

00573 7



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO 24

FACULTAD DE QUIMICA

Síntesis y espectrometría de masas de los derivados 7. [(o- y p- R1 - fenil)] -tetrahidro - 10, 10 - dimetil - 8-sustituido-benz[c]acridinas y benz[c]acridinonas.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRA EN CIENCIAS QUIMICAS
(QUIMICA ORGANICA)
PRESENTA LA QUIMICA
MARIA CONSEPCION LOZADA GARCIA



MEXICO, D. F. 1999

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

272875



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.

## JURADO ASIGNADO

Presidente: Dra. Martha E. Albores Velasco.  
Primer Vocal: Dr. Eduardo Díaz Torres.  
Secretario: Dra. Rocio Pozas Horcasitas.  
Primer Suplente: Dr. Raymundo Cruz Almanza.  
Segundo Suplente: M. en C. José Manuel Méndez Stivalet.

Sitio donde se desarrolló el tema:

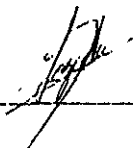
laboratorio 1-2 del Instituto de Química.  
U. N. A. M.

Asesor:  
Dr. Eduardo Cortés Cortés.



---

Sustentante:  
Q. María Concepción Lozada García.



---

## **Agradecimientos:**

*A mis padres Angela García V y Jesús Lozada B que siempre me han apoyado.*

*A Orest y Leonardo por su amor y la motivación que me dan*

*A mis hermanos: Toña, Chucho, Anel, Emma, Susana, Mari y a mis sobrinos porque a pesar de las dificultades seguimos unidos. En especial a mi hermana Toña que me ha ayudado en momentos decisivos de mi vida.*

*A Mára, Mónica y Eleazar por esa gran amistad que nos une. A Maria Paz y Yazmin por su amistad.*

*Al Dr. Eduardo Cortés C. por el apoyo que me ha brindado desde que lo conocí y por su asesoría.*

*A la Dra. Oli y a mis compañeros de laboratorio que han sido verdaderos compañeros y amigos.*

*A cada uno de los sinodales por sus sugerencias, en especial a la Dra. Martha Albores por sus recomendaciones para mejorar este trabajo.*

*Al personal técnico de los laboratorios de. Espectrometría de Masas, Infrarrojo, RMN y Rayos X por la realización de los espectros.*

*A la Biol. Ma. del Carmen Gutierrez Coutiño por la realización de las pruebas de citotoxicidad a varios de los compuestos sintetizados.*

## RESUMEN.

En el presente trabajo se sintetizaron tres series de derivados del sistema benz[c]acridina, una de las series es la de los derivados 7 - [(o- y p- R<sub>1</sub>) - fenil] - 10, 10 - dimetil - 7, 9, 10, 11- tetrahidro - 8 - (R<sub>2</sub> - tioalquil) - benz[c]acridina que se obtiene bajo condiciones anhidras y en atmósfera inerte. Mientras que las dos series restantes correspondientes a los derivados 7 - [(o- y p - R<sub>1</sub>) - fenil] - 10, 10 - dimetil - 8 - hidrox-8. 9. 10. 11 - tetrahidro - benz[c]acridina y 7 - [( o- y p- R<sub>1</sub>) - fenil ] - 10. 10 - dimetil - 8, 9, 10, 11 - tetrahidro - benz[c]acridin - 8 - ona se obtienen sin atmósfera inerte.

La estructura de los compuestos sintetizados se elucidó por diferentes técnicas espectroscópicas como son: IR, RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C y con la aplicación de experimentos bidimensionales (COSY, HETCOR ó HMQC, HETCOR LONG RANGE ó HMBC), Rayos X, Espectrometría de Masas de alta resolución y experimentos de Disociación por Colisión Inducida (CID).

Mediante el análisis por Espectrometría de Masas de alta resolución y los experimentos CID se propuso el patrón general de fragmentación, así como los mecanismos de fragmentación para cada serie de derivados.

Para algunos de los compuestos sintetizados se realizaron ensayos de citotoxicidad como una prueba preliminar para posteriormente probar su posible actividad anticancerígena.

La presente tesis se realizó en el área de Síntesis Orgánica Heterocíclica y Espectrometría de masas en el INSTITUTO DE QUIMICA de la UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO bajo la dirección del Dr. en Química Orgánica Eduardo Cortés Cortés.

## CONTENIDO

|  | Pág. |
|--|------|
| I. Introducción  | 1    |
| II. Antecedentes   | 2    |
| III. Objetivos   | 13   |
| IV. Discusión de resultados.   | 14   |
| IV.1. Síntesis de los derivados 7-[(o- y p-R <sub>1</sub> )-fenil]-10,10-dimetil-7,8,9,10,11,12-hexahidro-benz[c]-acridin-8-onas.  | 16   |
| IV. 2. Síntesis de los derivados 7-[(o- y p-R <sub>1</sub> )-fenil]-10,10-dimetil-7,8,9,10,11,12-hexahidro-benz[c]-acridin-8-tiona.  | 21   |
| IV. 3. Síntesis de los derivados 7-[(o- y p-R <sub>1</sub> )-fenil]-10,10-dimetil-8-(R <sub>2</sub> -tioalquil)-7,9,10,11-tetrahidro-benz[c]acridinas.   | 25   |
| IV. 4. Síntesis de los derivados 7-[(o- y p-R <sub>1</sub> )-fenil]-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahidro-benz[c]acridina y 7-[(o- y p-R <sub>1</sub> )-fenil]-10,10-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-benz[c]acridin-8-ona. | 33   |
| IV. 5. Ensayo de Citotoxicidad.  | 52   |

|   |     |
|---|-----|
| V. Análisis por espectrometría de masas.          | 54  |
| V.1. Alta Resolución.                             | 54  |
| V.2. Mecanismos de Fragmentación.                 | 62  |
| VI. Parte Experimental.                           | 98  |
| VI.1. Datos generales del análisis de compuestos. | 98  |
| VI.2. Preparación de compuestos.                  | 100 |
| VII. Conclusiones                                 | 106 |
| VIII. Bibliografía                                | 110 |
| IX. Índice de espectros                           | 117 |



## I. INTRODUCCION

Los compuestos heterocíclicos estan ampliamente distribuidos en la naturaleza y son esenciales para la vida, muchos de ellos juegan un papel en el metabolismo de las células vivas. Como ejemplos estan las bases pirimidina y purina que son parte del material genético DNA, los aminoácidos como precursores de vitaminas y coenzimas, el pigmento fotosintético clorofila y las hormonas[1].

Existe un vasto número de compuestos heterocíclicos farmacológicamente activos. Algunos de éstos son productos naturales , entre los que se encuentran antibióticos como las penicilinas y cefalosporinas y alcaloides como la morfina. Sin embargo, la gran mayoría son heterociclos sintéticos, a los cuales se les ha encontrado un amplio uso, ya sea como agentes anticancerígenos, analépticos, analgésicos, hipnóticos, pesticidas e insecticidas. También existe un gran número de compuestos heterocíclicos sintéticos con otras aplicaciones prácticas importantes: como tintas, copolímeros, disolventes, sensibilizadores fotográficos, reveladores, antioxidantes, aceleradores de la vulcanización del hule y muchos otros como intermediarios en síntesis[1].

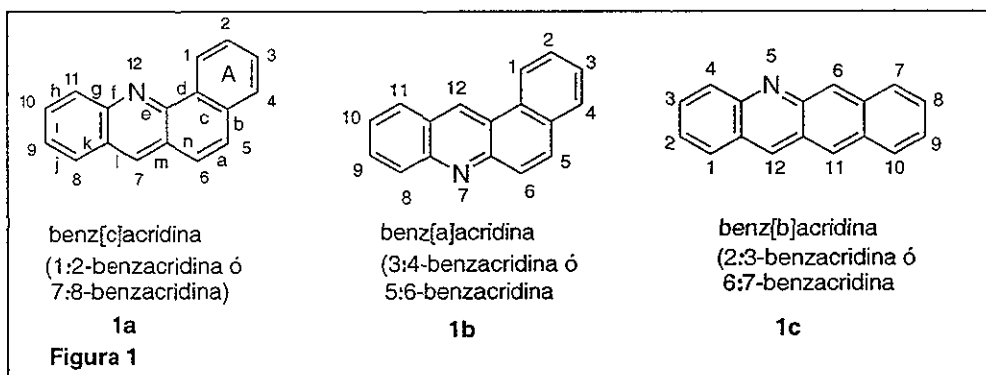
La amplia aplicación de los compuestos heterocíclicos, y su interés como materiales en química aplicada y en estudios teóricos emanan de su complejidad, lo que asegura una serie de compuestos estructuralmente nuevos con un amplio rango de propiedades físicas, químicas y biológicas, abarcando un espectro intervalo de reactividad y de estabilidad.

La disponibilidad comercial de derivados de piridina ha fomentado la cantidad de investigación en compuestos farmacéuticamente activos. El hecho de contar con productos naturales de benzopiridina con actividad quimioterapéutica, ha estimulado la producción de material sintético de precursores de aminas aromáticas[2].

En el presente trabajo el estudio de benz[c]acridinas y de una ruta sintética establecida, de la cual se han sintetizado compuestos con actividad antitumoral, se enfoca a la formación de nuevos derivados que eventualmente presenten alguna actividad farmacológica.

## II. ANTECEDENTES

Las benz[c]acridinas son los análogos azaheterocícllos del sistema benz[a]antraceno [3] y forman parte de la familia de los azarenos de cuatro anillos. Existen tres sistemas de benzacridina y actualmente se conocen como: benz[c]acridina **1a**, benz[a]acridina **1b** y benz[b]acridina **1c** (figura 1) [4].



La nomenclatura empleada para éstos sistemas es la que ha usado el Chemical Abstracts a partir de 1937 y aprobada oficialmente por el Index Ring. Cabe mencionar que en algunos trabajos posteriores a esa fecha se continuó empleando la nomenclatura anterior que se muestra entre parentesis para cada estructura [5].

Las benz[c]acridinas se encuentran en el alquitrán de la hulla, destilaciones del petroleo, emisiones de motores, humo de cigarro, aire urbano y en sedimentos marinos y de lagos; siendo cada uno de éstos procesos fuente de contaminación ambiental, y que actualmente representa uno de los problemas graves de las zonas urbanas [4,6].

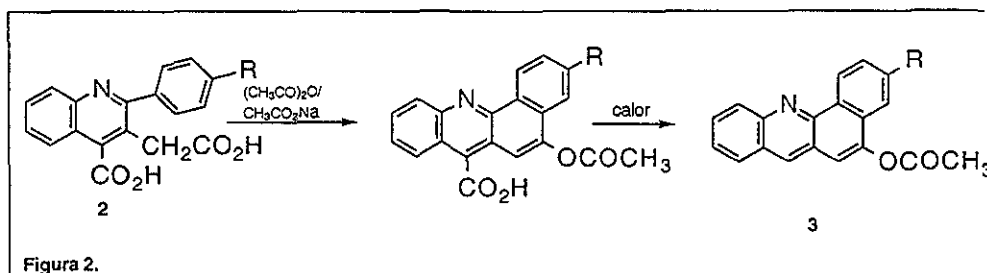
Los métodos sintéticos para la obtención de benz[c]acridinas se clasifican en dos categorías, dependiendo si la síntesis involucra la formación del anillo de piridina o la construcción de la parte carbocíclica [4].

Dentro de la primera categoría se encuentran las reacciones mediante las cuales se construye el anillo piridínico siendo las más conocidas las siguientes [4]:

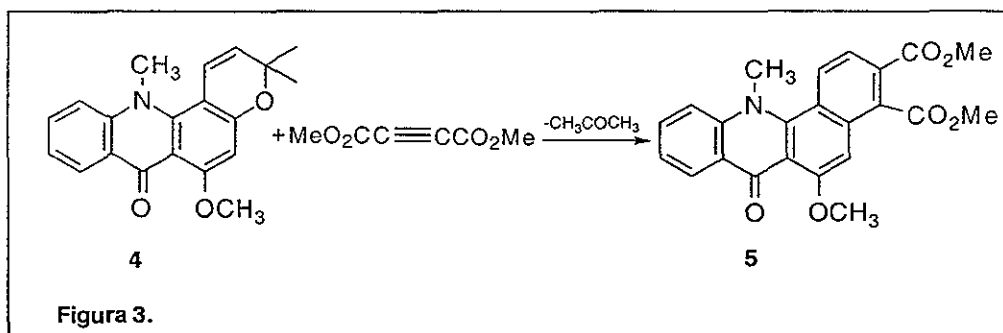
- a) Reacción de Berthsen.
- b) Ciclización de 2-carboxifenilnaftilaminas.
- c) Reacción de Pfitzinger.
- d) Modificaciones a la reacción de Pfitzinger.
- e) Reacción de Ullmann-Fetvadjian.
- f) Reacción de bases de Manich y anilina.
- g) Reacción de Ullman-La Torre.
- h) Reacción de Tanasescu.
- i) Ciclización de N-naftilamina-2-cetonas o aldehidos.
- j) Otros métodos.

En la segunda categoría se encuentran las síntesis basadas en precursores que contienen el anillo de piridina y aunque no existen métodos generales para esta categoría, se puede ejemplificar con dos reacciones [4]:

1. La obtención de derivados 5-acetoxibenz[c]acridina-3-sustituídos **3** a partir del ácido 2-aryl-3-carboximetilcinconínico **2** (fig. 2). El reactivo **2** se obtiene por medio de una ciclización de Pfitzinger.



2. Mediante el uso de reacciones tipo Diels-Alder, ejemplificada por la reacción de la acronicina 4 con dimetil acetilendicarboxilato para la obtención de 3,4-dicarboxi-6-metoxi-12-metil-benz[c]acridin-7-ona 5 (fig. 3).



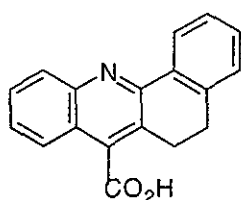
Una gran cantidad de trabajos han contribuido al estudio de las benzacridinas, entre los que podemos citar determinaciones realizadas mediante diferentes métodos cromatográficos [7], estudios espectroscópicos [8] y de difracción de rayos X [9,10], pruebas de mutagenicidad [11,12], carcinogenicidad [11] y su acción intercalante con el DNA [14, 15].

Debido a que el campo de investigación de las benz[c]acridinas es amplio y la importancia que tiene su estudio tanto en el desarrollo de la química de compuestos azaheterociclos, así como en su aplicación biológica e industrial, la síntesis y caracterización de nuevos derivados de benz[c]acridina y análogos es fundamental y motivante.

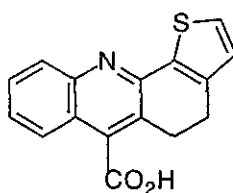
## II. 1. Actividad biológica de las benz[c]acridinas.

Uno de los primeros derivados de benz[c]acridina que presentó actividad farmacológica fue el tetrofan (**6a**) (5, 6-dihidro-benz[c]acridin-7-carboxílico), el cual presenta una actividad analéptica parecida a la de la estricnina. Tanto la presencia del nitrógeno como del grupo carboxílico en la posición siete son indispensables para dicha actividad[5].

El tiofeno análogo (**6b**) presenta propiedades similares a las del tetrofán, mientras que el 5-metil-5,6-dihidro-benz[c]acridin-7-carboxílico resultó ser aún más activo que éstos[5].



tetrofan  
**6a**

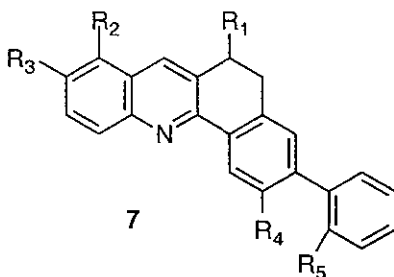


**6b**

El tetrofán se empleó en raras ocasiones para el tratamiento de algunos desordenes nerviosos, sin embargo posteriormente dejó de tener uso médico. Actualmente el tetrofan sirve como materia prima para la preparación de derivados quinolincarboxiamida[16]. Estos compuestos se emplean en tratamientos de disfunciones pulmonares, del sistema nervioso central y neurodegenerativos[16].

Con la sustitución de un hidrógeno por un fenilo en la molécula de tetrofán se obtiene una nueva serie de derivados del 3-fenil-5, 6-dihidro- benz[c]acridin-7-carboxílico, estos compuestos se emplean para el tratamiento y prevención de rechazo de trasplante de organos y de enfermedades inflamatorias crónicas[17].

La creación de nuevos compuestos de interés biológico en muchos casos se da por pequeñas modificaciones estructurales sobre moléculas con cierta actividad biológica comprobada; por ejemplo un caso particular es el cambio de posición del grupo carboxilo dentro de la estructura del tetrofán y la adición de algún sustituyente para obtener una serie de derivados 3-fenil-5,6-dihidrobenz[*c*]acridin-6-carboxílico (7). Los compuestos sintetizados de ésta serie presentan propiedades interesantes, y sus sales se utilizan en el tratamiento de leucemia, tumores epiteliales y melanomas en mamíferos[18].



$R_1 = \text{CO}_2R_6$   
 $R_2, R_3 = \text{H, X, CHMe}_2, \text{CF}_3, \text{SOM}R_7$   
 $R_4, R_5 = \text{H}$   
 $R_6 = \text{H, Na, K, (CH}_2)_n\text{NR}_8R_9$   
 $R_7 = \text{C}_{1-5} \text{ alquil}$   
 $R_8, R_9 = \text{H, C}_{1-3} \text{ alquil}$   
 $m = 0-2, n = 2-4$

Además, se ha encontrado que algunos derivados del ácido benz[*c*]acridin-7-carboxílico son componentes de sustancias que se utilizan para ensayos de quimioluminiscencia, debido a que son proveedoras de una mejor sensibilidad de detección[19].

Buu-Hoï y su grupo de investigación estudiaron durante muchos años la relación entre las benzacridinas y el cáncer[20]. En éstos trabajos se destacó la importancia de los derivados con uno o dos anillos hidrogenados, ya que los productos de hidrogenación de análogos de nitrógeno son herramientas importantes para la investigación en carcinogenesis química, no sólo por el control experimental en la teoría de la densidad electrónica  $\pi$  de la carcinogénesis química (de acuerdo a la cual la hidrogenación reduce o suprime la actividad), sino también para investigar competitivamente la fijación de células receptoras de sustancias aromáticas de la misma conjugación, lo cual se demostró experimentalmente [21].

Los mismos autores estudiaron derivados mono, di, tri, tetra y pentametilados de benzacridinas, siendo especialmente importantes para la comparación de actividades carcinogénicas, los compuestos con grupos metilos en la llamada región K (zona mesofenantrénica) [22].

En la búsqueda de nuevos derivados de benzacridina se sintetizaron una serie de ciclohexil y fenilderivados. De la evaluación de actividad carcinogénica con pruebas realizadas sobre piel de ratones se encontró que algunos fenilderivados son carcinógenos, mientras que los ciclohexilderivados no presentaron actividad [23].

También se ha estudiado la influencia de diferentes sustituyentes (fluoruro, carboxil, ciano y carboxiamida entre otros), a fin de conocer su efecto sobre la actividad carcinogénica de derivados benz[a] y benz[c]acridina [24,25].

Una parte fundamental en el estudio de las benzacridinas es la determinación y evaluación de los metabolitos potencialmente carcinógenos de sus derivados, entre los que se encuentran diferentes dihidrodioles y epoxidioles [11, 26-29].

Además de la síntesis de nuevos derivados, es importante la comparación de actividades carcinogénicas experimentales, con aquellas que provienen de datos teóricos obtenidos de cálculos mecánico-cuánticos. En estos últimos años se han realizado varios estudios al respecto. Como ejemplo se encuentra el trabajo sobre la aplicación de la teoría de la reactividad (Seybold-Smith) , que sugiere una explicación para las diferentes potencias carcinogénicas observadas en los compuestos aza-policíclicos estudiados [30].

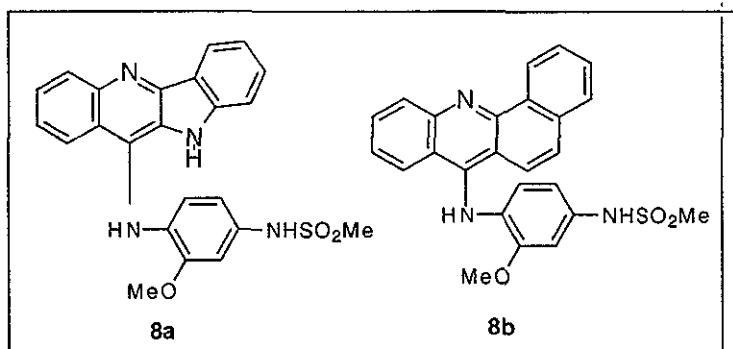
Otros investigadores realizaron un estudio cuantitativo en cuarenta derivados de benzacridina, en donde relacionan la energía de resonancia de los compuestos con sus actividades antitumorales y carcinogénicas[31]. Más recientemente otros grupos de investigación han publicado trabajos cuánticos relacionados con benzacridinas y compuestos análogos, que contribuyen al estudio de los azaheterociclos [32-36].

Se continúan realizando investigaciones sobre la determinación y evaluación de derivados de benz[c]acridina de fuentes como humo de cigarro [37], sedimentos de lagos [38] y en destilaciones del petróleo [39] en vista del incremento en la contaminación ambiental, principalmente en las zonas urbanas.

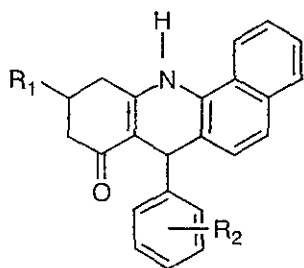
Por otro lado, para la caracterización de los compuestos orgánicos se ha recurrido al empleo de las técnicas espectroscópicas más avanzadas del momento, de manera que la determinación estructural de la molécula sea inequívoca. A finales de los años ochentas se retomó una síntesis desarrollada para la formación de benzofenantronas [40]; sin embargo, en su lugar se obtuvo una serie de derivados benz[c]acridinona cuya estructura fue confirmada por sus espectros de Infrarrojo, Resonancia Magnética Nuclear protónica, Espectrometría de Masas y Difracción de Rayos X, siendo ésta última la que permitió establecer la estructura correcta [9].



Un ejemplo de la formación de nuevos sistemas heterocíclicos a partir de la fusión de anillos de sistemas ya conocidos, que brinda la posibilidad de obtener compuestos con algun interés en particular es la síntesis de derivados de quinolina (**8a** y **8b**) fusionados a otros anillos, entre los que se encuentran algunas benzacridinas. A los compuestos sintetizados se les probó su actividad antitumoral, su citotoxicidad y además sus propiedades intercalantes con el DNA, este trabajo retoma las características estructurales y estéricas de los cromoforos para explicar su actividad biológica [41].

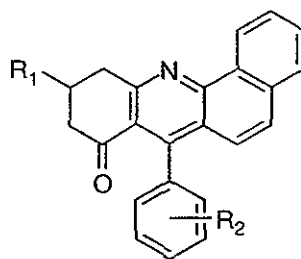


Los derivados de benz[c]acridinona (**9a** y **9b**) se sintetizaron y se probó su actividad biológica, encontrando que estos compuestos presentan propiedades antitumorales [42].



**9a**

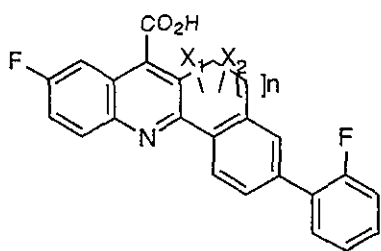
R<sub>1</sub>=fenilo, 2-furilo  
R<sub>2</sub>=3: 4-metilendioxi



**9b**

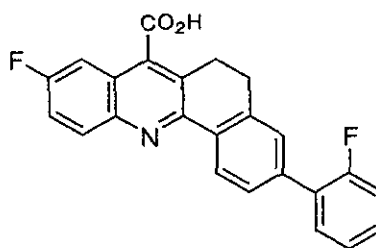
R<sub>1</sub>=2-furilo  
R<sub>2</sub>=3: 4-metilendioxi

Otra síntesis interesante es la de los derivados de ben[c]acridina (**10a** y **10b**) que se emplean en formulaciones farmacológicas como inmunosupresores [43].



**10a**

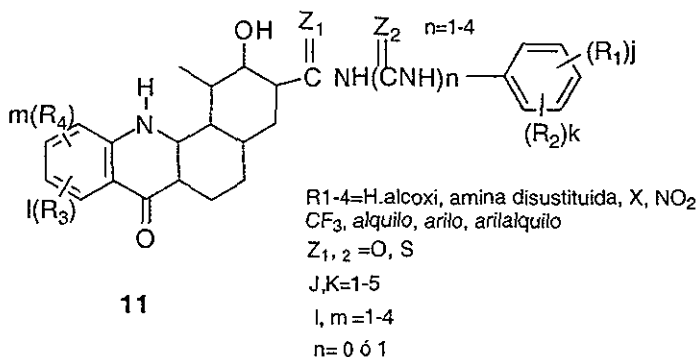
X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>=H, alquilo  
n=1-4



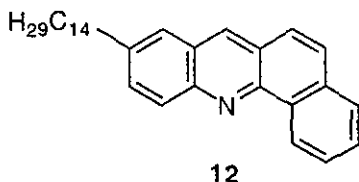
**10b**

## II. 2. Otras aplicaciones.

Aplicaciones importantes de las benz[c]acridinas en la industria se han realizado. Algunos compuestos sintetizados (11) se utilizan en la elaboración de piezas fotosensitivas electrofotográficas [44].



Por otro lado, en la industria petrolera se ha encontrado que las benz[c]acridinas entre otros compuestos, son los responsables de incrementar la viscosidad y disminuir la volatilidad de los aceites naturales, por lo que recientemente se han sintetizado algunos derivados (12) con el fin de incrementar la solubilidad de estos compuestos en disolventes orgánicos de tipo hidrocarburo [45].



### II.3. Importancia de la síntesis de benz[c]acridinas y análogos.

Como se mencionó anteriormente existen diferentes métodos sintéticos para obtener benz[c]acridinas. Sin embargo, la ruta sintética establecida en el presente trabajo fue elegida por representar un método sencillo en un sólo paso, con rendimientos cuantitativos, partiendo de reactivos de fácil adquisición y de bajo costo para la formación del sistema benz[c]acridina. Además, se tiene el antecedente de derivados sintetizados por dicha ruta que presentan actividad antitumoral [42]. Por lo anterior, en este trabajo se lleva a cabo la síntesis de nuevos derivados de benz[c]acridina que eventualmente presenten alguna actividad farmacológica.

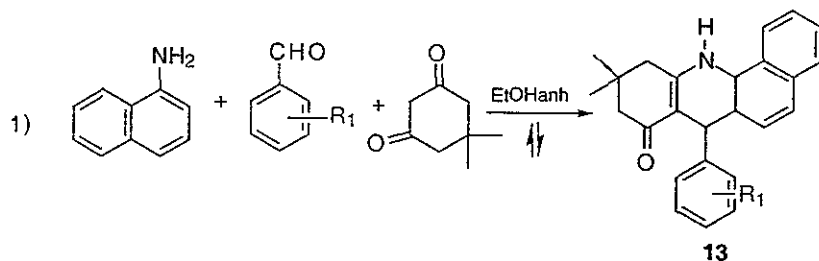
Debido a la importancia del sistema acridina se ha buscado fusionar este anillo a algunos sistemas conocidos, formando nuevos heterocícllos como: piridoacridinas, piranoacridinas, pirroloacridinas, tienoacridinas y furoacridinas [46]. Entre las actividades biológicas que presentan dichos sistemas y que son comunes con las benz[c]acridinas se encuentran: antimicrobiales, antivirales, antitumorales y de intercalación con el DNA.

## OBJETIVOS

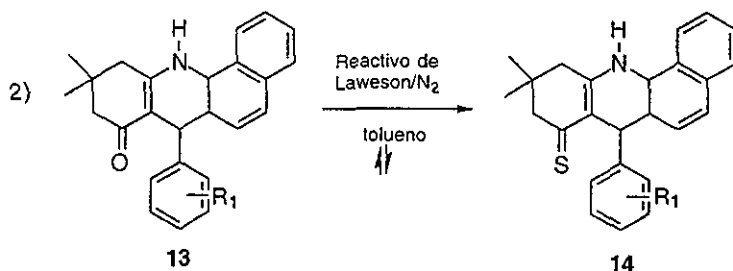
- Sintetizar ocho nuevos derivados 7-[(o-y p-R<sub>1</sub>)-fenil]-10,10-dimetil-8-(R<sub>2</sub>-tioalquil)-7,9,10,11-tetrahidro-benz[c]acridina(15a-5h).
- Sintetizar seis nuevos derivados 7-[(o- y p-R<sub>1</sub>)-fenil]-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahidro-benz[c]acridina (16a-16f).
- Sintetizar seis derivados 7-[(o- y p-R<sub>1</sub>)-fenil]-10,10-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-benz[c]acridin-8-ona (17a-17f).
- Caracterizar los compuestos obtenidos mediante el uso de diferentes técnicas espectroscópicas como son: Infrarrojo, RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C con experimentos bidimensionales, Espectrometría de Masas y Difracción de Rayos X.
- Utilizando las técnicas de Alta Resolución y Disociación por Colisión Inducida (CID) en Espectrometría de Masas, elucidar los mecanismos y proponer el patrón general de fragmentación para cada una de las series de los compuestos sintetizados.
- Realizar ensayos de citotoxicidad a los derivados sintetizados, en busca de posibles compuestos anticancerígenos.

#### IV. DISCUSION DE RESULTADOS

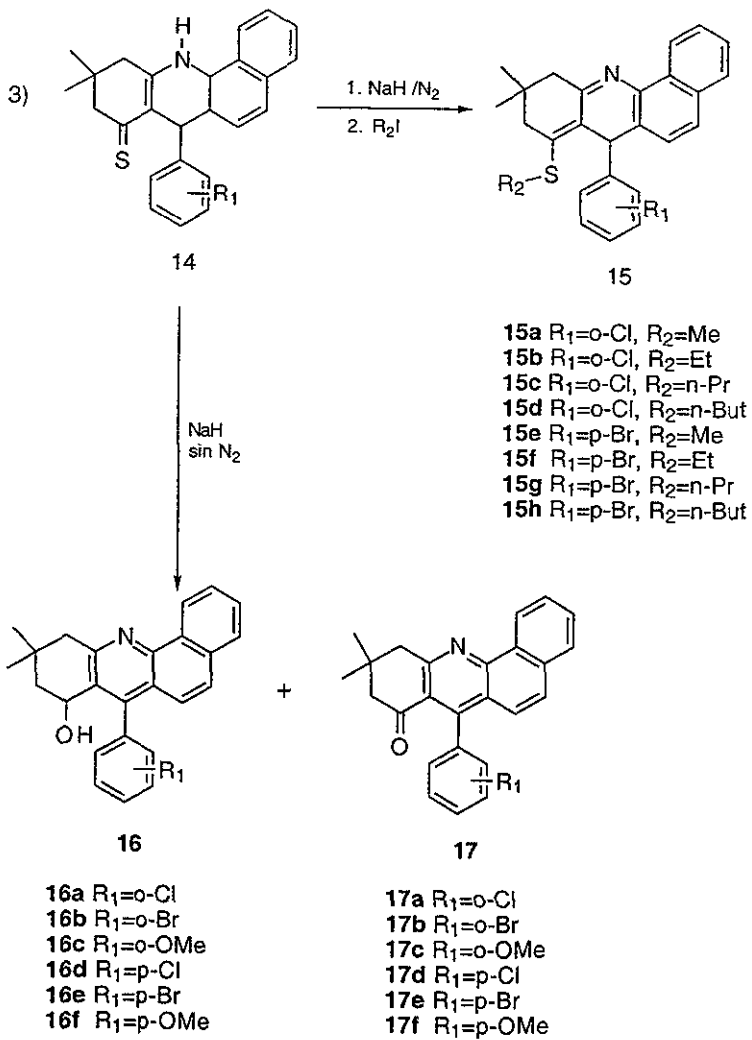
La síntesis de las tres series de derivados (15,16 y 17) se efectuó mediante el siguiente esquema de reacciones:



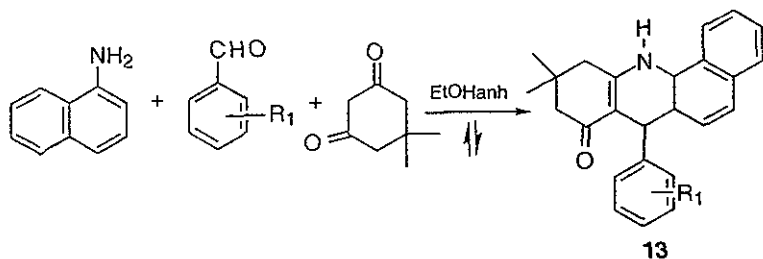
**13a** R<sub>1</sub>=o-Cl  
**13b** R<sub>1</sub>=o-Br  
**13c** R<sub>1</sub>=o-OMe  
**13d** R<sub>1</sub>=p-Cl  
**13e** R<sub>1</sub>=p-Br  
**13f** R<sub>1</sub>=p-OMe



**14a** R<sub>1</sub>=o-Cl  
**14b** R<sub>1</sub>=o-Br  
**14c** R<sub>1</sub>=o-OMe  
**14d** R<sub>1</sub>=p-Cl  
**14e** R<sub>1</sub>=p-Br  
**14f** R<sub>1</sub>=p-OMe



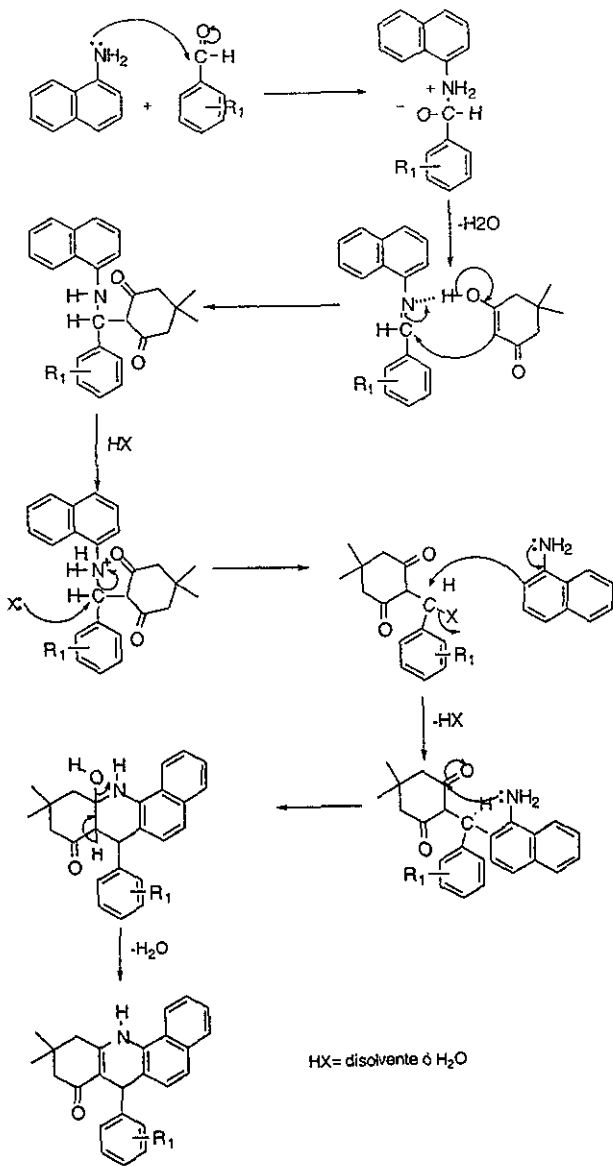
IV. 1. Síntesis de los derivados 7-[(o- y p-R<sub>1</sub>)-fenil]-10,10-dimetil-7,8,9,10,11,12-hexahidro-benz[c]acridin-8-onas (Serie 13).



Liebriedis, Trusov y Gudrieniece [42] propusieron la síntesis en un sólo paso para la formación de fenantridinonas, por una reacción de condensación entre  $\alpha$ -naftilamina, dimedona y un aldehído aromático. Sin embargo, investigaciones posteriores confirmaron la formación de benz[c]acridinonas en lugar de fenantridinonas, en donde además se explicó su mecanismo de formación [9].

La reacción de la  $\alpha$ -naftilamina con el aldehído aromático forma la correspondiente imina, a la cual se adiciona la dimedona para formar las benz[c]acridinonas. La velocidad de la reacción en disolventes próticos es mayor que en disolventes apróticos [etanol(2 hrs.) y benzeno(20 hrs.)]. También es importante el orden de los reactivos; la adición de la dimedona a la  $\alpha$ -naftilamina forma la enamina correspondiente, la cual no reacciona con el aldehído aromático para formar las benz[c]acridinonas. El mecanismo de reacción que se sugirió [9] es análogo al propuesto por Walker y Hael para la formación de benz[c]acridinas a partir de 2-(naftilaminometileno)ciclohexanonas [47] y se presenta en el Esquema 1.





Esquema 1

## Análisis espectroscópico.

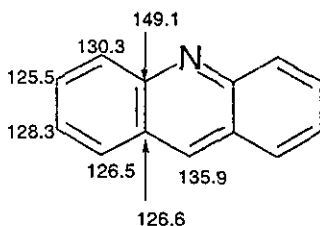
### Infrarrojo.

Las bandas características del compuesto **13c** son: a  $3309\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a la tensión N-H,  $1587\text{ cm}^{-1}$  la absorción debida a la vibración C = O y en  $1259\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a la tensión C- N.

### RMN $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ .

Para la asignación de los protones y de los átomos de carbono en la estructura de los compuestos sintetizados, nos auxiliamos de la asignación protónica establecida para el antraceno y la asignación de  $^{13}\text{C}$  para el anillo de acridina.

En azaderivados de hidrocarburos aromáticos, el átomo de nitrógeno ejerce una fuerte influencia de desprotección sobre los hidrógenos  $\alpha$ , y un efecto similar pero menor sobre los hidrógenos  $\gamma$ , siendo más parecidos al benceno los protones en posición  $\beta$ . Lo mismo sucede con los átomos de carbono cuando se analiza un espectro de  $^{13}\text{C}$ . Para la acridina en particular se observan los siguientes desplazamientos [48]:



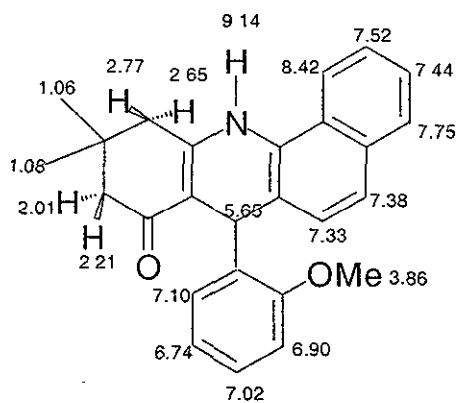
En el caso del fenantreno se observa que los protones 4 y 5 aparecen a campos más bajos, debido a la desprotección de las corrientes paramagnéticas, a continuación aparecen las señales correspondientes a los protones 1 y 8 ( $\alpha$  a fusiones de anillos), luego los protones 9 y 10 y finalmente los protones  $\beta$  a campos más altos [49].

Para el compuesto **13c** la señal del protón 12 aparece como un singulete que integra para un protón, y es la señal que aparece a campo bajo (9.14 ppm). Debido a la desprotección de corrientes paramagnéticas el protón 1 aparece a campos más bajos (8.42 ppm) que los correspondientes protones del benceno y se observa como un doble debido al acoplamiento con el protón 2. Posteriormente aparecen H2, H3, H5 y H6 a 7.52, 7.44, 7.38 y 7.33 ppm respectivamente. Los protones del anillo fenilo aparecen a campo más alto, el H6' como un doblete a 7.10 ppm, H4' como un doble de triple a 7.02 ppm, el H3' como un doble de doble a 6.90 ppm y el H5' como un doble de triple a 6.74 ppm. En 5.65 ppm se observa la señal del protón 7 como un singulete que integra para un protón. Un singulete que integra para los tres protones correspondientes al metoxilo se encuentra en 3.86 ppm.

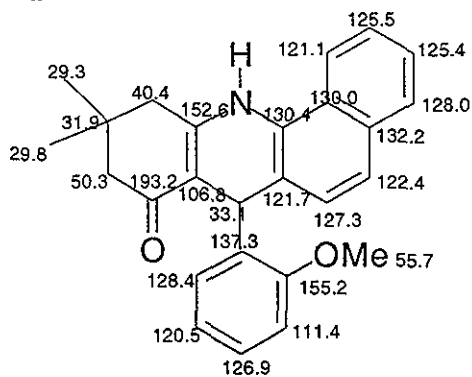
Tanto los protones de los metilos geminales como de los metilenos en la posición 9 y 11 muestran señales individuales, reflejo de la asimetría de la molécula. El metileno 11 se observa como un sistema AB a 2.77 y 2.65 ppm, lo mismo ocurre con el metileno 9 que se observa como un doble de doble a 2.21 y 2.01 ppm. Para los metilos se observan dos singuletes que integran para seis protones y se encuentran en 1.08 ppm y 1.06 ppm.

En el espectro de  $^{13}\text{C}$  se observan 26 átomos de carbono. El DEPT muestra once metinos, dos metilenos y 3 metilos, por lo que el resto de los carbonos corresponden a carbonos cuaternarios (10 carbonos). El experimento COSY muestra el acoplamiento del H1 con H2, H3 con H4, H5 con H6, H3' con H4', H5' con el H6', H9a con H9b y el H11a con H11b.

Con el HETCOR se asignaron los carbonos protonados, y los diez carbonos cuaternarios con el experimento HMBC, que permite la correlación heteronuclear a dos o tres ligaduras  $\sigma$ . En la Figura 4 se muestra la asignación de señales de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para el derivado **13c**.



4 a



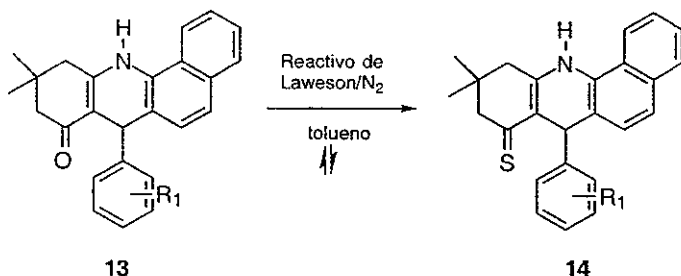
4 b

Figura 4. Señales en RMN  $^1\text{H}$  4a y  $^{13}\text{C}$  4b en ppm para el derivado 13c.

## Espectrometría de Masas.

El Ión Molecular para el derivado 13c corresponde a  $m/z$  383.

IV. 2. Síntesis de los derivados 7-[(o- y p-R<sub>1</sub>)-fenil]-10,10-dimetil-7,8,9,10,11,12-hexahidro-benz[c]acridin-8-tiona (Serie 14).

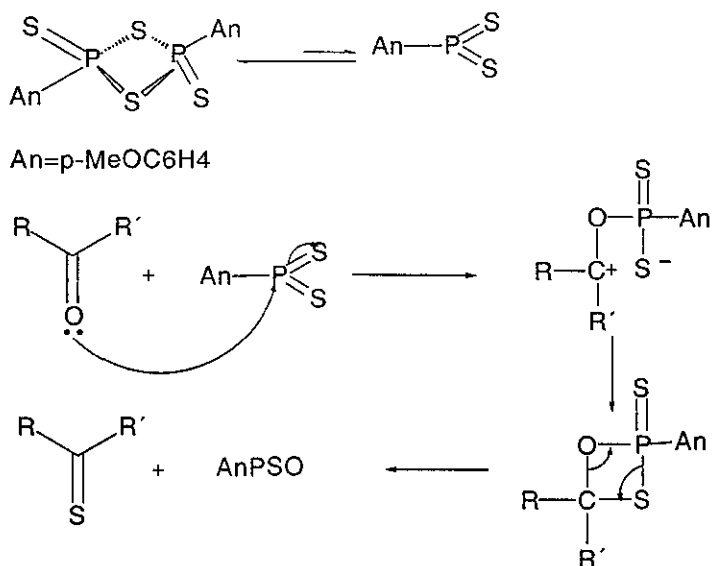


La formación de tiocetonas puede llevarse a cabo con diferentes reactivos como son: P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>, H<sub>2</sub>S, azufre elemental en HMPA, ácido o,o-dietilditiofosfónico, sulfuro de boro, disulfuro de silicio y el 2,4-bis(p-metoxifenil)-1,3-ditiofosfetano-2,4-disulfuro (reactivo de Laweson). Sin embargo el empleo de P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> para tionar requiere de un exceso de reactivo y de tiempos de reacción largos, además de que los rendimientos son variables. En el caso de H<sub>2</sub>S se necesita emplear un catalizador ácido y la reacción es críticamente dependiente de la temperatura, el disolvente, el tiempo de reacción y del sustrato, con la desventaja adicional de que se obtienen subproductos (trímeros, gemditioles, ditioles y polímeros) [50].

El reactivo de Laweson ha indicado ser superior en la conversión de una amplia variedad de carbonilos a tiocarbonilos. En particular, para la formación de tiocetonas α, β-insaturadas, dada la gran estabilidad de la insaturación, particularmente en compuestos diarilo, reactivos de fósforo P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> y el reactivo de Laweson son los más comunmente empleados [51].

El reactivo de Laweson tiene varias ventajas frente a otros reactivos, reacciona con los sustratos en cantidades equimolares, los rendimientos son cuantitativos y los productos en general son fáciles de purificar [50].

Para el mecanismo de tionación con el reactivo de Laweson, se sugirió un intermediario dipolar tipo Wittig [50]. Sin embargo, recientes investigaciones permiten proponer un intermediario monomérico  $RPS_2$  [52], de tal manera que la tionación de carbonilos puede racionalizarse en términos de un ataque nucleofílico del oxígeno del carbonilo al monómero  $AnPS_2$ , de acuerdo con lo propuesto en el Esquema 2:



**Esquema 2.**

El rendimiento de las benz[c]acridintionas fue mayor con el sustituyente metoxilo, sin importar la posición en el anillo, en comparación con los halogenuros. El hecho de no tener rendimientos cuantitativos, en parte se debió a su facilidad de descomposición con el aire y a no tener un método de purificación óptimo.

## Análisis espectroscópico.

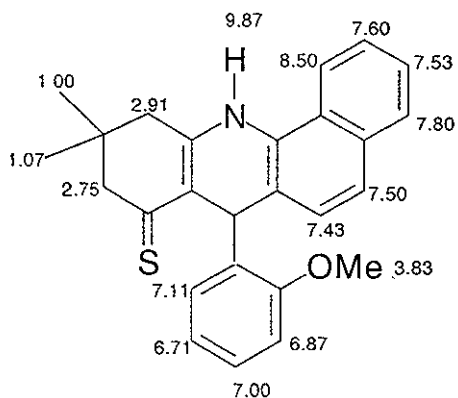
### **Infrarrojo.**

Las bandas importantes para la tiocetona **14c** son las siguientes: en  $3366\text{ cm}^{-1}$  la vibración de alargamiento N-H,  $1259\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a la tensión C=S y  $1253\text{ cm}^{-1}$  característica de la vibración C-N.

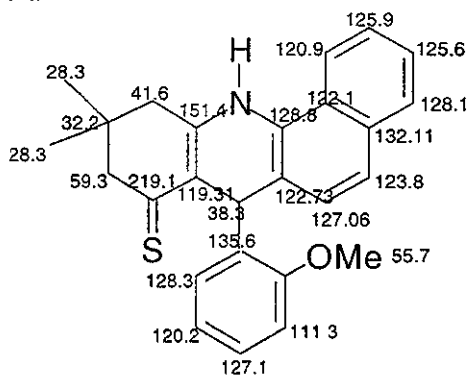
### **RMN $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ .**

En compuestos tiocarbonilo se presenta el mismo fenómeno de conos de protección que en los carbonilos, aunque, sus señales se desplazan a campos más bajos que los carbonilos correspondientes [53].

Los desplazamientos químicos de las benz[c]acridintionas sintetizadas son muy similares a las benz[c]acridinonas de partida. Sin embargo, algunas señales se desplazaron a campo bajo. Por ejemplo el carbono de la tiocetona aparece en 219 ppm, mientras que el de su precursor a 193.2 ppm, desplazamientos similares se observaron para los carbonos cercanos al enlace C=S. Para estos compuestos los metilenos 9 y 11 muestran protones equivalentes, por lo que sólo se observa una señal, no así para los metilos geminales que aparecen como dos singuletes. En la Figura 5 se muestran los desplazamientos de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para el derivado **14c**.



5 a



5 b

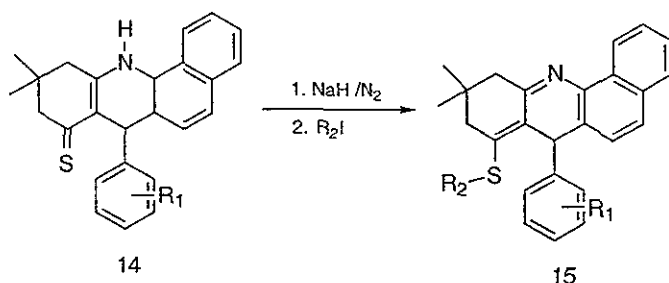
Figura 5. Señales de RMN  $^1\text{H}$  5a y  $^{13}\text{C}$  5b en ppm para el derivado 14c.

### Espectrometría de Masas.

El ión molecular para el derivado 14c corresponde a  $m/z$  399; con una contribución isotópica  $[\text{M}+2]^+$  a  $m/z$  401, correspondiente a una molécula de azufre.



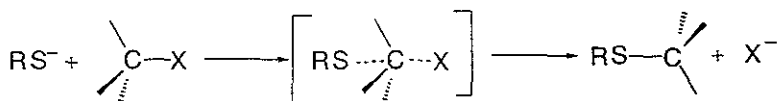
IV. 3. Síntesis de los derivados 7-[(o- y p-R<sub>1</sub>)-fenil]-10,10-dimetil-8-(R<sub>2</sub>-tioalquil)-7,9,10,11-tetrahidro-benz[c]acridinas (Serie 15).



La química del doble enlace C=S tiene cierta similitud con la del enlace C=O, con ciertas diferencias significativas. El doble enlace C=S es más débil que el C=O (115 Kcal/mol contra 162 Kcal/mol). Ésto no sólo incrementa la reactividad del grupo tiocarbonilo, sino que cambia el balance del tautomerismo entre las formas tiona y enetiol. Una notable diferencia entre los compuestos tiocarbonilos y carbonilos, es la habilidad de los orbitales del azufre a participar en enlaces, que combinado con una electronegatividad menor que la del oxígeno resulta en una gran variedad de compuestos sustituidos en el azufre, que no tienen equivalente con la química del carbonilo [54].

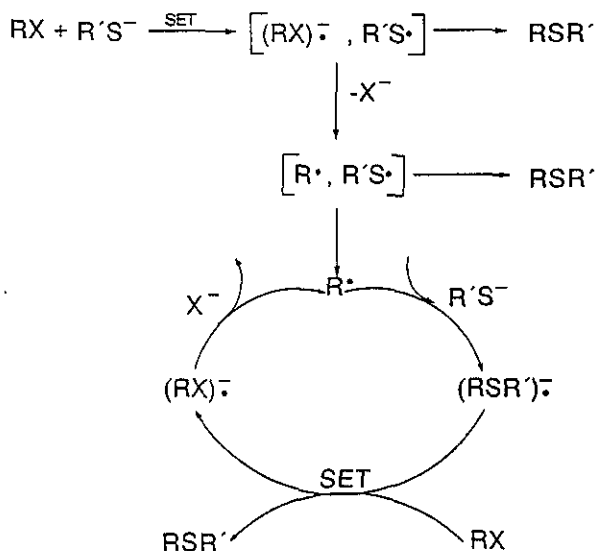
Las tiocetonas  $\alpha, \beta$ -insaturadas reaccionan con haluros de alquilo en presencia de una base fuerte para formar dienentioles S-alquilados [55]. En nuestro caso la S-alquilación se llevó a cabo empleando NaH como base y un yoduro de alquilo (metilo, etilo, n-propilo y n-butilo) como agente alquilante, en tolueno anhidro como disolvente y atmósfera inerte (N<sub>2</sub>). Cuando el sustituyente R<sub>1</sub> se encuentra en posición para y R<sub>2</sub> es de poco volumen, se encontró un rendimiento mayor y ésto se explica por el impedimento estérico en la molécula formada.

