

191
R



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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

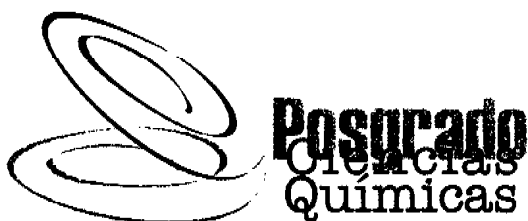
**“SÍNTESIS POR CICLACIÓN VÍA RADICALES LIBRES DEL SISTEMA
PIRROLO[2,1-*a*]DIHIDROISOQUINOLINA”**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. PAUL EDUARDO REYES GUTIÉRREZ



TUTOR: Dr. ROBERTO MARTÍNEZ

2006



Este trabajo de investigación 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 y con el apoyo financiero otorgado por el PAPIIT (proyecto IN228103), la beca de Maestría otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) y el complemento de beca otorgado por la Dirección General de Estudios de Posgrado (DGEP).

*A mis padres Alfonso Reyes y Magdalena Gutiérrez.
A mis hermanos Alfonso, Mayra y Gerardo.*

AGRADECIMIENTOS.

- Con especial y profundo agradecimiento al **Dr. Roberto Martínez** por su apoyo, paciencia e interés en cada aspecto a través de mi estudio de Maestría.
- Quiero agradecer de forma muy especial a la **Dra. Yazmín M. Osornio** por su asesoría en el desarrollo y culminación de esta tesis.
- Al **Dr. Luis D. Miranda** y a su grupo de trabajo, por sus aportaciones respecto a la química de radicales libres.
- Al **H. Jurado** por todas sus atenciones y valiosos comentarios que ayudaron a enriquecer este trabajo.
- Al **Dr. Alfredo Toscano** por resolver la estructura de cristalografía.
- A la **M en C. Ma. Teresa Ramírez** por su apoyo en las pruebas de citotoxicidad.
- Se agradece al personal técnico-académico del Instituto de Química de la UNAM, por las facilidades brindadas para la realización de este trabajo, de forma especial a Ángeles Peña, Elizabeth Huerta y Nieves Zavala (RMN); Erendida García (IR); Javier Pérez y L. Velasco (EM).
- A mis compañeros del laboratorio 2-11 por sus consejos y amistad: Norma Esperón, Ángel Clara, Gricelda Alvarado, Amilcar Hernández, Jorge Girón, Rosa Ferrer, Ana Plutín, Carlos Villareal, Nikoloz Kobkhidze y Javier Loyola.
- A **Jorge Torres** por su apoyo y compañía.
- A mis compañeros de Maestría por su gran amistad: Alberto Acosta, Alberto Oviedo, Ana Iglesias, Areli Flores, Carmela, Maribel Eluani, Eva Rodríguez, Karina Herrera, Norma Castillo, Eduardo Mendoza, Armando Cortés, Sandra Castañón, Aidee Vega, Cesar Sandoval, Roxana Noriega, Juan Juárez y Mario Murillo.

TABLA DE CONTENIDO.

| | |
|--|-----|
| TABLA DE CONTENIDO. | i |
| ABREVIACIONES. | iii |
| 1. INTRODUCCIÓN. | 1 |
| 2. ANTECEDENTES. | 3 |
| 2.1. Sistema pirrolo[2,1- <i>a</i>]isoquinolina. | 4 |
| 2.2. Sistema pirrolo[2,1- <i>a</i>]hexahidroisoquinolina. | 8 |
| 2.3. Sistema pirrolo[2,1- <i>a</i>]dihidroisoquinolina. | 11 |
| 2.4. El hidruro de tributilestaño, el peróxido de dilaurilo y los radicales libres. | 18 |
| 3. OBJETIVOS. | 21 |
| 3.1. Objetivos generales. | 21 |
| 3.2. Objetivos particulares. | 22 |
| 4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS. | 23 |
| 4.1. 3-[3-(4-ciclohexilmetilpiperazinil-1-carbonil)fenil]acrilato de etilo (79) e isocianuro de 1-metil- <i>p</i> -toluensulfonilmetilo (Metil-TosMIC, 78). | 23 |
| 4.1.1. Síntesis del ácido-3-(2-etoxicarbonilvinil)benzoico (83). | 24 |
| 4.1.2. Síntesis de la 1-(ciclohexilmetil)piperazina (84). | 26 |
| 4.1.3. Síntesis del 3-[3-(4-ciclohexilmetilpiperazinil-1-carbonil)fenil] acrilato de etilo (79). | 30 |
| 4.1.4. Síntesis del isocianuro de 1-metil- <i>p</i> -toluensulfonilmetilo (78). | 32 |

| | |
|--|----|
| 4.2. Síntesis del 4-[3-(4-ciclohexilmetilpiperazinil-1-carbonil)fenil]-5-metil-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxilato de etilo (75). | 34 |
| 4.3. Síntesis del 2-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)bromoetano (76) y del ácido-2-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)etil- <i>p</i> -toluensulfónico (77). | 38 |
| 4.3.1. Síntesis del 1,2-dimetoxi-4-vinilbenceno (82). | 39 |
| 4.3.2. Síntesis del 2-(3,4-dimetoxifenil)etanol (81). | 41 |
| 4.3.3. Síntesis del 2-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)etanol (80). | 43 |
| 4.3.4. Síntesis del 2-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)bromoetano (76). | 45 |
| 4.3.5. Síntesis del ácido 2-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)etil- <i>p</i> -toluen sulfónico (77). | 46 |
| 4.4. Síntesis del 1-[2-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)etil]-4-[3-(4-ciclohexil metilpiperazinil-1-carbonil)fenil]-5-metil-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxilato de etilo (74). | 48 |
| 4.5. Síntesis del 2-(3-{[4-(ciclohexilmetil)piperazinil]carboxil}fenil)-8,9-dime toxi-3-metil-5,6-dihidropirrolo[2,1- <i>a</i>]-isoquinolina-1-carboxilato de etilo (61). | 55 |
| 4.6. Pruebas de citotoxicidad. | 61 |
| 5. CONCLUSIONES. | 63 |
| 6. PARTE EXPERIMENTAL. | 64 |
| 7. REFERENCIAS. | 77 |
| 8. ANEXOS. | |

ABREVIACIONES.

| | |
|---------------------------------|--|
| AcOEt | Acetato de etilo. |
| AcOH | Ácido acético. |
| Ag ₂ CO ₃ | Carbonato de plata. |
| AgOAc | Acetato de plata. |
| AIBN | Azobisisobutironitrilo. |
| BH ₃ -THF | Borano-THF. |
| <i>n</i> -BuLi | Butillitio |
| <i>n</i> -Bu ₃ SnH | Hidruro de <i>n</i> -tributilestaño. |
| °C | Grados centígrados. |
| CDCl ₃ | Cloroformo deuterado. |
| CH ₂ Cl ₂ | Diclorometano. |
| cm ⁻¹ | Unidad de longitud de onda. |
| COLOC | Correlación ¹³ C- ¹ H a larga distancia. |
| COSY | Correlación homonuclear ¹ H- ¹ H. |
| δ | Desplazamiento químico. |
| d | Días. |
| DCC | <i>N,N'</i> -diciclohexilcarbodiimida. |
| DEPT | Distorsión por aumento de polarización. |
| DMAP | 4-dimetilaminopiridina |
| DLP | Peróxido de dilaurilo. |
| DMAD | Acetilendicarboxilato de dimetilo |
| DMF | Dimetilformamida. |

| | |
|---------------------|---|
| DMSO | Dimetilsulfóxido. |
| DMSO-d ₆ | Dimetilsulfóxido deuterado. |
| eq. | Equivalentes. |
| Et ₃ N | Trietilamina. |
| Et ₂ O | Éter etílico. |
| EtOH | Etanol. |
| eV | Electrón voltios. |
| ν_{\max} | Frecuencia máxima. |
| g | Gramos. |
| h | Horas. |
| HETCOR | Correlación ¹³ C- ¹ H a un enlace de distancia. |
| Hz | Hertz. |
| IE | Impacto electrónico. |
| IR | Infrarrojo. |
| <i>J</i> | Constante de acoplamiento. |
| MHz | Megahertz. |
| μ M | Micromolar. |
| mL | Militros. |
| mmHg | Milímetros de mercurio. |
| mmol | Milimol. |
| M | Molaridad. |
| M ⁺ | Ión molecular. |
| MeOH | Metanol. |

| | |
|---------------------|---|
| <i>m/z</i> | Relación masa carga. |
| N | Concentración normal. |
| NaH | Hidruro de sodio. |
| NaOH | Hidróxido de sodio. |
| NBS | <i>N</i> -bromosuccinimida. |
| NOESY | Espectroscopía de Efecto Nuclear de Overhauser. |
| p.f. | Punto de fusión. |
| ppm | Partes por millón. |
| Py | Piridina. |
| % | Por ciento. |
| PPA | Ácido polifosfórico. |
| PPh ₃ | Trifenilfosfina. |
| RMN | Resonancia Magnética Nuclear |
| RMN ¹ H | Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno. |
| RMN ¹³ C | Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13. |
| RX | Rayos X. |
| t.a. | Temperatura ambiente. |
| THF | Tetrahidrofurano. |
| TosMIC | Tosilmetilisonitrilo. |
| TsCl | Cloruro de <i>p</i> -toluensulfonilo. |

1. INTRODUCCIÓN.

Uno de los principales enfoques de la síntesis orgánica en nuestros días es la preparación de sustancias que presenten actividad biológica. Bajo esta perspectiva es de gran importancia sintetizar compuestos químicos que reúnan una serie de características, tales como el aumento de la respuesta farmacológica deseada, a menor dosis, selectividad y disminución de efectos secundarios. Un ejemplo es la síntesis del sistema pirrolo[2,1-*a*]isoquinolina **1** (Figura 1), el cual ha desempeñado un papel importante en el desarrollo de nuevos fármacos.

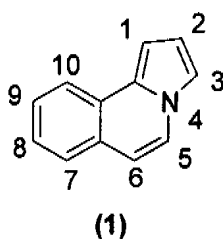


Figura 1

Los alcaloides Crispina A (**2**) y Crispina B (**3**) fueron aislados de la planta *Carduus crispus*, misma que se utiliza en la medicina tradicional china para el tratamiento de gripe, reumatismo, etc.¹ Este par de alcaloides presentaron un esqueleto de tipo pirroloisoquinolina (Figura 2), siendo el compuesto Crispina B (**3**) el de mayor relevancia debido a que presentó actividad citotóxica contra algunas líneas celulares.

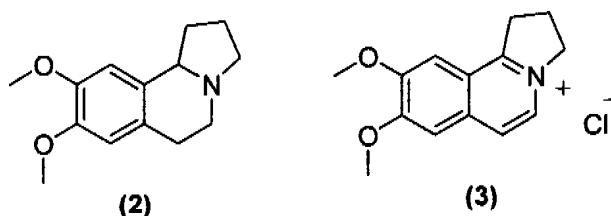


Figura 2

Los alcaloides con un esqueleto de tipo pirroloisoquinolina son abundantes en la naturaleza, y muchos de ellos exhiben una actividad biológica interesante.^{2a} Lo anterior ha generado un número considerable de trabajos en los que se ha estudiado la síntesis de nuevos compuestos que, inspirados en sus precursores naturales, probablemente presenten actividad biológica.

En el presente trabajo se desarrolló una nueva ruta de síntesis para el sistema pirrolo[2,1- α]dihidroisoquinolina **4** (Figura 3). A diferencia de lo que se ha publicado, se estudió una ruta de síntesis que consistió en tres pasos fundamentales: el primero implicó la formación de un pirrol 2,3,4-trisustituido, a partir del reactivo metil-TosMIC y un aceptor de Michael; el segundo consistió en la *N*-alquilación del pirrol antes mencionado; y finalmente, se realizó el cierre del anillo de dihidroisoquinolina mediante una ciclación 6-*exo-trig* radicalica oxidativa, en presencia de *n*-Bu₃SnH y peróxido de dilaurilo como iniciador y agente oxidante. También, se efectuaron las pruebas de actividad citotóxica de los compuestos de mayor interés.

2. ANTECEDENTES.

El sistema pirrolo[2,1-*a*]isoquinolina **1**, es un heterociclo aromático formado por tres anillos fusionados de tal manera que uno de ellos es un anillo de pirrol y el resto un sistema de tipo isoquinolina (**Figura 3**). En base a sus características estructurales, se ha encontrado que el sistema es el esqueleto de una variedad de alcaloides naturales,^{1,2,3,4} lo que ha inspirado la síntesis de nuevos compuestos como posibles agentes antitumorales,^{5,6} relajantes musculares,⁷ antiolesteromiantes,⁸ etc.

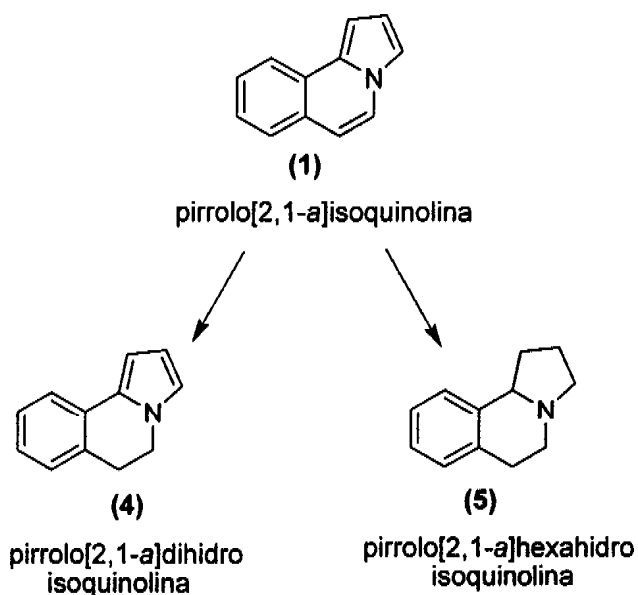
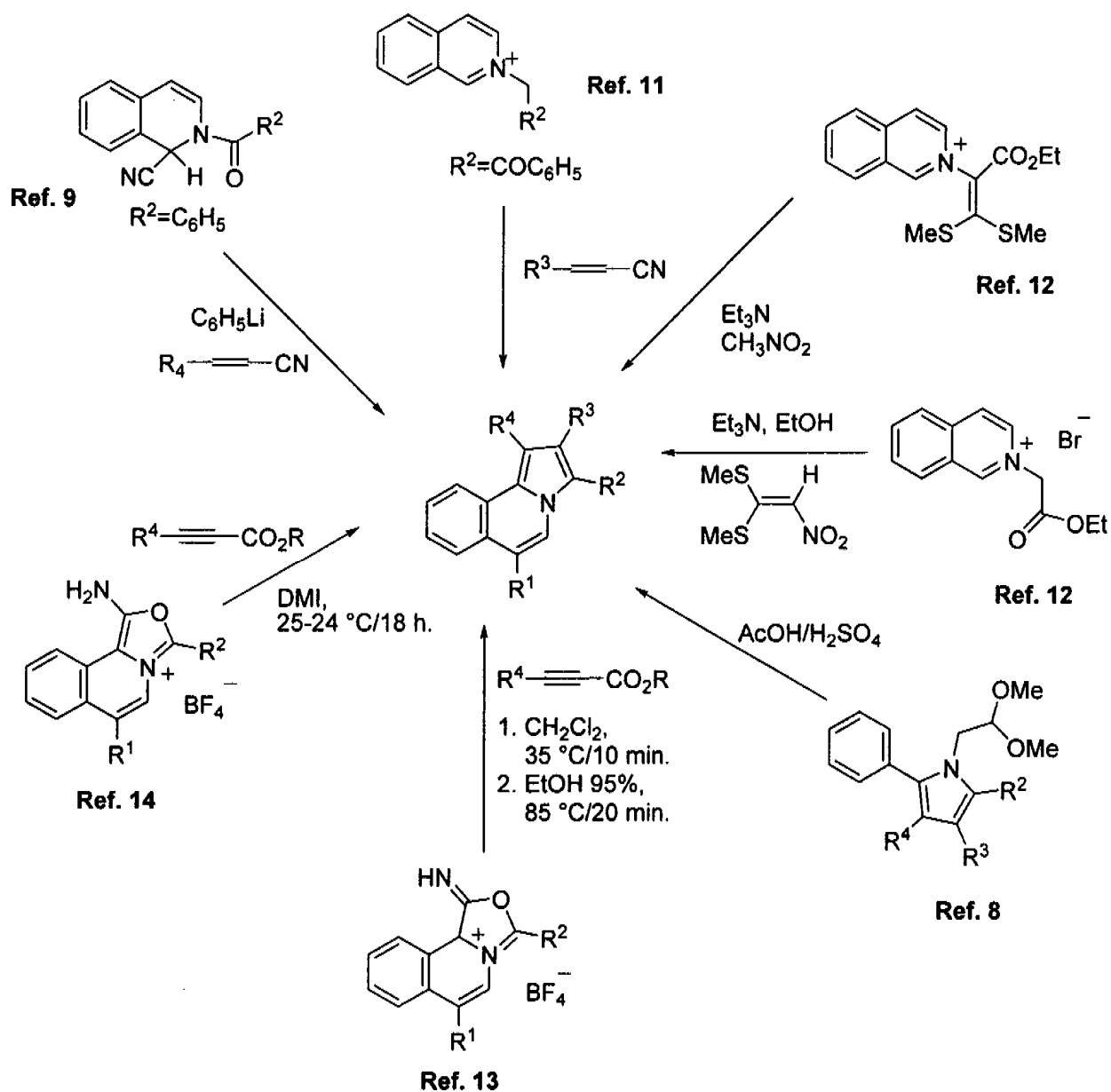


Figura 3

Como podemos ver en la **Figura 3**, el sistema pirrolo[2,1-*a*]isoquinolina **1** puede encontrarse como sus derivados pirrolo[2,1-*a*]dihidroisoquinolina **4** y pirrolo[2,1-*a*]hexahidroisoquinolina **5**. En la actualidad, el estudio de estos sistemas es muy basto, por ello en la presente sección se tratará de mencionar lo más relevante respecto a las síntesis reportadas de cada uno de ellos.

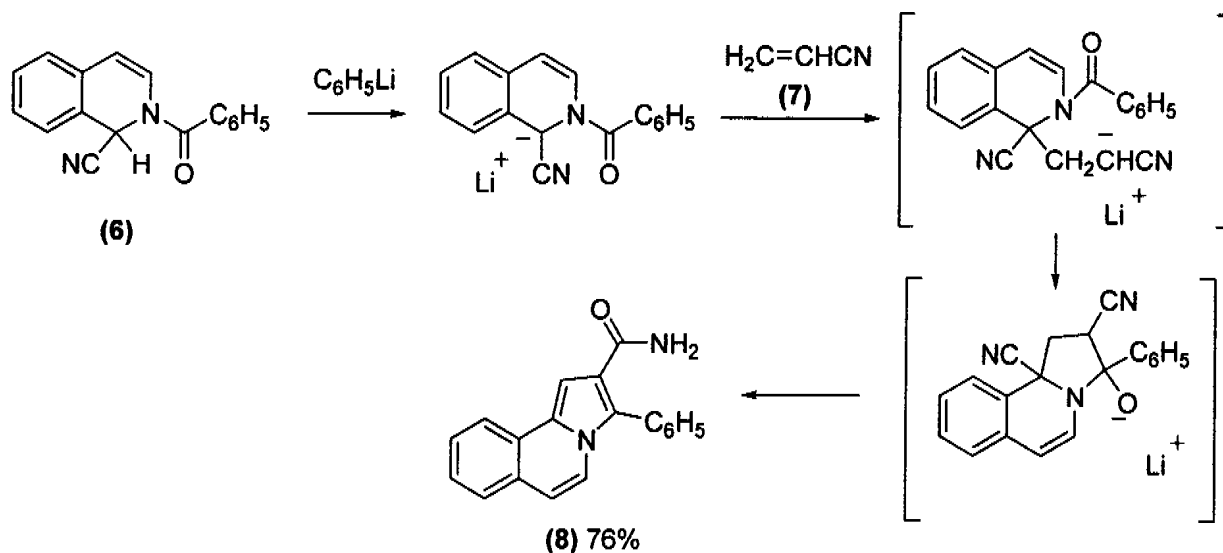
2.1. Sistema pirrolo[2,1-*a*]isoquinolina.

En el **Esquema 1** se muestra un panorama global de las diferentes rutas de síntesis reportadas para el sistema pirrolo[2,1-*a*]isoquinolina y de las cuales se hará una breve discusión en la presente sección.



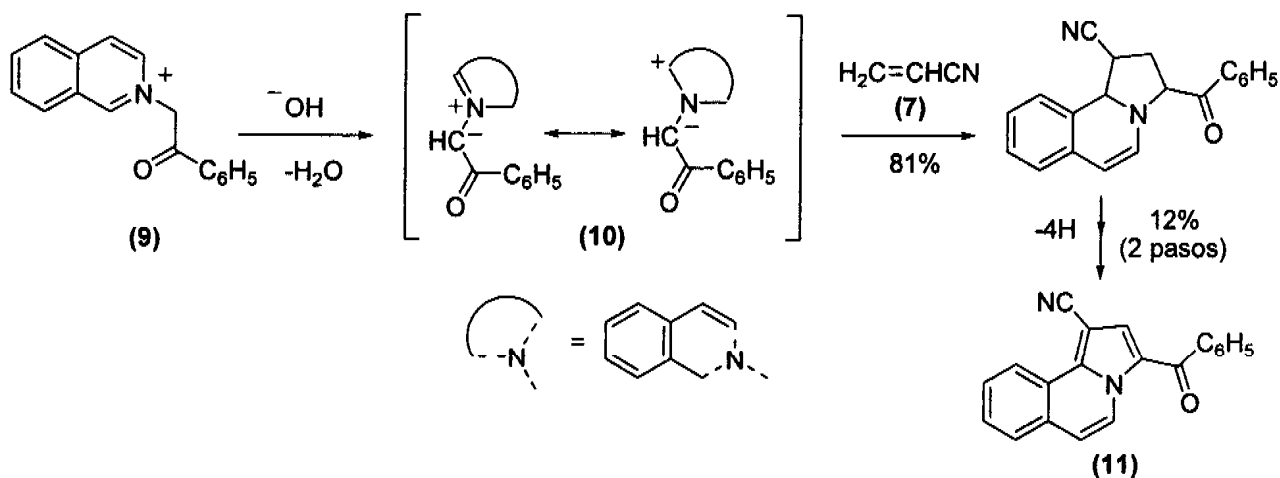
Esquema 1

En un estudio temprano, Boekelheide y Godfrey,⁹ reportaron la síntesis del sistema pirrolo[2,1-*a*]isoquinolina **8**, vía una condensación de Michael de la 1-ciano-2-acil-1,2-dihidroisoquinolina **6** (compuesto de tipo Reissert)¹⁰ y el compuesto α,β -insaturado **7**, en presencia de fenillitio (**Esquema 2**).



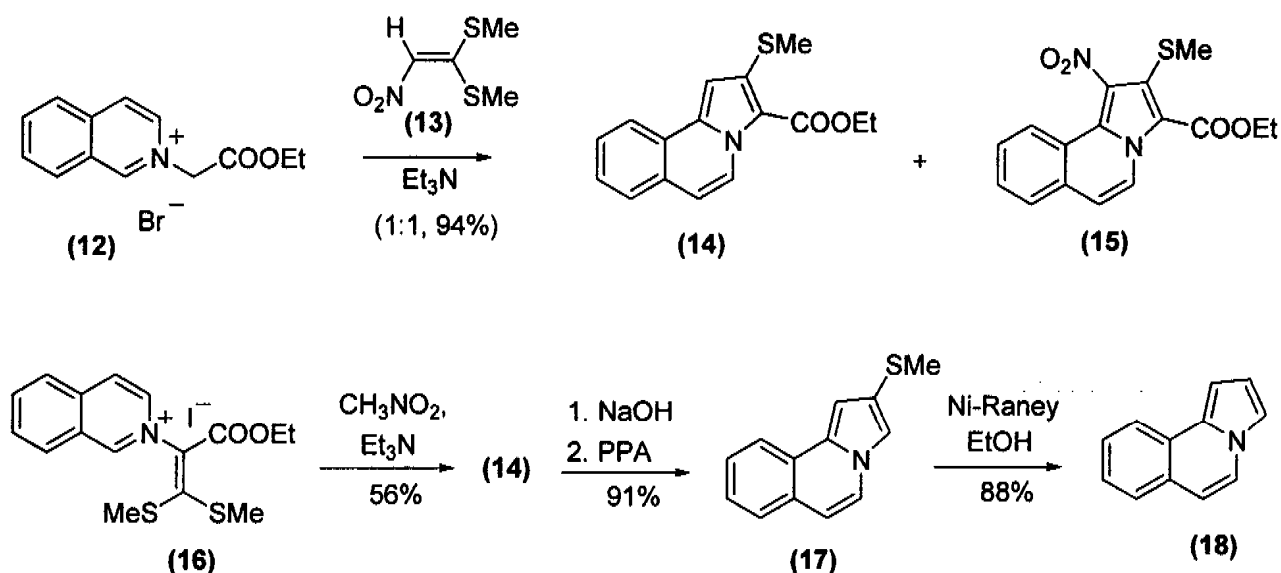
Esquema 2

Por otro lado, Fröhlich y colaboradores,¹¹ publicaron que la síntesis *vía* una adición 1,3-dipolar de la pirroloisoquinolina **11**, se puede realizar mediante la adición de acrilonitrilo **7** a *N*-iluros **10**, los cuales se generaron *in situ* a partir de la sal de *N*-fenaciliminio **9** (**Esquema 3**).



Esquema 3

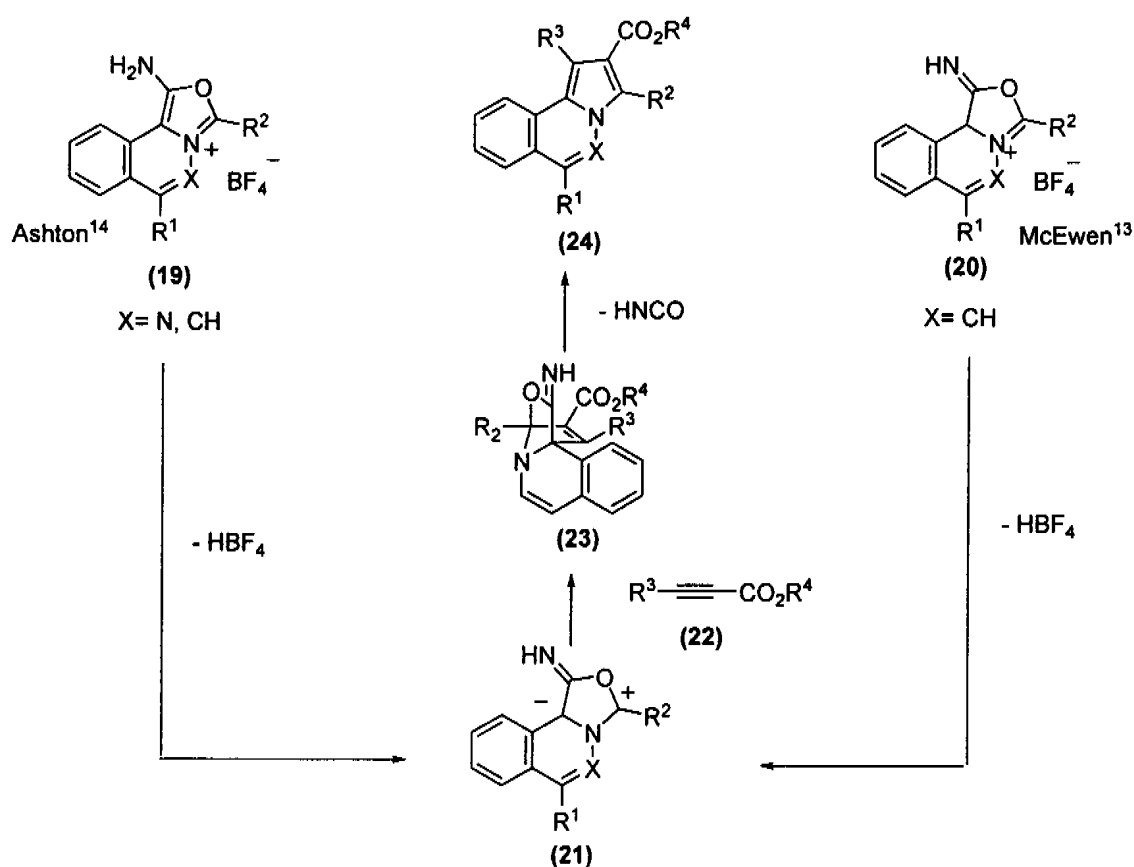
La pirrolo[2,1-*a*]isoquinolina **14** fue sintetizada por Tominaga y colaboradores,¹² a partir de bromuro de 2-etoxicarbonilmetilisoquinolinio **12**, el cual se hizo reaccionar, en presencia de Et₃N, con la nitrocetenatioacetal **13**. El resultado reportado fue la obtención de la mezcla 1:1 de la pirroloisoquinolina-1-nitrada **15** y el producto deseado **14** (Esquema 4). En este mismo trabajo se informó la versatilidad de la cetentioacetilisoquinolina **16**, para la síntesis de la pirroloisoquinolina **14**, misma que en presencia de NaOH y ácido polifosfórico generó el producto de descarboxilación **17**. Finalmente, se obtuvo la pirroloisoquinolina **18**, a partir de la desulfuración en presencia de Ni-Raney (Esquema 4).



Esquema 4

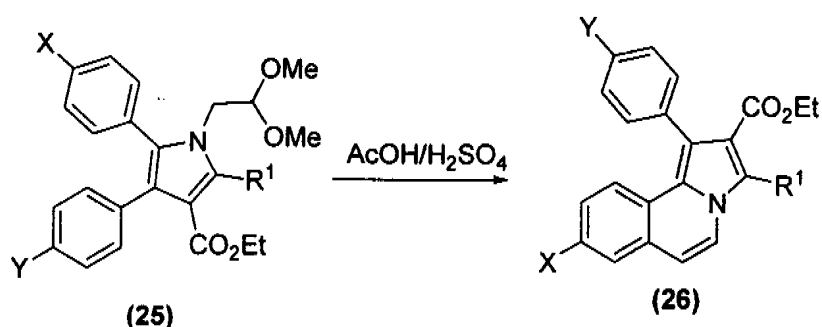
Usando sales de Reissert,¹⁰ los grupos de McEwen¹³ y Ashton¹⁴ reportaron la síntesis de una serie de derivados de la pirroloisoquinolina **24** con rendimientos que fluctúan entre el 50 y 80%, a partir de una adición 1,3-dipolar de las sales **19** ó **20** con el éster acetilénico apropiado **22**. Para este tipo de reacciones, McEwen propuso la existencia de un intermediario de tipo mesoiónico **21**,^{13a} producto de la pérdida *in situ* de ácido hidrofúorobórico. El intermediario **21**

es un 1,3-dipolarófilo, mismo que reaccionó con el éster acetílenico generando la pirroloisoquinolina **24**, vía el intermediario puentado **23** (Esquema 5).^{13b}



Esquema 5

Según Bridge,⁸ la cicloadición 1,3-dipolar de sales de Reissert con éster acetílenico presenta una gran desventaja debido a la naturaleza del reactivo las reacciones son poco limpias, lo que se refleja en un bajo rendimiento en el producto de cicloadición. Como alternativa propuso la síntesis de derivados de la pirroloisoquinolina **26**, a partir de la formación del anillo de isoquinolina, mediante una condensación de derivados 2-alkil-4-aryl-1-(2,2-dimetoxietil)-5-fenilpirrol-3-carboxilato de etilo **25** (Esquema 6).

