



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA**



**“Síntesis de Pirroloisoindolonas como agentes
antitumorales”**

**TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA:

TANIA RAMÍREZ MORALES

Director: Dr. Adelfo Natalio Reyes Ramírez

Asesor: Q.F.B. Alejandro Eduardo Aguilera Cruz

México, D.F.

2015



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.

"Las ciencias aplicadas no existen, sólo las aplicaciones de la ciencia "
(Louis Pasteur).

"Un día todo irá bien: he aquí nuestra esperanza. Todo va bien hoy: he aquí la ilusión. " Voltaire

"Sería posible describir todo científicamente, pero no tendría ningún sentido; carecería de significado el que usted describiera a la sinfonía de Beethoven como una variación de la presión de la onda auditiva."
Albert Einstein

"El contacto de dos personas es como el contacto de dos sustancias químicas: si hay alguna reacción, ambas se transformarán" Carl Gustav Jung

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES: Carmen y Ricardo por darme los valores para crecer como persona, así como su amor para no dejarme vencer por las adversidades.

A MI HERMANA: Nelly por soportar mis decaídas y darme ánimos, así como por su amor y comprensión.

AL DR. ADELFO: por transmitirme su experiencia, brindarme su confianza, paciencia y apoyo así como las valiosas lecciones de química que me dio.

A MIS PROFESORES: que durante la carrera me dieron las herramientas necesarias para lograr este trabajo, a su ayuda para formar mi pensamiento crítico y me enseñaron a aprender.

A MIS AMIGOS: Scarlet, Alain, Lucero, Karen, por acompañarme todos estos años en la Facultad y apoyarme a lo largo de toda la carrera y ahora para la realización de este trabajo.

A MIS COMPAÑEROS DEL L-9 PA: por todos los buenos momentos que pasamos juntos, por todo lo que aprendí y porque siempre me han apoyado.

A MIS COMPAÑEROS: Mike, Beto, Tere, Jonathan y Lalo por los buenos momentos que pasamos durante el desarrollo de este trabajo, por las horas de plática y por su apoyo.

A MANUEL: porque siempre pude contar con tu ayuda, tu comprensión, paciencia y todos los momentos que pasamos juntos.

Y a todas las demás personas que han estado a mi lado a lo largo de estos años brindándome su apoyo y confianza.

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

Abreviaturas y acrónimos

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ArH	Hidrógenos aromáticos
c	Señal cuádruple
CC	Cromatografía en columna
CCF	Cromatografía en capa fina
d	Señal doble
dd	Señal doble de doble
Ea	Energía de activación
GMPc	Monofosfato cíclico de guanosina
H	Átomo de hidrógeno
Hz	Hertz
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
OMS	Organización Mundial de la Salud
p.f.	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
q	Señal quíntuple
RMN ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono
RMN ¹ H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
t	Señal triple
TMS	Tetrametilsilano
T.A.	Temperatura ambiente
UV	Ultravioleta

Disolventes

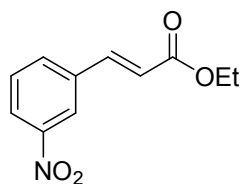
AcOEt	Acetato de etilo
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CH ₂ Cl ₂	Cloruro de metileno
EtOH	Etanol
MeOH	Metanol
THF	Tetrahidrofurano

Reactivos

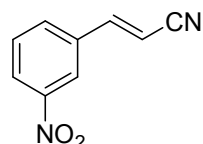
BF ₃ ·O(C ₂ H ₅)	Eterato de trifluoruro de boro
H ₂ SO ₄	Ácido sulfúrico
HCl	Ácido clorhídrico

LHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio [por sus siglas en el inglés lithium bis(trimetilsilyl)amide]
KMnO ₄	Permanganato de potasio
NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
Pd(OH) ₂	Hidróxido de paladio

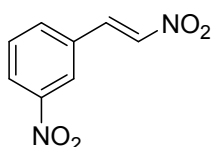
ÍNDICE DE FIGURAS



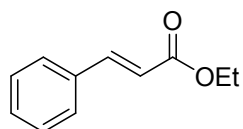
E-1 (E)-3-Nitrocinamato de etilo



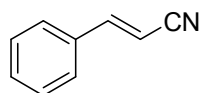
E-2 (E)-3-Nitrocinamonitrilo



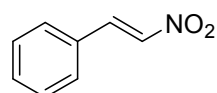
E-3 (E)-1-Nitro-3-(2-nitrovinil)benceno



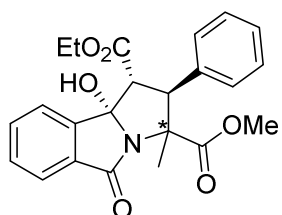
E-4 (E)-Cinamato de etilo



E-5 (E)-Cinamonitrilo

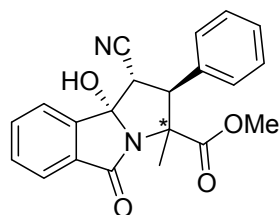


E-6 (E)-(2-Nitrovinil)benceno



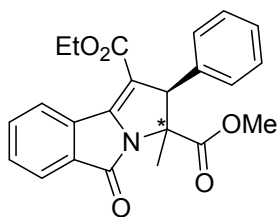
8a

(1R*,2S*,3R*,9bS*)-y (1R*,2S*,3S*,9bS*)-2-Fenil-9b-hidroxi-3-metil-5-oxo-2,3,5,9b-tetrahidro-1H-pirrol[2,1-a]isoindol-1,3-dicarboxilato de 1-etilo 3-metilo [(1R*,2S*,3R*,9bS*)-8a y (1R*,2S*,3S*,9bS*)-8a]



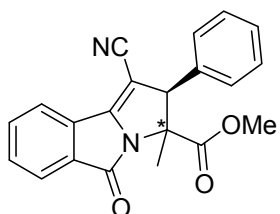
8b

(1S*,2S*,3R*,9bS*)-y (1S*,2S*,3S*,9bS*)-1-Ciano-2-fenil-9b-hidroxi-3-metil-5-oxo-2,3,5,9b-tetrahidro-1H-pirrol[2,1-a]isoindol-3-carboxilato de metilo [(1S*,2S*,3R*,9bS*)-8b y (1S*,2S*,3S*,9bS*)-8b]



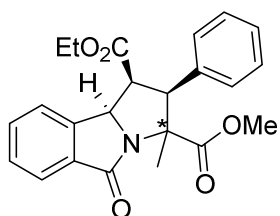
9a

(2S*,3R*)-y (2S*,3S*)-2-Fenil-metil-5-oxo-3,5-dihidro-2H-pirrol[2,1-a]isoindol-1,3-dicarboxilato de 1-etilo 3-metilo[(2S*,3R*)-9a y (2S*,3S*)-9a]



9b

(2R*,3R*)-y (2R*,3S*)-1-Ciano-2-fenil-3-metil-5-oxo-3,5-dihidro-2H-pirrol[2,1-a]isoindol-3-carboxilato de metilo [(2R*,3R*)-9b y (2R*,3S*)-9b]



10a

(2S*,3R*)-y (2S*,3S*)-2-Fenil-3-metil-5-oxo-2,3,5,9b-tetrahidro-1H-pirrol[2,1-a]isoindol-1,3-dicarboxilato de 1-etilo 3-metilo (10a)

ÍNDICE

ÍNDICE	i
RESUMEN	1
1. INTRODUCCIÓN	2
2. ANTECEDENTES	4
2.1. GENERALIDADES SOBRE EL CÁNCER.....	4
2.1.1. TIPOS DE TUMORES	5
2.1.2. CAUSAS DEL CÁNCER	6
2.2. ISOINDOLONAS.....	8
2.3. SÍNTESIS DE ISOINDOLONAS.....	11
2.3.1. ISOINDOLONAS 3-SUSTITUIDAS	11
2.3.2. ISOINDOLONAS N-SUSTITUIDAS	13
2.3.3. SÍNTESIS DE PIRROLOISONDOL-5-ONAS	14
2.3.4. SÍNTESIS MEDIANTE ADICIÓN DE MICHAEL Y CICLACIÓN INTRAMOLECULAR.....	16
2.4. PIRROLIZIDINAS.....	16
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
4. OBJETIVOS.....	20
4.1. OBJETIVO GENERAL	20
4.2. OBJETIVOS PARTICULARES.....	20

5. HIPÓTESIS	21
6. MATERIAL Y MÉTODO	22
7. DESARROLLO EXPERIMENTAL	23
7.1. CONSIDERACIONES GENERALES	23
7.1.1. CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA Y EN COLUMNA	23
7.1.2. RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR RMN ¹ H Y DE RMN ¹³ C	23
7.2. SÍNTESIS DE INTERMEDIARIOS	24
Síntesis de <i>N</i> -Ftaloilalanina [(±)-1]	24
Síntesis del <i>N</i> -Ftaloilalaninato de metilo [(±)-2]	24
7.3. SÍNTESIS DE COMPUESTOS α,β-INSATURADOS.	24
Síntesis de (<i>E</i>)-3-Nitrocinaurato de etilo (<i>E</i> -1)	24
Síntesis de (<i>E</i>)-3-Nitrocinauronitrilo(<i>E</i> -2)	25
Síntesis de (<i>E</i>)-1-Nitro-3-(2-nitrovinil)benceno (<i>E</i> -3)	25
Síntesis de (<i>E</i>)-Cinaurato de etilo (<i>E</i> -4)	26
Síntesis de (<i>E</i>)-Cinauronitrilo (<i>E</i> -5)	26
Síntesis de (<i>E</i>)-(2-Nitrovinil)benceno (<i>E</i> -6)	26
7.4. MÉTODO GENERAL DE ADICIÓN (MG 8.4)	27
Síntesis de 9 <i>b</i> -Hidroxi-2,3,5,9 <i>b</i> -tetrahidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,1- <i>a</i>]isoindol-5-onas	27
(1 <i>R</i> *,2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *,9 <i>bS</i> *)-y(1 <i>R</i> *,2 <i>S</i> *,3 <i>S</i> *,9 <i>bS</i> *)-2-Fenil-9 <i>b</i> -hidroxi-3-metil-5-oxo-2,3,5,9 <i>b</i> -tetrahidro-1 <i>H</i> - pirrolo[2,1- <i>a</i>]isoindol-1,3-dicarboxilato de 1-etilo 3-metilo [(1 <i>R</i> *,2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *,9 <i>bS</i> *)-8a y (1 <i>R</i> *,2 <i>S</i> *,3 <i>S</i> *,9 <i>bS</i> *)-8a]	27

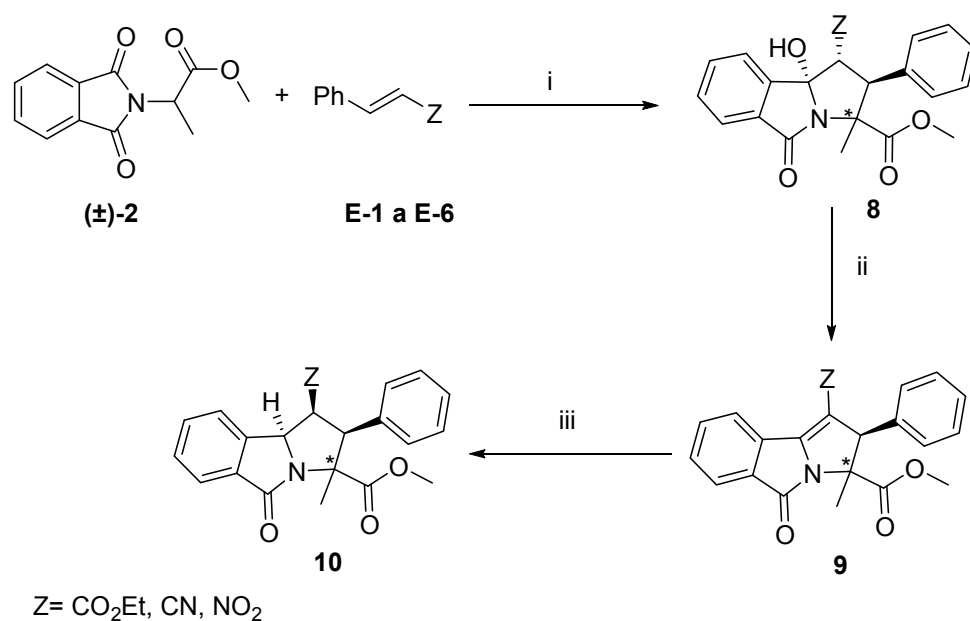
(1 <i>S</i> *,2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *,9 <i>bS</i> *)-y (1 <i>S</i> *,2 <i>S</i> *,3 <i>S</i> *,9 <i>bS</i> *)-1-Ciano-2-fenil-9 <i>b</i> -hidroxi-3-metil-5-oxo-2,3,5,9 <i>b</i> -tetrahidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,1- <i>a</i>]isoindol-3-carboxilato de metilo [(1 <i>S</i> *,2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *,9 <i>bS</i> *)-8 <i>b</i> y (1 <i>S</i> *,2 <i>S</i> *,3 <i>S</i> *,9 <i>bS</i> *)-8 <i>b</i>]	28
8.5. MÉTODO GENERAL DE DESHIDRATACIÓN (MG 8.5)	28
Síntesis de las 3,5-Dihidro-2 <i>H</i> -pirrolo[2,1- <i>a</i>]isoindol-5-onas	28
(2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *)-y (2 <i>S</i> *,3 <i>S</i> *)-2-Fenil-metil-5-oxo-3,5-dihidro-2 <i>H</i> -pirrolo[2,1- <i>a</i>]isoindol-1,3-dicarboxilato de 1-etilo 3-metilo[(2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *)-9 <i>a</i> y (2 <i>S</i> *,3 <i>S</i> *)-9 <i>a</i>]	29
(2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *)-y (2 <i>R</i> *,3 <i>S</i> *)-1-Ciano-2-fenil-3-metil-5-oxo-3,5-dihidro-2 <i>H</i> -pirrolo[2,1- <i>a</i>]isoindol-3-carboxilato de metilo [(2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *)-9 <i>b</i> y (2 <i>R</i> *,3 <i>S</i> *)-9 <i>b</i>]	29
8.6. MÉTODO GENERAL DE HIDROGENACIÓN (MG 8.6)	30
Síntesis de las 2,3,5,9 <i>b</i> -Tetrahidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,1- <i>a</i>]isoindol-5-onas	30
(2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *)-y (2 <i>S</i> *,3 <i>S</i> *)-2-Fenil-3-metil-5-oxo-2,3,5,9 <i>b</i> -tetrahidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,1- <i>a</i>]isoindol-1,3-dicarboxilato de 1-etilo 3-metilo (10 <i>a</i>)	30
8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	31
9.1. DESARROLLO SINTÉTICO DE LOS COMPUESTOS	32
9.1.1. SÍNTESIS DE LOS INTERMEDIARIOS	32
9.1.2. Síntesis de α,β-insaturados	32
9.1.2. (1 <i>R</i> *,2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *,9 <i>bS</i> *)- y (1 <i>R</i> *,2 <i>S</i> *,3 <i>S</i> *,9 <i>bS</i> *)-2-Fenil-9 <i>b</i> -hidroxi-3-metil-5-oxo-2,3,5,9 <i>b</i> -tetrahidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,1- <i>a</i>]isoindol-1,3-dicarboxilato de 1-etilo 3-metilo [(1 <i>R</i> *,2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *,9 <i>bS</i> *)-8 <i>a</i> y (1 <i>R</i> *,2 <i>S</i> *,3 <i>S</i> *,9 <i>bS</i> *)-8 <i>a</i>]	35
9.1.3. (2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *)- y (2 <i>S</i> *,3 <i>S</i> *)-2-Fenil-metil-5-oxo-3,5-dihidro-2 <i>H</i> -pirrolo[2,1- <i>a</i>]isoindol-1,3-dicarboxilato de 1-etilo 3-metilo [(2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *)-9 <i>a</i> y (2 <i>S</i> *,3 <i>S</i> *)-9 <i>a</i>]y (2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *)- y (2 <i>R</i> *,3 <i>S</i> *)-1-ciano-2-fenil-3-metil-5-oxo-3,5-dihidro-2 <i>H</i> -pirrolo[2,1- <i>a</i>]isoindol-3-carboxilato de metilo [(2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *)-9 <i>b</i> y (2 <i>R</i> *,3 <i>S</i> *)-9 <i>b</i>]	36

9.1.4. 2-Fenil-3-metil-5-oxo-2,3,5,9 <i>b</i> -etrahidro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,1- <i>a</i>]isoindol-1,3-dicarboxilato de 1-etilo 3-metilo (10a)	37
10. CONCLUSIONES	39
11. PERSPECTIVAS.....	40
12. REFERENCIAS.....	41
ANEXOS	47

RESUMEN

Los compuestos obtenidos en este trabajo fueron sintetizados de acuerdo a una secuencia de reacciones (Esquema 1), diseñada con el objetivo de obtener 2-fenilpirrolo[2,1-a]isoindolonas usando el *N*-ftaloilalaninato de metilo y diferentes compuestos α,β -insaturados como materias primas. Las pirroloisoindolonas preparadas se modificaron mediante la deshidratación y posterior hirogenación; observándose que esta metodología puede utilizarse para la obtención de diferentes compuestos que posean la estructura de la isoindol-1-ona como estructura base.

La síntesis de estos compuestos, se realizó con el objetivo de evaluarlos como agentes antitumorales, debido a que moléculas con este núcleo sintetizadas previamente, demostraron poseer dicha actividad, por lo que nuestro grupo de investigación se centró en compuestos que tuvieran esta estructura como base.



Esquema 1. Metodología usada en la síntesis de 2-Fenil-pirrolo[2,1-a]isoindol-5-onas.

Reactivos y condiciones (i) LHMDS/ THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; (ii) $\text{BF}_3\cdot\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$; (iii) $\text{H}_2/\text{Pd}(\text{OH})_2$ 60 psi

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad considerada como una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial. Es una enfermedad genética que involucra alteraciones celulares lo cual conlleva a disfunciones sistémicas.^{1,2}

Las células tumorales tienen características diferentes a las que poseen células normales como son:

- Incremento de la velocidad de división celular o pérdida del control de crecimiento.
- Pérdida de la capacidad de diferenciación.
- Aumento de la capacidad de invadir tejidos vecinos (metástasis).

Las células tumorales difieren de sus progenitoras en que éstas adquieren un gran número de cambios genéticos. Los cambios son heredados de la célula madre a la hija durante la división celular. Las mutaciones observadas en los tumores, incluyen un amplio espectro de reorganizaciones y cambios en la información genética. Estos cambios se pueden presentar en genes que codifican para proteínas que están involucradas en la reparación del ADN, en el control de daños, en las vías de transducción de señales, y en la regulación del crecimiento.^{4,5}

La investigación para el desarrollo de nuevos tratamientos, se origina por la necesidad de tratar enfermedades para las cuales no se ha encontrado una cura o se busca una cura alternativa terapéutica; entre la gran variedad de compuestos estudiados como agentes antitumorales se encuentran compuestos relacionados estructuralmente a las isoindolonas.⁶

Por lo descrito anteriormente, en este trabajo se planteó como objetivo la obtención de compuestos análogos que contengan como núcleo a las isoindolin-1-onas, con la finalidad de encontrar la relación existente entre la sustitución de dichos compuestos y su actividad antitumoral. Por lo tanto, se planteó una metodología en la cual diferentes 9*b*-hidroxi-2,3,5,9*b*-tetrahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*a*]isoindol-5-onas fueron sintetizadas, las cuales se modificaron estructuralmente aprovechando la reactividad de los grupos funcionales presentes en estas moléculas.

