



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

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

**SÍNTESIS Y ACTIVIDAD CITOTÓXICA DE LAS  
8,8-DIMETIL-3-R-5,7,9,10-TETRAHIDRO-6H,8H-6a,10-DIAZANAFTO  
[2,1-a]AZULEN-11-ONAS**

TESIS  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**DOCTOR EN CIENCIAS**

PRESENTA

M. en C. MARTHA MENES ARZATE



TUTOR: Dr. ROBERTO MARTÍNEZ

2007



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **JURADO ASIGNADO**

Presidente	Dr. Luis Ángel Maldonado Graniel
Primer vocal	Dr. Rogelio Gregorio Pereda Miranda
Segundo vocal	Dr. Mario Ordóñez Palacios
Tercer vocal	Dr. Enrique Ramón Ángeles Anguiano
Secretario	Dr. José Alfredo Vázquez Martínez
Primer suplente	Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez
Segundo suplente	Dr. Héctor García Ortega

Sustentante: M. en C. Martha Menes Arzate

Tutor: Dr. Roberto Martínez

Este trabajo se realizó en el laboratorio 2-11 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Roberto Martínez, con el apoyo económico otorgado por el PAPIIT (proyecto IN213407), del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) y de la Dirección General de Estudios de Posgrado (DGEP).

Y se presentó en el 10th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry.  
Realizado en Viena, Austria del 3 al 6 de septiembre de 2003.

*A la memoria de mi madre con cariño, a mi gran familia, a todos aquellos que han creído en mí y a mis amigos(as) que han estado presentes en alguna etapa de mi vida.*

# AGRADECIMIENTOS

---

---

Al Dr. Roberto Martínez por su apoyo y las facilidades otorgadas para la realización del presente proyecto de investigación.

A Fernando León Cedeño con profundo agradecimiento por todo el apoyo incondicional que he recibido desde que lo conocí, por ser una persona excelente, gracias.

A Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez por su valiosa colaboración, comentarios y apoyo durante y después de la realización del presente trabajo, gracias por tu amistad.

Al Dr. Gustavo Ávila Zárraga por su ayuda incondicional y disposición para resolver mis dudas.

A los miembros de mi comité tutelar y al H. Jurado por sus valiosos comentarios que ayudaron a enriquecer este trabajo.

A los técnicos académicos Teresa Ramírez, Luis Velasco, Javier Pérez, Nieves Zavala, Héctor Ríos, Elizabeth Huerta, Ángeles Peña, y Rocío Patiño por la asistencia técnica.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) y a la Dirección General de Estudios de Posgrado (DGEP) por las becas otorgadas, sin las cuales no hubiera sido posible realizar mis estudios de posgrado.

A la **UNAM** por todo lo que me a dado y representa para mi.

# ÍNDICE

---

ABREVIATURAS	1
RESUMEN	3
ABSTRACT	4
INTRODUCCIÓN	5
ANTECEDENTES	
I. FÁRMACOS ANTICANCERÍGENOS	13
II. QUÍMICA MÉDICA	16
III. LAS CINASAS DEPENDIENTES DE LAS CICLINAS (CDKs)	16
IV. SÍNTESIS DE PAULLONAS	21
V. INDOLO[2,1- <i>a</i> ]ISOQUINOLINAS	25
VI. INDOLO[2,1- <i>a</i> ]DIHIDROISOQUINOLINAS	26
VII. INDOLO[2,1- <i>a</i> ]HEXAHIDROISOQUINOLINAS	30
REACCIONES UTILIZADAS EN LA PRESENTE INVESTIGACIÓN	
VIII. LA REACCIÓN DE PAAL-KNORR	31
IX. TRANSFORMACIÓN DE ALCOHOLES A HALOGENUROS DE ALQUILO	33
X. REACCIÓN DE CICLACIÓN OXIDATIVA VÍA RADICALES LIBRES	34
XI. TRANSPOSICIÓN DE BECKMANN	40
OBJETIVOS	42

DISCUSIÓN DE RESULTADOS	
I. SÍNTESIS DE LAS TETRAHIDRODIAZANAFTOAZULENONAS	44
II. ACTIVIDAD CITOTÓXICA	78
CONCLUSIONES	82
PARTE EXPERIMENTAL	83
I. PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE LAS 2-BROMO-ACETOFENONAS	84
II. PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS TRICARBONÍLICOS	85
III. PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE LAS 1-(2-HIDROXIETIL)-6,6-DIMETIL-2-FENIL-1,5,6,7-TETRAHIDROINDOL-4-ONAS	87
IV. PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE LAS 1-(2-YODOETIL)-6,6-DIMETIL-2-FENIL-1,5,6,7-TETRAHIDROINDOL-4-ONAS	90
V. PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE LAS 9,9-DIMETIL-5,8,9,10-TETRAHIDRO-6 <i>H</i> -INDOLO[2,1- <i>a</i> ]ISOQUINOLIN-11-ONAS	92
VI. PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE LAS OXIMAS DE LAS 9,9-DIMETIL-5,8,9,10-TETRAHIDRO-6 <i>H</i> -INDOLO[2,1- <i>a</i> ]ISOQUINOLIN-11-ONAS	95
VII. PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE LAS 8,8-DIMETIL-5,7,9,10-TETRAHIDRO-6 <i>H</i> -8 <i>H</i> -6 <i>a</i> ,10-DIAZANAFTO[2,1- <i>a</i> ]AZULEN-11-ONAS	97
VIII. EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD CITOTÓXICA	99
BIBLIOGRAFÍA	101
ANEXOS	106





# RESUMEN

---

El cáncer es un grave problema de salud y representa la segunda causa de muerte en el mundo, de ahí el interés de encontrar nuevos fármacos que combatan esta enfermedad, utilizando dosis menores y que causen efectos colaterales mínimos.

En este contexto, los compuestos conocidos como paullonas presentan actividad como inhibidores de la CDKs (quinasas dependientes de las ciclinas), controlando el ciclo celular, por lo cual son líderes para el diseño de fármacos terapéuticos antitumorales.

El presente trabajo trata sobre de la síntesis y evaluación citotóxica de las 8,8-dimetil-3-R-5,7,9,10-tetrahidro-6*H*,8*H*-6a,10-diazanafto[2,1-*a*]azulen-11-onas, cuyas estructuras son miméticas de las paullonas.

La síntesis se inició con la alquilación de la dimedona con  $\alpha$ -bromocetonas *p*-sustituidas, para obtener los compuestos 1,4-dicarbonílicos, los cuales fueron ciclados, en condiciones de la reacción de Paal-Knorr, con la 2-etanolamina para generar las indolonas *N*-etanol sustituidas, posteriormente una reacción de sustitución nucleofílica, permitió el cambio del grupo hidroxilo por yoduro. El paso clave de la ruta sintética fue una nueva metodología que permitió llevar a cabo reacciones de ciclación radical oxidativa en ausencia de AIBN, utilizando peróxido de dicumilo, el cual actúo como iniciador y oxidante, esto tiene la ventaja de eliminar el uso de metales tóxicos. La reacción se llevó a cabo en condiciones suaves y neutras, y se obtienen rendimientos de moderados a altos. El paso final de la síntesis fue la transposición de Beckmann. La identidad de cada uno de los intermediarios sintéticos, así como la del producto final se corroboró por experimentos de IR, RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , espectrometría de masas y difracción de rayos X. Las indoloisoquinolinas y las diazonaftoazulenonas fueron evaluadas como agentes citotóxicos, determinando sus valores de  $\text{IC}_{50}$ . Algunas fueron activas, sin embargo su actividad citotóxica fue menor con respecto a la alsterpaullona, que es la paullona con mayor actividad.

# ABSTRACT

---

Cancer is a serious health problem and is the second cause of death in the world. Thus, the interest to find new drugs that fight this disease, using smaller doses and than causing minimum collateral effects.

In this sense, the compounds known as paullones display activity as inhibitors of CDKs (cyclin-dependet kinases), controlling the cellular cycle. As a result, they are leaders in antitumor therapeutic drugs design.

The present work deals on the synthesis and cytotoxic evaluation of 8,8-dimethyl-3-R-5,7,9,10-tetrahydro-6*H*,8*H*-6a,10-diazanaphtho[2,1-*a*]azulen-11-ones, whose estructures are mimetics of paullones.

The synthesis started with the alkylation of dimedone with *p*-substitued  $\alpha$ -bromoacetophenones to obtain 1,4-dicarbonylic compounds. Under conditions of Paal-Knorr reaction with 2-aminoethanol, indolones nucleus were generated, followed by a substitution of the hydroxyl group for iodine. The key step in the synthetic route was a new methodology that allowed us to carry out a reaction of oxidative radical cyclization to aromatic systems in AIBN adsence using dicumyl peroxide, which act as the trigger and oxidant. This reaction has the advantage of eliminating toxic metal use. The reaction was carried out in smooth and neutral conditions, moderate and good yields were obtained. The final step in the synthesis was a Beckmann rearrangement. The identity of each one of the synthetic intermediaries, as well as the finals products were corroborated by IR, NMR  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , MS and R-X experiments. The indoloisoquinolines and diazonaphthoazulenones, were evaluated as cytotoxic agents, determining the  $\text{IC}_{50}$ . Some of the obtained compounds were active, nevertheless, their cytotoxic activity was smaller than alsterpaullone wich is the paullone with the greatest activity.

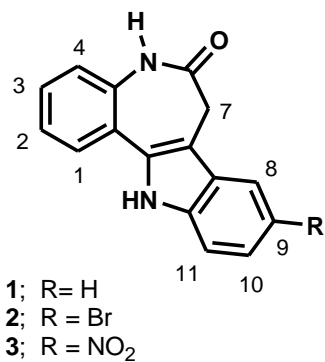
# INTRODUCCIÓN

---

El cáncer es la segunda causa de muerte en México y en el mundo, después de las enfermedades cardiovasculares. El número de muertes causadas por esta enfermedad se está incrementando, debido a que el cáncer es una enfermedad, cuya incidencia se incrementa con la edad,<sup>1</sup> ya que muchos casos aparecen después de los 50 años de edad, y la población está aumentando su longevidad. La característica común de todos los tipos de cáncer es la proliferación descontrolada de ciertas células que por lo general producen un tumor. La metástasis se produce cuando un grupo de células se desprende del tumor original y son transportados por el torrente sanguíneo o el sistema linfático para establecerse en otro sitio y formar un nuevo tumor.<sup>2</sup>

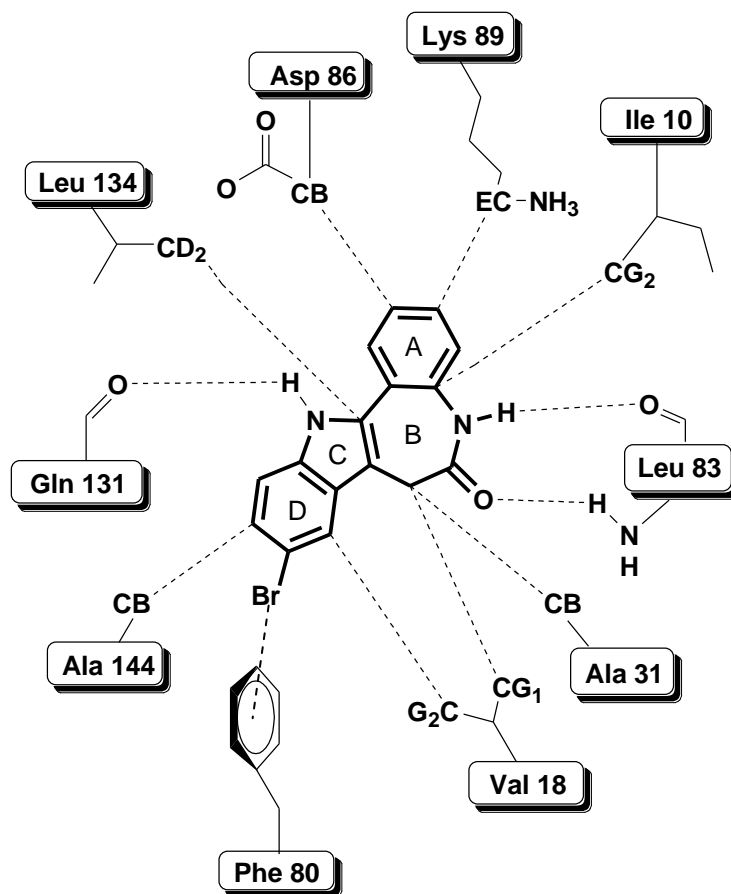
El tratamiento del cáncer consiste en la eliminación quirúrgica del tumor (cirugía), la radiación para evitar el crecimiento del tumor (radioterapia) y la quimioterapia que se utiliza para tratar el cáncer localizado y diseminado. Otro enfoque terapéutico consiste en reforzar el sistema inmunológico con fármacos que aumenten la capacidad inmunológica o anticuerpos que puedan reconocer y destruir las células anómalas. En la actualidad la quimioterapia es el tratamiento más efectivo, ya que los fármacos anticancerígenos pueden llegar a las células cancerosas cualquiera que sea su localización.<sup>3</sup>

Desde la década de los noventa se inicio el estudio sobre la síntesis de compuestos heterocíclicos fusionados, basados en la [1]benzazepinona, los cuales fueron evaluadas como posibles agentes anticancerígenos, destacandose las indolo[3,2-*d*][1]benzazepinas (Paullonas) **1**.<sup>4</sup> Las paullonas fueron descritas como una serie de moléculas pequeñas que inhiben a las cinasas dependientes de las ciclinas (CDKs), lo cual les confiere actividad antitumoral.<sup>5</sup> La kenpaullona (9-bromo-7,12-dihidroindolo-[3,2-*d*][1]benzazepin-6,(5H)-ona) **2** y la alsterpaullona **3** (Figura 1) resultaron ser potentes inhibidores de las (CDKs), con un IC<sub>50</sub> de 0.4 y 0.035 μM, respectivamente.



**Figura 1.** Estructura de la paullona **1**, la kenpaullona **2** y la alsterpaullona **3**.

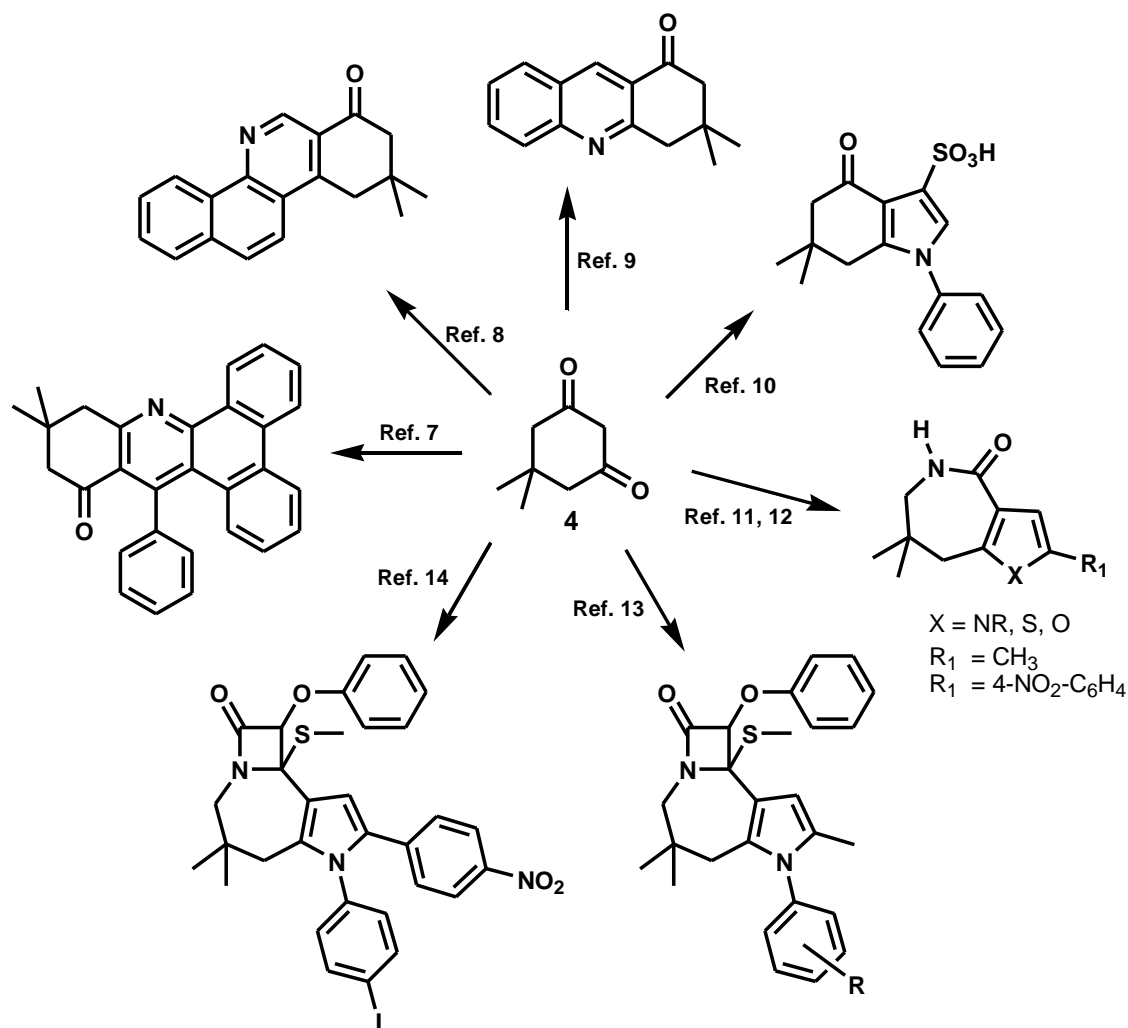
Conrad Kunick diseñó un modelo molecular de kenpaullona unido al sitio ATP de CDK2 como se ilustra en la Figura 2.



**Figura 2.** Posibles interacciones entre kenpaullona y CDK2.

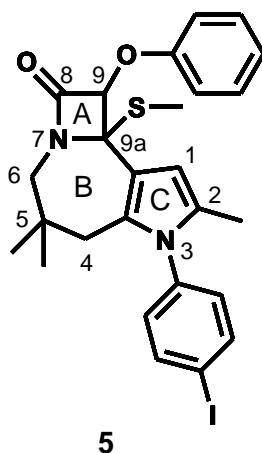
En esta Figura se observa una interacción importante mediante puentes de hidrógeno entre el grupo amida de la kenpaullona y la Leu-83, colocando a los átomos del anillo A del lado de las cadenas hidrofóbicas entre la Leu-134 y la Ile-10. El anillo D de la kenpaullona ocupa un bolsillo hidrofóbico formado principalmente por Phe-80, Val-18 y Ala-144, estas características se han observado en la estructura cristalina de otros inhibidores de CDKs. De acuerdo a este modelo kenpaullona ocupa un saco de volumen pequeño, entre la ribosa y los grupos fosfatos del ATP, los cuales podrían utilizarse como modelo para el diseño de análogos que puedan introducirse en esta región.<sup>6</sup>

Cabe mencionar que el grupo de investigación en donde se realizó el presente trabajo, es de carácter interdisciplinario y se ha dedicado desde hace tiempo a la síntesis y evaluación de la actividad citotóxica de varios sistemas heterocíclicos, como los que se muestran en el Esquema 1, utilizando la 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (dimedona) **4** como materia prima.



**Esquema 1.** Compuestos heterocíclicos sintetizados a partir de dimedona **4**.

En el año 2000 se publicó la primera síntesis regioselectiva del sistema triheterocíclico C3N-C4N-C6N, que corresponde a la azetopirroloazepinona **5**, la cual inhibe el crecimiento celular *in vitro* de las líneas celulares PC-3 (cáncer de próstata) con un  $IC_{50} = 87 \mu M$ , y U-251 (cáncer del sistema nervioso central) con un  $IC_{50} = 40 \mu M$ .<sup>15</sup> Como se ilustra, el compuesto **5** (Figura 3) está constituido por tres anillos heterocíclicos: una azetidionona (A), una azepina (B) y un pirrol (C).

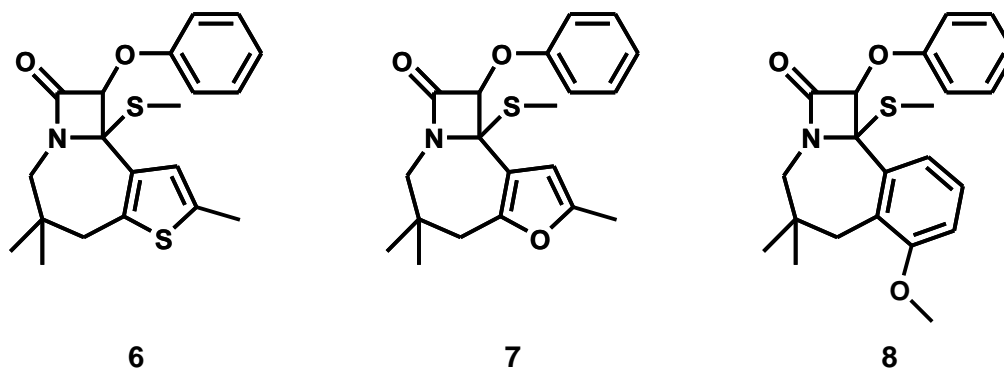


**Figura 3.** Estructura de la azetopirroloazepinona **5**.

Una de las estrategias utilizadas para tratar de aumentar la actividad farmacológica de un compuesto, y que sea más selectivo y menos tóxico, es realizando modificaciones estructurales del mismo, lo cual a veces permite también identificar al grupo farmacofórico. Con este fin se realizaron modificaciones estructurales a la azetopirroloazepinona **5**, a la que se consideró como molécula líder. El primer cambio consistió en la sustitución bioisostérica del anillo C del pirrol, por un tiofeno **6**, un furano **7** y un metoxibenceno **8** (Figura 4), encontrando que la actividad citotóxica de estos compuestos depende de la aromaticidad del anillo C. En la Tabla 1 se muestran los valores de  $IC_{50}$  de los compuestos **6**, **7** y **8**.<sup>16</sup>

Comp.	U-251	PC-3	K-562	HCT-15	MCF-7
<b>6</b>	11±0.06	33±5.0	39±1.5	26±0.1	4.1±3.6
<b>7</b>	53±2.8	47±5.5	31±3.7	56±13.0	47±5.0
<b>8</b>	21±4.56	25±7.98	23±1.83	19±0.98	33±5.98

**Tabla 1.**  $IC_{50}$  [ $\mu M \pm(ds)$ ] de los compuestos **6**, **7** y **8** en las 5 líneas celulares.



**Figura 4.** Modificaciones bioisostéricas de la molécula líder **5**.

Posteriormente, se estudió el efecto de los sustituyentes en el anillo del N-fenilo, generando así la serie de compuestos **9a-j** (Figura 5). El resultado mostró que es importante la presencia de un halógeno en la posición 3 del N-fenilo para tener una mejor actividad. Los valores de  $IC_{50}$  ( $\mu M$ ) de los compuestos **9b-j** se presentan en la Tabla 2.<sup>17</sup>

Comp.	X	U-251	PC-3	K-562	HCT-15	MCF-7
<b>9b</b>	<b>4-I</b>	40.0±3.6	87.0±8.6	>100	>100	>100
<b>9c</b>	<b>4-Br</b>	>100	69.58±1.1	>100	>100	35.29±1.1
<b>9d</b>	<b>4-Cl</b>	>100	45.74±1.1	50.85±1.1	>100	>100
<b>9f</b>	<b>4-CH<sub>3</sub></b>	>100	20.79±1.0	20.46±1.4	>100	51.64±1.2
<b>9g</b>	<b>4-OCH<sub>3</sub></b>	>100	37.46±1.5	20.70±1.8	>100	>100
<b>9i</b>	<b>3-Br</b>	>100	26.89±1.1	>100	>100	>100
<b>9j</b>	<b>3-Cl</b>	>100	29.44±1.0	21.13±1.3	50.93±1.1	64.46±1.0

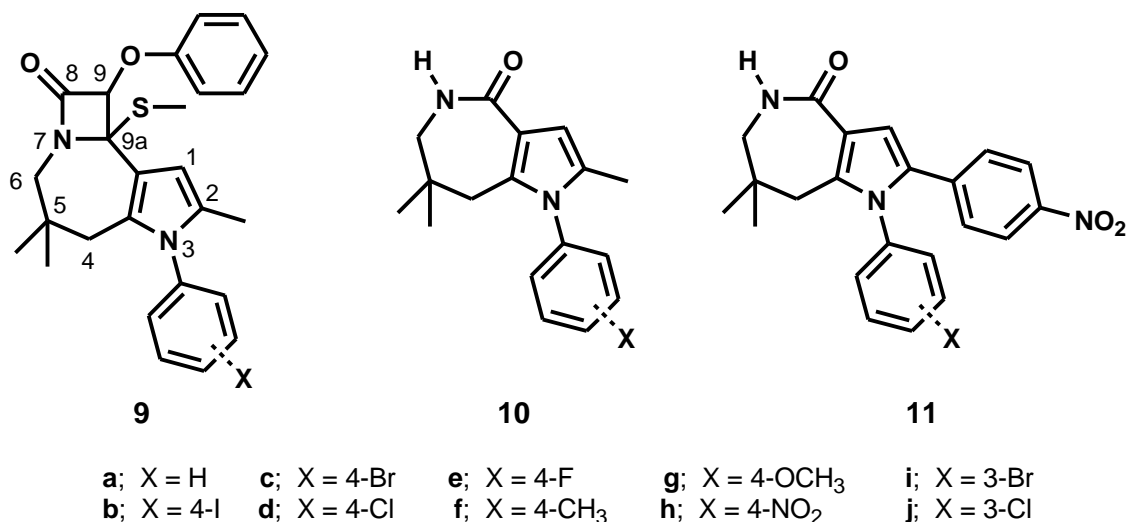
>100 no activo

**Tabla 2.**  $IC_{50}$  ( $\mu M \pm ds$ ) de los compuestos **9b-j**.

Cuando se eliminó el anillo de la azetidiona (A) de la azetopirrolazoepinona **5**, se generó la serie de compuestos **10a-j** (Figura 5), en la Tabla 3 se muestran los valores de % de inhibición a una concentración de 100 $\mu M$  de estos compuestos, los cuales indican que la actividad citotóxica se inhibió. Sin embargo, cuando se sintetizó la serie **11a-j** (Figura 5), en la que se sustituyó el metilo de la posición 2, por un grupo 4-nitrofenilo, se observó que la mayoría de



estos compuestos inhiben la proliferación en las 5 líneas celulares probadas: cáncer del sistema nervioso central U-251, cáncer de próstata PC-3, leucemia K-562, cáncer de colon HCT-15, y cáncer de mama MCF-7 (Tabla 4), a pesar de la ausencia del anillo azeto.<sup>12</sup>



**Figura 5.** Series de compuestos que se generaron por las modificaciones estructurales de 5.

Comp.	X	U-251	PC-3	K-562	HCT-15	MCF-7
<b>10a</b>	<b>H</b>	14.73	7.55	10.86	-9.92	19.31
<b>10b</b>	<b>4-I</b>	19.98	20.43	30.59	-29.33	23.20
<b>10c</b>	<b>4-Br</b>	14.25	-2.38	17.16	-20.43	-3.73
<b>10d</b>	<b>4-Cl</b>	28.46	31.01	22.43	-3.87	13.73
<b>10e</b>	<b>4-F</b>	-5.40	-9.59	-18.78	-21.20	-3.85
<b>10f</b>	<b>4-CH<sub>3</sub></b>	21.79	-13.29	1.25	-23.47	-4.12
<b>10g</b>	<b>4-OCH<sub>3</sub></b>	10.52	-25.77	12.30	10.23	-4.26
<b>10h</b>	<b>4-NO<sub>2</sub></b>	24.30	23.76	-3.45	-15.80	27.70
<b>10i</b>	<b>3-Br</b>	41.13	41.40	42.21	17.0	28.87
<b>10j</b>	<b>3-Cl</b>	39.47	23.38	42.27	12.04	24.34

≤50 no activo.

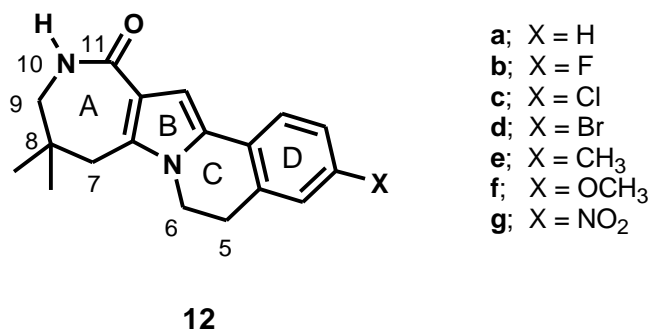
**Tabla 3.** % de inhibición a 100μM de los compuestos **10a-j**.

Comp.	X	U-251	PC-3	K-562	HCT-15	MCF-7
11a	H	12.4±0.2	>100	>100	>100	>100
11b	4-I	15.5±4.1	10.13±0.56	>100	63.3±12.5	14.3±1.3
11c	4-Br	25.6±4.5	21.1±2.1	>100	>100	>100
11d	4-Cl	28.82±3.7	17.44±1.87	15.10±3.9	20.04±4.7	51.66±3.6
11e	4-F	35.1±7.3	>100	>100	>100	>100
11f	4-CH <sub>3</sub>	>100	>100	>100	>100	>100
11g	4-OCH <sub>3</sub>	87.0±17.0	>100	>100	>100	>100
11h	4-NO <sub>2</sub>	8.7±1.2	14.3±3.1	>100	57.3±10.4	>100
11i	3-Br	14.8±0.12	10.11±0.73	12.6±2.3	10.5±1.3	13.3±2.1
11j	3-Cl	20.7±0.9	6.3±0.5	13.7±1.5	33.6±4.5	11.8±3.8

>100 no activo

**Tabla 4.** IC<sub>50</sub> (μM±ds) de los compuestos **11a-j**.

A continuación, se propuso una modificación adicional haciendo una estructura más rígida, introduciendo un anillo entre los anillos de pirrol y benceno. Así se generó la estructura de las diazanaftoazulenonas **12a-g** (Figura 6), tema de la presente tesis.

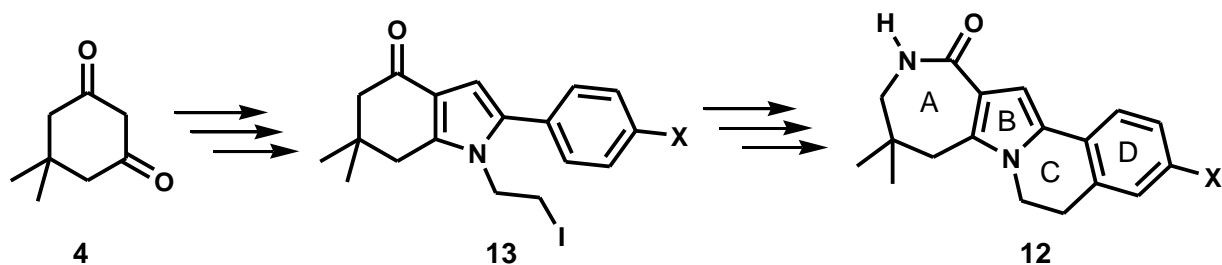


**Figura 6.** Estructura de las diazanaftoazulenonas **12a-g**.

Las 8,8-dimetil-5,7,9,10-tetrahidro-6*H*,8*H*-6a,10-diazanafto[2,1-*a*]azulen-11-onas **12a-g** están formadas por el sistema biheterotetracíclico C<sub>4</sub>N-C<sub>5</sub>N-C<sub>6</sub>N-C<sub>6</sub>, que consta de un anillo de azepinona A, un anillo de pirrol B, una piperidina C y un anillo de benceno D.

La kenpaullona **2** (9-bromo) IC<sub>50</sub> 0.4 μM y la alsterpaullona **3** (9-nitro) IC<sub>50</sub> 0.035 μM son compuestos con una actividad citotóxica notable.<sup>4a</sup> Tales sustituyentes también fueron considerados en la serie de compuestos **12a-g**, ya que podrían aumentar su posible actividad antiproliferante. Debido a la presencia de los grupos farmacóforos en las paullonas **1** (Figura 2) y las tetrahidrodiazanaftoazulenonas **12a-g**, estos últimos se pueden considerar como compuestos miméticos de los primeros.

También desde el punto de vista sintético, la formación de ésta estructura química resulta atractiva, ya que no se encuentra descrita, además de que la materia prima inicial la 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (dimedona) **4**, es un compuesto sencillo y se encuentra disponible comercialmente.



**Esquema 2.** Secuencia de síntesis para obtener las diazanaftoazulenonas **12a-g**.

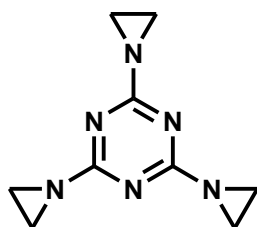
Lo que hizo aún más interesante esta síntesis es que el paso clave de la ruta sintética que es la formación del anillo C, se llevó a cabo mediante una ciclación vía radicales libres de la indolona **13**, utilizando peróxido de dicumilo como iniciador de los radicales, reacción que también resulta novedosa.

# ANTECEDENTES

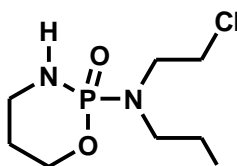
## I. FÁRMACOS ANTICANCERÍGENOS

Los fármacos contra el cáncer actúan ya sea inhibiendo la síntesis o las funciones propias del ADN, y se clasifican de acuerdo a su mecanismo de acción en:<sup>18</sup>

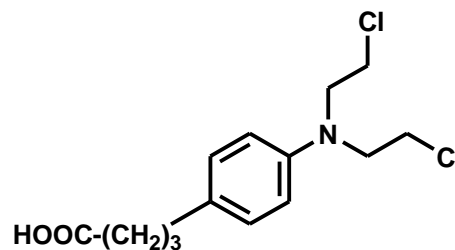
- Agentes alquilantes: La trietilenmelamina (TEM) **14**, la ciclofosfamida (cytoxan) **15**, el clorambucilo (leukeran) **16**, la mitomicina **17**, y los derivados de aziridinociclopentantraquinonas **18** y **19**, son ejemplos de este grupo.



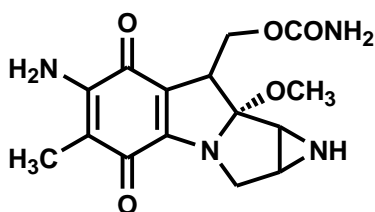
14



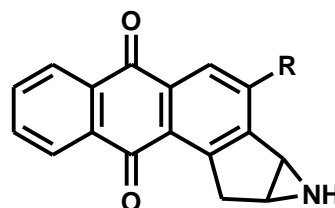
15



16



17

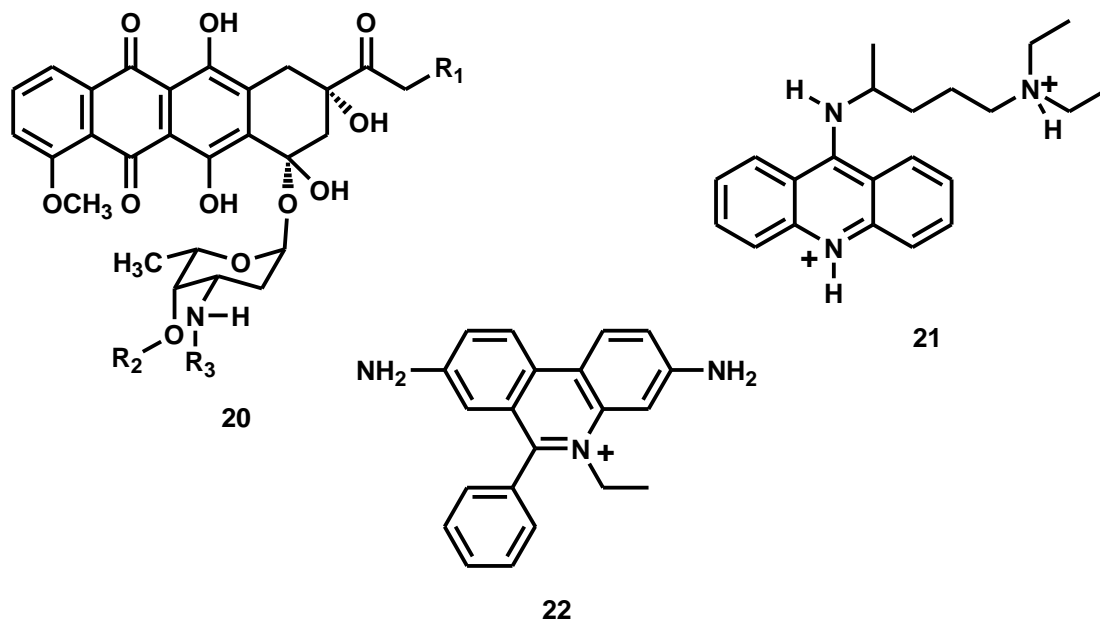


18 R = OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl)<sub>2</sub>

19 R = CH<sub>2</sub>ÖCONHCH<sub>3</sub>

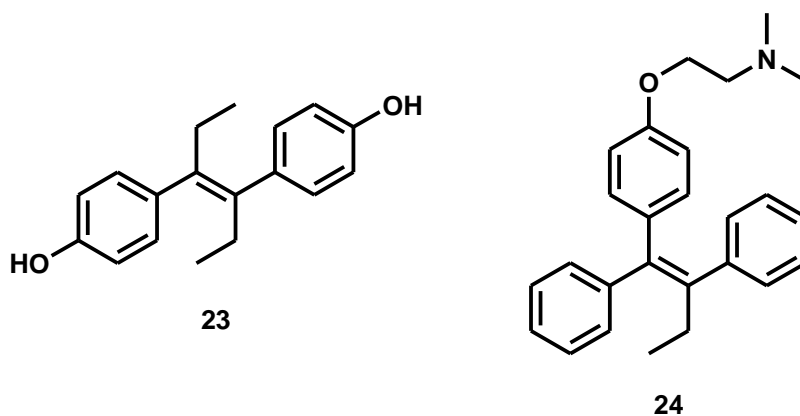
Figura 7. Agentes alquilantes.

- Agentes intercalantes:<sup>19</sup> Pertenecen a este grupo, las antraciclinas **20**, la acridina (quinacrina) **21**, y la fenantridina (etidio) **22**.



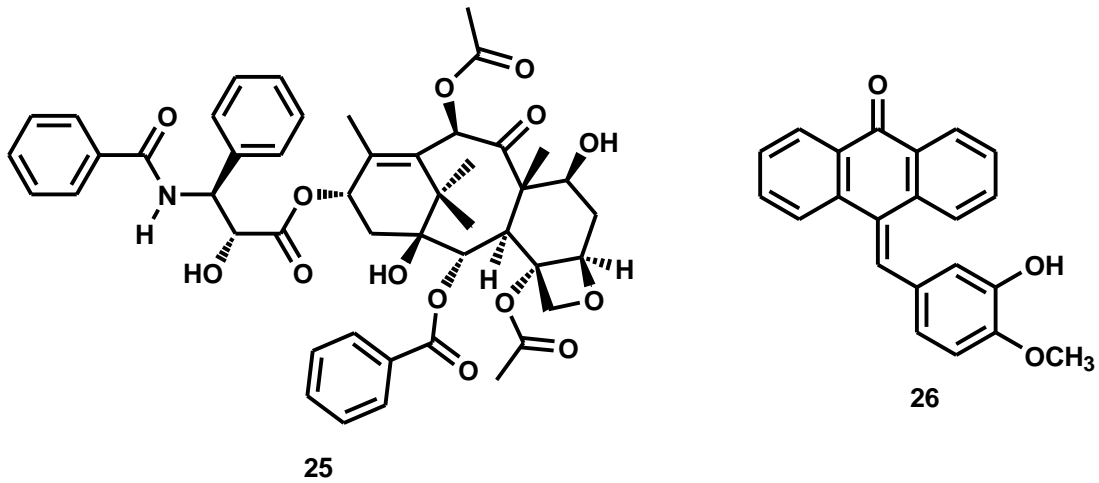
**Figura 8.** Agentes intercalantes.

- Agentes hormonales: El dietilestilbestrol (DES) **23** y el tamoxifeno **24**, forman parte de este grupo.



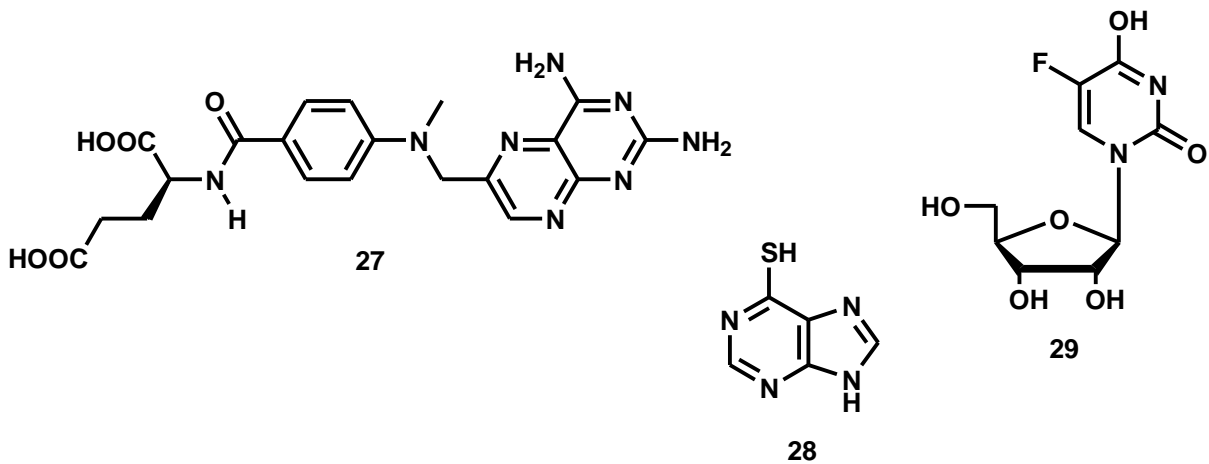
**Figura 9.** Agentes hormonales.

- Inhibidores mitóticos: Son ejemplos típicos de este grupo el taxol (Paclitaxol) **25** y las bencilantracenas **26**.<sup>20</sup>



**Figura 10.** Inhibidores mitóticos.

- Antimetabolitos: A esta clasificación pertenecen los antagonistas del ácido fólico, como el metotrexato **27**; los antagonistas de las purinas, como la 6-mercaptopurina **28** y los antagonistas de la pirimidina, como la 5-fluorodeoxiuridina (FUDR) **29**.