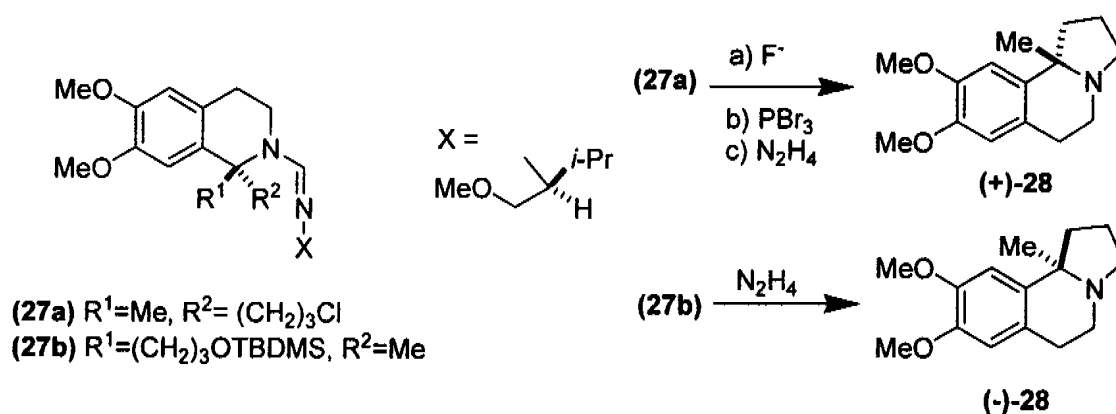


| X=Y | R ¹ | R(%) |
|-----|-------------------------------|------|
| H | Me | 74 |
| H | C ₆ H ₅ | 40 |
| F | Me | 30 |
| F | Et | 17 |
| F | C ₆ H ₅ | 12 |

Esquema 6

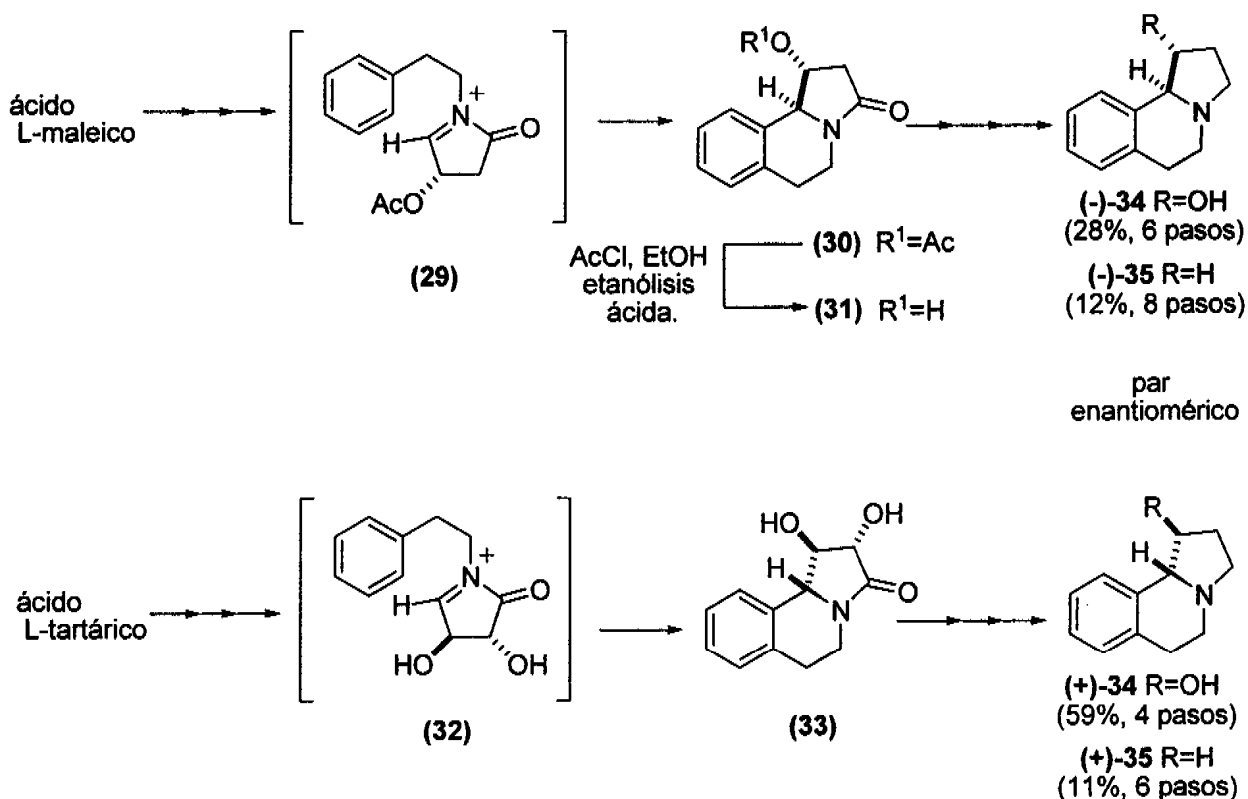
2.2. Sistema pirrolo[2,1-*a*]hexahidroisoquinolina.

Uno de los métodos para la síntesis de este tipo de compuestos es el reportado por Meyer,¹⁵ donde sintetizó el par enantiomérico pirrolo[2,1-*a*]hexahidroisoquinolina 28, a partir de las tetrahidroisoquinolinas 1,1-disustituidas 27a-b, como auxiliares quirales (Esquema 7).



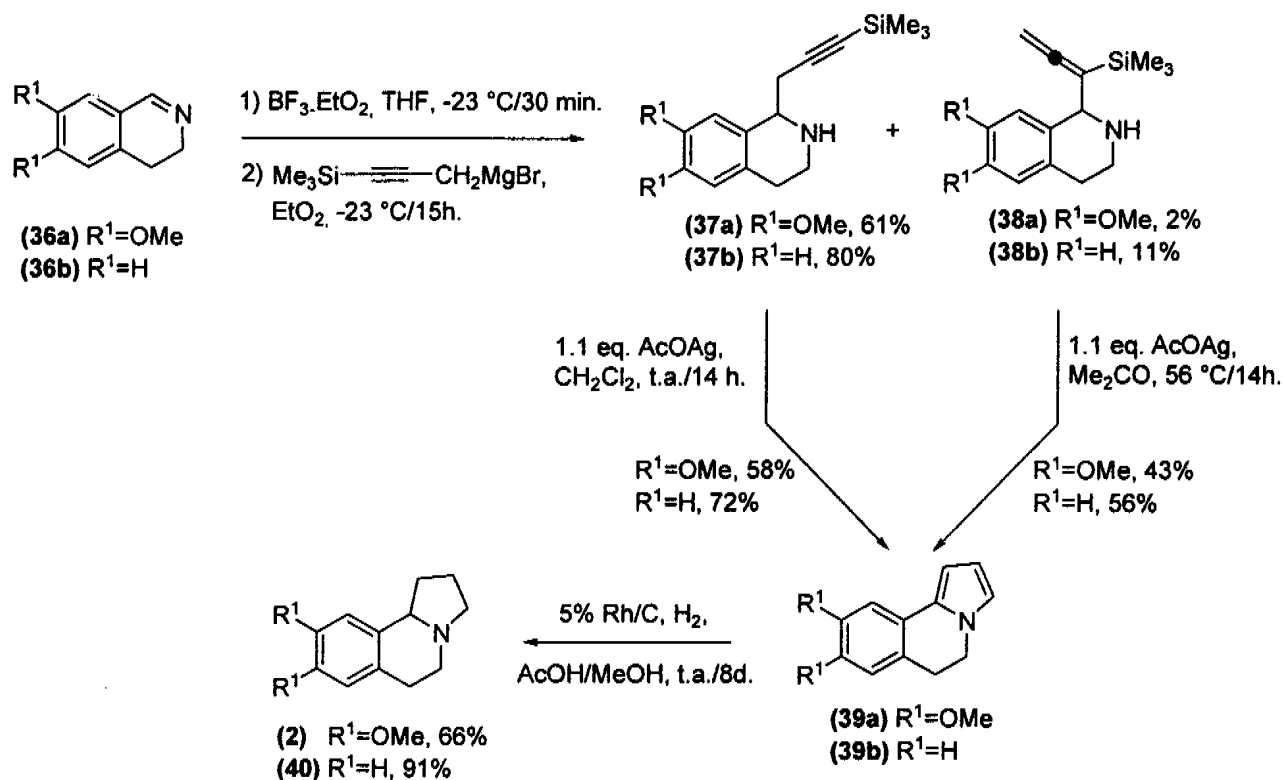
Esquema 7

Por otra parte Lee y colaboradores,² publicaron una estrategia de síntesis para los pares enantioméricos de las pirroloisoquinolinas **34** y **35**, mediante una desoxigenación reductiva de los intermediarios **31** y **33**. Dichos intermediarios se sintetizaron a partir de la ciclación diastereoselectiva de los iones *N*-aciliminio **29** y **32**, de la hidroxilactama proveniente del ácido maleico o tartárico (**Esquema 8**).



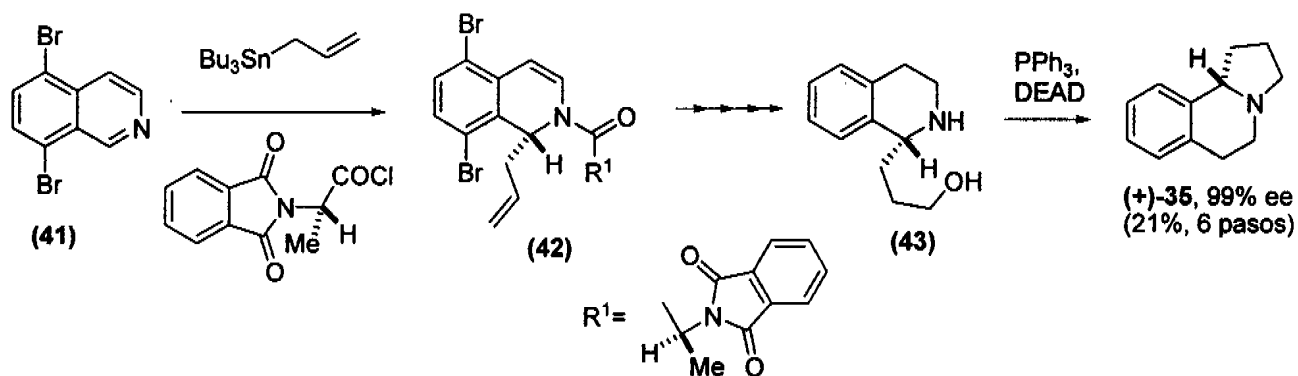
Esquema 8

Knölker y Agarwal,^{3,16} describieron una síntesis total para la (\pm)-Crispina **2** y para el compuesto **40**, utilizando una ruta novedosa para generar el intermediario **39a-b**, a partir de una ciclación oxidativa de la homopropargilamina **37a-b** en presencia de acetato de plata. La homopropargilamina fue sintetizada fácilmente a partir de propargil-Grignard y la base de tipo Schiff **36a-b**. La reducción de **39a** a **2** y la de **39b** a **40** se llevó a cabo en presencia de H_2 y Rh/C al 5% (**Esquema 9**).



Esquema 9

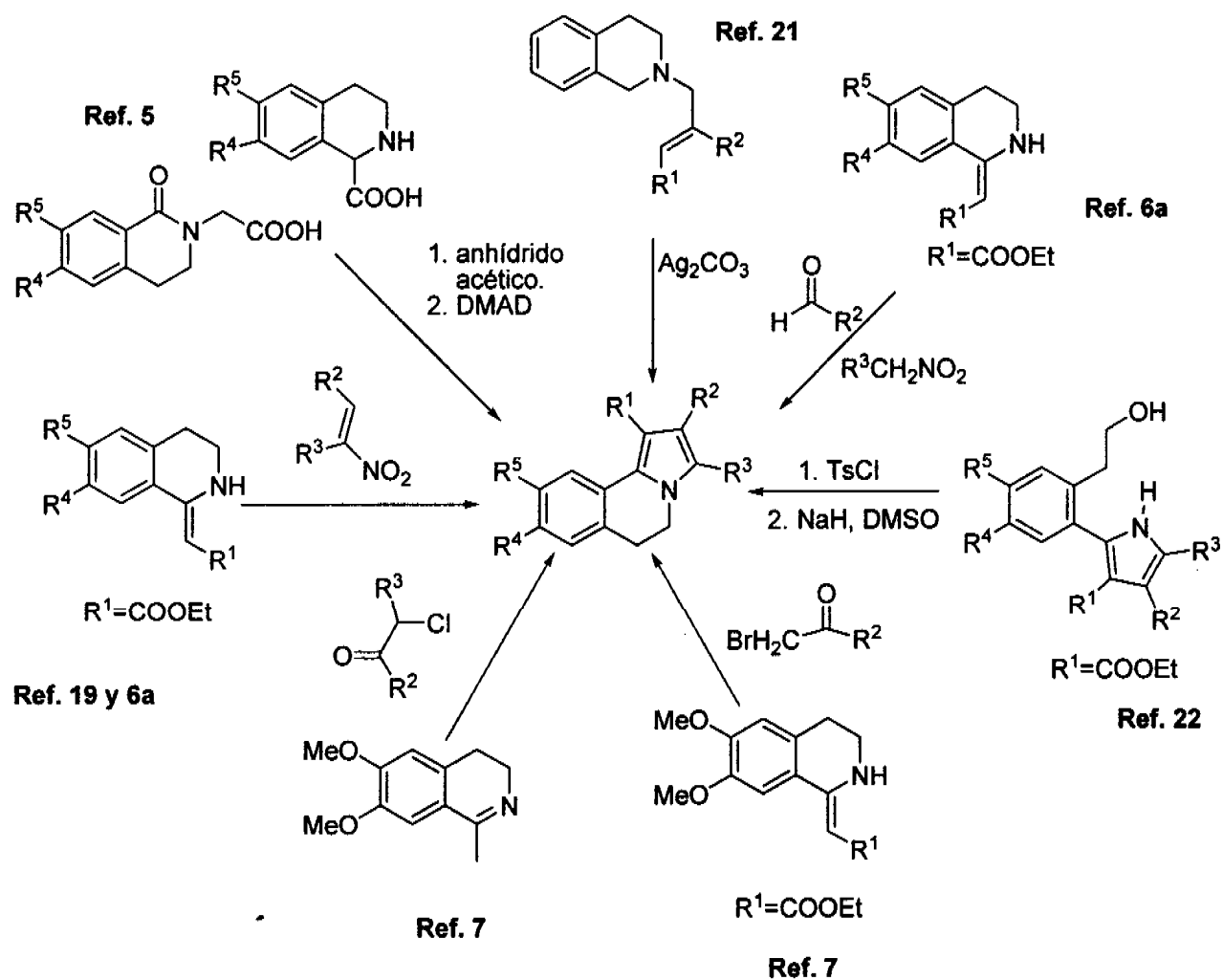
Itoh y colaboradores,¹⁷ reportaron una ruta eficiente para la síntesis de la isoquinolina quiral 1-sustituida 43 a partir del aducto quiral 42, mismo que provino de la isoquinolina 41. Este método fue de gran utilidad para la síntesis enantioselectiva de la (+)-pirrolohexahidroisoquinolina 35 (Esquema 10).



Esquema 10

2.3. Sistema pirrolo[2,1-*a*]dihidroisoquinolina.

Las diferentes rutas de síntesis reportadas para el sistema pirrolo[2,1-*a*]dihidroisoquinolina, se encuentran resumidas en el Esquema 11, mismas que serán discutidas de forma breve en la presente sección.



Casagrande y colaboradores,⁷ reportaron la síntesis y evaluación farmacológica de compuestos tipo pirrolo[2,1-*a*]isoquinolina y pirrolo[2,1-*a*]dihidroisoquinolina, vía una ciclación

tipo Tschitschibabin¹⁸ de las isoquinolinas 1-sustituidas **44**, **45** y **46** (Figura 4). La gama de productos obtenidos a partir de estas tres isoquinolinas se debió a la variedad de α -halocarbonilos con los que se hicieron reaccionar.

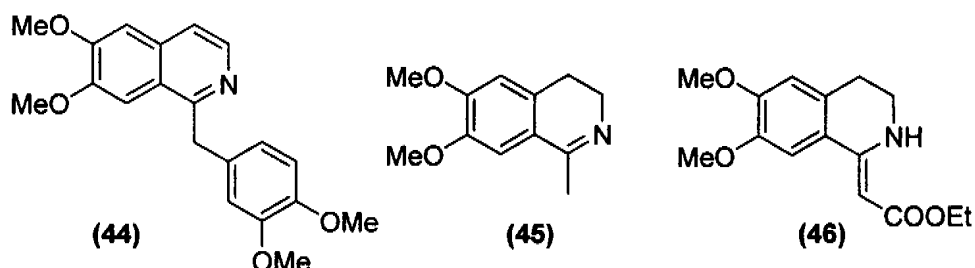
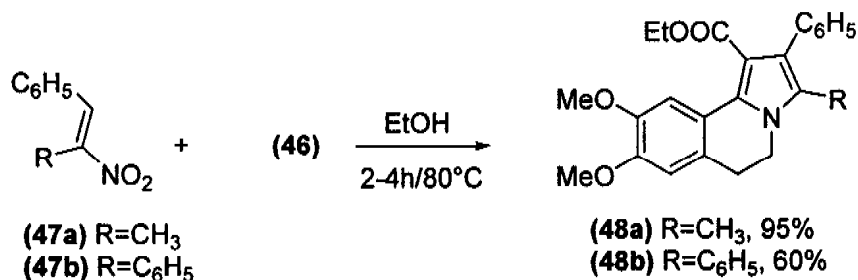


Figura 4

Por otra parte, Meyer¹⁹ propuso la síntesis de pirroles vía una adición tipo Michael de enaminas a nitroalquenos. La condensación de los nitroalquenos **47a-b** con la enamina **46**, generó en buen rendimiento el par de pirrolodihidroisoquinolinas **48a-b** (Esquema 12).



Esquema 12

Un gran número de productos naturales con actividad citotóxica, tienen como característica principal la presencia, dentro de su estructura, de uno a tres centros electrofílicos reactivos. Debido a lo anterior, Anderson y colaboradores,⁵ dirigieron su estudio a los compuestos con una estructura del tipo bis(carbamato) **49**. El grupo [(carbamoil)oxi]metilo (Figura 5), puede actuar como centro electrofílico, lo que permite que estos compuestos

reaccionen vía la ruptura alquil-oxígeno, incrementando su posibilidad de presentar actividad biológica.²⁰

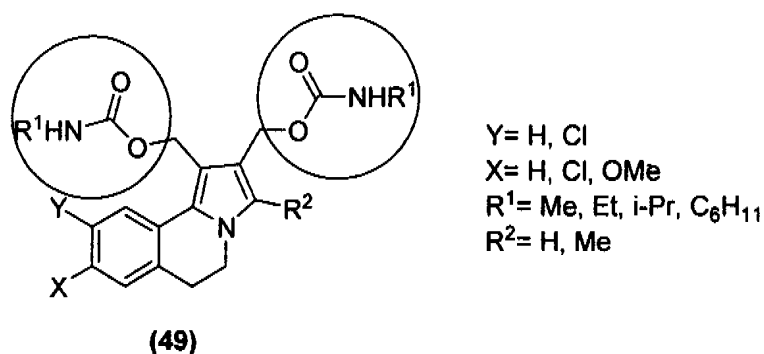
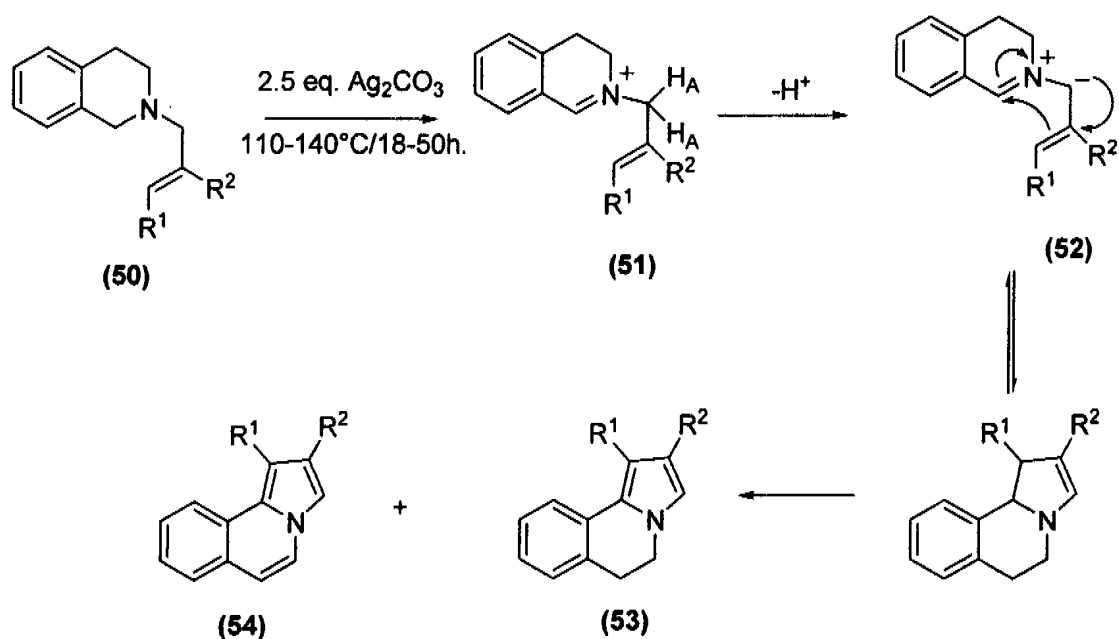


Figura 5

Como resultado reportó que el compuesto **49** (R¹=*i*-Pr, R²=Y=H y X=OCH₃), mostró actividad *in vivo* contra leucemia linfocítica P388; mientras que este mismo sistema, pero con sustitución: R¹=*i*-Pr, R²=CH₃, Y=H y X=OCH₃, presentó actividad contra melanocarcinoma B16, cáncer de mama CD8F₁, leucemia linfoide L1210, cáncer de colon 38 y tumor pulmonar humano MX-1.

Grigg y colaboradores,²¹ reportaron la síntesis de derivados de las pirroloisoquinolinas **53** y **54** mediante una ciclación oxidativa inducida con Ag₂CO₃, de *N*-alilaminas **50**, derivadas de la 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. La reacción procedió por una desprotonación *in situ* del intermediario **51**, generando el dipolarófilo **52**, el cual sufrió un proceso de electrociclación intramolecular con la subsecuente aromatización del sistema para generar la mezcla de productos **53** y **54**, (Esquema 13).

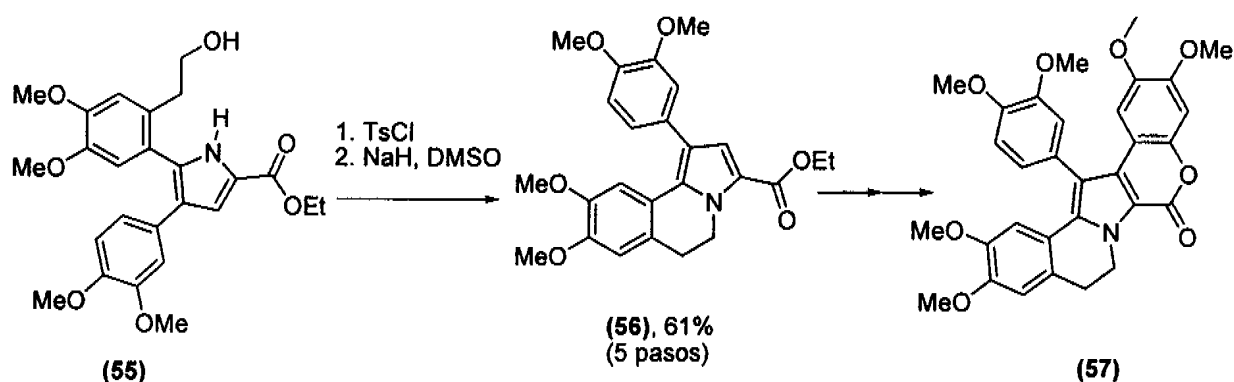


En la **Tabla 1** se muestran los rendimientos obtenidos por Grigg²¹ en la síntesis de las pirrolo[2,1-*a*]dihidroisoquinolinas **53**. Cabe mencionar que el rendimiento obtenido para **53** respecto a **54**, fue mayor en la mayoría de los casos estudiados. También se puede observar que cuando el sustituyente fue $R^1 = C_6H_5$ o $R^1 = CO_2Me$, los rendimientos de reacción fueron mayores.

Tabla 1

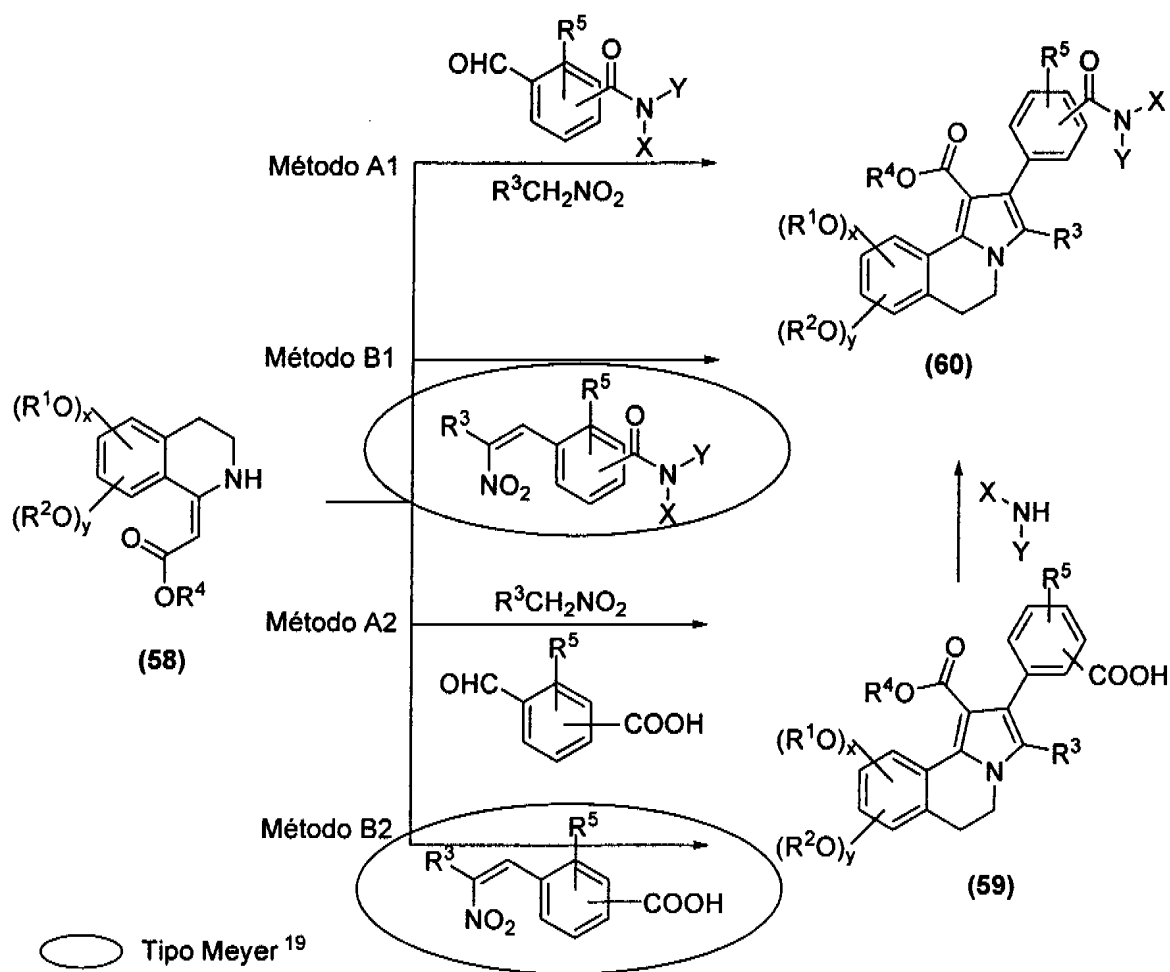
| R^1 | R^2 | R% | 53 : 54 |
|----------|----------|----|----------------|
| H | H | 42 | 1 : 0 |
| C_6H_5 | H | 56 | 1 : 0 |
| Me | H | 50 | 1.3 : 1 |
| H | Me | 46 | 1.2 : 1 |
| CO_2Me | H | 67 | 2.5 : 1 |
| H | CO_2Me | 58 | 1 : 1 |

Handy y colaboradores,²² reportaron la síntesis de Lamelarina G-trimetil éter **57**, a partir de la pirrolo[2,1-*a*]dihidroisoquinolina **56**, misma que fue sintetizada vía una ciclación intramolecular del pirrol **55** (**Esquema 14**). Es importante mencionar que éste es uno de los pocos trabajos donde se propuso la síntesis de pirrolodihidroisoquinolinas a partir del pirrol correspondiente.



Esquema 14

Niewoehner y colaboradores,^{6a} patentaron la síntesis de una serie de derivados de la pirrolodihidroisoquinolina **60**, a partir de la adición de Michael de enaminas **58**, a nitroalquenos. En el **Esquema 15** se puede observar que el nitroalqueno, en algunos casos, se formó *in situ* a partir del carboxibenzaldehído y el nitroalcano correspondientes (metodologías A1 y A2); mientras que en otros casos, se agregó directamente al medio de reacción (metodologías B1 y B2). Las metodologías A1 y B1 generaron directamente los derivados de la pirroloisoquinolina **60**; mientras que las metodologías A2 y B2, primeramente generaron los compuestos con la estructura **59**, y mediante una reacción de acoplamiento, generaron los derivados de tipo **60**.



Esquema 15

El compuesto 2-(3-{{4-(ciclohexilmetil)-1-piperazinil}carbonil}fenil)-8,9-dimetoxi-3-metil-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolina-1-carboxilato de etilo **61** (Figura 6), esta descrito en esta patente, el cual fue sintetizado siguiendo la metodología A2 descrita en el **Esquema 15**.

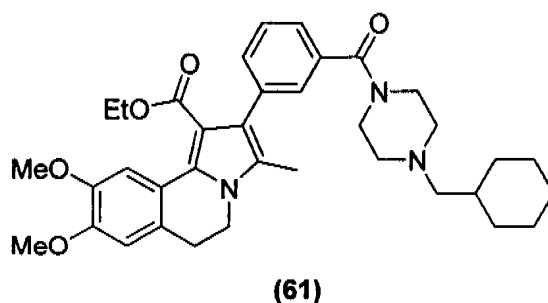


Figura 6

En éste mismo estudio se efectuaron las pruebas de actividad biológica *in vitro* sobre la fosfodiesteraza 10a (PDE 10a), debido a que se sabe que la inhibición de esta enzima puede ayudar a controlar el crecimiento de algunos tumores cancerosos.