La reacción de los aniones tiolato con haluros orgánicos es reconocida como una reacción fundamental en química orgánica [56]. El mecanismo de reacción se describió inicialmente como un proceso  $S_N2$  sobre bases de estudios cinéticos y estereoquímicos, donde el anión tiolato reacciona como excelente nucleófilo como se muestra en el Esquema 3 [57].



Esquema 3.

Sin embargo, existen evidencias de que el mecanismo ocurra por transferencia de un sólo electrón (SET) y por una inversión y reacomodo de enlace se explica las evidencias del proceso  $S_N2$  [57]. El mecanismo propuesto se muestra en el Esquema 4.



Esquema 4

## Análisis espectroscópico.

### Infrarrojo

Las vibraciones características para el derivado **15e** se presentan a  $1585\text{ cm}^{-1}$  debida a la tensión C=N y en  $1355\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a la tensión C-S.

### RMN $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ .

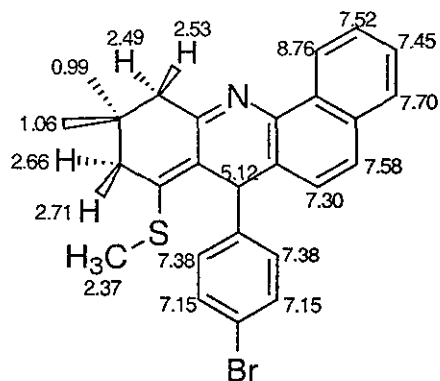
Para el compuesto **15e**, el H1 se presenta como un doblete debido a su acoplamiento con H2, H2 es un doble de triplete y el triplete se debe a su acoplamiento con H1 y H3, el cual se dobletea por el acoplamiento alílico con H4, el H3 muestra señales similares a H2 y el H4 presenta un doblete por su acoplamiento con el H3.

Los protones 5 y 6 son dobletes debido a su interacción mutua con desplazamientos en 7.58 y 7.30 ppm respectivamente. El fenilo de la posición 7 presenta un sistema AA'BB' y el desplazamiento en las señales dependen del sustituyente sobre el anillo. Cuando el sustituyente es un donador como el grupo metoxilo, las señales se desplazan a campo alto con respecto al benceno, y si se trata de un sustituyente electroatractor como los halógenos sus desplazamientos salen a campo bajo.

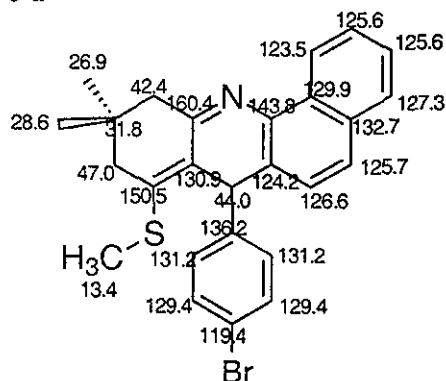
El metileno H9 se presenta como dos singuletes con desplazamiento en 2.71 y 2.66 ppm, también el metileno H11 presenta dos señales a 2.49 y 2.53 ppm. En cuanto a los metilos geminales aparecen como dos singuletes a 0.99 y 1.06 ppm, mientras que el metilo del sustituyente R<sub>2</sub> es un singulete a 2.37 ppm por estar cercano al azufre.

El DEPT muestra seis señales de carbonos protonados a campo bajo, de los cuales dos señales corresponden a los cuatro metinos del sistema AA'BB' y el resto a los protones H1, H2, H3, H4, H5 y H6. A campo bajo se observan el metino (H7), dos metilenos y tres metilos. Por lo que comparando con el espectro de  $^{13}\text{C}$  se tienen diez carbonos cuaternarios.

Los carbonos protonados se asignaron en el espectro del HETCOR y para los carbonos cuaternarios nos auxiliamos del experimento FLOCK. Para el acoplamiento  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  nos ayudamos del espectro COSY para el derivado **15f**, por no contar con el COSY del compuesto **15e**. En dicho experimento se observa que el protón asignado a H7 no muestra acoplamiento con otro protón, lo que confirma que no se aromatiza el anillo piridínico, y que en su lugar se obtiene una estructura con un enentiolato estable. En las Tablas 1 y 2 se muestran los desplazamientos de la RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  respectivamente para algunos derivados sintetizados en ésta serie. En la Figura 6 se presentan las señales de los desplazamientos de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para el derivado **15e**.



6 a



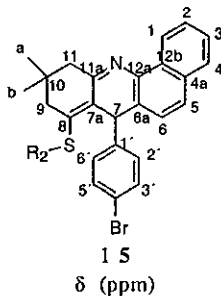
6 b

**Figura 6.** Señales de RMN  $^1\text{H}$  **6a** y  $^{13}\text{C}$  **6b** en ppm para el derivado **15e**.

## Espectrometría de Masas.

Para esta serie de derivados se observa que el ión molecular para todos los compuestos de la serie tiene una abundancia relativa grande, lo cual indica la estabilidad del ión molecular; sin embargo el pico base es el ión de  $m/z$   $[M-(C_6H_4+R_1)]^+$ , lo cual indica que cuando la molécula pierde este fragmento disminuye la tensión que se da por el impedimento estérico del fenilo con el sustituyente  $R_2$ , otros fragmentos importantes son los correspondientes a los iones de  $m/z$   $[M-R_2]^+$  y  $[M-SR_2]^+$ , su abundancia se explica por las mismas razones de impedimento estérico. La Tabla 3 muestra las abundancias relativas de los fragmentos característicos para los derivados de esta serie.

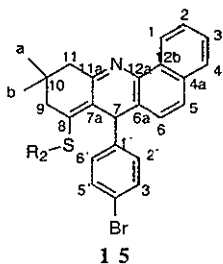
Tabla 1. Desplazamiento químico en RMN <sup>1</sup>H para los derivados 7-(p-βromofenil)-10,10-dimetil-7,9,10,11-tetrahidro-8-(R<sub>2</sub>-tioalquil)-benz[c]acridinas (15e-15h).



| H/R <sub>2</sub> | Me                    | Et                    | n - P r                | n - But               |
|------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|
| H1               | 8.76 J=7.8(d)         | 8.90 J=8.7 (d)        | 8.77 J=7.5 (d)         | 8.76 J=8.1 (d)        |
| H2               | 7.52 J=1.2,6.9 (d,t)  | 7.53 J=1.5,8.4 (d,t)  | 7.54 J=1.2,8.4 (d,t)   | 7.52 J=1.5,8.4 (d,t)  |
| H3               | 7.45 J=1.2,8.1 (d,t)  | 7.44 J=1.2,7.8 (d,t)  | 7.47 J=1.5,7.8 (d,t)   | 7.45 J=1.2,8.4 (d,t)  |
| H4               | 7.7 J=8.1 (d)         | 7.72 J=7.8 (d)        | 7.77 J=7.8 (d)         | 7.75 J=7.5 (d)        |
| H5               | 7.58 J=8.4 (d)        | 7.54 J=8.4 (d)        | 7.60 J=8.4 (d)         | 7.58 J=8.7 (d)        |
| H6               | 7.30 J=8.7 (d)        | 7.17 J=8.4 (d)        | 7.14 J=9.3 (d)         | 7.13 J=9.3 (d)        |
| H7               | 5.12 (s)              | 5.17 (s)              | 5.69 (s)               | 5.67 (s)              |
| H9a              | 2.66 (s)              | 2.76 (s)              | 2.78 (d)               | 2.72 (s)              |
| H9b              | 2.71 (s)              | 2.81 (s)              | 2.82 (d)               | 2.77 (s)              |
| H11a             | 2.49 (s)              | 2.47 (s)              | 2.56 (s)               | 2.51 (s)              |
| H11b             | 2.53(s)               | 2.47(s)               | 2.60(s)                | 2.53(s)               |
| CH3a             | 0.99 (s)              | 1.05 (s)              | 1.03 (s)               | 1.02 (s)              |
| CH3b             | 1.06 (s)              | 1.11 (s)              | 1.11 (s)               | 1.10 (s)              |
| H2'              | 7.38 J=2.0,8.1 AA'BB' | 7.28 J=1.8,8.4 AA'BB' | 7.40 J=1.5,9.0 AA'BB'  | 7.38 J=2.0,8.7 AA'BB' |
| H3'              | 7.15 J=2.0,8.4 AA'BB' | 7.10 J=1.8,8.4 AA'BB' | 7.13 J=1.8, 8.7 AA'BB' | 7.12 J=1.5,9.0 AA'BB' |
| H5'              | 7.15 J=2.0,8.4 AA'BB' | 7.10 J=1.8,8.4 AA'BB' | 7.13 J=1.8,8.7 AA'BB'  | 7.12 J=1.5,9.0 AA'BB' |
| H6'              | 7.38 J=2.0,8.1 AA'BB' | 7.28 J=1.8,8.4 AA'BB' | 7.40 J=1.5,9.0 AA'BB'  | 7.38 J=2.0,8.7 AA'BB' |
| H1''             | 2.37 (s)              | 2.91(q)               | 2.91 (t)               | 2.82 (t)              |
| H2''             | ****                  | 1.27(t)               | 1.50 (m)               | 1.44 (m)              |
| H3''             | ****                  | ****                  | 0.91 (t)               | 1.32 (m)              |
| H4''             | ****                  | ****                  | ****                   | 0.83 (t)              |

H'' se encuentra sobre R<sub>2</sub> y en orden creciente de la unión con el azufre hacia la cadena alquílica;(t)-tripleto,(q)-cuarteto,(m)-multiplete  
Los valores de J se dan en Hz.

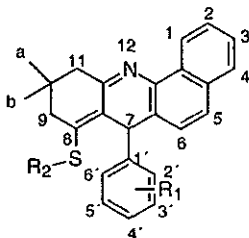
Tabla 2. Desplazamiento químico en RMN  $^{13}\text{C}$  de los derivados 7-(*p*- $\beta$ -bromofenil)-10,10-dimetil-7,9,10,11-tetrahydro-8-( $\text{R}_2$ -tioalquil)-benz[*c*]acridinas (15e-15h).



$\delta(\text{ppm})$

| $^{13}\text{C}/\text{R}_2$ | Me    | Et    | n-Pr  | n-But |
|----------------------------|-------|-------|-------|-------|
| C1                         | 123.5 | 123.4 | 123.6 | 123.6 |
| C2                         | 125.6 | 125.6 | 125.3 | 125.3 |
| C3                         | 125.6 | 125.2 | 125.3 | 125.3 |
| C4                         | 127.3 | 126.8 | 127.2 | 127.3 |
| C4a                        | 132.7 | 132.6 | 132.8 | 132.8 |
| C5                         | 125.7 | 125.4 | 125.8 | 125.9 |
| C6                         | 126.6 | 125.9 | 125.8 | 125.9 |
| C6a                        | 124.2 | 125.2 | 124.9 | 125.0 |
| C7                         | 44.0  | 44.6  | 40.9  | 40.9  |
| C7a                        | 130.9 | 130.1 | 131.0 | 131.0 |
| C8                         | 150.5 | 147.2 | 150.6 | 150.6 |
| C9                         | 47.0  | 47.3  | 47.2  | 47.3  |
| C10                        | 31.8  | 31.7  | 31.9  | 31.9  |
| C11                        | 42.4  | 43.1  | 42.8  | 42.8  |
| C11a                       | 160.4 | 160.1 | 160.6 | 160.7 |
| C12a                       | 143.8 | 142.8 | 142.9 | 142.9 |
| C12b                       | 129.9 | 130.1 | 130.1 | 130.1 |
| CH3a                       | 26.9  | 26.6  | 27.0  | 27.0  |
| CH3b                       | 28.6  | 28.8  | 28.6  | 28.6  |
| C1'                        | 136.2 | 136.4 | 135.9 | 135.9 |
| C2'                        | 131.2 | 130.9 | 129.2 | 129.2 |
| C3'                        | 129.4 | 128.9 | 127.9 | 128.0 |
| C4'                        | 119.4 | 119.7 | 119.0 | 119.0 |
| C5'                        | 129.4 | 128.9 | 128.2 | 128.2 |
| C6'                        | 131.2 | 130.9 | 129.5 | 129.6 |
| C1''                       | 13.4  | 24.7  | 31.8  | 31.6  |
| C2''                       | ****  | 14.6  | 22.9  | 29.7  |
| C3''                       | ****  | ****  | 12.9  | 21.1  |
| C4''                       | ****  | ****  | ****  | 13.4  |

**Tabla 3. Abundancias relativas de los fragmentos característicos de los derivados 7-[(o- y p-R<sub>1</sub>)-fenil]-10,10-dimetil-7,9,10,11-tetrahidro-8-(R<sub>2</sub>-tioalquil)-benz[c]acridinas(Serie 15).**



15

m/z

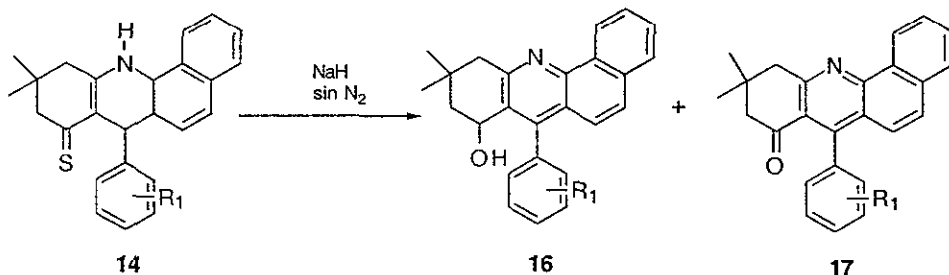
| R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | M <sup>+</sup> | [M-15] <sup>+</sup> | [M-17] <sup>+</sup> | [M-R <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> | [M-SR <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> | [M-(φ-R <sub>1</sub> )] <sup>+</sup> |
|----------------|----------------|----------------|---------------------|---------------------|----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|
| o-Cl           | Me             | 82.0           | 49.2                | 14.0                | 49.2                             | 36.0                              | 100.0                                |
| o-Cl           | Et             | 83.0           | 3.1                 | 3.1                 | 67.0                             | 47.2                              | 100.0                                |
| o-Cl           | n-Pr           | 88.6           | 2.1                 | 2.5                 | 70.0                             | 45.0                              | 100.0                                |
| o-Cl           | n-But          | 90.8           | 2.8                 | 4.6                 | 79.4                             | 48.2                              | 100.0                                |
| p-Br           | Me             | 72.0           | 37.5                | 3.1                 | 37.5                             | 22.6                              | 100.0                                |
| p-Br           | Et             | 55.4           | 2.8                 | 2.1                 | 46.1                             | 16.0                              | 100.0                                |
| p-Br           | n-But          | 67.0           | 8.8                 | 5.3                 | 64.2                             | 21.1                              | 100.0                                |

m/z

| R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | 366  | 350  | 258  | 244  | 243  |
|----------------|----------------|------|------|------|------|------|
| o-Cl           | Me             | 2.3  | 2.3  | 25.0 | 11.0 | 12.5 |
| o-Cl           | Et             | 26.8 | 50.0 | 31.7 | 12.7 | 14.8 |
| o-Cl           | n-Pr           | 25.7 | 48.6 | 27.1 | 10.7 | 11.4 |
| o-Cl           | n-But          | 28.4 | 51.8 | 27.6 | 10.6 | 11.0 |
| p-Br           | Me             | 1.2  | 1.6  | 36.7 | 18.0 | 18.3 |
| p-Br           | Et             | 0.7  | 1.8  | 28.4 | 10.0 | 12.4 |
| p-Br           | n-But          | 2.6  | 14.0 | 19.0 | 15.0 | 11.0 |

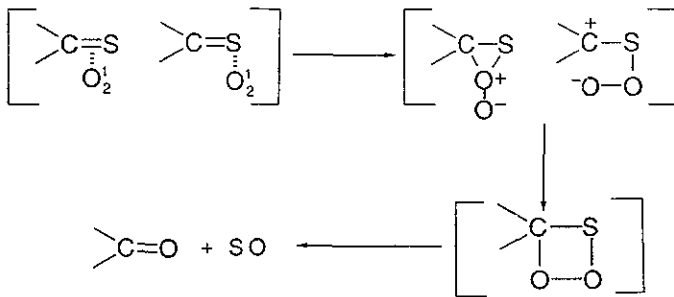


IV. 4. Síntesis de los derivados 7-[(o- y p-R<sub>1</sub>)-fenil]-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahidro-benz[c]acridina (Serie16) y 7-[(o- y p-R<sub>1</sub>)-fenil]-10,10-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-benz[c]acridin-8-ona ( Serie17).

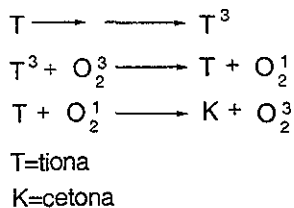


La oxidación del doble enlace C=S de las tionas por el aire se conoce de hace mucho tiempo, pero ni el mecanismo, ni las especies reactivas se han establecido. Se ha sugerido que en la oxidación de las tionas está envuelto el oxígeno molecular, el cual transforma las tionas en los correspondientes compuestos carbonílicos [57].

En la oxidación de tionas por el aire en presencia de luz, se ha caracterizado al oxígeno molecular singlete como la especie reactiva. Por analogía con la reacción del oxígeno molecular con las olefinas, para la oxidación de tionas se espera un intermediario heterocíclico de cuatro miembros. El proceso se entiende como una interacción primaria del oxígeno molecular con los electrones del enlace C=S, seguido por uno ó más intermediarios, este proceso se muestra en el Esquema 5. La oxidación fotoquímica de las tiocetonas se puede visualizar como una secuencia de reacciones, las cuales se muestran en el Esquema 6 [57].



Esquema 5.

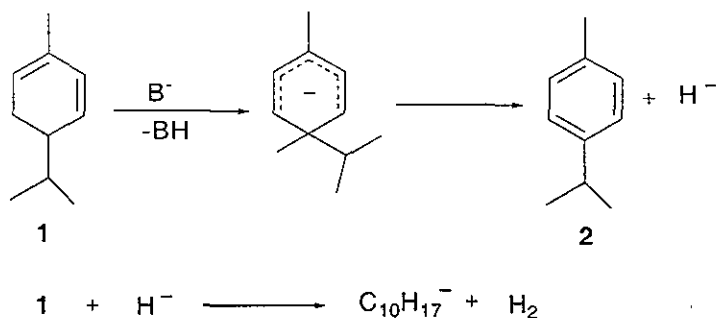


Esquema 6.

Los cálculos teóricos también sugieren que la oxidación de tiocetonas con oxígeno singlete procede a través de un intermediario 1,2,3-dioxatietano, aunque tampoco existe evidencia química o espectral para éste intermediario [58].

Anillos alicíclicos pueden aromatizarse, ésta se efectua más fácilmente si uno o dos dobles enlaces estan presentes en el anillo, o si el anillo está fusionado a una anillo aromático [59].

Las reacciones de dehidrogenación que forman compuestos aromáticos e hidrógeno molecular, ocurren preferencialmente en presencia de bases fuertes. La reacción de dehidrogenación puede explicarse por el ataque de una base sobre el carbono alílico de una molécula de un endociclohexadieno, seguido por la subsecuente eliminación de un hidruro. La reacción se facilita por la formación del anión ciclohexadienilo planar y su conversión a un anillo aromático por la eliminación de un hidruro, el hidruro reacciona con otra molécula de diolefina, formando una nuevo anión e hidrógeno molecular. El Esquema 7 muestra el mecanismo de ésta reacción [60].



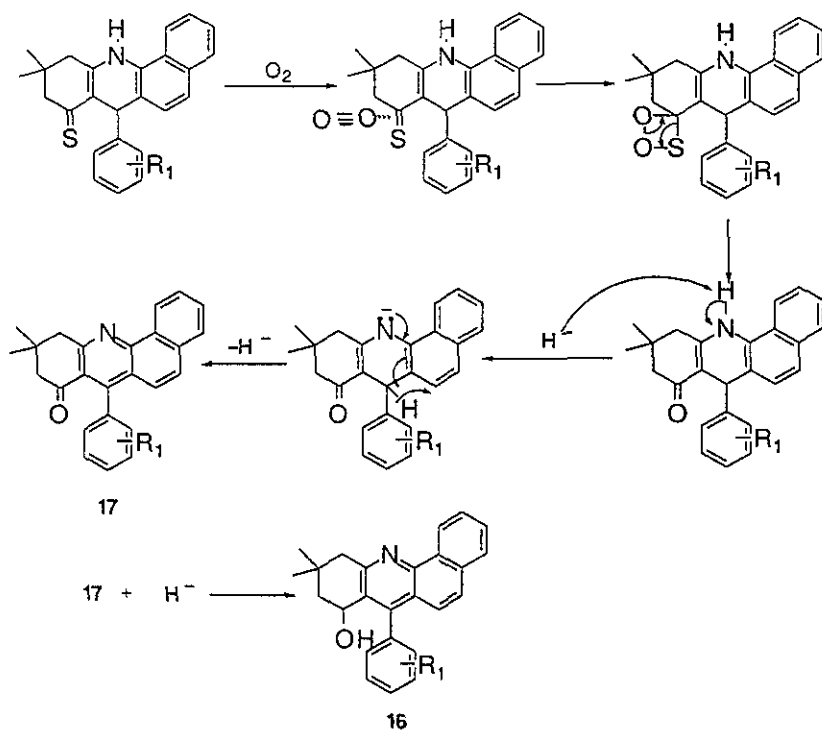
**Esquema 7.**

La reacción es relativamente fácil, y ésto se debe a la ganancia de energía al pasar de un 1,3 ciclohexadieno a un anillo de benzeno, y esta estabilización se debe a la energía de resonancia [60].

Al intentar formar los derivados tioalquilados (Serie 15) en este trabajo, en condiciones similares a otras S-alquilaciones [61], se observó que no se formaban los derivados tioalquilados, y que en su lugar se obtuvieron dos derivados para los cuales sus pesos moleculares sólo difieren en dos unidades de masa, la reacción posterior con el agente alquilante no se efectuó. Se realizaron pruebas sólo con NaH, volviendo a obtener los mismos compuestos, identificados como los derivados de las Series 16 y 17.

Para la formación de los derivados de la Serie 17, se propone que se efectúa la oxidación del doble enlace C=S, junto con la oxidación del anillo piridínico. Una vez formados los compuestos de la Serie 17 ocurre la reducción del carbonilo para formar los derivados de alcohol de la Serie 16.

La oxidación de las benz[*c*]acridin-8-onas de partida con óxido crómico y ácido acético es una reacción ya conocida [9], y también se ha empleado en el caso de derivados de benz[*c*]acridin-8-ona similares [42]. En el primer caso no se obtienen rendimientos cuantitativos, por lo que la oxidación del sistema benz[*c*]acridin-8-ona con NaH representa una buena opción. A continuación se propone un mecanismo de reacción posible para la formación de los derivados de las Series 16 y 17 (Esquema 8).



Esquema 8.

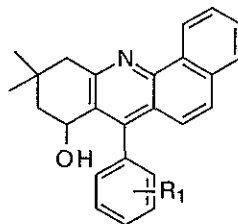
## **Análisis espectroscópico.**

### **Infrarrojo.**

Las bandas de absorción características del derivado **16e** son las siguientes:  $3580\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a la tensión O-H,  $1600$  y  $1500\text{ cm}^{-1}$  corresponden al enlace C=C,  $1551\text{ cm}^{-1}$  debido a la vibración del enlace C=N. En sistemas cíclicos envolviendo  $\alpha,\beta$ -insaturaciones la vibración C=N aparece en el intervalo de  $1480\text{-}1660\text{ cm}^{-1}$  y con intensidad variable [62]. La banda a  $1042\text{ cm}^{-1}$  corresponde a la vibración C-O. El Espectro 2 muestra las bandas del compuesto **16e**. En la Tabla 4 se muestran las bandas de los grupos característicos de los derivados de la Serie 16.

Para el derivado **17e** las bandas características son las siguientes:  $1691\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a la tensión C=O, en  $1546\text{ cm}^{-1}$  la absorción C=N. En la Tabla 5 se muestran las absorciones de los principales grupos de los derivados de la Serie 17. El Espectro 3 muestra las bandas características para el compuesto **17e**.

**Tabla 4. Absorción en infrarrojo de los derivados 7-[(o- y p-R<sub>1</sub>)-fenil]-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahidro-benz[c]acridina (Serie 16).**



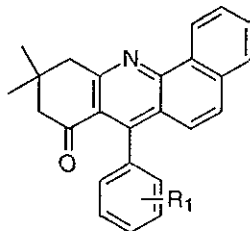
**16**

(cm<sup>-1</sup>)

| R <sub>1</sub> /abs. | OH     | C=N    | C - N  | C = C             | C - O            | CH <sub>3</sub> gem |
|----------------------|--------|--------|--------|-------------------|------------------|---------------------|
| o-Cl                 | 3591.3 | 1552.8 | 1302.0 | 1503.9            | 1057.1           | 1367.6              |
| o-Br                 | 3597.1 | 1573.8 | 1305.0 | 1600.8,<br>1506.3 | 1024.2           | 1369.4              |
| o-OMe                | 3579.5 | 1570.3 | 1290.0 | 1505.2            | 1025.0,<br>1250* | 1369.5              |
| p-Cl                 | 3592.2 | 1571.4 | 1305.0 | 1555.1            | 1087.4           | 1393.6              |
| p-Br                 | 3580.8 | 1570.5 | 1305.0 | 1554.6            | 1069.7           | 1370.0              |
| p-OMe                | 3577.6 | 1572.6 | 1288.0 | 1608.3,<br>1500.0 | 1028.9,<br>1244* | 1370.0              |

La segunda señal se debe a la absorción C-O-C del grupo metoxilo como sustituyente.

**Tabla 5. Absorción en infrarrojo de los derivados 7-[(o- y p-R<sub>1</sub>)-fenil]-10,10-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-benz[c]acridin-8-ona (Serie 17).**



17

(cm<sup>-1</sup>)

| R <sub>1</sub> /abs. | C=O    | C=N    | C - N  | C=C           | CH <sub>3</sub> gem |
|----------------------|--------|--------|--------|---------------|---------------------|
| o-Cl                 | 1687.6 | 1550.7 | 1255.0 | 1502.5        | 1365.5              |
| o-Br                 | 1696.4 | 1554.2 | 1250.0 | 1604.7,1506.3 | 1369.4              |
| o-OMe                | 1695.5 | 1550.3 | 1243.0 | 1501.2        | 1370.0              |
| p-Cl                 | 1691.5 | 1546.9 | 1255.0 | 1498.1        | 1350.0              |
| p-Br                 | 1694.1 | 1546.7 | 1244.0 | 1500.0        | 1370.0              |
| p-OMe                | 1693.4 | 1547.6 | 1244.0 | 1608.6,1504.8 | 1369.0              |

## RMN $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ (Serie 16).

Para el compuesto **16e** el protón 1 se desplaza a campo bajo como un doble de doble por su acoplamiento con H2 y con H3, en 9.23 ppm, el H4 se desplaza a 7.87 ppm como un doble de doble. En un intervalo corto (7.63-7.68 ppm) aparecen las señales correspondientes a H2, H3, H5, H3' y H5'. A campo más alto el H6' a 7.43 ppm como un doble de doble, el H6 como un doblete a 7.17 ppm y H2' como un doble de doble a 7.16 ppm.

El metino correspondiente a H8 aparece como un cuarteto en 4.74 ppm, debido a su acoplamiento con los protones del metileno H9 y con el protón del alcohol; mientras que el protón del alcohol a 4.55 ppm aparece como un doblete, debido al acoplamiento que tiene con el protón H8. Cada protón del metileno 11 (H11b y H11c) presenta un doblete bien definido a 3.21 y 2.88 ppm respectivamente. Los protones del metileno 9 (H9a y H9b) también aparecen como dos dobletes pero muy juntos, a 1.77 y 1.78 ppm. En cuanto a los metilos geminales (CH3a y CH3b), cada uno tiene una señal en 0.94 y 1.2 ppm respectivamente.

El espectro COSY muestra el acoplamiento de H9a y H9b con H8, también se observa el acoplamiento de H8 con el protón del alcohol en la misma posición, mientras que H11a sólo se acopla con H11b. Además se observan los acoplamientos de H3 con H4, H5 con H6 y H5' con H6'.

El DEPT muestra quince carbonos protonados, de los cuales dos señales a campo alto corresponden a los metilos geminales, dos a los metilenos de las posiciones 9 y 11, un metino correspondiente a H8 y a campo bajo diez metinos del sistema aromático.

Del espectro de  $^{13}\text{C}$  se pueden restar las señales mostradas en el DEPT para obtener los carbonos cuaternarios. Con el HETCOR se establecen los carbonos correspondientes a cada protón, y el HMBC muestra el acoplamiento a dos y tres ligaduras  $\sigma$ , determinando los carbonos cuaternarios.

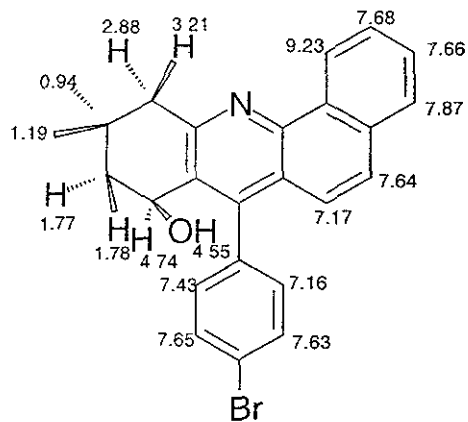


En el HMBC se observa el acoplamiento, a dos ligaduras  $\sigma$  de los protones del metileno 11 (11c y 11b) con el C11a y a tres ligaduras  $\sigma$  con el C7a. Los protones del metileno 9 (9a y 9b) se acoplan con los carbonos C7a, C11 y con los dos metilos geminales. En cuanto a los protones de los metilos geminales se observa su acoplamiento a sí mismos y con C9 y C11. A su vez H11c y H11b se acoplan con el C9 y con los metilos geminales.

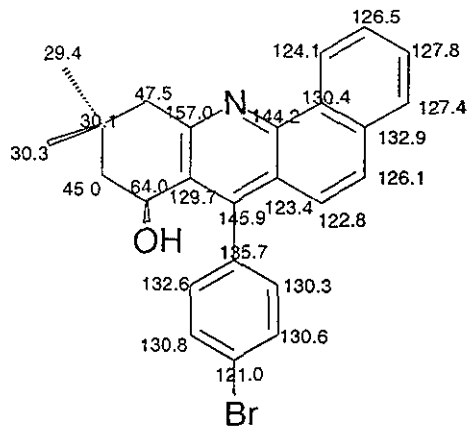
Para la zona de los aromáticos se observan los siguientes acoplamientos: H4(C2), H4(C12b), H5(C4), H5(C6a), H5(C12b), H6(C4a), H6(C7), H2'(C7), H2'(C4'), H2'(C6'), H3'(C1'), H3'(C5'), H6'(C7), H6'(C2') y H6'(C4').

La disposición espacial de los protones, en especial los del anillo D del sistema benz[c]acridina se determinó con el experimento NOESY para el derivado **16f**, observándose las siguientes interacciones espaciales: CH3a con CH3b, H9b con CH3b, H9a con CH3a, H9a con H8, H9b con el protón del alcohol, H11b con H11c y H11c con el protón del alcohol.

El espectro de hidrógeno con agua deuterada nos permite conocer la señal correspondiente al protón del alcohol, y para el derivado **16e** ésta aparece en 4.55 ppm. En la Figura 7 se muestran los desplazamientos en ppm para la RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para el derivado **16e**. La Tabla 6 muestra los desplazamientos químicos de la RMN  $^1\text{H}$  y la Tabla 7 los de  $^{13}\text{C}$  para los derivados de la Serie 16.



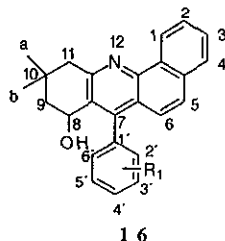
7 a



7 b

Figura 7. Desplazamientos en ppm de RMN  $^1\text{H}$  7a y  $^{13}\text{C}$  7b para el derivado 16e.

Tabla 6. Desplazamiento químico de RMN <sup>1</sup>H para los derivados 7-[(o- y p- R<sub>1</sub>)-fenil]-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahydro-benz[*c*]acridina (Serie 16).

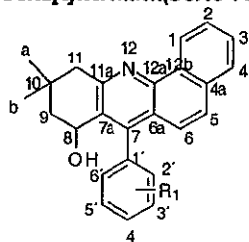


|                  |          | δ (ppm)          |                       |                       |                      |                       |                       |
|------------------|----------|------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| H/R <sub>1</sub> |          | o-Cl             | o-Br                  | o-OMe                 | p-Cl                 | p-Br                  | p-OMe                 |
| H <sub>1</sub>   | 9.23     | J=2.0,7.0(d,d)   | 9.18 J=1.5,7.5(d,d)   | 9.22 J=2.7,6.6 (d,d)  | 9.22 J=2.4,7.0 (d,d) | 9.23 J=2.0,8.0 (d,d)  | 9.23 J=2.4,7.0 (d,d)  |
| H <sub>2</sub>   | 7.76     | J=3.0,6.9(d,t)   | 7.71 J=2.0,8.0(d,t)   | 7.73 J=2.5,6.8 (d,t)  | 7.74 J=2.4,6.6 (d,t) | 7.68 J=2.0,8.0 (d,t)  | 7.72 J=3.0,7.0 (d,t)  |
| H <sub>3</sub>   | 7.72     | J=3.3,6.9(d,t)   | 7.68 J=2.0,7.5(d,t)   | 7.72 J=2.5,6.8 (d,t)  | 7.71 J=2.4,6.0(d,t)  | 7.66 J=2.0,8.0 (d,t)  | 7.72 J=3.0,7.0 (d,t)  |
| H <sub>4</sub>   | 7.95     | J=2.1,6.0(d,d)   | 7.92 J=1.5,8.0 (d,d)  | 7.93 J=3.0,6.3 (d,d)  | 7.95 J=3.3,6.3 (d,d) | 7.87 J=1.5,7.5 (d,d)  | 7.94 J=2.4,5.7 (d,d)  |
| H <sub>5</sub>   | 7.74     | J=9.9 (d)        | 7.70 J=9.5 (d)        | 7.70 J=9.0 (d)        | 7.72 J=9.6 (d)       | 7.64 J=7.5 (d)        | 7.70 J=9.3 (d)        |
| H <sub>6</sub>   | 7.02     | J=9.9 (d)        | 6.94 J=9.0 (d)        | 7.16 J=9.0 (d)        | 7.17 J=9.3 (d)       | 7.17 J=9.0 (d)        | 7.25 J=9.0 (d)        |
| H <sub>9a</sub>  | 1.81     | J=4.5,15.0(d,d)  | 1.73 J=5.5,13.5(d,d)  | 1.78 J=6.0,13.8 (d,d) | 1.78 J=4.8 (d)       | 1.77 J=5.5(d)         | 1.71 J=5.1,14.1(d,d)  |
| H <sub>9b</sub>  | 1.81     | J=4.5,15.0(d,d)  | 1.81 J=6.0,14.0 (d,d) | 1.78 J=6.0,13.8(d,d)  | 1.78 J=4.8 (d)       | 1.78 J=5.5 (d)        | 1.81 J=5.1,14.1 (d,d) |
| H <sub>11b</sub> | 2.93     | J=1.5,16.0(d,d)  | 2.97 J=1.5,16.0 (d,d) | 2.89 J=6.8,16.0(d,d)  | 2.90 J=15.9(d)       | 2.88 J=16.0 (d)       | 2.88 J=15.9 (d)       |
| H <sub>11c</sub> | 3.30     | J=1.5,16.0(d,d)  | 3.20 J=1.4,15.5(d,d)  | 3.20 J=6.0,16.0(d,d)  | 3.21 J=15.9(d)       | 3.21 J=16.0 (d)       | 3.26 J=15.6 (d)       |
| HC <sub>8</sub>  | 4.70     | J=5.0,10.0 (d,d) | 4.56 J=5.5,11.0 (d,d) | 4.73 J=5.1,10.0(d,d)  | 4.59 J=4.8,9.6 (d,d) | 4.74 J=5.0,10.0 (d,d) | 4.77 J=2.4,7.0 (d,d)  |
| CH <sub>3a</sub> | 0.90 (s) | 0.87 (s)         | 0.92 (s)              | 0.95 (s)              | 0.94 (s)             | 0.92 (s)              | 0.92 (s)              |
| CH <sub>3b</sub> | 1.20 (s) | 1.16 (s)         | 1.19 (s)              | 1.19 (s)              | 1.19 (s)             | 1.21 (s)              | 1.21 (s)              |
| OH               | 4.60     | J=5.0 (d)        | 4.68 J=5.4 (d)        | 4.48 J=4.8 (d)        | 4.63 J=4.8 (d)       | 4.55 J=5.0 (d)        | 4.56 J=4.2 (d)        |
| R <sub>1</sub>   |          |                  |                       | 3.61 (s)              |                      |                       | 3.85 (s)              |
| H <sub>2'</sub>  |          |                  |                       |                       | 7.30 J=2.1,8.1 (d,d) | 7.16 J=2.0,8.5(d,d)   | 7.17 J=2.1,8.1 (d,d)  |
| H <sub>3'</sub>  | 7.51     | J=2.4,6.9 (d,d)  | 7.76 J=1.0,8.5 (d,d)  | 7.10 J=2.0,8.0 (d,d)  | 7.57 J=2.4,8.4 (d,d) | 7.63 J=2.0,7.0 (d,d)  | 7.07 J=2.4,8.1(d,d)   |
| H <sub>4'</sub>  | 7.49     | J=3.3,7.2 (d,t)  | 7.41 J=2.0,7.5 (d,t)  | 7.49 J=2.4,8.1 (d,t)  |                      |                       |                       |
| H <sub>5'</sub>  | 7.64     | J=2.7,7.2 (d,t)  | 7.526 J=1.0,7.5 (d,t) | 7.20 J=2.4,8.1 (d,t)  | 7.61 J=2.4,8.1 (d,d) | 7.65 J=2.0,7.0 (d,d)  | 7.11 J=2.4,8.1 (d,d)  |
| H <sub>6'</sub>  | 7.54     | J=3.3,7.2 (d,d)  | 7.45 J=1.5,7.5 (d,d)  | 7.33 J=2.0,8.0 (d,d)  | 7.50 J=2.4,8.1 (d,d) | 7.43 J=2.0,8.5 (d,d)  | 7.44 J=2.1,8.4 (d,d)  |

Nota: los valores de J se dan en Hz

(s) singlete, (d) doblete, (t) triplete.

Tabla 7. Desplazamiento químico en RMN  $^{13}\text{C}$  para los derivados 7-[(o- y p- R<sub>1</sub>)-fenil]-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahidro-benz[*c*]acridina(Serie 16).



16

$\delta$  (ppm)

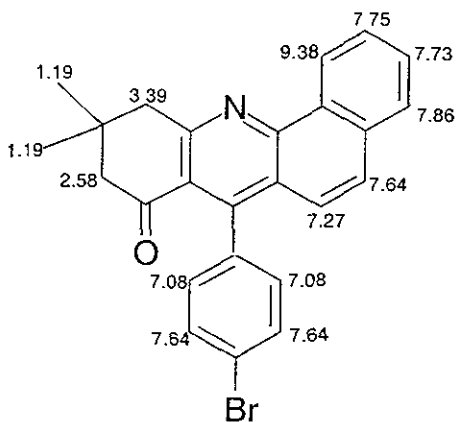
| $^{13}\text{C}/\text{R}_1$ | o-Cl  | o-Br   | o-OMe | p-Cl  | p-Br  | p-OMe |
|----------------------------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|
| C <sub>1</sub>             | 124.0 | 124.03 | 124.0 | 124.0 | 124.1 | 124.1 |
| C <sub>2</sub>             | 127.0 | 127.1  | 129.5 | 126.9 | 126.5 | 128.0 |
| C <sub>3</sub>             | 128.2 | 128.2  | 126.0 | 128.1 | 127.8 | 126.0 |
| C <sub>4</sub>             | 127.7 | 127.7  | 127.6 | 127.7 | 127.4 | 127.6 |
| C <sub>4a</sub>            | 131.4 | 130.4  | 131.1 | 132.7 | 132.9 | 132.7 |
| C <sub>5</sub>             | 126.7 | 126.7  | 126.7 | 126.4 | 126.1 | 126.7 |
| C <sub>6</sub>             | 122.3 | 122.4  | 123.1 | 122.9 | 122.8 | 123.4 |
| C <sub>6a</sub>            | 123.4 | 123.3  | 123.4 | 123.5 | 123.4 | 124.1 |
| C <sub>7</sub>             | 144.2 | 145.9  | 145.5 | 146.1 | 145.9 | 146.9 |
| C <sub>7a</sub>            | 130.4 | 130.3  | 129.0 | 130.0 | 129.7 | 130.3 |
| C <sub>8</sub>             | 64.5  | 64.5   | 64.7  | 63.9  | 64.0  | 64.2  |
| C <sub>9</sub>             | 45.4  | 45.4   | 45.1  | 45.0  | 45.0  | 44.9  |
| C <sub>10</sub>            | 30.7  | 30.8   | 30.4  | 30.2  | 30.1  | 30.2  |
| C <sub>11</sub>            | 47.5  | 47.4   | 47.4  | 47.6  | 47.5  | 47.4  |
| C <sub>11a</sub>           | 157.3 | 157.5  | 157.1 | 157.1 | 157.0 | 157.3 |
| C <sub>12a</sub>           | 144.2 | 144.2  | 143.7 | 144.1 | 144.2 | 144.0 |
| C <sub>12b</sub>           | 130.6 | 130.3  | 130.5 | 130.4 | 130.4 | 130.5 |
| CH <sub>3a</sub>           | 28.3  | 28.3   | 30.6  | 29.4  | 29.4  | 30.1  |
| CH <sub>3b</sub>           | 30.7  | 30.8   | 31.0  | 30.3  | 30.3  | 30.7  |
| R <sub>1</sub>             |       |        | 55.4  |       |       | 55.0  |
| C <sub>1'</sub>            | 135.1 | 137.1  | 132.7 | 135.4 | 135.7 | 135.5 |
| C <sub>2'</sub>            | 117.9 | 122.0  | 157.3 | 130.2 | 130.3 | 129.8 |
| C <sub>3'</sub>            | 128.9 | 132.0  | 111.2 | 127.9 | 130.8 | 113.5 |
| C <sub>4'</sub>            | 129.8 | 129.9  | 127.9 | 123.5 | 121.0 | 158.7 |
| C <sub>5'</sub>            | 126.6 | 127.0  | 120.1 | 127.9 | 130.6 | 113.4 |
| C <sub>6'</sub>            | 132.8 | 132.8  | 131.8 | 132.4 | 132.6 | 131.6 |

## RMN $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ (Serie 17)

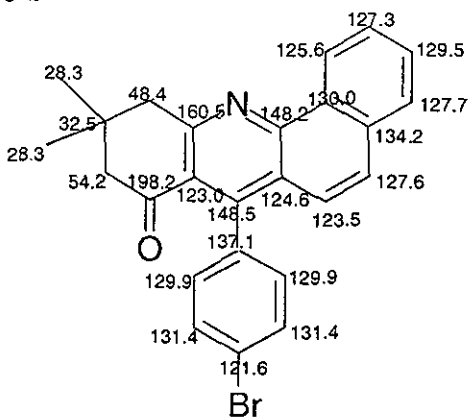
Los desplazamientos químicos de algunos de los protones y carbonos son similares a los observados por los derivados de la serie 16. Sin embargo, la presencia del carbonilo modifica algunas señales. Una característica importante en esta serie de derivados es que tanto los protones de los metilenos 9 y 11, así como los metilos geminales son equivalentes, y los protones del fenilo presentan un típico sistema AA'BB' en comparación con la serie 16.

El experimento DEPT para el derivado 17e presenta diez metinos, pero debido al sistema AA'BB' del anillo aromático, sólo se observan ocho señales. También se observan dos metilenos y un metilo que en realidad corresponde a los dos metilos geminales.

Con el HETCOR se establecieron los carbonos protonados y con el experimento HMBC los carbonos cuaternarios. En el HMBC a campo alto se observan los siguientes acoplamientos: H9(C10), H9(C11), H9(CH3a y CH3b), H11(C9), H11(C10), H11(CH3a y CH3b), H9(C8) y H9(C7a). A campo bajo se observan los acoplamientos: H4(C2), H5(C6a), H5(C12b), H6(C4a), H6(C7), H6(C12a), H2'(C6'), H2'(C4'), H3'(C1'), H3'(C5'), H5'(C1'), H5'(C1'), H5'(C3'), H6'(C2') y H6'(C4'). En la Figura 8 se muestran los desplazamientos en ppm de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para el derivado 17e. La Tabla 8 presenta los desplazamientos de RMN  $^1\text{H}$  y la Tabla 9 los de  $^{13}\text{C}$  para los derivados de la Serie 17.



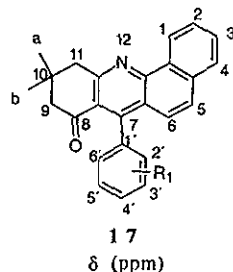
8 a



8 b

**Figura 8.** Desplazamientos químicos en ppm de RMN  $^1\text{H}$  (8a) y  $^{13}\text{C}$  (8b) para el derivado 17e.

Tabla 8. Desplazamiento químico en RMN <sup>1</sup>H para los derivados 7-[(o- y p-R<sub>1</sub>)-fenil]-10,10-dimetil-8,9,10,11-tetrahydro-benz[*c*]acridin-8-ona(Serie 17).

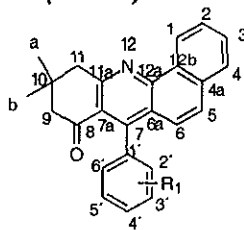


| H/R <sub>1</sub> | o-Cl                 | o-Br                 | o-OMe                | p-Cl                   | p-Br                   | p-OMe                  |
|------------------|----------------------|----------------------|----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| H <sub>1</sub>   | 9.28 J=3.3,6.3(d,d)  | 9.25 J=3.6,6.0 (d,d) | 9.24 J=3.6,6.3 (d,d) | 9.38 J=3.3,6.4 (d,d)   | 9.38 J=2.5,7.5 (d,d)   | 9.25 J=3.0,6.3 (d,d)   |
| H <sub>2</sub>   | 7.84 J=2.4,6.3(d,t)  | 7.83 J=3.3,6.9 (d,t) | 7.80 J=3.0,6.0 (d,t) | 7.76 J=1.8,9.0 (d,t)   | 7.75 J=2.0,9.0 (d,t)   | 7.80 J=2.5,6.6 (d,t)   |
| H <sub>3</sub>   | 7.83 J=2.4,6.3 (d,t) | 7.81 J=3.3,7.0 (d,t) | 7.78 J=3.0,6.0 (d,t) | 7.73 J=1.5,6.0 (d,t)   | 7.73 J=2.5,9.5 (d,t)   | 7.78 J=2.4,6.3(d,t)    |
| H <sub>4</sub>   | 8.01 J=3.3,5.7 (d,d) | 8.00 J=3.3,6.3 (d,d) | 7.98 J=3.0,6.3 (d,d) | 7.86 J=2.4,6.9 (d,d)   | 7.86 J=2.5,7.0 (d,d)   | 7.98 J=3.3,6.0 (d,d)   |
| H <sub>5</sub>   | 7.82 J=9.3 (d)       | 7.81 J=9.3 (d)       | 7.79 J=9.6 (d)       | 7.64 J=9.3 (d)         | 7.64 J=8.5 (d)         | 7.78 J=9.6 (d)         |
| H <sub>6</sub>   | 7.08 J=9.3 (d)       | 7.04 J=9.3 (d)       | 7.21 J=9.3 (d)       | 7.27 J=9.3 (d)         | 7.27 J=9.0 (d)         | 7.29 J=9.0 (d)         |
| H <sub>9a</sub>  | 2.55 J=16.5 (d)      | 2.52 J=15.6 (d)      | 2.55 (s)             | 2.58 (s)               | 2.58 (s)               | 3.34 (s)               |
| H <sub>9b</sub>  | 2.63 J=16 (d)        | 2.63 J=16.2 (d)      | 2.55 (s)             | 2.58 (s)               | 2.58 (s)               | 3.34 (s)               |
| H <sub>11a</sub> | 3.35 (s)             | 3.36 (s)             | 3.57 (s)             | 3.32 (s)               | 3.39 (s)               | 2.57 (s)               |
| H <sub>11b</sub> | 3.35 (s)             | 3.37 (s)             | 3.57 (s)             | 3.32 (s)               | 3.39 (s)               | 2.57 (s)               |
| CH <sub>2a</sub> | 1.10 (s)             | 1.08 (s)             | 1.09 (s)             | 1.19 (s)               | 1.19 (s)               | 1.11 (s)               |
| CH <sub>2b</sub> | 1.15 (s)             | 1.14 (s)             | 1.11 (s)             | 1.19 (s)               | 1.19 (s)               | 1.11 (s)               |
| R <sub>1</sub>   |                      |                      | 3.57 (s)             |                        |                        | 3.85 (s)               |
| H <sub>2'</sub>  |                      |                      |                      | 7.14 J=1.8,8.4(AA'BB') | 7.08 J=1.5,8.5(AA'BB') | 7.12 J=2.5,9.0(AA'BB') |
| H <sub>3'</sub>  | 7.62 J=1.8,7.2(d,d)  | 7.76 J=1.5,7.8 (d,d) | 7.07 J=2.0,7.8 (d,d) | 7.49 J=1.8,8.4(AA'BB') | 7.64 J=1.5,8.5(AA'BB') | 7.04 J=2.5,9.0(AA'BB') |
| H <sub>4'</sub>  | 7.48 J=1.5,7.2 (d,t) | 7.42 J=2.1,8.1 (d,t) | 7.05 J=2.7,7.8 (d,t) |                        |                        |                        |
| H <sub>5'</sub>  | 7.53 J=1.8,7.2 (d,t) | 7.52 J=1.5,7.5 (d,t) | 7.45 J=2.1,8.4 (d,t) | 7.49 J=1.8,8.4(AA'BB') | 7.64 J=1.5,8.5(AA'BB') | 7.04 J=2.5,9.0(AA'BB') |
| H <sub>6'</sub>  | 7.26 J=2.1,6.9 (d,d) | 7.24 J=1.5,7.2 (d,d) | 7.13 J=2.0,8.1 (d,d) | 7.14 J=1.8,8.4(AA'BB') | 7.08 J=1.5,8.5(AA'BB') | 7.12 J=2.5,9.0(AA'BB') |

Los valores de J se dan en Hz.

(s) singulete (d) doblete (t) triplete.

Tabla 9. Desplazamiento químico en RMN  $^{13}\text{C}$  para los derivados 7-[(o- y p-R<sub>1</sub>)-fenil]-10,19-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-benz[*c*]acridin-8-ona(Serie 17).