**Figura 11.** Antimetabolitos.

## II. QUÍMICA MÉDICA

La química médica tiene algunos métodos eficientes para optimizar la potencia y el perfil de una sustancia activa. Estos métodos pueden ser la síntesis de análogos, isómeros e isómeros, o bien la modificación de sistemas de anillos. También se puede recurrir al diseño de fármacos con la asistencia de programas de computo para identificar grupos farmacóforos por modelado molecular y optimizar la actividad por medición cuantitativa de la relación estructura-actividad.<sup>21</sup> Es posible también realizar estudios de biología estructural, los cuales se apoyan en los métodos de difracción de rayos-X o RMN de alto campo de diversos núcleos para encontrar descripciones de interacciones fármaco-receptor. En cada caso el objetivo que se plantea al inicio de cada investigación es el de identificar una nueva estructura química o bien un nuevo mecanismo de acción. La química médica es responsable del desarrollo tan rápido como sea posible de moléculas más activas, que son también más selectivas y menos tóxicas.<sup>22</sup>

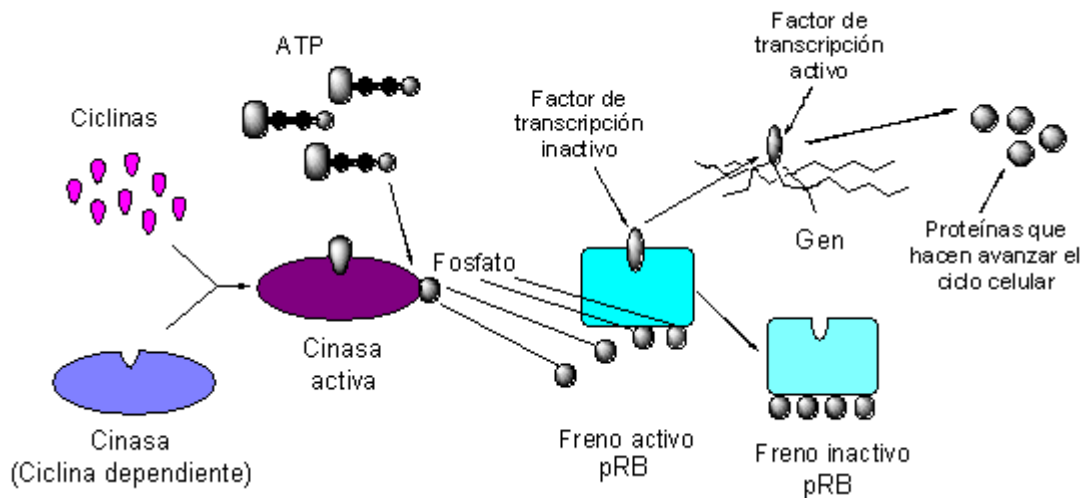
El diseño de fármacos indirecto (basado en el farmacóforo) comienza con el análisis de compuestos activos y no activos, que nos da una idea de cómo las variaciones estructurales pueden cambiar la actividad biológica de los mismos, permitiendo generar hipótesis acerca de las interacciones de los ligandos con el receptor. Por ejemplo, se puede deducir si un grupo funcional es necesario o no, si un sustituyente suprime la actividad biológica de una determinada serie, etc. Esta estrategia consiste en ubicar tanto como sea posible, los elementos estructurales reconocidos como necesarios en un fármaco líder para que sea activo en las estructuras de las nuevas entidades químicas. Esta táctica se conoce como mimética molecular.

## III. LAS CINASAS DEPENDIENTES DE LAS CICLINAS (CDKs).

Las cinasas dependientes de las ciclinas (CDKs por *Cyclin-Dependent Kinases*) son una familia de enzimas que están relacionadas en la regulación del progreso del ciclo celular, las cuales sólo pueden ejercer esa actividad enzimática cuando están asociadas con una ciclina; por ello que se conocen como cinasas dependientes de las ciclinas. La CDKs se consideran como un complejo activo (CDK-ciclina) en donde la CDK es la subunidad catalítica y la ciclina la subunidad reguladora. Las CDKs fosforilan a las ciclinas, las cuales a su vez pueden

perder los grupos fosfato por la acción de fosfoproteínas fosfatasas específicas. Esta reversibilidad de la fosforilación es crucial para el control del ciclo celular.

Un instante muy importante en el ciclo celular es el que ocurre en el punto **R** (punto de restricción) de la fase  $G_1$  momento en el cual la célula decide si debe o no avanzar para continuar con el ciclo. La “llave” de este paso es un conmutador que pasa de “apagado” a “encendido”<sup>23</sup> (Figura 12).



**Figura 12.** Mecanismo de acción de las CDKs

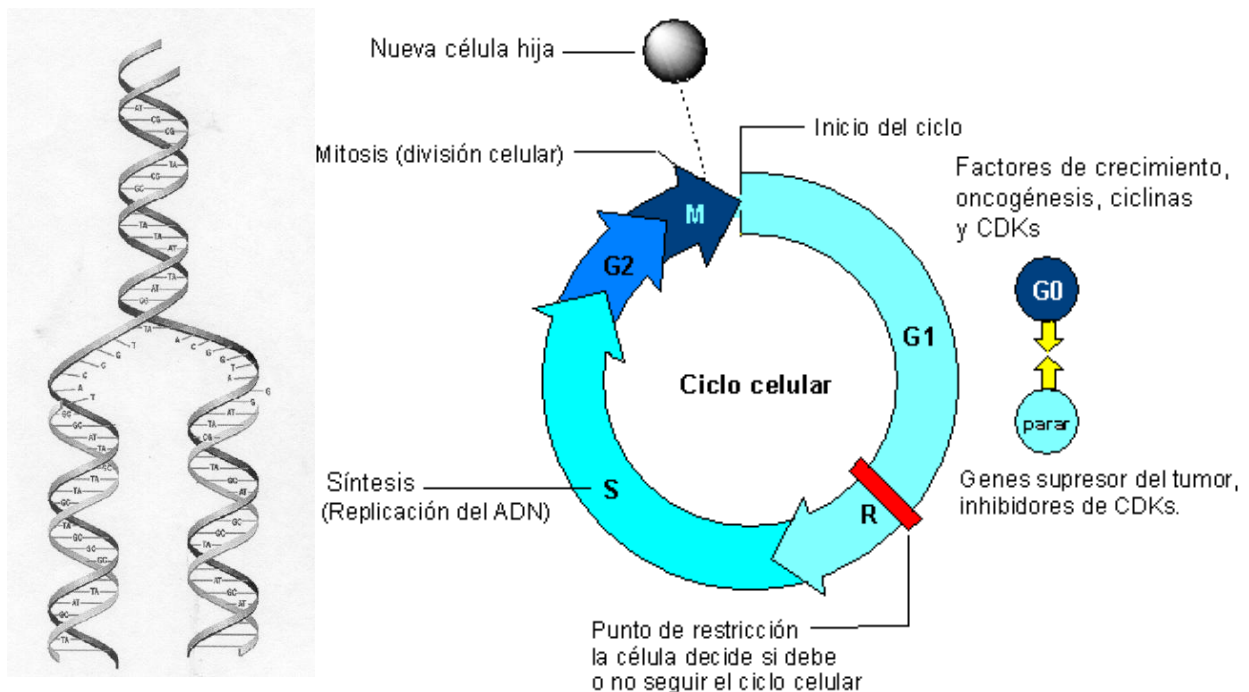
Las ciclinas D y E aumentan su nivel, a medida que sube el nivel de las mismas, se combinan con las cinasas dependientes de las ciclinas (es decir enzimas fosforilantes cuya actividad depende de los niveles de las ciclinas). Las cinasas activas transfieren fosfatos del ATP a la proteína retinoblastoma (pRB) (reguladoras de anclaje). Si la pRB no está fosforilada permanece unida a otras proteínas para proseguir con el ciclo: los factores de transcripción, en otras palabras, mantiene la llave en “apagado”. Cuando el complejo ciclina-cinasa añade suficientes fosfatos a la pRB, la misma libera los factores de transcripción que actúan sobre los genes. Los genes estimulados producen proteínas necesarias para el avance del ciclo celular.<sup>23</sup>

El ciclo celular consta de 5 fases o etapas, las cuales duran alrededor de 24 horas.<sup>24</sup> En la Tabla 5 se resumen las fases del ciclo celular.



FASES DEL CICLO CELULAR		CARACTERÍSTICAS
<b>G<sub>0</sub></b>	Reposo o quiescencia	Las células son metabólicamente activas pero no se dividen.
<b>G<sub>1</sub></b>	Periodo de 6-12 h.	Se lleva a cabo la división celular, es previa a la replicación del ADN. Tiempo en que la célula duplica su tamaño y masa. En esta fase se encuentra un punto de control llamado punto de restricción <b>R</b> . Es el punto de control más importante. La célula comprueba que tiene la masa necesaria para seguir adelante y comenzar a sintetizar el ADN.
<b>S</b>	Síntesis de ADN 6-8 h.	Se produce la replicación del ADN formándose dos cromátidas, es decir, dos moléculas de ADN de cadena doble que son copia una de la otra.
<b>G<sub>2</sub></b>	3-4 h.	La célula se prepara para dividirse en dos células hijas.
<b>M</b>	1 h.	Se lleva a cabo la mitosis.

**Tabla 5.** Fases del Ciclo Celular.



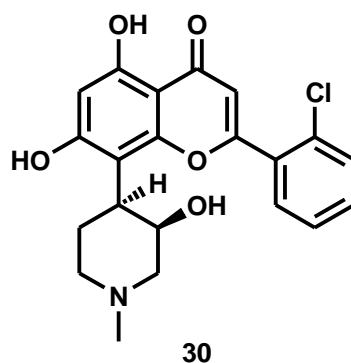
Replicación del ADN.

**Figura 13.** Diagrama del Ciclo Celular.

La interrupción de la regulación normal del ciclo celular que es una característica producida por el cáncer, presenta al mismo tiempo una alternativa para eliminarlo, interviniendo en los puntos de control del ciclo celular de las células anómalas. Estos son los puntos de control G<sub>1</sub>, S y M, como se muestra en la Figura 13, puntos en los cuales intervienen las cinasas dependientes de las ciclinas. La inactivación directa de estos puntos de control es una estrategia terapéutica que enmarca una serie de agentes terapéuticos potenciales conocidos como inhibidores de cinasas dependientes de las ciclinas; a este grupo pertenecen las paullonas.

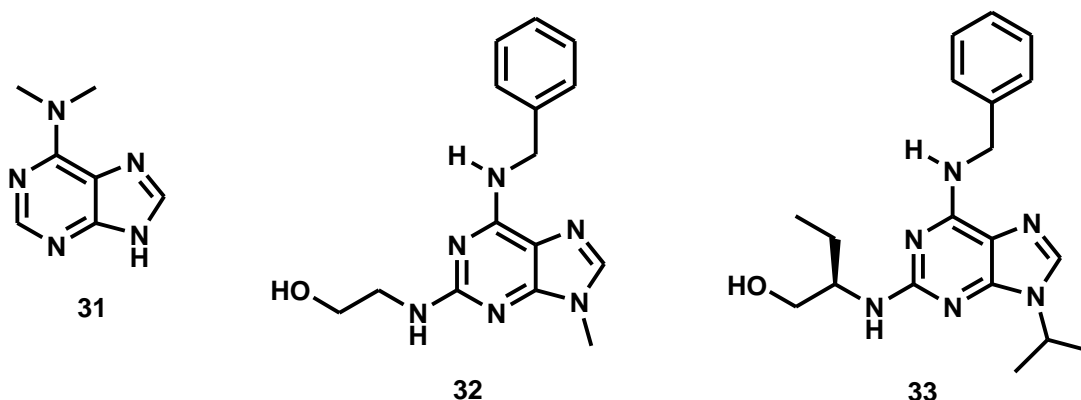
También se ha observado que las CDKs regulan el crecimiento en líneas celulares cancerígenas, por lo que los inhibidores de las CDKs tales como las paullonas abren una gran posibilidad al tratamiento de enfermedades neoplásicas<sup>25</sup> y son candidatos interesantes para el diseño de fármacos terapéuticos antitumorales.

Uno de los inhibidores de las CDKs más avanzado, en cuanto a su evaluación clínica, es el Flavopiridol **30**, aunque no es selectivo (figura 14).



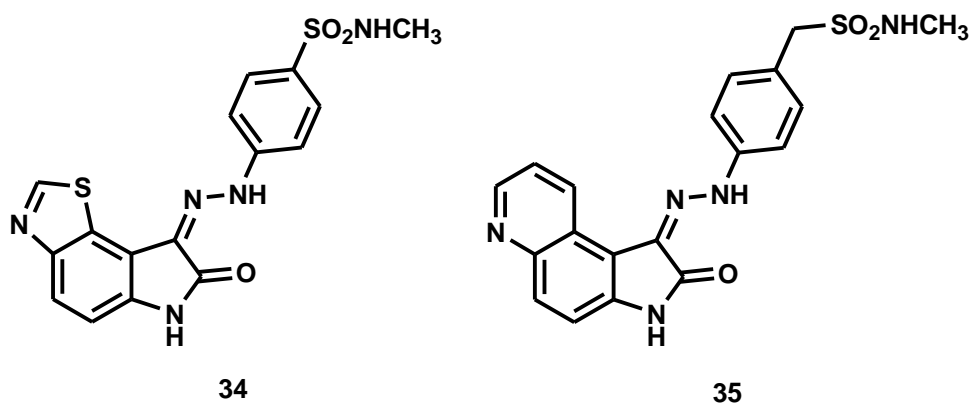
**Figura 14.** Inhibidor de las CDKs más avanzado, Flavopiridol **30**.

Las purinas son otro grupo de moléculas que también actúan como inhibidores de las CDKs, por ejemplo la dimetilaminopurina **31**, la olomoucina **32** y la roscovitina **33**.



**Figura 15.** Purinas que actúan como inhibidores de CDKs.

También los oxindoles o indolinonas han sido ampliamente investigados, destacando los oxindoles GW9499 **34** y GW5181 **35**.



**Figura 16.** Oxindoles GW9499 **34** y GW5181 **35**.

La himenialdisina **36**, aislada de la esponja marina *Axinella carteri*, se ha descrito como un buen inhibidor de las CDK2 y GSK3- $\beta$ .<sup>26</sup> También se han encontrado algunos inhibidores selectivos de CDK4, tales como el Tap **37**, el NSC 625987 **38** y el diaminotiazol AG12275 **39**.<sup>27</sup> Así mismo la 4-anilinoquinazolina **40** es un inhibidor selectivo de CDK2<sup>28</sup> (Figura 17).

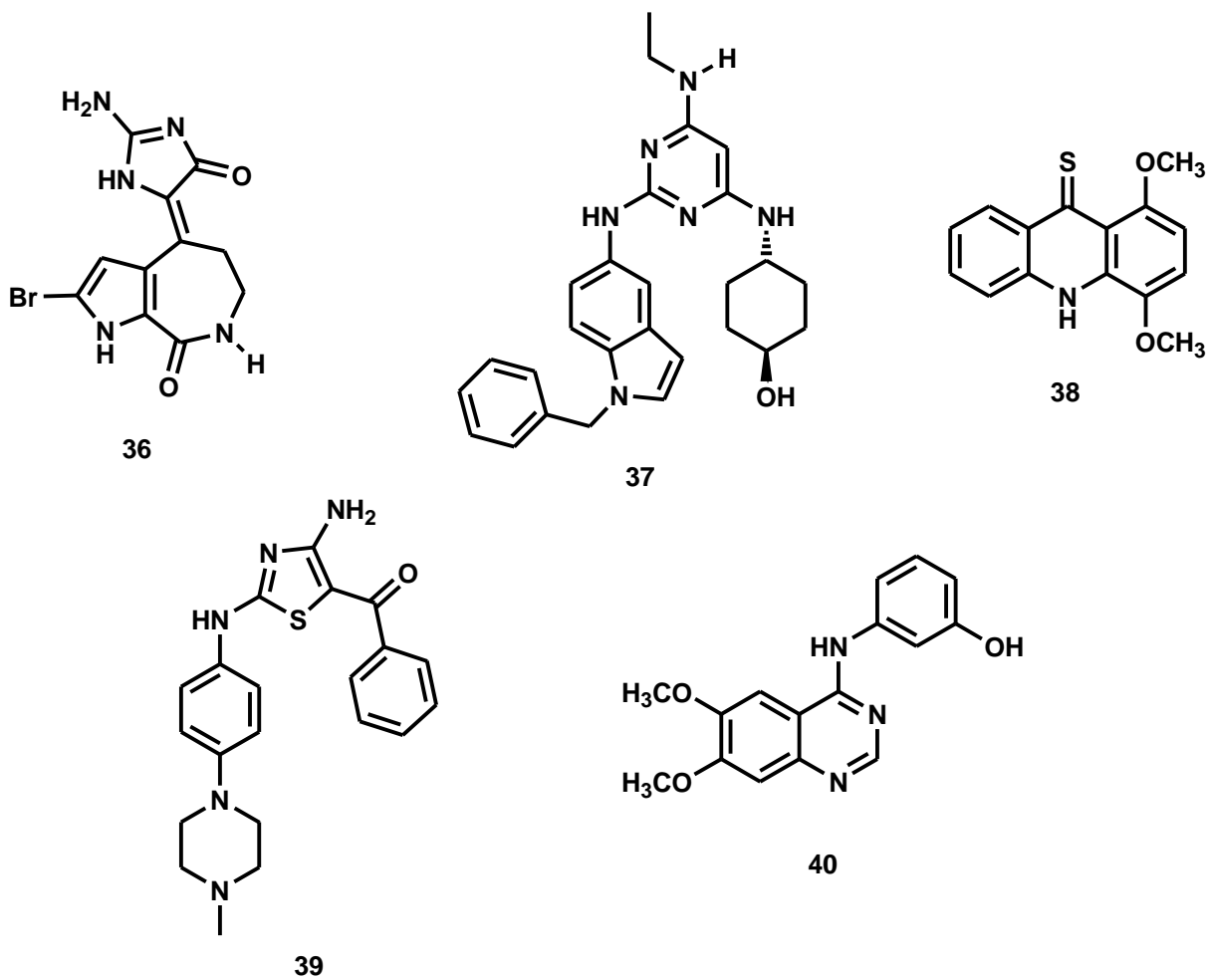
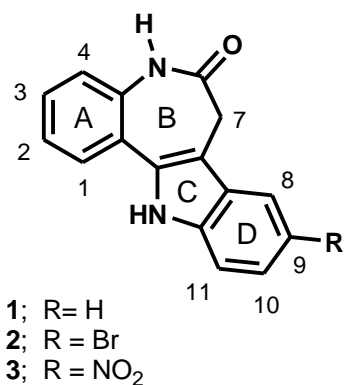


Figura 17. Inhibidores de CDK2 y CDK4.

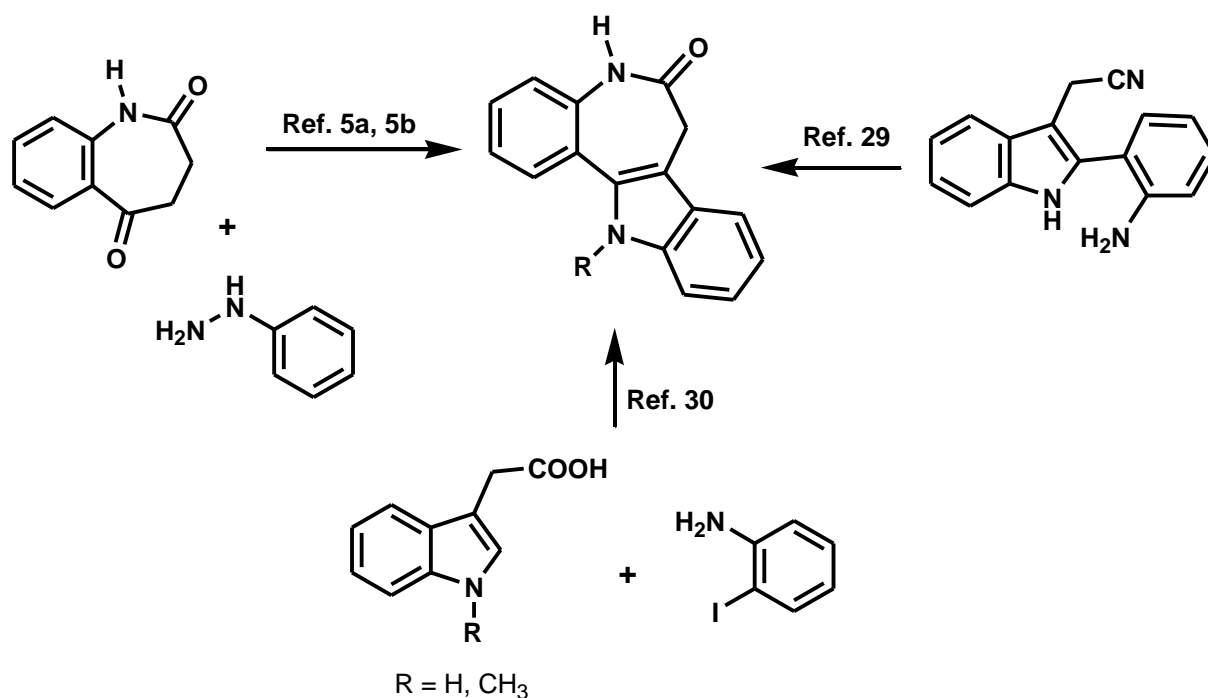
#### IV. SÍNTESIS DE PAULLONAS

Estructuralmente, las paullonas **1** están constituidas por un sistema biheterotetracíclico del tipo C<sub>4</sub>N-C<sub>6</sub>N-C<sub>6</sub>-C<sub>6</sub>, que consta de un anillo de benceno A, fusionado a un anillo de azepinona B [benzazepina], y un anillo de pirrol C, fusionado a un benceno D [indol].



**Figura 18.** Estructura de las paullonas.

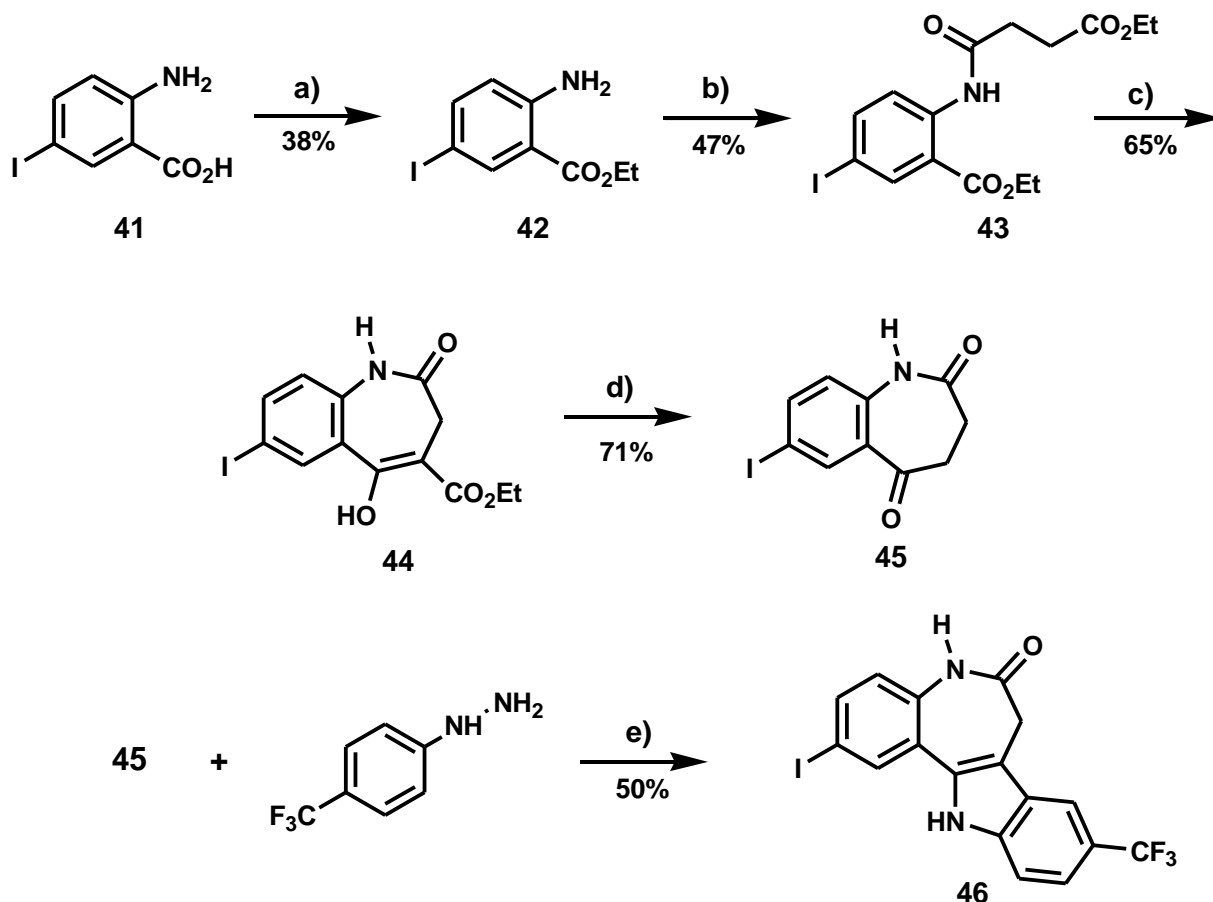
Algunos de los métodos de síntesis de las paullonas que se encontraron descritos, se resumen en el Esquema 3.



**Esquema 3.** Resumen de algunos métodos de síntesis de paullonas.

El primer método fue descrito por Kunick<sup>5a, 5d</sup> (Esquema 4), y parte del ácido 5-yodoantranílico **41**, el cual fue transformado al éster etílico **42**, y posteriormente a la amida **43**. La ciclación tipo Dieckmann de **43** con hidruro de potasio produjo la lactama **44**, la cual fue hidrolizada y posteriormente descarboxilada por calentamiento en DMSO. En el paso final la

7-yodo-1*H*-[1]benzazepin-2,5[3*H*,4*H*]diona **45**, se hizo reaccionar con la 4-trifluorometilfenilhidrazina para producir la paullona **46**.

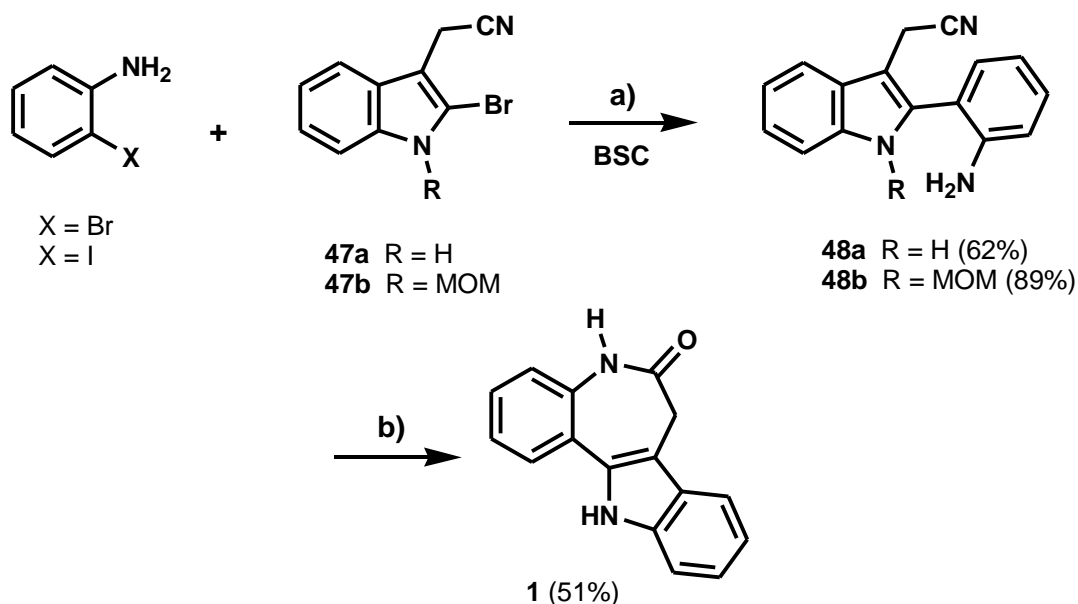


a) EtOH, HCl g,  $\Delta$ , 7h; b) ClCO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>Et, tolueno, piridina,  $\Delta$ , 2h; c) KH, tolueno, DMF, N<sub>2</sub>, 0-80°C, 3h; d) DMSO, H<sub>2</sub>O, 150°C, N<sub>2</sub>, 3h; e) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, AcOH, 70°C, 1h.

**Esquema 4.** Síntesis de la 2-yodo-9-trifluorometil paullona **46**.

Posteriormente, Baudoin<sup>29</sup> describió la síntesis de **1** utilizando las condiciones de reacción de borilación/acoplamiento de Suzuki (BSC) catalizada con paladio. En este método la 2-bromoanilina o la 2-yodoanilina fueron acopladas con el 2-bromoindol **47a**, formando el diarilo **48a**, con un rendimiento del 62%. Una modificación importante a esta síntesis fue la protección de las aminas, lo que aumentó el rendimiento al 89%. La hidrólisis básica del grupo

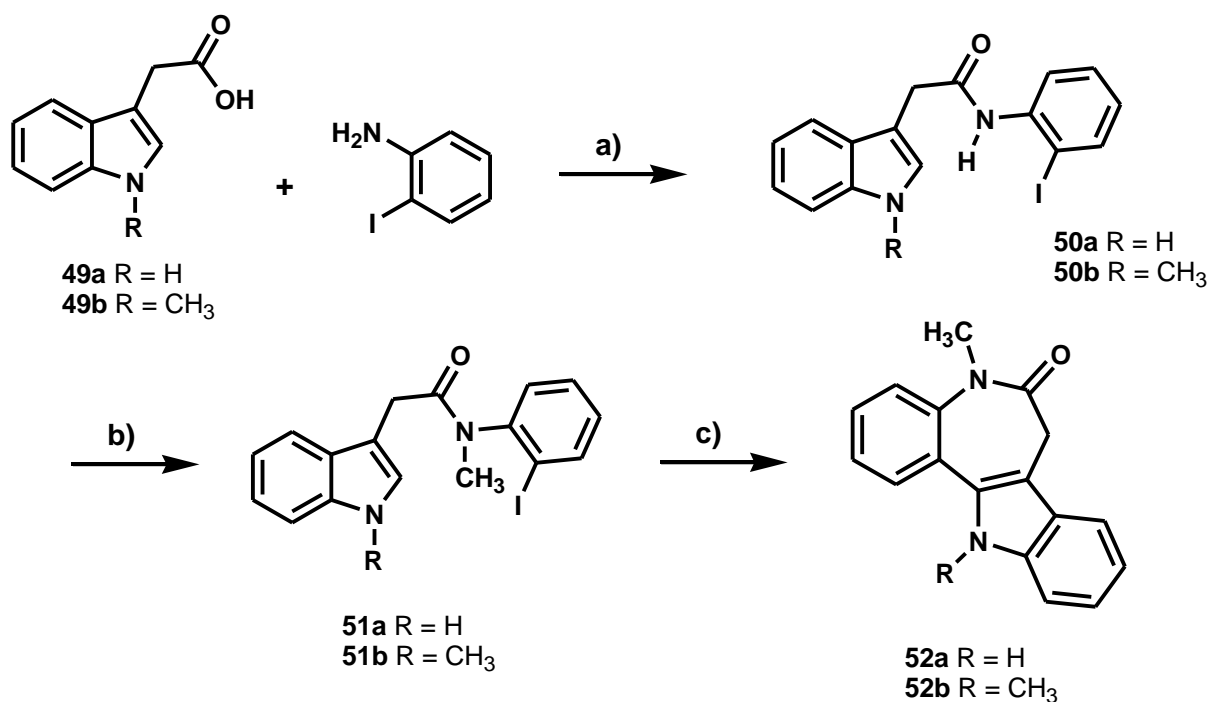
nitrilo en el fenilindol **48a** con hidróxido de sodio en medio alcohólico produjo la paullona **1** en un 51% de rendimiento (Esquema 5).



a)  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , pinacolborano, dioxano,  $80^\circ\text{C}$ , 0.5-1h, después  $\text{H}_2\text{O}$ ;  $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ ,  $100^\circ\text{C}$ , 0.5-1h; b)  $\text{NaOH}$  (10eq),  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$  2/1, reflujo, 3.5h.

**Esquema 5.** Síntesis de paullonas descrito por Baudoin.

Recientemente, Beccalli<sup>30</sup> publicó la síntesis de las paullonas **52a-b**, usando como materia prima a los ácidos 3-indolacéticos **49a-b**, a partir de los cuales se formaron las amidas correspondientes **50a-b** que subsecuentemente fueron *N*-metiladas para evitar la complejación del paladio con el nitrógeno de la amida durante la reacción tipo Heck intramolecular que se utilizó para formar la lactama de 7 miembros. Las mejores condiciones que encontró para ciclar las amidas **51a-b**, fue utilizando acetato de paladio (II), trifenilfosfina como ligante, acetato de potasio como base, cloruro de tetrabutilamonio como aditivo y *N,N*-dimetilacetamida (DMA) como disolvente a  $110^\circ\text{C}$ ; bajo estas condiciones se obtuvieron rendimientos del 70-99% (Esquema 6).



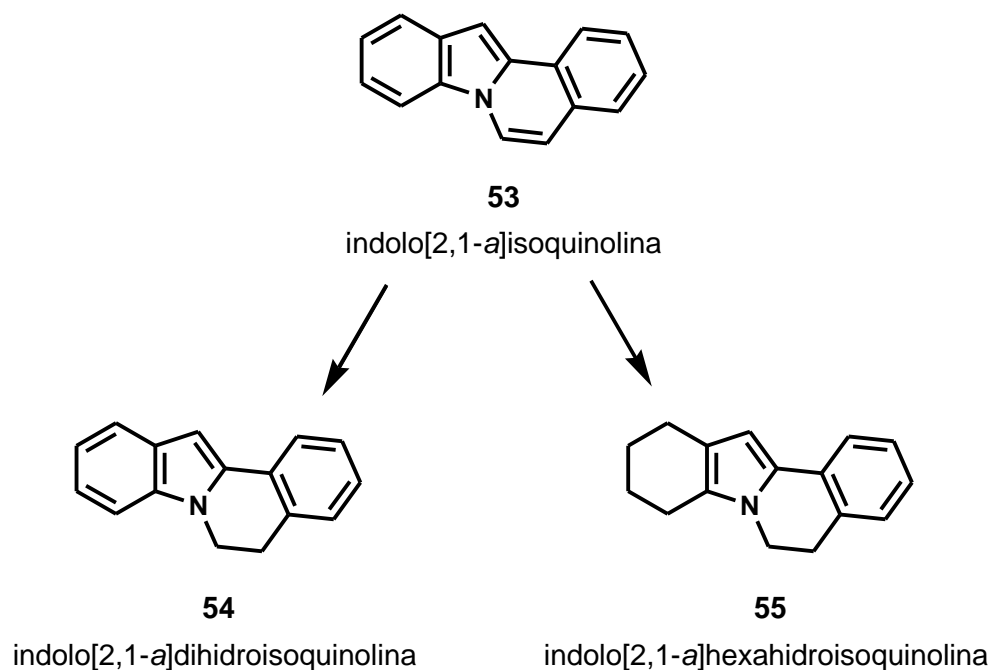
a) (COCl)<sub>2</sub>, THF, t. a.; b) NaH, MeI, THF, t. a.; c) Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol%), AcOK, TBACl, DMA, 110°C.

**Esquema 6.** Síntesis de las paullonas **52a-b** a través de la reacción de Heck.

## V. INDOLO[2,1-*a*]ISOQUINOLINAS

El sistema indolo[2,1-*a*]isoquinolina **53** es un biheterotetraciclo del tipo C<sub>4</sub>N-C<sub>5</sub>N-C<sub>6</sub>-C<sub>6</sub>, los cuatro anillos están fusionados, de tal manera que dos de ellos forman un indol y los otros dos una isoquinolina (Esquema 7). Este esqueleto se encuentra en una gran variedad de alcaloides naturales y algunos de ellos han mostrado tener actividad antitumoral<sup>31</sup> e inhibidores de la polimerización de la tubulina.<sup>32</sup> También, se han descrito los derivados dihidro **54** y hexahidro **55**.

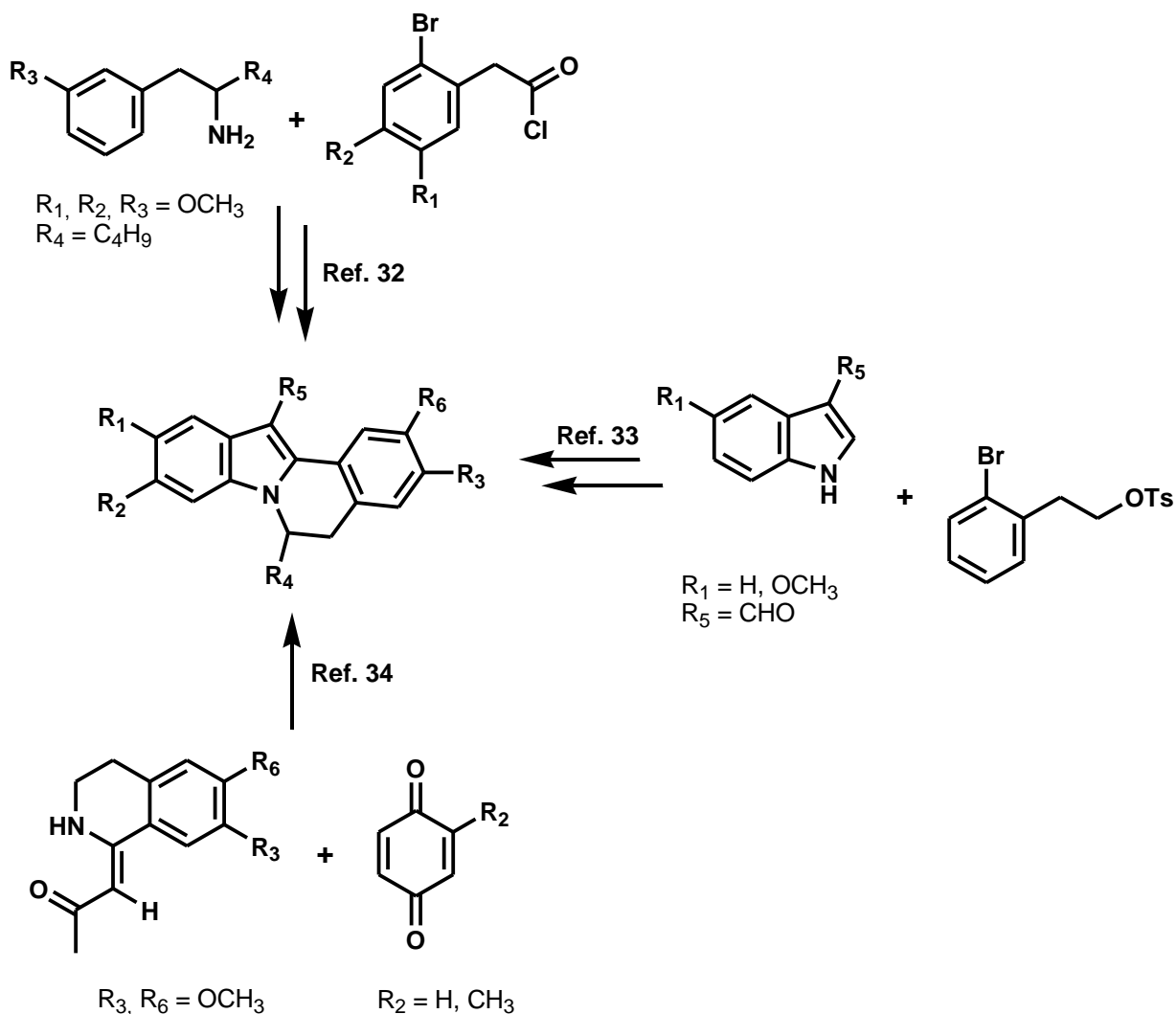




**Esquema 7**

## VI. INDOLO[2,1-*a*]DIHIDROISOQUINOLINAS

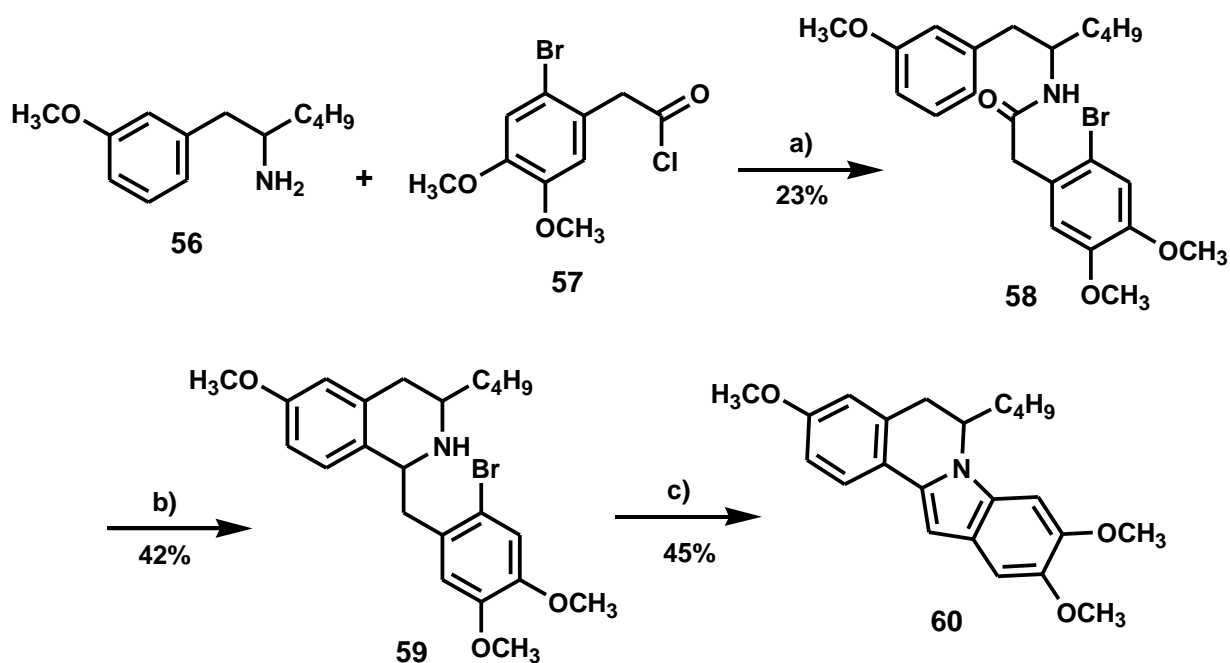
Diversas rutas sintéticas se han descrito para la construcción del esqueleto de las indolo[2,1-*a*]isoquinolinas. Algunas de ellas se resumen a continuación (Esquema 8).