En la **Tabla 2** se presentan algunos ejemplos de las pirrolodihidroisoquinolinas sintetizadas por Niewoehner,^{6a} incluyendo el compuesto **61**, junto con su valor de IC₅₀ obtenido en la prueba de actividad biológica sobre la enzima PDE 10a. Es importante mencionar que mientras más pequeño es el valor de IC₅₀, el compuesto se presenta como más activo.

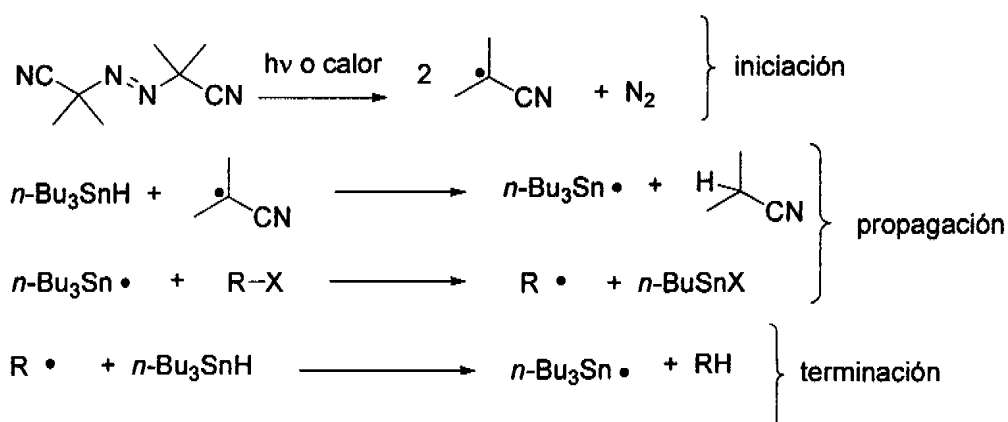
Tabla 2. El IC₅₀ se determinó a partir de graficar los valores de concentración del compuesto vs. el porcentaje de inhibición.

| Compuesto | Sustituyentes | | | | | | | IC ₅₀ (nM) |
|------------------------------------|--------------------------------|-----|----------------|----------------|----------------|----|---|-----------------------|
| | R ¹ =R ² | x=y | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | Y | X | |
| 60a | Me | 1 | Me | Et | H | H | Ciclopropilo | 1600 |
| 60b | Me | 1 | Me | Et | H | H | CH ₂ CH ₂ - <i>p</i> -C ₆ H ₅ NO ₂ | <30 |
| 60c | Me | 1 | Me | Et | H | H | CH(CH ₃)C ₆ H ₅ | 450 |
| 60d | Me | 1 | Me | Et | OH | H | <i>m</i> -C ₆ H ₄ CH ₂ C ₆ H ₅ | 3900 |
| 60e | Me | 1 | Me | Et | F | Me | OMe | <30 |
| 61 (hidrocloruro) | Me | 1 | Me | Et | H | | (CH ₂ CH ₂) ₂ NCH ₂ C ₆ H ₁₁ | 410 |

2.4. El hidruro de tributilestaño, el peróxido de dilaurilo y los radicales libres.

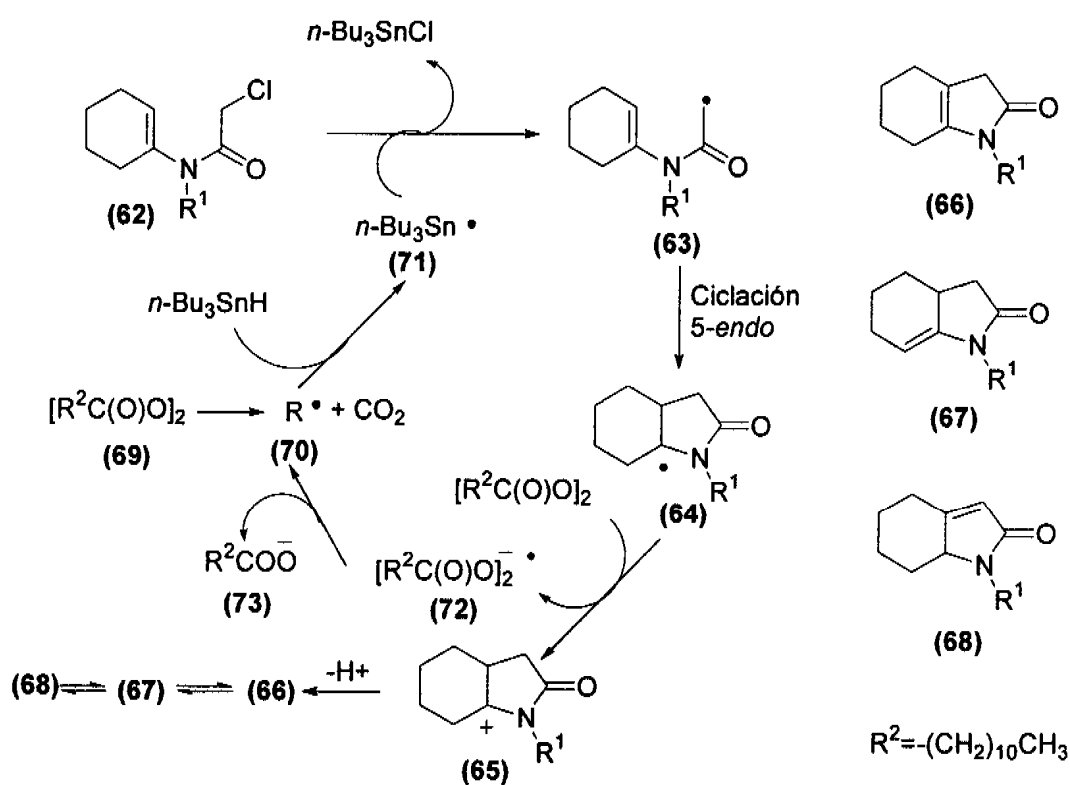
En la actualidad los hidruros de triorganoestaño (R_3SnH) son los reactivos más comunes en la síntesis que involucra radicales libres (expansiones, cierre de anillos, adiciones, sustituciones y reacciones en cascada). Es un excelente reactivo para generar alcanos a partir de halogenuros de alquilo, alcoholes, aminas, tioles, ácidos carboxílicos, siendo por lo tanto todos estos grupos una buena fuente de radicales.

La reducción de un halogenuro de alquilo, utilizando $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ involucra una reacción en cadena (**Esquema 16**). La reacción inicia con la fragmentación homolítica de un iniciador (generalmente azobisisobutironitrilo, AIBN) produciendo el radical α -isobutironitrilo que a su vez es reducido por el $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ generando el radical tributilestanilo ($n\text{-Bu}_3\text{Sn}\bullet$). Este abstrae un átomo de halógeno del sustrato $R\text{-X}$, formando el radical alquilo ($R\bullet$) que reacciona con otra molécula de $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ para originar el producto reducido ($R\text{-H}$), regenerando el radical tributilestanilo que continúa la reacción en cadena.²³



Esquema 16

Como se ha mencionado, el mecanismo por el que procede la reacción con $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ es reductor, de tal forma que en algunos casos este reactivo debe estar en presencia de un agente oxidante para evitar obtener el producto de reducción. Hay casos donde se ha optado por sustituir el iniciador AIBN por un reactivo que realice la misma función, pero además, que actúe como agente oxidante. En un estudio realizado por el grupo de Miranda,²⁴ se reportó una eficiente ruta para la ciclación 5-*endo-trig* y 6-*endo-trig* radicalica oxidativa de enamidas, en la que se utilizó $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ y peróxido de dilaurilo (DLP) como iniciador y agente oxidante.



Esquema 17

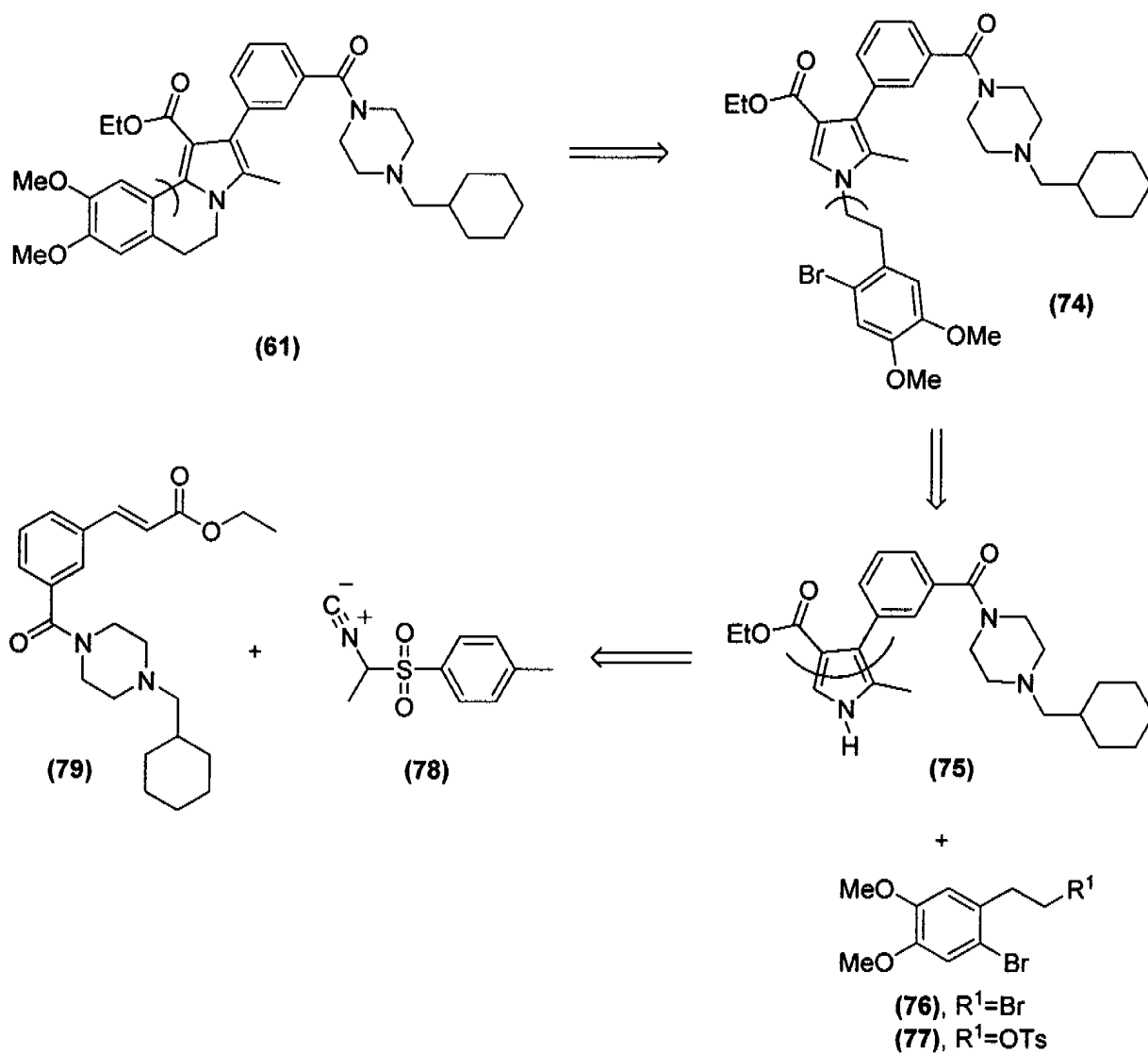
El mecanismo propuesto para la ciclación radicalica oxidativa se ilustra en el **Esquema 17**. La reacción inicia con el proceso de fragmentación térmica y descarboxilación homolítica del peróxido **69**, generando el radical **70**, mismo que con una molécula de $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ produce el radical estanilo **71**, el cual reacciona con el halogenuro de alquilo **62** para formar el radical **63**.

Éste último sufre una ciclación *5-endo-trig*, para generar **64**. Mediante una transferencia de electrón, el radical **64**, en presencia de una molécula de peróxido orgánico, se oxida a **65**. La pérdida de un protón en **65**, genera el equilibrio **66-68**. Por otra parte, el radical-anión peroxilo **72**, formado en el proceso, sufre una fragmentación heterolítica para generar el carboxilato **73** y un radical carboxilo, mismo que pierde una molécula de CO₂ para generar el radical intermediario **70** quien continúa el proceso.

3. OBJETIVOS.

3.1. Objetivos generales.

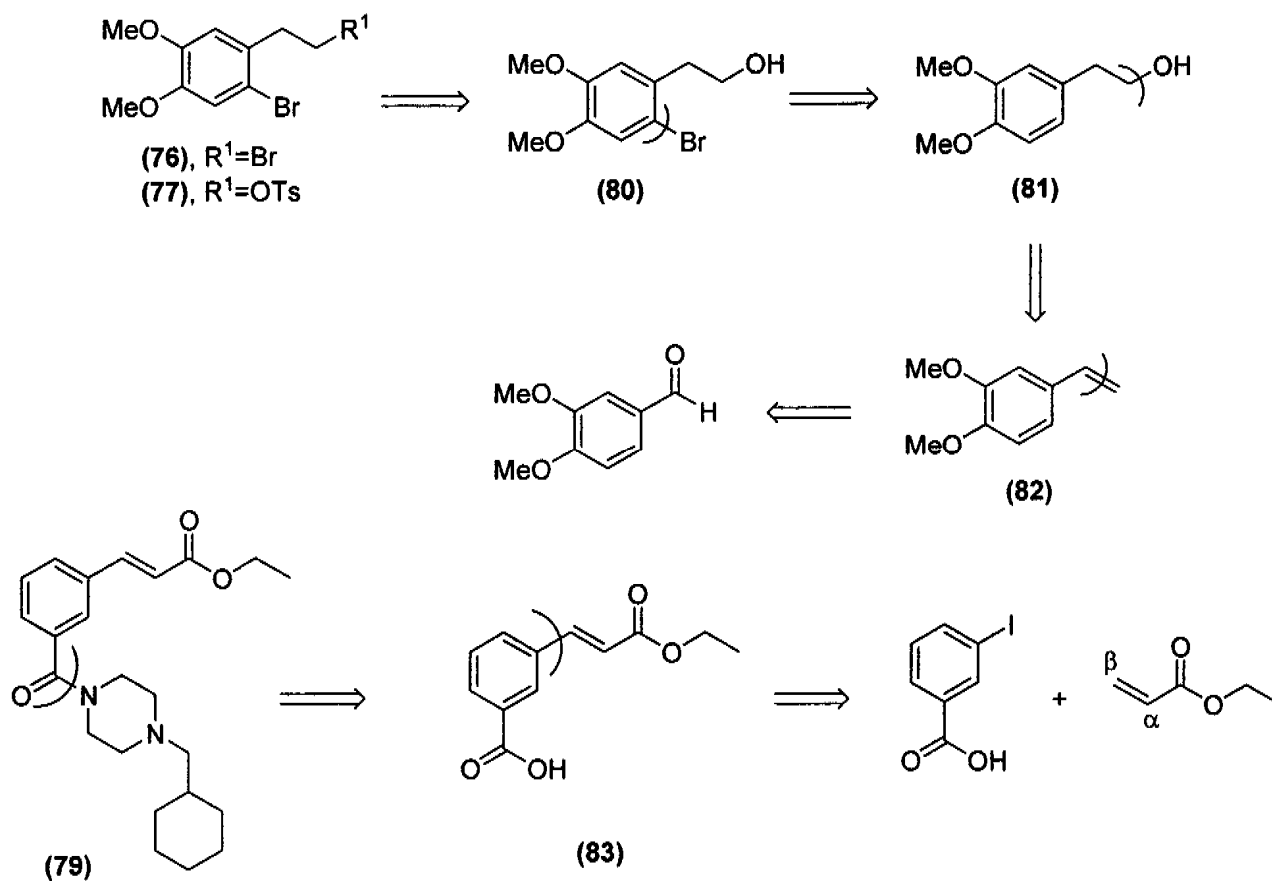
1. Síntesis del derivado pirrolo[2,1-*a*]dihidroisoquinolina **61**, con base a la retrosíntesis ilustrada en el **Esquema 18**.
2. Determinar la actividad citotóxica del compuesto anterior.



Esquema 18

3.2. Objetivos particulares.

1. Síntesis de los compuestos intermediarios **74** y **75** (**Esquema 18**).
2. Síntesis de los reactivos **76**, **77** y **79** (**Esquema 18**), siguiendo las retrosíntesis ilustradas en el **Esquema 19**.
3. Síntesis del reactivo metil-TosMIC **78** (**Esquema 18**).



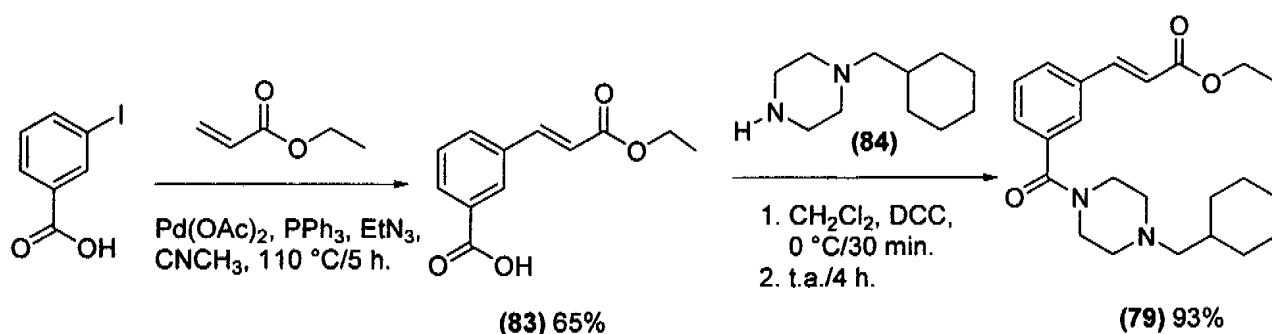
Esquema 19

4. Efectuar las prueba de actividad citotóxica de los compuestos de mayor interés.

4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

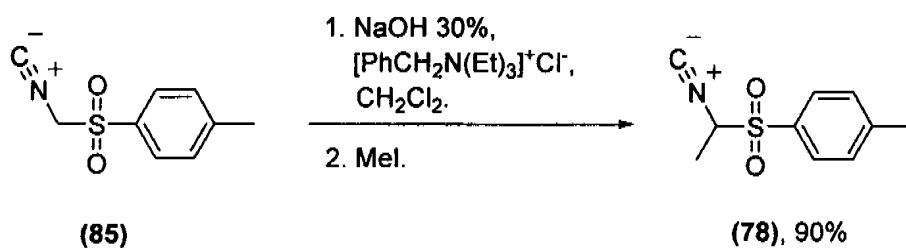
4.1. 3-[3-(4-ciclohexilmetilpiperazinil-1-carbonil)fenil]acrilato de etilo (79) e isocianuro de 1-metil-*p*-toluensulfonilmetilo (Metil-TosMIC, 78).

Para la síntesis del 3-[3-(4-ciclohexilmetilpiperazinil-1-carbonil)fenil]acrilato de etilo **79**, se efectuó una reacción de Heck²⁵ con acrilato de etilo y ácido *m*-yodobenzoico, en presencia de acetato de paladio como catalizador, obteniendo el compuesto **83** con un 65% de rendimiento.^{25d} Finalmente, con un acoplamiento con la amina **84**, empleando DCC como agente de acoplamiento, se llegó al compuesto **79** con un 60% de rendimiento por las dos etapas (**Esquema 20**).²⁶



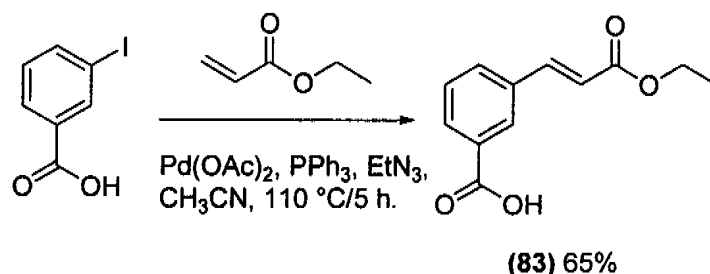
Esquema 20

Para la síntesis del isocianuro de 1-metil-*p*-toluensulfonilmetilo (Metil-TosMIC) **78**, se realizó la metilación del reactivo comercial isocianuro de *p*-toluensulfonilmetilo (TosMIC) **85**, con yoduro de metilo empleando NaOH como base y una sal de amonio cuaternaria como intercalador de fase (**Esquema 21**).²⁷ El compuesto **78** se obtuvo con un 90% de rendimiento.



Esquema 21

4.1.1. Síntesis del ácido-3-(2-etoxicarbonilvinil)benzoico (83).



Esquema 22

El ácido-3-(2-etoxicarbonilvinil)benzoico **83** (Esquema 22), se obtuvo como un sólido blanco con un punto de fusión de 159 °C (Ref. 159 °C),^{25c} y en un 65% de rendimiento. La espectroscopia de IR mostró la presencia del grupo carboxilo, al observarse una banda ancha de absorción en un rango de 3069-2565 cm⁻¹, correspondiente al alargamiento COO-H; por otro lado, se observó una banda intensa de absorción en 1694 cm⁻¹, debido al alargamiento _{ar}C=O. La presencia del éster α,β -insaturado se confirmó con las bandas de absorción en 1726 cm⁻¹ (C=O) y en 1640 cm⁻¹, debido al alargamiento C₁=C₂, (Figura 7).

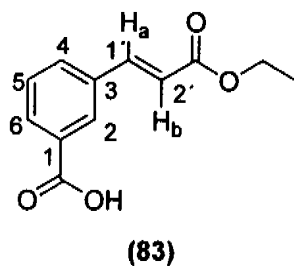


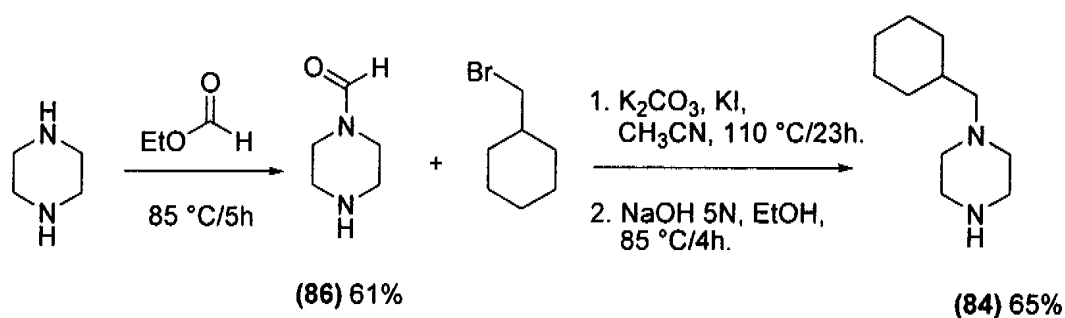
Figura 7

La regioquímica en la reacción de Heck se rige por efectos estéricos, el grupo siempre se adiciona en el carbono olefínico menos sustituido o impedido estéricamente. También es sabido que si la doble ligadura presenta sustituyentes electroattractores, la adición siempre procede por el carbono terminal, pareciéndose a la adición de tipo Michael.^{25b,d} Por otro lado, la estereoquímica de la adición lleva a generar un alqueno disustituido *trans*.^{25d} Lo anterior se corroboró con la espectroscopia de RMN ¹H del compuesto **83** (Figura 7), donde se pudo distinguir claramente dos hidrógenos de alqueno disustituido *trans*. Ambas señales aparecieron como dobles, una en 6.67 ppm, correspondiente al hidrógeno H_b y la otra en 7.71 ppm, correspondiente al hidrógeno H_a. Ambos hidrógenos presentaron una constante $J_{Hab}=16.0$ Hz, valor característico para el acoplamiento de hidrógenos vinílicos *trans*.

Respecto al hidrógeno del -OH del ácido carboxílico, se observó una señal ancha en 13.15 ppm, y que intercambió con agua deuterada (D₂O). Para los hidrógenos aromáticos se observaron dos señales múltiples en 7.53 ppm y que corresponde al hidrógeno H-C₅, y la otra en 7.94-8.0 ppm correspondiente a los hidrógenos H-C₄ y H-C₆; finalmente, la señal simple en 8.17 ppm corresponde al hidrógeno H-C₂. El metilo y el metileno del éster mostraron una señal triple en 1.24 ppm ($J= 7.0$ Hz) y una señal cuádruple en 4.18 ppm ($J= 7.0$ Hz), respectivamente.

Para la espectroscopia de RMN ^{13}C (**Figura 7**), se observó una señal en 166.0 ppm y que corresponde al carbono sp^2 del ácido carboxílico y otra en 166.9 ppm correspondiente al carbono sp^2 del éster. Ambas señales no aparecieron en el experimento DEPT. Para los carbonos vinílicos, se observaron dos señales en 119.4 y en 143.4 ppm, las que corresponden a los carbonos C_2 y C_1 , respectivamente. Las dos señales anteriores se observaron como señales positivas en el experimento DEPT. Finalmente, el peso molecular del compuesto se corroboró con la espectrometría de masas, observando un pico en m/z 220 (M^+).

4.1.2. Síntesis de la 1-(ciclohexilmetil)piperazina (**84**).



Esquema 23

Es bien sabido que las piperazinas *N*-sustituidas no comerciales son preparadas mediante una alquilación reductiva de piperazinas *N*-protegidas.²⁸ Bajo esta perspectiva, el compuesto 1-(ciclohexilmetil)piperazina **84**, fue sintetizado a partir de la 1-(formil)piperazina **86** (**Esquema 23**).

El compuesto 1-(formil)piperazina **86**, se preparó a partir de piperazina y formiato de etilo a 85 °C. El producto se obtuvo como un aceite amarillo con punto de ebullición de 100 °C/0.5mmHg (Ref. 94-97 °C/0.5 mmHg),²⁹ y en un 61% de rendimiento (**Esquema 23**). Por

espectroscopia de IR se comprobó la presencia del grupo N-CH=O como una banda intensa en 1659 cm^{-1} . La amina N₄-H se observó como una banda de absorción ancha en 3422 cm^{-1} . La espectrometría de masas del compuesto, ratificó el peso molecular con un pico en m/z 114 (M^+).

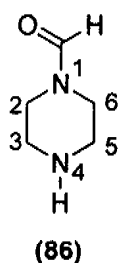
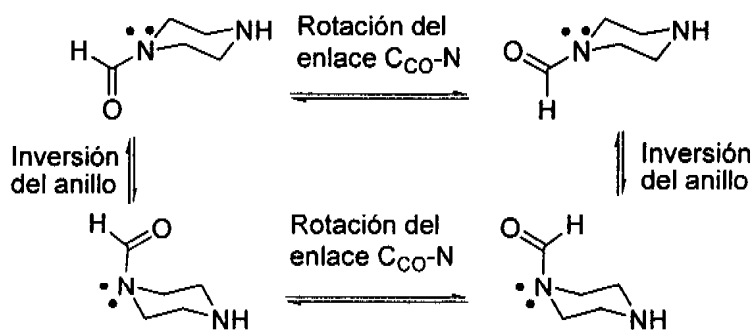


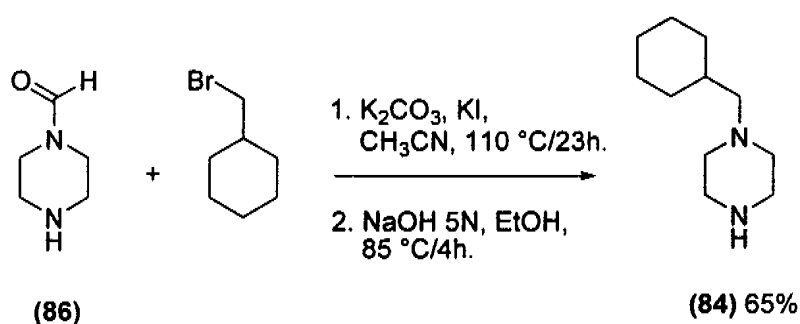
Figura 8

La espectroscopia de RMN ^1H del compuesto **86** (**Figura 8**), mostró dos señales simples en 7.98 (67%) y 8.07 (33%) ppm, las cuales integran para uno y que corresponde al hidrógeno del aldehído. Lo anterior se puede explicar con el **Esquema 24**, donde se ilustran cuatro posibles especies en equilibrio debido a la rotación del enlace C_{CO}-N y a la inversión del anillo de piperazina. Es muy probable que el equilibrio de rotación C_{CO}-N, sea quien mayor efecto tenga sobre el hidrógeno del aldehído, debido a que éste permite al hidrógeno tener una interacción o no con el par de electrones del nitrógeno; lo que provoca una desprotección o protección del mismo, respectivamente. Lo anterior es razón de que el mismo hidrógeno se diferencie magnéticamente y pueda dar en resonancia diferentes señales.



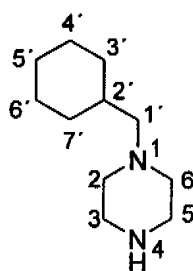
Esquema 24

En 1.99 ppm se observó una señal simple con valor de integral para un hidrógeno, correspondiente al hidrógeno H-N₄. Éste último intercambió con agua deuterada (D₂O). Los hidrógenos metilénicos aparecieron como tres señales múltiples: el primero en un rango de 2.76-2.86 ppm el que corresponde a los hidrógenos H-C₃ y H-C₅; y los otros dos, en 3.29-3.60 ppm, donde se encuentran los hidrógenos H-C₂ y H-C₆. Para RMN ¹³C, se observó una señal en 160.8 ppm, misma que corresponde al carbono sp² del aldehído.



Esquema 25

Una vez que se obtuvo la piperazina *N*-protegida **86** se realizó la *N*-alquilación reductiva (**Esquema 25**). La 1-(ciclohexilmetil)piperazina **84**, se obtuvo como un aceite amarillo con punto de ebullición de 80 °C a 0.5 mmHg (Ref. 104-112 °C/1.2 mmHg),³⁰ y un 65% de rendimiento. Por espectroscopia de IR no se observó la banda de absorción característica del carbonilo del aldehído **86**, en 1659 cm⁻¹, lo que corroboró que el compuesto obtenido se encontraba desprotegido. En 3381 cm⁻¹ se observó una banda ancha de absorción, la que es característica del alargamiento N₄-H (**Figura 9**).