2. ANTECEDENTES

2.1. GENERALIDADES SOBRE EL CÁNCER

Según estadísticas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) cada año hay 8.2 millones de muertes a causa del cáncer, 14 millones de casos nuevos y 31.6 millones de personas viven con algún tipo de cáncer, siendo los más frecuentes el de pulmón, hígado, estómago, colon y mama, se prevé que el número de casos aumente a 22 millones en las próximas dos décadas.¹

Mientras que en México para el 2011, se estimaba que de cada 100 ingresos al hospital 56 eran por tumores malignos y durante 2012 el cáncer de mama fue la segunda causa de muerte.² Según la Unión Internacional Contra el Cáncer, ésta es la tercera causa de muerte en México y la Secretaría de Salud estima que cada año se detectan 128 mil casos nuevos, siendo los más frecuentes el cáncer de mama, gastrointestinal, leucemia, próstata y cérvico uterino.³

El cáncer es considerado una enfermedad genética, provocada por mutaciones, anormalidades cromosómicas que dan como resultado la pérdida de la función de los genes supresores de tumores y/o la activación de oncogénicos.⁴ Recientemente se ha descrito que la expresión genética alterada por cambios epigenéticos (todos aquellos cambios no genéticos que puede sufrir una célula durante su proceso de reproducción) es importante en el desarrollo y progresión del cáncer.⁴ Estos cambios, hacen que las células adquieran anormalidades en la diferenciación, maduración y control del crecimiento celular, a este proceso se le conoce como neoplasia. La carcinogénesis es un término general empleado para denotar el desarrollo de la neoplasia, el cual es inducido por uno o varios agentes ya sean físicos, químicos, biológicos o genéticos. Por lo general las neoplasias son reconocidas por la formación de masas de tejido anormal (tumores) y pueden clasificarse en benignas o malignas. La neoplasia maligna conocida también como cáncer, tiene la capacidad de propagarse a partir del sitio de origen, mientras que la neoplasia benigna crece y permanece localizada.⁵

Las mutaciones en los genes que codifican para la activación de las proteínas de señalización en la proliferación celular o supervivencia, pueden dar lugar a una célula con un crecimiento celular incontrolado y una promoción de la progresión del tumor también descontrolada. Además de las mutaciones en los genes, se puede inhibir la función de las proteínas

supresoras de tumores, dando como resultado la inhibición de las limitantes reguladoras del crecimiento.⁶

Además de los cambios directos en los genes, cuyos productos están involucrados en la reparación y control de daños del ADN, las vías de transducción de señales y la regulación del crecimiento,⁷ se sabe que los cambios epigenéticos tienen una contribución importante en la pérdida anormal o ganancia de funciones en las células cancerígenas. Las alteraciones genéticas dejan una marca permanente en el genoma que puede afectar la función de la proteína, si se encuentra en la región codificante de un gen; o su expresión cuando ocurre en las regiones reguladoras.⁸ Los cambios epigenéticos importantes ocurren en las regiones reguladoras de los genes codificantes de proteínas, que da como resultado la no expresión de ésta, o bien en secuencias repetitivas, las cuales se cree están asociadas con alteraciones cromosomales.^{3,7}

2.1.1. TIPOS DE TUMORES

Como ya se mencionó anteriormente podemos clasificar los tumores en dos tipos: malignos y benignos. Los tumores benignos son aquellos que pueden removerse y generalmente no vuelven a aparecer, siendo lo más importante que no se extienden a otras partes del cuerpo, es decir se quedan en un área definida rodeados por una membrana de contención y generalmente no constituyen una amenaza para la vida.

Algunos ejemplos son:

- Papiloma. Masa protuberante en la piel (por ejemplo, una verruga).
- Adenoma. Tumor que crece en las glándulas y en torno a las mismas.
- Lipoma. Tumor en un tejido adiposo.
- Osteoma. Tumor de origen en el hueso.
- Mioma. Tumor del tejido muscular.
- Angioma. Tumor compuesto generalmente de pequeños vasos sanguíneos o linfáticos por ejemplo, una marca de nacimiento.
- Nevus. Pequeño tumor cutáneo de una variedad de tejidos (por ejemplo, un lunar).

Mientras que los tumores malignos pueden dañar e invadir tejidos y órganos cercanos a él, las células cancerosas pueden separarse del tumor maligno y entrar al sistema linfático o al flujo sanguíneo, de esta manera el cáncer alcanza otras partes del cuerpo, a este proceso se le denomina metástasis.

Los tumores malignos se clasifican en:

- **Carcinomas.** Estos cánceres se originan en el epitelio, este es el recubrimiento de las células de un órgano. Los carcinomas constituyen el tipo más común de cáncer. Lugares comunes de carcinomas son la piel, la boca, el pulmón, los senos, el estómago, el colon y el útero.
- **Sarcomas.** Los sarcomas son cánceres del tejido conectivo y de soporte (tejidos blandos) de todos los tipos. Los sarcomas se encuentran en cualquier parte del cuerpo y frecuentemente forman crecimientos secundarios en los pulmones.⁹

2.1.2. CAUSAS DEL CÁNCER

Las causas del cáncer son muy complejas e implican tanto a células como a factores ambientales. Se han realizado muchos avances en la identificación de causas posibles de cáncer, que incluyen:

- **Productos químicos.** La exposición a sustancias como es el caso de ciertos productos químicos, metales o pesticidas, puede aumentar el riesgo de cáncer. Todo compuesto químico que se sabe produce cáncer se conoce como carcinógeno. Como por ejemplo el asbesto, el níquel, el cadmio, el uranio, el radón, el cloruro de vinilo y el benceno.
- **Tabaco.** Se sabe que el humo del tabaco contiene al menos 60 carcinógenos y 6 sustancias tóxicas para su desarrollo. Además de causar del 80% al 90% de los cánceres de pulmón, el consumo de tabaco se asocia también con cánceres de la boca, faringe, laringe, esófago, páncreas, riñón y vejiga. Evitar los productos del tabaco es una manera de disminuir el riesgo de contraer cáncer.
- **Radiación ionizante.** Ciertos tipos de radiación, como radiografías, rayos de sustancias radioactivas y rayos ultravioletas de la exposición al sol, pueden producir daño al ADN de las células, lo cual puede provocar cáncer.

- **Herencia.** Ciertos tipos de cáncer ocurren más frecuentemente en algunas familias que en otras, lo cual indica cierta predisposición heredada a la aparición del cáncer.

Aunque incluso en estos casos, el medio ambiente desempeña una función en su aparición, en la tabla 1 se ordenan los factores de protección y riesgo.¹⁰

Tabla 1. Causas y protección para diferentes tipos de cáncer.¹⁰

Tipo de cáncer	Factores de protección			Factores de riesgo			
	Verduras	Frutas	Actividad física	Alcohol	Obesidad	Uso de tabaco	Ambiente
Pulmón	***	***	*	-		---	--
Colon/Recto	***		***	--	-	-	
Mama	**	**	*	--	--		
Próstata	*						-
Estómago	***	***					-
Boca/Faringe	***	***		-		---	-
Riñón	*				--	-	
Ovario	*	*					
Páncreas	**	**				---	
Hígado	*			---			-
Cuello del útero	*	*				---	
Vejiga	**	**				---	--
Esófago	***	***		---		---	-
Laringe	**	**		---	-	---	-
Tiroides	*	*					--
Útero	*	*			---		
Vesícula					-		
Nasofaringe						--	-

*Puede reducir el riesgo

**Disminuye levemente el riesgo

***Disminuye considerablemente el riesgo

-Puede aumentar el riesgo

--Aumenta levemente el riesgo

---Aumenta considerablemente el riesgo

2.2. ISOINDOLONAS

Las isoindolonas (Figura 1) son isómeros constitucionales de las indolonas o hidroxindoles y sus derivados han sido menos estudiados, al igual que los indoles son compuestos heterocíclicos benzofusionados formados por un anillo de benceno (A) y un anillo de pirrolidona (B).

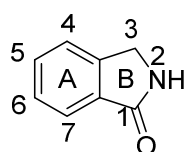


Figura 1. Isoindolin-1-ona.

Para su estudio, se han clasificado en tres grupos principales: isoindolonas *N*-sustituidas (I), isoindolonas 3-sustituidas (II) e isoindolonas que se encuentran α -fusionadas a otro anillo con un sistema cíclico como las pirroloisoindolonas (III) e isoindoloquinolinas (IV) (Figura 2).

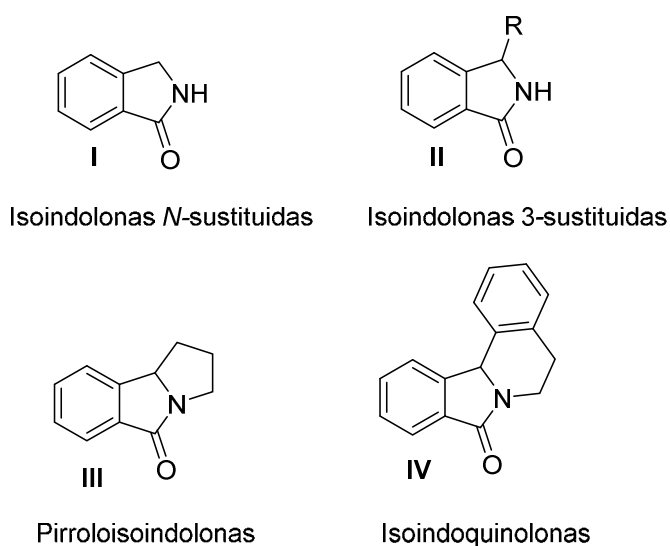


Figura 2. Compuestos relacionados con las isoindolonas.

Algunas isoindolonas se han utilizado como intermediarios en la síntesis de nuevos compuestos con diferentes actividades farmacológicas, por ejemplo: antiinflamatoria,¹³

anestésica,¹⁴ antidiurética,¹⁵ antihipertensiva,¹⁶ antiviral,^{17,18} antitumoral,¹⁹ antibacteriana,²⁰ potenciador de receptores α -glutámicos²¹ y nootrópica.²²(Figura 3).

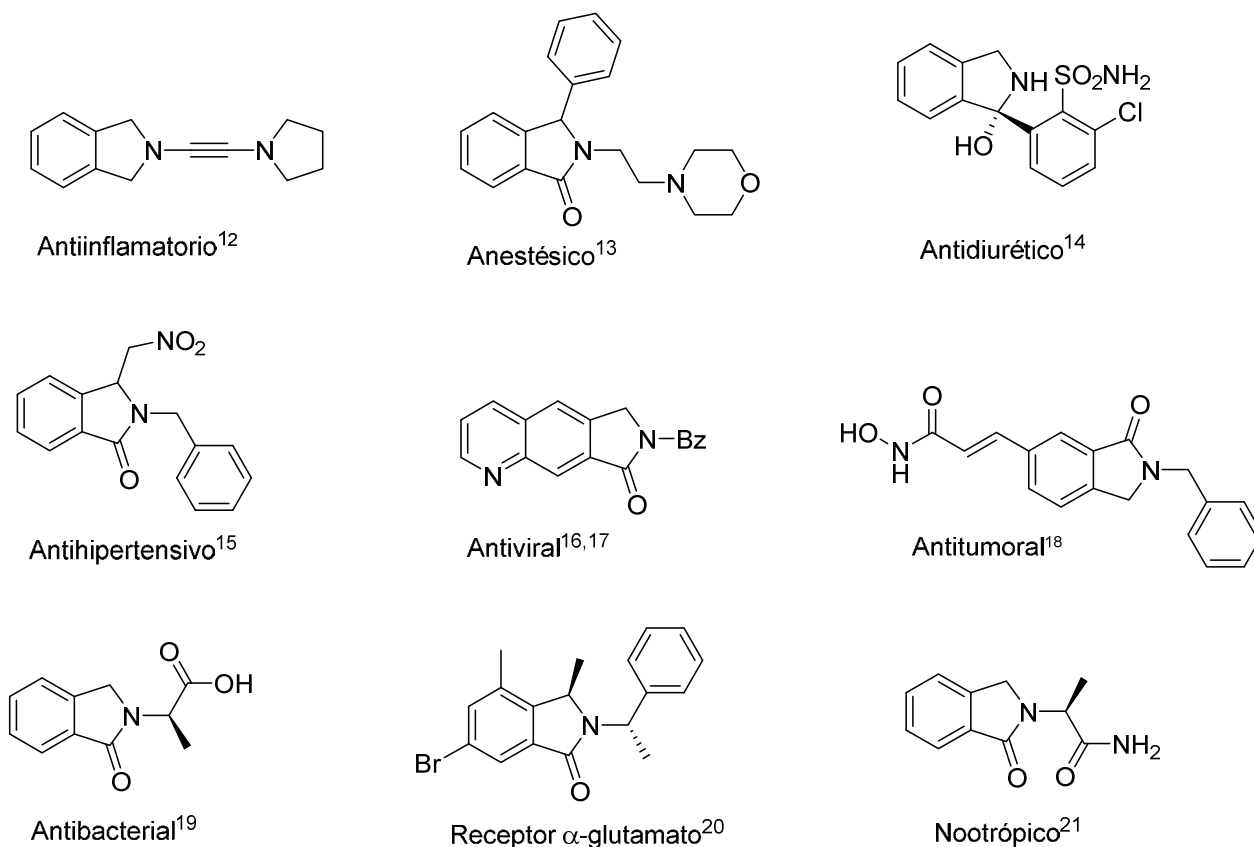


Figura 3. Isoindolonas y su actividad farmacológica.

Por otro lado, entre las isoindolonas fusionadas a otros heterociclos se han encontrado compuestos de interés farmacológico en diferentes productos naturales. Por ejemplo, se han aislado de especies de plantas chilenas del género *Berberis*,²³ las berberinas: chilena, lenoxamina, nuevamina y magallanesina que han mostrado actividad como antitumorales en cáncer de colon y próstata,²⁴ además de que han sido probadas como antimaláricos²⁵ con buenos resultados. Otros ejemplos son la *estausporina*, que fue aislada como un metabolito del *Saccharothrix sp*, la cual posee propiedades hipotensoras y citotóxicas.²³ Además de la campotecina, alcaloide aislado del árbol conocido como Xi Shu (*Camptotheca acuminata*) originario de China y el Tíbet, la cual tiene función citotóxica y antiproliferativa sobre el cáncer de pulmón, colon y mama. En años recientes se han descubierto dos derivados

semisintéticos de este fármaco que son: el Topotecán y el Irinotecán, los cuales son menos tóxicos y más eficientes, especialmente en cáncer de ovario, pulmón y cuello uterino debido a que presentan una mejor solubilidad.²⁶ De la misma forma se encuentran también isoindolonas fusionadas obtenidas por métodos sintéticos las cuales han presentado actividades farmacológicas como: antiinflamatoria,²⁷ antitumoral,²⁸ antiarrítmica^{29,30} y moduladores de la enzima monofosfato cíclico de guanosa (GMPc)³¹ (Figura 4).

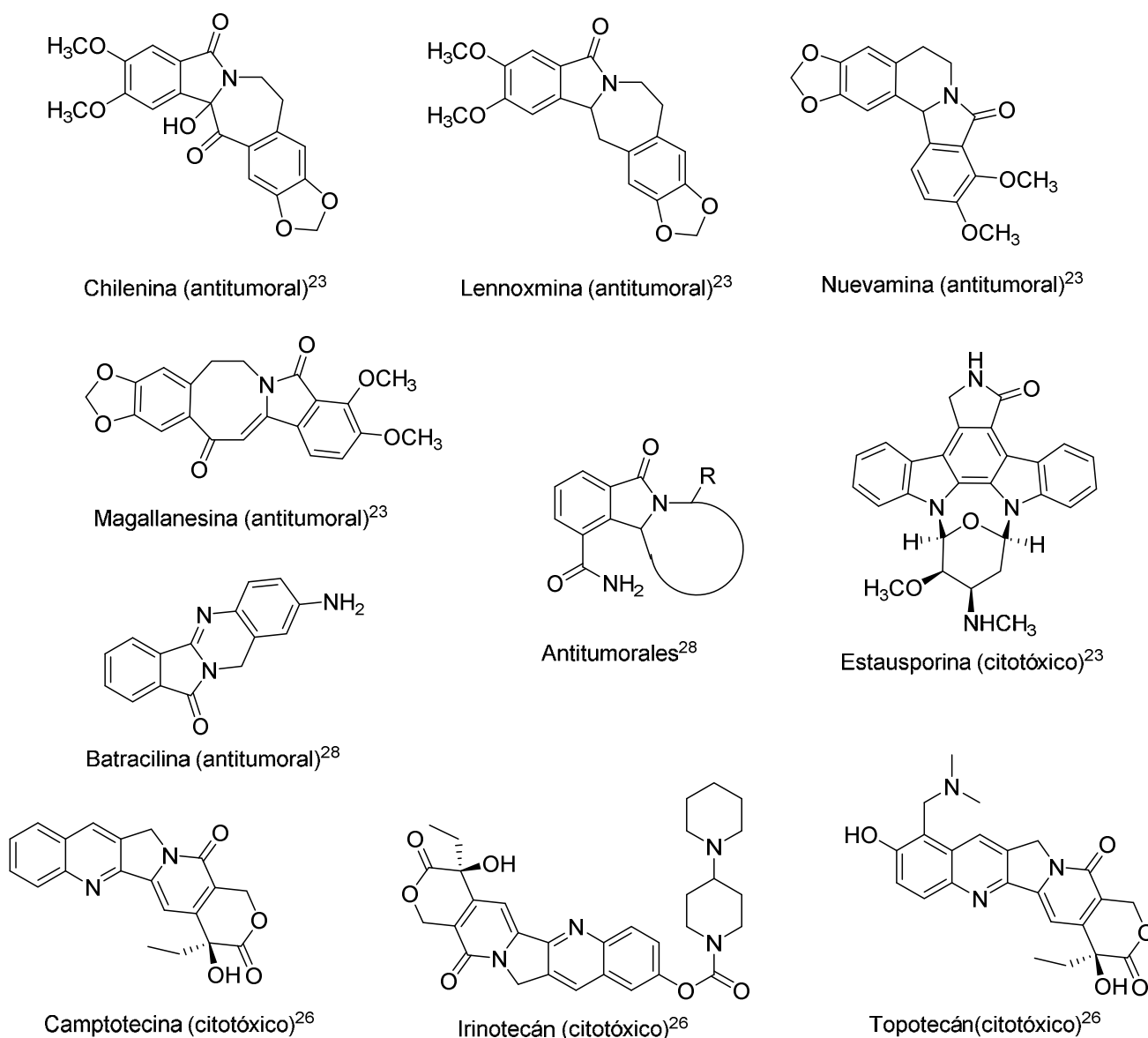


Figura 4. Ejemplos de Isoindolonas con actividad antitumoral

2.3. SÍNTESIS DE ISOINDOLONAS

En la actualidad hay diversos métodos para la obtención de isoindolonas, pero en todos ellos se han encontrado dificultades en su preparación o aislamiento, originando un uso reducido de éstas, por lo cual se siguen desarrollando métodos para su obtención.¹²

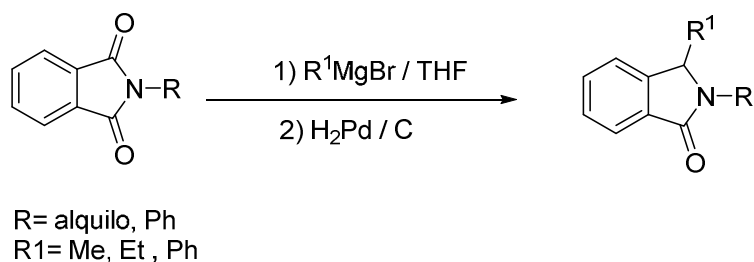
Algunos de los métodos generales que actualmente se han reportado para su preparación son:¹²

- Diels-Alder y retro Diels-Alder.
- Cicloadición 1,3-dipolar (azidas).
- A partir de Isocianidas.
- Reacciones de oxidación y reducción.
- Condensación de o-ftalaldehídos.
- Transformación de anillos.
- Condensación de aminas bencílicas.
- Reacción de Wittig.

2.3.1. ISOINDOLONAS 3-SUSTITUIDAS

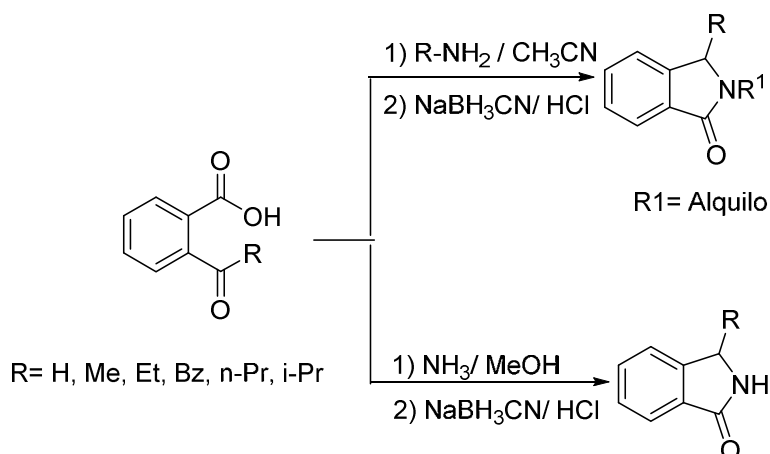
Algunos de los métodos con los que se han obtenido mejores rendimientos son a partir de ftalimidas,³² oxoácidos,³³ benzamidas,³⁴ entre otros.

