



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Diseño y síntesis de maleimidias y de otros compuestos heterocíclicos con potenciales propiedades antitumorales

Rubén Francisco Castillo

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ
DEPARTAMENT DE FARMACOLOGIA I QUÍMICA TERAPEUTICA

DISEÑO Y SÍNTESIS DE MALEIMIDAS Y DE OTROS COMPUESTOS
HETEROCÍCLICOS CON POTENCIALES PROPIEDADES
ANTITUMORALES

RUBEN FRANCISCO CASTILLO, 2016

UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ

DEPARTAMENT DE FARMACOLOGIA TOXICOLOGIA I QUÍMICA
TERAPÈUTICA

PROGRAMA DE DOCTORAT DE QUÍMICA ORGÀNICA EXPERIMENTAL I
INDUSTRIAL

DISEÑO Y SÍNTESIS DE MALEIMIDAS Y DE OTROS COMPUESTOS
HETEROCÍCLICOS CON POTENCIALES PROPIEDADES ANTITUMORALES

Memoria presentada por Ruben Francisco Castillo para optar al título de doctor por la
universidad de Barcelona

Directora: Dra. M. Dolors Pujol Dilmé

Doctorando: Ruben Francisco Castillo

RUBEN FRANCISCO CASTILLO, 2016



**DISEÑO Y SÍNTESIS DE MALEIMIDAS Y DE OTROS COMPUESTOS
HETEROCÍCLICOS CON POTENCIALES PROPIEDADES
ANTIUTMORALES**

Memoria presentada por **Ruben Francisco Castillo**, licenciado en química por la Universidad de Zaragoza, para optar al grado de doctor por la Universidad de Barcelona.

El proyecto de tesis doctoral se halla inscrito en el **Departamento de Farmacología, Toxicología y Química Terapéutica** de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona. El trabajo experimental y la redacción de la memoria que se presentan han sido dirigidos por la doctora **M. Dolors Pujol Dilmé**.

Barcelona, 22 de diciembre de 2016

La directora de la Tesis:

El doctorando:

Dra. M. Dolors Pujol Dilmé

Ruben Francisco Castillo

*Así como el hierro se oxida por falta de uso,
también la inactividad destruye el intelecto.*

Leonardo Da Vinci (1452-1519).

Agradecimientos

Con estas líneas quisiera agradecer a todas aquellas personas que han hecho posible la realización de esta tesis por su apoyo desde el inicio, así como a las que han contribuido al buen ambiente reinante en el laboratorios a lo largo de todos estos años.

Agradecer muy especialmente a la Dra. M^a. Dolors Pujol la oportunidad de acogerme en su laboratorio para la realización de la presente tesis. También quisiera agradecerle la flexibilidad, la paciencia y los buenos consejos, así como la supervisión del trabajo y los innumrables esfuerzos realizados, que han dado lugar a la presente tesis.

También quisiera agradecer mi agradecimiento a la Dra. Isabel Sánchez y al Dr. Manel Romero por acompañarme en mis primeras reacciones en el laboratorio. Sin duda sus consejos facilitaron el trabajo posterior. Papel especial tiene en mi estancia en el laboratorio el Dr. Joan Basset y la Dra. Nuria Mur, con quienes he compartido tantas horas de trabajo, a quienes estoy profundamente agradecido. También quisiera aprovechar estas líneas para dar ánimos a Lorena y a Laura en la parte final de la tesis, y agradecerle los espectros realizados y las valiosas lecciones del nuevo programa de tratamiento de espectros.

Quisiera también acordarme de todos los alumnos de trabajo dirigido con quien he tenido la suerte de compartir laboratorios, Mariona, Eugenia, Jose, y muy especialmente a Josep Morera, quien traspasó la barrera del laboratorio para formar parte de mi vida personal, y de quien lamento profundamente su pérdida.

Así mismo, quisiera dejar constancia, que la presente tesis se ha realizado con la financiación del ministerio de Ciencia e Innovación (CTQ2011-29285 C02-01).

No quisiera terminar estas líneas sin acordarme del Dr. Justo Callejo, referente científico a lo largo de toda mi vida, y a la Dra. Elena Castillo, que me puso en contacto con el personal de la facultad de farmacia para poder llegar a la Dra. Pujol.

Agradecer de igual manera, a Jordi Gil, el apoyo informático y la recuperación del trabajo cuando se estropeó el ordenador.

Finalmente, quisiera agradecer a mis padres, el apoyo a lo largo de mi vida académica, desde el inicio hasta la realización del presente trabajo.

También quisiera agradecer a los miembros del tribunal el hecho de formar parte, y a los que espero que la presente memoria les sea amena.

A la última persona, a quien quisiera agradecer el apoyo incondicional a lo largo de todos estos años, es a mi mujer, Eva, sin ella esta tesis nunca habría llegado al final, y a quien nunca podré devolver las horas de ausencia.

*Para Eva,
co-directora de nuestras
dos pequeñas tesis*

1.- Introducción	23
1.1. Cáncer y tratamiento	23
1.1.1. Definición de cáncer	23
1.1.2. Tipos comunes de cáncer	25
1.1.3. Tratamientos contra el cáncer	27
1.2. El ciclo celular	32
1.3. Inhibidores de las CDKs como nuevas dianas antitumorales.....	40
1.4. La rebecamicina y sus derivados	45
1.5. Antecedentes del trabajo	50
1.6. El ácido elágico	61
2. Objetivos	69
3. Discusión Teórica	75
3.1. Preparación de diarilmaleimidias 101-109	75
3.1.1. Análisis retrosintético	76
3.1.2. Preparación de los ésteres carboxílicos 131-134	77
3.1.3. Preparación de los ácidos 2-oxoacéticos 125-128	79
3.1.4. Preparación de los anhídridos maleicos 120-124	79
3.1.5. Preparación de maleimidias 101-110	83
3.1.6. Preparación de <i>N</i> -glicosilindoles	88
3.2. Preparación de los 7-azaindoles 112-119	94
3.2.1. Preparación de 7-azaindoles a partir de piridinas (II)	96
3.2.2. Preparación de 7-azaindoles a partir de pirroles (I)	100
3.3. Preparación del ácido elágico 100	110
3.3.1. Preparación del acetal 228	115
3.3.2. Preparación del derivado halogenado 230	115
3.3.3. Transesterificación intramolecular 231	116
3.3.4. Preparación del ácido elágico-diacetal 232	117
3.3.5. Preparación del ácido elágico, hidrólisis del acetal 232	118
3.4. Discusión de los resultados de actividad biológica de los ensayos <i>in vitro</i>	120
4. Parte Experimental	127
4.1. Datos generales y Síntesis de los productos	129
4.1.1. Preparación del ácido elágico 100	130
4.1.2. Preparación de 1-(2-dimetilamina)etil-4-(3,4-dimetoxifenil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,5-dihidro-1 <i>H</i> -2,5-azolediona 101	131
4.1.3. Preparación de 1-(2-dietilamina)etil-4-(3,4-dimetoxifenil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,5-dihidro-1 <i>H</i> -2,5-azolediona 102	132
4.1.4. Preparación de 1-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4-(3,4,5,-trimetoxifenil)-2,5-dihidro-1 <i>H</i> -2,5-azolediona 103	133
4.1.5. Preparación de 1-(2-(dietilamino)etil)-3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4-(3,4,5,-trimetoxifenil)-2,5-dihidro-1 <i>H</i> -2,5-azolediona 104	134
4.1.6. Preparación de 1-(2-(<i>N,N</i> -dimetilamina)etil)etil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-2,5-dihidro-1 <i>H</i> -2,5-azolediona 105	135
4.1.7. Preparación de (2-(<i>N,N</i> -dietilamino)etil)-3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,5-dihidro-2,5-azolediona 106	137

4.1.8. Preparación de 1-bencil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-2,5-dihidro-2,5-azolediona 107	138
4.1.9. Preparación de 4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-2,5-dihidro-2,5-azolediona 108a	139
4.1.10. Preparación de 1-metil-3-indol-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,5-dihidro-1 <i>H</i> -2,5-azolediona 108b	140
4.1.11. Preparación de 3,4- <i>bis</i> (1 <i>H</i> -indol-3-il)-1 <i>H</i> -pirrol-2,5-diona 109	141
4.1.12. Preparación de 3-(1-(4-nitrofenil)-indol-3-il)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1 <i>H</i> -pirrol-2,5-diona 110	142
4.1.13. Preparación de 1-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -bencil- β - <i>D</i> -glucopiranosil)indol)metilen-3-indolin-2-ona 111	143
4.1.14. Preparación de 2-(<i>p</i> -fluoro)-pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridina 112	144
4.1.15. Preparación de 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1 <i>H</i> -pirrolo [2,3- <i>b</i>]piridina 113	146
4.1.16. Preparación de 2-(2,4-dimetoxifenil)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridina 114	147
4.1.17. Preparación de 2-(<i>p</i> -nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirrolo-[2,3- <i>b</i>]piridina 115	148
4.1.18. Preparación de 2-(4-piridil)-7-azaindol 116	149
4.1.19. Preparación de 2-(4-metoxifenil)-7-azaindol 117	150
4.1.20. Preparación de 2-propil-2,3-dihidro-7-azaindol 118	151
4.1.21. Preparación de 2-(2-tienil)-7-azaindol 119	152
4.1.22. Preparación del anhídrido 3-(3,4-dimetoxifenil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)maléico 120	154
4.1.23. Preparación del anhídrido 3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)maleico 121	155
4.1.24. Preparación del anhídrido 3-(3,4,5-trimetoxifenil)-2-(indol-3-il)maleico 122	156
4.1.25. Preparación del anhídrido 3,4- <i>bis</i> (1 <i>H</i> -indol-3-il)furan-2,5-diona 123	157
4.1.26. Preparación del anhídrido 3-(1-(4-nitrofenil)-indol-3-il)-4-(3,4,5-trimetoxifenil) furan-2,5-diona 124	158
4.1.27. Preparación del ácido 2-(3,4-dimetoxifenil)-2-oxoacético 125	159
4.1.28. Preparación del ácido 2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)acetoacético 126	160
4.1.29. Preparación del ácido <i>N</i> -(4-nitrofenil)-indol-3-glioxílico 128	161
4.1.30. Preparación de 2-(3,4-dimetoxifenil)-2-oxoacetato de etilo 131	162
4.1.31. Preparación de 2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)acetoacetato de etilo 132	163
4.1.32. Preparación de 2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-morfolintioacetamida 137	164
4.1.33. Preparación del ácido 2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)acético 138	165
4.1.34. Preparación de <i>N</i> -2-(2,5-dimetoxifeniletíl)-2-oxo- <i>N</i> -(3,4,5-trimetoxifenil)amina 150	165
4.1.35. Experimento 2: Preparación de <i>N</i> -2-(2,5-dimetoxifeniletíl)-2-oxo- <i>N</i> -(3,4,5-trimetoxifenil)amina 150	167
4.1.36. Experimento 3: Preparación de <i>N</i> -2-(2,5-dimetoxifeniletíl)-2-oxo- <i>N</i> -(3,4,5-trimetoxifenil)amina 150	167

4.1.37. Experimento 4: Preparación de <i>N</i> -2-(2,5-dimetoxifeniletíl)-2-oxo- <i>N</i> -(3,4,5-trimetoxifenil)amina 150	168
4.1.38. Experimento 5: Preparación de <i>N</i> -2-(2,5-dimetoxifeniletíl)-2-oxo- <i>N</i> -(3,4,5-trimetoxifenil)amina 150	169
4.1.39. Experimento 6: Preparación de <i>N</i> -2-(2,5-dimetoxifeniletíl)-2-oxo- <i>N</i> -(3,4,5-trimetoxifenil)amina 150	170
4.1.40. Preparación de <i>N</i> -[2-(2,3-dimetoxifenil)etil-2-oxo]- <i>N</i> -(3,4,5-trimetoxifenil) fenilacetamida 152	171
4.1.41. Experimento 2: Preparación de <i>N</i> -[2-(2,3-dimetoxifenil)etil-2-oxo]- <i>N</i> -(3,4,5-trimetoxifenil)fenilacetamida 152	172
4.1.42. Preparación de 1-(4-nitrofenil)-indol 155	174
4.1.43. Preparación de <i>N</i> -(4-nitrofenil)-indol-3-glioxilato de etilo 156	175
4.1.44. Preparación de <i>N</i> -(tetraacetilglucosil)indol 159	176
4.1.45. Experimento 2: Preparación de <i>N</i> -(tetraacetilglucosil)indol 159	177
4.1.46. Experimento 3: Preparación de <i>N</i> -(tetraacetilglucosil)indol 159	177
4.1.47. Preparación de 1-β- <i>D</i> -glucopiranosil)indolina 162	178
4.1.48. Preparación de 1-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -bencil-β- <i>D</i> -glucopiranosil)indolina 163	179
4.1.49. Experimento 2: Preparación de 1-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -bencil-β- <i>D</i> -glucopiranosil) indolina 163	180
4.1.50. Preparación de 1-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -bencil-β- <i>D</i> -glucopiranosil) indol 165	181
4.1.51. Preparación de 1-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -bencil-β- <i>D</i> -glucopiranosil) indol-3-carbaldehído 166	183
4.1.52. Preparación de <i>N</i> - <i>terc</i> -butoxicarbonilamino-3-picolina 198	184
4.1.53. Preparación de 2-(<i>terc</i> -butoxicarbonilamino)-3-[2-(4-fluorofenil)-2-hidroxietyl] piridina 200a	185
4.1.54. Preparación de (3-(2-hidroxi-2-(3,4,5-trimetoxifenil)etil)piridin-2-il)carbamato de <i>terc</i> -butilo 200b	186
4.1.55. Preparación de (3-(3-(2,4-dimetoxifenil)-2-hidroxiopropil)piridin-2-il)carbamato de <i>terc</i> -butilo 200c	187
4.1.56. Preparación de 3-[2-hidroxi-2-(<i>p</i> -nitrofenil)etil-2-[<i>N</i> -(<i>terc</i> -butoxicarbonil)] aminopiridina 200d	189
4.1.57. Preparación de 3-[2-hidroxi-2-(4-piridil)etil-2-[<i>N</i> -(<i>terc</i> -butoxicarbonil)] aminopiridina 200e	190
4.1.58. Preparación de 3-[2-hidroxi-2-(4-metoxifenil)etil-2-[<i>N</i> -(<i>terc</i> -butoxicarbonil)] aminopiridina 200f	191
4.1.59. Preparación de 3-[2-hidroxi-2-(4-metoxifenil)etil-2-[<i>N</i> -(<i>terc</i> -butoxicarbonil)]aminopiridina 200g	192
4.1.60. Preparación de 3-(2-hidroxi-2-(ten-2-il)etil)-2-[<i>N</i> -(<i>terc</i> -butoxicarbonil)] aminopiridina 200h	193
4.1.61. Preparación de (3-(2-hidroxi-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propil) piridin-2-il)carbamato de <i>terc</i> -butilo 200i	195

4.1.62. Preparación de (3-(2-oxo-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propil)piridin-2-il)carbamato de <i>terc</i> -butilo 201a	195
4.1.63. Preparación de (2-(4-acetamidofenil)-2-oxoetil)(3-metilpiridin-2-il)carbamato de <i>terc</i> -butilo 201b	197
4.1.64. Preparación de 4-hidroxiespiro[1,3-benzodioxol-2,1'-ciclohexano]-6-carboxilato de metilo 228	198
4.1.65. Preparación de 4-hidroxi-5-trimetilsililespiro[1,3-benzodioxol-2,1'-ciclohexano]-6-carboxilato de metilo 229	199
4.1.66. Preparación de 4-hidroxi-5-bromoespiro[1,3-benzodioxol-2,1'-ciclohexano]-6-carboxilato de metilo 230	200
4.1.67. Preparación de lactona 231	201
4.1.68. Preparación del diacetal del ácido elágico 232	203
4.1.69. Preparación de <i>N</i> -(2,5-dimetoxifenil-1-oxetil)- <i>N',N'</i> -dietiletilendiamina 234	204
4.1.70. Preparación de 1-(benciloxi)-2-metoxibenceno 235	205
4.1.71. Preparación de 2-(3-benciloxi-4-metoxi)oxofenilacetato de etilo 237 ..	206
4.1.72. Preparación del ácido 2-(3-benciloxi-4-metoxi)-2-oxofenilacético 238	206
4.1.73. Preparación de 3-(4-metoxifenil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)furan-2,5-diona 239	207
4.2. Métodos para la determinación de la citotóxica <i>in vitro</i>	209
4.2.1. Líneas celulares y cultivos celulares	209
4.2.2. Ensayo de exclusión de azul tripan.....	209
4.2.3. Ensayo MTT	209
5. Conclusiones	211
6. Bibliografía	215
7. Documentación complementaria (CD Adjunto)	

Abreviaturas, fórmulas y acrónimos

AcOEt:	acetato de etilo
AcONH ₄ :	acetato de amonio
Ar:	aromático
ba:	banda ancha
BINAP:	1,1'-binaftil-2,2'-bis(difenilfosfina)
BOC:	<i>terc</i> -butoxicarbonilo
CCF:	cromatografía de capa fina
CD ₃ OD:	metanol deuterado
CDCl ₃ :	cloroformo deuterado
(CF ₃ CO) ₂ O:	anhídrido trifluoroacético
(CF ₃ SO ₂)O	anhídrido triflico
CH ₂ Cl ₂ :	diclorometano
CH ₃ CN	acetonitrilo
δ:	desplazamiento químico
d:	doblete
DCC:	diciclohexilcarbodiimida
DCI:	<i>N,N</i> -carbonildiimidazol
DDQ:	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DIMCARB:	<i>N,N</i> -dimetilamonio- <i>N,N</i> -dimetilcarbamato
DMAP:	dimetilaminopiridina
DMF:	dimetilformamida
DMSO:	dimetil sulfóxido
EM:	espectrometría de masas
eq:	equivalentes
ESI:	electrospray
Et:	etilo
Et ₃ N:	trietilamina
EtOH:	etanol
g:	gramo
HOBT:	1-hidroxi-1 <i>H</i> -benzotriazol
HRMS:	high resolution mass spectrometry
Hz:	hertz
IE:	impacto electrónico
IR:	infrarojo
<i>J</i> :	constante de acoplamiento
KBr:	bromuro de potasio
KI:	ioduro de potasio
LDA:	diisopropil amiduro de litio
LiAlH ₄ :	hidruro de aluminio litio
m/z:	relación masa/carga
m:	multiplete

Me:	metilo
MeOH:	metanol
mg:	miligramo
MHz:	megahertz
mL:	mililitro
mmol:	milimol
MTT	Ensayo de citotoxicidad
MW:	microondas
$\nu(\text{cm}^{-1})$:	frecuencia (centímetros a la menos 1)
p.eb.:	punto de ebullición
p.f.:	punto de fusión
Pd/C:	catalizador de paladio-carbono
ppm:	partes por millón
q:	cuadruplete
qt:	quintuplete
R_f :	factor de retención
RMN- ^{13}C :	resonancia magnética nuclear de carbono-13
RMN- ^1H :	resonancia magnética nuclear de protón
R-X:	halogenuro de alquilo
s:	singulete
SiO_2 :	gel de sílice
T. amb.:	temperatura ambiente
t:	triplete
THF:	tetrahidrofurano
TiCl_4 :	tetracloruro de titanio
TMEDA:	tetrametiletildiamina
TsCl:	cloruro de tosilo

Resumen

El presente trabajo de investigación, llevado a cabo en el Laboratorio de Farmacología, Toxicología y Química Terapéutica, tiene como principal objetivo la síntesis de nuevos compuestos con potencial actividad antitumoral.

El trabajo se puede dividir en tres partes, la primera dedicada a la síntesis de diarilmaleimidias, se ha puesto a punto un método para la preparación de maleimidias sin sustituir o con *N*-sustituyentes. Se ha evaluado la citotoxicidad de las maleimidias obtenidas, frente a las líneas celulares de cáncer de colon (HT-29, HCT-116), cáncer de mama (MCF-7), cáncer de pulmón (NCI-H460) y leucemia (K-562).

La segunda parte implica la preparación de 7-azaindoles sustituidos en la posición 2 por diferentes grupos. Se han estudiado distintas metodologías basadas en la alquilación de la 2-amino-3-picolina, previa protección del grupo amino y posterior ciclación intramolecular. El núcleo de azaindol forma parte de diferentes estructuras con diversidad de aplicaciones terapéuticas.

Finalmente, la tercera parte está destinada a la síntesis total del ácido elágico a partir del galeato de metilo. En este trabajo se presenta una ruta sintética de 6 etapas que implica protección y desprotección de los grupos fenólicos.

Abstract

The present work of research, carried out in the Laboratory of Pharmacology, Toxicology and Therapeutic Chemistry, the main objective is the synthesis of new compounds with potential antitumor activity.

The work can divide in three parts; the first one dedicated to the synthesis of diarylmaleimides, a method has been designed for the preparation of maleimides without substituting or with *N*-substituents. There has been evaluated the cytotoxicity of the obtained maleimides, against the cellular lines of cancer of colon (HT-29, HCT-116), cancer of breast (MCF-7), cancer of lung (NCI-H460) and leukaemia (K-562).

The second part involves the preparation of 7-azaindoles substituted at the position 2 for different groups. Different methodologies based on the alkylation of the 2-amino-3-picoline have been studied, previous protection of the group amino and followed by the intramolecular cyclisation. The nucleus of azaindole forms a part of different structures with diversity of therapeutic applications.

Finally, the third part is destined to the total synthesis of the ellagic acid from the methyl galeate. In this work one presents a synthetic route to the ellagic acid of 6 stages that implies protection and deprotection of the phenolic groups.

1. Introducción

1.1. Cáncer y tratamiento

El cáncer se produce cuando una célula normal empieza un proceso de división indebido, perdiendo los mecanismos que hacen que la división sea correcta.

1.1.1. Definición de cáncer: conjunto de enfermedades neoplásicas con problemas en la división de las células, que proliferan y se diseminan de manera anormal e incontrolada (Figura 1).¹

Categorías principales de cáncer:²

- **Carcinoma:** cáncer que empieza en la piel o en tejidos que revisten o cubren los órganos internos. Hay varios subtipos de carcinoma, entre ellos, el adenocarcinoma, el carcinoma de las células basales, el carcinoma de las células escamosas y el carcinoma de células de transición.
- **Sarcoma:** cáncer que empieza en el hueso, en el cartílago, grasa, músculo, vasos sanguíneos u otro tejido conjuntivo o de sostén.
- **Leucemia:** cáncer que empieza en el tejido en el que se forma la sangre, como la médula ósea, y origina grandes cantidades de células sanguíneas anormales que entran en la sangre.
- **Linfoma y mieloma:** tipos de cánceres que empiezan en las células del sistema inmunitario.
- **Cánceres del sistema nervioso central:** cánceres que empiezan en los tejidos del cerebro y de la médula espinal.

La hiperplasia, ocurre cuando determinadas células de un tejido, se dividen más rápido de lo normal, y consiguen que otras células adicionales se acumulen o proliferen. La displasia, estado más avanzado, es cuando las células ya aparecen anormales, y si no se trata conduce a un carcinoma.³ Las células cancerosas, tienen más mutaciones en su ADN que las normales, y algunos de estos cambios pueden atribuirse al desarrollo del propio cáncer, pero no ser su causa. En las células, existen genes reparadores del ADN, y si durante la replicación del ADN se producen errores, normalmente son reparados por estos genes reparadores. Si estos genes reparadores son mutados, no ejercen su función reparadora, y favorecen el desarrollo del tumor. Normalmente, las células tienen su período de vida, envejecen y se mueren, y otras ocupan su lugar. En caso de anomalías, las células envejecidas no mueren cuando deberían, y se acumulan dando lugar al tumor. En general, consideramos dos tipos de tumores, benignos y malignos.

¹ Diccionario de la lengua española (DRAE). <http://lema.rae.es/drae/?val=cancer>. Fecha más reciente de consulta: 2 de Marzo de 2014

² <http://www.cancer.gov/espanol/cancer>. Fecha más reciente de consulta: 15 de Marzo de 2014

³ <http://ayudacancer.wordpress.com/2007/02/22/inestabilidad-genomica-y-el-origen-del-cancer/>. Fecha más reciente de consulta: 21 de Enero de 2015

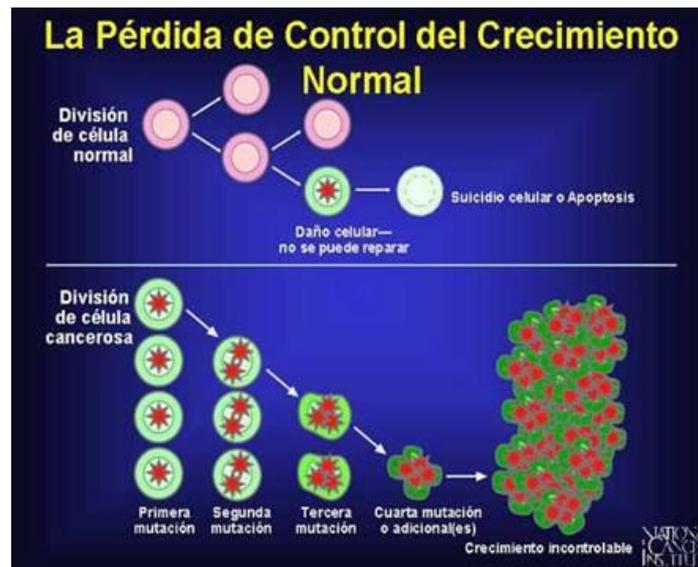


Figura 1. Pérdida del control del crecimiento normal⁴

Los tumores benignos no son cancerosos. Generalmente se pueden extraer y, en la mayoría de los casos, no reaparecen. Las células de los tumores benignos no se diseminan a otras partes del cuerpo. Lo más importante es que los tumores benignos rara vez ponen en peligro la vida.

Los tumores malignos son cancerosos. Las células en los tumores malignos tienen anomalías y se dividen sin control y sin orden (Figura 2). Estas células cancerosas crecen de manera progresiva e invasiva y pueden destruir tejidos y órganos. Además, las células cancerosas pueden desprenderse de un tumor maligno y entrar al torrente sanguíneo o al sistema linfático. Si no se controla su crecimiento, ocasiona la muerte.

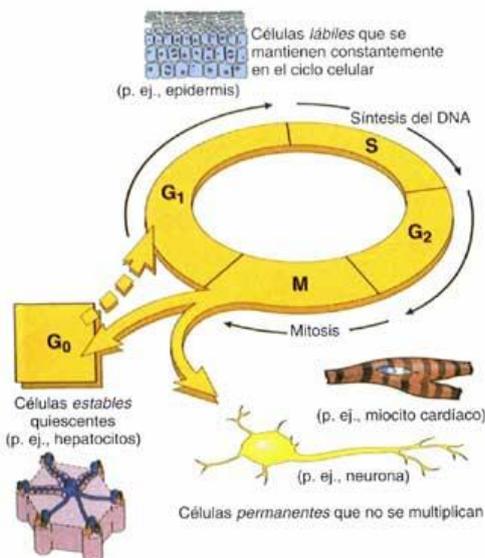


Figura 2. Ciclo celular⁵

⁴ <http://www.monografias.com/trabajos84/cancer-enfermedad-sentencia/cancer-enfermedad-sentencia.shtml>. Fecha última consulta: 14 de Julio de 2014

Los vasos sanguíneos comprenden una red de arterias, vasos capilares y venas por los que circula la sangre en el cuerpo. El sistema linfático lleva linfa y glóbulos blancos de la sangre a todos los tejidos del cuerpo a través de los vasos linfáticos (canales delgados). Al moverse por el torrente sanguíneo o por el sistema linfático, el cáncer puede diseminarse desde el sitio primario del cáncer (sitio original) para formar nuevos tumores en otros órganos. *La diseminación del cáncer se denomina metástasis* (Figura 3).

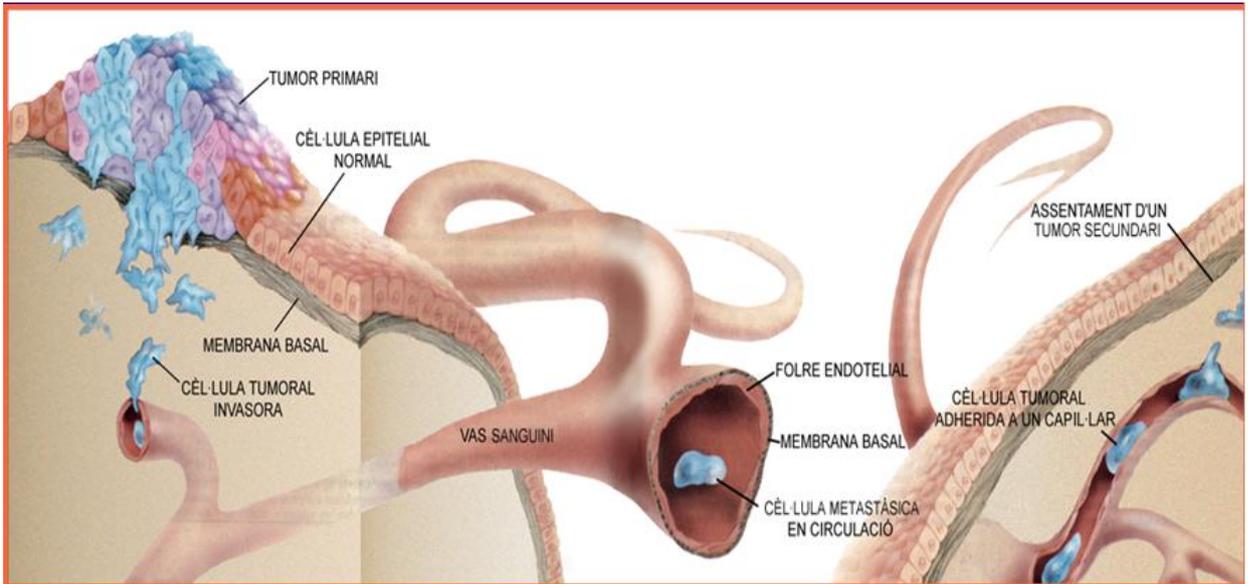


Figura 3. Diseminación del tumor primario maligno⁶

1.1.2. Tipos comunes de cáncer⁷

El tipo de cáncer más común en el mundo occidental es el **cáncer de próstata**, con más de 233.000 casos nuevos estimados en los Estados Unidos durante 2013.⁷ Los siguientes cánceres más frecuentes son el **cáncer de seno (mama)** y el **cáncer de pulmón**.⁷ A continuación, la Tabla 1 recoge las cifras estimadas de nuevos casos de cáncer y la mortalidad asociada a esta enfermedad detectados en Estados Unidos durante 2013.

⁵ http://www10.uniovi.es/anatopatodon/modulo5/tema04_regeneracion/02regulacion.htm. Fecha última consulta: 14 de Julio de 2014

⁶ J. Basset. *Tesis Doctoral* "Disseny i síntesi de compostos policíclics que contenen el nucli indòlic. Avaluació de l'activitat antitumoral". Universitat de Barcelona **2011**

⁷ American Cancer Society: *Cancer Facts and Figures 2013*. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2013. Fecha más reciente de consulta: 20 de Marzo de 2014

Tabla 1. Tipos de cáncer (en Estados Unidos durante el año 2013)⁷

Tipo de cáncer	Número estimado de casos nuevos	Número estimado de muertes	% casos nuevos vs muertes
Vejiga	74.690	15.580	21%
Seno (mujeres-hombres)	232.670 – 2.360	40.000 – 430	17-18%
Colon y recto (combinados)	136.830	50.310	37%
Endometrio	52.630	8.590	16%
Riñón (células renales)	63.920	13.860	22%
Leucemia (todos los tipos)	52.380	24.090	46%
Pulmón (incluidos bronquios)	224.210	159.260	71%
Melanoma	76.100	9.710	13%
Linfoma no Hodgkin	70.800	18.990	27%
Páncreas	46.420	39.590	85%
Próstata	233.000	29.480	13%
Tiroides	62.980	1.890	3%

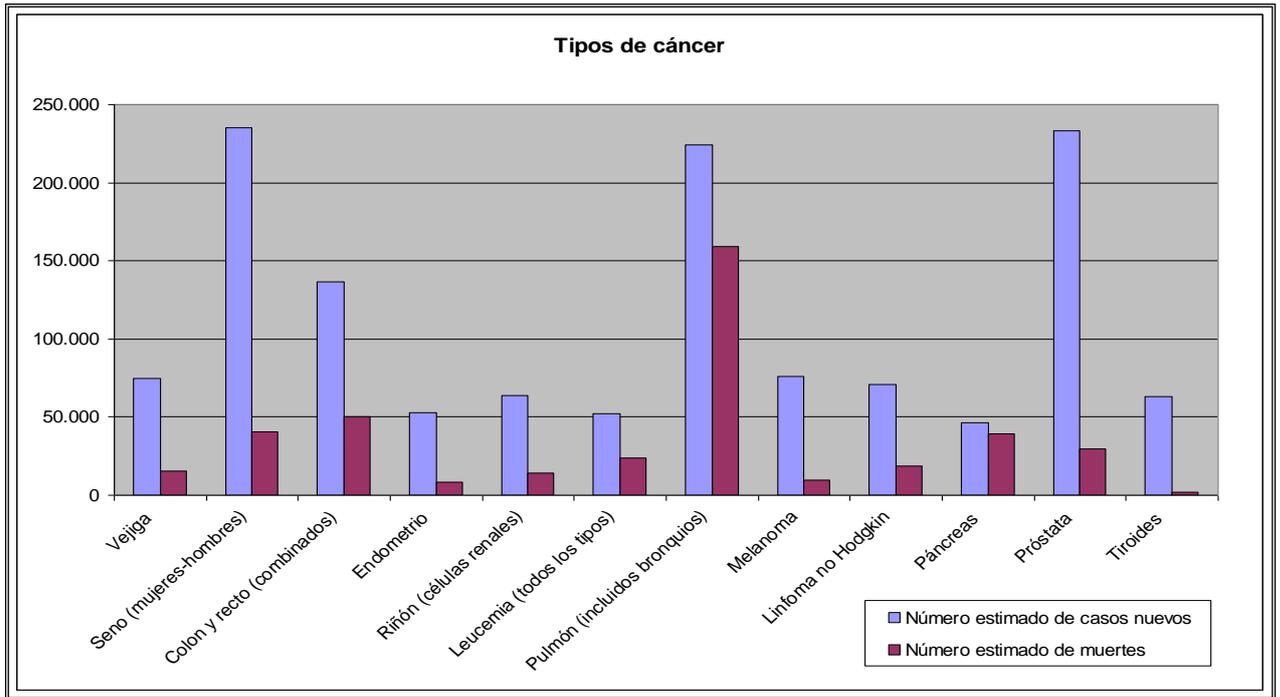


Figura 4. Tipos de cáncer y mortalidad, en Estados Unidos durante el año 2013 (en gráfico)⁷

1.1.3. Tratamientos contra el cáncer

Las acciones para el correcto tratamiento del cáncer, dependen de varios factores determinantes, como son el tipo y estadio de cáncer, el estado general del paciente, y del centro que atiende al enfermo. En general, lo más adecuado es disponer de un equipo multidisciplinario que se ocupe del tratamiento integral del paciente, al menos, en la primera etapa, que suele ser la decisiva. A continuación se indican las terapias más utilizadas actualmente en la lucha contra el cáncer.

A.- Cirugía

Con la excepción de ciertos tumores inoperables, la cirugía sigue siendo la principal arma terapéutica contra el cáncer. Las técnicas quirúrgicas han mejorado notablemente, y junto con las técnicas alternativas de radioterapia y quimioterapia, hace que muchas veces, la cirugía se reduzca a una simple tumorectomía.

B.- Radioterapia

Permite el tratamiento y curación de cánceres profundos. Todo y que la técnica ha mejorado mucho, se trata de una técnica local que solamente es efectiva si la célula cancerosa se halla en la zona irradiada.

C.- Quimioterapia

Su eficacia está limitada por la capacidad de las células tumorales a desarrollar resistencia a los medicamentos antitumorales. Es una técnica que se suele asociar al tratamiento con cirugía y/o inmunoterapia.

D.- Inmunoterapia

Ayuda a estimular las defensas naturales del cuerpo para combatir el cáncer o infecciones. Sus dos pilares son, el uso de linfocitos asesinos, y el uso de anticuerpos específicos. En ambos casos, los resultados obtenidos hasta el momento no han sido del todo satisfactorios.

E.- Terapia génica

Se basa en utilizar un vector (generalmente un virus) portador de un gen capaz de insertarse en el genoma de las células cancerosas y detener su división.

La quimioterapia tradicional o citotóxica, suele carecer de especificidad, y afecta tanto a células cancerosas como a células sanas. Debido a que las células cancerosas crecen y se dividen con mayor rapidez que las sanas, son más susceptibles a los agentes anticancerígenos. Sin embargo, las células normales también se ven afectadas, lo cual explica los terribles efectos secundarios de estos fármacos. Dentro de la quimioterapia, y gracias a la intensa investigación en este campo, están surgiendo nuevos agentes terapéuticos específicos para nuevas dianas a nivel molecular. El principal objetivo de la terapia consiste en la interrupción de la progresión del tumor, reduciendo los efectos adversos que afectan a las células normales. Con estas premisas, se prepararon inhibidores específicos de la tirosin-quinasa de la molécula pequeña como los indicados a continuación

1.- *Erlotinib*:⁸ dicho fármaco se usa para tratar el **cáncer de pulmón** de células no pequeñas que se propaga a tejidos cercanos o a otras partes del cuerpo en pacientes que ya fueron tratados anteriormente con, al menos, otro medicamento de quimioterapia, sin mejoría alguna. El *erlotinib* pertenece a una clase de medicamentos llamados **inhibidores de quinasa**.

2.- *Gefitinib*:⁹ fármaco usado para tratar el **cáncer de pulmón** de células no pequeñas en las personas que han sido tratadas con otros medicamentos de quimioterapia y su condición no ha mejorado o ha empeorado.

3.- *Afatinib*:¹⁰ está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con **cáncer de pulmón** no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del EGFR. *Afatinib* es un inhibidor potente, selectivo e irreversible de receptores de la familia ErbB.

Estos fármacos antitumorales inhiben, en general, el proceso de fosforilación de los residuos de tirosina intracelulares. En condiciones normales las tirosinas-fosforiladas se unen a los dominios SH₂ de proteínas que activan varias rutas de señalización intracelular, segundos mensajeros, proteínas RAS, proteína activadora de GTP-asa, RAF, fosfatidilinositol-3-quinasa, y la proteína quinasa C.

⁸ <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/meds/a605008-es.html>. Fecha más reciente de consulta: 15 de Abril de 2014

⁹ (a) <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/meds/a607002-es.html>. Fecha más reciente de consulta: 15 de Abril de 2014. (b) Zhu AX. *Cancer* **2008**, *112*, 250-259

¹⁰ [http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR-Product Information /human /002280 /WC500152392.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR-Product%20Information/human/002280/WC500152392.pdf) Fecha más reciente de consulta: 15 de Abril de 2014

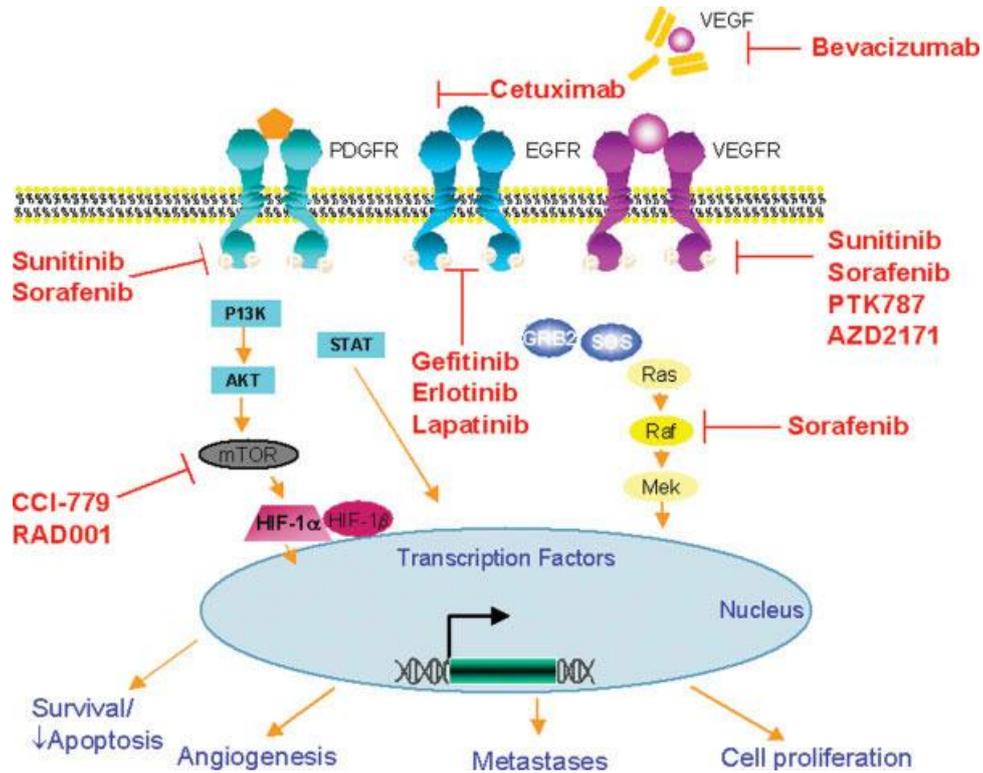


Figura 5. Vías clave en la carcinogénesis y agentes dirigidos molecularmente en desarrollo en el carcinoma hepatocelular avanzado. VEGF índice vascular del factor de crecimiento endotelial; PDGFR, receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; PI3K, phosphoinositide-3 quinasa; AKT, proteínas quinasa B; STAT, transductor de señal y activador de la transcripción; mTOR, mamíferos objetivo de rapamicina; HIF-1a, inducible por hipoxia factor 1a; GRB2, el crecimiento receptor del factor-proteína unida 2; Mek, mitogen-activated proteína quinasa / señal extracelular-quinasa regulada⁹

Los fármacos inhibidores de tirosina quinasa también pueden reconocer e inhibir el receptor HER-1 relacionado con la angiogénesis.

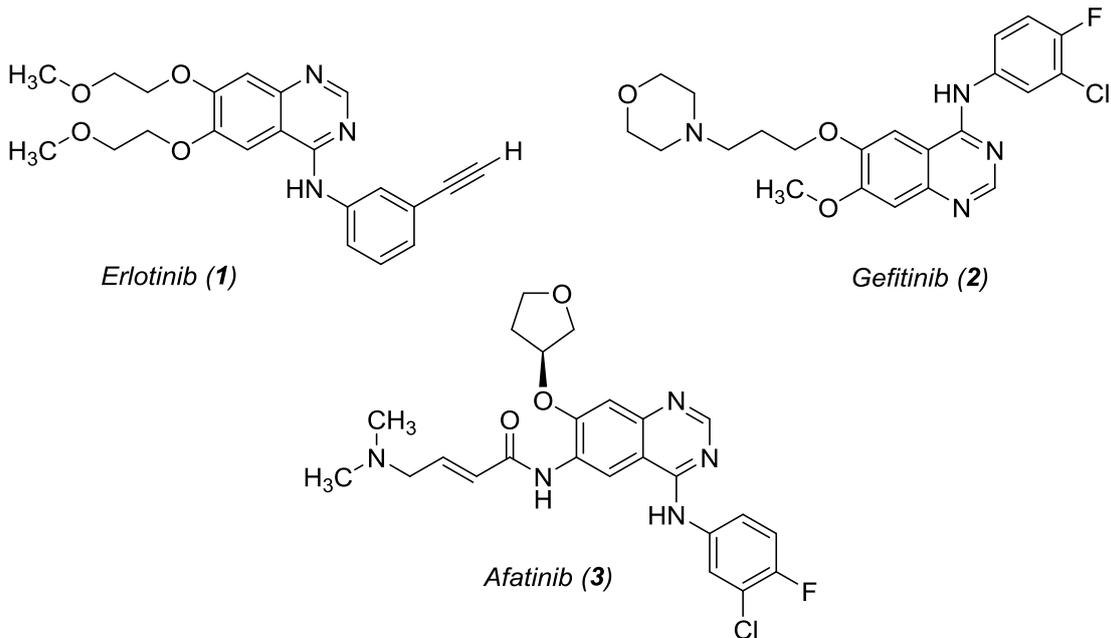
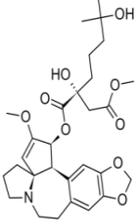
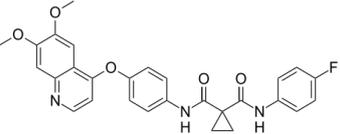
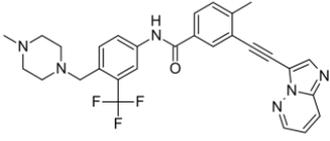
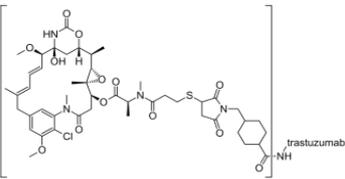
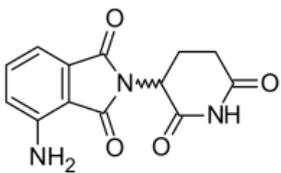


Figura 6. Estructura de nuevos fármacos para inhibidores de quinazas^{8,9,10}

Se conocen muchos centros, tanto públicos como privados, que se dedican al diseño, síntesis y evaluación de nuevos agentes antitumorales. Estos estudios suelen ser largos y costosos, y muchas veces, los nuevos fármacos no se diferencian mucho en cuanto a efectividad de los ya disponibles. Todo esto contribuye a la lentitud con la que se aprueban nuevos compuestos para el tratamiento de distintos tipos de cáncer.

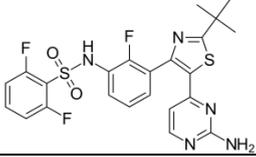
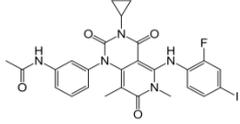
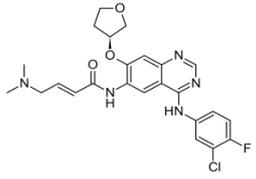
Entre octubre de 2012 y octubre de 2013, la FDA, solamente aprobó el uso de 9 medicamentos nuevos contra el cáncer (Tabla 2).¹¹

Tabla 2. Medicamentos antitumorales aprobados por la FDA octubre 2012-octubre 2013¹¹

Nombre	Estructura	Usos	Fecha aprobación
<i>Omacetaxina mepesuccinata</i>		Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica o fase crónica (LMC) con resistencia y / o intolerancia a dos o más inhibidores de tirosina quinasa	26 Octubre de 2012
<i>Cabozantinib</i>		Indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer medular de tiroides metastásico progresivo.	29 Noviembre de 2012
<i>Ponatinib</i>		Indicado para el tratamiento de pacientes adultos en fase crónica, o fase blástica de la leucemia mieloide crónica (LMC) resistente o intolerante a la terapia con inhibidores de la tirosina quinasa, o cromosoma Filadelfia positivo leucemia linfoblástica aguda (Ph+ALL) resistente o intolerante a la terapia con inhibidores de la tirosina quinasa.	14 Diciembre de 2012
<i>Ado-trastuzumab emtasimina</i>		Indicado para ser usado como agente único para el tratamiento de pacientes con HER2 positivo, cáncer de mama metastásico, que ya recibieron <i>Trastuzumab</i> y un <i>Taxano</i> , por separado o en combinación	22 Febrero de 2013
<i>Pomalidomida</i>		Indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que hayan recibido al menos dos terapias anteriores, incluyendo la <i>Lenalidomida</i> y <i>Bortezomib</i> , y han demostrado progresión de la enfermedad en o dentro de los 60 días de la finalización de la última terapia.	8 Febrero de 2013

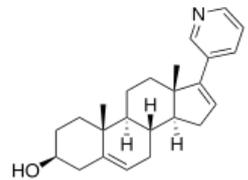
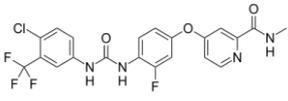
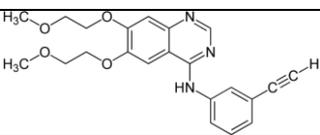
¹¹ American Society of Clinical Oncology. <http://www.cancerprogress.net/clinical-cancer-advances-2013-fda-approvals-anticancer-agents>. Fecha más reciente de consulta: 28 de Abril de 2014

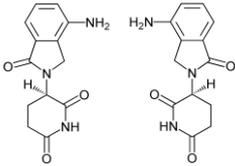
Introducción

<i>Radio 223 diclorado</i>		Indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración, metástasis ósea sintomática y sin historial de enfermedad metastásica visceral.	15 Mayo de 2013
<i>Dabrafenib</i>		Indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable con mutación BRAF V600E, detectada por una prueba aprobada por la FDA.	29 Mayo de 2013
<i>Trametinib</i>		Indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable con mutación BRAF V600E o la V600K, detectada por una prueba aprobada por la FDA.	29 Mayo de 2013
<i>Afatinib</i>		Indicado para el tratamiento de primera línea o en pacientes con cáncer de pulmón de células metastásicas no pequeñas (NSCLC), cuyos tumores tienen el factor de crecimiento epidérmico receptor (EGFR) exón 19 supresiones o exón 21 (L858R) mutados. Sustitución detectada por una prueba aprobada por la FDA	12 Julio de 2013

Además, se amplió el uso de otros 7 fármacos ya aprobados anteriormente (Tabla 3).

Tabla 3. Ampliación del uso de los medicamentos antitumorales por la FDA octubre 2012-octubre 2013¹¹

Nombre	Estructura	Usos	Fecha aprobación
<i>Partículas de Paclitaxel banda de proteínas</i>		Indicado para el uso en combinación con carboplatino para el tratamiento inicial de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico (NSCLC) que no son candidatos para cirugía curativa o radioterapia.	11 Octubre de 2012
<i>Acetato de Abiraterona</i>		Indicado para su uso en combinación con prednisona para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración.	10 Diciembre de 2012
<i>Regorafenib</i>		Indicado para el tratamiento de pacientes con tumores del estroma gastrointestinal (GIST) avanzados que no se pueden extirpar quirúrgicamente y que no responden a otros tratamientos aprobados por la FDA para esta enfermedad.	25 Febrero de 2013
<i>Erlotinib</i>		Indicado para el tratamiento prioritario de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) metastásico en pacientes cuyos	13 Mayo de 2013

		tumores tienen un factor de crecimiento epidérmico receptor (EGFR) exón 19 supresiones o exón 21 (L858R) mutaciones de sustitución.	
<i>Denosumab</i>	(C ₆₄₀₄ H ₉₉₁₂ N ₁₇₂₄ O ₂₀₀₄ S ₅₀)	Indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes con esqueleto maduro con tumor de células gigantes de hueso que no es reseccable o cuando la resección quirúrgica es probable que favorezca la morbilidad.	13 Junio de 2013
<i>Lenalidomida</i>		Indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto (MCL) que han recaído o la enfermedad ha progresado después de dos tratamientos previos, uno de los cuales incluyendo <i>Bortezomib</i> .	5 Junio de 2013
<i>Partículas de Paclitaxel</i>		Indicado para el tratamiento de pacientes en la fase tardía (metástasis) del cáncer de páncreas.	6 Septiembre de 2013

1.2. El ciclo celular

El ciclo celular es el conjunto de procesos que conducen al crecimiento y división celular, que tiene lugar durante el ciclo vital de una célula. El ciclo celular es la base para la reproducción de los organismos. Su función no es solamente originar nuevas células, sino asegurar que el proceso se realice adecuadamente.¹² El ciclo celular consta de dos etapas diferenciadas: división e interfase (Figura 7).

1.- División (M): En esta etapa, cada célula se divide en dos o más células hijas. La división consta, de dos procesos fundamentales: mitosis o meiosis (reparto del material genético del núcleo) y citocinesis (división del citoplasma).

2.- Interfase: Se denomina así al período resultante entre dos divisiones sucesivas. Se compone de varias fases:

2.1.- Fase G1: es el período de tiempo comprendido entre el final de la división anterior y la síntesis de ADN (fase S), durante el cual la célula lleva a cabo procesos biosintéticos, fundamentalmente síntesis de proteínas y reparación del ADN. Algunas células se mantienen en estado de reposo y no se dividen (en este caso se denomina fase G0, que equivaldría a una fase G1 permanente). El período de transición entre las fases G1 y S recibe el nombre de punto de restricción.

2.2.- Fase S: etapa en que tiene lugar la duplicación de ADN.

2.3.- Fase G2: la última etapa de preparación para la división celular. Al final de esta etapa, el ADN empieza a condensarse y los cromosomas se hacen visibles.

¹² M. D. Murray, B. W. Darvell. *Aust. Dent. J.* **1993**, 38, 299-305

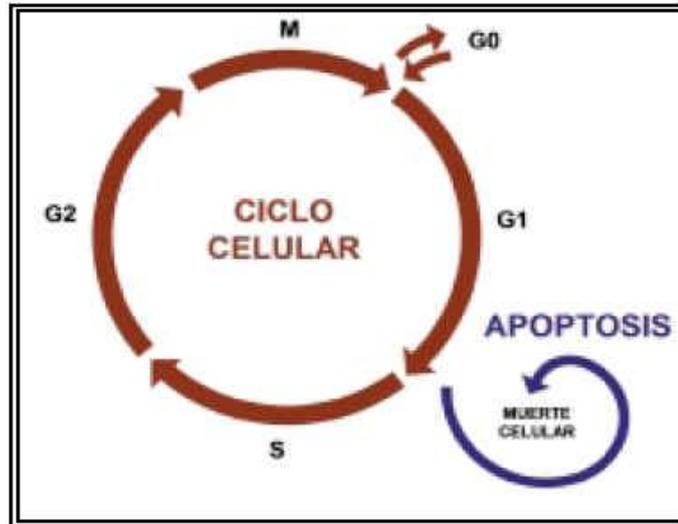


FIGURA 7: Ciclo celular y apoptosis. En el ciclo celular se distinguen varias fases: G0. Fase de reposo; G1. Fase de presíntesis; S. Fase de síntesis; G2. Fase de post-síntesis; M. Mitosis. En la apoptosis se produce la activación de las caspasas que inducen la condensación de la cromatina y la fragmentación del ADN, la destrucción nuclear y citoplásmica y, por último, la fagocitosis por macrófagos¹³

Errores en la reparación de ADN pueden dar lugar a mutaciones, que dependiendo de la función y la ubicación del gen mutado en el genoma, en última instancia, pueden conducir al cáncer. La reparación de ADN es esencial para minimizar el riesgo de malignidad tras la exposición a agentes carcinógenos. La función de regulación, básicamente está realizada por proteínas específicas como quinasas (CDK) y ciclinas (A y B). Estas controlan la progresión a través de la primera fase del ciclo celular y luego a través del siguiente punto de control. Las CDKs se han convertido en interesantes dianas para el desarrollo de nuevos fármacos contra el cáncer, dado que la inhibición de CDKs puede inducir la detención del ciclo celular de las células tumorales.¹⁴

Tabla 4.- Etapas del ciclo celular, adaptada de Schwartz y Shah (2005)¹⁴

Punto de control	Transición	Acción	Regulación
G1 Punto de restricción	G0-G1	Permite la re-entrada de las células en reposo al ciclo celular	Los mitógenos: vía Ras/Raf/MAPK estimula la producción de ciclina D
G1	G1-S	Detiene el ciclo celular en respuesta al daño del ADN para evitar la replicación en la fase S	G1 progresión: ciclina D1-D3/CDKs 2,4,6 G1-S-Transición: ciclina E/CDK2. Estas CDKs fosforilan la pRb (proteína del retinoblastoma) inhibidora de la transcripción, dando

¹³http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0210-48062005000900007&script=sci_arttext. Fecha más reciente de consulta: 23 de Enero de 2015

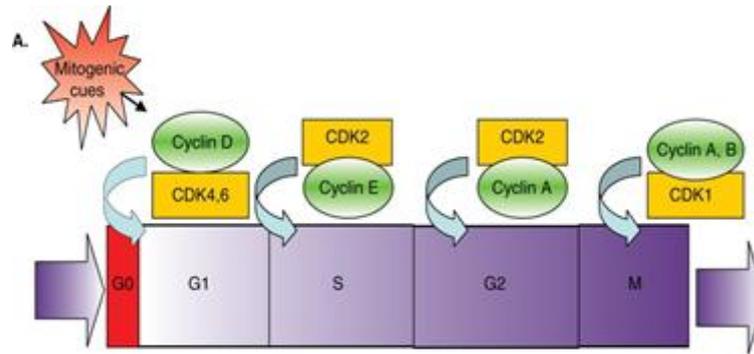
¹⁴ R. Airley. *Cancer Chemotherapy* Ed. Wiley-Blackwell, 1st edition. 2009, 23-25

			lugar a la posterior liberación y activación de su pareja de unión, factor de transcripción E2F1, reguladora de los genes que controlan la síntesis de ADN.
S Punto de control de la replicación	S	Controla y ralentiza la progresión a través de la fase S	La progresión de la fase S limitada por A/CDK2 ciclina, que implica la inactivación y la degradación de E2F1. La activación de ATM y ATR-quinasa impide la mitosis en respuesta al daño del ADN a través de la fosforilación de Chk 1 y -2 y cdc25c.
G2	S-G2	Detiene el ciclo celular en respuesta al daño de ADN para asegurar la terminación satisfactoria de la fase S.	La activación de la ciclina A/CDK1 (cdc2), complejos de ciclina B/CDK1
M	G2-M	Detiene la segregación cromosómica en respuesta a una mala alineación de huso mitótico.	Promoción de complejos anafase (APC), y la degradación de la ciclina B.

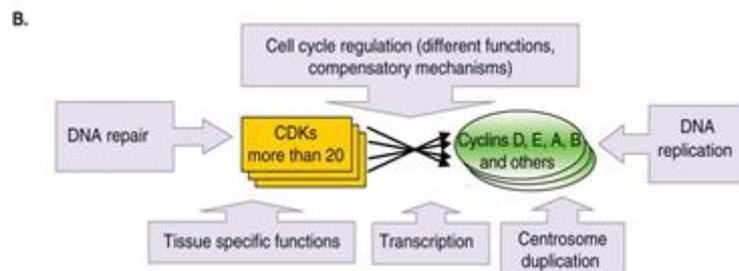
Así pues, dado que las quinasas dependientes de ciclinas (CDK) son los principales motores del ciclo celular, y son a menudo causantes de la desregulación en cáncer, constituyen una diana importante a tener en cuenta para combatir el cáncer. Sin embargo, hasta el momento actual, ninguno de los inhibidores de CDKs de primera generación ha alcanzado la eficacia esperada en clínica, sobre todo porque la unión de ATP-quinasa resultó ser poco específica y bastante tóxica.¹⁵

En las células eucariotas, las quinasas regulan la mayoría de los procesos celulares, incluyendo crecimiento, metabolismo, proliferación y transcripción a través de la fosforilación, eventos que desencadenan la activación/inactivación de múltiples vías complejas (Figura 8).

¹⁵ A. A. Abate, F. Pentimalli, L. Esposito, A. Giordano. *Expert Opin. Investig. Drugs* **2013**, 22, 895-906



A. Entrada clásica al ciclo celular. G0 estado de quiescencia, fase de las células antes de entrar en el ciclo, G1 es la fase de preparación para la síntesis de ADN y S es la fase durante la cual se produce la síntesis de ADN. G2 y M son la pre-mitosis y la mitosis, respectivamente. Ciclinas de tipo D forman complejos con CDK4 y CDK6 para controlar la transición G0-G1; ciclinas A y E forman complejos con CDK2 y controlan la fase S-G2 mientras que la ciclina B con CDK1 controla la fase M



B. Los diversos complejos de CDK-ciclina implicados en diversas funciones celulares tales como la regulación del ciclo celular, la replicación del ADN y la reparación de ADN, la transcripción y duplicación centrosoma. Algunos CDKs muestran funciones específicas de tejido y algunas CDKs son capaces de compensar sus respectivos papeles

Figura 8. Tipos y puntos de acción de las CDKs¹⁵

Las CDKs activadas, fosforilan la proteína del retinoblastoma (Rb), incluyendo RB1/p105, RBL1/p107 y Rb2/p130, y a su vez la transcripción de liberación de factores de la familia E2F que conducen a la expresión de genes regulados (E2F necesarios para la transición del ciclo celular).

Los genes que codifican las CDKs, ciclinas y sus inhibidores endógenos, tales como p16, p21 y p27, a menudo quedan alterados en muchos cánceres humanos. En las CDKs, la sobreexpresión puede estar causada por la amplificación de genes, el cromosoma de translocación, mutaciones puntuales que menoscaben la interacción quinasa con inhibidores endógenos (como el caso de CDK6 en algunos pacientes con melanoma), la sobreexpresión de ciclina o alteraciones de los inhibidores de CDKs endógenos. En particular, la CDK6 se ha encontrado mutada en varios tipos de tumores.

La principal función de pRb consiste en la inhibición de la progresión del ciclo celular (entre G1 y S) antes de la entrada en mitosis, inhibiendo la proliferación celular, y evitando así que se perpetúen los daños producidos. Se trata de una proteína supresora de tumores que se encuentra alterada en muchos tipos de cáncer. La pRb es conocida

como proteína bolsillo (pocket) por presentar una especie de surco que facilita la unión a otras proteínas.

La pRb suele hallarse en estado hipofosforilado e hiperfosforilado. El pRb es activo en estado hipofosforilado y puede realizar su función de supresión de tumores, uniéndose a E2F-DP y bloqueando la progresión del ciclo celular. El pRb hiperfosforilado resulta inactivo y la célula sigue el ciclo celular normal.

Las quinasas dependientes de ciclinas son enzimas que regulan el correcto desarrollo del ciclo celular. Estructuralmente son heterodímeros constituidos por una subunidad quinasa y una subunidad ciclina. Esta última proporciona especificidad y permite la regulación de su actividad. En 2001, a Leland H. Harter, Tim Hunt y Sir Paul Nurse, se les concedió el Premio nobel de Medicina por su contribución a la comprensión del ciclo celular,¹⁶ y relacionarlo con las quinasas dependientes de ciclinas. Se trata de una familia de serina/treonina quinasas que son muy activas en puntos específicos del ciclo celular. Hasta ahora han sido identificadas unas 13 CDKs, y de estas, las que juegan un papel más relevante durante el ciclo celular son las que se indican a continuación (Tabla 5).¹⁷

Tabla 5. Papel de las CDKs¹⁷

CDK	Asociada a	Acción en
CDK1	A1, A2, B1,B2	1.- Transición de la profase a la metafase 2.- Regulación de la topoisomerasa 2 3.- Citotoxicidad inducida por el β -amiloide
CDK2	A1, A2, E1, E2	1.- Transición G1/S, Fase S y Fase G2 2.- Duplicación del centrosoma 3.- Regulación de Sp1, mediando la transcripción 4.- Apoptosis en timocitos y células mesagiales 5.- DNA dañado, induciendo apoptosis
CDK3	E1, E2, A1, A2, C	1.- Transición G1/S
CDK4	D1, D2, D3	1.- Fase G1 2.- Exocitosis, induciendo muerte celular neurológica
CDK5	p35, p39	1.- Respuesta al daño del DNA
CDK6	D1, D2, D3	1.- Fase G1 2.- Muerte celular neuronal
CDK7	H	1.- Activación CDKs 1,2 2.- Transcripción basal (TFIIH)
CDK8	C	1.- Transcripción basal 2.- Regulación de CDK7 y ciclina H
CDK9	T1, T2, K	1.- Transducción de la señal 2.- Transcripción del RNA (P-TEFb) 3.- HIV-Tat, dependiente de la transcripción 4.- MyoD mediada por la diferenciación de monocitos
CDK10	Desconocido	1.- Transcripción del ciclo celular (G2-M)
CDK11	L1, L2	1.- Procesamiento o transcripción de RNA 2.- Apoptosis 3.- Señalización de la dopamina y glutamato
CDK12	L1, L2	1.- Empalme de ARN
CDK13	L	1.- Empalme de ARN

¹⁶ K. Birmingham. *Nat. Med.* **2001**,7,1172

¹⁷ N. Liu, H. Fang, Y. Li, W. Xu. *Curr. Med. Chem.* **2009**, 16, 4869-4888

El ciclo celular está regulado mediante las fosforilaciones y desfosforilaciones de proteínas claves. A parte de las fosfatasa constitutivas, que expresan su función continuamente, existen quinasas claves específicas que fosforilan selectivamente, controlando importantes procesos biológicos. El crecimiento celular y los procesos del ciclo celular se encuentran activados en las células cancerosas, y una característica importante de las células cancerosas es la facilidad de reproducirse en ausencia de factores de crecimiento. Esto se debe a mutaciones presentes en un gen de una fosfatasa o de una quinasa. Debido a estas alteraciones o mutaciones, los procesos que controla la quinasa permanecen activos de forma continua.

Se han incorporado nuevos tratamientos para el cáncer, que han sido diseñados para inhibir las quinasas activadas erróneamente dentro de las células, con el fin de anular la división celular y evitar el crecimiento tumoral. Dos de los fármacos más prometedores son el *Imatinib* (*Gleevec*[®]) y el *Gefitinib* (*Iressa*[®]) (Figura 9). El *Imatinib* fue aprobado para el tratamiento de la leucemia mielógena crónica en 2001,¹⁸ varios inhibidores más potentes le han seguido y se han introducido en clínica.

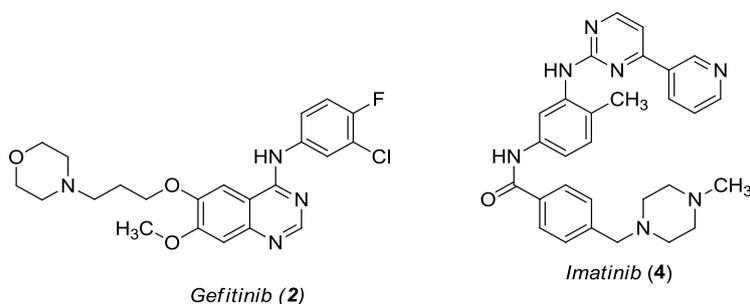


Figura 9. *Gefitinib* (*Iressa*[®]) e *Imatinib* (*Gleevec*[®])

Estos compuestos inhibidores de tirosin quinasa (TQ), actúan en la EGFR activada (Figura 10).¹⁹

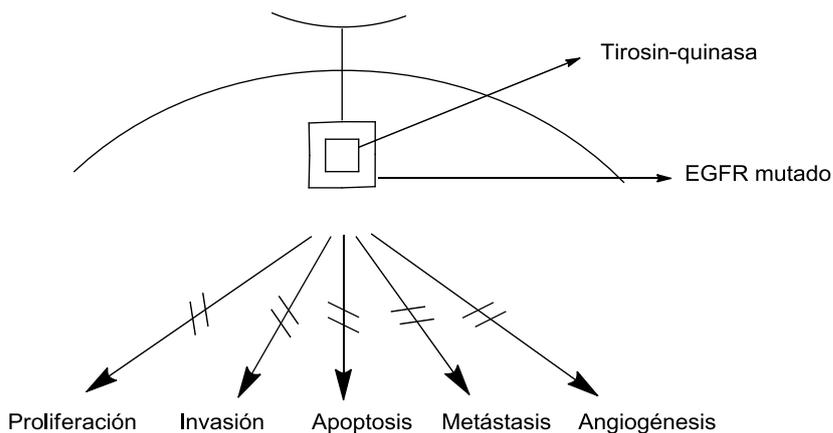


Figura 10. Modo de acción de inhibidores de tirosin-quinasa

¹⁸ B. J. Druker, N. B. Lydon. *J. Clin. Invest.* **2000**, *105*, 3-7

¹⁹ J. Baselga, J. Albanell. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* **2002**, *16*, 1041-1063

Sin embargo, es difícil encontrar un inhibidor selectivo, que pueda discriminar entre las más de 500 proteínas quinasas que han sido identificadas en el genoma humano, así como muchas otras proteínas que utilizan ATP como cofactor. Además, los inhibidores de quinasas, deben competir en concentraciones intracelulares de ATP de hasta 10 mM. De hecho este tipo de problema constituye una gran limitación, y ha retrasado el desarrollo de muchos compuestos en desarrollo preclínico y clínico. Sin embargo, muchos de ellos llegan a ser aprobados como medicamentos siempre que los efectos secundarios y la toxicidad no sean muy elevados.

Otro problema a tener en cuenta con los inhibidores de proteínas quinasas es la resistencia a fármacos como resultado de las mutaciones en el sitio de unión al ATP. Este hecho se ha observado recientemente en pacientes sometidos a tratamiento con *imatinib*²⁰ y esta resistencia, es consistente con la hipótesis de que la presencia de mutaciones secundarias, constituyen el motor impulsor de la transformación del gen leucémico. Mientras que los medicamentos inhibidores de quinasas aprobados ofrecen beneficios en el tratamiento del cáncer, es necesario disponer de más resultados para poder llevar a cabo la destrucción celular selectiva del tumor, evitar toxicidades fuera de la meta relacionada y mejorar las tasas de supervivencia.

Otras quinasas también constituyen dianas importantes para el desarrollo de nuevos fármacos, con diferentes utilidades terapéuticas, entre ellas destacan las CDKs.²¹

Se conocen diferentes CDKs, y dependiendo de la CDK que se inhiba, se producen distintos efectos, tanto en la progresión del ciclo celular, como en la vida de la célula tumoral. A continuación, se resumen los efectos percibidos dependiendo de la inhibición producida:

1.- Inhibición de CDK1/ciclina A y CDK1/ciclina B:

- Inhibición de la activación de topoisomerasa
- Retraso de la fase S2 del ciclo celular y acumulación en la fase G2

2.- Inhibición de CDK2/ciclina E y CDK2/ciclina A:

- Inhibición de las fosforilaciones de pRb, p107 y p130
- Inhibición de la activación de E2F
- Retraso de la fase S y acumulación en G1 y G2

3.- Inhibición de CDK4/ciclina D y CDK6/ciclina D:

²⁰ Inst. Nac. Cáncer **2013**, 5, Ed. 2. <http://www.cancer.gov/espanol/noticias/boletin/011613/page8>. Fecha última consulta: 20 de Agosto de 2014

²¹ L. O. Kirkland, C. McInnes. *Biochem. Pharmacol.* **2009**, 77, 1561-1571

- Inhibición de fosforilación del pRb, p107 y p130
- Inhibición del factor de transcripción E2F
- Detención del ciclo celular en fase G1

4.- Inhibición de CDK7/ciclina H:

- Activación reducida de otros CDKs (CDK4 y CDK1)
- Activación reducida de ARN-polimerasa

5.- Inhibición de CDK8 y CDK9:

- Activación reducida de la ARN-polimerasa

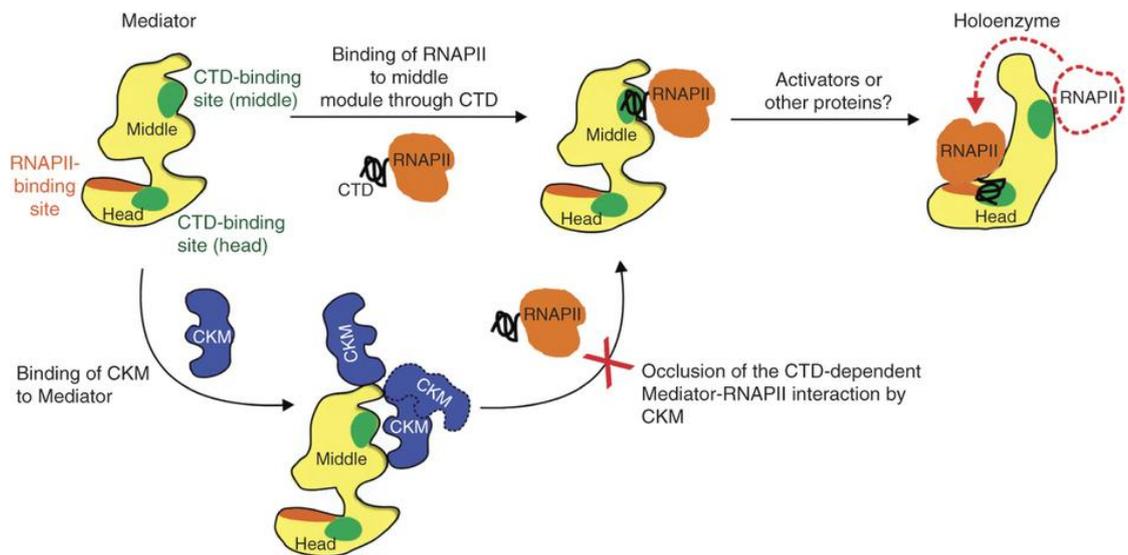


Figura 11. Mecanismo de activación de las CDKs

1.3. Inhibidores de las CDKs como nuevas dianas antitumorales

Las quinasas dependientes de ciclinas destacan como interesantes dianas terapéuticas, debido a su papel clave en el control de la proliferación celular.²² Los inhibidores de CDKs han sido objeto de un amplio estudio debido a su valor potencial en el tratamiento del cáncer y de otras enfermedades. Tres son las características que hacen que los inhibidores de CDKs sean estudiados como potenciales agentes antitumorales:

1. Son potentes agentes antiproliferativos, acumulando las células en la fase G1²³ o G2/M del ciclo celular.²⁴
2. Desencadenan la apoptosis, solos o en combinación con otros tratamientos.²⁵
3. En algunos casos, la inhibición de CDKs contribuye a la diferenciación celular.²⁶

La primera CDK que fue estudiada como diana antitumoral fue la CDK2. A pesar de que la fosforilación inicial de pRb es dirigida por la ciclina D-CDK4 y/o la ciclina D-CDK6, la inactivación irreversible de esta proteína se ha atribuido al complejo ciclina E-CDK2. Es por este motivo que se consideró la CDK2 una diana potencial para el tratamiento del cáncer y durante los últimos años se han invertido grandes esfuerzos en diseñar inhibidores de CDK2. No obstante, en recientes trabajos se ha puesto de manifiesto que líneas celulares de cáncer de colon proliferan normalmente después de la depleción de CDK2.²⁷ También se ha demostrado que la CDK2 no es necesaria para la división celular, ya que ratones sin esta proteína sobreviven dos años sin defectos graves.^{28,29} Debido a estos hallazgos, la idoneidad de CDK2 como diana para inhibir la transición a través de la fase G1 del ciclo celular está siendo cada vez más cuestionada.

Se han estudiado inhibidores sintéticos específicos de CDK1, 2 y 4 *in vitro*, con el objetivo de identificar moléculas no peptídicas, de estructura pequeña, con capacidad inhibidora selectiva de CDKs susceptibles de ser evaluadas, posteriormente, en modelos biológicos *in vivo*. Los inhibidores de CDKs más avanzados en la evaluación preclínica y clínica, como la *roscovitina* (*Seliciclib*[®]) (figura 12) y BMS-287032, fueron bien caracterizados como inhibidores de CDK2. El *flavopiridol* (Figura 12), fue el primer inhibidor sintético de CDKs, estudiado en ensayos clínicos y que también ha estado evaluado en terapia combinada, ejerce su actividad como inhibidor de CDK9 e inhibidor de la expresión de ciclina D1. La *roscovitina* y el *flavopiridol* forman parte de la primera generación de inhibidores de CDKs. Se trata de compuestos que poseen una amplia actividad inhibidora de CDKs pero sin selectividad. El objetivo actual, es identificar potentes inhibidores del complejo CDK4/D que posean suficiente

²² M. D. Garret, A. Fattey. *Curr. Opin. Genet. Dev.* **1999**, 9, 104-11

²³ R. Soni, T. O'Reilly, P. Furet, L. Muller, C. Stephan, S. Zumstein-Mecker, H. Fretz, D. Fabbro, B. Chaudhuri, *J. Natl. Cancer Inst.* **2001**, 93, 436-46

²⁴ E. Damiens, B. Baratte, D. Marie, G. Eisenbrand, L. Meijer. *Oncogene* **2001**, 20, 3786-3797

²⁵ H. Edamatsu, C. L. Gau, T. Nemoto, L. Guo, F. Tamanoi. *Oncogene* **2000**, 19, 3059-3068

²⁶ I. Matushansky, F. Radparvar, A. I. Skoultschi. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* **2000**, 97, 14317-14322

²⁷ C. Berthet, E. Aleem, V. Coppola, L. Tessarollo, P. Kaldis. *Curr. Biol.* **2003**, 13, 1775-1785

²⁸ M. Malumbres, M. Barbacid. *Trends Biochem. Sci.* **2005**, 30, 630-641

²⁹ S. Ortega, I. Prieto, J. Odajima, A. Martín, P. Dubus, R. Sotillo, J. L. Barbero, M. Malumbres, M. Barbacid. *Nat. Gene.* **2003**, 35, 25-31

selectividad en comparación con otras CDKs y poder comprobar su efectividad en la inhibición del crecimiento tumoral.³⁰

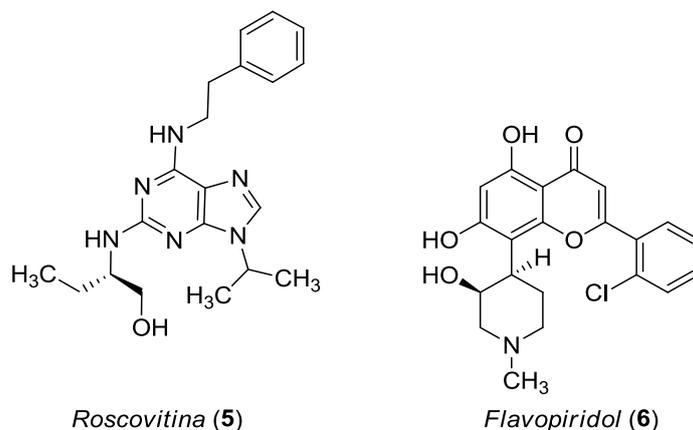


Figura 12. *Roscovitina* y *flavopiridol*³⁰

A continuación (Tabla 6), se citan estructuras que han presentado citotoxicidad por inhibición de CDK4/6, consideradas fundamentales para el avance del ciclo celular.^{31,32,33,34,35}

Tabla 6.- Estructuras que han presentado citotoxicidad por inhibición de CDK4/6

Estructura	IC ₅₀ en nM	Comentario
 <i>Roscovitina (5)</i>		
 <i>Flavopiridol (6)</i>	40 nM CDK4	Compite con ATP para inhibir CDK1, CDK2, CDK4, CDK6 (no selectiva)

³⁰P. L. Toogood, P. J. Harvey, J. T. Repine, D. J. Sheehan, S. N. VanderWel, H. Zhou, P. R. Keller, D. J. McNamara, D. Sherry, T. Zhu, J. Brodfuehrer, C. Choi, M. R. Barvian, D. W. Fry. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2388-2406

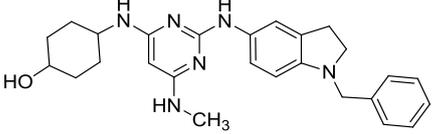
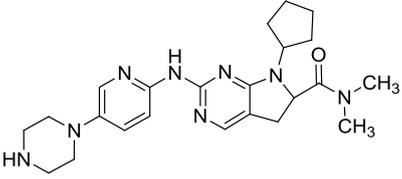
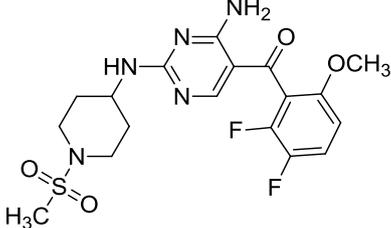
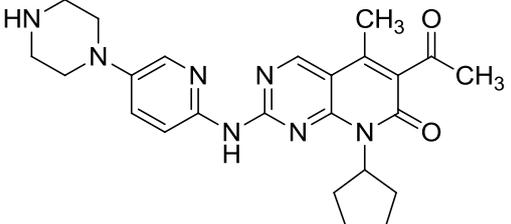
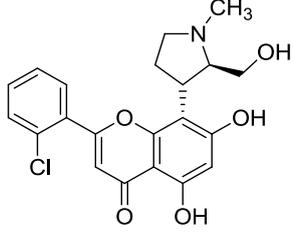
³¹S. S. Millard, A. Koff. *J. Cell. Biochem. Suppl.* **1998**, *30*, 37-42

³²G. DelSal, M. Loda, M. Pagano. *Crit. Rev. Oncog.* **1996**, *7*, 127-142

³³M. Hall, G. Peters. *Adv. Cancer Res.* **1996**, *68*, 67-108

³⁴C. J. Sherr, J. M. Roberts. *Science* **1996**, *274*, 1672-1677

³⁵L. H. Hartwell, M. B. Kastan. *Science* **1994**, *266*, 1821-1828

 <p><i>Triaminopirimidina (7)</i></p>	<p>1,5 μM CDK4/D1 5,6 μM CDK6/D1</p>	
 <p><i>Ribociclib (8)</i></p>	<p>307 \pm 68 nM CDK4</p>	<p>Patentado por Novartis (WO 2013006532 A1) Estudios en fase 3</p>
 <p><i>R547 (9)</i></p>	<p>2 nM CDK1 3 nM CDK2 1 nM CDK4</p>	
 <p><i>Palbociclib (10)</i></p>	<p>11 nM CDK4 16 nM CDK6</p>	<p>No muestra actividad frente a CDK1/2/5</p>
 <p><i>P276-00 (11)</i></p>	<p>79 nM CDK1 63 nM CDK4 20 nM CDK9</p>	<p>Estudios clínicos fase 3</p>

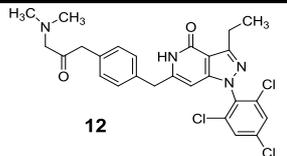
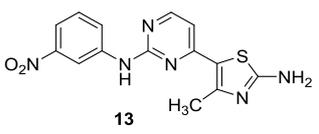
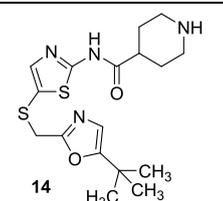
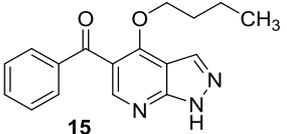
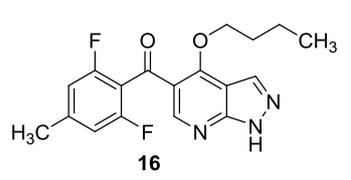
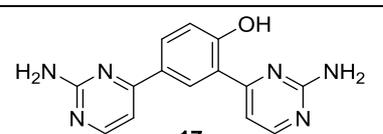
Todos estos compuestos inhiben las CDKs correspondientes, mediante el bloqueo competitivo del lugar de unión al ATP.³⁶

La actividad de las CDKs, está regulada negativamente por la interacción con la INK4 (proteína inhibidora de tumores) y la CIP/KIP (reguladora negativa de la fase G1 del ciclo celular), familias de inhibidores de CDK que también se encuentran mutados, eliminados o silenciados en los tumores, llevando a las células cancerosas a la pérdida de sus funciones en las células cancerosas.

