



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**

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

SÍNTESIS DE NUEVAS AZEPINONAS FUSIONADAS CON POTENCIAL ACTIVIDAD  
INHIBITORIA DE ENZIMAS CDK

**TESIS**

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**DOCTOR EN CIENCIAS**

PRESENTA

M. en C. FRANCISCO XAVIER DOMÍNGUEZ VILLA

ASESOR: DR. JOSÉ GUSTAVO ÁVILA ZÁRRAGA  
FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., JUNIO, 2020



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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

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

**SÍNTESIS DE NUEVAS AZEPINONAS FUSIONADAS CON  
POTENCIAL ACTIVIDAD INHIBITORIA DE ENZIMAS CDK**

**TESIS**

**PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

**DOCTOR EN CIENCIAS**

**PRESENTA**

**M. en C. FRANCISCO XAVIER DOMÍNGUEZ VILLA**

**ASESOR: DR. JOSÉ GUSTAVO ÁVILA ZÁRRAGA**

**FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM**



Ciudad de México, 2020

## H. Jurado

- ✓ Dra. Martha E. Albores Velasco      Facultad de Química UNAM
- ✓ Dr. Moisés Romero Ortega      Facultad de Química UAEMex
- ✓ Dr. Héctor García Ortega      Facultad de Química UNAM
- ✓ Dr. Marcos Hernández Rodríguez      Instituto de Química UNAM
- ✓ Dr. Alfonso S. Lira Rocha      Facultad de Química UNAM

El presente trabajo fue realizado en el Laboratorio 224 de la Coordinación de Posgrados del edificio B de la Facultad de Química de la UNAM bajo la asesoría del Dr. José Gustavo Ávila Zárraga.

- ✓ Fue presentado en el 52º Congreso Mexicano de la Sociedad de Química de México con sede en Puerto Vallarta, Jalisco en septiembre de 2017.



SOCIEDAD QUÍMICA  
DE MÉXICO, A.C.

- ✓ También fue presentado en el QUIMIUNAM 2018 que se llevó a cabo en Ciudad Universitaria, CDMX en el mes de agosto.



La parte principal de este trabajo se publicó en el *Tetrahedron Letters* con el título de:

*“Synthesis of new fused dipyrroloazepinones via a two-step tandem reaction:  
Comparison of the Schmidt and Beckmann pathways”*

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2020.151751>

Con fecha de aceptación del 18 de febrero de 2020

*A mi madre*

*Ma. De los Angeles Villa*

# Agradecimientos

---

Al Dr. Gustavo Ávila Zárraga, por dirigir de manera excelente este proyecto, por tratar a su grupo de investigación como colaboradores más que como estudiantes. Por la amistad, la confianza, los consejos tanto de química y de la vida, así como por el apoyo durante estos 4 largos años.

A los Doctores: Alejandro Cordero Vargas y Alfonso Lira Rocha por sus valiosas sugerencias y apoyo semestre con semestre en las reuniones del comité tutor.

A los miembros de este H. Jurado:

- ✓ Dra. Martha E. Albores Velasco
- ✓ Dr. Moisés Romero Ortega
- ✓ Dr. Héctor García Ortega
- ✓ Dr. Marcos Hernández Rodríguez
- ✓ Dr. Alfonso S. Lira Rocha

Por tomarse el tiempo para leer este trabajo de tesis y enriquecerlo con sus valiosas correcciones y sugerencias.

Al Dr. Adrián Vázquez, por su invaluable apoyo en el laboratorio, por su amistad y sus sugerencias, escuchar su opinión en cuestiones de química orgánica siempre fue enriquecedor.

A la M. en C. Concepción Armenta Salinas por su apoyo con la espectroscopía.

Al M. en C. Gustavo Pretelín Castillo, por su apoyo con los experimentos de RMN y por el préstamo de algunos reactivos que fueron fundamentales para el desarrollo de esta tesis.

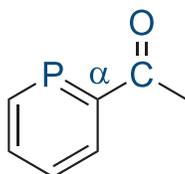
Al Dr. Pablo Arturo Martínez Soriano y al M. en C. Luis Felipe Hernández Ayala por el apoyo con los espectros de Infrarrojo.

A la futura M. en C. Circe Hernández por proporcionarnos el software para la visualización y edición de espectros de RMN y Masas, así como por sus valiosos consejos y sugerencias para siempre solicitar los experimentos de RMN que nos pudieran proporcionar la mayor cantidad de información, así como por su ayuda para introducirnos en el manejo del software.

Al proyecto PAIP 5000:9060 y a CONACYT por la beca otorgada con número: 295762.

***“Los químicos nos parecemos a las personas religiosas, creemos en algo que nuestros ojos aún no han sido dignos de ver, pero sabemos que existe debido a que podemos apreciar sus manifestaciones. Una RMN, una EPR, un espectro de Infrarrojo o de masas son las manifestaciones de nuestra mayor fuente de devoción: el átomo.”***

**F.X.D.V.**



Abreviaturas y símbolos.....	ix
Índice de compuestos.....	11
Resumen.....	15
Abstract.....	16
Objetivos.....	17
Objetivo general:.....	17
Objetivos particulares.....	17
Metodología propuesta.....	18
<b>CAPÍTULO 1. Indolonas. Síntesis y análisis de algunos derivados con atropoisimerismo.....</b>	<b>19</b>
Antecedentes.....	20
Indolonas, fragmento presente en moléculas con actividad biológica.....	20
Indolonas con actividad farmacológica.....	20
Síntesis de Indolonas.....	21
Atropoisomería y su impacto en las moléculas con actividad biológica.....	22
Indolonas, Resultados y discusión.....	24
Síntesis del compuesto 1.....	24
Síntesis de la serie de compuestos 2; 1-Aril-2,6,6-trimetil-4-indolonas.....	24
Parte experimental.....	33
Síntesis del compuesto 1.....	33
Síntesis de indolonas.....	34
<b>CAPÍTULO 2. Azidopropilindolonas. Una ruta para la síntesis eficiente.....</b>	<b>41</b>
Antecedentes.....	42
Azidas; reactividad, y compuestos de interés.....	42
Reactividad de las alquilazidas.....	42
Aplicaciones y compuestos de interés con fragmentos -N <sub>3</sub> .....	43
Resultados y discusión.....	44
Síntesis de la serie 3; $\alpha$ -Cloropropilindolonas.....	44
Vía enolato.....	46
Temperatura y tiempo de formación del enolato.....	46
Síntesis de $\alpha$ -azidopropilindolonas.....	54
Optimización de la reacción de sustitución para la obtención de azidopropilindolonas.....	54
Parte experimental.....	59



Síntesis de la serie 4; $\alpha$ -Azidopropilindolonas.....	59
<b>CAPÍTULO 3. Dipirroloazepinonas. Exploración de las reacciones de inserción oxidativa de nitrógeno para la síntesis de azepinonas fusionadas .....</b>	<b>67</b>
Antecedentes.....	68
Azepinonas fusionadas .....	68
Importancia farmacéutica de las benzoazepinas.....	68
Síntesis de las benzoazepinas.....	70
Cierre de cadenas lineales .....	70
Inserción oxidativa del átomo de nitrógeno .....	72
Transposición de Beckmann.....	72
Transposición de Schmidt.....	74
Resultados y Discusión.....	78
Reacción de Schmidt Intramolecular .....	78
Transposición de Beckmann en tándem.....	87
Síntesis de oximas .....	87
Transposición de Beckmann. ....	90
Optimización de la transposición de Beckmann .....	98
Equivalentes de POCl <sub>3</sub> .....	98
Tiempo .....	99
Temperatura .....	99
Parte experimental.....	100
Procedimiento general para la síntesis de las oximas derivadas de las cloropropilindolonas.....	100
Procedimiento general para la síntesis de azepinonas. ....	102
<b>CAPÍTULO 4. Acoplamiento molecular. Evaluación in silico de los modos de unión de los derivados de indolonas y dipirroloazepinonas con algunas enzimas CDK .....</b>	<b>106</b>
Antecedentes.....	107
Cinasas dependientes de ciclina CDK.....	107
Introducción .....	107
Inhibidores de enzimas CDK.....	109
Flavopiridol.....	109
Roscovitna .....	109
Formas de unión y regiones del sitio activo de las enzimas CDK .....	110
Resultados y discusión .....	112
Acoplamiento molecular .....	112
Acoplamiento con la enzima CDK2.....	113
Acoplamiento con la enzima CDK5.....	119



<i>Acoplamiento con la enzima CDK9</i> .....	124
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>130</b>
Conclusiones generales.....	131



# Abreviaturas y símbolos

---

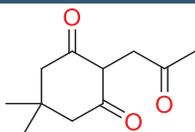
- ✓ Å: Angstroms
- ✓ AcOEt: Acetato de etilo
- ✓ All: Alilo
- ✓ APCI: Ionización química a presión atmosférica
- ✓ Ar: Arilo
- ✓ ATP: Trifosfato de adenosina
- ✓ ATR: Reflectancia total atenuada
- ✓ Bn: Bencilo
- ✓ Boc: ter-Butiloxicarbonilo
- ✓ CDK: Cinasa dependiente de ciclina
- ✓ CMGC: Cinasas activadas por calmodulina
- ✓ COSY: Espectroscopía de correlación
- ✓ Cp: Ciclopentadienilo
- ✓ d: Doblete
- ✓ DBM: Dibromometano
- ✓ DCM: Diclorometano
- ✓ dd: Doble de dobles
- ✓ ddd: Doble de doble de dobles
- ✓ DFT: Teoría de funcionales de la densidad
- ✓ DMF: Dimetilformamida
- ✓ EM: Espectrometría de Masas
- ✓ Eq: Equivalentes
- ✓ Fc: Ferroceno
- ✓ GEA: Grupo electroattractor
- ✓ GED: Grupo electrodonador
- ✓ h: Horas
- ✓ HMBC: Experimento de correlación heteronuclear de enlaces múltiples
- ✓ HOMO: Orbital molecular de mayor energía ocupado
- ✓ HSQC: Experimento de coherencia cuántica heteronuclear
- ✓ IE: Impacto electrónico
- ✓ IR: Infrarrojo
- ✓ J: Constante de acoplamiento
- ✓ K: Constante de velocidad
- ✓ Kcal: Kilocalorías
- ✓ K<sub>eq</sub>: Constante de equilibrio
- ✓ LDA: Diisopropilamido de litio
- ✓ LUMO: Orbital molecular de menor energía desocupado
- ✓ m/z: Relación masa carga
- ✓ m: Multiplete
- ✓ Me: Metilo
- ✓ MsOH: Ácido metansulfónico
- ✓ n-BuLi: n-Butillitio
- ✓ NOESY: Espectroscopía del efecto nuclear Overhauser
- ✓ Nu: Nucleófilo:
- ✓ ° C: Grados Celsius
- ✓ OEt: Etoxilo
- ✓ OMe: Metoxilo



- ✓ ORTEP: Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot
- ✓ P:f: Punto de fusión
- ✓ Ph: Fenilo
- ✓ PPA: Ácido polifosfórico
- ✓ Pr: Propilo
- ✓ *p*-TSA: Ácido *p*-toluensulfónico
- ✓ q: Cuarteto
- ✓ RMN <sup>13</sup>C: Resonancia magnética nuclear de carbono 13
- ✓ RMN <sup>1</sup>H: Resonancia magnética nuclear de protón
- ✓ RMSD: Desviación cuadrática media
- ✓ s: Singulete
- ✓ T: Temperatura
- ✓ t: Triplete
- ✓ TBAI: Yoduro de tetrabutilamonio
- ✓ t-BuOK: ter-Butóxido de potasio
- ✓ TCT: Cloruro cianúrico (2,4,6,-Tricloro-1,3,5-triazina)
- ✓ TEA: Trietilamina
- ✓ TFA: Ácido trifluoroacético
- ✓ TfOH: Ácido tríflico:
- ✓ THF: Tetrahidrofurano
- ✓ V: velocidad de reacción
- ✓ VIH: Virus de inmunodeficiencia humana
- ✓ δ: Desplazamiento químico
- ✓ ΔG<sub>Rot</sub>-Energía libre de rotación

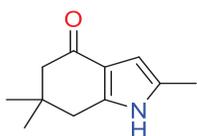


# Índice de compuestos

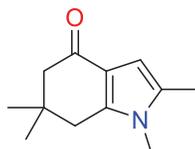


1.

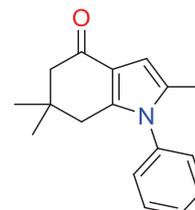
5,5-dimetil-2-(2-oxopropil)ciclohexano-1,3-diona



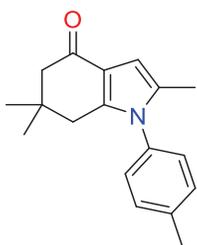
2a. 2,6,6-Trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-4-ona.



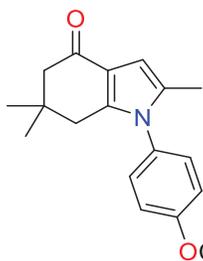
2b. 1,2,6,6-Tetrametil-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona



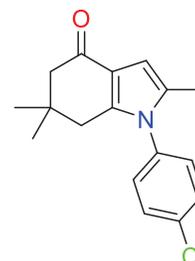
2c. 1-Fenil-2,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona



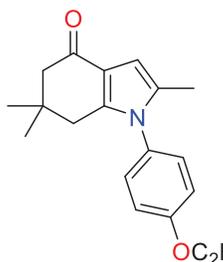
2d. 1-(4-Metilfenil)-2,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona



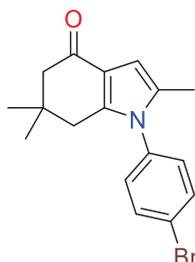
2e. 1-(4-Metoxifenil)-2,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona



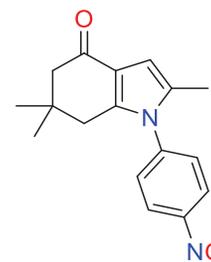
2f. 1-(4-Clorofenil)-2,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona



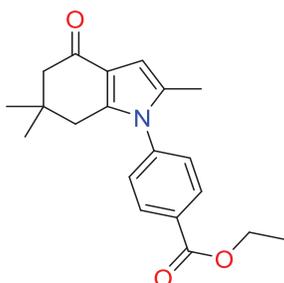
2g. 1-(4-Etoxifenil)-2,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona



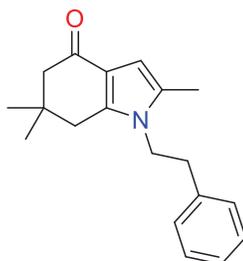
2h. 1-(4-Bromofenil)-2,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona



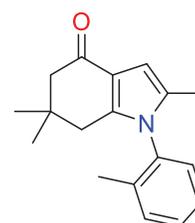
2i. 1-(4-Nitrofenil)-2,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona



2j. 1-(4-Etoxicarbonilfenil)-2,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona

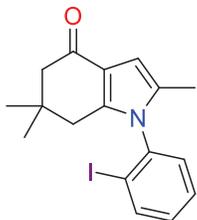


2k. 1-(2-Feniletil)-2,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona

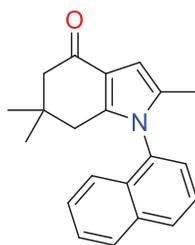


2l. 1-(2-Metilfenil)-2,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona.

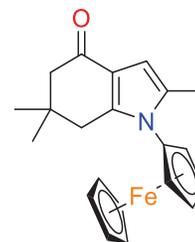




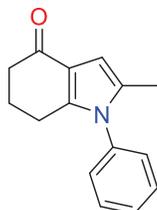
**2m.** 1-(2-Yodofenil)-2,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona.



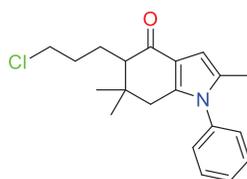
**2n.** 1-(1-Naftil)-2,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona



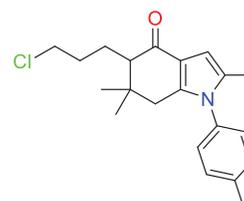
**2ñ.** 1-Ferrocenil-2,6,6-trimetilindol-4-ona.



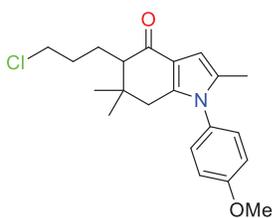
**2p.** 1-Fenil-2-Metil-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona.



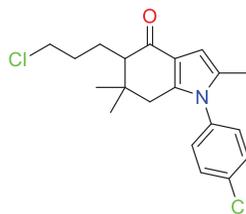
**3c.** 1-Fenil-2,6,6-trimetil-5-(3-cloropropil)-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona



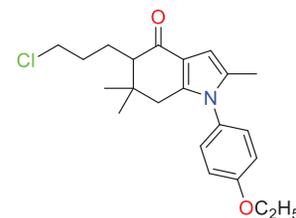
**3d.** 1-(4-Metilfenil)-2,6,6-trimetil-5-(3-cloropropil)-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona



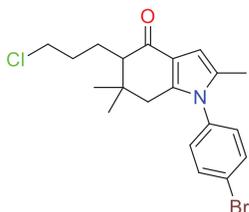
**3e.** 1-(4-Metoxifenil)-2,6,6-trimetil-5-(3-cloropropil)-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona



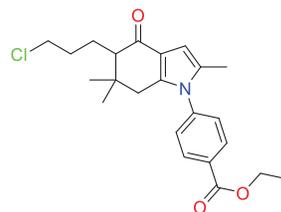
**3f.** 1-(4-Clorofenil)-2,6,6-trimetil-5-(3-cloropropil)-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona



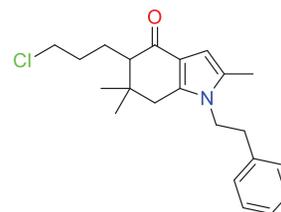
**3g.** 1-(4-Etoxfenil)-2,6,6-trimetil-5-(3-cloropropil)-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona



**3h.** 1-(4-Bromofenil)-2,6,6-trimetil-5-(3-cloropropil)-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona

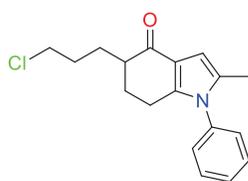


**3j.** 1-(4-Etoxicarbonilfenil)-2,6,6-trimetil-5-(3-cloropropil)-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona

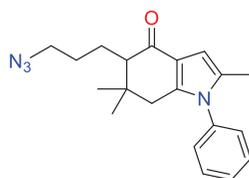


**3k.** 1-(2-Feniletil)-2,6,6-trimetil-5-(3-cloropropil)-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona

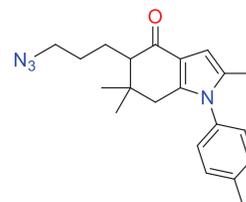




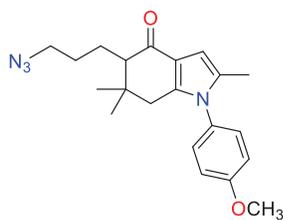
**3p.** 1-Fenil-2--Metil-5-(3-cloropropil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-4-ona.



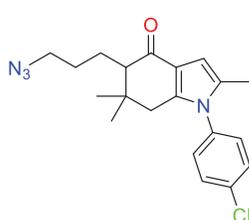
**4c.** 1-Fenil-2,6,6-trimetil-5-(3-azidopropil)-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona



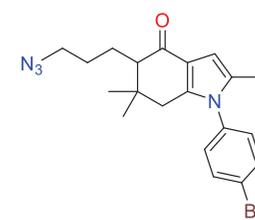
**4d.** 1-(4-Metilfenil)-2,6,6-trimetil-5-(3-azidopropil)-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona



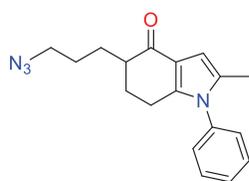
**4e.** 1-(4-Metoxifenil)-2,6,6-trimetil-5-(3-azidopropil)-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona



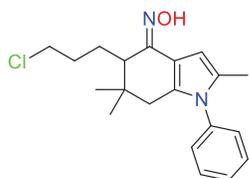
**4f.** 1-(4-Clorofenil)-2,6,6-trimetil-5-(3-azidopropil)-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona



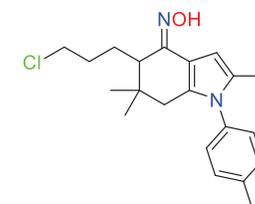
**4h.** 1-(4-Bromofenil)-2,6,6-trimetil-5-(3-azidopropil)-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona



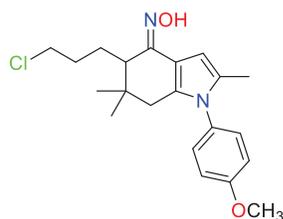
**4p.** 1-fenil-2-metil-5-(3-azidopropil)-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona



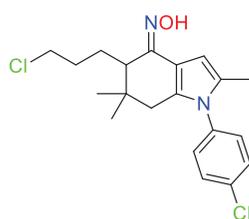
**5c.** Oxima de la 1-Fenil-2,6,6-trimetil-5-(3-cloropropil)-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona



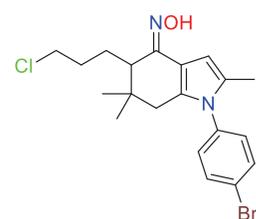
**5d.** Oxima de la 1-(4-metilfenil)-2,6,6-trimetil-5-(3-cloropropil)-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona



**5e.** Oxima de la 1-(4-metoxifenil)-2,6,6-trimetil-5-(3-cloropropil)-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona

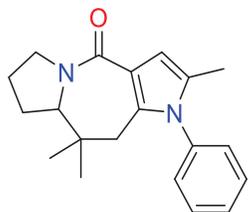


**5f.** Oxima de la 1-(4-clorofenil)-2,6,6-trimetil-5-(3-cloropropil)-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona

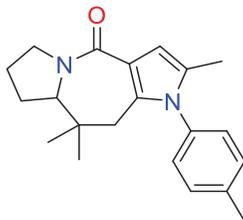


**5h.** Oxima de la 1-(4-Bromofenil)-2,6,6-trimetil-5-(3-cloropropil)-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona

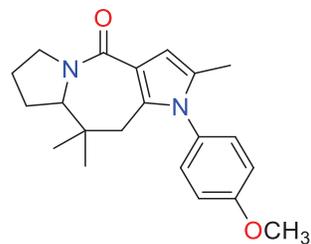




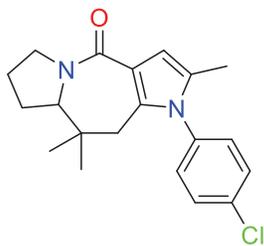
**7c.** 1-Fenil-2,9,9-trimetil-6,7,8,8a-tetrahidropirrol[1,2-a;2',3'-e]azepin-4-ona



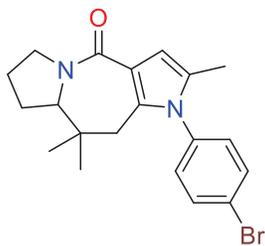
**7d.** 1-(4-Metilfenil)-2,9,9-trimetil-6,7,8,8a-tetrahidropirrol[1,2-a;2',3'-e]azepin-4-ona



**7e.** 1-(4-Metoxifenil)-2,9,9-trimetil-6,7,8,8a-tetrahidropirrol[1,2-a;2',3'-e]azepin-4-ona



**7f.** 1-(4-Clorofenil)-2,9,9-trimetil-6,7,8,8a-tetrahidropirrol[1,2-a;2',3'-e]azepin-4-ona



**7h.** 1-(4-Bromofenil)-2,9,9-trimetil-6,7,8,8a-tetrahidropirrol[1,2-a;2',3'-e]azepin-4-ona



## Resumen

---

En esta tesis doctoral se informa la síntesis de un nuevo sistema poliheterocíclico de tipo dipirroloazepinona el cual es preparado a partir de materias primas sencillas.

Se reporta la síntesis de 15 derivados de indolona de los cuales 11 no se encuentran descritos en la literatura. La síntesis se realizó utilizando metodologías eficientes que permiten la obtención de dichos compuestos en buenos rendimientos.

También se describe el diseño de metodologías eficientes para la síntesis de 8 nuevos compuestos derivados de indolona con un sustituyente cloropropilo en la posición alfa del sistema bicíclico las cuales se utilizaron para preparar 5 nuevos derivados de tipo  $\alpha$ -azidopropilindolona.

Se exploraron las metodologías de inserción oxidativa de nitrógeno y se logró la obtención de un sistema complejo mediante una reacción de transposición tipo Beckmann con una subsecuente anillación. Esta metodología fue utilizada para la síntesis de 5 dipirroloazepinonas que no se encontraban descritas en la literatura.

Adicionalmente, se realizó el estudio de acoplamiento molecular o *Molecular Docking* de las dipirroloazepinonas generadas, así como de los precursores sintéticos para evaluar su potencial actividad inhibitoria ante las enzimas reguladoras del ciclo celular: las cinasas dependientes de ciclina (CDK). Se encontró que los compuestos sintetizados presentan afinidades comparables y en algunos casos superiores a las que presentan los inhibidores de enzimas CDK comunes como son el Flavopiridol y la (*R*)-Roscovitina.



# Abstract

---

*In this doctoral thesis, the synthesis of a new polyheterocyclic system of dipyrroloazepinone is reported, which is prepared from simple raw materials.*

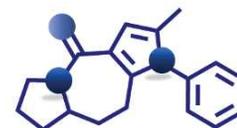
*The synthesis of 15 indolone derivatives is reported, 11 of them were not described in the literature. The synthesis was carried out using efficient methodologies*

*Also we describe the design of efficient methodologies for the synthesis of 8 new compounds derived from indole with a substituent chloropropyl at the alpha position of the bicyclic system which were used to synthesize 5 new derivatives of the  $\alpha$ -azidopropylindolone type.*

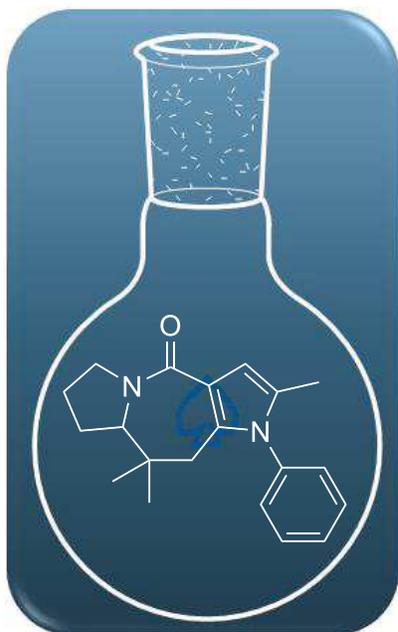
*The exploration of the nitrogen oxidative insertion methodologies were performed and achieved the obtainment of a complex system through a Beckmann-type rearrangement reaction with a subsequent tandem cyclization.*

*In addition to this work, a molecular docking study of the dipyrroloazepinones, as well as the synthetic precursors were performed to evaluate their potential inhibitory activity against the cell cycle regulatory enzymes: cyclin-dependent kinases (CDK). It was found that the synthesized compounds have similar affinity and in some cases the affinity is superior to those presented by common CDK enzyme inhibitors such as Flavopyridol and (R) –Roscovitine*





## Objetivos



### Objetivo general:

Sintetizar un nuevo sistema de heterociclos fusionados que comprenda un núcleo de azepinona fusionado en su cara [a] una unidad de pirrolidina y en su cara [e] a una unidad de pirrol. Todo esto mediante un proceso de expansión anular y una ciclación simultánea.

Se busca que los derivados de dipirroloazepinona sintetizados sean evaluados *in silico* para determinar si pueden presentar una posible actividad biológica.

### Objetivos particulares

- ✓ Sintetizar una nueva familia de indolonas precursoras del derivado final en buenos rendimientos y utilizando metodologías sencillas.
- ✓ Explorar las reacciones de alquilación  $\alpha$ -carbonílica de los derivados de tipo indolona con el fin de construir el sistema poliheterocíclico final.
- ✓ Extrapolar las condiciones de la reacción de Schmidt intramolecular para la obtención de los derivados de dipirroloazepinona.
- ✓ Evaluar el modo de unión de moléculas sintetizadas en este proyecto mediante un estudio de acoplamiento molecular (molecular docking) molecular ante enzimas CDK.

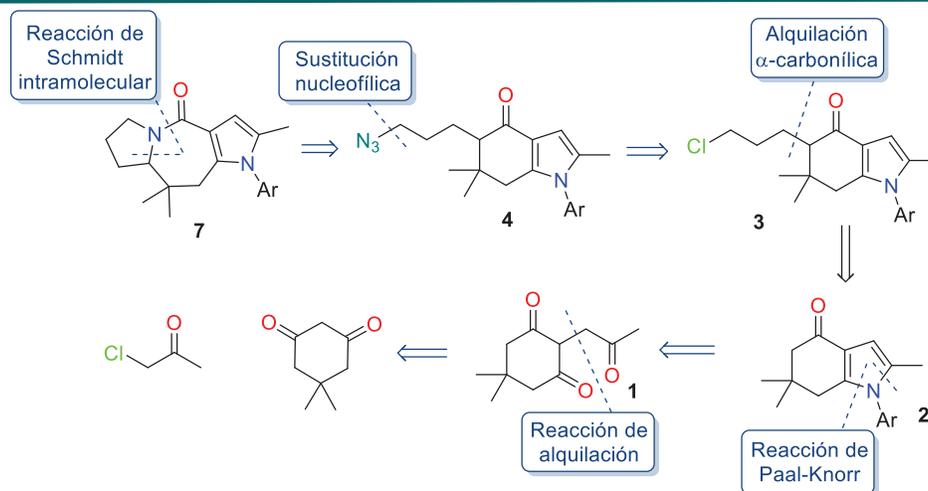




## Metodología propuesta

Se pretende sintetizar la molécula objetivo mediante la expansión anular de una molécula ya conocida y sintetizada anteriormente. Adicionalmente, se buscará sintetizar diversas familias de compuestos de este tipo, las cuales se pueden obtener mediante la variación de los grupos aromáticos introducidos en la reacción de Paal-Knorr.

Se propone la siguiente estrategia retrosintética (**Esquema 1**) para llegar a la síntesis de los sistemas poliheterocíclicos con un núcleo de azepinona.



**Esquema 1.** Estrategia retrosintética para la obtención del poliheterociclo.

El objetivo de utilizar la reacción de Schmidt es generar un sistema fusionado (**7**) al mismo tiempo que se expande el ciclo de 6 miembros de la ciclohexanona. Dicha reacción proviene de la molécula **4** donde la azida y el grupo carbonilo se encuentran en la misma molécula. El grupo azida puede ser introducido mediante una reacción de sustitución nucleofílica del cloruro precursor (**3**). Dicho precursor puede ser sintetizado mediante una alquilación  $\alpha$ -carbonílica de la ciclohexanona fusionada correspondiente (**2**) la cual puede ser generada mediante una reacción de Paal-Knorr a partir de un compuesto 1,4-dicarbonílico (**1**). El compuesto 1,4-dicarbonílico **1** puede ser sintetizado mediante la alquilación de la dimedona en medio básico.

La reacción final de esta estrategia es de gran interés ya que puede generar una expansión de un ciclo de 6 a un ciclo de 7 miembros, una fusión con un anillo de cinco miembros y llevarnos a la obtención de un sistema poliheterocíclico en un solo paso.

En los capítulos subsecuentes se describen los resultados de cada etapa sintética con énfasis en la construcción de los derivados **2** (Capítulo 1), **3** y **4** (Capítulo 2) y **7** (Capítulo 3) así como las evaluaciones mediante el acoplamiento ante las enzimas CDK2, CDK9 y CDK5 (Capítulo 4).



# Capítulo 1

INDOLONAS

*Síntesis y análisis de algunos derivados  
con atropisomería.*

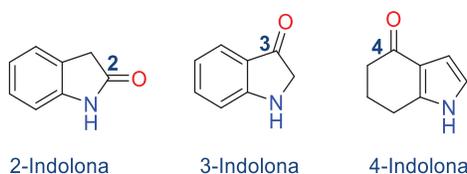


## Antecedentes

### *Indolonas, fragmento presente en moléculas con actividad biológica*

El indol es un núcleo destacado en la Química Heterocíclica, es un heterociclo aromático que fusiona una unidad de pirrol en su cara [b] con una unidad de benceno. Dicho heterociclo se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza. Algunas aminas derivadas del indol como la triptamina y la serotonina juegan un rol fundamental en el funcionamiento del Sistema Nervioso Central.<sup>1</sup>

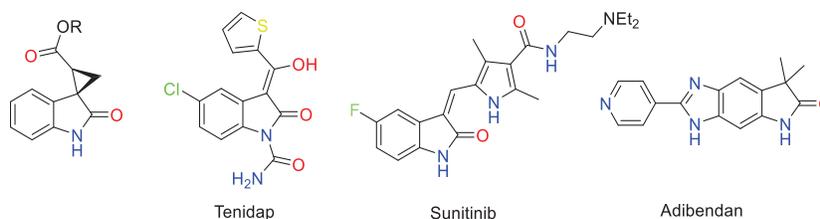
Dentro de los variados derivados del indol que existen en la naturaleza podemos encontrar a las indolonas, estas moléculas presentan un grupo carbonilo dentro del sistema heterocíclico de manera más común en posiciones 2 o 4. (**Figura 1**).



**Figura 1.** Indolonas

### Indolonas con actividad farmacológica.

Este motivo estructural, es componente importante de diversas moléculas con actividad biológica (**Figura 2**), dentro de las cuales podemos encontrar compuestos antivirales con actividad específica contra el virus de inmunodeficiencia humana (VIH),<sup>2</sup> antitumorales como en Sunitinib;<sup>3</sup> fármacos antiinflamatorios como en Tenidap;<sup>4</sup> o bien antihipertensivos y cardiotónicos.<sup>5</sup>



**Figura 2.** Fármacos con núcleo de indolona.

Asimismo, la modificación estructural de los fragmentos de 4-indolona puede dar acceso a una gran diversidad de moléculas, la mayoría de ellas con actividad biológica. Tal es el caso de los carbamatos sintetizados por Fluxe y su grupo de investigación.<sup>6</sup> Estos compuestos

<sup>1</sup> Powerm M. B.; Hackett, L. P.; Dusci, L. J.; Ilett, K. F. *Clin. Pharmacokinet*, **1995**, *29*, 154

<sup>2</sup> Tao, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**; *16*, 2105.

<sup>3</sup> Silva, B. V.; Ribeiro, N. M.; Pinto, A. C.; Vargas, M. D.; Días, L.C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**; *19*, 1244.

<sup>4</sup> Baraja, P.; Patrizia, D.; Montalbano, A.; Carbone, A.; Cirrincione, G.; Viola, G.; Salvador, A.; Vedaldi, D. Dall'Acqua, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**; *16*, 9668

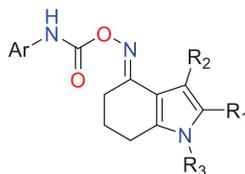
<sup>5</sup> Dorszewski, A.; Müller-Beckmann, B.; Sponer, G. *Br. J. Pharmacol.* **1990**, *101*, 686.

<sup>6</sup> Fluxe, A.; Wu, S.; Sheffer, J. B.; Janusz, J. M.; Murawsky, M.; Fadayel, G. M.; Fang, B.; Hare, M.; Djandighian, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5855.



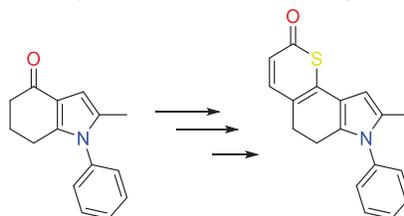


son potentes bloqueadores del canal de calcio Kv1.5 y son potenciales antiarrítmicos. (Figura 3)



**Figura 3.** Carbamatos bloqueadores de canales de calcio Kv1.5

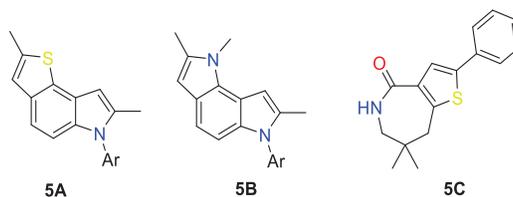
Otro ejemplo de interés sobre la modificación estructural de las 4-indolonas es aquel reportado por Baraja y colaboradores.<sup>4</sup> En donde la 4-indolona es transformada en un isómero del isopsoraleno (Figura 4.) conocido como Anglicina.



**Figura 4.** Síntesis de moléculas de interés a partir de 4-indolonas.

En este sentido nuestro grupo de investigación se ve interesado en la síntesis, estudio y modificación estructural de los sistemas de tipo indolona.

En trabajos previos se logró la síntesis de sistemas poliheterocíclicos (Figura 5A, 5B) a partir de indolonas.<sup>7</sup> A partir de dichos sistemas se logró sintetizar tienoazepinonas (Figura 5C) obtenidas mediante una reacción de Beckman.<sup>8</sup>



**Figura 5.** Núcleos desarrollados por el grupo de investigación a partir de compuestos de tipo indolona o similares.

## Síntesis de Indolonas

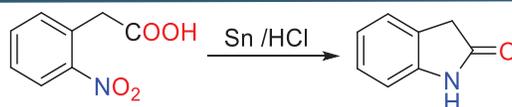
La primera síntesis de 2-indolonas fue reportada por von Baeyer en 1878. Dicho proceso (Esquema 2) consiste en la reducción ácida del ácido *o*-nitrofenilacético con la subsecuente ciclación del intermediario reducido.<sup>9</sup>

<sup>7</sup> Ávila-Zárraga, J. G.; Martínez, R.; Sandoval-Oloarte, J.; *J. Heterocyclic Chem.* **1998**, *35*, 585

<sup>8</sup> Ávila-Zárraga, J. G.; Martínez, R.; Cortés, C.; *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, *36*, 687

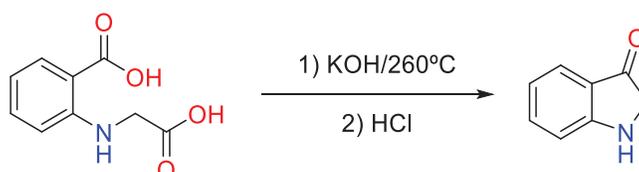
<sup>9</sup> von Baeyer, A., *Ber.*, **1878**, *11*, 582





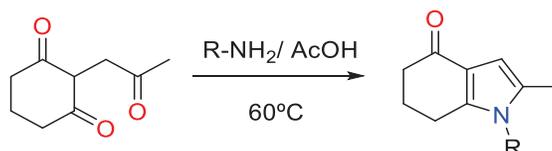
**Esquema 2.** Síntesis de indolonas de Baeyer.

Para la obtención del núcleo de la 3-indolona se utilizan otro tipo de metodologías en donde la formación del anillo heterocíclico se lleva a cabo entre las posiciones 2 y 3 del sistema heterocíclico. Ejemplo de ello es la ruta diseñada por Junjappa y colaboradores<sup>10</sup> en donde ocurre una condensación tipo Dieckmann con una subsecuente descarboxilación en medio básico generando así la 3-indolona (**Esquema 3**).



**Esquema 3.** Síntesis de 3-indolonas.

La síntesis de las 4-indolonas consiste en generar un anillo de pirrol fusionado a un derivado de ciclohexanona. Para lo cual, una de las rutas más utilizadas es la reacción de Paal-Knorr con el precursor 1,4-dicarbonílico adecuado.<sup>11</sup> (**Esquema 4**)



**Esquema 4.** Síntesis de 4-indolonas.

### *Atropisomería y su impacto en las moléculas con actividad biológica.*

Por otro lado, una fuente de quiralidad poco estudiada en moléculas bioactivas es la atropisomería. Este fenómeno se deriva de la quiralidad axial y rotación restringida de los enlaces sencillos que se produce mediante impedimento estérico o por factores electrónicos. Es conocido que la quiralidad es determinante en la interacción de moléculas bioactivas con los sistemas biológicos. Las moléculas asimétricas interactúan de una manera muy específica con sus dianas moleculares que en ocasiones también son asimétricas. Este hecho incrementa la dificultad para el diseño y desarrollo de moléculas seguras, estables y específicas dirigidas a dianas específicas.<sup>12</sup>

A diferencia de las moléculas con centros quirales, los atropisómeros pueden racemizar mediante procesos que involucran únicamente la rotación sobre los enlaces sencillos; la velocidad de rotación de los ejes de enlace determina la velocidad de racemización. Algunos autores, proponen que las moléculas bioactivas que presentan atropisomería pueden ser clasificadas en 3 grupos. La Clase 1 incluye a aquellas moléculas con una barrera rotacional

<sup>10</sup> Junjappa, H.; Kumar, Ila, H.; Syam, U.K.; Basaveswara, M. V. *Tetrahedron*. **1999**, *55*, 11563.

<sup>11</sup> Cirrincione, G.; Dall'Acqua, F.; Vedaldi, D.; Salvador, A.; Viola, G.; Carbone, A.; Montalbano, A. Diana, P.; Barraja, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9668.

<sup>12</sup> Eichelbaum, M.; Gross, A. S. *Adv Drug Res.* **1996**, *28*, 1–64





menor a 20 kcal/mol, estos compuestos presentan una libre rotación en su eje de enlace y su interconversión está permitida a temperatura ambiente, generalmente se obtienen como un solo compuesto sin presentar atropoisómeros. La Clase 2 incorpora a aquellos compuestos con una barrera rotacional entre 20 y 30 kcal/mol. Estos compuestos presentan una interconversión retardada, es por ello que existen como una mezcla de atropoisómeros. La Clase 3 agrupa a aquellas moléculas que presentan una barrera rotacional más elevada de 30 kcal/mol en sus ejes de enlace y poseen una vida media de interconversión mayor a 10 años, así que existen como un único atropoisómero.<sup>13</sup> (**Imagen 1**)

El desarrollo de nuevos fármacos es un proceso largo y costoso. Es crítico que se realicen esfuerzos prudentes enfocados en asegurar que el producto final va a presentar la eficiencia y la eficacia requeridas. Por ello, el atropoisomería debe de ser identificado en las etapas más tempranas del desarrollo farmacéutico. Adicionalmente, cuando los atropoisómeros identificados en las etapas tempranas del desarrollo farmacéutico el riesgo de errores en posteriores etapas se ve minimizado.<sup>14</sup>

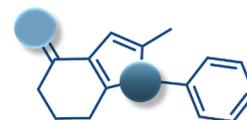


**Imagen 1.** Clasificación de los atropoisómeros en función de su barrera rotacional.

<sup>13</sup> LaPlante, S. R.; Edwards, P. J.; Fader, L. D.; Jakalian, A.; Hucke O. *Chem. Med. Chem.* **2011**, *6*, 505

<sup>14</sup> Saha, R. R.; Midgley, J. M.; Branch, S. K. *Adverse. Drug. React. Toxicol.* **1998** *17*, 145.





## Indolonas, Resultados y discusión

### Síntesis del compuesto 1

(2-(2-Oxoprop-1-il)-5,5-dimetilciclohexano-1,3-diona)

Para llevar a cabo la síntesis del compuesto **1** se efectuó la alquilación de la dimedona con la cloroacetona en medio básico. Se probó una batería de bases las cuales se detallan en la **Tabla 1**.

**Tabla 1.** Condiciones para la condensación entre la cloroacetona y la dimedona

	Ensayo	Base	Disolvente	t(h)	Rend(%)
	1	KOH	DMSO	5	47
	2	TEA	DMSO	5	51
	3	<i>t</i> -BuOK	<i>t</i> -BuOH	3	67
	4	EtONa	EtOH	3	76
	5	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	CHCl <sub>3</sub>	48	86
	6	TEA	CHCl <sub>3</sub>	48	79

Los resultados de la **Tabla 1** indican que las bases de tipo alcóxido dan buenos resultados para la formación del enolato y la posterior reacción de sustitución por el átomo de cloro. Sin embargo, se aprecia que se obtienen mejores rendimientos si la primera reacción ácido base se efectúa de manera más lenta.

Es decir, las bases derivadas de alcóxido junto con el hidróxido de potasio tienen valores de pKa's superiores a 15 lo cual propicia que la reacción con el hidrógeno perteneciente al metileno activado de la dimedona (pKa=4.2) sea mucho más espontánea que con bases como la trietilamina y el carbonato de potasio cuyos valores de pKa son 10.8 y 10.33 respectivamente, esto aunado a los tiempos largos de reacción aumenta el rendimiento del proceso, por ello se seleccionó al carbonato de potasio como base para la síntesis del compuesto tricarbónico **1**.

La espectroscopía del compuesto **1** corresponde a los reportes publicados con anterioridad.<sup>15</sup>

### Síntesis de la serie de compuestos 2; 1-Aril-2,6,5-trimetil-4-indolonas

El compuesto 1,4-dicarbonílico **1** fue utilizado como materia prima para la síntesis de todos los compuestos presentados en esta tesis, la construcción de los primeros heterociclos consistió en una reacción de Paal-Knorr en la cual se empleó el compuesto **1** con un compuesto aminado para la obtención del núcleo de indolona.

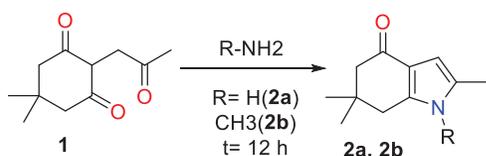
En primera instancia se realizó la reacción con equivalentes sintéticos del amoníaco como nitrato de amonio y acetato de amonio y posteriormente se realizó con clorhidrato de metilamina. Se obtuvieron dos indolonas diferentes (**Tabla 2**).

<sup>15</sup> Maini, P. N.; Sames, M. P.; Katritzki, A. R. *Perkin Trans.* **1988**. 161





**Tabla 2.** Optimización de condiciones para la síntesis de las 4-indolonas



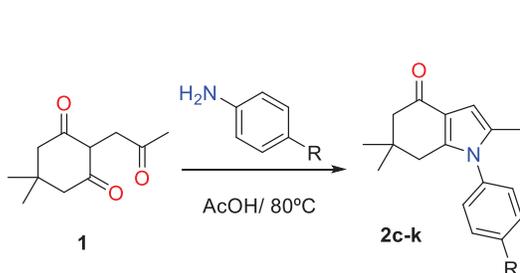
Ensayo	C. Nitrogenado	Disolvente	T (° C)	Rend (%)
1	NH <sub>4</sub> NO <sub>3</sub>	EtOH	78	10
2	NH <sub>4</sub> AcO	EtOH	78	40
3	NH <sub>4</sub> AcO	AcOH	80	84
4	NH <sub>3</sub> MeCl	AcOH	80	92

El disolvente prótico es útil para este tipo de reacciones. Se realizaron los primeros intentos con etanol, y se obtuvieron rendimientos bajos.

Es conocido que el primer paso de la reacción de Paal Knorr para la formación de pirroles es la adición nucleofílica de un átomo de nitrógeno al grupo carbonilo, para lo cual el sistema carbonílico debe encontrarse activado, la protonación del oxígeno es fundamental para que esto pueda llevarse a cabo de manera más eficiente por lo cual se buscó un disolvente como el ácido acético glacial. El uso de este disolvente mejoró los rendimientos de un 40 % a un 80 % para el derivado NH y permitió alcanzar un rendimiento de 92 % para el derivado *N*-Metilado.

Para la síntesis de los pirroles *N*-Aрил sustituidos se utilizó como fuente de nitrógeno una anilina *p*-sustituida. Se requieren diferentes tiempos de reacción en función del sustituyente en el anillo del fenilo (**Tabla 3**).

**Tabla 3.** Síntesis de *N*-Aрил-2,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidroindolonas de la Serie 2

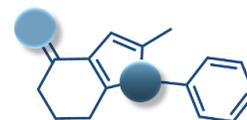


Compuesto	R	t (h)	Rend (%)
2c	H	12	80
2d	Me	12	80
2e	OMe	16	76
2f	Cl	12	85
2g	OEt	18	74
2h	Br	16	70
2i	NO <sub>2</sub>	24	33
2j	CO <sub>2</sub> Et	20	55
2k	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	18	84

Los resultados muestran que los efectos electrónicos son importantes, ya que cuando se utilizan anilinas con grupos electroattractores como lo son el grupo nitro y el carboxietilo el tiempo de reacción aumenta y el rendimiento disminuye debido a que los electrones libres del grupo amino se encuentran fuertemente atraídos al anillo aromático por lo tanto la nucleofilia de la arilamina disminuye; un efecto ocasionado por los grupos nitro y carboxietilo.

La síntesis de los compuestos con sustituyentes R= H, Me, Cl, Br y NO<sub>2</sub> ya se encuentra descrita en la literatura y la espectroscopía de los mismos corresponde con los datos descritos .





Por otra parte, se logró cristalizar el compuesto **2c** para obtener la proyección ORTEP mediante experimentos de difracción de Rayos X. Dichos experimentos nos dieron la evidencia inequívoca de su estructura. La difracción de Rayos X del compuesto **2c** (Figura 6) representa la conformación de que adopta la molécula al momento de la cristalización y muestra que el ángulo diedro del enlace N-fenilo del compuesto **2c** (C2-N1-C10-C15) es de  $60.82^\circ$ .

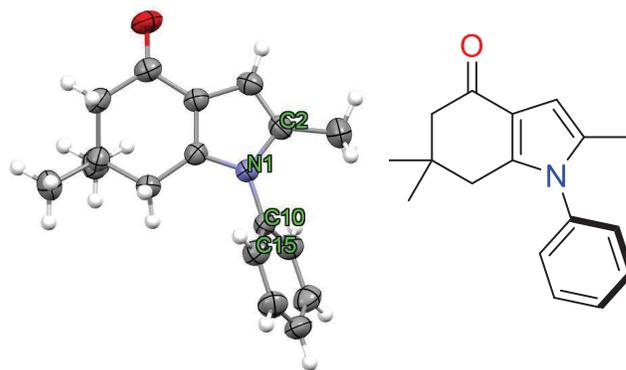


Figura 6. Proyección ORTEP del compuesto **2c**.

Estos resultados muestran que la indolona **2c** presenta una conformación semialternada entre los dos sistemas aromáticos.

La intención de construir compuestos con posible actividad biológica es uno de los principales objetivos de este trabajo. Es conocido que diversos factores determinan la interacción fármaco receptor y la reducción de la libertad conformacional en los ligandos es uno de los factores más determinantes.<sup>16</sup> Asimismo, el número de enlaces rotables es determinante para la biodisponibilidad<sup>17</sup> o bien para evitar procesos de racemización en el caso de las moléculas bioactivas que puedan presentar atropoisomería.<sup>18</sup>

La presencia de un posible enlace rotable en los sistemas de tipo indolona llevaron a realizar un análisis más profundo sobre la conformación de estos sistemas y se llevaron a cabo cálculos teóricos en el programa Gaussian 9.18 para la optimización de la geometría de dicho compuesto a un nivel PBE0/def2-SV<sup>19,20</sup> incluyendo la dispersión vía la aproximación de Gime DFT-D3 y utilizando un modelo de solvatación basado en la densidad (SMD).<sup>21</sup> El ángulo teórico que presenta este sistema es de  $62.81^\circ$  lo cual nos habla de una excelente aproximación al ángulo experimental en fase sólida, adicionalmente la barrera rotacional del enlace N-Fenilo es de 15.4 Kcal/mol lo que indica presenta una libre rotación a temperatura ambiente.

Inspirados en lo anterior y con la finalidad de construir una nueva familia de indolonas una rotación restringida en el enlace N-Ar se llevó a cabo la síntesis utilizando arilaminas voluminosas o con sustituyentes voluminosos en relación *orto* a la amina.

<sup>16</sup> Gohlke, H. Klebe, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2644.

<sup>17</sup> Veber, D. F.; Johnson, S. R.; Hung-Yuan C.; Smith, B. R.; Ward, K. W.; Kopple, K. D. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2615

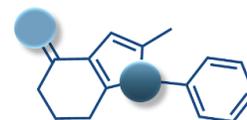
<sup>18</sup> Eichelbaum, M.; Gross, A. S. *Adv. Drug Res.* **1996**, *28*, 1

<sup>19</sup> Weigend, F.; Ahlrichs, R. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 3297.

