



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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

**SÍNTESIS DE FURO, TIENO Y PIRROLOAZEPINONAS COMO POTENCIALES
COMPUESTOS CITOTÓXICOS**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. CARLOS VILLARREAL MARTÍNEZ



TUTOR: DR. ROBERTO MARTÍNEZ

AÑO: 2010

Este trabajo se desarrollo en el laboratorio 2-11 del Instituto de Química de la UNAM, bajo la dirección del Dr. Roberto Martínez, con el apoyo económico de la beca de doctorado otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) (registro 145165); y DGAPA, UNAM (proyecto PAPIIT IN-204910).

*Con cariño a mis padres,
Sr. Alfredo Villarreal Gálvez y Sra. Felipa Martínez Carrillo,
a mis hermanos y familiares*

Agradecimientos

Al Dr. Roberto Martínez por el conocimiento, asesoría y apoyo brindado para la realización de este proyecto de investigación.

A los miembros del comité tutelar por sus valiosos comentarios durante el desarrollo del presente trabajo, al H. Jurado por sus valiosos comentarios que ayudaron a enriquecer este trabajo.

A los técnicos académicos Teresa Ramírez, Luis Velasco, Javier Pérez, Nieves Zavala, Héctor Ríos, Elizabeth Huerta, Ángeles Peña y Rocío Patiño por la asistencia técnica; a José Solano y Miguel Ángel Vilchis por el apoyo técnico.

A mis compañeros de laboratorio y del Instituto de Química por su valioso apoyo y amistad.

Al Instituto de Química por las facilidades brindadas para el desarrollo del presente trabajo, al CONACYT por la beca de doctorado otorgada durante los años de estudio.

Contenido

	Página
ABREVIATURAS	iv
RESUMEN	vi
SUMMARY	vii
1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	10
2.1. Cáncer	10
2.2. Quimioterapia	10
2.3. Fármacos anticancerígenos	10
2.3.1. Agentes alquilantes	10
2.3.2. Agentes hormonales	11
2.3.3. Antimetabolitos	12
2.3.4. Intercaladores de ADN	13
2.3.5. Inhibidores mitóticos	13
2.3.6. Inhibidores de CDKs	14
2.4. Optimización de moléculas líder	16
2.5. Síntesis de indolobenzazepinonas	17
2.5. Síntesis de pirroloazepinonas	18
3. OBJETIVOS	20
3.1. General	20
3.2. Particulares	20
4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	21
4.1. Síntesis de la indolo[3,2- <i>d</i>][2]benzazepinona (12)	21
4.2. Síntesis de la pirrolo[2,3- <i>d</i>]azepinona (13)	25
4.3. Síntesis de la furo- y tieno-[2,3- <i>d</i>]azepinonas (14 y 15)	40
4.4. Síntesis de la 3-benzazepinona (16)	45
5. PRUEBAS DE CITOTOXICIDAD	46
6. CONCLUSIONES	47
7. PARTE EXPERIMENTAL	48
7.1. Información general	48

7.2. Técnicas de preparación	49
7.2.1. 1-(Fenilsulfonil)-1 <i>H</i> -indol-3-carbaldehído (71)	49
7.2.2. Ácido 1-fenilsulfonil-1 <i>H</i> -indol-3-carboxílico (65)	49
7.2.3. Alcohol 2-yodobencílico (73)	49
7.2.4. Metilsulfonato de 2-yodobencilo (74)	50
7.2.5. 2-Yodobencilazida (75)	50
7.2.6. 2-Yodobencilamina (66)	50
7.2.7. 1-Fenilsulfonil- <i>N</i> -(2-yodobencil)-1 <i>H</i> -indol-3-carboxamida (67)	50
7.2.8. (1-Fenilsulfonil-1 <i>H</i> -indol-3-carbonil)(2-yodobencil)carbamato de <i>tert</i> -butilo (68)	51
7.2.9. 6-Boc-12-fenilsulfonil-7-oxo-5,6,7,12-tetrahidroindolo[3,2- <i>d</i>][2]-benzazepinona (69)	51
7.2.10. 5,12-Dihidroindolo[3,2- <i>d</i>][2]benzazepin-7(6 <i>H</i>)-ona (12)	51
7.2.11. 1 <i>H</i> -Pirrol-3-carboxilato de etilo (82)	52
7.2.12. 1-Bencil-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxilato de etilo (77)	52
7.2.13. 1-Bencil-2-cianometil-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxilato de etilo (78)	52
7.2.14. 1-Bencil-2-{2-[(<i>tert</i> -butoxicarbonil)amino]etil}-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxilato de etilo (84)	53
7.2.15. Ácido 1-bencil-2-{2-[(<i>tert</i> -butoxicarbonil)amino]etil}-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxílico (85)	54
7.2.16. 1-Bencil-6,7-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]pirimidin-4(5 <i>H</i>)-ona (87)	54
7.2.17. {2-[1-Bencil-3-(hidroximetil)-1 <i>H</i> -pirrol-2-il]etil} carbamato de <i>tert</i> -butilo (88)	55
7.2.18. [2-(1-Bencil-3-formil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)etil]carbamato de <i>tert</i> -butilo (89)	55
7.2.19. Ácido 1-bencil-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxílico (96)	56
7.2.20. 2-(1-Bencil-1 <i>H</i> -pirrol-3-il)acetato de etilo (93) <i>por homologación</i> del compuesto (96)	56
7.2.21. 2-(1-Bencil-1 <i>H</i> -pirrol-3-il)-2-oxoacetato de etilo (100)	57
7.2.22. 2-(1-Bencil-1 <i>H</i> -pirrol-3-il)acetato de etilo (93) <i>por hidrogenólisis</i> del compuesto (100)	58
7.2.23. 2-[1-Bencil-2-(cianometil)-1 <i>H</i> -pirrol-3-il]acetato de etilo (94) y	

2-[1-Bencil-2,5-bis(cianometil)-1 <i>H</i> -pirrol-3-il]acetato de etilo (101)	58
7.2.24. 2-(1-Bencil-2-{2-[(<i>tert</i> -butoxicarbonil)amino]etil}-1 <i>H</i> -pirrol-3-il)-acetato de etilo (95)	59
7.2.25. 1-Bencil-4,6,7,8-tetrahidropirrolo[2,3- <i>d</i>]azepin-5(1 <i>H</i>)-ona (81)	59
7.2.26. 4,6,7,8-Tetrahidropirrolo[2,3- <i>d</i>]azepin-5(1 <i>H</i>)-ona (13)	61
7.2.27. Ácido furan-3-carboxílico (104)	61
7.2.28. 1-Diazo-2-(furan-3-il)etanona (106)	62
7.2.29. 2-(Furan-3-il)acetato de metilo (108)	62
7.2.30. 2-[2-(Cianometil)furan-3-il]acetato de metilo (110)	63
7.2.31. 2-(2-{2-[(<i>tert</i> -butoxicarbonil)amino]etil}furan-3-il)acetato de metilo (112)	63
7.2.32. 7,8-Dihidro-4 <i>H</i> -furo[2,3- <i>d</i>]azepin-5(6 <i>H</i>)-ona (14)	64
7.2.33. Ácido tiofen-3-carboxílico (105)	64
7.2.34. 1-Diazo-2-(tiofen-3-il)etanona (107)	64
7.2.35. 2-(Tiofen-3-il)acetato de metilo (109)	65
7.2.36. 2-[2-(Cianometil)tiofen-3-il]acetato de metilo (111)	65
7.2.37. 2-(2-{2-[(<i>tert</i> -butoxicarbonil)amino]etil}tiofen-3-il)acetato de metilo (113)	65
7.2.38. 7,8-Tetrahidro-4 <i>H</i> -tieno[2,3- <i>d</i>]azepin-5(6 <i>H</i>)-ona (15)	66
7.2.39. 2-cloro- <i>N</i> -(2-feniletil)acetamida (115)	66
7.2.40. 4,5-Dihidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-2(3 <i>H</i>)-ona (16)	67
7.3. Evaluación de la actividad citotóxica	67
7.3.1. Cultivo celular	67
7.3.2. Determinación de la citotoxicidad	68
8. REFERENCIAS	69
9. ANEXO	72

ABREVIATURAS

Ac	acetilo
AIBN	2,2'-azobisisobutironitrilo
Ar	arilo
ATP	trifosfato de adenosina
Bn	bencilo
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
Bs	bencensulfonilo
BsCl	cloruro de bencensulfonilo
Ar	arilo
DCC	<i>N,N</i> -diciclohexilcarbodiimida
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
DLP	peróxido de dilaurilo
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano (glima)
DMAP	<i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
DMSO	dimetilsulfóxido
EDCI	clorhidrato de 1-etil-3-[(dimetilamno)propil]carbodiimida
EI	impacto electrónico
EM	espectrometría de masas
IR	infrarrojo
IC ₅₀	concentración a la cual se observa una inhibición del 50 %
LiAlH ₄	hidruro de litio y aluminio
Me	metilo
MeCN	acetonitrilo
Ms	mesilo
MsCl	cloruro de mesilo
μM	micromolar
MHz	megahercios
M ⁺	ión molecular

mmol	milimoles
mL	mililitros
N	normalidad
Na	sodio metálico
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
Pd/C	paladio sobre carbono
PDC	dicromato de piridinio
pf	punto de fusión
Ph	fenilo
pH	potencial de iones hidrógeno
PPA	ácido polifosfórico
RMN	resonancia magnética nuclear
S _N 2	sustitución nucleofílica bimolecular
TLC	cromatografía en capa fina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TIPS	tri- <i>iso</i> -propilsililo
TosMIC	tosilmetilisocianuro
Ts	tosilo
TsCl	cloruro de tosilo
eV	electrón-voltios
°C	grados centígrados
%	porcentaje

RESUMEN

Como parte del interés en el diseño de nuevos compuestos heterocíclicos que inhiban el crecimiento de células cancerosas, se ha empleado el concepto de modificaciones moleculares para generar nuevos compuestos activos derivados de la molécula líder *N*-arilpirrolo[3,2-*c*]azepinona **2**. Debido a que todavía no se conoce el mecanismo de acción responsable de la actividad antiproliferativa del compuesto **2**, se está explorando la parte farmacofórica de este compuesto. Recientemente se observó que el derivado bromado **9**, análogo conformacionalmente restringido de **2**, fue citotóxico contra la línea celular cancerosa U-251. De hecho, estas estructuras están estrechamente relacionadas con el núcleo de la pirroloazepinona que está presente en un número de productos tanto naturales como sintéticos, como por ejemplo las 7,12-dihidroindolo[3,2-*d*]benzazepin-6(*5H*)-onas (paulonas, paullones en inglés) **10** y **11**, las cuales se han descrito como inhibidores potentes de cinasas ciclina-dependientes (CDK's) y cinasas glicógeno-sintasas (GSK's).

En el presente trabajo se describe la síntesis de una serie de compuestos generados a partir de **2**, tales como la indolo[3,2-*d*]benzazepinona **12**, la pirrolo[2,3-*d*]azepinona **13** y sus análogos bioisostéricos furo[2,3-*d*]azepinona **14**, tieno[2,3-*d*]azepinona **15** y 3-benzazepinona **16**, y la evaluación de su posible actividad citotóxica.

Los compuestos **12** y **16** se sintetizaron mediante la adaptación de metodologías descritas en la literatura. Mientras que el compuesto **13** y sus derivados bioisostéricos **14** y **15** se sintetizaron a través de nueva estrategia sintética, la cual involucra la homologación de los ácidos 3-carboxílicos derivados del pirrol, furano y tiofeno mediante el protocolo de Arndt-Eistert; la introducción del grupo aminoetilo en la posición 2 del pirrol-3-acetato de etilo **93**, furano-3-acetato de metilo **108** y tiofeno-3-acetato de metilo **109** a través de alquilación oxidativa vía radicales generados a partir del *S*-cianometil *O*-etoxiditiocarbonato y DLP, seguido por la reducción con NaBH₄/NiCl₂·6H₂O en presencia de Boc₂O y finalmente la lactamización intramolecular de los correspondientes ε-aminoesteres.

Los compuestos sintetizados fueron evaluados para determinar su posible actividad citotóxica sobre las líneas celulares PC-3, U-251, K-652, MCF-7 y SKLU; sin embargo, estos compuestos no mostraron actividad.

SUMMARY

As part of our ongoing interest in the design of new heterocyclic compounds that inhibit the growth of cancer cells, we have now employed the molecular modification concept to generate new active leads from *N*-arylpyrrolo[3,2-*c*]azepinone **2**. The action mechanism underlying the antiproliferative activity of compound **2** is still unknown, and further exploration of the pyrroloazepinone pharmacophore is advisable. Recently, we thus observed that bromine derivative **9**, a conformationally constrained analog of **2**, was cytotoxic to the U-251 central nervous system cancer cell line. Indeed, these structures are closely related to well-known pyrroloazepine moieties which are present in a number of both natural and synthetic products such as 7,12-dihydroindolo[3,2-*d*]benzazepin-6(5H)-ones (Paullones) **10** and **11**, which have been described as potent cyclin-dependent kinase (CDK's) and glycogen-synthase kinase (GSK's) inhibitors.

In this work, we describe the synthesis a series of compounds generated from **2**, such as the indolo[3,2-*d*]benzazepinone **12**, pyrrolo[2,3-*d*]azepinone **13** and its bioisosteric analogues furo[2,3-*d*]azepinone **14**, thieno[2,3-*d*]azepinone **15** and 3-benzazepinone **16**, and evaluation of its cytotoxic activity.

Compounds **12** and **16** were prepared by adaptations of the literature methodologies, whereas compound **13** and its bioisosteric derivatives **14** and **15** were synthesized by a new synthetic strategy, which involves the Arndt-Eistert homologation of pyrrole, furan and thiophen 3-carboxylic acids; introduction of the aminoethyl group at position 2 of the ethyl pyrrol-3-acetate **93**, methyl furan-3-acetate **108** and methyl thiophen-3-acetate **109** through the oxidative radical alkylation with *S*-cyanomethyl *O*-ethoxy carbonodithioate and DLP, followed by reduction with NaBH₄/NiCl₂ in the presence of Boc₂O and final intramolecular lactamization of the corresponding ϵ -aminoesters.

Synthesized compounds were evaluated to determine its possible cytotoxic activity against PC-3, U-251, K-652, MCF-7 and SKLU cancer cell lines; however, not all compounds showed activity.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es la tercera causa de muerte en México y en el mundo después de las enfermedades cardiovasculares. El número de muertes causadas por esta enfermedad se está incrementando, debido a que su incidencia se incrementa con la edad y en muchos casos aparece después de los 50 años de edad, además de que la población está aumentando su longevidad.¹ Datos recientes sobre incidencia y mortalidad mundial muestran que en 2007 hubo 7.9 millones de fallecimientos por este padecimiento. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que alrededor de 84 millones de personas morirán a causa de esta enfermedad entre 2005 y 2015.² Los métodos tradicionales para el tratamiento del cáncer son: la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. En la actualidad, el 50% de los pacientes diagnosticados con cáncer se curan a través de uno de estos métodos o por una combinación de ellos. Por lo anterior, se le ha dado gran énfasis a la búsqueda de compuestos, tanto naturales como sintéticos con actividad anticancerígena. Dentro del gran número de compuestos que pueden realizar la función anterior están aquellos que tienen como objetivo atacar al ADN y de acuerdo como lo hacen, reciben diferentes nombres: agentes alquilantes, intercalantes, entrecruzadores de surco, etc.³

La síntesis orgánica y el diseño de fármacos se han constituido como herramientas indispensables en la investigación para la síntesis de moléculas que pasan por programas de evaluación (screening), y de esta manera encontrar compuestos con características terapéuticas deseables para generar nuevos medicamentos.

Como parte de lo anterior, el grupo de investigación del Dr. Roberto Martínez, en el Instituto de Química de la UNAM, se ha dedicado desde hace tiempo a la síntesis y evaluación de la actividad citotóxica de varios sistemas heterocíclicos, como los que se muestran en la Figura 1, empleando como materia prima a la 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (dimedona) **1**.⁴⁻¹¹ En el año 2000, Martínez publicó la primera síntesis del sistema triheterocíclico azetopirrolloazepinona **2** (Figura 2), el cual inhibe el crecimiento celular *in vitro* de las líneas celulares PC-3 (cáncer de próstata) con un $IC_{50} = 87 \mu M$ y U-251 (cáncer del sistema nervioso central) con un $IC_{50} = 40 \mu M$,¹² por lo que el compuesto **2** fue considerando como molécula líder.

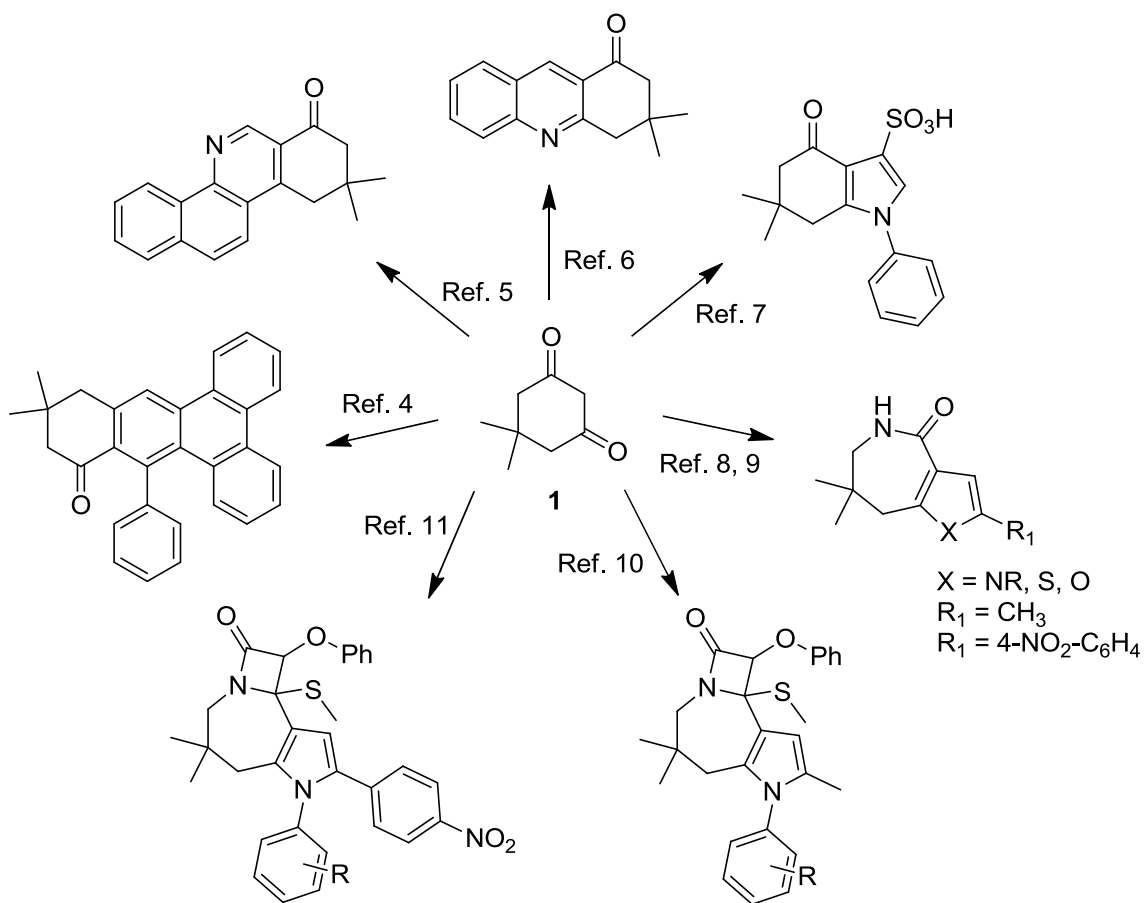


Figura 1

Como se observa en la Figura 2, el compuesto **2** está constituido por tres anillos heterocíclicos; una azetodinona (A), una azepina (B) y un pirrol (C).

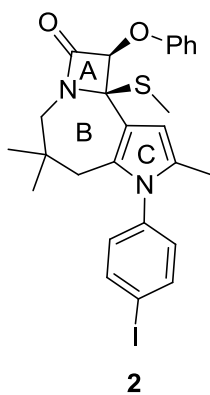


Figura 2

Una de las estrategias empleadas para tratar de mejorar la actividad farmacológica de un compuesto (más selectivo y menos citotóxico) es realizando modificaciones estructurales del mismo, lo que permite también en ocasiones identificar al grupo farmacofórico. Con este fin el grupo de investigación del Dr. Martínez ha estado realizando modificaciones estructurales sobre la estructura de **2**.

La primera modificación consistió en la sustitución bioisostérica del anillo C de pirrol de la molécula **2** por un tiofeno **3**, un furano **4** y un metoxibenceno **5**.¹³ Estos compuestos fueron sintetizados y evaluados *in vitro* en las líneas celulares de PC-3, U-251, K-562 (Leucemia), HCT-15 (colon) y MCF-7 (mama) para determinar su actividad citotóxica, encontrando que la actividad citotóxica de estos compuestos depende de la aromaticidad del anillo C, ya que el derivado con benceno resultó el más activo contra las líneas celulares evaluadas, con excepción de las línea celulares PC-3 y MCF-7, para las cuales el derivado con tiofeno fue el más activo (Tabla 1).

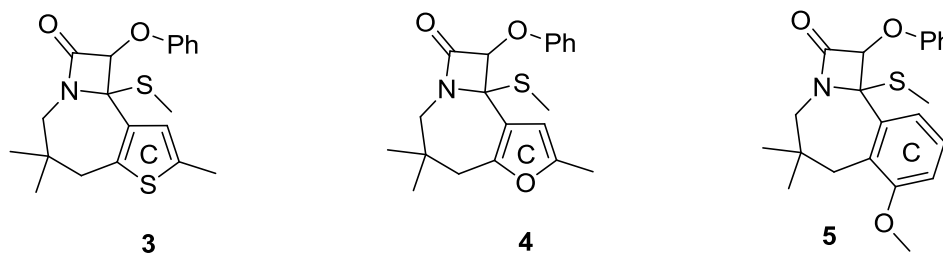


Tabla 1. IC₅₀ (μM±ds) de los compuestos **3**, **4** y **5**

Comp.	U-251	PC-3	K-562	HCT	MCF-7
3	11±0.06	33±5.0	39±1.5	26±0.1	4.1±3.6
4	53±2.8	47±5.5	31±3.7	56±13.0	47±5.0
5	21±4.56	25±7.98	23±1.83	19±0.98	33±5.98

> 100, no activo.

Posteriormente, se estudió el efecto de los sustituyentes en el anillo de *N*-fenilo, para lo cual se prepararon los compuestos **6a-j**. Los resultados de la actividad citotóxica de estos

compuestos indicaron que es importante la presencia de un cloro en la posición 3 del *N*-fenilo para tener una mejor actividad (Tabla 2).¹⁴

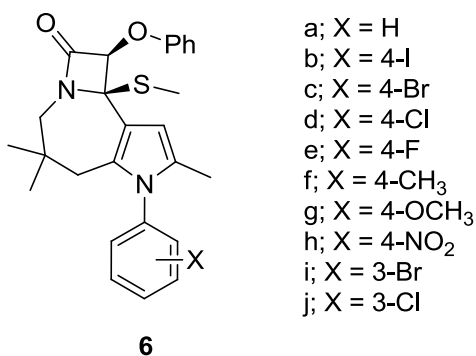
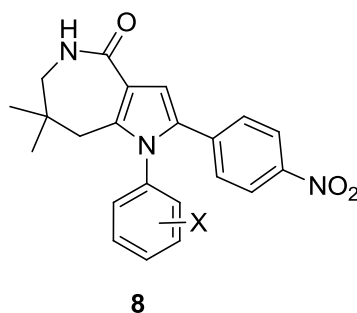
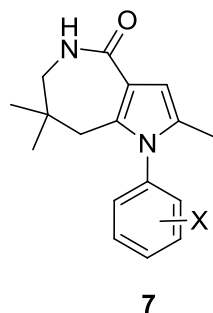


Tabla 2. IC₅₀ (μM±ds) de los compuestos **6a-j**

Comp.	X	U-251	PC-3	K-562	HCT-15	MCF-7
6b	4-I	40±3.6	87±8.6	>100	>100	>100
6c	4-Br	>100	69.58±1.1	>100	>100	35.29±1.1
6d	4-Cl	>100	45.74±1.1	50.85±1.1	>100	>100
6f	4-CH₃	>100	20.79±1.0	20.46±1.4	>100	51.64±1.2
6g	4-OCH₃	>100	37.46±1.5	20.70±1.8	>100	>100
6i	3-Br	>100	26.89±1.1	>100	>100	>100
6j	3-Cl	>100	29.44±1.0	21.13±1.3	50.93±1.1	64.46±1.0

> 100, no activo.

En seguida y con el objeto de determinar el papel del anillo azeto y el sustituyente 2-metilo del anillo de pirrol del compuesto **2** en la actividad citotóxica, se estudiaron los derivados de la pirroloazepinona **7a-j**, generados por eliminación el anillo de la azetidina (A), así como la serie de compuestos **8a-j**, generados mediante la sustitución del grupo 2-metilo por un grupo 2-(*p*-nitrofenilo). Los compuestos **7a-j** no mostraron actividad antiproliferativa en las cinco líneas celulares. Por su parte, algunos derivados de la estructura **8** mostraron y mejoraron la potencia citotóxica, por ejemplo el derivado 1-(3-clorofenil) **8j** (IC₅₀ = 6.3 μM) exhibió una potencia 10 veces mayor en comparación con el compuesto líder **2** (IC₅₀ = 87 μM) en la línea celular PC-3 (Tabla 3).⁹



- a; X = H
- b; X = 4-I
- c; X = 4-Br
- d; X = 4-Cl
- e; X = 4-F
- f; X = 4-CH₃
- g; X = 4-OCH₃
- h; X = 4-NO₂
- i; X = 3-Br
- j; X = 3-Cl

Tabla 3. IC₅₀ (μM±ds) de los compuestos **8a-j**

Comp.	X	U-251	PC-3	K-562	HCT-15	MCF-7
8a	H	12.4±0.2	>100	>100	>100	>100
8b	4-I	15.5±4.1	10.13±0.5	>100	63.3±12.5	14.3±1.3
8c	4-Br	25.6±4.5	21.1±2.1	>100	>100	>100
8d	4-Cl	28.82±3.7	17.44±1.8	15.1±3.9	20.04±4.7	51.66±3.6
8e	4-F	35.1±7.3	>100	>100	>100	>100
8f	4-CH₃	>100	>100	>100	>100	>100
8g	4-OCH₃	87.0±17.0	>100	>100	>100	>100
8h	4-NO₂	8.7±1.2	14.3±3.1	>100	57.3±10.4	>100
8i	3-Br	14.8±0.12	10.11±0.7	12.6±2.3	10.5±1.3	13.3±2.1
8j	3-Cl	20.7±0.9	6.3±0.5	13.7±1.5	33.6±4.5	11.8±3.8

> 100, no activo.

Recientemente, se estudió la restricción de la conformación de la estructura **8** mediante la eliminación del grupo 1-fenilo y la adición subsecuente de un anillo suplementario de seis miembros entre el anillo de pirrol y 2-fenilo, para generar las diazanaftoazulenonas **9a-f**.¹⁵ Los resultados de la actividad citotóxica indicaron que la restricción conformacional de **8** reduce apreciablemente la actividad citotóxica de los compuestos generados **9a-f** (Tabla 4), aunque el compuesto **9d** (IC₅₀ = 18.14±1.02 μM) fue particularmente activo en la línea celular de U-251.

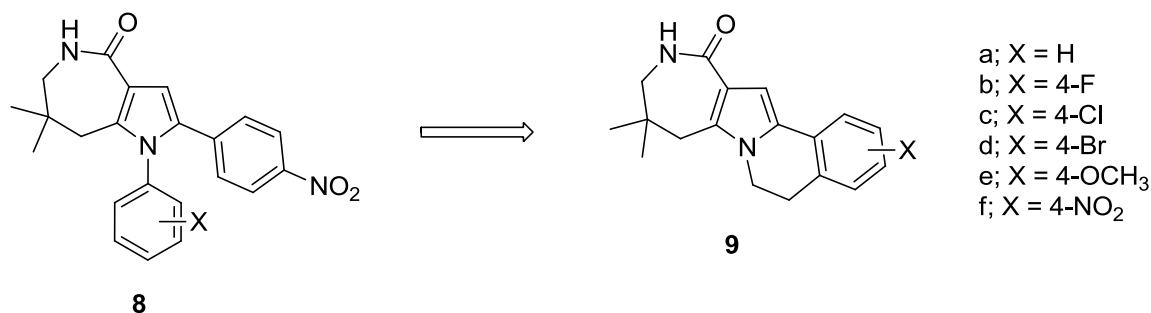


Tabla 4. IC₅₀ (μM±ds) de los compuestos **9a-g** y **8i**

Comp.	X	U-251	PC-3	K-562	HCT-15	MCF-7
9a	H	>100	>100	>100	>100	>100
9b	4-F	>100	>100	33.74±3.8	>100	54.51±3.4
9c	4-Cl	>100	>100	>100	39.65±1.07	>100
9d	4-Br	18.14±1.02	33.56±2.8	36.12±3.6	25.58±2.4	43.15±3.6
9e	4-OCH₃	>100	>100	>100	>100	>100
9f	4-NO₂	>100	25.79±3.2	>100	29.50±3.2	43.14±4.4

> 100, no activo.

Analizando la estructura de los compuestos estudiados hasta ahora, se observó que éstos contienen parte del farmacóforo presente en las paulonas (nombre genérico otorgado a los derivados de la 7,12-indolo[3,2-*d*]benzazepin-6(5*H*)-ona), tales como la kenpaulona **10** y la alsterpaulona **11**, las cuales se han identificado como inhibidores potentes de cinasas ciclina-dependientes (CDKs por sus siglas en inglés) y cinasas glicógeno-sintasas (GSK-3 por sus siglas en inglés).^{16,17}

Con el objeto de comparar la actividad del compuesto **9d** con la actividad de las paulonas, **10** y **11**, se estudió la actividad citotóxica de estas últimas en las cinco líneas celulares antes mencionadas. Cuando la kenpaulona **10** fue probada en la línea celular de cáncer U-251, no mostró actividad, pero la alsterpaulona **11** mostró ser 25 veces más potente que el derivado bromado **9d** (IC₅₀ = 0.68 ± 0.02 μM vs IC₅₀ = 18.14 ± 1.02 μM). Una posible explicación de la menor potencia mostrada por **9d**, en comparación con **11**, es que ésta última encaja mejor en el sitio activo sobre todo por la posición del fragmento amídico (Figura 3).

Conrad Kunick¹⁸ diseñó un modelo molecular de la kenpaulona **10** unida al sitio del ATP de la CDK2, como se ilustra en la Figura 3. En esta figura se observa una interacción importante, mediante puentes de hidrógeno, entre el grupo carbonilo del anillo de azepinona de **10** y el nitrógeno de la amida de la Leu-83, ubicando a los átomos del anillo A entre las cadenas hidrofóbicas de la Leu-134 y la Ile-10. Así mismo, el anillo D de la kenpaulona ocupa un bolsillo hidrofóbico formado principalmente por Phe-80, Val-18, Ala-144 y la parte hidrocarbonada de la Lys-33. Estas características se han observado en la estructura cristalina de otros inhibidores de CDKs, por lo que podría utilizarse para el diseño de análogos que encajen en estas regiones.