Esquema 8

En un estudio realizado por Angerer<sup>32</sup> se informó la síntesis de una serie de 5,6-dihidroindolo[2,1-*a*]isoquinolinas 12-sustituidas, los cuales fueron evaluados como inhibidores de la polimerización de tubulina, así como su actividad citostática en células de cáncer de mama. La síntesis del esqueleto tetracíclico de las 5,6-dihidroindolo[2,1-*a*]isoquinolinas **60** se muestra en el Esquema 9. La síntesis se inició con la reacción entre el 2-amino-1-fenilhexano **56** y el cloruro de ácido **57**, que en presencia de la trietilamina formó el intermediario **58**. Este último fue tratado con oxiclورو de fósforo y posteriormente con

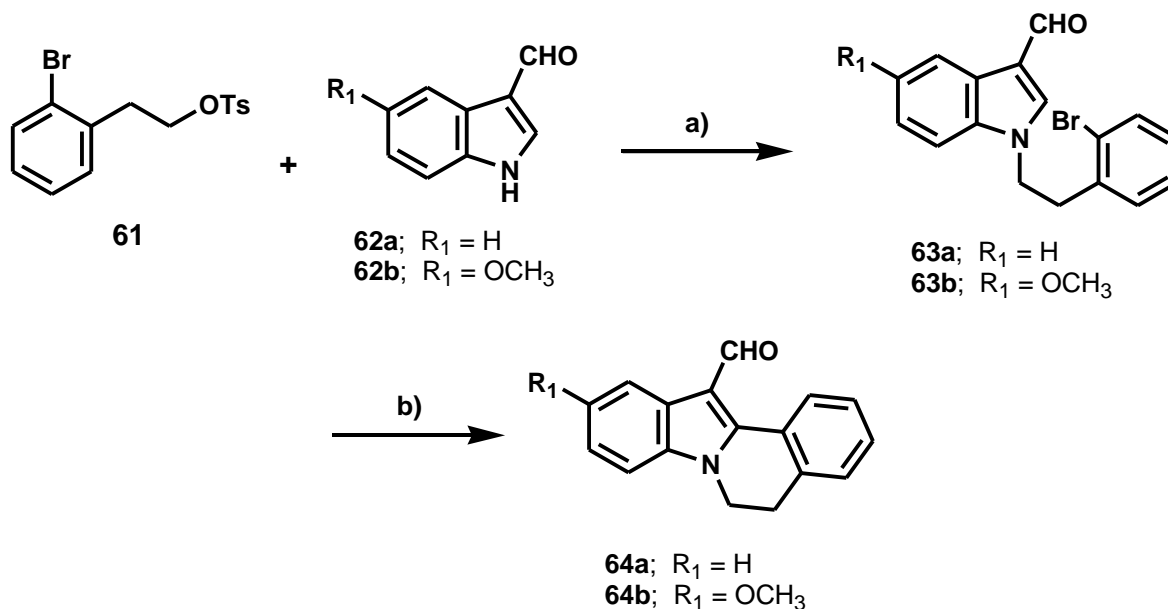
hidróxido de sodio obteniendo el compuesto **59**. La ciclación de **59** con hidruro de sodio en dimetilsulfóxido y posterior tratamiento con Pd/C al 10%, produjo la dihidroisoquinolina **60**.



a) Et<sub>3</sub>N; b) 1. POCl<sub>3</sub>, 2. NaOH; c) 1. NaH/DMSO, 2. Pd/C (10%)

### Esquema 9

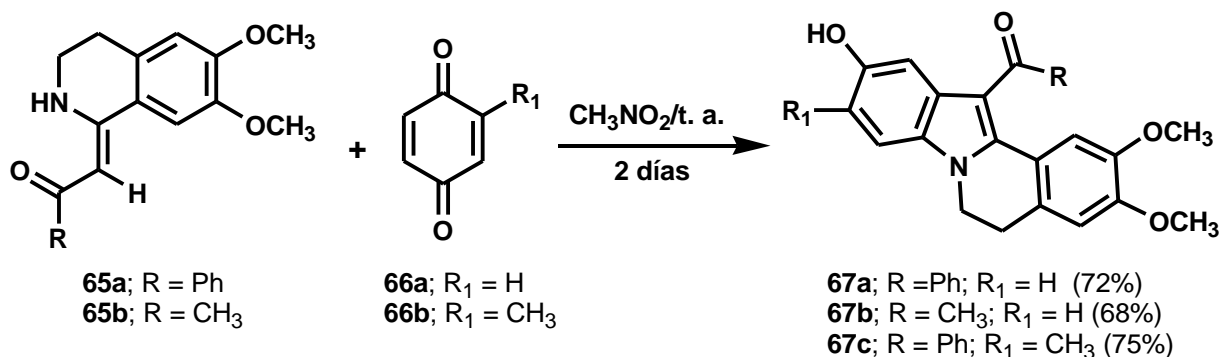
Por otra parte, Garratt<sup>33</sup> describió un método de síntesis mostrado en el Esquema 10 de este tipo de compuestos mediante una reacción de alquilación del tosilato **61** con los 3-formilindoles **62a-b**, para dar los *N*-2-(2-bromofenil)etilindoles **63a-b**, cuya ciclación con Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> generó las indolo[2,1-*a*]dihidroisoquinolinas **64a-b**.



a) CH<sub>3</sub>CN/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, reflujo; b) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>/CH<sub>3</sub>COOK, DMF

Esquema 10

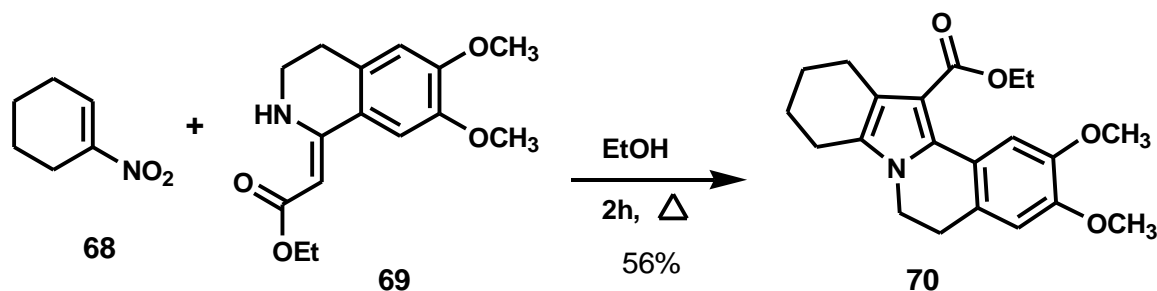
Ila y Junjappa<sup>34</sup> obtuvieron las indoloisoquinolinas **67a-c**, a través de una reacción tipo Nenitzescu utilizando cantidades equimolares de las acetilenaminonas **65a-b** y las *p*-benzoquinonas **66a-b**, las cuales fueron agitadas a t. a. en nitrometano durante dos días. Para el caso de la reacción entre los compuestos **65a** y **66b** se produce un solo regioisómero caracterizado como **67c**, esto demuestra que la reacción de la adición de Michael de dichos compuestos ocurre en posición *para* al grupo metilo. La ruta es novedosa y en un solo paso mediante un proceso convergente se obtienen las indoloisoquinolinas **67a-c** con buenos rendimientos (Esquema 11).



Esquema 11

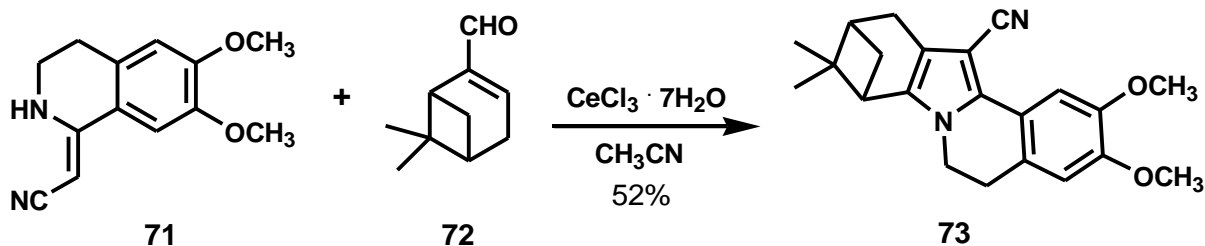
## VII. INDOLO[2,1-a]HEXAHIDROISOQUINOLINAS

Uno de los métodos descritos para la síntesis de estos compuestos es el de Meyer,<sup>35</sup> que consiste en la adición de Michael de la enamino **69** al 1-nitrociclohexeno **68** para producir la indoloisoquinolina **70** con un rendimiento de 56% (Esquema 12).



Esquema 12

Una modificación al método anterior fue realizada por Nemes,<sup>36</sup> quien llevó a cabo la ciclocondensación de la tetrahydroisoquinolina **71** con el compuesto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado **72**, empleando  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  como catalizador, que además genera el sistema redox  $\text{Ce}^{3+}/\text{Ce}^{4+}$ , que se forma *in situ* en presencia de aire, este sistema produce la eliminación del grupo formil, el cual es oxidado y posteriormente descarboxilado para dar **73** con un rendimiento del 52% (Esquema 13).



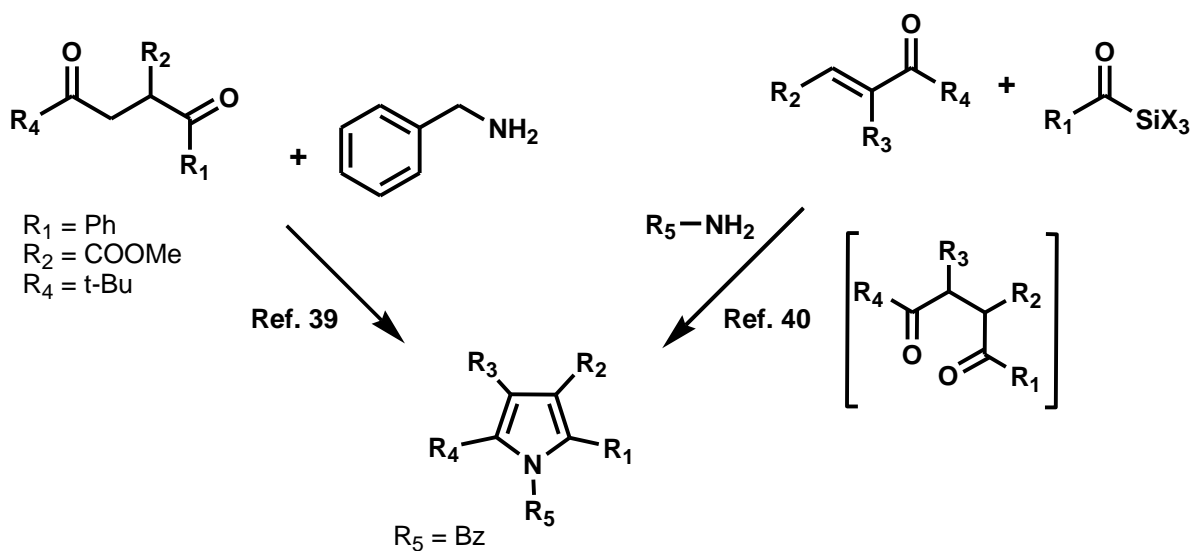
Esquema 13

## REACCIONES UTILIZADAS EN LA PRESENTE INVESTIGACIÓN

### VIII. LA REACCIÓN DE PAAL-KNORR

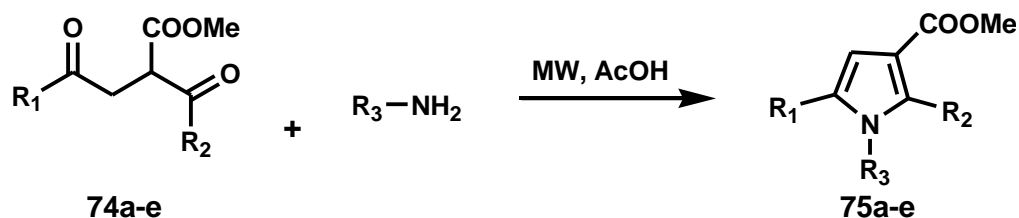
Los pirroles son uno de los compuestos heterocíclicos más importantes, ya que su estructura se encuentra en diversos productos naturales, en compuestos farmacéuticos sintéticos,<sup>37</sup> y en materiales de conducción eléctrica como polipirroles.<sup>38</sup> Uno de los métodos más comunes para obtenerlos es la reacción de Paal-Knorr, en la cual un compuesto 1,4-dicarbonílico se convierte en el pirrol en la presencia de una amina primaria y medio ácido como catalizador. Las principales limitaciones que presenta este método son que las condiciones de reacción para que se realice la ciclación, que pueden afectar la estabilidad del pirrol formado, así como la dificultad de obtener compuestos 1,4-dicarbonílicos no simétricos.

Algunas síntesis tipo Paal-Knorr recientes se muestran en el Esquema 14.



Esquema 14. Algunos métodos de síntesis de Paal-Knorr.

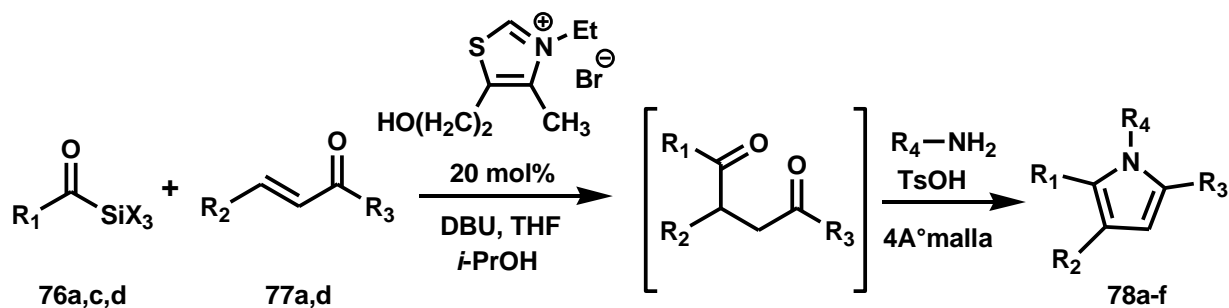
Taddei<sup>39</sup> describió la síntesis de pirroles polisustituidos **75a-e** vía la reacción de Paal-Knorr asistida por microondas. Las 1,4-dicetonas **74a-e** se hicieron reaccionar con diferentes aminas y ácido acético irradiando con microondas a 180°C durante 3 min, obteniendo **75a-e** con rendimientos del 68-81% (Esquema 15).



Comp.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Rdto. (10%)
75a	<i>t</i> -Bu	Ph	Ph	70
75b	<i>t</i> -Bu	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>n</i> -Bu	72
75c	Et	Ph	PhCH <sub>2</sub>	81
75d	Et	CH <sub>2</sub> Ph	<i>Sec</i> -Bu	78
75e	Et	CH <sub>2</sub> Ph	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	68

Esquema 15

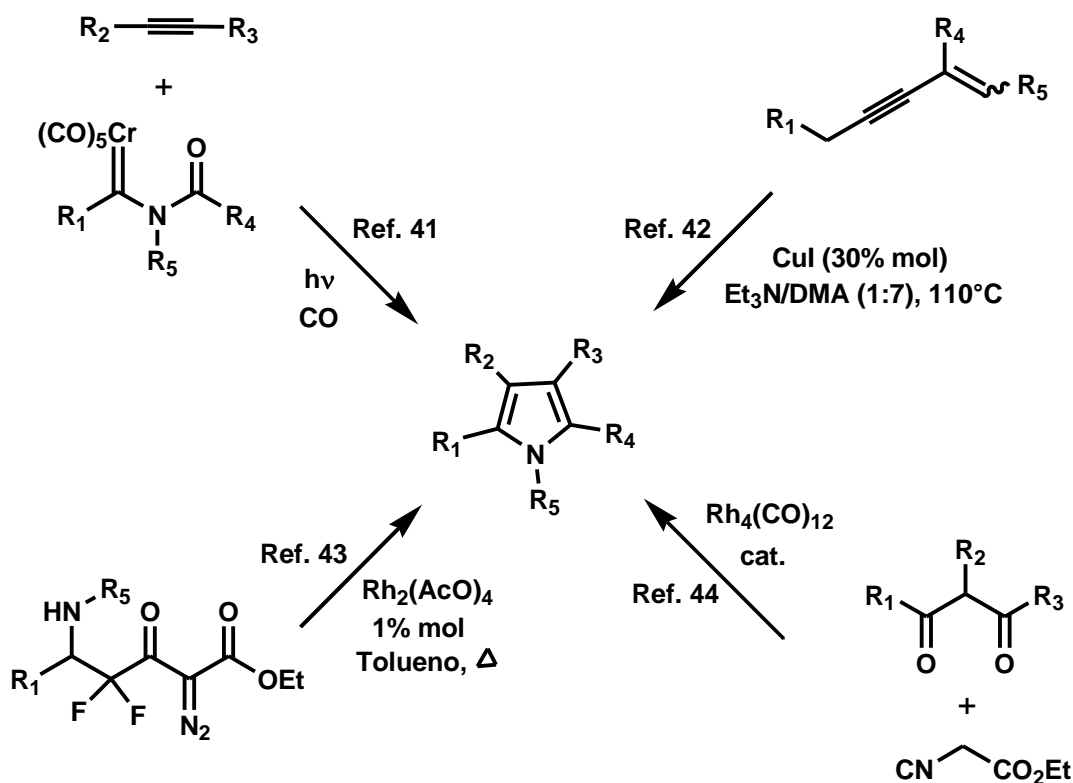
Por otra parte, Scheidt<sup>40</sup> describió una síntesis multicomponente para preparar los pirroles tetrasustituidos **78a-f**, utilizando una secuencia de reacciones tipo Sila-Stetter/Paal-Knorr entre los acilsilanos **76a,c,d** las cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas **77a,d** y diferentes aminas, catalizada por sales de tiazolio. El acilsilano reacciona con el compuesto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado, mediante una adición tipo Michael, formando el compuesto 1,4-dicarbonílico *in situ* (reacción de Sila-Stetter) y la presencia de una amina induce la reacción de Paal-Knorr, que genera los correspondientes pirroles en rendimientos del 54-82% (Esquema 16).



Comp.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>3</sub>	Rdto. (10%)
78a	Ph	<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	Ph	54
78b	Ph	Ph	Ph	Ph	66
78c	Me	Ph	Ph	Ph	71
78d	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	Ph	80
78e	Ph	Ph	Ph	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	70
78f	Ph	Ph	Ph	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	82

Esquema 16

Otras estrategias diferentes al método de Paal-Knorr para la formación de pirroles, (Esquema 17) incluyen la adición de carbenos de cromo a dipolarófilos,<sup>41</sup> la cicloisomerización de alquínil iminas catalizada por Cu(I),<sup>42</sup> la inserción de N-H, catalizada por rodio<sup>43</sup> y la combinación de isonitrilos y 1,3-dicetonas.<sup>44</sup>



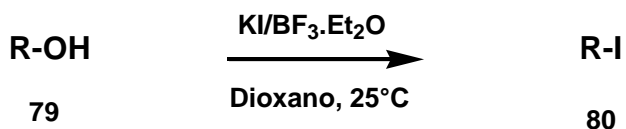
Esquema 17. Otro métodos de obtención de pirroles.

## IX. TRANSFORMACIÓN DE ALCOHOLES A HALOGENUROS DE ALQUILO

Los yoduros o bromuros de alquilo se utilizan frecuentemente para el acoplamiento C-C por vía iónica o de radicales libres. También actúan en reacciones de sustitución, reacciones de eliminación y transposición. Por lo tanto la transformación de alcoholes a halogenuros de alquilo es una reacción muy importante en síntesis orgánica. Bandgar<sup>45</sup> encontró que el sistema  $KI/BF_3 \cdot Et_2O$  es muy eficiente en la reacción de sustitución de hidroxilo ( $-OH$ ) por yoduro ( $-I$ ) y en particular para la transformación de varios alcoholes alílicos y bencílicos **79** a



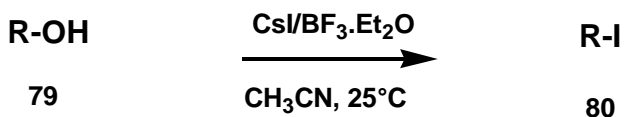
los correspondientes yoduros **80**. La reacción se realizó a temperatura ambiente en tiempos de 5-30 min. y se obtuvieron rendimientos del 84-95% (Esquema 18).



R = Grupos alílicos y bencílicos

### Esquema 18

Una modificación reciente a la reacción anterior, es la que utiliza yoduro de cesio como agente halogenante,<sup>46</sup> empleando el sistema CsI/BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O. Los alcoholes alílicos y bencílicos **79** se transforman en sus respectivos derivados yodados **80**, utilizando acetonitrilo como disolvente y a temperatura ambiente. Los tiempos de reacción van desde 5 min a 30 min, y los rendimientos del 82-96% (Esquema 19).



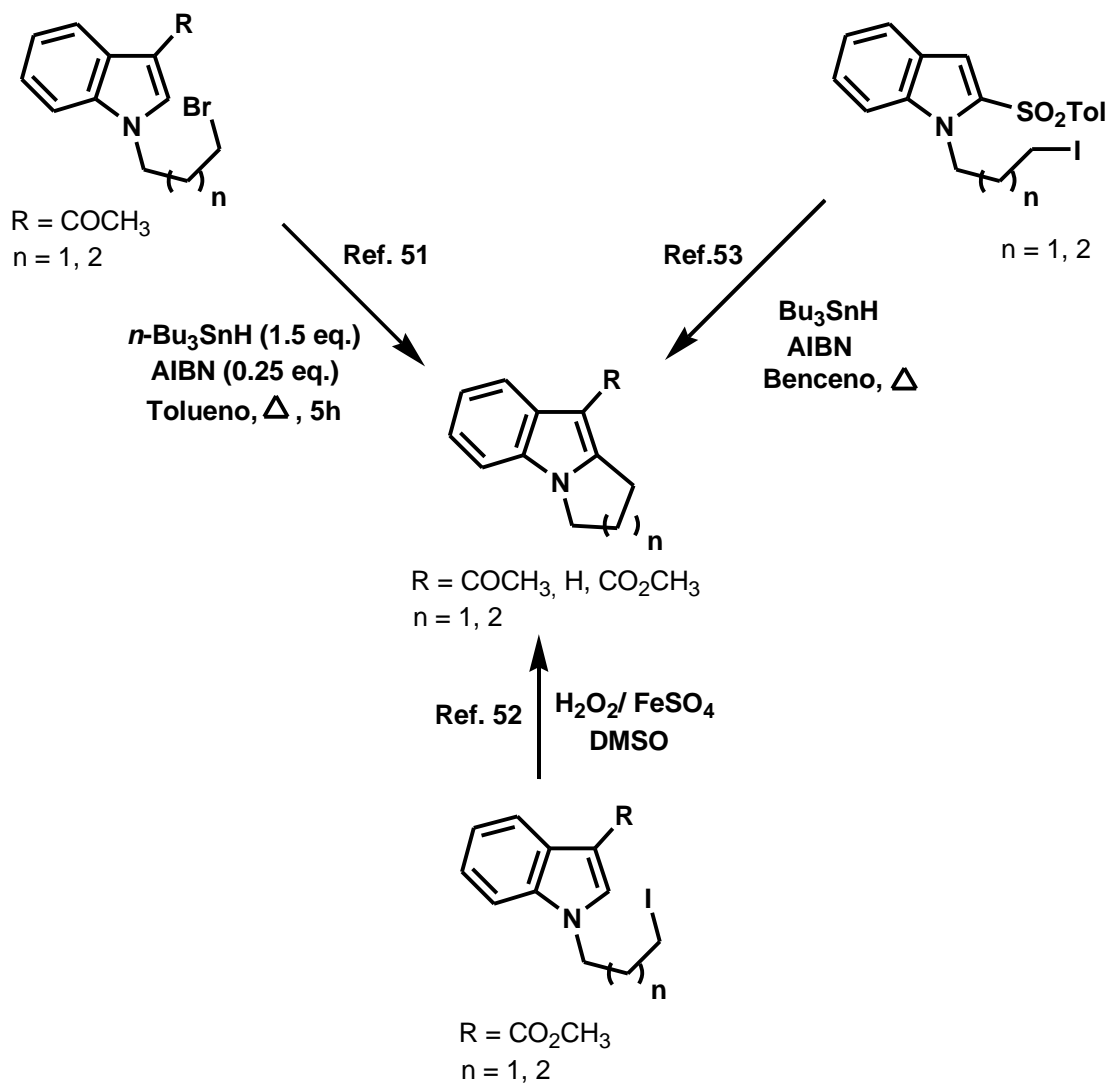
R = Grupos alílicos y bencílicos

### Esquema 19

## X. REACCIÓN DE CICLACIÓN OXIDATIVA VÍA RADICALES LIBRES

La reacción de ciclación vía radicales libres ha extendido su ámbito de acción con el uso de compuestos heterocíclicos como material de partida. Estas reacciones de adición intramolecular oxidativa se han llevado a cabo utilizando diversos generadores de radicales libres como sales de Mn (III),<sup>47</sup> Fe (III),<sup>48</sup> Cu(II),<sup>49</sup> Ce(IV),<sup>48,49</sup> aunque el método más estudiado y utilizado sigue siendo el hidruro de tri-*n*-butil estaño (*n*-Bu<sub>3</sub>SnH).<sup>50</sup>

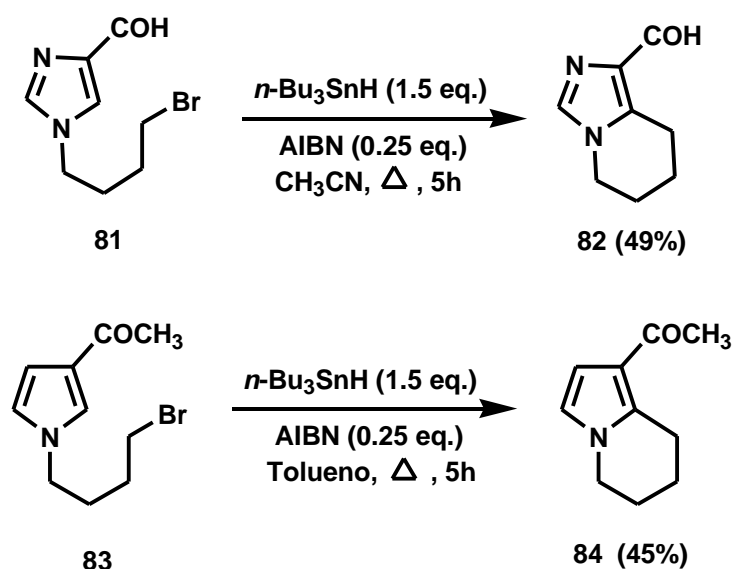
Algunas de las condiciones de ciclación se resumen en el Esquema 20.



**Esquema 20**

Una ciclación aromática radical oxidativa es un proceso en el cual hay una adición intramolecular de un radical a un núcleo aromático. Este proceso genera un nuevo radical, el cual está estabilizado por resonancia, y cuya posterior oxidación, permite la regeneración de la aromaticidad del núcleo aromático. En el caso del  $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ , el proceso llama la atención ya que las condiciones de reacción son típicamente reductoras.

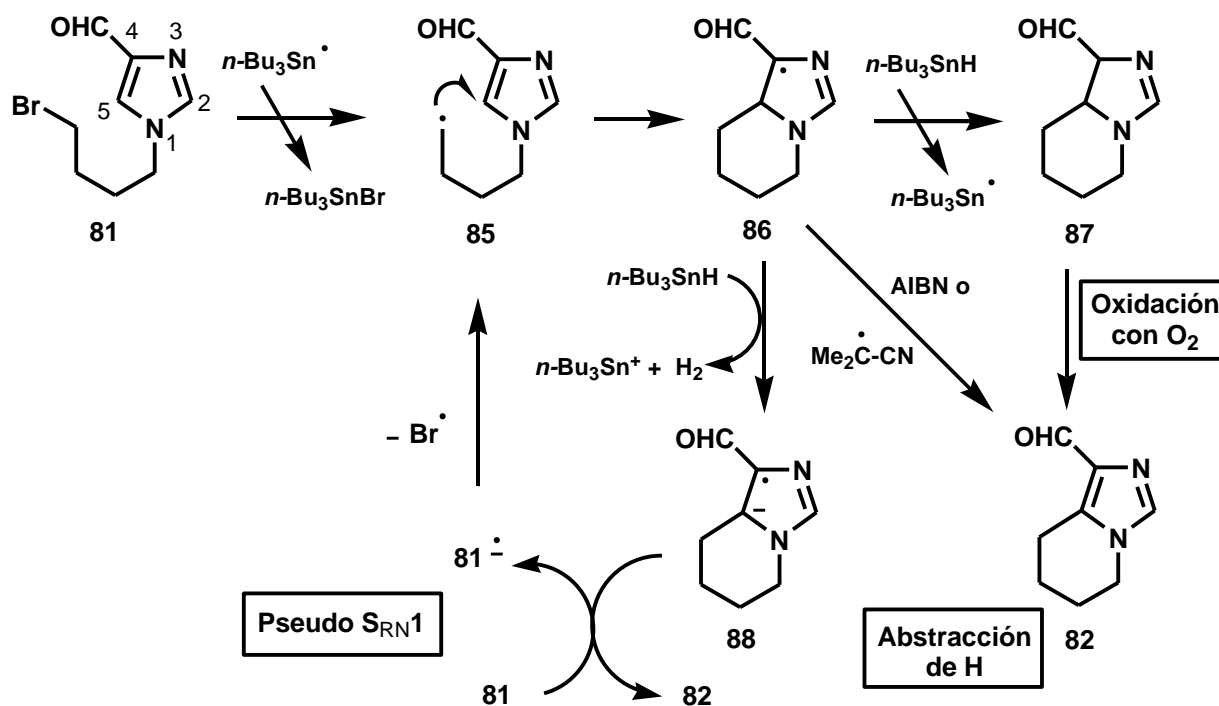
Bowman<sup>51</sup> describió la síntesis de los imidazoles y los pirroles[1,2-*a*]fusionados **82** y **84** a partir de los imidazolcarbaldehídos **81** y los acilpirroles **83** respectivamente, usando *n*-Bu<sub>3</sub>SnH (Esquema 21).



**Esquema 21**

Bowman propone tres alternativas mecánicas para explicar los resultados de la ciclación: El primer paso es la abstracción del bromuro por el radical *n*-Bu<sub>3</sub>Sn• para generar el radical **85**, que se cicla produciendo el radical **86** estabilizado por resonancia. A partir de ese momento podrían ocurrir tres alternativas que permitan la pérdida del hidrógeno de la posición C-5 para regenerar la aromaticidad del imidazol. Una es la reducción del *n*-Bu<sub>3</sub>SnH para formar el compuesto dihidro **87**, el cual se oxida posteriormente con el aire. La segunda alternativa sugiere que el AIBN o el radical 2-metilpropionitrilo; abstraiga el hidrógeno de la posición C-5 regenerando la aromaticidad del imidazol **82**. La última alternativa que también es la más aceptada propone un mecanismo “Pseudo S<sub>RN1</sub>”, el cual sugiere como paso clave la reacción del *n*-Bu<sub>3</sub>SnH con el radical intermediario **86**, formando un radical anión aromático **88**, el catión *n*-tributil estaño e hidrógeno molecular. El radical anión aromático **88** transfiere un electrón al compuesto de partida **81**, para generar el producto **82** y otro radical anión [**81**]<sup>•-</sup>, el

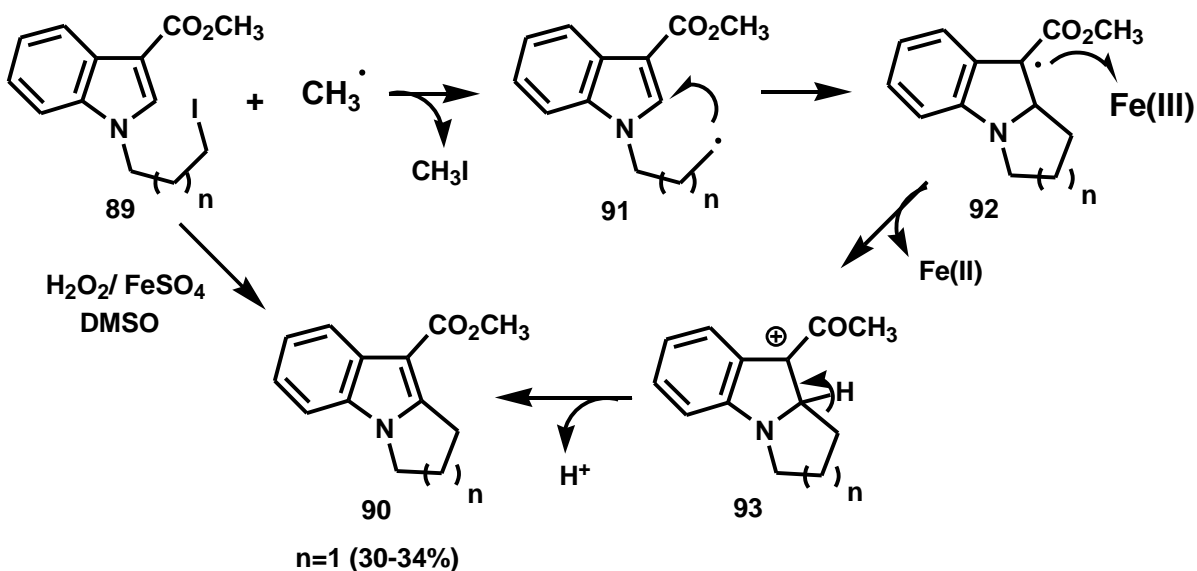
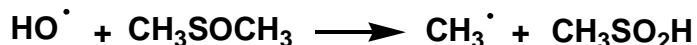
cual por pérdida del radical bromuro da el radical inicial **85** para continuar con el proceso en cadena (Esquema 22).



Esquema 22

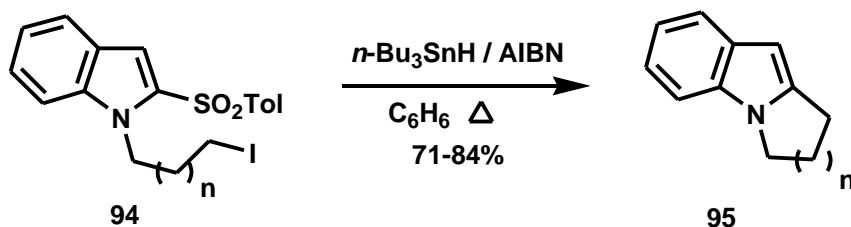
La reacción de ciclación radical oxidativa, también ha sido descrita bajo condiciones oxidativas por el grupo de Muchowski,<sup>52</sup> quienes en este caso llevaron a cabo la ciclación de *N*-( $\omega$ -yodoalquil)indoles **89** y ( $\omega$ -yodoalquil)pirroles, utilizando peróxido de hidrógeno,  $\text{FeSO}_4\cdot 7\text{H}_2\text{O}$  y dimetilsulfóxido, bajo irradiación ultrasónica. Cabe mencionar que los rendimientos son solo moderados.

El mecanismo que proponen para explicar la oxidación bajo esas condiciones de reacción, se inicia con la ruptura homolítica del peróxido de hidrógeno, el cual al reaccionar con el dimetil sulfóxido produce el radical metilo. Éste, por la abstracción del yodo genera el radical **91** que mediante una ciclación intramolecular forma el radical **92**. El Fe(III), que se ha generado *in situ*, produce la oxidación y rearomatización del anillo pirrólico para generar el producto de ciclación oxidativa **90** (Esquema 23).



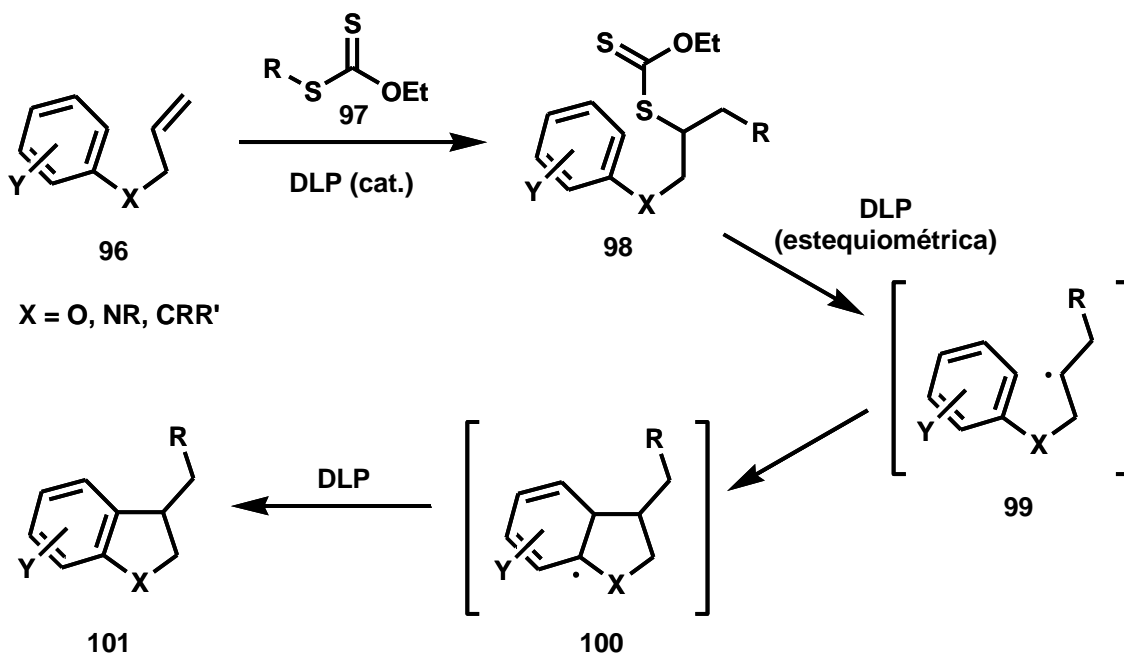
Esquema 23

Caddick<sup>53</sup> encontró que se puede llevar a cabo una sustitución radical oxidativa en una posición *ipso*, cuando grupos como el SPh, SOPh o SO<sub>2</sub>Ar, se encuentran en la posición 2 del anillo del indol **94**, formando los correspondientes indoles 1,2-fusionados **95**. En este caso el radical alquilo se adiciona directamente sobre el carbono 2 en el que se encuentra el grupo sulfona, el cual es eliminado para regenerar la aromaticidad. Este método a diferencia de los mencionados anteriormente da buenos rendimientos (Esquema 24).



**Esquema 24**

En la última década Zard<sup>54</sup> ha descrito una serie de reacciones usando xantatos como fuente de radicales y peróxido de dilaurilo (DLP) como iniciador. Esta metodología constituye la fuente de una gran variedad de radicales que permiten llevar a cabo reacciones de ciclación radical en núcleos aromáticos. Por ejemplo,<sup>55</sup> en la síntesis de las indolinas **101**, el mecanismo de reacción sugiere la formación del radical  $\text{R}^\bullet$ , a partir del xantato **97**, el cual es capturado por la olefina **96**, para formar un nuevo xantato **98**. La presencia de peróxido de dilaurilo en cantidades estequiométricas, produce el radical **99**. Este sufre entonces, una ciclación formando el radical ciclohexadienil **100**, que fácilmente regenera su aromaticidad por oxidación y produce los compuestos **101** (Esquema 25).



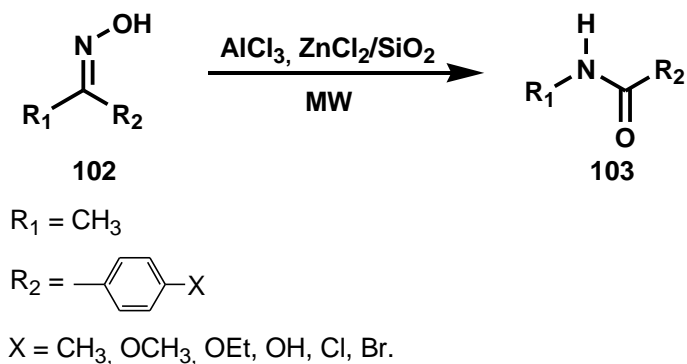
**Esquema 25**

Esta metodología presenta varias ventajas, siendo la más importantes la ausencia de metales pesados. También permite la posibilidad de llevar a cabo adiciones intra y especialmente intermoleculares de olefinas no activadas, los rendimientos son de moderados a altos, además de ser relativamente barata y simple. Sin embargo, se requiere del xantato precursor, cuya síntesis a veces no es muy fácil.

## XI. TRANSPOSICIÓN DE BECKMANN

La transposición de Beckmann, es la reacción en la que se puede transformar una cetoxima en una amida, ya sea cíclica o lineal. Las condiciones clásicas de la misma requieren de altas temperaturas y una gran cantidad de un ácido de Brønsted fuerte, tales como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico mezclado con ácido acético y anhídrido acético o ácido polifosfórico ( $P_2O_5-H_3PO_4$ ). También se ha usado el pentacloruro de fósforo en ésta transposición. Dos de los métodos informados recientemente se describen a continuación.

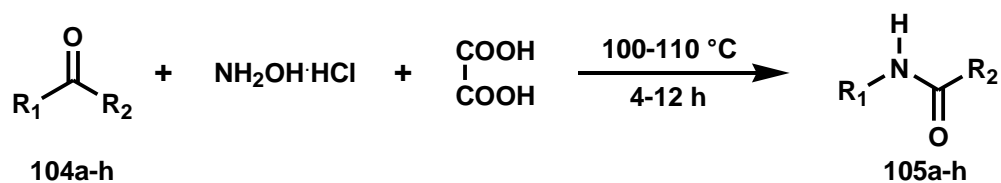
Moghaddam<sup>56</sup> describió la transposición de Beckmann de las cetoximas **102** utilizando como medio ácido de Lewis una mezcla de  $AlCl_3-ZnCl_2$ , soportada sobre sílica gel; sin disolvente e irradiando con microondas de 5 a 12 min. Los rendimientos de esta reacción son del 71-96% (Esquema 26).



Esquema 26

Por otra parte Chandrasekhar<sup>57</sup> informó la formación de las amidas **105a-h** en un sólo paso, a partir de las cetonas **104a-h**, por la reacción del clorhidrato de hidroxilamina y ácido oxálico

anhidro, en ausencia de disolvente y calentando entre 100-110°C durante 4-12 h. Evidentemente, en estas condiciones se forma primero la cetoxima que sufre la transposición de Beckmann. Los rendimientos de las amidas fueron de 67-96% (Esquema 27).