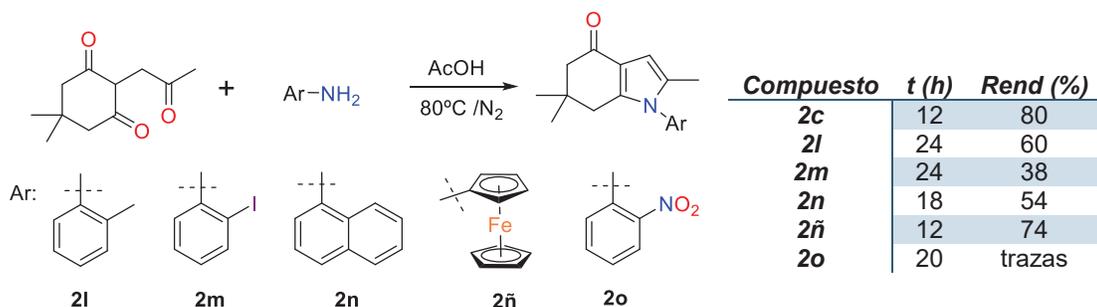
<sup>20</sup> Grimme, S.; Antony, S.; Ehrlich, H.; Krieg, J. *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104

<sup>21</sup> Ribeiro, R. F.; Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *J. Comput.-Aided Mol. Des.* **2010**, *24*, 317-333.





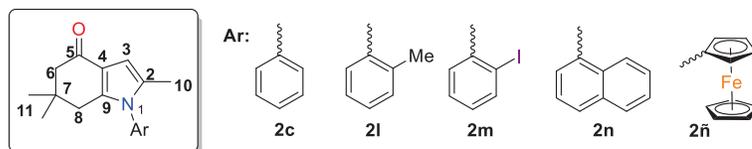
**Tabla 4.** Reacciones de Paal Knorr para la síntesis derivados pertenecientes a la serie **2**



Para los sistemas **2l**, **2m** y **2n** se aprecia que el tiempo de reacción aumenta y el rendimiento disminuye, así que para esta reacción además de las limitantes que representan los efectos electrónicos encontradas en la serie *para* la serie *orto* demuestra que los efectos estéricos también influyen en la síntesis de las indolonas, la combinación de ambos efectos estereoelectrónicos hace poco viable la síntesis del derivado **2o** por esta metodología.

En cuanto a la espectroscopía de RMN  $^1\text{H}$  para estos compuestos se encuentran patrones que las indolonas sustituidas en posición *para* no presentaban. La comparación se realiza en la **Tabla 5** donde se comparan los desplazamientos de los compuestos **2l** – **2ñ** contra el compuesto **2c**.

**Tabla 5.** Desplazamientos destacados de la RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$  300 MHz) para los compuestos **2l**-**2ñ**



		H8		H10		H3		H11
		$\delta$		$\delta$		$\delta$		$\delta$
		(ppm)		(ppm)		(ppm)		(ppm)
<b>2c</b>	s	2,39	s	2,04	s	6,37	s	1,06
<b>2l</b>	dd	2,36/ 2,13	s	1,98	s	6,39	2s	1,07/1.05
<b>2m</b>	dd	2.38/2.25	s	1.97	s	6.29	2s	1.12/1.08
<b>2n</b>	dd	2,37/ 2,09	s	1,9	s	6,48/6.45*	2s	1,02/0.99
<b>2ñ</b>	s	2,28	s	2,37	s	6,27	s	1,05

\*Probable quilibrio de interconversión, Se aprecian dos compuestos en el espectro.

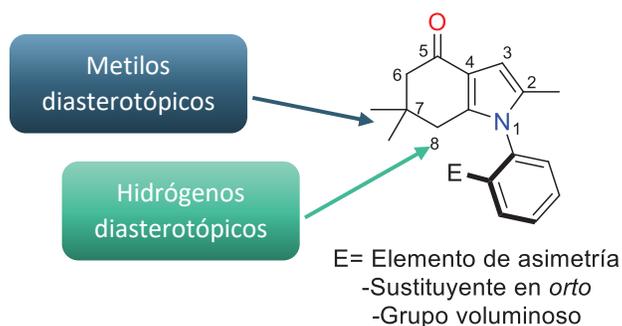
En el compuesto **2c** se aprecia que los *gem*-dimetilos generan una señal sencilla en 1.06 ppm lo cual es debido a la libre rotación del anillo aromático ya que esta parte del sistema no interacciona de manera significativa con los  $\text{CH}_3$ . En el compuesto **2l** se generan dos señales sencillas debido a los protones de los *gem*-dimetilos que ahora son diastereotópicos, lo cual sugiere que el sustituyente en posición *orto* del sistema aromático se está orientando hacia este lado de la molécula.

Adicionalmente, los protones **a** generan señales dobles de dobles (dd) lo cual habla también de que el ambiente electrónico en esa región de la molécula es diferente tanto para  $\text{H}_\alpha$  como para  $\text{H}_\beta$ .





El compuesto **2n** que presenta al grupo naftilo unido al sistema heterocíclico, se comporta de manera muy similar en la RMN  $^1\text{H}$ .



**Figura 7.**

El sustituyente **E** (**Figura 7**) modifica el ambiente electrónico de los grupos circundantes, en concreto genera que los hidrógenos del metileno en posición **8** del anillo de indolona al igual que los metilos que se encuentran en la posición **7** se vuelvan diastereotópicos. Esto nos motivó a calcular las barreras rotacionales para los sistemas **2l-2ñ** para así tener una referencia teórica sobre posibles procesos de racemización. (**Tabla 6**)

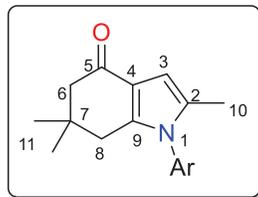
**Tabla 6.** Barreras rotacionales ( $\Delta G$ , kcal/mol) para los compuestos **2l-2ñ** al nivel PBE0-D3/def2-SVP.

<i>Compuesto</i>	<i>Ar</i>	<i>Barrera rotacional</i> ( $\Delta G$ , kcal/mol)
<b>2c</b>	Ph	15.4
<b>2l</b>	<i>o</i> -Me-Ph	39.0
<b>2m</b>	<i>o</i> -I-Ph	45.3
<b>2n</b>	Naftilo	38.8
<b>2ñ</b>	Fc	5.4

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  para el compuesto yodado **2m** se aprecia que la señal del anillo de pirrol (H3) se encuentra duplicada, lo cual podría ser prueba del equilibrio dinámico de inversión entre atropisómeros. Esto quiere decir que probablemente, todos los sistemas podrían presentar procesos de racemización. Para evaluar esta posibilidad y para confirmar experimentalmente la estabilidad de los atropisómeros sintetizados se realizó un análisis más detallado de RMN- $^1\text{H}$  a temperatura variable.

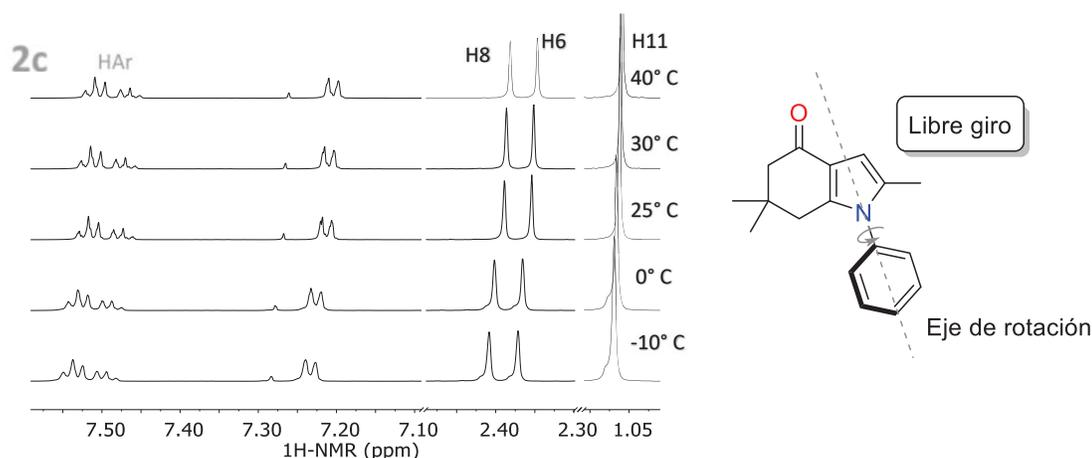
Se tomó como referencia el sistema **2c** ya que no posee ningún sustituyente en el anillo aromático, por lo tanto, no posee efectos estéricos o electrónicos que modifiquen su conformación. A continuación, se muestran los espectros de RMN  $^1\text{H}$  a temperaturas de -10, 0, 25, 30 y 40° C para los compuestos **2c** y **2l-2ñ**. Se toma el límite de temperatura como 40° C ya que se pretende que los compuestos sintetizados en esta tesis sean probados en algún momento en sistemas biológicos y por ende la máxima temperatura que comúnmente alcanzan estos sistemas no va más allá de 40° C.





**Figura 8.** Numeración utilizada para la asignación espectroscópica. Cabe señalar que la numeración no corresponde a la nomenclatura.

Los grupos de desplazamientos que se analizarán serán aquellos pertenecientes a los protones H8, H11 y los protones de la zona de desplazamientos aromáticos ya que son aquellos que presentan modificación en sus acoplamientos cuando existen sustituyentes voluminosos en la parte aromática del sistema de 4-indolona.

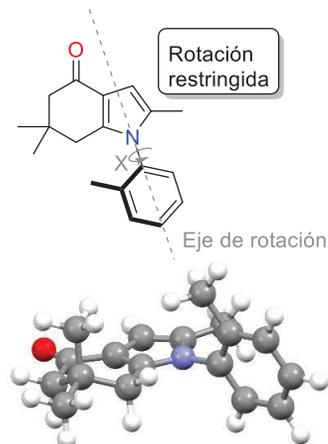
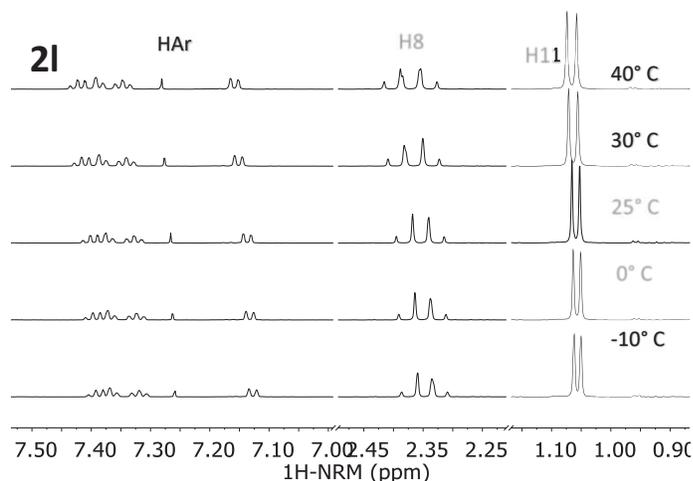


**Espectro 1.** RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$  400 MHz) a temperatura variable ( $-10 - 40^\circ \text{C}$ ) para el compuesto **2c**.

En el **Espectro 1**, el compuesto de referencia **2c** no muestra algún efecto significativo en los acoplamientos de los desplazamientos de los protones Ha, Hd y HAr. Por lo que se asume que es un solo compuesto con libre giro del anillo aromático en el eje que bisecta a los anillos de pirrol y fenilo.

Sin embargo, cuando se introduce un grupo metilo en posición *orto*, la rotación se restringe y el patrón de desplazamientos cambia.

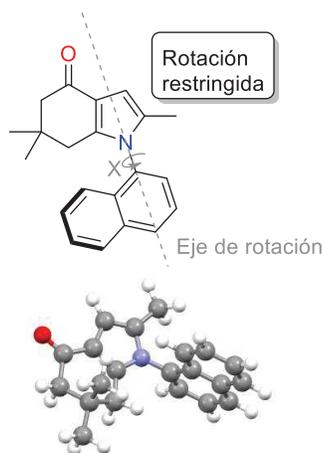
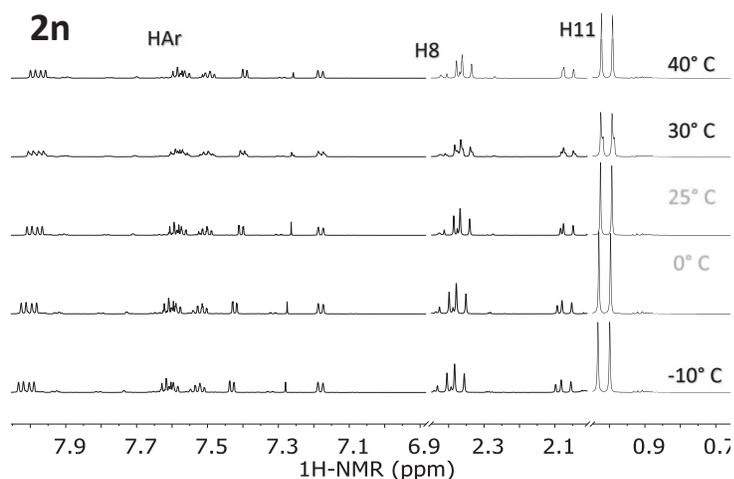




**Espectro 2.** RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$  400 MHz) a temperatura variable (-10 – 40° C) para el compuesto **2l**.

Debido a que los protones pertenecientes al metileno H8 en el sistema de indolona se vuelven diastereotópicos debido a la asimetría del sistema. Por lo tanto, se manifiestan como una señal doble de dobles, las cuales a 40° C no presentan coalescencia. Los desplazamientos tanto de la zona de aromáticos HAr como de los protones H11 pertenecientes a los metilos geminales en posición 6 no presentan cambios en la multiplicidad o bien coalescencia a una temperatura de 40° C. La barrera de rotación calculada para el compuesto **2l** es de 39 Kcal/mol, y de acuerdo a la **Imagen 1** se clasifica como un atropisómero de Clase 3. La RMN  $^1\text{H}$  a temperaturas variables no evidencian un equilibrio dinámico de interconversión, por lo cual podemos decir que no existe un proceso de racemización en el rango de temperaturas trabajado en estos experimentos.

En el caso del compuesto **2m** es difícil ver las señales de los protones aislados ya que se obtienen señales duplicadas. Para el caso del compuesto **2n** se ilustra el patrón de desplazamientos en el **Espectro 3**.



**Espectro 3.** RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$  400 MHz) a temperatura variable (-10 – 40° C) para el compuesto **2n**.



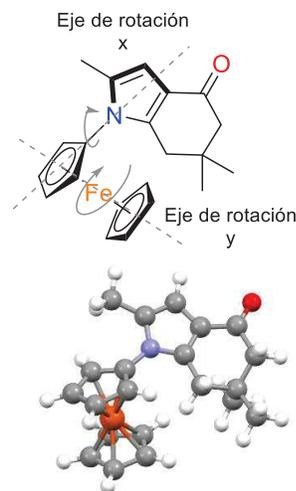
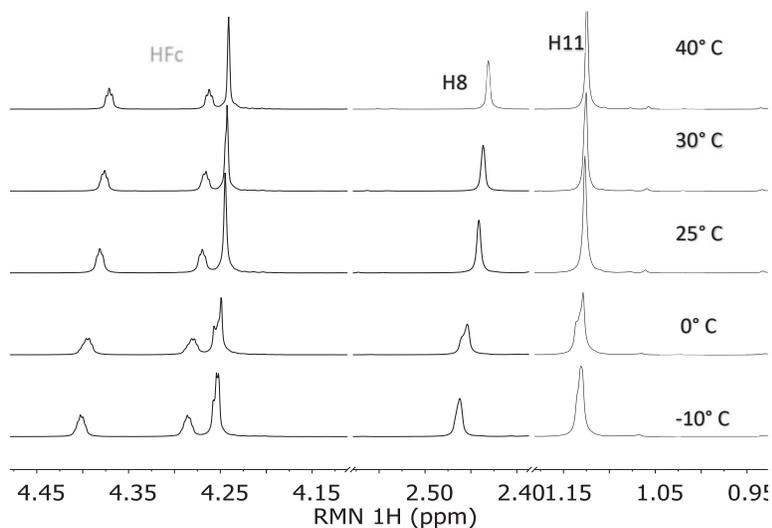


El grupo naftilo es más voluminoso que el sustituyente metilo, la rotación se restringe y los desplazamientos presentan un patrón parecido al del compuesto **2i**, no existen cambios significativos en los desplazamientos de los protones aromáticos y se aprecia el patrón de dobles de dobles para los protones H8. Los protones pertenecientes a los metilos geminales no son magnéticamente equivalentes por lo cual se manifiestan como 2 señales sencillas. Su barrera de rotación calculada de 38.8 kcal/mol.

El ferroceno, desde su descubrimiento por Pauson y Kealy en 1951<sup>22</sup> ha sido de gran interés en Química Orgánica y Organometálica modernas. Algunas de las propiedades que lo hacen un bloque constructor tan interesante para la construcción de moléculas quirales son:

- Rigidez adecuada: El ferroceno tiene una rigidez única, así que el entorno quiral que lo rodea no se ve modificado durante los procesos químicos.
- Propiedades estéricas importantes: Su geometría puede crear un entorno estérico que usualmente es un factor importante que puede controlar la enantio y la diastereoselectividad durante una reacción.
- Proquiralidad planar: Si dos grupos funcionales se unen a un mismo anillo de ciclopentadieno en el ferroceno, esta molécula se vuelve quiral, añadiendo otro elemento de asimetría al sistema.<sup>23</sup>

Se supondría que el ferroceno, al ser un grupo muy voluminoso presentará desplazamientos parecidos a los dos compuestos anteriores, sin embargo, el comportamiento del compuesto **2ñ** es diferente en algunos aspectos a otros compuestos sintetizados en este trabajo.



**Espectro 4.** RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz) a temperatura variable (-10 – 40° C) para el compuesto **2ñ**.

En primera instancia, es importante mencionar que el fragmento de ferroceno presenta dos ejes de rotación en el sistema **2ñ**, a los cuales llamaremos eje X y eje Y. El primero de ellos,

<sup>22</sup> Kealy, T. J.; Pauson, P. L. A new type of organo-iron compound. *Nature*, **1951**, 168, 1039-1040

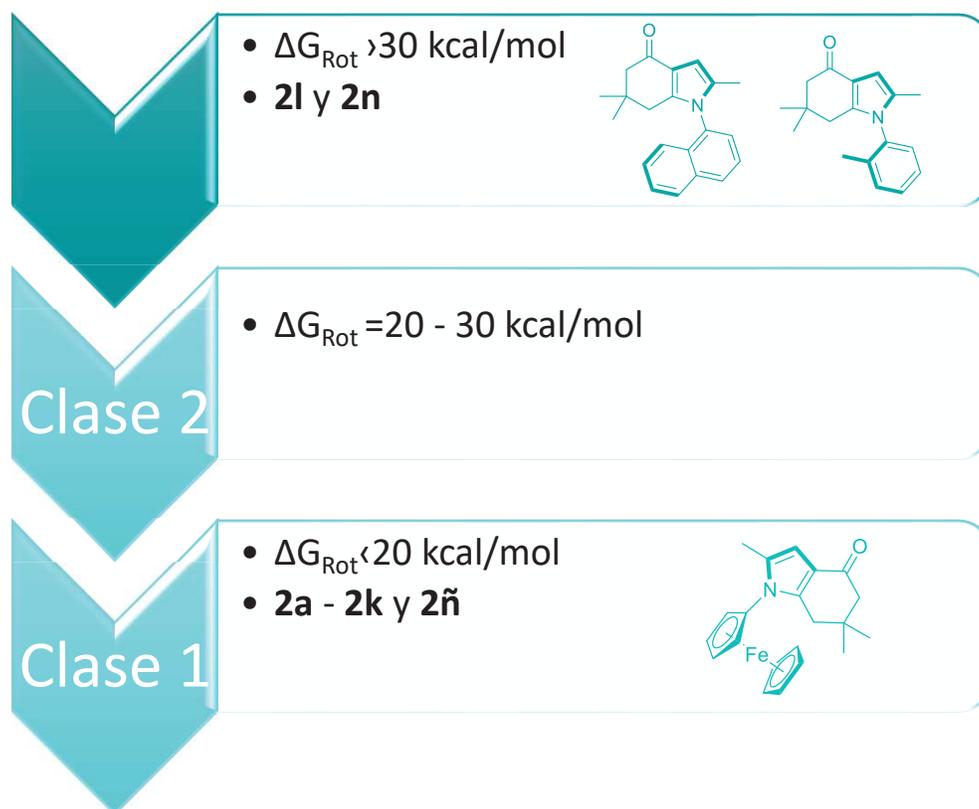
<sup>23</sup> Dai, L.; Tu, T.; You, S.; Deng, W.; Hou, X. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 659.





el eje X, bisecta la molécula a través del anillo de pirrol y divide por la mitad al anillo de ciclopentadieno sustituido en el ferroceno. Los cálculos teóricos ya habían predicho que la barrera rotacional (9 kcal/mol) permite un libre giro y las evidencias de ello es que los desplazamientos correspondientes a los anillos de Cp (4.37 y 4.26 ppm) no muestran cambios significativos en el desplazamiento o bien en los acoplamiento a temperaturas superiores a los 25° C. Por otra parte, a temperaturas bajas, se aprecia que el giro se vuelve más lento ya que las señales de los protones pertenecientes a los metilos geminales presentan un ensanchamiento a 0° C y -10° C. Dicho ensanchamiento es causado por la interacción que estos presentan con el fragmento de ferroceno a bajas temperaturas. El eje de rotación Y atraviesa los anillos de ciclopentadieno pasando por el centro del átomo de hierro. Los desplazamientos en 4.24 ppm presentan un ensanchamiento conforme la temperatura desciende, lo cual es causado por la disminución de la velocidad de rotación del anillo de ciclopentadieno libre.

Con los cálculos teóricos y las evidencias experimentales se puede afirmar que se obtuvieron dos compuestos con atropoisomería, los cuales perteneces a la clase 3, no presentan racemización y por lo tanto son viables para ser estudiados en sistemas biológicos. (Imagen 2)



**Imagen 2.** Clasificación de los atropisómeros de la serie 2

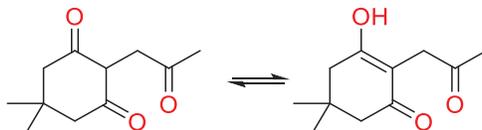




## Parte experimental

### SÍNTESIS DEL COMPUESTO 1

2-(2-Oxopropil)-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona.



En un matraz de bola se colocaron 10 gramos de dimedona (59.03 mmol) junto con 9.79 gramos (1.2 equivalentes, 70.84 mmol) de carbonato de potasio anhidro, el matraz se colocó en atmósfera inerte y se adicionaron 70 mL de cloroformo. La mezcla se dejó en agitación durante 15 minutos y posteriormente fue enfriada a 0° C en un baño de hielo para adicionarle lentamente 1.2 equivalentes de cloroacetona (70.84 mmol) recién destilada; se retira el baño de hielo a los 15 minutos posteriores a la adición y se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante 48 horas. Una vez terminada la reacción se efectuaron tres extracciones utilizando diclorometano con una solución al 10% de NaOH. Posteriormente se aciduló la fase acuosa con HCl al 10% hasta llegar a un pH menor a 3 y se realizaron tres extracciones con diclorometano. La fase orgánica de la última extracción se trató con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a vacío.

Finalmente, el compuesto fue purificado mediante una columna cromatográfica utilizado gel de sílice como fase estacionaria y como eluyente una mezcla Hexano – Acetato de Etilo 65:35 obteniendo un 86% de rendimiento.

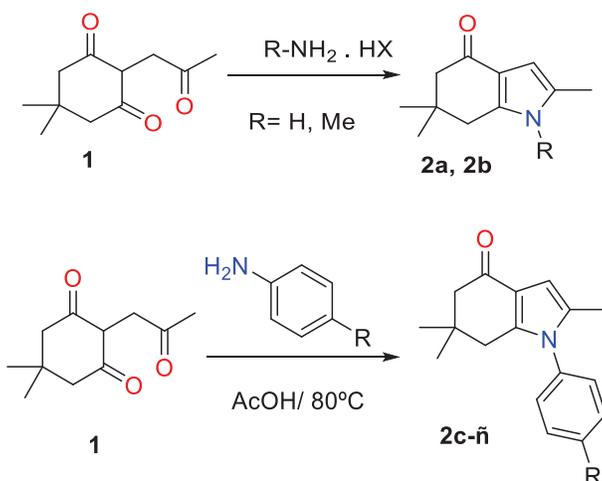
Los datos espectroscópicos coinciden con aquellos descritos en la literatura, adicionalmente, se mejoró el rendimiento reportado que era de un 80% .<sup>24</sup>

<sup>24</sup> Mani, P. N.; *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.* **1988**, 2, 1972





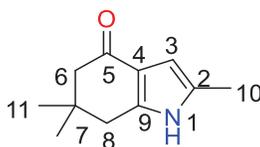
## Síntesis de indolonas



Se colocó en un matraz de bola 1 mmol del compuesto **1** y 1.2 mmol del compuesto nitrogenado, se disolvieron en 3 mL de ácido acético glacial y se dejó en agitación a 80° C en un baño de aceite de hasta el consumo total de la materia prima.

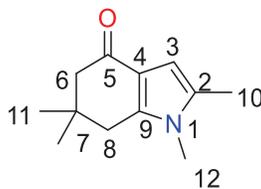
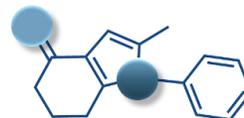
Una vez terminada la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se adicionó una solución de NaOH al 20% hasta obtener un pH mayor a 8. Posteriormente se realizaron extracciones múltiples con diclorometano. Se colectó la fase orgánica y se secó con sulfato de sodio anhidro, el disolvente fue evaporado y se efectuó la purificación mediante una columna cromatográfica utilizando gel de sílice como fase estacionaria y como eluyente una mezcla Hexano – Acetato de Etilo.

Los datos espectroscópicos se muestran a continuación:

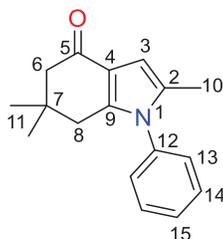


**2,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-4-ona. (2a).** Hex:AcOEt 90:10. Sólido Amarillo. Pf: 182-184° C. Rendimiento: 84%. IR (ATR),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3233 (N-H); 1621 (C=O). EM-IE (%) m/z: 177 (69) M<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 8.82 (s, 1H, NH), 6.13 (s, 1H, H3) 2.61 (s, 2H, H8) 2.30 (s, 2H, H6), 2.21 (s, 3H, H10), 1.08 (s, 6H, H11). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  194.0 (C5); 142.4 (C9); 129.1 (C2); 119.3 (C4); 105.5 (C3); 51.9 (C6); 36.8 (C8); 35.8 (C7); 28.6 (C11); 12.86 (C10).

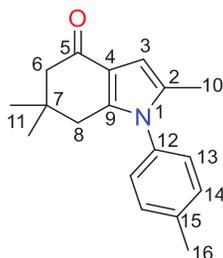




**1,2,6,6-tetrametil-4,5,6,7-tetrahydroindol-4-ona. (2b)** Hex:AcOEt 82:18 Sólido Amarillo. P.f.: 88-90° C. Rendimiento: 92%. **IR** (ATR),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 1634 (C=O). **EM-IE** (%) m/z: 191 (99) M<sup>+</sup>. **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 6.23 (d,  $J$ = 1 Hz, 1H, H3); 3.38 (s, 1H, H12); 2.55 (s, 2H, H8) 2.30 (s, 2H, H6), 2.19 (d,  $J$ = 1 Hz, 3H, H10) 1.10 (s, 6H, H11). **RMN** <sup>13</sup>C: (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 193.2 (C5); 142.5 (C9); 130.7 (C4); 118.2 (C2); 102.8 (C3); 51.9 (C6); 36.1 (C8); 35.3 (C12); 30.34 (C7); 28.9 (C11); 12.17 (C10).

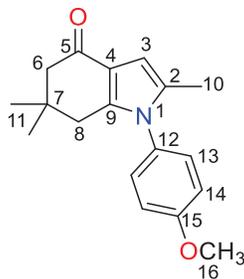


**1-fenil-2,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahydroindol-4-ona (2c)** Hex:AcOEt 90:10. Sólido Amarillo. P.f.: 137-139° C. Rendimiento: 80 %. **IR** (ATR),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 1684 (C=O). **EM-IE** (%) m/z: 253 (71) M<sup>+</sup>. **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 7.55-7.45 (m, 3H, H15, H14) 7.21 (ddd,  $J_1$ = 6.7 Hz,  $J_2$ = 2.19 Hz,  $J_3$ = 1.52 Hz, 2H, H13), 6.37 (d,  $J$ = 1.1 Hz 1H, H3), 2.39 (s, 2H, H8), 2.35 (s 2H, H6), 2.04 (s, 2H, H10), 1.06 (s, 6H, H11). **RMN** <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  193.6 (C5); 143.2 (C9); 137.1 (C13); 131.5 (C4); 129.5 (C16); 127.8 (C15) 127.6 (C14); 127.2 (C2); 119.0 (C12), 103.3 (C3), 52.0 (C6); 36.7 (C8), 35.5 (C7); 28.5 (C11), 12.6 (C10).

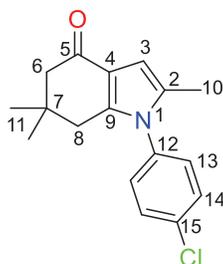


**1-(4-Metilfenil)-2,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahydroindol-4-ona (2d)** Hex:AcOEt 91:9. Sólido Amarillo. P.f.: 170-172° C. Rendimiento: 80 %. **IR** (ATR),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 1644 (C=O). **EM-IE** (%) m/z: 267 (89) M<sup>+</sup>. **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.30 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 2H, H13), 7.07 (d,  $J$ = 8.2 Hz, 2H, H14), 6.36 (d,  $J$  = 1.0 Hz, 1H, H3), 2.42 (s, 3H, H16), 2.36 (s, 2H H8), 2.32 (s, 2H, H6); 2.01 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 3H, H10), 1.03 (s, H11). **RMN** <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  193.6 (C5), 143.6 (C12), 138.6 (C15), 134.4 (C4), 130.0 (C14), 127.3 (C2), 122.7 (C13); 118.8 (C9), 103.1 (C3), 52.1 (C6), 36.7 (C8), 35.5 (C7), 28.5 (C11), 21.1 (C16), 12.6 (C10).

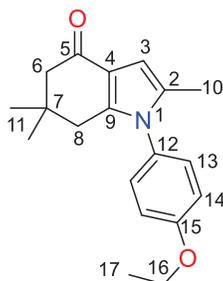




**1-(4-Metoxifenil)-2,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona (2e)** Hex:AcOEt 90:10. Sólido blanco. P.f: 44 – 146 °C. Rendimiento: 76 %. **IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 1643. **EM-IE** (%) m/z: 283 (50) M<sup>+</sup>. **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 7.10 (ddd,  $J_1$ = 8.9 Hz,  $J_2$ = 3.2 Hz,  $J_3$ = 2.2 Hz, 2H, H13); 6.98 (ddd,  $J_1$ = 8.6 Hz,  $J_2$ = 3.2 Hz,  $J_3$ = 2.3 Hz, 2H, H14); 6.32 (d,  $J$ = 1 Hz, 1H, H3); 3.86 (s, 3H, H16); 2.35 (s, 2H, H8); 2.32 (s, 2H, H6); 2 (d,  $J$ = 1 Hz, 3H, H10); 1.04 (s, 6H, H11). **RMN** <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 193.6 (C5); 159.5 (C15); 143.6 (C12); 131.8 (C4); 129.8 (C14); 128.6 (C2); 118.7 (C13); 114.59 (C9); 102.9 (C3); 55.5 (C16); 52.0 (C6); 36.7 (C8); 35.5 (C7); 28.5 (C11); 12.5 (C10).



**1-(4-Clorofenil)-2,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona (2f)** Hex:AcOEt 90:10. Sólido Amarillo. Pf: 176-178 ° C. Rendimiento: 85 %. **IR** (ATR),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 1643 (C=O). **EM-IE** (%) m/z: 287 (31) M<sup>+</sup> 290 (10) M+2. **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 7.47 (ddd,  $J_1$ = 8.5 Hz,  $J_2$ = 2.8 Hz,  $J_3$ = 2.1 Hz, 2H, H14); 7.14 (ddd,  $J_1$ = 8.4 Hz,  $J_2$ = 2.8 Hz,  $J_3$ = 2.0 Hz, 2H, H13); 6.35 (d,  $J$ = 1 Hz, 1H, H3); 2.35 (s, 2H, H8); 2.33 (s, 2H, H6); 2.02 (d,  $J$ = 1 Hz, 1H, H10); 1.04 (s, 6H, H11). **RMN** <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 193.70 (C5), 143.1 (C12), 135.3 (C15), 134.6 (C4), 131.3 (C14), 129.8 (C2), 128.9 (C13), 119.2 (C9); 103.8 (C3), 52.0 (C6), 36.8 (C8), 35.6 (C7), 28.5 (C11), 12.7 (C10).

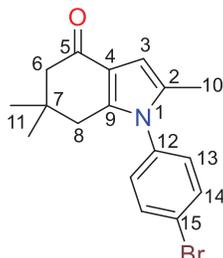


**1-(4-Etoifenil)-2,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona (2g)** Hex:AcOEt 92:8. Sólido amarillo PF: 99-100 °C; Rendimiento: 74%. **IR** (ATR),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 1643 (C=O). **EM-IE** (%) m/z: 297 (100) M<sup>+</sup> **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 7.08 (ddd,  $J_1$ =9.3 Hz,  $J_2$ =3.6 Hz,  $J_3$ =3.3

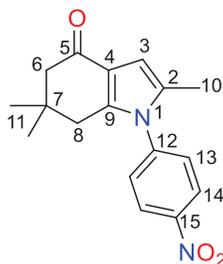




Hz, 2H, H13); 6.96 (ddt,  $J_1=8.7$  Hz,  $J_2=3.3$  Hz,  $J_3=2.3$  Hz, 2H, H14); 6.32 (d,  $J=1$  Hz, 1H, H3); 4.07 (q,  $J=7$  Hz, 2H, H16); 2.35 (s, 2H, H8); 2.32 (s, 2H, H6); 2.0 (d,  $J=1$  Hz, 3H, H10); 1.44 (t,  $J=7$  Hz, 3H, H17); 1.04 (s, 6H, H11). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 193.7 (C5) 158.9 (C15); 143.6 (C12); 131.8 (C4); 129.56 (C14); 128.6 (C2); 118.7 (C13); 115.0 (C9); 102.9 (C3); 63.8 (C16); 52.0 (C6); 36.7 (C8); 35.5 (C7); 28.6 (C11); 14.8 (C17); 12.6 (C10)

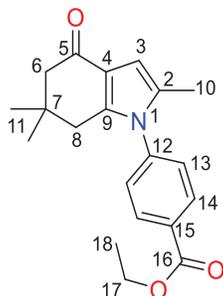


**1-(4-Bromofenil)-2,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona (2h)** Hex:AcOEt 90:10. Sólido Amarillo. P.f.: 171-173° C. Rendimiento: 70 %. **IR** (ATR),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1652 (C=O). **EM-IE** (%)  $m/z$ : 232 (92)  $\text{M}^+$  331 (90)  $\text{M}+2$ . **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.63 (ddd,  $J_1=8.7$  Hz,  $J_2=2.9$  Hz,  $J_3=2.0$  Hz, 2H, H14); 7.08 (ddd,  $J_1=8.7$  Hz,  $J_2=2.9$  Hz,  $J_3=2.0$  Hz, 2H, H13); 6.35 (d,  $J=1$  Hz, H3, 1H); 2.36 (s, 2H, H8); 2.33 (s, 2H, H6); 2.02 (d, d,  $J=1$  Hz, 3H, H10); 1.04 (s, 6H, H11). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 193.6 (C5); 143.0 (C12); 136.1 (C15); 132.8 (C4); 131.3 (C14); 129.2 (C12); 122.6 (C13); 119.27(C9); 103.7(C3); 52.0(C6) 36.7 (C8), 35.6 (C7), 28.5 (C11), 12.6 (C10).

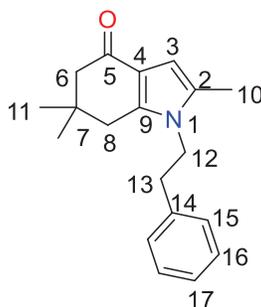


**1-(4-Nitrofenil)-2,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona (2i)** Hex:AcOEt 87:13. Sólido Amarillo. P.f.: 178-180° C. Rendimiento: 33 %. **IR** (ATR),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1649 (C=O) 1490, 1305 ( $\text{NO}_2$ ). **EM-IE** (%)  $m/z$ : 298 (80)  $\text{M}^+$ . **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.00 (ddd,  $J_1=8.5$  Hz,  $J_2=2.7$  Hz,  $J_3=2.0$  Hz, 2H, H14); 7.20 (ddd,  $J_1=8.5$  Hz,  $J_2=2.8$  Hz,  $J_3=1.9$  Hz, 2H, H13); 6.39 (d,  $J=1$  Hz, H3, 1H); 2.39 (s, 2H, H8); 2.36 (s, 2H, H6); 2.05 (d, d,  $J=1.1$  Hz, H10, 3H); 1.07 (s, 6H, H11). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 194.1 (C5); 143.0 (C12); 136.1 (C15); 132.9 (C4); 131.2 (C14); 129.3 (C12); 122.2 (C13); 119.3 (C9); 104.5 (C3); 52.9(C6) 36.1 (C8), 35.3 (C7), 28.2 (C11), 12.4 (C10).

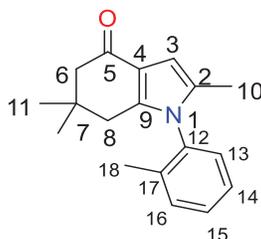




**1-(4-Etoxicarbonilfenil)-2,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona (2j)** Hex:AcOEt 88:12. Sólido Amarillo. Pf: 118-120° C. Rendimiento: 55 %. IR (ATR),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1721 (C=O) 1643 (C=O); 1101 (C-O). **EM-IE** (%) m/z: 325 (100)  $\text{M}^+$ . **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.17 (ddd,  $J_1=8.5$  Hz,  $J_2=2.4$  Hz,  $J_3=2.17$  Hz, 2H, H14); 7.28 (ddt,  $J_1=8.7$  Hz,  $J_2=2.3$  Hz,  $J_3=2.0$  Hz, 2H, H13); 6.36 (d,  $J=1$  Hz, 1H, H3); 4.40 (q,  $J=7.15$  Hz, 2H, H16); 2.37 (s, 2H, H8); 2.33 (s, 2H, H6); 2.04 (d,  $J=1$  Hz, 3H, H10); 1.40 (t,  $J=7.14$  Hz, 3H, H17); 1.03 (s, 6H, H11). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 193.6 (C5) 165.5 (C16); 142.9 (C15); 140.9 (C12); 131.2 (C4); 130.8 (C14); 130.7 (C12); 127.51 (C13); 119.5 (C9); 104.0 (C3); 61.4 (C17); 52.0 (C6); 36.8 (C8); 35.6 (C7); 28.5 (C11); 14.3 (C18); 12.6 (C10)

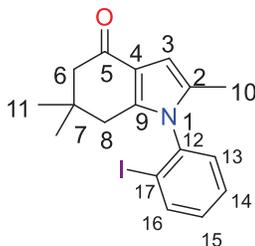


**1-(2-Feniletil)-2,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona (2k)** Hex:AcOEt 90:10. Sólido Amarillo. Pf: 76 - 78 ° C. Rendimiento: 84 %. IR (ATR),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1648 (C=O). **EM-IE** (%) m/z: 282 (100)  $\text{M}^+$ . **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.25-7.23 (m, 3H, H16, H17); 6.99 – 6.97 (m, 2H, H15); 6.23 (d,  $J=1$  Hz, 1H, H3); 3.95 (t,  $J=7$  Hz, 2H, H12); 2.89 (t,  $J=7$  Hz, 2H, H13); 2.23 (s, 2H, H8); 2.21 (s, 2H, H6); 2.1 (d,  $J=1$  Hz, 3H, H10); 0.98 (s, 6H, H11). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 193.4 (C5) 142.4 (C9); 137.63 (C4); 130.2 (C2); 128.95 (C14); 128.7 (C17); 126.9 (C15); 118.3 (C16); 103.5 (C3); 51.79 (C12); 45.5 (C8); 37.08 (C6); 35.6 (C7); 35.1 (C13); 28.7 (C11); 12.0 (C10)

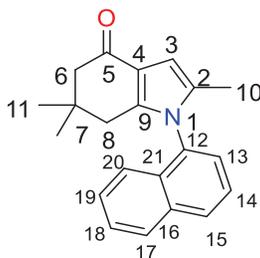




**1-(2-Metilfenil)- 2,6,6-trimetil -4,5,6,7-tetrahidro-4-indolona. (2l)** Hex:AcOEt 90:10. Rendimiento 60 %. Sólido amarillo. P.f.: 122-125° C. **IR** (ATR),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1627 (C=O). **EM-IE** (%) m/z: 267 (49)  $\text{M}^+$ . **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.52 – 7.26 (m, 3H), 7.14 (dd,  $J = 7.7$ , 1.3 Hz, 1H), 2.48 (d  $J = 17.5$ , 1H, H8), 2.13 d  $J = 17.5$ , 1H, H8'); 1.98 (s, 3H, H10), 1.07 (s, 3H, H11); 1.05 (s, 3H, H11). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 196.7 (C5) 141.2 (C12); 135.8 (C2); 141.5 (C4); 128.2 (C14); 128.0 (C9); 126.3 (C16); 125.8 (C17); 128.1 (C15); 131.4 (C13); 121.4 (C4) 107.9 (C3); 52.9 (C6); 35.9 (C7); 28.8 (C11); 17.0 (C18); 12.7 (C10)

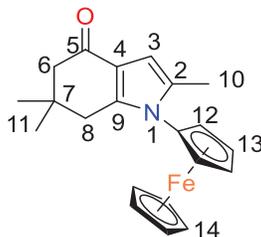


**1-(2-Yodofenil)-2,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona. (2m)** Hex:AcOEt 92:8. Rendimiento 38 %. Sólido amarillo. P.f.: 110-115° C. **IR** (ATR),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1632 (C=O). **EM-IE** (%) m/z: 379 (49)  $\text{M}^+$ . **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.83 (dd,  $J_1 = 7.5$  Hz,  $J_2 = 1.5$  Hz, 1H, H16); 7.32 – 7.25 (m, 2H), 7.01 (ddd,  $J_1 = 7.5$  Hz,  $J_2 = 7.2$  Hz,  $J_3 = 1.6$  Hz, 1H, H15), 6.63 (s, 1H, H3), 2.86 (d  $J = 17.5$ , 1H, H8), 2.65 d  $J = 17.5$ , 1H, H8'); 2.51 (s, 2H, H6); 2.25 (s 3H, H10); 1.07 (s, 3H, H11); 1.12 (s, 3H, H11); 1.08 (s, 3H, H11'). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 195.9 (C5) 140.5 (C17); 138.2 (C16); 137.3 (C12); 131.5 (C2); 141.5 (C4); 128.2 (C14); 128.0 (C9); 126.3 (C16); 125.8 (C17); 128.3 (C15); 128.1 (C14); 123.4 (C13); 121.4 (C4) 107.9 (C3); 49.8 (C6); 37.3 (C8); 35.9 (C7); 28.8 (C11); 12.7 (C10)



**1-(1-Naftil)-2,6,6-trimetil -4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona. (2n)** Hex:AcOEt 90:10. Rendimiento 54 %. polvo amarillo pálido. P.f.: 142-145° C. **IR** (ATR),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1639 (C=O). **EM-IE** (%) m/z: 303 (49)  $\text{M}^+$ . **RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.99 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.65 – 7.45 (m, 3H), 7.40 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.48 (s, 1H, H3), 2.42 – 2.30 (m, 3H), 2.06 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 1.90 (s, 3H, H10), 1.02 (s, 3H, H11); 0.99 (s, 3H, H11'). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 196.8 (C5); 135.8 (C9); 135.9 (C12); 134.6 (C16); 129.9 (C21); 128.9 (C14); 128.3 (C17); 128.1 (C2); 127.9 (C20); 127.0 (C14); 126.3 (C19, C18); 121.8 (C4); 107.9 (C3); 52.9 (C6); 38.8 (C8); 35.6 (C7); 28.2 (C11); 12.7 (C10).





**1-Ferrocenil-2,6,6-trimetil-4-indolona. (2ñ)** Hex:AcOEt 90:10. Rendimiento 74 %. Sólido naranja. P.f: 30-31° C **IR:** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 1648 (C=O. ) **EM-APCI** 361 M<sup>+</sup> **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 6.27 (q,  $J$ = 1Hz, 1H, H3); 4.33 (dd,  $J_1$ = 2.21 Hz,  $J_2$ = 1.77 Hz, 2H, H12); 4.20 (t,  $J$  = 1.97 Hz, 2H, H13); 4.17 (s, 5H, H14), 2.85 (s, 1H), 2.37 (s, 2H), 2.28 (s, 1H), 1.05 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 193.97 (C5), 143.79 (C9), 132.56 (C4), 105.11 (C2), 95.25 (C3), 69.90 (C14), 65.43 (C12), 64.23 (C13), 38.46 (C8), 35.62 (C6), 28.70 (C10), 14.54 (C11).



# Capítulo 2

*AZIDOPROPILINDOLONAS.*

*Una ruta para una síntesis eficiente.*



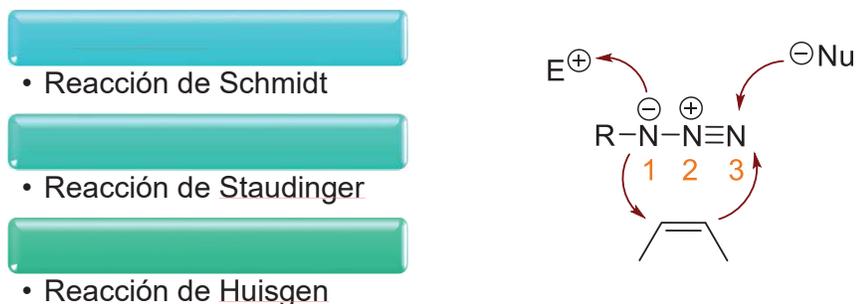
## Antecedentes

### Azidas; reactividad, y compuestos de interés.

#### Reactividad de las alquilazidas

Desde la síntesis de la fenilazida en 1864 por Peter Griëß<sup>25</sup> las azidas orgánicas se volvieron compuestos de gran interés tanto para la Química Orgánica sintética como para la Química Medicinal. Después del desarrollo del reordenamiento de Curtius<sup>26</sup> en 1890 se idearon muy variadas transformaciones y métodos de síntesis utilizando estos intermediarios nitrogenados.

El grupo azida que se presenta en el **Esquema 5** consiste en tres átomos de nitrógeno enlazados entre sí con un acomodo lineal, dicho arreglo, en conjunto con su estructura electrónica otorgan a este grupo funcional una reactividad única y muy diversa. El átomo de nitrógeno N1 puede comportarse como nucleófilo y el N3 muestra cierta electrofilia. Esta naturaleza química se aplica en las reacciones de Schmidt<sup>27</sup> y Staudinger,<sup>28</sup> respectivamente. En conjunto N1 y N3 forman un dipolo lo cual vuelve a las azidas susceptibles a cicloadiciones [3+2] dipolares como en la reacción de Huisgen para la obtención de triazolinas<sup>29</sup> y triazoles.<sup>30</sup>



**Esquema 5.** Reactividad de las alquilazidas.

Las alquilazidas pueden presentar reacciones de sustitución en donde un nucleófilo se enlaza al nitrógeno N1 y el catión diazonio funciona como grupo saliente generando nitrógeno molecular. La extrusión de nitrógeno es una reacción que las azidas experimentan comúnmente en condiciones ácidas, de calentamiento o bien bajo fotoirradiaciones para la formación de nitrenos.<sup>31</sup> (**Esquema 6**)

<sup>25</sup> Griëß, P. *Philos. Trans. R. Soc. London.* **1864**, 13, 377

<sup>26</sup> Curtius, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 3023

<sup>27</sup> Schmidt, K. F. Z. *Angew. Chem.* **1923**, 36, 511

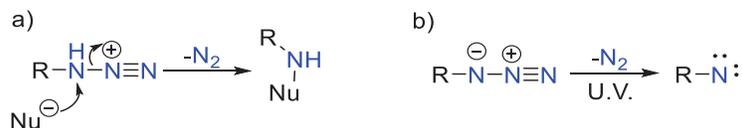
<sup>28</sup> Staudinger, H. Meyer, J. *Helv. Chim. Acta.* **1919** 1, 635.

<sup>29</sup> Yokoyama, M. Ikuma, T.; *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.* **1990** 1, 3243.

<sup>30</sup> Barluenga, J.; Valdés, C.; Beltrán, G.; Escribano, M.; Aznar, F.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 6893-6896.

<sup>31</sup> Tanimoto, H. Kakiuchi, K. *Nat. Prod. Comm.* **2013**, 8, 1021.



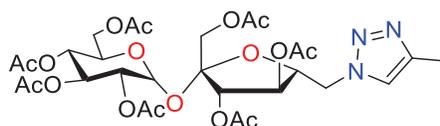


**Esquema 6.** Reacciones de extrusión de nitrógeno.

### Aplicaciones y compuestos de interés con fragmentos $-\text{N}_3$

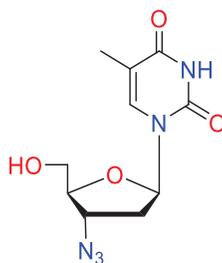
Su utilidad sintética ha sido explícitamente demostrada por su empleo en reacciones bioortogonales. Por otro lado, está demostrado que los compuestos que contienen la funcionalidad  $\text{N}_3$  ya sea como parte de heterociclos<sup>32</sup> o bien como extremo de cadenas lineales<sup>33</sup> pueden presentar actividad biológica

Los compuestos heterocíclicos con funcionalidad  $\text{N}_3$ , como los triazoles suelen presentar actividad biológica como antifúngicos, antimicrobianos y compuestos citotóxicos (**Figura 9**).<sup>34</sup>



**Figura 9.**

El grupo funcional azida en su forma lineal se puede encontrar en pocos ejemplos, pero tiene presencia en la Zidovudina que es un fármaco que se utiliza en el tratamiento del VIH. La Zidovudina o AZT es un análogo del nucleósido timidina. Estructuralmente, la Zidovudina presenta un grupo  $\text{N}_3$  mientras que la timidina presenta un grupo hidroxilo en esa posición. Esta característica estructural le permite ser reconocida por la transcriptasa reversa del VIH y así ser incorporada a la cadena de ADN durante el proceso de transcripción. Al incorporar varias unidades de Zidovudina al ADN viral el proceso de replicación del VIH se interrumpe. (**Figura 10**).<sup>35</sup>



**Figura 10.** Estructura de la Zidovudina (AZT)

<sup>32</sup> Guan, J.; Tjhin, E. Howison, V. M.; Kittikool, T.; Spry, C.; Saliba, K. Auclair, K. *Chem. Med. Chem.* **2018**,13,2677

<sup>33</sup> R. Kumar, L. I. Wiebe, E. E. Knaus, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 2470 – 2474.

<sup>34</sup> Petrova, K.T. *Carb. Res.* **2015** 417, 66–71

<sup>35</sup> Heather, D. L.; Deborah, M.; Campoli, R. *Drugs.* **1989**, 37,





## Resultados y discusión

### Síntesis de la *serie 3*; $\alpha$ -Cloropropilindolonas

Las metodologías más comunes para introducir un grupo alquilo en la posición alfa de un compuesto carbonílico son la formación de enolatos y el uso de enaminas; en este trabajo se exploraron ambas metodologías.

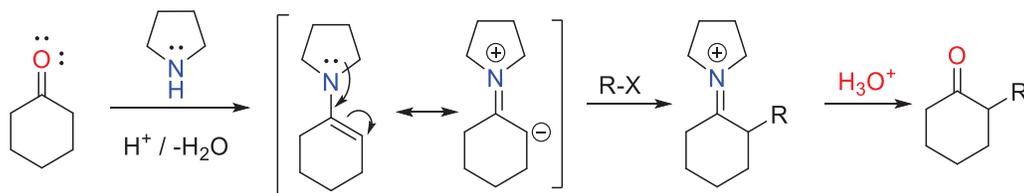
La reacción de  $\alpha$ -alquilación de compuestos carbonilos presenta diversos inconvenientes debido a la inminente formación de productos de polialquilación. De acuerdo a los trabajos de Stork,<sup>37</sup> las enaminas son excelentes intermediarios que son sintéticamente equivalentes a los enolatos.