La síntesis de isoindolonas a partir de ftalimidas ocurre en dos etapas, la primera es una adición nucleofílica de un reactivo de Grignard a uno de los carbonilos para generar un alcohol terciario y posteriormente se lleva a cabo una hidrogenación catalítica que es empleada para remover el grupo hidroxilo dando lugar a la formación de la isoindolona³² (Esquema 2).



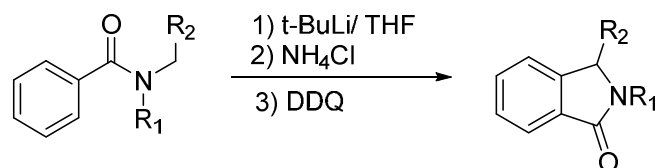
Esquema 2. Síntesis de isoindolonas 3-sustituidas a partir de ftalimidias.

Mientras que por el método de los oxoácidos, la síntesis se inicia con la adición de una *N*-alquilamina primaria al carbonilo de la cetona y la posterior eliminación de agua formando una imina, esta es reducida a la amina, la cual a su vez realiza el ataque sobre el carbonilo del ácido, condensándose y formando la isoindolona³³ (Esquema 3).



Esquema 3. Síntesis de isoindolonas a partir de oxoácidos.

Para la obtención de isoindolonas usando benzamidas como materia prima se utiliza una base fuerte que sustrae el protón ácido del carbono, el carbanión generado ataca al anillo aromático en posición *orto*, debido al efecto electrotractor de la amida sobre el anillo, el producto obtenido es oxidado con 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (DDQ) para recuperar la aromaticidad en el anillo³⁴ (Esquema 4).

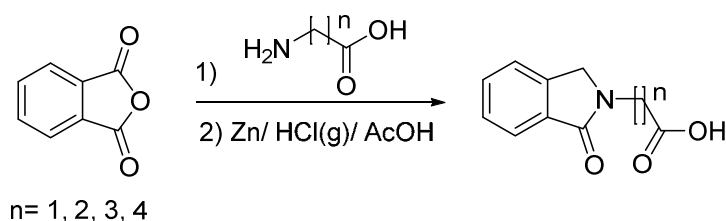


Esquema 4. Síntesis de isoindolonas a partir de benzamidas.

2.3.2. ISOINDOLONAS *N*-SUSTITUIDAS

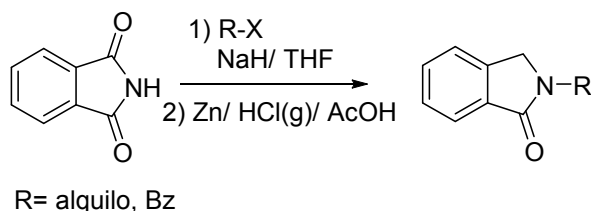
Para la síntesis de isoindolonas *N*-sustituidas se han desarrollado rutas más simples y con rendimientos más altos. Las materias primas usadas son la ftalimida,^{38,22} el anhídrido ftálico,³⁹ el ácido formilbenzoico,⁴⁰ etc.

La obtención a partir del anhídrido ftálico es un método en el que el grupo amino de un aminoácido se condensa con ambos carbonilos del anhídrido, con la liberación de agua y su posterior reducción³⁹ (Esquema 5).



Esquema 5. Síntesis de isoindolonas *N*-sustituidas a partir de anhídrido ftálico

La obtención a partir de ftalimidias es un proceso que involucra la *N*-alquilación de la ftalimida mediante una reacción S_N2 entre el intermediario reactivo y un halogenuro de alquilo, al final se realiza una reducción de Clemmensen^{38,22} (Esquema 6).



Esquema 6. Síntesis de isoindolonas *N*-sustituidas a partir de ftalimidias

2.3.3. SÍNTESIS DE PIRROLOISONDOL-5-ONAS

Las pirrolo[2,1-a]isoindol-5-onas son sistemas fusionados formados por la fusión de la cara **a** de una isoindolin-1-ona a través del nitrógeno y el carbono adyacente del anillo de la pirrolidona, de esta forma combina los ciclos de la isoindolona y pirrolizidina. Estas características han llamado la atención debido a sus propiedades farmacológicas (Figura 5).

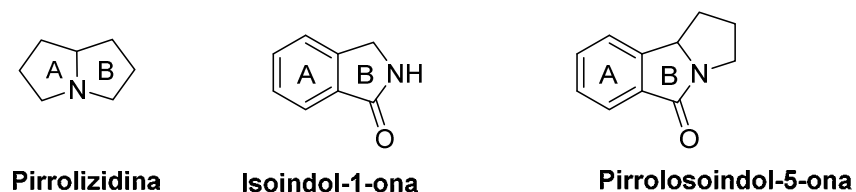
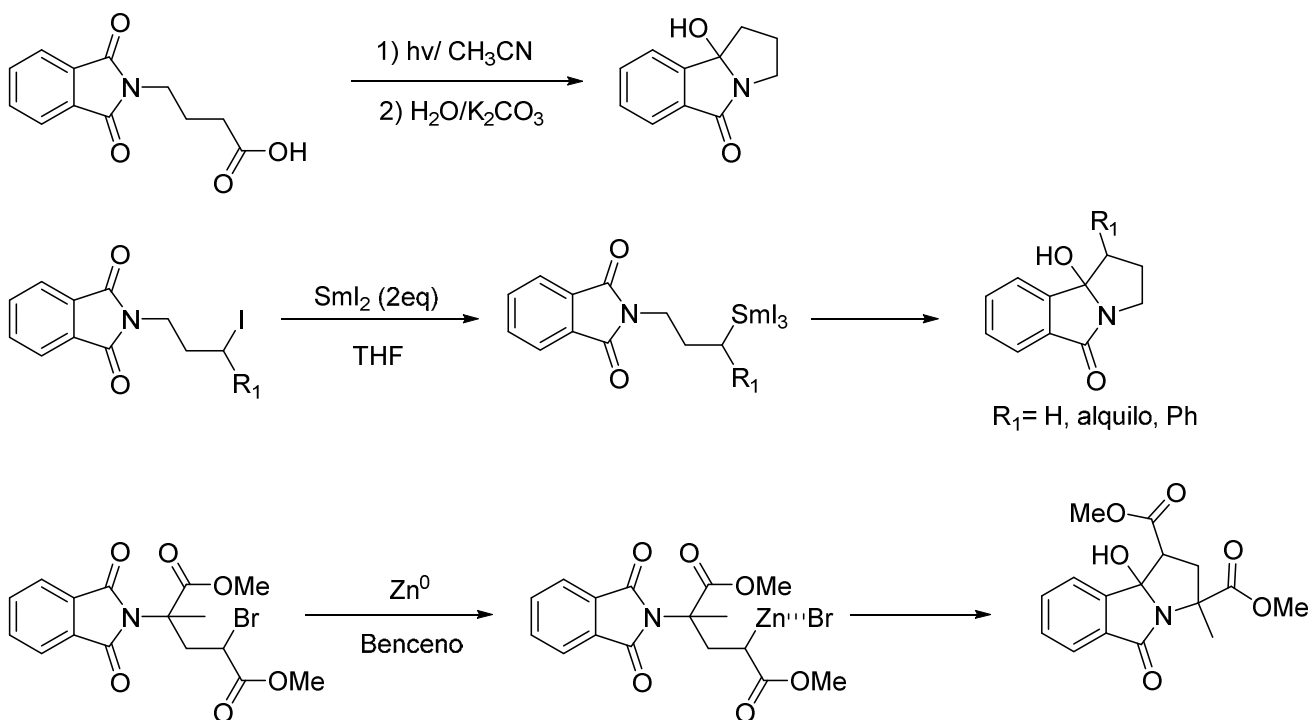


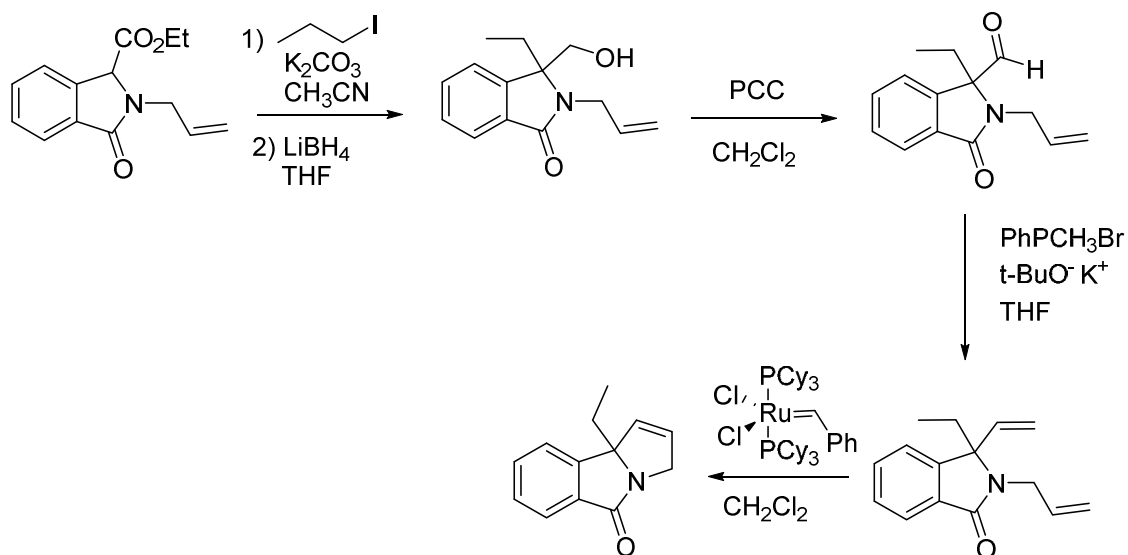
Figura 5. Estructura básica de la pirrolizidinas, isoindolona y la pirroloisoindol-5-onas

Para su obtención se han desarrollado diversos métodos, los más usados se basan en la ciclación por radicales libres de ftalimidas *N*-sustituidas.^{41,42} Otros fomentan la formación de radicales en la ftalimida usando yoduro de samario⁴³ para realizar la ciclación, en otros casos consiste en irradiar sililmetilftalimidas⁴⁴ en solución para generar un radical que se adiciona al sistema α,β -insaturado para obtener el compuesto. Otra forma de obtenerlo es mediante una variante de la reacción de Reformatsky⁴⁵ que consiste en agregar un reactivo de órgano-zinc a un carbonilo (Esquema 7); recientemente se han utilizado complejos formados con rutenio⁴⁶ (Esquema 8).



Síntesis de Refortmasky

Esquema 7. Síntesis de pirrolo[2,1-a]isoindol-5-onas por diferentes métodos.

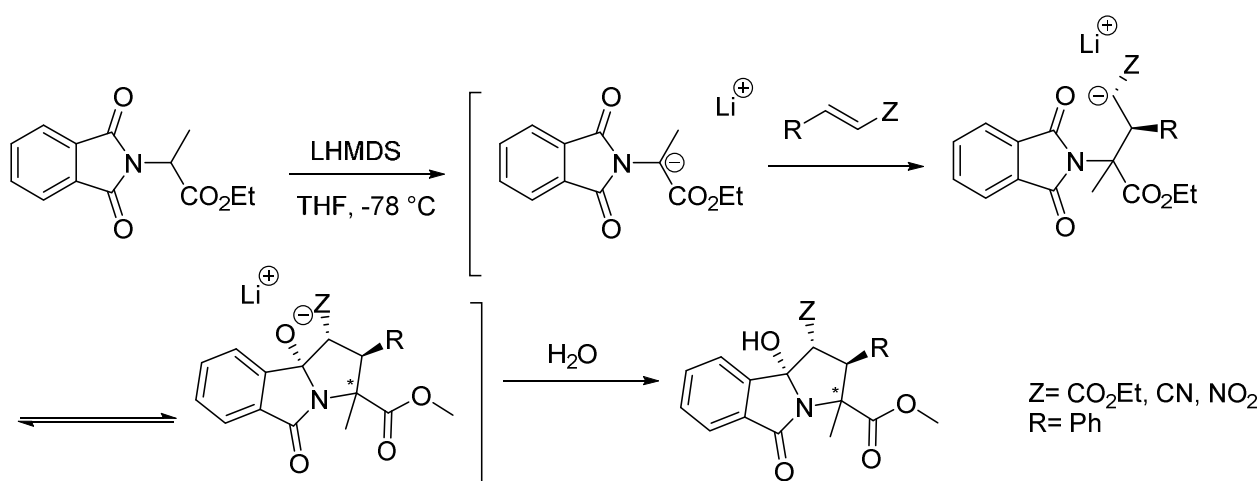


Esquema 8. Síntesis de pirrolo[2,1-a]isoindol-5-onas por medio de complejos de rutenio

2.3.4. SÍNTESIS MEDIANTE ADICIÓN DE MICHAEL Y CICLACIÓN INTRAMOLECULAR

Recientemente se desarrolló un método para la obtención de estos compuestos en un proceso de reacción Tandem.⁴⁸ En éste, una mezcla racémica del *N*-ftaloilalaninato de metilo se trata con hexametildisilazida de litio (LHMDS) a -78°C en THF seco, lo que genera un carbanión como intermediario reactivo, al cual se le adiciona a un compuesto α,β -insaturado para obtener la 9*b*-hidroxi-2,3,5,9*b*-tetrahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*a*]isoindol-5-ona altamente funcionalizada y con buenos rendimientos.

Se ha observado que el mecanismo se lleva en dos pasos una adición tipo Michael del carbanión al sistema α,β -insaturado y una ciclación intramolecular (Esquema 9).⁴⁸ Además se ha observado en esta reacción un alto control estereoquímico, donde los productos principales mantienen una configuración relativa representada en el producto.



Esquema 9. Síntesis de 9*b*-hidroxi-2,3,5,9*b*-tetrahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*a*]isoindol-5-onas

2.4. PIRROLIZIDINAS

Son estructuras compuestas de dos anillos de cinco miembros fusionados, con un átomo de nitrógeno que forma una amina terciaria (Figura 6).

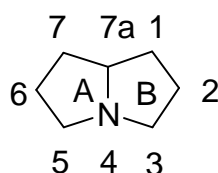


Figura 6. Hexahidro-1*H*-pirrolizidina.

Las pirrolizidinas forman parte de la estructura principal de varios productos naturales, que han sido aislados en diversas plantas, de hecho se sabe que están presentes en más de 6000 especies diferentes siendo los principales géneros: *Celastraceae*, *Santalaceae*, *Sapotaceae*, *Ranunculaceae*, *Convolvulaceae* y *Orchidaceae*; de esta última destacan las especies: *Liparis*, *Malaxis*, *Cysis*; *Phahalaenopsis*, *Vanda*, *Vandopsis*, *Pleurothallis* y *Cremastra*.^{49,50}

En estas especies de plantas se han encontrado compuestos que poseen las siguientes actividades farmacológicas: analgésica,⁵¹ antiarrítmica,⁵² antimicrobiana,⁵³ inhibidores de la glicosidasa (potencialmente útiles en el tratamiento del VIH-1),⁵⁴ y propiedades gastroprotectoras⁵⁵ (Figura 7).

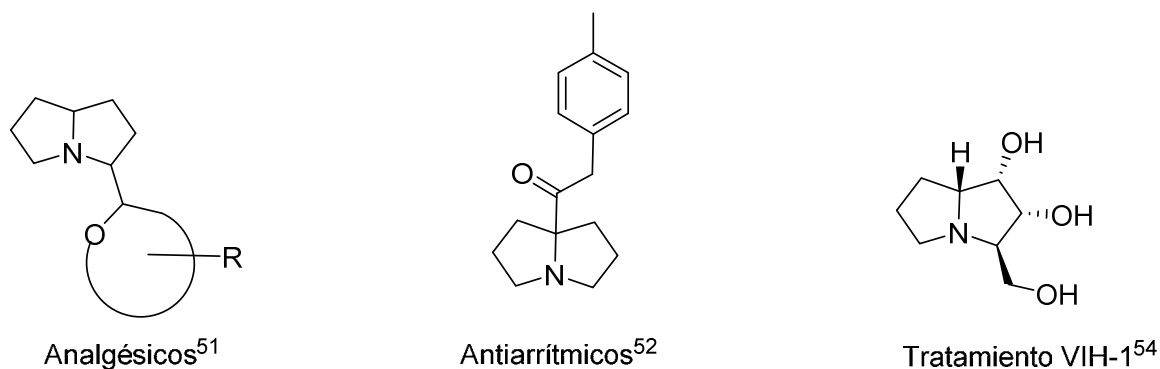
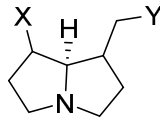


Figura 7. Pirrolizidinas y sus actividades farmacológicas.

Sin embargo, se ha encontrado que algunos compuestos con esta estructura base están relacionados con hepatotoxicidad crónica y tumores hepáticos, además se han comprobado casos de envenenamiento masivo por el consumo de plantas y alimentos, contaminados con este tipo de alcaloides, esto ha provocado la disminución de la venta de medicamentos y otros

productos, sobre todo los que tienen compuestos con el esqueleto pirrolizidínico 1,2-insaturado como es la retronecina y la heliotridina (Figura 8).



Retronecina X= alfa OH Y=OH
Heliotridina X= beta OH Y=OH

Figura 8. Estructura de la Retronecina y Heliotridina

Esta toxicidad se atribuye a un proceso de activación metabólica después de su ingestión, el análisis del mecanismo de la toxicidad y del metabolismo de dichos compuestos dentro del organismo ha permitido establecer algunos de los requerimientos estructurales para que estos compuestos sean tóxicos, como son:^{56,57}

- Un doble enlace entre C1 y C2.
- Uno o dos átomos de oxígeno enlazados al biciclo en C1 y C7. Es común encontrar un grupo hidroxilo en C7 y un grupo hidroximetilo en C1.
- Que los átomos de oxígeno se encuentren formando un éster con una molécula de ácido (Figura 9).

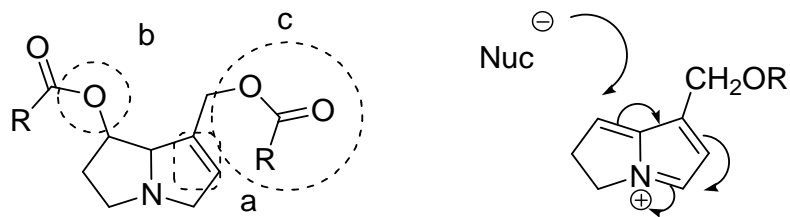


Figura 9. Muestra de los requerimientos estructurales para que un principio activo sea tóxico.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer es una de las primeras causas de muerte a nivel mundial, en México ocupa el tercer lugar en defunciones cada año; siendo los más frecuentes el cáncer de mama, gastrointestinal, leucemia, próstata y cérvico uterino.

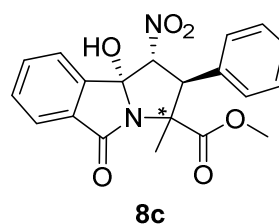
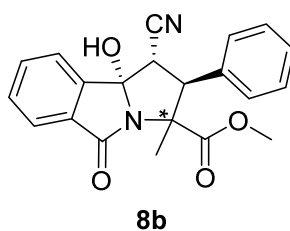
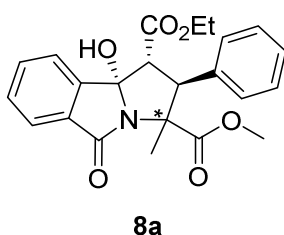
Para su tratamiento, se han utilizado diversos fármacos que actúan individualmente o en conjunto con otros, observándose que su mecanismo de acción o actividad se presenta durante la reproducción celular. Se ha encontrado en diversas investigaciones varios compuestos con buenos efectos sobre la inhibición de la proliferación de células cancerígenas, entre los que se encuentran los fármacos que poseen un núcleo de isoindolona.

En el presente proyecto, se tiene como propósito sintetizar nuevos compuestos que contengan como estructura base 2-Fenil-pirrol[2,1-a]isoindolonas, ya que en estudios previos han demostrado poseer actividad antitumoral en diferentes líneas celulares.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

Sintetizar las **pirroloisindolonas 8a, 8b y 8c** además de realizar modificaciones estructurales sobre estos compuestos usando reacciones comunes y materias primas accesibles, para su posterior evaluación farmacológica como agentes antitumorales.



4.2. OBJETIVOS PARTICULARES

- Sintetizar el *N*-ftaloilalaninato de metilo.
- Sintetizar los diferentes compuestos α,β -insaturados a utilizar.
- Sintetizar las 2-Fenil-pirrolo[2,1-*a*]isindolonas (Esquema 1).
- Realizar las reacciones de deshidratación e hidrogenación.
- Llevar a cabo la caracterización de los compuestos por RMN ^1H y RMN ^{13}C .