La desregulación de las CDK en el cáncer ha llevado al desarrollo de inhibidores no peptídicos de CDKs para el tratamiento de esta enfermedad. Esta estrategia terapéutica se ha complicado, debido a que varias CDKs tienen funciones celulares que no están relacionados directamente con el ciclo celular. Además, recientemente se ha demostrado que las CDKs, que se creían esenciales para la progresión del ciclo celular, pueden ser prescindibles debido a sobreexpresiones de otras CDKs.³⁶

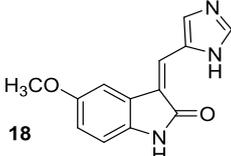
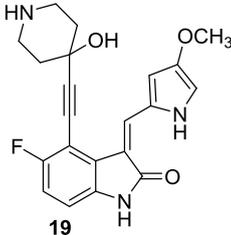
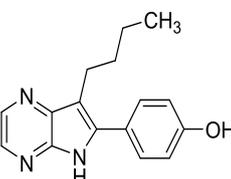
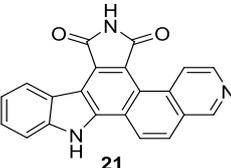
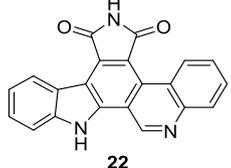
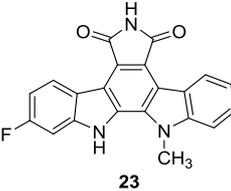
Los ensayos *in vitro*, sirven para definir el perfil de cada estructura, y poder determinar así su selectividad, tal y como se muestra en la Tabla 7.³⁶

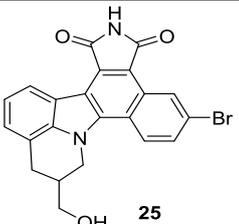
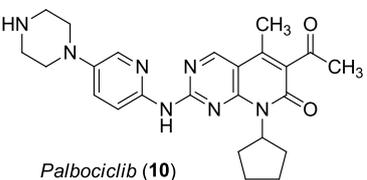
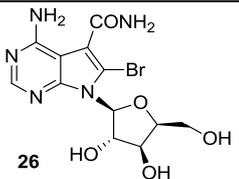
Tabla 7.- Resumen estructura-actividad *in vitro* de los inhibidores de CDKs³⁶

Estructura	Sustratos	IC ₅₀ en nM
 <p>12</p>	CDK2/ciclina E	18
	CDK1/ciclina B	100
	CDK4/ciclina D	590
 <p>13</p>	CDK1/ciclina B	80
	CDK2/ciclina E	2
	CDK4/ciclina D1	53
	CDK7/ciclina H	70
	CDK9/ciclina T1	4
 <p>14</p>	CDK2/ciclina E	48
	CDK1/ciclina B	480
	CDK4/ciclina D	925
 <p>15</p>	CDK1/ciclina B	150
	CDK2/ciclina E	110
 <p>16</p>	CDK1/ciclina B	6
	CDK2/ciclina E	9
	CDK4/ciclina D	230
 <p>17</p>	CDK1/ciclina B	8
	CDK2/ciclina A	1

³⁶ I. Collins, M. D. Garret. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2005**, 5, 366-373

Introducción

CDK5/p25		
 <p>18</p>	CDK2/ciclina A	31
	CDK2/ciclina E	82
	CDK1/ciclina B	230
 <p>19</p>	CDK/ciclina E	6
 <p><i>Aloisina A (20)</i></p>	CDK2/ciclina A	120
	CDK2/ciclina B	150
	CDK2/ciclina E	400
	CDK5/p25	200
	CDK5/p35	160
	GSK3 α	500
 <p>21</p>	CDK4/ciclina D1	70
 <p>22</p>	CDK4/ciclina D1	680
 <p>23</p>	CDK4/ciclina D1	42
	CDK2/ciclina E	144
	CDK1/ciclina B	120
 <p>24</p>	CDK4/ciclina D1	840
	CDK2/ciclina E	1500

 <p>25</p>	CDK4/ciclina D	10
 <p>Palbociclib (10)</p>	CDK4/ciclina D1 CDK4/ciclina D3 CDK6/ciclina D2	11 9 15
 <p>26</p>	CDK1/ciclina B CDK2/ciclina A	1 61

Un ejemplo de regulación por señales externas lo hallamos en la acción de TGF- β (factor antimitogénico). TGF- β induce una fuerte expresión de p15INK4b y éste es capaz de bloquear las acciones de los complejos ciclina D-CDK4/6, retrasando el paso a la fase S.³⁶

El compuesto con mejor perfil, y que actualmente se halla en estudios clínicos es el compuesto **10** (*palbociclib*).

1.4. La *rebecamicina* y sus derivados

La *rebecamicina* (**27**) es un metabolito secundario obtenido por cultivo de una cepa de *Saccharothrix aerocolonigenes*, en un medio nutriente acuoso, que contiene fuentes asimilables de carbono y nitrógeno en condiciones aeróbicas. La estructura de la *rebecamicina* se caracteriza por la presencia del núcleo de indolo[2,3-*a*]carbazol diclorado en las posiciones 1 y 11, y sustituido por un residuo de tipo 4-*O*-metilglucosa mediante un enlace β -*N*-glicosídico, sobre uno de los nitrógenos indólicos.³⁷

Considerando la similitud estructural de la *rebecamicina* con la *estaurosporina*, otro metabolito secundario de fermentación bacteriana, que fue aislado de *Streptomyces staurosporeus* en 1977. Fue el primer compuesto aislado, de los cerca de 50 alcaloides que presentan estructura *bis*-indólica.

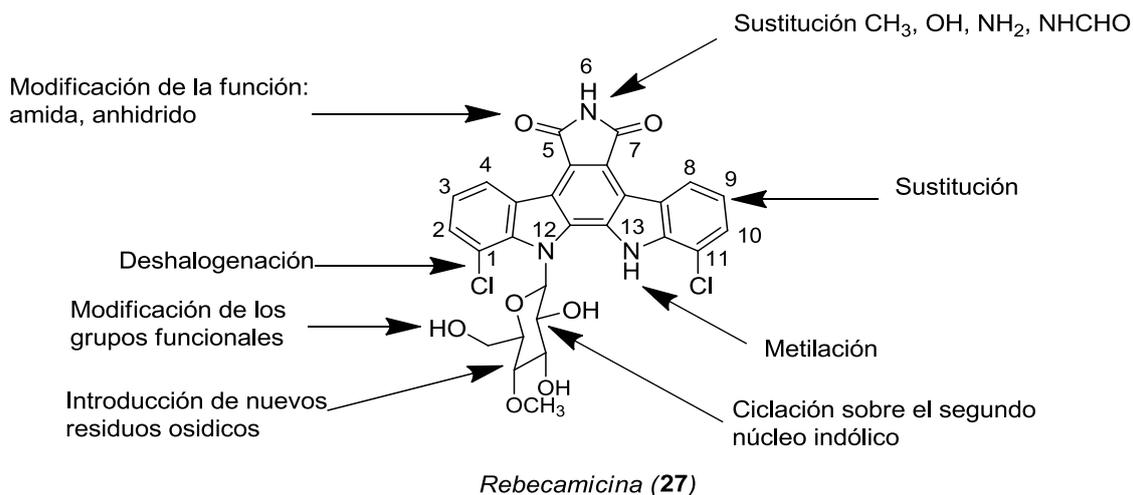


Figura 13. Estructura de la *rebecamicina* (27)

La *rebecamicina* presenta actividad antifúngica, antihipertensiva y antitumoral. La actividad antitumoral se atribuye a la inhibición de CDKs que acaban bloqueando la unión del ATP al centro activo de la enzima. Concretamente, presenta inhibición reversible y selectiva de CDK4/CDK6. La *estaurosporina* muy próxima estructuralmente de la *rebecamicina*, y mucho menos selectiva que ésta, presenta además inducción de la apoptosis.

El compuesto NSC 655649 análogo *N*-alquilado de la *rebecamicina* presenta una gran actividad antitumoral por inhibición de la topoisomerasa II, mientras que la *rebecamicina* resulta inhibidora de la topoisomerasa I. Estos resultados ponen de manifiesto que pequeñas modificaciones estructurales, en esta familia, conducen a cambios notables de la actividad biológica.

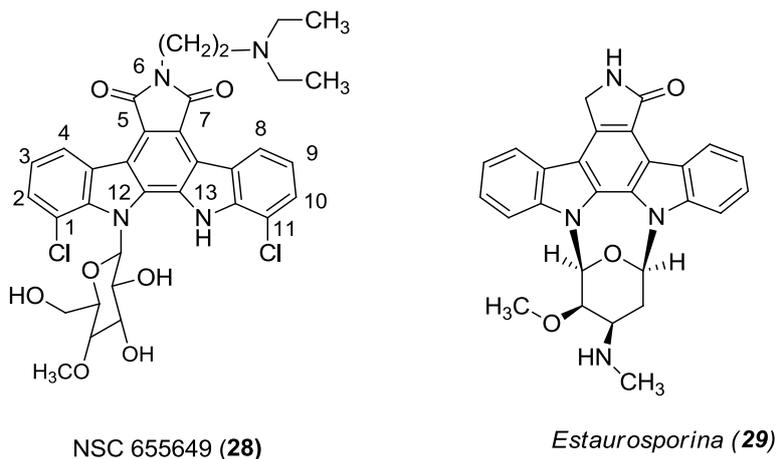
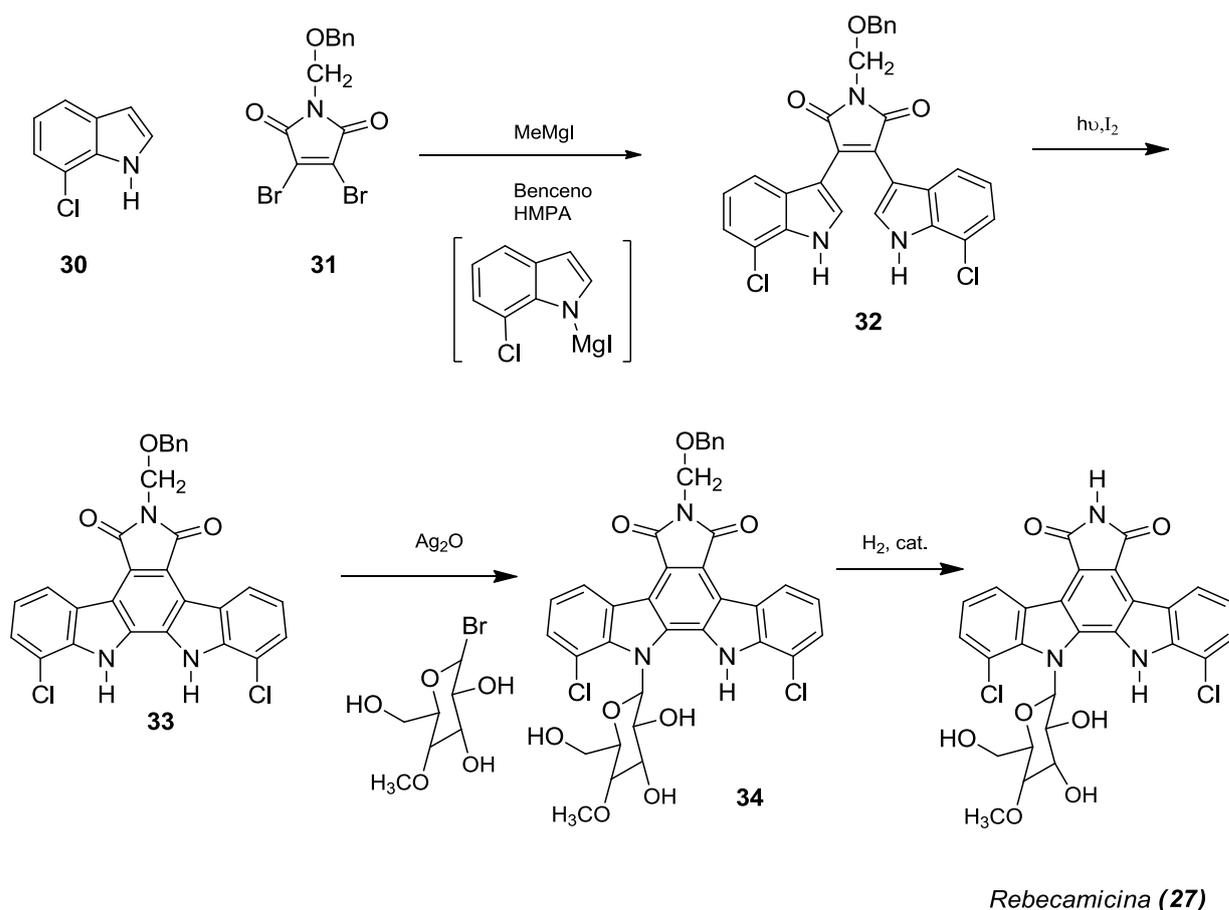


Figura 14. Estructuras de NSC 655649 y de la *estaurosporina*

El resto glicosídico introducido sobre un átomo de nitrógeno indólico, resulta ser esencial para la actividad citostática. Se cree que este azúcar se introduce dentro del

surco menor del ADN, mientras que el grupo planar cromóforo, lo hace en el surco mayor. La *rebecamicina* y derivados, se pueden obtener, tanto microbiológicamente como mediante síntesis química.

La primera síntesis total de la *rebecamicina* se llevó a cabo en 1985, y consiste en la construcción del sistema de indolocarbazol a partir de la dibromomaleimida y el magnesiano indólico de acuerdo a la metodología descrita por Steglich y col., que se indica a continuación (Esquema 1).³⁷ El tratamiento del indol-sustituido con yoduro de metil magnesio y posterior adición de la 3,4-dibromomaleimida conduce directamente a la maleimida disustituida **32**. Este intermedio se cicla fotoquímicamente, mediante irradiación en una solución bencémica que contenga una cantidad catalítica de I₂. Alternativamente, la ciclación puede realizarse térmicamente a reflujo de benceno y en presencia de Ag₂O.³⁷ El sistema hexacíclico (**33**) es tratado con el 1-bromoazúcar *O*-metilado en presencia de Ag₂O para dar el *N*-glicósido derivado **34**. La hidrogenación catalítica permite la eliminación del grupo protector del átomo de nitrógeno de la imida, obteniéndose la *rebecamicina*.³⁷



Esquema 1³⁷

³⁷ T. Kaneko, H. Wong, K. T. Okamoto, J. Clardy. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *34*, 4015-4018

La potente actividad antitumoral mostrada por la *rebecamicina* ha llevado a la preparación de diversos análogos, siempre con la finalidad de optimizar la actividad citotóxica. Un estudio de las relaciones estructura-actividad ha puesto de manifiesto que la presencia de un grupo metilo sobre la función imida es compatible con la inhibición de la topoisomerasa I. Otros estudios ponen de manifiesto que estos compuestos metilados necesitan que el azúcar unido al átomo de nitrógeno indólico esté en disposición β para la inhibición de la topoisomerasa I. Asimismo, se confirma que los α -análogos pueden mostrar actividad citotóxica por un mecanismo de inhibición de quinasas.

Los análogos de *rebecamicina* que poseen una molécula de azúcar unida a cada uno de los nitrógenos indólicos, presentan actividad antitumoral por inhibición de las quinasas dependientes de ciclina.

La presencia de halógenos sobre el anillo aromático, entorpece la interacción con el ADN y por tanto suele ser negativo para la actividad antitumoral de estas imidas.

Se conocen diferentes derivados de la *rebecamicina* que han dado lugar a compuestos de interés desde el punto de vista de la actividad antitumoral, y además, han aportado conocimiento sobre el mecanismo de acción de estos agentes.

Por su parte, la *rebecamicina* presenta actividad frente a las líneas cancerosas de la leucemia P388, leucemia L1210 y para el melanoma B16 en ratones e inhibe el crecimiento de las células de adenocarcinoma de pulmón humano.

Estudios referentes a las relaciones estructura-actividad indican lo siguiente:

- a) En diversos trabajos se ha demostrado que el anillo de indolocarbazol es un elemento clave tanto para la unión al ADN como para la inhibición de la topoisomerasa I.^{38,39}
- b) Si el enlace *N*-glicosídico es de tipo β , el aducto actúa como intercalante de ADN e inhibidor de la topoisomerasa I, por el contrario, si el enlace *N*-glicosídico es de tipo α , el aducto pierde ambas propiedades.^{40,41} Otros estudios indican que el cambio del sistema indolo[2,3-*a*]carbazol por el sistema indolo[2,3-*c*]carbazol mantiene la capacidad intercalante del ADN, pero pierde la capacidad como inhibidor de la topoisomerasa I.⁴² Cuando al núcleo de indolo[2,3-*c*]carbazol se le introduce un segundo grupo azúcar, el aducto pierde además la capacidad intercalante con el ADN y solamente presenta actividad inhibidora de quinasas.

³⁸ E. Rodrigues-Pereira, L. Belin, M. Sancelme, M. Ollier, M. Rapp, D. Sevère, J. F. Riou, D. Fabbro, T. Meyer, M. Prudhomme. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 4471-4477

³⁹ C. Bailly, J. F. Riou, P. Colson, C. Houssier, E. Rodriguez-Pereria, M. Prudhomme. *Biochemistry* **1997**, *36*, 3917-3929

⁴⁰ F. Anizon, L. Belin, P. Moreau, M. Sancelme, A. Voltaire, M. Prudhomme, M. Ollier, D. Sevère, J. F. Riou, C. Bailly, D. Fabbro, T. Meyer. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3456-3465

⁴¹ C. Bailly, Q. Xiaogang, D. E. Graves, M. Prudhomme, J. B. Chaires. *Chem. Biol.* **1999**, *6*, 277-286

⁴² A. Voltaire, M. Sancelme, M. Prudhomme, P. Colson, C. Houssier, C. Bailly, S. Léonce, S. Lambel. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 357-365

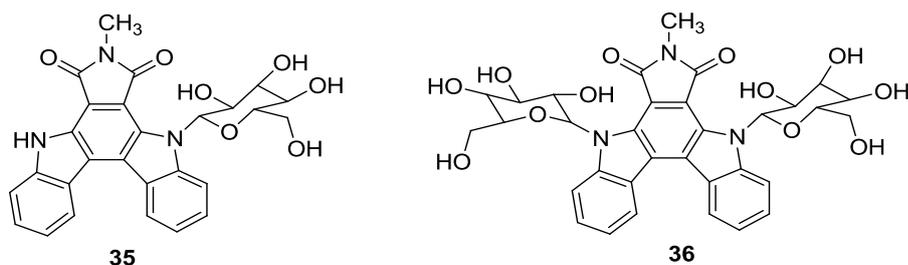


Figura 15. Estructuras de las imidas **35** y **36**

La *estaurosporina* (**29**) actúa sobre distintas dianas terapéuticas.⁴³ La principal actividad biológica de la *estaurosporina* es la inhibición de las proteínas quinasas interfiriendo directamente en la unión del ATP con las quinasas. La *estaurosporina* inhibe de forma competitiva las CDKs. Sin embargo, la falta de selectividad no permite su uso clínico.⁴⁴

La *estaurosporina* (**29**) tiene capacidad para inducir la apoptosis de las células cancerosas, siendo esta una actividad de gran interés para los laboratorios de investigación. Todavía no se conoce con exactitud el mecanismo o mecanismos para la inducción de apoptosis, aunque trabajos recientes apuntan a una activación de caspasa-3.⁴⁵

Un análogo semisintético de la *estaurosporina* conocido como *midostaurina* (**37**) (Figura 16) se halla actualmente en fase clínica 3 para tratamiento de leucemia mieloide. Se trata de un compuesto inhibidor de la proteína quinasa de amplio espectro (multiquinasa inhibidor).⁴⁶

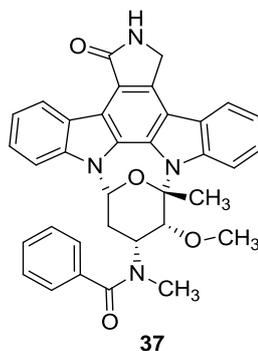


Figura 16. *Midostaurina*

⁴³ U. T. Rüegg, G. M. Burgess. *Trends Pharmacol. Sci.* **1989**, *10*, 218-220

⁴⁴ M. W. Karaman, S. Herrgard, D. K. Treiber, P. Gallant, C. E. Atteridge, B. T. Campbell, K. W. Chan, P. Ciceri, M. I. Davis, P. T. Edeen, R. Faraoni, M. Floyd, J. P. Hunt, D. J. Lockhart, Z. V. Milanov, M. J. Morrison, G. Pallares, H. K. Patel, S. Pritchard, L. M. Wodicka, P. P. Zarrinkar. *Nat. Biotechnol.* **2008**, *26*, 127-132

⁴⁵ C. M. Eliminar-Sáez, V. Maldonado, J. Meléndez-Zafra. *Gac. Med. Mex.* **2003**, *139*, 493-499

⁴⁶ M. J. Millward, C. Mouse, D. Bowtell, L. Webster, I. N. Olver, M. Gore, M. Coperman, K. Lynch, A. Yap, Y. Wang, P. S. Cohen, J. Zalberg. *British J. Cancer.* **2006**, *95*, 829-834

Por otro lado, la capacidad como intercalante de ADN, y como inhibidor de la topoisomerasa I, requiere de la presencia de un resto de pirano puesto que si se elimina, se pierden totalmente ambas actividades.

Algunos estudios han demostrado que una función anhídrido en lugar de la imida no afecta a la inhibición de la topoisomerasa I, pero no le confiere una mayor actividad. La introducción de un grupo metilo en uno de los nitrógenos indólicos no es compatible con la inhibición de la topoisomerasa I. Los análogos de la *rebecamicina* no clorados (**39**) demostraron ser unos inhibidores de la topoisomerasa I más eficaces en términos de citotoxicidad que la propia *rebecamicina*.⁴⁷

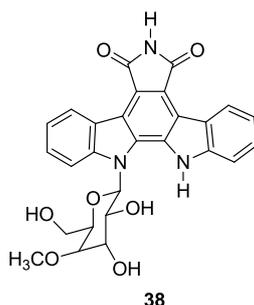


Figura 17. Estructura de la imida **38**

Por otro lado, se ha demostrado, que la introducción de grupos tipo CH_3 -, NHCHO -, $\text{NH-CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, (compuestos **28** y **35**) sobre el átomo de nitrógeno de la imida no afecta significativamente a la actividad de los análogos obtenidos.⁴⁸

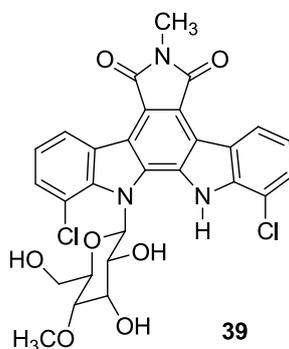


Figura 18. Estructura de la imida **39**

1.5. Antecedentes del trabajo

Un gran número de indolocarbazoles se ha aislado de cultivos microbiológicos. La actividad antitumoral de algunos de ellos, se atribuye a la capacidad de inhibición de la topoisomerasa I, bien a la inhibición de quinasas, o a ambos.

⁴⁷ P. Moreau, F. Anizon, M. Sancelme, M. Prudhomme, C. Bailly, C. Carrasco, M. Ollier, D. Sevére, J. F. Riou, D. Fabbro, T. Meyer, A. M. Aubertin. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1631-1640

⁴⁸ P. Moreau, M. Sancelme, F. Anizon, M. Prudhomme, C. Bailly, D. Sevére, J. F. Riou, D. Fabbro, T. Meyer, A. M. Aubertin. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 584-592

La investigación llevada a cabo por el equipo de la profesora M. Prudhomme, se centró en el estudio de análogos estructurales de la *rebecamicina* con el fin de optimizar tanto la síntesis, como la actividad biológica (Figura 19, Tabla 8).⁴⁹

Tabla 8.-Datos de la actividad biológica⁴⁹

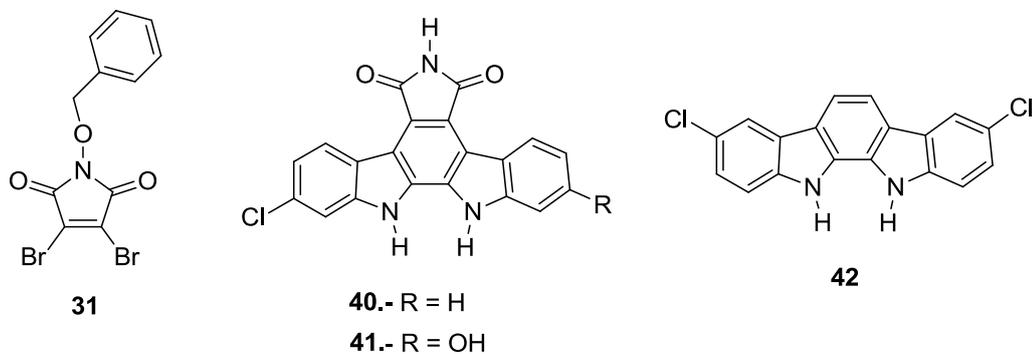


Figura 19. Estudios de relaciones estructura-actividad

Compuesto	Topo I IC ₅₀ μM
31	36
40	1,5
41	2,3
42	13

MIC = concentración mínima inhibitoria

De los resultados de la Tabla 8, se desprende que el anhidrido **40** es el de mayor actividad inhibitoria de la topoisomerasa I, mientras que el análogo hidroxilado **41** presenta una ligera disminución de esta actividad.

De los trabajos del grupo de M. Prudhomme, cabe destacar la síntesis de una serie de indolocarbazoles derivados de la *rebecamicina* *N*-glicosilados, con modificaciones sobre la función imida. Estas modificaciones consisten en:

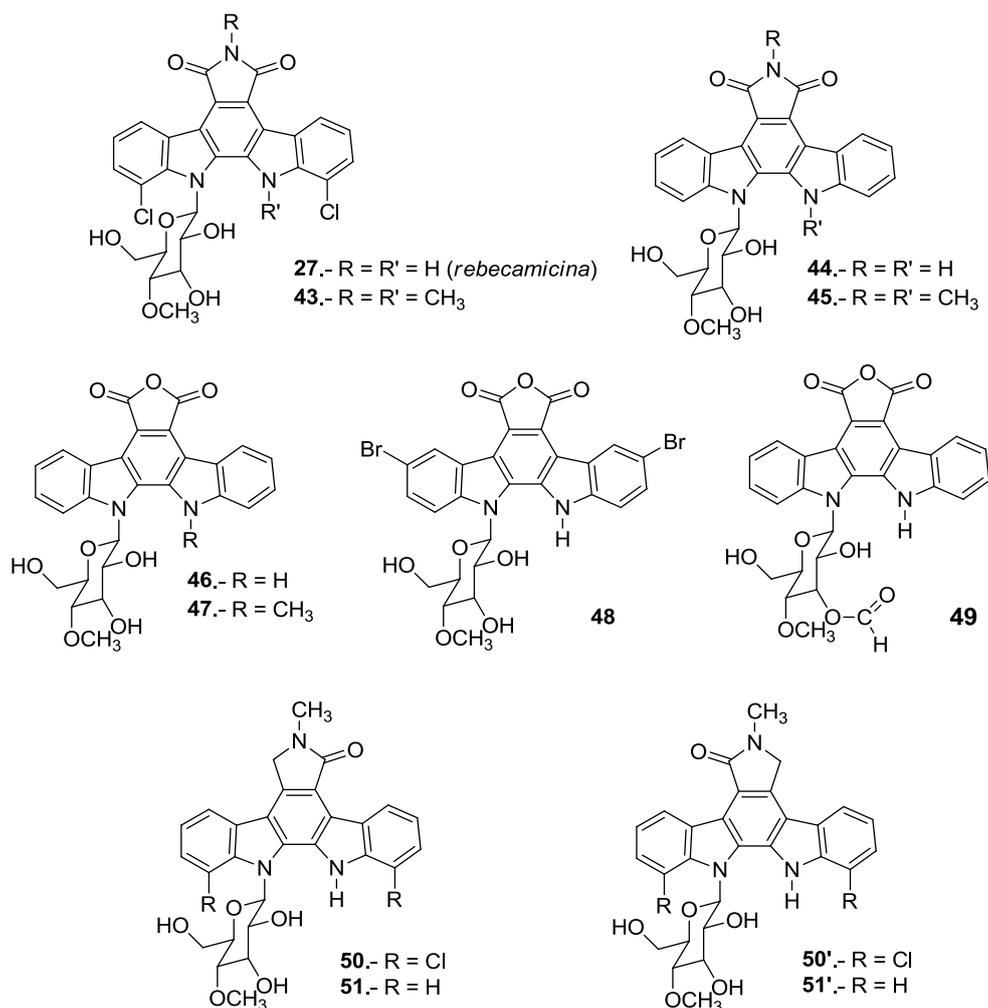
- a) La alquilación del *N*- de la imida y del *N*- indol
- b) Alquilación y reducción
- c) Sustitución por el anhidro correspondiente

En este trabajo, los autores concluyeron que el grupo funcional anhídrido no afecta a la actividad inhibitoria de la topoisomerasa I, mientras que un grupo metilo en el nitrógeno indólico elimina la inhibición de la topoisomerasa I.⁵⁰

⁴⁹ M. Prudhomme, P. Moreau, F. Anizon. *Recent Res. Devel. Synth. Org. Chem.* **1999**, 2, 79-106

⁵⁰ P. Moreau, F. Anizon, M. Sancelme, M. Prudhomme, C. Bailly, C. Carrasco, M. Ollier, D. Sevére, J. F. Riou, D. Fabbro, T. Meyer, A. M. Aubertin. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 1631-1640

Tabla 9.-Inhibición de la topoisomerasa I (IC₅₀)⁵⁰



Compuesto	Topoisomerasa I MIC (IC ₅₀ μM)
27 (<i>rebecamicina</i>)	1,75
43	>16,7
44	0,59
45	>19
46	1,99
47	>19
48	1,52
49	5,7
50,50'	17,6
51,51'	19,9

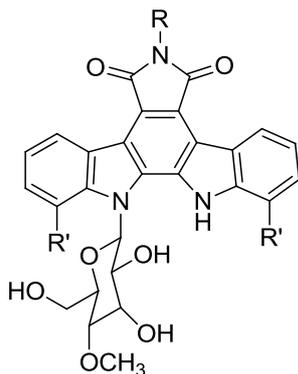
MIC = concentración mínima inhibitoria

Los resultados de la Tabla 9, nos ponen de manifiesto la mayor actividad de la imida (compuesto **44**), pero los anhídridos **48** y **49**, también muestran actividad elevada, que podría atribuirse a la presencia del residuo azúcar unido al átomo de nitrógeno indólico.

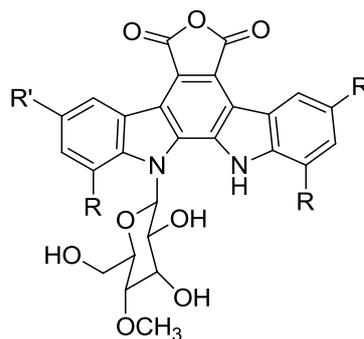
Finalmente, indicar que la mezcla de lactamas **50** y **50'**, y **51** y **51'**, muestran una ligera disminución de la actividad inhibidora de topoisomerasa I.

El mismo grupo de investigación, también ha realizado estudios con los derivados halogenados con o sin sustituyente metilo en el nitrógeno de la imida. Los resultados obtenidos, muestran que la imida dibromada (**54**) muestra una remarcable actividad frente a la topoisomerasa I.⁵¹

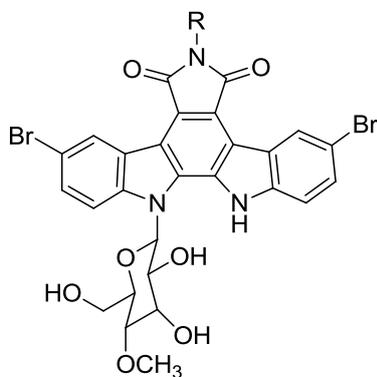
Tabla 10.-Actividad inhibidora de la topoisomerasa I (IC₅₀)⁵¹



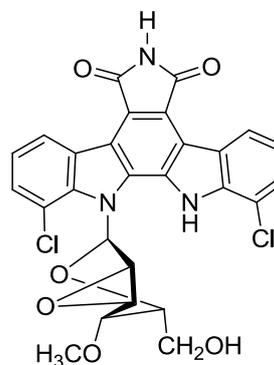
- 27.-** R = H, R' = Cl
44.- R = R' = H
39.- R = CH₃, R' = Cl
52.- R = CH₃, R' = H



- 46.-** R = R' = H
48.- R = H, R' = Br



- 53.-** R = H
54.- R = CH₃



55

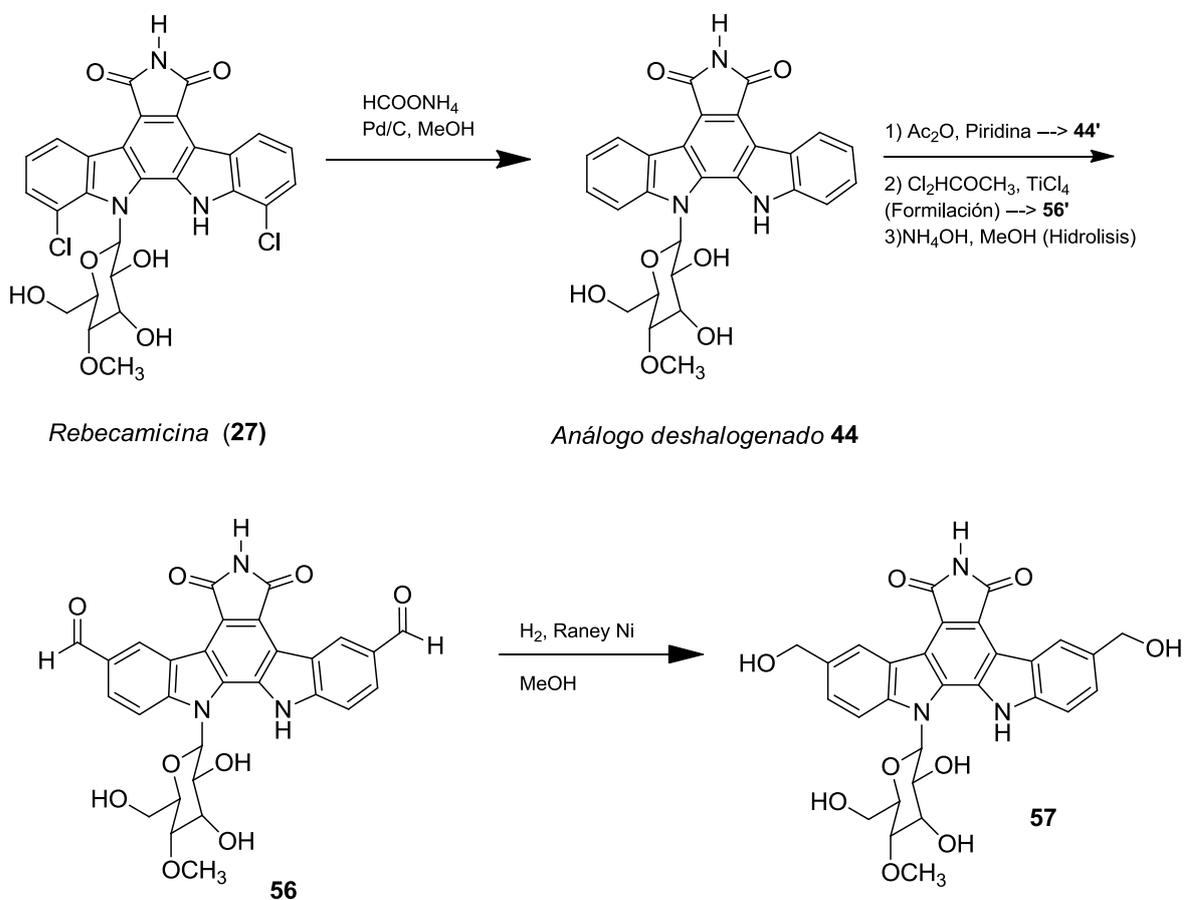
Compuesto	Topoisomerasa I MIC (μM)
<i>camptotecina</i>	0,086
27 (rebecamicina)	1,75
39	>17
44	0,59

⁵¹ P. Moreau, F. Anizon, M. Sancelme, M. Prudhomme, D. Sevère, J. F. Riou, J. F. Goosens, J. P. Hénichart, C. Bailly, E. Labourier, J. Tazzi, D. Fabbro, T. Meyer, A. M. Aubertin. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1816-1822

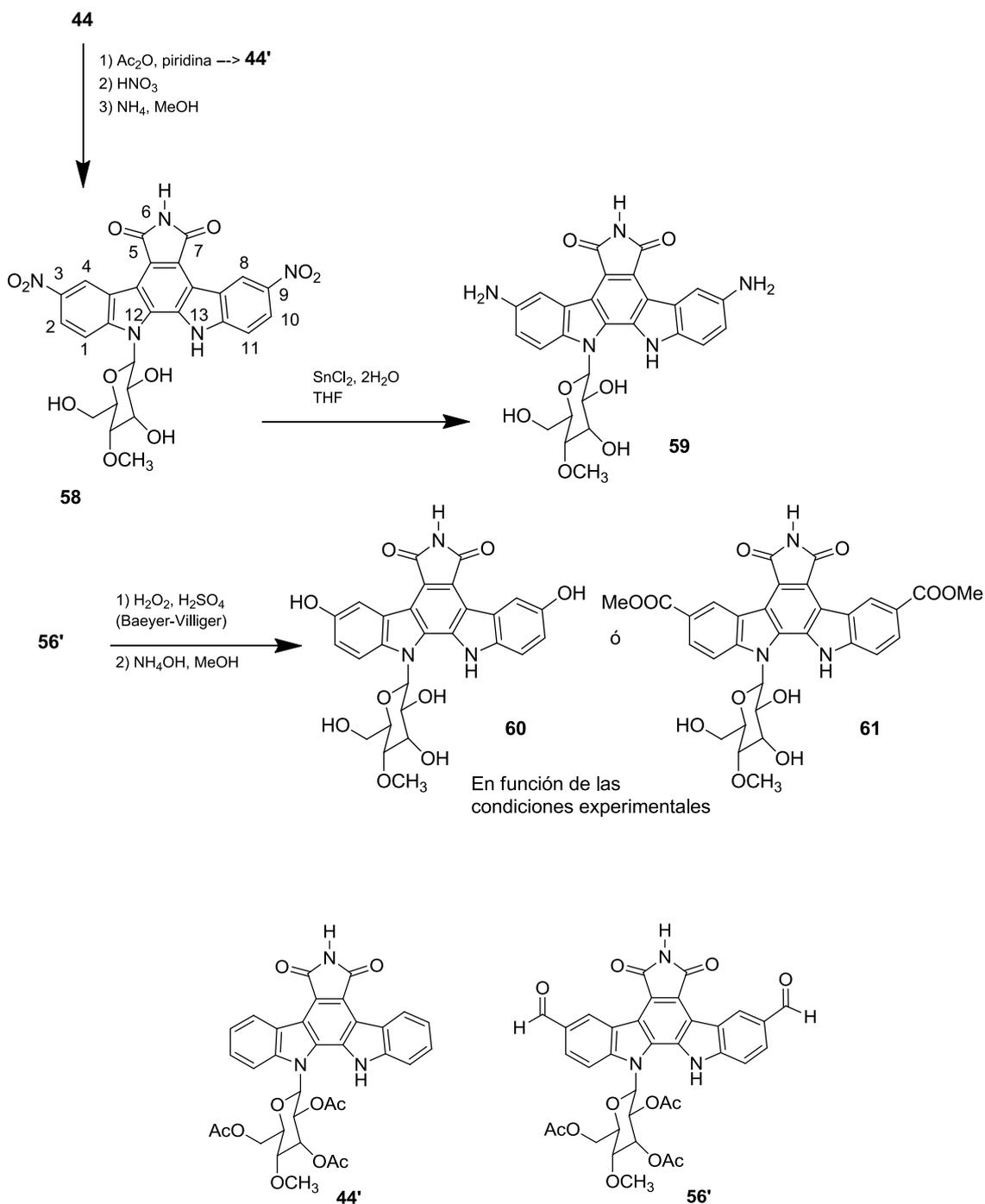
46	1,99
48	1,52
52	0,58
53	0,15
54	>15
55	Tóxico a 50 μ M

MIC = concentración mínima inhibitoria

Otro estudio realizado por el grupo de M. Prudhomme, describe la síntesis de derivados de la *rebecamicina* sustituidos en las posiciones 3 y 9 del núcleo de indolocarbazol, así como derivados sustituidos en las posiciones 2' y 3' del anhidrido (Esquema 2).⁵²



⁵² P. Moreau, N. Gaillard, C. Marminon, F. Anizon, N. Dias, B. Baldeyrou, C. Bailly, A. Pierré, J. Hickman, B. Pfeiffer, P. Renard, M. Prudhomme. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4871-4879



Los compuestos **44'** y **56'**, corresponden a los análogos triacetilados de **44** y **56** respectivamente.

Esquema 2⁵²

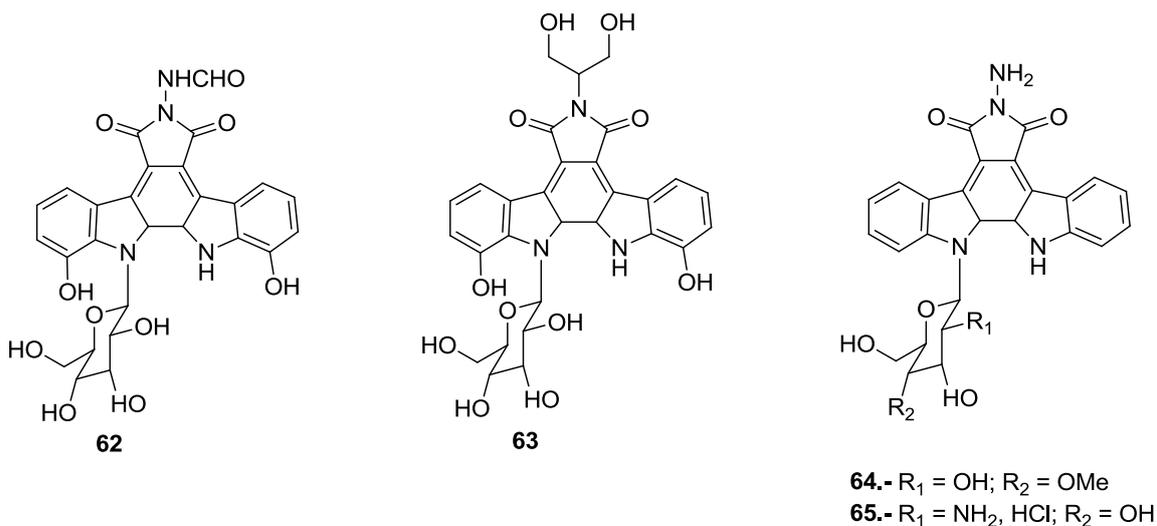
Los resultados presentados, indican que la deshalogenación de la *rebecamicina*, conduce a derivados que mantienen la actividad. De la misma manera, la nitración de las posiciones 3 y 9 (compuesto **58**) y la hidroxilación (compuesto **60**) conducen a compuestos con una actividad inhibitora de la topoisomerasa I del mismo orden que la *rebecamicina*. Una ligera disminución de la actividad muestra el dialcohol **57** y el diéster **61**.

Tabla 11.-Actividad inhibidora de la topoisomerasa I (IC₅₀)⁵²

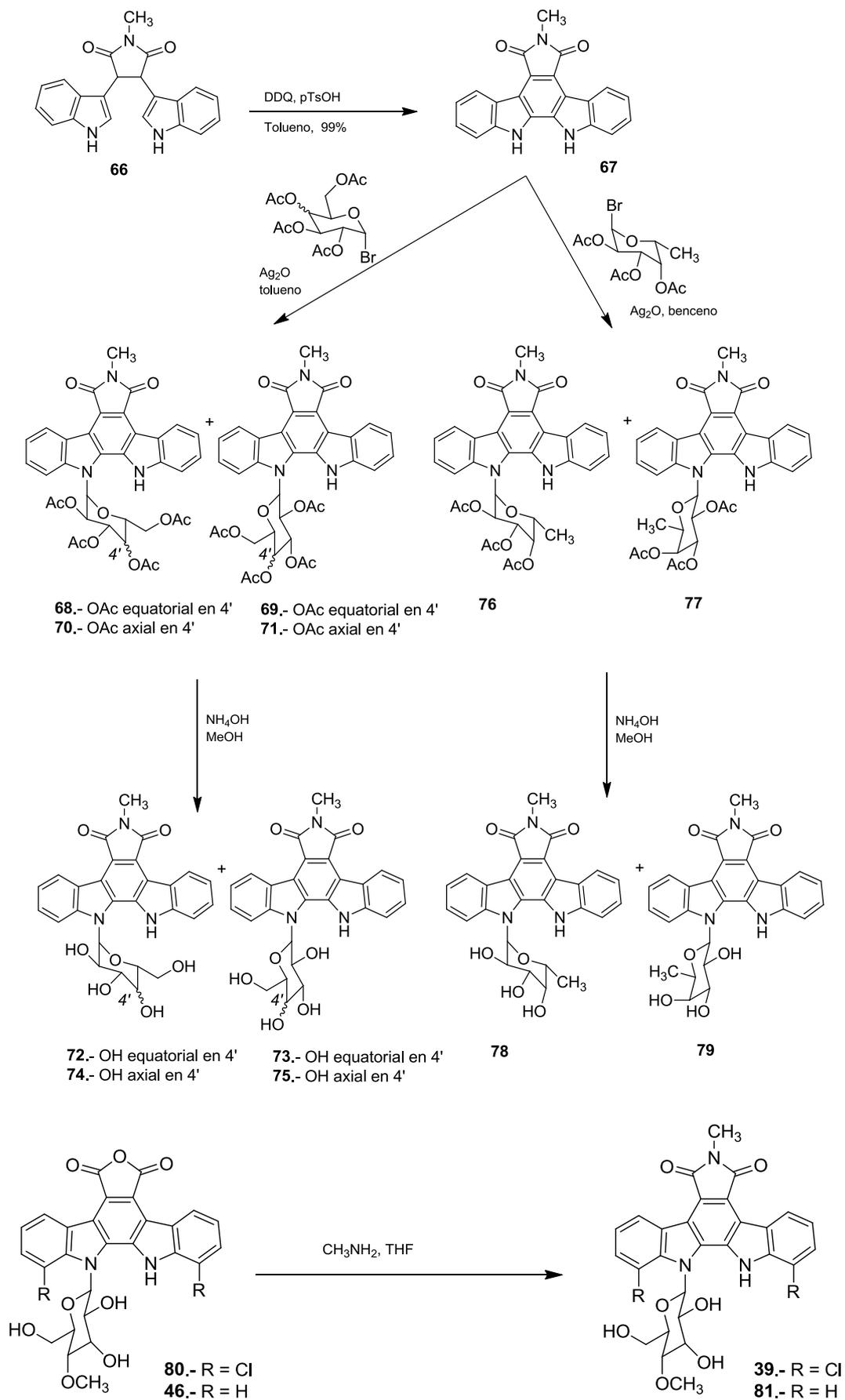
Compuesto	Topoisomerasa I MIC (μM)
27 (rebecamicina)	0,14
44	0,11
56	1,1
57	11,3
58	0,29
59	1,1
60	0,11
61	4,9

MIC = concentración mínima inhibitoria

Si las sustituciones figuran sobre la imida, tal y como muestran los trabajos de M. Prudhomme y sus colaboradores, varía la actividad biológica. Asimismo, se pone de manifiesto como la incorporación de un grupo metilo sobre el átomo de nitrógeno de la imida, mantiene la actividad inhibidora de topoisomerasa I (Esquema 3).⁵³



⁵³ F. Anizon, L. Belin, P. Moreau, M. Sancelme, A. Voltaire, M. Prudhomme, M. Ollier, D. Severe, J. F. Riou, C. Bailly, D. Fabbro, T. Meyer. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3456-3465



Esquema 3⁵³

Tabla 12.-Actividad inhibidora de la topoisomerasa I⁵³

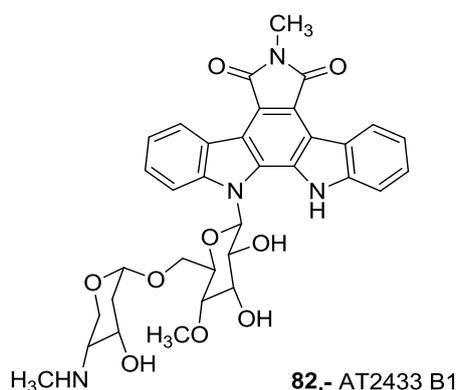
Compuesto	Topoisomerasa I MIC (μM)
39	>17
46	1,95
68	>15
69	>15
70	>15
71	>15
72	>20
73	2,0
74	6,0
75	0,6
78	>20
79	2,0
80	1,75
81	0,6

MIC = concentración mínima inhibitoria

Si la sustitución se realiza sobre el azúcar (compuestos **64** y **65**), se pierde totalmente la actividad inhibidora de la topoisomerasa I, tal y como indican los trabajos publicados por el grupo de M. Prudhomme y sus colaboradores (Esquema 4).^{54,55}

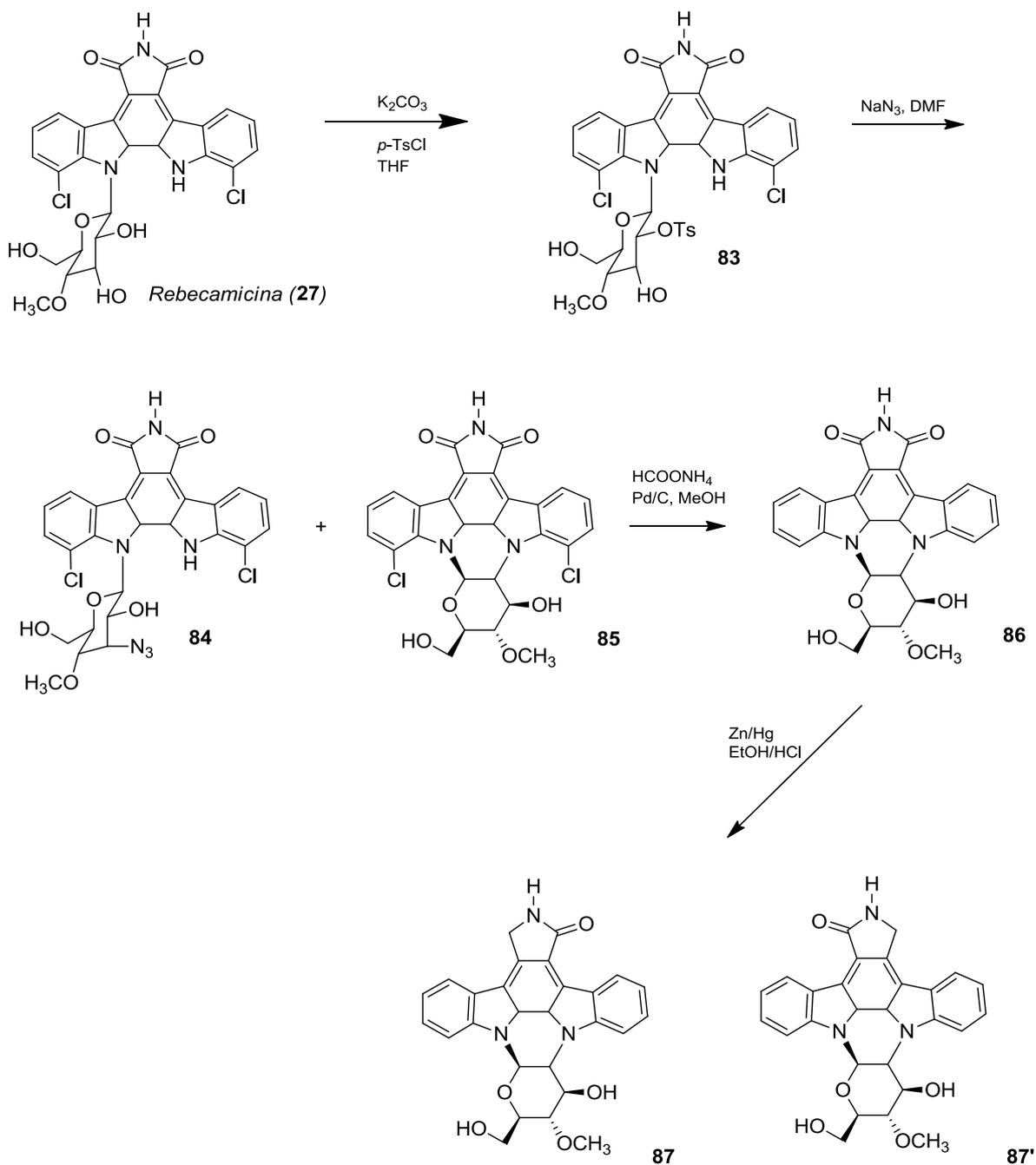
Según los resultados de la Tabla 12, la *N*-metil imida **75**, es el mejor inhibidor de la topoisomerasa I, seguida del anhídrido **80**.

Por otra parte, hay buenas razones para creer que el diseño de indolocarbazoles *N*-metilados, proporcionaría una ruta aceptable para el desarrollo de fármacos antitumorales, dado que antibióticos estructuralmente similares a la *rebecamicina* que tienen un grupo metilo en el nitrógeno de imida, exhiben propiedades antitumorales significativas, muy probablemente a través de una inhibición de la topoisomerasa I.⁵⁵



⁵⁴ F. Anizon, P. Moreau, M. Sancelme, W. Laine, C. Bailly, M. Prudhomme. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 3709-3722

⁵⁵ F. Anizon, P. Moreau, M. Sancelme, C. Bailly, M. Prudhomme, D. Sevrère, J. F. Riou, D. Fabbro, T. Meyer, A. M. Aubertin. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 1597-1604



Esquema 4^{54,55}

Tabla 13.- actividad inhibidora de la topoisomerasa I^{54,55}

Compuesto	Topoisomerasa I MIC (μM)
27 (rebecamicina)	1,75
84	17
85	18,1
86	2,07
87+87' (mezcla)	21,3

MIC = concentración mínima inhibitoria

Al analizar los resultados de la actividad inhibidora de la topoisomerasa I de los compuestos de la Tabla 13, es interesante remarcar el aumento de actividad generado por la deshalogenación de la imida **85**.

También se han realizado estudios, en los que la modificación de los compuestos está, en la introducción de un grupo 2-bromoacetil en distintas posiciones del núcleo de bis-indolocarbazol, tal y como describe el grupo de M. Prudhomme y colaboradores.⁵⁶

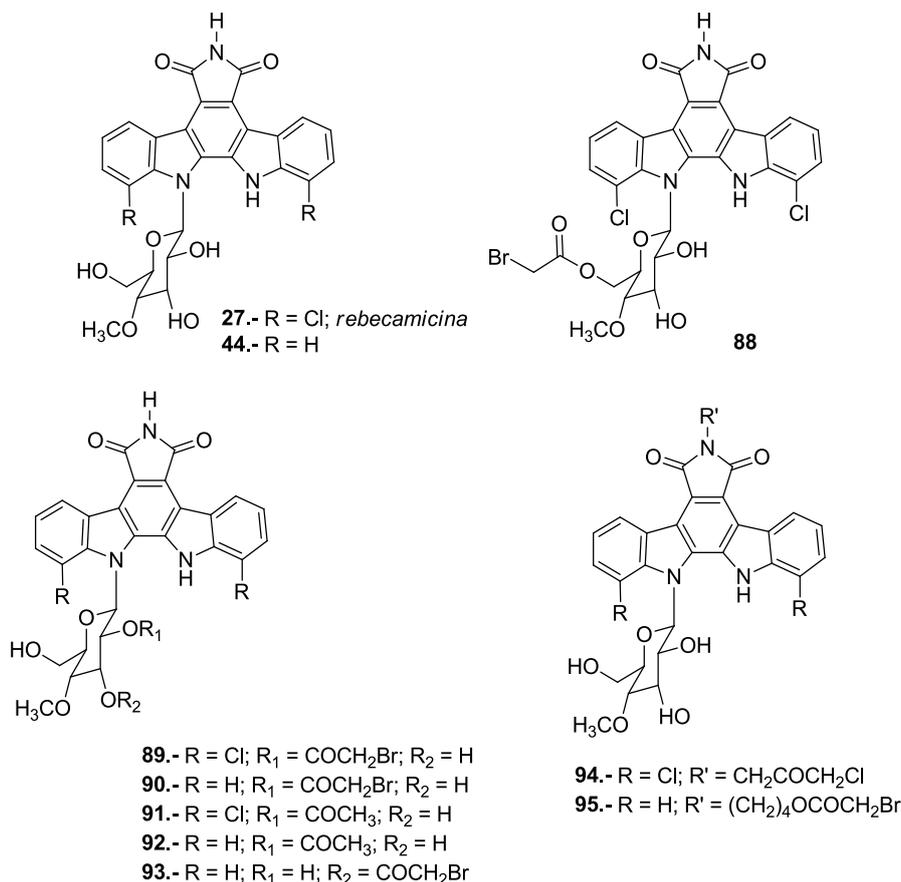


Tabla 14.-Actividad inhibidora de la topoisomerasa I⁵⁶

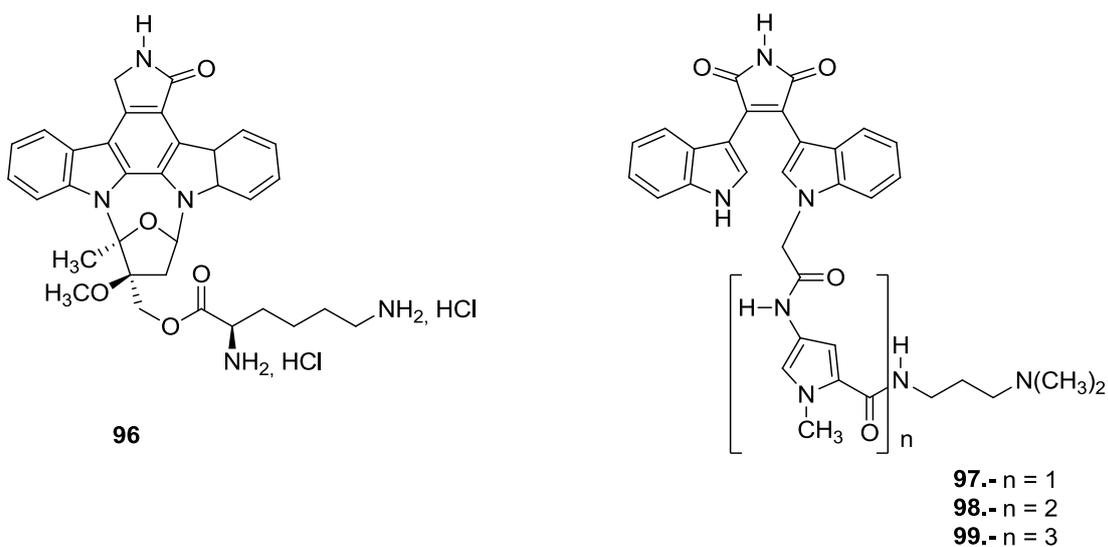
Compuesto	Topoisomerasa I MIC (μM)
28 (<i>rebecamicina</i>)	1,75
44	0,59
88	1,45
89	>14
90	1,59
91	>16
92	18
93	1,61
94	1,14
95	1,44

MIC = concentración mínima inhibitoria

⁵⁶ P. Moreau, F. Anizon, M. Sancelme, M. Prudhomme, D. Sevère, J. F. Riou, C. Bailly, D. Fabbro, T. Meyer, A. M. Aubertin *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 584-592

Los resultados de actividad de la Tabla 14, ponen de manifiesto que la acetilación de la *rebecamicina*, comporta una disminución de la actividad inhibidora de la topoisomerasa I (compuestos **89** y **91**). La disminución es menor cuando la acilación se lleva a cabo sobre el compuesto **44** y con $-\text{COCH}_2\text{-Br}$ (compuesto **90**).

La preparación de una serie de compuestos derivados de la *rebecamicina* y de la *estaurosporina*, que incorporan aminoácidos sobre el azúcar (**96**) o sobre uno de los átomos de nitrógeno indólico (**97-99**), condujo a compuestos que no mejoran la actividad antitumoral respecto a sus modelos. Cabe destacar que estos derivados mejoraron considerablemente la solubilidad en medio acuoso.⁵⁷ Aunque la citotoxicidad que presentan estos compuestos es escasa, cabe destacar que presentan una actividad antimicrobiana frente a Gran (+) considerable.



1.6.- El ácido *elágico*

El *ácido elágico* (**100**) (Figura 20), es un compuesto polifenólico natural que se halla presente en diversos frutos y verduras habituales en nuestra dieta. Este compuesto ejerce un papel protector frente a los agentes químicos inductores de carcinogénesis.^{58,59,60} Además el *ácido elágico* ha mostrado propiedades antioxidantes,⁶¹ anticarcinogénicas,^{62,63} antiinflamatorias,⁶⁴ antimalaricas⁶⁵ y antihiperlipidémicas⁶⁶ en

⁵⁷ P. Moreau, M. Sancelme, C. Bailly, S. Léonce, A. Pierré, J. Hickman, B. Pfeiffer, M. Prudhomme. *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, 36, 887-897

⁵⁸ G. Block, B. Patterson, A. Subar. *Nutr. Cancer* **1992**, 18, 1-29

⁵⁹ D. A. Vattam, K. J. Shetty. *Food Chem.* **2005**, 29, 234-266

⁶⁰ Y. Yilmaz, R. T. Toledo. *J. Agric. Food Chem.* **2004**, 52, 1106-1112

⁶¹ M. I. Gil, F. A. Tomás-Barberán, B. Hess-Pierce, D. M. Holcroft, A. A. Kader, *J. Agric. Food* **2000**, 48, 4581-4589

⁶² C. S. Yang, J. M. Landau, M. T. Huang, H. L. Newmark. *Annu. Rev. Nutr.* **2001**, 21, 381-406

⁶³ E. Middleton, C. Kandaswami, T. C. Theoharides. *Pharmacol. Rev.* **2000**, 52, 673-751

⁶⁴ Y. Zhang, D. L. Dewitt, S. Murugesan, M. G. Nair. *Chem. Biodiv.* **2004**, 1, 426-441

⁶⁵ S. Vargas, K. Ndjoko Ioset, A.-E. Hay, J.-R. Ioset, S. Wittlin, K. Hostettmann, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2011**, 56, 880-886

⁶⁶ M. Kaplan, T. Hayeck, A. Raz, R. Coleman, L. Dornfield, J. Vayan. *J. Nutr.* **2001**, 131, 2081-2089

un gran número de pruebas biológicas, así como otras posibilidades para la prevención del cáncer.^{67,68}

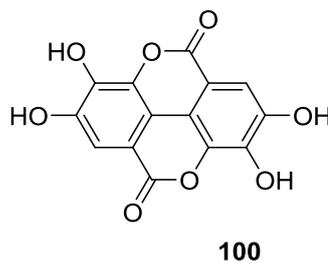


Figura 20. *Ácido Elágico (100)*

El *ácido elágico (100)* inhibe el crecimiento celular cancerígeno *in vitro* por un mecanismo o mecanismos desconocidos.⁶⁹ Estudios recientes apuntan a que el *ácido elágico* podría actuar por diferentes vías, entre ellas, por activación de puntos de control relacionados con la angiogénesis, la protección frente a la oxidación del ADN, la apoptosis, la protección de la expresión de p53, inhibición de mutagenicidad y otros.^{70,71,72}

Para este derivado polifenólico sin embargo, lo más conocido son sus características antioxidantes. El *ácido elágico (100)* fue descubierto en 1831 por Braconnot. Fue el mismo autor quien le asignó el nombre de ácido elágico al compuesto aislado de frutos naturales mediante extracciones con etanol en caliente.⁷³

El *ácido elágico*, comúnmente se encuentra en forma de un glucósido, la *elagitanina*, en la que el azúcar es una ramosa o glucosa. El interés que presenta el *ácido elágico* queda patente por el hecho de que en los últimos 5 años se han publicado más de 350 trabajos de investigación.

El *ácido elágico*, también llamado, 2,3,7,8-tetrahidroxicromano[5,4,3-cde]croma-5,10-diona, es un compuesto polifenólico natural presente en frutas, vegetales y otros componentes naturales, todo y que también se puede sintetizar artificialmente.

⁶⁷ N. P. Seeram, L. S. Adams, S. M. Henning, Y. Niu, Y. Zhang, M. G. Nair, D. Heber. *J. Nutr. Biochem.* **2005**, *16*, 360-367

⁶⁸ G. Cozza, P. Bonvini, E. Zorzi, G. Poletto, M. A. Pagano, S. Sarno, A. Donella-Deana, G. Zagotto, A. Rosolen, L. A. Pinna, F. Meggio, S. Moro. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2363-2366

⁶⁹ B. A. Narayanan, O. Geoffrey, M. C. Willingham, G. G. Re, D. W. Nixon. *Cancer Lett.* **1999**, *136*, 215-221

⁷⁰ L. Labrecque, S. Lamy, A. Chapus, S. Mihoubi, Y. Durocher. *Carcinogenesis* **2005**, *26*, 821-826

⁷¹ A. W. Wood, M.-T. Huang, R. L. Chang, H. L. Newmark, R. E. Lehr, H. Yagi, S. M. Sayer, D. M. Jerina, A. H. Conney. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1982**, *79*, 5513-5517

⁷² H. A. Ross; G. J. McDougall; D. Stewart. *Phytochemistry* **2007**, *68*, 218-228

⁷³ C. Lewis, M. D. Beck. *Manual of Chemistry*. Webster and Skimers, **1831**, 395-397



Figura 21. Granadas

Hay estudios que destacan el poder de las granadas para prevenir el cáncer. En concreto, los elagitaninos parecen ser responsables del efecto antiproliferativo de la fruta, ayudando de esta manera a prevenir el cáncer de mama.⁷⁴

Se trata de una dilactona simétrica con propiedades anticarcinogénicas, antiinflamatorias y, como en otros compuestos polifenólicos, con propiedades antioxidantes. La simetría de la estructura del ácido elágico se pone de manifiesto en sus señales de espectro de RMN-¹H, donde se puede ver un singulete asignable a los dos protones aromáticos, que son equivalentes.⁷⁵

⁷⁴ L. S. Adams, Y. Zhang, N. P. Seeram, D. Heber, S. Chen. *Cancer Prev. Res.* **2010**, *3*, 108-113

⁷⁵ X.-C. Li, H. N. Elsahly, C. D. Hufford, A. M. Clark. *Mag. Reson. in Chem.* **1999**, *37*, 856-859

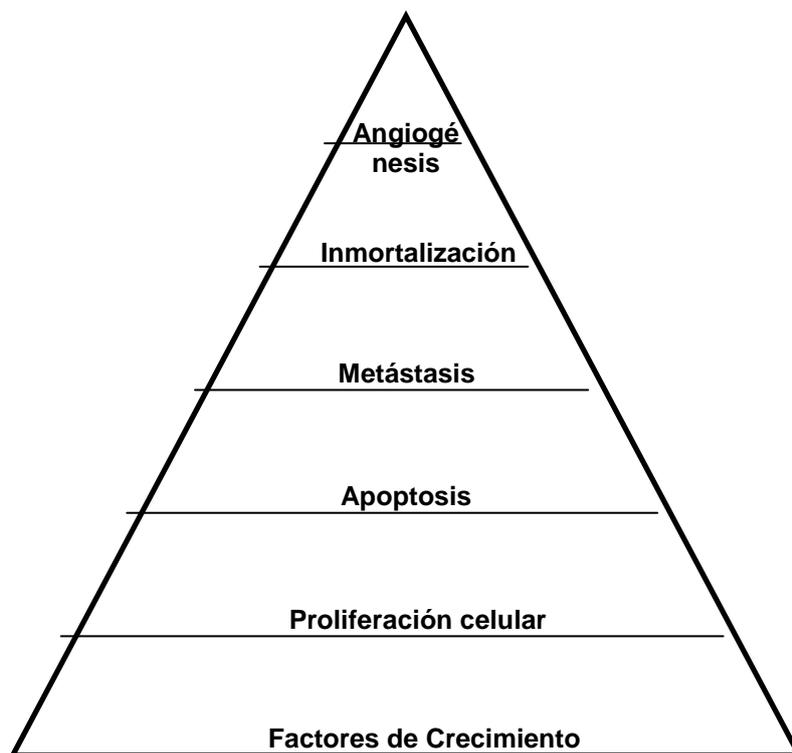


Figura 22: Diagrama esquemático que indica la actividad anti-cáncer plausible del *ácido eláxico*⁷⁶

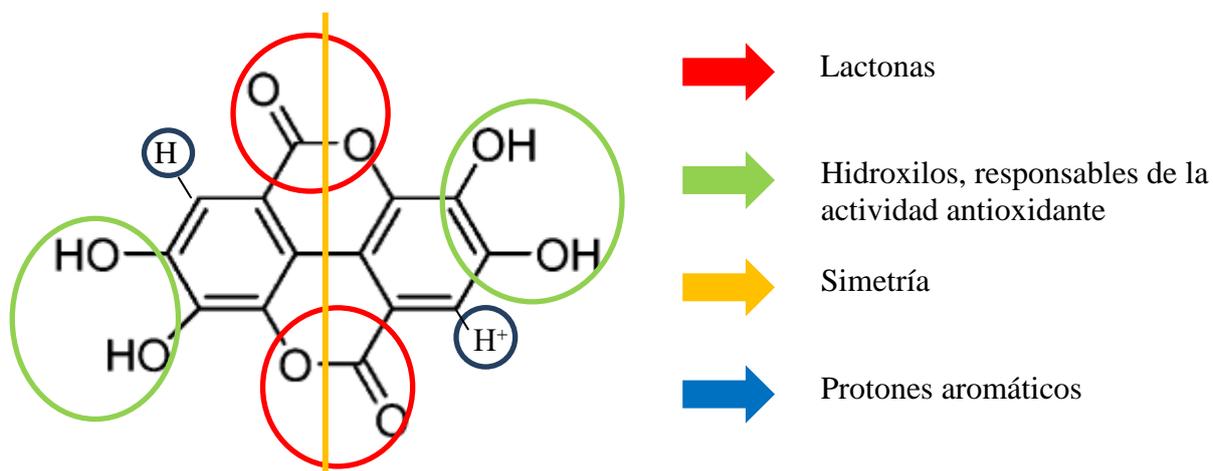


Figura 23 Estructura molecular del *ácido eláxico*

Analizando la estructura molecular del *ácido eláxico*, vemos que esta cumple las reglas de Lipinski (Tabla 15). Este hecho, indica que se trata de un compuesto con

⁷⁶ P. S. Bisen, S. S. Bundela, A. Sharma. *J. Cancer Sci. Ther.* **2012**, 4, 23-30

características farmacológicas adecuadas para la administración por vía oral. De esta manera, se puede saber que las características farmacocinéticas (absorción, distribución, metabolismo y excreción) de la molécula son correctas para su acción en el cuerpo humano. Las reglas de Lipinski se cumplen cuando la estructura contiene cinco o más aceptores de hidrogeno, diez o más dadores de hidrogeno, un valor de Log P inferior o igual a 5, y un peso molecular igual o inferior a 500 g/mol.⁷⁷

Tabla 15. Parámetros para una buena biodisponibilidad oral según Lipinski ⁷⁷

	Reglas de Lipinski	ácido elágico
Aceptores H	≤ 5	4
Dadores H	≤ 10	8
Log P	≤ 5	0.239±1.553
Peso molecular	≤ 500 g/mol	302.19 g/mol

La primera síntesis química del *ácido elágico*, se atribuye a Löwe y colaboradores.⁷⁸ El procedimiento se basa en calentar el ácido gálico con ácido arsénico o bien con óxido de plata.

Posteriormente, se han descrito otras rutas sintéticas, que implican la utilización de agentes oxidantes (iodina), aire, persulfato potásico.

- Mishra y Gold: Oxidación del ácido gálico con K₂S₂O₈ en una mezcla ácido acético:ácido sulfúrico (20:1), con un rendimiento del 10%.

- Stoner y colaboradores: Oxidación directa (coupling), del metilgallato, con un rendimiento del 47%.

Sin embargo, en todas las rutas sintéticas, la mayor dificultad se encuentra en la oxidación intramolecular aril-aril (coupling), y el posterior aislamiento del producto deseado.

⁷⁷ M. Santhosh, S. Ramarethinam, K. Latha. *J. Comput. Intell. Bioinformat.* **2008**, *1*, 119–128

⁷⁸ L. Jurd. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4606-4610

2.- Objetivos

La preparación de inhibidores enzimáticos, como agentes eficaces en el tratamiento del cáncer, sin los efectos adversos característicos de los productos quimioterapéuticos actuales, es el principal objetivo de un gran número de investigadores y también de ensayos farmacéuticos.

En nuestro grupo de investigación se realizó la síntesis de un gran número de compuestos en base a estudios de modelización molecular, obteniéndose potentes e interesante inhibidores de CDKs. Asimismo, se han preparado compuestos con una gran actividad inhibidora de K-Ras, y con efectos de interés sobre el proceso de la angiogénesis.

Teniendo en cuenta el precedente de investigación, tanto del grupo propio, como de otros grupos expuesto en la introducción de esta memoria, los objetivos de este trabajo de tesis doctoral están orientados a la preparación de nuevos compuestos mayormente de naturaleza heterocíclica con capacidad antitumoral.

2.1.- Primer objetivo

En el presente trabajo se abordará, en primer lugar, la síntesis de estructuras diseñadas a partir de la rebecamicina (Figura 24).

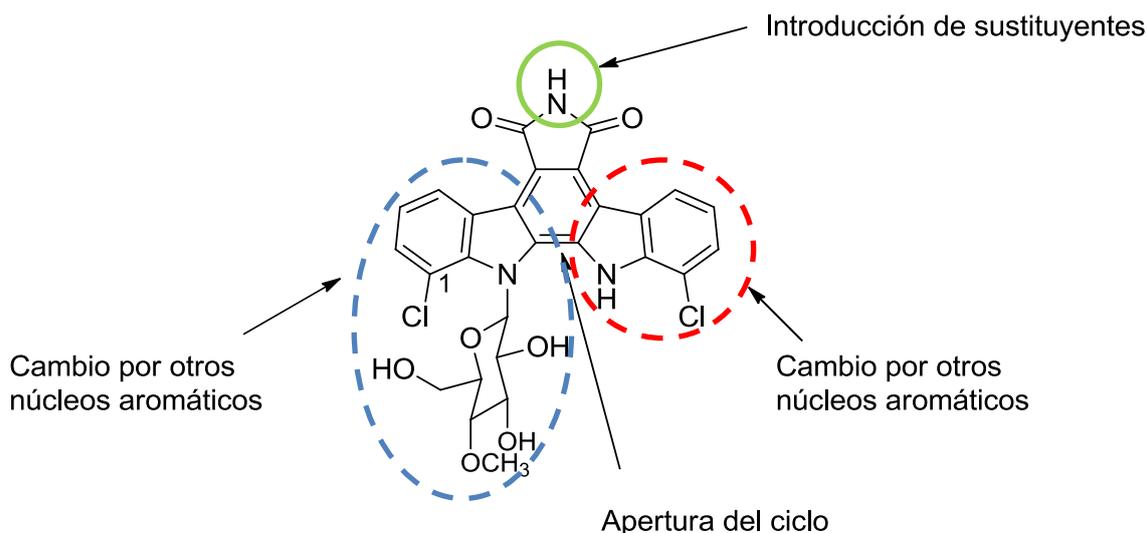
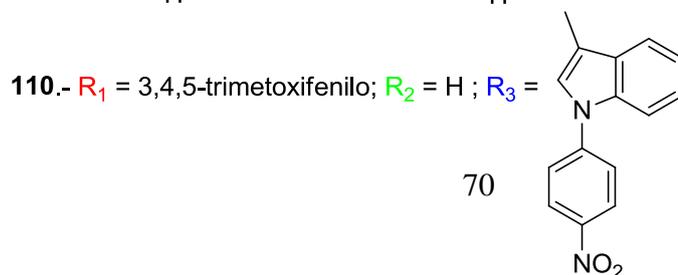
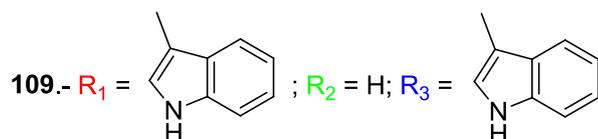
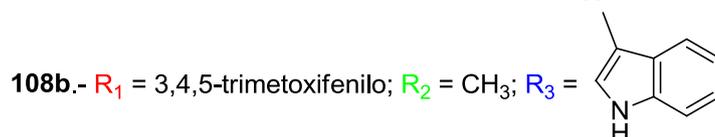
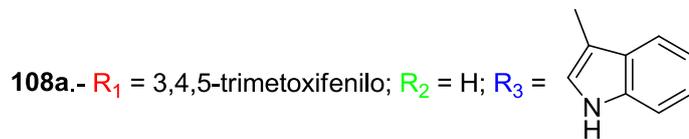
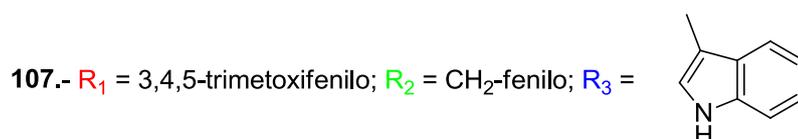
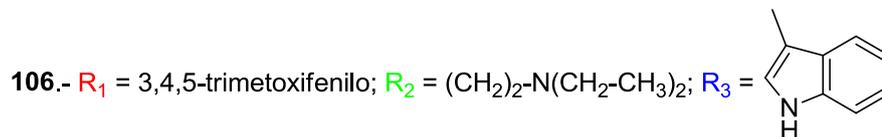
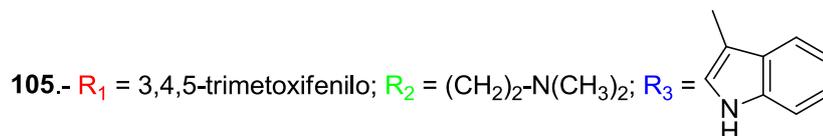
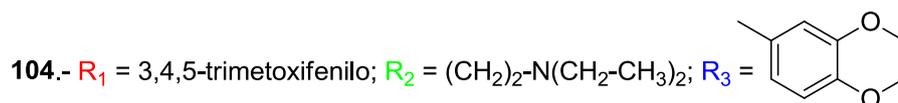
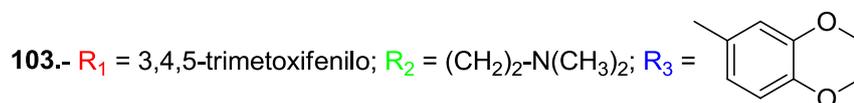
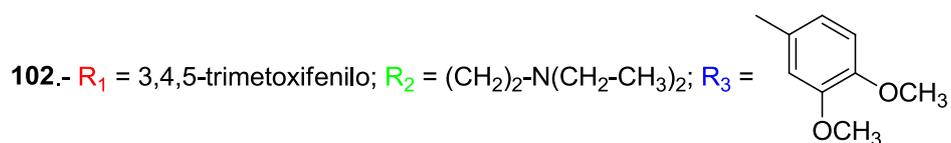
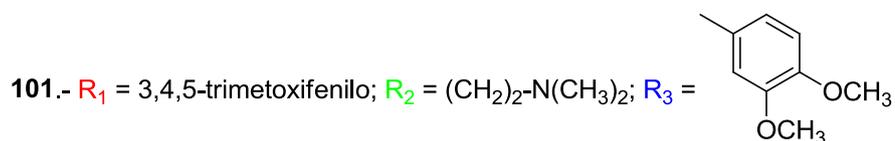
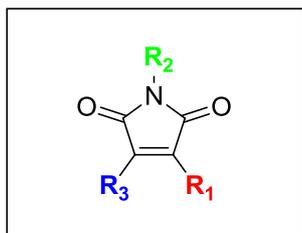
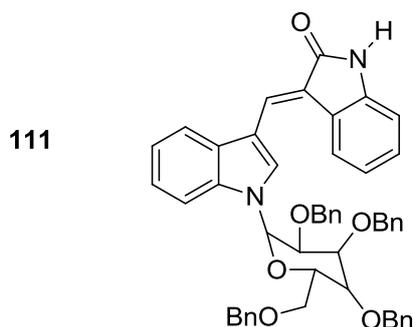


Figura 24. *Rebecamicina (27)*

Se propone introducir sustituyentes sobre el átomo de nitrógeno indólico para estudiar el comportamiento biológico de los mismos. Además, también se propone la síntesis de una imida que presenta un grupo *N*-arilindol.



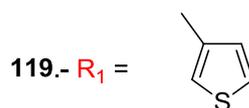
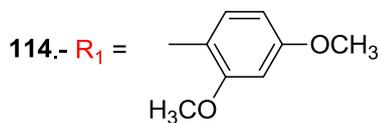
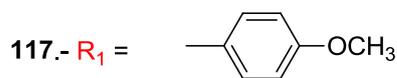
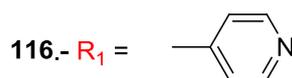
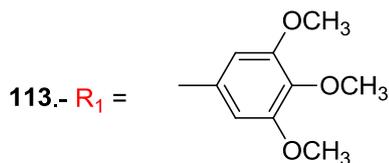
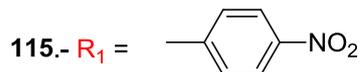
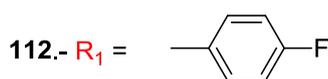
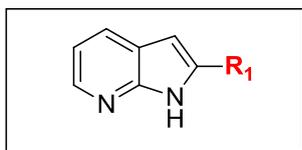
La optimización de la preparación de las diarilamidas permitirá desarrollar un método que facilitará la síntesis de estos sistemas heterocíclicos.



2.2.- Segundo objetivo

Sin perder el eje primordial del trabajo, que consiste en la investigación de nuevas estructuras potencialmente antitumorales, se propone la puesta a punto de una ruta sintética para la preparación de 7-azaindoles-2-sustituidos (**112-119**).

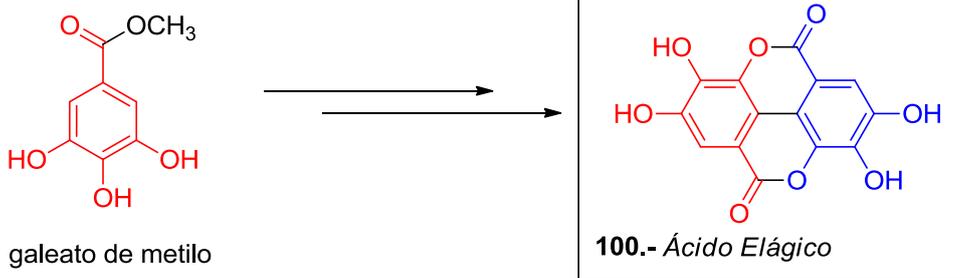
Los núcleos de azaindol y purina se consideran aza-análogos del núcleo indólico y todos son de gran interés en la preparación de compuestos con potencial actividad biológica.



Debido a las interesantes propiedades biológicas presentadas por los azaindoles y a la accesibilidad de azaindoles convenientemente funcionalizados, uno de los objetivos de este trabajo será la obtención de derivados de este sistema dinitrogenado.

2.3.- Tercer objetivo

El ácido *elágico*, polifenol conocido por sus propiedades, tanto *in vitro* como *in vivo* como antioxidante, anti-lipoxidación, antimutagénico, antitumoral y antiviral, entre otros, se extrae mayoritariamente de frutas. Para su preparación se conocen métodos químicos de oxidación a partir del ácido gálico y nuevos procesos químico-biotecnológicos a partir de pentagaloil glucosa. En este trabajo, y dentro del tercer objetivo, se propone la preparación del ácido *elágico* a partir del galeato de metilo.



3. Discusión teórica

3.1. Preparación de diarilmaleimidias 101-109

El anhídrido maleico y la maleimida son núcleos que forman parte de un gran número de compuestos naturales y sintéticos (Figura 25). Las maleimidias son estructuras cíclicas que dependiendo de los sustituyentes se pueden clasificar en arilmaleimidias o alquilmaleimidias.