Para la formación de las enaminas se requiere de un compuesto carbonílico y de una amina secundaria, de las cuales las más empleadas han sido la pirrolidina, la piperidina y la morfolina<sup>36</sup> dichas estructuras se muestran en la **Figura 11**.



**Figura 11.** Aminas de uso recurrente para la síntesis de enaminas

La formación de enaminas requiere de la pérdida de una molécula de agua como se ilustra en el **Esquema 7**. Por lo general, dicho proceso se lleva a cabo de manera que permite la eliminación de agua como un azeótropo o mediante un agente desecante. La remoción de agua hace que se complete una reacción que suele ser reversible. La formación de enaminas también se cataliza mediante el uso de una cantidad catalítica de un ácido.



**Esquema 7.** Alquilación de enaminas.

Las enaminas son buenos nucleófilos, y al analizar las formas mesoméricas queda de manifiesto que existe densidad electrónica concentrada en el carbono alfa lo cual las hace propensas a reacciones tanto de acilación como de alquilación.

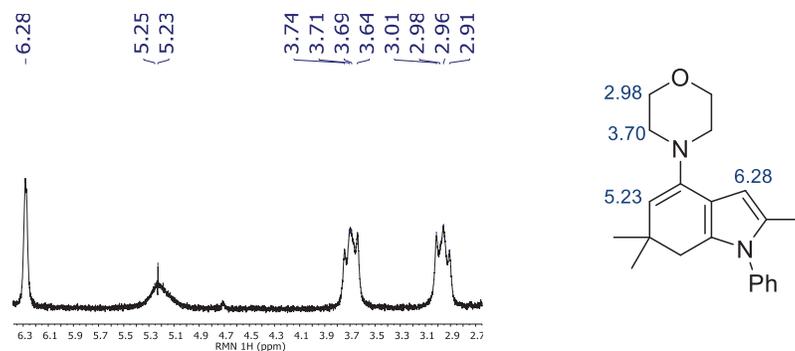
La ventaja que ofrece esta metodología es que la posibilidad de polialquilación es prácticamente inexistente, y para los fines de este trabajo se podría emplear un halogenuro de alquilo simétrico como lo es el 1,3-dibromopropano.

<sup>36</sup> White, W.; Weingarten C. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 213



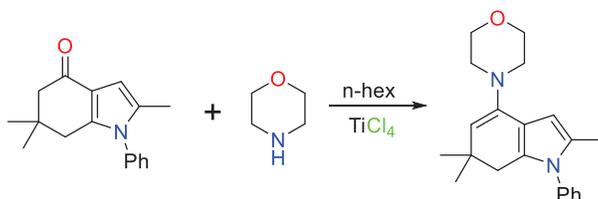


Se llevaron a cabo algunos intentos, utilizando métodos tanto clásicos como el reportado por Stork<sup>37</sup> o bien una modificación reportada por Zhao<sup>38</sup> y colaboradores en el cual se emplea  $\text{TiCl}_4$  como catalizador ácido y a su vez como agente deshidratante en hexano seco. Cabe mencionar que la intención no fue aislar la enamina sino utilizarla en “crudo” para la posterior alquilación, así que las conversiones en dichas reacciones se determinaron mediante la RMN de una alícuota de la mezcla de reacción generando una señal múltiple en 5.23 ppm correspondiente al protón vinílico de la enamina como lo describe el **Esquema 8**.



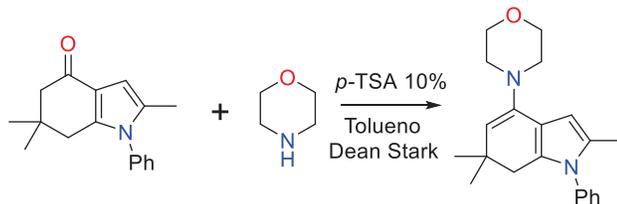
**Esquema 8.** Fragmento del espectro (60 MHz /  $\text{CDCl}_3$ ) de la enamina de la indolona **2c** y la morfolina

**Tabla 6.** Síntesis de enaminas mediante la metodología de Zhao.



<b>Indolona</b>	<b>1 eq</b>
<b>Morfolina</b>	<b>6 eq</b>
<b>TiCl<sub>4</sub></b>	<b>1 eq</b>
<b>Conversión</b>	<b>77 %</b>

**Tabla 7.** Síntesis de enaminas mediante la metodología de Stork.



<b>Indolona</b>	<b>1 eq</b>
<b>Morfolina</b>	<b>1.5 eq</b>
<b>PTSA</b>	<b>0.1 eq</b>
<b>Conversión</b>	<b>89 %</b>

En ambos ensayos se obtuvo la conversión del compuesto carbonílico a enamina, ambos tuvieron rendimientos parecidos y por lo tanto nos dimos a la tarea de proceder a la reacción de alquilación utilizando la metodología de Zhao. (**Tablas 6 y 7**)

Las alquilaciones de las enaminas son reacciones de tipo  $\text{S}_{\text{N}}2$ ; por lo tanto, es necesario tener las consideraciones que ese tipo de transformaciones requieren, como el uso de disolventes polares aproticos y sustratos preferentemente primarios. Para dichos

<sup>37</sup> Stork, G. Brizzolara, A.; Landesman, H.; Szmuszko, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 207

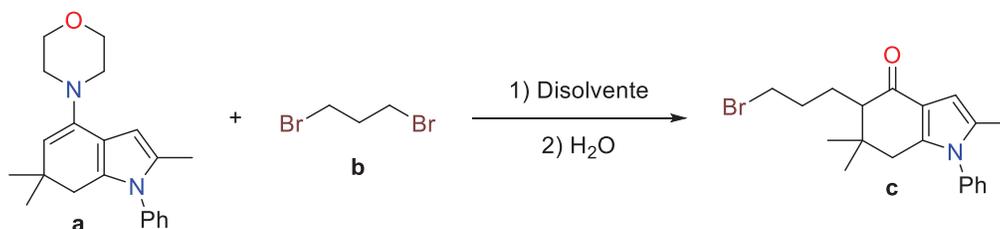
<sup>38</sup> Zhao, K. Liu, X.; Cheng, R.; Zhao, F.; Zhang-Negrerie, Z.; Du, Y. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5480





ensayos se seleccionaron THF, MeCN y 1,4-Dioxano como disolventes y un dihaluro primario simétrico como lo es el 1,3-Dibromopropano.

**Tabla 8.** Síntesis de enaminas mediante la metodología de Stork.



Disolvente	T (° C)	Eq (b)	% (c)
THF	40	1,2	0
MeCN	80	1,2	0
Dioxano	100	1,2	0

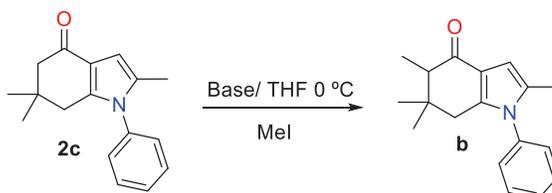
En primera instancia se intentó una reacción en condiciones relativamente suaves, a una temperatura de 40° C, sin embargo, la conversión no ocurrió. Se decidió utilizar otros disolventes como el acetonitrilo y el dioxano para poder elevar la temperatura de tal forma que se llevara a cabo la reacción, sin embargo, la reacción no procedió.

Debido a los resultados negativos de la alquilación, se intentó la metodología vía la formación del enolato.

### Vía enolato

Se utilizó como reacción modelo la condensación entre la indolona y el yoduro de metilo. En la **Tabla 9** se resumen los primeros ensayos, y se observa que el sistema era poco reactivo ya que las conversiones eran pobres o incluso nulas con distintos tipos de bases.

**Tabla 9.** Alquilación del enolato con distintas bases



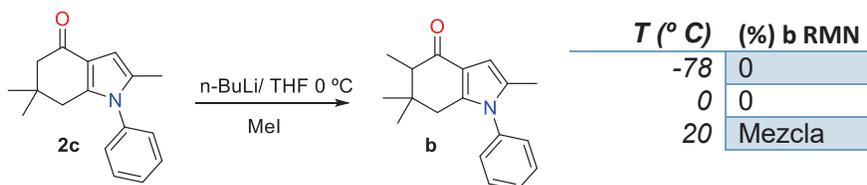
Ensayo	Base	(%) b RMN
1	NaNH <sub>2</sub>	0
2	LDA	20
3	NaH	0
4	n-BuLi	30*

\*Formación de una mezcla compleja de productos.

### Temperatura y tiempo de formación del enolato

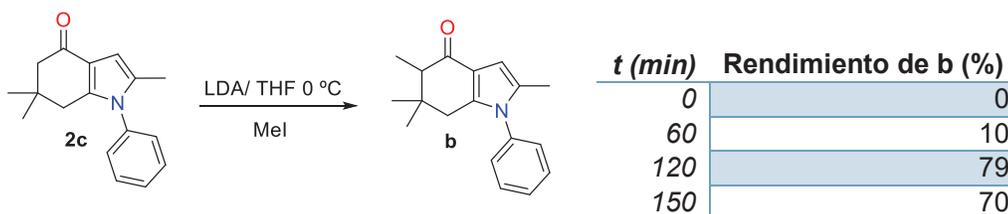
Tomando en cuenta los resultados anteriores, la mejor conversión se lleva a cabo con n-Butil litio, sin embargo, se observa la formación de dos productos por lo cual se realizaron ensayos para determinar la temperatura óptima a la cual la reacción se efectuaría a cabo de manera controlada y más específica, los resultados obtenidos se muestran en la **Tabla 10**.



**Tabla 10.** Evaluación de la temperatura óptima para la formación del enolato.

1 equivalente de Indolona, 1.2 equivalentes de *n*-BuLi, 1 equivalente de MeI

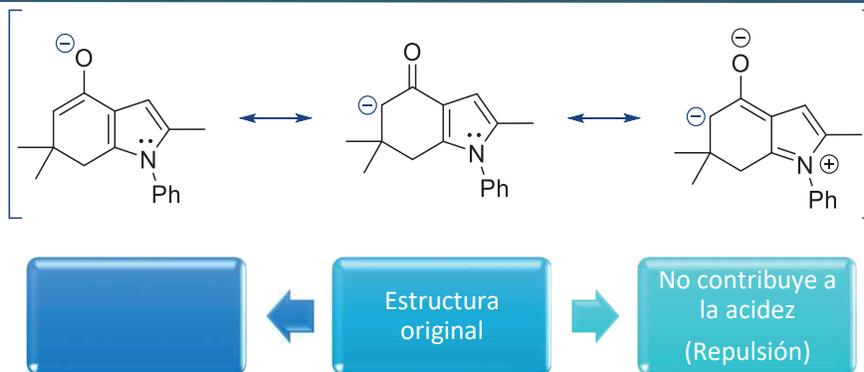
El resultado del ensayo **4** (*n*-Buli) muestra que en la reacción la formación de distintos productos ocurre de manera paralela; por lo que se piensa que en este proceso se genera más de un anión enolato, es decir, se estaría formando el derivado dialquilado de una forma no controlada. Este hecho nos habla de un proceso espontáneo, que podría volverse más lento con el uso de una base más débil y más eficiente con el tiempo adecuado de reacción. Por ello la base se cambió por LDA para evaluar el tiempo de formación del enolato, la temperatura inicial en esta ocasión se fijó a cero grados Celsius tratando de tener un proceso controlado, dicha temperatura funcionó bien para todos los experimentos, los resultados se muestran en la **Tabla 11**. Se observa que el máximo de rendimiento se obtiene a los 120 minutos.

**Tabla 11.** Evaluación del tiempo óptimo para la formación del enolato.

1 equivalente de Indolona, 1.2 equivalentes de LDA, 1 equivalente de MeI

Es conocido que la acidez de los protones es directamente proporcional a la estabilidad de su base conjugada de acuerdo a la teoría de Brønsted y Lowry. Los efectos estereoelectrónicos presentes en la base conjugada del sistema **2c** juegan un papel importante para la reacción de desprotonación y la formación del enolato. En cuanto a efectos de resonancia es un sistema  $\pi$  conjugado con diversas estructuras mesoméricas, sin embargo, no todas ellas presentan una contribución positiva para la deslocalización de la carga negativa que se forma en el carbono  $\alpha$ -carbonílico. (**Esquema 9**)





**Esquema 9.** Estructuras resonantes del enolato de la indolona **2c**.

Adicionalmente, el sistema presenta un anillo aromático  $\pi$ -excesivo (pirrol) adyacente al carbonilo, lo cual por efecto inductivo (y resonante también) dona densidad electrónica al centro carbonílico lo cual podría ocasionar que la acidez de sus protones disminuya en comparación con otras cicloalcanonas.

Posteriormente nos dimos a la tarea de evaluar los tipos de alquilantes que podíamos utilizar en esta reacción. La reacción de alquilación de enolatos es una reacción que sigue un mecanismo tipo  $S_N2$  por lo que la estructura del halogenuro de alquilo es importante. Se probaron haluros de metilo, alílicos y bencílicos y finalmente se probó nuestro haluro de trabajo, los resultados se resumen en la **Tabla 12**.

**Tabla 12.** Evaluación de agentes alquilantes.

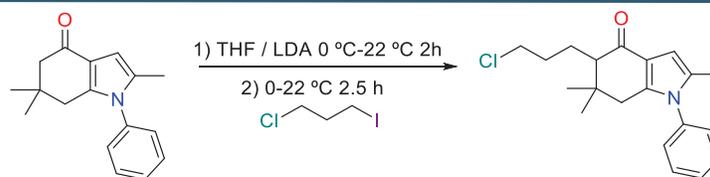
Alquilante	Rendimiento (%)
<i>MeI</i>	91
<i>BnCl</i>	70
<i>AlIBr</i>	86
<i>Br(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Br</i>	57
<i>Cl(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Br</i>	61
<i>Cl(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>I</i>	76

Los resultados indican que la reacción es versátil; ya que ocurre con una gran variedad de sustratos; los mejores rendimientos se obtienen con sustratos metílicos y alílicos. Lo cual nos motivó a realizar la prueba con los futuros sustratos de trabajo, aquellos dihaluros con una cadena de tres carbonos. 1,3-Dibromopropano, 1-Bromo-3-cloropropano y 1-Cloro-3-yodopropano.

Los resultados concuerdan con lo esperado, el yodo es mejor grupo saliente que el bromo y por ello el mejor rendimiento lo presenta la reacción que emplea al 1-Cloro-3-yodopropano como sustrato.

Con ello se fijaron las condiciones para la reacción de alquilación: 1 equivalente de LDA, 2 horas de formación del enolato, 1.2 equivalentes del agente alquilante y 2.5 horas para el proceso de alquilación. Una vez pasando las 2.5 horas de acuerdo al análisis por CCF queda un muy pequeño remanente de materia prima, sin embargo, el producto de dialquilación comienza a formarse (**Esquema 10**).





**Esquema 10.** Condiciones óptimas para la reacción de  $\alpha$ -alquilación

Posteriormente se extrapolaron las condiciones de alquilación para distintos derivados carbonílicos que ya se habían sintetizado previamente para la síntesis de distintos derivados, en la mayoría de aquellas indolonas *p*-sustituidas. Los rendimientos se muestran en la **Tabla 13**.

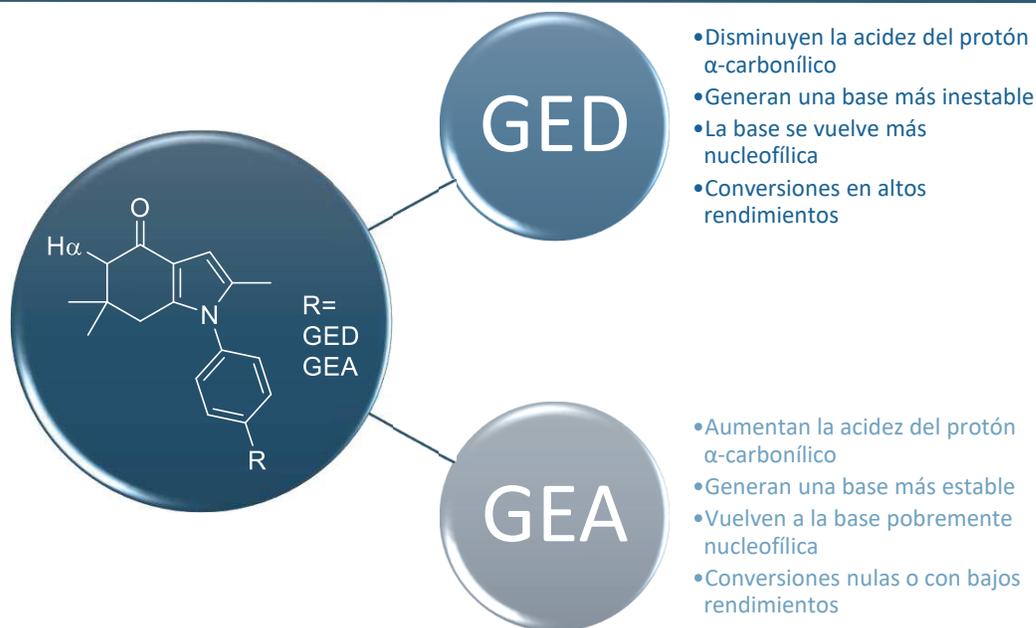
**Tabla 13.** Alquilación de derivados

Compuesto	R	Rendimiento
<b>3a</b>	N-Boc*	0
<b>3b</b>	Me*	0
<b>3c</b>	H	76
<b>3d</b>	Me	70
<b>3e</b>	OMe	78
<b>3f</b>	Cl	84
<b>3g</b>	OEt	60
<b>3h</b>	Br	70
<b>3i</b>	NO <sub>2</sub>	0
<b>3j</b>	COOEt	21
<b>3k</b>	EtPh	63

\*Los derivados **3a** y **3b** no presentan anillos aromáticos unidos al nitrógeno, están sustituidos con los grupos Boc y Metilo respectivamente. Se generó una mezcla racémica en todos los casos.

De acuerdo a los estudios cristalográficos efectuados previamente, los anillos aromáticos de fenilo de las indolonas no se encuentran coplanares al sistema heterocíclico de la indolona, por lo que se podría suponer que la conjugación entre ambos sistemas aromáticos no fuera la adecuada, sin embargo, los rendimientos de las reacciones de alquilación demuestran que la conjugación sí existe a pesar de los ángulos diedros existentes entre los sistemas aromáticos. El impacto de los efectos electrónicos de los grupos electroattractores (GEA) unidos al anillo aromático genera bases conjugadas menos nucleofílicas dificultando la alquilación de estas moléculas mientras que la presencia de los grupos electrodonadores (GED) favorece la reacción de alquilación ya que estos grupos ocasionan que el enolato resultante sea aún más nucleofílico. (**Esquema 11**)





**Esquema 11.** Influencia de los efectos electrónicos sobre la acidez de los hidrógenos  $\alpha$ -carbonílicos

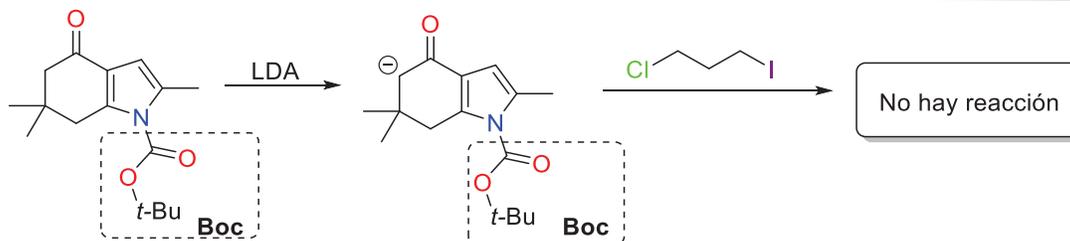
Los resultados de la **Tabla 13** muestra que los mejor rendimiento se obtiene cuando existe un átomo de cloro en posición *para* del anillo aromático, aunque no es un grupo electrodonador como tal, el cloro podría estabilizar de mejor manera la base conjugada debido al efecto inductivo que posee y acelerar la formación del enolato. En comparación con los ensayos **3e** y **3g** que presentan sustituyentes oxigenados del compuesto **3f** se obtiene en un mayor rendimiento.

La **Tabla 13** también muestra que el rendimiento de alquilación más bajo se obtuvo para el compuesto **3j** y también se observa que cuando existe un sustituyente nitro, la reacción no procede.

Los derivados **2a** y **2b** que no presentan anillos aromáticos (página 26) no pudieron ser alquilados bajo las condiciones de la reacción previamente optimizada.

El derivado **2a** tuvo que ser protegido para llevar a cabo la formación de enolato como se muestra en el **Esquema 12**, sin embargo la reacción de alquilación no se llevó a cabo posiblemente por la excesiva estabilidad del carbanión intermediario. El grupo tert-butoxicarbonilo (Boc) es un grupo electroattractor que si bien hace que los protones  $\alpha$ -carbonílicos sean más ácidos; estabiliza la carga del enolato formado podría reducir su nucleofilia a tal grado que la reacción no ocurre.

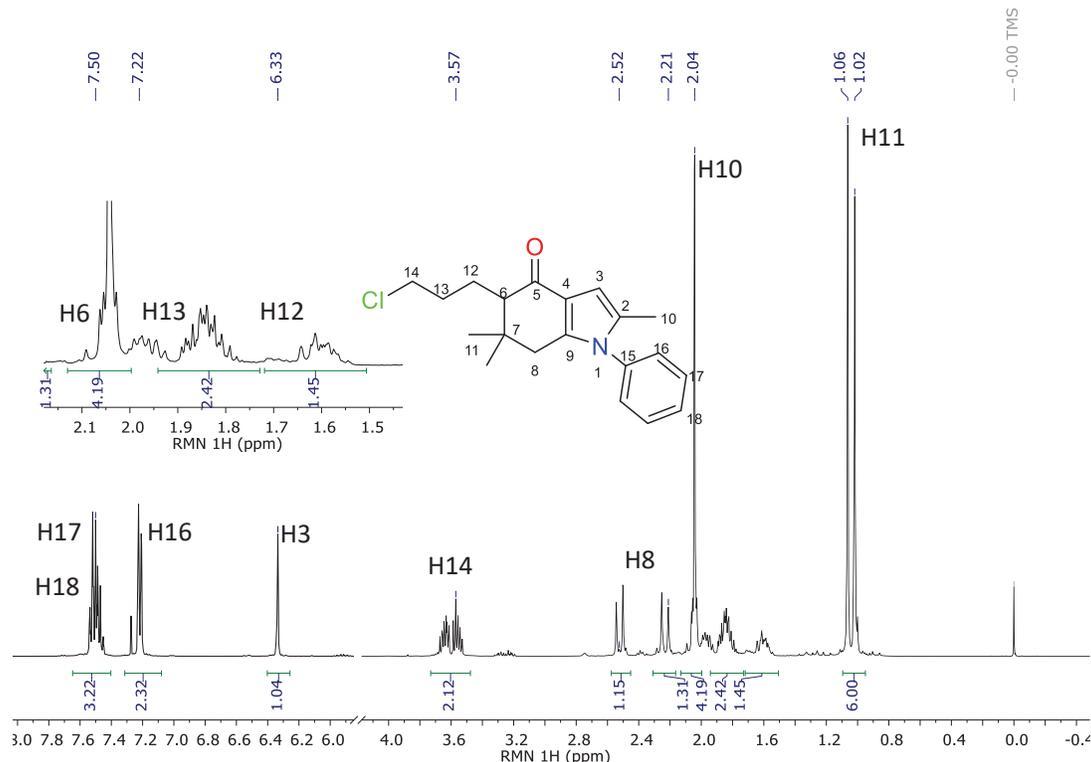




**Esquema 12.** Alquilación del derivado protegido del compuesto **2a**.

El derivado **2b** por su parte tampoco pudo ser alquilado, al parecer las condiciones optimizadas no son adecuadas para la alquilación de indolonas sin anillos aromáticos unidos al anillo de pirrol.

Esta familia de compuestos fue caracterizada mediante las técnicas comunes en Química Orgánica. A manera de ejemplo se muestra el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (**Espectro 4**) para el compuesto **3c**.



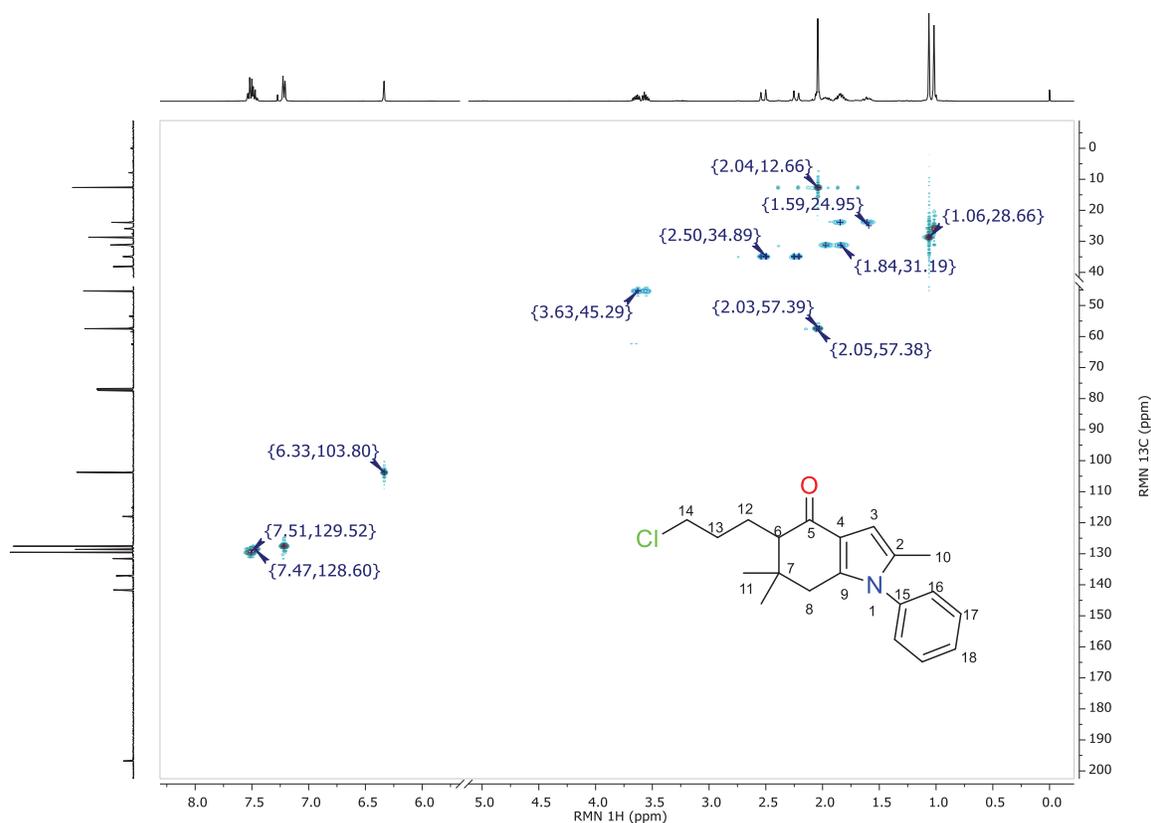
**Espectro 4.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz  $\text{CDCl}_3$ ) para el compuesto **3c**.

Hacia campo bajo, de 7.52 a 7.42 ppm aparece una señal múltiple con integral igual a tres debida a los protones aromáticos en posiciones *meta* y *para* H17 y H18. Un poco desplazada hacia la derecha, en 7.22 aparece una señal ddd con  $J_1= 6.71$  Hz,  $J_2= 3.8$  Hz y  $J_3= 1.7$  Hz que además integra para dos protones y es asignada por los hidrógenos *orto* H16. En 6.33 ppm se observa una señal doble con una  $J= 1.10$  Hz que corresponde al hidrógeno en posición 3 del anillo de pirrol. En el intervalo de 3.65 ppm a 3.50 ppm se observa una señal múltiple y compleja que es ocasionada por los protones





diasterotópicos H14 que además son protones base de cloro, dicha señal presenta una integral igual a 2. Las siguientes señales en aparecer en el espectro de protón hacia campo alto, presentan un caso particular, ya que corresponden a los protones H8, que ahora con la presencia de la cadena de cloropropilo son magnéticamente diferenciables uno de otro. En 2.5 ppm aparece una señal doble con una constante de acoplamiento de 16.85 Hz, y en 2.2 ppm se ve de igual forma un doblete con una  $J= 16.85$  Hz, ambas señales integran para un protón y corresponden a los protones diasterotópicos H8. En 2.04 se observa una señal doble que presenta una constante de acoplamiento  $J= 1.10$  Hz, dicha señal corresponde a los protones H10, la constante indica que se encuentran acoplados al protón H3 del anillo heterocíclico aromático. Esta señal integra para 4 protones debido a que se encuentra traslapada con el protón  $\alpha$ -carbonílico H6. En los intervalos de 1.87-1.64 existen señales múltiples que se deben a la presencia de los protones de los metilenos H12 y H13. Finalmente, en 1.06 y 1.02 ppm se generan dos señales sencillas y cada una integra para 3 protones y se asignan a H11, este efecto se debe a la presencia de cadena de cloropropilo ya que antes de la alquilación estos protones se manifestaban como una señal simple en la RMN  $^1\text{H}$



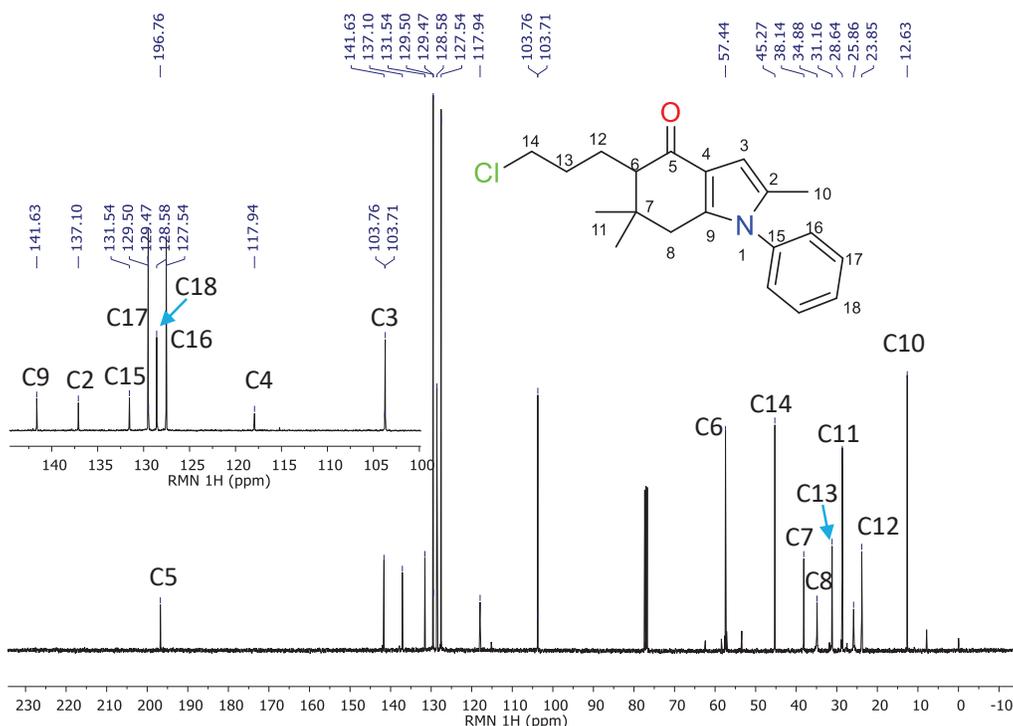
**Espectro 5.** HSQC (400 MHz  $\text{CDCl}_3$ ) para el compuesto **3c**.

En el **Espectro 5** se aprecia que los protones en 7.51 y 7.47 ppm presentan una correlación con los carbonos aromáticos entre 128.6 y 129.5 ppm que corresponden a C16, C17 y C18. La señal en 6.33 que corresponde al desplazamiento generado por H3 tiene una correlación con la señal que genera el carbono C3 en 103.8 ppm. La señal en





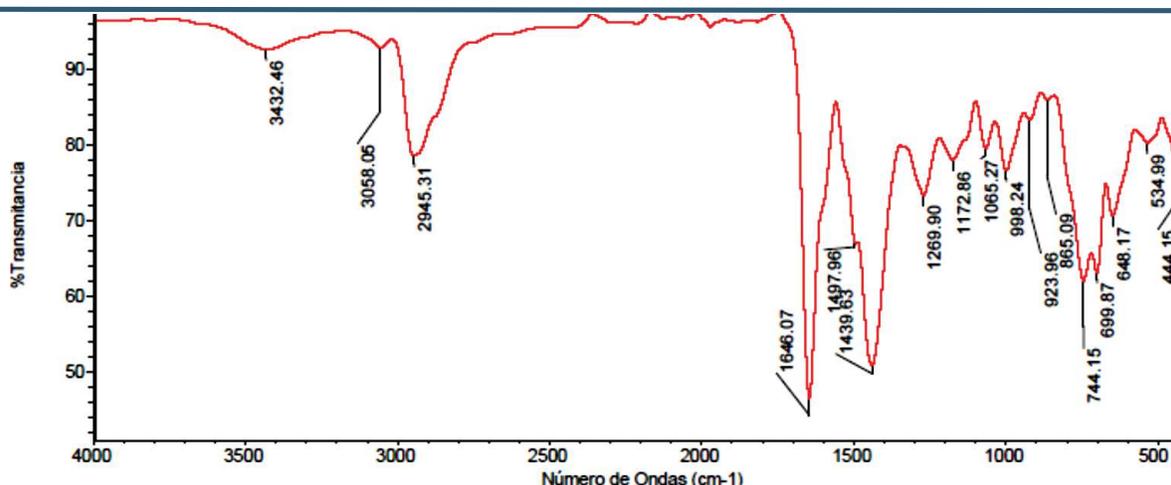
3.63 ppm presenta la multiplicidad correspondiente a los protones base de cloro, los cuales tienen correlación con la señal del espectro de carbono C14. Las señales de los protones diastereotópicos en 2.25 y 2.20 correlacionan para un único átomo de carbono C8 que aparecen en 34.89 ppm. En 2.04 existe una señal doble traslapada con una señal múltiple; lo cual lo evidencia el espectro de carbono-13, ya que existen dos señales de correlación en el eje de la RMN  $^{13}\text{C}$  las cuales se encuentran en 57.4 y 12.6 ppm correspondientes a los carbonos del metino C6 y al metilo C10. En el intervalo de 1.84 a 1.59 en el eje horizontal aparecen los protones H13 y H12 que presentan correlación con las señales de sus respectivos carbonos en 31.2 y 24.9 ppm. Finalmente se aprecia una señal de correlación en (1.06, 28.6 ppm) que corresponde a H11 y C11.



**Espectro 6.** RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz  $\text{CDCl}_3$ ) para el compuesto **3c**.

En el **Espectro 6** el carbono carbonílico C5 aparece en 196.7 ppm, el carbono *ipso* C15 fue asignado al desplazamiento que aparece en 131.5 ppm. Los carbonos C4 y C9 fueron asignados a los desplazamientos en 117.9 y 141.6 ppm respectivamente de acuerdo al espectro de correlación HMBC. Finalmente, el carbono C7 se asigna al desplazamiento que aparece en 34.9 ppm.





**Espectro 7.** Espectroscopía de Infrarrojo (ATR) para el compuesto **3c**.

En el **Espectro 7** se aprecia en  $2945\text{ cm}^{-1}$  la vibración de los enlaces C-H. En  $1646\text{ cm}^{-1}$  aparece la vibración correspondiente al grupo carbonilo de la indolona y en  $1497\text{ cm}^{-1}$  aparece una banda correspondiente a los enlaces C=C de los anillos aromáticos.

### *Síntesis de la serie 4: $\alpha$ -azidopropilindolonas*

#### Optimización de la reacción de sustitución para la obtención de azidopropilindolonas

El paso previo a la reacción de Schmidt consiste en sustituir el cloruro por el grupo azida. Para lograr la síntesis de dicho derivado se llevó a cabo una reacción de sustitución nucleofílica del compuesto clorado precursor con azida de sodio. Cuando se efectúa una reacción de sustitución nucleofílica es necesario tener en cuenta distintos factores como:

- Sustrato
- Disolvente
- Nucleófilo
- Grupo saliente

**a) Sustrato:** Se pretende sustituir un cloruro primario, por lo cual sería poco probable que el proceso tomará una ruta catiónica como la  $S_N1$ . La  $S_N2$  será la ruta que el proceso tomaría en este caso. Por lo tanto, la velocidad de reacción será dependiente de la concentración de ambos reactivos.

$$V = k[R - Cl][NaN_3]$$

**b) Disolvente:** Para las reacciones de sustitución nucleofílica bimolecular, los disolventes polares apróticos son los más adecuados ya que descubren por completo al nucleófilo que en este caso es el anión azida. Reportes previos mencionan que la



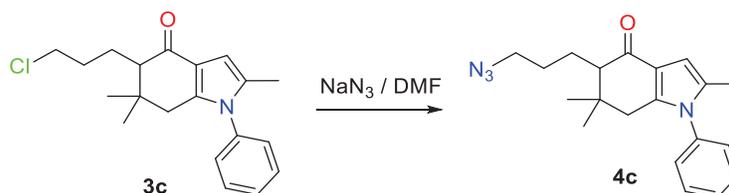


DMF es un buen disolvente para la conversión de haluros de alquilo primarios en alquilazidas.<sup>39</sup>

**c) Nucleófilo:** Se tiene un nucleófilo cargado negativamente que presenta mayor afinidad por el átomo de carbono que un nucleófilo neutro.

**d) Grupo saliente.** De todos los halógenos el cloro es el peor grupo saliente, pero con una reacción de doble sustitución tipo Finkelstein<sup>40</sup> el cloro se puede sustituir por un yoduro momentáneamente y así ser sustituido de manera más eficiente por el anión azida.

Se comenzó la evaluación de la reacción de sustitución de acuerdo a lo señalado en el Esquema 13.



**Esquema 13.** Conversión de la cloropropilindolona **3c** en la azidopropilindolona **4c**

Después de esperar algunos días a que la reacción ocurriera, se tomó la determinación de utilizar yoduro de potasio como catalizador del cual se evaluó la cantidad óptima. Los resultados de la **Tabla 14** muestran que con 0.2 equivalentes se obtiene conversión cercana al 100 % en 48 horas.

**Tabla 14.** Carga de catalizador.

Ensayo	Eq KI	t(h)	4c (%)
1	0	<72	92
2	0,05	72	97
3	0,1	72	96
4	0,15	72	99
5	0,2	48	99

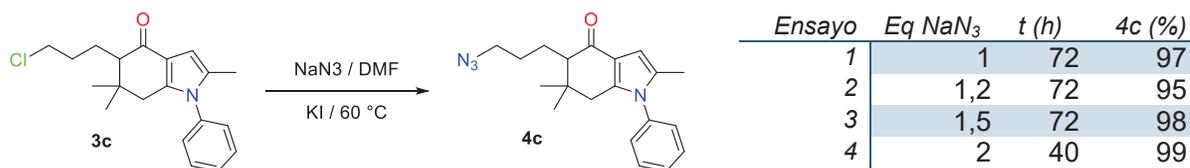
1 equivalente de R-Cl. 1 equivalente de NaN<sub>3</sub>. 1 mL de DMF.

Después de definir este parámetro se evaluó la cantidad de equivalentes de azida de sodio, al ser una reacción que teóricamente procede en cantidades equimolares, es decir 1 a 1. El intervalo en el que se modificó esta variable fue de 1 a 2 equivalentes. Los resultados de la **Tabla 15** dejan de manifiesto que la concentración del nucleófilo es determinante en este tipo de transformaciones.

<sup>39</sup> Baier, G.; Siebert, J. M.; Landfester, K.; Muyanovych, A.; *Macromolecules*, **2012**, *45*, 3419.

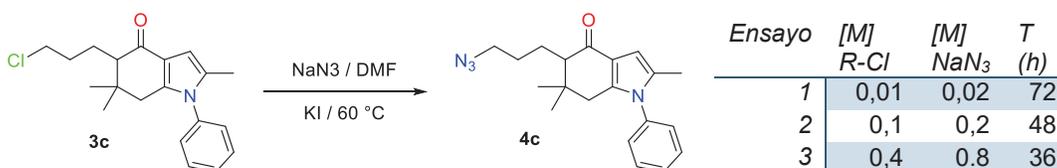
<sup>40</sup> Finkelstein, H. *Ber. Dtsch. Chem Ges.*, **1910**, *43*, 1528



**Tabla 15.** Evaluación de los equivalentes de azida de sodio.

1 equivalente de R-Cl. 20 % de KI. 1 mL de DMF.

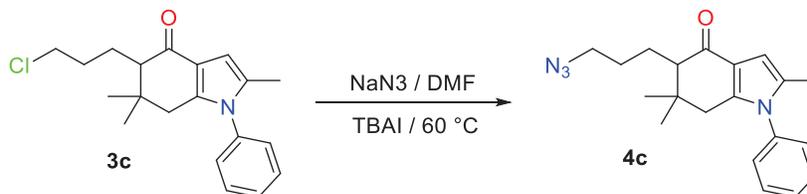
De igual forma hay que tomar en cuenta que la velocidad de reacción de la S<sub>N</sub>2 depende de la concentración de ambos reactivos por lo cual también fue necesario modificar la cantidad de DMF utilizada para variar el intervalo de concentraciones.

**Tabla 16.** Evaluación de la concentración de R-X y NaN<sub>3</sub>

Los resultados muestran que es determinante la concentración de ambos reactivos, ya que al utilizar el cloruro de alquilo a una concentración de 0.4 M con sus respectivos equivalentes de azida de sodio, el tiempo de reacción se reduce a 36 h. La sugerencia de uno de nuestros colaboradores nos hizo cambiar el KI por el TBAI ya que este último tiene una mayor solubilidad en DMF, con las condiciones determinadas y el uso de 20 % de TBAI se redujo el tiempo de reacción a 16 horas.

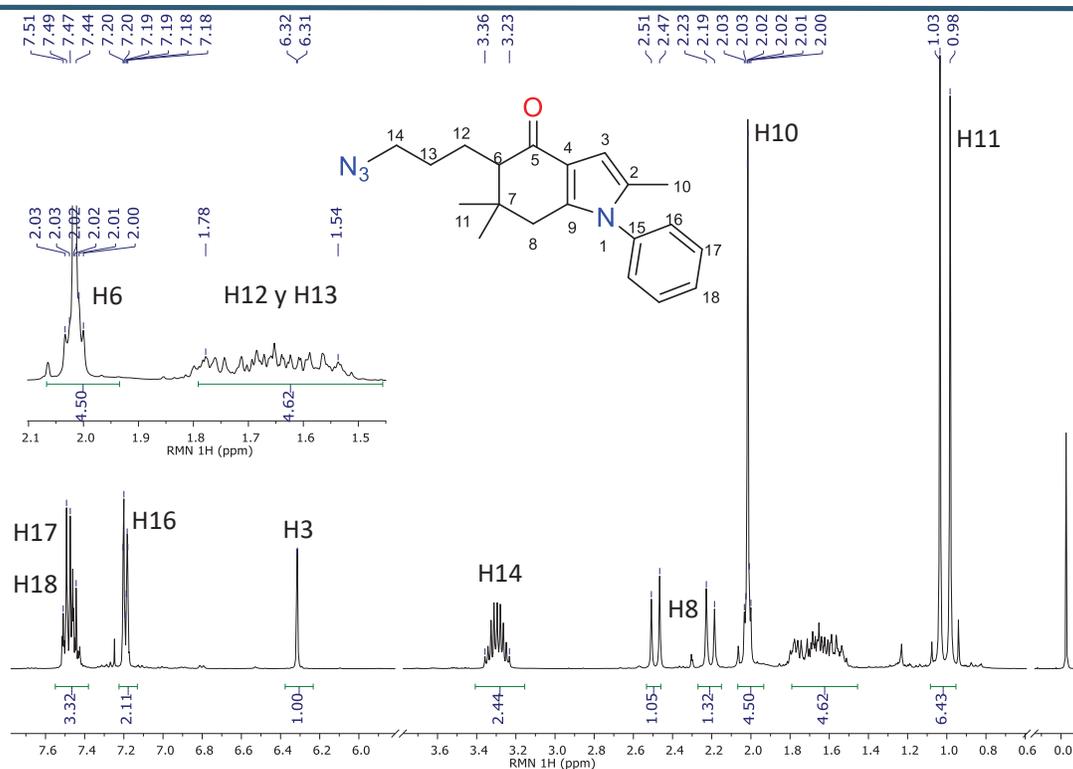
Con lo anterior, las condiciones de reacción quedaron definidas en:

- 1 equivalente de R-Cl
- 2 equivalentes de NaN<sub>3</sub>
- 20 % de yoduro de tetrabutilamonio (TBAI).
- Concentración de R-Cl en DMF igual a 0.4 M

**Esquema 14.** Reacción de sustitución nucleofílica alifática.

La cetoazida resultante fue caracterizada por RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C y espectroscopía de IR. Esta última técnica es determinante ya que en el espectro de protón las señales son prácticamente iguales en cuanto a multiplicidades y los desplazamientos de los protones involucrados solo varían por 0.2 ppm. En el espectro de IR, se puede apreciar la banda característica del grupo azida en 2100 cm<sup>-1</sup>. Lo cual es evidencia categórica de que la sustitución se llevó a cabo.

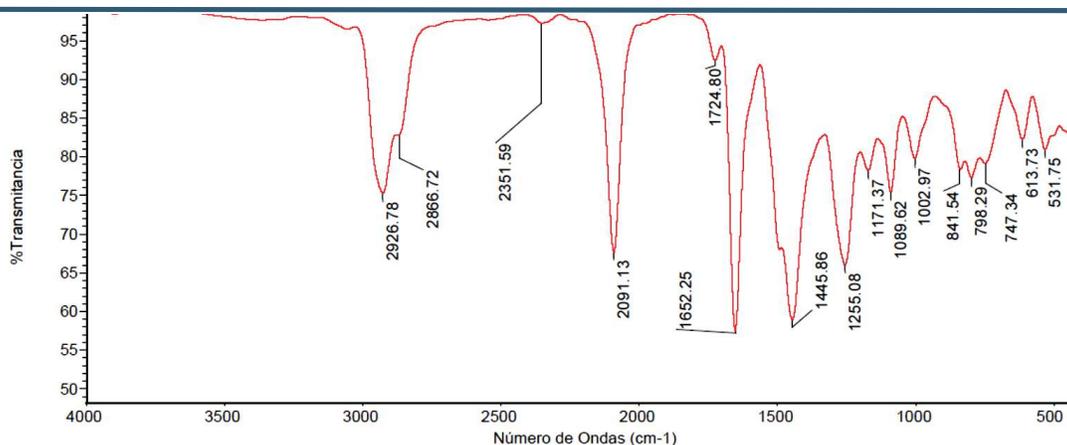




**Espectro 8.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz  $\text{CDCl}_3$ ) para el compuesto **4c**.

En el **Espectro 8** aparecen hacia campo bajo, en 7.48 ppm una señal múltiple que integra para 3 protones, dicha señal es debida a los protones H17 y H18, un poco más a la derecha, en 7.19 ppm se observa un doble de triples con una  $J_1 = 1.76$  Hz y  $J_2 = 1.55$  Hz. Esta señal tiene una integral igual a dos, y pertenece a los protones H16 en posición *orto* del anillo aromático. Hacia campo alto, en el intervalo de 3.33 a 3.25 ppm aparece una señal múltiple que integra para dos protones. Y corresponde a los protones H14 adyacentes al grupo azida. En 2.49 ppm se observa una señal doble que presenta una  $J = 16.88$  Hz que pertenece a alguno de los protones diastereotópicos H8, mientras que en 2.21 se encuentra otro doblete con la misma constante de acoplamiento que pertenece a H8'. En el intervalo de 2.03 a 2.00 ppm aparecen dos señales traslapadas, se aprecia claramente una señal simple y dentro de ésta una señal múltiple, dicho juego de señales integra para 4 protones y se asignan a los protones H10 y al protón  $\alpha$ -carbonílico H6. En el rango de 1.80 a 1.53 ppm se aprecia una señal múltiple y compleja que integra para 4 protones correspondiente a H12 y H13. Finalmente, en campo alto, en 1.03 y 0.98 ppm se generan dos señales sencillas que integran para 3H y corresponden a los protones H11.



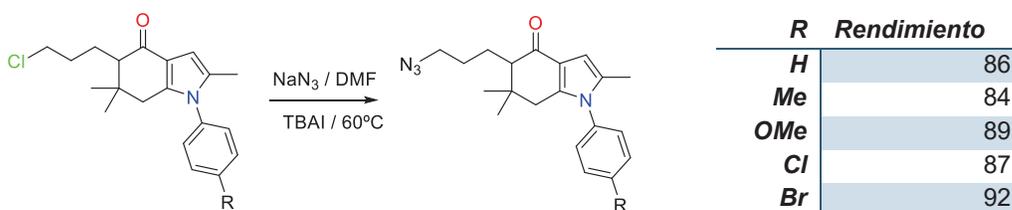


**Espectro 9.** Espectroscopía de Infrarrojo (ATR) para el compuesto **4c**.

La espectroscopía de IR es fundamental para la caracterización de estos derivados. El parecido estructural que tienen con sus precursores (cloropropilindolonas) genera que presenten un  $R_f$  casi idéntico el cual es ligeramente apreciable después de al menos 5 eluciones en un sistema 70:30 Hexano:AcOEt. Adicionalmente, en la RMN  $^1\text{H}$  no se aprecian diferencias significativas en comparación con los espectros de los precursores de la serie 3, esto se debe a que la reacción de sustitución en la cual se introduce el grupo azida no afecta las multiplicidades de los desplazamientos de los hidrógenos, sin embargo, en los espectros de IR, la presencia del grupo azida es evidente ya que genera una banda intensa alrededor de los  $2100\text{ cm}^{-1}$ . En el **Espectro 9** correspondiente al compuesto **4c**, se aprecia la vibración correspondiente a los enlaces del grupo  $\text{N}_3$  en  $2091\text{ cm}^{-1}$  y también se observa claramente la banda correspondiente al grupo carbonilo del fragmento de indolona en  $1652\text{ cm}^{-1}$ .

Adicionalmente, se prepararon cinco derivados diferentes de azidopropilindolonas los cuales conforman la **serie 4** de compuestos presentados en esta tesis. Los efectos electrónicos que imponen los grupos  $R$  sustituidos en el anillo de parecen no tener impacto en la reacción de sustitución ya que los rendimientos se obtienen de manera relativamente homogénea en un intervalo del 84-92 %.

**Tabla 17.** Síntesis de la serie 4.



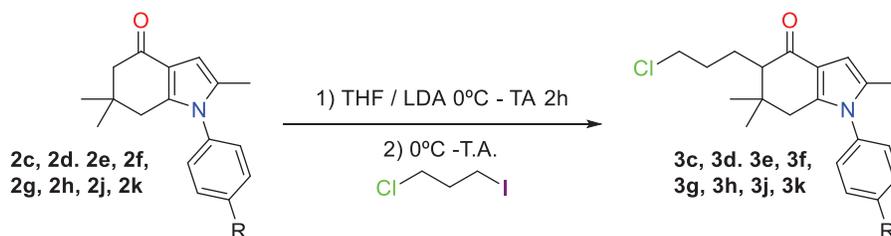
\*Los derivados **3g** y **3k** se descomponen a temperatura ambiente por lo cual no fueron utilizados para la siguiente fase de reacción, adicionalmente, el derivado **3j** se obtuvo en un bajo rendimiento, por lo cual tampoco fue utilizado





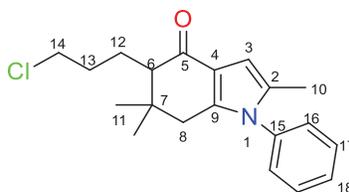
## Parte experimental

Síntesis de la serie 4,  $\alpha$ -Azidopropilindolonas.



En un matraz de bola se pesan 300 mg (1.18 mmol) del compuesto perteneciente a la serie **3** y se colocan en atmósfera inerte junto con un agitador magnético. A continuación, se adicionan 3 mL de THF seco y se enfría el sistema a 0° C. En seguida se adicionan 1.54 mmol de LDA y se dejan en baño de hielo por 10 minutos. El baño de hielo se retira y se deja en agitación constante durante 2 horas. Posteriormente el sistema se vuelve a enfriar a 0° C y se adicionan 1.3 mmol de 1-cloro-3-yodopropano utilizando una jeringa previamente purgada con nitrógeno. Se retira el baño de hielo y la reacción se sigue mediante cromatografía en placa fina hasta que la materia prima se consume. Una vez terminada la reacción (2h) se adicionan 0.5 mL de una solución saturada de NH<sub>4</sub>OH y se procede a realizar una extracción con 5 mL de diclorometano por triplicado, se colecta la fase orgánica y se seca con sulfato de sodio anhidro, una vez seca la fase orgánica se destila a vacío.