5. HIPÓTESIS

La modificación estructural de los compuestos y su posterior evaluación farmacológica proporcionarán información sobre los requerimientos estructurales que deben poseer las pirrolo[2,1-*a*]isoindol-5-onas para potenciar su actividad antitumoral.

6. MATERIAL Y MÉTODO

Material

- Soporte universal
- Pinzas de tres dedos con nuez
- Matraz balón
- Tapones septum
- Agujas hipodérmicas
- Globos
- Recipientes de tamaño adecuado
- Jeringas
- Espátulas
- Puntas de micropipeta
- Placas para CCF
- Vasos de precipitados
- Cánulas de acero
- Embudos de separación
- Embudos de talle corto
- Matraz balón de fondo plano

Equipo

- Rotavapor
- Lámpara UV
- Balanza analítica
- Estufa de calentamiento
- Parrilla de agitación

Reactivos

- Benzaldehído
- Trifenilfosfina
- Bicarbonato de sodio
- Bromoacetato de etilo
- Bromoacetonitrilo
- Nitrometano
- Hidróxido de sodio
- Anhídrido ftálico
- DL-Alanina
- LHMDS
- Metanol
- Tetrahidrofurano
- Acetato de etilo
- Diclorometano
- Hexano
- Acetona

7. DESARROLLO EXPERIMENTAL

7.1. CONSIDERACIONES GENERALES

Los disolventes utilizados se destilaron previamente antes de su uso; mientras que el THF se secó previamente con sodio metálico utilizando benzofenona como indicador.

El material de vidrio para las reacciones en condiciones anhidras se secó previamente a 120 °C en la estufa por 24 horas, manteniéndolo después bajo atmósfera de nitrógeno.

Los puntos de fusión (p.f.) se determinaron en un aparato MeltTemp “electrothermal” y no están corregidos.

7.1.1. CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA Y EN COLUMNA

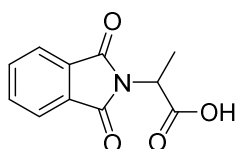
El curso de las reacciones se siguió, usando placas comerciales de la marca Merck (gel sílice 60 F254) y como reveladores se utilizó luz UV (254 nm), vapores de yodo, solución de permanganato de potasio y ácido fosfomolibdico, sulfato cérico amoniacal. Mientras que para la purificación de los compuestos se realizó mediante cromatografía en columna utilizando sílice flash (malla 230-400 nm).

7.1.2. RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR RMN ¹H Y DE RMN ¹³C

Los espectros se obtuvieron en un espectrofotómetro Varian VXR-3005. Utilizando como disolvente cloroformo deuterado (CDCl₃) y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) se reportan en partes por millón (ppm). Para indicar la multiplicidad de las señales en RMN ¹H, se utilizan las abreviaturas: simple (s), doble (d), triple (t), cuádruple (c), quíntuple (q), múltiple (m) y las constantes de acoplamiento (J) se reportaron en Hertz (Hz).

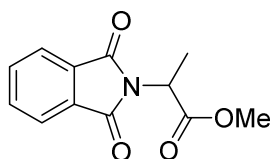
7.2. SÍNTESIS DE INTERMEDIARIOS

Síntesis de *N*-Ftaloilalanina [(±)-1]



En un matraz balón de 250 mL provisto de agitación magnética se colocaron 28.1 g (189.0 mmol) de anhídrido ftálico y 17.8 g (200.0 mmol) de DL-alanina. La mezcla de reacción se calentó hasta la fusión de las dos materias primas y se mantuvo así hasta obtener un sólido blanco, se enfrió y recristalizó en Metanol:Agua (9:1). El sólido se filtró y secó a 100°C durante 3 horas, obteniendo 37.0 g de producto (89.0% de rendimiento) como un polvo blanco del producto racémico [(±)-1] con un p.f. de 148.0-150.0 °C. (lit.²² 149.0-151.0 °C).

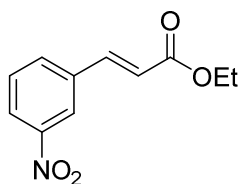
Síntesis del *N*-Ftaloilalaninato de metilo [(±)-2]



En un matraz balón provisto de agitación magnética se disolvieron 37.0 g (168.8 mmol) del compuesto (±)-1 en 200 mL de metanol, a esta solución se le adicionaron 4.0 mL de ácido sulfúrico y se dejó refluir por 4 horas, siguiendo el curso de la reacción por CCF (Hex-AcOEt, 8:2). Para su aislamiento se retiró del calentamiento, se llevó a pH neutro adicionando bicarbonato de sodio sólido, se concentró a sequedad y al residuo se le adicionaron 60 mL de agua, se realizaron 3 extracciones de 50 mL cada una con cloruro de metileno, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro. Posteriormente, se eliminó el disolvente en el rotavapor, el sólido resultante se recristalizó en metanol obteniendo 38.0 g de producto (96.6% de rendimiento) del éster metílico (±)-2 puro, como cristales blancos en forma de aguja con un p.f. de 64.0-66.0 °C (lit.³⁷ 65.0-67.0 °C).

7.3. SÍNTESIS DE COMPUESTOS α,β -INSATURADOS.

Síntesis de (*E*)-3-Nitrocinnamato de etilo (*E*-1)

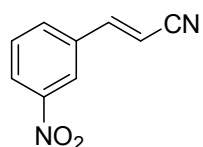


En un matraz balón provisto de agitación magnética se suspendieron 10.0 g (66.2 mmol) de 3-nitrobenzaldehído, 30.0 g (114.4 mmol) de trifenilfosfina, 17.7 g (105.8 mmol) de bromoacetato de etilo, 7.6 g (90.5 mmol) de

bicarbonato de sodio en 200 mL de metanol. La mezcla se agitó a T.A. por 24 horas, monitoreando el curso de la reacción por CCF (Hex-AcOEt, 7:3). Para su aislamiento se enfrió el matraz durante 30 minutos, se filtró el sólido y se lavó con metanol frío. Este sólido se recrystalizó en metanol y se dejó secar a temperatura ambiente, obteniendo 11.0 g (75.2% de rendimiento), como cristales amarillos claros en forma de aguja, con p.f. de 73.0-75.0 °C (lit.⁵⁷74.0-76.0 °C).

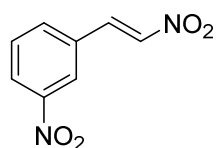
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ: 1.3 (t, *J*= 7.1, 3H, CH₃), 4.2 (c, *J*= 7.1, 2H, CH₂), 6.0. (d, *J*= 9.0, 1H, CH), 7.7 (d, *J*= 9.0, 1H, CH), 7.8-8.3 (m, 4H, ArH).

Síntesis de (*E*)-3-Nitrocina monitrilo (*E*-2)



En un matraz balón provisto de agitación magnética se suspendieron 10.0 g (66.2 mmol) de 3-nitrobenzaldehído, 12.7 g (105.9 mmol) de bromoacetoneitrilo, 30.0 g (114.4 mmol) de trifenilfosfina, 7.6 g (90.5 mmol) de bicarbonato de sodio en 200 mL de metanol. La mezcla se agitó a T.A. por 24 horas y se monitoreo el curso de la reacción por CCF (Hex-AcOEt, 7:3). Para su aislamiento, se enfrió el matraz durante 30 minutos, se filtró el sólido y se lavó con metanol frío. Este sólido se recrystalizó en metanol y se dejó secar a temperatura ambiente; obteniendo 10.0 g (86.8% de rendimiento), como un polvo blanco con p.f. de 156.0-158.0 °C (lit.⁵⁷ 157.0-158.0 °C).

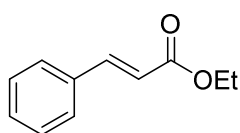
Síntesis de (*E*)-1-Nitro-3-(2-nitrovinil)benceno (*E*-3)



En un matraz balón provisto de agitación se disolvieron 10.0 g (66.2 mmol) de 3-nitrobenzaldehído, 6.4 g (105.5 mmol) de nitrometano en 120 mL de metanol. La mezcla se enfrió a -10 °C y se agregó gota a gota 15 mL de una solución de hidróxido de sodio al 21.0% p/p, evitando que la temperatura de la reacción superara los 15 °C, se dejó agitar durante 15 minutos y se agregaron 50 mL de una solución de ácido clorhídrico 4.0 M a una temperatura de 5 °C, se agitó durante otros 15 minutos. La suspensión resultante se filtró y el sólido se dejó secar a temperatura ambiente obteniendo 11.5 g (88.9% de rendimiento), como agujas amarillas con p.f. de 125.0-127.0 °C (lit.⁶⁶ 125.0-127.0 °C).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ: 7.6 (d, *J*= 12.0, 1H, CH), 8.4 (s, 1H, CH), 7.7-8.3 (m, 4H, ArH).

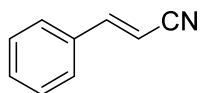
Síntesis de (*E*)-Cinamato de etilo (*E*-4)



En un matraz balón provisto de agitación se suspendieron 10.0 g (67.5 mmol) de ácido cinámico en 80 mL de etanol y posteriormente se adicionaron 1.5 mL de ácido sulfúrico. La mezcla se dejó refluir por 4 horas, monitoreado el curso de la reacción por CCF (Hex-AcOEt, 8:2). Para su aislamiento se retiró del calentamiento, se llevó a pH neutro adicionando bicarbonato de sodio sólido, se concentró a sequedad y al residuo se le adicionaron 60 mL de agua. Se hicieron 3 extracciones con 20 mL cada una de cloruro de metileno, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se llevó a sequedad en el rotavapor. Obteniendo 14.0 g (84.3% de rendimiento) del producto, como un aceite amarillo claro.

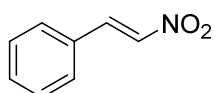
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ: 1.4 (t, *J*= 7.2, 3H, CH₃), 4.2 (c, *J*= 7.2, 2H, CH₂), 6.4 (d, *J*= 6.0, 1H, CH), 7.3-7.5 (m, 5H, Ar-H), 7.6 (d, *J*= 6.0, 1H, CH).

Síntesis de (*E*)-Cinamonitrilo (*E*-5)



En un matraz balón provisto de agitación magnética se suspendieron 5.0 g (47.1 mmol) de benzaldehído, 6.21 g (51.8 mmol) de bromoacetnitrilo, 12.5 g (47.7 mmol) de trifenilfosfina, 6.5 g (77.4 mmol) de bicarbonato de sodio en 50 mL de metanol. La mezcla se agitó a T.A. por 24 horas monitoreando el curso de la reacción por CCF (Hex-AcOEt, 7:3). Para su aislamiento se eliminó el disolvente en el rotavapor obteniendo un sólido, el cual se purificó por cromatografía en columna (Hex-AcOEt, 8:2); obteniendo 3.5 g (57.0% de rendimiento), como aceite amarillo claro.

Síntesis de (*E*)-(2-Nitrovinil)benceno (*E*-6)



En un matraz balón provisto de agitación se disolvieron 2.0 g (18.9 mmol) de benzaldehído, 1.2 g (19.7 mmol) de nitrometano en 10 mL de metanol. La mezcla de reacción se enfrió a -10 °C y se agregó gota a gota una solución al 21.0% p/p de hidróxido de sodio, evitando que la temperatura de la reacción superara los 15 °C, se dejó

agitar durante 15 minutos y se adicionaron 50 mL de una solución de ácido clorhídrico 4.0 M a 5 °C, se agitó durante 15 minutos más. La suspensión resultante se filtró y dejó secar a temperatura ambiente obteniendo 2.6 g (92.5% de rendimiento), como agujas amarillas con p.f. de 56.0-58.0 °C (lit.⁶⁶ 55.0-57.0 °C).

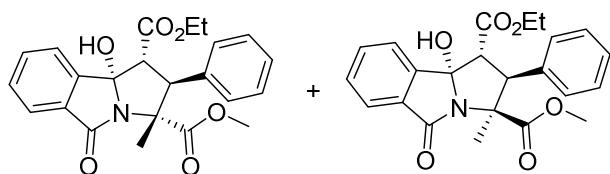
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ: 7.6 (d, *J*= 3.0, 1H, CH), 7.4-7.6 (m, 5H, Ar-H), 8.0 (d, *J*= 3.0, 1H, CH).

7.4. MÉTODO GENERAL DE ADICIÓN (MG 8.4)

Síntesis de 9b-Hidroxi-2,3,5,9b-tetrahidro-1H-pirrolo[2,1-a]isoindol-5-onas

A una solución de (8.0 mmol) del compuesto (±)-**2** y (8.0 mmol) del correspondiente compuesto α,β-insaturado (**E-1** a **E-6**) en 80 mL de THF seco, bajo atmósfera de nitrógeno a una temperatura de -78 °C, se adicionó gota a gota 8.0 mL (8.5mmol) de solución 1.0 M de LHMDS en THF. Terminada la adición, se continuó con la agitación a la misma temperatura por 2 horas, monitoreando el curso de la reacción por CCF (Hex-AcOEt, 1:1). Terminada la reacción, el matraz se retiró del baño frío y se añadieron 10 mL de una solución de ácido clorhídrico al 5.0% y 25 mL de agua, el producto fue extraído con 3 porciones de 15 mL de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos fueron mezclados, lavados con 20 mL de salmuera y secados con sulfato de sodio anhidro. Llevándose a sequedad en el rotavapor, para obtener el producto crudo, el cual fue purificado por cromatografía en columna.

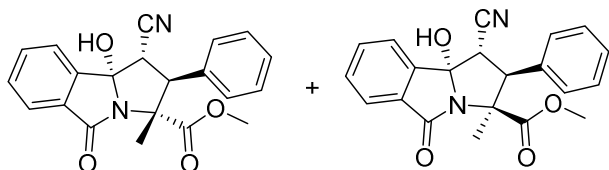
(1R*,2S*,3R*,9bS*)-y(1R*,2S*,3S*,9bS*)-2-Fenil-9b-hidroxi-3-metil-5-oxo-2,3,5,9b-tetrahidro-1H-pirrolo[2,1-a]isoindol-1,3-dicarboxilato de 1-etilo 3-metilo [(1R*,2S*,3R*,9bS*)-8a y (1R*,2S*,3S*,9bS*)-8a]



Conforme al método general (**MG 8.4**), se empleó al compuesto (±)-**2** como sustrato y (**E-4**) como electrófilo. La mezcla diastereomérica **8a**, se purificó por cromatografía en columna (Hexano-AcOEt, 8:2). Obteniendo 1.7 g (52.0% de rendimiento) de la mezcla diastereomérica, como un polvo color blanco con p.f. de 80.0-82.0 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ: 0.7 (m, 2H, CH₂), 1.2 (t, *J*= 6.0, 3H, CH₃), 1.8 (s, 3H, CH₃), 3.3 (s, 1H, OH), 3.7 (s, 3H, CH₃), 4.0 (t, *J*= 6.0, 1H, CH), 4.4 (t, *J*= 6.0, 1H, CH), 7.8-7.7 (m, 9H, ArH).

(1*S,2*S**,3*R**,9*bS**)-y (1*S**,2*S**,3*S**,9*bS**)-1-Ciano-2-fenil-9*b*-hidroxi-3-metil-5-oxo-2,3,5,9*b*-tetrahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*a*]isoindol-3-carboxilato de metilo [(1*S**,2*S**,3*R**,9*bS**)-8*b* y (1*S**,2*S**,3*S**,9*bS**)-8*b*]**



Conforme al método general (**MG 8.4**), se empleó al compuesto (±)-**2** como sustrato y (**E-5**) como electrófilo. La mezcla diastereomérica **8b**, se purificó por cromatografía en columna (Hexano-AcOEt, 8:2). Obteniendo 1.6 g (55.4% de rendimiento) de la mezcla de diastereomérica, como un aceite viscoso de color amarillo claro.

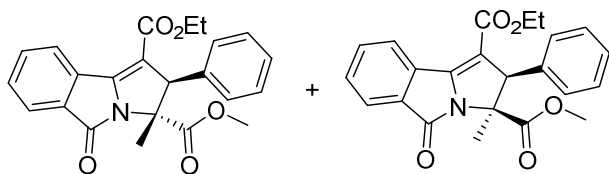
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ: 1.4 (d, *J*= 9.0, 3H, CH₃), 1.8 (d, *J*= 9.0, 3H, CH₃), 3.7 (d, *J*=2.1, 3H, CH₃), 4.1 (c, *J*= 6.0, 1H, CH), 4.9 (c, *J*= 6.0, 1H, CH), 7.2-7.9 (m, 9H, ArH). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃), δ: 50.3, 53.1, 53.3, 89.4, 122.2, 124.0, 124.1, 129.1, 129.5, 129.6, 130.6.

8.5. MÉTODO GENERAL DE DESHIDRATACIÓN (**MG 8.5**)

Síntesis de las 3,5-Dihidro-2*H*-pirrolo[2,1-*a*]isoindol-5-onas

A una solución de (3.9 mmol) de los alcoholes (**8a** ó **8b**) en 15 mL de cloruro de metileno, se añadieron 0.5 mL de eterato de trifloruro de boro, la mezcla se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente, el curso de la reacción fue monitoreado mediante CCF (Hexano-AcOEt, 8:2). Terminada la reacción se añadió lentamente bicarbonato de sodio hasta pH neutro. Se eliminó el metanol en el rotavapor, y el residuo fue tratado con 30 mL de agua y extraído con 3 porciones de 15 mL de cloruro de metileno. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó en el rotavapor, para dar el producto crudo.

(2*S,3*R**)-y (2*S**,3*S**)-2-Fenil-metil-5-oxo-3,5-dihidro-2*H*-pirrolo[2,1-*a*]isoindol-1,3-dicarboxilato de 1-etilo 3-metilo[(2*S**,3*R**)-9a y (2*S**,3*S**)-9a]**

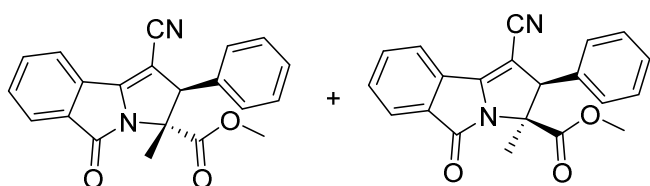


Empleando el (**MG 8.5**), la mezcla diastereomérica **8a** fue deshidratada, el crudo de reacción fue separado por cromatografía en columna (Hexano-AcOEt, 8:2), de donde se

obtuvieron 1.0 g (75.2% de rendimiento) de la mezcla diastereomérica **9a**, como un aceite amarillo claro, R_F 0.68 (Hexano-AcOEt, 7:3), que revela de color azul intenso en luz UV 254 nm y de amarillo pálido al contacto con solución alcalina de permanganato de potasio.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ : 1.0 (t, $J=6$, 2H, CH₂), 1.4 (c, $J=6$, 3H, CH₃), 2.1 (d, $J=6$, 3H, CH₃), 3.2 (d, $J=6$, 1H, CH), 3.6 (s, 1H, CH), 6.8-8.6 (m, 9H, ArH).

(2*R,3*R**)-y (2*R**,3*S**)-1-Ciano-2-fenil-3-metil-5-oxo-3,5-dihidro-2*H*-pirrolo[2,1-*a*]isoindol-3-carboxilato de metilo [(2*R**,3*R**)-9b y (2*R**,3*S**)-9b]**



Empleando el (**MG 8.5**), la mezcla diastereomérica **8b** fue deshidratada, el crudo de reacción fue separado por cromatografía en columna (Hexano-AcOEt,

8:2), de donde se obtuvieron 1.2 g (78.9% de rendimiento) de la mezcla diastereomérica **9b**, como un aceite amarillo claro, R_F 0.65 (Hexano-AcOEt, 7:3), que revela de color azul intenso en luz UV 254 nm y de amarillo pálido al contacto con solución alcalina de permanganato de potasio.

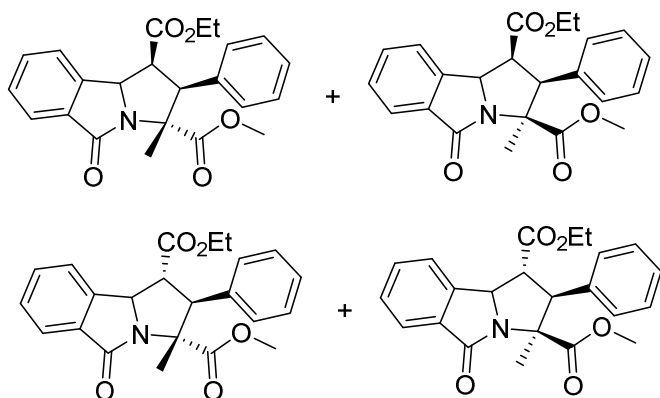
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ : 2.1 (s, 3H, CH₃), 2.2 (s, 3H, CH₃), 3.1 (d, $J=0.6$, 1H, CH), 3.6 (d, $J=6.0$, 1H, CH), 7.2-8.7 (m, 9H, ArH). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃), δ : 14.2, 23.5, 51.7, 52.1, 66.0, 69.2, 123.8, 127.2, 127.9, 128.1, 128.2, 132.0, 132.6, 133.7.