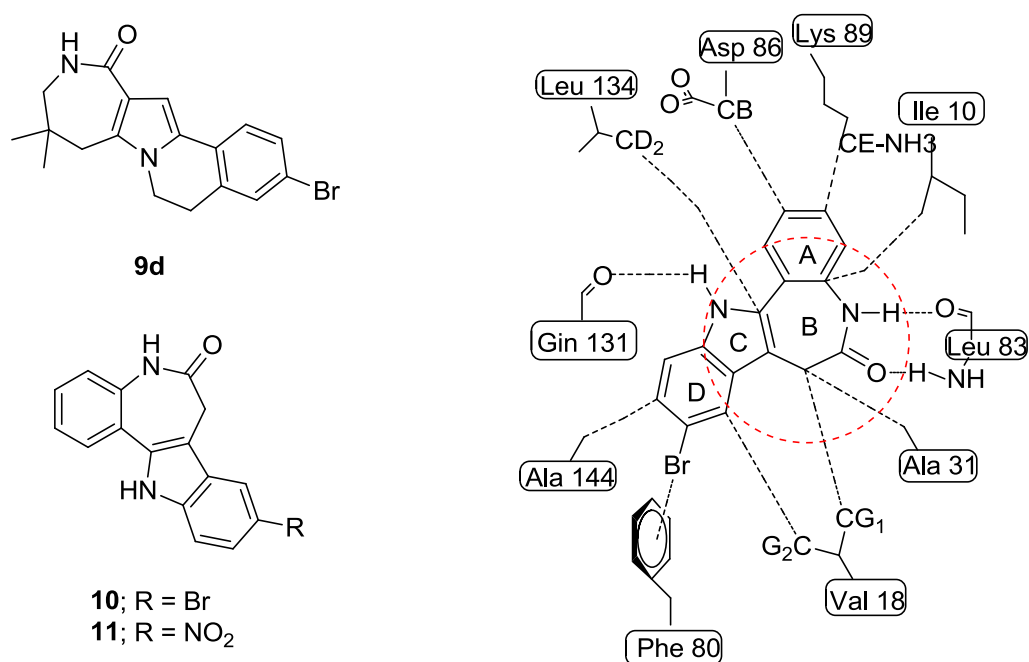


Figura 3

Con base en lo anterior, en el presente trabajo se discuten dos interrogantes:

1. Si el cambio de posición del grupo amida del sistema indolo[3,2-*d*]benzazepin-6-ona **10**, como se encuentra en las pirrolo[3,2-*c*]azepinonas estudiadas hasta ahora, daría lugar a nuevas interacciones con el sitio activo; lo que podría optimizar sus propiedades citotóxicas.

2. Si el tamaño de la molécula y la posición del grupo amida de las pirroloazepinonas estudiadas hasta ahora, desempeñan un papel importante en la actividad citotóxica.

Para contestar la primera interrogante se diseñó el compuesto **12** (Figura 4), el cual contiene el sistema pirrolo[3,2-*c*]azepínico de las pirroloazepinonas estudiadas, tal como el compuesto **8j**. Además, la molécula **12** es isomérica de las paulonas, **10** y **11**, por lo que se pensó que tendría actividad citotóxica.

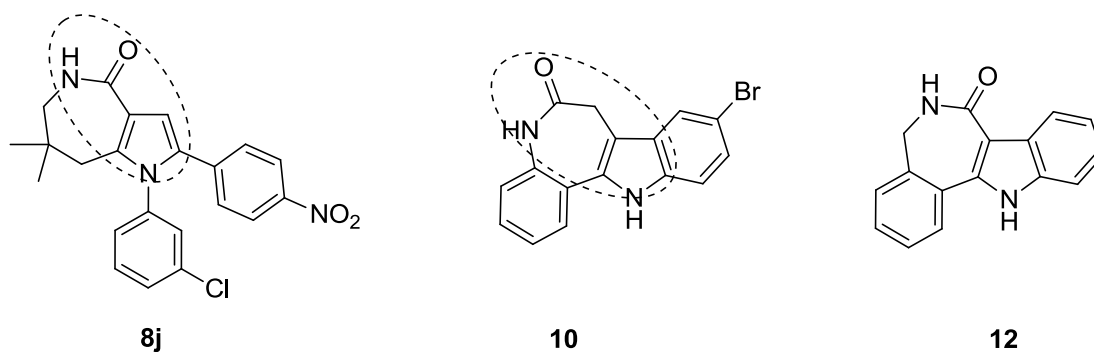


Figura 4

Para probar la segunda hipótesis se diseñó la pirrolo[2,3-*d*]azepinona **13** mediante la eliminación de los grupos fenilo de las posiciones 1 y 2 de la molécula **8j** y el movimiento simultáneo del anillo de pirrol de la cara *c* → *d* del anillo de azepinona (Figura 5).

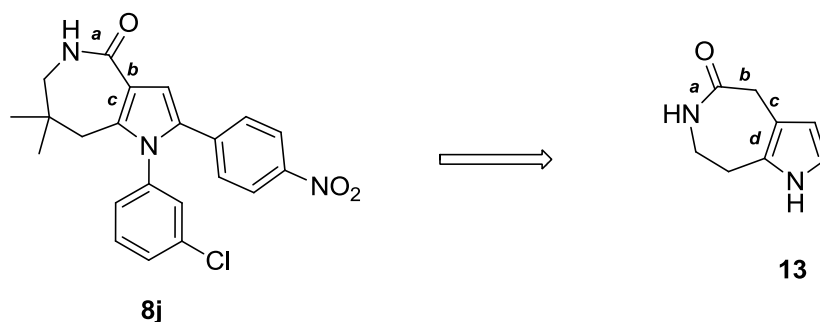
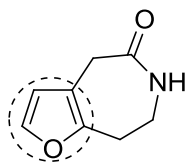
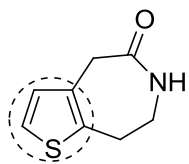


Figura 5

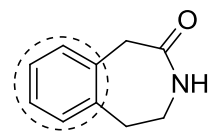
Además, el estudio se amplió a los análogos bioisostéricos del compuesto **13**, generados mediante la sustitución del anillo de pirrol de **13** por un furano, **14**; un tiofeno, **15** y un benceno, **16**.



14



15



16

Figura 6

2. ANTECEDENTES

2.1. Cáncer

El cuerpo humano está compuesto de diferentes células, las cuales en un ciclo normal crecen, se dividen, envejecen y mueren. Este proceso natural de vida celular se puede ver alterado, reflejándose principalmente un incremento en la proliferación celular, lo cual conduce a la formación de algún tipo de tumor, el cual puede ser benigno o maligno. Las células de los tumores malignos, a diferencia de los benignos, poseen la capacidad de invadir el tejido a su alrededor y diseminarse a otros órganos (metástasis), lo cual hace que el tratamiento requerido sea menos específico.¹⁹ La palabra cáncer es sinónimo de tumor maligno y agrupa a los más de 100 tipos de estos. Casi el 85% de los tumores se forman en las capas que cubren a los órganos y en la piel, siendo los cánceres más frecuentes el de mama, pulmón, próstata e intestino grueso.

2.2. Quimioterapia

La quimioterapia consiste en la aplicación sistemática de fármacos citotóxicos que viajan a través del cuerpo vía el sistema circulatorio y/o linfático. En esencia, la quimioterapia ayuda a erradicar todas las colonias cancerosas dentro del cuerpo, incluyendo las células cancerosas diseminadas. Sin embargo, la mayoría de los cánceres comunes no son curables sólo con la quimioterapia. Otro inconveniente de esta clase de tratamiento son los efectos secundarios, tales como náuseas, anemia, debilidad del sistema inmune, diarrea, vómito y pérdida del cabello.

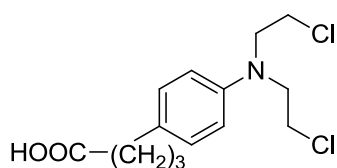
2.3. Fármacos anticancerígenos

Los fármacos contra el cáncer actúan inhibiendo la síntesis o las funciones propias del ADN,²⁰ y de acuerdo a su mecanismo de acción se clasifican en:

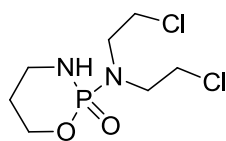
2.3.1. Agentes alquilantes

El término de agente alquilante es ampliamente utilizado para señalar aquel compuesto que pueda reemplazar, bajo condiciones fisiológicas, un átomo de hidrógeno por un grupo

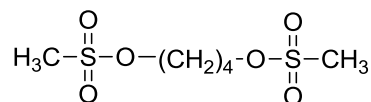
alquilo o cualquier otro grupo funcional, incluyendo complejos metálicos que logren formar enlaces coordinados.²¹ Los agentes alquilantes más importantes que poseen uso clínico son los compuestos nitrogenados, **17** y **18**; sulfonatos de alquilo, **19**; derivados de aziridino-ciclopentantraquinonas, **20-22**; complejos de platino, nitroso ureas, entre otros. Estos compuestos forman intermediarios catiónicos que forman enlaces covalentes con las bases nitrogenadas del ADN (principalmente con el N-7 de la guanina) mediante un ataque nucleofílico de este último. De esta manera, se genera el entrecruzamiento con las cadenas de ADN y con ello el término de la transcripción.



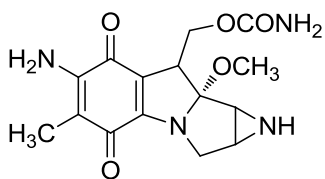
17



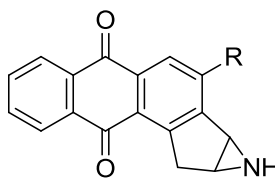
18



19



20



21 R = OCH₂CH₂N(CH₂CH₂Cl)₂
22 R = CH₂OCONHCH₃

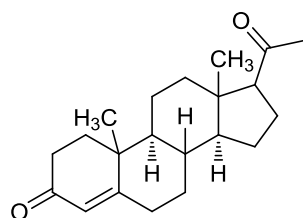
2.3.2. Agentes hormonales

Las hormonas son sustancias que interfieren con otros agentes terapéuticos regulando el sistema endocrino. Estas encontraron aplicación específica contra carcinomas de mama, próstata y endometrio. Algunos de los más importantes son:

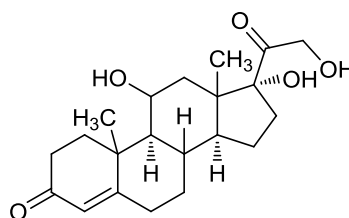
La progesterona **23** es un agente útil como una segunda alternativa en la terapia hormonal para el cáncer de mama, el cual había sido tratado anteriormente con cirugía y radioterapia. El cortisol **24** suprime la mitosis linfocítica y es usado en leucemia y linfomas. Ayudan en la reducción del edema alrededor de un tumor.

El estradiol **25** cumple la función de suprimir las células cancerosas endometriales y la metástasis del cáncer de riñón.

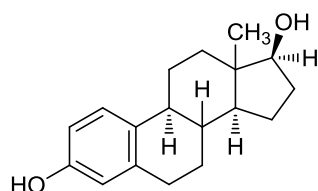
El tamoxifeno **26** puede unirse al receptor estrógeno celular cuando el complejo tamoxifeno-receptor es translocado al núcleo, inhibiendo la síntesis de ADN y ARN, en vez de inducir la síntesis de estrógenos, como generalmente ocurre.



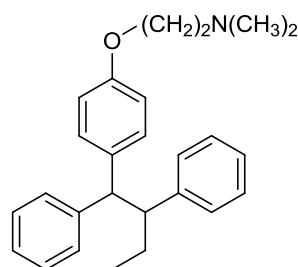
23



24



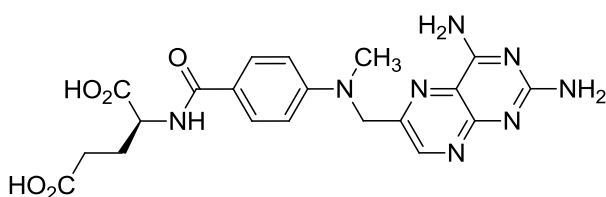
25



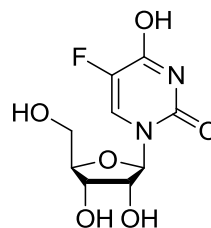
26

2.3.3. Antimetabolitos

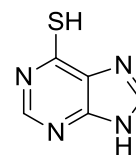
Por su estructura, estas moléculas son análogos antagonísticos de sustancias (co-factores) necesarias para la síntesis de metabolitos, utilizados durante varios procesos celulares, principalmente en la replicación de la cadena de ADN.²² Entre los cuales se encuentran el metotrexato **27** (antagonista del ácido fólico), 5-fluorodeoxiuridina (FUDR) **28** (antagonista de pirimidinas) y la 6-mercaptapurina **29** (antagonista de purinas).



27



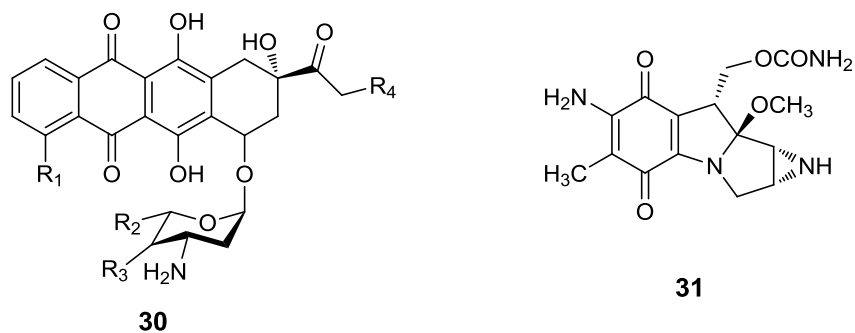
28



29

2.3.4. Intercaladores de ADN

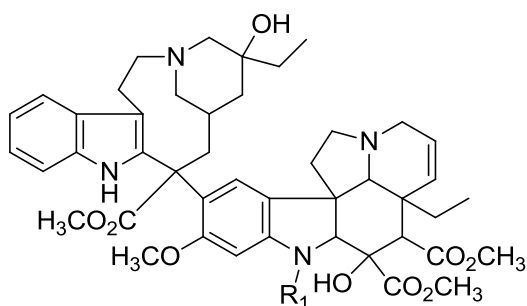
Los intercaladores de ADN son compuestos que se insertan de manera perpendicular en el ADN, formando un complejo estable ADN-intercalador, el cual se encuentra unido por interacciones de van Der Waals, puentes de hidrógeno, fuerzas hidrofóbicas y/o transferencia de carga. La epirrubicina **30** (un tipo de antraciclina) con un sistema aromático plano se intercala entre las bases del ADN y la parte del aminoazúcar interaccionando con el grupo fosfato de la desoxirribosa. Los bloques de la intercalación copian la plantilla del ADN y también estimulan a la topoisomerasa II dependiente de los pliegues de la doble hélice del ADN. La mitomicina **31** es otro ejemplo de agente intercalador.



2.3.5. Inhibidores mitóticos

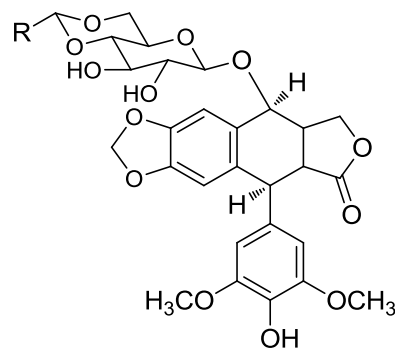
Los inhibidores mitóticos son compuestos antineoplásicos que bloquean el crecimiento celular al impedir la mitosis (división celular). Los alcaloides vinca son compuestos químicos naturales (complejos) aislados de la planta *Vinca Rosea*. La vincristina **32** y vinblastina **33** son los más comúnmente usados en el tratamiento de linfomas, cánceres mamario y testicular, y efectivos en algunos tumores sólidos, los cuales se unen a la tubulina inhibiendo la formación del huso mitótico, y como resultado detienen la metafase de la mitosis celular. El etopósido **34** y tenipósido **35** son derivados glucosídicos semisintéticos de la posofilotoxina, que es un agente antineoplásico derivado de la planta mandrágora (*Podophyllum peltatum*). Estos inhiben la actividad religante de la topoisomerasa II ADN, causando ruptura de las dobles hélices de ADN y muerte celular.²³

El paclitaxel **36** (Taxol) es un alcaloide diterpenoide que contiene un anillo complejo de taxano como núcleo, aislado de la corteza del árbol tejo del pacifico (*taxus brevifolia*). La modificación de la cadena lateral ha permitido identificar un análogo más potente, el docetaxel **37**. El mecanismo de acción implica unirse a la tubulina y evitar su despolimerización.



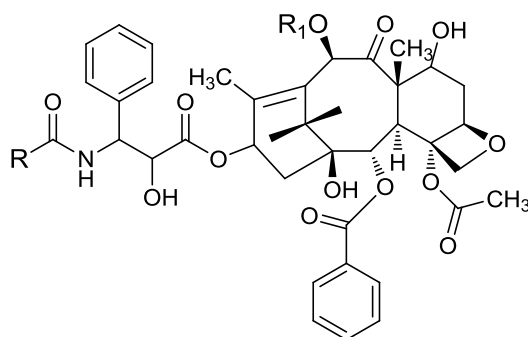
32 R₁ = -CHO (Vincristina)

33 R₂ = -CH₃ (Vinblastina)



34 R = -CH₃

35 R = tioen-3-il



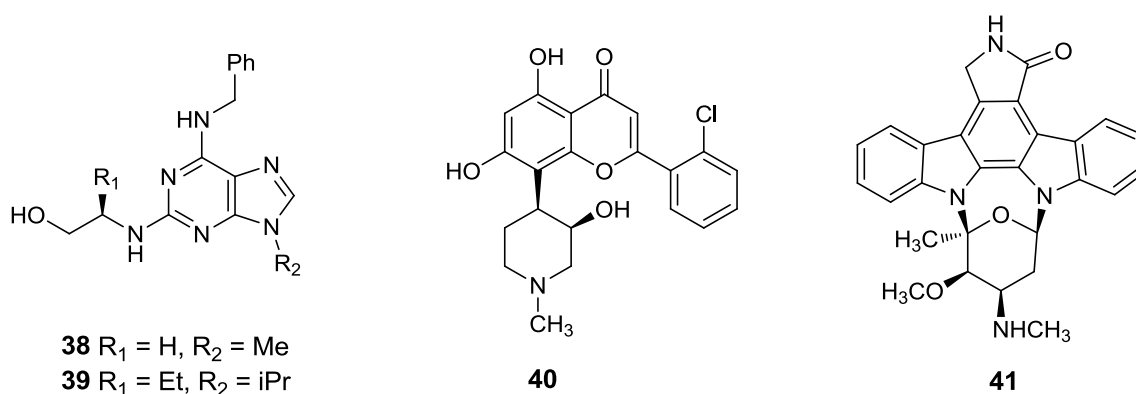
36 R = Ph, R₁ = acetil (Paclitaxel)

37 R = *tert*-BuO-, R₁ = -H (Docetaxel)

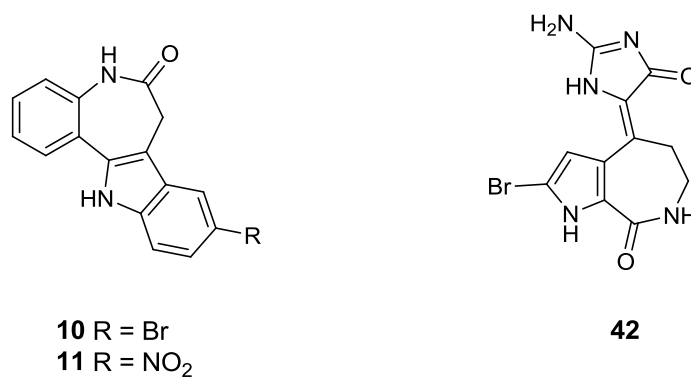
2.3.6. Inhibidores de CDKs

Las cinasas dependientes de ciclinas (CDKs por sus siglas en inglés) son una familia de enzimas que están relacionadas en la regulación del progreso del ciclo celular, las cuales sólo pueden ejercer esa actividad enzimática cuando están asociadas a una ciclina. Las CDKs se consideran como un complejo activo (CDK-ciclina), en donde la CDK, es la subunidad catalítica y la ciclina la subunidad reguladora. Las CDKs fosforilan a las ciclinas, las cuales a su vez pueden perder los grupos fosfato por la acción de fosfoproteínas fosfatasas específicas. Esta reversibilidad de la fosforilación es crucial para el control del

ciclo celular. Además, se ha encontrado que existe una relación entre la desregulación de los mecanismos de acción normal de las CDKs con la presencia de tumores cancerígenos.²⁴ Las purinas sustituidas son los inhibidores de CDKs más semejantes estructuralmente al ATP (5'-trifosfato de adenosina), por ejemplo la olomoucina **38** y su análogo más potente, la roscovitina **39**. El flavopiridol **40** es otro de los inhibidores de CDKs y es el agente anticancerígeno más avanzado con respecto a su evaluación clínica.²⁵ La staurosporina **41** y sus derivados son otro grupo de moléculas que actúan como inhibidores de CDKs y que están también en evaluación clínica.²⁶



Las paulonas son inhibidores potentes de CDKs; la kenpaulona **10** es un inhibidor selectivo de CDK1, CDK2 y CDK5 con actividad nanomolar. El derivado más potente en esta serie es la alsterpaulona **11**, la cual es inhibidor de la cinasas glicógeno-sintasas-3β (GSK-3β).^{16,17} La himenialdisina **42**, aislada de las esponjas marinas *Axinella verrucosa* y *Acantella aurantiaca*,²⁷ se ha descrito como un buen inhibidor de las CDK2 y GSK3-β.



2.4. Optimización de moléculas líder

La modificación molecular es una técnica de optimización de prototipos o moléculas líder, la cual permite obtener fármacos con mejor actividad terapéutica, más selectivos y menos tóxicos. Una de las ventajas de esta técnica es la gran probabilidad de que una molécula obtenida por modificación de un prototipo activo presente propiedades útiles puesto que ya se posee una base de datos. Pero si no se obtienen análogos con mejor actividad, las correlaciones cualitativas y cuantitativas que pueden establecerse entre las modificaciones estructurales realizadas y los datos de la actividad biológica son de gran utilidad para avanzar en el conocimiento del grupo farmacóforo. En este aspecto, la evaluación de una serie de moléculas ha sido de gran utilidad para realizar modificaciones moleculares a ciertos compuestos con características anticancerígenas. Un ejemplo lo constituye la 3-(benciliden)indolin-2-ona **43**,²⁸ inhibidor competitivo de ATP del receptor de cinasas de tirosina ($IC_{50} = 10\text{--}20\ \mu\text{M}$ FGFRI cinasa), la cual proporcionó el punto de partida para el diseño de nuevos inhibidores de CDK's (Figura 7).

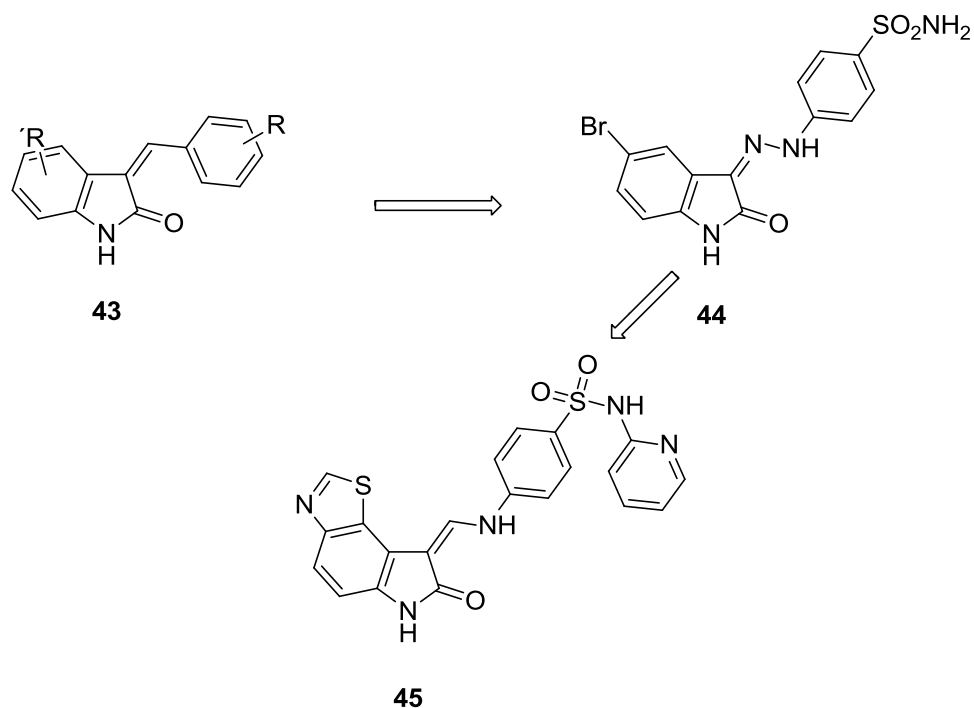
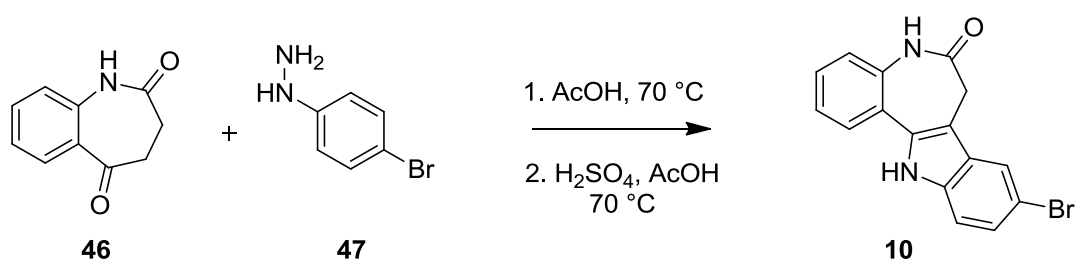


Figura 7

Así, el compuesto líder **44**, preparado como el homólogo del compuesto **43**, es un potente inhibidor selectivo de la CDK2 ($IC_{50} = 60$ nM). Así mismo, el análogo **45**, diseñado mediante la modificación molecular de **44**, resultó ser un potente inhibidor selectivo de CDK2 ($IC_{50} = 10$ nM), un inhibidor débil de CDK1 y CDK4 ($IC_{50} = 110$ nM y 130 nM, respectivamente) y un inhibidor significativamente débil de otras proteínas cinasas.

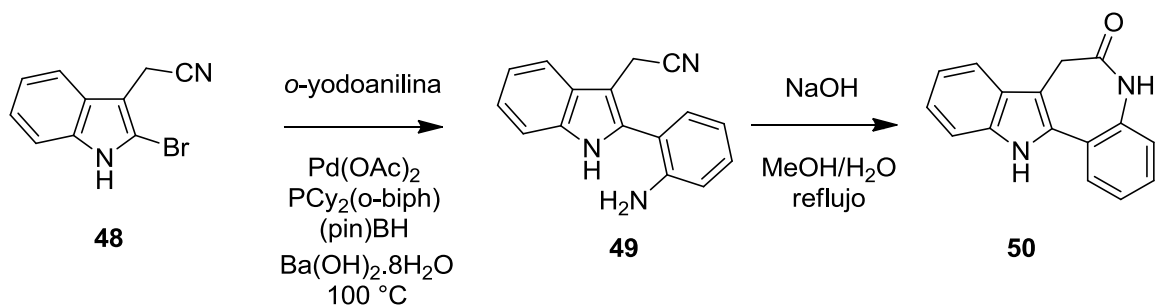
2.5. Síntesis de indolobenzazepinonas

Varias estrategias sintéticas se han reportado para acceder al sistema indolo[3,2-d]benzazepínico. La primera ruta sintética fue descrita por Kunick,²⁹ la cual involucra la indolización de Fisher de la benzazepinona **46** con la fenilhidrazina **47**, para obtener la kenpaulona **10** (Esquema 1).



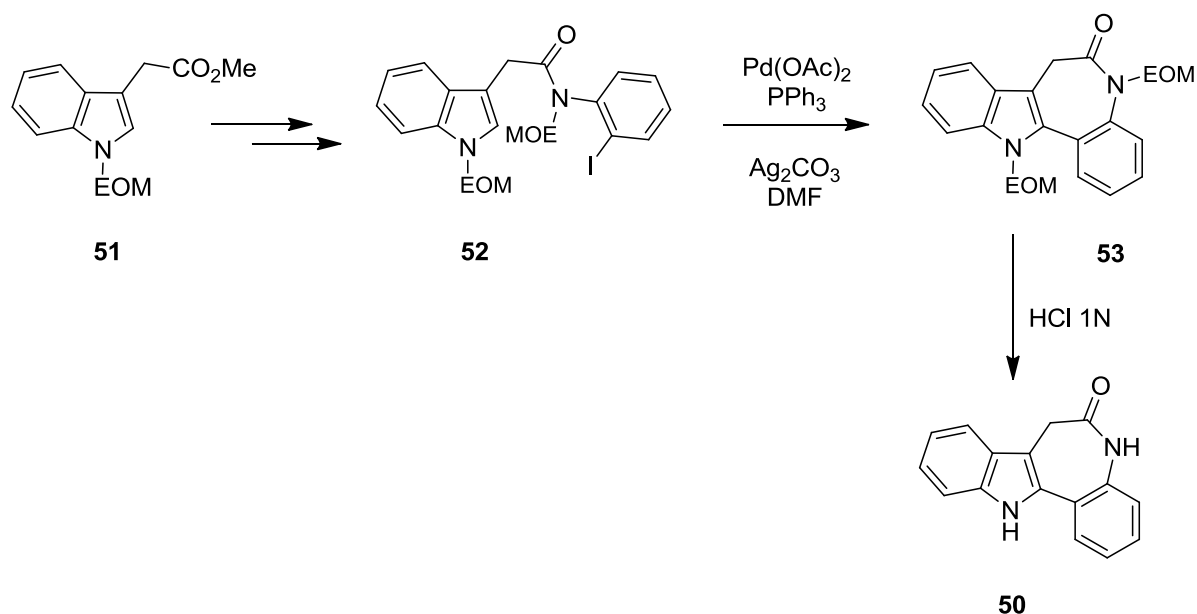
Esquema 1

Baudoin y colaboradores³⁰ describieron otra estrategia sintética para la preparación de la indolobenzazepinona **50**, la cual consiste en la hidrólisis y lactamización intramolecular (del ácido carboxílico generado *in situ*) del amino nitrilo **49** (Esquema 2).



Esquema 2

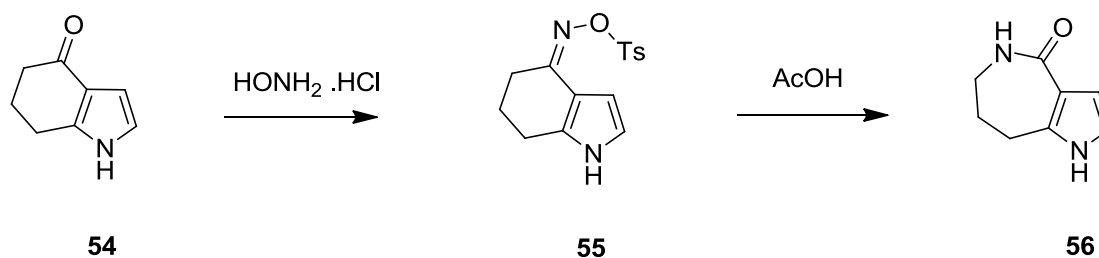
En años recientes Joseph y colaboradores³¹ reportaron la síntesis de la indolobenzazepinona **50** mediante la ciclación intramolecular tipo Heck del precursor **52** (Esquema 3).