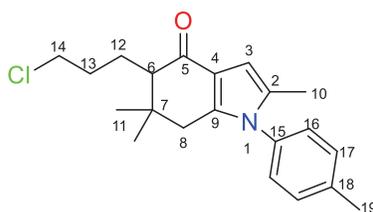
La purificación se efectúa mediante columna cromatográfica utilizando gel de sílice como fase estacionaria y una mezcla de Hexano y Acetato de etilo. Se obtienen un aceite viscoso color amarillo claro.



### 1-Fenil-2,6,6-trimetil-5-(3-cloroprop-1-il)-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona (3c).

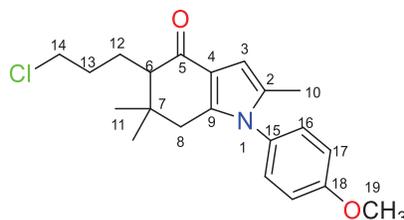
Hex:AcOEt 93:7. Rendimiento 76 %. Aceite color ámbar. IR (ATR),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 1646 (C=O). EM-IE (%) m/z: 329 (90) M<sup>+</sup> 331 (29) M+2. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 7.52-7.42 (m, 3H, H17, H18); 7.22 (ddd,  $J_1= 6.71$  Hz,  $J_2= 3.77$  Hz,  $J_3= 1.7$  Hz, 2H, H16); 6.33 (d,  $J= 1.16$  Hz, 1H, H3); 3.65-3.50 (m, 2H, H14); 2.50 (d,  $J= 16.85$  Hz, 1H, H8); 2.2 (d,  $J= 16.85$  Hz, 1H, H8'); 2.04-2.02 (m, 4H, H6, H10); 1.87-1.75 (m, 2H, H13); 1.62-1.64 (m, 2H, H12); 1.06 (s, 3H, H11); 1.02 (s, 3H, H11'). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 196.7 (C5); 141.63 (C9); 137.1 (C2); 131.5 (C15); 129.4 (C17); 128.6 (C18); 127.5 (C16); 117.9 (C4), 103.8 (C3), 57.4 (C6); 45.2 (C14); 38.44 (C7); 34.9 (C8); 31.1 (C13); 28.6 (C11); 23.8 (C12); 12.63 (C10).





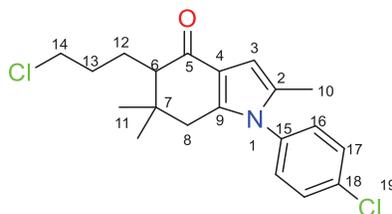
**1-(4-Metilfenil)-2,6,6-trimetil-5-(3-cloropropil)-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona (3d)**

Hex:AcOEt 95:5. Rendimiento 70 %. Aceite color ámbar. **IR** (ATR),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1650 (C=O). **EM-IE** (%)  $m/z$ : 343 (85)  $M^+$  345 (38)  $M+2$ . **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.29(d,  $J=7.9$  Hz, 2H, H17); 7.19(ddd,  $J_1=8.3$  Hz,  $J_2=3.9$  Hz,  $J_3=2.3$  Hz, 2H, H16); 6.30(d,  $J=1.01$  Hz, 1H, H3); 3.66-3.51(m, 2H, H14); 2.50(d,  $J=16.88$  Hz, 1H, H8); 2.21(d,  $J=16.88$  Hz, 1H, H8'); 2.03-2.02(m, 4H, H6, H10); 1.98-1.76(m, 2H, H13); 1.88-1.51(m, 2H, H12); 1.04(s, 3H, H11); 1.00(s, 3H, H11'). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 196.8 (C5); 141.7 (C9); 138.6 (C2); 134.4 (C15); 131.6 (C17); 130.08 (C18); 127.3 (C16); 117.7 (C4), 103.5 (C3), 57.4 (C6); 45.3 (C14); 38.11 (C7); 34.8 (C8); 31.1 (C13); 28.6 (C11); 25.9 (C19); 23.8 (C12); 12.63 (C10).



**1-(4-Metoxifenil)-2,6,6-trimetil-5-(3-cloropropil)-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona (3e).**

Hex:AcOEt 95:5. Rendimiento 78 % Aceite color ámbar. **IR** (ATR),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1643 (C=O) 1244 (C-O). **EM-IE** (%)  $m/z$ : 359 (74)  $M^+$  361 (25)  $M+2$ . **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.12(ddd,  $J_1=8.6$  Hz,  $J_2=4.1$  Hz,  $J_3=2.9$ , 2H, H17); 7.01(ddd,  $J_1=8.74$  Hz,  $J_2=4.55$  Hz,  $J_3=3.23$  Hz, 2H, H16); 6.31(d,  $J=1.07$  Hz, 1H, H3); 3.88(s, 3H, H19); 3.67-3.53(m, 2H, H14); 2.50(d,  $J=16.82$  Hz, 1H, H8); 2.21(d,  $J=16.84$  Hz, 1H, H8'); 2.05-2.02(m, 4H, H6, H10); 1.97-1.79(m, 2H, H13); 1.85-1.54(m, 2H, H12); 1.06(s, 3H, H11); 1.02(s, 3H, H11'). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 196.8 (C5); 141.7 (C9); 138.6 (C2); 134.4 (C15); 131.6 (C17); 130.08 (C18); 127.3 (C16); 117.7 (C4), 103.5 (C3), 57.4 (C6); 45.3 (C14); 38.11 (C7); 34.8 (C8); 31.1 (C13); 28.6 (C11); 25.9 (C19); 23.8 (C12); 12.63 (C10).



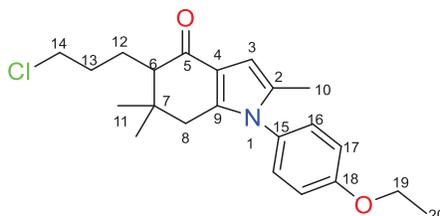
**1-(4-Clorofenil)-2,6,6-trimetil-5-(3-cloropropil)-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona (3f).**

Hex:AcOEt 95:5. Rendimiento 84 %. Aceite color ámbar. **IR** (ATR),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1643 (C=O) 1244 (C-O); **EM-IE** (%)  $m/z$ : 363 (89)  $M^+$  365 (57)  $M+2$  367 (9)  $M+4$  **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,

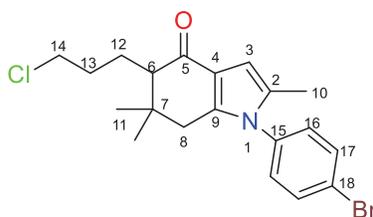




CDCl<sub>3</sub> δ (ppm): 7.48( ddd,  $J_1= 8.6$  Hz,  $J_2= 4.4$  Hz,  $J_3= 3.5$ , 2H, H17); 7.16 (ddd,  $J_1= 8.6$  Hz,  $J_2= 4.6$  Hz,  $J_3= 3.03$  Hz, 2H, H16); 6.32 (d,  $J= 1.07$  Hz, 1H, H3); 3.65-3.51 (m, 2H, H14); 2.49 (d,  $J= 16.76$ Hz, 1H, H8); 2.20 (d,  $J= 16.78$  Hz, 1H, H8'); 2.05-2.02 (m, 4H, H6, H10); 1.97-1.82 (m, 2H, H13); 1.86-1.55 (m, 2H, H12); 1.04 (s, 3H, H11); 1.00 (s, 3H, H11'). **RMN** <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 196.6 (C5); 141.4 (C9); 135.6 (C2); 134.6 (C15); 131.4 (C17); 129.78 (C18); 128.84 (C16); 118.2 (C4), 104.04 (C3), 57.4 (C6); 45.2 (C14); 38.1 (C7); 34.9 (C8); 31.1 (C13); 28.6 (C11); 23.8 (C12); 12.6 (C10).

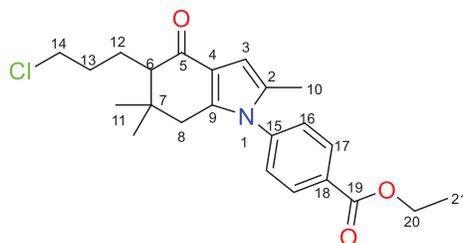


**1-(4-Etoxi Fenil)-2,6,6-trimetil-5-(3-cloropropil)-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona (3g)**  
Hex:AcOEt 94:6. Rendimiento 60 %. Aceite color ámbar. **IR** (ATR),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 1656 (C=O) 1199 (C-O). **EM-IE** (%)  $m/z$ : 373 (56) M<sup>+</sup> 375 (19) M+2. **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.12( ddd,  $J_1= 8.8$  Hz,  $J_2= 4.1$  Hz,  $J_3= 3.33$ , 2H, H17); 6.99 (ddd,  $J_1= 9.02$  Hz,  $J_2= 5.22$  Hz,  $J_3= 3.33$  Hz, 2H, H16); 6.31 (d,  $J= 1.17$  Hz, 1H, H3); 4.09 (q,  $J= 6.97$ , 3H, H19); 3.68-3.53 (m, 2H, H14); 2.50 (d,  $J= 16.85$  Hz, 1H, H8); 2.21 (d,  $J= 16.81$  Hz, 1H, H8'); 2.05-2.01 (m, 4H, H6, H10); 1.98-1.84 (m, 2H, H13); 1.86-1.55 (m, 2H, H12); 1.47 (t,  $J= 6.99$  Hz, 3H, H20); 1.06 (s, 3H, H11); 1.02 (s, 3H, H11'). **RMN** <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 196.8 (C5); 158.9 (C18); 142.0 (C9); 131.8 (C4); 129.6 (C16); 128.6 (C17) 117.6 (C2), 115.08 (C17); 103.3 (C3), 63.8 (C19); 57.4 (C6); 45.3 (C14); 38.1 (C7); 34.8 (C8); 31.1 (C13); 28.6 (C11); 26.0 (C19); 23.9 (C12); 14.8 (C20); 12.63 (C10).

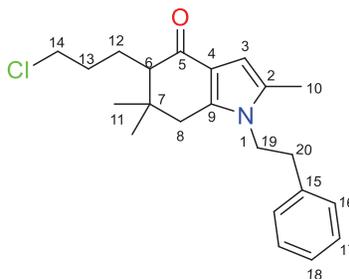


**1-(4-Bromofenil)-2,6,6-trimetil-5-(3-cloropropil)-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona (3h).**  
Hex:AcOEt 96:4. Rendimiento 70 %. Aceite color ámbar. **IR** (ATR),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 1644 (C=O). **EM-IE** (%)  $m/z$ : 407 (31) M<sup>+</sup> 409 (97) M+2 411 (31) M+4 **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.63 (ddd,  $J_1= 8.6$  Hz,  $J_2= 2.6$  Hz,  $J_3= 1.9$  Hz, 2H, H16); 7.09 (ddd,  $J_1= 8.4$  Hz,  $J_2= 3.1$  Hz,  $J_3= 1.9$  Hz, 2H, H17); 6.31 (d,  $J= 1.07$  Hz, 1H, H3) 3.64-6.51 (m, 2H, H14); 2.48 (d,  $J= 16.8$  Hz, 1H, H8); 2.2 (d,  $J= 16.8$  Hz, 1H, H8'); 2.02-1.95 (m, 4H, H6, H10); 1.84-1.78 (m, 2H, H13); 1.62-1.50 (m, 2H, H12); 1.06 (s, 3H, H11); 1.02 (s, 3H, H11'). **RMN** <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 196.7 (C5); 141.4 (C9); 136.0 (C2); 132.8 (C15); 131.3 (C17); 129.1 (C18); 122.6 (C16); 118.2 (C4), 104.1 (C3), 57.4 (C6); 45.3 (C14); 38.1 (C7); 34.8 (C8); 31.0 (C13); 28.7 (C11); 23.8 (C12); 12.6 (C10).



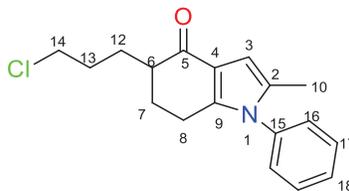


**1-(4-Etoxicarbonilfenil)-2,6,6-trimetil-5-(3-cloropropil)-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona (3j).** Hex:AcOEt 92:8. Rendimiento 21 %. Aceite color amarillo. **IR** (ATR),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1660 (C=O) 1231 (C-O). **EM-IE** (%)  $m/z$ : 402 (46)  $M+2$ . **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.48 (ddd,  $J_1= 8.9$  Hz,  $J_2= 3.2$  Hz,  $J_3= 2.2$ , 2H, H17); 7.15 (ddd,  $J_1= 8.6$  Hz,  $J_2= 2.8$  Hz,  $J_3= 2.2$  Hz, 2H, H16); 6.32 (d,  $J= 1.09$  Hz, 1H, H3); 4.09 (q,  $J= 8.02$ , 2H, H20); 3.66-3.52 (m, 2H, H14); 2.49 (d,  $J= 16.79$  Hz, 1H, H8); 2.20 (d,  $J= 16.78$  Hz, 1H, H8'); 2.05-2.02 (m, 4H, H6, H10); 1.99-1.86 (m, 2H, H13); 1.87-1.53 (m, 2H, H12); 1.37 (t,  $J= 7.8$  Hz, 3H, H21) 1.06 (s, 3H, H11); 1.02 (s, 3H, H11'). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 197.8 (C5); 166.0 (C19); 156.7(C18); 139.5 (C9); 138.9 (C2); 131.5 (C16); 130.2 (C15); 129.7 (C17), 117.6 (C4), 103.3 (C3), 63.8 (C19); 60.9 (C20); 57.3 (C6); 44.2 (C14); 37.6 (C7); 34.8 (C8); 30.45 (C13); 28.2 (C11); 25.4 (C21); 23.9 (C12); 14.3 (C21); 12.6 (C10).



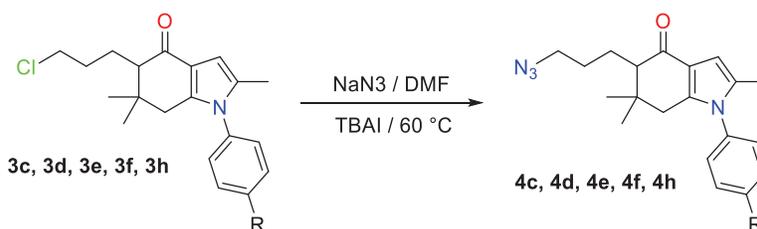
**1-(2-Feniletil)-2,6,6-trimetil-5-(3-cloropropil)-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona (3k)**  
Hex:AcOEt 95:5. Rendimiento 63 %. Aceite color ámbar. **IR** (ATR),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1655 (C=O). **EM-IE** (%)  $m/z$ : 357 (70)  $M^+$ . **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.28-7.22(m, 3H, H17, H18); 6.99-6.97 (m, 2H, H16); 6.21 (d,  $J= 1.2$  Hz, 1H, H3); 4.02- 3.89 (m, 2H H19); 3.63-3.49 (m, 3H, H14); 3.68-3.53 (m, 2H, H14); 2.91 (td,  $J_1= 6.7$  Hz,  $J_2= 2.1$  Hz, 2H, H20); 2.53 (d,  $J= 16.7$  Hz, 1H, H8); 2.22 (d,  $J= 16.7$  Hz, 1H, H8'); 2.03-2.00 (m, 4H, H6, H10); 1.97-1.84 (m, 2H, H13); 1.84-1.55 (m, 2H, H120); 0.95 (s, 3H, H11); 0.93 (s, 3H, H11'). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 196.7 (C5); 140.9 (C15); 142.0 (C2); 130.7 (C4); 129.6 (C16); 128.7 (C17) 116.9 (C9), 115.08 (C17); 103.8 (C3), 57.3 (C6); 45.5 (C14); 37.5 (C19); 37.0 (C7); 33.8 (C8); 30.03 (C13); 28.7 (C11); 24.0 (C12); 14.2 (C20); 12.1 (C10).





**1-Fenil-2-metil-5-(3-cloropropil)-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona (3p).** Hex:AcOEt 96:4. Rendimiento 72 %. Aceite color ámbar. **IR** (ATR),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1646 (C=O). **EM-IE** (%) m/z: 301 (60)  $\text{M}^+$  303 (21)  $\text{M}+2$ . **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.52-7.42 (m, 3H, H17, H18); 7.21 (ddd,  $J_1= 6.72$  Hz,  $J_2= 1.88$  Hz,  $J_3= 1.63$  Hz, 2H, H16); 6.35 (d,  $J= 1.12$  Hz, 1H, H3); 3.62-3.51 (m, 2H, H14); 2.54 (dd  $J_1= 7.08$  Hz,  $J_2= 5.29$  2H, H8); 2.40 (dddd  $J_1= 9.8$  Hz,  $J_2= 7.2$  Hz,  $J_3= 5.7$  Hz,  $J_4= 4.3$  1H, H6); 2.17-1.91 (m, 2H, H7); 2.04 (s, 3H, H10); 1.98-1.66 (m, 2H, H12); 1.91-1.66 (m, 2H, H12); **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 195.6 (C5); 143.4 (C9); 137.0 (C2); 131.5 (C15); 129.5 (C17); 128.6 (C18); 127.5 (C16); 119.5 (C4), 103.8 (C3), 45.7 (C6); 45.3 (C14); 30.6 (C13); 29.1 (C7); 27.2 (C12); 21.5 (C8); 12.5 (C10).

### Síntesis de las $\alpha$ -Azidopropilindolonas.

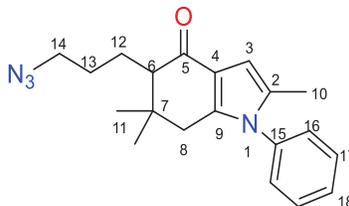


En un matraz de bola se colocó 1 equivalente de la cloropropilindolona y se disolvió en un volumen de DMF sin previo tratamiento de tal forma que la concentración no excedió 0.4 M. Posteriormente se adicionaron 2 equivalentes de  $\text{NaN}_3$  junto con el 20 % de TBAI. La mezcla de reacción se llevó a una temperatura de 60 ° C bajo agitación magnética durante 16 horas.

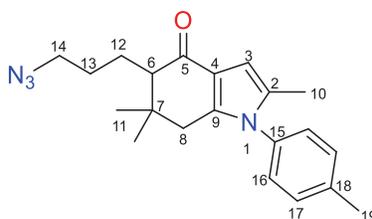
Una vez transcurrido el tiempo de reacción se añadieron 50 mL de solución salina saturada a la mezcla de reacción y se realizaron 4 extracciones con 10 mL de diclorometano. La fase orgánica se colectó y se realizaron 8 lavados con 10 mL de solución salina para retirar la DMF remanente.

Cuando todavía existe un remanente de DMF o alguna otra impureza, se recomienda realizar una columna cromatográfica flash con gel de sílica como fase estacionaria y una mezcla 97:3 hexano: acetato de etilo.



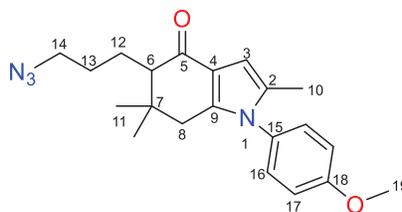


**1-Fenil-2,6,6-trimetil-5-(3-azidopropil)-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona (4c).** Hex:AcOEt 97:3. Rendimiento 86 %. Aceite color ámbar. **IR:** (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2091 ( $\text{N}_3$ ); 1652 ( $\text{C}=\text{O}$ ). **EM-APCI** 336  $\text{M}^+$ . **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.49-7.45 (m, 3H, H17, H18); 7.19 (dt,  $J_1= 8.67$  Hz,  $J_2= 3.15$  Hz,  $J_3= 2.18$  Hz, 2H, H16); 6.31 (d, 1H,  $J_1= 1.32$  Hz, H3); 3.34-3.23 (m, 2H, H14); 2.47 (d,  $J= 16.8$  Hz, 1H, H8); 2.18 (d,  $J= 16.8$  Hz, 1H, H8'); 2.03-2.0 (m, 1H, H6); 2.01 (s, 3H, H10); 1.85-1.49 (m, 4H, H12, H13); 1.03 (s, 3H, H11); 0.98 (s, 3H, H11'). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 196.6 (C5); 141.4 (C9); 135.6 (C2); 131.4 (C15); 129.7 (C17); 128.8 (C18); 127.5 (C16); 118.2 (C4), 104.05 (C3), 57.7 (C6); 51.4 (C14); 38.1 (C7); 34.8 (C8); 31.1 (C13); 28.6 (C11); 23.7 (C12); 12.6 (C10).



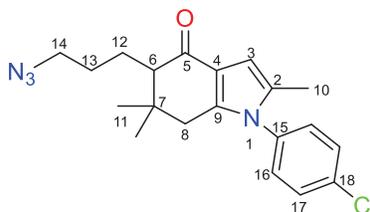
**1-(4-Metilfenil)-2,6,6-trimetil-5-(3-azidopropil)-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona (4d).** Hex:AcOEt 97:3. Rendimiento 84 %. Aceite color ámbar. **IR:** (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2104 ( $\text{N}_3$ ); 1649 ( $\text{C}=\text{O}$ ). **EM-APCI** 350  $\text{M}^+$ . **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.28 (d,  $J= 7.9$  Hz, 2H, H17); 7.19 (ddd,  $J_1= 8.0$  Hz,  $J_2= 2.7$  Hz,  $J_3= 1.9$  Hz, 2H, H16); 6.30 (d,  $J= 1.01$  Hz, 1H, H3); 3.35-3.51 (ddt,  $J_1= 12.2$  Hz,  $J_2= 6.3$  Hz,  $J_3= 6.3$  Hz, 2H, H14); 2.48 (d,  $J= 16.8$  Hz, 1H, H8); 2.42 (s, 3H, H19); 2.20 (d,  $J= 16.8$  Hz, 1H, H8'); 2.02-2.00 (m, 3H, H6); 2.01 (s, 3H, H10); 1.77-1.55 (m, 2H, H13); 1.63-1.38 (m, 2H, H12); 1.03 (s, 3H, H11); 0.98 (s, 3H, H11'). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 196.8 (C5); 141.8 (C9); 138.7 (C2); 134.6 (C15); 131.7 (C17); 131.0 (C18); 130.2 (C16); 117.8 (C4), 103.6 (C3), 57.9 (C6); 51.6 (C14); 38.8 (C7); 35.0 (C8); 30.4 (C13); 28.7 (C11); 21.2 (C12); 12.7 (C10).





**1-(4-Metoxifenil)-2,6,6-trimetil-5-(3-azidopropil)-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona (4e)**

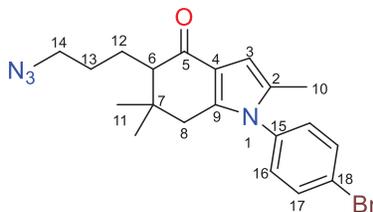
Rendimiento 89 %. Aceite color ámbar. **IR:** (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2087 ( $\text{N}_3$ ); 1641 ( $\text{C}=\text{O}$ ). **EM-APCI:** 366  $\text{M}^+$  **RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.14(ddd,  $J_1=8.85$  Hz,  $J_2=2.95$  Hz,  $J_3=2.56$ , 2H, H17); 7.01(ddd,  $J_1=9.08$  Hz,  $J_2=2.81$  Hz,  $J_3=2.06$  Hz, 2H, H16); 6.32(d,  $J=1.01$  Hz, 1H, H3); 3.88(s, 3H, H19); 3.39-3.26(m, 2H, H14); 2.50(d,  $J=16.8$  Hz, 1H, H8); 2.22(d,  $J=16.9$  Hz, 1H, H8'); 2.05-2.02(m, 3H, H6); 2.03(s, 3H, H10); 1.83-1.52(m, 4H, H12, H13); 1.06(s, 3H, H11); 1.01(s, 3H, H11'). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 196.7 (C5); 159.4 (C18); 141.9 (C9); 131.6 (C15); 129.6 (C2); 128.5 (C16); 117.6 (C4), 114.5 (C17) 103.5 (C3), 57.7 (C6); 55.4 (C19); 41.3 (C14); 37.9 (C7); 34.6 (C8); 31.1 (C13); 28.6 (C11); 25.8 (C19); 23.7 (C12); 12.5 (C10).



**1-(4-Clorofenil)-2,6,6-trimetil-5-(3-azidopropil)-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona (4f)**

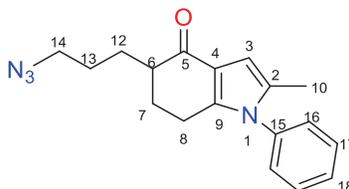
Hex:AcOEt 97:3. Rendimiento 87 %. Aceite color ámbar. **IR:** (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2087 ( $\text{N}_3$ ); 1641 ( $\text{C}=\text{O}$ ). **EM-APCI:** 370  $\text{M}^+$  372  $\text{M}^+2$ . **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.54-7.44(m, 2H, H17); 7.01(ddd,  $J_1=7.19$  Hz,  $J_2=2.19$  Hz,  $J_3=1.70$  Hz, 2H, H16); 6.32(d,  $J=1.03$  Hz, 1H, H3); 3.36-3.23(m, 2H, H14); 2.49(d,  $J=16.8$  Hz, 1H, H8); 2.20(d,  $J=16.9$  Hz, 1H, H8'); 2.03-2.00(m, 3H, H6); 2.02(s, 3H, H10); 1.80-1.50(m, 4H, H12, H13); 1.03(s, 3H, H11); 0.98(s, 3H, H11'). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 196.7 (C5); 141.4 (C9); 137.1 (C2); 131.5 (C15); 130.1 (C17); 129.5 (C18); 128.7 (C16); 117.8 (C4), 103.7 (C3), 57.8 (C6); 52.1 (C14); 38.6 (C7); 35.6 (C8); 30.3 (C13); 28.6 (C11); 23.8 (C12); 12.6 (C10).





**1-(4-Bromofenil)-2,6,6-trimetil-5-(3-azidopropil)-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona (4f)**

Hex:AcOEt 97:3. Rendimiento 92 %. Aceite color ámbar. **IR:** (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2093 ( $\text{N}_3$ ); 1649 ( $\text{C}=\text{O}$ ). **EM-APCI:** 414  $\text{M}^+$  (73) 416  $\text{M}+2$  (70). **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.61 (d,  $J=8$  Hz, 2H, H17); 7.08 (ddd,  $J_1=7.3$  Hz,  $J_2=2.0$  Hz,  $J_3=1.8$  Hz, 2H, H16); 6.30 (d,  $J=1.01$  Hz, 1H, H3); 3.33-3.24 (m, 2H, H14); 2.47 (d,  $J=16.5$  Hz, 1H, H8); 2.18 (d,  $J=16.8$  Hz, 1H, H8'); 2.03-2.00 (m, 3H, H6); 2.01 (s, 3H, H10); 1.81-1.50 (m, 4H, H12, H13); 1.06 (s, 3H, H11); 1.02 (s, 3H, H11'). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 196.6 (C5); 141.3 (C9); 136.01 (C2); 132.7 (C15); 131.6 (C17); 129.5 (C18); 128.8 (C16); 119.23 (C4); 104.09 (C3), 57.7 (C6); 52.0 (C14); 38.1 (C7); 36.7 (C8); 35.6 (C13); 28.6 (C11); 23.7 (C12); 12.6 (C10).



**1-Fenil-2-metil-5-(3-azidopropil)-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona (4p).**

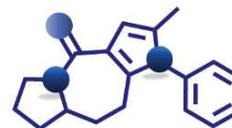
Hex:AcOEt 97:3. Rendimiento 85 %. Aceite color ámbar. **IR:** (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2091 ( $\text{N}_3$ ); 1652 ( $\text{C}=\text{O}$ ). **EM-APCI** 308  $\text{M}^+$ . **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.51-7.42 (m, 3H, H17, H18); 7.21 (ddd,  $J_1=6.69$  Hz,  $J_2=1.9$  Hz,  $J_3=1.6$  Hz, 2H, H16); 6.35 (d,  $J=1.08$  Hz, 1H, H3); 3.34 – 3.23 (m, 2H, H14); 2.54 (dd  $J_1=7.1$  Hz,  $J_2=5.3$  Hz, H8); 2.38 (dddd  $J_1=9.8$  Hz,  $J_2=7.02$  Hz,  $J_3=5.7$  Hz,  $J_4=4.2$  Hz, 1H, H6); 2.18-2.11 (m, 2H, H7); 2.03 (s, 3H, H10); 1.98-1.76 (m, 2H, H12); 1.83-1.61 (m, 2H, H12); **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 195.5 (C5); 143.3 (C9); 137.0 (C2); 131.5 (C15); 129.5 (C17); 128.6 (C18); 127.4 (C16); 119.7 (C4), 104.2 (C3), 51.9 (C6); 45.8 (C14); 32.0 (C13); 29.1 (C7); 23.8 (C12); 21.6 (C8); 12.6 (C10).



# Capítulo 3

## *DIPIRROLOAZEPINONAS.*

*Exploración de las reacciones de inserción oxidativa de nitrógeno para la síntesis de azepinonas fusionadas.*



## Antecedentes

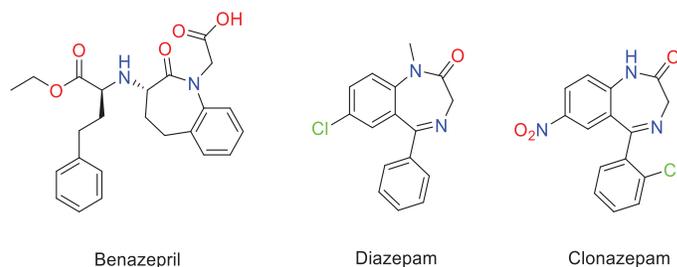
### Azepinonas fusionadas

#### Importancia farmacéutica de las benzoazepinas

Las benzoazepinas son núcleos destacados en la Química Medicinal ya que representan una familia de compuestos con actividades farmacológicas muy variadas desde ansiolíticos como el diazepam, antiinflamatorios,<sup>41</sup> antihipertensivos<sup>42</sup> o bien citotóxicos.

Un ejemplo prominente de un fármaco que contiene el núcleo de benzoazepina es el inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina Benazepril que fue exitosamente introducido al mercado como un agente antihipertensivo.<sup>43,44</sup>

Adicionalmente, las benzodiazepinas son los ansiolíticos e hipnóticos de mayor prescripción. Este tipo de fármacos (**Figura 12**) presentan una estructura tipo 1,4 benzodiazepinas con un grupo amida dentro del heterociclo de 7 miembros y con un sustituyente en la posición 7 como un halógeno (Diazepam) o bien un grupo nitro (Clonazepam).



**Figura 12.** Fármacos comercialmente disponibles con estructuras base tipo benzoazepinas.

Los primeros trabajos de la actividad antitumoral de las azepinonas fusionadas se llevó a cabo mediante la evaluación de las benzoazepino-2,5-dionas. Basándose en la hipótesis de que la riboflavina (vitamina B2) y la cianocobalamina (vitamina B12) juegan un rol importante en el desarrollo de algunos tipos de tumores, por lo cual se sintetizaron los antimetabolitos de tipo benzoazepinodionas. Cuando fueron evaluadas *in vivo* contra sarcoma de Crocker 180 en ratones, los compuestos **1** y **2** (**Figura 13**) mostraron una marcada actividad antitumoral comparable al fármaco alquilante antitumoral trietanomelamina (TEM).<sup>45</sup> Los derivados **3** y **4** también

<sup>41</sup> Nagarapu, L.; Rao, N. V. *Ind. J. Chem. Sect. B.* **2002**, *41*, 1086

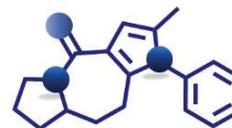
<sup>42</sup> Watthey, J. W. H.; Atanton, J. L.; Desai, M.; Babiarz, J. E.; Finn, B. M. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1511.

<sup>43</sup> Balfour, J. A.; Goa, J. L.; *Drugs*, **1991**, *40*, 511

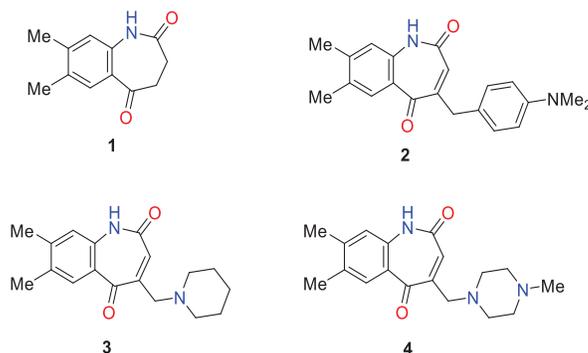
<sup>44</sup> Salvetti, A. *Drugs*, **1990**, *40*, 800.

<sup>45</sup> Ress, A. H. *J. Chem. Soc.* **1959**, 3111.



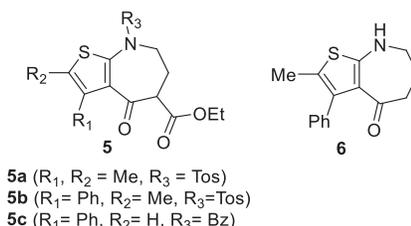


exhibieron actividad antitumoral, sin embargo dicha actividad estaba acompañada de una marcada toxicidad que provocó algunos decesos en los animales de prueba.<sup>46</sup>



**Figura 13.** Benzoazepinodiones con actividad antitumoral

A pesar de la interesante actividad biológica del compuesto **1** se realizaron pocos esfuerzos para la síntesis de análogos. En este contexto, se sintetizaron los derivados tienofusionados **5a-c** y **6** y se probaron en ratones con leucemia L1210, P388 y melanocarcinoma B16. En dichos experimentos, el compuesto **6** mostró un significativo aumento en el tiempo de supervivencia en un modelo de leucemia P388 (Figura 14).



**Figura 14.** Azepinas fusionadas a sistemas heterocíclicos

Varios derivados de las benzoazepinonas<sup>47</sup> y benzoazepintionas<sup>48</sup> fueron sintetizados para evaluar su actividad anticancerígena, comprobándose que varios de ellos presentan una selectividad hacia células cancerosas renales, así mismo, estudios similares<sup>49</sup> demostraron que los derivados pirazólicos de las benzoazepinonas presentan la disminución del crecimiento de distintas células tumorales.

Adicionalmente, las paulonas<sup>50</sup> son derivados de indolo[3,2-d]-1-benzoazepin-2-ona que inhiben las cinasas dependientes de ciclina (CDK) que son enzimas que regulan el ciclo celular y se sobreexpresan en procesos de carcinogénesis. Los estudios de relación estructura – actividad biológica demuestran que la kenopaulona y la

<sup>46</sup> James, D. M.; Rees, A. H. M. *J. Med. Pharm. Chem.* **1962**, *5*, 1234.

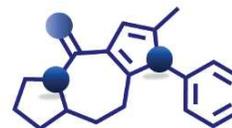
<sup>47</sup> Kunick C. *Arch. Pharm.* **1991**, *324*, 579

<sup>48</sup> Kunick, C.; Link, A.; *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 803

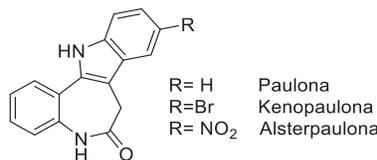
<sup>49</sup> Kochfeld, S.; Jones, P. G.; Totzke, F.; Shachtele, C.; Kubbutat, H.; G.; Kunick, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 1317

<sup>50</sup> Schultz, C.; Link, A.; Leost, M.; Zaharevitz, D. W.; Gussio, R.; Sausville, E. A.; Meijer, L. Kunick, C. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2909.





alsterpaulona (**Figura 15**) tienen potente actividad inhibitoria de las CDK y han probado tener actividad anticancerígena *in vitro*.<sup>51 52</sup>



**Figura 15.** Derivados de la Paulona

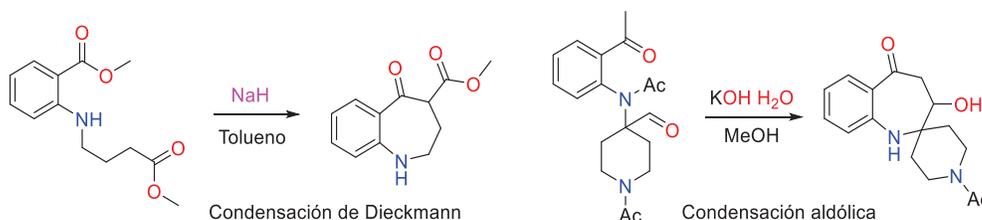
### Síntesis de las benzoazepinas.

Debido a la importancia de este tipo de compuestos, diversos grupos de investigación han desarrollado rutas de síntesis para lograr su obtención. Las metodologías son variadas, sin embargo, pueden clasificarse en dos grandes conjuntos: aquellas que buscan formar el heterociclo de 7 miembros partiendo de una cadena lineal y aquellas que buscan introducir el átomo de nitrógeno vía una transposición oxidativa.

#### Formación de ciclos a partir de cadenas lineales

Para desarrollar esta estrategia se buscan reacciones donde se generen enlaces carbono-carbono, las reacciones de acoplamiento y las condensaciones son los más utilizados.

Como primeros ejemplos están la reacción de condensación aldólica<sup>53</sup> así como la condensación tipo Dieckmann<sup>54</sup> la reactividad de los protones  $\alpha$ -carbonílicos juega un rol fundamental en la formación de los heterociclos y como se muestra a continuación todas ellas se efectúan en un medio básico (**Esquema 15**).



**Esquema 15.** Reacciones de condensación aplicadas a la síntesis de benzoazepinas.

Otra reacción para la formación de enlaces carbono – carbono aplicable a la síntesis de benzoazepinas es la reacción de acilación de Friedel-Crafts. Que es el caso del ejemplo mostrado en el **Esquema 16**. En el primer caso se acila el átomo de

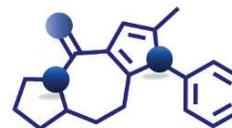
<sup>51</sup> Kunick, C. Schultz, C.; Lemcke, T.; Zaharevitz, D. W.; Gussio, R.; JAlluri, R. K; Sausville, E. A.; Leost, M.; Meijer, L. *Bioorg. Med. Chem Lett.* **2000**, *10*, 576

<sup>52</sup> Zaharevitz, D. W.; gussio, R.; Leost, M.; Senderowics, A. M.; Lahusen, T. Kunkck, C. *Cancer Res.* **1999**, *59*, 2566

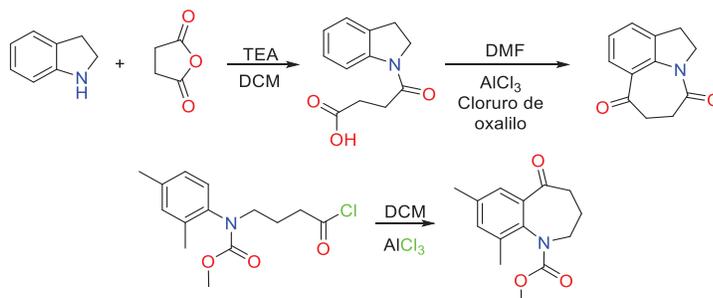
<sup>53</sup> Yamamura, Y.; Ogawa, H.; Yamashita, H.; Chihara, T.; Miyamoto, H.; Nakamura, S.; Onogawa, T.; Yamashita, T.; Hosokawa, T.; Mori, T.; Tominaga, M.M Yabuuchi, Y. *Br. J. Pharmacol.* **1992**, *105*, 787.

<sup>54</sup> Boeglin, D.; Bonnet, D.; Hibert, M. *J. Comb. Chem.*, **2007**, *9*, 487





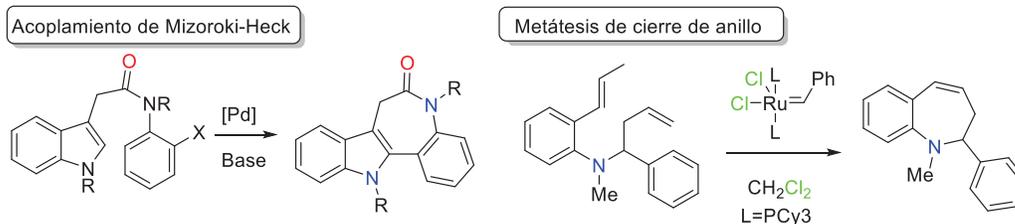
nitrógeno del dihidroindol mediante la reacción con anhídrido succínico para posteriormente generar el cloruro de acilo correspondiente y la adición del ácido de Lewis ( $\text{AlCl}_3$ ) lleva a la formación del policiclo.<sup>55</sup> En el segundo caso la molécula ya formada con grupo funcional cloruro de acilo reacciona vía sustitución electrofílica aromática para generar el ciclo de la benzoazepina.<sup>56</sup>



**Esquema 16.** Síntesis de un compuesto tipo benzoazepinona mediante la reacción de Friedel-Crafts.

Los acoplamientos empleados en Química Organometálica han permitido generar enlaces carbono-carbono de manera efectiva y son potencialmente útiles para la síntesis de benzoazepinas, dentro de ellos se menciona a la reacción de Mizoroki-Heck la cual fue empleada por Ávila-Zárraga et al. para la síntesis de derivados de tipo Paulona.<sup>57</sup>

Asimismo, la reacción de metátesis de cierre de anillo se emplea para la generación de este tipo de heterociclos fusionados, ejemplo de ello son las metodologías reportadas por Martínez y colaboradores<sup>58</sup> en las cuales se emplea la reacción de metátesis de olefinas obteniendo buenos resultados con un catalizador de Grubbs de primera generación.



**Esquema 17.** Reacciones de acoplamiento, aplicadas a la síntesis de benzoazepinas.

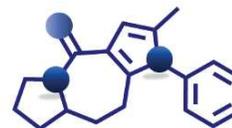
<sup>55</sup> Zhao, H.; Zhang, X.; Hodfets, K.; Thurkauf, A.; Hammer, J.; Chandrasekhar, J.; Kieltyka, A.; Brodbeck, R.; Rachwal, a.; Primus, R.; Manly, C. *Bioorg. Mec. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 701.

<sup>56</sup> Vaid, R. K.; Boini, S. K.; Alt, C. A.; Spittler, J. T.; Hadden, C. E.; Frank, S. A.; Moher, E.; D. *Synthesis*, **2014**, *46*, 2463

<sup>57</sup> Ávila-Zárraga, J. G. Lujan-Montelongo, J. A.; Covarrubias-Zuñiga, A.; Romero-Ortega, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1987.

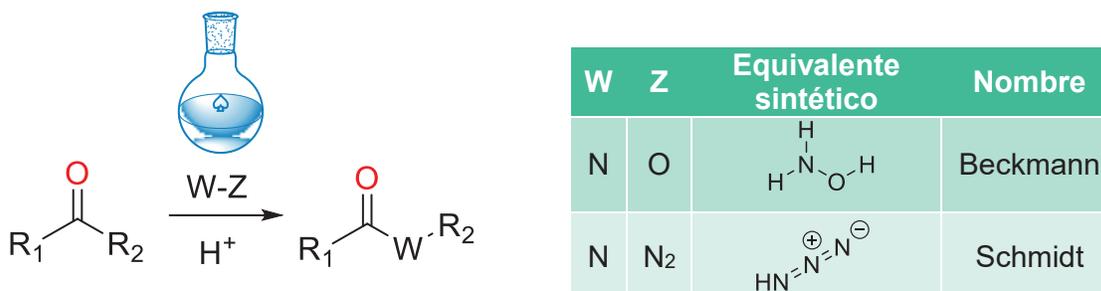
<sup>58</sup> Martínez-Estibales, U.; Sotomayor, N.; Lete, E.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2919.





## Inserción oxidativa del átomo de nitrógeno

Dentro de la química de óxido-reducción podemos existir tres reacciones interesantes para la síntesis de derivados carboxílicos a partir de cetonas. Dichas reacciones conllevan la inserción de un átomo de oxígeno (Baeyer-Villiger) o bien de nitrógeno (Beckmann y Schmidt) como se muestra en el **Esquema 18**.

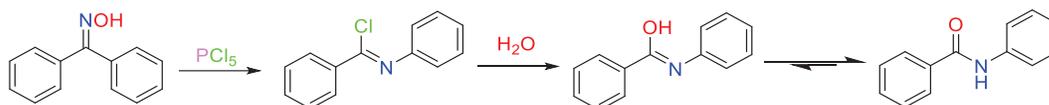


**Esquema 18.** Reacciones de inserción oxidativa de nitrógeno.

Las reacciones de transposición de Beckmann y Schmidt son herramientas útiles para la síntesis de azeponas mediante reacciones de transposición.

### Transposición de Beckmann

Los experimentos de Ernest Otto Beckmann en 1886 demostraron que la oxima de la benzofenona sufre una reacción de transposición en presencia de pentacloruro de fósforo, sus experimentos sugerían la formación de una sal clorada la cual en presencia de agua formaba un iminol que mediante una tautomería se transformaba en benzanilida.<sup>59</sup>



**Esquema 19.** Primer reporte de la transposición de Beckmann.

Actualmente la transposición de Beckmann se lleva a cabo mediante el uso de diversos ácidos de Lewis. Entre los ácidos más utilizados están los ácidos sulfúrico,<sup>60</sup> fosfórico,<sup>61</sup> polifosfórico,<sup>62</sup> así como al oxiclورو de fósforo<sup>63</sup> y pentacloruro de fósforo<sup>64</sup> y más recientemente se ha vuelto común el uso de triclorotriazina (TCT) o cloruro cianúrico.<sup>65</sup>

La reacción de Beckmann es útil en la construcción de heterociclos de 7 miembros de tipo azepona. Esta herramienta sintética se describe en el **Esquema 20** y fue empleada previamente por Martínez et al. para la síntesis de Pirroloazepinonas a

<sup>59</sup> Beckmann E., *Ber.*, **1886**, 19, 988

<sup>60</sup> Karton, A.; Chester, R. L.; Li-Juan, Y.; Shuhua, L.; *Chem. Phys. Lett.* **2016**, 659, 100

<sup>61</sup> Banejee, K. Mitra, A. K. *Indian J. Chem.* **2005**, 1876.

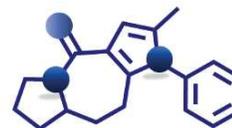
<sup>62</sup> Martínez, R.; Ávila, G.; Cortés, C.; *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, 36, 687

<sup>63</sup> Kusurkar, R. S.; Prajakta, N. N.; Alkobati, N. A. H. *Arkivoc*, **2015**, 7, 362

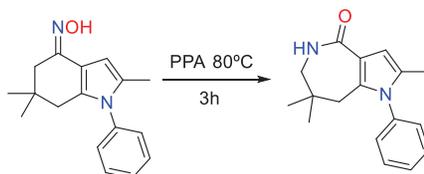
<sup>64</sup> Kybrus, E.; Doster, P.; *Helv. Chim. Acta.* **1970**, 7, 1813.

<sup>65</sup> Giancomelli, G.; Porcheddu, A.; De Luca, L. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6272.



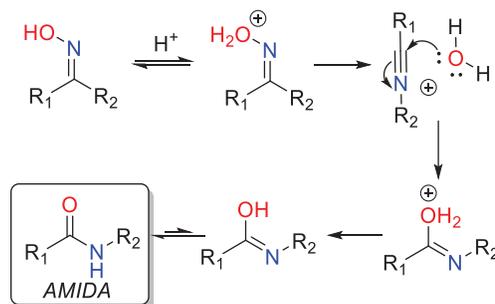


partir de la expansión anular de un derivado de tipo indolona. Dichos productos mostraron tener una actividad inhibitoria selectiva ante líneas celulares cancerosas de sistema nervioso central U-251.<sup>22</sup>



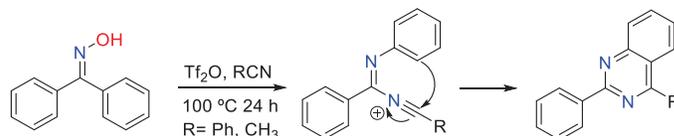
**Esquema 20.** Transposición de Beckmann en sistemas derivados de 4-indolonas

El mecanismo de la transposición<sup>66</sup> de Beckmann conlleva la formación del carbocatión nitrilio, el cual se hidrata y tautomeriza a la amida correspondiente (**Esquema 21**). Tanto la electrofilia del catión nitrilio como la nucleofilia del iminol formado pueden utilizarse para modificar la reacción de Beckmann y tener acceso a procesos en cascada los cuales han sido aplicados para la síntesis de sistemas heterocíclicos fusionados.



**Esquema 21.** Mecanismo de la transposición de Beckmann.

Un ejemplo de las reacciones en cascada es la síntesis de quinazolininas efectuada por Becker y colaboradores.<sup>67</sup> Dicho proceso se llevó a cabo mediante una transposición de Beckmann seguida de la reacción en tándem del intermediario con un nitrilo y posterior formación del heterociclo con una reacción de sustitución electrofílica aromática (**Esquema 22**).



**Esquema 22.** Síntesis de quinazolininas en tándem.

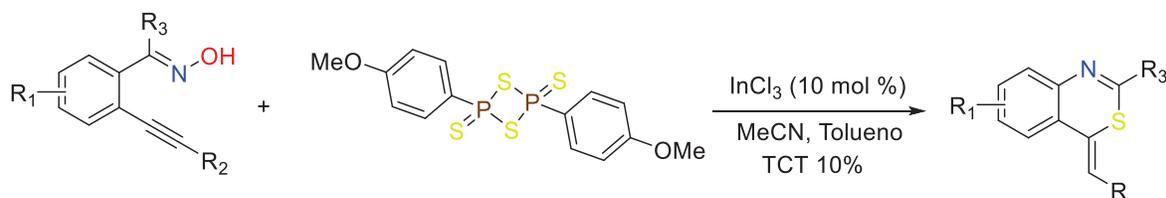
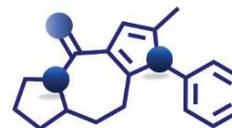
De forma parecida; la síntesis de benzo[1,3-d]tiazinas se logró mediante un proceso en tándem que involucra una transposición de Beckmann.<sup>68</sup> (**Esquema 23**)

<sup>66</sup> Lammerstma, K.; van Dijk, T.; Slootweg, C. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 10134

<sup>67</sup> Becker, D. P.; Samuel, R. S.; Sarsah, M. R.; Lutz, Jr.; Chichi, K. B. *Tet. Lett.* **2015**, *56*, 5390.

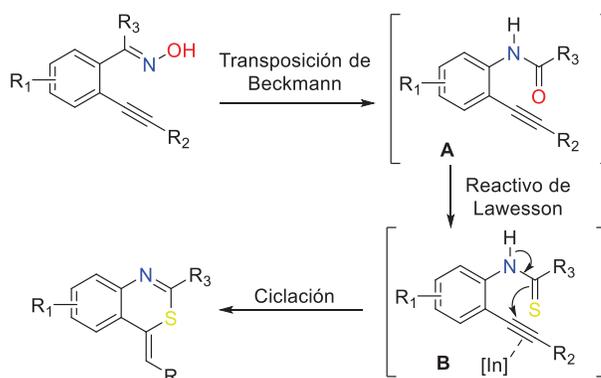
<sup>68</sup> Wu, Jie.; Guanyunsheng, Q.; Hu, Y.; Ding, Q.; Peng, Y.; Hu, X. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9708





**Esquema 23.** Síntesis de benzotiazinas en tándem.

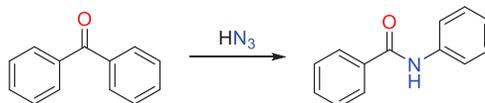
Esta secuencia de reacción parte de la 1-(2-alkinilfenil)-cetoxima la cual sufre la reacción de transposición de Beckmann catalizada por el TCT generando la amida **A**. Posteriormente ocurre un proceso de tionación mediado por el reactivo de Lawesson. La tioamida formada **B** es un nucleófilo bidentado cuya reactividad se concentra en el átomo de azufre el cual realiza un ataque nucleofílico al enlace triple que se activa al coordinarse con átomo de indio formando así el heterociclo fusionado como se describe en el **Esquema 24**.