8.6. MÉTODO GENERAL DE HIDROGENACIÓN (MG 8.6)

Síntesis de las 2,3,5,9b-Tetrahidro-1H-pirrolo[2,1-a]isoindol-5-onas

En un reactor Parr modelo 4790 HP/HT se colocaron 1.0 g de la mezcla **9a** en 25 mL de AcOEt y 100.0 mg de hidróxido de paladio sobre carbono al 20%. El reactor se llenó con hidrógeno hasta alcanzar 60 lb/in² (psi) de presión, el proceso se repitió en tres ocasiones, finalmente se llenó hasta la presión de 60 psi y se calentó a 60 °C con agitación continua, dejándose reaccionar en estas condiciones durante 24 horas. El curso de la reacción fue monitoreado por CCF (Hexano-AcOEt, 8:2). Terminada la reacción el catalizador se filtró por gravedad, el filtrado se concentró en el rotavapor para obtener el crudo de reacción.

(2S*,3R*)-y (2S*,3S*)-2-Fenil-3-metil-5-oxo-2,3,5,9b-tetrahidro-1H-pirrolo[2,1-a]isoindol-1,3-dicarboxilato de 1-etilo 3-metilo (10a)



Empleando el (MG 8.6), 1.0 g (2.6 mmol) de la mezcla diastereomérica del compuesto **9a** fue hidrogenada, el crudo de reacción fue separado por cromatografía en columna (Hexano-AcOEt, 8:2), obteniendo 0.10 g y 0.23 g de cada uno de los compuestos con un rendimiento del 33%, uno como un aceite viscoso amarillo claro y el otro como

crisales blancos. En CCF se observó que el sólido tuvo un $R_F=0.21$, mientras que el aceite un de $R_F= 0.35$ usando como sistema de elución Hexano-AcOEt, 9:1.

8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En la tabla 2 se resumen los rendimientos, apariencia y punto de fusión de los compuestos sintetizados en este trabajo.

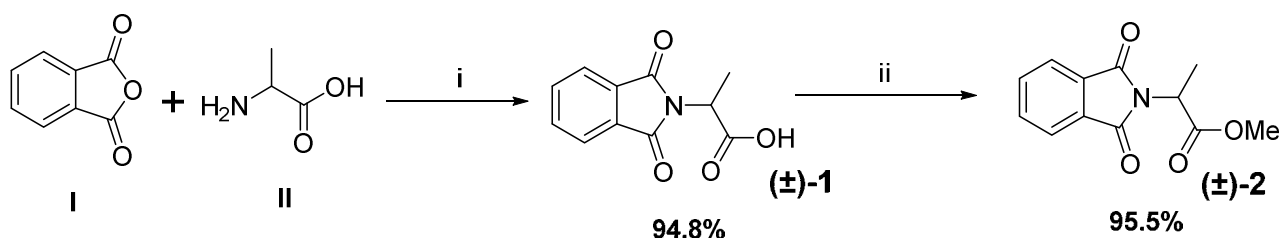
TABLA 2. Rendimientos, apariencia y puntos de fusión de los compuestos preparados en este trabajo.

Compuesto	Rendimiento (%)	Apariencia	p.f. (°C)
(±)-1	89.0	Polvo blanco	148-150
(±)-2	96.9	Cristales blancos en forma de agujas	64-66
E-1	75.2	Cristales amarillo claro	73-75
E-2	86.8	Polvo blanco	156-158
E-3	88.9	Agujas amarillo claro	125-126
E-4	84.3	Aceite amarillo claro	----
E-5	56.9	Aceite amarillo claro	----
E-6	82.5	Cristales amarillo claro	56-57
8a	52.0	Polvo blanco	80-82
8b	55.4	Aceite amarillo claro	----
9a	75.2	Aceite amarillo claro	----
9b	78.9	Aceite amarillo claro	----
10a	33.0	Aceite amarillo claro y cristales blancos	----

9.1. DESARROLLO SINTÉTICO DE LOS COMPUESTOS

9.1.1. SÍNTESIS DE LOS INTERMEDIARIOS

La obtención de los compuestos consistió en dos etapas, la primera fue la obtención del *N*-ftaloilalaninato de metilo (Esquema 10) y los diferentes compuestos α,β -insaturados y en la segunda etapa por medio de una adición tipo Michael y una ciclación intramolecular se obtuvieron las mezclas diastereómericas con buenos rendimientos, estas mezclas fueron sometidas a deshidratación y posteriormente a hidrogenación.



Esquema 10. Estrategia de síntesis del *N*-ftaloilalaninato de metilo. Reactivos y condiciones:

(i) 130-135 °C; (ii) H₂SO₄/ MeOH a temperatura de reflujo durante 4 horas.

La obtención del compuesto (±)-2 se realizó mediante lo establecido por Aguilera⁶¹ obteniendo un rendimiento global del 90.3%, mediante la condensación de anhídrido ftálico (I) con DL-alanina (II) para dar lugar a la obtención del intermediario (±)-1, con un intervalo de fusión de 148.0-150.0 °C (lit.²² 149.0-152.0 °C) Este compuesto por medio de una esterificación de Fischer usando metanol en presencia de ácido sulfúrico como catalizador dio el éster (±)-2 (Esquema 10). El rendimiento en ambos casos concuerda con lo reportado por Aguilera⁶¹.

Para ambos compuestos fue determinado el punto de fusión comparándolo con el de un estándar previamente caracterizado, al igual que se realizó la comparación con un estándar por medio de CCF observándose que se obtuvieron los productos deseados en ambos casos.

8.1.2. Síntesis de α,β -insaturados

La obtención de los compuestos α,β -insaturados (*E*-1, *E*-2, *E*-4 y *E*-5) se realizó mediante la reacción de Wittig (Esquema 11) siguiendo la metodología establecida por Stowe y col.⁵⁷ En la cual establece el uso de medio acuoso y una base débil, en este caso el bicarbonato de sodio. Este tipo de reacción en medio acuoso no tiene mucho tiempo de utilizarse, los primeros

reportes son de Sharpless⁶² en el año 2001, donde evaluó diferentes reacciones en medio acuoso entre ellas la reacción de Wittig; recientemente Amer y col.,⁶³ en 2007 evaluaron diferentes condiciones para esta reacción, utilizando como disolventes agua y metanol, y bicarbonato de sodio o carbonato de potasio como base en el medio de reacción. Ellos observaron que en dichas condiciones la reacción procede utilizando diversos compuestos carbonílicos e *iluros* estabilizados, provenientes de α -bromo ésteres, debido a su capacidad de estabilizarse por resonancia. A partir de diferentes ensayos lograron observar lo siguiente:

- Los rendimientos son buenos, se aprovecha la solubilidad de la sal de fosfonio en agua y se obtiene una mayor selectividad hacia las olefinas *trans*.
- En metanol mejoraron los rendimientos debido a que las materias primas presentaron mejor solubilidad y que el aldehído se agotó totalmente del medio de reacción, pero se ve disminuida la selectividad de la reacción obteniendo mezclas de los isómeros *cis* y *trans* más marcadas que las reacciones realizadas en agua.

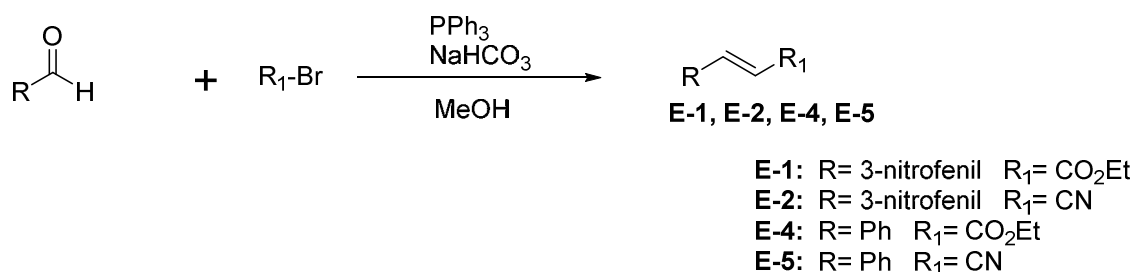
Una forma de explicar como ocurre la reacción en medio acuoso fue reportado por Jinlong y col.,⁶⁴ ellos establecen que para poder realizar este tipo de reacciones en medio acuoso deben utilizarse *iluros* estabilizados o semiestabilizados, para tener una mayor velocidad de reacción que en disolventes orgánicos, además de presentar mayor estereoselectividad. Así mismo el efecto hidrofóbico de las materias primas en agua favorece la agregación y reactividad de los compuestos. Finalmente, proponen que la desprotonación ocurre fácilmente en agua en presencia de una base inorgánica y su éxito depende de la competitividad de las olefinas de Wittig y la descomposición de las sales de fosfonio e *iluros* en agua.

Para el desarrollo del presente trabajo, se probaron agua y metanol como disolventes y bicarbonato de sodio como base, logrando mejores resultados al utilizar metanol. En estas condiciones se observó que se mantiene la selectividad de la reacción, pero en comparación con lo reportado por Stowe y col.⁵⁷ el tiempo de reacción fue mayor para la obtención de los compuestos.

Todos los compuestos se obtuvieron con rendimientos cercanos al 80% que son similares a los reportados, además se observó que para el caso de los compuestos **E-1** y **E-2** al ser sólidos se pudieron aislar del medio de reacción por filtración, debido a que el óxido de

trifenilfosfina es soluble en metanol y finalmente los cristales fueron lavados con agua para eliminar la presencia de otras sales inorgánicas.

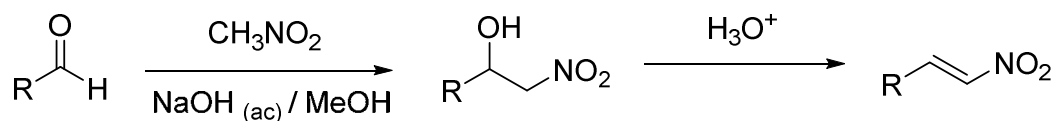
La obtención de únicamente compuestos (**E**) se debió a que el α -haloéster y α -halonitrilo tienen la capacidad de estabilizar la carga del *iluro* por resonancia, por lo cual se obtienen los *iluros* estabilizados correspondientes que dan preferentemente la formación de olefinas *trans* ya que durante la ruptura de la betaina se da el acomodo de los grupos funcionales de la molécula de tal forma que haya el menor impedimento estérico entre ellos, dándole una mayor estabilidad. Los compuestos obtenidos por este método se caracterizaron por medio de RMN ^1H y se tomaron los intervalos de fusión comparándolos con lo reportado en la literatura, concluyendo que se obtuvieron los compuestos deseados.



Esquema 11. Método de obtención de los compuestos α,β -insaturados por medio de la reacción de Wittig.

La obtención de los productos (**E-3** y **E-6**) fue mediante la reacción de Henry (Esquema 12) en la cual por desprotonación del nitrometano se forma el anión correspondiente, el cual se adiciona nucleófilicamente al carbonilo del aldehído, posteriormente el alcóxido se protona formando el nitro-alcohol, posteriormente por medio de una eliminación se forma el nitroalqueno (**E-3** y **E-6**) correspondiente, obteniendo un rendimiento mayor al 85% para ambos compuestos, se tomó punto de fusión de dichos compuestos y se realizó su caracterización completa mediante el análisis de los espectros de RMN ^1H , observándose que se obtuvieron los compuestos deseados.

En esta reacción, se observó que el rendimiento es similar al reportado en la literatura, además de observarse que sólo se obtiene el producto (**E**) debido a que los grupos pertenecientes a la molécula (nitro y fenilo) tienen menor impedimento estérico por lo que al momento de darse la eliminación tenderán a este acomodo preferentemente.



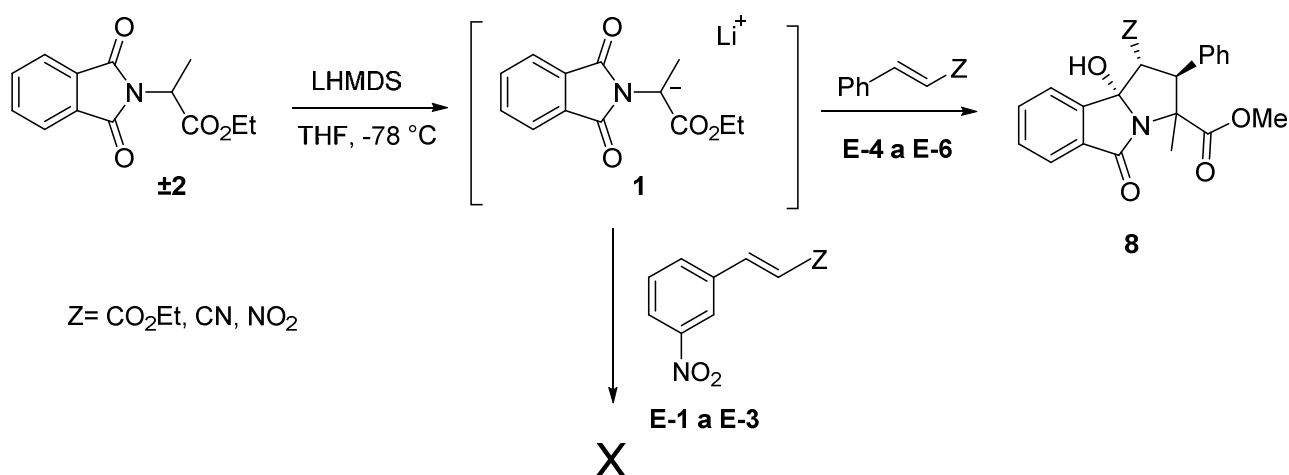
E-3 y E-6

E-3: R= 3-nitrofenil

E-6: R= Ph

Esquema 12. Método de obtención de los aceptores de Michael por medio de la reacción de Henry.

9.1.2. (1*R,2*S**,3*R**,9*bS**)- y (1*R**,2*S**,3*S**,9*bS**)-2-Fenil-9*b*-hidroxi-3-metil-5-oxo-2,3,5,9*b*-tetrahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*a*]isoindol-1,3-dicarboxilato de 1-etilo 3-metilo [(1*R**,2*S**,3*R**,9*bS**)-8*a* y (1*R**,2*S**,3*S**,9*bS**)-8*a*]**



Esquema 13. Método de obtención de los productos de adición

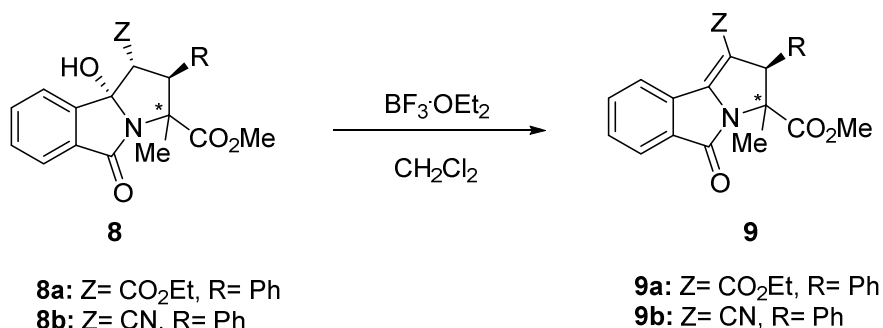
Para la obtención de la mezcla de diastereoméros (**8a** y **8b**) se siguió la metodología establecida por Aguilera⁶¹ (Esquema 13), se desprotona el éster **±2** para formar el intermediario (**1**), el cual por medio de una adición tipo Michael y seguida de una segunda adición nucleófila y posterior protonación se obtiene el compuesto **8**, obteniéndose buenos rendimientos para ambos productos. La caracterización completa fue realizada por RMN ¹H y RMN ¹³C, y para el compuesto **8a** se determinó el p.f. el cual fue de 80.0-82.0 °C.

La obtención de estos productos se realizó de acuerdo a lo establecido por Aguilera⁶¹ dos factores importantes fueron los siguientes: el primero fue la temperatura, al disminuirla se

favorecía la selectividad debido a que sólo se obtiene el producto más estable, mientras que el segundo fue la velocidad de adición de la base, esto porque al realizar la adición demasiado rápido se favorecía la descomposición del enolato, por lo cual la reacción ya no sería completa y se obtendrían rendimientos bajos. Además de promover la formación de productos secundarios como puede ser la adición del enolato formado en el *N*-ftaloilalaninato de metilo hacia la cetona presente dentro de la misma molécula.

Algo que se observó fue que con cuatro de los compuestos α,β -insaturados (**E-1**, **E-2**, **E-3** y **E-6**) no se obtuvieron los resultados deseados, debido a que no se logró separar un producto principal de la mezcla de reacción, por lo cual se optimizará la metodología para la obtención de dichos productos.

9.1.3. (2*S,3*R**)- y (2*S**,3*S**)-2-Fenil-metil-5-oxo-3,5-dihidro-2*H*-pirrolo[2,1-*a*]isoindol-1,3-dicarboxilato de 1-etilo 3-metilo [(2*S**,3*R**)-9a y (2*S**,3*S**)-9a]y (2*R**,3*R**)- y (2*R**,3*S**)-1-ciano-2-fenil-3-metil-5-oxo-3,5-dihidro-2*H*-pirrolo[2,1-*a*]isoindol-3-carboxilato de metilo [(2*R**,3*R**)-9b y (2*R**,3*S**)-9b]**



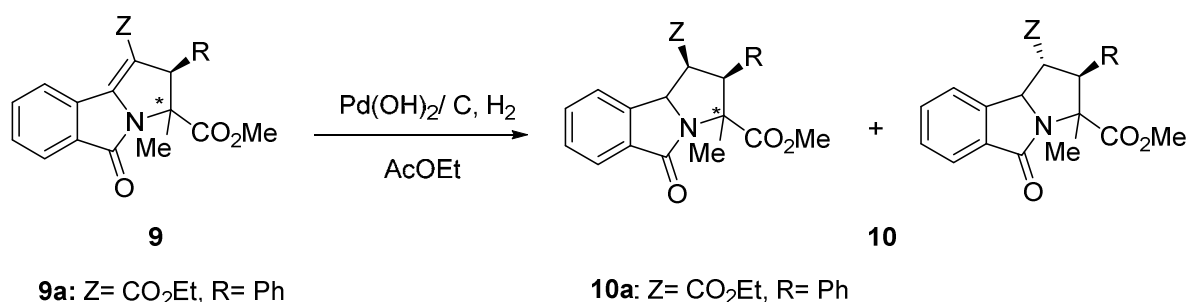
Esquema 14. Método de obtención de los productos de eliminación.

Para la obtención de los productos de deshidratación se realizó mediante una modificación a la técnica reportada por Aguilera⁶¹ (Esquema 14), la cual consistió en utilizar cloruro de metileno como disolvente, debido a que los productos de adición son más solubles en éste y en lugar de utilizar ácido sulfúrico se usó eterato de trifloruro de boro debido a que es soluble en el disolvente utilizado; lo que permitió obtener un mejor rendimiento y hacer más sencillo el aislamiento de los productos, la reacción se llevó mediante la eliminación del complejo boro-oxígeno formando la olefina correspondiente con un rendimiento del 75.2%. La caracterización

completa se realizó por análisis de los espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C observándose que se obtuvo el producto deseado. Algo que cabe destacar es que al haber mayor solubilidad la reacción se ve favorecida en cuanto al tiempo de reacción y a la cantidad de producto que se obtiene, es decir al aumentar la solubilidad aumenta la interacción entre moléculas dando una mayor cantidad del producto deseado.

9.1.4. 2-Fenil-3-metil-5-oxo-2,3,5,9b-tetrahidro-1H-pirrolo[2,1-a]isoindol-1,3-dicarboxilato de 1-etilo 3-metilo (10a)

Para la obtención del producto de hidrogenación se realizó a 60 psi, durante 24 horas y 60 °C observando se que la reacción fue incompleta y en consecuencia se tuvieron bajos rendimientos (Esquema 15).



Esquema 15. Método de obtención de los productos de hidrogenación.

Se infiere que las principal causa de que no se dé completa la hidrogenación de los productos es la siguiente:

- Se observa que al tratarse de una ligadura tetrasustituida es más estable, por lo tanto necesita una mayor E_a (Energía de activación) para que se dé la adición de los hidrógenos al doble enlace, debido al impedimento estérico que puedan generar los sustituyentes y el acomodo de los heterociclos en el espacio, además de la estereoquímica presente dentro de la misma.

