

**SÍNTESIS DE ESPIRO[OXOINDOLO-1'-NITROPIRROLIZIDINAS] 2'-
TRIMETOXIFENIL SUSTITUIDAS A TRAVÉS DE UNA CICLOADICIÓN
DIPOLAR [3+2] Y ESTUDIO DE LA REACCIÓN BISCHLER-NAPIERALSKI EN
LA PREPARACIÓN DE 3,4-DIHIDRO-1-ESTIRILISOQUINOLINAS COMO
POSIBLES AGENTES ANTITUMORALES**

CARLOS EDUARDO PUERTO GALVIS



**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE QUÍMICA
MAESTRÍA EN QUÍMICA
BUCARAMANGA
2013**

**SÍNTESIS DE ESPIRO[OXOINDOLO-1'-NITROPIRROLIZIDINAS] 2'-
TRIMETOXIFENIL SUSTITUIDAS A TRAVÉS DE UNA CICLOADICIÓN
DIPOLAR [3+2] Y ESTUDIO DE LA REACCIÓN BISCHLER-NAPIERALSKI EN
LA PREPARACIÓN DE 3,4-DIHIDRO-1-ESTIRILISOQUINOLINAS COMO
POSIBLES AGENTES ANTITUMORALES**

Autor:

CARLOS EDUARDO PUERTO GALVIS

**Trabajo de grado presentado como
requisito para optar el título de Magister en Química**

Director:

VLADIMIR V. KOUZNETSOV, *PhD, DSc.*



**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE QUÍMICA
MAESTRÍA EN QUÍMICA
BUCARAMANGA
2013**

DEDICATORIA

A mis Padres, esos testigos incondicionales de este largo proceso, esos seres maravillosos que me han apoyado en este corto camino hacia la búsqueda de ese sueño, sueño que por momentos me aleja de ellos. Sin embargo, basta ver en sus ojos el amor y el orgullo que les producen los logros que sus hijos alcanzan para motivarme a brindarles más alegrías, sin importar las adversidades, pues sé que en esos momentos también estarán sus brazos para aliviarme, para superarme.

A mis amados hermanos, de quienes siento admiración de ver como día a día se superan, crecen, son los mejores. Para ellos, que sin importar lo que suceda me dedicaré a ser ese hermano mayor que busque su bienestar, porque la alegría que me han brindado con su dulzura, alegría, armonía y amor, siempre serán la razón para que esta familia siga adelante a pesar de cualquier dificultad.

AGRADECIMIENTOS

Quisera agradecer de la forma más cordial y afectuosa:

Al Profesor Vladimir V. Kouznetsov, *PhD*, *DSc*. Director de este proyecto y del Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio) por su apoyo, paciencia, y preocupación por cada uno de los aspectos de mi vida; por haberme formado durante estos años, científica y personalmente; solo me resta expresarle que nunca dejare de honrar esa confianza y ese legado que ha forjado en cada uno de sus estudiantes y que por mi parte trabajare para no defraudar esos sueños e ideas.

A Diego Rolando Merchán Arenas, por su amistad y apoyo durante este tiempo, por esas experiencias vividas y enseñanzas que compartió conmigo; al igual que su preocupación por todos y cada uno de los aspectos de mi vida.

A Fernando Andres Rojas Ruiz, por su incondicional amistad y compañía, que a pesar de la distancia actual, nunca desfallece. También por su apoyo y disponibilidad para escuchar y compartir historias, quejas y alegrías.

A Cesar Julian Ortiz Areniz, Jose Luis Pinto y Carlos Andres, compañeros invaluable que siempre estuvieron dispuestos a compartir conmigo sin importar las circunstancias.

A ti Lilu, por simplemente preocuparte por mi incierto futuro y por decidir ser y estar. Como no agradecerte si de aca en adelante seguiras siendo incondicional, asi que tomate todo lo que necesites de mi para ser feliz.

A todas esas personas invisibles que de una u otra forma contribuyeron al desarrollo de este proyecto.

Al proyecto titulado “Evaluación de la citotoxicidad en células tumorales y actividad antiherpética in vitro de nuevas moléculas-híbridas de la combretastatina A4” (número RC-3662011) por su apoyo económico a través de la “beca” de Maestría; que a pesar de la incompetencia, falta de ética, ineptitud y negligencia con la que fue manejado este proyecto con respecto a mi situación, nunca fue suficiente para apaciguar ni interrumpir esas ganas de trabajar que determinaron el éxito de este trabajo de investigación desarrollado en el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular.

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	35
2. ESTADO DEL ARTE	39
2.1. El sistema 3,3-espiro-oxoindolico. Origen, importancia biológica y síntesis	39
2.2. La cicloadición dipolar [3+2] empleando iluros de azometino. Historia, mecanismo y aspectos generales	45
2.3. Pirrolizidinas y combretastatina A-4. Principales grupos farmacofóricos incluidos en el sistema espiro[oxoindolo-nitropirrolizidina]	53
2.3.1 Pirrolizidinas. Historia, síntesis y actividad biológica	53
2.3.2 Combretastatina A-4. Historia, síntesis y actividad biológica	53
2.4. El sistema 3,4-dihidoisoquinolinico	56
2.4.1 Historia, síntesis y principales derivados naturales	56
2.4.2 La reacción Bischler-Napieralski. Historia, mecanismo y aspectos generales	58
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	62
4. HIPÓTESIS DEL TRABAJO	65
5. OBJETIVOS	67
5.1. Objetivo general	67
5.2. Objetivos específicos	67
6. PARTE EXPERIMENTAL	68
6.1. Preparación de los β -nitroestirenos a partir de los respectivos benzaldehídos sustituidos	69
6.1.1. Metodología general	69
6.2. Síntesis de las espirooxoindolo-1'-nitropirrolizidinas 2'-fenil sustituidas a través de una cicloadición dipolar [3+2] empleando agua como disolvente	71
6.2.1. Metodología general	71
6.3. Síntesis de las espirooxoindolo-tiazolidinonas 5'-(3,4,5-trimetoxifenilmetilen) sustituidas a través de una reacción de condensación entre espirooxoindolo-tiazolidinonas y 3,4,5-trimetoxibenzaldehído	89
6.3.1. Metodología general	89
6.4. Síntesis de <i>N</i> -bencil y <i>N</i> -feniletil cinamamidas a partir de aminas y ácidos cinámicos de origen comercial y empleando ácido bórico como catalizador. Precursores para el estudio de la reacción Bishcler-Napieralski	93
6.4.1. Metodología general	93
7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	105
7.1. Preparación de los β -nitroestirenos sustituidos	105

7.2. Síntesis de las espirooxindolo-1'-nitropirrolizidinas 2'-fenil sustituidas a través de una cicloadición dipolar [3+2] empleando agua como disolvente	110
7.2.1. Síntesis de las espirooxindolo-1'-nitropirrolizidinas 2'-fenil sustituidas. Regio- y estereoselectividad	110
7.2.2. Estudio de las condiciones óptimas de reacción para la síntesis de las espirooxindolo 1'-nitropirrolizidinas 2'-fenil sustituidas obtenidas. Influencia del solvente y temperatura	120
7.2.3. Caracterización estructural de las espirooxindolo-1'-nitropirrolizidinas 2'-fenil sustituidas obtenidas	124
7.3. Síntesis de las espirooxindolo-tiazolidinonas 5'-(3,4,5-trimetoxifenilmetileno) sustituidas a través de una reacción de condensación entre espirooxindolo-tiazolidinonas y 3,4,5-trimetoxibenzaldehído	136
7.4. Síntesis de <i>N</i> -bencil y <i>N</i> -feniletil cinamamidas a partir de aminas y ácidos cinámicos de origen comercial y empleando ácido bórico como catalizador. Precursores para el estudio de la reacción Bishler-Napieralski	146
7.4.1. Estudio de las condiciones óptimas de reacción para la posible síntesis de 3,4-dihidro-1-estirilisoquinolinas a través de la reacción Bischler-Napieralski. Influencia del sustrato, solvente y temperatura	154
8. CONCLUSIONES	165
9. BIBLIOGRAFÍA	168
ANEXOS	174

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Diversos compuestos oxoindólicos.	39
Figura 2. Triptófano 5 , el aminoácido, y las tres auxinas 6-8 con el núcleo indólico precursoras naturales de los compuestos oxoindólicos.	40
Figura 3. Sistema 3,3'-espiro-oxoindólico y sus principales derivados naturales.	41
Figura 4. Moléculas sintéticas con propiedades biológicas con el núcleo 3,3'-espiro-oxoindólico.	42
Figura 5. Tipos y principales ejemplos de 1,3-dipolos.	46
Figura 6. Estructuras de resonancia para los iluros de azometino.	47
Figura 7. Mecanismo de reacción concertado para la CD-[3+2] entre iluros de azometino y dipolarofilos.	48
Figura 8. Solapamiento de los orbitales moleculares para la CD-[3+2]] entre iluros de azometino y dipolarofilos en configuración <i>trans</i> .	49
Figura 9. Estructura de los alcaloides pirrolizidínicos y sus principales fuentes naturales.	50
Figura 10. Alcaloides pirrolizidínicos seleccionados con base a su diversidad estructural.	51
Figura 11. Combretastatina A-4 y su fuente natural, el árbol africano <i>Combretum caffrum</i> .	53
Figura 12. Polimerización de tubulina para la formación de microtúbulos.	54
Figura 13. Combretastatina A-4 y principales estudios SAR.	56
Figura 14. Isoquinolina y sus isómeros: tetrahydroisoquinolina y 3,4 dihydroisoquinolina.	56
Figura 15. Principales grupos farmacofóricos: 3,4,5-trimetoxifenilo y 3,4-dimetoxifenilo de los productos naturales CA-4 y papaverina.	64
Figura 16. β -Nitroestirenos preparados.	105
Figura 17. Espectro infrarrojo del <i>trans</i> -3,4,5-trimetoxi- β -nitroestireno 3b .	108
Figura 18. Región seleccionada del espectro ¹ H-RMN de la mezcla de regioisómeros 6a y 6a' .	112
Figura 19. Espectro infrarrojo de la 1-metil-6'-hidroxi-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolo-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6s .	125

Figura 20. Espectro de ¹ H-RMN de la 1-metil-6'-hidroxi-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6s .	128
Figura 21. Espectro de ¹³ C-RMN de la 1-metil-6'-hidroxi-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6s .	130
Figura 22. Espectro DEPT-135 de la 1-metil-6'-hidroxi-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6s .	131
Figura 23. Interacciones de los protones geminales H-5' y H-7' con sus respectivos carbonos C-5' y C-7' observadas a través del espectro HSQC del compuesto 6s .	132
Figura 24. Análisis del espectro COSY del compuesto 6s a campos bajos.	133
Figura 25. Análisis del espectro COSY del compuesto 6s a campos altos.	134
Figura 26. Unión entre los sistemas pirrolizidina e isatina. Análisis del esqueleto de la pirrolizidina a través del experimento HMBC del compuesto 6s .	135
Figura 27. Diversas espirooxoindolo-tiazolidin-5'-(3,4,5-trimetoxifenilmetil)-onas preparadas.	136
Figura 28. Espectro infrarrojo de la espirooxoindolo-tiazolidinona 9b .	138
Figura 29. Diversas espirooxoindolo-tiazolidinonas 5'-(3,4,5-trimetoxifenilmetil) preparadas 11a-11c .	141
Figura 30. Espectro de ¹ H RMN de la 3'-(4-metilfenil)-5'-(3,4,5-trimetoxifenilmetil)-espiro[indolin-3,2'-tiazolidin]-2,4'-diona 11b .	141
Figura 31. Espectro de ¹³ C RMN de la 3'-(4-metilfenil)-5'-(3,4,5-trimetoxifenilmetil)-espiro[indolin-3,2'-tiazolidin]-2,4'-diona 11b .	144
Figura 32. Espectro DEPT-135 de la 3'-(4-metilfenil)-5'-(3,4,5-trimetoxifenilmetil)-espiro[indolin-3,2'-tiazolidin]-2,4'-diona 11b .	145
Figura 33. Diversas <i>N</i> -bencil y <i>N</i> -feniletil cinamamidas preparadas 14a-14v .	146
Figura 34. Espectro infrarrojo de la <i>N</i> -(3,4-dimetoxifeniletil)-3,4-metilendioxi-cinamamida 14r .	150
Figura 35. Espectro de ¹ H RMN de la <i>N</i> -(3,4-dimetoxifeniletil)-3,4-metilendioxi-cinamamida 14r .	151
Figura 36. Espectro de ¹³ C RMN de la <i>N</i> -(3,4-dimetoxifeniletil)-3,4-metilendioxi-cinamamida 14r .	152
Figura 37. Espectro DEPT-135 de la <i>N</i> -(3,4-dimetoxifeniletil)-3,4-metilendioxi-	153

cinamamida **14r**.

Figura 38. Cromatograma del crudo de la reacción Bischler-Napieralski asistida por radiación de microondas. **158**

Figura 39. Fragmentograma de la 3,4-dihidro-1-estirilisoquinolina. **158**

Figura 40. Espectro infrarrojo del sólido obtenido de la reacción empleando como precursor la *N*-(4-clorofeniletíl)cinnamamida **14i**, asignando las bandas especulativamente al producto esperado. **161**

Figura 41. Espectro de ^1H RMN obtenido de la reacción Bischler-Napieralski empleando como precursor la *N*-(4-clorofeniletíl)cinnamamida **14i**. **162**

Figura 42. Espectro de ^{13}C RMN obtenido de la reacción Bischler-Napieralski empleando como precursor la *N*-(4-clorofeniletíl)cinnamamida **14i**. **163**

Figura 43. Espectro DEPT-135 obtenido de la reacción Bischler-Napieralski empleando como precursor la *N*-(4-clorofeniletíl)cinnamamida **14i**. **164**

LISTA DE ESQUEMAS

	Pag.
Esquema 1. Síntesis de 3,3'-espiro-oxoindóles con los núcleos de la pirrolidina y piperidina empleando una reacción Heck-cianación.	43
Esquema 2. Síntesis de 3,3'-espiro-oxoindóles con los núcleos de la pirrolidina bajo la catálisis de la tiourea 27 derivada de la quinina.	43
Esquema 3. Síntesis de 3,3'-tiopirrolidonil espiro oxoindolo empleando quinina como catalizador.	44
Esquema 4. Síntesis de 3,3'-espiro-oxoindóles con los núcleos de la pirrolidina bajo la catálisis de la tiourea 27 derivada de la quinina.	44
Esquema 5. Reacción de cicloadición dipolar [3+2].	45
Esquema 6. Influencia de la estereoquímica del iluro de azometina sobre la estereoselectividad de los carbonos 2 y 5 en el cicloducto de la reacción CD-[3+2].	49
Esquema 7. Biosíntesis de (+)-retronecina a partir de iones iminio 42 .	51
Esquema 8. Preparación del núcleo pirrolizidinona 44 , precursor del núcleo pirrolizidínico.	52
Esquema 9. Acoplamiento Suzuki aplicado a la síntesis selectiva de CA-4.	54
Esquema 10. Estrategias sintéticas para la construcción del núcleo isoquinolínico, tetrahidroisoquinolínico y 3,4-dihidroisoquinolínico.	57
Esquema 11. Análisis retrosintético de la (-)-lemonomicina a través de la reacción Pictet-Splenger.	58
Esquema 12. Síntesis de (-)-ancistrocladidina a través de la reacción Bischler-Napieralski.	58
Esquema 13. Esquema general de la reacción Bischler-Napieralski. Síntesis de 3,4-dihidroisoquinolinas a partir de feniletilamidas.	59
Esquema 14. Primera propuesta mecanística para explicar la formación de 3,4-dihidroisoquinolinas a través de la reacción Bischler-Napieralski.	59
Esquema 15. Mecanismo de reacción propuesto para la reacción Bischler-Napieralski.	60
Esquema 16. Factores electrónicos de los sustituyentes del anillo aromático sobre la reacción Bischler-Napieralski.	60
Esquema 17. Síntesis de papaverina empleando la reacción Bischler-Napieralski.	61

Esquema 18. Síntesis de eudistomidina B empleando la reacción Bischler-Napieralski.	62
Esquema 19. Estrategia propuesta para la obtención de las moléculas-híbridas que incluyan los fragmentos: pirrolizidina, isatina y CA-4.	65
Esquema 20. Estrategia propuesta en la que se emplearan las <i>N</i> -bencil y <i>N</i> -ariletilamidas α,β -insaturadas como precursores de la reacción Bischler-Napieralski.	66
Esquema 21. Preparación de los β -nitroestirenos 3a-3c .	69
Esquema 22. Síntesis de las espirooxindolo 1'-nitropirrolizidinas 2'-fenil sustituidas 6a-6t .	71
Esquema 23. Síntesis de las espirooxindolo-tiazolidinonas 5'-(3,4,5-trimetoxifenilmetilen) sustituidas 11a-11c .	90
Esquema 24. Reacción de condensación entre aminas y ácidos cinámicos de origen comercial. Síntesis de <i>N</i> -bencil y <i>N</i> -feniletil cinamamidas 14a-14v bajo condiciones de química verde.	91
Esquema 25. Estudio preliminar para determinar las condiciones óptimas de reacción para la síntesis de del β -nitroestireno B a través de la reacción Knoevenagel.	107
Esquema 26. Mecanismo de reacción propuesto para la síntesis de los β -nitroestirenos empleando ETAM/SiO ₂ como catalizador.	107
Esquema 27. Síntesis de espirooxindolo-1'-nitropirrolizidinas 6a y 6a' empleando etanol como disolvente a 90°C.	111
Esquema 28. Posibles intermediarios 17 y 17' , generados previamente a la formación de los iluros de azometino a partir de la isatina 4a y la L-prolina 5a .	114
Esquema 29. Formación del iluro en forma de <i>S</i> - 18 y el iluro en forma de <i>W</i> - 18' y sus posibles cicloadductos tras su reacción con el β -nitroestireno 3a .	115
Esquema 30. Posibles estados de transición, de acuerdo a la aproximación del β -nitroestireno 3a al iluro 17 , para la reacción 1,3-dipolar estereoselectiva. IE = impedimento estérico, RE = repulsión electrónica.	116
Esquema 31. Reacción de cicloaddición 1,3-dipolar entre los β -nitroestirenos 3a-c , isatina 4a , y la L-prolina 5a empleando etanol como disolvente a 90 °C.	117
Esquema 32. Posibles interacciones, puentes de hidrogeno y electroestáticas, entre el β -nitroestireno 3a y el iluro de azometino 17 y su influencia sobre la regioselectividad de la cicloaddición 1,3-dipolar.	118
Esquema 33. Reacción de cicloaddición 1,3-dipolar entre los β -nitroestirenos 3a-c , <i>N</i> -metilisatina 4b , y la L-prolina 5a empleando etanol como disolvente a 90 °C.	119

Esquema 34. Síntesis regio- y estereoselectiva de espirooxindolo 1'-nitropirrolizidinas 6a-6t empleando agua y carbonato de propenilo como medio de reacción.	124
Esquema 35. Condensación entre la isatina 4a y la 4-metilnilina 7b catalizada por ácido acético.	137
Esquema 36. Ciclocondensación entre el intermediario 19 y el ácido mercaptoacético 8 .	137
Esquema 37. Reacción de Knoevenagel entre la espirooxindolo-tiazolidinona 9b y el benzaldehído 10 promovida por <i>tert</i> -butóxido de potasio bajo atmosfera inerte.	140
Esquema 38. Mecanismo de la reacción Knoevenagel entre la espirooxindolo-tiazolidinona 9b y el benzaldehído 10 promovida por <i>tert</i> -butóxido de potasio bajo atmosfera inerte.	142
Esquema 39. Interacción propuesta entre el ácido cinámico y el ácido bórico.	147
Esquema 40. Mecanismo de reacción propuesto para la formación de las cinamamidas.	148
Esquema 41. Reacción entre la <i>N</i> -bencil cinnamamida y POCl ₃ . Síntesis de cinamalonitrilo 28 .	154
Esquema 42. Mecanismo de reacción entre la cinnámamida 14a y POCl ₃ . Síntesis de cinamalonitrilo 28 .	155
Esquema 43. Reacción Bischler-Napieralski entre la <i>N</i> -fenil cinnamamida y POCl ₃ .	156
Esquema 44. Posible ruta de fragmentación de la 3,4-dihidro-1-estirilisoquinolina.	159
Esquema 45. Reacción Bischler-Napieralski entre la <i>N</i> -fenil cinnamamida 14g y POCl ₃ asistida por radiación de microondas.	159

LISTA DE TABLAS

	Pag.
Tabla 1. Propiedades físicas, espectroscópicas y espectrométricas de los β -nitroestirenos preparados.	109
Tabla 2. Regioselectividad de la cicloadición 1,3-dipolar empleando los β -nitroestirenos 3a-c .	117
Tabla 3. Regioselectividad de cicloadición 1,3-dipolar empleando la <i>N</i> -metilisatina 4b .	119
Tabla 4. Criterios de reacción para la selección del mejor método de síntesis.	123
Tabla 5. Propiedades físicas y espectroscópicas de las espirooxindolo-1'-nitropirrolizidinas 2'-fenil sustituidas sintetizadas.	126
Tabla 6. Propiedades físicas, espectroscópicas y espectrométricas de los productos 9a-9c .	138
Tabla 7. Criterios de reacción para la selección del mejor método de síntesis.	140
Tabla 8. Propiedades físicas y espectroscópicas de los productos 11a-11c sintetizados.	142
Tabla 9. Propiedades físicas y espectroscópicas de las <i>N</i> -bencil 14a-f y <i>N</i> -feniletil 14g-v cinamamidas sintetizadas.	148
Tabla 10. Criterios de reacción empleados en el estudio de la reacción Bischler-Napieralski empleando la <i>N</i> -feniletil cinnamamida 14g .	157

LISTA DE ANEXOS

	Pag.
Anexo I. Espectros relacionados con el compuesto 3a .	176
Anexo I-A. Espectro infrarrojo del 3,4,5-trimetoxifenil- β -nitroestireno 3a .	176
Anexo I-B. Fragmentograma del 3,4,5-trimetoxifenil- β -nitroestireno 3a .	176
Anexo II. Espectros relacionados con el compuesto 3b .	177
Anexo II-A. Espectro infrarrojo 3,4-dimetoxifenil- β -nitroestireno 3b .	177
Anexo II-B. Fragmentograma del 3,4-dimetoxifenil- β -nitroestireno 3b .	177
Anexo III. Espectros relacionados con el compuesto 3c .	178
Anexo III-A. Espectro infrarrojo del 3,4-metilenedioxifenil- β -nitroestireno 3c .	178
Anexo III-B. Fragmentograma del 3,4-metilenedioxifenil- β -nitroestireno 3c .	178
Anexo IV. Espectros relacionados con el compuesto 6a .	180
Anexo IV-A. Espectro infrarrojo de la 2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6a .	180
Anexo IV-B. Espectro de ^1H RMN de la 2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6a .	181
Anexo IV-C. Espectro de ^{13}C RMN de la 2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6a .	181
Anexo IV-D. Espectro de DEPT-135 de la 2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6a .	182
Anexo V. Espectros relacionados con el compuesto 6b .	183
Anexo V-A. Espectro infrarrojo de la 2'-(3,4-Dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6b .	183
Anexo V-B. Espectro de ^1H RMN de la 2'-(3,4-Dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6b .	184
Anexo V-C. Espectro de ^{13}C RMN de la 2'-(3,4-Dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6b .	184
Anexo V-D. Espectro de DEPT 135 de la 2'-(3,4-Dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6b .	185
Anexo V-E. Espectro COSY de la 2'-(3,4-Dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6b .	185
Anexo V-F. Espectro HSQC de la 2'-(3,4-Dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6b .	186
Anexo V-G. Espectro HMBC de la 2'-(3,4-Dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6b .	186

Anexo VI. Espectros relacionados con el compuesto 6c .	187
Anexo VI-A. Espectro infrarrojo de la 2'-(3,4-Metilenedioxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6c .	187
Anexo VI-B. Espectro de ¹ H RMN de la 2'-(3,4-Metilenedioxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6c .	188
Anexo VI-C. Espectro de ¹³ C RMN de la 2'-(3,4-Metilenedioxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6c .	188
Anexo VI-D. Espectro de DEPT de la 2'-(3,4-Metilenedioxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6c .	189
Anexo VII. Espectros relacionados con el compuesto 6d .	190
Anexo VII-A. Espectro infrarrojo de la 1-Metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6d .	190
Anexo VII-B. Espectro de ¹ H RMN de la 1-Metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6d .	191
Anexo VII-C. Espectro de ¹³ C RMN de la 1-Metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6d .	191
Anexo VII-D. Espectro de DEPT-135 de la 1-Metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6d .	192
Anexo VII-E. Espectro COSY de la 1-Metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6d .	192
Anexo VII-F. Espectro HSQC de la 1-Metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6d .	193
Anexo VII-G. Espectro HMBC de la 1-Metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6d .	193
Anexo VIII. Espectros relacionados con el compuesto 6e .	194
Anexo VIII-A. Espectro infrarrojo de la 1-Metil-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6e .	194
Anexo VIII-B. Espectro de ¹ H RMN de la 1-Metil-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6e .	195
Anexo VIII -C. Espectro de ¹³ C RMN de la 1-Metil-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6e .	195
Anexo VIII-D. Espectro de DEPT-135 de la 1-Metil-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6e .	196
Anexo VIII-E. Espectro de COSY de la 1-Metil-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6e .	196
Anexo VIII-F. Espectro de HSQC de la 1-Metil-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6e .	197
Anexo VIII-G. Espectro de HMBC de la 1-Metil-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6e .	197
Anexo IX. Espectros relacionados con el compuesto 6f .	198
Anexo IX-A. Espectro infrarrojo de la 1-Metil-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6f .	198

Anexo IX-B. Espectro de ¹ H RMN de la 1-Metil-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6f .	199
Anexo IX-C. Espectro de ¹³ C RMN de la 1-Metil-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6f .	199
Anexo IX-F. Espectro de DEPT-135 de la 1-Metil-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6f .	200
Anexo X. Espectros relacionados con el compuesto 6g .	201
Anexo X-A. Espectro infrarrojo de la 6'-Hidroxi-1-metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6g .	201
Anexo X-B. Espectro de ¹ H RMN de la 6'-Hidroxi-1-metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6g .	202
Anexo X-C. Espectro de ¹³ C RMN de la 6'-Hidroxi-1-metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6g .	202
Anexo X-D. Espectro de DEPT-135 de la 6'-Hidroxi-1-metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6g .	203
Anexo X-E. Espectro COSY de la 6'-Hidroxi-1-metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6g .	203
Anexo X-F. Espectro HSQC de la 6'-Hidroxi-1-metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6g .	204
Anexo X-G. Espectro HMBC de la 6'-Hidroxi-1-metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6g .	204
Anexo XI. Espectros relacionados con el compuesto 6h .	205
Anexo XI-A. Espectro infrarrojo de la 6'-Hidroxi-1-metil-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6h .	205
Anexo XI-B. Espectro de ¹ H RMN de la 6'-Hidroxi-1-metil-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6h .	206
Anexo XI-C. Espectro de ¹³ C RMN de la 6'-Hidroxi-1-metil-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6h .	206
Anexo XI-D. Espectro DEPT-135 de la 6'-Hidroxi-1-metil-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6h .	207
Anexo XI-E. Espectro COSY de la 6'-Hidroxi-1-metil-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6h .	207
Anexo XI-F. Espectro HSQC de la 6'-Hidroxi-1-metil-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6h .	208
Anexo XI-G. Espectro HMBC de la 6'-Hidroxi-1-metil-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6h .	208
Anexo XII. Espectros relacionados con el compuesto 6i .	209
Anexo XII-A. Espectro infrarrojo de la 6'-Hidroxi-1-metil-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-	209

pirrolizin]-2-ona 6i .	
Anexo XII-B. Espectro de ¹ H RMN de la 6'-Hidroxi-1-metil-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6i .	210
Anexo XII-C. Espectro de ¹³ C RMN de la 6'-Hidroxi-1-metil-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6i .	210
Anexo XII-D. Espectro DEPT-135 de la 6'-Hidroxi-1-metil-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6i .	211
Anexo XII-E. Espectro COSY de la 6'-Hidroxi-1-metil-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6i .	211
Anexo XII-F. Espectro HSQC de la 6'-Hidroxi-1-metil-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6i .	212
Anexo XII-G. Espectro HMBC de la 6'-Hidroxi-1-metil-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6i .	212
Anexo XIII. Espectros relacionados con el compuesto 6j .	213
Anexo XIII-A. Espectro infrarrojo de la 5-Cloro-1-metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6j .	213
Anexo XIII-B. Espectro de ¹ H RMN de la 5-Cloro-1-metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6j .	214
Anexo XIII-C. Espectro de ¹³ C RMN de la 5-Cloro-1-metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6j .	214
Anexo XIII-D. Espectro de DEPT-135 de la 5-Cloro-1-metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6j .	215
Anexo XIV. Espectros relacionados con el compuesto 6k .	216
Anexo XIV-A. Espectro infrarrojo de la 5-Cloro-1-metil-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6k .	216
Anexo XIV-B. Espectro de ¹ H RMN de la 5-Cloro-1-metil-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6k .	217
Anexo XIV-C. Espectro de ¹³ C RMN de la 5-Cloro-1-metil-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6k .	217
Anexo XIV-D. Espectro de DEPT-135 de la 5-Cloro-1-metil-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6k .	218
Anexo XV. Espectros relacionados con el compuesto 6l .	219
Anexo XV-A. Espectro infrarrojo de la 5-Cloro-1-metil-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-	219

pirrolizin]-2-ona 6l .	
Anexo XV-B. Espectro de ¹ H RMN de la 5-Cloro-1-metil-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6l .	220
Anexo XV-C. Espectro de ¹³ C RMN de la 5-Cloro-1-metil-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6l .	220
Anexo XV-D. Espectro de DEPT-135 de la 5-Cloro-1-metil-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6l .	221
Anexo XVI. Espectros relacionados con el compuesto 6m .	222
Anexo XVI-A. Espectro infrarrojo de la 5-Cloro-6'-hidroxi-1-metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6m .	222
Anexo XVI-B. Espectro de ¹ H RMN de la 5-Cloro-6'-hidroxi-1-metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6m .	223
Anexo XVI-C. Espectro de ¹³ C RMN de la 5-Cloro-6'-hidroxi-1-metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6m .	223
Anexo XVI-D. Espectro DEPT-135 de la 5-Cloro-6'-hidroxi-1-metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6m .	224
Anexo XVI-E. Espectro COSY de la 5-Cloro-6'-hidroxi-1-metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6m .	224
Anexo XVI-F. Espectro HSQC de la 5-Cloro-6'-hidroxi-1-metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6m .	225
Anexo XVI-G. Espectro HMBC de la 5-Cloro-6'-hidroxi-1-metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6m .	225
Anexo XVII. Espectros relacionados con el compuesto 6n .	226
Anexo XVII-A. Espectro infrarrojo de la 5-Cloro-1-metil-6'-hidroxi-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6n .	226
Anexo XVII-B. Espectro de ¹ H RMN de la 5-Cloro-1-metil-6'-hidroxi-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6n .	227
Anexo XVII-C. Espectro de ¹³ C RMN de la 5-Cloro-1-metil-6'-hidroxi-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6n .	227
Anexo XVII-D. Espectro DEPT-135 de la 5-Cloro-1-metil-6'-hidroxi-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6n .	228

Anexo XVII-E. Espectro COSY de la 5-Cloro-1-metil-6'-hidroxi-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6n .	228
Anexo XVII-F. Espectro HSQC de la 5-Cloro-1-metil-6'-hidroxi-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6n .	229
Anexo XVII-G. Espectro HMBC de la 5-Cloro-1-metil-6'-hidroxi-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6n .	229
Anexo XVIII. Espectros relacionados con el compuesto 6o .	230
Anexo XVIII-A. Espectro infrarrojo de la 5-Cloro-6'-hidroxi-1-metil-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6o .	230
Anexo XVIII-B. Espectro de ¹ H RMN de la 5-Cloro-6'-hidroxi-1-metil-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6o .	231
Anexo XVIII-C. Espectro de ¹³ C RMN de la 5-Cloro-6'-hidroxi-1-metil-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6o .	231
Anexo XVIII-D. Espectro DEPT-135 de la 5-Cloro-6'-hidroxi-1-metil-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6o .	232
Anexo XIX. Espectros relacionados con el compuesto 6p .	233
Anexo XIX-A. Espectro infrarrojo de la 1-Metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6p .	233
Anexo XIX-B. Espectro de ¹ H RMN de la 1-Metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6p .	234
Anexo XIX-C. Espectro de ¹³ C RMN de la 1-Metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6p .	234
Anexo XIX-D. Espectro DEPT-135 de la 1-Metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6p .	235
Anexo XX. Espectros relacionados con el compuesto 6q .	236
Anexo XX-A. Espectro infrarrojo de la 1-Metil-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6q .	236
Anexo XX-B. Espectro de ¹ H RMN de la 1-Metil-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6q .	237
Anexo XX-C. Espectro de ¹³ C RMN de la 1-Metil-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6q .	237
Anexo XX-D. Espectro DEPT-135 de la 1-Metil-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6q .	238

Anexo XXI. Espectros relacionados con el compuesto 6r .	239
Anexo XXI-A. Espectro infrarrojo de la 1-Metil-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6r .	239
Anexo XXI-B. Espectro de ¹ H RMN de la 1-Metil-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6r .	240
Anexo XXI-C. Espectro de ¹³ C RMN de la 1-Metil-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6r .	240
Anexo XXI-D. Espectro DEPT-135 de la 1-Metil-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6r .	241
 Anexo XXII. Espectros relacionados con el compuesto 6s .	 242
Anexo XXII-A. Espectro infrarrojo de la 1-Metil-6'-hidroxi-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6s .	242
Anexo XXII-B. Espectro de ¹ H RMN de la 1-Metil-6'-hidroxi-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6s .	243
Anexo XXII-C. Espectro de ¹³ C RMN de la 1-Metil-6'-hidroxi-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6s .	243
Anexo XXII-D. Espectro DEPT-135 de la 1-Metil-6'-hidroxi-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6s .	244
Anexo XXII-E. Espectro COSY de la 1-Metil-6'-hidroxi-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6s .	244
Anexo XXII-F. Espectro HSQC de la 1-Metil-6'-hidroxi-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6s .	245
Anexo XXII-G. Espectro HMBC de la 1-Metil-6'-hidroxi-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6s .	245
 Anexo XXIII. Espectros relacionados con el compuesto 6t .	 246
Anexo XXIII-A. Espectro infrarrojo de la 1-Metil-6'-hidroxi-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6t .	246
Anexo XXIII-B. Espectro de ¹ H RMN de la 1-Metil-6'-hidroxi-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6t .	247
Anexo XXIII-C. Espectro de ¹³ C RMN de la 1-Metil-6'-hidroxi-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6t .	247
Anexo XXIII-D. Espectro DEPT-135 de la 1-Metil-6'-hidroxi-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6t .	248
Anexo XXIII-E. Espectro COSY de la 1-Metil-6'-hidroxi-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6t .	248

Anexo XXIII-F. Espectro HSQC de la 1-Metil-6'-hidroxi-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6t .	249
Anexo XXIII-G. Espectro HMBC de la 1-Metil-6'-hidroxi-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona 6t .	249
Anexo XXIV. Espectros relacionados con el compuesto 9a .	251
Anexo XXIV-A. Espectro infrarrojo de la 3'-(4-Cloro)espiro[indolin-3,2'-tiazolidin]2,4'-diona 9a .	251
Anexo XXIV-B. Fragmentograma de la 3'-(4-Cloro)espiro[indolin-3,2'-tiazolidin]2,4'-diona 9a .	251
Anexo XXV. Espectros relacionados con el compuesto 9b .	252
Anexo XXV-A. Espectro infrarrojo de la 3'-(4-Metil)espiro[indolin-3,2'-tiazolidin]2,4'-diona 9b .	252
Anexo XXV-B. Fragmentograma de la 3'-(4-Metil)espiro[indolin-3,2'-tiazolidin]2,4'-diona 9b .	252
Anexo XXVI. Espectros relacionados con el compuesto 9c .	253
Anexo XXVI-A. Espectro infrarrojo de la 3'-(4-Metoxi)espiro[indolin-3,2'-tiazolidin]2,4'-diona 9c .	253
Anexo XXVI-B. Fragmentograma de la 3'-(4-Metoxi)espiro[indolin-3,2'-tiazolidin]2,4'-diona 9c .	253
Anexo XXVII. Espectros relacionados con el compuesto 11a .	255
Anexo XXVII-A. Espectro infrarrojo de la 3'-(4-Clorofenil)-5'-(3,4,5-trimetoxyfenilmetilen)-espiro[indolin-3,2'-tiazolidin]-2,4'-diona 11a .	255
Anexo XXVII-B. Espectro de ¹ H RMN de la 3'-(4-Clorofenil)-5'-(3,4,5-trimetoxyfenilmetilen)-espiro[indolin-3,2'-tiazolidin]-2,4'-diona 11a .	256
Anexo XXVII-C. Espectro de ¹³ C RMN de la 3'-(4-Clorofenil)-5'-(3,4,5-trimetoxyfenilmetilen)-espiro[indolin-3,2'-tiazolidin]-2,4'-diona 11a .	256
Anexo XXVII-D. Espectro DEPT-135 de la 3'-(4-Clorofenil)-5'-(3,4,5-trimetoxyfenilmetilen)-espiro[indolin-3,2'-tiazolidin]-2,4'-diona 11a .	257
Anexo XXVIII. Espectros relacionados con el compuesto 11b .	258
Anexo XXVIII-A. Espectro infrarrojo de la 3'-(4-Metilfenil)-5'-(3,4,5-trimetoxyfenilmetilen)-espiro[indolin-3,2'-tiazolidin]-2,4'-diona 11b .	258
Anexo XXVIII-B. Espectro de ¹ H RMN de la 3'-(4-Metilfenil)-5'-(3,4,5-trimetoxyfenilmetilen)-espiro[indolin-3,2'-tiazolidin]-2,4'-diona 11b .	259
Anexo XXVIII-C. Espectro de ¹³ C RMN de la 3'-(4-Metilfenil)-5'-(3,4,5-trimetoxyfenilmetilen)-espiro[indolin-3,2'-tiazolidin]-2,4'-diona 11b .	259
Anexo XXVIII-D. Espectro DEPT-135 de la 3'-(4-Metilfenil)-5'-(3,4,5-trimetoxyfenilmetilen)-espiro[indolin-3,2'-tiazolidin]-2,4'-diona 11b .	260

Anexo XXIX. Espectros relacionados con el compuesto 11c .	261
Anexo XXIX-A. Espectro infrarrojo de la 3'-(4-Metoxifenil)-5'-(3,4,5-trimetoxyfenilmetilen)-espiro[indolin-3,2'-tiazolidin]-2,4'-diona 11c .	261
Anexo XXIX-B. Espectro de ¹ H RMN de la 3'-(4-Metoxifenil)-5'-(3,4,5-trimetoxyfenilmetilen)-espiro[indolin-3,2'-tiazolidin]-2,4'-diona 11c .	262
Anexo XXIX-C. Espectro de ¹³ C RMN de la 3'-(4-Metoxifenil)-5'-(3,4,5-trimetoxyfenilmetilen)-espiro[indolin-3,2'-tiazolidin]-2,4'-diona 11c .	262
Anexo XXIX-D. Espectro DEPT-135 de la 3'-(4-Metoxifenil)-5'-(3,4,5-trimetoxyfenilmetilen)-espiro[indolin-3,2'-tiazolidin]-2,4'-diona 11c .	263
Anexo XXX. Espectros relacionados con el compuesto 14a .	265
Anexo XXX-A. Espectro infrarrojo de la <i>N</i> -(3,4-Dimetoxibencil)cinnámamida 14a .	265
Anexo XXX-B. Fragmentograma de la <i>N</i> -(3,4-Dimetoxibencil)cinnámamida 14a .	265
Anexo XXX-C. Espectro de ¹ H RMN de la <i>N</i> -(3,4-Dimetoxibencil)cinnámamida 14a .	266
Anexo XXXI. Espectros relacionados con el compuesto 14b .	267
Anexo XXXI-A. Espectro infrarrojo de la <i>N</i> -(3,4,5-Trimetoxibencil)cinnámamida 14b .	267
Anexo XXXI-B. Fragmentograma de la <i>N</i> -(3,4,5-Trimetoxibencil)cinnámamida 14b .	267
Anexo XXXI-C. Espectro de ¹ H RMN de la <i>N</i> -(3,4,5-Trimetoxibencil)cinnámamida 14b .	268
Anexo XXXII. Espectros relacionados con el compuesto 14c .	269
Anexo XXXII-A. Espectro infrarrojo de la <i>N</i> -(3,4-Metilendioxibencil)cinnámamida 14c .	269
Anexo XXXII-B. Fragmentograma de la <i>N</i> -(3,4-Metilendioxibencil)cinnámamida 14c .	269
Anexo XXXII-C. Espectro de ¹ H RMN de la <i>N</i> -(3,4-Metilendioxibencil)cinnámamida 14c .	270
Anexo XXXIII. Espectros relacionados con el compuesto 14g .	271
Anexo XXXIII-A. Espectro infrarrojo de la <i>N</i> -(Feniletíl)cinnámamida 14g .	271
Anexo XXXIII-B. Fragmentograma de la <i>N</i> -(Feniletíl)cinnámamida 14g .	271
Anexo XXXIII-C. Espectro de ¹ H RMN de la <i>N</i> -(Feniletíl)cinnámamida 14g .	272
Anexo XXXIII-D. Espectro de ¹³ C RMN de la <i>N</i> -(Feniletíl)cinnámamida 14g .	272
Anexo XXXIII-E. Espectro DEPT-135 de la <i>N</i> -(Feniletíl)cinnámamida 14g .	273
Anexo XXXIV. Espectros relacionados con el compuesto 14h .	274
Anexo XXXIV-A. Espectro infrarrojo de la <i>N</i> -(Feniletíl)-3,4-metilendioxi-	274

cinamamida 14h .	
Anexo XXXIV-B. Fragmentograma de la <i>N</i> -(Feniletil)-3,4-metilendioxi-cinamamida 14h .	274
Anexo XXXIV-C. Espectro de ¹ H RMN de la <i>N</i> -(Feniletil)-3,4-metilendioxi-cinamamida 14h .	275
Anexo XXXIV-D. Espectro de ¹³ C RMN de la <i>N</i> -(Feniletil)-3,4-metilendioxi-cinamamida 14h .	275
Anexo XXXIV-E. Espectro DEPT-135 de la <i>N</i> -(Feniletil)-3,4-metilendioxi-cinamamida 14h .	276
Anexo XXXV. Espectros relacionados con el compuesto 14i .	277
Anexo XXXV-A. Espectro infrarrojo de la <i>N</i> -(4-Clorofeniletil)cinnámamida 14i .	277
Anexo XXXV-B. Fragmentograma de la <i>N</i> -(4-Clorofeniletil)cinnámamida 14i .	277
Anexo XXXV-C. Espectro de ¹ H RMN de la <i>N</i> -(4-Clorofeniletil)cinnámamida 14i .	278
Anexo XXXV-D. Espectro de ¹³ C RMN de la <i>N</i> -(4-Clorofeniletil)cinnámamida 14i .	278
Anexo XXXV-E. Espectro DEPT-135 de la <i>N</i> -(4-Clorofeniletil)cinnámamida 14i .	279
Anexo XXXVI. Espectros relacionados con el compuesto 14j .	280
Anexo XXXVI-A. Espectro infrarrojo de la <i>N</i> -(4-Clorofeniletil)-3,4-metilendioxi-cinamamida 14j .	280
Anexo XXXVI-B. Fragmentograma de la <i>N</i> -(4-Clorofeniletil)-3,4-metilendioxi-cinamamida 14j .	280
Anexo XXXVI-C. Espectro de ¹ H RMN de la <i>N</i> -(4-Clorofeniletil)-3,4-metilendioxi-cinamamida 14j .	281
Anexo XXXVI-D. Espectro de ¹³ C RMN de la <i>N</i> -(4-Clorofeniletil)-3,4-metilendioxi-cinamamida 14j .	281
Anexo XXXVI-E. Espectro DEPT-135 de la <i>N</i> -(4-Clorofeniletil)-3,4-metilendioxi-cinamamida 14j .	282
Anexo XXXVII. Espectros relacionados con el compuesto 14k .	283
Anexo XXXVII-A. Espectro infrarrojo de la <i>N</i> -(4-Fluorofeniletil)cinnámamida 14k .	283
Anexo XXXVII-B. Fragmentograma de la <i>N</i> -(4-Fluorofeniletil)cinnámamida 14k .	283
Anexo XXXVII-C. Espectro de ¹ H RMN de la <i>N</i> -(4-Fluorofeniletil)cinnámamida 14k .	284
Anexo XXXVII-D. Espectro de ¹³ C RMN de la <i>N</i> -(4-Fluorofeniletil)cinnámamida 14k .	284
Anexo XXXVII-E. Espectro DEPT-135 de la <i>N</i> -(4-Fluorofeniletil)cinnámamida 14k .	285
Anexo XXXVIII. Espectros relacionados con el compuesto 14l .	286
Anexo XXXVIII-A. Espectro infrarrojo de la <i>N</i> -(4-Fluorofeniletil)-3,4-metilendioxi-cinamamida 14l .	286
Anexo XXXVIII-B. Fragmentograma de la <i>N</i> -(4-Fluorofeniletil)-3,4-metilendioxi-	286

cinamamida 14l .	
Anexo XXXVIII-C. Espectro de ¹ H RMN de la <i>N</i> -(4-Fluorofeniletil)-3,4- metilendioxi-cinamamida 14l .	287
Anexo XXXVIII-D. Espectro de ¹³ C RMN de la <i>N</i> -(4-Fluorofeniletil)-3,4- metilendioxi-cinamamida 14l .	287
Anexo XXXVIII-E. Espectro DEPT-135 de la <i>N</i> -(4-Fluorofeniletil)-3,4- metilendioxi-cinamamida 14l .	288
Anexo XXXIX. Espectros relacionados con el compuesto 14m .	289
Anexo XXXIX-A. Espectro infrarrojo de la <i>N</i> -(2-Metoxifeniletil)cinnámamida 14m .	289
Anexo XXXIX-B. Fragmentograma de la <i>N</i> -(2-Metoxifeniletil)cinnámamida 14m .	289
Anexo XXXIX-C. Espectro de ¹ H RMN de la <i>N</i> -(2-Metoxifeniletil)cinnámamida 14m .	290
Anexo XXXIX-D. Espectro de ¹³ C RMN de la <i>N</i> -(2-Metoxifeniletil)cinnámamida 14m .	290
Anexo XXXIX-E. Espectro DEPT-135 de la <i>N</i> -(2-Metoxifeniletil)cinnámamida 14m .	291
Anexo XL. Espectros relacionados con el compuesto 14n .	292
Anexo XL-A. Espectro infrarrojo de la <i>N</i> -(2-Metoxifeniletil)-3,4-metilendioxi- cinamamida 14n .	292
Anexo XL-B. Fragmentograma de la <i>N</i> -(2-Metoxifeniletil)-3,4-metilendioxi- cinamamida 14n .	292
Anexo XL-C. Espectro de ¹ H RMN de la <i>N</i> -(2-Metoxifeniletil)-3,4-metilendioxi- cinamamida 14n .	293
Anexo XL-D. Espectro de ¹³ C RMN de la <i>N</i> -(2-Metoxifeniletil)-3,4-metilendioxi- cinamamida 14n .	293
Anexo XL-E. Espectro DEPT-135 de la <i>N</i> -(2-Metoxifeniletil)-3,4-metilendioxi- cinamamida 14n .	294
Anexo XLI. Espectros relacionados con el compuesto 14o .	295
Anexo XLI-A. Espectro infrarrojo de la <i>N</i> -(4-Metoxifeniletil)cinnámamida 14o .	295
Anexo XLI-B. Fragmentograma de la <i>N</i> -(4-Metoxifeniletil)cinnámamida 14o .	295
Anexo XLI-C. Espectro de ¹ H RMN de la <i>N</i> -(4-Metoxifeniletil)cinnámamida 14o .	296
Anexo XLI-D. Espectro de ¹³ C RMN de la <i>N</i> -(4-Metoxifeniletil)cinnámamida 14o .	296
Anexo XLI-E. Espectro DEPT-135 de la <i>N</i> -(4-Metoxifeniletil)cinnámamida 14o .	297
Anexo XLII. Espectros relacionados con el compuesto 14p .	298
Anexo XLII-A. Espectro infrarrojo de la <i>N</i> -(4-Metoxifeniletil)-3,4-metilendioxi- cinamamida 14p .	298
Anexo XLII-B. Fragmentograma de la <i>N</i> -(4-Metoxifeniletil)-3,4-metilendioxi- cinamamida 14p .	298
Anexo XLII-C. Espectro de ¹ H RMN de la <i>N</i> -(4-Metoxifeniletil)-3,4-metilendioxi- cinamamida 14p .	299

Anexo XLII-D. Espectro de ^{13}C RMN de la <i>N</i> -(4-Metoxifeniletil)-3,4-metilendioxi-cinamamida 14p .	299
Anexo XLII-E. Espectro DEPT-135 de la <i>N</i> -(4-Metoxifeniletil)-3,4-metilendioxi-cinamamida 14p .	300
Anexo XLIII. Espectros relacionados con el compuesto 14q .	301
Anexo XLIII-A. Espectro infrarrojo de la <i>N</i> -(3,4-Dimetoxifeniletil)cinnámamida 14q .	301
Anexo XLIII-B. Fragmentograma de la <i>N</i> -(3,4-Dimetoxifeniletil)cinnámamida 14q .	301
Anexo XLIII-C. Espectro de ^1H RMN de la <i>N</i> -(3,4-Dimetoxifeniletil)cinnámamida 14q .	302
Anexo XLIII-D. Espectro de ^{13}C RMN de la <i>N</i> -(3,4-Dimetoxifeniletil)cinnámamida 14q .	302
Anexo XLIII-E. Espectro DEPT-135 de la <i>N</i> -(3,4-Dimetoxifeniletil)cinnámamida 14q .	303
Anexo XLIV. Espectros relacionados con el compuesto 14r .	304
Anexo XLIV-A. Espectro infrarrojo de la <i>N</i> -(3,4-dimetoxifeniletil)-3,4-metilendioxi-cinamamida 14r .	304
Anexo XLIV-B. Fragmentograma de la <i>N</i> -(3,4-dimetoxifeniletil)-3,4-metilendioxi-cinamamida 14r .	304
Anexo XLIV-C. Espectro de ^1H RMN de la <i>N</i> -(3,4-dimetoxifeniletil)-3,4-metilendioxi-cinamamida 14r .	305
Anexo XLIV-D. Espectro de ^{13}C RMN de la <i>N</i> -(3,4-dimetoxifeniletil)-3,4-metilendioxi-cinamamida 14r .	305
Anexo XLIV-E. Espectro DEPT-135 de la <i>N</i> -(3,4-dimetoxifeniletil)-3,4-metilendioxi-cinamamida 14r .	306
Anexo XLV. Espectros relacionados con el compuesto 14s .	307
Anexo XLV-A. Espectro infrarrojo de la <i>N</i> -(2-(Piridin-2-il)etil)cinnámamida 14s .	307
Anexo XLV-B. Fragmentograma de la <i>N</i> -(2-(Piridin-2-il)etil)cinnámamida 14s .	307
Anexo XLV-C. Espectro de ^1H RMN de la <i>N</i> -(2-(Piridin-2-il)etil)cinnámamida 14s .	308
Anexo XLV-D. Espectro de ^{13}C RMN de la <i>N</i> -(2-(Piridin-2-il)etil)cinnámamida 14s .	308
Anexo XLV-E. Espectro DEPT-135 de la <i>N</i> -(2-(Piridin-2-il)etil)cinnámamida 14s .	309
Anexo XLVI. Espectros relacionados con el compuesto 14t .	310
Anexo XLVI-A. Espectro infrarrojo de la <i>N</i> -(2-(Piridin-2-il)etil)-3,4-metilendioxi-cinamamida 14t .	310
Anexo XLVI-B. Fragmentograma de la <i>N</i> -(2-(Piridin-2-il)etil)-3,4-metilendioxi-cinamamida 14t .	310
Anexo XLVI-C. Espectro de ^1H RMN de la <i>N</i> -(2-(Piridin-2-il)etil)-3,4-	311

metilendioxi-cinamamida 14t .	
Anexo XLVI-D. Espectro de ¹³ C RMN de la <i>N</i> -(2-(Piridin-2-il)etil)-3,4-metilendioxi-cinamamida 14t .	311
Anexo XLVI-E. Espectro DEPT-135 de la <i>N</i> -(2-(Piridin-2-il)etil)-3,4-metilendioxi-cinamamida 14t .	312
Anexo XLVII. Espectros relacionados con el compuesto 14u .	313
Anexo XLVII-A. Espectro infrarrojo de la <i>N</i> -(2-(Indol-3-il)etil)cinnámamida 14u .	313
Anexo XLVII-B. Fragmentograma de la <i>N</i> -(2-(Indol-3-il)etil)cinnámamida 14u .	313
Anexo XLVII-C. Espectro de ¹ H RMN de la <i>N</i> -(2-(Indol-3-il)etil)cinnámamida 14u .	314
Anexo XLVII-D. Espectro de ¹³ C RMN de la <i>N</i> -(2-(Indol-3-il)etil)cinnámamida 14u .	314
Anexo XLVII-E. Espectro DEPT-135 de la <i>N</i> -(2-(Indol-3-il)etil)cinnámamida 14u .	315
Anexo XLVIII. Espectros relacionados con el compuesto 14v .	316
Anexo XLVIII-A. Espectro infrarrojo de la <i>N</i> -(2-(Indol-3-il)etil)-3,4-metilendioxi-cinnámamida 14v .	316
Anexo XLVIII-B. Fragmentograma de la <i>N</i> -(2-(Indol-3-il)etil)-3,4-metilendioxi-cinnámamida 14v .	316
Anexo XLVIII-C. Espectro de ¹ H RMN de la <i>N</i> -(2-(Indol-3-il)etil)-3,4-metilendioxi-cinnámamida 14v .	317
Anexo XLVIII-D. Espectro de ¹³ C RMN de la <i>N</i> -(2-(Indol-3-il)etil)-3,4-metilendioxi-cinnámamida 14v .	317
Anexo XLVIII-E. Espectro DEPT-135 de la <i>N</i> -(2-(Indol-3-il)etil)-3,4-metilendioxi-cinnámamida 14v .	318

LISTA DE ABREVIATURAS

mg:	Miligramo.
Kg:	Kilogramo.
KBar:	Kilobar.
°C:	Grados Celsius.
Et₃N:	Trietilamina.
PhCH₃:	Tolueno.
h:	Horas.
pH:	Potencial de hidrógeno.
IHA:	Transeferencia intramolecular de hidrógeno.
atm:	Atmósfera.
t.a.:	Temperatura ambiente.
MW:	Microondas.
CCF:	Cromatografía en capa fina
p.f.:	Punto de fusión.
IR:	Espectroscopia Infrarroja.
CG-MS:	Cromatografía de Gases acoplada a Espectrometría de Masas
EM:	Espectrometría de Masas
R_f:	Factor de retención.
v:	Vibración.
IE:	Impacto de electrones.
P.M.:	Peso molecular.
Ar:	Arilo.
Ph:	Fenilo.
t_R:	Tiempo de retención.
¹H RMN:	Resonancia Magnética Nuclear de protón.

^{13}C RMN:	Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13.
δ:	Desplazamiento químico.
s:	Singulete.
d:	Doblete.
dd:	Doblete doblete.
m:	Multiplete.
dt:	Doblete triplete.
br.s.	Brand signal.
DEPT-135:	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer.
COSY:	Correlated Spectroscopy H-H.
HSQC:	Heteronuclear Single Quantum Coherence.
HMBC:	Heteronuclear Multiple Bond Correlation.
Hz:	Hertz.
<i>J</i>:	Constante de acoplamiento.
mL:	Mililitros.
m/z:	Relación masa carga.
g	Gramos
mmol:	Milimoles.
eV:	Electronvoltios.
M^{\oplus}:	Ión molecular.
PEG:	Polietilenglicol.
ppm:	Partes por millón.
cm^{-1}:	Número de onda.
CP:	Carbonato de propenilo
u.s.:	Ultrasonido

TITULO: SÍNTESIS DE ESPIRO[OXOINDOLO-1'-NITROPIRROLIZIDINAS] 2'-TRIMETOXIFENIL SUSTITUIDAS A TRAVÉS DE UNA CICLOADICIÓN DIPOLAR [3+2] Y ESTUDIO DE LA REACCIÓN BISCHLER-NAPIERALSKI EN LA PREPARACIÓN DE 3,4-DIHIDRO-1-ESTIRILISOQUINOLINAS COMO POSIBLES AGENTES ANTITUMORALES[†]

AUTOR: CARLOS EDUARDO PUERTO GALVIS^{††}

PALABRAS CLAVE: Cicloadición dipolar [3+2], Espirooxoindoles, Pirrolizidinas, Combretastatina A4, Cinnamamidas, Reacción Bischler-Napieralski.

CONTENIDO:

En la actualidad, el diseño de nuevas estrategias de síntesis que permitan potencializar los efectos biológicos de los fármacos conocidos, se centra en la preparación de *híbridos moleculares* como estructuras complejas donde se encuentran condensados los principales farmacoforos de compuestos empleados en el tratamiento de patologías inducidas por hongos, virus, bacterias y células cancerígenas.

Nuestro laboratorio, en su interés por acceder a nuevos sistemas heterocíclicos ha profundizado en el desarrollo de cicloadición [3+2] dipolar haciendo uso de iluros de azometino, generados *in situ* tras la condensación de derivados de la isatina y la L-prolina, y dipolarofilos pobres como los β -nitroestirenos bajo condiciones de química verde, logrando así sintetizar híbridos moleculares con los fragmentos: pirrolizidina, isatina y combrestatina A4.

Adicionalmente otra familia de híbridos moleculares fue preparada con los fragmentos espirooxoindólico y 3,4,5-trimetoxifenilo de la combrestatina A4. Estos compuestos fueron sintetizados a través de una reacción de condensación entre espirooxoindolo-tiazolidinonas y 3,4,5-trimetoxibenzaldehído, para lo cual las respectivas tiazolidinonas fueron obtenidas a partir de diversas anilinas, isatina y ácido mercaptoacético mediante protocolos ya descritos en nuestro laboratorio, obteniendo estos intermediarios y productos finales en excelentes rendimientos.

Finalmente se preparó una serie de *N*-bencil y *N*-feniletil cinnamamidas empleando ácido bórico como catalizador. En total se obtuvieron 22 cinnamamidas las cuales fueron empleadas como precursores de la reacción Bischler-Napieralski, encontrando que las *N*-bencil cinnamamidas generaban el respectivo cinnamoil nitrilo, mientras que las *N*-feniletil cinnamamidas no generaron los productos de interés. Sin embargo, mediante rutas que representan un novedoso protocolo para la construcción de nuevos híbridos moleculares bajo condiciones de química verde, en tiempos cortos de reacción, con excelente selectividad y rendimiento; se logro sintetizar diversas familias de compuestos durante este proyecto.

[†] Trabajo de Grado.

^{††} Facultad de Ciencias, Escuela de Química. *Vladimir V. Kouznetsov, Ph.D., DSc.*

TITLE: SYNTHESIS OF 2'-TRIMETHOXYPHENYL SUBSTITUTED SPIRO[OXOINDOLE-1'-NITROPYRROLIZIDINES] VIA 1,3-DIPOLAR AND STUDY OF THE BISCHLER-NAPIERALSKI REACTION IN THE PREPARATION OF 3,4-DIHYDRO-1-STYRILISOQUINOLINES AS POSSIBLE ANTITUMOR AGENTS[†]

AUTHOR: CARLOS EDUARDO PUERTO GALVIS^{††}

KEYWORDS: Dipolar cycloaddition, spirooxindoles, Pyrrolizidines, Combretastatin A4, Cinnamamides, Bischler-Napielarski reaction.

CONTENT:

Nowdays, the design of new synthetic strategies, that allows the increase of the pharmacological effects of the known drugs, is focussed in the preparation of molecular hybrids as structurally more complex molecules having the main pharmacophoric moieties of the compounds used in the treatment of pathologies induced by fungi, virus, bacteria and cancer cells.

Our laboratory, within the interest for access to new heterocyclic systems, has encourage our efforts in the development of the 1,3-dipolar cycloaddition using the azomethine ylides, generated *in situ* after the condensation of isatin and L-proline derivatives, with poor dipolarophiles like the β -nitrostyrenes under green conditions, in that order we synthetized a new molecular hybrids with the moieties of the pyrrolizidine, isatin, and combretastin A4.

Additionally another family of molecular hybrids was prepared with the spirooxindolic moiety and the 3,4,5-trimethoxyphenyl fragmenti of the combretastatina A4. These compounds were synthetized through a condensation reaction between the spirooxindole-thiazolidinones and the 3,4,5-trimethoxybenzaldehyde, to which the respective thiazolidinones were obtained from diverse anilines, isatin and thioglycolic acid through protocolos already described by our laboratory in order to obtain these intermediaries and final products in excellent yields.

Finally, we prepared *N*-bencil and *N*-phenylethyl cinnamamides using boric acid as a catalyst. In total a 22-series of cinnamamides were obtained to be useas a precursors of the Bishler-Napielarski reaction, finding that the *N*-bencil cinnamamides generated the respective cinnamoyl nitrile, while the *N*-phenylethyl cinnamamides did not afford the product of interest. However, with synthetic routes that represented a novel protocol for the construction of new molecular hybrids under green chemistry conditions, in short reaction times, with excellent selectivity and yield; we could synthetized diverse family of compounds during this project.

[†] Work of Grade

^{††} Faculty of Sciences, School of Chemistry. *Vladimir V. Kouznetsov, Ph.D., DSc.*

INTRODUCCIÓN

Durante las últimas décadas, la resistencia y mutaciones de bacterias, virus y células malignas han provocado que los tratamientos desarrollados, para tratar muchas de las enfermedades conocidas, no sean del todo efectivos; adicionalmente, el surgimiento de nuevas patologías ha disminuido la calidad de vida de la raza humana a niveles alarmantes. Este hecho sugiere que aquellos tratamientos eficientes y beneficiosos, que acompañaron la evolución del hombre y el desarrollo de la civilización que hoy en día conocemos, no sean suficientes para afrontar los retos, contemporáneos y futuros, los cuales definirán la supervivencia de nuestra sociedad en este mundo durante las próximas décadas.

Hoy en día la naturaleza, lejos de ser ese recurso que en un tiempo permitió el estudio y la práctica de la medicina, debería ser el centro de atención del mundo para promover su preservación y protección contra nuestra imponente globalización y urbanización. Siendo la química, y en especial la química orgánica, una de las ciencias que más se ha desarrollado gracias a los recursos naturales gracias al aislamiento, caracterización y síntesis de un sin número de metabolitos secundarios.

El desarrollo de tratamientos contra enfermedades inducidas por nuestro estilo de vida, por nuestras costumbres, por nuestro hábitat y aquellas adquiridas genéticamente, ha estado estrechamente relacionado con la síntesis de compuestos bioactivos a partir del conocimiento que se tiene de los productos metabolizados por las plantas. Encontrando el compromiso conjunto de la química orgánica y la química medicinal para aumentar la calidad y la expectativa de vida de los seres humanos.

La enfermedad del cáncer, patología que motivó la planeación y desarrollo de esta investigación, es la responsable de más 100 mil muertes al año en Colombia y debido a los distintos tipos de cáncer, en la actualidad existen pocas alternativas para enfrentar esta enfermedad. Sin embargo, se ha reportado que es posible que más del 80 % de las muertes reportadas puedan ser evitadas con la prevención y un buen tratamiento.

Productos naturales como la combretastatina A-4 y la papaverina, moléculas de referencia con propiedades citotóxicas útiles en el desarrollo de nuevos agentes anticancerígenos, resultan ser modelos estructurales ideales gracias a su selectividad para la inhibición de la polimerización de tubulina. Actualmente, muchos de fármacos anticancerígenos se han diseñado para interrumpir la mitosis inhibiendo la formación de protofilamentos (unidades protéicas) de los microtúbulos que son encargados de darle sostén a las nuevas células; este enfoque ha atraído la atención de la comunidad científica durante los últimos años y, en

nuestro caso, no es la excepción, ya que la gran variedad de cambios y adaptaciones fenotípicas de las células tumorales y a la inminente invasión de los tejidos vecinos a través del torrente sanguíneo o linfático (metástasis) son factores que reducen la eficacia de los tratamientos actuales debido a la naturaleza de estas células dañinas.

El Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular motivado en su visión y objetivos, se propuso ampliar sus líneas de investigación hacia el diseño, síntesis y prospección biológica de tres nuevas series de compuestos; para las dos primeras librerías de compuestos se utilizó el principio de hibridación molecular, generando quimiotecas de moléculas heterocíclicas, donde los fragmentos indolin-2-ona y 3,4,5-trimetoxifenilo fueron incluidos en los compuestos obtenidos a través del desarrollo de metodologías basadas en los principios de la química verde.

Estudiando las condiciones óptimas de reacción que favorecieron la formación de los productos de interés, se encontró que para la síntesis de las respectivas 2'-(fenil)-1'-nitrohexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-onas era necesario emplear agua como disolvente y que, dependiendo de las características estructurales de los sustratos de partida, se podía controlar la regio- y estereoselectividad de la reacción. Por otro lado, durante la preparación de las espirooxindolo-tiazolidinonas 5'-(3,4,5-trimetoxifenilmetileno) sustituidas se establecieron las condiciones atmosféricas, así como la fuerza de la base (*t*-BuOK), que promovieran la reacción en buenos rendimientos.

Adicionalmente, se preparó una nueva serie de *N*-bencil y *N*-ariletil cinamamidas por medio de la reacción de condensación entre diversos ácidos cinámicos y varias aminas empleando ácido bórico como promotor. Tras preparar esta librería de amidas, se estudió su comportamiento y se intentó construir nuevos sistemas heterocíclicos nitrogenados con el fragmento farmacofórico 3,4-dimetoxifenil de la papaverina. Sin embargo, debido a su naturaleza y a la baja reactividad de estos compuestos frente a las condiciones de reacción reportadas en la literatura, todos los esfuerzos sintéticos para acceder a los sistemas isoindólico e isoquinolinico resultaron negativos.

A pesar de eso, nuestro laboratorio, aun comprometido con los problemas actuales de la química orgánica y la química medicinal, muestra los resultados obtenidos durante este trabajo de investigación, introduciendo un nuevas estrategias para la preparación de nuevas moléculas heterocíclicas nitrogenadas, además de recolectar la información necesaria que podría ser la base de una nueva línea de investigación para los próximos años.

Esta investigación contó con el financiamiento de Colciencias a través del proyecto titulado “Evaluación de la citotoxicidad en células tumorales y actividad antiherpética in vitro de nuevas moléculas-híbridas de la combretastatina A4” (número RC-3662011) y a la fecha se han publicado los resultados obtenidos, a nivel sintético, en un capítulo de un libro, cuatro artículos en revistas indexadas por Colciencias y se han divulgado los resultados obtenidos en cuatro congresos nacionales e internacionales, donde en uno de ellos, el presente trabajo de investigación fue reconocido por la Asociación Colombiana de Farmacología:

1. Kouznetsov, V.V. Puerto Galvis, C.E.; Vargas Méndez, L.Y.; Meléndez Gómez, C.M. Simple Preparation of New Potential Bioactive Nitrogen-Containing Molecules and Their Spectroscopy Analysis. *Chromatography and its Applications*. **2012**, Editado por Sasikumar Dhanarasu. Editorial InTech, Capítulo 5, 87-109.
2. Puerto Galvis, C.E.; Hernandez Barajas, J.G.; Kouznetsov, V.V. Yb(OTf)₃-Catalyzed Bromination Reactions of Natural Product-like N-Benzyl Cinnamamides: A Facile Route to Diverse N-Substituted Amides of Pharmacological Interest. *Curr. Org. Chem.*, **2013**, *17*, 1545-1554.
3. Puerto Galvis, C.E.; Kouznetsov, V.V. Regio- and stereoselective synthesis of spirooxindole 1'-nitro pyrrolizidines with five concurrent stereocenters under aqueous media and their bioprospection using the zebrafish (*Danio rerio*) embryo model. *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 7372-7386.
4. Puerto Galvis, C.E.; Kouznetsov, V.V. Modelos del pez cebra y moléculas heterocíclicas actualidades y futuro. *Actual. Biol.*, **2012**, *34*, 17-18.
5. Correa Royero, J.; Puerto Galvis, C.E.; Kouznetsov, V.V.; Rojas Lopez, M., Betancurt Galvis, L. Actividad citotóxica de híbridos de la Combretastatina A4. *Actual. Biol.*, **2012**, *34*, 20.

Finalmente, los resultados restantes a nivel sintético y biológico también fueron divulgados en distintos congresos nacionales e internacionales:

1. Puerto Galvis C.E., Kouznetsov V.V. “Modelo de pez cebra y pequeñas moléculas heterocíclicas: actualidades y futuro. I Simposio Nuevos Fármacos y Nuevas Metodologías de Descubrimiento y Desarrollo, Febrero 27-Marzo 1 de 2012.
2. Puerto Galvis C.E., Kouznetsov V.V. “Síntesis de híbridos moleculares con los fragmentos: pirrolizidina, isatina y combretastatina A4 a través de una cicloadición [3+2] entre iluros de azometino y β -nitroestirenos. XVIII Simposio Nacional de Química Orgánica, 13-16 Noviembre de 2011, Poster, libro de abstracts ISBN 978-987-24002-2-4, Pag. 533.

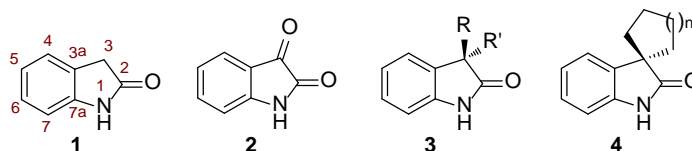
3. Puerto Galvis C.E., Kouznetsov, V.V. “An Efficient Three-Step Synthesis of β -Phenethyl cinnamamides Toward New Biological Active Compounds”. 14th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 1-5 Septiembre de 2011.
4. Puerto Galvis C.E., Kouznetsov, V.V. “El modelo del pez cebra y pequeñas moléculas: un modelo promisorio en los estudios de toxicidad in vivo y los cambios fenotípicos en búsqueda de nuevos y selectivos moduladores genéticos”. XIV Congreso Colombiano de Farmacología y Terapéutica, 15-18 Agosto de 2013.
5. La Asociación Colombiana de Farmacología en el marco del XIV Congreso Colombiano de Farmacología y Terapéutica, otorga el segundo puesto al premio Enrique Nuñez Olarte a trabajos de investigación en el área de farmacología clínica y básica a: Carlos E. Puerto Galvis y Vladimir V. Kouznetsov, por su investigación titulada: “El modelo del pez cebra y pequeñas moléculas: un modelo promisorio en los estudios de toxicidad in vivo y los cambios fenotípicos en búsqueda de nuevos y selectivos moduladores genéticos”.

2. ESTADO DEL ARTE

2.1. El sistema 3,3-espiro-oxoindólico. Origen, importancia biológica y síntesis

Dentro de la gran variedad de moléculas orgánicas, resaltan aquellas sustancias de gran importancia para la biología química y para la química farmacéutica, conocidas como pequeñas moléculas (< 900 g/mol);¹ en este grupo de moléculas los alcaloides indólicos representan una parte importante del estudio de los productos naturales, incluyendo alcaloides con el núcleo oxoindólico **1**, un compuesto heterocíclico en el que se fusiona un anillo de benceno con el anillo de la pirrolidona,² y alcaloides con el núcleo de la isatina **2**, un compuesto natural conocido desde 1841 que se aísla del árbol Taparón (*Couroupita guianensis* Aubl).³ Otros alcaloides indólicos más complejos resultan ser aquellos 3,3-oxoindolo-disustituídos **3** y 3,3'-espiro-oxoindólicos **4**, compuestos de gran importancia para la química orgánica y la química medicinal debido a su abundancia en varios productos naturales de interesante arquitectura molecular (Figura 1).⁴

Figura 1. Diversos compuestos oxoindólicos.



Los derivados oxoindólicos son biosintetizados a partir de la oxidación de compuestos indólicos, los cuales son esenciales y abundantes en la naturaleza, siendo el triptófano **5** el principal precursor, además de este aminoácido, las auxinas **6-8**, un grupo de fitohormonas que funcionan como reguladoras del crecimiento vegetal, también son empleadas por algunas plantas para la preparación de compuestos con el núcleo oxoindólico (Figura 2).⁵

¹ Macielag, M. J. Chemical properties of antibacterials and their uniqueness. En: *Antibiotic Discovery and Development*, Dougherty, T. J.; Pucci, M. J. 2012, Springer, New York, 801-802.

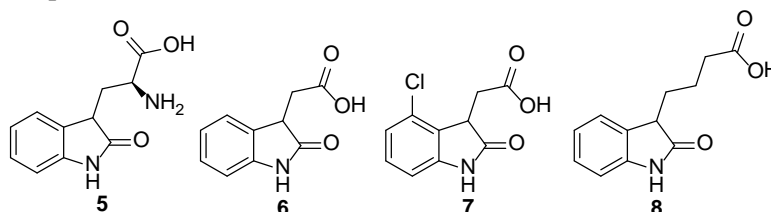
² Hennessy, E. J.; Buchwald, S. L. Synthesis of Substituted Oxindoles from α -Chloroacetanilides via Palladium-Catalyzed C–H Functionalization. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12084-12085.

³ Premanathan, M.; Radhakrishnan, S.; Kulangiappar, K.; Singaravelu, G.; Thirumalaiarasu, V.; Sivakumar, T.; Kathiresan, K. Antioxidant & anticancer activities of isatin (1H-indole-2,3-dione), isolated from the flowers of *Couroupita guianensis* Aubl. *Indian J. Med. Res.* **2012**, *136*, 822-826.

⁴ Dou, X.; Lu, Y. Enantioselective conjugate addition of 3-fluoro-oxindoles to vinyl sulfone: an organocatalytic access to chiral 3-fluoro-3-substituted oxindoles. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 5217-5221.

⁵ Marti, C.; Carreira, E. M. Construction of Spiro[pyrrolidine-3,3'-oxindoles] – Recent Applications to the Synthesis of Oxindole Alkaloids. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2209-2212.

Figura 2. Triptófano **5**, el aminoácido, y las tres auxinas **6-8** con el núcleo indólico precursoras naturales de los compuestos oxoindólicos.



En general, tres tipos de 3,3'-espiro-oxoindóles son reconocidos dependiendo del número de átomos presentes en el anillo heterocíclico unido al sistema oxoindólico. El menos común y el más pequeño de estos sistemas son las espiro- β -lactamas **9** precursoras de las chartelinas, alcaloides presentes en briozoos marinos de la especie *Chartella papyracea* (Figura 3).⁶ Le siguen los derivados espiro-pirrolidínicos, que tal vez sea la familia más conocida y abundante de este tipo de alcaloides, donde se destaca la horsfilina **10**, un agente analgésico aislado de la planta *Horsfieldia superba*,⁷ y los análogos a la espirotriptostatina A **11**, compuestos aislados del hongo *Aspergillus fumigatus* y que se destacan por sus propiedades antimitóticas como inhibidores de la formación de microtúbulos (Figura 3).⁸ Por último, se encuentran los derivados espiro-piperidínicos como la tabernoxidina **12** que se encuentra en la planta de la India *Tabernaemontana alternifolia*, especie de la familia Apocynaceae (Dogbane), y cuyos extractos poseen actividad antifúngica (Figura 3).^{9,10}

⁶ Sato, S.; Shibuya, M.; Kanoh, N.; Iwabuchi, Y. Highly enantioselective intramolecular aza spiroannulation onto indoles using chiral rhodium catalysis: asymmetric entry to the spiro- β -lactam core of chartellines. *Chem. Commun.* **2009**, 6264-6266.

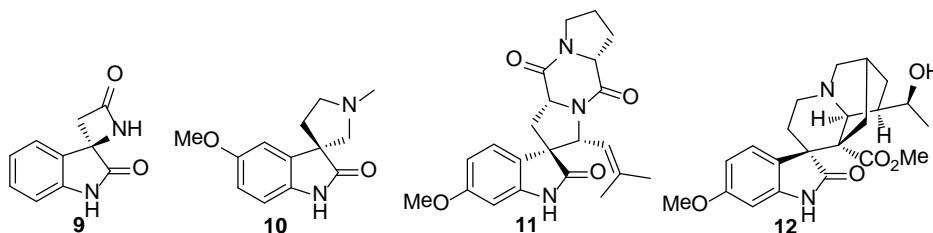
⁷ Lizos, D. E.; Murphy, J. A. Concise synthesis of (\pm)-horsfiline and (\pm)-coerulescine by tandem cyclisation of iodoaryl alkenyl azides. *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, *1*, 117-122.

⁸ Cheng, M. N.; Wang, H.; Gong, L. Z. Asymmetric organocatalytic 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylide to methyl 2-(2-nitrophenyl)acrylate for the synthesis of diastereoisomers of spirotryprostatin A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2418-2421.

⁹ Periyaraja, S.; Shanmugam, P.; Mandal, A. B.; Kumar, T. S.; Ramamurthy, P. Unusual reactivity of 1-aminoanthraquinone in copper catalyzed multicomponent reaction with isatins and aryl alkynes: synthesis and photophysical properties of regioisomeric fluorescent 3-spiroheterocyclic 2-oxindoles. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2891-2899.