Comp.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Rdto. (10%)
<b>105a</b>	<i>p</i> -Anisil	Me	91
<b>105b</b>	Ph	Ph	96
<b>105c</b>	PhCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Ph	67
<b>105d</b>	Ph	Me	69
<b>105e</b>	Ph	Et	74
<b>105f</b>	<i>p</i> -Tolil	Me	79
<b>105g</b>	<i>p</i> -Anisil	H	96
<b>105h</b>	3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	92

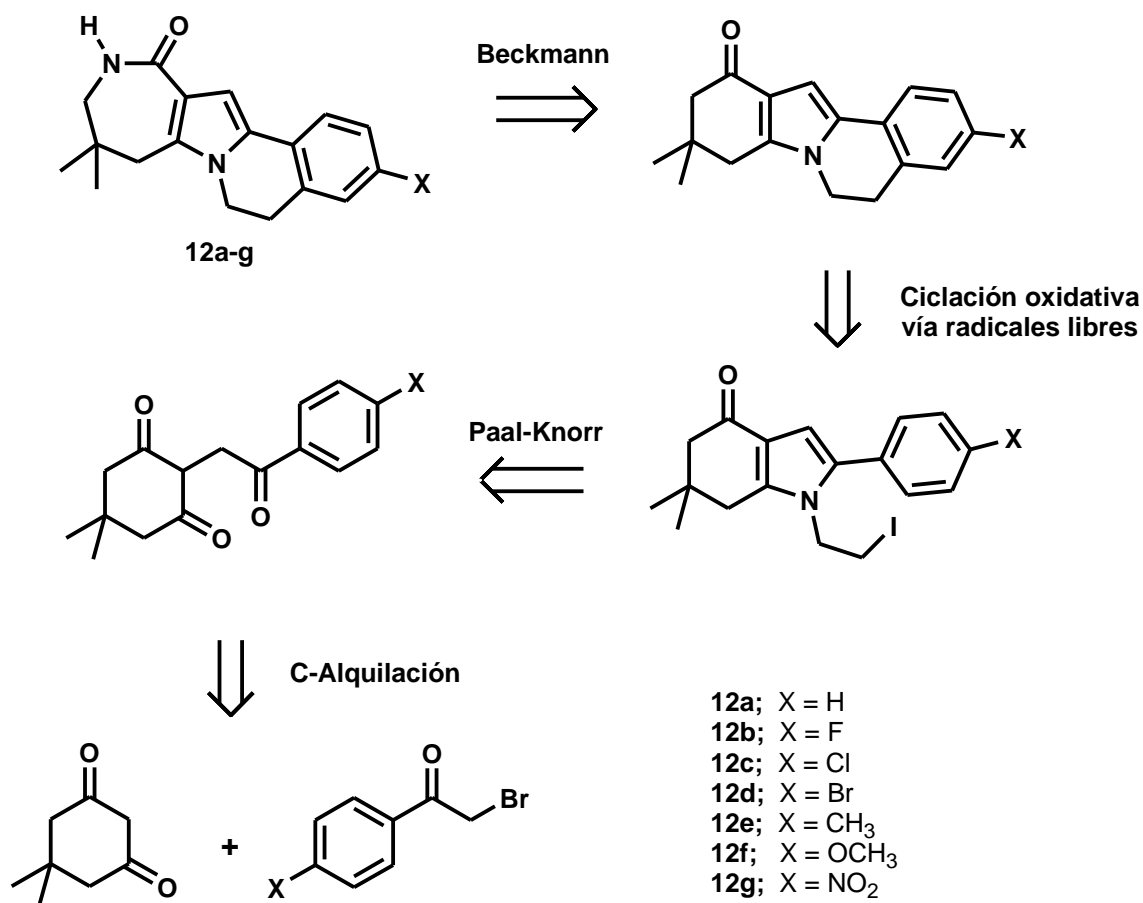
Esquema 27



# OBJETIVOS

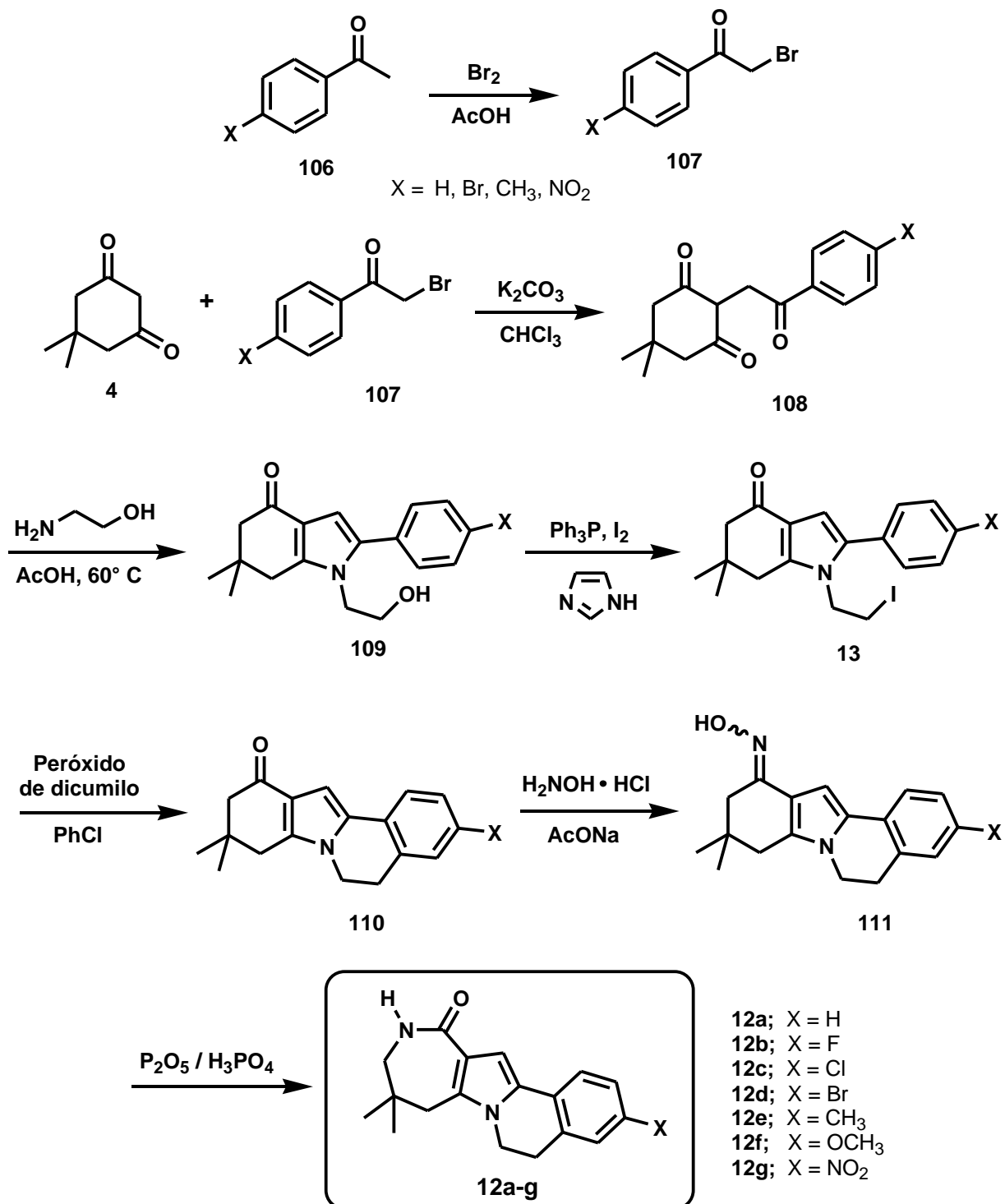
- Sintetizar las 8,8-dimetil-3-R-5,7,9,10-tetrahidro-6*H*-8*H*-6a,10-diazanafto[2,1-*a*]azulen-11-onas **12a-12g**, siguiendo la serie de reacciones que se muestran en el Esquema 29.
- Evaluar la actividad citotóxica de los compuestos **12a-12g** sobre las líneas celulares: **U-251** glioblastoma, sistema nervioso central, **PC-3** cáncer de próstata, **K-562** leucemia, **HCT-15** cáncer de colon y **MCF-7** cáncer de mama.

La estrategia sintética se planteó en base al análisis retrosintético que se muestra a continuación.



### Esquema 28

Por lo tanto, la síntesis de las tetrahidro diazanaftoazulenonas **12a-12g**, se llevó a cabo siguiendo el diagrama de síntesis propuesto en el siguiente esquema.



## Esquema 29

# PARTE EXPERIMENTAL

---

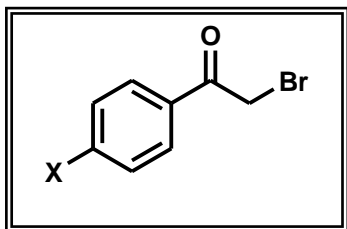
---

Las materias de partida fueron adquiridas en Aldrich Chemical Co. y cuando fue necesario se purificaron. Los disolventes se destilaron antes de utilizarse y si la reacción requería condiciones anhidras fueron secados. Para la caracterización de los compuestos obtenidos se emplearon las siguientes técnicas espectroscópicas y analíticas:

Para seguir el curso de las reacciones se utilizó la cromatografía en placa fina, usando cromatofolios de aluminio con sílica gel 60 Merck G. F. 254 de 0.2 mm de espesor, y una lámpara de radiación ultravioleta de onda larga como revelador. Para la purificación de los productos por cromatografía en columna se empleó como fase estacionaria alúmina neutra de 58 A° (malla 150) o gel de sílice 0.040-0.063 mm (malla 230-400 ASTM); ambos soportes se adquirieron de Merck.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Melt-temp II, con tubo capilar abierto, a velocidades de calentamiento de 50 y 60, y no están corregidos; los valores se expresan en grados celsius. Los espectros de infrarrojo (IR) se registraron en un espectrofotómetro Nicolet Magna 55-X FT en pastilla de bromuro de potasio y la posición de las bandas se expresa en  $\text{cm}^{-1}$ . Los espectros de masas (EM) se determinaron en un espectrómetro JEOL JMS-5X por impacto electrónico a 70 eV y 200 °C. Se presentan los valores de relación masa carga ( $m/z$ ), así como la abundancia relativa expresada en porcentaje (%). Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se realizaron empleando un equipo Varian Gemini FT-200 MHz A y un Varian Unity 300 MHz, en cloroformo deuterado y dimetilsulfóxido deuterado y los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) están dados en ppm, utilizando tetrametilsilano como referencia interna (0.00). Para describir la multiplicidad de las señales se utilizaron las abreviaturas siguientes: RMN  $^1\text{H}$ : s = singulete; d = doblete; t = triplete, m = multiplete.

## I. PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE LAS 2-BROMO-ACETOFENONAS.



En un matraz redondo de dos bocas de 100 mL, provisto de un refrigerante, un embudo de adición y un agitador magnético, se colocaron 3 g (25 mmol, 1 eq) de acetofenona, se disolvieron en 15 mL de ácido acético glacial con agitación magnética, el matraz se sumergió en hielo y se adicionaron gota a gota 1.3 mL (25 mmol, 1 eq) de bromo. El embudo de adición se lavó con 2 mL de ácido acético glacial y se agregó a la mezcla de reacción, la cual se agitó a temperatura ambiente por aproximadamente 1.5 h. Después de la adición del bromo, la mezcla de reacción adquiere una coloración café-rojiza, la cual fue cambiando de color gradualmente durante el transcurso de la reacción hasta llegar a amarillo-limón. En ese momento la mezcla de reacción se vertió sobre 25 g de hielo, el precipitado formado se filtró en un embudo Buchner y se lavó con agua hasta que el agua de lavado fue neutra. El producto crudo se purificó por recristalización de etanol:agua o diclorometano:hexano.

**2-Bromo-acetofenona (107a).** Sólido blanco, rend. 87%, p. f. 43-44 °C; IR (pastilla KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3060, 3002, 2953, 1965, 1694, 1594, 1446, 1392, 1198, 749, 685; RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 4.47 (s, 2H), 7.46-7.66 (m, 3H), 8.00 (dt,  $J = 1.48, 1.38$  Hz, 2H); EM (IE)  $m/z$  (intensidad rel.) 198 ( $\text{M}^+$ , 8), 200 ( $\text{M}^+ + 2$ , 8), 105 (100).

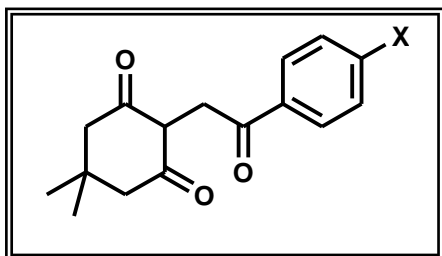
**2-Bromo-4'-bromoacetofenona (107d).** Sólido blanco, rend. 97%, p. f. 102-104 °C; IR (pastilla KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 2999, 2954, 1697, 1584, 1397, 1198, 808; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 4.41 (s, 2H), 7.64 (dt,  $J = 2.0, 9.0$  Hz, 2H), 7.86 (dt,  $J = 2.0, 9.0$  Hz, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 30.3, 129.3, 130.4, 132.2, 132.7, 190.4; EM (IE)  $m/z$  (intensidad rel.) 278 ( $\text{M}^+$ , 13), 280 ( $\text{M}^+ + 2$ , 8), 183 (100).

**2-Bromo-4'-metilacetofenona (107e).** Sólido blanco, rend. 90%, p. f. 38-40 °C; IR (pastilla KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3032, 2953, 1689, 1604, 1398, 1281, 1189, 801; RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 2.44 (s, 3H), 4.44 (s, 2H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.9 (dd,  $J = 2.0, 8.4$  Hz, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$

(50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 21.8, 30.9, 129.0, 129.5, 129.6, 129.8, 131.5, 145.0, 198.0; EM (IE)  $m/z$  (intensidad rel.) 212 (M<sup>+</sup>, 10), 214 (M<sup>+</sup>+2, 8), 119 (100).

**2-Bromo-4'-nitroacetofenona (107g).** Sólido color crema, rend. 93%, p. f. 98-99 °C; IR (pastilla KBr, cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$ : 2957, 2873, 1702, 1595, 1516, 1475, 1342, 810; RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 4.50 (s, 2H), 8.17 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 8.35 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H); EM (IE)  $m/z$  (intensidad rel.) 244 (M<sup>+</sup>, 20), 246 (M<sup>+</sup>+2,15), 150 (100).

## II. PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS TRICARBONÍLICOS.



En un matraz redondo de 100 mL, provisto de un agitador magnético, se colocaron 2.1 g (15 mmol, 1 eq) de dimedona, 3 g (15 mmol, 1 eq) de 2-bromoacetofenona, 2.7 g (2 mmol, 1.3 eq) de carbonato de potasio anhidro y 20 mL de cloroformo anhidro. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 12 h a t. a. bajo atmósfera de nitrógeno, cubriendo el matraz para proteger la reacción de la luz. Una vez terminado el tiempo de reacción, la mezcla de reacción se filtró al vacío, el sólido obtenido se disolvió en agua y se aciduló con ácido clorhídrico concentrado hasta llegar a pH = 2. El precipitado formado se filtró y el producto crudo se lavó con agua hasta que el agua de lavado fue neutra. El producto se recrystalizó de diclorometano:hexano, sin calentamiento.

**5,5-Dimetil-2-(2-oxo-2-feniletíl)-ciclohexano-1,3-diona (108a).** Sólido blanco, rend. 40%, p. f. 171-173 °C; IR (pastilla KBr, cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$ : 2961, 2659, 2577, 1685, 1569, 1383, 1252, 1039, 753; RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 1.04 (s, 6H), 2.32 (s, 4H), 4.03 (s, 2H), 7.45-7.55 (m, 3H), 7.55-7.67 (m, 2H); RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 28.2, 31.4, 31.6, 53.9, 106.6, 128.9, 129.8, 134.6, 135.2, 197.4, 203.4; EM (IE)  $m/z$  (intensidad rel.) 258 (M<sup>+</sup>, 38), 105 (100).

**2-[2-(4-Fluorofenil)-2-oxoetil]-5,5-dimetilciclohexano-1,3-diona (108b).** Sólido blanco, rend. 67%, p. f. 144-46 °C; IR (pastilla KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 2961, 2908, 2557, 1691, 1598, 1555, 1350, 1256, 1040, 832; RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.05 (s, 6H), 2.32 (s, 4H), 3.99 (s, 2H), 7.10-7.20 (m, 2H), 8.22-8.30 (m, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 28.2, 31.3, 31.6, 53.9, 106.4, 116.4, 131.0, 132.9, 169.4, 195.9, 202.1, 203.4; EM (IE)  $m/z$  (intensidad rel.) 276 ( $\text{M}^+$ , 36), 123 (100).

**2-[2-(4-Clorofenil)-2-oxoetil]-5,5-dimetilciclohexano-1,3-diona (108c).** Sólido blanco, rend. 56%, p. f. 163-64 °C; IR (pastilla KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3160, 2958, 2876, 1688, 1599, 1569, 1381, 1321, 1252, 1040, 814; RMN  $^1\text{H}$  200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.05 (s, 6H), 2.32 (s, 4H), 3.99 (s, 2H), 7.46 (dd,  $J = 1.7, 8.6$  Hz, 2H), 8.15 (dd,  $J = 1.9, 8.6$  Hz, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 28.2, 31.2, 31.7, 53.9, 106.3, 129.2, 131.2, 133.4, 141.3, 196.1, 202.3, 203.1; EM (IE)  $m/z$  (intensidad rel.) 292 ( $\text{M}^+$ , 18), 139 (100).

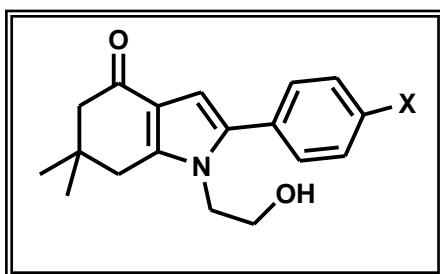
**2-[2-(4-Bromofenil)-2-oxoetil]-5,5-dimetilciclohexano-1,3-diona (108d).** Sólido blanco, rend. 75%, p. f. 154-55 °C; IR (pastilla KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 2960, 2925, 2653, 1694, 1581, 1556, 1384, 1234, 1151, 1042, 809; RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.05 (s, 6H), 2.32 (s, 4H), 3.98 (s, 2H), 7.60-7.65 (m, 2H), 8.07 (dd,  $J = 1.9, 8.7$  Hz, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 28.2, 31.6, 31.7, 48.7, 53.9, 106.3, 129.2, 131.2, 133.4, 141.3, 196.1, 202.3, 203.1; EM (IE)  $m/z$  (intensidad rel.) 336 ( $\text{M}^+$ , 38), 183 (100).

**5,5-Dimetil-2-[2-(4-metilfenil)-2-oxoetil]-ciclohexano-1,3-diona (108e).** Sólido blanco, rend. 55%, p. f. 98-100 °C; IR (pastilla KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 2960, 2932, 2576, 1719, 1615, 1567, 1353, 1252, 1209, 1153, 1065; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.04 (s, 6H), 2.31 (s, 4H), 2.42 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 7.28 (d,  $J = 11.4$  Hz, 2H), 8.11 (dd,  $J = 2.4, 9.9$  Hz, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 21.7, 28.2, 30.6, 31.5, 53.9, 106.6, 129.6, 130.0, 132.6, 145.8, 196.0, 203.4; EM (IE)  $m/z$  (intensidad rel.) 272 ( $\text{M}^+$ , 42), 119 (100).

**2-[2-(4-Metoxifenil)-2-oxoetil]-5,5-dimetilciclohexano-1,3-diona (108f).** Sólido blanco, rend. 49%, p. f. 151-53 °C; IR (pastilla KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3155, 2961, 2912, 2835, 1677, 1603, 1379, 1251, 1168, 1037, 822; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.04 (s, 6H), 2.31 (s, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.97 (s, 2H), 6.95 (dd,  $J = 2.0, 8.8$  Hz, 2H), 8.19 (dd,  $J = 2.0, 8.8$  Hz, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 28.2, 31.1, 31.3, 53.9, 55.6, 106.7, 132.5, 132.6, 164.9, 202.1, 203.4; EM (IE)  $m/z$  (intensidad rel.) 288 ( $\text{M}^+$ , 24), 135 (100).

**5,5-Dimetil-2-[2-(4-nitrofenil)-2-oxoetil]ciclohexano-1,3-diona (108g).** Sólido amarillo-naranja, rend. 81%, p. f. 179-82 °C; IR (pastilla KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3077, 2956, 2907, 2662, 1696, 1565, 1530, 1385, 1350, 1042, 846, 746, RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3+\text{DMSO}$ )  $\delta$  (ppm) 1.07 (s, 6H), 2.32 (s, 4H), 3.95 (s, 2H), 8.13 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 8.28 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3+\text{DMSO}$ )  $\delta$  (ppm) 27.8, 31.6, 32.9, 46.1, 53.2, 107.6, 123.0, 128.6, 141.6, 149.3, 196.7; EM (IE)  $m/z$  (intensidad rel.) 303 ( $\text{M}^+$ , 94), 151 (100).

### III. PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE LAS 1-(2-HIDROXIETIL)-6,6-DIMETIL-2-FENIL-1,5,6,7-TETRAHIDROINDOL-4-ONAS.



En un matraz redondo de dos bocas de 50 mL, provisto de un refrigerante, un termómetro y un agitador magnético, se colocó 1 g (4 mmol, 1 eq) del compuesto tricarbónico, se adicionaron 5 mL de ácido acético glacial y 0.7 mL (12 mmol, 3 eq) de etanolamina. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 6 h bajo atmósfera de nitrógeno y agitación vigorosa. Una vez concluido este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar, se vertió sobre una mezcla de hielo-agua, se neutralizó con carbonato de sodio, y se extrajo con diclorometano (3x15 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna, utilizando como soporte alúmina neutra, y como eluyente con un gradiente 70:30 a 50:50 de la mezcla hexano:acetato de etilo.



**1-(2-Hidroxietil)-6,6-dimetil-2-fenil-1,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona (109a).** Sólido blanco, rend. 64%, p. f. 172-74 °C; IR (pastilla KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3325, 2955, 2883, 1624, 1475, 1061, 779, 703; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3+\text{DMSO}$ )  $\delta$  (ppm) 1.16 (s, 6H), 2.32 (s, 2H), 2.79 (s, 2H), 3.54 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 3.99 (ba, 1H), 4.02 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 6.42 (s, 1H), 7.41 (m,  $J = 4.6$  Hz, 5H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3+\text{DMSO}$ )  $\delta$  (ppm) 28.2, 34.9, 35.9, 46.1, 51.5, 60.2, 104.6, 118.3, 127.2, 128.2, 128.8, 132.1, 135.4, 144.1, 192.4; EM (IE)  $m/z$  (intensidad rel.) 283 ( $\text{M}^+$ , 67), 183 (100); HRMS (FAB+): calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}$ : 284.1651, encontrado: 284.1642.

**2-(4-Fluorofenil)-1-(2-hidroxietil)-6,6-dimetil-1,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona (109b).** Sólido blanco, rend. 60%, p. f. 161-63 °C; IR (pastilla KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3340, 2954, 2879, 1629, 1481, 1058, 847; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3+\text{DMSO}$ )  $\delta$  (ppm) 1.16 (s, 6H), 2.34 (s, 2H), 2.77 (s, 2H), 3.56 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.98 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 4.36 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 7.11 (dd,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.41 (dd,  $J = 5.4, 9.0$  Hz, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3+\text{DMSO}$ )  $\delta$  (ppm) 28.2, 34.8, 35.9, 45.9, 51.4, 60.3, 104.7, 114.7, 115.0, 118.3, 128.1, 130.7, 130.8, 134.3, 143.9, 160.1, 163.3, 192.8; EM (IE)  $m/z$  (intensidad rel.) 301 ( $\text{M}^+$ , 100), 201 (96); HRMS (FAB+): calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{NF}$ : 302.1556, encontrado: 302.1554.

**2-(4-Clorofenil)-1-(2-hidroxietil)-6,6-dimetil-1,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona (109c).** Sólido blanco, rend. 55%, p. f. 165-66 °C; IR (pastilla KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3255, 2958, 2870, 1627, 1477, 1062, 820; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.10 (s, 6H), 2.23 (s, 2H), 2.70 (s, 2H), 2.77 (s, 1H), 3.69 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 4.02 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 7.38 (s, 4H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 28.7, 35.4, 36.7, 46.5, 51.5, 61.4, 106.1, 119.2, 128.9, 130.7, 130.8, 134.0, 135.1, 144.9, 194.1; EM (IE)  $m/z$  (intensidad rel.) 317 ( $\text{M}^+$ , 98), 217 (100); HRMS (FAB+): calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{NCl}$ : 318.1261, encontrado: 318.1251.

**2-(4-Bromofenil)-1-(2-hidroxietil)-6,6-dimetil-1,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona (109d).** Sólido blanco, rend. 53%, p. f. 159-160 °C; IR (pastilla KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3258, 2953, 2872, 1628, 1475, 1063, 819; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.09 (s, 6H), 2.21 (s, 2H), 2.69 (s, 2H), 2.88 (s, 1H), 3.71 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 4.02 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 7.32 (dt,  $J = 8.6,$

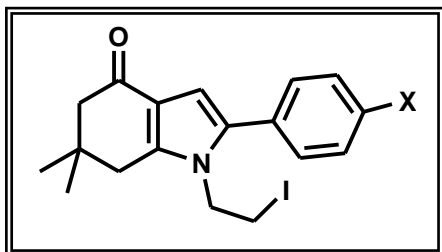
1.9 Hz, 2H); 7.54 (dt,  $J = 8.6, 1.8$  Hz, 2H,); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 28.7, 35.4, 36.6, 46.6, 51.3, 56.9, 61.3, 106.1, 119.0, 122.2, 131.0, 131.1, 131.8, 135.2, 145.4, 194.2; EM (IE)  $m/z$  (intensidad rel.) 361 ( $\text{M}^+$ , 100) 363 ( $\text{M}^+ + 2$ , 99); HRMS (FAB+): calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{NBr}$ : 362.0756, encontrado: 362.0742.

**1-(2-Hidroxietil)-6,6-dimetil-2-(4-metilfenil)-1,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona (109e).** Sólido blanco, rend. 62%, p. f. 153-54 °C; IR (pastilla KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3303, 2948, 2875, 1635, 1479, 1449, 1069, 805; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.06 (s, 6H), 2.28 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.72 (s, 2H), 3.00 (ba, 1H), 3.67 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 4.03 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 7.20-7.31 (m, 4H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 21.2, 28.7, 35.4, 36.7, 46.5, 51.2, 61.5, 105.5, 118.7, 129.2, 129.3, 129.4, 136.5, 137.9, 145.4, 194.2; EM (IE)  $m/z$  (intensidad rel.) 297 ( $\text{M}^+$ , 100); HRMS (FAB+): calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}$ : 298.1811, encontrado: 298.1807.

**1-(2-Hidroxietil)-6,6-dimetil-2-(4-metoxifenil)-1,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona (109f).** Sólido blanco, rend. 45%, p. f. 155-56 °C; IR (pastilla KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3331, 2953, 2897, 2835, 1635, 1483, 1250, 1180, 1030, 808; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.12 (s, 6H), 2.28 (s, 2H), 2.62 (ba, 1H), 2.72 (s, 2H), 3.68 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.01 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.93 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.33 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 28.7, 35.4, 36.7, 46.5, 51.2, 55.3, 61.6, 105.4, 114.0, 118.8, 124.6, 130.9, 136.2, 144.9, 159.4, 194.1; EM (IE)  $m/z$  (intensidad rel.) 313 ( $\text{M}^+$ , 100); HRMS (FAB+): calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}$ : 314.1758, encontrado: 314.1756.

**1-(2-Hidroxietil)-6,6-dimetil-2-(4-nitrofenil)-1,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona (109g).** Sólido amarillo, rend. 60% p. f. 184-85 °C; IR (pastilla KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3444, 2957, 2873, 1656, 1595, 1516, 1475, 1342, 859; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.13 (s, 6H), 1.95 (s, 1H), 2.30 (s, 2H), 2.74 (s, 2H), 3.75 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 4.12 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 7.64 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 8.26 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 28.7, 35.4, 36.8, 46.7, 51.6, 61.5, 108.0, 119.8, 124.0, 129.5, 134.1, 138.9, 146.0, 146.9, 193.9; EM (IE)  $m/z$  (intensidad ) 328 ( $\text{M}^+$ , 80); 228 (100); HRMS (FAB+): calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}_2$ : 329.1501, encontrado: 329.1508.

#### IV. PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE LAS 1-(2-YODOETIL)-6,6-DIMETIL-2-FENIL-1,5,6,7-TETRAHIDROINDOL-4-ONAS.



En un matraz de una boca de 100 mL de fondo redondo, provisto de agitador magnético, se disolvieron 1.57 g (6 mmol, 1.7 eq) de trifenilfosfina y 0.41 g (6 mmol, 1.7 eq) de imidazol en 10 mL de diclorometano. A la solución anterior se adicionaron en pequeñas porciones durante 20 min 1.52 g (6 mmol, 1.7 eq) de yodo, enfriando en un baño de hielo y agitando vigorosamente, finalmente se adicionó 1 g (3.5 mmol, 1 eq) de la hidroxitetrahidroindolona y se retiró el baño de hielo. Después de 1 h de agitación vigorosa a t. a. se filtró el sólido formado, el cual se lavó con diclorometano y la fase líquida reunida se evaporó a sequedad. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna, utilizando alúmina neutra como soporte y una mezcla 85:15 de hexano:acetato de etilo como eluyente. El primer compuesto que eluye en la columna es la trifenilfosfina, después el compuesto yodado, y finalmente el óxido de la trifenilfosfina que se forma como subproducto de la reacción y que no se eliminó en la filtración.

**1-(2-Yodoetil)-6,6-dimetil-2-fenil-1,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona (13a).** Sólido blanco, rend. 85%, p. f. 140-42 °C; IR (pastilla KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 2952, 2923, 2867, 1656, 1471, 772, 705; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.19 (s, 6H), 2.40 (s, 2H), 2.71 (s, 2H), 3.03 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 4.23 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 7.34-7.47 (m, 5H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 0.7, 28.9, 35.6, 36.4, 46.4, 51.9, 106.2, 119.7, 128.2, 128.9, 129.0, 132.0, 135.4, 143.0, 193.6; EM (IE)  $m/z$  (intensidad rel.) 393 ( $\text{M}^+$ , 100); HRMS (FAB+): calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ONI}$ : 394.0668, encontrado: 394.0666.

**2-(4-Fluorofenil)-1-(2-yodoetil)-6,6-dimetil-1,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona (13b).** Sólido blanco, rend. 79%, p. f. 140-41 °C; IR (pastilla KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 2952, 2925, 2861, 1658, 1469, 851; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.19 (s, 6H), 2.39 (s, 2H), 2.67 (s, 2H), 3.02 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 4.20 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 7.14 (dd,  $J = 8.8, 2.9$  Hz, 2H), 7.33 (dd,  $J = 5.3, 2.3$  Hz, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 0.5, 28.8, 35.6, 36.4, 46.3, 51.9, 106.4, 115.8, 116.1, 119.6, 130.8, 130.9, 134.2, 142.9, 193.5; EM (IE)  $m/z$  (intensidad

rel.) 411 ( $M^+$ , 100); HRMS (FAB+): calculado para  $C_{18}H_{20}ONFI$ : 412.0574, encontrado: 412.0582.

**2-(4-Clorofenil)-1-(2-yodoetil)-6,6-dimetil-1,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona (13c).** Sólido blanco, rend. 76%, p. f. 125-26 °C; IR (pastilla KBr,  $cm^{-1}$ )  $\nu_{max}$ : 2957, 2929, 2872, 1651, 1472, 803; RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.19 (s, 6H), 2.39 (s, 2H), 2.70 (s, 2H), 3.03 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 4.22 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 7.28 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.41 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H); RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 28.8, 35.6, 36.4, 46.4, 51.9, 106.6, 119.8, 129.1, 130.1, 130.5, 134.1, 134.3, 143.2, 193.5; EM (IE)  $m/z$  (intensidad rel.) 427 ( $M^+$ , 100); HRMS (FAB+): calculado para  $C_{18}H_{20}ONCII$ : 428.0278, encontrado: 428.0285.

**2-(4-Bromofenil)-1-(2-yodoetil)-6,6-dimetil-1,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona (13d).** Sólido blanco, rend. 71%, p. f. 143-45 °C; IR (pastilla KBr,  $cm^{-1}$ )  $\nu_{max}$ : 2955, 2871, 1654, 1466, 805; RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.19 (s, 6H), 2.39 (s, 2H), 2.70 (s, 2H), 3.03 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 4.22 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 7.23 (dd,  $J = 9.0, 1.8$  Hz, 2H), 7.57 (dd,  $J = 8.5, 2.1$  Hz, 2H); RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 0.5, 28.8, 35.6, 36.4, 46.4, 51.9, 106.7, 119.8, 122.5, 130.4, 131.0, 132.1, 134.1, 143.3, 193.5; EM (IE)  $m/z$  (intensidad rel.) 471 ( $M^+$ , 06), 473 ( $M^+ + 2$ , 07); 83 (100); HRMS (FAB+): calculado para  $C_{18}H_{20}ONBrI$ : 471.9773, encontrado: 471.9782.

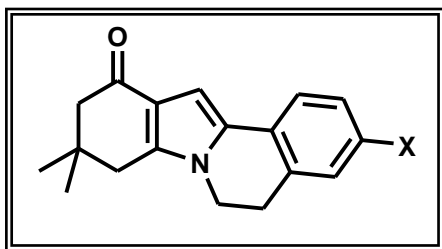
**1-(2-Yodoetil)-6,6-dimetil-2-(4-metilfenil)-1,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona (13e).** Sólido blanco, rend. 66%, p. f. 97-98 °C; IR (pastilla KBr,  $cm^{-1}$ )  $\nu_{max}$ : 2958, 2926, 2873, 1648, 1464, 1361, 1189, 805; RMN  $^1H$  (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.19 (s, 6H), 2.40 (s, 5H), 2.70 (s, 2H), 3.03 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 4.23 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 7.24 (s, 4H); RMN  $^{13}C$  (50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 21.21, 28.8, 35.6, 36.4, 46.4, 51.9, 105.9, 119.6, 128.9, 129.6, 135.5, 138.2, 142.8, 193.7; EM (IE)  $m/z$  (intensidad rel.) 407 ( $M^+$ , 100); HRMS (FAB+): calculado para  $C_{19}H_{23}ONI$ : 408.0821, encontrado: 408.0824.

**1-(2-Yodoetil)-6,6-dimetil-2-(4-metoxifenil)-1,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona (13f).** Sólido blanco, rend. 72%, p. f. 134-35 °C; IR (pastilla KBr,  $cm^{-1}$ )  $\nu_{max}$ : 2955, 2969, 2840, 1652, 1469, 1414, 1248, 1171, 839; RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.19 (s, 6H), 2.39 (s, 2H),

2.69 (s, 2H), 3.03 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.20 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.96 (dd,  $J = 2.0, 8.8$  Hz, 2H), 7.28 (dd,  $J = 2.1, 8.8$  Hz, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 28.9, 35.5, 36.4, 46.4, 51.9, 55.3, 105.7, 114.2, 119.5, 124.3, 130.4, 135.2, 142.6, 159.6, 193.6; EM (IE)  $m/z$  (intensidad rel.) 423 ( $\text{M}^+$ , 100); HRMS (FAB+): calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{NI}$ : 424.0773, encontrado: 424.0774.

**1-(2-Yodoetil)-6,6-dimetil-2-(4-nitrofenil)-1,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona (13g).** Sólido amarillo, rend. 69%, p. f. 150-51 °C; IR (pastilla KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 2954, 2926, 2867, 1656, 1599, 1518, 1470, 1342, 856; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.20 (s, 6H), 2.42 (s, 2H), 2.73 (s, 2H), 3.06 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 4.31 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 7.53 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 8.31 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 0.1, 28.8, 35.6, 36.5, 46.6, 51.9, 108.6, 120.4, 124.3, 128.9, 133.1, 138.5, 144.6, 147.1, 193.4; EM (IE)  $m/z$  (intensidad rel.) 438 ( $\text{M}^+$ , 100); HRMS (FAB+): calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_2\text{I}$ : 439.0519, encontrado: 439.0521.

## V. PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE LAS 9,9-DIMETIL-5,8,9,10-TETRAHIDRO-6H-INDOLO[2,1-*a*]ISOQUINOLIN-11-ONAS.



En un matraz redondo de dos bocas de 50 mL, provisto de un refrigerante y un agitador magnético, se disolvieron 0.5 g (1.3 mmol, 1 eq) de la yodotetrahidroindolona, en 10 mL de clorobenceno y la mezcla se degasificó con una corriente de  $\text{N}_2$  durante 10 min. Después se pesaron 0.516 g (2 mmol, 1.5 eq) de peróxido de dicumilo que se dividieron en 5 porciones iguales y cada 0.3 eq se agregaron en intervalos de 1 h. La mezcla de reacción se dejó a reflujo durante 5 h, (una hora más después de la última adición) bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ . Si es necesario se adicionan 0.3 eq más de peróxido de dicumilo y se deja 1 h más en reflujo. Una vez concluida la reacción se enfría, el disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna, empleando como soporte alúmina neutra y como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo 85:15.

**9,9-Dimetil-5,8,9,10-tetrahidro-6H-indolo[2,1-a]isoquinolin-11-ona (110a).** Sólido cristalino blanco, rend. 82%, p. f. 148-50 °C; IR (pastilla KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 2957, 2871, 1647, 1486, 762; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.16 (s, 6H), 2.38 (s, 2H), 2.65 (s, 2H), 3.08 (t,  $J = 6.6$ , 2H), 3.97 (t,  $J = 6.6$ , 2H), 6.87 (s, 1H), 7.12-7.28 (m, 3H), 7.53 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 28.8, 35.3, 35.6, 41.0, 52.1, 99.9, 119.8, 122.9, 126.6, 127.5, 127.9, 128.7, 130.3, 131.2, 142.1, 193.3; EM (IE)  $m/z$  (intensidad rel.) 265 ( $\text{M}^+$ , 81), 181 (100); HRMS (FAB+): calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ON}$ : 266.1545, encontrado: 266.1545.

**3-Fluoro-9,9-dimetil-5,8,9,10-tetrahidro-6H-indolo[2,1-a]isoquinolin-11-ona (110b).** Sólido blanco cristalino, rend. 91%, p. f. 179-80 °C; IR (pastilla KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 2955, 2869, 1646, 1482, 826; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.16 (s, 6H), 2.39 (s, 2H), 2.65 (s, 2H), 3.08 (t,  $J = 6.8$ , 2H), 3.98 (t,  $J = 6.8$ , 2H), 6.81 (s, 1H), 6.89-7.01 (m, 2H), 7.49 (dd,  $J = 5.6$ , 8.5 Hz, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 28.8, 28.9, 35.4, 35.6, 40.7, 52.1, 99.6, 114.7, 119.8, 124.6, 125.0, 130.6, 132.5, 142.1, 159.7, 163.0, 193.5; EM (IE)  $m/z$  (intensidad rel.) 283 ( $\text{M}^+$ , 100); HRMS (FAB+): calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ONCl}$ : 284.1451, encontrado: 284.1452.

**3-Cloro-9,9-dimetil-5,8,9,10-tetrahidro-6H-indolo[2,1-a]isoquinolin-11-ona (110c).** Sólido cristalino blanco, rend. 85%, p. f. 199-200 °C; IR (pastilla KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 2955, 2868, 1647, 1481, 829; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.16 (s, 6H), 2.39 (s, 2H), 2.65 (s, 2H), 3.07 (t,  $J = 6.7$ , 2H), 3.97 (t,  $J = 6.7$ , 2H), 6.85 (s, 1H), 7.18 (d,  $J = 1.89$  Hz, 1H), 7.22 (dd,  $J = 2.16$ , 8.28 Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 8.28$  Hz, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 28.7, 28.8, 28.8, 35.3, 35.6, 40.7, 52.1, 100.4, 119.9, 124.2, 127.2, 127.7, 127.9, 130.3, 131.8, 131.9, 142.4, 193.4; EM (IE)  $m/z$  (intensidad rel.) 300 ( $\text{M}^+$ , 100); HRMS (FAB+): calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ONCl}$ : 300.1155, encontrado: 300.1149.

**3-Bromo-9,9-dimetil-5,8,9,10-tetrahidro-6H-indolo[2,1-a]isoquinolin-11-ona (110d).** Sólido cristalino blanco, rend. 53%, p. f. 190-91 °C; IR (pastilla KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 2953, 2871, 1649, 1470, 825; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.16 (s, 6H), 2.38 (s, 2H), 2.65 (s, 2H), 3.07 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.97 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.38 (d,  $J = 1.2$  Hz,

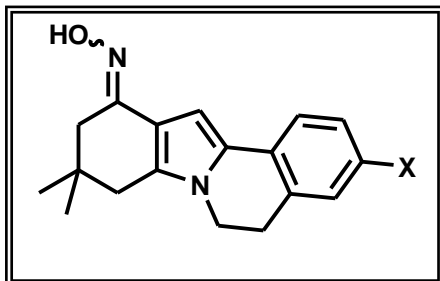
2H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 28.6, 28.8, 35.3, 35.6, 40.7, 52.1, 100.5, 119.8, 120.0, 124.5, 127.7, 130.4, 130.6, 130.8, 132.2, 142.4, 193.4; EM (IE)  $m/z$  (intensidad rel.) 343 ( $\text{M}^+$ , 76), 344 ( $\text{M}^+ + 2$ , 75), 259 (100). HRMS (FAB+): calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ONBr}$ : 344.0650, encontrado: 344.0661.

**3,9,9-Trimetil-5,8,9,10-tetrahidro-6H-indolo[2,1-a]isoquinolin-11-ona (110e).** Sólido cristalino blanco, rend. 32%, p. f. 177-78 °C; IR (pastilla KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 2953, 2871, 1650, 1476, 1179, 1151, 825; RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.16 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.40 (s, 2H), 2.65 (s, 2H), 2.17 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.97 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.08 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 21.21, 28.9, 28.8, 35.3, 35.6, 41.0, 52.0, 99.3, 119.7, 123.0, 126.0, 128.3, 128.6, 130.4, 131.6, 136.5, 142.2, 193.6; EM (IE)  $m/z$  (intensidad rel.) 279 ( $\text{M}^+$ , 75), 195 (100). HRMS (FAB+): calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ON}$ : 280.1701, encontrado: 280.1693.

**3-Metoxi-9,9-dimetil-5,8,9,10-tetrahidro-6H-indolo[2,1-a]isoquinolin-11-ona (110f).** Sólido cristalino blanco, rend. 53%, p. f. 201-203 °C; IR (pastilla KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 2951, 2872, 2835, 1654, 1481, 1426, 1161, 1035, 826; RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.16 (s, 6H), 2.38 (s, 2H), 2.65 (s, 2H), 3.06 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.96 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.83 (dd,  $J = 2.8, 8.4$  Hz, 2H), 7.46 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 28.9, 29.2, 35.3, 35.6, 40.9, 52.1, 55.3, 98.4, 113.1, 113.3, 119.7, 121.8, 124.4, 131.4, 132.0, 141.8, 158.4, 193.4; EM (IE)  $m/z$  (intensidad rel.) 295 ( $\text{M}^+$ , 85), 211 (100). HRMS (FAB+): calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}$ : 296.1657, encontrado: 296.1651.