Algo que se pudo observar en esta reacción es que es estereoselectiva, en donde sólo se obtiene el producto más estable, para este caso sólo observamos que reaccionaron dos de los cuatro enantiómeros posibles, por lo que se obtuvo sólo un par de todos los posibles

productos esperados, por esto mismo se observó que la mitad de la materia prima quedó sin reaccionar.

Una posible explicación a lo que se observó al realizar esta reacción es por medio del mecanismo de reacción, el cual según lo propuesto por Carey,⁶⁵ ocurre en la superficie de un metal (Figura 10), en donde primero reacciona el hidrógeno rompiendo el enlace H-H y formando uno H-M y la posterior unión del doble enlace de la olefina al metal, en donde ésta se acomoda de tal manera que quede lo menos impedida estéricamente, es decir los grupos voluminosos quedarán lejos del sitio de unión, para así llevar a cabo la adición *syn* de hidrógeno, para su posterior liberación de la superficie de adhesión y la obtención del producto hidrogenado, este último paso se lleva a cabo mediante un proceso de difusión superficial.

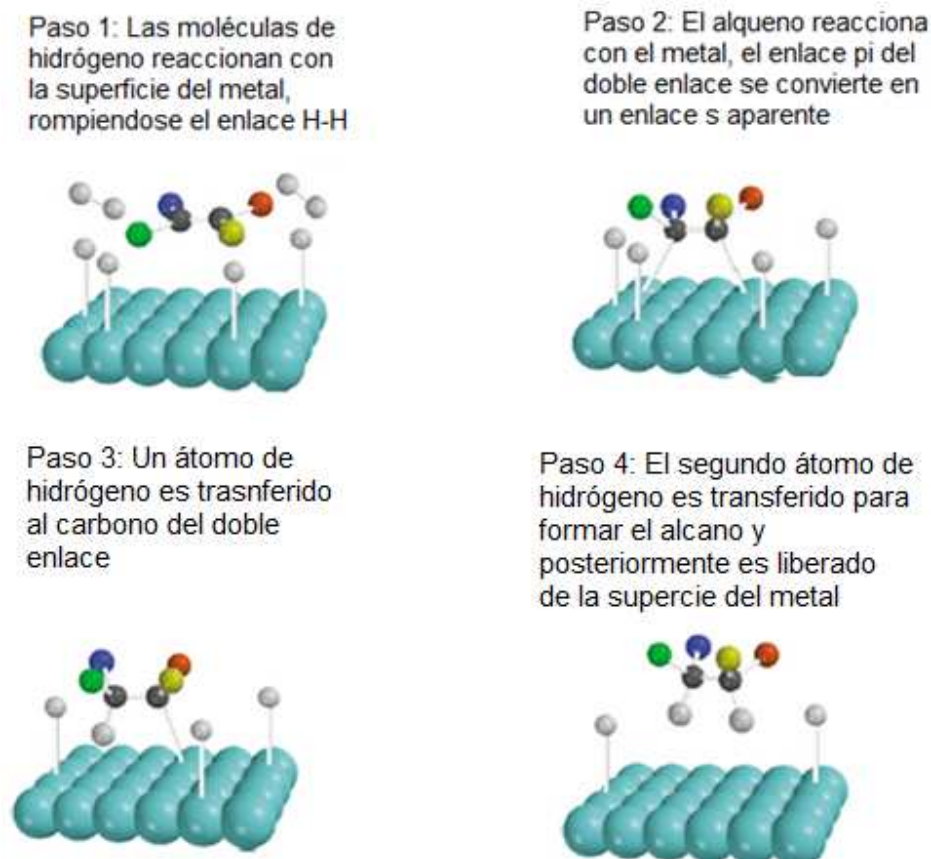


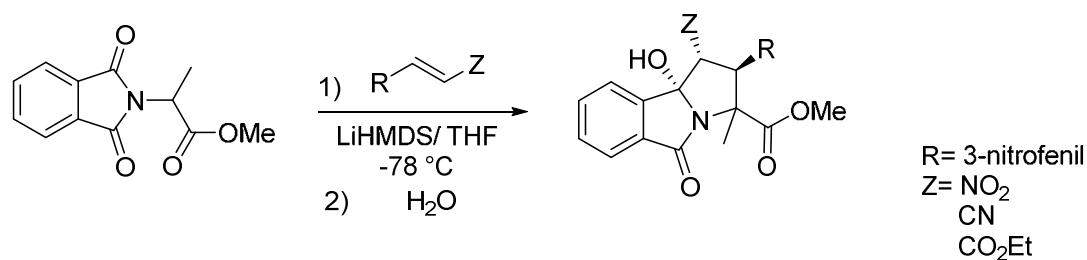
Figura 10. Proceso de hidrogenación heterogénea.

10. CONCLUSIONES

- Se logró la síntesis del compuesto (**±**)-**2** (Esquema 10) y los α,β -insaturados **E-1** y **E-6** (Esquema 11 y 12), intermediarios claves para la obtención de las 9b-hidroxi-5*H*-pirrolo[2,1-*a*]isoindol-5-onas (Esquema 13), obteniendo buenos rendimientos a partir de métodos sintéticos convencionales.
- Se sintetizaron las 9b-hidroxi-2,3,5,9*b*-tetrahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*a*]isoindol-5-onas **8a** y **8b** (Esquema 13), usando los compuestos α,β -insaturados **E-4** y **E-5**, en un proceso que involucra dos reacciones en secuencia: una adición de Michael y una ciclación intramolecular, observándose bajos rendimientos y la obtención de los diastereómeros correspondientes.
- Se obtuvieron los compuestos análogos **8a** y **8b** con la estructura base de la 2-Fenilpirrolo[2,1-*a*]isoindol-5-onas, los cuales al someterse a condiciones de deshidratación produjo los derivados **9a**, **9b** (Esquema 14) con buenos rendimientos.
- La caracterización de los compuestos **8a**, **8b**, **9a** y **9b** fue realizada mediante RMN ^1H y RMN ^{13}C .

11. PERSPECTIVAS

- Realizar la síntesis de las **9b-hidroxi-2,3,5,9b-tetrahidro-1H-pirrolo[2,1-a]isoindol-5-onas** utilizando los α,β -insaturados (**E-1-E-3 y E-6**)(Esquema 16).
- Probar nuevas condiciones para llevar a cabo las hidrogenaciones de los compuestos **9a y 9b**.
- Realizar la hidrogenación de los compuestos obtenidos con **E-1, E-2 y E-3**, para la obtención de las aminas correspondientes.
- Llevar a cabo la caracterización del compuesto **10a**.
- Mejorar los rendimientos para la obtención de los compuestos **8a, 8b, 9a, 9b y 10a**.
- Realizar los ensayos biológicos una vez obtenidos todos los compuestos.



Esquema 16. Obtención de las **9b-hidroxi-2,3,5,9b-tetrahidro-1H-pirrolo[2,1-a]isoindol-5-onas**.

12. REFERENCIAS

1. "WHO Global Data Base on BMI", 2011 (acceso 15 Julio de 2014).
2. Secretaría de Salud [SSA], Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud [SPPS]. (2013). *Los 5 tipos de cáncer que más afectan a mexicanos*. <http://www.spps.salud.gob.mx/noticias/1445-5-tipos-cancer-mas-afectan-mexicanos.html> (acceso 15 Julio de 2014).
3. Mejía J., Flores H., Gámez J., Pérez M., Edad de aparición de los diferentes tumores malignos en la infancia. *Revista Médica del IMSS*. **2005**, 43(1), 25-37.
4. Groback K., Hother C. y Jones P. Epigenetic changes in cancer. *AP MIS*. **2007**, 115, 1039-1059.
5. Chandramosa P., Taylor C.R. Patología general. Ed. El Manual Moderno, México D.F. **1994**, 281-296.
6. Qingua C., Yun M. A map of human cancer signaling. *Molecular System Biology*. **2007**, 3, 152.
7. Ballestar E., Esteller M. Epigenetic gene regulation in cancer. *Advances in Genetics*. **2008**, 61, 247-267.
8. Gerhard K. Biochemistry of signal transduction and regulation. Wiley VCH, **2003**.
9. A Journey Into Cancer's Causes, Wescott, Siobhan, (2001), Alaska Native Health Board.
10. Cancer Warrior, NOVA On-Line, (2001); www.pbs.org/wgbh/nova/cancer (acceso 15 Julio de 2014).
11. NCI Fact Sheet: National Cancer Institute Research on Causes of Cancers in Children [Internet]. (1999) (Consultado 15 Julio de 2014). Disponible en: www.oncolink.upenn.edu/pdq.html.
12. Heugeboert T., Roman B., Stevens C. Synthesis of isoindolines and related isocondensed heteroatomic pyrroles. *Chem Soc Rev*. **2012**, 41, 5626-5640.

13. Al-Qaisi J., Alhussainy M., Qinna N., Matalka E., Muhi-Eldeen A. Synthesis and pharmacological evaluation of aminoacetylenicisoindoline-1,3-dione derivatives as antiinflammatory agents. *Ar J Chem.* **2011**, artículo en prensa.
14. Bud O. Therapeutic phtalimidines for relieving cough and producing anesthesia US Patent 3 091 568, **1963**.
15. Cignarella G., Sanna P., Miele E. Diuretic agents related to indapomide. Synthesis and activity of 1-substituted-2-(4-chloro-3-sulfomoylbenzadiamido)isoindolines. *Journal of medical chemistry.* **1981**, 24(8), 1003-1006.
16. Ferland M., Demerson C. and Humber L. Synthesis of derivatives of isoindole and of pyrazinoisoindole. *Can. J. Chem.* **1983**, 63, 363-365.
17. Zhang G., Sun S., Zhu T., Lin Z., Gu J., Li D., Gu Q. Antiviral isoindolona derivatives from *endophitycfungus* Emericella sp. Associated with *Aegiceras corniculatum*. *Pytochemistry.* **2011**, 72(11), 1436-1442.
18. Fardis M., Jin H., Jabri S., Cai R., Mish M., Tsiang M., Kim C. Effect of substitution on novel tricyclic HIV-1 integrase inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett.* **2006**, 16(15), 4031-4035.
19. Riedinger C., Endicott J., Kemp S., Smyth W., Valeur E. Analysis of chemical shift changes reveal the biding modes of isoindolinone inhibitors of the MDM2-p53 interaction. *JAm Chem Soc.* **2008**, 130, 16039-16044.
20. Breytencach J., Van Dyk S., Van den Heever I., Allin S., Hodgkinson C., Northfield C., Page M. Synthesis and antimicrobial activity of some isoindolin-1-ones derivatives. *Bioorg Med Chem Lett.* **2000**, 10(15), 1629-1632.
21. Clayton J., Fupeng M.A., Van Wagenen B. Isoindoline compounds and their use as metabotropic glutamate receptor potentiador. WO 020879 A1. **2006**.
22. Reyes A., Huerta L., Alfaro M., Navarrete A. Synthesis and nootropic activity of some 2,3-dihydro-1*H*-isoindolin-1-one derivatives structurally related with piracetam. *Chem Biodiversity.* **2010**, 7(11), 2718-2726.

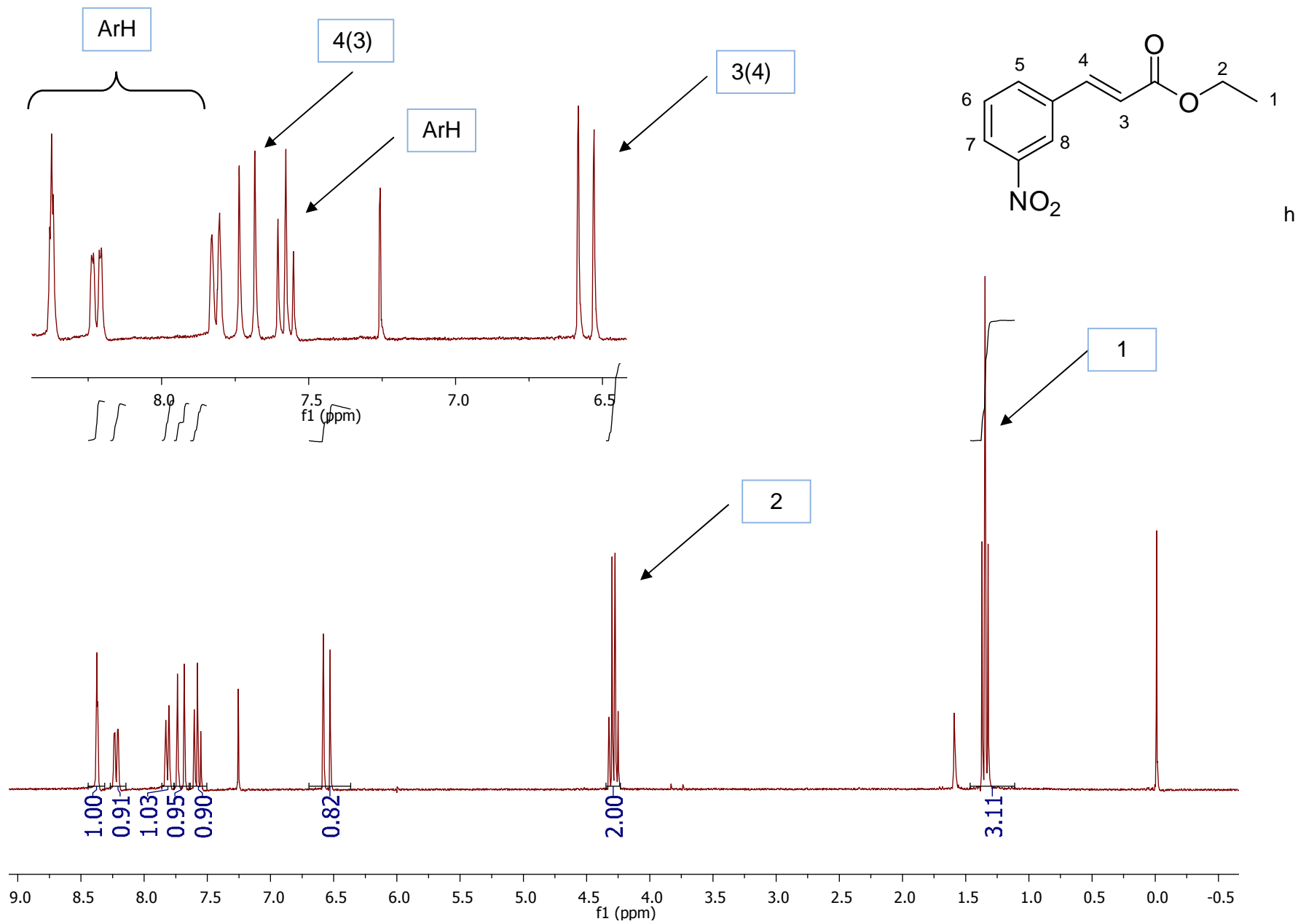
23. Kundu N., Khan W. Palladium-Catalysed heteroannulation with terminal alkynes a highly and stereoselective synthesis of (Z)-3-aryl(alkyl)idene isoindolin-1-ones. *Tetrahedron*. **2000**, 56(27), 4777-4792.
24. Piko B., Keegan A., Leonars M. A concise synthesis of the aporphoedean skeleton. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1981-1982.
25. Maung, T.W. Berberine as a selective lung cancer agent. U.S. Pat. Appl. 20070298132 A1, **2007**.
26. Bartovic A., Netchitailo P., Daich A., Drecoix B. A facile Fused-Dioxaza-rin synthesis from *N*-Hydroxyphthalimide. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2117-2120.
27. Martínez-Vituro C., Domínguez D. Synthesis of the antitumoral agent batracylin and related isoindolo[1,2-*b*]quinazolin-12(10*H*)-ones. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48(6), 1023-1026.
28. Papeo G., Anatolievna A., Busel A., Casale E., Khvat A., Krasavin M., Orsini P. 3-Oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindolone-4-carboxamides with selective PARP-1 inhibition. WO 006803 A1. **2011**.
29. Kleemann H., Hofmeister A., Mignani S., Bigot A. *N*-((3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl)acetyl)guanidine derivatives as NHE-1 inhibitors for the treatment of infraction and angina pectoris. WO 101450 A1. **2003**.
30. Schindler U., Stolz R., Schönafinger K., Strobel H., Groehn V. Substituierte undihre verwendung als GMP modulatoren in arzmeimitteln. WO 42444. **1999**.
31. Kapples K., Shutske G. Synthesis of 1-alkil-2,3-dihydro-2-(4-pyridinyl)-1*H*-isoindoles as potential selective serotonin reuptake inhibitors. *J Heterocycl Chem.* **1997**, 34, 1335-1338.
32. Anderson P., Christy C. A useful synthesis of 3-oxodihidroisoindoles. *J Org Chem.* **1978**, 43(19), 3719-3723.
33. Clayden J., Tchabanenko K., Yasin S., Turnbull M. Pyrrolidinone-fused cyclohexenones by regioselective dearomatisin anionic ciclisation of 2-,3- or 4-methoxibenzamides. *Synlett.* **2001**, 2, 302-304.
34. Young S., Chang H., Lee K. Application of Baylis-Hillman in a new synthesis of 3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindoles. *J Heterocycl Chem.* **2003**, 40, 939-941.

35. Kundu N., Khan W., Mukhopadhyay R. Heteroannulation through combined palladium and Friedel-Crafts reaction strategy: Synthesis of 3-alkyldieneisoindolin-1-ones. *Tetrahedron*. **1999**, 55(42), 12361-12367.
36. Stájer G. and Csende F. Advanced methods for the synthesis of 3-substituted 1*H*-isoindol-1-ones. *Curr Org Chem*. **2005**, 9, 1277-1286.
37. Zeng Q., Liu Z., Li B., Wang F. Mild and effective *N*-phthaloylation of. Amino Acids. **2004**, 27(1), 183-186.
38. Breytencach J., Van Dyk S., Van den Heever I., Allin S., Hodgkinson C., Northfield C., Page M. Synthesis and antimicrobial activity of some isoindolin-1-ones derivatives. *Bioorgan Med Chem Lett*. **2000**, 10(15), 1629-1632.
39. Griesbeck A., Henz A., Kramer W., Lex J., Nerowski F., Oelgemoller M. Synthesis of medium- and large-ring compounds initiated by photochemical decarboxylation of *N*-Phthalimidoalanoates. *Helv Chim Acta*. **1997**, 80, 912-933.
40. Wu J., Zhang W., Wang C. Synthesis of benzopyrrolizidinones by Norrish-Yang cyclization of 3-(acylmethyl)-2-alkylisoindol-2-ones. *Synthesis*. **2009**, 11, 1821-1828.
41. Yoda H., Nakahama A., Koketsu T., Takabe K. A novel synthetic approach to isoindolobenzazepine alkaloid chilenina, employing $S_{\text{M}}\text{I}_2$ -mediated pinacolic coupling reaction. *Tetrahedron Lett*. **2002**, 43, 4667-4669.
42. Deok-Chan H., Chang-Soo Y., Eusun Y. Reductive cyclization of *N*-Iodoalkyl cyclic imides to nitrogen-fused polycyclic amides induced by samarium diiodide. *Tetrahedron Lett*. **1996**, 37(15), 2577-2580.
43. Yoon U., Kim D., Lee C., Choi Y., Lee Y., Ammon H., Mariano P. Novel and efficient azomethineylide forming photoreaction of *N*-(Silylmethyl)phthalimides and related acid and alcohol derivatives. *J Am Chem Soc*. **1995**, 117, 2698-2710.
44. Grishakov A., Matveeva T., Krasnov V. *Russ J Org Chem*. **1998**, 34(3), 357-359.
45. Ben-Othman R., Othman M., Knorr M., Decroix B. Synthesis of diversily functionalized pyrrolizidines and indolizidines using olefin ring-closing metathesis. *Tetrahedron* **2009**, 55, 4845-4854.