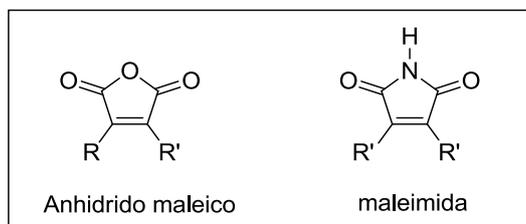
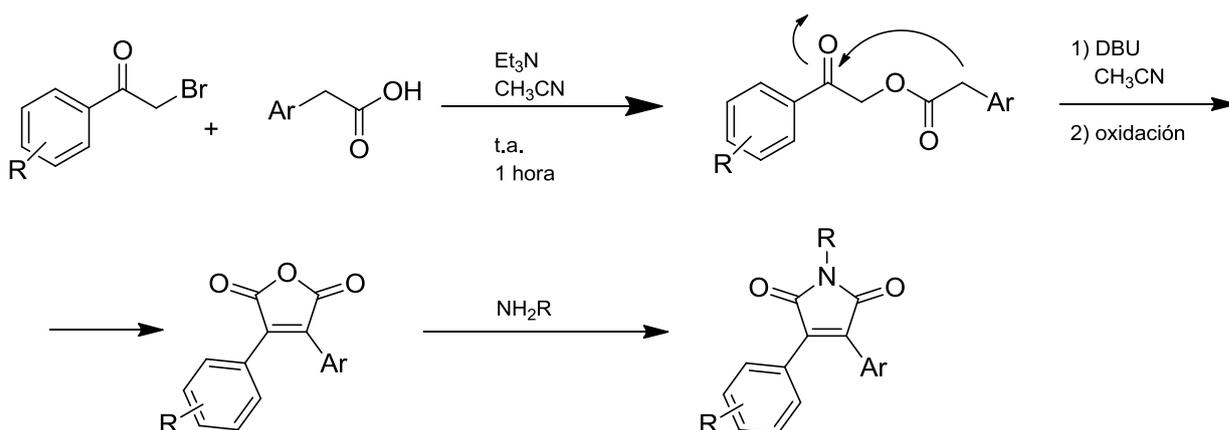


Figura 25. Estructuras generales

Debido a la presencia de grupos carbonilo α,β -insaturados en su estructura, estos compuestos pueden desempeñar el papel de dienófilos en reacciones Diels-Alder y también actuar como reactivos de Michael.

Las maleimidias constituyen un grupo funcional que se incorpora con asiduidad a las estructuras químicas diseñadas para su aplicación en sustancias bioactivas, conductoras o semiconductoras.⁷⁹

Se han descrito distintas metodologías para la preparación de 3,4-diarilmaleimidias. Una de ellas consiste en la condensación de la α -bromoacetofenona con el ácido arilacético en presencia de trietilamina y en el seno de acetonitrilo (Esquema 5).⁸⁰ Se trata de una condensación, oxidación y adición de la amina al anhídrido correspondiente.

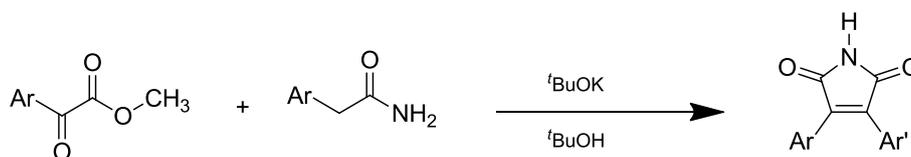


Esquema 5

⁷⁹ L. Paquette, J. Bluont, A. Schaefer. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3642-3649

⁸⁰ Y. Zheng, M. Zhu, S. Srinivasan, J. C. Nwachu Kwu, J. C. Cavett, J. Nim, K. E. Carlson, P. Wang, C. Dong, J. A. Katezenellenbogen, K. W. Nettles, H. B. Zhou. *Chem. Med. Chem.* **2012**, *7*, 1094-1098

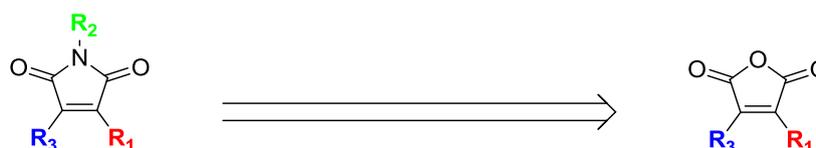
Otra alternativa consiste en la condensación del éster del ácido arilglicoxílico con la arilacetamida correspondiente. En este caso, se accede directamente a la imida esperada (Esquema 6).⁸¹



Esquema 6

3.1.1. Análisis retrosintético

Teniendo en cuenta los antecedentes bibliográficos, en este trabajo se ha optado por la condensación del ácido arilacético con el ácido arilglicoxílico, adecuadamente sustituido, para la preparación de los anhídridos intermedios, tal como se refleja en el Esquema 7.

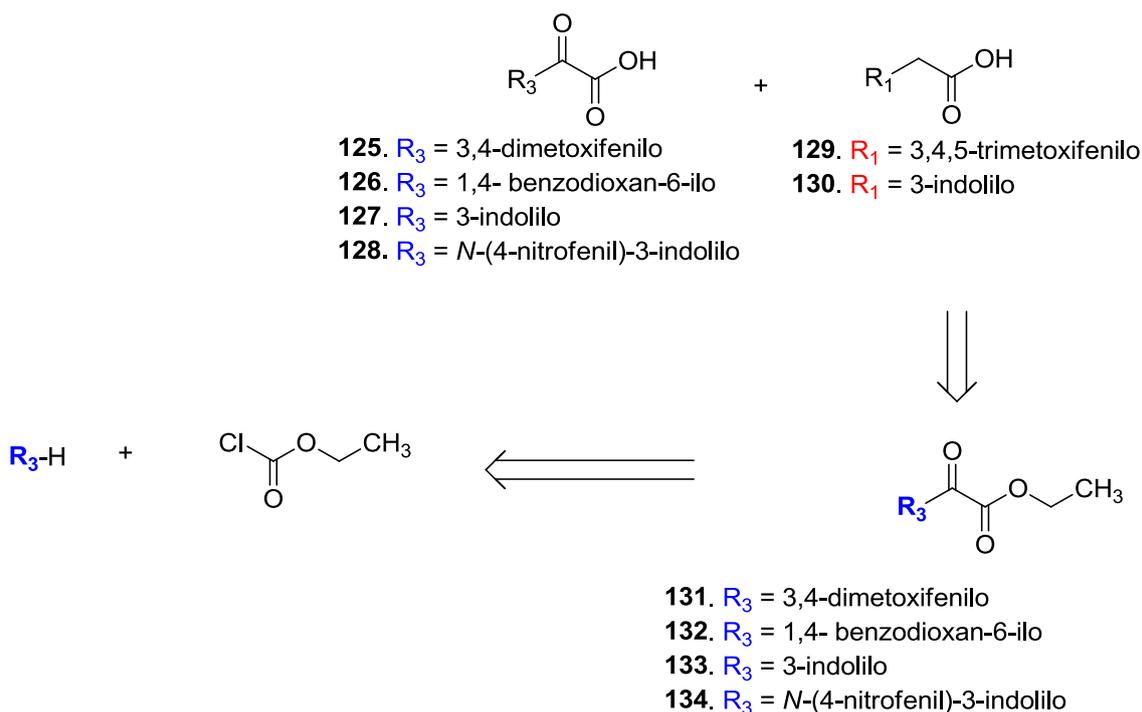


- 120.** R_1 = 3,4,5-trimetoxifenilo; R_3 = 3,4-dimetoxifenilo
121. R_1 = 3,4,5-trimetoxifenilo; R_3 = 1,4-benzodioxan-6-ilo
122. R_1 = 3,4,5-trimetoxifenilo; R_3 = 3-indolilo
123. R_1 = 3-indolilo; R_3 = 3-indolilo
124. R_1 = 3,4,5-trimetoxifenilo; R_3 = *N*-(4-nitrofenil)-3-indolilo

- 101.** R_1 = 3,4,5-trimetoxifenilo; R_2 = $(CH_2)_2-N(CH_3)_2$; R_3 = 3,4-dimetoxifenilo
102. R_1 = 3,4,5-trimetoxifenilo; R_2 = $(CH_2)_2-N(CH_2-CH_3)_2$; R_3 = 3,4-dimetoxifenilo
103. R_1 = 3,4,5-trimetoxifenilo; R_2 = $(CH_2)_2-N(CH_3)_2$; R_3 = 1,4-benzodioxan-6-ilo
104. R_1 = 3,4,5-trimetoxifenilo; R_2 = $(CH_2)_2-N(CH_2-CH_3)_2$; R_3 = 1,4-benzodioxan-6-ilo
105. R_1 = 3,4,5-trimetoxifenilo; R_2 = $(CH_2)_2-N(CH_3)_2$; R_3 = 3-indolilo
106. R_1 = 3,4,5-trimetoxifenilo; R_2 = $(CH_2)_2-N(CH_2-CH_3)_2$; R_3 = 3-indolilo
107. R_1 = 3,4,5-trimetoxifenilo; R_2 = (CH_2) -fenilo; R_3 = 3-indolilo
108a. R_1 = 3,4,5-trimetoxifenilo; R_2 = H; R_3 = 3-indolilo
108b. R_1 = 3,4,5-trimetoxifenilo; R_2 = CH_3 ; R_3 = 3-indolilo
109. R_1 = 3-indolilo; R_2 = H; R_3 = 3-indolilo
110. R_1 = 3,4,5-trimetoxifenilo; R_2 = H; R_3 = *N*-(4-nitrofenil)-3-indolilo



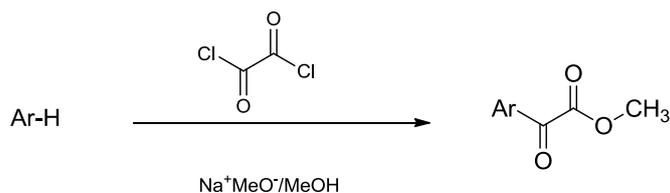
⁸¹ Q. Ye, W. Mao, Y. Zhou, L. Xu, Q. Li, Y. Gao, J. Wong, C. Li, Y. Xu, H. Liao, L. Zhong, J. Gao, J. Li, T. Pang. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 1179-1188



Esquema 7

3.1.2. Preparación de los ésteres carboxílicos 131-134

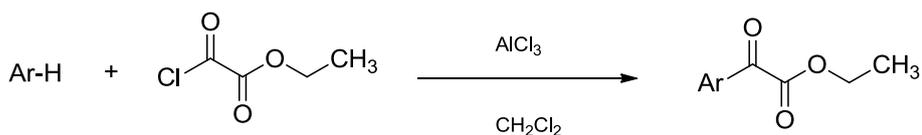
Los cetoésteres aromáticos se pueden obtener mediante acilación con dicloruro de oxalilo, seguido del tratamiento con metóxido sódico.



Esquema 8

En nuestro caso, se optó por realizar la acilación del correspondiente núcleo aromático con el monocloruro del éster oxálico. Reacción que se llevó a cabo en el seno de diclorometano y con tricloruro de aluminio como catalizador.⁸² Esta reacción es de alcance general y se puede extender a otros alcanóilos, siempre en presencia de un ácido de Lewis, que permite la generación de los cationes acilo, al interactuar con el grupo saliente. El electrófilo formado *in situ* es el que reacciona con el núcleo aromático que ejerce de nucleófilo.

⁸² A. Lammi, S. R. Waldvogel. *Synthesis* **2006**, 2103-2112



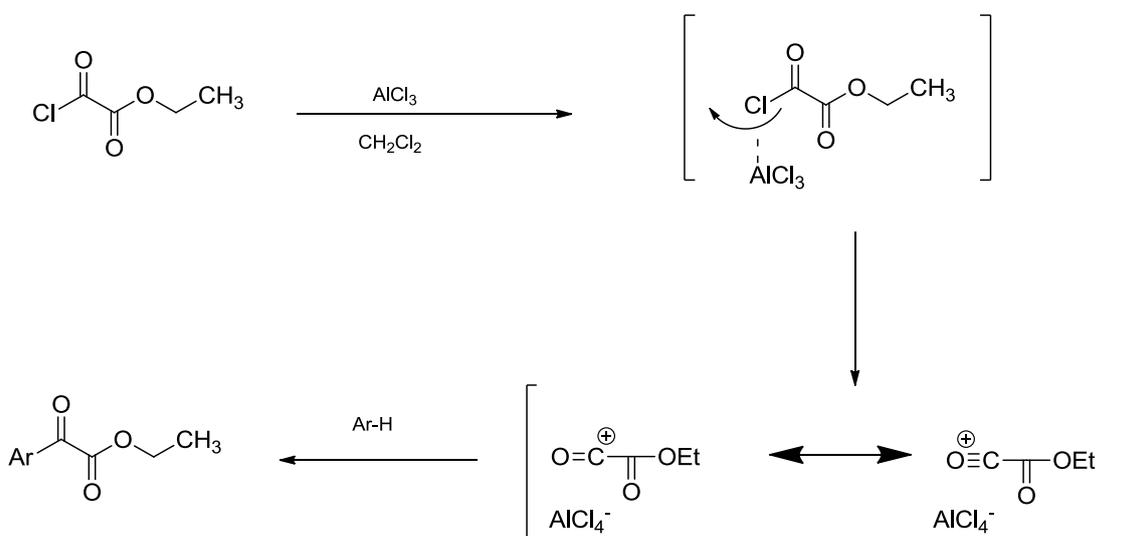
ArH = 2,3-dimetoxibenceno
 ArH = 1,4-benzodioxano
 ArH = Indol

131. Ar = 2,3-dimetoxifenilo, Rd = 68%
132. Ar = 1,4-benzodioxan-6-ilo, Rd = 57%
133. Ar = 3-indolilo, Rd = 75%
134. Ar = *N*-(4-nitrofenil)-3-indolilo, Rd = 70%

Esquema 9

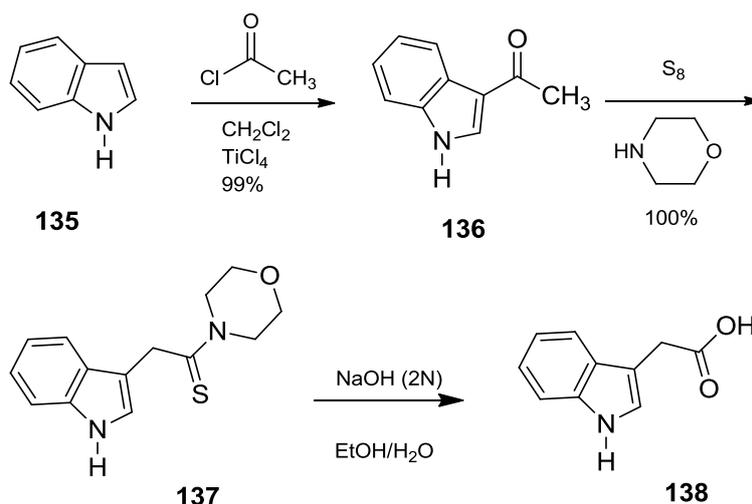
ArH = 2,3-dimetoxibenceno	131. Ar = 2,3-dimetoxifenilo	Rd = 68%
ArH = 1,4-benzodioxano	132. Ar = 1,4-benzodionilo	Rd = 57%
ArH = Indol	133. Ar = 3-indolilo	Rd = 75%
ArH = Indol	134. Ar = <i>N</i> -(4-nitrofenil)-3-indolilo	Rd = 70%

Los haluros de ácido interaccionan con el ácido de Lewis, y generan cationes acilo que actúan como electrófilos. Estos cationes se estabilizan por resonancia.



Esquema 10.

El ácido indol-3-acético, actualmente asequible comercialmente pero no lo era al inicio de este trabajo, se obtenía a partir del indol, en tres etapas. Se procedía a la aciclación del indol con cloruro de acetilo en diclorometano, catalizado con tetracloruro de titanio. A continuación, la adición de azufre rómbico (S₈), y un exceso de morfolina, siguiendo las condiciones de Willgerodt-Kindler, conduce a la morfolida esperada en rendimiento prácticamente cuantitativo (Esquema 11).

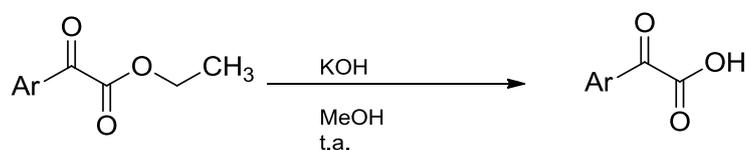


Esquema 11

Finalmente, la hidrólisis de la morfolidina intermedia en medio básico, conduce al ácido indol-3-acético en rendimientos aceptables.

3.1.3. Preparación de los ácidos 2-oxoacéticos 125-128

La hidrólisis en medio básico de los ésteres etílicos **131-134** en condiciones clásicas, conduce a los correspondientes ácidos 2-oxoacéticos **125-128** (Esquema 12).



131. Ar = 2,3-dimetoxifenilo

132. Ar = 1,4-benzodioxan-6-ilo

133. Ar = 3-indolilo

134. Ar = *N*-(4-nitrofenil)-3-indolilo

125. Ar = 3,4-dimetoxifenilo, Rd = 83%

126. Ar = 1,4- benzodioxan-6-ilo, Rd = 89%

127. Ar = 3-indolilo, Rd = 87%

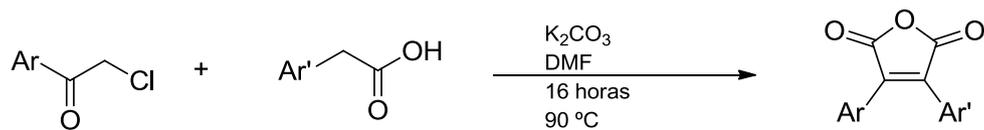
128. Ar = *N*-(4-nitrofenil)-3-indolilo, Rd = 87%

Esquema 12

3.1.4. Preparación de los anhídridos maléicos 120-124

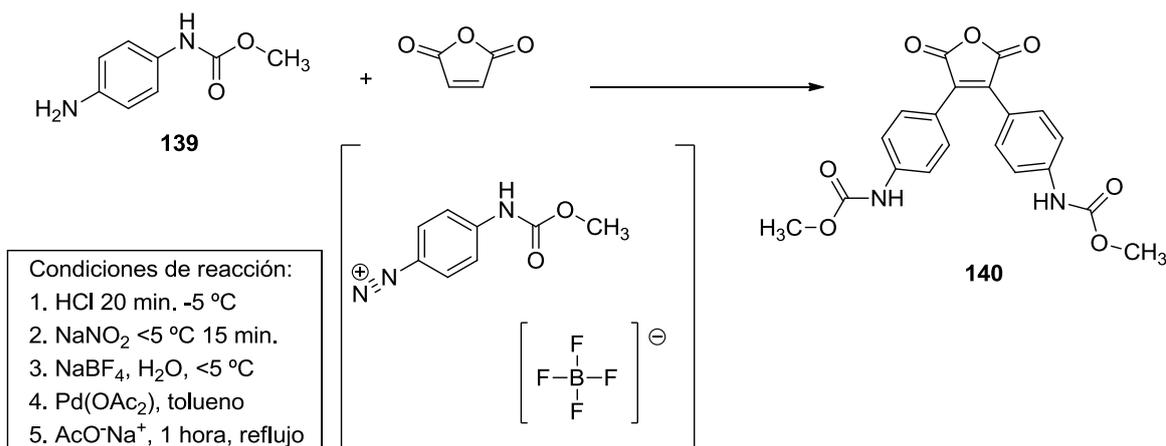
Los anhídridos maléicos, también denominados furan-2,5-dionas, pueden obtenerse por distintos procesos. Algunos autores aplican la reacción de alquilación del ácido arilacético con el 2-cloro-acetilario correspondiente, seguida de condensación intramolecular, en medio básico, para obtener los anhídridos diarilados en las posiciones 3 y 4 (Esquema 13).⁸³

⁸³ M. M. Krayushkin, B. V. Lichitskii, O. Kuzmetsou. *Russ.* **2010**, RV 2378273 C1 20100110



Esquema 13

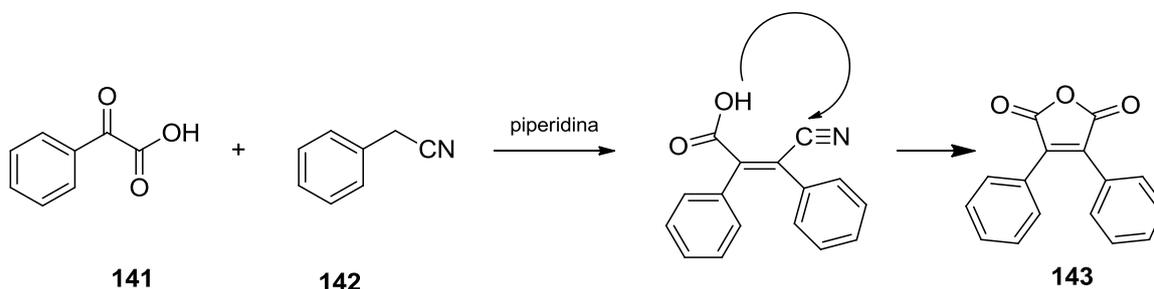
En otros casos, se recurre a una doble arilación del anhídrido maleico en condiciones de reacción de Heck.^{84,85} Trata la diarilación del anhídrido maleico con sales de tetrafluoroboratos de arildiazonio (Esquema 14).



Esquema 14

Se trata de 4 etapas, a partir del anhídrido maleico, catalizados por un complejo de paladio acetato.

Moreau y colaboradores, llevaron a cabo la condensación del ácido fenilgloxídico con el fenilacetnitrilo catalizada por piperidina, y obtuvieron un 40% de rendimiento del anhídrido **143**.⁸⁶ Esta condensación entre aldehídos y/o cetonas con compuestos que poseen grupos metileno activos, es la conocida reacción de Knoevenagel (Esquema 15).



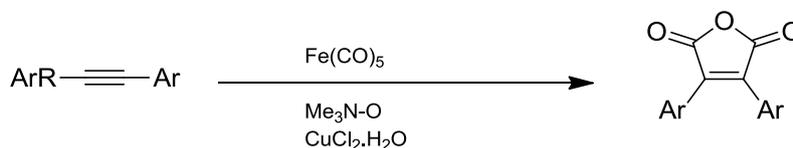
Esquema 15

⁸⁴ C. Correria, A. L. L. Garcia, A. C. B. Burtosolo, K. F. C. Miranda, R. Barreto, J. C. Pastre, L. B. Nascimbem. *PI* 2008. BR 2006002944A 20080212

⁸⁵ A. C. B. Burtosolo, A. L. L. Garcia, K. C. Miranda, C. Correria. *Synlett* **2009**, 18, 3145-3149

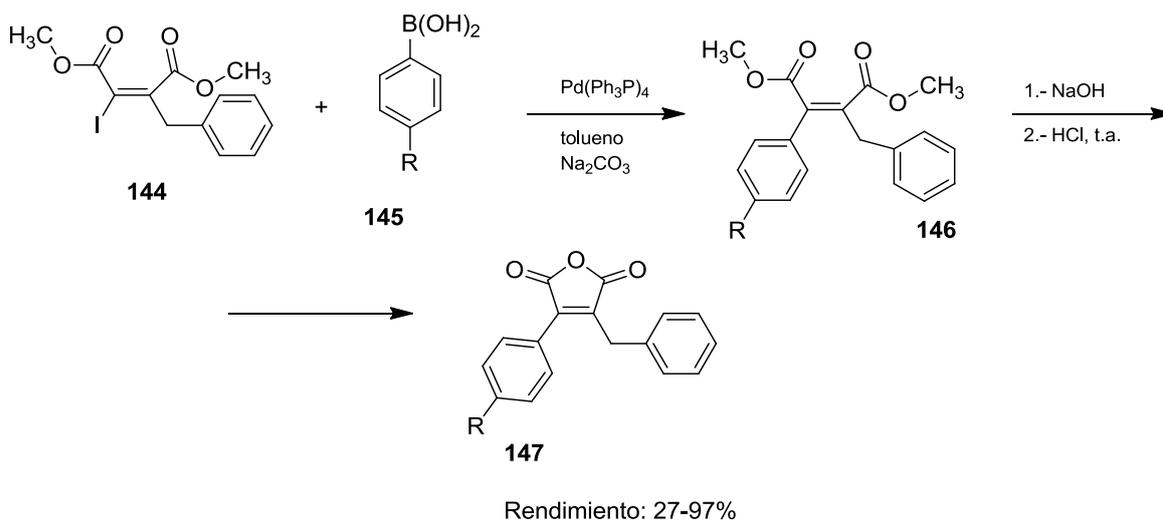
⁸⁶ M. Cordier, J. Moreau. *Compt. Rend.* **1942**, 214, 621-623

Periasamy y colaboradores,⁸⁷ aportaron la preparación de 3,4-diaril anhídridos derivados del anhídrido maleico a partir de diarilalquinos por reacción con el pentacarbonilo de hierro ($\text{Fe}(\text{CO})_5$) en presencia de un oxidante suave como el óxido de trimetilamina ($\text{Me}_3\text{N}\cdot\text{O}$). Los intermedios complejos de hierro son finalmente oxidados por $\text{CuCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (Esquema 16).



Esquema 16

Sellés y colaboradores,⁸⁸ presentan una ruta más compleja para la preparación de derivados del anhídrido maleico. A partir de yodo-alquenos, y por reacción con ácidos borónicos, aplicando las condiciones de Suzuki ($\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$, tolueno, Na_2CO_3 , a reflujo), se obtienen diésteres intermedios, que por saponificación y ciclación intramolecular, conducen a los anhídridos correspondientes (Esquema 17).



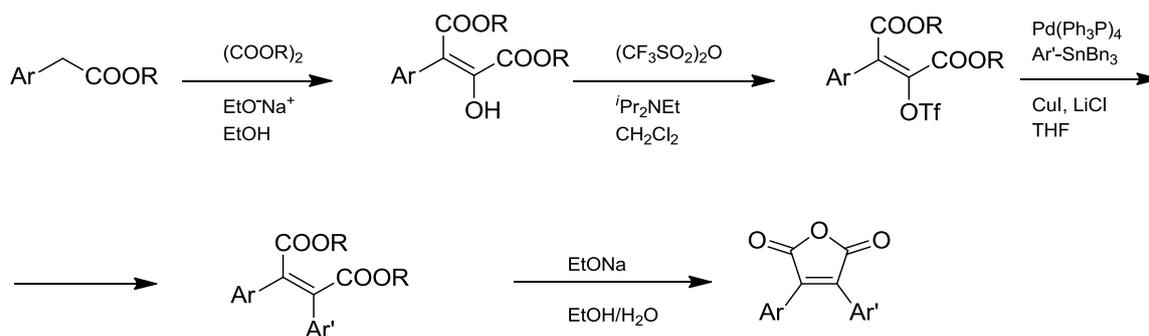
Esquema 17

Asimismo, Beccalli y colaboradores,⁸⁹ proponen una nueva ruta de tres etapas a partir de ésteres arilacéticos: a) condensación y formación de triflatos; b) arilación; c) ciclación intramolecular (Esquema 18).

⁸⁷ M. Periasamy, A. Mukkanti, D. S. Raj. *Organomet.* **2004**, *23*, 6323-6326

⁸⁸ P. Sellés. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 605-608

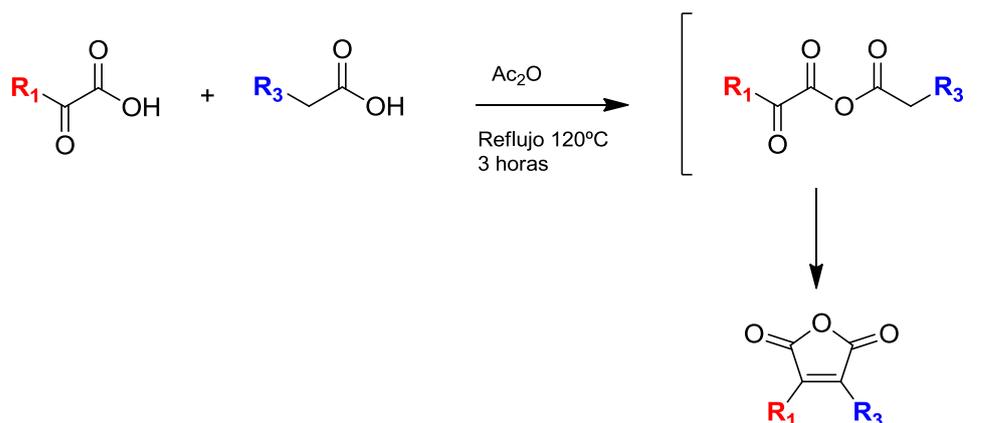
⁸⁹ E. M. Beccalli, M. L. Gelmi, A. Marchesini. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1421-1426



Esquema 18

Respecto a la estereoquímica, indicar que sólo los diésteres de configuración (*Z*) conducen a diarilanhídridos, mientras que los ésteres de configuración (*E*) permanecen sin reaccionar.

En nuestro caso se ha utilizado la condensación de ácidos derivados del glicólico, con derivados de ácidos arilacéticos en el seno de anhídrido acético (Esquema 19).^{90a-b} De esta forma se obtuvieron los anhídridos **120-124** con rendimientos que van del 29 al 85%.



- 120.** R_1 = 3,4,5-trimetoxifenilo; R_3 = 3,4-dimetoxifenilo
121. R_1 = 3,4,5-trimetoxifenilo; R_3 = 1,4-benzodioxan-6-ilo
122. R_1 = 3,4,5-trimetoxifenilo; R_3 = 3-indolilo
123. R_1 = 3-indolilo; R_3 = 3-indolilo
124. R_1 = 3,4,5-trimetoxifenilo; R_3 = *N*-(4-nitrofenil)-3-indolilo

Esquema 19

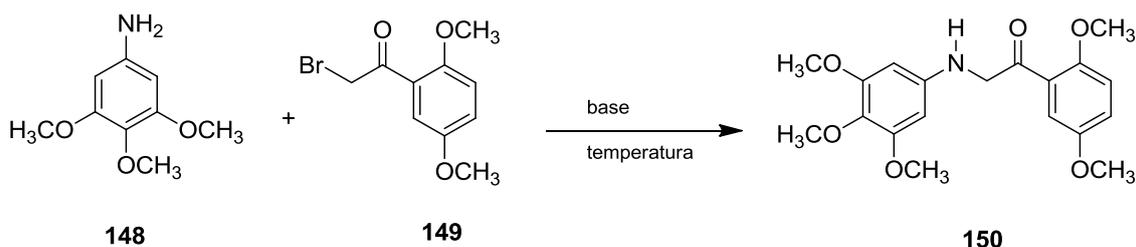
Los anhídridos **120-124** mostraron una gran estabilidad en condiciones anhidras, sin embargo en la etapa de extracción y en la de purificación por cromatografía de columna la tendencia a la hidrólisis fue alta y se obtenía mayoritariamente el correspondiente diácido. La coevaporación posterior con tolueno, en pequeñas cantidades reconduce al anhídrido por deshidratación.

⁹⁰ (a) P. B. Thale, P. N. Borose, G. S. Shnkarling. *Dalton Trans.* **2015**, 44, 13947-13954. (b) E. K. Fields, S. J. Behrend. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5165-5170

3.1.5. Preparación de maleimidias 101-110

Las maleimidias sustituidas son conocidas por sus múltiples propiedades biológicas⁹¹ como se ha indicado anteriormente y también por ser compuestos útiles en síntesis orgánica. Las maleimidias pueden prepararse por tratamiento de anhídridos maléicos con aminas seguido de deshidratación.^{92,93,94}

Otra opción consiste en la alquilación de la 3,4,5-trimetoxianilina (**148**) con el 2-bromo-2,5-dimetoxifenilacetilo (**149**). Para ello, se ensayaron distintas condiciones, cambiando la base, el disolvente o la temperatura (Esquema 20, Tabla 16).



Esquema 20

Tabla 16. Condiciones y rendimientos de la alquilación.

Entrada	Base	Disolvente	Temperatura	Rendimiento* (%)
1	K ₂ CO ₃	DMF	t. a.	38
2	K ₂ CO ₃ /KI	DMF	100 °C	74
3	K ₂ CO ₃ /KI	CH ₃ CN	t. a.	70
4	NaH	DMF	t. a.	20
5	NaH	DMF	110 °C	5
6	Et ₃ N	DMF	80 °C	77
7	Et ₃ N	DMF	t. a.	39

*Producto aislado y purificado

De los resultados de la Tabla 16, se desprende que la temperatura superior a 100 °C provoca una disminución del rendimiento de obtención de la aminocetona **150** (entrada 5). En cuanto a la base, los resultados demuestran que la Et₃N ofrece rendimientos ligeramente superiores al K₂CO₃ y mucho mejores que la utilización de NaH (entrada 6). Por lo que respecta al disolvente, los mejores rendimientos se obtienen con DMF, en comparación con el acetonitrilo. Temperaturas de reacción entre 80-100 °C proporcionan los mejores resultados (Entradas 2 y 6).

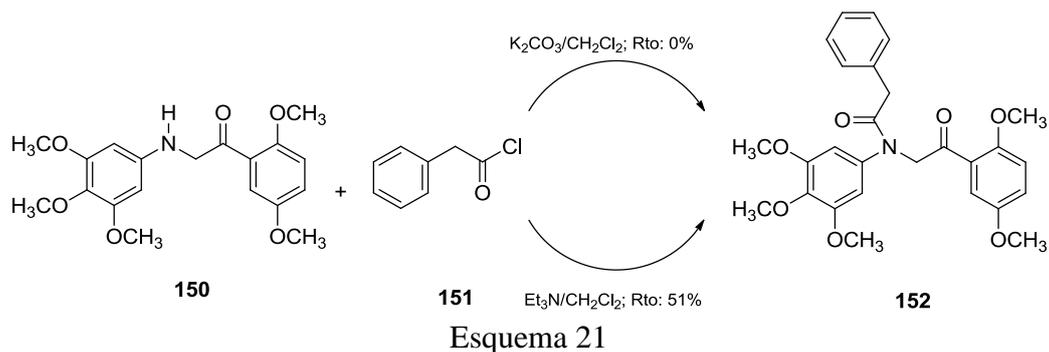
A continuación de la alquilación, la acilación de la anilina **150** con el cloruro de ácido fenilacético, conduce a la anilina terciaria **152** (Esquema 21).

⁹¹ S. P. Putri, H. Himoshita, F. Ihera, Y. Igarashi, T. Nihira. *J. Nat. Prod.* **2009**, 72, 1544-1546

⁹² M. P. Cava, A. A. Deana, K. Muth, M. J. Mitchell. *Org. Synth. Coll.*, **1973**, Vol. 5 p. 944-951

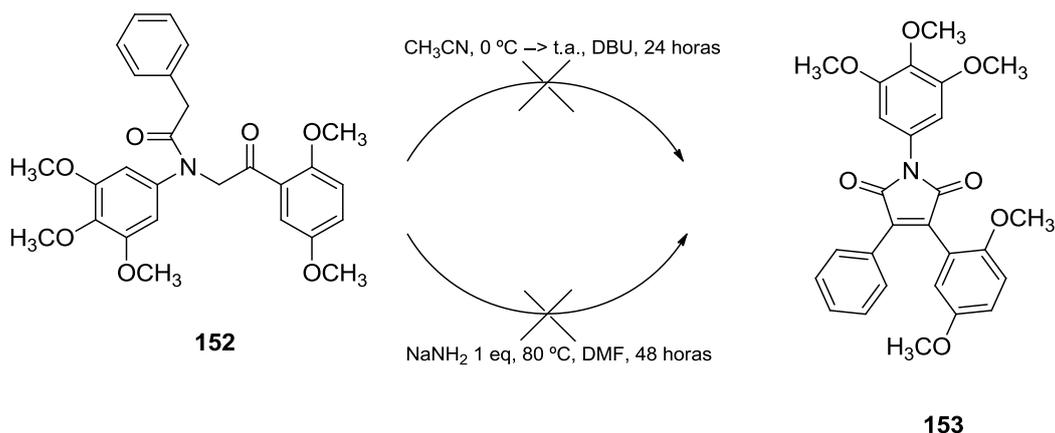
⁹³ Y. Icikawa, A. Nagenava, M. Isabe. *Synlett* **1993**, 737-738

⁹⁴ A. S. Kalgutker, B. C. Crews, L. J. Marmett. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 1692-1703



El cloruro del ácido fenilacético (**151**) se preparó *in situ* por tratamiento del ácido correspondiente con cloruro de tionilo (SOCl₂) en el seno de tolueno a reflujo. A continuación, y tras la eliminación del tolueno y del exceso de cloruro de tionilo, se le adiciona la aminocetona **150** en diclorometano. A la mezcla se le añade una base para captar el ácido clorhídrico formado, siendo la trietilamina la que permite, en este caso, los mejores rendimientos de formación de **152**. Simplemente indicar, que el exceso de K₂CO₃ requerido, lleva a problemas de insolubilidad, efecto que no se produce al usar la trietilamina como base.

Una vez obtenido **152**, se intentó por distintos métodos la obtención de la maleimida **153** (Esquema 22).



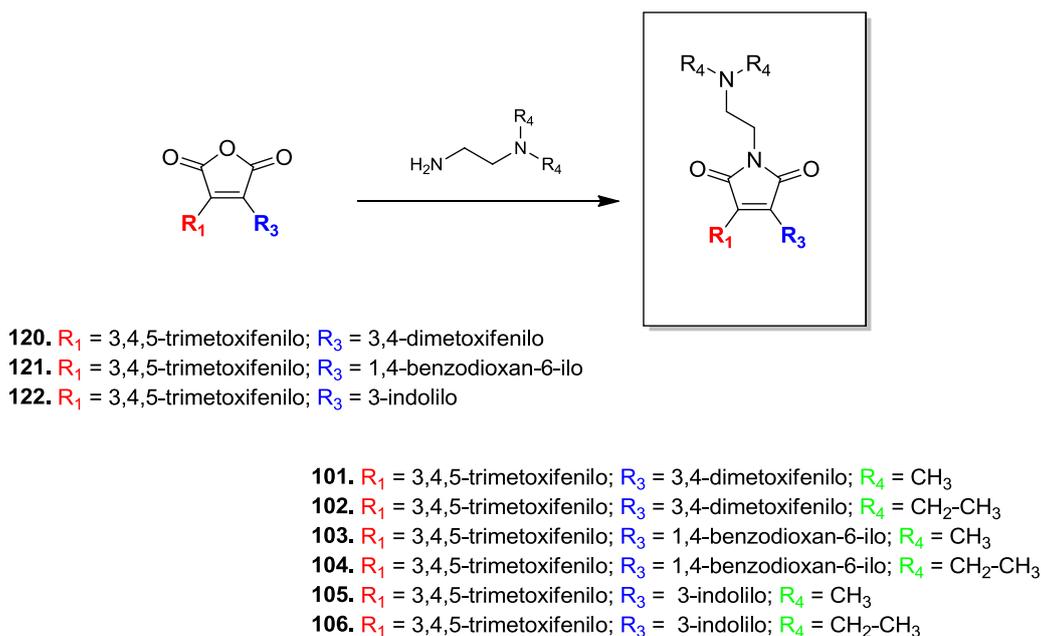
En ningún caso se detectó la presencia de la maleimida **153** deseada. La falta de reactividad podría atribuirse a la presencia del grupo 3,4,5-trimetoxifenilo, puesto que se hallan descritos procedimientos para la formación de -NH,⁹⁵ *N*-alquilmaleimid^{96a-b} y *N*-arilmaleimid⁹⁷ con éxito.

Los anhídridos 3,4-diarilmaleicos **120-122**, por tratamiento con un exceso de amoníaco y/o de aminas primarias conducen a las maleimid⁹⁵ **101-106** con rendimientos que van del 11 al 85% (Esquema 23).

⁹⁵ K. J. Kim, M. J. Choi, J. S. Shin, M. Kim, H. E. Choi, S. M. Kang, J. H. Jim, K. T. Lee, J. Y. Lee. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 1958-1962

⁹⁶ (a) Y. Kanaoke, M. Machida, Y. Ban, T. Sekina. *Chem. Pharm. Bull.* **1967**, *15*, 1738-1742. (b) K. C.Tson, R. J. Barnett, A. Seligman. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4613-4615

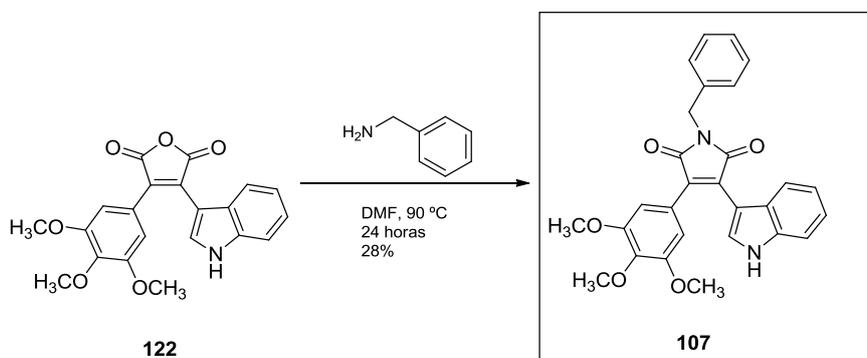
⁹⁷ M. Pal, N. K. Swamy, P. S. Hameed, S. Padakanti, K. R. Yeleswarapu. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3987-3997



Esquema 23

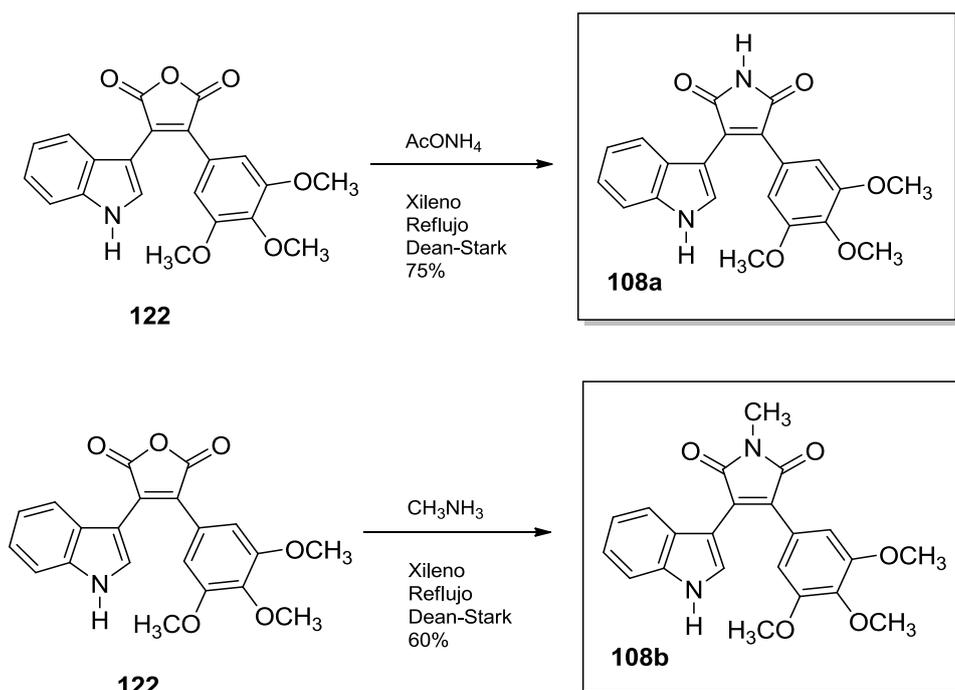
De los resultados se desprende una mayor reactividad de los anhídridos con la *N,N*-dietilaminoetilamina que con la *N,N*-dimetilaminoetilamina, este efecto aparece más marcado en el caso del anhídrido **120** y menos con el **121**, probablemente debido a la mayor solubilidad de la dietilaminoetilamina en disolventes orgánicos.

Con el fin de introducir cierta lipofilia, se preparó la imida-*N*-benzilada **107** a partir del anhídrido **122** y un exceso de benzilamina en un 28% de rendimiento (Esquema 24).



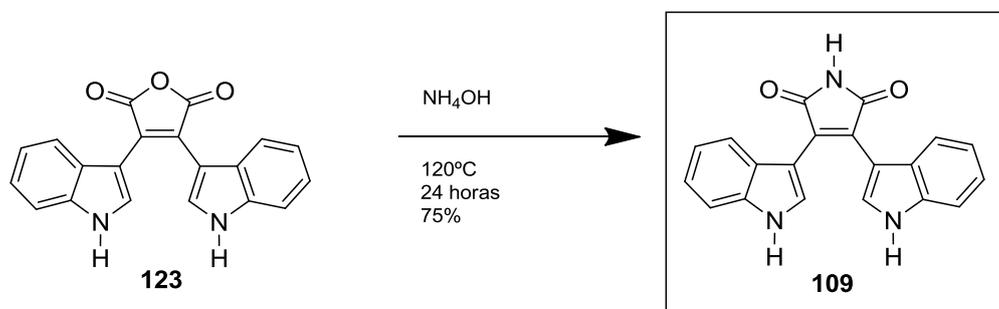
Esquema 24

Asimismo, y para variar el balance lipofilia/hidrofilia, se preparó la maleimida **108a** sin sustituyente en el átomo de nitrógeno imídico. Dicha maleimida se obtiene por tratamiento del anhídrido **122** con exceso de acetato de amonio a reflujo de xileno, eliminando el agua formada mediante la incorporación de un sistema Dean-Stark, con un rendimiento del 75%. Mientras que el tratamiento del anhídrido **122** con exceso de metilamina conduce al derivado *N*-metilado **108b** con rendimiento del 60%. (Esquema 25).



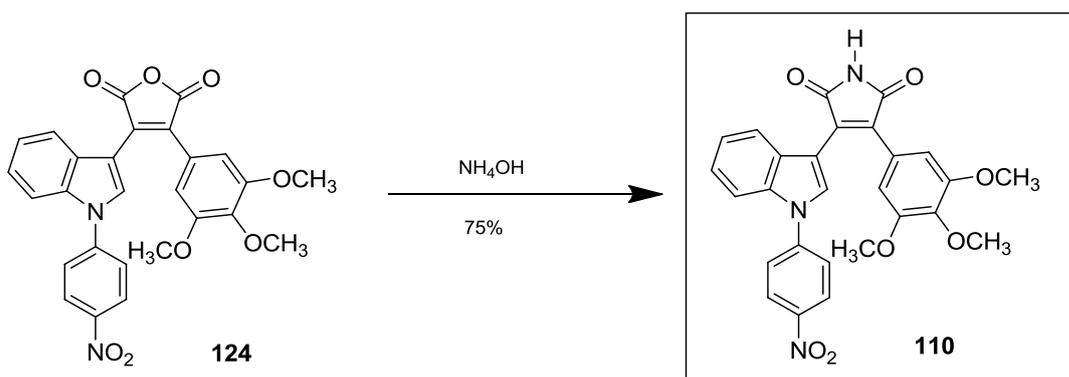
Esquema 25

Paralelamente, el tratamiento del anhídrido **123** con un exceso de amoníaco líquido conduce a la maleimida simétrica **109** en un rendimiento del 75% (Esquema 26).



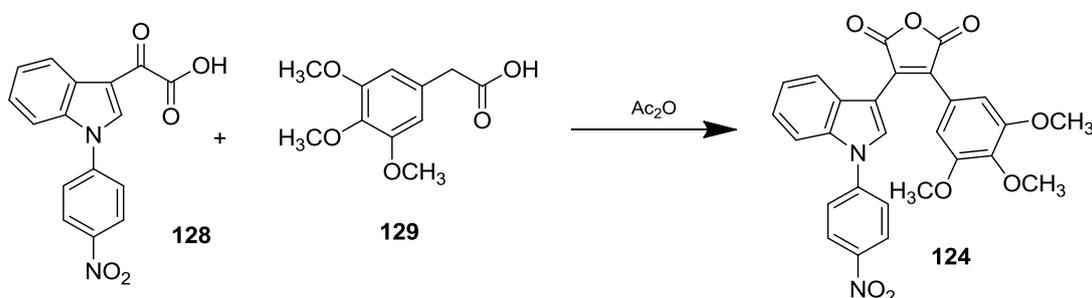
Esquema 26

La maleimida **110** se ha preparado análogamente a la imida **109** por tratamiento del anhídrido **124** con un exceso de amoníaco líquido, en un rendimiento del 75% (Esquema 27).



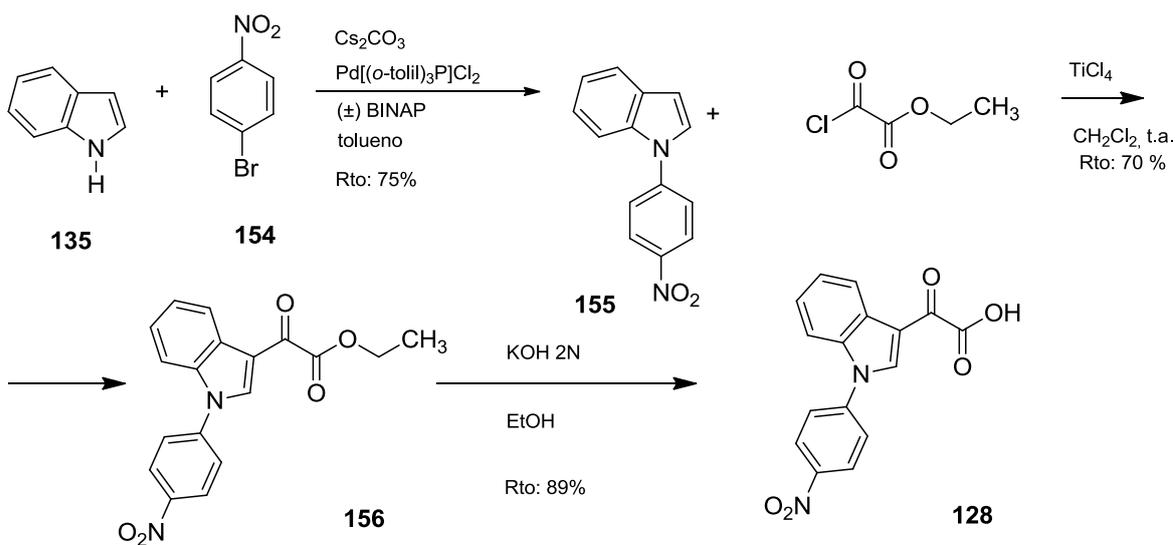
Esquema 27

La preparación del anhídrido **124**, se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente en esta memoria. Concretamente, se trató el ácido **128** con el ácido 3,4,5-trimetoxifenilacético **129**, asequible comercialmente, en el seno de anhídrido acético (Esquema 28).



Esquema 28

El ácido **128** empleado anteriormente se preparó a partir del indol, en tres etapas, como se indica en el siguiente Esquema 29.



Esquema 29

El *N*-(4-nitrofenil)indol **155** se ha preparado de acuerdo al método puesto a punto previamente en nuestro laboratorio.⁹⁸ Se trata de la arilación del indol con el 4-bromonitrobenzoceno en condiciones de *cross-coupling*, catalizada por Pd. Los rendimientos de este procedimiento en general son altos, y resulta fácil el aislamiento de los productos obtenidos de la mezcla de reacción.

Posteriormente, se lleva a cabo la acilación de la posición 3 del indol,⁹⁹ siguiendo las condiciones clásicas de Friedel-Crafts con rendimientos prácticamente cuantitativos (99%). La hidrólisis del éster etílico **156** se llevó a cabo empleando hidróxido potásico 2N en el seno de etanol (8:2), con un rendimiento del 89%.

3.1.6. Preparación de *N*-glicosilindoles

La mayoría de los indolcarbazoles de origen natural derivados de la *rebecamicina* y otros poseen, en su estructura, dos componentes:

- un aglicón indólico o de tipo indolcarbazol
- uno o más azúcares unidos al átomo de nitrógeno indólico.^{100a-b}

En el caso de la *rebecamicina*, el azúcar es 4-*O*-metil-β-*D*-glucosa (Figura 26), mientras que la *estaurosporina* presenta un derivado de la L-ramnosa. Recientemente, se han descrito algunos genes implicados en la biosíntesis de la parte glucídica de estos dos indolcarbazoles.¹⁰¹

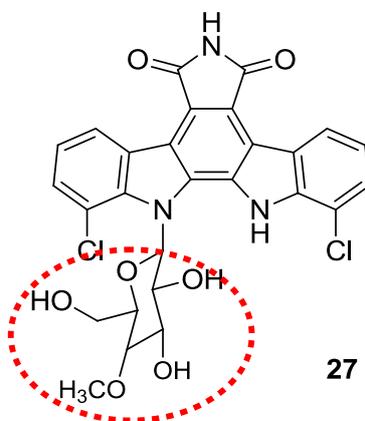


Figura 26. Azúcar 4-*O*-metil-β-*D*-glucosa de la *rebecamicina*

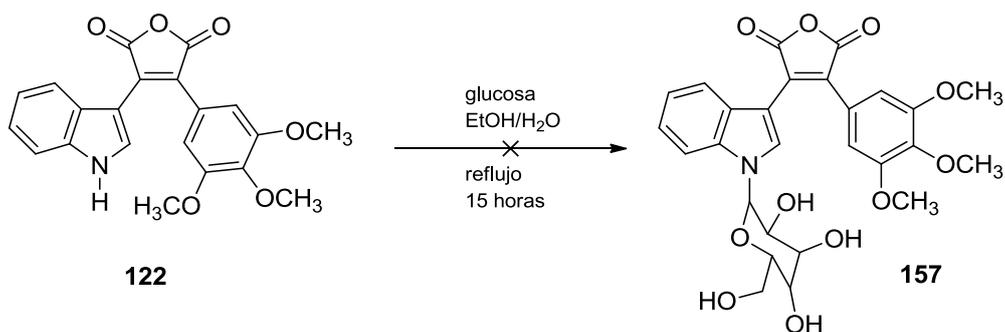
En nuestro caso, se trató de llevar a cabo la *N*-glicosilación del anhídrido intermedio (**122**) directamente con glucosa en una mezcla de etanol/agua (1:1), a reflujo durante 15 horas, pero no se obtuvo el producto deseado **157** (Esquema 30).

⁹⁸ M. Romero, Y. Harrak, J. Basset, L. Ginet, P. Constans, M. D. Pujol. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9010-9016

⁹⁹ D. M. Ketcha, G. W. Gribble. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2224-2228

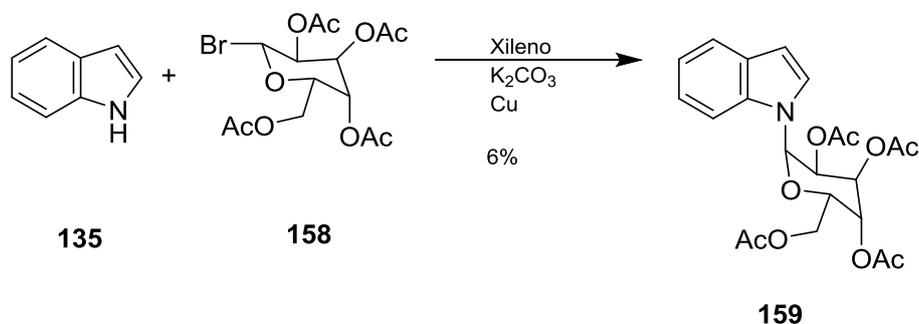
¹⁰⁰ (a) J. A. Bush. *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 668-674. (b) M. Prudhomme. *Staurosporines and Structurally Related Indolcarbazoles as Antitumor Agents in Anticancer agents from Natural Products*. 2ª Edición. Eds. G. M. Gregg, D. G. I. Kingston, D. J. Newman. CRC Press. **2012**, 647-670

¹⁰¹ B. A. Fernández. PCT/ES 2002/000492



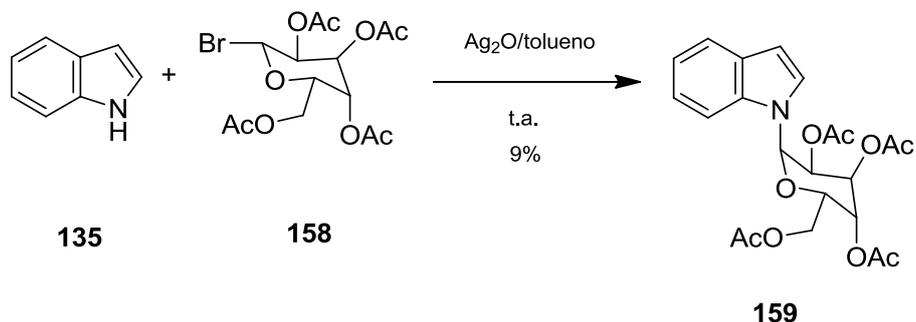
Esquema 30

Asimismo, siguiendo los procedimientos descritos en la preparación de análogos de la *rebecamicina*, se intentó el tratamiento del indol con el bromuro de tetracetilglucosa en medio básico, con catálisis de cobre en el seno de xileno y se obtuvo el indol glicosilado **159** en un 6% de rendimiento (Esquema 31).



Esquema 31

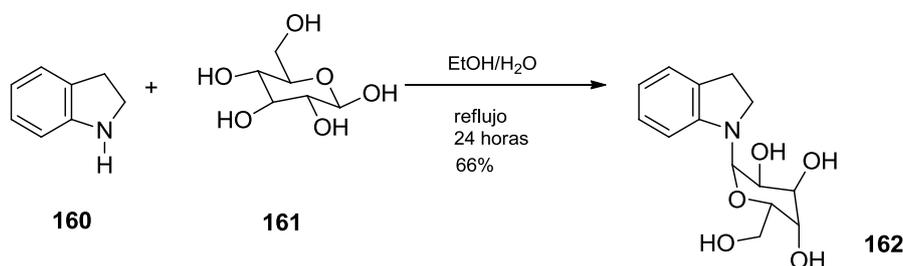
La baja reactividad, en las condiciones aplicadas anteriormente, nos condujo a considerar el tratamiento del indol con el bromuro de tetracetilglucosa empleando óxido de plata a temperatura ambiente, que permitió obtener el compuesto deseado con rendimientos del 9% (Esquema 32). La modificación de la temperatura o de las cantidades de reactivo no condujo a un mejor rendimiento.



Esquema 32

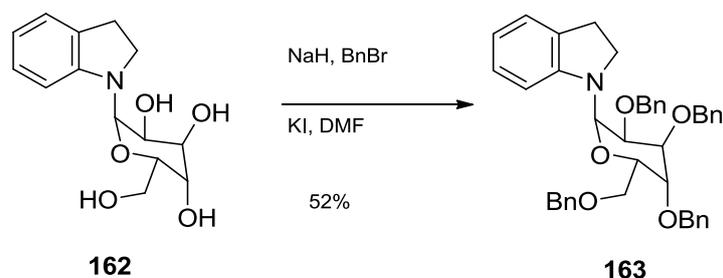
Los resultados de los procedimientos con los que se inició este apartado de glicosilación directa del núcleo indólico, lleva a considerar otras opciones como la *N*-glicosilación de

la indolina **160** con la glucosa que permitió aislar **162** en un 66% de rendimiento (Esquema 33).¹⁰²



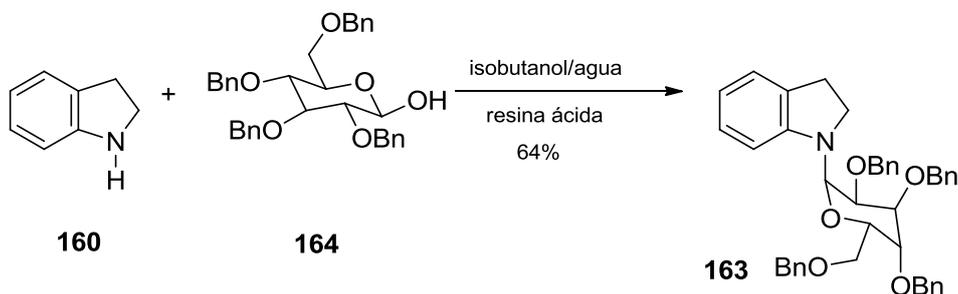
Esquema 33

A continuación, se procedió a la benzilación del derivado glicosilado con el bromuro de benzilo, en el seno de DMF en presencia de NaH y con una cantidad catalítica de KI (Esquema 34).



Esquema 34

Paralelamente, se llevó a cabo la glicosilación de la indolina (**160**) con la glucosa tetrabenzilada en el seno de isobutanol:H₂O 1:1, en presencia de resina ácida (Amberlyst-15®)¹⁰³ (Esquema 35).



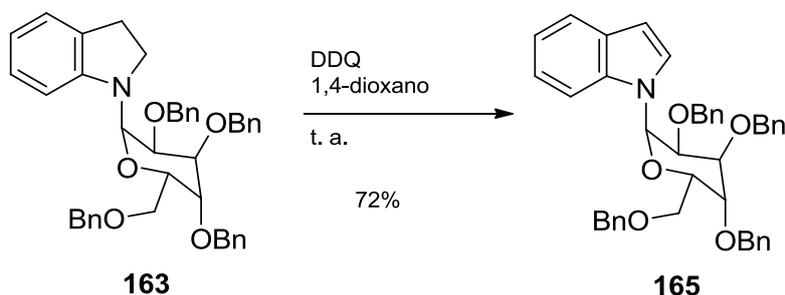
Esquema 35

La protección de los grupos hidroxilo, es necesaria para llevar a cabo la oxidación del anillo de indolina (Esquema 36). La oxidación del dihidroindol **163** al indol **165**, se

¹⁰² C. H. Yao, J. S. Song, C. T. Chen, T. K. Yeh, M. S. Hung, C. C. Chang, Y. W. Liu, M. C. Yuan, C. J. Hsieh, C. Y. Huang, M. H. Wang, J. C. Lee. *J. Med. Chem.* **2001**, *54*, 166-178

¹⁰³ R. Pal, T. Sarkar, S. Khasmabis. *Arkivoc* **2012**, 570-609

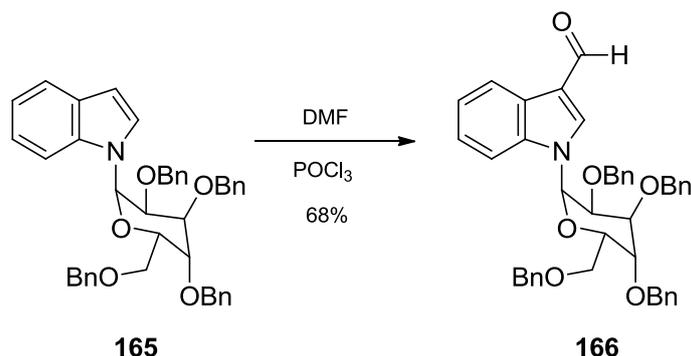
llevó a cabo con DDQ (2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona) a temperatura ambiente, obteniéndose el producto deseado en un 72% de rendimiento.



Esquema 36

El DDQ es un conocido oxidante, útil para la deshidrogenación de alcoholes, fenoles y acetonas.^{104a-d}

Posteriormente, se preparó el 1-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- β -*D*-glucopiranosil)indol-3-carbaldehído, a partir del núcleo indólico, por tratamiento con POCl_3 en el seno de DMF bajo las condiciones de la reacción de Vilsmeier-Haack (Esquema 37).

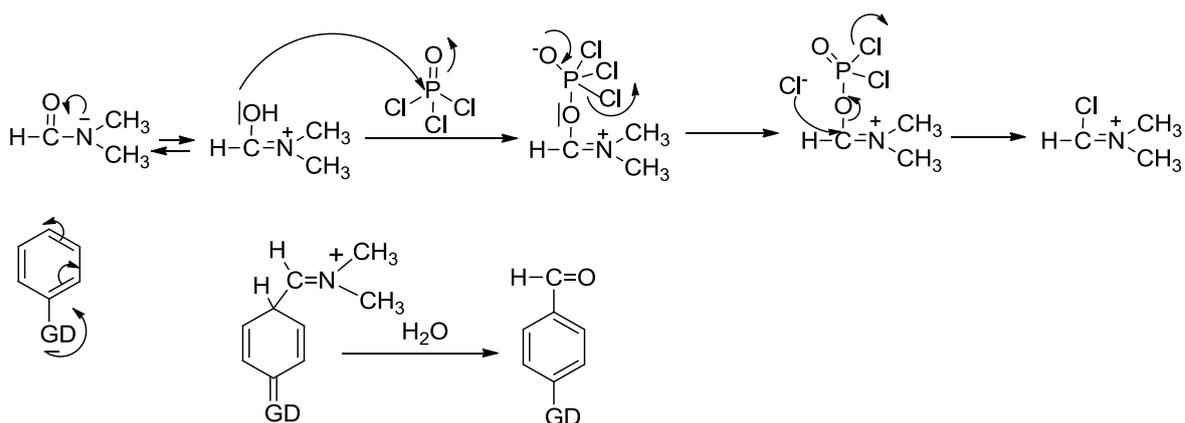


Esquema 37

La reacción de Vilsmeier-Haack es una reacción muy utilizada para la conversión de núcleos aromáticos ricos electrónicamente en arilaldehídos, usando DMF como fuente de carbono y POCl_3 como fuente de ácido clorhídrico. Ambos reactivos forman la sal de iminio intermedio, clave de la reacción (Esquema 38).^{105a-b}

¹⁰⁴ (a) H. D. Beker. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 982-989. (b) Y. Zhang, C. J. Li. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4242-4243. (c) M. King, N. K. Mishra, J. Park, S. Han, Y. Shin, S. Sharma, Y. Lee, E. K. Lee, J. H. Kwak, I. S. Kim. *Chem. Comm.* **2014**, *50*, 14249-14252. (d) Q. Zhao, C. X. Zhuo, S. L. You. *RSC-Advances*. **2014**, *4*, 10875-10878

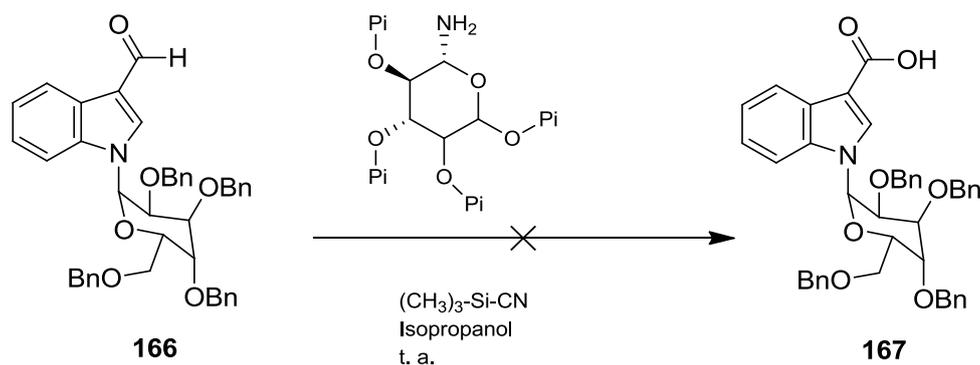
¹⁰⁵ (a) A. Vilsmeier, A. Haack. *Ber. Chem. Ges.* **1927**, *60*, 119-122. (b) S. Ushijima, H. Togo. *Synlett* **2010**, 1067-1070



GD = Grupo Dador

Esquema 38

A continuación, se procedió a la conversión del arilaldehído **166** en el ácido correspondiente con trimetilsiliciano, en presencia de *N*-(2,3,4,6-tetra-*O*-pinaloil-*D*-glicopiranosil)amina de acuerdo al procedimiento descrito por Zhou y colaboradores (Esquema 39).¹⁰⁶



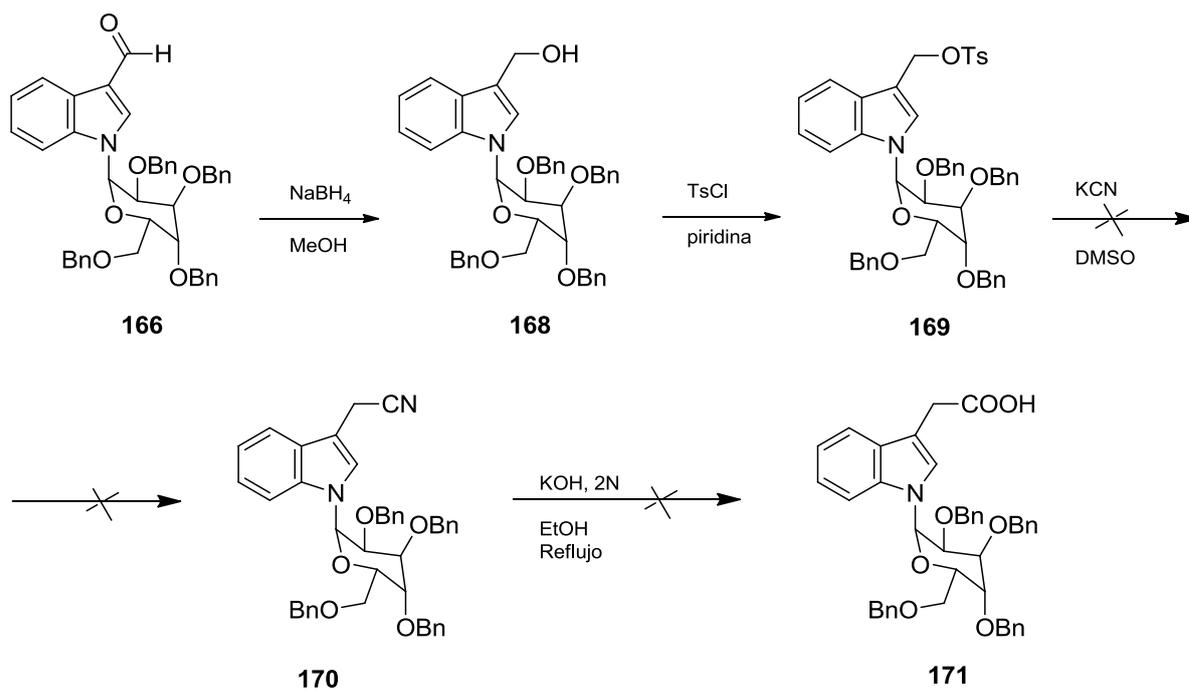
Esquema 39

En nuestro caso, esta estrategia sintética, no condujo a la obtención del ácido **167**. Se aprecian problemas de solubilidad que podrían ser la causa de la falta de reactividad del aldehído **166**.

También se intentó la transformación clásica de aldehídos a ácidos arilacéticos, que implica las siguientes etapas: a) la reducción del aldehído a alcohol, b) conversión del alcohol en un buen grupo saliente (halogenuros o tosilatos), c) sustitución por nitrilo, d) hidrólisis del nitrilo a ácido carboxílico (Esquema 40).¹⁰⁷

¹⁰⁶ G. B. Zhou, P. F. Zhang, Y. J. Pan. *Tetrahedron* **2005**, *65*, 5671-5677

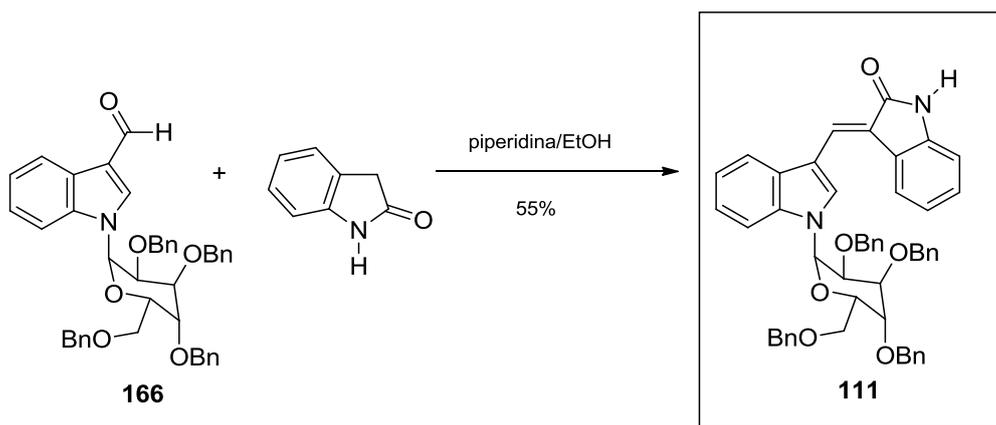
¹⁰⁷ Y. Harrak, G. Rosell, G. Daidome, S. Plescia, S. Schillaci, M. D. Pujol. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 4876-4890



Esquema 40

Aunque fue posible la preparación del alcohol y del tosilato correspondiente, los rendimientos no excesivamente altos no permitieron obtener ni el nitrilo **170**, ni el ácido esperado **171**. Por lo que respecta a este trabajo, la síntesis se detuvo en este punto, y actualmente en nuestro grupo de trabajo se intenta completar esta ruta.

Una parte del aldehído **166**, se reservó para la preparación de la arilmetilendolinona **111** (Esquema 41). Para ello, se trata el aldehído **166** con el oxiindol en condiciones de condensación de Knoevenagel.



Esquema 41

La condensación en condiciones clásicas se lleva a cabo en el seno de etanol, en presencia de piperidina, en cantidad catalítica.

Hace tiempo, se constató que las indolinonas sustituidas, presentaban actividades terapéuticas de interés.^{108a-b} Recientemente, se han encontrado diferentes compuestos que contienen el núcleo de indolinona, y que muestran propiedades antitumorales por inhibición de quinasas.^{109a-c} Estas fueron las razones que nos llevaron a la síntesis de **111**.

Además, en este momento, compuestos relacionados preparados en la tesis doctoral de N. Mur,^{110a-b} presentaron una inesperada marcada actividad antitumoral por inhibición de K-Ras.

3.2. Preparación de los 7-azaindoles 112-119

Indoles, azaindoles, indazoles y benzimidazoles, son núcleos de gran interés tanto en la química farmacéutica, como en la química orgánica en general.¹¹¹

Los azaindoles y sus derivados, exhiben un significativo aspecto de actividad biológica, y a menudo, forman parte de estructuras de nuevos agentes terapéuticos.^{112a-b,113}

Los cuatro posibles azaindoles procedentes de la fusión de los núcleos de piridina y pirrol (4-azaindol, 5-azaindol, 6-azaindol y 7-azaindol) mediante enlaces C-C, poseen las características necesarias para ser excelentes bioisómeros del indol o de la purina en diversas familias de fármacos (Figura 27).

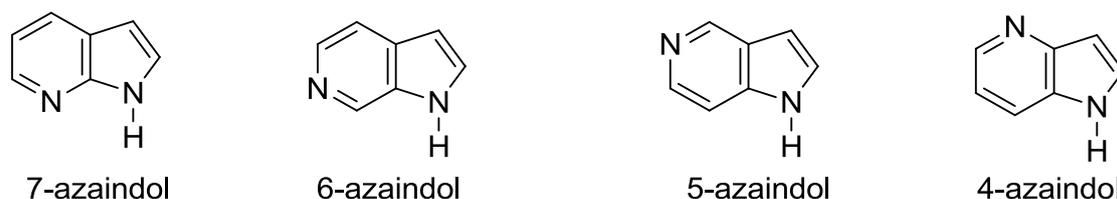


Figura 27. Núcleos de azaindol

Estos cuatro núcleos respecto al indol y/o purina, se diferencian en la sustitución de un fragmento CH (sp²) por un átomo de nitrógeno (sp²) y viceversa.

¹⁰⁸ (a) S. Pendeya, S. Smitha, M. Jyoti, S. K. Sridher. *Acta Pharmac.* **2005**, *55*, 24-46. (b) A. Andreani, M. Granaiola, A. Locatelli, R. Morigi, M. Rambaldi, L. Varoli, F. Dala, C. Prata, T. L. Nguyen, R. Bai. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *64*, 603-612

¹⁰⁹ (a) L. Zhang, T. Yang, X. Xie, G. Liu. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 2937-2942. (b) H. C. Wang, A. D. Jagtap, P. T. Chang, J. R. Liu, C. P. Liu, H. W. Tseng, G. S. Chen, J. W. Chern. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *84*, 312-334. (c) C. R. Prakash, S. Roja. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2012**, *12*, 98-119

¹¹⁰ (a) N. Mur. *Tesis Doctoral* "Diseny i síntesi de nous compostos de naturalesa heterociclica amb potencial activitat anticancerígena. Síntesi de nous inhibidors CDKs" Universitat de Barcelona **2011**. (b) N. Mur, M. D. Pujol. Resultados de actividad llevados a cabo en los laboratorios Lilly. Resultados de actividad llevados a cabo en los laboratorios Lilly no publicados

¹¹¹ J. L. Henderson, S. L. Buchwald. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4442-4445

¹¹² (a) C. Chaulet, C. Croix, A. Alagille, S. Normand, A. Delwail, L. Favot, J. C. Lecron, M. C. Viaud-Massuard. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 1019-1022. (b) D. A. Sandham, C. Adcock, K. Bala, L. Barker, G. Dubois, D. Budd, B. Cox, R. A. Fairhurst, M. Furegati, C. Leblanc, J. Manini, R. Profit, J. Reilly, R. Stringer, A. Schmidt, K. L. Turner, S. J. Watson, J. Willis, G. Williams, C. Wilson. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4794-4798

¹¹³ A. Carbone, M. Pennati, B. Parrino, A. Lopergolo, P. Barraja, A. Montalbano, V. Spano, S. Sbarra, V. Doldi, M. De Cesare, G. Cirrincione, P. Diana, N. J. Zaffaroni. *Med. Chem.* **2013**, *56*, 7060-7072

Rara es la presencia del núcleo de azaindol en compuestos naturales (*Variolina B*, *Grosularinas 1 y 2*, y *Neocriptolefina*)¹¹⁴ (Figura 28), mientras que forma parte de multitud de análogos sintéticos de productos antitumorales como la *rebecamicina*¹¹⁵ y la *elipticina*, entre otros.¹¹⁶

Compuestos naturales:

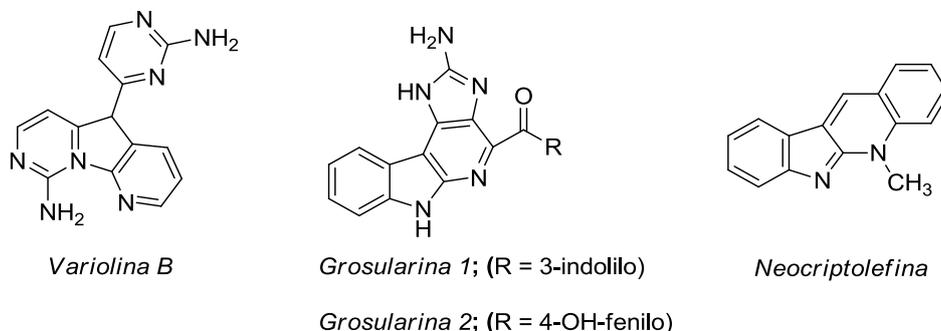


Figura 28. Azaindoles en compuestos naturales

También forma parte del núcleo estructural de compuestos de síntesis derivados de productos naturales como la *diazarebecamicina* y la *5-azaelipticina* (Figura 29):

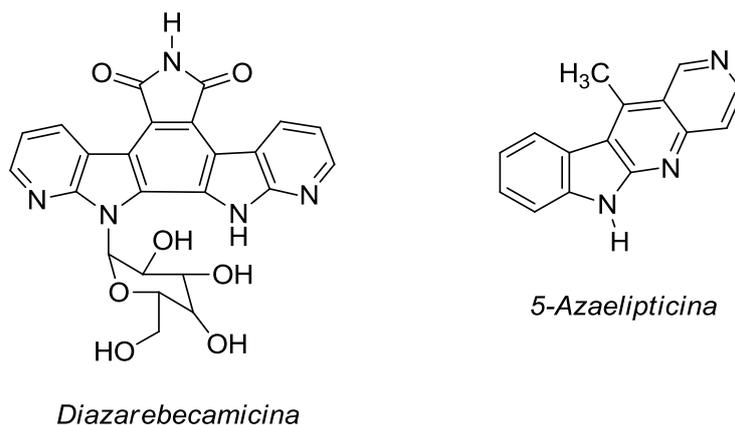


Figura 29. Derivados de compuestos naturales

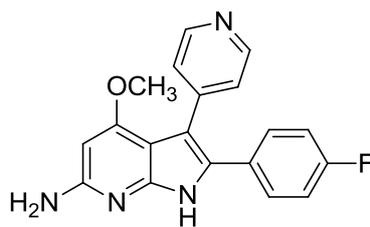
Asimismo forma parte de un gran número de compuestos sintéticos (Figura 30):¹¹⁷

¹¹⁴ S. R. Walker, E. J. Carter, B. C. Huff, J. C. Morris. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3080-3098

¹¹⁵ M. Prudhomme. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 123-140

¹¹⁶ X. Lu, J. L. Petersen, K. K. Wang. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5412-5415

¹¹⁷ J. R. Henry, K. C. Rupert, J. H. Dodd, I. J. Turchi, S. A. Wadsworth, D. E. Cavender, B. Fahmy, G. C. Olini, J. E. Davis, J. L. Pellegrino-Gensey, P. H. Schafer, J. J. Siekierka. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4196-4198



RWJ-68354

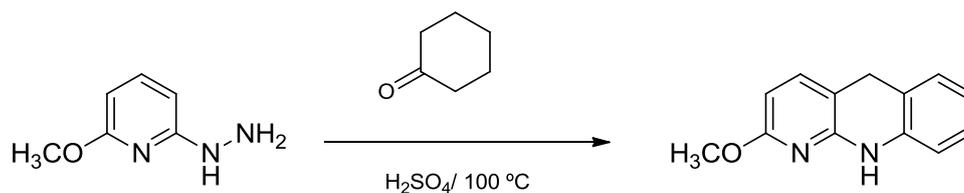
Figura 30. Compuestos que presentan el núcleo de 7-azaindol en su estructura

En el estudio de azaindoles, el núcleo de 5-azaindol fue el primero en ser estudiado debido a su proximidad estructural con los 5-hidroxindoles, núcleos de compuestos relacionados con la *serotonina*, *melatonina* y otros implicados en el sistema serotoninérgico. Sin embargo, el que más ha conmovido a los investigadores ha sido el núcleo 7-azaindol (SciFinder 2015, 1886 entradas). El núcleo de 7-azaindol, aparece en multitud de compuestos con distintos tipos de actividad biológica.^{118a-b}

Sin duda, en este trabajo, se pretende la preparación de 7-azaindoles como intermedios para la síntesis de nuevos agentes con potencial actividad inhibidora de CDKs. Se espera que el átomo de nitrógeno de la posición 7 del núcleo azaindol aumente la interacción con el lugar de unión del centro activo del ATP.¹¹⁹

3.2.1. Preparación de 7-azaindoles a partir de piridinas (II)

Un método clásico aplicado para la preparación de azaindoles, lo constituye la reacción de Fischer a partir de derivados piridínicos.^{120a-b} No obstante, en la mayoría de los casos, los resultados no son los deseados debido al carácter deficiente electrónicamente del anillo de piridina, para la transposición sigmatrópica [3,3] de la etapa de heterociclación (Esquema 42).