17

$\delta$ [ppm]

| $^{13}\text{C}/\text{R}_1$ | o-Cl  | o-Br  | o-OMe | p-Cl  | p-Br  | p-OMe |
|----------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| C <sub>1</sub>             | 124.8 | 124.8 | 124.8 | 125.6 | 125.6 | 125.4 |
| C <sub>2</sub>             | 127.9 | 127.8 | 127.3 | 127.3 | 127.3 | 127.6 |
| C <sub>3</sub>             | 127.5 | 127.5 | 127.2 | 127.7 | 129.5 | 129.9 |
| C <sub>4</sub>             | 127.9 | 127.9 | 127.8 | 127.7 | 127.7 | 128.3 |
| C <sub>4a</sub>            | 133.7 | 133.7 | 133.6 | 134.2 | 134.2 | 134.1 |
| C <sub>5</sub>             | 129.6 | 129.7 | 129.4 | 129.4 | 127.6 | 127.8 |
| C <sub>6</sub>             | 122.5 | 122.5 | 123.2 | 123.5 | 123.5 | 123.9 |
| C <sub>6a</sub>            | 123.5 | 123.4 | 124.1 | 124.6 | 124.6 | 124.9 |
| C <sub>7</sub>             | 145.6 | 147.2 | 146.0 | 148.5 | 148.5 | 149.5 |
| C <sub>7a</sub>            | 122.9 | 122.6 | 123.9 | 123.1 | 123.0 | 124.1 |
| C <sub>8</sub>             | 198.9 | 196.8 | 196.9 | 198.2 | 198.2 | 197.9 |
| C <sub>9</sub>             | 52.8  | 52.8  | 53.0  | 54.2  | 54.2  | 54.0  |
| C <sub>10</sub>            | 32.0  | 31.9  | 31.9  | 32.5  | 32.5  | 32.5  |
| C <sub>11</sub>            | 47.4  | 47.4  | 47.5  | 48.4  | 48.4  | 48.2  |
| C <sub>11a</sub>           | 160.6 | 160.6 | 160.3 | 160.5 | 160.5 | 161.0 |
| C <sub>12a</sub>           | 147.1 | 147.2 | 146.9 | 148.1 | 148.2 | 147.2 |
| C <sub>12b</sub>           | 129.8 | 129.8 | 129.9 | 130.6 | 130.0 | 130.1 |
| CH <sub>3a</sub>           | 27.1  | 27.0  | 27.4  | 27.7  | 28.3  | 28.3  |
| CH <sub>3p</sub>           | 28.2  | 28.3  | 28.0  | 27.7  | 28.3  | 28.3  |
| R <sub>1</sub>             |       |       | 55.3  |       |       | 55.5  |
| C <sub>1'</sub>            | 136.6 | 138.7 | 133.6 | 136.5 | 137.1 | 134.1 |
| C <sub>2'</sub>            | 131.2 | 121.5 | 155.9 | 129.6 | 129.9 | 130.1 |
| C <sub>3'</sub>            | 129.2 | 132.0 | 111.1 | 128.4 | 131.4 | 113.9 |
| C <sub>4'</sub>            | 128.9 | 129.3 | 129.0 | 133.5 | 121.6 | 159.0 |
| C <sub>5'</sub>            | 127.0 | 127.5 | 120.3 | 128.4 | 131.4 | 113.9 |
| C <sub>6'</sub>            | 129.7 | 129.7 | 129.2 | 129.6 | 129.9 | 130.1 |



## **Espectrometría de Masas (Serie 16).**

Dentro de esta serie de derivados, se observa que el ión molecular es muy estable y representa el Pico Base para dichos compuestos, con excepción cuando el sustituyente  $R_1$  es p-Br. Otro fragmento importante para esta serie es el ión de  $m/z$   $[M-84]^+$  con una abundancia relativa considerable.

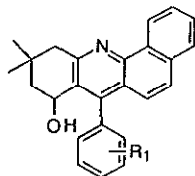
Para poder diferenciar a los derivados de esta serie cuando el sustituyente se encuentra en posición orto ó para, recurrimos a fragmentos característicos que aparecen para los derivados orto, en los cuales aparecen cinco fragmentos que son los iones a  $m/z$   $[M-(18+R_1)]^+$ ,  $[M-R_1]^+$ ,  $[M-(HR_1+33)]^+$ ,  $[M-(HR_1+47)]^+$  y  $[M-(R_1+56)]^+$ , los cuales no aparecen en el caso de los derivados en posición para. La Tabla 10 muestra las abundancias relativas de los fragmentos característicos para los derivados de la Serie 16.

## **Espectrometría de Masas (Serie 17).**

En el estudio por Espectrometría de Masas se observa que los derivados de esta Serie presentan un patrón general de fragmentación similar, y que al igual que en la Serie 16 se puede diferenciar entre los compuestos cuyo sustituyente  $R_1$  está en posición orto ó para, mediante fragmentos característicos. Por ejemplo, el ión a  $m/z$   $[M-R_1]^+$  lo presentan todos los derivados, sin embargo para los compuestos cuyo sustituyente se encuentra en posición orto es el Pico Base, mientras que en los compuestos en posición para la abundancia relativa de este ión es pequeña, para estos últimos compuestos el Pico Base es el Ión Molecular y sólo en el caso del p-Br el ión a  $m/z$  266 es el Pico Base.

Existen dos fragmentos además que permiten diferenciar la posición orto de la para, siendo éstos los iones a  $m/z$   $[M-(R_1+16)]^+$  y  $[M-(R_1+30)]^+$ , que aunque sus abundancias relativas son pequeñas éstas son observables, no así en los derivados en posición para. En la Tabla 11 se muestran las abundancias relativas de los fragmentos importantes para los derivados de la Serie 17.

Tabla 10. Abundancias relativas de los fragmentos principales en Espectrometría de Masas para los derivados 7-[(o- y p-R<sub>1</sub>)-fenil]-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahydro-benz[*c*]acridina(Serie 16).



16

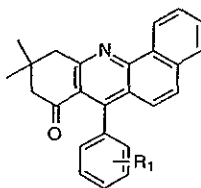
m/z

| R <sub>1</sub> | M <sup>+</sup> | [M-1] <sup>+</sup> | [M-15] <sup>+</sup> | [M-17] <sup>+</sup> | [M-18] <sup>+</sup> | [M-33] <sup>+</sup> | [M-43] <sup>+</sup> | [M-56] <sup>+</sup> | [M-57] <sup>+</sup> |
|----------------|----------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| p-Cl           | 100.0          | 41.4               | 7.8                 | 16.2                | 11.7                | 34.6                | 5.3                 | 8.1                 | 15.2                |
| p-Br           | 97.5           | 41.4               | 19.3                | 27.4                | 20.3                | 44.2                | 14.7                | 20.3                | 27.7                |
| p-OMe          | 100.0          | 37.9               | 10.6                | 14.5                | 25.2                | 34.0                | 4.6                 | 4.9                 | 9.2                 |
| o-Cl           | 100.0          | 17.7               | 5.7                 | 13.5                | 12.8                | 27.6                | 4.4                 | 1.8                 | 4.2                 |
| o-Br           | 100.0          | 5.0                | 14.2                | 17.0                | 32.6                | 51.0                | 4.2                 | 1.8                 | 5.0                 |
| o-OMe          | 100.0          | 21.3               | 5.3                 | 7.8                 | 12.4                | 32.6                | 3.5                 | 1.8                 | 3.5                 |

m/z

| R <sub>1</sub> | [M-84] <sup>+</sup> | 276  | 267  | 239  | [M-(R <sub>1</sub> +18)] <sup>+</sup> | [M-R <sub>1</sub> ] <sup>+</sup> | [M-(HR <sub>1</sub> +33)] <sup>+</sup> | [M-(HR <sub>1</sub> +47)] <sup>+</sup> | [M-(R <sub>1</sub> +56)] <sup>+</sup> |
|----------------|---------------------|------|------|------|---------------------------------------|----------------------------------|--|--|---------------------------------------|
| p-Cl           | 86.2                | 36.0 | 15.5 | 4.2  | ....                                  | ....                             | ....                                   | ....                                   | ....                                  |
| p-Br           | 100.0               | 63.5 | 55.0 | 18.2 | ....                                  | ....                             | ....                                   | ....                                   | ....                                  |
| p-OMe          | 78.3                | 12.7 | 4.9  | 4.2  | ....                                  | ....                             | ....                                   | ....                                   | ....                                  |
| o-Cl           | 60.3                | 44.0 | 10.6 | 3.5  | 13.5                                  | 21.3                             | 6.4                                    | 25.5                                   | 33.3                                  |
| o-Br           | 48.2                | 61.0 | 16.3 | 5.3  | 19.1                                  | 35.0                             | 22.1                                   | 16.4                                   | 33.3                                  |
| o-OMe          | 37.6                | 48.9 | 7.0  | 2.8  | 12.0                                  | 20.6                             | 2.8                                    | 5.0                                    | 11.3                                  |

**Tabla 11. Abundancias relativas de los fragmentos característicos en Espectrometría de Masas de los derivados 7-[(o- y p-R<sub>1</sub>)-fenil]-10,10-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-benz[*c*]acridin-8-ona (Serie 17).**



17

m/z

| R <sub>1</sub> | M <sup>+</sup> | [M-1] <sup>+</sup> | [M-15] <sup>+</sup> | [M-29] <sup>+</sup> | [M-43] <sup>+</sup> | [M-56] <sup>+</sup> | [M-R <sub>1</sub> ] <sup>+</sup> |
|----------------|----------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------------------|
| p-Cl           | 100.0          | 13.1               | 6.7                 | 25.4                | 9.2                 | 35.7                | 2.8                              |
| p-Br           | 87.7           | 11.6               | 3.2                 | 22.5                | 8.1                 | 27.4                | 13.3                             |
| p-OMe          | 100.0          | 19.5               | 3.9                 | 17.0                | 3.6                 | 36.2                | 2.5                              |
| o-Cl           | 0.6            | 0.1                | 0.5                 | 0.5                 | 0.6                 | 0.1                 | 100.0                            |
| o-Br           | 0.6            | 0.1                | 0.3                 | 0.5                 | 0.6                 | 0.03                | 100.0                            |
| o-OMe          | 26.2           | 1.8                | 4.2                 | 8.2                 | 4.2                 | 2.8                 | 100.0                            |

m/z

| R <sub>1</sub> | [M-(R <sub>1</sub> +56)] <sup>+</sup> | [M-84] <sup>+</sup> | 266   | 264  | 239  | [M-(R <sub>1</sub> +16)] <sup>+</sup> | [M-(R <sub>1</sub> +30)] <sup>+</sup> |
|----------------|---------------------------------------|---------------------|-------|------|------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| p-Cl           | 22.6                                  | 6.4                 | 50.8  | 16.0 | 7.0  | ****                                  | ****                                  |
| p-Br           | 53.0                                  | 4.2                 | 100.0 | 54.7 | 25.0 | ****                                  | ****                                  |
| p-OMe          | 2.8                                   | 2.1                 | 7.1   | 2.8  | 2.8  | ****                                  | ****                                  |
| o-Cl           | 2.1                                   | 0.7                 | 5.0   | 4.0  | 2.1  | 14.8                                  | 5.6                                   |
| o-Br           | 1.4                                   | 0.1                 | 2.8   | 3.5  | 2.1  | 14.0                                  | 5.6                                   |
| o-OMe          | 1.8                                   | 1.0                 | 2.8   | 2.1  | 1.8  | 3.1                                   | 3.1                                   |

## Rayos X.

La disposición espacial de los átomos en un compuesto se conoce con la Difracción con Rayos X de la molécula. Con el espectro NOESY en RMN  $^1\text{H}$  se obtuvo información de la disposición espacial de los protones, y las asignaciones hechas con éste experimento concuerdan con la información de los Rayos X, en especial para los derivados de la Serie 16. Los Espectros 57 y 58 muestran los Difractogramas por Rayos X para los derivados **16d** y **17e** respectivamente.

#### IV. 5. Ensayo de Citotoxicidad.

El protocolo de este ensayo es el que se lleva a cabo en el Instituto Nacional del Cancer en Washington, USA., el cual es un método colorimétrico que mide el contenido de células adherentes en cultivo en platos de 96 pozos por Espectrofotometría, usando como colorante sulforrodamina B. El ensayo se realizó en el laboratorio de Pruebas de Actividad Biológica del Instituto de Química de la UNAM., por la Bióloga María del Carmen Gutiérrez Coutiño. Los dos tipos de células que se emplearon son: carcinoma epiteloides humano en cervix y carcinoma epidermoide en laringe.

La técnica empleada en el ensayo de citotoxicidad es la siguiente:

- Se obtiene una solución patrón de  $5 \times 10^4$  células/ml a partir de cultivos de células con un 70-80% de confluencia.

- Se colocan 100  $\mu$ l de la solución en cada pozo (placa de 96 pozos).

- Se incuba la placa por 24 hrs. a 37°C en una atmósfera de 4.5% de CO<sub>2</sub> y se agrega la sustancia a probar.

- Después de 48 hrs. se fija la sustancia a probar a 4°C con 50  $\mu$ l de ácido tricloroacético al 50%.

- La placa se lava y se seca.

- Se tiñe la placa con una solución de sulforrodamina B al 0.4% en ácido tricloroacético al 1% por 30 min.

- Se lava la placa con ácido acético al 1% y se seca.

- A la placa se le adiciona la base [tris(hidroximetil)aminometano] (TRIS) a pH=10, se agita y se toman lecturas de densidad óptica a 515 nm.

Es importante mencionar que para dicho ensayo se requiere una cantidad pequeña de muestra y el tiempo de la prueba es alrededor de una semana. A continuación se presenta la Tabla de resultados preliminares obtenidos del ensayo en los dos carcinomas probados.

## Ensayo de Citotoxicidad con Sulforrodamina B

| Compuesto | CEL.HeLA<br>% de inhibición | CEL.HEp-2<br>% de inhibición |
|-----------|-----------------------------|------------------------------|
| 15b       | 64.48*                      | 53.27*                       |
| 15d**     | 55.54*                      | 45.66                        |
| 15f       | 55.22*                      | 45.12                        |
| 15g       | 20.89                       | 21.85                        |
| 15h**     | 77.18*                      | 74.05*                       |
| 16b       | 72.08*                      | 51.63*                       |
| 16c       | 85.24*                      | 75.65*                       |
| 16d       | 60.5*                       | 56.03*                       |
| 16e       | 43.23                       | 24.44                        |
| 16f       | 42.78                       | 23.96                        |
| 17a       | 59.49*                      | 44.48                        |
| 17d       | 27.67                       | 18.62                        |
| 17e       | 59.74*                      | 45.04                        |
| 17f       | 13.34                       | 2.18                         |
|           |                             |                              |

\* sustancias con actividad citotóxica.

\*\* se probaron 16.6  $\mu\text{g/ml}$ .

Las sustancias se probaron a una concentración de 20  $\mu\text{g/ml}$  a una longitud de onda de 515 nm.

Cél. HeLA: carcinoma epiteloides humano, cervix.

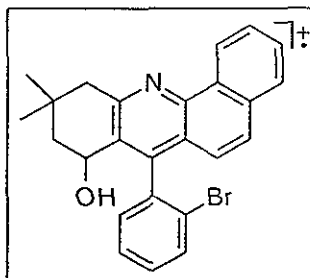
Cél. HEp-2: carcinoma epidermoide humano, laringe.

V.1. Alta Resolución.

V.1.1 Espectrometría de Masas  
de Alta Resolución del  
derivado 16b.

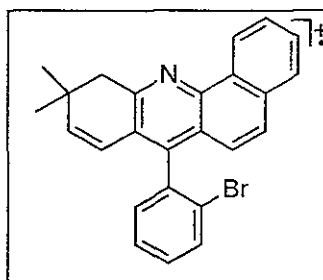
**Ión Molecular**

Fórmula molecular  $C_{25}H_{22}ONBr$   
m/z observada 431.0876  
m/z estimada 431.0885  
error estimado [ppm] -1.9



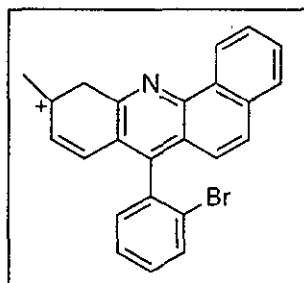
**Ión de m/z [M-18]<sup>+</sup>**

Fórmula molecular  $C_{25}H_{20}NBr$   
m/z observada 413.0786  
m/z estimada 413.0779  
error estimado [ppm] +1.7



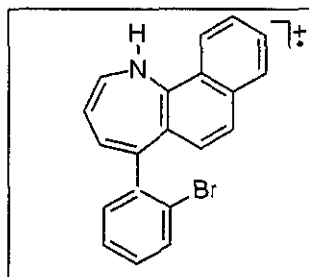
**Ión de m/z [M-33]<sup>+</sup>**

Fórmula molecular  $C_{24}H_{17}NBr$   
m/z observada 398.0535  
m/z estimada 398.0544  
error estimado [ppm] -2.4



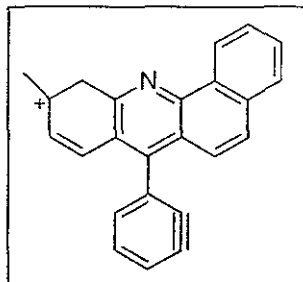
**Ión de m/z [M-84]<sup>+</sup>**

Fórmula molecular  $C_{20}H_{14}NBr$   
m/z observada 347.0300  
m/z estimada 347.0310  
error estimado [ppm] -2.7



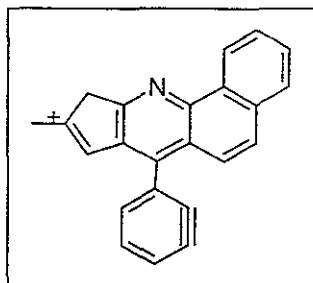
**Ión de m/z [M-(HBr+33)]<sup>+</sup>**

Fórmula molecular C<sub>24</sub>H<sub>16</sub>N  
m/z observada 318.1267  
m/z estimada 318.1283  
error estimado [ppm] -5.0



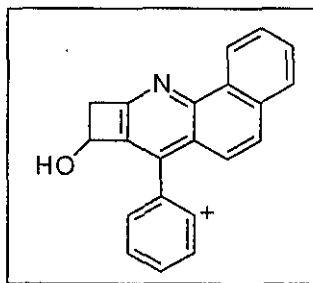
**Ión de m/z [M-(HBr+47)]<sup>+</sup>**

Fórmula molecular C<sub>23</sub>H<sub>14</sub>N  
m/z observada 304.1100  
m/z estimada 304.1126  
error estimado [ppm] -8.5



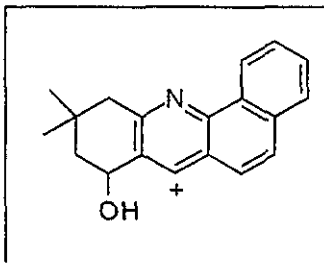
**Ión de m/z [M-(Br+56)]<sup>+</sup>**

Fórmula molecular C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>ON  
m/z observada 296.1068  
m/z estimada 296.1075  
error estimado [ppm] -2.6



**Ión de m/z 276**

Fórmula molecular C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>ON  
m/z observada 276.1363  
m/z estimada 276.1388  
error estimado [ppm] -9.1

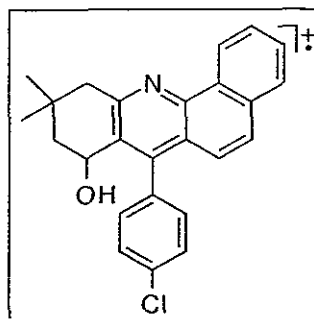




V.1.2 Espectrometría de Masas de Alta Resolución para el derivado 16d.

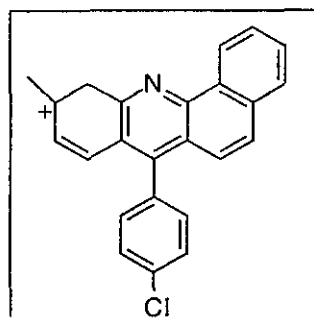
**Ión Molecular**

Fórmula molecular  $C_{25}H_{22}ONCl$   
m/z observada 387.1403  
m/z estimada 387.1390  
error estimado [ppm] +3.4



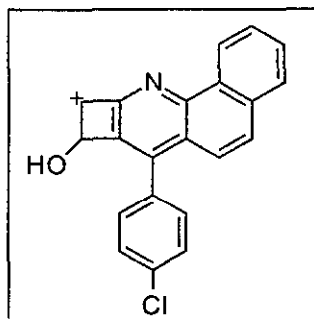
**Ión de m/z [M-33]<sup>+</sup>**

Fórmula molecular  $C_{24}H_{17}NCl$   
m/z observada 354.1081  
m/z estimada 354.1050  
error estimado [ppm] +9.0



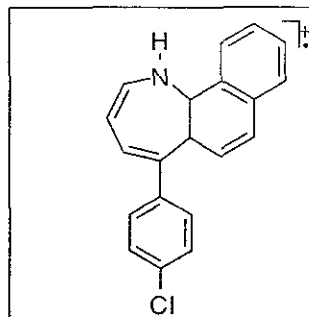
**Ión de m/z [M-57]<sup>+</sup>**

Fórmula molecular  $C_{21}H_{13}ONCl$   
m/z observada 330.0670  
m/z estimada 330.0686  
error estimado [ppm] -4.8



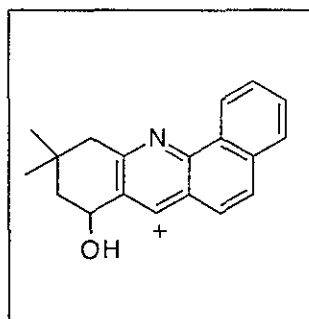
**Ión de m/z [M-84]<sup>+</sup>**

Fórmula molecular C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>NCl  
m/z observada 303.0834  
m/z estimada 303.0815  
error estimado [ppm] +6.5



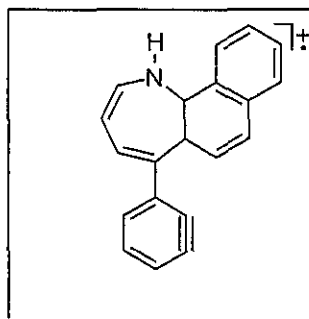
**Ión de m/z 276**

Fórmula molecular C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>ON  
m/z observada 276.1368  
m/z estimada 276.1388  
error estimado [ppm] -7.2



**Ión de m/z 267**

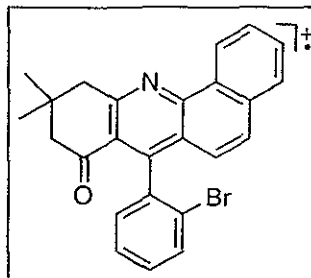
Fórmula molecular C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>N  
m/z observada 267.1033  
m/z estimada 267.1048  
error estimado [ppm] -5.7



V.1.3 Espectrometría de Masas de Alta Resolución para el derivado 17b.

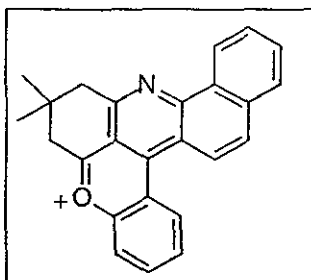
**Ión Molecular (m/z 429).**

Se observó una abundancia relativa muy baja, por lo que no se pudo medir su alta resolución.



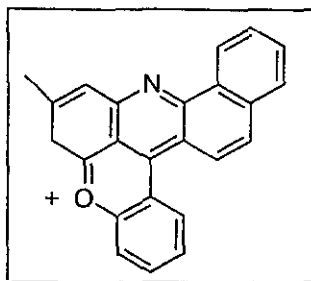
**Ión de m/z [M-Br]<sup>+</sup>**

Fórmula molecular C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>ON  
m/z observada 350.1549  
m/z estimada 350.1545  
error estimado [ppm] +1.2



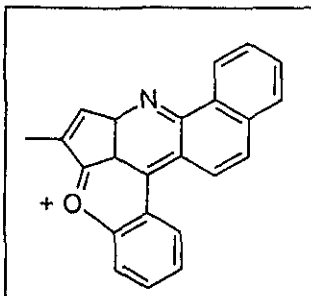
**Ión de m/z [M-(Br+16)]<sup>+</sup>**

Fórmula molecular C<sub>24</sub>H<sub>16</sub>ON  
m/z observada 334.1230  
m/z estimada 334.1232  
error estimado [ppm] -0.5



**Ión de m/z [M-(Br+30)]<sup>+</sup>**

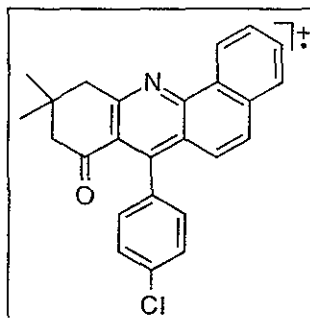
Fórmula molecular C<sub>23</sub>H<sub>14</sub>ON  
m/z observada 320.1053  
m/z estimada 320.1075  
error estimado [ppm] -7.1



V.1.4. Espectrometría de Masas de Alta Resolución para el derivado 17d.

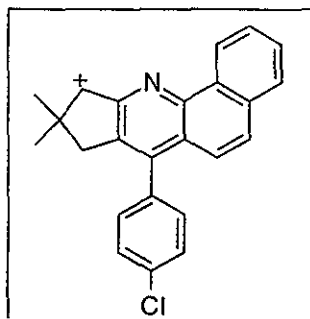
**Ión Molecular**

Fórmula molecular  $C_{25}H_{20}ONCl$   
m/z observada 385.1207  
m/z estimada 385.1233  
error estimado [ppm] -6.9



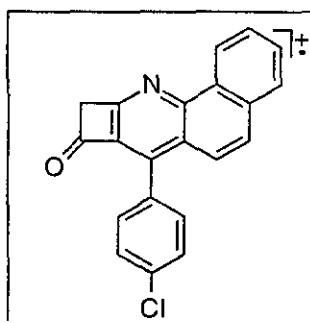
**Ión de m/z [M-29]<sup>+</sup>**

Fórmula molecular  $C_{24}H_{19}NCl$   
m/z observada 356.1193  
m/z estimada 356.1206  
error estimado [ppm] -3.7



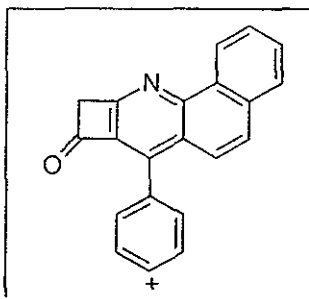
**Ión de m/z [M-56]<sup>+</sup>**

Fórmula molecular  $C_{21}H_{12}ONCl$   
m/z observada 329.0607  
m/z estimada 329.0607  
error estimado [ppm] -0.1



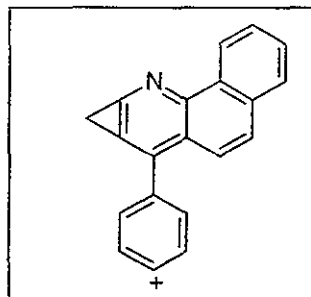
**Ión de m/z [M-(Cl+56)]<sup>+</sup>**

Fórmula molecular C<sub>21</sub>H<sub>12</sub>ON  
m/z observada 294.0943  
m/z estimada 294.0919  
error estimado [ppm] +8.2



**Ión de m/z 266**

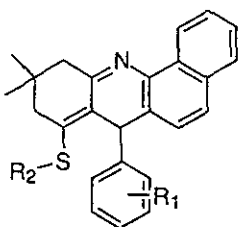
Fórmula molecular C<sub>20</sub>H<sub>12</sub>N  
m/z observada 266.0959  
m/z estimada 266.0970  
error estimado [ppm] -4.2



## V.2 Mecanismos de Fragmentación.

### V.2.1. Mecanismos de Fragmentación de la Serie 15.

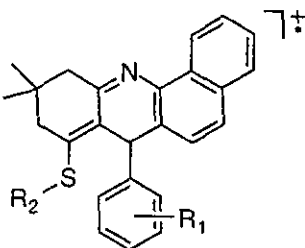
El análisis por Espectrometría de Masas de los compuestos de la Serie 15 (7-[(o- y p-R<sub>1</sub>)-fenil]-10,10-dimetil-7,9,10,11-tetrahidro-8-(R<sub>2</sub>-tioalquil)-benz[c]acridina) presenta un patrón general de fragmentación similar para todos los derivados, de modo que los mecanismos y el Patrón de Fragmentación se discutiran en forma general. A continuación se muestran los fragmentos característicos para los cuales se proponen sus mecanismos de fragmentación:



15

### Ión Molecular

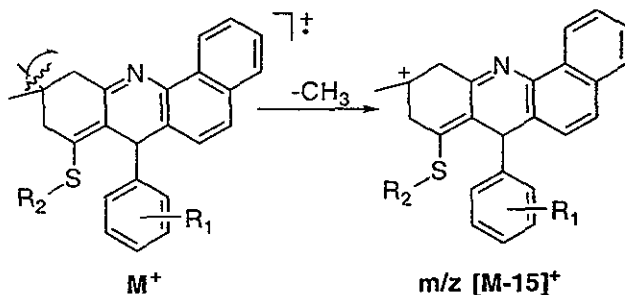
El Ión Molecular presenta una abundancia relativa del 67 al 91%, observándose mayor abundancia en los derivados cuyo sustituyente R<sub>1</sub> se encuentra en posición orto, presentando gran estabilidad.



M<sup>+</sup>

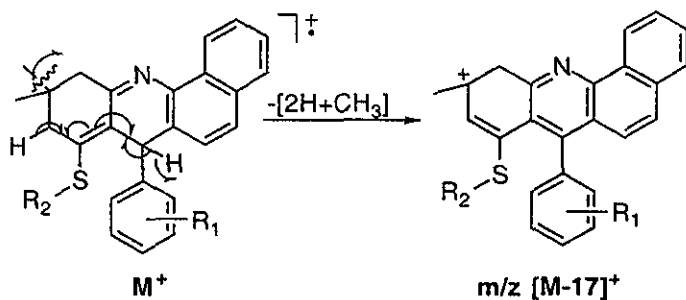
### Ión de m/z [M-15]<sup>+</sup>

El ión de m/z [M-15]<sup>+</sup> se origina del Ión Molecular, mediante una ruptura "α" al ciclo y perdiéndose un metilo geminal, como se propone a continuación:



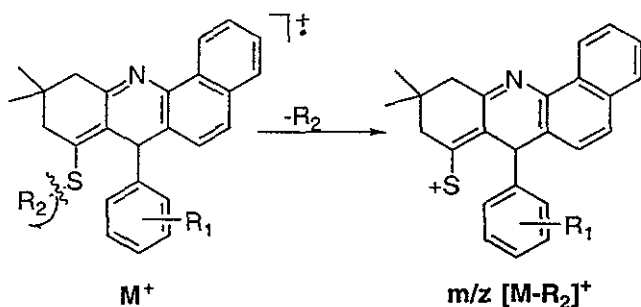
### Ión de m/z [M-17]<sup>+</sup>

El ión de m/z [M-17]<sup>+</sup> se forma a partir del Ión Molecular con la pérdida de dos hidrógenos "α" al ciclo y un metilo geminal formandose un carbocatión alílico muy estable, por medio del mecanismo de fragmentación que se propone a continuación:



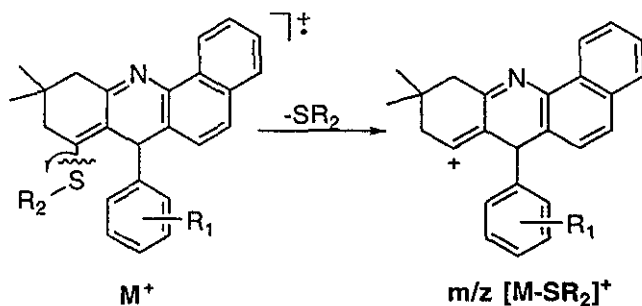
### Ión de $m/z$ $[M-R_2]^+$

A partir del ión molecular y mediante una ruptura "β" a la doble ligadura y "α" al azufre se pierde el sustituyente  $R_2$ , dando origen al ión de  $m/z$   $[M-R_2]^+$ , por medio del mecanismo de fragmentación que se sugiere a continuación:



### Ión de $m/z$ $[M-SR_2]^+$

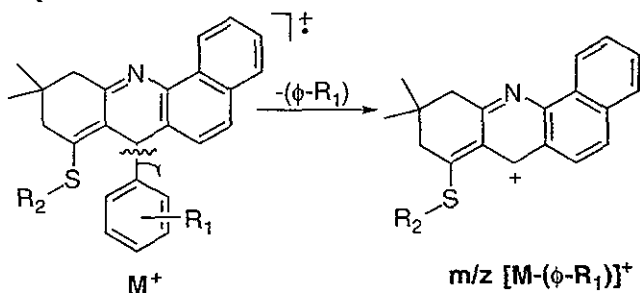
El mecanismo de fragmentación que se propone para éste fragmento se da a partir del Ión Molecular por una ruptura "α" al ciclo para perder una molécula de tialquilo, formando el ión de  $m/z$   $[M-SR_2]^+$ , como se muestra en la siguiente figura:





### Ión de $m/z [M-(\phi-R_1)]^+$

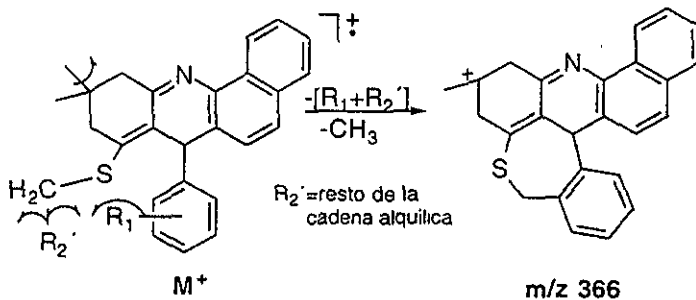
El ión de  $m/z [M-(\phi-R_1)]^+$  es el Pico Base en todos los casos y es de esperarse, ya que se tiene una molécula impedida estéricamente por los grupos en las posiciones 7 y 8, y al perderse el anillo se obtiene una estructura sin impedimento estérico, el mecanismo de fragmentación propuesto se presenta continuación:



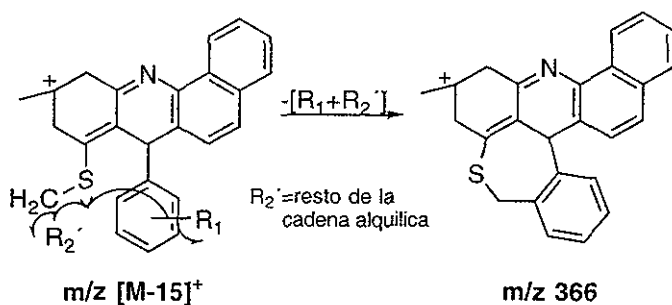
### Ión de $m/z 366$

El ión de  $m/z 366$  se genera de dos posibles rutas de fragmentación propuestas:

Ruta a) El Ión Molecular por medio de una ruptura "β" al azufre pierde parte de la cadena alquílica, y con una ruptura "α" al anillo de fenilo se forma un anillo de siete miembros, en el caso de los sustituyentes en posición para el electrón pasa a una posición orto para formar el anillo, además de tener una ruptura "α" al ciclo con la pérdida de un metilo geminal. El mecanismo de fragmentación propuesto se muestra a continuación:



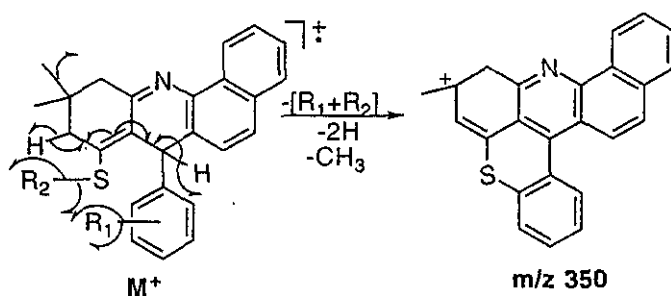
Ruta b) A partir del ión de  $m/z$   $[M-15]^+$  por una ruptura "β" al azufre se pierde parte de la cadena alquímica y  $R_1$  por una ruptura "α" al anillo, como se sugiere en la siguiente figura:



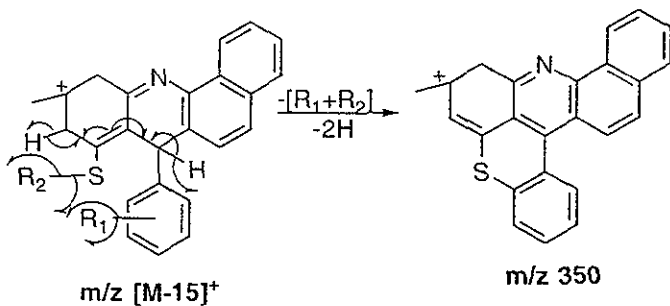
### Ión de $m/z$ 350

La formación del ión de  $m/z$  350 se explica por tres posibles rutas de fragmentación propuestas:

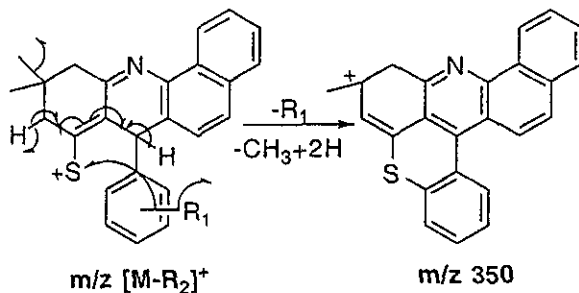
Ruta a) A partir del Ión Molecular simultáneamente se pierde el metilo geminal,  $R_1$ ,  $R_2$  y dos hidrógenos, por medio de rompimientos homolíticos "α" al ciclo, "α" al anillo y "β" a la doble ligadura, mediante el siguiente mecanismo de fragmentación:



Ruta b) A partir del ión de  $m/z$   $[M-15]^+$  y la pérdida de los sustituyentes  $R_1$  y  $R_2$ , y de dos hidrógenos como se sugiere a continuación:



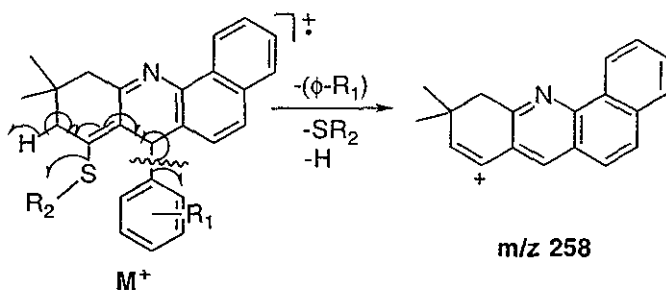
Ruta c) A partir del ión de  $m/z$   $[M-R_2]^+$  se pierde por rupturas homolíticas "α" al ciclo un metilo, el sustituyente  $R_1$  y dos hidrógenos como se muestra en la siguiente figura:



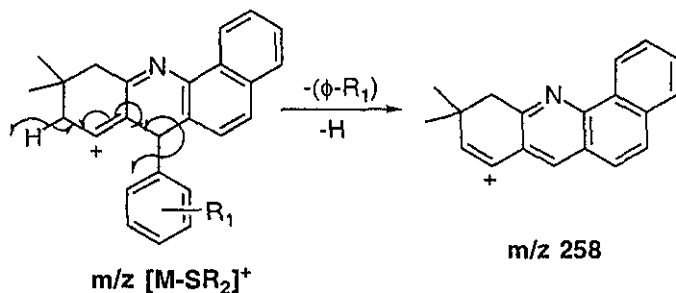
## Ión de m/z 258

La formación del ión de m/z 258 se puede explicar a través de dos posibles rutas de fragmentación:

Ruta a) A partir del Ión Molecular, se efectúan las pérdidas de  $SR_2$ ,  $R_1$ -fenilo y de un hidrógeno por rupturas homolíticas "α" al ciclo, mediante el mecanismo de fragmentación propuesto a continuación:



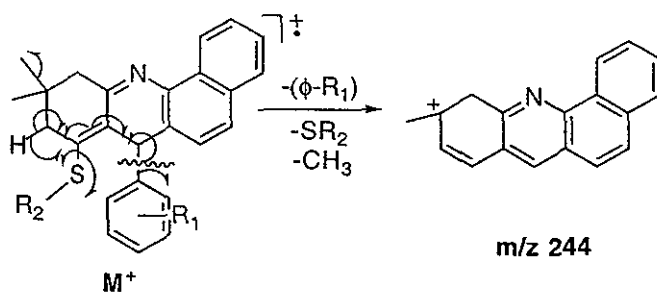
Ruta b) Del fragmento de  $m/z$   $[M-SR_2]^+$  a partir el cual se dan las pérdidas de un hidrógeno y del grupo  $R_1$ -fenilo por rupturas homolíticas "α" al ciclo y al anillo, como se presenta en la siguiente figura:



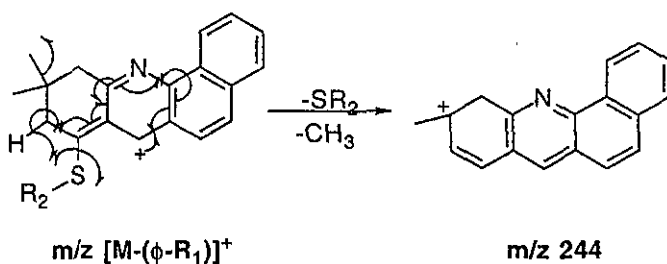
## Ión de m/z 244

El fragmento de m/z 244 se puede originar por dos posibles rutas de fragmentación:

Ruta a) Partiendo del Ión Molecular por medio de rupturas homolíticas "α" al ciclo se pierde un metilo geminal, los grupos R<sub>1</sub>-fenilo y S-R<sub>2</sub>, y además se efectúa la transposición de un hidrógeno como se propone en la siguiente figura:



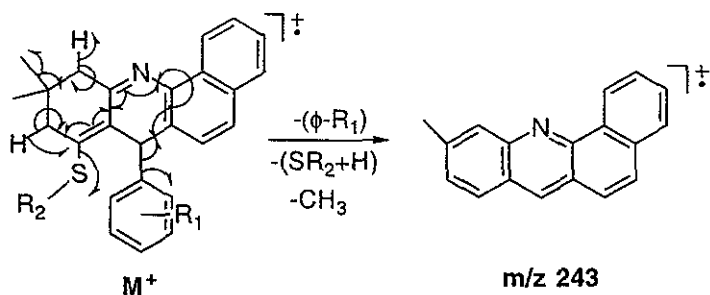
Ruta b) A partir del ión de m/z  $[M-(\phi-R_1)]^+$  se da la pérdida del grupo  $SR_2$  y un metilo geminal, mediante rupturas "α" al ciclo y la transposición de un hidrógeno, como se propone en el mecanismo de fragmentación siguiente:



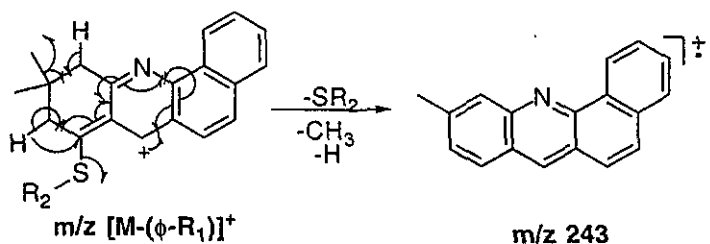
## Ión de m/z 243

Para el fragmento de m/z 243 se propone su formación de tres posibles rutas de fragmentación:

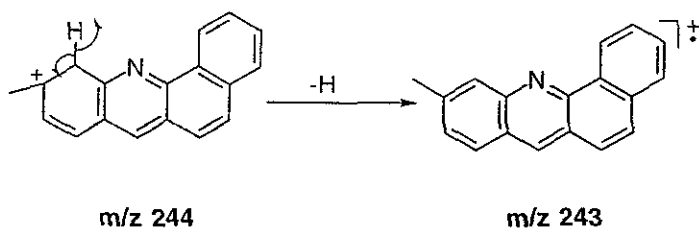
Ruta a) A partir del Ión Molecular y con la pérdida simultánea del grupo  $R_1$ -fenilo, un hidrógeno,  $SR_2$ , un metilo geminal y la transposición de un hidrógeno por rupturas "α" al ciclo, se obtiene una estructura completamente aromática, el mecanismo de fragmentación se muestra a continuación:



Ruta b) A partir del fragmento de m/z  $[M-(\phi-R_1)]^+$  se pierden en forma simultánea  $S-R_2$ , un hidrógeno y un metilo geminal, y se da la transposición de un hidrógeno, por rupturas  $\alpha$  al ciclo como se propone en la siguiente figura:

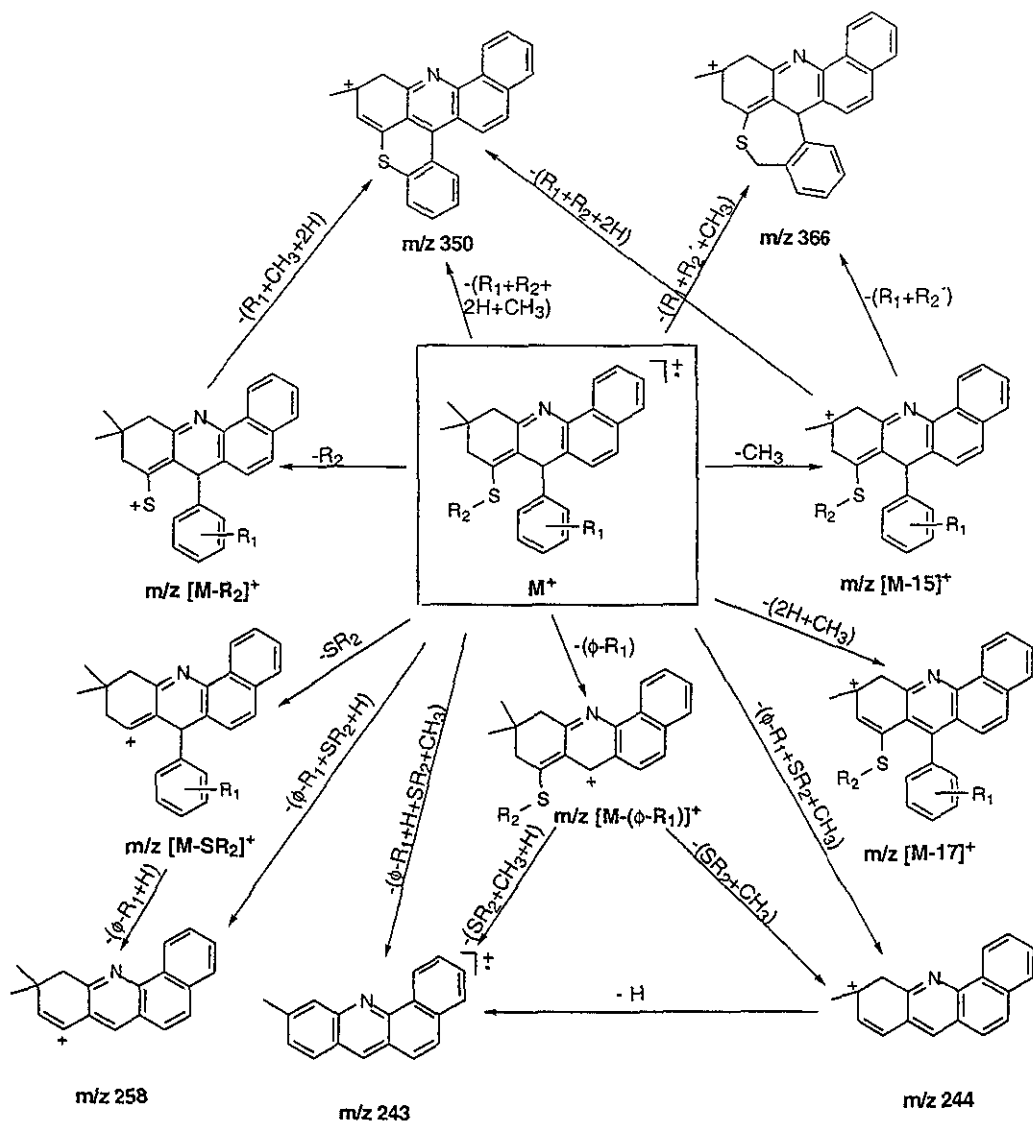


Ruta c) A partir del ión de  $m/z$  244 por rupturas "β" a la doble ligadura y "α" al anillo se pierde un hidrógeno, mediante el siguiente mecanismo de fragmentación propuesto:



A continuación se presenta el Patrón General de Fragmentación propuesto para ésta serie de derivados en base a su análisis por Espectrometría de Masas.

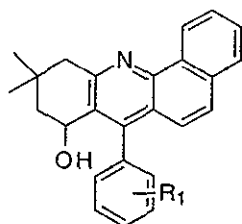
**Patrón General de Fragmentación de los derivados de la Serie 15.**





## V.2.2 Mecanismos de Fragmentación de la Serie 16.

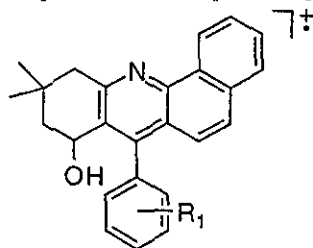
Para los derivados 7-[(o- y p-R<sub>1</sub>)-fenil]-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahidro-benz[*c*]acridina, se presentan a continuación los mecanismos de fragmentación de los iones característicos observados por Espectrometría de Masas, en conjunto con su estudio de Alta Resolución y CID.



16

### Ión Molecular

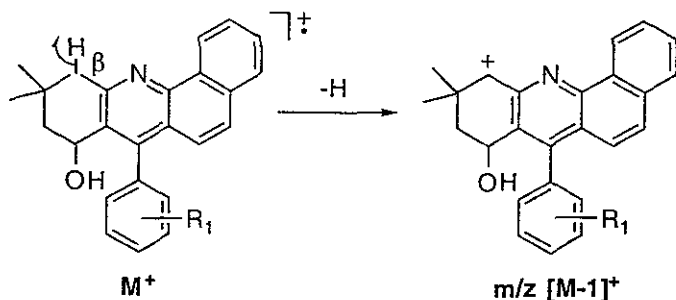
El Ión Molecular presenta una abundancia relativa del 100% y sólo en el caso de p-Br su abundancia relativa es del 97%, estas abundancias se deben a la gran estabilidad del radical iónico. La contribución isotópica [M+2]<sup>+</sup> para el Cl y Br, corresponde a la esperada para dichos sustituyentes.