Esquema 3

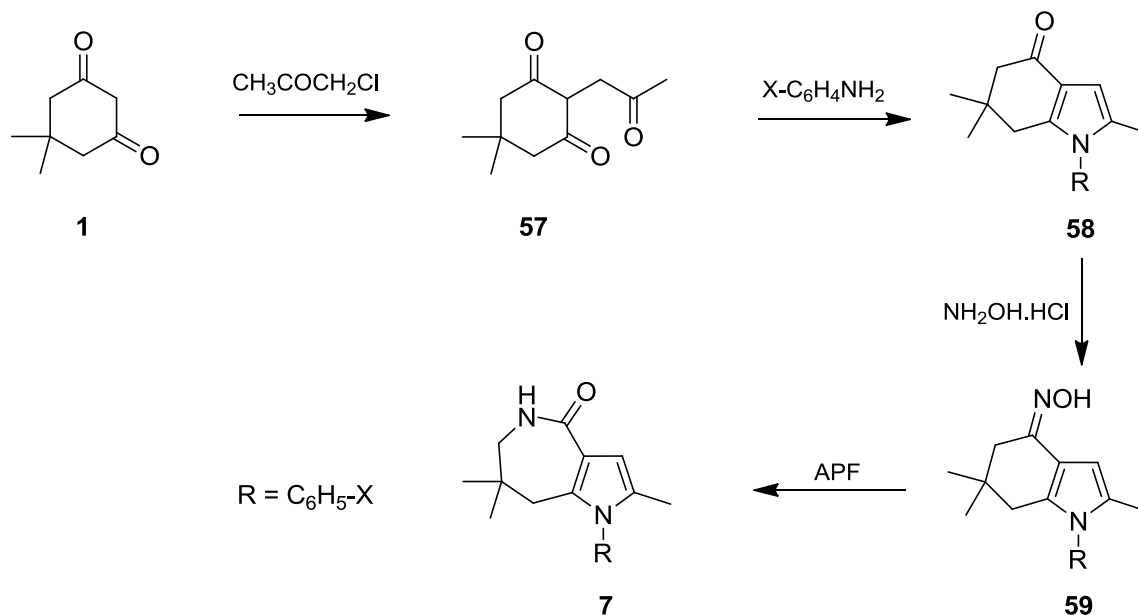
2.6. Síntesis de pirroloazepinonas

A diferencia de las benzazepinonas, pocas metodologías se han publicado para la síntesis de pirroloazepinonas, las cuales involucran la reacción de expansión de anillo tipo Beckman o Schmidt de indolonas, o mediante la ciclación intramolecular de pirrolaminoésteres.³² En 1968, Stoll y Troxler³³ describieron la síntesis de la pirrolo[3,2-*c*]azepinona **56** mediante la expansión de Beckmann del 4-tosiloxiimino-4,5,6,7-tetrahidroindol **55** (Esquema 4).

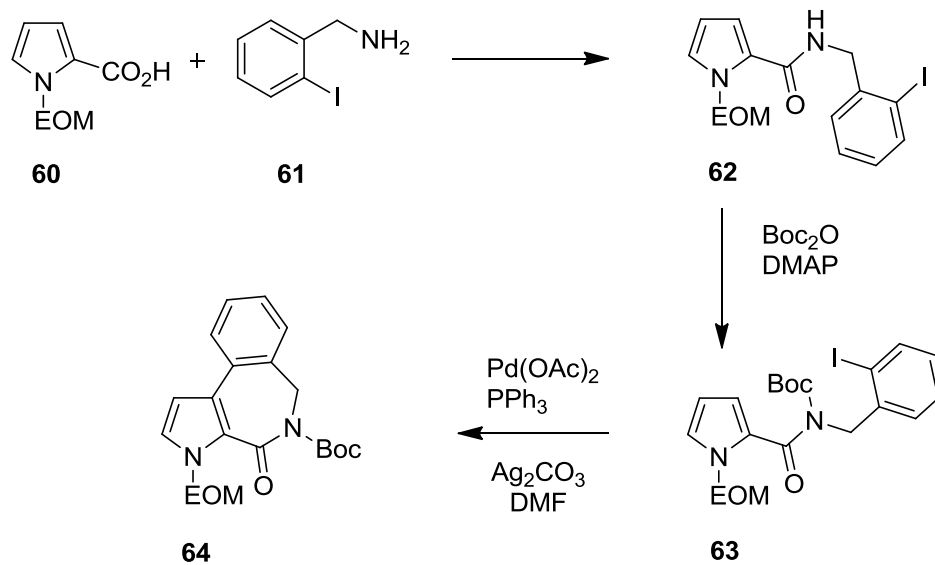


Esquema 4

Así mismo en 1995, Martínez y colaboradores¹⁰ reportaron la síntesis de varias *N*-arilpirrolo[3,2-*c*]azepinonas **7** mediante la expansión de Beckman de las correspondientes *N*-arilindolonas **59**, obtenidas a partir de la dimedona **1** (Esquema 5).



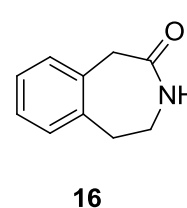
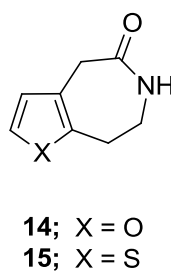
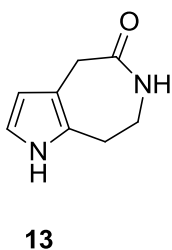
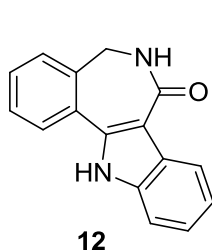
Joseph y colaboradores³¹ describieron la síntesis de la pirrolo[2,3-*c*]azepinona **64** mediante la ciclación intramolecular tipo Heck del precursor **63** (Esquema 6).



3. OBJETIVOS

3.1. General

- Llevar a cabo la síntesis de los compuestos indolo[3,2-*d*]benzazepinona **12**, pirrolo[2,3-*d*]azepinona **13**, furo[2,3-*d*]azepinona **14**, tieno[2,3-*d*]azepinona **15** y 3-benzazepinona **16**, y evaluar su actividad citotóxica en líneas celulares tumorales.



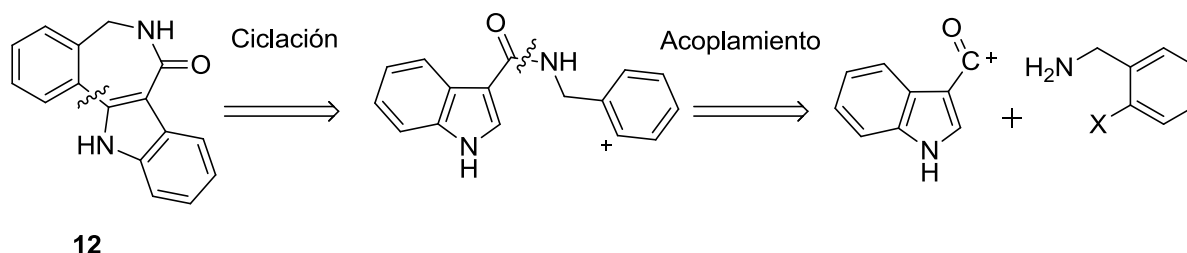
3.2.- Particulares

- Diseñar una ruta sintética para la preparación de los compuestos **13**, **14** y **15**.
- Adaptar las estrategias sintéticas descritas en la literatura para la síntesis de los compuestos **12** y **16**.
- Determinar la actividad antiproliferativa de los compuestos sintetizados sobre las líneas celulares: **U-251**, **PC-3**, **K-562**, **HCT-15** y **MCF-7**.

4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

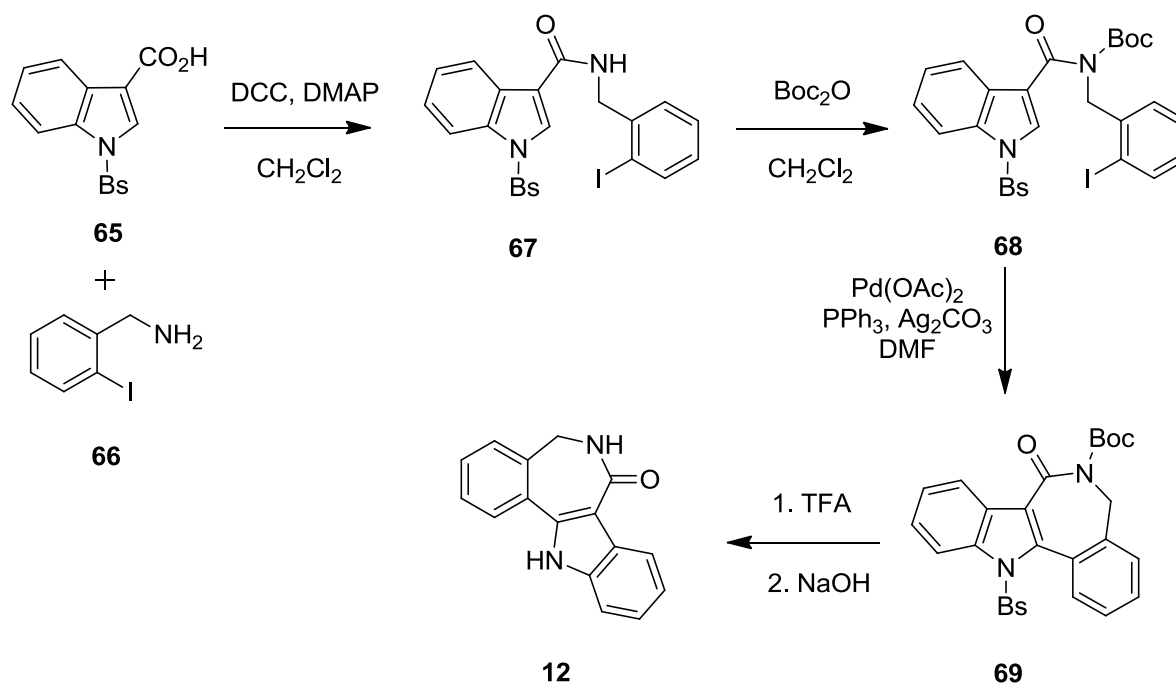
4.1. Síntesis de la indolo[3,2-*d*][2]benzazepinona (**12**)

El análisis retrosintético que se planteó para la síntesis del compuesto **12** se muestra en el Esquema 7.



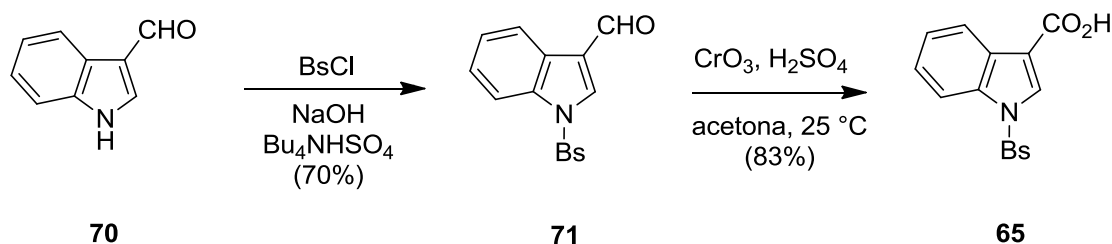
Esquema 7

Por consiguiente, la ruta sintética que se siguió para la preparación de **12** se describe en el Esquema 8, la cual implica como paso clave la ciclación tipo Heck de precursor **68**.³⁴ A su vez, **68** puede prepararse por acoplamiento del ácido carboxílico **65** y la bencilamina **66**.



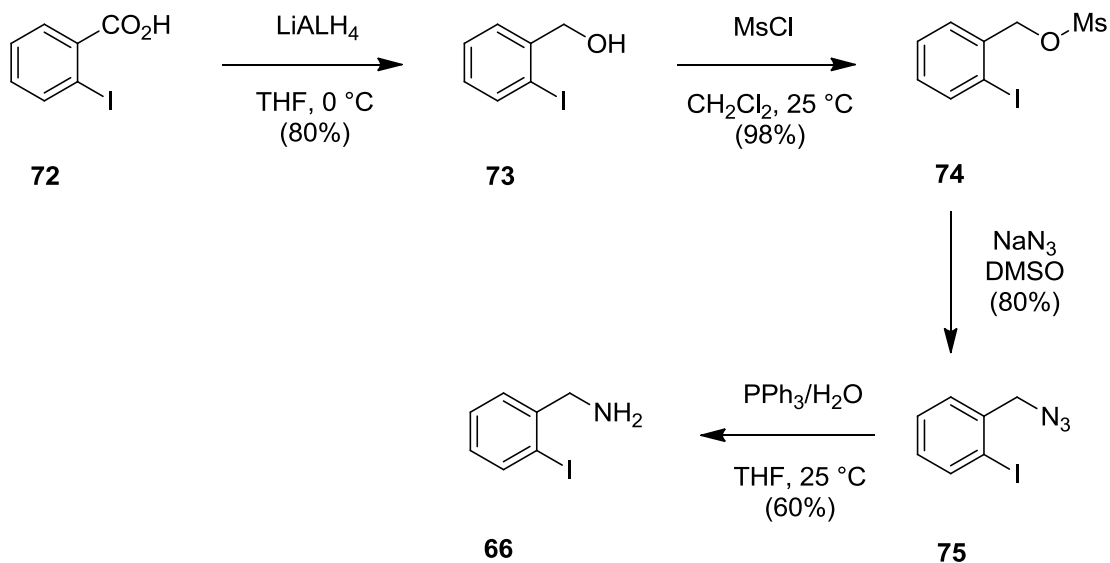
Esquema 8

Esta síntesis inició con la preparación del ácido carboxílico **65** y la amina **66**. Así, un método para preparar **65** es mediante la oxidación del 1-bencensulfonilindol-3-carboxaldehído **71** con una solución de NaClO_4 ,³⁵ sin embargo, en este trabajo dicha oxidación se llevó a cabo con el reactivo de Jones en solución de acetona para obtener el ácido carboxílico **65** con un 83% de rendimiento (Esquema 9). A su vez, **71** se obtuvo mediante la protección del indol-3-carbaldehído **70** con cloruro de bencensulfonilo en presencia de hidróxido de sodio (NaOH) y sulfato ácido de tetrabutilamonio (Bu_4NHSO_4).³⁶



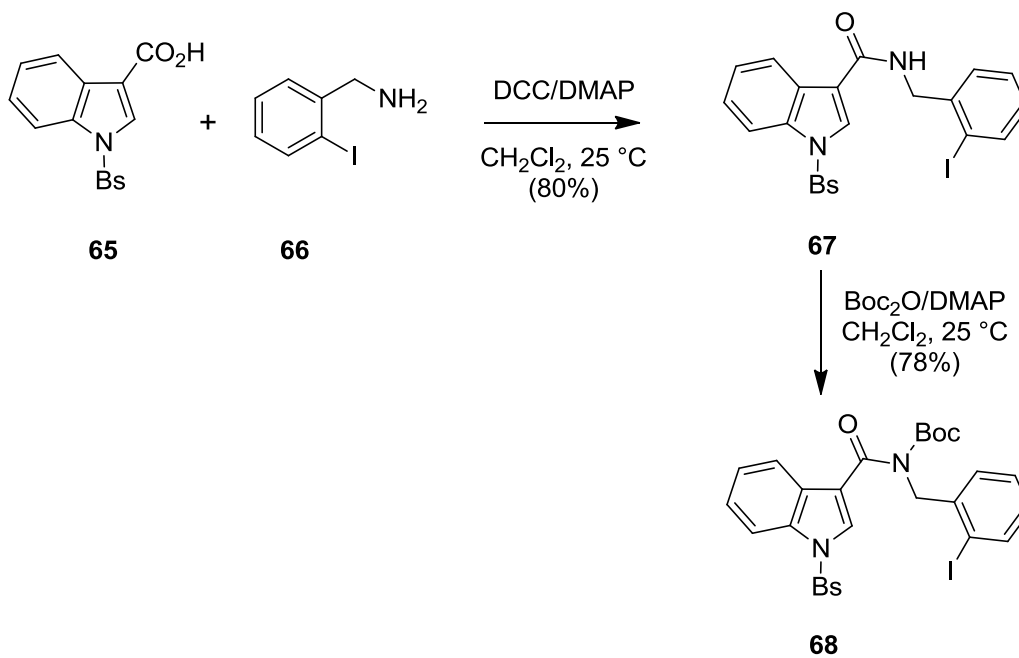
Esquema 9

Por otra parte, la preparación de la 2-yodobencilamina **66** se llevó a cabo mediante la secuencia de reacciones que se muestra en el Esquema 10. Así, la reducción del ácido 2-yodobenzoico **72** con hidruro de litio y aluminio (LiAlH_4) en tetrahydrofurano a 0°C dio el alcohol bencílico **73** con un 80% de rendimiento, el cual se trató con cloruro de metansulfonilo en presencia de una cantidad estequiométrica de trietilamina a temperatura ambiente para obtener el mesilato **74** con un excelente rendimiento del 98%. En seguida, la sustitución nucleofílica del mesilato **74** con azida de sodio (NaN_3) en DMSO a temperatura ambiente dio la azida **75** con un 80% de rendimiento. Finalmente, **75** se trató con 1 equivalente de trifenilfosfina (PPh_3) y 1.5 equivalentes de H_2O (condiciones de Staudinger)³⁷ en THF a temperatura ambiente para obtener la 2-yodobencilamina **66** con un 60% de rendimiento.



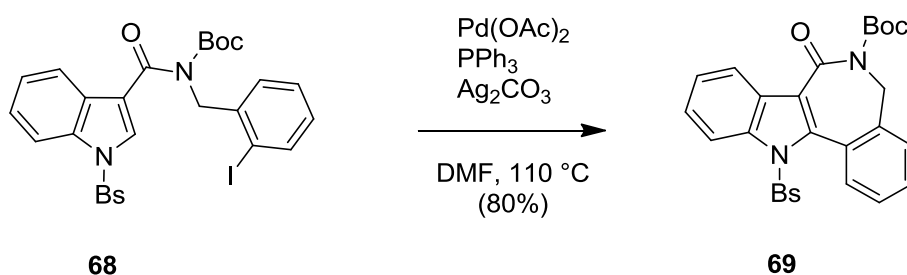
Esquema 10

Posteriormente, el acoplamiento del ácido carboxílico **65** y la bencilamina **66** se llevó a cabo con *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) en cloruro de metileno a temperatura ambiente. La reacción se completó después de 16 horas, para dar la amida **67** con un 80% de rendimiento (Esquema 11).



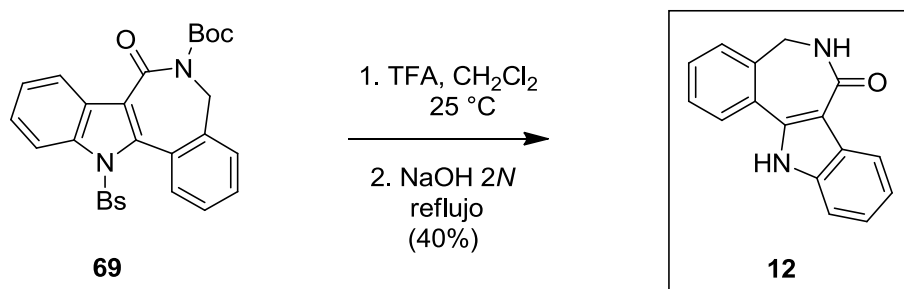
Esquema 11

Para evitar la interferencia del nitrógeno de la amida bajo las condiciones de Heck, **67** se protegió con el grupo *tert*-butoxicarbonilo (Boc), utilizando di-*tert*-butildicarbonato (Boc₂O) y DMAP para obtener el precursor **68** con un 78% de rendimiento (Esquema 11). La ciclación intramolecular del precursor **68** bajo las condiciones de reacción de Heck, utilizando Pd(OAc)₂ (10 mol-%), PPh₃ (20 mol-%) y Ag₂CO₃ (2.0 equiv.) en solución de DMF a 110 °C, dio lugar a la formación de la indolobenzazepinona **69** con un 40% rendimiento (Esquema 12). Con el propósito de incrementar la formación de **69**, en otro experimento se aumentó la cantidad de PPh₃ (30 mol-%), obteniendo el producto **69** en un mayor rendimiento (80%).



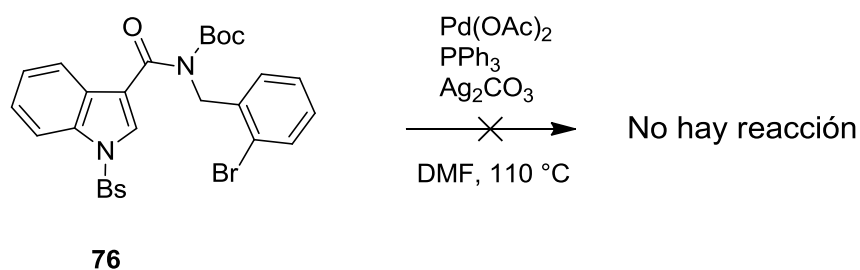
Esquema 12

Finalmente, la ruptura de los grupos protectores Bs y Boc se llevó a cabo en dos pasos consecutivos: primero el grupo Boc se removió por tratamiento de **69** con ácido trifluoroacético (TFA) en disolución de cloruro de metileno a temperatura ambiente, seguido de la desprotección del grupo Bs con una solución acuosa de NaOH 2N en metanol a reflujo. El producto **12** se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento global de 40% a partir de **69** (Esquema 13).



Esquema 13

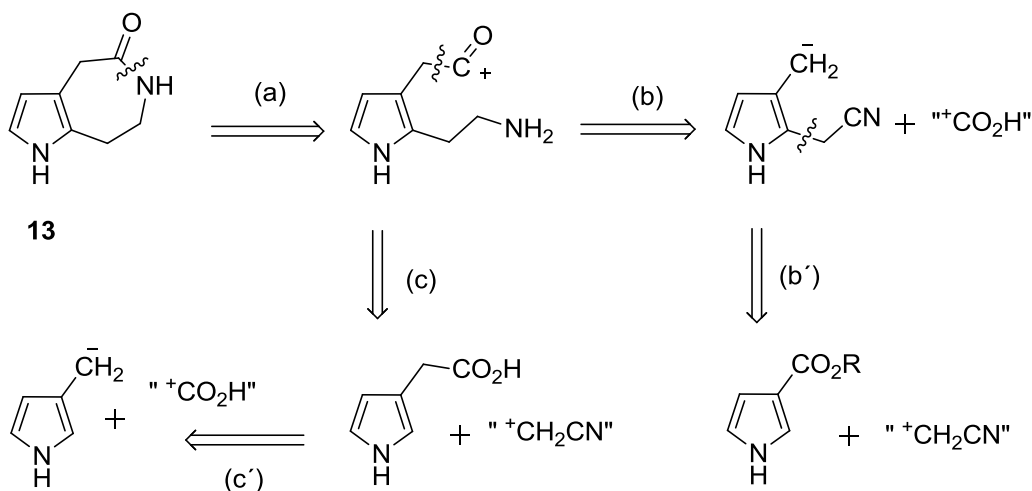
Cabe mencionar que inicialmente se preparó el derivado bromado **76** a través de la metodología empleada para la síntesis del intermediario **68**. Sin embargo, cuando **76** se sometió bajo las condiciones de Heck no hubo reacción, recuperando la materia prima en su totalidad (Esquema 14). Una posible explicación de este resultado es que la energía de disociación del enlace C–Br es más fuerte que C–I, lo que dificulta la adición oxidativa del bromuro de arilo sobre el paladio. Este resultado concuerda con el orden de reactividad relativa de los halogenuros de arilo ($I > Br \gg Cl$) en la etapa de adición oxidativa del ciclo catalítico de la reacción de Heck.



Esquema 14

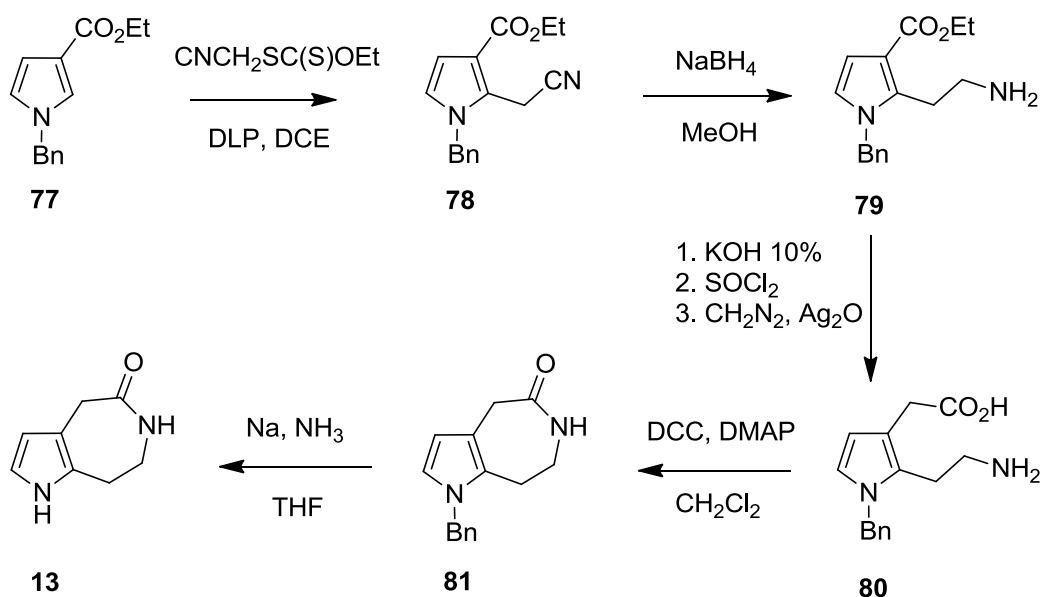
4.2. Síntesis de la pirrolo[2,3-*d*]azepinona (**13**)

El análisis retrosintético planteado para la síntesis del compuesto **13** se muestra en el Esquema 15. La estructura de **13** consiste de un sistema pirroloazepínico, el cual podría provenir del sintón 2-aminoetil-pirrol-3-ilacetilo mediante una ciclación intramolecular, desconexión (a); este a su vez podría provenir del sintón 2-cianometil-pirrol-3-ilmetiluro por un proceso de homologación, y alquilación del pirrol-3-carboxilato con un sintón cianometilo, desconexiones (b) y (b'). Otra manera de preparar el sintón 2-aminoetil-pirrol-3-ilacetilo podría ser intercambiando el orden de las desconexiones, realizando primeramente la homologación del sintón pirrol-3-ilmetiluro, seguido por la alquilación del ácido 3-pirrolilacético con el sintón cianometilo, desconexiones (c') y (c).



Esquema 15

Por lo tanto, una ruta sintética para la preparación del compuesto **13** implica la sustitución oxidativa aromática vía radicales del pirrol-3-carboxilato **77** con el cianometil-xantato [CNCH₂SC(S)OEt], seguido por reducción del nitrilo resultante **78**, para generar el aminoéster **79**. La homologación de **79**, seguido por lactamización intramolecular del intermediario **80** podría generar la pirroloazepinona **81** (Esquema 16).



Esquema 16

De esta manera, esta síntesis inició con la preparación del 1-bencilpirrol-3-carboxilato de etilo **77** mediante una secuencia de dos etapas, la cual consistió en la síntesis de pirroles 3-sustituídos de van Leusen,³⁸ seguido de la protección con el grupo bencilo (Bn) para evitar la interferencia del nitrógeno del pirrol en las siguientes reacciones.

Así, la reacción de 1 equivalente de tosilmetilisocianuro (TosMIC) con 1 equivalente de acrilato de etilo en presencia de hidruro de sodio (NaH), en Et₂O/DMSO (3:1) procedió con la formación de dos productos, **82** y **83**, en una relación 3:1. Con el propósito de incrementar la formación de **82**, se decidió estudiar esta reacción. Como se observa en la Tabla 5, al utilizar 1.3 equivalentes de TosMIC, 1.0 equivalente de acrilato de etilo y 1.3 equivalentes de hidruro de sodio a 0 °C, la reacción procedió con la formación de **82** como producto principal (75%), observando solo trazas de **83**. Los datos espectroscópicos del pirrol-3-carboxilato de etilo **82** coinciden con los descritos en la literatura, preparado por otra ruta sintética.³⁹

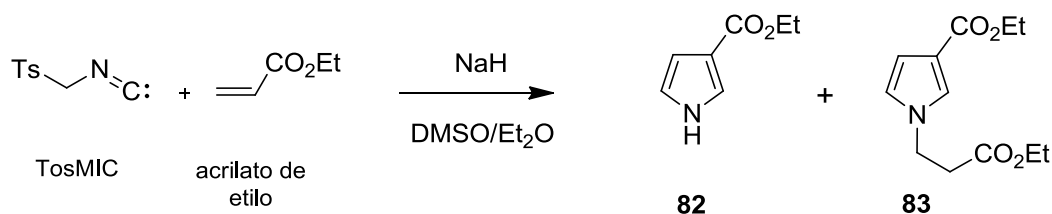
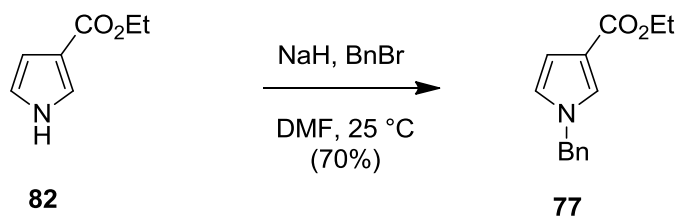


Tabla 5. Optimización de la reacción de van Leusen en la síntesis de **82**

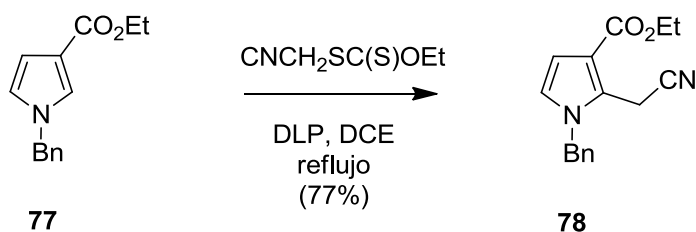
TosMIC (eq)	Acrilato de etilo (eq)	NaH	Temp. (°C)	82 (%)	83 (%)
1	1	1	25	60	20
1.2	1	1.2	25	55	25
1.3	1	1.3	0	75	trazas

Para evitar la interferencia del nitrógeno del pirrol de **82** en las siguientes reacciones, éste se protegió con el grupo bencilo (Bn), usando bromuro de bencilo (BnBr) y NaH en DMF, para obtener el pirrol protegido **77** con un 70% de rendimiento (Esquema 17). Los datos espectroscópicos de **77** coinciden con los descritos en la literatura, preparado por otra ruta sintética.⁴⁰



Esquema 17

A continuación, el precursor **77** se sometió a la reacción de sustitución oxidativa aromática vía radicales,⁴¹ utilizando 1.3 equivalentes de cianometil-xantato [CNCH₂SC(S)OEt] y 1.3 equivalentes de peróxido de dilaurilo (DLP) como iniciador, en 1,2-dicloroetano a reflujo. Después de 12 horas de reacción, la reacción se completó para dar el producto alquilado **78** con un 77% de rendimiento (Esquema 18). El cianometil-xantato se preparó mediante la reacción del 2-cloroacetonitrilo y la sal de potasio del ácido *O*-etil-xántico en acetonitrilo a temperatura ambiente durante 2 horas. La regioselectividad de la sustitución en la posición 2 del pirrol puede explicarse debido a que el sustituyente 3-etoxicarbonilo estabiliza más al radical 3-pirrolil intermediario correspondiente al ataque en C-2 que al radical 4-pirrolil resultante del ataque en C-5. Por esta razón, la formación del derivado 1-bencil-5-cianometilpirrol-3-carboxilato de etilo no fue observada. Los datos espectroscópicos del producto **78** coinciden con los descritos en la literatura, el cual fue preparado por otra ruta sintética.⁴²



Esquema 18

Posteriormente, la reducción del nitrilo **78** a la amina correspondiente se intentó con borohidruro de sodio (NaBH₄) en presencia de cloruro de cobalto (II) (CoCl₂),⁴³ en metanol

a 0 °C, sin embargo, la reacción procedió con formación de una serie de productos muy polares inseparables (Tabla 6). Después de una búsqueda exhaustiva en la literatura, se encontró que el sistema compuesto por NaBH₄ (7 equivalentes), NiCl₂·6H₂O (1 equivalente) y Boc₂O (2 equivalentes) reduce una variedad de nitrilos aromáticos a las aminas *N*-Boc protegidas correspondientes.⁴⁴ Cuando se aplicaron estas condiciones reductoras al nitrilo **78**, la reacción procedió con éxito dando lugar a la formación de la amina *N*-Boc protegida **84** con un 80% de rendimiento. Cabe mencionar que la adición de NaBH₄ a la mezcla de reacción se realizó en pequeñas porciones durante 15 minutos a 0 °C, debido a que la reacción es muy exotérmica.