¹⁰ Sathishkumar, T.; Baskar, R.; Rajeshkumar, M. *In vitro* antibacterial and antifungal activities of *Tabernaemontana heyneana* Wall. Leaves. *J. Appl. Pharm. Sci.* **2012**, *2*, 107-111.

Figura 3. Sistema 3,3'-espiro-oxoindólico y sus principales derivados naturales.



Los productos presentados en la Figura 3 y sus análogos naturales han inspirado el desarrollo de nuevos compuestos sintéticos con el núcleo 3,3'-espiro-oxoindólico con potente actividad biológica. Durante los últimos años se ha reportado la síntesis de varios derivados espirooxoindólo-pirrolidínicos como el compuesto anticancerígeno **13**, el cual se une a la proteína MDM2 regulando e inhibiendo su interacción con el supresor tumoral p53;¹¹ el derivado **14**, que interfiere con la polimerización de los microtúbulos de células bacterianas lo que afecta su división;¹² y el compuesto **15**, basado en la estructura de las espirotriptostatinas y que en la actualidad se encuentra en ensayos clínicos (Figura 4).¹³ Por su parte, el derivado espirooxoindólo-piperidínico NITD609 **16**, ha demostrado tener una potente actividad al inducir inmunidad en la etapa eritrocítica de infección de la sangre del parásito *Plasmodium falciparum*,¹⁴ mientras que el compuesto espirooxoindólo-tiopirrolizidínico **17** ha mostrado una potente actividad antibacteriana contra *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (Figura 4).¹⁵

¹¹ Ding, K.; Lu, Y.; Nikolovska-Coleska, Z.; Qiu, S.; Ding, Y.; Gao, W.; Stuckey, J.; Krajewski, K.; Roller, P. P.; Tomita, Y.; Parrish, D. A.; Deschamps, J. R.; Wang, S. Structure-based design of potent non-peptide MDM2 inhibitors. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10130-10131.

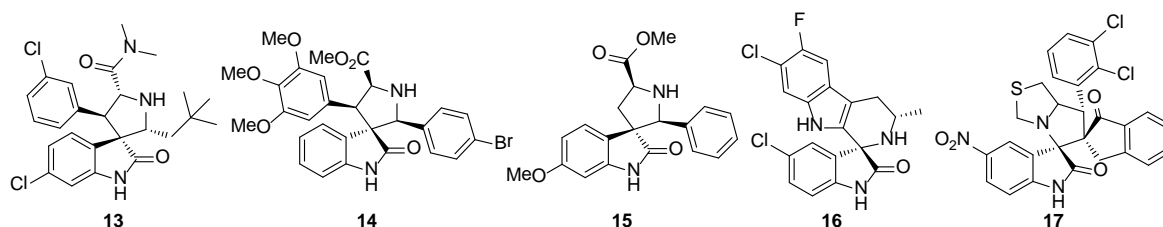
¹² Antonchick, A. P.; Gerding-Reimers, C.; Catarinella, M.; Schürmann, M.; Preut, H.; Ziegler, S.; Rauh, D.; Waldmann, H. Highly enantioselective synthesis and cellular evaluation of spirooxindoles inspired by natural products. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 735-740.

¹³ Coote, S. C.; Quenum, S.; Procter, D. J. Exploiting Sm(II) and Sm(III) in SmI₂-initiated reaction cascades: application in a tag removal-cyclisation approach to spirooxindolescaffolds. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5104-5108.

¹⁴ Rottmann, M.; McNamara, C.; Yeung, B. K.; Lee, M. C.; Zou, B.; Russell, B.; Seitz, P.; Plouffe, D. M.; Dharia, N. V.; Tan, J.; Cohen, S. B.; Spencer, K. R.; González-Páez, G. E.; Lakshminarayana, S. B.; Goh, A.; Suwanarusk, R.; Jegla, T.; Schmitt, E. K.; Beck, H. P.; Brun, R.; Nosten, F.; Renia, L.; Dartois, V.; Keller, T. H.; Fidock, D. A.; Winzeler, E. A.; Diagana, T. T. Spiroindolones, a potent compound class for the treatment of malaria. *Science* **2010**, *329*, 1175-1180.

¹⁵ Prasanna, P.; Balamurugan, K.; Perumal, S.; Yogeewari, S.; Sriram, S. A regio- and stereoselective 1,3-dipolar cycloaddition for the synthesis of novel spiro-pyrrolothiazolyloxindoles and their antitubercular evaluation. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5653-5661.

Figura 4. Moléculas sintéticas con propiedades biológicas con el núcleo 3,3'-espiro-oxindólico.



La compleja arquitectura molecular y el potencial farmacológico de los 3,3'-espiro-oxindóles naturales y sintéticos, ha promovido el desarrollo de numerosas metodologías sintéticas para la preparación de estos derivados, y en particular para la formación del carbono cuaternario C-3, cuya construcción continúa siendo uno de los retos actuales de la química orgánica.¹⁶ Muchas de estas estrategias para la síntesis regio- y enantioselectiva de los 3,3'-espiro-oxindóles se encuentran reportadas en una reciente revisión bibliográfica publicada por Ball-Jones y colaboradores.¹⁷ A continuación se describirán unas de las metodologías para la síntesis del núcleo 3,3'-espiro-oxindólico publicadas durante los dos últimos años.

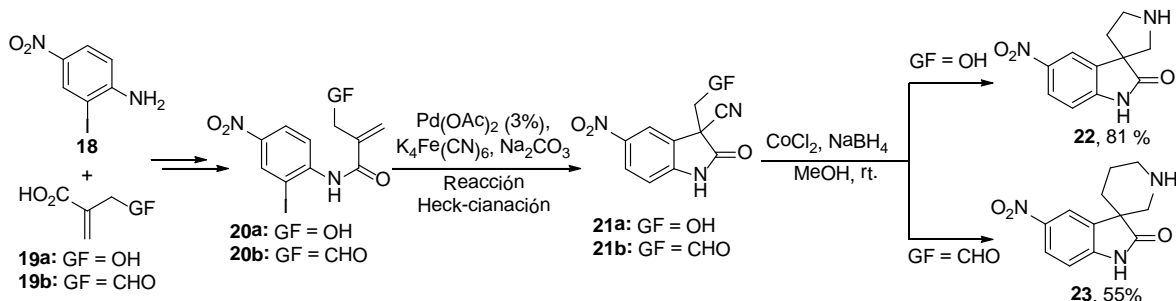
Tomando como materiales de partida, la 4-nitro-2-iodoanilina **18** y los ácidos carboxílicos **19a-b**, se obtuvieron las correspondientes amidas funcionalizadas **20a-b** en una serie de dos pasos, para luego ser sometidas a una reacción de Heck-cianación con $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$ (3 mol %), $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ para generar los espirooxindolo-3,3'-disustituídos **21a-b**, intermediarios clave que después de una desprotección y reducción del grupo ciano, y dependiendo del grupo funcional (GF), promoverá la ciclación intramolecular que dará lugar a la formación del correspondiente anillo de la pirrolidina **22** o piperidina **23** (Esquema 1).¹⁸

¹⁶ Trost, B. M.; Jiang, C. Catalytic enantioselective construction of al-carbon quaternary stereocenters. *Synthesis* **2006**, 369-396.

¹⁷ Ball-Jones, N. R.; Badillo, J. J.; Franz, A. K. Strategies for the enantioselective synthesis of spirooxindoles. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5165-5181.

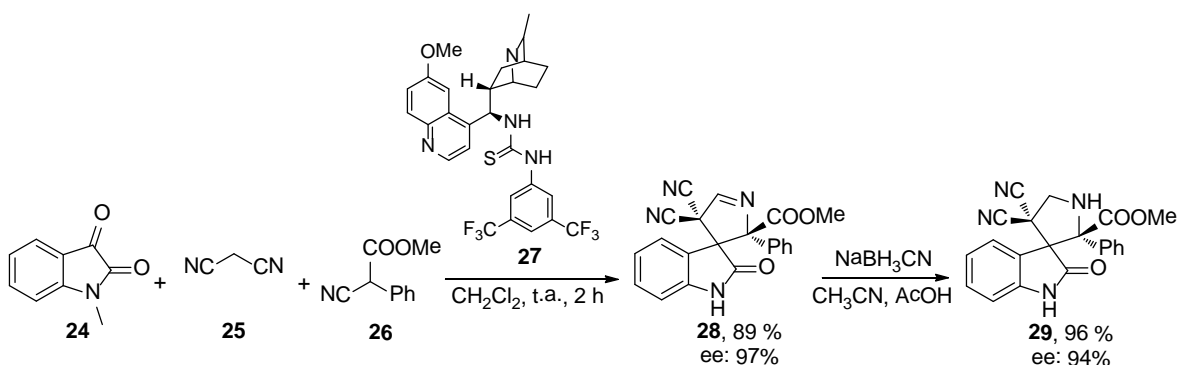
¹⁸ Jaegli, S.; Vors, J.-P.; Neuville, L.; Zhu, J. Palladium-catalyzed domino Heck/cyanation: synthesis of 3-cyanomethyloxindoles and their conversion to spirooxindoles. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8911-8921.

Esquema 1. Síntesis de 3,3'-espiro-oxindóles con los núcleos de la pirrolidína y piperidina empleando una reacción Heck-cianación.



Otra ruta para la preparación de derivados espirooxindólo-pirrolidínicos se basa en la reacción multicomponente entre isatina **24**, malononitrilo **25** e isocianoacetatos **26** catalizada por la tiourea **27** derivada de la quinina. Esta reacción, con una enantioselectividad alta, permitió obtener los correspondientes 3,3'-dihidropirrolidin-espirooxindóles **28**, que tras una reducción con cianoborohidruro de sodio permitió obtener el compuesto de interés **29** en buenos rendimientos (Esquema 2).¹⁹

Esquema 2. Síntesis de 3,3'-espiro-oxindóles con los núcleos de la pirrolidína bajo la catálisis de la tiourea **27** derivada de la quinina.

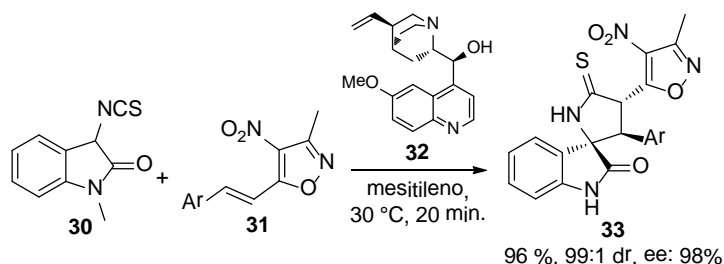


En otro ejemplo en el que se usa la órgano-catálisis, se empleó una reacción de Michael tipo domino entre el 3-isotiocianato oxindolo **30** y el 3-methyl-4-nitro-5-alkenil-isoxazol **31**. Esta estrategia permitió obtener el respectivo 3,3'-tiopirrolidonil espiro oxindolo **33** con tres centros estereogénicos continuos mediante un protocolo en el que se empleó

¹⁹ Wei, W-T.; Chen, C-X.; Lu, R-J.; Wang, J-J.; Zhang, X-J.; Yan, M. Enantioselective synthesis of 3,3'-dihydropyrrol-spirooxindoles via anorganocatalytic three-component reaction. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5245-5252.

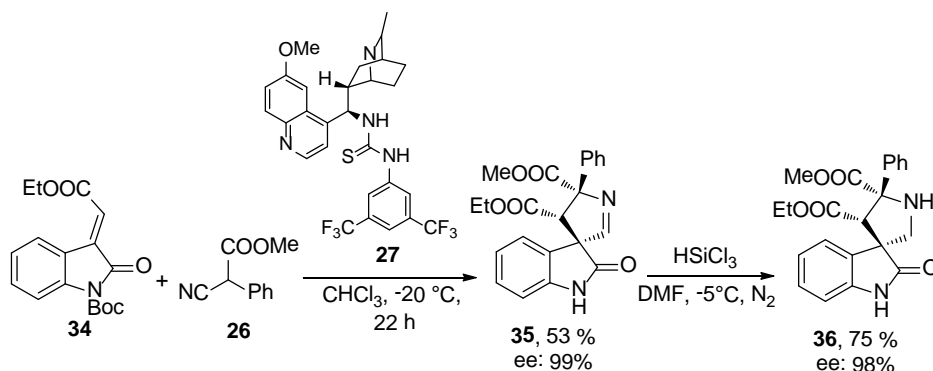
quinina **32** como catalizador (1 mol %) con excelente diastereo- y enantioselectividad (Esquema 3).²⁰

Esquema 3. Síntesis de 3,3'-tiopirrolidonil espiro oxoindolo empleando quinina como catalizador.



Tal vez, la estrategia sintética más utilizada para la preparación del sistema 3,3'-espiro-oxoindólico sea la cicloadición [3+2], como ejemplo, las respectivas metileneindolinonas **34** reaccionan con los isocianoacetatos **26**, nuevamente bajo la catálisis de la tiourea **27** derivada de la quinina. Esta metodología permitió obtener una variedad de compuestos 3,3'-pirrolodínil-espirooxoindólicos **35** con excelentes enantioselectividades, que tras una reducción se obtienen los derivados pirrolidínicos **36** (Esquema 4).²¹

Esquema 4. Síntesis de 3,3'-espiro-oxoindóles con los núcleos de la pirrolidína bajo la catálisis de la tiourea **27** derivada de la quinina.



Finalmente, la cicloadición dipolar [3+2] entre iluros de azometino y dipolarofilos pobres es otra de las estrategias más comunes para la formación del sistema 3,3'-espiro-oxoindólico, ya que permite combinar más de dos sustancias para generar librerías de

²⁰ Liu, X-L.; Han, W-Y.; Zhang, X-M., Yuan, W-C. Highly efficient and stereocontrolled construction of 3,3'-pyrrolidonyl spirooxindoles via organocatalytic domino Michael/cyclization reaction. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1246-1249.

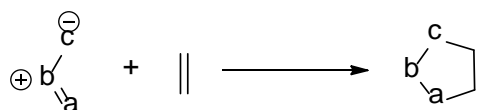
²¹ Wang, L-L.; Bai, J-F.; Peng, L.; Qi, L-W.; Jia, L-N.; Guo, Y-L.; Luo, X-Y.; Xu, X-Y.; Wang, L-X. Organocatalytic stereocontrolled synthesis of 3,3'-pyrrolidinyl spirooxindoles by [3+2] annulation of isocyanooesters with methyleneindolinones. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5175-5177.

compuestos de amplia versatilidad estructural, incluyendo la formación de un carbono espiro en un solo paso. Este protocolo fue elegido para la preparación de los derivados planeados en este trabajo de investigación y a continuación se describirán los aspectos relevantes de esta reacción y su uso a la formación del sistema 3,3'-espirooxindólo 1'-nitropirrolizidinas.

2.2. La cicloadición dipolar [3+2] empleando iluros de azometino. Historia, mecanismo y aspectos generales

Combinar los 4 electrones π de una especie, con tres centros atómicos, y los 2 electrones π de un alqueno para generar un compuesto heterocíclico de cinco miembros en el que dichos compuestos se encuentren unidos a través de un nuevo par de enlaces σ , es el fundamento de la cicloadición dipolar [3+2], (CD-[3+2]). El estudio y aplicaciones de esta poderosa herramienta sintética fue descubierta en 1883 cuando el Profesor Theodor Curtius hizo reaccionar el éster diazoacético con ésteres α,β -insaturados para realizar la primera CD-[3+2]. En el ejemplo más sencillo de este tipo de reacción de cicloadición, interviene un 1,3-dipólo y una olefina sustituida (dipolarofilo), que reaccionan entre sí para formar un ciclopentano conocido como cicloaducto (Esquema 5).

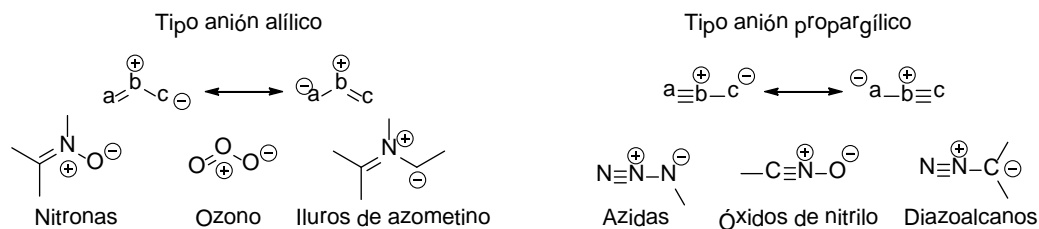
Esquema 5. Reacción de cicloadición dipolar [3+2].



La versatilidad de la CD-[3+2] es evidente cuando se emplean diversos 1,3-dipolos, éstos pueden ser divididos en dos principales grupos: los del tipo anión alílico y los del tipo anión propargílico. Los del tipo anión alílico, como las nitronas, el ozono y los iluros de azometino, se caracterizan por tener 4 electrones distribuidos en tres orbitales p_z paralelos que permiten describir varias estructuras de resonancia. Mientras que los del tipo anión propargílico como los óxidos de nitrilo, las azidas y los diazoalcanos, se caracterizan por ser especies planares con un orbital π extra el cual no está involucrado en la reactividad y estabilidad del dipolo (Figura 5).²²

²² Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry "Part A: Structure and mechanisms"*. 2007, Springer. Charlottesville, pp. 874-882.

Figura 5. Tipos y principales ejemplos de 1,3-dipolos.



En la actualidad el mayor reto de las cicloadiciones dipolares, sin importar que 1,3-dipolo se esté empleando, es el de controlar la estereoquímica del proceso. Poder controlar la regioselectividad, diastereoselectividad y enantioselectividad de las CD-[3+2] se ha logrado empleando los sustratos adecuados o controlando la reacción con complejos metálicos como catalizadores.²³ Sin embargo, cabe resaltar que los avances desarrollados para la reacción de Diels-Alder, otra reacción de cicloadición, en estos aspectos superan ampliamente a los alcanzados por la CD-[3+2].²⁴ El uso de iluros de azometino como 1,3-dipolos ha contribuido al estudio de la CD-[3+2] asimétrica y ha permitido la construcción del núcleo pirrolizidina y pirrolidina para la síntesis total de varios derivados naturales y sintéticos.²⁵ Por ser 1,3-dipolos del tipo anión alílico, los iluros de azometino pueden ser representados como una forma zwitterionica de la unidad C-N-C con 4 electrones distribuidos en tres orbitales π en un plano perpendicular al plano del dipolo, generando su estructura angular, propiedades que definen las características estereoquímicas de los productos que se obtienen con el uso de iluros de azometino.

Cuatro estructuras de resonancia se pueden dibujar para este tipo de dipolo, las más comunes son **37** y **38**, donde cada átomo tiene su octeto completo y es el átomo central de

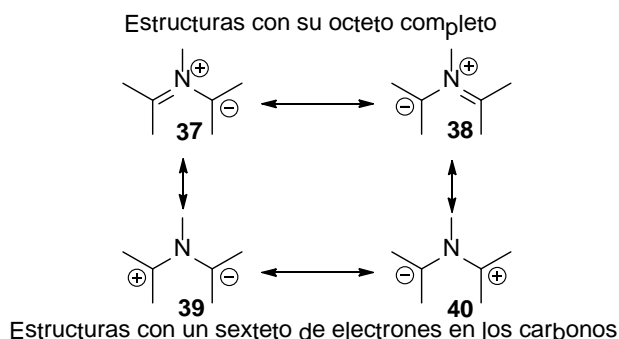
²³ Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863-909.

²⁴ (a) Kouznetsov, V. V. Recent synthetic developments in a powerful imino Diels-Alder reaction (Povarov reaction): application to the synthesis of N-polyheterocycles and related alkaloids. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2721-2750. (b) Merchan Arenas, D. R.; Rojas Ruiz, F. A.; Kouznetsov, V. V. Highly diastereoselective synthesis of new heterolignan-like 6,7-methylenedioxy-tetrahydroquinolines using the clove bud essential oil as raw material. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1388-1391. (c) Astudillo, S. L.; Vallejos, C. G.; Kouznetsov, V. V.; Gutierrez, C. M.; Meléndez Gómez, C. M.; Vargas Méndez, L. Y.; Bermúdez Jaimes J. H. Synthesis of new diversely-linked biquinoline derivatives through multi component imino Diels-Alder cycloaddition and intramolecular Friedel-Crafts cyclization. *Synthesis* **2010**, 593-600.

²⁵ (a) Pearson, W. H.; Aponick, A. Formal Synthesis of *Aspidosperma* Alkaloids via the Intramolecular [3 + 2] Cycloaddition of 2-Azapentdienyllithiums. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1661-1664. (b) Pearson, W. H.; Dietz, A.; Stoy, P. Azomethine Ylides from Tin-Substituted Cyclic Carbinol Amides: A New Route to Highly Substituted Pyrrolizidines. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1005-1008.

nitrógeno el que soporta la carga positiva mientras la carga negativa puede ser distribuida en los carbonos terminales, la naturaleza de estos átomos determinan el grado de carga negativa que soporta cada átomo. En las estructuras **39** y **40** dos de los cuatro electrones π se localizan sobre el nitrógeno, cancelando la carga positiva y creando un sexteto de electrones en los carbonos terminales (Figura 6).²⁶

Figura 6. Estructuras de resonancia para los iluros de azometino.

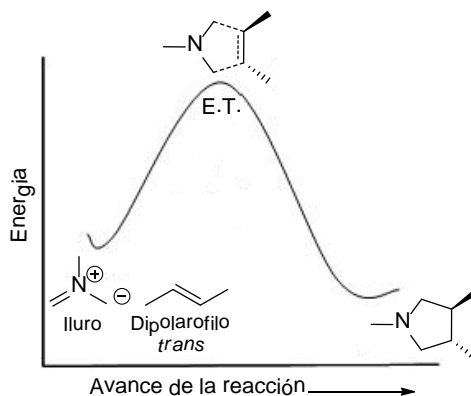


La reacción CD-[3+2] de iluros de azometino con olefinas es conocida en la literatura como una reacción de cicloadición [3+2], es decir que durante el estado de transición (ET) los cuatro electrones π del 1,3-dipolo interactúan con los dos electrones π del dipolarofilo para formar los nuevos enlaces σ . Con los distintos estudios sobre la naturaleza del proceso, la comunidad científica ya tiene evidencia suficiente para establecer que este tipo reacción de cicloadición transcurre de manera concertada en la que ambos enlaces ó se forman simultáneamente, gracias a los experimentos que indican que la estereoquímica de los dipolarofilos empleados se retiene en el anillo de pirrolidina obtenido como cicloaducto (Figura 7).²⁷

²⁶ Padwa, A. 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry. **1984**, Wiley, New York, Vol. 1, pp. 6-26.

²⁷ Huisgen, R.; Scheer, W.; Huber, H. Stereospecific Conversion of *cis-trans* Isomeric Aziridines to Open-Chain Azomethine Ylides. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 1753-1755.

Figura 7. Mecanismo de reacción concertado para la CD-[3+2] entre iluros de azometino y dipolarofilos.

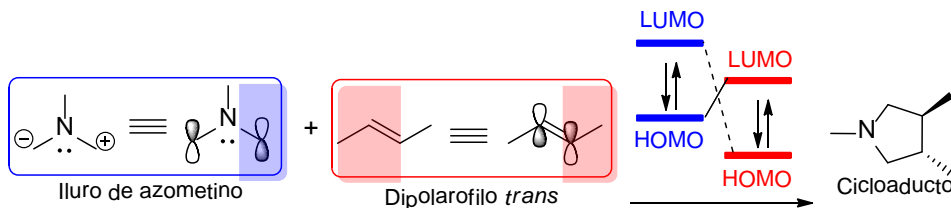


Definir la reacción CD-[3+2] estableciendo que transcurre a través de un mecanismo concertado, es decir una reacción pericíclica, en la que no intervienen intermediarios, que no la afecta la polaridad del disolvente y que la presencia de radicales no la perjudica ni beneficia, puede llegar a resultar ambiguo y complicado si se quiere comprender y utilizar una de las herramientas más formidables con las que cuenta la química orgánica. Sin recurrir a la mecánica cuántica es posible describir el estado de transición de la reacción CD-[3+2] a través del método del orbital molecular, por el cual se establece que los dos nuevos enlaces σ se forman por el solapamiento de los orbitales moleculares de los precursores.

Teniendo en cuenta recientes revisiones presentadas en la literatura química y la teoría de los orbitales de frontera, se ha clasificado a los iluros de azometino como especies ricas en electrones, cuya energía de los orbitales moleculares superiores ocupados (HOMO por sus siglas en inglés) y orbitales moleculares inferiores ocupados (LUMO) es muy alta, y que reaccionan preferiblemente con olefinas deficientes en electrones debido a la poca diferencia energética que existe entre los orbitales HOMO del 1,3-dipolo con los orbitales LUMO del dipolarofilo (Figura 8). Así se clasifica este tipo de reacciones como HOMO-contraladas en las que se hace imprescindible la presencia de grupos electrodonadores sustituyendo el 1,3-dipolo (iluro de azometino) y de grupos electroattractores como sustituyentes del dipolarofilo.²⁸

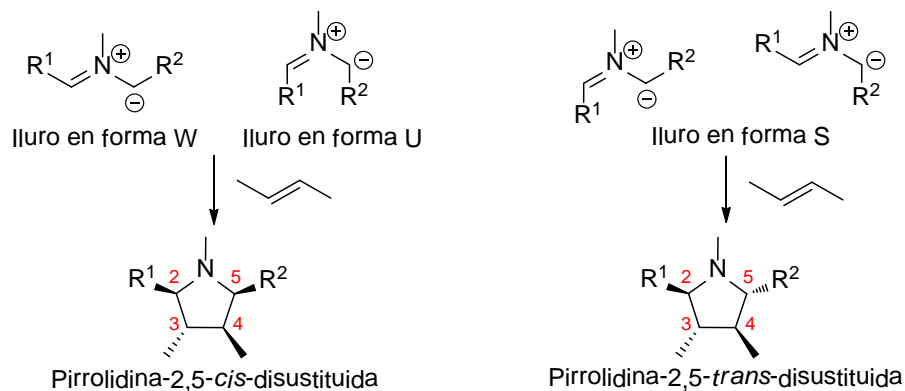
²⁸ Hu, Y.; Houk, K. N. Quantitative Predictions of Substituent and Solvent Effects on the Regioselectivities of Nitrile Oxide Cycloadditions to Electron-Deficient Alkynes. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8239-8243.

Figura 8. Solapamiento de los orbitales moleculares para la CD-[3+2] entre iluros de azometino y dipolarofilos en configuración *trans*.



Conociendo que de la configuración del dipolarofilo dependerá la estereoselectividad de los carbonos 3 y 4 en el cicloaducto obtenido a través de la reacción CD-[3+2], resta conocer la estereoquímica de los carbonos 2 y 5, la cual dependerá entonces de la geometría del iluro de azometino. Por ejemplo, la pirrolidina 2,5-*cis*-disustituida será el producto principal cuando el iluro adopta una geometría W o U, mientras que cuando el iluro adopta una geometría S el principal producto obtenido será el 2,5-*trans*-disustituido (Esquema 6).²⁹

Esquema 6. Influencia de la estereoquímica del iluro de azometina sobre la estereoselectividad de los carbonos 2 y 5 en el cicloaducto de la reacción CD-[3+2].



Como resultado que el proceso de cicloadición se lleva a cabo de manera concertada y debido a la isomerización del iluro de azometina, una mezcla de estereoisómeros puede llegar a ser obtenida como producto final de la reacción CD-[3+2]. Con el fin de contrarrestar estos efectos y de incrementar la diastereoselectividad y enantioselectividad de esta reacción, se cree que los estudios futuros sobre la reacción de CD-[3+2] en su versión asimétrica se centrarán en el empleo de tres posibles combinaciones de precursores que permitan incrementar la selectividad de esta herramienta sintética. Enfoques que se

²⁹ Pandey, G.; Banerjee, P.; Gadre, S. R. Construction of Enantiopure Pyrrolidine Ring System via Asymmetric [3+2]-Cycloaddition of Azomethine Ylides. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4484-4517.

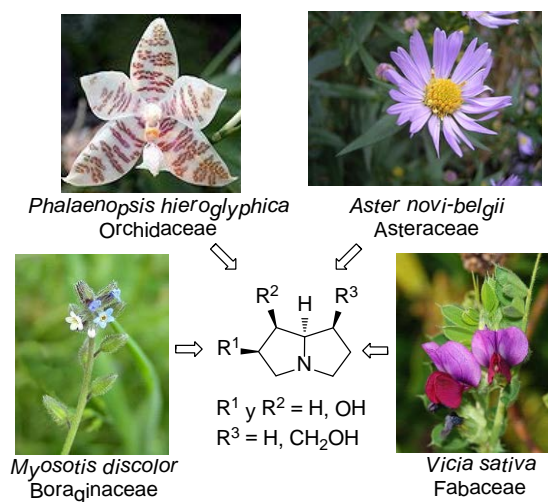
basarán en el uso de 1,3-dipolos quirales con dipolarofilos aquirales, el uso de 1,3-dipolos aquirales con dipolarofilos aquirales, y el uso de catalizadores quirales, este último pretende ser la vía por la cual la reacción CD-[3+2] iguale en desarrollo a la ya reconocida reacción de Diels-Alder.

2.3. Pirrolizidinas y combretastatina A-4. Principales grupos farmacofóricos incluidos en el sistema espiro[oxoindolo-nitropirrolizidina]

2.3.1 Pirrolizidinas. Historia, síntesis y actividad biológica

La pirrolizidina es un compuesto orgánico heterocíclico donde dos anillos de cinco miembros se encuentran unidos por un nitrógeno común, donde este esqueleto constituye la estructura central de un grupo de alcaloides que se encuentran en más de 6000 plantas (Figura 9).³⁰

Figura 9. Estructura de los alcaloides pirrolizidínicos y sus principales fuentes naturales.



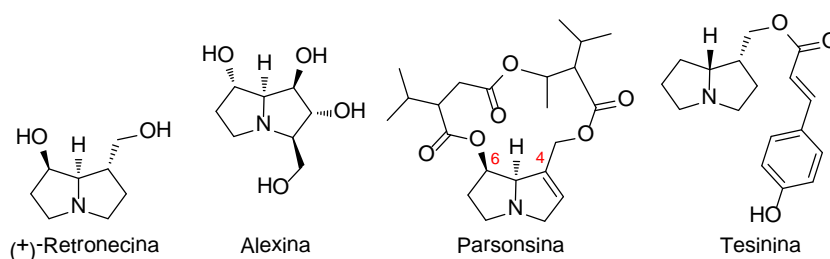
Distintas plantas, que no están relacionadas botánicamente y que están distribuidas alrededor del mundo, son la principal fuente de este tipo de alcaloides cuyo principal rol biológico en el ciclo de vida de la planta es el de actuar como arma química para defenderse y ahuyentar los depredadores herbívoros. En la actualidad se conoce que el 3 % de todas las plantas florales del mundo contienen alcaloides pirrolizidínicos, permitiendo aislar, caracterizar y evaluar en ensayos farmacológicos cerca de 700 alcaloides provenientes de varias plantas de las familias: *Boraginaceae*, *Asteraceae*, *Orchidaceae* y

³⁰ Roeder, E. Medicinal plants in China containing pyrrolizidine alkaloids. *Pharmazie* **2000**, *55*, 711-726.

Fabaceae. Plantas de las cuales se extrae el 95 % de dichos metabolitos constituyéndose en las principales fuentes de origen natural (Figura 9).³¹

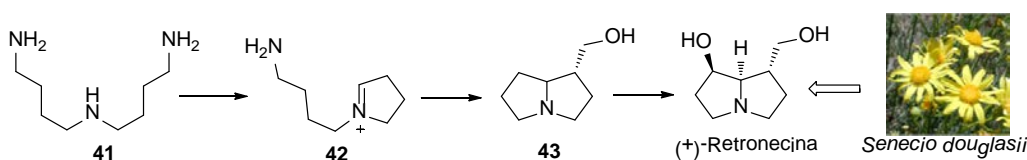
Dentro de los derivados que se han descubierto en la naturaleza se encuentran compuestos desde los más sencillos hasta los más complejos, como el caso de la (+)-retronecina, compuestos con un grupo hidroxilo, mientras que la alexina se caracteriza por ser un derivado polihidroxilado. La parsonsina, que posee un macrociclo (policetidos) enlazado entre los átomos 4 y 6, resalta por su complejidad estructural, y por último, se pueden encontrar derivados con fragmentos aromáticos y con insaturaciones como el caso de la tesinina (Figura 10).

Figura 10. Alcaloides pirrolizidínicos seleccionados con base a su diversidad estructural.



Las plantas biosintetizan el núcleo pirrolizidínico de todos los alcaloides de este tipo a partir de un compuesto derivado de dos moles de putrescina **41**, que se transforma en el ion iminio **42**, especie que tras una ciclación intramolecular generara el alcaloide (+)-retronecina (Esquema 7).³²

Esquema 7. Biosíntesis de (+)-retronecina a partir de iones iminio **42**.



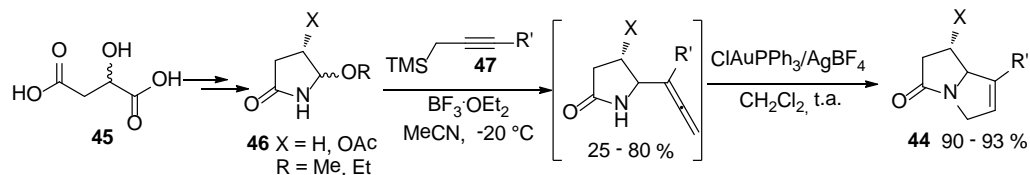
Una de las estrategias sintéticas más reconocidas para la formación del anillo pirrolizidínico consiste en la preparación del núcleo pirrolizidinona **44**, cuya función

³¹ Smith, L. W.; Culvenor, C. C. Plant sources of hepatotoxic pyrrolizidine alkaloids. *J. Nat. Prod.* **1981**, *44*, 129-152.

³² Bottomley, W.; Gheissman, T. A. Pyrrolizidine alkaloids. The biosynthesis of retronecine. *Phytochemistry* **1964**, *3*, 357-360.

carbonílica puede transformarse estereoespecíficamente a la función hidroxilo.³³ A partir de ácido málico **45** se obtiene la lactama de cinco miembros **46**, la cual es alilada mediante propargilsilanos **47** y posteriormente ciclada bajo la catálisis del complejo formado *in situ* entre el cloro trifenilfosfina de oro (ClAuPPh₃) y el tetrafluoro borato de plata (AgBF₄), generando así el núcleo **44** con rendimientos superiores al 90 % (Esquema 8).³⁴

Esquema 8. Preparación del núcleo pirrolizidinona **44**, precursor del núcleo pirrolizidínico.



Estudios farmacológicos realizados para la familia de los alcaloides pirrolizidínicos, revelan que este tipo de compuestos presentan un nivel alto de toxicidad para los seres humanos.³⁵ La hepatotoxicidad es el principal efecto adverso que se manifiesta en personas que han ingerido algún alcaloide de este tipo ya sea de forma directa o indirecta.³⁶

El daño al hígado, ya sea físico o anatómico, se genera por la imposibilidad que presenta este órgano de biotransformar, metabolizar y eliminar estas sustancias cuando entran al cuerpo humano, efectos que por lo general son independientes de la concentración de la sustancia. Hoy en día el mundo ha catalogado a los alcaloides pirrolizidínicos como agentes supremamente tóxicos, aunque algunos derivados semisintéticos han resultado tener cierta actividad antitumoral.³⁷ Algunos de estos derivados de origen natural no son tóxicos, existe un componente de las plantas del género *Borago*, la tesinina (Figura 10), que no resulta ser hepatotóxico y que por el contrario a sus análogos, está siendo estudiado

³³ Donohoe, T. J.; Thomas, R. E.; Cheeseman, M. D.; Rigby, C. L.; Bhalay, G.; Linney, I. D. Flexible Strategy for the Synthesis of Pyrrolizidine Alkaloids. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3615-3618.

³⁴ Breman, A. C.; Dijkink, J.; van Maarseveen, J. H.; Kinderman, S. S.; Hiemstra, H. Expedient Pyrrolizidine Synthesis by Propargylsilane Addition to N-Acyliminium Ions followed by Gold-Catalyzed α -Allenyl Amide Cyclization. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6327-6330.

³⁵ Schoental, R. Toxicology and Carcinogenic Action of Pyrrolizidine Alkaloids. *Cancer Res.* **1968**, *28*, 2237-2246.

³⁶ Wiedenfeld, H. Plants containing pyrrolizidine alkaloids: toxicity and problems. *Food Add. Contam.* **2011**, *28*, 282-292.

³⁷ Zalkow, L. H.; Glinski, J. A.; Gelbaum, L. T.; Moore, D.; Melder, D.; Powis, G. Semisynthetic pyrrolizidine alkaloid N-oxide antitumor agents. Esters of heliotridine. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1520-1526.

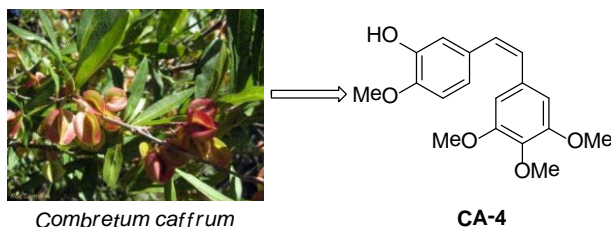
en pruebas biológicas antioxidantes y anticancerígenas.³⁸ Avance que no descarta el uso del núcleo pirrolizidínico en la búsqueda de agentes antitumorales de origen sintético.

2.3.2 Combretastatina A-4. Historia, síntesis y actividad biológica

En 1987 el Profesor George R. Pettit reportó el aislamiento, caracterización y síntesis de una nueva clase de pequeñas moléculas conocidas como combretastatinas. De todos los derivados del estilbeno que fueron aislados de la corteza del árbol africano *Combretum caffrum*,³⁹ solo un compuesto, la combretastatina A-4 (CA-4), ha sido el derivado que ha presentado mayor citotoxicidad contra células tumorales al inhibir la polimerización de tubulina (Figura 11).

Años más tarde a su descubrimiento, el Profesor Pettit reportó la síntesis total de la CA-4 a través de una olefinación de Wittig en la que los bajos rendimientos, 19 %, en el que se obtenía el producto de interés representaba una desventaja.⁴⁰

Figura 11. Combretastatina A-4 y su fuente natural, el árbol africano *Combretum caffrum*.



En la actualidad, la síntesis de este derivado estilbenico se realiza selectivamente a través de un acoplamiento Suzuki, catalizado por tetrakis(trifenilfosfina) de paladio(0), en el que participan el *cis*-bromuro de vinilo **48** y el ácido borbónico **49** como reactivos y donde se emplea 1,2-dimetoxietano (DME) como disolvente, bajo estas condiciones se obtiene el derivado *cis* de la CA-4 con un rendimiento del 70 % y con una selectividad de 99:1 con respecto a su derivado *trans* (Esquema 9).⁴¹

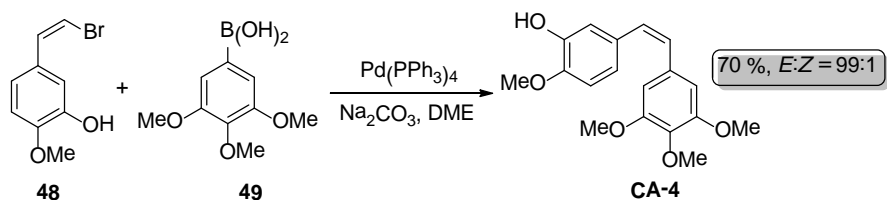
³⁸ Dodson, C. G.; Stermitz, F. R. Pyrrolizidine Alkaloids from Borage (*Borago officinalis*) Seeds and Flowers. *J. Nat. Prod.* **1986**, *49*, 727-728.

³⁹ Pettit, G. R.; Singh, S. B.; Niven, M. L.; Hamel, E.; Schmidt, J. M. Isolation, structure, and synthesis of combretastatins A-1 and B-1, potent new inhibitors of microtubule assembly, derived from *Combretum caffrum*. *J. Nat. Prod.* **1987**, *50*, 119-131.

⁴⁰ Pettit, G. R.; Singh, S. B.; Boyd, M. R.; Hamel, E.; Pettit, R. K.; Schmidt, J. M.; Hogan, F. Antineoplastic Agents. 291. Isolation and Synthesis of Combretastatins A-4, A-5, and A-6. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 1666-1672.

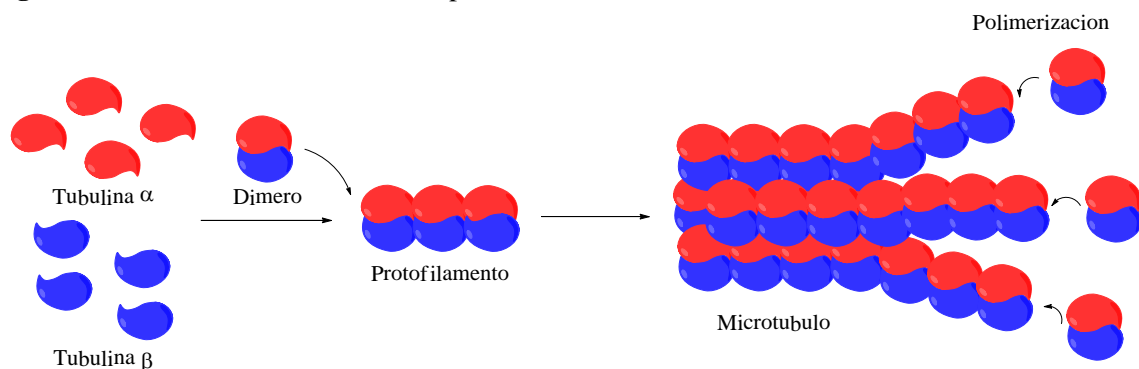
⁴¹ Gaukroger, K.; Hadfield, J. A.; Hepworth, L. A.; Lawrence, N. J.; McGrown, A. T. Novel Synthesis of Cis and Trans Isomers of Combretastatin A-4. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8135-8138.

Esquema 9. Acoplamiento Suzuki aplicado a la síntesis selectiva de CA-4.



Se ha categorizado la citotoxicidad sobre células tumorales como la principal bioactividad de la CA-4, la cual se basa en la inhibición de la polimerización de tubulina. La tubulina es una proteína esencial para las células eucariotas que consta de dos subunidades estrechamente relacionadas, tubulina α y tubulina β . Estos polipéptidos forman dímeros que se ensamblan longitudinalmente para formar hebras (protofilamentos) que se enrollan alrededor de un núcleo hueco para formar los microtúbulos (Figura 12).

Figura 12. Polimerización de tubulina para la formación de microtúbulos.



La inhibición de la polimerización de tubulina impide la formación de los microtúbulos, afectando negativamente la arquitectura del citoesqueleto, el transporte intercelular, la migración celular, la cicatrización de las heridas, la formación del huso mitótico y la división celular en su fase mitótica, factores que terminan induciendo la muerte celular.⁴²

El crecimiento, supervivencia y la metástasis de células cancerígenas se ven comprometidas cuando la polimerización de tubulina es inhibida en su ciclo celular, ya que el número de células que inician la fase mitótica es mayor que en el de las células sanas.⁴³ De igual forma, el desarrollo de los nuevos vasos sanguíneos se ve interrumpida, afectando

⁴² Mollinedo, F.; Gajate, C. Microtubules, microtubule-interfering agents and apoptosis. *Apoptosis* **2003**, *8*, 413-450.

⁴³ McKiernan, J. M.; Masson, P.; Murphy, A. M.; Goetzl, M.; Olsson, C. A.; Petrylak, D. P. Phase I trial of intravesical octaxel in the management of superficial bladder cancer refractory to standard intravesical therapy. *J. Clin. Oncol.* **2006**, *24*, 3075-3080.

el desarrollo del tumor ya que es a través de éstos que el tejido recibe los nutrientes y el oxígeno necesarios para su difusión.⁴⁴ Precisamente, el tratamiento de estos dos fenómenos son los que han motivado a la comunidad científica centra su atención para la búsqueda de nuevos agentes antitumorales.

La CA-4 se postula como aquella molécula que ha demostrado ser capaz tanto de inhibir la polimerización de tubulina como de detener el flujo sanguíneo al tumor e inducir su necrosis, liderando varios estudios contra el cáncer de riñón.⁴⁵ Este derivado ha sido tomado como molécula de referencia para establecer las relaciones estructura-actividad de la familia de las combretastatinas y los numerosos análogos sintéticos que han ido apareciendo. Estos estudios SAR han concluido que el anillo 3,4,5-trimetoxifenilo **A** (Figura 13) es la unidad farmacofórica imprescindible para la citotoxicidad y la actividad inhibidora de polimerización de tubulina, ya que su sustitución ha generado librerías de compuestos menos activos.⁴⁶ El anillo de guayacol (3-hidroxi-4-metoxifenil) **B**, por el contrario, permite un mayor número de modificaciones: un cambio del grupo metoxi en posición *para* no conduce a compuestos más activos⁴⁷ y las modificaciones en las posiciones 2 y 3 del anillo han llevado a la obtención de compuestos de igual o mayor potencia citotóxica. Mientras que la sustitución por anillos de menos de 6 miembros conlleva una pérdida de actividad.⁴⁸

Se ha visto que la distancia entre ambos anillos aromáticos también es un factor determinante, ya que los compuestos con un puente formado por uno o dos carbonos presentan mayor potencia que los que poseen puentes de 3 o 4 átomos. Además, son los

⁴⁴ Griggs, J.; Metcalfe, J. C. Hesketh, R. Targeting tumour vasculature: the development of combretastatin A4. *Lancet. Oncol.* **2001**, *2*, 82-87.

⁴⁵ Aprile, S.; Del Grosso, E.; Tron, G. C.; Grosa, G. In Vitro Metabolism Study of Combretastatin A-4 in Rat and Human Liver Microsomes. *Drug Met. Disp.* **2007**, *35*, 2252-2261.

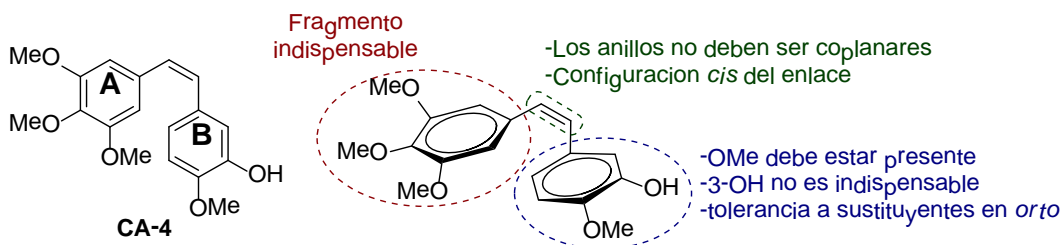
⁴⁶ Simoni, D.; Romagnoli, R.; Baruchello, R.; Rondanin, R.; Grisolia, G.; Eleopra, M.; Rizzi, M.; Tolomeo, M.; Giannini, G.; Alloatti, D.; Castorina, M.; Marcellini, M. Novel A-Ring and B-Ring Modified Combretastatin A-4 (CA-4) Analogues Endowed with Interesting Cytotoxic Activity. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6211-6215.

⁴⁷ (a) Nam, N. H. Combretastatin A-4 analogues as antimetabolic antitumor agents. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 1697-1722. (b) Pinney, K. G.; Mejia, M. P.; Villalobos, V. M.; Rosenquist, B. E.; Pettit, G. R.; Verdier-Pinard, P.; Hamel, E. Synthesis and biological evaluation of aryl azide derivatives of combretastatin A-4 as molecular probes for tubulin. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 2417-2425. (c) Ohsumi, K.; Nakagawa, R.; Fukuda, Y.; Hatanaka, T.; Morinaga, Y.; Nihei, Y.; Ohishi, K.; Suga, Y.; Akiyama, Y.; Tsuji, T. Novel combretastatin analogues effective against murine solid tumors: design and structure-activity relationships. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3022-3032.

⁴⁸ Maya, A. B. S.; Pérez-Melero, C.; Mateo, C.; Alonso, D.; Fernández, J. L.; Gajate, C.; Mollinedo, F.; Peláez, R.; Caballero, E.; Medarde, M. Further Naphthyl combretastatins. An Investigation on the Role of the Naphthalene Moiety. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 556-568.

compuestos con disposición *cis* los que presentan mayor actividad antimicótica (hasta 10.000 veces más activa) frente a sus isómeros *trans*, que en general son menos potentes.¹⁵ De esta manera, la reducción del doble enlace también reduce la actividad antimicótica al aumentar la flexibilidad del puente, permitiendo al compuesto adoptar conformaciones equivalentes a ambas olefinas (*syn/anti*)⁴⁹ (Figura 13).

Figura 13. Combretastatina A-4 y principales estudios SAR.

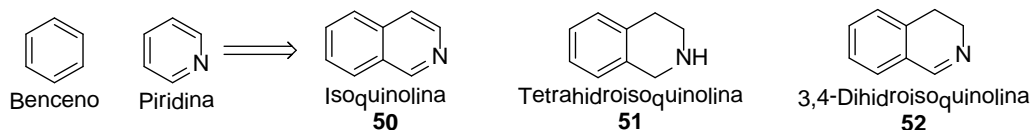


2.4. El sistema 3,4-dihidroisoquinolinico

2.4.1 Historia, síntesis y principales derivados naturales

La isoquinolina **50** fue aislada por primera vez en 1885 a partir del alquitrán de hulla y se considera un compuesto aromático de 10 electrones π , posee dos derivados saturados conocidos como tetrahydroisoquinolina **51** y 3,4-dihidroisoquinolina **52** (Figura 14). Esta familia de compuestos orgánicos heterocíclicos resultan ser isómeros estructurales de la quinolina, cuya estructura también se basa en la combinación de un anillo de benceno y otro de piridina.

Figura 14. Isoquinolina y sus isómeros: tetrahydroisoquinolina y 3,4 dihydroisoquinolina.



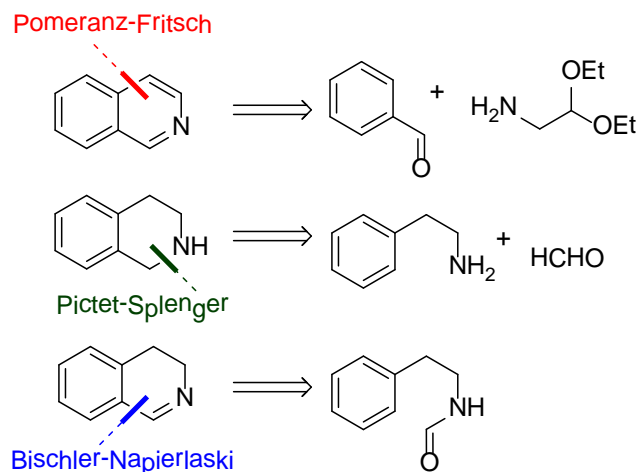
El núcleo isoquinolínico se ha construido empleando varias herramientas sintéticas que han permitido explorar varios precursores para generar sistemas ampliamente sustituidos, contribuyendo al desarrollo de la química de los productos naturales. A través de tres rutas clásicas: la reacción Bischler-Napieralski (para la formación de 3,4-dihidroisoquinolinas),⁵⁰

⁴⁹ Cushman, M.; Nagarathnam, D.; Gopal, D.; Chakraborti, A. K.; Lin, C. M.; Hamel, E. Synthesis and evaluation of stilbene and dihydrostilbene derivatives as potential anticancer agents that inhibit tubulin polymerization. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2579-2588.

⁵⁰ Awuah, E.; Capretta, A. Strategies and Synthetic Methods Directed Toward the Preparation of Libraries of Substituted Isoquinolines. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5627-5634.

la reacción Pictet-Splenger (para la generación de tetrahidroisoquinolinas)³⁴ y la reacción Pomeranz-Fritsch (para la formación de isoquinolinas),⁵¹ se ha preparado el núcleo isoquinolínico con éxito gracias a su versatilidad, sencillez y buenos rendimientos (Esquema 10).

Esquema 10. Estrategias sintéticas para la construcción del núcleo isoquinolínico, tetrahidroisoquinolínico y 3,4-dihidroisoquinolínico.



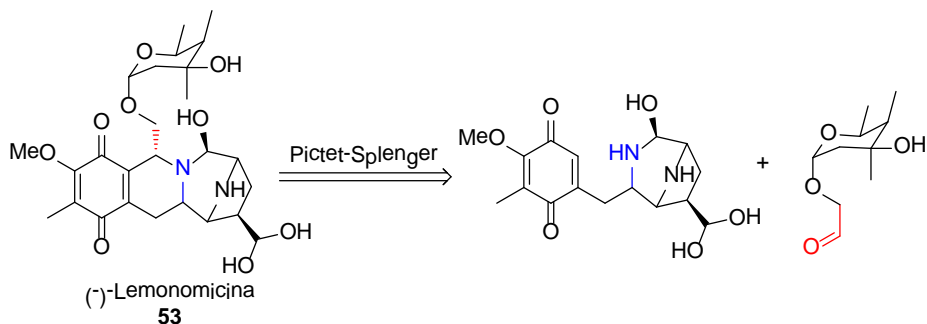
Mediante las herramientas descritas ha sido posible la síntesis total de varios alcaloides naturales cuya estructura se basa en el núcleo isoquinolínico. Por ejemplo, la (-)-lemonomicina **53**, alcaloide aislado en 1964 y que ha demostrado ser un potente agente antimicrobiano pero cuya síntesis fue reportada hasta el año 2000,⁵² fue sintetizado en el año 2003 en una ruta sintética de 15 pasos, donde la reacción Pictet-Splenger, al generar el núcleo tetrahidroisoquinolínico, se convirtió en el paso clave de la ruta sintética reportada (Esquema 11).⁵³

⁵¹ Brown, E. V. The Pomeranz-Fritsch reaction, isoquinoline vs oxazoles. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3208-3209.

⁵² He, H.; Shen, B.; Carter, G. T. Structural elucidation of lemonomycin, a potent antibiotic from *Streptomyces candidus*. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2067-2071.

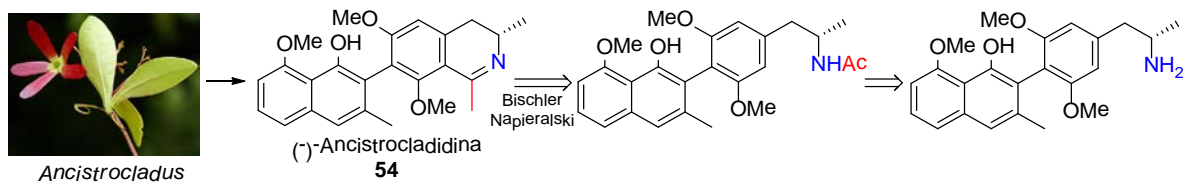
⁵³ Ashley, E. R.; Cruz, E. G.; Stoltz, B. M. The Total Synthesis of (-)-Lemonomycin. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15000-15001.

Esquema 11. Análisis retrosintético de la (-)-lemonomicina a través de la reacción Pictet-Splenger.



La (-)-ancistrocladidina **54** es un alcaloide aislado de una familia de plantas tropicales conocidas como *Ancistrocladaceae*. Este alcaloide ha sido empleado y ha demostrado tener una potente actividad antimalárica, motivando estudios sintéticos en busca de su síntesis total.⁵⁴ Fue en el año 2006, cuatro años después de que se reportara la síntesis de la (-)-ancistrocladidina **54**, que se reporta la síntesis total, donde 11 se involucran 12 pasos, y donde el empleo de la reacción Bischler-Napieralski es la etapa determinante para la construcción del núcleo isoquinolínico (Esquema 12).⁵⁵

Esquema 12. Síntesis de (-)-ancistrocladidina a través de la reacción Bischler-Napieralski.



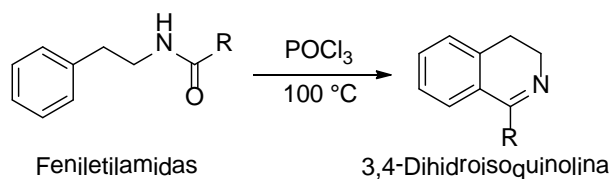
2.4.2 La reacción Bischler-Napieralski. Historia, mecanismo y aspectos generales

En 1893, mientras trabajaban en la Universidad de Zúrich, August Bischler y Bernard Napieralski descubrieron y reportaron, por primera vez, una ciclación intramolecular promovida por oxiclورو de fosforilo (POCl_3) que permitía el fácil acceso a 3,4-dihidroisoquinolinas a partir de feniletilamidias (Esquema 13).

⁵⁴ Ruangrunsi, N; Wongpanich, V.; Tantivatana, P.; Cowe, H. J.; Cox, P. J.; Funayama, S.; Cordell, G. F. Traditional Medicinal Plants of Thailand, V. Ancistrocladine, a New Naphthalene-Isoquinoline Alkaloid from *Ancistrocladus tectorius*. *J. Nat. Prod.* **1985**, *48*, 529-535.

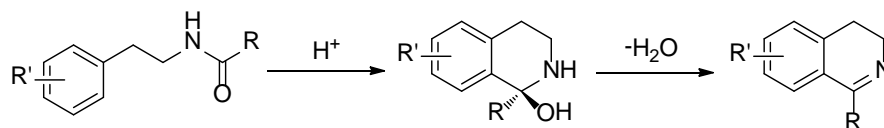
⁵⁵ Bungard, C. J.; Morris, J. C. Total Synthesis of the 7,3'-Linked Naphthylisoquinoline Alkaloid Ancistrocladine. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7345-7363.

Esquema 13. Esquema general de la reacción Bischler-Napieralski. Síntesis de 3,4-dihidroisoquinolinas a partir de feniletilamidas.



Tras su descubrimiento, la reacción Bischler-Napieralski se ha convertido en el método más utilizado y versátil para la construcción del anillo isoquinolínico, núcleo presente en varios productos naturales. Sin embargo, pasaron alrededor de ocho décadas antes de que su mecanismo fuera discutido. En principio, se propuso que el oxígeno carbonílico de la función amida era protonado por el ácido residual que podría estar presente en el POCl_3 , promoviendo el ataque electrofílico por parte del anillo aromático, el cual sufría una deshidratación que conducía a la obtención de la 3,4-dihidroisoquinolina de interés (Esquema 14). Aunque esta propuesta mecanística fue rechazada al no observar reacción alguna entre las feniletilamidas empleadas y ácidos inorgánicos como el ácido clorhídrico.⁵⁶

Esquema 14. Primera propuesta mecanística para explicar la formación de 3,4-dihidroisoquinolinas a través de la Bischler-Napieralski.



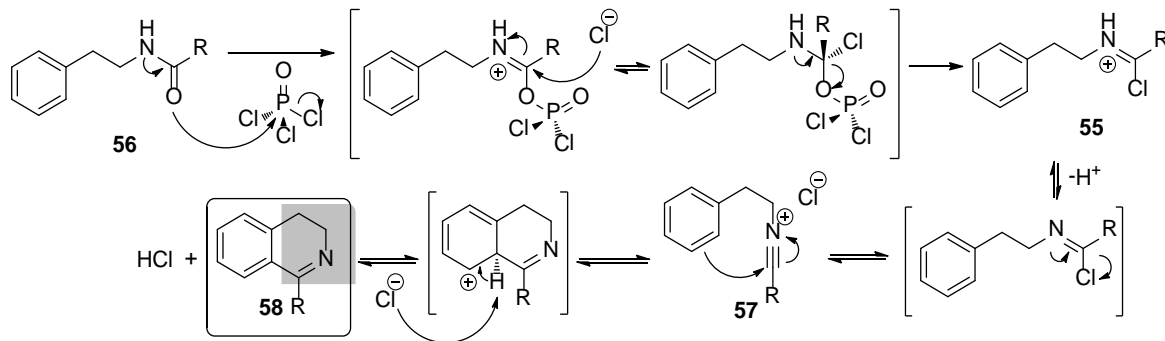
Fue solo hasta 1980 que Fodor reportó estudios detallados que explicaban el mecanismo de la reacción Bischler-Napieralski, demostrando la existencia de dos intermediarios y empleando otros agentes deshidratantes como pentacloruro de fósforo (PCl_5) y cloruro de tionilo (SOCl_2).⁵⁷ Fodor aisló y caracterizó el intermediario iminio **55** que resulta de la reacción de la respectiva amida **56** con el POCl_3 . Las exigencias térmicas de esta reacción hacen que este intermediario **55** se convierta en la sal **57**, especie que sufre la sustitución

⁵⁶ Li, J. J. *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*, **2005**, John Wiley & Sons, New Jersey, pp. 376-385.

⁵⁷ Fodor, G.; Nagubandi, S. Correlation of the von Braun, Ritter, Bischler-Napieralski, Beckmann and Schmidt reactions via nitrilium salt intermediates. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1279-1300.

electrofílica intramolecular por parte del anillo aromático y genera la 3,4-dihidroisoquinolina de interés **58** (Esquema 15).⁵⁸

Esquema 15. Mecanismo de reacción propuesto para la reacción Bischler-Napieralski.



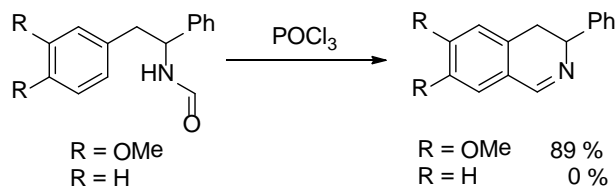
Los estudios de Fodor fueron argumentados cuando logró sintetizar y caracterizar espectroscópicamente los intermediarios **55** y **57**, que luego de ser sometidos independientemente a las condiciones de la reacción Bischler-Napieralski condujeron a la formación de la misma 3,4-dihidroisoquinolina **58**.

Debido a que esta reacción se basa en el ataque por parte del anillo aromático a la especie electrofílica **57**, este mecanismo de reacción se regirá por los mismos principios que describen la sustitución electrofílica aromática, por lo que los efectos electrónicos de los sustituyentes sobre anillo aromático serán paralelos a los que se observan en la reacción Bischler-Napieralski. Así, la reactividad de las ariletíl amidas se incrementará por la presencia de grupos electrodonadores y disminuirá por la presencia de grupos electroattractores (Esquema 16), lo que indica que la reacción Bischler-Napieralski es un proceso regio-selectivo en el que la sustitución electrofílica se aromática ocurre sobre aquel átomo de carbono cuya densidad electrónica es alta.⁵⁹

Esquema 16. Factores electrónicos de los sustituyentes del anillo aromático sobre la reacción Bischler-Napieralski.

⁵⁸ Li, J. J. *Name Reactions: A Collection of Detailed Mechanisms and Synthetic Applications*. 2009, Springer, Berlin, pp. 48-49.

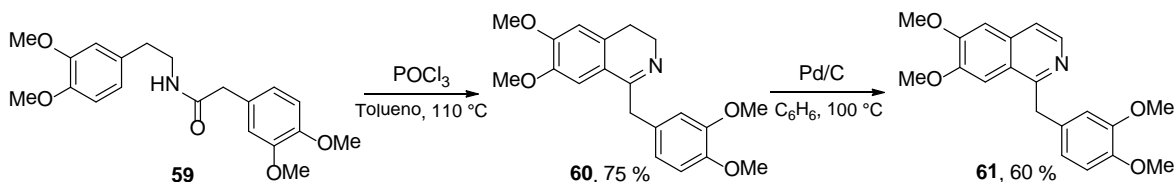
⁵⁹ Aguirre, J. M.; Alesso, E. N.; Ibanez, A. F.; Tombari, D. G.; Iglesias, G. Y. M. Reaction of 1,2-diarylethylamides with ethyl polyphosphate (Epp): Correlation of the von Braun, Ritter and Bischler-Napieralski reactions. *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 25-27.



La reacción Bischler-Napieralski se ha convertido en una de las herramientas sintéticas más utilizadas para la construcción del núcleo dihidro- y tetrahidro- isoquinolínico de muchos alcaloides naturales a nivel de laboratorio, así como la obtención de estos derivados a escala industrial para su evaluación en ensayos biológicos.

Uno de los primeros reportes que ilustró el uso de la reacción Bischler-Napieralski en la síntesis de productos naturales fue en la preparación de la papaverina. La papaverina es un alcaloide opioide cuyas principales características farmacológicas se han limitado al tratamiento de espasmos gastrointestinales.⁶⁰ Sin embargo, se ha estudiado su actividad antitumoral concluyendo que al ser combinada con prostaglandina E2, se reduce el crecimiento de células malignas prostáticas.⁶¹ La síntesis de la papaverina involucra la ciclación intramolecular de la N-feniletilamida **59** a través de la reacción Bischler-Napieralski para generar la 3,4-dihidropapaverina **60**, la cual es aromatizada en presencia de paladio para la generación del núcleo isoquinolínico **61** (Esquema 17).

Esquema 17. Síntesis de papaverina empleando la reacción Bischler-Napieralski.



Las β -carbolinas son compuestos naturales terrestres y marinos que también han sido preparados a través de la reacción Bischler-Napieralski. Estos derivados son extraídos de algunos tunicados marinos y han demostrado un amplio espectro de actividades farmacológicas.⁶² Uno de ellos es la eudistomidina B **62**, la cual se prepara por medio de la

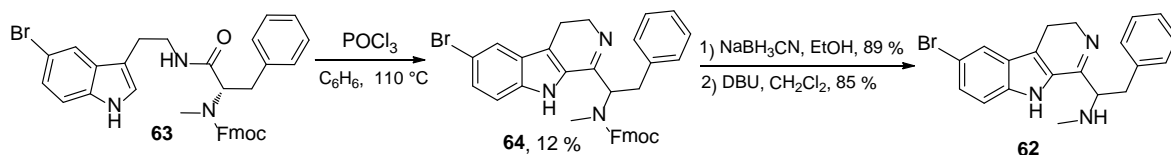
⁶⁰ Liu, J. K.; Couldwell, W. T. Intra-arterial papaverine infusions for the treatment of cerebral vasospasm induced by aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit. Care* **2005**, *2*, 124-132.

⁶¹ Shimizu, T.; Ohta, Y.; Ozawa, H.; Matsushima, H.; Takeda, K. Papaverine combined with prostaglandin E2 synergistically induces neuron-like morphological changes and decrease of malignancy in human prostatic cancer LNCaP cells. *Anticancer Res.* **2000**, *20*, 761-767.

⁶² Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Munro, M. H. G.; Northcote, P. T.; Prinsep, M. R. Marine Natural Products. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 165-237.

ciclación de la amida **63**, generando la divido- β -carbolina **64** que tras una reducción y posterior desprotección genera la β -carbolina de interés (Esquema 18).⁶³

Esquema 18. Síntesis de eudistomidina B empleando la reacción Bischler-Napieralski.



3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Según la Organización Mundial de la Salud, desde el año 2008 el cáncer ha desplazado a las enfermedades cardiovasculares como la principal causa de mortalidad a nivel mundial.⁶⁴ En la actualidad estas cifras no han disminuido, diagnosticándose cerca de 13 millones de nuevos casos y más de 8 millones de muertes anualmente. En Colombia, al igual que en otros países en vía de desarrollo, el panorama no es alentador ya que se estima que para el año 2013 habrá 55.000 casos nuevos de cáncer, de los cuales 33.000 terminarán con la muerte de los pacientes.⁶⁵ La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer reconoce que los principales tipos de cáncer son: el pulmonar, el gastrointestinal, el cáncer de mama y el cáncer de hígado, el cual causa anualmente 700 mil muertes a nivel mundial, y en Colombia, cerca de 201 pacientes son diagnosticados cada año con hepatocarcinomas o tumores del tipo carcinoma hepatocelular.⁶⁶

Biológicamente, la reproducción acelerada de las células tumorales está relacionada con una alteración o mutación del proceso conocido como mitosis, crecimiento celular que depende de una proteína globular conocida como tubulina, la cual al polimerizarse en

⁶³ Takahashi, Y.; Ishiyama, H.; Kubota, T.; Kobayashi, J. Eudistomidin G, a new β -carboline alkaloid from the Okinawan marine tunicate *Eudistoma glaucus* and structure revision of eudistomidin B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4100-4103.

⁶⁴ Ferlay, J.; Shin, H-R.; Bray, F.; Forman, D.; Mathers, C.; Parkin D. M. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int. J. Cancer* **2010**, *127*, 2893-2917.

⁶⁵ Jemal, A.; Bray, F.; Center, M. M.; Ferlay, J.; Ward, E.; Forman, D. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J. Clin.* **2011**, *61*, 69-90.

⁶⁶ Pineros, M.; Ferlay, J.; Murillo, R. Cancer incidence estimates at the national and district levels in Colombia. *Sal. Pú. Mex.* **2006**, *48*, 455-465.

protofilamentos (hebras) origina los microtúbulos encargados de darle sostén a las nuevas células.⁶⁷

La combretastatina A-4 (CA-4) es un agente citotóxico reconocido por actuar como un inhibidor de la polimerización de la tubulina, deteniendo así el ciclo celular de la célula tumoral e induciendo su muerte programada (apoptosis).⁶⁸ Sin embargo, es el fosfato disódico de la CA-4, una forma soluble en agua, la que ha demostrado los mejores resultados en todos los ensayos clínicos de fase I realizados hasta ahora.⁶⁹ A pesar de su prominente actividad farmacológica, se ha encontrado que la CA-4 genera algunas reacciones colaterales (mielosupresión, agudos dolores estomacales, alopecia, fuertes dolores de cabeza y varias complicaciones cardiovasculares) que pueden llegar a causar la muerte del paciente tratado, problemas que han impedido y limitado su uso farmacológico a nivel comercial.⁷⁰ En la actualidad, el interés de aumentar la biodisponibilidad y disminuir los efectos adversos de la CA-4, se ha visto obstaculizado ya que ninguna de las librerías de compuestos sintetizados ha demostrado una actividad superior a la de este prototipo natural.⁷¹

Con base en los estudios estructura-actividad de la CA-4 y sus derivados, se ha concluido que el fragmento 3,4,5-trimetoxifenilo es imprescindible para la citotoxicidad y la actividad inhibidora de polimerización de tubulina.⁷² Por su parte, la papaverina, otro compuesto de origen natural con promisoría actividad farmacológica tiene el fragmento

⁶⁷ Jackson, J. R.; Patrick, D. R.; Dar, M. M.; Huang, P. S. Targeted anti-mitotic therapies: can we improve on tubulin agents?. *Nat. Rev. Can.* **2007**, *7*, 107-117.

⁶⁸ Ducki, S.; Mackenzie, G.; Greedy, B.; Armitage, S.; dit Chabert, J. F.; Bennett, E.; Nettles, J.; Snyder, J. P.; Lawrence, N. J. Combretastatin-like chalcones as inhibitors of microtubule polymerization. Part 2: Structure-based discovery of alpha-aryl chalcones. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 7711-7722.

⁶⁹ Rustin, G. J.; Shreeves, G.; Nathan, P. D.; Gaya, A.; Ganesan, T. S.; Wang, D.; Boxall, J.; Poupard, L.; Chaplin, D. J.; Stratford, M. R.; Balkissoon, J.; Zweifel, M. A. Phase Ib trial of CA-4P (combretastatin A-4 phosphate), carboplatin, and paclitaxel in patients with advanced cancer. *Br. J. Cancer* **2010**, *102*, 1355-1360.

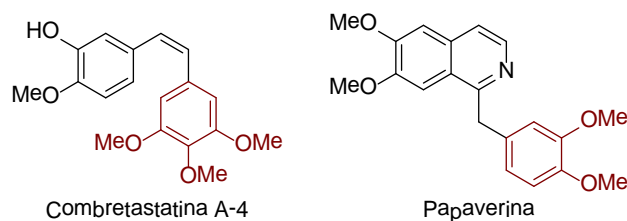
⁷⁰ Cooney, M. M.; Radivoyevitch, T.; Dowlati, A.; Overmoyer, B.; Levitan, N.; Robertson, K.; Levine, S. L.; DeCaro, K.; Buchter, C.; Taylor, A.; Stambler, B. S.; Remick, S. C. Cardiovascular Safety Profile of Combretastatin A4 Phosphate in a Single-Dose Phase I Study in Patients with Advanced Cancer. *Clin. Cancer Res.* **2004**, *10*, 96-100.

⁷¹ Srinivasan, B.; Johson, T. E.; Lad, R.; Xing, C. Structure Activity Relationship Studies of Chalcone Leading to 3-Hydroxy-4',3,4,5-tetramethoxychalcone and Its Analogues as Potent Nuclear Factor B Inhibitors and Their Anticancer Activities. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 7228-7235.

⁷² Gaukroger, K.; Hadfield, J. A.; Lawrence, N. J.; Nolan, S.; McGown, A. T. Structural requirements for the interaction of combretastatins with tubulin: how important is the trimethoxy unit?. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3033-3037.

3,4-dimetoxifenilo, cuyas características son similares a la unidad farmacofórica de la CA-4 (Figura 15).⁷³

Figura 15. Principales grupos farmacofóricos: 3,4,5-trimetoxifenilo y 3,4-dimetoxifenilo de los productos naturales CA-4 y papaverina.



La papaverina se caracteriza por su potente actividad vasodilatadora en pacientes con problemas de circulación a nivel cardiaco y cerebral.⁷⁴ A pesar de los buenos resultados obtenidos en ensayos biológicos *in vitro*, la papaverina no ha sido aprobada en ensayos clínicos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y tumorales debido a sus reacciones adversas: fuertes jaquecas, hepatitis, somnolencia y taquicardias ventriculares que pueden causar la muerte.⁷⁵

Si bien el problema de la alta toxicidad y poca selectividad de la CA-4 y la papaverina han limitado la búsqueda de nuevos fármacos con base en estas estructuras, más de cinco décadas investigando sus efectos farmacológicos y fisiológicos sostienen que la solución no se encuentra en rechazar o abolir la idea de desarrollar nuevos medicamentos en donde el complejo activo sea algunos de sus grupos funcionales, o bien algún análogo estructural del tipo de híbridos moleculares o quimeras químicas.

Por tal razón la química medicinal requiere hoy más que nunca de nuevos compuestos que conserven y potencialicen las propiedades biológicas ya reconocidas para cada derivado, que se disminuyan su toxicidad y daños colaterales tras su consumo y que se exploren nuevas dianas farmacológicas, además de las actualmente estudiadas. Para tal fin, esta propuesta de investigación justifica su desarrollo en el diseño de nuevas estrategias

⁷³ Chappie, T. A.; Humphrey, J. M.; Allen, M. P.; Estep, K. G.; Fox, C. B.; Lebel, L. A.; Liras, S.; Marr, E. S.; Menniti, F. S.; Pandit, J.; Schmidt, C. J.; Tu, M.; Williams, R. D.; Yang, F. V. Discovery of a Series of 6,7-Dimethoxy-4-pyrrolidylquinazoline PDE10A Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 182-185.

⁷⁴ Chen, C.; Zhu, Y-F.; Liu, X-Z.; Lu, Z-X.; Xie, Q.; Ling, N. Discovery of a Series of Nonpeptide Small Molecules That Inhibit the Binding of Insulin-like Growth Factor (IGF) to IGF-Binding Proteins. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4001-4010.

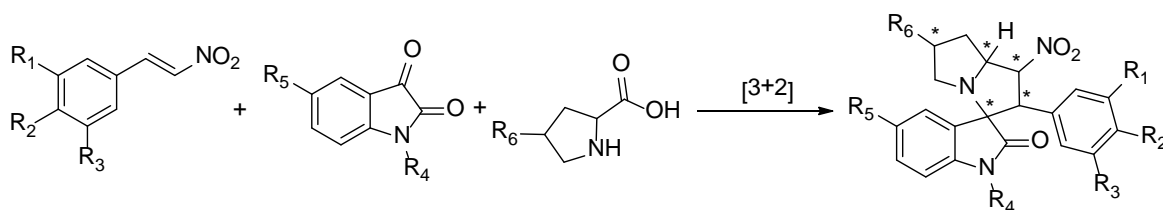
⁷⁵ Tang, Y.; Luan, J.; Zhang, X. Accelerating tissue expansion by application of topical papaverine cream. *Plast. Reconstr. Surg.* **2004**, *114*, 1166-1169.

sintéticas, sencillas y que implementen distintos principios de química verde que permitan generar una nueva serie de moléculas híbridas con los fragmentos: pirrolizidina, isatina y CA-4, y de nuevas 3,4-dihidro-1-estirilisoquinolinas con una alta diversidad estructural. De esta manera, subsanando las principales desventajas e inconvenientes que presentan los procedimientos actuales, se podrá acceder a pequeñas librerías de estos compuestos buscando potencializar la bioactividad de las moléculas de origen natural y sintético.

4. HIPÓTESIS DEL TRABAJO

Al evaluar la información contenida en trabajos científicos recientes acerca de la preparación de análogos estructurales de la CA-4; se cree posible preparar nuevas moléculas-híbridas que incluyan los fragmentos: pirrolizidina, isatina y CA-4 empleando como herramienta sintética una cicloadición dipolar [3+2] entre diversas isatinas, derivados de prolina y β -nitroestirenos (Esquema 19).

Esquema 19. Estrategia propuesta para la obtención de las moléculas-híbridas que incluyan los fragmentos: pirrolizidina, isatina y CA-4.