M<sup>+</sup>

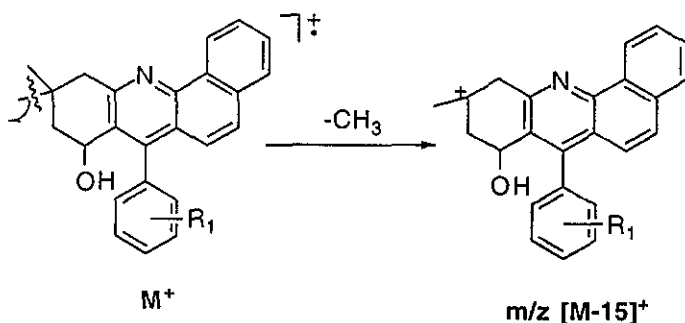
### Ión de $m/z$ $[M-1]^+$

El ión de  $m/z$   $[M-1]^+$  se origina a partir del Ión Molecular por una ruptura homolítica " $\beta$ " a la doble ligadura, por medio del mecanismo de fragmentación mostrado en la siguiente figura:



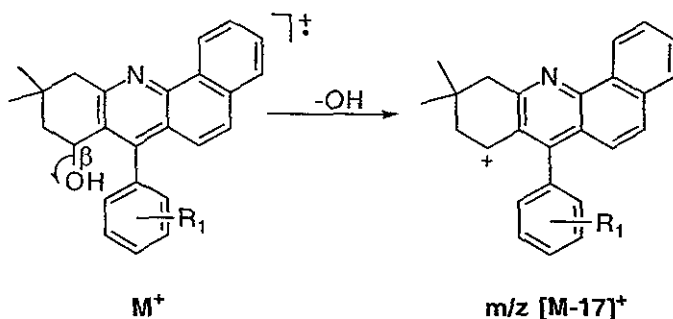
### Ión de $m/z$ $[M-15]^+$

El fragmento de  $m/z$   $[M-15]^+$  se forma a partir del Ión Molecular por una ruptura homolítica " $\alpha$ " al ciclo, perdiendo uno de los dos metilos geminales para formar un carbocatión terciario estable, a través del siguiente mecanismo de fragmentación propuesto:



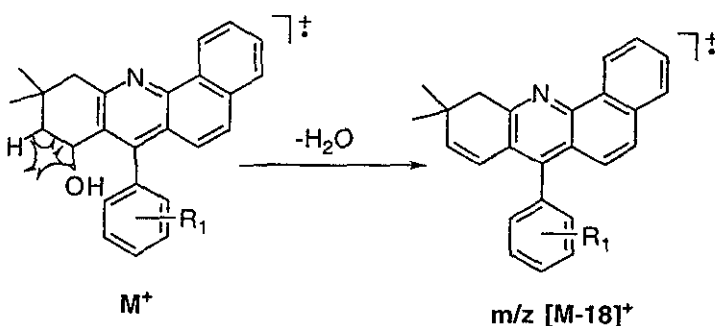
### Ión de $m/z$ [M-17]<sup>+</sup>

Este fragmento se origina a partir del Ión Molecular por una ruptura homolítica "β" a la doble ligadura con la pérdida del OH, como se sugiere en la siguiente figura:



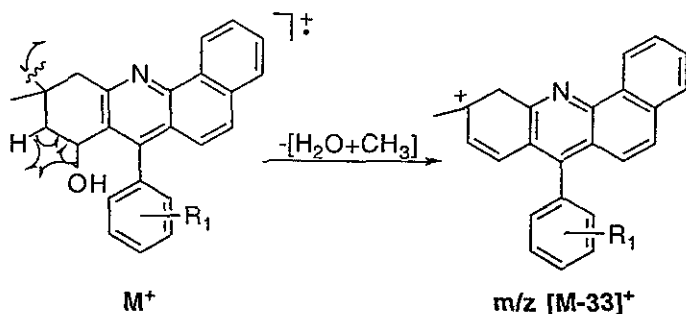
### Ión de $m/z$ [M-18]<sup>+</sup>

A partir del Ión Molecular se da la pérdida de una molécula de agua, mediante rupturas "α" al oxígeno y al anillo para formar el ión de  $m/z$  [M-18]<sup>+</sup>, por medio del mecanismo de fragmentación propuesto a continuación:

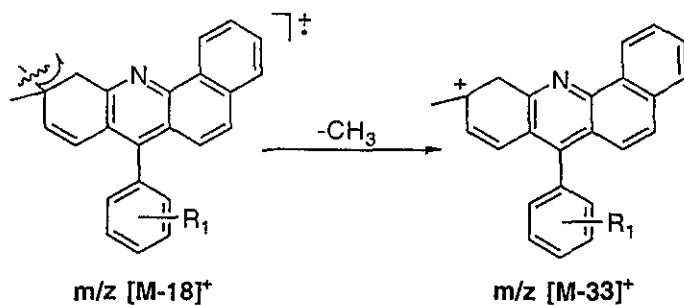


### Ión de m/z [M-33]<sup>+</sup>

El ión de m/z [M-33]<sup>+</sup> se puede formar a partir de dos posibles rutas. Ruta a) A partir del Ión Molecular, mediante rupturas "α" al heteroátomo y al ciclo se pierde una molécula de agua y se da la eliminación de uno de los metilos geminales, como se presenta en la siguiente figura:

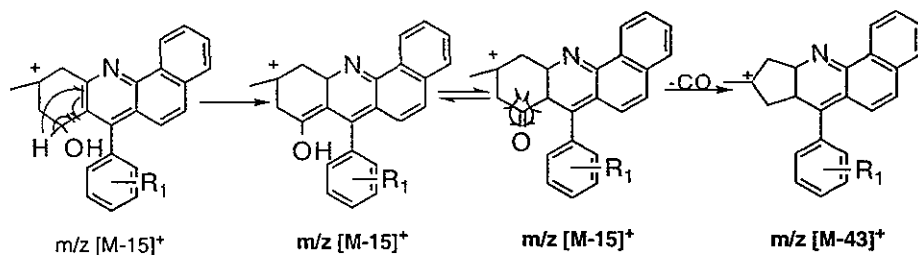


Ruta b) La formación de éste fragmento se da también a partir del ión de m/z [M-18]<sup>+</sup>, mediante una ruptura homolítica "α" al ciclo se elimina uno de los metilos geminales, a través del siguiente mecanismo de fragmentación propuesto:



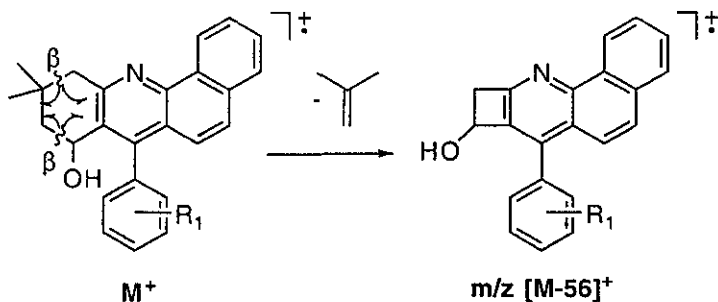
### Ión de $m/z$ [M-43]<sup>+</sup>

La formación del fragmento de  $m/z$  [M-43]<sup>+</sup> se puede dar a partir del ión de  $m/z$  [M-15]<sup>+</sup>, efectuándose la transposición de un hidrógeno para formar el enol, que posteriormente pasa a la forma cetónica para perder una molécula de CO como se propone a continuación:



### Ión de $m/z$ [M-56]<sup>+</sup>

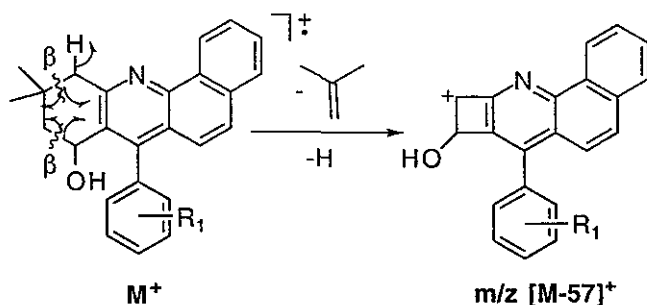
El ión de  $m/z$  [M-56]<sup>+</sup> se origina a partir del Ión Molecular mediante la eliminación de una molécula de isobuteno que se da a partir de una ruptura homolítica " $\beta$ " con respecto a la doble ligadura, y ésto se lleva a cabo a través del siguiente mecanismo de fragmentación propuesto:



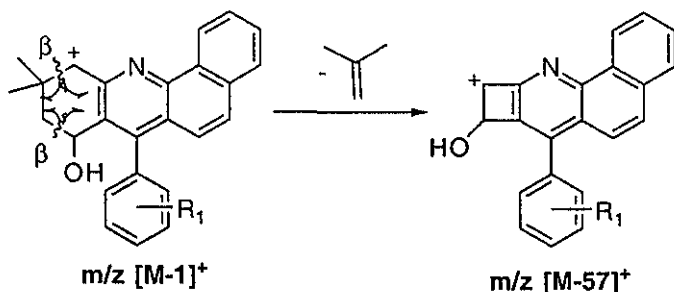
### Ión de $m/z$ $[M-57]^+$

La formación del ión de  $m/z$   $[M-57]^+$  se puede explicar por dos posibles rutas de fragmentación sugeridas:

Ruta a) A partir del Ión Molecular, mediante la eliminación de una molécula de isobuteno formada por una ruptura homolítica " $\beta$ " a la doble ligadura y la pérdida de un hidrógeno " $\alpha$ " al ciclo, por medio del mecanismo de fragmentación propuesto en la siguiente figura:



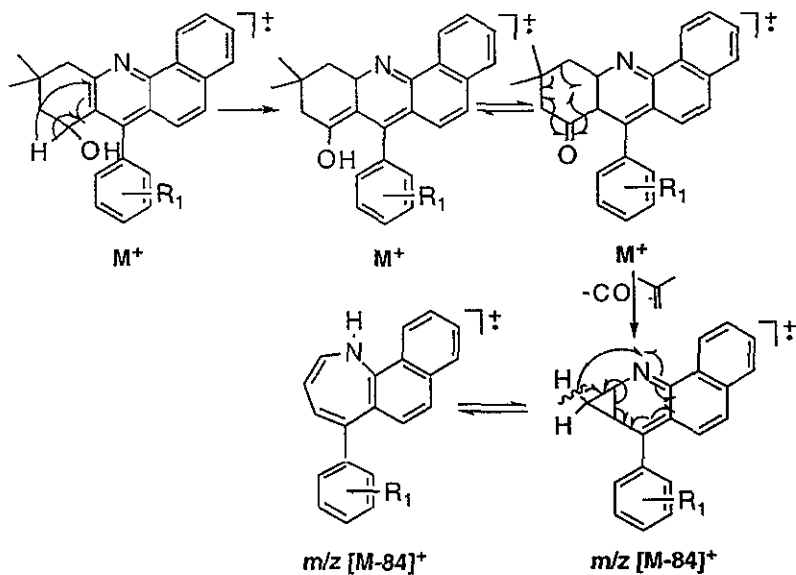
Ruta b) A partir del fragmento de  $m/z$   $[M-1]^+$ , por la pérdida de una molécula de isobuteno formada por una ruptura " $\beta$ " a la doble ligadura, como se muestra en la siguiente figura:



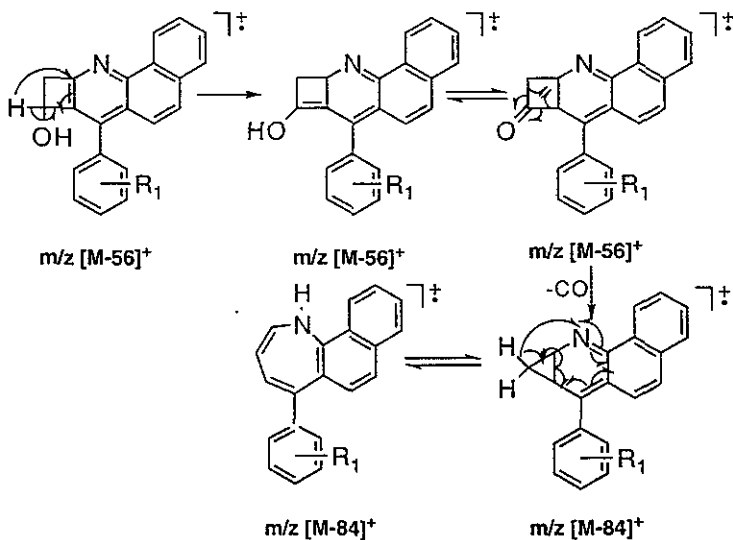
**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

## Ión de $m/z$ $[M-84]^+$

El ión de  $m/z$   $[M-84]^+$  se puede formar a partir de dos posibles rutas:  
Ruta a) A partir del Ión Molecular se efectúa primero la transposición de un hidrógeno, dando el enol que pasa a la forma cetónica, perdiendo una molécula de isobuteno y una de CO mediante una ruptura " $\alpha,\alpha$ " al carbonilo y una ruptura " $\beta$ " a la doble ligadura, para formar un anillo de tres miembros que posteriormente pasa a un anillo de siete miembros más estable:

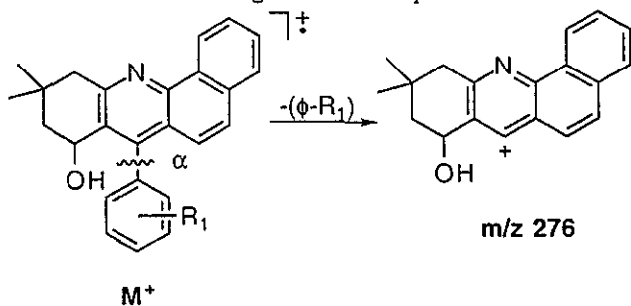


Ruta b) Del ión de  $m/z$   $[M-56]^+$  se da la transposición de un hidrógeno dando la forma enólica, que pasa a la cetónica para perder una molécula de CO y posteriormente, mediante la expansión del anillo dihidropiridínico a un anillo de siete miembros se obtiene el ión de  $m/z$   $[M-84]^+$ , como lo sugiere la siguiente figura:



### Ión de $m/z$ 276

La formación del ión de  $m/z$  276 se da a partir del Ión Molecular, a través de una ruptura heterolítica " $\alpha$ " al ciclo eliminando el grupo fenilo, siguiendo el mecanismo de fragmentación que a continuación se propone:

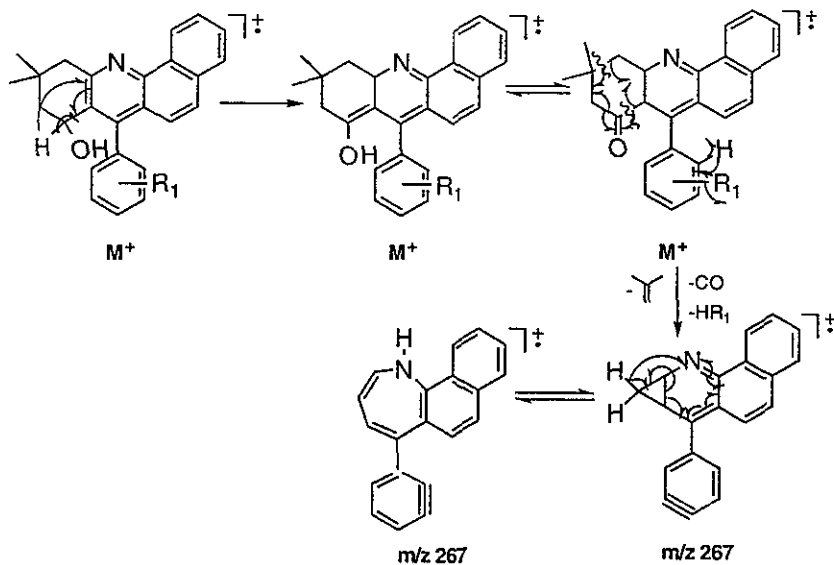




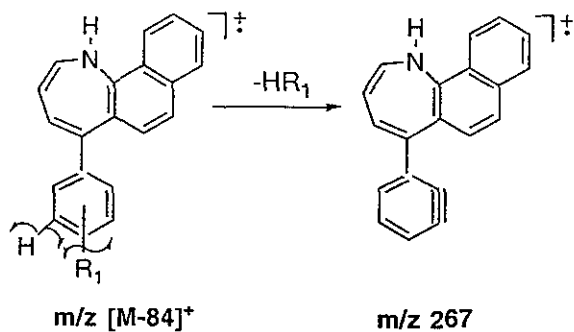
## Ión de m/z 267

El ión de m/z 267 se puede formar por dos posibles rutas de fragmentación:

Ruta a) El Ión Molecular mediante la transposición de un hidrógeno da el enol que pasa a la forma cetónica, para después sufrir la pérdida de una molécula de isobuteno, una de CO y una de HR<sub>1</sub>, formando un anillo de tres miembros que pasa a un anillo de siete miembros más estable como se propone en la siguiente figura:

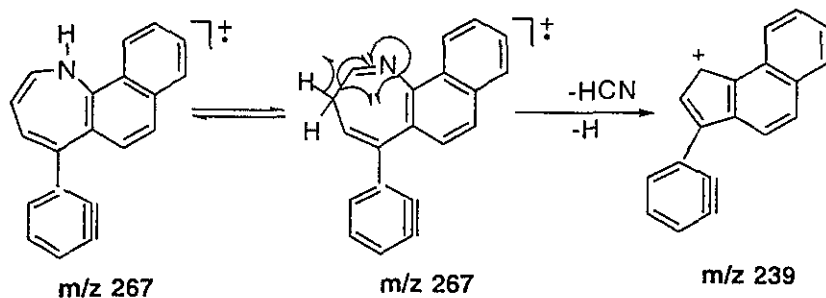


Ruta b) El ión de  $m/z$   $[M-84]^+$  sufre la eliminación de una molécula  $HR_1$  como se propone en el siguiente mecanismo de fragmentación:



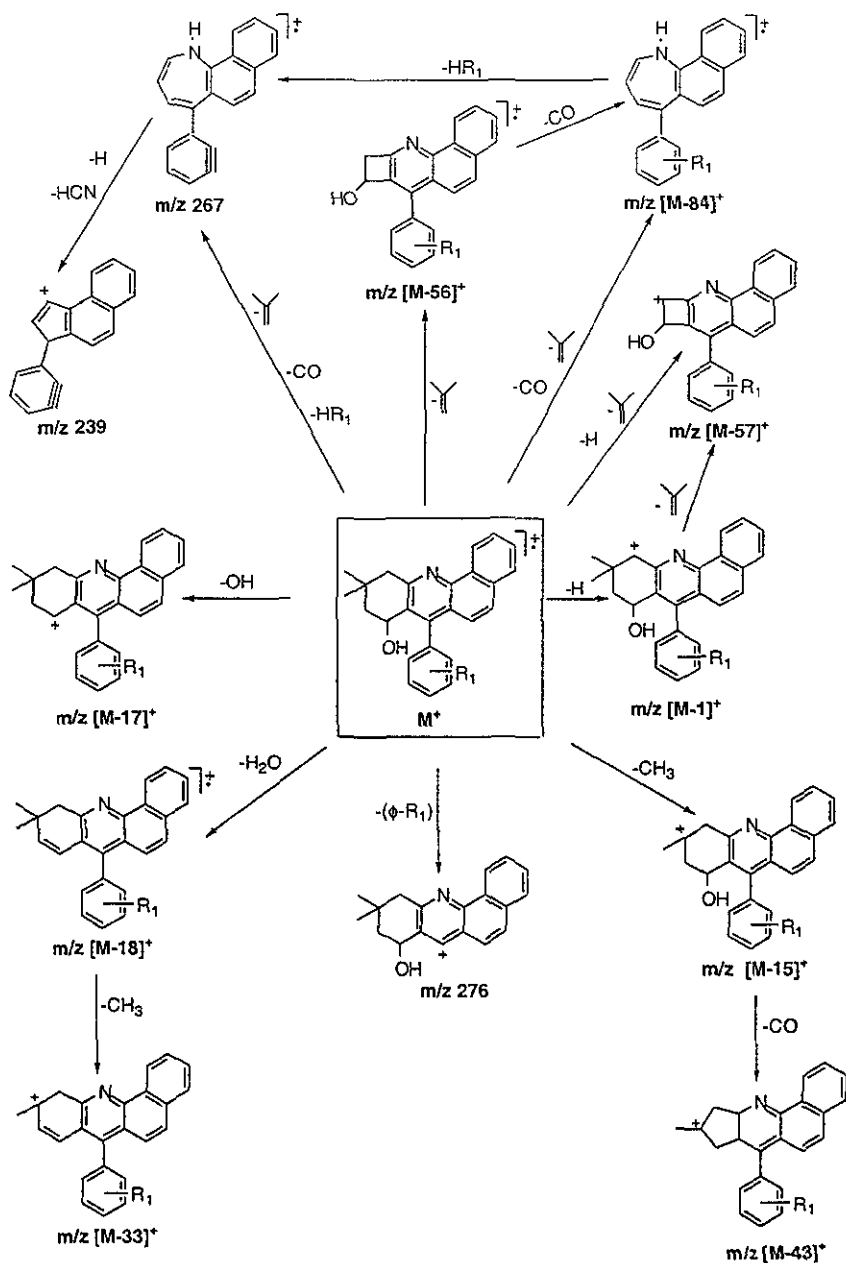
### Ión de $m/z$ 239

El ión de  $m/z$  239 se puede formar a partir del ión de  $m/z$  267 mediante la pérdida de una molécula de ácido cianhídrico y un hidrógeno "β" a la doble ligadura, como se presenta en el siguiente mecanismo de fragmentación:



A continuación se presenta el Patrón de Fragmentación propuesto para la Serie 16 en base a su análisis por Espectrometría de Masas y a los mecanismos de fragmentación sugeridos.

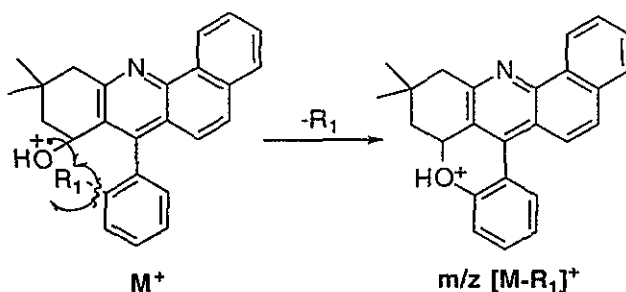
*Patrón General de Fragmentación de los derivados de la Serie 16.*



Cuando el sustituyente se encuentra en posición orto para los derivados de la Serie 16, se tienen cinco fragmentos característicos que no aparecen en los derivados en posición para, siendo ésto junto con la diferencia en abundancias relativas de ciertos iones los que nos permiten diferenciar la posición del sustituyente en los derivados de dicha serie. A continuación se discuten los mecanismos de fragmentación de éstos cinco fragmentos.

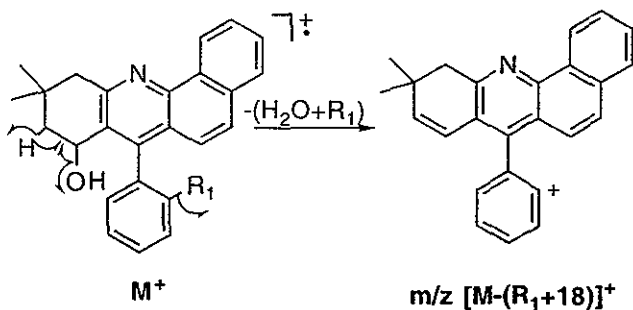
### Ión de $m/z$ $[M-R_1]^+$

El ión de  $m/z$   $[M-R_1]^+$  se forma a partir del Ión Molecular, por medio de una ruptura homolítica "α" al anillo como se muestra en el siguiente mecanismo de fragmentación propuesto:



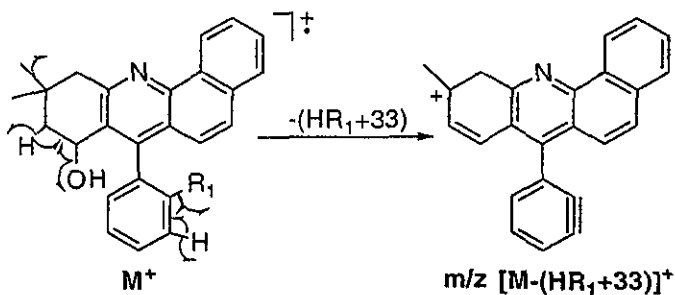
### Ión de $m/z [M-(R_1+18)]^+$

El ión de  $m/z [M-(R_1+18)]^+$  se forma a partir del Ión Molecular, del cual se elimina simultáneamente una molécula de agua y el sustituyente  $R_1$ , formando un nuevo anillo de cinco miembros como se propone en la siguiente figura:



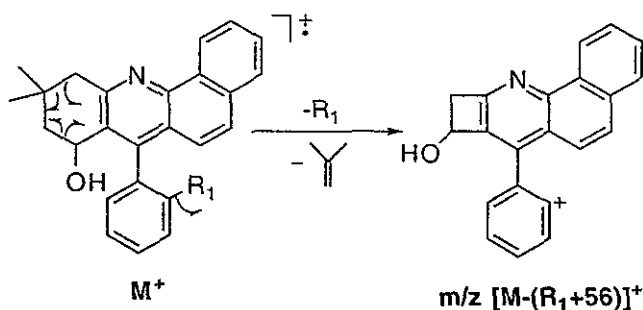
### Ión de $m/z [M-(HR_1+33)]^+$

El ión de  $m/z [M-(HR_1+33)]^+$  se origina a partir del Ión Molecular, del cual se pierde una molécula de agua,  $HR_1$  y un metilo geminal por medio de rupturas homolíticas " $\alpha$ " al ciclo y al anillo aromático, siguiendo el mecanismo de fragmentación que se propone a continuación:



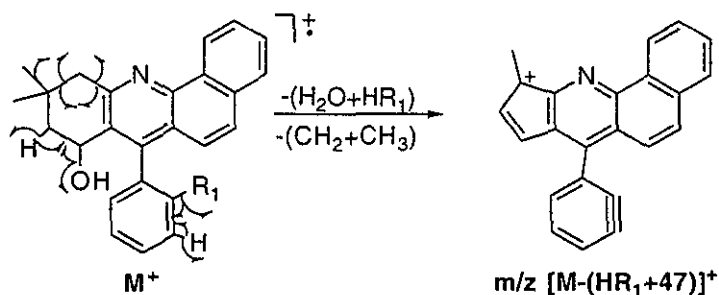
### Ión de $m/z$ $[M-(R_1+56)]^+$

El ión de  $m/z$   $[M-(R_1+56)]^+$  se forma a partir del Ión Molecular, el cual pierde una molécula de isobuteno por rupturas homolíticas "β" a las dobles ligaduras, y  $R_1$  por una ruptura "α" al anillo, a través del mecanismo de fragmentación propuesto a continuación:



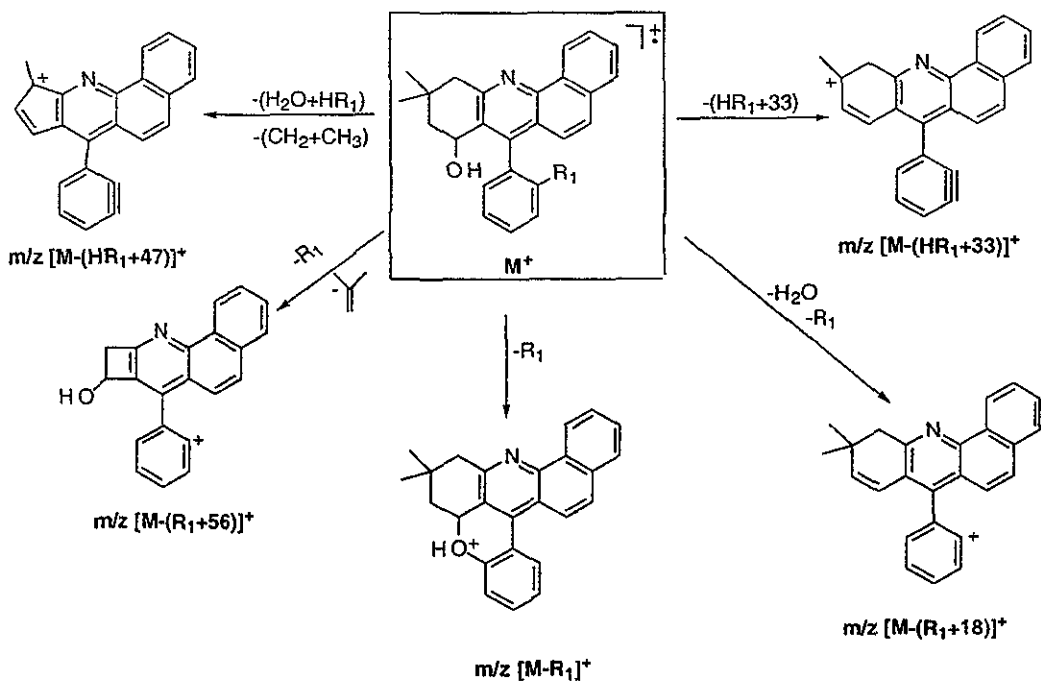
### Ión de $m/z$ $[M-(R_1+47)]^+$

El ión de  $m/z$   $[M-(R_1+47)]^+$  se genera del Ión Molecular, el cual pierde una molécula de agua, un metilo geminal, un metileno "β" a la doble ligadura y  $HR_1$ , formando un anillo de cinco miembros como se propone en la siguiente figura:



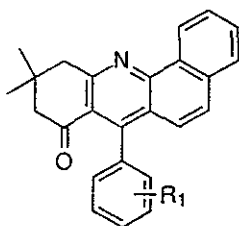
A continuación se presenta el Patrón General de fragmentos característicos para los derivados de la Serie 16 con sustituyentes en posición orto.

**Patrón de Fragmentación de fragmentos característicos para los derivados de la Serie 16 cuyo sustituyente se encuentra en posición orto.**



### V.2.3. Mecanismos de Fragmentación de la Serie 17.

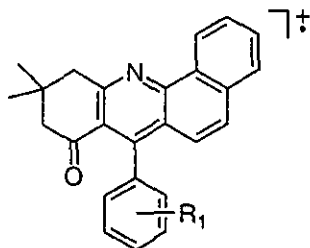
Para la serie de derivados 7-[(o- y p-R<sub>1</sub>)-fenil]-10,10-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-benz[c]acridin-8-ona se muestran a continuación los mecanismos de fragmentación de los sus fragmentos característicos basados en su espectro de masas y en los experimentos de alta resolución y CID.



17

#### Ión Molecular

El Ión Molecular para estos compuestos es de gran estabilidad, lo cual se observa en su abundancia relativa que es del 100%, siendo el Pico Base, y sólo cuando el sustituyente es p-Br se observa una abundancia relativa del 87%.

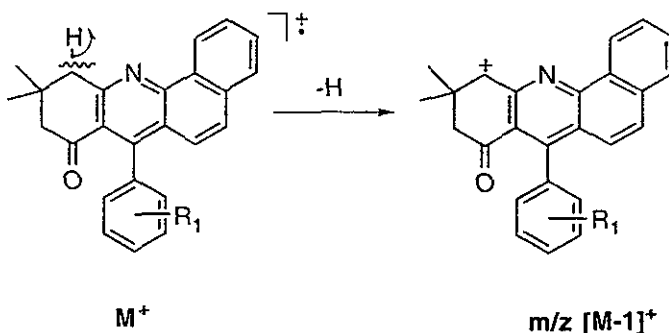


M<sup>+</sup>



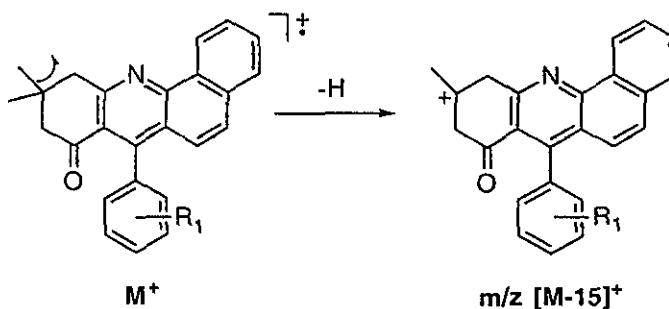
### Ión de $m/z$ $[M-1]^+$

El ión de  $m/z$   $[M-1]^+$  se origina del Ión Molecular, mediante una ruptura " $\beta$ " a la doble ligadura, formando un carbocatión alílico como se propone a continuación:



### Ión de $m/z$ $[M-15]^+$

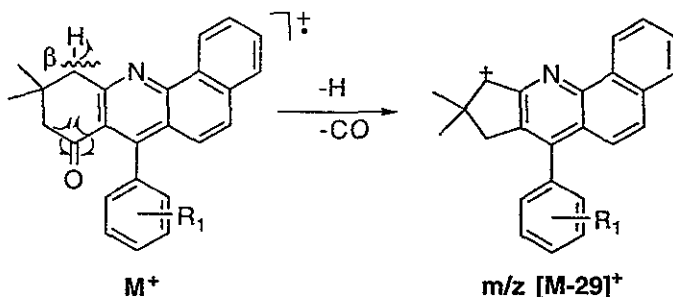
La generación del ión de  $m/z$   $[M-15]^+$  se da a partir del Ión Molecular, mediante una ruptura homolítica " $\alpha$ " al ciclo, perdiendo uno de los metilos geminales y formándose un carbocatión terciario estable a través del siguiente mecanismo de fragmentación propuesto:



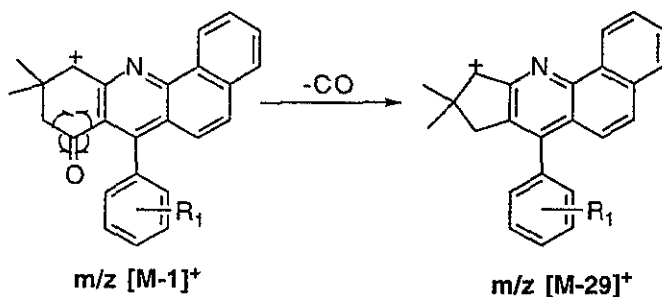
### Ión de $m/z$ $[M-29]^+$

El ión de  $m/z$   $[M-29]^+$  se puede generar de dos posibles rutas de fragmentación:

Ruta a) En el Ión Molecular se efectúan simultáneamente una ruptura "β" a la doble ligadura perdiendo un hidrógeno, y una ruptura "α,α" al carbonilo con la salida de una molécula de CO como se sugiere a continuación:



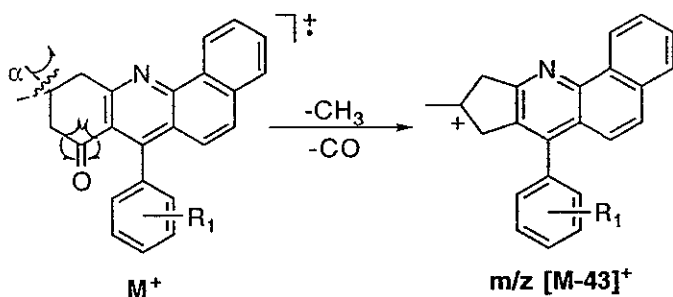
Ruta b) A partir del ión de  $m/z$   $[M-1]^+$  con la eliminación de una molécula de CO por medio de rupturas "α, α" al carbonilo, mediante el mecanismo de fragmentación propuesto en la siguiente figura:



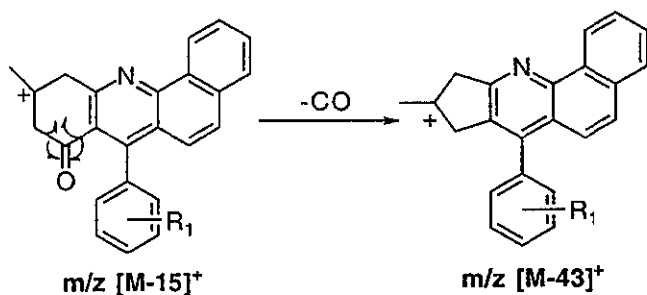
### Ión de m/z [M-43]<sup>+</sup>

La formación del ión de m/z [M-43]<sup>+</sup> se puede originar de dos posibles rutas de fragmentación:

Ruta a) El Ión Molecular, mediante rupturas homolíticas "α" al ciclo y "α,α" al carbonilo pierde un metilo y una molécula de CO respectivamente:

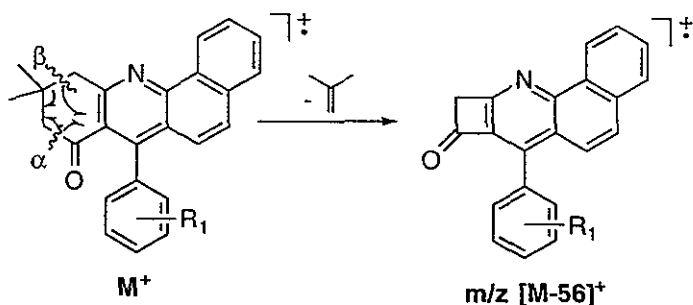


Ruta b) Del fragmento de m/z [M-15]<sup>+</sup>, por medio de una ruptura homolítica "α, α" al carbonilo se pierde una molécula de CO, a través del siguiente mecanismo de fragmentación propuesto:



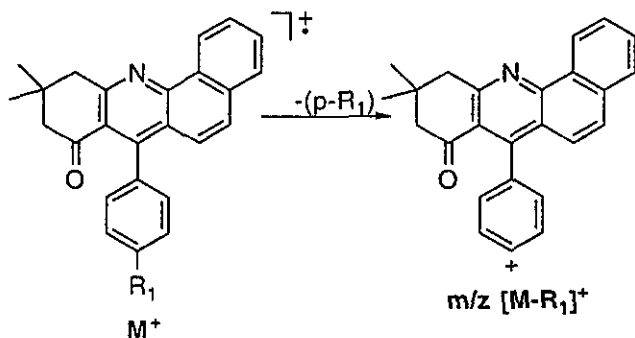
### Ión de $m/z$ [M-56]<sup>+</sup>

La formación del ión de  $m/z$  [M-56]<sup>+</sup> se da a partir del Ión Molecular, con la eliminación de una molécula de isobuteno mediante una ruptura "α" al carbonilo y otra "β" a la doble ligadura, formando un anillo de cuatro miembros. El mecanismo de fragmentación se propone en la siguiente figura:

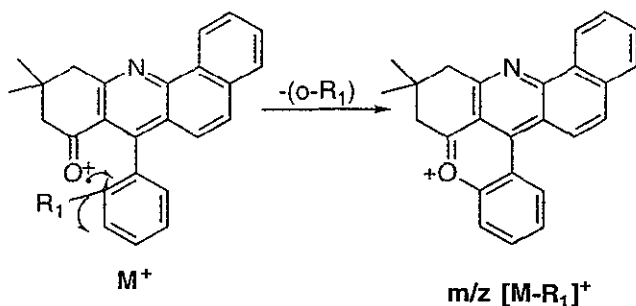


### Ión de $m/z$ [M-R<sub>1</sub>]<sup>+</sup>

El fragmento de  $m/z$  [M-R<sub>1</sub>]<sup>+</sup> se genera del Ión Molecular, del cual por medio de una ruptura homolítica "α" al anillo se pierde el sustituyente R<sub>1</sub>. Cuando el sustituyente R<sub>1</sub> se encuentra en la posición "para" se sugiere la siguiente estructura:



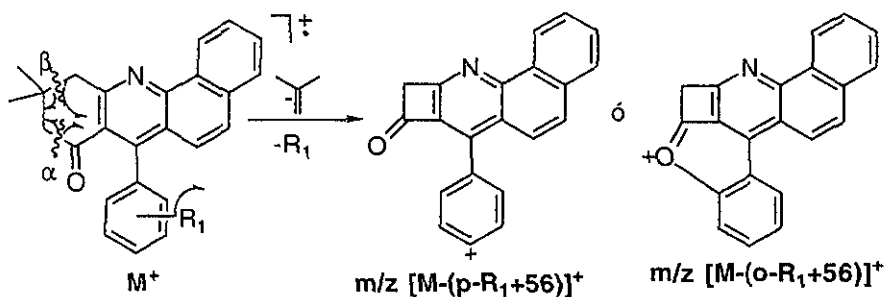
Cuando el sustituyente  $R_1$  se encuentra en posición "orto" la estructura propuesta para éste fragmento es la que se obtiene del siguiente mecanismo de fragmentación:



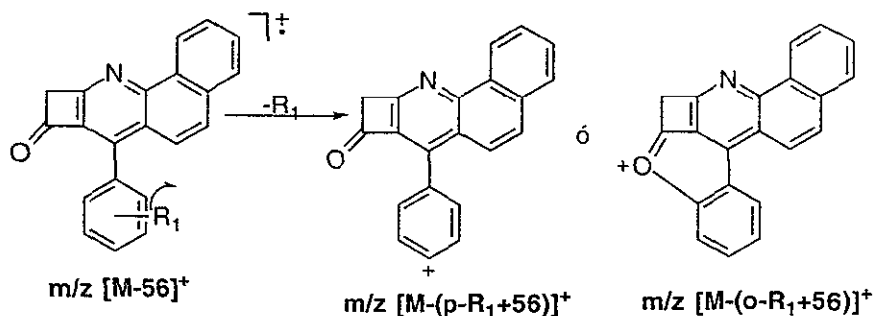
### Ión de $m/z [M-(R_1+56)]^+$

El ión de  $m/z [M-(R_1+56)]^+$  se puede explicar por dos posibles rutas de fragmentación:

Ruta a) Partiendo del Ión Molecular, se pierde simultáneamente una molécula de isobuteno y el sustituyente  $R_1$ , mediante rupturas " $\alpha$ " al carbonilo y " $\beta$ " a la doble ligadura respectivamente, a través del siguiente mecanismo de fragmentación propuesto:



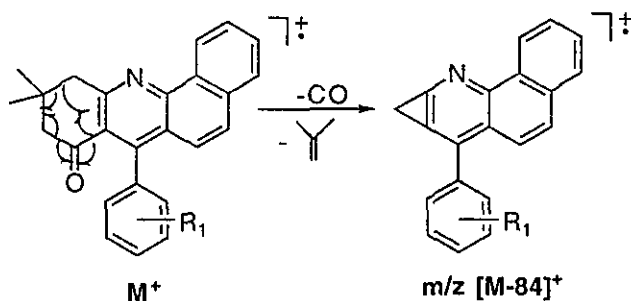
Ruta b) El ión de  $m/z$   $[M-56]^+$  presenta una ruptura homolítica "α" al anillo perdiendo el sustituyente  $R_1$ , como se propone a continuación:



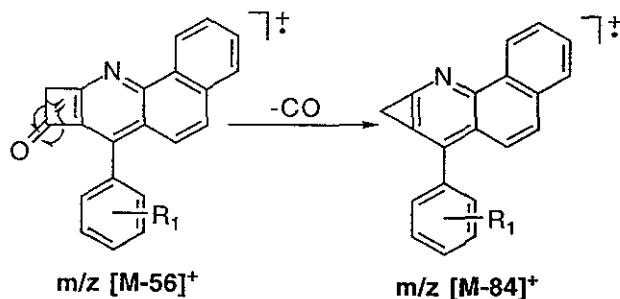
### Ión de $m/z$ $[M-84]^+$

La formación del ión de  $m/z$   $[M-84]^+$  se puede dar a partir de dos rutas de fragmentación propuestas a continuación:

Ruta a) El Ión Molecular pierde una molécula de isobuteno y una de CO mediante rupturas "β" a la doble ligadura y "α" al carbonilo, formando un anillo de tres miembros como se muestra en la figura siguiente:



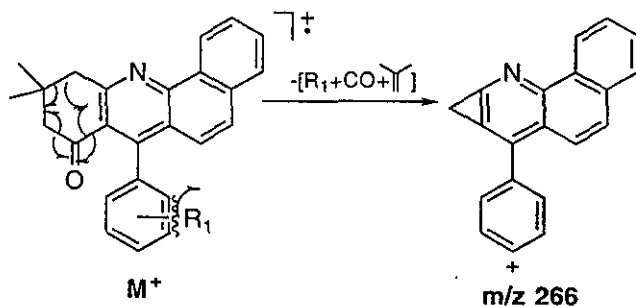
Ruta b) Partiendo del fragmento de  $m/z$   $[M-56]^+$  se da una ruptura homolítica " $\alpha, \alpha$ " al carbonilo, perdiendo una molécula de CO por medio del mecanismo de fragmentación mostrado en la siguiente figura:



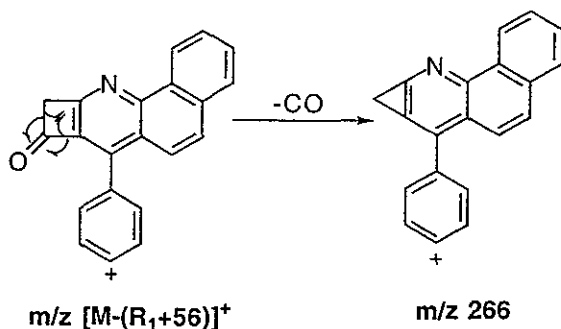
### Ión de $m/z$ 266

El ión de  $m/z$  266 se genera de dos rutas de fragmentación:

Ruta a) El Ión Molecular pierde de manera simultanea una molécula de isobuteno, CO y el sustituyente  $R_1$ ; mediante rupturas homolíticas " $\beta$ " a la doble ligadura, " $\alpha, \alpha$ " al carbonilo y " $\alpha$ " al anillo:

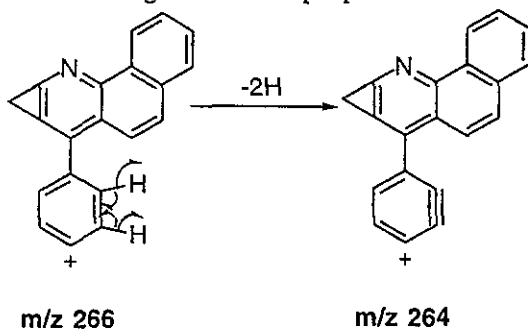


Ruta b) A partir del ión de  $m/z [M-(R_1+56)]^+$  se da una ruptura homolítica " $\alpha, \alpha$ " al carbonilo dando el fragmento de  $m/z 266$ , como se sugiere en el siguiente mecanismo de fragmentación:



### Ión de $m/z 264$

El ión de  $m/z 266$  pierde dos hidrógenos " $\alpha$ " al sistema mediante el siguiente mecanismo de fragmentación propuesto:

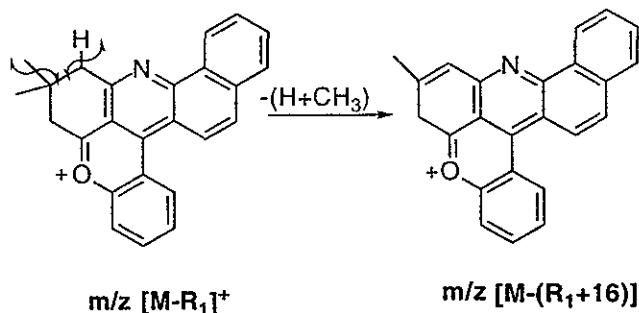


Para los derivados de la Serie 16 con sustituyente  $R_1$  en posición "orto" se obtienen dos fragmentos característicos y a continuación se explican sus mecanismos de fragmentación.



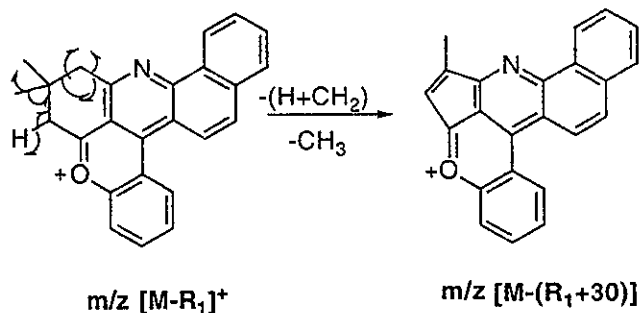
### Ión de $m/z [M-(R_1+16)]^+$

El fragmento de  $m/z [M-(R_1+16)]^+$  se origina del ión de  $m/z [M-R_1]^+$ , con la pérdida de un hidrógeno "β" a la doble ligadura y el metilo "α" al ciclo, como se sugiere a continuación:



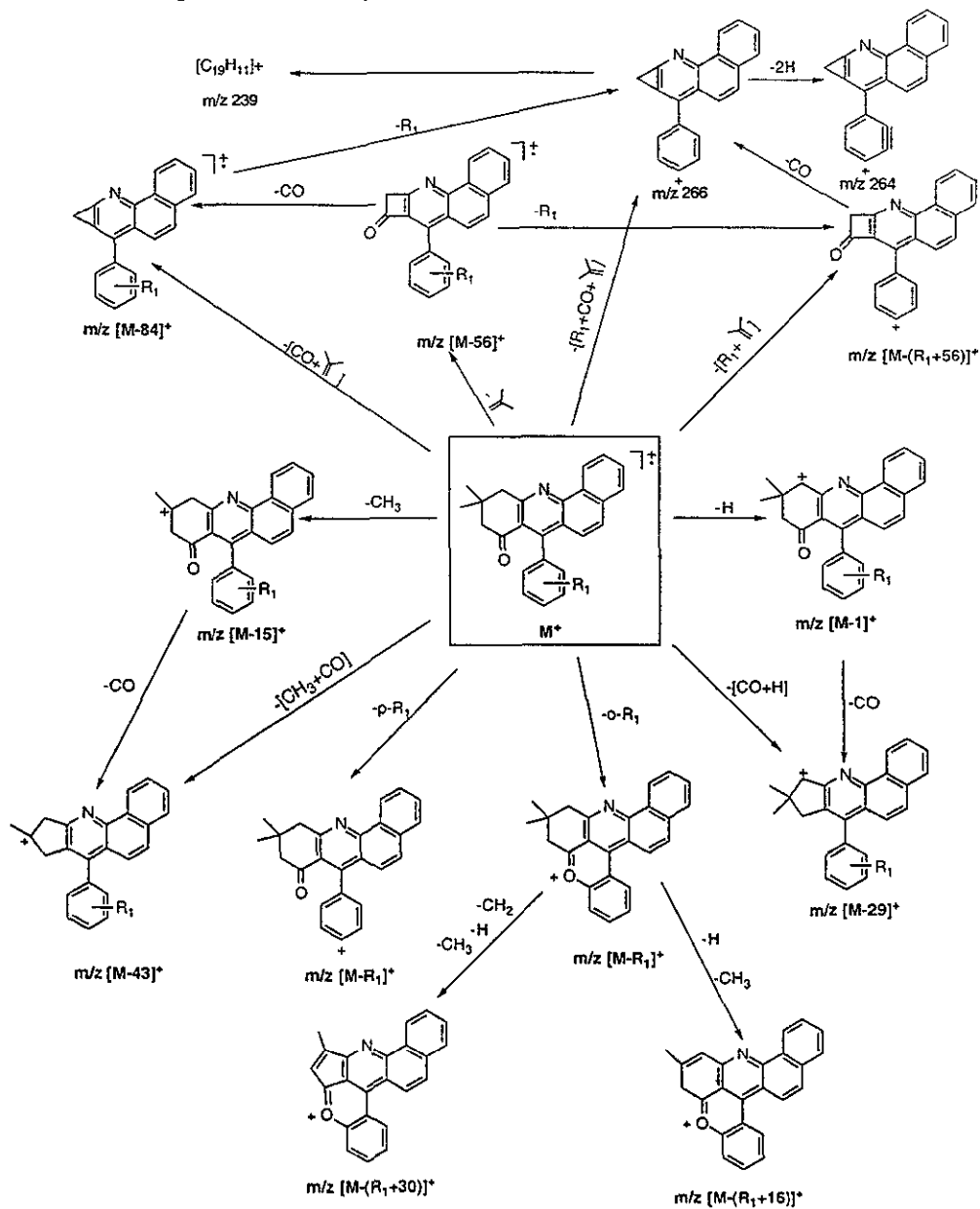
### Ión de $m/z [M-(R_1+30)]^+$

El ión de  $m/z [M-(R_1+30)]^+$  se genera a partir del fragmento de  $m/z [M-R_1]^+$ , con la pérdida de un hidrógeno y un metilo "α" al ciclo y la salida de un metileno para formar un anillo de cinco miembros, como se propone en la siguiente figura:



A continuación se presenta el Patrón General de Fragmentación propuesto para la Serie 17 en base a su análisis por Espectrometría de Masas.

**Patrón General de Fragmentación de los derivados de la Serie 17.**



## IV. PARTE EXPERIMENTAL.

### VI.1 Datos generales del análisis de los compuestos.

Los puntos de fusión de los productos obtenidos se determinaron en un aparato Fisher-Johns, en grados centígrados y no están corregidos.

Los espectros de infrarrojo se realizaron en un equipo Nicolet FT-55X ó en un Perkin Elmer 283-B, empleando técnicas de suspensión en nujol, dilución en cloroformo y en pastilla (KBr).

Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , además de los experimentos bidimensionales se realizaron en un equipo Varian modelo Unity 300, a 300 MHz para  $^1\text{H}$  y a 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ , empleando dimetilsulfóxido (DMSO) como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como referencia.

Para la alta resolución de los espectros de resonancia se empleó un equipo Varian modelo Unity 500, a 500 MHz para  $^1\text{H}$  y 125 MHz para  $^{13}\text{C}$ , empleando dimetilsulfóxido (DMSO) como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como referencia.

Los espectros de masas se obtuvieron en un Espectrómetro de Masas JEOL modelo JMS-AX505HA, así como los espectros de Alta Resolución y los de Colisión Induciendo Disociación (CID) para caracterizar los mecanismos y patrones de fragmentación; empleando la técnica de ionización por impacto electrónico a 70 eV.

Los difractogramas se realizaron en un difractómetro automático Nicolet P3F, con radiación de cobre monocromatizada con un cristal de grafito.

Las técnicas bidimensionales homonucleares empleadas son las siguientes[61,62]:

- COSY(Correlated Spectroscopy): experimento que indirectamente nos da información de las conectividades carbono-carbono a través del acoplamiento  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ .

- NOESY(Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy): en dicho espectro se representan interacciones  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  no enlazantes que están cercanos en el espacio, representando una herramienta poderosa en la resolución de configuraciones y conformaciones en moléculas con geometrías fijas.

De los experimentos bidimensionales heteronucleares empleados podemos citar [61,62]:

- APT(Attached Proton Test) ó DEPT(Distortionless Enhancement by Polarization Transfer): mediante éstos experimentos se puede conocer el número de protones unidos a cada átomo de carbono en un espectro de  $^{13}\text{C}$ . El APT nos permite distinguir entre señales de metilos y metinos ó entre metilenos y carbonos cuaternarios, en el DEPT no se observan los carbonos cuaternarios.

- HETCOR(Heteronuclear Chemical Shift Correlation) ó HMQC(Heteronuclear Multiple Quantum Correlation): cualquiera de éstos dos experimentos correlaciona señales de un espectro  $^1\text{H}$  con señales de un espectro de  $^{13}\text{C}$ , mostrando los protones específicos unidos a cada  $^{13}\text{C}$ .

- HETCOR LONG RANGE ó HMBC(Heteronuclear Multiple-Bond Correlation): son métodos sensitivos para la determinación a largo alcance(dos ó tres enlaces sigma) de conectividades  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ .

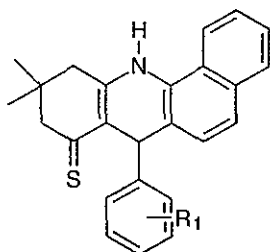
**VI.2. Preparación de los derivados 7-[(o- y p-R<sub>1</sub>)-fenil]-10,10-dimetil-7,8,9,10,11,12-tetrahidro-benz[c]acridin-8-ona (Serie 13).**

En un matraz de dos bocas se coloca 0.1 mol de  $\alpha$ -naftilamina disuelta en 20 ml de etanol absoluto con agitación magnética, una vez disuelta se agrega poco a poco 0.1 mol del aldehído aromático correspondiente disuelto en la mínima cantidad de etanol anhidro y terminada la adición se deja a reflujo por una hora, posteriormente se adiciona 0.1 mol de dimedona disuelta en 40 ml de etanol anh., la mezcla de reacción se deja a reflujo por dos horas más, tras lo cual se filtra el precipitado formado y se lava varias veces con etanol frío. Los rendimientos varían de 15 al 60 % dependiendo del sustituyente.