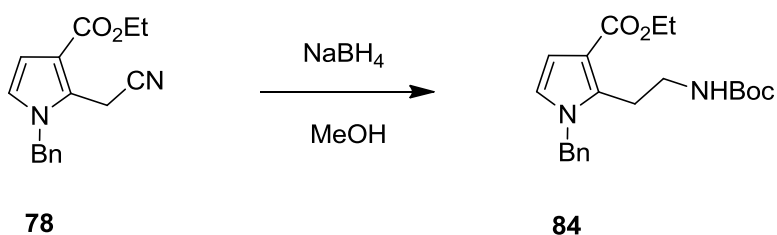


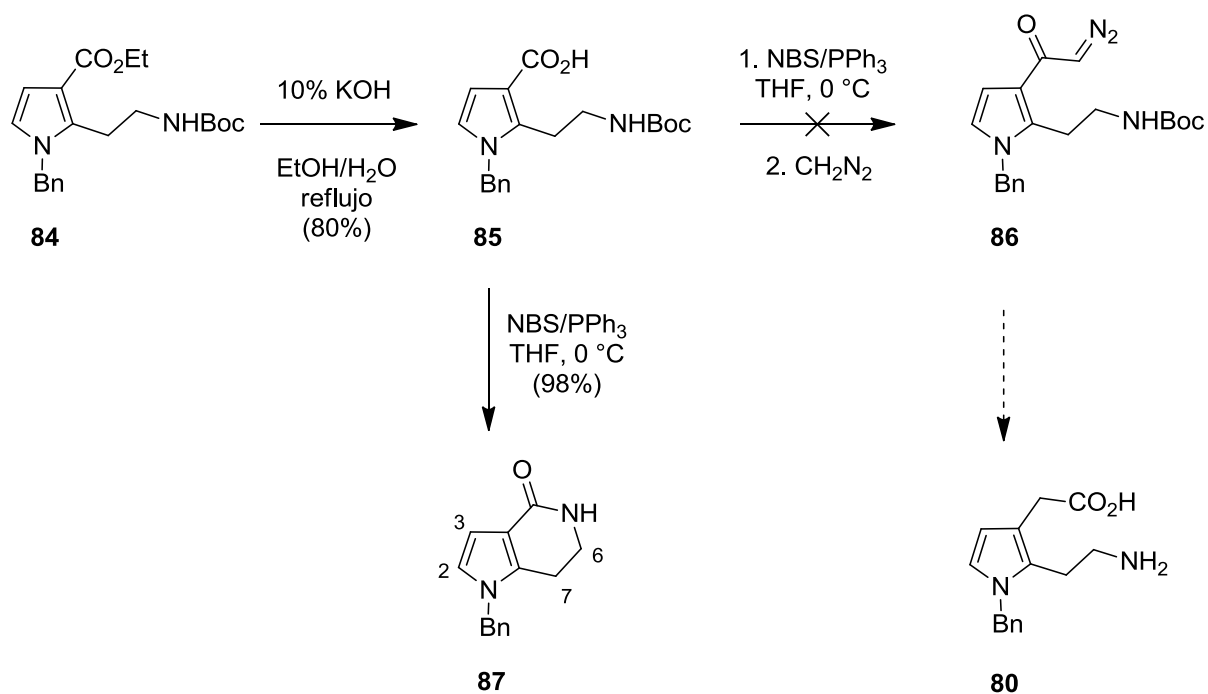
Tabla 6. Efecto del sistema NaBH₄/catalizador en la preparación de **84**

Catalizador	Disolvente	Temperatura (°C)	84 (%)
CoCl ₂	MeOH	0→25	0
NiCl ₂ ·H ₂ O	MeOH	0→25	20
NiCl ₂ ·H ₂ O/Boc ₂ O	MeOH	0→25	80

El espectro de IR del compuesto **84** mostró una banda de absorción en 3363 cm⁻¹ característica del enlace N-H; así como dos bandas en 1706 cm⁻¹ y 1695 cm⁻¹ características de carbonilo de éster y carbonilo de carbamato. Su espectro de masas presentó un pico en m/z 372 correspondiente al ión molecular (M⁺) y que está acorde con el peso molecular de **84**. En su espectro de RMN de ¹H se observó una señal simple en 1.40 ppm para los protones del grupo *t*-Bu; una señal triple en 3.08 ppm (*J* = 6.3 Hz) y otra cuadruple en 3.29 ppm (*J* = 6.3 Hz) asignadas a protones de los metilenos CH₂CH₂NHR, respectivamente; una señal ancha en 5.0 ppm que integra para un protón y que intercambia con agua deuterada (D₂O) asignada al protón de la amina; una señal triple en 1.34 ppm (*J* = 7.2 Hz) y

otra cuádruple en 4.26 ppm ($J = 7.2$ Hz) características del grupo etoxicarbonilo; además de las señales de los protones aromáticos del anillo del pirrol y fenilo.

La siguiente etapa de esta síntesis consistió en la transformación del intermediario **84** en su derivado homologado **80** vía la diazocetona intermediaria **86** (Esquema 19), para lo cual se hidrolizó el éster **84** al ácido carboxílico **85** (80% de rendimiento) con una solución al 10% de KOH en EtOH/H₂O (1:1). En seguida, se intentó la formación de la diazocetona **86** por tratamiento de **85** con *N*-bromosuccinimida (NBS) y trifenilfosfina en THF a 0 °C durante 15 minutos, seguido de la adición de una solución etérea de diazometano.^{45,46} Sin embargo, la reacción procedió con la formación inesperada de la pirrolopiridinona **87** con un 98% de rendimiento. El mismo resultado se obtuvo al repetir la reacción sin la adición de la solución de diazometano, indicando que la amina ataca inmediatamente a la especie intermediaria (ión aciloxifosfonio) formando el anillo de seis miembros.

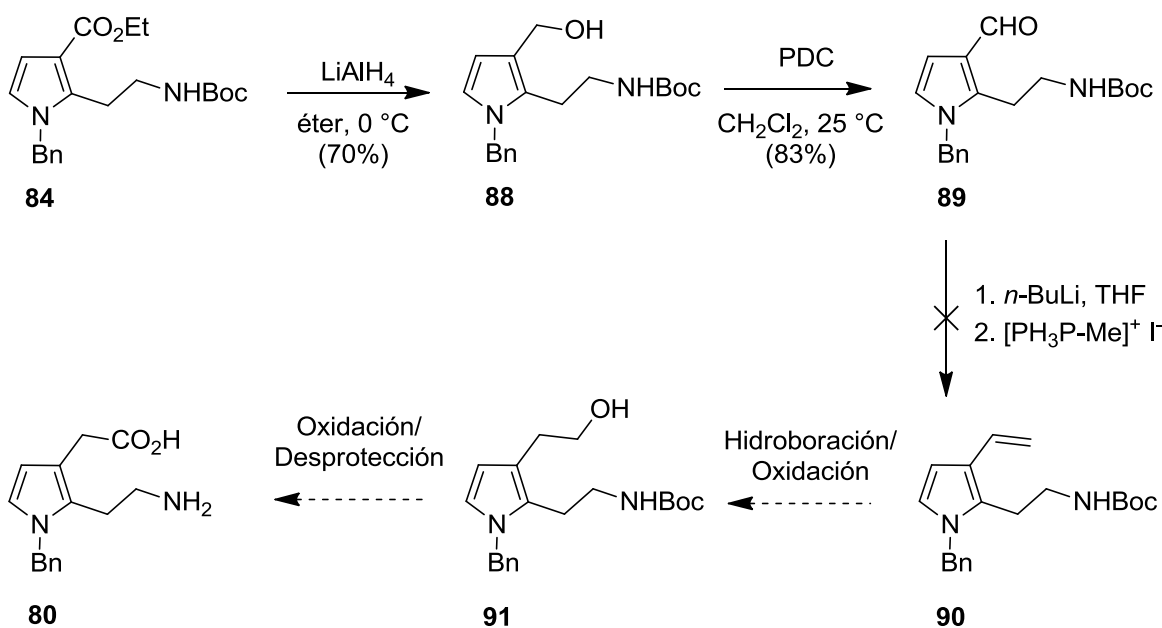


Esquema 19

El compuesto **87** mostró en su espectro de IR la banda de absorción característica de carbonilo de lactama en 1651 cm^{-1} . Su espectro de masas presentó un pico en m/z 226 correspondiente al ión molecular (M^+), el cual está acorde con el peso molecular de **87** y es el pico base. En su espectro de RMN de ^1H se observó una señal triple asignada al metileno $\text{H}_2\text{C-7}$ en 2.69 ppm ($J = 6.6\text{ Hz}$) debida al acoplamiento con los protones del metileno $\text{H}_2\text{C-6}$, el cual aparece como una señal triple dobleteada en 3.53 ppm ($J = 6.6$ y 2.7 Hz); los protones del anillo de pirrol se observaron como una señal múltiple que integra para dos protones en 6.61-6.63 ppm; También presentó una señal ancha en 5.52 ppm que integra para un protón y que intercambian con D_2O asignada al protón de la amida; además de las señales del grupo bencilo.

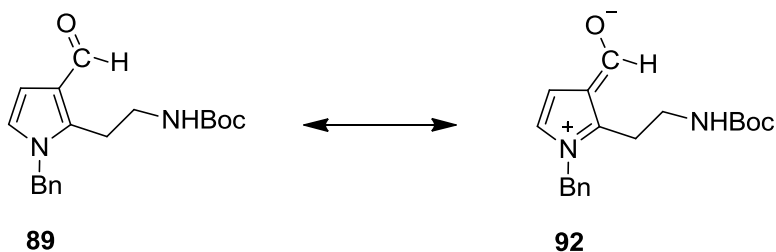
Ante este resultado, se decidió investigar otra metodología empleada con éxito en el laboratorio para la homologación del 3,4-dimetoxibenzaldehído (ArCHO) al 3,4-dimetoxifeniletanol ($\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), la cual consiste en la formación del alqueno intermediario ($\text{ArCH}=\text{CH}_2$) mediante la reacción de Wittig (utilizando $\text{Ph}_3\text{P-CH}_3\text{I}$ y una base), seguido por la reacción de hidrobioración-oxidación para formar el alcohol primario (adición anti-Markownikoff).

De esta manera, la ruta de síntesis propuesta se describe en el Esquema 20, la cual involucró la preparación del aldehído correspondiente a partir del intermediario **84** y, posteriormente, se sometería al proceso de homologación descrito para intentar obtener el alcohol **91**, el cual se oxidaría al correspondiente ácido carboxílico **80**. Así, el éster **84** se transformó en el aldehído **89** mediante la reducción con hidruro de litio y aluminio (LiAlH_4), seguido por la oxidación con dicromato de piridinio (PDC) en cloruro de metileno. Sin embargo, cuando **89** se sometió a la reacción de Wittig con yoduro de metiltrifenilfosfonio ($\text{Ph}_3\text{P}^+\text{-CH}_3\text{I}^-$) en presencia de $n\text{-BuLi}$, en THF, a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ no hubo reacción, recuperando el aldehído. El mismo resultado se obtuvo cuando se utilizó hidruro de sodio, como base, a temperatura ambiente. Por lo que esta estrategia sólo produjo el aldehído **89**.



Esquema 20

La nula reactividad del aldehído **89** se podría explicar en función de una estabilización del grupo carbonilo del aldehído mediante la deslocalización del par de electrones del nitrógeno del pirrol, generando la especie **92** (forma resonante) menos reactiva (Esquema 21).

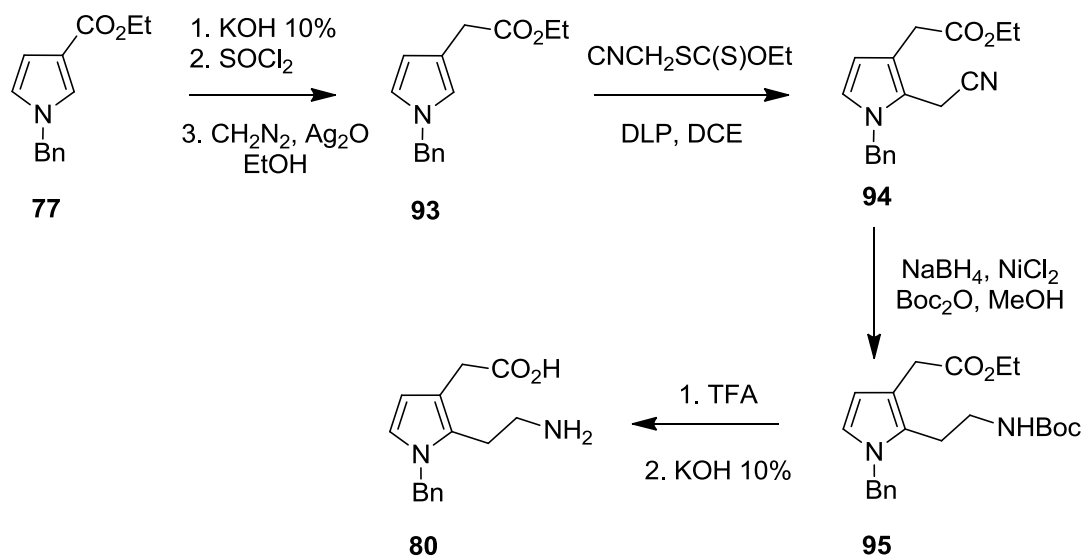


Esquema 21

El espectro de IR del compuesto **88** mostró una banda de absorción en 3362 cm^{-1} característica de hidroxilo, así como la banda característica de carbonilo de carbamato en 1695 cm^{-1} . Su espectro de masas presentó un pico en m/z 330 correspondiente al ión molecular (M^+) y que está acorde con el peso molecular de **88**. En su espectro de RMN de ^1H se observó una señal simple en 1.42 ppm que integra para nueve protones asignada a los

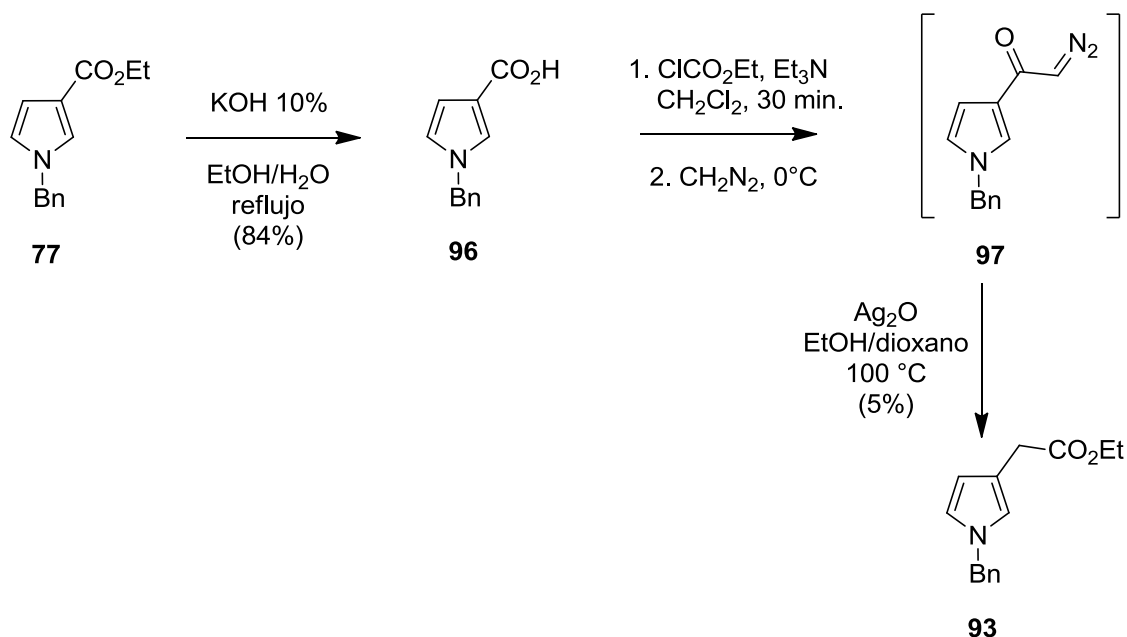
protones del grupo *t*-Bu; una señal triple en 2.73 ppm ($J = 6.6$ Hz) y una señal múltiple en 3.13 ppm asignadas a los protones de los metilenos $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$, respectivamente; una señal simple en 4.5 ppm asignada a los protones del metileno del grupo hidroximetilo; una señal ancha centrada en 2.03 ppm que intercambia con D_2O correspondiente al hidrógeno del hidroxilo. Además dos señales dobles que integran cada una para un protón en 6.17 ppm ($J = 2.8$ Hz) y 6.57 ppm ($J = 2.8$ Hz) asignadas a los protones **HC-3** y **HC-2** del anillo de pirrol. Por otra parte, el compuesto **89** mostró en su espectro de IR una banda de absorción en 1702 cm^{-1} característica de carbonilo de aldehído y la banda característica de carbonilo de carbamato en 1659 cm^{-1} . Su espectro de masas presentó un pico en m/z 328 correspondiente al ión molecular (M^+) y que está acorde con el peso molecular de **89**. En su espectro de RMN de ^1H se observó una señal simple en 9.8 ppm que integra para un protón asignada al hidrógeno del grupo aldehído; no se observó la señal simple en 4.5 ppm correspondiente al metileno del hidroximetilo.

Ante este último resultado, se decidió estudiar la segunda estrategia considerada en el análisis retrosintético para la síntesis del precursor **80**, la cual consistió en llevar a cabo primeramente el proceso de homologación y, después, la introducción de sustituyente 2-aminoetilo. La ruta de síntesis sugerida se describe en el Esquema 22.



Esquema 22

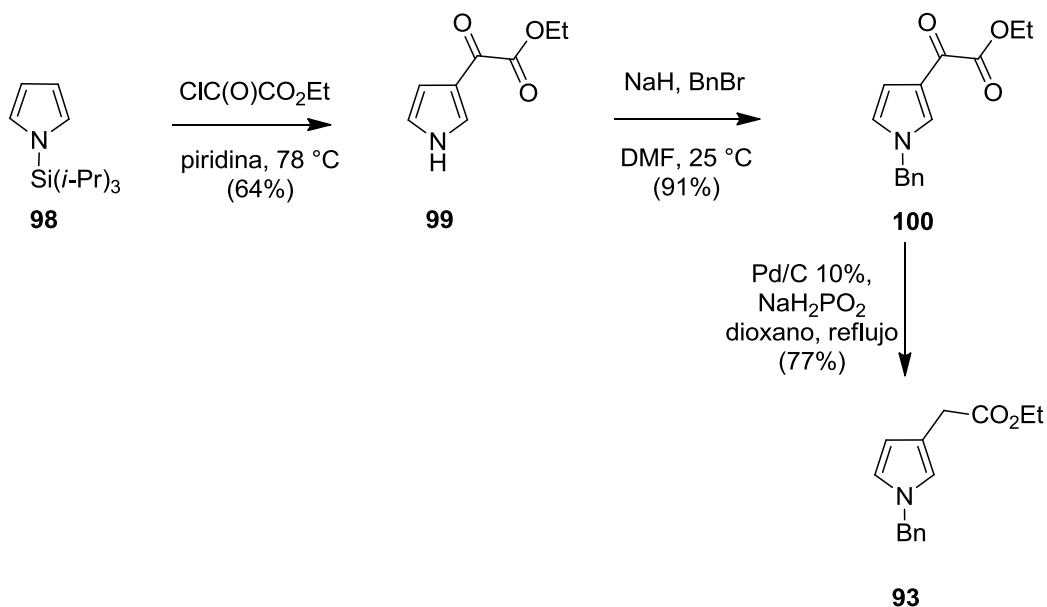
La etapa de homologación se llevo a cabo de la siguiente manera; primero el éster **77** se hidrolizó al ácido carboxílico **96** (84% de rendimiento) con una solución de KOH al 10% en EtOH/H₂O (1:1) a reflujo (Esquema 23). En seguida, **96** se trató con cloruro de tionilo (SOCl₂) para formar el cloruro de ácido correspondiente (protocolo de Arndt-Eistert), sin embargo, la reacción procedió con descomposición de la materia prima (polimerización). Por lo que se tuvo que buscar otro método más suave que permitiera llevar a cabo la activación del ácido carboxílico, sin provocar la polimerización del pirrol. En otro experimento, **96** se trató con cloroformiato de etilo (ClCO₂Et) en presencia de trietilamina (Et₃N) a 0 °C durante 30 minutos, seguido de la adición de una solución etérea de diazometano. La reacción procedió con la formación de la diazocetona **97**, identificada por RMN de ¹H por la presencia de una señal simple en 5.3 ppm característica del protón α. Sin embargo, cuando la diazocetona se intentó purificar por cromatografía en columna utilizando gel de sílice ó alúmina neutra, ésta sufrió descomposición. Para concluir la homologación, el crudo de **97** se trató con 10 equivalentes de oxido de plata (Ag₂O) en EtOH/1,4-dioxano (2:1) a reflujo (transposición de Wolff),⁴⁷ para obtener el derivado homologado **93** con sólo un 5% de rendimiento. El resto del producto de reacción consistió en una mezcla oscura inseparable.



Esquema 23

El espectro de IR de **93** mostró una banda de absorción característica de carbonilo de éster en 1733 cm^{-1} . Su espectro de masas presentó un pico en m/z 243 correspondiente al ión molecular (M^+), acorde con el peso molecular de **93**. En su espectro de RMN de ^1H se observaron los protones de los metilenos $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ y $-\text{CH}_2\text{Ph}$ en 3.46 ppm y 4.99 ppm como dos señales simples, respectivamente; los protones aromáticos del pirrol se observaron en la región de 6.1-6.6 ppm como dos señales múltiples; así mismo los protones aromáticos del fenilo se observaron en la región de 7.01-7.34 ppm como dos señales múltiples; también se observó una señal triple en 1.24 ppm y otra cuádruple en 4.14 ppm características del grupo etoxicarbonilo.

Otra metodología investigada que nos permitió obtener un mayor rendimiento del compuesto **93** se describe en el Esquema 24, la cual consistió en la reducción selectiva del 1-bencilpirrol-3-glioxalato **100**.⁴⁸ De esta forma, el pirrol-3-glioxalato **99** se preparó mediante la β -acilación del 1-triisopropilsililpirrol **98** con 2-cloro-2-oxoacetato de etilo en piridina a $73\text{ }^\circ\text{C}$ durante 16 horas.⁴⁹ Bajo estas condiciones de reacción, también ocurrió la eliminación del grupo TIPS. Posteriormente, **99** se protegió bromuro de bencilo en presencia de NaH para obtener el producto **100**. En seguida, la hidrogenólisis de **100** con Pd/C al 10% en presencia de hipofosfito de sodio monohidratado ($\text{NaH}_2\text{PO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$), en dioxano, a reflujo dio el producto **93** con un 77% de rendimiento.



Esquema 24

Una vez que se obtuvo el 1-bencilpirrol-3-ilacetato de etilo **93**, se llevó a cabo la introducción del grupo 2-aminoetilo, utilizando la secuencia de reacciones de alquilación oxidativa vía radicales y reducción, empleadas con éxito en la aminoetilación del 1-bencilpirrol-3-carboxilato de etilo **77**. De esta manera, la cianometilación de **93** utilizando 1.3 equivalentes de cianometil-xantato [CNCH₂SC(S)OEt] y 1.3 equivalentes de DLP en 1,2-dicloroetano a reflujo dio lugar a la formación de dos productos, identificados como el 1-bencil-2-cianometilpirrol-3-ilacetato de etilo **94** y el derivado 2,5-disustituido **101**, en una relación 3:1 (Tabla 7). Con el propósito de incrementar la formación de **94**, la reacción se repitió a una concentración 0.14M (la concentración inicial fue 0.2M) para obtener **94** y **101** en una relación 4:1 a favor del compuesto **94**.

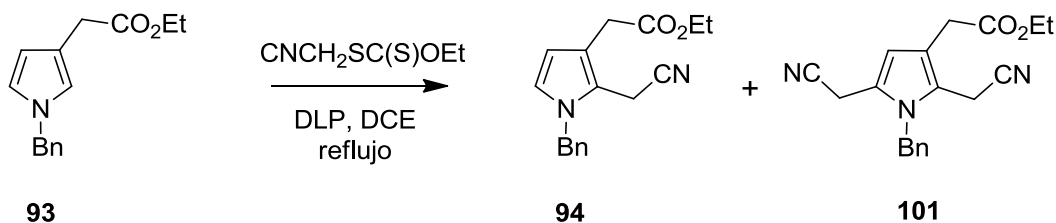


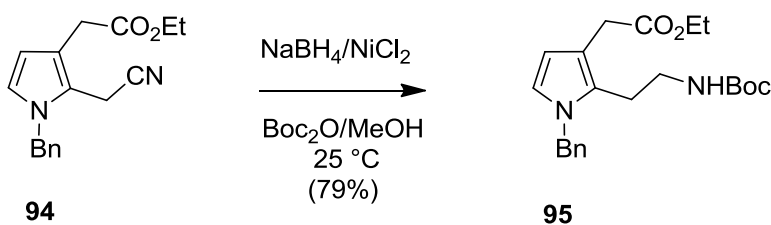
Tabla 7. Efecto de la concentración en la formación de **94** y **101**

Prueba	Concentración (M)	Tiempo (h)	94 (%)	101 (%)
1	0.2	16	75	25
2	0.14	16	80	20

La regioselectividad de la sustitución en C-2 del pirrol para formar **94** puede explicarse en base a que el sustituyente -CH₂CO₂Et estabiliza (hiperconjugación) al radical intermediario 3-pirrolil resultante del ataque en C-2. Así mismo, la formación del producto 2,5-dialquilado **101** podría explicarse considerando que una vez formado el producto **94**, el efecto activador de los grupos 3-metil-carboxietilo y 2-cianometil favorece la sustitución en la posición 5. Además, el derivado 1-bencil-5-cianometilpirrol-3-ilacetato de etilo no fue observado. El espectro de IR de **94** mostró una banda de absorción en 1730 cm⁻¹ correspondiente al carbonilo de éster y otra banda en 2249 cm⁻¹ característica de nitrilo. Su espectro de masas presentó un pico en m/z 282 correspondiente al ión molecular (M⁺) y

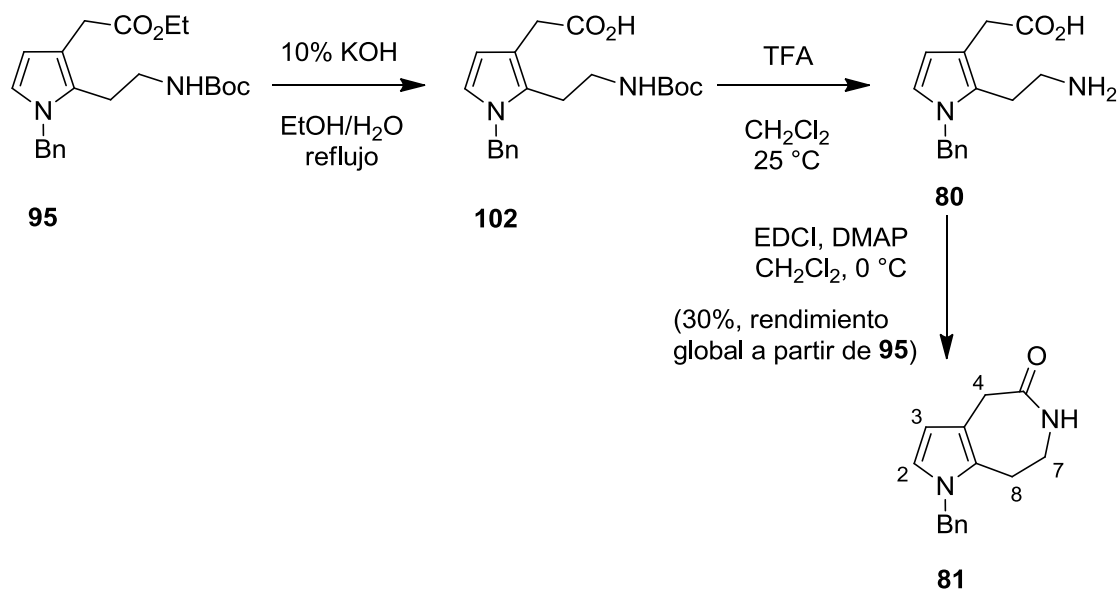
que está acorde con el peso molecular de **94**. En su espectro de RMN de ^1H se observaron las señales simples correspondientes a los metilenos $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ y $-\text{CH}_2\text{Ph}$ en 3.45 y 5.14 ppm, respectivamente; los protones **HC-4** y **HC-5** del pirrol aparecieron como dos señales dobles en 6.12 ppm ($J = 2.7$ Hz) y 6.68 ppm ($J = 2.7$ Hz), respectivamente; así mismo se observó otra señal simple en 3.55 ppm asignada al metileno del grupo cianometilo. Por otra parte, el compuesto **101** presentó en el espectro RMN de ^1H cuatro señales simples que integran para dos protones cada una en 3.45, 3.53, 3.60 y 5.14 ppm asignadas a los metilenos de los grupos $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$ y $-\text{CH}_2\text{Ph}$, respectivamente. El protón de C-4 del pirrol se observó como una señal simple en 6.21 ppm.