(84)

Figura 9

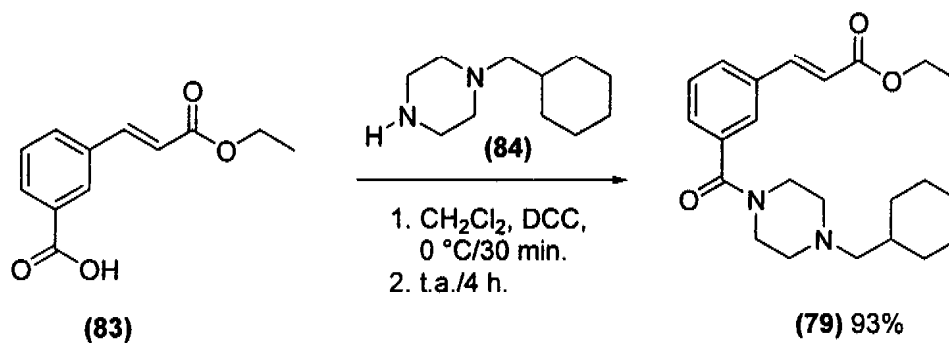
En el estudio de RMN ^1H del compuesto **84** (Figura 9), se observó una señal simple en 2.18 ppm y que corresponde al hidrógeno H-N_4 . Los hidrógenos correspondientes a los metilenos del sustituyente ciclohexilmetilo ($\text{H-C}_3'$, $\text{H-C}_4'$, $\text{H-C}_5'$, $\text{H-C}_6'$ y $\text{H-C}_7'$), aparecieron como señales múltiples en una rango de 0.80-1.78 ppm, con una integral total para once hidrógenos. Dentro de estas señales se encontró el metino ($\text{H-C}_2'$), el cual se observó como una señal múltiple en 1.48 ppm. Los hidrógenos marcados como $\text{H-C}_1'$ aparecieron como una señal doble en 2.09 ppm, lo anterior debido a que presentaron un acoplamiento con el metino $\text{H-C}_2'$, con un valor de constante $J= 6.9$ Hz.

Para los protones metilénicos del anillo de piperazina, se observó una señal ancha en 2.35 ppm con un valor de integral para cuatro hidrógenos, y que corresponde a los hidrógenos H-C_2 y H-C_6 . Por otro lado, tenemos a los hidrógenos restantes H-C_3 y H-C_5 , los cuales se observaron como una señal triple en 2.88 ppm ($J= 5.0$ Hz) y con un valor de integral para cuatro hidrógenos.

La espectroscopia de RMN ^{13}C mostró señales para los carbonos C_3 y C_5 en 45.5 ppm, C_2 y C_6 en 54.2 ppm, C_1' en 66.1 ppm y C_2' en 34.8 ppm. Para los carbonos C_3' y C_7' se observó un

desplazamiento similar, apareciendo en 31.8 ppm; al igual para los carbonos C₄' y C₆', los que aparecieron en 26.1 ppm. El carbono C₅' apareció en 26.7 ppm (**Figura 9**).

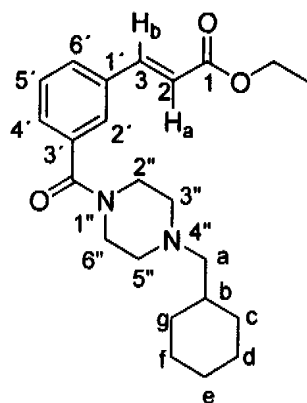
4.1.3. Síntesis del 3-[3-(4-ciclohexilmetilpiperazinil-1-carbonil)fenil]acrilato de etilo (**79**).



Esquema 26

La síntesis del compuesto **79**, se realizó a partir de la reacción del ácido **83** y la 1-(ciclohexilmetil)piperazina **84**, empleando DCC como agente de acoplamiento (**Esquema 26**),²⁶ obteniendo un aceite incoloro en un 93% de rendimiento.

En la espectroscopia de IR se observaron dos bandas de absorción intensas en 1712 y 1638 cm⁻¹, correspondientes al alargamiento C=O del éster α,β -insaturado y al del grupo N-C=O, respectivamente (**figura 10**). En el espectro de masas se observó un pico en m/z 384 (M⁺), correspondiendo al peso molecular del compuesto.



(79)

Figura 10

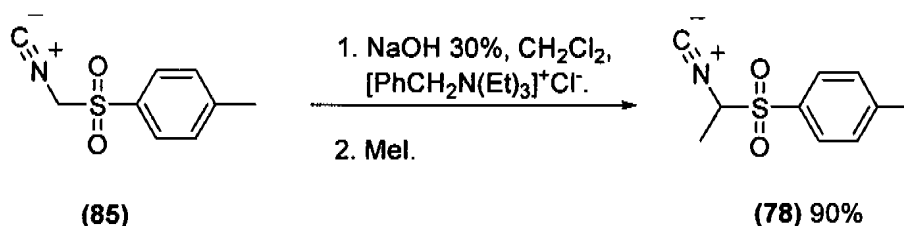
La espectroscopia de RMN ^1H del compuesto **79** (Figura 10), mostró una señal doble ancha en 2.36-2.47 ppm, la cual tiene un valor de integral de cuatro hidrógenos y que corresponde a los hidrógenos metilénicos $\text{H-C}_{3''}$ y $\text{H-C}_{5''}$. Para el resto de los hidrógenos que conforman el anillo de piperazina ($\text{H-C}_{2''}$ y $\text{H-C}_{6''}$), se observaron dos señales anchas en 3.42 y 3.79 ppm, respectivamente. El grupo de hidrógenos metilénicos que forman el anillo de ciclohexilo (H-C_c , H-C_d , H-C_e , H-C_f , y H-C_g) aparecieron como un grupo de tres señales múltiples en la región comprendida entre 0.78-1.80 ppm, con valor de integral para diez hidrógenos. El hidrógeno metínico H-C_b , apareció como una señal múltiple en 1.48 ppm; mientras que su vecino, el metileno H-C_a , presentó un acoplamiento con éste, mostrando una señal doble en 2.16 ppm. Los hidrógenos correspondientes al metileno y metilo del éster, aparecieron como una señal cuádruple en 4.27 ppm ($J= 7.0$ Hz) y una señal triple en 1.34 ppm ($J= 7.0$ Hz), respectivamente.

Respecto a la doble ligadura disustituida *trans*, se observaron dos señales dobles en 6.46 ppm (H_a) y 7.67 ppm (H_b), con valor de constante $J_{\text{Hab}}=16.0$ Hz, para ambas señales. Finalmente,

los hidrógenos del anillo aromático se observaron como dos señales múltiples en un rango de 7.4-7.43 ppm y de 7.55-7.57 ppm, con valor de integral para dos hidrógenos cada una.

En el espectro de RMN ^{13}C se observaron dos señales en 166.6 y 169.3 ppm, las que corresponden a los carbonos sp^2 del carbonilo de amida y del carbonilo de éster, respectivamente. Estas señales no aparecieron en el experimento DEPT. Los carbonos de la doble ligadura aparecieron en 119.4 ppm (C_2) y en 143.4 ppm (C_3), los cuales aparecieron como señales positivas en DEPT.

4.1.4. Síntesis del isocianuro de 1-metil-*p*-toluensulfonilmetilo (78).



Esquema 27

El compuesto **78** se obtuvo a partir del isocianuro de *p*-toluensulfonilmetilo (TosMIC) **85** y yoduro de metilo; en diclorometano a 0 °C y usando como base NaOH al 30% en agua. La reacción se efectuó bajo condiciones de transferencia de fase por lo que fue necesario el uso de un intercalador de fase, para este caso se utilizó cloruro de trietilbencilamonio.²⁷ El compuesto de metilación se obtuvo como un sólido amarillo con punto de fusión de 46 °C y en un 90% de rendimiento. La espectroscopia de IR mostró una banda intensa en 2133 cm^{-1} , la que corresponde al grupo $-\text{NC}$. También se observaron dos bandas de absorción en 1325 y 1146 cm^{-1} , correspondientes al alargamiento simétrico y asimétrico del grupo $-\text{SO}_2-$ ($\text{R}^1-\text{SO}_2-\text{R}^2$) (**Figura**

11). Su espectro de masas presentó un pico en m/z 209 (M^+), correspondiendo al peso molecular del compuesto.

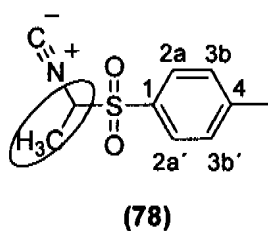
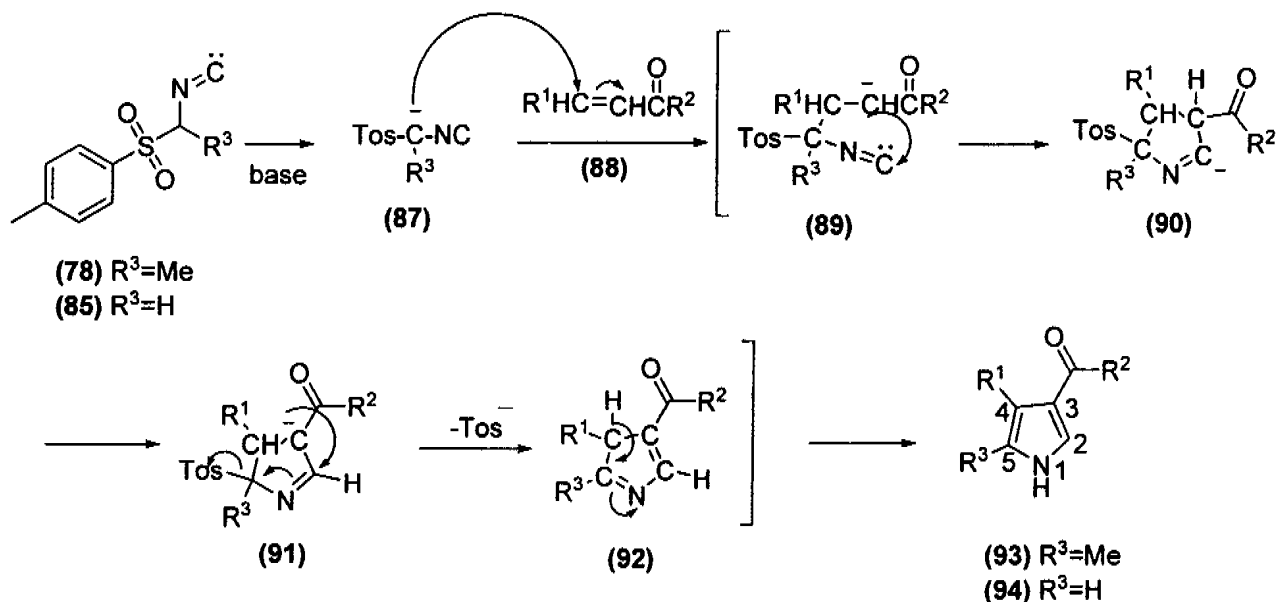


Figura 11

Por RMN ^1H se observó una señal cuádruple en 4.61 ppm asignada al hidrógeno del metino, con una constante de $J= 6.8$ Hz; mientras que los hidrógenos metílicos se observaron como una señal doble en 1.74 ppm ($J= 6.8$ Hz). El desdoblamiento que presentaron ambas señales nos permitió asegurar que se obtuvo el producto metilado, debido a que es la razón del acoplamiento anterior (Figura 11). Para el metilo del anillo de tolueno se observó una señal simple en 2.49 ppm.

Finalmente, los hidrógenos aromáticos se observaron como una señal doble en 7.44 ppm, y que corresponde a los hidrógenos $\text{H-C}_{3\text{bb}'}$ y otra, de igual forma, en 7.87 ppm, correspondiente a los hidrógenos $\text{H-C}_{2\text{aa}'}$. El comportamiento que se observó para éste conjunto de hidrógenos, se refiere a un sistema de tipo $\text{aa}'\text{-bb}'$, La espectroscopia de RMN ^{13}C mostró una señal en 146.6 ppm, la que corresponde al carbono del grupo isonitrilo.

4.2. Síntesis del 4-[3-(4-ciclohexilmetilpiperazinil-1-carbonil)fenil]-5-metil-1-H-pirrol-3-carboxilato de etilo (75).

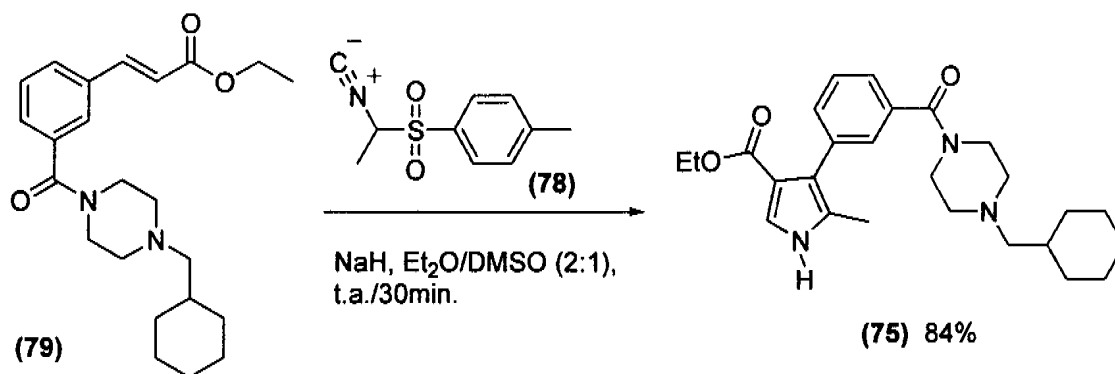


Esquema 28

La síntesis del pirrol **75**, se realizó bajo la técnica descrita por Van Leusen y colaboradores,^{31a} la cual implica la utilización del reactivo comercial TosMIC **85**. En el **Esquema 28** podemos observar que el TosMIC **85** o su derivado Metil-TosMIC **78**, reaccionan con una base para formar el anión correspondiente **87**, mismo que reacciona con el aceptor de Michael **88** para generar el anión **89**. El anión **89** ataca nucleofílicamente al carbono de isonitrilo (=C:), para generar el producto de ciclación **90**. Éste último sufre un rearrreglo **91**, para permitir la pérdida de tosilato **92** y finalmente, llegar al producto **93** ó **94**.

Dentro del campo de la síntesis de heterociclos, el reactivo **85**, ha comenzado a emerger como una herramienta sintética de gran utilidad, puesto que se ha reportado su eficiencia en la

síntesis de pirroles 3,4-disustituidos **94**, a partir de aceptores de Michael.³¹ La posibilidad de utilizar derivados del TosMIC, como el compuesto **78**, incrementa su utilidad, permitiendo generar pirroles 3,4,5-trisustituidos **93** (Esquema 28).



Esquema 29

El compuesto **75** (Esquema 29), se sintetizó a partir de **79** (aceptor de Michael) y de metil-TosMIC **78**, usando como base NaH y una mezcla (2:1) de Et₂O/DMSO como disolvente. El resultado fue un sólido amarillo con punto de fusión de 137 °C y un 84% de rendimiento.

La espectroscopia de IR del compuesto **75**, mostró tres bandas de absorción en 3410, 3180 y 3122 cm⁻¹, correspondientes al anillo de pirrol. Las primeras dos debido a la presencia del grupo N₁-H, mientras que la última se debe al movimiento =C₂-H. Por otro lado se observó una señal intensa de absorción en 1710 cm⁻¹, misma que corresponde al alargamiento C=O del éster; y otra, en 1599 cm⁻¹, correspondiente al grupo N-C=O (Figura 12). El peso molecular del compuesto **75** se ratificó mediante la espectrometría de masas, al observar un pico en *m/z* 437 (M⁺).

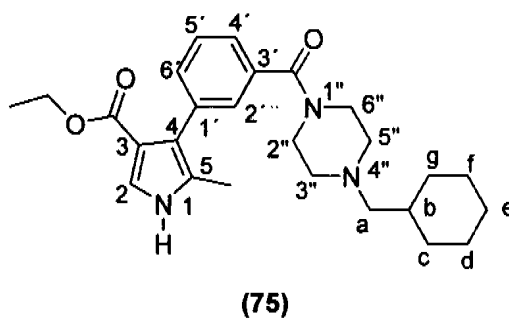


Figura 12

En el espectro de RMN ^1H del compuesto **75** (**Figura 12**), se observó una serie de señales múltiples en un rango de 0.83-1.80 ppm, con valor de integral para catorce hidrógenos. Dentro de esta serie de señales destaca una señal triple en 1.19 ppm ($J= 7.2$ Hz), con valor de integral para tres hidrógenos y que corresponde a los hidrógenos del metilo de éster, mismo que esta acoplado con su vecino metilénico, del cual se observó una señal cuádruple en 4.12 ppm ($J= 7.2$ Hz). Además, se observó una señal múltiple en 1.48 ppm, correspondiente al hidrógeno del metino H-C_b . El resto de los hidrógenos que aparecen en esta región, corresponden a los hidrógenos de los metilenos del ciclohexilo (H-C_c , H-C_d , H-C_e , H-C_f y H-C_g).

Para el metileno H-C_a , se observó una señal doble en 2.14 ppm ($J= 7.2$ Hz), ello debido a que presentó un acoplamiento con el hidrógeno del metino H-C_b . El metilo $\text{CH}_3\text{-C}_5$ del anillo de pirrol, se observó como una señal simple en 2.04 ppm, misma que presentó un valor de integra para tres hidrógenos.

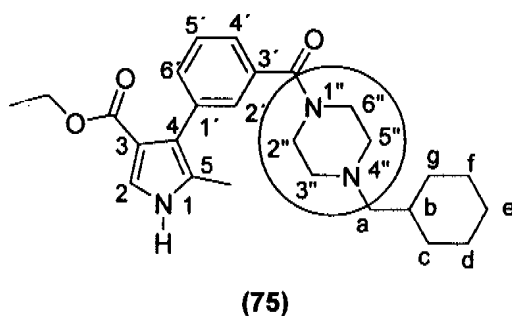


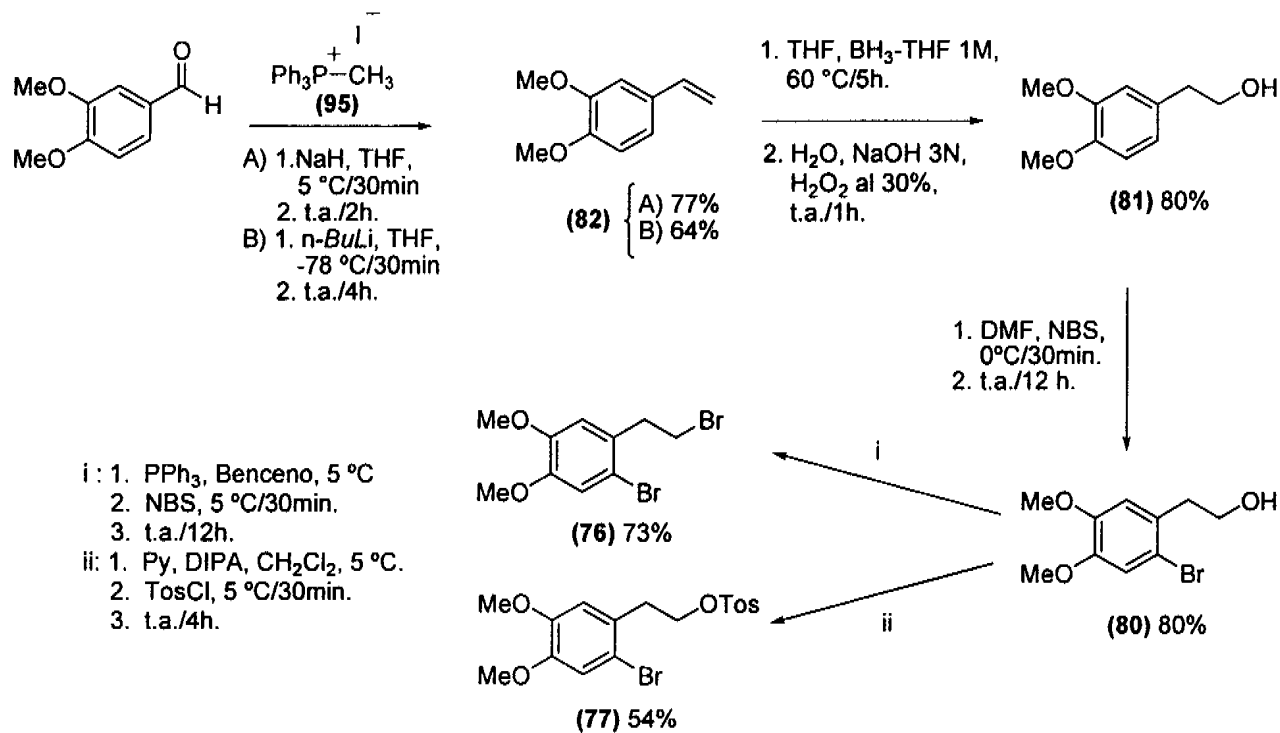
Figura 13

El sistema de la piperazina (**Figura 13**) mostró un comportamiento muy similar al observado en el compuesto **79**, observándose una señal doble ancha en 2.40 ppm ($H-C_{3''}$ y $H-C_{5''}$) con un valor de integral para cuatro hidrógenos; y el resto ($H-C_{2''}$ y $H-C_{6''}$) aparecieron como dos señales simples anchas en 3.53 y 3.78 ppm, con un valor de integral para dos hidrógenos cada una.

Los hidrógenos aromáticos y el hidrógeno del anillo de pirrol ($H-C_2$), aparecieron como una señal múltiple en la región de 7.26-7.40 ppm, misma que integró para cinco hidrógenos. El hidrógeno correspondiente a N_1-H se observó como una señal ancha en 9.30 ppm, la cual presentó intercambio con agua deuterada (D_2O).

La espectroscopia de RMN ^{13}C mostró dos señales en 164.8 y 170.8 ppm, las que corresponden a los carbonos sp^2 del carbonilo de éster y de amida, respectivamente. En 129.0 ppm se observó la señal del carbono C_2 , el cual en DEPT apareció como una señal positiva. El resto de los carbonos del anillo de pirrol (C_3 , C_4 , C_5) aparecieron en 114.0, 121.0 y 126.9 ppm, mismas que en el experimento DEPT no se observaron (**Figura 13**).

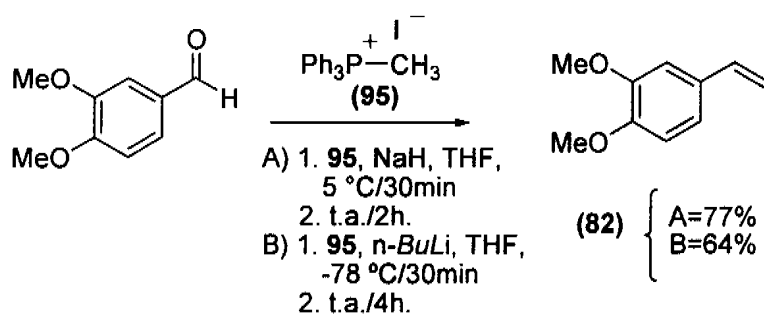
4.3. Síntesis del 2-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)bromoetano (76) y del ácido-2-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)etil-*p*-toluensulfónico (77).



Esquema 30

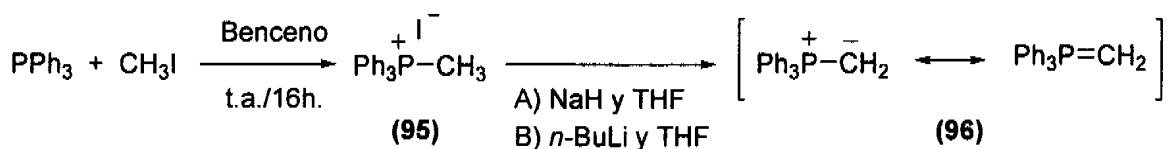
Los compuestos **76** y **77** (**Esquema 30**), fueron sintetizados con el objeto de probarlos en la *N*-alquilación del pirrol **75**. La ruta de síntesis que se planteó para ambos es muy similar, mostrando una diferencia en el último paso de síntesis (**Esquema 30**). El compuesto **76** se obtuvo de la bromación del alcohol primario **80**, en presencia de PPh₃ y de NBS como agente bromante;³² mientras que el compuesto **77**, se generó de la protección del grupo hidroxilo **80** con cloruro de *p*-toluensulfonilo.²²

4.3.1. Síntesis del 1,2-dimetoxi-4-vinilbenceno (82).



Esquema 31

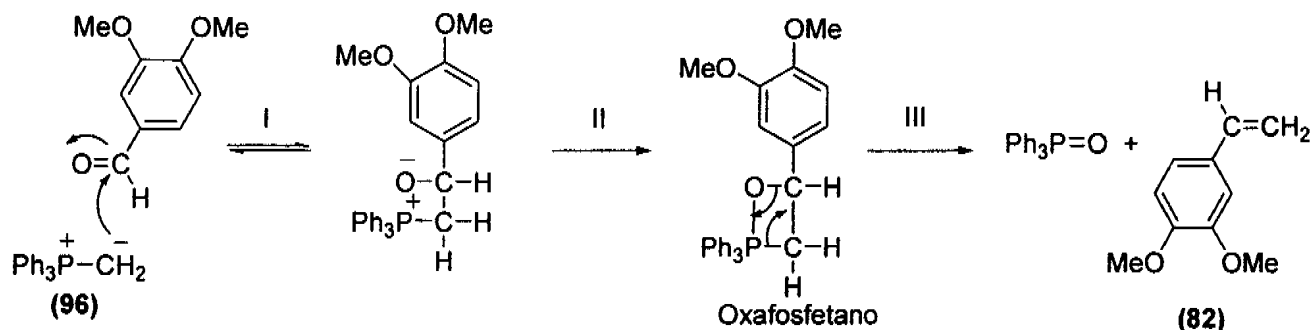
Como se puede apreciar en el **Esquema 31**, el estireno **82** se generó mediante una reacción de Wittig entre el compuesto **95** y el aldehído correspondiente. Para este tipo de reacciones, el aldehído o la cetona, cual sea el caso, se trata con el iluro de fósforo (algunas veces llamado fosforano), para dar la olefina correspondiente.³³ El iluro de fósforo **96**, se preparó a partir del tratamiento de la sal de fosfonio **95**, con una base fuerte como *n*-BuLi o NaH, y la sal de fosfonio **95** fue preparada a partir de la fosfina (PPh₃) y el halogenuro de alquilo (CH₃I), (**Esquema 32**).³⁴ Cabe mencionar que a la sal de fosfonio **95** no se le realizó ningún estudio espectroscópico, pues su obtención se comprobó mediante punto de fusión, el cual fue de 192 °C (ref. 193-194 °C).³⁴



Esquema 32

Para explicar la obtención del compuesto **82**, podemos ver el **Esquema 33**, donde se ilustra el mecanismo de la reacción de Wittig a partir del iluro de fósforo **96**, quien ataca

nucleofílicamente al carbonilo del aldehído (I) y así genera el intermediario oxafosfetano (II). Éste último sufre un re-arreglo (III) para formar el óxido de fosfina y el estireno **82**.



Esquema 33

El vinilbenceno **82** se obtuvo como un aceite verde-amarillo, con un rendimiento del 77% (metodología A) vs. un 66% (metodología B) (**Esquema 31**). Para ambos casos, el peso molecular del compuesto se corroboró por espectrometría de masas, observando un pico en m/z 164 (M^+), correspondiente al ión molecular. La espectroscopia de IR mostró una banda de absorción en 1514 y 1463 cm^{-1} debido al alargamiento $\text{C}_{\text{ar}}-\text{C}_{\text{ar}}$. En 1027 cm^{-1} se observó una banda de absorción característica de $\text{RCH}=\text{CH}_2$.

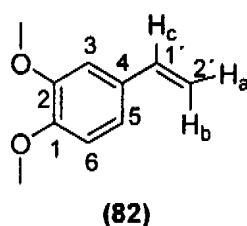


Figura 14

La espectroscopia de RMN ^1H mostró dos señales simples en 3.88 y 3.90 ppm, mismas que corresponden a los hidrógenos de los metoxilos $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_1$ y $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_2$. El hidrógeno vinílico H_a , se observó como una señal doble de dobles en 5.14 ppm ($J_{\text{H}_a\text{b}} = 1.0$ Hz y $J_{\text{H}_a\text{c}} = 11.0$ Hz);

mientras que el hidrógeno H_b, apareció como una señal doble de dobles en 5.6 ppm ($J_{Hba}= 1.0$ Hz y $J_{Hbc}=17.5$ Hz). El hidrógeno H_c, apareció en 6.70 ppm como una señal doble de dobles ($J_{Hca}=11.0$ y $J_{Hcb}=17.5$ Hz). Respecto a los hidrógenos aromáticos se observó una señal múltiple en 6.79-6.97 ppm, con valor de integral para tres (**Figura 14**).

La espectroscopia de RMN ¹³C y el experimento DEPT, corroboraron los resultados antes mencionados. Se observaron dos señales en 55.7 y 55.8 ppm, las que corresponden a los carbonos de los metoxilos. Para el carbono C₂ se observó una señal en 111.7 ppm, misma que en DEPT apareció como una señal negativa. El carbono C₁ apareció en 136.0 ppm, la cual en el experimento DEPT apareció como una señal positiva.

4.3.2. Síntesis del 2-(3,4-dimetoxifenil)etanol (81).

La hidrobtoración de olefinas no simétricas, seguida de una oxidación con peróxido de hidrógeno (H₂O₂), es una ruta sintética para la hidratación anti-Markownikoff, de dobles ligaduras.^{35a} La rápida adición del diborano a olefinas, dienos y acetilenos, genera una gran variedad de organoboranos, los cuales pueden ser de gran utilidad en la síntesis orgánica. Estudios preliminares demostraron que la adición a una doble ligadura no simétrica, procedía en un porcentaje alto a colocar el átomo de boro en el carbono menos sustituido en la doble ligadura.^{35b} Es así, como después de formado el organoborano, éste se convierte en el alcohol correspondiente mediante la oxidación con hidroperóxido en presencia de un álcali, obteniendo en un porcentaje alto el producto anti- Markownikoff, (**Figura 15**).

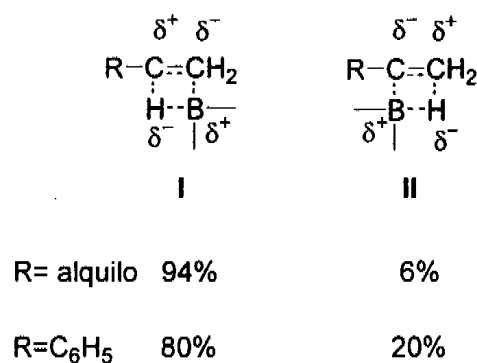
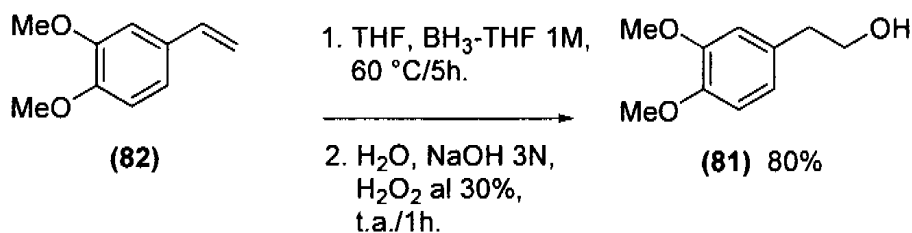


Figura 15

Bajo esta temática, se obtuvo el producto 2-(3,4-dimetoxifenil)etanol **81** (Esquema 34), como un aceite incoloro y en un 80% de rendimiento. El peso molecular del compuesto se corroboró por espectrometría de masas al observar un pico en m/z 182 (M^+). En su espectro de IR se observó una banda ancha de absorción en 3486 cm^{-1} , la que corresponde al grupo -OH.