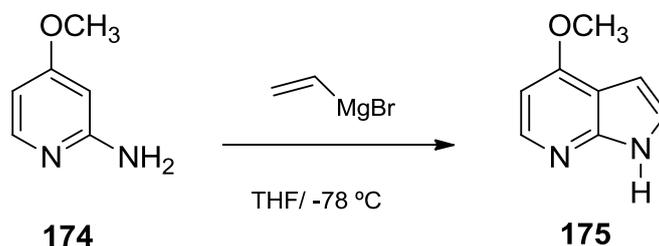
Esquema 42

¹¹⁸ (a) J- Y. Mérour, S. Rantier, F. Suzenet, B. Joseph. *Tetrahedron* **2013**, 69, 4767-4834. (b) J. J. Li. *Indoles, oxindoles, and azaindoles. In Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery. John Wiley and Sons Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2013*, 54-118

¹¹⁹ F. Zuccotto, E. Ardini, E. Casale, M. T. Angiolini. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 2681-2694

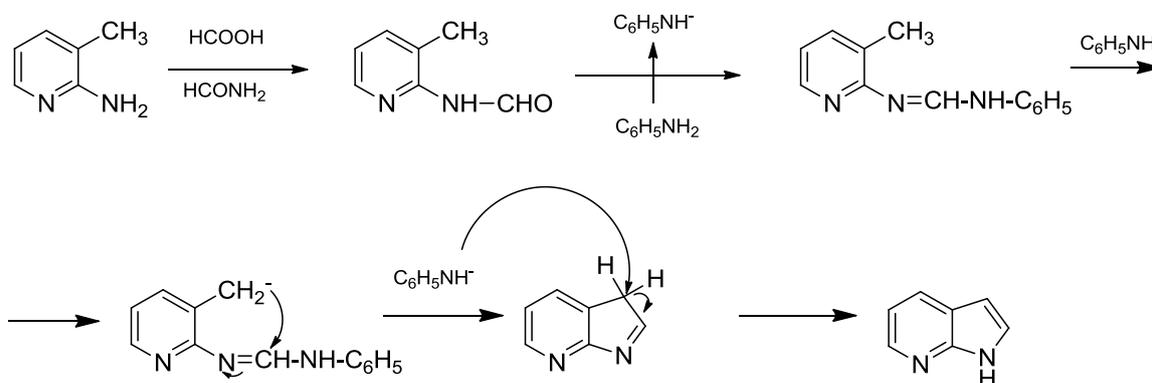
¹²⁰ (a) M. Jeanty, J. Blu, F. Suzenet, G. Guillaumet. *Org. Lett.* **2009**, 11, 5142-5145. (b) M. J. Martini, M. L. Trudell, H. D. Aranzo, M. S. Allen, A. J. Laloggia, L. Deng, C. A. Schultz, Y. C. Tan, Y. Bi, K. Naraymen, L. Durn, K. F. Koelher, P. Skolnick, J. M. Cook. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 4105-4112

A partir de aminopiridinas, las condiciones de la reacción de Bartoli, empleando un exceso de bromuro de vinilmagnesio tampoco permitió la preparación de 7-azaindoles.¹²¹



Esquema 43

El método puesto a punto por Lorenz y colaboradores, si que permite la preparación de 7-azaindoles.¹²²



Esquema 44

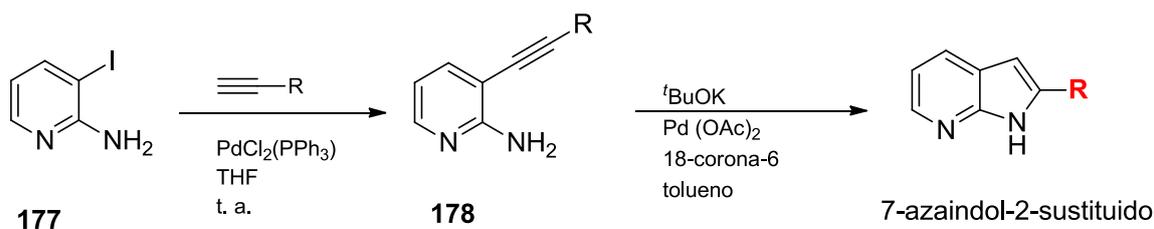
También se han descrito procedimientos para la preparación de 7-azaindoles que implican el empleo de catálisis de complejos de paladio (Pd), como el caso que se expone a continuación a partir de 2-amino-3-iodopiridina, descrito por Mattos y colaboradores.¹²³

En este caso, se requieren dos etapas para la obtención de 7-azaindoles sustituidos en la posición 2 (Esquema 45) con excelentes rendimientos (81-94%). La primera etapa se lleva a cabo bajo condiciones de la reacción de Sonogashira, catalizada por paladio (Pd), mientras que la segunda etapa, consiste en la ciclación, en medio básico en condiciones clásicas, que conduce al sistema heterocíclico esperado.

¹²¹ Z. Zhang, Z. Yang, N. A. Meanwell. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2345-2347

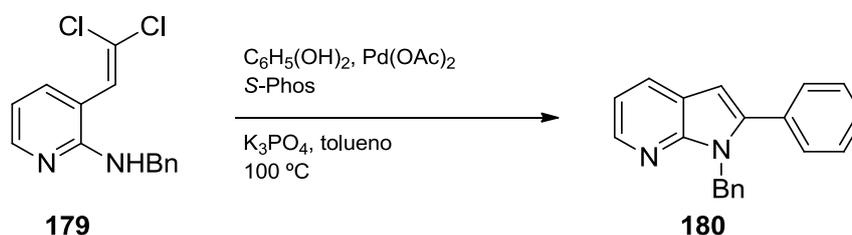
¹²² R. R. Lorenz, F. Tullar, F. Koelsch, s. Archer. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 2531-2533

¹²³ M. C. Mattos, S. Alatorre-Santamaria, V. Gotor-Fernández, V. Gotor. *Synthesis* **2007**, 2149-2152



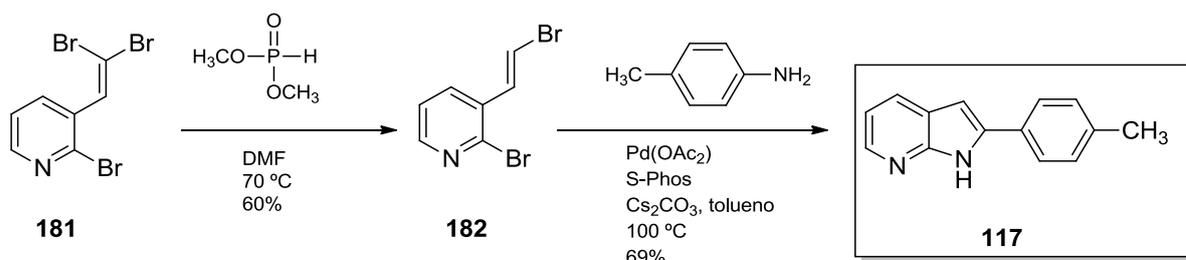
Esquema 45

Asimismo, con el uso de un catalizador de paladio, se llevó a cabo la ciclación intramolecular de 3-(2,2-diclorovinil)-2-benzilaminopiridina, siguiendo las condiciones de la reacción de Suzuki.¹²⁴



Esquema 46

A partir de dihalogenovinilpiridinas y por condensación con arilos adecuadamente sustituidos, empleando Pd(OAc)_2 como catalizador, Cs_2CO_3 como base, y una fosfina como ligando¹²⁵ (Esquema 47) se obtienen 1-aryl-7-azaindoles con rendimientos aceptables.



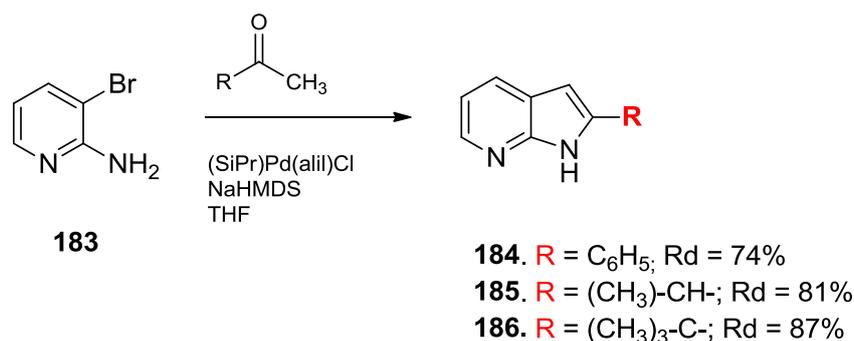
Esquema 47

Por otro lado, Spergel y colaboradores,¹²⁶ consiguieron la preparación de 2-aryl y 2-alkil-7-azaindoles, a partir de 2-amino-3-bromopiridina, aplicando condiciones de la reacción de Reissert modificadas. Se utilizó el catalizador de Nolan (SiPr) $\text{Pd}(\text{alil})\text{Cl}$ en THF y se obtuvieron los productos deseados, con rendimientos que van del 51 al 94% (Esquema 48).

¹²⁴ Y. Fang, J. Yuen, M. Lantens. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5152-5160

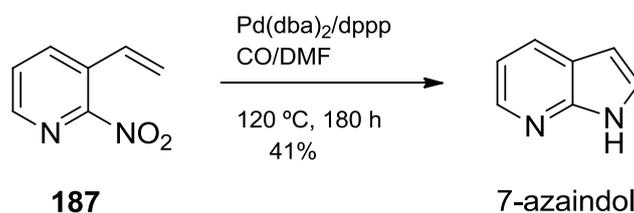
¹²⁵ K. Fujita, S. Fukamachi, H. Konishi, *Heterocycles* **2008**, 75, 2735-2744

¹²⁶ S. H. Spergel, D. R. Okoro, W. Pitts. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5316-5319



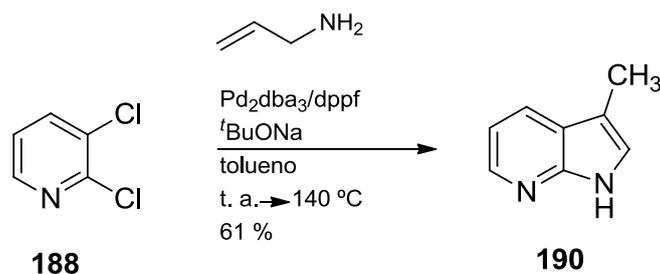
Esquema 48

El paladio cataliza la carbonilación reductora de alquénitropiridinas, para la obtención de 7-azapiridinas (Esquema 49).^{127a-c}



Esquema 49

La 2,3-dicloropiridina, por tratamiento con la alilamina, siguiendo las condiciones de la reacción de Heck, en una sola etapa, conduce a la 3-metil-7-azaindol en rendimientos aceptables (Esquema 50).¹²⁸



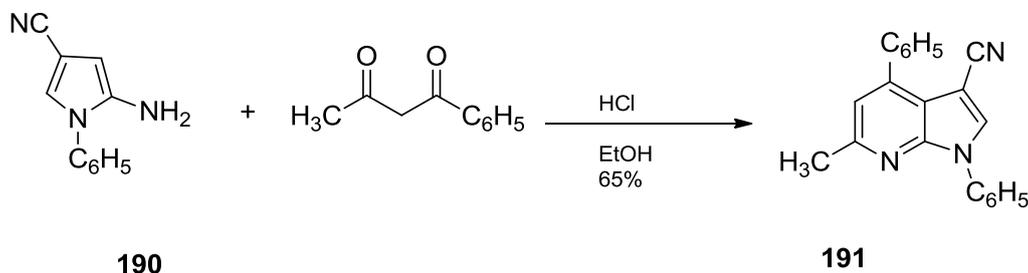
Esquema 50

¹²⁷ (a) C. A. Dacko, N. C. Akhmedov, B. C. G. Söderberg. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2775-2783. (b) B. C. G. Söderberg, S. R. Banini, M. R. Turner, A. R. Minter, A. K. Arrington. *Synthesis* **2008**, 903-912. (c) R. W. Clawson, R. E. Deavers, N. G. Akhmedov, B. C. G. Söderberg. *Tetrahedron* **2006**, 10829-10834

¹²⁸ T. Jensen, H. Pedersen, B. Bang-Andersen, R. Madsen, M. Jörgensen. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 888-890

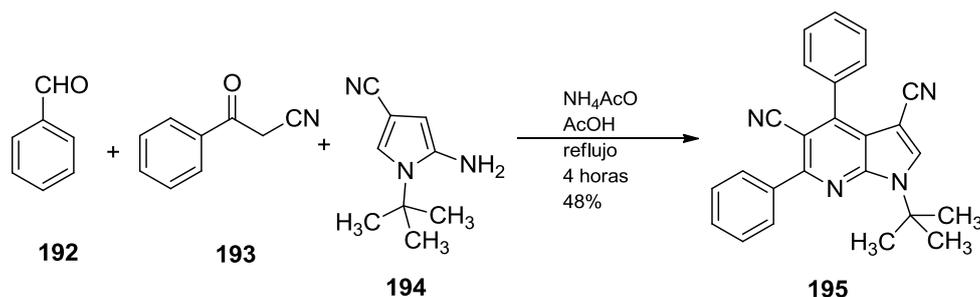
3.2.2. Preparación de 7-azaindoles a partir de pirroles (I)

La condensación de 2-aminopirrol, con una dicetona, en medio ácido, conduce a la 7-azapiridina esperada en un 65% de rendimiento (Esquema 51).^{129a-b}



Esquema 51

Una reacción multicomponente a partir de benzaldehído, α -cianocetofenona y 2-amino-4-ciano-1-*terc*-butilpirrol, en presencia de amoníaco y ácido acético a reflujo, conduce al 7-azaindol pentasustituido **195** (Esquema 52).¹³⁰



Esquema 52

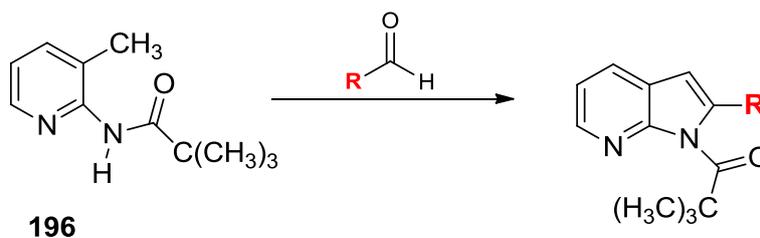
En primer lugar, se lleva a cabo una condensación tipo Knoevenagel entre el aldehído y el grupo metileno activo de la α -cianoacetofenona. A continuación, la adición de Michael del 2-aminopirrol al aducto indicado anteriormente, seguido de ciclación intramolecular y de una oxidación espontánea, conduce al azaindol indicado.

Herbert y colaboradores,¹³¹ fueron los primeros en explorar la ruta que implica la alquilación de 2-aminopicolinas para la obtención de 7-azaindoles (Esquema 53).

¹²⁹ (a) R. Benait, G. Dupas, J. Bourguignon, G. Quéguiner. *Synthesis* **1987**, 1124-1126. (b) M. Allegretti, R. Amacardio, M. C. Cesta, R. Curti, M. Matovanini, G. Nano, A. Topai, G. Zampella. *Org. Proc. Res. Dev.* **2003**, *7*, 209-213

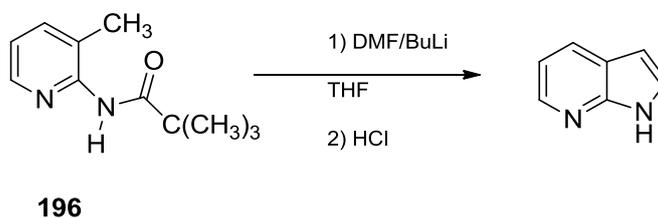
¹³⁰ M. Vilches-Herrera, I. Knepper, N. de Souza, A. Villiger, V. Y. Sosnovskikh, V. O. Laroshenko. *ACS Comb. Sci.* **2012**, *14*, 434-441

¹³¹ R. Herbert, D. Wibberley. *J. Chem. Soc. C.* **1969**, *11*, 1505-1514



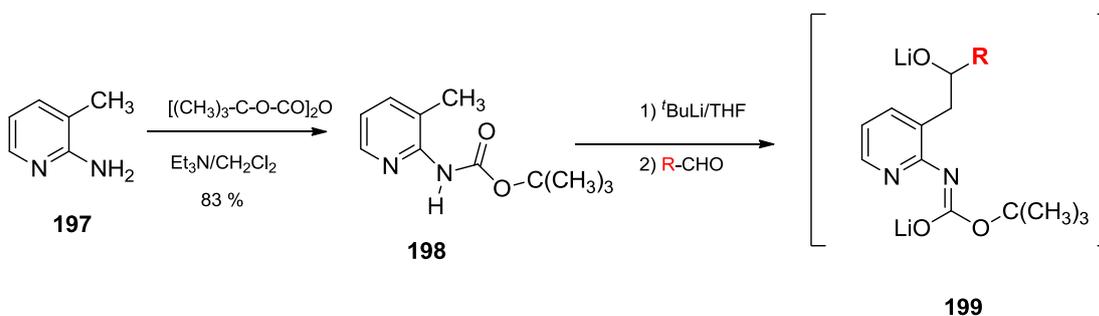
Esquema 53

Hands y colaboradores,¹³² años más tarde, usando la misma estrategia sintética que los autores anteriores, obtenían el núcleo de 7-azaindol empleando la DMF en medio básico para completar el esqueleto (Esquema 54).



Esquema 54

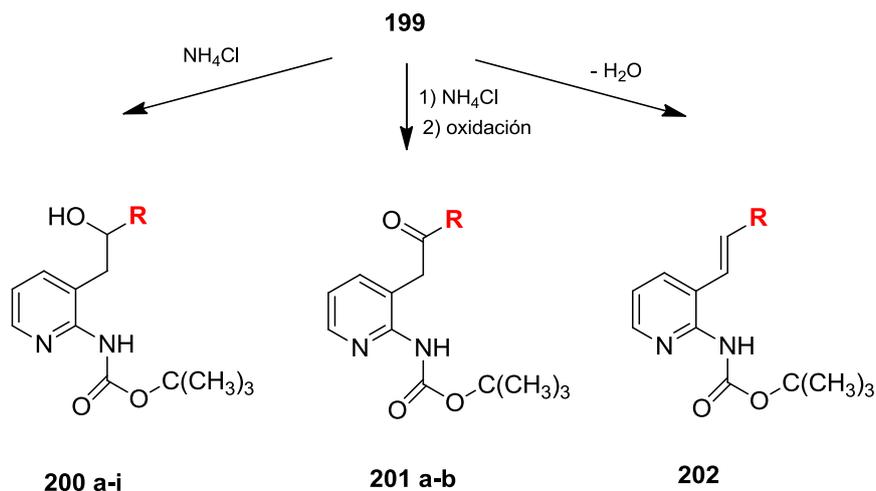
De acuerdo con esta estrategia, aplicada por otros autores para la preparación de azaindoles^{133a-c} y indoles,^{134a-b} en nuestro caso se decidió extenderla a 2-(*N*-terc-butoxicarbonilamina)-3-metilpiridina que constituye nuestro producto de partida.



¹³² D. Hands, B. Bishop, M. Cameron, J. Edwards, I. Cotrell, S. Wright. *Synthesis* **1996**, 877-882

¹³³ (a) W. Houlihan, V. Parrino, Y. Nike. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4511-4515. (b) J. A. Turner. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3401-3408. (c) W. Furher. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1133-1136

¹³⁴ (a) R. D. Dillard, N. J. Barch, S. E. Draheim, D. R. Berry, D. G. Carlson, N. Y. Chirgadze, D. K. Clawson, L. W. Hartley, L. M. Johnson, N. D. Jones. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 5119-5136. (b) C. Mattsson, C. Sonesson, A. Sandahl, H. E. Greiner, M. Gassen, J. Plashke, J. Leibrock, H. Böttcher. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4230-4234

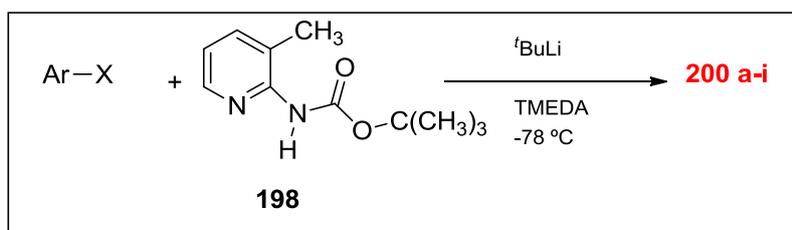


Esquema 55

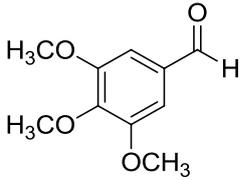
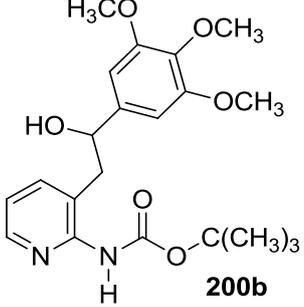
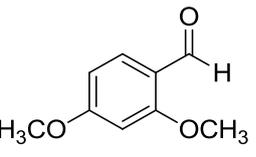
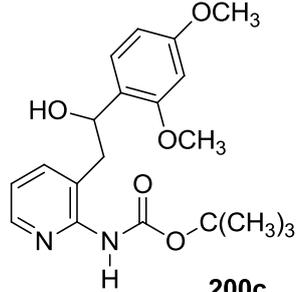
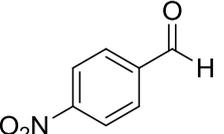
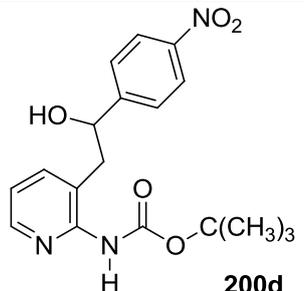
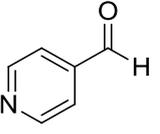
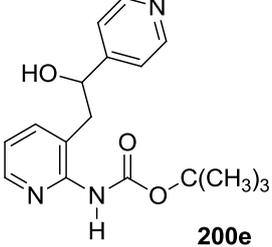
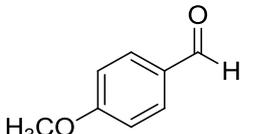
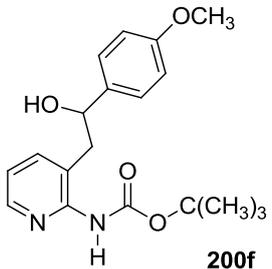
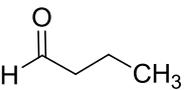
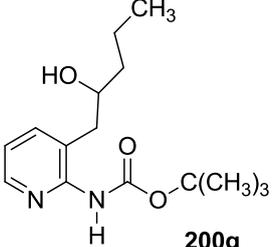
Se procede a la protección de la 2-amino-β-picolina con el di-*tert*-butildicarbonato en medio básico, en el seno de diclorometano, obteniéndose **198** en un 83% de rendimiento. A continuación, el tratamiento con *tert*-butillitio conduce al intermedio dianiónico, que tras la adición del aldehído correspondiente, da lugar a un alcohol secundario (Esquema 55). En algunos casos, se detectan, como productos secundarios, la cetona (**201**) procedente de la oxidación del carbinol o bien la olefina procedente de la deshidratación (**202**).

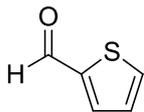
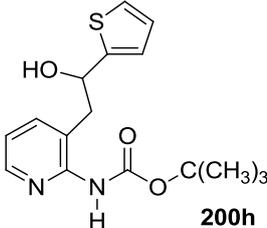
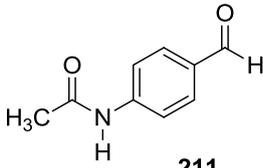
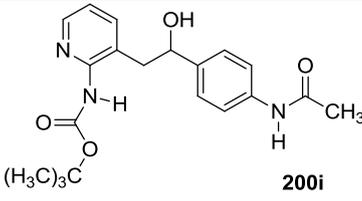
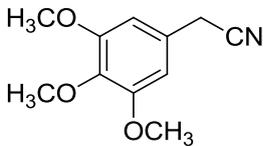
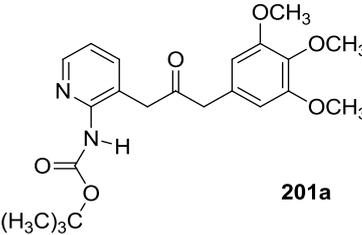
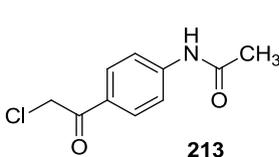
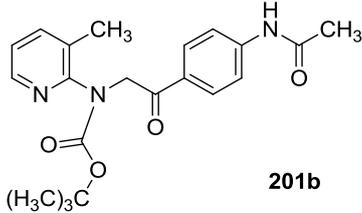
Se llevó a cabo la condensación de la picolina **198** con diferentes aldehídos aromáticos, alifáticos y otros grupos funcionales, los resultados se detallan en la Tabla 17.

Tabla 17. Adición de electrófilos a la picolina **198**



Entrada	Ar-X	Compuesto	Rendimiento* (%)
1	 203	 200a	60

<p>2</p>	 <p>204</p>	 <p>200b</p>	<p>53</p>
<p>3</p>	 <p>205</p>	 <p>200c</p>	<p>78</p>
<p>4</p>	 <p>206</p>	 <p>200d</p>	<p>75</p>
<p>5</p>	 <p>207</p>	 <p>200e</p>	<p>87</p>
<p>6</p>	 <p>208</p>	 <p>200f</p>	<p>82</p>
<p>7</p>	 <p>209</p>	 <p>200g</p>	<p>62</p>

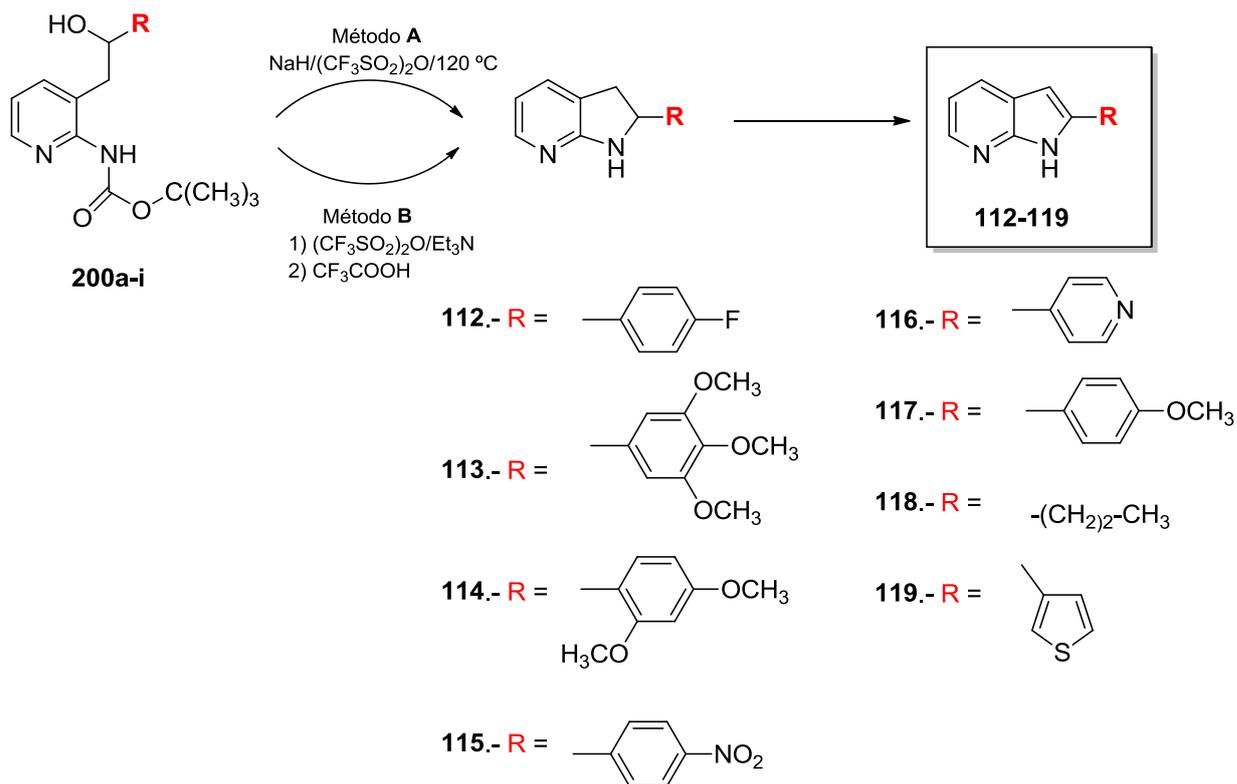
8	 <p>210</p>	 <p>200h</p>	82
9	 <p>211</p>	 <p>200i</p>	0
10	 <p>212</p>	 <p>201a</p>	58
11	 <p>213</p>	 <p>201b</p>	21

*Producto aislado y purificado

De todos los aldehídos estudiados, el 4-acetamidobenzaldehído (**211**) es el que ha presentado menor reactividad y además, no ha sido posible aislar el carbinol esperado como en los otros casos (Entrada 9, Tabla 17).

Además, se llevó a cabo la reacción con el 3,4,5-trimetoxiacetonitrilo (**212**), y se obtuvo la cetona correspondiente con un rendimiento del 58% (Entrada 10, Tabla 17).

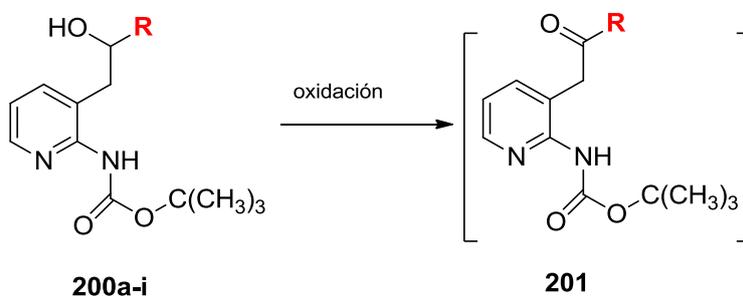
Para llevar a cabo la ciclación intramolecular, se ensayaron los dos métodos **A** y **B** (Esquema 56).

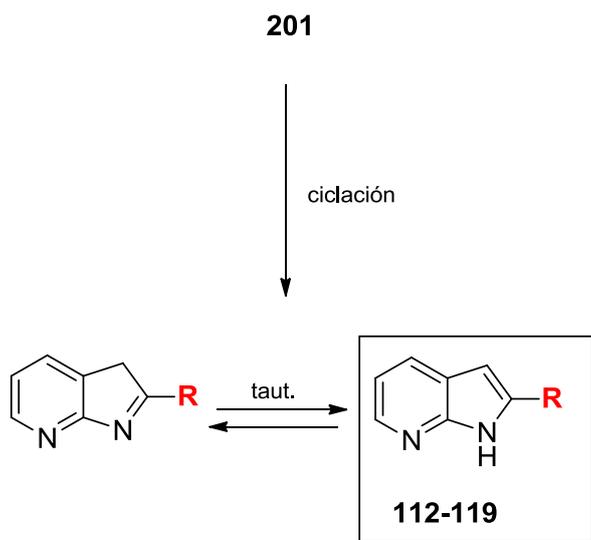


Esquema 56

En un primer momento, para llevar a cabo la ciclación intramolecular, se intentó la oxidación del carbinol. Para ello, se utilizaron oxidantes como el MnO₂ en el seno de CHCl₃ anhidro o DDQ en CH₂Cl₂. A continuación, la ciclación intramolecular se llevó a cabo en medio ácido (HCl/THF),¹³³ pero los azaindoles correspondientes se obtuvieron con unos rendimientos muy bajos.

El método **A** consiste en el tratamiento del carbinol con hidruro de sodio y anhídrido trifluoroacético a 120 °C durante toda la noche (Esquema 57).

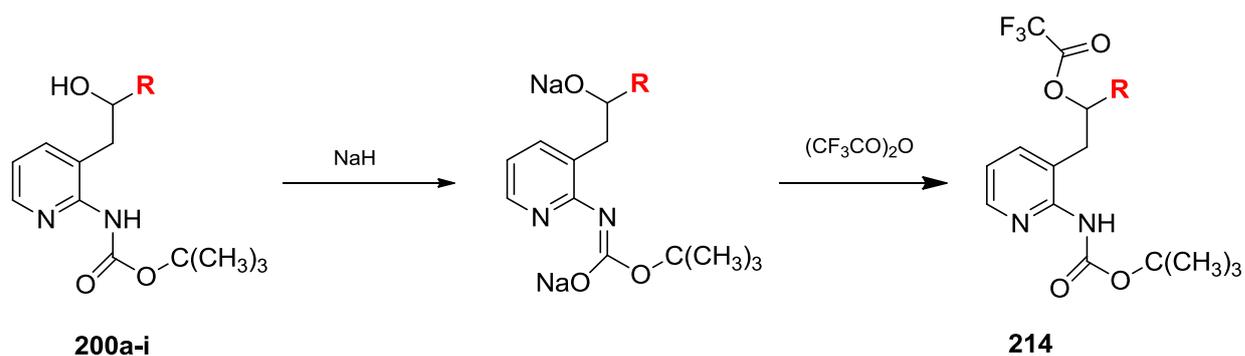


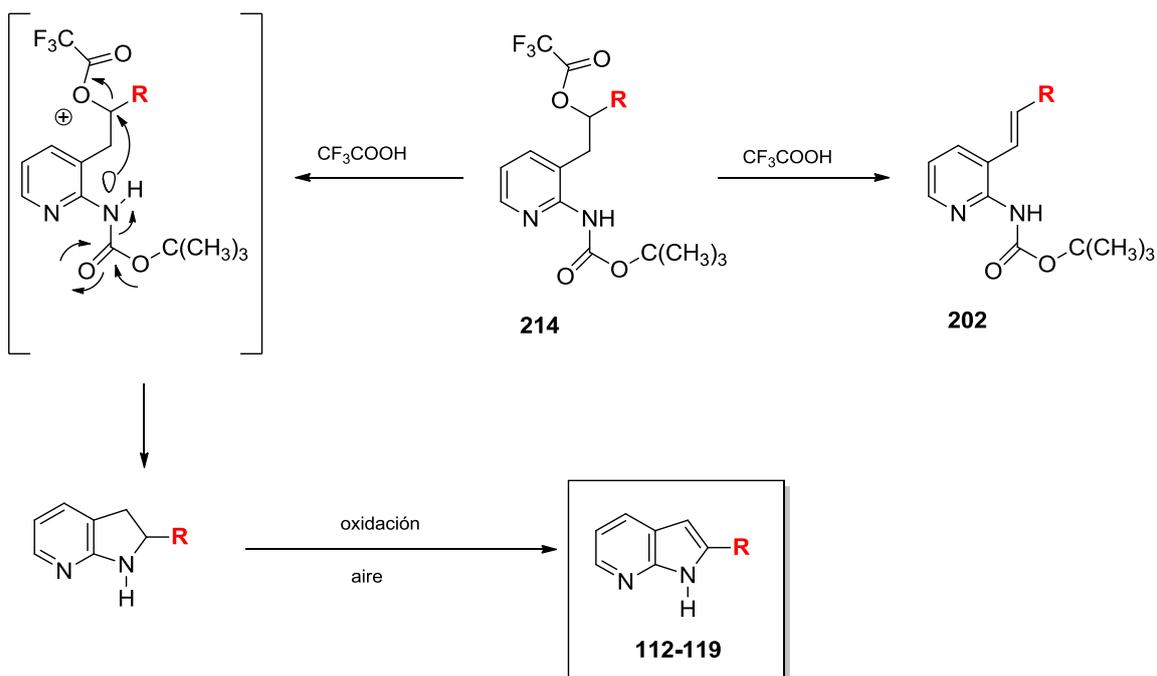


Esquema 57

Hands y colaboradores,¹³² usaron una solución acuosa de ácido clorhídrico 5,5 M, para la ciclación intramolecular de alcoholes secundarios **200 a-i**.

Un posible mecanismo para el procedimiento de ciclación intramolecular en medio básico, consiste en la ciclación del alcoholato sódico, seguido de un ataque nucleófilo intramolecular del NH- (del carbamato) al grupo trifluoroaciloxilo y la posterior eliminación de este grupo así como la del *tert*-butoxicarbonilo, protector del grupo NH- de la posición 2 de la piridina (Esquema 58).





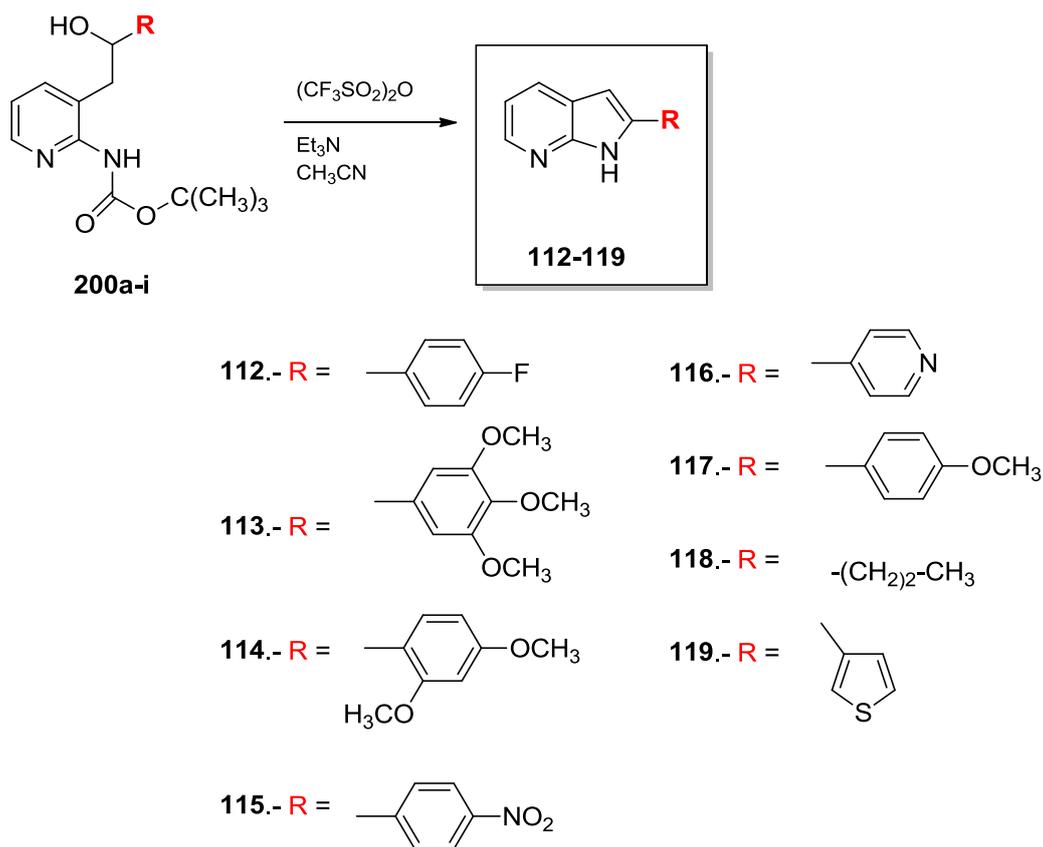
Esquema 58

Prueban este mecanismo, el hecho de que varios ésteres intermedios (**214**), se hayan podido aislar e identificar. También se han identificado azaindoles *N*-protegidos, lo cual sugiere que no es necesaria la *N*-desprotección para la ciclación posterior.

Otros autores¹³⁵ describieron la *orto*-litiación de 2-(*N*-*tert*-butiloxicarbonilamina) piridina. En nuestro caso, el grupo *tert*-butoxicarbonilo (-BOC), como protector ofrece ventajas y además el cambio de diclorometano por DMF como disolvente, permite obtener los productos deseados con mejores rendimientos.

El método **B**, implica la utilización del anhídrido triflico $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$ y Et_3N como base en el seno de acetonitrilo, seguido de la adición del ácido trifluoroacético (Esquema 59).

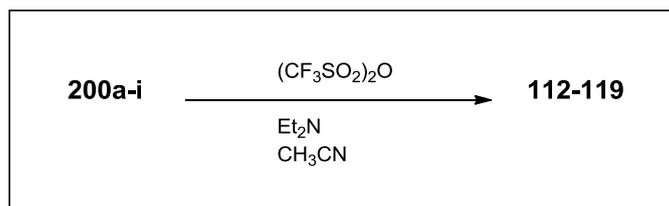
¹³⁵ J. M. Muchowski, M. C. Venuti. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4798-4801



Esquema 59

Bajo estas condiciones, se obtuvieron mejores rendimientos que con otros anhídridos (Tabla 18).

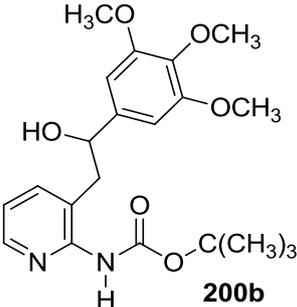
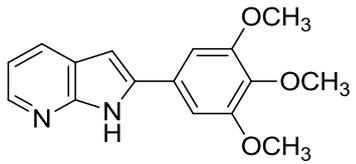
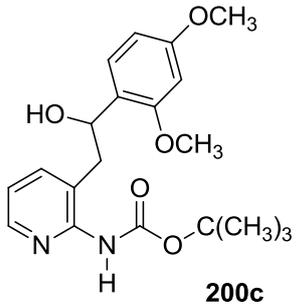
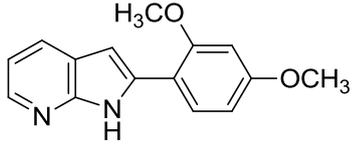
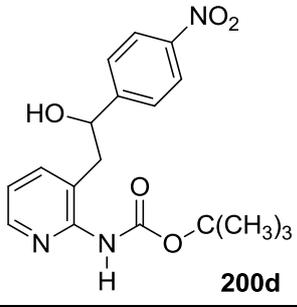
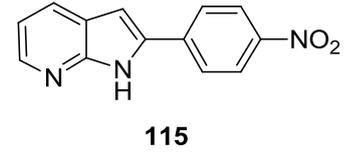
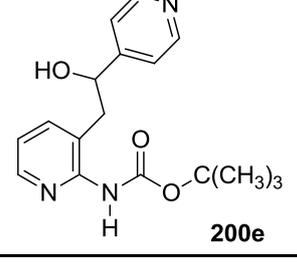
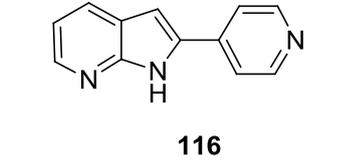
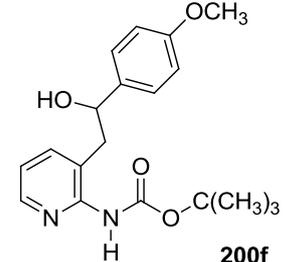
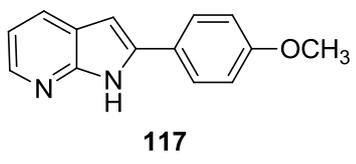
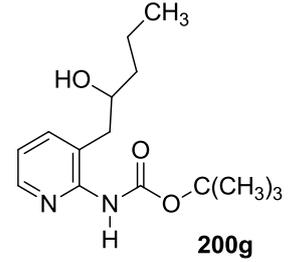
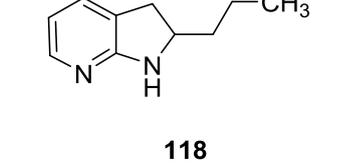
Tabla 18. Resultados de la ciclación de los hidroxí-carbamatos **200a-i**.

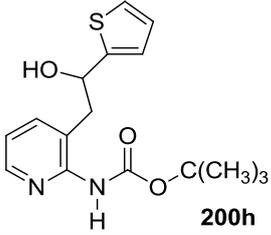
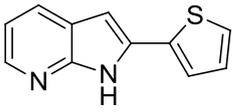


Método A: NaH/(CF₃SO₂)₂O/120 °C

Método B: 1) (CF₃SO₂)₂O/Et₃N; 2) CF₃COOH

Reactivo	Producto final	Rend. A* (%)	Rend. B* (%)
<p>200a</p>	<p>112</p>	trazas	---

 <p>200b</p>	 <p>113</p>	<p>22</p>	<p>---</p>
 <p>200c</p>	 <p>114</p>	<p>16</p>	<p>68</p>
 <p>200d</p>	 <p>115</p>	<p>trazas</p>	<p>11</p>
 <p>200e</p>	 <p>116</p>	<p>32</p>	<p>56</p>
 <p>200f</p>	 <p>117</p>	<p>34</p>	<p>84</p>
 <p>200g</p>	 <p>118</p>	<p>trazas</p>	<p>trazas</p>

 <p>200h</p>	 <p>119</p>	<p>26</p>	<p>64</p>
--	---	-----------	-----------

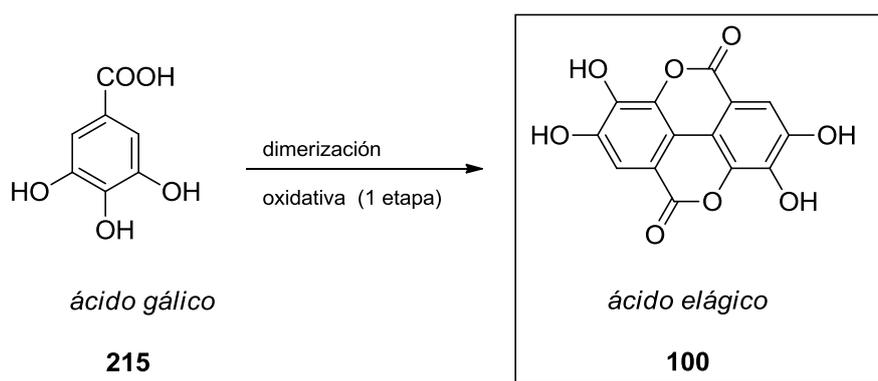
*Producto aislado y purificado

La presencia de distintos sustituyentes sobre el núcleo aromático de la posición 2 del azaindol no permite concluir si son los sustituyentes dadores o los atrayentes los que favorecen la ciclación intramolecular. El alcohol **200f** con un sustituyente dador sobre dicho núcleo aromático conduce al azaindol **117** en un 84% de rendimiento. Sin embargo el compuesto **114** con dos sustituyentes dadores se obtiene en un rendimiento del 64% y el **113** con tres grupos metoxilo no se ha podido obtener con este método. A su vez los alcoholes con sustituyentes atrayentes sobre el núcleo bencénico, compuestos **200a** y **200d** no conducen al azaindol esperado, en el primer caso (**112**), o bien se obtiene con rendimientos bajos (**115**).

3.3. Preparación del ácido elágico 100

El ácido elágico, es un polifenol con poderosas actividades antioxidantes, que se extrae de diferentes frutas donde se halla en forma de elagitaninos. Se conocen diversos procedimientos para la extracción del ácido elágico de productos naturales.^{136a-d}

El ácido elágico, estructuralmente, es un dímero del ácido gálico y en base a ello las primeras rutas sintéticas consistían en el tratamiento del ácido gálico con ácido arsénico (arseniato de hidrógeno) o óxido de plata, en presencia de aire,¹³⁷ que mediante dimerización oxidativa conduce al ácido elágico (Esquema 60).



Esquema 60

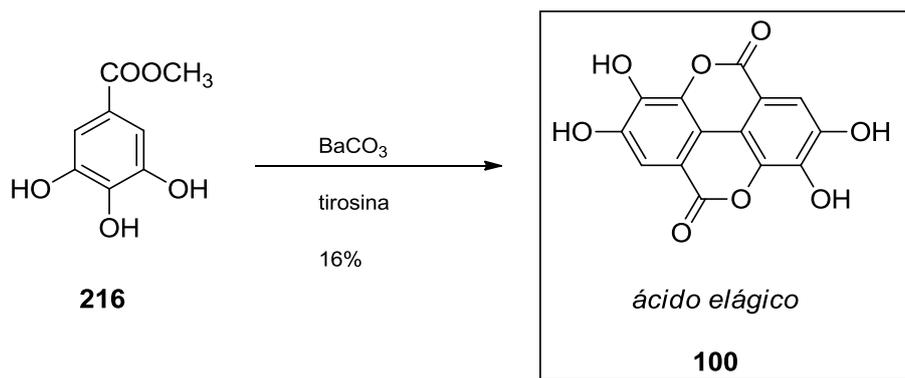
¹³⁶ (a) Y. Salinas-Moreno, G. Almaguer-Vargas, G. Peña-Varela, R. Rios-Sánchez. *Rev. Chapingo Ser. Hortic.* **2009**, *15*, 97-101. (b) R. M. Williner, E. M Pirovani, R. D. Guemes. *J. Sci. Food Agric.* **2003**, *83*, 842-845. (c) J. E. Lee, T. Talcott. *J. Agricul. Food Chem.* **2004**, *52*, 361-366. (d) Y. H. Heur, W. Zeng, G. D. Stoner, G. A. Nemeth. *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 1402-1407

¹³⁷ G. Grane. *Synthetic Tanins: Their synthesis. Industrial productions and application.* Kessinger Publishing, L. L. C. **2010**. ISBN_1163834637

Otros oxidantes como el I₂ o el persulfato potásico, también se han empleado como oxidantes.¹³⁸

Así, Mishra y colaboradores, publicaron la preparación del ácido elágico por oxidación del ácido gálico con K₂S₂O₈ en una mezcla de ácido acético:ácido sulfúrico (20:1), con un 10% de rendimiento.¹³⁹

Zeng y colaboradores, describen la preparación del ácido elágico mediante una reacción de acoplamiento oxidativa del ácido gálico con un rendimiento del 47% (Esquema 61).¹⁴⁰



Esquema 61

En general, los rendimientos de la síntesis directa del ácido elágico, son bajos. La mayor dificultad radica en la formación del enlace arilo-arilo intramolecular, y en el aislamiento del producto formado, debido a la alta polaridad que dificulta la solubilidad en disolventes orgánicos.

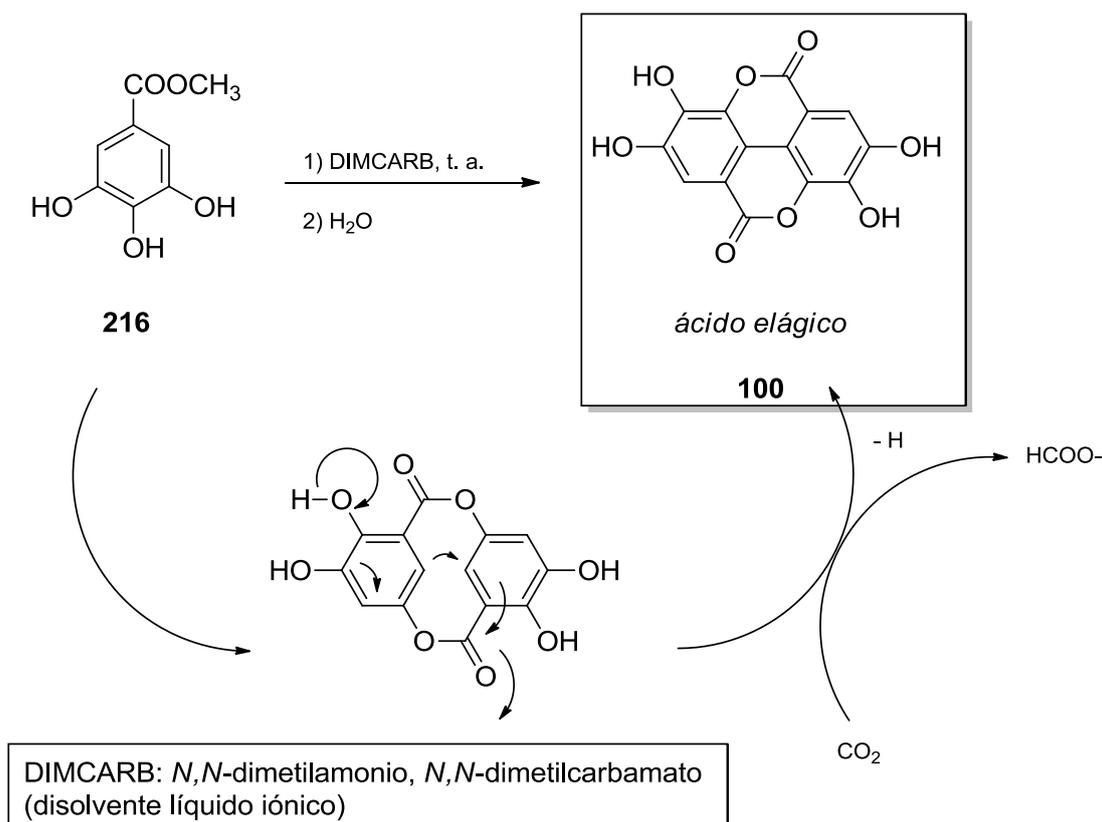
Más recientemente, otra alternativa sintética, en una sola etapa, a partir del éster gálico, permite acceder al ácido gálico. Este método emplea DIMCARB conocido líquido iónico como disolvente^{141a-b} (Esquema 62).

¹³⁸ L. Jurd. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4606-4610

¹³⁹ N. Mishra, B. J. Gold. *J. Labelled Comp. Radiopharm.* **1990**, *28*, 927-938

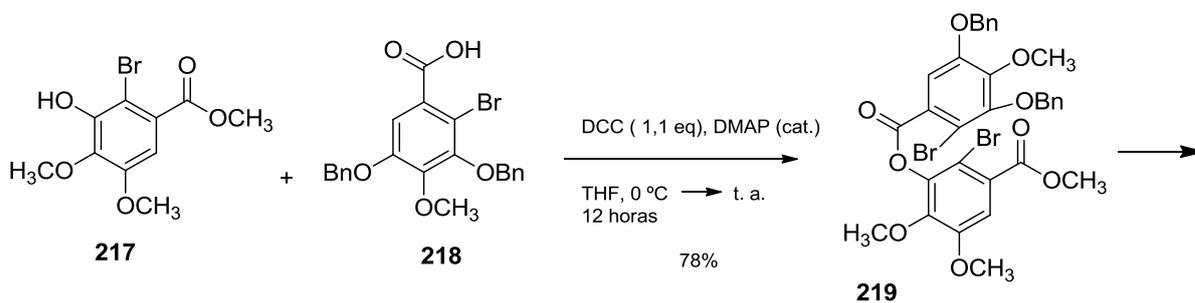
¹⁴⁰ W. Zeng, Y. H. Heur, T. H. Kinstle, G. D. Stoner. *J. Labelled Comp. Radiopharm.* **1991**, *29*, 657-666

¹⁴¹ (a) S. A. Chowdhury, P. M. Dean, R. Vigayeraghaven, D. R. MacFarlane. *Aust. J. Chem.* **2011**, *64*, 1624-1627. (b) Preparación del DIMCARB: W. Schroth, H. D. Andersch, D. Schandler, R. Spitzner. *Chem. Ztg.* **1989**, *113*, 261-268. DOI: 10.1002/ZFCH. 1989020403

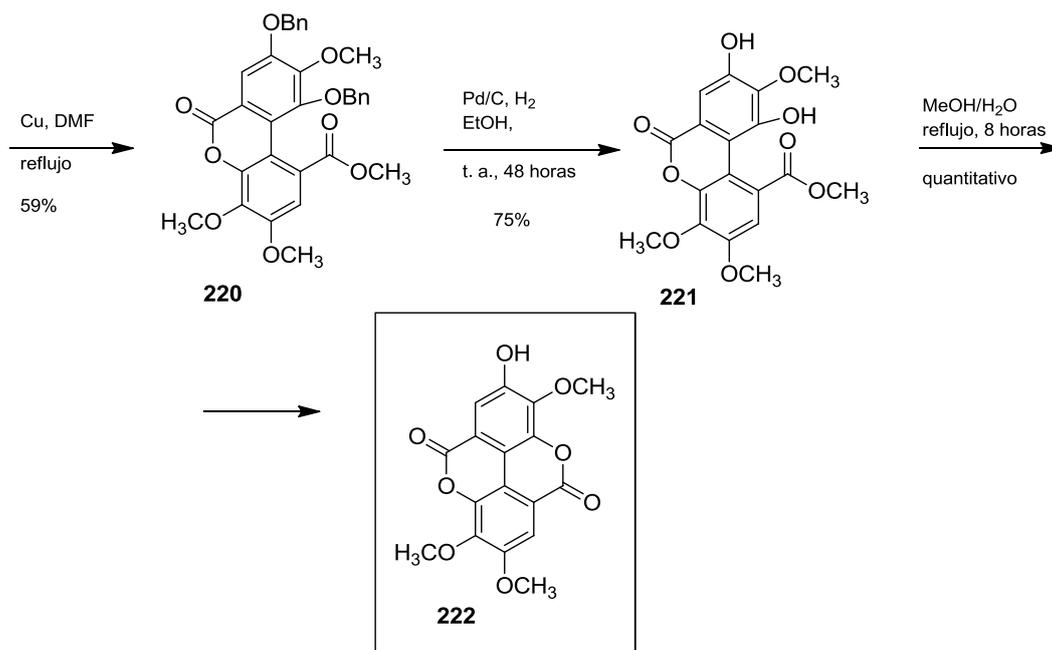


Esquema 62

Tsuboi y colaboradores,¹⁴² prepararon el ácido elágico a partir del ácido gálico empleando un método oxidativo, tipo Ullmann, catalizado por Cu, que permitió la síntesis, pero con bajos rendimientos (Esquema 63). Otros métodos, empleando condiciones de la reacción de Heck, de Suzuki u otros, no permitieron obtener el ácido elágico o derivados.¹⁴³

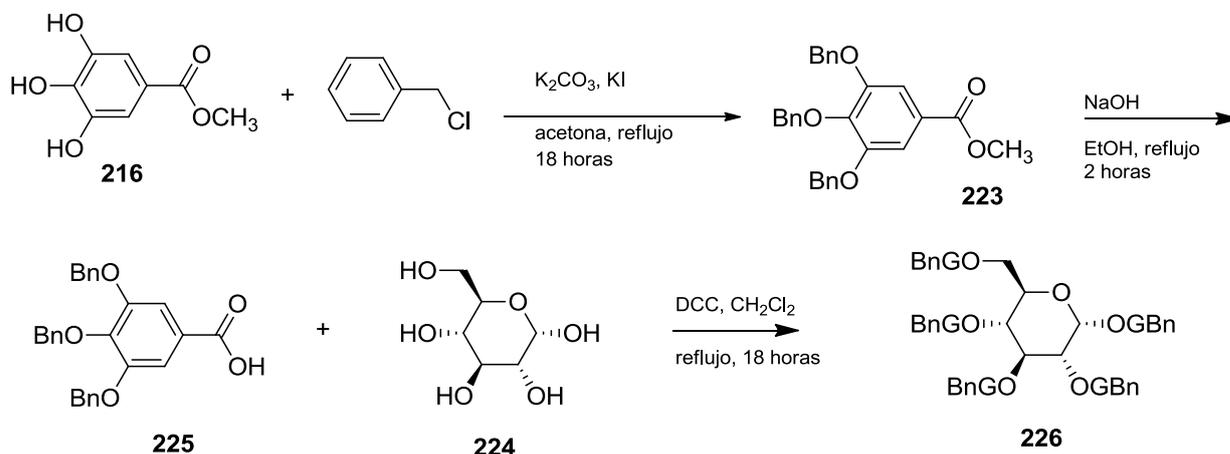


¹⁴² A. Alam, S. Tsuboi. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10454-10465

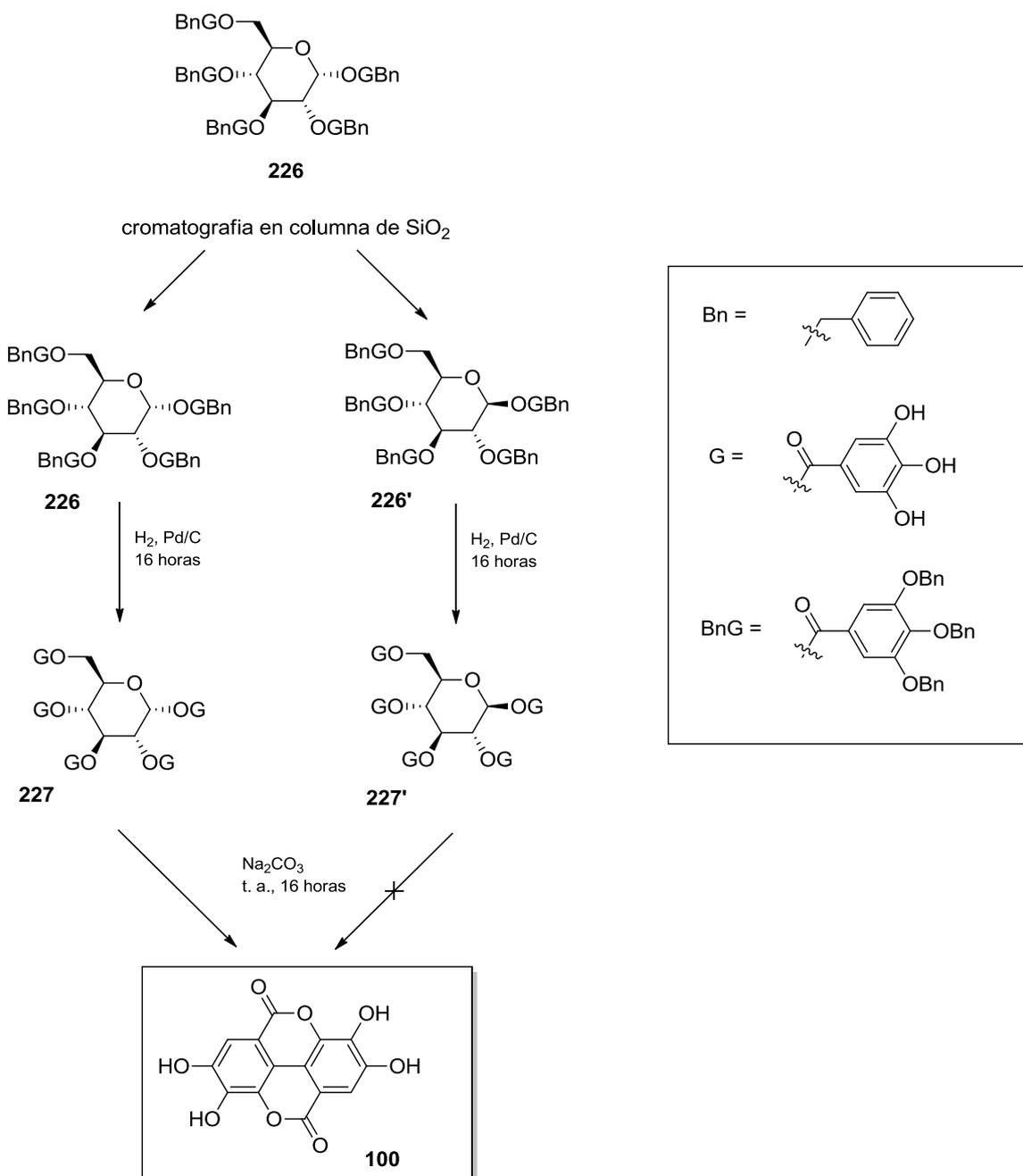


Esquema 63

Recientemente, Ren y colaboradores¹⁴³ publicaron la preparación del ácido elágico tetraacetilado, a partir del galeato de metilo (**216**) siguiendo la ruta sintética indicada en el esquema 64.



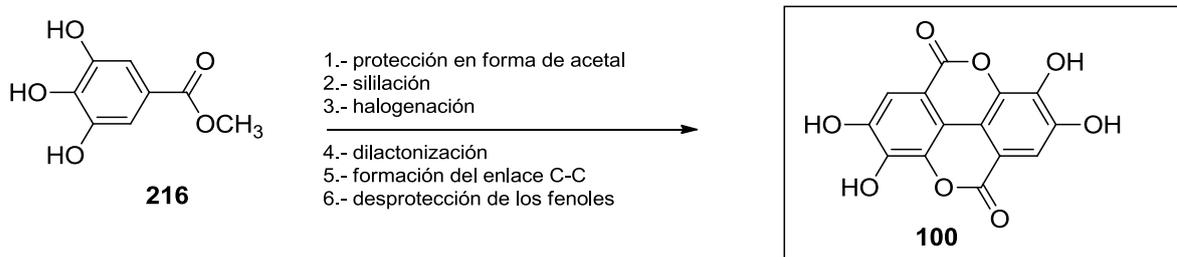
¹⁴³ Y. Ren, M. Wei, P. C. Still, S. Yuan, Y. Deng, X. Chen, K. Himmeldirk, A. D. Kinghorn, J. Yu. *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, 3, 631-636



Esquema 64

En primer lugar, se preparó la pentagaloilglucosa por acilación de todos los 5 grupos hidroxilo de la glucosa con el ácido gálico-tribenzilado (BnG). Los isómeros α y β de la pentagaloilglucosa, se separaron por cromatografía de columna y a continuación, se procedió a la desbenzilación de cada isómero por separado. Finalmente, se trata cada uno de ellos con una solución acuosa al 5% de Na_2CO_3 a temperatura ambiente durante 6 horas y solamente el isómero α conduce al ácido elágico. Los grupos *O*-gálico del isómero α , están en un mismo plano, y esto favorece el acoplamiento arilo-arilo. Mientras que el isómero β , tiene los grupos derivados del ácido gálico en diferentes planos y no permiten la reacción de acoplamiento necesaria para la obtención del ácido elágico.

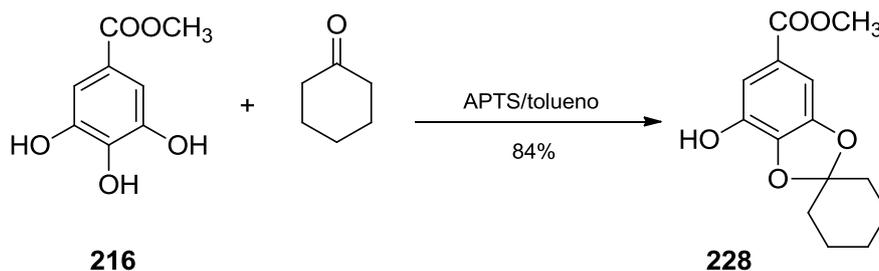
En este trabajo, nos propusimos la preparación del ácido elágico, a partir del éster metílico del ácido gálico (**216**), en una ruta sintética de 6 etapas (Esquema 65):



Esquema 65

3.3.1. Preparación del acetal **228**

La formación del acetal del éster metílico del ácido gálico (**216**), se realizó según la metodología clásica para la formación de acetales, empleando ciclohexanona y APTS a reflujo de tolueno, incorporando un sistema de Dean-Stark para facilitar la eliminación del agua (Esquema 66).



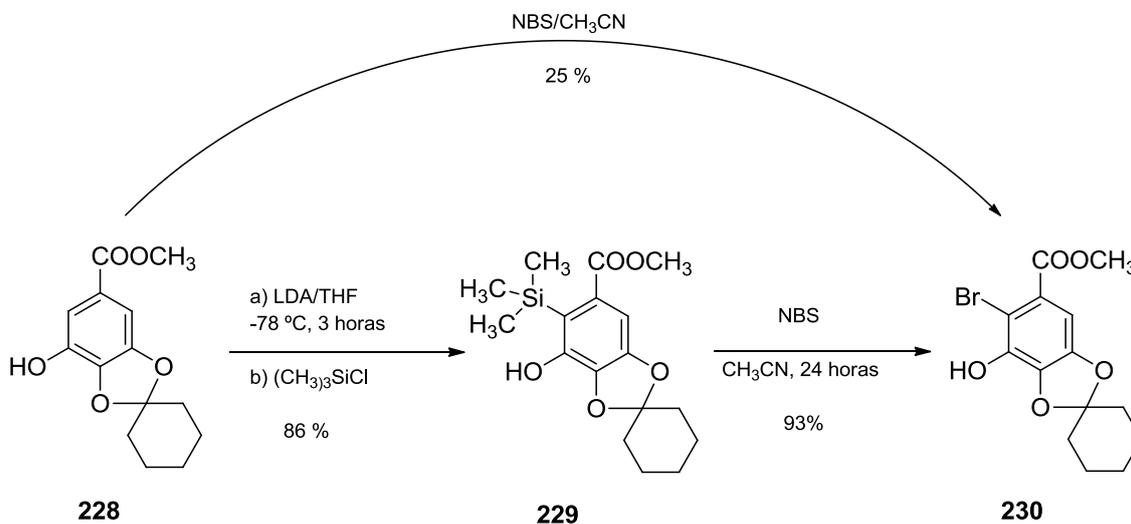
Esquema 66

3.3.2. Preparación del derivado halogenado **230**

En primer lugar, se llevó a cabo la bromación directa del monoacetal **228** con NBS, en el seno de acetonitrilo, obteniéndose el bromoéster deseado **230** con un 25% de rendimiento. En este caso, el producto mayoritario, resultó ser el derivado dibromado. En vista de los resultados, se intentó la halogenación indirecta a través de la silylación. Para ello se trató el monoacetal **228** con LDA en el seno de tetrahidrofurano a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y posterior adición del cloruro de trimetilsililo que condujo al sililderivado **229** con un rendimiento del 86% (Esquema 67). Cabe indicar, que el grupo -OH, posee un efecto *orto*-dirigente que permite la litiación regioselectiva.^{144a-c} A continuación, el tratamiento con NBS en el seno de acetonitrilo, conduce al intermedio esperado **230** con un rendimiento del 93%.

¹⁴⁴ (a) V. Snieckus. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879-933. (b) H. Gilman, R. L. Bebb, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 109-112. (c) L. A. Green, S. Lai, S. López, V. Snieckus. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1588-1594

Es importante remarcar que mientras la bromación directa conduce al producto monobromado **230** con un rendimiento del 25%, la alternativa de bromación en dos etapas, permite obtener el mismo producto pero con un rendimiento global del 80%.



3.3.3. Transesterificación intramolecular 231

La transesterificación intramolecular de dos moléculas del bromoéster **230**, conduce al dímero **231**. Para optimizar la reacción se ensayaron distintas condiciones de reacción resumidas en la Tabla 19 (Esquema 68)

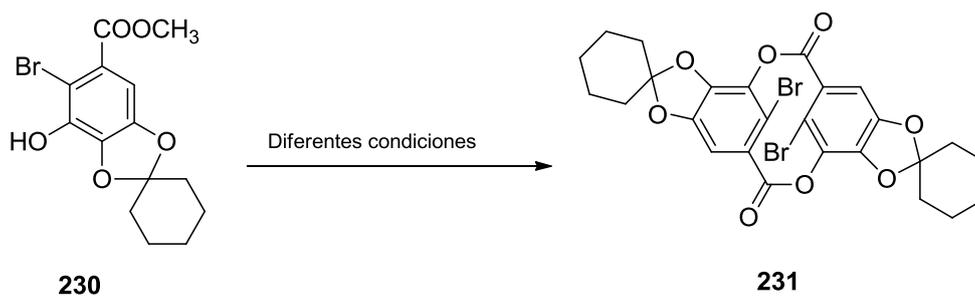
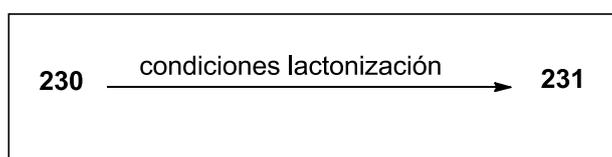


Tabla 19. Lactonización del bromoéster **230**



Entrada	Catalizador	Disolvente	Temperatura	Rendimiento* (%)
1	K ₂ CO ₃	acetona	reflujo (4 horas)	12
2	K ₂ CO ₃	acetona	reflujo (17 horas)	44
3	K ₂ CO ₃	DMA	t. a. (21 horas)	21
4	(CH ₃) ₃ SiCl/I ₂	CHCl ₃	reflujo (3,5 horas)	22
5	DBU	CH ₃ CN	reflujo (14 horas)	55
6	ZnCl ₂ /TM 4 Å	THF	reflujo (22 horas)	68

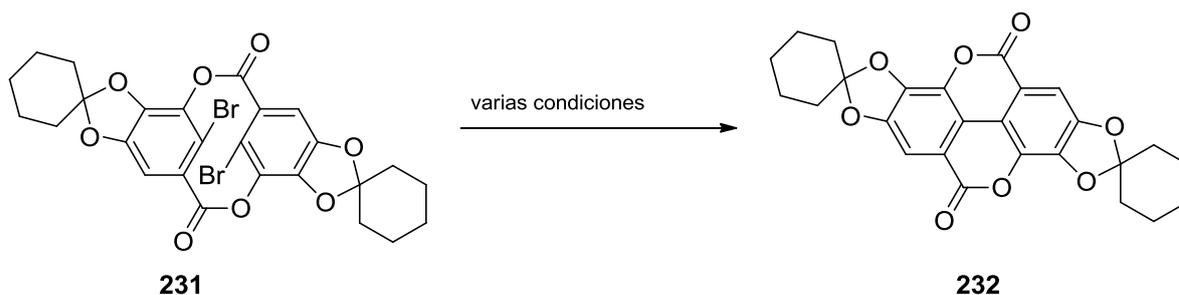
*Producto aislado y purificado

La dilactona **231**, que presenta una estabilidad suficiente para poder ser aislada, e identificada, fue caracterizada per espectroscopia de masas y por RMN-¹H.

Cuando se utilizó K₂CO₃ anhidro en acetona, durante cortos períodos de tiempo, se pudo identificar además de la dilactona **231**, el producto procedente de la monoesterificación. Dicho producto, se transforma en **231** al aumentar el tiempo de reflujo (Entrada 2, Tabla 19). En cuanto al disolvente el cambio de acetona por DMA, no mejora el rendimiento (Entrada 3, Tabla 19). Asimismo, el tratamiento de la lactona **231** con I₂ y cloruro de trimetilsililo, conduce al dímero esperado con rendimientos bajos (Entrada 4, Tabla 19). Presentó un ligero aumento del rendimiento el uso de DBU, en el seno de acetonitrilo (Entrada 5, Tabla 19). Mejores resultados aportó el tratamiento del bromoéster **230** con ZnCl₂ en el seno de THF, en presencia de tamiz molecular de 4 Å (Entrada 6, Tabla 19).

3.3.4. Preparación del ácido elágico-diacetal **232**

En todos los procesos empleados para la preparación del ácido elágico, la formación del enlace C-C central ha constituido siempre el punto crítico (Esquema 69).

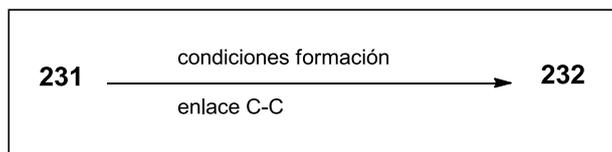


Esquema 69

En la bibliografía, se describen un gran número de estrategias sintéticas, para la formación de los enlaces C-C, entre grupos arilos. Muchos de estos procedimientos emplean catalizadores metálicos para llevar a cabo estos enlaces. En este caso, se trataría de una reacción de homoacoplamiento debido al enlace entre los carbonos equivalentes, unidos al átomo de bromo. Por lo general, se trata de una adición oxidativa de un derivado halogenado al catalizador. A continuación, hay un proceso de transmetalación, donde los fragmentos a acoplarse se hallan sobre el mismo centro.

Seguidamente, se produce una eliminación reductiva de los dos fragmentos que se acoplan, y se regenera el catalizador. Los hidrocarburos aromáticos presentan mejor facilidad para las reacciones de acoplamiento debido, en parte, a la posibilidad de dar lugar a reacciones de adición (Tabla 20).

Tabla 20. Condiciones para la ciclación de **231**



Entrada	Reactivos	Disolvente	Temperatura	Rendimiento* (%)
1	K ₂ CO ₃ /Cu	xileno	reflujo (5,5 horas)	81
2	HCOONa/ Pd-C/NaOH	xileno/ H ₂ O	reflujo (4 horas)	83
3	Pd(AcO) ₂ / Diacetato de iodobenceno	Et ₃ N	110 - 120 °C	63
4	Pd(AcO) ₂	Et ₃ N	110 - 120 °C	87

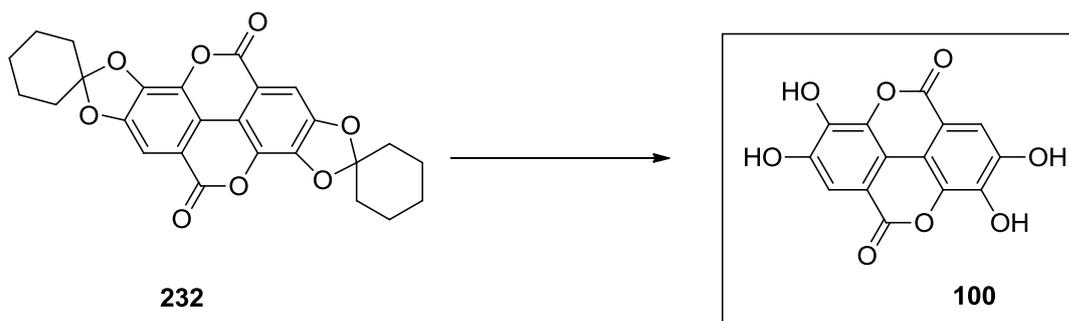
*Producto aislado y purificado

En nuestro caso, se llevó a cabo la reacción de acoplamiento, empleando Cu, como catalizador, en medio básico, y a reflujo, siguiendo las condiciones de la reacción de Ullmann, y se consiguió el producto deseado **232** en un 81% de rendimiento (Entrada 1, Tabla 20). La utilización de Pd(AcO)₂, también permitió la reacción de acoplamiento con éxito, mientras que la adición de diacetato de iodobenceno (Entrada 3, Tabla 20) conduce a una disminución del rendimiento, la ausencia de este reactivo favorece la extracción del producto y mejora considerablemente el rendimiento (Entrada 4, Tabla 20). El uso del Pd (0) a reflujo de xileno, conduce al dímero deseado **232** en un 83% de rendimiento (Entrada 2, Tabla 20). En este caso concreto, nos encontramos con que, tanto el Cu como el Pd, permiten la reacción de acoplamiento que conduce al enlace C-C central del dímero **232** en rendimientos comparables.

3.3.5. Preparación del ácido elágico, hidrólisis del acetal **232**

Los acetales cíclicos obtenidos por reacción entre dioles y acetonas, o aldehídos, se hidrolizan fácilmente en presencia de agua y catálisis ácida, y suelen ser inertes en medios básicos.

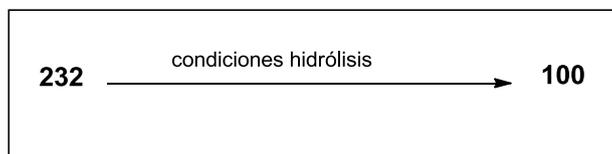
En nuestro caso, se pretende la hidrólisis quimioselectiva de los acetales, en presencia de las lactonas, y esto, unido a la polaridad del ácido elágico resultante, ha presentado ciertos problemas de solubilidad en disolventes orgánicos que dificultan su extracción (Esquema 70).



Esquema 70

Se han llevado a cabo diferentes ensayos que se recogen en la Tabla 21.

Tabla 21. Hidrólisis del diacetal **232** para la obtención del ácido elágico



Entrada	Reactivos	Disolvente	Temperatura	Rendimiento* (%)
1	NaI/(CH ₃) ₃ SiCl	CH ₃ CN	t. a. (4 días)	---
2	HCl 1N	Isopropanol	t. a. (14 horas)	93
3	HCl 1N	Etanol	t. a. (10 horas)	degradación
4	HCl 1N	Metanol	t. a. (7 horas)	degradación
5	HCl 1N	---	t. a. (4 horas)	degradación

*Producto aislado

El tratamiento del diacetal **232** con una solución acuosa de HCl 1N a temperatura ambiente, conduce tanto a la hidrólisis del acetal, como de la lactona, dando solamente productos de degradación (Entrada 5, Tabla 21). La presencia de cosolventes como el etanol (Entrada 3, Tabla 21), o metanol (Entrada 4, Tabla 21), tampoco conducen al ácido elágico esperado. Sin embargo, la adición de isopropanol como cosolvente a la solución de HCl 1N, permite la hidrólisis quimioselectiva esperada, y proporciona el ácido elágico en excelentes rendimientos (Entrada 2, Tabla 21). Otro método, que emplea NaI, y cloruro de trimetilsililo, en el seno de acetonitrilo, proporcionó el producto de partida (Entrada 1, Tabla 21).

Finalmente destacar que el procedimiento seguido a partir del galeato de metilo permitió acceder al ácido elágico en 6 etapas con un rendimiento global del 38%.

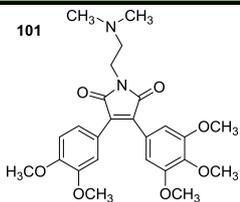
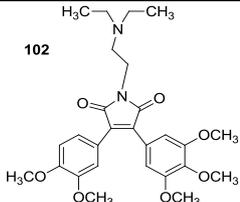
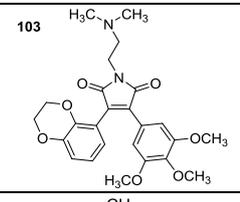
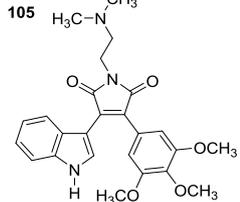
3.4. Discusión de los resultados de actividad biológica de los ensayos *in vitro*

En este apartado se discutirán los resultados de citotoxicidad llevados a cabo con productos sintetizados dentro de este trabajo de investigación. Los ensayos biológicos se han realizado en el Laboratorio de Química Farmacéutica de la Universidad de Palermo, bajo la dirección de los Profesores Salvatore Plescia y Maria Grazia Cusimano.

De los compuestos sintetizados se han realizado pruebas para la evaluación de la citotoxicidad en las líneas celulares de leucemia K-562, cáncer de pulmón NCI-H460, cáncer de mama MCF-7, cáncer de colon HT-29 y HCT-116. El porcentaje de inhibición a la concentración de 10 μ M ensayada y los valores de IC₅₀ de algunos de ellos se muestra en las siguientes tablas.

Los resultados de los que disponemos actualmente, nos permiten indicar que los compuestos **103** y **107** presentan una notable actividad citotóxica sobre la línea celular de leucemia K-562 (Entradas 1 y 2, Tabla 22-*bis*) con valores de IC₅₀ de 5,52 y 8,31 respectivamente.

Tabla 22. Resultados de actividad biológica de los ensayos *in vitro* en células K-562

Entrada	Compuesto	[10 μ M]% Inhibición
1	<p>101</p> 	15,75 \pm 3,20
2	<p>102</p> 	29,00 \pm 1,80
3	<p>103</p> 	74,80 \pm 4,60
4	<p>105</p> 	8,80 \pm 0,65

5	<p>106</p>	8,35 ± 0,07
6	<p>107</p>	67,40 ± 8,50
7	<p>108a</p>	11,25 ± 2,80
8	<p>108b</p>	11,15 ± 3,0

Viabilidad celular K-562 después del tratamiento con 10 μ M. Los valores se expresan como el valor medio de 3 experimentos separados que se repiten por triplicado.

Al analizar los resultados de la Tabla 22, constatamos que los compuestos **101** y **102**, los cuales se diferencian en el sustituyente de la función imida, el radical *N,N*-dietilaminoetilo (**102**), comporta un ligero aumento de la actividad citotóxica sobre el radical *N,N*-dimetilaminoetilo (**101**) (Tabla 22, entradas 1 y 2).

La comparación de los compuestos **101** y **103** muestran que la ciclación del núcleo de 3,4-dimetoxifenilo al correspondiente 1,4-benzodioxano supone un aumento considerable de la actividad inhibitoria del crecimiento celular de K-562 (Entradas 1 y 3). Por otro lado la imida *N*-benzilada **107** presenta mejor actividad que las correspondientes imidas sin sustituir (**108a**) y *N*-metilada (**108b**).

De los compuestos con mayor porcentaje de inhibición de crecimiento **103** y **107** se determinó la IC_{50} que se recoge en la Tabla 22-*bis*.

Tabla 22-*bis*. Valores IC_{50} frente a la línea celular K-562

Entrada	Compuesto	IC_{50}
1	<p>103</p>	5,52

2	<p>107</p>	8,31
---	------------	------

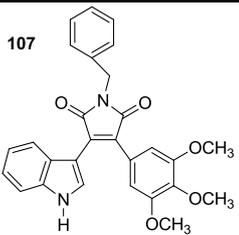
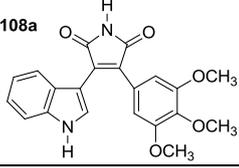
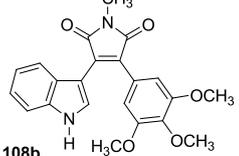
Los valores de IC₅₀ se expresan como el valor medio de 3 experimentos separados repetidos por triplicado.

Respecto a la citotoxicidad de estos compuestos sobre la línea celular de cáncer de pulmón NCI-H460 sólo el compuesto **108a** mostró una ligera actividad con una inhibición del crecimiento celular del 28% a 100 µM (Entrada 7, Tabla 23).

Tabla 23. Resultados de actividad biológica de los ensayos *in vitro* frente a NCI-H460

Entrada	Compuesto	[100 µM]% Inhibición
1	<p>101</p>	16,70 ± 4,30
2	<p>102</p>	10,70 ± 2,10
3	<p>103</p>	10,80 ± 3,50
4	<p>105</p>	17,00 ± 4,10
5	<p>106</p>	14,50 ± 3,70

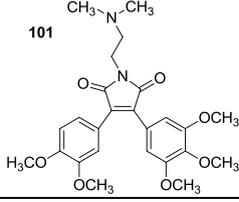
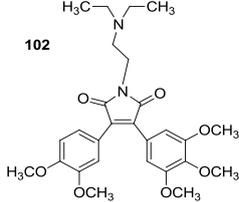
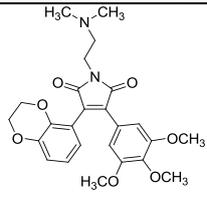
Discusión teórica

6	 <p>107</p>	$34,70 \pm 1,60$
7	 <p>108a</p>	$28,20 \pm 2,70$
8	 <p>108b</p>	$14,20 \pm 1,90$

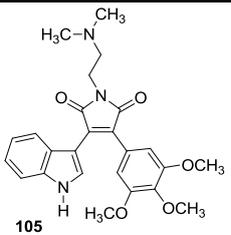
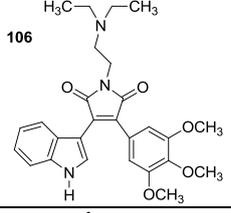
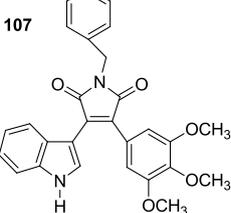
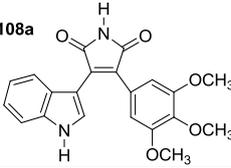
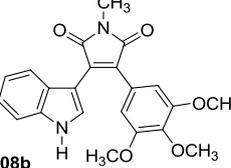
Viabilidad celular NCI-H460 después del tratamiento con 100 μM . Los valores se expresan como el valor medio de 3 experimentos separados que se repiten por triplicado.