A continuación, la reducción del nitrilo **94** a la amina **95** se llevó a cabo con NaBH_4 (7 equivalentes), $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (1 equivalente) y Boc_2O (2 equivalentes) en metanol a 0°C . El producto se obtuvo como un aceite viscoso transparente en un 79% de rendimiento (Esquema 25). El espectro de IR del compuesto **95** mostró una banda de absorción ancha en 3379 cm^{-1} característica de amina; además de la banda correspondiente al carbonilo de éster en 1709 cm^{-1} . Su espectro de masas presentó un pico en m/z 386 correspondiente al ión molecular (M^+) y que está acorde con el peso molecular de **95**. En su espectro de RMN de ^1H se observó una señal simple en 1.42 ppm para los protones del grupo *t*-Bu; una señal triple en 2.69 ppm ($J = 6.9$ Hz) y una múltiple 3.1 ppm asignadas a los metilenos $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHR}$, respectivamente; una señal simple que integra para dos protones en 3.42 ppm correspondiente al metileno $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$; los protones **HC-4** y **HC-5** del pirrol aparecieron como dos señales dobles en 6.10 ppm ($J = 2.8$ Hz) y 6.58 ppm ($J = 2.8$ Hz), respectivamente; una señal ancha centrada en 4.82 ppm que intercambia con D_2O asignada a la amina.



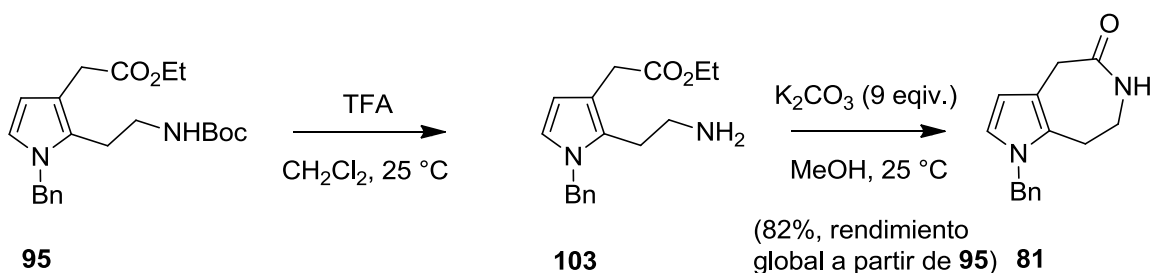
Esquema 25

El siguiente paso consistió en el cierre de anillo de azepinona, para lo cual inicialmente se utilizó la metodología mostrada en el Esquema 26. Así, el éster **95** se hidrolizó al ácido carboxílico **102** con una solución de KOH al 10% de EtOH/H₂O (1:1) a reflujo, seguido por la desprotección del grupo Boc con ácido trifluoroacético (TFA) para obtener el ϵ -aminoácido **80**, el cual se utilizó en la siguiente reacción sin purificar. En seguida, la lactamización intramolecular de **80** con clorhidrato de 1-etil-3-[(dimetilamino)propil]-carbodiimida (EDCI) y DMAP dio lugar a la formación de la 1-bencilpirroloazepinona **81** con un rendimiento global de 30% a partir de **95** (Esquema 26). El espectro de IR del compuesto **81** mostró una banda de absorción en 1667 cm⁻¹ característica de carbonilo de lactama. Su espectro de masas presentó un pico en m/z 240 correspondiente al ión molecular (M⁺) y que está acorde con el pesos molecular de **81**. En su espectro de RMN de ¹H se observaron a los protones del metileno H₂C-7 como una señal cuádruple ancha centrada en 3.51 ppm debida al acoplamiento con los protones del metileno H₂C-8 que aparecen como una señal triple ancha centrada en 2.61 ppm (*J* = 5.7 Hz) y al acoplamiento con el protón de la aminda que se observó como una señal ancha en 6.06 ppm que intercambia con D₂O. Se observó también una señal simple ancha en 3.59 ppm asignada al metileno H₂C-4. Los protones HC-3 y HC-2 del pirrol se observaron como dos señales dobles en 5.98 ppm (*J* = 3.0 Hz) y 6.60 ppm (*J* = 3.0 Hz), respectivamente.



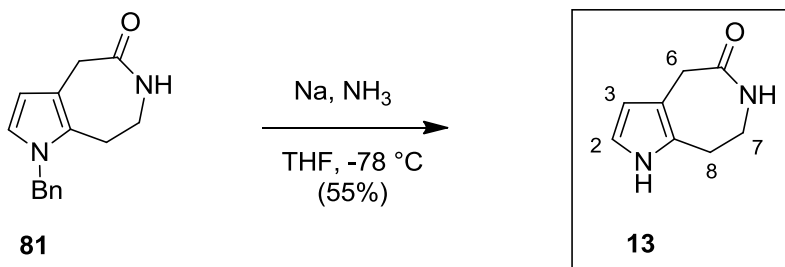
Esquema 26

Por otra parte, una segunda metodología para la preparación del compuesto **81** que resulto ser más sencilla y eficiente se describe en el Esquema 27, la cual consistió en la lactamización intramolecular de ϵ -aminoéster **103** catalizada por un exceso de K_2CO_3 .⁵⁰ De esta manera, la desprotección del grupo Boc de **95** con TFA, seguido por el tratamiento con 9 equivalentes de K_2CO_3 en metanol a temperatura ambiente dio el producto **81**, con un rendimiento global de 82% a partir de **95**.



Esquema 27

Finalmente, la desprotección del grupo bencilo del compuesto **81** se llevó a cabo con sodio metálico en amoníaco líquido a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ para obtener la pirroloazepinona **13** con un rendimiento no optimizado del 55% (Esquema 28).



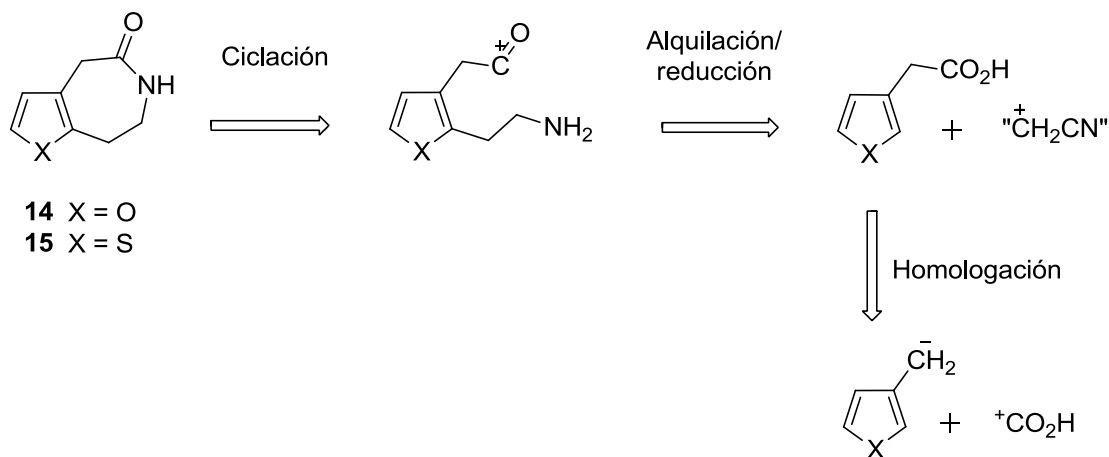
Esquema 28

El espectro de IR del compuesto **13** mostró una banda de absorción en 1669 cm^{-1} característica de carbonilo de lactama. Su espectro de masas presentó un pico en m/z 150 correspondiente al ión molecular (M^+) y que está acorde con el peso molecular de **13**. En su espectro de RMN de ^1H se observó al metileno $\text{H}_2\text{C-4}$ como una señal simple ancha en

3.46 ppm; los protones del metileno H_2C -7 se observaron como una señal cuádruple ancha centrada en 3.5 ppm debido al acoplamiento con los protones del metileno H_2C -8 que aparecen como una señal triple ancha centrada en 2.76 ppm ($J = 5.4$ Hz) y al acoplamiento con el protón de la amida que se observó como una señal simple ancha en 7.17 ppm que intercambia con D_2O . Los protones HC -2 y HC -3 del anillo de pirrol se observaron en 6.54 ppm ($J = 2.4$ Hz) y 5.81 ppm ($J = 2.4$ Hz) como dos señales triples anchas debido al acoplamiento entre estos y con el protón del nitrógeno de pirrol, el cual se observó como una señal anchas en 10.01 ppm que intercambia con D_2O .

4.3. Síntesis de la furo- y tieno-[2,3-*d*]azepinonas (14 y 15)

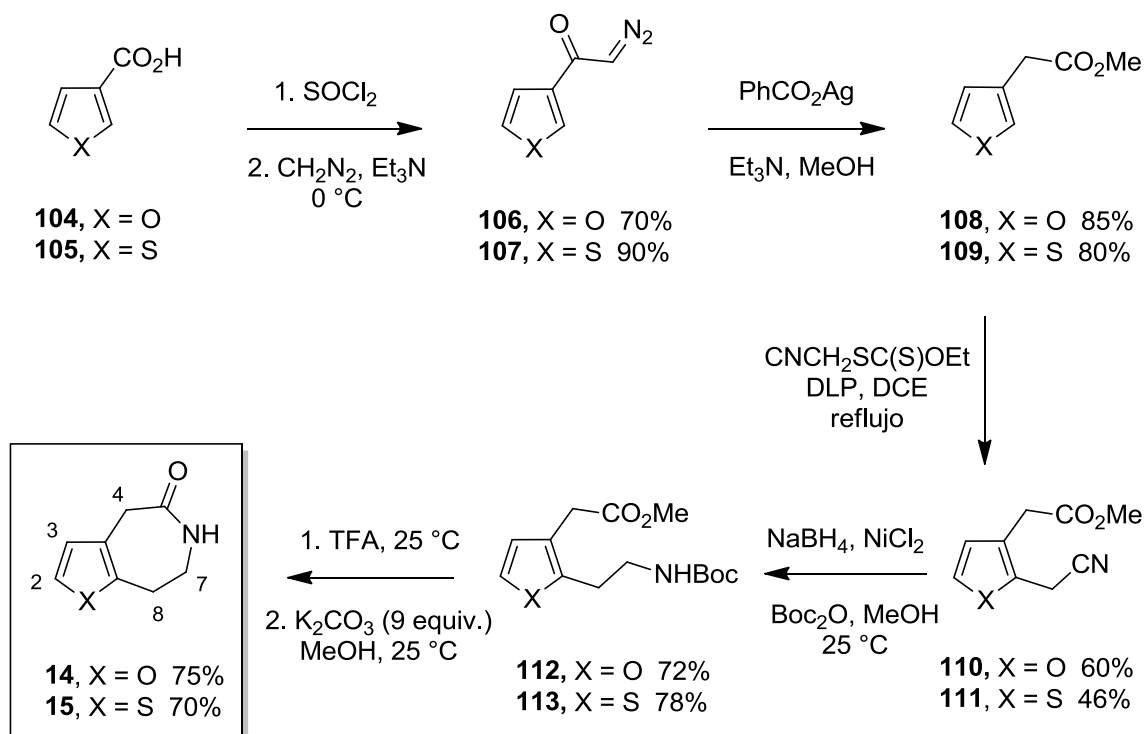
El análisis retrosintético que se planteó para la síntesis de los compuestos **14** y **15** se muestra en el Esquema 29, el cual es una ampliación de la estrategia aplicada en la síntesis de la pirroloazepinona **12**.



Esquema 29

Por lo tanto, la ruta sintética sugerida se describe en el Esquema 30, la cual implica las reacciones de homologación, alquilación oxidativa vía radicales, reducción, y lactamización intramolecular. Así, los ácidos carboxílicos **104** y **105** se obtuvieron mediante la oxidación de los aldehídos correspondientes, 3-furocarbaldehído y 3-tiofenocarbaldehído, con una solución ácida crómica 1.3M, respectivamente.⁵¹ A continuación, se llevó a cabo la

homologación de **104** y **105** a los correspondientes derivados homologados **108** y **109** mediante el protocolo de Arndt-Eistert, el cual consistió en preparación de las α -diazocetonas **106** y **107** por tratamiento de los ácidos carboxílicos correspondientes con 6 equivalentes de cloruro de tionilo (SOCl_2) durante 16 horas, seguido de la adición de una cantidad estequiométrica de Et_3N y un exceso de una solución etérea de diazometano (3-5 equivalentes) a 0°C . Posteriormente, la transposición de Wolff de las diazocetonas, **106** y **107**, con benzoato de plata (disuelto en Et_3N) en metanol dio los ésteres metílicos **108** y **109**, respectivamente. La transposición de la diazocetona **106** transcurrió calentando la mezcla de reacción a 75°C , mientras que en el caso de la diazocetona **107**, la transposición ocurrió a temperatura ambiente.



Esquema 30

El espectro de IR de la diazocetona **106** mostró la banda de absorción característica de carbonilo de cetona en 1609 cm^{-1} ; además otra banda de absorción en 2124 cm^{-1} , característica del grupo diazo. Su espectro de masas presentó un pico en m/z 136

correspondiente al ión molecular (M^+) y que está acorde con el peso molecular de **106**. En su espectro de RMN de 1H de **106** se observó una señal simple en 5.58 ppm asignada al protón $CH=N_2$. También se observó una señal doble dobleteada en 6.67 ppm ($J = 4.5$ y 0.9 Hz) asignada al protón **HC-4** del furano debido al acoplamiento con el protón **HC-5** que se observó como una señal múltiple en 7.44-7.45 ppm, y al acoplamiento con el protón **HC-2** que se observó como otra señal doble dobleteada en 7.91 ppm ($J = 1.5$ y 0.9 Hz).

De forma similar, el espectro de IR de **107** mostró la banda de carbonilo de cetona en 1597 cm^{-1} y la banda correspondiente al grupo diazo en 2108 cm^{-1} . Su espectro de masas presentó un pico en m/z 152 correspondiente al ión molecular (M^+) y que está acorde con el peso molecular de **107**. En su espectro de RMN de 1H de **107**, el protón de $CH=N_2$ se observó como una señal simple en 5.74 ppm. Los protones **HC-5**, **HC-4** y **HC-2** del anillo de tiofeno se observaron como tres señales dobles dobleteadas en 7.33 ppm ($J = 5.1$ y 3.0 Hz), 7.41 ppm ($J = 5.1$ y 1.2 Hz) y 7.88 ppm ($J = 3.1$ y 1.2 Hz), respectivamente.

La alquilación oxidativa de los compuestos **108** y **109** con 1.3 equivalentes de cianometilxantato $[CNCH_2SC(S)OEt]$ y 1.3 equivalentes de DLP en 1,2-dicloroetano a reflujo dio los nitrilos **110** y **111**, respectivamente (Esquema 30). En ambos casos se recuperó parte de la materia prima. Con objeto de mejorar el rendimiento de esta reacción, en otro experimento se aumentaron los equivalentes del xantato (hasta 1.7 equivalentes) y DLP (hasta 1.8 equivalentes), pero los rendimientos fueron similares; además, la purificación de los productos correspondientes fue más difícil de realizar debido al exceso de los reactivos sin reaccionar.

El espectro de IR del nitrilo **110** mostró una banda de absorción en 1738 cm^{-1} característica de carbonilo de éster y otra banda en 2257 cm^{-1} correspondiente al grupo nitrilo. Su espectro de masas mostró un pico en m/z 179 correspondiente al ión molecular (M^+) y que está acorde con el peso molecular de **110**. En su espectro de RMN de 1H de **110** se observaron dos señales simples en 3.45 ppm y 3.77 ppm que integran cada una para dos protones asignadas a los metilenos de los grupos $-CH_2CO_2Me$ y $-CH_2CN$; otra señal simple en 3.71 ppm que integra para tres protones asignada al metoxilo. Los protones **HC-4** y **HC-5** del furano se observaron como dos señales dobles en 6.35 ppm ($J = 2.1$ Hz) y 7.35 ppm ($J = 1.8$ Hz), respectivamente.

De forma similar a **110**, el espectro de IR del nitrilo **111** mostró la banda de carbonilo de éster en 1736 cm^{-1} y la banda correspondiente al nitrilo en 2254 cm^{-1} . Su espectro de masas mostró un pico en m/z 195 correspondiente al ión molecular (M^+) y que está acorde con el peso molecular de **111**. En el espectro de RMN de ^1H de **111**, los protones de los metilenos de los grupos $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ y $-\text{CH}_2\text{CN}$ se observaron como dos señales simples en 3.63 ppm y 3.9 ppm, respectivamente; el metoxilo se observó como señal simple en 3.71 ppm que integra para tres protones. Los protones **HC-4** y **HC-5** del tiofeno se observaron como dos señales dobles en 6.94 ppm ($J = 5.4\text{ Hz}$) y 7.21 ppm ($J = 5.1\text{ Hz}$), respectivamente.

Posteriormente, la reducción de los nitrilos, **110** y **111**, con NaBH_4 y $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ en presencia de Boc_2O dio las *N*-Boc aminas **112** y **113**, respectivamente (Esquema 30).

El espectro de IR de la amina protegida **112** mostró la banda de absorción característica de carbonilo de éster en 1738 cm^{-1} y otra banda en 1713 cm^{-1} correspondiente al carbonilo de carbamato. Su espectro de masas presentó un pico en m/z 283 correspondiente al ión molecular (M^+) y está acorde con el peso molecular de **112**. En el espectro de RMN de ^1H de **112** se observó una señal simple en 1.43 ppm para los protones del grupo *t*-Bu; una señal triple en 2.79 ppm ($J = 6.6\text{ Hz}$) y otra múltiple en 3.35 ppm asignadas a protones de los metilenos $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHR}$, respectivamente; una señal ancha en 4.85 ppm que integra para un protón que intercambia con agua deuterada (D_2O) asignada al protón de la amina; otra señal simple en 3.7 ppm que integra para tres protones asignada al metoxilo. Los protones **HC-4** y **HC-5** del furano se observaron como dos señales dobles en 6.3 ppm ($J = 2.1\text{ Hz}$) y 7.29 ppm ($J = 1.8\text{ Hz}$), respectivamente.

De forma similar a la amina **112**, el espectro de IR de la amina protegida **113** mostró la banda de absorción característica de carbonilo de éster en 1738 cm^{-1} y otra banda en 1713 cm^{-1} correspondiente al carbonilo de carbamato. Su espectro de masas presentó un pico en m/z 299 correspondiente al ión molecular (M^+) y está acorde con el peso molecular de **113**. En el espectro de RMN de ^1H de **113**, los protones del grupo *t*-Bu se observaron como una señal simple en 1.43 ppm; los metilenos $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHR}$ se observaron como una señal triple en 2.97 ppm ($J = 6.6\text{ Hz}$) y otra múltiple en 3.35 ppm, respectivamente; el protón de la amina se observó como una señal ancha en 4.84 ppm que intercambia con agua deuterada (D_2O); los tres protones del metoxilo se observaron como otra señal simple en 3.7 ppm. Los

protones **HC-4** y **HC-5** del tiofeno se observaron como dos señales dobles en 6.9 ppm ($J = 5.1$ Hz) y 7.12 ppm ($J = 5.1$ Hz), respectivamente.

Como último paso de esta síntesis, se llevó a cabo el cierre de anillo de azepinona de los precursores **112** y **113** a través de la secuencia de desprotección del grupo Boc con TFA en cloruro de metileno, seguido por el tratamiento con 9 equivalentes de K_2CO_3 en solución de metanol, para obtener los productos **14** y **15**, respectivamente (Esquema 30).

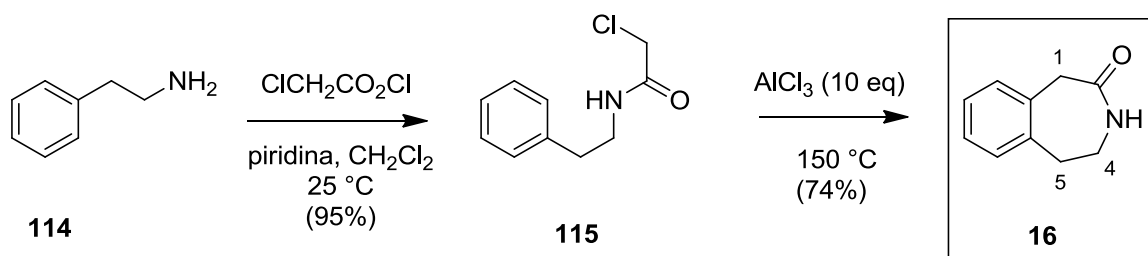
El espectro de IR de la furoazepinona **14** mostró una banda de absorción en 1662 cm^{-1} característica de carbonilo de lactama. Su espectro de masas presentó un pico en m/z 151 correspondiente al ión molecular (M^+) y que está acorde con el peso molecular de **14**. En el espectro de RMN de 1H (500 MHz) de **14** se observó una señal simple ancha en 3.84 ppm asignada al metileno **H₂C-4**; los protones del metileno **H₂C-7** se observaron como una señal cuádruple ancha centrada en 3.56 ppm debido al acoplamiento con los protones del metileno **H₂C-8** que aparecen como una señal triple ancha centrada en 2.84 ppm y al acoplamiento con el protón de la amida que se observó como una señal simple ancha en 6.7 ppm que intercambia con D_2O . Los protones **HC-3** y **HC-2** del anillo de pirrol se observaron en 6.17 ppm ($J = 1.5$ Hz) y 7.26 ppm ($J = 2.0$ Hz) como dos señales dobles, respectivamente.

De forma similar a la furoazepinona **14**, el espectro de IR de la tienoazepinona **15** mostró la banda de carbonilo de lactama en 1692 cm^{-1} . Su espectro de masas presentó un pico en m/z 167 correspondiente al ión molecular (M^+) y que está acorde con el peso molecular de **15**. En el espectro de espectro RMN de 1H (500 MHz) de **15**, los protones del metileno **H₂C-4** se observaron como una señal simple ancha en 3.74 ppm; los protones del metileno **H₂C-7** se observaron como una señal cuádruple ancha centrada en 3.64 ppm debido al acoplamiento con los protones del metileno **H₂C-8** que aparecen como una señal triple ancha centrada en 3.05 ppm y al acoplamiento con el protón de la amida que se observó como una señal simple ancha en 6.54 ppm que intercambia con D_2O . Los protones **HC-3** y **HC-2** del anillo de pirrol se observaron en 6.72 ppm ($J = 5.5$ Hz) y 7.09 ppm ($J = 5.0$ Hz) como dos señales dobles, respectivamente.

4.4. Síntesis de la 3-benzazepinona (**16**)

El compuesto **16** se sintetizó de acuerdo con la ruta sintética que se muestra en el Esquema 31, la cual involucra la alquilación intramolecular tipo Friedel-Crafts del precursor **115**,⁵² como paso clave.

De esta manera, la amida **115** se preparó, en buen rendimiento (95%), mediante la N-acilación de la feniletilamina **114** con cloruro de 2-cloroacetilo y piridina (1.2 equivalentes) en cloruro de metileno a temperatura ambiente. Posteriormente, **115** se trató con 10 equivalentes de cloruro de aluminio anhidro (99.99%) a 150 °C para dar lugar a la formación del producto **16** con un 74% de rendimiento.



Esquema 31

El espectro de IR de **16** muestra la banda de absorción característica de carbonilo de amida en 1689 cm^{-1} . En su espectro de RMN de ^1H de **16** se observó una señal simple en 3.84 ppm asignada los dos protones de metileno $\text{H}_2\text{C}-1$; una señal cuádruple ancha centrada 3.57 ppm asignada a los protones del metileno $\text{H}_2\text{C}-4$ debido al acoplamiento con los protones del metileno $\text{H}_2\text{C}-5$ que aparecen como una señal triple ancha en 3.11 ppm; los protones del anillo de benceno se observaron como un conjunto de señales múltiples que integran para cuatro protones centradas en 7.15 ppm. En su espectro de masas este compuesto muestra el ion molecular en m/z 161, el cual está acorde con el peso molecular del producto.

5. PRUEBAS DE CITOTOXICIDAD

La evaluación de la capacidad inhibitoria *in vitro* de los compuestos **12**, **81**, **13-16** se llevó a cabo, en el laboratorio de pruebas de actividad biológica del instituto de química de la UNAM. Las líneas celulares cancerosas humanas utilizadas fueron: **PC-3**, **U-251**, **K-652**, **MCF-7** y **SKLU**. Todos los compuestos se evaluaron de forma preliminar a la concentración de 50 μM en DMSO mediante la técnica de la sulforhodamida (SBR).

Los resultados preliminares de inhibición del crecimiento celular muestran que los compuestos **12** y **81** inhiben la proliferación en las cinco líneas celulares. Sin embargo, los compuestos **13** y **16** sólo inhibieron el crecimiento en la línea celular K-562 (Tabla 8).

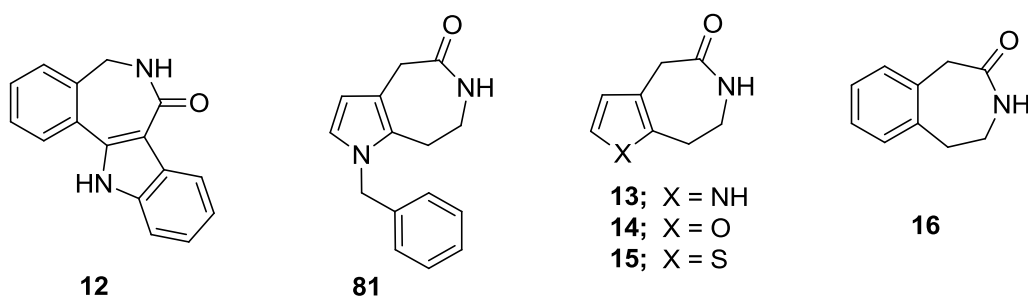


Tabla 8. Porcentaje de inhibición a 50 μM de los compuestos **12**, **81**, **13-16**.

Comp.	U-251	PC-3	K-562	HCT-15	MCF-7	SKLU
12	96.75	74.31	42.43	–	95.97	52.76
81	96.6	75.2	89.61	–	100	61.77
13	7.0	30.31	65.01	30.16	17.72	30.16
14	14.7	7.4	SA	1.2	SA	1.2
15	14.2	8.3	SA	SA	SA	6.5
16	10.76	22.04	52.84	28.66	13.8	28.61

≤ 50 , no activo; SA = sin actividad.

El siguiente paso fue la evaluación de la actividad citotóxica (IC_{50}) de los compuestos **12**, **13**, **16** y **81**, los cuales presentaron un porcentaje de inhibición a la concentración de 50 μM \geq al 50%. Sin embargo, ninguno de los compuestos evaluados presentó actividad citotóxica en las líneas celulares cancerosas mencionadas ($\text{IC}_{50} > 100$).

6. CONCLUSIONES

Se logró la síntesis de la pirroloazepinona **13** a través de una nueva ruta sintética que involucra la homologación de ácidos carboxílicos, sustitución oxidativa aromática vía radicales y lactamización intramolecular de los precursores correspondientes.

En una aplicación de esta metodología, se desarrolló la síntesis de los análogos bioisostéricos de la pirroloazepinona **13**, la furoazepinona **14** y la tienoazepinona **15**.

Se realizó la síntesis de la indolobenzazepinona **12** y la 3-benzazepinona **16** a través de la adaptación de las metodologías correspondientes descritas en la literatura.

Los compuestos sintetizados no mostraron actividad citotóxica en las líneas celulares cancerosas probadas.

La funcionalización racional de la pirroloazepinona **13** podría dar lugar a derivados con actividad citotóxica, puesto que este tipo de sistemas forman parte del farmacóforo de moléculas con actividad citotóxica, tal como las paulonas, **10** y **11**, y el compuesto líder **2**.

7. PARTE EXPERIMENTAL

7.1. Información general

Los matraces, barras de agitación y agujas se secaron en la estufa a 100 °C durante un tiempo mínimo de 2 horas. Los disolventes anhidros fueron secados de la siguiente manera: El cloruro de metileno (CH_2Cl_2), DCE, DMF y piridina se secaron con hidruro de calcio durante 12 horas en atmósfera de argón, destilándose antes de su uso. El THF y éter dietílico (Et_2O) se secaron y destilaron de Na/benzofenona antes de su uso. El metanol y etanol fueron comprados de Aldrich y usados sin ningún tratamiento. El diazometano se preparó de la *N*-metil-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamida “Diazald” con hidróxido de potasio en una mezcla de EtOH/ H_2O y se destiló como una solución etérea antes de su uso con la ayuda de un equipo de destilación Diazald Kit, de acuerdo con la metodología descrita en la literatura.⁵² El *n*-butillitio se tituló con ácido bifenílacético antes de su uso. Todas las reacciones se realizaron en condiciones anhidras y atmósfera inerte (con una pequeña presión estática positiva de argón). El enfriamiento externo a 0 °C y -70 °C se proporcionó mediante un baño frigorífico de hielo-sal y hielo seco-acetona, respectivamente. El calentamiento externo se suministró con mantillas de calentamiento. Los productos fueron purificados por cromatografía en columna empleando Gel de Sílice 60 (MN Kiesegel 60, malla 230-400 ASTM) y mezclas de hexano/acetato de etilo como eluyente. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Melt-temp II en °C, con tubo capilar abierto a velocidades de calentamiento de 40 y 50, y no están corregidos.

Los espectros de IR se obtuvieron en un espectrofotómetro FT-IR Nicolet Magna 750. Los espectros de EM se realizaron en un espectrómetro JOEL JMS-AX505HA por impacto electrónico de alta resolución a 70 eV. Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se realizaron en espectrómetros: Varian United, Varian VXR, los cuales operan a una frecuencia de 300 MHz para ^1H y a 75 MHz para ^{13}C utilizando como referencia interna tetrametilsilano (TMS) y como disolvente cloroformo deuterado (CDCl_3). Los desplazamientos químicos (δ) están expresados en partes por millón (ppm). Los símbolos empleados en la descripción de los espectros de RMN representan: s = señal simple, d = señal doble, t = señal triple, q = señal cuádruple, m = señal múltiple.

7.2. Técnicas de Preparación

7.2.1. 1-(Fenilsulfonil)-1*H*-indol-3-carbaldehído (71)

A una mezcla de 11.95 g (0.082 mol) de indol-3-carboxaldehído, 9.65 g (0.241 mol) de NaOH y 1.09 g (3.21 mmol) de sulfato ácido de tetrabutilamonio en 100 mL de CH₂Cl₂, se le adicionaron lentamente 17.16 g (0.097 mol) de cloruro de bencensulfonilo. La mezcla de reacción se agitó por 2 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla se trató con 70 mL de agua destilada. La fase orgánica se separó y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó al vacío y el producto se purificó por cromatografía en columna utilizando como sistema de elusión hexano-AcOEt (8:2), se obtuvieron 9.0 g (70%) del producto como un sólido de color amarillo claro. Punto de fusión 158-160 °C (lit.³⁴ 160 °C)

7.2.2. Ácido 1-fenilsulfonil-1*H*-indol-3-carboxílico (65)

A una solución de 9.0 g (31 mmol) de **71** en 150 mL de acetona seca a 20 °C, se le adicionaron lentamente 12 mL de reactivo de Jones. La mezcla de reacción se agitó por 4 horas a 20 °C. En seguida, la reacción se trató con 100 mL de agua destilada. El producto se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos se juntaron y se secaron con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó al vacío y el producto se recristalizó de etanol para obtener 6.5 g (83%) en forma de cristales blancos. Punto de fusión 230-233 °C (lit.³⁴ 232 °C)

7.2.3. Alcohol 2-yodobencílico (73)

Una solución de 5.0 g (20 mmol) de ácido 2-yodobenzoico en 80 mL de THF se adicionó a una dispersión de 1.5 g (40 mmol) de LiAlH₄, en 50 mL de THF, a 0 °C. La reacción se agitó por 3 horas a 0 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se trató con una solución acuosa de NaOH al 20% para destruir el exceso de LiAlH₄. Las sales de aluminio se filtraron y lavaron con éter dietílico. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó al vacío. El producto se recristalizó de acetato de etilo para obtener 3.74 g (80%) del producto como un sólido blanco. Punto de fusión 88-91 °C (lit.⁵³ 89 °C)

7.2.4. Metilsulfonato de 2-yodobencilo (74)

A una solución de 15.8 g (67.5 mmol) de **73** y 11.3 mL (8.2 g, 81 mmol) de Et₃N seca, en 350 mL de CH₂Cl₂, a 10 °C, se le adicionaron lentamente 5.7 mL (8.5 g, 74 mmol) de cloruro de metansulfonilo. La mezcla de reacción se agitó por 3 horas. Después, la mezcla se trató con 100 mL de agua destilada. La fase orgánica se separó y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó al vacío obteniendo 21.0 g (98%) del producto como un aceite incoloro.