Esquema 34

La espectroscopia de RMN ¹H de compuesto **81** (Figura 16), mostró una señal ancha en un rango de 1.9-2.0 ppm, y que corresponde al hidrógenos del grupo -OH, con valor de integral para uno. Por otro lado, la obtención del producto anti-Markownikoff, se comprobó con la señal de los metilenos H-C₁' y H-C₂', los cuales aparecieron como señales triples en 2.81 ppm ($J= 6.6 \text{ Hz}$) y 3.83 ppm ($J= 6.6 \text{ Hz}$), respectivamente. Los hidrógenos que corresponden a los metoxilos CH₃O-C₃ y CH₃O-C₄, aparecieron como dos señales simples en 3.86 y 3.87 ppm. Finalmente, los hidrógenos aromáticos se observaron como una señal múltiple en un rango de 6.75-6.84 ppm.

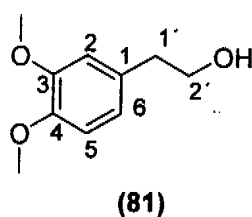
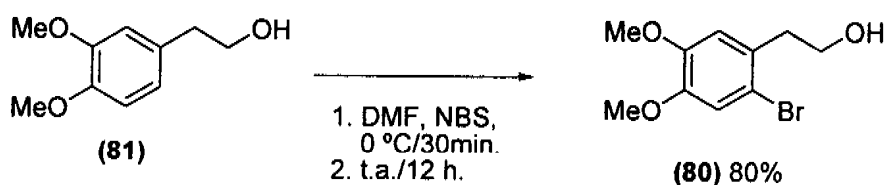


Figura 16

Respecto a la espectroscopia de RMN ^{13}C , observamos claramente que el carbono C_2 , apareció en 63.7 ppm, mostrando un desplazamiento característico para los carbonos con base de oxígeno. Por otro lado, el carbono $\text{C}_{1'}$, apareció en 36.6 ppm. Ambas señales aparecieron como señales negativas en el experimento DEPT.

4.3.3. Síntesis del 2-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)etanol (80).



Esquema 35

Para efectuar la bromación arílica se utilizó como agente bromante la *N*-bromosuccinimida (NBS), en un medio de DMF y a temperatura ambiente (**Esquema 35**).²² El compuesto 2-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)etanol **80**, se obtuvo como un aceite amarillo en un 80% de rendimiento. La espectroscopia de IR mostró una banda de absorción ancha en 3384 cm^{-1} , característica del grupo $-\text{OH}$. Su peso molecular se ratificó con la espectrometría de masas, observando dos picos en m/z 260 (M^+) y 262 (M^++2). Lo anterior comprobó la presencia del

bromo, debido a que la razón de estas dos señales con la misma abundancia se fundamenta en el patrón característico de la contribución isotópica para un átomo bromo.

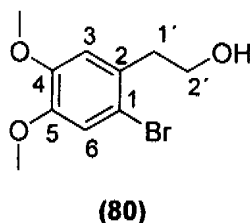
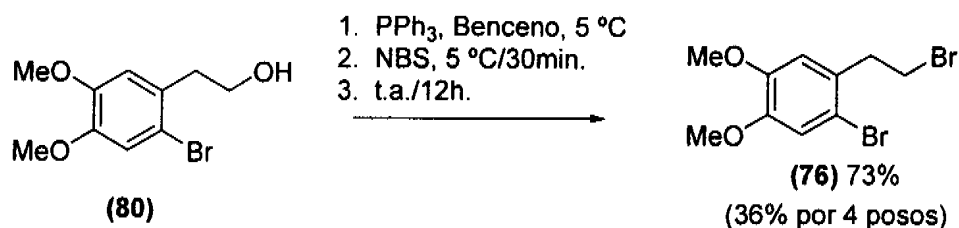


Figura 17

La espectroscopia de RMN ^1H del compuesto **80** (Figura 17), mostró una señal ancha en 1.67 ppm y que corresponde al hidrógeno del grupo -OH. La señal del metileno $\text{H-C}_{1'}$ apareció en 2.95 ppm, la cual se observó como una señal triple con un valor de constante $J= 6.6$ Hz. La otra señal triple que corresponde al metileno $\text{H-C}_{2'}$, apareció inmerso dentro de las señales de los metoxilos. Estos últimos aparecieron como dos señales simples en 3.85 y 3.86 ppm. Para los hidrógenos del anillo aromático, se observaron dos señales simples en 6.78 ppm (H-C_3) y 7.02 ppm (H-C_6), con un valor de integral para un hidrógeno cada una.

En RMN ^{13}C , se observó que el carbono $\text{C}_{2'}$ mantuvo un desplazamiento característico para una bases de oxígeno, puesto que apareció en 62.3 ppm. Los carbonos aromáticos C_3 y C_6 , aparecieron en 113.7 y 115.5 ppm, respectivamente. En 114.3, 129.6 y 148.2 ppm, aparecieron los carbonos C_1 , C_2 , C_4 y C_5 , mismos que en el experimento DEPT, no aparecieron.

4.3.4. Síntesis del 2-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)bromoetano (76).



Esquema 36

El compuesto 2-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)bromoetano 76, se obtuvo a partir de la bromación del alcohol 80, usando NBS como agente bromante (Esquema 36),³² obteniendo un sólido blanco con punto de fusión de 69 °C y en un 36% de rendimiento global. Su peso molecular y la presencia de los dos átomos de bromo se comprobó por espectrometría de masas; debido a que se observaron tres picos que aparecen en m/z 322 (M^+), 324 (M^++2) y 326 (M^++4), y que corresponden al patrón característico de la contribución isotópica para dos átomos de bromo.

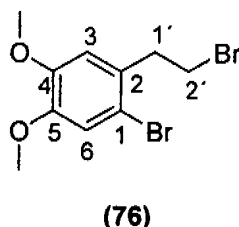


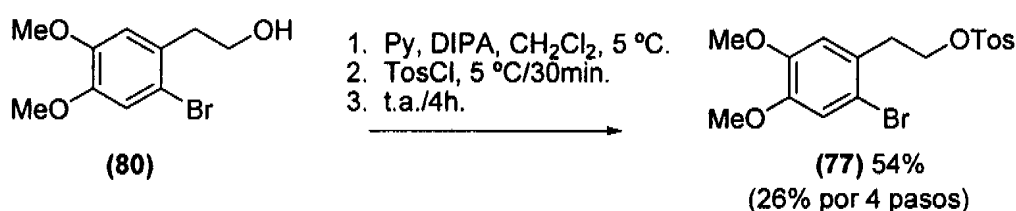
Figura 18

En la espectroscopia de RMN ¹H se observaron dos señales triples ($J= 7.6$ Hz), la primera en 3.20 ppm correspondiente a los hidrógenos metilénicos H-C_{1'} y la otra en 3.56 ppm correspondiente al metileno H-C_{2'}, ambas señales presentaron un valor de integral para dos hidrógenos cada una. Los hidrógenos correspondientes a los metoxilos CH₃O-C₄ y CH₃O-C₅, se observaron como dos señales simples en 3.86 y 3.87 ppm. Los hidrógenos aromáticos

aparecieron como señales simples en 6.76 y 7.0 ppm, mismas que corresponden a los hidrógenos H-C₃ y H-C₆, respectivamente (**Figura 18**).

En RMN ¹³C se observaron dos señales en 31.4 y 39.3 ppm, correspondientes a los carbonos C₁ y C₂, respectivamente. Las señales de los carbonos correspondientes a los metoxilos, se observaron como una sola señal en 56.1 ppm. Los carbonos aromáticos aparecieron en 113.6, 114.0, 115.5, 130.0, 148.3 y 148.6 ppm, mismas que corresponden a los carbonos C₃, C₁, C₆, C₂, C₅ y C₄, respectivamente.

4.3.5. Síntesis del ácido 2-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)etil-*p*-toluensulfónico (77).



Esquema 37

El ácido 2-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)etil-*p*-toluensulfónico 77 se obtuvo a partir de la protección del alcohol 80 con cloruro de *p*-toluensulfonilo, en presencia de piridina y DIPA como bases y usando CH₂Cl₂ como disolvente.²² El producto 77 se obtuvo con un 26% de rendimiento global. El peso molecular y la presencia del átomo de bromo, se comprobó mediante la espectrometría de masas, con los picos que aparecieron en *m/z* 414 (M⁺), 416 (M⁺+2), y que corresponden al patrón característico de contribución isotópica para un átomo de bromo. Por otro

lado, la espectroscopia de IR, mostró dos bandas de absorción en 1352 y 1170 cm^{-1} , correspondientes al alargamiento simétrico y asimétrico del grupo $-\text{SO}_2-$ ($\text{R}^1-\text{SO}_2-\text{OR}^2$).

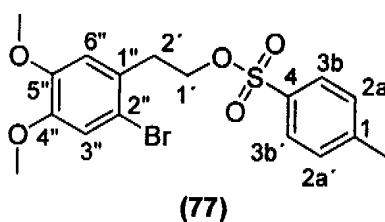


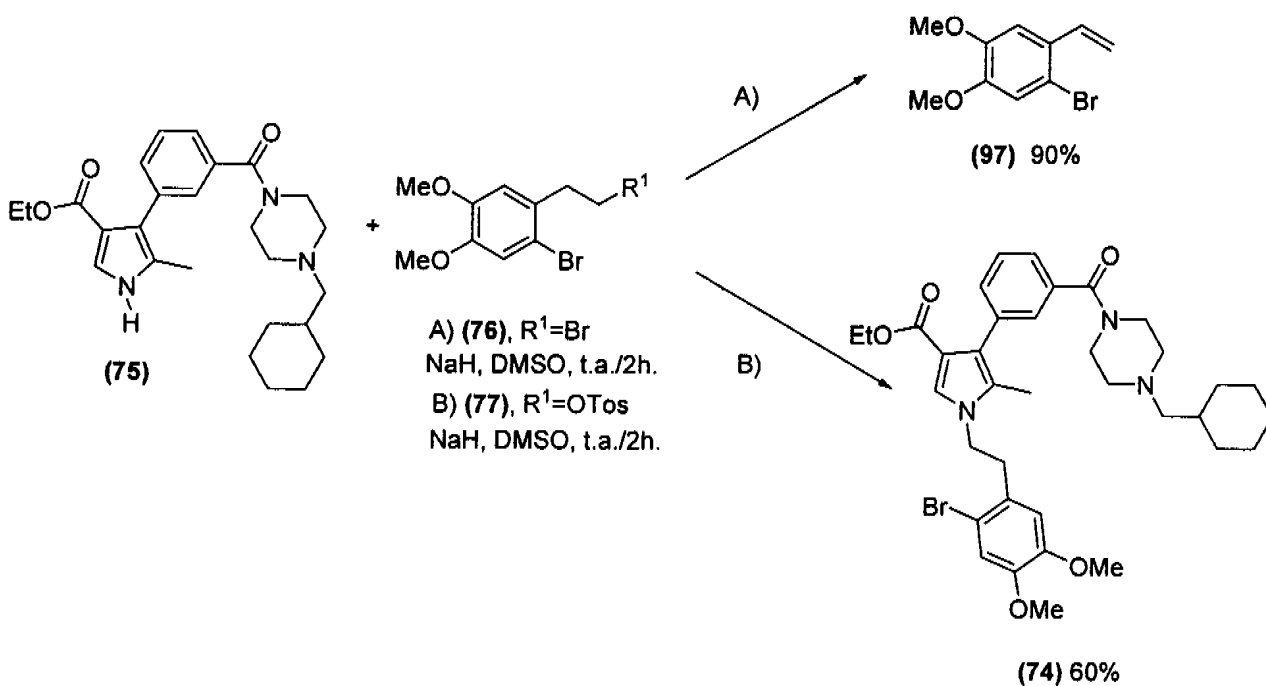
Figura 19

En la espectroscopia de RMN ^1H del compuesto 77, se observaron tres señales simples en 2.43, 3.82 y 3.84 ppm; donde la primera corresponde al metilo del anillo de tolueno y las dos últimas, corresponden a los hidrógenos de los metoxilos $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_4''$ y $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_5''$. Las dos señales triples observadas en 4.23 y 3.02 ppm ($J= 7.2$ Hz), corresponden a los hidrógenos de los metilenos $\text{H}-\text{C}_{1'}$ y $\text{H}-\text{C}_{2'}$, respectivamente. La señal de los hidrógenos aromáticos $\text{H}-\text{C}_{2aa'}$ y $\text{H}-\text{C}_{3bb'}$, aparecieron en 7.30 ppm y 7.7 ppm, respectivamente. Ambas señales dobles corresponden al patrón característico de un sistema $aa'-bb'$, con un valor de acoplamiento de $J= 8.4$ Hz. Los hidrógenos aromáticos restantes aparecieron como dos señales simples en 6.7 ppm ($\text{H}-\text{C}_{6''}$) y 6.9 ppm ($\text{H}-\text{C}_{3''}$), con un valor de integral para un hidrógeno cada una (**Figura 19**).

En RMN ^{13}C , se observaron las señales de los carbonos de metileno en 35.3 ppm ($\text{C}_{2'}$) y 69.1 ppm ($\text{C}_{1'}$), mismas que en el experimento DEPT se observaron como dos señales negativas. Los carbonos de los metoxilos aparecieron como una sola señal en 56 ppm; mientras que el carbono del metilo del anillo de tolueno, apareció en 21.6 ppm. Los carbonos del sistema $aa'-bb'$ ($\text{C}_{2aa'}$ y $\text{C}_{3bb'}$) aparecieron en 129.7 y 127.5 ppm, respectivamente. Los carbonos $\text{C}_{3''}$ y $\text{C}_{6''}$, aparecieron en 115.5 y 113.9 ppm, los cuales en el experimento DEPT aparecieron como dos

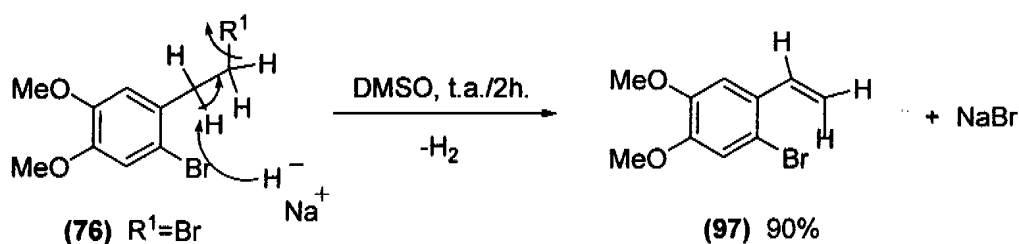
señales positivas. El resto de los carbonos del anillo aromático (C_{1'}, C_{2'}, C_{4'} y C_{5'}) se observaron en 132.9, 114.0, 148.3 y 148.6 ppm, respectivamente.

4.4. Síntesis del 1-[2-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)etil]-4-[3-(4-ciclohexilmetil piperazinil-1-carbonil)fenil]-5-metil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo (74).



Esquema 38

Para generar al compuesto 74 fue necesario efectuar una reacción de *N*-alquilación del pirrol 75 en presencia del agente alquilante 76 ó 77 y una base como NaH (Esquema 38).²² En un primer experimento se probó el agente alquilante 2-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)bromoetano 76, bajo las condiciones expuestas en el Esquema 38. El resultado obtenido fue el producto de eliminación 97 sobre el de *N*-alquilación (Esquema 39).



Esquema 39

El compuesto 1-bromo-4,5-dimetoxi-2-vinilbenceno **97**, se obtuvo en un 90% de rendimiento. La espectroscopia de RMN ¹H del compuesto mostró dos señales simples en 3.88 y 3.89 ppm, las que pertenecen a los hidrógenos de los metoxilos CH₃O-C₄ y CH₃O-C₅. Respecto a la doble ligadura, se observó una señal doble de dobles en 5.27 ppm, la cual pertenece al hidrógeno H_c con un valor de constante $J_{Hca} = 10.8$ Hz y $J_{Hcb} = 1.0$ Hz. El otro hidrógeno, geminal al anterior, se observó en 5.59 ppm como una señal doble de dobles, presentando una constante $J_{Hba} = 17.4$ Hz y $J_{Hbc} = 1.0$ Hz. Para el hidrógeno H_a se observó una señal doble de dobles en 6.98 ppm, con un valor de constante $J_{Hab} = 17.4$ Hz y $J_{Hac} = 10.8$ Hz (**Figura 20**). Los hidrógenos aromáticos H-C₃ y H-C₆ se observaron como una señal simple cada uno en 7.0 y 7.04 ppm, respectivamente.

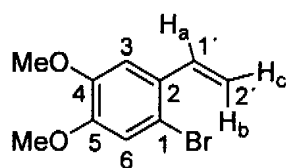
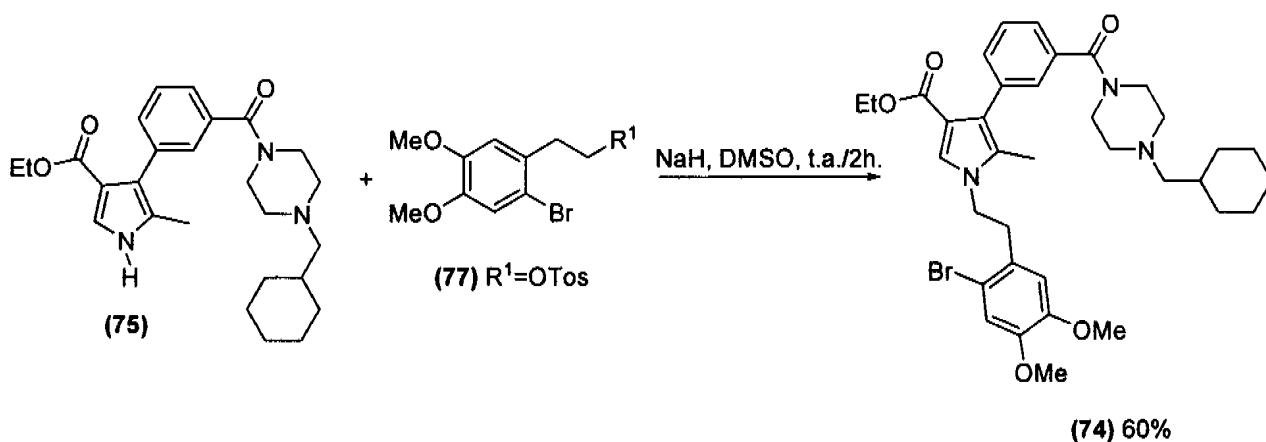


Figura 20

En la espectroscopia de RMN ¹³C se observó que el carbono C_{2'} aparece en 114.5 ppm, el cual en el experimento DEPT se observó como una señal negativa. El carbono C_{1'} apareció en 135.4 ppm, mismo que en el experimento DEPT apareció como una señal positiva. Finalmente,

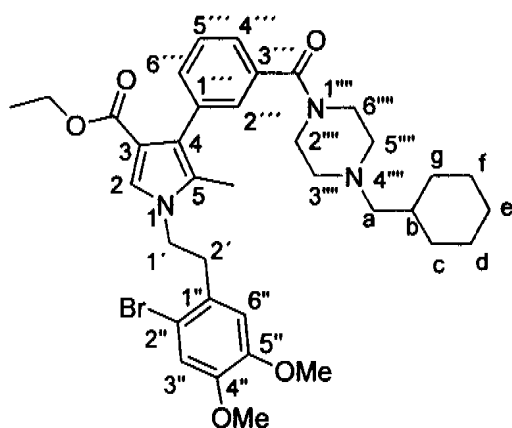
los carbonos C₃ y C₆ aparecieron en 108.7 y 114.2 ppm, los cuales en el experimento DEPT se observaron como señales positivas.



Esquema 40

El pirrol *N*-alquilado **74** se preparó a partir del pirrol **75** y el agente alquilante **77**, en presencia de NaH como base y DMSO como disolvente (**Esquema 40**), obteniéndose como un sólido blanco, en un 60% de rendimiento.

La espectroscopia de IR mostró una banda intensa de absorción en 1704 cm⁻¹ y que corresponde al alargamiento del C=O del éster. En 1624 cm⁻¹, se observó una banda intensa de absorción correspondiente al grupo N-C=O. No se observaron las bandas en 3410 y 3180 cm⁻¹, compuesto **75**, lo que indicó que el compuesto obtenido no presenta el grupo N₁-H. La banda de poca intensidad en 3121 cm⁻¹, corresponde al movimiento del =C₂-H. En su espectro de masas se observaron dos picos que aparecen en *m/z* 679 (M⁺) y 681 (M⁺+2), que corresponden al patrón característico de la contribución isotópica para un átomo de bromo y que corroboran el peso molecular del compuesto.



(74)

Figura 21

La espectroscopia de RMN ^1H (Figura 21), mostró una serie de señales múltiples en 0.81-0.92 ppm, 1.09-1.28 ppm, 1.48 ppm y 1.68-1.78 ppm; con un valor de integral para catorce hidrógenos. Dentro de estas señales se encontraron los hidrógenos correspondientes al anillo de ciclohexilo (H-C_c, H-C_d, H-C_e, H-C_f y H-C_g). Gracias al experimento HETCOR, COSY y COLOC, se pudo deducir que los hidrógenos metilénicos H-C_c y H-C_g, se encuentran en la señal entre 0.81-0.92 ppm y en la de 1.68-1.78 ppm; los hidrógenos H-C_d y H-C_f, están en la señal entre 1.09-1.28 ppm y la de 1.68-1.78 ppm. Los hidrógenos del metileno H-C_e, se encontraron tanto en la señal entre 1.09-1.28 ppm, como también en la de 1.68-1.78 ppm (Figura 21). La diferencia de desplazamiento entre los hidrógenos del carbono C_e se debe a que magnéticamente son diferentes, ello como resultado del equilibrio conformacional del anillo de ciclohexano. Lo mismo que se observó para el par de hidrógenos del carbono C_e, es posible que también este ocurriendo para los hidrógenos H-C_{c,g} y H-C_{d,f}. Otro de los hidrógenos que se encontró dentro de este conjunto de señales múltiples es el que corresponde al metino H-C_b, el cual apareció en 1.48 ppm. Finalmente, en este conjunto de señales, se encontró inmersa la señal del metilo de éster, misma que apareció en 1.18 ppm como una señal triple ($J= 7.2$ Hz). Este último presentó un

acoplamiento con su vecino, el metileno de éster, el cual apareció como una señal cuádruple en 4.12 ppm ($J= 7.2$ Hz), dicha interacción se confirmó con el experimento COSY.

El $\text{CH}_3\text{-C}_5$ del anillo de pirrol se observó como una señal simple en 1.96 ppm. Para este caso se observó una interacción en el experimento COLOC entre los hidrógenos del metilo y el carbono C_5 . El par de hidrógenos que corresponden al metileno H-C_a se observaron como una señal doble en 2.14 ppm, los cuales presentaron un acoplamiento con el hidrógeno del metino H-C_b ($J= 6.9$ Hz), mismo que se observó en el experimento COSY. Respecto a los hidrógenos que corresponden a los metilenos H-C_1 y H-C_2 , se observaron dos señales triples a 4.07 y 3.09 ppm, respectivamente. Según el experimento COSY, ambos hidrógenos se encuentran acoplados entre sí, presentando una constante $J= 7.2$ Hz. Los hidrógenos de los metoxilos $\text{CH}_3\text{O-C}_4$ y $\text{CH}_3\text{O-C}_5$, aparecieron como dos señales simples en 3.73 y 3.87 ppm. Con ayuda del experimento HETCOR y COLOC, se pudo deducir que la primera señal (3.73 ppm) corresponde al metoxilo que está unido al carbono C_5 , mientras que la señal en 3.87 ppm, corresponde a los hidrógenos del metoxilo que se encuentra unido al carbono C_4 (**Figura 21**).

Para los hidrógenos correspondientes a los metilenos H-C_3 y H-C_5 , se observó un par de señales anchas en 2.34 y 2.45 ppm, con un valor de integral para dos hidrógenos cada una; de igual manera, los hidrógenos de los metilenos H-C_2 y H-C_6 , se observaron en 3.53 y 3.77 ppm. En el experimento COSY se pudo observar una interacción entre los hidrógenos H-C_2 con los H-C_3 y entre los hidrógenos H-C_5 con los H-C_6 .

Los hidrógenos aromáticos H-C_6 y H-C_3 aparecieron como señales simples en 6.37 y 7.03 ppm, de las cuales podemos decir que la primera pertenece al hidrógeno aromático H-C_6 y

la segunda al hidrógeno aromático H-C₃". Lo anterior se confirmó debido a que se encontraron algunas interacciones en el experimento COLOC entre la señal del hidrógeno aromático H-C₆" y la del carbono C₂"; otra entre el carbono C₅" y el hidrógeno aromático H-C₆"; y una última entre el carbono C₄" y el hidrógeno aromático H-C₃" (**Figura 21**).

Para el resto de los hidrógenos aromáticos (H-C₂", H-C₄", H-C₅" y H-C₆") se observó una señal múltiple entre 7.24 y 7.41 ppm. Dentro de esta señal se pudo distinguir con ayuda del experimento HETCOR, al hidrógeno del anillo de pirrol (H-C₂), el cual se observó como una señal simple en 7.27 ppm.

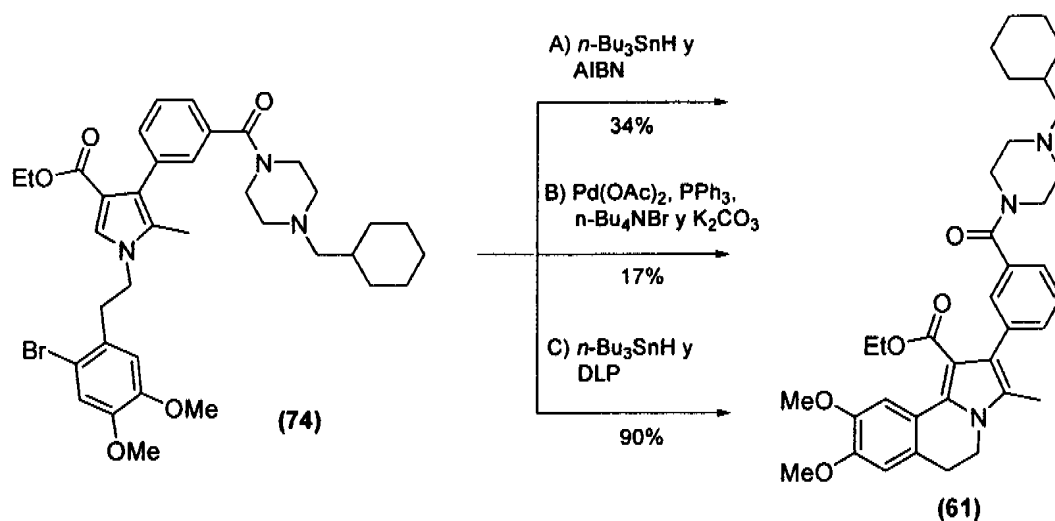
En su estudio de RMN ¹³C, HETCOR y COLOC, se encontró que el carbono del metilo CH₃-C₅ apareció en 9.9 ppm; mientras que el carbono del metilo de éster se encontró en 14.1 ppm. Los carbonos de los metoxilos aparecieron en 56.0 ppm (CH₃O-C₅" y en 56.2 ppm (CH₃O-C₄"). Las señales de carbono correspondientes a los metilenos del anillo de ciclohexano, aparecieron en 26.1 ppm (C_{d,f}), 26.7 ppm (C_e) y 31.8 ppm (C_{c,g}). Para el metino C_b, se observó una señal en 35.0 ppm. Los carbonos metilénicos C₁' y C₂', aparecieron en 47.0 y 37.8 ppm, respectivamente. Se observaron dos señales anchas en 42.2 y 47.8 ppm, mismas que pertenecen a los carbonos C₆" y C₂" del anillo de piperazina. El otro par de metilenos, C₃" y C₅", aparecieron como una señal ancha en 54.0 ppm. El carbono del metileno de éster apareció en 59.1 ppm; mientras que en 65.5 ppm se observó el carbono metilénico C_a (**Figura 21**).

Los carbonos del anillo de pirrol C₂, C₃, C₄ y C₅ se encontraron en 129.3, 114.1, 122.5 y 128.0 ppm respectivamente. Por otra parte, los carbonos del anillo aromático (*N*-etilfenilo), tenemos que C₃" y C₆" aparecieron en 115.8 y 113.6 ppm, respectivamente y que en el

experimento DEPT se observaron como señales positivas. Los carbonos cuaternarios que corresponden a éste mismo anillo aromático ($C_{1''}$, $C_{2''}$, $C_{4''}$ y $C_{5''}$) se observaron en 128.7, 113.2, 148.9 y 148.6 ppm, respectivamente. Para el anillo aromático que soporta al sistema de la piperazina, se observó que los carbonos $C_{2'''}$, $C_{4'''}$, $C_{5'''}$ y $C_{6'''}$ aparecieron en 126.0, 125.1, 127.7 y 131.6 ppm, mismos que aparecen como señales positivas en el experimento DEPT. Por otro lado los carbonos cuaternarios $C_{1'''}$ y $C_{3'''}$, aparecieron en 135.5 y 135.1 ppm respectivamente.

Finalmente, el carbono del carbonilo de amida se encontró en 164.3 ppm; mientras que el carbonilo de éster apareció en 170.5 ppm. Ambas señales no se observaron en el experimento DEPT.

4.5. Síntesis del 2-(3-{{4-(ciclohexilmetil)piperazinil}carboxil}fenil)-8,9-dimetoxi-3-metil-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolina-1-carboxilato de etilo (61).



Esquema 41

Una vez sintetizado y caracterizado el pirrol *N*-sustituido **74**, se procedió a realizar el cierre del anillo de la dihidroisoquinolina *vía* un radical arilo (metodologías A y C) o mediante una reacción tipo Heck (metodología B), **Esquema 41**.

La primera opción para la obtención del compuesto final **61**, fue la ciclación *vía* un radical arilo del compuesto **74**, en presencia de azabisisobutironitrilo (AIBN) como iniciador e hidruro de tributilestaño ($n\text{Bu}_3\text{SnH}$).³⁶ Como resultado se obtuvo el producto deseado **61**, en un 34% de rendimiento, por lo que fue necesario usar otra técnica de síntesis para mejorar el rendimiento.