El comportamiento de estas imidas, sobre el cáncer de colon, muestra que sólo el compuesto **107** mostró actividad sobre la línea tumoral de colon HT-29 (IC_{50} 148,9 μM para **107**, Entrada 6, Tabla 24). La misma imida **107** presenta una $\text{IC}_{50} = 55,5 \mu\text{M}$ frente a la línea celular HCT-116, mientras que el compuesto **108a** presenta una $\text{IC}_{50} = 93 \mu\text{M}$ frente a la misma línea celular (Entrada 7, Tabla 24).

Tabla 24. Resultados de actividad biológica de los ensayos *in vitro* en HT-29 y HCT-116

Entrada	Compuesto	IC_{50} HT-29	IC_{50} HCT-116
1	 <p>101</p>	ns	ns
2	 <p>102</p>	ns	ns
3	 <p>103</p>	ns	ns

Discusión teórica

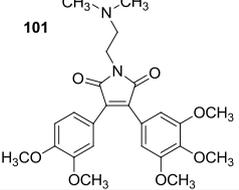
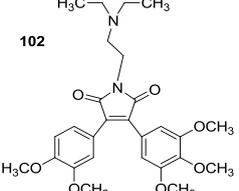
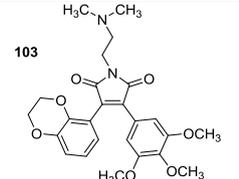
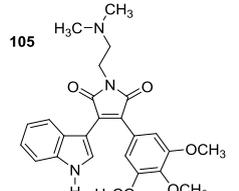
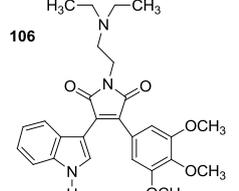
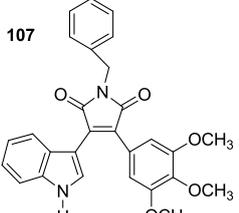
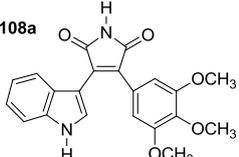
4	 <p>105</p>	ns	ns
5	 <p>106</p>	ns	ns
6	 <p>107</p>	148,90 μM	55,50 μM
7	 <p>108a</p>	ns	93,00 μM
8	 <p>108b</p>	ns	ns

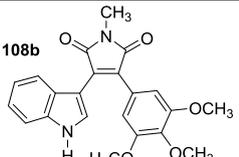
Los valores de IC_{50} se expresan como el valor medio de 3 experimentos separados repetidos por triplicado.

Los compuestos **107** y **108a** son imidas con el mismo núcleo, cuya única diferencia radica en que la imida **107** presenta un sustituyente benzilo sobre el nitrógeno imídico y la **108a** aparece sin sustituir. En este caso, la mayor lipofilia del grupo benzilo de **107** favorece la inhibición del crecimiento de células de cáncer de colon HT-29 y HCT-116, frente a las imidas más polares que presentan $-\text{NH}$ o N -metilo **108a** y **108b** (Tabla 24, entrada 7 y 8).

En esta serie de imidas, la citotoxicidad sobre las líneas de cáncer de mama MCF-7 no es muy marcada, citaremos los compuestos **103** (Tabla 25, entrada 3) y **108b** (Tabla 25, entrada 8) con una ligera actividad inhibitoria de MCF. Mejor perfil presentan los compuestos **101** y **107** con valores de IC_{50} de 61,6 y 51,5 μM respectivamente (Entradas 1 y 2, Tabla 25-*bis*).

Tabla 25. Resultados de actividad biológica de los ensayos *in vitro* en MCF-7

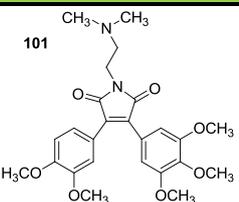
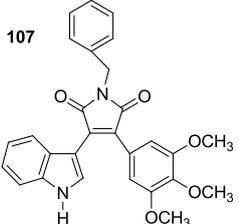
Entrada	Compuesto	[100 μ M]% Inhibición
1	 <p>101</p>	68,50 \pm 4,30
2	 <p>102</p>	15,00 \pm 1,40
3	 <p>103</p>	44,20 \pm 4,00
4	 <p>105</p>	13,50 \pm 0,50
5	 <p>106</p>	22,60 \pm 1,20
6	 <p>107</p>	73,80 \pm 1,00
7	 <p>108a</p>	16,70 \pm 1,50

8		$34,80 \pm 2,50$
---	---	------------------

Viabilidad celular MCF-7 después del tratamiento con 100 μM . Los valores se expresan como el valor medio de experimentos separados que se repiten por triplicado.

A continuación en la Tabla 25-bis se indican los valores de IC_{50} para las imidas **101** y **107**.

Tabla 25-bis. Valores IC_{50} para la línea celular MCF-7

Entrada	Compuesto	IC_{50}
1		$61,60 \mu\text{M}$
2		$51,50 \mu\text{M}$

Los valores de IC_{50} se expresan como el valor medio de 3 experimentos separados repetidos por triplicado.

De los compuestos evaluados *in vitro* sobre las 5 líneas celulares, **107** es el compuesto que presenta un mejor perfil como agente antitumoral. El compuesto **108a**, con la función imida sin *N*-alquilar presenta una actividad menor que **107**, mientras que **101** y **103** que presentan núcleos aromáticos distintos también muestran cierta actividad, **101** frente a cáncer de mama y **103** destaca en la línea celular de leucemia.

La imida **101** presenta, además del sustituyente 3,4,5-trimetoxifenilo presente en todos ellos, el núcleo 3,4-dimetoxifenilo sobre la imida y el radical *N,N*-dimetilaminoetilo sobre el átomo de nitrógeno imídico. El derivado **103** presenta el núcleo de 1,4-benzodioxin-6-ilo sobre la imida y el *N,N*-dimetilaminoetilo unido al nitrógeno de la función imida.

El compuesto **103**, que fue ensayado por los laboratorios Lilly (Indianapolis, USA) presentó una ligera inhibición de la secreción de IL-17 (28% inhibición a 100 μM), y efecto antituberculoso (98% inhibición a 10 μM).

Los laboratorios CEREP (Francia) están llevando a cabo, actualmente, ensayos de inhibición de algunos de estos productos frente a CDK-4. Los resultados preliminares indican una inhibición próxima al 50% a una concentración de 10^{-5} μM para varios de los compuestos evaluados.

4.1. Datos generales

➤ Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de protón y de carbono-13 se han registrado con espectrómetros Varian Gemini-200 con sonda dual (200 y 50,3 MHz, respectivamente), Varian Gemini-300 también con sonda dual (300 y 75,5 MHz, respectivamente) y Varian Gemini-400 también con sonda dual (400 y 100 MHz, respectivamente). Los disolventes utilizados han sido: CDCl_3 , CD_3OD , DMSO deuterado o acetona deuterada, según la solubilidad de cada producto. Los desplazamientos químicos se han expresado en partes por millón (ppm); utilizando tetrametilsilano como referencia interna para todos los espectros. Para la correcta asignación de las señales, tanto de $\text{RMN-}^1\text{H}$ como de $\text{RMN-}^{13}\text{C}$, se han utilizado tablas de espectroscopia.

➤ La multiplicidad de las señales en carbono-13 se han determinado mediante el programa DEPT.

➤ Los espectros de masas han sido obtenidos en polaridad negativa mediante un triple cuadrupolo LC/MSD-TOF. (Agilent technologies). Técnica de masas (MS): (Electrospray (ion spray) (ESI-MS). Lectura iones positivos /negativos

Condiciones espectrómetro:

Voltaje capilar: 4 KV (positivo), 3.5KV (negativo)

Fragmentador: 215V

Temperatura Gas: 300° C

Gas Nebulizador: N_2 Presión = 15 psi

Gas seco: N_2 flux = 7.0 l/min

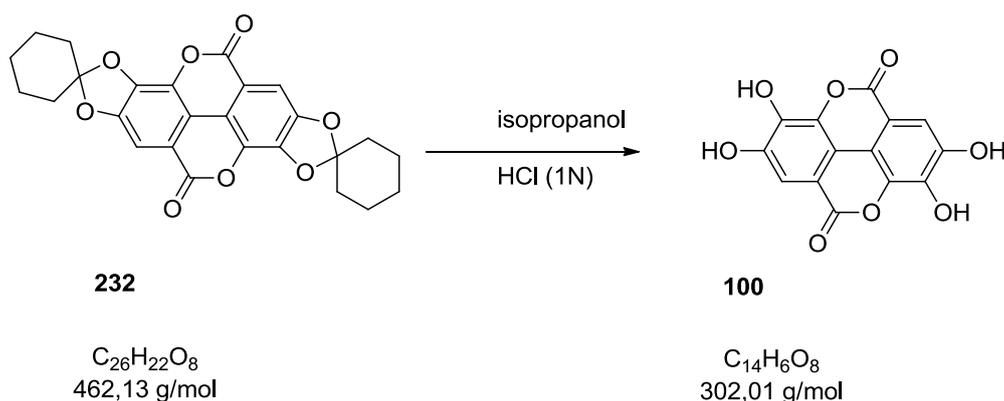
➤ Los espectros de infrarrojo se han realizado con un espectrofotómetro FT-IR Perkin Elmer modelo *Spectrum RX I*. Únicamente se han anotado las frecuencias relevantes, expresadas en cm^{-1} .

➤ Los espectros de masas se han registrado con un espectrómetro Hewlett-Packard HP-5988A. Los datos de los espectros de masas se han dado asignando los picos a una relación m/z de un fragmento catiónico determinado y se indica su abundancia relativa entre paréntesis.

➤ Los puntos de fusión se han determinado en tubos capilares abiertos mediante un aparato Gallenkamp modelo MFB.595.010M y han sido corregidos con termómetro interno.

- Las cromatografías en columna se han realizado con gel de sílice Merck 60 (40-60 μm) y alúmina Merck 90 (70-230 μm).
- Las cromatografías en capa fina (CCF) se realizaron con cromatofolios de gel de sílice de 60 F₂₅₄ de Merck, visualizando las señales de los productos mediante luz ultravioleta y revelando las señales con una solución acuosa de KMnO_4 al 1%, vapores de yodo o bien una solución de $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ al 2% en una mezcla de agua y H_2SO_4 concentrado en proporciones 8:2.
- Las microdestilaciones se han realizado con un horno de bolas giratorio Büchi GKR-50.
- Todos los reactivos tienen calidad comercial para la síntesis. Los disolventes orgánicos son de grado analítico o se han purificado por los procedimientos habituales. Los productos comerciales se han obtenido de Sigma-Aldrich.

4.1.1.- Preparación del ácido elágico (100)



En un matraz de 250 mL de capacidad, provisto de agitación magnética y salida de gases, se prepara una mezcla de ácido elágico-diacetal previamente sintetizado (30 mg, 0,065 mmol) y ácido clorhídrico 1 N (1 mL), usando como disolvente, 10 mL de isopropanol. La mezcla se mantiene en agitación constante a temperatura ambiente durante 12 horas. Transcurrido el tiempo de reacción, el crudo de reacción se extrae con éter etílico (3 x 15 mL). Las fases orgánicas resultantes reunidas, se secan sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4), se filtran, y el líquido obtenido se seca a presión reducida. La purificación del producto obtenido se realiza por cromatografía de columna de gel de sílice, utilizando como eluyente mezclas de hexano/acetato de etilo en polaridad creciente.

Datos analíticos y espectroscópicos de 100

Aspecto del producto: aceite viscoso.

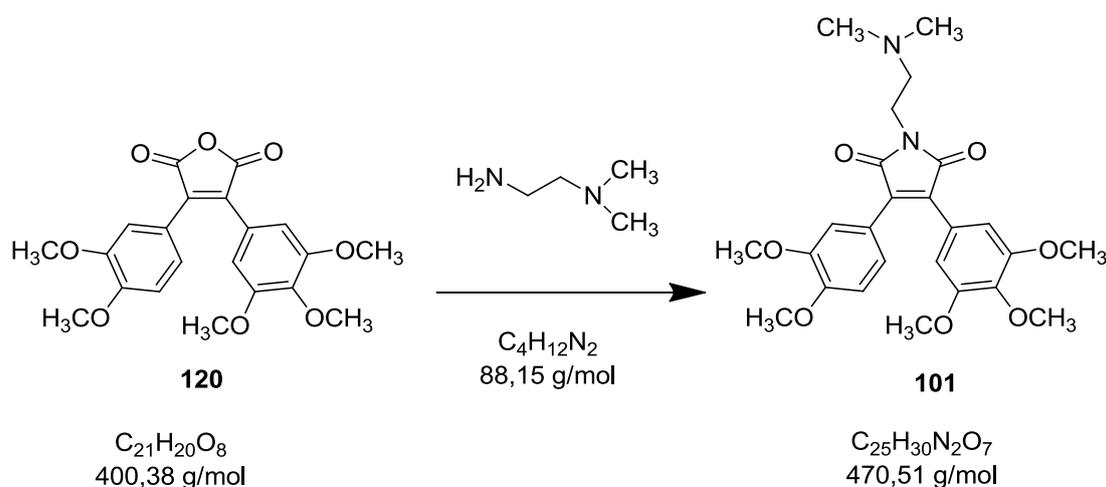
Rendimiento de la reacción: 93% (18 mg, 0,059 mmol)

RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm): 7,75 (s, 2H, ArH); 10,67 (s, 4H, -OH).

RMN-¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm): 107,6 (C6); 110,2 (C5); 112,3 (C1); 136,4 (C2); 139,5 (C3); 148,1 (C4); 159,1 (C7).

HRMS (ESI(-)): calculado para M-1: 301,4501. Hallado: 301,4500.

4.1.2.- Preparación de 1-(2-dimetilamina)etil-4-(3,4-dimetoxifenil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,5-dihidro-1H-2,5-azolediona (101)



En un matraz de 250 mL de capacidad, provisto de agitación magnética, refrigerante y salida de gases, se incorpora el anhídrido 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil) maleico sintetizado (154 mg, 0,385 mmol), junto a *N,N*-dimetiletilendiamina previamente microdestilada (5 mL, $\rho = 0,810 \text{ g/cm}^3$, 0,0456 mmol). El matraz de reacción que contiene la mezcla se sumerge en un baño de silicona y después de pasar corriente de argón para evitar la oxidación de la amina de partida, se calienta a 110 °C. El control de evolución de la reacción se sigue mediante cromatografía de capa fina (CCF), usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (5:5). Tras la formación del producto mayoritario ($R_f = 0,44$), y la total transformación del reactivo de partida ($R_f = 0,82$), se añaden 20 mL de agua destilada al crudo de reacción y se extrae con éter etílico (3x20 mL) utilizando un embudo de decantación de 250 mL de capacidad. Las fases etéreas reunidas se lavan con agua destilada (3x20 mL) para eliminar los restos de disolvente, finalmente, la fase orgánica resultante, se seca sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4), se seca y se evapora a sequedad. La purificación del crudo de reacción se realiza mediante cromatografía de columna de gel de sílice eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo en polaridad creciente.

Datos analíticos y espectroscópicos de 101

Aspecto del producto: sólido anaranjado.

Punto de fusión: 75-77 °C (Hexano/Acetato de etilo).

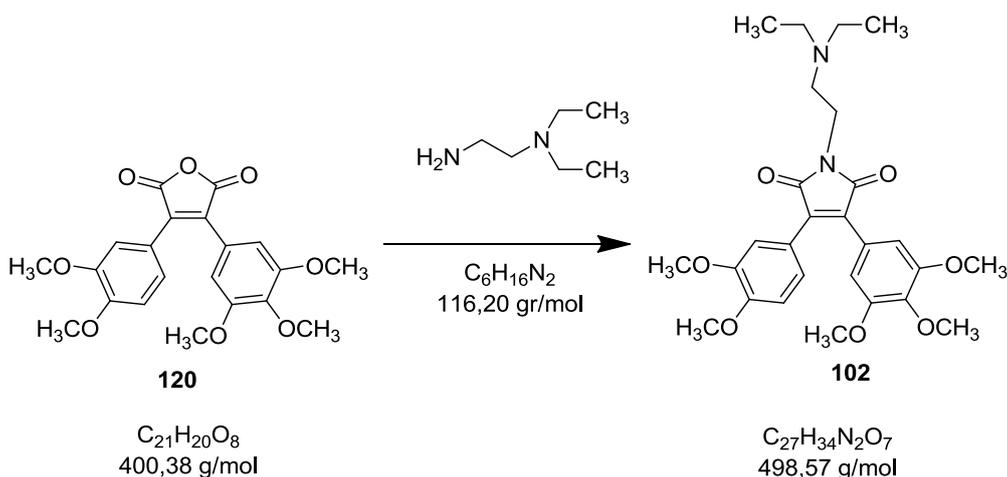
Rendimiento de la reacción: 85% (153 mg, 0,327 mmol).

IR (KBr) ν cm^{-1} : 1696 (CO); 1505 (C=C); 1259 (Ar-O-); 1127 (C-O).

RMN- ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2,39 (s, 6H, $(\text{CH}_3\text{-N})_{\text{x}2}$); 2,73 (t, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$); 3,72 (s, 9H, $(\text{CH}_3\text{-O})_{\text{x}3}$); 3,85 (t, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-N-imida}$); 3,87 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$); 3,90 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$); 6,78 (s, 2H, H-2', H-6'); 6,82 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-5''); 7,18 (d, $J = 1$ Hz, 1H, H-2''); 7,24 (dd, $J_1 = 1$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H, H-6'').

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 50,4 MHz) δ (ppm): 35,8 (CH_3 , $(\text{CH}_3\text{-N})_{\text{x}2}$); 45,1 (CH_2 , $(\text{CH}_2\text{-N})_{\text{x}2}$); 55,8 (CH_3 , $(\text{CH}_3\text{-O})_{\text{x}3}$); 56,1 (CH_3 , $(\text{CH}_3\text{-O})_{\text{x}2}$); 56,8 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{-O}$); 107,1 (CH , C-2', C-6'); 110,8 (CH , C-5''); 112,6 (CH , C-2''); 121,2 (C, C-1'); 123,7 (CH , C-6''); 123,9 (C, C-1''); 133,2 (C, C-CO); 138,1 (C, C-CO); 149,1 (C, C-4''); 150,8 (C, C-3''); 153,0 (C, C-3', C-4', C-5''); 171,0 (C, CO).

4.1.3.- Preparación de 1-(2-dietilamina)etil-4-(3,4-dimetoxifenil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,5-dihidro-1H-2,5-azolediona (102)



Se prepara una disolución de anhídrido 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil) maleico (500 mg, 1,250 mmol) junto con *N,N*-dietiletilendiamina, previamente microdestilada (4 mL, $\rho = 0,825$ g/cm³, 0,027 mmol) en un matraz de 250 mL provisto de agitación magnética, refrigerante y tubo de cloruro de calcio. El sistema de reacción se sumerge en un baño de silicona y se mantiene en agitación a reflujo (temperatura de 90 °C) durante 24 horas. El control de evolución de la reacción se sigue mediante cromatografía de capa fina (CCF), usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (3:7). Para evitar la oxidación de la amina de partida, se realiza la reacción bajo atmosfera de argón. Una vez transcurridas las 24 horas de reacción, tras la formación del producto mayoritario ($R_f = 0,36$), y la total transformación del reactivo de partida, se añade ácido clorhídrico (HCl 2N) al crudo de reacción hasta pH ácido (unos 20 mL), con el fin de ionizar la cantidad de amina de partida sobrante. A continuación se realiza una extracción con éter etílico (3x20 mL) en un embudo de decantación de 250 mL de capacidad. Las fases orgánicas resultantes reunidas, se secan sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4), se filtran y posteriormente se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía de columna de gel de sílice eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente.

Datos analíticos y espectroscópicos de 102

Aspecto del producto: sólido anaranjado.

Punto de fusión: 64-66 °C (Hexano/Acetato de etilo).

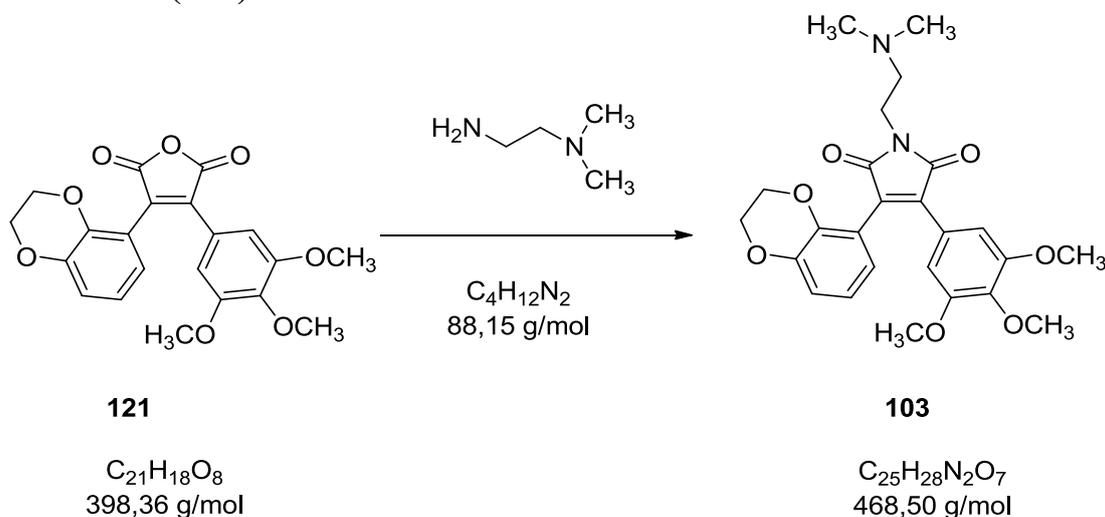
Rendimiento de la reacción: 11% (68 mg, 0,137 mmol).

IR (KBr) ν cm^{-1} : 1705 (CO); 1252 (Ar-O-); 1125 (C-O).

RMN- ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 1,07 (t, $J = 6,8$ Hz, 6H, CH_3); 2,45 (q, $J = 6,8$ Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{-N}$); 2,58-2,65 (m, 4H, $(\text{CH}_2\text{-N})_{\text{x}2}$); 3,65 (s, 9H, $\text{CH}_3\text{-O}$); 3,82 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$); 6,71 (s, 2H, H-2', H-6'); 6,80 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-2''); 6,99 (d, $J = 1$ Hz, 1H, H-5''); 7,21 (dd, $J_1 = 1$ Hz, $J_2 = 8$ Hz 1H, H-6'').

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 50,4 MHz) δ (ppm): 11,9 (CH_3 , $(\text{CH}_3)_{\text{x}2}$); 36,8 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{-N}$); 47,1 (CH_2 , $(\text{CH}_2\text{-N})_{\text{x}2}$); 50,1 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{-N}$); 55,0 ($\text{CH}_3\text{-O}$); 56,0 (CH_3 , $(\text{CH}_3\text{-O})_{\text{x}2}$); 56,2 ($\text{CH}_3\text{-O}$); 61,1 ($\text{CH}_3\text{-O}$); 107,1 (CH, C-2', C-6'); 110,9 (CH, C-5''); 113,1 (CH, C-2''); 122,0 (C, C-3, C-4); 124,2 (CH, C-6''); 125,4 (C, C-1''); 125,9 (C, C-1'); 138,0 (C, C-4'); 148,2 (C, C-4''); 150,1 (C, C-3''); 152,9 (C, C-3', C-5'); 170,7 (C, C=O).

4.1.4.- Preparación de 1-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,5-dihidro-1H-2,5-azolediona (103)



En un matraz de 100 mL de capacidad, provisto de agitación magnética y refrigerante, se prepara el anhídrido 3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4-(3,4,5-trimetoxifenil) maleico previamente sintetizado (280 mg, $\rho = 0,810$ g/cm³, 0,704 mmol) y se calienta mediante la utilización de un baño de arena hasta una temperatura de 150 °C. Una vez estabilizada la temperatura, se adiciona *N,N*-dimetiletilendiamina (3 mL, $\delta = 0,810$, 0,027 mmol) y se mantiene el crudo de reacción en estas condiciones de agitación y temperatura durante 24 horas. El control de evolución de la reacción se realiza mediante cromatografía de capa fina (CCF), usando como eluyente acetato de etilo al 100%. Tras la formación del producto mayoritario ($R_f = 0,81$), y la total transformación del reactivo de partida ($R_f = 0,94$), se realiza una extracción con éter etílico (3x20 mL) utilizando un

embudo de decantación de 250 mL de capacidad. Las fases acuosas resultantes reunidas se acidifican mediante la adición de ácido clorhídrico (HCl, 2N) hasta alcanzar un pH ácido. Posteriormente, se realiza una extracción con éter dietílico, utilizando un embudo de decantación de 250 mL de capacidad, las fases orgánicas resultantes reunidas, se secan sobre sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄), se filtran, y el líquido obtenido se seca a presión reducida. La purificación del crudo de reacción se realiza mediante cromatografía de columna de gel de sílice eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo/metanol de polaridad creciente.

Datos analíticos y espectroscópicos de 103

Aspecto del producto: sólido amarillo.

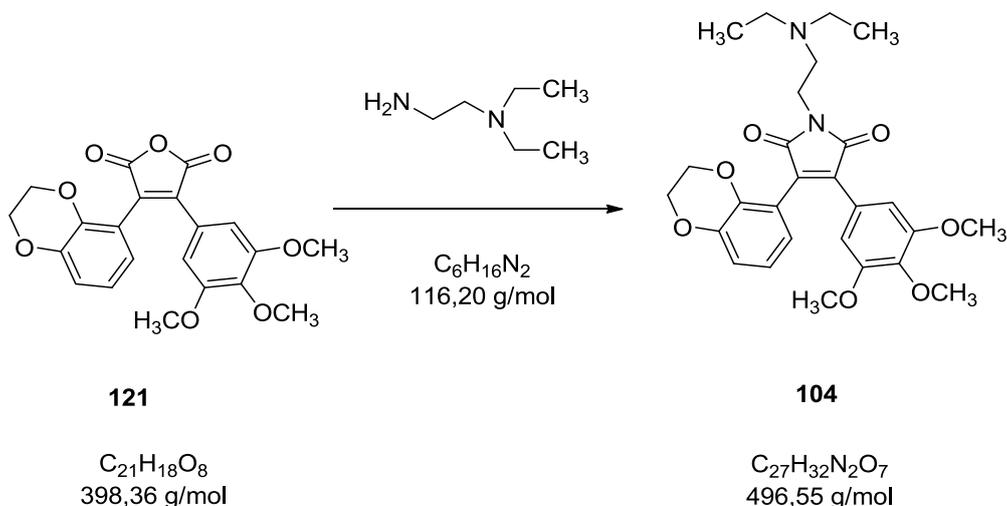
Punto de fusión: 74-76 °C (Hexano/Acetato de etilo).

Rendimiento de la reacción: 42% (137 mg, 0,292 mmol).

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) **δ (ppm):** 2,27 (s, 3H, CH₃); 2,29 (s, 3H, CH₃); 2,61 (t, *J* = 8 Hz, 2H, CH₂-N (amina)); 3,80 (t, *J* = 8 Hz, 2H, CH₂-N (imida)); 3,81 (s, 3H, CH₃-O); 3,83 (s, 6H, CH₃-O (x2)); 4,24 (s, 4H, CH₂-O (x2)); 6,39 (s, 2H, H-2, H-6); 6,64 (d, *J* = 8 Hz, 1H, H-8); 6,70 (s, 1H, H-5); 6,82 (d, *J* = 8 Hz, H-7).

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) **δ (ppm):** 45,5 (CH₃ (x2)), 56,0 (CH₂-N (imida)); 56,2 (CH₃-O); 56,3 (CH₃ (x2)); 60,8 (CH₂-N (amina)); 64,1 (CH₂-O); 64,3 (CH₂-O); 104,8 (CH, C-2,C-6); 116,5 (CH, C-8); 117,9 (CH, C-5); 120,7 (CH, C-7); 123,1 (C, C-3 imida); 124,4 (C, C-4 imida); 124,8 (C, C-6''); 130,0 (C, C-1'); 137,7 (C, C-4'); 143,9 (C, C-4a''); 144,0 (C, C-8a''); 153,0 (C, C-3', C-5'); 176,7 (C=O); 177,0 (C=O).

4.1.5.- Preparación de 1-(2-(dietilamino)etil)-3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,5-dihidro-1H-2,5-azolediona (104)



En un matraz de 100 mL de capacidad, provisto de agitación magnética y refrigerante, se prepara el anhídrido 3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)

maleico previamente sintetizado (155 mg, 0,389 mmol) y se calienta mediante la utilización de un baño de arena hasta una temperatura de 100 °C. Una vez estabilizada la temperatura, se adiciona *N,N*-dietiletilendiamina (3 mL, $\rho = 0,825 \text{ g/cm}^3$, 0,021 mmol) y se mantiene el crudo de reacción en estas condiciones de agitación y temperatura durante 2 horas. El control de evolución de la reacción se realiza mediante cromatografía de capa fina (CCF), usando como eluyente acetato de etilo al 100%. Tras la formación del producto mayoritario ($R_f = 0,82$), y la total transformación del reactivo de partida ($R_f = 0,94$), se realiza una extracción con éter etílico (3x20 mL) utilizando un embudo de decantación de 250 mL de capacidad. Las fases acuosas resultantes reunidas se acidifican mediante la adición de ácido clorhídrico (HCl, 2N) hasta alcanzar un pH ácido. Posteriormente, se realiza una extracción con diclorometano (CH_2Cl_2) utilizando un embudo de decantación de 250 mL de capacidad, las fases orgánicas resultantes reunidas, se secan sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4), se filtran, y el líquido obtenido se seca a presión reducida. La purificación del crudo de reacción se realiza mediante cromatografía de columna de gel de sílice eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo/metanol de polaridad creciente.

Datos analíticos y espectroscópicos de 104

Aspecto del producto: sólido amarillo.

Punto de fusión: 60-62 °C (Hexano/Acetato de etilo).

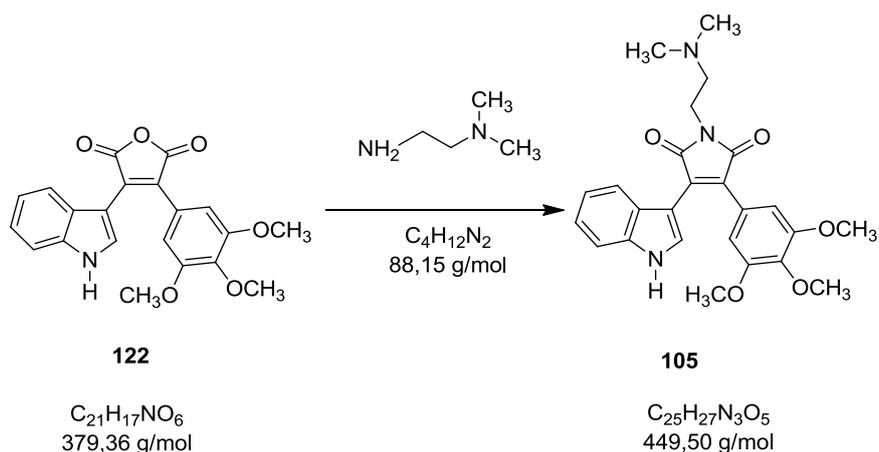
Rendimiento de la reacción: 51% (123 mg, 0,256 mmol).

IR (KBr) $\nu \text{ cm}^{-1}$: 1661 (C=O); 1122 (Ar-O); 1060 (C-O).

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 1,01 (t, $J = 8 \text{ Hz}$, 6H, CH₃- (x2)); 2,57 (q, $J = 8 \text{ Hz}$, 4H, CH₂-N (x2)); 2,60 (t, $J = 8 \text{ Hz}$, 2H, CH₂-N (amina)); 3,70 (t, $J = 8 \text{ Hz}$, 2H, CH₂-N (imida)); 3,72 (s, 6H, CH₃-O (x2)); 3,88 (s, 3H, CH₃-O); 4,24-4,26 (m, 4H, CH₂-O (x2)); 6,78 (s, 2H, H-2, H-6); 6,84 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H, H-8); 7,01 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H, H-7); 7,14 (s, 1H, H-5).

RMN-¹³C (CDCl₃, 50,4 MHz) δ (ppm): 12,1 (CH₃ (x2)); 36,4 (CH₂-N); 47,3 (CH₂ (x2)); 50,3 (CH₂-N); 56,1 (CH₃-O (x2)); 60,9 (CH₃-O); 64,2 (CH₂-O); 64,6 (CH₂-O); 107,3 (CH, C-2, C-6); 117,4 (CH, C-8); 119,1 (CH, C-5); 122,0 (CH, C-7); 123,6 (Cq, C-3); 124,1 (Cq, C-4); 134,3 (Cq, C-1'); 135,0 (Cq, C-6''); 139,4 (Cq, C-4'); 143,4 (Cq, C-4a''); 145,1 (Cq, C-8a''); 153,1 (Cq, C-3', C-5'); 170,8 (C=O); 171,0 (C=O),

4.1.6.- Preparación de 1-(2-(*N,N*-dimetilamino)etil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3-(1*H*-indol-3-il)-2,5-dihidro-1*H*-2,5-azolediona (105)



En un matraz de 250 mL de capacidad, provisto de agitación magnética y refrigerante, se prepara una disolución de anhídrido 2-(1*H*-indol-3-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-maleico (250 mg, 0,659 mmol), 2,5 mL de *N,N*-dimetiletilendiamina ($\rho = 0,810 \text{ g/cm}^3$, 0,0229 mmol) previamente microdestilada para eliminar impurezas, usando como disolvente 10 mL de tolueno anhidro. La reacción se dispone en un sistema de reflujo con el matraz sumergido en un baño de silicona manteniendo la agitación constante durante 24 horas. Se mantiene la reacción en atmósfera inerte de argón para evitar la oxidación de la amina de partida. El control de evolución de la reacción se realiza mediante cromatografía de capa fina (CCF) usando como eluyente mezclas de hexano:acetato de etilo (5:5). Transcurridas las 24 horas de reacción, con la confirmación de la formación de un producto mayoritario ($R_f = 0,37$), y la total transformación del reactivo de partida ($R_f = 0,87$), se añaden 20 mL de agua destilada al crudo de reacción y se realiza una extracción con éter etílico (3x20 mL) usando un embudo de decantación de 250 mL de capacidad. Las fases orgánicas reunidas, se secan sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4), posteriormente se filtran, y el líquido filtrado se evapora a sequedad. El producto obtenido se purifica por cromatografía de columna de gel de sílice, eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente.

Datos analíticos y espectroscópicos de 105

Aspecto del producto: sólido naranja.

Punto de fusión: 71-73 °C (Hexano/Acetato de etilo).

Rendimiento de la reacción: 60% (177 mg, 0,395 mmol).

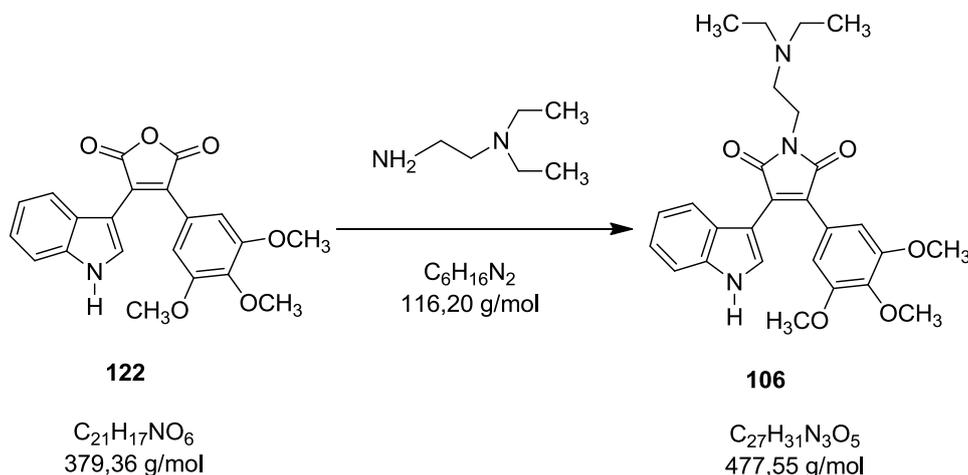
IR (KBr) $\nu \text{ cm}^{-1}$: 3390 (N-H); 1696 (C=O); 1496 (NH); 1454 (CH₂); 1242 (Ar-O-).

RMN-¹H (Acetona-d₆, 200 MHz) δ (ppm): 2,55 (s, 6H, (CH₃-N)_{x2}); 3,00 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H, CH₂-N); 3,45 (s, 6H, (CH₃-O)_{x2}); 3,85 (s, 3H, CH₃-O); 3,98 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H, CH₂-N-imida); 6,39 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H, H-7); 6,75 (s, 2H, H-2', H-6'); 6,76 (t, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H, H-6); 7,08 (t, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H, H-5); 7,32 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H, H-4); 8,02 (s, 1H, H-2); 10,02 (ba, 1H, NH).

RMN-¹³C (Acetona-d₆, 50,4 MHz) δ (ppm): 35,3 (CH₂, (CH₂-N)_{x2}); 44,0 (CH₃, (CH₃-N)_{x2}); 54,6 (CH₃, (CH₃-O)_{x2}); 56,3 (CH₃, CH₃-O); 58,7 (CH₂, CH₂-N-amida); 106,1 (C, C-3a); 107,5 (CH, C-2', C-6'); 111,5 (CH, C-7); 121,2 (CH, C-5), 112,7 (CH, C-6);

122,9 (CH, C-4); 125,7 (C, C-1); 128,1 (C, C-1'); 128,4 (C, C-2-indol); 130,2 (C, C-3-imida); 130,4 (C, C-2-imida); 137,5 (C, C-7a); 153,2 (C, C-3', C-4', C-5'); 172,1 (C,CO).

4.1.7.- Preparación de 2-(*N,N*-dietilamino)etil-3-(1*H*-indol-3-il)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,5-dihidro-2,5-azolediona (106)



En un matraz de 250 mL provisto de agitación magnética y refrigerante se prepara una disolución con el anhídrido 2-(1*H*-indol-3-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)maleico sintetizado (95 mg, 0,25 mmol) junto con 1 mL de *N,N*-dimetiletilendiamina ($\rho = 0,825 \text{ g/cm}^3$, 0,0071 mmol), usando como disolvente 10 mL de tolueno anhidro. El matraz se sumerge en un baño de silicona y se calienta a reflujo, manteniendo la agitación constante durante 24 horas. A la parte superior del refrigerante se introduce un tubo de cloruro cálcico (CaCl_2) para evitar la entrada de humedad al sistema. La reacción se realiza bajo atmósfera de argón. El control de evolución de la reacción se realiza mediante cromatografía de capa fina (CCF) usando como eluyente mezclas de hexano:acetato de etilo (5:5). Tras la formación del producto mayoritario ($R_f = 0,08$), y la total transformación del reactivo de partida, con un tiempo de reacción de 24 horas, se añade al crudo de reacción ácido clorhídrico (HCl 2N) hasta pH ácido (20 mL), con el fin de ionizar la cantidad de amina de partida sobrante. A continuación, se realiza una extracción con éter etílico (3x20 mL) utilizando un embudo de decantación de 250 mL de capacidad. Las fases orgánicas resultantes reunidas, se secan sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4), se filtran y posteriormente se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción obtenido se purifica por cromatografía de columna de gel de sílice eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo en polaridad creciente.

Datos analíticos y espectroscópicos de 106

Aspecto del producto: sólido naranja.

Punto de fusión: 60-62 °C (Hexano/Acetato de etilo).

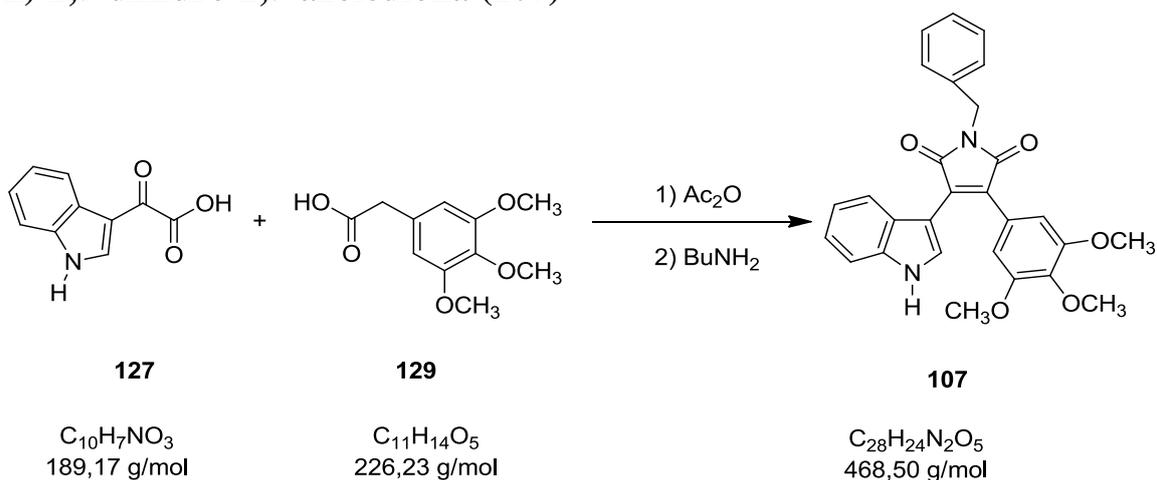
Rendimiento de la reacción: 16% (19 mg, 0,040 mmol).

IR (KBr) ν cm^{-1} : 3336 (NH); 1697 (C=O); 1496 (NH); 1460 (CH_2); 1243 (Ar-O); 1125 (C-O).

RMN- ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 1,07 (t, $J = 7,4$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_x2$); 2,64 (q, $J = 7,4$, 4H, $\text{CH}_2\text{-N}$); 2,78 (t, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$); 3,48 (s, 6H, $(\text{CH}_3\text{-O})_x2$); 3,79 (t, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$); 3,85 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$); 6,41 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H-7); 6,78 (s, 2H, H-2', H-6'); 6,79 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H, H-6); 7,07 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H, H-5); 7,32 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H-4); 8,01 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H, H-2); 9,32 (ba, 1H, NH).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) δ (ppm): 13,4 (CH_3 , $(\text{CH}_3)_x2$); 36,2 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{-N-amina}$); 47,5 (CH_2 , $(\text{CH}_2\text{-N})_x2$); 52,1 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{-N-imida}$); 56,4 (CH_3 , $(\text{CH}_3\text{-O})_x2$); 60,7 (CH_3 , $\text{CH}_3\text{-O}$); 105,9 (C, C-3a); 107,9 (CH, C-2', C-6'); 111,9 (CH, C-7); 127,2 (CH, C-5); 122,6 (CH, C-6); 122,7 (CH, C-4); 123,4 (C, C-3-imida); 126,0 (C, C-1''); 126,1 (C, C-1'); 130,6 (CH, C-2); 131,2 (C, C-2-imida); 137,4 (C, C-7a); 153,4 (C, C-3', C-4', C-5'); 172,4 (C, CO); 172,5 (C, CO).

4.1.8.- Preparación de 1-bencil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3-(1H-indol-3-il)-2,5-dihidro-2,5-azolediona (107)



En un matraz de 250 mL de capacidad provisto de agitación magnética, refrigerante y baño de silicona se incorporan el ácido 3,4,5-trimetoxifenilacético (202 mg, 0,893 mmol) y el ácido 3-indolilglioxílico (247 mg, 1,306 mmol) exactamente pesados, disueltos en 5 mL de anhídrido acético (Ac_2O). La reacción se mantiene en constante agitación a reflujo en un baño de silicona durante 2 horas con una salida de gases para evitar sobrepresiones. El control de evolución de la reacción se realiza mediante cromatografía de capa fina (CCF), usando como eluyente mezclas de hexano: acetato de etilo (3:7). Una vez la reacción ha finalizado, se recoge el crudo de reacción y se microdestila en un horno de bolas Büchi para eliminar los excesos de anhídrido acético. El producto obtenido es el anhídrido 3-(3,4,5-trimetoxifenil)-2-(indol-3-il)-maleico, sin purificar.

Preparación de 1-bencil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3-(1H-indol-3-il)-2,5-dihidro-2,5-azolediona (107)

En un matraz de 50 mL de capacidad, provisto de agitación magnética, refrigerante y baño de silicona se incorpora, el crudo de reacción sintetizado previamente, 0,5 mL de

bencilamina previamente microdestilada y 1 mL de dimetilformamida (DMF) como disolvente. El matraz se sumerge en un baño de silicona y se calienta a 90 °C, manteniendo la agitación constante durante 24 horas. El control de evolución de la reacción se realiza mediante cromatografía de capa fina (CCF) usando como eluyente mezclas de hexano:acetato de etilo (3:7). Una vez finalizado el tiempo de reacción, se realiza una extracción en un embudo de decantación con éter etílico (3x20 mL). Las fases orgánicas resultantes reunidas, se secan sobre sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄), se filtran y posteriormente se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía de columna de gel de sílice eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente.

Datos analíticos y espectroscópicos de 107

Aspecto del producto: sólido naranja.

Punto de fusión: 81-83 °C (Hexano/Acetato de etilo).

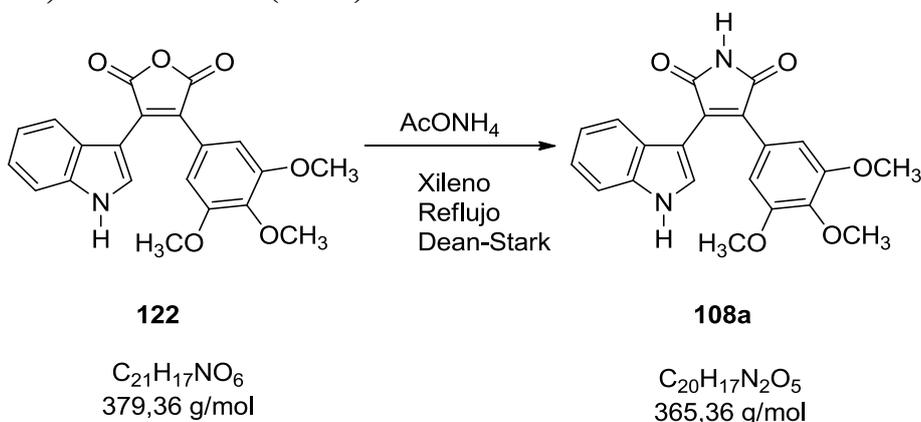
Rendimiento de la reacción: 28% (171 mg, 0,365 mmol).

IR (KBr) v cm⁻¹: 3333 (NH); 1698 (C=O); 1242 (Ar-O); 1125 (C-O).

RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 3,47 (s, 6H, (CH₃-O)_{x2}); 3,72 (s, 2H, CH₂-N); 3,86 (s, 3H, CH₃-O); 6,56 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H-7); 6,82 (s, 2H, H-2', H-6'); 7,12 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H, H-6); 7,28-7,31 (m, 5H, fenilo); 7,42-7,47 (m, 2H, H-4, H-5); 8,02 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H, H-2), 9,02 (ba, 1H, NH).

RMN-¹³C (CDCl₃, 50,4 MHz) δ (ppm): 40,8 (CH₂, CH₂-Ar); 54,6 (CH₃, (CH₃-O)_{x2}); 54,9 (CH₃, CH₃-O); 104,9 (C, C-3a); 106,5 (CH, C-2', C-6'); 110,4 (CH, C-7); 119,5 (CH, C-5); 121,3 (CH, C-6); 121,7 (CH, C-4); 123,4 (C,C-1'); 125,4 (C, C-1''); 126,5 (CH, C-4''); 127,3 (CH, C-3'', C-5''); 127,8 (CH, C-2'', C-6''); 129,2 (CH, C-2); 130,4 (C, C-2-imida); 134,2 (C, C-3-imida); 137,8 (C, C-7a); 151,4 (C, C-3', C-5'); 151,8 (C, C-4'); 170,2 (CO_{x2}).

4.1.9.- Preparación de 4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3-(1H-indol-3-il)-2,5-dihidro-2,5-azolediona (108a)



En un matraz de 250 mL de capacidad, provisto de agitación magnética, refrigerante y salida de gases se incorpora el anhídrido 3-(3,4,5-trimetoxifenil)-2-(indol-3-il)maleico (150 mg, 0,395 mmol) junto con el acetato de amonio (AcONH₄) (160 mg, 2,077 mmol). Usando como disolvente xileno de calidad analítica. El sistema de reflujo va provisto de un Dean-Stark para eliminar el exceso de agua que se forma durante el transcurso de la reacción. El sistema se mantiene a reflujo y con agitación constante durante 72 horas. El control de evolución de la reacción se realiza mediante cromatografía de capa fina (CCF), usando como eluyente mezclas de hexano:acetato de etilo (5:5). A continuación, tras la formación del producto mayoritario (R_f = 0,41), y la total transformación del reactivo de partida (R_f = 0,70), se realiza una extracción con diclorometano (CH₂Cl₂) (3x20 mL) mediante la utilización de un embudo de decantación de 250 mL de capacidad. Las fases orgánicas resultantes reunidas, se secan sobre sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄), se filtran y posteriormente se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción obtenido, se purifica por cromatografía de columna de gel de sílice eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente.

Datos analíticos y espectroscópicos de 108a

Aspecto del producto: sólido amarillo.

Punto de fusión: 65-67 °C (Hexano/Acetato de etilo).

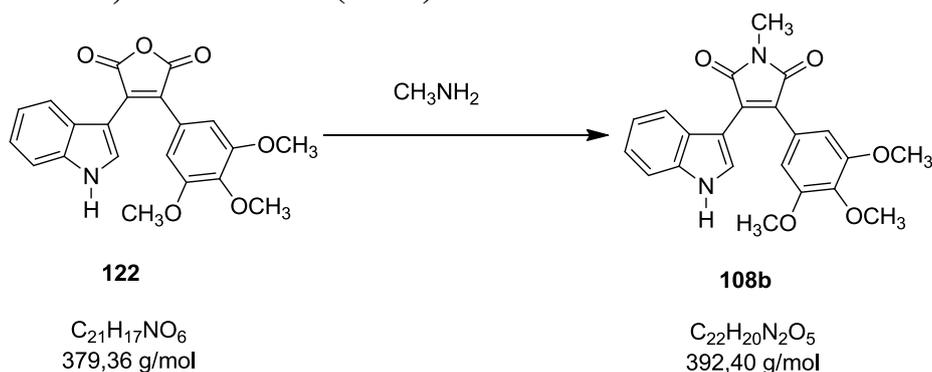
Rendimiento de la reacción: 75% (112 mg, 0,299 mmol).

IR (KBr) v cm⁻¹: 3304 (NH); 1704 (C=O); 1454 (CH₂); 1242 (Ar-O); 1123 (C-O).

RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 3,49 (s, 6H, (CH₃-O)x2); 3,87 (s, 3H, CH₃-O); 6,42 (d, J = 8 Hz, 1H, H-7); 6,81 (s, 2H, H-2', H-6'); 6,81 (t, J = 8 Hz, 1H, H-6); 7,18 (t, J = 8 Hz, 1H, H-5); 7,40 (d, J = 8 Hz, 1H, H-4); 6,70 (ba, 1H, NH); 7,98 (d, J = 2 Hz, 1H, H-2); 8,98 (ba, 1H, NH).

RMN-¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz) δ (ppm): 56,7 (CH₃, (CH₃-O)x2); 60,2 (CH₃-O); 107,8 (CH, C-2', C-6'); 112,0 (CH, C-7); 120,7 (CH, C-5); 122,4 (CH, C-6); 122,9 (CH, C-4); 123,4 (C, C-1-imida), 124,5 (C, C-3); 127,4 (C, C-1'); 130,4 (CH, C-2); 130,8 (C, C-2-imida); 138,4 (C, C-7a); 153,7 (C, C-3', C-4', C-5'); 172,4 (C=O); 172,8 (C, C=O).

4.1.10.- Preparación de 1-metil-3-indol-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,5-dihidro-1H-2,5-azolediona (108b)



En un matraz de 250 mL provisto de agitación magnética y refrigerante se prepara una disolución con el anhídrido 2-(1*H*-indol-3-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)maleico sintetizado (160 mg, 0,421 mmol) junto con 15 mL de metilamina ($\rho = 0,699$, 0,338 mmol). El matraz se sumerge en un baño de silicona y se calienta a reflujo, manteniendo la agitación constante durante 72 horas. A la parte superior del refrigerante se introduce un tubo de cloruro cálcico (CaCl_2) para evitar la entrada de humedad al sistema. La reacción se realiza bajo atmósfera de argón. El control de evolución de la reacción se realiza mediante cromatografía de capa fina (CCF) usando como eluyente mezclas de hexano:acetato de etilo (5:5). Tras la formación del producto mayoritario ($R_f = 0,12$), y la total transformación del reactivo de partida, se realiza una extracción con diclorometano (3x20 mL) utilizando un embudo de decantación de 250 mL de capacidad. Las fases orgánicas resultantes reunidas, se secan sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4), se filtran y posteriormente se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción obtenido se purifica por cromatografía de columna de gel de sílice eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo en polaridad creciente.

Datos analíticos y espectroscópicos de 108b

Aspecto del producto: sólido naranja.

Punto de fusión: 60-62 °C (Hexano/Acetato de etilo).

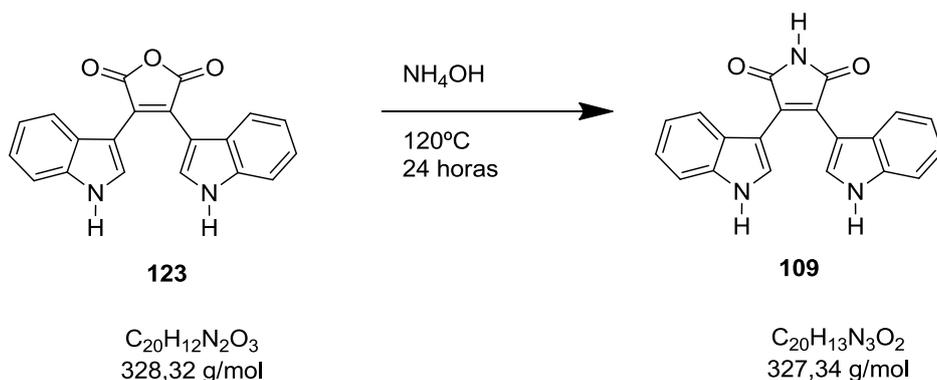
Rendimiento de la reacción: 60% (99 mg, 0,252 mmol).

IR (KBr) $\nu \text{ cm}^{-1}$: 3350 (NH); 1696 (C=O); 1459 C=C); 1245 (Ar-O); 1125 (C-O).

RMN- ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 3,18 (s, 3H, CH_3); 3,48 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$); 3,87 (s, 3H, CH_3); 6,42 (m, 1H, H-5); 6,82 (s, 2H, H-2', H-6'); 7,18 (m, 2H, H-6, H-7); 7,38 (s, 1H, H-2); 7,40 (m, 1H, H-4); 8,99 (ba, 1H, NH).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) δ (ppm): 43,5 (CH_3); 54,6 (CH_3); 55,2 (CH_3); 104,5 (C, C-2); 106,6 (CH, C-2", C-6"); 110,2 (CH, C-7'); 119,3 (CH, C-6'); 121,5 (CH, C-4', C-5'); 122,1 (CH, C-3); 123,4 (CH, C-4); 129,4 (CH, C-2'); 129,6 (C, C-3a'); 130,1 (C, C-1"); 135,1 (C, C-7a'); 152,1 (C, C-3", C-4", C-5"); 170,2 (CO); 171,0 (CO).

4.1.11.- Preparación de 3,4-bis(1*H*-indol-3-il)-1*H*-pirrol-2,5-diona (109)



En un matraz de 250 mL de capacidad, provisto de agitación magnética, refrigerante y salida de gases se introduce la 3,4-*bis*(1*H*-indol-3-il)furan-2,5-diona (150 mg, 0,457 mmol) junto con el hidróxido de amonio (NH₄OH) (50 mg, 1,428 mmol), usando como disolvente xileno de calidad analítica. El sistema de reflujo va provisto de un Dean-Stark para eliminar el exceso de agua que se forma durante el transcurso de la reacción. El sistema se mantiene a reflujo y en agitación constante durante 24 horas. El control de evolución de la reacción se realiza mediante cromatografía de capa fina (CCF), usando como eluyente mezclas de hexano:acetato de etilo (5:5). A continuación, tras la formación del producto mayoritario ($R_f = 0,07$), y la total transformación del reactivo de partida ($R_f = 0,46$), se realiza una extracción con diclorometano (CH₂Cl₂) (3x20 mL) mediante la utilización de un embudo de decantación de 250 mL de capacidad. Las fases orgánicas resultantes reunidas, se secan sobre sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄), se filtran y posteriormente se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción obtenido, se purifica por cromatografía de columna de gel de sílice eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente.

Datos analíticos y espectroscópicos de 109

Aspecto del producto: sólido naranja claro.

Punto de fusión: 221-223 °C (Hexano/Acetato de etilo).

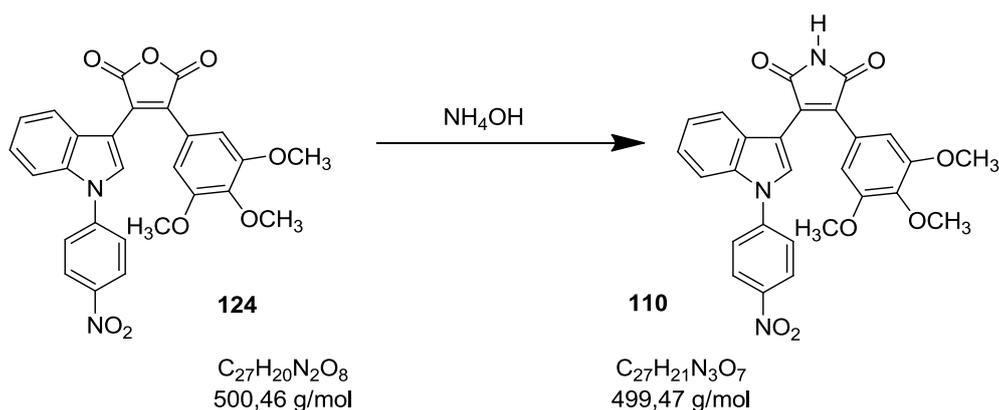
Rendimiento de la reacción: 75% (112 mg, 0,299 mmol).

RMN-¹H (Acetona-d₆, 400 MHz) δ (ppm): 7,02 (dt, $J_1 = 1$ Hz, $J_2 = 7$ Hz, 2H, H-6', H-6''); 7,08 (dt, $J_1 = 1$ Hz, $J_2 = 7$ Hz, 2H, H-5', H-5''); 7,28 y 7,29 (s, 2H, H-2', H-2''); 7,37 (dd, $J_1 = 1$ Hz, $J_2 = 7$ Hz, 2H, H-7', H-7''); 7,60 (d, $J = 7$ Hz, 2H, H-4', H-4''); 8,02 (ba, 1H, NH); 8,07 (ba, 1H, NH).

RMN-¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz) δ (ppm): 118,8 y 111,9 (CH, C-7', C-7''); 116,0 y 116,2 (CH, C-5', C-5''); 118,1 (C, C-3', C-3''); 119,5 (CH, C-6', C-6''); 122,9 y 123,0 (C, C-3a', C-3a''); 123,8 y 123,9 (CH, C-4', C-4''); 124,7 (CH₂, C-2', C-2''); 128,3 y 128,4 (C_x2, C-3, C-4); 135,9 y 140,0 (C, C-7a', C-7a''); 169,0 (C, CO).

EM (ESI-TOF), calculado para C₂₀H₁₃N₃O₂: 327,1008; hallado: 327,0818

4.1.12.- Preparación de 3-(1-(4-nitrofenil)-indol-3-il)-4-(3,4,5-trimetoxi fenil)-1*H*-pirrol-2,5-diona (110)



En un matraz de 250 mL de capacidad, provisto de agitación magnética, refrigerante y salida de gases se introduce la 3-(1-(4-nitrofenil)-indol-3-il)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)furan-2,5-diona (150 mg, 0,299 mmol) junto con el hidruro amónico (NH_4OH) (50 mL, 2,65 mmol), usando como disolvente xileno de calidad analítica. El sistema de reflujo está provisto de un Dean-Stark para eliminar el exceso de agua que se forma durante el transcurso de la reacción. El sistema se mantiene a reflujo y agitación constante durante 24 horas. El control de evolución de la reacción se realiza mediante cromatografía de capa fina (CCF), usando como eluyente mezclas de hexano:acetato de etilo (5:5). A continuación, tras la formación del producto mayoritario ($R_f = 0,07$), y la total transformación del reactivo de partida ($R_f = 0,46$), se realiza una extracción con diclorometano (CH_2Cl_2) (3x20 mL) mediante la utilización de un embudo de decantación de 250 mL de capacidad. Las fases orgánicas resultantes reunidas, se secan sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4), se filtran y posteriormente se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción obtenido, se purifica por cromatografía de columna de gel de sílice eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente.

Datos analíticos y espectroscópicos de 110

Aspecto del producto: sólido amarillo claro.

Punto de fusión: 111-113 °C (Hexano/Acetato de etilo).

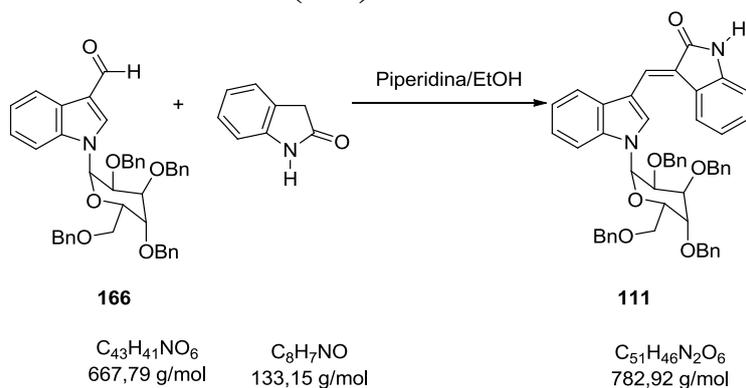
Rendimiento de la reacción: 75% (112 mg, 0,224 mmol).

IR (KBr) $\nu \text{ cm}^{-1}$: 3356 (NH); 1687 (C=O); 1472 C=C); 1234 (Ar-O); 1107 (C-O).

RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 3,51 (s, 6H, $(\text{CH}_3\text{-O})_{\text{x}2}$); 3,89 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$); 6,76 (s, 2H, H-2, H-6); 7,23 (t, $J = 8$ Hz, 1H, H-6'); 7,31 (t, $J = 8$ Hz, 1H, H-5'); 7,44 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-7'); 7,58 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H-2'', H6''); 8,43 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-4'); 8,48 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H-3'', H-5'').

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) δ (ppm): 54,8 (CH_3 , $(\text{CH}_3\text{-O})_{\text{x}2}$); 54,9 (CH_3 , $\text{CH}_3\text{-O}$); 105,2 (C, C-3'a); 105,9 (CH, C-2, C-6); 110,8 (CH, C-7'); 118,7 (CH, C-5'); 121,2 (CH, C-4'); 121,8 (CH, C-2'', C-6''); 123,4 (C, C-3'); 124,3 (CH, C-3'', C-5''); 125,4 (C, C-2''); 126,2 (CH, C-6'); 126,5 (C, C-1); 127,3 (CH, C-3'', C-5''); 128,2 (C, C-3 imida); 128,4 (C, C-4-imida); 137,4 (C, C-4); 144,7 (C, C-1''); 145,5 (C, C-7'a); 146,2 (C, C-4''); 152,1 (C, C-3, C-5); 172,1 ($\text{CO}_{\text{x}2}$, imida).

4.1.13.-Preparación de 1-(2,3,4,6-tetra-*O*-bencil-β-*D*-glucopiranosil)indolmetilen-3-indolin-2-ona (111)



En un matraz de 250 mL de capacidad provisto de agitación magnética, reflujo y entrada de gases, se incorpora 1-(2,3,4,6-tetra-*O*-bencil-β-*D*-glucopiranosil)indol-3-carbaldehído (305 mg, 0,457 mmol) disuelto en etanol (10 mL), oxindol (91 mg, 0,685 mmol) y piperidina (3 gotas). La disolución resultante, se mantiene a reflujo y en agitación constante durante 48 horas. El control de evolución de la reacción se realiza mediante control de capa fina, usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (6:4) en la que se indica la formación de un producto mayoritario de color amarillo ($R_f = 0,70$), y la total transformación del reactivo de partida. El crudo de reacción resultante, se evapora a sequedad a presión reducida, se rediluye con éter dietílico (20 mL), y la disolución orgánica resultante se lava con agua destilada (2 x 15 mL). Las fases acuosas resultantes, se vuelven a extraer con éter etílico en un embudo de decantación de 100 mL de capacidad. Las fases orgánicas resultantes reunidas, se secan sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4), se filtran, y el líquido obtenido se seca a presión reducida para obtener el 3-(1-(2,3,4,6-tetra-*O*-bencil-β-*D*-glucopiranosil)indol)metil-en-3-indolin-2-ona. Purificación mediante cromatografía de columna, empleando como eluyentes hexano/acetato de etilo (6:4).

Datos analíticos y espectroscópicos de 111

Aspecto del producto: aceite marrón.

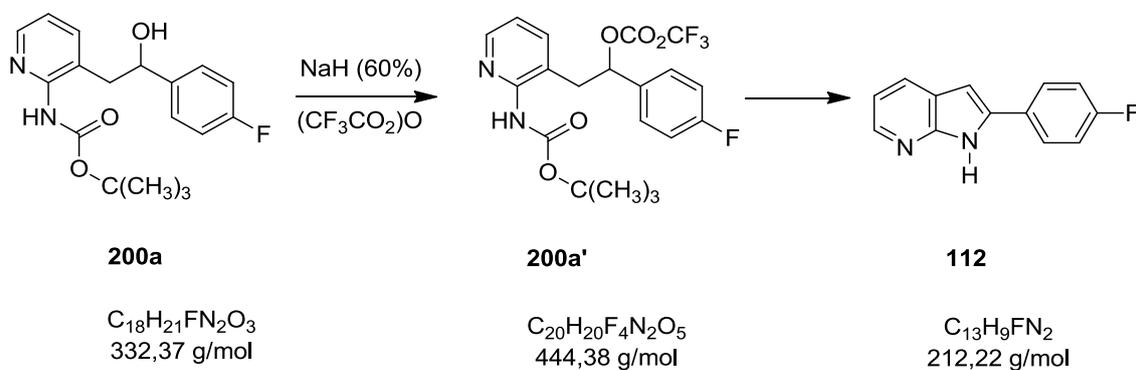
Rendimiento de la reacción: 55% (196,7 mg, 0,251 mmol)

RMN-¹H (Acetona-*d*₆, 300 MHz) δ (ppm): 3,67 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H, H-4'); 3,76-3,78 (m, 2H, CH₂-O); 3,96-3,98 (m, 2H, CH₂-Ar); 4,08 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H, H-3'); 4,37 (m, 2H, H-5'); 4,55 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H, H-2'); 4,72-4,76 (m, 6H, CH₂-Ar); 5,63 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H, H-1'); 6,59 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H, Ar-H); 6,81 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H, Ar-H); 6,99 (m, 1H, H-6); 7,10-7,14 (m, 16H, Ar-H); 7,15-7,18 (m, 1H, H-6'); 7,16-7,19 (m, 2H, H-5, H-5'); 7,67 (m, 2H, H-7, H-7'); 7,91 (s, 1H, H-2'); 7,97 (m, 1H, H-4'); 7,99 (dd, $J = 8,4; 2,0$ Hz, 1H, H-4); 8,03 (s, 1H, HC=); 8,30 (ba, NH).

RMN-¹³C (Acetona-*d*₆, 75,5 MHz) δ (ppm): 69,1; 74,7; 75,1 y 75,5 (CH₂, CH₂-Ar); 73,3 (CH₂, CH₂O-); 78,05 (CH, C-6''); 78,14 (CH, C-5''); 81,1 (CH, C-2''); 85,6 (CH, C-4''); 86,8 (CH, C-1''); 109,7 (CH, C-7); 112,5 (CH, C-7'); 112,9 (C, C-3); 119,0 (CH, C-4)*; 119,1 (CH, C-4')*; 121,5 (CH, C-5); 122,2 (C, C-3'); 123,4 (CH, CH=); 126,2 (CH,

CH=); 127,8 (CH, C-6); 127,9 (C, C-3'a); 127,9; 127,97; 128,0; 128,1; 128,2; 128,3; 128,33; 128,4; 128,43; 128,5; 128,51; 128,6 y 128,62 (CH, Ar-H (grupos fenilos)); 127,91 (CH, C-5'); 129,2 (C, C-3a); 136,3 (C, C-3); 137,8 (CH, C-2'); 139,0 (C, C-1'''); 139,3 (C, C-7'a); 140,0 (C, C-7a); 168,9 (C=O). *intercambiable

4.1.14.- Preparación de 2-(*p*-fluoro)-pirrolo[2,3-*b*]piridina (112)¹⁴⁵



En un matraz de 100 mL de capacidad, provisto de agitación magnética y salida de gases, se introduce el 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-[2-(4-fluorofenil)-2-hidroxietyl] piridina (44 mg, 0,132 mmol) previamente disuelto en 7 mL de cloruro de metileno (CH_2Cl_2). Se adiciona hidruro sódico (NaH, al 60%) (7,2 mg, 0,3 mmol) previamente tratado con hexano para eliminar las vaselinas estabilizantes. Se mantiene la reacción en agitación constante, y a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se baja la temperatura exterior de la reacción a 0 °C utilizando un baño de hielo, manteniendo la agitación constante, para adicionar 0,05 mL de anhídrido trifluorometanosulfónico. Finalmente, se mantiene la reacción a temperatura ambiente y agitación constante durante 24 horas. El control de evolución de la reacción se realiza mediante cromatografía de capa fina (CCF), usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (5:5). Finalizada la reacción, con la formación de un producto mayoritario ($R_f = 0,5$), y la total transformación del reactivo de partida ($R_f = 0,33$), se realiza una extracción con éter etílico (3x20 mL) utilizando un embudo de decantación de 250 mL de capacidad. Las fases orgánicas resultantes reunidas, se secan sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4), se filtran, y el líquido obtenido se seca a presión reducida.

Con los 10 mg obtenidos, se pone el siguiente paso de la síntesis, ciclación.

En un matraz de 25 mL de capacidad, provisto de agitación magnética y salida de gases, se incorporan los 10 mg del producto previamente sintetizado, disueltos en 3 mL de cloruro de metileno (CH_2Cl_2). Se adicionan 0,1 mL de ácido trifluoroacético manteniendo mezcla bajo agitación constante. Se deja la reacción a temperatura ambiente durante 24 horas. El control de evolución de la reacción se realiza mediante cromatografía de capa fina (CCF), usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (5:5). Tras las 24 horas de reacción, se realiza una extracción con éter etílico (3x20 mL) utilizando un embudo de decantación de 100 mL de capacidad. Las fases

¹⁴⁵ Steven H. Spergel, Danielle R. Okoro, William Pitts. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5316-5319

orgánicas resultantes reunidas, se secan sobre sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄), se filtran, y se evaporan a presión reducida.

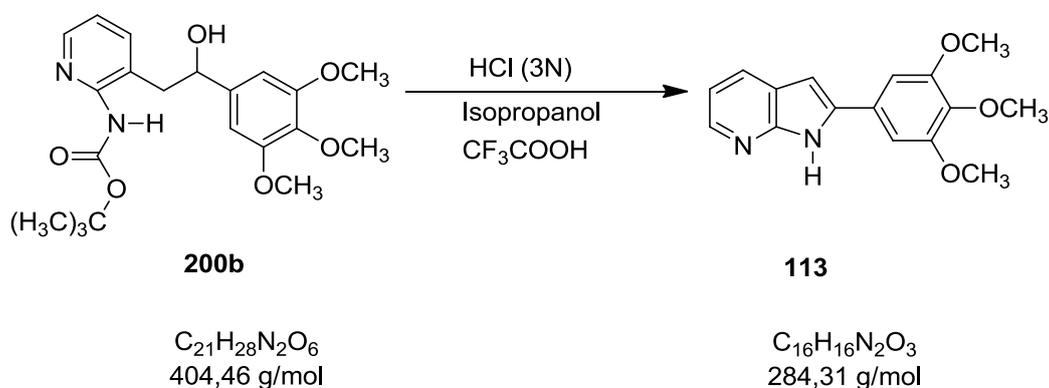
Se recuperaron trazas de producto que no permitieron confirmar que se trate del producto esperado por las técnicas analíticas habituales.

Solamente con el espectro de masas (ESI (+)) se confirma la presencia de una masa que corresponde con el producto ciclado.

Datos analíticos y espectroscópicos de 112

EM (ESI(+)): calculado para C₁₃H₁₀FN₂, 213,0828, obtenido 213,0923

4.1.15.-Preparación de 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-pirrolo [2,3-b]piridina (113)



En un matraz de 250 mL de capacidad provisto de agitación magnética se prepara una mezcla del carbinol previamente sintetizado (100 mg, 0,247 mmol), junto a 3 mL de isopropanol como disolvente y 5 mL de ácido clorhídrico (HCl, 3N). Transcurrido un período de 50-60 minutos, se añade mediante una jeringa 1,5 mL de ácido trifluoroacético (CF₃COOH), y se deja el sistema de reacción con una salida de gases y temperatura ambiente durante 24 horas. El control de evolución de la reacción se realiza mediante cromatografía de capa fina (CCF), usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (5:5). Finalizadas las 24 horas de reacción, con la formación de un producto mayoritario (R_f = 0,57), y la total transformación del reactivo de partida (R_f = 0,83), se evapora a sequedad el crudo de reacción para eliminar los restos de isopropanol. Posteriormente, se trata el crudo de reacción obtenido con hidróxido sódico (NaOH, 2N), y se realiza una extracción con éter etílico (3x20 mL) utilizando un embudo de decantación de 250 mL de capacidad. Las fases orgánicas resultantes reunidas, se secan sobre sulfato sódico anhidro (Na₂SO₄), se filtran, y el líquido obtenido se seca a presión reducida. Se realiza un control de la evolución de la reacción mediante cromatografía de capa fina usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (5:5). La purificación del producto se lleva a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente mezclas de hexano/acetato de etilo en polaridad creciente.

Datos analíticos y espectroscópicos de 113

Aspecto del producto: sólido blanco.

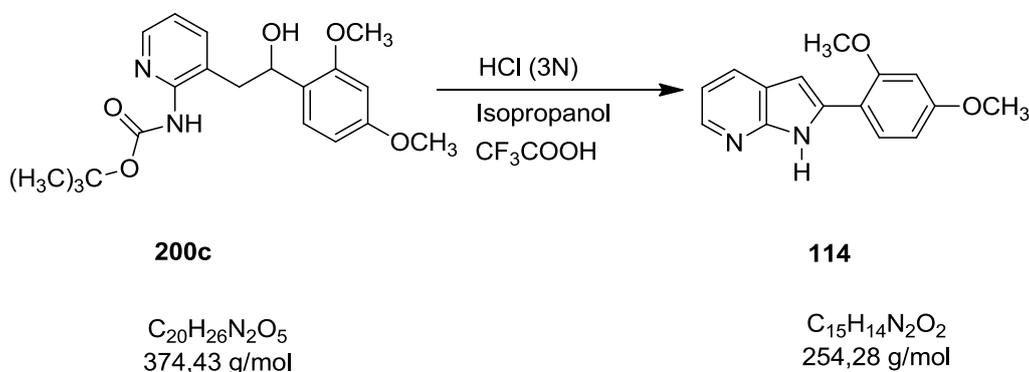
Punto de fusión: 60-62 °C (Hexano/Acetato de etilo).

Rendimiento de la reacción: 22% (12 mg, 0,056 mmol).

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) **δ (ppm):** 3,80 (s, 6H, (CH₃-O)_{x2}); 3,85 (s, 3H, CH₃-O); 6,47 (s, 2H, H-2', H-6'); 6,99 (s, 1H, H-3); 7,55 (t, *J* = 5 Hz, 1H, H-5); 7,72 (dd, *J*₁ = 1,5, *J*₂ = 5 Hz, 1H, H-4); 7,93 (dd, *J*₁ = 1,5, *J*₂ = 5 Hz, 1H, H-6).

RMN-¹³C (CDCl₃, 50,3 MHz) **δ (ppm):** 55,1 (CH₃, (CH₃-O)_{x2}); 59,8 (CH₃, CH₃-O); 101,7 (CH, C-2', C-6'); 112,7 (CH, C-5); 127,7 (CH, C-3); 129,8 (CH, C-4); 130,4 (C, C-1'); 139,4 (C, C-4'); 139,6 (C, C-2); 144,9 (CH, C-6); 146,9 (C, C-7a); 152,1 (C, C-3', C-5').

4.1.16.-Preparación de 2-(2,4-dimetoxifenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (114)



En un matraz de 250 mL de capacidad provisto de agitación magnética se prepara una mezcla de reacción con el carbinol de partida previamente sintetizado (100 mg, 0,267 mmol), junto a 3 mL de isopropanol como disolvente y 5 mL de ácido clorhídrico (HCl, 3N). Transcurrido un periodo de 50-60 minutos, se añaden mediante una jeringa 1,5 mL de ácido trifluoroacético (CF₃COOH), y se deja el sistema de reacción con una salida de gases y a temperatura ambiente durante 24 horas. El control de evolución de la reacción se realiza mediante cromatografía de capa fina (CCF), usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (5:5). Tras la formación del producto mayoritario (*R*_f = 0,77), y la total transformación del reactivo de partida (*R*_f = 0,63), se da por finalizada la reacción. Se evapora a sequedad el crudo de reacción para eliminar los restos de isopropanol. Posteriormente, se trata el crudo de reacción obtenido con hidróxido sódico (NaOH, 2N), y se extrae con éter etílico (3x20 mL) utilizando un embudo de decantación de 250 mL de capacidad. Las fases orgánicas resultantes reunidas, se secan sobre sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄), se filtran, y el líquido obtenido se seca a presión reducida. Se realiza un control de la evolución de la reacción mediante cromatografía de capa fina usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (5:5). La purificación del producto se lleva a cabo mediante cromatografía de columna de gel de sílice, utilizando como eluyente mezclas de hexano/acetato de etilo en polaridad creciente.

Datos analíticos y espectroscópicos de 114

Aspecto del producto: sólido blanco.

Punto de fusión: 61-63 °C (Hexano/Acetato de etilo).

Rendimiento de la reacción: 16% (17 mg, 0,067 mmol)

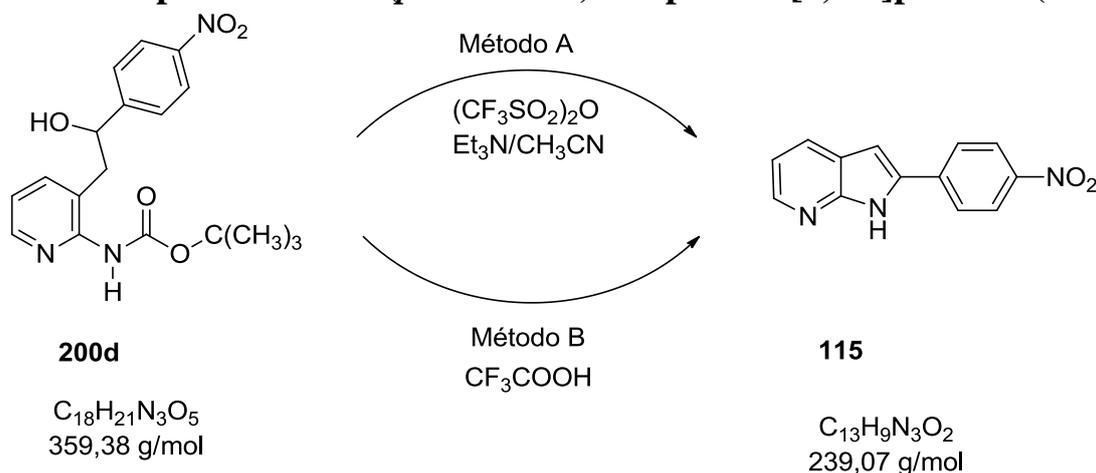
IR (NaCl) ν cm^{-1} : 2924 (NH); 1209 (Ar-O); 1159 (C-O).

RMN- ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 3,75 (m, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$); 3,84 (m, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$); 6,49 (m, 2H); 6,70 (dd, $J_1 = 3,4$, $J_2 = 4,8$ Hz, 1H); 7,86 (dd, $J_1 = 3,4$, $J_2 = 5,2$ Hz, 1H); 8,23 (dd, $J_1 = 3,4$, $J_2 = 0,8$ Hz, 1H).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 50,3 MHz) δ (ppm): 55,4 (CH₃); 55,5 (CH₃); 98,4; 104,9; 114,7; 119,2; 120,8; 127,6; 128,2; 129,3; 134,5; 145,6; 148,9; 158,2; 159,2.

Análisis Elemental calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 70,85; H, 5,55; N, 11,02%. Hallado: C, 70,65; H, 5,78; N, 11,42%

4.1.17.-Preparación de 2-(*p*-nitrofenil)-1*H*-pirrolo-[2,3-*b*]piridina (115)



Método A

En un matraz de 100 mL de capacidad, provisto de agitación magnética y salida de gases, se introduce la 3-[2-hidroxi-2-(nitrofenil)etil]-2-[*N*-(*terc*-butoxicarbonil)]amino piridina (300 mg, 0,834 mmol) previamente disuelta en 7 mL de dimetilformamida (DMF). Se adiciona hidruro sódico (NaH, al 60%) (7,2 mg, 0,3 mmol) previamente tratado con hexano para eliminar las vaselinas estabilizantes. Se mantiene la reacción en agitación constante, y a temperatura ambiente durante 15 minutos, y se incorpora el anhídrido trifluoroacético ($(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$), subiendo la temperatura hasta los 120 °C. En estas condiciones, se deja el crudo de reacción durante toda la noche, y transcurridas 12 horas, se incorpora el ácido trifluoroacético (CF_3COOH). El control de evolución de la reacción se realiza mediante cromatografía de capa fina (CCF), usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (5:5). Finalizada la reacción, se realiza una extracción con éter etílico (3x20 mL) utilizando un embudo de decantación de 250 mL de capacidad. Las fases orgánicas resultantes reunidas, se secan sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4), se filtran, y el líquido obtenido se seca a presión reducida. La purificación del producto obtenido se realiza mediante cromatografía de columna de gel de sílice, utilizando como eluyente mezclas de hexano/acetato de etilo en polaridad creciente.

Método B

Se sigue el mismo procedimiento de reacción, sin embargo se modifican los reactivos, utilizando:

- 1.- $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}/\text{Et}_3\text{N}/\text{CH}_3\text{CN}$
- 2.- CF_3COOH

Datos analíticos y espectroscópicos de 115

Aspecto del producto: sólido blanco.

Punto de fusión: 65-67 °C (Hexano/Acetato de etilo).