7.2.5. 2-Yodobencilazida (75)

A una solución de 21.0 g (0.067 mol) de **74** en 330 mL de DMSO, se le adicionaron 6.58 g (0.101 mol) de azida de sodio. La mezcla de reacción se agitó por 16 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla de reacción se trató con 250 mL de agua destilada. El producto se extrajo con una mezcla de hexano-éter dietílico (1:1) (2 x 250 mL). Los extractos orgánicos se juntaron y se secaron con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó al vacío obteniendo 13.87 g (80%) del producto como un aceite incoloro.⁵³

7.2.6. 2-Yodobencilamina (66)

A una solución de 17.4 g (0.067 mol) de **75** en 100 mL de THF, se le adicionaron 17.7 g (0.067 mol) de Ph₃P y 2 mL de agua destilada. La reacción se agitó por 24 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida. Después, el producto se purificó por cromatografía en columna utilizando como sistema de elución hexano-AcOEt-Et₃N (50:40:10) para obtener 9.3 g (60%) del producto como un aceite amarillo claro.⁵³

7.2.7. 1-Fenilsulfonil-*N*-(2-yodobencil)-1*H*-indol-3-carboxamida (67)

A una solución de 3.0 g (10.5 mol) de **65**, 1.66 g (13.6 mmol) de DMAP, 2.38 g (11.5 mmol) de DCC en 100 mL de CH₂Cl₂ a 0 °C, se le adicionó otra solución de 2.9 g (12.6 mmol) de **66** en 20 mL de cloruro de metileno. La mezcla de reacción se agitó por 6 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el producto se purificó por cromatografía en columna utilizando como sistema de elución hexano-AcOEt (7:3) obteniendo 4.3 g (80%) del producto como un sólido blanco. Punto de fusión 208 °C (lit.³⁴ 204-206 °C)

7.2.8. (1-Fenilsulfonyl-1*H*-indol-3-carbonil)(2-yodobencil)carbamato de *tert*-butilo (68)

A una solución de 0.480 g (0.929 mmol) de **67**, 0.117 g (1 mmol) de DMAP y 0.14 mL (1 mmol) de Et₃N en 15 mL de acetonitrilo a 0 °C, se le adicionaron 0.251 g (1.2 mmol) de Boc₂O. La mezcla de reacción se agitó por 16 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía en columna utilizando como mezcla eluyente hexano-AcOEt (9:1) para obtener 0.45 g (78%) del producto como un sólido color blanco.

Punto de fusión 88 °C (lit.³⁴ 85-87 °C).

7.2.9. 6-Boc-12-fenilsulfonyl-7-oxo-5,6,7,12-tetrahidroindolo[3,2-*d*][2]-benzazepinona (69)

Una mezcla de 0.154 g (0.25 mmol) de **68**, 13 mg (.05 mmol) de Ph₃P, 11.2 mg (0.05 mmol) de Pd(OAc)₂ (acetato de paladio) y 138 mg (0.5 mmol) de Ag₂CO₃ en 5 mL de DMF se agitó por 2 horas a 120 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se filtró sobre Celita. El disolvente se evaporó al vacío y el producto se purificó por cromatografía en columna utilizando como mezcla eluyente hexano-AcOEt (9:1) para obtener 50 mg (40%) del producto como un sólido.

Punto de fusión 156 °C (lit.³⁴ 154 °C).

7.2.10. 5,12-Dihidroindolo[3,2-*d*][2]benzazepin-7(6*H*)-ona (12)

A una solución de 50 mg (0.1 mmol) de **69**, en 5 mL de CH₂Cl₂, a 0 °C, se le adicionaron 1.5 mL de TFA. La mezcla de reacción se agitó por 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente y el exceso de TFA se evaporaron al vacío. En seguida, el residuo se disolvió con 5 mL de metanol y se trató con 0.5 mL de una solución acuosa de NaOH 2*N*. La mezcla de reacción se llevó a reflujo y se mantuvo así por 2 horas. En seguida, el metanol se evaporó a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía en columna utilizando como mezcla eluyente CH₂Cl₂-MeOH (98:2) obteniendo 10 mg (40%) del producto como un sólido blanco.

Punto de fusión > 208 °C (lit.³⁴ > 210).

7.2.11. 1*H*-Pirrol-3-carboxilato de etilo (82)

Una solución de 4.68 g (24 mmol) de TosMIC y 1.9 g (19 mmol) de acrilato de etilo en 95 mL de Et₂O/DMSO (1:1) se adicionó lentamente a una suspensión de 0.96 g (24 mmol) de hidruro de sodio (NaH, al 60% en aceite mineral) en 38 mL de Et₂O a 0 °C. La reacción fue exotérmica. Después de 6 horas en agitación a 0 °C, la mezcla de reacción se trató con 50 mL agua destilada y se agitó por 15 minutos. El producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos se juntaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando como mezcla eluyente hexano-AcOEt (8:2) obteniéndose 2.0 g (75%) del producto como un aceite ligeramente amarillo.³⁹

7.2.12. 1-Bencil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo (77)

A una suspensión de 1.6 g (38 mmol) de NaH (al 60% en aceite mineral) en 30 mL de DMF, se le adicionó lentamente una solución de 2.6 g (19 mmol) de **82** en 10 mL de DMF a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó por 40 minutos y, a continuación, se le adicionaron lentamente 3.42 g (20 mmol) de bromuro de bencilo. La reacción se agitó durante 4 horas. La mezcla se trató con 80 mL de agua destilada y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 X 80 mL). Los extractos se juntaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando como mezcla eluyente hexano-AcOEt, (9:2) para obtener 3.0 g (70%) del producto como un aceite ligeramente amarillo.⁴⁰

7.2.13. 1-Bencil-2-cianometil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo (78)

A una solución a reflujo de 4.58 g (20 mmol) de **77** y 4.2 g (26 mmol) de cianometilxantato en 120 mL de 1,2-dicloroetano, se le adicionaron 6 porciones de DLP (de 1.7 g cada una) por 6 horas. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo por una hora más. En seguida, el disolvente se evaporó a presión reducida y el producto se separó y se purificó por cromatografía en columna utilizando como mezcla eluyente hexano-AcOEt, (8:2) para obtener 4.0 g (77%) del producto.⁴²

El cianometil-xantato [CNCH₂SC(S)OEt] se preparó de la siguiente manera: a una suspensión de 10.4 g (65 mmol) de la sal potasio del ácido *O*-etil-xántico en 50 mL de acetonitrilo, se le adicionaron 3.7 g (50 mmol) de 2-cloroacetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó por 3 horas. En seguida, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con 100 mL de éter dietílico y el sólido se filtró sobre Celita. El disolvente se evaporó al vacío y el producto se purificó por cromatografía en columna utilizando como mezcla eluyente hexano-AcOEt, (9:1) para obtener 7.8 g (98%) del producto como un aceite ligeramente amarillo.

7.2.14. 1-Bencil-2-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil}-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo (84)

A una solución de 4.18 g (15.5 mmol) de **78**, 6.8 g (31.1 mmol) de Boc₂O, 3.7 g (15.5 mmol) de NiCl₂·6H₂O en 93 mL de MeOH a 0 °C, se le adicionaron 4.12 g (109 mmol) de NaBH₄ (en ocho porciones de 0.51 g c/u en intervalos de 3-5 minutos). La reacción fue exotérmica en cada adición. La mezcla de reacción se agitó por 16 horas, dejando que la temperatura se incrementara gradualmente hasta alcanzar la temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se le adicionaron 50 mL de AcOEt y la mezcla se filtró sobre Celita y el precipitado se lavó con más AcOEt. La fase orgánica se concentró a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía en columna utilizando como mezcla eluyente hexano-AcOEt (8:2) para obtener 4.6 g (80%) del producto como un aceite transparente viscoso.

IR (KBr) ν_{max} : 3363, 2977, 2935, 1706, 1503, 1452, 1367, 1255, 1230, 1172, 1137 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.40 (s, 9H), 3.08 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.29 (q, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.26 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.0 (s amplio, intercambia con D₂O, NH de carbamato), 5.11 (s, 2H), 6.53 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.01-7.04 (m, Ar H, 2H), 7.26-7.33 (m, Ar H, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 14.4, 25.4, 28.3, 40.4, 50.4, 59.4, 60.3, 79.0, 109.8, 113.3, 121.3, 126.5, 127.7, 128.8, 136.8, 137.0, 156.1, 156.4.

EM (IE) *m/z*: 372 (M⁺, 1), 255 (M⁺-117, 100), 91 (M⁺-281, 99).

7.2.15. Ácido 1-bencil-2-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil}-1*H*-pirrol-3-carboxílico (85)

A una mezcla de 1.52 g (4 mmol) de **84** en 80 mL de EtOH/H₂O (1:1), se le adicionaron 20 mL de una solución acuosa de KOH al 10%, y la reacción se llevó a reflujo por 16 horas. El etanol se evaporó a presión reducida y la fase acuosa se acidificó con una solución acuosa de HCl al 10% hasta pH = 1. El producto se extrajo con éter dietílico (2 x 25 mL). Los extractos orgánicos se juntaron y se secaron con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó al vacío, obteniendo 1.1 g (81%) del producto como un sólido blanco.

Punto de fusión 150 °C.

IR (KBr) ν_{max} : 3375, 3060, 2986, 2935, 1684, 1663, 1547, 1523, 1505, 1255 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1.41 (s, 9H), 3.1 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.29-3.35 (m, 2H), 4.95 (s amplio, intercambia con D₂O, NH de carbamato), 5.14 (s, 2H), 6.55 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7.04 -7.06 (m, Ar H, 2H), 7.27-7.35 (m, Ar H, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 25.6, 28.3, 40.2, 50.5, 79.2, 110.6, 112.4, 121.7, 126.6, 127.8, 128.8, 136.9, 138.0, 156.1, 170.3.

EM (IE) m/z : 344 (M⁺, 1), 227 (M⁺-117, 80), 146 (M⁺-146, 100).

7.2.16. 1-Bencil-6,7-dihidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]pirimidin-4(5*H*)-ona (87)

A una solución de 0.344 g (1 mmol) de **85** en 5 mL de THF a 0 °C, se le adicionaron 0.4 g (1.5 mmol) de Ph₃P y 0.26 g (1.5 mmol) de NBS. La mezcla de reacción se agitó por 15 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía en columna utilizando como mezcla eluyente hexano-AcOEt (8:2) para obtener 0.22 g (98%) del producto.

IR (KBr) ν_{max} : 3423, 2932, 1651, 1506, 1423, 1354, 1023, 1002, 730 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 2.69 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.53 (td, $J = 6.6$ y 2.7 Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 5.52 (s amplio, intercambia con D₂O, NH de lactama), 6.61-6.63 (m, 2H), 7.02-7.05 (m, Ar H, 2H), 7.28-7.37 (m, Ar H, 3H).

EM (IE) m/z : 226 (M⁺, 100), 197 (M⁺-29, 89), 91 (M⁺-135, 95).

7.2.17. {2-[1-bencil-3-(hidroximetil)-1*H*-pirrol-2-il]etil}carbamato de *tert*-butilo (**88**)

A una suspensión de 0.23 g (6 mmol) de LiAlH₄ en 5 mL de éter dietílico a 0 °C, se le adicionó una solución de 1.15 g (3 mmol) de **84** en 5 mL de éter dietílico. La mezcla de reacción se agitó por 3 horas a 0 °C. En seguida, la reacción se trató sucesivamente con 0.23 mL de agua destilada, 0.23 mL de una solución acuosa de NaOH al 15% y 0.7 mL de agua destilada. La reacción se agitó durante una hora más y después se diluyó con 10 mL de AcOEt. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con más AcOEt. La fase orgánica se concentró a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía en columna utilizando como mezcla eluyente hexano-AcOEt (7:3) para obtener 0.7 g (70%) del producto como un aceite transparente viscoso.

IR (KBr) ν_{max} : 3362, 2974, 2932, 1695, 1500, 1452, 1364, 1277, 1250, 1171 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1.42 (s, 9H), 2.03 (s amplio, intercambia con D₂O, -OH), 2.73 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.12-3.14 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 5.0 (s amplio, intercambia con D₂O, NH de carbamato), 5.05 (s, 2H), 6.17 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.99-7.01 (m, Ar H, 2H), 7.24-7.32 (m, Ar H, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 24.7, 28.3, 40.5, 50.5, 57.7, 79.2, 108.2, 121.0, 121.7, 126.4, 127.5, 127.9, 128.7, 138.1, 156.0.

EM (IE) *m/z*: 330 (M⁺, 3), 200 (M⁺-130, 67), 91 (M⁺-239, 100).

7.2.18. [2-(1-Bencil-3-formil-1*H*-pirrol-2-il)etil]carbamato de *tert*-butilo (**89**)

A una solución de 0.7 g (2.12 mmol) de **88** en 5 mL CH₂Cl₂ a 0 °C, se le adicionaron 1.6 g (4.24 mmol) de PDC. La temperatura de la mezcla de reacción se dejó que se incrementara a temperatura ambiente y se agitó por 5 horas. En seguida, la mezcla se diluyó con 10 mL de éter etílico y se filtró sobre Celita. La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna utilizando como mezcla eluyente hexano-AcOEt (8:2) para obtener 0.57 g (83%) del producto como un aceite transparente viscoso.

IR (KBr) ν_{max} : 3349, 2976, 2934, 1702, 1659, 1504, 1453, 1395, 1365 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1.41 (s, 9H), 3.08 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.27 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.9 (s amplio, intercambia con D₂O, NH de carbamato), 5.14 (s, 2H), 6.6 (s, 2H), 7.05-7.07 (m, Ar H, 2H), 7.28-7.36 (m, Ar H, 3H), 9.8 (s, CHO, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 25.3, 28.3, 40.3, 50.2, 79.3, 110.1, 122.8, 123.2, 126.6, 127.9, 128.9, 136.4, 137.7, 156.0, 186.2.

EM (IE) *m/z*: 328 (M⁺, 1), 227 (M⁺ - 101, 100).

7.2.19. **Ácido 1-bencil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (96)**

A una mezcla de 1.7 g (7.4 mmol) de **77** en 148 mL de EtOH/H₂O (1:1), se le adicionó 37 mL de una solución acuosa de KOH al 10%, y la reacción se llevó a reflujo por 16 horas. El etanol se evaporó a presión reducida y la solución residual se acidificó con una solución acuosa de HCl 2*N* hasta pH = 1. El producto se extrajo con éter dietílico (2 x 90 mL). Los extractos se juntaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 1.24 g (84%) del producto como un sólido blanco.

Punto de fusión 88-92 °C.

IR (KBr) *v*_{max}: 3031, 1655, 1538, 1445, 1388, 1350, 1244, 958, 743, 726 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃ + DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 5.05 (s, 2H), 6.57 (dd, *J* = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 6.64 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.13-7.17 (m, 2H), 7.28-7.36 (m, 4H).

RMN ¹³C (CDCl₃ + DMSO-d₆, 75 MHz) δ: 53.1, 109.9, 116.0, 121.5, 124.1, 125.8, 126.7, 126.4, 128.2, 128.9, 136.2, 166.0.

EM (IE) *m/z*: 201 (M⁺, 84), 91 (M⁺ - 110, 100).

7.2.20. **2-(1-Bencil-1*H*-pirrol-3-il)acetato de etilo (93) por homologación del compuesto (96)**

A una solución de 4 g (20 mmol) de **96** en 100 mL de THF anhidro, se le adicionaron 3.3 mL de Et₃N y 2.6 g de cloroformiato de etilo a 0 °C. La reacción se agitó por 30 minutos y después se le adicionó un exceso de una solución etérea de diazometano (3-5 equivalentes) a 0 °C. La reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó por 16 horas. El exceso de diazometano y el disolvente se evaporaron al vacío. El residuo se disolvió con 100 mL de EtOH-1,4-dioxano (2:1) y se trató con 10 g de Ag₂O. La mezcla de reacción se llevó a reflujo por 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró sobre Celita y el disolvente se

evaporó al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna utilizando como mezcla eluyente hexano-AcOEt (9:1) para obtener 0.25 g (5%) del producto como un aceite transparente.

IR (película) ν_{\max} : 2981, 2932, 1733, 1499, 1451, 1346, 1302 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 3.46 (s, 2H), 4.14 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.99 (s, 2H), 6.10-6.11 (m, 1H), 6.58-6.61 (m, 2H), 7.09-7.13 (m, 2H), 7.23-7.34 (m, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 14.1, 33.1, 53.3, 60.4, 109.3, 115.9, 119.9, 121.1, 127.0, 127.6, 128.6, 137.9, 172.4.

EM (IE) m/z : 243 (M^+ , 53), 170 ($\text{M}^+ - 73$, 100), 91 ($\text{M}^+ - 152$, 63)

7.2.21. 2-(1-Bencil-1H-pirrol-3-il)-2-oxoacetato de etilo (100)

A una solución de 2.8 g (17 mmol) de 2-oxo-2-(1H-pirrol-3-il)acetato de etilo, previamente preparado de acuerdo a la metodología descrita por Bray,⁴⁸ en 35 mL de DMF a 0 °C, se le adicionaron en tres porciones, 0.81 g (20.4 mmol) de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral). La mezcla de reacción se agitó por 45 minutos a 0 °C y, en seguida, se le adicionaron lentamente 3.77 g (22.1 mmol) de bromuro de bencilo. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. A continuación, 20 mL de agua destilada helada (~5 °C) se adicionaron lentamente a la mezcla de reacción y se agitó por 15 minutos. En seguida, se le adicionó otra porción de 80 mL de agua destilada y el producto se extrajo con AcOEt (2 x 50). Los extractos orgánicos se juntaron, se lavaron con 35 mL de agua destilada y se secaron con Na_2SO_4 anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía en columna utilizando como mezcla eluyente hexano-AcOEt, (8:2) para obtener 4.0 g (91%) del producto como un sólido oscuro.

IR (KBr) ν_{\max} : 3120, 2983, 1731, 1656, 1526, 1271, 1239, 1159, 1032, 713 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 4.35 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 6.65 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.14-7.18 (m, 2H), 7.31-7.39 (m, 3H), 7.74 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 14.0, 54.0, 61.9, 111.1, 121.6, 123.3, 127.3, 128.3, 129.0, 130.6, 135.9, 163.0, 178.3.

EM (IE) m/z : 257 (M^+ , 2), 184 ($\text{M}^+ - 73$, 100), 91 ($\text{M}^+ - 166$, 80)

7.2.22. (1-Bencil-1*H*-pirrol-3-il)acetato de etilo (93) por hidrogenólisis del compuesto (100)

A una solución de 4.0 g (15.5 mmol) **100** en 46 mL de 1,4-dioxano, se le adicionaron 1.6 g (10% peso-peso) de Pd/C y una solución de 8.4 g (78 mmol) de NaH₂PO₂·H₂O en 7.5 mL de agua destilada. La mezcla de reacción se llevó a reflujo por 4 horas. Posteriormente, el reflujo se suspendió, se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se adicionó otra porción de 1.6 g (10% peso-peso) de Pd/C y otra solución de 8.4 g de NaH₂PO₂·H₂O en 7.5 mL de agua. La mezcla se llevó a reflujo por 4 horas más. En seguida, la mezcla de reacción se enfrió y se filtró sobre Celita, y el precipitado se lavó con más AcOEt. La fase orgánica se concentró a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía en columna utilizando como mezcla eluyente hexano-AcOEt, (9:1) para obtener 2.92 g (77%) del producto.

7.2.23. 2-[1-Bencil-2-(cianometil)-1*H*-pirrol-3-il]acetato de etilo (94) y 2-[1-Bencil-2,5-bis(cianometil)-1*H*-pirrol-3-il]acetato de etilo (101)

A una solución a reflujo de 2.92 g (12 mmol) de **94** y 2.92 g (18 mmol) de cianometilxantato en 25 mL de 1,2-dicloroetano, se le adicionaron 12 porciones de DLP (de 0.6 g cada una) por 12 horas. Después el reflujo se suspendió y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla de compuestos se separó y se purificó por cromatografía en columna utilizando como mezcla eluyente hexano-AcOEt, (9:1):

Compuesto (94)

Se obtuvo 1.5 g (44%) de **97** como un semisólido ligeramente amarillo.

IR (KBr) ν_{max} : 2923, 2852, 2249, 1730, 1495, 1446, 1302, 1269, 1210, 1113, 1034 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 3.45 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 4.15 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.12 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.01-7.06 (m, 2H), 7.28-7.36 (m, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 13.7, 14.1, 32.6, 51.2, 60.9, 109.3, 115.9, 116.2, 117.5, 122.7, 126.4, 127.9, 129.0, 136.8, 171.5.

EM (IE) m/z : 282 (M⁺, 40), 208 (M⁺ - 74, 58), 91 (M⁺ - 191, 100).

Compuesto (101)

Se obtuvo 0.57 g (14.5%) de **98** como un aceite amarillo viscoso.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 4.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.21 (s, 1H), 6.68–6.92 (m, 2H), 7.26–7.35 (m, 3H).

7.2.24. 2-(1-Bencil-2-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil}-1H-pirrol-3-il)acetato de etilo (**95**)

A una solución de 0.141 g (0.5 mmol) de **94**, 0.218 g (1 mmol) de Boc₂O y 0.117 g (0.5 mmol) de NiCl₂·6H₂O en 5 mL de MeOH a 0 °C, se le adicionaron en cuatro porciones 0.132 g (3.5 mmol) de NaBH₄. La reacción fue exotérmica en cada adición. La mezcla de reacción se agitó por 16 horas a temperatura ambiente. El metanol se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución resultante se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna utilizando como mezcla eluyente hexano-AcOEt (8:2) para obtener 0.154 g (79%) del producto deseado como un aceite transparente.

IR (Película) ν_{\max} : 3379, 2977, 2932, 1709, 1499, 1453, 1365, 1251, 1170, 1031 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.42 (s, 9H), 2.69 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.13-3.11 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 4.15 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.82 (s amplio, intercambia con D₂O, NH de carbamato), 5.05 (s, 2H), 6.10 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.98-7.00 (m, 2H), 7.23-7.32 (m, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 14.20, 24.83, 28.38, 32.66, 40.35, 50.64, 60.64, 79.10, 108.51, 114.06, 121.13, 126.41, 127.43, 128.70, 138.26, 155.92, 172.69.

EM (IE) m/z : 386 (M⁺, 10), 256 (M⁺–130, 44), 59 (M⁺–327, 96), 43 (M⁺–343, 100).

7.2.25. 1-Bencil-4,6,7,8-tetrahidropirrolo[2,3-*d*]azepin-5(1H)-ona (**81**).

Metodología I: Una mezcla de 0.154 g (0.4 mmol) de **95** y 2 mL de una solución acuosa de KOH al 10% en 8 mL de EtOH/H₂O (1:1) se llevó a reflujo por 16 horas. El etanol se evaporó a presión reducida y la fase acuosa se aciduló con una solución acuosa de HCl al 10% hasta pH = 1. El producto se extrajo con éter dietílico (2 x 25 mL). Los extractos

orgánicos se juntaron y se secaron con sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Posteriormente, el residuo se disolvió en 2 mL de cloruro de metileno y se trató con 0.6 mL de TFA a 0 °C. La reacción se agitó por 2 horas a temperatura ambiente. El exceso de TFA se neutralizó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. El producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. En seguida, el residuo se disolvió en 4 mL de cloruro de metileno y se le adicionaron 48 mg de DMAP y 84 mg de EDCI a 0 °C. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó por 16 horas. Después, se adicionaron 4 ml de agua destilada y la mezcla resultante se acidificó con una solución acuosa de HCl 2N hasta pH = 1. El producto se extrajo con cloruro de metileno (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna utilizando como mezcla eluyente hexano-AcOEt, (8:2) obteniéndose 38 mg (30% a partir de **95**) del producto como un sólido blanco.

Metodología II: A una solución de 1.23 g (3.18 mmol) de **95** en 32 mL de CH₂Cl₂ a 0 °C, se le adicionaron 9.5 mL de TFA. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó por 2 horas. El disolvente y el exceso de TFA se evaporaron al vacío. El residuo se disolvió en 32 mL de MeOH y se le adicionaron 3.82 g de K₂CO₃, y la mezcla se agitó por 16 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se trató con 60 mL de agua destilada. El producto se extrajo con AcOEt (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos se juntaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna utilizando como mezcla eluyente hexano/AcOEt, (8:2) para obtener 0.63 g (82% a partir de **95**) del producto.

Pf. 199-200 °C.

IR (KBr) ν_{\max} : 3209, 3087, 2905, 1667, 1490, 1444, 1400, 1356, 799, 721 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 2.61 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 5.98 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.06 (s amplio, intercambia con D₂O, NH de lactama), 6.60 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.95-6.98 (m, 2H), 7.22-7.33 (m, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 27.0, 34.7, 39.4, 50.5, 108.9, 111.5, 120.3, 125.8, 126.3, 127.4, 128.8, 137.8, 176.2.

EM (IE) m/z : 240 (M^+ , 78), 183 ($M^+ - 57$, 61), 91 ($M^+ - 149$, 100).

Análisis Elemental. Calculado para $C_{15}H_{16}N_2O$: C, 74.97; H, 6.71; N, 11.66; encontrado: C, 73.79; H, 6.80; N, 10.92.

7.2.26. 4,6,7,8-Tetrahidropirrollo[2,3-*d*]azepin-5(1*H*)-ona (13)

A una solución de 0.2 g (0.84 mmol) de **81** en 15 mL de THF a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, se le adicionaron 15 mL de amoniaco líquido y 0.1 g (4.1 mmol) de sodio metálico (en pequeños trozos). La mezcla se agitó por 30 minutos a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. En seguida, la reacción se trató con 0.4 g de cloruro de amonio sólido y la mezcla se llevó a temperatura ambiente gradualmente, permitiendo la evaporación del amoniaco líquido. 20 mL de salmuera se adicionaron a la mezcla y el producto se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 40 mL). Los extractos orgánicos se juntaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna utilizando como mezcla eluyente $CH_2Cl_2/MeOH$, (97:3) obteniéndose 70 mg (55%) del producto como un sólido blanco. Punto de fusión $> 210\text{ }^\circ\text{C}$.

IR (KBr) ν_{max} : 3241, 2886, 1669, 1479, 1428, 1353, 1139, 721 cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 2.76 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.47-3.53 (m, 2H), 5.81 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.54 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.17 (s amplio, intercambia con D_2O , NH de lactama), 10.01 (s amplio, intercambia con D_2O , NH de pirrol).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ : 27.3, 34.0, 38.8, 108.1, 109.1, 115.2, 124.6, 175.3.

EM (IE) m/z : 150 (M^+ , 76.8), 93 ($M^+ - 57$, 100).

Análisis Elemental. Calculado para $C_8H_{10}N_2O$: C, 63.98; H, 6.71; N, 18.65; encontrado: C, 63.61; H, 6.47; N, 18.88.

7.2.27. Ácido furan-3-carboxílico (104)

A una solución de 5 g (52 mmol) del furan-3-carbaldehído en 100 mL de éter dietílico a $5\text{ }^\circ\text{C}$, se le adicionaron 50 mL de una solución acuosa de ácido crómico 1.32*M*. La mezcla se agitó por 3 horas a $5\text{ }^\circ\text{C}$. En seguida, se le adicionaron 50 mL de agua destilada. La fase orgánica se separó, se lavó con 30 mL de agua destilado, se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó al vacío para obtener 3.2 g (55%) del producto como un sólido blanco. Punto de fusión $120\text{ }^\circ\text{C}$ (lit.⁵⁴ 120-122 $^\circ\text{C}$).

7.2.28. 1-Diazo-2-(furan-3-il)etanona (106)

Una mezcla de 2.3 g (20 mmol) de **104** y 6 mL de SOCl₂ se agitó por 16 horas a temperatura ambiente. A continuación, el exceso de SOCl₂ se evaporó a presión reducida y el residuo (cloruro de acilo) se disolvió en 3 mL de Et₃N y 100 mL de THF a 0 °C; en seguida, se le adicionó una solución etérea de diazometano (~60 mL). La mezcla de reacción se agitó por 2 horas a 0 °C. El exceso de diazometano se destruyó con una solución acuosa de ácido acético 1*N*. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en 100 mL de CH₂Cl₂. La mezcla se trató sucesivamente con 50 mL de agua destilada, 50 mL de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y 50 mL de salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna utilizando como mezcla eluyente hexano/AcOEt, (8:2) para obtener 1.9 g (70%) del producto como un sólido amarillo.

Punto de fusión 37-38 °C.

IR (KBr) ν_{\max} : 3090, 3054, 2124, 1609, 1512, 1405, 1357, 1158, 733 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 5.58 (s, 1H), 6.67 (dd, *J* = 4.5, 0.9 Hz, 1H), 7.44-7.45 (m, 1H), 7.91 (dd, *J* = 1.5, 0.9 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 54.5, 108.2, 126.2, 144.1, 144.6, 180.2.

EM (IE) *m/z*: 136 (M⁺, 100), 95 (M⁺ -41, 81).

7.2.29. 2-(Furan-3-il)acetato de metilo (108)

A una solución de 1.4 g (10.2 mmol) de **106** en 50 mL de MeOH, se le adicionaron 0.46 g (2.6 mmol) de benzoato de plata disueltos en 4.2 mL de Et₃N. La mezcla de reacción se agitó por 2 horas a 75 °C. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en 30 mL de éter dietílico y se trató con 30 mL de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y 30 mL de agua destilada. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna utilizando como mezcla eluyente hexano/AcOEt, (98:2) para obtener 1.2 g (85%) del producto como un aceite incoloro.

IR (Película) ν_{\max} : 2955, 1741, 1437, 1276, 1245, 1166, 1021, 874 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 3.46 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 6.37-6.38 (m, 1H), 7.37-7.38 (m, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 30.1, 51.9, 111.2, 117.2, 140.3, 142.9, 171.5.

EM (IE) m/z : 140 (M^+ , 46), 112 ($\text{M}^+ - 28$, 27), 81 ($\text{M}^+ - 59$, 100).

7.2.30. 2-[2-(Cianometil)furan-3-il]acetato de metilo (110)

Este compuesto se preparó a partir 1.0 g (7.1 mmol) de **108** usando las condiciones descritas para la obtención de **78**. Después de la purificación, se obtuvieron 0.76 g (60%) del producto como un semisólido ligeramente amarillo.