**Esquema 24.** Mecanismo para la formación del sistema de benzotiazinas.

### Transposición de Schmidt

Casi 40 años más tarde del primer reporte de la transposición de Beckmann; en 1924, Karl Friedrich Schmidt reportó la conversión de benzofenona a benzanilida utilizando ácido hidrazoico mediante una reacción de transposición (**Esquema 25**).<sup>69</sup>



**Esquema 25.** Primer reporte de la transposición de Schmidt.

La reacción de Schmidt describe la transformación de compuestos carbonílicos como ácidos carboxílicos, cetonas y aldehídos con ácido hidrazoico en medios próticos resultando en la inserción de un átomo de nitrógeno dentro de un enlace carbono-

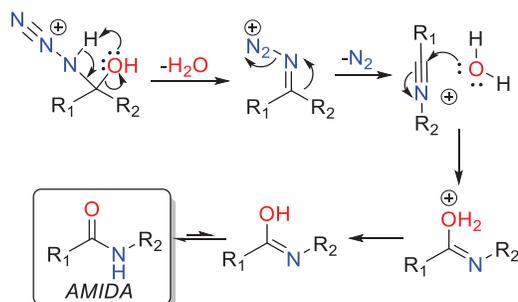




carbono.<sup>69,70,71,72</sup> Cuando el precursor es una cetona se pueden generar amidas o lactamas mediante esta reacción.

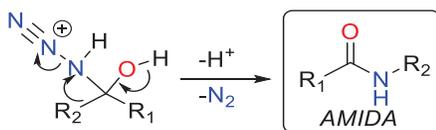
El mecanismo de la transposición de Schmidt involucra la formación de un intermediario de tipo azidohidrina el cual resulta del ataque nucleofílico del ácido hidrazoico al centro electrofílico del carbonilo en cuestión.

Se proponen dos rutas dependiendo de la estructura de la cetona precursora; la primera es similar a la transposición de Beckmann; la azidohidrina intermedia se deshidrata para formar un ion iminodiazonio el cual sufre una migración vecinal de alquilo generando un catión nitrilio. Posteriormente, el catión nitrilio se hidrata formando un iminol que tautomeriza a la amida resultante.<sup>73</sup> (**Esquema 26**)



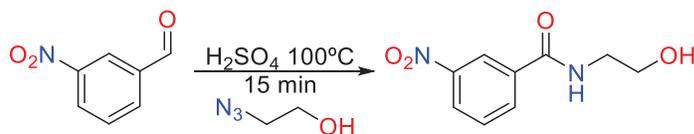
**Esquema 26.** Mecanismo de la reacción de Schmidt.

Algunos autores proponen un mecanismo análogo al de la transposición pinacólica donde los grupos de la azidohidrina tetraédrica se reordenan de manera concertada con una concomitante pérdida de nitrógeno.<sup>74</sup> (**Esquema 27**)



**Esquema 27.** Extrusión de nitrógeno durante la transposición de Schmidt.

La versatilidad de esta reacción se extendió cuando Boyer<sup>75</sup> en 1955 logró la transposición utilizando alquilazidas. (**Esquema 28**)



**Esquema 28.** Reacción de Schmidt con la adaptación de Boyer.

<sup>69</sup> Schmidt, K. F.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1924**, 57, 704

<sup>70</sup> Wolff, H. *Org. React.* **1946**, 3, 307

<sup>71</sup> Scriven, E. F. V.; Turnbull, K. *Chem. Rev.* **1988**, 88, 297

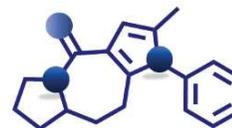
<sup>72</sup> Lang, S.; Murrphy, J. A.; *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 146

<sup>73</sup> Fikes, L. E.; Shechter, H. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 741

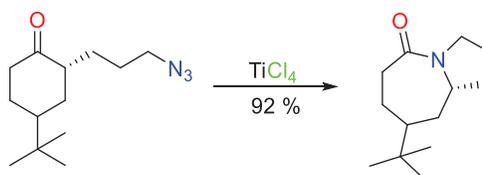
<sup>74</sup> Bach, R. D.; Wolber, J. G. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 239

<sup>75</sup> Boyer, J. H.; Hamer, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 951



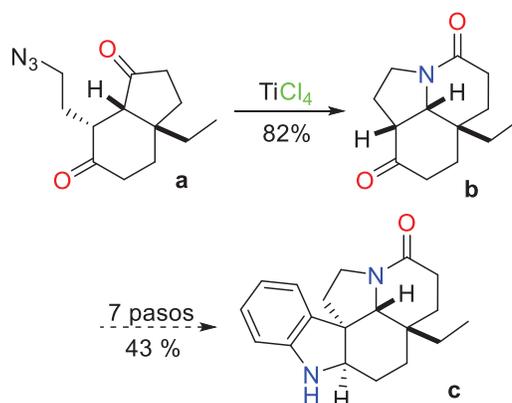


El descubrimiento de Boyer dio pie a que en los años 90's Jeffrey Aubé<sup>76</sup> propusiera la versión intramolecular de la reacción de Schmidt. La cual permite el acceso a sistemas heterocíclicos fusionados de alta complejidad estructural en una sola reacción. Es por ello que la reacción de Schmidt intramolecular ha sido ampliamente explotada en la síntesis de productos naturales. (**Esquema 29**)



**Esquema 29.** Reacción de Schmidt intramolecular.

Aubé y su grupo de trabajo aplicaron esta estrategia sintética en la síntesis total de la (+)-aspidospermidina. La transposición intramolecular de la azidodictona (**a**) muestra ser completamente regioselectiva después del tratamiento con  $\text{TiCl}_4$ . Se genera una cetolactama tricíclica (**b**) como único producto en un rendimiento de 82 %. Y la conversión a la (+)-aspidospermidina (**c**) se alcanza en 7 pasos más en un rendimiento de 43 %.<sup>77, 78</sup> (**Esquema 27**)



**Esquema 27.** Síntesis de la (+)-aspidospermidina.

Desamaële, d'Angelo y colaboradores utilizaron la reacción de Schmidt intramolecular para tener acceso al núcleo de la homoeritrina. Comenzando de 6,7-dimetoxi-2-tetralona y un yodoéster  $\alpha,\beta$ -insaturado construyeron la azidocetona espirocíclica en 5 pasos. Después de efectuar la reacción con ácido trifluoroacético genera la lactama en 85 % de rendimiento que es reducida finalmente con  $\text{LiAlH}_4$ .<sup>79</sup> (**Esquema 28**)

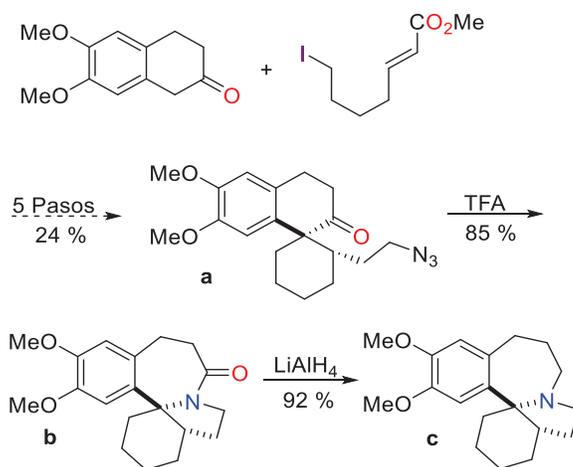
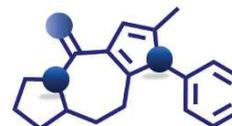
<sup>76</sup> Aubé, J.; Milligan, G. L.; Mossman, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10449

<sup>77</sup> Iyengar, R.; Schildknecht, K.; Aubé, J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1625.

<sup>78</sup> Iyengar, R.; Schildknecht, K.; Morton, M.; Aubé, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10645

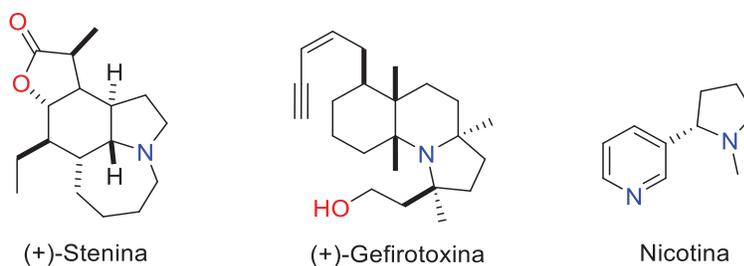
<sup>79</sup> Le Dréau, M. A.; Desmaële, D.; Dumas, F.; d'Angelo, J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2933.





**Esquema 28.** Síntesis de la homoeritrina

La reacción de Schmidt intramolecular es una poderosa herramienta sintética que ha ayudado en la síntesis de diversos productos naturales con estructuras complejas. Por mencionar unos ejemplos se tiene a la Stenina,<sup>80</sup> la Gefirotoxina<sup>81</sup> y la Nicotina.<sup>82</sup> (Esquema 29)



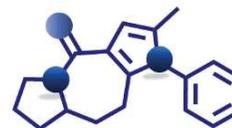
**Esquema 29.** Algunos alcaloides sintetizados mediante la reacción de Schmidt intramolecular

<sup>80</sup> Zeng, Y.; Aubé, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15712.

<sup>81</sup> Pearson, W. H.; Fang, W. K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7158.

<sup>82</sup> Felpin, F.X.; Girard, S.; Thanh, G. V.; Robins, R. J.; Villieras, J.; Lebreton, J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6305.





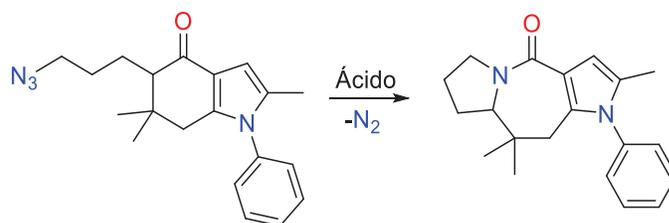
## Resultados y Discusión

### Reacción de Schmidt Intramolecular

Después de la síntesis de cetoazidas nos dimos a la tarea de llevar a cabo la reacción de Schmidt intramolecular de acuerdo a la estrategia sintética planteada al principio del proyecto. (**Esquema 30**)

El paso final de la ruta es una expansión de Schmidt cuyos objetivos son los siguientes:

- ✓ Expansión de un ciclo de 6 a un ciclo de 7 miembros
- ✓ Fusión con un anillo de cinco miembros
- ✓ Obtención de un sistema poliheterocíclico



**Esquema 30.**

El método reportado por Aubé<sup>76</sup> describe que la reacción de Schmidt intramolecular ocurre en presencia de ácido trifluoroacético, así que fue la primera opción para evaluar, sin embargo, a las 3 horas de reacción no se registró conversión de la materia prima.

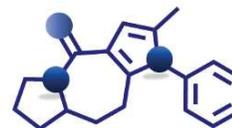
Tanto en el análisis por CCF, como en la RMN <sup>1</sup>H no se observa conversión alguna de la materia prima.

El segundo intento, se realizó con ácido sulfúrico. Se observó efervescencia, lo que parece ser desprendimiento de nitrógeno desde que es adicionada la primera gota de ácido y la reacción es muy violenta y muy rápida, tanto así que en 30 minutos la materia prima se transforma por completo. El crudo de reacción fue analizado por espectroscopía de IR y la banda de la azida desaparece, adicionalmente hay una banda de lo que podría ser un carbonilo de amida en 1640 cm<sup>-1</sup>. Dicho crudo de reacción intentó purificarse, sin embargo, resulta una mezcla muy compleja en la cual abundan productos muy polares que eluyen en sistemas CHCl<sub>3</sub>:MeOH que es muy difícil separarlos, adicionalmente al analizar una alícuota de este crudo mediante resonancia magnética nuclear, no hay evidencia de la formación del producto esperado.

Es probable que, las condiciones fuertemente ácidas del ácido sulfúrico generan productos de polimerización del anillo de pirrol.<sup>83</sup>

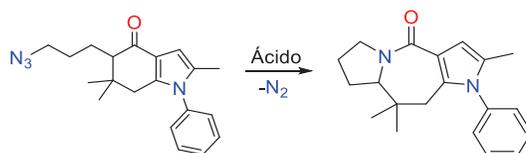
<sup>83</sup> Hawkins, S. J.; Ratcliffe, N. M. *J. Mater. Chem.* **2000**, *10*, 2057





Con el propósito de encontrar el ácido que catalizaría la reacción de Schmidt intramolecular se realizaron ensayos con una amplia batería de ácidos próticos, orgánicos e inorgánicos y ácidos de Lewis, los resultados se resumen en la **Tabla 18**.

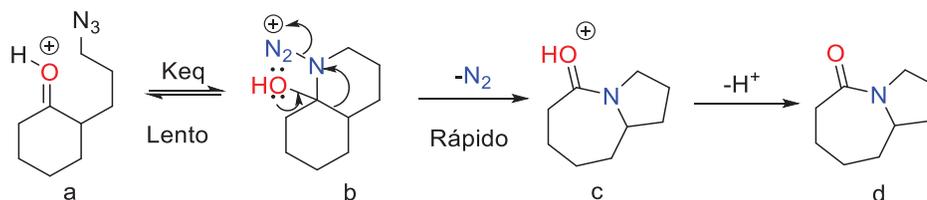
**Tabla 18.** Evaluación de la reacción Schmidt intramolecular en diversos medios ácidos



Ensayo	Ácido	Disolvente	Temperatura	Conversión RMN % (Desaparición de la materia prima)
1	TFA	DCM	22	0
2	TFA	-	80	47
3	TiCl <sub>4</sub>	DCM	20	20*
4	PPA	-	120	72
5	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	-	22	100
6	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	-	0	100
7	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	Éter	22	10
8	HCl	H <sub>2</sub> O	22	0
9	MsOH	-	22	9.9
10	p-TSA	DCM	22	0

Se aprecia que la materia prima se transforma en distintos ensayos, sin embargo, en la mayoría de ellos se obtiene la misma mezcla compleja que el ensayo inicial con ácido sulfúrico. Solamente en el ensayo con tetracloruro de titanio se produce un producto diferente; evidencias posteriores describieron la formación de un aldehído.

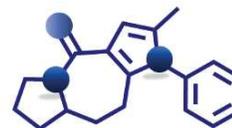
El primer paso en el mecanismo de la reacción de Schmidt intramolecular es la formación de la azidohidrina<sup>84</sup> (**b**) la cual conlleva la previa protonación del grupo carbonilo debido al medio ácido, este primer paso es el que limita la velocidad de la reacción ya que en la siguiente etapa se da un aumento en la entropía del sistema con la extrusión de nitrógeno y está favorecido. Por lo tanto, un carbonilo activado y la formación de la azidohidrina inicial son determinantes para que ocurra la reacción de transposición.<sup>84</sup> (**Esquema 31**)



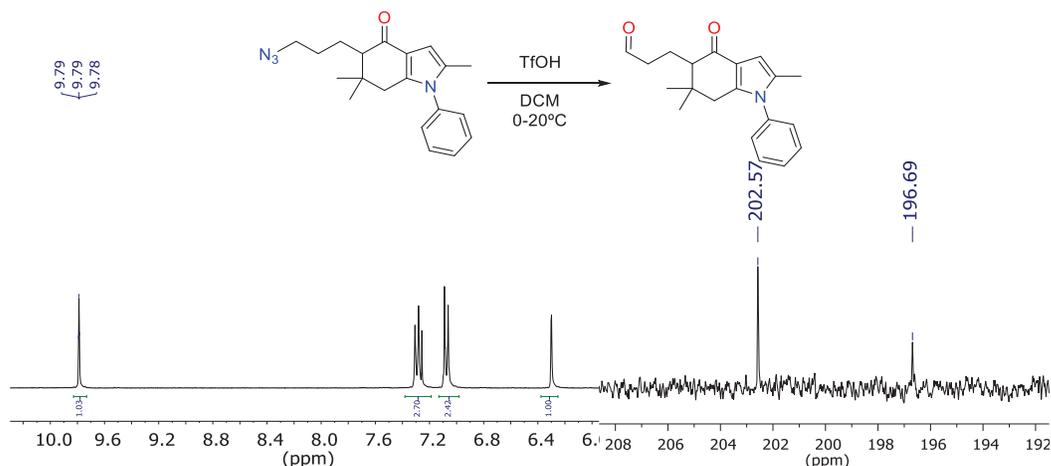
**Esquema 31.** Pasos determinantes en el mecanismo de una reacción de Schmidt intramolecular.

<sup>84</sup> Gutiérrez, O.; Aubé, J; Tantillo, D. J. *J. Org. Chem* **2012**, *77*, 640.





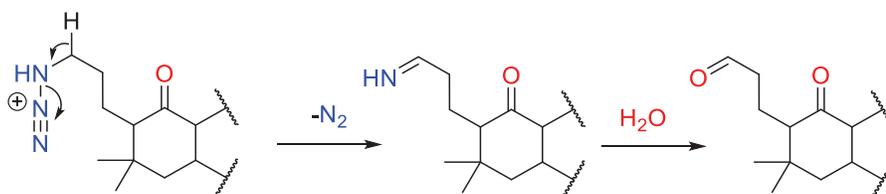
Se utilizó ácido trifílico (TfOH) para asegurar la protonación del oxígeno carbonílico y así desencadenar la formación de la azidohidrina intermediaria. Se llevaron a cabo experimentos con ácido trifílico en diclorometano seco, con el cual había una conversión a temperatura ambiente, sin embargo, se encontró la conversión del grupo azida en un aldehído. Lo cual puede ser evidencia de que el equilibrio de protonación del átomo está más favorecido que el equilibrio de protonación del grupo carbonilo de la cetona.



**Espectro 10.** Subproducto carbonílico de la hidrólisis ácida de una alquilazida.

Olah y colaboradores detectaron que en la protonación de metilazida y etilazida en un medio súper ácido se forman cationes de tipo iminodiazonio.<sup>85</sup> Por ello se propone que el grupo azida se protona para que mediante una reacción de  $\beta$ -eliminación en la cual existe la extrusión de nitrógeno se forma una imina la cual en el trabajo de la reacción se transforma en aldehído correspondiente.

En el espectro de RMN (**Espectro 10**) se observa un desplazamiento en 9.79 ppm que integra para un protón de aldehído y se corrobora la presencia de este grupo funcional en la RMN  $^{13}\text{C}$  en el cual aparecen dos desplazamientos en 202.6 y 196.7 ppm los cuales corresponden a los grupos carbonilo aldehído y la cetona respectivamente.

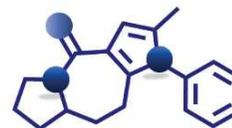


**Esquema 32.** Mecanismo para la formación del grupo aldehído.

Al colocar un ácido muy fuerte como lo es el ácido trifílico en cantidades casi equimolares (1.2 eq) de acuerdo al mecanismo de reacción propuesto nos muestra que el sitio más susceptible a la protonación es la azida (**Esquema 32**). La activación del carbonilo en la reacción de Schmidt intramolecular es fundamental para iniciar la

<sup>85</sup> Mertens, A.; Lammertsma, K.; Arvanaghi, M.; Olah, G. J. *Am. Chem. Soc.* **1983**. 105. 5657

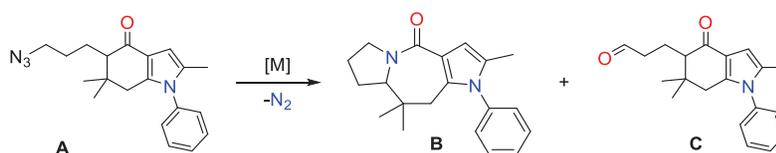




secuencia de reacción, lo cual nos hace suponer que el oxígeno del carbonilo es poco susceptible a la protonación y que la constante de equilibrio del paso limitante probablemente es pequeña. Debido a lo anterior, fue necesario cambiar las condiciones prácticas clásicas de este proceso.

En reportes anteriores,<sup>86</sup> cuando los ácidos próticos no favorecían de manera correcta la reacción de Schmidt se utilizaron ácidos de Lewis como el  $\text{TiCl}_4$ . El titanio es un elemento que en su estado de oxidación IV presenta una gran afinidad por el átomo de oxígeno y puede activar el carbonilo para la reacción de Schmidt intramolecular. Por ello se consideró el uso de metales oxofílicos. Los resultados se describen en la **Tabla 19**.

**Tabla 19.** Porcentajes de conversión en ensayos con ácidos de Lewis oxofílicos.



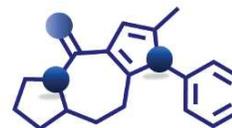
Ensayo	Ácido [M]	T (° C)	Tiempo (min)	A (%)	B (%)	C (%)
1	$\text{TiCl}_4$	20	12	100	0	0
2	$\text{TiCl}_4$	20	120	100	0	0
3	$\text{TiCl}_4$	60	120	87	0	13
4	$\text{TiCl}_4$	60	120	92	0	8
5	$\text{TiCl}_4$	60	160	94	0	6
6	$\text{VOSO}_4$	20	12	100	0	0
7	$\text{VOSO}_4$	40	12	100	0	0

\*Los ensayos 6 y 7 se llevaron a cabo en metanol debido a la solubilidad del sulfato de vanadilo, mientras que los ensayos 1-5 se efectuaron en  $\text{CHCl}_3$ .

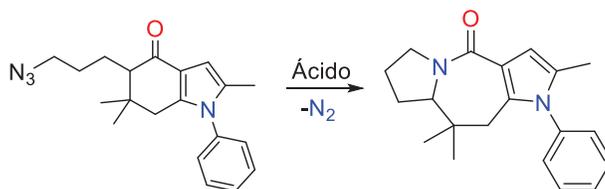
En vista de los resultados negativos, se buscó inducir la reacción mediante un reactor de microondas (**Tabla 20**), sin embargo, no se obtuvieron resultados satisfactorios. De igual manera se realizaron intentos mediante calentamiento por irradiación infrarroja, los cuales tampoco fueron exitosos.

<sup>86</sup> Aubé, J.; Milligan, G. L.; Mossman, C. J.; *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1635.





**Tabla 20.** Reacciones de Schmidt mediante un reactor de microondas



Ensayo	Disolvente	Ácido	T (° C)	Potencia (W)	Tiempo (min)	Conversión
1	DCM	TFA	40	100	15	0
2	DCM	TiCl <sub>4</sub>	40	100	15	0*
4	MeOH	VOSO <sub>4</sub>	80	100	15	0
3	Dioxano	TFA	100	100	30	0
4	DBM	TFA	100	100	30	0
5	DBM	TfOH	100	100	30	0*

\* En los ensayos 2 y 5 existe la conversión al aldehído en porcentajes no mayores al 30%.

Hasta el momento el sistema de la cetoazida parece ser inerte ante las condiciones de la reacción de Schmidt intramolecular.

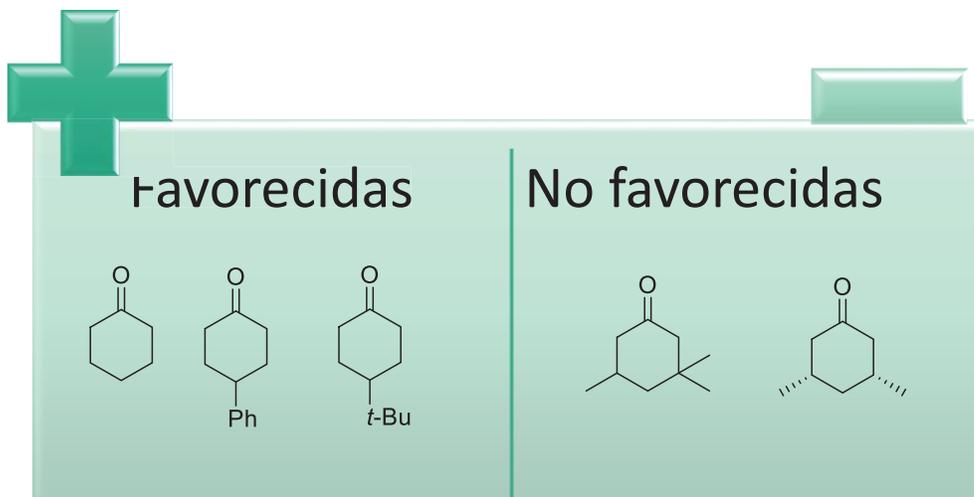
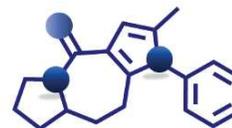
Existen estudios comparativos en donde se evalúa el alcance de la reacción de Schmidt y se determina que el éxito de ésta depende de la estructura del sustrato, es decir, el tipo de cicloalcanona que es utilizada.

Pankaj y colaboradores<sup>87</sup> proponen que las ciclohexanonas o las cetonas policíclicas en donde el anillo que contiene al grupo carbonilo presenta una conformación anclada y no tiene sustituyentes cercanos al centro carbonílico funciona mejor para la reacción de transposición. Sin embargo, la capacidad de la cetona para expandirse disminuye cuando se le adiciona cierto efecto estérico.

Pankaj realizó experimentos para determinar qué tipo de ciclohexanona podía presentar una reacción de inserción de nitrógeno de manera más favorecida. Sus resultados muestran que las cetonas en ciclohexanonas preferidas son aquellas que tienen sustituyentes en posición 4.

<sup>87</sup> Pankaj, D.; Schildknecht, K.; Agrios, K. A.; Mossman, C.; Milligan, G. L.; Aubé, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7227





**Esquema 33.** Ciclohexanonas favorecidas para la reacción de Schmidt

Por el contrario, la 3,5-dimetilciclohexanona presenta un rendimiento bajo para la reacción de inserción, mientras que la 3,3,5-trimetilciclohexanona no presenta conversión.

De acuerdo a Pankaj, la metilación 1,3-axial dificulta el proceso de conversión o bien disminuye de manera importante los rendimientos de la reacción de transposición de Schmidt, lo cual posiblemente se debe a un incremento de la tensión estérica en el estado de transición. Este fenómeno también se atribuye a la generación de mayores interacciones torsionales 1,2 en los procesos de adición nucleofílica a anillos de cinco, siete, ocho, nueve y diez miembros y se debe al incremento de la tensión interna (*1-strain*)<sup>88</sup> durante la conversión de la hibridación del carbono carbonílico de  $sp^2$  a  $sp^3$  en la formación de la azidohidrina. De acuerdo a los argumentos de Brown, la conversión de una ciclohexanona común al intermediario tetraédrico derivado de una adición nucleofílica se ve favorecida ya que este intermediario adopta una conformación de silla en la cual todos los carbonos presentan hibridación  $sp^3$  y como consecuencia de esto la repulsión estérica disminuye.

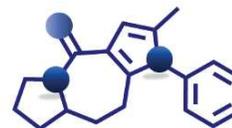
El sistema de la indolona que es el sustrato de este trabajo, es incapaz de llegar a la conformación de silla debido al sistema heterocíclico que se encuentra adyacente al grupo carbonilo. El anillo de pirrol le otorga una rigidez mayor al sistema y probablemente el cambio de hibridación del carbono carbonílico en el paso de adición nucleofílica se vea desfavorecido.

Tomando en cuenta los puntos anteriores, se tomó la determinación de generar el derivado sin los grupos metilo en posición 6.

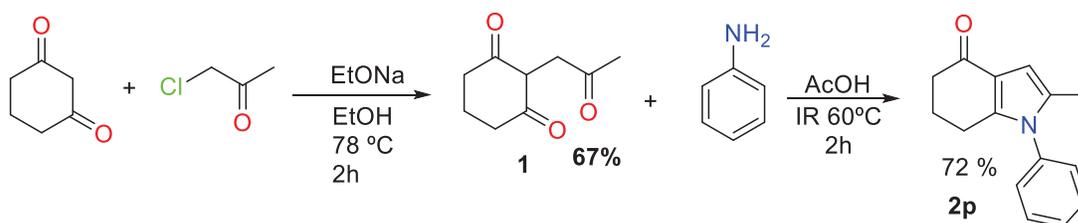
El primer paso consistió en la generación del compuesto 1,4 dicarbonílico en este caso proveniente de la 1,3-ciclohexanodiona y posteriormente se llevó a cabo la reacción de Paal-Knorr.

<sup>88</sup> Brown, H. C.; Fletcher, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 212





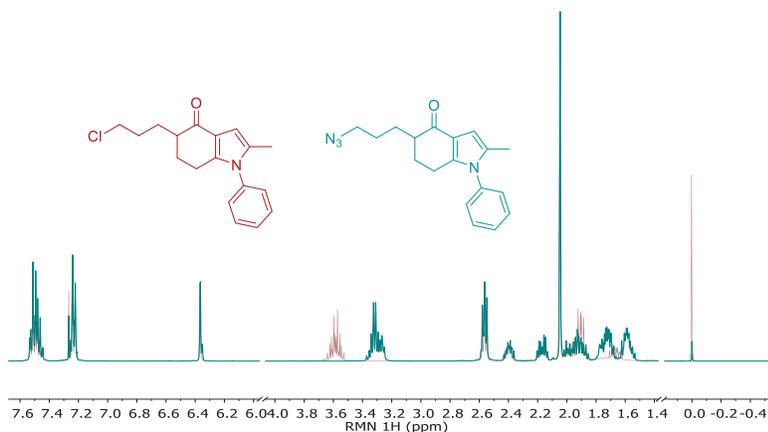
Esta reacción para la formación de la indolona se llevó a cabo mediante las condiciones descritas en esta tesis, sin embargo, se obtenían subproductos no deseados. Por lo cual se adoptó otra metodología reportada previamente por Chacón y colaboradores<sup>89</sup> para sintetizar el sistema **2p** sin los metilos geminales. (**Esquema 34**)



**Esquema 34.** Ruta de síntesis alternativa para la indolona **2p**.

De acuerdo a los rendimientos obtenidos y al subproducto de tipo indol se infiere que los tiempos largos de reacción no son óptimos para este tipo de derivados, que son más reactivos que aquellos que presentan el *gem*-dimetilo en posición 6.

La alquilación se efectuó de manera adecuada y se obtuvo el derivado **3p** en un rendimiento de 63 %. Asimismo, se llevó a cabo la sustitución nucleofílica para introducir el grupo azida obteniendo el compuesto **4p** en un rendimiento del 85 %. En la superposición de espectros se aprecia la desprotección que el átomo de cloro genera en el metileno terminal de la cadena generando que la señal de los protones se desplace hacia campo bajo mientras que el metileno base de nitrógeno en la molécula **4p** se aprecia desplazado hacia campo alto.



**Espectro 11.** Sobreposición de los espectros de RMN <sup>1</sup>H para los derivados **3p** y **4p**

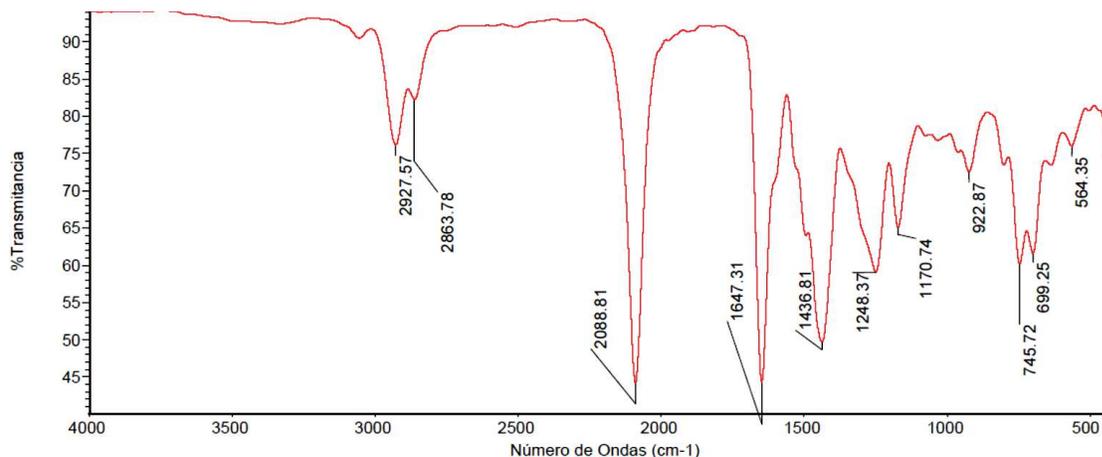
Adicionalmente, el compuesto **4p** presenta una banda en IR en los 2099 cm<sup>-1</sup> (**Espectro 12**) lo cual es evidencia categórica de la presencia de un grupo azida.

<sup>89</sup> Chacón-García, L. Martínez, R. *Eur. J. Med. Chem* **2002**, 37, 261.





Se efectuó la reacción de Schmidt con TFA, sin embargo, únicamente se recuperó la materia prima.

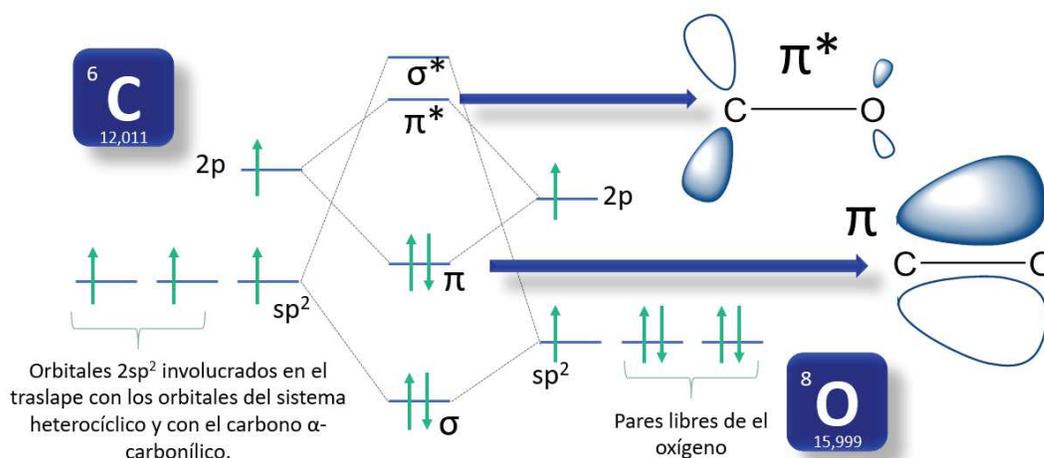


**Espectro 12.** Espectro de IR (ATR) para el compuesto **4p** después del tratamiento con TFA.

De acuerdo a lo anterior, los grupos metilo no tienen impacto en la reactividad del sistema.

Hasta el momento se han analizado los factores de la tensión interna existente en el sistema de indolona y el impedimento estérico que proveen los metilos geminales, sin embargo, la verdadera falla en la reacción de Schmidt intramolecular parece residir en la estructura electrónica y conformacional del sistema.

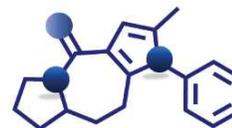
Por ello es necesario recordar la estructura de los orbitales moleculares que conforman los sistemas carbonílicos. Dentro de los cuales la combinación de orbitales atómicos genera a los orbitales moleculares  $\pi$  y  $\sigma$  de enlace y sus contrapartes  $\pi^*$  y  $\sigma^*$  de antienlace (**Esquema 35**)



**Esquema 35.** Orbitales moleculares del sistema carbonílico.

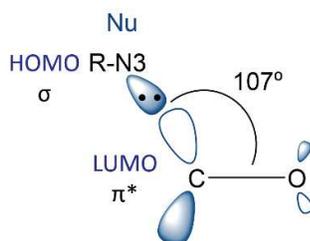
El enlace del grupo carbonilo se encuentra polarizado debido a la electronegatividad del oxígeno, por lo cual la naturaleza química de estos sistemas es electrofílica.





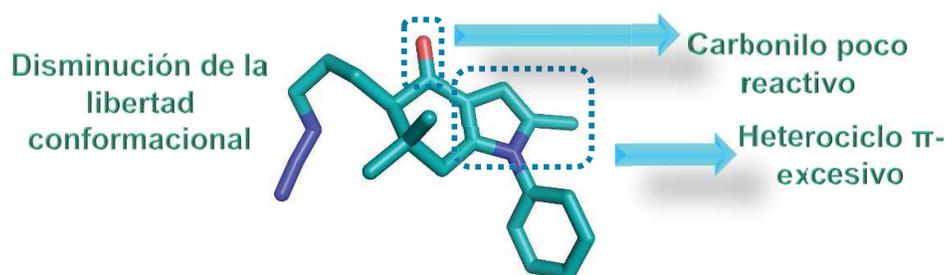
La polarización del orbital  $\pi^*$  de antienlace también es importante debido a que cuando el carbonilo reacciona con un nucleófilo, los electrones se mueven del HOMO del nucleófilo al LUMO del electrófilo que en este caso es el orbital  $\pi^*$  de antienlace del enlace doble C=O. Mientras mayor sea la energía del orbital  $\pi^*$  de antienlace del carbonilo existirá una mejor interacción HOMO-LUMO y el traslape se llevará a cabo de manera más eficiente.

El ángulo en el cual se aproxima el nucleófilo al carbono electrofílico es también importante. El acercamiento en el cual se aproxima el nucleófilo al centro carbonílico para formar un nuevo enlace debe tener una inclinación de  $107^\circ$  a esta aproximación se le conoce como la trayectoria de Bürgi-Dunitz<sup>90</sup> (**Esquema 36**) la cual fue descubierta mediante estudios cristalográficos en 1974.



**Esquema 36.** Ángulo de Bürgi-Dunitz ideal para el paso de adición nucleofílica

El nucleófilo que en este caso es el fragmento de alquilazida presente en la misma indolona no presenta la libertad conformacional para acercarse de manera adecuada de acuerdo a la trayectoria de Bürgi-Dunitz aunado a que en el sistema de tipo indolona se tiene un sistema heterocíclico  $\pi$ -excesivo directamente unido al carbono carbonílico, este exceso de densidad electrónica puede conjugarse con el carbonilo disminuyendo la energía del orbital de  $\pi^*$  antienlace lo cual dificultaría las reacciones de adición nucleofílica impidiendo la formación de la azidohidrina intermedia y la subsecuente transposición intramolecular con extrusión de nitrógeno. (**Esquema 37**)

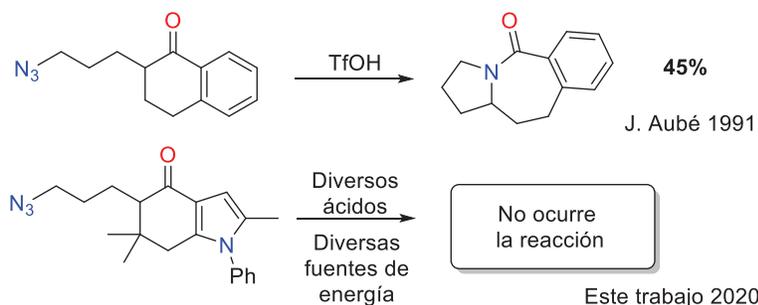
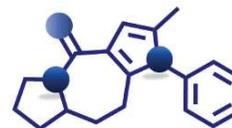


**Esquema 37.** Características estructurales de las azidopropilindolonas que dificultan la reacción de Schmidt intramolecular

El último argumento presentado es el que tiene más peso a pesar de que existen reportes de la reacción de Schmidt intramolecular con sistemas aromáticos, hasta nuestro conocimiento, no se han encontrado reportes donde esta reacción ocurra con un sistema heterocíclico adyacente al centro carbonílico. (**Esquema 38**)

<sup>90</sup> Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Lehn, J. M.; Wipff, G. *Tetrahedron* **1974**, 30, 1536

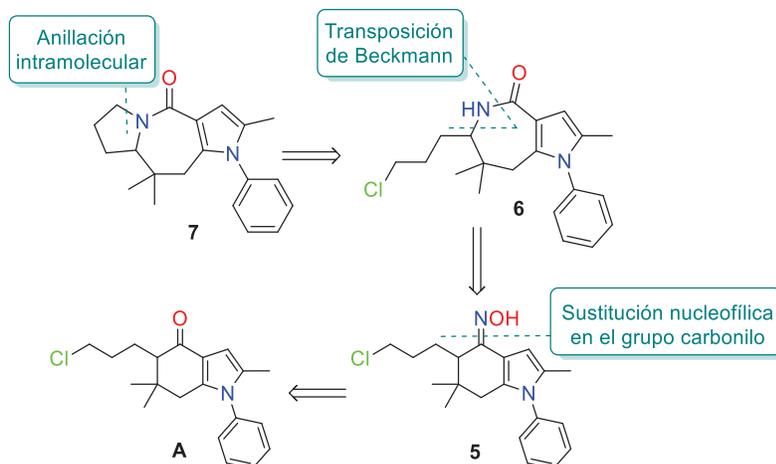




**Esquema 38.** Reacción de Schmidt intramolecular en un sistema de tipo tetralona.

### *Transposición de Beckmann en tándem.*

La molécula objetivo también puede sintetizarse a través de una reacción de anillación intramolecular de la molécula precursora **6**, y dicha molécula precursora puede obtenerse de la oxima **5** que proviene de la cloropropilindolona sintetizada previamente en este trabajo (**Esquema 39**).



**Esquema 39.** Ruta alternativa para la síntesis de la molécula objetivo.

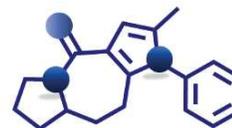
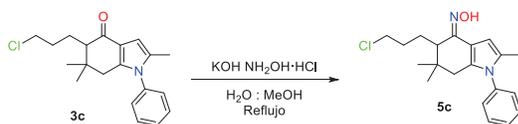
### Síntesis de oximas

Para llevar a cabo la exploración de la ruta sintética que conlleva la expansión de Beckmann, se debe de sintetizar la oxima precursora de dicha transposición. En trabajos previos<sup>91</sup> ya se habían obtenido las oximas derivadas de indolonas, sin embargo, en esos trabajos la posición  $\alpha$  de la indolona no se encontraba sustituida, lo cual representa un impedimento estérico mayor para el heterociclo descrito en este sistema.

Se comenzó evaluando las condiciones previamente descritas

<sup>91</sup> Martínez R.; Ávila, J. G.; Ramírez, M. T.; Pérez, A.; Martínez, A.; *Bioorg, Med, Chem.* **2006**, *14*, 4007

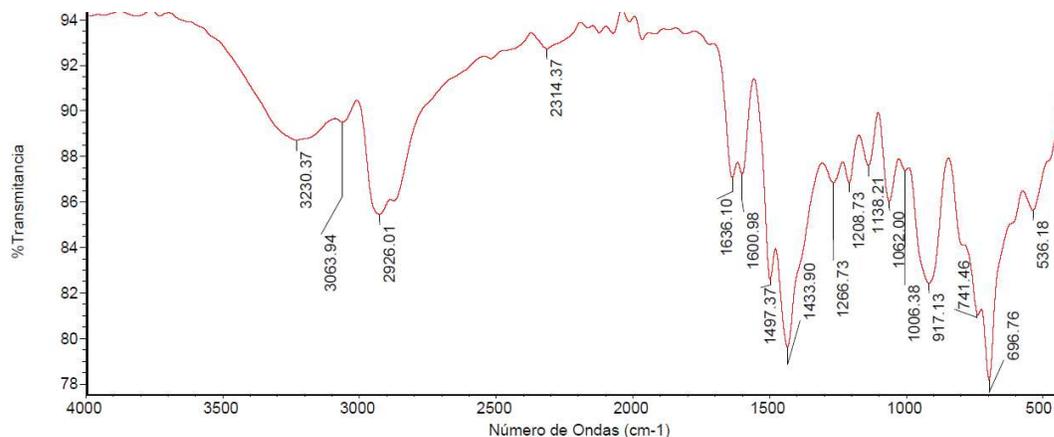


**Tabla 21.** Optimización de los equivalentes de hidroxilamina

Ensayo	Eq. KOH	Eq. NH <sub>2</sub> OH·HCl	T (h)	% 3c Remanente (RMN)
1	1,2	1,2	1	55
2	1,2	1,2	5	58
3	2,5	2,5	5	47
4	3,5	3,5	5	28
5	5	5	5	8

Los resultados de la **Tabla 21** muestran que la reacción no se completa a las cinco horas al utilizar cantidades prácticamente equimolares de hidroxilamina. Así que se decidió aumentar la concentración de nucleófilo, así, el carbonilo, al estar rodeado de moléculas de hidroxilamina podría reaccionar de manera más fácil.

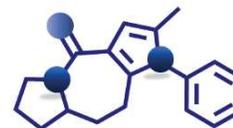
Esto se logró de una mejor manera al utilizar 5 equivalentes de hidroxilamina en 5 horas de proceso. Se obtiene una conversión de la cetona **3c** en una mezcla de oximas (*E/Z*) al 92 %.

**Espectro 13.** Espectro de IR (ATR) para el compuesto **5c**.

En el espectro de IR (**Espectro 13**) se aprecia en 3230 cm<sup>-1</sup> la vibración debida al enlace O-H de las oximas. Asimismo, aparecen los sobretonos de los grupos aromáticos entre 2200 y 1800 cm<sup>-1</sup>. En 1636 cm<sup>-1</sup> aparece una banda mediana que se le atribuye al enlace C=N. En 1497 cm<sup>-1</sup> se puede observar una banda característica del enlace C=C de los grupos aromáticos.

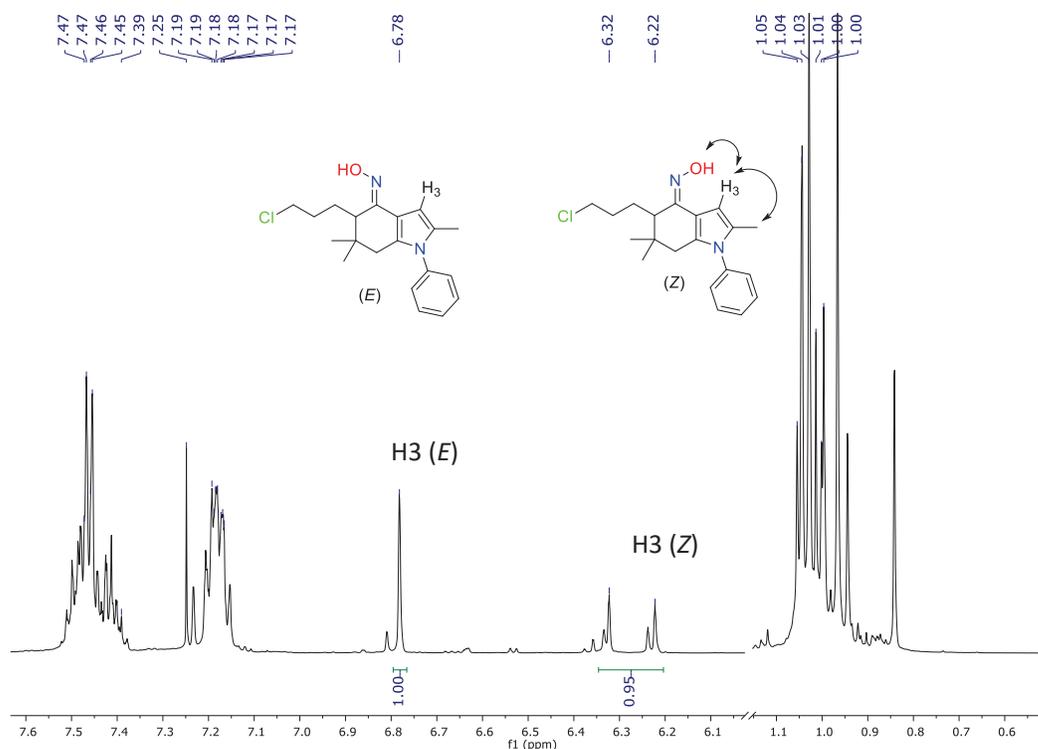
Los crudos de reacción fueron tratados mediante un procedimiento de extracción el cual es detallado en la parte experimental. Después de dicho procedimiento, se obtuvo el espectro de RMN <sup>1</sup>H la cual muestra señales complejas debido a la presencia de las dos formas isoméricas *E* y *Z* de las oximas. La existencia de los dos estereoisómeros se debe a que el intermediario de tipo hidroxiaminoalcohol no se deshidrata de manera estereoselectiva ya que el volumen de los sustituyentes circundantes al centro reactivo es semejante.





En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  se pueden apreciar señales duplicadas, de las cuales se toman como referencia las del H3 y la de los metilos geminales H11.

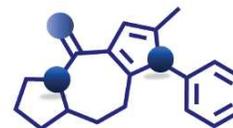
De acuerdo al análisis por RMN $^1\text{H}$  (**Espectro 14**) se aprecian señales múltiples correspondientes a los protones aromáticos H16, H17 y H18 para ambos isómeros, las señales se ven ligeramente duplicadas, y de acuerdo a las integrales, los protones del grupo NOH se encuentran traslapados en dicha zona, ya que este grupo sí es visible en a espectroscopía de IR. El protón H3 es el protón que muestra el efecto más marcado de la presencia de ambos isómeros ya que para la oxima (*E*) aparece una señal simple en 6.78 ppm. En este isómero el grupo OH se encuentra orientado hacia la cadena de cloropropilo y no genera algún tipo de acoplamiento con el protón H3 del sistema heterocíclico. Por otro lado, el isómero (*Z*) presenta el grupo OH orientado hacia el fragmento de pirrol generando así un acoplamiento entre el protón H3 y el grupo OH por ello se aprecian dos dobletes en 6.32 y 6.22 ppm. Adicionalmente, se sugiere la formación de un enlace de hidrógeno del cual se muestran indicios en el espectro de IR. Asimismo, las señales de los metilos geminales presentan acoplamientos complejos en contraste con las señales observadas en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de sus precursores donde tenían una multiplicidad doble.



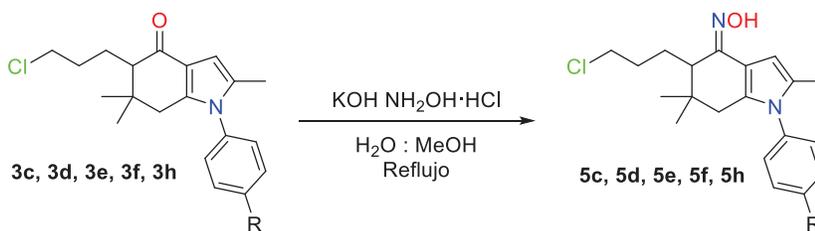
**Espectro 14.** Fragmento del espectro de RMN  $^1\text{H}$  para la mezcla de oximas **5c**.

Después de la identificación de las oximas generadas se llevó a cabo la síntesis de 4 derivados más con la intención de probar una posterior transposición de Beckmann. Los rendimientos, tanto como la proporción de isómeros se muestran en la **Tabla 22**.





**Tabla 22.** Resultados de la síntesis de las cetoximas de la serie 5.



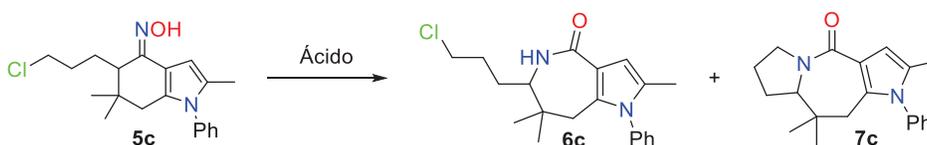
Compuesto	R	Rendimiento*	E (%)	Z (%)
5c	H	94	48,7	51,3
5d	Me	93	49,7	50,3
5e	OMe	90	47,4	52,6
5f	Cl	96	38,2	61,8
5h	Br	87	38,3	61,7

\*Material crudo con alta pureza determinada en RMN <sup>1</sup>H.

### Transposición de Beckmann.

Se evaluaron distintos reactivos para llevar a cabo la transposición de Beckmann. Los protocolos con ácido sulfúrico y ácido trifluoroacético representan condiciones fuertes y un tanto agresivas para los sistemas de tipo indolona como se vio en los experimentos para efectuar la transposición de Schmidt. En los ensayos efectuados (**Tabla 23**) se registró la descomposición de la materia prima y la conversión a mezclas complejas de productos polares; por ello se evaluaron también condiciones no prácticas para efectuar la reacción.

**Tabla 23.** Evaluación de ácidos para la expansión de Beckmann



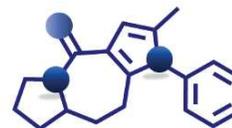
Ácido	6c (RMN %)	7c (RMN %)
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	0	0
TCT	0	0
SOCl <sub>2</sub>	0	49*
PPA	0	43
POCl <sub>3</sub>	0	61
TFA	0	79*

\*Productos polares y mezclas de reacción complejas, descomposición.

El primer paso del mecanismo de reacción conlleva la protonación o bien “esterificación” del hidroxilo de la oxima<sup>92</sup> para convertirlo en un buen grupo saliente; mientras mejor sea este grupo saliente, la reacción de Beckmann puede llevarse a cabo en condiciones más suaves y de manera más eficiente.