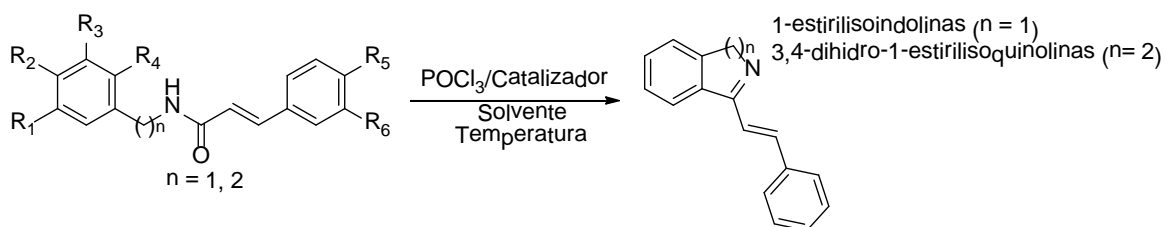


Conociendo la robustez de la CD-[3+2] entre iluros de azometino y varios dipolarofilos, se prevé, que es posible adecuar los mismos fundamentos sintéticos para la preparación de nuevos espiro[oxoindolo-nitropirrolizidinas] con el fragmento 3,4,5-trimetoxifenilo a través de una nueva metodología que emplee medios de reacción ambientalmente amigables, donde se disminuyan las exigencias térmicas y los largos tiempos de reacción, con el fin de dirigir la síntesis a la obtención de un único producto evitando reacciones indeseadas. Con todo esto, se espera obtener los productos de interés con buenos rendimientos y evaluar su respectiva bioactividad como agentes antitumorales.

En la segunda etapa de nuestro plan sintético, se preparará una nueva quimioteca de *N*-bencil y *N*-ariletílamidas α,β -insaturadas con el fin de estudiar de su posible ciclación intramolecular a través de la reacción Bischler-Napieralski. En la actualidad no se encuentran reportes científicos en los que las cinamamidas planeadas, sean empleadas como precursores de esta reacción. Sin embargo, se cree posible sintetizar los productos de

interés estudiando las condiciones clásicas, oxiclорuro de foforo (POCl_3), o de otro ácido de Lewis para promover la reacción deseada (Esquema 20).

Esquema 20. Estrategia propuesta en la que se emplearan las *N*-bencil y *N*-ariletilamidas α,β -insaturadas como precursores de la reacción Bischler-Napieralski.



En esta etapa se estudiará el efecto térmico y el tiempo necesario para promover dicha reacción, evitando reacciones indeseadas, debido a la presencia de la función estiril, o en el peor de los casos la degradación estructural de sustratos y productos debido a la fuerza del ácido empleado. Con todo esto, se espera obtener nuevas 1-estirilisoindolinas y 3,4-dihidro-1-estirilisoquinolinas con buenos rendimientos para evaluar su respectiva bioactividad como agentes anticancerígenos y antitumorales.

5. OBJETIVOS

Una vez establecida la anterior hipótesis, se planeó verificarla en este proyecto de investigación, para lo cual se formularon y desarrollaron los siguientes objetivos.

5.1. Objetivo general

Sintetizar espiro[oxoindolo-nitropirrolizidinas] con el fragmento 3,4,5-trimetoxifenilo a través de una cicloadición dipolar [3+2] y preparar nuevas *N*-bencil y *N*-ariletil cinnámamidas para ser estudiadas como precursores de la reacción Bischler-Napieralski en la generación de una serie de moléculas-híbridas heterocíclicas como posibles agentes antitumorales y/o antivirales.

5.2. Objetivos específicos

- ✦ Generar los respectivos β -nitroestirenos a través de la reacción Knoevenagel entre derivados del benzaldehído y nitrometano.
- ✦ Sintetizar una librería de nuevas de moléculas-híbridas con los fragmentos pirrolizidina, isatina y combrestatina A4, a través de la cicloadición dipolar [3+2] entre iluros de azometino y los β -nitroestirenos preparados.
- ✦ Preparar nuevas *N*-bencil y *N*-ariletil cinnámamidas a través de la condensación de diversas bencilaminas y feniletilaminas con ácidos cinnámicos, de origen comercial, adaptando los procedimientos desarrollados en nuestro laboratorio.
- ✦ Estudiar la reacción Bischler-Napieralski empleando como precursores las *N*-bencil y *N*-ariletil cinnámamidas preparadas buscando generar unas nuevas librerías de 1-estirilisoindolinas y 3,4-dihidro-1-estirilisoquinolinas.
- ✦ Caracterizar los compuestos obtenidos (intermediarios y finales) por medio de métodos espectroscópicos y espectrométricos.
- ✦ Seleccionar una cantidad representativa de todos los compuestos sintetizados para la posterior evaluación de su actividad citotóxica y su actividad antiviral *in vitro*. (Con

la colaboración del Grupo de Investigación Dermatológica (GRID) de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia bajo la dirección de la Profesora Liliana Amparo Betancur Galvis).

6. PARTE EXPERIMENTAL

Materiales y reactivos

Los reactivos y catalizadores fueron obtenidos a través de compañías como Aldrich y Merck, fueron usados directamente sin purificación previa. Los disolventes usados en las reacciones y durante la purificación de los productos fueron destilados y secados previamente a su uso.

La composición y monitoreo de las reacciones se realizaron mediante cromatografía en capa fina (CCF) sobre cromatoplasmas de Silufol UV₂₄₅ de 0.25 mm de grosor. La separación y purificación de los compuestos se efectuó mediante cromatografía en columna (CC) utilizando como soporte sólido gel de sílice de 60 Mesh y como eluyentes se emplearon mezclas de hexano/acetato de etilo en proporciones adecuadas.

Equipos

Los puntos de fusión se midieron en un fusiómetro Fisher-Johns. Los espectros infrarrojo (IR) se realizaron en el equipo Alumex Infralum FT-02 sobre discos de KBr. Los espectros de masas se obtuvieron en un cromatógrafo de gases HP 5890A serie II, acoplado a un detector selectivo de masas HP 5972 con ionización por impacto de electrones (EI) de 70 eV. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN ¹H, ¹³C y 2D) fueron registrados en un espectrómetro Bruker Avance-400, utilizando cloroformo deuterado (CDCl₃) como disolvente. Las reacciones asistidas por radiación de microondas se realizaron en un horno microondas doméstico marca Panasonic, modelo: NN-6952.

6.1. Preparación de los β -nitroestirenos a partir de los respectivos benzaldehídos sustituidos

6.1.1. Metodología general

En un reactor de 25 mL se adicionó el respectivo del derivado del benzaldehído **1a-1c** (28 mmol) y nitrometano **2** (84 mmol). Una vez agitada y calentada la mezcla a 90 °C, se adicionó 0.56 g (0.1 g/ 5 mmol de benzaldehído) de etanolamina soportada en sílice (ETAM/SiO₂) (Esquema 21). Estas condiciones de reacción fueron mantenidas por 6 horas, cuando el monitoreo por cromatografía en capa fina (CCF) señaló el fin de la reacción, después de enfriar el sistema a temperatura ambiente, el catalizador fue removido por filtración y el filtrado fue extraído con diclorometano (3 x 10 mL). La fase orgánica se separó y secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida; la purificación de los productos de interés se realizó mediante reristalización en solución etanólica, obteniendo los respectivos β -nitroestirenos **3a-3c**.

Esquema 21. Preparación de los β -nitroestirenos **3a-3c**.



Comp.	R ₁	R ₂	R ₃
3a	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃
3b	OCH ₃	OCH ₃	H
3c	-OCH ₂ O-		H

3,4,5-Trimetoxi- β -nitroestireno (3a)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir del 3,4,5-trimetoxibenzaldehído **1a** (5.49 g, 28 mmol), nitrometano (5.12 g, 4.49 mL, 84 mmol) y

etanolamina soportada en sílice (0.56 g). Después de la recristalización en etanol se obtuvieron 6.43 g (26.88 mmol) del β -nitroestireno **3a** como un sólido amarillo con un rendimiento del 96 %; $R_f = 0.76$ (2:1 hexano/acetato de etilo); p.f. = 123-125 °C (124-126 °C)⁷⁶; IR (disco de KBr): 3116 $\nu_{(\text{=CH}_{\text{Ar}})}$, 2931 $\nu_{(\text{OCH}_3)}$, 1635 $\nu_{(\text{C}_{\text{Ar}}-\text{C}_{\text{Ar}})}$, 1589 $\nu_{(\text{C}-\text{NO}_2)}$, 1326 $\nu_{(\text{C}-\text{NO}_2)}$, 1265 $\nu_{(\text{C}-\text{O}-\text{C})}$ cm^{-1} ; CG: $t_R = 21.88$ min.; EM (IE), m/z (%): 239 (M^+ , 100), 192 (32), 177 (32), 149 (23), 77 (17). Fórmula molecular: $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_5$ (P.M.: 239.22 g/mol).

3,4-Dimetoxi- β -nitroestireno (**3b**)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir del 3,4-dimetoxibenzaldehído **1b** (4.62 g, 28 mmol), nitrometano (5.12 g, 4.49 mL, 84 mmol) y etanolamina soportada en sílice (0.56 g). Después de la recristalización en etanol se obtuvieron 5.62 g (26.88 mmol) del β -nitroestireno **3b** como un sólido amarillo con un rendimiento del 96 %; $R_f = 0.78$ (2:1 hexano/acetato de etilo); p.f. = 138-140 °C (135-137 °C)⁷⁷; IR (disco de KBr): 3116 $\nu_{(\text{=CH}_{\text{Ar}})}$, 2931 $\nu_{(\text{OCH}_3)}$, 1589 $\nu_{(\text{C}-\text{NO}_2)}$, 1496 $\nu_{(\text{C}_{\text{Ar}}-\text{C}_{\text{Ar}})}$, 1342 $\nu_{(\text{C}-\text{NO}_2)}$, 1265 $\nu_{(\text{C}-\text{O}-\text{C})}$ cm^{-1} ; CG: $t_R = 16.13$ min.; EM (IE), m/z (%): 209 (M^+ , 100), 162 (72), 147 (27), 91 (31), 77 (29). Fórmula molecular: $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ (P.M.: 209.20 g/mol).

3,4-Metilendioxi- β -nitroestireno (**3c**)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir del 3,4-metilendioxibenzaldehído **1c** (4.20 g, 28 mmol), nitrometano (5.12 g, 4.49 mL, 84 mmol) y etanolamina soportada en sílice (0.56 g). Después de la recristalización en etanol se obtuvieron 5.19 g (26.88 mmol) del β -nitroestireno **3c** como un sólido amarillo con un rendimiento del 96 %; $R_f = 0.68$ (2:1 hexano/acetato de etilo); p.f. = 156-158 °C (158-160 °C)¹³; IR (disco de KBr): 3116 $\nu_{(\text{=CH}_{\text{Ar}})}$, 2915 $\nu_{(\text{OCH}_2\text{O})}$, 1635 $\nu_{(\text{C}_{\text{Ar}}-\text{C}_{\text{Ar}})}$, 1558 $\nu_{(\text{C}-\text{NO}_2)}$, 1326 $\nu_{(\text{C}-\text{NO}_2)}$, 1265 $\nu_{(\text{C}-\text{O}-\text{C})}$ cm^{-1} ; CG: $t_R = 14.50$ min.; EM (IE), m/z (%): 193 (M^+ , 193), 146 (100), 145 (44), 89 (83), 63 (58). Fórmula molecular: $\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_4$ (P.M.: 193.16 g/mol).

⁷⁶ Prakash Das, J.; Sinha, P.; Roy, S. A Nitro-Hunsdiecker Reaction: From Unsaturated Carboxylic Acids to Nitrostyrenes and Nitroarenes. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3055-3058.

⁷⁷ Sridhar Rao, A.; Srinivas, P. V.; Suresh Babu, K.; Madhusudana Rao, J. An efficient synthesis of conjugated nitro-olefins using ceric ammonium nitrate. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8141-8143.

6.2. Síntesis de las espirooxindolo-1'-nitropirrolizidinas 2'-fenil sustituidas a través de una cicloadición dipolar [3+2] empleando agua como disolvente

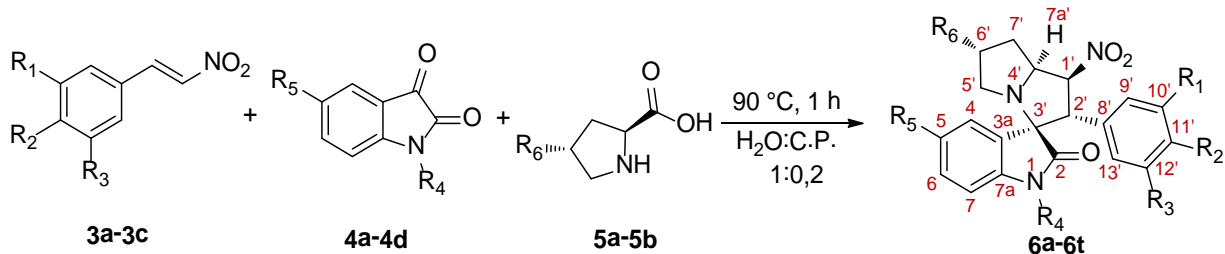
6.2.1. Metodología general

En un reactor de 10 mL se adicionó el respectivo β -nitroestireno **3a-3c** (2.50 mmol), el derivado de la isatina **4a-4d** (2.50 mmol), agua destilada (1 mL) y carbonato de propileno (C.P.) (0.2 mL). Una vez agitada y calentada la mezcla a 90 °C se adicionó en una porción la correspondiente L-prolina **5a, 5b** (3.20 mmol) y el sistema se aisló en estas condiciones por una hora (Esquema 22). Un monitoreo por cromatografía en capa fina (CCF) señaló el fin de la reacción y después de enfriar el sistema a temperatura ambiente, la reacción se neutralizó con una solución de NaHCO₃ 1 M hasta alcanzar un pH igual a 8 y se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL). La fase orgánica se separó y secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida; la purificación de las espirooxindolo-1'-nitropirrolizidinas de interés **6a-6t** se realizó mediante cromatografía en columna (CC) sobre gel de sílice utilizando una mezcla de hexano y acetato de etilo como efluente.

Esquema 22. Síntesis de las espirooxindolo 1'-nitropirrolizidinas 2'-fenil sustituidas **6a-6t**.

Comp.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Comp.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
6a	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	6k	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	Cl	H
6b	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	H	6l	-OCH ₂ O-	H	CH ₃	Cl	H	
6c	-OCH ₂ O-		H	H	H	H	6m	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	Cl	OH
6d	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	H	6n	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	Cl	OH
6e	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	H	H	6o	-OCH ₂ O-	H	CH ₃	Cl	OH	
6f	-OCH ₂ O-		H	CH ₃	H	H	6p	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	NO ₂	H

6g	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	OH	6q	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	NO ₂	H
6h	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	H	OH	6r	-OCH ₂ O-	H	CH ₃	NO ₂	H	
6i	-OCH ₂ O-	H	H	CH ₃	H	OH	6s	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	NO ₂	OH
6j	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	Cl	H	6t	-OCH ₂ O-	H	CH ₃	NO ₂	OH	



2'-(3,4,5-Trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona (6a)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 3,4,5-trimetoxi- β -nitroestireno **3a** (0.59 g, 2.50 mmol), isatina **4a** (0.36 g, 3.20 mmol), L-prolina **5a** (0.37 g, 3.20 mmol), agua destilada (1 mL) y C.P. (0.2 mL). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 846 mg (1.93 mmol) de un sólido blanco, con un rendimiento de 77 %, que consistía en una mezcla de dos regioisómeros cuya relación fue determinada mediante la integración de las señales de ¹H RMN a 6.26 ppm (1H, t, $J = 9.9$ Hz, CH-NO₂) de la espirooxindolo-1'-nitropirrolizidina **6a** y a 5.67 ppm (1H, d, $J = 11.0$ Hz, CH-NO₂) de la espirooxindolo-2'-nitropirrolizidina **6a'** (**6a:6a'** = 64:36); $R_f = 0.38$ (2:1 hexano/acetato de etilo); p.f. = 128-130 °C; IR (Disco de KBr): 3301 $\nu_{\text{(NH)}}$, 2962 $\nu_{\text{(=CH}_{\text{Ar}})}$, 2869 $\nu_{\text{(CH}_3)}$, 1727 $\nu_{\text{(C=O)}}$, 1542 $\nu_{\text{(C-NO}_2)}$, 1373 $\nu_{\text{(C-NO}_2)}$, 1326 $\nu_{\text{(C-N-C)}}$, 1249 $\nu_{\text{(C-O-C)}}$ cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) del regioisómero mayoritario **6a**, $\delta_{\text{(ppm)}}$: 8.29 (1H, s, NH), 7.56 (1H, d, $J = 7.3$ Hz, 4- H_{Ar}), 7.23 (1H, td, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 6- H_{Ar}), 7.09 (1H, td, $J = 7.6, 0.7$ Hz, 5- H_{Ar}), 6.71 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, 7- H_{Ar}), 6.26 (1H, t, $J = 9.9$ Hz, CH-NO₂), 6.25 (2H, s, 9' y 13'- H_{Ar}), 4.85 (1H, dd, $J = 16.9, 8.1$ Hz, 7a'-H), 4.43 (1H, d, $J = 10.4$ Hz, 2'-H), 3.70 (3H, s, OCH₃), 3.59 (6H, s, 2xOCH₃), 3.26 (1H, td, $J = 11.0, 5.5$ Hz, 5'- H_{eq}), 2.89 (1H, t, $J = 7.3$ Hz, 5'- H_{ax}), 2.13 (1H, dt, $J = 14.0, 7.9$ Hz, 7'- H_{eq}), 2.03-1.95 (1H, m, 6'- H_{eq}), 1.86-1.78 (1H, m, 6'- H_{ax}), 1.50 (1H, ddt, $J = 12.8, 11.1, 7.8$ Hz, 7'- H_{ax}). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) del regioisómero mayoritario **6a**, $\delta_{\text{(ppm)}}$: 178.2, 152.9 (2C), 142.3, 137.3, 130.2 (+), 128.0, 126.1 (+), 125.5, 122.3 (+), 110.7 (+), 105.0 (+, 2C), 91.4 (+), 75.3, 64.2 (+), 60.7 (+), 55.9

(+, 2C), 53.4 (+), 51.2 (-), 27.9 (-), 25.7 (-). Fórmula molecular: C₂₃H₂₅N₃O₆ (P.M.: 439.46 g/mol).

2'-(3,4-Dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizina]-2-ona (6b)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 3,4-dimetoxi- β -nitroestireno **3b** (0.52 g, 2.50 mmol), isatina **4a** (0.36 g, 2.50 mmol), L-prolina **5a** (0.37 g, 3.20 mmol), agua destilada (1 mL) y C.P. (0.2 mL). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 798 mg (1.95 mmol) de un sólido blanco, con un rendimiento de 78 %, que consistía en una mezcla de dos regioisómeros cuya relación fue determinada mediante la integración de las señales de ¹H RMN a 6.27 ppm (1H, t, *J* = 10.0 Hz, CH-NO₂) de la espirooxindolo-1'-nitropirrolizidina **6b** y a 5.66 ppm (1H, d, *J* = 11.3 Hz, CH-NO₂) de la espirooxindolo-2'-nitropirrolizidina **6b'** (**6b:6b'** = 74:26); *R_f* = 0.42 (2:1 hexano/acetato de etilo); p.f. = 192-194 °C; IR (Disco de KBr): 3286 $\nu_{(NH)}$, 2962 $\nu_{(CH_{Ar})}$, 2931 $\nu_{(OCH_3)}$, 2869 $\nu_{(CH_2)}$, 1727 $\nu_{(C=O)}$, 1619 $\nu_{(C_{Ar}=C_{Ar})}$, 1542 $\nu_{(C-NO_2)}$, 1394 $\nu_{(C-N-C)}$, 1373 $\nu_{(C-NO_2)}$, 1265 $\nu_{(C-O-C)}$ cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) del regioisómero mayoritario **6b**, $\delta_{(ppm)}$: 8.37 (1H, s, NH), 7.57 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, 4-*H_{Ar}*), 7.24 (1H, td, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 6-*H_{Ar}*), 7.10 (1H, td, *J* = 7.8, 0.6 Hz, 5-*H_{Ar}*), 6.72-6.68 (2H, m, 7 y 12'-*H_{Ar}*), 6.61 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, 13'-*H_{Ar}*), 6.45 (1H, d, *J* = 1.9 Hz, 9'-*H_{Ar}*), 6.27 (1H, t, *J* = 10.0 Hz, CH-NO₂), 4.84 (1H, dd, *J* = 16.9, 8.0 Hz, 7a'-*H*), 4.45 (1H, d, *J* = 10.6 Hz, 2'-*H*), 3.72 (3H, s, OCH₃), 3.54 (3H, s, OCH₃), 3.27 (1H, ddd, *J* = 10.9, 8.7, 5.5 Hz, 5'-*H_{eq}*), 2.89 (1H, t, *J* = 7.3 Hz, 5'-*H_{ax}*), 2.18-2.09 (1H, m, 7'-*H_{eq}*), 1.99 (1H, dd, *J* = 11.8, 6.2 Hz, 6'-*H_{eq}*), 1.85-1.78 (1H, m, 6'-*H_{ax}*), 1.50 (1H, tt, *J* = 12.9, 7.7 Hz, 7'-*H_{ax}*). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) del regioisómero mayoritario **6b**, $\delta_{(ppm)}$: 178.5, 148.5, 148.5, 142.2, 130.1 (+), 126.2 (+), 125.5, 124.6, 122.4 (+), 120.0 (+), 111.1 (+), 110.9 (+), 110.6 (+), 91.3 (+), 75.3, 64.2 (+), 55.7 (+), 55.5 (+), 52.9 (+), 51.2 (-), 27.9 (-), 25.7 (-). Correlación COSY del regioisómero mayoritario **6b**, [δ_H/δ_H]: 7.57/7.10 [4-*H_{Ar}*/5-*H_{Ar}*], 7.24/6.72-6.68 [6-*H_{Ar}*/7-*H_{Ar}*], 7.24/7.10 [6-*H_{Ar}*/5-*H_{Ar}*], 6.72-6.68/6.45 [12'-*H_{Ar}*/9'-*H_{Ar}*], 6.72-6.68/6.61 [12'-*H_{Ar}*/13'-*H_{Ar}*], 6.27/4.45 [CH-NO₂/2'-*H*], 6.27/4.84 [CH-NO₂/7a'-*H*], 4.84/1.50 [7a'-*H*/7'-*H_{ax}*], 4.84/2.18-2.09 [7a'-*H*/7'-*H_{eq}*], 3.27/1.85-1.78 [5'-*H_{eq}*/6'-*H_{ax}*], 3.27/1.99 [5'-*H_{eq}*/6'-*H_{eq}*], 3.27/2.89 [5'-*H_{eq}*/5'-*H_{ax}*], 2.89/1.85-1.78 [5'-*H_{ax}*/6'-*H_{ax}*], 2.18-2.09/1.50 [7'-*H_{eq}*/7'-*H_{ax}*], 1.99/1.50 [6'-*H_{eq}*/7'-*H_{ax}*], 1.99/1.85-1.78 [6'-*H_{eq}*/6'-*H_{ax}*], 1.85-1.78/1.50 [6'-*H_{ax}*/7'-*H_{ax}*]. Correlación HSQC del regioisómero mayoritario **6b**, [δ_H/δ_C]: 7.57/126.2 [4-*H_{Ar}*/C-4], 7.24/130.1 [6-*H_{Ar}*/C-6], 7.10/122.4 [5-*H_{Ar}*/C-5], 6.72-6.68/120.0 [7-*H_{Ar}*/C-7], 6.72-6.68/110.6 [12'-*H_{Ar}*/C-12'], 6.61/110.9 [13'-*H_{Ar}*/C-13'], 6.45/111.1 [9'-*H_{Ar}*/C-9'], 6.27/91.3 [CH-NO₂/C-1'], 4.84/64.2 [7a'-*H*/C-7a'], 4.45/52.9 [2'-

H/C-2'), 3.72/55.7 [H-OCH₃/C-OCH₃], 3.54/55.2 [H-OCH₃/C-OCH₃], 3.27/51.2 [5'-H_{eq}/C-5'], 2.89/51.2 [5'-H_{ax}/C-5'], 2.18-2.09/27.9 [7'-H_{eq}/C-7'], 1.99/25.7 [6'-H_{eq}/C-6'], 1.85-1.78/25.7 [6'-H_{ax}/C-6'], 1.50/27.9 [7'-H_{ax}/C-7']. Correlación HMBC regioisómero mayoritario **6b**, [δ_H/δ_C]: 8.37/75.3/125.5/142.2 [NH/C-3'/C-7a/C-3a], 7.57/75.3/130.1/142.2 [4-H_{Ar}/C-3'/C-5/C-3a], 7.24/126.2/142.2 [6-H_{Ar}/C-4/C-3a], 7.10/110.6/125.5 [5-H_{Ar}/C-12'/C-7a], 6.72-6.68/122.4/125.5 [7-H_{Ar}/C-6/C-7a], 6.72-6.68/52.9/110.9/148.5 [12'-H_{Ar}/C-2'/C-13'/C-11'], 6.61/124.6/148.5 [13'-H_{Ar}/C-8'/C-11'], 6.45/52.9/120.0/148.5 [9'-H_{Ar}/C-2'/C-7/C-10'], 6.27/27.9/52.9/64.2/110.9/124.6 [CH-NO₂/C-7'/C-2'/C-7a'/C-13'/C-8'], 4.84/51.2/75.3 [7a'-H/C-5'/C-3'], 4.45/75.3/91.3/110.9/120.0/124.6/178.5 [2'-H/C-3'/C-1'/C-13'/C-7/C-8'/C-2], 3.72/55.5/148.5 [H-OCH₃/C-OCH₃/C-10'], 3.54/55.7/148.5 [H-OCH₃/H-OCH₃/C-11'], 3.27/25.7/75.3 [5'-H_{eq}/C-6'/C-3'], 2.89/25.7/27.9/64.2 [5'-H_{ax}/C-6'/C-7'/C-7a'], 2.18-2.09/25.7/51.3 [7'-H_{eq}/C-6'/C-5'], 1.99/64.2 [6'-H_{eq}/C-7a'], 1.50/25.7/64.2/91.3 [7'-H_{ax}/C-6'/C-7a'/C-1']. Fórmula molecular: C₂₂H₂₃N₃O₅ (P.M.: 409.44 g/mol).

2'-(3,4-Metilenedioxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona (6c)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 3,4-metilenedioxi- β -nitroestireno **3c** (0.48 g, 2.50 mmol), isatina **4a** (0.37 g, 2.50 mmol), L-prolina **5a** (0.37 g, 3.20 mmol), agua destilada (1 mL) y C.P. (0.2 mL). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 738 mg (1.88 mmol) de un sólido blanco, con un rendimiento de 75 %, que consistía en una mezcla de dos regioisómeros cuya relación fue determinada mediante la integración de las señales de ¹H-RMN a 6.20 ppm (1H, t, *J* = 10.0 Hz, CH-NO₂) de la espirooxindolo-1'-nitropirrolizidina **6c** y a 5.64 ppm (1H, d, *J* = 11.2 Hz, CH-NO₂) de la espirooxindolo-2'-nitropirrolizidina **6c'** (**6c:6c'** = 62:38); *R_f* = 0.45 (2:1 hexano/acetato de etilo); p.f. = 198-200 °C; IR (Disco de KBr): 3193 $\nu_{(NH)}$, 3085 $\nu_{(=CH_{Ar})}$, 2977 $\nu_{(OCH_2O)}$, 2885 $\nu_{(CH_2)}$, 1712 $\nu_{(C=O)}$, 1619 $\nu_{(C_{Ar}=C_{Ar})}$, 1527 $\nu_{(C-NO_2)}$, 1373 $\nu_{(C-NO_2)}$, 1342 $\nu_{(C-N-C)}$, 1249 $\nu_{(C-O-C)}$ cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) del regioisómero mayoritario **6c**, $\delta_{(ppm)}$: 7.92 (1H, s, NH), 7.53 (1H, d, *J* = 7.4 Hz, 4-H_{Ar}), 7.12-7.07 (1H, m, 6-H_{Ar}), 6.96-6.87 (1H, m, 5-H_{Ar}), 6.74 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, 7-H_{Ar}), 6.63 (1H, d, *J* = 1.0 Hz, 9'-H_{Ar}), 6.56 (2H, dt, *J* = 14.1, 4.6 Hz, 12' y 13'-H_{Ar}), 6.20 (1H, t, *J* = 10.0 Hz, CH-NO₂), 5.83 (2H, s, -OCH₂O-), 4.83 (1H, dd, *J* = 17.0, 7.9 Hz, 7a'-H), 4.41 (1H, d, *J* = 10.7 Hz, 2'-H), 3.23 (1H, ddd, *J* = 11.2, 8.4, 5.5 Hz, 5'-H_{eq}), 2.86 (1H, t, *J* = 7.1 Hz, 5'-H_{ax}), 2.17-2.10 (1H, m, 7'-H_{eq}), 1.98 (1H, dd, *J* = 10.6, 5.6 Hz, 6'-H_{eq}), 1.82 (1H, ddd, *J* = 15.7, 11.4, 4.8 Hz, 6'-H_{ax}), 1.48 (1H, ddt, *J* = 15.8, 13.0, 8.0 Hz, 7'-H_{ax}). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) del regioisómero mayoritario **6c**,

$\delta_{\text{(ppm)}}$: 178.0, 147.8, 147.4, 141.9, 130.2 (+), 126.2 (+), 126.1, 125.2, 122.6 (+), 122.1 (+), 110.5 (+), 108.5 (+), 108.4 (+), 101.2 (-), 92.1 (+), 75.1, 64.0 (+), 53.0 (+), 51.2 (-), 27.9 (-), 25.7 (-). Fórmula molecular: $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5$ (P.M.: 393.39 g/mol).

1-Metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizina]-2-ona (6d)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 3,4,5-trimetoxi- β -nitroestireno **3a** (0.59 g, 2.50 mmol), *N*-metilisatina **4b** (0.40 g, 2.50 mmol), L-prolina **5a** (0.37 g, 3.20 mmol), agua destilada (1 mL) y C.P. (0.2 mL). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 941 mg (2.08 mmol) de un sólido blanco, con un rendimiento de 83 %; $R_f = 0.31$ (2:1 hexano/acetato de etilo); p.f. = 174-176 °C; IR (Disco de KBr): 2946 $\nu_{\text{(CH}_{\text{Ar}}\text{)}}$, 2930 $\nu_{\text{(OCH}_3\text{)}}$, 2838 $\nu_{\text{(CH}_2\text{)}}$, 1712 $\nu_{\text{(C=O)}}$, 1589 $\nu_{\text{(C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}\text{)}}$, 1542 $\nu_{\text{(C-NO}_2\text{)}}$, 1465 $\nu_{\text{(CH}_3\text{)}}$, 1373 $\nu_{\text{(C-NO}_2\text{)}}$, 1342 $\nu_{\text{(C-N-C)}}$, 1249 $\nu_{\text{(C-O-C)}}$ cm^{-1} . ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), $\delta_{\text{(ppm)}}$: 7.58 (1H, d, $J = 7.0$ Hz, 4- H_{Ar}), 7.29 (1H, td, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 6- H_{Ar}), 7.11 (1H, td, $J = 7.6, 0.9$ Hz, 5- H_{Ar}), 6.65 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, 7- H_{Ar}), 6.27 (1H, dd, $J = 10.3, 9.6$ Hz, CH- NO_2), 6.24 (2H, s, 9' y 13'- H_{Ar}), 4.90 (1H, dd, $J = 17.0, 7.9$ Hz, 7a'-H), 4.42 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, 2'-H), 3.71 (3H, s, OCH_3), 3.62 (6H, s, 2x OCH_3), 3.27 (1H, ddd, $J = 11.2, 8.4, 5.4$ Hz, 5'- H_{eq}), 2.94 (3H, s, NCH_3), 2.89 (1H, t, $J = 7.2$ Hz, 5'- H_{ax}), 2.16 (1H, dt, $J = 13.8, 7.3$ Hz, 7'- H_{eq}), 1.99 (1H, dd, $J = 12.3, 6.2$ Hz, 6'- H_{eq}), 1.83 (1H, ddd, $J = 16.3, 11.3, 4.1$ Hz, 6'- H_{ax}), 1.49 (1H, ddt, $J = 13.0, 11.1, 7.7$ Hz, 7'- H_{ax}). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3), $\delta_{\text{(ppm)}}$: 176.2, 152.9 (2C), 144.9, 137.3, 130.2 (+), 128.1, 125.7 (+), 125.0, 122.4 (+), 108.8, 104.9 (+, 2C), 91.9 (+), 75.0, 64.3 (+), 60.8 (+), 56.0 (+, 2C), 53.5 (+), 51.4 (-), 27.9 (-), 25.9 (-), 25.7 (+). Correlación COSY [$\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$]: 7.58/7.11 [4- H_{Ar} /5- H_{Ar}], 7.29/6.65 [6- H_{Ar} /7- H_{Ar}], 7.29/7.11 [6- H_{Ar} /5- H_{Ar}], 6.27/4.42 [CH- NO_2 /2'-H], 6.27/4.90 [CH- NO_2 /7a'-H], 6.24/3.62 [9' y 13'- H_{Ar} /H- OCH_3], 4.90/1.49 [7a'-H/7'- H_{ax}], 4.90/2.16 [7a'-H/7'- H_{eq}], 3.27/1.99 [5'- H_{eq} /6'- H_{eq}], 3.27/2.89 [5'- H_{eq} /5'- H_{ax}], 2.89/1.83 [5'- H_{ax} /6'- H_{ax}], 2.16/1.49 [7'- H_{eq} /7'- H_{ax}], 1.99/1.49 [6'- H_{eq} /7'- H_{ax}], 1.99/1.83 [6'- H_{eq} /6'- H_{ax}], 1.83/1.49 [6'- H_{ax} /7'- H_{ax}]. Correlación HSQC [$\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$]: 7.58/125.7 [4- H_{Ar} /C-4], 7.29/130.2 [6- H_{Ar} /C-6], 7.11/122.4 [5- H_{Ar} /C-5], 6.65/108.8 [7- H_{Ar} /C-7], 6.27/91.9 [CH- NO_2 /C-1'], 6.24/104.9 [9' y 13'- H_{Ar} /C-9' y C-13'], 4.90/64.3 [7a'-H/C-7a'], 4.42/53.5 [2'-H/C-2'], 3.71/60.8 [H- OCH_3 /C- OCH_3], 3.62/56.0 [2xH- OCH_3 /2xC- OCH_3], 3.27/51.4 [5'- H_{eq} /C-5'], 2.94/25.7 [H- NCH_3 /C- NCH_3], 2.89/51.4 [5'- H_{ax} /C-5'], 2.16/27.9 [7'- H_{eq} /C-7'], 1.99/25.9 [6'- H_{eq} /C-6'], 1.83/25.9 [6'- H_{ax} /C-6'], 1.49/27.9 [7'- H_{ax} /C-7']. Correlación HMBC [$\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$]: 7.58/75.0//108.8/130.2/144.9 [4- H_{Ar} /C-3'/C-7/C-6/C-7a], 7.29/108.8/122.4/125.7/144.9 [6- H_{Ar} /C-7/C-5/C-4/C-7a], 7.11/108.8/125.0/130.2/144.9 [5- H_{Ar} /C-7/C-3a/C-6/C-7a], 6.65/122.4/125.0/144.9 [7- H_{Ar} /C-5/C-

3a/C-7a], 6.27/27.9/53.5/64.3/75.0 [CH-NO₂/C-7'/C-2'/C-7a'/C-3], 6.24/104.9/125.0/128.1/137.3/152.9 [9' y 13'-H_{Ar}/C-13' y C-9'/C-3a/C-8'/C-11'/C-10' y C-12'], 4.90/25.7/27.9/51.4/75.0 [7a'-H/C-6'/C-7'/C-5'/C-3'], 4.42/75.0/91.9/104.9/125.0/128.1/176.2 [2'-H/C-3'/C-1'/C-9' y C-13'/C-3a/C-8'/C-2], 3.71/137.3 [H-OCH₃/C-11'], 3.62/104.9/152.9 [2xH-OCH₃/C-9' y C-13'/C-10' y C-12'], 3.27/25.7/75.0 [5'-H_{eq}/C-6'/C-3'], 2.94/144.9/176.2 [N-CH₃/C-7a/C-2], 2.89/25.7/27.9/64.3 [5'-H_{ax}/C-6'/C-7'/C-7a'], 2.16/25.7/51.4/64.3/91.9 [7'-H_{eq}/C-6'/C-5'/C-7a'/C-1'], 1.99/27.9/64.3 [6'-H_{eq}/C-7'/C-7a'], 1.83/27.9/51.4 [6'-H_{ax}/C-7'/C-5'], 1.49/25.7/64.3/91.9 [7'-H_{ax}/C-6'/C-7a'/C-1']. Fórmula molecular: C₂₄H₂₇N₃O₆ (P.M.: 453.49 g/mol).

1-Metil-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona (6e)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 3,4-dimetoxi-β-nitroestireno **3b** (0.52 g, 2.50 mmol), *N*-metilisatina **4b** (0.40 g, 2.50 mmol), L-prolina **5a** (0.37 g, 3.20 mmol), agua destilada (1 mL) y C.P. (0.2 mL). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 847 mg (2.00 mmol) de un sólido blanco, con un rendimiento de 80 %; R_f = 0.34 (2:1 hexano/acetato de etilo); p.f. = 103-105 °C; IR (Disco de KBr): 2962 ν_(=CH_{Ar}), 2931 ν_(OCH₃), 2838 ν_(CH₂), 1712 ν_(C=O), 1604 ν_(C_{Ar}=C_{Ar}), 1542 ν_(C-NO₂), 1465 ν_(CH₃), 1373 ν_(C-NO₂), 1342 ν_(C-N-C), 1265 ν_(C-O-C) cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ_(ppm): 7.58 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, 4-H_{Ar}), 7.29 (1H, td, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 6-H_{Ar}), 7.11 (1H, td, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 5-H_{Ar}), 6.67 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 12'-H_{Ar}), 6.63 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, 7-H_{Ar}), 6.60 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, 13'-H_{Ar}), 6.46 (1H, d, *J* = 1.8 Hz, 9'-H_{Ar}), 6.28 (1H, t, *J* = 10.0 Hz, CH-NO₂), 4.89 (1H, dd, *J* = 17.0, 7.9 Hz, 7a'-H), 4.44 (1H, d, *J* = 10.6 Hz, 2'-H), 3.75 (3H, s, OCH₃), 3.59 (3H, s, OCH₃), 3.28 (1H, ddd, *J* = 11.3, 8.4, 5.3 Hz, 5'-H_{eq}), 2.93 (3H, s, NCH₃), 2.88 (1H, t, *J* = 7.4 Hz, 5'-H_{ax}), 2.15 (1H, dt, *J* = 13.9, 7.9 Hz, 7'-H_{eq}), 1.99 (1H, dd, *J* = 12.2, 5.7 Hz, 6'-H_{eq}), 1.82 (1H, ddd, *J* = 16.4, 11.5, 4.2 Hz, 6'-H_{ax}), 1.50 (1H, ddt, *J* = 13.0, 11.1, 7.7 Hz, 7'-H_{ax}). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃), δ_(ppm): 176.3, 148.5 (2C), 144.9, 130.1 (+), 125.8 (+), 125.1, 124.8, 122.4 (+), 120.3 (+), 110.9 (+), 110.8 (+), 108.7 (+), 91.8 (+), 75.0, 64.3 (+), 55.7 (+), 55.6 (+), 53.0 (+), 51.4 (-), 27.9 (-), 25.9 (-), 25.7 (+). Correlación COSY [δ_H/δ_H]: 7.58/7.11 [4-H_{Ar}/5-H_{Ar}], 7.29/6.63 [6-H_{Ar}/7-H_{Ar}], 7.29/7.11 [6-H_{Ar}/5-H_{Ar}], 6.67/6.46 [12'-H_{Ar}/9'-H_{Ar}], 6.28/4.44 [CH-NO₂/2'-H], 6.28/4.89 [CH-NO₂/7a'-H], 4.89/1.50 [7a'-H/7'-H_{ax}], 4.89/2.15 [7a'-H/7'-H_{eq}], 3.28/1.82 [5'-H_{eq}/6'-H_{ax}], 3.28/1.99 [5'-H_{eq}/6'-H_{eq}], 3.28/2.88 [5'-H_{eq}/5'-H_{ax}], 2.88/1.82 [5'-H_{ax}/6'-H_{ax}], 2.15/1.50 [7'-H_{eq}/7'-H_{ax}], 1.99/1.50 [6'-H_{eq}/7'-H_{ax}], 1.99/1.82 [6'-H_{eq}/6'-H_{ax}], 1.82/1.50 [6'-H_{ax}/7'-H_{ax}]. Correlación HSQC [δ_H/δ_C]: 7.58/125.8 [4-H_{Ar}/C-4], 7.29/130.1 [6-H_{Ar}/C-6], 7.11/122.4 [5-

$H_{Ar}/C-5$], 6.67/108.7 [$12'-H_{Ar}/C-12'$], 6.63/120.3 [$7-H_{Ar}/C-7$], 6.60/110.8 [$13'-H_{Ar}/C-13'$], 6.46/110.9 [$9'-H_{Ar}/C-9'$], 6.28/91.8 [$CH-NO_2/C-1'$], 4.89/64.3 [$7a'-H/C-7a'$], 4.44/53.0 [$2'-H/C-2'$], 3.75/55.7 [$H-OCH_3/C-OCH_3$], 3.59/55.6 [$H-OCH_3/C-OCH_3$], 3.28/51.4 [$5'-H_{eq}/C-5'$], 2.93/25.7 [$H-NCH_3/C-NCH_3$], 2.88/51.4 [$5'-H_{ax}/C-5'$], 2.15/27.9 [$7'-H_{eq}/C-7'$], 1.99/25.9 [$6'-H_{eq}/C-6'$], 1.82/25.9 [$6'-H_{ax}/C-6'$], 1.50/27.9 [$7'-H_{ax}/C-7'$]. Correlación HMBC [δ_H/δ_C]: 7.58/75.0/130.1/144.9 [$4-H_{Ar}/C-3'/C-6/C-3a$], 7.29/125.8/144.9 [$6-H_{Ar}/C-4/C-3a$], 7.11/ 118.7/125.1 [$5-H_{Ar}/C-12'/C-7a$], 6.67/53.0/110.8/148.5 [$12'-H_{Ar}/C-2'/C-13'/C-10'$ y $C-11'$], 6.63/122.4 [$7-H_{Ar}/C-5$], 6.60/124.8/148.5 [$13'-H_{Ar}/C-8'/C-10'$ y $C-11'$], 6.46/53.0/120.3/124.8/148.5 [$9'-H_{Ar}/C-2'/C-7/C-8'/C-10'$ y $C-11'$], 6.28/27.9/53.0/64.3/110.9/124.8 [$CH-NO_2/C-7'/C-2'/C-7a'/C-9'/C-8'$], 4.89/51.4 [$7a'-H/C-5'$], 4.44/75.0/91.8/110.8/120.3/124.8/176.3 [$2'-H/C-3'/C-1'/C-13'/C-7/C-8'/C-2$], 3.75/148.5 [$H-OCH_3/C-10'$ y $C-11'$], 3.59/148.5 [$H-OCH_3/C-10'$ y $C-11'$], 3.28/25.9/75.0 [$5'-H_{eq}/C-6'/C-3'$], 2.93/144.9/176.3 [$N-CH_3/C-3a/C-2$], 2.88/25.9/27.9/64.3 [$5'-H_{ax}/C-6'/C-7'/C-7a'$], 2.15/25.9/51.4/91.8 [$7'-H_{eq}/C-6'/C-5'/C-1'$], 1.99/27.9/64.3 [$6'-H_{eq}/C-7'/C-7a'$], 1.82/27.9 /51.4 [$6'-H_{ax}/C-7'/C-5'$], 1.50/25.9/64.3/91.8 [$7'-H_{ax}/C-6'/C-7a'/C-1'$]. Fórmula molecular: $C_{23}H_{25}N_3O_5$ (P.M.: 423.46 g/mol).

1-Metil-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizina]-2-ona (6f)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 3,4-metilenedioxi- β -nitroestireno **3c** (0.48 g, 2.50 mmol), *N*-metilisatina **4b** (0.40 g, 2.50 mmol), L-prolina **5a** (0.37 g, 3.20 mmol), agua destilada (1 mL) y C.P. (0.2 mL). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 866 mg (2.13 mmol) de un sólido blanco, con un rendimiento de 85 %; $R_f = 0.38$ (2:1 hexano/acetato de etilo); p.f. = 192-194 °C; IR (Disco de KBr): 2977 $\nu(OCH_2O)$, 2946 $\nu(=CH_{Ar})$, 2885 $\nu(CH_2)$, 1712 $\nu(C=O)$, 1604 $\nu(C_{Ar}=C_{Ar})$, 1542 $\nu(C-NO_2)$, 1496 $\nu(C-N-C)$, 1357 $\nu(C-NO_2)$, 1249 $\nu(C-O-C)$ cm^{-1} . 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 7.52 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, 4- H_{Ar}), 7.27 (1H, dd, $J = 8.5, 1.9$ Hz, 6- H_{Ar}), 6.62 (1H, s, 5- H_{Ar}), 6.60 (1H, s, 7- H_{Ar}), 6.58 (1H, s, 9'- H_{Ar}), 6.55 (2H, d, $J = 0.9$ Hz, $-OCH_2O-$), 6.16 (1H, t, $J = 10.0$ Hz, $CH-NO_2$), 5.84 (2H, dd, $J = 4.3, 1.3$ Hz, 12' y 13'- H), 4.85 (1H, dd, $J = 17.1, 8.0$ Hz, 7a'- H), 4.36 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, 2'- H), 3.17 (1H, ddd, $J = 11.3, 8.2, 5.3$ Hz, 5'- H_{eq}), 2.98 (3H, s, NCH_3), 2.85 (1H, t, $J = 7.2$ Hz, 5'- H_{ax}), 2.17-2.09 (1H, m, 7'- H_{eq}), 2.03-1.96 (1H, m, 6'- H_{eq}), 1.81 (1H, ddd, $J = 16.1, 11.3, 4.2$ Hz, 6'- H_{ax}), 1.46 (1H, ddt, $J = 12.9, 11.4, 7.8$ Hz, 7'- H_{ax}). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 175.7, 147.8, 147.4, 143.4, 130.1 (+), 127.9, 126.0 (+), 125.8, 122.2 (+, 2C), 109.6 (+), 108.4 (+, 2C), 101.2 (-), 92.4 (+), 74.7, 64.1 (+),

53.1 (+), 51.3 (-), 27.8 (-), 26.1 (+), 25.7 (-). Fórmula molecular: C₂₂H₂₁N₃O₅ (P.M.: 407.42 g/mol).

6'-Hidroxi-1-metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona (6g)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 3,4,5-trimetoxi- β -nitroestireno **3a** (0.59 g, 2.50 mmol), *N*-metilisatina **4b** (0.40 g, 2.50 mmol), *trans*-4-hidroxi-L-prolina **5b** (0.42 g, 3.20 mmol), agua destilada (1 mL) y C.P. (0.2 mL). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 939 mg (2.00 mmol) de un sólido beige, con un rendimiento de 80 %; R_f = 0.26 (1:1 hexano/acetato de etilo); p.f. = 153-155 °C; IR (Disco de KBr): 3455 $\nu_{(\text{OH})}$, 2931 $\nu_{(\text{OCH}_3)}$, 2838 $\nu_{(\text{CH}_2)}$, 1712 $\nu_{(\text{C=O})}$, 1604 $\nu_{(\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}})}$, 1542 $\nu_{(\text{C-NO}_2)}$, 1465 $\nu_{(\text{CH}_3)}$, 1373 $\nu_{(\text{C-NO}_2)}$, 1249 $\nu_{(\text{C-O-C})}$ cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), $\delta_{(\text{ppm})}$: 7.52 (1H, dd, *J* = 7.5, 0.7 Hz, 1H, 4-H_{Ar}), 7.31 (1H, td, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 6-H_{Ar}), 7.11 (1H, td, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 5-H_{Ar}), 6.66 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, 7-H_{Ar}), 6.26 (1H, t, *J* = 9.9 Hz, CH-NO₂), 6.23 (2H, s, 9' y 13'-H_{Ar}), 5.12 (1H, td, *J* = 8.5, 7.3 Hz, 7a'-H), 4.51 (1H, t, *J* = 3.8 Hz, 6'-H), 4.45 (1H, d, *J* = 10.2 Hz, 2'-H), 3.71 (3H, s, OCH₃), 3.62 (6H, s, 2xOCH₃), 3.45 (1H, dd, *J* = 9.6, 3.4 Hz, 5'-H_{eq}), 2.94 (3H, s, NCH₃), 2.94-2.92 (1H, m, Hz, 5'-H_{ax}), 2.21 (1H, ddd, *J* = 14.4, 8.4, 1.1 Hz, 7'-H_{ax}), 1.78 (1H, ddd, *J* = 14.3, 6.9, 5.3 Hz, 7'-H_{eq}), 1.75 (1H, br.s, -OH). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃), $\delta_{(\text{ppm})}$: 175.7, 153.0 (2C), 145.0, 137.5, 130.4 (+), 127.9, 125.4 (+), 124.8, 122.5 (+), 108.9 (+), 105.0 (+, 2C), 92.3 (+), 74.8, 72.0 (+), 63.0 (+), 60.8 (+), 58.5 (-), 56.0 (+, 2C), 54.2 (+), 37.1 (-), 25.9 (+). Correlación COSY [$\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$]: 7.52/7.11 [4-H_{Ar}/5-H_{Ar}], 7.31/6.66 [6-H_{Ar}/7-H_{Ar}], 7.31/7.11 [6-H_{Ar}/5-H_{Ar}], 6.26/4.45 [CH-NO₂/2'-H], 6.26/5.12 [CH-NO₂/7a'-H], 6.23/3.62 [9' y 13'-H_{Ar}/H-OCH₃], 5.12/1.78 [7a'-H/7'-H_{eq}], 5.12/2.21 [7a'-H/7'-H_{ax}], 4.51/1.78 [6'-H/7'-H_{eq}], 4.51/3.45 [6'-H/5'-H_{eq}], 3.45/2.93 [5'-H_{eq}/5'-H_{ax}], 2.93/2.21 [5'-H_{ax}/7'-H_{ax}], 2.21/1.78 [7'-H_{ax}/7'-H_{eq}]. Correlación HSQC [$\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$]: 7.52/125.4 [4-H_{Ar}/C-4], 7.31/130.4 [6-H_{Ar}/C-6], 7.11/122.5 [5-H_{Ar}/C-5], 6.66/108.9 [7-H_{Ar}/C-7], 6.26/92.3 [CH-NO₂/C-1'], 6.23/105.0 [9' y 13'-H_{Ar}/C-9' y C-13'], 5.12/63.0 [7a'-H/C-7a'], 4.51/72.0 [6'-H/C-6'], 4.45/ 54.2 [2'-H/C-2'], 3.71/60.8 [H-OCH₃/C-OCH₃], 3.62/56.0 [2xH-OCH₃/2xC-OCH₃], 3.45/58.5 [5'-H_{eq}/C-5'], 2.94/25.9 [H-NCH₃/C-NCH₃], 2.93/58.5 [5'-H_{ax}/C-5'], 2.21/ 37.1 [7'-H_{ax}/C-7'], 1.78/37.1 [7'-H_{eq}/C-7']. Correlación HMBC [$\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$]: 7.52/74.8/122.5/130.4/145.0 [4-H_{Ar}/C-3'/C-6/C-5/C-7a], 7.31/125.4/145.0 [6-H_{Ar}/C-4/C-7a], 7.11/108.9 /124.8 [5-H_{Ar}/C-7/C-3a], 6.66/122.5/124.8 [7-H_{Ar}/C-6/C-3a], 6.26/54.1/63.0 [CH-NO₂/C-2'/C-7a'], 6.23/105.0/127.9/137.5/153.0 [9' y 13'-H_{Ar}/C-13' y C-9'/C-8'/C-11'/C-10' y C-12'], 5.12/58.5 [7a'-H/C-7'], 4.45/74.8/ 92.3/105.0/124.8/127.9/175.0 [2'-H/C-3'/C-1'/C-9' y C-13'/C-3a/C-8'/C-2], 3.71/137.5

[H-OCH₃/C-11'], 3.62/152.9 [2xH-OCH₃/C-10' y C-12'], 3.45/74.8 [5'-H_{eq}/C-3'], 2.94/145.0/175.0 [N-CH₃/C-7a/C-2], 2.93/37.4/63.0/72.0 [5'-H_{ax}/C-7'/C-7a'/C-6'], 2.21/58.5/72.0/92.3 [7'-H_{ax}/C-5'/C-6'/C-1'], 1.78/63.0/92.3 [7'-H_{eq}/C-7a'/C-1']. Fórmula molecular: C₂₄H₂₇N₃O₇ (P.M.: 469.19 g/mol).

6'-Hidroxi-1-metil-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona (**6h**)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 3,4-dimetoxi-β-nitroestireno **3b** (0.52 g, 2.50 mmol), *N*-metilisatina **4b** (0.40 g, 2.50 mmol), *trans*-4-hidroxi-L-prolina **5b** (0.42 g, 3.20 mmol), agua destilada (1 mL) y C.P. (0.2 mL). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 846 mg (1.93 mmol) de un sólido beige, con un rendimiento de 77 %; R_f = 0.30 (1:1 hexano/acetato de etilo); p.f. = 129-131 °C; IR (Disco de KBr): 3455 ν_(-OH), 3970 ν_(=CH_{Ar}), 2931 ν_(OCH₃), 2838 ν_(CH₂), 1712 ν_(C=O), 1604 ν_(C_{Ar}=C_{Ar}), 1542 ν_(C-NO₂), 1465 ν_(CH₃), 1373 ν_(C-NO₂), 1342 ν_(C-N-C), 1265 ν_(C-O-C) cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ_(ppm): 7.52 (1H, dd, *J* = 7.5, 0.7 Hz, 4-H_{Ar}), 7.31 (1H, td, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 6-H_{Ar}), 7.12 (1H, td, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 5-H_{Ar}), 6.68-6.63 (2H, m, 7 y 12'-H_{Ar}), 6.61 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, 13'-H_{Ar}), 6.45 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, 9'-H_{Ar}), 6.26 (1H, dd, *J* = 10.0, 9.6 Hz, CH-NO₂), 5.12 (1H, td, *J* = 8.5, 7.2 Hz, 7a'-H), 4.51 (1H, t, *J* = 4.2 Hz, 6'-H), 4.47 (1H, d, *J* = 10.2 Hz, 2'-H), 3.75 (3H, s, OCH₃), 3.59 (3H, s, OCH₃), 3.46 (1H, dd, *J* = 9.6, 3.4 Hz, 5'-H_{eq}), 2.93 (3H, s, NCH₃), 2.93 (1H, dd, *J* = 9.5, 1.6 Hz, 5'-H_{ax}), 2.21 (1H, ddd, *J* = 14.4, 8.4, 1.1 Hz, 7'-H_{ax}), 1.79 (1H, ddd, *J* = 14.4, 7.0, 5.3 Hz, 7'-H_{eq}), 1.72 (1H, br.s, -OH). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃), δ_(ppm): 175.8, 148.6, 148.5, 144.9, 130.3 (+), 125.5 (+), 124.8, 124.6, 122.5 (+), 120.3 (+), 110.9 (+, 2C), 108.8 (+), 92.3 (+), 74.8, 72.0 (+), 62.9 (+), 58.5 (-), 55.7 (+), 55.6 (+), 53.6 (+), 37.1 (-), 25.9 (+). Correlación COSY [δ_H/δ_H]: 7.52/7.12 [4-H_{Ar}/5-H_{Ar}], 7.31/6.68-6.63 [6-H_{Ar}/7-H_{Ar}], 7.31/7.12 [6-H_{Ar}/5-H_{Ar}], 6.68-6.63/6.45 [12'-H_{Ar}/9'-H_{Ar}], 6.68-6.63/6.61 [12'-H_{Ar}/13'-H_{Ar}], 6.26/4.47 [CH-NO₂/2'-H], 6.26/5.12 [CH-NO₂/7a'-H], 5.12/1.79 [7a'-H/7'-H_{eq}], 5.12/2.21 [7a'-H/7'-H_{ax}], 4.51/ 1.79 [6'-H/7'-H_{eq}], 4.51/3.46 [6'-H/5'-H_{eq}], 3.46/2.93 [5'-H_{eq}/5'-H_{ax}], 2.93/2.21 [5'-H_{ax}/7'-H_{ax}], 2.21/1.89 [7'-H_{ax}/7'-H_{eq}]. Correlación HSQC [δ_H/δ_C]: 7.52/125.5 [4-H_{Ar}/C-4], 7.31/130.3 [6-H_{Ar}/C-6], 7.12/122.5 [5-H_{Ar}/C-5], 6.68-6.63/108.8 [12'-H_{Ar}/C-12'], 6.68-6.63/120.3 [7-H_{Ar}/C-7], 6.61/110.9 [13'-H_{Ar}/C-13'], 6.45/110.9 [9'-H_{Ar}/C-9'], 6.26/92.3 [CH-NO₂/C-1'], 5.12/62.9 [7a'-H/C-7a'], 4.51/72.0 [6'-H/C-6'], 4.47/53.6 [2'-H/C-2'], 3.75/55.7 [H-OCH₃/C-OCH₃], 3.59/55.6 [H-OCH₃/C-OCH₃], 3.46/58.5 [5'-H_{eq}/C-5'], 2.93/25.9 [H-NCH₃/C-NCH₃], 2.93/58.5 [5'-H_{ax}/C-5'], 2.21/37.1 [7'-H_{ax}/C-7'], 1.79/37.1 [7'-H_{eq}/C-7']. Correlación HMBC [δ_H/δ_C]: 7.52/74.8/130.3/144.9 [4-H_{Ar}/C-3'/C-6/C-3a], 7.31/125.5/144.9 [6-H_{Ar}/C-

4/C-3a], 7.12/108.8/124.6 [5-H_{Ar}/C-12'/C-7a], 6.68-6.63/53.6/110.9/124.8/148.5/148.6 [12'-H_{Ar}/C-2'/C-13' y C-9'/C-10'/C-11'], 6.68-6.63/122.5/124.6 [7-H_{Ar}/C-5/C-7a], 6.61/124.6/148.5/148.6 [13'-H_{Ar}/C-8'/C-10'/C-11'], 6.45/53.6/120.3/124.8/148.5/148.6 [9'-H_{Ar}/C-2'/C-12'/C-8'/C-10'/C-11'], 6.28/36.1/53.6/62.9/110.9/124.8 [CH-NO₂/C-7'/C-2'/C-7a'/C-9' y C-13'/C-8'], 5.12/58.5 [7a'-H/C-5'], 4.47/74.8/92.3/110.9/120.3/124.8/175.8 [2'-H/C-3'/C-1'/C-9 y 13'/C-7/C-8'/C-2], 3.75/148.5 [H-OCH₃/C-10'], 3.59/148.6 [H-OCH₃/C-11'], 3.46/74.8 [5'-H_{eq}/C-3'], 2.93/144.9/175.8 [N-CH₃/C-3a/C-2], 2.93/37.1/62.9/72.0 [5'-H_{ax}/C-7'/C-7a'/C-6'], 2.21/58.5/72.0 [7'-H_{ax}/C-5'/C-6'], 1.79/62.9/72.0/92.3 [7'-H_{eq}/C-7a'/C-6'/C-1']. Fórmula molecular: C₂₃H₂₅N₃O₆ (P.M.: 439.18 g/mol).

6'-Hidroxi-1-metil-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizina]-2-ona (6i)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 3,4-metilenedioxi-β-nitroestireno **3c** (0.48 g, 2.50 mmol), *N*-metilisatina **4b** (0.40 g, 2.50 mmol), *trans*-4-hidroxi-L-prolina **5b** (0.42 g, 3.20 mmol), agua destilada (1 mL) y C.P. (0.2 mL). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 783 mg (1.85 mmol) de un sólido beige, con un rendimiento de 74 %; R_f = 0.33 (1:1 hexano/acetato de etilo); p.f. = 141-143 °C; IR (Disco de KBr): 3425 ν_(-OH), 3054 ν_(=CH_{Ar}), 2931 ν_(CH₂), 1712 ν_(C=O), 1604 ν_(C_{Ar}=C_{Ar}), 1542 ν_(C-NO₂), 1496 ν_(C-N-C), 1450 ν_(CH₃), 1373 ν_(C-NO₂), 1249 ν_(C-O-C) cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ_(ppm): 7.47 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, 4-H_{Ar}), 7.30 (1H, t, *J* = 7.8 Hz, 6-H_{Ar}), 7.11 (1H, t, *J* = 7.6 Hz, 5-H_{Ar}), 6.67 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, 7-H_{Ar}), 6.60 (1H, s, 13'-H_{Ar}), 6.53 (2H, s, 9' y 12'-H_{Ar}), 6.18 (1H, t, *J* = 9.8 Hz, CH-NO₂), 5.84-5.82 (2H, m, -OCH₂O-), 5.08 (1H, dd, *J* = 16.2, 8.5 Hz, 7a'-H), 4.48 (1H, t, *J* = 4.1 Hz, 6'-H), 4.42 (1H, d, *J* = 10.3 Hz, 2'-H), 3.41 (1H, dd, *J* = 9.6, 3.4 Hz, 5'-H_{eq}), 2.99 (3H, s, NCH₃), 2.87 (1H, dd, *J* = 9.5, 1.6 Hz, 5'-H_{ax}), 2.18 (1H, ddd, *J* = 14.3, 8.4, 1.7 Hz, 7'-H_{ax}), 1.81 (1H, br.s, -OH), 1.75 (1H, ddd, *J* = 14.3, 7.0, 5.3 Hz, 7'-H_{eq}). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃), δ_(ppm): 175.8, 147.8, 147.4, 144.8, 130.4 (+), 125.9, 125.4 (+), 124.4, 122.7 (+), 122.1 (+), 108.8 (+), 108.5 (+), 108.3 (+), 101.1 (-), 92.9 (+), 74.6, 71.9 (+), 62.7 (+), 58.4 (-), 53.5 (+), 37.1 (-), 26.0 (+). Correlación COSY [δ_H/δ_H]: 7.47/7.11 [4-H_{Ar}/5-H_{Ar}], 7.30/6.67 [6-H_{Ar}/7-H_{Ar}], 7.30/7.11 [6-H_{Ar}/5-H_{Ar}], 6.60/6.53 [13'-H_{Ar}/9' y 12'-H_{Ar}], 6.18/4.42 [CH-NO₂/2'-H], 6.18/5.08 [CH-NO₂/7a'-H], 5.08/1.75 [7a'-H/7'-H_{eq}], 5.08/2.18 [7a'-H/7'-H_{ax}], 4.48/1.75 [6'-H/7'-H_{eq}], 4.48/3.41 [6'-H/5'-H_{eq}], 3.41/2.87 [5'-H_{eq}/5'-H_{ax}], 2.87/2.18 [5'-H_{ax}/7'-H_{ax}], 2.18/1.75 [7'-H_{ax}/7'-H_{eq}]. Correlación HSQC [δ_H/δ_C]: 7.47/125.4 [4-H_{Ar}/C-4], 7.30/130.4 [6-H_{Ar}/C-6], 7.11/122.7 [5-H_{Ar}/C-5], 6.67/108.8 [7-H_{Ar}/C-7], 6.60/108.5 [13'-H_{Ar}/C-13'], 6.53/108.3 [9'-H_{Ar}/C-9'], 6.53/122.1 [12'-H_{Ar}/C-12'], 6.18/92.9 [CH-NO₂/C-1'], 5.84-5.82/101.1 [H-OCH₂O/C-

OCH₂O], 5.08/62.7 [7a'-H/C-7a'], 4.48/71.9 [6'-H/C-6'], 4.42/53.5 [2'-H/C-2'], 3.41/58.4 [5'-H_{eq}/C-5'], 2.99/26.0 [H-NCH₃/C-NCH₃], 2.87/58.4 [5'-H_{ax}/C-5'], 2.18/37.1 [7'-H_{ax}/C-7'], 1.75/37.1 [7'-H_{eq}/C-7']. Correlación HMBC [δ_H/δ_C]: 7.47/74.6/130.4/144.8 [4-H_{Ar}/C-3'/C-6/C-3a], 7.30/125.5/144.8 [6-H_{Ar}/C-4/C-3a], 7.11/108.8/124.4 [5-H_{Ar}/C-7/C-7a], 6.67/122.5/124.4 [7-H_{Ar}/C-5/C-7a], 6.60/53.5/122.1/147.4/147.8 [13'-H_{Ar}/C-2'/C-12'/C-10'/C-11'], 6.53/53.5/108.3/125.9/147.4/147.8 [9' y 12'-H_{Ar}/C-2'/C-9'/C-8'/C-10'/C-11'], 6.18/53.5/62.7/125.9 [CH-NO₂/C-2'/C-7a'/C-8'], 5.84-5.82/147.4/147.8 [H-OCH₂O/C-10'/C-11'], 5.08/58.4 [7a'-H/C-5'], 4.42/74.6/92.9/108.3/122.1/124.4/125.9/175.8 [2'-H/C-3'/C-1'/C-9'/C-12'/C-7a'/C-8'/C-2], 3.41/ 74.6 [5'-H_{eq}/C-3'], 2.99/144.8/175.8 [N-CH₃/C-3a/C-2], 2.87/37.1/62.7/71.9 [5'-H_{ax}/C-7'/C-7a'/C-6'], 2.18/58.4/71.9/92.9 [7'-H_{ax}/C-5'/C-6'/C-1'], 1.75/62.7/71.9/92.9 [7'-H_{eq}/C-7a'/C-6'/C-1']. Fórmula molecular: C₂₂H₂₁N₃O₆ (P.M.: 423.15 g/mol).

5-Cloro-1-metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona (6j)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 3,4,5-trimetoxi- β -nitroestireno **3a** (0.59 g, 2.50 mmol), 5-cloro-*N*-metilisatina **4c** (0.48 g, 2.50 mmol), L-prolina **5a** (0.37 g, 3.20 mmol), agua destilada (1 mL) y C.P. (0.2 mL). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 1.02 g (2.10 mmol) de un sólido blanco, con un rendimiento de 84 %; R_f = 0.60 (2:1 hexano/acetato de etilo); p.f. = 180-182 °C; IR (Disco de KBr): 3070 $\nu_{(=CH_{Ar})}$, 2946 $\nu_{(OCH_3)}$, 2838 $\nu_{(CH_2)}$, 1712 $\nu_{(C=O)}$, 1589 $\nu_{(C_{Ar}=C_{Ar})}$, 1542 $\nu_{(C-NO_2)}$, 1496 $\nu_{(CH_3)}$, 1357 $\nu_{(C-NO_2)}$, 1234 $\nu_{(C-O-C)}$, 817 $\nu_{(C-Cl)}$ cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), $\delta_{(ppm)}$: 7.56 (1H, d, *J* = 1.8 Hz, 4-*H*_{Ar}), 7.28 (1H, dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 6-*H*_{Ar}), 6.58 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, 7-*H*_{Ar}), 6.26 (2H, s, 9' y 13'-*H*_{Ar}), 6.24 (1H, t, *J* = 10 Hz, CH-NO₂), 4.88 (1H, dd, *J* = 17.0, 8.0 Hz, 7a'-*H*), 4.37 (1H, d, *J* = 10.6 Hz, 2'-*H*), 3.72 (3H, s, OCH₃), 3.66 (6H, s, 2xOCH₃), 3.21 (1H, ddd, *J* = 11.1, 8.3, 5.4 Hz, 5'-*H*_{eq}), 2.94 (3H, s, NCH₃), 2.91 (1H, t, *J* = 7.3 Hz, 5'-*H*_{ax}), 2.20-2.12 (1H, m, 7'-*H*_{eq}), 2.02 (1H, dt, *J* = 11.9, 6.1 Hz, 6'-*H*_{eq}), 1.90-1.77 (1H, m, 6'-*H*_{ax}), 1.48 (1H, ddt, *J* = 12.9, 11.4, 7.7 Hz, 7'-*H*_{ax}). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃), $\delta_{(ppm)}$: 175.8, 153.0 (2C), 143.4, 137.4, 130.1 (+), 127.9, 127.7, 126.7, 126.1 (+), 109.8 (+), 104.9 (+, 2C), 91.6 (+), 74.9, 64.3 (+), 60.8 (+, 2C), 56.0 (+), 53.7 (+), 51.4 (-), 27.9 (-), 26.0 (+), 25.7 (-). Fórmula molecular: C₂₄H₂₆ClN₃O₆ (P.M.: 487.93 g/mol).

5-Cloro-1-metil-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizina]-2-ona (6k)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 3,4-dimetoxi- β -nitroestireno **3b** (0.52 g, 2.50 mmol), 5-cloro-*N*-metilisatina **4d** (0.48 g, 2.50 mmol), L-prolina **5a** (0.37 g, 3.20 mmol), agua destilada (1 mL) y C.P. (0.2 mL). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 1.00 g (2.20 mmol) de un sólido blanco, con un rendimiento de 88 %; $R_f = 0.67$ (2:1 hexano/acetato de etilo); p.f. = 181-83 °C; IR (Disco de KBr): 3070 $\nu_{(\text{CH}_{\text{Ar}})}$, 2931 $\nu_{(\text{OCH}_3)}$, 2838 $\nu_{(\text{CH}_2)}$, 1712 $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$, 1604 $\nu_{(\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}})}$, 1542 $\nu_{(\text{C}-\text{NO}_2)}$, 1465 $\nu_{(\text{CH}_3)}$, 1357 $\nu_{(\text{C}-\text{NO}_2)}$, 1265 $\nu_{(\text{C}-\text{O}-\text{C})}$, 817 $\nu_{(\text{C}-\text{Cl})}$ cm^{-1} . ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), $\delta_{(\text{ppm})}$: 7.57 (1H, d, $J = 1.4$ Hz, 4- H_{Ar}), 7.27 (1H, dd, $J = 8.2, 1.7$ Hz, 6- H_{Ar}), 6.66 (1H, dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz, 7- H_{Ar}), 6.62 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, 12'- H_{Ar}), 6.56 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, 13'- H_{Ar}), 6.51 (1H, s, 9'- H_{Ar}), 6.24 (1H, t, $J = 9.9$ Hz, $\text{CH}-\text{NO}_2$), 4.88 (1H, dd, $J = 16.8, 8.2$ Hz, 7a'- H), 4.40 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, 2'- H), 3.76 (3H, s, OCH_3), 3.65 (3H, s, OCH_3), 3.22 (1H, ddd, $J = 11.5, 8.0, 5.3$ Hz, 5'- H_{eq}), 2.92 (3H, s, NCH_3), 2.89 (1H, t, $J = 7.8$ Hz, 5'- H_{ax}), 2.19-2.11 (1H, m, 7'- H_{eq}), 2.02 (1H, dt, $J = 12.2, 6.1$ Hz, 6'- H_{eq}), 1.83 (1H, tdd, $J = 18.8, 11.7, 7.1$ Hz, 6'- H_{ax}), 1.53-1.43 (1H, m, 7'- H_{ax}). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3), $\delta_{(\text{ppm})}$: 175.8, 148.5, 148.5, 143.3, 129.9 (+), 127.8, 126.7, 126.0 (+), 124.3, 120.3 (+), 110.8 (+), 110.7 (+), 109.5 (+), 91.6 (+), 74.9, 64.2 (+), 55.7 (+), 55.6 (+), 53.1 (+), 51.3 (-), 27.7 (-), 25.9 (+), 25.7 (-). Fórmula molecular: $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_5$ (P.M.: 457.91 g/mol).

5-Cloro-1-metil-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizina]-2-ona (6l)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 3,4-metilenedioxi- β -nitroestireno **3c** (0.48 g, 2.50 mmol), 5-cloro-*N*-metilisatina **4d** (0.48 g, 2.50 mmol), L-prolina **5a** (0.37 g, 3.20 mmol), agua destilada (0.75 mL) y C.P. (0.25 mL). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 1.00 g (2.28 mmol) de un sólido blanco, con un rendimiento de 91 %; $R_f = 0.63$ (2:1 hexano/acetato de etilo); p.f. = 172-173 °C; IR (Disco de KBr): 3054 $\nu_{(\text{CH}_{\text{Ar}})}$, 2977 $\nu_{(\text{OCH}_2\text{O})}$, 2915 $\nu_{(\text{CH}_2)}$, 1697 $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$, 1604 $\nu_{(\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}})}$, 1542 $\nu_{(\text{C}-\text{NO}_2)}$, 1496 $\nu_{(\text{C}-\text{N}-\text{C})}$, 1357 $\nu_{(\text{C}-\text{NO}_2)}$, 1234 $\nu_{(\text{C}-\text{O}-\text{C})}$, 817 $\nu_{(\text{C}-\text{Cl})}$ cm^{-1} . ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), $\delta_{(\text{ppm})}$: 7.52 (1H, s, 4- H_{Ar}), 7.29-7.27 (1H, m, 6- H_{Ar}), 6.63-6.54 (4H, m, 7, 9', 12' y 13'- H_{Ar}), 6.16 (1H, t, $J = 10.0$ Hz, $\text{CH}-\text{NO}_2$), 5.84 (2H, s, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 4.85 (1H, dd, $J = 16.5, 8.4$ Hz, 7a'- H), 4.37 (1H, d, $J = 10.6$ Hz, 2'- H), 3.18-3.17 (1H, m, 5'- H_{eq}), 2.98 (3H, s, NCH_3), 2.85 (1H, t, $J = 6.9$ Hz, 5'- H_{ax}), 2.17-2.10 (1H, m, 7'- H_{eq}), 2.01-1.99 (1H, m, 6'- H_{eq}), 1.83-1.81 (1H, m, 6'- H_{ax}), 1.46-1.45 (1H, m, 7'- H_{ax}). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3), $\delta_{(\text{ppm})}$:

175.7, 147.8, 147.4, 143.4, 130.1 (+), 127.9, 126.5, 126.0 (+), 125.8, 122.2 (+), 109.6 (+), 108.4 (+, 2C), 101.2 (-), 92.4 (+), 74.7, 64.1 (+), 53.1 (+), 51.3 (-), 27.8 (-), 26.1 (+), 25.7 (-). Fórmula molecular: C₂₂H₂₀ClN₃O₅ (P.M.: 441.86 g/mol).

5-Cloro-6'-hidroxi-1-metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona (6m)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 3,4,5-trimetoxi- β -nitroestireno **3a** (0.59 g, 2.50 mmol), 5-cloro-*N*-metilisatina **4c** (0.48 g, 2.50 mmol), *trans*-4-hidroxi-L-prolina **5b** (0.42 g, 3.20 mmol), agua destilada (1 mL) y C.P. (0.2 mL). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 918 mg (1.83 mmol) de un sólido beige, con un rendimiento de 73 %; $R_f = 0.36$ (1:1 hexano/acetato de etilo); p.f. = 212-214 °C; IR (Disco de KBr): 3455 $\nu_{(OH)}$, 3070 $\nu_{(CH_{Ar})}$, 2931 $\nu_{(OCH_3)}$, 2838 $\nu_{(CH_2)}$, 1712 $\nu_{(C=O)}$, 1589 $\nu_{(C_{Ar}=C_{Ar})}$, 1542 $\nu_{(C-NO_2)}$, 1465 $\nu_{(CH_3)}$, 1357 $\nu_{(C-NO_2)}$, 1234 $\nu_{(C-O-C)}$, 817 $\nu_{(C-Cl)}$ cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), $\delta_{(ppm)}$: 7.50 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, 4- H_{Ar}), 7.29 (1H, dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 6- H_{Ar}), 6.59 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, 7- H_{Ar}), 6.25 (2H, s, 9' y 13'- H_{Ar}), 6.21 (1H, t, $J = 9.7$ Hz, CH-NO₂), 5.11 (1H, dd, $J = 16.5, 8.4$ Hz, 7a'- H), 4.53 (1H, t, $J = 4.1$ Hz, 6'- H), 4.38 (1H, d, $J = 10.3$ Hz, 2'- H), 3.72 (3H, s, OCH₃), 3.65 (6H, s, 2xOCH₃), 3.40 (1H, dd, $J = 9.4, 3.4$ Hz, 5'- H_{eq}), 2.93 (3H, s, NCH₃), 2.95-2.89 (1H, m, 5'- H_{ax}), 2.20 (1H, ddd, $J = 9.6, 8.2, 0.8$ Hz, 7'- H_{ax}), 1.84 (1H, br.s, -OH), 1.76 (1H, ddd, $J = 14.3, 7.1, 5.4$ Hz, 7'- H_{eq}). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃), $\delta_{(ppm)}$: 175.3, 153.0 (+, 2C), 143.5, 137.5, 130.2 (+), 127.9, 127.4, 126.4, 125.8 (+), 109.9 (+), 104.9 (+, 2C), 92.0 (+), 74.8, 71.8 (+), 63.1 (+), 60.8 (+), 58.4 (-), 56.0 (+, 2C), 54.2 (+), 37.0 (-), 26.0 (+). Correlación COSY [δ_H/δ_H]: 7.50/7.29 [4- H_{Ar} /6- H_{Ar}], 7.29/6.59 [6- H_{Ar} /7- H_{Ar}], 6.25/3.65 [9' y 13'- H_{Ar} /H-OCH₃], 6.21/4.38 [CH-NO₂/2'- H], 6.21/5.11 [CH-NO₂/7a'- H], 5.11/1.76 [7a'- H /7'- H_{eq}], 5.11/2.20 [7a'- H /7'- H_{ax}], 4.53/1.76 [6'- H /7'- H_{eq}], 4.53/3.40 [6'- H /5'- H_{eq}], 3.40/2.95-2.89 [5'- H_{eq} /5'- H_{ax}], 2.95-2.89/2.20 [5'- H_{ax} /7'- H_{ax}], 2.20/1.76 [7'- H_{ax} /7'- H_{eq}]. Correlación HSQC [δ_H/δ_C]: 7.50/125.8 [4- H_{Ar} /C-4], 7.29/130.2 [6- H_{Ar} /C-6], 6.59/109.9 [7- H_{Ar} /C-7], 6.21/92.0 [CH-NO₂/C-1'], 6.25/104.9 [9' y 13'- H_{Ar} /C-9' y C-13'], 5.11/63.1 [7a'- H /C-7a'], 4.53/71.8 [6'- H /C-6'], 4.38/54.2 [2'- H /C-2'], 3.72/60.8 [H-OCH₃/C-OCH₃], 3.65/56.0 [2xH-OCH₃/2xC-OCH₃], 3.40/58.4 [5'- H_{eq} /C-5'], 2.93/26.0 [H-NCH₃/C-NCH₃], 2.95-2.89/58.4 [5'- H_{ax} /C-5'], 2.20/37.0 [7'- H_{ax} /C-7'], 1.76/37.0 [7'- H_{eq} /C-7']. Correlación HMBC [δ_H/δ_C]: 7.50/74.8/127.9/130.2/143.4 [4- H_{Ar} /C-3'/C-5/C-6/C-7a], 7.29/125.8/127.9/143.5 [6- H_{Ar} /C-4/C-5/C-7a], 6.59/126.4/127.9/143.5 [7- H_{Ar} /C-3a/C-5/C-7a], 6.25/104.9/127.4/137.5/153.0 [9' y 13'- H_{Ar} /C-13' y C-9'/C-8'/C-11'/C-10' y C-12'], 6.21/37.0/54.2/63.1 [CH-NO₂/C-7'/C-2'/C-7a'], 5.11/37.0/58.5/71.8 [7a'- H /C-7'/C-5'/C-6'], 4.53/63.1 [6'- H /C-7a'], 4.38/74.8/

92.0/104.9/127.4/175.3 [2'-H/C-3'/C-1'/C-9' y C-13'/C-8'/C-2], 3.65/137.5 [H-OCH₃/C-11'], 3.65/153.0 [2xH-OCH₃/C-10' y C-12'], 3.40/74.8 [5'-H_{eq}/C-3'], 2.93/143.5/175.3 [N-CH₃/C-7a/C-2], 2.95-289/37.0/63.1/71.8 [5'-H_{ax}/C-7'/C-7a'/C-6'], 2.20/58.4/71.8/92.0 [7'-H_{ax}/C-5'/C-6'/C-1'], 1.76/63.1/71.8/92.0 [7'-H_{eq}/C-7a'/C-6'/C-1']. Fórmula molecular: C₂₄H₂₆ClN₃O₇ (P.M.: 503.15 g/mol).