Rendimiento de la reacción:

Método A: trazas de 115

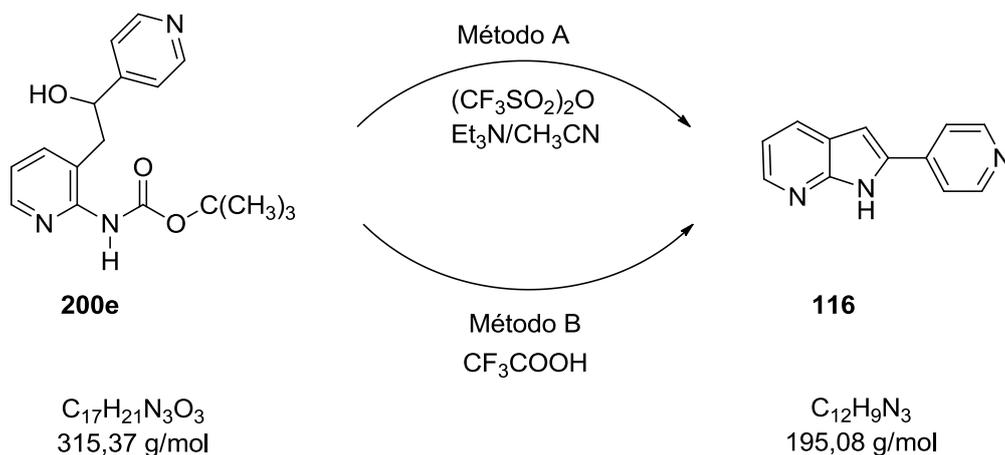
Método B: 11% (22 mg, 0,092 mmol).

IR (NaCl) ν cm^{-1} : 3409 (NH); 2923 (C-H); 1107 (C-N).

RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 6,68 (t, $J = 7$ Hz, 1H, H-5); 6,99 (t, $J = 7$ Hz, 1H, H-4); 7,26 (d, $J = 9$ Hz, 2H, H-2', H-6'); 7,74 (s, H-2); 7,81 (d, $J = 9$ Hz, 2H, H-3', H-5'); 7,99 (d, $J = 7$ Hz, 1H, H-6).

RMN-¹³C (CDCl₃, 50,3 MHz) δ (ppm): 108,5 (CH, C-2); 111,9 (CH, C-5); 122,9 (CH, C-4); 124,4 (CH, C-3', C-5'); 125,0 (CH, C-2', C-6'); 122,2 (C, C-3); 126,7 (C, C-3a); 130,5 (C, C-1'); 144,0 (CH, C-6); 145,0 (C, C-4'); 149,3 (C, C-7a).

4.1.18.-Preparación de 2-(4-piridil)-7-azaindol (116)



Método A

En un matraz de 100 mL de capacidad, provisto de agitación magnética y salida de gases, se introduce la 3-[2-hidroxi-2-(4-piridil)etil]-2-[N-(*terc*-butoxicarbonil)]amino piridina (300 mg, 0,951 mmol) previamente disuelta en 7 mL de dimetilformamida (DMF). Se adiciona hidruro sódico (NaH, al 60%) (7,2 mg, 0,3 mmol) previamente tratado con hexano para eliminar las vaselinas estabilizantes. Se mantiene la reacción en agitación constante, y a temperatura ambiente durante 15 minutos, y se incorpora el

anhidrido trifluoroacético ((CF₃CO)₂O), subiendo la temperatura hasta los 120 °C. En estas condiciones, se deja el crudo de reacción durante toda la noche, y transcurridas 12 horas, se añade el ácido trifluoroacético (CF₃COOH). El control de evolución de la reacción se realiza mediante cromatografía de capa fina (CCF), usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (5:5). Finalizada la reacción, se realiza una extracción con éter etílico (3x20 mL) utilizando un embudo de decantación de 250 mL de capacidad. Las fases orgánicas resultantes reunidas, se secan sobre sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄), se filtran, y el líquido obtenido se seca a presión reducida. La purificación del producto obtenido se realiza mediante cromatografía de columna de gel de sílice, utilizando como eluyente mezclas de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente.

Método B

Se sigue el mismo procedimiento de reacción, sin embargo se modifican los reactivos, utilizando:

- 1.- (CF₃SO₂)₂O/Et₃N/CH₃CN
- 2.- CF₃COOH

Datos analíticos y espectroscópicos de 116

Aspecto del producto: sólido blanco.

Punto de fusión: 274-276 °C (Hexano/Acetato de etilo).

Rendimiento de la reacción:

Método A: 32% (59 mg, 0,304 mmol)

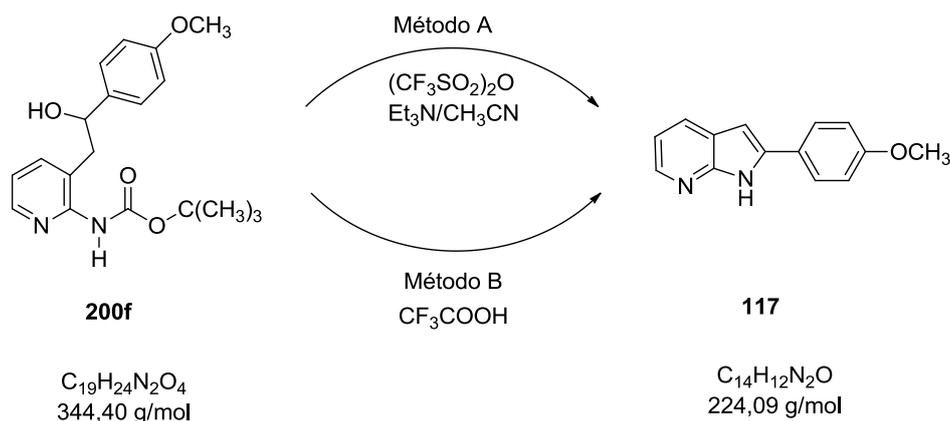
Método B: 56% (103 mg, 0,529 mmol)

RMN-¹H (CDCl₃+CD₃OD, 200 MHz) **δ (ppm):** 6,99 (s, 1H, C3-H); 7,13 (dd, *J*₁ = 3,4, *J*₂ = 5,3 Hz, 1H); 7,72 (dd, *J*₁ = 1,0, *J*₂ = 3,1 Hz, 2H); 8,00 (dd, *J*₁ = 1,0, *J*₂ = 5,3 Hz, 1H); 8,29 (dd, *J*₁ = 1,0, *J*₂ = 3,4 Hz, 1H); 8,62 (dd, *J*₁ = 1,0, *J*₂ = 3,1 Hz, 2H).

RMN-¹³C (CDCl₃+CD₃OD, 50,3 MHz) **δ (ppm):** 100,3; 116,6; 119,6; 122,1; 129,9; 135,9; 139,8; 143,6; 149,0; 149,9.

Análisis Elemental calculado para C₁₂H₉N₃: C, 73,83; H, 4,65; N, 21,52%. Hallado: C, 74,11; H, 4,34; N, 21,21%.

4.1.19.-Preparación de 2-(4-metoxifenil)-7-azaindol (117)



Método A

En un matraz de 100 mL de capacidad, provisto de agitación magnética y salida de gases, se introduce la 3-[2-hidroxi-2-(4-metoxifenil)]etil-2-[N-(*tert*-butoxicarbonil)]aminopiridina (300 mg, 0,871 mmol) previamente disuelta en 7 mL de dimetilformamida (DMF). Se adiciona hidruro sódico (NaH, al 60%) (7,2 mg, 0,3 mmol) previamente tratado con hexano para eliminar las vaselinas estabilizantes. Se mantiene la reacción en agitación constante, y a temperatura ambiente durante 15 minutos, y se incorpora el anhídrido trifluoroacético ((CF₃CO)₂O), subiendo la temperatura hasta los 120 °C. En estas condiciones, se deja el crudo de reacción durante toda la noche, y transcurridas 12 horas, se incorpora el ácido trifluoroacético (CF₃COOH). El control de evolución de la reacción se realiza mediante cromatografía de capa fina (CCF), usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (5:5). Finalizada la reacción, se realiza una extracción con éter etílico (3x20 mL) utilizando un embudo de decantación de 250 mL de capacidad. Las fases orgánicas resultantes reunidas, se secan sobre sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄), se filtran, y el líquido obtenido se seca a presión reducida. La purificación del producto obtenido se realiza mediante cromatografía de columna de gel de sílice, utilizando como eluyente mezclas de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente.

Método B

Se sigue el mismo procedimiento de reacción, sin embargo se modifican los reactivos, utilizando:

- 1.- (CF₃SO₂)₂O/Et₃N/CH₃CN
- 2.- CF₃COOH

Datos analíticos y espectroscópicos de 117

Aspecto del producto: sólido blanco.

Punto de fusión: 70-71 °C (Hexano/Acetato de etilo).

Rendimiento de la reacción:

Método A: 34% (66 mg, 0,296 mmol)

Método B: 84% (164 mg, 0,731 mmol)

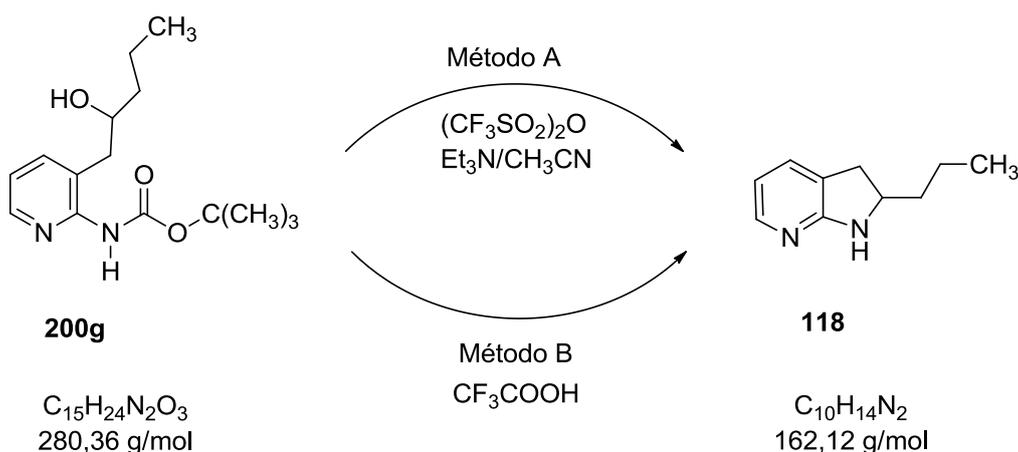
IR (NaCl) ν cm⁻¹: 3383 (NH); 1715 (C=N); 1252 (Ar-O); 1178 (C-O).

RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) **δ (ppm)**: 6,62 (s, 1H); 6,92 (m, 1H); 7,02 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,73 (d, *J*₁ = 8,8 Hz, 2H); 7,92 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 8,22 (m, 1H).

RMN-¹³C (CDCl₃, 50,3 MHz) **δ (ppm)**: 55,2 (CH₃); 98,6 (CH, C-3); 114,4; 118,5; 127,9; 128,1; 128,7; 131,5; 134,7; 146,2; 149,0; 157,1.

Análisis Elemental calculado para C₁₄H₁₂N₂O: C, 74,98; H, 5,39; N, 12,49%. Hallado: 74,61; H, 5,05; N, 12,65%.

4.1.20.-Preparación de 2-propil-2,3-dihidro-7-azaindol (118)



Método A

En un matraz de 100 mL de capacidad, provisto de agitación magnética y salida de gases, se introduce la 3-[2-hidroxipentil]-2-[*N*-(*tert*-butoxicarbonil)] aminopiridina (300 mg, 1,070 mmol) previamente disuelta en 7 mL de dimetilformamida (DMF). Se adiciona hidruro sódico (NaH, al 60%) (7,2 mg, 0,3 mmol) previamente tratado con hexano para eliminar las vaselinas estabilizantes. Se mantiene la reacción en agitación constante, a temperatura ambiente durante 15 minutos, y se adiciona el anhídrido trifluoroacético ((CF₃CO)₂O). A continuación, se aumenta la temperatura hasta alcanzar el reflujo (120 °C). En estas condiciones, se deja el crudo de reacción durante toda la noche, y transcurridas 12 horas, se incorpora el ácido trifluoroacético (CF₃COOH). El control de evolución de la reacción se realiza mediante cromatografía de capa fina (CCF), usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (5:5). Finalizada la reacción, se realiza una extracción con éter etílico (3x20 mL) utilizando un embudo de decantación de 250 mL de capacidad. Las fases orgánicas resultantes reunidas, se secan sobre sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄), se filtran, y el líquido obtenido se seca a presión reducida. La purificación del producto obtenido se realiza mediante cromatografía de columna de gel de sílice, utilizando como eluyente mezclas de hexano/acetato de etilo en polaridad creciente.

Método B

Se sigue el mismo procedimiento de reacción, sin embargo se modifican los reactivos, utilizando:

- 1.- (CF₃SO₂)₂O/Et₃N/CH₃CN
- 2.- CF₃COOH

Datos analíticos y espectroscópicos de 118

Aspecto del producto: sólido blanco.

Punto de fusión: 146-148 °C (Hexano/Acetato de etilo).

Rendimiento de la reacción:

Método A: trazas

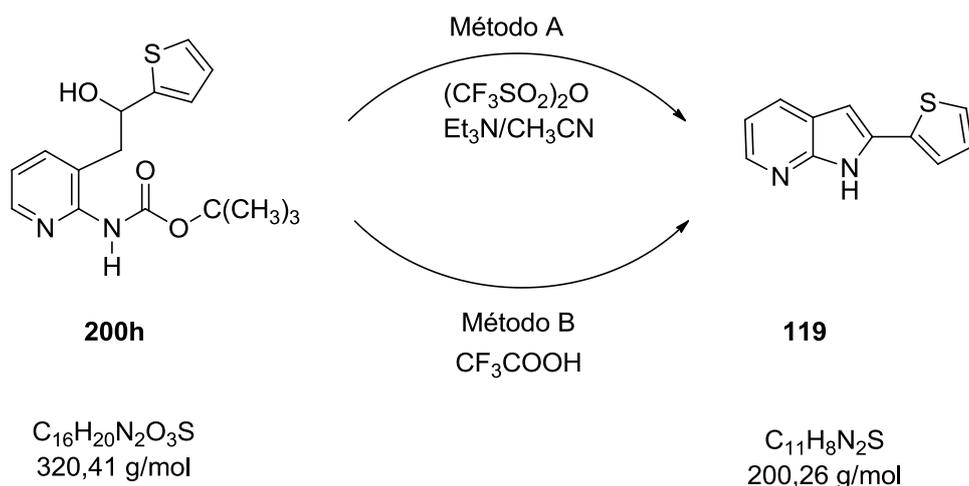
Método B: 2% (3,46 mg, 0,021 mmol)

IR (NaCl) ν cm^{-1} : 3360 (NH); 1671 (C=N); 1508 (C=C).

RMN- ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 0,98 (m, 3H, CH_3); 1,5 (m, 4H, CH_2); 2,58 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H, C3-H); 3,95 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H, C2-H); 5,06 (bs, 1H, NH); 6,48 (m, 1H); 7,18 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H); 7,89 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H).

MS (IE) (m/z, %): 162 (M^+ , 14); 119 (100); 92 (11).

4.1.21.-Preparación de 2-(2-tienil)-7azaindol (119)



Método A

En un matraz de 100 mL de capacidad, provisto de agitación magnética y salida de gases, se introduce la 3-[2-hidroxi-2-(ten-il)etil]-2-[N-(terc-butoxicarbonil)] aminopiridina (147 mg, 0,460 mmol) previamente disuelta en 7 mL de dimetilformamida (DMF). Se adiciona hidruro sódico (NaH, al 60%) (7,2 mg, 0,3 mmol) previamente tratado con hexano para eliminar las vaselinas estabilizantes. Se mantiene la reacción en agitación constante, y a temperatura ambiente durante 15 minutos, y se incorpora el anhídrido trifluoroacético ((CF_3CO) $_2\text{O}$), subiendo la temperatura hasta alcanzar los 120 °C. En estas condiciones, se deja el crudo de reacción durante toda la noche, y transcurridas 12 horas, se incorpora el ácido trifluoroacético (CF_3COOH). El control de evolución de la reacción se realiza mediante cromatografía de capa fina (CCF), usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (5:5). Finalizada la reacción, se realiza una extracción con éter etílico (3x20 mL) utilizando un embudo de decantación de 250 mL de capacidad. Las fases orgánicas resultantes reunidas, se secan sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4), se filtran, y el líquido obtenido se seca a presión reducida. La purificación del producto obtenido se

realiza mediante cromatografía de columna de gel de sílice, utilizando como eluyente mezclas de hexano/acetato de etilo en polaridad creciente.

Método B

Se sigue el mismo procedimiento de reacción, sin embargo se modifican los reactivos, utilizando:

- 1.- $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}/\text{Et}_3\text{N}/\text{CH}_3\text{CN}$
- 2.- CF_3COOH

Datos analíticos y espectroscópicos de 119

Aspecto del producto: pasta amarilla.

Rendimiento de la reacción:

Método A: 26% (38 mg, 0,190 mmol)

Método B: 64% (94 mg, 0,469 mmol)

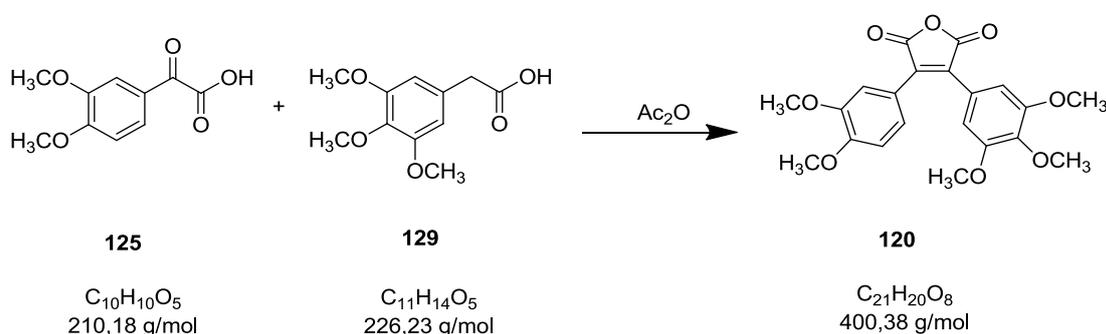
IR (NaCl) ν cm^{-1} : 3381 (NH); 1606; 1448; 1185.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 4,59 (br s, 1H, NH); 6,72 (dd, $J_1 = 3,4$ Hz, $J_2 = 1,2$ Hz, 1H); 6,82 (dd, $J_1 = 1,0$ Hz, $J_2 = 3,6$ Hz, 1H); 7,14 (dd, $J_1 = 6,6$ Hz, $J_2 = 0,4$ Hz, 1H); 7,23 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H); 7,60 (dd, $J_1 = 5,0$ Hz, $J_2 = 0,8$ Hz, 1H, C4-H); 8,15 (dd, $J_1 = 0,4$ Hz, $J_2 = 6,6$ Hz, 1H).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 50,3 MHz) δ (ppm): 114,0; 115,1; 118,7; 119,1; 124,7; 126,5; 127,1; 128,9; 134,5; 148,2; 154,1.

Análisis Elemental calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{S}$: C, 65,97; H, 4,03; N, 13,99%. Hallado: C, 66,23; H, 4,43; N, 14,34%.

4.1.22.- Preparación del anhídrido 3-(3,4-dimetoxifenil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)maleico (120)



En un matraz seco de 100 mL de capacidad, se prepara una disolución de ácido 3,4-dimetoxiacético (150 mg, 0,714 mmol) con 10 mL de anhídrido acético como disolvente. Una vez disuelto, se añade el ácido 2-(3,4-dimetoxifenil)-2-oxoacético (162 mg, 0,716 mmol) en un matraz de 250 mL de capacidad provisto de agitación magnética y refrigerante. La mezcla de reacción se introduce en un baño de silicona hasta temperatura de reflujo (120 °C) manteniendo constante la agitación. La evolución de la

reacción se controla mediante cromatografía de capa fina (CCF), usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (5:5). En estas condiciones se mantiene el crudo de reacción durante 3 horas. Tras la formación del producto mayoritario ($R_f = 0,73$), y la total transformación del reactivo de partida, la reacción se da por finalizada. Al crudo de la reacción resultante se le retira la calefacción, se le añade agua (15 mL) y hielo manteniendo la agitación constante. Se realiza una extracción en un embudo de decantación de 250 mL de capacidad usando éter etílico (3x20 mL). Las fases orgánicas resultantes se limpian con una solución de hidróxido de sodio (NaOH, 2N) (1x20 mL) en el mismo embudo de decantación. La nueva fase orgánica obtenida se seca sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4), se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. Finalmente para acabar de eliminar el anhídrido acético, se microdestila el crudo de reacción en el horno de bolas Büchi bajo vacío. El crudo de reacción resultante se purifica por cromatografía de columna de gel de sílice usando como eluyente mezclas de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente, iniciando con hexano 100%, y un aumento progresivo del porcentaje del acetato de etilo. El producto deseado eluye a una polaridad de hexano:acetato de etilo 3:7.

Datos analíticos y espectroscópicos de 120

Aspecto del producto: sólido amarillo.

Punto de fusión: 124-126 °C (Hexano/Acetato de etilo).

Rendimiento de la reacción: 80% (228 mg, 0,571 mmol).

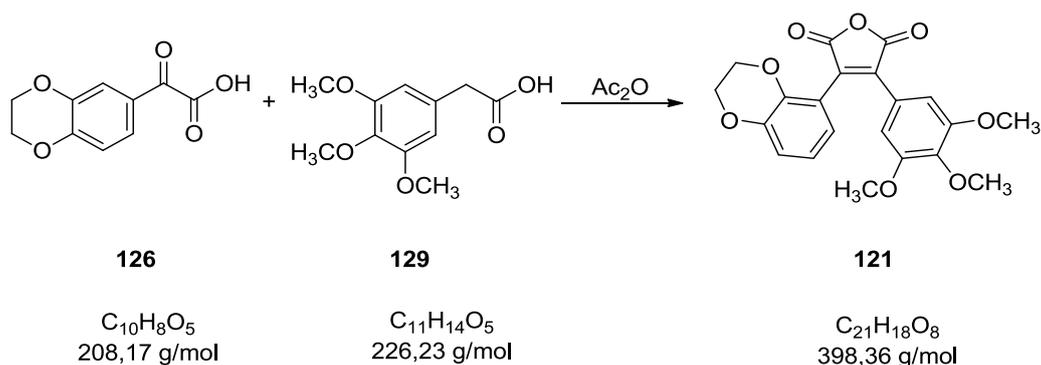
IR (KBr) ν cm^{-1} : 1761 (CO); 1266 (Ar-O-); 1127 (C-O).

RMN- ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 3,73 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$); 3,74 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$); 3,86 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$); 3,90 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$); 3,92 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$); 6,92 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-5'); 7,15 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H, H-2'); 7,38 (d, $J_1 = 8$, $J_2 = 1,6$ Hz, 1H, H-6').

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 50,4 MHz) δ (ppm): 55,8 (CH_3 , $\text{CH}_3\text{-O}$); 56,0 (CH_3 , ($\text{CH}_3\text{-O}$) $\times 2$); 56,1 (CH_3 , $\text{CH}_3\text{-O}$); 60,9 (CH_3 , $\text{CH}_3\text{-O}$); 106,9 (CH, C-2', C-6'); 110,9 (CH, C-2''); 112,2 (CH, C-5''); 119,6 (C, C-1''); 122,6 (C, C-1'); 124,1 (CH, C-6''); 135,9 (C, C-3); 137,5 (C, C-2); 148,7 (C, C-4''); 151,5 (C, C-3''); 153,2 (C, C-3', C-4', C-5'); 165,0 (C, (CO) $\times 2$).

EM (IE) m/z (%): 401 ($M+1$, 25); 400 (M , 100); 313 (63).

4.1.23.- Preparación del anhídrido 3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)maleico (121)



En un matraz de 100 mL de capacidad, provisto de agitación magnética y refrigerante, se prepara una disolución con el ácido 2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)acetoacético previamente sintetizado (420 mg, 2,019 mmol) y el ácido 3,4,5-trimetoxifenilacético (460 mg, 2,035 mmol), disueltos en 10 mL de anhídrido acético (Ac_2O). El crudo de reacción resultante, se calienta a reflujo mediante la utilización de un baño de silicona, manteniendo la reacción a una temperatura de 120 °C durante tres horas. El control de evolución de la reacción se realiza mediante cromatografía de capa fina (CCF), usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (5:5). Tras la formación del producto mayoritario ($R_f = 0,34$), y la total transformación del reactivo de partida ($R_f = 0,14$), se realiza una extracción con éter etílico (3x20 mL) utilizando un embudo de decantación de 250 mL de capacidad. Las fases orgánicas resultantes reunidas, se secan sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4), se filtran, y el líquido obtenido se seca a presión reducida. La purificación del crudo de reacción se realiza mediante cromatografía de columna de gel de sílice eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo en polaridad creciente.

Datos analíticos y espectroscópicos de 121

Aspecto del producto: sólido naranja.

Punto fusión: 134-136 °C (Hexano/Acetato de etilo).

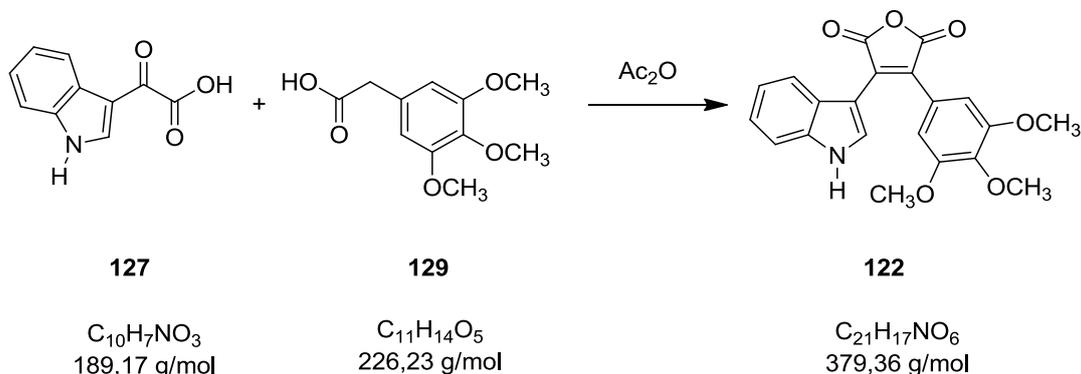
Rendimiento de la reacción: 85% (683 mg, 1,716 mmol).

IR (KBr) ν cm^{-1} : 1756 (C=O); 1734 (C=O); 1129 (Ar-O-); 1066 (C-O).

RMN- 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm): 3,84 (s, 3H, CH_3-O); 3,86 (s, 6H; $(CH_3-O)_x2$); 4,28-4,30 (m, 4H, $(CH_2-O)_x2$); 6,52 (s, 2H, H-2', H-6'); 6,52 (s, 1H, H-5'); 7,97 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-8''); 7,61-7,64 (m, 2H, H-5'', H-7'').

RMN- ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm): 42,16 (CH_2 , CH_2-N); 56,1 (CH_3 , $(CH_3-O)_x2$), 64,0 (CH_3 , CH_3-O); 64,2 (CH_2 , $(CH_2-O)_x2$); 106,3 (CH, C-2', C-6'); 107,1 (CH, C-8''); 117,7 (CH, C-5''); 123,6 (CH, H-6''); 127,3 (CH, C-7''); 128 (C, C-1'); 138,9 (C, C-4'); 143,2 (C, C-4a''); 146 (C, C-8a''); 153,3 (C, C-3', C-5''); 167,3 (C, $(C=O)_x2$).

4.1.24.- Preparación del anhídrido 3-(3,4,5-trimetoxifenil)-2-(indol-3-il)maleico (122)



En un matraz de 250 mL de capacidad provisto de agitación magnética y reflujo, se prepara una disolución de ácido 3-indolilglioxílico (1 g, 5,286 mmol) y ácido 3,4,5-trimetoxifenilacético (1,196 g, 5,286 mmol), usando como disolvente anhídrido acético (20 mL). La mezcla resultante se mantiene en vigorosa agitación a reflujo durante 24 horas. El control de evolución de la reacción se realiza mediante control por capa fina, usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (5:5) en la que se indica la formación de un producto mayoritario ($R_f = 0,80$), y la total transformación del reactivo de partida. Finalizada la reacción, el crudo resultante se concentra a presión reducida, y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice flash, usando como eluyente mezclas de hexano/acetato de etilo en polaridad creciente.

Datos analíticos y espectroscópicos de 122

Aspecto del producto: sólido amarillo.

Punto de fusión: 110-112 °C (Hexano/Acetato de etilo).

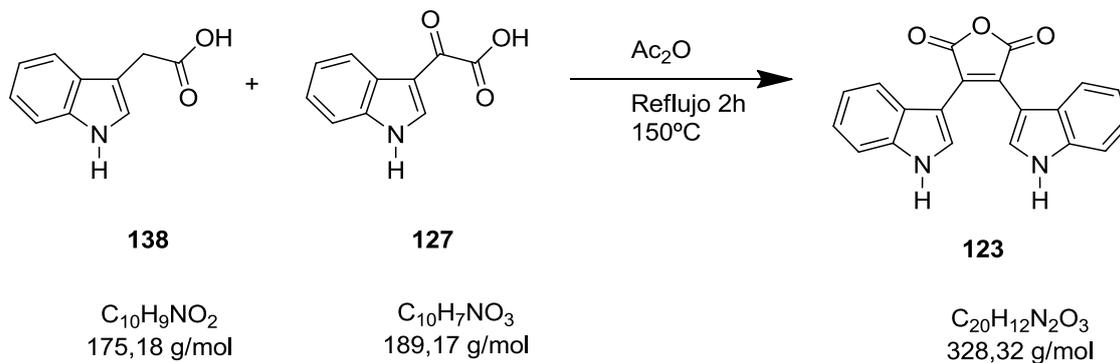
Rendimiento de la reacción: 82% (953 mg, 2,515 mmol).

IR (KBr) ν cm^{-1} : 2924 (N-H); 1763 (C=O); 1209 (Ar-O); 1125 (C-O).

RMN- 1H (CDCl $_3$, 300 MHz) δ (ppm): 3,49 (s, 6H, CH $_3$ O-); 3,89 (s, 3H, CH $_3$ O-); 6,49 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, H-7'); 6,82 (s, 2H, H-2'', H-6''); 7,02 (dt, $J = 7,8; 1$ Hz, 1H, H-6'); 7,33 (dt, $J = 8,1, 1$ Hz, 1H, H-5'); 8,21 (s, 1H, H-2'); 8,49 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H-4').

RMN- ^{13}C (CDCl $_3$, 75,5 MHz) δ (ppm): 55,9 (CH $_3$, (CH $_3$ O-)x2); 61,0 (CH $_3$, CH $_3$ O-); 108,0 (CH, C-2'', C-6''); 110,0 (C, C-3'); 116,8 (CH, C-4'); 122,2 (CH, C-5'); 123,9 (CH, C-6'); 125,3 (C, C-2); 126,2 (CH, C-7'); 128,0 (C, C-3); 129,9 (C, C-1''); 130,5 (CH, C-2'); 134,4 (C, C-3'a); 135,7 (C, C-7a'); 152,8 (C, C-3'', C-4'', C-5''); 165,0 (C, C=O); 168,6 (C, C=O).

4.1.25.- Preparación del anhídrido 3,4-bis(1*H*-indol-3-il)furan-2,5-diona (123)



En un matraz seco de 100 mL de capacidad, se prepara una disolución de ácido 2-(1*H*-indol-3-il)acético (520 mg, 2,968 mmol) con 10 mL de anhídrido acético como disolvente. Una vez disuelto, se añade ácido 2-(1*H*-indol-3-il)-2-oxoacético (565 mg, 2,986 mmol), y la mezcla de reacción se introduce en un baño de arena hasta la temperatura de reflujo (150 °C de temperatura externa) manteniendo constante la agitación. La evolución de la reacción se controla mediante cromatografía de capa fina (CCF), usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (2:8). En estas condiciones se mantiene el crudo de reacción durante 3 horas. Tras la formación del producto mayoritario ($R_f = 0,88$), y la total transformación del reactivo de partida, se da la reacción por finalizada. Al crudo de la reacción resultante se le retira la calefacción, se le añade agua (15 mL) y hielo manteniendo la agitación constante. Se realiza una extracción en un embudo de decantación de 250 mL de capacidad usando éter etílico (3x20 mL). Las fases orgánicas resultantes se limpian con una solución de hidróxido de sodio (NaOH, 2N) (1x20 mL) en el mismo embudo de decantación. La nueva fase orgánica obtenida se seca sobre sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄), se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. Finalmente para acabar de eliminar el anhídrido acético, se microdestila el crudo de reacción en el horno de bolas Büchi bajo vacío. El crudo de reacción resultante se purifica por cromatografía de columna de gel de sílice usando como eluyente mezclas de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente, iniciando con hexano 100%, y un aumento progresivo del porcentaje del acetato de etilo. El producto deseado eluye a una polaridad de hexano:acetato de etilo 3:7.

Datos analíticos y espectroscópicos de 123

Aspecto del producto: sólido naranja.

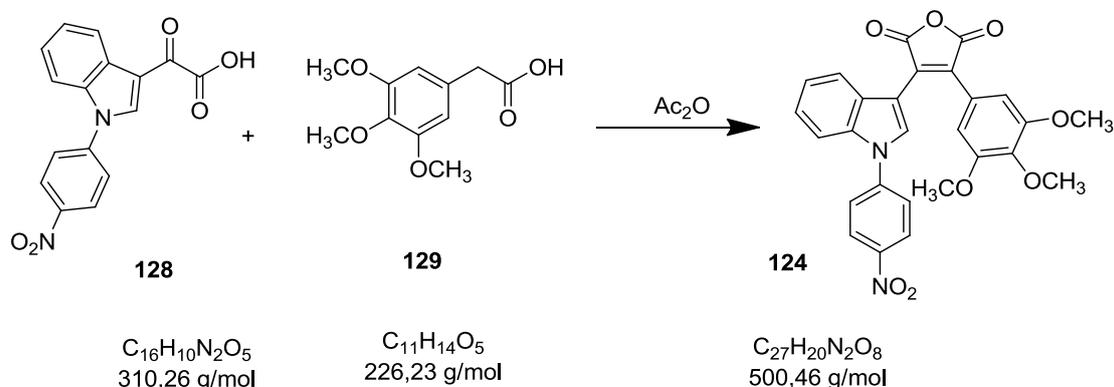
Punto de fusión: 75-77 °C (Hexano/Acetato de etilo).

Rendimiento de la reacción: 29% (283 mg, 0,862 mmol).

RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 7,12 (s, 2H, H-2); 7,15 (t, $J = 8$ Hz, 2H, H-6); 7,19 (t, $J = 8$ Hz, 2H, H-5); 7,26 (d, $J = 8$ Hz, 2H, H-7); 7,57 (d, $J = 8$ Hz, 2H, H-4).

RMN-¹³C (CDCl₃, 50,4 MHz) δ (ppm): 121,6 (CH, C-5'); 125,0 (CH, C-6'); 126,1 (CH, C-4'); 126,5 (CH, C-7'); 127,0 (C, C-3'); 129,4 (C, C-3a); 135,0 (CH, C-2'); 135,9 (C, C-7a); 136,0 (Cx2, C-3, C-4); 168,8 (C, CO).

4.1.26.- Preparación del anhídrido 3-(1-(4-nitrofenil)-indol-3-il)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)furan-2,5-diona (124)



En un matraz seco de 100 mL de capacidad, se prepara una disolución de ácido *N*-(4-nitrofenil)-indol-3-glioxílico previamente sintetizado (150 mg, 0,483 mmol) con 10 mL de anhídrido acético como disolvente. Una vez disuelto, se añade el ácido 3,4,5-trimetoxifenilacético (162 mg, 0,716 mmol) en un matraz de 250 mL de capacidad provisto de agitación magnética y refrigerante. La mezcla de reacción se introduce en un baño de silicona hasta temperatura de reflujo (139 °C) manteniendo constante la agitación. En estas condiciones se mantiene el crudo de reacción durante 3 horas. La evolución de la reacción se controla mediante cromatografía de capa fina (CCF), usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (5:5). Tras la formación del producto mayoritario ($R_f = 0,75$), y la total transformación del reactivo de partida, la reacción se da por finalizada. Al crudo de la reacción resultante se le retira la calefacción, se le añade agua (15 mL) y hielo manteniendo la agitación constante. Se realiza una extracción en un embudo de decantación de 250 mL de capacidad usando éter etílico (3x20 mL). Las fases orgánicas resultantes se limpian con una solución de hidróxido de sodio (NaOH, 2N) (1x20 mL) en el mismo embudo de decantación. La nueva fase orgánica obtenida se seca sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4), se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. Finalmente para acabar de eliminar el anhídrido acético, se microdestila el crudo de reacción en el horno de bolas Büchi bajo vacío. El crudo de reacción resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice usando como eluyente mezclas de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente, iniciando con hexano 100%, y un aumento progresivo del porcentaje del acetato de etilo. El producto deseado eluye a una polaridad de hexano:acetato de etilo 3:7.

Datos analíticos y espectroscópicos de 124

Aspecto del producto: sólido amarillo claro.

Punto de fusión: 63-65 °C (Hexano/Acetato de etilo).

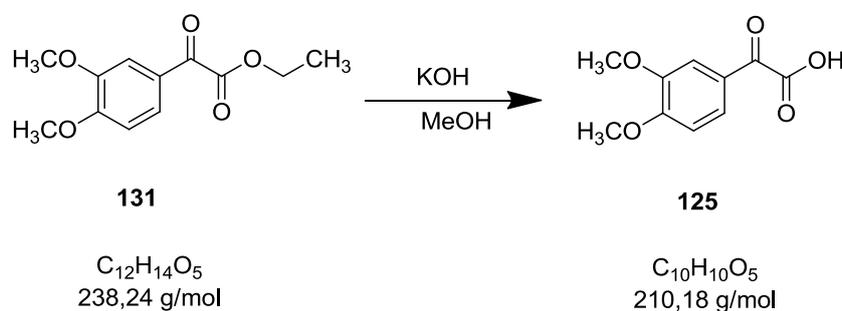
Rendimiento de la reacción: 45% (108,9 mg, 0,22 mmol).

IR (KBr) ν cm^{-1} : 3012 (N-H); 1741 (C=O); 1212 (Ar-O); 1132 (C-O).

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) **δ** (ppm): 3,48 (s, 6H, CH₃O-); 3,90 (s, 3H, CH₃O-); 6,80 (s, 2H, H-2'', H-6''); 7,14 (t, *J* = 8 Hz, 1H, H-6'); 7,22 (t, *J* = 8 Hz, 1H, H-5'); 7,38 (d, *J* = 8 Hz, 1H, H-7'); 8,20 (s, 1H, H-2'); 8,42 (d, *J* = 8 Hz, 1H, H-4').

RMN-¹³C (CDCl₃, 100,2 MHz) **δ** (ppm): 56,1 (CH₃, (CH₃O-)x2); 61,6 (CH₃, CH₃O-); 107,9 (CH, C-2'', C-6''); 110,0 (C, C-3a'); 116,8 (CH, C-7'); 119,2 (CH, C-5'); 121,5 (CH, C-4'); 121,9 (CH, C-2''', C-6'''); 123,9 (CH, C-6'); 124,7 (C, C-2'); 125,2 (CH, C-3''', C-5'''); 126,8 (C, C-1'''); 128,9 (C, C-3 imida); 129,0 (C, C-4 imida); 137,5 (C, C-3'); 137,9 (C, C-4''); 140,0 (C, C-7a'); 145,7 (C, C-4'''); 145,9 (C, C-1'''); 152,8 (C, C-3'', C-5''); 165,7 (C, C=O); 167,9 (C, C=O).

4.1.27.- Preparación del ácido 2-(3,4-dimetoxifenil)-2-oxoacético (125)



En un matraz de 250 mL de capacidad, provisto de agitación magnética y salida de gases, se introduce el 2-(3,4-dimetoxifenil)-2-oxoacetato de etilo previamente sintetizado (2,3 g, 0,0096 mol) junto con 20 mL de hidróxido de potasio (KOH, 2N) y 5 mL de metanol (MeOH) como disolvente. La mezcla resultante se mantiene a temperatura ambiente en constante agitación durante unos 15 minutos. Transcurrido dicho intervalo de tiempo, se evapora el metanol a sequedad. A continuación, se añaden 15 mL de agua destilada y se extrae con éter etílico (3x20 mL) en un embudo de decantación de 100 mL de capacidad. La fase acuosa resultante se acidifica con ácido clorhídrico (HCl 2N) y se extrae con diclorometano (3x20 mL) en un embudo de decantación de 100 mL de capacidad. Las fases orgánicas procedentes de la extracción se secan sobre sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄), se filtran y se evaporan a sequedad. La purificación del producto se realiza mediante cromatografía de columna de gel de sílice, usando como eluyente una mezcla de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente, iniciando con hexano 100%, y un aumento progresivo del porcentaje del acetato de etilo.

Datos analíticos y espectroscópicos de 125

Aspecto del producto: sólido blanco.

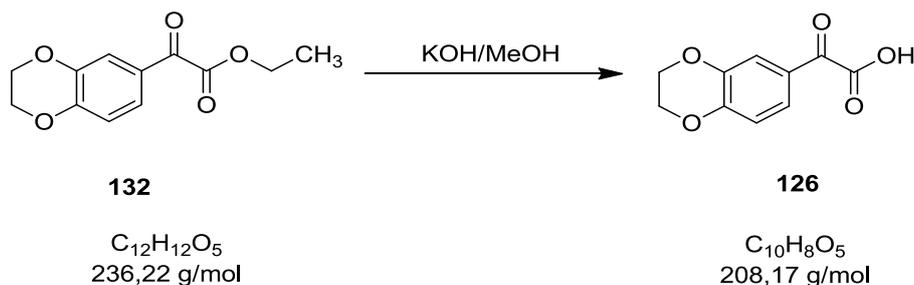
Punto de fusión: 111-113 °C (Hexano/Acetato de etilo).

Rendimiento global de la reacción: 83% (1,68 g, 0,0080 mol).

IR (KBr) ν cm^{-1} : 3452 (OH); 1679 (CO); 1665 (CO); 1515 (C=C); 1266 (Ar-O); 1023 (C-O).

RMN- ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 3,96 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$); 4,00 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$); 6,95 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H, H-5); 7,83 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H, H-2); 8,3 (dd, $J_1 = 8,8$, $J_2 = 1,8$ Hz, 1H, H-6); 8,83 (ba, 1H, COOH).

4.1.28.- Preparación del ácido 2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)acetoacético (126)



Se prepara una disolución de 2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)acetoacetato de etilo (1,0 g, 4,237 mmol) disueltos en 5 mL de metanol (MeOH) en un matraz de 250 mL de capacidad, provisto de agitación magnética y refrigerante. A continuación, se añaden 5 mL de hidróxido de potasio (KOH, 2N). Se mantiene la reacción en constante agitación a reflujo en un baño de silicona durante toda la noche. El control de evolución de la reacción se realiza mediante cromatografía de capa fina (CCF), usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (5:5). Tras la formación del producto mayoritario ($R_f = 0,20$), y la total transformación del reactivo de partida ($R_f = 0,40$), al cabo de 20 horas, se evapora el metanol (MeOH) a presión reducida, en un embudo de decantación de 250 mL de capacidad se realiza una extracción con éter etílico (3x20 mL), y se acidifica la fase acuosa resultante con ácido clorhídrico (HCl 2N), hasta pH ácido (unos 10 mL). Finalmente, en un embudo de decantación de 100 mL de capacidad se extrae con diclorometano (3x20 mL). La fase orgánica obtenida se seca sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4), se filtra, y se elimina el disolvente a presión reducida.

Datos analíticos y espectroscópicos de 126

Aspecto del producto: cristales blancos.

Punto fusión: 110-112 °C (Hexano/Acetato de etilo).

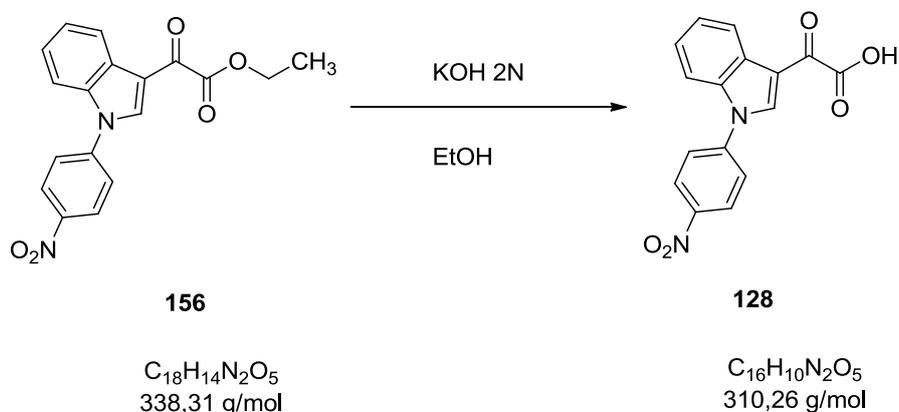
Rendimiento de la reacción: 89% (0,77 g, 3,71 mmol).

IR (KBr) ν cm^{-1} : 3460 (OH); 1734 (CO); 1676 (CO); 1258 (Ar-O-); 1065 (C-O).

RMN- ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 4,29-4,34 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$); 6,99 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-8); 7,60 (m, 1H, H-7); 7,80 (s, 1H, H-5); 8,6 (ba, 1H, OH).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 50,4 MHz) δ (ppm): 63,9 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{-O}$ -); 64,8 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{-O}$ -); 116,5 (CH, C-8); 123,0 (CH; C-7); 124,6 (CH, C-5); 140,3 (C, C-6); 142,3 (C, C-4a), 148,3 (C, C-8a); 162,0 (C, COOH); 190,2 (C, CO).

4.1.29.- Preparación del ácido *N*-(4-nitrofenil)-indol-3-glioxílico (128)



En un matraz de 250 mL de capacidad, provisto de agitación magnética y salida de gases, se introduce el *N*-(4-nitrofenil)-indol-3-glioxilato de etilo previamente sintetizado (2,3 g, 0,0074 mol) junto con 20 mL de hidróxido de potasio (KOH, 2N) y 5 mL de metanol (MeOH) como disolvente. La mezcla resultante se mantiene a temperatura ambiente en constante agitación durante unos 15 minutos. Transcurrido dicho intervalo de tiempo, se evapora el metanol a sequedad. A continuación, se añaden 15 mL de agua destilada y se extrae con éter etílico (3x20 mL) en un embudo de decantación de 100 mL de capacidad. La fase acuosa resultante se acidifica con ácido clorhídrico (HCl 2N) y se extrae con diclorometano (3x20 mL) en un embudo de decantación de 100 mL de capacidad. Las fases orgánicas procedentes de la extracción se secan sobre sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄), se filtran y se evaporan a sequedad. La purificación del producto se realiza mediante cromatografía de columna de gel de sílice, usando como eluyente una mezcla de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente, iniciando con hexano 100%, y un aumento progresivo del porcentaje del acetato de etilo.

Datos analíticos y espectroscópicos de 128

Aspecto del producto: sólido amarillo palido.

Punto de fusión: 110-112 °C (Hexano/Acetato de etilo).

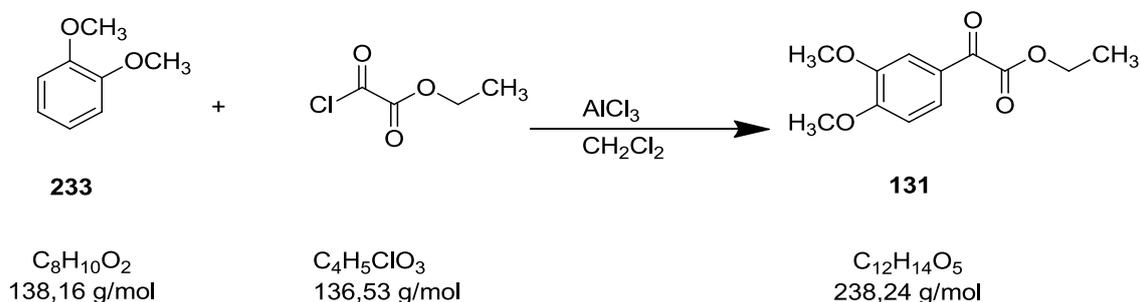
Rendimiento de la reacción: 89% (1,87 g, 6,050 mmol).

IR (KBr) ν cm⁻¹: 3462 (OH); 1745 (CO); 1667 (CO); 1242 (Ar-O-); 1073 (C-O).

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 7,35-7,38 (m, 2H, H-5, H-6); 7,58 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, H-2', H-6'); 7,45 (d, *J* = 8 Hz, 1H, H-7); 8,40 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, H-3', H-5'); 8,45 (dd, *J* = 8, *J* = 4 Hz, 1H, H-4); 8,52 (s, 1H, H-2), 10,51 (ba, 1H, OH).

RMN-¹³C (CDCl₃, 100,2 MHz) δ (ppm): 110,5 (CH, C-7); 115,9 (C, C-3); 122,3 (CH, C-5); 123,4 (CH, C-4); 124,9 (CH, C-2', C-6'); 125,0 (CH, C-6); 125,3 (CH, C-3', C-5'); 127,0 (CH, C-2); 128,1 (C, C-3a); 143,1 (C, C-4'); 144,5 (C, C-7a); 145,2 (C, C-1'); 162,8 (C, COOH); 177,9 (C, C=O).

4.1.30.- Preparación de 2-(3,4-dimetoxifenil)-2-oxoacetato de etilo (131)



En un matraz de 250 mL de capacidad provisto de agitación magnética y salida de gases, se prepara una solución con veratrol (2 g, 0,0144 mol) y monocloruro del éster etílico del ácido oxálico (1,6 mL, 0,0146 mol), usando 20 mL de diclorometano (CH_2Cl_2) como disolvente. La reacción se mantiene sumergida en un baño de hielo durante la adición del tricloruro de aluminio (AlCl_3) (2 g, 0,0149 mol) y en estas condiciones de temperatura y agitación se mantiene la reacción por espacio de 30 minutos. Una vez transcurridos, se retira el baño y se deja en agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. La evolución de reacción se controla mediante cromatografía de capa fina (CCF) eluyendo con una mezcla de hexano/acetato de etilo (5:5). Tras la formación del producto mayoritario ($R_f = 0,26$), y la total transformación del reactivo de partida ($R_f = 0,66$), se realiza la extracción del crudo de reacción usando un embudo de decantación de 250 mL de capacidad con diclorometano (CH_2Cl_2) (3x20 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavan con una solución acuosa de hidróxido de sodio (NaOH, 2 N) para eliminar el exceso de ácido y el tricloruro de aluminio (AlCl_3). La fase orgánica resultante, se seca sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4), se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna de gel de sílice, usando como eluyente mezclas de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente, iniciando con hexano 100%, y un aumento progresivo del porcentaje del acetato de etilo.

Datos analíticos y espectroscópicos de 131

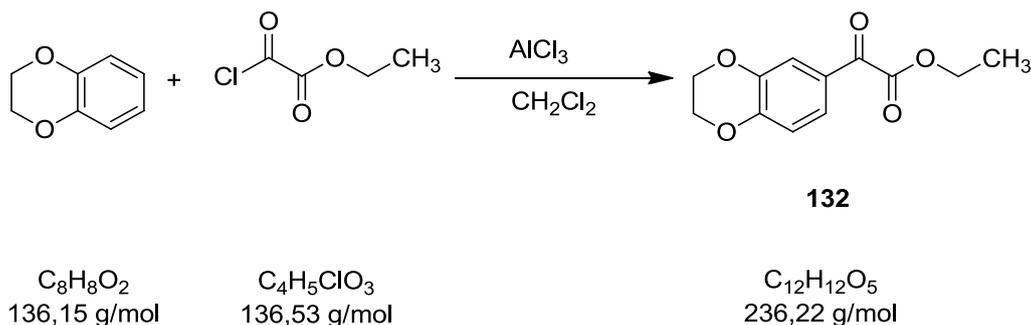
Aspecto del producto: sólido blanco.

Punto de fusión: 74-76 °C (Hexano/Acetato de etilo).

Rendimiento de la reacción: 68% (2,345 g, 0,0098 mol).

RMN-¹H (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 1,42 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_3); 3,88 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O-}$); 3,94 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$, rot A); 3,97 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$, rot B); 4,44 (q, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-O-}$); 6,90 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H, H-2, rot A); 6,95 (s, 1H, H-2, rot B); 7,57 (m, 2H, H-5 y H-6).

4.1.31.- Preparación de 2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)acetato de etilo (132)



En un matraz de 250 mL de capacidad, provisto de agitación magnética y refrigerante, se incorpora la 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina (1,01 g, 7,426 mmol), junto con el monocloruro del semiéster del ácido oxálico (solución al 98%) (0,8 mL, 7,308 mmol) exactamente pesados, utilizando como disolvente 20 mL de diclorometano (CH_2Cl_2). Se mantiene la mezcla de reacción en agitación a una temperatura de 0 °C utilizando un baño de hielo. Transcurridos 5 minutos, se añade el tricloruro de aluminio ($AlCl_3$) (1,028 g, 7,787 mmol) mediante una espátula, facilitando la incorporación con unas gotas de diclorometano (CH_2Cl_2). La disolución resultante se deja a temperatura ambiente y en agitación constante durante 48 horas. El control de evolución de la reacción se realiza mediante cromatografía de capa fina (CCF), usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (5:5). Tras la formación del producto mayoritario ($R_f = 0,83$), y la total transformación del reactivo de partida, en un embudo de decantación de 250 mL de capacidad se realiza la extracción con diclorometano (CH_2Cl_2) (3x20 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavan con una solución de hidróxido de sodio (NaOH, 2 N) para eliminar el exceso de ácido y el tricloruro de aluminio ($AlCl_3$). La fase orgánica resultante, se seca sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4), se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. La purificación del crudo de reacción se realiza mediante cromatografía de columna de gel de sílice eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente.

Datos analíticos y espectroscópicos de 132

Aspecto del producto: sólido amarillo.

Punto fusión: 70-72 °C (Hexano/Acetato de etilo).

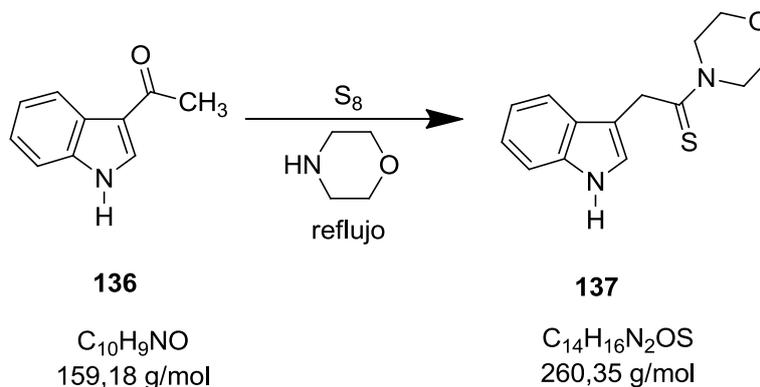
Rendimiento de la reacción: 51% (0,89 g, 3,787 mmol).

IR (KBr) ν cm^{-1} : 1728 (CO); 1675 (CO); 1257 (Ar-O-); 1064 (C-O).

RMN- 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm): 1,39 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_3); 4,29 (d, $J = 8$ Hz, 2H, CH_2-O); 4,33 (d, $J = 8$, 2H, CH_2-O); 4,43 (t, $J = 7$ Hz, 2H, CH_2-O); 6,99 (d, $J = 9$, 1H, H-8); 7,54 (s, 1H, H-5); 7,55 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-7).

RMN- ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm): 14,1 (CH_3 , CH_3-C); 62,2 (CH_2 , CH_2-O (éster)); 63,9 (CH_2 , CH_2-O); 64,8 (CH_2 , CH_2-O); 117,7 (CH, C-5); 119,3 (CH, C-8); 124,5 (CH, C-7); 126,2 (C, C-6); 143,6 (C, C-4a); 149,8 (C, C-8a); 164,0 (C, CO (éster)); 184,9 (C, CO (cetona)).

4.1.32.- Preparación de 2-(1H-indol-3-il)-1-morfolintioacetamida (137)



En un matraz seco de 250 mL de capacidad, se prepara una disolución de 1-(1H-indol-3-il)etanona (1,032 g, 6,484 mmol) con 1,7 mL (0,019 mmol) de morfolina, junto a Azufre 8 (S₈, 0,402 g, 0,012 mol), provista de agitación magnética y refrigerante. La mezcla de reacción se introduce en un baño de arena hasta temperatura de reflujo (125 °C) manteniendo constante la agitación y la temperatura. La evolución de la reacción se controla mediante cromatografía de capa fina (CCF), usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (5:5). En estas condiciones se mantiene el crudo de reacción durante 5 horas. Tras la formación del producto mayoritario (R_f = 0,44), y la total transformación del reactivo de partida (R_f = 0,33). Se realiza una extracción en un embudo de decantación de 250 mL de capacidad usando éter etílico (3x20 mL). La fase orgánica resultante se seca sobre sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄), se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción obtenido, se purifica por cromatografía de columna de gel de sílice eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente.

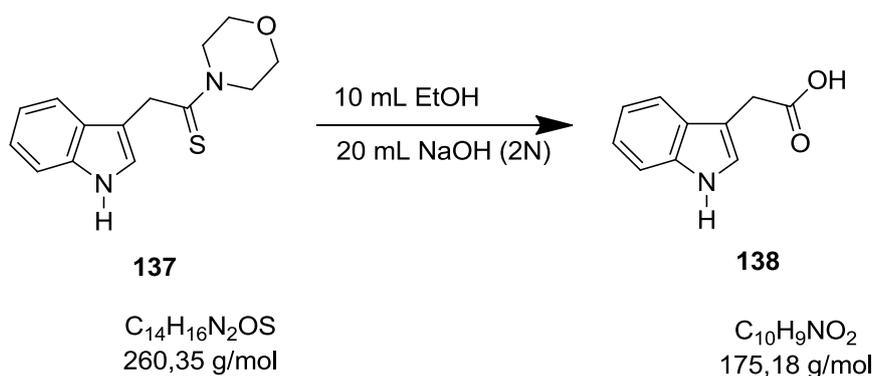
Datos analíticos y espectroscópicos de 137

Aspecto del producto: aceite incoloro.

Rendimiento de la reacción: 90% (1,519 g, 5,834 mmol).

RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) **δ** (ppm): 3,92 (t, *J* = 8 Hz, 2H, CH-N_{axial}); 3,33 (t, *J* = 8 Hz, 2H, CH-N_{eq}); 3,57 (t, *J* = 8 Hz, 2H, CH-O_{axial}); 3,67 (t, *J* = 8 Hz, 2H, CH-O_{eq}); 4,32 (s, 2H, Ar-CH₂); 7,14 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H, H-5); 7,16 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H, H-6); 7,18 (s, 1H, H-2); 7,30 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H-7); 7,68 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H-4); 8,85 (ba, 1H, NH).

4.1.33.- Preparación del ácido 2-(1H-indol-3-il)acético (138)



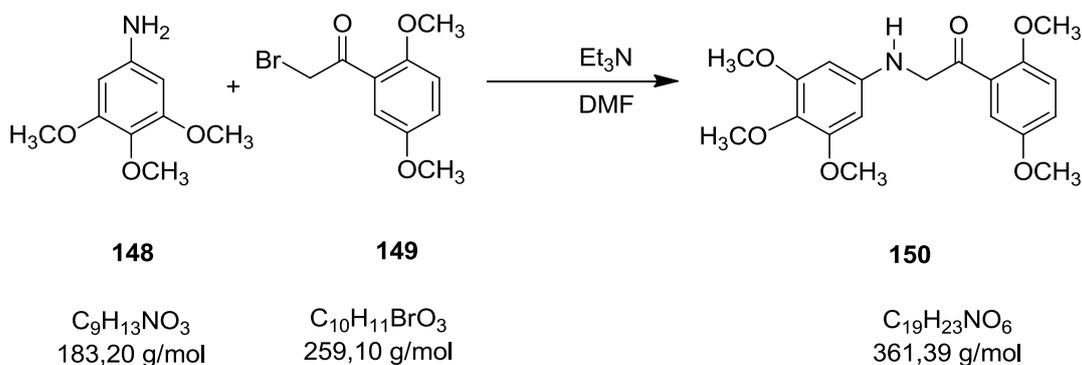
En un matraz de 250 mL de capacidad, provisto de agitación magnética, se introduce la 2-(1*H*-indol-3-il)-1-morfolinotioacetamida previamente sintetizada (1,519 g, 5,834 mmol) junto con 20 mL de hidróxido de sodio (NaOH, 2N) y 10 mL de metanol (MeOH) como disolvente. La mezcla resultante se mantiene a temperatura ambiente en constante agitación durante unas 5 horas. Transcurrido dicho intervalo de tiempo, se evapora el metanol a sequedad. A continuación, se añaden 15 mL de agua destilada y se extrae con éter etílico (3x20 mL) en un embudo de decantación de 100 mL de capacidad. La fase acuosa resultante se acidifica con ácido clorhídrico (HCl 2N) y se extrae con diclorometano (3x20 mL). Las fases orgánicas procedentes de la extracción se secan sobre sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄), se filtran y se evaporan a sequedad. La purificación del producto se realiza mediante cromatografía de columna de gel de sílice, usando como eluyente una mezcla de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente, iniciando con hexano 100%, y un aumento progresivo del porcentaje del acetato de etilo.

Datos analíticos y espectroscópicos de 138

Rendimiento de la reacción: 65% (0,754 g, 4,304 mmol).

Los datos analíticos de este ácido, coinciden con los del catálogo Aldrich para el producto comercializado (cabe indicar que al inicio de esta memoria el producto no era comercializable).

4.1.34.- Preparación de N-2-(2,5-dimetoxifenilet)-2-oxo-N-(3,4,5-trimetoxifenil)amina (150)



A un matraz de 250 mL de capacidad provisto de agitación magnética y refrigerante, se adiciona la 3,4,5-trimetoxianilina (206 mg, 1,125 mmol) junto a 2-bromo-(2,5-dimetoxi)acetofenona (339 mg, 1,313 mmol) exactamente pesados y 0,45 mL de trietilamina. Como disolvente, se utilizan 4,5 mL de dimetilformamida (DMF), previamente destilados sobre P₂O₅. Se mantiene la reacción, en agitación constante a temperatura ambiente, durante 48 horas y otras 48 horas en agitación constante a 80 °C en un baño de silicona, provisto de refrigerante y salida de gases. El control de evolución de la reacción se realiza mediante cromatografía de capa fina (CCF), usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (5:5). Tras la formación del producto mayoritario (R_f = 0,79), y la total transformación del reactivo de partida (R_f = 0,61), se añaden 20 mL de agua destilada al crudo de reacción y se extrae mediante la utilización de un embudo de decantación de 250 mL de capacidad con éter etílico (3x20 mL). Las fases orgánicas se lavan con agua (3x20 mL), se secan sobre sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄), se filtran y el líquido obtenido se seca a presión reducida. La purificación del producto obtenido se realiza mediante cromatografía de columna de gel de sílice, usando como eluyente mezclas de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente, iniciando con hexano 100%, y un aumento progresivo del porcentaje del acetato de etilo. El producto deseado eluye a una polaridad de hexano:acetato de etilo de 4:6.

Datos analíticos y espectroscópicos de 150

Aspecto del producto: sólido amarillento.

Punto de fusión: 116-118 °C (Hexano/Acetato de etilo).

Rendimiento de la reacción: 77% (308 mg, 0,854 mmol).

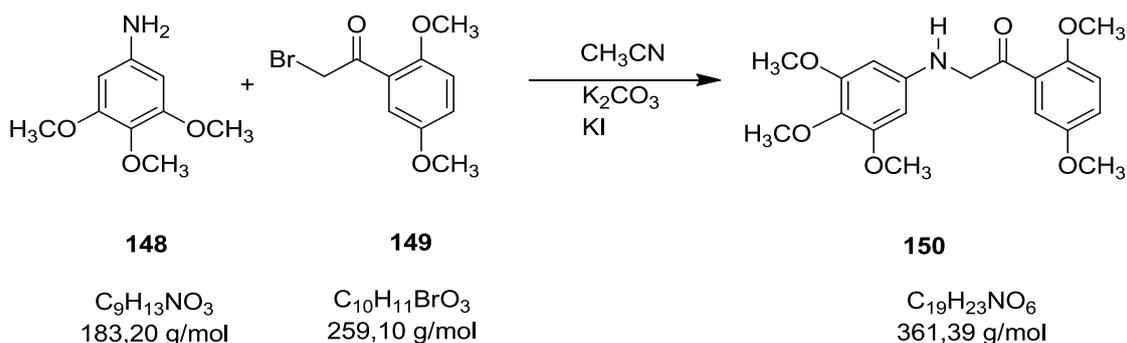
IR (KBr) ν cm⁻¹: 3406(NH); 1672 (C=O); 1512 (C=C); 1225 (-Ar-O-); 1108 (C-O).

RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 3,74 (s, 3H, CH₃-O); 3,77 (s, 3H, CH₃-O); 3,81 (s, 6H, (CH₃-O)_{x2}); 4,50 (s, 2H, CH₂-N); 5,89 (s, 2H, H-2, H-6); 6,91 (s, 1H, H-2', rot. minor); 6,96 (s, 1H, H-2', rot. major); 7,04 (dd, $J_1 = 7$, $J_2 = 3$ Hz, 1H, H-4'); 7,43 (d, $J = 3$ Hz, 1H, H-5').

RMN-¹³C (CDCl₃, 50,4 MHz) δ (ppm): 54,2 (CH₃, CH₃-O); 54,5 (CH₃, (CH₃-O)_{x2}); 54,6 (CH₃, CH₃-O); 54,8 (CH₃, (CH₃-O)); 59,3 (CH₂, CH₂-N); 89,3 (CH, C-2, C-6); 111,9 (CH, C-6'); 112,6 (CH, C-3'); 119,8 (CH, C-4'); 151,9 (C, C-2'); 152,0 (C, C-5'); 152,3 (C, C-3, C-4, C-5); 180,0 (C=O).

4.1.35.- Experimento 2: Preparación de N-2-(2,5-dimetoxifeniletíl)-2-oxo-N-(3,4,5-trimetoxifenil)amina (150)

Para este segundo experimento, se modifica la base y el disolvente utilizados.



En un matraz de 250 mL de capacidad, provisto de agitación magnética, se prepara una disolución de 3,4,5-trimetoxianilina (203 mg, 1,109 mmol), carbonato de potasio (K_2CO_3) (754 mg, 5,463 mmol), yoduro de potasio (KI) (250 mg, 1,506 mmol) y 2-bromo-(2,5-dimetoxi)acetofenona (339 mg, 1,313 mmol) exactamente pesados usando 20 mL de acetonitrilo (CH_3CN) como disolvente. Para facilitar la solubilidad, la mezcla se deja 10 minutos en el ultrasonidos, y posteriormente se coloca sobre un magnetoagitador dejando la mezcla en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. El control de evolución de la reacción se realiza mediante cromatografía de capa fina (CCF), usando como eluyente una mezcla de hexano y acetato de etilo (5:5). Tras la formación del producto mayoritario ($R_f = 0,79$), y la total transformación del reactivo de partida ($R_f = 0,61$), se recoge el crudo de reacción y se evaporan los restos de acetonitrilo (CH_3CN) a presión reducida, se añaden 20 mL de agua destilada y se extrae con diclorometano (3x20 mL) utilizando un embudo de decantación de 250 mL de capacidad. Las fases orgánicas reunidas, se secan sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4), se filtran, y el filtrado se evapora a sequedad a presión reducida. Para purificar el producto obtenido, se realiza una cromatografía en columna de gel de sílice usando como eluyente mezclas de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente, iniciando con hexano 100%, y un aumento progresivo del porcentaje del acetato de etilo. El producto deseado eluye a una polaridad de hexano:acetato de etilo de 4:6.

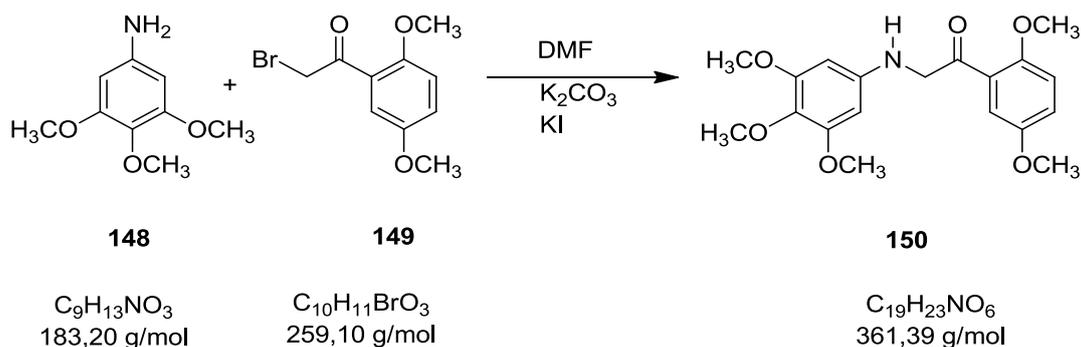
Datos analíticos y espectroscópicos de 150

Rendimiento de la reacción: 70% (280 mg, 0,776 mmol).

Los datos analíticos coinciden con los descritos anteriormente en esta memoria para el *experimento 1*.

4.1.36.- Experimento 3: Preparación de N-2-(2,5-dimetoxifeniletíl)-2-oxo-N-(3,4,5-trimetoxifenil)amina (150)

Para este tercer experimento, se modifica el disolvente utilizado.



En un matraz de 250 mL de capacidad provisto de agitación magnética refrigerante y entrada y salida de gases se prepara una disolución de 3,4,5-trimetoxianilina (203 mg, 1,109 mmol) junto a 2-bromo-(2,5-dimetoxi)acetofenona (286 mg, 1,108 mmol), carbonato de potasio (K_2CO_3) (154 mg, 1,115 mmol) e yoduro de potasio (KI) (184 mg, 1,108 mmol), añadiendo como disolvente 4,5 mL de dimetilformamida (DMF). La mezcla de reacción se mantiene durante 36 horas a una temperatura constante de 100 °C sumergida en un baño de silicona, en agitación constante y provista de una salida de gases. El control de evolución de la reacción se realiza mediante cromatografía de capa fina (CCF), usando como eluyente una mezcla de hexano y acetato de etilo (5:5). Tras la formación del producto mayoritario ($R_f = 0,79$), y la total transformación del reactivo de partida ($R_f = 0,61$), el crudo de reacción obtenido se trata con 25 mL de agua destilada y se extrae con éter etílico (3x20 mL) mediante la utilización de un embudo de decantación de 250 mL de capacidad. Las fases orgánicas reunidas se limpian con agua destilada (3x20 mL) para eliminar los restos de DMF. La fase orgánica resultante se seca sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4), se filtra y el líquido filtrado se evapora a presión reducida. El producto obtenido se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice, usando como eluyente mezclas de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente, iniciando con hexano 100%, y un aumento progresivo del porcentaje del acetato de etilo. El producto deseado eluye a una polaridad de hexano:acetato de etilo de 4:6.

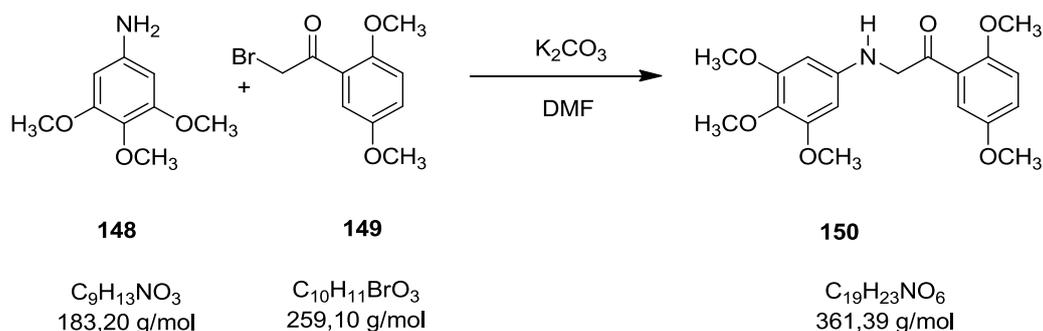
Datos analíticos y espectroscópicos de 150

Los datos analíticos coinciden con los descritos anteriormente en esta memoria para el *experimento 1*.

Rendimiento de la reacción: 74% (296 mg, 0,82 mmol).

4.37.- Experimento 4: Preparación de N-2-(2,5-dimetoxifenilet)-2-oxo-N-(3,4,5-trimetoxifenil)amina (150)

Para este cuarto experimento, se modifica la base utilizada.



En un matraz de 250 mL de capacidad, provisto de agitación magnética y salida de gases, se incorporan 3,4,5-trimetoxianilina (206 mg, 1,125 mmol) y carbonato de potasio (K_2CO_3) (180 mg, 1,304 mmol). Como disolvente, se emplean 6 mL de dimetilformamida (DMF). Tras 5 minutos de espera en agitación constante y a temperatura ambiente, se incorpora la 2-bromo-(2,5-dimetoxi)acetofenona (263 mg, 1,304 mmol). En estas condiciones, se mantiene la reacción a temperatura ambiente durante 24 horas. El control de evolución de la reacción se sigue mediante cromatografía en capa fina (CCF), usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (5:5). Tras la formación del producto mayoritario ($R_f = 0,79$), y la total transformación del reactivo de partida ($R_f = 0,61$), y transcurrido dicho tiempo, al crudo se le añaden 20 mL de agua destilada, y se realiza una extracción con éter etílico (3x20 mL) utilizando un embudo de decantación de 250 mL de capacidad. Las fases orgánicas reunidas se limpian con agua (3x20 mL) para eliminar los restos de DMF. La fase orgánica resultante se seca sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4), se filtra y se evapora a presión reducida. El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, usando como eluyente mezclas de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente, iniciando con hexano 100%, y un aumento progresivo del porcentaje del acetato de etilo. El producto deseado eluye a una polaridad de hexano:acetato de etilo de 4:6.

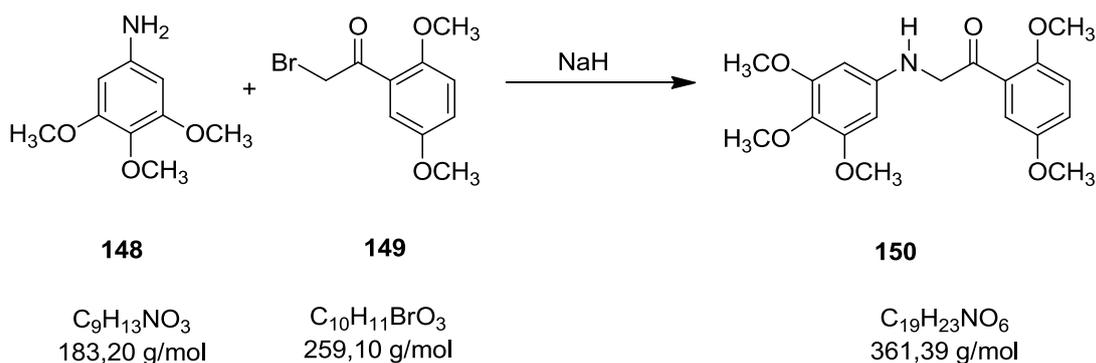
Datos analíticos y espectroscópicos de 150

Los datos analíticos coinciden con los descritos anteriormente en esta memoria para el *experimento 1*.

Rendimiento de la reacción: 38% (154 mg, 0,427 mmol).

4.1.38.- Experimento 5: Preparación de N-2-(2,5-dimetoxifeniletíl)-2-oxo-N-(3,4,5-trimetoxifenil)amina (150)

Para este quinto experimento, se modifica el la base y el disolvente utilizados.



En un matraz de 250 mL de capacidad, provisto de agitación magnética y refrigerante, se introduce la 3,4,5-trimetoxianilina (304 mg, 1,661 mmol) y el hidruro de sodio (NaH, del 60% de pureza) (79 mg, 3,291 mmol) exactamente pesados. Como disolvente se utilizan 3,5 mL de DMF de calidad analítica, y se mantiene 20 minutos a temperatura ambiente en agitación constante para facilitar la formación del anión. Transcurrido ese tiempo, se incorpora, al crudo de reacción, 2-bromo-(2,5-dimetoxi)acetofenona (599 mg, 2,321 mmol). Se aumenta la temperatura del baño de silicona de forma progresiva hasta alcanzar el reflujo de la reacción (110 °C). El control de evolución de la reacción se sigue mediante cromatografía de capa fina (CCF), usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (5:5). El tiempo de reacción resultante es de 17 horas, y tras la formación del producto mayoritario ($R_f = 0,79$), y la total transformación del reactivo de partida ($R_f = 0,61$), se trata el crudo resultante con 20 mL de agua destilada, y a continuación se realiza una extracción con éter etílico (3x20 mL) utilizando un embudo de decantación de 250 mL de capacidad. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua (3x20 mL), para eliminar la DMF utilizada como disolvente. Finalmente, la fase orgánica resultante se seca sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4), se filtra, y se evapora el disolvente a presión reducida. El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía de columna de gel de sílice eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente, iniciando con hexano 100%, y un aumento progresivo del porcentaje del acetato de etilo. El producto deseado eluye a una polaridad de hexano:acetato de etilo de 4:6.

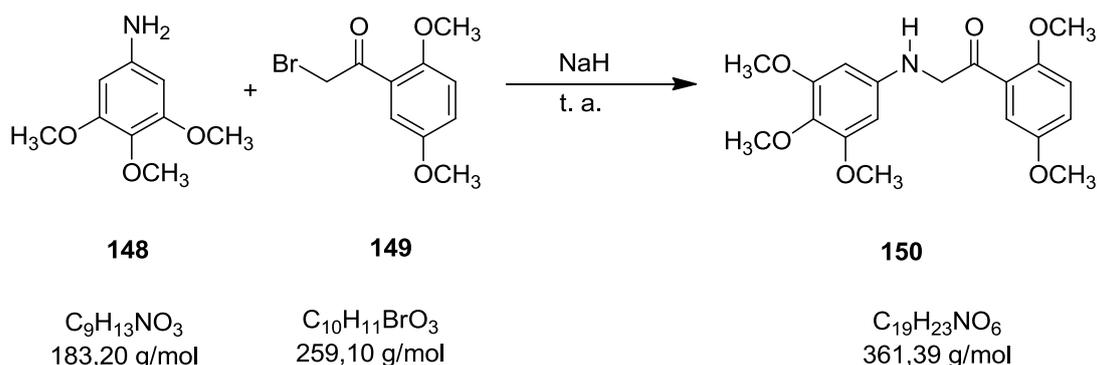
Datos analíticos y espectroscópicos de 150

Los datos analíticos coinciden con los descritos anteriormente en esta memoria para el *experimento 1*.

Rendimiento de la reacción: 5% (28 mg, 0,078 mmol).

4.1.39.- Experimento 6: Preparación de N-2-(2,5-dimetoxifeniletíl)-2-oxo-N-(3,4,5-trimetoxifenil)amina (150)

Para este sexto experimento, se modifica la temperatura.



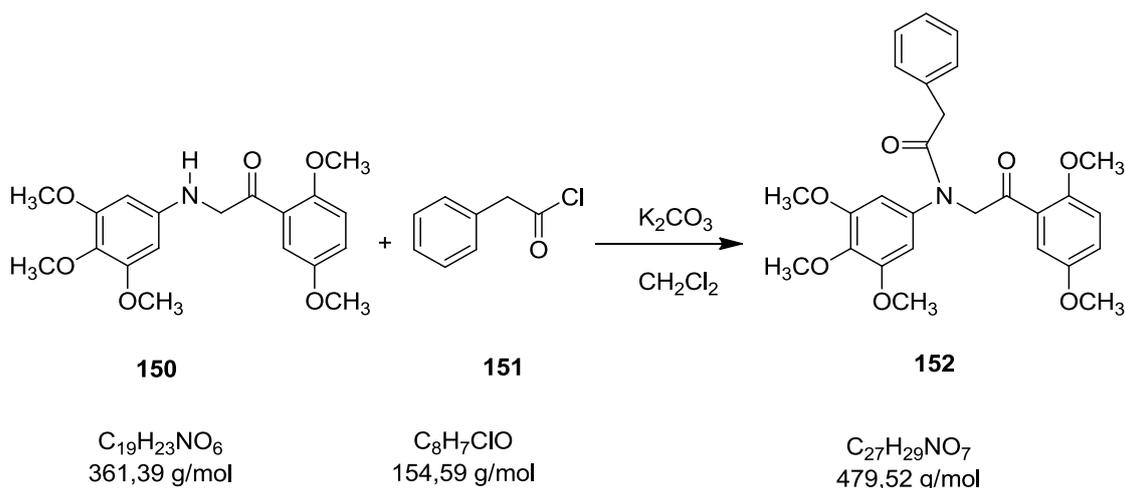
En un matraz de 250 mL de capacidad provisto de agitación magnética y refrigerante, se prepara una suspensión de 3,4,5-trimetoxianilina (500 mg, 2,732 mmol), hidruro de sodio (NaH, del 60% de pureza) (140 mg, 5,833 mmol) exactamente pesados, usando como disolvente 8 mL de DMF. La mezcla de reacción resultante se mantiene en agitación constante a temperatura ambiente durante 20 minutos, en atmósfera inerte de argón. Transcurrido ese tiempo, se incorpora al crudo de reacción la 2-bromo-(2,5-dimetoxi)acetofenona (709 mg, 2,748 mmol). Se mantiene la reacción, en agitación constante a temperatura ambiente durante 24 horas. El control de evolución de la reacción se sigue mediante cromatografía de capa fina (CCF) usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (5:5). Una vez transcurrido el tiempo de reacción, y con la formación del producto mayoritario ($R_f = 0,79$), y la total transformación del reactivo de partida ($R_f = 0,61$), se hidroliza el crudo obtenido con 6 mL de NH_4Cl . Se mantiene la reacción en agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos, para la obtención del producto buscado, se realiza una extracción con éter etílico (3x20 mL) utilizando un embudo de decantación de 250 mL de capacidad. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua (3x20 mL) para eliminar la DMF utilizada como disolvente, y la fase orgánica resultante se seca sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4), se filtra, y se evapora el disolvente a presión reducida. El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía de columna de gel de sílice eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente, iniciando con hexano 100%, y un aumento progresivo del porcentaje del acetato de etilo. El producto deseado eluye a una polaridad de hexano:acetato de etilo de 4:6.

Datos analíticos y espectroscópicos de 150

Los datos analíticos coinciden con los descritos anteriormente en esta memoria para el *experimento 1*.

Rendimiento de la reacción: 20% (197 mg, 0,54 mmol).

4.1.40.- Preparación de N-[2-(2,3-dimetoxifenil)etil-2-oxo]-N-(3,4,5-trimetoxifenil)fenilacetamida (152)

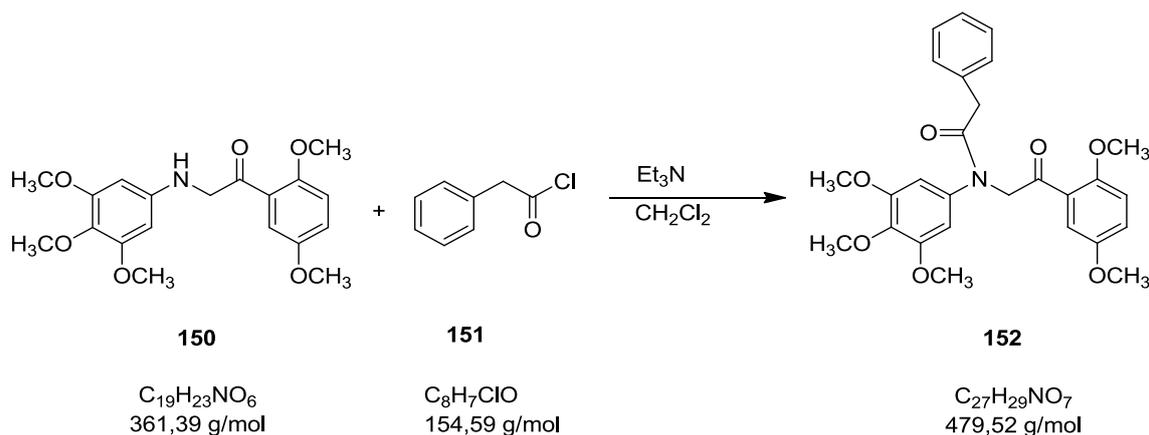


En un matraz de 250 mL de capacidad, provisto de agitación magnética, refrigerante y salida de gases, se incorpora la cetona *N*-2-(2,5-dimetoxifeniletil)-2-oxo-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)amina (230 mg, 0,637 mmol) previamente sintetizada, junto con el cloruro de ácido obtenido y sin purificar de la etapa previa y carbonato de potasio (K_2CO_3 , 63 mg, 0,642 mmol) disueltos en 30 mL de diclorometano. Se mantiene la agitación constante y se lleva la reacción a un reflujo suave utilizando un baño de silicona. El control de evolución de la reacción se sigue mediante cromatografía de capa fina (CCF), usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (5:5). Pasadas 24 horas, el control por capa fina indica la formación del producto mayoritario ($R_f = 0,40$), y la total transformación del reactivo de partida, con lo que el crudo obtenido se trata con 20 mL de agua destilada, y se extrae con éter etílico (3x20 mL) usando un embudo de decantación de 250 mL de capacidad. A continuación, la fase orgánica resultante se seca sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4), se filtra y se evapora a presión reducida. El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía de columna de gel de sílice, eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente, iniciando con hexano 100%, y un aumento progresivo del porcentaje del acetato de etilo.