<sup>92</sup>Jones, B. *Chem. Rev.* **1944**, 35, 335-350





Los reactivos capaces de convertir el grupo hidroxilo en un buen grupo saliente son el cloruro de tionilo ( $\text{SOCl}_2$ )<sup>93</sup>, el cloruro cianúrico o triclorotriazina (TCT)<sup>94</sup> y el oxiclورو de fósforo ( $\text{POCl}_3$ ).<sup>63</sup>

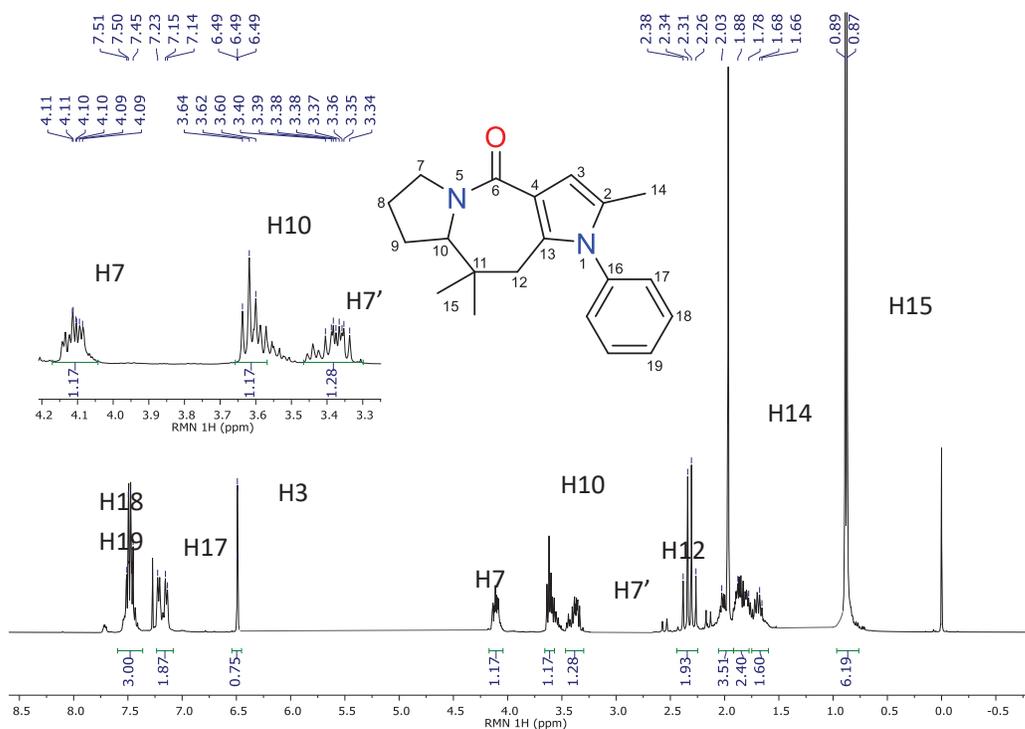
Dentro de los experimentos realizados; los mejores resultados se obtienen al utilizar oxiclورو de fósforo, ya que al utilizar TCT no se registra conversión alguna y cuando se utiliza  $\text{SOCl}_2$  se obtiene una mezcla compleja de productos.

Se aisló el producto obtenido en el ensayo donde se empleó el oxiclورو de fósforo, afortunadamente se trató del producto final **7c** de la ruta sintética. Dicho compuesto fue caracterizado mediante las técnicas espectroscópicas comunes en química orgánica. En el **Espectro 15** se aprecia en la zona de aromáticos el patrón característico de un fenilo monosustituido. En el intervalo de 7.52-7.54 ppm aparece una señal múltiple que integra para 3H y pertenecen a los protones H18 y H19, en 7.18 ppm aparece un doble de dobles con  $J=7.56$  y  $J=7.01$  Hz que integra para dos protones y pertenece a los hidrógenos en posición *orto* del anillo aromático. En 6.49 la resolución del equipo nos permite ver una señal doble en 6.49 con una  $J= 1.03$  Hz que integra para un protón y es debida al protón unido al anillo heterocíclico H3. En los intervalos de 4.11 a 4.09; 3.64 a 3.34 aparecen dos señales múltiples que corresponden a los protones diasterotópicos H7, en el intervalo de 3.64 – 3.53 se aprecia una señal múltiple que es debida a H10. En 2.32 se aprecia una señal doble de dobles con constantes de acoplamiento  $J_1= 12$  Hz y  $J_2= 16$  Hz. En 1.97 ppm, aunque esta traslapada con otras señales pertenecientes a la molécula se aprecia que emerge una señal simple que integra para 3H y corresponde a H14. Los protones H8 y H9 generan señales múltiples en los intervalos de 1.90-1.78 y 1.86-1.69 ppm, son señales complejas y se traslapan entre sí. Finalmente, en 0.89 y 0.87 ppm aparecen dos señales sencillas que integran para 3H cada una y corresponden a los metilos geminales.

<sup>93</sup> Kovacic, P.; Field, K. W.; Wnuk, T. A.; *J. Chem. Eng. Data* **1971**, *16*, 141

<sup>94</sup> De Luca, L.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6272

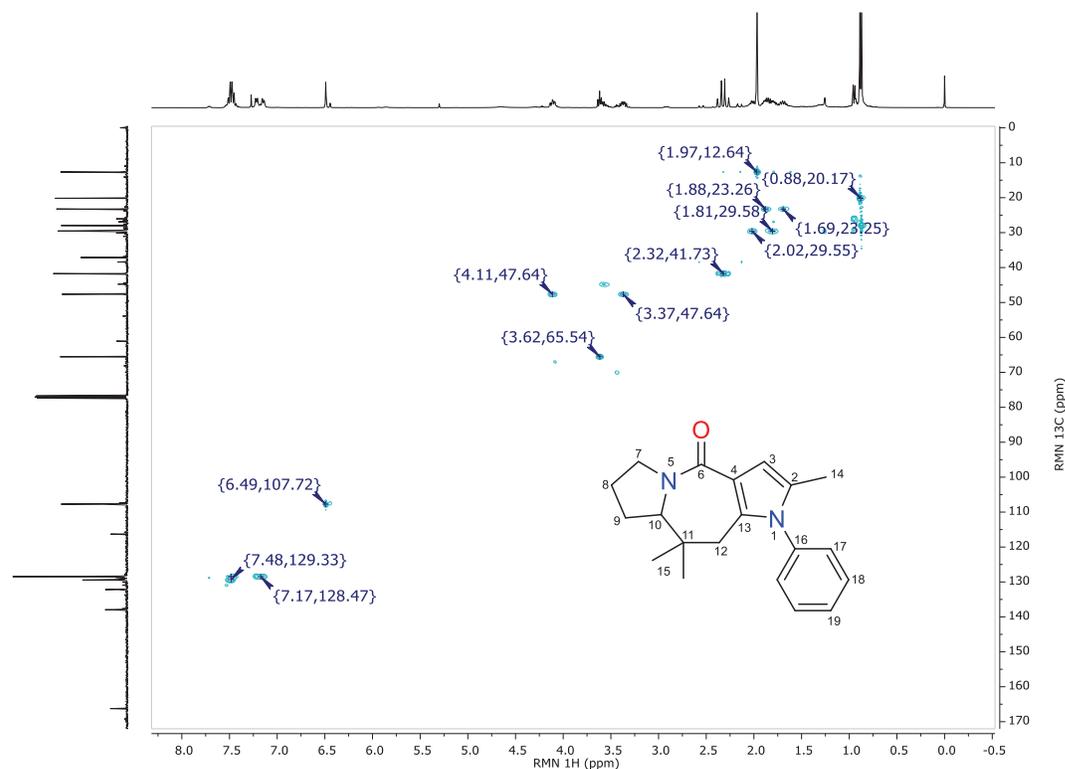
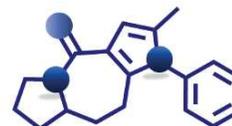




**Espectro 15.** RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz) para el compuesto **7c**

Los experimentos bidimensionales HSQC, HMBC y COSY fueron fundamentales para la correcta asignación de los desplazamientos y la correcta caracterización. Se hace énfasis en el experimento de correlación heteronuclear HSQC, el cual nos permite ver la correspondencia de los protones y carbonos que componen el sistema tricíclico.

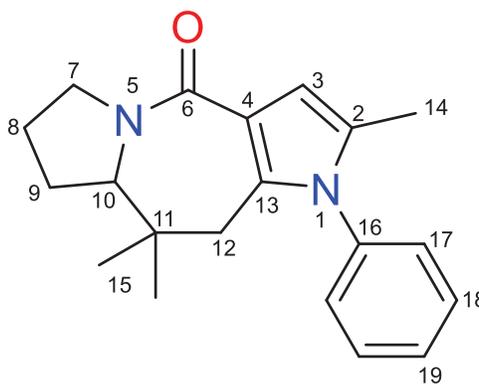


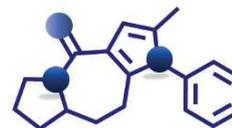


**Espectro 16.** HSQC (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz) para el compuesto **7c**

**Tabla 24.** Desplazamientos y caracterización mediante RMN para el compuesto **7c**.

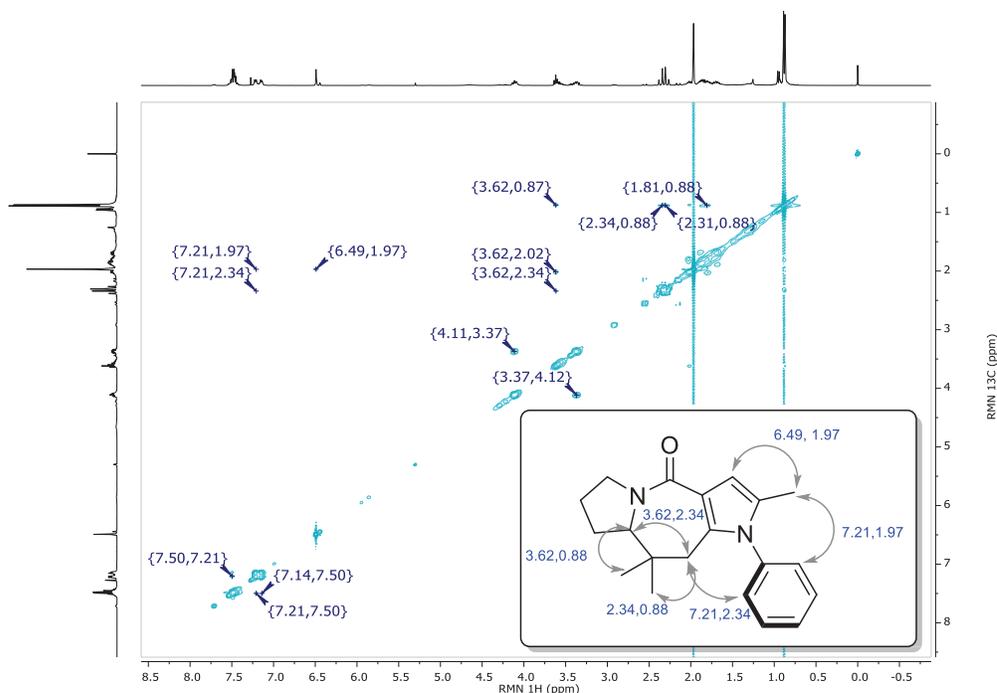
Número	$\delta$ RMN <sup>1</sup> H	$\delta$ RMN <sup>13</sup> C
1	N	N
2	-	116,0
3	6,49	107,7
4	-	129,4
5	N	N
6	-	166,2
7	4,11 /3,37	47,6
8	1,90-1,78	23,4
9	1,89-1,69	29,3
10	3,62	65,5
11	-	37,0
12	2,32	41,7
13	-	132,2
14	1,97	12,6
15	0,88	20,1
16	-	138,0
17	7,18	128,4
18	7,52	129,3
19	7,48	128,4





Las posiciones de la posición 7 de la molécula (de acuerdo a la numeración propuesta) son diastereotópicas, y por lo tanto pueden apreciarse como señales múltiples en 4.11 ppm y en 3.37 ppm y presentan señales de correlación con un único átomo de carbono que es aquel que genera un desplazamiento en 47.6 ppm en el espectro de carbono. Asimismo, las señales de los protones las posiciones 8 y 9 del heterociclo presentan señales complejas debido a que se encuentran adyacentes a átomos quirales. Dichas señales generan desplazamientos múltiples en el intervalo de 1.9-1.6 ppm en el espectro de protón, mientras que en el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , estos átomos solamente generan una señal en 23.4 y 29.3 ppm respectivamente.

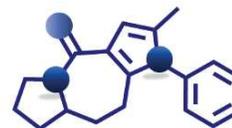
Se determinaron los acoplamientos dipolares mediante el experimento NOESY (**Espectro 25**), el cual, al evidenciar las interacciones de los protones a través del espacio, nos da una idea de la estructura tridimensional del sistema policíclico sintetizado.



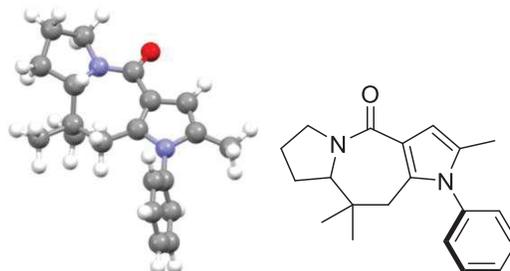
**Espectro 25.** NOESY ( $\text{CDCl}_3$  400 MHz) para el compuesto **7c**

Se aprecia que existen señales de correlación. Las más sobresalientes son aquellas de los protones orto del anillo aromático con el metilo del pirrol y el metileno adyacentes en 7.29, 1.97 y 7.21, 2.37 ppm respectivamente. Los metilos geminales presentan acoplamientos a distancia con el metino base de nitrógeno y con el metileno adyacente en las coordenadas de correlación 3.62, 0.88 y 2.38, 0.88 ppm respectivamente. También se observan acoplamientos entre los protones axiales y ecuatoriales del ciclo de cinco miembros, por mencionar algunas tenemos los acoplamientos entre los hidrógenos del metileno base de nitrógeno perteneciente a este anillo en 4.11, 3.37 ppm. Finalmente, existe un acoplamiento dipolar entre el metilo unido al anillo heterocíclico en las coordenadas de correlación de 6.49, 1.97 ppm.

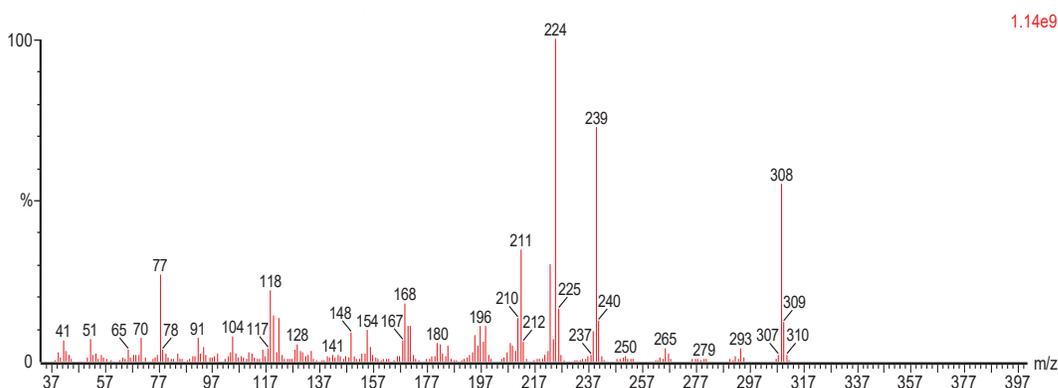




Adicionalmente, para corroborar nuestros resultados experimentales se calculó la geometría de mínima energía mediante el método de funcionales de la densidad DFT utilizando la base de PBE1PBE (6-31G(d,p)) con dispersión empírica GD=3 y el cálculo arroja una geometría prácticamente idéntica a la que se obtiene en las técnicas espectroscópicas.



Adicionalmente, la espectrometría de masas corrobora la identidad del producto, ya que en el espectro se aprecia en 308 m/z el pico base  $M^+$  con una abundancia relativa del 55 % que corresponde a la masa molecular del compuesto esperado **7c**. En 239 m/z se observa un pico con una abundancia relativa del 72 % correspondiente a la pérdida de un fragmento con la fórmula molecular  $C_4H_4N$ . El pico base aparece en 228 m/z y corresponde a la pérdida de un fragmento con fórmula molecular de  $C_5H_7N$ .



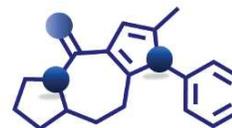
**Espectro 26.** Espectro de masas (IE, 70 eV) para el compuesto **7c**

El producto principal que se pretendía obtener en este trabajo fue sintetizado mediante una reacción de expansión de Beckmann con una posterior reacción de anillación, ambas reacciones ocurrieron en un solo proceso.

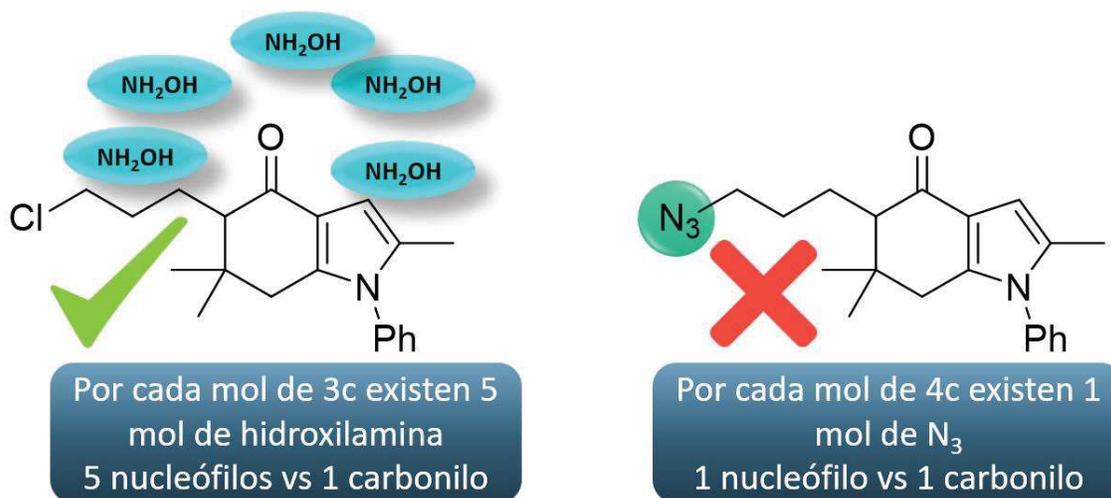
Al contrastar esta reacción con la transposición de Schmidt intramolecular podemos ver ciertas similitudes y discrepancias. En cuanto a las similitudes, ambas reacciones comienzan mediante un ataque nucleofílico hacia el grupo carbonilo de la indolona.

En la secuencia de la reacción de Schmidt, este paso se ve dificultado debido a los factores estereoelectrónicos que presenta nuestro sistema tipo indolona, adicionalmente, al tratarse de una reacción intramolecular, se tiene un equivalente de nucleófilo (azida) por cada equivalente carbonílico ya que ambos grupos funcionales se encuentran unidos a la misma molécula.





En la secuencia de la reacción de Beckmann, la formación de la oxima, aparte de ser una reacción intramolecular, el mecanismo que sigue es de tipo adición-eliminación, los resultados experimentales sugieren que el paso que determina la velocidad de reacción es el paso de adición, ya que al tener una alta concentración de nucleófilo (hidroxilamina) la reacción se completa de manera más rápida. Adicionalmente, este nucleófilo no tiene las restricciones conformacionales que presentaba el fragmento de alquilazida, por lo que puede adaptarse a la trayectoria adecuada ( $107^\circ$ ) para que ocurra la formación de un nuevo enlace de manera más sencilla. Esto representa una ventaja en la ruta de Beckmann ya que la cetoxima, que es el intermediario que nos permite realizar la reacción de transposición sí logra formarse a diferencia de la azidohidrina de la ruta de Schmidt.



**Imagen 3.** Relación entre [Nu] en comparación de [C=O]

Es conocido que en la reacción de Beckmann se desarrolla en cuatro etapas:<sup>95,96</sup>

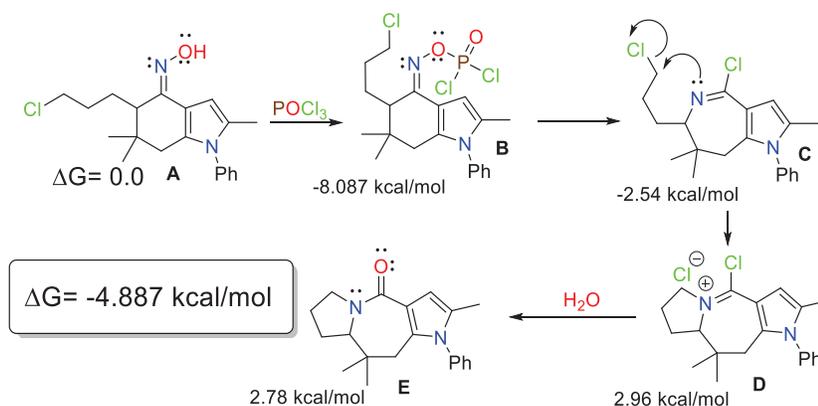
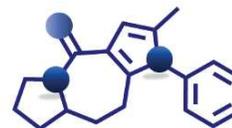
- 1) Protonación o esterificación del grupo hidroxilo
- 2) Migración del grupo alquilo al átomo de nitrógeno, esta migración la realiza únicamente el grupo que se encuentra en posición anti con respecto al átomo de nitrógeno.
- 3) Adición del grupo saliente al carbocatión nitrilio intermediario
- 4) Formación del iminol y su subsecuente tautomería.

Con base en lo anterior y apoyados en cálculos teóricos (PB0-D3/def2TZV) se propone que el proceso en tándem sigue la siguiente ruta mecanística (**Esquema 40**):

<sup>95</sup> Jones, B. *Chem. Rev.* **1944**, 35, 335-350

<sup>96</sup> Crosby, I. T. Shin, J. K. Capuano, B. *Aust. J. Chem.* **2010**, 63, 211





#### Esquema 40. Ruta mecanística propuesta.

El primer paso probablemente se lleve a cabo mediante el ataque nucleofílico del oxígeno de la oxima al átomo de fósforo del oxicloruro de fósforo ( $\text{POCl}_3$ ) con la pérdida de un equivalente de cloruro de hidrógeno ( $\text{HCl}$ ); la energía libre calculada para este paso es de  $-8.087$  kcal/mol. Posteriormente, la transposición de Beckmann se llevaría a cabo. La migración en este reordenamiento es aparentemente estereoespecífica, ya que se conoce que el grupo en posición “*anti*” de la oxima es aquel que lleva a cabo la migración. Existen estudios donde las oximas de una indolona pueden presentar un equilibrio de interconversión (*E-Z*) durante reacciones de transposición de Beckmann lo cual justifica la obtención de un solo producto.<sup>91, 97</sup>

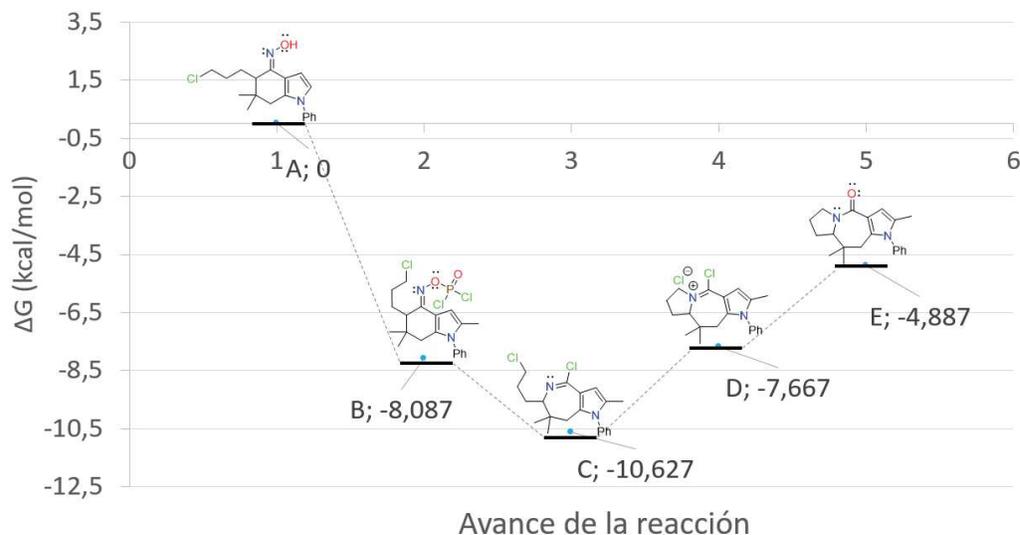
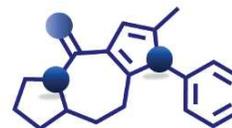
Debido a las condiciones anhidras de la reacción se propone la formación de un cloruro de imidoílo, estos grupos funcionales se obtienen al utilizar reactivos como oxicloruro de fósforo<sup>59</sup> o bien cloruro de oxalilo<sup>98</sup> para realizar este tipo de inserciones de nitrógeno. El costo energético de este paso es de  $\Delta G = -2.54$  kcal/mol.

El nitrógeno del cloruro de imidoílo formado puede generar un ataque nucleofílico al carbono base de cloro formando así el sistema poliheterocíclico. Este proceso tiene un  $\Delta G$  calculado de  $2.96$  kcal/mol. Finalmente, la hidrólisis del cloruro de imidoílo ocurriría durante el trabajo de la reacción para producir la azepinona fusionada final. El proceso conlleva un  $\Delta G$  de  $2.78$  kcal/mol; por lo que el  $\Delta G$  global para toda la ruta es de  $-4.887$  kcal/mol, este valor nos habla de un proceso termodinámicamente favorecido. (**Esquema 41**)

<sup>97</sup> Macías-Alonso, M.; Floress-Alamo, M.; Iglesias-Arteaga, M. A. *Steroids*. **2009**, *74*, 112

<sup>98</sup> Jurczak, J. G.; Kozluk, T.; Kulicki, W.; Pietraszkiewicz, M.; Szymanski, J. *Pol. J. Chem*, **1983**, *57*, 447





**Esquema 41.** Ruta mecanística propuesta para la transposición de Beckmann en tándem en función de la energía calculada.

### Optimización de la transposición de Beckmann

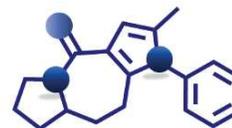
#### Equivalentes de POCl<sub>3</sub>

La reacción se efectuó con 50 mg de la cetoxima **5a** y se añadieron 2 mL de THF seco en atmósfera inerte y en baño de hielo, posteriormente se llevó a temperatura de reflujo durante una hora en 4 ensayos diferentes variando los equivalentes de POCl<sub>3</sub>. La cantidad óptima de oxocloruro de fósforo es de 2.5 equivalentes (**Tabla 27**).

**Tabla 27.** Optimización de los equivalentes de POCl<sub>3</sub>

Ensayo	POCl <sub>3</sub> (eq)	Conversión RMN (%)
1	1	19
2	1,2	25
3	2,5	57
4	3,5	42

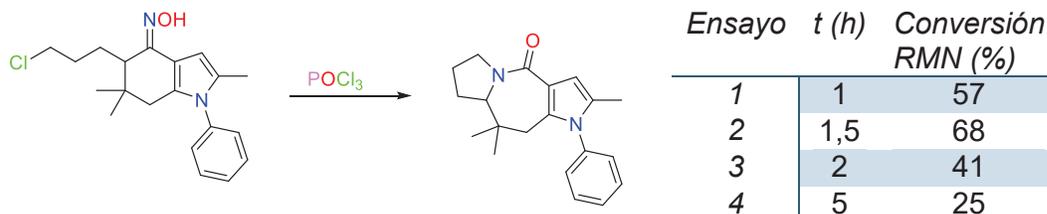




### Tiempo

Se hicieron cuatro ensayos en los cuales en 1.5 horas la reacción alcanza la máxima conversión (**Tabla 28**)

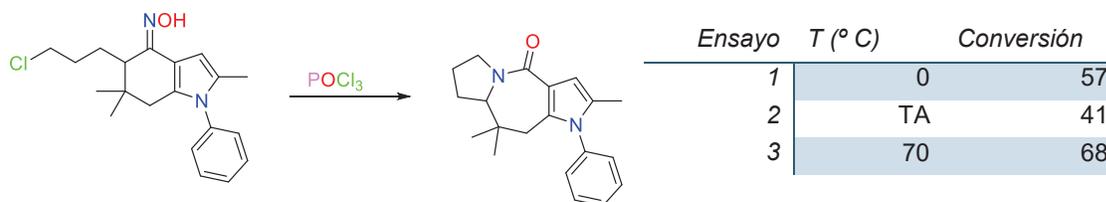
**Tabla 28.** Optimización del tiempo de reacción.



### Temperatura

Considerando que la reacción podía llevarse a cabo a temperatura ambiente o bien a cero grados se hicieron tres ensayos más en los cuales la temperatura óptima fue el reflujo de THF (70 °C). Los resultados se muestran en la **Tabla 29**.

**Tabla 29.** Optimización de la temperatura de reacción.



Los experimentos anteriores fueron de utilidad para definir las condiciones óptimas de la reacción. El uso de 2.5 equivalentes de oxiclورو de fósforo (POCl<sub>3</sub>) recién destilado en THF seco a su temperatura de reflujo durante 1.5 horas genera la lactama **7c** en un rendimiento de 67 %. Un mayor tiempo a esa temperatura se generan productos de descomposición más polares y mezclas de reacción difíciles de separar. Con las condiciones óptimas definidas se llevó a cabo la síntesis de 4 derivados más que tuvieron rendimientos similares al alcanzado por el compuesto **7c**. Es importante remarcar que, dentro de la ruta sintética global, el proceso de alquilación (capítulo 2), es determinante ya que esta reacción solo ocurre cuando el anillo de fenilo no contiene sustituyentes fuertemente electratractores en posición *para*. Debido a esta condición particular, se sintetizaron los derivados con grupos: metilo, metoxilo, cloro y bromo en posición *para* del anillo aromático. (**Tabla 30**)

**Tabla 30.** Síntesis de los productos finales de la **Serie 7**

**1-Aril-2,9,9-trimetil-6,7,8,8a-tetrahidropirroló[1,2-a;2',3'-e]azepin-4-onas .**

Compuesto	R	Rendimiento (%)
<b>7c</b>	H	67
<b>7d</b>	Me	59
<b>7e</b>	OMe	64
<b>7f</b>	Cl	43
<b>7h</b>	Br	61



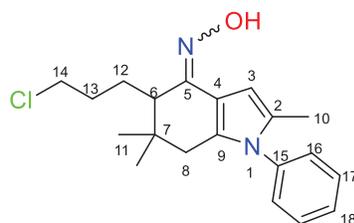


## Parte experimental.

### Procedimiento general para la síntesis de las oximas derivadas de las cloropropilindolonas

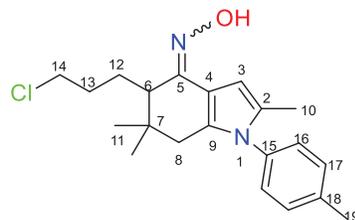
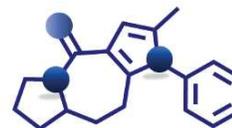
En un tubo de ensayo con rosca se colocaron 5 equivalentes de KOH y 5 eq de clorhidrato de hidroxilamina y se disolvieron en la mínima cantidad de metanol mediante agitación magnética. La mezcla se enfrió a cero grados durante 10 minutos para posteriormente adicionar al compuesto **3** disuelto en metanol (aproximadamente 2 mL de MeOH por 0.5 g de **3**). El tubo se cerró y la mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo de MeOH durante 5 horas. Una vez transcurrido el tiempo de reacción la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó el MeOH a presión reducida. Posteriormente, se añadieron 20 mL de solución saturada de NaCl y se realizó una extracción con 5 mL de diclorometano (5x4). Se separó la fase orgánica y se trató con sulfato de sodio anhidro para una posterior evaporación a vacío. No se llevó a cabo algún proceso de purificación mayor ya que la mezcla de oximas se utilizó directamente para el siguiente paso de la síntesis.

A continuación, se muestra la espectroscopía de las mezclas de oximas (*E* y *Z*) derivadas de las cloropropilindolonas y su caracterización por RMN <sup>1</sup>H, espectrometría de masas y espectroscopía de IR.

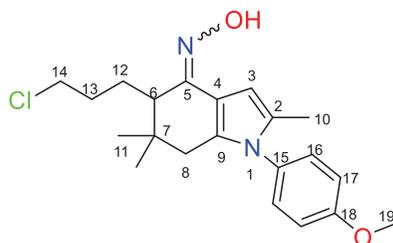


**Oximas de la 1-Fenil-2,6,6-trimetil-5-(3-azidopropil)-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona (*E/Z*) (5c)** Rendimiento 94 %. Sólido color blanco, P.f: 72-83° C. **IR:** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3230 (O-H) 1636 (C=N); 1494 (C=C Ar). **EM-APCI:** 344 M<sup>+</sup> 346 M+2. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (51:49 *E/Z*)  $\delta$  (ppm): 7.45-7.39 (m, H17, H18 *E/Z*); 7.25-7.17(m, H16 *E/Z*); 7.18 (s OH, *E/Z*); 6.78 (s, H3 *E*); 6.2 (dd, H3 *Z*); 3.68-3.62 (m, H14 *E/Z*); 2.46-2.15 (m, H8 *E/Z*); 2.03-2.0 (m, H6 *E/Z*); 2.05 (s, H10 *E/Z*); 1.85-1.49 (m, 4H, H12, H13); 1.05 (d  $J_1 = 4$  Hz, H11 *Z*) 1.01 (d,  $J_1 = 4.05$ , H11, *E*).

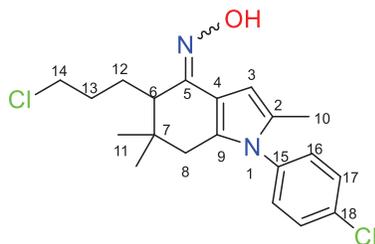




**Oximas de la 1-(4-metilfenil)-2,6,6-trimetil-5-(3-cloropropil)-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona (E/Z) (5d)** Rendimiento 93 %. Sólido color blanco, P.f: 85-100° C. **IR**(ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3255 (O-H) 1642 (C=N); 1484 (C=C Ar). **EM-APCI**: 358 M<sup>+</sup> 360 M+2 **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (51:49 /E:Z)  $\delta$  (ppm): 7.29-7.24 (m, H17, H18 E:Z); 7.08-7.03(m, H16 E:Z); 7.28 (s OH, E:Z); 6.75 (s,H3 E); 6.2 (dd, H3 Z); 3.68-3.61 (m, H14 E:Z); 2.42 (s H19 E); 2.29-2.15 (m, H8 E:Z); 2.03-2.0 (m, H6 E:Z); 2.05 (s, H10 E:Z); 1.85-1.49 (m, 4H, H12, H13); 1.03 (d  $J_1 = 5$  Hz, H11 Z) 1.01 (d,  $J_1 = 4.2$ , H11, E)

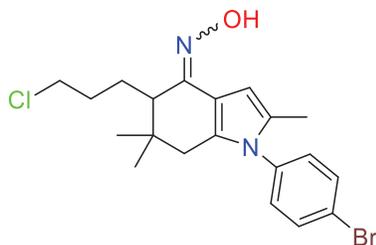
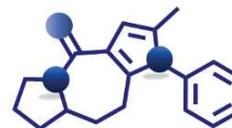


**Oximas de la 1-(4-metoxifenil)-2,6,6-trimetil-5-(3-cloropropil)-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona (E/Z) (5e).** Rendimiento 90 %. Sólido color blanco, P.F: 73-82° C. **IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3214 (O-H) 1629 (C=N); 1514 (C=C Ar). **EM-APCI**: 374 M<sup>+</sup> 376 M+2 **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (51:49 /E:Z)  $\delta$  (ppm): 7.19-7.11(m, H17, H18 E:Z); 6.97-6.94(m, H16 E:Z); 6.95 (s OH, E:Z); 6.75 (s,H3 E); 6.2 (dd, H3 Z); 3.85 (s, H19, E:Z) 3.66-3.62 (m, H14 E:Z); 2.29-2.15 (m, H8 E:Z); 2.03-2.0 (m, H6 E:Z); 2.02 (s, H10 E:Z); 1.72-1.27 (m, 4H, H12, H13 E:Z); 1.03 (d  $J_1 = 7$  Hz, H11 Z) 0.96 (d,  $J_1 = 7$ , H11, E)



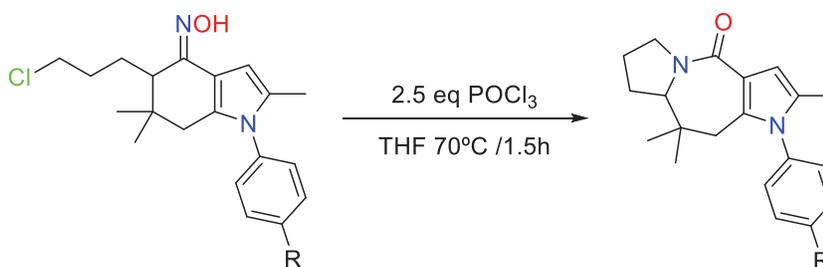
**Oximas de la 1-(4-clorofenil)-2,6,6-trimetil-5-(3-cloropropil)-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona (E/Z) (5f).** Rendimiento 96 %. Sólido color blanco, P.f: 70-81° C. **IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3234 (O-H) 1646 (C=N); 1514 (C=C Ar). **EM-APCI**: 378 M<sup>+</sup> 380 M+2 382 M+4. **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (51:49 /E:Z)  $\delta$  (ppm): 7.47-7.42(m, H17, H18 E:Z); 7.16-7.10(m, H16 E:Z); 7.13 (s OH, E:Z); 6.77(s,H3 E); 6.1 (dd, H3 Z); 3.66-3.60 (m, H14 E:Z); 2.29-2.15 (m, H8 E:Z); 2.03-2.01 (m, H6 E:Z); 2.04 (s, H10 E:Z); 1.82-1.34 (m, 4H, H12, H13 E:Z); 1.02 (d  $J_1 = 7$  Hz, H11 Z) 0.95 (d,  $J_1 = 7$ , H11, E)





**Oximas de la 1-(4-Bromofenil)-2,6,6-trimetil-5-(3-cloropropil)-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona. (E/Z) (5h).** Rendimiento 87 %. Sólido color amarillo, P.f: 72-83° C. **IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3219 (O-H) 1645 (C=N); 1446 (C=C Ar). **EM-APCI**: 422 M<sup>+</sup> 424 M<sup>+2</sup> 426 M<sup>+4</sup>. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (51:49 /E:Z)  $\delta$  (ppm): 7.64-7.55 (m, H17, H18 E:Z); 7.10-7.03(m, H16 E:Z); 7.08 (s OH, E:Z); 6.77(s,H3 E); 6.2 (dd, H3 Z); 3.67-3.60 (m, H14 E:Z); 2.48-2.11 (m, H8 E:Z); 2.05-2.01 (m, H6 E:Z); 2.03 (s, H10 E:Z); 1.86-1.32 (m, 4H, H12, H13 E:Z); 1.02 (d  $J_1 = 7$  Hz, H11 Z) 0.96 (d,  $J_1 = 7$ , H11, E)

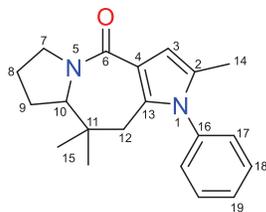
Procedimiento general para la síntesis de azepinonas.



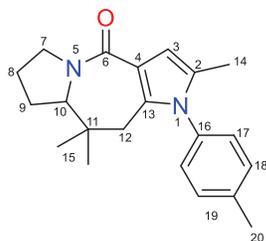
En un tubo de ensayo con rosca se colocó 1 eq de la mezcla de oximas y se disolvió en THF anhidro, posteriormente se añadieron dentro del tubo 2.5 eq de POCl<sub>3</sub> recién destilado. Se cerró el tubo y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 1.5 h. Transcurrido este tiempo, el THF se destiló a vacío y se añadieron 20 mL de una solución saturada de NaCl para posteriormente realizar una extracción con 5 mL de DCM, de la cual se efectuaron 5 repeticiones. La fase orgánica se recuperó y se trató con sulfato de sodio anhidro para después destilar el DCM a vacío.

La purificación se llevó a cabo mediante una columna cromatográfica utilizando gel de sílice como fase estacionaria y una mezcla de hexano y acetato de etilo como fase móvil.



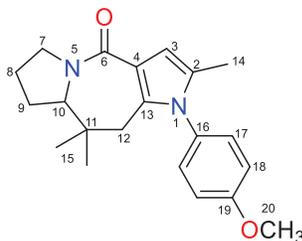
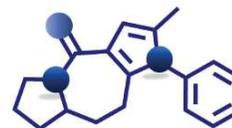


**1-Fenil-2,9,9-trimetil-6,7,8,8a-tetrahidrodipirrolo[1,2-a;2',3'-e]azepin-4-ona (7c):** Hex:AcOEt 62:38. Cristales blancos, P.f: 172-179 °C. Rendimiento: 67 %. **IR:** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 1617 (C=O). **EM-IE** m/z (%): 308 (55) M<sup>+</sup>. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 7.52-7.54 (m, 3H, H18, H19); 7.18 (dd,  $J_1=7.56$ ,  $J_2=7.01$ , 2H, H17); 6.49 (d,  $J=1.03$ , H3); 4.11-4.09 (m, 1H, H7); 3.64-3.53 (m, 1H, H10); 3.40-3.34 (m, 1H, H7'); 2.32 (dd, 2H,  $J_1=17.0$  Hz,  $J_2=13.75$  Hz, H12); 1.97 (s, 3H, H14) 1.90-1.78 (m, 2H, H8); 1.86-1.69 (m, 2H, H9); 0.89 (s, 3H, H15); 0.87 (s, 3H, H15'). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 166.2 (C6); 138.0 (C16); 132.3 (C13); 129.4 (C4); 129.3 (C18); 128.4 (C17); 128.42 (C19); 116.1 (C2); 107.7 (C3); 65.54 (C10); 47.6 (7); 41.7 (C12); 37.02 (C11); 29.3 (C9); 23.4 (C8); 20.2 (C15); 12.6 (C14).

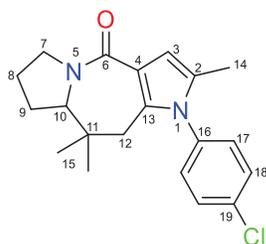


**1-(4-Metilfenil)-2,9,9-trimetil-6,7,8,8a-tetrahidrodipirrolo[1,2-a;2',3'-e]azepin-4-ona (7d)** Hex:AcOEt 65:35. Cristales amarillos. P.f.: 169-172° C Rendimiento: 59 %. **IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 1603 (C=O) **EM-IE** (%) m/z: 322 (76) M<sup>+</sup>. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 7.29-7.10 (m, 2H, H17); 7.05 (dd,  $J_1=6.05$ ,  $J_2=6$  2H, H18); 6.47 (s, 1H, H3); 4.13-4.09 (m, 1H, H7); 3.63-3.57 (m, 1H, H10); 3.40-3.33 (m, 1H, H7'); 2.45 (s, 3H, H20); 2.30 (dd, 2H,  $J_1=16.2$  Hz,  $J_2=13.8$  Hz, H12); 1.97 (s, 3H, H14) 1.90-1.78 (m, 2H, H8); 1.86-1.69 (m, 2H, H9); 0.88 (s, 3H, H15); 0.87 (s, 3H, H15'). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 166.5 (C6); 138.6 (C16); 132.5 (C13); 130.29 (C4); 130.16 (C18); 128.6 (C17); 128.3 (C19); 116.09 (C2); 107.7 (C3); 65.78 (C10); 47.8 (7); 41.9 (C12); 37.3 (C11); 29.7 (C9); 23.4 (C8); 21.4 (C20) 20.4 (C15); 12.9 (C14).



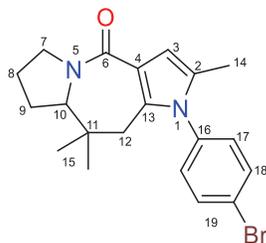
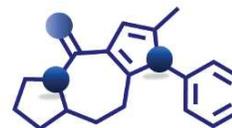


**1-(4-Metoxifenil)-2,9,9-trimetil-6,7,8,8a-tetrahidrodipirrolo[1,2-a;2',3'-e]azepin-4-ona (7e).** Hex:AcOEt 60:40. Cristales amarillos. P.f: 156-158° C. Rendimiento: 64 %. **IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 1602 (C=O) 1243 (C-O). **EM-IE** m/z (%): 338 (64) M<sup>+</sup>. **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 7.12-7.03 (m, 2H, H18); 7.12 (d,  $J_1=8.5$ , 2H, H17); 6.44 (s, 1H, H3); 4.10-4.07 (m, 1H, H7); 3.85 (s, 3H, H20); 3.60-3.57 (m, 1H, H10); 3.37-3.32 (m, 1H, H7'); 2.30 (dd, 2H,  $J_1=19.5$  Hz,  $J_2=15.5$  Hz, H12); 1.94 (s, 3H, H14) 2.01-1.81 (m, 2H, H8); 1.78-1.65 (m, 2H, H9); 0.88 (s, 3H, H15); 0.87 (s, 3H, H15'). **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 166.4 (C6); 159.45 (C19); 132.6 (C16); 130.7 (C13); 130.2 (C4); 129.7 (C18); 129.5 (C17); 114.6 (C2); 107.5 (C3); 65.6 (C10); 61.6 (C20) 47.7 (7); 41.8 (C12); 37.2 (C11); 29.6 (C9); 23.3 (C8); 20.2 (C15); 12.7 (C14).



**1-(4-Clorofenil)-2,9,9-trimetil-6,7,8,8a-tetrahidrodipirrolo[1,2-a;2',3'-e]azepin-4-ona (7f):** Hex:AcOEt 60:40. Cristales amarillos. P.f: 164-167° C Rendimiento: 47 %. **IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 1607 (C=O). **EM-IE** m/z (%): 342 (45) M<sup>+</sup> 344 (15) M+2. **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 7.48-7.46 (m, 2H, H18); 7.12 (dd,  $J_1=12$ ,  $J_2=8.3$  2H, H17); 6.49 (s, 1H, H3); 4.10-4.08 (m, 1H, H7); 3.60-3.57 (m, 1H, H10); 3.46-3.35 (m, 1H, H7'); 2.30 (dd, 2H,  $J_1=12$  Hz,  $J_2=9$  Hz, H12); 1.97 (s, 3H, H14) 1.90-1.78 (m, 2H, H8); 1.86-1.69 (m, 2H, H9); 0.89 (s, 3H, H15); 0.88 (s, 3H, H15'). **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 165.9 (C6); 136.4 (C16); 134.4 (C13); 132.8 (C4); 130.8 (C18); 129.7 (C17); 129.5 (C19); 116.5 (C2); 108.07 (C3); 65.4 (C10); 47.6 (7); 41.7 (C12); 37.0 (C11); 29.9 (C9); 23.1 (C8); 20.0 (C15); 12.6 (C14).





**1-(4-Bromofenil)-2,9,9-trimetil-6,7,8,8a-tetrahidrodipirrolo[1,2-a;2',3'-e]azepin-4-ona (7h):** Hex:AcOEt 61:39. Polvo amarillo. P.f: 164-167° C. Rendimiento: 61 %.

**IR** (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1615 (C=O). **EM-IE**  $m/z$  (%): 388 (70)  $M^+$  389 (69)  $M+2$ . **RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.64-7.60 (m, 2H, H18); 7.08 (d,  $J_1=6$ , 2H, H17); 5.68 (s, 1H, H3); 4.10-4.09 (m, 1H, H7); 3.64-3.55 (m, 1H, H10); 3.46-3.37 (m, 1H, H7'); 2.46 (s, 1H, H12); 2.29 (s 1H, H12'); 1.97 (s, 3H, H14) 1.90-1.78 (m, 2H, H8); 1.86-1.69 (m, 2H, H9); 0.90 (s, 3H, H15); 0.88 (s, 3H, H15'). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 172.62 (C6); 137.4 (C16); 132.6 (C13); 132.5 (C4); 130.1 (C18); 129.3 (C17); 127.95 (C19); 118.7 (C2); 108.0 (C3); 65.6 (C10); 48.6 (7); 41.8 (C12); 40.0 (C11); 29.6 (C9); 23.1 (C8); 20.0 (C15); 12.6 (C14).



# Capítulo 4.

## ACOPLAMIENTO MOLECULAR

*Evaluación in silico de los modos de unión de los derivados de indolonas y dipirrolazoepinonas con algunas enzimas CDK.*



## Antecedentes

### *Cinasas dependientes de ciclina CDK*

Las cinasas dependientes de ciclina (CDK) son proteínas ricas en serina y treonina que juegan un rol crucial en la regulación del ciclo celular y la transcripción del ARN. Un exceso en la expresión de CDKs está ligado con el desarrollo de enfermedades incluyendo al cáncer, por ello, la inhibición de este tipo de enzimas es una oportunidad para el desarrollo de nuevos tratamientos para esta enfermedad. A lo largo de los años se han desarrollado un vasto número de moléculas que buscan la inhibición de las enzimas CDK. Las estructuras cocrystalizadas del complejo que forman estos inhibidores con su enzima blanco representan una herramienta importante en la evaluación de la efectividad de estas moléculas.

### Introducción

Las cinasas dependientes de ciclina son proteínas que pertenecen a la familia CMGC (cinasas activadas por calmodulina).<sup>99</sup> La familia de las CDK se compone por 21 hipotipos que pueden ser divididas en subfamilias dependiendo de su relación evolutiva: Las reguladoras del ciclo celular (CDKs 1-6, 11 y 14-18) y las transcripcionales (CDKs 7-13, 19 y 20).<sup>100</sup>

La función fisiológica de las enzimas CDK (**Imagen 4**) depende de interacciones específicas con proteínas reguladoras llamadas ciclinas que forman complejos heterodiméricos con sus compañeras. Estos complejos son reguladores críticos en procesos celulares.<sup>101</sup> En primera instancia, las CDK 1 y 2 son importantes para la progresión del ciclo celular en la fase S y para la transición de G2 a M.<sup>102</sup> Asimismo, la CDK 2, en conjunto con la CDK 4 y la CDK 6 promueven la transición del ciclo celular de G1 a S mediante una fosforilación secuencial de la proteína de retinoblastoma.<sup>103</sup> La CDK5 está involucrada en la regulación celular y la invasión.<sup>104</sup> El complejo CDK8-ciclina C<sup>105</sup> y el complejo CDK12-ciclina K<sup>106</sup> están involucrados en la regulación de genes transcripcionales. Mientras que el complejo CDK 9- ciclina T es crucial para la regulación de la transcripción de la polimerasa II del ARN.<sup>107</sup>

<sup>99</sup> Roskoski, R. *Pharmacol. Res.* **2016**, *107*, 249

<sup>100</sup> Lapenna, S.; Giordano, A.; *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2009**, *8*, 547.

<sup>101</sup> Abdel, N. A.; Baatran, R. Z.; Kehdr, M. A.; Abdalla, M. M. *Bioorg, Chem.* **2016**, *67*, 116

<sup>102</sup> Shapiro, G. I. *J. Clin. Oncol.* **2006**, *24*, 1770

<sup>103</sup> a) Hamilton, E.; Infante, R. J. *Cancer Treat. Rev.* **2016**, *45*, 129. b) Knudsen, A. K.; Witkiewicz. *Tends. Canc.* **2017**, *3*, 39. c) Herrera-Abreu, M. T.; Palafox, M.; Asghar, U.; Rivas, R. J. *Cancer Res.* **2016**, *76*, 2301 d) Xu, H.; Yu, S.; Liu, Q.; Yuan, X.; Mani, S.; Pestell, R. G.; Wu, K. *J. Hematol. Oncol.* **2017**, *97*, 10

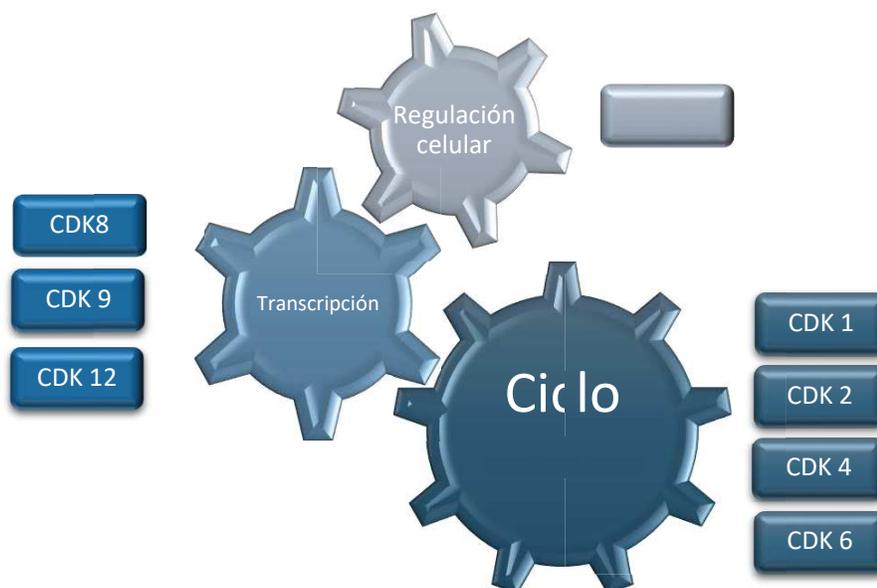
<sup>104</sup> A) Li, L.; Kolodziej, T.; Jafari, N.; Chen, J.; Zhu, H.; Rajfur, Z.; Huang, C. **2018**, *fj201800296R*. b) Lenjisa, J. L.; Tadesse, S.; Kahir, N. Z.; Kumarasiri, M.; Yu, M.; Albrecht, H. Milne, R.; Wang, S. **2017**, *9*, 1939.