**VI.3. Preparación de los derivados 7-[(o- y p-R<sub>1</sub>)-fenil]-10,10-dimetil-benz[c]acridin-8-ona (Serie 14).**

En un matraz de dos bocas provisto de agitación magnética y corriente de nitrógeno, se coloca 1.29 mmol de reactivo de Lawesson en 60 ml de tolueno anhidro y se calienta ligeramente para disolverlo por completo, posteriormente se adiciona 2.58 mmol de la 7-[(o- y p-R<sub>1</sub>)-fenil]-8, 9, 10, 11-tetrahidro-10, 10-dimetil-benz[c]acridin-8-ona disuelta en 80 ml de tolueno anhidro por medio de un embudo de adición, la mezcla de reacción se deja a reflujo por dos ó tres horas. La reacción se sigue por cromatoplacas de aluminio de gel de sílice, terminada la reacción se evapora el disolvente a vacío obteniéndose un precipitado ó un semisólido de color café marrón el que se purifica por recristalizaciones de acetona-hexano, de ésta manera se obtiene finalmente un precipitado de color rojo ó naranja. Los rendimientos obtenidos son del 16 al 85% y los puntos de fusión para todos los compuestos son definidos.

Tabla 12. Rendimiento de los derivados 7-[(o- y p-R<sub>1</sub>)-fenil]-10,10-dimetil-7,8,9,10,11,12-hexahidro-benz[c]acridin-8-tiona(Serie 14).



14

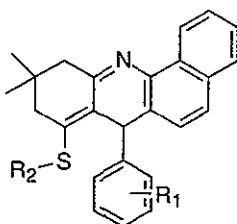
| Derivado | R <sub>1</sub> | Rendimiento (%) | P.f.(°C) |
|----------|----------------|-----------------|----------|
| 14a      | o-Cl           | 25              | 180-182  |
| 14b      | o-Br           | 19              | 176-178  |
| 14c      | o-OMe          | 80              | 153-155  |
| 14d      | p-Cl           | 39              | 139-141  |
| 14e      | p-Br           | 48              | 198-200  |
| 14f      | p-OMe          | 85              | 215-217  |

**VI. 4. Preparación de los derivados 7-[(o- y p-R<sub>1</sub>)-fenil]-10,10-dimetil-8-(R<sub>2</sub>-tioalquil)-7,9,10,11-tetrahidro-benz[c]acridinas (Serie 15).**

En un matraz de dos bocas provisto de agitación magnética y corriente de nitrógeno, se coloca 0.336 mmol de 7-[(o- y p-R<sub>1</sub>)-fenil]-7, 8, 9, 10, 11, 12-hexahidro-10, 10-dimetil-benz[c]acridin-8-tiona disuelta en 25 ml de tolueno anhidro, se adiciona 0.336 mmol de hidruro de sodio (previamente lavado en hexano) en 2 ml de tolueno anhidro y se deja a reflujo por una hora, posteriormente se agrega 0.336 mmol del yoduro de alquilo correspondiente diluido en 2 ml de tolueno anhidro y se continua el reflujo. El tiempo de reflujo varia entre cuatro y veinte horas, dependiendo del sustituyente, y se sigue la reacción por placas de aluminio de gel de sílice.

Una vez concluida la reacción el disolvente se evapora a vacío hasta sequedad, obteniéndose precipitados amarillos que se recristalizan de acetona-hexano, los compuestos obtenidos tienen puntos de fusión definidos y los rendimientos van de 15 al 65%.

Tabla 13. Rendimientos y puntos de fusión de los derivados 7-[(o- y p-R<sub>1</sub>)-fenil]-10,10-dimetil-8-(R<sub>2</sub>-tioalquil)-7,9,10,11-tetrahidro-benz[c]acridinas (Serie 15).



15

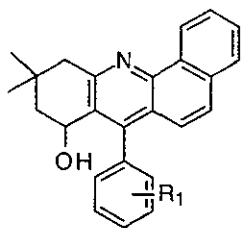
| Compuesto | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | Rendimiento (%) | P.f.(°C) |
|-----------|----------------|----------------|-----------------|----------|
| 15a       | o-Cl           | Me             | 16              | 153-154  |
| 15b       | o-Cl           | Et             | 26              | 143-145  |
| 15c       | o-Cl           | n-Pr           | 15              | 163-165  |
| 15d       | o-Cl           | n-But          | 21              | 155-156  |
| 15e       | p-Br           | Me             | 15              | 150-151  |
| 15f       | p-Br           | Et             | 65              | 191-192  |
| 15g       | p-Br           | n-Pr           | 37              | 229-231  |
| 15h       | p-Br           | n-But          | 19              | 173-175  |



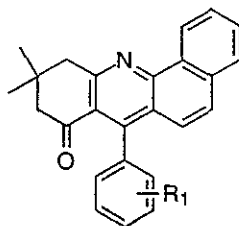
**VI. 5. Preparación de los derivados 7-[(o- y p-R<sub>1</sub>)-fenil]-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahidro-benz[c]acridina (Serie 16) y 7-[(o- y o-R<sub>1</sub>)-fenil]-10,10-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-benz[c]acridin-8-ona (Serie 17)**

En un matraz bola de dos bocas provisto de agitación magnética, se colocan 0.248 mmol de 7-[(o- y p-R<sub>1</sub>)-fenil]-7, 8, 9, 10, 11, 12-hexahidro-10,10-dimetil-benz[c]acridin-8-ona disuelta en 15 ml de tolueno anhidro y se le adiciona 0.248 mmol de hidruro de sodio en 2 ml de tolueno anhidro, la mezcla de reacción se deja a reflujo por 24 horas, siguiendo la reacción por placas de aluminio de gel de sílice. Una vez concluida la reacción se filtra la mezcla de reacción y el filtrado se evapora a vacío hasta sequedad, el semisólido obtenido se purifica en placas preparativas de gel de sílice, eluyendo con una mezcla Hexano: Acetato de etilo (85:15), obteniéndose sólidos con punto de fusión definidos.

Tabla 14. Rendimientos y puntos de fusión de los derivados 7-[(o- y p-R<sub>1</sub>)-fenil]-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahydro-benz[c]acridina (Serie 16) y 7-[(o- y p-R<sub>1</sub>)-fenil]-10,10-dimetil-8,9,10,11-tetrahydro-benz[c]acridin-8-ona (Serie 17).



16



17

Serie 16

Serie 17

| sustituyen-te | Derivado | Rendimien-to | p. f. (°C) | Derivado | Rendimien-to(%) | p. f. (°C) |
|---------------|----------|--------------|------------|----------|-----------------|------------|
| o-Cl          | 16a      | 8.3          | 103-105    | 17a      | 45.0            | 173-175    |
| o-Br          | 16b      | 30.0         | 97-99      | 17b      | 67.0            | 101-102    |
| o-OMe         | 16c      | 21.0         | 100-101    | 17c      | 19.0            | 110-112    |
| p-Br          | 16d      | 14.0         | 206-208    | 17d      | 12.0            | 209-210    |
| p-Cl          | 16e      | 32.0         | 205-207    | 17e      | 6.0             | 212-214    |
| p-OMe         | 16f      | 13.0         | 209-210    | 17f      | 8.0             | 219-220    |

## VII. CONCLUSIONES

- Con la ruta de síntesis propuesta, se obtuvieron tres diferentes series de compuestos del sistema benz[c]acridina, dentro de las cuales se sintetizaron catorce nuevos derivados, y otros seis derivados ya descritos en la literatura de los cuales en el presente trabajo se realizó su estudio espectroscópico completo.

- Dependiendo de las condiciones de reacción se obtienen la serie de los derivados 7-[(o- y p-R<sub>1</sub>)-fenil]-10,10-dimetil-7,9,10,11-tetrahidro-8-(R<sub>2</sub>-tioalquil)-benz[c]acridina (condiciones anhidras y atmósfera de nitrógeno), y las series de los derivados 7-[(o- y p-R<sub>1</sub>)-fenil]-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahidro-benz[c]acridina y 7-[(o- y p-R<sub>1</sub>)-fenil]-10,10-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-benz[c]acridin-8- (sin atmósfera inerte).

- Las estructuras de los compuestos sintetizados se elucidaron por diferentes métodos espectroscópicos como son:IR, RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C con sus respectivos experimentos bidimensionales (COSY, HETCOR ó HMQC y LONG RANGE HETCOR ó HMBC), Rayos X y Espectrometría de Masas de alta resolución y experimentos CID.

- El estudio de Espectrometría de Masas de los compuestos finales permite elucidar los mecanismos y los patrones generales de fragmentación de las tres series de derivados obtenidos.

• Con respecto al estudio por Espectrometría de Masas se tiene que para la:

### Serie 15

\* El Ión Molecular presenta una abundancia relativa significativa, lo cual le confiere a la molécula cierta estabilidad.

\* El Pico Base para los derivados de esta serie es el ión de  $m/z$   $[M-(C_6H_4-R_1)]^+$ , debido a la estabilidad por la tensión liberada en el sistema al perder el anillo fenilo que presenta impedimento estérico con el sustituyente tioalquilo.

\* Los compuestos obtenidos de esta serie tienen un mismo Patrón General de Fragmentación, presentando variaciones en la abundancia relativa de los fragmentos característicos; debido a que sólo se estudiaron los derivados con sustituyente  $R_1$  igual a o-Cl y p-Br y en éstos no se observa una diferencia característica para la posición del sustituyente  $R_1$  sobre el fenilo.

\* Los fragmentos característicos de ésta serie son los iones a  $m/z$   $[M-R_2]^+$ ,  $[M-SR_2]^+$ ,  $[M-(C_6H_4R_1)]^+$  y 258.

### Serie 16

\* El Ión Molecular es muy estable para todos los compuestos de esta serie y es el Pico Base, lo cual refleja una estructura muy estable con excepción del derivado cuando  $R_1$  es p-Br.

\* Se puede identificar si el derivado obtenido tiene el sustituyente  $R_1$  en posición orto ó para mediante su espectro correspondiente, ya que cuando el sustituyente se encuentra en posición orto se obtienen cinco fragmentos característicos que no se observan cuando el sustituyente está en posición para. Dichos fragmentos son los iones a  $m/z$   $[M-(R_1+18)]^+$ ,  $[M-R_1]^+$ ,  $[M-(HR_1+33)]^+$ ,  $[M-(HR_1+47)]^+$  y  $[M-(R_1+56)]^+$ .

\*Los compuestos de esta Serie presentan un mismo Patrón General de Fragmentación, sin embargo la abundancia relativa de los fragmentos característicos es variable; en el caso de los compuestos con  $R_1$  en posición orto se presenta un Patrón General característico adicional entre ellos.

\* Para los derivados de la Serie 16 los fragmentos característicos importantes son los iones a  $m/z$   $[M-17]^+$ ,  $[M-18]^+$ ,  $[M-43]^+$ ,  $[M-56]^+$ ,  $[M-57]^+$ ,  $[M-84]^+$  y 267.

### Serie 17

\*El Ión Molecular es el Pico Base para los derivados con  $R_1$  en posición para con excepción de p-Br, reflejo de la estabilidad del ión. Para los compuestos con  $R_1$  en posición orto el Ión Molecular tiene una abundancia relativa pequeña causa del impedimento estérico del sustituyente.

\*Para los derivados con  $R_1$  en posición orto el Pico Base lo representa el ión a  $m/z$   $[M-R_1]^+$ , producto de la estabilidad de la estructura cuando no hay impedimento estérico.

\*Mediante el espectro de masas se puede diferenciar la posición del sustituyente  $R_1$ . Los derivados con  $R_1$  en posición orto presentan dos fragmentos característicos que son los iones a  $m/z$   $[M-(R_1+16)]^+$  y  $[M-(R_1+30)]^+$ , los cuales no presentan los compuestos con  $R_1$  en posición para.

\*Los compuestos de la Serie 17 presentan un mismo Patrón General de Fragmentación, aunque la abundancia relativa de sus fragmentos característicos es variable.

\*Para los derivados de la Serie 17 los fragmentos característicos importantes son los iones a  $m/z$   $[M-29]^+$ ,  $[M-R_1]^+$ ,  $[M-(R_1+56)]^+$ ,  $[M-84]^+$  y 266.

• A algunos de los compuestos sintetizados se les realizó un ensayo de Citotoxicidad para posibles moléculas Anticancerígenas, presentando actividad Citotóxica nueve de catorce compuestos probados. Aunque falta determinar la concentración efectiva y letal, este ensayo representa un antecedente para probar su posible Actividad Anticancerígena.

## VIII. BIBLIOGRAFIA

- [1] A. R. Katritzky, Ch. W. Rees, E. F. V. Scriven "Introduction" in " The Structure, Reactions, Synthesis and Use of Heterocyclic Chemistry" in Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Vol 5. A. R. Katritzky, Ch. W. Rees, E. F. V. Scriven Eds. Pergamon, Great Britain, (1996).pp. XVI.
- [2] F. S. Yates "Applications" in " Piridines and their Benzoderivates in " Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Vol. 2, Part 2A, A. R. Katritzky, Ch. W. Rees Eds., Pergamon Press, Great Britain.(1984). pp. 516.
- [3] D.B. Clayson. Chemical carcinogenesis, J &L Churchill, Ltd, 1962.
- [4] N. Motohashi, E. Jahangir, R. Meyer and M. Kawase, *Organic preparation and procedures int.* , 25(3), 259 (1993).
- [5] R. M. Acheson, L. E. Orgel, "Acridinas", 3a. ed. in " The chemistry of heterocyclic compounds ", Weistrage Arnold. Interscience Publication, Inc.,New York(1956).
- [6] N. Motohashi, R. Meyer, J. Molnár, C. Párkányi, Xingchun Fang.,*Journal of Chromatography* , 710, 117 (1995).
- [7]L. Warzecha, *Chem. Anal.* , 40(2), 145 (1995).
- [8] C. D. Burt, H. T. Andrew Cheung, G. M. Holder, and D. E. Moore., *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 741 (1986).
- [9] E. Cortés, R. Martínez, J. G. Avila, and R. A. Toscano, *J. Heterocyclic. Chem.* , 25, 895 (1988).

- [10] J. Kumar Ray , M. Kumar Haldar, G. Dayal Nigam, K. Sivakumar and Hoong-Kung Fu, *Acta Cryst.* , C52, 1813 (1996).
- [11] J. C. Fuscoe, J. P. O'Neill, R. M. Peck, A.W. Hsie., *Cancer Reserch.* 31, 4875 (1979).
- [12] R. E. Lehr and S. Kumar., *J. Org Chem.* , 46, 3675 (1981).
- [13] R. L. Chang, W. Levin, A. W. Wood, S. Kumar, H. Yagi, D. M. Jerina, *Cancer Research*, 44, 5161 (1984).
- [14] T. S. Nath, K. R. Ruhela, M. Roychuoundhury and N. K. Sanya, *Indian J. Phys.* , B, 65 B(5), 495 (1991).
- [15] K. Sakagami, H. Takahashi, H. Yoshida, M. Yamamura, K. Fukuchi, K. Gomi, N. Motohashi and M. Takeda, *Anticancer Res.* , 15(6B), 2533 (1995).
- [16] C. Farina, G. Giardina, M. Arnaldo, M. Grugni and L. F. Raveglia (Smithkline Beecham Farmaceutici S. P. A., Italy). PCT Int. Appl. WO 95 32, 948 (1995); It Appl. 94/MI1, 099 (1994). *Chem. Abstr.* , 124, 232269b (1996).
- [17] C. H. Behrens and B. D. Jaffee (Du Pont Merck Pharmaceutical Co.) PCT Int. Appl. WO 92 00, 739 (1992); US Appl. 548, 825 (1990). *Chem. Abstr.* , 116, 181146 (1992).
- [18] C. H. Behrens (Du Pont) U.S. US4, 918, 077 (1990); Appl. 301, 379 (1989); Appl. 301, 379 (1989). *Chem. Abtr* , 113, 115114j (1990).



- [19] H. Akhava-Tafty, Z. Arghvani and R. Desilva, PCT Int. Appl. WO 97 26, 245 (1997); US Appl. 683, 927 (1996). *Chem Abtr.*, 127, P176354y (1997).
- [20] N. P. Buu-Hoï, P. Jaquignon and D. Lavit, *J. Chem Soc.*, part. III 2593 (1956).
- [21] P. Kotin, H.L. Falk, W. Lijinsky and L. Zechmeister; *Science*, 123, 102 (1956). *Chem. Abtr.*, 50, 8917h(1956).
- [22] N. P. Buu-Hoï, M. Mangane and P. Jacquignon, *J. Chem Soc.*, part. III, 662C (1967).
- [23] N. P. Buu-Hoï, L. C. Binh, T. B. Loc, N. D. Xuong and P. Jacquignon, *J. Chem Soc.*, part. III, 3126 (1957).
- [24] N. P. Buu-Hoï, P. Jacquignon, and C. T Long, *J. Org. Chem.*, part.I, 527 (1962).
- [25] N. P. Buu-Hoï, M. Dufour, and P. Jacquignon, *J. Chem. Soc.*, part. V, 5622 (1964).
- [26] D. Ramesh, G. K. Kar, B. G. Chatterjee, and J. K. Ray, *J. Org. Chem.*, 53, 212 (1988).
- [27] J. K. Ray, G. K. Kar and A. C. Karmakar, *J. Org. Chem.*, 56, 2268 (1991).
- [28] D. Colin, H. Trevor W., H. Gerald M., N. Corina O., R. T. Sarah and Y. Yuerong, *Chem. Res. Toxicol.*, 4(5), 546 (1991). *Chemical Abtr.*, 115, 152828g (1991).

- [29] E. Sugiyanto, C. E. Scharping, M. E. McManus, D. J. Birkett, G. M. Holder, and A. J. Ryan, *Xenobiotica*, 22(11), 1299 (1992). *Chemical Abtr.* 118, 185554e (1993).
- [30] D. Soriano, J. A. Draeger, D. A. Robbins and V. Soriano, *J Environ Sci. Health.* A24(8), 991 (1989). *Chem Abtr.*, 112, 134247a (1990).
- [31] M. Shucheng, C. Hong, S. Zhilong, Z. Yingmin, Y. Guangzhong. , *Tianran Chanwu Yanjiu Yu Kaifa*, 4(2), 1 (1992). *Chem. Abtr.*, 117, 206855a (1992).
- [32] N. Motohashi, H. Sakagami, N. Komatsu, M. Fujimaki, C. Wada and J. Molnar, *In vivo*, 6(6), 585 (1992). *Chem. Abtr.*, 119, 20104r (1993).
- [33] J. Molnar, H. Sakagami and N. Motohashi, *Anticancer Res.*, 13(4), 1019 (1993).
- [34] T. Kurihara, H. Sakagami, J. Molnar and N. Motohashi, *Anticancer Res.*, 14(5A), 1811 (1994). *Chem. Abtr.*, 123, 55118h (1995).
- [35] M. Tanaka, K. Csur, J. Molnar and N. Motohashi, *Anticancer Res.*, 15(5A), 2837 (1996). *Chem. Abtr.*, 126, 27895c (1997).
- [36] T. Kurihara, N. Motohashi G. L. Pang, M. Higano, K. Kiguchi and J. Molnar, *Anticancer Res.*, 16(5A), 2757 (1996). *Chem. Abtr.*, 126, 2784b (1997).
- [37] K. Kamata, N. Motohashi, R. Meyer, Y. Yamamoto, *J Liq Chromatogr.*, 15(11), 1907 (1992). *Chem Abtr.* 117, 84747u (1992).

- [38] S. G. Wakeham, *Environ Sci Technol.*, **13**(9), 1118 (1980). *Chem. Abtr*, **92**, 64314n (1980).
- [39] P. B. Kadychagov, Y. Turov, *Khim.*, **9**, 23 (1996). *Chem. Abtr*, **126**, 132769n (1997).
- [40] I. Liebriedis, S. R. Trusov and E. Gudrieniece, Latv. P. S. R. Zinat. Akad. Vestis, *Kim. Ser.*, (1), 39 (1971). *Chem. Abtr.*, **75**, 35674y (1971).
- [41] M. Yamato, Y. Takeuchi, M. Chang, K. Hashigaki, T. Tsuruo, T. Tashiro, and S. Tsukagoshi, *Chem. Pharm Bull.*, **38**(11), 3048 (1990).
- [42] W. Jinjun, H. Guanggfan, Y. Rong, J. Guji and G. Xuexiao, *Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao*, **14**(6), 806 (1993). *Chem. Abr.*, **120**, 217230f (1994).
- [43] S. Fumio, N. Yoshisuke, T. Hiroshi, O. Kenji, N. Hiroshi, T. Tadafumi and S. Soichiro. PCT Int. Appl. WO 93 22, 286 (1992); JP Appl. 92/106, 482 (1992).
- [44] S. Ohmura and T. Kikuchi (Canon K.K.) Eur. Pat. Appl. EP 451, 788 (1991); JP Appl. 90/93, 072 (1990).
- [45] A. R. Katritzky, Zuoquan Wang and G. Paul Savage, *J Heterocyclic Chem.*, **28**, 321 (1991).
- [46] P. W. Groundwater and M. A. Munamar " Heterocyclic-fused Acridines " in "Advances in Heterocyclic Chemistry, Vol. 70, A. R. Katritzky Ed., Academic Press (1998). pp. 90-152.
- [47] G. E. Hall, J. Walker, *J. Chem. Soc. (C)*, 2237 (1986).

- [48] A. J. Boulton and A. McKillop "Structure of Six Membered Ring" in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 2, A. R. Katritzky Eds., and Ch. W. Rees co-Eds., Pergamon Press, Great Britain (1984).
- [49] P. Joseph-Nathan and E. Díaz T., *Elementos de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno*, Grupo Editorial Iberoamérica, México (1993).
- [50] M. P. Cava, M. I. Levinson, *Tetrahedron*, 41, 5061-5087 (1985).
- [51] W. G. Whittingham "Thioaldehydes and Thioketones" in *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, Vol.3, A. R. Katritzky Ch. O. Meth-Cohn, W. Rees Eds. Pergamon. Great Britain (1995). pp. 352.
- [52] T. B. Rauchfuss, A. Zank, *Tetrahedron Letters*, 27, 3445-3448 (1986).
- [53] F. Dues "Thiocarbonyl Compounds" in *Comprehensive Organic Chem*, Vol.3. D. Neville. Pergamon Press, Great Britain (1979). pp. 373-388.
- [54] W. G. Whittingham "Thioaldehydes and Thioketones" in *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, Vol.3, A. R. Katritzky Ch. O. Meth-Cohn, W. Rees Eds. Pergamon. Great Britain (1995). pp. 330.
- [55] P. Metzner, J. Vialle, *Bulletin de la Societe Chimie de France*, 3138-3145 (1972).

[56] J. March. *Advanced Organic Chemistry*, fourth ed. A Wiley-Interscience Publication, USA (1992). pp. 406.

[57] E. C. Ashby, W. S. Park, A. B. Goel, Wei-Yang Su, *J. Org. Chem.*,50,5184-5193 (1985).

[58] Ch. R. Saha-Möller, W. Adam "Four-membered Rings with two Oxygen Atoms" in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*. Vol. 1B. A. R. Katritzky .Ed.,Pergamon, Great Britain (1996) .pp. 1079-1080.

[59] J. March. *Advanced Organic Chemistry*, fourth ed. A Wiley-Interscience Publication, USA (1992).

[60] H. Pines, W. M. Stalick. " Base-Catalized reactions of hydrocarbons and related compounds" Academic Press, New York (1977).pp.483-495.

[61] Y. Osornio P. Tesis de Licenciatura Síntesis y Espectroscopía de los derivados 9-[(p-R1)-tiofenoxi]-5-tiometil-4H-1-p-clorofenil-3a-[(p-R2)-fenil]-3a,4-dihidro[1,2,4]oxadiazolo[4,5a][1,5]benzodiazepina. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. UNAM (1998).

[62] R. M. Silverstein, G. C. Bassler and T. C. Morrill, *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, fifth edition, John Wiley & Sons, Inc., United States of America (1991).

[63] S. W. Homans, *A Dictionary of Concepts in RMN*, Clarendon Press, Oxford (1993).

## IX. Índice de espectros.

**Espectro 1.** Espectro de IR (Nujol) para el derivado 15e. 7-(p-bromofenil)-10,10-dimetil-7,9,10,11-tetrahidro-8-(tiometil)-benz[clacridina].

**Espectro 2.** Espectro de IR (Nujol) para el derivado 16e. 7-(p-bromofenil)-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahidro-benz[clacridina].

**Espectro 3.** Espectro de IR (Nujol) para el derivado 17e. 7-(p-bromofenil)-10,10-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-benz[clacridin-8-ona].

**Espectro 4.** Espectro de Masas para el derivado 15a. 7-(o-clorofenil)-10,10-dimetil-7,9,10,11-tetrahidro-8-(tiometil)-benz[clacridina].

**Espectro 5.** Espectro de Masas para el derivado 15b. 7-(o-clorofenil)-10,10-dimetil-7,9,10,11-tetrahidro-8-(tioetil)-benz[clacridina].

**Espectro 6.** Espectro de Masas para el derivado 15c. 7-(o-clorofenil)-10,10-dimetil-7,9,10,11-tetrahidro-8-(tio-n-propil)-benz[clacridina].

**Espectro 7.** Espectro de Masas del derivado 15d. 7-(o-clorofenil)-10,10-dimetil-7,9,10,11-tetrahidro-8-(tio-n-butil)-benz[clacridina].

**Espectro 8.** Espectro de Masas del derivado 15e. 7-(p-bromofenil)-10,10-dimetil-7,9,10,11-tetrahidro-8-(tiometil)-benz[clacridina].

**Espectro 9.** Espectro de Masas del derivado 15f. 7-(p-bromofenil)-10,10-dimetil-7,9,10,11-tetrahidro-8-(tioetil)-benz[clacridina].

**Espectro 10.** Espectro de Masas del derivado 15h. 7-(p-bromofenil)-10,10-dimetil-7,9,10,11-tetrahidro-8-(tio-nbutil)-benz[c]acridina.

**Espectro 11.** Espectro de Masas del derivado 16a. 7-(o-clorofenil)-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahidro-benz[c]acridina.

**Espectro 12.** Espectro de Masas del derivado 16b. 7-(o-bromofenil)-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahidro-benz[c]acridina.

**Espectro 13.** Espectro de Masas del derivado 16c. 7-(o-metoxifenil)-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahidro-benz[c]acridina.

**Espectro 14.** Espectro de Masas del derivado 16d. 7-(p-clorofenil)-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahidro-dimetil-benz[c]acridina.

**Espectro 15.** Espectro de Masas del derivado 16e. 7-(p-bromofenil)-9,10,11,11a-tetrahidro-8-hidroxi-10,10-dimetil-benz[c]acridina.

**Espectro 16.** Espectro de Masas del derivado 16f. 7-(p-metoxifenil)-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahidro-benz[c]acridina.

**Espectro 17a.** Espectro de Masas del derivado 17a. 7-(o-clorofenil)-10,10-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-benz[c]acridin-8-ona.

**Espectro 17b.** Espectro de Masas del derivado 17a. 7-(o-clorofenil)-10,10-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-benz[c]acridin-8-ona. (Aumento)

**Espectro 18a.** Espectro de Masas del derivado 17b. 7-(o-bromofenil)-10,10-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-benz[c]acridin-8-ona.

**Espectro 18b.** Espectro de Masas del derivado 17b. 7-(o-bromofenil)-10,10-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-benz[c]acridin-8-ona. (Aumento)

**Espectro 19.** Espectro de Masas del derivado 17c. 7-(o-metoxifenil)-10,10-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-benz[c]acridin-8-ona.

**Espectro 20.** Espectro de Masas del derivado 17d. 7-(p-clorofenil)-10,10-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-benz[c]acridin-8-ona.

**Espectro 21.** Espectro de Masas del derivado 17e. 7-(p-bromofenil)-10,10-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-benz[c]acridin-8-ona.

**Espectro 22.** Espectro de Masas del derivado 17f. 7-(p-metoxifenil)-10,10-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-benz[c]acridin-8-ona.

**Espectro 23.** Experimento CID para el compuesto 16d. 7-(p-clorofenil)-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahidro-benz[c]acridina. Ión Molecular.

**Espectro 24.** Experimento CID para el compuesto 16d. 7-(p-clorofenil)-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahidro-benz[c]acridina. Ión m/z [M-18]<sup>+</sup>.

**Espectro 25.** Experimento CID para el compuesto 16d. 7-(p-clorofenil)-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahidro-benz[c]acridina. Ión m/z [M-33]<sup>+</sup>.

**Espectro 26.** Experimento CID para el compuesto 16d. 7-(p-clorofenil)-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahidro-benz[c]acridina. Ión m/z [M-56]<sup>+</sup>.

**Espectro 27.** Experimento CID para el compuesto 16d. 7-(p-clorofenil)-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahidro-benz[c]acridina. Ión m/z [M-84]<sup>+</sup>.



**Espectro 28.** Experimento CID para el compuesto 16d. 7-(p-clorofenil)-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahidro-benz[c]acridina. Ión m/z  $[M-(C_6H_4+R_1)]^+$ .

**Espectro 29.** Experimento CID para el compuesto 16d. 7-(p-clorofenil)-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahidro-benz[c]acridina. Ión m/z 267.

**Espectro 30.** Experimento CID para el compuesto 17d. 7-(p-clorofenil)-10,10-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-benz[c]acridin-8-ona. Ión Molecular.

**Espectro 31.** Experimento CID para el compuesto 17d. 7-(p-clorofenil)-10,10-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-benz[c]acridin-8-ona. Ión m/z  $[M-29]^+$ .

**Espectro 32.** Experimento CID para el compuesto 17d. 7-(p-clorofenil)-10,10-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-benz[c]acridin-8-ona. Ión m/z  $[M-56]^+$ .

**Espectro 33.** Experimento CID para el compuesto 17d. 7-(p-clorofenil)-10,10-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-benz[c]acridin-8-ona. Ión m/z  $[M-(R_1+56)]^+$ .

**Espectro 34.** Experimento CID para el compuesto 17d. 7-(p-clorofenil)-10,10-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-benz[c]acridin-8-ona. Ión m/z 266.

**Espectro 35.** Experimento CID para el compuesto 17d. 7-(p-clorofenil)-10,10-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-benz[c]acridin-8-ona. Ión m/z  $[M-(R_1+84)]^+$ .

**Espectro 36.** Experimento CID para el compuesto 17d. 7-(p-clorofenil)-10,10-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-benz[c]acridin-8-ona. Ión m/z 239.

**Espectro 37.** RMN  $^1\text{H}$  para el derivado 15e. 7-(p-bromofenil)-10,10-dimetil-7,9,10,11-tetrahidro-8-(tiometil)-benz[c]acridina.

**Espectro 38.** RMN  $^1\text{H}$  para el derivado 15e. 7-(p-bromofenil)-10,10-dimetil-7,9,10,11-tetrahidro-8-(tiometil)-benz[c]acridina.

**Espectro 39.** Experimento DEPT para el derivado 15e. 7-(p-bromofenil) - 10, 10-dimetil-7, 9, 10, 11- tetrahidro- 8 -tiometil - benz[c]acridina.

**Espectro 40.** Experimento COSY para el derivado 15f. 7 - (p - bromofenil) - 10, 10 - dimetil - 7, 9, 10, 11 - tetrahidro - 8 - (tioetil) - benz[c]acridina.

**Espectro 41.** RMN  $^{13}\text{C}$  para el derivado 15e. 7-(p-bromofenil)-10,10-dimetil-7,9,10,11-tetrahidro-8-(tiometil)-benz[c]acridina.

**Espectro 42.** RMN  $^{13}\text{C}$  para el derivado 15e. 7-(p-bromofenil)-10,10-dimetil-7,9,10,11-tetrahidro-8-(tiometil)-benz[c]acridina.

**Espectro 43.** Experimento HETCOR para el derivado 15e. 7-(p-bromofenil) - 10, 10 - dimetil - 7, 9, 10, 11 - tetrahidro - 8 - (tiometil) - benz[c]acridina.

**Espectro 44.** Experimento FLOCK para el derivado 15e. 7- (p - bromofenil) - 10, 10 - dimetil - 7, 9, 10, 11 - tetrahidro -8 - (tiometil) - benz[c]acridina.

**Espectro 45a.** RMN  $^1\text{H}$  para el derivado 16e. 7-(p-bromofenil)-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahidro-benz[c]acridina.

**Espectro 45b.** RMN  $^1\text{H}$  para el derivado 16e. 7-(p-bromofenil)-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahidro-benz[c]acridina. (Ampliación).

**Espectro 45c.** RMN  $^1\text{H}$  para el derivado 16e. 7-(p-bromofenil)-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahidro-benz[c]acridina. (Ampliación).

**Espectro 46a.** Experimento COSY para el derivado 16e. 7 - (p - bromofenil) - 10, 10 - dimetil - 8 - hidroxi - 8, 9, 10, 11 - tetrahidro - benz[c]acridina.

**Espectro 46b.** Experimento COSY para el derivado 16e. 7 - (p - bromofenil) - 10, 10 - dimetil - 8 - hidroxi - 8, 9, 10, 11 - tetrahidro - benz[c]acridina.

**Espectro 47b.** Experimento DEPT para el derivado 16e. 7 - (p - bromofenil) - 10, 10 - dimetil - 8 - hidroxi - 8, 9, 10, 11 - tetrahidro - benz[c]acridina.

**Espectro 47b.** Experimento NOESY para el derivado 16f. 7 - (p - metoxifenil) - 10, 10 - dimetil - 8 - hidroxi - 8, 9, 10, 11 - tetrahidro - benz[c]acridina.

**Espectro 48.** Experimento HETCOR para el derivado 16e. 7 - (p - bromofenil) - 10, 10 - dimetil - 8 - hidroxi - 8, 9, 10, 11 - tetrahidro - benz[c]acridina.

**Espectro 49a.** RMN  $^{13}\text{C}$  para el derivado 16e. 7-(p-bromofenil)-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahidro-benz[c]acridina. (75MHz).

**Espectro 49b.** RMN  $^{13}\text{C}$  para el derivado 16e. 7-(p-bromofenil)-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahidro-benz[c]acridina. (125MHz).

**Espectro 50a.** Experimento HMBC para el derivado 16e. 7 - (p - bromofenil) - 10, 10 - dimetil - 8 - hidroxi - 8, 9, 10, 11 - tetrahidro - benz[c]acridina.

**Espectro 50b.** Experimento HMBC para el derivado 16e. 7-(p-bromofenil)-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahydro-benz[c]acridina.

**Espectro 50c.** Experimento HMBC para el derivado 16e. 7-(p-bromofenil)-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahydro-benz[c]acridina.

**Espectro 50d.** Experimento HMBC para el derivado 16e. 7-(p-bromofenil)-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahydro-benz[c]acridina.

**Espectro 51.** RMN  $^1\text{H}$  +  $\text{D}_2\text{O}$  para el derivado 16e. 7-(p-bromofenil)-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahydro-benz[c]acridina.

**Espectro 52a.** RMN  $^1\text{H}$  para el derivado 17e. 7-(p-bromofenil)-10,10-dimetil-8,9,10,11-tetrahydro-benz[c]acridin-8-ona.

**Espectro 52b.** RMN  $^1\text{H}$  para el derivado 17e. 7-(p-bromofenil)-10,10-dimetil-8,9,10,11-tetrahydro-benz[c]acridin-8-ona. (Ampliación).

**Espectro 53.** Experimento DEPT para el derivado 17e. 7-(p-bromofenil)-8,9,10,11-tetrahydro-10,10-dimetil-benz[c]acridin-8-ona.

**Espectro 54.** Experimento HETCOR para el derivado 17e. 7-(p-bromofenil)-8,9,10,11-tetrahydro-10,10-dimetil-benz[c]acridin-8-ona.

**Espectro 55a.** RMN  $^{13}\text{C}$  para el derivado 17e. 7-(p-bromofenil)-8,9,10,11-tetrahydro-10,10-dimetil-benz[c]acridin-8-ona.

**Espectro 55b.** RMN  $^{13}\text{C}$  para el derivado 17e. 7-(p-bromofenil)-8,9,10,11-tetrahydro-10,10-dimetil-benz[c]acridin-8-ona. (Ampliación).

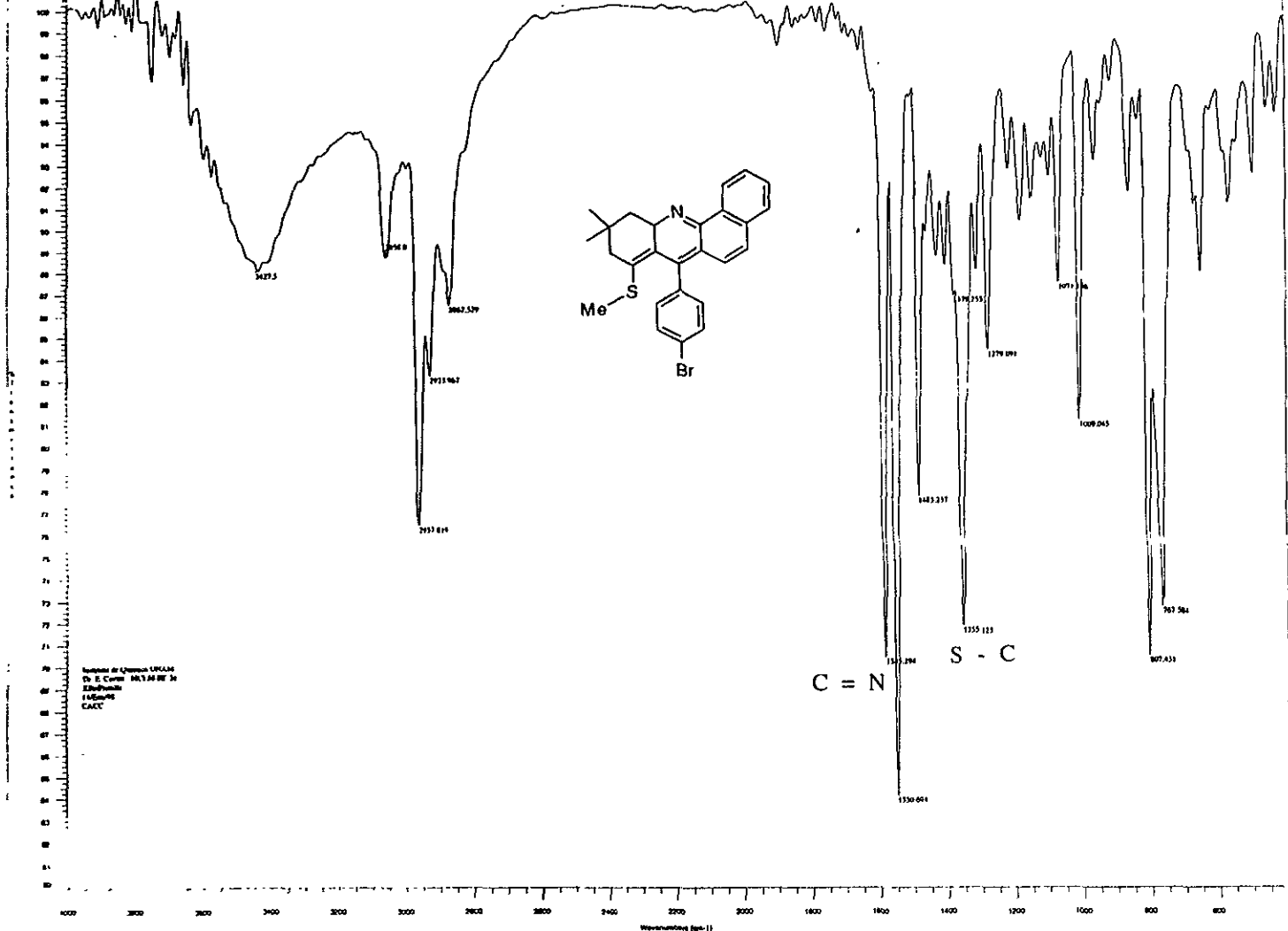
**Espectro 56a.** Experimento HMBC para el derivado 17e. 7-(p-bromofenil)-8,9,10,11-tetrahidro-10,10-dimetil-benz[c]acridin-8-ona.

**Espectro 56b.** Experimento HMBC para el derivado 17e. 7-(p-bromofenil)-8,9,10,11-tetrahidro-10,10-dimetil-benz[c]acridin-8-ona.

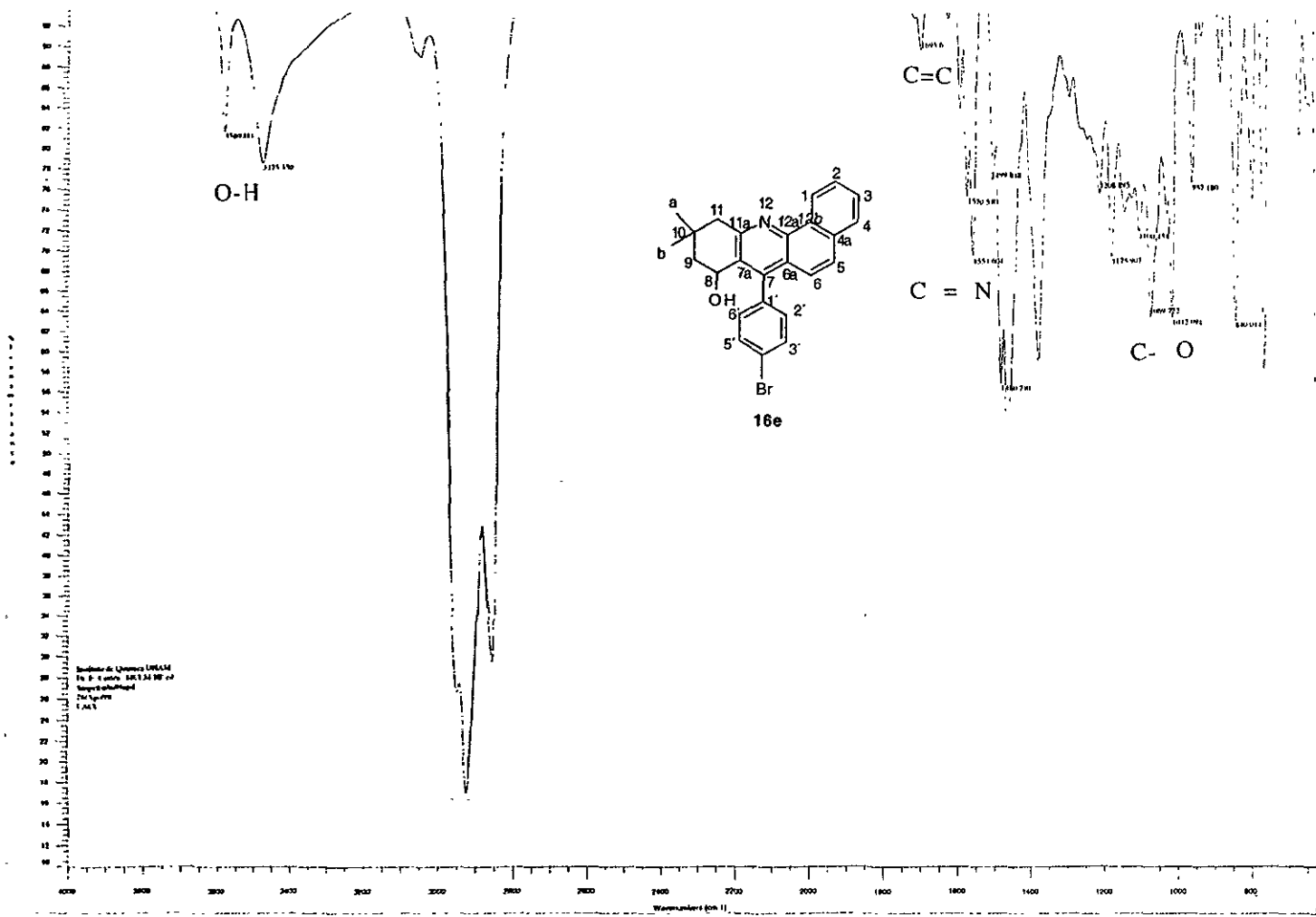
**Espectro 56c.** Experimento HMBC para el derivado 17e. 7-(p-bromofenil)-8,9,10,11-tetrahidro-10,10-dimetil-benz[c]acridin-8-ona.

**Espectro 57.** Difractograma de Rayos X del derivado 16d. 7-(p-clorofenil)-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahidro-benz[c]acridina.

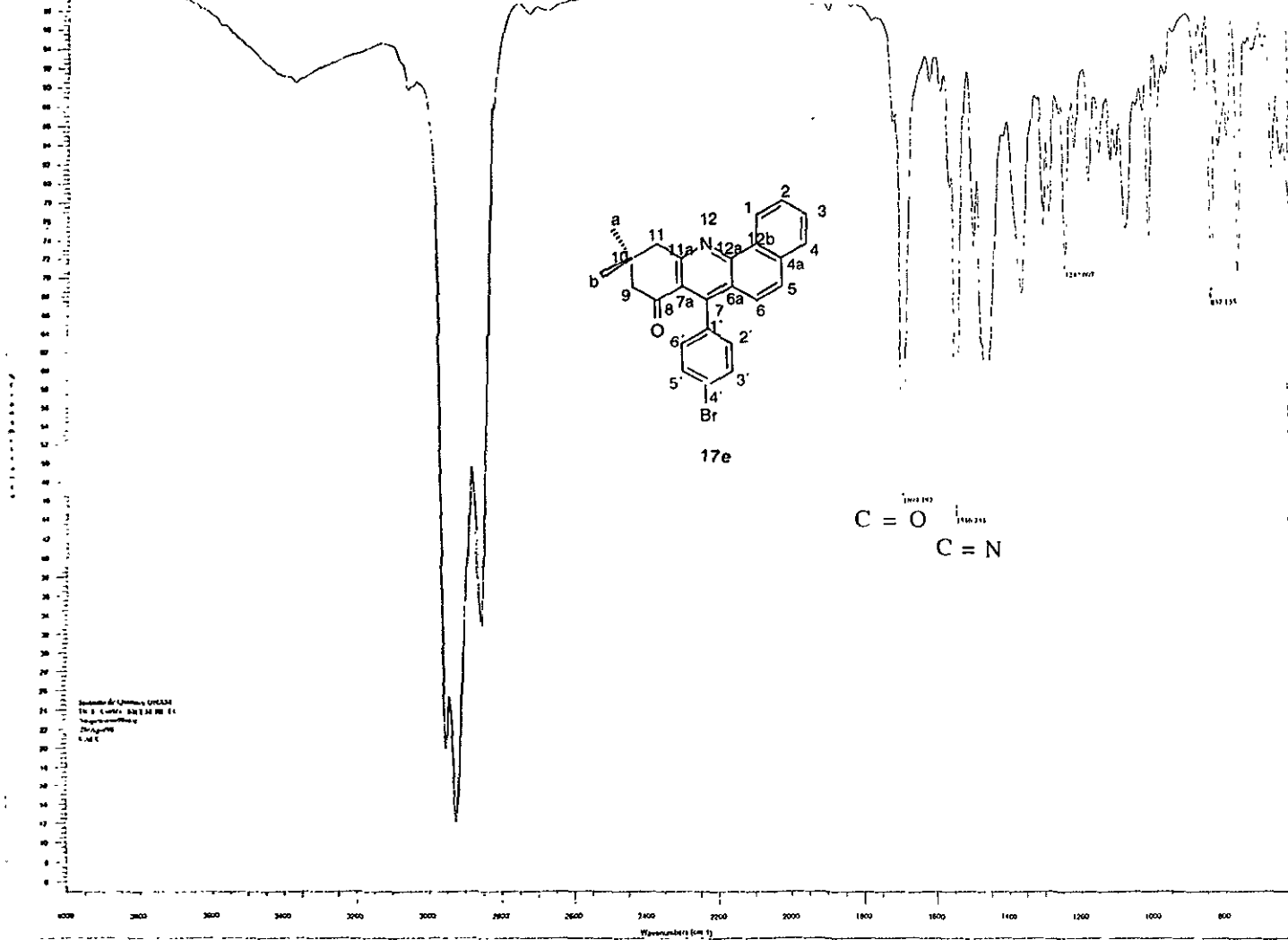
**Espectro 58.** Difractograma de Rayos X del derivado 17e. 7-(p-bromofenil)-8,9,10,11-tetrahidro-10,10-dimetil-benz[c]acridin-8-ona.



**Espectro 1.** Espectro de IR(Nujol) para el derivado 15e. 7-(p-bromofenil)-10,10-dimetil-7.9.10.11-tetrahydro-8-tiometil-benz[c]acridina.



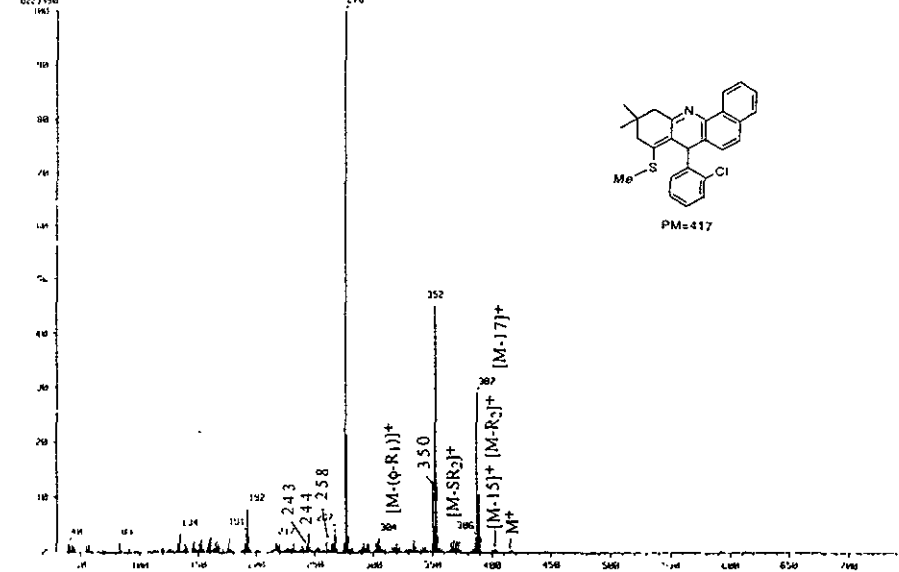
Espectro 2. Espectro de IR (Nujol) para el derivado 16e. 7-(p-bromofenil)-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahidro-benz[c]acridina.



Espectro 3. Espectro de IR (Nujol) para el derivado 17e.7-(p-bromofenil)-10,10-dimetil-8,9,10,11-tetrahydro-benz[acridin]8-ona.

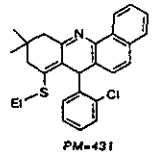
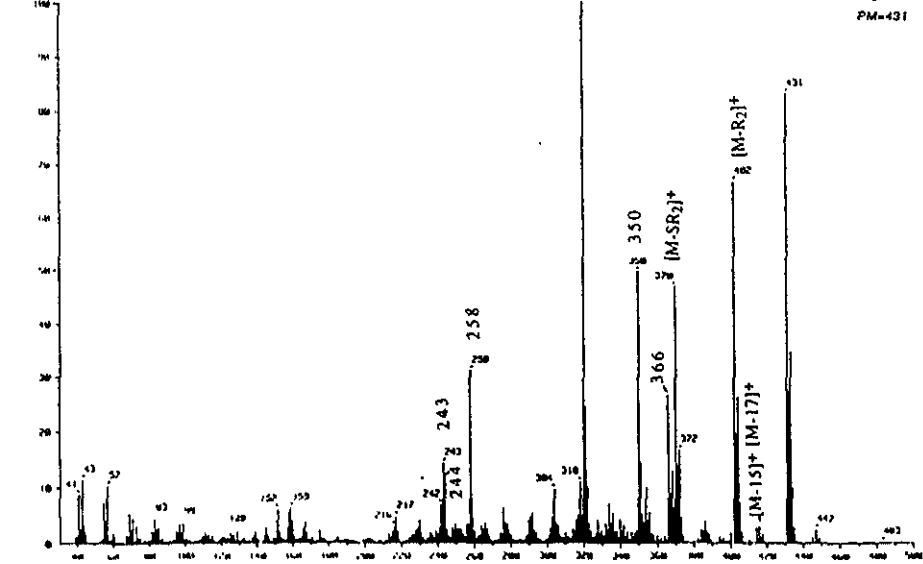


L. Mass Spectrum 1  
 Date: 14-Jul-91 10:41  
 Sample: PKL12 (2.1 µg)  
 Name: -  
 Inlet: Direct Ion Mode: E+  
 Spectrum Type: Normal Ion (M<sup>+</sup>-Linear)  
 RT: 2.38 min Scans: 686 (189)  
 BP: 276.0000 Int: 781.50  
 Output m/z range: 33.0000 to 744.2000 Cut Level: 0.10 %  
 000000



Espectro 4. Espectro de masas para el derivado 15a. 7-(o-clorofenil)-10,10-dimetil-7,9,10,11-tetrahidro-8-(tiometil)-benz[e]acridina.