5-Cloro-1-metil-6'-hidroxi-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona (6n)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 3,4,5-trimetoxi-β-nitroestireno **3b** (0.52 g, 2.50 mmol), 5-cloro-N-metilisatina **4c** (0.48 g, 2.50 mmol), *trans*-4-hidroxi-L-prolina **5b** (0.42 g, 3.20 mmol), agua destilada (1 mL) y C.P. (0.2 mL). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 875 mg (1.85 mmol) de un sólido beige, con un rendimiento de 74 %; R_f = 0.39 (1:1 hexano/acetato de etilo); p.f. = 196-198 °C; IR (Disco de KBr): 3440 ν_(-OH), 3070 ν_(=CH_{Ar}), 2931 ν_(OCH₃), 2838 ν_(CH₂), 1712 ν_(C=O), 1604 ν_(C_{Ar}=C_{Ar}), 1542 ν_(C-NO₂), 1465 ν_(CH₃), 1357 ν_(C-NO₂), 1265 ν_(C-O-C), 817 ν_(C-Cl) cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ_(ppm): 7.51 (1H, d, J = 2.0 Hz, 4-H_{Ar}), 7.28 (1H, dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 6-H_{Ar}), 6.67-6.61 (2H, m, 9' y 13'-H_{Ar}), 6.57 (1H, d, J = 8.3 Hz, 12'-H_{Ar}), 6.51 (1H, d, J = 1.5 Hz, 7-H_{Ar}), 6.22 (1H, t, J = 9.8 Hz, CH-NO₂), 5.11 (1H, dd, J = 16.3, 8.5 Hz, 7a'-H), 4.54 (1H, t, J = 3.9 Hz, 6'-H), 4.42 (1H, d, J = 10.2 Hz, 2'-H), 3.76 (3H, s, OCH₃), 3.66 (3H, s, OCH₃), 3.42 (1H, dd, J = 9.4, 3.3 Hz, 5'-H_{eq}), 2.96-2.90 (1H, m, 5'-H_{ax}), 2.93 (3H, s, NCH₃), 2.21 (1H, dd, J = 14.4, 8.4 Hz, 7'-H_{ax}), 1.78 (1H, ddd, J = 14.1, 6.9, 5.3 Hz, 7'-H_{eq}), 1.73 (1H, br.s, -OH). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃), δ_(ppm): 175.4, 148.8, 148.7, 143.5, 130.2 (+), 128.0, 126.5, 125.8 (+), 124.1, 120.5 (+), 111.0 (+), 110.8 (+), 109.7 (+), 92.2 (+), 74.8, 72.0 (+), 63.0 (+), 58.4 (-), 55.8 (+), 55.7 (+), 53.8 (+), 37.1 (-), 26.0 (+). Correlación COSY [δ_H/δ_H]: 7.51/7.28 [4-H_{Ar}/6-H_{Ar}], 7.28/6.51 [6-H_{Ar}/7-H_{Ar}], 6.67-6.61/6.57 [9' y 13'-H_{Ar}/12'-H_{Ar}], 6.22/4.42 [CH-NO₂/2'-H], 6.22/5.11 [CH-NO₂/7a'-H], 5.11/1.78 [7a'-H/7'-H_{eq}], 5.11/2.21 [7a'-H/7'-H_{ax}], 4.54/1.78 [6'-H/7'-H_{eq}], 4.54/3.42 [6'-H/5'-H_{eq}], 3.42/2.96-2.90 [5'-H_{eq}/5'-H_{ax}], 2.93-2.90/2.21 [5'-H_{ax}/7'-H_{ax}], 2.21/1.78 [7'-H_{ax}/7'-H_{eq}]. Correlación HSQC [δ_H/δ_C]: 7.51/125.8 [4-H_{Ar}/C-4], 7.28/130.2 [6-H_{Ar}/C-6], 6.67-6.61/120.5 [13'-H_{Ar}/C-13'], 6.67-6.61/111.0 [9'-H_{Ar}/C-9'], 6.51/109.7 [7-H_{Ar}/C-7], 6.61/110.8 [110'-H_{Ar}/C-10'], 6.22/92.2 [CH-NO₂/C-1'], 5.11/63.0 [7a'-H/C-7a'], 4.54/72.0 [6'-H/C-6'], 4.42/53.8 [2'-H/C-2'], 3.76/55.8 [H-OCH₃/C-OCH₃], 3.66/55.7 [H-OCH₃/C-OCH₃], 3.42/58.4 [5'-H_{eq}/C-5'], 2.93/26.0 [H-NCH₃/C-NCH₃], 2.96-2.90/58.4 [5'-H_{ax}/C-5'], 2.21/37.1 [7'-H_{ax}/C-7'], 1.78/37.1 [7'-H_{eq}/C-7']. Correlación HMBC [δ_H/δ_C]: 7.51/74.8/128.0/130.2/143.5 [4-H_{Ar}/C-3'/C-5/C-6/C-3a], 7.28/125.8/128.0/143.5 [6-H_{Ar}/C-

4/C-5/C-3a], 6.67-6.61/53.8/110.8/124.1/148.7/148.8 [9'-H_{Ar}/C-2'/C-13' y C-9'/C-7a/C-10'/C-11'], 6.67-6.61/124.1/148.7/148.8 [13'-H_{Ar}/C-8'/C-10'/C-11'], 6.57/53.8/120.5/124.1/148.7/148.8 [9'-H_{Ar}/C-2'/C-12'/C-8'/C-10'/C-11'], 6.51/124.1/128.0 [7'-H_{Ar}/C-7a/C-5], 6.22/53.8/63.0/124.1 [CH-NO₂/C-2'/C-7a'/C-8'], 5.11/58.4 [7a'-H/C-5'], 4.42/74.8/92.2/110.8/120.5/124.1/175.4 [2'-H/C-3'/C-1'/C-9/C-7/C-8'/C-2], 3.76/148.7 [H-OCH₃/C-10'], 3.66/148.8 [H-OCH₃/C-11'], 3.42/74.8 [5'-H_{eq}/C-3'], 2.93/143.5/175.4 [N-CH₃/C-3a/C-2], 2.96-2.90/37.1/63.0/72.0 [5'-H_{ax}/C-7'/C-7a'/C-6'], 2.21/58.4/72.0 [7'-H_{ax}/C-5'/C-6'], 1.78/63.0/72.0/92.2 [7'-H_{eq}/C-7a'/C-6'/C-1']. Fórmula molecular: C₂₃H₂₄ClN₃O₆ (P.M.: 473.14 g/mol).

5-Cloro-6'-hidroxi-1-metil-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizina]-2-ona (6o)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 3,4,5-trimetoxi-β-nitroestireno **3c** (0.48 g, 2.50 mmol), 5-cloro-N-metilisatina **4c** (0.48 g, 2.50 mmol), *trans*-4-hidroxi-L-prolina **5b** (0.42 g, 3.20 mmol), agua destilada (1 mL) y C.P. (0.2 mL). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 847 mg (1.85 mmol) de un sólido beige, con un rendimiento de 74 %; R_f = 0.43 (1:1 hexano/acetato de etilo); p.f. = 189-191 °C; IR (Disco de KBr): 3425 ν_(-OH), 3070 ν_(=CH_{Ar}), 2915 ν_(CH₂), 1712 ν_(C=O), 1604 ν_(C_{Ar}=C_{Ar}), 1542 ν_(C-NO₂), 1496 ν_(C-N-C), 1357 ν_(C-NO₂), 1249 ν_(C-O-C), 817 ν_(C-Cl) cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ_(ppm): 7.38 (1H, s, 4-H_{Ar}), 7.31 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 6-H_{Ar}), 6.83 (1H, d, J = 8.3 Hz, 7-H_{Ar}), 6.72 (1H, m, 9'-H_{Ar}), 6.67-6.59 (2H, m, 12' y 13'-H_{Ar}), 6.15 (1H, t, J = 9.9 Hz, CH-NO₂), 5.85 (2H, s, -OCH₂O-), 5.10 (1H, dd, J = 16.6, 8.2 Hz, 7a'-H), 4.62 (1H, t, J = 4.0 Hz, 6'-H), 4.45 (1H, d, J = 9.9 Hz, 2'-H), 3.44 (1H, dd, J = 9.1, 3.3 Hz, 5'-H_{eq}), 3.01 (3H, s, NCH₃), 2.86 (1H, dd, J = 9.1, 1.5 Hz, 5'-H_{ax}), 2.23 (1H, ddd, J = 14.6, 8.2, 1.4 Hz, 7'-H_{ax}), 1.87 (1H, br.s, -OH), 1.77 (1H, ddd, J = 14.6, 7.4, 4.9 Hz, 7'-H_{eq}); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃), δ_(ppm): 175.8, 147.9, 147.5, 143.3, 129.3 (+), 128.2, 127.0, 125.7 (+), 124.6, 123.2 (+), 109.8 (+), 109.6 (+), 108.2 (+), 101.3 (-), 92.6 (+), 74.7, 72.0 (+), 62.6 (+), 55.3 (-), 53.4 (+), 36.8 (-), 26.2 (+). Fórmula molecular: C₂₂H₂₀ClN₃O₆ (P.M.: 457.11 g/mol).

1-Metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizina]-2-ona (6p)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 3,4,5-trimetoxi-β-nitroestireno **3a** (0.59 g, 2.50 mmol), N-metil-5-nitroisatina **4d** (0.52 g, 2.50 mmol), L-prolina **5a** (0.37 g, 3.20 mmol), agua destilada (1 mL) y C.P. (0.2 mL). Después de

cromatografía en columna se obtuvieron 1.15 g (2.33 mmol) de un sólido amarillo, con un rendimiento de 93%; $R_f = 0.57$ (2:1 hexano/acetato de etilo); p.f. = 161-163 °C; IR (Disco de KBr): 3085 $\nu_{(=\text{CH}_{\text{Ar}})}$, 2946 $\nu_{(\text{OCH}_3)}$, 2838 $\nu_{(\text{CH}_2)}$, 1712 $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$, 1604 $\nu_{(\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}})}$, 1542 $\nu_{(\text{C}-\text{NO}_2)}$, 1465 $\nu_{(\text{CH}_3)}$, 1342 $\nu_{(\text{C}-\text{NO}_2)}$, 1295 $\nu_{(\text{C}-\text{O}-\text{C})}$ cm^{-1} . ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), $\delta_{(\text{ppm})}$: 8.46 (1H, d, $J = 2.2$ Hz, 4- H_{Ar}), 8.28 (1H, dd, $J = 8.7, 2.2$ Hz, 6- H_{Ar}), 6.77 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, 7- H_{Ar}), 6.27 (2H, s, 9' y 13'- H_{Ar}), 6.22 (1H, t, $J = 10.0$ Hz, $\text{CH}-\text{NO}_2$), 4.87 (1H, dd, $J = 17.1, 8.0$ Hz, 7a'- H), 4.45 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, 2'- H), 3.71 (3H, s, OCH_3), 3.64 (6H, s, 2x OCH_3), 3.25 (1H, ddd, $J = 11.2, 7.9, 5.3$ Hz, 5'- H_{eq}), 3.05 (3H, s, NCH_3), 2.85 (1H, t, $J = 7.1$ Hz, 5'- H_{ax}), 2.22-2.13 (1H, m, 7'- H_{eq}), 2.05 (1H, dt, $J = 12.2, 6.2$ Hz, 6'- H_{eq}), 1.89-1.77 (1H, m, 6'- H_{ax}), 1.51 (1H, ddt, $J = 15.2, 12.6, 7.6$ Hz, 7'- H_{ax}). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3), $\delta_{(\text{ppm})}$: 176.4, 153.2 (2C), 150.4, 143.2, 137.6, 127.3 (+), 127.3, 125.8, 121.3 (+), 108.5 (+), 105.0 (+, 2C), 91.7 (+), 74.4, 64.3 (+), 60.8 (+), 56.0 (+, 2C), 53.6 (+), 51.4 (-), 27.8 (-), 26.4 (+), 25.7 (-). Fórmula molecular: $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_8$ (P.M.: 498.49 g/mol).

1-Metil-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizina]-2-ona (6q)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 3,4-dimetoxi- β -nitroestireno **3b** (0.52 g, 2.50 mmol), *N*-metil-5-nitroisatina **4d** (0.52 g, 2.50 mmol), L-prolina **5a** (0.37 g, 3.20 mmol), agua destilada (1 mL) y C.P. (0.2 mL). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 1.01 g (2.18 mmol) de un sólido amarillo, con un rendimiento de 87 %; $R_f = 0.59$ (2:1 hexano/acetato de etilo); p.f. = 179-181 °C; IR (Disco de KBr): 3085 $\nu_{(=\text{CH}_{\text{Ar}})}$, 2946 $\nu_{(\text{OCH}_3)}$, 2838 $\nu_{(\text{CH}_2)}$, 1727 $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$, 1619 $\nu_{(\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}})}$, 1511 $\nu_{(\text{C}-\text{NO}_2)}$, 1450 $\nu_{(\text{CH}_3)}$, 1342 $\nu_{(\text{C}-\text{NO}_2)}$, 1265 $\nu_{(\text{C}-\text{O}-\text{C})}$ cm^{-1} . ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), $\delta_{(\text{ppm})}$: 8.46 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, 4- H_{Ar}), 8.27 (1H, dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 6- H_{Ar}), 6.74 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, 7- H_{Ar}), 6.63-6.57 (3H, m, 9', 12' y 13'- H_{Ar}), 6.22 (1H, t, $J = 9.9$ Hz, $\text{CH}-\text{NO}_2$), 4.87 (1H, dd, $J = 16.9, 8.0$ Hz, 7a'- H), 4.48 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, 2'- H), 3.74 (3H, s, OCH_3), 3.66 (3H, s, OCH_3), 3.27 (1H, ddd, $J = 11.8, 8.2, 5.4$ Hz, 5'- H_{eq}), 3.03 (3H, s, NCH_3), 2.86 (1H, t, $J = 7.1$ Hz, 5'- H_{ax}), 2.21-2.14 (1H, m, 7'- H_{eq}), 2.09-2.02 (1H, m, 6'- H_{eq}), 1.83 (1H, tdd, $J = 18.8, 11.6, 7.1$ Hz, 6'- H_{ax}), 1.51 (1H, ddd, $J = 20.3, 12.7, 7.9$ Hz, 7'- H_{ax}). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3), $\delta_{(\text{ppm})}$: 176.5, 150.4, 148.9, 148.8, 143.2, 127.2 (+), 126.0, 123.8, 121.4 (+), 120.9 (+), 111.1 (+), 110.5 (+), 108.3 (+), 91.7 (+), 74.4, 64.3 (+), 55.8 (+, 2C), 53.2 (+), 51.4 (-), 27.8 (-), 26.0 (+), 25.7 (-). Fórmula molecular: $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_7$ (P.M.: 468.46 g/mol).

1-Metil-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizina]-2-ona (6r)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 3,4-metilenedioxi- β -nitroestireno **3c** (0.48 g, 2.50 mmol), *N*-metil-5-nitroisatina **4d** (0.52 g, 2.50 mmol), L-prolina **5a** (0.37 g, 3.20 mmol), agua destilada (1 mL) y C.P. (0.2 mL). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 1.04 g (2.30 mmol) de un sólido amarillo, con un rendimiento de 92 %; $R_f = 0.65$ (2:1 hexano/acetato de etilo); p.f. = 205-207 °C; IR (Disco de KBr): 3085 $\nu_{(\text{CH}_{\text{Ar}})}$, 2946 $\nu_{(\text{OCH}_2\text{O})}$, 2885 $\nu_{(\text{CH}_2)}$, 1727 $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$, 1604 $\nu_{(\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}})}$, 1527 $\nu_{(\text{C}-\text{NO}_2)}$, 1496 $\nu_{(\text{C}-\text{N}-\text{C})}$, 1342 $\nu_{(\text{C}-\text{NO}_2)}$, 1234 $\nu_{(\text{C}-\text{O}-\text{C})}$ cm^{-1} . ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), $\delta_{(\text{ppm})}$: 8.44 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, 4- H_{Ar}), 8.29 (1H, dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 6- H_{Ar}), 6.78 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, 7- H_{Ar}), 6.61 (1H, s, 9'- H_{Ar}), 6.54 (2H, s, - OCH_2O -), 6.16 (1H, t, $J = 9.9$ Hz, $\text{CH}-\text{NO}_2$), 5.86-5.83 (2H, m, 12' y 13'- H_{Ar}), 4.85 (1H, dd, $J = 17.1, 7.9$ Hz, 7a'- H), 4.45 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, 2'- H), 3.27-3.20 (1H, m, 5'- H_{eq}), 3.08 (3H, s, NCH_3), 2.83 (1H, t, $J = 7.1$ Hz, 5'- H_{ax}), 2.20-2.12 (1H, m, 7'- H_{eq}), 2.07-2.01 (1H, m, 6'- H_{eq}), 1.87-1.75 (1H, m, 6'- H_{ax}), 1.55-1.44 (1H, m, 7'- H_{ax}). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3), $\delta_{(\text{ppm})}$: 176.3, 150.4, 148.0, 147.7, 143.3, 127.3 (+), 125.8, 125.2, 122.2 (+), 121.3 (+), 108.6 (+), 108.4 (+), 108.3 (+), 101.3 (-), 92.1 (+), 74.2, 64.1 (+), 53.1 (+), 51.4 (-), 27.8 (-), 26.5 (+), 25.7 (+). Fórmula molecular: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_7$ (P.M.: 452.42 g/mol).

1-Metil-6'-hidroxi-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizina]-2-ona (6s)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 3,4,5-trimetoxi- β -nitroestireno **3a** (0.59 g, 2.50 mmol), *N*-metil-5-nitroisatina **4d** (0.52 g, 2.50 mmol), *trans*-4-hidroxi-L-prolina **5b** (0.42 g, 3.20 mmol), agua destilada (1 mL) y C.P. (0.2 mL). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 1.05 g (2.05 mmol) de un sólido blanco, con un rendimiento de 82 %; $R_f = 0.37$ (1:1 hexano/acetato de etilo); p.f. = 165-168 °C; IR (Disco de KBr): 3517 $\nu_{(\text{OH})}$, 3085 $\nu_{(\text{CH}_{\text{Ar}})}$, 2931 $\nu_{(\text{OCH}_3)}$, 2838 $\nu_{(\text{CH}_2)}$, 1727 $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$, 1604 $\nu_{(\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}})}$, 1542 $\nu_{(\text{C}-\text{NO}_2)}$, 1465 $\nu_{(\text{CH}_3)}$, 1342 $\nu_{(\text{C}-\text{NO}_2)}$, 1295 $\nu_{(\text{C}-\text{O}-\text{C})}$ cm^{-1} . ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), $\delta_{(\text{ppm})}$: 8.40 (1H, d, $J = 2.2$ Hz, 4- H_{Ar}), 8.29 (1H, dd, $J = 8.7, 2.2$ Hz, 6- H_{Ar}), 6.78 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, 7- H_{Ar}), 6.27 (2H, s, 9' y 13'- H_{Ar}), 6.22 (1H, t, $J = 9.8$ Hz, $\text{CH}-\text{NO}_2$), 5.11 (1H, dd, $J = 16.6, 8.3$ Hz, 7a'- H), 4.58 (1H, t, $J = 3.2$ Hz, 6'- H), 4.47 (1H, d, $J = 10.3$ Hz, 2'- H), 3.71 (3H, s, OCH_3), 3.64 (6H, s, 2x OCH_3), 3.46 (1H, dd, $J = 9.3, 3.4$ Hz, 5'- H_{eq}), 3.05 (3H, s, NCH_3), 2.90 (1H, dd, $J = 9.1, 1.1$ Hz, 5'- H_{ax}), 2.22 (1H, dd, $J = 14.0, 8.2$ Hz, 7'- H_{eq}), 1.83-1.78 (1H, m, 7'- H_{ax}), 1.75 (1H, s, OH). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3), $\delta_{(\text{ppm})}$: 176.0, 153.2 (2C), 150.5, 143.2, 137.8, 127.5 (+), 127.0, 125.6, 121.0 (+), 108.6 (+),

105.0 (+, 2C), 92.1 (+), 74.2, 71.7 (+), 63.1 (+), 60.8 (+), 58.4 (-), 56.1 (+, 2C), 54.1 (+), 37.0 (-), 26.4 (+). Correlación COSY [δ_H/δ_H]: 8.40/8.29 [4- H_{Ar} /6- H_{Ar}], 8.29/6.78 [6- H_{Ar} /7- H_{Ar}], 6.22/4.47 [CH- NO_2 /2'-H], 6.22/5.11 [CH- NO_2 /7a'-H], 5.11/1.83-1.78 [7a'-H/7'- H_{ax}], 5.11/2.22 [7a'-H/7'- H_{eq}], 4.58/1.75 [6'-H/OH], 4.58/1.83-1.78 [6'-H/7'- H_{ax}], 4.58/3.46 [6'-H/5'- H_{eq}], 3.46/2.90 [5'- H_{eq} /5'- H_{ax}], 2.22/1.83-1.78 [7'- H_{eq} /7'- H_{ax}]. Correlación HSQC [δ_H/δ_C]: 8.40/121.0.7 [4- H_{Ar} /C-4], 8.29/127.5 [6- H_{Ar} /C-6], 6.78/108.6 [7- H_{Ar} /C-7], 6.27/105.0 [9' y 13'- H_{Ar} /C-9' y C-13'], 6.22/92.1 [CH- NO_2 /C-1'], 5.10/63.1 4.58/71.7 [6'-H/C-6'], 4.47/54.1 [2'-H/C-2'], 3.71/60.8 [H-OCH₃/C-OCH₃], 3.64/56.1 [2xH-OCH₃/2xC-OCH₃], 3.46/58.4 [5'- H_{eq} /C-5'], 3.05/26.4 [H-NCH₃/C-NCH₃], 2.90/58.4 [5'- H_{ax} /C-5'], 2.22/30.7 [7'- H_{eq} /C-7'], 1.83-1.78/37.0 [7'- H_{ax} /C-7']. Correlación HMBC [δ_H/δ_C]: 8.40/74.2/127.5/143.2/150.5 [4- H_{Ar} /C-3'/C-6/C-3a/C-5], 8.29/121.0/143.2/150.5 [6- H_{Ar} /C-4/C-3a/C-5], 6.78/125.6/143.2 [7- H_{Ar} /C-7a/C-3a], 6.27/54.1/105.0/127.0/137.8/153.2 [9' y 13'- H_{Ar} /C-2'/C-13' y C-9'/C-8'/C-11'/C-10' y C-12'], 6.22/54.1/63.1 [CH- NO_2 /C-2'/C-7a'], 5.11/37.0/58.4 [7a'-H/C-7'/C-5'], 4.47/74.2/91.5/105.0/127.0/176.0 [2'-H/C-3'/C-1'/C-9' y C-13'/C-8'/C-2], 3.71/137.8 [H-OCH₃/C-11'], 3.64/153.2 [2xH-OCH₃/C-9' y C-13'/C-10' y C-12'], 3.46/74.2 [5'- H_{eq} /C-3'], 3.05/150.5/176.0 [N-CH₃/C-5/C-2], 2.90/37.0/63.1/71.7 [5'- H_{ax} /C-7'/C-7a'/C-6'], 2.22/58.4/71.7/92.1 [7'- H_{eq} /C-5'/C-6'/C-1'], 1.99/27.9/64.3 [6'- H_{eq} /C-7'/C-7a'], 1.83 /27.9/51.4 [6'- H_{ax} /C-7'/C-5'], 1.83-1.78/63.1/92.1 [7'- H_{ax} /C-7a'/C-1']. Fórmula molecular: C₂₄H₂₆N₄O₉ (P.M.: 514.48 g/mol).

1-Metil-6'-hidroxi-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona (6t)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 3,4,5-trimetoxi- β -nitroestireno **3c** (0.48 g, 2.50 mmol), *N*-metil-5-nitroisatina **4d** (0.52 g, 2.50 mmol), *trans*-4-hidroxi-L-prolina **5b** (0.42 g, 3.20 mmol), agua destilada (1 mL) y C.P. (0.2 mL). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 913 mg (1.95 mmol) de un sólido blanco, con un rendimiento de 78 %; R_f = 0.35 (1:1 hexano/acetato de etilo); p.f. = 177-179 °C; IR (Disco de KBr): 3425 $\nu_{(OH)}$, 3085 $\nu_{(CH_{Ar})}$, 2931 $\nu_{(CH_2)}$, 1727 $\nu_{(C=O)}$, 1619 $\nu_{(C_{Ar}=C_{Ar})}$, 1542 $\nu_{(C-NO_2)}$, 1496 $\nu_{(C-N-C)}$, 1450 $\nu_{(CH_3)}$, 1342 $\nu_{(C-NO_2)}$, 1249 $\nu_{(C-O-C)}$ cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), $\delta_{(ppm)}$: 8.38 (1H, d, J = 2.2 Hz, 4- H_{Ar}), 8.29 (1H, dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 6- H_{Ar}), 6.78 (1H, d, J = 8.7 Hz, 7- H_{Ar}), 6.61 (1H, d, J = 1.7 Hz, 9'- H_{Ar}), 6.56-6.50 (2H, m, 12' y 13'- H_{Ar}), 6.15 (1H, t, J = 10.1 Hz, CH- NO_2), 5.86 (1H, d, J = 1.4 Hz, 14'- H_{eq}), 5.84 (1H, d, J = 1.4 Hz, 14'- H_{ax}), 5.08 (1H, dd, J = 16.7, 8.2 Hz, 7a'-H), 4.56 (1H, t, J = 4.1 Hz, 6'-H), 4.47 (1H, d, J = 10.3 Hz, 2'-H), 3.45 (1H, dd, J = 9.3, 3.4 Hz, 5'- H_{eq}), 3.08 (3H, s, NCH₃), 2.88 (1H, dd, J = 9.3, 1.4 Hz, 5'- H_{ax}), 2.20 (1H, ddd, J = 14.5, 8.3, 1.1 Hz, 7'- H_{ax}), 1.83

(1H, br.s, -OH), 1.79 (1H, ddd, $J = 14.4, 7.2, 5.2$ Hz, 7'-H_{eq}). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃), $\delta_{(ppm)}$: 175.9, 150.5, 148.1, 147.8, 143.3, 127.5 (+), 125.5, 124.9, 122.3 (+), 121.0 (+), 108.6 (+), 108.5 (+), 108.2 (+), 101.3 (-), 92.4 (+), 74.0, 71.7 (+), 62.9 (+), 58.4 (-), 53.6 (+), 37.0 (-), 26.5 (+). Correlación COSY [δ_H/δ_H]: 8.38/8.29 [4-H_{Ar}/6-H_{Ar}], 8.29/6.78 [6-H_{Ar}/7-H_{Ar}], 6.61/6.56-6.50 [9'-H_{Ar}/12' y 13'-H_{Ar}], 6.15/4.47 [CH-NO₂/2'-H], 6.15/5.08 [CH-NO₂/7a'-H], 5.08/1.79 [7a'-H/7'-H_{eq}], 5.08/2.20 [7a'-H/7'-H_{ax}], 4.56/1.79 [6'-H/7'-H_{eq}], 4.56/3.45 [6'-H/5'-H_{eq}], 3.45/2.88 [5'-H_{eq}/5'-H_{ax}], 2.88/2.20 [5'-H_{ax}/7'-H_{ax}], 2.21/1.79 [7'-H_{ax}/7'-H_{eq}]. Correlación HSQC [δ_H/δ_C]: 8.38/121.0 [4-H_{Ar}/C-4], 8.29/127.5 [6-H_{Ar}/C-6], 6.78/108.5 [7-H_{Ar}/C-7], 6.61/108.2 [9'-H_{Ar}/C-9'], 6.56-6.50/108.6 [12'-H_{Ar}/C-12'], 6.56-6.50/122.3 [13'-H_{Ar}/C-13'], 6.15/92.4 [CH-NO₂/C-1'], 5.86/101.3 [14'-H_{eq}/C-OCH₂O], 5.84/101.3 [14'-H_{ax}/C-OCH₂O], 5.08/62.9 [7a'-H/C-7a'], 4.56/71.7 [6'-H/C-6'], 4.47/53.6 [2'-H/C-2'], 3.45/58.4 [5'-H_{eq}/C-5'], 3.08/26.5 [H-NCH₃/C-NCH₃], 2.88/58.4 [5'-H_{ax}/C-5'], 2.21/37.0 [7'-H_{ax}/C-7'], 1.79/37.0 [7'-H_{eq}/C-7']. Correlación HMBC [δ_H/δ_C]: 8.38/74.0/127.5//143.3/150.5 [4-H_{Ar}/C-3'/C-6/C-3a/C-5], 8.29/121.0/143.3/150.5 [6-H_{Ar}/C-4/C-3a/C-5], 6.78/125.5/143.3 [7-H_{Ar}/C-7a/C-3a], 6.61/53.6/122.3/147.8/148.1 [9'-H_{Ar}/C-2'/C-13'/C-10'/C-11'], 6.56-6.50/108.2/124.9/147.8/148.1 [13'-H_{Ar}/C-9'/C-8'/C-10'/C-11'], 6.56-6.50/53.6/147.8/148.1 [12'-H_{Ar}/C-2'/C-10'/C-11'], 6.15/37.0/53.6/62.9/101.3/124.9 [CH-NO₂/C-7'/C-2'/C-7a'/C-OCH₂O/C-8'], 5.86/147.8/148.1 [14'-H_{eq}/C-10'/C-11'], 5.84/147.8/148.1 [14'-H_{ax}/C-10'/C-11'], 5.08/37.0/58.4 [7a'-H/C-7'/C-5'], 4.47/74.0/92.4/108.2/122.3/124.9/125.9/175.9 [2'-H/C-3'/C-1'/C-9'/C-13'/C-8'/C-2], 3.45/74.0 [5'-H_{eq}/C-3'], 3.08/150.5/175.9 [N-CH₃/C-5/C-2], 2.88/37.0/62.9/71.7 [5'-H_{ax}/C-7'/C-7a'/C-6'], 2.20/58.4/71.7/92.4 [7'-H_{ax}/C-5'/C-6'/C-1'], 1.79/62.7/71.7/92.4 [7'-H_{eq}/C-7a'/C-6'/C-1']. Fórmula molecular: C₂₂H₂₀N₄O₈ (P.M.: 468.13 g/mol).

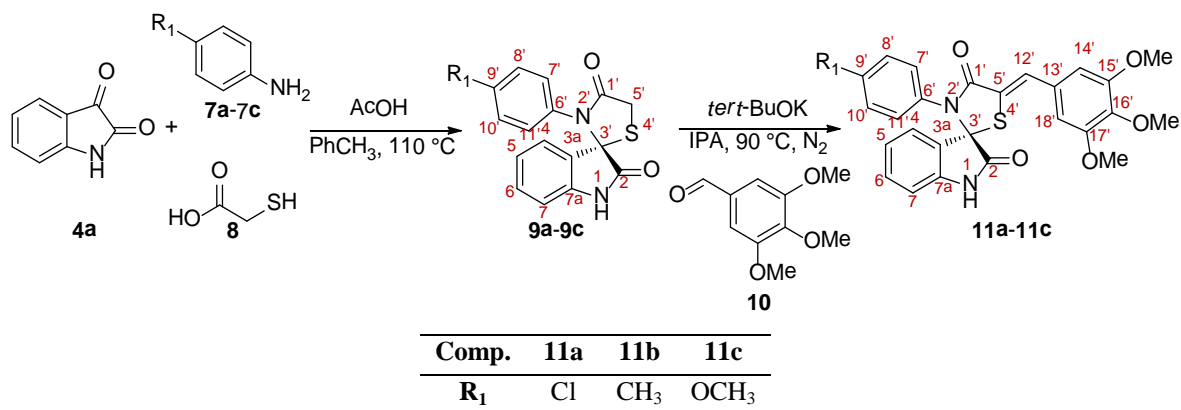
6.3. Síntesis de las espirooxindolo-tiazolidinonas 5'-(3,4,5-trimetoxifenilmetileno) sustituidas a través de una reacción de condensación entre espirooxindolo-tiazolidinonas y 3,4,5-trimetoxibenzaldehído

6.3.1. Metodología general

En un reactor de 50 mL se adicionó isatina **4a** (3.02 mmol), las respectivas anilinas **7a-7c** (3.02 mmol), ácido acético glacial (0,3 mL) y tolueno anhidro (25 mL). El sistema se agitó y se calentó a reflujo, acoplándolo a una trampa Dean-Stark, por un periodo de 3 horas antes de adicionar el ácido mercaptoacético **8** (6.04 mmol) (Esquema 23). La mezcla continuó calentándose por 7 horas más hasta que cromatografía en capa fina (CCF) indicó el fin de la reacción. Tras enfriar el sistema a temperatura ambiente, el sólido resultante fue

filtrado, lavado con hexano y secado al vacío obteniéndose la respectiva espirooxindolo tiazolidinonas de interés **9a-9c**. En un balón Schlenk y bajo atmósfera de nitrógeno se adicionó la correspondiente espirooxindolo tiazolidinona **9a-9c** (1.51 mmol), el 3,4,5-trimetoxibenzaldehído **10** (1.96 mmol) e isopropanol (IPA) (15 mL). La mezcla se agitó por 10 min. a una temperatura de 90 °C y a continuación se adicionó en una porción el *tert*-butóxido de potasio (*tert*-BuOK) (2.60 mmol) y tras 8 horas de agitación, un monitoreo por cromatografía en capa fina (CCF) indicó el final de la reacción. Ésta se neutralizó con solución acuosa de carbonato de sodio 1 M y la extracción del producto se realizó con diclorometano (3 x 10 mL). La fase orgánica se separó y secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida; la purificación de los productos de interés **11a-11c** se realizó mediante cromatografía en columna (CC) sobre gel de sílice utilizando una mezcla de hexano y acetato de etilo como efluente.

Esquema 23. Síntesis de las espirooxindolo-tiazolidinonas 5'-(3,4,5-trimetoxifenilmetileno) sustituidas **11a-11c**.



3'-(4-Clorofenil)-5'-(3,4,5-trimetoxifenilmetileno)-espiro[indolin-3,2'-tiazolidin]-2,4'-diona (11a)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de isatina **4a** (0.44 g, 3.02 mmol), 4-cloroanilina **7a** (0.38 g, 3.20 mmol), ácido acético glacial (0.3 mL) y tolueno anhidro (25 mL). Tras filtrar, lavar y secar el precipitado formado se obtuvieron 0.86 g (2.59 mmol) de un sólido blanco, correspondiente a la espirooxindolo-tiazolidinona **9a**, con un rendimiento del 86 %; $R_f = 0.51$ (3:1 hexano/acetato de etilo); p.f. = 176-178 °C; IR

(Disco de KBr): 3270 $\nu_{(\text{NH})}$, 2993 $\nu_{(\text{CH}_2)}$, 1727 $\nu_{(\text{C}=\text{O}-\text{isatina})}$, 1681 $\nu_{(\text{C}=\text{O}-\text{tiazolidinona})}$, 1619 $\nu_{(\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}})}$, 1357 $\nu_{(\text{CH}_2)}$, 1218 $\nu_{(\text{C}-\text{N})}$, 817 $\nu_{(\text{C}-\text{Cl})}$, 678 $\nu_{(\text{C}-\text{S})}$ cm^{-1} ; CG: $t_{\text{R}} = 43.19$ min.; EM (IE), m/z (%): 330 (M^+ , 80), 302 (72), 260 (62), 257 (100). Fórmula molecular: $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ (P.M.: 330.79 g/mol). Siguiendo con la metodología general, después de la purificación por cromatografía en columna de la reacción entre la espirooxindolo-tiazolidinona **9a** (0.5 g, 1.51 mmol), el 3,4,5-trimetoxibenzaldehído **8** (0.38 g, 1.96 mmol) y *tert*-BuOK (0.28 g, 2.56 mmol) en IPA (15 mL), se obtuvieron 0.54 g (1.06 mmol) de un sólido blanco, con un rendimiento de 71 %; $R_f = 0.48$ (3:1 hexano/acetato de etilo); p.f. = 215-217 °C; IR (Disco de KBr): 3270 $\nu_{(\text{NH})}$, 2993 $\nu_{(=\text{CH}_{\text{Ar}})}$, 2931 $\nu_{(\text{OCH}_3)}$, 1743 $\nu_{(\text{C}=\text{O}-\text{isatina})}$, 1697 $\nu_{(\text{C}=\text{O}-\text{tiazolidinona})}$, 1619 $\nu_{(\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}})}$, 1326 $\nu_{(\text{OCH}_3)}$, 1234 $\nu_{(\text{C}-\text{N})}$, 817 $\nu_{(\text{C}-\text{Cl})}$, 678 $\nu_{(\text{C}-\text{S})}$ cm^{-1} . ^1H RMN (400 MHz, DMSO), $\delta_{(\text{ppm})}$: 10.53 (1H, s, NH), 7.71 (1H, d, $J = 7.0$ Hz, 4- H_{Ar}), 7.62 (1H, s, 6'-H (=CH)), 7.46-7.42 (2H, m, 15' y 17'- H_{Ar}), 7.29 (1H, td, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 6- H_{Ar}), 7.15-7.12 (2H, m, 14' y 18'- H_{Ar}), 7.07 (1H, td, $J = 7.6, 0.7$ Hz, 5- H_{Ar}), 6.88 (2H, s, 8' y 12'- H_{Ar}), 6.83 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, 7- H_{Ar}), 3.79 (6H, s, 2xOCH₃), 3.70 (3H, s, OCH₃). ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO), $\delta_{(\text{ppm})}$: 174.0, 166.3, 153.2 (2C), 141.9, 138.1, 134.7, 133.4, 131.8 (+), 130.4 (+, 2C), 129.9, 129.6 (+, 2C), 127.1 (+), 126.9 (+), 123.7, 123.2, 123.1 (+), 111.1 (+), 106.8 (+, 2C), 69.3, 60.2 (+), 56.0 (+, 2C). Fórmula molecular: $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$ (P.M.: 508.97 g/mol).

3'-(4-Metilfenil)-5'-(3,4,5-trimetoxifenilmetilen)-espiro[indolin-3,2'-tiazolidin]-2,4'-diona
(11b)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de isatina **4a** (0.47 g, 3.22 mmol), 4-metilanilina **7b** (0.34 g, 3.22 mmol), ácido acético glacial (0.3 mL) y tolueno anhidro (25 mL). Tras filtrar, lavar y secar el precipitado formado se obtuvieron 0.81 g (2.60 mmol) de un sólido blanco, correspondiente a la espirooxindolo-tiazolidinona **9b**, con un rendimiento del 81 %; $R_f = 0.50$ (3:1 hexano/acetato de etilo); p.f. = 204-206 °C; IR (Disco de KBr): 3270 $\nu_{(\text{NH})}$, 3054 $\nu_{(=\text{CH}_{\text{Ar}})}$, 3023 $\nu_{(\text{CH}_3)}$, 2993 $\nu_{(\text{CH}_2)}$, 1727 $\nu_{(\text{C}=\text{O}-\text{isatina})}$, 1681 $\nu_{(\text{C}=\text{O}-\text{tiazolidinona})}$, 1619 $\nu_{(\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}})}$, 1465 $\nu_{(\text{CH}_3)}$, 1357 $\nu_{(\text{CH}_2)}$, 1218 $\nu_{(\text{C}-\text{N})}$, 617 $\nu_{(\text{C}-\text{S})}$ cm^{-1} ; CG: $t_{\text{R}} = 38.97$ min.; EM (IE), m/z (%): 310 (M^+ , 100), 287 (77), 240 (64), 237 (70), 208 (83). Fórmula molecular: $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (P.M.: 310.37 g/mol). Siguiendo con la metodología general, después de la purificación por cromatografía en columna de la reacción entre la espirooxindolo-tiazolidinona **9b** (0.5 g, 1.61 mmol), el 3,4,5-trimetoxibenzaldehído **8** (0.41 g, 2.09 mmol) y *tert*-BuOK (0.31 g, 2.73 mmol) en IPA (15 mL), se obtuvieron 0.60 g (1.22 mmol) de un sólido blanco, con un rendimiento de 77 %; $R_f = 0.48$ (3:1 hexano/acetato de etilo); p.f. = 258-260 °C; IR (Disco de KBr): 3239 $\nu_{(\text{NH})}$, 3070 $\nu_{(=\text{CH}_{\text{Ar}})}$,

2931 $\nu(\text{CH}_3)$, 1743 $\nu(\text{C}=\text{O}$ -isatina), 1681 $\nu(\text{C}=\text{O}$ -tiazolidinona), 1604 $\nu(\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}})$, 1465 $\nu(\text{CH}_3)$, 1218 $\nu(\text{C}-\text{N})$, 678 $\nu(\text{C}-\text{S})$ cm^{-1} . ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), $\delta_{(\text{ppm})}$: 8.87 (1H, s, NH), 7.67 (1H, s, 6'-H (=CH)), 7.51 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, 4- H_{Ar}), 7.19 (1H, td, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 6- H_{Ar}), 7.10 (1H, td, $J = 7.6, 0.7$ Hz, 5- H_{Ar}), 6.99 (4H, q, $J = 8.5$ Hz, 14', 15', 17', 18'- H_{Ar}), 6.75 (1H, s, 7- H_{Ar}), 6.73 (2H, s, 8' y 12'- H_{Ar}), 3.86 (3H, s, OCH_3), 3.84 (6H, s, 2x OCH_3), 2.21 (3H, s, CH_3). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3), $\delta_{(\text{ppm})}$: 175.0, 167.4, 153.3 (2C), 140.8, 138.9, 138.4, 132.8, 131.5 (+), 130.4, 130.2 (+, 2C), 128.6 (+, 2C), 128.2 (+), 126.5 (+), 125.1, 123.8 (+), 122.8, 111.4 (+, 2C), 106.8, 70.0, 61.0 (+), 56.1 (+, 2C), 21.2 (+). Fórmula molecular: $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ (P.M.: 488.55 g/mol).

3'-(4-Metoxifenil)-5'-(3,4,5-trimetoxifenilmetilen)-espiro[indolin-3,2'-tiazolidin]-2,4'-diona
(11c)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de isatina **4a** (0.45 g, 3.06 mmol), 4-metoxianilina **7c** (0.37 g, 3.06 mmol), ácido acético glacial (0.3 mL) y tolueno anhidro (25 mL). Tras filtrar, lavar y secar el precipitado formado se obtuvieron 0.85 g (2.60 mmol) de un sólido blanco, correspondiente a la espirooxoindolo-tiazolidinona **9c**, con un rendimiento del 85 %; $R_f = 0.48$ (3:1 hexano/acetato de etilo); p.f. = 225-227 °C; IR (Disco de KBr): 3209 $\nu(\text{NH})$, 3054 $\nu(=\text{CH}_{\text{Ar}})$, 2993 $\nu(\text{CH}_2)$, 2931 $\nu(\text{OCH}_3)$, 1727 $\nu(\text{C}=\text{O}$ -isatina), 1681 $\nu(\text{C}=\text{O}$ -tiazolidinona), 1619 $\nu(\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}})$, 1373 $\nu(\text{CH}_2)$, 1249 $\nu(\text{C}-\text{N})$, 617 $\nu(\text{C}-\text{S})$ cm^{-1} ; CG: $t_R = 47.73$ min.; EM (IE), m/z (%): 326 (M^+ , 100), 298 (53), 253 (36), 224 (37), 209 (27). Fórmula molecular: $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (P.M.: 326.37 g/mol). Siguiendo con la metodología general, después de la purificación por cromatografía en columna de la reacción entre la espirooxoindolo-tiazolidinona **9c** (0.5 g, 1.53 mmol), el 3,4,5-trimetoxibenzaldehído **8** (0.39 g, 1.99 mmol) y *tert*-BuOK (0.29 g, 2.60 mmol) en IPA (15 mL), se obtuvieron 0.60 g (1.19 mmol) de un sólido blanco, con un rendimiento de 78 %; $R_f = 0.46$ (3:1 hexano/acetato de etilo); p.f. = 236-237 °C; IR (Disco de KBr): 3225 $\nu(\text{NH})$, 3070 $\nu(=\text{CH}_{\text{Ar}})$, 2931 $\nu(\text{OCH}_3)$, 1727 $\nu(\text{C}=\text{O}$ -isatina), 1666 $\nu(\text{C}=\text{O}$ -tiazolidinona), 1604 $\nu(\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}})$, 1326 $\nu(\text{OCH}_3)$, 1234 $\nu(\text{C}-\text{N})$, 617 $\nu(\text{C}-\text{S})$ cm^{-1} . ^1H RMN (400 MHz, DMSO), $\delta_{(\text{ppm})}$: 10.96 (1H, s, NH), 7.71 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, 4- H_{Ar}), 7.60 (1H, s, 6'-H (=CH)), 7.28 (1H, td, $J = 7.8, 0.9$ Hz, 6- H_{Ar}), 7.07 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, 5- H_{Ar}), 7.02 (2H, d, $J = 8.9$ Hz, 15' y 17'- H_{Ar}), 6.88 (2H, s, 8' y 12'- H_{Ar}), 6.88 (2H, d, $J = 8.9$ Hz, 14' y 18'- H_{Ar}), 6.80 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, 7- H_{Ar}), 3.79 (6H, s, 2x OCH_3), 3.70 (3H, s, OCH_3), 3.68 (3H, s, OCH_3). ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO), $\delta_{(\text{ppm})}$: 174.1, 166.4, 159.1, 153.1 (2C), 141.9, 138.0, 131.6 (+), 130.2 (+, 2C), 130.0, 128.0 (+), 126.9 (+), 126.7 (+), 124.2, 123.4 (+), 123.1, 114.6 (+, 2C), 111.0 (+), 106.7 (+, 2C), 69.5, 60.2 (+), 55.9 (+, 2C), 55.3 (+). Fórmula molecular: $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ (P.M.: 504.55 g/mol).

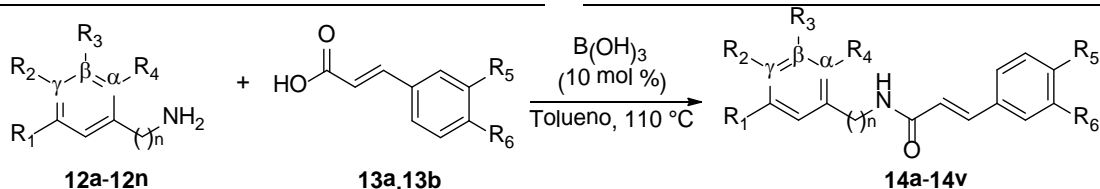
6.4. Síntesis de *N*-bencil y *N*-feniletil cinamamidas a partir de aminas y ácidos cinámicos de origen comercial y empleando ácido bórico como catalizador. Precusores para el estudio de la reacción Bishcler-Napieralski

6.4.1. Metodología general

En un balón de 50 mL equipado con una trampa Dean-Stark, un condensador y una barra de agitación se adicionó el respectivo ácido *trans*-cinámico **13a,13b** (3.86 mmol) y ácido bórico (0.386 mmol, 10 % mol) y tolueno anhidro (30 mL). La mezcla se agito a 110 °C durante 15 min. y posteriormente se adicionó, gota a gota, la respectiva amina **12a-12n** (3.19 mmol) (Esquema 24). La reacción se agitó constantemente a reflujo por un periodo de 7 - 9 horas hasta que cromatografía en capa fina (CCF) indico el fin de la reacción. Tras enfriar el sistema a temperatura ambiente, el solvente fue evaporado a presión reducida y el crudo fue neutralizado con 30 mL de una solución de NaHCO₃ 1 M hasta alcanzar un pH igual a 8. La fase orgánica fue extraída con diclorometano (3 x 10 mL), separada y secada sobre sulfato de sodio anhidro. Tras eliminar el disolvente a presión reducida se purificó las correspondientes cinnámamidas **14a-14v** mediante cromatografía en columna (CC) sobre gel de sílice utilizando una mezcla de hexano y acetato de etilo como eluente.

Esquema 24. Reacción de condensación entre aminas y ácidos cinámicos de origen comercial. Síntesis de *N*-bencil y *N*-feniletil cinamamidas **14a-14v** bajo condiciones de química verde.

14a	1	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	14l	2	H	F	H	H	-OCH ₂ O-	
14b	1	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	14m	2	H	H	H	OCH ₃	H	H
14c	1	-OCH ₂ O-		H	H	H	H	14n	2	H	H	H	OCH ₃	-OCH ₂ O-	
14d	1	H	γ=N	H	H	H	H	14o	2	H	OCH ₃	H	H	H	H
14e	1	H	H	β=N	H	H	H	14p	2	H	OCH ₃	H	H	-OCH ₂ O-	
14f	1	H	H	H	α=N	H	H	14q	2	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H
14g	2	H	H	H	H	H	H	14r	2	H	OCH ₃	OCH ₃	H	-OCH ₂ O-	
14h	2	H	H	H	H	-OCH ₂ O-		14s	2	H	H	H	α=N	H	H
14i	2	H	Cl	H	H	H	H	14t	2	H	H	H	α=N	-OCH ₂ O-	
14j	2	H	Cl	H	H	-OCH ₂ O-		14u	2					H	H
14k	2	H	F	H	H	H	H	14v	2					-OCH ₂ O-	



N-(3,4-Dimetoxibencil)cinnámamida (**14a**)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de ácido *trans*-cinámico **13a** (0.56 g, 3.82 mmol), ácido bórico (23.61 mg, 10 % mol), 3,4-dimetoxi-bencilamina **12a** (0.53 g, 3.18 mmol) y tolueno anhidro (30 mL). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 0.86 g (2.89 mmol) de la correspondiente *N*-(3,4-dimetoxibencil)cinnámamida **14a** como un sólido beige con rendimiento del 91 %; $R_f = 0.29$ (2:1 hexano/acetato de etilo); pf. 127-125 °C; IR (disco de KBr): 3293 $\nu_{(\text{NH})}$, 2923 $\nu_{(\text{OCH}_3)}$, 1650 $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$, 1612 $\nu_{(\text{C}=\text{C})}$, 1551 $\nu_{(\text{NH})}$, 1265 $\nu_{(\text{CH}_2\text{-Ar})}$, 1226 $\nu_{(\text{C}-\text{N})}$ cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), $\delta_{(\text{ppm})}$: 7.65 (1H, d, $J = 15.7$ Hz, =CHPh), 7.48 (2H, dd, $J = 6.4, 3.0$ Hz, 2' y 6'- H_{Ar}), 7.34 (3H, dd, $J = 5.0, 1.7$ Hz, 3', 5' y 4'- H_{Ar}), 6.87-6.80 (3H, m, 2- H_{Ar} , 5 y 6- H_{Ar}), 6.42 (1H, d, $J = 15.7$ Hz, =CHCO), 6.06 (1H, t, $J = 5.7$ Hz, NH), 4.49 (2H, t, $J = 5.7$ Hz, -CH₂), 3.85 (6H, s, -OCH₃). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3), $\delta_{(\text{ppm})}$: 165.4, 159.7, 158.4, 142.8 (2), 135.8, 134.4, 133.7, 129.6 (2), 128.5, 128.2, 127.1, 125.1, 120.0, 56.8, 55.4, 43.7. GC-EM (IE): $t_R = 28.64$ min.; m/z (%): 297 (M^+ , 28), 166 (80), 151 (24), 131 (100), 103 (73), 77 (48). Fórmula molecular: C₁₈H₁₉NO₃ (P.M.: 297.34 g/mol).

N-(3,4,5-Trimetoxibencil)cinnámamida (**14b**)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de ácido *trans*-cinámico **13a** (0.56 g, 3.82 mmol), ácido bórico (23.61 mg, 10 % mol), 3,4,5-trimetoxi-bencilamina **12b** (0.62 g, 3.19 mmol) y tolueno anhidro (30 mL). Después de cromatografía en columna

se obtuvieron 0.99 g (3.03mmol) de la correspondiente *N*-(3,4,5-trimetoxibencil) cinnámamida **14b** como un sólido beige con rendimiento del 95 %; $R_f = 0.51$ (2:1 hexano/acetato de etilo); pf. 95-97 °C; IR (disco de KBr): 3247 $\nu_{(\text{NH})}$, 2923 $\nu_{(\text{OCH}_3)}$, 1650 $\nu_{(\text{C=O})}$, 1589 $\nu_{(\text{C=C})}$, 1334 $\nu_{(\text{NH})}$, 1234 $\nu_{(\text{CH}_2\text{-Ar})}$, 1126 $\nu_{(\text{C-N})}$ cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), $\delta_{(\text{ppm})}$: 7.67 (1H, d, $J = 15.7$ Hz, =CHPh), 7.48 (2H, dd, $J = 6.8, 2.8$ Hz, 2' y 6'- H_{Ar}), 7.34 (3H, dd, $J = 4.9, 1.8$ Hz, 3', 5' y 4'- H_{Ar}), 6.50 (2H, s, 2- H_{Ar}), 6.48 (1H, d, $J = 15.7$ Hz, =CHCO), 6.34 (1H, t, $J = 5.8$ Hz, NH), 4.47 (2H, d, $J = 5.8$ Hz, -CH₂), 3.81 (3H, s, -OCH₃), 3.80 (6H, s, 2x-OCH₃). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3), $\delta_{(\text{ppm})}$: 164.1, 159.6, 159.1, 158.6, 141.0 (2), 136.4, 135.5, 134.4, 130.5 (2), 128.4, 128.0, 127.9, 120.3, 56.6, 56.0, 55.4, 43.7. GC-EM (IE): $t_R = 31.35$ min.; m/z (%): 297 327 (M^+ , 43), 196 (85), 131 (100), 103 (85), 77 (74). Fórmula molecular: $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (P.M.: 327.37 g/mol).

N-(3,4-Metilendioxbencil)cinnámamida (**14c**)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de ácido *trans*-cinámico **13a** (0.56 g, 3.82 mmol), ácido bórico (23.61 mg, 10 % mol), 3,4,5-trimetoxi-bencilamina **12c** (0.48 g, 3.18 mmol) y tolueno anhidro (30 mL). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 0.84 g (2.98 mmol) de la correspondiente *N*-(3,4-metilendioxbencil) cinnámamida **14c** como un sólido blanco con rendimiento del 94 %; $R_f = 0.42$ (2:1 hexano/acetato de etilo); pf. 154-156 °C; IR (disco de KBr): 3278 $\nu_{(\text{NH})}$, 2900 $\nu_{(-\text{OCH}_2\text{-O})}$, 1650 $\nu_{(\text{C=O})}$, 1619 $\nu_{(\text{C=C})}$, 1542 $\nu_{(\text{NH})}$, 1218 $\nu_{(\text{CH}_2\text{-Ar})}$, 1249 $\nu_{(\text{C-N})}$ cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), $\delta_{(\text{ppm})}$: 7.66 (1H, d, $J = 15.5$ Hz, =CHPh), 7.50-7.33 (5H, m, 2', 6', 3', 5' y 4'- H_{Ar}), 6.82-6.74 (3H, m, 2, 3 y 5- H_{Ar}), 6.41 (1H, d, $J = 15.5$ Hz, =CHCO), 5.99 (1H, t, $J = 5.7$ Hz, NH), 5.93 (2H, s, -OCH₂O-), 4.47 (2H, d, $J = 5.7$ Hz, -CH₂). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3), $\delta_{(\text{ppm})}$: 177.3, 147.3, 145.7, 142.01 (2), 134.2, 130.7 (2), 129.6, 128.5, 128.2, 127.1, 120.0, 44.1, 42.2. GC-EM (IE): $t_R = 27.89$ min.; m/z (%): 281 (M^+ , 35), 150 (90), 131 (97), 103 (95), 77 (100). Fórmula molecular: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (P.M.: 281.30 g/mol).

N-(4-Metilpiridil)cinnámamida (**14d**)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de ácido *trans*-cinámico **13a** (0.56 g, 3.82 mmol), ácido bórico (23.61 mg, 10 % mol), 4-picolilamina **12d** (0.34 g, 3.18 mmol) y tolueno anhidro (30 mL). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 0.68 g (2.86 mmol) de la correspondiente *N*-(4-metilpiridil) cinnámamida **14d**

como un sólido amarillo con rendimiento del 90 %; $R_f = 0.25$ (acetato de etilo); pf. 100-102 °C; IR (disco de KBr): 3255 $\nu_{(\text{NH})}$, 3070 $\nu_{(\text{CH}=\text{CH})}$, 1666 $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$, 1619 $\nu_{(\text{C}=\text{N})}$, 1558 $\nu_{(\text{NH})}$, 1419 $\nu_{(\text{CH}_2\text{-Ar})}$, 1234 $\nu_{(\text{C-N})}$ cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), $\delta_{(\text{ppm})}$: 7.77 (1H, d, $J = 15.8$ Hz, =CHPh), 7.67 (2H, m, 3 y 5- H_{Ar}), 7.43 (2H, dd, $J = 7.0, 2.1$ Hz, 2' y 6'- H_{Ar}), 7.37 (3H, dd, $J = 4.4, 1.9$ Hz, 3', 5' y 4'- H_{Ar}), 7.06-6.82 (2H, m, 2 y 6- H_{Ar}), 6.45 (1H, d, $J = 15.8$ Hz, =CHCO), 6.43 (1H, t, $J = 5.8$ Hz, NH), 4.42 (2H, d, $J = 5.8$ Hz, $-\text{CH}_2$). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3), $\delta_{(\text{ppm})}$: 169.4, 159.2, 153.9, 142.8 (2), 139.1, 138.0, 134.9, 130.1 (2), 128.9, 127.9, 126.7, 120.1, 43.2. GC-EM (IE): $t_R = 11.39$ min.; m/z (%): 238 (M^+ , 32), 131 (96), 107 (46), 103 (100), 92 (23). Fórmula molecular: $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (P.M.: 238.82 g/mol).

N-(3-Metilpiridil)cinnámamida (**14e**)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de ácido *trans*-cinámico **13a** (0.56 g, 3.82 mmol), ácido bórico (23.61 mg, 10 % mol), 3-picolilamina **12e** (0.34 g, 3.18 mmol) y tolueno anhidro (30 mL). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 0.67 g (2.83 mmol) de la correspondiente *N*-(3-metilpiridil) cinnámamida **14e** como un sólido amarillo con rendimiento del 89 %; $R_f = 0.30$ (acetato de etilo); pf. 105-107 °C; IR (disco de KBr): 3255 $\nu_{(\text{NH})}$, 3070 $\nu_{(\text{CH}=\text{CH})}$, 1650 $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$, 1619 $\nu_{(\text{C}=\text{N})}$, 1558 $\nu_{(\text{NH})}$, 1434 $\nu_{(\text{CH}_2\text{-Ar})}$, 1218 $\nu_{(\text{C-N})}$ cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), $\delta_{(\text{ppm})}$: 7.63 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, =CHPh), 7.59 (1H, s, 2- H_{Ar}), 7.48 (1H, m, 4- H_{Ar}), 7.53 (2H, dd, $J = 6.9, 2.2$ Hz, 2' y 6'- H_{Ar}), 7.50 (3H, dd, $J = 4.7, 1.4$ Hz, 3', 4' y 5'- H_{Ar}), 6.79-6.53 (2H, m, 5 y 6- H_{Ar}), 6.33 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, =CHCO), 6.21 (1H, t, $J = 5.7$ Hz, NH), 4.38 (2H, d, $J = 5.7$ Hz, $-\text{CH}_2$). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3), $\delta_{(\text{ppm})}$: 170.2, 166.7, 157.3, 148.9, 140.5 (2), 138.3, 135.7, 133.6, 129.0 (2), 128.6, 125.7, 120.4, 45.7. GC-EM (IE): $t_R = 13.24$ min.; m/z (%): 238 (M^+ , 31), 131 (96), 107 (45), 103 (100), 92 (23). Fórmula molecular: $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (P.M.: 238.82 g/mol).

N-(2-Metilpiridil)cinnámamida (**14f**)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de ácido *trans*-cinámico **13a** (0.56 g, 3.82 mmol), ácido bórico (23.61 mg, 10 % mol), 2-picolilamina **12f** (0.34 g, 3.18 mmol) y tolueno anhidro (30 mL). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 0.63 g (2.67 mmol) de la correspondiente *N*-(2-metilpiridil) cinnámamida **14f** como un sólido amarillo con rendimiento del 84 %; $R_f = 0.23$ (acetato de etilo); pf. 107-109 °C; IR (disco de KBr): 3278 $\nu_{(\text{NH})}$, 2931 $\nu_{(\text{CH}=\text{CH})}$, 1650 $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$, 1619 $\nu_{(\text{C}=\text{N})}$, 1542 $\nu_{(\text{NH})}$, 1411 $\nu_{(\text{CH}_2\text{-Ar})}$, 1226 $\nu_{(\text{C-N})}$ cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), $\delta_{(\text{ppm})}$: 7.62 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, =CHPh), 7.52 (1H, m, 3- H_{Ar}), 7.58 (2H, dd, $J = 6.6, 2.5$ Hz, 2' y 6'- H_{Ar}), 7.46 (3H, dd, $J =$

5.1, 1.7 Hz, 3', 4' y 5'- H_{Ar}), 7.29-7.14 (2H, m, 4 y 6- H_{Ar}), 6.84 (1H, m, 5- H_{Ar}), 6.32 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, =CHCO), 6.20 (1H, t, $J = 5.9$ Hz, NH), 4.50 (2H, d, $J = 5.9$ Hz, -CH₂). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃), $\delta_{(ppm)}$: 172.4, 168.4, 155.7, 149.0, 142.9 (2), 137.7, 134.2, 130.8 (2), 129.8, 127.7, 127.1, 120.5, 43.7. GC-EM (IE): $t_R = 12.10$ min.; m/z (%): 238 (M⁺, 32), 131 (97), 107 (46), 103 (100), 92 (24). Fórmula molecular: C₁₅H₁₄N₂O (P.M.: 238.82 g/mol).

N-(Feniletil)cinnámamida (**14g**)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de ácido *trans*-cinámico **13a** (0.56 g, 3.82 mmol), ácido bórico (23.61 mg, 10 % mol), feniletilamina **12g** (0.38 g, 3.18 mmol) y tolueno anhidro (30 mL). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 0.78 g (3.12 mmol) de la correspondiente *N*-(feniletil)cinnámamida **14g** como un sólido blanco con rendimiento del 98 %; $R_f = 0.36$ (2:1 hexano/acetato de etilo); pf. 125-127 °C; IR (disco de KBr): 3248 $\nu_{(NH)}$, 3063 $\nu_{(CH_2-Ar)}$, 1651 $\nu_{(C=O)}$, 1612 $\nu_{(C=C)}$, 1558 $\nu_{(NH)}$, 1342 $\nu_{(CH_2-Ar)}$, 1226 $\nu_{(C-N)}$ cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), $\delta_{(ppm)}$: 7.63 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, =CHPh), 7.47 (2H, dd, $J = 6.5, 2.8$ Hz, 6 y 10- H_{Ar}), 7.35-7.29 (5H, m, 5', 6', 7', 8' y 9'- H_{Ar}), 7.23 (3H, dd, $J = 6.3, 5.1$ Hz, 7, 8 y 9- H_{Ar}), 6.37 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, =CHCO), 5.93 (1H, t, $J = 5.6$ Hz, NH), 3.66 (2H, dd, $J = 13.1, 6.9$ Hz, -CH₂NH), 2.89 (2H, t, $J = 7.0$ Hz, -CH₂Ph). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃), $\delta_{(ppm)}$: 166.0, 141.0 (+), 138.9, 134.8, 129.7 (+), 128.9 (+) (4), 128.7 (+, 2C), 127.8 (+) (2C), 126.6 (+), 120.7 (+), 40.9 (-), 35.7 (-). GC-EM (IE): $t_R = 23.65$ min.; m/z (%): 251 (M⁺, 12), 160 (10), 146 (20), 131 (100), 103 (42). Fórmula molecular: C₁₇H₁₇NO (P.M.: 251.32 g/mol).

N-(Feniletil)-3,4-metilendioxi-cinamamida (**14h**)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de ácido *trans*-3,4-metilendioxi-cinámico **13b** (0.74 g, 3.86 mmol), ácido bórico (23.86 mg, 10 % mol), feniletilamina **12g** (0.39 g, 3.19 mmol) y tolueno anhidro (30 mL). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 0.87 g (2.96 mmol) de la correspondiente *N*-(feniletil)cinnámamida **14h** como un sólido blanco con rendimiento del 93 %; $R_f = 0.32$ (2:1 hexano/acetato de etilo); pf. 126-128 °C; IR (disco de KBr): 3286 $\nu_{(NH)}$, 3070 $\nu_{(CH_2-Ar)}$, 1650 $\nu_{(C=O)}$, 1619 $\nu_{(C=N)}$, 1542 $\nu_{(NH)}$, 1326 $\nu_{(CH_2-Ar)}$, 1249 $\nu_{(C-N)}$ cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, DMSO), $\delta_{(ppm)}$: 7.21 (1H, t, $J = 5.6$ Hz, NH), 6.44 (1H, d, $J = 15.8$ Hz, =CHPh), 6.41-6.38 (2H, m, 6 y 10- H_{Ar}), 6.35-6.29 (3H, m, 7, 8 y 9- H_{Ar}), 6.24 (1H, d, $J = 1.6$ Hz, 5'- H_{Ar}), 6.16 (1H, dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz, 8'- H_{Ar}), 6.05 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, 9'- H_{Ar}), 5.56 (1H, d, $J = 15.7$ Hz, =CHCO), 5.17 (2H, s, -OCH₂O-), 1.87 (2H, t, $J = 7.3$ Hz, CH₂Ph), 1.61 (2H, dt, $J = 3.5, 1.7$

Hz, CH_2NH). ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO), $\delta_{(\text{ppm})}$: 165.1, 148.4, 147.9, 139.5, 138.4 (+), 129.3 (+), 128.6 (+, 2C), 128.4, 126.1 (+), 123.2 (+), 120.5 (+), 120.3, 108.6 (+), 106.2 (+), 101.4 (-), 40.3 (-), 35.2 (-). GC-EM (IE): $t_R = 28.51$ min.; m/z (%): 295 (M^+ , 11), 190 (47), 175 (100), 145 (22), 117 (13), 89 (27). Fórmula molecular: $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (P.M.: 295.33 g/mol).

N-(4-Clorofeniletíl)cinnámamida (**14i**)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de ácido *trans*-cinámico **13a** (0.57 g, 3.86 mmol), ácido bórico (23.86 mg, 10 % mol), 4-clorofeniletilamina **12h** (0.49 g, 3.19 mmol) y tolueno anhidro (30 mL). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 0.72 g (2.52 mmol) de la correspondiente *N*-(4-clorofeniletíl)cinnámamida **14i** como un sólido blanco con rendimiento del 79 %; $R_f = 0.51$ (2:1 hexano/acetato de etilo); pf. 170-172 °C; IR (disco de KBr): 3301 $\nu_{(\text{NH})}$, 3085 $\nu_{(\text{CH}_2\text{-Ar})}$, 1650 $\nu_{(\text{C=O})}$, 1619 $\nu_{(\text{C=N})}$, 1542 $\nu_{(\text{NH})}$, 1342 $\nu_{(\text{CH}_2\text{-Ar})}$, 1218 $\nu_{(\text{C-N})}$, 663 $\nu_{(\text{C-Cl})}$ cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), $\delta_{(\text{ppm})}$: 7.62 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, =*CHPh*), 7.49-7.45 (2H, m, 6 y 10- H_{Ar}), 7.36-7.32 (3H, m, 7, 8 y 9'- H_{Ar}), 7.29-7.25 (2H, m, 6' y 8'- H_{Ar}), 7.14 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, 5' y 9'- H_{Ar}), 6.36 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, =*CHCO*), 5.88 (1H, t, $J = 5.4$ Hz, *NH*), 3.61 (2H, dd, $J = 13.0, 6.9$ Hz, - CH_2NH), 2.85 (2H, t, $J = 7.0$ Hz, - CH_2Ph). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3), $\delta_{(\text{ppm})}$: 166.0, 141.3 (+), 137.4, 134.7, 132.4, 130.2 (+, 2C), 129.86 (+), 128.9 (+, 2C), 128.8 (+, 2C), 127.91 (+, 2C), 120.5 (+), 40.8 (-), 35.1 (-). GC-EM (IE): $t_R = 17.51$ min.; m/z (%): 285 (M^+ , 7), 160 (14), 146 (13), 131 (100), 103 (41). Fórmula molecular: $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClNO}$ (P.M.: 285.77 g/mol).

N-(4-Clorofeniletíl)-3,4-metilendioxi-cinamamida (**14j**)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de ácido *trans*-3,4-metilendioxi-cinámico **13b** (0.74 g, 3.86 mmol), ácido bórico (23.86 mg, 10 % mol), 4-clorofeniletilamina **12h** (0.49 g, 3.19 mmol) y tolueno anhidro (30 mL). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 0.96 g (2.93 mmol) de la correspondiente *N*-(4-clorofeniletíl)-3,4-metilendioxi-cinamamida **14j** como un sólido blanco con rendimiento del 92 %; $R_f = 0.61$ (2:1 hexano/acetato de etilo); pf. 177-179 °C; IR (disco de KBr): 3286 $\nu_{(\text{NH})}$, 3070 $\nu_{(\text{CH}_2\text{-Ar})}$, 2900 $\nu_{(-\text{OCH}_2\text{O-})}$, 1650 $\nu_{(\text{C=O})}$, 1604 $\nu_{(\text{C=N})}$, 1542 $\nu_{(\text{NH})}$, 1326 $\nu_{(\text{CH}_2\text{-Ar})}$, 1249 $\nu_{(\text{C-N})}$, 1033 $\nu_{(-\text{OCH}_2\text{O-})}$, 663 $\nu_{(\text{C-Cl})}$ cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), $\delta_{(\text{ppm})}$: 7.52 (1H, d, $J = 15.5$ Hz, =*CHPh*), 7.28-7.25 (2H, m, 7 y 9- H_{Ar}), 7.14-7.12 (2H, m, 6 y 10- H_{Ar}), 6.96-6.93 (2H, m, 5' y 9'- H_{Ar}), 6.77 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, 8'- H_{Ar}), 6.16 (1H, d, $J = 15.5$ Hz, =*CHCO*), 5.98 (2H, s, - $\text{OCH}_2\text{O-}$), 5.78 (1H, t, $J = 5.5$ Hz, *NH*), 3.60 (2H, q, $J = 6.9$ Hz, - CH_2NH), 2.84 (2H, t, $J = 6.9$ Hz, - CH_2Ph). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3), $\delta_{(\text{ppm})}$: 166.2,

149.1, 148.3, 141.0 (+), 137.4, 132.4, 130.26 (+, 2C), 129.1, 128.8 (+, 2C), 124.0 (+), 118.4 (+), 108.6 (+), 106.3 (+), 101.56 (-), 40.83 (-), 35.17 (-). GC-EM (IE): $t_R = 51.71$ min.; m/z (%): 329 (M^+ , 21), 190 (61), 175 (100), 145 (28), 117 (15), 89 (28). Fórmula molecular: $C_{18}H_{16}ClNO_3$ (P.M.: 329.78 g/mol).

N-(4-Fluorofeniletíl)cinnámamida (**14k**)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de ácido *trans*-cinámico **13a** (0.57 g, 3.86 mmol), ácido bórico (23.86 mg, 10 % mol), 4-fluorofeniletilamina **12i** (0.44 g, 3.19 mmol) y tolueno anhidro (30 mL). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 0.54 g (2.04 mmol) de la correspondiente *N*-(4-fluorofeniletíl)cinnámamida **14k** como un sólido blanco con rendimiento del 64 %; $R_f = 0.70$ (2:1 hexano/acetato de etilo); pf. 145-147 °C; IR (disco de KBr): 3332 $\nu_{(NH)}$, 3070 $\nu_{(CH_2-Ar)}$, 1650 $\nu_{(C=O)}$, 1619 $\nu_{(C=N)}$, 1542 $\nu_{(NH)}$, 1326 $\nu_{(CH_2-Ar)}$, 1218 $\nu_{(C-N)}$, 632 $\nu_{(C-F)}$ cm^{-1} ; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 7.62 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, =CHPh), 7.49-7.45 (2H, m, 7 y 9- H_{Ar}), 7.33 (3H, dd, $J = 6.7, 3.6$ Hz, 6', 7' y 8'- H_{Ar}), 7.19-7.13 (2H, m, 6 y 10- H_{Ar}), 7.01-6.95 (2H, m, 5' y 9'- H_{Ar}), 6.37 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, =CHCO), 5.97 (1H, t, $J = 5.6$ Hz, NH), 3.61 (2H, dd, $J = 13.1, 6.9$ Hz, - CH_2NH), 2.85 (2H, t, $J = 7.0$ Hz, - CH_2Ph). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 166.1, 161.7 (d, $J = 244.4$ Hz), 141.2 (+), 134.7, 134.5 (d, $J = 3.2$ Hz), 130.2 (d, $J = 7.9$ Hz; +, 2C), 129.8 (+), 128.9 (+, 2C), 127.8 (+, 2C), 120.5 (+), 115.5 (d, $J = 21.2$ Hz; +, 2C), 41.0 (+), 34.9 (+). GC-EM (IE): $t_R = 28.64$ min.; m/z (%): 269 (M^+ , 30), 160 (14), 131 (100), 122 (24), 103 (38), 77 (21). Fórmula molecular: $C_{17}H_{16}FNO$ (P.M.: 269.31 g/mol).

N-(4-Fluorofeniletíl)-3,4-metilendioxi-cinamamida (**14l**)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de ácido *trans*-3,4-metilendioxi-cinámico **13b** (0.74 g, 3.86 mmol), ácido bórico (23.86 mg, 10 % mol), 4-fluorofeniletilamina **12i** (0.44 g, 3.19 mmol) y tolueno anhidro (30 mL). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 0.6 g (1.94 mmol) de la correspondiente *N*-(4-fluorofeniletíl)-3,4-metilendioxi-cinamamida **14l** como un sólido blanco con rendimiento del 61 %; $R_f = 0.67$ (2:1 hexano/acetato de etilo); pf. 151-153 °C; IR (disco de KBr): 3286 $\nu_{(NH)}$, 3070 $\nu_{(CH_2-Ar)}$, 2915 $\nu_{(-OCH_2O-)}$, 1650 $\nu_{(C=O)}$, 1604 $\nu_{(C=N)}$, 1542 $\nu_{(NH)}$, 1357 $\nu_{(CH_2-Ar)}$, 1249 $\nu_{(C-N)}$, 632 $\nu_{(C-F)}$ cm^{-1} ; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 7.52 (1H, d, $J = 15.5$ Hz, =CHPh), 7.16 (2H, dd, $J = 8.2, 5.6$ Hz, 7 y 9- H_{Ar}), 7.01-6.94 (4H, m, 6, 10, 5' y 9'- H_{Ar}), 6.77 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, 8'- H_{Ar}), 6.16 (1H, d, $J = 15.5$ Hz, =CHCO), 5.97 (2H, s, - OCH_2O-), 5.76 (1H, t, $J = 5.3$ Hz, NH), 3.60 (2H, dd, $J = 13.2, 6.8$ Hz, - CH_2NH), 2.84 (2H, t, $J = 6.9$ Hz, - CH_2Ph). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 166.2, 161.7 (d, $J = 244.5$ Hz),

149.1, 148.3, 141.0 (+), 134.6 (d, $J = 3.1$ Hz), 130.3 (d, $J = 7.9$ Hz; +, 2C), 129.2, 124.0 (+), 118.5 (+), 115.5 (d, $J = 21.2$ Hz; +, 2C), 108.6 (+), 106.3 (+), 101.5 (-), 41.0 (-), 35.0 (-). GC-EM (IE): $t_R = 39.83$ min.; m/z (%): 313 (M^+ , 33), 190 (58), 175 (100), 145 (34), 117 (15), 89 (25). Fórmula molecular: $C_{18}H_{16}FNO_3$ (P.M.: 313.32 g/mol).