IR (Película) ν_{max} : 2955, 2922, 2257, 1738, 1437, 1275, 1202, 1171 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 3.45 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 6.35 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 15.8, 30.4, 52.2, 110.3, 112.9, 115.0, 139.7, 142.3, 170.7.

EM (IE) m/z : 179 (M^+ , 35), 120 ($\text{M}^+ - 59$, 95), 119 ($\text{M}^+ - 60$, 100).

Análisis Elemental. Calculado para $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_3$: C, 60.33; H, 5.06; N, 7.82; encontrado: C, 60.83; H, 5.01; N, 7.25.

7.2.31. 2-(2-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil}furan-3-il)acetato de metilo (112)

Este compuesto se preparó a partir 0.5 g (2.8 mmol) de **110** usando las condiciones descritas para la obtención de **84**. Después de la purificación, se obtuvieron 0.57 g (72%) del producto como un aceite incoloro viscoso.

IR (Película) ν_{max} : 3372, 2975, 1738, 1713, 1517, 1252, 1170 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.43 (s, 9H), 2.79 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.34-3.42 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.85 (s amplio, intercambia con D_2O , NH de carbamato), 6.30 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 26.5, 28.3, 30.2, 38.0, 52.0, 79.2, 111.9, 113.3, 141.0, 150.0, 155.8, 171.7.

EM (IE) m/z : 283 (M^+ , 2), 166 ($\text{M}^+ - 117$, 100), 57 ($\text{M}^+ - 226$, 98).

7.2.32. 7,8-Dihidro-4*H*-furo[3,2-*d*]azepin-5(6*H*)-ona (14)

Este compuesto se preparó a partir 0.53 g (1.9 mmol) de **112** usando las condiciones descritas para la obtención de **81** (metodología II). Después de la purificación, se obtuvieron 0.21 g (75%) del producto como un sólido blanco.

Punto de fusión 113-114 °C.

IR (KBr) ν_{\max} : 3221, 3089, 2953, 1662, 1478, 1425, 1409, 1179, 1126 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 2.83-2.85 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.54-3.57 (m, 2H), 6.17 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.70 (s ancho, intercambia con D_2O , NH), 7.26 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 28.5, 32.5, 38.8, 111.1, 112.1, 140.6, 148.6, 175.5.

EM (IE) m/z : 151 (M^+ , 100), 94 ($\text{M}^+ - 57$, 78).

Análisis Elemental. Calculado para $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$: C, 63.56; H, 6.00; N, 9.27; encontrado: C, 63.66; H, 6.42; N, 9.78.

7.2.33. Ácido tiofen-3-carboxílico (105)

Este compuesto se preparó a partir 4.0 g (33 mmol) del tiofen-3-carbaldehído, usando las condiciones descritas para la obtención de **104**. Después de la purificación, se obtuvieron 3.34 g (80%) del producto como un sólido ligeramente amarillo. Punto de fusión 139-140 °C (lit.⁵⁵ 136-141 °C).

7.2.34. 1-Diazo-2-(tiofen-3-il)etanona (107)

Este compuesto se preparó a partir 2.5 g (2.0 mmol) de **105** usando las condiciones descritas para la obtención de **106**. Después de la purificación, se obtuvieron 2.7 g (90%) del producto como un sólido amarillo.

Punto de fusión 57-58 °C.

IR (KBr) ν_{\max} : 3081, 3051, 2108, 1597, 1427, 1356, 1236, 829 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 5.74 (s, 1H), 7.33 (dd, $J = 5.1, 3.0$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 5.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 3.1, 1.2$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 54.4, 125.8, 126.6, 129.0, 140.7, 180.5.

EM (IE) m/z : 152 (M^+ , 100), 111 ($\text{M}^+ - 41$, 64), 96 ($\text{M}^+ - 56$, 89).

7.2.35. 2-(Tiofen-3-il)acetato de metilo (109)

Este compuesto se preparó a partir 1.2 g (7.6 mmol) de **107**, usando las condiciones descritas para la obtención de **108**, con la única variante que la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente. Después de la purificación, se obtuvieron 0.94 g (80%) del producto como un aceite incoloro.

IR (Película) ν_{\max} : 2954, 1741, 1438, 1337, 1268, 1155, 1014 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 3.66 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 7.04 (dd, $J = 5.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.13-7.15 (m, 1H), 7.29 (dd, $J = 5.1, 3.3$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 35.6, 51.9, 122.8, 125.7, 128.4, 133.5, 171.5.

EM (IE) m/z : 156 (M^+ , 28), 97 ($\text{M}^+ - 59$, 100).

7.2.36. 2-[2-(Cianometil)tiofen-3-il]acetato de metilo (111)

Este compuesto se preparó a partir 0.78 g (5 mmol) de **109** usando las condiciones descritas para la obtención de **110**. Después de la purificación, se obtuvieron 0.44 g (46%) del producto como un semisólido ligeramente amarillo.

IR (Película) ν_{\max} : 2926, 2254, 1736, 1436, 1266, 1174 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 3.63 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.9 (s, 2H), 6.94 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 16.6, 29.5, 52.2, 123.3, 124.4, 127.1, 129.9, 132.0, 170.4.

EM (IE) m/z : 195 (M^+ , 39), 136 ($\text{M}^+ - 59$, 100).

Análisis Elemental. Calculado para $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}$: C, 55.37; H, 4.65; N, 7.17; encontrado: C, 55.14; H, 4.11; N, 7.45.

7.2.37. 2-(2-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil}tiofen-3-il)acetato de metilo (113)

Este compuesto se preparó a partir 0.44 g (2.0 mmol) de **111** usando las condiciones descritas para la obtención de **112**. Después de la purificación, se obtuvieron 0.52 g (78%) del producto como un aceite incoloro viscoso.

IR (Película) ν_{\max} : 3374, 2975, 1738, 1713, 1517, 1252, 1170 cm^{-1} .

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1.44 (s, 9H), 2.97 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.33-3.40 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.84 (s amplio, intercambia con D₂O, NH de carbamato), 6.90 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 28.3, 30.4, 33.7, 41.5, 52.0, 79.3, 122.8, 126.7, 129.1, 130.1, 155.8, 171.5.

EM (IE) *m/z*: 299 (M⁺, 82), 182 (M⁺-117, 66), 57 (M⁺-242, 100).

7.2.38. 7,8-Tetrahidro-4*H*-tieno[3,2-*d*]azepin-5(6*H*)-ona (15)

Este compuesto se preparó a partir 0.5 g (1.7 mmol) de **113** usando las condiciones descritas para la obtención de **14**. Después de la purificación, se obtuvieron 0.2 g (70%) del producto como un sólido blanco.

Punto de fusión 149-150 °C.

IR (Película) *v*_{max}: 3190, 3095, 2916, 1692, 1630, 1478, 1431, 1403 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 3.05 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.63-3.66 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 6.54 (s amplio, intercambia con D₂O, NH), 6.72 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 29.7, 36.5, 122.5, 127.6, 129.9, 135.1, 174.8.

EM (IE) *m/z*: 167 (M⁺, 64), 110 (M⁺-57, 100).

Análisis Elemental. Calculado para C₈H₉NOS: C, 57.46; H, 5.42; N, 8.38; encontrado: C, 57.83; H, 5.74; N, 8.67.

7.2.39. 2-Cloro-*N*-(2-feniletil)acetamida (115)

A una solución de 2.42 g (20 mmol) de 2-feniletilamina en 50 mL de CH₂Cl₂, se le adicionaron 1.94 mL (24 mmol) de piridina seca y 2.48 g (22 mmol) de cloruro de cloroacetilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se trató con 30 mL de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y 30 mL de agua destilada. El producto se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se juntaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna utilizando como mezcla eluyente hexano/AcOEt, (98:2) para obtener 3.7 g (95%) de un aceite incoloro.

IR (Película) *v*_{max}: 3336, 3028, 2938, 1646, 1544, 1296, 1262 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 2.85 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.57 (q amplio, 2H), 4.01 (s, 2H), 6.6 (s amplio, intercambia con D₂O, NH de amida), 7.18-7.35 (m, 5H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 35.4, 40.9, 42.6, 126.7, 128.7 x 5, 138.3, 165.7.

EM (IE) *m/z*: 197 (M⁺, 7), 104 (M⁺-93, 100), 91 (M⁺-106, 23).

7.2.40. 4,5-Dihidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-2(3*H*)-ona (16)

Una mezcla de 1.0 g (5 mmol) de la amida **115** y 1.33 g (10 mmol) de tricloruro de aluminio anhidro (99.99%) se calentó a 150 °C en un baño de aceite por 3 horas. En seguida, el baño de aceite se retiró permitiendo que la temperatura de la mezcla bajara gradualmente hasta temperatura ambiente. La mezcla se trató con 15 mL de agua destilada y el producto se extrajo con CH₂Cl₂ (2 X 30 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna utilizando como mezcla eluyente hexano/AcOEt, (98:2) para obtener 0.6 g (74%) del producto como un sólido amorfo blanco.

Punto de fusión 161 °C.

IR (Película) *v*_{max}: 3184, 3055, 2894, 1689, 1636, 1406, 789, 742 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 3.12 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.57 (q amplio, 2H), 3.84 (s, 2H), 6.31 (s amplio, intercambia con D₂O, NH de lactama), 7.10-7.22 (m, 4H Ar).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 33.3, 41.5, 42.4, 126.8, 127.3, 129.8, 130.3, 131.8, 136.8, 173.4.

EM (IE) *m/z*: 161 (M⁺, 100), 117 (M⁺-44, 80), 104 (M⁺-57, 97).

7.3. Evaluación de la actividad citotóxica

7.3.1. Cultivo celular

Las líneas celulares cancerosas humanas que se utilizaron fueron: **PC-3** (próstata), **U-251** (glía de sistema nervioso central), **K-652** (leucemia), **MCF-7** (mama), **SKLU** (pulmón). Cada línea celular fue cultivada en medio RPMI 1640 suplementado con suero fetal bovino (10%), L-glutamina (2 mM), penicilina (100 IU/mL), estreptomina (100 µg/mL) y aminoácidos esenciales (1%). Los cultivos se incubaron a 37 °C, humedad del 95%, en una atmósfera con un 5% de CO₂.

7.3.2. Determinación de la citotoxicidad

Técnica de la sulforhodamida (SBR).

Procedimiento:

1. En dos placas (A1 y A2) de 96 pozos cada una, se distribuyeron 5 líneas celulares por duplicado y un blanco.
2. Las placas fueron incubadas a 37 °C con una atmósfera de 5% de CO₂ por 24 horas. Posteriormente, se le adicionaron 100 µL de una disolución de cada compuesto en DMSO, y se incubó durante 48 horas en las mismas condiciones anteriores. El ensayo para cada línea celular se realizó por duplicado.
3. Se utilizó una tercera placa (B) a la cual se le colocaron las mismas densidades celulares, adicionando sólo 100 µL del medio e incubando 1 hora en las mismas condiciones que las placas A1 y A2. Esta placa se utiliza como testigo (evaluación a tiempo cero).
4. Después del tiempo de incubación las células en las placas A1, A2 y B se fijaron utilizando ácido tricloroacético. Las placas preparadas se incubaron a 4 °C. Los sobrenadantes se desecharon, las placas se lavaron tres veces con agua destilada y se dejaron secar. Posteriormente, las células se tiñeron con sulforhodamina (SBR) la cual se une a los aminoácidos esenciales de la célula, y se midió la densidad óptica (OD) de las muestras a $\lambda = 515$ nm. El valor promedio de la densidad óptica para cada línea celular se llama plato tiempo cero (To).
5. El porcentaje de inhibición (%IC) se calculó para cada concentración con su correspondiente línea celular, de la siguiente forma:

$$\%IC = 100 - [(B/A) \times 100]$$

Donde:

%IC = porcentaje de inhibición de crecimiento

A = DO promedio de las células sin tratar.

B = DO real promedio de las células tratadas con el compuesto en estudio

8. REFERENCIAS

1. Boyle, F. T.; Costello, G. F. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 251.
2. Gispert, C.; Gay, J.; Vidal, J. A. *Enciclopedia de la Ciencia y la Tecnología*; Océano: Barcelona, **2003**; p 238.
3. Propts, C.L.; Perum, T.J. *The Nucleic Acid Targeted Drug Design*; New York, **1992**.
4. Cortés, E.; Martínez, R.; Avila, J. G.; Toscano, R. A. *J. Heterocyclic Chem.* **1998**, 25, 895.
5. Martínez, R.; Toscano, R. A.; Linzaga, I.; Sánchez, H. *J. Heterocyclic Chem.* **1992**, 29, 385.
6. Martínez, R.; Espinosa, G.; Brito, M. *J. Chem. Crystallogr.* **1995**, 25, 201.
7. Martínez, R.; Avila, J. G.; Reyes, E. *Synth. Commun.* **1995**, 25, 1071.
8. Cortés, E.; Martínez, R.; Ávila, J. G. *J. Heterocyclic Chem.* **1992**, 29, 1617.
9. Martínez, R.; Avila, J. G.; Ramírez, Ma. T.; Pérez, A.; Martínez, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 4007.
10. Martínez, R.; López, G.; Avila, J. G. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, 32, 491.
11. Pérez, O. V.; Tesis de Maestría: “Síntesis de la 9-fenoxi-5,5-dimetil-9a-(metilsulfanil)-2-(4-nitrofenil)-3-(4-yodofenil)-4,5,6,8,9,9a-hexahidro-3H-azeto[1,2-a]pirrolo[3,2-c]azepin-8-ona”, UNAM. **2002**, pp. 65
12. Martínez, R.; Avila, J. G.; López, L. G.; Nava, S. V. *Heterocycles* **2000**, 53, 557.
13. Martínez, R.; Avila, J. G.; Duran, M. E.; Ramírez, Ma. T.; Cañas, R.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 1675.
14. Martínez, R.; Avila, J. G.; Ramírez, Ma. T.; Pérez, A. *ARKIVOC* **2003**, 11, 48.
15. Menes-Arzate, M.; Martínez, R.; Cruz-Almanza, R.; Muchowski, M. J.; Osornio, Y. M.; Miranda, L. D. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4001.
16. Lahusen, T., De Siervi, A., Kunick, D., Senderowicz, A.M. *Mol. Carcinog.* **2003**, 36, 183.
17. Kunick, M.H.G.; Zeng, Z.; Gussio, R.; Zaharevitz, D.; Leost, M.; Totzke, F.; Schaechtele, C.; Kubbutat, M.H.G.; Meijer, L.; Lemcke, T. *Chem. Bio. Chem.* **2005**, 6, 541.
18. Zaharevitz, D. W.; Gussio, R.; Leost, M.; Senderowicz, A. M.; Lahusen, T.; Kunick, C.; Meijer, L.; Sausville, E. A. *Cancer Res.*, **1999**, 59, 2566.

19. Stewart, B.W.; Kleihues, P. *World Cancer Report*, World Health Organizations Publications, **2003**; p 1, 12-13, 84, 119, 280.
20. Patrick, G.L. *An Introduction to Medicinal Chemistry*; University Press: Oxford, **1995**.
21. Kohn, K.; Hartley, W.; Matetes, W. *Nucleic Acids Res.* **1987**, *15*, 10531.
22. Wadkins, R.; Graves, D. *Biochemistry* **1991**, *30*, 4277.
23. Waller, G. D.; Renwick, G.A.; Hiller, K. *Medical Pharmacology and Therapeutics*; Saunders: Edinburgh, **2005**; p 635.
24. Hardcastle, I. R.; Golding, B. T.; Griffin, R. J. *Annu. Rev. Pharmacol.* **2002**, *42*, 325-348.
25. Sedlacek, H.H.; Czech, J.; Naik, R.; Kaur, G.; Worland, P.; Losiewicz, M.; Parker, B.; Carlson, B.; Smith, A.; Senderowicz A.; Sausville, E. *Int. J. Oncol.* **1996**, *9*, 1143.
26. Soni, R.; Muller, L.; Furet, P.; Schoepfer, J.; Stephan, C.; Zumstein-Mecker, S.; Fretz, H.; Chaudhuri, B. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2000**, *275*, 877.
27. Sharma, V.; Tepe, J. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4319.
28. Davis, S.T.; Benson, B. G.; Bramson, H.N.; Chapman, D.E.; Dickerson, S.H. *Science*, **2001**, *291*, 134.
29. Shultz, C.; Link, A.; Leost, M.; Zaharevitz, D. W.; Gussio, R.; Sausville, E. A.; Meijer, L.; Austen, M.; Kunick, C. *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*, 2909.
30. Baudoin, O.; Cesario, M.; Guénard, D.; Guéritte, F. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 1199.
31. Joucla, L.; Putey, A.; Joseph, B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8177.
32. Vora, M.M.; Yi, C.S.; Blanton, C.D. *J. Heterocycles*, **1981**, *16*, 399.
33. Stoll, A.P.; Troxler, F. *Helv. Chim. Acta*, **1968**, *51*, 1864.
34. (a) Joucla, L.; Putey, A.; Joseph, B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8177. (b) Putey, A.; Joucla, L.; Picot, L.; Besson, T.; Joseph, B. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 867.
35. Mouaddib, A.; Joseph, B.; Hasmaoui, A.; Mérour J-Y *Synthesis*, **2000**, *4*, 549.
36. Berry, J. M.; Badshaw, T.D.; Fichnert, I.; Ren, R.; Schwalbe, C. H.; Wells, G.; Chew, E-H.; Stevens, M. F. G.; Westwell, A. D. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 639.
37. Knouz, N.; Vaultier, M.; Carrié, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1985**, *5*, 815.

38. van Leusen, A. M.; Siderius, H.; Hoogenboom, H.; van Leusen, D. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *52*, 5337.
39. Flitsch, W.; Pandl, K.; Rußkamp, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 529.
40. Bonnaud, B.; Bigg, D. C. H. *Synthesis*, **1994**, 465.
41. Osornio, Y. M.; Cruz-Almanza, R.; Jiménez-Montaño, V.; Miranda, L. D. *Chem. Común.*, **2003**, 2316.
42. Schneller, S.W.; Lou Jiann-Kuan, Hosmane, R.S. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 3135.
43. Satoh, T.; Suzuki, S. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *52*, 4555.
44. (a) Caddick, S.; Judd, D. B.; Lewis, A. K. de K.; Reich, M. T.; Williams, M. R. V. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5417. (b) Caddick, S.; Judd, D. B.; Haynes, A. K. de K.; Judd, D. B.; Williams, M. R. V. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *41*, 3513.
45. (a) Bachman, W. E. Stuve, W. S. *Organic Reactions* **1942**, *1*, 38. (b) Arndt, F.; Eistert, B. *Ber. Deut. Chem. Ges.* **1935**, *68*, 200.
46. Cuevas-Yañez, E.; Garcia, M. A.; de la Mora, M. A.; Muchowski, J. M.; Cruz-Almanza, R. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 4815.
47. Newman, M. S.; Beal, P. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 5163.
48. Demopoulos, V. J. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 2585.
49. Bray, B. L.; Mathies, P. H.; Naef, R.; Solas, D. R.; Tidwell, T. T.; Artis, D. R., Muchowski, J. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6317.
50. Reyes-Gutierrez, P. E.; Torres-Ochoa, R. O.; Martínez, R.; Miranda, L. D. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1388.
51. Furniss, B. S.; Hannaford, A. J.; Smith, P. W. G.; Tatchell, A. R. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5th ed., Longman, Essex, **1989**, 609.
52. Smith, B.M.; Smith, J.M.; Tsai, J.H.; Schultz, J.A.; Gilson, C.A.; Estrada, S.A.; Chen, R.R.; Park, D.M.; Prieto, E.B.; Gallardo, C.S.; Sengupta, D.; Thomsen, W.J.; Saldana, H.R.; Whelan, K.T.; Menzaghi, F.; Webb, R.R.; Beele, N.R.A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1467.
53. Hiroya, K.; Jouka, R.; Kameda, M.; Yasuhara, A.; Sakamoto, T. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9697-9710.
54. Ghosh, A.; Raha, C.R. *Indian Chem. Soc.* **1954**, *31*, 461.
55. Friednanh, L.; Fishel, D.L.; Shechter, H. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1457.

9. ANEXO

Synthesis of Novel Furo-, Thieno-, and Pyrroloazepines

Carlos Villarreal, Roberto Martínez*

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior S. N., Ciudad Universitaria, México D. F. 04510, México

E-mail: robmar@servidor.unam.mx

Received 23 April 2010; revised 10 June 2010

Abstract: The synthesis of novel furo-, thieno-, and pyrroloazepine compounds, using the oxidative radical alkylation of three five-membered heterocyclic 3-acetic acid derivatives, is described. The bicyclic systems were obtained, via a small number of steps, directly from commercially available materials.

Key words: oxidative radicals, carboxylic acid homologation, furan, thiophene, pyrrole, azepinones

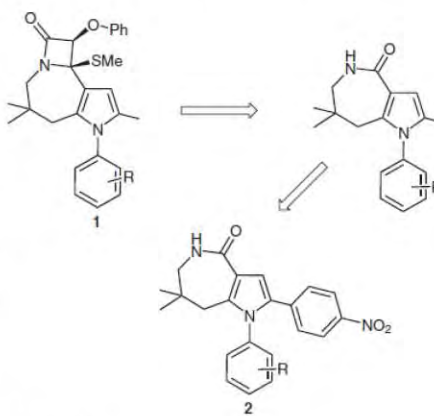
As part of our ongoing interest in the development of novel heterocyclic compounds that inhibit the growth of cancer cells, we have employed a molecular mimicry paradigm to generate new active leads from azetopyrroloazepines **1** (Scheme 1).¹ The mechanism of action underlying the antiproliferative activity of compound **1** is still unknown, and further exploration of the pyrroloazepine pharmacophore is advisable. Our previous studies suggested that a pyrroloazepine group and two aromatic groups, such as those found in pyrroloazepines **2**, are required for cytotoxic activity.²

Recently, we observed that bromine derivative **3**, a conformationally constrained analogue of **2**, was cytotoxic to the U-251 central nervous system cancer cell line (Figure 1). Indeed, these structures are closely related to well-known pyrroloazepine moieties that are present in a number of natural and synthetic products such as paullones **4**, which have been described as potent cyclin-dependent kinase and glycogen synthase kinase-3 inhibitors³ (Figure 1).

Kenpaullone (**4a**) was found to be inactive against the U-251 cancer cell line, but alsterpaullone (**4b**) showed a potency that was 25 times the potency of **3** ($IC_{50} = 0.68 \pm 0.02 \mu\text{M}$ vs $IC_{50} = 18.14 \pm 1.02 \mu\text{M}$). One plausible explanation of the lower potency of **3**, compared with **4b**, is that **4b** achieves a better fit at the target active site than does **3**. Therefore, we hypothesize that compounds such as **5** could provide an improved fit at the active site such that they will be more cytotoxic than **3**.

Here we report a novel straightforward synthetic route to the pyrrolo[2,3-*d*]azepinone **5** and its bioisosteric furo and thieno analogues. The retrosynthetic analysis and key strategic bond breakages are shown in Scheme 2. Thus, compound **5** can be synthesized by intramolecular lactam-

ization of the amino acid **8**, which could be prepared by a C2 xanthate-based oxidative radical alkylation of pyrrole acetate **9**. Compound **9** can be derived by Arndt-Eistert homologation of 1*H*-pyrrole-3-carboxylic acid (**10**).



Scheme 1

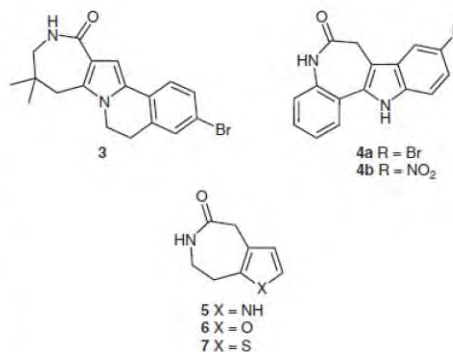


Figure 1

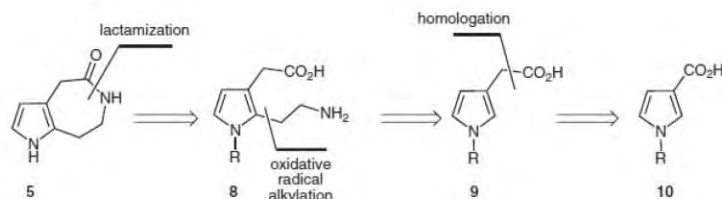
In accordance with the synthetic strategy shown in Scheme 3, 1-benzyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylic acid (**12**) was prepared in good yield from ethyl 1*H*-pyrrole-3-carboxylate (**11**) by protection with benzyl bromide in the presence of sodium hydride followed by alkaline hydrolysis; **11** was synthesized from tosylmethyl isocyanide (TosMIC) and ethyl acrylate by the van Leusen reaction.⁴ Arndt-Eistert homologation⁵ of **12** was accompanied by

SYNTHESIS 2010, No. 19, pp 3346–3352

Advanced online publication: 30.07.2010

DOI: 10.1055/s-0030-1257910; Art ID: M02910SS

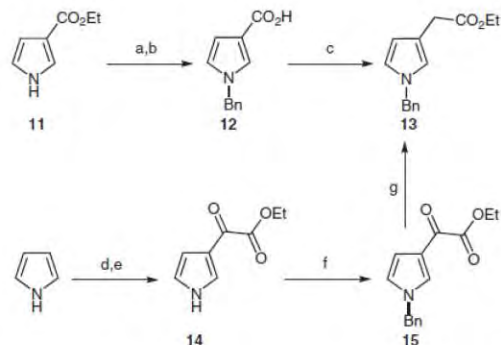
© Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York



Scheme 2 Retrosynthetic analysis of title compound 5

decomposition of the starting material. We assumed that acyl chloride formation with thionyl chloride was inefficient. Therefore, we required a mild method for the activation of the carboxylic acid.

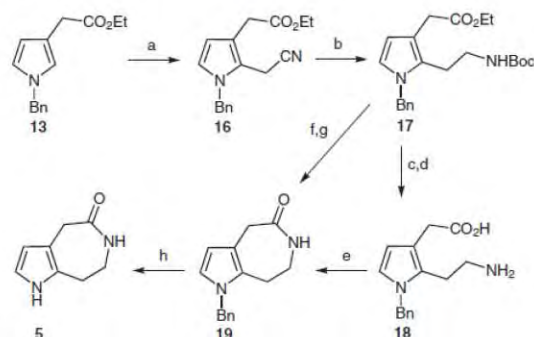
Compound **12** was then converted into the corresponding diazo ketone via the mixed anhydride generated in situ with ethyl chloroformate, followed by the addition of excess ethereal diazomethane.⁶ Next, the crude diazo ketone was treated with silver oxide in ethanol–1,4-dioxane at 100 °C to afford the homologated ethyl 1-benzyl-1*H*-pyrrole-3-acetate (**13**) in 5% yield (Scheme 3). Compound **13** was also obtained, in better yields, by hydrogenolysis⁷ of the pyrrole glyoxylate **15**. Thus, pyrrole-3-glyoxylate **14** was prepared from pyrrole according to a procedure reported by Bray and co-workers,⁸ followed by protection with benzyl bromide in the presence of sodium hydride to afford the *N*-benzyl derivative **15**. Next, hydrogenolysis of **15** with the Pd/C/NaH₂PO₂·H₂O system afforded **13** in 77% yield (Scheme 3).



Scheme 3 Synthesis of ethyl 1-benzyl-1*H*-pyrrole-3-acetate (**13**). *Reagents and conditions:* (a) NaH, BnBr, DMF, r.t., 3 h, 70%; (b) 10% KOH, EtOH–H₂O (1:1), reflux, 12 h, 47%; (c) 1. ClCO₂Et, Et₃N, THF, 0 °C, 30 min, 2. excess CH₂N₂, Et₂O, r.t., 16 h, 3. Ag₂O (5 equiv), EtOH–1,4-dioxane (2:1), reflux, 2 h, 5% (overall from **12**); (d) NaH, TIPSCl, DMF, 0 to 25 °C, 2 h, 97%; (e) ethyl oxalyl chloride, py, DCE, reflux, 16 h, 64%; (f) NaH, BnBr, DMF, r.t., 3 h, 91%; (g) 10% Pd/C, NaH₂PO₂·H₂O (5 equiv), 1,4-dioxane, reflux, 8 h, 77%.

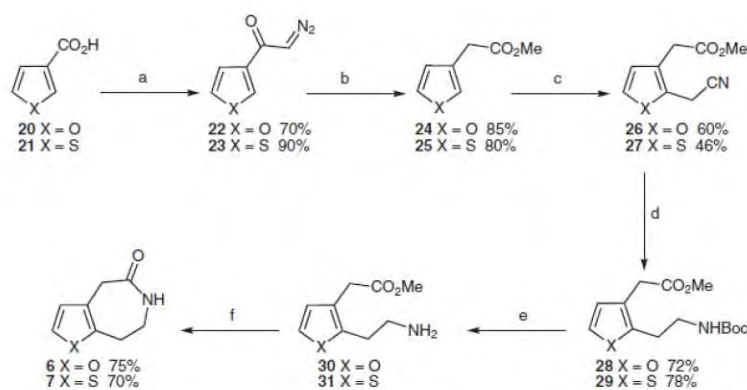
Having prepared compound **13**, the next step of the synthesis of **5** involved the introduction of the C2 aminoethyl side chain in **13**, as shown in Scheme 2. We envisaged that C2 alkylation of **13** with a cyanomethyl group by xanthate-based oxidative radical substitution,⁹ followed by reduction of the resulting nitrile to an amine would pro-

vide an accessible sequence (Scheme 4). Thus, alkylation of **13** with *S*-(cyanomethyl) *O*-ethyl carbonodithioate [CNCH₂SC(S)OEt] in the presence of dilauroyl peroxide (DLP) afforded a mixture 3:1 of ethyl 1-benzyl-2-(cyanomethyl)-1*H*-pyrrole-3-acetate (**16**) and ethyl 1-benzyl-2,5-bis(cyanomethyl)-1*H*-pyrrole-3-acetate, which could be separated by column chromatography. Reduction of the nitrile **16** with sodium borohydride/nickel(II) chloride system,¹⁰ in the presence of di-*tert*-butyl dicarbonate, provided the *N*-Boc amine **17** in 79% yield; Boc protection was required to prevent dimerization and decomposition.¹¹ *N*-Benzylpyrroloazepinone **19** was prepared in moderate yields by intramolecular lactamization (DMAP and EDCI) of **18**, which in turn was obtained from **17** by alkaline hydrolysis and *N*-Boc deprotection with trifluoroacetic acid. Compound **19** can also be obtained, in 82% overall yield, from **17** by *N*-Boc deprotection with trifluoroacetic acid, followed by ring closure of the resulting amino ester with potassium carbonate in methanol (Scheme 4).¹² Finally, *N*-benzyl deprotection of **19** using metallic sodium in liquid ammonia at –78 °C afforded compound **5** in 55% yield.