L. Mass Spectrum 1  
 Date: 20-Jul-90 10:25  
 Sample: PKL13 (1.1 µg)  
 Name: -  
 Inlet: Direct Ion Mode: E+  
 Spectrum Type: Normal Ion (M<sup>+</sup>-Linear)  
 RT: 1.93 min Scans: 138 (49)  
 BP: 370.0000 Int: 570.55  
 Output m/z range: 33.0000 to 560.7000 Cut Level: 0.10 %  
 000000



Espectro 5. Espectro de masas para el derivado 15b. 7-(o-clorofenil)-10,10-dimetil-7,9,10,11-tetrahidro-8-(tioetil)-benz[e]acridina.



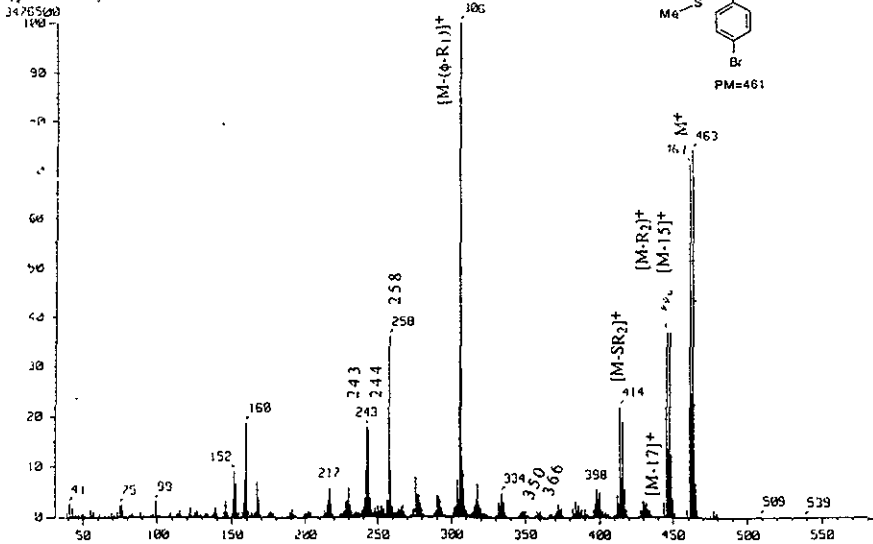
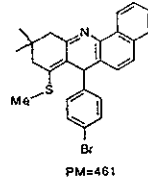
(Mass Spectrum)  
 Data Dr-Cortes-E100  
 Sample PKM-111-2e

Date 05-Nov-97 11:43

Note -  
 Inlet Direct Ion Mode EI+  
 Spectrum Type: Normal Ion (PF-Linear)  
 RT 1.50 min Scan#: (53,71)  
 BP m/z 306.0000 Int.: 331.55  
 Output m/z range 31.0000 to 507.1073

Temp - 222.6 deg.C

Cut Level 0.00 x



Espectro 8. Espectro de masas del derivado 15e. 7-(p-bromofenil)-10,10-dimetil-7,9,10,11-tetrahydro-8-(tometil)-benz[e]acridina.

(Mass Spectrum)

Data Dr-Cortes-E100

Date 11-Jul-97 10:41

Sample PKM-111-2e

Note -

Inlet Direct Ion Mode EI+

Spectrum Type: Normal Ion (PF-Linear)

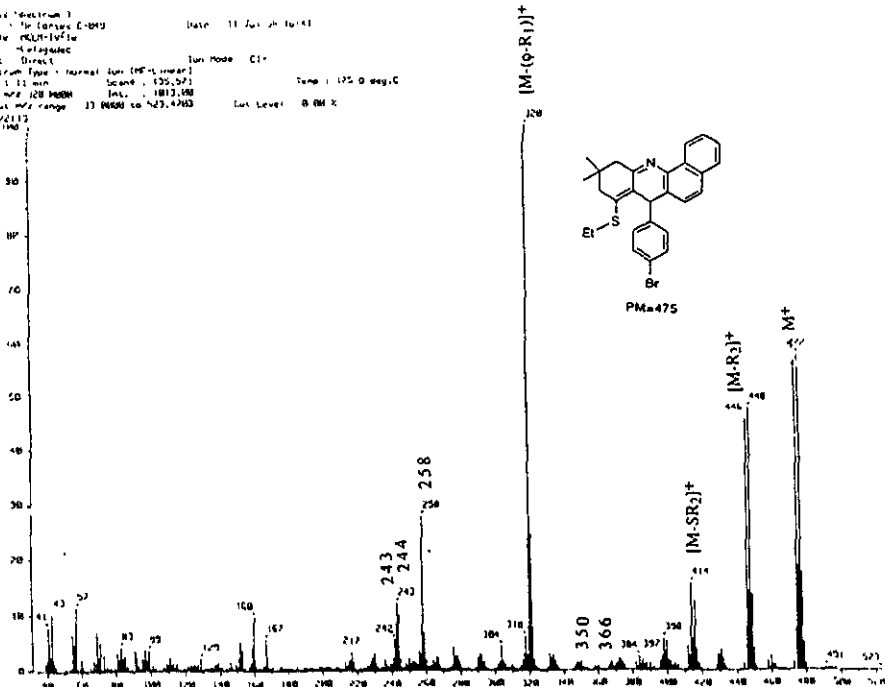
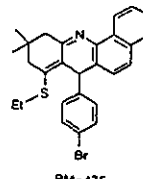
RT 1.11 min Scan#: (35,57)

Temp - 175.0 deg.C

BP m/z 328.0000 Int.: 1813.500

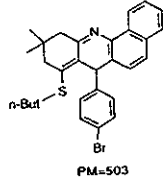
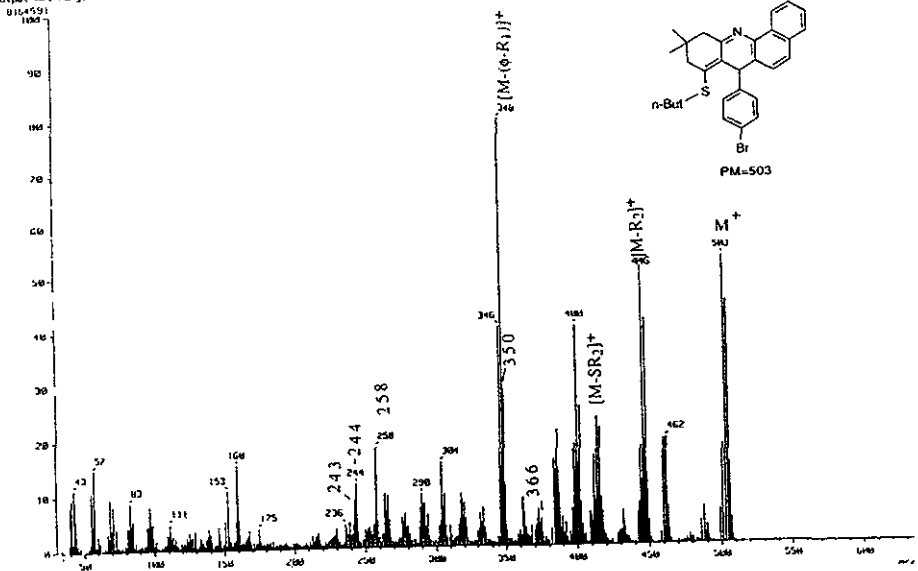
Output m/z range 31.0000 to 423.4763

Cut Level 0.00 x



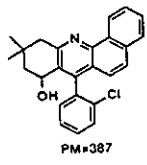
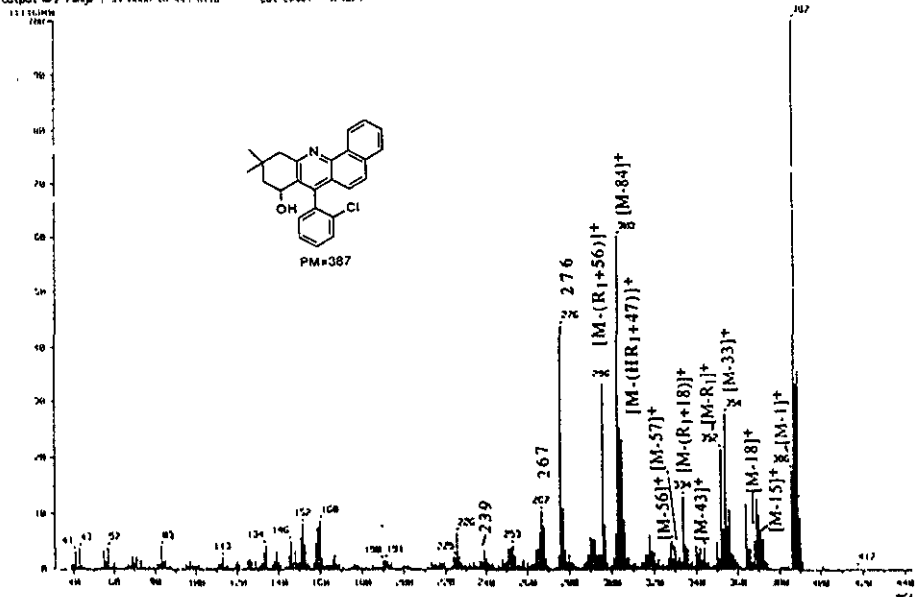
Espectro 9. Espectro de masas del derivado 15f. 7-(p-bromofenil)-10,10-dimetil-7,9,10,11-tetrahydro-8-(tometil)-benz[e]acridina.

1 Mass Spectrum 1  
 Date 10 Jul 98 06:53  
 Data 10 Cortex L 0011  
 Sample PGM-10 -Inlet  
 Name -  
 Inlet Direct Ion Mode EI+  
 Spectrum Type Normal Ion (F1-Linear)  
 RF 1.15 min Scans 137,593  
 Temp 165.9 deg C  
 BP -w/ 430 18000 Int. 278.88  
 Output m/z range 33 6600 to 674 9976 Cut Level 0.00 %



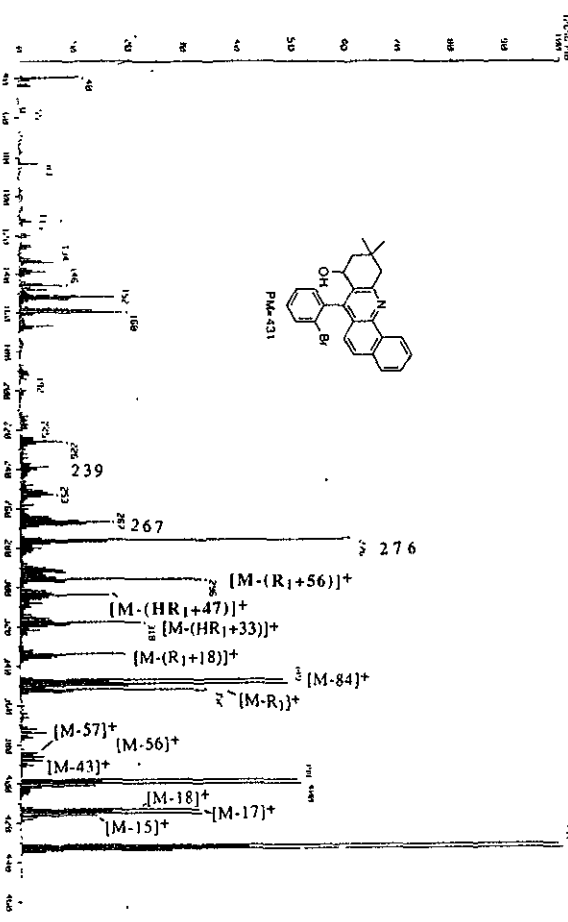
Espectro 10. Espectro de masas del derivado 15h. 7-(p-bromofenil)-10,10-dimetil-7,9,10,11-tetrahydro-8-(tio-nbutil)-benz[clacridina.

1 Mass Spectrum 1  
 Date 10 Jul 98 19:22  
 Data 10 Cortex FPMW  
 Sample PGM 111 1yd  
 Name -  
 Inlet Direct Ion Mode EI+  
 Spectrum Type Normal Ion (F1-Linear)  
 RF 0.51 min Scans 137,467  
 Temp 177.7 deg C  
 BP -w/ 407 18000 Int. 1646.11  
 Output m/z range 33 6600 to 674 9976 Cut Level 0.00 %



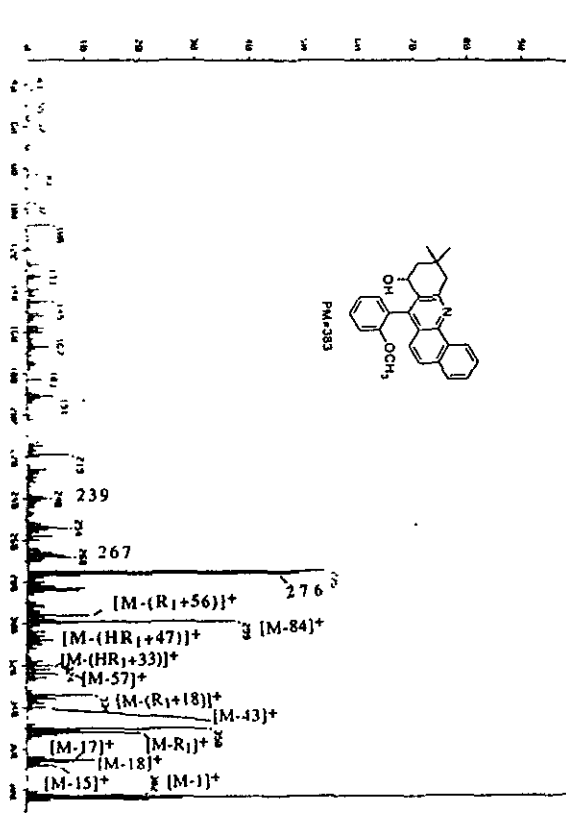
Espectro 11. Espectro de masas del derivado 16a. 7-(o-cloro-fenil)-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahydro-benz[clacridina.

1 Plot Spectrum 1  
 Date: 18 Jul 98 01:58  
 Name: 130  
 Inet: Direct  
 Method: Ion 100-4-10000  
 Scan Range: 150-750  
 Resolution: 15000  
 Offset: 0.000000  
 Output: 0.000000  
 Date: 18 Jul 98  
 Time: 02:01:55  
 File: 130.D  
 Calc Level: 0.000000  
 Temp: 218.8 deg C



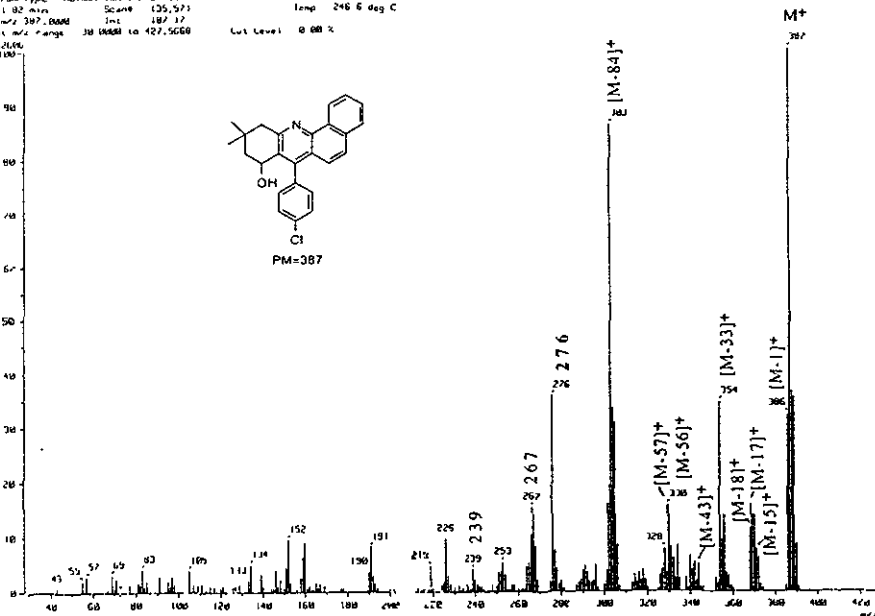
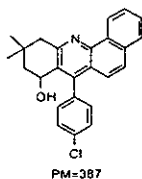
Espectro 12. Espectro de masas del derivado 16b. 7-(*o*-bromofenil)-10,10-dimetil-8-hidroxi-8-9,10-dibromohidrobenzoflaxidina.

1 Plot Spectrum 1  
 Date: 09 Jun 98 18:27  
 Name: 130  
 Inet: Direct  
 Method: Ion 100-4-10000  
 Scan Range: 150-750  
 Resolution: 15000  
 Offset: 0.000000  
 Output: 0.000000  
 Date: 09 Jun 98  
 Time: 18:27:23  
 File: 130.D  
 Calc Level: 0.000000  
 Temp: 233.8 deg C



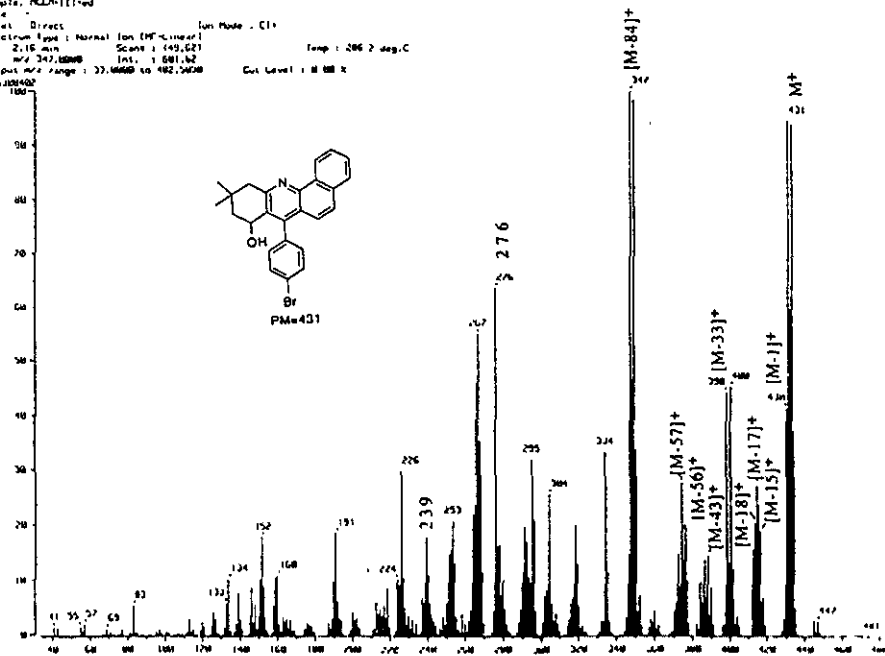
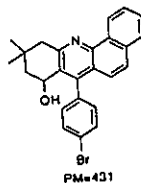
Espectro 13. Espectro de masas del derivado 16c. 7-(*o*-metoxifenil)-10,10-dimetil-8-hidroxi-8-9,10-dimetilhidrobenzoflaxidina.

1 Mass Spectrum 1  
 Date 24-Jun-98 08:48  
 Sample MCL-111-244  
 Name -  
 Inlet Direct Ion Mode Cl+  
 Spectrum Type Normal Ion (PE-Linear)  
 RT 1.02 min Scan# 135.573  
 BP m/z 397.0000 Int. 189.37  
 Output m/z range 38 366.0 to 427.5660 Cut Level 0.00 %



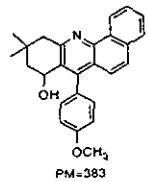
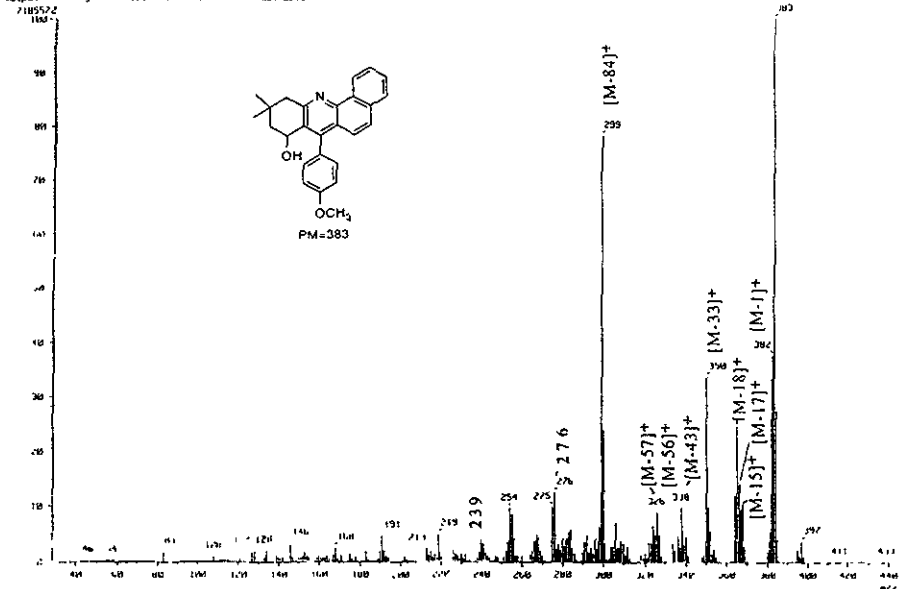
Espectro 14. Espectro de masas del derivado 16d. 7-(p-clorofenil)-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahidro-dimetil-benz[clacridina].

1 Mass Spectrum 1  
 Date 04-Jun-98 01:10  
 Sample MCL-111-144  
 Name -  
 Inlet Direct Ion Mode Cl+  
 Spectrum Type Normal Ion (PE-Linear)  
 RT 2.16 min Scan# 149.023  
 BP m/z 347.0000 Int. 1601.62  
 Output m/z range 37.0660 to 402.5650 Cut Level 0.00 %



Espectro 15. Espectro de masas del derivado 16e. 7-(p-bromofenil)-9,10,11,11a-tetrahidro-8-hidroxi-10,10-dimetil-benz[clacridina].

Mass Spectrum 1  
 Date 01-Jun-98 12:22  
 Data D:\C00001\0001  
 Sample MCD00111226e  
 Note -  
 Inlet Direct Ion Mode Cl+  
 Spectrum Type Normal Ion 1st-Level 1  
 MS 1.00 min Scan 125,303 Temp 344.5 deg C  
 ID: 002 JHJ 00000 Int.: 605.27  
 Output m/z range 30.0000 to 441.5628 Cut Level 0.0007

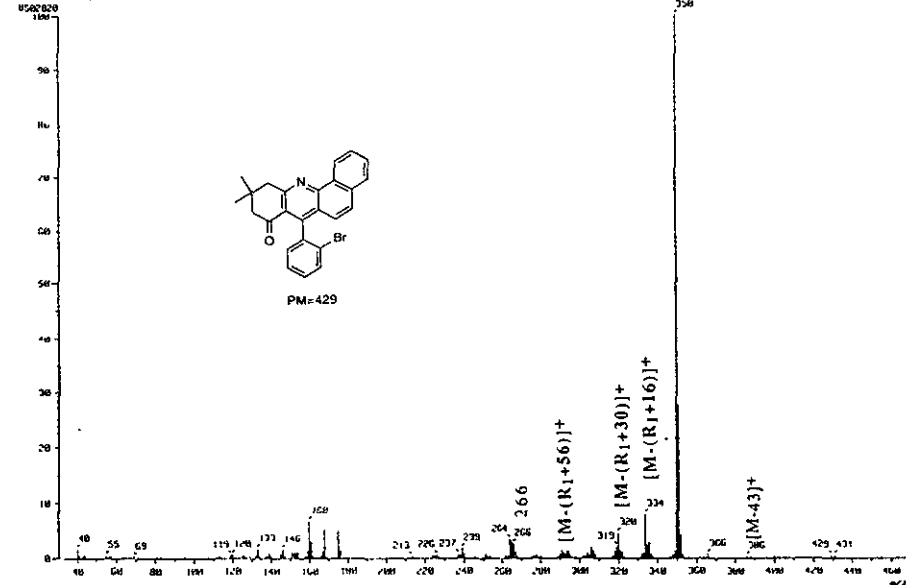


Espectro 16. Espectro de masas del derivado 16f. 7-(p-metoxifenil)-10,10-dimetil-8-hidroxi-9,10,11-tetrahidro-benz[e]acridina.



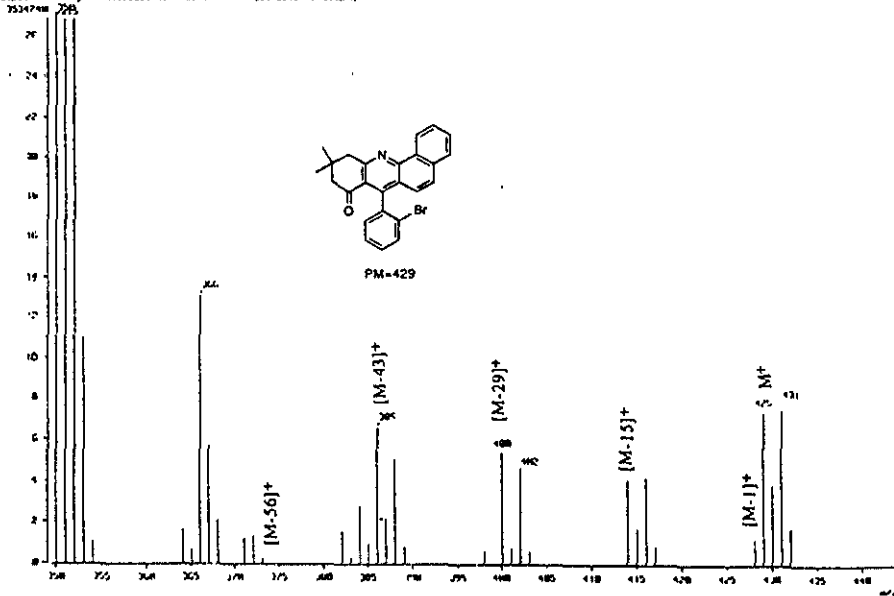


( Mass Spectrum )  
 Data: M-Cortex-0899 Date: 18-Jul-90 13:26  
 Sample: MCLM-111-11c  
 Note: -  
 Inlet: Direct Ion Mode: EI+  
 Spectrum Type: Normal Ion (PF-Linear)  
 RI: 8.93 min Scan: 332,473 Temp: 174.7 deg C  
 BP: 256.0000 Int.: 016.00  
 Output range: 37.0000 to 47.0000 Cut Level: 9.0000



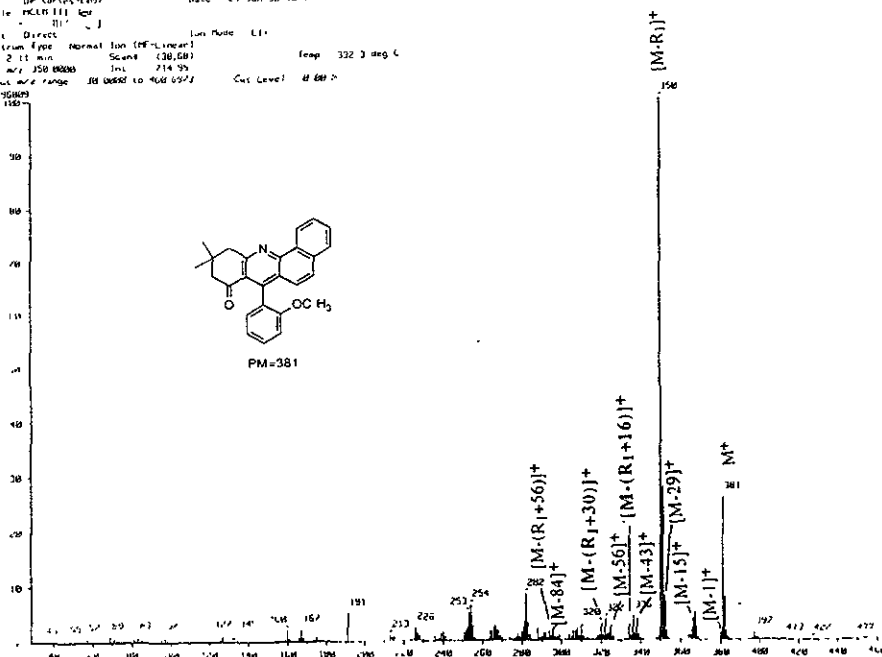
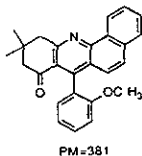
Espectro 18a. Espectro de masas del derivado 17b. 7-(o-bromofenil)-10,10-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-benz[clacridin-8-ona.

( Mass Spectrum )  
 Data: M-Cortex-0899 Date: 18-Jul-90 13:26  
 Sample: MCLM-111-11c  
 Note: -  
 Inlet: Direct Ion Mode: EI+  
 Spectrum Type: Normal Ion (PF-Linear)  
 RI: 8.37 min Scan: 111,110 Temp: 115.2 deg C  
 BP: 256.0000 Int.: 124.15  
 Output range: 249.0000 to 464.0000 Cut Level: 0.0000



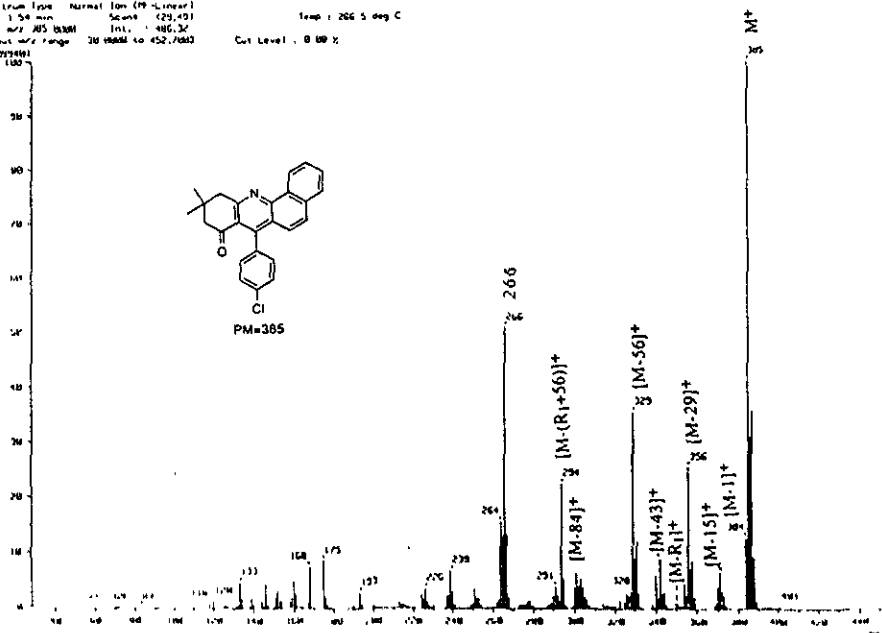
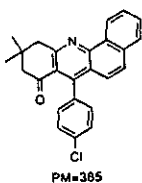
Espectro 18b. Espectro de masas del derivado 17b. 7-(o-bromofenil)-10,10-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-benz[clacridin-8-ona.(Aumento)

[ Mass Spectrum ]  
 Date : 29 Jun 98 16:17  
 Sample: MCLB 111 (9)  
 Name : 111  
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
 Spectrum Type: Normal Ion (PP-Linear)  
 RT : 2.11 min. Scan: (30,60)  
 SP : MS MS (9000) Int.: 214.99 Temp: 332.3 deg C  
 Output File Range: 30 0000 to 400 000.0 Cut Level: 0.00 %



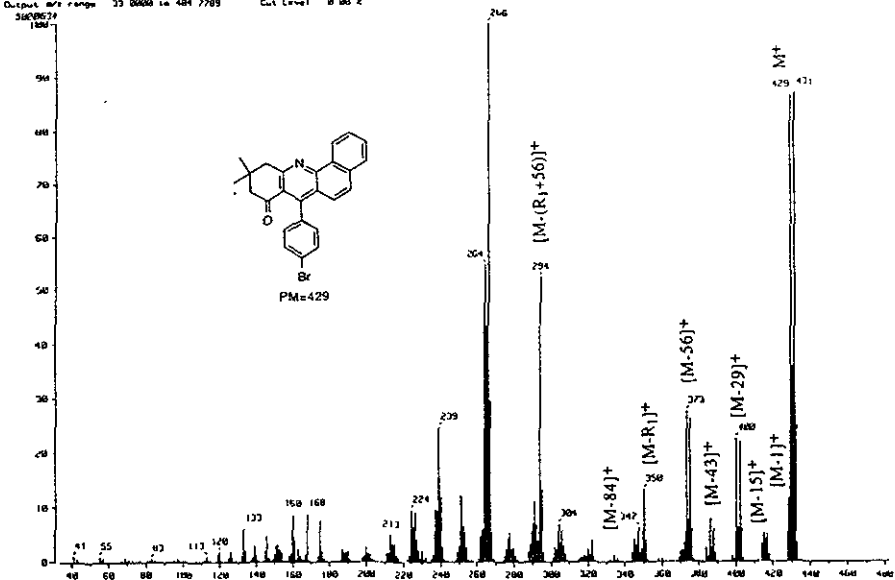
Espectro 19. Espectro de masas del derivado 17c. 7-(o-metoxifenil)-10,10-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-benz[clavridin]-8-ona.

[ Mass Spectrum ]  
 Date : 24 Jun 98 08:45  
 Sample: MCL 111 (40C)  
 Name :  
 Inlet : Direct Ion Mode : CI+  
 Spectrum Type: Normal Ion (PP-Linear)  
 RT : 3.58 min. Scan: (29,49) Temp: 266.5 deg C  
 SP : MS MS (9000) Int.: 486.34  
 Output File Range: 30 0000 to 452 000.0 Cut Level: 0.00 %



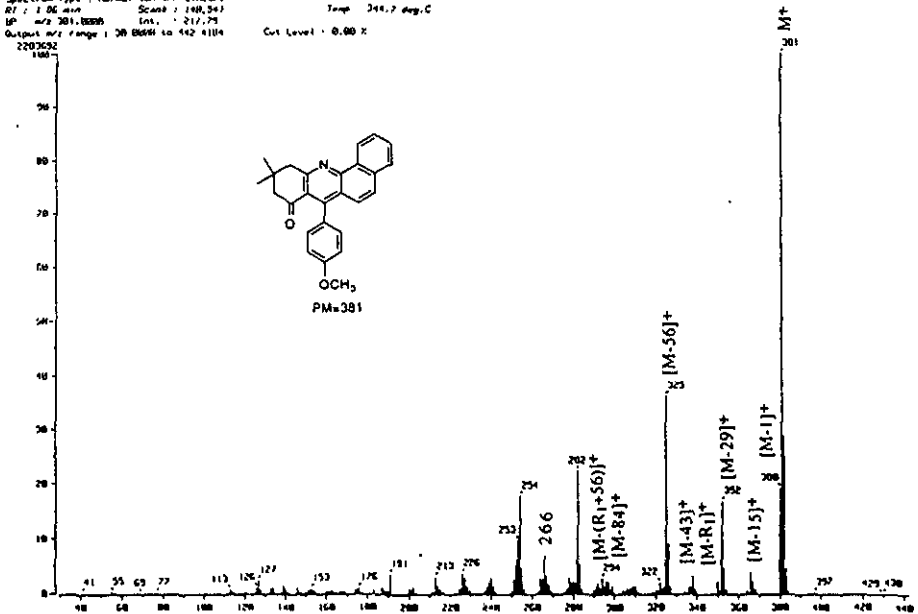
Espectro 20. Espectro de masas del derivado 17d. 7-(p-clorofenil)-10,10-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-benz[clavridin]-8-ona.

( Mass Spectrum )  
 Date : 04-Jun-90 01:05  
 Data : 10-Costas-0810  
 Sample: HCLM-1117c  
 Note : -  
 Inlet : Direct Ion Mode: CI+  
 Spectrum Type: Normal Ion (M+-Linear) Scan# : (21,53)  
 RI : 1.75 min Scan# : (21,53) Temp: 310.5 deg C  
 BP : m/z 266.0000 Int : 470.01  
 Output m/z range : 33 0000 to 484 7700 Cut Level : 0.00 %  
 500000



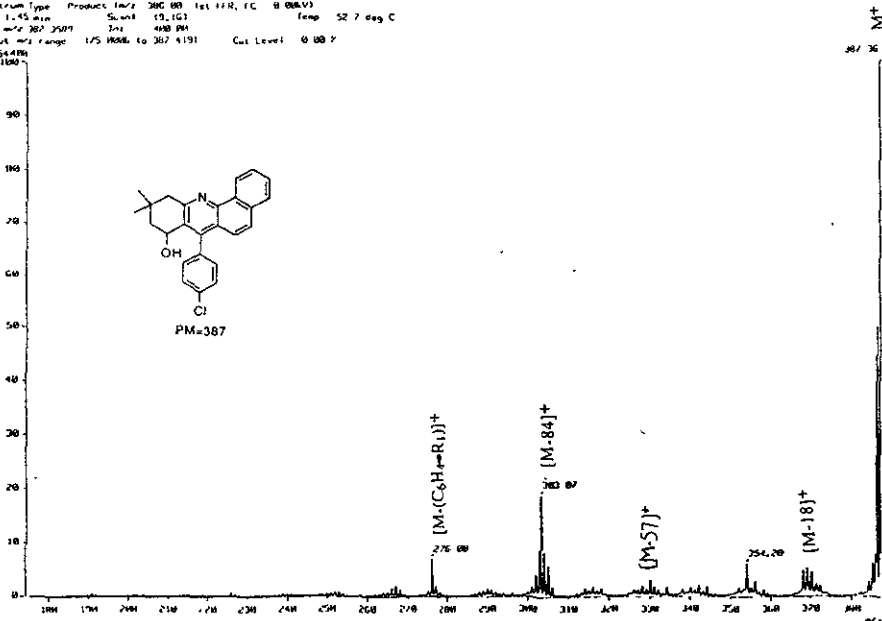
Espectro 21. Espectro de masas del derivado 17c. 7-(p-bromofenil)-10,10-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-benz[clacridin-8-ona.

( Mass Spectrum )  
 Date : 03-Jun-90 14:23  
 Data : 10-Costas-0805  
 Sample: HCLM-111-24ed  
 Note : -  
 Inlet : Direct Ion Mode: CI+  
 Spectrum Type: Normal Ion (M+-Linear) Scan# : (40,34)  
 RI : 1.06 min Scan# : (40,34) Temp: 344.7 deg C  
 BP : m/z 301.0000 Int : 217.79  
 Output m/z range : 38 0000 to 442 4100 Cut Level : 0.00 %  
 2200000



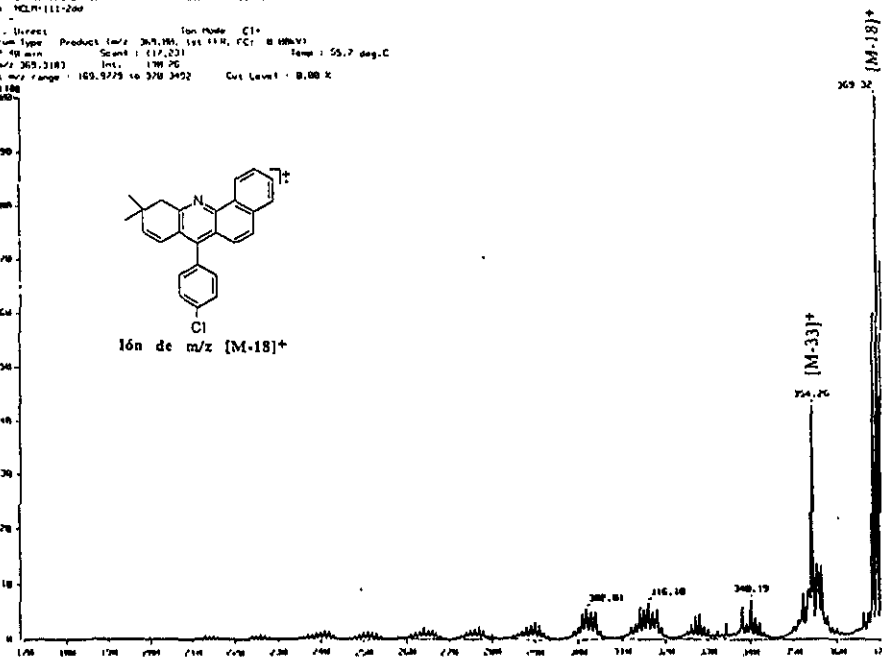
Espectro 22. Espectro de masas del derivado 17f. 7-(p-metoxifenil)-10,10-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-benz[clacridin-8-ona.

Mass Spectrum 1  
 Date: 17-Jul-90 22:17  
 Sample: NCLR111-2AD  
 Note: -  
 Inlet: Direct Ion Mode: EI+  
 Spectrum Type: Product (m/z) 300.00 1st IFR, FC: 0.00kV  
 Q1: 1.45 min Scan: 19,101  
 NP: m/z 367.2507 Int: 400 PM  
 Output m/z range: 1/5 1666 to 367.4191 Cut Level: 0.007  
 33554.000



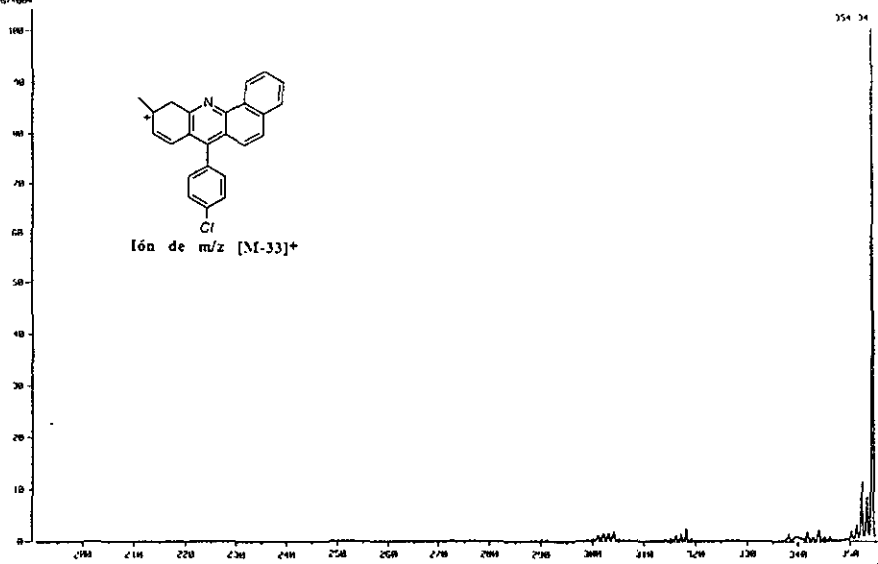
Espectro 23. Experimento CID para el compuesto 16d 7-(p-clorofenil)-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahidro-benz[cl]acridina. Ión Molecular.

Mass Spectrum 1  
 Date: 15-Jul-90 22:17  
 Sample: NCLR111-2AD  
 Note: -  
 Inlet: Direct Ion Mode: CI+  
 Spectrum Type: Product (m/z) 365.18 1st IFR, FC: 0.00kV  
 NP: 2.40 min Scan: 117,231  
 NP: m/z 365.3183 Int: 170 PM  
 Output m/z range: 165.9729 to 370.3402 Cut Level: 0.007  
 35611.000



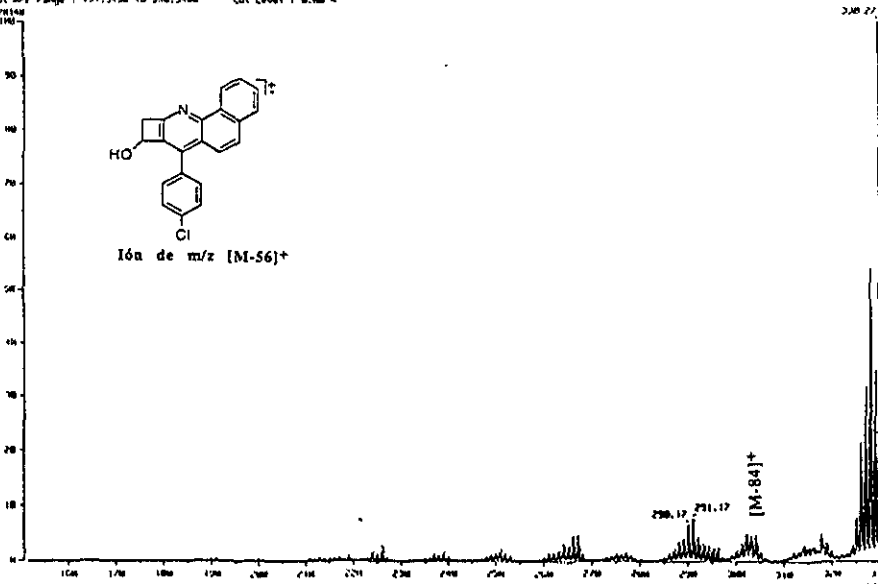
Espectro 24. Experimento CID para el compuesto 16d. 7-(p-clorofenil)-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahidro-benz[cl]acridina. Ión m/z [M-18]<sup>+</sup>.

1. Mass spectrum 1  
 Date: 15-Jul-98 23:19  
 Sample: MOLM-111-266  
 Note: -  
 Inlet: Direct Ion Mode: ESI+  
 Spectrum Type: Product Ion 374.06, 1st IZH 12 0.00V1  
 RT: 0.45 min Scan: 12.01 Temp: 41.0 deg C  
 RT: 0.45 min Scan: 12.01 Int: 0.02  
 Output m/z range: 190-756 to 756.0074 Cut Level: 0.00 %  
 6/10/98



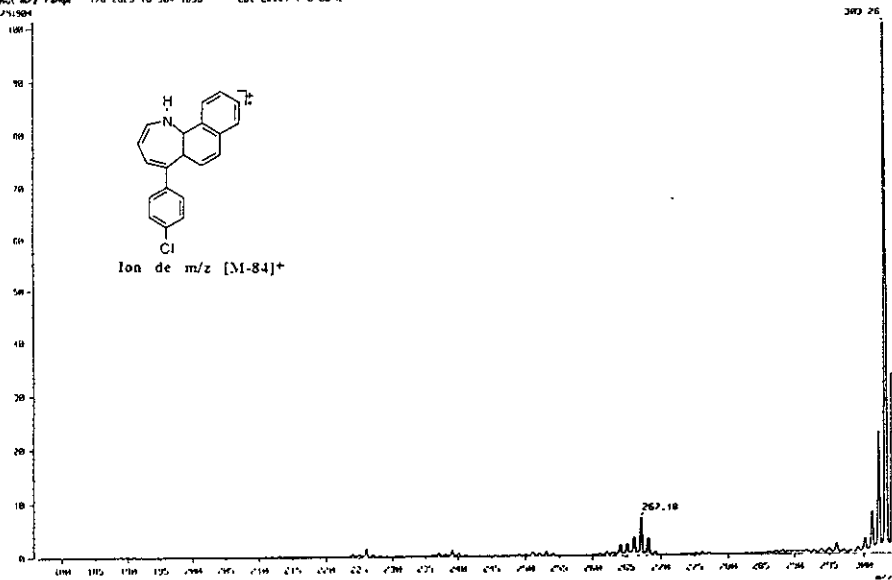
Espectro 25. Experimento CID para el compuesto 16d, 7-(p-clorofenil)-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahidro-benz[clacridina], Ión m/z [M-33]<sup>+</sup>.

1. Mass spectrum 1  
 Date: 15-Jul-98 23:19  
 Sample: MOLM-111-266  
 Note: -  
 Inlet: Direct Ion Mode: ESI+  
 Spectrum Type: Product Ion 370.06, 1st IZH, FC 0.00V1  
 RT: 1.46 min Scan: 110.161 Temp: 75.4 deg C  
 RT: 1.46 min Scan: 110.161 Int: 40.40  
 Output m/z range: 151.5438 to 370.5486 Cut Level: 0.00 %  
 22/01/98



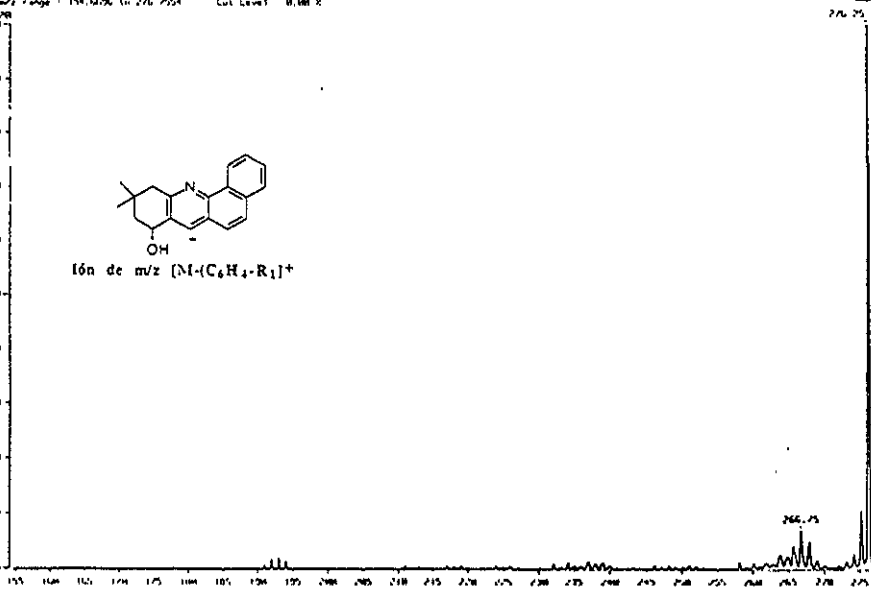
Espectro 26. Experimento CID para el compuesto 16d, 7-(p-clorofenil)-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahidro-benz[clacridina], Ión m/z [M-56]<sup>+</sup>.

Mass Spectrum 1  
 Date: 15-Jul-98 23:19  
 Sample: PCLM-111-04a  
 Name: -  
 Inlet: Direct  
 Spectrum Type: Product Ion  
 Product (m/z): 383.06  
 Ion Mode: ECI  
 B (kV): 8  
 Temp: 75.6 deg C  
 M1: 7.98 min  
 Scan: 110.243  
 BP: m/z 263.252  
 Int.: 488.94  
 Output m/z range: 176.2029 to 304.1030  
 Cut Level: 0.00 k  
 29.71304



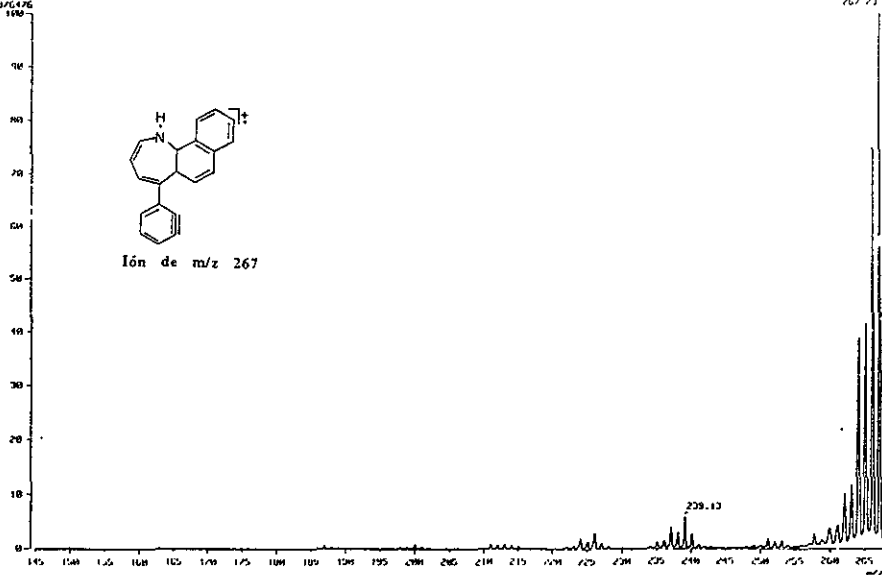
Espectro 27. Experimento CID para el compuesto 16d 7-(p-clorofenil)-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahidro-benz[clacridina], Ión m/z [M-84]<sup>+</sup>.