N-(2-Metoxifeniletil)cinnámamida (**14m**)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de ácido *trans*-cinámico **13a** (0.57 g, 3.86 mmol), ácido bórico (23.86 mg, 10 % mol), 2-metoxifeniletilamina **12j** (0.48 g, 3.19 mmol) y tolueno anhidro (20 mL). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 0.71 g (2.55 mmol) de la correspondiente *N*-(2-metoxifeniletil)cinnámamida **14m** como un sólido blanco con rendimiento del 80 %; $R_f = 0.46$ (2:1 hexano/acetato de etilo); pf. 139-141 °C; IR (disco de KBr): 3255 $\nu_{(NH)}$, 3085 $\nu_{(CH_2-Ar)}$, 2931 $\nu_{(OCH_3)}$, 1650 $\nu_{(C=O)}$, 1619 $\nu_{(C=N)}$, 1558 $\nu_{(NH)}$, 1342 $\nu_{(CH_2-Ar)}$, 1234 $\nu_{(C-N)}$ cm^{-1} ; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 7.59 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, =CHPh), 7.49-7.46 (2H, m, 5' y 9'- H_{Ar}), 7.38-7.32 (3H, m, 6', 7' y 8'- H_{Ar}), 7.26-7.21 (1H, m, 6- H_{Ar}), 7.16 (1H, dd, $J = 7.4, 1.6$ Hz, 9- H_{Ar}), 6.94-6.87 (2H, m, 7 y 8- H_{Ar}), 6.33 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, =CHCO), 5.98 (1H, t, $J = 4.7$ Hz, NH), 3.85 (3H, s, -OCH₃), 3.63 (2H, dd, $J = 12.4, 6.7$ Hz, -CH₂NH), 2.91 (2H, t, $J = 6.7$ Hz, -CH₂Ph). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 166.0, 157.5, 140.6 (+), 134.9, 130.7 (+), 129.6 (+), 128.8 (+, 2C), 128.0 (+), 127.8 (+, 2C), 127.4, 121.0 (+), 120.8 (+), 110.5 (+), 55.4 (+), 40.0 (-), 30.3 (-). GC-EM (IE): $t_R = 17.21$ min.; m/z (%): 281 (M^+ , 7), 134 (100), 131 (97), 119 (37), 103 (44), 91 (28). Fórmula molecular: $C_{18}H_{19}NO_2$ (P.M.: 281.35 g/mol).

N-(2-Metoxifeniletil)-3,4-metilendioxi-cinamamida (**14n**)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de ácido *trans*-3,4-metilendioxi-cinámico **13b** (0.74 g, 3.86 mmol), ácido bórico (23.86 mg, 10 % mol), 2-metoxifeniletilamina **12j** (0.48 g, 3.19 mmol) y tolueno anhidro (30 mL). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 0.78 g (2.44 mmol) de la correspondiente *N*-(2-metoxifeniletil)-3,4-metilendioxi-cinamamida **14n** como un sólido blanco con rendimiento del 76 %; $R_f = 0.37$ (2:1 hexano/acetato de etilo); pf. 113-115 °C; IR (disco de KBr): 3301 $\nu_{(NH)}$, 3054 $\nu_{(CH_2-Ar)}$, 2962 $\nu_{(OCH_3)}$, 2931 $\nu_{(-OCH_2O-)}$, 1650 $\nu_{(C=O)}$, 1604 $\nu_{(C=N)}$, 1542 $\nu_{(NH)}$, 1326 $\nu_{(CH_2-Ar)}$, 1249 $\nu_{(C-N)}$ cm^{-1} ; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 7.49 (1H, d, $J = 15.5$ Hz, =CHPh), 7.23 (1H, td, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 7- H_{Ar}), 7.15 (1H, dd, $J = 7.4, 1.6$ Hz, 9- H_{Ar}), 6.97-6.94 (2H, m, 6 y 8- H_{Ar}), 6.93-6.86 (2H, m, 5' y 9'- H_{Ar}), 6.77 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, 8'- H_{Ar}), 6.14 (1H, d, $J = 15.5$ Hz, =CHCO), 5.97 (2H, s, -OCH₂O-), 5.90 (1H, t, $J = 5.0$ Hz, NH),

3.84 (3H, s, OCH₃), 3.61 (2H, dd, $J = 12.4, 6.6$ Hz, CH₂NH), 2.89 (2H, t, $J = 6.7$ Hz, CH₂Ph). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃), δ_(ppm): 166.1, 157.6, 149.0, 148.2, 140.4 (+), 130.79 (+), 129.3, 128.0 (+), 127.4, 123.8 (+), 120.8 (+), 119.0 (+), 110.5 (+), 108.6 (+), 106.3 (+), 101.5 (+), 55.4 (+), 40.0 (-), 29.8 (-). GC-EM (IE): $t_R = 37.56$ min.; m/z (%): 325 (M⁺, 17), 190 (92), 175 (100), 145 (35), 89 (36). Fórmula molecular: C₁₉H₁₉NO₄ (P.M.: 325.36 g/mol).

N-(4-Metoxifeniletíl)cinnámamida (**14o**)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de ácido *trans*-cinámico **13a** (0.57 g, 3.86 mmol), ácido bórico (23.86 mg, 10 % mol), 4-metoxifeniletilamina **12k** (0.48 g, 3.19 mmol) y tolueno anhidro (30 mL). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 0.79 g (2.83 mmol) de la correspondiente *N*-(4-metoxifeniletíl)cinnámamida **14o** como un sólido blanco con rendimiento del 89 %; $R_f = 0.54$ (2:1 hexano/acetato de etilo); pf. 145-147 °C; IR (disco de KBr): 3317 $\nu_{(NH)}$, 3070 $\nu_{(CH_2-Ar)}$, 2962 $\nu_{(OCH_3)}$, 1651 $\nu_{(C=O)}$, 1619 $\nu_{(C=N)}$, 1542 $\nu_{(NH)}$, 1326 $\nu_{(CH_2-Ar)}$, 1234 $\nu_{(C-N)}$ cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ_(ppm): 7.62 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, =CHPh), 7.47 (2H, dd, $J = 6.3, 2.9$ Hz, 7 y 9- H_{Ar}), 7.34 (3H, dd, $J = 5.0, 1.6$ Hz, 6', 7' y 8'- H_{Ar}), 7.14 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, 6 y 10- H_{Ar}), 6.86 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, 5' y 9'- H_{Ar}), 6.34 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, =CHCO), 5.79 (1H, t, $J = 5.5$ Hz, NH), 3.79 (3H, s, OCH₃), 3.62 (2H, q, $J = 6.8$ Hz, -CH₂NH), 2.83 (2H, t, $J = 6.9$ Hz, -CH₂Ph). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃), δ_(ppm): 165.9, 158.3, 141.1 (+), 134.8, 130.9, 129.8 (+, 2C), 129.7 (+), 128.9 (+, 2C), 127.8 (+, 2C), 120.7 (+), 114.1 (+, 2C), 55.3 (+), 41.1(-), 34.8 (-). GC-EM (IE): $t_R = 18.78$ min.; m/z (%): 281 (M⁺, 1), 134 (100), 131 (27), 121 (17), 103 (20). Fórmula molecular: C₁₈H₁₉NO₂ (P.M.: 281.35 g/mol).

N-(4-Metoxifeniletíl)-3,4-metilendioxi-cinamamida (**14p**)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de ácido *trans*-3,4-metilendioxi-cinámico **13b** (0.74 g, 3.86 mmol), ácido bórico (23.86 mg, 10 % mol), 4-metoxifeniletilamina **12k** (0.48 g, 3.19 mmol) y tolueno anhidro (30 mL). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 0.91 g (2.80 mmol) de la correspondiente *N*-(4-metoxifeniletíl)-3,4-metilendioxi-cinamamida **14p** como un sólido blanco con rendimiento del 88 %; $R_f = 0.46$ (2:1 hexano/acetato de etilo); pf. 159-161 °C; IR (disco de KBr): 3301 $\nu_{(NH)}$, 3070 $\nu_{(CH_2-Ar)}$, 2977 $\nu_{(OCH_3)}$, 2900 $\nu_{(-OCH_2O-)}$, 1650 $\nu_{(C=O)}$, 1619 $\nu_{(C=N)}$, 1542 $\nu_{(NH)}$, 1326 $\nu_{(CH_2-Ar)}$, 1249 $\nu_{(C-N)}$ cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ_(ppm): 7.52 (1H, d, $J = 15.5$ Hz, =CHPh), 7.14-7.11 (2H, m, 7 y 9- H_{Ar}), 6.96-6.93 (2H, m, 5' y 9'- H_{Ar}), 6.86-6.84 (2H, m, 6 y 10- H_{Ar}), 6.77 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, 8'- H_{Ar}), 6.15 (1H, d, $J = 15.5$ Hz, =CHCO), 5.97 (2H, s,

-OCH₂O-), 5.74 (1H, t, $J = 5.8$ Hz, NH), 3.79 (3H, s, OCH₃), 3.60 (2H, q, $J = 6.9$ Hz, -CH₂NH), 2.81 (2H, t, $J = 6.9$ Hz, -CH₂Ph). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃), $\delta_{\text{(ppm)}}$: 166.1, 158.3, 149.1, 148.2, 140.8 (+), 130.9, 129.8 (+, 2C), 129.2, 123.9 (+), 118.7 (+), 114.1 (+, 2C), 108.6 (+), 106.3 (+), 101.5 (-), 55.3 (+), 41.0 (-), 34.8 (-). GC-EM (IE): $t_R = 53.93$ min.; m/z (%): 325 (M⁺, 15), 190 (37), 175 (49), 134 (100), 145 (22), 89 (20). Fórmula molecular: C₁₉H₁₉NO₄ (P.M.: 325.36 g/mol).

N-(3,4-Dimetoxifeniletíl)cinnámamida (**14q**)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de ácido *trans*-cinámico **13a** (0.57 g, 3.86 mmol), ácido bórico (23.86 mg, 10 % mol), 3,4-dimetoxifeniletilamina **12l** (0.59 g, 3.19 mmol) y tolueno anhidro (30 mL). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 0.78 g (2.51 mmol) de la correspondiente *N*-(3,4-dimetoxifeniletíl)cinnámamida **14q** como un sólido blanco con rendimiento del 79 %; $R_f = 0.34$ (1:1 hexano/acetato de etilo); pf. 132-135 °C; IR (disco de KBr): 3317 $\nu_{\text{(NH)}}$, 3070 $\nu_{\text{(CH}_2\text{-Ar)}}$, 2962 $\nu_{\text{(OCH}_3\text{)}}$, 1651 $\nu_{\text{(C=O)}}$, 1619 $\nu_{\text{(C=N)}}$, 1542 $\nu_{\text{(NH)}}$, 1326 $\nu_{\text{(CH}_2\text{-Ar)}}$, 1234 $\nu_{\text{(C-N)}}$ cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), $\delta_{\text{(ppm)}}$: 7.61 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, =CHPh), 7.47-7.44 (2H, m, 6 y 7- H_{Ar}), 7.34-7.31 (3H, m, 6', 7' y 8'- H_{Ar}), 6.80 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, 10- H_{Ar}), 6.74 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, 5' y 9'- H_{Ar}), 6.36 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, =CHCO), 5.94 (1H, t, $J = 5.2$ Hz, NH), 3.84 (3H, s, OCH₃), 3.84 (3H, s, OCH₃), 3.62 (2H, dd, $J = 13.0, 6.7$ Hz, -CH₂NH), 2.83 (2H, t, $J = 6.9$ Hz, -CH₂Ph). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃), $\delta_{\text{(ppm)}}$: 166.0, 149.0, 147.7, 141.0 (+), 134.8, 131.4, 129.7 (+), 128.8 (+, 2C), 127.8 (+, 3C), 120.7 (+), 111.9 (+), 111.4 (+), 55.9 (+), 55.9 (+), 41.0 (-), 35.2 (-). GC-EM (IE): $t_R = 40.44$ min.; m/z (%): 311 (M⁺, 3), 165 (13), 164 (100), 151 (22), 131 (25), 103 (17). Fórmula molecular: C₁₉H₂₁NO₃ (P.M.: 311.15 g/mol).

N-(3,4-Dimetoxifeniletíl)-3,4-metilendioxi-cinamamida (**14r**)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de ácido *trans*-3,4-metilendioxi-cinámico **13b** (0.74 g, 3.86 mmol), ácido bórico (23.86 mg, 10 % mol), 3,4-dimetoxifeniletilamina **12l** (0.59 g, 3.19 mmol) y tolueno anhidro (30 mL). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 0.84 g (2.38 mmol) de la correspondiente *N*-(3,4-dimetoxifeniletíl)-3,4-metilendioxi-cinamamida **14r** como un sólido blanco con rendimiento del 75 %; $R_f = 0.28$ (2:1 hexano/acetato de etilo); pf. 136-138 °C; IR (disco de KBr): 3301 $\nu_{\text{(NH)}}$, 3070 $\nu_{\text{(CH}_2\text{-Ar)}}$, 2977 $\nu_{\text{(OCH}_3\text{)}}$, 2900 $\nu_{\text{(-OCH}_2\text{O-)}}$, 1650 $\nu_{\text{(C=O)}}$, 1619 $\nu_{\text{(C=N)}}$, 1542 $\nu_{\text{(NH)}}$, 1326 $\nu_{\text{(CH}_2\text{-Ar)}}$, 1249 $\nu_{\text{(C-N)}}$ cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), $\delta_{\text{(ppm)}}$: 7.51 (1H, d, $J = 15.3$ Hz, =CHPh), 6.94 (2H, d, $J = 7.8$ Hz, 7 y 10- H_{Ar}), 6.81-6.76 (2H, m, 8' y 9'- H_{Ar}), 6.74 (2H, d, $J = 9.7$ Hz, 5' y 6- H_{Ar}), 6.16 (1H, d, $J = 15.4$ Hz, =CHCO), 5.96 (2H, s, -

OCH₂O-), 5.84 (1H, t, $J = 5.6$ Hz, NH), 3.84 (6H, s, 2xOCH₃), 3.60 (2H, dd, $J = 12.8, 6.3$ Hz, -CH₂NH), 2.81 (2H, t, $J = 6.7$ Hz, -CH₂Ph). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃), $\delta_{\text{(ppm)}}$: 166.1, 149.1, 149.0, 148.2, 147.7, 140.8 (+), 131.4, 129.2, 123.9 (+), 120.7 (+), 118.7 (+), 111.9 (+), 111.4 (+), 108.5 (+), 106.3 (+), 101.5 (-), 55.9 (+), 55.9 (+), 41.0 (-), 35.3 (-). GC-EM (IE): $t_R = 61.34$ min.; m/z (%): 355 (M⁺, 5), 175 (22), 165 (10), 164 (100), 145 (12), 89 (13). Fórmula molecular: C₂₀H₂₁NO₅ (P.M.: 355.114 g/mol).

N-(2-(Piridin-2-il)etil)cinnámamida (**14s**)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de ácido *trans*-cinámico **13a** (0.57 g, 3.86 mmol), ácido bórico (23.86 mg, 10 % mol), 2-(piridin-2-il)etilamina **12m** (0.38 g, 3.19 mmol) y tolueno anhidro (30 mL). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 0.76 g (3.03 mmol) de la correspondiente *N*-(2-(piridin-2-il)etil)cinnámamida **14s** como un sólido amarillo con rendimiento del 95 %; $R_f = 0.13$ (2:1 hexano/acetato de etilo); pf. 85-87 °C; IR (disco de KBr): 3270 $\nu_{\text{(NH)}}$, 3070 $\nu_{\text{(CH}_2\text{-Ar)}}$, 1650 $\nu_{\text{(C=O)}}$, 1619 $\nu_{\text{(C=N)}}$, 1558 $\nu_{\text{(NH)}}$, 1342 $\nu_{\text{(CH}_2\text{-Ar)}}$, 1218 $\nu_{\text{(C-N)}}$ cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), $\delta_{\text{(ppm)}}$: 8.54 (1H, ddd, $J = 4.9, 1.7, 0.9$ Hz, 7- H_{Ar}), 7.64-7.60 (1H, m, 8- H_{Ar}), 7.60 (1H, d, $J = 16.1$ Hz, =CHPh), 7.49-7.45 (2H, m, 5' y 9'- H_{Ar}), 7.36-7.31 (3H, m, 6', 7' y 8'- H_{Ar}), 7.20-7.14 (2H, m, 9 y 10- H_{Ar}), 6.88 (1H, t, $J = 5.5$ Hz, NH), 6.40 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, =CHCO), 3.79 (2H, dd, $J = 12.5, 5.8$ Hz, -CH₂NH), 3.07-3.04 (2H, t, $J = 6.3$ Hz, -CH₂Ph). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃), $\delta_{\text{(ppm)}}$: 165.9, 159.7, 149.1 (+), 140.7 (+), 136.9 (+), 135.0, 129.6 (+), 128.8 (+, 2C), 127.8 (+, 2C), 123.7 (+), 121.7 (+), 121.1 (+), 39.0 (-), 36.9 (-). GC-EM (IE): $t_R = 29.89$ min.; m/z (%): 252 (M⁺, 12), 131 (76), 121 (73), 103 (66), 93 (100), 77 (47). Fórmula molecular: C₁₆H₁₆N₂O (P.M.: 252.31 g/mol).

N-(2-(Piridin-2-il)etil)-3,4-metilendioxi-cinamamida (**14t**)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de ácido *trans*-3,4-metilendioxi-cinámico **13b** (0.74 g, 3.86 mmol), ácido bórico (23.86 mg, 10 % mol), 2-(piridin-2-il)etilamina **12m** (0.38 g, 3.19 mmol) y tolueno anhidro (30 mL). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 0.79 g (2.67 mmol) de la correspondiente *N*-(2-(piridin-2-il)etil)-3,4-metilendioxi-cinamamida **14t** como un sólido amarillo con rendimiento del 84 %; $R_f = 0.32$ (2:1 hexano/acetato de etilo); pf. 123-125 °C; IR (disco de KBr): 3270 $\nu_{\text{(NH)}}$, 3070 $\nu_{\text{(CH}_2\text{-Ar)}}$, 1666 $\nu_{\text{(C=O)}}$, 1619 $\nu_{\text{(C=N)}}$, 1558 $\nu_{\text{(NH)}}$, 1326 $\nu_{\text{(CH}_2\text{-Ar)}}$, 1249 $\nu_{\text{(C-N)}}$ cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), $\delta_{\text{(ppm)}}$: 8.52 (1H, ddd, $J = 4.9, 1.7, 0.8$ Hz, 7- H_{Ar}), 7.61 (1H, td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 8- H_{Ar}), 7.49 (1H, d, $J = 15.5$ Hz, =CHPh), 7.18 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, 9- H_{Ar}), 7.17-7.13 (1H, m, 10- H_{Ar}), 6.97 (1H, d, $J = 1.6$ Hz, 5'- H_{Ar}), 6.94 (1H, dd, $J =$

8.1, 1.5 Hz, 9'-H_{Ar}), 6.83 (1H, t, *J* = 5.2 Hz, NH), 6.76 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, 5'-H_{Ar}), 6.21 (1H, d, *J* = 15.5 Hz, =CHCO), 5.96 (2H, s, -OCH₂O-), 3.77 (2H, dd, *J* = 12.5, 5.9 Hz, -CH₂NH), 3.04 (2H, t, *J* = 6.4 Hz, -CH₂Ph). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃), δ_(ppm): 166.1, 159.6, 149.1 (+), 148.9, 148.2, 140.4 (+), 136.9 (+), 129.3, 123.8 (+), 123.7 (+), 121.7 (+), 119.0 (+), 108.5 (+), 106.4 (+), 101.4 (-), 39.0 (-), 36.9 (-). GC-EM (IE): *t*_R = 42.30 min.; *m/z* (%): 296 (M⁺, 10), 175 (83), 145 (62), 121 (100), 93 (79), 89 (61). Fórmula molecular: C₁₇H₁₆N₂O₃ (P.M.: 296.32 g/mol).

N-(2-(Indol-3-il)etil)cinnámamida (**14u**)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de ácido *trans*-cinámico **13a** (0.57 g, 3.86 mmol), ácido bórico (23.86 mg, 10 % mol), triptamina **12n** (0.51 g, 3.19 mmol) y tolueno anhidro (30 mL). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 0.76 g (2.64 mmol) de la correspondiente *N*-(2-(indol-3-il)etil)cinnámamida **14u** como un sólido café con rendimiento del 83 %; *R*_f = 0.14 (2:1 hexano/acetato de etilo); pf. 133-135 °C; IR (disco de KBr): 3318 ν_(NH-indol), 3301 ν_(NH-amida), 3070 ν_(CH₂-Ar), 1650 ν_(C=O), 1604 ν_(C=N), 1558 ν_(NH), 1342 ν_(CH₂-Ar), 1218 ν_(C-N) cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ_(ppm): 8.34 (1H, s, NH-indol), 7.62 (1H, d, *J* = 15.4 Hz, =CHPh), 7.62 (1H, s, 6-H_{Ar}), 7.45 (2H, dd, *J* = 6.6, 2.9 Hz, 5' y 9'-H_{Ar}), 7.38 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, 12-H_{Ar}), 7.3-7.32 (3H, m, 6', 7' y 8'-H_{Ar}), 7.24-7.19 (1H, m, 11-H_{Ar}), 7.15-7.11 (1H, m, 10-H_{Ar}), 7.04 (1H, d, *J* = 2.1 Hz, 9-H_{Ar}), 6.30 (1H, d, *J* = 15.6 Hz, =CHCO), 5.87 (1H, t, *J* = 5.5 Hz, NH-amida), 3.73 (2H, q, *J* = 6.5 Hz, -CH₂NH), 3.04 (2H, t, *J* = 6.7 Hz, -CH₂Ph). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃), δ_(ppm): 166.1, 141.0 (+), 136.5, 134.8, 129.7 (+), 128.9 (+, 2C), 127.8 (+, 2C), 127.4, 122.3 (+), 122.2 (+), 120.8 (+), 119.5 (+), 118.8 (+), 112.9, 111.4 (+), 40.0 (-), 25.3 (-). GC-EM (IE): *t*_R = 42.38 min.; *m/z* (%): 290 (M⁺, 25), 144 (39), 143 (98), 130 (100), 103 (52), 77 (57). Fórmula molecular: C₁₉H₁₈N₂O (P.M.: 290.36 g/mol).

N-(2-(Indol-3-il)etil)-3,4-metilendioxi-cinnámamida (**14v**)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de ácido *trans*-3,4-metilendioxi-cinámico **13b** (0.74 g, 3.86 mmol), ácido bórico (23.86 mg, 10 % mol), triptamina **12n** (0.51 g, 3.19 mmol) y tolueno anhidro (30 mL). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 0.77 g (2.32 mmol) de la correspondiente *N*-(2-(indol-3-il)etil)-3,4-metilendioxi-cinamamida **14v** como un sólido café con rendimiento del 73 %; *R*_f = 0.34 (1:1 hexano/acetato de etilo); pf. 141-143 °C; IR (disco de KBr): 3318 ν_(NH-indol), 3301 ν_(NH-amida), 3070 ν_(CH₂-Ar), 2912 ν_(-OCH₂O-), 1650 ν_(C=O), 1604 ν_(C=N), 1558 ν_(NH), 1342 ν_(CH₂-Ar), 1218 ν_(C-N) cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ_(ppm): 8.44 (1H, s, NH-indol), 7.61 (1H, d, *J* = 7.9

Hz, 9-HAr), 7.51 (1H, d, $J = 15.5$ Hz, =CHPh), 7.37 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, 12-H_{Ar}), 7.22-7.18 (1H, m, 10-HAr), 7.13-7.09 (1H, m, 11-H_{Ar}), 7.01 (1H, d, $J = 2.2$ Hz, 5'-HAr), 6.92 (1H, s, 6-HAr), 6.91-6.88 (1H, m, 8'-HAr), 6.75 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, 9'-HAr), 6.10 (1H, d, $J = 15.5$ Hz, =CHCO), 5.96 (2H, s, -OCH₂O-), 5.87 (1H, t, $J = 5.7$ Hz, NH-amida), 3.71 (2H, q, $J = 6.6$ Hz, -CH₂NH), 3.02 (2H, t, $J = 6.7$ Hz, -CH₂Ph). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃), $\delta_{(ppm)}$: 166.3, 149.0, 148.2, 140.6 (+), 136.5, 129.2, 127.4, 123.9 (+), 122.3 (+), 122.2 (+), 119.5 (+), 118.8 (+), 118.8 (+), 112.9, 111.4 (+), 108.5 (+), 106.3 (+), 101.5 (-), 40.0 (-), 25.4 (-). GC-EM (IE): $t_R = 58.14$ min.; m/z (%): 334 (M⁺, 3), 175 (11), 159 (34), 143 (100), 89 (9). Fórmula molecular: C₂₀H₁₈N₂O₃ (P.M.: 334.13 g/mol).

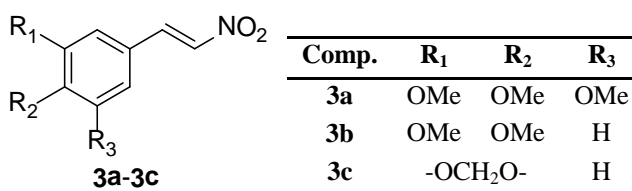
7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Las rutas sintéticas diseñadas y ejecutadas en esta investigación para la obtención de los sistemas: espirooxindolo-1'-nitropirrolizidinico 2'-fenil sustituido y espirooxindolotiazolidinico 5'-(3,4,5-trimetoxifenil) sustituidos, fueron lineales y se compusieron de dos etapas sintéticas cada una, preparando derivados del β -nitroestireno y espirooxindolotiazolidinonas como precursores, respectivamente (ver parte experimental). Adicionalmente, se sintetizó una serie de *N*-bencil y *N*-feniletil cinnámamidas a partir de reactivos comerciales para ser estudiadas, en una última etapa, como precursores de la reacción Bischler-Napieralski bajo las distintas condiciones características de esta metodología.

7.1. Preparación de los β -nitroestirenos sustituidos

Para lograr sintetizar las espirooxindolo-1'-nitropirrolizidinas 2'-fenil sustituidas a través de una cicloadición dipolar [3+2], inicialmente fue necesario preparar una pequeña serie de β -nitroestirenos **3a-3c**, no disponibles comercialmente, a través de la condensación de derivados del benzaldehído con nitrometano (conocida como reacción Knoevenagel) empleando etanolamina adsorbida en gel de sílice (ETAM/SiO₂) como catalizador. Estas condiciones promovieron la conversión al producto de interés ofreciendo rendimientos casi cuantitativos en cada uno de los experimentos realizados anillo (Figura 16).

Figura 16. β -Nitroestirenos preparados.



Para alcanzar estos excelentes resultados se probaron varios protocolos, ya establecidos y plenamente descritos, para la síntesis de los β -nitroestirenos empleando como reactivo modelo el benzaldehído **A**. La búsqueda de las condiciones adecuadas (principalmente catalizadores) se inició utilizando el acetato de amonio anhidro (AcONH₄), en presencia de ácido acético glacial (ruta a) y asistiendo la reacción con radiación de microondas (ruta b),^{78,79} metodologías que permitieron obtener el β -nitroestireno **B** en un 56 y 37 % de rendimiento, respectivamente. Continuando con el uso de radiación de microondas y empleando carbonato de potasio adsorbido en alúmina (K₂CO₃/Al₂O₃) como catalizador (ruta c), se obtuvo el producto de interés con un rendimiento del 46 %, sin embargo la formación de productos secundarios evidencio las desventajas de esta metodología.⁸⁰ Otros dos catalizadores: el etilendiamino diacetato (EDA) (ruta d) y el N,N'-dimetiletilendiamino diacetato (DMEDA) (ruta e), basados en la naturaleza AcONH₄,⁸¹ también fueron evaluados como promotores de esta condensación. Sin embargo, debido a su difícil manipulación y a los bajos rendimientos obtenidos, estas metodologías tampoco fueron objeto de más estudios (Esquema 25).

En general, los tiempos prolongados de reacción, los bajos rendimientos y la poca selectividad fueron los criterios tenidos en cuenta para seleccionar el protocolo óptimo para la síntesis de los nitroalquenos deseados. A diferencia de los experimentos mencionados anteriormente, el uso de un catalizador heterogéneo como ETAM/SiO₂ a una temperatura de 90 °C y sin el uso de ningún tipo de disolvente, condujo a la formación del nitroalqueno derivado del benzaldehído con un rendimiento cuantitativo en un periodo de 5 horas,

⁷⁸ Fujikawa, N.; Ohta, T.; Ishibashi, F.; Yamaguchi, T. and Iwao, M. Total synthesis of lamellarins D, L, and N. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 594-604.

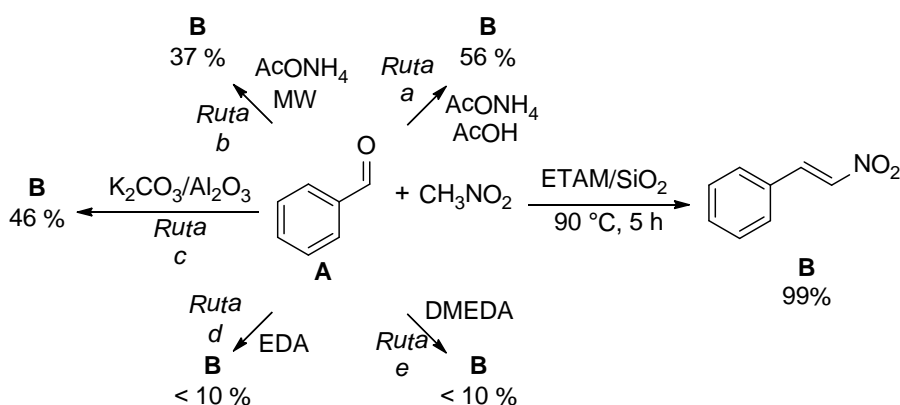
⁷⁹ Varma, R. S.; Dahiyal, R. and Kumar, S. Microwave-Assisted Henry Reaction: Solventless Synthesis of Conjugated Nitroalkenes. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5131-5134.

⁸⁰ Wang, C. and Wang, S. The Rapid Synthesis of β -Nitrostyrenes under Microwave Irradiation Without Solvent. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 3481-3486.

⁸¹ (a) Larghi, E. L and Kaufman, T. S. A combined RCM-Bischler-Napieralski strategy towards the synthesis of the carbon skeleton of excentricine and related stephaxocane. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9921-9927. (b) Gallardo-Godoy, A.; Fierro, A.; McLean, T. H.; Castillo, M.; Cassels, B. K.; Reyes-Parada, M. and Nichols, D.; E. Sulfur-Substituted-Alkyl Phenethylamines as Selective and Reversible MAO-A Inhibitors: Biological Activities, CoMFA Analysis, and Active Site Modeling. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2407-2419.

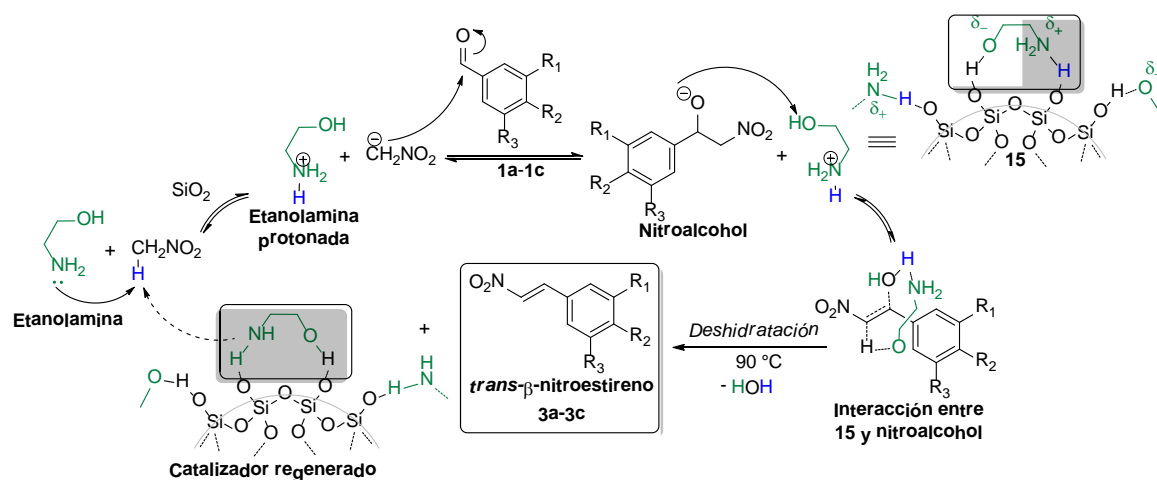
demostrando que este protocolo puede aplicarse a la preparación de diversos β -nitroestirenos a partir de análogos del benzaldehído, ya que al ser un catalizador heterogéneo, este puede reutilizarse para realizar varios ciclos catalíticos (Esquema 25).

Esquema 25. Estudio preliminar para determinar las condiciones óptimas de reacción para la síntesis de del β -nitroestireno **B** a través de la reacción Knoevenagel.



La obtención de los β -nitroestirenos **3a-3c**, bajo la catálisis de ETAM/SiO_2 , ocurre a través de un proceso de cuatro etapas, iniciando la remoción de uno de los protones ácidos del nitrometano ($\text{pK}_a = 10.2$) por parte del par electrónico del nitrógeno de la etanolamina. De esta manera, el carbanión generado en este paso puede realizar el ataque nucleofílico sobre la función aldehído, cuyo oxígeno remueve el protón unido al oxígeno de la etanolamina protonada para conducir a la formación del respectivo intermediario (nitroalcohol) y del etanolaminolato **15**, especie estabilizada por las interacciones entre éste y la sílica gel (Esquema 26).

Esquema 26. Mecanismo de reacción propuesto para la síntesis de los β -nitroestirenos empleando ETAM/SiO_2 como catalizador.

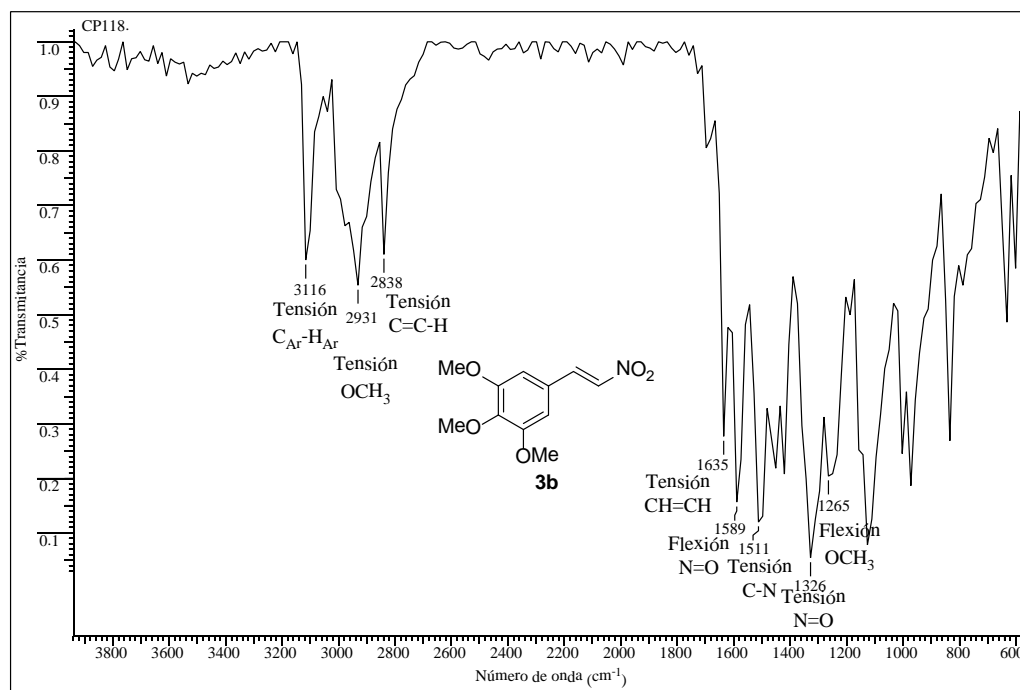


A diferencia de lo que ocurría en los experimentos realizados inicialmente, bajo estas condiciones, una vez formado el nitroalcohol, éste sufre una deshidratación promovida por el complejo **15**, conduciendo a la formación del doble enlace $\text{C}=\text{C}$. Se propone que posiblemente uno de los hidrógenos del átomo de nitrógeno protonado el complejo **15** es cedido al grupo hidroxilo del nitroalcohol, formando y liberando una molécula de agua, mientras que simultáneamente uno de los hidrógenos alfa al grupo nitro es cedido al oxígeno de **15**. Esta disposición tridimensional, en la que este último interactúa selectivamente con el nitroalcohol, es la responsable de que en este proceso de condensación la configuración de los β -nitrostirenos sea exclusivamente *trans*, en lugar de obtenerse el isómero *cis*. Finalmente, tras la deshidratación, el catalizador se regenera y se dispone para iniciar otro ciclo catalítico (Esquema 26).

Los tres β -nitrostirenos **3a-3c** preparados se obtuvieron como sólidos estables de color amarillo, lo que permitió caracterizarlos a través de la medición de su punto de fusión y el análisis de sus propiedades espectroscópicas y espectrométricas.

El análisis por espectroscopia infrarroja indicó la coherencia entre las bandas de absorción resultantes en el espectro y los grupos funcionales presentes en cada una de las moléculas obtenidas. A manera de ejemplo se muestra el espectro infrarrojo del β -nitrostireno **3b** (Figura 17).

Figura 17. Espectro infrarrojo del *trans*-3,4,5-trimetoxi- β -nitrostireno **3b**.



La presencia de bandas de tensión y flexión características del grupo NO_2 alrededor de 1589 y 1326 cm^{-1} y la de tensión a 1635 cm^{-1} del doble enlace $C=C$, confirman el éxito del proceso de condensación. Otras bandas importantes que se destacan corresponden a las vibraciones de tensión del enlace $C=C$ y $=C-H$ en la región de 3116 y 2838 cm^{-1} , mientras que la banda de tensión y flexión de los grupos metoxilo se ubican a 2931 y 1265 cm^{-1} . Finalmente, la banda de flexión $C-N$ a 1511 cm^{-1} contribuye a la correcta elucidación estructural de estos productos, permitiendo realizar un seguimiento detallado de estas bandas durante las restantes transformaciones químicas.

El análisis de la corriente iónica total reconstruida (cromatograma), obtenida a través del estudio por cromatografía de gases, permitió verificar la pureza de cada compuesto, mientras que mediante espectrometría de masas se pudo asignar el pico correspondiente al ion molecular el cual permitió confirmar el peso molecular correspondiente a la fórmula molecular condensada de cada compuesto **3a-3c** obtenido. En general, estos derivados describieron un patrón de fragmentación característico donde se destaca que el pico base coincide con el pico del ion molecular y que la pérdida de un fragmento de relación masa/carga (m/z) de 47 unidades corresponde a una especie derivada del grupo nitro $-NO_2$.

La información espectral y espectrométrica, así como las propiedades físicas, de los compuestos **3a-3c** sintetizados se encuentra compilada en la Tabla 1. Los espectros relacionados con cada uno de estos compuestos se encuentran en los ANEXOS I-III.

Tabla 1. Propiedades físicas, espectroscópicas y espectrométricas de los β -nitroestirenos preparados.

Comp.	Formula Molecular	PM (g/mol)	EM (M^+ , m/z)	t_R (min)	R_f^*	P.f. ($^{\circ}C$)	Bandas de absorción IR (cm^{-1})			
							T. -OCH ₃	T. N=O	F. N=O	T. CH ₂
3a	C ₁₀ H ₁₁ NO ₄	209.20	209	16.13	0.78	138-140	2931	1589	1342	-
3b	C ₁₁ H ₁₃ NO ₅	239.22	239	21.88	0.76	123-125	2931	1589	1326	-
3c	C ₉ H ₇ NO ₄	193.16	193	14.50	0.68	156-158	-	1558	1326	2915

* Placas Silufol UV254. Hexano:Acetato de Etilo (2:1)

En resumen, se logró sintetizar tres diferentes β -nitroestirenos a partir de análogos del benzaldehído, promoviendo la reacción con un catalizador heterogéneo que comprobó tener todas las características para establecerse como un método alternativo, selectivo, rápido, económico y que cumple con principios de la química verde al generar los productos de interés con excelentes rendimientos y sin el uso de ningún tipo de disolvente. El procedimiento descrito busca así reemplazar las estrategias ya existentes para la síntesis de nitroalquenos, las cuales se describen como excelentes métodos pero que durante los estudios realizados en este proyecto no resultaron ser igual de eficientes, ya que involucran el uso de solventes, el calentamiento excesivo, tiempos de reacción prolongados y rendimientos muy bajos comparados con el protocolo desarrollado.

La existencia de un protocolo sintético que permita obtener fácilmente β -nitroestirenos es de gran importancia para el desarrollo de la química orgánica y la química medicinal. En estudios farmacológicos estos compuestos son modelos líderes como potentes agentes antimicrobianos, así como inhibidores del crecimiento de células cancerígenas.⁸² Mientras que pueden llegar a ser precursores de sistemas moleculares más complejos como: quinolinas, cumarinas, alquenos, nitrilos, aminas y como excelentes precursores de la reacción de cicloadición [3+2], utilidad que fue explotada en este trabajo y que a continuación será discutida.

7.2. Síntesis de las espirooxindolo-1'-nitropirrolizidinas 2'-fenil sustituidas a través de una cicloadición dipolar [3+2] empleando agua como disolvente

⁸² Pettit, R. K.; Pettit, G. R.; Hamel, E.; Hogan, F.; Moser, B. R.; Wolf, S.; Pon, S.; Chapuis, J-C.; Schmidt, J. M. *E*-Combretastatin and *E*-resveratrol structural modifications: Antimicrobial and cancer cell growth inhibitory β -*E*-nitrostyrenes. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 6606-6612.

Terminada la síntesis de los β -nitroestirenos, la siguiente etapa de nuestro plan sintético constaba de dos fases. En la primera, empleando condiciones de reacción ya reportadas para este tipo de transformación, se estudió la regio- y estereoselectividad de la cicloadición dipolar [3+2] empleando los reactivos propuestos. En la segunda etapa, se estudiaron las condiciones de reacción, que permitieran obtener los productos de interés, bajo los principios de la química verde, para finalmente extender esta metodología a la preparación de los restantes derivados a partir de sustratos estructuralmente diversos.

7.2.1. Síntesis de las espirooxindolo-1'-nitropirrolizidinas 2'-fenil sustituidas. Regio- y estereoselectividad

Analizando la información literaria acerca de la construcción de nuevos análogos espirooxindólicos a partir de los sustratos propuestos, y preparados en este proyecto de investigación, se encontró que en las tendencias actuales la construcción del núcleo espirooxindolo-1'-nitropirrolidinico se limita al uso de β -nitroestireno como elemento de partida, lo que condiciona la diversidad estructural de los productos finales y no permite explorar totalmente sus propiedades biológicas. Razón por la cual el uso de los β -nitroestirenos obtenidos previamente asegura el impacto final de este proyecto al generar derivados de amplia diversidad estructural.

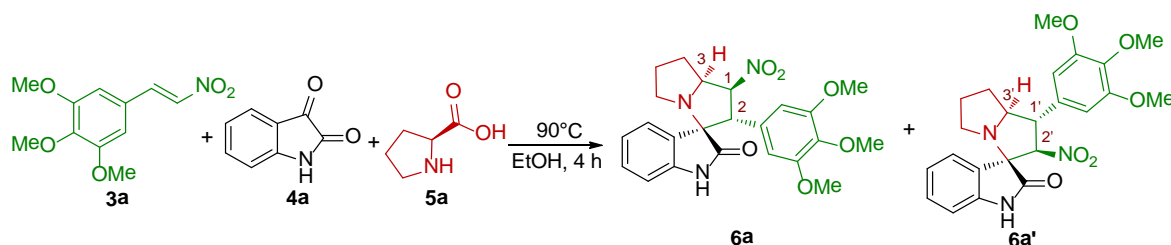
Es así como previendo el potencial farmacológico de las espirooxindolo-1'-nitropirrolizidinas, sustituidas en la posición C-2' por unidades farmacofóricas reconocidas,⁸³ se anticipó la formación de los respectivos cicloaductos a través de una cicloadición dipolar [3+2] entre derivados de la isatina, L-prolina y los diversos β -nitroestirenos preparados anteriormente, resultando en la construcción de nuevas espirooxindolo-1'-nitropirrolizidinas 2'-fenil sustituidas como híbridos moleculares de diferentes agentes farmacológicos de origen natural y sintético.

Así, se dio inicio al estudio para encontrar las condiciones óptimas que condujeran a ensamblar el sistema espirooxindolo-1'-nitropirrolidinico a través de una cicloadición dipolar [3+2], en donde tres nuevos enlaces y cuatro centros estereogénicos, incluyendo un carbono cuaternario (“carbono espiro”), pudieran ser incorporados en un solo paso. El 3,4,5-trimetoxi- β -nitroestireno **3a**, la isatina **4a**, y L-prolina **5a** fueron seleccionados como

⁸³Aziz, J.; Brachet, E.; Hamze, A.; Peyrat, J-F.; Bernadat, G.; Morvan, E.; Bignon, J.; Wdzieczak-Bakala, J.; Desravines, D.; Dubois, J.; Tueni, M.; Yassine, A.; Brion, J-D.; Alami, M. Synthesis, biological evaluation, and structure–activity relationships of tri- and tetrasubstituted olefins related to isocombretastatin A-4 as new tubulin inhibitors. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 430-442.

reactivos modelo para examinar la viabilidad de esta reacción bajo condiciones de reacción reportadas previamente para este tipo de reacciones⁸⁴ (Esquema 27).

Esquema 27. Síntesis de espirooxindolo-1'-nitropirrolizidinas **6a** y **6a'** empleando etanol como disolvente a 90°C.²¹



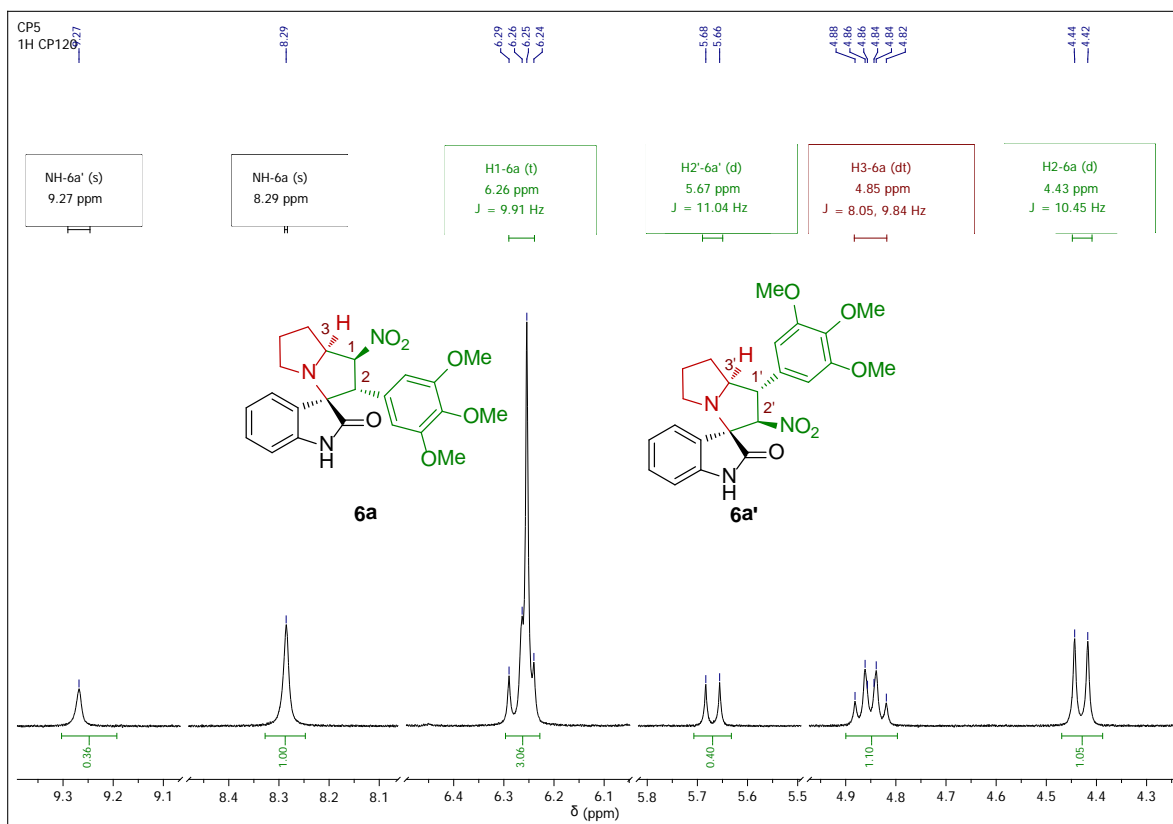
Como se observa en el Esquema 27, al emplear etanol como disolvente, un monitoreo por cromatografía en capa fina (CCF) señaló el fin de la reacción después de 4 horas de calentamiento a 90 °C. Después de la purificación por columna se obtuvo una mezcla de productos que no pudieron ser separados por esta técnica debido a la similitud de sus factores de retención (R_f) y con un rendimiento global de 75 %.

El análisis mediante espectroscopia de ¹H RMN del sólido separado reveló que se trataba de una mezcla de regioisómeros, en la que se identificó el regioisómero **6a** como el producto mayoritario, exhibiendo la señal del protón H-1 a 6.26 ppm como un triplete ($J = 9.9$ Hz, $CHNO_2$) debido a su interacción con los protones H-2 y H-3, mientras que el producto minoritario **6a'** presentó la señal del protón H-2' a 5.67 ppm como un doblete ($J = 11.0$ Hz, $CHNO_2$) debido su interacción con el protón vecinal H-1' (Figura 18).⁸⁵

Figura 18. Región seleccionada del espectro ¹H-RMN de la mezcla de regioisómeros **6a** y **6a'**.

⁸⁴ Wu, L.; Sun, J.; Yan, C-G. Facile synthesis of spiro[indoline-3,3'-pyrrolo[1,2-*a*]quinolines] and spiro[indoline-3,1'-pyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines] via 1,3-dipolar cycloaddition reactions of heteroaromatic ammonium salts with 3-phenacylideneoxindoles. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 9452-9463.

⁸⁵ La nomenclatura: 1, 2 y 3 para el regioisómero **12a** y 1', 2' y 3' para el regioisómero **12a'** se indica para facilitar la explicación de la regio- y estereoselectividad de la reacción 1,3-dipolar, no está relacionada con la nomenclatura IUPAC de los compuestos.

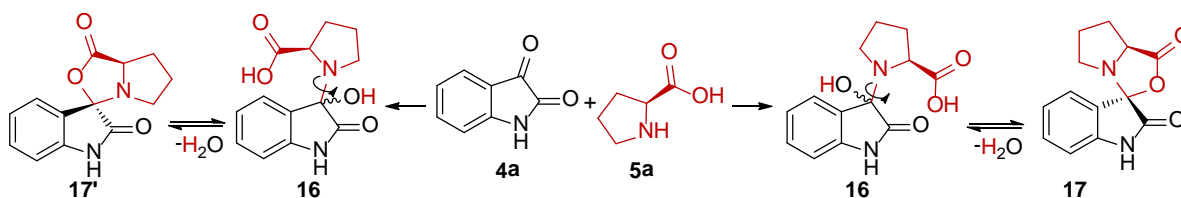


Teniendo en cuenta que el regioisómero mayoritario es el compuesto **6a**, la discusión de la estereoquímica se enfocará en este producto, así como el diseño y desarrollo de estrategias que selectivamente dirijan la síntesis de este cicloadducto. Con cuatro centros estereogénicos, el regioisómero **6a** tiene ocho pares de posibles diastereoisómeros, sin embargo como esta reacción también resulta ser altamente estereoespecífica, es decir que la estereoquímica de los productos iniciales se conserva y va a condicionar la estereoquímica del producto final, la estereoquímica del hidrógeno *alpha* a la función carboxílica de la L-prolina **5a** y la configuración *trans*- del 3,4,5-trimetoxi- β -nitroestireno **3a** van a definir la estereoquímica de los centros C-1, C-2 y C-3 en el correspondiente cicloadducto **6a**. En consecuencia, seis de los posibles pares de diastereoisómeros no podrían obtenerse ya que el hidrógeno ubicado en la posición C-3 del regioisómero **6a** no podrá localizarse espacialmente por encima del plano de simetría, mientras que los sustituyentes de los centros estereogénicos C-1 y C-2 no podrán ubicarse en configuración *cis*-, tal como se muestra en el Esquema 27.

Con respecto a la estereoquímica del carbono cuaternario (“carbono espiro”) la discusión debe centrarse en introducir y explicar las primeras etapas del mecanismo de reacción que

conlleva a la formación del producto de interés. Como ya se mencionó, en una cicloadición 1,3-dipolar están involucradas dos especies: un dipolo, el iluro de azometino, y un dipolarofilo, el cual es reconocido como el β -nitroestireno **3a**. Varios autores han descrito que la formación de los iluros de azometino es un proceso que se da *in situ* a través de un sencillo proceso de descarboxilación que se sugiere que ocurre en una sola etapa.⁸⁶ Sin embargo, durante la recopilación de información literaria se crean las bases para proponer una ruta alternativa para la formación del iluro de azometino: un proceso de tres etapas que puede llegar a explicar la estereoquímica resultante del carbono cuaternario. Todo inicia cuando se condensan la isatina **4a** con el amino ácido **5a** para generar el respectivo intermediario **16**, donde se ha formado un nuevo enlace C-N y que puede rotar libremente sobre su eje, luego, en un proceso concertado en el que se elimina una molécula de agua, debido a un rearrreglo intramolecular, se generan dos posibles intermediarios **17** y **17'**, cuya formación va a depender de la orientación de la función carboxílica con respecto a la función carbonílica de la isatina (Esquema 28).

Esquema 28. Posibles intermediarios **17** y **17'**, generados previamente a la formación de los iluros de azometino a partir de la isatina **4a** y la L-prolina **5a**.



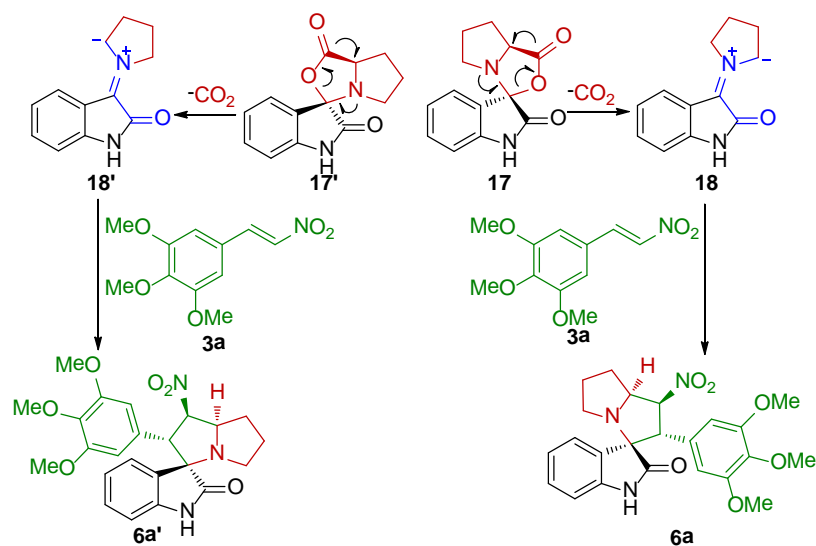
De acuerdo con el Esquema 28, luego se propone que es el hidrógeno de la función carboxílica el que es transferido para promover la pérdida de agua e inducir la ciclación intramolecular del intermediario **17**. Es probable que la manera en la que ocurra este rearrreglo para formar este anillo de la oxazolidinona será el que determinará la

⁸⁶ (a) Alimohammadi, K.; Sarrafi, Y.; Tajbakhsh, M.; Yeganegi, S.; Hamzehloueian, M. An experimental and theoretical investigation of the regio- and stereoselectivity of the polar [3+2] cycloaddition of azomethine ylides to nitrostyrenes. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1589-1597. (b) Tabatabaei Rezaei, S. J.; Nabid, M. R.; Yari, A.; Ng, S. W. Ultrasound-promoted synthesis of novel spirooxindolo/spiroacenaphthen dicyano pyrrolidines and pyrrolizidines through regioselective azomethine ylide cycloaddition reaction. *Ultrason. Sonochem.* **2011**, *18*, 49-53.

estereoquímica del carbono espiro, donde es clara la influencia de la función carbonílica presente en el núcleo de la isatina, ya que este oxígeno carbonílico puede mediar este proceso al interactuar con el hidrógeno del grupo carboxilo y de esta manera orientarlo lo más cerca posible a este átomo, así la formación del intermediario **17** se verá altamente favorecida. Otro aspecto adicional que puede ser de utilidad para comprobar esta afirmación, es que si las dos especies (**17** y **17'**) se formaran, entonces después del proceso de descarboxilación, dos tipos de iluros se podrían formar: el iluro en forma de *S*-**18** y el iluro en forma de *W*-**18'** (Esquema 29).⁸⁷ De este modo, la reacción de cicloadición dipolar [3+2] con el respectivo β -nitroestireno **3a** generaría dos posibles estereoisómeros, y de acuerdo a los resultados de RMN-2D, la estereoquímica del carbono espiro es consistente con el producto que se deriva del iluro en forma de *S*-**18**, lo que la identifica como aquella estructura más estable y que más contribuye a la energía de resonancia, además de ser la única especie que puede derivarse del intermediario **17**. Mientras que no se identificaron ni observaron trazas del cicloadducto **6a'**, correspondiente al producto de la reacción entre el iluro **18'** y el nitroalqueno **3a**, lo que indica que se obtiene selectivamente uno de los dos posibles espiro derivados (Esquema 29).

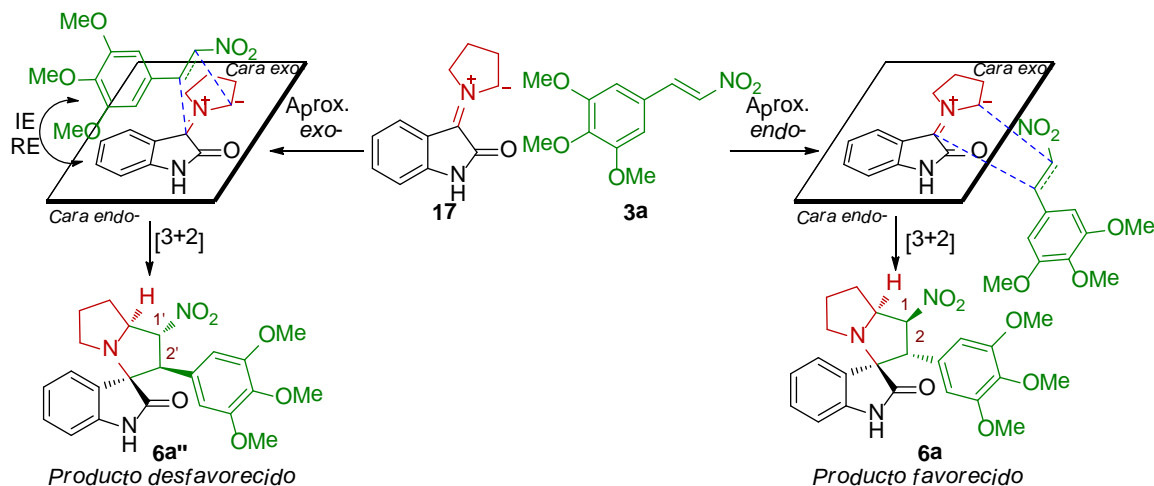
Esquema 29. Formación del iluro en forma de *S*-**18** y el iluro en forma de *W*-**18'** y sus posibles cicloadductos tras su reacción con el β -nitroestireno **3a**.

⁸⁷ Pandey, G.; Banerjee, P.; Gadre, S. R. Construction of Enantiopure Pyrrolidine Ring System via Asymmetric [3+2]-Cycloaddition of Azomethine Ylides. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4484-4517.



Una vez discutida la estereoquímica del carbono espiro, es viable descartar otra pareja de posibles diastereoisómeros, y así proseguir con el análisis de la estereoquímica de los sustituyentes en la posición C-1 y C-2 en el cicloaducto **6a**. Claramente la disposición espacial de estos sustituyentes estará determinada por la estereoselectividad intrínseca de la cicloadición 1,3-dipolar entre el respectivo iluro de azometino **17** y el dipolarofilo **3a**. Durante este proceso, la estructura del iluro juega un papel fundamental ya que debido a su naturaleza cíclica, que le provee una alta rigidez, se generara un plano de simetría en el que la selectividad diastereofacial con la cual el dipolarofilo puede aproximarse al 1,3-dipolo estará altamente favorecida a una de las dos formas posibles. En la primera ruta, la aproximación del β -nitroestireno **3a** por la cara *exo*- del 1,3-dipolo **17'**, estará sumamente impedida por la repulsión estérica y electrostática entre el fragmento voluminoso, 3,4,5-trimetoxifenil del β -nitroestireno, y el núcleo de la isatina, lo que incrementará la energía libre de activación para alcanzar el estado de transición, desfavoreciendo de esta manera dicha aproximación. Por otro lado, en la aproximación del β -nitroestireno **3a** por la cara *endo*- del 1,3-dipolo **17**, el grupo voluminoso del 3,4,5-trimetoxifenil del β -nitroestireno, se ubicara los más lejos posible del núcleo de la isatina y esta reducción en la repulsión entre estos sistemas generara que la energía de activación requerida para alcanzar el estado de transición también disminuya. De esta forma, la formación del cicloaducto **6a** estará favorecida energéticamente por la aproximación *endo*-, mientras que la formación del estereoisómero **6a'**, derivado de la aproximación *exo*-, no estará favorecida (Esquema 30).

Esquema 30. Posibles estados de transición, de acuerdo a la aproximación del β -nitroestireno **3a** al iluro **17**, para la reacción 1,3-dipolar estereoselectiva. IE = impedimento estérico, RE = repulsión electrónica.



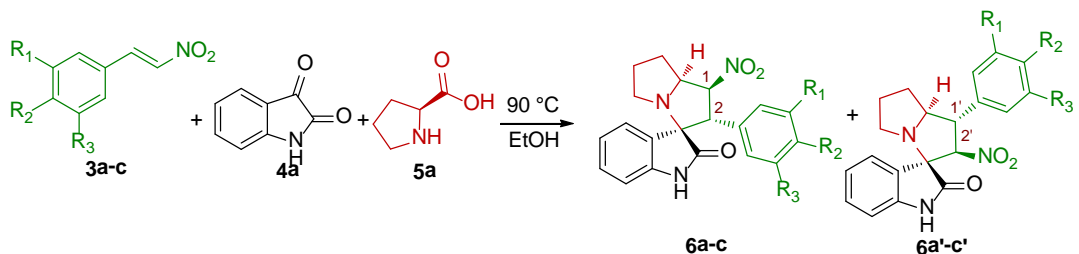
Para comprobar lo expuesto en el Esquema 30 se deben analizar los resultados obtenidos por ¹H RMN de la Figura 20, donde se manifiesta la alta estereoselectividad de esta reacción al demostrar que el diastereómero **6a** se forma exclusivamente mientras que no hay evidencia alguna de que el isómero **6a''** se hubiera formado. Conociendo que la estereoquímica del protón H-3, proveniente de la L-prolina **5a**, ya se encuentra totalmente definida y que la señal de este protón se encuentra en el espectro a 4.85 ppm (1H, dt, $J = 9.8, 8.1$ Hz, H-7a'), se puede analizar su acoplamiento con el protón H-1, que aparece en el espectro a 6.26 ppm (1H, t, $J = 9.9$ Hz, CHNO₂), estableciendo que estos dos núcleos están acoplado en configuración *cis*-(*Z*), definiendo entonces la estereoquímica de los sustituyentes de las posiciones C-1 y C-2, ya que si la constante de acoplamiento entre estos dos protones estuviera en un rango mayor al observado ($J > 9.9$ Hz), hubiera sido posible concluir que los protones H-1 y H-3 estarían acoplado en configuración *trans*-(*E*) y esto hubiera evidenciado la formación del isómero **6a''**.⁸⁸

Una vez que se determinó completamente la estereoquímica del compuesto **6a**, comprobando como la versatilidad y la alta estereoselectividad de la cicloadición 1,3-dipolar puede ser explotada cuando se emplean los reactivos adecuados, por ejemplo con el uso de sustratos cuya estereoquímica está bien definida. Aun queda un aspecto fundamental por tratar y mejorar, la baja regioselectividad evidenciada durante la reacción entre el 3,4,5-trimetoxi- β -nitrostireno **3a**, la isatina **4a**, y L-prolina **5a**, la cual conduce a la formación del regioisómero **6a'**. Como primer criterio a modificar, se eligió iniciar el estudio de esta reacción con los restantes β -nitrostirenos preparados, y así observar si su naturaleza

⁸⁸ Logie, C. G.; Grue, M. R.; Liddell, J. R. Proton NMR spectroscopy of pyrrolizidine alkaloids. *Phytochemistry* **1994**, 37, 43-109.

química y electrónica tenía alguna influencia en la regioselectividad de la reacción (Esquema 31).

Esquema 31. Reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre los β -nitroestirenos **3a-c**, isatina **4a**, y la L-prolina **5a** empleando etanol como disolvente a 90 °C.



Desafortunadamente, aunque en tiempos de reacción similares y con buenos rendimientos, sin importar que β -nitroestireno fuera utilizado como dipolarofilo estos intentos no fueron benéficos para dirigir la regioselectividad de la reacción a la obtención de un solo producto (Tabla 2).

Tabla 2. Regioselectividad de la cicloadición 1,3-dipolar empleando los β -nitroestirenos **3a-c**.

Comp.	R ₁	R ₂	R ₃	Tiempo de reacción (h)	Rendimiento (%) ^a	Regioselectividad, 6:6' ^b
6a + 6a'	OMe	OMe	OMe	4	75	64:36
6b + 6b'	OMe	OMe	H	4	84	74:26
6c + 6c'	-OCH ₂ O-		H	3.5	87	62:38

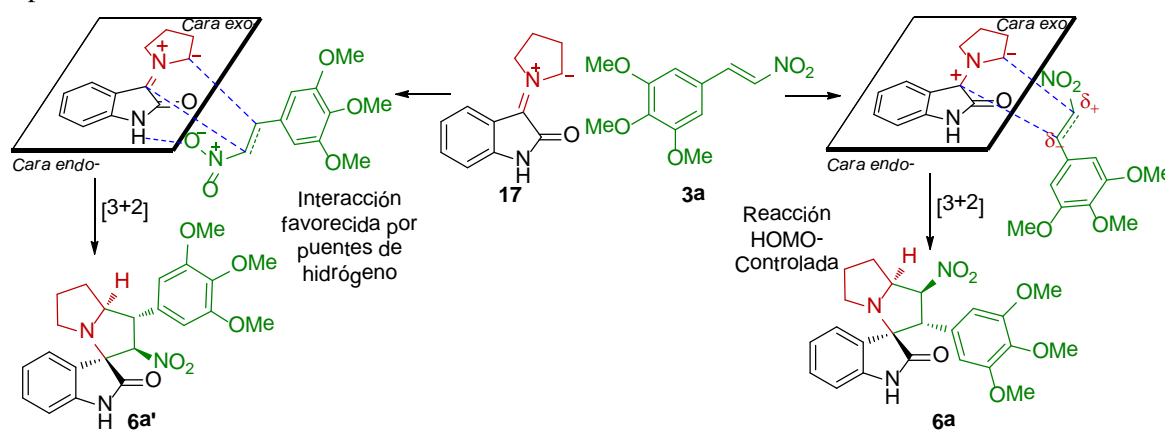
^a Rendimiento global de la mezcla de regioisómeros aislados **6** y **6'**. ^b La relación de la regioselectividad fue determinada mediante ¹H RMN, comparando las señales H-1/H-2'.

Con base en los resultados ilustrados en el Esquema 31 y en la Tabla 2, y analizando la propuesta mecanística descrita en los Esquemas 29-31, se indujo que el grupo NH presente en el núcleo de la isatina **4a**, y específicamente en el iluro de azometino **17**, podría estar interactuando de alguna forma con los grupos aceptores de hidrógeno presentes en el β -nitroestireno y así afectar la forma como este dipolarofilo se orienta para reaccionar con el 1,3-dipolo.

Teóricamente, la disposición más probable para que el β -nitroestireno se aproxime al iluro de azometino se encuentra favorecida por interacciones entre los orbitales HOMO de **17** que solapan los orbitales LUMO de **3a**, donde a través del fenómeno de alopolarización, las cargas electrostáticas generadas en el doble enlace del dipolarofilo **3a**, orientaran la obtención del regioisómero mayoritario ya que la electronegatividad del grupo nitro induce en el carbono alfa de **3a** una carga parcial positiva, o centro electrodeficiente, y en el

carbono beta una carga parcial negativa, o centro electroexcedente (Esquema 31). En contraste, una orientación inversa puede ser adoptada por **3a**, la cual estará favorecida por la interacción a través de puentes de hidrógeno entre el grupo -NH de la isatina (centro donador de hidrógeno) y uno de los oxígenos del grupo nitro (centro aceptor de hidrógeno), pero que debido a que se encuentra desfavorecida al mismo tiempo por las repulsiones electrostáticas entre las cargas parciales de los sustratos, no se genera el producto **6a'** en cantidades representativas pero que si afectan negativamente la regioselectividad de la reacción (Esquema 32).

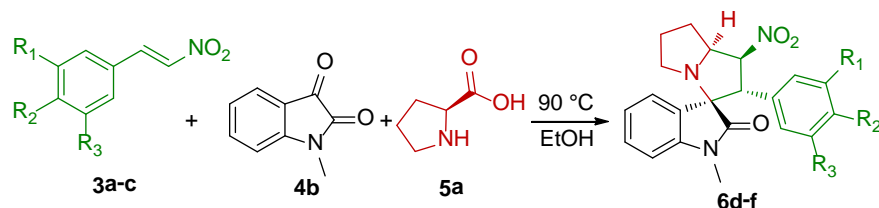
Esquema 32. Posibles interacciones, puentes de hidrogeno y electroestáticas, entre el β -nitroestireno **3a** y el iluro de azometino **17** y su influencia sobre la regioselectividad de la cicloadición 1,3-dipolar.



Teniendo en cuenta lo expuesto en el Esquema 32 y con base en los resultados que indican que el regioisómero **6a** es el producto mayoritario, se puede llegar a concluir que esta reacción es HOMO-controlada ya que el iluro **17** es considerado como un dipolo nucleofílico y el dipolarofilo contiene grupos electroatrayentes ($-\text{NO}_2$), además de la obtención del producto **6a** en mayores proporciones. Estas interacciones electroestáticas se superponen a los efectos relacionados con las interacciones de puentes de hidrógeno, por ende, la reacción se dirige a la obtención del regioisómero **6a** en un 64 %, mientras que el regioisómero **6a'** se obtiene en un 36 %.

Con el fin de corroborar lo expuesto en el Esquema 32, se procedió a emplear *N*-metilisatina **4b** para prevenir que alguno de los oxígenos del grupo nitro interactuara, a través de puentes de hidrógeno, con el núcleo de la isatina y así evitar que el respectivo β -nitroestireno se oriente en una disposición contraria a la favorecida por alopolarización, dirigiendo la reacción hacia la obtención del regioisómero de interés (Esquema 33)

Esquema 33. Reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre los β -nitroestirenos **3a-c**, *N*-metilisatina **4b**, y la L-prolina **5a** empleando etanol como disolvente a 90 °C.



Afortunadamente, al efectuar la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre la *N*-metilisatina **4b**, la L-prolina **5a** y los β -nitroestirenos **3a-c**, se observó que la reacción se llevaba a cabo en tiempos de reacción similares, mientras que el producto final era aislado en rendimientos ligeramente más altos. No obstante, el aspecto más importante de estos experimentos resultó del análisis de los espectros de ^1H RMN de los productos obtenidos, que al compararlos con los resultados obtenidos de la Tabla 3, se evidenció claramente como la reacción se orientaba exclusivamente hacia la formación de los regioisómeros **6d-f**, productos derivados de la ruta en la que el iluro de azometino **17** interactúa con el dipolarofilo **3a-c** a través de fuerzas electroestáticas, verificando la hipótesis planteada en el Esquema 32 (Tabla 3).

Tabla 3. Regioselectividad de cicloadición 1,3-dipolar empleando la *N*-metilisatina **4b**.

Comp.	R ₁	R ₂	R ₃	Tiempo de reacción (h)	Rendimiento (%) ^a	Regioselectividad, 6:6' ^b
6d	OMe	OMe	OMe	4	82	>99:1
6e	OMe	OMe	H	3.5	78	>99:1
6f	-OCH ₂ O-		H	3.5	87	>99:1

^a Rendimiento del regioisómero **6**.

En este punto, con los resultados obtenidos en las Tablas 2 y 3 se puede concluir que se han establecido los requerimientos estructurales necesarios en los sustratos de partida para dirigir la reacción 1,3-dipolar a la síntesis de los productos deseados con rendimientos altos, en tiempos de reacción moderadamente cortos y con una alta regio- y estereoselectividad. Establecidos estos parámetros, y antes de iniciar a preparar una librería de compuestos a partir de diversas *N*-metilisatinas, L-prolinas y los correspondientes β -nitroestirenos preparados, se procedió a variar las condiciones de reacción inicialmente empleadas (EtOH, 90 °C, \approx 4 h), modificando el solvente, la temperatura y los tiempos de reacción con el fin de determinar si la regio- y estereoselectividad se verían afectadas, y al

mismo tiempo para establecer un protocolo sintético más acorde a los principios de la química verde para la preparación de las restantes espirooxindolo-1'-nitropirrolizidinas.

7.2.2. Estudio de las condiciones óptimas de reacción para la síntesis de las espirooxindolo 1'-nitropirrolizidinas 2'-fenil sustituidas obtenidas. Influencia del solvente y temperatura

Como se mencionó, la elección de etanol como disolvente se realizó al analizar la información literaria acerca de la construcción de nuevos análogos espirooxindólicos que emplean sustratos similares a los utilizados en este estudio, encontrando que en las tendencias actuales no se hace uso de L-prolinas con grupos hidroxilo en su estructura, y que tampoco se han empleado β -nitroestirenos sustituidos para formar el sistema espirooxindólico.⁸⁹

El estudio para variar las condiciones óptimas que condujeran a ensamblar el sistema espirooxindólico se inició seleccionando la *N*-metilisatina **4b**, la L-prolina **5a** y el 3,4,5-trimetoxifenil β -nitroestireno **3a** como sustratos que sirvieran de modelo para evaluar distintos parámetros de reacción. En un primer experimento, se efectuó la reacción empleando etanol como disolvente, pero llevando a cabo la reacción a temperatura ambiente en lugar de a 90 °C, sin embargo después de transcurridas 24 horas un monitoreo de la reacción a través de cromatografía en capa fina (CCF) reveló que ninguno de los precursores se habían consumido y que no había evidencia alguna de la formación del producto esperado **6d**. Este hecho es suficiente para establecer que esta reacción requiere llevarse a cabo a temperaturas moderadamente altas para promover la descarboxilación de la L-prolina y así generar el respectivo iluro de azometino, confirmando la hipótesis expuesta en los Esquemas 28 y 29 relacionada con las primeras etapas del mecanismo de reacción.

El siguiente criterio para modificar las condiciones de reacción que condujeran a la formación de los productos de interés fue el disolvente en el cual se llevaba a cabo la reacción, de esta manera se planeó la sustitución del solvente utilizado inicialmente por otro que ofreciera las mismas ventajas pero que disminuyera los riesgos, tanto a la salud como ambientales y que adecuara la síntesis de los productos deseados a los parámetros de la

⁸⁹ (a) Sarotti, A. M.; Spanevello, R. A.; Suárez, A. G.; Echeverría, G. A.; Piro, O. E. 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Azomethine Ylides with a Cellulose-Derived Chiral Enone. A Novel Route for Organocatalysts Development. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2556-2559. (b) Wang, G.; Liu, X.; Huang, T.; Kuang, Y.; Lin, L.; Feng, X. Asymmetric Catalytic 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction of Nitrile Imines for the Synthesis of Chiral Spiro-Pyrazoline-Oxindoles. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 76-79.

química verde, es así como se optó por utilizar en primer lugar el polietilenglicol 400 (PEG-400) como medio de reacción alternativo para la síntesis de los productos deseados. El PEG-400 por ser térmicamente estable, de baja presión de vapor y alto punto de ebullición, de fácil acceso y por solubilizar por completo los precursores; es un medio utilizado para llevar a cabo varias reacciones orgánicas de distinta naturaleza.⁹⁰

Este experimento, en el que se realizó la reacción entre la la *N*-metilisatina **4b**, la L-prolina **5a** y el 3,4,5-trimetoxifenil β -nitroestireno **3a** empleando polietilenglicol 400 como solvente a 90 °C, dio como resultado la formación del producto de interés **6d** después de dos horas y media (150 min.), monitoreando la reacción a través de CCF, mientras que el producto de interés se obtuvo con un 84 % de rendimiento.