La reacción no ha permitido la obtención del producto deseado **152**.

4.1.41.- Experimento 2: Preparación de *N*-[2-(2,3-dimetoxifenil)etil]-2-oxo-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)fenilacetamida (**152**)

Para este segundo experimento se modifica la base y la temperatura.



En un matraz de 250 mL de capacidad, provisto de agitación magnética y salida de gases, se prepara una disolución con cloruro de ácido **151** (1,7 g, 0,011 mol) y *N*-2-(2,5-dimetoxifeniletíl)-2-oxo-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)amina (200 mg, 0,554 mmol), usando como disolvente 20 mL de diclorometano. La mezcla de reacción se mantiene en constante agitación a temperatura ambiente durante 30 horas. El control de evolución de la reacción se sigue mediante cromatografía de capa fina (CCF), usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (5:5). Transcurridas 30 horas de reacción, y al observar la formación de un producto mayoritario ($R_f = 0,40$), y la total transformación del reactivo de partida ($R_f = 0,71$), se añade al crudo de reacción ácido clorhídrico (HCl, 2N) hasta *pH* ácido (15 mL), con el fin de ionizar la cantidad de amina de partida sobrante, y el crudo de reacción se extrae con diclorometano (3x20 mL) en un embudo de decantación de 250 mL de capacidad. A las fases orgánicas reunidas, se le añaden 20 mL de hidróxido de sodio (NaOH, 2N), para hidrolizar el cloruro de ácido sobrante, manteniendo el matraz, en agitación constante a temperatura ambiente durante 1 hora. Finalizado el tiempo de reacción de hidrólisis, al crudo de reacción resultante, se extrae con diclorometano (3x20 mL) en un embudo de decantación de 250 mL de capacidad. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4), posteriormente se filtran, y el filtrado se lleva a sequedad a presión reducida. Para purificar el producto obtenido, se realiza una cromatografía de columna de gel de sílice eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo en polaridad creciente, iniciando con hexano 100%, y un aumento progresivo del porcentaje del acetato de etilo.

Datos analíticos y espectroscópicos de 152

Aspecto del producto: sólido ocre claro.

Punto de fusión: 82-84 °C (Hexano/Acetato de etilo).

Rendimiento de la reacción: 51% (135 mg, 0,292 mmol).

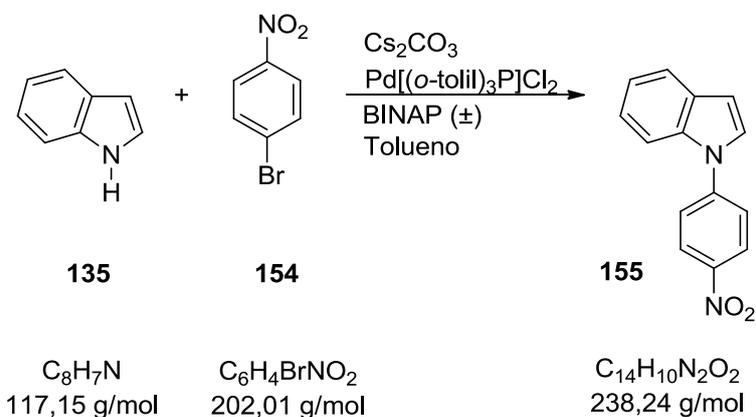
IR (KBr) ν cm^{-1} : 1684 (C=O); 1500 (C=C); 1224 (Ar-O-); 1125 (C-O).

RMN- 1H (CDCl $_3$, 200 MHz) δ (ppm): 3,61 (s, 2H, CH $_2$ -N); 3,73 (s, 9H, (CH $_3$ -O)x2); 3,78 (s, 2H, CH $_2$ -Ar); 6,53 (s, 2H, H-2', H-6'); 6,90 (s, 1H, H-6); 7,01-7,41 (m, 7H, Ar).

RMN- ^{13}C (CDCl $_3$, 50,4 MHz) δ (ppm): 39,9 (CH $_2$, CH $_2$ -C); 54,6 (CH $_2$, CH $_2$ -N); 54,8 (CH $_3$, CH $_3$ -O); 59,8 (CH $_3$, CH $_3$ -O); 104,6 (CH, C-2, C-6); 111,8 (CH, C-6'); 112,6 (CH,

C-3'); 120,3 (C, C-4'); 124,0 (C, C-1'); 125,2 (C, C-4); 127,1 (CH, C-3, C-5); 127,7 (CH, C-2'', C-6''); 134,1 (C, C-1); 152,5 (C, C-2'); 152,8 (C, C-5'); 169,2 (C, C=O); 194,1 (C, C=O).

4.1.42.- Preparación de 1-(4-nitrofenil)-indol (155)



En un matraz de 100 mL de capacidad, previamente flameado para eliminar los restos de humedad, y bajo atmosfera de argón, se prepara una disolución con indol (500 mg, 4,268 mmol) y 4-bromonitrobenceno (948 mg, 4,694 mmol) disueltos en tolueno anhidro previamente destilado (2 mL). A la disolución resultante, se le añade el carbonato de cesio (Cs_2CO_3 , 4,17 mg, 12,8 mmol), el $\text{Pd}[(o\text{-tolil})_3\text{P}]\text{Cl}_2$ y el (\pm)-BINAP en cantidades catalíticas. Al crudo resultante se le mantiene en agitación constante a 120 °C durante 24 horas. El control de evolución de la reacción se realiza mediante control por capa fina, usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (3:2) en la que se indica la formación de un solo producto ($R_f = 0,70$), y la total transformación del reactivo de partida ($R_f = 0,60$). La mezcla resultante se filtra y se evapora a sequedad a presión reducida. El residuo se deposita sobre sílica gel, y posteriormente se purifica mediante cromatografía en columna de sílica flash, utilizando como eluyente mezclas de hexano:acetato de etilo en polaridad creciente.

Datos analíticos y espectroscópicos de 155

Aspecto del producto: sólido amarillo.

Punto de fusión: 121-123 °C (Hexano/Acetato de etilo).

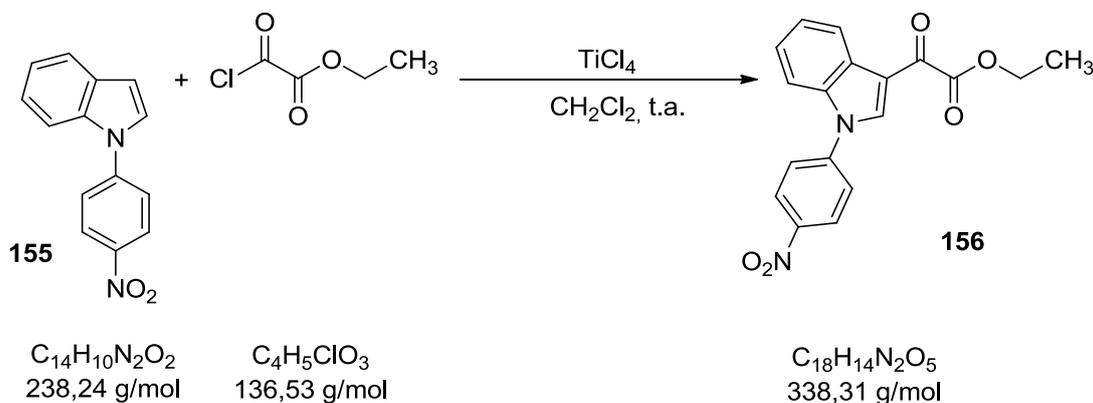
Rendimiento de la reacción: 75% (724 mg, 3,205 mmol).

IR (film) $\nu \text{ cm}^{-1}$: 2919 (Ar-H); 1592 (Ar- NO_2); 1497 (C=C); 1315 (Ar- NO_2); 1209 (C-N).

RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 6,77 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H, H-3); 7,25 (m, 1H, H-6); 7,28 (dd, $J = 1,8$, $J = 8,4$ Hz, 1H, H-7); 7,37 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H, H-2); 7,66 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H, H-5); 7,70 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, H-4); 7,67 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H-2', H-6'); 8,39 (d, $J = 9$ Hz, 2H, H-3', H-5').

RMN-¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz) δ (ppm): 106,1 (CH, C-3); 110,4 (CH, C-2); 121,5 (CH, C-7); 121,6 (CH, C-4); 123,2 (CH, C-2', C-6'); 123,3 (CH, C-6); 125,4 (CH, C-3', C-5'); 127,0 (CH, C-5); 130,0 (C, C-3a); 135,2 (C, C-4'); 145,0 (C, C-7a); 145,2 (C, C-1').

4.1.43.- Preparación de *N*-(4-nitrofenil)-indol-3-glioxilato de etilo (156)



Se prepara una disolución de 1-(4-nitrofenil)-1*H*-indol (205 mg, 0,860 mmol) disuelto en diclorometano (CH₂Cl₂, 15 mL), y se enfría hasta los 0 °C mediante el empleo de un baño de hielo. Una vez estabilizada la temperatura, se adicionan el monocloruro del éster etílico del ácido oxálico (0,15 mL, 1,290 mmol) y el tetracloruro de titanio (0,926 mg, 1,290 mmol). La mezcla resultante se mantiene en agitación constante a temperatura ambiente durante 3 horas. El control de evolución de la reacción se realiza mediante control por capa fina, usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (3:2) en la que se indica la formación de un producto mayoritario ($R_f = 0,45$), y la total transformación del reactivo de partida ($R_f = 0,70$). Finalizada la reacción, se incorpora hielo al matraz que contiene el crudo resultante, y se alcaliniza con hidróxido sódico (NaOH 2N, 2x20 mL). Se filtra la disolución resultante, y se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (2x20 mL). Las fases acuosas resultantes, se filtran (Celite®) y se vuelven a extraer en un embudo de decantación de 250 mL de capacidad utilizando diclorometano (2x20 mL). Las fases orgánicas resultantes reunidas, se secan sobre sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄), se filtran, y el líquido obtenido se seca a presión reducida.

Datos analíticos y espectroscópicos de 156

Aspecto del producto: sólido amarillo.

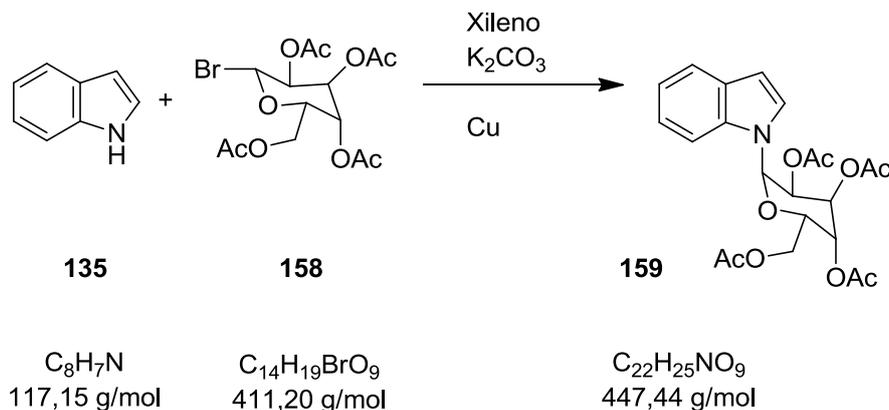
Punto de fusión: 124-126 °C (Hexano/Acetato de etilo).

Rendimiento de la reacción: 70% (207 mg, 0,634 mmol).

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 1,43 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H, CH₃); 4,42 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H, CH₂O-); 7,38 (m, 2H, H-5, H-6); 7,53 (m, 1H, H-7); 7,76 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H, H-2', H-6'); 8,44 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, H-3', H-5'); 8,47 (dd, $J = 8,8$, $J = 4,4$ Hz, 1H, H-4); 8,62 (s, 1H, H-2).

RMN-¹³C (CDCl₃, 100,2 MHz) δ (ppm): 13,9 (CH₃); 62,2 (CH₂, CH₂O-); 110,7 (CH, C-7); 115,5 (C, C-3); 123,0 (CH, C-5); 124,4 (CH, C-4); 124,9 (CH, C-2', C-6'); 125,2 (CH, C-6); 125,4 (CH, C-3', C-5'); 127,3 (C, C-3a); 136,0 (C, C-7a); 138,0 (CH, C-2); 143,1 (C, C-4'); 146,6 (C, C-1'); 162,2 (C, CO₂Et); 177,9 (C, C=O).

4.1.44.-Preparación de *N*-(tetraacetilglucosil)indol (159)



En un matraz de 25 mL de capacidad, provisto de agitación magnética, y tapón de rosca, previamente flameado para evitar la humedad, se incorporan el indol comercial (52 mg, 0,444 mmol), junto con 1-bromo-*O*-tetraacetilglucosa (177 mg, 413 mmol), una punta de espátula de carbonato de potasio (K₂CO₃), y una punta de espátula del catalizador de cobre. Como disolvente, se utiliza 1 mL de xileno para facilitar la disolución de los reactivos. El sistema se mantiene en un baño de arena previamente calentado a 135 °C durante 24 horas. El control de evolución de la reacción se realiza mediante control por cromatografía de capa fina, usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (3:7). Transcurridas las primeras 24 horas, solamente se observa indol de partida en la capa fina, y se decide subir la temperatura hasta los 185 °C, y se mantienen estas condiciones durante 48 horas. Finalmente se realiza una purificación directa el crudo de reacción mediante cromatografía de columna de gel de sílice usando como eluyente mezclas de hexano:acetato de etilo de polaridad creciente.

Datos analíticos y espectroscópicos de 159

Aspecto del producto: sólido marrón.

Punto de fusión: 106-108 °C (Hexano/Acetato de Etilo).

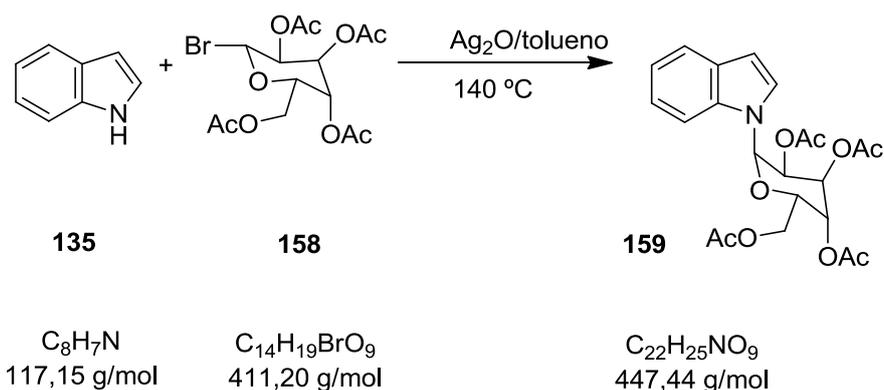
Rendimiento de la reacción: 6% (11,9 mg, 0,022 mmol).

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1,97; 2,05; 2,14 y 2,16 (s, 12H, OAc); 3,64 (dd, $J = 5,7$, $J = 2$ Hz, 1H, H-5'); 4,14 (m, 1H, H-6'b); 4,30 (dd, $J_1 = 5,7$, $J_2 = 3,6$ Hz, 1H, H-6'a); 4,95 (m, 1H, H-2'); 5,31 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H, H-3'); 5,75 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H, H-1'); 6,50 (dd, $J_1 = 3,6$, $J_2 = 0,6$ Hz, 1H, H-3); 7,13 (dt, $J = 8,4$, $J = 0,6$ Hz, 1H, H-5); 7,21 (d, $J = 8,4$, $J = 0,6$ Hz, 1H, H-6); 7,28 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H, H-2); 7,55 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H, H-4); 7,76 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H-7).

MS (ESI), (m/z), 448 (M+H)⁺; 470 (M+Na)⁺; 917 (2M+Na)⁺.

4.1.45.- Experimento 2: Preparación de *N*-(tetraacetilglucosil)indol (159)

En este segundo experimento, se modifica la base, el disolvente y la temperatura.



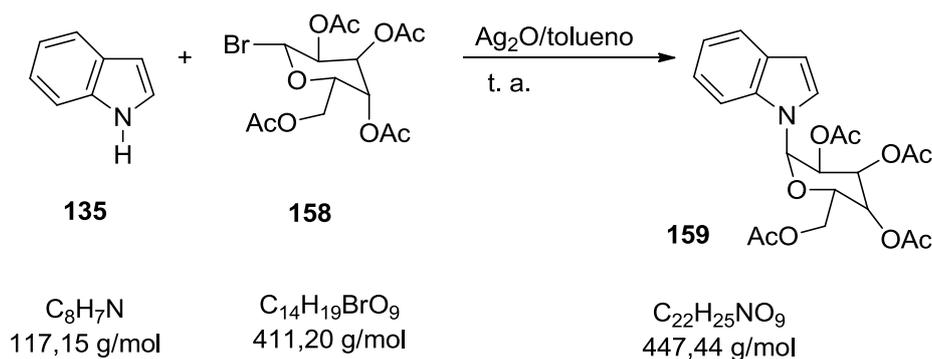
En un matraz de 25 mL de capacidad previamente flameado, provisto de agitación magnética y tapón de rosca, se prepara una disolución del indol comercial (107 mg, 0,914 mmol), junto con el 1-bromo-*O*-tetraacetilglucosa (715 mg, 1,743 mmol), se añade óxido de plata (Ag_2O) (594 mg, 2,563 mmol), usando como disolvente 15 mL de tolueno anhidro para facilitar la disolución de los reactivos. El sistema se mantiene en un baño de arena previamente calentado a $140\text{ }^\circ\text{C}$ durante 48 horas en atmósfera de argón. El control de evolución de la reacción se realiza mediante control de capa fina, usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (3:7). Finalizado el tiempo de reacción, y tras la formación del producto mayoritario ($R_f = 0,59$), y la total transformación del reactivo de partida ($R_f = 0,71$), se realiza una extracción con éter etílico (3x20 mL) utilizando un embudo de decantación de 250 mL de capacidad. Las fases orgánicas resultantes reunidas, se secan sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4), se filtran, y el líquido obtenido se seca a presión reducida. La purificación del producto obtenido se realiza mediante cromatografía de columna de gel de sílice, usando como eluyente mezclas de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente.

Según el espectro de RMN-¹H, no se ha obtenido el producto deseado, pero se ha producido la oxidación de la posición 2 del núcleo indólico.

Los datos analíticos del producto obtenido coinciden con los descritos para el 2-oxindole.

4.1.46.- Experimento 3: Preparación de *N*-(tetraacetilglucosil)indol (159)

En este tercer experimento se modifica la temperatura.



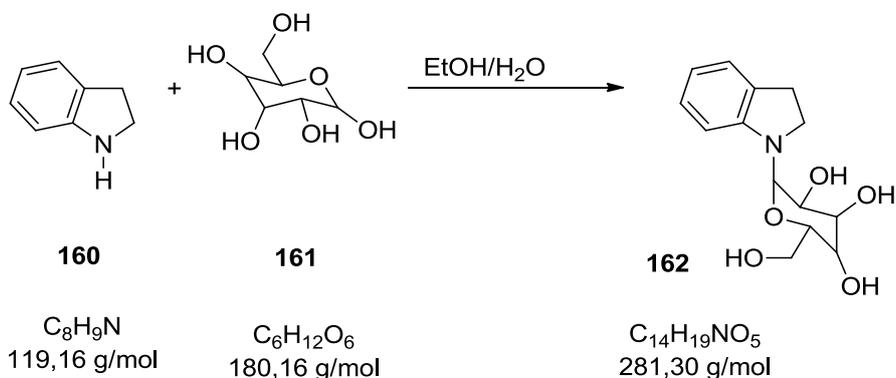
Una disolución del indol (100 mg, 0,854 mmol) y el 1-bromo-*O*-tetraacetilglucosa (1,196 g, 5,286 mmol) se prepara en un matraz de 250 mL de capacidad provisto de agitación magnética, usando como disolvente tolueno (20 mL). Una vez conseguida la total disolución de los reactivos, se añade óxido de plata (Ag_2O) (989 mg, 4,27 mmol). El crudo resultante se mantiene a reflujo en agitación constante durante 2 horas. El control de evolución de la reacción se realiza mediante cromatografía de capa fina usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (5:5) en la que se determina la formación de un único producto ($R_f = 0,30$), y la total desaparición del reactivo de partida ($R_f = 0,60$). La mezcla de reacción resultante, se filtra (Celite®) y se evapora a sequedad a presión reducida. El residuo resultante, se purifica mediante cromatografía de columna con sílica flash, usando como eluyente mezclas de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente.

Datos analíticos y espectroscópicos de 159

Los datos analíticos coinciden con los descritos anteriormente en esta memoria para el experimento 1.

Rendimiento de la reacción: 9% (34,3 mg, 0,076 mmol).

4.1.47.- Preparación de 1- β -D-glucopiranosil)indolina (162)



En un matraz de 250 mL de capacidad, provisto de agitación magnética, se prepara una disolución de la indolina (2 g, 16,7 mmol) y la *D*-glucosa (3,02 mg, 16,7 mmol) usando como disolvente una mezcla de etanol/agua (120 mL). Transcurridas 4 horas de

reacción a reflujo, se incorporan al crudo de reacción 2 mL de agua destilada. La mezcla resultante, se mantiene a reflujo en vigorosa agitación durante 24 horas más. El control de evolución de la reacción se realiza mediante control de capa fina, usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (5:5) en la que se determina la formación de un solo producto ($R_f = 0,0$), y la total transformación del reactivo de partida ($R_f = 0,60$). La mezcla resultante se concentra evaporando los disolventes a sequedad a presión reducida, y el residuo obtenido se purifica mediante la realización de una cromatografía de columna utilizando sílica flash, usando como eluyente mezclas de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente.

Datos analíticos y espectroscópicos de 162

Aspecto del producto: sólido blanco.

Punto de fusión: 112-114 °C (Hexano/Acetato de etilo).

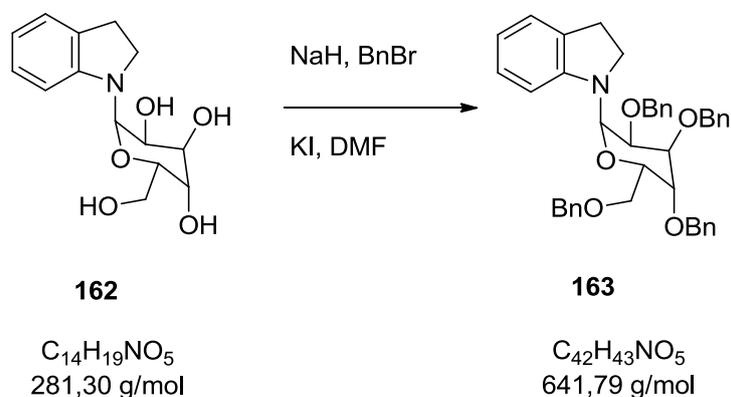
Rendimiento de la reacción: 66% (3,13 g, 0,011 mol).

IR (film) ν (cm^{-1}): 3342 (OH); 2868 (CH); 1721 (overtone); 1487 (C=C); 1260 (C-O); 1074 (C-N); 1005 (C-OH).

RMN- ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz), δ (ppm): 2,93 (m, 2H, H-3); 3,08 (m, 1H, H-5'); 3,19 (m, 1H, H-4'); 3,28 (m, 1H, H-3'); 3,33 (s, H₂O residual, DMSO- d_6); 3,40 (m, 1H, H-6'a); 3,46 (m, 1H, H-2); 3,58 (m, 1H, H-6'b); 3,60 (m, 1H, H-2); 4,33 (t, $J = 6,0$ Hz, OH, CH₂OH); 4,62 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H-1'); 4,89 (d, $J = 5,2$ Hz, OH); 4,98 (d, $J = 4,4$ Hz, OH); 4,99 (d, $J = 3,6$ Hz, OH); 6,55 (m, 2H, H-5, H-7); 6,95 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, H-6); 6,99 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H, H-4).

RMN- ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,5 MHz) δ (ppm): 27,8 (CH₂, C-3); 45,2 (CH₂, C-2); 61,0 (CH₂, C-6'); 70,2 (CH, C-4'); 70,9 (CH, C-5'); 77,9 (CH, C-3'); 78,3 (CH, C-2'); 85,2 (CH, C-1'); 107,6 (CH, C-7); 117,8 (CH, C-5); 124,5 (CH, C-4); 127,1 (CH, C-6); 129,7 (C, C-3a); 150,8 (C, C-7a).

4.1.48.-Preparación de 1-(2,3,4,6-tetra-*O*-bencil- β -*D*-glucopiranosil) indolina (163)



En un matraz de 250 mL de capacidad, se prepara una disolución de la 1-(β -D-glucopiranosil)indolina (3,7 g, 13,2 mmol) previamente sintetizado, usando como disolvente dimetilformamida (DMF) (30 mL). La mezcla se mantiene a baja temperatura (0 °C, usando un baño de hielo), y agitación constante. Tras asegurar una completa disolución del reactivo de partida, se incorpora el hidruro de sodio (NaH (60% previamente tratado para eliminar las vaselinas estabilizantes, 3,17 g, 79,2 mmol) y el bromuro de bencilo (9,4 mL, 79,2 mmol). Finalmente, el yoduro de potasio (KI) se incorpora en cantidades catalíticas (una punta de espátula). En estas condiciones, se mantiene la mezcla de reacción por espacio de 48 horas. El control de evolución de la reacción se realiza mediante cromatografía de capa fina, usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (4:1). Tras la formación del producto mayoritario ($R_f = 0,60$), y la total transformación del reactivo de partida ($R_f = 0,0$). Se da por finalizado el tiempo de reacción, se realiza una extracción con éter etílico (3x20 mL) utilizando un embudo de decantación de 250 mL de capacidad. Las fases orgánicas resultantes reunidas, se secan sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4), se filtran, y el líquido obtenido se seca a presión reducida. La purificación del producto obtenido se realiza mediante cromatografía de columna de sílica flash, usando como eluyente mezclas de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente.

Datos analíticos y espectroscópicos de 163

Aspecto del producto: sólido blanco.

Punto de fusión: 128-130 °C (Hexano/Acetato de etilo).

Rendimiento de la reacción: 52% (4,39 g, 4,368 mmol).

IR (KBr) ν cm^{-1} : 2914 (Ar-H); 1489 (C=C); 1104 (C-N); 1071 (C-O-C).

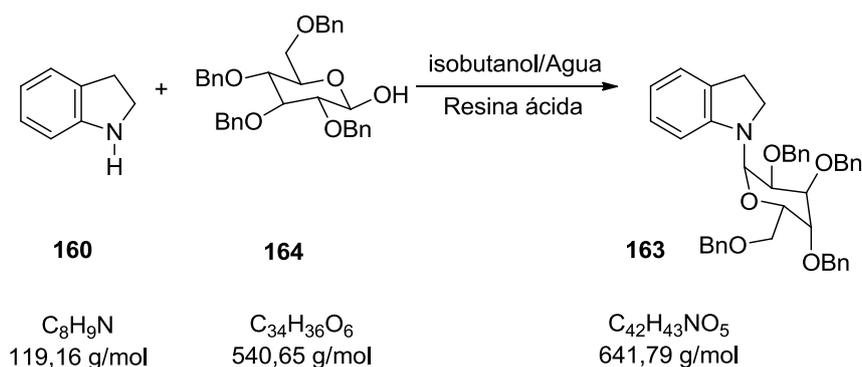
RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 2,96 (dt, $J_1 = 9,2$, $J_2 = 4,8$ Hz, 2H, H-3); 3,46 (m, 2H, H-2); 3,52 (m, 1H, H-5'); 3,66 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H, H-2); 3,71 (dd, $J_1 = 7,6$, $J_2 = 2$ Hz, 1H, H-3'); 3,80 (m, 1H, H-4'); 4,50 (dd, $J_1 = 12$, $J_2 = 7,2$ Hz, 2H, H-6'); 4,65 (s, 2H, CH_2 -Ar); 4,75 (s, 2H, CH_2 -Ar); 4,78 (s, 2H, CH_2 -Ar); 4,84 (s, 2H, CH_2 -Ar); 4,92 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-1'); 6,65 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, H-7); 6,71 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, H-5); 7,04 (m, 1H, H-6); 7,06 (m, 1H, H-4); 7,24-7,32 (m, 20H, Ar-H).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) δ (ppm): 28,3 (CH_2 , C-3); 46,9 (CH_2 , C-2); 68,2 (CH_2 , C-6'); 73,2; 74,1; 74,9; 75,6 (CH_2 , CH_2 -Ar); 76,8 (CH, C-2'); 77,3 (CH, C-5'); 77,9 (CH, C-3'); 78,7 (CH, C-4'); 86,2 (CH, C-1'); 108,3 (CH, C-7); 118,7 (CH, C-5); 124,6 (CH, C-4); 127,1 (CH, C-6), 127,5; 127,6; 127,62; 127,66; 127,7; 127,9; 128,0; 128,1; 128,2; 128,25; 128,29; 128,3 (CH, Ar-H (fenilo)); 130,2 (C, C-3a); 138,1; 138,2; 138,27; 138,5 (C, C-1''); 149,9 (C, C-7a).

EM (IE), (m/z), 662 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; 664 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

4.1.49.- Experimento 2: Preparación de 1-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- β -D-glucopiranosil)indolina (163)

En este experimento se modifica la base y el disolvente.



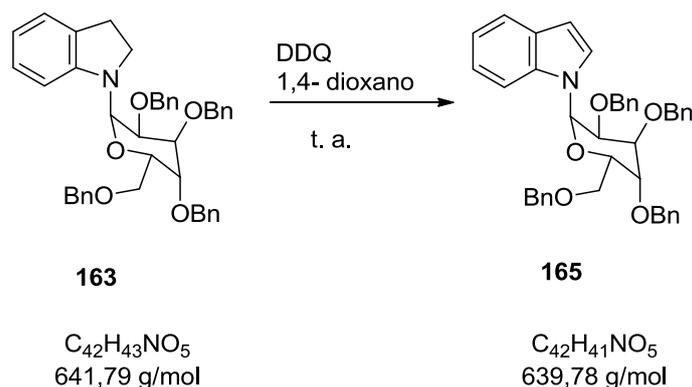
En un matraz de 250 mL de capacidad, provisto de agitación magnética y salida de gases, se prepara una disolución de la 2,3,4,6-tetra-*O*-bencil-*D*-glucopiranososa (2,57 g, 4,753 mmol) previamente sintetizada, disuelta en 124 mL de una mezcla de isobutanol/agua en proporción (30:1). Una vez disuelto el azúcar, se incorpora la indolina (566 mg, 4,753 mmol) y la resina ácida Amberlist® (300 mg). La mezcla de reacción se mantiene en constante agitación a reflujo durante 12 horas. El control de evolución de la reacción se realiza mediante cromatografía de capa fina, usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (7:3) en la que se determina la formación de un solo producto ($R_f = 0,55$), y la total desaparición del producto inicial ($R_f = 0,60$). La mezcla resultante, se filtra y se evapora a sequedad a presión reducida. El sólido resultante se diluye con una mezcla de éter etílico/acetato de etilo (40 mL, 5:5) y posteriormente lavado con agua (3x20 mL) en un embudo de decantación de 250 mL de capacidad. Las fases acuosas resultantes se vuelven a extraer usando éter etílico/acetato de etilo (2x10 mL) en un embudo de decantación de 100 mL de capacidad. Las fases orgánicas resultantes reunidas, se secan sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4), se filtran, y el líquido obtenido se seca a presión reducida. La purificación del producto obtenido se realiza mediante cromatografía de columna de sílica flash, usando como eluyente mezclas de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente.

Datos analíticos y espectroscópicos de 163

Los datos analíticos coinciden con los descritos anteriormente en esta memoria para el experimento 1.

Rendimiento de la reacción: 64% (3,050 g, 3,034 mmol)

4.1.50.-Preparación de 1-(2,3,4,6-tetra-*O*-bencil- β -*D*-glucopiranosil) indol (165)



En un matraz de 250 mL de capacidad y provisto de agitación magnética, se prepara una disolución de la 1-(2,3,4,6-tetra-*O*-bencil- β -*D*-glucopiranosil)indolina (400 mg, 0,623 mmol) y 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (DDQ, 156 mg, 0,685 mmol) disueltos en 1,4-dioxano (20 mL). La reacción se mantiene en estas condiciones de agitación constante y temperatura ambiente durante 4 horas. El control de evolución de la reacción se realiza mediante cromatografía de capa fina, usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (8:2) en la que se determina la formación de un solo producto ($R_f = 0,50$), y la total desaparición del reactivo de partida ($R_f = 0,55$). El crudo de reacción obtenido, se filtra, y el filtrado obtenido se diluye con una mezcla de éter etílico/acetato de etilo (40 mL, 5:5) para lavarlo con una solución de cloruro de sodio (2x20 mL solución saturada) y hidróxido de sodio (2x20 mL, 2N). El producto se extrae de las fases acuosas resultantes, con éter etílico en un embudo de decantación de 100 mL de capacidad. Las fases orgánicas resultantes reunidas, se secan sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4), se filtran, y el líquido obtenido se evapora a presión reducida. La purificación del producto obtenido se realiza mediante cromatografía de columna de sílica flash, usando como eluyente mezclas de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente.

Datos analíticos y espectroscópicos de 165

Aspecto del producto: sólido blanco.

Punto de fusión: 86-88 °C (Hexano/Acetato de etilo).

Rendimiento de la reacción: 72% (286 mg, 0,28 mmol).

IR (KBr) ν cm^{-1} : 2919 (Ar-H); 1733 (overtone); 1498 (C=C); 1060 (C-N); 1074 (C-O-C).

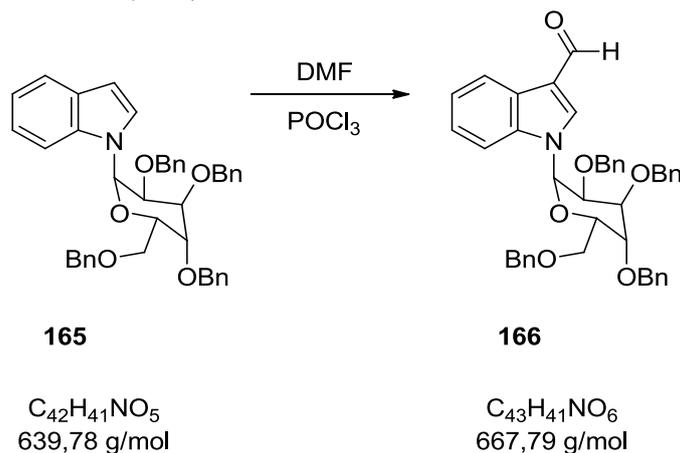
RMN- ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 3,37 (d, $J = 10$ Hz, 1H, H-4'); 3,78; 3,82; 3,86 y 3,93 (s, 8H, CH_2 -Ar); 4,04 (t, $J = 10$ Hz, 1H, H-5'); 4,57 (dd, $J = 12$, $J = 9,4$ Hz, 2H, CH_2O -); 4,90 (m, 2H, H-2', H-3'); 5,37 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, H-1'); 6,60 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H, H-3); 6,70 (dd, $J = 7,8$, $J = 1,8$ Hz, 1H, H-7); 7,12 (dt, $J = 5,8$, $J = 1,8$ Hz, 1H, H-5); 7,23 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H, H-2); 7,31 (m, 20H, Ar-H); 7,62 (dt, $J = 9,5$, $J = 1,8$ Hz, 1H, H-6'); 7,63 (m, 1H, H-4').

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 50,4 MHz) δ (ppm): 68,6 (CH_2 , C-6'); 73,5; 74,5; 75,2 y 75,7 (CH_2 , CH_2 -Ar); 77,5 (CH, C-5'); 77,8 (CH, C-2'); 81,1 (CH, C-4'); 85,3 (CH, C-3'); 86,5

(CH, C-1'); 103,1 (CH, C-3); 111,5 (CH, C-2); 120,3 (CH, C-7); 121,1 (CH, C-5); 122,1 (CH, C-4); 125,9 (CH, C-6); 127,5; 127,6; 126,63; 127,7; 127,74; 127,8; 128,0; 128,1; 128,3; 128,4; 128,41; 128,5 (CH, Ar-H (fenilo)); 129,3 (C, C-3a); 135,6 (C, C-7a); 137,0; 138,0; 138,1 y 138,4 (C, C-1'').

EM (IE), (m/z), 640 (M+H)⁺; 657 (M+NH₄)⁺; 662 (M+Na)⁺; 678 (M+K)⁺; 1301 (2M+Na)⁺.

4.1.51.- Preparación de 1-(2,3,4,6-tetra-*O*-bencil-β-*D*-glucopiranosil) indol-3-carbaldehído (166)



En un matraz de 250 mL de capacidad, provisto de agitación magnética, se prepara una disolución de dimetilformamida (DMF, 98 mg, 1,344 mmol) en un baño de hielo para alcanzar la temperatura de 0 °C. Una vez estabilizada la temperatura, se adiciona oxiclورو de fósforo (POCl₃, 206 mg, 1,344 mmol). La mezcla se mantiene a 0 °C y agitación constante durante 15 minutos. Paralelamente se prepara una disolución de 1-(2,3,4,6-tetra-*O*-bencil-β-*D*-glucopiranosil)indol (430 mg, 0,672 mmol) en 10 mL de dimetilformamida (DMF), la cual se adiciona al crudo inicial transcurridos 15 minutos. La reacción resultante se mantiene a temperatura ambiente y con agitación constante durante 12 horas. El control de evolución de la reacción se realiza mediante control de capa fina, usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (8:2). Se obtiene la formación de un solo producto (R_f = 0,10), y la total transformación del reactivo de partida (R_f = 0,50). El crudo de reacción resultante es tratado con agua destilada (3x10 mL), y las fases orgánicas lavadas con agua en un embudo de decantación de 250 mL de capacidad. Las fases acuosas resultantes, se extraen de nuevo con éter etílico en un embudo de decantación de 100 mL de capacidad. Las fases orgánicas resultantes reunidas, se secan sobre sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄), se filtran, y el líquido obtenido se seca a presión reducida para obtener el 1-(2,3,4,6-tetra-*O*-bencil-β-*D*-glucopiranosil)indol-3-carbaldehído.

Datos analíticos y espectroscópicos de 166

Aspecto del producto: sólido blanco.

Punto de fusión: 98-100 °C (Éter etílico).

Rendimiento de la reacción: 68% (305 mg, 0,457 mmol).

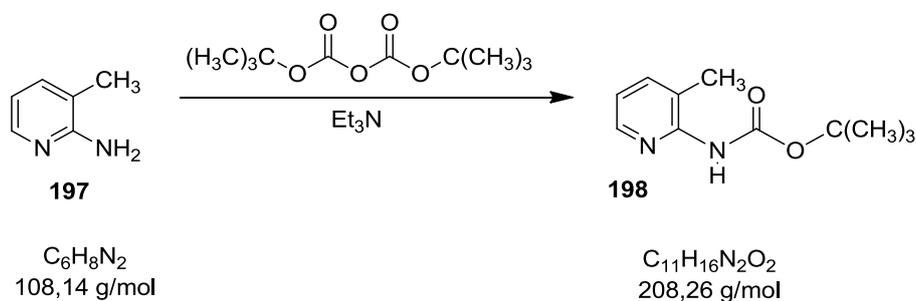
IR (KBr) ν cm^{-1} : (Ar-H); 1725 (overtone); 1665 (C=O); 1461 (C=C); 1090 (C-N); 1088 (C-O-C).

RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 3,72 (d, $J_{4,5} = 10,4$ Hz, 1H, H-4'); 3,74 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H, H-6'a); 3,82 (d, $J_{2,3} = 10$ Hz, 1H, H-2'); 3,92-3,96 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ar}$); 4,02-4,06 (m, 1H, H-3'); 4,05 (dd, $J_1 = 8,4$, $J_2 = 12,4$ Hz, 1H, H-5'); 4,37 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H, H-6'b); 4,59 (d, $J = 12$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ar}$); 4,62 (d, $J = 12$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ar}$); 4,77 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ar}$); 4,97 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ar}$); 5,04 (s, 4H, $\text{CH}_2\text{-Ar}$); 5,48 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H-1'); 6,73 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ar-H); 7,15 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, H-6); 7,32 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H, H-5); 7,34-7,41 (m, 18H, Ar-H); 7,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H-7); 7,85 (s, 1H, H-2); 8,20 (s, 1H, CHO); 8,45 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, H-4).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) δ (ppm): 68,2 (CH_2 , C-6'); 73,3; 75,1; 75,6 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{-Ar}$); 74,7 (CH_2 , C-6'); 76,7 (CH, C-5'); 77,0 (CH, C-3'); 80,4 (CH, C-2'); 85,2 (CH, C-4'); 86,5 (CH, C-1'); 111,9 (CH, C-7); 119,0 (C, C-3); 122,7 (CH, C-4); 123,3 (CH, C-6); 124,2 (CH, C-5); 125,4 (C, C-3a); 127,5; 127,5; 127,6; 127,7; 127,8; 127,84; 128,1; 128,2; 128,26; 128,3; 128,35 y 128,6 (CH, Ar-H (fenilo)), 136,2; 136,4; 136,7 y 137,6 (C, C-1''); 137,7 (CH, C-2); 138,0 (C, C-7a); 185,9 (CHO).

EM (IE), (m/z), 668 (M+H)⁺; 1335 (2M+H)⁺; 1357 (2M+Na)⁺.

4.1.52.-Preparación de *N*-*terc*-butoxicarbonilamino-3-picolina (198)



En un matraz de 250 mL de capacidad provisto de agitación magnética, se dispone 1 mL de 2-aminopicolina ($\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2$, 1,073 mg, 9,922 mmol) disuelto en 10 mL de diclorometano (CH_2Cl_2) y se mantiene a temperatura ambiente y en agitación constante durante 10 minutos, mientras en paralelo se prepara un matraz de 250 mL de capacidad provisto de agitación magnética al cual se incorpora el di-*terc*-butil-dicarbonato (BOC, $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_5$, 2,5 g, 0,011 mmol) disuelto en 10 mL de diclorometano (CH_2Cl_2). Transcurridos los 10 minutos se añade la primera disolución sobre la segunda y se mantiene a temperatura ambiente y en agitación constante durante 24 horas. El control de evolución de la reacción se realiza mediante cromatografía de capa fina (CCF), usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (5:5). Finalizada la reacción, con la formación de un producto mayoritario ($R_f = 0,3$), y la total transformación del reactivo de partida ($R_f = 0,63$), se añaden 20 mL de agua destilada al crudo de reacción y se extrae con diclorometano (3x20 mL) mediante la utilización de un embudo de decantación de 250 mL de capacidad. Las fases orgánicas resultantes reunidas, se secan sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4), se filtran y el líquido

obtenido se evapora a presión reducida. La purificación del producto obtenido se realiza mediante cromatografía de columna de gel de sílice, usando como eluyente mezclas de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente.

Datos analíticos y espectroscópicos de 198

Aspecto del producto: sólido blanco.

Punto fusión: 128-130 °C (Hexano/Acetato de etilo).

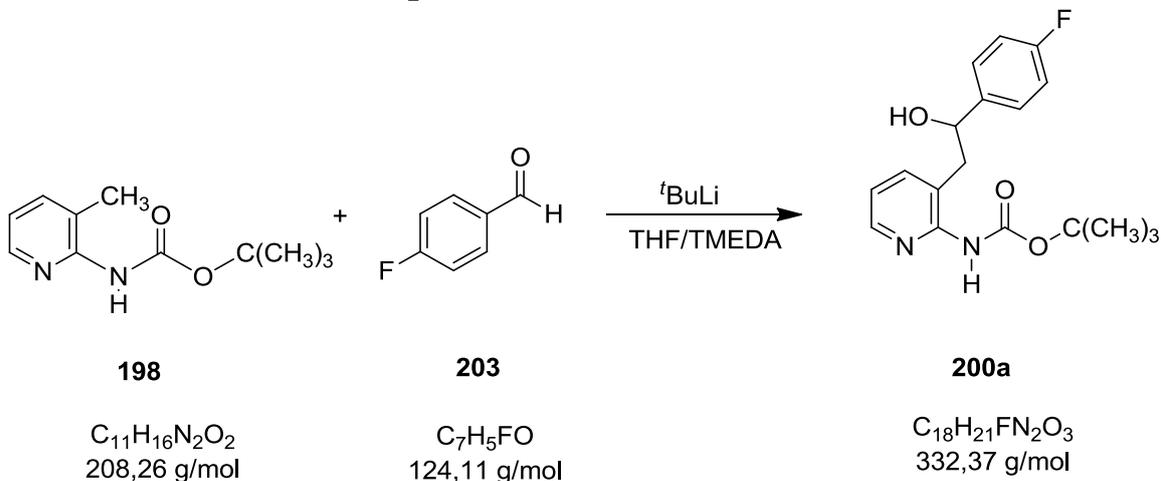
Rendimiento de la reacción: 50% (1,033 gr, 4,96 mmol).

IR (KBr) ν cm^{-1} : 3196 (NH); 1719 (C=O); 1523 (C=C); 1281 (Ar-N); 1169 (C-O).

RMN- ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 1,50 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$); 2,28 (s, 3H, CH_3); 7,04 (dd, $J_1 = 3,2$, $J_2 = 7,4$ Hz, 1H, H-5); 7,50 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H, H-4); 8,24 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H, H-6).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 50,3 MHz) δ (ppm): 18,1 (CH_3); 28,3 ($\text{CH}_3 \times 3$); 80,4 (C, *t*-bu); 120,5 (CH, C-5); 126,8 (C, C-3); 139,6 (CH, C-4); 145,6 (CH, C-6); 149,9 (C, C-2); 152,7 (C, C=O).

4.1.53.-Preparación de 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-[2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiethyl]piridina (200a)



En un matraz de 3 bocas de 100 mL de capacidad provisto de agitación magnética y salida de gases, se prepara una disolución con el *N-tert*-butoxicarbonilamino-3-picolina preparado anteriormente (200 mg, 0,961 mmol), usando como disolvente tetrahidrofurano anhidro (THF) previamente destilado. El matraz se introduce en un vaso Dewar con un baño de acetona y nieve carbónica (CO_2 sólido) para enfriar externamente hasta los -78 °C. A continuación, se incorporan mediante el uso de cánulas y con la ayuda de argón, 0,5 mL de tetrametiletilendiamina (TMEDA) y 1,7 mL de $^t\text{Bu-Li}$ (1,7 M en hexano). En estas condiciones se mantiene la reacción durante 3 horas para la formación del anión correspondiente. Transcurridas las 3 horas, se incorpora el 4-fluorobenzaldehído (0,123 mL) mediante el uso de cánulas y con la

ayuda de argón. La mezcla de reacción se deja en agitación durante 24 horas hasta que alcance la temperatura ambiente. Transcurridas las 24 horas, se realiza la hidrólisis del crudo de reacción, añadiendo con la ayuda de una jeringa, 3 mL de cloruro amónico (NH₄Cl). El producto hidrolizado se extrae con éter etílico (3x20 mL) mediante la utilización de un embudo de decantación de 250 mL de capacidad. Las fases orgánicas resultantes reunidas, se secan sobre sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄), se filtran, y se evaporan a presión reducida. Se realiza un control de evolución de la reacción mediante cromatografía de capa fina, usando como eluyente una mezcla de hexano: acetato de etilo (5:5), se purifica el producto obtenido mediante cromatografía de columna de gel de sílice, utilizando como eluyente mezclas de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente.

Datos analíticos y espectroscópicos de 200a

Aspecto del producto: sólido blanco.

Punto de fusión: 124-126 °C (Hexano/Acetato de etilo).

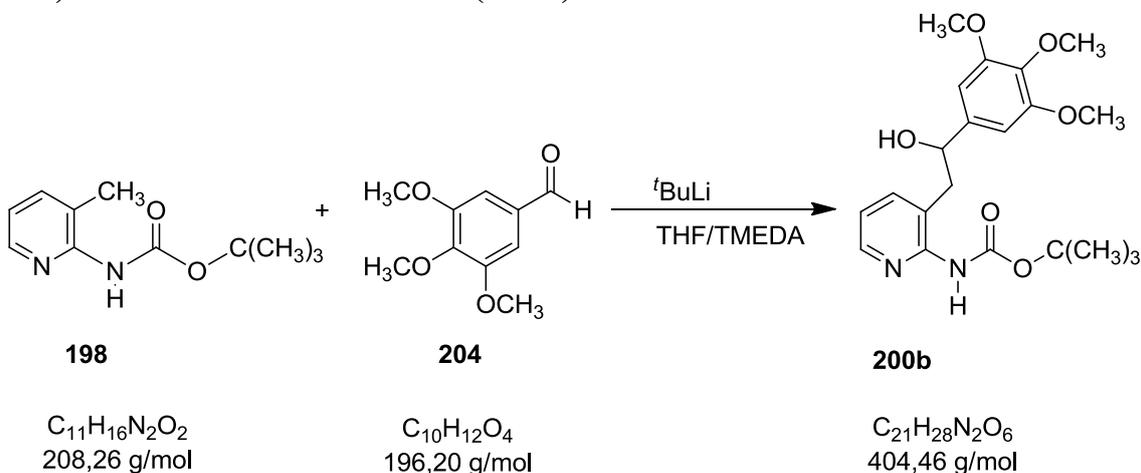
Rendimiento de la reacción: 60% (187 mg, 0,563 mmol) .

IR (KBr) v cm⁻¹: 3340 (OH); 3315 (NH); 1735 (CO); 1508 (C=C); 1154 (C-O); 1054 (C-O-).

RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 1,51 (s, 9H, (CH₃)x3); 2,98 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H, CH₂-Ar); 5,02 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, CH-O-); 6,97 (t, *J* = 8 Hz, 1H, H-5); 7,00 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, H-3', H-5'); 7,27 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, H-2', H-6'); 7,31 (d, *J* = 8 Hz, 1H, H-4); 8,27 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, H-6).

RMN-¹³C (CDCl₃, 50,3 MHz) δ (ppm): 28,0 (CH₃, (CH₃)x3); 40,9 (CH₂); 73,9 (CH, CH-O-); 80,5 (C, *t*-Bu); 115, 61 (CH, *J* = 21 Hz, C-3', C-5'); 119,8 (CH, C-5); 125,9 (C, C-3); 126,8 (C, *J* = 8 Hz, C-2', C-6'); 139,3 (C, *J* = 3 Hz, C-1'); 139,7 (CH, C-4); 145,9 (CH, C-6); 150,0 (C, C-2); 152,9 (C, C=O); 162,1 (C, C=O).

4.1.54.-Preparación de (3-(2-hidroxi-2-(3,4,5-trimetoxifenil)etil)piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (200b)



En un matraz de 3 bocas de 100 mL de capacidad, provisto de agitación magnética y salida de gases, se preparan, el *N-terc*-butoxicarbonilamino-3-picolina (202 mg, 0,971 mmol) usando como disolvente tetrahidrofurano anhidro (THF). El matraz se introduce en un vaso Dewar que contiene acetona y nieve carbónica (CO₂ sólido) para enfriar externamente el sistema hasta los -78 °C. A continuación, se añaden 0,5 mL de tetrametiletilendiamina (TMEDA) y 1,7 mL de ^tBu-Li (1,7 M en hexano) mediante cánulas y con ayuda de corriente de argón. En estas condiciones, dejamos la reacción durante 3 horas para la formación del correspondiente anión. Transcurridas las 3 horas, se incorpora el 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (188,6 mg, 0,962 mmol) mediante cánulas y con ayuda de corriente de argón. La reacción se mantiene a baja temperatura, agitación constante y salida de gases durante 24 horas. Transcurridas las 24 horas, se realiza la hidrólisis del crudo de reacción añadiendo, con la ayuda de una jeringa, 3 mL de cloruro amónico (NH₄Cl). El producto hidrolizado se extrae con éter etílico (3x20 mL) mediante el empleo de un embudo de decantación de 250 mL de capacidad. Las fases orgánicas resultantes reunidas, se secan sobre sulfato sódico (Na₂SO₄), se filtran, y el líquido obtenido se seca a presión reducida. Se realiza un control de evolución de la reacción mediante cromatografía de capa fina usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (5:5), y la purificación del producto se lleva a cabo mediante cromatografía de columna de gel de sílice, utilizando como eluyente mezclas de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente.

Datos analíticos y espectroscópicos de 200b

Aspecto del producto: sólido blanco.

Punto de fusión: 62-64 °C (Hexano/Acetato de etilo).

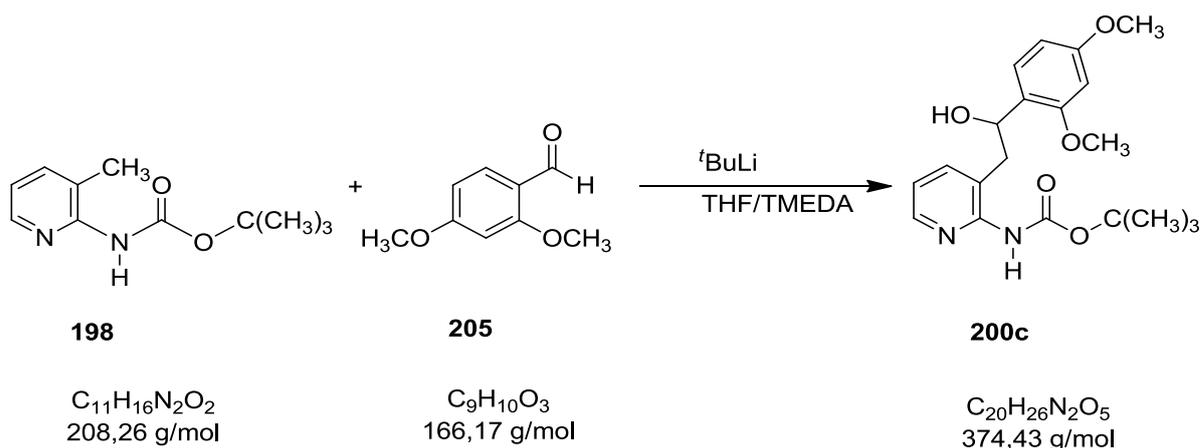
Rendimiento de la reacción: 53% (207 mg, 0,512 mmol).

IR (KBr) v cm⁻¹: 3391 (OH, NH); 1735 (C=O); 1594 (N-H amida); 1509 (C=C); 1232 (Ar-O); 1158 (C-O).

RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 1,48 (s, 9H, (CH₃)₃); 2,89-2,99 (m, 2H, CH₂); 3,75 (s, 6H, (CH₃-O)₂); 3,79 (s, 2H, H-2', H-6'); 4,98 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, CH-O); 6,43 (s, 2H, H-2', H-6'); 6,94 (dd, *J*₁ = 5 *J*₂ = 7,5 Hz, 1H, H-5); 7,28 (dd, *J*₁ = 1,8 *J*₂ = 7,5 Hz, 1H, H-4); 8,27 (dd, *J*₁ = 1,8 *J*₂ = 5 Hz, 1H, H-8).

RMN-¹³C (CDCl₃, 50,3 MHz) δ (ppm): 24,9 (CH₃, *t*-Bu); 38,4 (CH₂); 52,7 (CH₃, (CH₃-O)₂); 57,2 (CH₃, CH₃-O); 71,4 (CH, CH-O); 77,6 (C, *t*-Bu); 100,1 (CH, C-2', C-6'); 118,1 (CH, C-5); 125,2 (C, C-3); 137,7 (C, C-1'); 138,2 (CH, C-4); 143,2 (CH, C-6); 147,1 (C, C-2); 150,4 (C, C-3', C-4', C-5'); 152,0 (C, C=O).

4.1.55.-Preparación de (3-(3-(2,4-dimetoxifenil)-2-hidroxiopropil)piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (200c)



En un matraz de 3 bocas de 100 mL de capacidad provisto de agitación magnética y salida de gases, se prepara, *N-tert*-butoxicarbonilamino-3-picolina (202 mg, 0,971 mmol) disuelto en 15 mL de tetrahidrofurano anhidro (THF). El matraz se introduce en un vaso Dewar que contiene acetona y nieve carbónica (CO₂ sólido) para enfriar el sistema hasta los -78 °C. A continuación se añaden mediante una cánula y con ayuda de argón 0,5 mL de tetrametiletilendiamina (TMEDA) y 1,7 mL de ^tBu-Li (1,7 M en hexano). En estas condiciones se deja la reacción durante 3 horas para la formación del anión correspondiente. Transcurridas las 3 horas, se incorpora el 2,4-dimetoxibenzaldehído (159,8 mg, 0,962 mmol) mediante una cánula y con corriente de argón. La reacción se mantiene a baja temperatura, agitación constante y salida de gases durante 24 horas. Finalizado el tiempo de reacción, se realiza la hidrólisis del crudo de reacción añadiendo con la ayuda de una jeringa, 3 mL de cloruro amónico (NH₄Cl). El producto hidrolizado se extrae con éter etílico (3x20 mL) mediante el empleo de un embudo de decantación de 250 mL de capacidad. Las fases orgánicas resultantes reunidas, se secan sobre sulfato sódico anhidro (Na₂SO₄), se filtran, y el líquido obtenido se seca a presión reducida. Se realiza un control de evolución de la reacción mediante cromatografía de capa fina usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (5:5) y la purificación del producto se lleva a cabo mediante cromatografía de columna de gel de sílice, utilizando como eluyente mezclas de hexano/acetato de etilo en polaridad creciente

Datos analíticos y espectroscópicos de 200c

Aspecto del producto: sólido blanco.

Punto de fusión: 66-68 °C (Hexano/Acetato de etilo).

Rendimiento de la reacción: 78% (286 mg, 0,763 mmol).

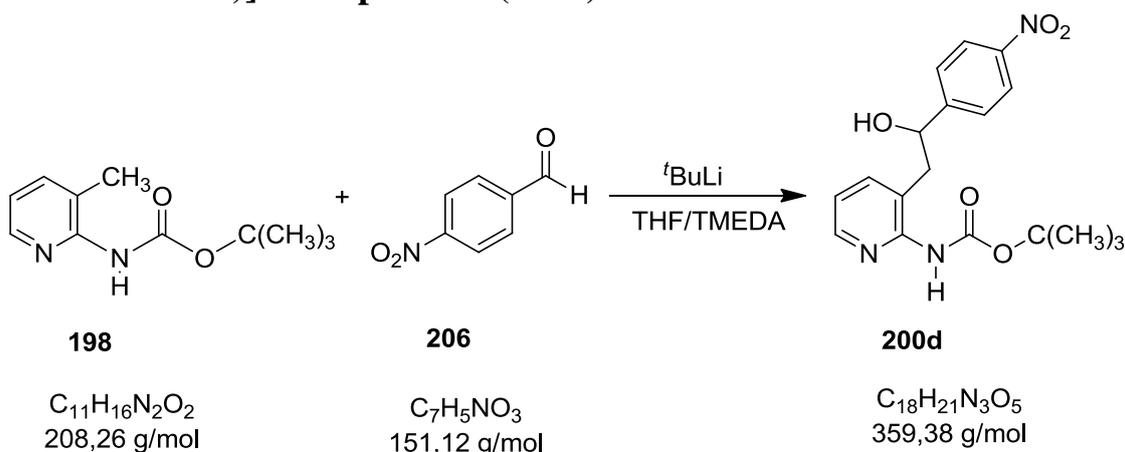
IR (KBr) ν cm⁻¹: 3391 (OH, NH tensión); 1739 (C=O); 1587 (NH, flexión); 1505 (C=C); 1252 (Ar-O); 1154 (C-O).

RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 1,49 (s, 9H, *t*-Bu); 2,90-2,95 (m, 2H, CH₂); 3,40 (ba, 1 H, OH); 3,76 (s, 6H, (CH₃-O)_{x2}); 3,81 (s, 3H, CH₃-O); 5,18 (ba, 1H, CH-O); 6,40-6,43 (m, 2H, H-3', H-5'); 6,93 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, H-5); 7,20 (d, *J* = 9 Hz, 1H, H-6'); 7,32 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H, H-4), 8,02 (ba, 1H, NH); 8,24 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H, H-6).

RMN-¹³C (CDCl₃, 50,3 MHz) **δ** (ppm): 24,8 (CH₃, *t*-Bu); 36,7 (CH₂); 51,9 (CH₃, (CH₃-O)_{x2}); 52,1 (CH₃, CH₃-O); 66,1 (CH, CH-O); 77,6 (C, *t*-Bu); 95,2 (CH, C-3'); 101,5 (CH, C-5'); 117,6 (CH, C-5); 121,8 (C, C-3); 123,8 (CH, C-6'); 125,5 (C, C-1'); 137,9 (CH, C-4); 142,9 (CH, C-6); 147,1 (C, C-2'); 151,4 (C, C-2); 154,0 (C, CO); 156,8 (C, C-4').

Análisis Elemental calculado para C₂₀H₂₆N₂O₅: C, 64,15; H, 7,00; N, 7,48%. Hallado: C, 64,43; H, 7,34; N, 7,20%

4.1.56.-Preparación de 3-[2-hidroxi-2-(*p*-nitrofenil)etil-2-[*N*-(*tert*-butoxicarbonil)]aminopiridina (200d)



En un matraz de 3 bocas de 100 mL de capacidad provisto de agitación magnética y salida de gases, se prepara una disolución con la *N-tert*-butoxicarbonilamino-3-picolina obtenida anteriormente (241 mg, 1,2 mmol), usando como disolvente tetrahidrofurano anhidro (THF) previamente destilado. El matraz se introduce en un vaso Dewar con un baño de acetona y nieve carbónica (CO₂ sólido) para enfriar externamente hasta los -78 °C. A continuación, se introducen mediante el uso de cánulas y con la ayuda de argón, 0,5 mL de tetrametiletilendiamina (TMEDA) y 1,7 mL de ^tBu-Li (1,7 M en hexano). En estas condiciones se mantiene la reacción durante 3 horas para la formación del anión correspondiente. Transcurridas las 3 horas, se incorpora el 4-nitrobenzaldehído (175 mg, 1,2 mmol) mediante el uso de cánulas y con la ayuda de argón. La mezcla de reacción se deja en agitación durante 24 horas hasta que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente. Transcurridas las 24 horas, se realiza la hidrólisis del crudo de reacción, añadiendo con la ayuda de una jeringa, 3 mL de cloruro amónico (NH₄Cl). El producto hidrolizado se extrae con éter etílico (3x20 mL) mediante la utilización de un embudo de decantación de 250 mL de capacidad. Las fases orgánicas resultantes reunidas, se secan sobre sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄), se filtran, y se evaporan a presión reducida. Se realiza un control de evolución de la reacción mediante cromatografía de capa fina, usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (5:5), se purifica el producto obtenido mediante cromatografía de columna de gel de sílice, utilizando como eluyente mezclas de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente.

Datos analíticos y espectroscópicos de 200d

Aspecto del producto: sólido blanco.

Punto de fusión: 94-95 °C (Hexano/Acetato de etilo).

Rendimiento de la reacción: 75% (312 mg, 0,9 mmol).

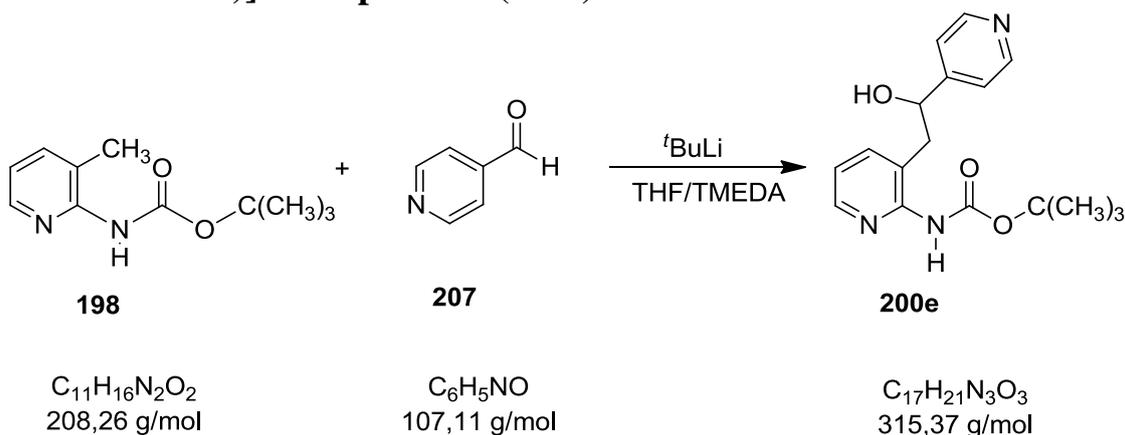
IR (NaCl) ν cm^{-1} : 3276 (OH); 2975 (NH); 1728 (C=O), 1454, 1247 (C-O); 1157 (C-O).

RMN- ^1H (CDCl $_3$, 200 MHz) δ (ppm): 1,33 (s, 9H, CH $_3$); 2,92 (m, 2H, CH $_2$ -); 4,92 (bs, 1H, OH); 5,02 (m, 1H, CH-O-); 6,99 (m, 1H); 7,23 (m, 1H); 7,45 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H); 8,02 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H); 8,20 (m, 1H); 8,21 (bs, 1H, NH).

RMN- ^{13}C (CDCl $_3$, 50,3 MHz) δ (ppm): 28,0 (CH $_3$); 40,9 (CH $_2$); 73,3 (CH, CH-O-); 80,1 (C, ^tBu); 120,2; 123,3; 126,3; 130,1; 140,2; 146,3; 148,0; 149,9; 151,8; 153,4.

Análisis Elemental calculado para C $_{18}$ H $_{21}$ N $_3$ O $_5$: C, 60,16; H, 5,89; N, 11,70%.
Hallado: C, 60,52; H, 5,52; N, 11,54%.

4.1.57.-Preparación de 3-[2-hidroxi-2-(4-piridil)etil]-2-[*N*-(*tert*-butoxicarbonil)]aminopiridina (200e)



En un matraz de 3 bocas de 100 mL de capacidad provisto de agitación magnética y salida de gases, se prepara una disolución con la *N-tert*-butoxicarbonilamino-3-picolina obtenida anteriormente (437 mg, 2,1 mmol), usando como disolvente el tetrahydrofurano anhidro (THF) previamente destilado. El matraz se introduce en un vaso Dewar con un baño de acetona y nieve carbónica (CO $_2$ sólido) para enfriar el sistema hasta los -78 °C. A continuación, se introducen mediante el uso de cánulas y con la ayuda de argón, 0,5 mL de tetrametiletilendiamina (TMEDA) y 1,7 mL de $^t\text{Bu-Li}$ (1,7 M en hexano). En estas condiciones se mantiene la reacción durante 3 horas para la formación del anión correspondiente. Transcurridas las 3 horas, se añade el 4-piridincarbaldéido (225 mg, 2,1 mmol) mediante el uso de cánulas y con la ayuda de argón. La mezcla de reacción se deja en agitación durante 24 horas hasta que alcance la temperatura ambiente. Transcurridas las 24 horas, se realiza la hidrólisis del crudo de reacción, añadiendo con la ayuda de una jeringa, 3 mL de cloruro amónico (NH $_4$ Cl). El producto hidrolizado se extrae con éter etílico (3x20 mL) mediante la utilización de un embudo de decantación de 250 mL de capacidad. Las fases orgánicas resultantes reunidas, se secan sobre sulfato de sodio anhidro (Na $_2$ SO $_4$), se filtran, y se evaporan a presión reducida. Se realiza un

control de evolución de la reacción mediante cromatografía de capa fina, usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (5:5), se purifica el producto obtenido mediante cromatografía de columna de gel de sílice, utilizando como eluyente mezclas de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente.

Datos analíticos y espectroscópicos de 200e

Aspecto del producto: sólido blanco.

Punto de fusión: 45-47 °C (Hexano/Acetato de etilo).

Rendimiento de la reacción: 87% (569 mg, 1,827 mmol).

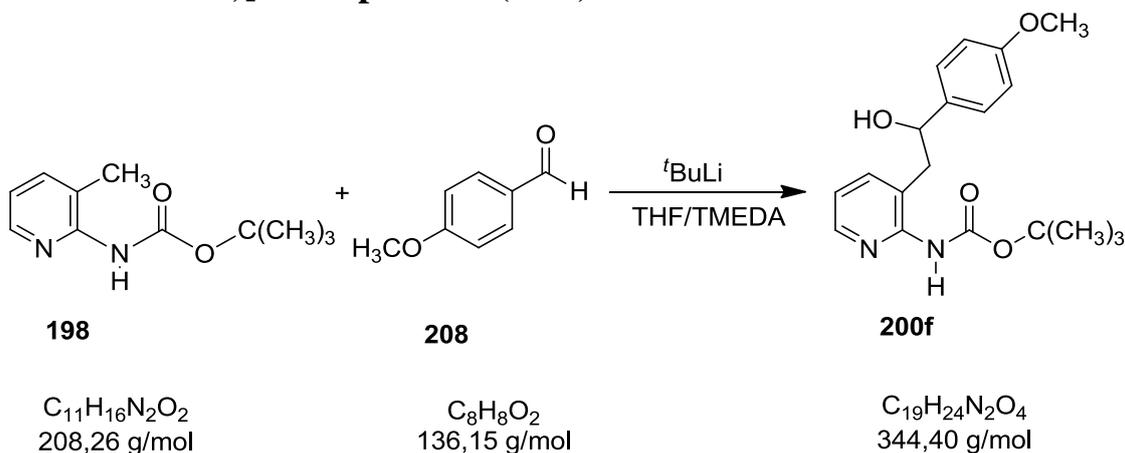
IR (KBr) ν cm^{-1} : 3220 (OH); 1726 (C=O); 1504 (C=C), 1238 (Ar-O); 1156 (C-O).

RMN- ^1H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 1,49 (s, 9H, CH₃-); 2,98 (m, 2H, CH₂); 3,05 (m, 1H, -OH); 5,02 (m, 1H, CH-OH); 7,08 (m, 1H); 7,91 (d, $J = 9,20$ Hz, 2H); 7,42 (d, $J = 9,20$ Hz, 1H); 8,25 (m, $J = 3,8$ Hz, 1H); 8,40 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H).

RMN- ^{13}C (CDCl₃, 50,3 MHz) δ (ppm): 28,3 (CH₃); 40,8 (CH₂); 73,1 (CH, CH-O-); 80,6 (C, ^tBu); 119,9; 120,8; 125,7; 139,8; 146,6; 149,1; 131,2; 152,9; 153,7.

Análisis Elemental calculado para C₁₇H₂₁N₃O₃: C, 64,74; H, 6,71; N, 13,32%. Hallado: C, 64,67; H, 6,43; N, 13,71%.

4.1.58.-Preparación de 3-[2-hidroxi-2-(4-metoxifenil)etil]-2-[N-(*tert*-butoxicarbonil)]aminopiridina (200f)



En un matraz de 3 bocas de 100 mL de capacidad provisto de agitación magnética y salida de gases, se prepara una disolución con la *N-tert*-butoxicarbonilamino-3-picolina obtenida anteriormente (300 mg, 1,44 mmol), en 5 mL de tetrahidrofurano anhidro (THF) previamente destilado. El matraz se introduce en un vaso Dewar con un baño de acetona y nieve carbónica (CO₂ sólido) para enfriar el sistema hasta los -78 °C. A continuación, se adicionan mediante el uso de cánulas y con la ayuda de argón, 0,5 mL de tetrametiletilendiamina (TMEDA) y 1,7 mL de ^tBu-Li (1,7 M en hexano). En estas condiciones se mantiene la reacción durante 3 horas para la formación del anión

correspondiente. Transcurridas las 3 horas, se incorpora el 4-metoxibenzaldehído (200 mg, 1,5 mmol) mediante el uso de cánulas y con la ayuda de argón. La mezcla de reacción se deja en agitación durante 24 horas hasta que alcance la temperatura ambiente. Transcurridas las 24 horas, se realiza la hidrólisis del crudo de reacción, añadiendo con la ayuda de una jeringa, 3 mL de cloruro amónico (NH₄Cl). El producto hidrolizado se extrae con éter etílico (3x20 mL) mediante la utilización de un embudo de decantación de 250 mL de capacidad. Las fases orgánicas resultantes reunidas, se secan sobre sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄), se filtran, y se evaporan a presión reducida. Se realiza un control de evolución de la reacción mediante cromatografía de capa fina, usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (5:5), se purifica el producto obtenido mediante cromatografía de columna de gel de sílice, utilizando como eluyente mezclas de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente.

Datos analíticos y espectroscópicos de 200f

Aspecto del producto: sólido amarillo.

Punto de fusión: 110-111 °C (Hexano/Acetato de etilo).

Rendimiento de la reacción: 82% (406 mg, 1,20 mmol).

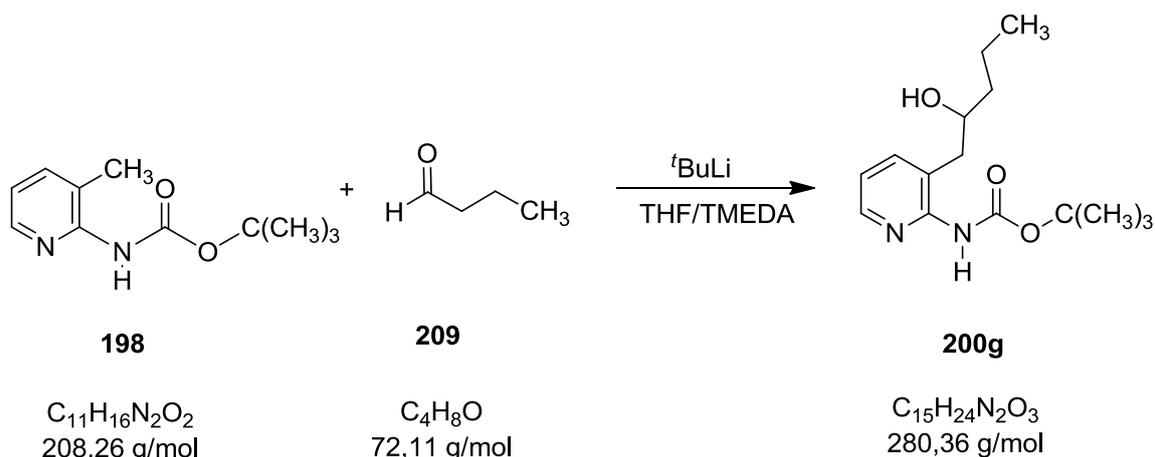
IR (KBr) ν cm⁻¹: 3282 (OH); 3055 (NH); 1723 (C=O); 1244 (Ar-O-); 1158 (C-O)

RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 1,64 (s, 9H, CH₃); 3,12 (d, J = 6Hz, 2H, CH₂); 3,96 (s, 3H, CH₃O); 5,13 (t, J = 6 Hz, 1H, CH-O); 7,02 (d, J = 8 Hz, 2H); 7,10 (t, J = 6 Hz, 1H); 7,40 (d, J = 8 Hz, 2H); 7,45 (d, J = 8 Hz, 1H, H-4); 8,25 (s, 1H); 8,42 (s, 2H, NH, OH).

RMN-¹³C (CDCl₃, 50,3 MHz) δ (ppm): 28,2 (CH₃); 41,2 (CH₂); 55,2 (CH₃); 74,6 (CH, CH-O); 80,4 (C, ^tBu); 114,0; 119,9; 127,3; 135,9; 139,5; 139,7; 146,7; 148,2; 152,0; 158,2.

Análisis Elemental calculado para C₁₉H₂₄N₂O₄: C, 66,26; H, 7,02; N, 8,13%. Hallado: C, 66,13; H, 7,38; N, 7,89%.

4.1.59.-Preparación de 3-[2-hidroxipentil-2-[N-(*terc*-butoxicarbonil)]aminopiridina (200g)



En un matraz de 3 bocas de 100 mL de capacidad provisto de agitación magnética y salida de gases, se prepara una disolución con la *N-tert*-butoxicarbonilamino-3-picolina obtenido anteriormente (462 mg, 2,20 mmol), en tetrahidrofurano anhidro (THF) previamente destilado. El matraz se introduce en un vaso Dewar con un baño de acetona y nieve carbónica (CO₂ sólido) para enfriar externamente el sistema hasta los -78 °C. A continuación, se incorporan mediante el uso de cánulas y con la ayuda de argón, 0,5 mL de tetrametiletilendiamina (TMEDA) y 1,7 mL de ^tBu-Li (1,7 M en hexano). En estas condiciones se mantiene la reacción durante 3 horas para la formación del anión correspondiente. Transcurridas las 3 horas, se incorpora el butiraldehído (160 mg, 2,21 mmol) mediante el uso de cánulas y con la ayuda de argón. La mezcla de reacción se deja en agitación durante 24 horas hasta que alcance la temperatura ambiente. Transcurridas las 24 horas, se realiza la hidrólisis del crudo de reacción, añadiendo con la ayuda de una jeringa, 3 mL de cloruro amónico (NH₄Cl). El producto hidrolizado se extrae con éter etílico (3x20 mL) mediante la utilización de un embudo de decantación de 250 mL de capacidad. Las fases orgánicas resultantes reunidas, se secan sobre sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄), se filtran, y se evaporan a presión reducida. Se realiza un control de evolución de la reacción mediante cromatografía de capa fina, usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (5:5), se purifica el producto obtenido mediante cromatografía de columna de gel de sílice, utilizando como eluyente mezclas de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente.

Datos analíticos y espectroscópicos de 200g

Aspecto del producto: aceite incoloro.

Rendimiento de la reacción: 62% (0,385 g, 1,4 mmol)

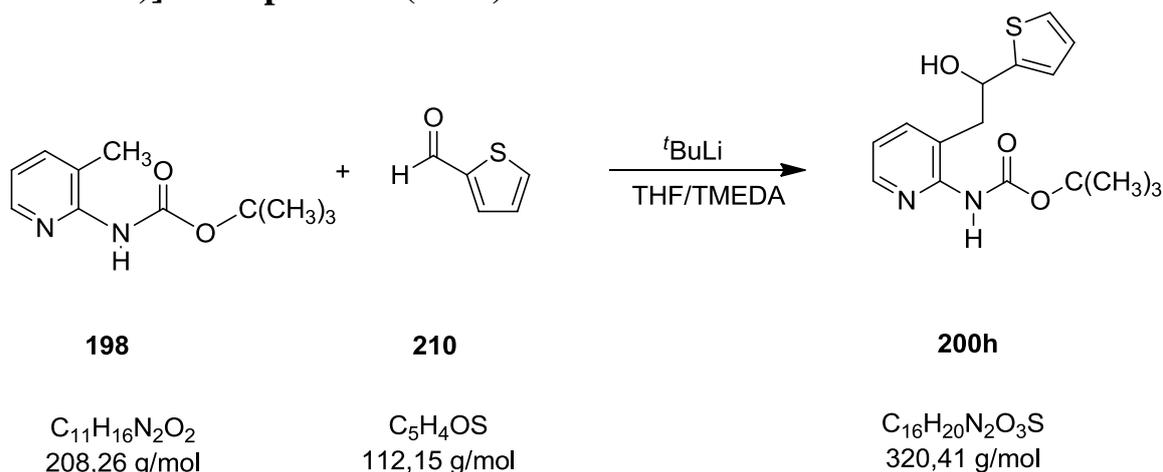
IR (KBr) ν cm⁻¹: 3275 (OH); 2958 (NH); 1736 (C=O); 1246 (Ar-O-); 1163 (C-O).

RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 0,95 (m, 3H, CH₃); 0,98 (m, 2H, CH₂-CH₃); 1,48 (s, 9H, ^tBu); 1,52 (m, 2H); 2,20 (bs, 1H, OH); 2,72 (m, 2H); 3,96 (m, 1H, CH-OH); 7,01 (dd, $J_1 = 7,4$, $J_2 = 4,6$ Hz, 1H); 7,45 (dd, $J_1 = 7,4$, $J_2 = 1,4$ Hz, 1H); 8,15 (s, 1H, NH); 8,29 (dd, $J_1 = 4,6$, $J_2 = 1,4$ Hz, 1H).

RMN-¹³C (CDCl₃, 50,3 MHz) **δ** (ppm): 14,0 (CH₃); 18,8 (CH₂); 28,3 (CH₃, ^tBu); 38,8 (CH₂); 39,7 (CH₂); 72,4 (CH, CH-O); 80,2 (C, ^tBu); 119,8; 126,9; 139,5; 146,2; 150,5; 152,9

Análisis Elemental calculado para C₁₅H₂₄N₂O₃: C, 64,26; H, 8,63; N, 9,99%. Hallado: C, 64,58; H, 8,91; N, 9,68%.

4.1.60.-Preparación de 3-(2-hidroxi-2-(tenil)etil)-2-[N-(*terc*-butoxi carbonil)]aminopiridina (200h)



En un matraz de 3 bocas de 100 mL de capacidad provisto de agitación magnética y salida de gases, se prepara una disolución con el 2-tiofencarbaldehído previamente destilado (245 mg, 2,18 mmol), usando como disolvente 10 mL de tetrahidrofurano anhidro (THF) previamente destilado. El matraz se introduce en un vaso Dewar con un baño de acetona y nieve carbónica (CO₂ sólido) para enfriar la mezcla de reacción externamente hasta los -78 °C. A continuación, se adicionan mediante el uso de cánulas y con la ayuda de argón, 0,5 mL de tetrametiletilendiamina (TMEDA) y 1,7 mL de ^tBu-Li (1,7 M en hexano). En estas condiciones se mantiene la reacción durante 3 horas para la formación del anión correspondiente. Transcurridas las 3 horas, se incorpora el 2-tiofencarbaldehído (160 mg, 1,42 mmol) mediante el uso de cánulas y con la ayuda de argón. La mezcla de reacción se deja en agitación durante 24 horas hasta que alcance la temperatura ambiente. Transcurridas las 24 horas, se realiza la hidrólisis del crudo de reacción, añadiendo con la ayuda de una jeringa, 3 mL de cloruro amónico (NH₄Cl). El producto hidrolizado se extrae con éter etílico (3x20 mL) mediante la utilización de un embudo de decantación de 250 mL de capacidad. Las fases orgánicas resultantes reunidas, se secan sobre sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄), se filtran, y se evaporan a presión reducida. Se realiza un control de evolución de la reacción mediante cromatografía de capa fina, usando como eluyente una mezcla de hexano: acetato de etilo (5:5), se purifica el producto obtenido mediante cromatografía de columna de gel de sílice, utilizando como eluyente mezclas de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente.

Datos analíticos y espectroscópicos de 200h

Aspecto del producto: sólido amarillo.

Punto de fusión: 111-113 °C (Hexano/Acetato de etilo).