Mass Spectrum 2  
 Date: 15-Jul-98 23:20  
 Sample: PCLM-111-04a  
 Name: -  
 Inlet: Direct  
 Spectrum Type: Product Ion  
 Product (m/z): 276.08  
 Ion Mode: ECI  
 B (kV): 8  
 Temp: 75.6 deg C  
 M1: 8.95 min  
 Scan: 110.243  
 BP: m/z 276.252  
 Int.: 1.146  
 Output m/z range: 176.2029 to 304.1030  
 Cut Level: 0.00 k  
 40.30408



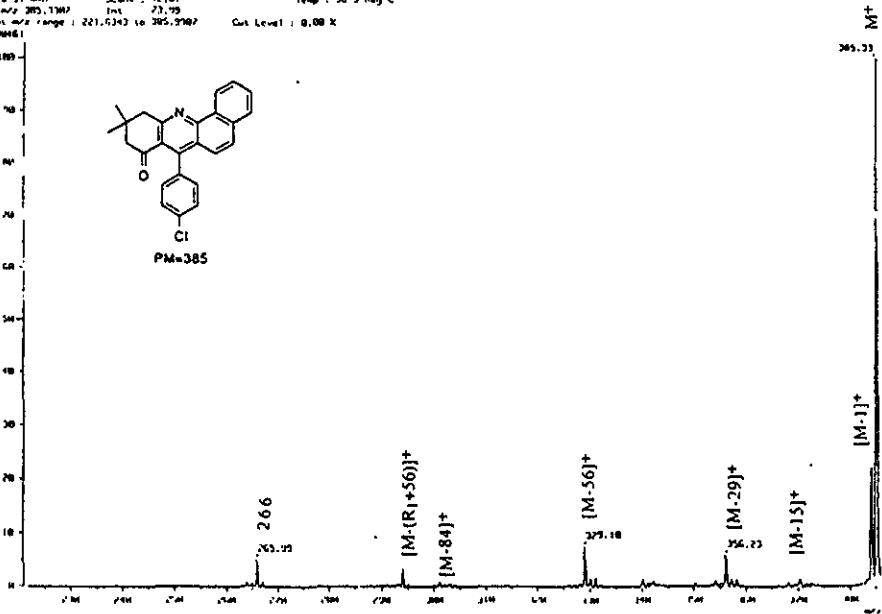
Espectro 28. Experimento CID para el compuesto 16d 7-(p-clorofenil)-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahidro-benz[clacridina], Ión m/z [M-(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>+R<sub>1</sub>)]<sup>+</sup>.

Mass Spectrum 2  
 Date: 15 Jul '90 23:20  
 Sample: MOLM-111-26c  
 Name: -  
 Inlet: Direct Ion Mode: FI+  
 Spectrum Type: Product ions 267.80, Int: 110, FC: 0.000V  
 RI: 1.48 min Scan: 110, 107  
 RF: m/z 267.2334 Int: 111.11  
 Output m/z range: 144.0248 to 467.7433 Cut Level: 0.0012  
 5576476



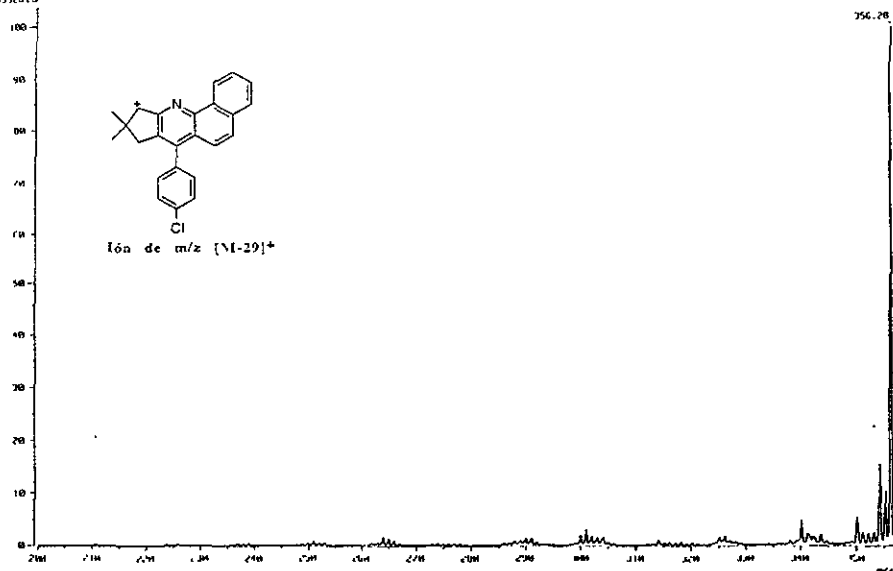
Espectro 29. Experimento CID para el compuesto 16d. 7-(p-clorofenil)-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahidro-benz[clacridina], Ión m/z 267.

Mass Spectrum 3  
 Date: 16 Jul '90 14:17  
 Sample: MOLM 111-26c  
 Name: -  
 Inlet: Direct Ion Mode: FI+  
 Spectrum Type: Product ions 385.99, Int: 114, FC: 0.000V  
 RI: 2.51 min Scan: 52, 89  
 RF: m/z 385.1387 Int: 23.79  
 Output m/z range: 221.0242 to 385.2987 Cut Level: 0.0012  
 5520461



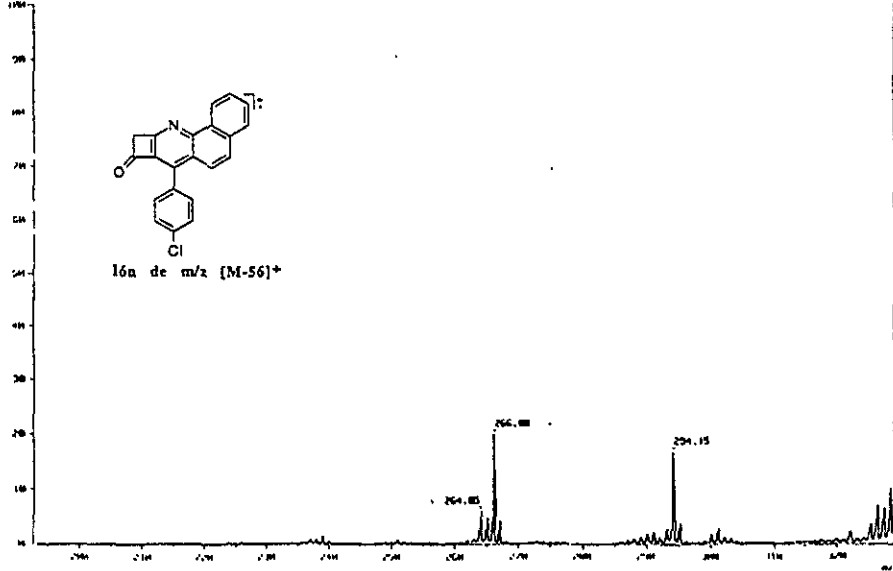
Espectro 30. Experimento CID para el compuesto 17d. 7-(p-clorofenil)-10,10-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-benz[clacridin-8-ona], Ión Molecular.

1 Mass Spectrum 1  
 Date: 16-Jun-98 08:13  
 Sample: MUM 111 216  
 Name:  
 Inlet: Direct Ion Mode: ESI  
 Spectrum Type: Product Ion Scan 19 153  
 RT: 1.39 min Scan: 19 153 Temp: 06.0 deg C  
 MS: 256.2841 Da: 176.06  
 Output m/z range: 179.0566 to 256.0581 Cut Level: 0.0000  
 5592815



Espectro 31. Experimento CID para el compuesto 17d. 7-(p-clorofenil)-10,10-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-benz[clacridin]-8-ona, Ión m/z [M-29]<sup>+</sup>.

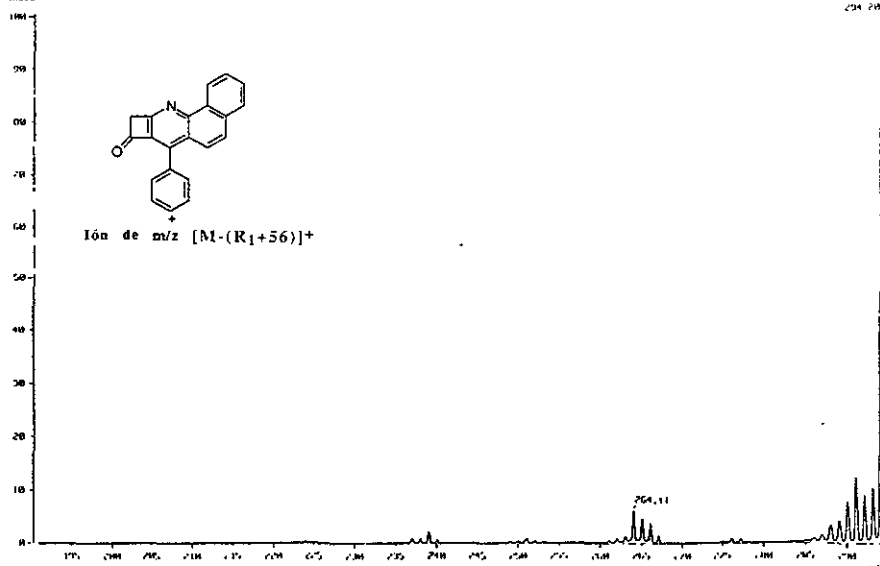
1 Mass Spectrum 1  
 Date: 16-Jun-98 08:13  
 Sample: MUM 111 216  
 Name:  
 Inlet: Direct Ion Mode: ESI  
 Spectrum Type: Product Ion Scan 19 153  
 RT: 2.02 min Scan: 19 153 Temp: 05.4 deg C  
 MS: 264.2628 Da: 176.06  
 Output m/z range: 179.0566 to 263.0613 Cut Level: 0.0000  
 161997541



Espectro 32. Experimento CID para el compuesto 17d. 7-(p-clorofenil)-10,10-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-benz[clacridin]-8-ona, Ión m/z [M-56]<sup>+</sup>.

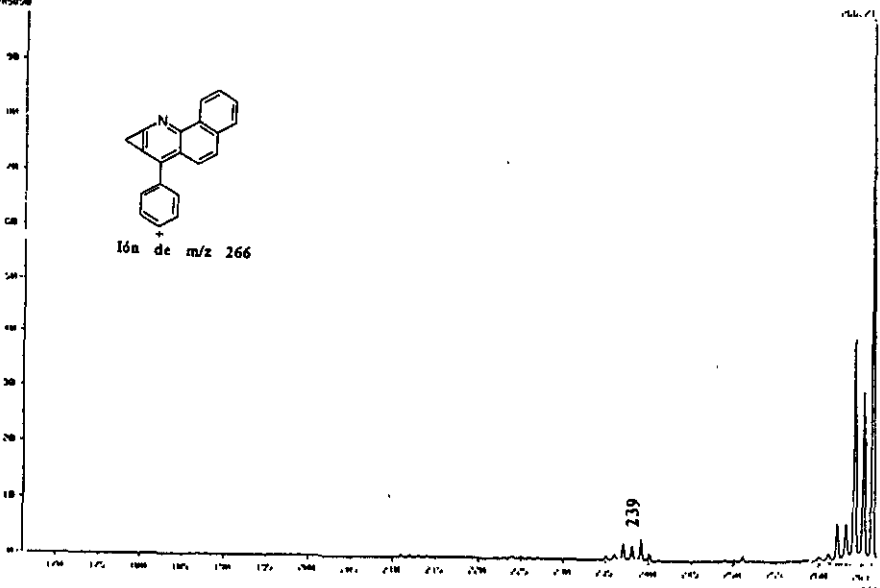


1 Plot Spectrum 1  
 Data: In-Context-0008 Date: 16-Jul-99 09:22  
 Sample: M219-111 24c  
 Name: -  
 Index: Direct Ion Mode: 1E+  
 Spectrum Type: Product Ion 294.081, 1st F1R, 1C V (MS/MS)  
 N1: 0.46 min Scan: 12, 81 Temp: 59.0 deg C  
 MS: m/z 294.1998 Int: 63.00  
 Output m/z range: 194.8290 to 294.1496 Cut Level: 0.0000  
 1/19552



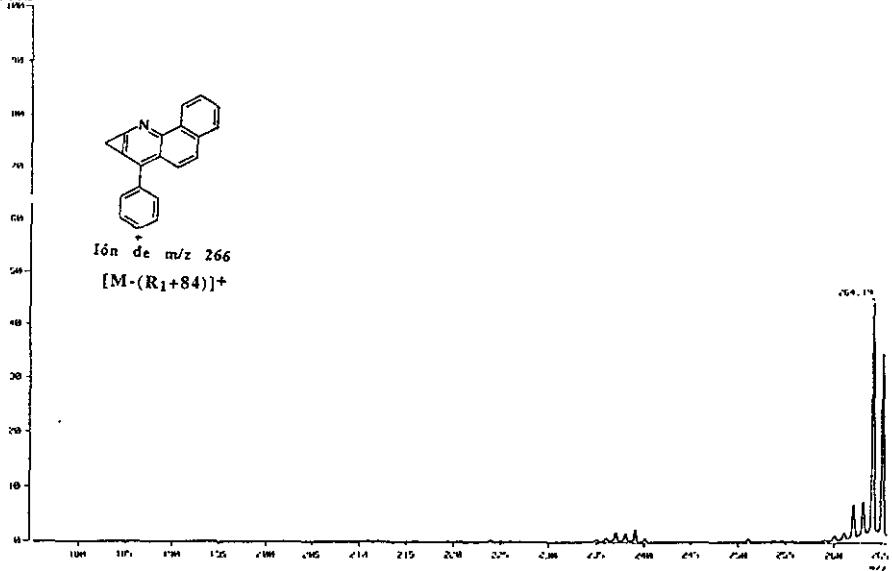
Espectro 33. Experimento CID para el compuesto 17d. 7-(p-clorofenil)-10,10-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-benz[clacridin-8-ona, Ión m/z [M-(R<sub>1</sub>+56)]<sup>+</sup>.

1 Plot Spectrum 1  
 Data: In-Context-0008 Date: 16-Jul-99 09:22  
 Sample: M219-111 24c  
 Name: -  
 Index: Direct Ion Mode: 1E+  
 Spectrum Type: Product Ion 266.080, 1st F1R, 1C V (MS/MS)  
 N1: 0.46 min Scan: 12, 81 Temp: 72.4 deg C  
 MS: m/z 266.2997 Int: 214.00  
 Output m/z range: 106.2875 to 266.1662 Cut Level: 0.0000  
 1/19552



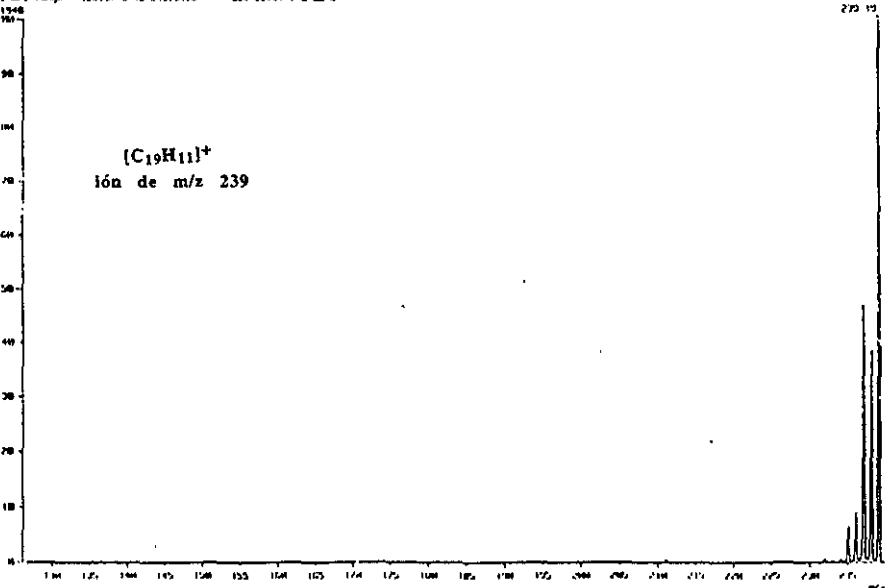
Espectro 34. Experimento CID para el compuesto 17d. 7-(p-clorofenil)-10,10-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-benz[clacridin-8-ona, Ión m/z 266.

Mass Spectrum 1  
 Date: 10-Jul-98 08:22  
 Sample: M02M 111 Zdc  
 Note: -  
 Inlet: Direct Ion Mode: CI+  
 Spectrum Type: Product Ion: 264.19, 1st IIR, FC: 0.00(V)  
 S1: 2.55 mm Scan: 120.273 Temp: 21.0 deg C  
 IIR: m/z 266.2199 Int: 709.72  
 Output m/z range: 175.2632 to 265.6842 Cut Level: 0.001



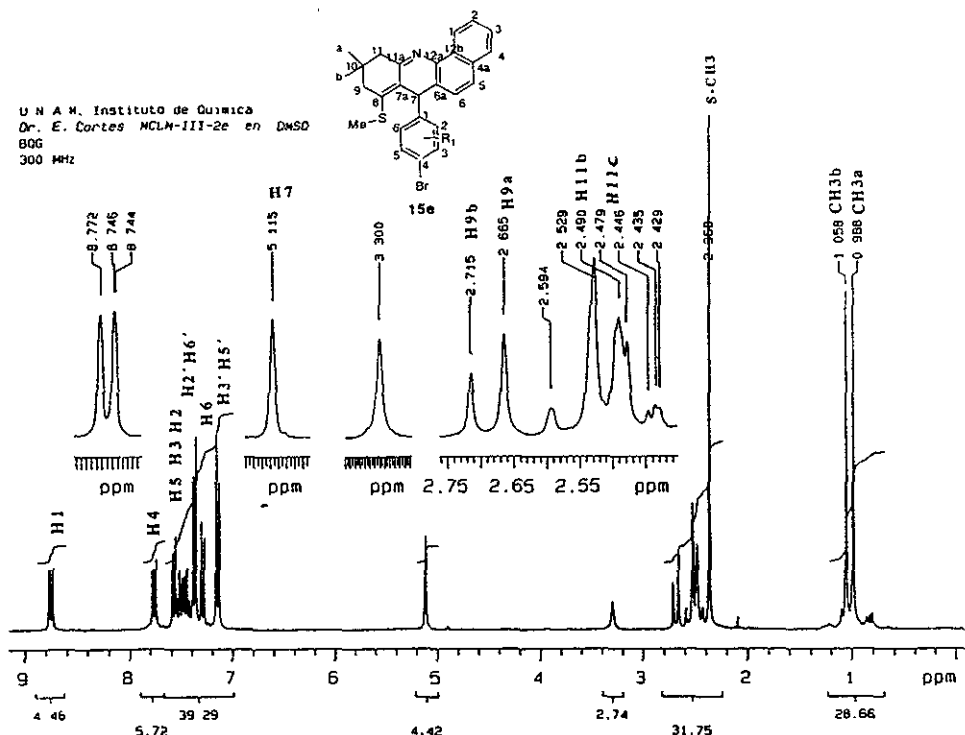
Espectro 35. Experimento CID para el compuesto 17d. 7-(p-clorofenil)-10,10-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-benz[clacridin]-8-ona. Ión m/z  $[M-(R_1+84)]^+$ .

Mass Spectrum 1  
 Date: 10-Jul-98 08:24  
 Sample: M02M 111 Zdc  
 Note: -  
 Inlet: Direct Ion Mode: CI+  
 Spectrum Type: Product Ion: 239.09, 1st IIR, FC: 0.00(V)  
 S1: 0.48 mm Scan: 12.91 Temp: 55.4 deg C  
 IIR: m/z 239.1948 Int: 4.67  
 Output m/z range: 120.5743 to 279.9196 Cut Level: 0.001

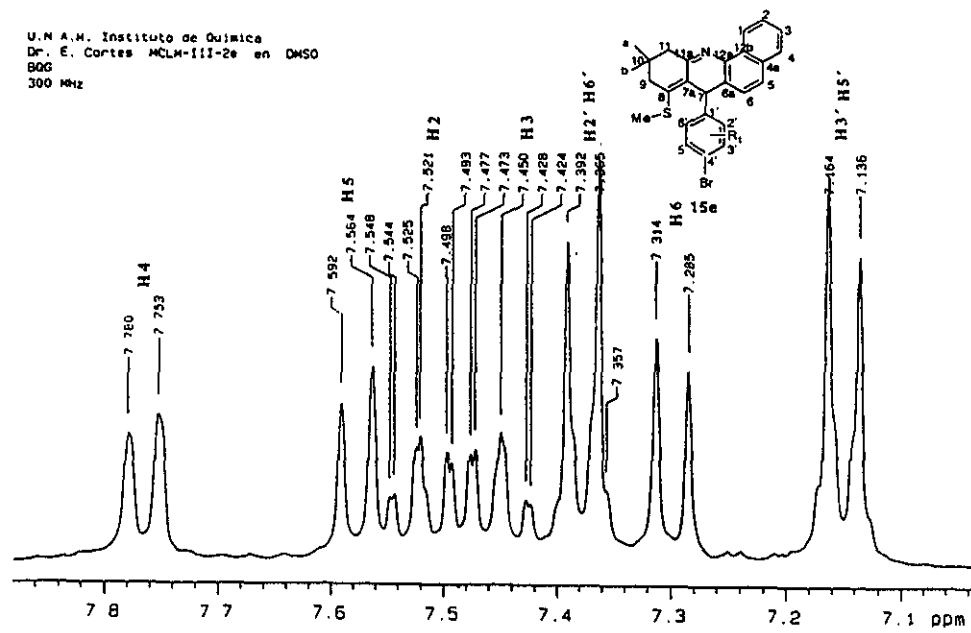


Espectro 36. Experimento CID para el compuesto 17d. 7-(p-clorofenil)-10,10-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-benz[clacridin]-8-ona. Ión m/z 239.

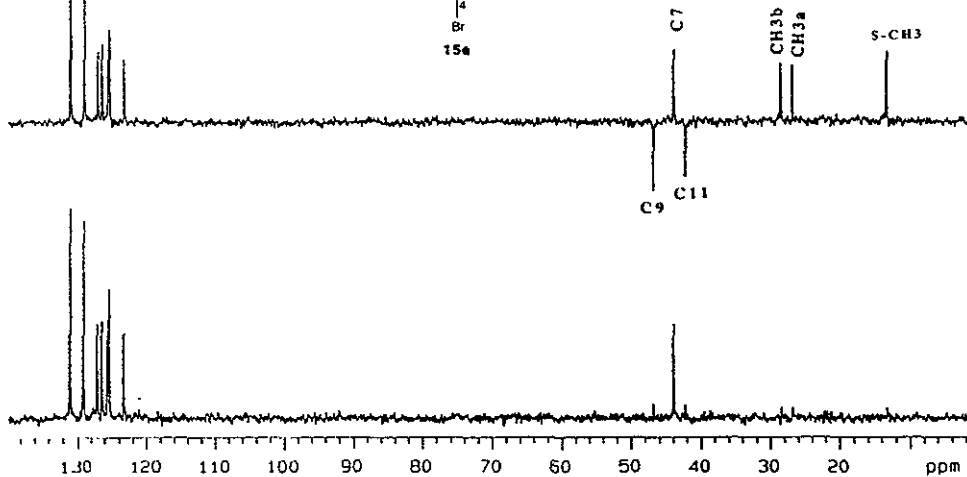
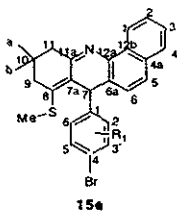
U. N. A. M. Instituto de Quimica  
 Dr. E. Cortes MCLM-III-2e en DMSO  
 80G  
 300 MHz



U. N. A. M. Instituto de Quimica  
 Dr. E. Cortes MCLM-III-2e en DMSO  
 80G  
 300 MHz

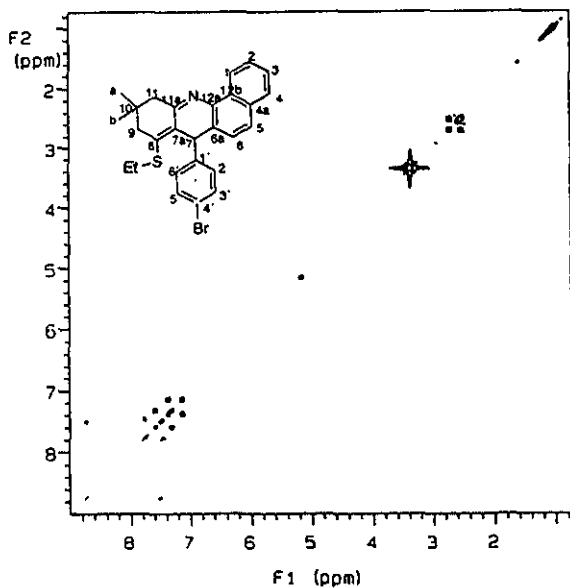
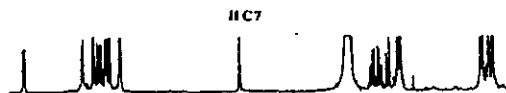
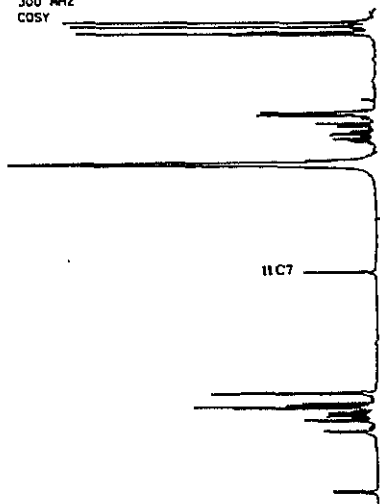


U N A M Instituto de Quimica  
 Dr. E. Cortes MCLM-III-2e en DMSO  
 BQG  
 75 MHz



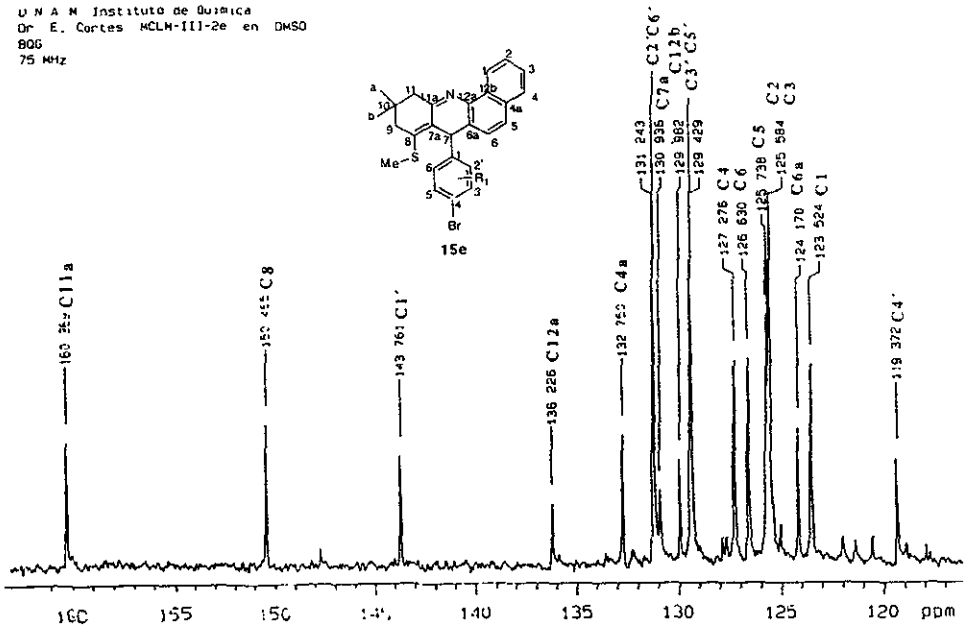
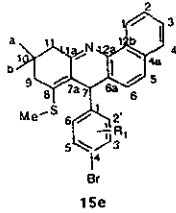
Espectro 39. Experimento DEPT para el derivado 15e. 7-(p-bromofenil)-10,10-dimetil-7,9,10,11-tetrahydro-8-(tiometil)benzoflacridina.

U N A M Instituto de Quimica  
 Dr. E. Cortes  
 MCLM-IV-1ee en DMSO  
 BQG  
 300 MHz  
 COSY



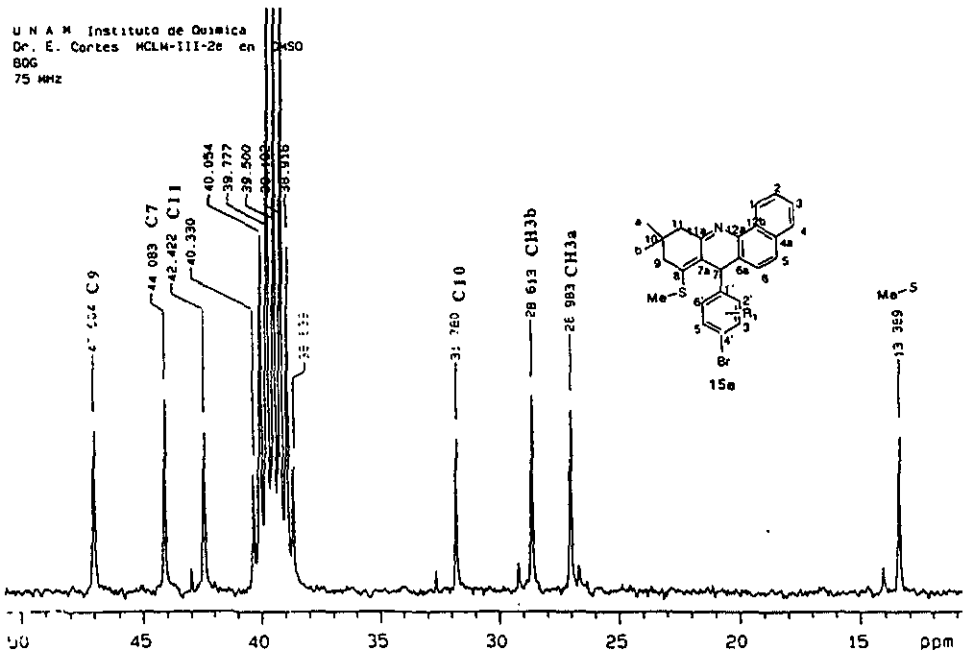
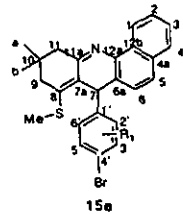
Espectro 40. COSY para el derivado 15f. 7-(p-bromofenil)-10,10-dimetil-7,9,10,11-tetrahydro-8-(tiometil)benzoflacridina.

U N A M Instituto de Quimica  
 Dr. E. Cortes MCLM-III-2e en DMSO  
 80G  
 75 MHz



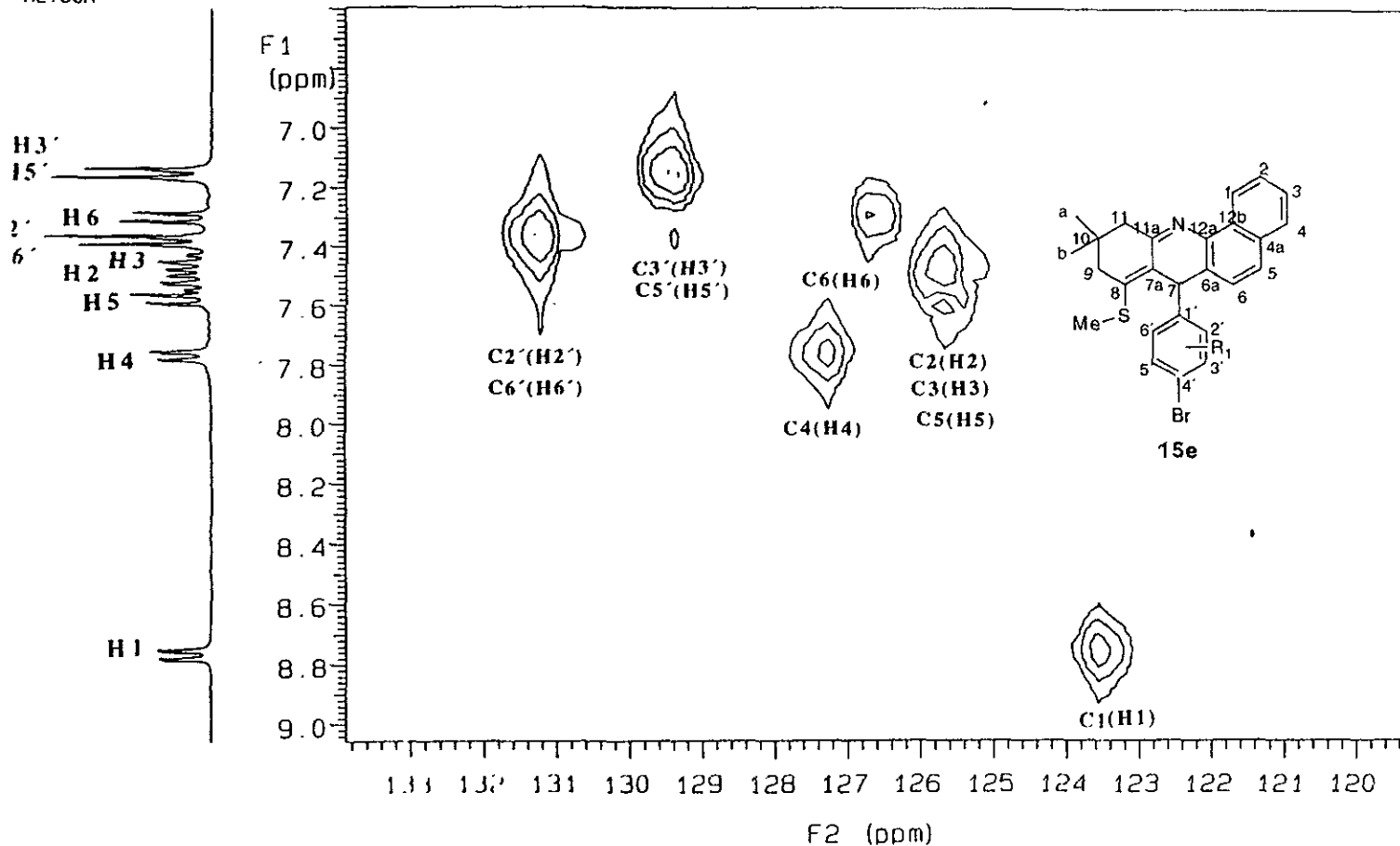
Espectro 41. RMN  $^{13}\text{C}$  para el derivado 15e. 7-(p-bromofenil)-10,10-dimetil-7,9,10,11-tetrahydro-8-(tiometil)-benz[clacridina].

U N A M Instituto de Quimica  
 Dr. E. Cortes MCLM-III-2e en DMSO  
 80G  
 75 MHz



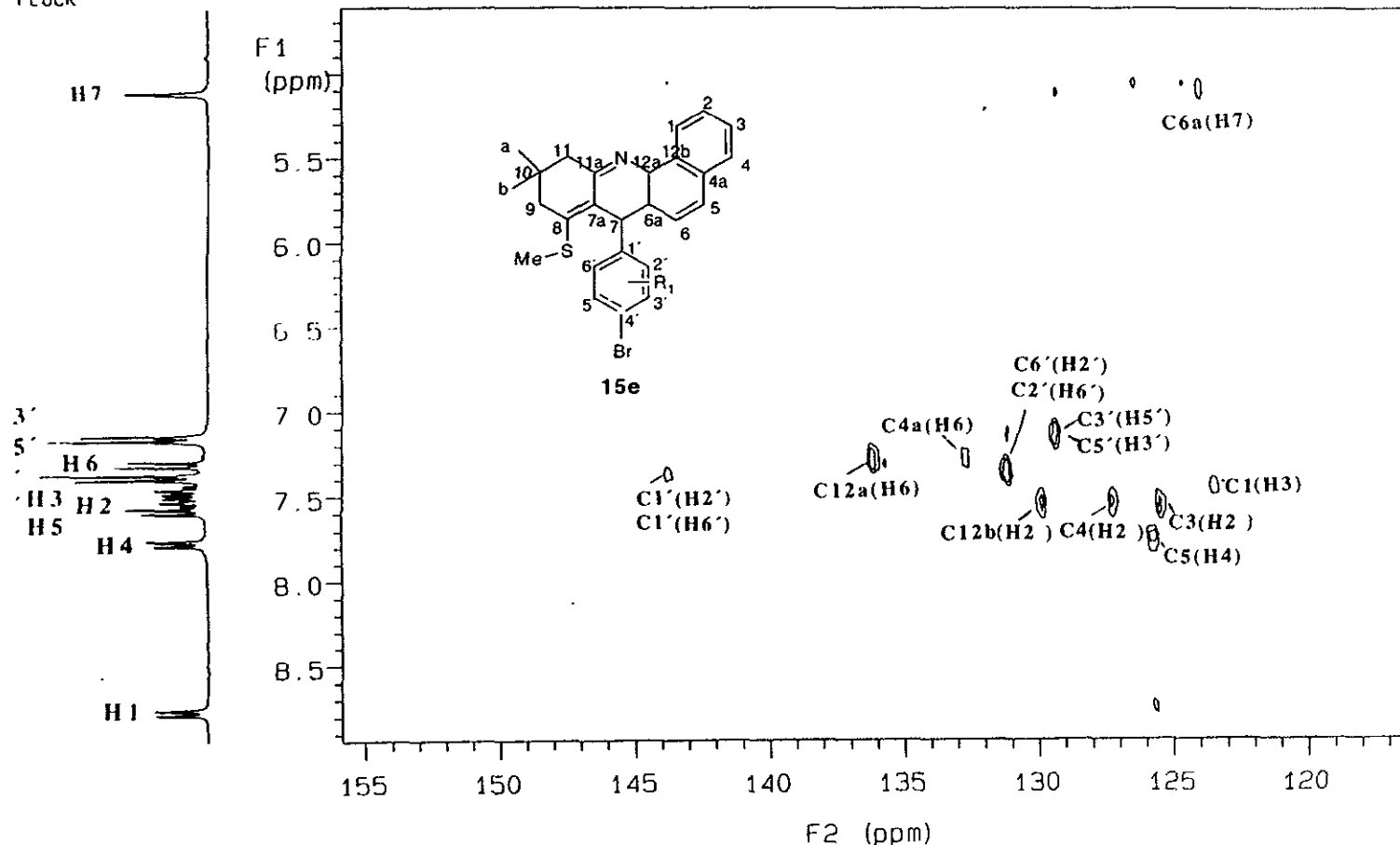
Espectro 42. RMN  $^{13}\text{C}$  para el derivado 15e. 7-(p-bromofenil)-10,10-dimetil-7,9,10,11-tetrahydro-8-(tiometil)-benz[clacridina].

U N A M Instituto de Química  
 Dr. E. Cortes MCLM-III-2e en DMSO  
 806  
 75 MHz  
 HETCOR



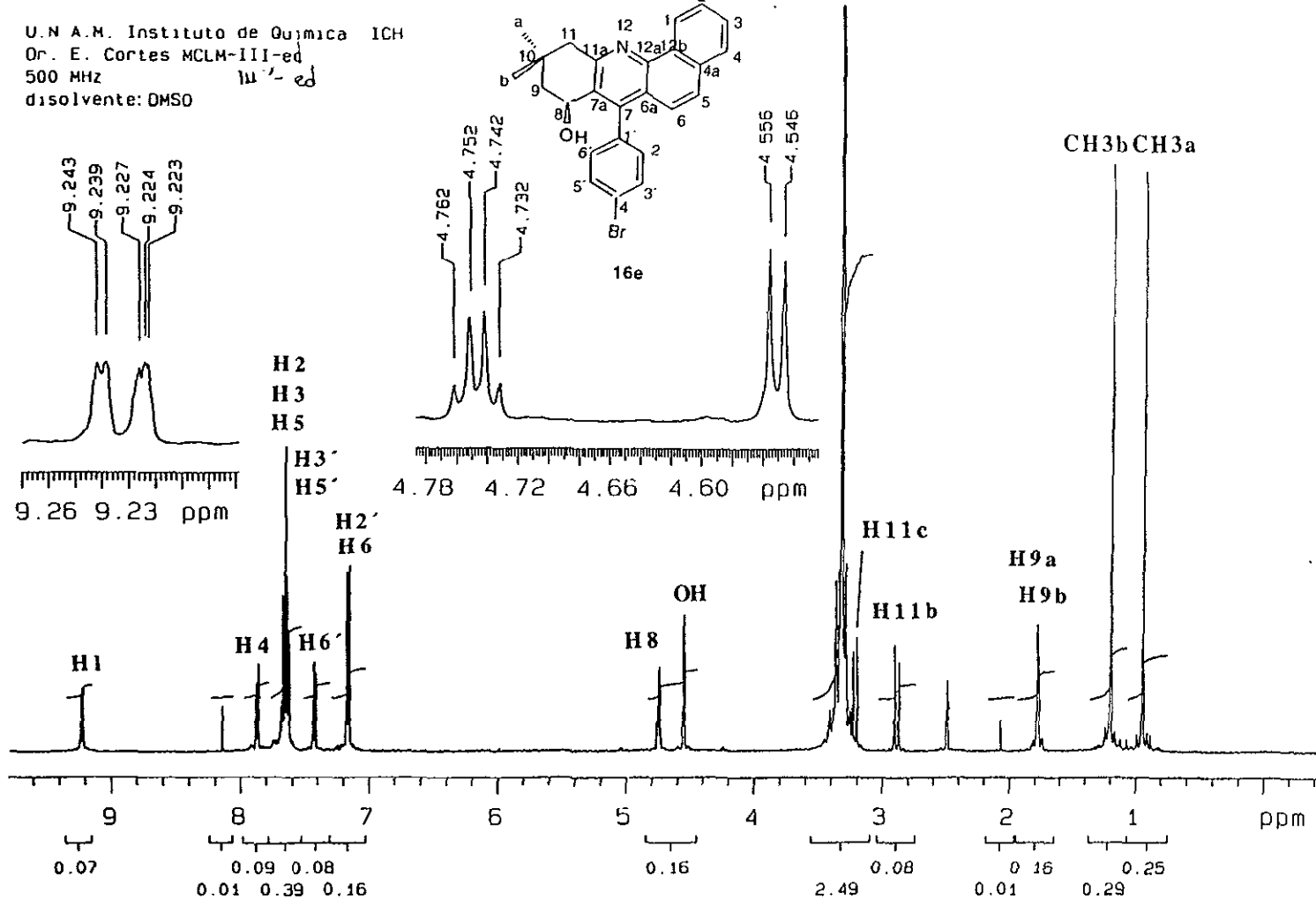
**Espectro 43.** Experimento HETCOR para el derivado 15e. 7-(p-bromofenil)-10,10-dimetil-7,9,10,11-tetrahydro-8-(tiometil)-benz[cl]acridina.

U N A M Instituto de Química  
 Dr E Cortes MCLM-III-2e en DMSO  
 80G  
 75 MHz  
 FLOCK



**Espectro 44.** Experimento FLOCK para el derivado 15e. 7-(p-bromofenil)-10,10-dimetil-7,9,10,11-tetrahidro-8-(tiometil)-benz[clacridina].

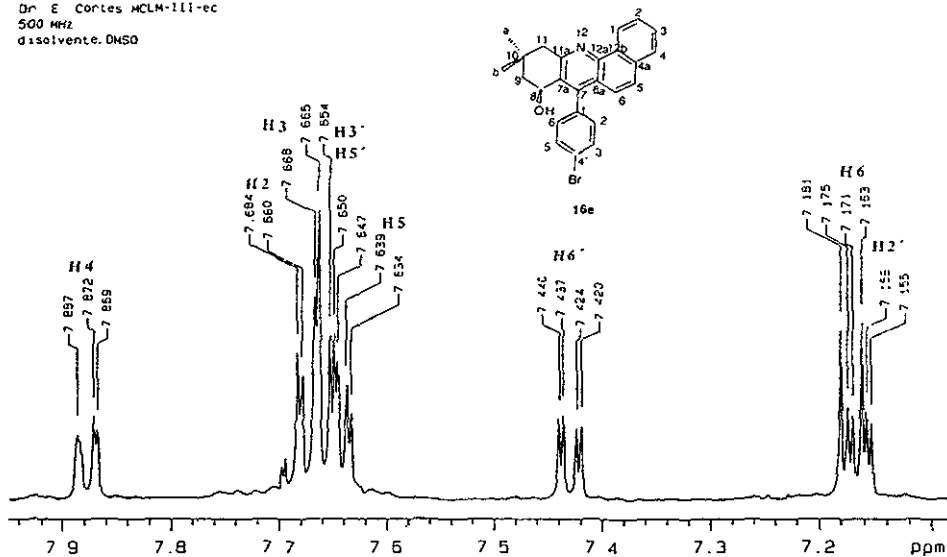
U.N.A.M. Instituto de Química ICH  
 Dr. E. Cortés MCLM-III-ed  
 500 MHz  $\mu^2$ -ed  
 disolvente: DMSO



**Espectro 45a.** RMN  $^1\text{H}$  para el derivado 16e. 7-(p-bromofenil)-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahidro-benz[c]acridina.

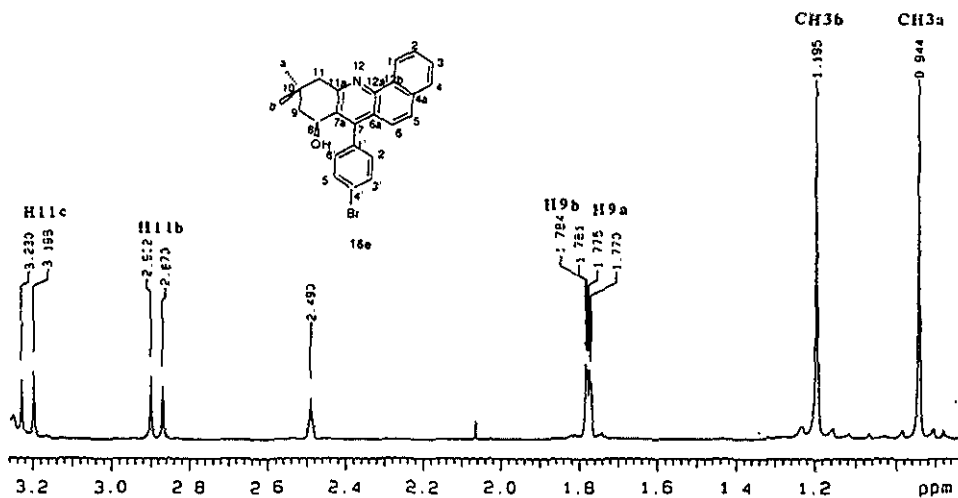


U N A M Instituto de Química ICH  
 Dr. E. Cortés MCLM-III-ec  
 500 MHz  
 disolvente: DMSO



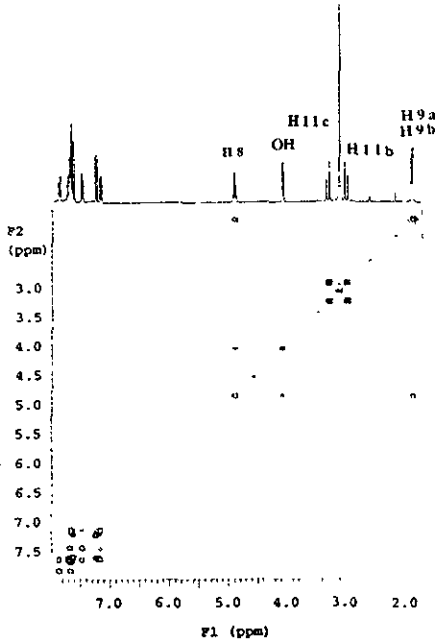
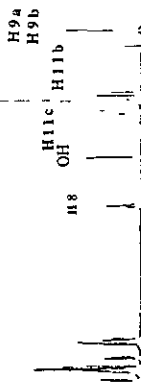
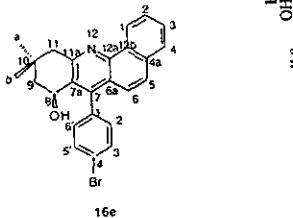
Espectro 45b, RMN  $^1\text{H}$  para el derivado 16e. 7-(p-bromofenil)-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahidro-benz[clacridina.(Ampliación)

U N A M Instituto de Química ICH  
 Dr. E. Cortés MCLM-III-ec  
 500 MHz  
 disolvente: DMSO



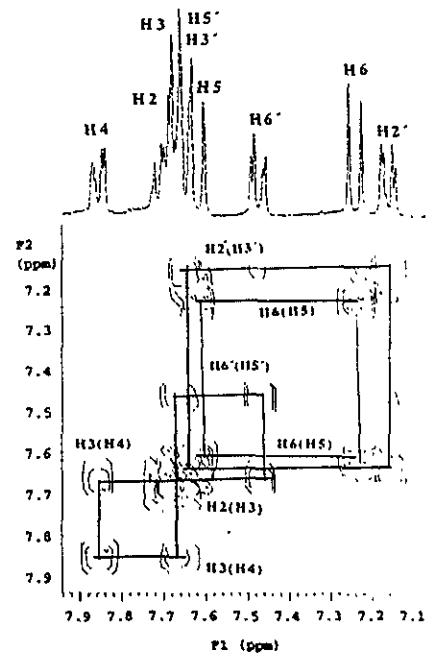
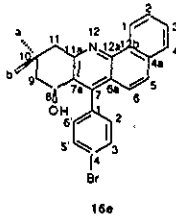
Espectro 45c, RMN  $^1\text{H}$  para el derivado 16e. 7-(p-bromofenil)-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahidro-benz[clacridina.(Ampliación).

Dr. E. Cortez NCM-11'ed hr  
 Disolvente: CDCl<sub>3</sub>-DMSO  
 Experimento: COSY  
 PULSE SEQUENCE relayh  
 OBSERVE H1  
 FREQUENCY 299.878 MHz  
 SPECTRAL WIDTH 2300.4 Hz  
 F2 SPECTRAL WIDTH 2300.4 Hz  
 ACQUISITION TIME 0.223 sec  
 RELAXATION DELAY 1.000 sec  
 PULSE WIDTH 25.0 usec  
 FIRST PULSE WIDTH 25.0 usec  
 TEMPERATURE 22.0 deg. C  
 NO. REVISIONS 16  
 NO. INCREMENTS 256  
 DATA PROCESSING  
 SINE BELL 0.112 sec  
 FT SIZE 1024  
 F1 DATA PROCESSING  
 SINE BELL 0.028 sec  
 FT SIZE 1024  
 TOTAL ACQUISITION TIME 100 minutes

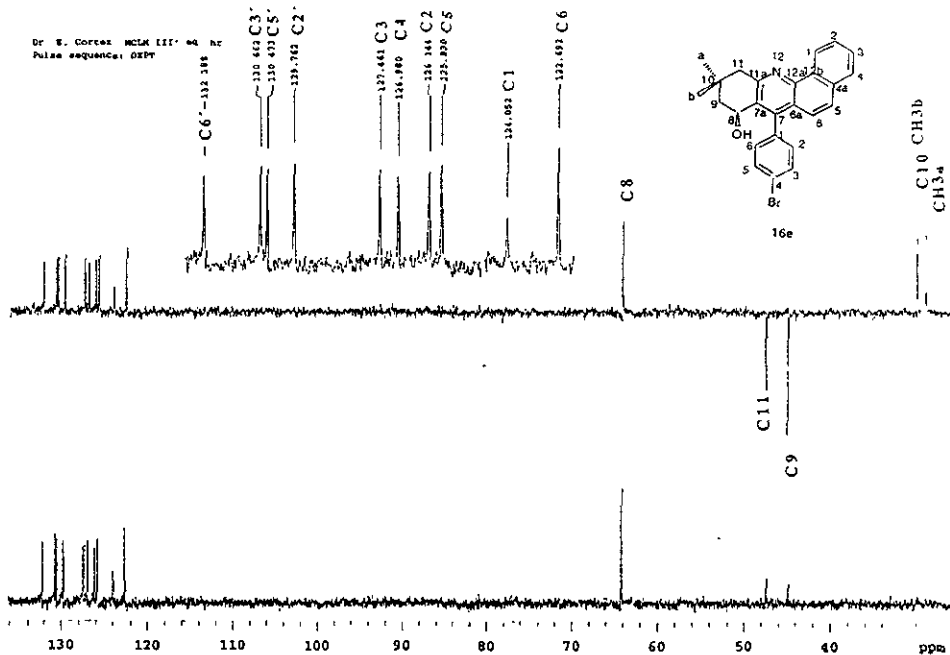


Espectro 46a. Experimento COSY para el derivado 16e. 7-(p-bromofenil)-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahydro-benz[c]acridina.