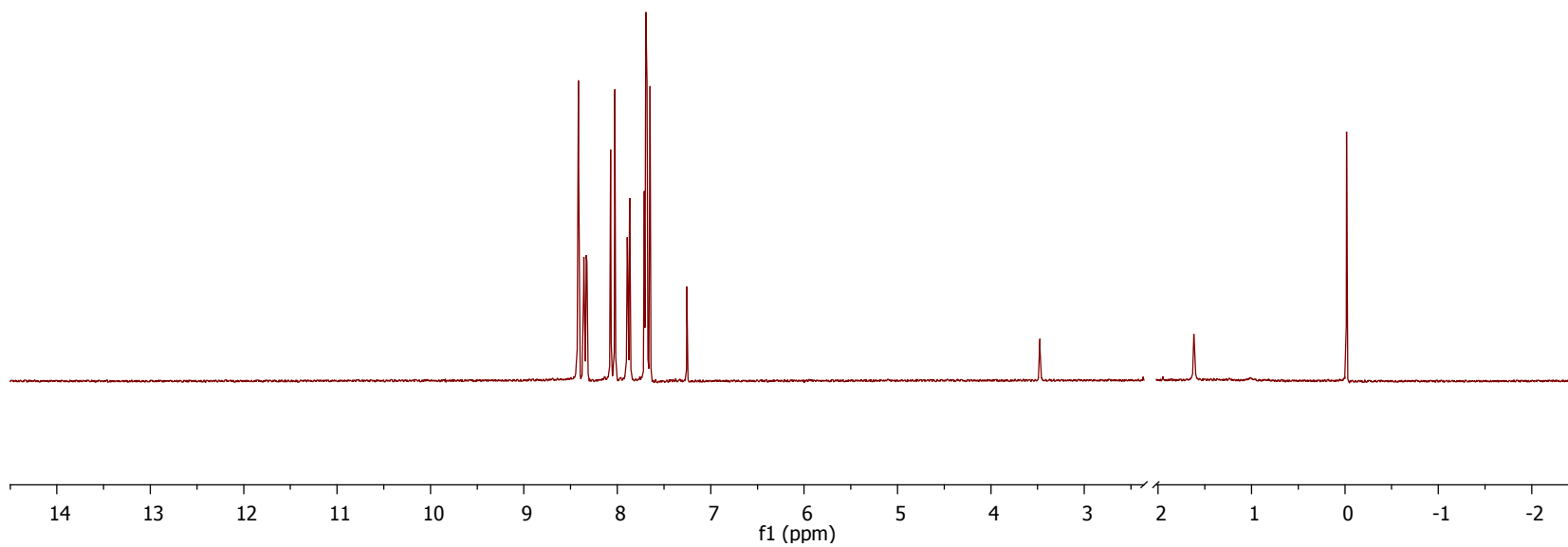
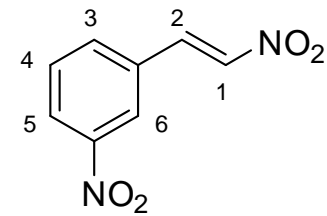
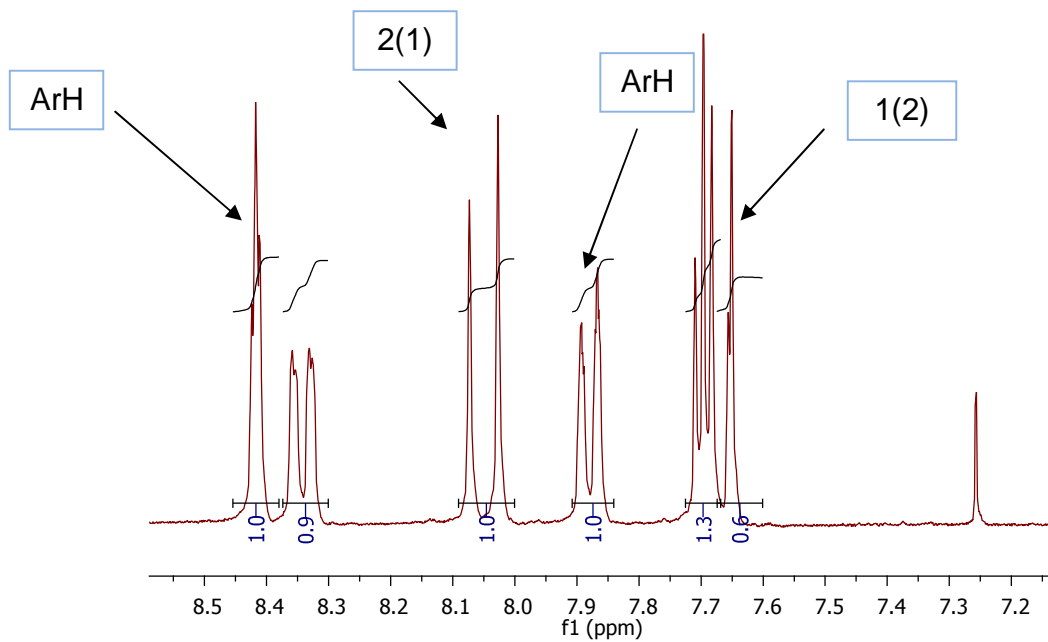
46. Ben- Othman R., Othman M., Coste S., Decroix B. One-pot enyne metathesis/Diels-Alder reaction for the construction of highly functionalized novel polycyclic aza compounds. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 559-567.
47. Reyes-Ramírez A., Regla I., Fragoso M., Vallejo L., Demare P., Jiménez-Vazquez H. Stereoselective Tandem Michael-Intramolecular cyclization approach to functionalized pyrroloisindolones. *Tetrahedron*. **1999**, *55*(37), 11187-11202.
48. Roedor E. Analysis of pyrrolizidine alkaloids. *Curr. Org. Chem.* **1999**, *3*(6), 557-576.
49. Frölich C., Hartmman T., Ober D. Tissue distribution and biosynthesis of 1, 2-saturated pyrrolizidine alkaloids in *Phalaenopsis* hybrids (Orchidaceae). *Phytochemistry* **2006**, *67*, 1493-1502.
50. Bambrilla M., Daviess S.G., Fletcher A.M., Thompson J.E. Asymmetric and enantioespecific synthesis of 1-hidroxymethyl pirrolizidines alkaloids. *Tetrahedon: Asymmetry* **2014**, *25*, 387-403.
51. Carmosin R., Carson J. Hexahidropirrolizine compounds useful as analgesics. US patent 4800207. **1989**.
52. Miyano S., Ohnojo K., Nagaokayo F. 8-(substituted-phenylcarboxamidomethyl) pyrrolizidines and use there of as antiarrhythmic. US patent 4564624. **1986**.
53. Agatsuma T., Akama T., Nara S., Matsumiya R., Otaki S., Ikeda S., Sayito Y. UCS1025A and B new antitumoral antibiotics from the fungus *Acremonium* species. *Org Lett* **2002**, *4*(25), 4387-4390.
54. Gorman P., Chen T., Cross H., Naeem S., Pitard A. A new and simple method for the synthesis of highly functionalized pyrrolizidines, indolizidines and pyrroloazepines. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6316-6319.
55. Toma W., Trigo J., Bensuski P., Souza-Brito R. Preventive activity of pyrrolizidine alkaloids from *Seneciobrasiliensis* (Asteraceae) on gastric and duodenal induced ulcer on mice and rats. *J Ethnopharmacol.* **2004**, *95*(2), 345-351.
56. Prakash A., Pereira T., Reily P., Seawright A. Pyrrolizidine alkaloids in human diet. *Mutat Res.* **1999**, *443*(1), 53-67.

57. Stowe G.N., Hixon S. M., Silvaggi N.R., Moe S.T. Chirality holds the key for potent inhibition of the botulinum neurotoxin serotype a protease. *Organic letters* **2010**, 12(4), 756-759.
58. Zeng Q., Liu Z., Li B., Wang F. Mild and effective *N*-phthaloylation of Amino acids, **2004**, 27, 183-186.
59. Schwarz V., Sarsunova M. The chemistry of heterocyclic compounds. *Chem Abstr.* **1964**, 61.
60. Alvarez X., Jensen P., Fenical W. and Hughes C. Chlodozone, a cytotoxic 1*H*-pyrrolo[2,1-*a*]isoindol-5-ona containing alkaloid from a marine *Streptomyces* Sp. *Organic let.* **2013**, 15(5), 988-991.
61. Aguilera A. Síntesis de isoindolonas con potencial actividad relajante sobre músculo liso. [Tesis Licenciatura] UNAM. 2012.
62. Hartmuth C.K., Finn M.G., Sharpless K. Diverse chemical function from a few good reactions. *Angew Chem Int.* **2001**, 40, 2004-2021.
63. Amer E., Changchun J., Wen Z., Anness R., Cooksy L. Wittig Reactions in Water Media Employing Stabilized Ylides with Aldehydes. Synthesis of α,β -Unsaturated Esters from Mixing Aldehydes, α -Bromoesters, and Ph_3P in Aqueous NaHCO_3 . *J. Org. Chem.* **2007**, (72), 5244-5259.
64. Jinlong W., Congyong Y. One-Pot Wittig Reactions in Aqueous Media: A Rapid and Environmentally Benign Synthesis of α,β -Unsaturated Carboxylic Esters and Nitriles. *Synthetic Communications.* **2006**, (36), 2939-2947.
65. Carey F. Química orgánica. 6° edición. Ed. Mc Graw Hill. México: **2003**, 236-238.
66. Vogel A.I. Vogel's textbook of practical organic chemistry. 5° edition. Ed. Longman scientific and technical. London England. **1989**.

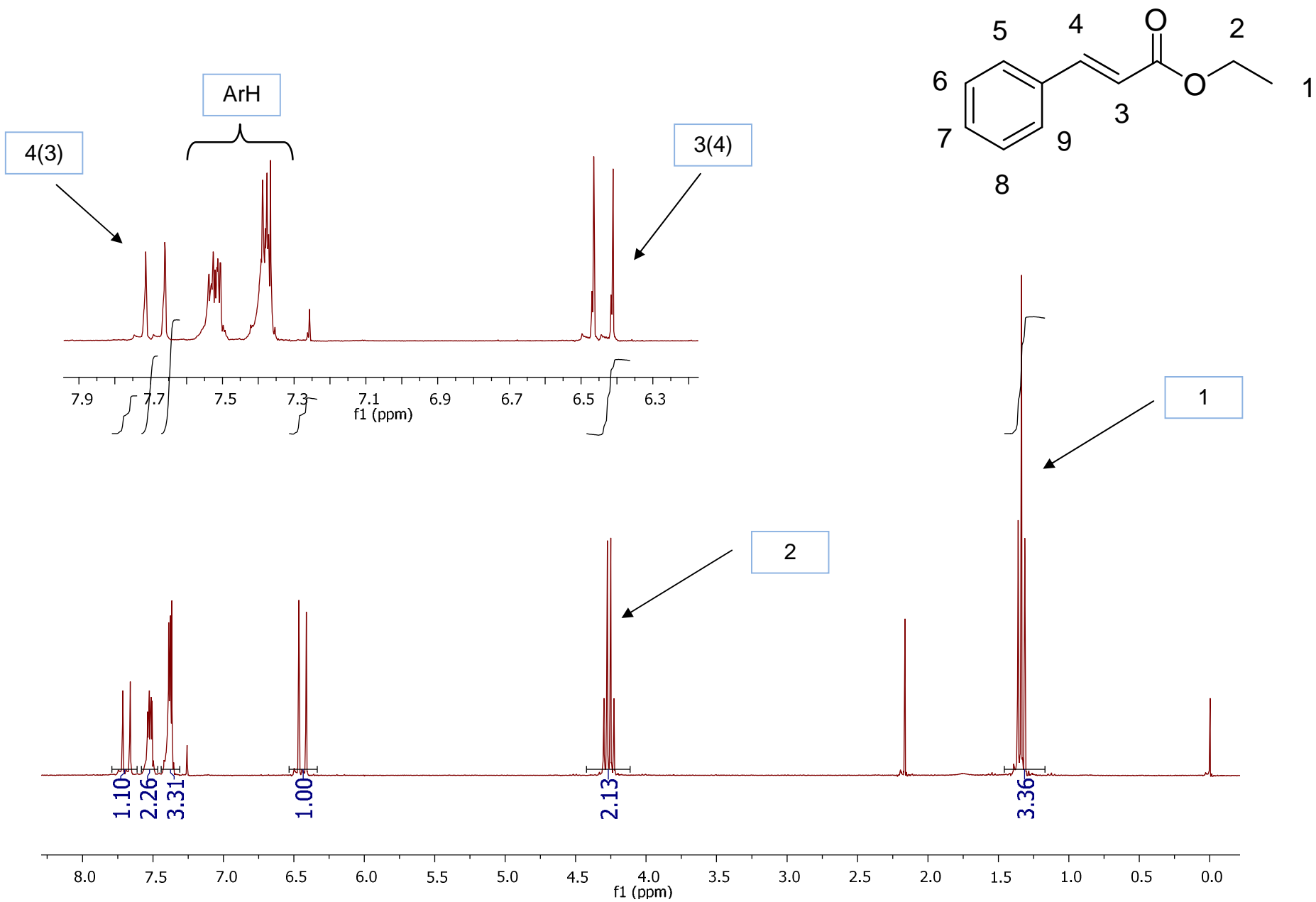
ANEXOS



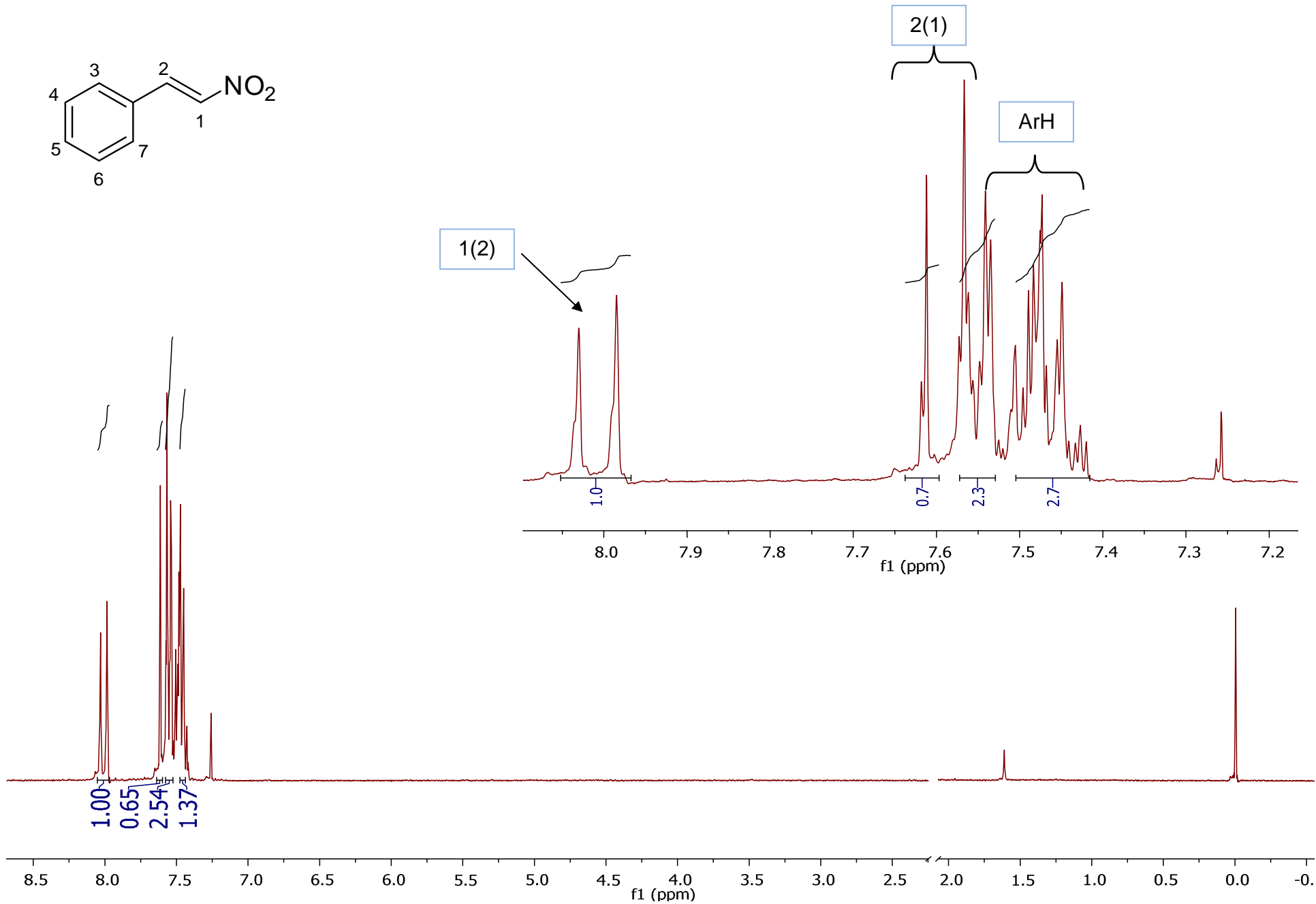
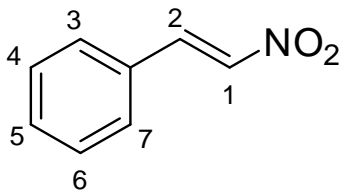
Espectro 1. Espectro de RMN ¹H a 300 MHz del compuesto **E-1**.



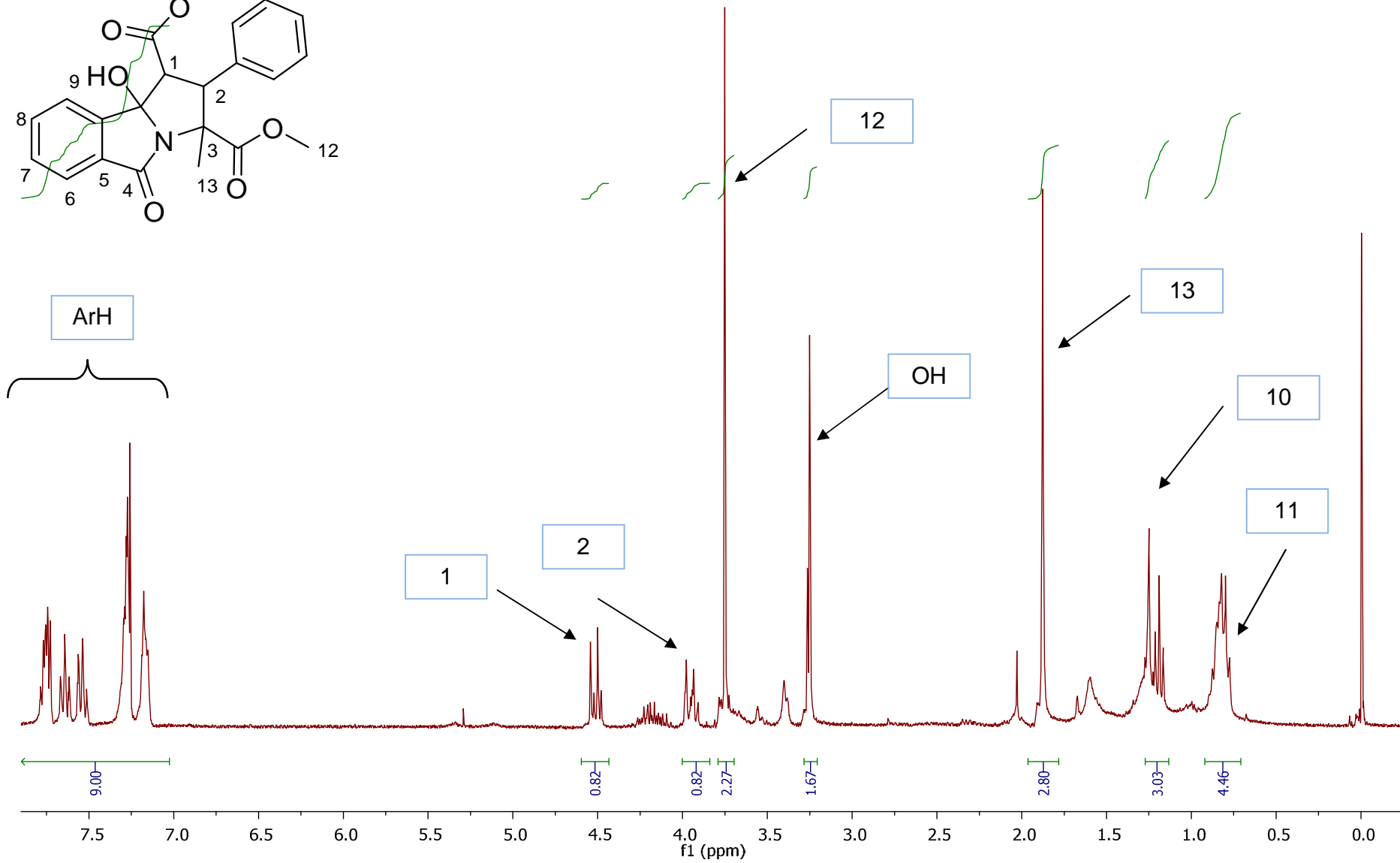
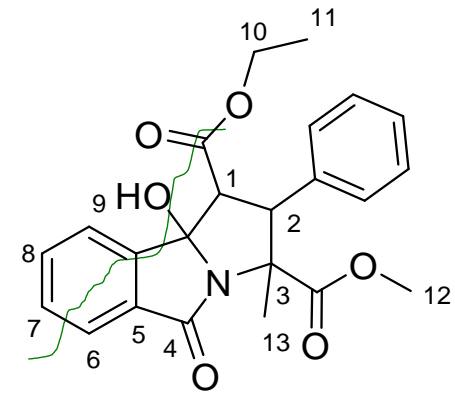
Espectro 2. Espectro de RMN ¹H a 300 MHz del compuesto **E-3**.