**9,9-Dimetil-3-nitro-5,8,9,10-tetrahidro-6H-indolo[2,1-a]isoquinolin-11-ona (110g).** Sólido amarillo, rend. 64%, p. f. 230-32 °C; IR (pastilla KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 2954, 2879, 1653, 1575, 1514, 1330, 807; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.17 (s, 6H), 2.41 (s, 2H), 2.69 (s, 2H), 3.21 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 4.06 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.10-8.15 (m, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 28.8, 28.8, 35.3, 35.7, 40.9, 52.1, 103.9, 120.8, 123.2, 123.6, 129.5, 130.8, 134.8, 143.7, 145.6, 193.2; EM (IE)  $m/z$  (intensidad rel.) 310 ( $\text{M}^+$ , 100). HRMS (FAB+): calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}_2$ : 311.1396, encontrado: 311.1395.

## VI. PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE LAS OXIMAS DE LAS 9,9-DIMETIL-5,8,9,10-TETRAHIDRO-6H-INDOLO[2,1-*a*]ISOQUINOLIN-11-ONAS.



En un matraz bola de 50 mL de una boca, provisto de un agitador magnético y un refrigerante, se colocaron 0.5 g (2 mmol, 1 eq) de la tetrahidroindoloisoquinolina, 10 mL de etanol, 0.458 g del clorhidrato de la hidroxilamina (6.6 mmol, 3.5 eq) y 0.85 g (10.4 mmol, 5.5 eq) de acetato de sodio disueltos en la mínima cantidad de agua. La mezcla de reacción vigorosamente agitada se dejó durante 3 h a reflujo y se enfrió a t. a. El precipitado formado se filtró a vacío, se lavó con agua fría y se purificó por medio de una percolada, utilizando gel de sílice como soporte y una mezcla 50:50 de hexano:acetato de etilo como eluyente.

**9,9-Dimetil-5,8,9,10-tetrahidro-6H-indolo[2,1-*a*]isoquinolin-11-ona oxima (111a).** Sólido blanco, rend. 86%, p. f. 218-20 °C; IR (pastilla KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3251, 3155, 2955, 2895, 1651, 1554, 1460, 1224, 1153, 897, 762; RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$  +DMSO)  $\delta$  (ppm) 1.10 (s), 2.31 (s), 2.55 (s), 3.06 (t,  $J = 6.6$  Hz), 3.96 (t,  $J = 6.8$  Hz), 7.05-7.26 (m), 7.31 (s), 7.46-7.59 (m), 7.16 (s); RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ +DMSO)  $\delta$  (ppm) 27.6, 28.1, 31.7, 32.1, 34.5, 35.3, 42.4, 97.1, 104.6, 110.9, 121.5, 124.9, 126.4, 127.2, 128.5, 129.3, 132.7, 134.1, 148.2; EM (IE)  $m/z$  (intensidad rel.) 280 ( $\text{M}^+$ , 100).

**3-Fluoro-9,9-dimetil-5,8,9,10-tetrahidro-6H-indolo[2,1-*a*]isoquinolin-11-ona oxima (111b).** Sólido blanco, rend. 61%, p. f. 236-37 °C; IR (pastilla KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3245, 3154, 2954, 2873, 1647, 1557, 1470, 1229, 1153, 953, 897, 817; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$  +DMSO)  $\delta$  (ppm) 1.10 (s), 2.32 (s), 2.54 (s), 3.06 (t,  $J = 6.6$  Hz), 3.96 (t,  $J = 6.7$  Hz), 6.93 (dd,  $J = 8.8, 2.2$  Hz), 7.27 (s), 7.41-7.52 (m); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 27.7, 28.4, 31.9, 32.3, 34.7, 35.5, 42.5, 97.8, 104.5, 111.1, 123.4, 123.5, 125.1, 125.2, 128.1, 131.7, 131.8, 134.3, 148.5; EM (IE)  $m/z$  (intensidad rel.) 298 ( $\text{M}^+$ , 100).

**3-Cloro-9,9-dimetil-5,8,9,10-tetrahidro-6H-indolo[2,1-*a*]isoquinolin-11-ona oxima (111c).** Sólido blanco, rend. 83%, p. f. 250-54 °C; IR (pastilla KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3242, 3152, 2954,



2867, 1653, 1550, 1483, 1457, 1222, 1154, 953, 902, 819; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ +DMSO)  $\delta$  (ppm) 1.08 (s), 2.24 (s), 2.55 (s), 3.05 (t,  $J = 6.3$  Hz), 3.96 (t,  $J = 6.6$  Hz), 7.18 (dd,  $J = 1.8, 10.2$  Hz), 7.26 (s), 7.45 (d,  $J = 8.1$  Hz), 10.13 (ba); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ +DMSO)  $\delta$  (ppm) 27.8, 28.1, 28.4, 32.1, 35.3, 42.7, 97.8, 105.4, 111.5, 123.0, 126.6, 127.4, 127.5, 127.5, 129.7, 131.6, 134.3, 147.6; EM (IE)  $m/z$  (intensidad rel.) 314 ( $\text{M}^+$ , 100); 316 ( $\text{M}^+ + 2$ , 39). HRMS (FAB+): calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ON}_2\text{Cl}$ : 314.1186, encontrado: 314.1186.

**3-Bromo-9,9-dimetil-5,8,9,10-tetrahidro-6H-indolo[2,1-a]isoquinolin-11-ona oxima (111d).** Sólido blanco, rend. 88%, p. f. 246-48 °C; IR (pastilla KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3238, 3114, 2951, 2869, 1649, 1550, 1479, 1454, 1218, 1150, 953, 897, 813; RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ +DMSO)  $\delta$  (ppm) 1.11 (s), 2.37 (s), 2.57 (s), 3.06 (t,  $J = 6.4$  Hz), 3.97 (t,  $J = 6.6$  Hz), 7.33-7.39 (m), 7.56 (s); RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ +DMSO)  $\delta$  (ppm) 27.5, 27.8, 28.2, 32.3, 35.2, 41.9, 97.9, 105.2, 110.7, 118.1, 123.3, 127.5, 128.2, 129.5, 130.1, 131.6, 135.7, 149.0; EM (IE)  $m/z$  (intensidad rel.) 358 ( $\text{M}^+$ , 99); 360 ( $\text{M}^+ + 2$ , 100).

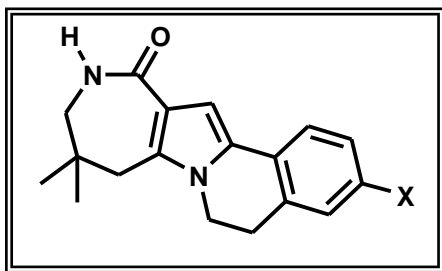
**3,9,9-Trimetil-5,8,9,10-tetrahidro-6H-indolo[2,1-a]isoquinolin-11-ona oxima (111e).** Sólido blanco, rend. 89%, p. f. 225-27 °C; IR (pastilla KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3243, 3152, 2954, 2922, 2865, 1647, 1557, 1472, 1426, 1223, 1136, 953, 898, 810; RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ +DMSO)  $\delta$  (ppm) 1.13 (s), 2.33 (s), 2.59 (s), 3.04 (t,  $J = 6.4$  Hz), 3.96 (t,  $J = 6.4$  Hz), 3.6-4.2 (ba), 6.96-7.10 (m); 7.44 (d,  $J = 7.6$  Hz); 7.38 (s); RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ +DMSO)  $\delta$  (ppm) 28.0, 28.5, 28.7, 29.34, 33.1, 35.74, 41.7, 97.9, 104.3, 116.6, 122.4, 125.8, 127.8, 128.2, 129.9, 130.4, 135.7, 136.9, 148.2; EM (IE)  $m/z$  (intensidad rel.) 294 ( $\text{M}^+$ , 100).

**3-Metoxi-9,9-dimetil-5,8,9,10-tetrahidro-6H-indolo[2,1-a]isoquinolin-11-ona oxima (111f).** Sólido blanco, rend. 93%, p. f. 249-50 °C; IR (pastilla KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3246, 3155, 2953, 2898, 2872, 1646, 1556, 1467, 1238, 1163, 951, 895, 821; RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ +DMSO)  $\delta$  (ppm) 1.12 (s), 2.41 (s), 2.61 (s), 3.06 (t,  $J = 6.4$  Hz), 3.99 (t,  $J = 6.6$  Hz), 6.77-6.84 (m), 7.14 (s); 7.46 (d,  $J = 8.4$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 27.0, 27.8, 32.2, 34.6, 40.8, 102.4, 109.1, 112.1, 120.6, 122.8, 129.3, 131.0, 136.3, 150.3, 157.1; EM (IE)  $m/z$  (intensidad rel.) 310 ( $\text{M}^+$ , 100).

**9,9-Dimetil-3-nitro-5,8,9,10-tetrahidro-6H-indolo[2,1-a]isoquinolin-11-ona oxima (111g).**

Sólido amarillo, rend. 80%, p. f. 239-40 °C; IR (pastilla KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3240, 3152, 2955, 2872, 1652, 1580, 1518, 1462, 1331, 1262, 1160, 951, 902, 800; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$  +DMSO)  $\delta$  (ppm) 1.12 (s), 2.43 (s), 2.62 (s), 3.17-3.24 (m), 4.00-4.09 (m), 7.55 (s), 7.57-7.66 (m), 8.04-8.13 (m); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ +DMSO)  $\delta$  (ppm) 27.4, 27.8, 28.1, 31.8, 32.4, 34.5, 35.2, 35.6, 41.5, 101.5, 108.7, 111.6, 122.8, 127.5, 127.8, 130.0, 134.5, 135.8, 138.0, 143.9, 144.2, 148.9, 150.9; EM (IE)  $m/z$  (intensidad rel.) 325 ( $M^+$ , 100); HRMS (FAB+): calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}_3$ : 325.1415, encontrado: 325.1426.

**VII. PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE LAS 8,8-DIMETIL-5,7,9,10-TETRAHIDRO-6H-8H-6a,10-DIAZANAFTO[2,1-a]AZULEN-11-ONAS.**



En un matraz redondo de 50 mL de fondo redondo, provisto de un agitador magnético, se colocaron 9 g de pentóxido de fósforo y 5 ml de ácido fosfórico al 85%. Una vez que se observó una mezcla homogénea se adicionaron 0.5 g de la oxima correspondiente y se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a t. a. y se le adicionó hielo, observándose la formación de un precipitado. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó a vacío y el sólido obtenido se purificó por medio de una percolada utilizando gel de sílice como fase estacionaria y como eluyente un gradiente 50-100 % de hexano:acetato de etilo.

**8,8-Dimetil-5,7,9,10-tetrahidro-6H,8H-6a,10-diazanafto[2,1-a]azulen-11-ona (12a).**

Sólido blanco, rend. 28%, p. f. 236-37 °C; IR (pastilla KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3275, 3188, 3049, 2963, 1639, 1472, 1314, 1147, 764; RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.13 (s, 6H), 2.72 (s, 2H), 3.09 (m, 4H), 3.96 (t,  $J = 6.6$ , 2H), 6.99 (s, 1H), 7.10-7.29 (m, 3H), 7.49-7.54 (m, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 26.2, 28.2, 33.1, 40.3, 51.8, 104.6, 113.2, 114.6, 122.1, 125.8,

126.8, 127.3, 128.1, 129.1, 129.5, 168.4; EM (IE)  $m/z$  (intensidad rel.) 280 ( $M^+$ , 100); HRMS (FAB+): calculado para  $C_{18}H_{20}ON_2$ : 280.1663, encontrado: 280.1654.

**3-Fluoro-8,8-Dimetil-5,7,9,10-tetrahidro-6H,8H-6a,10-diazanafto[2,1-a]azulen-11-ona**

(12b). Sólido blanco, rend. 49%, p. f. 216-18 °C; IR (pastilla KBr,  $cm^{-1}$ )  $\nu_{max}$ : 3473, 3275, 3187, 3045, 2906, 2876, 1638, 1478, 1398, 1316, 1157, 818; RMN  $^1H$  (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.12 (s, 6H), 2.68 (s, 2H), 3.06 (t,  $J = 6.8$ , 4H), 3.93 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 6.4 (ba, 1H), 6.80-7.02 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.5 (dd,  $J = 5.6, 8.6$  Hz, 1H); RMN  $^{13}C$  (50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 26.9, 29.0, 34.1, 40.3, 40.6, 52.6, 105.0, 114.3, 114.8, 124.4, 124.6, 133.0, 127.3, 128.1, 129.1, 129.5, 169.2; EM (IE)  $m/z$  (intensidad rel.) 298 ( $M^+$ , 100); HRMS (FAB+): calculado para  $C_{18}H_{19}ON_2F$ : 298.1480, encontrado: 298.1481.

**3-Cloro-8,8-Dimetil-5,7,9,10-tetrahidro-6H,8H-6a,10-diazanafto[2,1-a]azulen-11-ona**

(12c). Sólido blanco, rend. 65%, p. f. 242-44 °C; IR (pastilla KBr,  $cm^{-1}$ )  $\nu_{max}$ : 3491, 3413, 3273, 3183, 3041, 2961, 2901, 1638, 1474, 1314, 1152, 820; RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.13 (s, 6H), 2.69 (s, 2H), 3.06 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.10 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 3.94 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 6.59 (ba, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.18 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.22 (dd,  $J = 2.1, 8.1$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H); RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 26.9, 28.8, 33.9, 40.3, 40.7, 52.7, 105.7, 115.2, 124.2, 127.2, 127.7, 127.8, 131.5, 131.6, 133.9, 169.2; EM (IE)  $m/z$  (intensidad rel.) 314 ( $M^+$ , 100), 316 ( $M^+ + 2$ , 39).

**3-Bromo-8,8-Dimetil-5,7,9,10-tetrahidro-6H,8H-6a,10-diazanafto[2,1-a]azulen-11-ona**

(12d). Sólido nacarado, rend. 47%, p. f. 230-32 °C; IR (pastilla KBr,  $cm^{-1}$ )  $\nu_{max}$ : 3402, 3274, 3187, 3044, 2957, 1638, 1472, 1314, 1150, 819; RMN  $^1H$  (200 MHz,  $CDCl_3 + DMSO-d_6$ )  $\delta$  (ppm) 1.13 (s, 6H), 2.71 (s, 2H), 3.08 (t, 2H), 3.13 (d, 2H), 3.95 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.07 (ba, 1H), 7.34-7.41 (m, 3H); RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 26.3, 28.1, 28.3, 33.1, 40.4, 40.9, 51.8, 105.3, 114.8, 118.9, 122.3, 131.6, 133.7, 168.3; EM (IE)  $m/z$  (intensidad rel.) 358 ( $M^+$ , 100), 360 ( $M^+ + 2$ , 98).

### **3-Metoxi-8,8-Dimetil-5,7,9,10-tetrahidro-6H,8H-6a,10-diazanafto[2,1-a]azulen-11-ona**

(**12f**). Sólido beige, rend. 34%, p. f. 259-61 °C; IR (pastilla KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3477, 3272, 3179, 3035, 2960, 1637, 1484, 1392, 1300, 1252, 1166, 816; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.12 (s, 6H), 2.69 (s, 2H), 3.03-3.10 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.92 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 6.50 (ba, 1H), 6.73 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.82 (dd,  $J = 2.7, 8.4$  Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.48 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 26.9, 29.2, 33.9, 40.4, 40.8, 55.3, 52.7, 103.7, 113.1, 114.9, 121.8, 124.3, 129.9, 131.5, 132.4, 133.2, 158.3, 169.4; EM (IE)  $m/z$  (intensidad rel.) 310 ( $\text{M}^+$ , 100).

### **8,8-Dimetil-3-nitro-5,7,9,10-tetrahidro-6H,8H-6a,10-diazanafto[2,1-a]azulen-11-ona**

(**12g**). Sólido amarillo claro, rend. 25%, p. f. 263-65 °C; IR (pastilla KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3405, 3268, 3182, 3041, 2963, 2927, 2878, 1616, 1513, 1470, 1324, 1089, 1025, 800; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.14 (s, 6H), 2.73 (s, 2H), 3.10 (d, 2H), 3.20 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 4.02 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 6.48 (ba, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.60 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.11 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.14 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 26.9, 28.8, 34.2, 40.2, 40.6, 52.6, 109.4, 116.9, 123.0, 123.2, 123.5, 128.0, 130.3, 134.8, 135.4, 145.4, 168.7; EM (IE)  $m/z$  (intensidad rel.) 325 ( $\text{M}^+$ , 100).

## **VIII. EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD CITOTÓXICA**

Con el fin de determinar la ventana farmacológica, las indoloisoquinolinas **113a-g** y las diazanaftoazulenonas **12a-g** se evaluaron de manera preliminar a la concentración de 50  $\mu\text{M}$ . Las curvas de la concentración inhibitoria media ( $\text{IC}_{50}$ ) en cada línea celular de cáncer probada se obtuvieron evaluando a las indoloisoquinolinas **113a-g** y las diazanaftoazulenonas **12a-g** a siete concentraciones diferentes en un rango de 1 a 100  $\mu\text{M}$ .

Los compuestos disueltos en dimetilsulfóxido (20 mM) se diluyeron en el medio de cultivo hasta obtener las diluciones adecuadas para el estudio. La Kenpaullona **2** y la Alsterpaullona **3** se emplearon como control positivo a cinco concentraciones en un rango de 0.01 a 5  $\mu\text{M}$ .

Las cinco líneas celulares de cáncer humano que se utilizaron fueron: **U-251** glioma: sistema nervioso central, **PC-3** cáncer de próstata, **K-562** leucemia, **HCT-15** cáncer de colon y **MCF-7** cáncer de mama. Cada línea celular fue cultivada en medio RPMI 1640 suplementado con suero fetal bovino (10%), L-glutamina (2 mM), penicilina (100 IU/mL), estreptomicina (100 µg/mL) y aminoácidos no esenciales (1%). Los cultivos se incubaron a 37 °C, humedad del 95%, en una atmósfera con un 5% de CO<sub>2</sub>.

Posterior al cultivo, las células adherentes fueron separadas por procedimientos convencionales. Con una solución de tripsina-EDTA para obtener suspensiones celulares. La cantidad viable en cada línea celular se determinó empleando el método de exclusión de azul de tripano en un hematocitómetro.

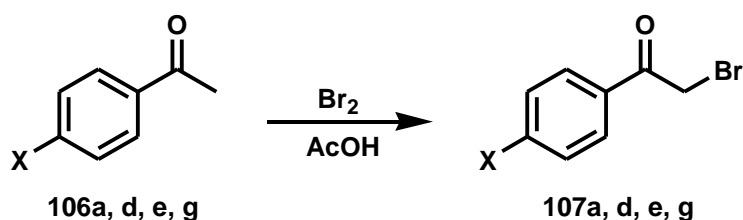
En una placa de Elisa de 96 pozos se colocaron de 5,000 a 10,000 células viables (dependiendo de la línea celular) y se incubaron a 37 °C durante 24 h. Transcurrido este tiempo, las células fueron tratadas con los compuestos probados e incubadas durante 48 h. Posteriormente, las células se fijaron in situ por adición de 50 µL de una solución fría de ácido tricloroacético al 50%. Después las células ya fijadas se incubaron durante 30 min. a temperatura ambiente con una solución de sulforrodamina B al 0.4% (SRB). Transcurrido el tiempo, se eliminó el exceso de solución colorida en las placas de Elisa y se efectuaron lavados con ácido acético al 1%. Las placas se secaron a temperatura ambiente.

Los complejos proteína-SRB se disolvieron en una solución amortiguadora tris (tris[hidroximetil]aminometano). La densidad óptica de las soluciones en cada pozo se determinó en un lector de Elisa a 515 nm.

# DISCUSIÓN DE RESULTADOS

## I. SÍNTESIS DE LAS TETRAHIDRODIAZANAFTOAZULENONAS 12a-g

La síntesis se inició con la reacción de bromación en la posición  $\alpha$  al carbonilo de las acetofenonas *para* sustituidas **106a, d, e, g**, utilizando bromo y ácido acético como catalizador y disolvente, obteniendo las  $\alpha$ -bromoacetofenonas *p*-sustituidas **107a, d, e, g**.



Comp	X	t (h)	T (°C)	Rdto. (%)	P. f. (°C)	IR $\nu_{\max}$	
						-C=O	-NO <sub>2</sub>
<b>107a</b>	H	1	25	87	43-44	1694	
<b>107d</b>	Br	1.30	25	97	102-104	1697	
<b>107e</b>	CH <sub>3</sub>	1.15	25	90	38-40	1689	
<b>107g</b>	NO <sub>2</sub>	0.30	60	93	98-99	1702	1595,1342

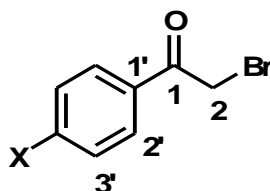
**Tabla 6.** Resultados de la reacción de bromación de las acetofenonas **107a, d, e, g**.

Como se puede observar en la Tabla 6, hay influencia en la reactividad de los grupos X que se encuentran en la posición *para*, ya que los tiempos de reacción varían dependiendo de este grupo. En el caso del grupo nitro (grupo desactivante), se requirió de calentamiento a 60 °C para que se llevara a cabo la reacción, mientras que para los demás casos la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente. Los rendimientos obtenidos fueron muy buenos. Por otro lado las  $\alpha$ -bromoacetofenonas *p*-sustituidas **107b, c, f**, ya se disponían en el laboratorio.

Las estructuras de los compuestos **107a-g**, se corroboraron mediante sus propiedades espectroscópicas.<sup>a</sup>

El espectro de IR del compuesto **107d** (X = Br) muestra una banda de absorción en 1694 cm<sup>-1</sup> característica del grupo carbonilo de la arilcetona que se atribuye al alargamiento del enlace C=O. Algunos datos espectroscópicos de IR para los compuestos **107a, d, e, g**, se muestran en la Tabla 6.

En el espectro de RMN <sup>1</sup>H de **107d** (X = Br), se observa una señal simple en 4.41 ppm, que integra para 2H y que se asignó a los hidrógenos H-2; con lo que se corrobora que la bromación se llevó a cabo. Las dos señales centradas en 7.64 y 7.86 ppm corresponden al sistema AA'BB', doble de dobles con constantes de acoplamiento de 2.0, 9.0 y 2.0, 9.0 Hz, respectivamente. Los desplazamientos químicos observados en los espectros de RMN <sup>1</sup>H para los compuestos **107a, d, e, g**, se muestran en la Tabla 7.



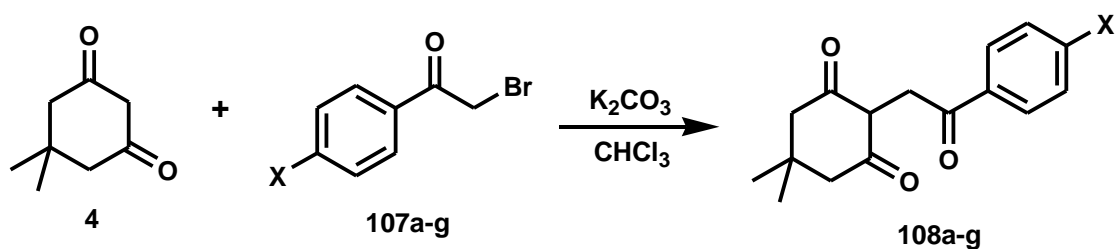
Comp.	X	
<b>107a</b>	H	(200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 4.47 (s, 2H), 7.46-7.66 (m, 3H), 8.00 (dt, <i>J</i> = 1.48, 1.38 Hz, 2H).
<b>107d</b>	Br	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 4.41 (s, 2H), 7.64 (dt, <i>J</i> = 2.0, 9.0 Hz, 2H), 7.86 (dt, <i>J</i> = 2.0, 9.0 Hz, 2H)
<b>107e</b>	CH <sub>3</sub>	(200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 2.44 (s, 3H), 4.44 (s, 2H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.9 (dd, <i>J</i> = 2.0, 8.4 Hz, 2H)
<b>107g</b>	NO <sub>2</sub>	(200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 4.50 (s, 2H), 8.17 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 8.35 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H)

**Tabla 7.** Señales de los espectros de RMN <sup>1</sup>H de las α-bromo acetofenonas **107a, d, e, g**.

<sup>a</sup> Para fines prácticos, se discute detalladamente la espectroscopía de IR, RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C y espectrometría de masas de un compuesto *p*-sustituido y para los demás compuestos los valores se resumen en Tablas.

La segunda reacción consistió en la alquilación de la dimedona **4**, mediante el procedimiento experimental descrito por Katritzky,<sup>58</sup> el cual consistió en hacer reaccionar a **4** con las  $\alpha$ -bromo acetofenonas *para*-sustituidas **107a-g**, utilizando como base carbonato de potasio anhidro y cloroformo como disolvente. La reacción se agitó vigorosamente durante toda la noche, a temperatura ambiente, obteniendo los compuestos tricarbónicos **108a-g**. En la mayoría de las reacciones se recuperó aproximadamente el 15% de dimedona.

En este caso, también se observó la influencia del sustituyente X en las condiciones de reacción, ya que fue necesario calentar a 40 °C cuando se utilizó la 4-nitroacetofenona bromada, mientras que con los otros sustituyentes la reacción se efectuó a temperatura ambiente. Los productos se purificaron por recristalización, ya que cuando se intentó purificarlos por cromatografía en columna se descomponen. Los compuestos tricarbónicos **108a-g** se obtuvieron como sólidos blancos. En la Tabla 8 se muestran los resultados obtenidos en la reacción de alquilación de las diferentes acetofenonas bromadas **108a-g**.

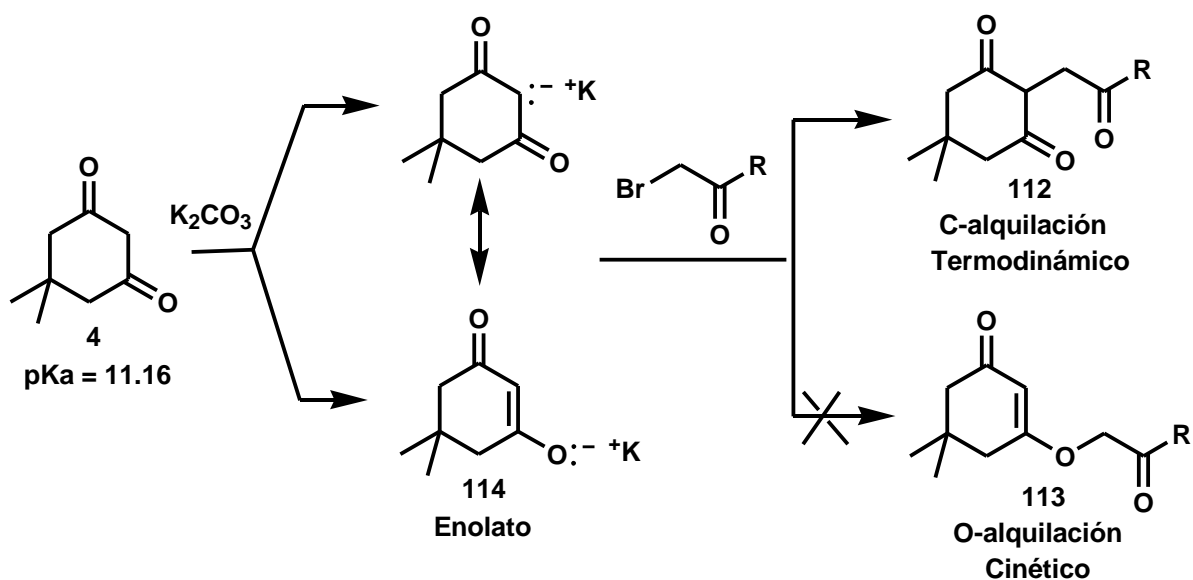


Comp	X	T °C	Rdto. (%)	P. f. (°C)
<b>108a</b>	H	25	40	171-173
<b>108b</b>	F	25	67	144-146
<b>108c</b>	Cl	25	56	163-164
<b>108d</b>	Br	25	75	154-155
<b>108e</b>	CH <sub>3</sub>	25	55	98-100
<b>108f</b>	OCH <sub>3</sub>	25	49	151-153
<b>108g</b>	NO <sub>2</sub>	40	81	179-182

**Tabla 8.** Resultados de la reacción de C-alquilación.



La alquilación de los compuestos 1,3-dicarbonílicos presenta el problema de poder obtener tanto el producto de C-alquilación **112**, como el de O-alquilación **113** (Esquema 30). En este caso la regioquímica puede ser controlada, ya que de los dos sitio nucleofílicos del ion enolato **114**, de acuerdo a la teoría de ácidos y bases duros y blandos (HSAB) el oxígeno es más duro que el carbono. Las reacciones de sustitución nucleofílica del tipo  $S_N2$  proceden mejor cuando el nucleófilo y el grupo saliente son ambos duros o ambos suaves. En esta reacción el grupo saliente es el ion bromuro que es suave y, por lo tanto, tiene más afinidad por el carbono. Por otro lado, la estabilidad del par iónico anión-cación está determinada por referencia a los ácidos y bases duros y blandos, de manera que los cationes más pequeños y más duros como el  $Mg^{2+}$  y el  $Li^+$  se asocian más fuertemente con el enolato, que los iones  $Na^+$  y  $K^+$ .<sup>59</sup> Desde este punto de vista, también se favorece la C-alquilación ya que la base que se empleó ( $K_2CO_3$ ), contiene iones potasio. El control de la temperatura es otro factor que influye, ya que permite la obtención del producto cinético (O-alquilado) o bien del producto termodinámico (C-alquilado). En esta reacción la temperatura está controlada, para que se favorezca el producto termodinámico.



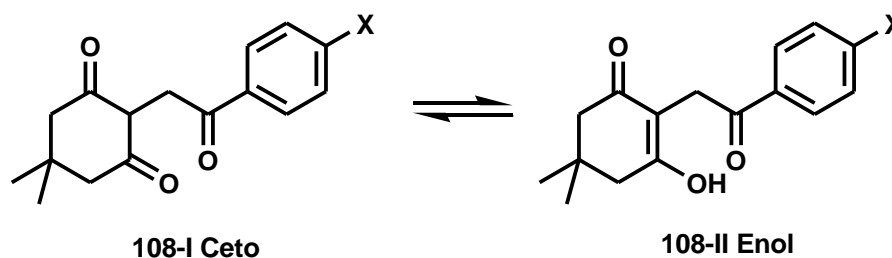
Esquema 30

El espectro de IR del compuesto tricarbónico **108c** mostró bandas en 1688 y 1599  $\text{cm}^{-1}$  señales producidas por la flexión del enlace C-C-C y el alargamiento del enlace C=O que apoyan la presencia de los grupos carbonilo. Los espectros de IR se determinaron por la técnica de pastilla de KBr, razón por la cual no se observan las señales del tautómero enólico. Las bandas de absorción en el IR de los compuestos **108a-g** se presentan en la Tabla 9.

Comp.	X	$\nu_{\text{max}} (\text{cm}^{-1})$
<b>108a</b>	H	1685 y 1569 (-C=O).
<b>108b</b>	F	1691, 1598 y 1555 (-C=O).
<b>108c</b>	Cl	1688, 1599 y 1569 (-C=O).
<b>108d</b>	Br	1694, 1581 y 1556 (-C=O).
<b>108e</b>	CH <sub>3</sub>	1719, 1615 y 1567 (-C=O).
<b>108f</b>	OCH <sub>3</sub>	2835 (-OCH <sub>3</sub> ), 1677 y 1603 (-C=O).
<b>108g</b>	NO <sub>2</sub>	1696 y 1565 (-C=O), 1530 (-NO <sub>2</sub> ).

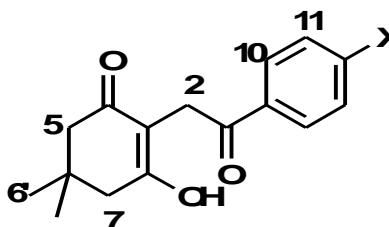
**Tabla 9.** Principales bandas de absorción del espectro IR de los compuestos tricarbónicos **108a-g**

Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de los compuestos **108a-g** muestran señales que indican la presencia del equilibrio ceto-enol que se produce, cuando este tipo de compuestos se encuentran en disolución. Las señales que predominan en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  son las del tautómero enol **108-II**, por lo que solamente se describen las señales que le corresponden. Únicamente, en el espectro del compuesto **108g** ( $\text{X} = \text{NO}_2$ ), se observó el tautómero enólico.



**Esquema 31**

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto **108c** muestra una señal simple en 1.05 ppm que integra para 6 hidrógenos y que se asignó a los hidrógenos del grupo gem dimetilo. Un singulete en 2.32 ppm, que corresponde a los hidrógenos H-5 y H-7 e integra para 4 hidrógenos. Un singulete en 3.99 ppm que se asignó a los hidrógenos de la posición 2. Las señales doble de dobles centradas en 7.46 y 8.15 ppm con  $J = 1.9$  y 8.6 Hz. corresponden al sistema AA'BB' del anillo de benceno. No se observó la señal del hidrógeno del hidroxilo del enol. En la Tabla 10 se muestran las señales para todos los enoles **108-IIa-g**.

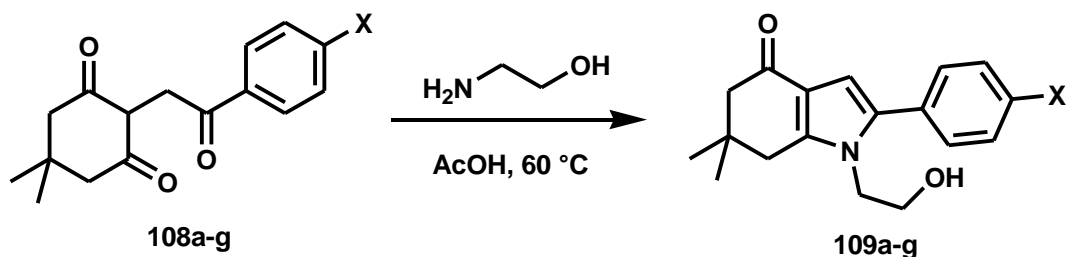


Comp.	X	
<b>108a</b>	H	(200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 1.04 (s, 6H), 2.32 (s, 4H), 4.03 (s, 2H), 7.45-7.55 (m, 3H), 7.55-7.67 (m, 2H).
<b>108b</b>	F	(200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 1.05 (s, 6H), 2.32 (s, 4H), 3.99 (s, 2H), 7.10-7.20 (m, 2H), 8.22-8.30 (m, 2H).
<b>108c</b>	Cl	(200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 1.05 (s, 6H), 2.32 (s, 4H), 3.99 (s, 2H), 7.46 (dd, $J = 1.7, 8.6$ Hz, 2H), 8.15 (dd, $J = 1.9, 8.6$ Hz, 2H).
<b>108d</b>	Br	(200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 1.05 (s, 6H), 2.32 (s, 4H), 3.98 (s, 2H), 7.60-7.65 (m, 2H), 8.07 (dd, $J = 1.9, 8.7$ Hz, 2H).
<b>108e</b>	$\text{CH}_3$	(300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 1.04 (s, 6H), 2.31 (s, 4H), 2.42 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 7.28 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 8.11 (dd, $J = 2.4, 9.9$ Hz, 2H).
<b>108f</b>	$\text{OCH}_3$	(300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 1.04 (s, 6H), 2.31 (s, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.97 (s, 2H), 6.95 (dd, $J = 2.0, 8.8$ Hz, 2H), 8.19 (dd, $J = 2.0, 8.8$ Hz, 2H).
<b>108g</b>	$\text{NO}_2$	(300 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}$ ) $\delta$ 1.07 (s, 6H), 2.32 (s, 4H), 3.95 (s, 2H), 8.13 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 8.28 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H).

**Tabla 10.** Desplazamientos químicos de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  para los enoles **108-IIa-g**

El espectro de masas de **108c** mostró como ion molecular el fragmento de  $m/z$  258, que corresponde a su masa molecular, con una abundancia relativa del 37% y como pico base el fragmento de  $m/z$  105.

Una vez obtenidos los compuestos tricarbónicos **108a-g** se sometieron a la reacción de Paal-Knorr utilizando etanolamina como amina primaria y así generar las indolonas **109a-g**. La reacción se realizó empleando ácido acético como catalizador y disolvente a una temperatura de 60 °C. Los rendimientos y puntos de fusión obtenidos para las indolonas **109a-g** se muestran en la Tabla 11.



Comp	X	Rdto. (%)	P. f. (°C)
<b>109a</b>	H	64	172-174
<b>109b</b>	F	60	161-163
<b>109c</b>	Cl	55	165-166
<b>109d</b>	Br	53	159-160
<b>109e</b>	CH <sub>3</sub>	62	153-154
<b>109f</b>	OCH <sub>3</sub>	45	155-156
<b>109g</b>	NO <sub>2</sub>	60	184-185

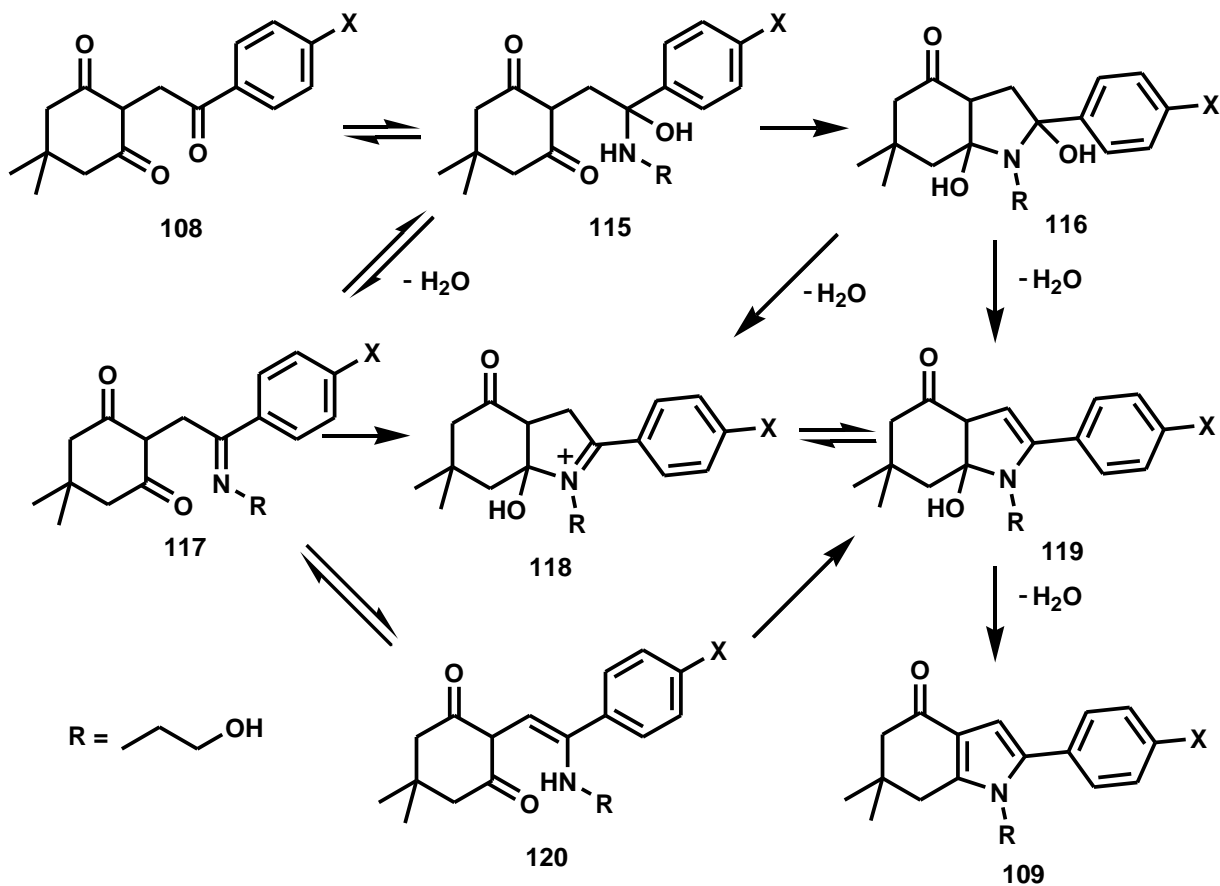
**Tabla 11.** Resultados de la reacción de Paal-Knorr.

Inicialmente, la reacción se llevó a cabo empleando como disolvente etanol y 3 gotas de HCl concentrado como catalizador a reflujo (Tabla 12), pero se observó que los tiempos de reacción eran de aproximadamente 20 h y los rendimientos eran semejantes a los obtenidos con ácido acético por lo que se optó preparar dichas indolonas **109a-g**, usando las condiciones de reacción sin el HCl. Los rendimientos de esta reacción son moderados y van del 45 al 64%.

Condiciones de reacción		EtOH/HCl		AcOH, 60°C		
Comp	X	T (h)	Rdto. (%)	T (h)	Rdto. (%)	P. f. (°C)
<b>109c</b>	Cl	20	52	8	55	165-166
<b>109d</b>	Br	23	41	6	43	159-160
<b>109g</b>	NO <sub>2</sub>	23	49	6	60	184-185

**Tabla 12.** Comparación de diferentes condiciones en la reacción de Paal-Knorr.

El mecanismo de reacción que se propone para esta reacción se muestra en el Esquema 32. El primer paso es la adición de la amina a uno de los grupos carbonilo formando el hemiaminal **115**, que por eliminación de una molécula de agua forma la imina **117**, y se tautomeriza a la enamina **120**. El equilibrio hemiaminal-imina-enamina se sabe que es rápido y reversible, así que el paso determinante de la velocidad de la reacción es el cierre del anillo a partir de los intermediarios **115**, **117** ó **120**. En el artículo presentado por Sundberg<sup>60</sup> acerca de este mecanismo se menciona la presencia del intermediario **116**, el cual debe formarse por la ciclación del hemiaminal **115**. Por otro lado, Katritzky<sup>61</sup> argumenta que la ciclación se lleva a cabo vía la enamina **120**. Y Amarnath<sup>62</sup> cuando estudió esta reacción y siguió su curso por RMN <sup>13</sup>C detectó a la imina **117**. En todos los casos el paso final es la eliminación de una molécula de agua del intermediario común **119**.



Esquema 32

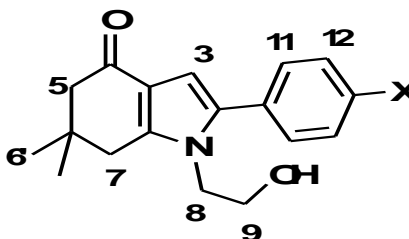
En el caso de la reacción para obtener las indolonas **109a-g** es posible que el mecanismo se lleve a cabo mediante las tres alternativas, ya que del paso **116** a **119**, se elimina una molécula de agua que genera un enlace arílico que es estable. Sin embargo en un mecanismo general en el que no se tenga un fenilo en la posición 2 el mecanismo se llevaría a cabo, mediante los equilibrios imina-enamina.

El espectro de IR de la 2-(4-clorofenil)-tetrahydroindol-4-ona **109c** muestra bandas en 3255  $\text{cm}^{-1}$  y 1627  $\text{cm}^{-1}$  que son características de la presencia del grupo -OH y el carbonilo de cetona en un anillo de 6-miembros, respectivamente. La Tabla 13 muestra las bandas de absorción en el IR de los compuestos **109a-g**.