Rendimiento de la reacción: 82% (0,573 g, 1,79 mmol)

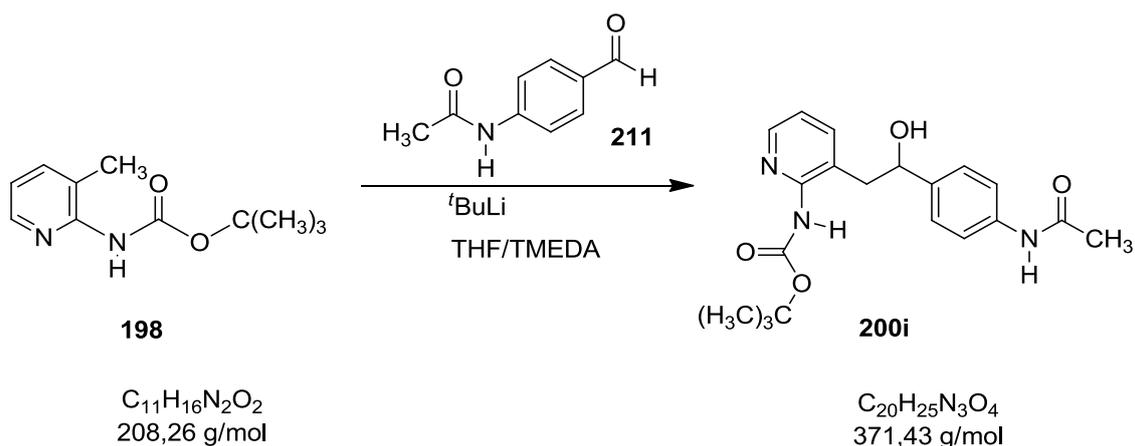
IR (KBr) ν cm^{-1} : 3209 (OH); 1730 (C=O); 1159 (C-O).

RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 1,48 (s, 9H, CH₃); 3,07 (d, J = 6,2 Hz, CH₂); 4,36 (ba, 1H, OH); 5,22 (t, J = 6,2 Hz, 1H, CH-OH); 6,92 (m, 3H); 7,20 (m, 1H); 7,40 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 8,20 (m, 1H).

RMN-¹³C (CDCl₃, 50,3 MHz) δ (ppm): 28,3 (CH₃); 41,4 (CH₂); 70,7 (CH, CH-OH); 80,6 (C, ^tBu); 120,2; 123,3; 124,3; 126,2; 126,6; 139,8; 146,6; 148,2; 150,4; 153,2.

Análisis Elemental calculado para C₁₆H₂₀N₂O₃S: C, 59,98; H, 6,29; N, 8,74%. Hallado: C, 59,67; H, 6,12; N, 8,43%.

4.1.61.-Preparación de (3-(2-hidroxi-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propil)piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (200i)

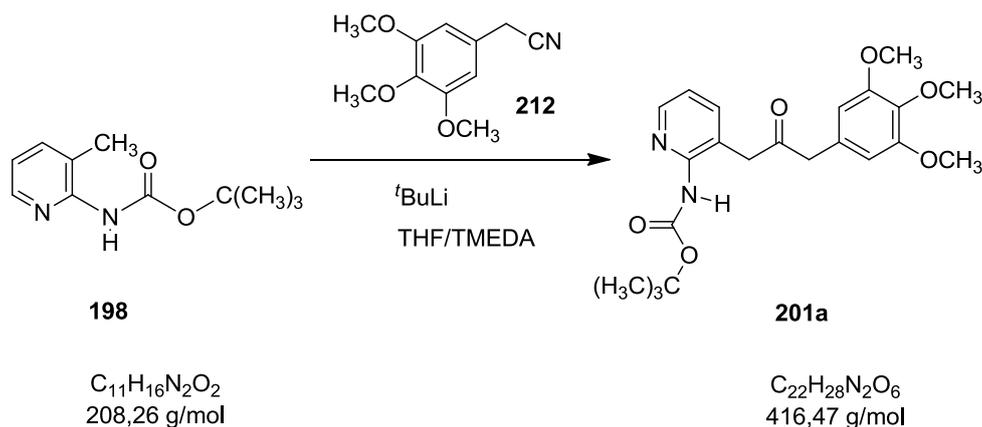


En un matraz de 3 bocas de 100 mL de capacidad provisto de agitación magnética y salida de gases, se prepara una disolución con *N-terc*-butoxicarbonilamino-3-picolina previamente sintetizado (204 mg, 0,980 mmol), usando como disolvente tetrahidrofurano anhidro (THF) previamente destilado. El matraz se introduce en un vaso Dewar que contiene acetona y nieve carbónica (CO₂ sólido) para enfriar el sistema hasta los -78 °C. A continuación, se añaden mediante una cánula y corriente de argón 0,5 mL de tetrametiletilendiamina (TMEDA) y 1,7 mL de ^tBu-Li (1,7 M en hexano). La reacción se mantiene en estas condiciones durante 3 horas. Transcurridas las 3 horas, se adiciona el 4-acetamidobenzaldehído (161 mg, 0,987 mmol) mediante el uso de una cánula y corriente de argón. La reacción se mantiene a baja temperatura con agitación constante y salida de gases durante 24 horas. Finalizadas las 24 horas de reacción, se realiza la hidrólisis del crudo de reacción añadiendo 3 mL de cloruro amónico (NH₄Cl) con la ayuda de una jeringa,. El crudo de reacción se extrae con éter etílico (3x20 mL) utilizando un embudo de decantación de 250 mL de capacidad. Las fases orgánicas resultantes reunidas, se secan sobre sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄), se filtran, y el líquido obtenido se seca a presión reducida. Realizamos un control de evolución de la

reacción mediante cromatografía de capa fina usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (5:5) y se realiza la purificación del producto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente mezclas de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente.

El producto obtenido, fue identificado como el aldehído de partida.

4.1.62.-Preparación de (3-(2-oxo-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propil)piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (201a)



En un matraz de 3 bocas de 100 mL de capacidad provisto de agitación magnética y salida de gases, se prepara una disolución con *N-terc*-butoxicarbonilamino-3-picolina (202 mg, 0,971 mmol), usando como disolvente tetrahidrofurano anhidro (THF) previamente destilado. El matraz se introduce en un vaso Dewar (baño de acetona y nieve carbónica (CO₂ sólido)) para entriar externamente hasta los -78 °C. A continuación se incorporan mediante el uso de cánulas y con ayuda de argón 0,5 mL de tetrametiletilendiamina (TMEDA) y 1,7 mL de ^tBu-Li (1,7 M en hexano). En estas condiciones se deja la reacción durante 3 horas para la formación del correspondiente anión. Transcurridas las 3 horas, se realiza la adición del electrófilo 3,4,5-trimetoxifenilacetronitrilo (200 mg, 0,966 mmol) mediante el uso de cánulas con ayuda de argón. La reacción se mantiene a baja temperatura, agitación constante y con salida de gases durante 24 horas. Transcurridas las 24 horas, se realiza la hidrólisis del crudo de reacción añadiendo con la ayuda de una jeringa 3 mL de cloruro amónico (NH₄Cl). El producto hidrolizado se extrae con éter etílico (3x20 mL) utilizando un embudo de decantación de 250 mL de capacidad. Las fases orgánicas resultantes reunidas, se secan sobre sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄), se filtran, y el líquido obtenido se evapora a presión reducida. Se realiza un control de evolución de la reacción mediante cromatografía de capa fina usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (5:5), y se realiza una purificación del producto obtenido mediante cromatografía de columna de gel de sílice, utilizando como eluyente mezclas de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente.

Nota:

Al tratarse de una reacción con alquil-líticos, se debe tener en cuenta una serie de precauciones como:

- Utilizar disolventes anhidros, por lo que el THF se ha destilado sobre sodio metal, utilizando benzofenona como indicador de humedad.
- Trabajar bajo atmosfera de argón. El argón además se utiliza para facilitar el trasvase de los distintos reactivos.
- Trabajar con material anhidro por lo que antes de incorporar ningún reactivo se flamea el material 3 veces bajo corriente de argón.

Datos analíticos y espectroscópicos de 201a

Aspecto del producto: sólido blanco.

Punto de fusión: 132-134 °C (Hexano/Acetato de etilo).

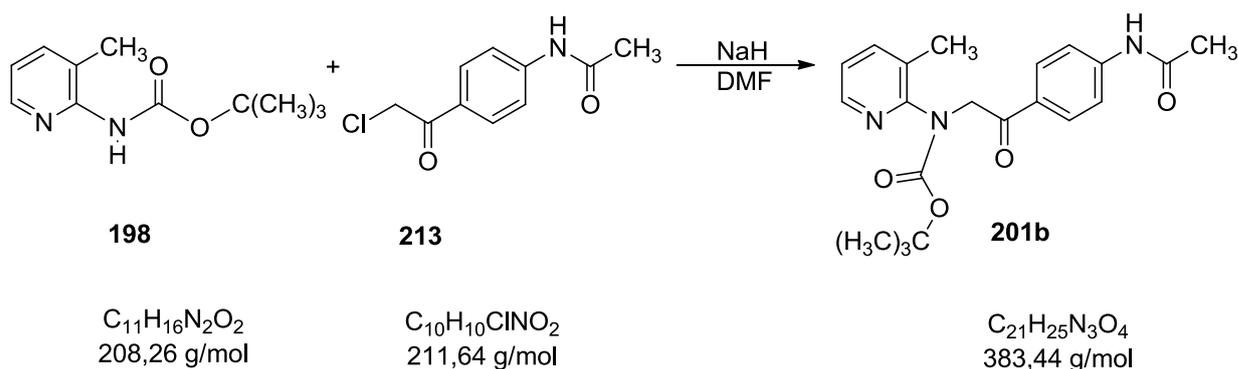
Rendimiento de la reacción: 58% (234 mg, 0,562 mmol).

IR (KBr) ν cm^{-1} : 3205 (NH); 1723 (C=O); 1287 (Ar-N); 1249 (Ar-O); 1171 (C-O).

RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 1,48 (s, 9H, (CH₃)₃); 2,27 (s, 2H, CH₂-Ar); 3,67 (s, 2H, CH₂-piridina); 3,81 (s, 3H, CH₃-O); 3,84 (s, 6H, (CH₃-O)₂); 6,50 (s, 2H, H-2', H-6'); 7,01 (dd, $J_1 = 5$ $J_2 = 7,6$ Hz, 1H, H-5); 7,48 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, H-4); 8,21 (d, $J = 5$ Hz, 1H, H-6).

RMN-¹³C (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 22,7 (CH₂, CH₂-CO); 28,3 (CH₃₃); 28,5 (CH₂, CH₂-O); 55,1 (CH₃, (CH₃-O)₃); 59,7 (CH₂, CH₂-CO); 79,6 (C, *t*-Bu); 103,8 (CH, C-2', C-6'); 119,4 (CH, C-5); 124,1 (C, C-3); 126,3 (C, C-1'); 138,7 (CH, C-4); 142,0 (C, C-4'); 144,1 (CH, C-6); 148,2 (C, C-2); 151,5 (C, C=O); 152,4 (C, C-3', C-5'), 194,2 (C,CO).

4.1.63.-Preparación de (2-(4-acetamidofenil)-2-oxoetil)(3-metilpiridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (201b)



En un matraz de 250 mL de capacidad provisto de agitación magnética y salida de gases, se prepara una disolución de la *N-terc*-butoxicarbonilamino-3-picolina (202 mg, 0,971 mmol), en 7 mL de dimetilformamida (DMF). Una vez disuelto el producto de partida, se añade hidruro sódico (NaH al 60%) (25,4 mg, 1,058 mmol), previamente lavado con hexano para eliminar las vaselinas estabilizantes, y tras una espera de 15 minutos, se incorpora a la mezcla resultante la amida correspondiente (244,2 mg, 1,157 mmol). Progresivamente se aumenta la temperatura hasta los 90 °C, y se mantiene en

estas condiciones durante 48 horas. El control de evolución de la reacción se realiza mediante cromatografía de capa fina (CCF), usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (5:5). Transcurridas las 48 horas, y tras la formación de un producto mayoritario ($R_f = 0,17$), y la total transformación del reactivo de partida ($R_f = 0,56$), se añaden 20 mL de agua destilada al crudo de reacción. A continuación, el crudo de reacción se extrae con éter etílico (3x20 mL) utilizando un embudo de decantación de 250 mL de capacidad. Las fases orgánicas resultantes reunidas se lavan varias veces con agua destilada (3x20 mL). Finalmente la fase orgánica obtenida se seca sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4), y se evapora a sequedad. Se realiza un control de la evolución de la reacción mediante cromatografía de capa fina usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (5:5), y la purificación del producto se lleva a cabo mediante cromatografía de columna de gel de sílice, utilizando como eluyente mezclas de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente.

Datos analíticos y espectroscópicos de 201b

Aspecto del producto: sólido blanco.

Punto de fusión: 124-126 °C (Hexano/Acetato de etilo).

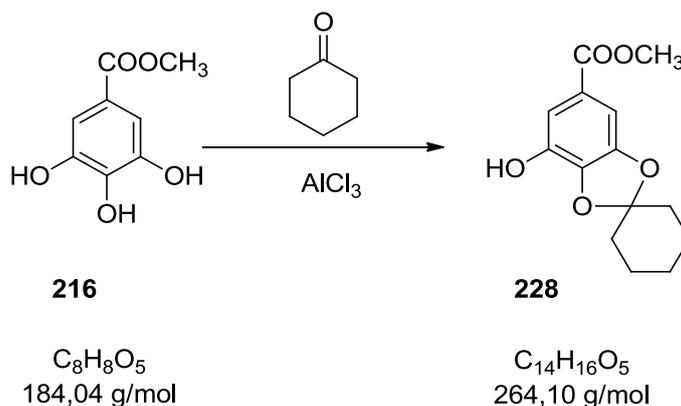
Rendimiento de la reacción: 21% (78 mg, 0,203 mmol).

IR (KBr) $\nu \text{ cm}^{-1}$: 3334 (NH, tensión); 1699 (CO), 1595 (N-H, flexión); 1595 (COC); 1228 (C-N); 1156 (C-O).

RMN- ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 1,42 (s, 9H, *t*-Bu); 2,18 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C=O}$); 2,50 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ar}$); 5,20 (ba, 2H, CH_2); 7,12 (dd, $J_1 = 4,8$, $J_2 = 8$ Hz, 1H, H-5); 7,55-7,60 (m, 3H, H-4, H-3', H-5'); 7,88 (d, $J = 8$ Hz, 2H, H-2', H-6'); 8,22 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H, H-6).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 50,3 MHz) δ (ppm): 18,1 (CH_3 , $\text{CH}_3\text{-Ar}$); 24,6 (CH_3 , $\text{CH}_3\text{-CO}$); 27,8 (CH_3 , *t*-Bu); 54,6 (CH_2); 81,5 (C, *t*-Bu); 118,5 (CH, C-5); 121,7 (CH, C-3', C-5'); 128,8 (CH, C-4, C-2', C-6'); 139,1 (C, C-1'); 142,4 (C, C-4'); 145,6 (CH, C-6); 152,8 (C, CO, carbamato); 168,2 (C, C-2); 168 (C, CO amida); 192,4 (C, CO).

4.1.64.- Preparación de 4-hidroxiestero[1,3-benzodioxol-2,1'-ciclohexano]-6-carboxilato de metilo (228)



En un matraz de 250 mL de capacidad, provisto de agitación magnética y salida de gases, se prepara una mezcla con el galeato de metilo (1000 mg, 5,43 mmol), ciclohexanona (0,64 mL, 6,52 mmol), óxido de aluminio (Al_2O_3 , 2 g), tamiz molecular de 4 Å y *p*-TsOH (en cantidades catalíticas) usando diclorometano como disolvente (CH_2Cl_2 , 30 mL). La mezcla se lleva a reflujo, manteniendo la agitación constante, durante 60 horas. Transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se enfría a temperatura ambiente, y se filtra. El crudo sólido obtenido, se limpia con metanol, y las fases orgánicas reunidas se evaporan a presión reducida. En un embudo de decantación de 250 mL de capacidad, se realiza la neutralización del crudo de reacción con hidróxido sódico 2N (NaOH), y se realiza una extracción con éter etílico (3 x 15 mL). La fase acuosa obtenida, se acidifica con ácido clorhídrico 2N (HCl), y se realiza la extracción utilizando cloruro de metileno (CH_2Cl_2 , 3 x 15 mL). Las fases orgánicas resultantes reunidas, se secan sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4), se filtran, y el líquido obtenido se seca a presión reducida. La purificación del producto obtenido se realiza mediante cromatografía de columna de gel de sílice, utilizando como eluyente mezclas de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente.

Datos analíticos y espectroscópicos de 228

Aspecto del producto: sólido blanco.

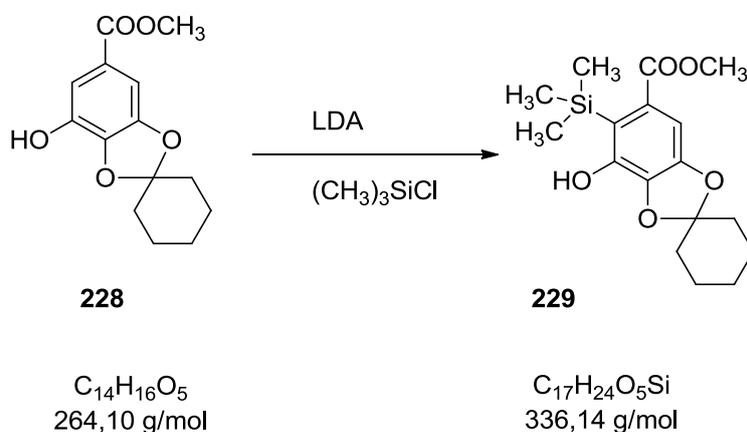
Punto de fusión: 91-93 °C (Hexano/Acetato de etilo).

Rendimiento de la reacción: 84% (1205 mg, 4,56 mmol).

RMN-¹H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 1,11-2,29 (m, 10H, CH_2); 3,82 (s, 3H, CH_3); 6,93 (s, 1H, H-5); 7,00 (s, 1H, H-7); 7,51 (sa, 1H, OH).

RMN-¹³C (CDCl_3 , 75,5 MHz) δ (ppm): 22,6 (CH_2 , C-3', C-5'); 25,1 (CH_2 , C-4'); 35,2 (CH_2 , C-2', C-6'); 52,9 (CH_3 , $\text{CH}_3\text{-O}$); 112,2 (CH, C-5); 114,6 (CH, C-7); 120,4 (C, C-1'); 123,4 (C, C-6); 139,2 (C, C-3a); 139,9 (C, C-7a); 148,8 (C, C-4); 167,2 (C, COOCH_3).

4.1.65.- Preparación de 4-hidroxi-5-trimetilsililespiro[1,3-benzodioxol-2,1'-ciclohexano]-6-carboxilato de metilo (229)



En un matraz de 3 bocas de 100 mL de capacidad provisto de agitación magnética y salida de gases, se prepara una disolución con el éster 4-hidroxiestero[1,3-benzodioxol-2,1'-ciclohexano]-6-carboxilato de metilo preparado anteriormente (100 mg, 0,378 mmol), usando como disolvente tetrahidrofurano anhidro (THF) previamente destilado. El matraz se introduce en un vaso Dewar con un baño de acetona y nieve carbónica (CO₂ sólido) para enfriar externamente el sistema de reacción hasta los -78 °C. A continuación, se añaden mediante el uso de cánulas y con la ayuda de argón, diisopropil amido de litio (LDA, solución 1,5 M en hexano, 0,25 mL). En estas condiciones se mantiene la reacción durante 3 horas para la formación del anión correspondiente. Transcurridas las 3 horas, se adiciona el clorotrimetilsilano (0,1 mL) mediante el uso de cánulas y con la ayuda de argón. La mezcla de reacción se deja en agitación durante 24 horas hasta que alcance la temperatura ambiente. Transcurridas las 24 horas, se realiza la hidrólisis del crudo de reacción, añadiendo con la ayuda de una jeringa, 3 mL de cloruro amónico (NH₄Cl). El producto hidrolizado se extrae con éter etílico (3x20 mL) mediante la utilización de un embudo de decantación de 250 mL de capacidad. Las fases orgánicas resultantes reunidas, se secan sobre sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄), se filtran, y se evaporan a presión reducida. Se realiza un control de evolución de la reacción mediante cromatografía de capa fina, usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (5:5), se purifica el producto obtenido mediante cromatografía de columna de gel de sílice, utilizando como eluyente mezclas de hexano/acetato de etilo en polaridad creciente. El producto deseado, eluye con una polaridad de hexano/acetato de etilo 90/10.

Datos analíticos y espectroscópicos de 229

Aspecto del producto: aceite incoloro.

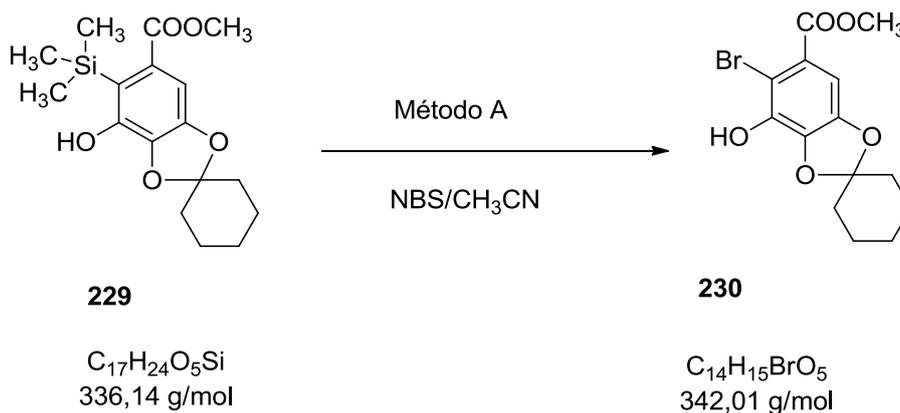
Rendimiento de la reacción: 86% (110 mg, 0,327 mmol).

RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) **δ** (ppm): 0,27 (m, 9H, CH₃); 1,25-2,08 (m, 10H, CH₂); 3,86 (s, 3H, CH₃); 7,20 (s, 1H, H-6).

RMN-¹³C (CDCl₃, 50,3 MHz) **δ** (ppm): 18,6 (CH₃, CH₃-Si); 22,8 (CH₂, C-4'); 24,5 (CH₂, C-3'); 24,9 (CH₂, C-5'); 27,4 (CH₂, C-2'); 41,8 (CH₂, C-6'); 58,4 (CH₃, CH₃-O); 120,4 (C_q, C-1'); 123,2 (C_q, C-1); 123,4 (CH, C-6); 127,9 (C_q, C-2); 135,4 (C_q, C-4 y C-5); 144,5 (C_q, C-3); 167,8 (C_q, COOCH₃).

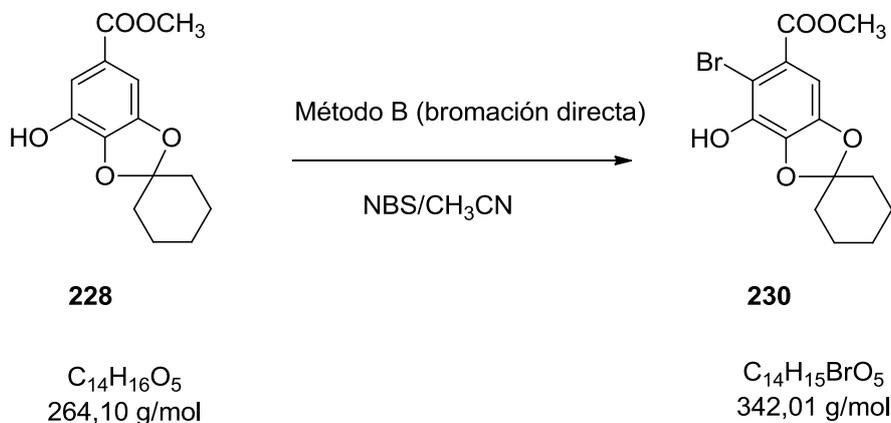
4.1.66.- Preparación de 4-hidroxi-5-bromoestero[1,3-benzodioxol-2,1'-ciclohexano]-6-carboxilato de metilo (230)

Método A (bromación selectiva)



En un matraz de 250 mL de capacidad, provisto de agitación magnética y salida de gases, se prepara una mezcla con el 4-hidroxi-5-trimetilsililespiro[1,3-benzodioxol-2,1'-ciclohexano]-6-carboxilato de metilo (230 mg, 0,684 mmol) y NBS (133 mg, 0,75 mmol), en 20 mL de CH_3CN . La mezcla se mantiene en agitación constante a temperatura ambiente durante 24 horas. Transcurrido el tiempo de reacción, en un embudo de decantación de 250 mL de capacidad, se realiza la extracción con éter etílico (3 x 15 mL). Las fases orgánicas resultantes reunidas, se secan sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4), se filtran, y el líquido obtenido se seca a presión reducida. La purificación del producto obtenido se realiza por cromatografía de columna de gel de sílice, utilizando como eluyente mezclas de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente.

Método B (bromación directa)



En un matraz de 250 mL de capacidad, provisto de agitación magnética y salida de gases, se prepara una mezcla del acetal (300 mg, 1,14 mmol) y NBS (223 mg, 1,25 mmol), en 20 mL de CH_3CN . La mezcla se mantiene en agitación constante a temperatura ambiente durante 26 horas. Transcurrido el tiempo de reacción, se para la reacción y se extrae con éter etílico (3 x 15 mL). Las fases orgánicas resultantes reunidas, se secan sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4), se filtran, y el líquido obtenido se seca a presión reducida. La purificación del producto obtenido se realiza mediante cromatografía de columna de gel de sílice, utilizando como eluyente hexano 100%.

Datos analíticos y espectroscópicos de 230

Aspecto del producto: aceite viscoso.

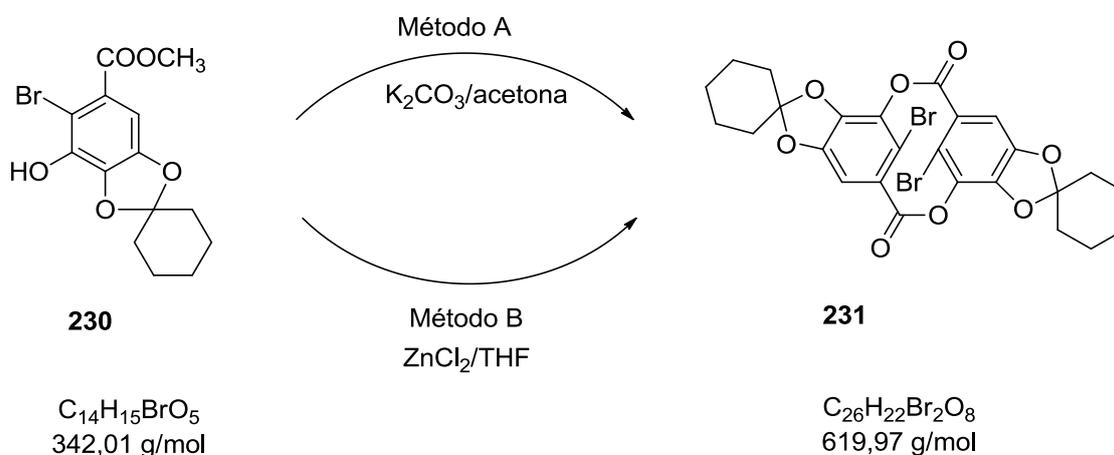
Rendimiento de la reacción:

Método A: 93% (217 mg, 0,636 mmol)

Método B: 85% (198 mg, 0,578 mmol). Mezcla de isómeros (que contienen bromo en posición 5 o bromo en posición 7)

RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) **δ** (ppm): 1,23-2,42 (m, 10H, CH₂-); 3,85 (s, 3H, CH₃-); 7,10 (s, 1H, H₆).

4.1.67.- Preparación de lactona (231)



Método A

En un matraz de 250 mL de capacidad, provisto de agitación magnética y salida de gases, se prepara una mezcla con el monobromoderivado previamente sintetizado (100 mg, 0,291 mmol) y carbonato de potasio K₂CO₃ (200 mg, 1,45 mmol), en 20 mL de acetona, bajo atmósfera de argón. La mezcla se mantiene en agitación constante a temperatura ambiente durante 17 horas. Transcurrido el tiempo de reacción, se para la reacción y se extrae con diclorometano (CH₂Cl₂, 3 x 15 mL). Las fases orgánicas resultantes reunidas, se secan sobre sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄), se filtran, y el líquido obtenido se seca a presión reducida. La purificación del producto obtenido se realiza mediante cromatografía de columna de gel de sílice, utilizando como eluyente mezclas de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente.

Método B

En un matraz de 250 mL de capacidad, provisto de agitación magnética y salida de gases, se prepara una mezcla con el monobromoderivado previamente sintetizado (110 mg, 0,321 mmol) y cloruro de zinc (218 mg, 1,6 mmol), sobre tamiz de 4 Å, en 25 mL de tetrahidrofurano (THF), bajo atmósfera de argón. La mezcla se mantiene en agitación constante a temperatura de reflujo durante 22 horas. Transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se enfría y se neutraliza con NaOH, 2N hasta pH básico. El crudo de reacción obtenido, se extrae con éter etílico (3 x 15 mL). Las fases orgánicas resultantes reunidas, se secan sobre sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄), se filtran, y el líquido obtenido se seca a presión reducida. La purificación del producto obtenido se realiza

mediante cromatografía de columna de gel de sílice, utilizando como eluyente mezclas de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente.

Datos analíticos y espectroscópicos de 231

Aspecto del producto: aceite incoloro.

Rendimiento de la reacción:

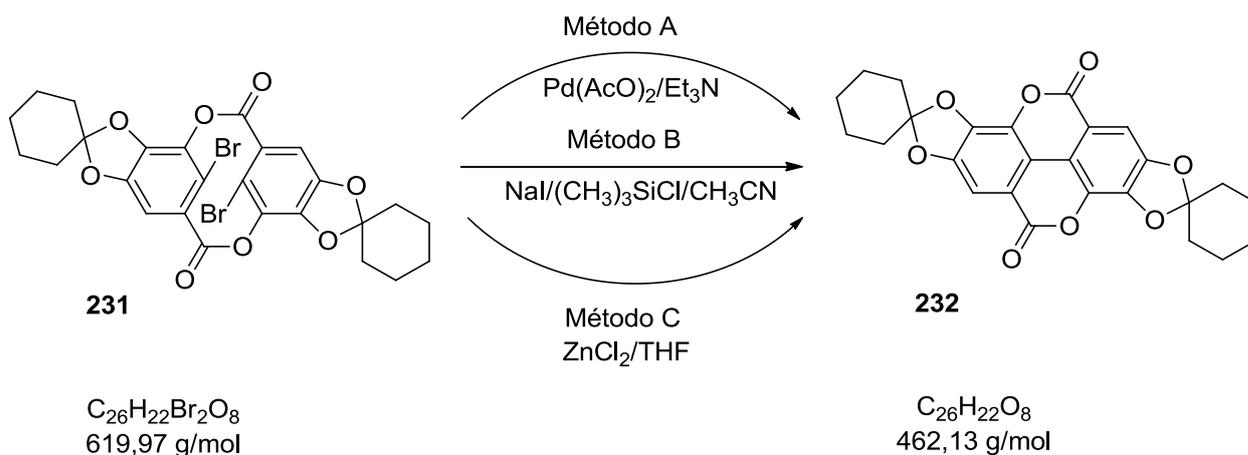
Método A: 44% (80 mg, 0,129 mmol)

Método B: 61% (122 mg, 196 mmol).

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1,18-2,20 (m, 10H, CH₂-); 6,90 (s, 2H, CH-).

RMN-¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz) δ (ppm): 22,3 (CH₂, C4'); 22,6 (CH₂, C4'), 22,8 (CH₂, C3'); 25,2 (CH₂, C3'), 27,2 (CH₂, C5'); 27,6 (CH₂, C5'); 29,6 (CH₂, C2'); 30,3 (CH₂, C2'); 31,7 (CH₂, C6'); 42,0 (CH₂, C6'); 110,5 (C_q, C1'); 118,1 (C_q, C1); 122,2 (C_q, C2); 122,5 (C_q, C2); 123,6 (CH, C6); 133,2 (C_q, C3); 134,7 (C_q, C3); 135,8 (C_q, C4 y C5); 153,4 (C, CO).

4.1.68.- Preparación del diacetal del ácido elágico (232)



Método A

En un matraz de 250 mL de capacidad, provisto de agitación magnética y salida de gases, se prepara una mezcla con el dimero dibromado previamente sintetizado (45 mg, 0,072 mmol) y acetato de paladio II (1 mg, al 2,4% de pureza), en 1 mL de trietilamina (Et₃N), bajo atmósfera de argón. La mezcla se mantiene en agitación constante a 115 °C durante 12 horas. Transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se realiza una extracción con éter etílico (3 x 15 mL). Las fases orgánicas resultantes reunidas se lavan con ácido clorhídrico 2 N (HCl), se secan sobre sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄), se filtran, y el líquido obtenido se evapora a presión reducida. La purificación del producto obtenido se realiza mediante cromatografía de columna de gel de sílice, utilizando como eluyente mezclas de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente.

Método B

En un matraz de 250 mL de capacidad, provisto de agitación magnética y salida de gases, se prepara una mezcla con el dimero dibromado previamente sintetizado (30 mg, 0,048 mmol), yoduro de sodio (NaI, 10 mg, 0,067 mmol), y cloruro de trimetilsilano, en 4 mL de acetonitrilo (CH₃CN). La mezcla se mantiene en agitación constante a temperatura ambiente durante 5 días. Transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se somete a hidrólisis, mediante la adición de 2 mL de agua, y el crudo obtenido se extrae con éter etílico (3 x 15 mL). Las fases orgánicas resultantes reunidas, se lavan con ácido clorhídrico 2 N (HCl), se secan sobre sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄), se filtran, y el líquido obtenido se seca a presión reducida. La purificación del producto obtenido se realiza por cromatografía de columna de gel de sílice, utilizando como eluyente mezclas de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente.

Método C

En un matraz de 250 mL de capacidad, provisto de agitación magnética y salida de gases, se prepara una mezcla con el dimero dibromado previamente sintetizado (32 mg, 0,052 mmol) y cloruro de zinc (218 mg, 1,6 mmol), sobre tamiz de 4 Å, en 20 mL de tetrahidrofurano (THF) y bajo atmósfera de argón. La mezcla se mantiene en agitación constante a temperatura de reflujo durante 3 horas. Transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se enfría y se neutraliza con NaOH, 2N hasta pH básico. El crudo obtenido, se extrae con éter etílico (3 x 15 mL). La fase acuosa, se acidifica con ácido clorhídrico 2 N (HCl), y se realiza una extracción con éter etílico (3 x 15 mL). Las fases orgánicas resultantes reunidas, se secan sobre sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄), se filtran, y el líquido obtenido se evapora a presión reducida. La purificación del producto obtenido se realiza por cromatografía de columna de gel de sílice, utilizando como eluyente mezclas de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente.

Datos analíticos y espectroscópicos de 232

Aspecto del producto: aceite incoloro.

Rendimiento de la reacción:

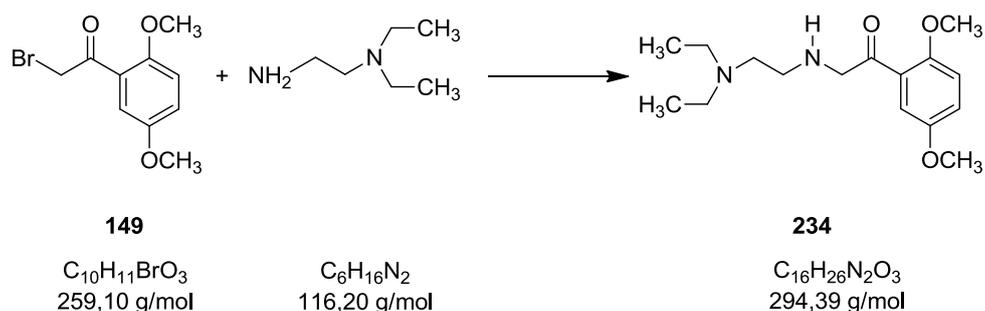
Método A: 87% (29 mg, 0,062 mmol)

Método B: 99% (22 mg, 0,047 mmol)

Método C: 95% (22 mg, 0,047 mmol).

RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) **δ** (ppm): 1,13-2,39 (m, 10H, CH₂-); 6,59 (s, 2H, CH-).

4.1.69.- Preparación de N-(2,5-dimetoxifenil-1-oxetil)-N',N'-di-etilendiamina (234)



En un matraz de 250 mL de capacidad, provisto de agitación magnética, refrigerante y salida de gases, se prepara 2-bromo-(2,5-dimetoxi)acetofenona (300 mg, 1,162 mmol), junto con *N,N*-dimetiletilendiamina, previamente microdestilada (4 mL, 0,027 mmol). La reacción se realiza bajo atmosfera de argón para evitar la oxidación de la amina de partida, a una temperatura constante de 100 °C. El control de evolución de la reacción se sigue mediante cromatografía de capa fina (CCF), usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (5:5). Tras 20 horas de reacción y con la confirmación de la formación de un producto mayoritario ($R_f = 0,16$), y la total transformación del reactivo de partida ($R_f = 0,91$), se realiza una extracción con éter etílico (3x20 mL) usando un embudo de decantación de 250 mL de capacidad. Las fases orgánicas resultantes reunidas, se secan sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4), se filtran y posteriormente se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía de columna de gel de sílice eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente.

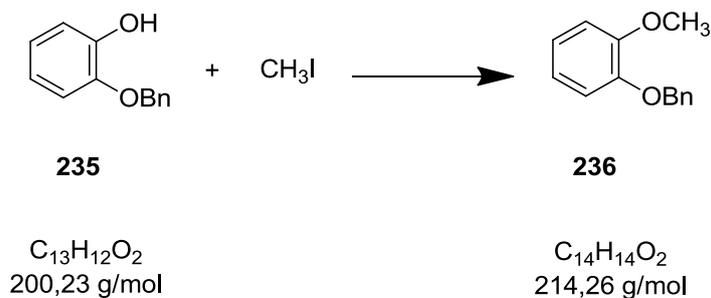
Datos analíticos y espectroscópicos de 234

Aspecto del producto: aceite incoloro.

Rendimiento de la reacción: 10 % (34 mg, 0,115 mmol).

RMN- 1H ($CDCl_3$, 200 MHz) δ (ppm): 1,10 (t, $J = 7,4$ Hz, 6H, CH_3); 2,42-2,70 (m, 6H, CH_2-N); 3,58 (dd, $J_1 = 3,6$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 2H, CH_2-N); 3,82 (s, 3H, CH_3-O); 3,92 (s, 3H, CH_3-O); 6,95 (s, 1H, H-6); 7,01 (d, $J = 7$ Hz, 1H, H-3); 7,78 (d, $J = 7$ Hz, 1H, H-4).

4.1.70.- Preparación de 1-(benciloxi)-2-metoxibenceno (235)



En un matraz de 250 mL de capacidad provisto de agitación magnética, refrigeración y salida de gases, se prepara una disolución de 2-benciloxifenol (436 mg, 2,177 mmol) en

10 mL de acetona anhidra. Una vez disuelto el producto de partida, se añade carbonato de potasio (K_2CO_3) (828 mg, 6,00 mmol), y tras una espera de 15 minutos, se incorpora a la mezcla resultante yoduro de metilo (CH_3I) (574 mg, 4,042 mmol). Se agita a temperatura ambiente, y se mantiene en estas condiciones durante 24 horas. El control de evolución de la reacción se realiza mediante cromatografía de capa fina (CCF), usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (8:2). Transcurridas 24 horas, se obtiene un producto mayoritario ($R_f = 0,69$), y la total transformación del reactivo de partida ($R_f = 0,61$), se procede al aislamiento y purificación del crudo obtenido. Se evapora el disolvente de la reacción a presión reducida, y posteriormente se añaden 20 mL de agua destilada al crudo de reacción para eliminar los excesos de carbonato de potasio (K_2CO_3). A continuación, el crudo de reacción se extrae con diclorometano (CH_2Cl_2) (3x20 mL) utilizando un embudo de decantación de 250 mL de capacidad. Finalmente la fase orgánica obtenida se seca sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4), y se evapora a sequedad. El producto obtenido es de tal pureza que no precisa purificación por cromatografía de columna de gel de sílice.

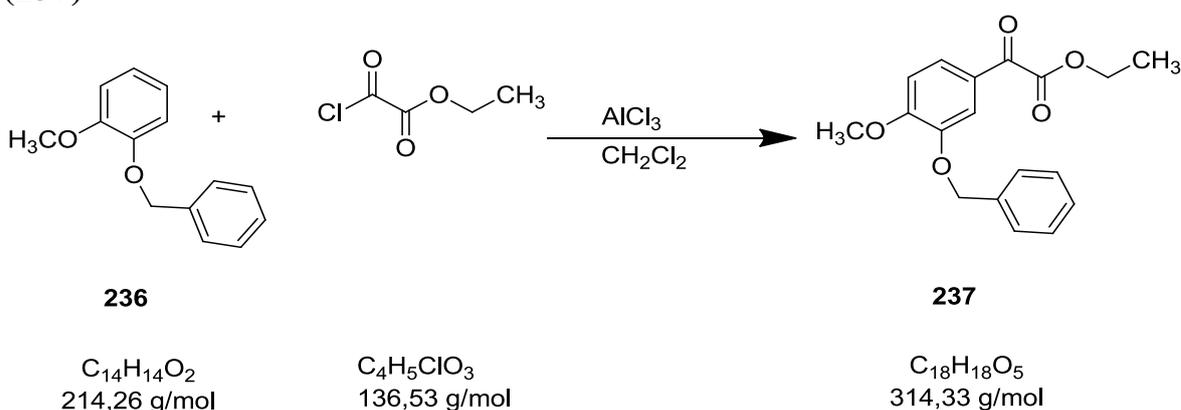
Datos analíticos y espectroscópicos de 235

Aspecto del producto: aceite amarillo pálido.

Rendimiento de la reacción: 86% (400 mg, 1,869 mmol).

RMN- 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm): 3,87 (s, 3H, CH_3-O); 5,16 (s, 2H, CH_2-Ar); 6,91-6,96 (m, 5H, C_6H_5-); 7,39 (d, $J = 6$ Hz, 1H, H-3); 7,40-7,49 (m, 2H, H-4, H-5); 7,49 (d, $J = 7$ Hz, 1H, H-6).

4.1.71.-Preparación de 2-(3-benciloxi-4-metoxi)oxofenilacetato de etilo (237)



En un matraz de 250 mL de capacidad provisto de agitación magnética se prepara una mezcla del diéter (236), previamente sintetizado (400 mg, 1,869 mmol) y monocloruro del éster etílico del ácido oxálico (0,3 mL, 2,051 mmol) disueltos en 15 mL de diclorometano (CH_2Cl_2). La mezcla de reacción se mantiene sumergida en un baño de hielo durante la adición del tricloruro de aluminio ($AlCl_3$) (299 mg, 2,239 mmol) y en estas condiciones de temperatura y agitación se mantiene la reacción por espacio de 30 minutos. Una vez transcurridos, se retira el baño y se deja en agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. La evolución de la reacción se controla mediante cromatografía de capa fina (CCF) eluyendo con una mezcla de hexano/acetato de etilo

(8:2). Tras la formación del producto mayoritario ($R_f = 0,50$), y la total transformación del reactivo de partida ($R_f = 0,69$), se realiza la extracción del crudo de reacción en un embudo de decantación de 250 mL de capacidad con diclorometano (CH_2Cl_2) (3x20 mL) y las fases orgánicas reunidas se lavan con una solución acuosa de hidróxido de sodio (NaOH, 2N) para eliminar el exceso de ácido y el tricloruro de aluminio (AlCl_3). La fase orgánica resultante, se seca sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4), se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna de gel de sílice, usando como eluyente mezclas de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente, iniciando con hexano 100%, y un aumento progresivo del porcentaje del acetato de etilo.

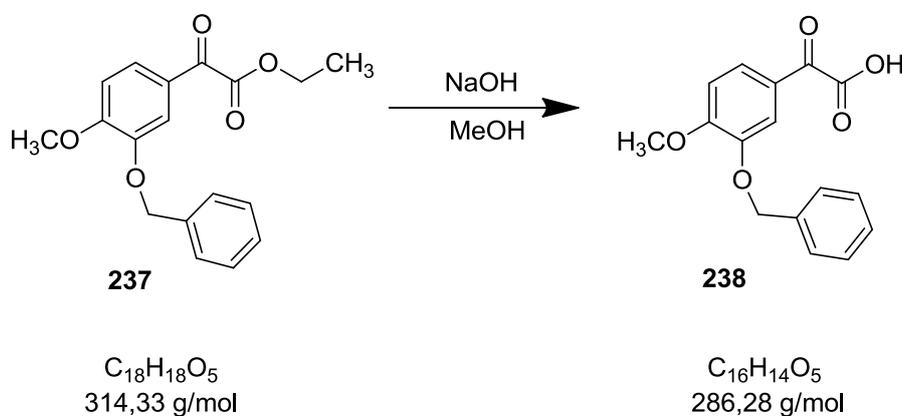
Datos analíticos y espectroscópicos de 237

Aspecto del producto: aceite amarillo pálido.

Rendimiento de la reacción: 60% (350 mg, 1,113 mmol).

RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 1,43 (t, $J = 8$ Hz, 3H, CH_3); 3,83 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$); 4,42 (q, $J = 8$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$); 4,59 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$); 6,97 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-5); 7,20-7,24 (m, 5H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-}$); 7,27 (s, 1H, H-2); 7,40 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-6).

4.1.72.-Preparación del ácido 2-(3-benciloxi-4-metoxi)-2-oxofenil acético (238)



En un matraz de 250 mL de capacidad, provisto de agitación magnética, se introduce el éster (**237**) previamente sintetizado (540 mg, 1,72 mmol) junto con 20 mL de hidróxido de sodio (NaOH, 2N) y 5 mL de metanol (MeOH) como disolvente. La mezcla resultante se mantiene a temperatura ambiente en constante agitación durante unas 5 horas. Transcurrido dicho intervalo de tiempo, se evapora el metanol a sequedad a presión reducida. A continuación, se añaden 15 mL de agua destilada y se extrae con éter etílico (3x20 mL) en un embudo de decantación de 100 mL de capacidad. La fase acuosa resultante se acidifica con ácido clorhídrico (HCl 2N) y se extrae con diclorometano (3x20 mL) en un embudo de decantación de 100 mL de capacidad. Las fases orgánicas procedentes de la extracción se secan sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4), se filtran y se evaporan a sequedad. La purificación del producto se realiza mediante cromatografía de columna de gel de sílice, usando como eluyente una mezcla

de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente, iniciando con hexano 100%, y un aumento progresivo del porcentaje del acetato de etilo.

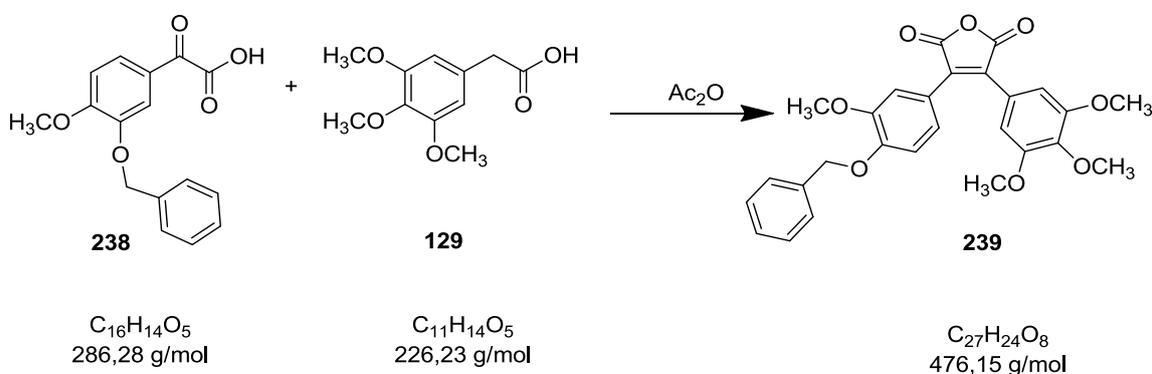
Datos analíticos y espectroscópicos de 238

Aspecto del producto: aceite amarillo.

Rendimiento global de la reacción: 25% (132 mg, 0,461 mmol).

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) **δ** (ppm): 3,89 (s, 3H, CH₃-O); 5,30 (ba, 2H, CH₂-Ar); 6,78-6-86 (m, 2H, H-5, H-6); 6,97 (s, 1H, H-2); 7,20-7,28 (m, 5H, C₆H₅-).

4.1.73.-Preparación de 3-(4-metoxifenil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)furan-2,5-diona (239)



En un matraz libre de humedad de 250 mL de capacidad, se prepara una disolución del derivado del ácido glicoxílico sustituido (132 mg, 0,461 mmol) con 8 mL de anhídrido acético como disolvente. Una vez disuelto, se añade el ácido 3,4,5-trimetoxifenilacético (110 mg, 0,488 mmol) al matraz, provisto de agitación magnética y refrigerante. La mezcla de reacción se introduce en un baño de silicona que se calienta hasta temperatura de reflujo (139 °C) manteniendo constante la agitación. La evolución de la reacción se controla mediante cromatografía de capa fina (CCF), usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (5:5). En estas condiciones de agitación y temperatura se mantiene el crudo de reacción durante 3 horas. Tras la formación del producto mayoritario ($R_f = 0,75$), y la total transformación del reactivo de partida, la reacción se da por finalizada. Al crudo de la reacción resultante se le retira la calefacción, se le añade agua (15 mL) y hielo manteniendo la agitación constante. Se realiza una extracción en un embudo de decantación de 250 mL de capacidad usando éter etílico (3x20 mL) como disolvente orgánico. Las fases orgánicas resultantes se lavan con una solución de hidróxido de sodio (NaOH, 2N) (1x20 mL) en el mismo embudo de decantación. La fase orgánica obtenida se seca sobre sulfato sódico anhidro (Na₂SO₄), se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. Finalmente para acabar de eliminar el anhídrido acético, se microdestila el crudo de reacción en el horno de bolas Büchi bajo vacío. El crudo de reacción resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice usando como eluyente mezclas de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente, iniciando con hexano 100%, y un aumento progresivo del porcentaje del acetato de etilo.

Datos analíticos y espectroscópicos de 239

Aspecto del producto: aceite amarillo.

Rendimiento de la reacción: 80% (142 mg, 0,298 mmol).

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) **δ** (ppm): 3,85 (s, 9H, CH₃-O); 3,92 (s, 3H, CH₃-O); 4,045 (s, 2H, CH₂-O); 6,85 (s, 2H, H-2, H-6); 7,09 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H, H-5'); 7,17 (s, 1H, H-2'); 7,23 (d, *J* = 8,7, 1H, H-6'); 7,24-7,27 (m, 5H, Ar).

EM (IE) m/z (%): 476 (C₂₇H₂₄O₈, 8%); 224 (12%); 181 (100%).

4.2.- Métodos para la determinación de la citotóxica *in vitro*

Los ensayos de actividad *in vitro* han sido realizados en la Università Degli Studio di Palermo (Italia) por la Dra. Maria Grazia Cusimano y el Profesor Salvatore Plescia.

4.2.1.- Líneas celulares y cultivos celulares

Una línea celular de leucemia mielógena humana crónica, K562, se introdujo en un cultivo de suspensión en medio RPMI1640 (SIGMA-Aldrich, cat.#R8758) complementado con 10% de suero fetal bovino (FBS: SIGMA-Aldrich, cat.#F6178), 100 U/mL de penicilina, 100µg/mL de estreptomina (SIGMA-Aldrich, cat.#P4333) y 0,25µg/mL anfotericina B (SIGMA-Aldrich, cat.#A2411) a 37 °C en 5% CO₂ (medio completo).

Una línea celular de cáncer de pulmón humano de células no-pequeñas, NCI-H460, una línea celular de cáncer de colon humano, HT-29 y una línea celular de fibroblastos humanos, Hude, se cultivaron en medio MEM (SIGMA-Aldrich, cat.#M4655) complementado con 10% FBS, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomina y 0,25 µg/mL anfotericina B a 37 °C en 5% CO₂.

4.2.2.- Ensayo de exclusión de azul tripan

El ensayo de exclusión de azul tripan se realizó para evaluar el efecto de todos los compuestos ensayados en la viabilidad de células K562, como se describe previamente.¹⁴⁶

En resumen, unas 2x10⁵ células/mL se cultivaron durante 24 horas y los compuestos se añadieron a la concentración de 10 micras (o a diferentes concentraciones para calcular el IC₅₀). El número de células viables se contó cada 24 horas después de resuspenderlas al 0,2%.

4.2.3.- Ensayo MTT

¹⁴⁶ K. K. Chiruvella, V. Kari, B. Choudhary, M. Nambiar, R. G. Ghanta, S. C. Raghavan. *FEBS Lett.* **2008**, 582, 4066-4076

El ensayo MTT (bromuro de 3-(4,5 dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio) se llevó a cabo tal como se describe anteriormente.¹⁴⁷ El MTT es una sal de tetrazolio de color amarillo que se absorbe y altera sólo en células metabólicamente activas, las que lo transforman en una sal de formazan coloreada e insoluble en agua. El producto de formazan solubilizado se puede cuantificar por absorbancia a 570 nm (690 por el blanco), la cual se mide utilizando un espectrofotómetro de 96 pozos (ELx800-Biotek instrumentos). La absorbancia se correlaciona directamente con el número de células. En resumen, unas 2×10^5 células/mL se cultivaron y los compuestos testados se añadieron a la concentración de 10 micras o 100 micras después de 24 horas de la siembra. Las células se recogían después de 72 horas de cultivo y se someten al ensayo MTT. Las células se han incubado con 10 μ L de MTT (5 mg/mL en PBS) a 37 °C durante 3 h. Los cristales de tetrazolio se solubilizan por adición de 4,5 mL de isopropanol y 0,5 mL de triton X-100 en 150 μ L de HCl del 37%. Las células crecidas en el medio de cultivo solo o con concentraciones apropiadas de DMSO se utilizaron como controles.

¹⁴⁷ (a) M. S. Shahabuddin, M. Nambiar, B. Choudhary, G. M. Advirao, S. C. Raghavan. *Invest. New Drugs* **2010**, *28*, 35-48. (b) F. M. Freimoser, C.A. Jakob, M. Aebi, U. Tuor. *Appl. Environ. Microbiol.* **1999**, *65*, 3727-3729

En la presente memoria se recoge el trabajo relativo a la preparación de nuevos agentes con potencial actividad antitumoral. En las conclusiones que se detallan a continuación se resumen los aspectos más relevantes de dicho trabajo.

1. La condensación de los ácidos arilglioxílicos (ácidos ariloxoacéticos) con los ácidos arilacéticos correspondientes condujo con éxito a los diarilanhídridos maleicos **120-124** con rendimientos aceptables. Los anhídridos obtenidos estables en condiciones anhidras, mostraron tendencia a hidrolizarse en el transcurso de la extracción así como en la etapa de purificación. La coevaporación con tolueno del diácido obtenido por la hidrólisis facilita la recuperación del anhídrido.

2. Las imidas **101-106** se obtuvieron por adición de amoníaco o de las aminas correspondientes a los anhídridos **120-122**. Mientras que la condensación intramolecular de la fenacilanilida **152** no condujo a la *N*-arilimida esperada **153**, en las condiciones empleadas. Tampoco fue posible la obtención de la imida **153** por tratamiento del anhídrido con la anilina correspondiente en las condiciones empleadas.

3. La preparación del indol-*N*-glicosilado directamente por tratamiento del indol con el bromuro de tetraacetilglucosa, en distintas condiciones, condujo al indol glicosilado **159** en rendimientos inferiores al 10%. Mientras que la glicosilación de la indolina **160** permitió el aislamiento del indol glicosilado **165** en un 46% de rendimiento global de dos etapas. Este proceso consiste en la glicosilación de la indolina con glucosa tetrabenzilada, seguida de la oxidación de la indolina al indol correspondiente con DDQ (2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona).

4. A partir de la 2-(*N*-*terc*-butoxicarbonilamina)-3-metilpiridina (**198**) se prepararon los alcoholes secundarios **200a-i**, con rendimientos moderados, empleando *terc*-butil-litio como base y adición de los aldehídos correspondientes.

En general, para la ciclación intramolecular de los alcoholes secundarios a azaindoles, el método **B** con ácido tríflico en el seno de acetonitrilo y en presencia de Et₃N fue mejor que el método **A** que empleó hidruro sódico y anhídrido tríflico.

5. Se ha llevado a cabo, con éxito, la síntesis química del *ácido elágico* (**100**) a partir del galeato de metilo (**216**). La ruta sintética implica seis etapas: protección del polifenol, silylación de la posición 2 del núcleo bencénico, halogenación, dilactonización, formación del enlace C-C y desprotección de los grupos hidroxilos, con un rendimiento global del 38%.

6. De los métodos llevados a cabo para la preparación del derivado protegido del ácido elágico (**232**) a partir del derivado dibromado **231**, el más eficaz consiste en el tratamiento con diacetato de paladio (Pd(AcO)₂) en presencia de trietilamina. La utilización de Cu y K₂CO₃ y la de Pd-C/NaOH/formiato sódico también conduce al producto esperado con rendimientos altos.

7. De las imidas evaluadas *in vitro*, la *N*-benzilimida **107**, es la que presenta el mejor perfil como agente antitumoral, mostró actividad citotóxica interesante frente a las líneas celulares de leucemia (K-562), cáncer de colon (HT-29 y HCT-116) y cáncer de mama (MCF-7). La imida **101** presenta inhibición importante del crecimiento de las células de cáncer de mama (MCF-7), mientras que el análogo ciclado **103** presentó mayor afinidad por las células de leucemia (K-562). Ambas imidas se diferencian únicamente por un sustituyente de la imida, que en un caso es un 3,4-dimetoxifenilo (**101**) y en otro un benzodioxini-6-ilo (**103**).

8. La imida **103**, seleccionada por los Laboratorios Lilly, fue sometido a un screening biológico y mostró un efecto inhibitorio de la secreción de IL-17 y además demostró actividad antituberculosa.

1. *Diccionario de la lengua española (DRAE)*. <http://lema.rae.es/drae/?val=cancer>. Fecha más reciente de consulta: 2 de Marzo de 2014
2. <http://www.cancer.gov/espanol/cancer>. Fecha más reciente de consulta: 15 de Marzo de 2014
3. <http://ayudacancer.wordpress.com/2007/02/22/inestabilidad-genomica-y-el-origen-del-cancer/>. Fecha más reciente de consulta: 21 de Enero de 2015
4. <http://www.monografias.com/trabajos84/cancer-enfermedad-sentencia/cancer-enfermedad-sentencia.shtml>. Fecha última consulta: 14 de Julio de 2014
5. http://www10.uniovi.es/anatopatodon/modulo5/tema04_regeneracion/02regulacion.htm. Fecha última consulta: 14 de Julio de 2014
6. J. Basset. *Tesis Doctoral* “Disseny i síntesi de compostos policíclics que contenen el nucli indòlic. Avaluació de l’activitat antitumoral”. Universitat de Barcelona **2011**
7. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2013. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2013. Fecha más reciente de consulta: 20 de Marzo de 2014
8. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/meds/a605008-es.html>. Fecha más reciente de consulta: 15 de Abril de 2014
9. (a) <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/meds/a607002-es.html>. Fecha más reciente de consulta: 15 de Abril de 2014. (b) Zhu AX. Development of sorafenib and other molecularly targeted agents in hepatocellular carcinoma. *Cancer* **2008**; *112*; 250-9
10. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR-Product_Information/_human/002280/WC500152392.pdf Fecha más reciente de consulta: 15 de Abril de 2014
11. American Society of Clinical Oncology. <http://www.cancerprogress.net/clinical-cancer-advances-2013-fda-approvals-anticancer-agents>. Fecha más reciente de consulta: 28 de Abril de 2014
12. M. D. Murray, B. W. Darvell. *Aust. Dent. J.* **1993**, *38*, 299-305
13. http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0210-48062005000900007&script=sci_arttext. Fecha más reciente de consulta: 23 de Enero de 2015
14. R. Airley. *Cancer Chemotherapy Ed.* Wiley-Blackwell, 1st edition. **2009**, 23-25
15. A. A. Abate, F. Pentimalli, L. Esposito, A. Giordano. *Expert Opin. Investig. Drugs* **2013**, *22*, 895-906
16. K. Birmingham. *Nat. Med.* **2001**, *7*, 1172

17. N. Liu, H. Fang, Y. Li, W. Xu. *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 4869-4888
18. B. J. Druker, N. B. Lydon. *J. Clin. Invest.* **2000**, *105*, 3-7
19. J. Baselga, J. Albanell. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* **2002**, *16*, 1041-1063
20. Inst. Nac. Cáncer **2013**, *5*, Ed. 2. <http://www.cancer.gov/espanol/noticias/boletin/011613/page8>. Fecha última consulta: 20 de Agosto de 2014
21. L. O. Kirkland, C. McInnes. *Biochem. Pharmacol.* **2009**, *77*, 1561-157
22. M. D. Garret, A. Fattey. *Curr. Opin. Genet. Dev.* **1999**, *9*, 104-11
23. R. Soni, T. O'Reilly, P. Furet, L. Muller, C. Stephan, S. Zumstein-Mecker, H. Fretz, D. Fabbro, B. Chaudhuri, *J. Natl. Cancer Inst.* **2001**, *93*, 436-46
24. E. Damiens, B. Baratte, D. Marie, G. Eisenbrand, L. Meijer. *Oncogene* **2001**, *20*, 3786-3797
25. H. Edamatsu, C. L. Gau, T. Nemoto, L. Guo, F. Tamanoi. *Oncogene* **2000**, *19*, 3059-306
26. I. Matushansky, F. Radparvar, A. I. Skoultchi. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* **2000**, *97*, 14317-14322
27. C. Berthet, E. Aleem, V. Coppola, L. Tessarollo, P. Kaldis. *Curr. Biol.* **2003**, *13*, 1775-1785
28. M. Malumbres, M. Barbacid. *Trends Biochem. Sci.* **2005**, *30*, 630-641
29. S. Ortega, I. Prieto, J. Odajima, A. Martín, P. Dubus, R. Sotillo, J. L. Barbero, M. Malumbres, M. Barbacid. *Nat. Gene.* **2003**, *35*, 25-31
30. P. L. Toogood, P. J. Harvey, J. T. Repine, D. J. Sheehan, S. N. VanderWel, H. Zhou, P. R. Keller, D. J. McNamara, D. Sherry, T. Zhu, J. Brodfuehrer, C. Choi, M. R. Barvian, D. W. Fry. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2388-2406
31. S. S. Millard, A. Koff. *J. Cell. Biochem. Suppl.* **1998**, *30*, 37-42
32. G. DelSal, M. Loda, M. Pagano. *Crit. Rev. Oncog.* **1996**, *7*, 127-142
33. M. Hall, G. Peters. *Adv. Cancer Res.* **1996**, *68*, 67-108
34. C. J. Sherr, J. M. Roberts. *Science* **1996**, *274*, 1672-1677
35. L. H. Hartwell, M. B. Kastan. *Science* **1994**, *266*, 1821-1828
36. I. Collins, M. D. Garret. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2005**, *5*, 366-373

37. T. Kaneko, H. Wong, K. T. Okamoto, J. Clardy. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *34*, 4015-4018
38. E. Rodrigues-Pereira, L. Belin, M. Sancelme, M. Ollier, M. Rapp, D. Severe, J. F. Riou, D. Fabbro, T. Meyer, M. Prudhomme. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 4471-4477
39. C. Bailly, J. F. Riou, P. Colson, C. Houssier, E. Rodriguez-Pereria, M. Prudhomme. *Biochemistry* **1997**, *36*, 3917-3929
40. F. Anizon, L. Belin, P. Moreau, M. Sancelme, A. Voldoire, M. Prudhomme, M. Ollier, D. Severe, J. F. Riou, C. Bailly, D. Fabbro, T. Meyer. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3456-3465
41. C. Bailly, Q. Xiaogang, D. E. Graves, M. Prudhomme, J. B. Chaires. *Chem. Biol.* **1999**, *6*, 277-286
42. A. Voldoire, M. Sancelme, M. Prudhomme, P. Colson, C. Houssier, C. Bailly, S. Léonce, S. Lambel. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 357-365
43. U. T. Rüegg, G. M. Burgess. *Trends Pharmacol. Sci.* **1989**, *10*, 218-220
44. M. W. Karaman, S. Herrgard, D. K. Treiber, P. Gallant, C. E. Atteridge, B. T. Campbell, K. W. Chan, P. Ciceri, M. I. Davis, P. T. Edeen, R. Faraoni, M. Floyd, J. P. Hunt, D. J. Lockhart, Z. V. Milanov, M. J. Morrison, G. Pallares, H. K. Patel, S. Pritchard, L. M. Wodicka, P. P. Zarrinkar. *Nat. Biotechnol.* **2008**, *26*, 127-132
45. C. M. Eliminar-Sáez, V. Maldonado, J. Meléndez-Zafra. *Gac. Med. Mex.* **2003**, *139*, 493-499
46. M. J. Millward, C. Mouse, D. Bowtell, L. Webster, I. N. Olver, M. Gore, M. Coperman, K. Lynch, A. Yap, Y. Wang, P. S. Cohen, J. Zalcberg. *British J. Cancer.* **2006**, *95*, 829-834
47. P. Moreau, F. Anizon, M. Sancelme, M. Prudhomme, C. Bailly, C. Carrasco, M. Ollier, D. Severe, J. F. Riou, D. Fabbro, T. Meyer, A. M. Aubertin. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1631-1640
48. P. Moreau, M. Sancelme, F. Anizon, M. Prudhomme, C. Bailly, D. Severe, J. F. Riou, D. Fabbro, T. Meyer, A. M. Aubertin. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 584-592
49. M. Prudhomme, P. Moreau, F. Anizon. *Recent Res. Devel. Synth. Org. Chem.* **1999**, *2*, 79-106
50. P. Moreau, F. Anizon, M. Sancelme, M. Prudhomme, C. Bailly, C. Carrasco, M. Ollier, D. Severe, J. F. Riou, D. Fabbro, T. Meyer, A. M. Aubertin. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1631-1640
51. P. Moreau, F. Anizon, M. Sancelme, M. Prudhomme, D. Severe, J. F. Riou, J.

- F. Goosens, J. P. Hénichart, C. Bailly, E. Labourier, J. Tazzi, D. Fabbro, T. Meyer, A. M. Aubertin. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1816-1822
52. P. Moreau, N. Gaillard, C. Marminon, F. Anizon, N. Dias, B. Baldeyrou, C. Bailly, A. Pierré, J. Hickman, B. Pfeiffer, P. Renard, M. Prudhomme. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4871-4879
53. F. Anizon, L. Belin, P. Moreau, M. Sancelme, A. Voldoire, M. Prudhomme, M. Ollier, D. Sevère, J. F. Riou, C. Bailly, D. Fabbro, T. Meyer. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3456-3465
54. F. Anizon, P. Moreau, M. Sancelme, W. Laine, C. Bailly, M. Prudhomme. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 3709-3722
55. F. Anizon, P. Moreau, M. Sancelme, C. Bailly, M. Prudhomme, D. Sevère, J. F. Riou, D. Fabbro, T. Meyer, A. M. Aubertin. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 1597-1604
56. P. Moreau, F. Anizon, M. Sancelme, M. Prudhomme, D. Sevère, J. F. Riou, C. Bailly, D. Fabbro, T. Meyer, A. M. Aubertin. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 584-592
57. P. Moreau, M. Sancelme, C. Bailly, S. Léonce, A. Pierré, J. Hickman, B. Pfeiffer, M. Prudhomme. *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, *36*, 887-897
58. G. Block, B. Patterson, A. Subar. *Nutr. Cancer* **1992**, *18*, 1-29
59. D. A. Vattam, K. J. Shetty. *Food Chem.* **2005**, *29*, 234-266
60. Y. Yilmaz, R. T. Toledo. *J. Agric. Food Chem.* **2004**, *52*, 1106-1112
61. M. I. Gil, F. A. Tomás-Barberán, B. Hess-Pierce, D. M. Holcroft, A. A. Kader, *J. Agric. Food* **2000**, *48*, 4581-4589
62. C. S. Yang, J. M. Landau, M. T. Huang, H. L. Newmark. *Annu. Rev. Nutr.* **2001**, *21*, 381-406
63. E. Middleton, C. Kandaswami, T. C. Theoharides. *Pharmacol. Rev.* **2000**, *52*, 673-751
64. Y. Zhang, D. L. Dewitt, S. Murugesan, M. G. Nair. *Chem. Biodiv.* **2004**, *1*, 426-441
65. S. Vargas, K. Ndjoko Ioset, A.-E. Hay, J.-R. Ioset, S. Wittlin, K. Hostettmann, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2011**, *56*, 880-886
66. M. Kaplan, T. Hayeck, A. Raz, R. Coleman, L. Dornfield, J. Vayan. *J. Nutr.* **2001**, *131*, 2081-2089
67. N. P. Seeram, L. S. Adams, S. M. Henning, Y. Niu, Y. Zhang, M. G. Nair, D. Heber. *J. Nutr. Biochem.* **2005**, *16*, 360-367

68. G. Cozza, P. Bonvini, E. Zorzi, G. Poletto, M. A. Pagano, S. Sarno, A. Donella-Deana, G. Zagotto, A. Rosolen, L. A. Pinna, F. Meggio, S. Moro. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2363-2366
69. B. A. Narayanan, O. Geoffrey, M. C. Willingham, G. G. Re, D. W. Nixon. *Cancer Lett.* **1999**, *136*, 215-221
70. L. Labrecque, S. Lamy, A. Chapus, S. Mihoubi, Y. Durocher. *Carcinogenesis* **2005**, *26*, 821-826
71. A. W. Wood, M.-T. Huang, R. L. Chang, H. L. Newmark, R. E. Lehr, H. Yagi, S. M. Sayer, D. M. Jerina, A. H. Conney. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1982**, *79*, 5513-5517
72. H. A. Ross; G. J. McDougall; D. Stewart. *Phytochemistry* **2007**, *68*, 218-228
73. C. Lewis, M. D. Beck. *Manual of Chemistry*. Webster and Skimers, **1831**, 395-397
74. L. S. Adams, Y. Zhang, N. P. Seeram, D. Heber, S. Chen. *Cancer Prev. Res.* **2010**, *3*, 108-113
75. X.-C. Li, H. N. Elsahly, C. D. Hufford, A. M. Clark. *Mag. Reson. in Chem.* **1999**, *37*, 856-859
76. P. S. Bisen, S. S. Bundela, A. Sharma. *J. Cancer Sci. Ther.* **2012**, *4*, 23-30
77. M. Santhosh, S. Ramarethinam, K. Latha. *J. Comput. Intell. Bioinformat.* **2008**, *1*, 119-128
78. L. Jurd. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4606-4610
79. L. Paquette, J. Bluont, A. Schaefer. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3642-3649
80. Y. Zheng, M. Zhu, S. Srinivasan, J. C. Nwachu Kwu, J. C. Cavett, J. Nim, K. E. Carlson, P. Wang, C. Dong, J. A. Katezenellenbogen, K. W. Nettles, H. B. Zhou. *Chem. Med. Chem.* **2012**, *7*, 1094-1098
81. Q. Ye, W. Mao, Y. Zhou, L. Xu, Q. Li, Y. Gao, J. Wong, C. Li, Y. Xu, H. Liao, L. Zhong, J. Gao, J. Li, T. Pang. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 1179-1188
82. A. Lammi, S. R. Waldvogel. *Synthesis* **2006**, 2103-2112
83. M. M. Krayushkin, B. V. Lichitskii, O. Kuzmetsou. *Russ.* **2010**, *RV 2378273 C1 20100110*
84. C. Correria, A. L. L. Garcia, A. C. B. Burtosolo, K. F. C. Miranda, R. Barreto, J. C. Pastre, L. B. Nascimbem. *PI 2008. BR 2006002944A 20080212*

85. A. C. B. Burtosolo, A. L. L. Garcia, K. C. Miranda, C. Correia. *Synlett* **2009**, 18, 3145-3149
86. M. Cordier, J. Moreau. *Compt. Rend.* **1942**, 214, 621-623
87. M. Periasamy, A. Mukkanti, D. S. Raj. *Organometallics* **2004**, 23, 6323-6326
88. P. Sellés. *Org. Lett.* **2005**, 7, 605-608
89. E. M. Beccalli, M. L. Gelmi, A. Marchesini. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1421-1426
90. (a) P. B. Thale, P. N. Borose, G. S. Shnkarling. *Dalton Trans.* **2015**, 44, 13947-13954. (b) E. K. Fields, S. J. Behrend. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5165-5170
91. S. P. Putri, H. Himoshita, F. Ihera, Y. Igarashi, T. Nihira. *J. Nat. Prod.* **2009**, 72, 1544-1546
92. M. P. Cava, A. A. Deana, K. Muth, M. J. Mitchell. *Org. Synth. Coll.*, **1973**, Vol. 5 p. 944-951
93. Y. Icikawa, A. Nagenava, M. Isabe. *Synlett* **1993**, 737-738
94. A. S. Kalgutker, B. C. Crews, L. J. Marmett. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 1692-1703
95. K. J. Kim, M. J. Choi, J. S. Shin, M. Kim, H. E. Choi, S. M. Kang, J. H. Jim, K. T. Lee, J. Y. Lee. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 1958-1962
96. (a) Y. Kanaoke, M. Machida, Y. Ban, T. Sekina. *Chem. Pharm. Bull.* **1967**, 15, 1738-1742. (b) K. C. Tson, R. J. Barnett, A. Seligman. *J. A. Chem. Soc.* **1955**, 77, 4613-4615
97. M. Pal, N. K. Swamy, P. S. Hameed, S. Padakanti, K. R. Yeleswarapu. *Tetrahedron* **2004**, 60, 3987-3997
98. M. Romero, Y. Harrak, J. Basset, L. Ginet, P. Constans, M. D. Pujol. *Tetrahedron* **2006**, 62, 9010-9016
99. D. M. Ketcha, G. W. Gribble. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2224-2228
100. (a) J. A. Bush. *J. Antibiot.* **1987**, 40, 668-674. (b) M. Prudhomme. *Staurosporines and Structurally Related Indolocarbazoles as Antitumor Agents in Anticancer Agents from Natural Products 2^a Edición*. Eds. G. M. Gregg, D. G. I. Kingston, D. J. Newman. CRC Press. **2012**, 647-670
101. B.A. Fernández. PCT/ES 2002/000492
102. C. H. Yao, J. S. Song, C. T. Chen, T. K. Yeh, M. S. Hung, C. C. Chang, Y. W. Liu, M. C. Yuan, C. J. Hsieh, C. Y. Huang, M. H. Wang, J. C. Lee. *J. Med.*

- Chem.* **2001**, *54*, 166-178
103. R. Pal, T. Sarkar, S. Khasmobis. *Arkivoc* **2012**, 570-609
104. (a) H. D. Beker. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 982-989. (b) Y. Zhang, C. J. Li. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4242-4243. (c) M. King, N. K. Mishra, J. Park, S. Han, Y. Shin, S. Sharma, Y. Lee, E. K. Lee, J. H. Kwak, I. S. Kim. *Chem. Comm.* **2014**, *50*, 14249-14252. (d) Q. Zhao, C. X. Zhuo, S. L. You. *RSC-Advances*. **2014**, *4*, 10875-10878
105. (a) A. Vilsmeier, A. Haak. *Ber. Chem. Ges.* **1927**, *60*, 119-122. (b) S. Ushijima, H. Togo. *Synlett* **2010**, 1067-1070
106. G. B. Zhou, P. F. Zhang, Y. J. Pan. *Tetrahedron* **2005**, *65*, 5671-5677
107. Y. Harrak, G. Rosell, G. Daidome, S. Schillaci, M. D. Pujol. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 4876-7890
108. (a) S. Pendeya, S. Smitha, M. Jyoti, S. K. Sridher. *Acta Pharmac.* **2005**, *55*, 24-46. (b) A. Andreani, M. Granaiola, A. Locatelli, R. Morigi, M. Rambaldi, L. Varoli, F. Dala, C. Prata, T. L. Nguyen, R. Bai. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *64*, 603-612
109. (a) L. Zhang, T. Yang, X. Xie, G. Liu. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 2937-2942. (b) H. C. Wang, A. D. Jagtap, P.T. Chang, J. R. Liu, C. P. Liu, H. W. Tseng, G. S. Chen, J. W. Chern. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *84*, 312-334. (c) C. R. Prakash, S. Roja. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2012**, *12*, 98-119
110. (a) N. Mur. *Tesis Doctoral* "Diseny i síntesi de nous compostos de naturalesa heterociclica amb potencial activitat anticancerígena. Síntesi de nous inhibidors CDKs" Universitat de Barcelona **2011**. (b) N. Mur, M. D. Pujol. Resultados de actividad llevados a cabo en los laboratorios Lilly no publicados
111. J. L. Henderson, S. L. Buchwald. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4442-4445
112. (a) C. Chaulet, C. Croix, A. Alagille, S. Normand, A. Delwail, L. Favot, J. C. Lecron, M. C. Viaud-Massuard. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 1019-1022. (b) D. A. Sandham, C. Adcock, K. Bala, L. Barker, G. Dubois, D. Budd, B. Cox, R. A. Fairhurst, M. Furegati, C. Leblanc, J. Manini, R. Profit, J. Reilly, R. Stringer, A. Schmidt, K. L. Turner, S. J. Watson, J. Willis, G. Williams, C. Wilson. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4794-4798
113. A. Carbone, M. Pennati, B. Parrino, A. Lopergolo, P. Barraja, A. Montalbano, V. Spano, S. Sbarra, V. Doldi, M. De Cesare, G. Cirrincione, P. Diana, N. J. Zaffaroni. *Med. Chem.* **2013**, *56*, 7060-7072
114. S. R. Walker, E. J. Carter, B. C. Huff, J. C. Morris. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3080-3098
115. M. Prudhomme. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 123-140

116. X. Lu, J. L. Petersen, K. K. Wang. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5412-5415
117. J. R. Henry, K. C. Rupert, J. H. Dodd, I. J. Turchi, S. A. Wadsworth, D. E. Cavender, B. Fahmy, G. C. Olini, J. E. Davis, J. L. Pellegrino-Gensey, P. H. Schafer, J. J. Siekierka. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4196-4198
118. (a) J- Y. Mérour, S. Rantier, F. Suzenet, B. Joseph. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 4767-4834. (b) J. J. Li. *Indoles, oxindoles, and azaindoles. In Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery. John Wiley and Sons Inc.: Hoboken, NJ. USA, 2013*, 54-118
119. F. Zuccotto, E. Ardini, E. Casale, M. T. Angiolini. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2681-2694
120. (a) M. Jeanty, J. Blu, F. Suzenet, G. Guillaumet. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5142-5145. (b) M. J. Martini, M. L. Trudell, H. D. Aranzo, M. S. Allen, A. J. Laloggia, L. Deng, C. A. Schultz, Y. C. Tan, Y. Bi, K. Naraymen, L. Durn, K. F. Koelher, P. Skolnick, J. M. Cook. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4105-4112
121. Z. Zhang, Z. Yang, N. A. Meanwell. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2345-2347
122. R. R. Lorenz, F. Tullar, F. Koelsch, s. Archer. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2531-2533
123. M. C. Mattos, S. Alatorre-Santamaria, V. Gotor-Fernández, V. Gotor. *Synthesis* **2007**, 2149-2152
124. Y. Fang, J. Yuen, M. Lantens. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5152-5160
125. K. Fujita, S. Fukamachi, H. Konishi, *Heterocycles* **2008**, *75*, 2735-2744
126. S. H. Spergel, D. R. Okoro, W. Pitts. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5316-5319
127. (a) C. A. Dacko, N. C. Akhmedov, B. C. G. Söderberg. *Tetrahedron: Asymetry* **2008**, *19*, 2775-2783. (b) B. C. G. Söderberg, S. R. Banini, M. R. Turner, A. R. Minter, A. K. Arrington. *Synthesis* **2008**, 903-912. (c) R. W. Clawson, R. E. Deavers, N. G. Akhmedov, B. C. G. Söderberg. *Tetrahedron* **2006**, 10829-10834
128. T. Jensen, H. Pedersen, B. Bang-Andersen, R. Madsen, M. Jørgensen. *Angew. Chem. Ed.* **2008**, *47*, 888-890
129. (a) R. Benait, G. Dupas, J. Bourguignon, G. Quéguiner. *Synthesis* **1987**, 1124-1126. (b) M. Allegretti, R. Amacardio, M. C. Cesta, R. Curti, M. Matovanini, G. Nano, A. Topai, G. Zampella. *Org. Proc. Res. Dev.* **2003**, *7*, 209-213
130. M. Vilches-Herrera, I. Knepper, N. de Souza, A. Villiger, V. Y. Sosnovskikh, V. O. Laroshenko. *ACS Comb. Sci.* **2012**, *14*, 434-441

131. R. Herbert, D. Wibberley. *J. Chem. Soc. C* **1969**, *11*, 1505-1514
132. D. Hands, B. Bishop, M. Cameron, J. Edwards, I. Cotrell, S. Wright. *Synthesis* **1996**, 877-882
133. W. Houlihan, V. Parrino, Y. Nike. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4511-4515. (b) J. A. Turner. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3401-3408. (c) W. Furher. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1133-1136
134. (a) R. D. Dillard, N. J. Barch, S. E. Draheim, D. R. Berry, D. G. Carlson, N. Y. Chirgadze, D. K. Clawson, L. W. Hartley, L. M. Johnson, N. D. Jones. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 5119-5136. (b) C. Mattsson, C. Sonesson, A. Sandahl, H. E. Greiner, M. Gassen, J. Plashke, J. Leibrock, H. Böttcher. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4230-4234
135. J. M. Muchowski, M. C. Venuti. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4798-4801
136. (a) Y. Salinas-Moreno, G. Almaguer-Vargas, G. Peña-Varela, R. Rios-Sánchez. *Rev. Chapingo Ser. Hortic.* **2009**, *15*, 97-101. (b) R. M. Williner, E.M Pirovani, R. D. Guemes. *J. Sci. Food Agric.* **2003**, *83*, 842-845. (c) J. E. Lee, T. Talcott. *J. Agricul. Food Chem.* **2004**, *52*, 361-366. (d) Y. H. Heur, W. Zeng, G. D. Stoner, G. A. Nemeth. *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 1402-1407
137. G. Granee. *Synthetic Tanins: Their synthesis. Industrial productions and application. Kessinger Publishing. L. L. C.* **2010**. ISBN_1163834637
138. L. Jurd. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4606-4610
139. N. Mishra, B. J. Gold. *J. Labelled Comp. Radiopharm.* **1990**, *28*, 927-938
140. W. Zeng, Y. H. Heur, T. H. Kinstle, G. D. Stoner. *J. Labelled Comp. Radiopharm.* **1991**, *29*, 657-666
141. (a) S. A. Chowdhury, P. M. Dean, R. Vigayeraghaven, D. R. MacFarlane. *Aust. J. Chem.* **2011**, *64*, 1624-1627. (b) Preparación del DIMCARB: W. Schroth, H. D. Andersch, D. Schandler, R. Spitzner. *Chem. Ztg.* **1989**, *113*, 261-268. DOI: 10.1002/ZFCH. 1989020403
142. A. Alam, S. Tsuboi. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10454-10465
143. Y. Ren, M. Wei, P. C. Still, S. Yuan, Y. Deng, X. Chen, K. Himmeldirk, A. D. Kimghorn, J. Yu. *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, *3*, 631-636
144. (a) V. Snieckus. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879-933. (b) H. Gilman, R. L. Bebb, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 109-112. (c) L. A. Green, S. Lai, S. López, V. Snieckus. *J. Org. Chem.* **2007**, *7*, 1588-1594
145. Steven H. Spergel, Danielle R. Okoro, William Pitts. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5316-5319

146. K. K. Chiruvella, V. Kari, B. Choudhary, M. Nambiar, R. G. Ghanta, S. C. Raghavan. *FEBS Lett.* **2008**, 582, **4066-4076**
147. (a) M. S. Shahabuddin, M. Nambiar, B. Choudhary, G. M. Advirao, S. C. Raghavan. *Invest. New Drugs* **2010**, 28, **35-48**. (b) F. M. Freimoser, C.A. Jakob, M. Aebi, U. Tuor. *Appl. Environ. Microbiol.* **1999**, 65, **3727-3729**