<sup>105</sup> Echaliier, A.; Endicott, J. A. Noble, M. E. *Biochim. Biophys. Acta.* **2010**, *1804*, 511.

<sup>106</sup> Kwiatkowski, N.; Zhang, T.; Rahl, P.B.; Abraham, B. J.; Reddy, J. *Nature.* **2014**, *511*, 616.

<sup>107</sup> Pang, C.; Huang, G.; Luo, K.; Dong, Y.; He, F.; Du, G.; Xiao, M, M Cai, W.; *Cancer Med.* **2017**, *6*, 2398.





**Imagen 4.** Enzimas CDK involucradas con procesos bioquímicos fundamentales.

Debido al rol crucial que tienen en la regulación del ciclo celular y la transcripción, las CDK se han vuelto blancos prometedores para el tratamiento del cáncer y otras enfermedades. Desde 1990, la primera generación de inhibidores de enzimas CDK fue evaluada.<sup>108</sup> Muchos de estas moléculas, incluyendo al flavopiridol<sup>109</sup> y la (*R*)-roscovitina<sup>110</sup> han avanzado en pruebas clínicas, sin embargo, aún siguen siendo medicamentos agresivos ante algunos tipos de células sanas.<sup>111</sup> En este sentido, el interés en el desarrollo de nuevos inhibidores para las enzimas CDK así como la investigación del modo de unión de dichos inhibidores con sus dianas farmacológicas han crecido en los últimos años.

Las estructuras cocrystalizadas de los inhibidores en las proteínas juegan un papel vital en la exploración de dichos fármacos. Estas estructuras cocrystalizadas han apoyado a los científicos a evaluar los compuestos líderes, a entender el mecanismo de acción de las moléculas y guiarlos a modificaciones estructurales. Existen diversos inhibidores de enzimas CDK, la mayoría de ellos con estructura policíclica; hasta el momento los inhibidores más conocidos y que han superado diversas pruebas clínicas son el Flavopiridol y la Roscovitina.

<sup>108</sup> Sánchez-Martínez, C.; Gelbert, L. M.; Lallena, M. J.; de Dios, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015** *25*, 3420.

<sup>109</sup> Awan, F. T.; Jones, J. A.; Maddocks, K.; Poi, M.; Grever, M. R.; Johnson, A.; Byrd, J. C.; Andritsos, L. A.; *Ann. Hematol.* **2016**, *95*, 1137.

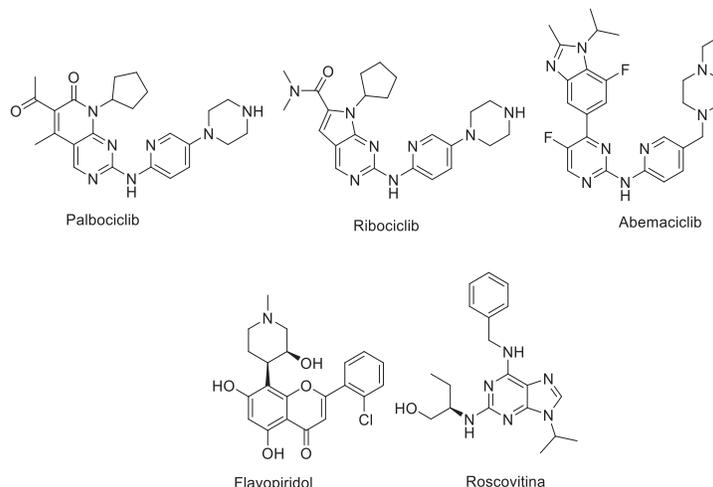
<sup>110</sup> Cicenás, J.; Kalyan, K.; Sorokinas, A.; Stankunas, E.; Levy, J.; Meskinyte, V.; Stankevicius, A.; Kaupinis, A.; Valius, M. *Ann. Transl. Med.* **2015** *3*, 135.

<sup>111</sup> Whittaker, S. R.; Mallinger, A.; Workman, P.; Clarke, P. A. *Pharmacol. Therapeut.* **2017**, *173*, 83





## Inhibidores de enzimas CDK



**Imagen 5.** Inhibidores de las enzimas CDK.

### Flavopiridol

El descubrimiento y la clonación de cinasas dependientes de ciclina (CDK); principales reguladores de la progresión del ciclo celular, permitió que se generaran muchas investigaciones para diseñar nuevos moduladores de la actividad de las CDK. El Flavopiridol es un flavonoide derivado de una planta originaria de la India que demostró una selectiva y potente actividad inhibitoria *in vitro* de todas las CDKs en las que fue probada (1,2,4 y 7) con un claro bloqueo de la progresión del ciclo celular en las transiciones G1/S y G2/M. Adicionalmente, los estudios preclínicos demostraron la capacidad del flavopiridol de inducir una muerte celular programada, promueve la diferenciación, inhibe procesos angiogénicos y modula los eventos en la transcripción del ADN.

### Roscovitna

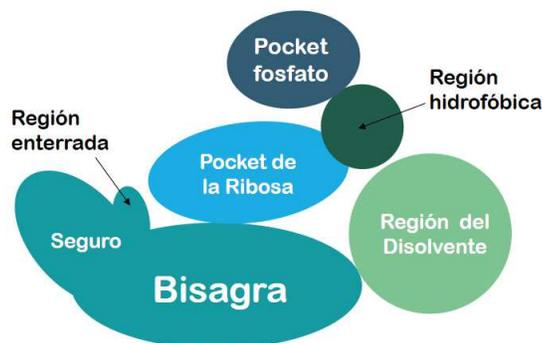
La (*R*)-roscovitina o Selicilib es una molécula pequeña que es inhibidora de las cinasas dependientes de ciclina (CDK) a través de una competencia directa en los sitios de unión que presentan estas enzimas con el ATP. Es un inhibidor de amplio rango de tipo purina, que es capaz de inhibir la CDK1, CDK2, CDK5 y CDK7, pero pierde su efectividad ante las enzimas CDK4 y CDK6. La roscovitina es ampliamente utilizada como herramienta en el estudio del ciclo celular, el cáncer, la apoptosis y en estudios neurobiológicos. Además, se ha evaluado como fármaco potencial para el tratamiento del cáncer, enfermedades neurodegenerativas, inflamación, infecciones virales y la enfermedad del riñón poliquístico.<sup>110</sup>





## Formas de unión y regiones del sitio activo de las enzimas CDK

Existen tres modos de unión de los inhibidores de las CDK de acuerdo al tipo de estructura y a la interacción que ésta presenta con los residuos de aminoácidos. Estos modos de unión se reconocen como Uniones-ATP, uniones ATP parciales y uniones alostéricas. La mayoría de los inhibidores adoptan las Uniones-ATP, muy parecida a como el ATP se une de manera natural a esta enzima. Como se muestra en la **Imagen 6**, el *pocket* de la enzima puede seccionarse en cinco regiones: el *pocket* de la adenina, el *pocket* de la ribosa, la región hidrofóbica, la región del fosfato y la región del disolvente.



**Imagen 6.** Principales zonas de interacción del sitio activo de las enzimas CDK con los inhibidores.

Las interacciones de los inhibidores con el *pocket* de la adenina determinan la potencia de dichas moléculas. En este sentido se ha tomado como referencia a la adenina y sus interacciones con este *pocket* para el diseño de nuevos inhibidores.

El *pocket* de adenina puede ser dividido a su vez en la región de la bisagra, la región del seguro y la región enterrada y los residuos de estas zonas varían en los distintos subtipos de las CDK. En la región de la bisagra generalmente se forman dos puentes de hidrógeno entre los residuos que la componen y los inhibidores. Las moléculas inhibitoras que se posicionan en la región de la bisagra pueden ser 2-aminopurina, 2-aminopiridina, 3-aminopirazol, 2-aminotiazol, y piridina. La región del seguro (gatekeeper) se compone de un residuo de fenilalanina; en esta región gobiernan las interacciones  $p-\pi$  y  $\pi-\pi$  entre el inhibidor y el residuo aromático. Los residuos circundantes (como Ala 31, Val 64 y Ala 144 en la CDK2) en conjunto con la fenilalanina forman la región enterrada. Grupos pequeños y liposolubles como los metilos, etilos e isopropilos se acomodan bien en esta parte.

El *pocket* de la ribosa que se encuentra “arriba” de la región de la bisagra contribuye con interacciones a través de residuos 1-5. Los grupos principales que puede albergar esta región son los cicloalcanos, heterociclos, fenilos y heteroaromáticos. La región hidrofóbica se compone de tres a cinco residuos (**Tabla 31**). Los grupos pequeños y lipofílicos (cloro, isopropilo, etilo, ciclopentilo u otros) se ajustan bien en esta región y las fuerzas de van der Waals son las interacciones que predominan en esta zona.

La región del fosfato es un *pocket* profundo que se posiciona en el extremo del *pocket* de ATP. Dos residuos se conservan en el extremo de esta zona, lisina y aspartato (Lys 33 y Asp 145 en la CDK2) y contribuyen a las interacciones principales formando puentes de hidrógeno con los inhibidores. Algunos inhibidores están diseñados para ocupar una





posición profunda en la región fosfato. Se teoriza que la exploración de esta región ayudaría a mejorar la potencia de los inhibidores.

La mayoría de los inhibidores contienen grupos hidrofílicos para regular la solubilidad. Estos grupos consisten en amidas, sulfonamidas, heterociclos aromáticos, heterociclos u otros. Estos grupos se orientan a la región del disolvente, al interactuar con los residuos correctos contribuyen a regular la potencia y a la selectividad.<sup>112</sup>

**Tabla 31.** Principales residuos involucrados en la interacción de los inhibidores de las CDKs en sus sitios activos de unión al ATP.

<i>Enzimas</i>	<i>Bisagra</i>	<i>Pocket de la Ribosa</i>	<i>Región Hidrofóbica</i>	<i>Región del Disolvente</i>	<i>Pocket del Fosfato</i>
<i>CDK2</i>	Leu83, Glu81, Phe80, Ala31, Val64, Ala144	Gln131, Ile10, Gly11, Val18, Ala144	Gly11, Ile10, Val18	Asp86, Lys89, Ile10, Gln85	Lys33, Asp145, Lys129, Gly13
<i>CDK1</i>	Leu83, Glu81, Phe80, Ala31, Val64, Ala145	Gln131, Ile10, Gly11, Val18, Ala144	Gly11, Ile10, Val18	Asp86, Lys89, Ile10, Gln85	Lys33, Asp145, Lys129, Gly13
<i>CDK5</i>	Cys83, Glu81, Phe80	Asn144, Gln130, Ile10, Val18	Ile10, Val18	Asp86, Lys89, Ile10, Gln85	Lys33, Asp145, Lys129, Gly13
<i>CDK6</i>	Val101, Asp102, His100, Phe98, Val77	Val27, gly20, Leu152, Ala162, Asn150	Val27, Gly20, Leu152, Ala162, Asn150	Asp104, Thr107	Lys43, Asp163
<i>CDK8</i>	Asp98, Ala100, Phe97	Tyr32, Val27, Gly28, Leu158	*	Arg356, Asp109	Lys52, Asp173
<i>CDK9</i>	Cys106, Asp104, Phe103	Ile25, Gly26	Ala46, Val79	Ile25, Asp109	Lys48, Asp167
<i>CDK12</i>	Met816, Tyr815, Phe813	Asp819	*	Cys1039, Gln1037, Tyr1036, Glu825	Lys756

\* No hay residuos reportados actualmente.

<sup>112</sup> Cheng, W. Yang, Z.; Wang, S.; Li, Y.; Wei, H.; Tian, X.; Kan, Q. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *164*, 615



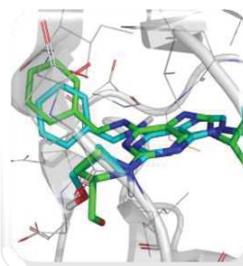
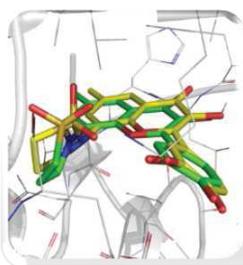


## Resultados y discusión

### *Acoplamiento molecular (Molecular Acoplamiento).*

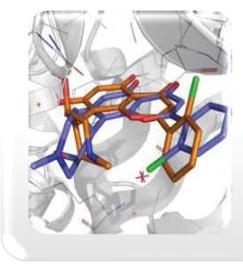
Se propone que las moléculas sintetizadas podrían tener actividad inhibitoria sobre las enzimas CDK de acuerdo a estudios anteriores con precursores de tipo indolona.<sup>10,11</sup> Por lo tanto, se seleccionaron las enzimas CDK2, CDK5 y CDK9 disponibles en el Protein Data Bank con las claves 2Duv<sup>113</sup> y 3BLR<sup>114</sup>. Dichas proteínas se encuentran cocrystalizadas con flavopiridol o análogos como ligandos.

La reproducción de la forma de unión del ligando de trabajo con la proteína y su ligando cocrystalizado es fundamental para la validación de cualquier metodología de acoplamiento molecular, para lo cual se calcula el valor de la desviación de la raíz cuadrada media (RMSD). Se consideran efectivos aquellos programas que son capaces de reproducir el modo de unión del ligando con un valor de RMSD por debajo de 1.5 o 2 Å.<sup>115</sup>



#### CDK 5 (1UNL)

- Ligando cocrystalizado azul (R)-Roscovitina
- Ligando acoplado verde
- RMSD = 0.77



#### CDK 9 (3BLR)

- Ligando cocrystalizado azul Flavopiridol
- Ligando acoplado naranja
- RMSD = 0.17

**Esquema 42.** Comparación de los modos de unión de los ligandos modelados contra los ligandos cocrystalizados.

<sup>113</sup> Lee, J.; Park, T.; Jeong, S.; Kim, K. H.; Hong, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1284

<sup>114</sup> Baumil, S.; Lolli, G.; Lowe, E. D.; Troiani, S.; rusconi, L.; Bullock, A. N.; Debreczeni, J. E.; Knapp, S.; Johnson, L. N.; *Embo. J.* **2008**, *27*, 1907.

<sup>115</sup> Hevner, E. K.; Zhao, W.; Ball, M. D.; Babaoglu, K.; Qui, J.; White, W. S.; Lee, E. R. *J. Chem. Inf. Model.* **2009**, *49*, 444





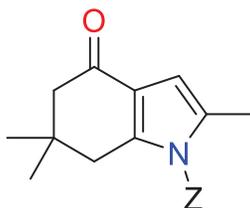
Una vez teniendo la validación (RMSD menores a 2 Å) se procedió a hacer el estudio de acoplamiento molecular de las series 3, 4 y 7 de las moléculas sintetizadas en este trabajo con cada una de las enzimas CDK mencionadas anteriormente.

La geometría de los ligandos y de los compuestos de referencia se optimizó mediante el modelo de Funcionales de la Densidad PBE1PBE/6G31+d, p con dispersión empírica =GD3 en el programa Gaussian 09.

El acoplamiento se llevó a cabo con la suite AutoDockTools-1.5.6 y la visualización se realizó en PyMol 1.8 en una laptop Acer Aspire E 15 con 8 Gb de memoria RAM y sistema operativo Windows 10. Se consideraron los enlaces rotables de los ligandos y la macromolécula como rígida. Se estableció una rejilla (*grid*) de 60x60x60 puntos con un espacio de 0.375 Å y se emplearon las coordenadas del sitio de unión de los ligandos cocrystalizados para centrar la rejilla preestablecida.

### Acoplamiento con la enzima CDK2

**Tabla 32.**  $\Delta G$  de unión en el acoplamiento molecular de la serie **2** y la enzima CDK2



Serie	Compuesto	Z	CDK2 (2DUV / PDB)		
			$\Delta G$ (kcal/mol)	Tamaño de Clúster	Interacciones
<b>2</b>	2a	H	-6,22	13	Glu 81 (C=O)
	2b	Me	-6,44	11	Glu 81 (C=O)
	2c	Ph	-7,75	5	Glu 81 (C=O)
	2d	<i>p</i> -MePh	-8,15	8	Glu 81 (C=O)
	2e	<i>p</i> -OMePh	-8	13	Glu 81 (C=O) Asp 145 ( <i>p</i> -OMe)
	2f	<i>p</i> -ClPh	-8,36	6	Glu 81 (C=O) Asp 145 ( <i>p</i> -Cl)
	2g	<i>p</i> -OEtPh	-8,25	19	Glu 81 (C=O) Asp 145 ( <i>p</i> -OEt)
	2h	<i>p</i> -BrPh	-8,61	17	Glu 81 (C=O) Asp 145 ( <i>p</i> -Br)
	2i	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> Ph	-8,43	7	Glu 81 (C=O) Asp 145 ( <i>p</i> -NO <sub>2</sub> )
	2j	<i>p</i> -CO <sub>2</sub> EtPh	-8,63	14	Glu 81 (C=O) Asp 145 ( <i>p</i> -CO <sub>2</sub> Et)
	2k	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	-8,26	12	Glu 81 (C=O)
	2l	<i>o</i> -MePh	-8,23	2	Glu 81 (C=O)
	2m	<i>o</i> -IPh	-8,58	14	Glu 81 (C=O)
	2n	Naf	-9,15	3	Glu 81 (C=O) Leu, 83 (C=O)
	2ñ	Fc	-9,28	10	Leu 83 (C=O) His 84 (C=O)
REF	HRC 371		-9,28	9	

Al evaluar las energías de unión a la enzima CDK2 de las indolonas de partida pertenecientes a la serie **2** (**Tabla 32**) se aprecia que aquellos derivados que no presentan anillos aromáticos enlazados al sistema indólico, los derivados **2a** y **2b**, tienen las energías de unión menos favorables de toda la serie con -6.22 y -6.44 kcal/mol respectivamente, este hecho deja de manifiesto que el sistema aromático es un requisito

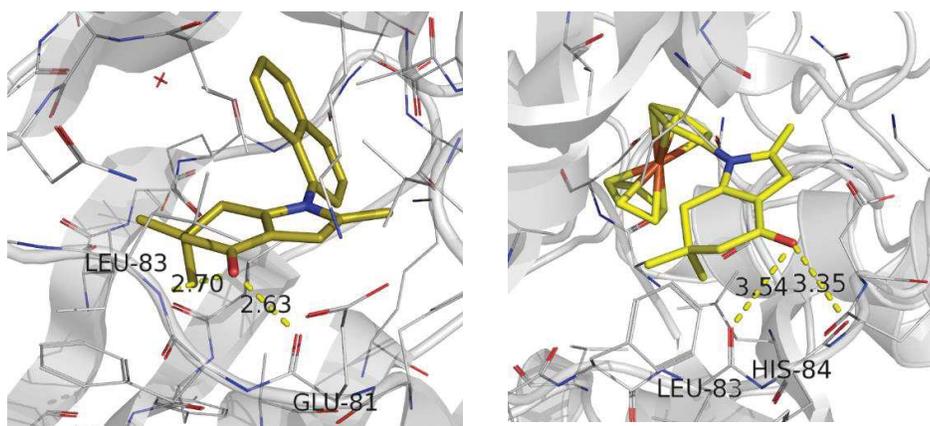




para que este tipo de moléculas tengan una mayor afinidad por el sitio activo de la enzima de la CDK2.

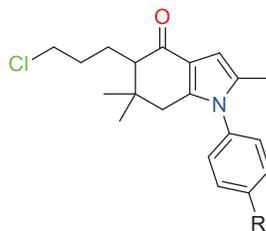
Los derivados **2c** – **2m** presentan formas de unión muy similares entre sí, ya que el grupo carbonilo presenta interacciones con el residuo de Glu 81y el sustituyente R en posición *para* del anillo aromático presenta interacciones con el residuo de Aspartato 145, dichos derivados se alojan en una región intermedia entre la bisagra y el *pocket* del grupo fosfato.

En el caso particular de los derivados **2n** y **2ñ** que presentan grupos voluminosos unidos al sistema indólico se aprecia que presentan las energías de unión menores de toda la serie y adoptan un modo de unión parecido al de los derivados anteriores, sin embargo, al menos a simple vista, los grupos voluminosos no parecen tener interacciones con los aminoácidos del sitio activo de la enzima (**Imagen 7**).



**Imagen 7.** Acoplamiento molecular entre los compuestos **2n** y **2ñ** con la enzima CDK2

**Tabla 33.**  $\Delta G$  de unión en el acoplamiento molecular de la serie **3** y la enzima CDK2

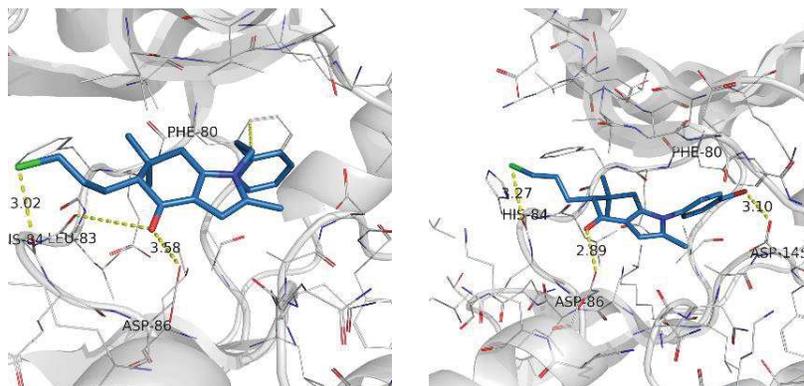


Serie	Compuesto	R	CDK2 (2DUV / PDB)		
			$\Delta G$ (kcal/mol)	Tamaño de Clúster	Interacciones
<b>3</b>	3c	H	-8,35	8	Leu 83( C=O), Hys 84 (Cl), Phe (80)
	3d	Me	-8,81	2	Leu 83( C=O), Hys 84 (Cl), Phe (80)
	3e	OMe	-8,32	6	Asp 86 (C=O) Hys 84 (Cl), Asp 145 ( <i>p</i> -OMe)
	3f	Cl	-8,85	9	Asp 86 (C=O) Hys 84 (Cl), Asp 145 ( <i>p</i> -Cl)
	3g	OEt	-8,7	2	Asp 86 (C=O) Hys 84 (Cl), Asp 145 ( <i>p</i> -OEt)
	3h	Br	-8,62	9	Asp 86 (C=O) Hys 84 (Cl), Asp 145 ( <i>p</i> -Br)
	3j	CO <sub>2</sub> Et	-8,63	5	Asp 86 (C=O) Hys 84 (Cl), <i>p</i> -CO <sub>2</sub> Et (Asp145)
	3k	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	-8,93	1	Leu 83( C=O), Hys 84 (Cl), Phe (80)
	REF	HRC 371	-9,28	9	





Lo que se busca en los estudios de acoplamiento o acoplamiento molecular es que las energías de enlace presenten los valores negativos, es decir que el  $\Delta G$  de interacción ligando-receptor muestre una interacción termodinámicamente favorecida.



**Imagen 8.** Acoplamiento molecular entre el compuesto **3k**, **3h** y la enzima CDK2.

De acuerdo a la **Tabla 33**. La interacción de estas moléculas con la CDK2 tiene valores muy cercanos a la molécula de referencia (HCR371).

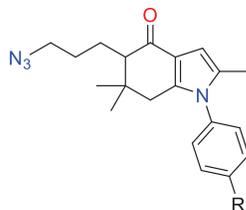
Existen tres modos de unión en que los ligandos prefieren acoplarse con esta enzima. El primer caso que es el que presentan las moléculas **3c**, **3d** y **3k** los grupos carbonilos de las indolonas presentan interacción con el residuo de Leu 83, los fragmentos de cloropropilo se encuentran orientados hacia el residuo de Hys 84 y los anillos aromáticos parecen tener interacciones de apilamiento  $\pi$ - $\pi$  con el residuo de Phe 80 todos estos residuos se encuentran en la región de la bisagra de la CDK2. El derivado **3k** que presenta la menor energía de interacción es aquel que tiene el sustituyente *N*-etilfenil, ya que esta cadena con dos metilenos le otorga una mayor libertad conformacional para apilarse de mejor manera con el residuo de Phe 80.

Por otro lado, aquellos derivados que presentan grupos polares en la posición *para* del anillo aromático **3e**, **3f**, **3g**, **3h**, y **3j** orientan dicho grupo hacia la región del *pocket* del fosfato y presentan interacciones con el residuo de Asp 145 mientras que el carbonilo se ve orientado hacia la región del disolvente y presenta interacciones con el residuo de Asp 86 para todas estas moléculas, mientras que el fragmento de cloropropilo (**Imagen 8**). De este grupo, el derivado que presenta una mejor energía de interacción es el derivado bromado **3h** con un valor de  $\Delta G = -8.62$  kcal/mol.



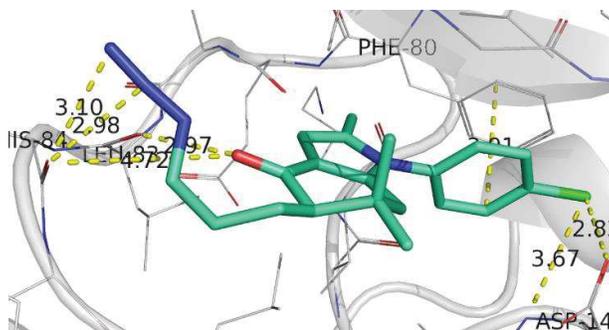


**Tabla 34.**  $\Delta G$  de unión en el acoplamiento molecular de la serie **4** y la enzima CDK2



Serie	Compuesto	R	CDK2 (2DUV / PDB)		
			$\Delta G$ (Kcal/mol)	Tamaño de Clúster	Interacciones
4	4c	H	-8,45	13	Leu 83 (C=O), Hys 84 (N <sub>3</sub> )
	4d	Me	-8,91	5	Leu 83 (C=O), Asp 86, Hys 84 (N <sub>3</sub> ), Phe 80 (Ar)
	4e	OMe	-8,42	5	Asp 86 (C=O), Lys 20, Glu 8 (N <sub>3</sub> ), Asp-145 ( <i>p</i> -OMe)
	4f	Cl	-9,15	9	Leu 83 (C=O), Hys 84 (N <sub>3</sub> ), Phe 80, Asp 145 ( <i>p</i> -Cl)
	4h	Br	-9,29	2	Leu 83 (C=O), Hys 84 (N <sub>3</sub> )
	REF	HRC 371	-9,28	9	

La serie 4 de las cetoazidas (**Tabla 34**) presenta modos de unión distintos, sin embargo, presentan particularidades entre ellos, por ejemplo, en la mayoría de los casos el grupo azida presenta interacción con el residuo de Hys 84 lo cual orienta a este fragmento a la región de la bisagra. Por otra parte, los fragmentos carbonílicos de las indolonas presentan interacciones con el residuo de Leu 83 o bien con el Asp 86, el primero en la región de la bisagra y el segundo en la región del disolvente. Finalmente, los grupos aromáticos en algunos de los casos presentan interacciones con el residuo de Asp 145 el cual se encuentra en el *pocket* del grupo fosfato. Los derivados halogenados **4f** y **4h** son aquellos que presentan una energía de interacción más baja y por lo tanto una unión termodinámicamente más favorecida con la enzima CDK2 con valores de  $\Delta G = -9.15$  kcal/mol y  $\Delta G = -9.29$  kcal/mol respectivamente. Este último, que es el derivado bromado supera al fármaco de referencia que es el ligando cocristalizado.

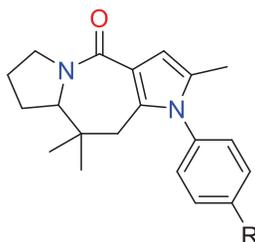


**Imagen 9.** Acoplamiento molecular entre el compuesto **4f** y la enzima CDK2.





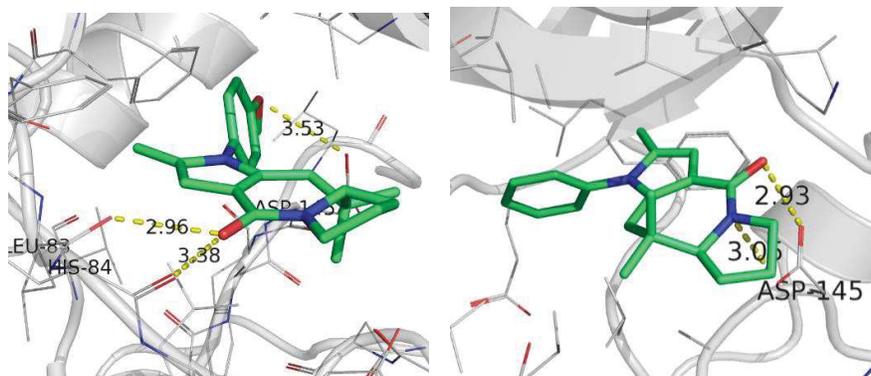
**Tabla 35.**  $\Delta G$  de unión en el acoplamiento molecular de la serie **7** y la enzima CDK2



Serie	Compuesto	R	CDK2 (2DUV / PDB)		
			$\Delta G$ (Kcal/mol)	Tamaño Clúster	Interacciones
<b>7</b>	7c	H	-8,82	8	Asp 145 (CONR <sub>2</sub> )
	7d	Me	-8,91	9	Asp 145, Thr14 (CONR <sub>2</sub> )
	7e	OMe	-8,79	1	Leu 83, Hys 84 (C=O) Asp 145 ( <i>p</i> -OMe)
	7f	Cl	-8,63	15	Leu 83, Hys 84 (C=O) Asp 145 ( <i>p</i> -Cl)
	7h	Br	-8,71	13	Leu 83, Hys 84 (C=O) Asp 145 ( <i>p</i> -Br)
	REF	HRC 371	-9,28	9	

Para las moléculas pertenecientes a la serie siete existen dos formas de unión preferidas por los distintos derivados. Los derivados **7c** y **7d** que no poseen grupos polares orientan el grupo amida hacia la región del disolvente y en ambos casos se presenta la interacción de los átomos de oxígeno y nitrógeno del grupo amida con el residuo de Asp 145 que se encuentra en el *pocket* de fosfato.

Por su parte, los derivados **7e**, **7f**, y **7h** presentan interacciones entre los oxígenos de la lactama de siete miembros y los residuos de Leu 83 e Hys 84 en la región de la bisagra mientras que los grupos polares en posición *para* del anillo aromático se orientan hacia la región del *pocket* de fosfato interactuando con el residuo de Asp 145.



**Imagen 10.** Acoplamiento molecular entre el compuesto **7e** y **7c** y la enzima CDK2.

Finalmente, al comparar los compuestos obtenidos contra el valor de la energía de unión de la referencia con la CDK2 se puede apreciar de manera clara que el fragmento aromático unido al anillo de pirrol es determinante para un buen acoplamiento

con la enzima CDK2, los derivados sintetizados sin este fragmento presentan energías de unión mucho menos favorables que la molécula de referencia (**Imagen 10**).





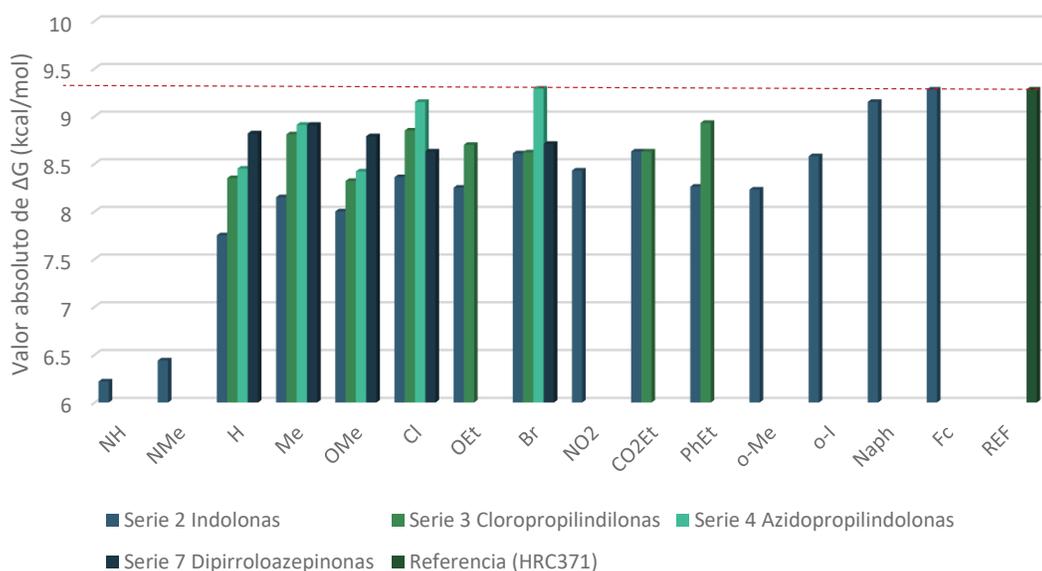
La **Gráfica 1** muestra un resumen de las energías de unión de los compuestos evaluados. Se aprecia que para la serie **2**, los compuestos que presentan energías de unión más sobresalientes son aquellos que presentan el fragmento de naftilo y el fragmento organometálico del ferroceno, al parecer estos fragmentos no tienen interacciones electrónicas aparentes con los residuos del sitio activo por lo que se propone que al ser grupos voluminosos por efecto estérico puedan encajar de mejor manera en el sitio activo.

Los derivados halogenados son aquellos que presentan las mejores energías de unión. Especialmente en la serie **4**, los halógenos cloro y bromo se acomodan en el *pocket* del fosfato generando interacciones con residuos de aspartato lo cual favorece al acoplamiento.

Los derivados con grupo azida son aquellos que pueden competir contra el fármaco de referencia. El grupo azida es un grupo polar el cual presenta interacciones con diversos aminoácidos de la zona de la bisagra.

La ciclación y expansión final no mejora el acoplamiento con el receptor. La disminución de la libertad conformacional restringe la posibilidad de que los grupos funcionales de la molécula interaccionen libremente con los residuos de la proteína.

### $\Delta G$ de unión con la enzima CDK2



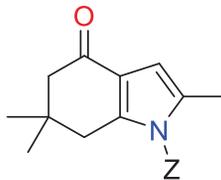
**Gráfica 1.** Energía de unión a la enzima CDK2 de los derivados sintetizados en contraste con la molécula de HCR371.





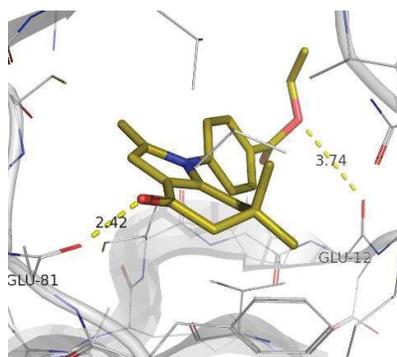
## Acoplamiento con la enzima CDK5

**Tabla 36.**  $\Delta G$  de unión en el acoplamiento molecular de la serie 7 y la enzima CDK5



Serie	Compuesto	Z	CDK5 (1UNL /PDB)		
			$\Delta G$ (kcal/mol)	Tamaño de Clúster	Interacciones
2	2a	H	-6,34	16	Glu 81 (C=O)
	2b	Me	-6,39	20	Glu 81 (C=O)
	2c	Ph	-7,82	20	Glu 81 (C=O)
	2d	<i>p</i> -MePh	-7,83	20	Glu 81 (C=O), Glu 12 ( <i>p</i> -Me)
	2e	<i>p</i> -OMePh	-7,99	10	Glu 81 (C=O), Glu 12 ( <i>p</i> -OMe)
	2f	<i>p</i> -ClPh	-8,05	5	Glu 81 (C=O), Glu 12 ( <i>p</i> -Cl)
	2g	<i>p</i> -OEtPh	-8,14	7	Glu 81 (C=O), Glu 12 ( <i>p</i> -OEt)
	2h	<i>p</i> -BrPh	-8,19	7	Glu 81 (C=O), Glu 12 ( <i>p</i> -Br)
	2i	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> Ph	-7,99	13	Glu 81 (C=O), Glu 12 ( <i>p</i> -NO <sub>2</sub> )
	2j	<i>p</i> -CO <sub>2</sub> EtPh	-8,28	10	Glu 81 (C=O), Glu 12 ( <i>p</i> -CO <sub>2</sub> Et)
	2k	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	-8,5	17	Glu 81 (C=O)
	2l	<i>o</i> -MePh	-8,21	4	Glu 81 (C=O)
	2m	<i>o</i> -IPh	-8,16	4	Glu 81 (C=O)
	2n	Naf	-9,03	9	Glu 81 (C=O)
	2ñ	Fc	-9,17	14	Glu 81 (C=O)
		REF	Roscovitina	-8,16	

La **Tabla 36** nos muestra que los modos de unión entre los derivados de la serie 2 y la enzima CDK2 son bastante similares ya que todos presentan una interacción del grupo carbonilo con el ácido glutámico 81 que se encuentra en la región de la bisagra y en caso de la existencia de los grupos polares en posición *para* del anillo aromático estos interactúan con el residuo de Glu 12 que se encuentra cerca de la región del *pocket* de fosfato como se aprecia en la **Imagen 11** del derivado **2j**.



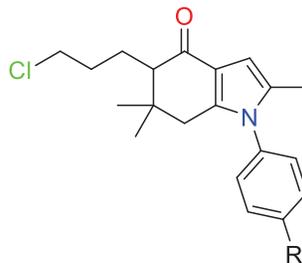
**Imagen 11.** Acoplamiento del compuesto **2j** con la enzima CDK5.





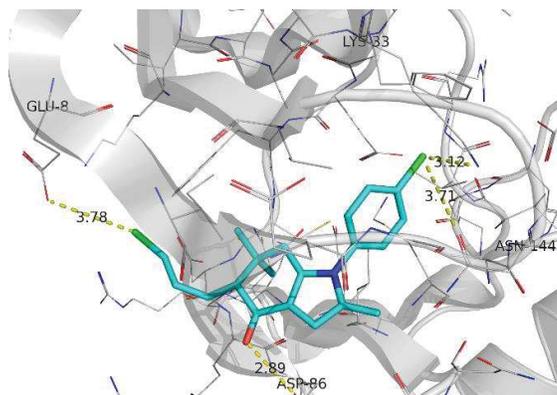
De forma similar a los acoplamiento con la CDK2, los derivados con grupos naftilo y ferroceno tienen las energías de unión más sobresalientes.

**Tabla 37.**  $\Delta G$  de unión en el acoplamiento molecular de la serie **3** y la enzima CDK5.



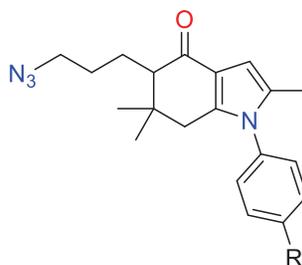
Serie	Compuesto	R	CDK5 (1UNL /PDB)		
			$\Delta G$ (kcal/mol)	Tamaño de Clúster	Interacciones
3	3c	H	-8,29	18	Cys 83, Asp 84 (C=O) Lys 89 (Cl)
	3d	Me	-8,25	16	Asp 86 (C=O) Glu 8 (Cl)
	3e	OMe	-8,14	13	Asp 86 (C=O) Glu 8 (Cl) Asn 144, Lys 33 ( <i>p</i> -OMe)
	3f	Cl	-8,63	11	Asp 86 (C=O) Glu 8 (Cl) Asn 144, Lys 33 ( <i>p</i> -Cl)
	3g	OEt	-8,26	2	Asp 86 (C=O) Glu 8 (Cl) Asn 144, Lys 33 ( <i>p</i> -OEt)
	3h	Br	-8,36	4	Asp 86 (C=O) Glu 8 (Cl) Asn 144, Lys 33 ( <i>p</i> -Br)
	3j	CO <sub>2</sub> Et	-8,65	17	Asp 86 (C=O) Glu 8 (Cl) Asn 144, Lys 33 ( <i>p</i> -CO <sub>2</sub> Et)
	3k	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	-9,19	17	Asp 86 (C=O) Glu 8 (Cl)
	REF	Roscovitina	-8,16	12	

Los resultados mostrados en la **Tabla 37** muestran que los modos de unión son muy similares entre todos los derivados de la serie 3. En todos los casos el grupo carbonilo del núcleo de indolona presenta una interacción con el residuo de Asp 84 que se encuentra en la región del disolvente mientras que el residuo de cloro en el extremo de la cadena de propilo se acerca a la Asn 144 dentro del *pocket* de la ribosa. Asimismo, los grupos polares enlazados a la posición *para* del anillo aromático tienen interacciones con el residuo de Lys 33 orientado hacia el *pocket* del fosfato. Como ejemplo se muestra en la **Imagen 12** el modo de unión del derivado **3f**.



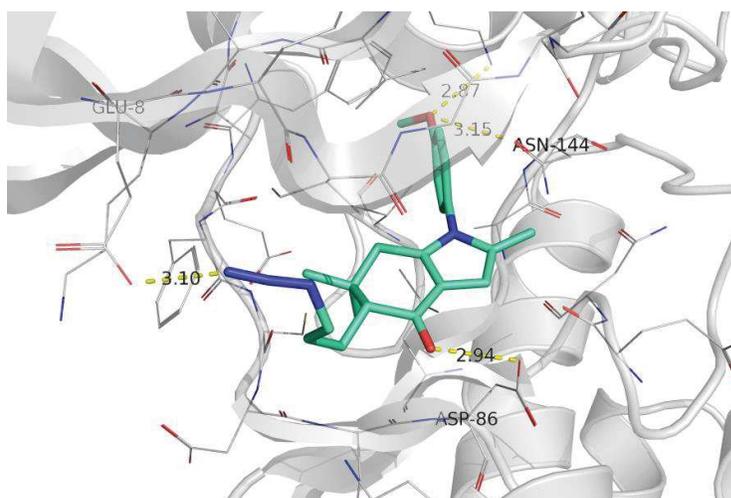
**Imagen 12.** Acoplamiento del derivado **3f** con el sitio activo de la enzima CDK5




**Tabla 38.**  $\Delta G$  de unión en el acoplamiento molecular de la serie **4** y la enzima CDK5.


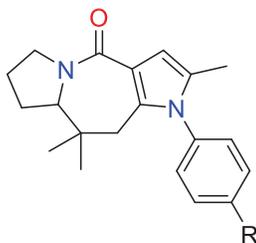
CDK5 (1UNL /PDB)					
Serie	Compuesto	R	$\Delta G$ (Kcal/mol)	Tamaño de Clúster	Interacciones
<b>4</b>	4c	H	-8,33	16	Asp 86 (C=O) Glu 8 (N <sub>3</sub> )
	4d	Me	-8,55	15	Asp-86 (C=O) Glu-8 (N <sub>3</sub> )
	4e	OMe	-8,8	12	Asp 86 (C=O) Glu 8 (N <sub>3</sub> ) Asn 144, Lys 33 ( <i>p</i> -OMe)
	4f	Cl	-8,71	12	Asp 86 (C=O) Glu-8 (N <sub>3</sub> ) Asn144, Lys 33 ( <i>p</i> -Cl)
	4h	Br	-8,81	6	Asp 86 (C=O) Glu 8 (N <sub>3</sub> ) Asn 144, Lys 33 ( <i>p</i> -Br)
	REF	Roscovitina	-8,16	12	

Los resultados de la **Tabla 38** muestran que la unión de las azidopropilindolonas es ligeramente similar a la de sus precursores de la serie **3**. Ya que los carbonilos se encuentran orientados hacia la zona del disolvente, en específico al residuo de Asp-86. En esta serie, el grupo azida se ve orientado hacia una zona cercana al *pocket* de la ribosa y tiene interacción con el residuo de Glu-8. Los grupos polares unidos a los anillos aromáticos se posicionan hacia la frontera entre el *pocket* de la ribosa y el *pocket* de fosfato; presentan interacción con el residuo de Lys-33 y Asn-144. La **Imagen 13** presenta la forma de unión del derivado **4e** con el sitio activo de la CDK5.


**Imagen 13.** Acoplamiento del derivado **4e** con el sitio activo de la enzima CDK5

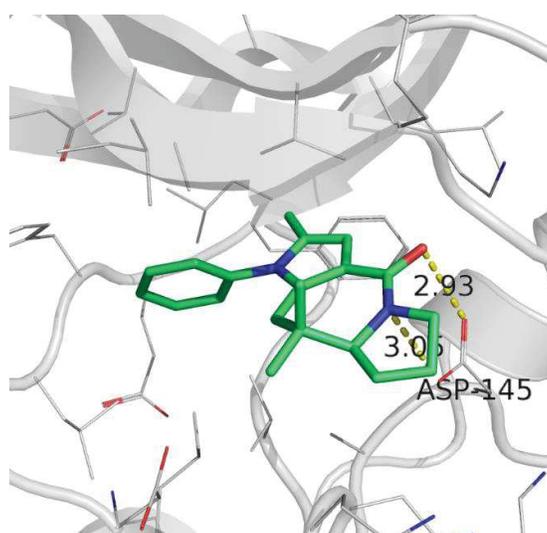



**Tabla 39.**  $\Delta G$  de unión en el acoplamiento molecular de la serie **7** y la enzima CDK5.



Serie	Compuesto	R	CDK5 (1UNL /PDB)		
			$\Delta G$ (kcal/mol)	Tamaño de Clúster	Interacciones
<b>7</b>	7c	H	-8,99	17	Cys 83, Asp 84 (C=O)
	7d	Me	-8,5	5	Asn 144 (C=O),
	7e	OMe	-8,44	7	Asn 144 (C=O), Lys 89 ( <i>p</i> -OMe)
	7f	Cl	-8,5	16	Asn 144 (C=O), Lys 89 ( <i>p</i> -Cl)
	7h	Br	-8,6	4	Asn 144 (C=O), Lys 89 ( <i>p</i> -Br)
	REF	Roscovitina	-8,16	12	

Esta serie de compuestos presenta dos formas de unión. La forma de unión que adopta el derivado **7c** orienta el grupo carbonilo de la lactama hacia los residuos Cys 83 y Asp 84 que se encuentran en la frontera de la región de la bisagra con la región del disolvente. En cuanto a los otros derivados **7d-h** el grupo carbonilo de la lactama se orienta hacia el *pocket* de la ribosa en todos los casos y presenta una interacción con el residuo de Asn 144 mientras que los grupos polares unidos al anillo aromático presentan interacciones con el residuo de Lys 89 que se encuentra en la región del disolvente. Como ejemplo del modo de unión se muestra el compuesto **7c** acoplado con el sitio activo de la enzima CDK5.

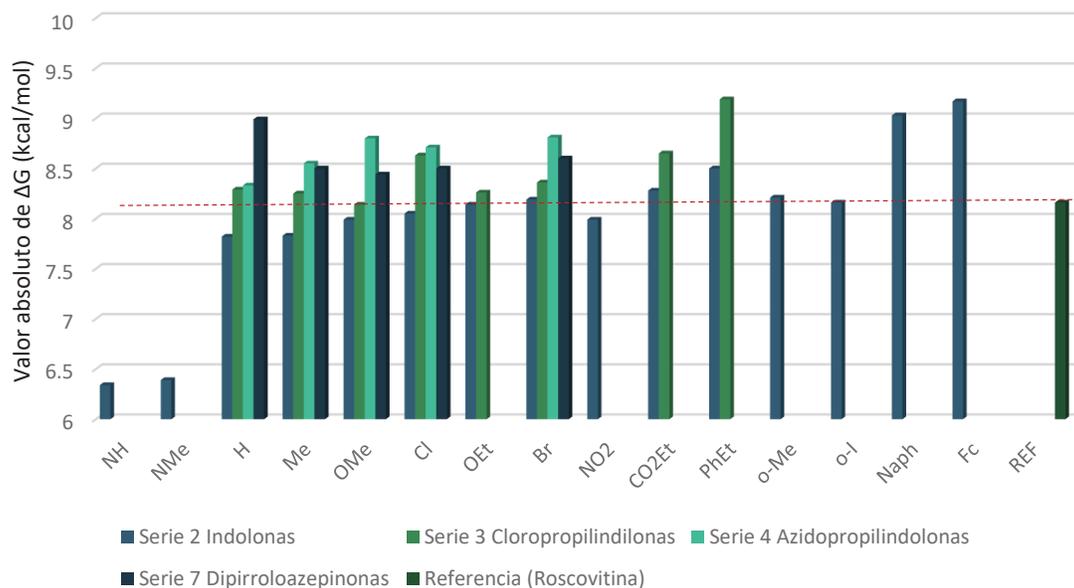


**Imagen 14.** Acoplamiento del derivado **7c** con el sitio activo de la enzima CDK5





## $\Delta G$ de unión con la enzima CDK5



**Gráfica 2.** Energía de unión a la enzima CDK5 de los derivados sintetizados en contraste con la molécula de referencia.

En cuanto al acoplamiento con la enzima CDK5 se puede apreciar que diversos derivados superan la afinidad de la (*R*)-Roscovitina que es el fármaco de referencia. Las series **3**, **4** y **7** y los compuestos **2n** y **2ñ** presentan las mejores afinidades.

Se puede mencionar que la presencia de los grupos aromáticos es fundamental para el acoplamiento, en el caso de las indolonas de la serie **2**, los grupos naftilo y ferroceno son aquellos que aumentan la afinidad con la enzima.

Los derivados alquilados de la serie **3** también presentan buenas energías de unión con la enzima, los derivados que tienen un grupo *p*-etoxicarbonilfenil (**3j**) y un grupo feniletilo (**3k**) son aquellos que tienen una mayor afinidad a la enzima, por ello se puede inferir que el grupo aromático debe ser preferentemente voluminoso.

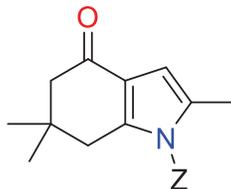
Las interacciones del grupo azida de los derivados de la serie **4** con los residuos peptídicos del sitio activo de la enzima CDK5 potencializan la afinidad, en este caso, todos los derivados de la serie superan la afinidad de la roscovitina, de ellos el más sobresaliente es el derivado **4h**.

Finalmente, los derivados de la serie **7** también superan en todos los casos a la afinidad del fármaco de referencia. Sin embargo, en las visualizaciones del acoplamiento no parecen existir muchas interacciones electrónicas de estos derivados con los aminoácidos del sitio activo, por lo cual se le puede atribuir a un aumento del volumen estérico derivado de la reacción de expansión de Beckmann.





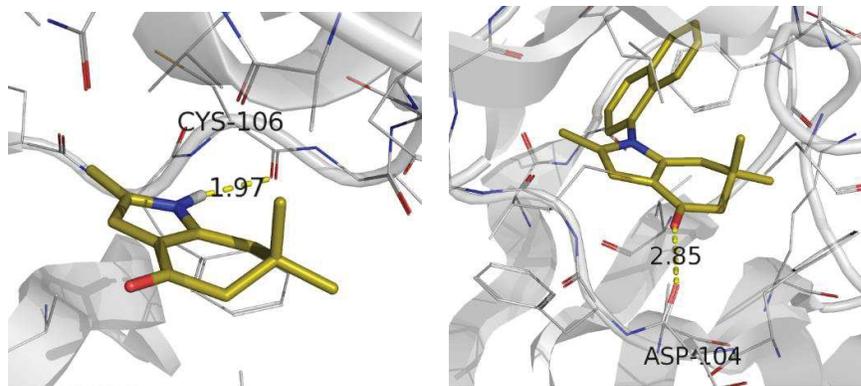
## Acoplamiento con la enzima CDK9

Tabla 38.  $\Delta G$  de unión en el acoplamiento molecular de la serie **2** y la enzima CDK9.