Dr. E. Cortez NCM-11'ed hr  
 Disolvente: CDCl<sub>3</sub>-DMSO  
 Experimento: COSY  
 H1\_data is in file H1  
 PULSE SEQUENCE relayh  
 OBSERVE H1  
 FREQUENCY 299.878 MHz  
 SPECTRAL WIDTH 2300.4 Hz  
 F2 SPECTRAL WIDTH 2300.4 Hz  
 ACQUISITION TIME 0.223 sec  
 RELAXATION DELAY 1.000 sec  
 PULSE WIDTH 25.0 usec  
 FIRST PULSE WIDTH 25.0 usec  
 TEMPERATURE 22.0 deg. C  
 NO. REVISIONS 16  
 NO. INCREMENTS 256  
 DATA PROCESSING  
 SINE BELL 0.112 sec  
 FT SIZE 1024  
 F1 DATA PROCESSING  
 SINE BELL 0.028 sec  
 FT SIZE 1024  
 TOTAL ACQUISITION TIME 100 minutes

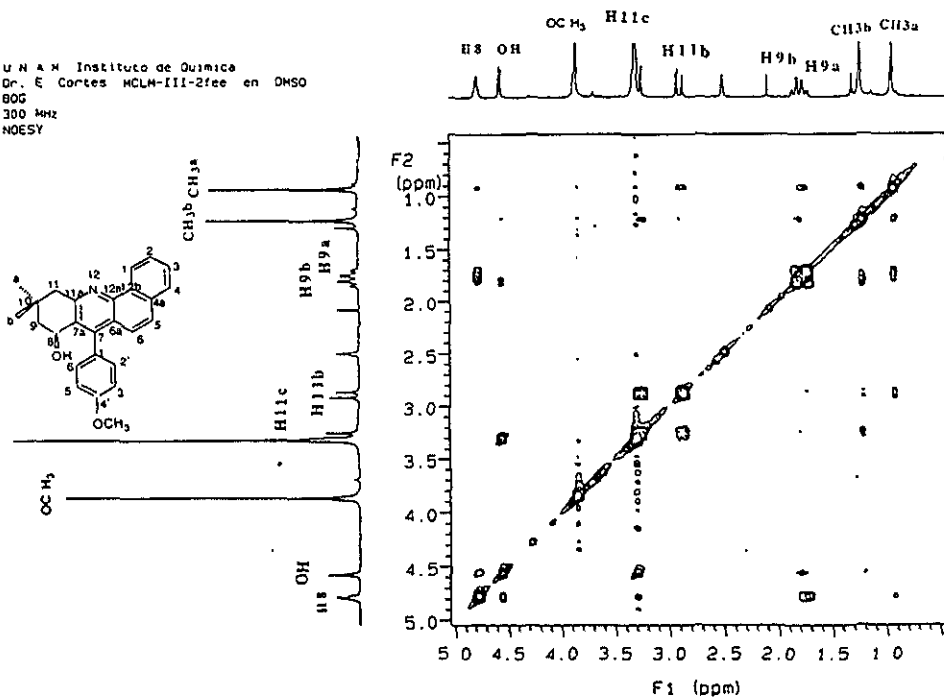


Espectro 46b. Experimento COSY para el derivado 16e. 7-(p-bromofenil)-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahydro-benz[c]acridina.



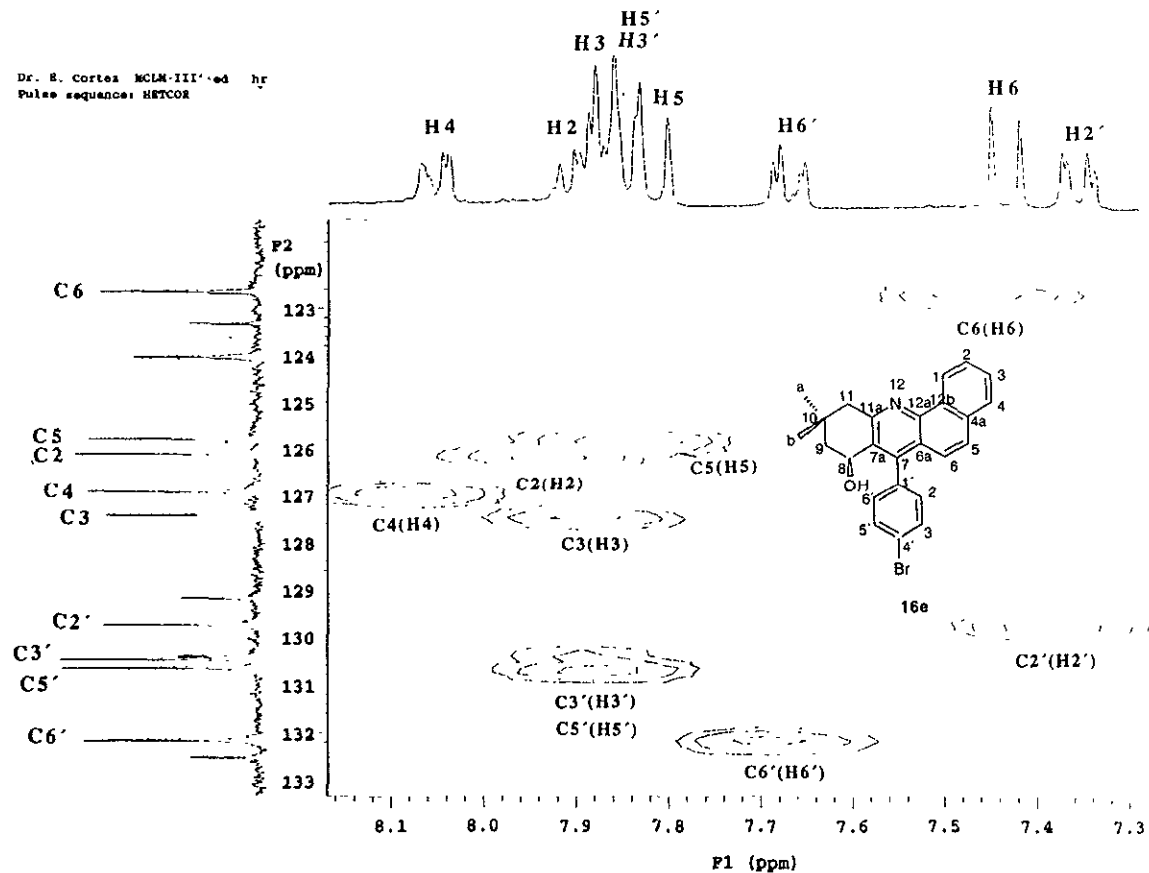
Espectro 47a. Experimento DEPT para el derivado 16c. 7-(p-bromofenil)-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahidro-benz[clacridina].

U N A M Instituto de Quimica  
Dr. E Cortes MCLM-III-2fee en DMSO  
80G  
300 MHz  
NOESY



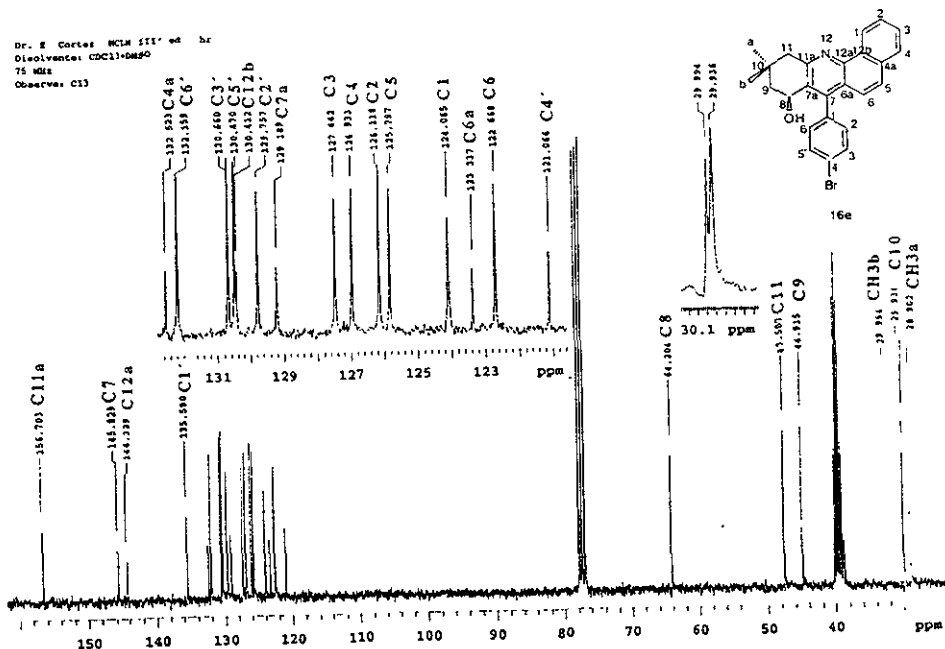
Espectro 47b. Experimento NOESY para el derivado 16f. 7-(p-metoxifenil)-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahidro-benz[clacridina].

Dr. E. Cortez MCLM-III'ed hr  
 Pulse sequence: HETCOR



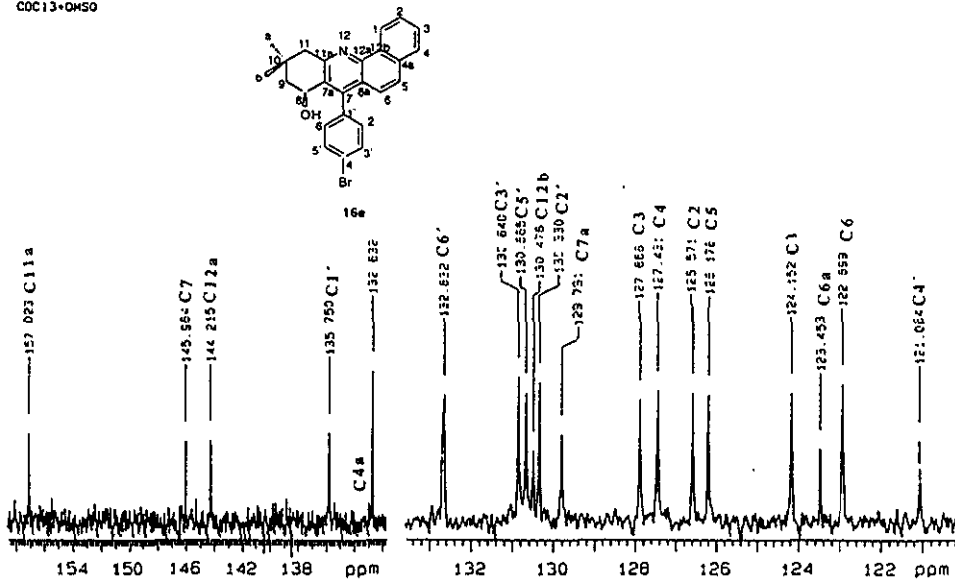
**Espectro 48.** Experimento HETCOR para el derivado 16e. 7-(p-bromofenil)-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahidro-benz[clacridina.

Dr. E. Cortes MCLM III' de hr  
 Disolvente: CDCl<sub>3</sub>+DMSO  
 75 MHz  
 Observa: C13



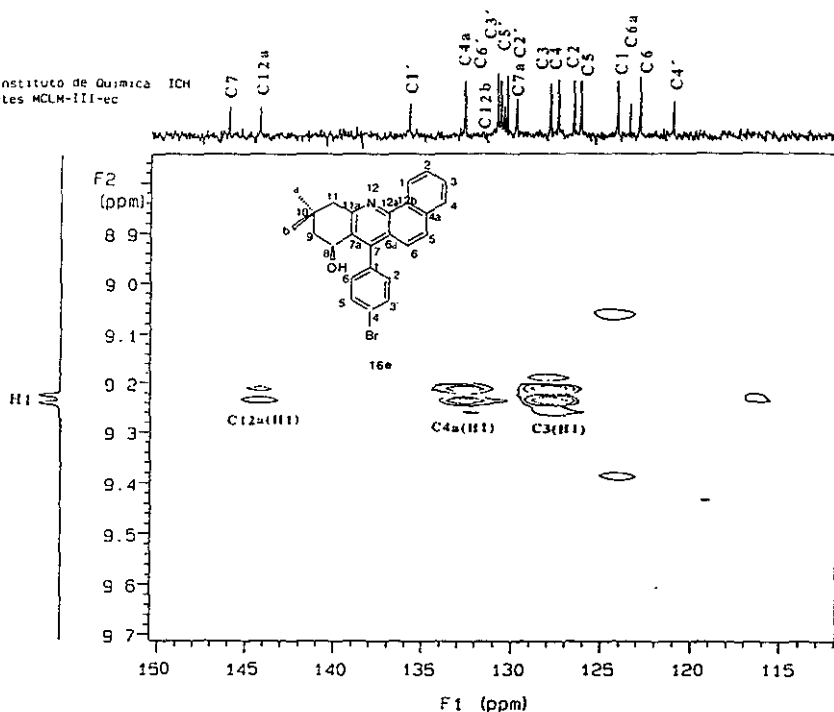
Espectro 49a. RMN <sup>13</sup>C para el derivado 16e. 7-(p-bromofenil)-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahidro-benz[clacridina]. (75MHz).

U.N.A.M. Instituto de Quimica ICH  
 Dr. E. Cortes MCLM-III-ec  
 125 MHz  
 CDCl<sub>3</sub>+DMSO



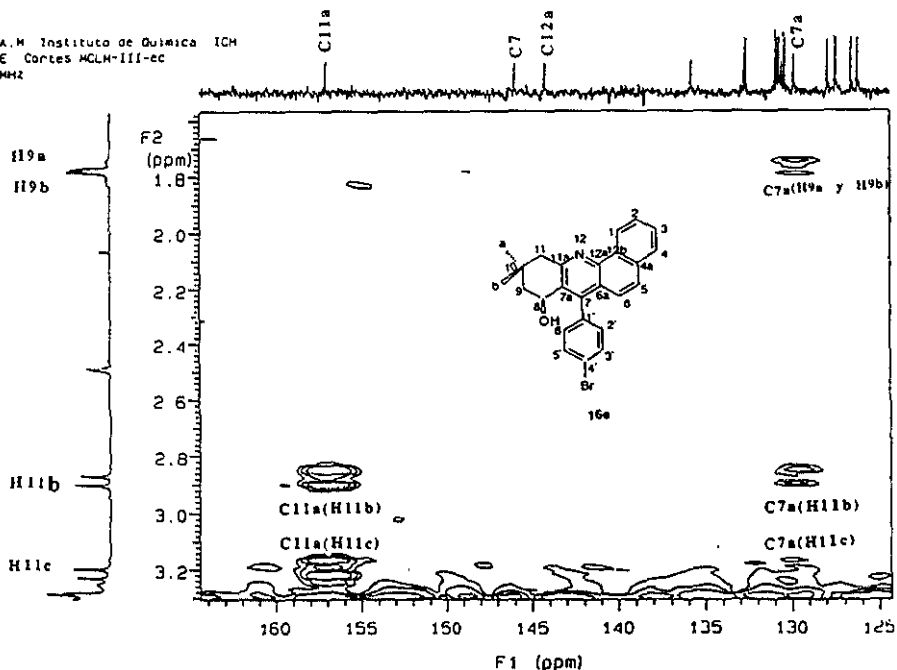
Espectro 49b. RMN <sup>13</sup>C para el derivado 16e. 7-(p-bromofenil)-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahidro-benz[clacridina]. (125MHz)

U N A M Instituto de Química ICH  
 Dr. E. Cortés MCLM-III-ec  
 500 MHz  
 hmbc



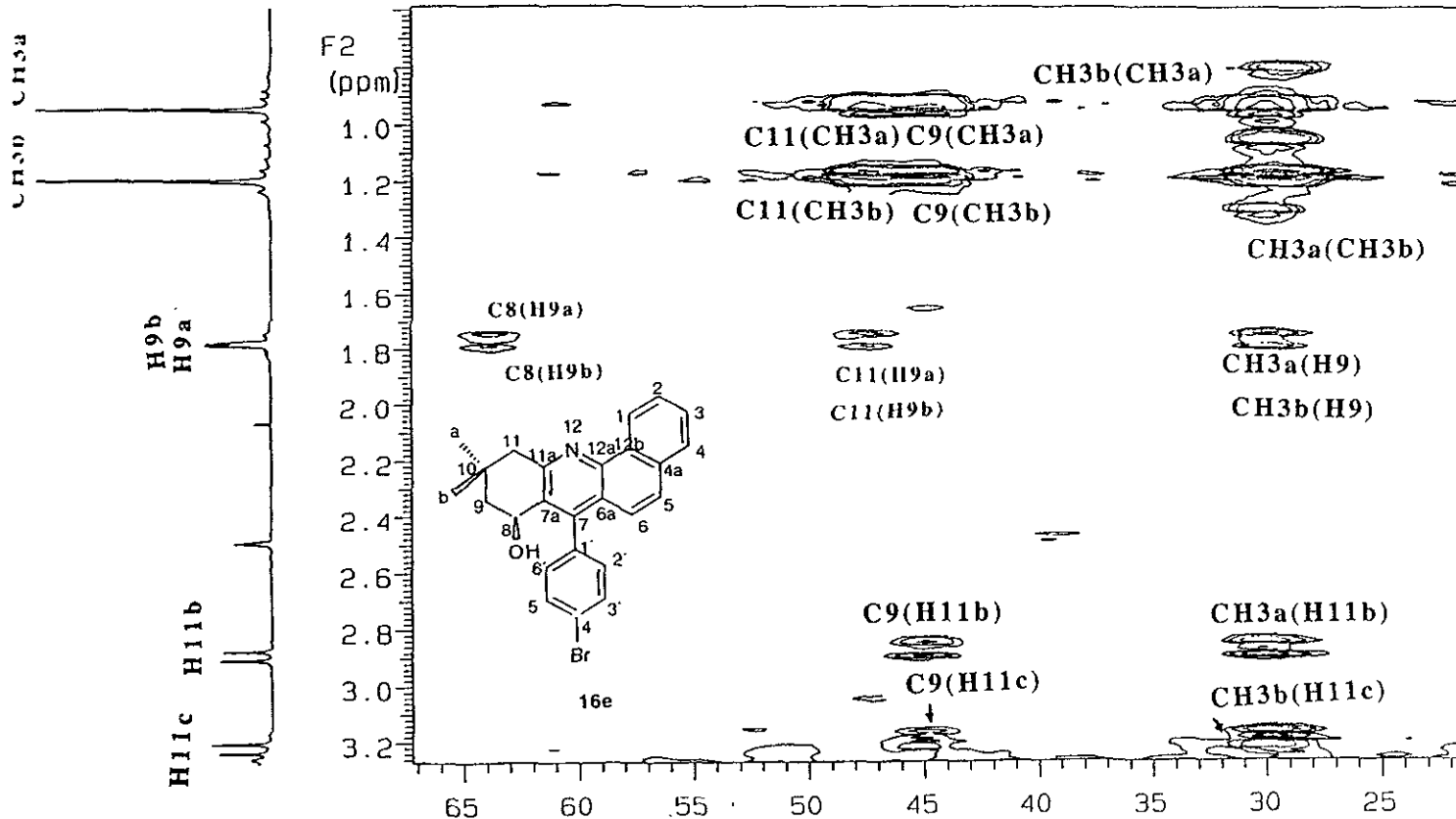
Espectro 50a. Experimento HMBC para el derivado 16c. 7-(p-bromofenil)-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahidro-benz[clacridina.

U N A M Instituto de Química ICH  
 Dr. E. Cortés MCLM-III-ec  
 500 MHz  
 hmbc



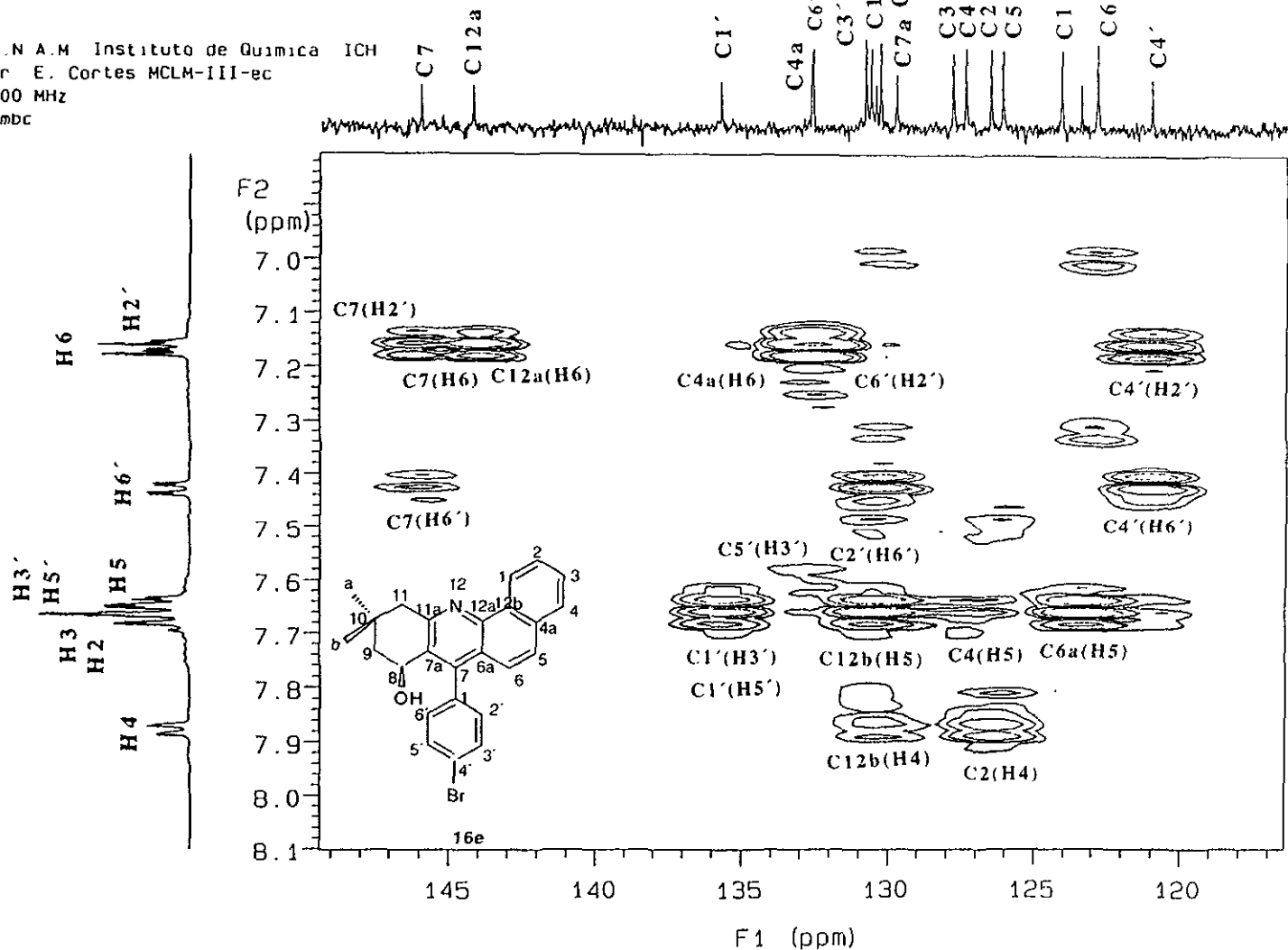
Espectro 50b. Experimento HMBC para el derivado 16c. 7-(p-bromofenil)-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahidro-benz[clacridina.

U N A M. INSTITUTO DE QUÍMICA  
 Dr. E. Cortes MCLM-III-ec  
 500 MHz  
 hmbc



**Espectro 50c.** Experimento HMBC para el derivado 16e. 7-(p-bromofenil)-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahydro-benz[clacridina.

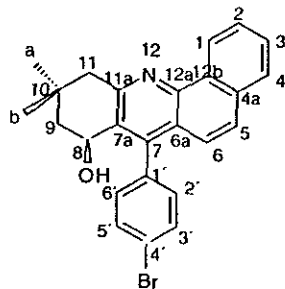
U.N.A.M. Instituto de Química ICH  
 Dr. E. Cortés MCLM-III-ec  
 500 MHz  
 hmbc



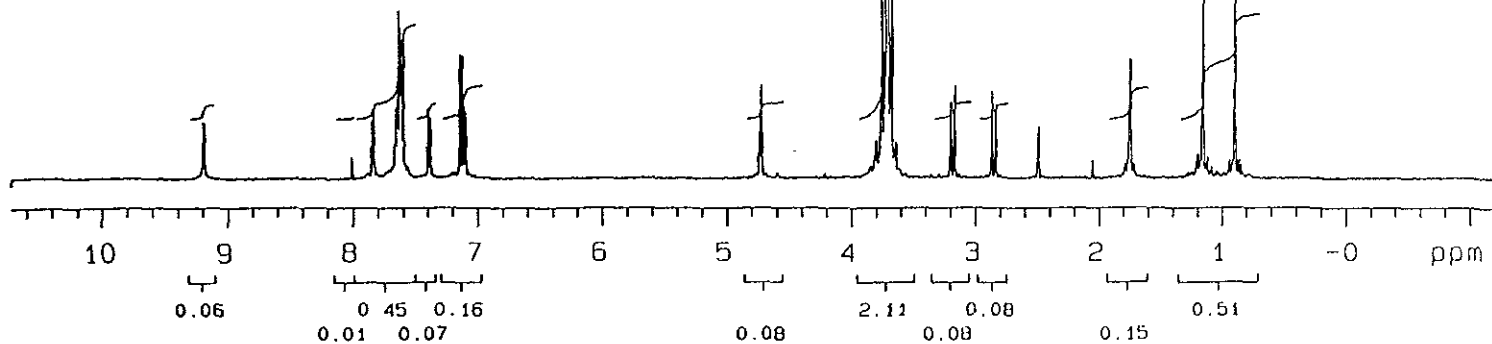
**Espectro 50d.** Experimento HMBC para el derivado 16e. 7-(p-bromofenil)-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahidro-benz[c]acridina.



U.N.A.M. Instituto de Química Orgánica  
Dr. E. Cortés MCLM-III-ec  
500 MHz  
disolvente: DMSO  
+D2O

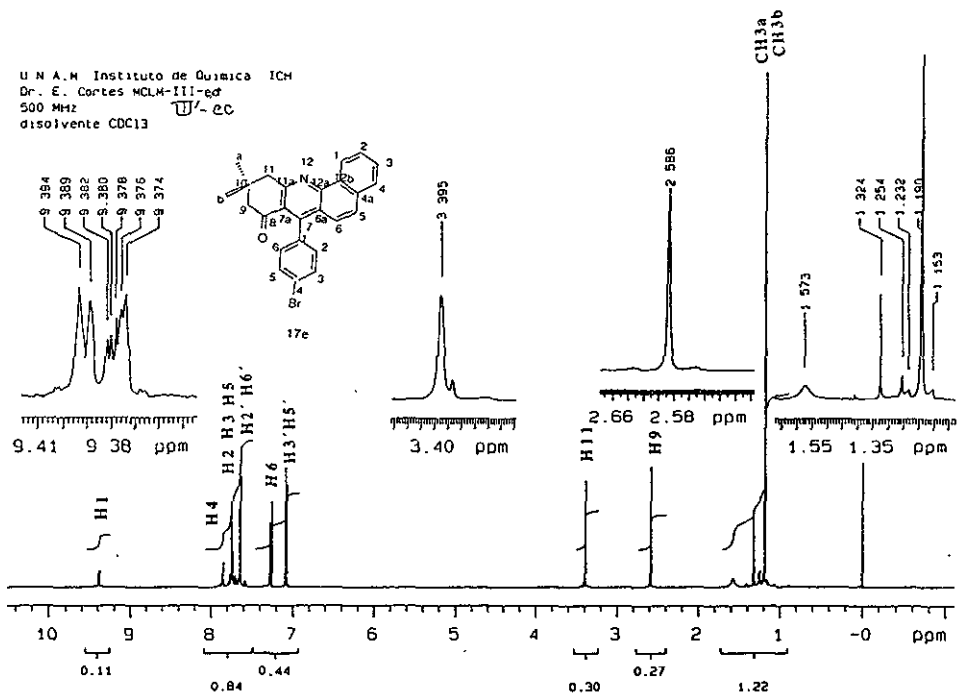


16e



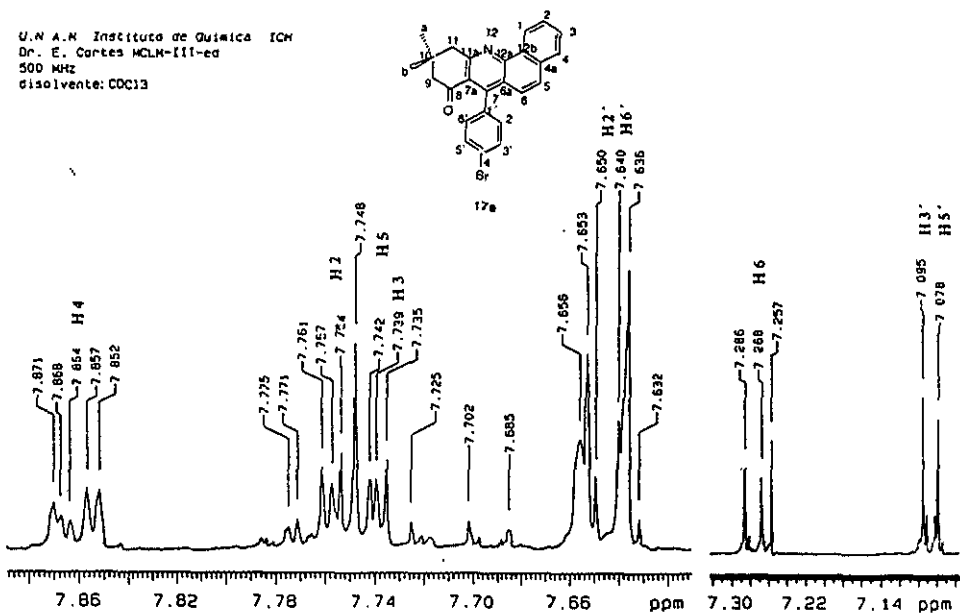
Espectro 51. RMN  $^1\text{H}$  +  $\text{D}_2\text{O}$  para el derivado 16e. 7-(p-bromofenil)-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahidro-benz[clacridina].

U.N.A.M. Instituto de Química ICM  
 Dr. E. Cortés MOLM-III-ed  
 500 MHz  $^1\text{H}$ -NMR  
 disolvente  $\text{CDCl}_3$

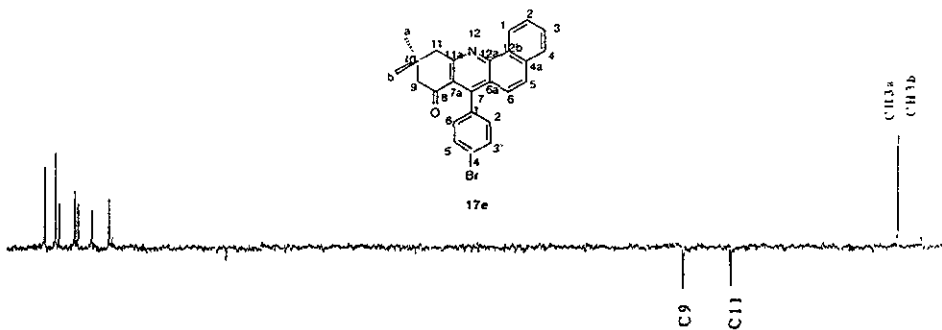


Espectro 52a. RMN  $^1\text{H}$  para el derivado 17e. 7-(p-bromofenil)-10,10-dimetil-8,9,10,11-tetrahydro-benz[clacridin]-8-ona.

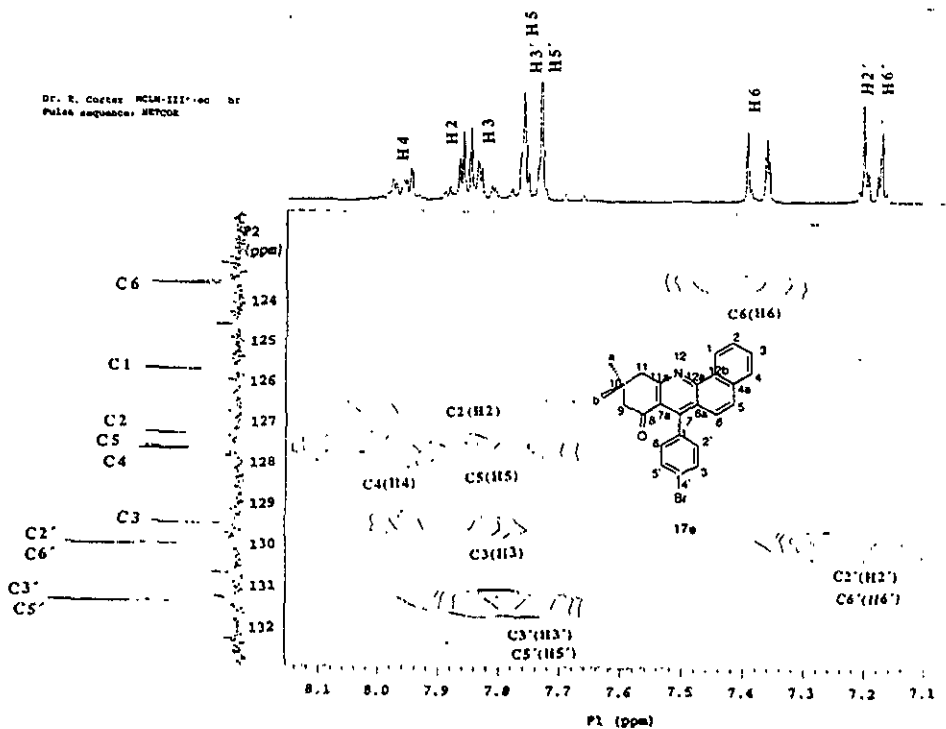
U.N.A.M. Instituto de Química ICM  
 Dr. E. Cortés MOLM-III-ed  
 500 MHz  $^1\text{H}$ -NMR  
 disolvente:  $\text{CDCl}_3$



Espectro 52b. RMN  $^1\text{H}$  para el derivado 17e. 7-(p-bromofenil)-10,10-dimetil-8,9,10,11-tetrahydro-benz[clacridin]-8-ona. (Ampliación).

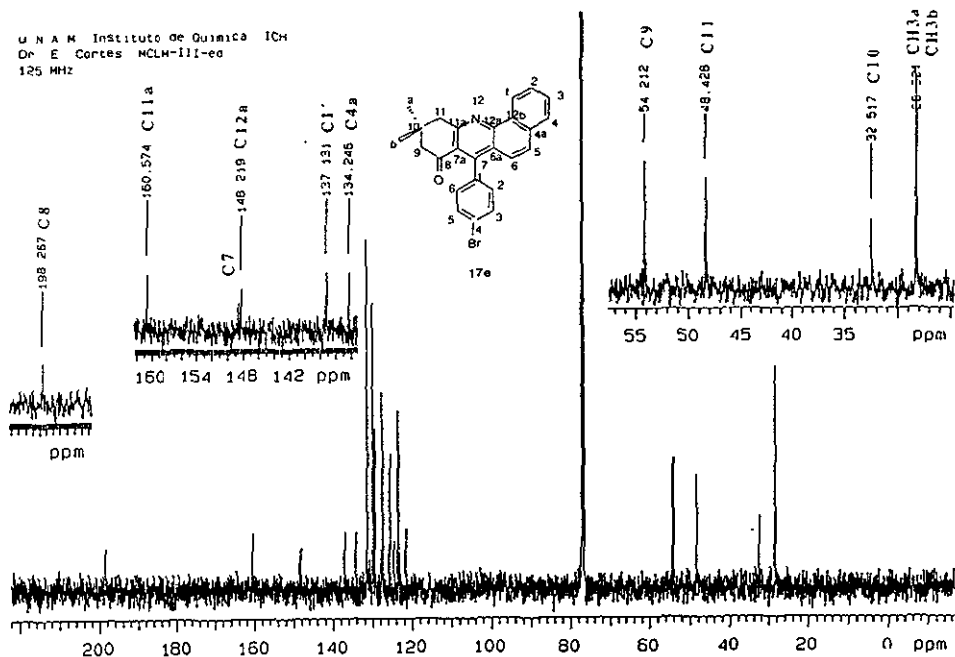


Espectro S3. Experimento DEPT para el derivado 17e. 7-(p-bromofenil)-8,9,10,11-tetrahidro-10,10-dimetil-benz[clacridin-8-ona.



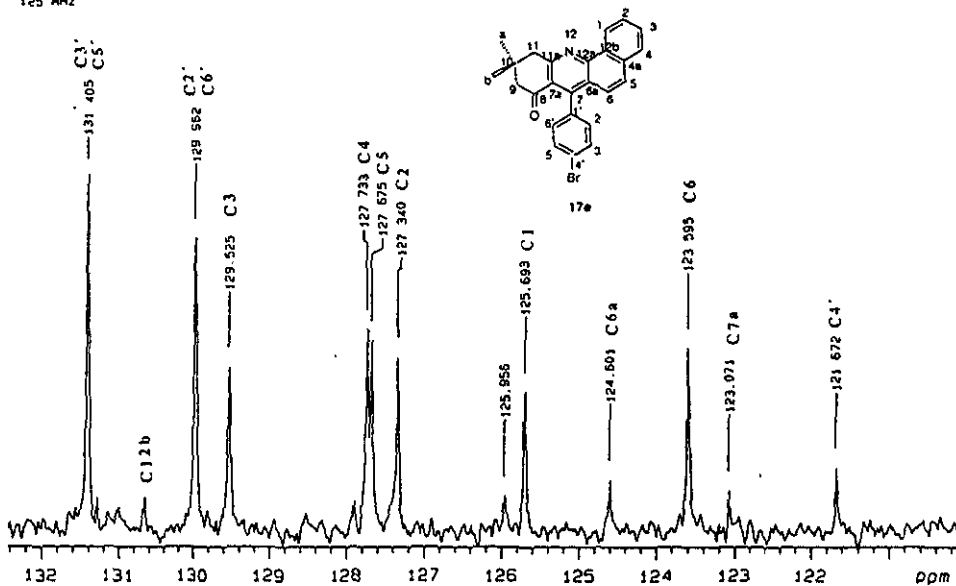
Espectro S4. Experimento HETCOR para el derivado 17e. 7-(p-bromofenil)-8,9,10,11-tetrahidro-10,10-dimetil-benz[clacridin-8-ona.

U N A M Instituto de Química ICh  
 Dr. E. Cortés MCLM-III-ed  
 125 MHz



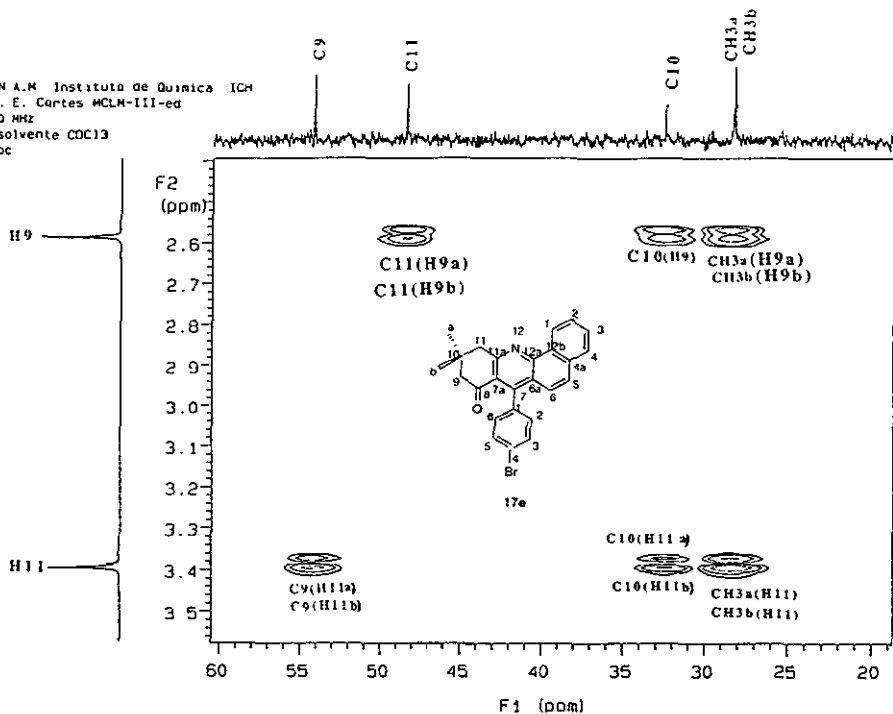
Espectro 55a. RMN  $^{13}\text{C}$  para el derivado 17e. 7-(p-bromofenil)-8,9,10,11-tetrahidro-10,10-dimetil-benzoflauridin-8-ona.

U N A M Instituto de Química ICh  
 Dr. E. Cortés MCLM-III-ed  
 125 MHz



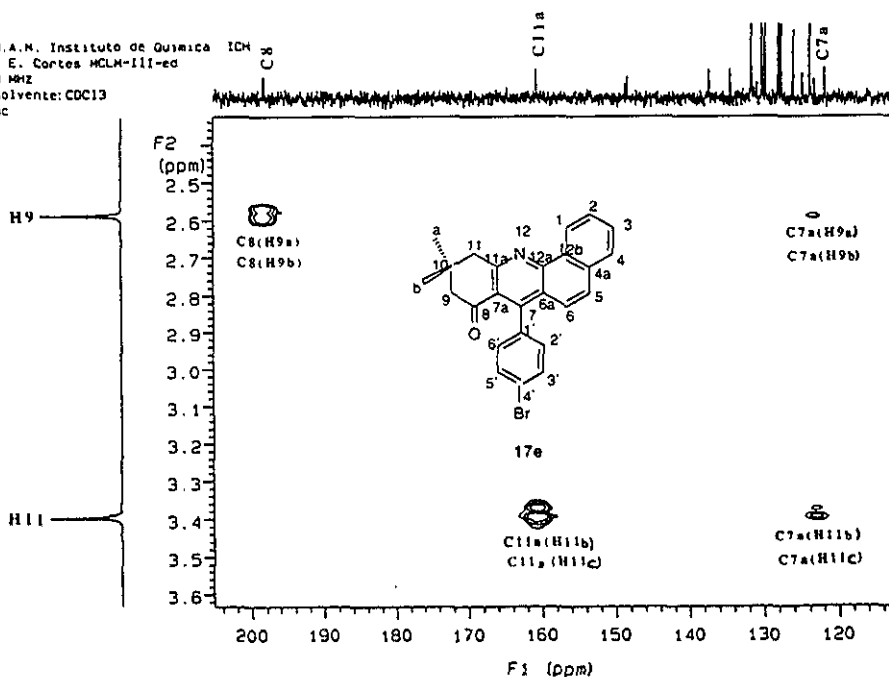
Espectro 55b. RMN  $^{13}\text{C}$  para el derivado 17c. 7-(p-bromofenil)-8,9,10,11-tetrahidro-10,10-dimetil-benzoflauridin-8-ona (Ampliación).

U.N.A.M. Instituto de Química ICH  
 Dr. E. Cortés MCLM-III-ed  
 500 MHz  
 disolvente CDCl<sub>3</sub>  
 nmhc



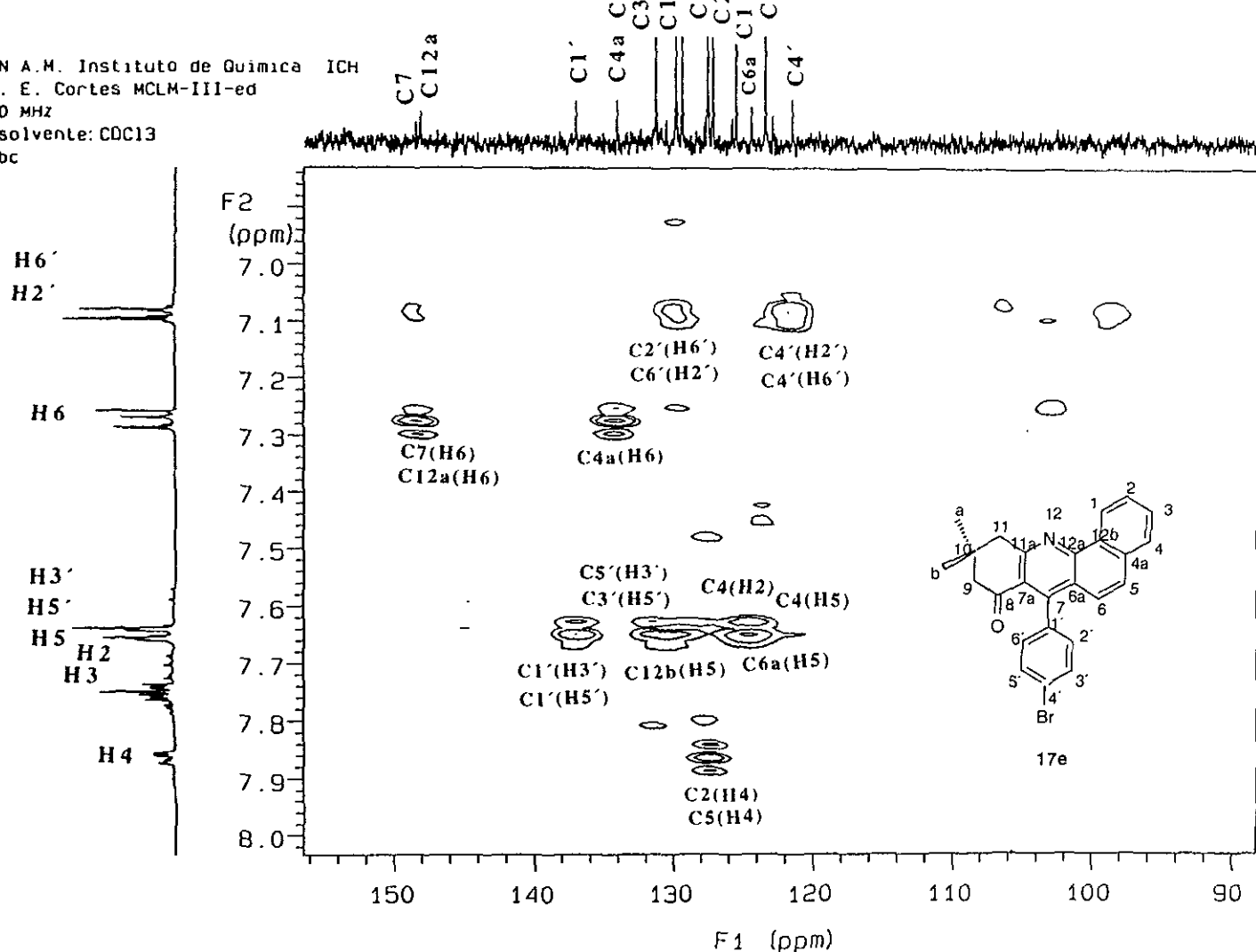
Espectro 56a. Experimento HMBC para el derivado 17e. 7-(p-bromofenil)-8,9,10,11-tetrahydro-10,10-dimetil-benz(c)acridin-8-ona.

U.N.A.M. Instituto de Química ICH  
 Dr. E. Cortés MCLM-III-ed  
 500 MHz  
 disolvente CDCl<sub>3</sub>  
 nmhc

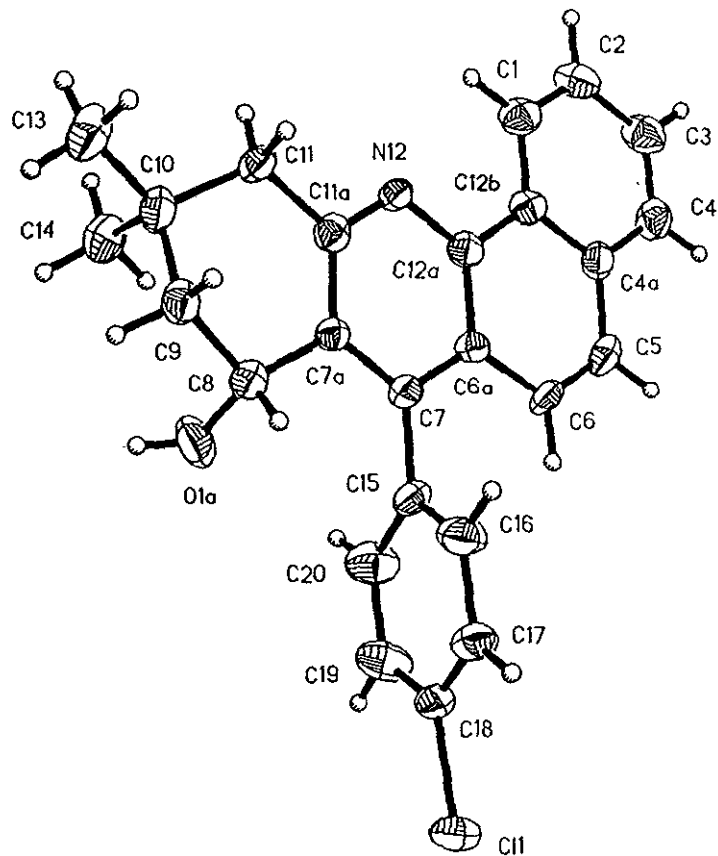


Espectro 56b. Experimento HMBC para el derivado 17e. 7-(p-bromofenil)-8,9,10,11-tetrahydro-10,10-dimetil-benz(c)acridin-8-ona.

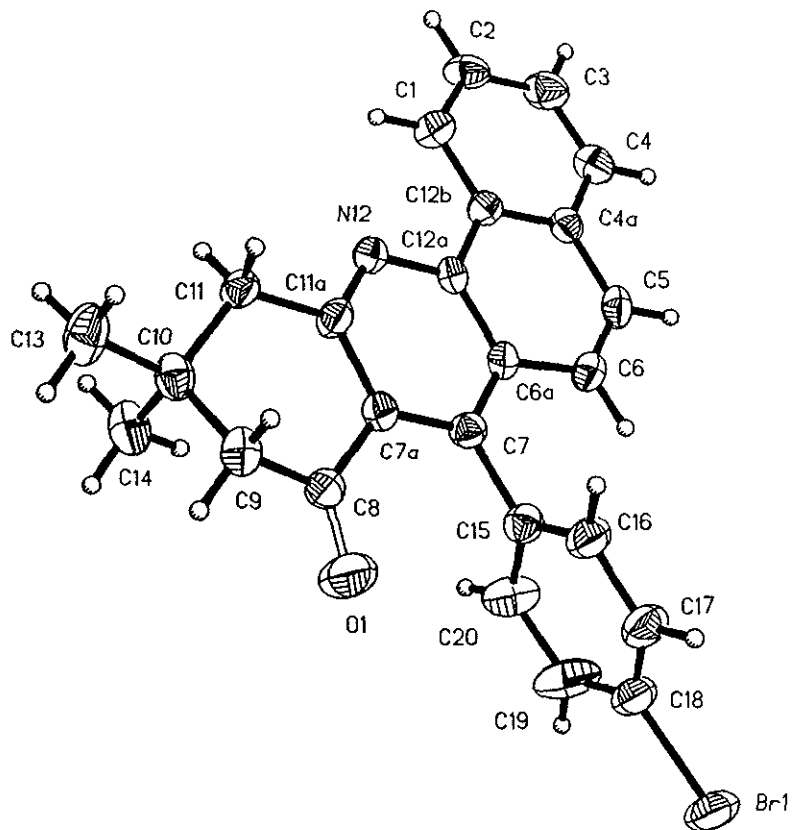
U.N.A.M. Instituto de Química ICH  
 Dr. E. Cortes MCLM-III-ed  
 500 MHz  
 disolvente: CDCl<sub>3</sub>  
 hmbc



**Espectro 56c.** Experimento HMBC para el derivado 17e. 7-(p-bromofenil)-8,9,10,11-tetrahydro-10,10-dimetil-benz[c]acridin-8-ona.



**Espectro 57.** Difractograma de Rayos X para el derivado 16e. 7-(p-clorofenil)-10,10-dimetil-8-hidroxi-8,9,10,11-tetrahydro-benz[c]acridina.



**Espectro 58.** Difractograma de Rayos X para el derivado 17e. 7-(p-bromofenil)-8,9,10,11-tetrahydro-10,10-dimetil-benz[clacridin]-8-ona.