Finalmente, y teniendo a disposición un disolvente que brindaba las mismas propiedades del PEG-400, se prosiguió a utilizar el carbonato de propenilo (CP) como medio de reacción para la síntesis de los productos deseados. El CP es un solvente aprótico con un momento dipolar de 4.9 D que actualmente está siendo utilizado en síntesis orgánica, reemplazando sustancias como el diclorometano, el tetrahidrofurano y el dimetilsulfóxido. Adicionalmente, es una sustancia térmicamente estable, de baja presión de vapor y alto punto de ebullición y con mejores propiedades de solvatación que el PEG-400.⁹¹ Además, se destaca el hecho de que no existen reportes literarios en donde se emplee el CP como disolvente en la síntesis de los compuestos esperados.

Utilizando los mismos precursores y la misma temperatura de reacción que en el experimento anterior, se procedió a emplear el CP como disolvente. Bajo estas condiciones un monitoreo a través de CCF reveló la ausencia del reactivo límite a los 90 min. de iniciada la reacción, observando la conversión completa de éste en el respectivo espirooxindolo **6d** que tras su aislamiento y purificación se obtuvo con un rendimiento del 81 %.

⁹⁰ (a) Kouznetsov, V. V.; Merchan Arenas, D. R.; Romero Bohórquez, A. R. PEG-400 as green reaction medium for Lewis acid-promoted cycloaddition reactions with isoeugenol and anethole. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 3097-3100. (b) Li, J-H.; Hu, Z-C.; Liang, Y. and Xie, Y-X. PEG-400 promoted Pd(OAc)₂/DABCO-catalyzed cross-coupling reactions in aqueous media. *Tetrahedron* **2006**, 62, 31-38.

⁹¹ Propiedades del CP: p.f.: -48 °C; p.eb.: 242 °C; presión de vapor: 0.045 mm Hg a 25 °C; solubilidad en agua: 175.00 mg/L a 25 °C; estable en agua a pH = 4, se descompone a valores de pH mayores a 11 y a temperaturas mayores a 400 °C; estable a la radiación UV; es totalmente biodegradable, no es corrosivo ni nocivo; LC₅₀ = 480 mg/L (peces); EC₅₀ = >5000 mg/kg (invertebrados); EC₅₀ = >929 mg/kg (plantas acuáticas); EC₅₀ = >5000 mg/kg (toxicidad oral); EC₅₀ = >3000 mg/kg (toxicidad dérmica); no es genotóxico.

Habiendo establecido las condiciones de reacción óptimas para la formación de los derivados **6d-f**, en las que la naturaleza del β -nitroestireno no afectaba el transcurso de la reacción y que con el uso de diversas *N*-metilisatinas era posible dirigir la síntesis a la obtención regioisómero de interés. Se procedió a emplear la *trans*-4-hidroxi-L-prolina **5b** con el fin de observar si los tiempos de reacción, rendimientos y regioselectividad se veían afectados por el uso de este aminoácido. Sin embargo, reacción no ocurrió en ninguno de los solventes probados anteriormente (etanol, PEG-400 y CP) a 90 °C, debido a insolubilidad del derivado **5b** en estos sistemas.

Al efectuar pruebas de solubilidad del aminoácido **5b** en distintos solventes, se encontró que el agua disolvía totalmente la *trans*-4-hidroxi-L-prolina **5b** a temperatura ambiente y a 90 °C, por lo que en un primer experimento se realizó la reacción entre los sustratos **3a**, **4b** y **5b** empleando como medio de reacción una mezcla de CP y agua destilada en relación 1:0.5. Tras 60 min. de iniciada la reacción, un monitoreo a través de CCF indicó la ausencia del reactivo límite y tras el proceso de purificación el producto de interés se obtuvo con un rendimiento del 75 %. Con la certeza de que la presencia de agua no afectaba el transcurso de la reacción, se procedió a realizar el mismo experimento pero solo empleando agua como disolvente. Como resultado, bajo las mismas condiciones de temperatura, el producto de interés se obtuvo con un rendimiento del 40 % tras 60 min. de reacción, sin embargo la conversión de los sustratos no fue completa debido a la poca solubilidad de estos en agua.

Para contrarrestar el problema de la solubilidad de los precursores en agua, se asistió la reacción mediante ultrasonido a una temperatura de 30 °C, debido a que las características técnicas del equipo no permitían incrementar la temperatura a más de 30 °C. Sin embargo, contrario a lo que se esperaba, tras 5 horas de reacción la conversión de la isatina **4b** no fue completa y el rendimiento disminuyó a un 10 %. Con base en las observaciones realizadas en todos los experimentos realizados, se ha concluido: *i*) La reacción no se ve afectada por la presencia de agua en el medio, ni en pequeñas ni en grandes cantidades; *ii*) Es necesario de emplear una sustancia como co-solvente, en mínimas cantidades, a razón de facilitar la interacción entre los sustratos y asegurar la conversión total de estos en el producto deseado; y *iii*) La reacción debe efectuarse a temperaturas cercanas a 90 °C con el fin de promover la formación del iluro de azometino. Así, en un último experimento se efectuó la reacción con los sustratos **3a**, **4b** y **5b**, a una temperatura de 90 °C, y utilizando como medio de reacción una mezcla de agua y carbonato de propenilo en relación 1:0.2.

Bajo estas condiciones, se encontró que al igual en los experimentos anteriores, la reacción culminaba a los 60 min., que la extracción y purificación del producto obtenido no era

tediosa en ninguna etapa y que se obtenía el compuesto final en excelentes rendimientos sin afectar la regioselectividad de la reacción. De igual forma al extender este protocolo a la síntesis de los derivados **6a-c**, se obtuvo como resultado que el producto de interés se formaba en el mismo tiempo de reacción y con un rendimiento similar al experimento en el que solo el CP se empleaba como disolvente.

Se finalizó así el estudio que determinó las condiciones adecuadas para la síntesis de los productos de interés. En la Tabla 4 se resumen, para cada experimento realizado, los criterios bajo los cuales se seleccionó el doceavo método como el mejor protocolo para la síntesis de los derivados restantes, teniendo en cuenta: las características del analito, tiempo de reacción, disolvente utilizado, rendimiento y regioselectividad.

Tabla 4. Criterios de reacción para la selección del mejor método de síntesis.

Exp.	Reactantes	6	Temperatura (°C)	Disolvente	Conversión (%) ^a	Tiempo (h)	Rendimiento (%) ^b	Regioselectividad 6:6 ^d
1	3a 4a	5a 6a	90	EtOH	100	4	75	64:36
2	3a 4b	5a 6d	90	EtOH	100	4	82	>99:1
3	3a 4b	5a 6d	25	EtOH	0	24	n.r. ^c	---
4	3a 4b	5a 6d	90	PEG-400	100	2.5	84	>99:1
5	3a 4b	5a 6d	90	CP	100	1.5	81	>99:1
6	3a 4b	5b 6g	90	EtOH	0	24	n.r. ^c	---
7	3a 4b	5b 6g	90	PEG-400	0	24	n.r. ^c	---
8	3a 4b	5b 6g	90	CP	0	24	n.r. ^c	---
9	3a 4b	5b 6g	90	CP/H ₂ O (1:0.5)	100	1	70	>99:1
10	3a 4b	5b 6g	90	H ₂ O	90	1	40	>99:1
11	3a 4b	5b 6g	30	H ₂ O, u/s)))	70	5	10	>99:1
12	3a 4b	5b 6g	90	H ₂ O/CP (1:0.2)	100	1	80	>99:1
13	3a 4b	5a 6d	90	H ₂ O/CP (1:0.2)	100	1	83	>99:1

^a Seleccionado el derivado de la 4 como reactivo límite. ^b Rendimiento del producto aislado después de cromatografía en columna. ^c No hubo reacción. ^d Regioselectividad determinada mediante ¹H RMN, comparando las señales H-1/H-2'.

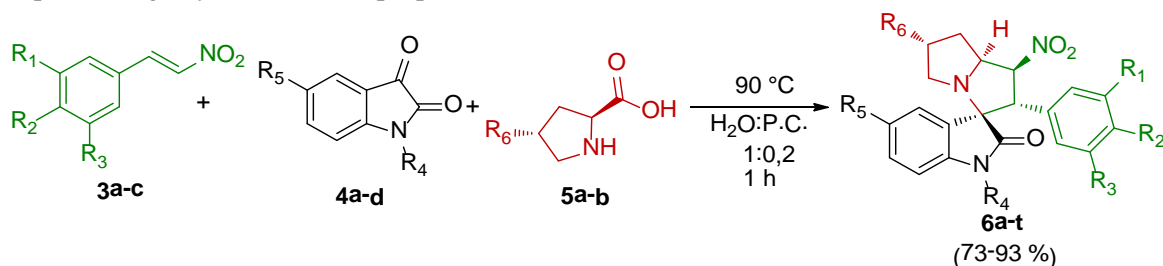
Diseñado el protocolo sintético, acorde a lo establecido en la hipótesis de investigación, se procedió a extender esta metodología para la reacción de los β -nitroestirenos **3b-3c**, los demás derivados de la isatina **4b-4d** y los aminoácidos **5a** y **5b**. Obteniendo como resultado la síntesis, bajo condiciones de química verde y con excelentes rendimientos, de una librería de 20 nuevos y diversos espirooxindolo-1'-nitropirrolizidinas **6a-6t**, empleando

una mezcla de agua y carbonato de propenilo, en relación 1:0.2, como solvente y una temperatura optima de 90 °C.

7.2.3. Caracterización estructural de las espirooxindolo-1'-nitropirrolizidinas 2'-fenil sustituidas obtenidas

A continuación se describe con detalle el análisis por espectroscopia IR, y espectroscopia de RMN (^1H , ^{13}C y algunos experimentos bidimensionales) de los productos obtenidos, revelando el éxito de la cicloadición 1,3-dipolar entre los sustratos **3a-c**, **4a-d** y **5a-b** bajo los parámetros del experimento **12** (Tabla 4), sin evidenciar la formación de productos secundarios. Finalmente, se muestra como se incrementó la regioselectividad de la reacción al modificar la naturaleza de los precursores, proponiendo la estructura de los productos obtenidos como derivados 2'-fenil-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-onas **6a-6t** (Esquema 34)

Esquema 34. Síntesis regio- y estereoselectiva de espirooxindolo 1'-nitropirrolizidinas **6a-6t** empleando agua y carbonato de propenilo como medio de reacción.

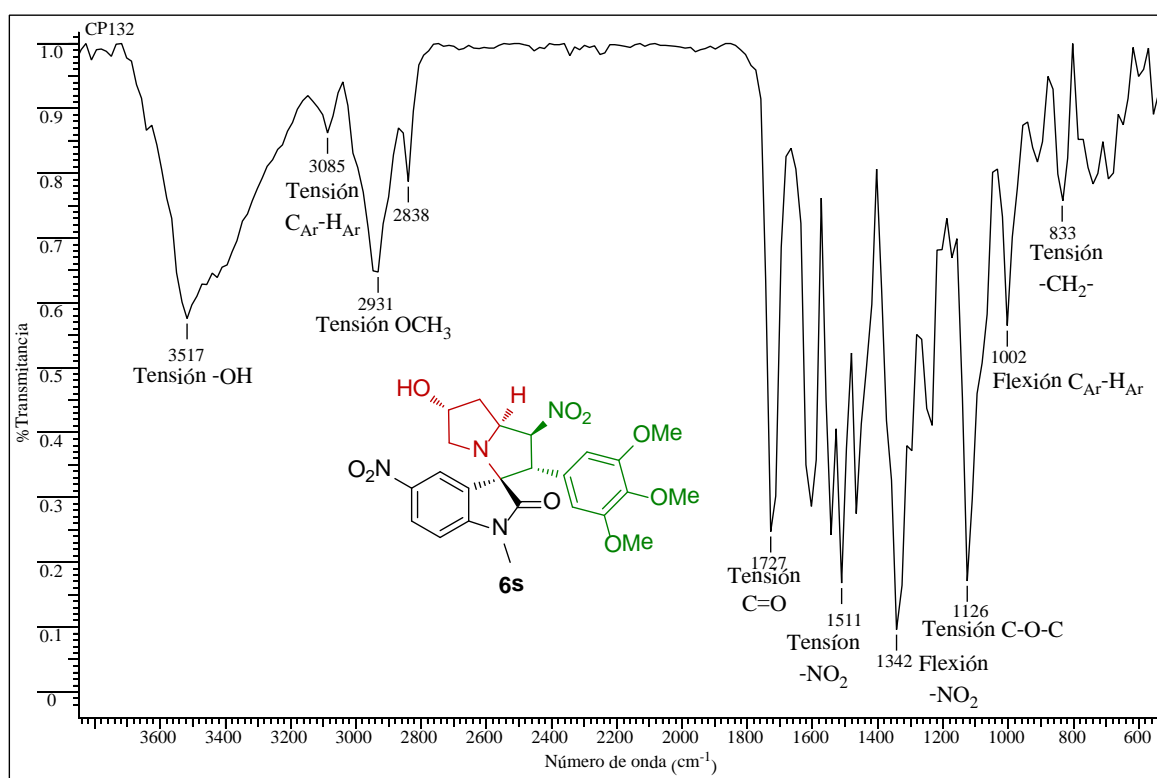


El análisis por espectroscopia infrarroja reveló las primeras evidencias de la formación de estos productos durante la reacción. Para el caso del compuesto **6s**, en su espectro infrarrojo se puede apreciar en la región de 3517 cm^{-1} una banda ancha y de intensidad media que fue asignada al grupo hidroxilo (-OH). Por otro lado, mediante la banda intensa ubicada alrededor de 1727 cm^{-1} , perteneciente al grupo carbonílico del núcleo de la isatina, se verificó la presencia de esta función en el producto obtenido; al igual que las bandas situadas en 1511 y 1342 cm^{-1} que confirmaban existencia del grupo nitro en la estructura del cicloaducto y la banda a 833 cm^{-1} correspondiente a los grupos metilénicos (-CH₂-) del núcleo de la pirrolizidina. Adicionalmente, se encontró que el derivado **3a** sufrió una modificación estructural sobre el enlace C=C debido a la desaparición de la banda característica de esta función en el espectro infrarrojo del cicloaducto, comparado con el espectro infrarrojo del sustrato de partida; mientras que la inclusión del fragmento 3,4,5-trimetoxifenilo se confirmó con la asignación de la banda a 2931 cm^{-1} (flexión -OCH₃) y de las vibraciones de tensión C-O-C en 1126 cm^{-1} . Por último, se identificaron las bandas

características de los sistemas aromáticos: la banda de tensión $C_{Ar}-H_{Ar}$ a 3085 cm^{-1} y de flexión $C_{Ar}-H_{Ar}$ a 1002 cm^{-1} (Figura 19). Los espectros de espectroscopia infrarroja relacionados con cada uno de estos compuestos se encuentran en los ANEXOS IV-XXIII.

Los productos obtenidos no pudieron ser estudiados mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CG-EM) ya que al parecer estos derivados sufrían una reacción retro 1,3-dipolar en la cámara de vaporización del puerto de inyección, observando en los cromatogramas obtenidos un solo pico que fue identificado como el respectivo β -nitroestireno.

Figura 19. Espectro infrarrojo de la 1-metil-6'-hidroxi-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolo-3,3'-pirrolizina]-2-ona **6s**.



Sin importar que varios métodos fueron implementados, variando la temperatura y las rampas de calentamiento, el resultado siempre fue el mismo y solo se identificaba el dipolarofilo en estos experimentos, a pesar de que todas las propiedades físicas y químicas del producto inyectado al equipo diferían totalmente de las características del precursor **3a-c**. Este fenómeno no es nuevo, y al igual que la conocida reacción retro Diels-Alder, también se ha reportado casos en los que cicloaductos entre 1,3-dipolos y dipolarofilos

pueden llegar a sufrir una reacción retro 1,3-dipolar cuando son inyectados en cromatógrafos de gases o cuando son ionizados por impacto de electrones.⁹² Todas las espirooxindolo-1'-nitropirrolizidinas 2'-fenil sustituidas **6a-6t** sintetizadas se obtuvieron como sólidos estables y en su mayoría de color blanco o beige. En la Tabla 5 se resumen las principales características físicas y químicas de los compuestos obtenidos en esta etapa.

Tabla 5. Propiedades físicas y espectroscópicas de las espirooxindolo-1'-nitropirrolizidinas 2'-fenil sustituidas sintetizadas.

Comp.	Formula Molecular	PM (g/mol)	p.f. (°C)	R _f *	Sólido (Color)	Rend. (%)	Bandas de absorción IR (cm ⁻¹)		
							Tensión. NO ₂	Tensión. C=O	Tensión. OH
6a	C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₆	439.18	128-130	0.38	Blanco	77	1542	1727	-
6b	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₅	409.17	192-194	0.42	Blanco	78	1542	1727	-
6c	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₅	395.13	198-200	0.45	Blanco	75	1527	1712	-
6d	C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₆	453.19	174-176	0.31	Blanco	83	1542	1712	-
6e	C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₅	423.18	103-105	0.34	Blanco	80	1542	1712	-
6f	C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₅	407.15	192-194	0.38	Blanco	85	1542	1712	-
6g	C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₇	469.19	153-155	0.26	Beige	80	1542	1712	3455
6h	C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₆	439.18	129-131	0.30	Beige	77	1542	1712	3455
6i	C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₆	423.15	141-143	0.33	Beige	74	1542	1712	3425
6j	C ₂₄ H ₂₆ ClN ₃ O	487.15	180-182	0.60	Blanco	84	1542	1712	-
6k	C ₂₃ H ₂₄ ClN ₃ O ₅	457.14	181-183	0.67	Blanco	88	1542	1712	-
6l	C ₂₂ H ₂₀ ClN ₃ O ₅	441.11	172-173	0.63	Blanco	91	1542	1697	-
6m	C ₂₄ H ₂₆ ClN ₃ O ₇	503.15	212-214	0.36	Beige	73	1542	1712	3455
6n	C ₂₃ H ₂₄ ClN ₃ O ₆	473.14	196-198	0.39	Beige	74	1542	1712	3440
6o	C ₂₂ H ₂₀ ClN ₃ O ₆	457.11	189-191	0.43	Beige	74	1542	1712	3425
6p	C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O ₈	498.18	161-163	0.57	Amarillo	93	1542	1712	-
6q	C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O ₇	468.17	179-181	0.59	Amarillo	87	1527	1711	-
6r	C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₇	452.14	205-207	0.65	Amarillo	92	1527	1727	-
6s	C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O ₉	514.17	165-168	0.37	Beige	82	1542	1727	3517
6t	C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₈	468.13	177-179	0.35	Beige	78	1542	1727	3425

* Placas Silufol UV254. Hexano:Acetato de Etilo

Finalmente, para confirmar la estructura y para determinar la regioselectividad de la reacción 1,3-dipolar que conducía a la formación de las espirooxindolo-1'-nitropirrolizidinas 2'-fenil sustituidas **6a-6t**, se realizaron análisis por espectroscopia de

⁹² (a) Selva, A.; Traldi, P.; Zerilli, L. F.; Gallo, G. G. Stepwise retro 1,3-dipolar cycloaddition induced by electron. Impact on 3,5-diphenyl-1,2,4-oxadiazole. *Biol. Mass Spectrom.* **1976**, *11*, 217-218. (b) Selva, A.; Citterio, A.; Pella, E.; Tonani, R. Mass spectrometry of heterocyclic compounds. VI-retro-1,3-dipolar cycloaddition and competitive fragmentation reaction of 2,5-diaryl-1,3,4-dioxazoles. *Biol. Mass Spectrom.* **1976**, *11*, 217-218.

resonancia magnética nuclear (^1H RMN, ^{13}C RMN y DEPT-135), y en la mayoría de los casos se recolectaron experimentos bidimensionales (COSY, HSCQ y HMBC).

En el espectro de ^1H RMN de la 1-metil-6'-hidroxi-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizina]-2-ona **6s** (Figura 20) se aprecian las señales correspondientes a los diversos grupos de protones presentes en la molécula. Comenzando desde campos altos a campos bajos, se ubica una señal ancha correspondiente al grupo -OH a 1.75 ppm. Las dos señales siguientes: un doblete doblete, a 1.80 y un doblete doblete a 2.22 ppm, fueron asignadas a los protones gemíales que se encuentran unidos al carbono C-7', y cuyo ambiente químico no es equivalente debido a la rigidez del anillo, por lo que uno de ellos se encuentra en posición ecuatorial y el otro en posición axial.

Figura 20. Espectro de ^1H -RMN de la 1-metil-6'-hidroxi-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizina]-2-ona **6s**.

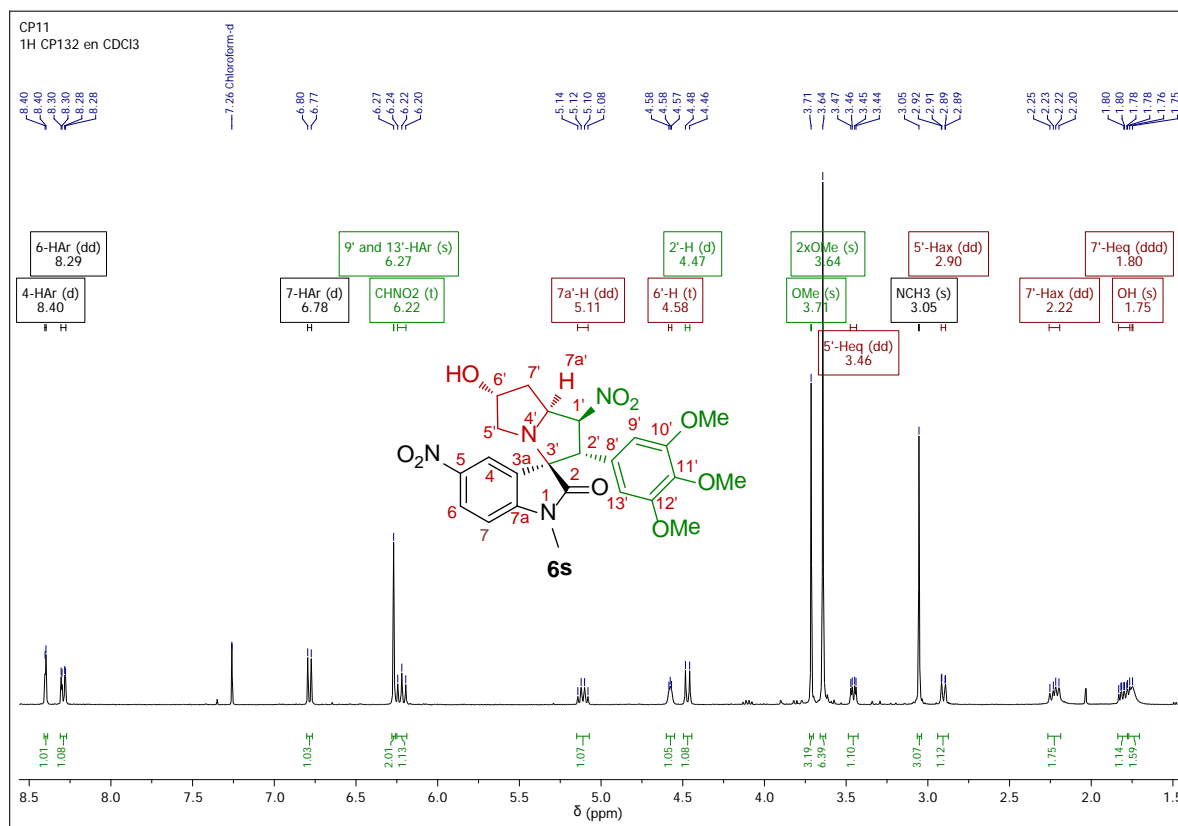
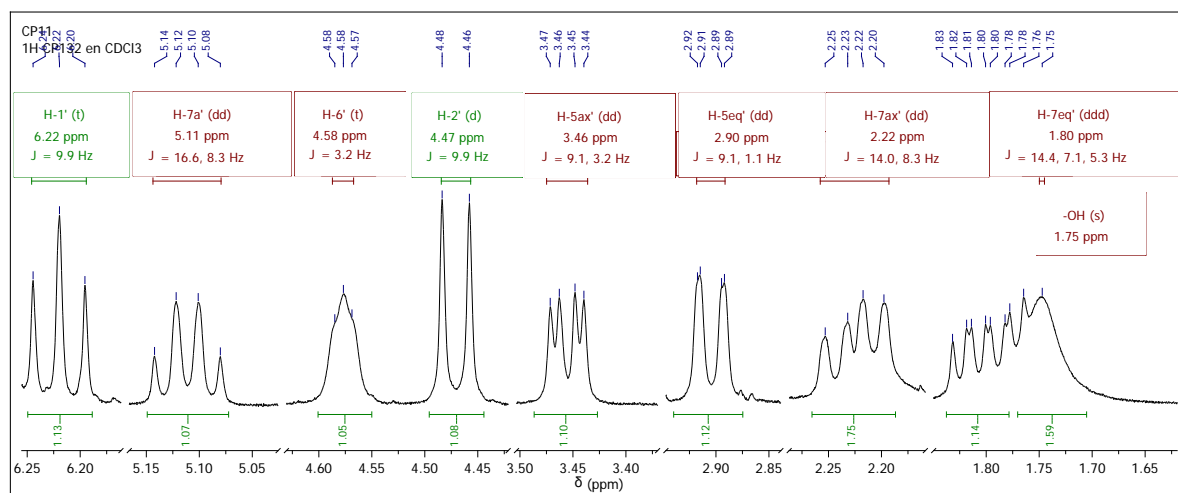


Figura 20. (Continuación) Espectro de ^1H -RMN de la 1-metil-6'-hidroxi-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizina]-2-ona **6s**.



La interacción del protón $\text{H}_{\text{ax}}-7'$ con el protón $\text{H}_{\text{ax}}-7\text{a}'$ ubicado a 5.11 ppm genera la constante de acoplamiento característica para dos protones vecinales en configuración *cis* ($\text{H}_{\text{ax}}-7'-\text{H}_{\text{ax}}-7\text{a}'$) $J = 8.3$ Hz, mientras que el acoplamiento entre los protones vecinales $\text{H}_{\text{eq}}-7'$ y $\text{H}_{\text{ax}}-7\text{a}'$ no se observó debido a la distancia espacial ente estos núcleos por la disposición que toma el sistema pirrolizidínico. Continuando, se encuentra la señal del protón $\text{H}_{\text{ax}}-5'$ a 2.90 ppm como un doblete doblete y a través de la constante de acoplamiento $J = 9.1$ Hz se puede identificar su interacción con su protón vecinal $\text{H}_{\text{eq}}-5'$ que se ubica a 3.36 ppm, el cual se desdobra en un doblete doblete. Prosiguiendo con la elucidación estructural del núcleo de la pirrolizidina, se observa la interacción del protón $\text{H}_{\text{eq}}-5'$ con el protón $\text{H}-6'$, que se encuentra a 4.58 ppm, por medio de la constante de acoplamiento $J = 3.2$ Hz. Finalmente, el núcleo de la pirrolizidina queda totalmente elucidado con la asignación de los protones $\text{H}-2'$, ubicado a 4.47 ppm como un doblete, y $\text{H}-1'$, presente a 6.32 ppm como un triplete, los cuales interactúan entre sí con una constante de acoplamiento $J = 9.8$ Hz.

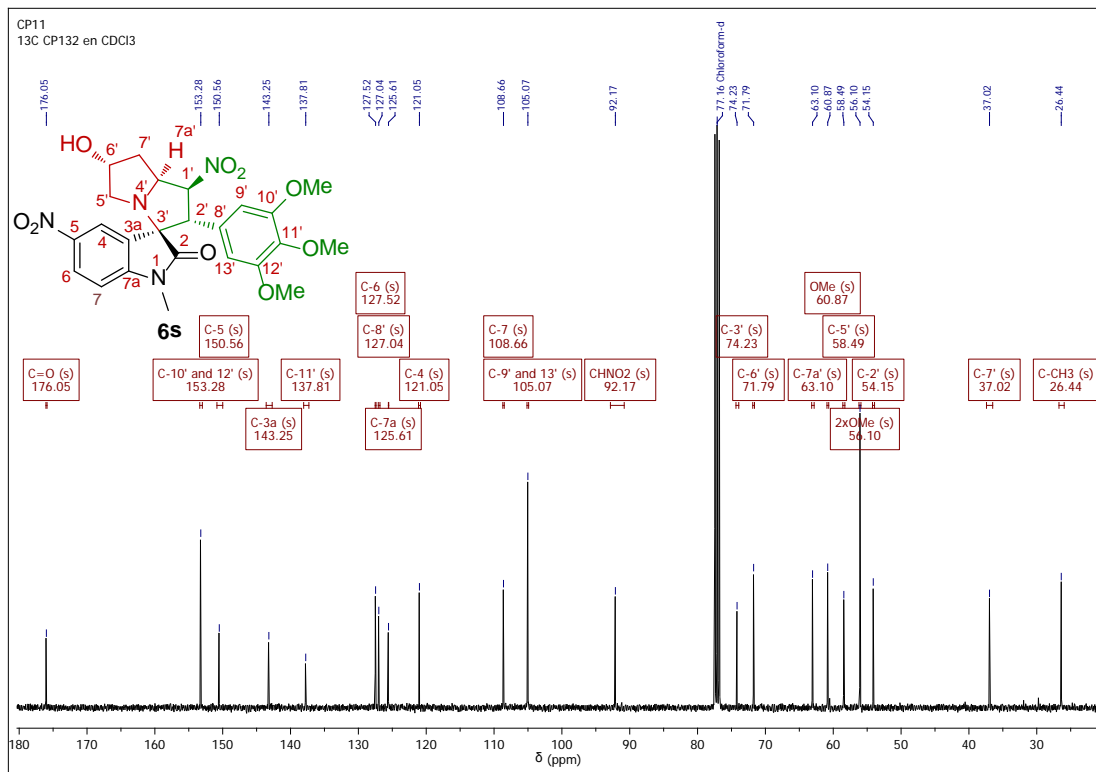
El desdoblamiento de estas dos señales ($\text{H}-1'$ y $\text{H}-2'$) fue determinante para establecer la regioselectividad de la reacción. Como se discutió en la Figura 18, en los casos en los que la isatina no se encontraba metilada, existían dos señales que podían asignarse al protón $\text{H}-1$ del núcleo de la pirrolizidina: una que se desdoblaba como un doblete, correspondiente al regioisómero minoritario, y otra que se desdoblaba como un triplete, perteneciente al regioisómero mayoritario. Sin embargo, al comparar los resultados de ^1H RMN de los cicloaductos **6d-6t** con los espectros de las mezclas de regioisómeros **6a-6c**, claramente se

evidencia que no existe aquella señal, desdoblada como un doblete, que pueda ser asignada al protón H-1' del regioisómero mayoritario, lo que confirma que con el hecho de variar la naturaleza química de la isatina se puede dirigir la síntesis hacia el uno de los dos regioisómeros (Figura 20).

Analizando otras señales en el espectro de ^1H RMN de **6s**, se puede encontrar el sistema de protones metílicos a 3.05 ppm como un singulete, los tres grupos metoxilo en dos señales, como singuletes: dos de estas funciones se agrupan en una señal, debido a su equivalencia magnética, en 3.64 ppm y la otra se encuentra a 3.71 ppm. Para finalizar, avanzando a campos más bajos se encuentran las señales características de la región aromática: empezando a 6.27 ppm, donde está la señal de los protones H-9' y H-13' del fragmento fenilo tri-sustituido del β -nitroestireno como un singulete, mientras que de 6.78-8.40 ppm se ubican las señales de los tres núcleos heredados del fragmento de la isatina (H-7, 6 y 4), donde debido a la proximidad de los protones H-4 y H-6 del grupo nitro, estos protones estarán más desapantallados y son aquellas señales presentes a campos más bajos.

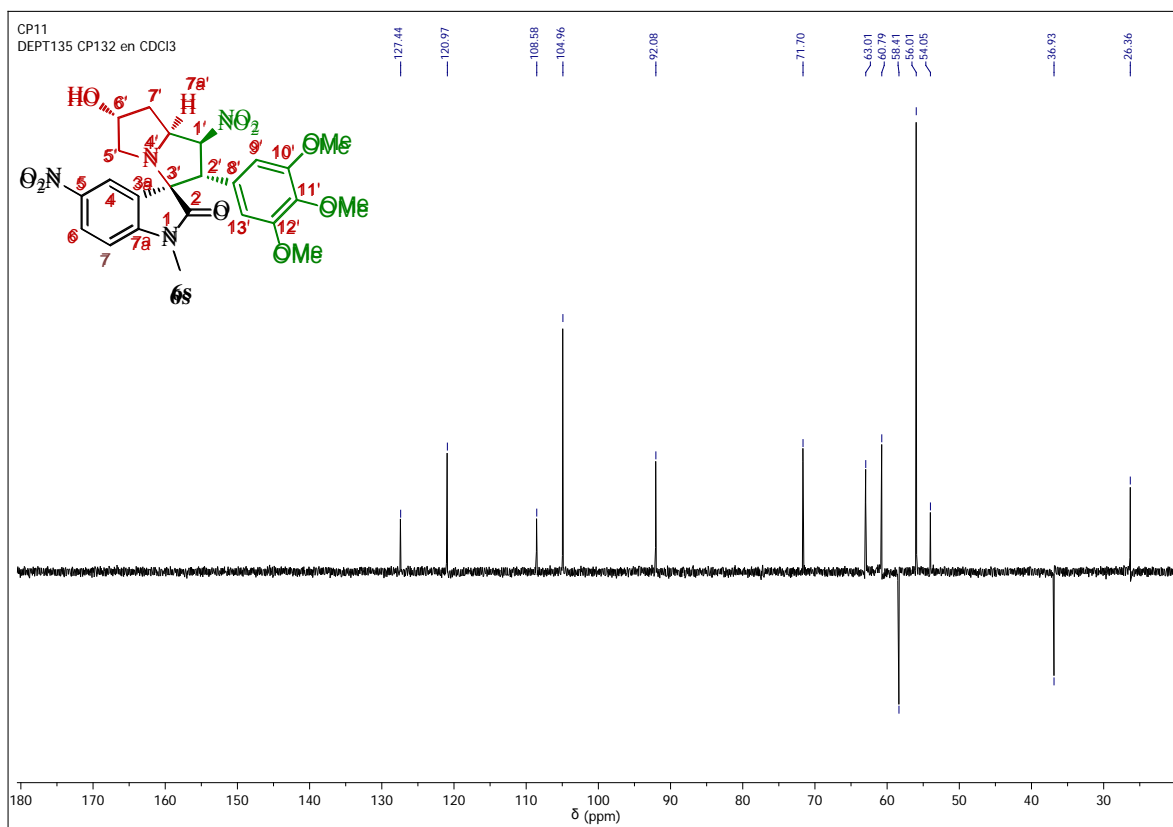
El análisis del espectro de ^{13}C RMN de la espirooxoindolo-1'-nitropirrolizidina **6s** indicó el número carbonos presentes en la molécula, cuya ubicación en las distintas regiones del espectro indicaban la naturaleza de dichos núcleos, y su coherencia con la estructura de la molécula propuesta. Se destacan así el carbono carbonílico C-2 a 176.0 ppm, por su parte los carbonos aromáticos se sitúan en la región de 105.0-153.2 ppm, incluidos los carbonos cuaternarios. Mientras que aquellas señales correspondientes al núcleo de la pirrolizidina se ubican desde 92.1 ppm, carbono C-1', siguiendo con el carbono espiro C-3 a 74.2 ppm, el carbono C-6' enlazado al grupo hidroxilo a 71.7 ppm y el carbono C-7a' a 63.1 ppm. Finalmente, se encuentran las señales de los dos grupos metilénicos, C-5' y C-7', a 58.4 y 37.0 ppm respectivamente, mientras que el grupo metilo se ubica a 26.4 ppm (Figura 21).

Figura 21. Espectro de ^{13}C -RMN de la 1-metil-6'-hidroxi-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizina]-2-ona **6s**.



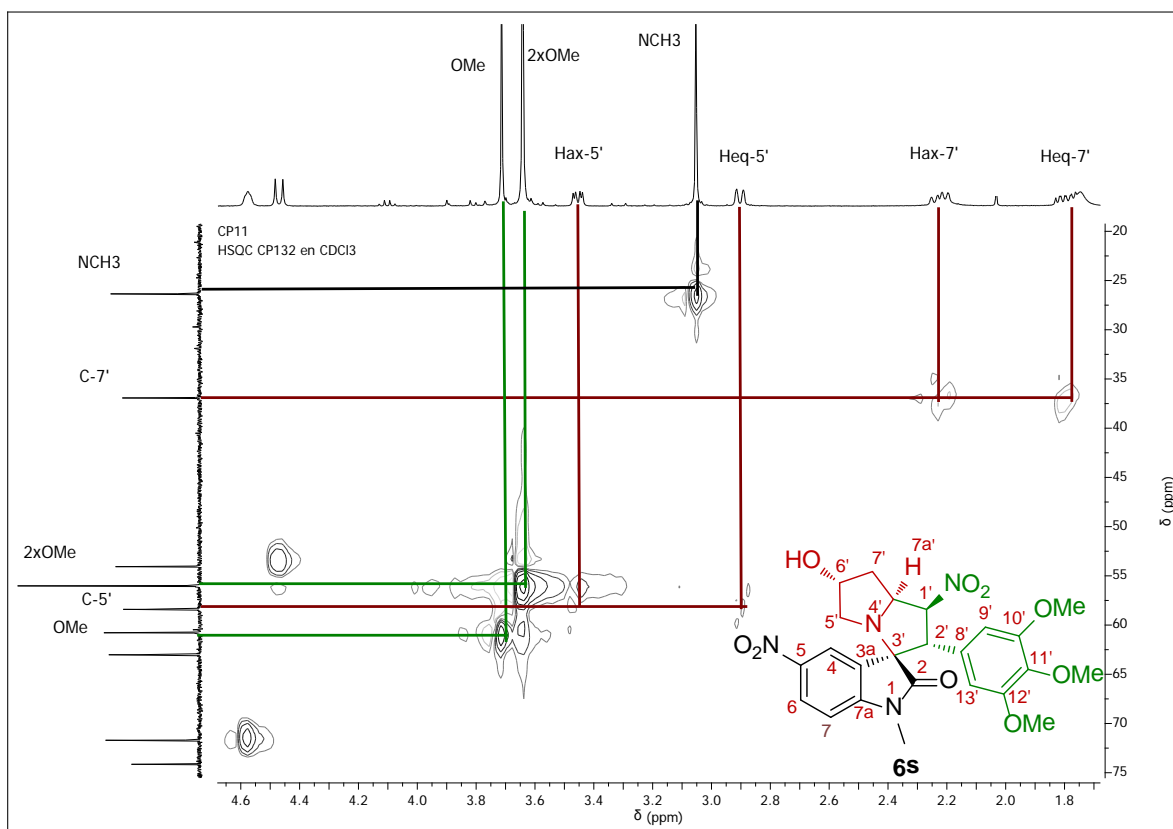
Complementando la información expuesta anteriormente, el espectro del experimento DEPT-135 confirmó contundentemente que la estructura de la molécula obtenida correspondía al sistema **6s**, ya que un análisis detallado de este espectro indicó la presencia de dos señales con fase negativa, correspondientes a los carbonos del núcleo pirrolizidínico. Adicionalmente el análisis de los resultados de este experimento permitió identificar que señales del espectro de ^{13}C RMN correspondían a carbonos cuaternarios, CH, CH_2 y CH_3 (Figura 22).

Figura 22. Espectro DEPT-135 de la 1-metil-6'-hidroxi-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizina]-2-ona **6s**.



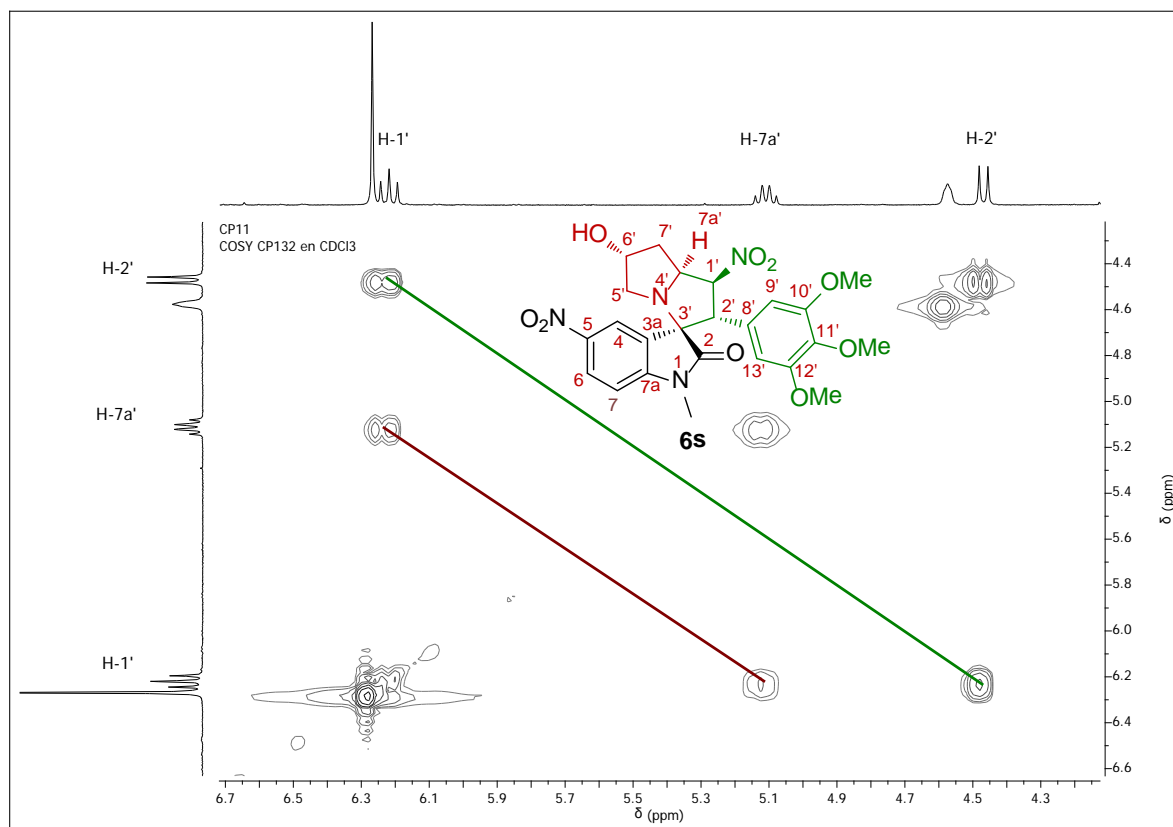
Además de corroborar la información expuesta anteriormente, el experimento bidimensional de acoplamiento heteronuclear HSQC permitió distinguir que protones se encontraban unidos a estos dos grupos CH_2 del núcleo de la pirrolizidina. En la Figura 23 se aprecian los protones gemíales de cada grupo metilénico presente en la estructura de la molécula obtenida, los cuales debido a la rigidez del sistema pirrolizidínico tendrán ambientes magnéticos distintos y se encontrara uno de ellos en posición axial y el otro en posición ecuatorial como ya se mencionó, dificultando el análisis y la correcta asignación de estas señales. Sin embargo, este experimento permite caracterizar y resolver estas señales de manera correcta resaltando en color rojo la unión de los protones $\text{H}_{\text{ax}}\text{-5}'$ y $\text{H}_{\text{eq}}\text{-5}'$ a el carbono C-5' encontrado a 58.4 ppm, y los protones $\text{H}_{\text{ax}}\text{-7}'$ y $\text{H}_{\text{eq}}\text{-7}'$ enlazados a el carbono C-7' encontrado a 37.2 ppm. En color verde sobresalen los protones de las funciones metoxilo provenientes del β -nitroestireno y finalmente, en color negro se destacan los protones del grupo metílico que se enlaza al nitrógeno del núcleo de la isatina, y que es fundamental para dirigir la reacción a la obtención del regioisómero de interés.

Figura 23. Interacciones de los protones geminales H-5' y H-7' con sus respectivos carbonos C-5' y C-7' observadas a través del espectro HSQC del compuesto **6s**.



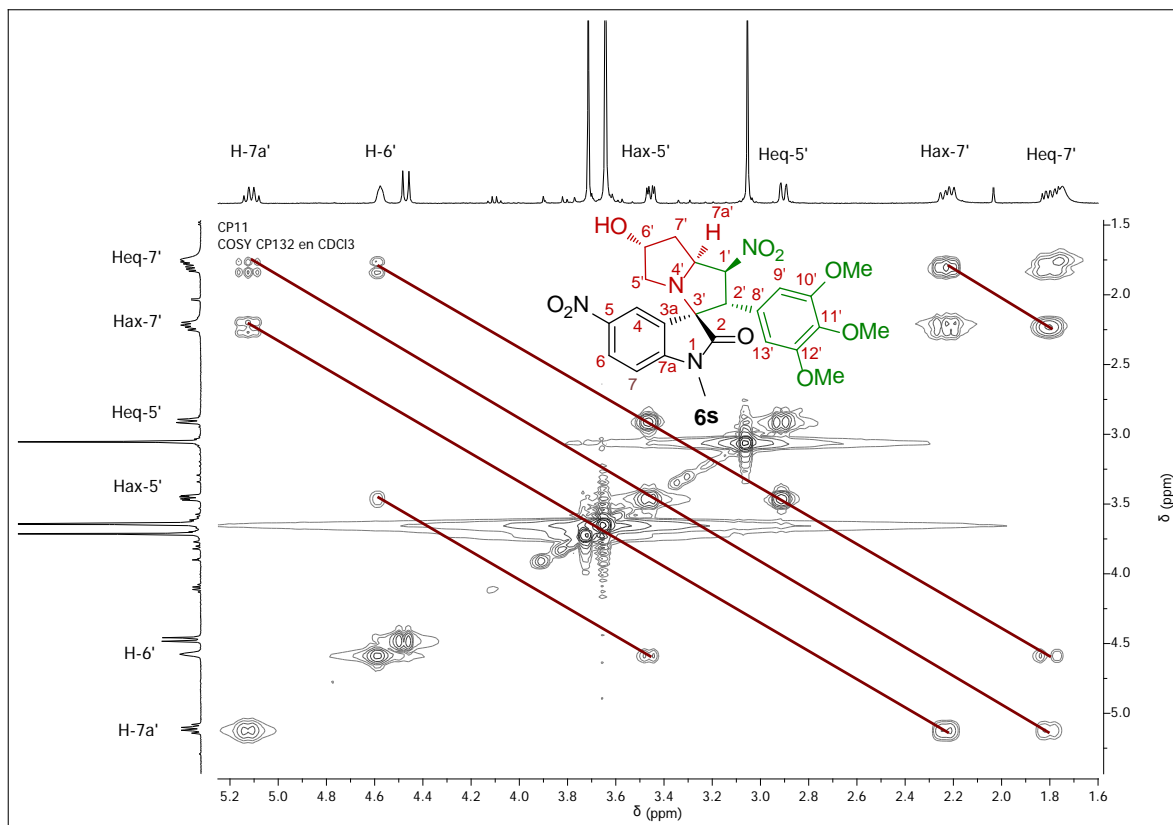
Además de corroborar el acoplamiento de algunos protones geminales y vecinales, que no pudo identificarse mediante las constantes J extraídas del espectro de ^1H RMN, el espectro COSY también complementa la información revelada por el experimento HSQC y dentro de los aspectos más destacados del experimento COSY se distingue la correlación que existe entre los protones del sistema pirrolizidínico, confirmando que el protón H-1' se encuentra acoplado con los protones H-2' y H-7a', hecho que contundentemente ratifica que la regioselectividad de la reacción ha sido dirigida exitosamente hacia la obtención del producto de interés (Figura 24).

Figura 24. Análisis del espectro COSY del compuesto **6s** a campos bajos.



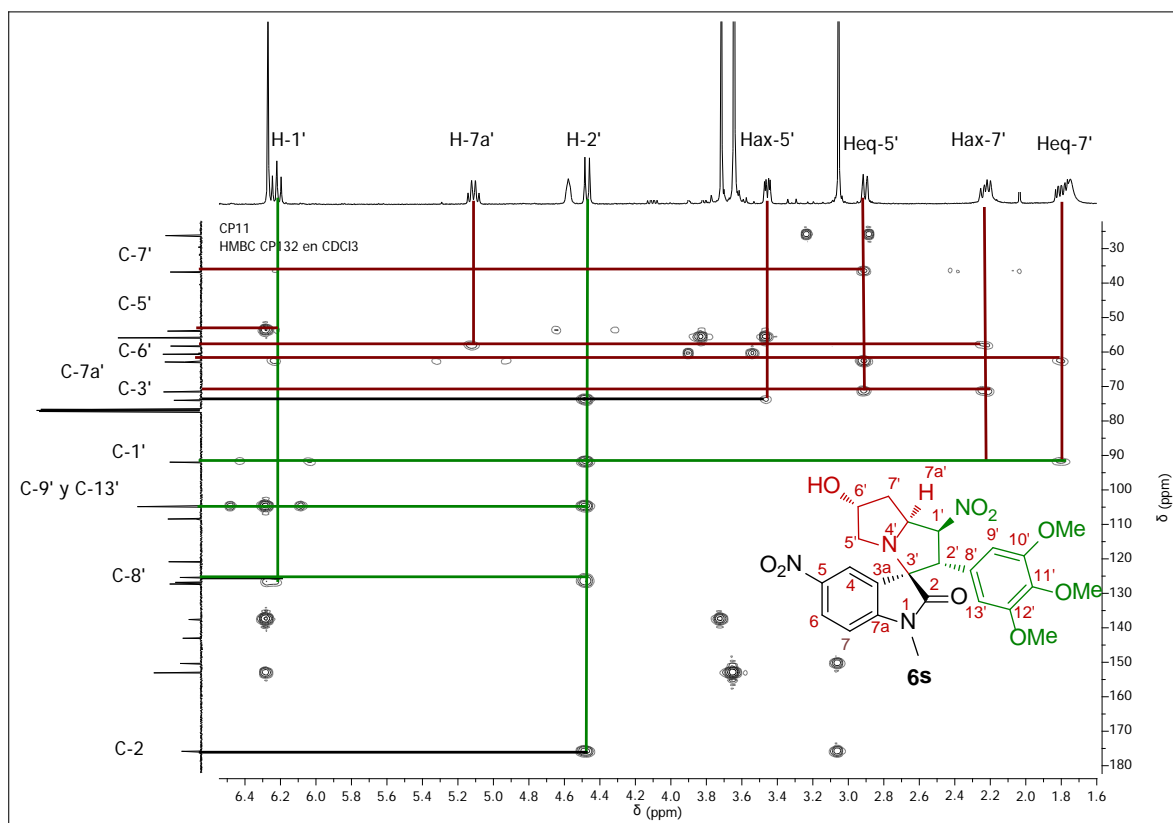
En otra región del espectro COSY se puede observar como el protón H-7a' ubicado a 5.11 ppm acopla con los protones presentes a 7.22 y 1.80 ppm, H_{ax}-7' y H_{eq}-7' respectivamente; la interacción de este último con el protón H-6' también puede ser observada, mientras que el protón H-6', ubicado a 4.58 ppm y unido al carbono que esta enlazando el grupo hidroxilo, también se encuentra acoplando con el protón H_{ax}-5'. Finalizando el análisis de esta región se encuentra el acople entre los protones geminales H_{ax}-5' y H_{eq}-5', y entre los protones H_{ax}-7' y H_{eq}-7', donde la intensidad de estos acoplamiento sugiere la proximidad entre estos núcleos. En contraste, la rigidez del núcleo pirrolizidínico y el efecto electronegativo y el desapantallamiento generado por la función -OH, genera que algunos acoplamiento sean muy débiles para ser percibidos con la misma intensidad en el experimento COSY (Figura 25).

Figura 25. Análisis del espectro COSY del compuesto **6s** a campos altos.



Por último, el experimento bidimensional HMBC fue de gran utilidad para corroborar la unión entre el sistema pirrolizidínico y el núcleo de la isatina. Iniciando el análisis desde campos bajos se puede observar como el protón H-1' interactúa con los carbonos C-7', C-2' y C-7a' del núcleo de la pirrolizidina, siendo evidencia de la regioselectividad de la reacción, y con el carbono C-8' del fragmento fenilo derivado del β -nitroestireno. El protón H-2' por su parte se encuentra acoplado con el carbono C-1', perteneciente al núcleo de la pirrolizidina, el carbono espiro C-3', y los carbonos C-8', C-9' y C-13' del fragmento fenilo, mientras que su interacción con el carbono C-2 (C=O) del núcleo de la isatina evidencia la conectividad entre estos dos sistemas. Por su parte el protón H_{eq}-5' acopla con los carbonos C-7', C-7a' y C-6' del núcleo de la pirrolizidina, mientras que el protón H_{ax}-5' se encuentra interaccionando con el carbono espiro C-3'. Para concluir el análisis del espectro HMBC, se puede observar como el protón H_{ax}-7' se encuentra acoplado con los carbonos C-5', C-6' y C-1', al tiempo que el protón H_{eq}-7' interacciona con los carbonos C-7a' y C-1' (Figura 24).

Figura 26. Unión entre los sistemas pirrolizidina e isatina. Análisis del esqueleto de la pirrolizidina a través del experimento HMBC del compuesto **6s**.



Toda la información de RMN (^1H , ^{13}C , DEPT-135, COSY, HSQC y HMBC) obtenida y utilizada para la caracterización de los productos **6a-6s** se encuentra dispuesta en la parte experimental de este trabajo, mientras que los espectros recolectados en cada experimento están ubicados en la sección de Anexos IV-XXIII.

Con la caracterización estructural de los compuestos **6a-6t** se da por finalizada la primera etapa del presente trabajo de investigación, cuyo fin era la preparación de nuevas espirooxindolo-1'-nitropirrolizidinas con los fragmentos farmacofóricos de la isatina, la pirrolizidina y la combretastatina A-4. Durante esta investigación se estudió el mecanismo mediante el cual los iluros de azometino, formados *in situ*, reaccionaban con los respectivos β -nitroestirenos a través de una cicloadición 1,3-dipolar y como, eligiendo los precursores adecuados se podía dirigir la síntesis de los productos de interés con una alta regio- y estereoselectividad. También se desarrolló una metodología amigable con el medio ambiente que podría extenderse a otro tipo de reacciones 1,3-dipolares en las que se involucre la formación de los iluros de azometino como intermediarios, pues se pudo

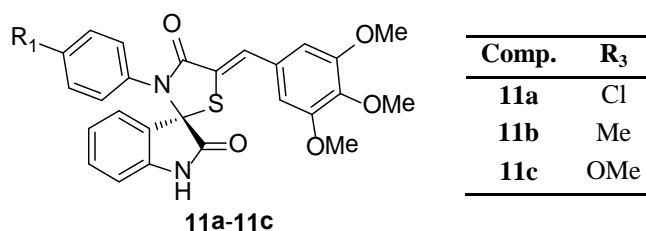
comprobar que estas especies son altamente estables y reactivas bajo las condiciones establecidas.

Por último, el interés por la preparación de estos híbridos moleculares es poder realizar una serie de bioensayos *in vitro* para determinar la actividad anti-herpética, antifúngica y citotóxica de estas moléculas, y así contribuir al desarrollo farmacológico de este tipo de derivados al reportar estas propiedades biológicas, las cuales se espera que sean superiores a las reportadas para compuestos reconocidos debido a la alta complejidad y diversidad estructural de estos híbridos.

7.3. Síntesis de las espirooxindolo-tiazolidinonas 5'-(3,4,5-trimetoxifenilmetileno) sustituidas a través de una reacción de condensación entre espirooxindolo-tiazolidinonas y 3,4,5-trimetoxibenzaldehído

Esta corta sección se realizó con el propósito de extender la hipótesis planteada en este proyecto de investigación, en la que se proponía la construcción de híbridos moleculares de espiro-isatinas con el fragmento 3,4,5-trimetoxifenil de la combretastatina A4 con el fin de comparar, y posiblemente mejorar, los perfiles de biodisponibilidad y actividad biológica de los híbridos previamente preparados **6a-6s**. Así, se planeó la preparación de espirooxindolo-tiazolidinonas para su posterior transformación química en la que se estos derivados fueran condensados con el 3,4,5-trimetoxibenzaldehído. A partir de esta estrategia de dos etapas se logró obtener los productos de interés en buenos rendimientos en cada uno de los experimentos realizados (Figura 27).

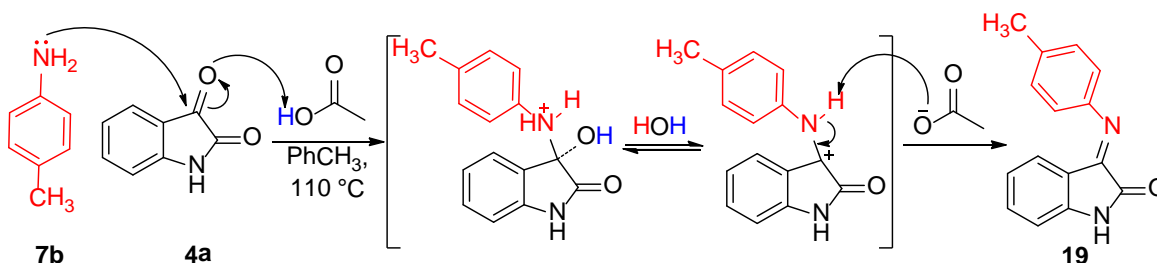
Figura 27. Diversas espirooxindolo-tiazolidin-5'-(3,4,5-trimetoxifenilmetileno)-onas preparadas.



Teniendo en cuenta investigaciones realizadas previamente en nuestro laboratorio, la síntesis de las espirooxindolo tiazolidinonas **9a-9c** se realizó a través de una reacción multicomponente entre isatina **4a**, anilinas sustituidas **7a-7c** y ácido mercaptoacético **8** empleando tolueno como disolvente y ácido acético glacial como catalizador. La obtención de las espirooxindolo-tiazolidinonas **9a-9c** ocurre a través de un proceso de dos etapas, que inician con la condensación de la isatina **4a** con la respectiva anilina **7a-7c**, la cual

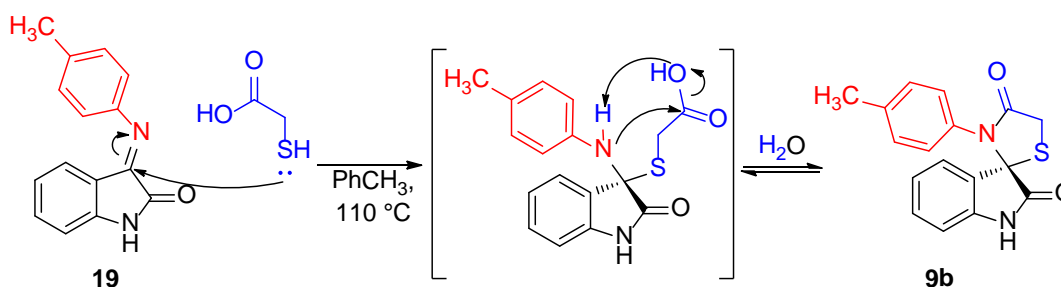
realiza un ataque nucleofílico al carbono C-3 de la isatina y tras una posterior deshidratación catalizada por el ion acetato se forma el correspondiente imino derivado **19** (Esquema 35).

Esquema 35. Condensación entre la isatina **4a** y la 4-metilnilina **7b** catalizada por ácido acético.



En la segunda etapa, el ácido mercaptoacético adicionado promueve la ciclocondensación con la imina recién formada **19** en una sucesión de dos pasos que se inician con el ataque nucleofílico por parte del átomo de azufre del grupo tiol al carbono C-3 de **19** y la transferencia del protón de este grupo al átomo de nitrógeno. El posterior ataque nucleofílico del grupo amino a la función carboxílica favorece la ciclación intramolecular y la generación del núcleo de la tiazolidinona, liberando otra molécula de agua que es recolectada por la trampa Dean-Stark, desplazando el equilibrio de la reacción hacia la formación del producto **9b** (Esquema 36).

Esquema 36. Ciclocondensación entre el intermediario **19** y el ácido mercaptoacético **8**.



Las espirooxindolo-tiazolidinonas **9a-9c** se obtuvieron como sólidos estables y de color beige, estos productos se analizaron mediante espectroscopia infrarroja (IR), identificando las bandas de absorción características de los grupos funcionales presentes, y por espectrometría de masas (EM), donde se confirmó el peso molecular correspondiente a la fórmula molecular condensada de cada derivado (Tabla 6).

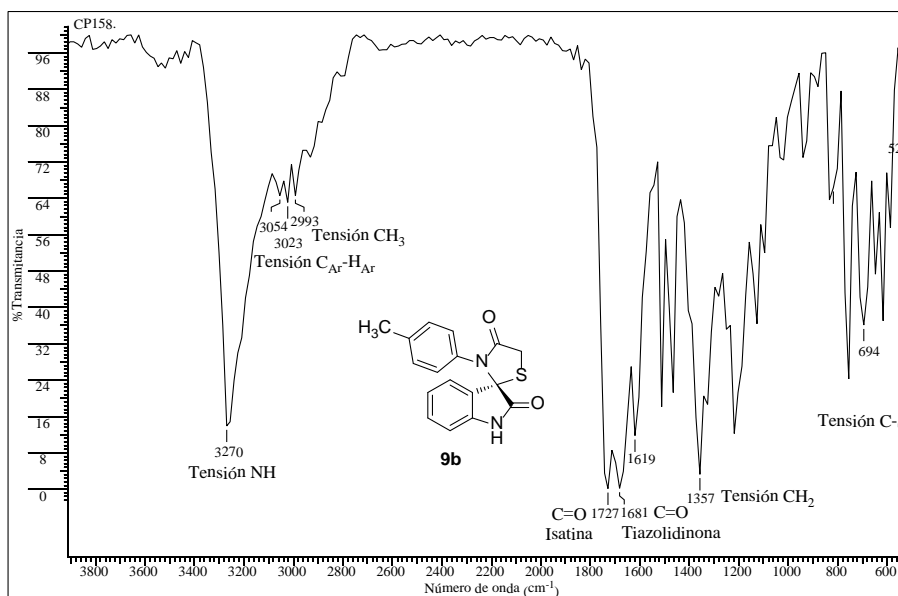
Tabla 6. Propiedades físicas, espectroscópicas y espectrométricas de los productos **9a-9c**.

Comp.	Formula Molecular	PM (g/mol)	EM (M^+ , m/z)	t_R (min)	R_f^*	P.f. ($^{\circ}C$)	Rend. (%)	Bandas de absorción IR (cm^{-1})		
								Tensión NH	Tensión C=O (isatina)	Tensión C=O (tiazolidinona)
9a	$C_{16}H_{11}ClN_2O_2S$	330.79	330	43.19	0.51	1761-178	86	3270	1727	1681
9b	$C_{17}H_{14}N_2O_2S$	310.37	310	38.97	0.50	204-206	81	3270	1727	1681
9c	$C_{17}H_{14}N_2O_3S$	326.37	326	47.73	0.48	225-227	85	3209	1727	1681

* Placas Silufol UV254. Hexano:Acetato de Etilo (3:1)

El análisis por espectroscopia infrarroja señaló la coherencia entre las bandas de absorción observadas y las bandas características de las espirooxindolo-tiazolidinonas sintetizadas. La aparición una nueva banda en 1681 cm^{-1} para toda la serie de productos obtenidos reveló el primer indicio del éxito de la reacción, ya que esta banda fue asignada al nuevo grupo carbonílico que se genera en el nuevo anillo de la tiazolidinona. Mientras que en la región de $3270\text{-}3209\text{ cm}^{-1}$ se pueden apreciar las bandas de tensión característica del grupo NH-del núcleo de la isatina. Le siguen las bandas alrededor de 3000 cm^{-1} que corresponden a las bandas de tensión características de los protones aromáticos y la banda de tensión del enlace C=O del fragmento de la isatina ubicada a 1727 cm^{-1} . Por último, la banda intensa situada alrededor de 1357 cm^{-1} es inherente al nuevo grupo metilénico en el núcleo de la tiazolidinona, mientras que la banda a 617 cm^{-1} característica del enlace C-S ratifica el éxito de la condensación y subsecuente ciclación para formar los productos de interés (Figura 28).

Figura 28. Espectro infrarrojo de la espirooxindolo-tiazolidinona **9b**.



Analizando la corriente iónica total reconstruida (cromatograma), obtenida a través del estudio por cromatografía de gases se logró verificar la pureza del compuesto, mientras que con el análisis de los fragmentogramas obtenidos a través de espectrometría de masas se logró asignar el pico correspondiente al ion molecular, confirmando el peso molecular correspondiente a la fórmula molecular condensada de cada compuesto **9a-9c** obtenido. En general, estos derivados describieron un patrón de fragmentación característico donde se destaca que el pico base corresponde al pico del ion molecular y que a la pérdida de un fragmento de relación masa/carga (m/z) de 28 unidades, correspondiente a una molécula de CO^+ proveniente del un grupo carbonilo $\text{C}=\text{O}$ del núcleo de la tiazolidinona, le sigue la pérdida de un fragmento de relación masa/carga (m/z) de 45 unidades y que corresponde a la especie $\text{CH}_2\text{-S}^+$, también del núcleo de la tiazolidinona.

Los espectros de espectroscopia infrarroja y de espectrometría de masas relacionados con cada uno de estos compuestos se encuentran en los ANEXOS XXIV-XXVI.

Una vez obtenidos y caracterizados los intermediarios **9a-9c** se procedió a establecer el mejor protocolo sintético para promover la condensación entre estos derivados y el 3,4,5-trimetoxibenzaldehído **10**. Esta hipótesis fue planteada al examinar la estructura de los derivados **9a-9c** y observar que dentro del núcleo de la tiazolidinona se encuentra un grupo metilénico enlazado a la función carbonílica y a un átomo de azufre, convirtiendo a estos hidrógenos en centros relativamente ácidos.

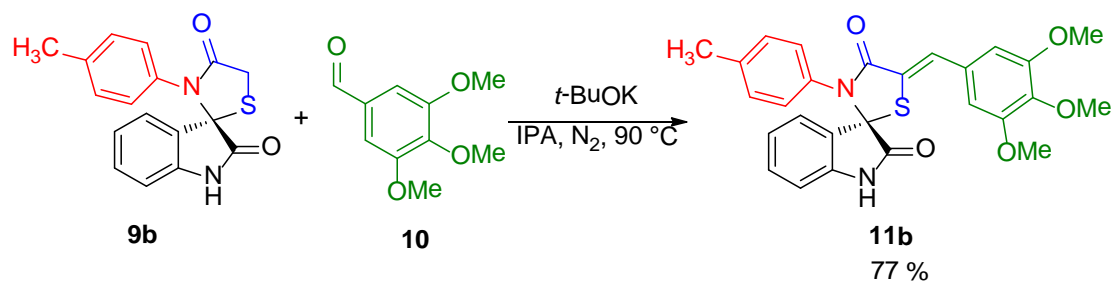
Clasificando esta condensación entre los derivados **9a-9c** y el 3,4,5-trimetoxibenzaldehído **10** como una variante de la reacción Knoevenagel empleada para la preparación de los β -nitroestirenos descrita en la sección 6.1. En un primer experimento se realizó la reacción entre la espirooxindolo-tiazolidinona **9b** y el benzaldehído **10** utilizando el mismo catalizador empleado para la preparación de los derivados **3a-3c**: la etanolamina absorbida en sílice (ETAM/ SiO_2). Sin embargo, tras aislar el sistema por 10 horas a $90\text{ }^\circ\text{C}$, no hubo reacción y los precursores fueron recuperados en su totalidad. El resultado negativo en este primer experimento, en el que la ETAM/ SiO_2 no pudo remover ninguno de los hidrógenos metilénicos del núcleo de la tiazolidinona, permite concluir entonces que el pK_a de estos protones debe ser más alto que el pK_a del nitrometano ($\text{pK}_a = 10.2$), por ende para que este proceso ocurra se requerirá de una base más fuerte que pueda cumplir esta función.

Con un $\text{pK}_a > 17$ se procedió a emplear como promotor de esta reacción el *tert*-butóxido de potasio (*t*-BuOK), y siendo una base cuya fuerza y reactividad se ve incrementada cuando se mezcla con disolventes como la dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO) e

isopropanol (IPA); se planeó la realización de un segundo experimento utilizando un exceso *t*-BuOK y DMSO como disolvente a 90 °C sin obtener el producto de interés, pero si observando la degradación completa del precursor **9b**. Resultados similares se observaron en un tercer experimento cuando empleando la misma cantidad de *t*-BuOK y a la misma temperatura, la reacción se llevó a cabo en IPA como disolvente, concluyendo que posiblemente la especie intermediaria era altamente inestable y su tiempo de vida era muy corto para que reaccionara con el 3,4,5-trimetoxibenzaldehído **10**.

Finalmente, se realizó un experimento bajo atmosfera inerte en el que empleando un exceso de *t*-BuOK, IPA como disolvente y una temperatura de 90 °C, se logró aislar una sustancia con las características espectroscópicas del producto de interés después de 6 horas de reacción con un rendimiento del 77 % (Esquema 37).

Esquema 37. Reacción de Knoevenagel entre la espirooxindolo-tiazolidinona **9b** y el benzaldehído **10** promovida por *tert*-butóxido de potasio bajo atmosfera inerte.



Los parámetros de reacción variados en cada uno de los experimentos anteriores se resumen en la Tabla 7. La fuerza (pKa) de la base y las condiciones que aseguraran la estabilidad y reactividad de la especie intermediaria fueron los parámetros determinantes por los cuales se seleccionó el cuarto método como el mejor protocolo para la síntesis de los dos derivados restantes, teniendo en cuenta: las características de la base analito, tiempo de reacción, disolvente utilizado y rendimiento.

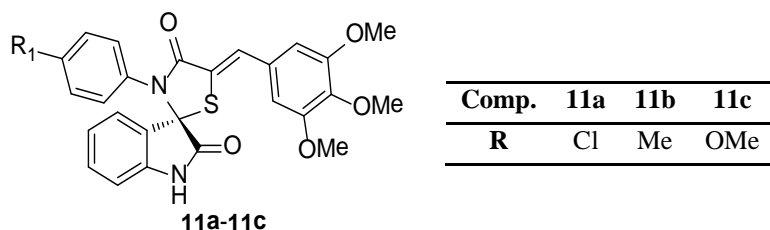
Tabla 7. Criterios de reacción para la selección del mejor método de síntesis.

Exp.	Base	Temperatura (°C)	Disolvente	Atmosfera	Conversión (%) ^a	Tiempo (h)	Rendimiento (%) ^b
1	ETAM/SiO ₂	90	CH ₃ CN	Aire	0	10	n.r. ^c
2	<i>t</i> -BuOK	90	DMSO	Aire	100	4	n.r. ^c
3	<i>t</i> -BuOK	90	IPA	Aire	100	4	n.r. ^c
4	<i>t</i> -BuOK	90	IPA	N ₂	100	6	77

^a Seleccionando el derivado de la **9b** como reactivo limite. ^b Rendimiento del producto aislado después de cromatografía en columna. ^c No hubo reacción.

Diseñado el protocolo sintético se procedió a extender esta la metodología para las espirooxindolo tiazolidinonas 5'-(3,4,5-trimetoxifenilmetilen) sustituidas restantes **11a** y **11c**. Obteniendo como resultado la síntesis, bajo condiciones de química verde y con buenos rendimientos, la serie de compuestos **11a-11c** (Figura 29).

Figura 29. Diversas espirooxindolo-tiazolidinonas 5'-(3,4,5-trimetoxifenilmetilen) preparadas **11a-11c**.



La obtención de espirooxindolo-tiazolidinonas 5'-(3,4,5-trimetoxifenilmetilen) **11a-11c** ocurre a través de un proceso de una sola etapa en la que la base (*t*-BuOK) es la responsable de extraer uno de los protones con características ácidas del núcleo de la tiazolidinona, y generar sobre este carbono metilénico un centro nucleofílico **20**, que con base en los resultados obtenidos en la Tabla 7 es muy probable que esta especie se vea afectada por la humedad del aire o por el oxígeno molecular contenido en este, afectando su integridad química.

Bajo atmosfera de nitrógeno, la especie nucleofílica **20** es lo suficientemente reactiva para realizar el ataque al carbono electrodeficiente del 3,4,5-trimetoxibenzaldehído **10**, generando el intermediario **21** que sufre una posterior deshidratación promovida por la temperatura de la reacción y por la liberación de hidróxido de potasio (KOH), formando el producto de interés **11b** (Esquema 38)

Las espirooxindolo tiazolidinonas 5'-(3,4,5-trimetoxifenilmetilen) **11a-11c** se obtuvieron como sólidos estables y de color beige. Estos derivados fueron analizados mediante espectroscopia infrarroja (IR), identificando las bandas de absorción características de los grupos funcionales presentes (Tabla 8), mientras que debido a su alto peso molecular no pudieron ser detectadas por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CG-EM). Los espectros recolectados por espectroscopia IR para cada uno compuestos preparados se ubican en los ANEXOS XXVII-XXIV.

Esquema 38. Mecanismo de la reacción Knoevenagel entre la espirooxindolo-tiazolidinona **9b** y el benzaldehído **10** promovida por *tert*-butóxido de potasio bajo atmosfera inerte.

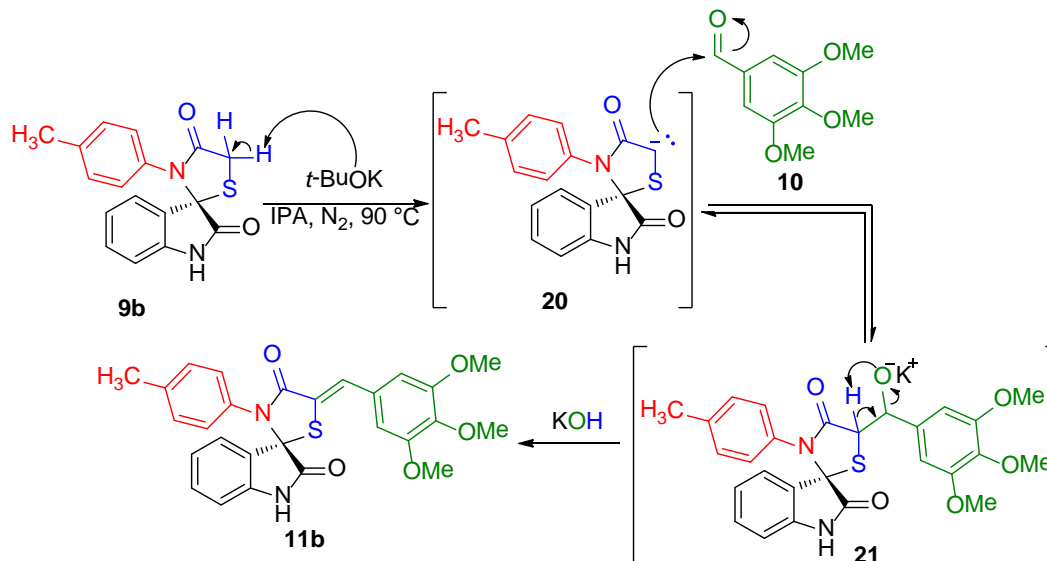


Tabla 8. Propiedades físicas y espectroscópicas de los productos **11a-11c** sintetizados.