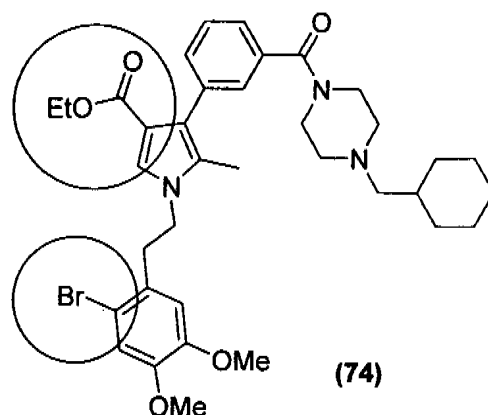
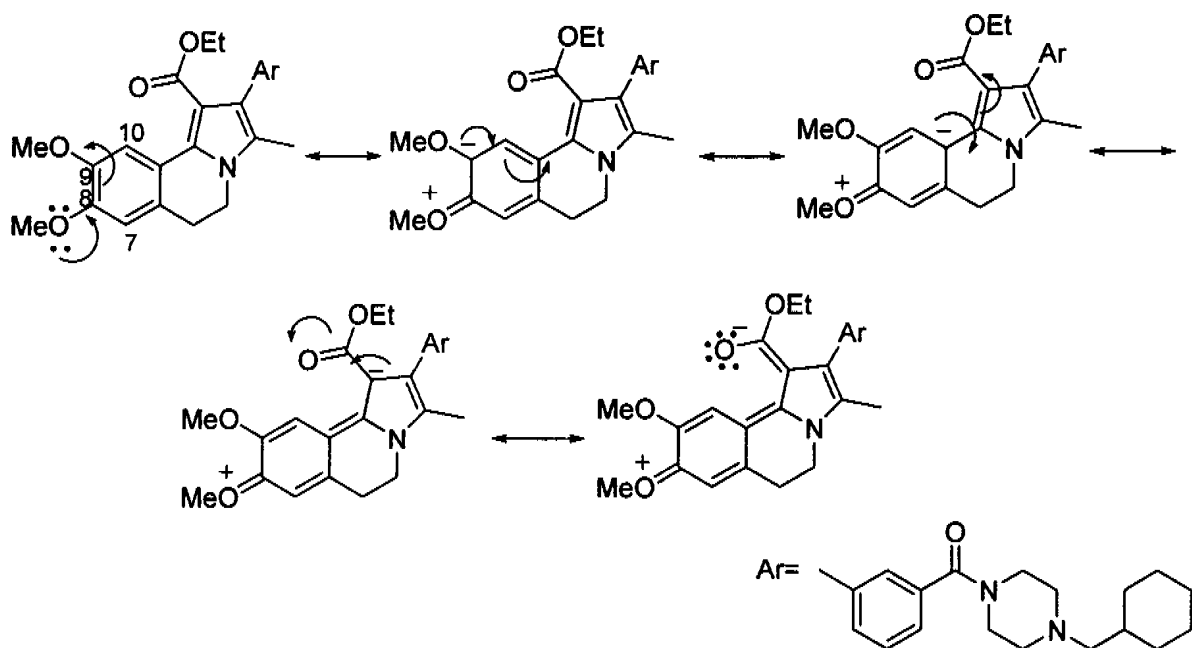


Figura 22

Si observamos detalladamente el compuesto **74** (Figura 22), vemos que éste cumple con las características necesarias para efectuar una adición intramolecular a partir de una reacción de Heck.²⁵ La reacción se llevó a cabo de acuerdo a las condiciones reportadas por Bremmer y Sengpracha,³⁷ quienes prepararon 2-(2-aminoaril)indoles a partir de una ciclación de indoles *N*-sustituídos, usando este tipo de reacción. El resultado fue la obtención de **61**, con un 17% de rendimiento.

Con base a los rendimientos obtenidos en las dos metodologías anteriores, se decidió trabajar la metodología A (Esquema 41). De acuerdo con el estudio de Miranda,²⁴ se optó por hacer un cambio en las condiciones usadas en la metodología A, sustituyendo el azabisisobutironitrilo (AIBN) por peróxido de dilaurilo (DLP), el cual tiene dos funciones, iniciador de radicales y agente oxidante. Bajo estas condiciones, se obtuvo la pirrolo[2,1-*a*]isoquinolina **61**, en un 90% de rendimiento de reacción y 42% de rendimiento global.

La espectroscopia de IR del compuesto **61** mostró dos bandas intensas de absorción en 1691 cm^{-1} y 1618 cm^{-1} , las que corresponden al movimiento C=O del carbonilo de éster y de



Esquema 42

Respecto a los hidrógenos aromáticos H-C₇ y H-C₁₀, el primero mostró un cambio de desplazamiento muy pequeño hacia campo bajo, apareciendo en 6.73 ppm; mientras que el segundo, presentó un movimiento similar más drástico, apareciendo en 7.97 ppm.

El resto de los hidrógenos aromáticos, no presentaron ningún cambio en el desplazamiento. Finalmente, es importante mencionar que la señal del hidrógeno de pirrol observada para la materia prima 74, no se observó en el espectro de RMN ¹H, lo que confirmó la obtención del producto de ciclación 6-*exo-trig*. Lo anterior se corroboró con el experimento DEPT, debido a que sólo aparecieron seis señales positivas (CH), mismas que pertenecen a los carbonos =C-H aromáticos.

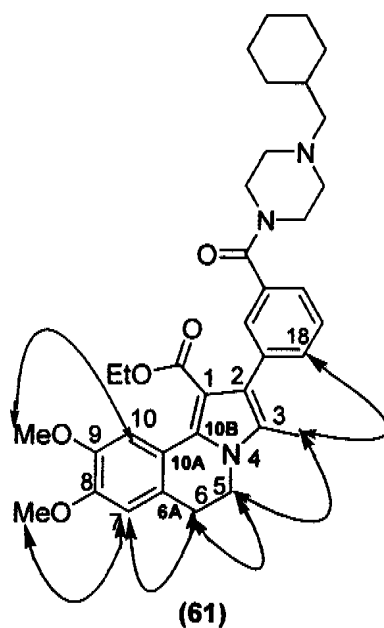


Figura 25. Interacciones NOESY del compuesto **61**.

El espectro NOESY nos permitió observar un pico cruzado entre H-C₁₈ y CH₃-C₃ (**Figura 25**), mismo que nos sugirió que el anillo aromático puede encontrarse en un plano semiperpendicular al sistema pirrolodihidroisoquinolina, permitiendo la interacción entre estos hidrógenos. Lo anterior se corroboró con el ORTEP del compuesto **61** (**Figura 23**), donde claramente se puede observar que el anillo aromático se encuentra semiperpendicular al sistema pirroloisoquinolina, permitiendo la interacción NOESY entre los hidrógenos H-C₁₈ y CH₃-C₃.

4.6. Pruebas de citotoxicidad.

Las pruebas de citotoxicidad fueron efectuadas al pirrol *N*-alquilado **74** (Figura 26), debido a que no hay reporte sobre el estudio citotóxico de este tipo de sistemas; y a la pirrolo[2,1-*a*]dihidroisoquinolina **61** (Figura 26), ya que sólo se encontró reportada la prueba de actividad biológica, en su forma de hidrocloreuro **61-HCl**^{*}, sobre la fosfodiesteraza 10a (PDE 10a).^{6a}

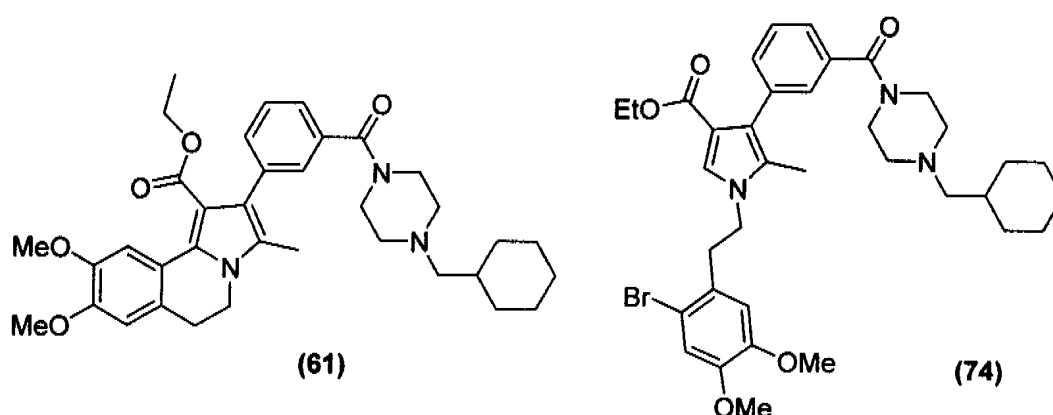


Figura 26

Las líneas celulares utilizadas para medir la actividad citotóxica fueron: U-251 (Glia de sistema nervioso central), PC-3 (Próstata), K-562 (Leucemia), HCT-15 (Colon), MCF-7 (Mama), SKUL (Pulmón). La concentración utilizada en las pruebas fue de 50 μ M/DMSO.

Los resultados obtenidos en las pruebas de citotoxicidad (% de inhibición) se muestran en la **Tabla 3**. Para el pirrol **74** podemos observar que los porcentajes de inhibición en las líneas celulares U-251, HCT-15 y MCF-7 son del 100%, lo que abre un posible campo de estudio en cuanto a la actividad citotóxica de éste tipo de sistemas. Por otra parte la pirrolo[2,1-*a*]dihidroisoquinolina **61**, mostró resultados por arriba del 50% en todas las líneas excepto en la

línea U-251. Lo más interesante en los resultados obtenidos entre el compuesto **61** y su hidrocloreuro **61-HCl⁺**, es que éste último se presentó como la forma más activa.

Tabla 3. % de inhibición obtenidos en las pruebas de citotoxicidad de los compuestos **61**, **61-HCl⁺** y **74**.

| Compuesto | 61 | 61-HCl⁺ | 74 |
|----------------------|------------|---------------------------|------------|
| Línea celular | (%) | (%) | (%) |
| U-251 | 48.87 | 100 | 100 |
| PC-3 | 68.05 | 86.62 | 68.69 |
| K-562 | 65.57 | 98.73 | 46.40 |
| HCT-15 | 72.16 | 92.98 | 100 |
| MCF-7 | 55.05 | 97.79 | 100 |
| SKUL | 63.62 | 81.28 | -- |

El compuesto **61** se trató con HCl (1M en éter, 2mL). El precipitado obtenido se recolectó por filtración y se secó a vacío.

5. CONCLUSIONES.

Se demostró la viabilidad de la ruta de síntesis propuesta para el sistema pirrolo[2,1-*a*]dihidroisoquinolina, debido a que se obtuvo el compuesto **61** en un 42% de rendimiento global, 6% mayor al reportado.^{6a} La formación del anillo de pirrol **75** (84%), mediante la utilización del reactivo Metil-TosMIC **78** y el cierre del anillo de dihidroisoquinolina a partir del pirrol *N*-alquilado **74** (90%), utilizando *n*-Bu₃SnH y DLP; son los pasos más importantes de la ruta explorada. Lo anterior permite proponer que la ruta es adecuada para la síntesis de otros derivados con esqueleto similar.

La versatilidad del peróxido de dilaurilo como iniciador y agente oxidante en reacciones de ciclación intramolecular *vía* radicales libres fue demostrada nuevamente, al obtener el compuesto **61** en un 90% de rendimiento, comparado con un 34% de rendimiento para la misma reacción, pero bajo condiciones reductoras (AIBN-Bu₃SnH).

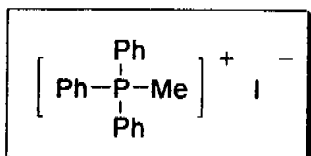
Respecto a las pruebas de citotoxicidad, el compuesto **61** sólo presentó un porcentaje de inhibición alto para la línea celular HCT-15 (72%, colon); mientras que su hidrocloreuro **61-HCl**, obtuvo resultados más prometedores en las líneas celulares U-251, K-562, HCT-15, MCF-7, SKUL (Tabla 3); lo anterior muestra que el compuesto **61** es más activo en su forma de hidrocloreuro. Respecto al pirrol *N*-alquilado **74**, mostró resultados del 100% de inhibición en las líneas celulares U-251 (Glia de sistema nervioso central), HCT-15 (colon) y MCF-7 (mama), lo que despierta el interés en el estudio de este tipo de pirroles *N*-sustituídos.

6. PARTE EXPERIMENTAL.

Los espectros de infrarrojo (IR) se obtuvieron en un espectrofotómetro FT-IR Tensor 27 Bruker en película o en solución con cloroformo (CHCl_3), según fue el caso. Los espectros de masas se realizaron en un espectrómetro JEOL JEM-AX505HA por impacto electrónico (IE) de baja resolución a 70 eV. Los espectros RMN ^1H y RMN ^{13}C se realizaron en espectrómetros: Varian Gemini FT 200A (200 MHz para ^1H y 50 MHz para ^{13}C) utilizando cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente y tetrametil silano como referencia interna. También se determinaron espectros de RMN utilizando un equipo Bruker Avance (300 MHz para ^1H y 75 MHz para ^{13}C) y Eclipse Jeol (300 MHz para ^1H y 75 MHz para ^{13}C). Los desplazamientos químicos (δ) están expresados en partes por millón (ppm). Los símbolos empleados en la descripción de los espectros de RMN ^1H representan lo siguiente: s = señal simple, sa = señal simple ancha, d = señal doble, da = señal doble ancha, dd = señal doble de dobles, t = señal triple, c = señal cuádruple, m = señal múltiple. Los experimentos DEPT, HETCOR, COSY y NOESY fueron realizados en un espectrofotómetro Bruker Avance 300 MHz y Eclipse-Jeol 300 MHz. La difracción de rayos X por monocristal, se realizó en un difractómetro Bruker Smart Apex CCD.

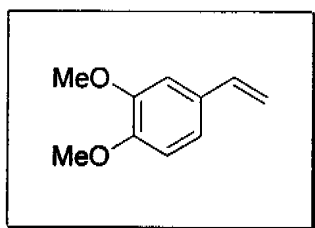
Los matraces, barras de agitación y jeringas se secaron en la estufa a 100°C desde un día antes de ser utilizados. El cloruro de metileno (CH_2Cl_2), dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF) y acetonitrilo (CH_3CN), se secaron con hidruro de calcio durante 12 horas en atmósfera de nitrógeno destilándose antes de su uso. El acrilato de etilo, previo a su uso, se lavó con una solución al 10% de NaOH, luego se lavó con una solución de CaCl_2 al 10% y finalmente se destiló a presión reducida. La trietilamina se destiló de NaOH ($88.8^\circ\text{C}/760\text{mm}$). El

benceno, tolueno y tetrahidrofurano (THF), se secaron con sodio metálico en atmósfera de nitrógeno empleando benzofenona como indicador y destilándose antes de su uso. La *N*-bromosuccinimida (NBS) se recristalizó de agua en ebullición y se secó a alto vacío. La piperazina fue purificada por sublimación a vacío.



Yoduro de trifenilmetilfosfonio (95).

A una solución de 15.78 g (60 mmol) de PPh₃ en 40 mL de benceno seco, se adicionaron gota a gota y bajo una atmósfera de nitrógeno, 3.7 mL (60 mmol) de yoduro de metilo. Se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y el precipitado blanco resultante se filtró con vacío y se lavó con benceno. El sólido se recristalizó de CHCl₃/EtOAc (1:1), obteniendo 23.24 g (95% de rendimiento) de cristales incoloros, p.f.= 192 °C.

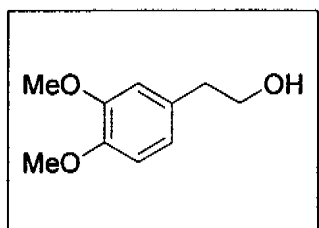


1,2-dimetoxi-4-vinilbenceno (82).

Condiciones A) A una suspensión de 4.42 g (110 mmol) de NaH (dispersión en aceite al 60%, previamente lavada con hexano anhidro) en 100 mL de THF anhidro se adicionaron, bajo atmósfera de nitrógeno, 35.7 g (88 mmol) de **95**. Se agitó por dos horas a temperatura ambiente, se enfrió a 5 °C y se adicionó una solución de 11.7 g (70.4 mmol) de 3,4-dimetoxibenzaldehído en THF a través de una cánula. Se agitó por 2 horas a temperatura ambiente. Finalmente, al medio se añadió lentamente agua. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se suspendió en 100 mL de agua. Se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 70 mL), se reunieron los extractos orgánicos, se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (85/15, Hexano/AcOEt), para obtener 9 g (77%) de un aceite amarillo.

Condiciones B) Una solución de 18.24 g (45 mmol) de **95** en 100 mL de THF anhidro se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Bajo atmósfera de nitrógeno y agitación vigorosa, se fue adicionando lentamente 32 mL de *n*BuLi (1.4 M). Poco a poco, la reacción se calentó a temperatura ambiente, y se dejó en agitación por 1 hora. Se enfrió nuevamente a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se adicionó por cánula una solución de 5g (30.1 mmol) de 3,4-dimetoxibenzaldehído en THF anhidro, se calentó lentamente a temperatura ambiente y se dejó en agitación 4 horas. Se añadió lentamente agua. El disolvente se retiró mediante vacío, el residuo se suspendió en 100 mL de agua. Se extrajo con AcOEt (3 x 70 mL), se juntaron los extractos orgánicos, se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (85/15, Hexano/AcOEt), obteniendo 5 g (64%) de un aceite amarillo.

IR (Película, CHCl_3) ν_{max} (cm^{-1}) 3084, 3060, 3001, 2956, 2934, 1696, 1630, 1602, 1581, 1514, 1463, 1417, 1263, 1237, 1140, 1027; RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 5.14 (dd, $J=1.0$ y 11.0 Hz, 1H), 5.60 (dd, $J=1.0$ y 17.5 Hz, 1H), 6.70 (dd, $J=11.0$ y 17.5 Hz, 1H), 6.79-6.97 (m, 3H); RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 55.7, 55.8, 108.4, 110.9, 111.7, 119.3, 130.7, 136.0, 148.9; EM (IE, 70eV) m/z (%) 164 M^+ (100).

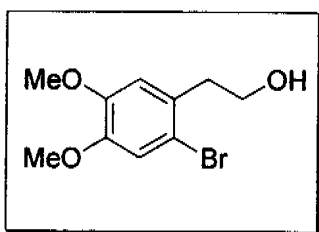


2-(3,4-dimetoxifenil)etanol (81).

Una solución de 8 g (48.8 mmol) de **82** en THF anhidro se purgó con nitrógeno y se calentó a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Gota a gota se adicionó 16.3 mL (16.3 mmol) de la solución de BH_3 -THF 1M, se agitó por 5 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se adicionó 2.3 mL de agua, seguidos por 12 mL de una solución de NaOH 3N y 5.5 mL de H_2O_2 al 30%, se agitó por 1 hora. El disolvente se retiró con vacío, el residuo se diluyó con 20 mL de una solución de NaCl y se extrajo con éter (3 x 50 mL). La fase

orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (8:2, Hexano/AcOEt), para dar 7.1 g (80%) de un aceite incoloro, sólido a 5 °C.

IR (Película, CHCl₃) ν_{\max} (cm⁻¹) 3486, 2937, 2876, 2836, 1591, 1515, 1463, 1418; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.9-2.0 (1H), 2.81 (t, *J*= 6.6 Hz, 2H), 3.83 (t, *J*= 6.6 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.75-6.84 (m, 3H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 38.7, 55.7, 55.8, 63.6, 111.3, 112.1, 120.8, 130.9, 147.6, 148.9; EM (IE, 70eV) *m/z* (%) 182 M⁺ (35), 151 [M-31]⁺ (100).

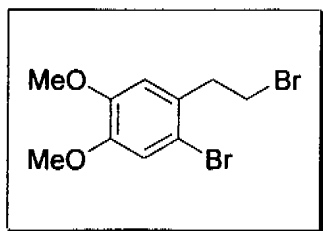


2-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)etanol (80).

Una solución de 5.5 g (30.2 mmol) de **81** en 100 mL de DMF anhidra, se enfrió a 0 °C. Bajo atmósfera de nitrógeno y agitación vigorosa se adicionó poco a poco 8.1 g (45.3 mmol) de *N*-bromosuccinimida. Se

calentó a temperatura ambiente y se dejó en agitación toda la noche. Se vertió en agua y se extrajo con AcOEt (3 x 60mL) y la fase orgánicas reunida se lavó con una solución de Na₂S₂O₃ al 5% y con una solución de NaCl. Se secó con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (7:3, Hexano/AcOEt), para dar 4.89 g (80%) de un aceite amarillo.

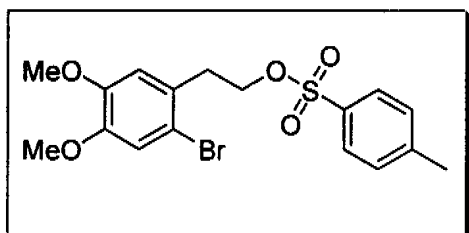
IR (Pastilla, KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) 3384, 2936, 2842, 1603, 1509, 1463, 1441, 1383, 1258, 1217, 1163, 1039; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 1.67 (s, 1H), 2.95 (t, *J*= 6.6 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H, en 3.85 t, *J*= 6.6 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 6.78 (s, 1H), 7.02 (s, 1H); RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 38.9, 56.0, 56.1, 62.3, 113.7, 114.3, 115.5, 129.6, 148.2; EM (IE, 70eV) *m/z* (%) 260 M⁺ (40), 262 [M+2]⁺ (38), 229 [M-31]⁺ (100), 231 [(M+2)-31]⁺ (98).



2-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)bromoetano (76).

1 g (5.8 mmol) de *N*-bromosuccinimida se agregó poco a poco a una solución de 1 g (3.9 mmol) de **80** y 1.5 g (5.8 mmol) de PPh₃ en 15 mL de benceno seco a 10 °C bajo una atmósfera de nitrógeno y agitación vigorosa durante 12 horas. Se vertió en una solución de Na₂S₂O₃ al 5% y agua con sal. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (9:1, Hexano/AcOEt), para dar 0.9 g (73%) de un sólido blanco, p.f.= 69 °C.

IR (Pastilla-KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) 3086, 3059, 3007, 2963, 2937, 2908, 2841, 2600, 1600, 1507, 1465, 1437; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 3.20 (t, *J*= 7.6 Hz, 2H), 3.56 (t, *J*= 7.6 Hz, 2H), 3.86 (s,3H), 3.87 (s,3H), 6.76 (s,1H), 7.0 (s, 1H); RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 31.4, 39.3, 56.1, 56.1, 113.6, 114.0, 115.5, 130.0, 148.3, 148.6; EM (IE, 70eV) *m/z* (%) 322 M⁺ (44), 324 [M+2]⁺ (82), 326 [M+4]⁺ (40), 243 [M-79]⁺ (24), 245 [(M+2)-79]⁺ (24), 229 [M-93]⁺ (100), 231 [(M+2)-93]⁺ (96), 164 [M-158]⁺ (14).

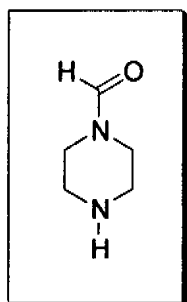


Ácido-2-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)etil-*p*-toluen sulfónico (77).

2.8 g (14.6 mmol) de cloruro de *p*-toluensulfonilo se agregaron poco a poco a una solución de 3.2 g (12 mmol) de **80**, 1.75 g (14.6 mmol) de 4-dimetilaminopiridina y 2.9 mL (36 mmol) de piridina, en 20 mL de CH₂Cl₂ anhidro a 5 °C bajo una atmósfera de nitrógeno y agitación vigorosa. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 4 horas. Se agregó agua (20 mL) y se extrajo con AcOEt (3x 50). La fase orgánica se lavó con una solución de HCl al 20%, los extractos orgánicos se juntaron y se les añadió Na₂SO₄

anhidro, el disolvente se retiró a vacío. El residuo se purificó por columna de cromatografía de gel de sílice (85/15, Hexano/AcOEt), obteniendo 2.75 g (54%) de un sólido blanco, p.f.= 66 °C.

IR (Peastilla-KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) 3086, 3059, 2999, 2964, 2940, 2913, 2842, 2602, 1599, 1508, 1467, 1438, 1384, 1352, 1261, 1170, 962; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 2.43 (s, 3H), 3.02 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.23 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.30 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J=8.4$ Hz, 2H); RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 21.6, 35.3, 56.0, 56.1, 69.1, 114.0, 115.1, 115.5, 127.5, 127.7, 129.7, 132.9, 144.6, 148.3, 148.6; EM (IE, 70eV) m/z (%) 414 M⁺ (32), 416 [M+2]⁺ (32), 242 [M-172]⁺ (100), 244 [(M+2)-172]⁺ (98), 229 [M-185]⁺ (50), 231 [(M+2)-185]⁺ (40).

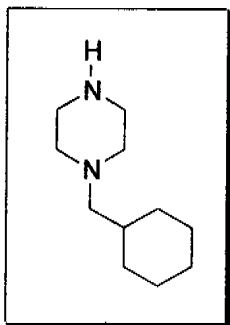


1-(formil)piperazina (86).

10 mL (124 mmol) de formiato de etilo se agregó poco a poco a 10 g (124mmol) de piperazina. La mezcla se calentó a 85 °C por 5 horas. Después del tiempo señalado, se llevó a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La

mezcla resultante se purificó por destilación, obteniendo el producto deseado a una temperatura de 100 °C y 0.5 mmHg (Ref. 94-97 °C a 0.5 mmHg), para dar 4 g (61%) de un aceite amarillo.

IR (Pastilla-KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) 3422, 2956, 2922, 2866, 1659, 1445, 1401, 1363, 1319; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 1.99 (s, 1H), 2.76-2.86 (m, 3H), 3.29-3.6 (m, 5H), 7.98 y 8.07 (s, 1H); RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 41.1, 45.3, 46.6, 46.7, 160.8; EM (IE, 70eV) m/z (%) 114 M⁺ (90).

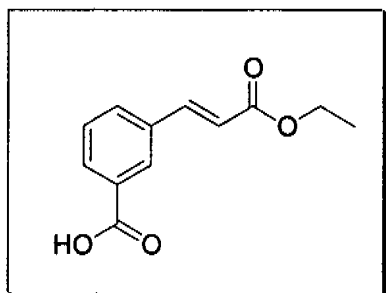


1-(ciclohexilmetil)piperazina (84).

Una mezcla de 3.38 mL (24.5 mmol) de bromuro de ciclohexilmetilo, 2.79g (24.5 mmol) de **86**, 3.39 g (24.5 mmol) de K_2CO_3 , 0.051g de KI, en 10 mL de CH_3CN se calentó a reflujo por 23 horas. Se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo se le agregó 9

mL de una solución de NaOH 5N y 10 mL de etanol, se calentó a reflujo por 4 horas. Al final, el etanol se retiró a vacío. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a vacío. La residuo se purificó por destilación, obteniendo a una temperatura de 80 °C a 0.5 mmHg (Ref. 104-112 °C a 1.2 mmHg), 2.9 g (65%) de un aceite amarillo.

IR (Película- $CHCl_3$) ν_{max} (cm^{-1}) 3381, 2921, 2848, 2805, 2765, 1636, 1547, 1449; RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.80-0.99 (m, 2H), 1.12-1.28 (m, 3H), 1.48 (m, 1H), 1.68-1.78 (m, 5H), 2.09 (d, $J= 6.9$ Hz, 2H), 2.18 (s, 1H), 2.35 (sa, 4H), 2.88 (t, $J= 5.0$ Hz, 4H); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 26.1, 26.7, 31.8, 34.8, 45.5, 54.2, 66.1.

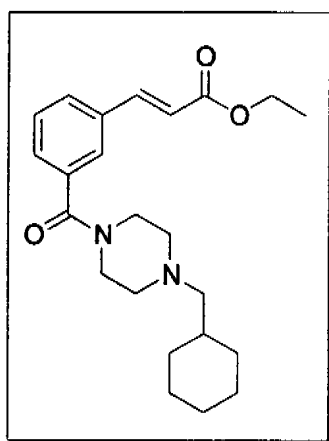


Ácido-3-(2-etoxicarbonilvinil)benzoico (83).

Una mezcla de 1 g (4 mmol) de ácido *m*-yodobenzoico, 0.014 g (0.06 mmol) de acetato de paladio, 0.064 g (0.24 mmol) de PPh_3 , 0.67 mL (4.8 mmol) de Et_3N anhidra, 0.53 mL (4.8 mmol) de

acrilato de etilo, en 10 mL de CH_3CN anhidro, se calentó a 110 °C bajo atmósfera de nitrógeno y agitación. Después de 5 horas, la mezcla se enfrió a 0 °C y se filtró. El precipitado obtenido se recristalizó de metanol, para dar 0.576 g (65%) de un sólido blanco, p.f.= 159 °C.

IR (Película-CH₃Cl) ν_{\max} (cm⁻¹) 3069-2565, 1726, 1694, 1640, 1445, 1302, 1209, 1177; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ 1.24 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 4.18 (c, *J* = 7.0 Hz, 2H), 6.67 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.71 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.94-8.0 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 13.15 (s, 1H); RMN ¹³C (50 MHz, DMSO-d₆) δ 14.2, 60.2, 119.4, 129.3, 130.6, 131.6, 132.0, 134.5, 143.4, 166.0, 166.9; EM (IE, 70eV) *m/z* (%) 220 M⁺ (45), 175 [M-45]⁺ (100).

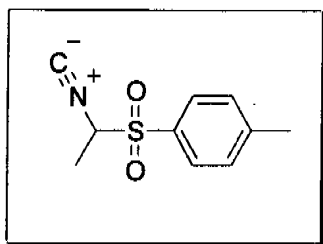


3-[3-(4-ciclohexilmetilpiperazinil-1-carbonil)fenil] acrilato de etilo (79).

Una solución concentrada 1 M de 1 g (4.5 mmol) de **83**, y 0.83 g (4.5 mmol) de **84**, en CH₂Cl₂, se enfrió a 0 °C. Bajo agitación vigorosa y atmósfera de N₂, se añadió poco a poco 1 g (5 mmol) de dicitclohexilcarbodiimida (DCC). Después de 30 minutos, la mezcla

de reacción se calentó a temperatura ambiente y se dejó en agitación por 4 horas. El subproducto, *N,N'*-dicitclohexilurea (DCU), se retiró por filtración y se lavó con CH₂Cl₂. Se concentró las aguas madres mediante vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (8/2, Hexano/AcOEt), obteniendo 1.97 g (93 %) de un aceite incoloro.

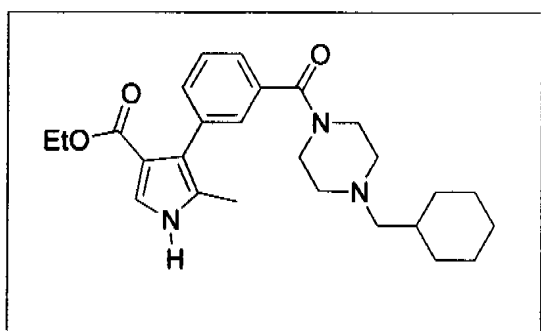
IR (Pastilla-KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) 2980, 2923, 2850, 2806, 2770, 1712, 1638, 1442, 1367, 1309, 1265, 1203, 1179; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 0.78-0.95 (m, 2H), 1.11-1.25 (m, 3H), 1.34 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.48 (m, 1H), 1.68-1.80 (m, 5H), 2.16 (d, *J* = 7.2 Hz), 2.36-2.47 (da, 4H), 3.42 (sa, 2H), 3.79 (sa, 2H), 4.27 (c, *J* = 7.0 Hz, 2H), 6.46 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.40-7.43 (m, 2H), 7.55-7.57 (m, 2H), 7.67 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H); RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 14.3, 26.0, 26.7, 31.7, 34.9, 42.1, 47.6, 53.2, 53.9, 60.6, 65.4, 119.4, 126.5, 128.6, 129.0, 134.8, 136.7, 143.4, 166.6, 169.3; EM (IE, 70eV) *m/z* (%) 384 M⁺ (15), 339 [M-45]⁺ (6), 301 [M-83]⁺ (100), 203 [M₃₀₁₋₉₈]⁺ (35).