Comp.	X	$\nu_{\text{max}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )
<b>109a</b>	H	3325 (-OH), 1624 (-C=O).
<b>109b</b>	F	3340 (-OH), 1629 (-C=O).
<b>109c</b>	Cl	3255 (-OH), 1627 (-C=O).
<b>109d</b>	Br	3258 (-OH), 1628 (-C=O).
<b>109e</b>	CH <sub>3</sub>	3303 (-OH), 1635 (-C=O).
<b>109f</b>	OCH <sub>3</sub>	3331 (-OH), 2835 (-OCH <sub>3</sub> ), 1635 (-C=O).
<b>109g</b>	NO <sub>2</sub>	3444 (-OH), 1656 (-C=O), 1595 (-NO <sub>2</sub> ).

**Tabla 13.** Principales bandas de absorción en el IR de las indolonas **109a-g**

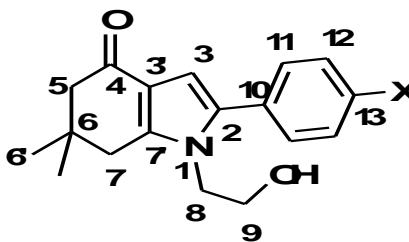
El espectro de RMN <sup>1</sup>H del compuesto **109c** muestra un singulete en 1.10 ppm que integra para 6H y se asignó a los grupos dimetilo geminales, dos siguletes en 2.23 y 2.70 ppm que integran cada uno para 2H, se asignaron a los hidrógenos H-7 y H-5, respectivamente. En 2.77 ppm, se observa la banda que corresponde al hidrógeno del hidroxilo. Los dos tripletes que aparecen en 3.69 y 4.03 ppm se asignaron a los metilenos H-8 y H-9 de la cadena unida al N con  $J = 6.0$  Hz. El sigulete en 6.50 ppm correspondió a H-3 del anillo del pirrol. La señal en 7.38 ppm que integra para 4H, se asignó a los hidrógenos del anillo de benceno *para* sustituido. Los desplazamientos químicos observados en el espectro de RMN <sup>1</sup>H de los compuestos **109a-g**, se enlistan en la Tabla 14.



Comp.	X	
<b>109a</b>	H	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> +DMSO) δ 1.16 (s, 6H), 2.32 (s, 2H), 2.79 (s, 2H), 3.54 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 3.99 (ba, 1H), 4.02 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 6.42 (s, 1H), 7.41 (m, <i>J</i> = 4.6 Hz, 5H).
<b>109b</b>	F	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> +DMSO) δ 1.16 (s, 6H), 2.34 (s, 2H), 2.77 (s, 2H), 3.56 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.98 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 4.36 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 7.11 (dd, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 5.4, 9.0 Hz, 2H).
<b>109c</b>	Cl	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.10 (s, 6H), 2.23 (s, 2H), 2.70 (s, 2H), 2.77 (ba, 1H), 3.69 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 4.02 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 7.38 (s, 4H).
<b>109d</b>	Br	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.09 (s, 6H), 2.21 (s, 2H), 2.69 (s, 2H), 2.88 (s, 1H), 3.71 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 4.02 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 7.32 (dt, <i>J</i> = 8.6, 1.9 Hz, 2H); 7.54 (dt, <i>J</i> = 8.6, 1.8 Hz, 2H).
<b>109e</b>	CH <sub>3</sub>	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.06 (s, 6H), 2.28 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.72 (s, 2H), 3.00 (ba, 1H), 3.67 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 4.03 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 7.20-7.31 (m, 4H).
<b>109f</b>	OCH <sub>3</sub>	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.12 (s, 6H), 2.28 (s, 2H), 2.62 (ba, 1H), 2.72 (s, 2H), 3.68 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.01 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.33 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H).
<b>109g</b>	NO <sub>2</sub>	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.13 (s, 6H), 1.95 (s, 1H), 2.30 (s, 2H), 2.74 (s, 2H), 3.75 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 4.12 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 8.26 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H).

**Tabla 14.** Desplazamientos químicos observados en los espectros de RMN <sup>1</sup>H de las indolonas **109a-g**

El espectro de RMN <sup>13</sup>C del compuesto **109c** exhibe 15 señales y el experimento DEPT indica que 8 de ellas son señales para átomos de carbono hidrogenados. El desplazamiento químico de la señal para el carbono del carbonilo aparece en 194.1 ppm. Las señales adicionales que indican la formación del anillo del pirrol se observan en 135.1 y 106.1 ppm y corresponden a C-2 y C-3 respectivamente; las señales en 46.5 y 61.4 ppm se asignaron a los metilenos C-8 y C-9, respectivamente. Los desplazamientos químicos observados en los espectros de RMN <sup>13</sup>C de los compuestos **109a-g** se enlistan en la Tabla 15.



X Comp.	H 109a	F 109b	Cl 109c	Br 109d	CH <sub>3</sub> 109e	OCH <sub>3</sub> 109f	NO <sub>2</sub> 109f
No. de C	δ (ppm)						
2	135.4	135.4	135.1	135.2	136.5	136.2	138.9
3	104.6	104.8	106.1	106.1	105.5	105.4	108.0
3'	118.3	118.3	119.2	119.0	118.7	118.8	119.8
4	192.4	192.8	194.1	194.2	194.2	194.1	193.9
5	51.5	51.4	51.5	51.3	51.2	51.4	51.6
6	34.9	34.8	35.4	35.4	35.4	35.4	35.4
6'	28.3	28.3	28.2	28.7	28.7	28.7	28.7
7	35.9	36.0	36.7	36.6	36.7	36.7	36.8
7'	144.1	143.9	144.9	145.4	145.4	144.9	146.0
8	46.1	46.0	46.5	46.5	46.5	46.4	46.7
9	60.2	60.3	61.4	61.3	61.5	61.6	61.5
10	132.1	128.1	130.8	131.1	129.2	124.6	134.1
11	128.1	130.8	130.7	131.8	129.3	130.9	129.5
12	128.8	115.0	128.9	131.0	129.4	114.0	124.0
13	127.2	163.4	134.0	122.2	137.9	159.4	146.9
13'	-	-	-	-	21.2	55.3	-

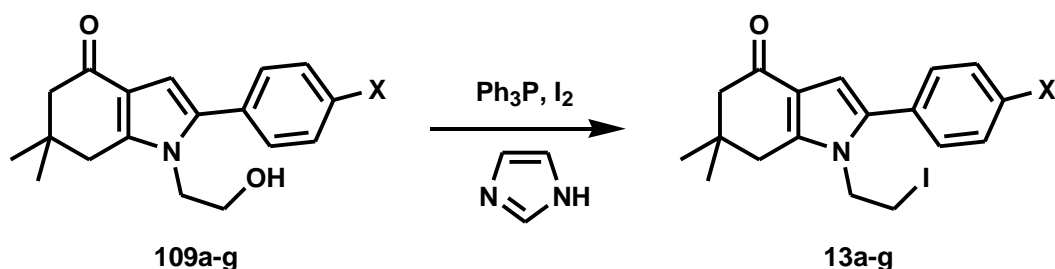
**Tabla 15.** Desplazamientos químicos observados en los espectros de RMN <sup>13</sup>C de las indolonas **109a-g**

El espectro de masas de la indolona **109c** muestra como ion molecular el fragmento de  $m/z$  317 que corresponde a su masa molecular y el pico base es el fragmento de  $m/z$  217.

La reacción de sustitución del grupo hidroxilo en los compuestos **109a-g** por yoduro para generar los compuestos **13a-g**, se realizó utilizando una mezcla de PPh<sub>3</sub>/I<sub>2</sub>/imidazol en una proporción 1:1.5:1.5, utilizando diclorometano como disolvente. El tiempo de reacción fue de 1h y los rendimientos que se obtuvieron en general fueron buenos.



La Tabla 16 muestra los rendimientos obtenidos, y los puntos de fusión de los compuestos **13a-g**.

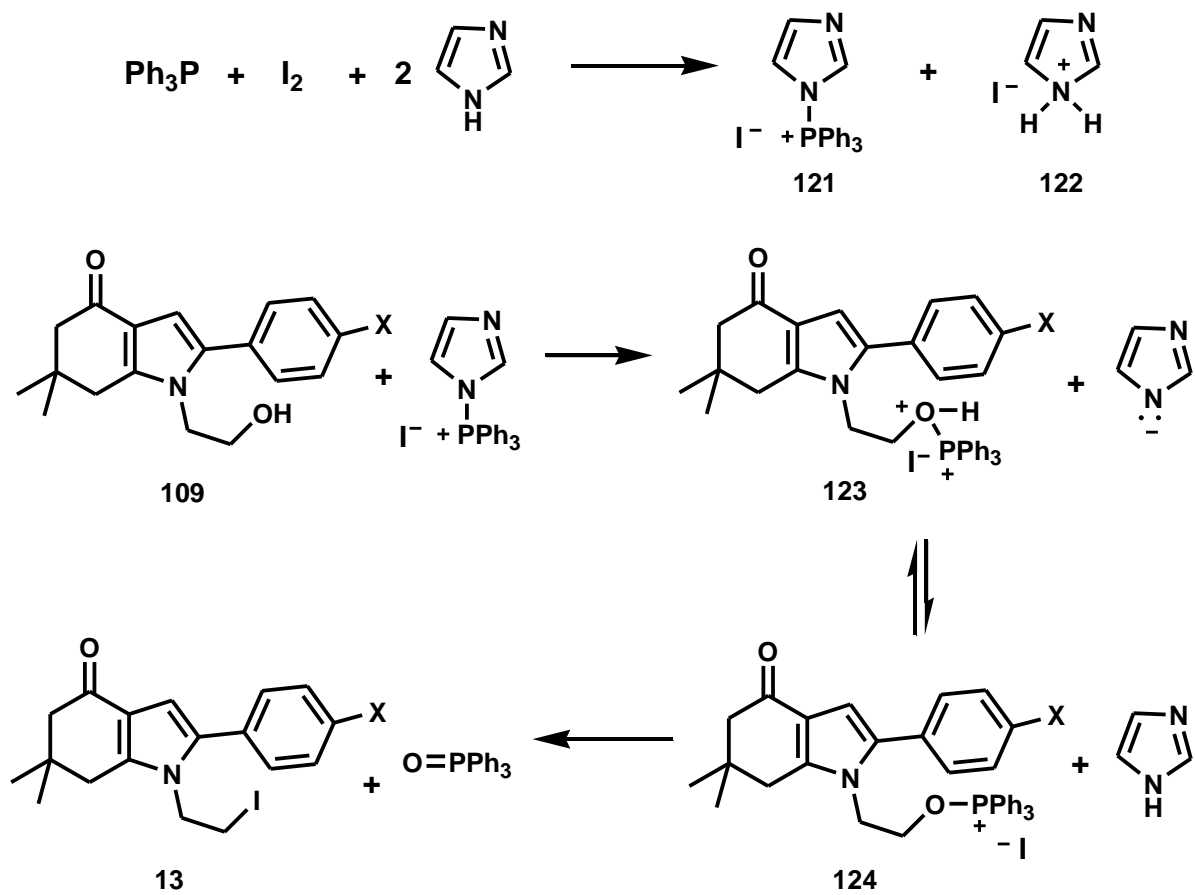


Comp	X	Rdto. (%)	P. f. (°C)
<b>13a</b>	H	85	140-142
<b>13b</b>	F	79	140-141
<b>13c</b>	Cl	76	125-126
<b>13d</b>	Br	71	143-145
<b>13e</b>	CH <sub>3</sub>	66	97-98
<b>13f</b>	OCH <sub>3</sub>	72	134-135
<b>13g</b>	NO <sub>2</sub>	69	150-151

**Tabla 16.** Resultados de la reacción de sustitución de los alcoholes **109a-g**.

La transformación del alcohol al compuesto yodado se puede explicar mediante el mecanismo de reacción que se muestra en el Esquema 33.<sup>63</sup>

El primer paso de la propuesta mecanística, es una reacción entre la trifenilfosfina, el yodo y el imidazol, para formar las sales **121** y **122**. El ataque nucleofílico del oxígeno del alcohol **109**, sobre el fósforo de la sal **121**, genera el intermediario **123**, el cual se transforma en el **124**, mediante una reacción ácido-base. La reacción de sustitución nucleofílica intramolecular del yoduro **124** desplaza al óxido de la trifenilfosfina generando el compuesto yodado **13**.



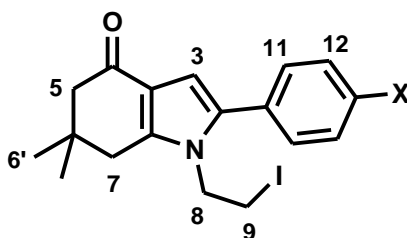
Esquema 33

El espectro de IR de la 2-(4-clorofenil)-1-(2-yodoetil)-indol-4-ona **13c** confirmó que la reacción de sustitución nucleofílica se llevó a cabo, ya que no se observó la banda ancha en  $3255 \text{ cm}^{-1}$ , típica del alargamiento del enlace  $\text{-OH}$ . También mostró la banda que corresponde al alargamiento del enlace  $\text{C}=\text{O}$  del grupo carbonilo de cetona en  $1651 \text{ cm}^{-1}$ . En la Tabla 17, se muestran los valores de las bandas de absorción representativas de las indolonas **13a-g**.

Comp.	X	$\nu_{\max}$ (cm <sup>-1</sup> )
<b>13a</b>	H	2867 (-C-N), 1656 (-C=O).
<b>13b</b>	F	2861 (-C-N), 1658 (-C=O).
<b>13c</b>	Cl	2872 (-C-N), 1651 (-C=O).
<b>13d</b>	Br	2871 (-C-N), 1654 (-C=O).
<b>13e</b>	CH <sub>3</sub>	2873 (-C-N), 1648 (-C=O).
<b>13f</b>	OCH <sub>3</sub>	2969 (-C-N), 2840 (-OCH <sub>3</sub> ), 1652 (-C=O).
<b>13g</b>	NO <sub>2</sub>	2867 (-C-N), 1656 (-C=O), 1599 y 1342 (-NO <sub>2</sub> ).

**Tabla 17.** Bandas de absorción de los espectros de IR de las indolonas **13a-g**

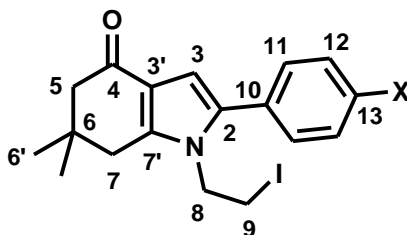
El espectro de RMN <sup>1</sup>H del compuesto **13c** (X = Cl) muestra un singulete en 1.19 ppm, que integra para 6H y que se asignó a los grupos dimetilo geminales unido a C-6, los siguletes que se observan en 2.39 y 2.70 ppm, que integran cada una para 2H, corresponden a los metilenos de las posiciones H-7 y H-5 respectivamente. Las señales que hicieron evidente la sustitución del hidroxilo por el yoduro fueron dos triplete, uno en 3.03 ppm, asignado a H-9, y que se desplazó a campo alto y otro en 4.22 ppm, asignado a H-8, que se desplazó a campo bajo con respecto a cuando estaba sustituido el grupo -OH. El singulete en 6.56 ppm, que integra para 1H, se asignó al hidrógeno de la posición 3 del anillo de pirrol de la indolona. También, se aprecian las señales que corresponden al sistema AA'BB' del anillo de benceno *para* sustituido. En la Tabla 18 se muestran las señales observadas en los espectros de RMN <sup>1</sup>H de las indolonas **13a-g**.



Comp	X	
<b>13a</b>	H	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.19 (s, 6H), 2.40 (s, 2H), 2.71 (s, 2H), 3.03 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 4.23 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 7.34-7.47 (m, 5H).
<b>13b</b>	F	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.19 (s, 6H), 2.39 (s, 2H), 2.67 (s, 2H), 3.02 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 4.20 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 7.14 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.9 Hz, 2H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 5.3, 2.3 Hz, 2H).
<b>13c</b>	Cl	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.19 (s, 6H), 2.39 (s, 2H), 2.70 (s, 2H), 3.03 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 4.22 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H).
<b>13d</b>	Br	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.19 (s, 6H), 2.39 (s, 2H), 2.70 (s, 2H), 3.03 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 4.22 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 9.0, 1.8 Hz, 2H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.1 Hz, 2H).
<b>13e</b>	CH <sub>3</sub>	(200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.19 (s, 6H), 2.40 (s, 5H), 2.70 (s, 2H), 3.03 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 4.23 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 7.24 (s, 4H).
<b>13f</b>	OCH <sub>3</sub>	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.19 (s, 6H), 2.39 (s, 2H), 2.69 (s, 2H), 3.03 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.20 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.96 (dd, <i>J</i> = 2.0, 8.8 Hz, 2H), 7.28 (dd, <i>J</i> = 2.1, 8.8 Hz, 2H).
<b>13g</b>	NO <sub>2</sub>	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.20 (s, 6H), 2.42 (s, 2H), 2.73 (s, 2H), 3.06 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 4.31 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 8.31 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H).

**Tabla 18.** Señales observadas en los espectros de RMN <sup>1</sup>H de las indolonas **13a-g**

El espectro de RMN <sup>13</sup>C del compuesto **13c** exhibe 14 señales y el experimento DEPT indica que 8 de ellas corresponden a carbonos hidrogenados. De las 4 señales que se encuentran en fase positiva, 3 corresponden a carbonos metínicos: las señales en 130.4 y 132.1 ppm se asignaron a C-11 y C-12 del anillo del fenilo unido a C-2 respectivamente, y la señal en 106.6 ppm se asignó a C-3 del anillo del pirrol. La cuarta señal en 28.8 ppm se asignó a los carbonos dimetilo geminales. Los metilenos que se aprecian en fase negativa, son las señales en 51.9 y 36.4 ppm que se asignaron a C-5 y C-7, respectivamente, y las señales en 46.4 y 0.5 ppm a C-8 y C-9. La señal del carbono de cetona se observó en 193.5 ppm. En la Tabla 19 se enumeran los desplazamientos químicos observados en los espectros de RMN <sup>13</sup>C de las indolonas **13a-g**.



X	H	F	Cl	Br	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>
Comp.	13a	13b	13c	13d	13e	13f	13f
No. de C	δ (ppm)						
2	135.4	134.2	134.3	134.1	135.5	135.2	133.1
3	106.2	106.4	106.6	106.7	105.9	105.7	108.6
3'	119.7	119.7	119.8	119.8	119.6	119.5	120.4
4	193.6	193.5	193.5	193.5	193.7	193.6	193.4
5	51.9	51.9	51.9	51.9	51.9	51.9	51.9
6	35.6	35.6	35.6	35.6	35.5	35.6	35.6
6'	28.9	28.8	28.8	28.8	28.8	28.9	28.8
7	36.4	36.4	36.4	36.4	36.4	36.4	36.5
7'	143.0	142.9	143.2	143.3	142.9	142.6	144.6
8	46.4	46.3	46.4	46.4	46.4	46.4	46.6
9	0.7	0.5	0.5	0.5	0.8	0.8	0.1
10	132.0	128.1	130.5	131.0	129.0	124.3	138.5
11	128.9	130.9	130.1	130.4	128.9	130.4	128.9
12	129.0	116.1	129.2	132.1	129.6	114.3	124.3
13	128.2	164.3	134.1	122.5	138.2	159.6	147.1
13'	-	-	-	-	21.2	55.3	-

**Tabla 19.** Desplazamientos químicos observados en los espectros de RMN <sup>13</sup>C de las indolonas **13a-g**

El espectro de masas de **13c** mostró el fragmento de  $m/z$  393 como ion molecular y como pico base.

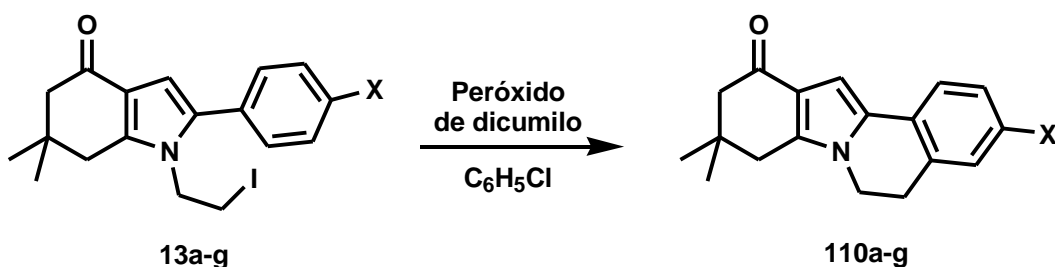
El paso clave de la ruta sintética fue la reacción de ciclación oxidativa vía radicales libres de las 1-(2-yodoetil)-indolonas **13a-g**, para generar los compuestos **110a-g**.

En estudios realizados por Muchoswki<sup>52</sup> en los que utiliza el proceso fenton para realizar la ciclación de *N*-(*w*-yodoalquil)indoles, se observó que el radical CH<sub>3</sub><sup>•</sup> es quien inicia el proceso

en cadena producir la ciclación, como se observa en el mecanismo de reacción del Esquema 23 (pag. 38). En el caso del peróxido de dicumilo también se genera el radical metilo, que de la misma manera es el iniciador del proceso de ciclación Esquema 34. Dado que se conocía la formación de este radical con el DCP. La hipótesis que se planteó fue que “utilizando como iniciador el DCP, sería posible la reacción de ciclación radical oxidativa en este tipo de sistemas en ausencia de metales”, ventaja que representa la eliminación de las condiciones tóxicas.

En la reacción que se llevó a cabo, se utilizó 1.5 eq de peróxido de dicumilo como iniciador de los radicales, que se adicionaron en lapsos de 1.5 h hasta completar tiempos totales de reacción de 7.5 h.

El primer experimento se llevó a cabo con el compuesto **13b** (X = F) y dado que procedió con buen rendimiento, tales condiciones de reacción se usaron para ciclar los demás compuestos. Los rendimientos de esta reacción para los demás sustituyentes fueron de moderados a buenos como se muestra en la Tabla 20.



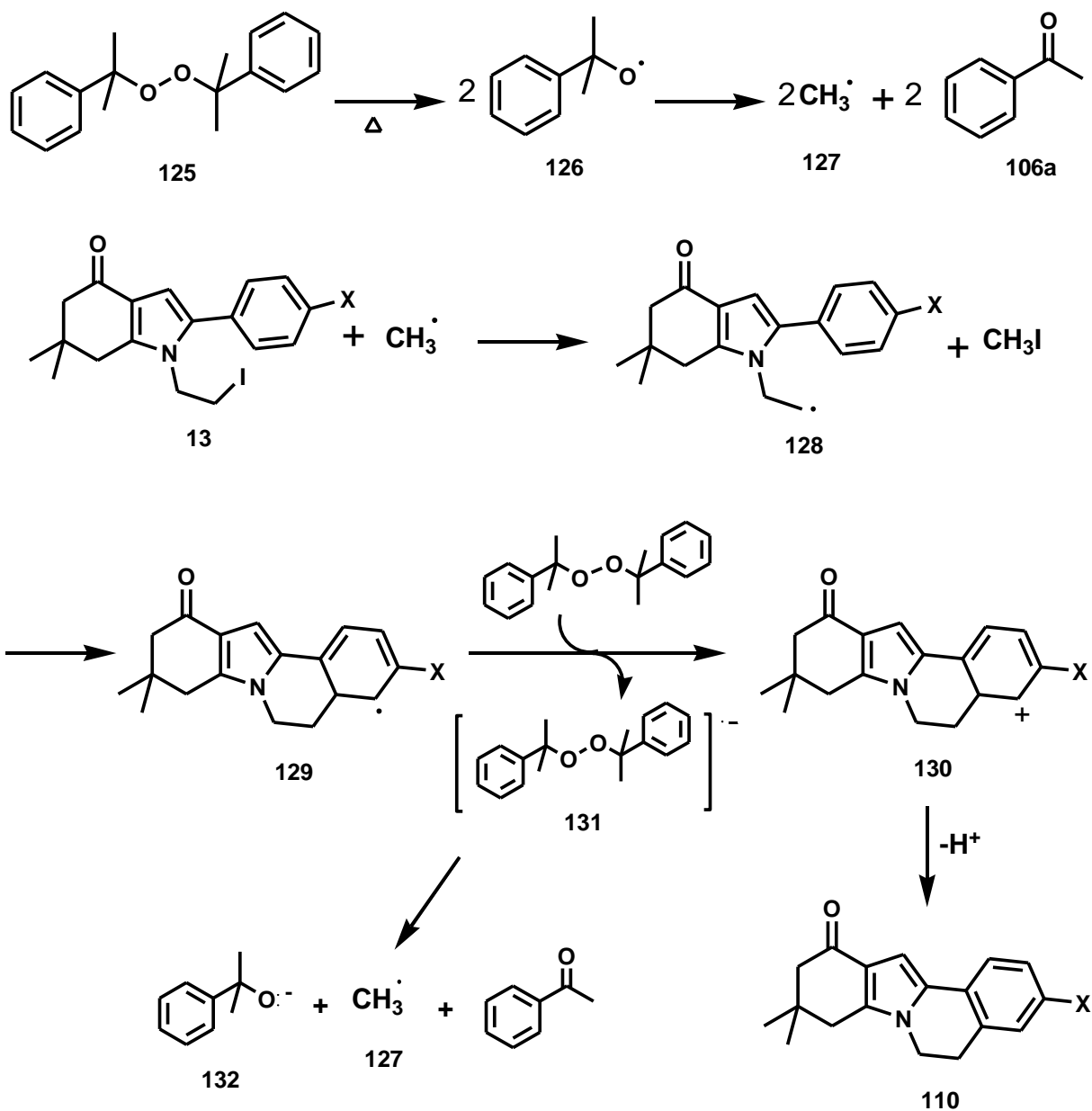
Comp	X	Rdto. (%)	P. f. (°C)
<b>110a</b>	H	82	148-150
<b>110b</b>	F	91	179-180
<b>110c</b>	Cl	85	199-200
<b>110d</b>	Br	53	190-191
<b>110e</b>	CH <sub>3</sub>	32	177-178
<b>110f</b>	OCH <sub>3</sub>	53	201-203
<b>110g</b>	NO <sub>2</sub>	64	230-232

**Tabla 20.** Resultados de la reacción de ciclación oxidativa vía radicales libres de **13a-g**.

Como se puede observar en la Tabla anterior, hay influencia sobre el rendimiento de la reacción dependiendo del sustituyente X en las tetrahidroindolonas **110a-g**. Así, el mejor rendimiento se obtuvo cuando  $X = F$  y el menor rendimiento cuando  $X = CH_3$ . Otra observación interesante que se debe hacer notar es que la ciclación se lleva a cabo aún cuando el sustituyente sobre el anillo aromático es bromo, ya que estos bromuros generan también radicales libres en condiciones típicas de hidruro de tri-*n*-butilestaño. Una ventaja adicional es que en éste método no se utilizan metales pesados, con lo cual se evitan problemas de purificación y toxicidad. Además, es un proceso relativamente fácil de realizar y las condiciones de reacción son suaves y neutras.

En este tipo de procesos no se había utilizado antes el peróxido de dicumilo (DCP) como oxidante e iniciador de radicales libres. El DCP se utiliza en exceso o mínimo en cantidades estequiométricas, debido a que se fragmenta homolíticamente y posteriormente forma un radical metilo, mediante un proceso degenerativo, como se muestra en el Esquema 34.

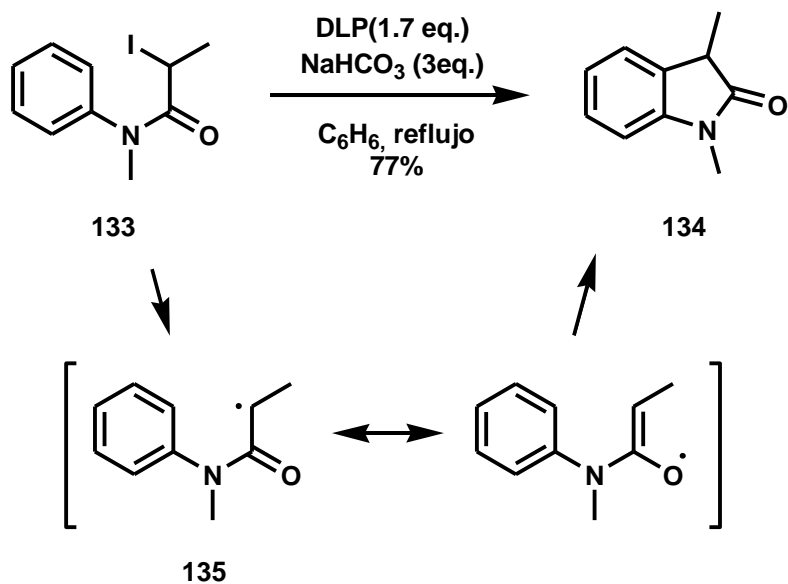
El mecanismo que se propone para la reacción de ciclación oxidativa de los compuestos **13a-g** se inicia con la fragmentación térmica del peróxido de dicumilo (DCP) **125**, que forma el radical metilo **127**, el cual es una especie muy reactiva capaz de generar el radical **128**, que es más estable. Posteriormente, ocurre una adición intramolecular al sistema aromático, formando el radical **129**, el cual transfiere un electrón al peróxido, para formar el catión aromático **130**, que reestablece su aromaticidad por la eliminación de un protón. Por otro lado, el anion radical **131** que se forma en el proceso puede fragmentarse heterolíticamente para formar el anion **132**, el radical metilo **127** y acetofenona (Esquema 34). Así, el peróxido de dicumilo **125** actúa en esta reacción como iniciador de radicales libres y como oxidante, por lo que se requiere una relación estequiométrica de yoduro de alquilo y peróxido de dicumilo, para que la reacción se lleve a cabo. Experimentalmente se utilizó un exceso del peróxido (1.5 eq).



**Esquema 34.** Propuesta del mecanismo de reacción de la ciclación radical oxidativa.

Cabe mencionar que este proceso había sido realizado por Renaud<sup>64</sup> utilizando peróxido de dilaurilo, el cual se comporta de manera similar al DCP. Sin embargo, en el ejemplo más parecido, sólo fue probado en el derivado de  $\alpha$ -yodoacetamida **133**, que además de ser más reactivo, genera un radical secundario **135**, el cual está estabilizado debido a que se encuentra en resonancia con el grupo carbonilo (Esquema 35).





Esquema 35

La estructura de los compuestos tetracíclicos **110a-g**, se corroboró mediante sus espectros de IR, RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  y EM.

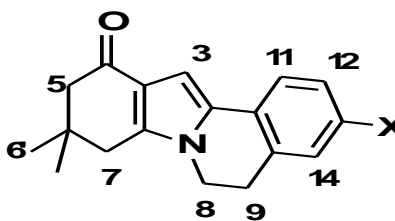
En el espectro de IR del compuesto **110c** se observó la señal característica del alargamiento del enlace C=O del grupo carbonilo en  $1647 \text{ cm}^{-1}$  y la señal del enlace -C-N de la indolona en  $2868 \text{ cm}^{-1}$ .

En la Tabla 21 se muestran las bandas de absorción características para los compuestos **110a-g**.

Comp	X	$\nu_{\text{max}} (\text{cm}^{-1})$
<b>110a</b>	H	2871 (-C-N), 1647 (-C=O).
<b>110b</b>	F	2869 (-C-N), 1646 (-C=O).
<b>110c</b>	Cl	2868 (-C-N), 1647 (-C=O).
<b>110d</b>	Br	2871 (-C-N), 1649 (-C=O).
<b>110e</b>	CH <sub>3</sub>	2871 (-C-N), 1650 (-C=O).
<b>110f</b>	OCH <sub>3</sub>	2872 (-C-N), 2835 (-OCH <sub>3</sub> ), 1654 (-C=O).
<b>110g</b>	NO <sub>2</sub>	2879 (-C-N), 1653 (-C=O), 1575 y 1330 (-NO <sub>2</sub> ).

**Tabla 21.** Bandas de absorción en los espectros de IR de los compuestos **110a-g**

En la Tabla 22 se muestran las señales de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de las tetrahidroindoloisoquinolinas **110a-g**.



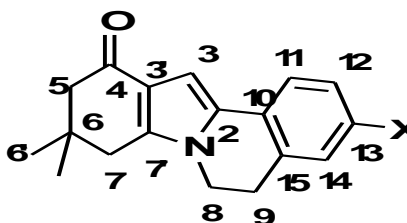
Comp.	X	
<b>110a</b>	H	(300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.16 (s, 6H), 2.38 (s, 2H), 2.65 (s, 2H), 3.08 (t, $J = 6.6$ , 2H), 3.97 (t, $J = 6.6$ , 2H), 6.87 (s, 1H), 7.12-7.28 (m, 3H), 7.53 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H).
<b>110b</b>	F	(300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 1.16 (s, 6H), 2.39 (s, 2H), 2.65 (s, 2H), 3.08 (t, $J = 6.8$ , 2H), 3.98 (t, $J = 6.8$ , 2H), 6.81 (s, 1H), 6.89-7.01 (m, 2H), 7.49 (dd, $J = 5.6, 8.5$ Hz, 1H).
<b>110c</b>	Cl	(300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 1.16 (s, 6H), 2.39 (s, 2H), 2.65 (s, 2H), 3.07 (t, $J = 6.7$ , 2H), 3.97 (t, $J = 6.7$ , 2H), 6.85 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 1.89$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 2.16, 8.28$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.28$ Hz, 1H).
<b>110d</b>	Br	(300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 1.16 (s, 6H), 2.38 (s, 2H), 2.65 (s, 2H), 3.07 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.97 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H).
<b>110e</b>	$\text{CH}_3$	(200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 1.16 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.40 (s, 2H), 2.65 (s, 2H), 2.17 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.97 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H).
<b>110f</b>	$\text{OCH}_3$	(200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 1.16 (s, 6H), 2.38 (s, 2H), 2.65 (s, 2H), 3.06 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.96 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.83 (dd, $J = 2.8, 8.4$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).
<b>110g</b>	$\text{NO}_2$	(300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 1.17 (s, 6H), 2.41 (s, 2H), 2.69 (s, 2H), 3.21 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.06 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.10-8.15 (m, 2H).

**Tabla 22.** Señales observadas en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de los compuestos **110a-g**

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto tetracíclico **110c** mostró una señal simple en 1.16 ppm, que integra para 6H, y fue asignada a los grupos dimetilo geminales y dos singuletes en 2.39 y 2.65 ppm que integran cada uno para 2H, fueron asignados a los hidrógenos H-7 y H-5, respectivamente. Dos tripletes en 3.07 y 3.97 ppm, que integran cada uno para 2H y fueron

asignados a los hidrógenos H-9 y H-8; la presencia de estas señales indican que la ciclación se llevó a cabo. Los siguientes señales que integran para 1H, con multiplicidad de doblete en 7.18 ppm con  $J = 1.89$  Hz, el doble de dobles centrado en 7.22 ppm con  $J = 2.16$  y 8.28 Hz y el doblete en 7.44 ppm con  $J = 8.28$  Hz, se asignaron a H-14, H-12 y H-11 respectivamente.

Tabla 23 se muestran los desplazamientos químicos de los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  de las tetrahydroindoloisoquinolinas **110a-g**.



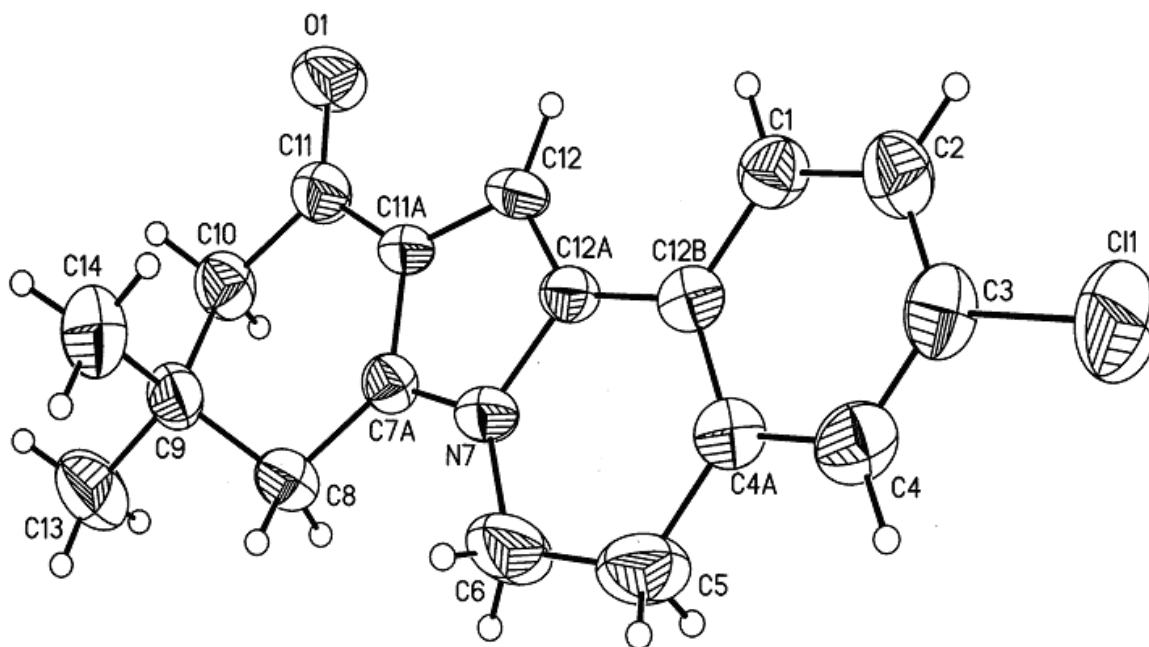
X Comp.	H 110a	F 110b	Cl 110c	Br 110d	CH <sub>3</sub> 110e	OCH <sub>3</sub> 110f	NO <sub>2</sub> 110g
No. de C	$\delta$ (ppm)						
2	131.2	130.6	131.9	132.2	136.5	132.0	134.8
3	99.9	99.6	100.4	100.5	99.3	98.4	103.9
3'	119.8	119.8	119.9	119.8	119.7	119.7	120.8
4	193.4	193.5	193.4	193.4	193.6	193.4	193.2
5	52.1	52.1	52.1	52.1	52.0	52.1	52.1
6	35.3	35.4	35.3	35.3	35.4	35.4	35.3
6'	28.8	28.8	28.8	28.8	28.9	28.9	28.8
7	35.6	35.6	35.6	35.6	35.6	35.6	35.7
7'	142.1	142.1	142.4	142.4	142.2	141.8	143.7
8	41.0	40.7	40.7	40.7	41.0	40.9	40.7
9	28.8	28.9	28.7	28.6	28.9	29.2	28.8
10	130.3	125.0	127.2	127.7	126.0	121.8	130.8
11	122.9	124.7	124.2	124.5	123.0	124.4	123.2
12	127.5	114.6	127.7	130.6	128.6	113.1	123.6
13	126.6	163.0	130.3	120.0	130.4	158.4	145.6
14	127.9	114.9	127.9	130.8	128.3	113.4	123.2
15	128.7	132.5	131.8	130.4	131.6	131.4	129.5
13'	-	-	-	-	21.2	55.3	-

**Tabla 23.** Desplazamientos químicos observados en los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  de las tetrahydroindoloisoquinolinas **110a-g**

El espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de **110c** presentó 17 señales y el experimento DEPT presentó 9 señales para carbonos con hidrógeno. De las 5 señales que se observan en fase positiva, 3 se atribuyen a los carbonos metínicos del anillo del benceno: C-14 en 127.9 ppm, C-12 en 127.7 ppm, C-11 en 124.2 ppm; la señal que aparece en 100.4 ppm corresponde al carbono del anillo del pirrol C-3, y la señal restante en 28.8 ppm a los metilos C-6'. De las 4 señales que aparecen en fase negativa, las que aparecen a 52.1 y 35.6 ppm se asignaron a los metilenos C-5 y C-7, respectivamente; las otras 2 señales en 40.7 y 28.7 ppm se asignaron a los carbonos C-8 y C-9. Finalmente, la señal del carbonilo de la cetona se observó en 193.4 ppm.

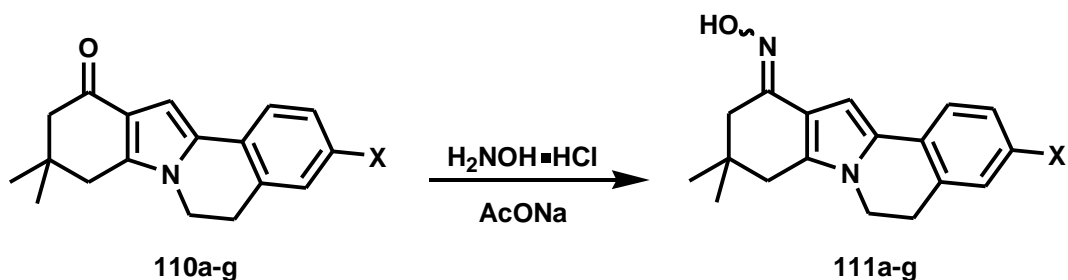
El espectro de masas de **110c** mostró el ion molecular de  $m/z$  299 que corresponde a su masa molecular.

La estructura de la 3-cloro-9,9-dimetil-5,8,9,10-tetrahidro-6*H*-indolo[2,1-*a*]isoquinolin-11-ona **110c** se corroboró por difracción de rayos-X. La proyección ORTEP para **110c** se muestra en la Figura 19.



**Figura 19.** Representación ORTEP del compuesto **110c**.

La parte final de la secuencia sintética consistió en la reacción de transposición de Beckmann, para lo cual fue necesario la formación previa de las oximas **111a-g**, lo cual se logró haciendo reaccionar las tetrahidroindoloisoquinolinas **110a-g** con el clorhidrato de la hidroxilamina. La reacción se llevó a cabo en condiciones de catálisis ácida controlada, ya que el pH óptimo de formación de las oximas es de aproximadamente 4 en medio ácido etanol-agua, y para mantenerlo se formó *in situ* un sistema amortiguador de ácido acético-acetato de sodio. En la Tabla 24 se registran los rendimientos y puntos de fusión de las oximas **111a-g**.



Comp	X	Rdto. (%)	P. f. (°C)
<b>111a</b>	H	86	218-220
<b>111b</b>	F	61	236-237
<b>111c</b>	Cl	83	250-254
<b>111d</b>	Br	88	246-248
<b>111e</b>	CH <sub>3</sub>	89	225-227
<b>111f</b>	OCH <sub>3</sub>	93	249-250
<b>111g</b>	NO <sub>2</sub>	80	239-240

**Tabla 24.** Resultados de la reacción para la obtención de las oximas **111a-g**.

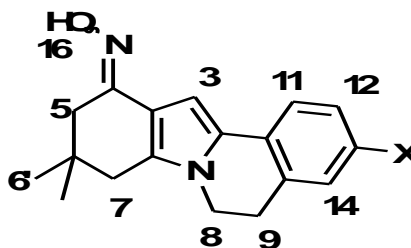
El seguimiento del curso de la reacción por cromatografía en capa fina mostró que la materia prima desaparecía totalmente después de 3h, por lo que fue el tiempo de reacción que se adoptó para todos los sustratos. Los rendimientos obtenidos fueron buenos y los productos se obtuvieron como una mezcla de las oximas, *E* y *Z* **111a-g**. Las oximas **111a-g** se caracterizaron como mezclas y su estructura se corroboró a través de las técnicas espectroscópicas IR, RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, así como espectrometría de masas.