CDK9 (3BLR/ PDB)						
Serie	Compuesto	Z	R	$\Delta G$ (kcal/mol)	Tamaño de Clúster	Interacciones
<b>2</b>	2a	H	NH	-5,93	9	Cys 106 (NH)
	2b	Me	NMe	-6,37	20	Asp 104 (C=O)
	2c	Ph	H	-8,01	20	Asp 104 (C=O)
	2d	<i>p</i> -MePh	Me	-8,51	20	Asp 104 (C=O)
	2e	<i>p</i> -OMePh	OMe	-8,35	10	Asp 104 (C=O) Asp 147 ( <i>p</i> -OMe)
	2f	<i>p</i> -ClPh	Cl	-8,5	11	Asp 104 (C=O) Asp 147 ( <i>p</i> -Cl)
	2g	<i>p</i> -OEtPh	OEt	-8,43	1	Asp 104 (C=O) Asp 147 ( <i>p</i> -OEt)
	2h	<i>p</i> -BrPh	Br	-8,74	4	Asp 104 (C=O) Asp 147 ( <i>p</i> -Br)
	2i	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> Ph	NO <sub>2</sub>	-8,29	13	Asp 104 (C=O) Asp 147 ( <i>p</i> -NO <sub>2</sub> )
	2j	<i>p</i> -CO <sub>2</sub> EtPh	COOEt	-8,84	6	Asp 104 (C=O) Asp 147 ( <i>p</i> -COOEt)
	2k	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	PhEt	-8,6	12	Asp 104 (C=O)
	2l	<i>o</i> -MePh	<i>o</i> -Me	-8,36	9	Asp 104 (C=O)
	2m	<i>o</i> -IPh	<i>o</i> -I	-8,55	14	Asp 104 (C=O)
	2n	Naf	Naph	-9,2	15	Asp 104 (C=O)
2ñ	Fc	Fc	9,6	20	Asp 104 (C=O)	
	Referencia	Flavopiridol	-9,2			

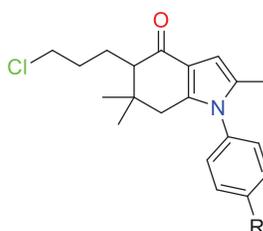
Se aprecian tendencias similares en las energías de acoplamiento de esta serie con la enzima CDK9 en comparación con las enzimas anteriores. En este caso, muy pocos derivados alcanzan la energía de la molécula de referencia. Vuelve a quedar de manifiesto que el grupo aromático es fundamental para un adecuado acoplamiento con la enzima y que los grupos voluminosos como el naftilo y el ferroceno mejoran este acoplamiento. Todas las moléculas a excepción del derivado **2a** presentan interacciones del grupo carbonilo con el residuo de Asp 104 alojándose en la zona de la bisagra; mientras que los grupos polares en posición *para* interactúan con el residuo de Asp 147 en la zona del *pocket* de fosfato. En las imágenes se pueden ver los modos de unión del derivado con menor energía de unión de todos los compuestos, **2a** comparado con el derivado que posee al grupo naftilo **2n**.





**Imagen 15.** Forma de unión de los derivados **2a** y **2n** con la enzima CDK9.

**Tabla 39.** Energía de unión en el acoplamiento molecular de la serie 3 y la enzima CDK9



CDK9 (3BLR/ PDB)					
Serie	Compuest o	R	$\Delta G$ (kcal/mol)	Tamaño de Clúster	Interacciones
<b>3</b>	3c	H	-8,79	3	Cys 106, Glu 107 (C=O); Asp 109 (Cl)
	3d	Me	-9,25	20	Cys 106, Glu 107 (C=O); Asp 109 (Cl)
	3e	OMe	-9,17	12	Cys 106, Glu 107 (C=O); Asp 109 (Cl) Lys 48, Asp-167 ( <i>p</i> -OMe)
	3f	Cl	-9,41	18	Cys 106, Glu 107 (C=O); Asp 109 (Cl) Lys 48, Asp 167 ( <i>p</i> -Cl)
	3g	OEt	-9,41	16	Cys 106, Glu 107 (C=O); Asp 109 (Cl) Lys 48, Asp 167 ( <i>p</i> -OEt)
	3h	Br	-9,63	16	Cys 106, Glu 107 (C=O); Asp 109 (Cl) Lys 48, Asp 167 ( <i>p</i> -Br)
	3j	CO <sub>2</sub> Et	-8,98	1	Cys 106, Glu 107 (C=O); Asp 109 (Cl) Lys 48, Asp 167 ( <i>p</i> -CO <sub>2</sub> Et)
	3k	PhEt	-8,85	2	Cys-106, Glu-107 (C=O); Glu 107 (Cl)
REF	Flavopiridol		-9,28	4	

Si bien en algunos casos se presentan particularidades aisladas, las moléculas de la serie **3** se acoplan de dos distintas formas con la enzima CDK9. Aquellos derivados que no presentan grupos polares unidos al anillo aromático que son los compuestos **3c**, **3d** y **3k** presentan una interacción del oxígeno carbonílico con los aminoácidos Cys-106 y Glu-107 y el átomo de cloro puede presentar interacciones con el residuo de Asp-109 o bien con el mismo Glu-107, todos estos residuos se encuentran en la frontera que existe entre la región de la bisagra y la región del disolvente.

Por otra parte, los derivados que presentan un grupo polar en la posición *para* del anillo aromático **3e-3j** presentan interacciones de estos grupos con los residuos Asp-147 y Lys-48 que se encuentran en el *pocket* de fosfato de la enzima CDK9.



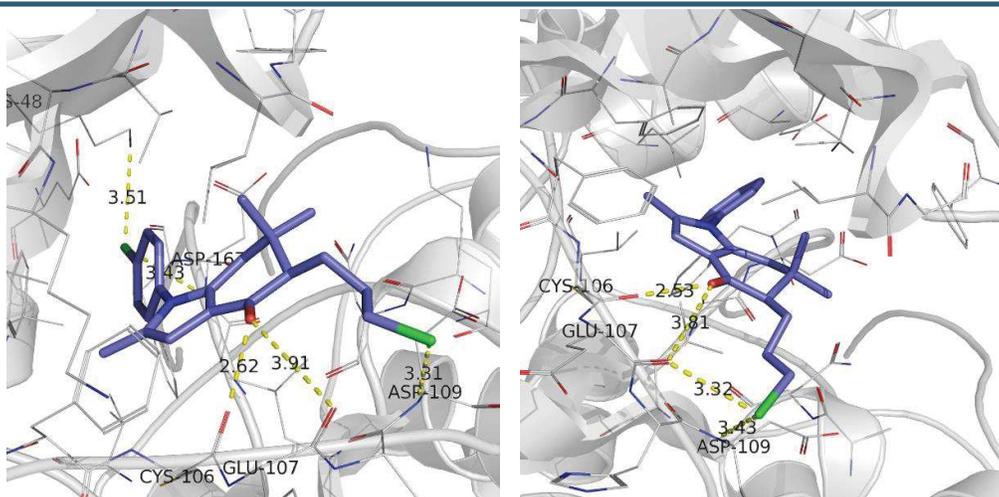
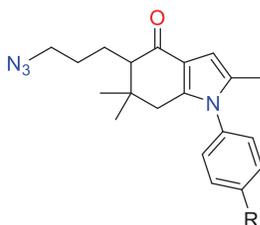


Imagen 16. Acoplamiento molecular entre los compuestos **3f** y **3c** la enzima CDK9.

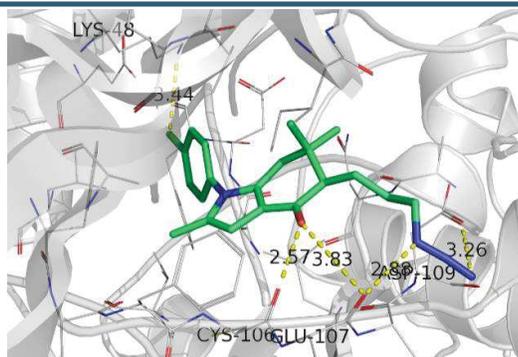
Tabla 40. Energía de unión en el acoplamiento molecular de la serie 4 y la enzima CDK9



CDK9 (3BLR/ PDB)					
Serie	Compuesto	R	$\Delta G$ (kcal/mol)	Tamaño de Clúster	Interacciones
4	4c	H	-8,45	13	Cys 106, Glu 107 (C=O), Glu 107 (N <sub>3</sub> )
	4d	Me	-8,91	5	Cys 106, Glu 107 (C=O), Asp 109 (N <sub>3</sub> )
	4e	OMe	-8,42	5	Cys 106, Glu 107 (C=O), Asp 109 (N <sub>3</sub> ) Lys 48 ( <i>p</i> -OMe)
	4f	Cl	-9,15	9	Cys 106, Glu 107 (C=O), Asp 109 (N <sub>3</sub> ) Lys 48 ( <i>p</i> -Cl)
	4h	Br	-9,29	2	Cys 106, Glu 107 (C=O), Asp 109 (N <sub>3</sub> ) Lys 48 ( <i>p</i> -Br)
	REF	Flavopiridol	-9,28	9	

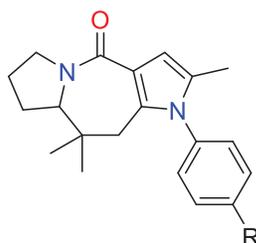
Los resultados muestran que se prefiere un solo modo de unión para todas las moléculas en donde los oxígenos carbonílicos de las indolonas presentan interacción con los aminoácidos Cys 106 y Glu 107 que se encuentran en la región de la bisagra mientras que el grupo azida presenta interacción y sea con el Asp 109 en la zona del disolvente o bien con el Glu 107 debido a la libertad conformacional que le otorga la cadena de tres metilenos con la cual se une al sistema bicíclico. Los grupos polares en la posición *para* del anillo aromático presentan interacciones con el residuo de Lys 48 el cual se encuentra en la región del *pocket* de fosfato.





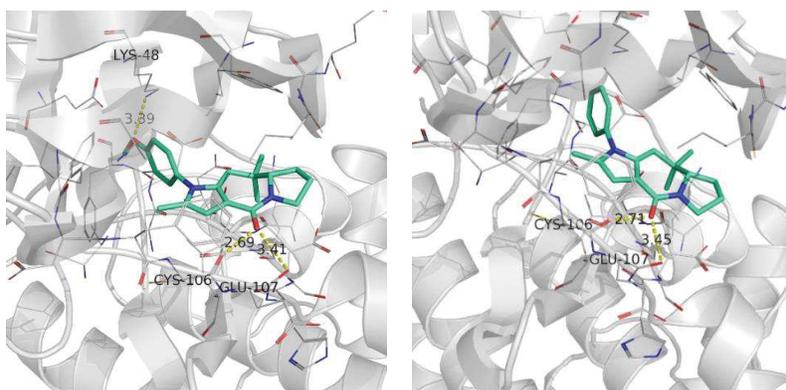
**Imagen 17.** Acoplamiento molecular entre el compuesto **4f** y la enzima CDK9.

**Tabla 41.** Energía de unión en el acoplamiento molecular de la serie 7 y la enzima CDK9



CDK9 (3BLR / PDB)					
Serie	Compuesto	R	$\Delta G$ (Kcal/mol)	Tamaño de Clúster	Interacciones
7	7c	H	-8,82	8	Cys 106, Glu 107 (C=O)
	7d	Me	-8,91	9	Cys 106, Glu 107 (C=O)
	7e	OMe	-8,79	1	Cys 106, Glu 107 (C=O) Lys 48 ( <i>p</i> -OMe)
	7f	Cl	-8,63	15	Cys 106, Glu 107 (C=O) Lys 48 ( <i>p</i> -Cl)
	7h	Br	-8,71	13	Cys 106, Glu 107 (C=O) Lys 48 ( <i>p</i> -Br)
	REF	REF	-9,28	9	

Para la serie **7** predomina una forma de unión con la enzima CDK9 la cual es parecida a la que presenta la serie **4** ya que de igual forma la parte carbonílica presenta interacción con los residuos de Cys-106 y Glu-107 de la zona de la bisagra; mientras que los grupos polares tienen contacto con el residuo de Lys-48 en el *pocket* de fosfato. En esta serie no existen interacciones con los aminoácidos de la zona del disolvente ya que el ciclo restringe la libertad conformacional y por lo tanto, el acercamiento con esta área.

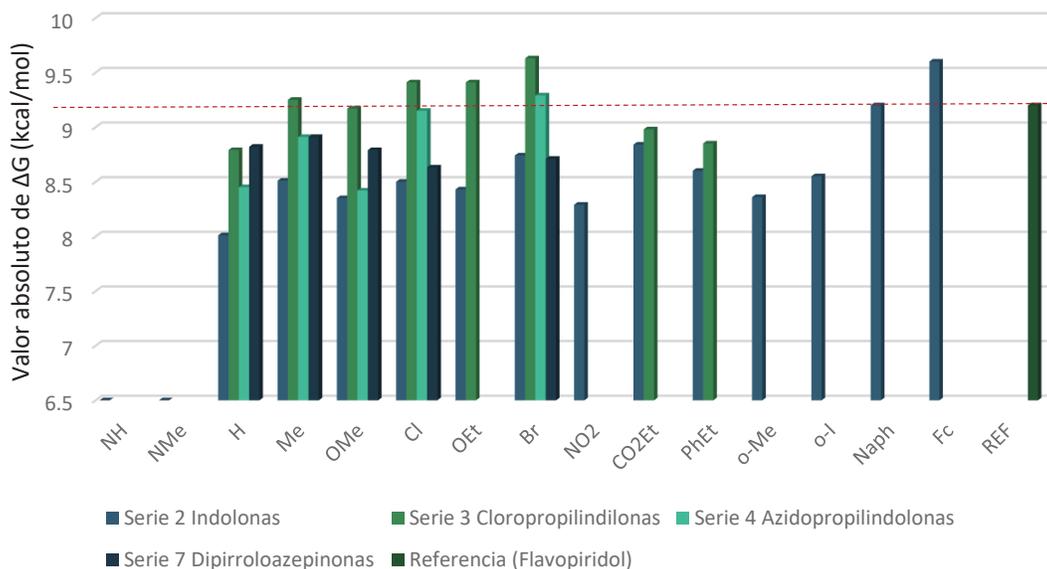


**Imagen 18.** Forma de unión de los derivados **7c** y **7e** con la enzima CDK9.





### $\Delta G$ de unión con la enzima CDK9



**Gráfica 3.** Energía de unión a la enzima CDK9 de los derivados sintetizados en contraste con la molécula de referencia.

El derivado organometálico **2ñ** así como los compuestos clorados **3f**, **3g** y **3h** y la cetoazida **4h** presentan energías de unión mayores al flavopiridol para la enzima CDK9.

En este caso la serie con una mejor energía de unión es la serie **3** aquella con los fragmentos de cloropropilo, los aminoácidos que se encuentran en la región tanto de la bisagra como en la región del disolvente de la enzima CDK9 no presentan interacciones tan fuertes con los fragmentos de tipo azida, sin embargo prefieren a los átomos de cloro presentes en la serie **3**, vuelve a quedar de manifiesto que la reducción en la libertad conformacional aumenta la energía de unión dificultando el acoplamiento, evidencia de ello son los compuestos tricíclicos de la serie **7** de los cuales ninguno supera al fármaco de referencia.

Queda de manifiesto que los compuestos sintetizados compiten con los compuestos utilizados como referencia y por lo tanto podrían presentar una potencial actividad inhibitoria de al menos 3 enzimas CDK, la CDK2, la CDK5 y la CDK9.

Los inhibidores de estas enzimas pueden presentar diversas actividades terapéuticas, por ejemplo: Los inhibidores de la CDK2 han mostrado actividad en algunos pacientes con linfoma de no-Hodgkin, carcinomas renales, de próstata, de colon y gástrico.<sup>116</sup>

Adicionalmente, una gran variedad de inhibidores de la enzima CDK9 investigados en estudios preclínicos y clínicos han demostrado tener un efecto antiapoptótico y antitumoral, tanto como para el cáncer de próstata,<sup>117</sup> y la leucemia mieloide aguda.<sup>118</sup> Asimismo, existen reportes en los cuales los inhibidores de la enzima CDK 9 se han

<sup>116</sup> Senderowicz, M. A. *IND.* **1999**, *17*, 313

<sup>117</sup> Rahaman, M.; Kumararasiri, M.; Mekinnen, L. B.; Yu, M.; Diab, S.; Albercht, H.; Milne, R.; Wang, S. *Endocr.-Relat. Cancer.* **2016**, *23*, 211.

<sup>118</sup> Boffo, S.; Damato, A.; Alfano, L.; Giordano, A. *J. Exp. Clin. Cancer. Res.* **2018**, *36*, 37.





utilizado como terapia auxiliar en el tratamiento del VPH ya que este virus requiere de la enzima CDK9 presente en las células del hospedero para llevar a cabo el proceso de transcripción de su ARN.<sup>119</sup>

Por otro lado, enzima CDK5 juega un papel crucial en el desarrollo del sistema nervioso, y ha sido implicada en la progresión de diversas enfermedades neurológicas y como un blanco terapéutico potencial en el tratamiento de dichos padecimientos.<sup>120</sup> La enzima CDK5 normalmente fosforila la proteína mediadora de la respuesta a la colapsina 2 (CRMP2) para estimular el crecimiento del axón de las neuronas, se descubrió que la hiperfosforilación de CRMP2, así como de la proteína Tau, estaba implicada en la generación de ovillos neurofibrilares característicos de la enfermedad de Alzheimer por lo que algunos autores consideran a esta cinasa como un blanco potencial para el tratamiento del Alzheimer.<sup>121</sup>

<sup>119</sup> Nomura, T.; Sumi, E.; Egawa, G.; Nakajima, S.; Toichi, E.; Uosumi, R.; Tada, H.; Nakagawa, Y.; Hagiwara, M.; Kabashima, K. *Trials*. **2019**, *20*, 489

<sup>120</sup> Shupp, A.; Casimiro, M. C.; Pestell, R.; G. *Oncotarget*. **2017**, *8*, 17373

<sup>121</sup> Shu-Lei, L.; Wang, C.; Jiang.; Teng.; Tan, L.; Ang, X.; Jin-Tai, Y. *Mol. Neurobiol.* **2016**, *53*, 4342



# *Conclusiones*

## Conclusiones generales

---

Se sintetizó una familia de 15 derivados de 4-indolonas de los cuales 11 no se encuentran reportados en la literatura. Se implementó una metodología eficiente para obtener dichos compuestos en buenos rendimientos.

- ✓ Los mejores rendimientos que permite la metodología ocurren cuando se utilizan anilinas con sustituyentes electrodonadores en posición *para*, mientras que tanto los grupos electroattractores (nitro y carboxietilo) en posición *para* prolongan los tiempos de reacción disminuyendo los rendimientos. Asimismo, los grupos en posición *orto* o bien el uso de aminas orgánicas voluminosas prolonga los tiempos de proceso y permiten rendimientos moderados.
- ✓ Las arilaminas orgánicas voluminosas o bien con sustituyentes en posición *orto* generan indolonas atropoisoméricas. Se evaluó la posibilidad de interconversión de los derivados **2l**, **2m**, **2n** y **2ñ** mediante cálculos teóricos y experimentos de RMN <sup>1</sup>H a temperatura variable; con estos datos fueron agrupados de acuerdo a la clasificación de los atropoisómeros. Los compuestos **2l** y **2n** pertenecen a la Clase 3, presentan una barrera rotacional mayor a 30 kcal/mol lo cual imposibilita su interconversión.

Se sintetizaron 8 nuevos compuestos derivados de indolona con un sustituyente de cloropropilo en la posición alfa del sistema bicíclico.

- ✓ Se diseñó una metodología eficiente para la alquilación de 4-indolonas en la cual se pueden introducir diferentes grupos alquilo en la posición  $\alpha$ -carbonílica. Dicha metodología utiliza reactivos fáciles de encontrar en cualquier laboratorio de investigación de Química Orgánica y permite la obtención de los productos alquilados en buenos rendimientos. La única limitante de esta metodología es que no puede llevarse a cabo en derivados que presentan grupos electroattractores conjugados al carbonilo de la indolona.

Se sintetizaron cinco nuevos compuestos de tipo  $\alpha$ -azidopropilindolona.

- ✓ Se implementó una metodología para la síntesis eficiente de  $\alpha$ -propilazidoindolonas, la cual permite la obtención de dichos derivados en rendimientos excelentes y condiciones moderadas. El uso de TBAI como catalizador disminuye drásticamente el tiempo de reacción de 72 a 16 horas.

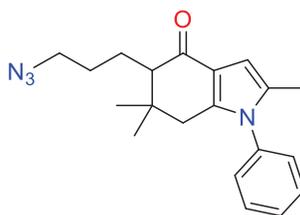


Se sintetizaron las oximas derivadas de las cloropropilindolonas como materiales crudos de alta pureza. Las oximas se recuperan como una mezcla de isómeros *E:Z*.

- ✓ Se implementó una metodología sencilla que permite conversiones casi totales en 5 horas de reacción. El “*work up*” de la reacción consiste solo en una extracción múltiple con diclorometano.

Se exploró la reacción de Schmidt utilizando como materia prima los derivados de  $\alpha$ -azidopropilindolona, utilizando diversos catalizadores ácidos tanto próticos como ácidos de Lewis con características oxofílicas, asimismo se realizaron los experimentos para llevar a cabo la transposición intramolecular, sin embargo, la transformación mediante esta ruta no fue posible.

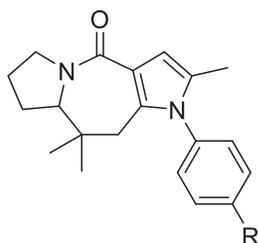
- ✓ En el sistema de tipo indolona el anillo heteroaromático presenta un efecto estabilizante en el carbono carbonílico disminuyendo su reactividad ante nucleófilos.



Se diseñó una nueva reacción en tándem que involucra una interconversión de oximas (*E-Z*), transposición y expansión de Beckmann con una subsecuente anillación. La cual fue utilizada para la síntesis de los productos finales.

Mediante esta metodología se logró la síntesis de un sistema tricíclico en el cual dos de los ciclos resultantes se forman en un solo proceso generando un compuesto fusionado con un anillo central de 7 miembros fusionado a un anillo de pirrol y a un anillo de pirrolidina. El compuesto resultante presenta un átomo de nitrógeno el cual se encuentra en la posición de fusión.

- ✓ A partir de esta metodología se sintetizaron en rendimientos de moderados a buenos 5 nuevos derivados de tipo 1-Aril-2,9,9-trimetil-6,7,8,8a-tetrahidropirrol[1,2-a;2',3'-e]azepin-4-onas



Se evaluaron los modos de interacción de las moléculas sintetizadas con las enzimas CDK2, CDK9, CDK5 mediante acoplamiento molecular. Las moléculas evaluadas presentan energías de unión similares a al Flavopiridol, (R)-Roscovitina y moléculas de referencia (HRC 371), lo cual sugiere que estas moléculas pueden tener una actividad

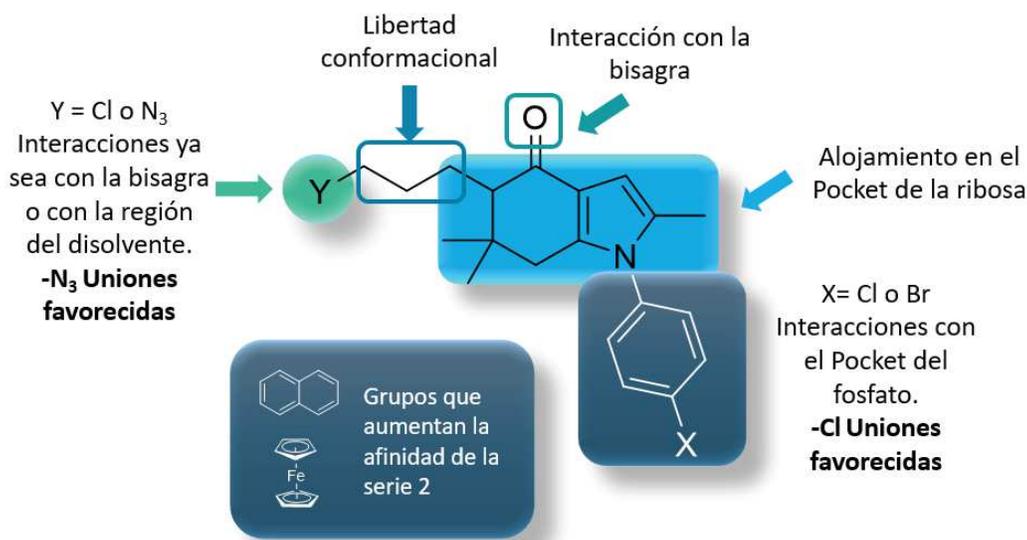




inhibitoria de estas enzimas, que podrían tener actividad citotóxica y quizá actividad antitumoral.

Los motivos estructurales que permiten una unión adecuada a las enzimas CDK son:

- 1) Un anillo aromático en la posición 1 del sistema de indolona.
- 2) Sustituyentes polares en posición *para* del anillo aromático, preferentemente halógenos: Cl y Br.
- 3) Cadena de propilo en la posición  $\alpha$ -carbonílica
- 4) Un grupo Cl o N<sub>3</sub> en el extremo de la cadena de propilo
- 5) Un fragmento aromático voluminoso o bien organometálico



Los compuestos tricíclicos productos de la reacción de Beckmann en tándem, si bien presentan energías de unión de orden de  $-8$  kcal/mol son superados por sus precursores que presentan energías de unión más favorables. Los estudios de Acoplamiento sugieren que esto podría ser debido a la pérdida de libertad conformacional en la reacción de ciclación. Estos derivados son rígidos, poco flexibles y por lo tanto su acoplamiento con las proteínas no es tan eficiente.

Los precursores de tipo  $\alpha$ -azidopropilindolona en concreto los derivados **4f** y **4h** presentan las energías de unión más favorables con la enzima CDK9 debido a la libertad conformacional y a los grupos polares que poseen estos derivados. Las energías de unión son más favorables que la que presenta el compuesto de referencia flavopiridol.

La mayor parte de los compuestos sintetizados en esta tesis tienen un acoplamiento molecular más favorecido con la enzima CDK 5 superando incluso a la molécula de referencia (*R*)-Roscovitina.



# Artículo publicado

**"Synthesis of new fused dipyrloazepinones *via* a two-step tandem reaction: Comparison of the Schmidt and Beckmann pathways"** Domínguez-Villa, F. X.; Ávila-Zárraga, G.; Armenta-Salinas, C.  
*Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 151751. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2020.151751>



## Synthesis of new fused dipyrroloazepinones *via* a two-step tandem reaction: Comparison of the Schmidt and Beckmann pathways

Francisco Xavier Domínguez-Villa<sup>a</sup>, Gustavo Ávila-Zárraga<sup>a,\*</sup>, Concepción Armenta-Salinas<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, 04510 Coyoacán, Mexico, DF, Mexico

<sup>b</sup> Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas, Ciudad Universitaria, Universidad de San Nicolás de Hidalgo Edificio B-2, Morelia, Mich. 58030, Mexico



### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 29 December 2019

Revised 13 February 2020

Accepted 16 February 2020

Available online 18 February 2020

#### Keywords:

Tandem reactions

Fused azepinones

Beckmann transposition

Schmidt reaction

### ABSTRACT

A new set of polyheterocyclic compounds (4,7,7-trimethyl-5-aryl-7a,8,9,10-tetrahydrodipyrrolo[3,2-c;2',1'-g]azepin-2-ones) was synthesized via a tandem process involving a Beckmann rearrangement followed by a cyclization between the nitrogen atom and primary halide fragment. Ring expansion from 6 to 7 members and the fusion of the resulting ring with a five-membered ring took place in just one process.

© 2020 Elsevier Ltd. All rights reserved.

### Introduction

Benzazepines, which consist of fused heterocyclic compounds, with a benzene ring fused to a seven-membered lactam, are privileged scaffolds in medicinal chemistry. An important example of a molecule containing the benzazepine motif is benazepril [1]. This angiotensin-converter enzyme inhibitor is used in the treatment of hypertension, diabetic kidney disease and heart failure [2]. The most-prescribed drugs belonging to this group of molecules are anxiolytic benzodiazepines.<sup>3</sup> These drugs promote the binding of the inhibitory neurotransmitter gamma-aminobutyric acid (GABA) to the GABA<sub>A</sub> receptor, ultimately increasing ionic currents through ligand-gated chloride channels [3].

Paullones [4] constitute another important group of benzazepine. They are derivatives of indole[3,2-d]-1-benzazepine-2-one and inhibit cyclin-dependent kinases (CDKs), which are the regulator enzymes of the cell cycle and are overexpressed in carcinogenesis processes. Studies of structure-biological activity relationships have shown that kenpaullone and alsterpaullone (Fig. 1) display remarkable CDK inhibitory activity and anticancer activity *in vitro* [5,6].

The synthetic pathways to benzazepinones are diverse, but they can be lumped together into two big groups. The first group includes annulation processes and coupling reactions as well as condensations such as aldolic condensation [7], Dieckmann

reaction [8] Friedel-Crafts reaction [9,10], Mizoroki-Heck coupling [11], and ring-closing metathesis [12]. The second group involves reactions such as the Beckmann reaction and Schmidt reaction where nitrogen is introduced into a six-membered ring via transposition. These reactions are valuable synthetic tools used in the construction of polyheterocyclic molecules. The Schmidt reaction and its modifications, namely the Boyer [13] reaction and intramolecular Schmidt [14] reaction, have been used to synthesize polycyclic alkaloids with complex structures, e.g., homoerythrina [15], stenine [16], gefirotoxin [17] and nicotine [18] Fig. 2. The Beckmann reaction has been used in diverse tandem processes to produce polyheterocyclic compounds such as quinazolines [19] and thiazines [20].

In this context, we report a comparison of the Schmidt and Beckmann reactions applied to the synthesis of a new polyheterocyclic molecule containing a fused azepinone scaffold.

### Results and discussion

The target molecule can be obtained in two synthetic pathways as described in Scheme 1. The Schmidt route is a proposal similar to the strategy reported by Aubé [14]. In the Beckmann route, the final heterocycle **5** can be generated via the annulation reaction of lactam **4**, which can be prepared from the ketoxime **3B**, whose synthesis involves the reaction of ketone **2** and hydroxylamine hydrochloride. The key intermediate of the synthesis is the chloropropyl indolone **2**, which could be synthesized via the alkylation

\* Corresponding author.

E-mail address: [gavila@unam.mx](mailto:gavila@unam.mx) (G. Ávila-Zárraga).

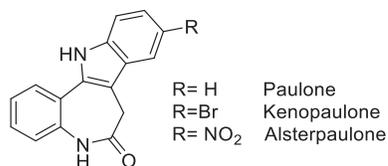


Fig. 1. 'Paullone', 'Kenpaulone' and 'Alsterpaulone' skeleton.

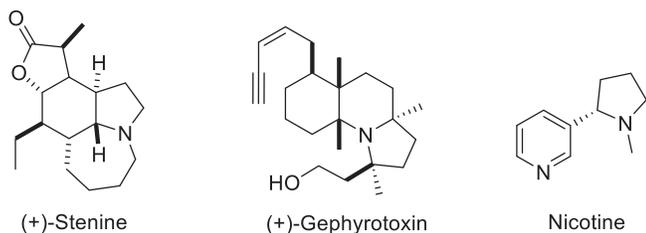
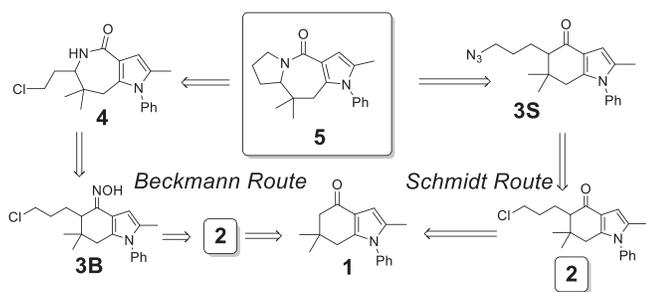


Fig. 2. Alkaloids synthesized using the intramolecular Schmidt reaction.



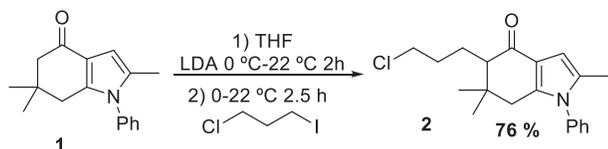
Scheme 1. Retrosynthetic strategies.

reaction from indolone **1**. Indolone **1** was generated by following a protocol already described [21].

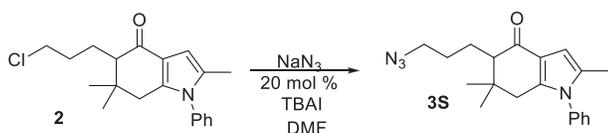
#### Starting material synthesis

Intermediate **2**, needed for both routes, was obtained in 76% yield by reacting the indolone **1** with the alkylating agent 1,3-dichloriodopropane (Scheme 2).

The introduction of an azide group to **2** was carried out in DMF as described by Aube, but the implementation in the current work also involved adding 20 mol% of TBAI to increase the reaction rate, and the ketoazide **3S** was obtained in 16 h (Scheme 3).



Scheme 2. Synthesis of **2**.



Scheme 3. Synthesis of **3S**.

To synthesize the  $\alpha$ -chloropropyl oximes, ketone **2** was refluxed in MeOH with KOH and hydroxylamine hydrochloride. The concentration of hydroxylamine was found to be decisive for a proper conversion (Table 1). The reaction generated the mixture of the oximes *E/Z* (49:51%) in a yield of 90%.

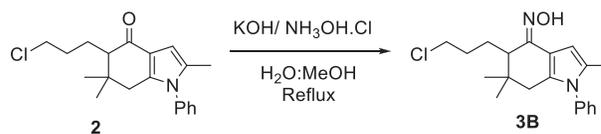
In the  $^1\text{H}$  NMR for the oxime mixture **5c** the signal for proton in position 3 of indolone ring appears in 6.24 ppm for the oxime *Z* and the proton attached to the pyrrole ring in oxime *E* is in 6.74 ppm, the assignment was carried out according to previous reports [22]. The isomeric ratio of the mixture was calculated using these signals as a reference.

#### Schmidt route evaluation

Diverse acids were tested to find the optimal catalyst for the intramolecular Schmidt reaction (Table 2). The results showed ketoazide conversion in most of the cases but complex mixtures of polar products were obtained. In the case of triflic acid (TfOH), only one product formed.

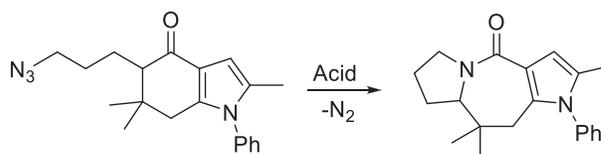
According to Aubé [23], the first step in an intramolecular Schmidt reaction is the protonation of the oxygen atom in carbonyl that is determinant for the formation of an azidohydrin (**c**) and the subsequent extrusion of diatomic nitrogen will occur after this step.

Table 1  
Optimization of the amount of hydroxylamine used in the synthesis of oxime **3B**.



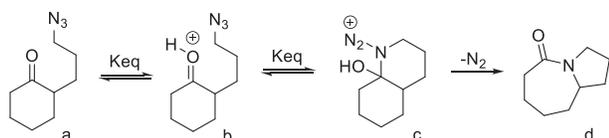
Entry	Eq. KOH	Eq. NH <sub>3</sub> OHCl	Time (h)	% ( <b>2</b> ) Remnant (NMR)
1	1,2	1,2	1	55
2	1,2	1,2	5	58
3	2,5	2,5	5	47
4	3,5	3,5	5	28
5	5	5	5	8

Table 2  
Screening of acids as catalysts for the intramolecular Schmidt reaction. **3S**.



Entry	Acid	Solvent	T (°C)	% <b>3S</b> Remnant (NMR %)
1	TFA	DCM	22	100
2	TFA	–	80	53
3	PPA	–	120	28
4	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	–	22	0
5	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	–	0	0
6	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	Ether	22	90
7	HCl	H <sub>2</sub> O	22	100
8	MsOH	–	22	90
9	<i>p</i> -TSA	DCM	22	100
10	TfOH	DCM	22	10*

\*The use of TfOH yielded a product with a different thin layer chromatography retention factor (TLC *R<sub>f</sub>*) than observed for the other acids.



**Scheme 4.** Slow and fast steps of the intramolecular Schmidt reaction.

It was thought that the first equilibrium from (a) to (b) (Scheme 4) was favored using a super acidic medium with TfOH and the rearrangement reaction was befalling. However, the product obtained was an aldehyde. Obtaining aldehydes as subproducts in the intramolecular Schmidt reaction has been already reported [24]. The authors claim that this collateral reaction occurs in seven or eight membered ketones with long lateral chains between the ketone and the azide group (3 or 4 carbons).

Although a variety of reagents can trigger the intramolecular Schmidt reaction, titanium tetrachloride has proved to be effective [25]. Titanium in its oxidation state IV has a great affinity for the oxygen atom, and hence by coordinating with the oxygen of the carbonyl group, it could activate the carbonyl group to proceed with the reaction. But in this case, aldehydes were obtained. (Table 3).

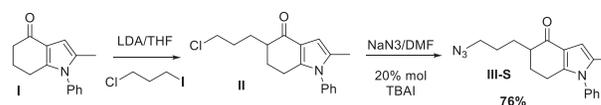
The Schmidt reaction is not always a versatile tool for the synthesis of diverse polyheterocyclic molecules. The limits on this reaction arise not only from the type of acid catalyst used as described above but also from steric, conformational or electronic issues. In a comparative study of the intermolecular Schmidt reaction and Mannich reaction carried out by Pankaj and co-workers, steric hindrance was shown to play a determinant role in the Schmidt reaction [26]. Also, compared to three or four-membered ketone-containing rings, five and six-membered cycles have been shown to undergo ring expansion at slower reaction rates. This observation has been attributed to the generation of greater 1,2-torsion interactions that appear in the nucleophilic additions to five- and seven- to ten-membered rings or due to an increase in the I-tension during the conversion of the hybridization of the carbonyl carbon from the  $sp^2$  state to the  $sp^3$  state [26].

Extrapolating these arguments to the azidopropylindolone (3S); the approach of the azide group to the indolone carbonyl in the intramolecular Schmidt reactions may have been hindered by the geminal methyl groups in position 6 of the ring. To overcome this issue, we evaluated the feasibility of carrying out the intramolecular Schmidt reaction in an indolone system without geminal methyl groups. This indolone (I) was synthesized using an alternative methodology [27] due to the high reactivity of the starting diketone.

Alkylation (II) and the introduction of the azide group (III-S) were performed as described above, but the final intramolecular Schmidt reaction did not occur (Scheme 5).

**Table 3**  
Oxophilic Lewis acids as alternatives for the intramolecular Schmidt reaction.

Entry	Acid	T (°C)	t (min)	3S (%)	5 (%)	X (%)
1	TiCl <sub>4</sub>	20	12	100	0	0
2	TiCl <sub>4</sub>	20	120	100	0	0
3	TiCl <sub>4</sub>	60	120	87	0	13
4	TiCl <sub>4</sub>	60	120	92	0	8
5	TiCl <sub>4</sub>	60	160	94	0	6



**Scheme 5.** Synthesis of a ketoazide derivative without geminal methyl groups.

So far there are no reports of intramolecular Schmidt reactions with fused aromatic heterocycles next to the cyclohexanone system that is desired to expand, so the lack of this final reaction was attributed to pyrrole being a  $\pi$ -electron-rich aromatic ring and hence having a high electronic density adjacent to the carbonyl carbon, reducing its electrophilic character and hence disfavoring its being a target of a nucleophilic attack. This feature would also disfavor the change in the hybridization state of the carbonyl carbon necessary for carrying out the first nucleophilic addition step [26].

#### Beckmann route evaluation

Various acids and reactants were evaluated for their effects on the Beckmann rearrangement of the oxime 3B and phosphorated acids were found to give amide-type products (Table 4).

Sulfuric acid was found to lead to the decomposition of the oxime but very mild conditions such as those produced using TCT did not lead to the desired product. On the other hand, the use of polyphosphoric acid and phosphorous oxychloride generated a different product. We first thought that we were obtaining 6c, but the acquired <sup>1</sup>H NMR spectrum of the product did not show shifts corresponding to N—H proton amide. A deuterium exchange experiment also indicated a lack of N—H protons in the product as it yielded a spectrum identical to the <sup>1</sup>H NMR spectrum. Experiments using other spectroscopic techniques such as two-dimensional NMR, COSY, and HMBIC showed that cyclization must have been happening. Also, a mass spectrometry analysis of the product showed a 308 m/z value for the molecular ion M<sup>+</sup>.

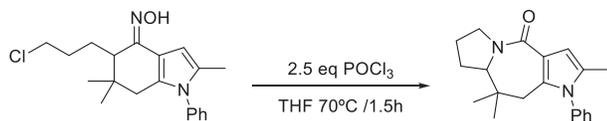
We carried out tests to optimize the conditions to be used for the transformation. The use of 2.5 eq. of POCl<sub>3</sub> in a reflux of dry THF for 1.5 h gave the best results, including a 67% yield of the polycyclic lactam. The reaction leading to the polyheterocyclic lactam was shown in the current work to be a tandem process that involves a Beckmann rearrangement and a subsequent cyclization reaction (Scheme 6).

In the intramolecular Schmidt reaction, the slow step is probably the nucleophilic addition of the azide group for the formation of the intermediate azidoalcohol. The difficulty of this intramolecular process may be attributed to a combination of having a poorly

**Table 4**  
Screening of acids for the Beckmann rearrangement.

Acid	4 (NMR %)	5 (NMR %)
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	0	0
TCT	0	0
SOCl <sub>2</sub>	0	49*
PPA	0	43
POCl <sub>3</sub>	0	61
TFA	0	79*

\*Polar decomposition products formed in complex mixtures



**Scheme 6.** Optimal conditions for carrying out the Beckmann reaction and cyclization in tandem.

reactive indolone carbonyl and having only one mole of nucleophile for each equivalent of indole due to both reagents being in the same molecule. In the Beckmann route, however, which involves an intermolecular process for the formation of the ketoxime, it is possible to control the number of equivalents of the nucleophile (hydroxylamine). Increasing this number would favor the nucleophilic addition and increase the efficiency of the conversion. (Table 1)

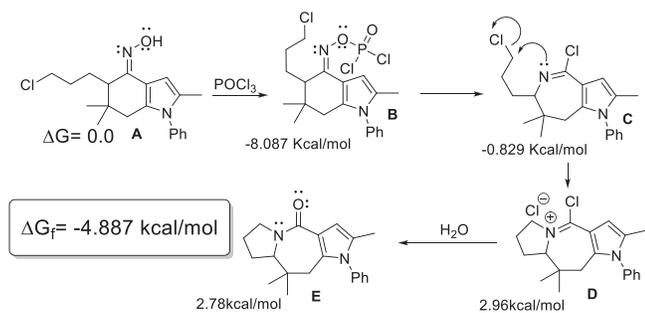
The use of phosphorus oxychloride yields a higher conversion rate. The Beckmann reaction has been previously shown to develop in four stages [28,29]:

- 1) protonation or esterification of the hydroxyl group,
- 2) the group in the *anti* position with respect to the nitrogen atom carrying out the migration of the alkyl group to the nitrogen atom,
- 3) addition of the leaving group to stabilize the intermediate nitrilium carbocation, and
- 4) formation of iminol and its subsequent tautomerization.

According to this, and based on theoretical computations (PB0-D3/def2TZV) a reaction pathway is proposed. The first step probably undergoes by the nucleophilic attack form the oxygen atom in ketoxime to the phosphorous oxychloride losing an equivalent of hydrogen chloride, this reactivity pattern has already been reported [30] between hydroxyl groups and  $\text{POCl}_3$ . In addition, the calculated  $\Delta G$  is  $-8.087$  kcal/mol. Later, the Beckmann rearrangement would take place. This migration was apparently stereospecific, with only the group in the “*anti*” position migrating to the oxygen atom of the oxime, but note that it has been reported that the isomerization of indolone oximes can occur in the reaction process to obtain just one product [31].

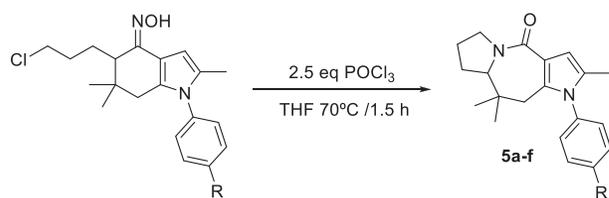
Due to the anhydrous conditions, the formation of an imidoyl chloride (C) is proposed as it is reported by Beckmann [32] and Jurczak [33]. The theoretical computations show that this process has a  $\Delta G$  of  $-0.829$  kcal/mol.

Then according to the proposed reaction pathway, this imidoyl chloride can perform a nucleophilic attack on the chlorine-bounded carbon to close the five-membered cycle in a *5-exo-tet* process [34] and form the tricyclic system (D); the  $\Delta G$  for this process is  $2.96$  kcal/mol. Finally, the hydrolysis can occur in the work-up of the reaction, with a  $\Delta G$  calculated of  $2.78$  kcal/mol. The global  $\Delta G$  for the pathway is  $-4.887$  kcal/mol this value belongs to a thermodynamically favored process Scheme 7.



**Scheme 7.** Proposed reaction pathway.

**Table 5**  
Derivative synthesis.



Compound	R	Isolated yield (%)
<b>5a</b>	H	67
<b>5b</b>	Me	59
<b>5c</b>	OMe	64
<b>5d</b>	Cl	47
<b>5f</b>	Br	61

The reaction was reproducible. Four more derivatives were prepared with yields similar to that obtained for the main compound **5a**. It is important to say that the alkylation process is determinant in the synthetic pathway; it only works with derivatives which possess electron-donating groups in the *para* position of the phenyl ring. Due to this particular condition, derivatives with methyl, methoxy, chlorine, and bromine groups in the *para* position were synthesized (Table 5).

## Conclusions

A set of new tetrahydrodipyrrolo [3, 2-c;2', 1'-g] azepin-2-one derivatives was synthesized in moderate to good yields and short reaction times. A new methodology involved a sequence of tandem reactions consisting of a Beckmann expansion and subsequent closure of a five-membered heterocyclic ring was developed. In the synthesis of the tricyclic system, two of the cycles were formed in a single process by generating a compound with a 7-membered central ring fused to a pyrrole ring and a pyrrolidine ring and with a nitrogen atom at the fusion position. In contrast, a strategy involving the intramolecular Schmidt reaction did not work for the indolone system due to electronic issues.

## Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

## Acknowledgments

We are grateful for the PAIP project 5000:9060 CONACYT scholarship 295762. UNAM USAII technicians Rosa Isela del Villar, Nayeli López Balbiaux and Georgina Duarte. M.S. Gustavo Pretelín C. and M.S. Felipe Hernández A. are also thanked for assistance with some of the reactants used in this project. Finally we thank to LANCAD-UNAM-DGTIC-305 for the computational resources.

## Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2020.151751>.

## References

- [1] G. Kaiser, R. Ackermann, A. Sioufi, *Am. Heart. J.* 3 (1989) 746.
- [2] J.A. Balfour, K.L. Goa, *Drugs* 42 (1991) 511.

- [3] A. Schmitz, *Ment. Health. Clin.* 6 (2016) 120.
- [4] C. Schultz, A. Link, M. Leost, D.W. Zaharevitz, R. Gussio, E.A. Sausville, L. Meijer, C. Kunick, *J. Med. Chem.* 42 (1999) 2909.
- [5] C. Kunick, C. Schultz, T. Lemcke, D.W. Zaharevitz, R. Gussio, R.K. JAlluri, E.A. Sausville, M. Leost, L. Meijer, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 10 (2000) 576.
- [6] D.W. Zaharevitz, R. gussio, M. Leost, A.M. Senderowics, T. Lahusen, C. Kunkck, *Cancer Res.* 59 (1999) 2566.
- [7] Y. Yamamura, H. Ogawa, H. Yamashita, T. Chihara, H. Miyamoto, S. Nakamura, T. Onogawa, T. Yamashita, T. Hosokawa, T. Mori, M.M. Tominaga, Y. Yabuuchi, *Br. J. Pharmacol.* 105 (1992) 787.
- [8] D. Boeglin, D. Bonnet, M. Hibert, *J. Comb. Chem.* 9 (2007) 487.
- [9] H. Zhao, X. Zhang, K. Hodfets, A. Thurkauf, J. Hammer, J. Chandrasekhar, A. Kielyka, R. Brodbeck, A. Rachwal, R. Primus, C. Manly, *Bioorg. Mec. Chem. Lett.* 13 (2003) 701.
- [10] R.K. Vaid, S.K. Boini, C.A. Alt, J.T. Spitler, C.E. Hadden, S.A. Frank, E.D. Moher, *Synthesis* 46 (2014) 2463.
- [11] J.G. Ávila, J.A. Lujan-Montelongo, A. Covarrubias-Zuñiga, M. Romero-Ortega, *Tetrahedron Lett.* 2006 (1987) 47.
- [12] U. Martínez-Estibales, N. Sotomayor, E. Lete, *Tetrahedron Lett.* 48 (2007) 2919.
- [13] J.H. Boyer, J. Hamer, *J. Am. Chem. Soc.* 77 (1955) 951.
- [14] J. Aubé, G.L. Milligan, C.J. Mossman, *J. Am. Chem. Soc.* 17 (1995) 10449.
- [15] M.A. Le Dréau, D. Desmaële, F. Dumas, J. d'Angelo, *J. Org. Chem.* 58 (1993) 2933.
- [16] Y. Zeng, J. Aubé, *J. Am. Chem. Soc.* 127 (2005) 15712.
- [17] W.H. Pearson, W.K. Fang, *J. Org. Chem.* 65 (2000) 7158.
- [18] F.X. Felpin, S. Girard, G.V. Thanh, R.J. Robins, J. Villieras, J. Lebreton, *J. Org. Chem.* 66 (2001) 6305.
- [19] D.P. Becker, R.S. Samuel, M.R. Sarsah, Jr Lutz, K.B. Chichi, *Tet. Lett.* 56 (2015) 5390.
- [20] Jie Wu, Q. Guanysheng, Y. Hu, Q. Ding, Y. Peng, X. Hu, *Chem. Commun.* 47 (2011) 9708.
- [21] G.R. Proctor, B.G. Mc.Donald, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (1446.) 1975.
- [22] G. López, J.G. Ávila, R. Martínez, *J. Heterocyclic Chem.* 32 (1995) 491.
- [23] O. Gutiérrez, J. Aubé, D.J. Tantillo, *J. Org. Chem* 77 (2012) 640.
- [24] M. Szostak, L. Yao, J. Aubé, *Org. Lett.* 11 (2009) 19.
- [25] J. Aubé, G.L. Milligan, C. Mossman, *J. Org. Chem.* 57 (1992) 1635.
- [26] D. Pankaj, K. Schildknecht, A. Agrios, C. Mossman, G.L. Milligan, J. Aubé, *J. Am. Chem. Soc.* 122 (2000) 7226.
- [27] L. Chacón-García, R. Martínez, *Eur. J. Med. Chem* 37 (2002) 261.
- [28] B. Jones, *Chem. Rev.* 35 (1944) 335–350.
- [29] I.T. Crosby, J.K. Shin, B. Capuano, *Aust. J. Chem.* 63 (2010) 211.
- [30] A. Wangei, M. Xueqin, L. Youping, W. Xiaojing, S. Wei, W. Qinglin, Z. Xiquan, X. Honjiang, Z. Yinsheng, *J. Label. Compd. Radiopharm.* 62 (2019) 215.
- [31] R. Martínez, J.G. Ávila, M.T. Ramírez, A. Pérez, A. Martínez, *Bioorg. Med. Chem.* 14 (2006) 4007.
- [32] E. Beckmann, *Ber.* 19 (1886) 988.
- [33] a) J.G. Jurczak, T. Kozluk, W. Kulicki, M. Pietraszkiewicz, J. Szymanski, *Pol. J. Chem.* 57 (1983) 447;  
b) J. Wiemann, *Bull. Soc. Chim. Fr.* (1967) 3920.
- [34] J.E. Baldwin, *J. Chem. Soc.* (1976).