Isocianuro de 1-metil-*p*-toluensulfonilmetilo (Metil-TosMIC) (78).

A una solución de 1 g (5.12 mmol) de isocianuro de *p*-toluensulfonilmetilo (TosMIC, 85) y 0.23 g (1.0 mmol) de $[\text{PhCH}_2\text{N}(\text{Et})_3]^+\text{Cl}^-$ en 10 mL de CH_2Cl_2 , se le agregó 10 mL de una solución de NaOH al 30% en agua; finalmente, gota a gota, se añadieron 0.73 mL (10.2 mmol) de MeI. Después de 3.5 horas, se adicionó 50 mL de agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El sólido resultante se lavó con éter frío, para dar 0.774 g (90%) de un sólido amarillo, p.f.= 46 °C.

IR (Pastilla-KBr) ν_{max} (cm^{-1}) 3068, 2924, 2872, 2133, 1931, 1814, 1698, 1593, 1448, 1401, 1325, 1294, 1258, 1146; RMN ^1H (200 MHz, CHCl_3) δ 1.74 (d, $J= 6.8$ Hz, 3H), 2.49 (s, 3H), 4.61 (c, $J= 6.8$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J= 8.6$ Hz, 2H), 7.87 (d, $J= 8.6$ Hz, 2H); RMN ^{13}C (50 MHz, CHCl_3) δ 15.4, 21.7, 68.3, 129.8, 130.1, 130.5, 146.6; EM (IE, 70eV) m/z (%) 209 M^+ (7), 155 $[\text{M}-54]^+$ (70), 91 $[\text{M}_{155}-64]^+$ (100).

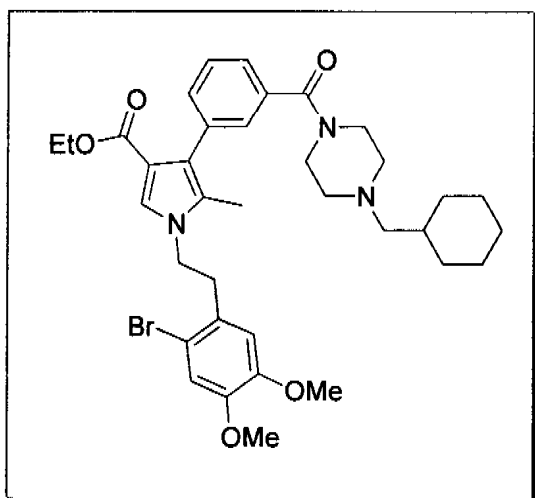


4-[3-(4-ciclohexilmetilpiperazinil-1-carbonil)fenil]-5-metil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo (75).

A una suspensión de 0.23 g (5.7 mmol) de NaH (dispersión en aceite al 60%, previamente lavada con hexano anhidro) en 5 mL de éter etílico anhidro, se le agregó, bajo atmósfera de nitrógeno, una solución de 1 g (2.6 mmol) de 79 y 0.6 g (2.9 mmol) de 78 disueltos en 15 mL de una mezcla de $\text{Et}_2\text{O}/\text{DMSO}$ (2:1). Al terminar la adición, la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente por 30 min, se diluyó con 15 mL de agua y se extrajo con AcOEt (3x30). Los extractos orgánicos se juntaron, se lavaron con una solución salina, se

secaron con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (95/5, AcOEt/Et₃N), para dar 0.96 g (84%) de sólido amarillo, p.f.= 137 °C.

IR (Pastilla-KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) 3410, 3180, 3122, 3013, 2977, 2921, 2848, 2808, 2772, 2013, 1899, 1710, 1599, 1519, 1491, 1451, 1380, 1331; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 0.83-0.94 (m, 2H), 1.08-1.25 (m, 6H, en 1.19 t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.48 (m, 1H), 1.68-1.80 (m, 5H), 2.04 (s, 3H), 2.14 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.40 (da, 4H), 3.53 (sa, 2H), 3.78 (sa, 2H), 4.12 (c, J = 7.2 Hz, 2H), 7.26-7.40 (m, 5H), 9.30 (sa, 1H); RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 11.2, 14.3, 26.0, 26.7, 31.8, 34.9, 42.2, 47.8, 53.4, 54.1, 59.2, 65.5, 114.0, 121.2, 123.1, 124.9, 126.9, 127.7, 129.0, 131.7, 134.8, 135.4, 164.8, 170.8; EM (IE, 70eV) m/z (%) 437 M⁺ (10), 392 [M-45]⁺ (5), 354 [M-83]⁺ (100), 256 [M₃₅₄₋₉₈]⁺ (60).



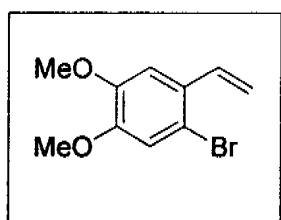
1-[2-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)etil]-4-[3-(4-ciclohexilmetilpiperazinil-1-carbonil)fenil]-5-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (74).

A una solución de 1.5 g (3.4 mmol) de 75 y 2.8 g (6.8 mmol) de 77, en 15 mL de DMSO anhidro, se le agregó poco a poco 0.3 g (8.5 mmol) de NaH (dispersión en aceite al 60%, previamente lavada con

hexano anhidro). La reacción se agitó a temperatura ambiente y atmósfera de nitrógeno por 2 horas. Se agregó AcOEt y se lavó con una solución salina. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en

columna de gel de sílice (60/30/10, Hexano/AcOEt/Et₃N), para dar 3.8 g (60%) de un sólido blanco, p.f.= 158 °C.

IR (Pastilla-KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) 3121, 3054, 2973, 2922, 2845, 2804, 2767, 1704, 1624, 1509, 1445, 1405, 1378, 1253; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0.81-0.92 (m, 2H), 1.09-1.28 (m, 6H, en 1.18 t, $J= 7.2$ Hz, 3H), 1.48 (m, 1H), 1.68-1.78 (m, 5H), 1.96 (s, 3H), 2.14 (d, $J= 6.9$ Hz, 2H), 2.34 (sa, 2H), 2.45 (sa, 2H), 3.09 (t, $J= 7.2$ Hz, 2H), 3.53 (sa, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.77 (sa, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.07 (t, $J= 7.2$ Hz, 2H), 4.12 (c, $J= 7.2$ Hz, 2H), 6.37 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.24-7.41 (m, 5H, en 7.27 s, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 9.9, 14.1, 26.1, 26.7, 31.8, 35.0, 37.8, 42.2, 45.8, 47.0, 47.8, 54.0, 56.0, 56.2, 59.1, 65.5, 113.2, 113.6, 114.1, 115.8, 122.5, 125.1, 126.0, 127.7, 128.0, 128.7, 129.3, 131.6, 135.1, 135.5, 148.6, 148.9, 164.3, 170.5; EM (IE, 70eV) m/z (%) 679 M⁺ (10), 681 [M+2]⁺ (10), 634 [M-45]⁺ (5), 636 [(M+2)-45]⁺ (3), 600 [M-79]⁺, 596 [M-83]⁺ (100), 498 [M₅₉₆-98]⁺ (43), 500 [(M₅₉₈+2)-98]⁺ (43).

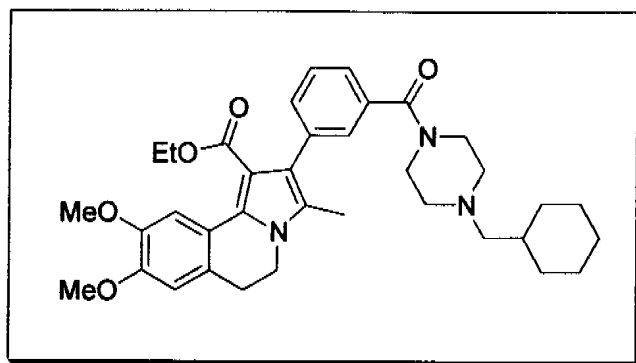


1-bromo-4,5-dimetoxi-2-vinilbenceno (97).

A una solución de 1.5 g (3.4 mmol) de 75 y 2.2 g (6.8 mmol) de 76, en 15 mL de DMSO anhidro, se agregó poco a poco 0.3 g (8.5 mmol) de NaH (dispersión en aceite al 60%, previamente lavada con hexano anhidro). La reacción se agitó a temperatura ambiente y atmósfera de nitrógeno por 2 horas. Se agregó AcOEt y se lavó con solución salina. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (60/30/10, Hexano/AcOEt/Et₃N), para dar 1.48 g (90%) de un aceite amarillo.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 5.27 (dd, $J= 10.8$ Hz y $J= 1.0$ Hz, 1H), 5.59 (dd, $J= 17.4$ Hz y $J= 1.0$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J=17.4$ Hz y $J=10.8$ Hz, 1H), 7.0 (s, 1H),

7.04 (s, 1H); RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 55.9, 56.1, 108.7, 114.2, 114.5, 115.2, 129.5, 135.4, 148.5, 149.4.



2-(3-{{4-(ciclohexilmetil)piperazinil}carboxil}fenil)-8,9-dimetoxi-3-metil-5,6-dihidropirrol[2,1-a]isoquinolina-1-carboxilato de etilo (61).

Condiciones A) A una solución de 0.1 g (0.15

mmol) de **74** y 7.4 mg (0.045 mmol) de AIBN en 10 mL de tolueno anhidro se le burbujeo nitrógeno durante 20 minutos. La mezcla se calentó a 105 °C y se le adicionó poco a poco 0.047 mL (0.18 mmol) de *n*-Bu₃SnH. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, usando primero Hexano con el fin de retirar los residuos de estaño, y después un eluyente de AcOEt/Hexano/Et₃N (50/45/5). El sólido obtenido se recristalizó de metanol para obtener 30 mg (34%) de un sólido blanco, p.f.= 160 °C.

Condiciones B) A una solución de 0.1 g (1.5 mmol) de **74**, disueltos en 15 mL de DMF anhidra, se le agregó 10.9 mg (0.05 mmol) de Pd(OAc)₂, 7.71 mg (0.03 mmol) de PPh₃, 47 mg (0.15 mg) de *n*-Bu₄NBr y 40.6 mg (0.3 mmol) de K₂CO₃, la mezcla se calentó a 120 °C y bajo atmósfera de nitrógeno se dejó en agitación 12 horas. Se enfrió a temperatura ambiente, se trató con solución salina y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente AcOEt/Hexano/Et₃N (50/45/5). El sólido obtenido se recristalizó de metanol para dar 15 mg (17%) de un sólido blanco, p.f.= 160 °C.

Condiciones C) A una solución de 1 g (1.5 mmol) de **74**, en 25 mL de tolueno anhidro, se le burbujeo nitrógeno por 20 minutos, se calentó a reflujo y se adicionó una solución de 0.99 mL (3.7 mmol) de *n*-Bu₃SnH en 5 mL de tolueno, por un periodo de 7 horas, utilizando una bomba de adición. Por otra parte, 1.47 g (3.7 mmol) de DLP, se agregó en porciones, al inicio y cada 30 minutos, a la mezcla de reacción. Se enfrió y se retiró el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, usando primero Hexano con el fin de retirar los residuos de estaño, y después un eluyente de AcOEt/Hexano/Et₃N (50/45/5). El sólido obtenido se recristalizó de metanol, para dar 800 mg (90%) de un sólido blanco, p.f.= 160 °C.

IR (Pastilla-KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) 2980, 2928, 2849, 2807, 2770, 1691, 1618, 1577, 1527, 1466, 1441, 1258, 1217, 1154, 1080; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0.85-0.95 (m, 5H, en 0.92 t, *J*= 7.1 Hz, 3H), 1.13-1.28 (m, 3H), 1.48 (m, 1H), 1.74 (m, 5H), 2.14-2.15 (m, 5H, en 2.15 s, 3H), 2.36 (sa, 2H), 2.44 (sa, 2H), 2.99 (t, *J*= 6.6 Hz, 2H), 3.5 (sa, 2H), 3.79 (sa, 2H), 3.90-3.95 (m, 8H), 4.03 (c, *J*= 7.1 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 7.29-7.42 (m, 4H), 7.97 (s, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 10.2, 13.7, 26.0, 26.7, 29.1, 31.8, 34.9, 41.2, 42.1, 47.6, 53.6, 55.9, 56.0, 59.7, 65.4, 110.7 (x2), 121.3, 122.9, 124.8, 125.3, 125.7, 127.8, 128.5, 131.1, 131.3, 135.4, 136.8, 147.77, 148.2, 166.5, 170.3; EM (IE, 70eV) *m/z* (%) 599 M⁺ (85), 516 [M-83]⁺ (100).

7. REFERENCIAS.

1. Zhang, O.; Tu, G.; Zhao, Y.; Cheng, T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6795-6798.
2. (a) Lee, Y. S.; Kang, D. W.; Lee, S. J.; Park, H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7149-7152; (b) Lee, Y. S.; Kang, D. W.; Lee, S. J.; Park, H. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 1947-1956
3. Knölker, H. J.; Agarwal, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1173-1175.
4. Ban, Y.; Terashima, M. *Tetrahedron Lett.* **1961**, *22*, 796-801.
5. (a) Anderson, W. K.; McPherson, H. L. Jr.; New, J. S.; Rick, A. C. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1321-1325; (b) Anderson, W. K.; Heider, A. R.; Raju, N.; Yucht, J. A. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2097-2102.
6. (a) WO 03/051877 (*Chem. Abstr.* **2003**, *139*, 69161j); (b) WO 02/48144 (*Chem. Abstr.* **2002**, *137*, 47106).
7. Casagrande, C.; Invernizzi, A.; Ferrini, R.; Ferrari, G. G. *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 765-770.
8. Bridge, A. W.; Fenton, G.; Halley, F.; Hursthouse, M. B.; Lehmann, C. W.; Lytgoe, D. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1993**, 2761-2772.
9. Boekelheide, V.; Godfrey, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 3679-3685.
10. (a) Popp F. D. *Adv. Heterocyclic Chem.* **1968**, *9*, 1-25; (b) Popp F. D. *Adv. Heterocyclic Chem.* **1979**, *24*, 187-214.
11. Fröhlich, J.; Kröhnke, F. *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 1621-1628.
12. Tominaga, Y.; Shiroshita, Y.; Kurokawa, T.; Gotou, H.; Matsuda, Y.; Hosomi, A. *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, *26*, 477-487.

-
13. (a) McEwen, W. E.; Mineo, I. C.; Shen, Y. H.; Han, G. Y. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *49*, 5157-5161; (b) McEwen, W. E.; Mineo, I. C.; Shen, Y. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4479-4484; (c) McEwen, W. E.; Kanitkar, K. B.; Hung, W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4484-4491.
 14. EP 303446 (*Chem. Abstr.* **1990**, *112*, 178703a); EP 319330 (*Chem. Abstr.* **1989**, *111*, 232846u).
 15. Mayer, A. I.; Gonzalez, M. A.; Struzka, V.; Akahane, A.; Guiles, J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5501-5504.
 16. Agarwal, S.; Knölker, H. *J. Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3060-3062.
 17. Itoh, T.; Nagata, K.; Yokoya, M.; Miyazaki, M.; Kameoka, K.; Nakamura, S.; Ohsawa, A. *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 951-955.
 18. Tschitschibabin, A. E. *Ber.* **1927**, *60*, 1607-1617.
 19. Meyer, H. *Leibigs Ann. Chem.* **1981**, 1534-1544.
 20. Anderson, W. K.; Corey, P. F. *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 812-818.
 21. Grigg, R.; Myers, P.; Somosunderam, A.; Sridharan, V. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9735-9744.
 22. Handy, S. T.; Zhang, Y.; Bregman, H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2362-2366.
 23. Renaud, P.; Sibi, M. P., "Radicals in Organic Synthesis, Volume 1: Basic Principles", 1st edition, pp. 28-49, WILEY-VCH, Weinheim, FRG, **2001**.
 24. Guerrero, M. A.; Cruz-Almanza, R.; Miranda, L. D. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4953-4958.
 25. (a) Patel, B. A.; Ziegler, C. B.; Cortese, N. A.; Plevyak, J. E.; Zebovitz, T. C.; Terpkko, M.; Heck R. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3903-3907; (b) Heck, R. F. *Pure and Appl. Chem.* **1978**, *50*, 691-701; (c) Spencer, A.; *J. Organometallic Chem.* **1984**, *265*, 323-331; (d) Crisp, G. T. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 427-436; (e) Reich, S. H.; Johnson, T.; Wallace, M. B.; Kephart,

-
- S. E.; Fuhrman, S. A.; Worland, S. T.; Matthews, D. A.; Hendrikson, T. F.; Chan, F.; Meador, J. III; Ferre, R. A.; Brown, E. L.; DeLisle, D. M.; Patick, A. K.; Binford, S. L.; Ford, C. E. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1670-1683.
26. Klausner, Y. S.; Bodansky, M. *Synthesis* **1972**, 453-463.
27. Van Leusen, A. M.; Bouma, R. J.; Possel, O. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *40*, 3487-3488.
28. Meyer, W. E.; Tomcufcik, A. S.; Chan, P. S.; Haug, M. *J. Med. Chem* **1989**, *32*, 593-597.
29. Horrom, B. W.; Freifelder, M.; Stone, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 753-754.
30. Meanwell, N. A.; Dennis, R. D.; Roth, H. R.; Rosenfeld, M. J.; Smith E. C. R.; Wright, J. J. K.; Buchanan, J. O.; Brassard, C. L.; Gamberdella, M.; Gillespie, E.; Seiler, S. M.; Zavoico, G. B.; Fleming, J. S. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2688-2696.
31. (a) Van Leusen, A. M.; Siderius, H.; Hoogenboom, B.E.; Van Leusen, D. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *52*, 5337-5340; (b) Magnus, P.; Gallagher, T.; Schultz, J.; Or, Y. S.; Ananthanarayan, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2706-2711; (c) Pavri, N. P.; Trudell, M. L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2649-2651; (d) Bergman, J.; Rehn, S. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9179-9185; (e) Smith, N. D.; Huang, D.; Cosford, N. D. P. *Organic Lett.* **2002**, *4*, 3537-3539; (f) Di Santo, R.; Costi, R.; Forte, M.; Galeffi, C. *Arkivoc* **2004**, *V*, 181-195.
32. Orito, K.; Satoh, Y.; Nishizawa, H.; Harada, R.; Tokuda, M. *Organic Lett.* **2000**, *2*, 2535-2537.
33. Smith, M. B.; March, J., "Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms and Structure", 5th edition, pp. 1231-1237, McGraw-Hill, Series in Advanced Chemistry, New York, **2001**.
34. Cui, J.; Zeng, L.; Su, J. Y.; Lu, W. *Steroid* **2001**, *66*, 33-38.

-
35. (a) Brown, H. C.; Zweifel, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2544-2551; (b) Brown, H. C.; Zweifel, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4708-4712; (c) Brown, H. C.; Zweifel, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5851-5854.
36. Osornio, Y. M.; Miranda, L. D.; Cruz-Almanza, R.; Muchowski, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2855-2858.
37. Bremner, J. B.; Sengpracha, W. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5489-5498.

8. ANEXOS

Table 1. Crystal data and structure refinement for Et11, 2-(3-{[4-(Ciclohexilmetil)-1-piperazini]carboxil}-fenil)-8,9-dimetoxi-3-metil-5,6-dihidropirrol[2,1-a]isoquinolina-1-carboxilato.

| | |
|-----------------------------------|---|
| Sample code | 293MAR05 (Solved by: R. A. Toscano) |
| Project Title | Ciclo-3P |
| Empirical formula | C ₃₄ H ₄₃ N ₅ O ₅ |
| Formula weight | 598.75 |
| Temperature | 294(2) K |
| Wavelength | 0.71073 Å |
| Crystal system | Monoclinic |
| Space group | P 2 ₁ /n |
| Unit cell dimensions | a = 10.400(1) Å b = 11.217(1) Å c = 27.800(2) Å α = 90° β = 96.122(1)° γ = 90° |
| Volume | 3224.6(5) Å ³ |
| Z | 4 |
| Density (calculated) | 1.235 Mg/m ³ |
| Absorption coefficient | 0.082 mm ⁻¹ |
| F(000) | 1288 |
| Crystal size / color / shape | 0.428 x 0.162 x 0.162 mm / colorless / square-pyramid |
| Theta range for data collection | 1.47 to 25.36° |
| Index ranges | -12 ≤ h ≤ 12, -13 ≤ k ≤ 13, -33 ≤ l ≤ 33 |
| Reflections collected | 26547 |
| Independent reflections | 5912 [R(int) = 0.0581] |
| Completeness to theta = 25.36° | 99.8 % |
| Measurement device | Bruker Smart Apex CCD diffractometer |
| Absorption correction | Semi-empirical from equivalents |
| Max. and min. transmission | 0.992 and 0.980 |
| Refinement method | Full-matrix least-squares on F ² |
| Data / restraints / parameters | 5912 / 264 / 465 |
| Goodness-of-fit on F ² | 1.020 |
| Final R indices [I > 2σ(I)] | R1 = 0.0658, wR2 = 0.1377 |
| R indices (all data) | R1 = 0.1118, wR2 = 0.1587 |
| Largest diff. peak and hole | 0.230 and -0.143 e.Å ⁻³ |

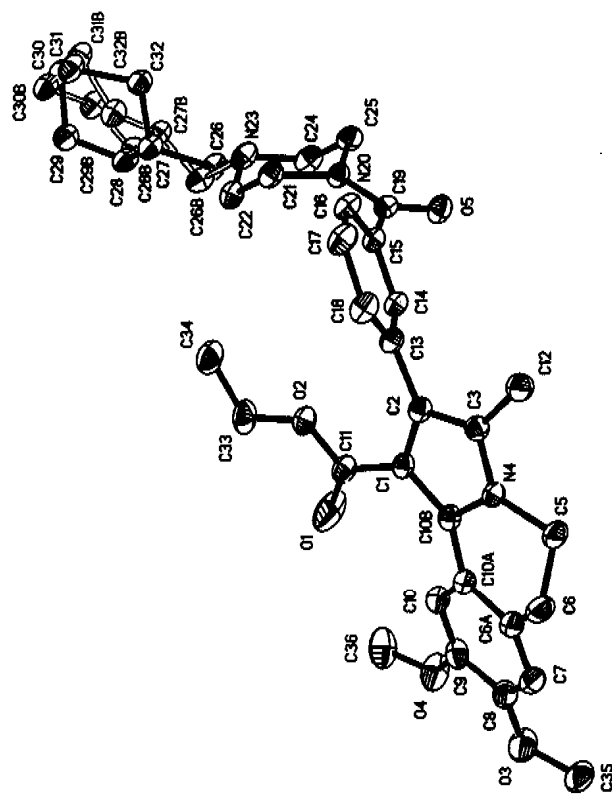
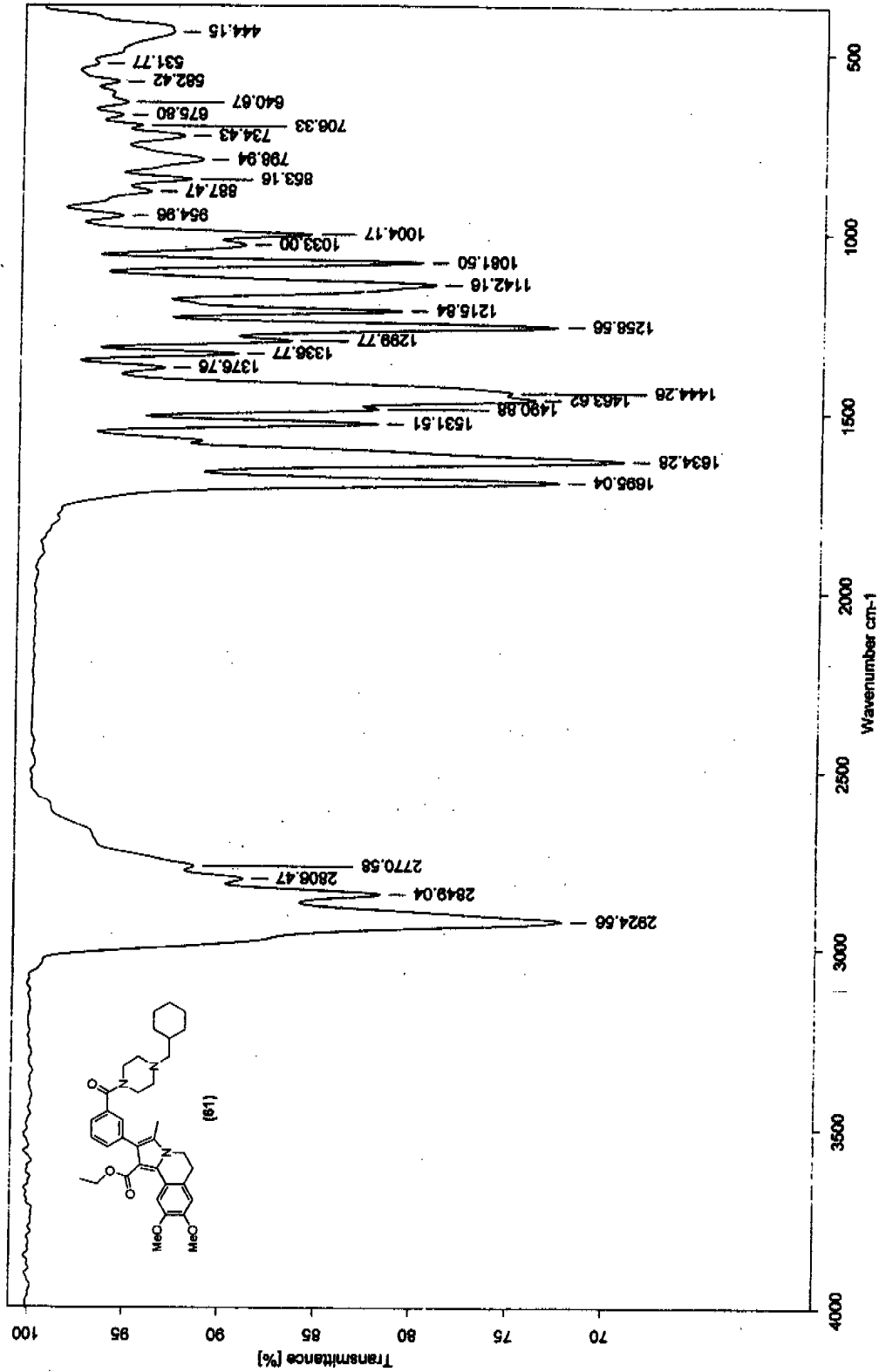


Imagen 1. ORTEP del compuesto 2-(3-{[4-(ciclohexilmetil)-1-piperazini]carboxil} fenil)-8,9-dimetoxi-3-metil-5,6-dihidropirrol[2,1-a]isoquinolina-1-carboxilato de etilo, 61.



C:\Infrarrojo\AIR-2005\8524.0

Dr. R. Martínez Ciclo2p Pastilla-KBr EGR

25/10/2005

Imagen 2. Espectro de IR del compuesto 61.

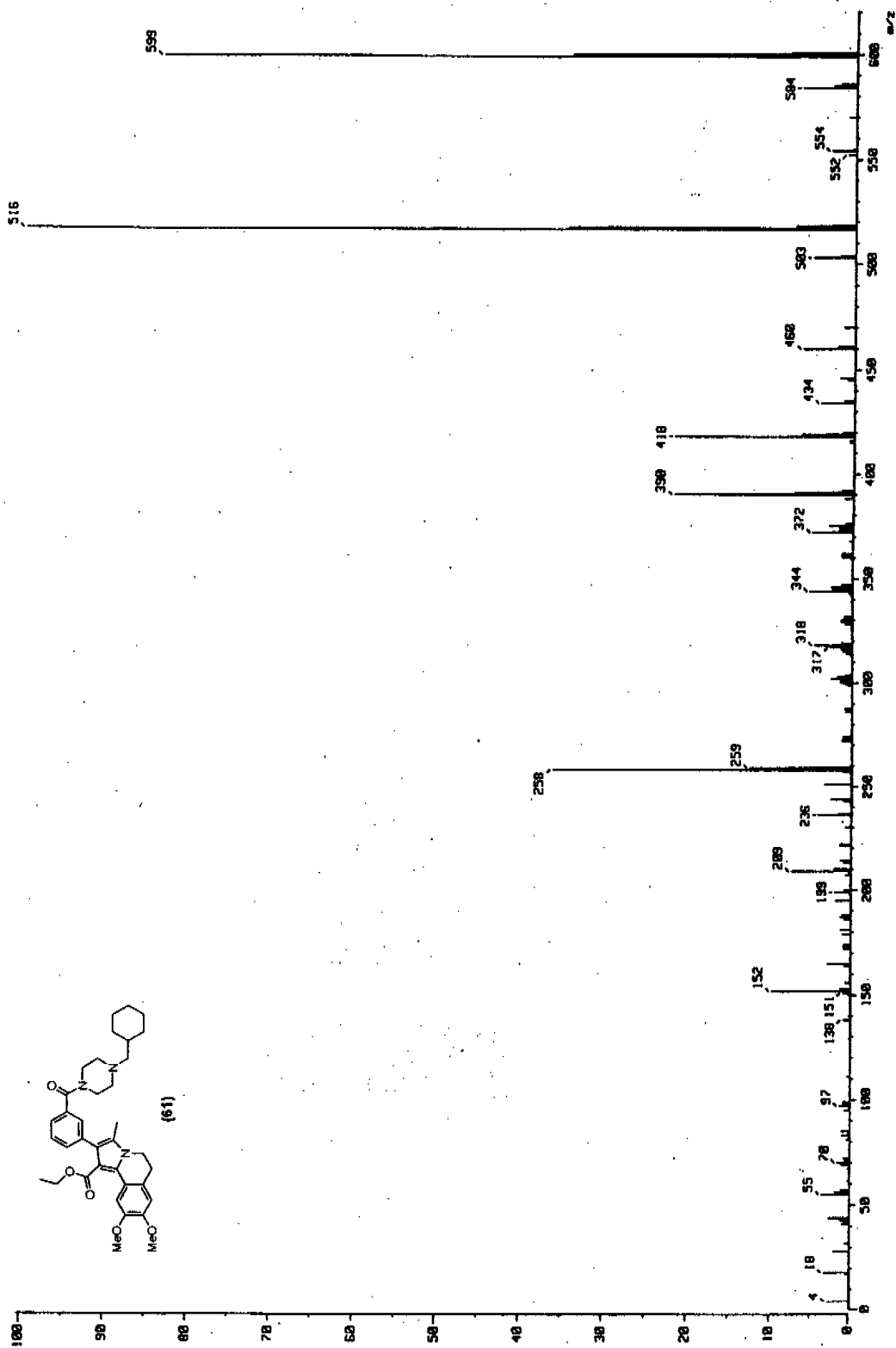


Imagen 3. Espectro de Masas del compuesto 61.