En el espectro de IR de la oxima **111c** (X = Cl) se observó una banda de absorción intensa en  $3242\text{ cm}^{-1}$ , corresponde al alargamiento del grupo OH, así como las bandas debidas al alargamiento de los enlaces C=N y N-O de la oxima. La banda característica del alargamiento del enlace C=O de los precursores carbonílicos ya no se observa. La banda en  $2867\text{ cm}^{-1}$  se asignó al enlace -C-N de la indolona. En la Tabla 25 se muestran las principales bandas de absorción de los espectros de IR.

Comp.	X	$\nu_{\max}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )
<b>111a</b>	H	3251 (-OH), 2895 (-C-N), 1651 (C=N), 952 (N-O).
<b>111b</b>	F	3245 (-OH), 2873 (-C-N), 1647 (C=N), 953 (N-O).
<b>111c</b>	Cl	3242 (-OH), 2867 (-C-N), 1653 (C=N), 953 (N-O).
<b>111d</b>	Br	3238 (-OH), 2869 (-C-N), 1649 (C=N), 953 (N-O).
<b>111e</b>	CH <sub>3</sub>	3243 (-OH), 2865 (-C-N), 1647 (C=N), 953 (N-O).
<b>111f</b>	OCH <sub>3</sub>	3246 (-OH), 2898 (-C-N), 2872 (-OCH <sub>3</sub> ), 1646 (C=N), 951 (N-O).
<b>111g</b>	NO <sub>2</sub>	3240 (-OH), 2872 (-C-N), 1652 (C=N), 1580 (-NO <sub>2</sub> ), 951 (N-O).

**Tabla 25.** Bandas de absorción en los espectros de IR de las oximas **111a-g**

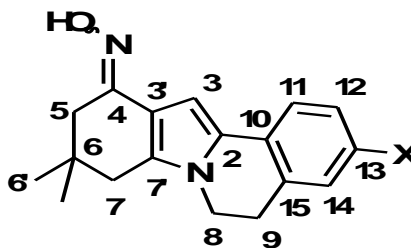
En el espectro de RMN <sup>1</sup>H de la oxima **111c**, el singulete en 1.08 ppm se asignó a los hidrógenos de los metilos H-6'. Un singulete en 2.24 ppm y otro en 2.55 ppm fueron asignados a H-7 y H-5 respectivamente. Se observan dos tripletes en 3.05 y 3.96 ppm que fueron asignadas a los hidrógenos H-9 y H-8. En la región de los aromáticos un doble de dobles centrado en 7.18 ppm con constantes de acoplamiento de  $J = 1.8$  y  $10.2$  Hz fueron asignados a H-12 y H-14. El hidrógeno H-11 se atribuyó a un doblete centrado en 7.45 ppm, con constante de acoplamiento  $J = 8.1$  Hz. El singulete en 7.26 ppm que integra para 1H correspondió al H-3 del anillo de la indolona que se desplazó a campo bajo, debido al efecto de la oxima. En 10.13 ppm se observó una señal pequeña y ancha que se asignó al hidrógeno del hidroxilo de la oxima. En la Tabla 26 se incluyen las señales de los espectros de RMN <sup>1</sup>H del las oximas **111a-g**.



Comp.	X	
<b>111a</b>	H	(200 MHz, CDCl <sub>3</sub> +DMSO) δ 1.10 (s), 2.31 (s), 2.55 (s), 3.06 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz), 3.96 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz), 7.05-7.26 (m), 7.31 (s), 7.46-7.59 (m); 7.16 (s).
<b>111b</b>	F	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> +DMSO) δ 1.10 (s), 2.32 (s), 2.54 (s), 3.06 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz), 3.96 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz), 6.93 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.2 Hz), 7.27 (s), 7.41-7.52 (m).
<b>111c</b>	Cl	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> +DMSO) δ 1.08 (s), 2.24 (s), 2.55 (s), 3.05 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz), 3.96 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz), 7.18 (dd, <i>J</i> = 1.8, 10.2 Hz), 7.26 (s), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz), 10.13 (ba).
<b>111d</b>	Br	(200 MHz, CDCl <sub>3</sub> +DMSO) δ 1.11 (s), 2.37 (s), 2.57 (s), 3.06 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz), 3.97 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz), 7.33-7.39 (m), 7.56 (s).
<b>111e</b>	CH <sub>3</sub>	(200 MHz, CDCl <sub>3</sub> +DMSO) δ 1.13 (s), 2.33 (s), 2.59 (s), 3.04 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz), 3.96 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz), 3.6-4.2 (ba), 6.96-7.10 (m); 7.44 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz); 7.38 (s).
<b>111f</b>	OCH <sub>3</sub>	(200 MHz, CDCl <sub>3</sub> +DMSO) δ 1.12 (s), 2.41 (s), 2.61 (s), 3.06 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz), 3.99 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz), 6.77-6.84 (m), 7.14 (s); 7.46 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz).
<b>111g</b>	NO <sub>2</sub>	RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> +DMSO) δ 1.12 (s), 2.43 (s), 2.62 (s), 3.17-3.24 (m), 4.00-4.09 (m), 7.55 (s), 7.57-7.66 (m), 8.04-8.13 (m).

**Tabla 26.** Señales observadas en los espectros de RMN <sup>1</sup>H de las oximas **111a-g**

La señal que hace evidente la presencia de la oxima **111c** en el espectro de RMN <sup>13</sup>C, es la señal en 147.6 ppm que fue asignada al carbono C-4 y que se desplaza a campo alto, debido a que ahora es un átomo de nitrógeno al que se encuentra unido, y no a un oxígeno como en el compuesto **110c**. Las señales del resto de la estructura son muy semejantes a las de la cetona de partida **110c**. En la Tabla 27 aparecen los desplazamientos químicos que se observan en los espectros de RMN <sup>13</sup>C de las oximas **111a-g**.



X Comp.	H 111a	F 111b	Cl 111c	Br 111d	CH <sub>3</sub> 111e	OCH <sub>3</sub> 111f	NO <sub>2</sub> 111g
No. de C	δ (ppm)						
2	134.1	134.3	134.3	135.7	136.9	136.3	138.0
3	97.1	97.0	97.8	97.9	97.2	102.4	101.5
3'	104.6	104.5	105.4	105.2	104.3	109.1	108.7
4	150.8	158.6	147.6	149.0	159.9	157.1	150.9
5	32.1	35.5	32.2	32.3	33.1	32.2	32.4
6	34.5	39.2	38.2	38.5	35.1	39.5	38.5
6'	27.6	27.8	27.8	27.5	28.0	27.0	27.4
7	35.3	39.7	35.4	35.2	35.7	34.6	35.2
7'	132.7	128.1	131.6	131.6	135.7	131.0	135.8
8	42.4	42.5	42.7	41.9	41.7	40.8	41.5
9	28.1	28.4	28.1	27.8	28.5	27.8	27.8
10	129.4	125.2	127.5	127.5	125.8	120.6	134.6
11	121.5	123.5	123.0	123.3	122.4	122.8	122.8
12	126.4	113.5	127.4	130.1	128.2	112.1	130.0
13	124.9	148.5	127.5	118.2	129.9	150.3	148.9
14	127.2	114.0	126.7	129.5	127.8	112.1	122.2
15	128.5	131.8	129.7	128.2	130.4	129.3	127.8
13'	-	-	-	-	20.9	54.1	-

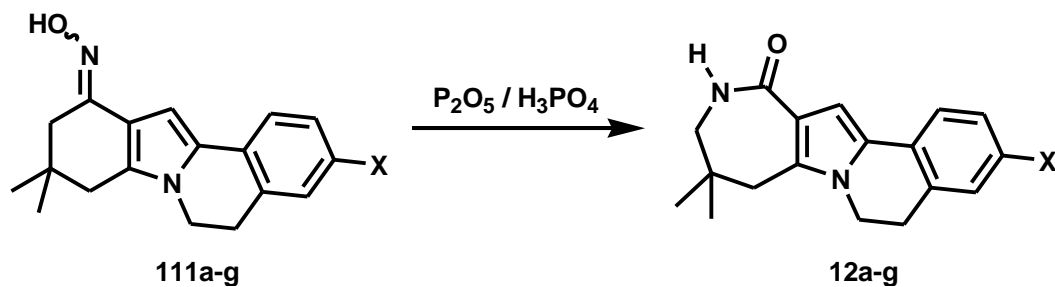
**Tabla 27.** Desplazamientos químicos observados en los espectros de RMN <sup>13</sup>C de las oximas **111a-g**

La masa molecular de la oxima **111c** se ratificó por espectrometría de masas, al observarse el fragmento de  $m/z$  314 que corresponde al ion molecular y es el pico base.

Las tetrahidrodiazanaphthoazulenonas **12a-g** se obtuvieron por la transposición tipo Beckmann de la mezcla de oximas **111a-g** utilizando ácido polifosfórico como catalizador y disolvente, que se generó *in situ* mezclando pentóxido de fósforo y ácido fosfórico. La reacción se realizó



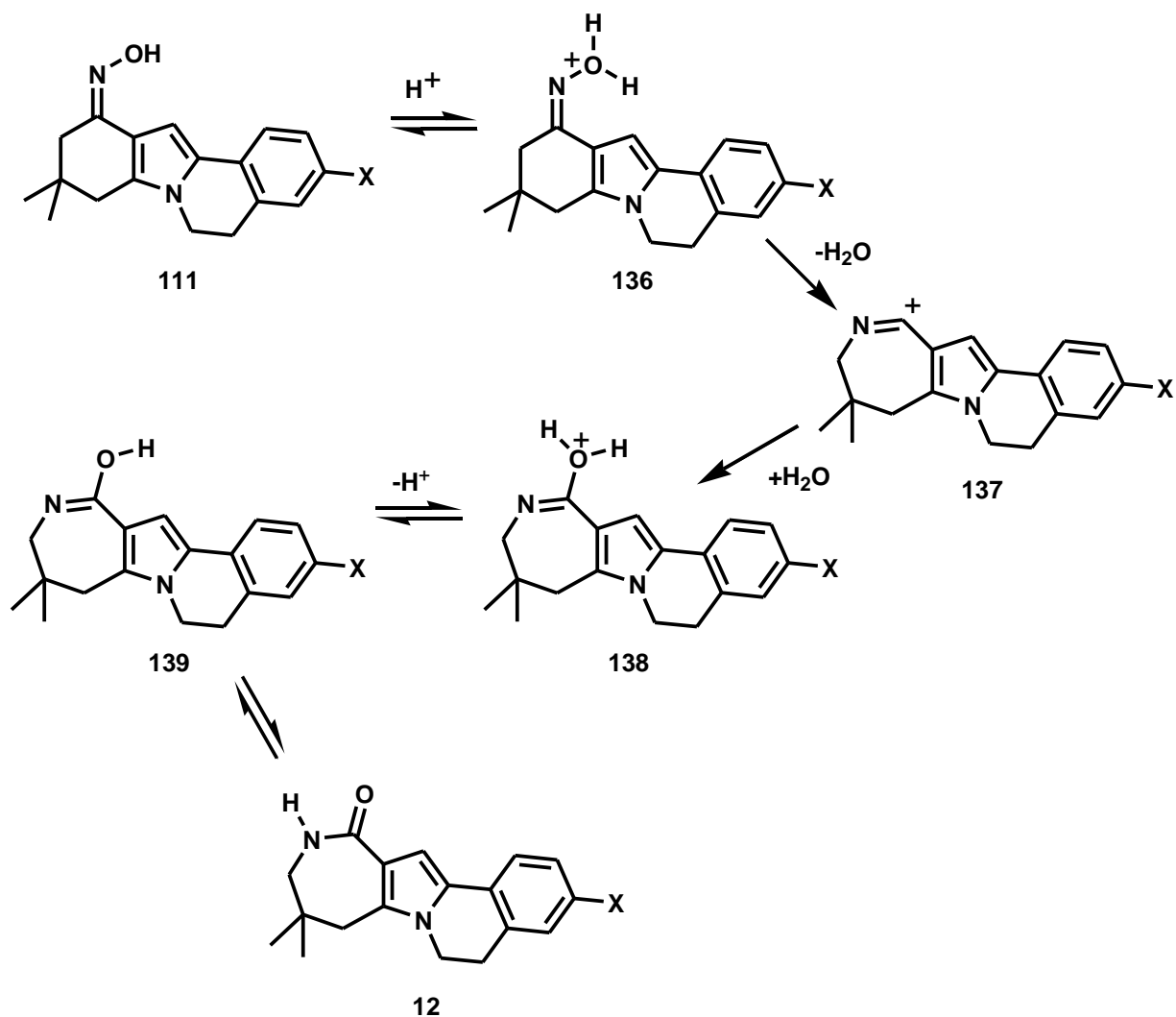
a 80 °C con agitación durante 3h y los rendimientos obtenidos fueron de moderados a bajos. En la Tabla 28 se resumen los resultados obtenidos de la reacción de expansión de las oximas **111a-g**.



Comp	X	Rdto. (%)	P. f. (°C)
<b>12a</b>	H	28	236-237
<b>12b</b>	F	49.	216-218
<b>12c</b>	Cl	65	242-244
<b>12d</b>	Br	47	230-232
<b>12f</b>	OCH <sub>3</sub>	34	259-261
<b>12g</b>	NO <sub>2</sub>	25	263-265

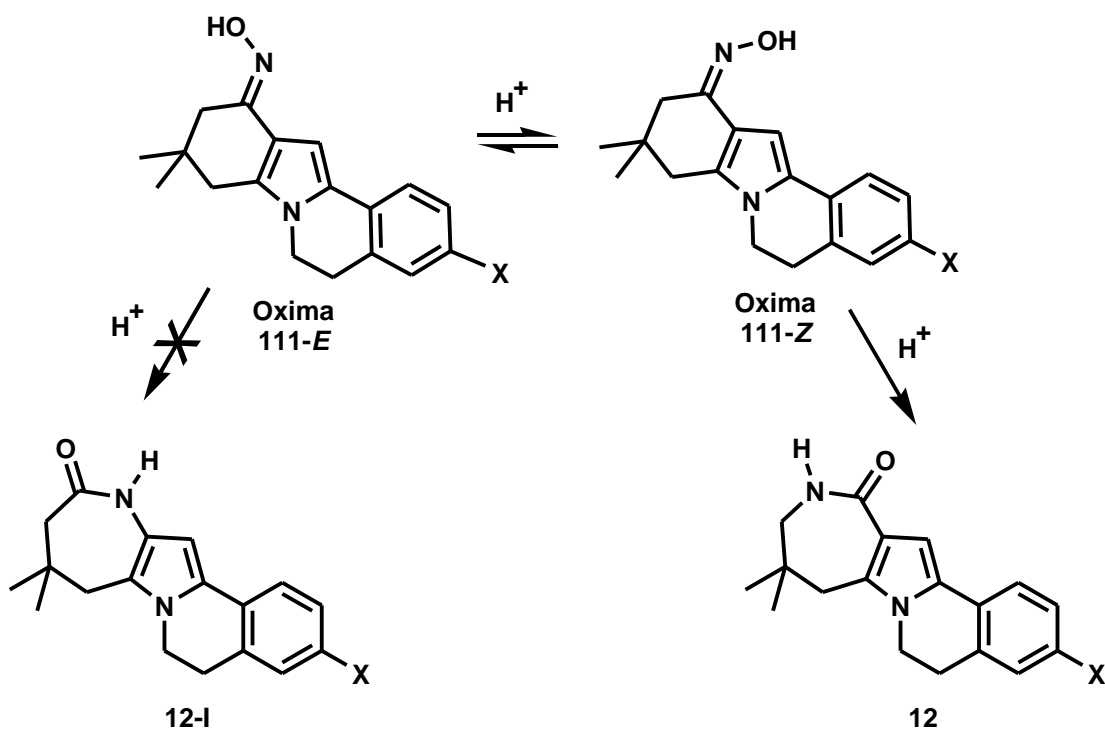
**Tabla 28.** Resultados de la reacción de transposición de Beckmann.

El mecanismo de reacción,<sup>65</sup> que explica la formación de las tetrahidrodiazanaftoazulenonas **12a-g**, se muestra en el Esquema 35. El primer paso es un equilibrio ácido-base entre la oxima y la oxima protonada para después eliminar agua y que se lleve a cabo la transposición, en donde el grupo *anti* al grupo hidroxilo de la oxima **111** migra, formandose el carbocatión **137**. Posteriormente el agua actúa como nucleófilo y reacciona con **137** formando el iminol **139**, el cual se transforma en la azepinona **12** a través del equilibrio iminol **139**  $\rightleftharpoons$  azepinona **12**.



Esquema 35

Es importante hacer notar que a pesar de que en la reacción se utilizó la mezcla de las oximas *E* y *Z* **111a-g**, sólo se obtuvo uno de los productos de expansión. En sistemas similares<sup>11</sup> se ha determinado que conforme la oxima **111-Z** se transforma, la oxima **111-E** se isomeriza a la oxima **111-Z**, para producir únicamente el producto de expansión **12**, por lo cual esta reacción es regioespecífica (Esquema 36).



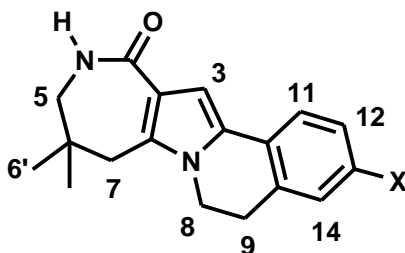
Esquema 36

Los datos espectroscópicos de IR, RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C y espectrometría de masas de los productos finales están de acuerdo con la estructura de las 8,8-dimetil-5,7,9,10-tetrahidro-6*H*,8*H*-6a,10-diazanafto[2,1-*a*]azulen-11-onas **12a-g**. En el espectro de IR de la 3-cloro-8,8-dimetil-5,7,9,10-tetrahidro-6*H*,8*H*-6a,10-diazanafto[2,1-*a*]azulen-11-ona **12c** se observa la banda característica de la vibración de tensión del carbonilo de la lactama en 1638 cm<sup>-1</sup>, así como las bandas que corresponden a la vibración de tensión del enlace N-H de la amida en 3273 y 3183 cm<sup>-1</sup>. En la Tabla 29 se resumen las principales bandas de absorción observadas en el espectro de IR de las tetrahidrodiazanaftoazulenonas **12a-g**.

Comp.	X	$\nu_{\max}$ (cm <sup>-1</sup> )
<b>12a</b>	H	3275, 3188 (N-H), 1639 (-C=O).
<b>12b</b>	F	3473, 3275 (N-H), 1638 (-C=O).
<b>12c</b>	Cl	3491, 3413 (N-H), 1638 (-C=O).
<b>12d</b>	Br	3402, 3274 (N-H), 1638 (-C=O).
<b>12f</b>	OCH <sub>3</sub>	3477, 3272 (N-H), 1637 (-C=O).
<b>12g</b>	NO <sub>2</sub>	3405, 3268 (N-H), 1616 (-C=O), 1513, 1324 (-NO <sub>2</sub> ).

**Tabla 29.** Principales bandas de absorción del espectro de IR de las diazanaftoazulenonas **12a-g**

El espectro de RMN <sup>1</sup>H de **12c** muestra un singulete en 1.13 ppm, que integra para 6H, y otro en 2.69 ppm que integra para 2H, las cuales fueron asignados a los hidrógenos del grupo dimetilo geminal y a los hidrógenos H-7, respectivamente. El doblete en 3.10 ppm, con  $J = 5.4$  Hz se asignó a los hidrógenos H-5 y los tripletes en 3.06 y 3.94 ppm, que integran para 2H cada uno y tienen una constante de acoplamiento de 6.6 Hz, fueron asignados a los hidrógenos H-9 Y H-8. La señal ancha en 6.59 ppm, que integra para 1H, corresponde al H unido al nitrógeno de la azepinona y el singulete en 7.01 ppm, que integra para 1H, se atribuyó al H-3 del anillo del pirrol. El doblete en 7.18 ppm ( $J = 1.5$  Hz), el doble de dobles centrado en 7.22 ppm ( $J = 2.1$  y 8.1 Hz), y el doblete centrado en 7.48 ppm ( $J = 8.1$  Hz) y que integran para 1H cada uno, fueron asignados a los hidrógenos 14, 12 y 11 del anillo de benceno trisustituido, respectivamente. En la Tabla 30 se registran las señales de los espectros de RMN <sup>1</sup>H de las azepinonas **12a-g**.



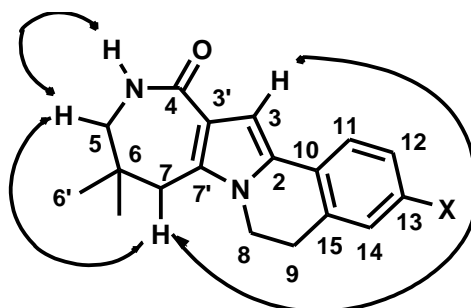
Comp.	X	
<b>12a</b>	H	(200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.13 (s, 6H), 2.72 (s, 2H), 3.09 (m, 4H), 3.96 (t, <i>J</i> = 6.6, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.10-7.29 (m, 3H), 7.49-7.54 (m, 2H).
<b>12b</b>	F	(200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.12 (s, 6H), 2.68 (s, 2H), 3.06 (t, <i>J</i> = 6.8, 4H), 3.93 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 6.4 (ba, 1H), 6.80-7.02 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.5 (dd, <i>J</i> = 5.6, 8.6 Hz, 1H).
<b>12c</b>	Cl	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.13 (s, 6H), 2.69 (s, 2H), 3.06 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.10 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 3.94 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 6.59 (ba, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.22 (dd, <i>J</i> = 2.1, 8.1 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H).
<b>12d</b>	Br	(200 MHz, CDCl <sub>3</sub> + DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1.13 (s, 6H), 2.71 (s, 2H), 3.08 (t, 2H), 3.13 (d, 2H), 3.95 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.07 (ba, 1H), 7.34-7.41 (m, 3H).
<b>12f</b>	OCH <sub>3</sub>	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.12 (s, 6H), 2.69 (s, 2H), 3.03-3.10 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.92 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 6.50 (ba, 1H), 6.73 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.82 (dd, <i>J</i> = 2.7, 8.4 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H).
<b>12g</b>	NO <sub>2</sub>	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.14 (s, 6H), 2.73 (s, 2H), 3.10 (d, 2H), 3.20 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 4.02 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 6.48 (ba, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H).

**Tabla 30.** Señales observadas en los espectros de RMN <sup>1</sup>H de las diazanaftoazulenonas **12a-g**

El experimento COSY, mostró correlación entre los átomos de hidrógeno H-5 y H-7, así como entre H-5 y N-H, H-5 y H-6', y H-3 y H-7. El espectro de RMN <sup>13</sup>C del compuesto **12c** presentó 17 señales, y el experimento DEPT presentó 9 señales para átomos de carbono hidrogenados, de los cuales 5 están en fase positiva. En el experimento HETCOR se observa la correlación de la señal en 1.13 ppm, en el espectro de hidrógeno, con la que se ubica en 26.9 ppm, que corresponde a C-6' (dimetilos geminales). La señal en 7.01 ppm en el espectro de hidrógeno, correlaciona con la que se encuentra en 105.8 ppm, que corresponde a C-3. La señal en 7.47 ppm, en el espectro de hidrógeno, correlaciona con la que se encuentra en 124.2 ppm, que corresponde a C-11. Las dos señales en 127.6 y 127.8 ppm, se asignaron a C-14 y C-12, ya que correlacionan con los hidrógenos en 7.18 y 7.22 ppm, respectivamente. Las otras cuatro señales en fase negativa corresponden a los metilenos C-9 (28.8 ppm), C-7 (40.3 ppm), C-8 (40.7 ppm) y C-5 (52.7 ppm), mismas que correlacionan con las señales del espectro de resonancia magnética de hidrógeno en 3.06, 2.69, 3.94 y 3.10 ppm respectivamente. Las señales que corresponden a los carbonos cuaternarios se observan en 33.9, 115.2, 127.2, 129.0,

131.5, 131.7, 133.9 y 169.2 ppm, por su desplazamiento químico, la primera se asignó a C-6, y la última al carbono C-4 del grupo carbonilo de la lactama.

En la Tabla 31 se muestran las señales de los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  de las diazanaftoazulenonas **12a-g**.



X	H	F	Cl	Br	OCH <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>
Comp.	12a	12b	12c	12d	12f	12g
No. de C	$\delta$ (ppm)					
2	133.2	133.0	133.9	133.6	132.4	135.4
3	104.6	105.0	105.8	105.3	103.7	109.4
3'	114.6	115.8	115.2	114.8	121.8	116.9
4	168.4	169.2	169.2	168.3	169.4	168.7
5	51.8	52.6	52.7	51.9	52.7	52.6
6	33.3	34.1	33.9	33.1	33.9	34.2
6'	26.3	26.9	26.9	26.3	26.9	26.9
7	39.8	40.3	40.3	39.9	40.4	40.2
7'	129.5	128.9	131.7	131.6	131.5	134.8
8	40.3	40.6	40.7	40.1	40.8	40.6
9	28.3	29.0	28.8	28.1	29.2	28.8
10	129.1	125.2	127.2	127.2	114.9	130.3
11	122.1	124.6	124.2	123.8	124.3	123.2
12	126.8	114.3	127.8	130.2	113.1	123.5
13	125.8	163.0	129.0	118.9	158.3	145.4
14	127.3	114.8	127.6	129.9	133.2	126.0
15	128.1	132.0	131.5	128.3	129.9	128.0
13'	-	-	-	-	55.3	-

**Tabla 31.** Desplazamientos químicos de los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  de las azepinonas **12a-g**

El experimento COLOC permitió corroborar la conectividad de los átomos C-3', C-5, C-6, C-6' y C-7 en el compuesto **12c**, así la señal en 115.2 ppm (C-3') correlaciona con los hidrógenos H-7, N-H y H-3 y las señales en 26.9 ppm (C-6'), 33.9 ppm (C-6), y 40.3 ppm (C-

7), presenta correlación con las señales de los hidrógenos H-6', H-7 y H-5, el carbono en 52.7 ppm (C-5), correlaciona con los hidrógenos H-6' y H-5.

En la Tabla 32 se resumen las correlaciones encontradas mediante los experimentos discutidos anteriormente.

RMN <sup>1</sup> H				RMN <sup>13</sup> C			
δ ppm	Multiplicidad	J Hz	Asignación	HETCOR Correlación δ, ppm	δ ppm	DEPT (C)	Asignación
1.13	s		H-6'	26.9	26.9	Metílico	C-6'
					33.9	Cuaternario	C-6
2.69	s		H-7	40.3	40.3	Metilénico	C-7
					131.7	Cuaternario	C-7'
3.06	t	6.6	H-9	28.8	28.8	Metilénico	C-9
3.10	d	5.4	H-5	52.7	52.7	Metilénico	C-5
					169.2	Cuaternario	C-4
3.94	t	6.6	H-8	40.7	40.7	Metilénico	C-8
6.59	ba		-NH				
7.01	s		H-3	105.8	105.8	Metilénico	C-3
					115.2	Cuaternario	C-3'
7.18	d	1.5	H-14	127.6	127.6	Metínico	C-14
					131.5	Cuaternario	C-15
7.22	dd	2.1	H-12	127.8	127.8	Metínico	C-12
		8.1			129.0	Cuaternario	C-13
7.47	d	8.1	H-11	124.2	124.2	Metínico	C-11
					127.2	Cuaternario	C-10

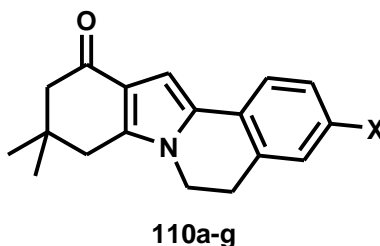
**Tabla 32.** Desplazamientos de RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C y experimentos DEPT y HETCOR de la 3-cloro-8,8-dimetil-5,7,9,10-tetrahidro-6*H*,8*H*-6a,10-diazanafto[2,1-*a*]azulen-11-ona **12c**.

## II. ACTIVIDAD CITOTÓXICA

Las líneas celulares empleadas para evaluar a las indolo[2,1-*a*]isoquinolin-11-onas **110a-g** y las diazanafto[2,1-*a*]azulen-11-onas **12a-g**, fueron: **U-251** glioblastoma: sistema nervioso central, **PC-3** cáncer de próstata, **K-562** leucemia, **HCT-15** cáncer de colon y **MCF-7** cáncer de mama.

Cada línea celular fue cultivada en medio RPMI 1640 suplementado con suero fetal bovino (10%), L-glutamina (2mM), penicilina (100 IU/mL), estreptomicina (100 µg/mL) y aminoácidos no esenciales (1%). Los cultivos se incubaron a 37 °C, humedad del 95%, en una atmósfera con un 5% de CO<sub>2</sub>.

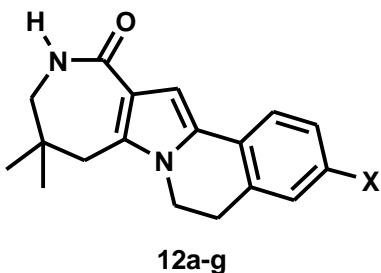
Las indoloisoquinolinas **110a-g** y las diazanaftoazulenonas **12a-g** se evaluaron de manera preliminar a la concentración de 50 µM. para conocer el porcentaje de inhibición en las líneas celulares mencionadas anteriormente, mismos que se muestran en las Tablas 33 y 34.



		Línea Celular				
Comp.	X	U-251	PC-3	K-562	HCT-15	MCF-7
<b>110a</b>	<b>H</b>	42.17	39.75	<b>64.97</b>	42.76	43.78
<b>110b</b>	<b>F</b>	31.08	41.00	<b>85.92</b>	<b>71.53</b>	13.78
<b>110c</b>	<b>Cl</b>	33.12	47.86	<b>87.18</b>	<b>50.97</b>	<b>56.27</b>
<b>110d</b>	<b>Br</b>	<b>66.95</b>	<b>56.53</b>	<b>91.44</b>	<b>67.80</b>	<b>69.53</b>
<b>110f</b>	<b>OCH<sub>3</sub></b>	38.11	46.70	<b>55.629</b>	10.78	16.56
<b>110g</b>	<b>NO<sub>2</sub></b>	33.39	40.00	<b>74.59</b>	<b>53.53</b>	43.20

**Tabla 33.** Porcentaje de inhibición de las indoloisoquinolinonas **110a-g** a 50 µM.





		Línea Celular				
Comp.	X	U-251	PC-3	K-562	HCT-15	MCF-7
<b>12a</b>	<b>H</b>	35.986	29.078	34.784	-3.481	2.3611
<b>12b</b>	<b>F</b>	23.18	-84.05	<b>50.08</b>	47.88	<b>53.31</b>
<b>12c</b>	<b>Cl</b>	32.324	48.532	43.649	<b>53.889</b>	17.153
<b>12d</b>	<b>Br</b>	<b>67.179</b>	<b>74.266</b>	<b>67.216</b>	<b>77.519</b>	<b>82.326</b>
<b>12f</b>	<b>OCH<sub>3</sub></b>	43.90	-175.70	26.58	21.29	30.27
<b>12g</b>	<b>NO<sub>2</sub></b>	34.855	<b>68.108</b>	<b>59.402</b>	<b>76.778</b>	43.299

**Tabla 34.** Porcentaje de inhibición de las diazanaftoazulenonas **12a-g** a 50  $\mu$ M.

Posteriormente cada compuesto se evaluó a diferentes concentraciones (dependiendo del rango de potencia), con el fin de obtener las curvas de la concentración inhibitoria media ( $IC_{50}$ ) (concentración a la cual los compuestos evaluados inhiben el crecimiento celular en un 50% *in vitro*). Los compuestos se disolvieron en dimetilsulfóxido (20 mM) y se diluyeron en el medio de cultivo hasta obtener las diluciones adecuadas para el estudio. La kenpaullona **2** y alsterpaullona **3** se emplearon como control positivo a cinco concentraciones en un rango de 0.01 a 5  $\mu$ M. Sólo se determinaron los valores de  $IC_{50}$  de los compuestos que presentaron un porcentaje de inhibición a una concentración de 50  $\mu$ M  $\geq$  al 50%.

Los valores de  $IC_{50}$  para las indoloisoquinolinonas **110a-g** y las diazanaftoazulenonas **12a-g** se presentan en las Tablas 35 y 36, respectivamente, así como el  $IC_{50}$  determinado para kenpaullona **2** y alsterpaullona **3**, en las mismas líneas celulares.

		Línea Celular				
Comp.	X	U-251	PC-3	K-562	HCT-15	MCF-7
<b>110a</b>	<b>H</b>	>100	>100	<b>36.83±2.7</b>	>100	>100
<b>110b</b>	<b>F</b>	>100	>100	<b>27.22±0.31</b>	<b>65.53±0.52</b>	>100
<b>110c</b>	<b>Cl</b>	>100	>100	<b>10.21±0.11</b>	<b>24.81±10.4</b>	<b>41.82±0.03</b>
<b>110d</b>	<b>Br</b>	<b>53.33±3.7</b>	<b>50.57±4.3</b>	<b>23.86±1.9</b>	<b>35.99±3.7</b>	<b>34.96±2.8</b>
<b>110f</b>	<b>OCH<sub>3</sub></b>	>100	>100	<b>57.50±1.35</b>	>100	>100
<b>110g</b>	<b>NO<sub>2</sub></b>	>100	>100	<b>73.68±7.8</b>	<b>16.69±1.4</b>	>100
<b>2</b>	<b>Br</b>	>100	>100	>100	<b>23.86±2.9</b>	>100
<b>3</b>	<b>NO<sub>2</sub></b>	<b>0.68±0.02</b>	<b>1.12±0.01</b>	<b>1.58±0.3</b>	<b>0.62±0.05</b>	<b>1.24±0.1</b>

>100, no activo.

**Tabla 35.** IC<sub>50</sub> (μM±ds) de los compuestos **110a-g**.

Los datos de la Tabla 35 indican una mayor actividad para la indoloisoquinolina clorada **110c** en la línea celular K-562 (leucemia), aunque no fue selectiva, siendo la indoloisoquinolina nitrada **110g** la que registró una menor actividad en la misma línea celular. El compuesto bromado **110d** presentó actividad en todas las líneas celulares, aunque presentó mayor actividad para la línea celular K-562. La indoloisoquinolina metoxilada **110f** fue selectiva para la línea celular K-562. La kenpaullona **2** fue selectiva a la línea celular HCT-15 (cáncer de colon). La indoloisoquinolina clorada **110c** en la línea celular K-562 y la indoloisoquinolinona nitrada **110g** en la línea celular HCT-15 mostraron mayor actividad citotóxica que la kenpaullona. La alsterpaullona **3** no fue selectiva; sin embargo, las células fueron notablemente más sensibles a la actividad citotóxica de ésta, que cualquiera de las indoloisoquinolinas **110a-g**.

		Línea Celular				
Comp.	X	U-251	PC-3	K-562	HCT-15	MCF-7
<b>12a</b>	<b>H</b>	>100	>100	>100	>100	>100
<b>12b</b>	<b>F</b>	>100	>100	<b>33.74±3.8</b>	>100	<b>54.51±3.4</b>
<b>12c</b>	<b>Cl</b>	>100	>100	>100	<b>39.65±1.07</b>	>100
<b>12d</b>	<b>Br</b>	<b>18.14±1.02</b>	<b>33.56±2.8</b>	<b>36.12±3.6</b>	<b>25.58±2.4</b>	<b>43.15±3.6</b>
<b>12f</b>	<b>OCH<sub>3</sub></b>	>100	>100	>100	>100	>100
<b>12g</b>	<b>NO<sub>2</sub></b>	>100	<b>25.79±3.2</b>	>100	<b>29.50±3.2</b>	<b>43.14±4.4</b>
<b>2</b>	<b>Br</b>	>100	>100	>100	<b>23.86±2.9</b>	>100
<b>3</b>	<b>NO<sub>2</sub></b>	<b>0.68±0.02</b>	<b>1.12±0.01</b>	<b>1.58±0.3</b>	<b>0.62±0.05</b>	<b>1.24±0.1</b>

>100, no activo.

**Tabla 36.** IC<sub>50</sub> (μM±ds) de los compuestos **12a-g**

Los valores de IC<sub>50</sub> de las diazanaftoazulenonas **12a-g** que se muestran en la Tabla 36, indican mayor actividad citotóxica para el derivado bromado **12d**, en la línea celular U-251 (sistema nervioso central), aunque también presentó actividad en todas las líneas celulares. La menor actividad la registró la diazanaftoazulenona fluorada **12b** en la línea celular MCF-7. Los compuestos **12a**, sin sustituyente y **12f**, derivado metoxilado, no presentaron actividad citotóxica en ninguna línea celular. La línea celular U-251, resultó más sensible a la actividad citotóxica del compuesto bromado **12d**, que la Kenpaullona **2**, mientras que la Alsterpaullona **3** fue notablemente más sensible a la actividad citotóxica que las diazanaftoazulenonas **12a-g** sintetizadas; sin embargo, no fue selectiva, mostrando actividad en todas las líneas celulares.

# CONCLUSIONES

---

---

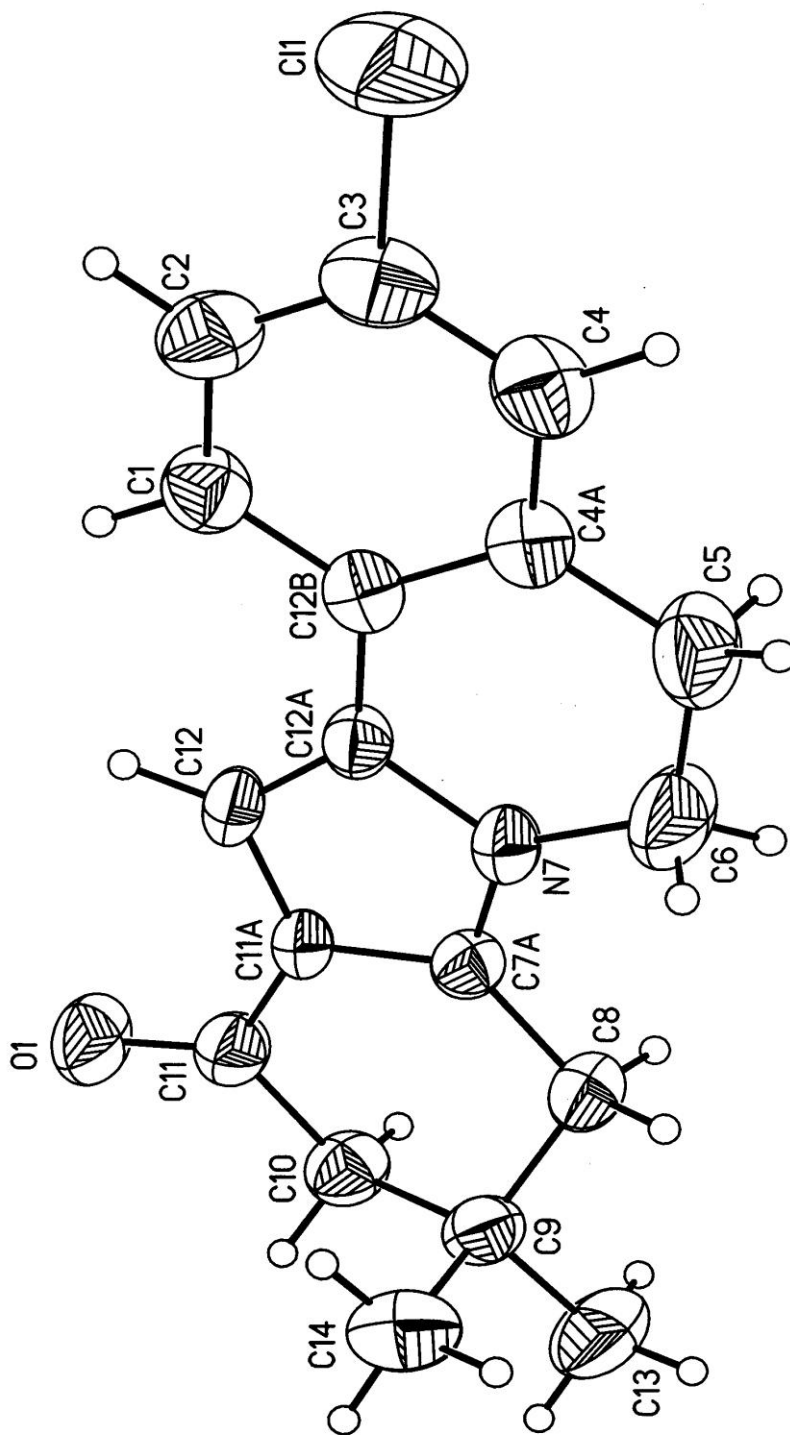
Se lograron sintetizar y caracterizar las 8,8-dimetil-3-R-5,7,9,10-tetrahidro-6*H*-8*H*-6a,10-diazanafto[2,1-*a*]azulen-11-onas **12a-g**, mediante la estrategia sintética propuesta. El paso clave de la secuencia de síntesis fue la construcción de un anillo de 6 miembros fusionado a una indolona, a través de una reacción radical oxidativa.

Se aplicó una nueva metodología para llevar a cabo este tipo de ciclaciones utilizando peróxido de dicumilo, el cual actúa como iniciador y oxidante, este tiene la ventaja de eliminar el uso de metales tóxicos y se obtienen rendimientos de moderados a altos, además la reacción se llevó a cabo en condiciones suaves y neutras.