Scheme 4 Synthesis of pyrroloazepinone **5**. *Reagents and conditions:* (a) CNCH₂SC(S)OEt, DLP (1.3 equiv), DCE, reflux, 44% (**16**), 14.5% [ethyl 1-benzyl-2,5-bis(cyanomethyl)-1*H*-pyrrole-3-acetate]; (b) NaBH₄ (8 equiv), NiCl₂·6 H₂O, Boc₂O (2 equiv), MeOH, 0 to 25 °C, 16 h, 79%; (c) 10% KOH, EtOH–H₂O (1:1), reflux, 16 h; (d) TFA, CH₂Cl₂, 25 °C, 2 h; (e) EDCI, DMAP, CH₂Cl₂, 25 °C, 12 h; (f) TFA, CH₂Cl₂, 25 °C, 1 h; (g) K₂CO₃ (8 equiv), MeOH, 16 h, 82%; (h) Na, liquid NH₃, THF, –78 °C, 30 min, 55%.

These results led us to investigate the synthesis of pyrroloazepinone bioisosteres through substitution of the pyrrole nucleus by a furan **6** or a thiophene ring **7**.



Scheme 5 Synthesis of furo- and thienozepinones **6** and **7**. *Reagents and conditions:* (a) 1. SOCl_2 (5 equiv), r.t., 16 h, 2. excess CH_2N_2 , Et_2O -THF, 0°C , 2 h; (b) PhCO_2Ag , Et_3N , MeOH, reflux, 2 h; (c) $\text{CNCH}_2\text{SC}(\text{S})\text{OEt}$, DLP (1.3 equiv), DCE, reflux; (d) NaBH_4 (8 equiv), $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, Boc_2O (2 equiv), MeOH, 0 to 25°C , 16 h; (e) TFA, CH_2Cl_2 , 25°C , 1 h; (f) K_2CO_3 (8 equiv), MeOH, 16 h.

Through application of the previously described methodology, furo- and thienozepinones were obtained from 3-furoic acid (**20**) and thiophene-3-carboxylic Acid (**21**), respectively, as shown in Scheme 5.

In contrast with the pyrrole acetate **13**, furan and thiophene acetates **24** and **25** were prepared in good yields by Arndt–Eistert homologation of carboxylic acids **20** and **21**, respectively. In our case, carboxylic acids were prepared by oxidation, with chromic acid solution, of furan-3-carbaldehyde and thiophene-3-carbaldehyde, respectively. The carboxylic acids **20** and **21** were then converted into the corresponding α -diazo ketones **22** and **23** via acyl chlorides with thionyl chloride followed by the addition of excess ethereal diazomethane. To conclude the homologation, Wolff rearrangement¹³ of the diazo ketones, with silver benzoate in methanol, afforded the desired methyl esters **24** and **25**. Rearrangement of **22** occurred under gentle reflux, and rearrangement of **23** occurred at room temperature, respectively. C2 Oxidative radical alkylation of **24** and **25**, with *S*-(cyanomethyl) *O*-ethyl carbonodithioate in the presence of dilauroyl peroxide, provided nitriles **26** and **27** in moderate yields with recovery of a significant quantity of starting material. In these cases, the dialkylated products were not observed. Reduction of **26** and **27** with sodium borohydride and nickel(II) chloride in the presence of di-*tert*-butyl dicarbonate afforded *N*-Boc amines **28** and **29**, respectively.

Finally, *N*-Boc deprotection of **28** and **29** with trifluoroacetic acid in dichloromethane and subsequent intramolecular lactamization of the resulting amino esters **30** and **31** with potassium carbonate in methanol afforded the azepinone derivatives **6** and **7**, respectively.

Pyrroloazepinone **5** and its bioisosteric derivatives **6** and **7** were evaluated *in vitro* for their ability to inhibit growth of PC3 (prostate), U291 (central nervous system), K562 (leukemia), and MCF7 (breast adenocarcinoma) cancer cell lines. Unfortunately, these compounds did not inhibit the proliferation of the four cancer cell lines, and these re-

sults do not allow it to give a reasonable explanation of cytotoxic behavior of **3**.

In conclusion, we have developed a novel and straightforward methodology for the synthesis of heterocyclic ring-fused pyrrolo-, furo-, and thienozepinones via carboxylic acid homologation, oxidative radical alkylation, and intramolecular lactamization.

The starting materials and reagents were obtained from commercial suppliers and were used without further purification. Solvents were distilled before use: THF and Et_2O were dried over Na/benzophenone; pyridine, DMF, CH_2Cl_2 , and DCE were distilled from CaH_2 prior to use. Ethereal solns of diazomethane (CH_2N_2) were prepared from *N*-methyl-*N*-nitroso-*p*-toluenesulfonamide (Diazald) as described in the literature.⁶ Melting points (uncorrected) were determined in open glass capillaries using a Mel-temp II melting point apparatus. Products were purified by flash chromatography on Merck silica gel, 230–400 mesh.¹⁴ IR spectra were determined on a Nicolet FT Magna-IR 750 spectrophotometer. ^1H and ^{13}C NMR spectra were determined on a Varian Unity VXR 300 instrument relative to TMS as internal standard. Mass spectra were recorded on a Jeol JEM AX505HA EI spectrometer with a lower resolution of 70 eV. Elemental analysis (C, H, N) were performed on a CE-440 Exeter Analytical Inc.

Ethyl 1*H*-Pyrrole-3-carboxylate (**11**)

A soln of TosMIC (4.68 g, 24 mmol) and ethyl acrylate (1.9 g, 19 mmol) in Et_2O -DMSO (1:1, 95 mL) was added dropwise at 0°C to a suspension of 60% NaH dispersion in mineral oil (0.96 g, 24 mmol) in Et_2O (38 mL). The mixture was stirred for 6 h and then reaction was quenched by addition of H_2O (50 mL) and stirred for 15 min. The mixture was extracted with EtOAc (2×50 mL), and washed with H_2O (50 mL) and brine (50 mL). The combined organic extracts were dried (anhyd Na_2SO_4), and the solvents were evaporated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (hexane- EtOAc , 8:2) to afford **11** (2.0 g, 75%) as a pale yellow oil. Spectroscopic data agreed well with results previously reported in the literature.¹⁵

1-Benzyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylic Acid (**12**)

To a soln of **11** (2.6 g, 19 mmol) in DMF (40 mL), 60% NaH dispersion in mineral oil (1.6 g, 38 mmol) was added portionwise at 0°C . The mixture was stirred for 30 min and then BnBr (3.42 g, 20 mmol) was added dropwise. The mixture was allowed to reach r.t.

and was stirred for 3 h. H₂O (80 mL) was added and the mixture was extracted with EtOAc (2 × 80 mL). The combined extracts were washed with H₂O (2 × 40 mL) and brine (1 × 40 mL) and dried (anhyd Na₂SO₄). The solvents were evaporated in vacuo to give a residue that was purified by column chromatography (hexane–EtOAc, 8:2) to afford ethyl 1-benzyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate (3.0 g, 70%) as a yellow oil. Spectroscopic data agreed well with results previously reported in the literature.¹⁶ To a soln of the *N*-benzyl derivative (1.7 g, 7.4 mmol) in EtOH–H₂O (1:1, 148 mL), a soln of 10% KOH (37 mL) was added and the mixture was stirred at reflux for 12 h. After removal of EtOH in vacuo, the mixture was acidified to pH ~1 with 2 M HCl and extracted with Et₂O (90 mL). The combined organic extracts were dried (anhyd Na₂SO₄), and the solvents were evaporated in vacuo to afford **12** (1.24 g, 47%) as a white solid; mp 88–92 °C.

IR (KBr): 3031 (br), 1655, 1538, 1445, 1388, 1350, 1244, 958, 743, 726 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃–DMSO-*d*₆): δ = 5.05 (s, 2 H), 6.57 (dd, *J* = 2.7, 1.5 Hz, 1 H), 6.64 (t, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 7.13–7.17 (m, 2 H), 7.28–7.36 (m, 4 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃–DMSO-*d*₆): δ = 53.1, 109.9, 116.0, 121.5, 124.1, 125.8, 126.7, 126.4, 128.2, 128.9, 136.2, 166.0.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 201 (84) [M⁺], 91 (100).

Ethyl 1-Benzyl-1*H*-pyrrole-3-acetate (**13**)

Et₃N (3.3 mL) and ClCO₂Et (2.6 g) were added at 0 °C to a soln of **12** (4 g, 20 mmol) in THF (100 mL). The mixture was stirred for 30 min and an excess of CH₂N₂ (3–5 equiv), as an ethereal soln, was added at 0 °C. The mixture was allowed to reach r.t. and was stirred for 16 h. The solvent and excess CH₂N₂ were evaporated in vacuo. An excess of Ag₂O (10 g, 50 mmol, 5 equiv) was added to a soln of the crude residue in a mixture of EtOH–1,4-dioxane (2:1, 100 mL). The mixture was refluxed for 2 h, it was allowed to reach r.t. and filtered, and the solvents were evaporated in vacuo. The residue was purified by column chromatography (hexane–EtOAc, 9:1) to afford the desired product (0.26 g, 5%) as a colorless oil.

IR (film): 2981, 2932, 1733, 1499, 1451, 1346, 1302 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 3.46 (s, 2 H), 4.14 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 4.99 (s, 2 H), 6.10–6.11 (m, 1 H), 6.58–6.61 (m, 2 H), 7.09–7.13 (m, 2 H), 7.23–7.34 (m, 3 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 14.1, 33.1, 53.3, 60.4, 109.3, 115.9, 119.9, 121.1, 127.0, 127.6, 128.6, 137.9, 172.4.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 243 (53) [M⁺], 170 (100), 91 (63.9).

Ethyl 2-Oxo-2-(1*H*-pyrrol-3-yl)acetate (**14**)

To a soln of pyrrole (4.82 g, 72 mmol) in DMF (100 mL), 60% NaH dispersion in mineral oil (3.17 g, 79 mmol) was added portionwise at 0 °C. The mixture was stirred for 45 min and then TIPSCl (13.9 g, 72 mmol) was added dropwise. The mixture was allowed to reach r.t. and stirred for 2 h. The mixture was diluted with H₂O (100 mL) and extracted with Et₂O (2 × 100 mL). The combined organic extracts were dried (anhyd Na₂SO₄), and the solvent was evaporated in vacuo. The residue was purified by column chromatography (hexane–EtOAc, 98:2) to afford 1-(triisopropylsilyl)pyrrole (15.6 g, 97%) as a brown oil. A soln of the *N*-TIPS-pyrrole (13.0 g, 58 mmol), ethyl oxalyl chloride (23.9 g, 175 mmol), and pyridine (13.8 g, 175 mmol) in DCE (100 mL) was gently refluxed for 16 h. The mixture was allowed to reach r.t. and the solvent was evaporated in vacuo. The residue was purified by column chromatography (hexane–EtOAc, 7:3) to afford **14** (6.0 g, 62%) as a brown solid. Spectroscopic data agreed well with the results previously reported in the literature.⁷

Ethyl 2-(1-Benzyl-1*H*-pyrrol-3-yl)-2-oxoacetate (**15**)

To a soln of **14** (2.8 g, 17 mmol) in DMF (35 mL), 60% NaH dispersion in mineral oil (0.816 g, 20.4 mmol) was added portionwise at 0 °C. The mixture was stirred for 45 min and BnBr (3.77 g, 22.1 mmol) was added dropwise. The mixture was allowed to warm to r.t. and was stirred for 3 h. After addition of H₂O (50 mL), the mixture was extracted with EtOAc (2 × 50 mL). The combined organic extracts were washed with H₂O (2 × 50 mL) and dried (anhyd Na₂SO₄). The solvent was evaporated in vacuo, and the residue was purified by column chromatography (hexane–EtOAc, 8:2) to afford **15** (4.0 g, 91%) as a solid.

IR (film): 3120, 2983, 1731, 1656, 1526, 1271, 1239, 1159, 1032, 713 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 4.35 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 5.08 (s, 2 H), 6.65 (d, *J* = 3.0 Hz, 1 H), 6.80 (d, *J* = 3.0 Hz, 1 H), 7.14–7.18 (m, 2 H), 7.31–7.39 (m, 3 H), 7.74 (t, *J* = 1.8 Hz, 1 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 14.0, 54.0, 61.9, 111.1, 121.6, 123.3, 127.3, 128.3, 129.0, 130.6, 135.9, 163.0, 178.3.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 257 (2.5) [M⁺], 184 (100), 91 (77.9).

Ethyl 1-Benzyl-1*H*-pyrrole-3-acetate (**13**)

A soln of NaH₂PO₄·H₂O (8.4 g, 78 mmol) in H₂O (7.5 mL) was added to a suspension of **15** (4.0 g, 15.5 mmol) in the presence of 10% Pd/C (1.6 g, 10 wt %) in 1,4-dioxane (46 mL). The mixture was refluxed for 4 h and then allowed to cool to r.t. Another portion of Pd/C (1.6 g, 10 wt %) and a soln of NaH₂PO₄·H₂O (8.4 g, 78 mmol) in H₂O (7.5 mL) were added, and refluxing was continued for an additional 4 h. The mixture was allowed to reach r.t., was filtered through Celite, and the precipitate was washed with several portions of EtOAc. The combined organic extracts were evaporated in vacuo. The residue was purified by column chromatography (hexane–EtOAc, 9:1) to give **13** (2.92 g, 77%).

Ethyl 1-Benzyl-2-(cyanomethyl)-1*H*-pyrrole-3-acetate (**16**), 3:1 Mixture with Ethyl 1-Benzyl-2,5-bis(cyanomethyl)-1*H*-pyrrole-3-acetate; Typical Procedure

To a soln of **13** (2.92 g, 12.0 mmol) and CNCH₂SC(S)OEt (2.9 g, 18.0 mmol) in DCE (25 mL) under reflux was added DLP (5–10 mol%) every 90 min for 12 h. The mixture was allowed to reach r.t., and the solvent was evaporated in vacuo. The mixture was separated by column chromatography (hexane–EtOAc, 9:1).

Ethyl 1-Benzyl-2-(cyanomethyl)-1*H*-pyrrole-3-acetate (**16**)

Pale yellow semisolid; yield: 1.5 g (44%).

IR (KBr): 2923, 2852, 2249, 1730, 1495, 1446, 1302, 1269, 1210, 1113, 1034, 726 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 3.45 (s, 2 H), 3.55 (s, 2 H), 4.15 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 5.14 (s, 2 H), 6.12 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 6.68 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 7.01–7.06 (m, 2 H), 7.28–7.36 (m, 3 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 13.7, 14.1, 32.6, 51.2, 60.9, 109.3, 115.9, 116.2, 117.5, 122.7, 126.4, 127.9, 129.0, 136.8, 171.5.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 282 (40.8) [M⁺], 208 (57.8), 91 (100).

Ethyl 1-Benzyl-2,5-bis(cyanomethyl)-1*H*-pyrrole-3-acetate

Pale yellow viscous oil; yield: 0.57 g (14.5%).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 3.46 (s, 2 H), 3.53 (s, 2 H), 3.60 (s, 2 H), 4.16 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 5.18 (s, 2 H), 6.21 (s, 1 H), 6.68–6.92 (m, 2 H), 7.26–7.35 (m, 3 H).

Ethyl 1-Benzyl-2-[2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl]-1H-pyrrole-3-acetate (17); Typical Procedure

To a mixture of **16** (0.14 g, 0.5 mmol), Boc₂O (0.21 g, 1.0 mmol), and NiCl₂·6 H₂O (0.117 g, 0.5 mmol) in MeOH (5 mL) was added at 0 °C NaBH₄ (0.132 g, 3.5 mmol) in small portions over 15 min; the reaction was exothermic after each addition. The mixture was allowed to reach r.t. and stirred overnight. The solvent was evaporated in vacuo, and the residue was dissolved in EtOAc (30 mL) and filtered through Celite and the precipitate was washed with several portions of EtOAc. The combined organic extracts were evaporated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (hexane–EtOAc, 8:2) to afford **17** (0.154 g, 79%) as a colorless viscous oil.

IR (film): 3379, 2977, 2932, 1709, 1499, 1453, 1365, 1251, 1170, 1031 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.42 (s, 9 H), 2.69 (t, *J* = 6.9 Hz, 2 H), 3.13–3.11 (m, 2 H), 3.42 (s, 2 H), 4.15 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 4.82 (br s, 1 H), 5.05 (s, 2 H), 6.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 6.58 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 6.98–7.00 (m, 2 H), 7.23–7.32 (m, 3 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 14.1, 24.8, 28.3, 32.6, 40.3, 50.6, 60.6, 108.9, 114.0, 121.3, 126.4, 127.4, 128.7, 138.3, 155.9, 172.6.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 386 (9.5) [M⁺], 256 (44), 59 (96.5), 43 (100).

1-Benzyl-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[3,2-*d*]azepin-5(1H)-one (19); Typical Procedure

To a soln of **17** (1.23 g, 3.18 mmol) in CH₂Cl₂ (32 mL) at 0 °C was added TFA (9.5 mL). The mixture was allowed to reach r.t. and was stirred for 1 h. The solvent and the excess TFA were evaporated in vacuo. The residue was dissolved in anhyd MeOH (32 mL) and K₂CO₃ (3.82 g) was added. The mixture was stirred for 16 h and then the solvent was evaporated in vacuo. The residue was dissolved with EtOAc (100 mL), washed with H₂O (60 mL), and dried (anhyd Na₂SO₄). The solvent was evaporated in vacuo and the residue was purified by column chromatography (hexane–EtOAc, 8:2) to afford **19** (0.63 g, 82%) as a white solid; mp 199–200 °C.

IR (KBr): 3209, 3087, 2905, 1667, 1490, 1444, 1400, 1356, 799, 721 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.61 (t, *J* = 5.7 Hz, 2 H), 3.51 (m, 2 H), 3.59 (s, 2 H), 4.95 (s, 2 H), 5.98 (d, *J* = 3.0 Hz, 1 H), 6.06 (s, 1 H), 6.60 (d, *J* = 3.0 Hz, 1 H), 6.95–6.98 (m, 2 H), 7.22–7.33 (m, 3 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 27.0, 34.7, 39.4, 50.5, 108.9, 111.5, 120.3, 125.8, 126.3, 127.4, 128.8, 137.8, 176.2.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 240 (78.2) [M⁺], 183 (61.2), 91 (100).

Anal. Calcd for C₁₅H₁₆N₂O: C, 74.97; H, 6.71; N, 11.66. Found: C, 73.79; H, 6.80; N, 10.92.

4,6,7,8-Tetrahydropyrrolo[3,2-*d*]azepin-5(1H)-one (5)

To a soln of **19** (0.20 g, 0.84 mmol) in THF (15 mL) at –78 °C was added liquid NH₃ (~15 mL), followed by Na (100 mg, 4.1 mmol) in small portions. The mixture was stirred at –78 °C for 30 min, then quenched with solid NH₄Cl (400 mg). The mixture was allowed to reach r.t. and NH₃ was evaporated. Brine (20 mL) was added, and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 40 mL). The combined organic extracts were dried (anhyd Na₂SO₄) and the solvent evaporated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (CH₂Cl₂–MeOH, 97:3) to afford **5** (70 mg, 55%) as a white solid; mp >210 °C.

IR (KBr): 3241, 2886, 1669, 1479, 1428, 1353, 1139, 721 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.76 (t, *J* = 5.4 Hz, 2 H), 3.46 (s, 2 H), 3.47–3.53 (m, 2 H), 5.81 (t, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 6.54 (t, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 7.17 (br s, 1 H), 10.01 (br s, 1 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 27.3, 34.0, 38.8, 108.1, 109.1, 115.2, 124.6, 175.3.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 150 (76.8) [M⁺], 93 (100).

Anal. Calcd for C₈H₁₀N₂O: C, 63.98; H, 6.71; N, 18.65. Found: C, 63.61; H, 6.47; N, 18.88.

3-Furoic Acid (20); Typical Procedure

Aq 1.32 M chromic acid soln¹⁷ (50 mL) was added dropwise at 0–5 °C to a soln of furan-3-carbaldehyde (5.0 g, 52 mmol) in Et₂O (100 mL). The mixture was stirred for 3 h and then diluted with H₂O (50 mL). The organic layer was separated, dried (anhyd Na₂SO₄), and the solvent was evaporated in vacuo to give **20** (3.2 g, 55%) as a white solid; mp 120 °C (Lit.¹⁸ 120–122 °C).

1-Diazo-2-(3-furoyl)ethanone (22); Typical Procedure

SOCl₂ (6 mL) was added to 3-furoic acid **20** (2.3 g, 20 mmol). The mixture was stirred at r.t. overnight and the excess SOCl₂ was evaporated in vacuo. The crude acyl chloride was used in the next step without further purification. To the soln of acyl chloride and Et₃N (3.0 mL) in THF (100 mL), a freshly prepared ethereal soln of diazomethane (60 mL) was added at 0 °C. The mixture was stirred for 2 h and the excess diazomethane, if present, was decomposed by the addition of 1 M AcOH. The solvent was evaporated in vacuo, and the residue was diluted with CH₂Cl₂ (100 mL). The mixture was sequentially washed with H₂O (50 mL), sat. NaHCO₃ soln (50 mL), and brine (50 mL), then dried (anhyd Na₂SO₄). The solvent was evaporated in vacuo and the residue was purified by flash chromatography (EtOAc–hexane, 2:8) to afford **22** (1.9 g, 70%) as a yellow solid; mp 37–38 °C.

IR (KBr): 3090, 3054, 2124, 1609, 1512, 1405, 1357, 1158, 733 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.58 (s, 1 H), 6.67 (dd, *J* = 4.5, 0.9 Hz, 1 H), 7.44–7.45 (m, 1 H), 7.91 (dd, *J* = 1.5, 0.9 Hz, 1 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 54.5, 108.2, 126.2, 144.1, 144.6, 180.2.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 136 (100) [M⁺], 95 (81).

Methyl Furan-3-acetate (24); Typical Procedure

A soln of silver benzoate (0.46 g, 2.6 mmol) in Et₃N (4.2 mL) was added to a soln of **22** (1.4 g, 10.2 mmol) in MeOH (50 mL). The mixture was refluxed gently 2 h and then the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in Et₂O (30 mL), washed with sat. NaHCO₃ soln (30 mL) and H₂O (30 mL), dried (anhyd Na₂SO₄), and concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, EtOAc–hexane, 2:98) to give **24** (1.2 g, 85%) as a colorless oil.

IR (film): 2955, 1741, 1437, 1276, 1245, 1166, 1021, 874 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.46 (s, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 6.37–6.38 (m, 1 H), 7.37–7.38 (m, 2 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 30.1, 51.9, 111.2, 117.2, 140.3, 142.9, 171.5.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 140 (46.2) [M⁺], 112 (27.8), 81 (100).

Methyl 2-(Cyanomethyl)furan-3-acetate (26)

Following the typical procedure for **16** using **24** (1.0 g, 7.1 mmol) gave **26** (0.76 g, 60%) as the sole product as a yellow pale semisolid.

IR (film): 2955, 2922, 2257, 1738, 1437, 1275, 1202, 1171 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.45 (s, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.77 (s, 2 H), 6.35 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 7.35 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 15.8, 30.4, 52.2, 110.3, 112.9, 115.0, 139.7, 142.3, 170.7.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 179 (35) [M^+], 120 (95), 119 (100).

Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_3$: C, 60.33; H, 5.06; N, 7.82. Found: C, 60.83; H, 5.01; N, 7.25.

Methyl {2-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]ethyl}furan-3-acetate (28)

Following the typical procedure for 17 using 26 (0.5 g, 2.8 mmol) gave 28 (0.57 g, 72%) as a colorless viscous oil.

IR (film): 3372, 2975, 1738, 1713, 1517, 1252, 1170 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.43 (s, 9 H), 2.79 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.38 (s, 2 H), 3.34–3.42 (m, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 4.85 (s wide, 1 H), 6.30 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.29 (d, J = 1.8 Hz, 1 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 26.5, 28.3, 30.2, 38.0, 52.0, 79.2, 111.9, 113.3, 141.0, 150.0, 155.8, 171.7.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 283 (2) [M^+], 166 (100), 57 (98.7).

4,6,7,8-Tetrahydro-5H-furo[3,2-*d*]azepin-5-one (6)

Following the typical procedure for 19 using 28 (0.53 g, 1.9 mmol) gave 6 (0.21 g, 75%) as a white solid; mp 113–114 °C.

IR (KBr): 3221, 3089, 2953, 1662, 1478, 1425, 1409, 1179, 1126 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.83–2.85 (m, 2 H), 3.48 (s, 2 H), 3.54–3.57 (m, 2 H), 6.17 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 6.70 (br s, 1 H), 7.26 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 28.5, 32.5, 38.8, 111.1, 112.1, 140.6, 148.6, 175.5.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 151 (100) [M^+], 94 (78).

Anal. Calcd for $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$: C, 63.56; H, 6.00; N, 9.27. Found: C, 63.66; H, 6.42; N, 9.78.

Thiophene-3-carboxylic Acid (21)

Following the typical procedure for 20 using thiophene-3-carbaldehyde (4.0 g, 33 mmol) gave 21 (3.34 g, 80%) as a pale yellow solid; mp 139–140 °C (Lit.¹⁹ 136–141 °C).

1-Diazo-2-(thiophen-3-yl)ethanone (23)

Following the typical procedure for 22 using 21 (2.5 g, 20 mmol) gave 23 (2.7 g, 90%) as a yellow solid; mp 57–58 °C.

IR (KBr): 3081, 3051, 2108, 1597, 1427, 1356, 1236, 829 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 5.74 (s, 1 H), 7.33 (dd, J = 5.1, 3.0 Hz, 1 H), 7.41 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1 H), 7.88 (dd, J = 3.1, 1.2 Hz, 1 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 54.4, 125.8, 126.6, 129.0, 140.7, 180.5.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 152 (100) [M^+], 111 (64.3), 96 (88.7).

Methyl Thiophene-3-acetate (25)

Following the typical procedure for 24 using 23 (1.2 g, 7.6 mmol), with the reaction carried out at r.t., gave 25 (0.94 g, 80%) as a colorless oil.

IR (film): 2954, 1741, 1438, 1337, 1268, 1155, 1014 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.66 (s, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 7.04 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1 H), 7.13–7.15 (m, 1 H), 7.29 (dd, J = 5.1, 3.3 Hz, 1 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 35.6, 51.9, 122.8, 125.7, 128.4, 133.5, 171.5.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 156 (28.7) [M^+], 97 (100).

Methyl 2-(Cyanomethyl)thiophene-3-acetate (27)

Following the typical procedure for 16 using 25 (0.78 g, 5 mmol) gave 27 (0.44 g, 46%) as the sole product as a yellow pale semisolid.

IR (film): 2926, 2254, 1736, 1436, 1266, 1174 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.63 (s, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.90 (s, 2 H), 6.94 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 5.1 Hz, 1 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 16.6, 29.5, 52.2, 123.3, 124.4, 127.1, 129.9, 132.0, 170.4.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 195 (39) [M^+], 136 (100).

Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}$: C, 55.37; H, 4.65; N, 7.17. Found: C, 55.14; H, 4.11; N, 7.45.

Methyl 2-{2-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]ethyl}thiophene-3-acetate (29)

Following the typical procedure for 17 using 27 (0.44 g, 2.25 mmol) gave 29 (0.52 g, 78%) as a colorless viscous oil.

IR (film): 3374, 2975, 1738, 1713, 1517, 1252, 1170 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.44 (s, 9 H), 2.97 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.33–3.40 (m, 2 H), 3.57 (s, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 4.84 (br s, 1 H), 6.90 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 7.12 (d, J = 5.1 Hz, 1 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 28.3, 30.4, 33.7, 41.5, 52.0, 79.3, 122.8, 126.7, 129.1, 130.1, 155.8, 171.5.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 299 (82) [M^+], 243 (11.2), 182 (66.8), 57 (100).

4,6,7,8-Tetrahydro-5H-thieno[3,2-*d*]azepin-5-one (7)

Following the typical procedure for 19 using 27 (0.5 g, 1.7 mmol) gave 7 (0.2 g, 70%) as a solid; mp 149–150 °C.

IR (KBr): 3190, 3095, 2916, 1692, 1630, 1478, 1431, 1403 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 3.05 (t, J = 5.5 Hz, 2 H), 3.63–3.66 (m, 2 H), 3.74 (s, 2 H), 6.54 (br s, 1 H), 6.72 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.09 (d, J = 5.0 Hz, 1 H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 29.7, 36.5, 122.5, 127.6, 129.9, 135.1, 174.8.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 167 (64.3) [M^+], 110 (100).

Anal. Calcd for $\text{C}_8\text{H}_9\text{NOS}$: C, 57.46; H, 5.42; N, 8.38. Found: C, 57.83; H, 5.74; N, 8.67.

Acknowledgment

We wish to thank DGAPA, UNAM (Proyect PAPIIT 1N-204910) for financial support. We also thank R. Patiño, J. Perez, L. Velazco, H. Rios, N. Zavala, E. Huerta, and A. Peña for technical support. We also thank M.Sc. Vilchis, M. and M.Sc. Solano, J. for cytotoxicity tests. Carlos Villarreal is CONACyT Graduate Scholarship holder.

References

- (1) Martínez, R.; Clara-Sosa, A.; Ramírez Apan Ma, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 3912.
- (2) Martínez, R.; Ávila, J. G.; Ramírez, Ma. T.; Pérez, A.; Martínez, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 4007.
- (3) (a) Lahusen, T.; De Siervi, A.; Kunick, C.; Senderowicz, A. *Mol. Carcinog.* **2003**, *36*, 183. (b) Kunick, C.; Zeng, Z.; Gussio, R.; Zaharevitz, D.; Leost, M.; Totzke, F.; Schaechtele, C.; Kubbutat, M. H. G.; Meijer, L.; Lemcke, T. *ChemBioChem* **2005**, *6*, 541.
- (4) van Leusen, A. M.; Siderius, H.; Hoogenboom, H.; Van Leusen, D. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 5337.
- (5) Bachman, W. E.; Stuve, W. S. *Org. React.* **1942**, *1*, 38.

- (6) Furniss, B. S.; Hannaford, A. J.; Smith, P. W. G.; Tatchell, A. R. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5th ed.; Longman: Essex, **1989**, 430.
- (7) Demopoulos, V. J. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 2585.
- (8) Bray, B. L.; Mathies, P. H.; Naef, R.; Solas, D. R.; Tidwell, T. T.; Artis, D. R.; Muchowski, J. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 637.
- (9) Osornio, Y. M.; Cruz-Almanza, R.; Jiménez-Montaña, V.; Miranda, L. D. *Chem. Commun.* **2003**, 2316.
- (10) Caddick, S.; Judd, D. B.; Lewis, A. K. de K.; Reich, M. T.; Williams, M. R. V. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5417.
- (11) Caddick, S.; Haynes, A. K. de K.; Judd, D. B.; Williams, M. R. V. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3513.
- (12) Reyes-Gutierrez, P. E.; Torres-Ochoa, R. O.; Martínez, R.; Miranda, L. D. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1388.
- (13) Newman, M. S.; Beal, P. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 5163.
- (14) Still, W. C.; Khan, M.; Mitra, A. J. *Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.
- (15) Flitsch, W.; Pandl, K.; Rußkamp, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 529.
- (16) Shim, Y. K.; Youn, J. I.; Chun, J. S.; Park, T. H.; Kim, M. H.; Kim, W. J. *Synthesis* **1990**, 753.
- (17) Furniss, B. S.; Hannaford, A. J.; Smith, P. W. G.; Tatchell, A. R. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5th ed.; Longman: Essex, **1989**, 609.
- (18) Ghosh, A.; Raha, C. R. *Indian Chem. Soc.* **1954**, *31*, 461.
- (19) Friedman, L.; Fishel, D. L.; Shechter, H. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1457.