Comp.	Formula Molecular	PM (g/mol)	R_f^*	P.f. (°C)	Rend. (%)	Bandas de absorción IR (cm ⁻¹)			
						Tensión NH	Tensión OMe	Tensión C=O (isatina)	Tensión C=O (tiazolidinona)
11a	C ₂₆ H ₂₁ ClN ₂ O ₅ S	508.97	0.48	215-217	71	3270	2931	1743	1697
11b	C ₂₇ H ₂₄ N ₂ O ₅ S	488.55	0.48	258-260	77	3239	2931	1743	1681
11c	C ₂₇ H ₂₄ N ₂ O ₆ S	504.555	0.46	236-240	78	3225	2931	1727	1666

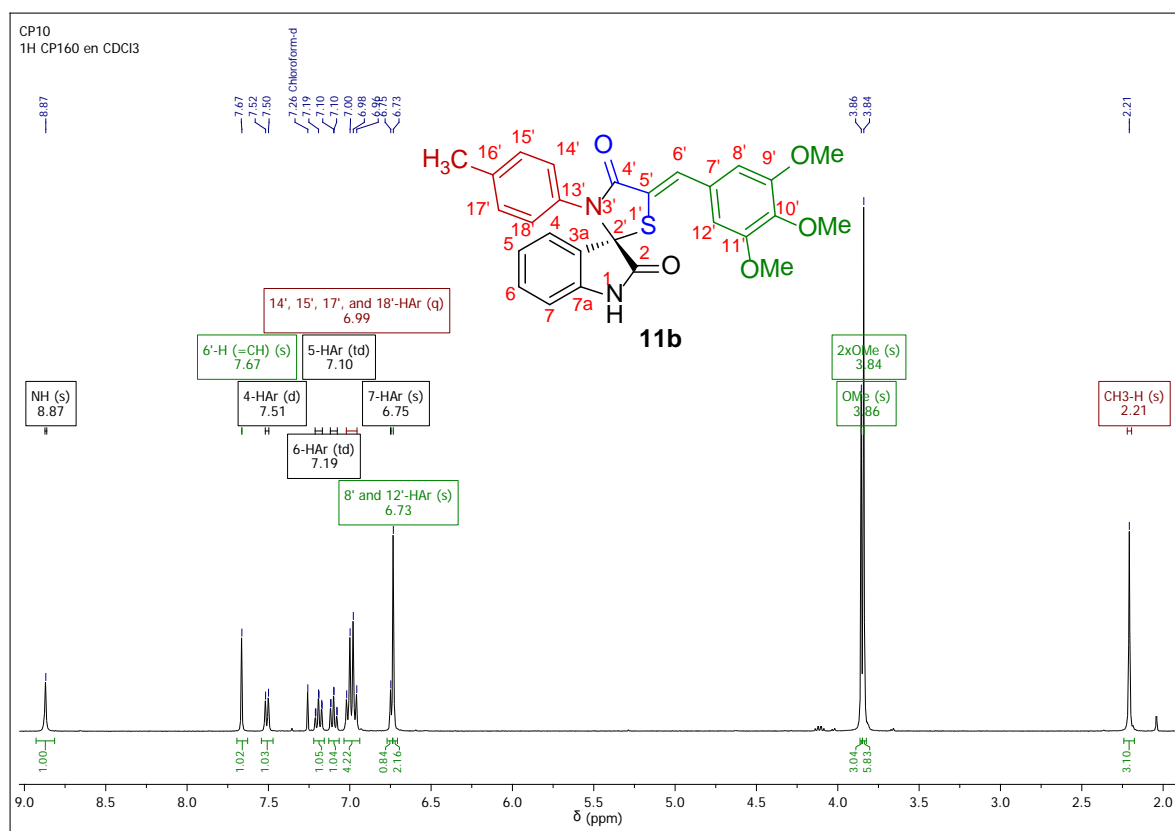
* Placas Silufol UV254. Hexano:Acetato de Etilo (3:1)

Para confirmar el éxito de la reacción Knoevenagel y determinar la estructura de las espirooxindolo-tiazolidinonas 5'-(3,4,5-trimetoxifenilmetileno) **11a-11c** obtenidas, se realizaron análisis por espectroscopia de resonancia magnética nuclear (¹H RMN, ¹³C RMN y DEPT-135).

En el espectro de ¹H RMN de la 3'-(4-metilfenil)-5'-(3,4,5-trimetoxifenilmetileno)-espiro[indolin-3,2'-tiazolidin]-2,4'-diona **11b** (Figura 30) se pueden apreciar las señales correspondientes a los diversos grupos de protones presentes en el compuesto. Comenzando desde campos altos a campos bajos, se ubica una señal a 2.21 ppm que integra para tres protones y que se identificó como el grupo metílico del anillo aromático enlazado al nitrógeno del núcleo de la tiazolidinona. Continuando con el análisis del espectro se ubican dos señales como singuletes características de los tres grupos metoxilo: dos de estas funciones se agrupan en una señal, debido a su equivalencia magnética a 3.84 ppm, mientras que la señal del otro grupo se encuentra a 3.86 ppm. Avanzando a campos más

bajos se encuentran las señales características de la región aromática: empezando a 6.73 ppm, donde está la señal de los protones H-8' y H-12' del fragmento fenilo tri-sustituido del 3,4,5-trimetoxibenzaldehído como un singulete, mientras que de 6.75-7.51 ppm se ubican las señales de los dos restantes núcleos aromáticos (isatina y anilina). A continuación se identificó a 7.67 ppm la señal del protón olefínico C=C-H derivado de la reacción Knoevenagel, que debido a los efectos de anisotropía magnética, este protón se ubica a campos más bajos, pero resulta ser suficiente para confirmar el éxito de la condensación. Finalmente, el protón enlazado al nitrógeno del núcleo de la isatina se identificó a 8.87 ppm (Figura 30).

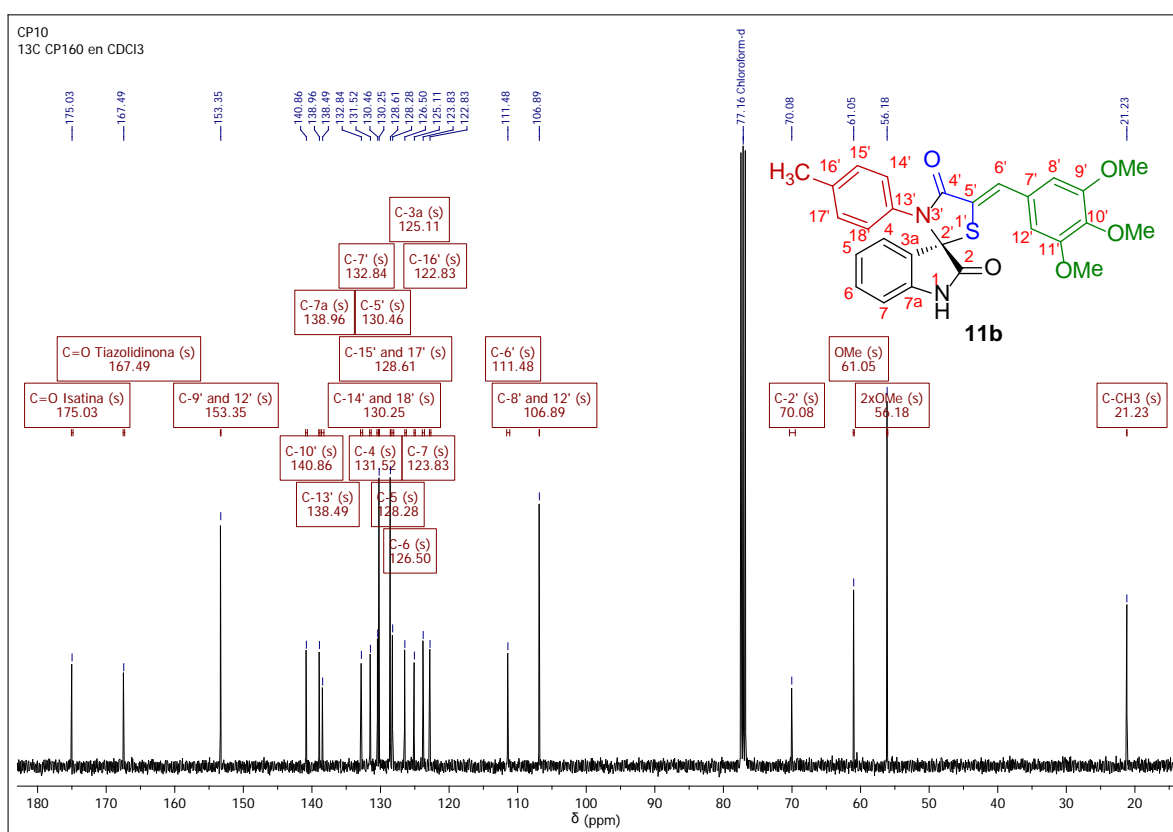
Figura 30. Espectro de ^1H RMN de la 3'-(4-metilfenil)-5'-(3,4,5-trimetoxifenilmetilen)-espiro[indolin-3,2'-tiazolidin]-2,4'-diona **11b**.



El análisis del espectro de ^{13}C RMN del 3'-(4-metilfenil)-5'-(3,4,5-trimetoxifenilmetilen)-espirano **11b** indicó la concordancia entre el número de carbonos presentes en la estructura de la molécula propuesta y el número de núcleos identificados en el experimento, además su ubicación en las distintas regiones del espectro indicaban la naturaleza de dichos núcleos. Se destacan así las funciones carbonílicas del núcleo de la isatina y de la tiazolidinona

presentes a 175.0 y 167.4 ppm respectivamente, por su parte los carbonos aromáticos se sitúan en la región de 153.3-106.8 ppm, incluidos los carbonos cuaternarios. Como era de esperarse los efectos de anisotropía magnética del doble enlace C=C derivado de la reacción Knoevenagel también influyen en el desplazamiento químico del carbono C-6', que fue identificado a 111.4 ppm, mientras que el carbono espiro C-2' se ubica a 70.0 ppm. Para finalizar a campos más altos se encuentran las señales de los tres grupos metoxilo a 61.0 y 56.1 ppm, mientras que el grupo metílico se ubica a 21.2 ppm (Figura 31).

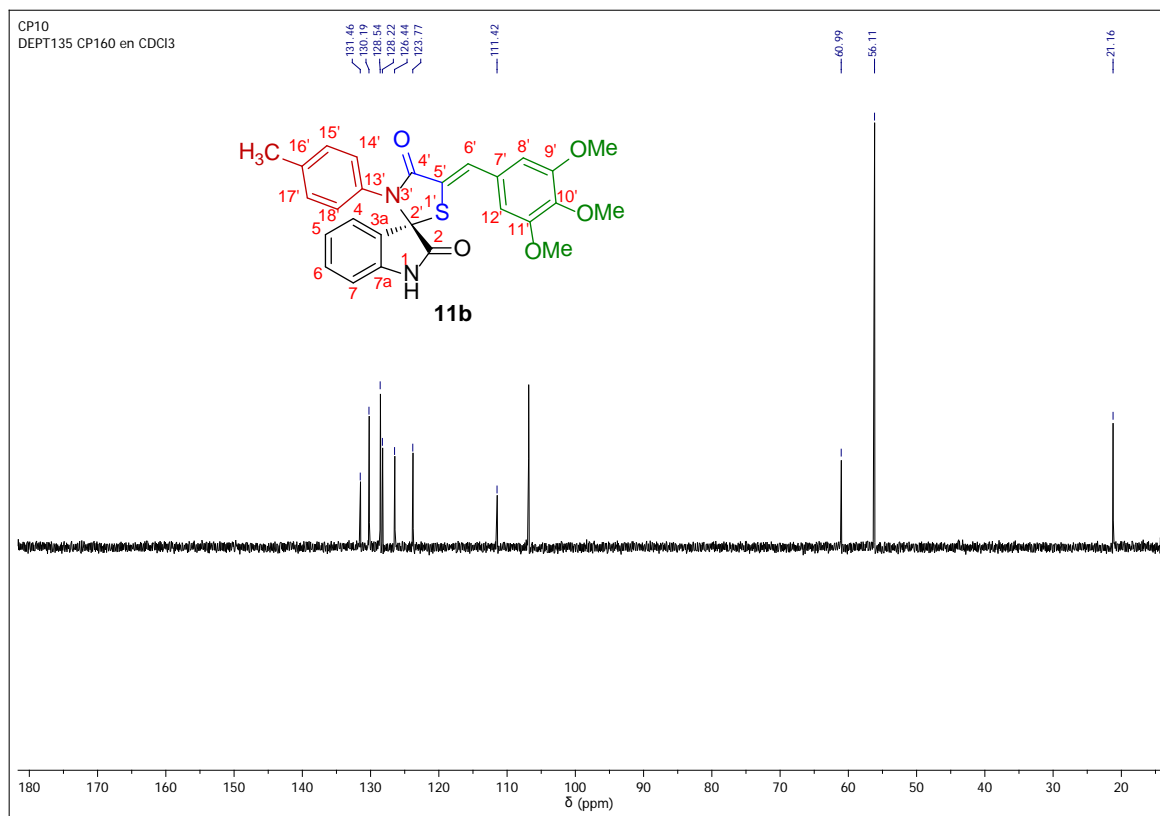
Figura 31. Espectro de ^{13}C RMN de la 3'-(4-metilfenil)-5'-(3,4,5-trimetoxifenilmetileno)-espiro[indolin-3,2'-tiazolidin]-2,4'-diona **11b**.



Para complementar la información expuesta anteriormente, el espectro DEPT-135 reveló contundentemente que la estructura de la molécula obtenida correspondía al sistema **11b**, ya que con una simple inspección se pudo confirmar la ausencia de grupos metilénicos en el producto obtenido, y debido a que este grupo funcional presente en el precursor **9b** es el directamente implicado en esta transformación, su desaparición en espectro DEPT-135 del compuesto **11b** permite confirmar contundentemente el éxito de la condensación entre los reactivos **9b** y **10**. Finalmente, el análisis de los resultados de este experimento permitió

identificar las señales de los carbonos cuaternarios y CH, contribuyendo a la elucidación estructural del híbrido **11b** (Figura 32).

Figura 32. Espectro DEPT-135 de la 3'-(4-metilfenil)-5'-(3,4,5-trimetoxifenilmetileno)-espiro[indolin-3,2'-tiazolidin]-2,4'-diona **11b**.



Toda la información de RMN (^1H , ^{13}C , DEPT-135) obtenida y utilizada para la caracterización de los productos **11a-11c** se encuentra dispuesta en la parte experimental de este trabajo, mientras que los espectros recolectados en cada experimento están ubicados en la sección de ANEXOS XXV-XXVII.

En resumen, con la caracterización estructural de los compuestos **11a-11c** se da por finalizada esta etapa, cuyo fin era la preparación de nuevos híbridos moleculares de espiroisatinas con el fragmento 3,4,5-trimetoxifenil de la combretastatina A4, incluyendo el doble enlace presente en este derivado de origen natural. Al aumentar la similitud estructural de estos productos con la estructura de la combretastatina A4, es posible que estos compuestos presenten bioactividades equivalentes a sustratos reconocidos como potentes agentes anti-herpéticos, antivirales y citotóxicos, permitiendo complementar estudios que relacionen la

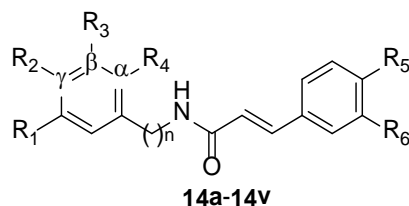
estructura y la actividad (SAR) tanto de los productos **6a-6t** como de los compuestos **11a-11c** al comparar la respuesta biológica de estos dos grupos de híbridos frente a las diferentes dianas moleculares descritas.

7.4. Síntesis de *N*-bencil y *N*-feniletil cinamamidas a partir de aminas y ácidos cinámicos de origen comercial y empleando ácido bórico como catalizador. Precursores para el estudio de la reacción Bishcler-Napieralski

La siguiente etapa de nuestro estudio, la preparación de las respectivas *N*-bencil y *N*-feniletil cinamamidas **14a-14v**, se planeó y ejecutó utilizando protocolos sintéticos previamente descritos en nuestro laboratorio.⁹³ Utilizando diversas bencilaminas y feniletilaminas y dos ácidos cinnámicos de origen comercial, se generó una librería de moléculas de amplia diversidad estructural para ser estudiadas como precursores de la reacción Bischler-Napieralski y así obtener nuevos sistemas heterocíclicos nitrogenados.

La serie de *N*-bencil y *N*-feniletil cinamamidas se preparó en un proceso de una etapa en el que la respectiva amina se condensa con el correspondiente ácido cinnámico en presencia de ácido bórico como catalizador y utilizando tolueno anhidro como disolvente, formando así los compuestos de interés (Figura 33).

Figura 33. Diversas *N*-bencil y *N*-feniletil cinamamidas preparadas **14a-14v**.



Comp.	n	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Comp.	n	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
14a	1	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	14l	2	H	F	H	H	-OCH ₂ O-	
14b	1	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	14m	2	H	H	H	OCH ₃	H	H
14c	1	-OCH ₂ O-		H	H	H	H	14n	2	H	H	H	OCH ₃	-OCH ₂ O-	
14d	1	H	γ=N	H	H	H	H	14o	2	H	OCH ₃	H	H	H	H
14e	1	H	H	β=N	H	H	H	14p	2	H	OCH ₃	H	H	-OCH ₂ O-	

⁹³ (a) Puerto Galvis, C. E.; Hernández Barajas, J. G.; Kouznetsov, V. V. Yb(OTf)₃-Catalyzed Bromination Reactions of Natural Product-like *N*-Benzyl Cinnamamides: A Facile Route to Diverse *N*-Substituted Amides of Pharmacological Interest. *Curr. Org. Chem.* **2013**, *17*, 1545-1554. (b) Hernández Barajas, J. G.; Vargas Méndez, L. Y.; Kouznetsov, V. V.; Stashenko, E. E. Efficient Synthesis of New *N*-benzyl- or *N*-(2-Furylmethyl)cinnamamides Promoted by the “Green” Catalyst Boric Acid, and Their Spectral Analysis. *Synthesis* **2008**, 377-382.

14f	1	H	H	H	$\alpha=N$	H	H	14q	2	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H
14g	2	H	H	H	H	H	H	14r	2	H	OCH ₃	OCH ₃	H	-OCH ₂ O-	
14h	2	H	H	H	H	-OCH ₂ O-		14s	2	H	H	H	$\alpha=N$	H	H
14i	2	H	Cl	H	H	H	H	14t	2	H	H	H	$\alpha=N$	-OCH ₂ O-	
14j	2	H	Cl	H	H	-OCH ₂ O-		14u	2					H	H
14k	2	H	F	H	H	H	H	14v	2					-OCH ₂ O-	

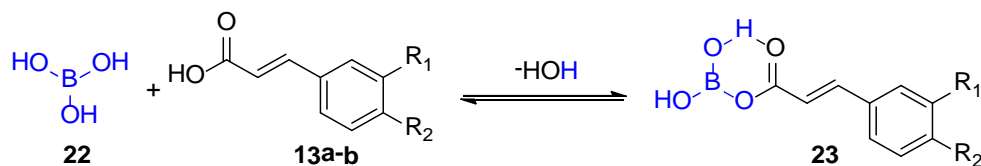
El proceso de condensación entre la respectiva amina y el correspondiente ácido cinnámico generó la serie de cinnamamidas **14** en rendimientos que oscilaron entre el 61 y 98 %. Aquellos compuestos que fueron obtenidos en rendimientos más bajos fueron aquellos que se derivaron de la 4-fluorofeniletamina **12i**, que debido a su bajo punto de ebullición no era posible controlar su evaporación a las condiciones de reacción utilizadas.

Sin embargo, todas las cinnamamidas fueron obtenidas en buenos rendimientos sin importar el tipo de sustituyentes en el anillo aromático, siendo el derivado **14g** el que se obtuvo en 98 % de rendimiento. Al parecer, el que el grupo amino se encuentre a uno o dos carbonos de distancia del sistema aromático no influye en la nucleofilia del átomo de nitrógeno, permitiendo que este sustrato pueda condensarse con la función carboxílica de manera eficiente.

La obtención de la serie de *N*-bencil y *N*-feniletil cinamamidas sintetizadas ocurre a través de una sustitución nucleofílica al carbono carbonílico de los respectivos ácidos cinámicos bajo la catálisis del ácido bórico. En una primera etapa ocurre una reacción ácido-base entre el ácido bórico **22** y el respectivo ácido cinámico **13a-b**, donde se propone que esta interacción produciría una especie cuyo carbono carbonílico resultaría ser más susceptible al ataque nucleofílico por parte de la amina que el mismo ácido cinnámico, convirtiéndose en el verdadero agente acilante **23**.

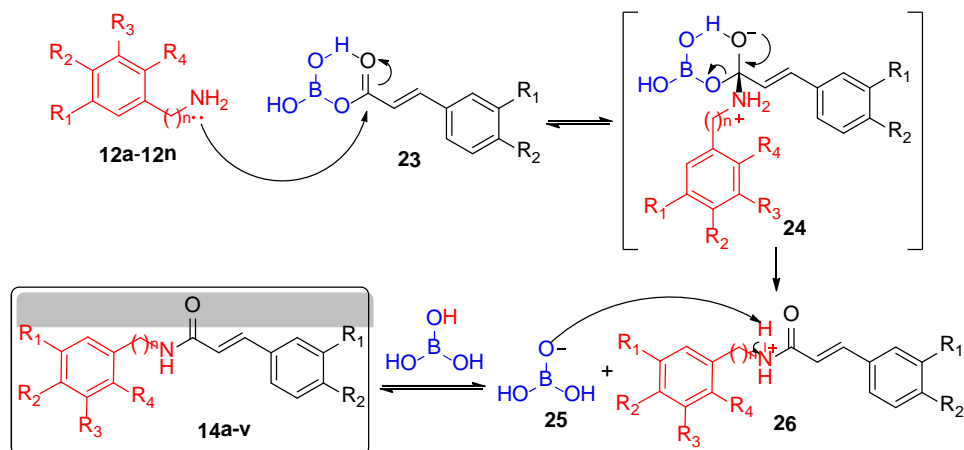
La formación de esta especie es clave para que el proceso de condensación sea exitoso, y por ende se justifica el uso de tolueno anhidro como disolvente para eliminar de agua generada en el medio de reacción y así desplazar el equilibrio de la reacción hacia la especie acilante (Esquema 39).

Esquema 39. Interacción propuesta entre el ácido cinámico y el ácido bórico.



En la etapa final de la reacción, el centro nucleofílico de las *N*-bencil y *N*-feniletilaminas **12a-n** ataca el carbono carbonílico de la especie **23** conduciendo a la formación del intermediario **24** y liberando el ion borato **25**, que será la especie encargada de abstraer el protón de la sal cuaternaria **26** y de esta manera regenerar el ácido bórico para que pueda iniciar un nuevo ciclo catalítico, formando los productos de interés **14a-v** (Esquema 40).⁹⁴

Esquema 40. Mecanismo de reacción propuesto para la formación de las cinamamidas.



Todas las *N*-bencil y *N*-feniletil cinamamidas **14a-v** se obtuvieron como sólidos estables y en su mayoría de color blanco o beige, permitiendo su caracterización a través de espectroscopia infrarroja (IR) y espectroscopia de masas.

En la tabla 9 se resumen las principales características físicas y químicas de los compuestos obtenidos en esta etapa.

Tabla 9. Propiedades físicas y espectroscópicas de las *N*-bencil **14a-f** y *N*-feniletil **14g-v** cinamamidas sintetizadas.

Comp.	Formula Molecular	PM (g/mol)	EM (M^+ , m/z)	t_R (min)	p.f. ($^{\circ}C$)	R_f^*	Rend. (%)	Bandas de absorción IR (cm^{-1})	
								Tensión NH	Tensión C=O
14a	C ₁₈ H ₁₉ NO ₃	297.34	297	28.6	127-129	0.29	91	3293	1650
14b	C ₁₉ H ₂₁ NO ₄	327.37	327	32.1	95-97	0.51	95	3247	1650
14c	C ₁₇ H ₁₅ NO ₃	281.30	281	27.8	154-156	0.42	94	3278	1650
14d	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O	238.28	238	29.3	100-102	0.72	90	3255	1666

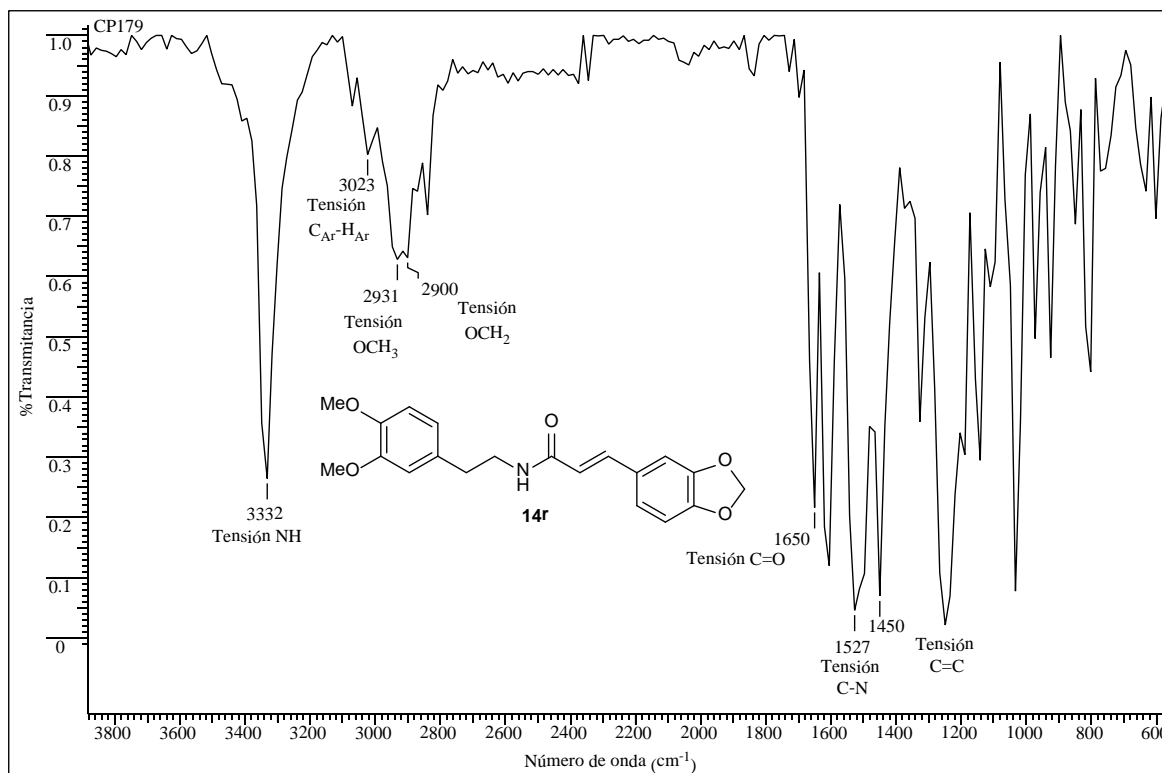
⁹⁴ Ishihara, K.; Ohara, S.; Yamamoto, H. 3,4,5-Trifluorobenzeneboronic Acid as an Extremely Active Amidation Catalyst. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4196-4197.

14e	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O	238.28	238	32.5	105-107	0.62	89	3255	1650
14f	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O	238.28	238	27.8	107-109	0.46	84	3278	1650
14g	C ₁₇ H ₁₇ NO	251.13	251	23.6	125-127	0.36	98	3248	1651
14h	C ₁₈ H ₁₇ NO ₃	295.12	295	28.5	126-128	0.32	93	3286	1650
14i	C ₁₇ H ₁₆ ClNO	285.09	285	17.5	170-172	0.51	79	3301	1650
14j	C ₁₈ H ₁₆ ClNO ₃	329.08	329	11.2	177-179	0.61	92	3286	1650
14k	C ₁₇ H ₁₆ FNO	269.12	269	19.7	145-147	0.70	64	3332	1650
14l	C ₁₈ H ₁₆ FNO ₃	313.11	313	26.3	151-153	0.67	61	3286	1650
14m	C ₁₈ H ₁₉ NO ₂	281.14	281	17.1	139-141	0.46	80	3255	1650
14n	C ₁₉ H ₁₉ NO ₄	325.13	325	21.5	113-115	0.37	76	3301	1650
14o	C ₁₈ H ₁₉ NO ₂	281.14	281	17.5	145-147	0.54	89	3317	1651
14p	C ₁₉ H ₁₉ NO ₄	325.13	325	23.3	159-161	0.46	88	3301	1650
14q	C ₁₉ H ₂₁ NO ₃	311.15	311	40.4	132-135	0.34	79	3317	1651
14r	C ₂₀ H ₂₁ NO ₅	355.14	355	68.2	136-138	0.28	75	3301	1650
14s	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O	252.13	252	34.2	85-87	0.13	95	3270	1619
14t	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₃	296.12	296	38.1	123-125	0.32	84	3270	1666
14u	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O	290.14	290	42.3	133-135	0.14	83	3318	1650
14v	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₃	334.13	334	58.1	141-143	0.34	73	3318	1650

* Placas Silufol UV254. Hexano:Acetato de Etilo

El análisis por espectroscopia infrarroja señaló la coherencia entre las bandas de absorción observadas y las bandas características de las *N*-bencil y *N*-feniletil cinamamidas sintetizadas. Como ejemplo se analiza el espectro IR de la *N*-(3,4-dimetoxifeniletil)-3,4-metilendioxi-cinamamida **14r** donde la presencia de sólo una banda a 3332 cm⁻¹ se identifica como grupo NH-, siendo la primera prueba que confirma el éxito de la condensación en toda la serie de cinnámamidas. Otras bandas características del producto esperado son: la banda a 1650 cm⁻¹ asignada al grupo carbonilo C=O, y la banda a 1450 cm⁻¹ que se identifica como la banda característica del doble enlace C=C. Finalmente en el espectro también se reconocen: la banda de tensión característica de los protones aromáticos a 3023 cm⁻¹ y las bandas de tensión de los grupo metoxilo y metileno, ubicadas a 2931 y 2900 cm⁻¹, respectivamente (Figura 34).

Figura 34. Espectro infrarrojo de la *N*-(3,4-dimetoxifenilet)-3,4-metilendioxi-cinamamida **14r**.



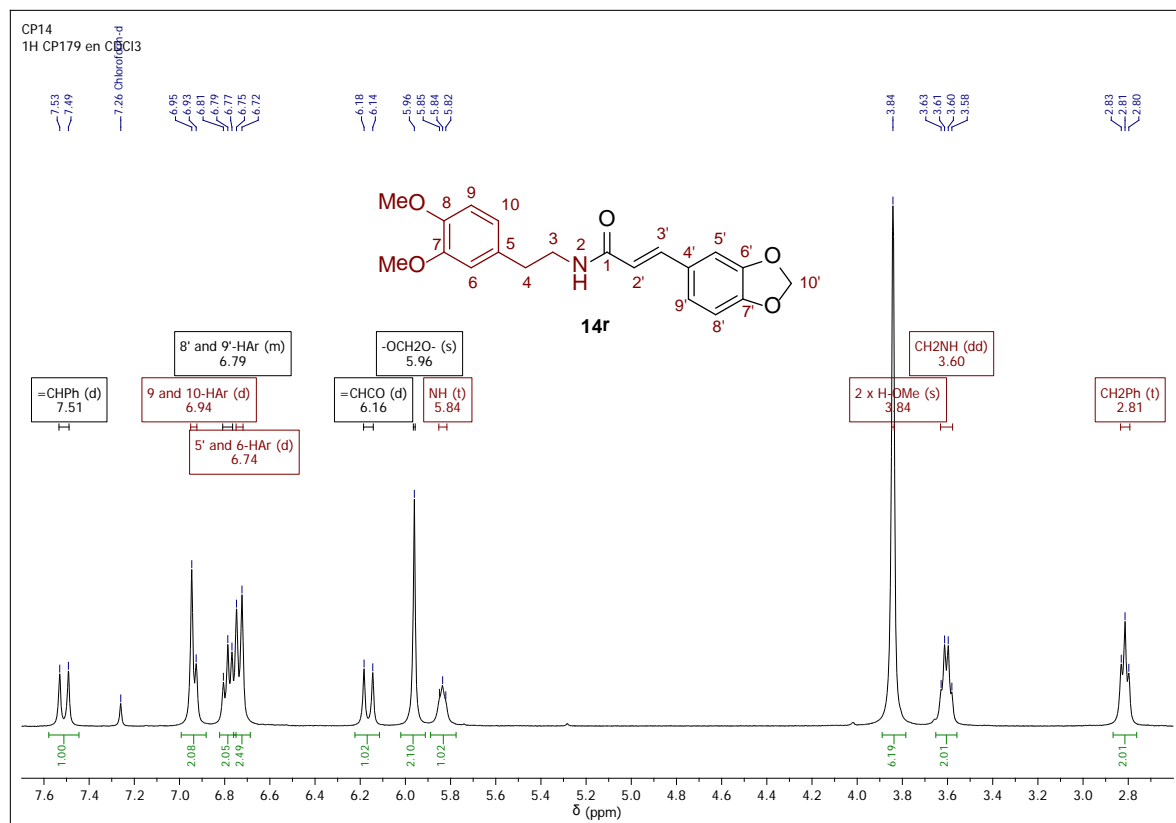
La pureza de los compuestos **14a-v** pudo determinarse analizando la corriente iónica total reconstruida (cromatograma) obtenida a través del estudio por cromatografía de gases en la que solo se observó un pico. Por otro lado, se logró corroborar, mediante el análisis de los fragmentogramas obtenidos a través de espectrometría de masas, el peso correspondiente a la fórmula molecular condensada de cada uno de los derivados obtenidos. En general, las cinnamamidas describieron un patrón de fragmentación característico donde se puede identificar el ion molecular que coincide con el peso molecular del compuesto estudiado, además el ion pico base corresponde al fragmento generado por la ruptura *beta* al nitrógeno, incluyendo la fracción proveniente del ácido cinnámico.

Los espectros de espectroscopia infrarroja y de espectrometría de masas relacionados con cada uno de estos compuestos se encuentran en los ANEXOS XXX-XVLI.

Para confirmar la estructura de todas las *N*-bencil y *N*-feniletal cinamamidas **14a-14v** se realizaron análisis por espectroscopia de resonancia magnética nuclear (¹H RMN, ¹³C RMN y DEPT-135).

En el espectro de ^1H RMN de la *N*-(3,4-dimetoxifeniletíl)-3,4-metilendioxi-cinamamida **14r** (Figura 35) se aprecian las señales correspondientes a los diversos grupos de protones presentes en la molécula.

Figura 35. Espectro de ^1H RMN de la *N*-(3,4-dimetoxifeniletíl)-3,4-metilendioxi-cinamamida **14r**.

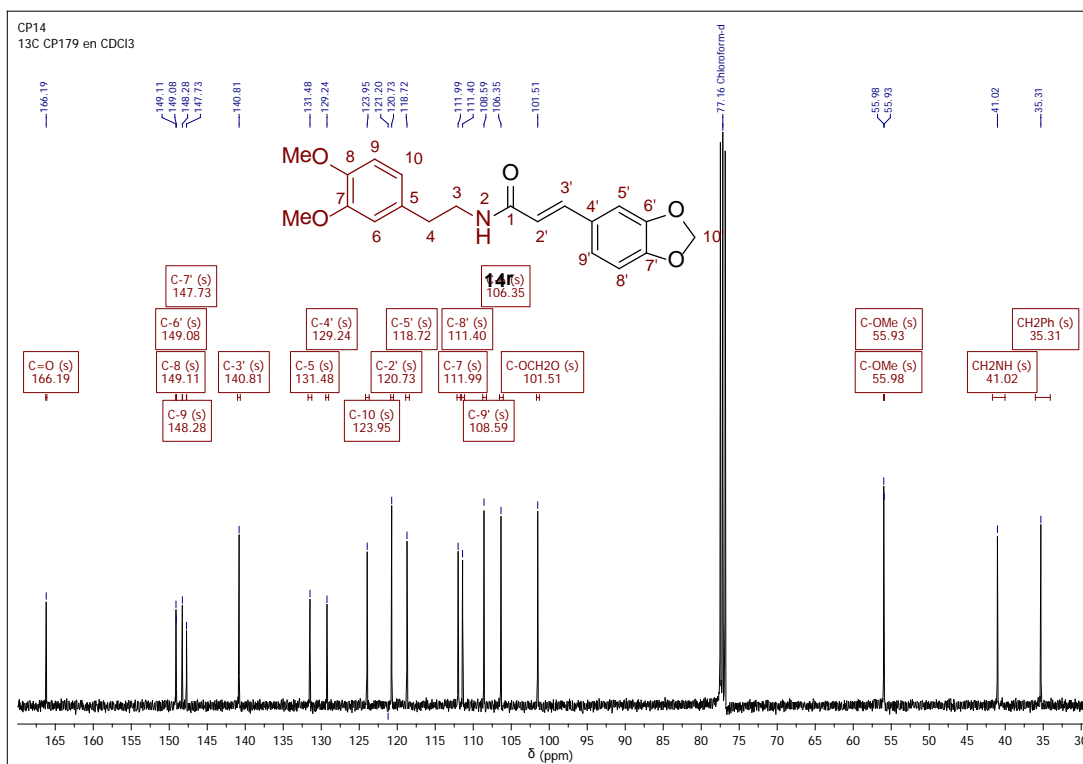


Comenzando desde campos altos a campos bajos, se ubica una señal a 2.81 ppm desdoblada como un triplete ($J = 6.7$ Hz) correspondiente al grupo metilénico ($-\text{CH}_2\text{-Ph}$) unido al anillo aromático, mientras que a 3.60 ppm se encuentra el segundo grupo metilénico ($-\text{CH}_2\text{-NH}$) enlazado al nitrógeno amídico que se desdobra como un doblete-doblete ($J = 12.8, 6.3$ Hz). Enseguida se presenta una señal intensa como un singlete que corresponde a los dos grupos metoxilo a 3.84 ppm, y hacia valores de campo más bajo se encuentra la señal del grupo NH a 5.84 ppm desdoblada como un triplete y la señal del sistema de protones metilénicos característico del grupo metilendioxi se ubica a 5.96 ppm como un singlete, entre que el primero de los protones olefínicos ($=\text{CHCO}$) se ubica a 6.16 ppm desdoblado como un doblete ($J = 15.4$ Hz). Avanzando hacia la región aromática 6.74-6.94 ppm se ubican todos los protones aromáticos de los dos anillos y finalmente la señal encontrada a campo más bajo en el espectro, 7.51 ppm, corresponde al segundo protón olefínico

(=CHPh) que se desdobra como un doblete y debido a su alta constante de acoplamiento ($J = 15.4$ Hz) se puede determinar que los dos protones olefínicos están interactuando en forma *trans*-, lo que indica que esta configuración, proveniente del ácido cinnámico, no se ve afectada por las condiciones térmicas de la reacción (Figura 35).

El análisis del espectro de ^{13}C RMN de la *N*-(3,4-dimetoxifenilet)-3,4-metilendioxi-cinamamida **14r** indicó el número carbonos presentes en la molécula, corroborando la naturaleza de dichos núcleos mediante su ubicación en las distintas regiones del espectro y de esta manera se logró elucidar la estructura de la molécula propuesta. Se destacan así el carbono carbonílico C-1 a 166.1 ppm, confirmando el éxito de la condensación, mientras los carbonos sp^2 del doble enlace =CHPh y =CHCO se ubicaron a 140.8 y 120.7 ppm respectivamente. Los carbonos aromáticos fueron identificados en la región de 149.1-106.3 ppm, incluidos los carbonos cuaternarios, donde también se encuentra el carbono del grupo metilendioxi -OCH₂O- a 101.5 ppm. Por último, a campos más altos se destacan las señales de los grupos metoxilo a 55.9 ppm y las señales de los núcleos metilénicos -CH₂- a 41.0 y 35.3 ppm (Figura 36).

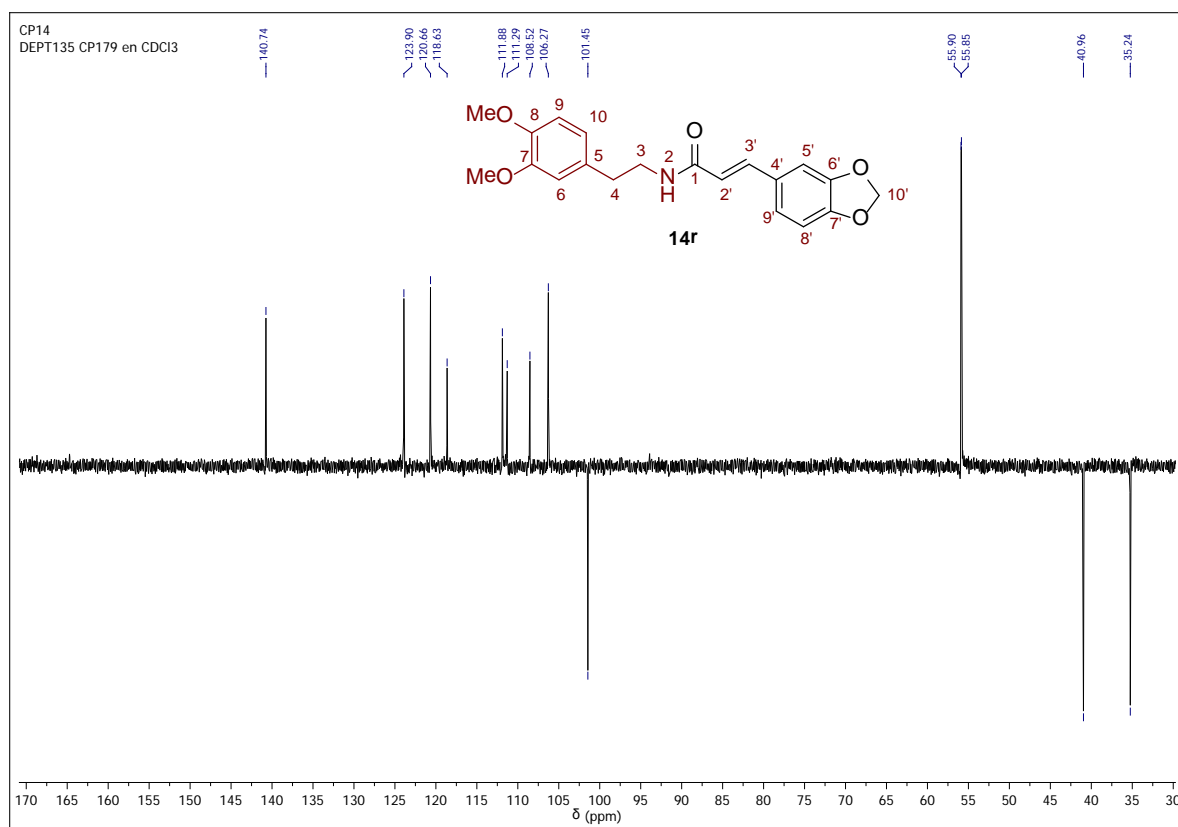
Figura 36. Espectro de ^{13}C RMN de la *N*-(3,4-dimetoxifenilet)-3,4-metilendioxi-cinamamida **14r**.



Para finalizar la elucidación estructural el análisis del espectro obtenido a través del experimento DEPT-135 reveló la naturaleza de los núcleos de carbono presentes en la molécula obtenida, permitiendo diferenciar claramente los carbonos cuaternarios y CH, CH₂ y CH₃ presentes. Un análisis detallado de este espectro indicó la presencia de tres señales con fase negativa, correspondientes a los tres grupos metilénicos presentes, donde su desplazamiento químico permitió diferenciarlos y asignarlos correctamente (Figura 37).

Con la síntesis y caracterización estructural de los compuestos **14-14v** se da por finalizada esta tercera etapa de nuestro plan sintético para dar inicio a estudiar y desarrollar el último de los objetivos propuestos en el presente trabajo de investigación, cuyo fin es utilizar los productos **14-14v** como precursores de la reacción Bischler-Napieralski, buscando generar una nueva librería de 1-estirilisoindolinas y 3,4-dihidro-1-estirilisoquinolinas. Con base en esta hipótesis se procedió a evaluar parámetros de reacción como: naturaleza del sustrato, catalizadores o promotores, solvente, temperatura y tiempos de reacción que dieran lugar a la formación del producto de interés, y sin generar en el peor de los casos la polimerización o degradación de los precursores y productos finales.

Figura 37. Espectro DEPT-135 de la *N*-(3,4-dimetoxifeniletíl)-3,4-metilendioxi-cinamamida **14r**.

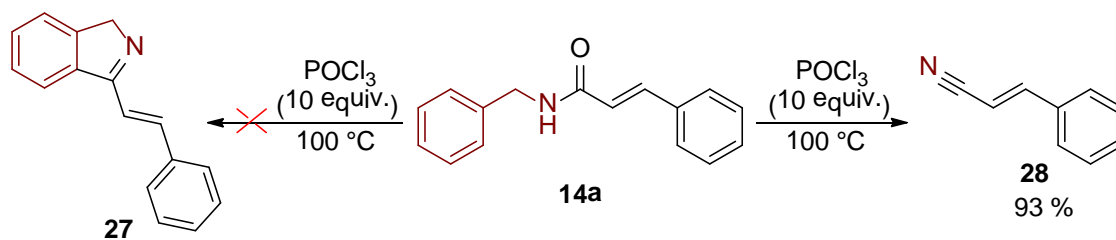


7.4.1. Estudio de las condiciones óptimas de reacción para la posible síntesis de 3,4-dihidro-1-estirilisoquinolinas a través de la reacción Bischler-Napieralski. Influencia del sustrato, solvente y temperatura

Analizando la información literaria acerca de la construcción de nuevos análogos de la 3,4-dihidroisoquinolinas, a partir de los sustratos preparados, se encontró que en las tendencias actuales no se hace uso de las *N*-feniletíl cinamamidas sintetizadas como elementos de partida para la síntesis de 3,4-dihidroisoquinolinas, y que tampoco se han empleado las *N*-bencil cinamamidas para formar el sistemas nitrogenados heterocíclicos a partir de la reacción Bischler-Napieralski.

Es así como teniendo en cuenta la importancia de la reacción Bischler-Napieralski como herramienta sintética para la construcción de nuevos sistemas heterocíclicos se anticipó la formación de las respectivas 1-estirilisoindolinas a través de una ciclación intramolecular de las *N*-bencil cinamamidas **14a-14f** empleando el oxicloriguro de fosforo (POCl₃) como promotor de esta reacción. Nuestro estudio inició seleccionando la cinnamamida **14a** como sustrato modelo, empleando un exceso de 10 equivalentes de POCl₃ a una temperatura de 100°C. El monitoreo de la reacción a través de cromatografía en capa fina reveló la ausencia del reactivo límite (la cinnámamida **14a**) tras 1 hora de haber iniciado la reacción bajo las condiciones establecidas, observando la conversión completa de **14a** en una sustancia que fue aislada y purificada (93 % de rendimiento). Desafortunadamente la identificación por espectroscopia infrarroja y por espectrometría de masas determinó que no se trataba del producto esperado, la 1-estirilisoindolina **27**, sino que por el contrario el producto formado resulto ser el cinamalonitrilo **28**, cuyas propiedades espectroscópicas y espectrométricas se ya se conocen y coinciden completamente con el producto reportado en la literatura (Esquema 41).⁹⁵

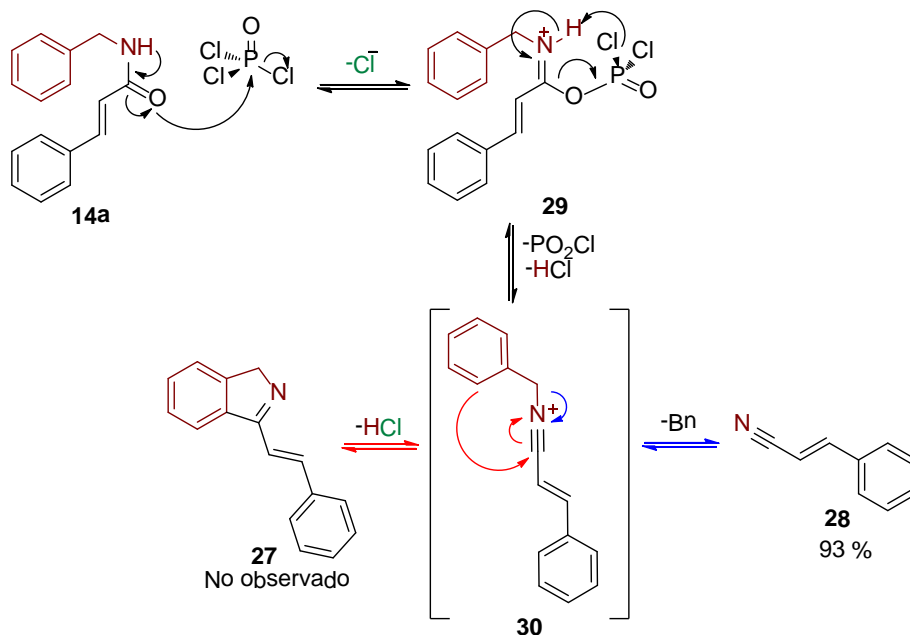
Esquema 41. Reacción entre la *N*-bencil cinnamamida y POCl₃. Síntesis de cinamalonitrilo **28**.



⁹⁵ Dewan, S. K.; Singh, R.; Kumar, A. One pot synthesis of nitriles from aldehydes and hydroxylamine hydrochloride using sodium sulphate (anhyd) and sodium bicarbonate in dry media under microwave irradiation. *ARKIVOC* **2006**, 2, 41-44.

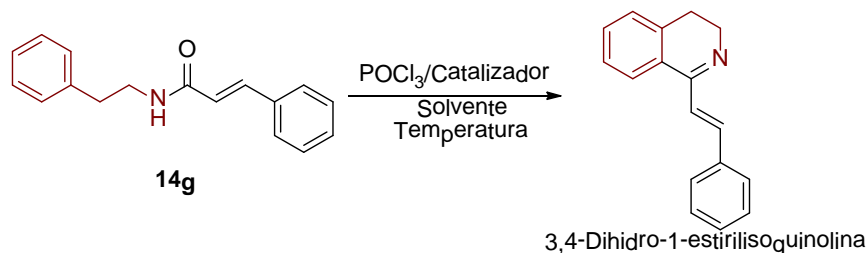
Si bien los resultados anteriores no fueron satisfactorios, para la síntesis del producto esperado, si permiten tener claridad acerca del mecanismo de la reacción Bischler-Napieralski, el cual ha sido ampliamente discutido generando a la fecha la hipótesis descrita en el Esquema 15, el cual radica en que no se tiene certeza de que especie se genera tras la eliminación del oxígeno carbonílico en el intermediario **29** después de su interacción con el POCl_3 , incluso se ha propuesto que dependiendo de las condiciones de reacción uno de los mecanismos prevalecerá por encima del otro. Con base en los resultados obtenidos en el Esquema 39 se puede deducir que el mecanismo de reacción transcurre a través de la formación de un ion nitrilo **30** como especie intermediaria después de la eliminación del oxígeno carbonílico y previa a la ciclación intramolecular (Esquema 42). Un vez formada la especie **30** se esperaría que ocurriera la sustitución electrofílica aromática en la que se formara el sistema isoindolo **27**, pero por los resultados obtenidos se puede concluir que en el caso de las *N*-bencil cinamamidas el fragmento bencilo, que es un grupo muy lábil, es incapaz de atacar a el ion nitrilo y preferiblemente es eliminado por esta especie, dando lugar al compuesto **28** en lugar del compuesto deseado. Los altos rendimientos en los que fue obtenido el cinamalonitrilo **28** y el que no se hayan observado otros productos secundarios son factores que sugieren la inestabilidad de las *N*-bencil cinamamidas como precursores de la reacción Bischler-Napieralski (Esquema 42).

Esquema 42. Mecanismo de reacción entre la cinnámamida **14a** y POCl_3 . Síntesis de cinamalonitrilo **28**.



Siguiendo con el desarrollo de nuestra hipótesis, se reanudó nuestros experimentos de la reacción Bischler-Napieralski pero empleando como precursores la serie de *N*-feniletíl cinnamamidas sintetizadas **14g-14v**. Se inició esta etapa seleccionando la cinnamamida **14g** como modelo de estudio y empleando varias condiciones de reacción (Esquema 43).

Esquema 43. Reacción Bischler-Napieralski entre la *N*-fenil cinnamamida y POCl₃.



En el primer experimento se emplearon 10 equivalentes de POCl₃, efectuando la reacción a 100 °C por un periodo de tres horas sin obtener el producto deseado, mientras que el precursor **14g** fue recuperado en su totalidad después de los respectivos procedimientos de extracción y purificación. En el segundo experimento se procedió a utilizar 10 equivalentes de pentóxido de fosforo (P₂O₅) como agente deshidratante para esta condensación en presencia de tolueno anhidro, pero tras 6 horas de reacción los resultados fueron los mismos que en el primer experimento. Evidenciando la falta de grupos electrodonadores en el anillo derivado de la feniletilamina, se procedió a realizar la reacción mezclando cantidades equivalentes de POCl₃ y P₂O₅ con el fin de promover la ciclación intramolecular en condiciones más fuertes de reacción, sin embargo el monitoreo de la reacción después de una hora reveló que la cinnamamida se había degradado totalmente.

Con la hipótesis de que el anillo aromático del amina no se encontraba activado, se utilizó un ácido de Lewis como catalizador, tal y como se ha reportado cuando se utilizan precursores de la reacción Bischler-Napieralski de esta naturaleza,⁹⁶ estudio en el que se seleccionó el cloruro de zinc(II) (ZnCl₂) como el compuesto con el que mejores resultados se obtuvieron. En un cuarto experimento se empleó un exceso de POCl₃ y 0.5 equivalentes de ZnCl₂ a una temperatura de 100 °C por un periodo de 4 horas sin promover la conversión de la cinnamamida **14g** en el producto de interés. Estos experimentos y las condiciones en las que se llevaron a cabo se resumen en la Tabla 10.

⁹⁶ Mistryukov, E. A.; Sorokina, O. N.; Mistryukov, A. E. Lewis acid mediated cyclisation of β-phenylethylamides with an unactivated benzene ring: an efficient preparation of dihydroisoquinolines. *Mendeleev Commun.* **1996**, 6, 239-241.

Tabla 10. Criterios de reacción empleados en el estudio de la reacción Bischler-Napieralski empleando la *N*-feniletil cinnamamida **14g**.

Exp.	POCl ₃ (Equiv)	P ₂ O ₅ (Equiv)	ZnCl ₂ (Equiv)	Disolvente	Tiempo de reacción (horas)	Conversión (%) ^a	Rendimiento (%)
1	10	---	---	---	3	0	n.r. ^b
2	---	8	---	Tolueno	6	0	n.r. ^b
3	1	1	---	---	1	100	Degradación
4	5	---	0.5	---	4	0	n.r. ^b

^a Seleccionando el derivado **14g** como reactivo límite. ^b No hubo reacción.

Con el creciente interés de la química orgánica por emplear radiación de microondas para asistir reacciones químicas, y con la motivación por incrementar las condiciones térmicas del sistema para promover la deshidratación del derivado **14g** y posterior ciclación intramolecular, durante esta investigación se implementó este enfoque en el que en primer lugar se utilizó un horno de microondas domestico de 700 W para calentar la reacción.

Utilizando las condiciones del experimento 1 (Tabla 10) en un vial cerrado y variando la potencia del microondas, se encontró que a después de 5 min. de calentamiento a una potencia del 50 % se generaba una sustancia a un R_f cercano al de cinnamamida **14g**. Sin embargo, debido a las propiedades tóxicas y corrosivas del POCl₃ la reacción se detuvo en este punto debido a la emisión de vapores y gases fuera del vial cerrado.

Sorpresivamente, el posterior análisis del crudo de esta reacción mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CG-EM) reveló la formación de la sustancia de interés en un 1.4 % (Figura 38).

En el fragmentograma obtenido para la 3,4-dihidro1-estirilisoquinolina se puede identificar el fragmento que corresponde al ion molecular (M⁺) con una relación *m/z* de 233, lo cual coincide con la regla del nitrógeno pues en la molécula solo se encuentra un átomo de nitrógeno en la estructura.

Le sigue la formación del ion (M⁺-1), que resulta ser el ion pico de base, mientras que los fragmentos derivados de este pico son relativamente estables y alcanzan a ser detectados por el equipo (Figura 39).

Figura 38. Cromatograma del crudo de la reacción Bischler-Napieralski asistida por radiación de microondas.

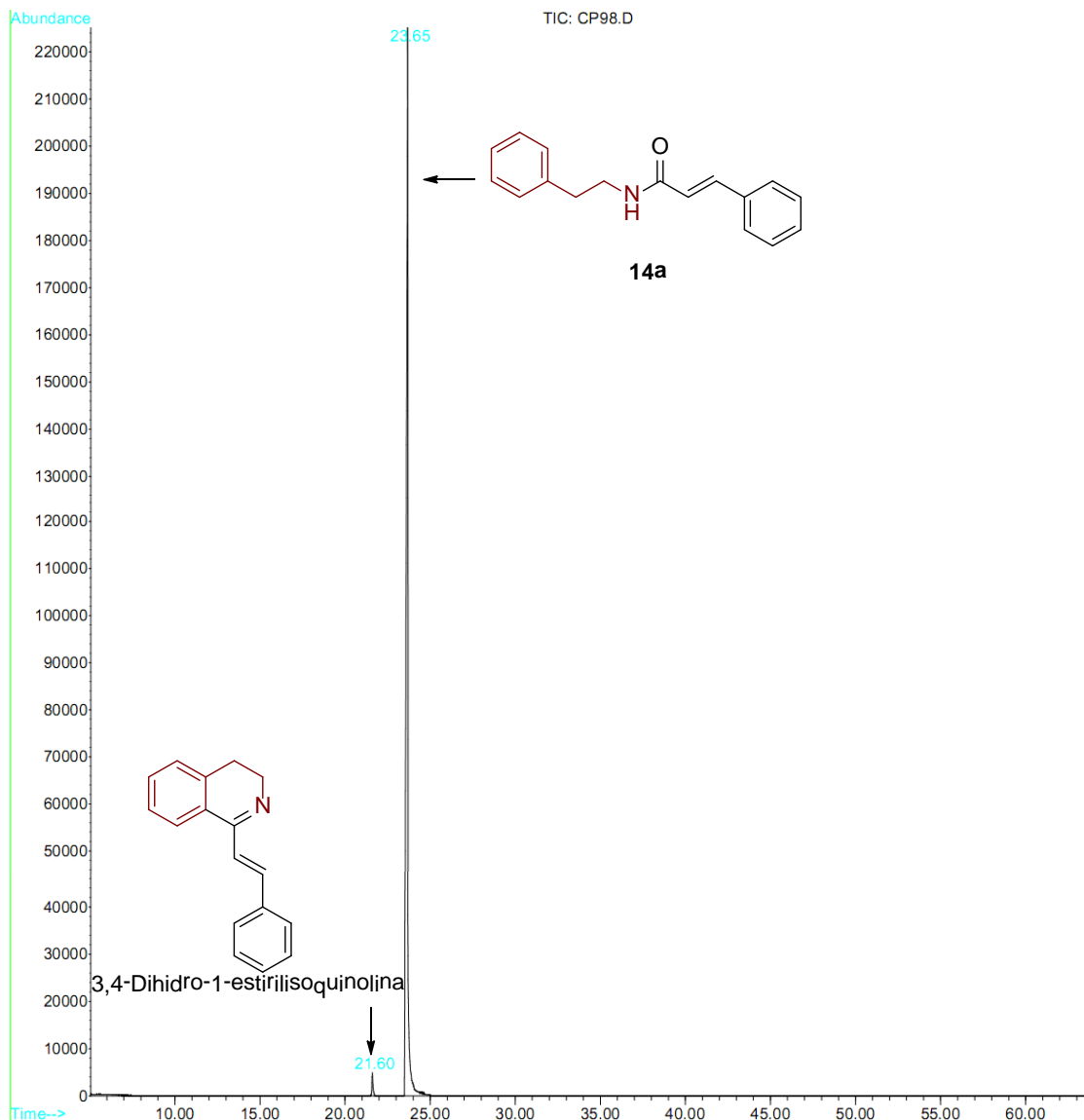
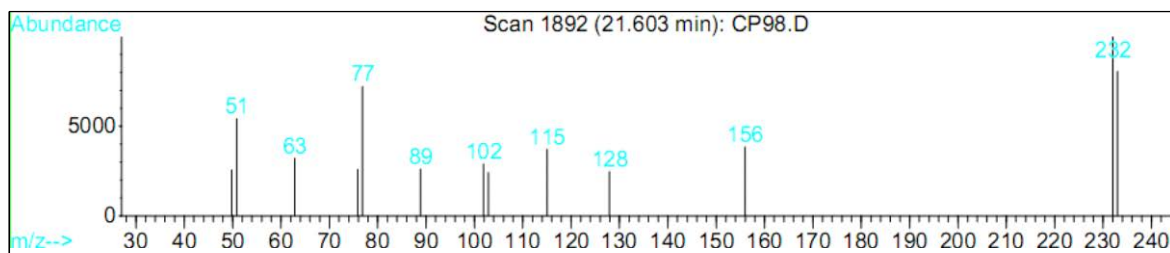
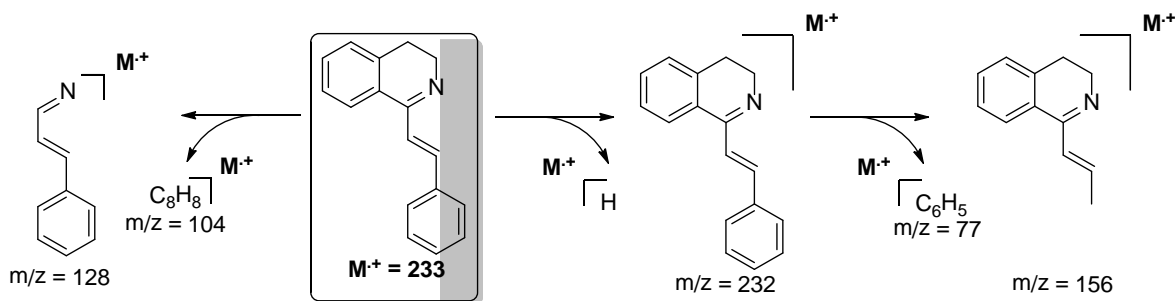


Figura 39. Fragmentograma de la 3,4-dihidro-1-estirilisoquinolina.



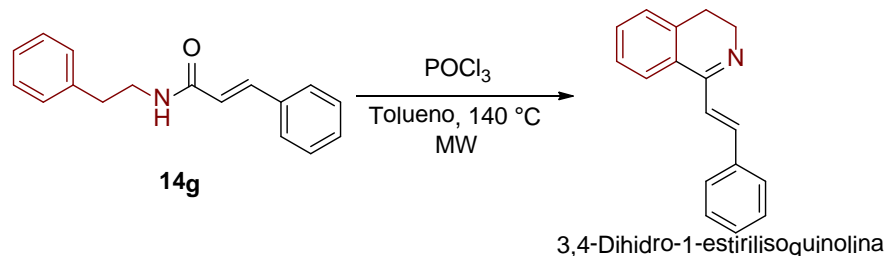
Analizando el fragmentograma obtenido para la 3,4-dihidro-1-estirilisoquinolina se ilustra las tres posibles fragmentaciones en las que la pérdida de un hidrógeno genera la formación del ion pico de base, cuya posterior ruptura en el carbono beta del doble enlace eliminara el fragmento fenilo dando lugar a uno de los picos relativamente más intensos con $m/z = 77$ y otro de intensidad media con $m/z = 156$. Finalmente, del ion molecular también puede ocurrir una ruptura intramolecular en el anillo de la isoquinolina que dará lugar al pico con $m/z = 128$ (Esquema 44).

Esquema 44. Posible ruta de fragmentación de la 3,4-dihidro-1-estirilisoquinolina.



Promovidos por este resultado y con base en las recientes publicaciones en las que se ha efectuado la reacción Bischler-Napieralski en reactores de microondas especializados.⁹⁷ Se tuvo la oportunidad de efectuar esta reacción en un reactor de microondas CEM Discover⁹⁸ para síntesis bajo las mismas condiciones utilizadas en reportes literarios previos. Así, utilizando la cinnámamida **14g**, 6 equivalentes de $POCl_3$ y tolueno como disolvente a una temperatura de $140\text{ }^\circ\text{C}$ por un periodo de 30 min., se realizó la reacción asistida por radiación de microondas (MW) (Esquema 45).

Esquema 45. Reacción Bischler-Napieralski entre la *N*-fenil cinnamamida **14g** y $POCl_3$ asistida por radiación de microondas.



⁹⁷ Awuah, E. and Capretta, A. Strategies and Synthetic Methods Directed Toward the Preparation of Libraries of Substituted Isoquinolines. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5627-5634.

⁹⁸ Experimentos efectuados en la Universidad Federal de Rio de Janeiro en el marco de una pasantía de investigación corta bajo la dirección del Prof. Joel Jones Junior.

Contrario a lo que se esperaba en el análisis del crudo de la reacción por CG-EM no se detectó la formación, inclusive en trazas, del producto de interés, al igual que tampoco fue observada la degradación del precursor **14g**, lo que permitió recuperarlo totalmente. Por esta razón y debido a que los resultados obtenidos cuando se empleo el microondas doméstico no pudieron reproducirse, se dio por terminada esta etapa de estudio con la cinnamamida **14g** y se procedió a utilizar las restantes amidas **14g-v** como precursores de la reacción Bischler-Napieralski bajo las mismas condiciones del experimento 1, Tabla 10, con el fin de analizar el efecto de los distintos sustituyentes en el transcurso de la reacción.

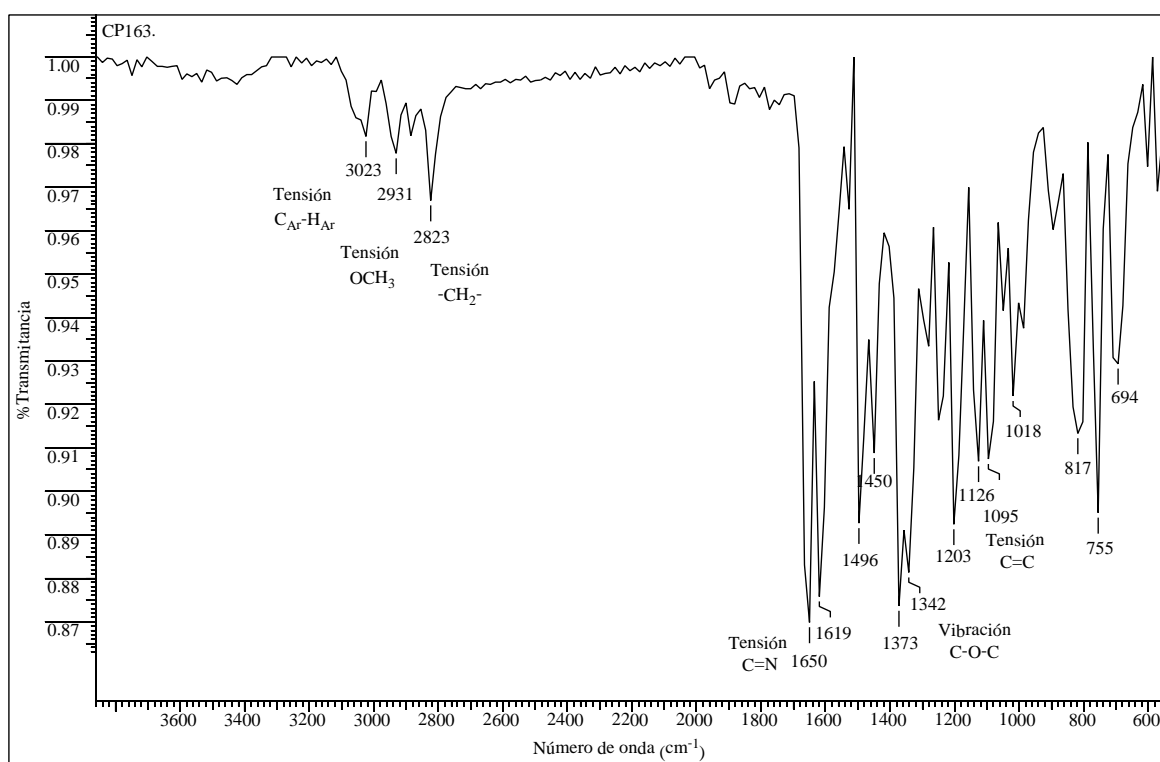
Al estudiar el comportamiento de los derivados halogenados **14i-14l** frente a las condiciones de reacción establecidas, se pudo observar la conversión, aproximadamente en un 80 %, de la respectiva cinnamamida en un producto a un R_f mayor tras 3 horas de reacción, el cual fue aislado y purificado por cromatografía en columna, obteniendo en todos los casos un sólido blanco, estable y con rendimientos que oscilaron entre el 64-72 %. Sin embargo, tal como lo reveló el análisis por CG-EM del crudo de la reacción con el producto **14i**, en realidad el sólido obtenido no se trataba de un solo producto, sino que consistía de una mezcla de 2 compuestos con tiempos de retención similares y de distinto peso molecular, compuesto 1 (CG: $t_R = 21.34$ min.; m/z : 174) compuesto 2 (CG: $t_R = 22.85$ min.; m/z : 243), donde claramente ninguno de estos corresponde al producto esperado ($m/z = 267$), y pone en evidencia una posible descomposición o degradación del precursor o del producto de interés debida a la presencia del sustituyente halogenado, finalmente este fenómeno fue observado con las restantes cinnamamidas **14j-14r** en las que tampoco se obtuvo como resultado la síntesis de los productos esperados.

En todos los casos la mezcla de sustancias fue obtenida como un sólido estable de color blanco cuyo análisis mediante espectroscopia infrarroja sugirió en principio el éxito de la reacción debido a la ausencia de alguna banda en la región de $3600-3150\text{ cm}^{-1}$, hecho que concordaba con los resultados esperados ya que se esperaba la desaparición de la banda característica del grupo NH de la amida. Tentativamente las bandas restantes fueron asignadas de acuerdo a los grupos funcionales presentes en la molécula esperada, sin embargo esta ambigüedad fue aclarada con los resultados de CG-EM, donde se comprobó que el producto deseado no fue obtenido (Figura 40).

Los análisis de CG-EM no fueron de gran utilidad para determinar o proponer la estructura de los compuestos resultantes. Sin embargo, si se pudo observar la existencia de una relación entre el peso molecular, tanto del precursor como del producto esperado, con la relación m/z de los dos compuestos identificados por esta técnica. La relación m/z de la

especie identificada como compuesto 1 tiene 111 unidades menos que el peso molecular de la cinnamamida precursora, y 93 unidades menos que el del producto esperado; mientras que el compuesto 2, presenta 42 unidades menos que el peso molecular de la cinnámamida precursora, y 24 unidades menos que el del producto esperado. Por lo que se puede intuir que, de haber reacción, alguna o ambas especies (precursor y producto) se estarían degradando en otro producto de menor peso molecular, descartando así posibles reacciones de sustitución, adición o polimerización entre los precursores o de los productos finales.

Figura 40. Espectro infrarrojo del sólido obtenido de la reacción empleando como precursor la *N*-(4-clorofeniletil)cinnamamida **14i**, asignando las bandas especulativamente al producto esperado.

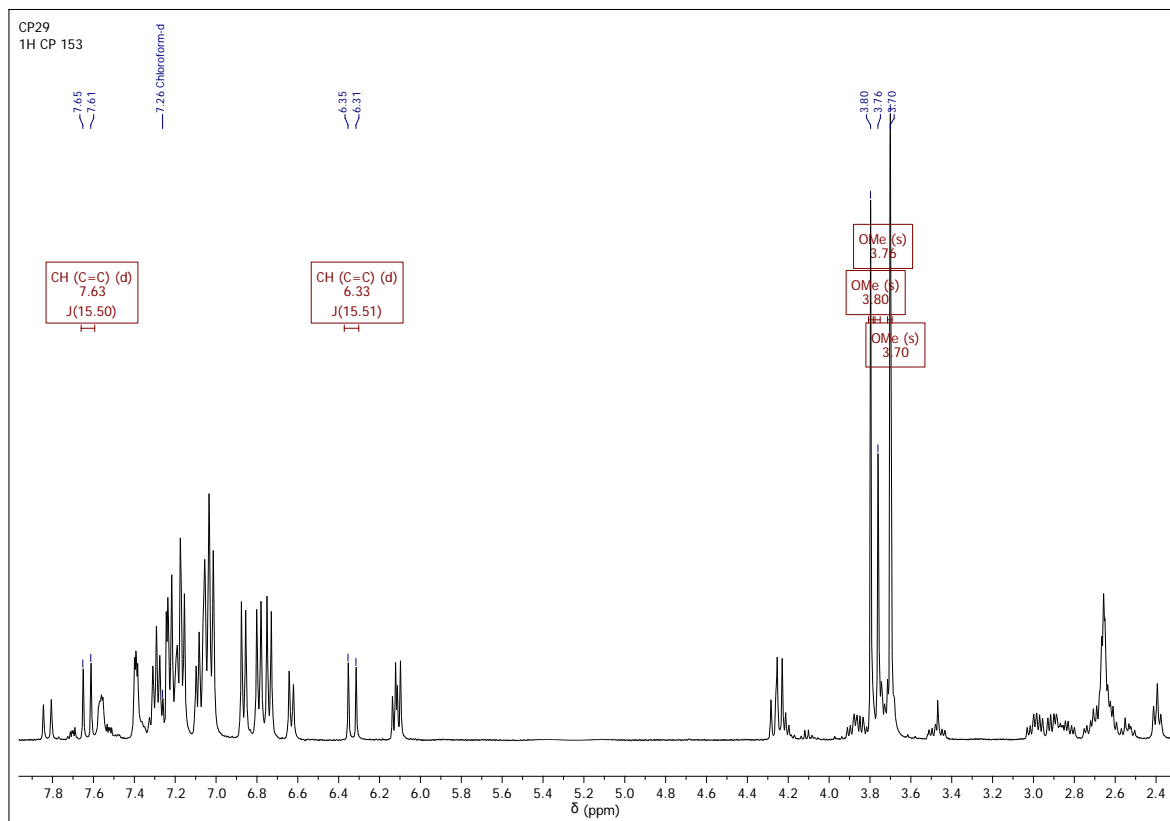


Finalmente, con la intención de poder identificar o caracterizar que tipo o grupos de señales se encontraban presentes en la mezcla de sólidos obtenidos, se realizaron experimentos de espectroscopia de resonancia magnética nuclear (^1H RMN, ^{13}C RMN y DEPT-135) con el fin de contribuir a la elucidación tentativa de la estructura de los compuestos formados.

En el espectro de ^1H RMN del sólido obtenido a partir de la reacción efectuada con la *N*-(4-metoxifeniletil)cinnamamida **14i** (Figura 41) se pueden apreciar las señales de diversos grupos de protones presentes. Claramente se puede observar que se trata de una mezcla de compuestos ya que existen más señales de las esperadas, por lo que ninguna de estas pudo

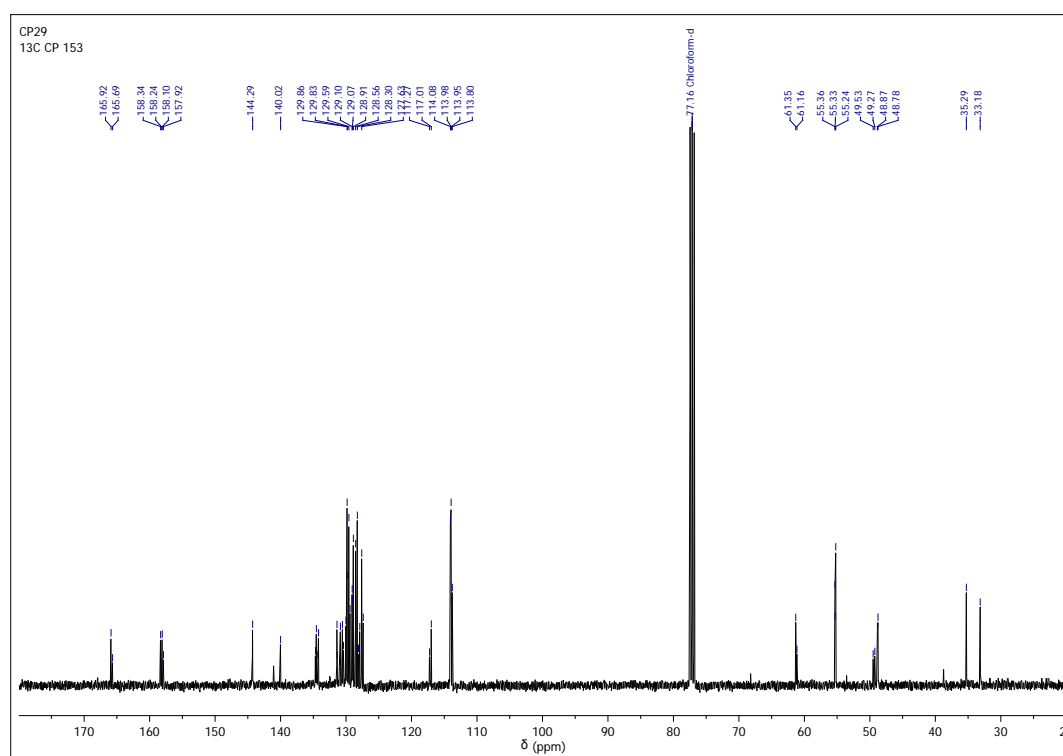
tomarse como referencia para normalizar e integrar las demás señales. En comparación con el espectro ^1H RMN de la cinnamamida **14i**, se observa la desaparición de la señal asignada al grupo NH en el espectro de la Figura 33, lo que es consistente con los resultados obtenidos por espectroscopia infrarroja y sugiere que estos compuestos difieren del sustrato de partida. Adicionalmente, se logra reconocer las señales características de los protones del doble enlace C=C: el primero de estos protones olefínicos se ubica a 6.33 ppm desdoblado como un doblete ($J = 15.5$ Hz), mientras que la señal encontrada a campo más bajo, 7.63 ppm, corresponde al segundo protón olefínico que se desdobla como un doblete y debido a su alta constante de acoplamiento ($J = 15.5$ Hz) se puede determinar que los dos protones olefínicos continúan interactuando en forma *trans*- después de la reacción, y que este fragmento no es eliminado durante este proceso. Finalmente, a 3.75 ppm se esperaba una sola señal que integrara para tres protones como consecuencia del grupo metoxilo, sin embargo en esta región se identificaron tres señales cuya proporción coincide con los resultados obtenidos por CG-EM y que indican que muy probablemente se genera más de un compuesto durante la reacción, cuya similitud estructural puede ser muy alta.