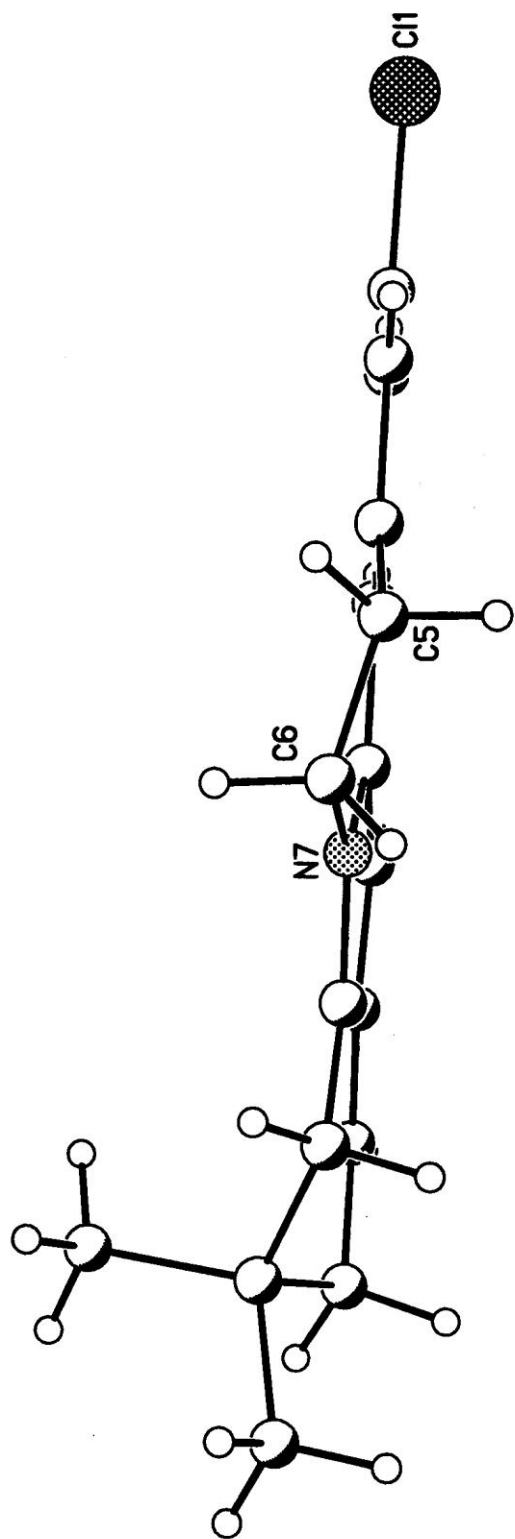
Las 8,8-dimetil-3-R-5,7,9,10-tetrahidro-6*H*,8*H*-6a,10-diazanafto[2,1-*a*]azulen-11-onas **12a-g**, fueron evaluadas como agentes citotóxicos. El derivado bromado **12d** mostró actividad citotóxica para todas las líneas celulares, siendo el más activo en la línea celular U-251 (sistema nervioso central). El derivado nitrado **12g** fue activo para las líneas celulares PC-3, HCT-15 y MCF-7. La diazanaftoazulenona fluorada **12b** fue selectiva para las líneas celulares K-562 y MCF-7. El compuesto clorado **12c** fue selectivo para HCT-15 y las diazanaftoazulenonas sin sustituyente **12a** y la metoxilada **12f** no mostraron actividad.

Los compuestos intermediarios 9,9-dimetil-5,8,9,10-tetrahidro-6*H*-indolo[2,1-*a*]isoquinolin-11-onas **110a-g** también fueron evaluados como agentes citotóxicos y mostraron actividad sobre la línea celular K-562 (Leucemia), siendo el más activo el compuesto clorado **110c**. Así mismo el derivado metoxilado **110f** fue selectivo sobre la línea celular U-251.

# **ANEXOS**



Representación ORTEP del compuesto **110c** (Datos Cristalográficos).



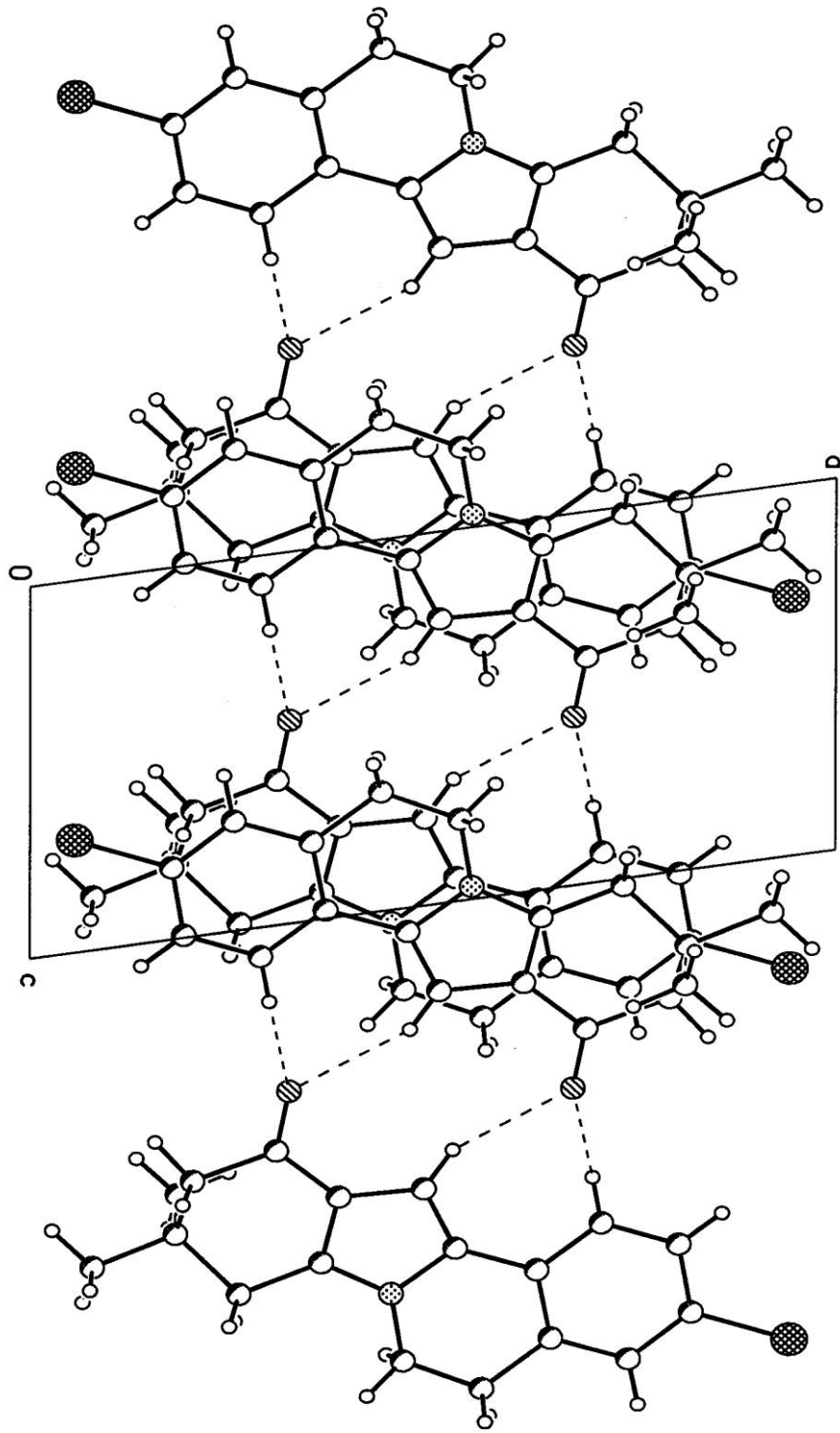
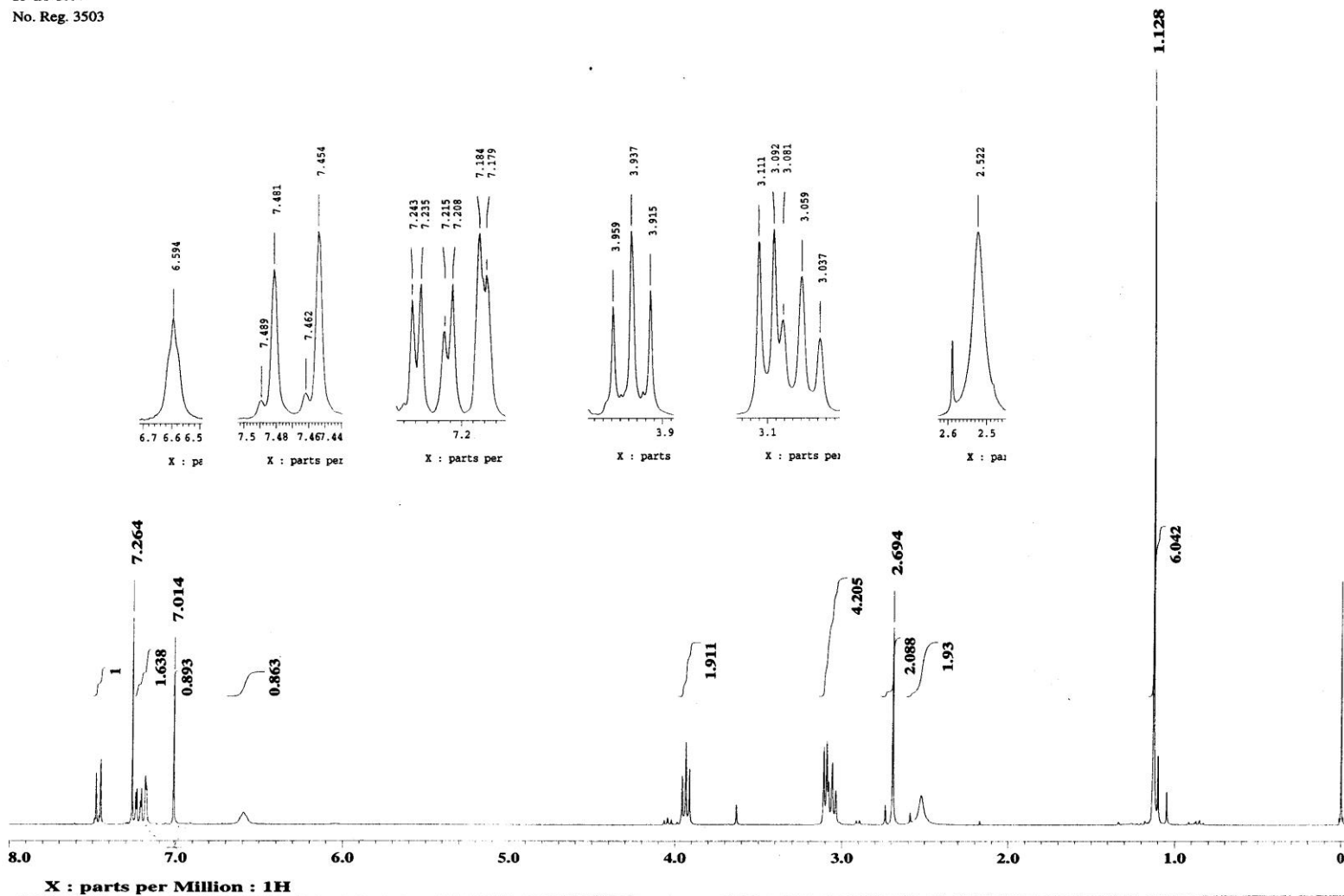




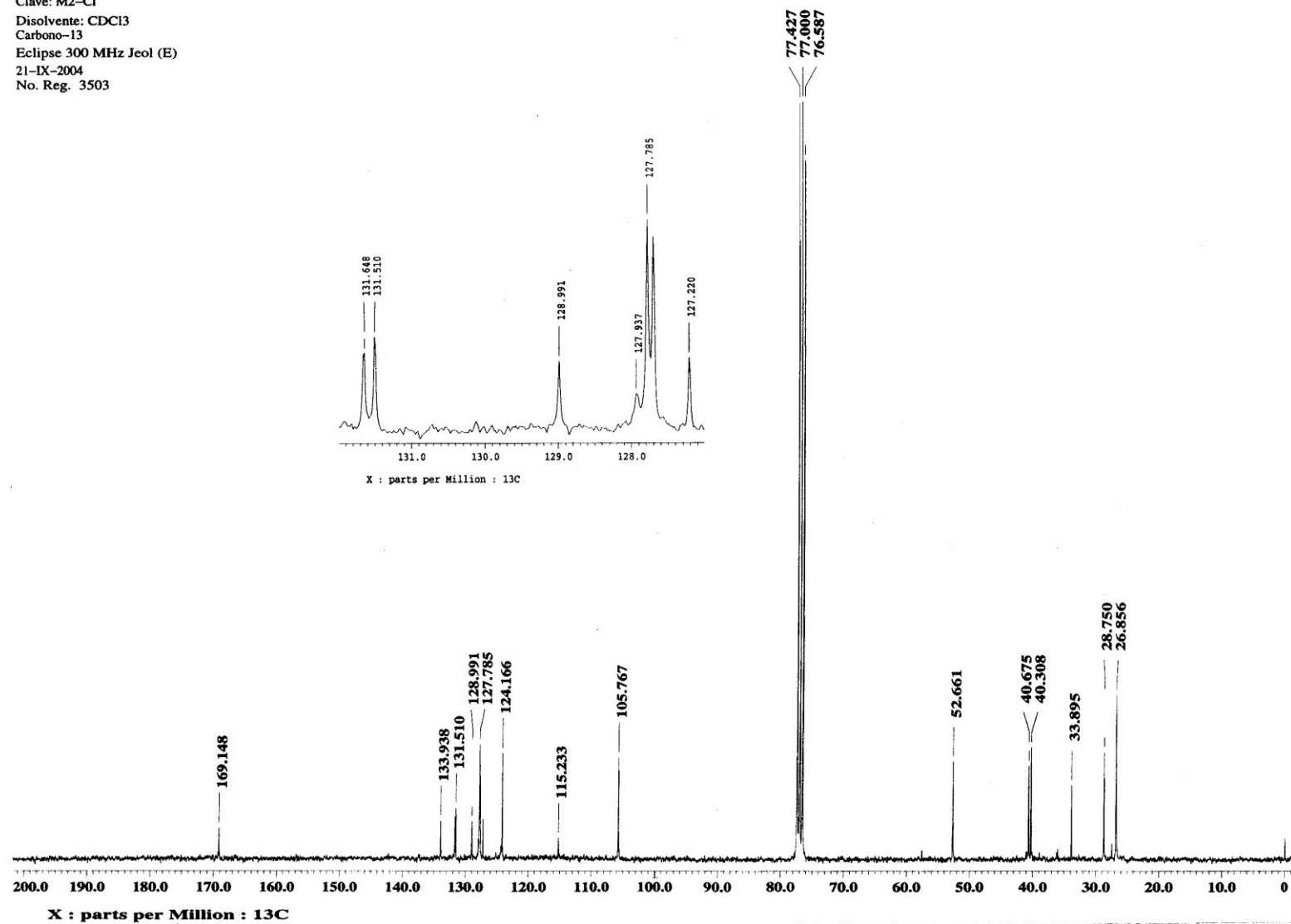
Table 1. Crystal data and structure refinement for **3-Chloro-9,9-dimethyl-5,8,9,10-tetrahydro-6H-indolo[2,1-a]isoquinolin-11-one**.

Identification code	03MAR13	
Project Title	M1-Cl	
Empirical formula	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> Cl N O	
Formula weight	299.78	
Temperature	291(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2 <sub>1</sub> /c	
Unit cell dimensions	a = 13.528(1) Å	α = 90°.
	b = 17.049(2) Å	β = 98.865(2)°.
	c = 6.9365(7) Å	γ = 90°.
Volume	1580.8(3) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Density (calculated)	1.260 g/cm <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.240 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	632	
Crystal size / shape / color	0.32 x 0.11 x 0.02 mm / Prism/ Colorless	
Theta range for data collection	1.94 to 25.00°.	
Diffractometer used /Scan Mode	Bruker Smart Apex AXS CCD area detector/ omega scans	
Index ranges	-16 ≤ h ≤ 16, -20 ≤ k ≤ 20, -8 ≤ l ≤ 8	
Reflections collected	12735	
Independent reflections	2775 [R(int) = 0.0733]	
Completeness to theta = 25.00°	99.9 %	
Absorption correction	None	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	2775 / 0 / 192	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	0.905	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0579, wR2 = 0.0823	
R indices (all data)	R1 = 0.1367, wR2 = 0.0954	
Largest diff. peak and hole	0.240 and -0.151 e.Å <sup>-3</sup>	
Solved by	SimonHO	

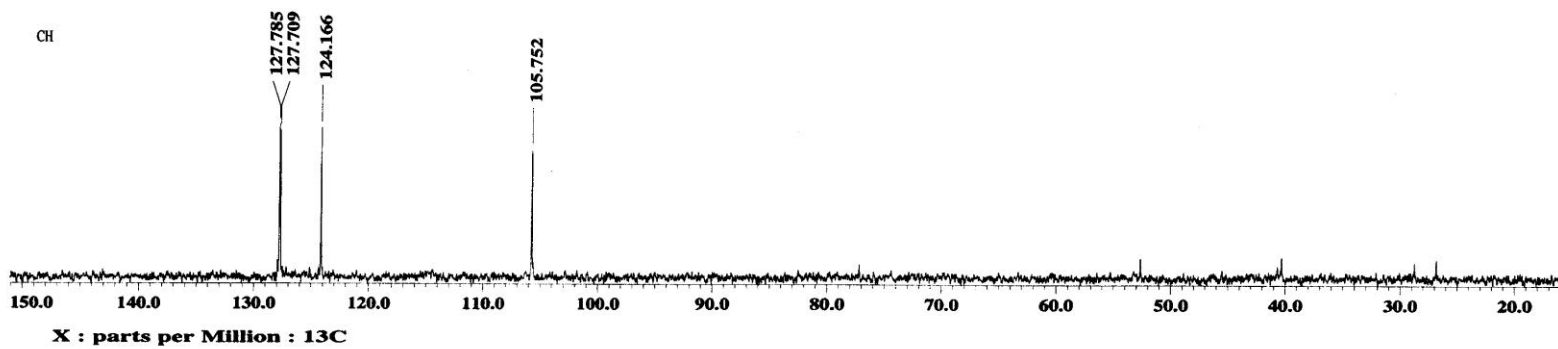
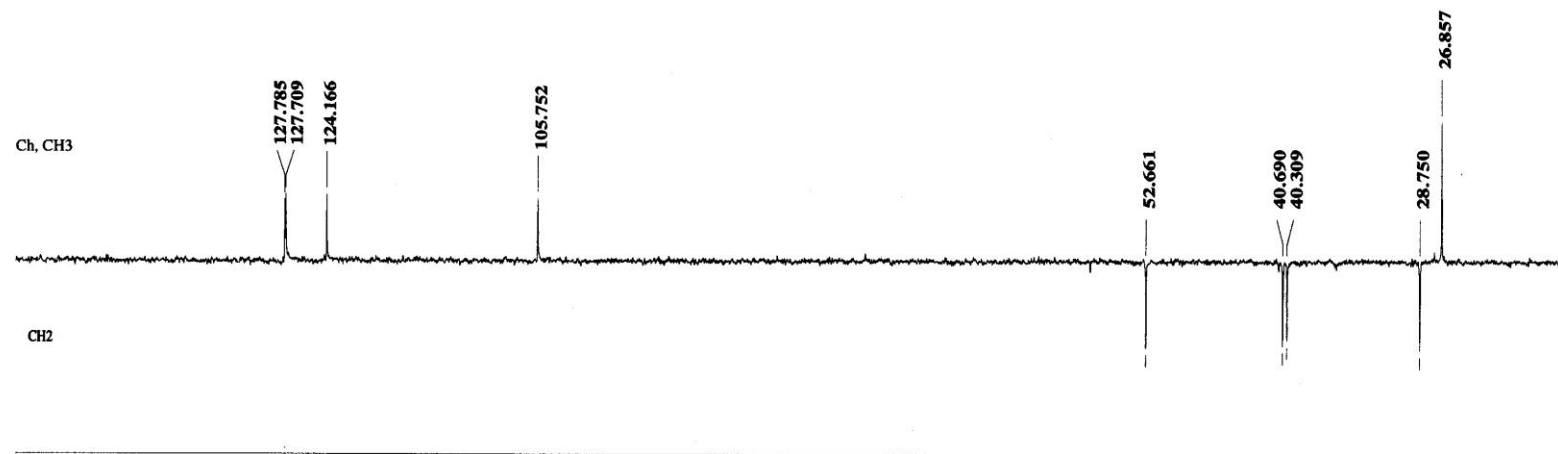
UNAM, INSTITUTO DE QUIMICA, apg  
 Dr. Roberto Martinez / Angeles Mtz.  
 Clave: M2-C1  
 Disolvente: CDCl3  
 Hidrogeno-1  
 Eclipse 300 Mhz Jeol (E)  
 21-IX-2004  
 No. Reg. 3503

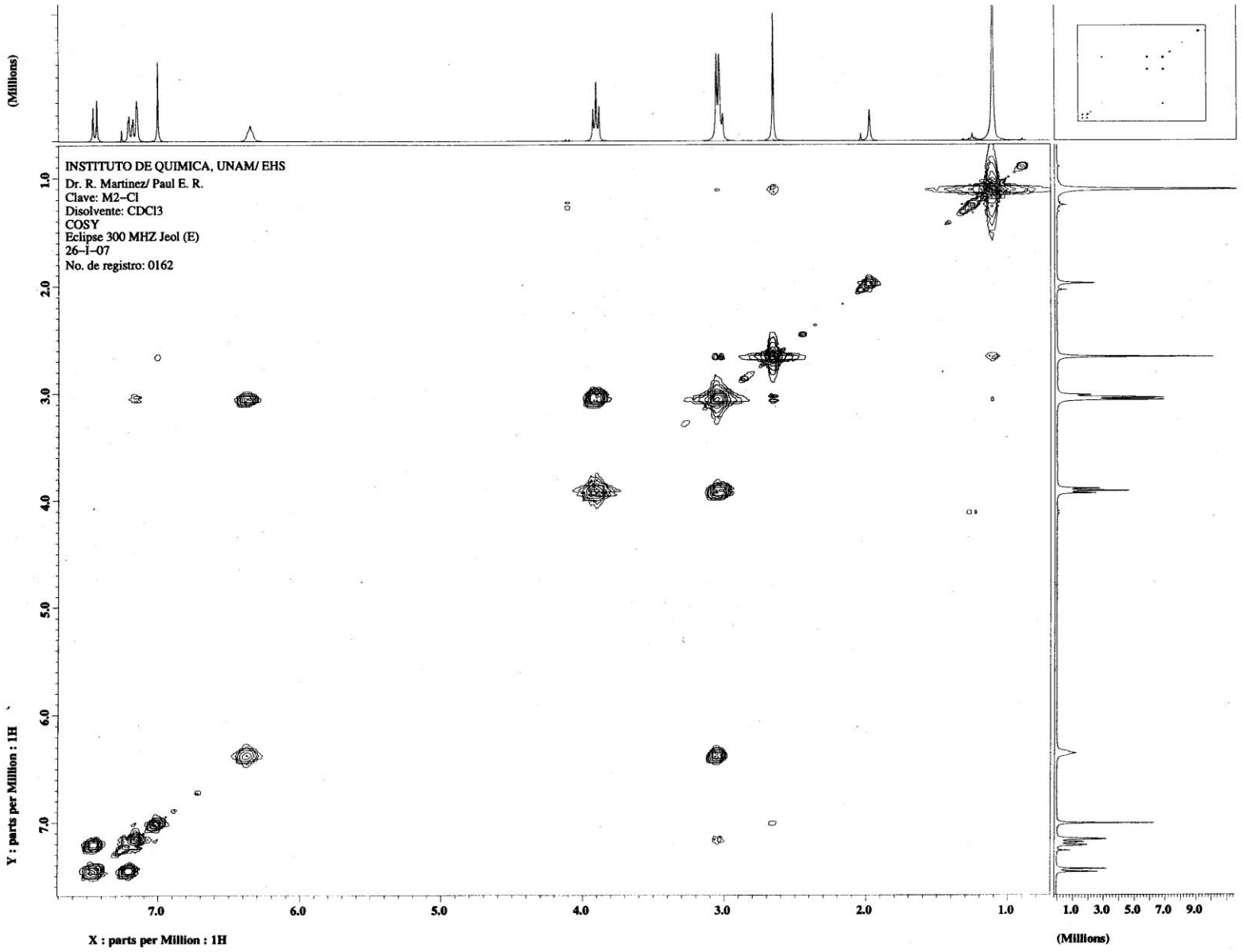


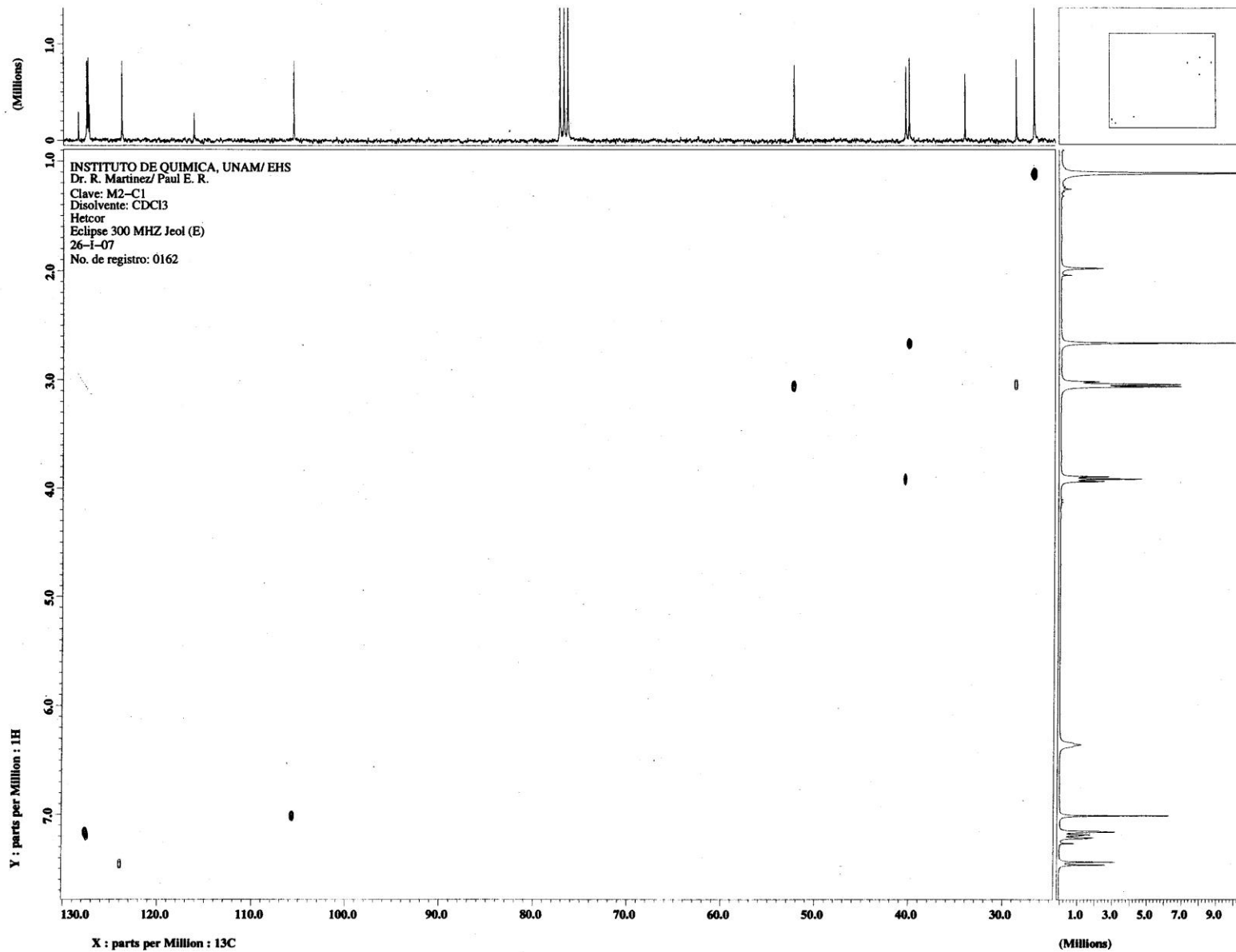
UNAM, INSTITUTO DE QUIMICA, apg  
Dr. Roberto Martinez / Angeles Mtz.  
Clave: M2-CI  
Disolvente: CDCl3  
Carbono-13  
Eclipse 300 MHz Jeol (E)  
21-IX-2004  
No. Reg. 3503

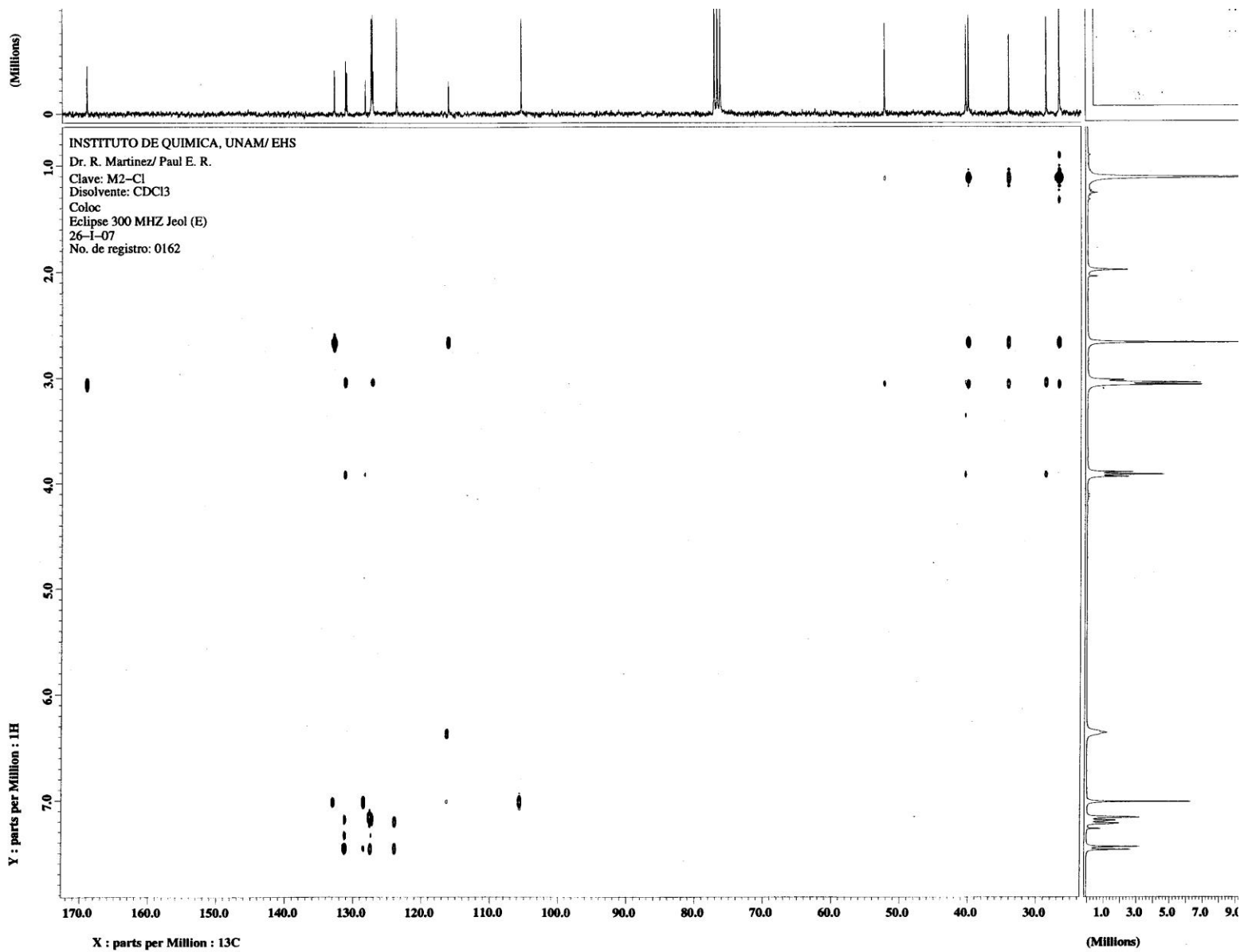


UNAM, INSTITUTO DE QUIMICA, apg  
Dr. Roberto Martinez / Angeles Mtz.  
Clave: M2-C1  
Disolvente: CDCl3  
DEPT  
Eclipse 300 MHz Jeol (E)  
21-IX-2004  
No. Reg. 3503









# BIBLIOGRAFÍA

---

1. Boyle, F. T.; Costello, G. F. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 251.
2. Gispert, C.; Gay, J.; Vidal, J. A. *Enciclopedia de la Ciencia y la Tecnología*. Océano, Barcelona. **2003**, 238-239.
3. Propst, C. L.; Perum, T. J. *The Nucleic Acid Targeted Drug Design*, New. York. **1992**.
4. (a) Kunick, C. *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 1141. (b) Kunick, C.; Link, A. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, 32, 803. (c) Link, A.; Kunick, C. *Synthesis* **1997**, 297. (d) Link, A.; Kunick, C. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 1299.
5. (a) Schultz, C.; Link, A.; Leost, M.; Zaharevitz, D. W.; Gussio, R.; Sausville, E. A.; Meijer, L.; Kunick, C. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 2909. (b) Kunick, C. *Curr. Pharm. Des.* **1999**, 5, 181-194. (c) Kunick, C.; Schultz, C.; Lemcke, T.; Zaharevitz, D. W.; Gussio, R.; Jalluri, R.; Sausville, E.; Leost, M.; Meijer, L. *Bioorganic & Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 567.
6. Zaharevitz, D. W.; Gussio, R.; Leost, M.; Senderowicz, A.; Lahusen, T.; Kunick, C.; Meijer, L.; Sausville, E. A. *Cancer Res.* **1999**, 59, 2566.
7. (a) Cortés, E.; Martínez, R.; Avila, J. G.; Toscano, R. A. *J. Heterocyclic Chem.* **1988**, 25, 895. (b) Martínez, R.; Cortés, E.; Toscano, R. A.; Alfaro, L. J. *J. Heterocyclic Chem.* **1994**, 31, 1061. (c) Martínez, R.; Cortés, E.; Salazar, O.; Linzaga, I. *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, 28, 589. (d) Martínez, R.; Rubio, M. F.; Ramírez, G.; Camacho, T.; Linzaga, I.; Mancera, C. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, 32, 827. (e) Martínez, R.; Rubio, M. F.; Toxqui, A.; Cetina, R. *Anales de Química, Int. Ed.* **1996**, 92, 167.
8. Martínez, R.; Toscano, R. A.; Linzaga, I.; Sánchez, H. *J. Heterocyclic Chem.* **1992**, 29, 385.
9. Martínez, R.; Espinosa, G.; Brito, M. *J. Chem. Crystallogr.* **1995**, 25, 201.
10. Martínez, R.; Ávila, J. G.; Reyes, E. *Synth. Commun.* **1995**, 25, 1071.
11. Cortés, E.; Martínez, R.; Avila, J. G. *J. Heterocyclic Chem.* **1992**, 29, 1617.
12. Martínez, R.; Ávila, J. G.; Ramírez, M. T.; Pérez, A.; Martínez, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 4007.
13. Martínez, R.; López, G.; Ávila, J. G. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, 32, 491.



14. Pérez, O. V.; Tesis de Maestría: “Síntesis de la 9-fenoxi-5,5-dimetil-9a-(metilsulfanil)-2-(4-nitrofenil)-3-(4-yodofenil)-4,5,6,8,9,9a-hexahidro-3H-azeto[1,2-*a*]pirrolo[3,2-*c*]azepin-8-ona”, UNAM. **2002**, pp. 65.
15. Martínez, R.; Ávila, J. G.; López, L. G.; Nava, S, V. *Heterocycles*. **2000**, *53*, 557.
16. Martínez, R.; Ávila-Zarraga, J. G.; Duran, M. E.; Ramírez, M. T.; Cañas, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1675.
17. Martínez, R.; Ávila-Zarraga, J. G.; Ramírez, M. T.; Pérez, A. *ARKIVOC* **2003**, *11*, 48.
18. (a) Patrick, G. L. *An Introduction to Medicinal Chemistry*, Oxford University Press, **1995**.  
(b) Gringauz, A. *Introduction to Medicinal Chemistry*, Wiley-VCH, New. York. **1997**.
19. Kim, J. Y.; Su, T. L.; Chou, T. C.; Koehler, B.; Scarborough, A.; Ouerfelli, O.; Watanabe, K. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2812.
20. Prinz, H. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3382.
21. (a) Hansch, C. *Biochemical Structure-Activity Relationships*. **1969**, *2*, 232. (b) Hansch, C.; Klein, T. E. *Accounts of Chemical Research*. **1986**, *19*, 392. (c) Cavalli, A.; Carloni, P.; Recanatini, M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3497. (d) Medina, F. J.; *Ciencia*. **2007**, *1*.
22. Wermuth, C. G. *The Practice of Medical Chemistry*. **2003**, 65.
23. (a) [http://fai.unne.edu.ar/biologia/cel\\_euca/regulación.htm](http://fai.unne.edu.ar/biologia/cel_euca/regulación.htm); (b) <http://www.sds.edu/kinases>; (c) [http://es.wikipedia.org/wiki/kinasas\\_dependientes\\_de\\_ciclinas](http://es.wikipedia.org/wiki/kinasas_dependientes_de_ciclinas); (d) <http://www.efn.uncor.edu/dep/biologia/intrbiol/ciclo.htm>.
24. (a) Leost, M.; Schultz, C.; Link, A.; Wu, Y-Z.; Biernat, J.; Mandelkow, E-M.; Bibb, J. A.; Snyder, G. L.; Greengard, P.; Zaharevitz, D. W.; Gussio, R.; Senderowicz, A. M.; Sausville, E. A.; Kunick, C.; Meijer, L. *Eur. J. Biochem.* **2000**, *267*, 5983. (b) Schultz, C.; Link, A.; Kunick, C. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2001**, *334*, 163.
25. Aldana, I. M. en: “*I Jornadas Iberoamericanas sobre Investigación, Desarrollo e Innovación de Medicamentos y Compuestos Relacionados*”. La Antigua, Guatemala. Sep 2002.
26. Meijer, L.; Thunnissen, A. M.; White, A. W.; Garnier, M.; Nikolic, M.; Tsai, L. H.; Walter, J.; Cleverley, K. E.; Salinas, P. C.; Wu, Y. Z.; Biernat, J.; Mandelkow, E. M.; Kim, S. H.; Pettit, G. R. *Chem. Biol.* **2000**, *7*, 51.
27. Buolamwini, J. K. *Curr. Pharm. Des.* **2000**, *6*, 379.

28. Sielecki, T. M.; Johnson, T. L.; Liu, J.; Muckelbauer, J. K.; Grafstrom, R. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1157.
29. Baudoin, O.; Cesario, M.; Guénard, D.; Guéritte, F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1199.
30. Beccalli, E. M.; Broggin, G.; Martinelli, M.; Paladino, G.; Rossi, E. *Synthesis* **2006**, *14*, 2404.
31. Ambros, R.; von Angerer, S.; Wiegrebe, W. *Arch. Pharm.* **1988**, *321*, 481.; Ambros, R.; von Angerer, S.; Wiegrebe, W. *Arch. Pharm.* **1988**, *321*, 743.
32. Goldbrunner, M.; Loidl, G.; Polossek, T.; Mannschreck, A.; von Angerer, E. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3524.
33. Faust, R.; Garratt, P. J.; Jones, R.; Yeh, L-K.; Tsotinis, A.; Panoussopoulou, M.; Carogeropoulou, T.; Teh, M-T.; Sugden, D. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1050.
34. Barun, O.; Chakrabarti, S.; Ila, H.; Junjappa, H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4457.
35. Meyer, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 1534.
36. Vincze, Z.; Nemes, P.; Balázs, B.; Tóth, G.; Scheiber, P. *Synlett* **2004**, *6*, 1023.
37. Gribble, G. W. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R., Rens, C. W., Scriven, E. F. V., Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1996**; Vol. 2, 207.
38. MacDiarmid, A. G. *Synth. Met.* **1997**, *84*, 27.
39. Minetto, G.; Raveglia, L. F.; Taddei, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 389.
40. Bharadwaj, A. R.; Scheidt, K. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2465.
41. Merlic, C. A.; Baur, A.; Aldrich, C. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7398.
42. Kel'in, A. V.; Sromek, A. W.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2074.
43. Wang, Y. L.; Zhu, S. Z. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 745.
44. Takaya, H.; Kojima, S.; Murahashi, S. I. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 421.
45. Bandgar, B. P.; Sadavarte, V. S.; Uppalla, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 951.
46. Hayat, S.; Rahman, A.; Khan, K. M.; Choudhary, M. I.; Maharvi, G. M.; Ullah, Z.; Bayer, E. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 2531.
47. (a) Mohan, R.; Kates, S. A.; Dombroski, M. A.; Snider, B. B. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 845. (b) Snider, B. B.; Buckman, B. O. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6969. (c) Aidhen, I. S.; Narasimhan, N. S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5323. (d) Artis, D. R.; Cho, I-S.; Muchowski, J. M. *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 1838.

48. Citterio, A.; Sebastiano, R.; Marion, A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5328.; Citterio, A.; Sebastiano, R.; Caceres, C. M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5335.
49. Snider, B. B.; Kown, T. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4786.
50. (a) Bowman, W. R.; Heaney, H.; Jordan, B. M. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 10119. (b) Antonio, Y.; De la Cruz, M. E.; Galeazzi, E.; Guzmán, A.; Bray, B.; Greenhouse, R.; Kurz, L.; Lustig, D. A.; Maddox, M.; Muchowski, J. M. *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 15.
51. (a) Aldabbagh, F.; Bowman, W. R.; Mann, E. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7937. (b) Aldabbagh, F.; Bowman, W. R.; Mann, E.; Slawin, A. M. Z. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8111.
52. Artis, D. R.; Cho, I-S.; Jaime-Figueroa, S.; Muchowski, J. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2456.
53. (a) Caddick, S.; Aboutayab, K.; West, R. I. *Synlett* **1993**, 231. (b) Caddick, S.; Aboutayab, K.; West, R. I. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1353. (c) Caddick, S.; Aboutayab, K.; Jenkins, K.; West, R. I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1996**, 675.
54. (a) Axon, J.; Boiteau, L.; Boivin, J.; Forbes, J. E.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1719. (b) Liard, A.; Quiclet-Sire, B.; Saicic, R. N.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1759. (c) Cholleton, N.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7295. (d) Kaoudi, T.; Miranda, L. D.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3125.
55. Ly, T-M.; Quiclet-Sire, B.; Sortais, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2533.
56. Moghaddm, F. M.; Rad, A. A. R.; Zail-Boinee, H. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 2071.
57. Chandrasekhar, S.; Gopalaiah, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7437.
58. Maini, P. N.; Sammes, M. P.; Katritzky, A. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **1988**, 161.
59. De Kimpe, N.; Verthé, R. *The Chemistry of  $\alpha$ -Haloketones,  $\alpha$ -Haloaldehydes and  $\alpha$ -Haloimines*; Patai, S., Rappoport, Z., Eds.; John Wiley: Chichester, **1988**; pp 1-119.
60. Sundberg, R. J. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Rees, C. W.; Pergamon Press: Oxford, **1984**, Vol. 4; 329-330.
61. Katritzky, A. R.; Yousaf, T. I.; Chen, B. C.; Guant-Zhi, Z. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 623.
62. Amarnath, V.; Anthony, D. C.; Amarnath, K.; Valentine, W. M.; Weterau, L. A.; Graham, D. G. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6924.
63. Garegg, P. J.; Samuelson, B. *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1980**, 2866.
64. Ollivier, C.; Bark, T.; Renaud, P. *Synthesis* **2000**, *11*, 1598.

65. March, J. *Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms and Structure*, 4 Ed. John Wiley & Sons. New York. **1992**. pp. 1095-1096.