Current Data Parameters
 NAME Bsj0omerc
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20051027
 Time 23.16
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm BBO BB-1H
 PULPROG zg30
 TD 32768
 SOLVENT DMS-D3
 NS 64
 DS 2
 SWH 4486.403 Hz
 FIDRES 0.137219 Hz
 AQ 3.6438515 sec
 RG 228.1
 CW 111.200 usec
 DE 8.00 usec
 RE 300.0 K
 D1 3.00000000 sec

***** CHANNEL f1 *****
 NUC1 1H
 P1 4.04 usec
 PL1 -6.00 dB
 SF01 299.8720991 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 299.869976 MHz
 MN EN
 SS 0
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 PC 1.00

ID Ref plot parameters
 CX 20.00 cm
 CY 9.00 cm
 FAP 9.274 ppm
 F1 2780.86 Hz
 F2P -0.225 ppm
 F2 -67.33 Hz
 PPMCH 0.47690 ppm/cm
 HZCH 142.40944 Hz/cm

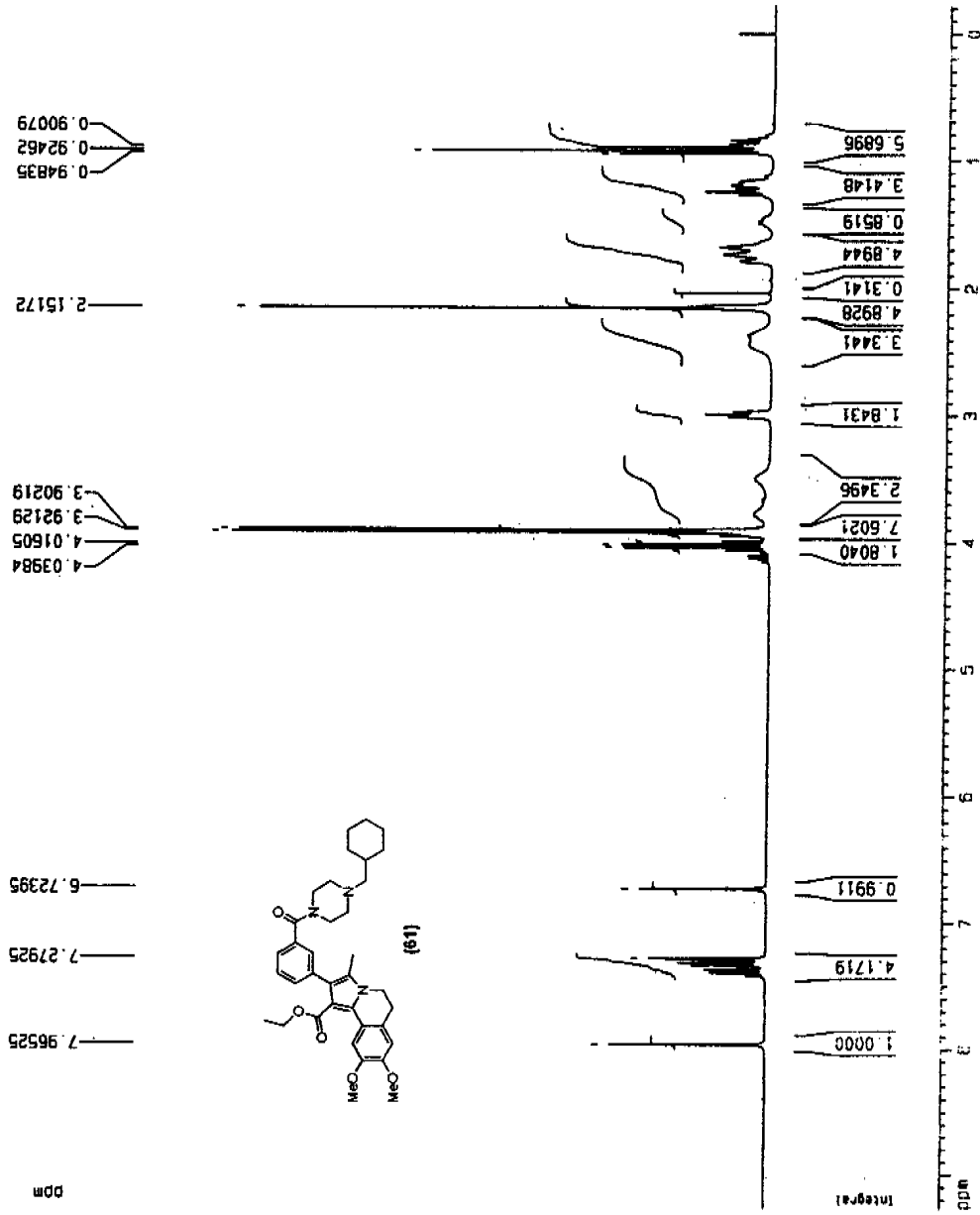


Imagen 4. Espectro de RMN ¹H del compuesto 61.

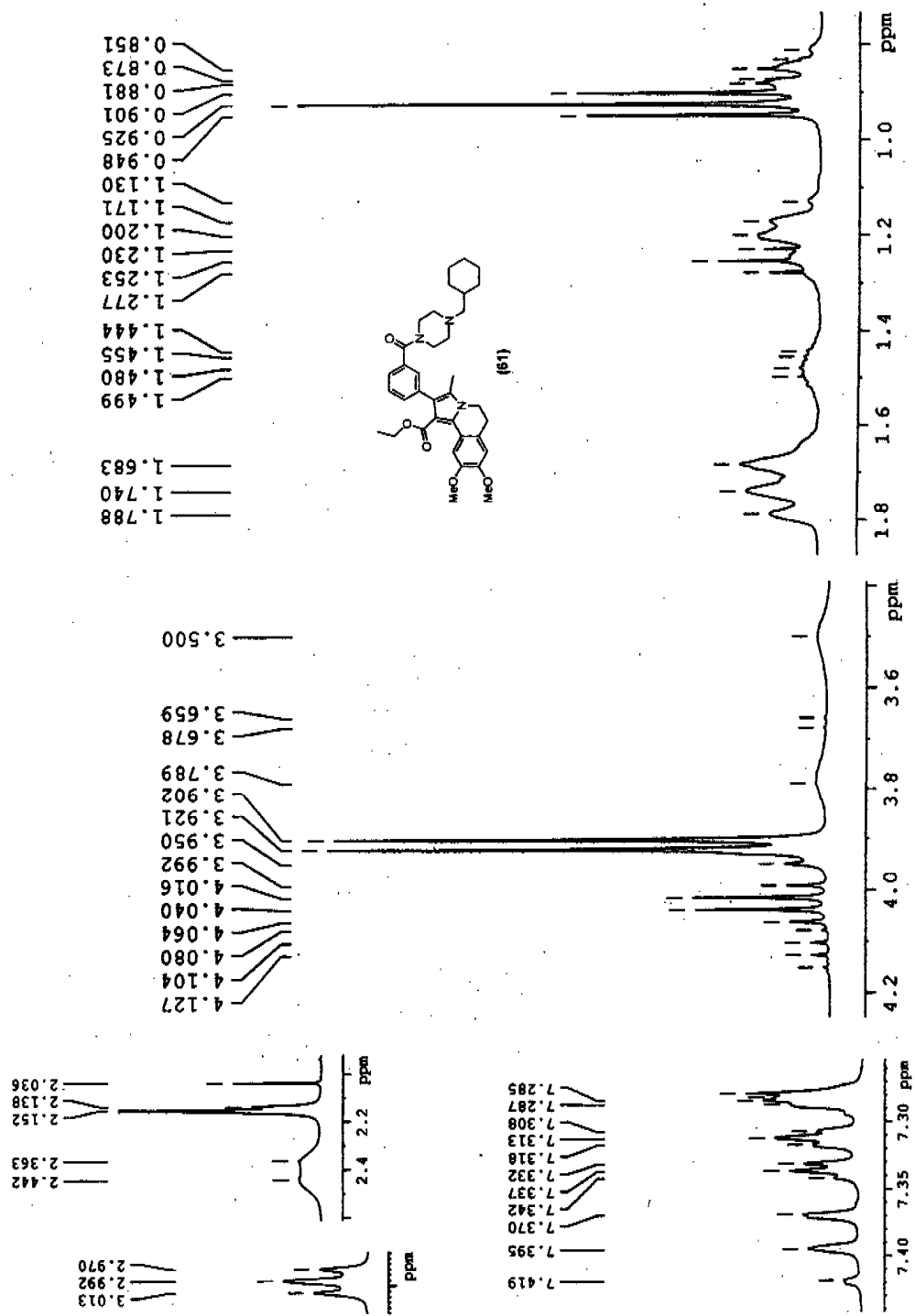


Imagen 5. Ampliación del espectro de RMN ¹H del compuesto 61.

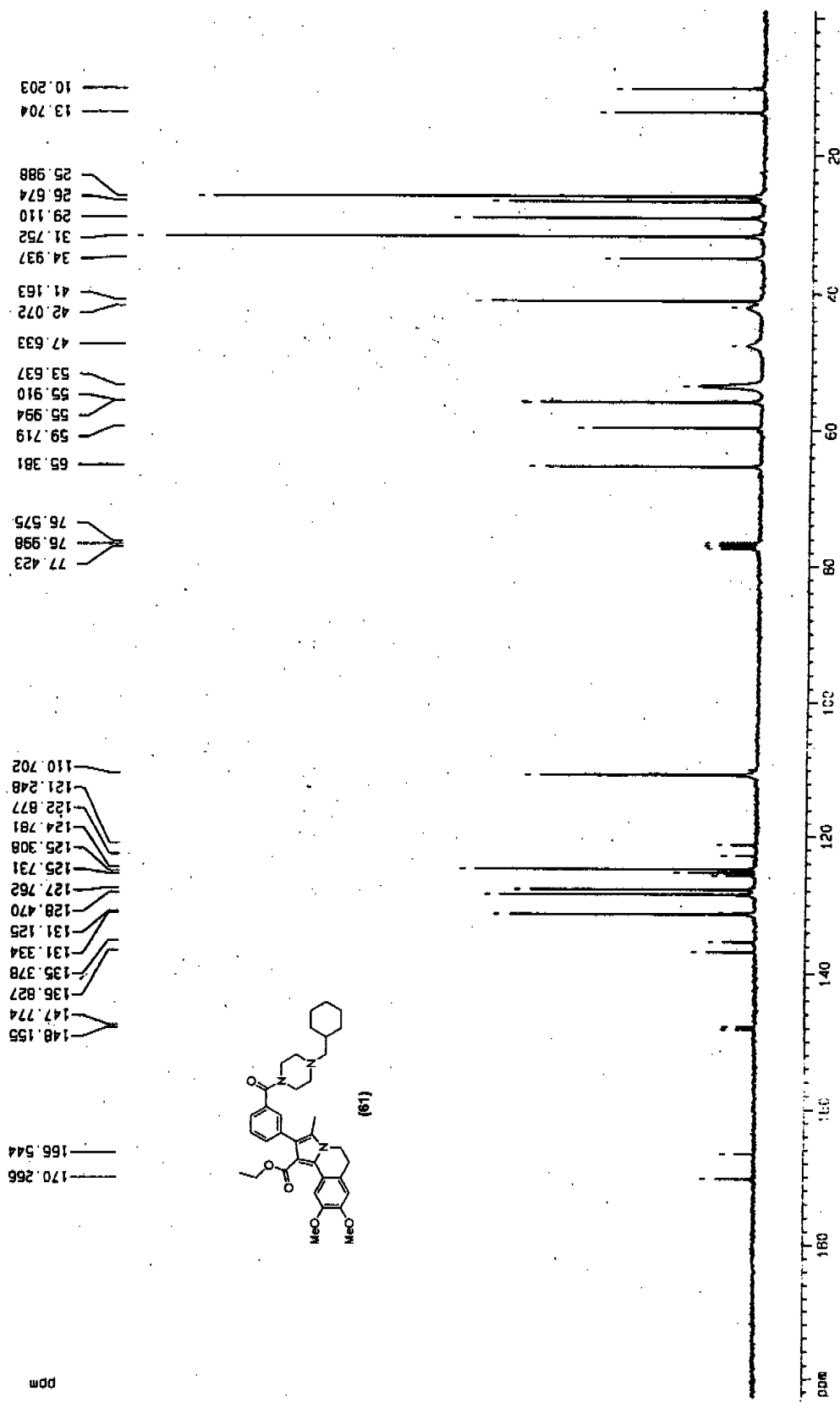


Imagen 6. Espectro del RMN ¹³C del compuesto 61.

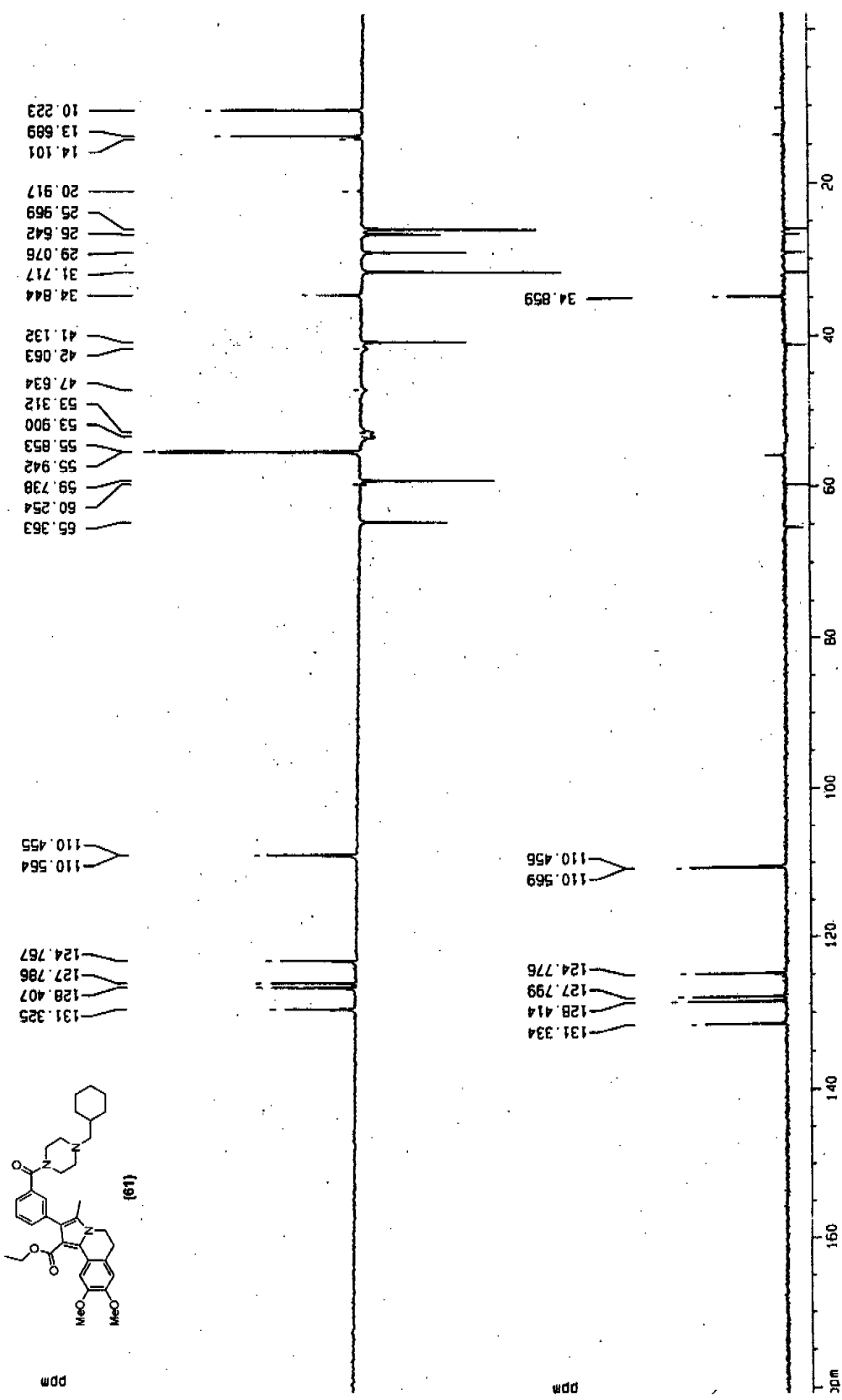


Imagen 7. Espectro DEPT del compuesto 61.

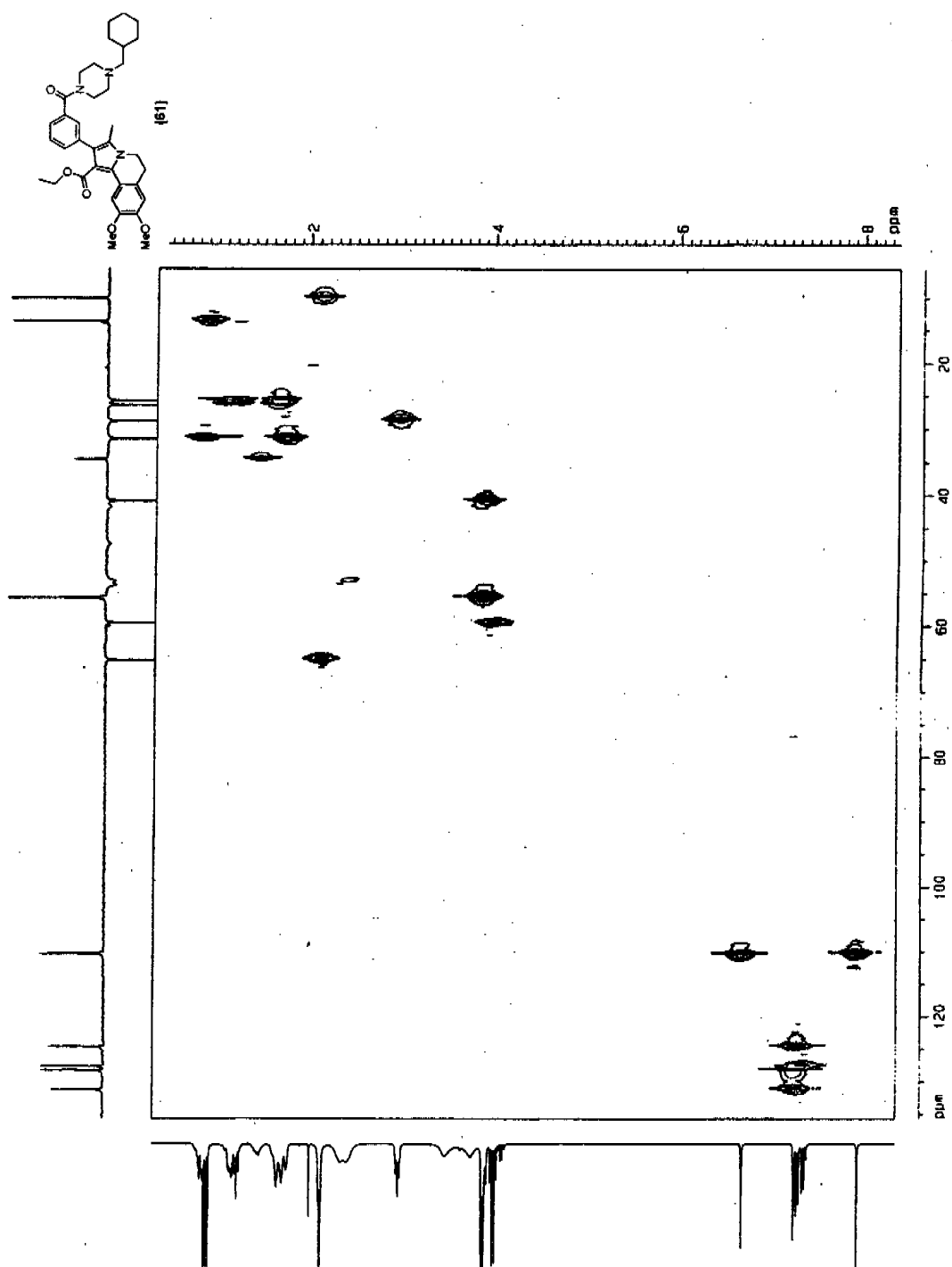


Imagen 8. Espectro HETCOR del compuesto 61.

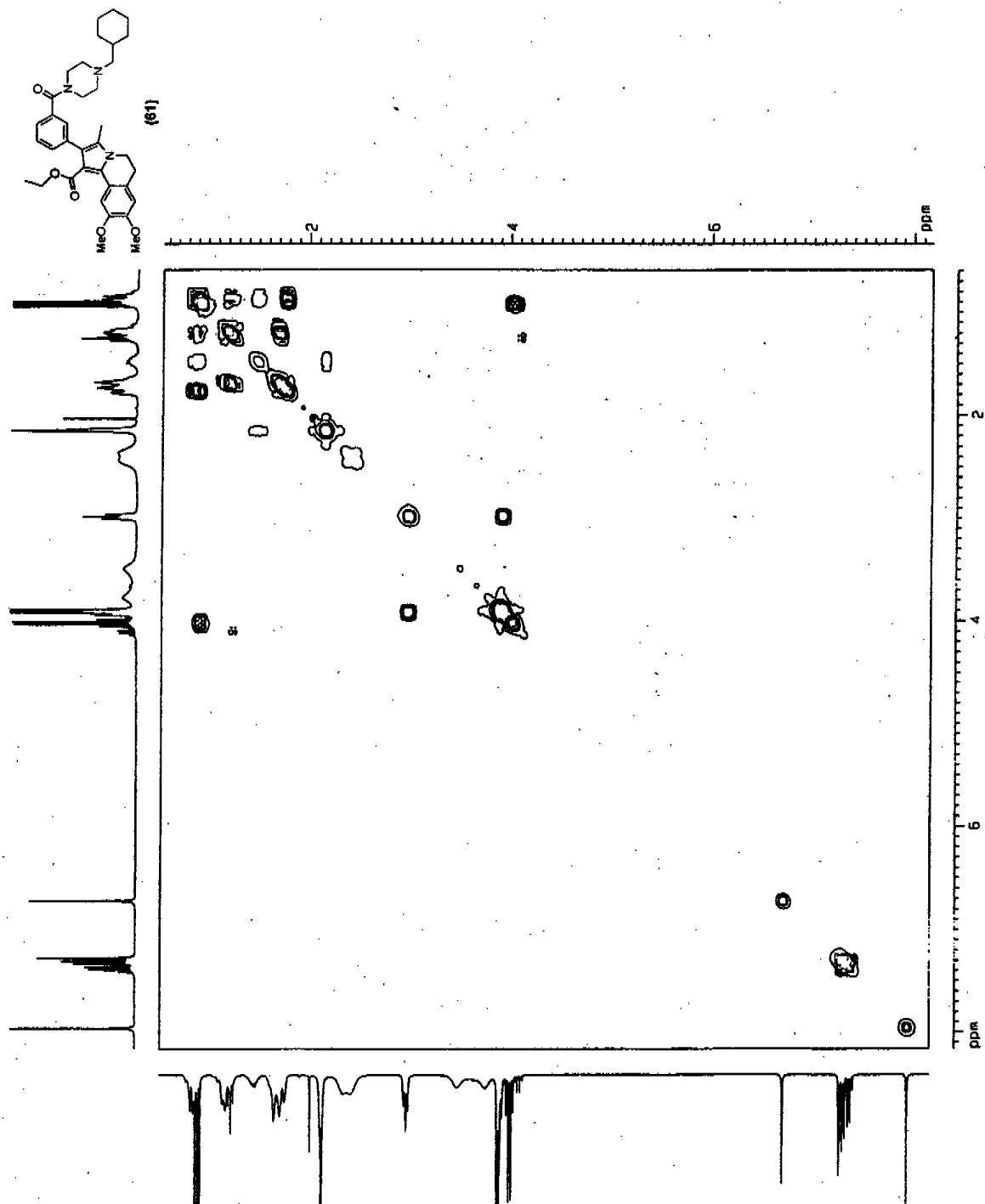


Imagen 9. Espectro COSY del compuesto 61.

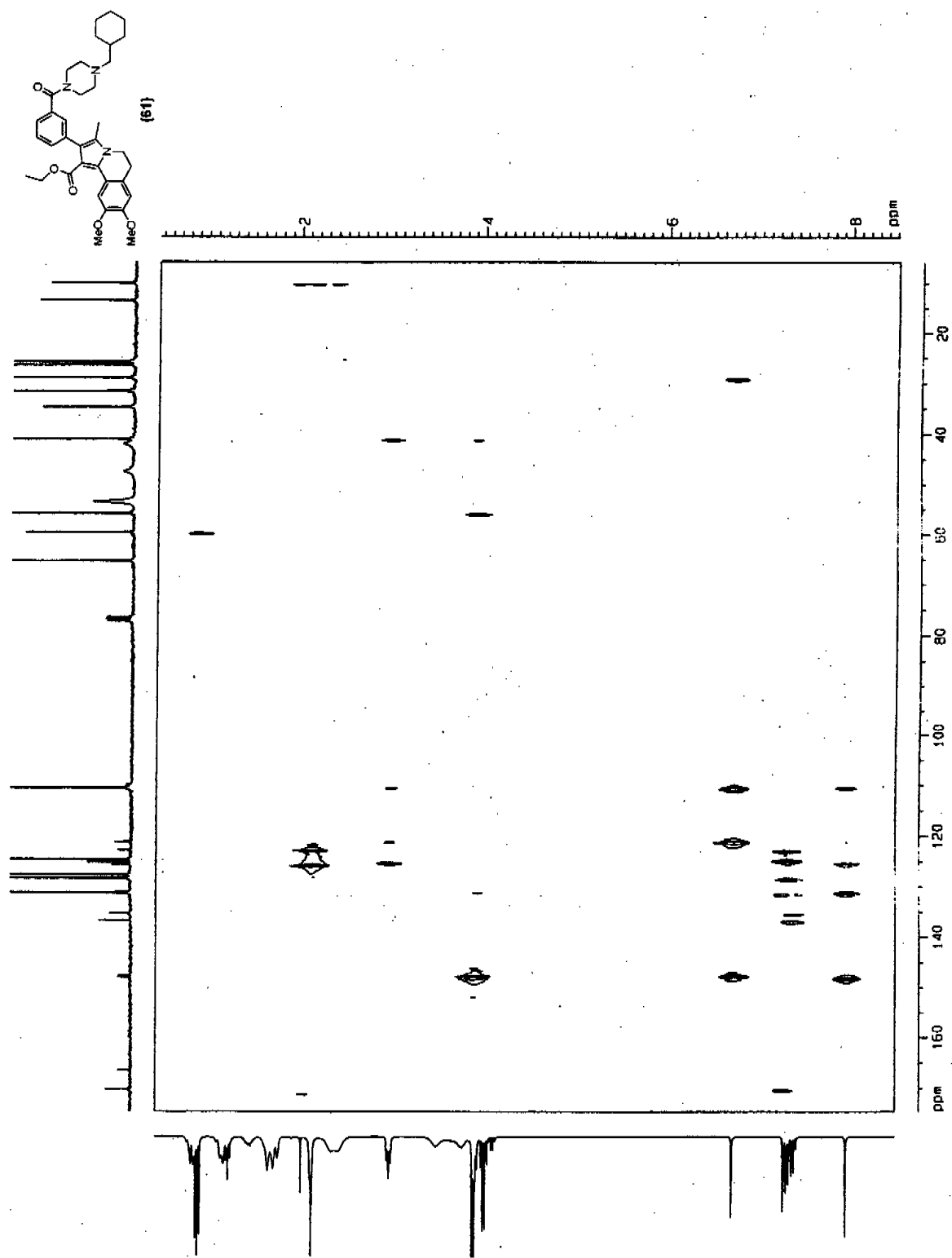


Imagen 10. Espectro COLOC del compuesto 61.

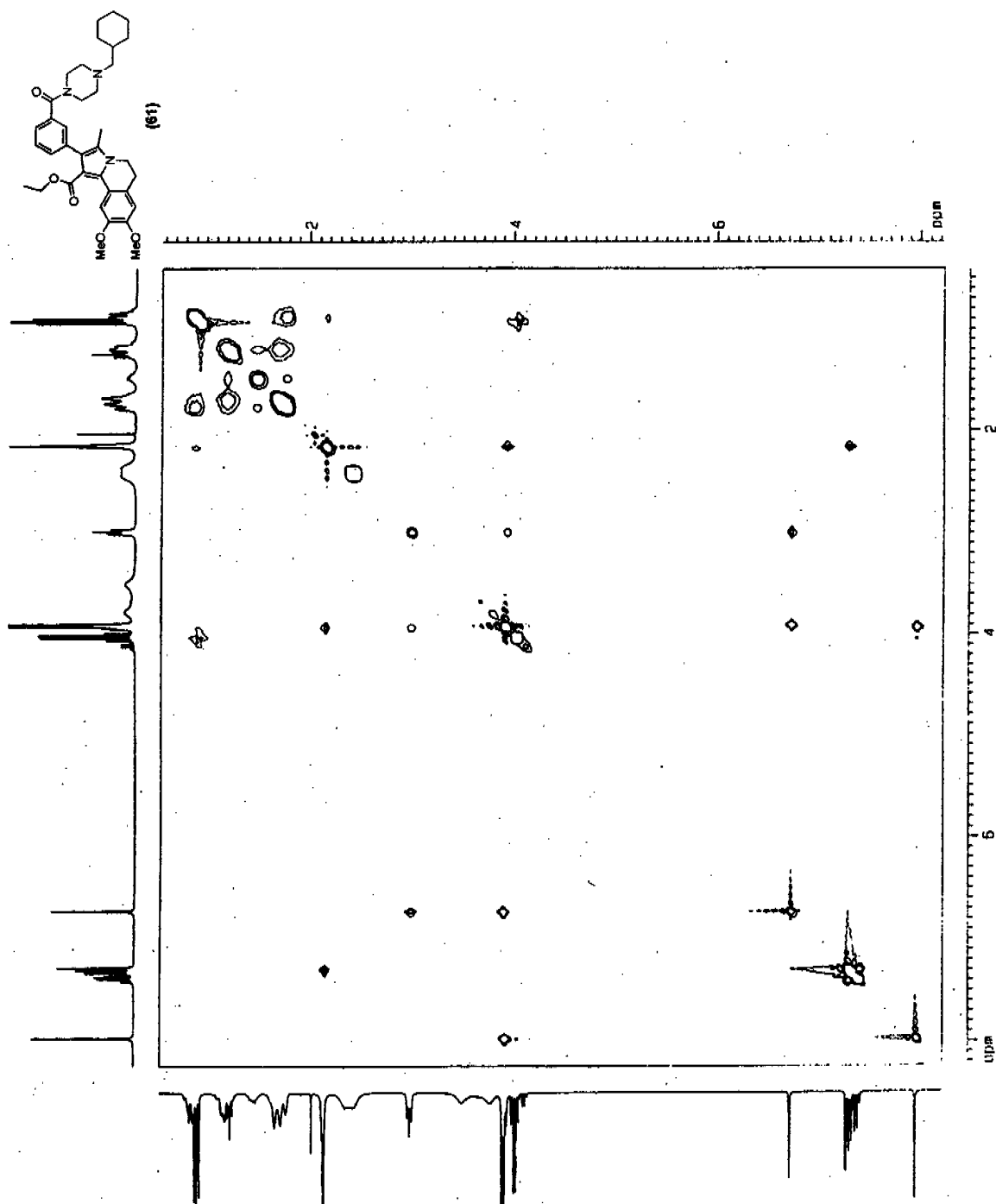


Imagen 11. Espectro NOESY del compuesto 61.