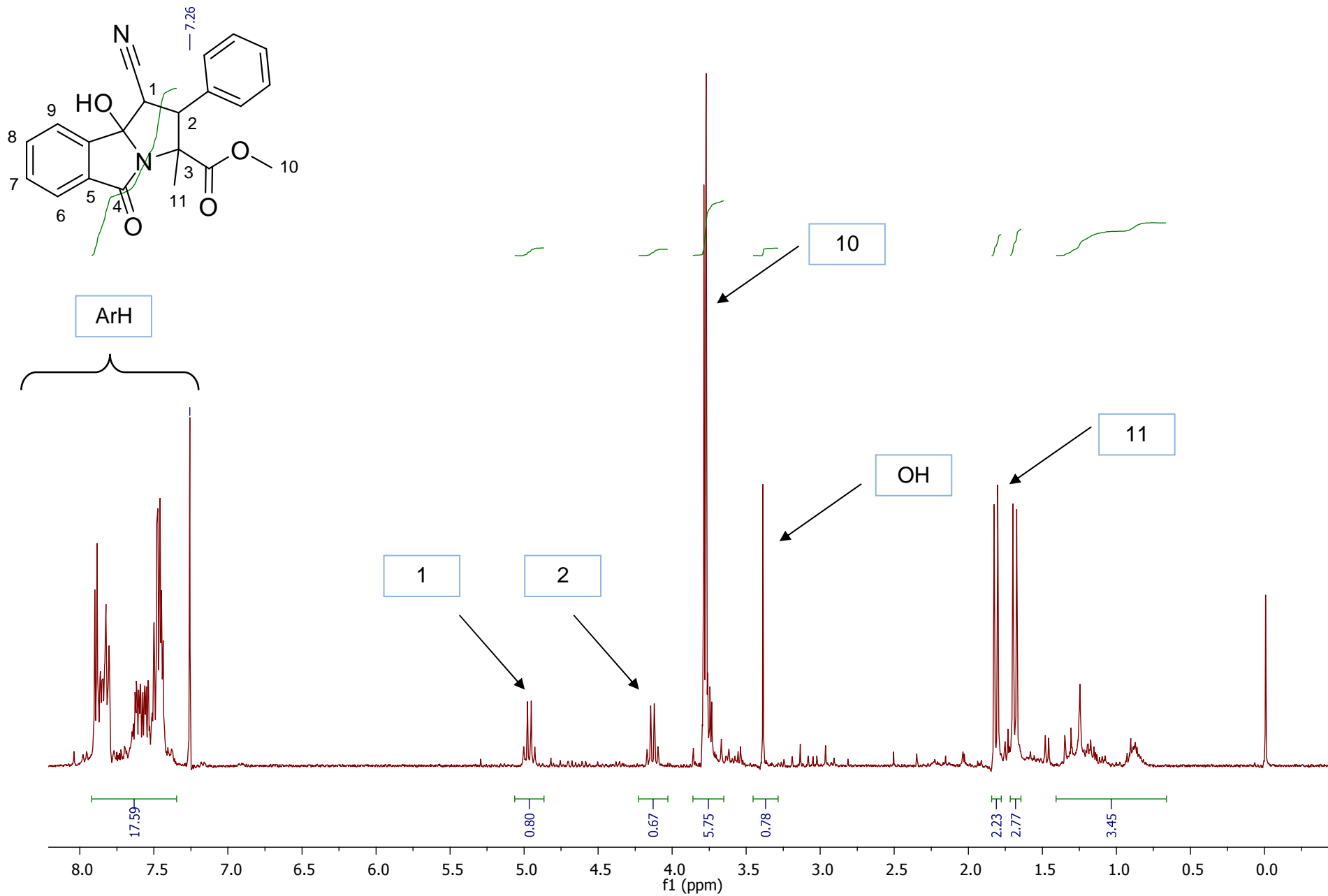
Espectro 3.Espectro de RMN ¹H a 300 MHz del compuesto E-4.



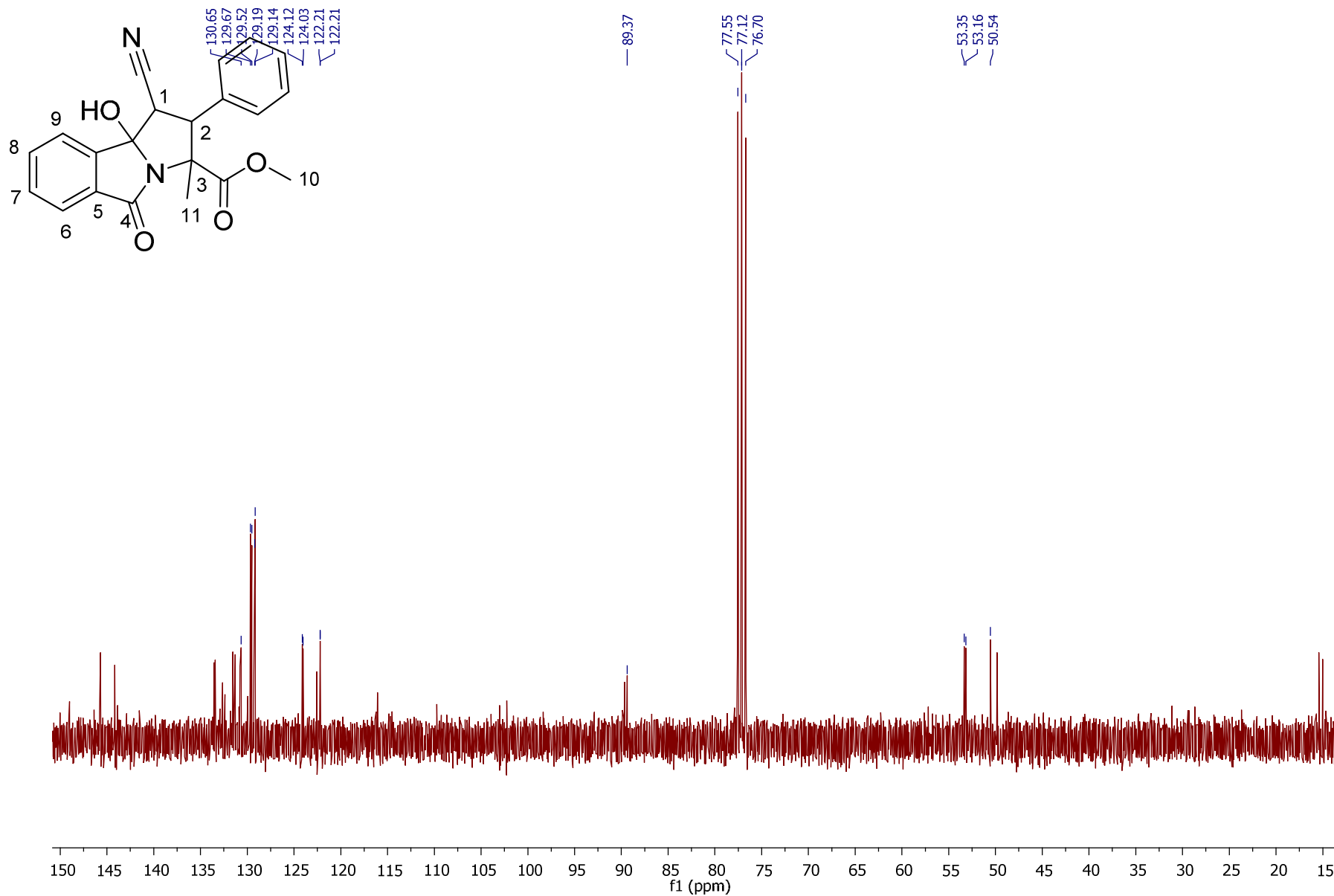
Espectro 4. Espectro de RMN ^1H a 300 MHz del compuesto **E-6**.



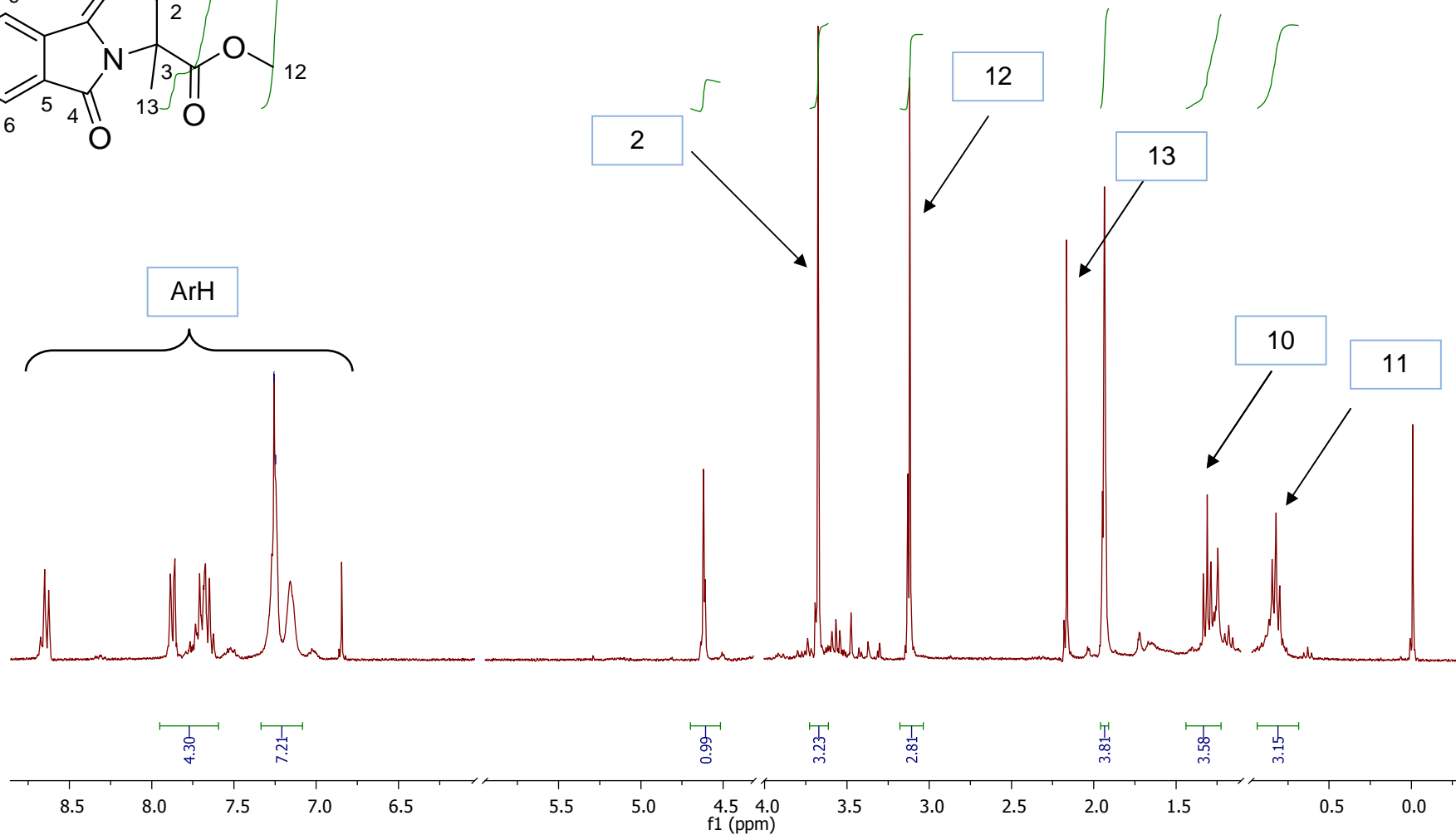
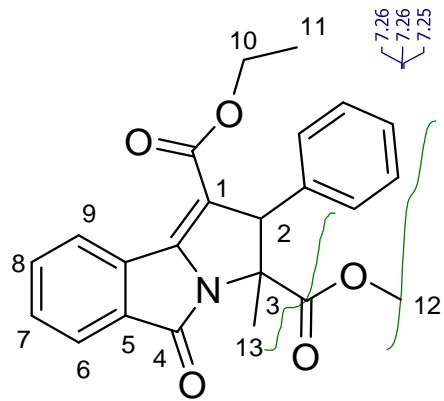
Espectro 5. Espectro de RMN ^1H a 300 MHz del compuesto **8a**.



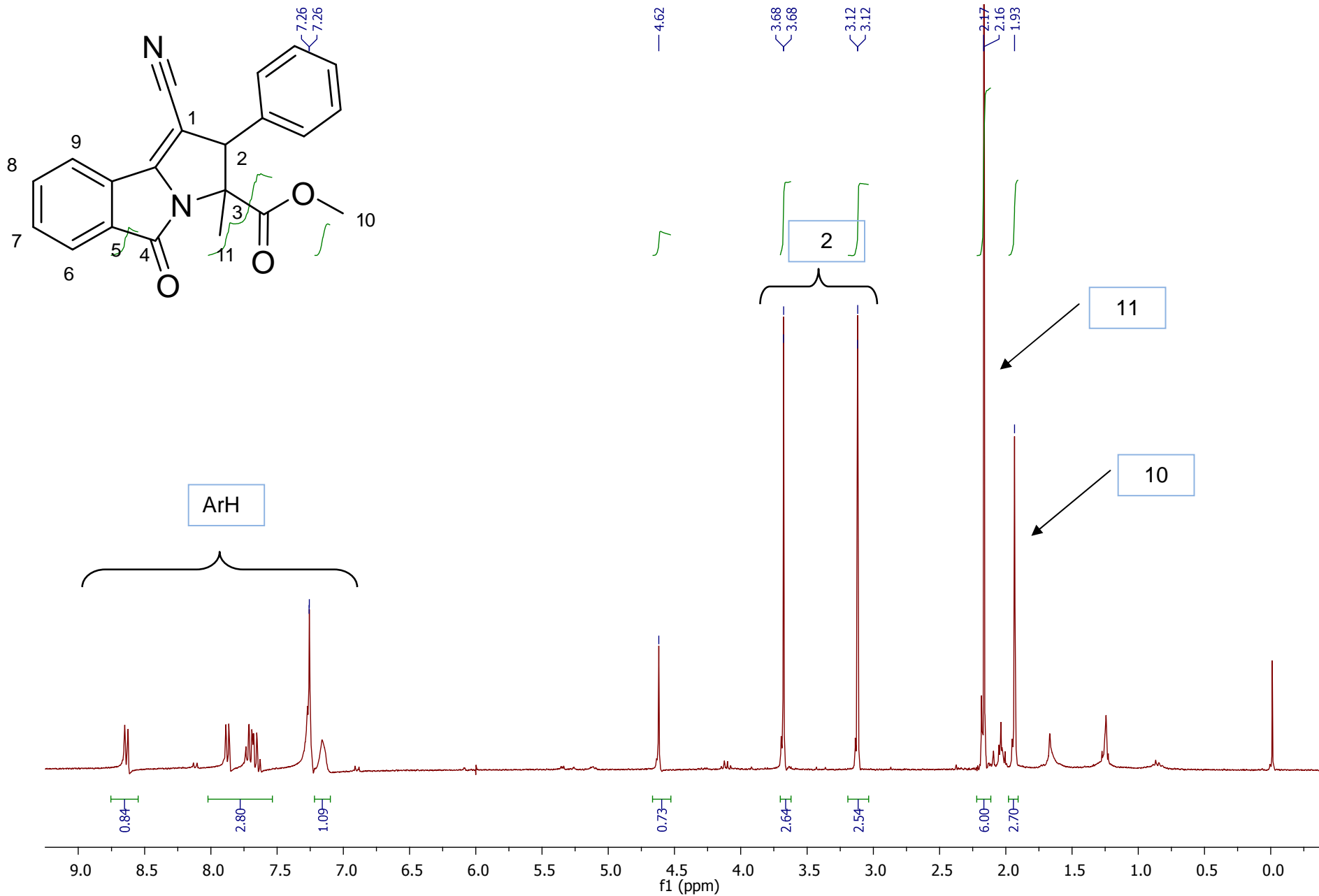
Espectro 6. Espectro de RMN ¹H a 300 MHz del compuesto **8b**.



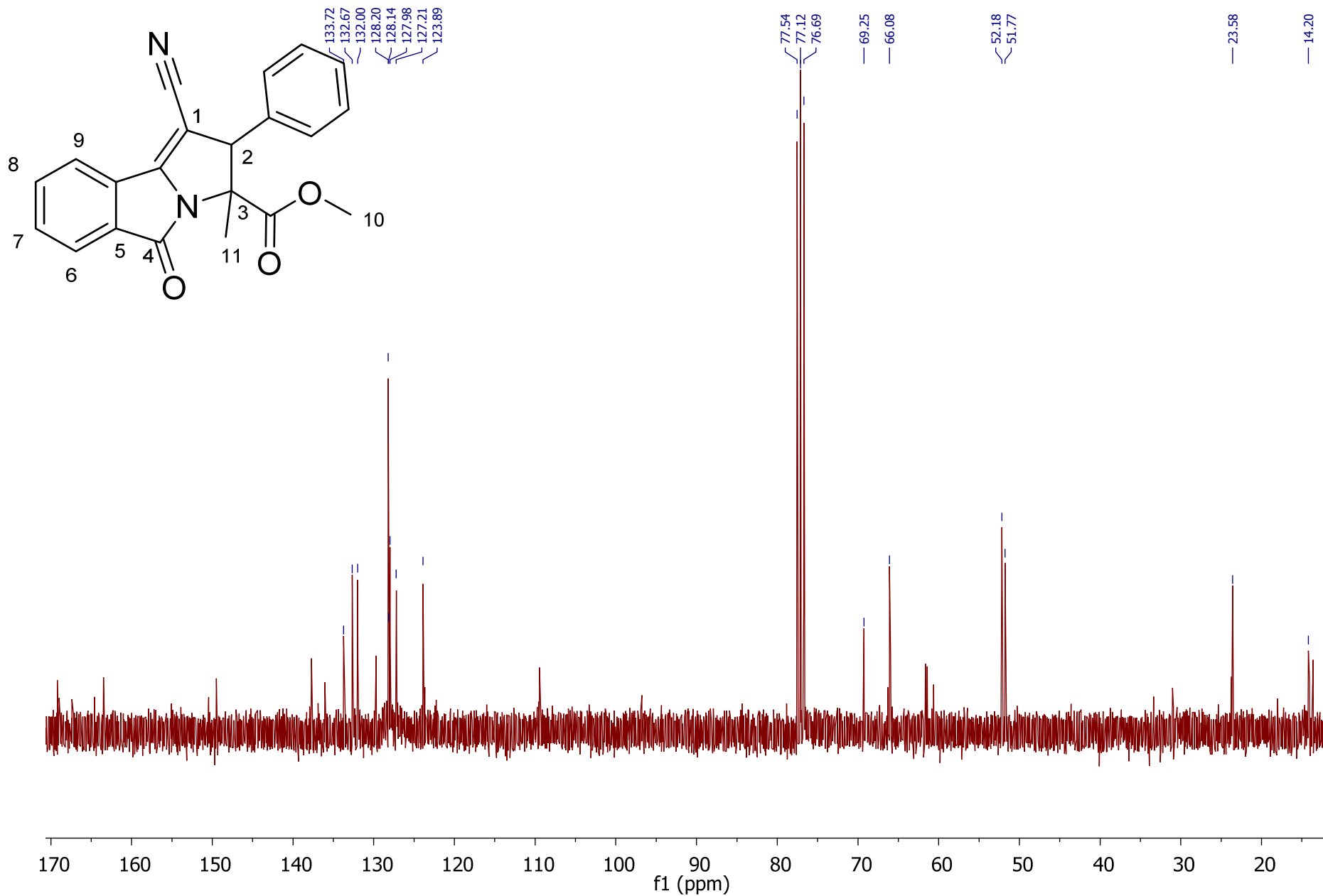
Espectro 7. Espectro de RMN ^{13}C a 300 MHz del compuesto **8b**.



Espectro 8. Espectro de RMN ^1H a 300 MHz del compuesto **9a**.



Espectro 9. Espectro de RMN ¹H a 300 MHz del compuesto **9b**.



Espectro 10. Espectro de RMN ¹³C a 300 MHz del compuesto **9b**.