Figura 41. Espectro de ^1H RMN obtenido de la reacción Bischler-Napieralski empleando como precursor la *N*-(4-clorofeniletil)cinnamamida **14i**.



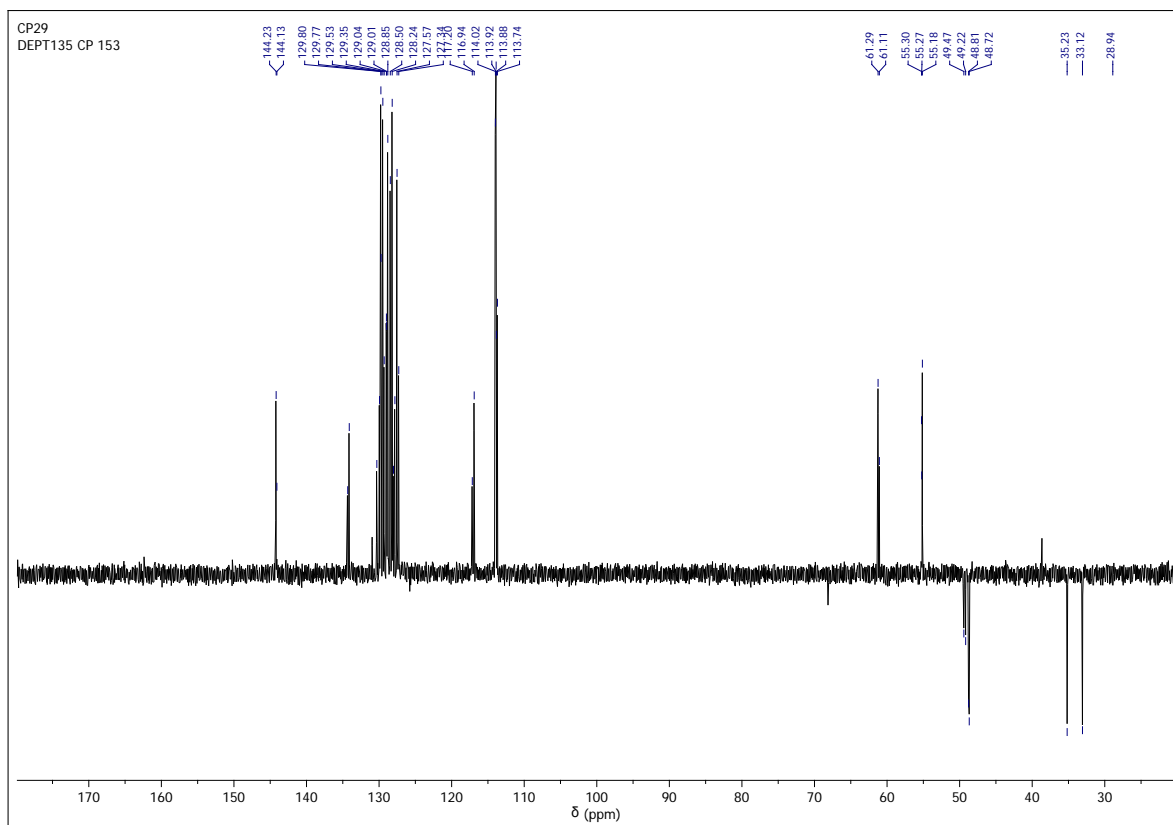
El análisis del espectro de ^{13}C RMN del sólido obtenido a partir de la reacción efectuada con la *N*-(4-metoxifeniletil)cinnamamida **14i** (Figura 42) se observaron varias señales duplicadas y donde no se pudo determinar el número de carbonos presentes. Sin embargo, si es posible relacionar los resultados de este experimento con los datos recolectados del espectro de la Figura 34, donde se puede intuir con base en los desplazamientos químicos de cada una de las señales, que en realidad existe una semejanza estructural entre los compuestos generados y el sustrato de partida. Cabe resaltar que las señales ubicadas a 166.9 y 166.6 ppm son tentativamente asignadas a grupos C=O, lo que indicaría que estas funciones orgánicas no se vieron afectadas durante la reacción, concluyendo que la transformación involucrada en este proceso no corresponde a la reacción Bischler-Napieralski.

Figura 42. Espectro de ^{13}C RMN obtenido de la reacción Bischler-Napieralski empleando como precursor la *N*-(4-clorofeniletil)cinnamamida **14i**.



Para finalizar, el análisis del espectro obtenido a través del experimento DEPT-135 reveló la naturaleza de los carbonos presentes en la mezcla obtenida, permitiendo confirmar que los núcleos a 166.9 y 166.6 ppm efectivamente correspondían a carbonos cuaternarios, C=O, mientras que se pudo identificar a campos altos que carbonos correspondían a grupos CH o CH₃ y CH₂ (Figura 43).

Figura 43. Espectro DEPT-135 obtenido de la reacción Bischler-Napieralski empleando como precursor la *N*-(4-clorofeniletil)cinnamamida **14i**.



Así se da por finalizada esta etapa en la que no se logro establecer las condiciones óptimas de reacción para la formación del producto de interés, siendo los principales factores negativos la baja reactividad de las cinnámamidas empleadas y la formación de mezclas complejas como productos secundarios. Por último, al estudiar el comportamiento de los derivados **14s-14v**, frente a las condiciones de reacción establecidas, se pudo observar la degradación completa de estos precursores en sustancias de naturaleza oscura y aceitosa que no pudieron ser tratadas con facilidad y al intentar purificarlas por cromatografía en columna no se logro aislar una sustancia estable. Es probable que la basicidad del nitrógeno heterocíclico (**14s** y **14t**) o la presencia del grupo NH del indol (**14u** y **14t**) puedan incrementar la reactividad de estos compuestos frente al POCl_3 y bajo estas condiciones se favorecerá preferiblemente la formación de productos colaterales ya que se está afectando la integridad de los sustratos de partida.

8. CONCLUSIONES

Se implementó con éxito una metodología novedosa, basada en el uso de un catalizador heterogéneo, para la síntesis de los respectivos β -nitroestirenos a partir de sustratos muy estables, de gran diversidad estructural y de fácil acceso como lo son los análogos del benzaldehído. Comparando el procedimiento desarrollado con los protocolos convencionales, se establece que esta metodología para la reacción Knoevenagel cumple con todos los requisitos para ser considerada como un protocolo ideal y acorde a los lineamientos de la química sostenible al abolir el uso de disolventes, disminuir los tiempos de reacción e incrementar la selectividad y los rendimientos en los que se obtiene el producto de interés por encima del 95 %, permitiendo obtener estos derivados para su posterior uso con fines farmacológicos y sintéticos.

La formación *in situ* del correspondiente iluro de azometino, a partir de derivados de la isatina y la L-prolina, y su reacción con los β -nitroestirenos preparados para la obtención de las correspondientes espirooxindolo 1'-nitropirrolizidinas a través de una cicloadición dipolar [3+2], permitió alcanzar el segundo objetivo del presente estudio al sintetizar una nueva librería de nuevas de moléculas-híbridas con los fragmentos pirrolizidina, isatina y combrestatina A4. Una vez obtenidos estos productos en buenos rendimientos y con una excelente regio- y estereoselectividad, se determinaron los requerimientos estructurales de los precursores para dirigir la síntesis al producto de interés de acuerdo a la naturaleza de la reacción 1,3-dipolar, deduciendo que solo era necesario introducir el grupo metilo en el núcleo de la isatina, para obtener regioselectivamente el correspondiente derivado espirooxindólico y que la naturaleza electrónica estérica de los sustituyentes presentes en los demás precursores no tenía ninguna influencia en el transcurso de la reacción.

En una segunda etapa se procedió desarrollar un protocolo acorde a los criterios de la química verde para la preparación de estos derivados espirooxindólicos, introduciendo por primera vez el uso de agua como disolvente para este tipo de cicloadiciones entre los iluros de azometino y dipolarofilos como los β -nitroestirenos. Esta metodología, en la que se emplea un co-solvente como el carbonato de propenilo en cantidades mínimas, permitió obtener una librería de 20 nuevos compuestos los cuales fueron plenamente caracterizados por técnicas espectroscópicas (RMN), en tiempos muy cortos de reacción, sin la formación de productos colaterales y en altos rendimientos. Protocolo que puede ser extendido a otras reacciones en química orgánica en las que se involucren un 1,3-dipolo y diversos dipolarofilos.

Desarrollando el protocolo perfeccionado por nuestro laboratorio, se consiguió preparar una biblioteca de nuevas *N*-bencil y *N*-ariletil cinnámamidas a través de la condensación entre diversas bencilaminas y feniletilaminas con ácidos cinnámicos, de origen comercial. Estas reacciones, catalizadas por ácido bórico, permitieron obtener los compuestos de interés en buenos rendimientos y fueron caracterizados por técnicas espectrométricas y espectroscópicas. Una vez se elucidó la estructura de la serie de cinnamamidas y teniendo en cuenta su amplia versatilidad estructural se procedió a evaluar su comportamiento frente a la reacción Bischler-Napieralski.

Se implementaron varias condiciones de reacción para promover la ciclación intramolecular de estas cinnamamidas en la búsqueda de los sistemas 1-estirilisoindolínico y 3,4-dihidro-1-estirilisoquinolínico. Sin embargo, tras evaluar varios protocolos en los que se utilizaron diferentes catalizadores en diferentes cantidades y proporciones, temperaturas, disolventes y tiempos de reacción, no fue posible acceder a estos núcleos heterocíclicos de manera eficiente y reproducible. Si bien el número de carbonos entre el anillo aromático y el nitrógeno amídico ($n = 1,2$) influyó en el transcurso de la reacción al degradar los precursores con $n = 1$ y generar productos colaterales, la ausencia de sustituyentes electrodonadores sobre el anillo aromático proveniente de la respectiva amina ($n = 2$) claramente afectó la reactividad de cinnamamidas con grupos como cloro y flúor. Por otro lado, la presencia de grupos electrodonadores tampoco dirigió la reacción a la síntesis de los productos de interés pero incrementó su reactividad formando una serie de productos colaterales que no pudieron ser caracterizados, pero que no correspondían a la respectiva 3,4-dihidro-1-estirilisoquinolina.

Finalmente, la implementación de un método para la preparación y uso sintético de los β -nitroestirenos en la síntesis del sistema espirooxoindolico a través de una cicloadición 1,3-dipolar en condiciones de química verde, y la síntesis de una librería de cinnamamidas, que si bien no pudieron ser utilizadas como precursores de sistemas moleculares más complejos, abre la puerta para el estudio más profundo de esta reacción con una serie de compuestos nunca antes empleados para esta transformación. Además, se prepararon y se entregaron numerosas muestras para la realización de los bioensayos planeados. De esta manera el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular profundiza en el estudio y en el desarrollo de nuevas estrategias de síntesis de diversos sistemas heterocíclicos.

9. BLIOGRAFÍA

1. Macielag, M. J. Chemical properties of antibacterials and their uniqueness. En: *Antibiotic Discovery and Development*, Dougherty, T. J.; Pucci, M. J. 2012, Springer, New York, 801-802.
2. Hennessy, E. J.; Buchwald, S. L. Synthesis of Substituted Oxindoles from α -Chloroacetanilides via Palladium-Catalyzed C–H Functionalization. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12084-12085.
3. Premanathan, M.; Radhakrishnan, S.; Kulangiappar, K.; Singaravelu, G.; Thirumalaiarasu, V.; Sivakumar, T.; Kathiresan, K. Antioxidant & anticancer activities of isatin (1H-indole-2,3-dione), isolated from the flowers of *Couroupita guianensis* Aubl. *Indian J. Med. Res.* **2012**, *136*, 822-826.
4. Dou, X.; Lu, Y. Enantioselective conjugate addition of 3-fluoro-oxindoles to vinyl sulfone: an organocatalytic access to chiral 3-fluoro-3-substituted oxindoles. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 5217-5221.
5. Marti, C.; Carreira, E. M. Construction of Spiro[pyrrolidine-3,3'-oxindoles] – Recent Applications to the Synthesis of Oxindole Alkaloids. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2209-2212.
6. Sato, S.; Shibuya, M.; Kanoh, N.; Iwabuchi, Y. Highly enantioselective intramolecular aza spiroannulation onto indoles using chiral rhodium catalysis: asymmetric entry to the spiro- β -lactam core of chartellines. *Chem. Commun.* **2009**, 6264-6266.
7. Lizos, D. E.; Murphy, J. A. Concise synthesis of (\pm)-horsfiline and (\pm)-coerulescine by tandem cyclisation of iodoaryl alkenyl azides. *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, *1*, 117-122.
8. Cheng, M. N.; Wang, H.; Gong, L. Z. Asymmetric organocatalytic 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylide to methyl 2-(2-nitrophenyl)acrylate for the synthesis of diastereoisomers of spirotryprostatin A. *Org Lett.* **2011**, *13*, 2418-2421.
9. Periyaraja, S.; Shanmugam, P.; Mandal, A. B.; Kumar, T. S.; Ramamurthy, P. Unusual reactivity of 1-aminoanthraquinone in copper catalyzed multicomponent reaction with isatins and aryl alkynes: synthesis and photophysical properties of regioisomeric fluorescent 3-spiroheterocyclic 2-oxindoles. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2891-2899.
10. Sathishkumar, T.; Baskar, R.; Rajeshkumar, M. *In vitro* antibacterial and antifungal activities of *Tabernaemontana heyneana* Wall. Leaves. *J. Appl. Pharm. Sci.* **2012**, *2*, 107-111.
11. Ding, K.; Lu, Y.; Nikolovska-Coleska, Z.; Qiu, S.; Ding, Y.; Gao, W.; Stuckey, J.; Krajewski, K.; Roller, P. P.; Tomita, Y.; Parrish, D. A.; Deschamps, J. R.; Wang, S. Structure-based design of potent non-peptide MDM2 inhibitors. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, *127*, 10130-10131.
12. Antonchick, A. P.; Gerding-Reimers, C.; Catarinella, M.; Schürmann, M.; Preut, H.; Ziegler, S.; Rauh, D.; Waldmann, H. Highly enantioselective synthesis and cellular evaluation of spirooxindoles inspired by natural products. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 735-740.
13. Coote, S. C.; Quenum, S.; Procter, D. J. Exploiting Sm(II) and Sm(III) in SmI₂-initiated reaction cascades: application in a tag removal-cyclisation approach to spirooxindolescaffolds. *Org. Biomol. Chem.* 2011, *9*, 5104-5108.
14. Rottmann, M.; McNamara, C.; Yeung, B. K.; Lee, M. C.; Zou, B.; Russell, B.; Seitz, P.; Plouffe, D. M.; Dharia, N. V.; Tan, J.; Cohen, S. B.; Spencer, K. R.; González-Páez, G. E.; Lakshminarayana, S. B.; Goh, A.; Suwanarusk, R.; Jegla, T.; Schmitt, E. K.; Beck, H. P.; Brun, R.; Nosten, F.; Renia, L.; Dartois, V.; Keller, T. H.; Fidock, D. A.; Winzeler, E. A.; Diagana, T. T. Spiroindolones, a potent compound class for the treatment of malaria. *Science* 2010, *329*, 1175-1180.

15. Prasanna, P.; Balamurugan, K.; Perumal, S.; Yogeewari, S.; Sriram, S. A regio- and stereoselective 1,3-dipolar cycloaddition for the synthesis of novel spiro-pyrrolothiazolyloxindoles and their antitubercular evaluation. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5653-5661.
16. Trost, B. M.; Jiang, C. Catalytic enantioselective construction of al-carbon quaternary stereocenters. *Synthesis* **2006**, 369-396.
17. Ball-Jones, N. R.; Badillo, J. J.; Franz, A. K. Strategies for the enantioselective synthesis of spirooxindoles. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5165-5181.
18. Jaegli, S.; Vors, J-P.; Neuville, L.; Zhu, J. Palladium-catalyzed domino Heck/cyanation: synthesis of 3-cyanomethyloxindoles and their conversion to spirooxindoles. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8911-8921.
19. Wei, W-T.; Chen, C-X.; Lu, R-J.; Wang, J-J.; Zhang, X-J.; Yan, M. Enantioselective synthesis of 3,3-dihydropyrryl-spirooxindoles via anorganocatalytic three-component reaction. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5245-5252.
20. Liu, X-L.; Han, W-Y.; Zhang, X-M., Yuan, W-C. Highly efficient and stereocontrolled construction of 3,3'-pyrrolidonyl spirooxindoles via organocatalytic domino Michael/cyclization reaction. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1246-1249.
21. Wang, L-L.; Bai, J-F.; Peng, L.; Qi, L-W.; Jia, L-N.; Guo, Y-L.; Luo, X-Y.; Xu, X-Y.; Wang, L-X. Organocatalytic stereocontrolled synthesis of 3,30-pyrrolidinyl spirooxindoles by [3+2] annulation of isocyanoesters with methyleneindolinones. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5175-5177.
22. Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry "Part A: Structure and mechanisms"*. 2007, Springer. Charlottesville, pp. 874-882.
23. Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863-909.
24. (a) Kouznetsov, V. V. Recent synthetic developments in a powerful imino Diels-Alder reaction (Povarov reaction): application to the synthesis of N-polyheterocycles and related alkaloids. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2721-2750. (b) Merchan Arenas, D. R.; Rojas Ruiz, F. A., Kouznetsov, V. V. Highly diastereoselective synthesis of new heterolignan-like 6,7-methylenedioxy-tetrahydroquinolines using the clove bud essential oil as raw material. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1388-1391. (c) Astudillo, S. L.; Vallejos, C. G.; Kouznetsov, V. V.; Gutierrez, C. M.; Meléndez Gómez, C. M.; Vargas Méndez, L. Y.; Bermúdez Jaimes J. H. Synthesis of new diversely-linked biquinoline derivatives through multi component imino Diels-Alder cycloaddition and intramolecular Friedel-Crafts cyclization. *Synthesis* **2010**, 593-600.
25. (a) Pearson, W. H.; Aponick, A. Formal Synthesis of *Aspidosperma* Alkaloids via the Intramolecular [3 + 2] Cycloaddition of 2-Azapentdienyllithiums. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1661-1664. (b) Pearson, W. H.; Dietz, A.; Stoy, P. Azomethine Ylides from Tin-Substituted Cyclic Carbinol Amides: A New Route to Highly Substituted Pyrrolizidines. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1005-1008.
26. Padwa, A. 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry. **1984**, Wiley, New York, Vol. 1, pp. 6-26.
27. Huisgen, R.; Scheer, W.; Huber, H. Stereospecific Conversion of *cis-trans* Isomeric Aziridines to Open-Chain Azomethine Ylides. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1753-1755.
28. Hu, Y.; Houk, K. N. Quantitative Predictions of Substituent and Solvent Effects on the Regioselectivities of Nitrile Oxide Cycloadditions to Electron-Deficient Alkynes. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8239-8243.

29. Pandey, G.; Banerjee, P.; Gadre, S. R. Construction of Enantiopure Pyrrolidine Ring System via Asymmetric [3+2]-Cycloaddition of Azomethine Ylides. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4484-4517.
30. Roeder, E. Medicinal plants in China containing pyrrolizidine alkaloids. *Pharmazie* **2000**, *55*, 711-726.
31. Smith, L. W.; Culvenor, C. C. Plant sources of hepatotoxic pyrrolizidine alkaloids. *J. Nat. Prod.* **1981**, *44*, 129-152.
32. Bottomley, W.; Gheissman, T. A. Pyrrolizidine alkaloids. The biosynthesis of retronecine. *Phytochemistry* **1964**, *3*, 357-360.
33. Donohoe, T. J.; Thomas, R. E.; Cheeseman, M. D.; Rigby, C. L.; Bhalay, G.; Linney, I. D. Flexible Strategy for the Synthesis of Pyrrolizidine Alkaloids. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3615-3618.
34. Breman, A. C.; Dijkink, J.; van Maarseveen, J. H.; Kinderman, S. S.; Hiemstra, H. Expedient Pyrrolizidine Synthesis by Propargylsilane Addition to N-Acyliminium Ions followed by Gold-Catalyzed α -Allenyl Amide Cyclization. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6327-6330.
35. Schoental, R. Toxicology and Carcinogenic Action of Pyrrolizidine Alkaloids. *Cancer Res.* **1968**, *28*, 2237-2246.
36. Wiedenfeld, H. Plants containing pyrrolizidine alkaloids: toxicity and problems. *Food Add. Contam.* **2011**, *28*, 282-292.
37. Zalkow, L. H.; Glinski, J. A.; Gelbaum, L. T.; Moore, D.; Melder, D.; Powis, G. Semisynthetic pyrrolizidine alkaloid N-oxide antitumor agents. Esters of heliotridine. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1520-1526.
38. Dodson, C. G.; Stermitz, F. R. Pyrrolizidine Alkaloids from Borage (*Borago officinalis*) Seeds and Flowers. *J. Nat. Prod.* **1986**, *49*, 727-728.
39. Pettit, G. R.; Singh, S. B.; Niven, M. L.; Hamel, E.; Schmidt, J. M. Isolation, structure, and synthesis of combretastatins A-1 and B-1, potent new inhibitors of microtubule assembly, derived from *Combretum cafferum*. *J. Nat. Prod.* **1987**, *50*, 119-131.
40. Pettit, G. R.; Singh, S. B.; Boyd, M. R.; Hamel, E.; Pettit, R. K.; Schmidt, J. M.; Hogan, F. Antineoplastic Agents. 291. Isolation and Synthesis of Combretastatins A-4, A-5, and A-6. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 1666-1672.
41. Gaukroger, K.; Hadfield, J. A.; Hepworth, L. A.; Lawrence, N. J.; McGrown, A. T. Novel Synthesis of Cis and Trans Isomers of Combretastatin A-4. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8135-8138.
42. Mollinedo, F.; Gajate, C. Microtubules, microtubule-interfering agents and apoptosis. *Apoptosis* **2003**, *8*, 413-450.
43. McKiernan, J. M.; Masson, P.; Murphy, A. M.; Goetzl, M.; Olsson, C. A.; Petrylak, D. P. Phase I trial of intravesical octaxel in the management of superficial bladder cancer refractory to standard intravesical therapy. *J. Clin. Oncol.* **2006**, *24*, 3075-3080.
44. Griggs, J.; Metcalfe, J. C. Hesketh, R. Targeting tumour vasculature: the development of combretastatin A4. *Lancet. Oncol.* **2001**, *2*, 82-87.
45. Aprile, S.; Del Grosso, E.; Tron, G. C.; Grosa, G. In Vitro Metabolism Study of Combretastatin A-4 in Rat and Human Liver Microsomes. *Drug Met. Disp.* **2007**, *35*, 2252-2261.
46. Simoni, D.; Romagnoli, R.; Baruchello, R.; Rondanin, R.; Grisolia, G.; Eleopra, M.; Rizzi, M.; Tolomeo, M.; Giannini, G.; Alloatti, D.; Castorina, M.; Marcellini, M. Novel A-Ring and B-Ring Modified Combretastatin A-4 (CA-4) Analogues Endowed with Interesting Cytotoxic Activity. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6211-6215.

47. (a) Nam, N. H. Combretastatin A-4 analogues as antimetabolic antitumor agents. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 1697-1722. (b) Pinney, K. G.; Mejia, M. P.; Villalobos, V. M.; Rosenquist, B. E.; Pettit, G. R.; Verdier-Pinard, P.; Hamel, E. Synthesis and biological evaluation of aryl azide derivatives of combretastatin A-4 as molecular probes for tubulin. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 2417-2425. (c) Ohsumi, K.; Nakagawa, R.; Fukuda, Y.; Hatanaka, T.; Morinaga, Y.; Nihei, Y.; Ohishi, K.; Suga, Y.; Akiyama, Y.; Tsuji, T. Novel combretastatin analogues effective against murine solid tumors: design and structure-activity relationships. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3022-3032.
48. Maya, A. B. S.; Pérez-Melero, C.; Mateo, C.; Alonso, D.; Fernández, J. L.; Gajate, C.; Mollinedo, F.; Peláez, R.; Caballero, E.; Medarde, M. Further Naphthyl combretastatins. An Investigation on the Role of the Naphthalene Moiety. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 556-568.
49. Cushman, M.; Nagarathnam, D.; Gopal, D.; Chakraborti, A. K.; Lin, C. M.; Hamel, E. Synthesis and evaluation of stilbene and dihydrostilbene derivatives as potential anticancer agents that inhibit tubulin polymerization. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2579-2588.
50. Awuah, E.; Capretta, A. Strategies and Synthetic Methods Directed Toward the Preparation of Libraries of Substituted Isoquinolines. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5627-5634.
51. Brown, E. V. The Pomeranz-Fritsch reaction, isoquinoline vs oxazoles. *J. Org. Chem.* 1977, *42*, 3208-3209.
52. He, H.; Shen, B.; Carter, G. T. Structural elucidation of lemomycin, a potent antibiotic from *Streptomyces candidus*. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2067-2071.
53. Ashley, E. R.; Cruz, E. G.; Stoltz, B. M. The Total Synthesis of (-)-Lemomycin. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15000-15001.
54. Ruangrunsi, N.; Wongpanich, V.; Tantivatana, P.; Cowe, H. J.; Cox, P. J.; Funayama, S.; Cordell, G. F. Traditional Medicinal Plants of Thailand, V. Ancistrocladine, a New Naphthalene-Isoquinoline Alkaloid from *Ancistrocladus tectorius*. *J. Nat. Prod.* 1985, *48*, 529-535.
55. Bungard, C. J.; Morris, J. C. Total Synthesis of the 7,3'-Linked Naphthylisoquinoline Alkaloid Ancistrocladidine. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7345-7363.
56. Li, J. J. *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*, **2005**, John Wiley & Sons, New Jersey, pp. 376-385.
57. Fodor, G.; Nagubandi, S. Correlation of the von Braun, Ritter, Bischler-Napieralski, Beckmann and Schmidt reactions via nitrilium salt intermediates. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1279-1300.
58. Li, J. J. *Name Reactions: A Collection of Detailed Mechanisms and Synthetic Applications*. 2009, Springer, Berlin, pp. 48-49.
59. Aguirre, J. M.; Alesso, E. N.; Ibanez, A. F.; Tombari, D. G.; Iglesias, G. Y. M. Reaction of 1,2-diarylethylamides with ethyl polyphosphate (Epp): Correlation of the von Braun, Ritter and Bischler-Napieralski reactions. *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 25-27.
60. Liu, J. K.; Couldwell, W. T. Intra-arterial papaverine infusions for the treatment of cerebral vasospasm induced by aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit. Care* **2005**, *2*, 124-132.
61. Shimizu, T.; Ohta, Y.; Ozawa, H.; Matsushima, H.; Takeda, K. Papaverine combined with prostaglandin E2 synergistically induces neuron-like morphological changes and decrease of malignancy in human prostatic cancer LNCaP cells. *Anticancer Res.* **2000**, *20*, 761-767.
62. Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Munro, M. H. G.; Northcote, P. T.; Prinsep, M. R. Marine Natural Products. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 165-237.

63. Takahashi, Y.; Ishiyama, H.; Kubota, T.; Kobayashi, J. Eudistomidin G, a new β -carboline alkaloid from the Okinawan marine tunicate *Eudistoma glaucus* and structure revision of eudistomidin B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4100-4103.
64. Ferlay, J.; Shin, H-R.; Bray, F.; Forman, D.; Mathers, C.; Parkin D. M. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int. J. Cancer* **2010**, *127*, 2893-2917.
65. Jemal, A.; Bray, F.; Center, M. M.; Ferlay, J.; Ward, E.; Forman, D. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J. Clin.* **2011**, *61*, 69-90.
66. Pineros, M.; Ferlay, J.; Murillo, R. Cancer incidence estimates at the national and district levels in Colombia. *Sal. Pú. Mex.* **2006**, *48*, 455-465.
67. Jackson, J. R.; Patrick, D. R.; Dar, M. M.; Huang, P. S. Targeted anti-mitotic therapies: can we improve on tubulin agents?. *Nat. Rev. Can.* **2007**, *7*, 107-117.
68. Ducki, S.; Mackenzie, G.; Greedy, B.; Armitage, S.; dit Chabert, J. F.; Bennett, E.; Nettles, J.; Snyder, J. P.; Lawrence, N. J. Combretastatin-like chalcones as inhibitors of microtubule polymerization. Part 2: Structure-based discovery of alpha-aryl chalcones. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 7711-7722.
69. Rustin, G. J.; Shreeves, G.; Nathan, P. D.; Gaya, A.; Ganesan, T. S.; Wang, D.; Boxall, J.; Poupard, L.; Chaplin, D. J.; Stratford, M. R.; Balkissoon, J.; Zweifel, M. A. Phase Ib trial of CA-4P (combretastatin A-4 phosphate), carboplatin, and paclitaxel in patients with advanced cancer. *Br. J. Cancer* **2010**, *102*, 1355-1360.
70. Cooney, M. M.; Radivoyevitch, T.; Dowlati, A.; Overmoyer, B.; Levitan, N.; Robertson, K.; Levine, S. L.; DeCaro, K.; Buchter, C.; Taylor, A.; Stambler, B. S.; Remick, S. C. Cardiovascular Safety Profile of Combretastatin A4 Phosphate in a Single-Dose Phase I Study in Patients with Advanced Cancer. *Clin. Cancer Res.* **2004**, *10*, 96-100.
71. Srinivasan, B.; Johson, T. E.; Lad, R.; Xing, C. Structure Activity Relationship Studies of Chalcone Leading to 3-Hydroxy-4',3,4,5-tetramethoxychalcone and Its Analogues as Potent Nuclear Factor B Inhibitors and Their Anticancer Activities. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 7228-7235.
72. Gaukroger, K.; Hadfield, J. A.; Lawrence, N. J.; Nolan, S.; McGown, A. T. Structural requirements for the interaction of combretastatins with tubulin: how important is the trimethoxy unit?. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3033-3037.
73. Chappie, T. A.; Humphrey, J. M.; Allen, M. P.; Estep, K. G.; Fox, C. B.; Lebel, L. A.; Liras, S.; Marr, E. S.; Menniti, F. S.; Pandit, J.; Schmidt, C. J.; Tu, M.; Williams, R. D.; Yang, F. V. Discovery of a Series of 6,7-Dimethoxy-4-pyrrolidylquinazoline PDE10A Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 182-185.
74. Chen, C.; Zhu, Y-F.; Liu, X-Z.; Lu, Z-X.; Xie, Q.; Ling, N. Discovery of a Series of Nonpeptide Small Molecules That Inhibit the Binding of Insulin-like Growth Factor (IGF) to IGF-Binding Proteins. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4001-4010.
75. Tang, Y.; Luan, J.; Zhang, X. Accelerating tissue expansion by application of topical papaverine cream. *Plast. Reconstr. Surg.* **2004**, *114*, 1166-1169.
76. Prakash Das, J.; Sinha, P.; Roy, S. A Nitro-Hunsdiecker Reaction: From Unsaturated Carboxylic Acids to Nitrostyrenes and Nitroarenes. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3055-3058.
77. Sridhar Rao, A.; Srinivas, P. V.; Suresh Babu, K.; Madhusudana Rao, J. An efficient synthesis of conjugated nitro-olefins using ceric ammonium nitrate. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8141-8143.
78. Fujikawa, N.; Ohta, T.; Ishibashi, F.; Yamaguchi, T. and Iwao, M. Total synthesis of lamellarins D, L, and N. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 594-604.

79. Varma, R. S.; Dahiyal, R. and Kumar, S. Microwave-Assisted Henry Reaction: Solventless Synthesis of Conjugated Nitroalkenes. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5131-5134.
80. Wang, C. and Wang, S. The Rapid Synthesis of β -Nitrostyrenes under Microwave Irradiation Without Solvent. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 3481-3486.
81. (a) Larghi, E. L and Kaufman, T. S. A combined RCM-Bischler–Napieralski strategy towards the synthesis of the carbon skeleton of excentricine and related stephaxocane. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9921-9927. (b) Gallardo-Godoy, A.; Fierro, A.; McLean, T. H.; Castillo, M.; Cassels, B. K.; Reyes-Parada, M. and Nichols, D.; E. Sulfur-Substituted-Alkyl Phenethylamines as Selective and Reversible MAO-A Inhibitors: Biological Activities, CoMFA Analysis, and Active Site Modeling. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2407-2419.
82. Pettit, R. K.; Pettit, G. R.; Hamel, E.; Hogan, F.; Moser, B. R.; Wolf, S.; Pon, S.; Chapuis, J-C.; Schmidt, J. M. *E*-Combretastatin and *E*-resveratrol structural modifications: Antimicrobial and cancer cell growth inhibitory β -*E*-nitrostyrenes. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 6606-6612.
83. Aziz, J.; Brachet, E.; Hamze, A.; Peyrat, J-F.; Bernadat, G.; Morvan, E.; Bignon, J.; Wdzieczak-Bakala, J.; Desravines, D.; Dubois, J.; Tueni, M.; Yassine, A.; Brion, J-D.; Alami, M. Synthesis, biological evaluation, and structure–activity relationships of tri- and tetrasubstituted olefins related to isocombretastatin A-4 as new tubulin inhibitors. *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 430-442.
84. Wu, L.; Sun, J.; Yan, C-G. Facile synthesis of spiro[indoline-3,3'-pyrrolo[1,2-*a*]quinolines] and spiro[indoline-3,1'-pyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines] via 1,3-dipolar cycloaddition reactions of heteroaromatic ammonium salts with 3-phenacylideneoxindoles. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 9452-9463.
85. La nomenclatura: 1, 2 y 3 para el regioisómero **12a** y 1', 2' y 3' para el regioisómero **12a'** se indica para facilitar la explicación de la regio- y estereoselectividad de la reacción 1,3-dipolar, no esta relacionada con la nomenclatura IUPAC de los compuestos.
86. (a) Alimohammadi, K.; Sarrafi, Y.; Tajbakhsh, M.; Yeganegi, S.; Hamzehloueian, M. An experimental and theoretical investigation of the regio- and stereoselectivity of the polar [3+2] cycloaddition of azomethine ylides to nitrostyrenes. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1589-1597. (b) Tabatabaei Rezaei, S. J.; Nabid, M. R.; Yari, A.; Ng, S. W. Ultrasound-promoted synthesis of novel spirooxindolo/spiroacenaphthen dicyano pyrrolidines and pyrrolizidines through regioselective azomethine ylide cycloaddition reaction. *Ultrason. Sonochem.* **2011**, *18*, 49-53.
87. Pandey, G.; Banerjee, P.; Gadre, S. R. Construction of Enantiopure Pyrrolidine Ring System via Asymmetric [3+2]-Cycloaddition of Azomethine Ylides. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4484-4517.
88. Logie, C. G.; Grue, M. R.; Liddell, J. R. Proton NMR spectroscopy of pyrrolizidine alkaloids. *Phytochemistry* **1994**, *37*, 43-109.
89. (a) Sarotti, A. M.; Spanevello, R. A.; Suárez, A. G.; Echeverría, G. A.; Piro, O. E. 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Azomethine Ylides with a Cellulose-Derived Chiral Enone. A Novel Route for Organocatalysts Development. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2556-2559. (b) Wang, G.; Liu, X.; Huang, T.; Kuang, Y.; Lin, L.; Feng, X. Asymmetric Catalytic 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction of Nitrile Imines for the Synthesis of Chiral Spiro-Pyrazoline-Oxindoles. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 76-79.
90. (a) Kouznetsov, V. V.; Merchan Arenas, D. R.; Romero Bohórquez, A. R. PEG-400 as green reaction medium for Lewis acid-promoted cycloaddition reactions with isoeugenol and anethole. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3097-3100. (b) Li, J-H.; Hu, Z-C.; Liang, Y. and Xie, Y-X. PEG-400

- promoted Pd(OAc)₂/DABCO-catalyzed cross-coupling reactions in aqueous media. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 31-38.
91. Propiedades del CP: p.f.: -48 °C; p.eb.: 242 °C; presión de vapor: 0.045 mm Hg a 25 °C; solubilidad en agua: 175.00 mg/L a 25 °C; estable en agua a pH = 4, se descompone a valores de pH mayores a 11 y a temperaturas mayores a 400 °C; estable a la radiación UV; es totalmente biodegradable, no es corrosivo ni nocivo; LC₅₀ = 480 mg/L (peces); EC₅₀ = >5000 mg/kg (invertebrados); EC₅₀ = >929 mg/kg (plantas acuáticas); EC₅₀ = >5000 mg/kg (toxicidad oral); EC₅₀ = >3000 mg/kg (toxicidad dérmica); no es genotóxico.
 92. (a) Selva, A.; Traldi, P.; Zerilli, L. F.; Gallo, G. G. Stepwise retro 1,3-dipolar cycloaddition induced by electron. Impact on 3,5-diphenyl-1,2,4-oxadiazole. *Biol. Mass Spectrom.* **1976**, *11*, 217-218. (b) Selva, A.; Citterio, A.; Pella, E.; Tonani, R. Mass spectrometry of heterocyclic compounds. VI-retro-1,3-dipolar cycloaddition and competitive fragmentation reaction of 2,5-diaryl-1,3,4-dioxazoles. *Biol. Mass Spectrom.* **1976**, *11*, 217-218.
 93. (a) Puerto Galvis, C. E.; Hernández Barajas, J. G.; Kouznetsov, V. V. Yb(OTf)₃-Catalyzed Bromination Reactions of Natural Product-like N-Benzyl Cinnamamides: A Facile Route to Diverse N-Substituted Amides of Pharmacological Interest. *Curr. Org. Chem.* **2013**, *17*, 1545-1554. (b) Hernández Barajas, J. G.; Vargas Méndez, L. Y.; Kouznetsov, V. V.; Stashenko, E. E. Efficient Synthesis of New N-benzyl- or N-(2-Furylmethyl)cinnamamides Promoted by the "Green" Catalyst Boric Acid, and Their Spectral Analysis. *Synthesis* **2008**, 377-382.
 94. Ishihara, K.; Ohara, S.; Yamamoto, H. 3,4,5-Trifluorobenzeneboronic Acid as an Extremely Active Amidation Catalyst. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4196-4197.
 95. Dewan, S. K.; Singh, R.; Kumar, A. One pot synthesis of nitriles from aldehydes and hydroxylamine hydrochloride using sodium sulphate (anhyd) and sodium bicarbonate in dry media under microwave irradiation. *ARKIVOC* **2006**, *2*, 41-44.
 96. Mistryukov, E. A.; Sorokina, O. N.; Mistryukov, A. E. Lewis acid mediated cyclisation of β-phenylethylamides with an unactivated benzene ring: an efficient preparation of dihydroisoquinolines. *Mendeleev Commun.* **1996**, *6*, 239-241.
 97. Awuah, E. and Capretta, A. Strategies and Synthetic Methods Directed Toward the Preparation of Libraries of Substituted Isoquinolines. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5627-5634.
 98. Experimentos efectuados en la Universidad Federal de Rio de Janeiro en el marco de una pasantía de investigación corta bajo la dirección del Prof. Joel Jones Junior.

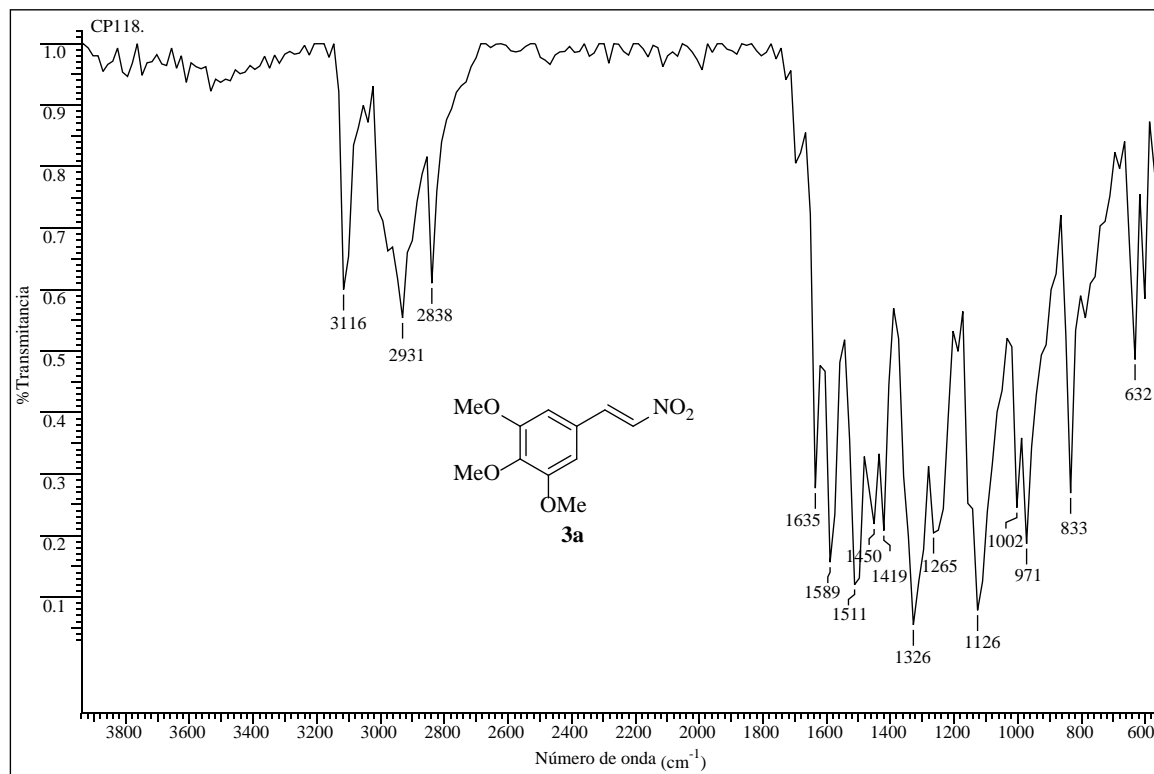
ANEXOS

ANEXOS I-III

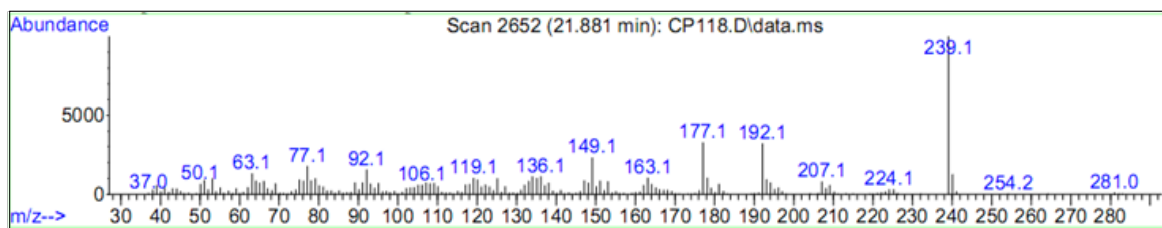
Información espectral relacionada con los β -nitroestirenos preparados 3a-3c

Anexo I. Espectros relacionados con el compuesto **3a**.

Anexo I-A. Espectro infrarrojo del 3,4,5-trimetoxifenil- β -nitroestireno **3a**.

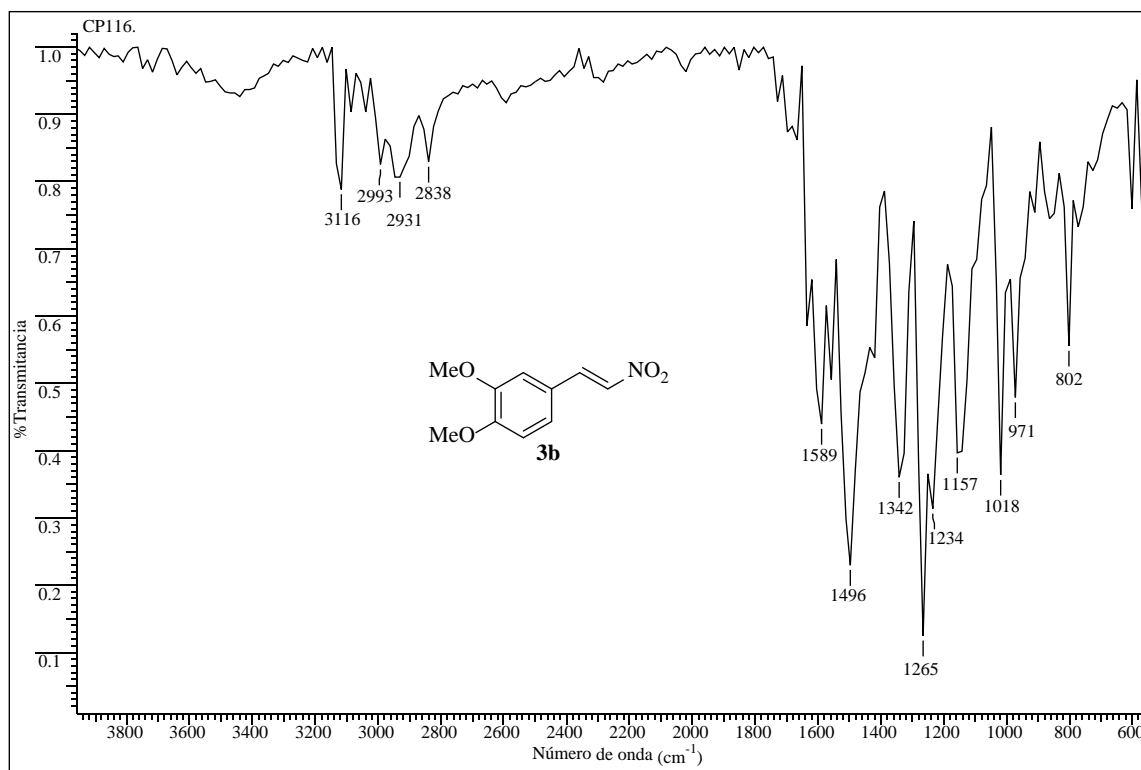


Anexo I-B. Fragmentograma del 3,4,5-trimetoxifenil- β -nitroestireno **3a**.

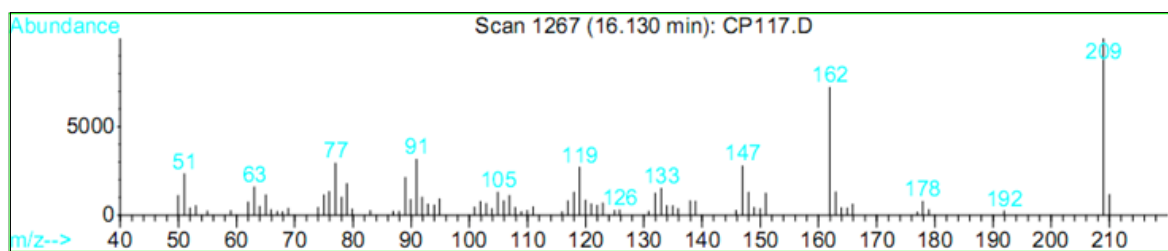


Anexo II. Espectros relacionados con el compuesto **3b**.

Anexo II-A. Espectro infrarrojo 3,4-dimetoxifenil- β -nitroestireno **3b**.

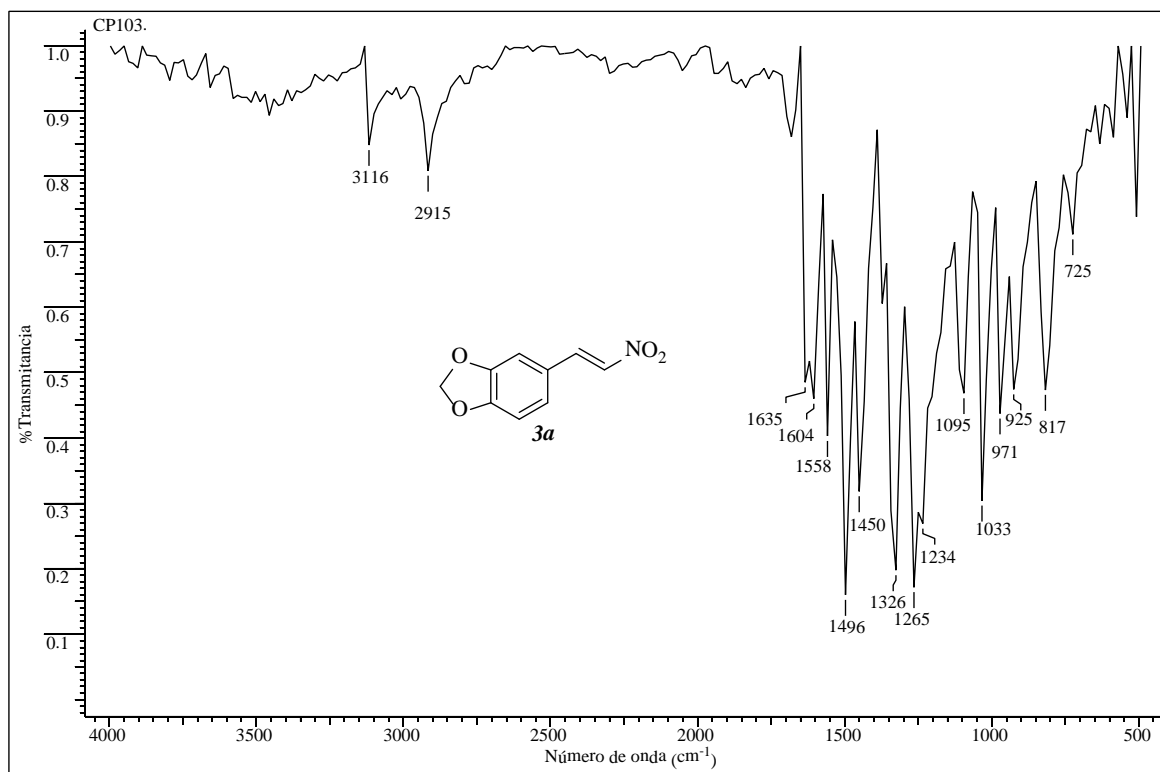


Anexo II-B. Fragmentograma del 3,4-dimetoxifenil- β -nitroestireno **3b**.

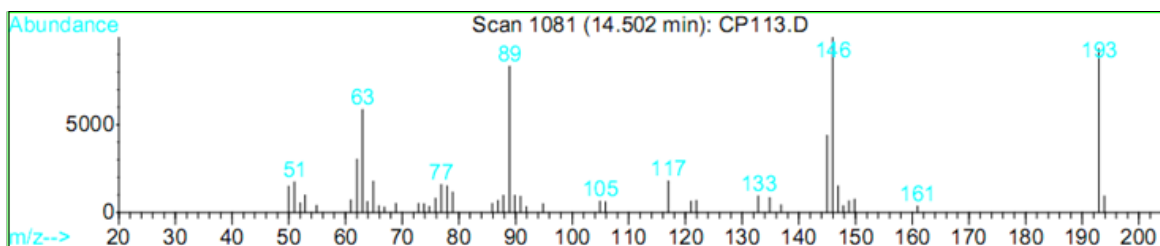


Anexo III. Espectros relacionados con el compuesto 3c.

Anexo III-A. Espectro infrarrojo del 3,4-metilenedioxifenil- β -nitroestireno 3c.



Anexo III-B. Fragmentograma del 3,4-metilenedioxifenil- β -nitroestireno 3c.

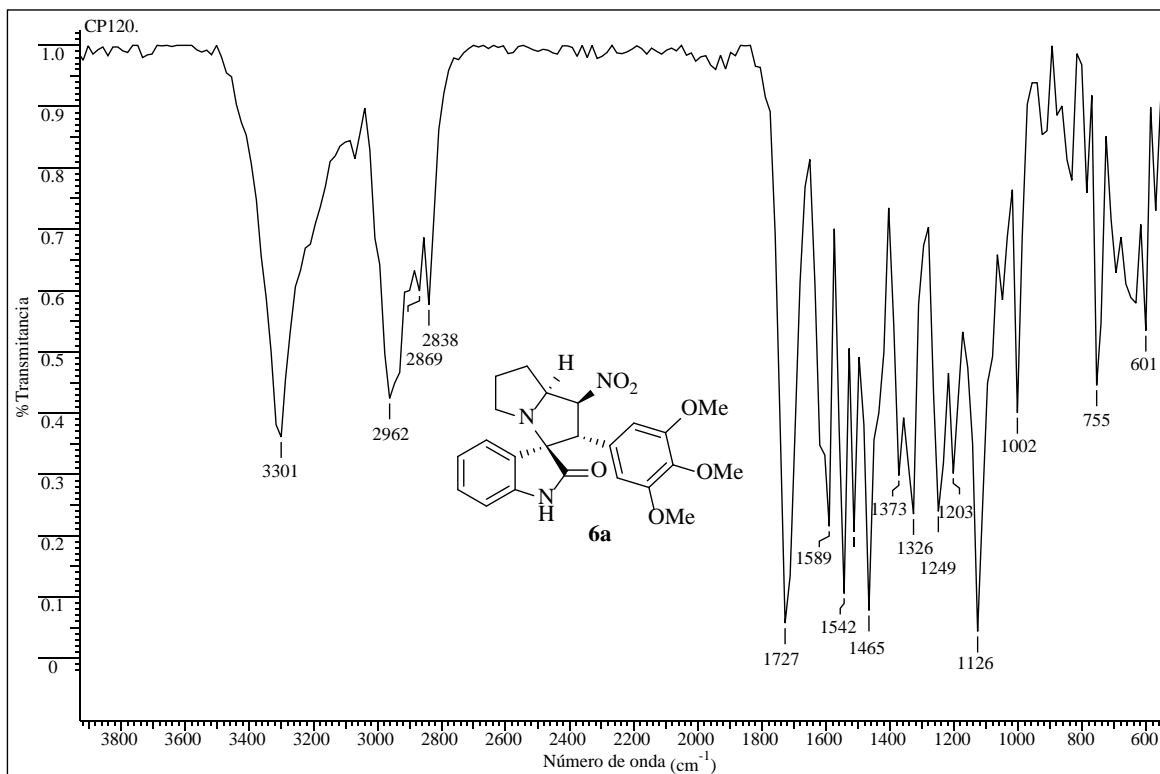


ANEXOS IV- XXIII

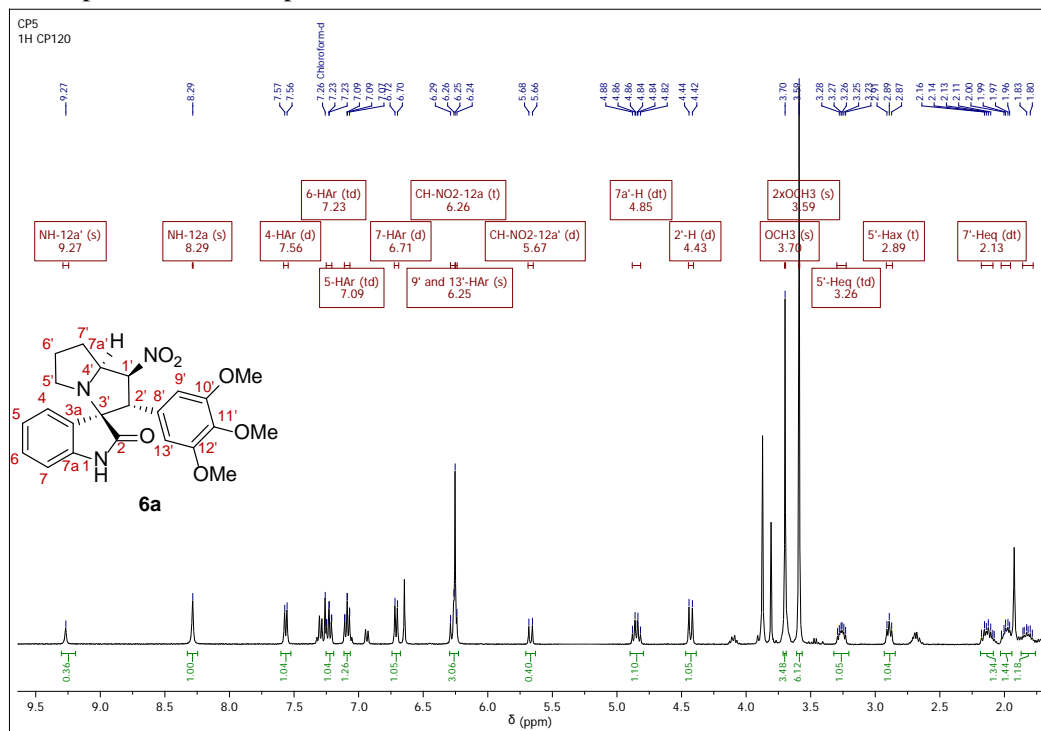
**Información espectral relacionada con las espirooxindolo 1'-nitropirrolizidinas 2'-
fenil preparadas 6a-6t**

Anexo IV. Espectros relacionados con el compuesto **6a**.

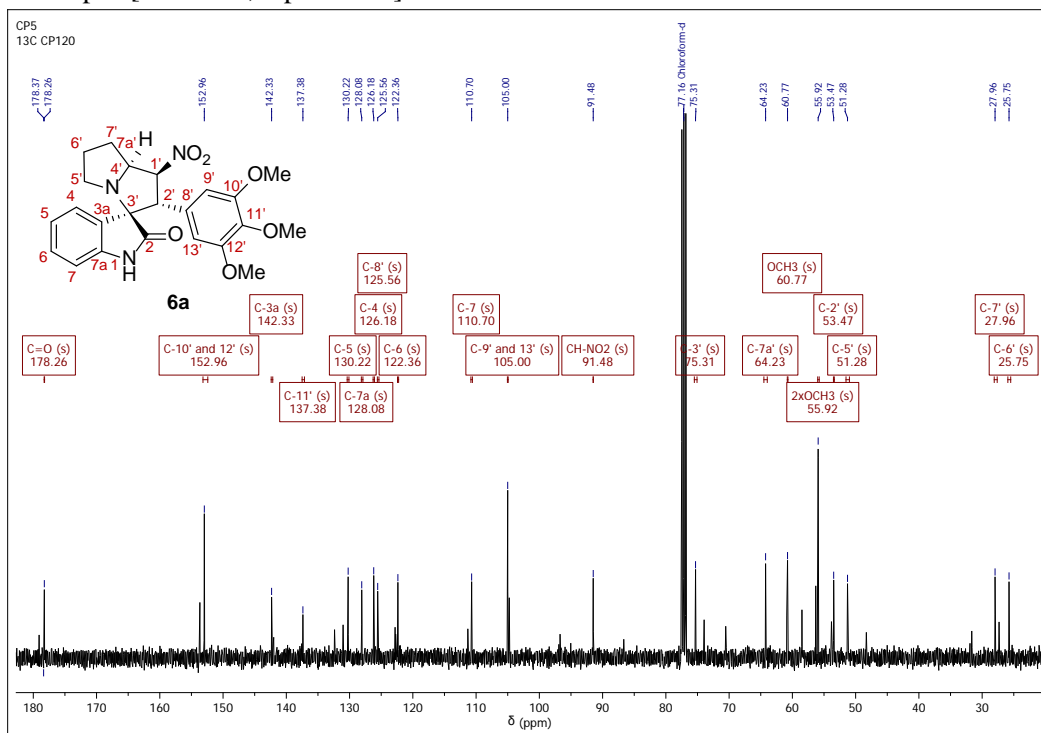
Anexo IV-A. Espectro infrarrojo de la 2'-(3,4,5-Trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6a**.



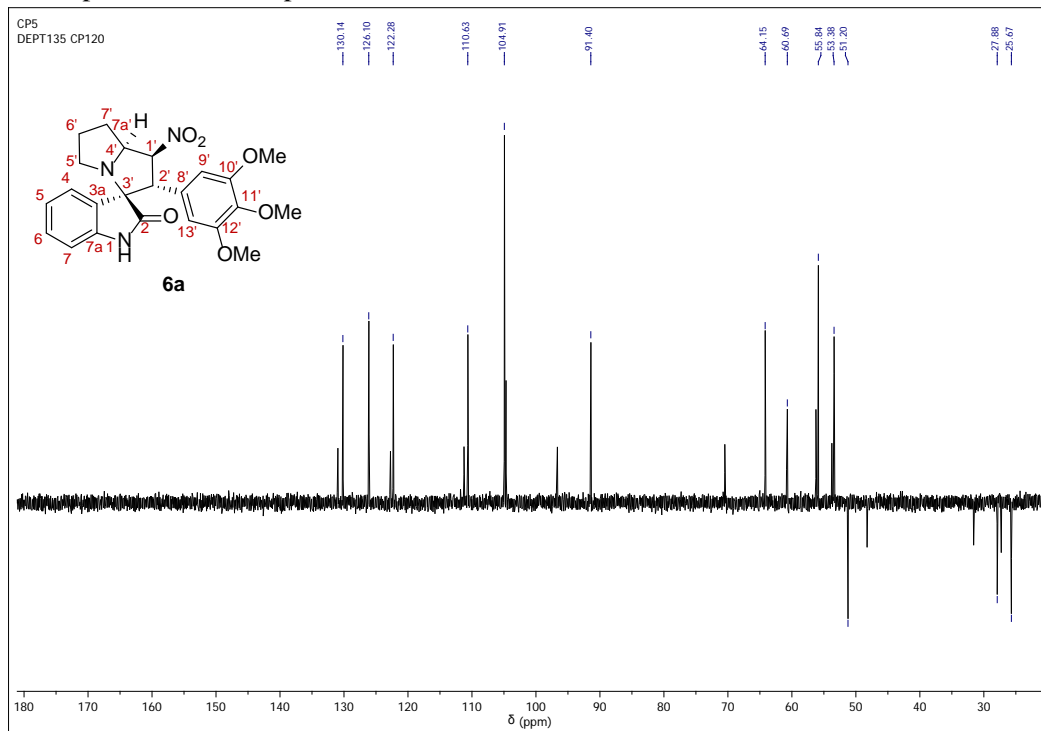
Anexo IV-B. Espectro de ^1H RMN de la 2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6a**.



Anexo IV-C. Espectro de ^{13}C RMN de la 2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6a**.

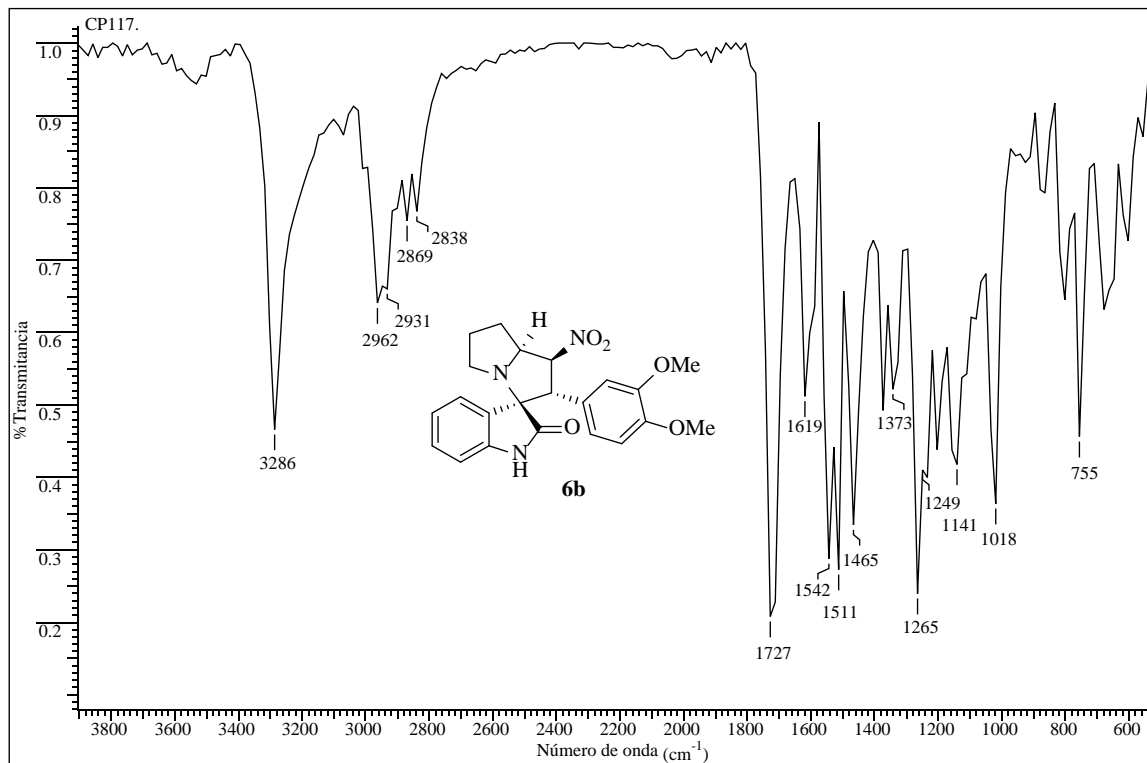


Anexo IV-D. Espectro de DEPT-135 de la 2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6a**.

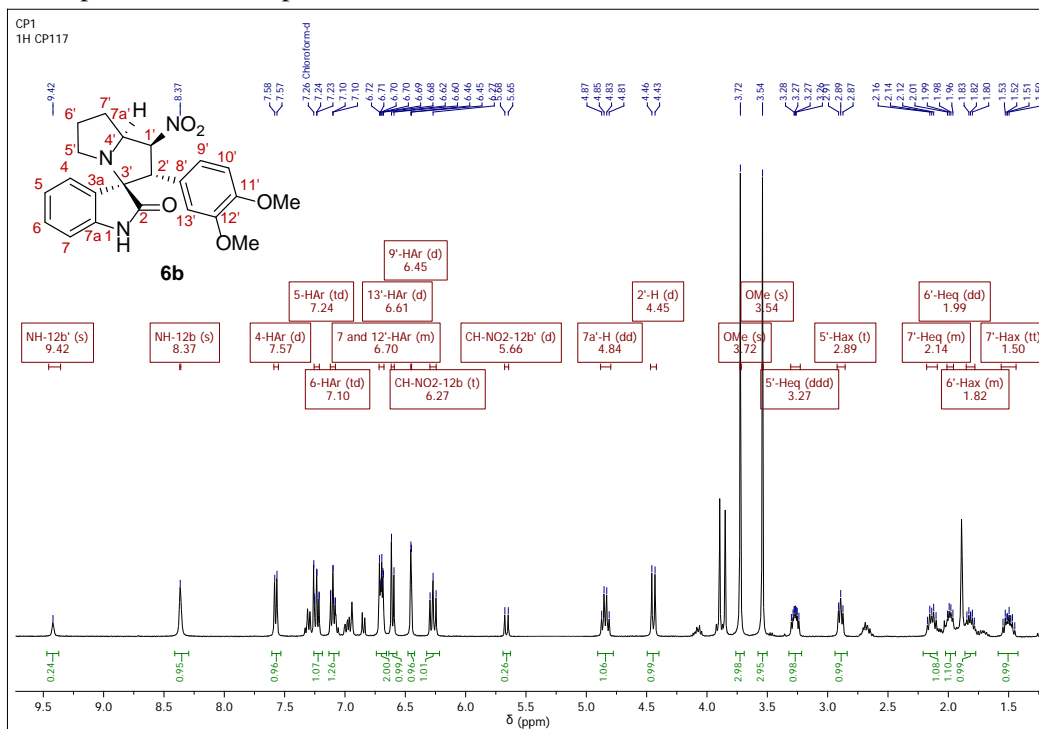


Anexo V. Espectros relacionados con el compuesto **6b**.

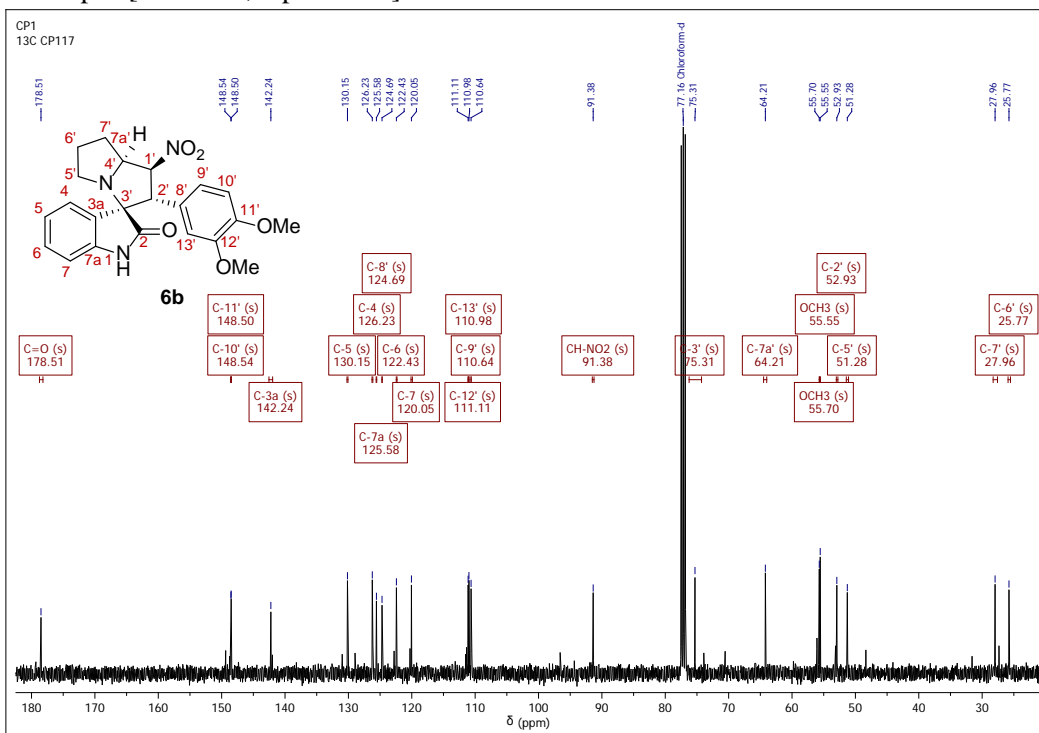
Anexo V-A. Espectro infrarrojo de la 2'-(3,4-Dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizina]-2-ona **6b**.



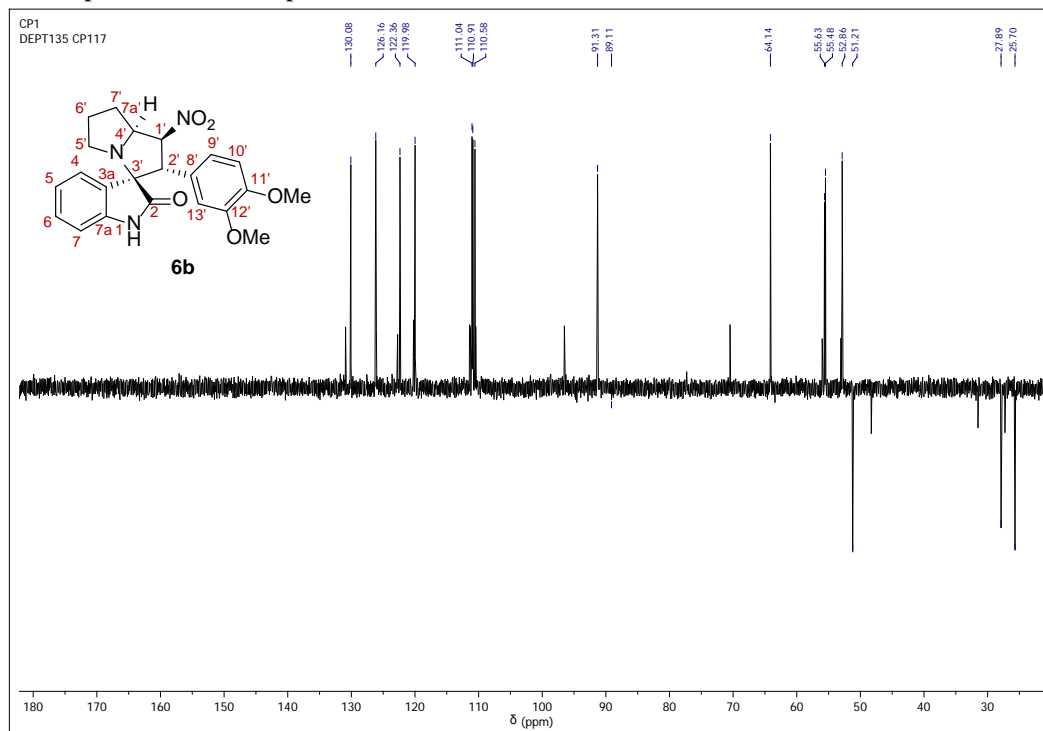
Anexo V-B. Espectro de ^1H RMN de la 2'-(3,4-Dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6b**.



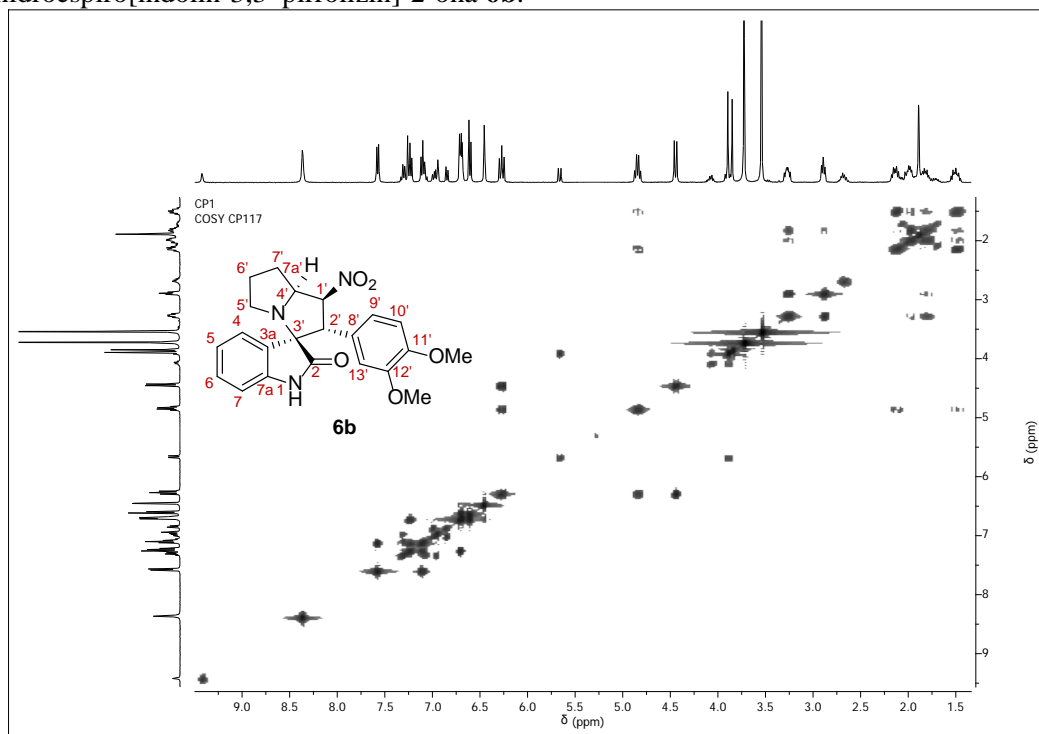
Anexo V-C. Espectro de ^{13}C RMN de la 2'-(3,4-Dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6b**.



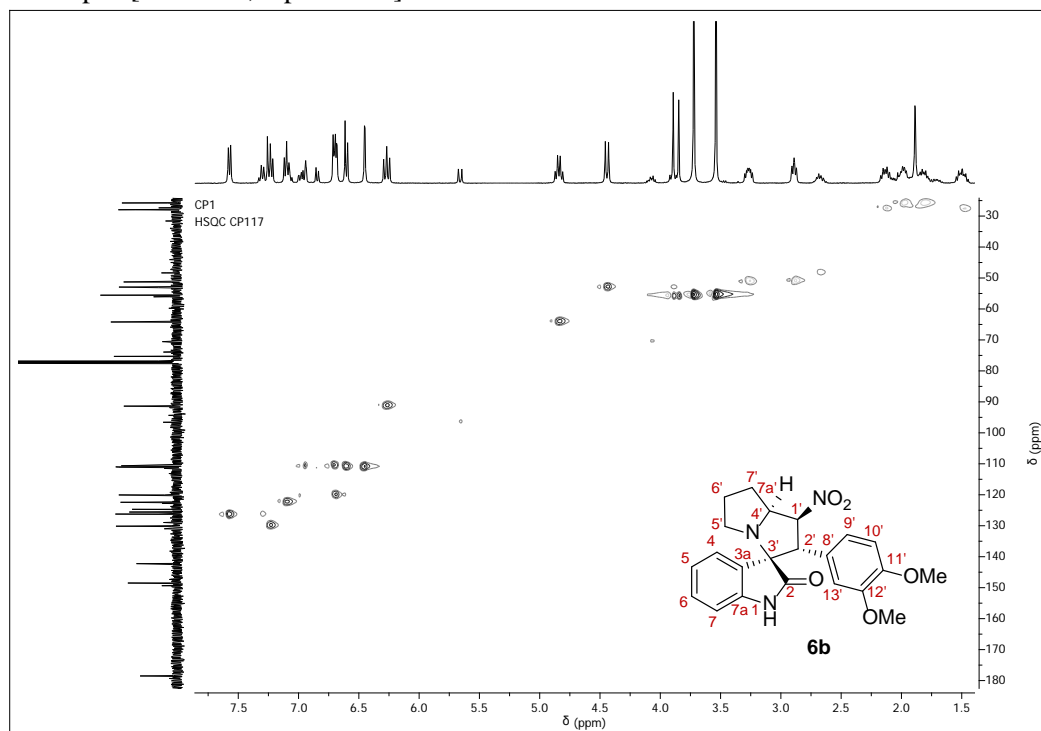
Anexo V-D. Espectro de DEPT 135 de la 2'-(3,4-Dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6b**.



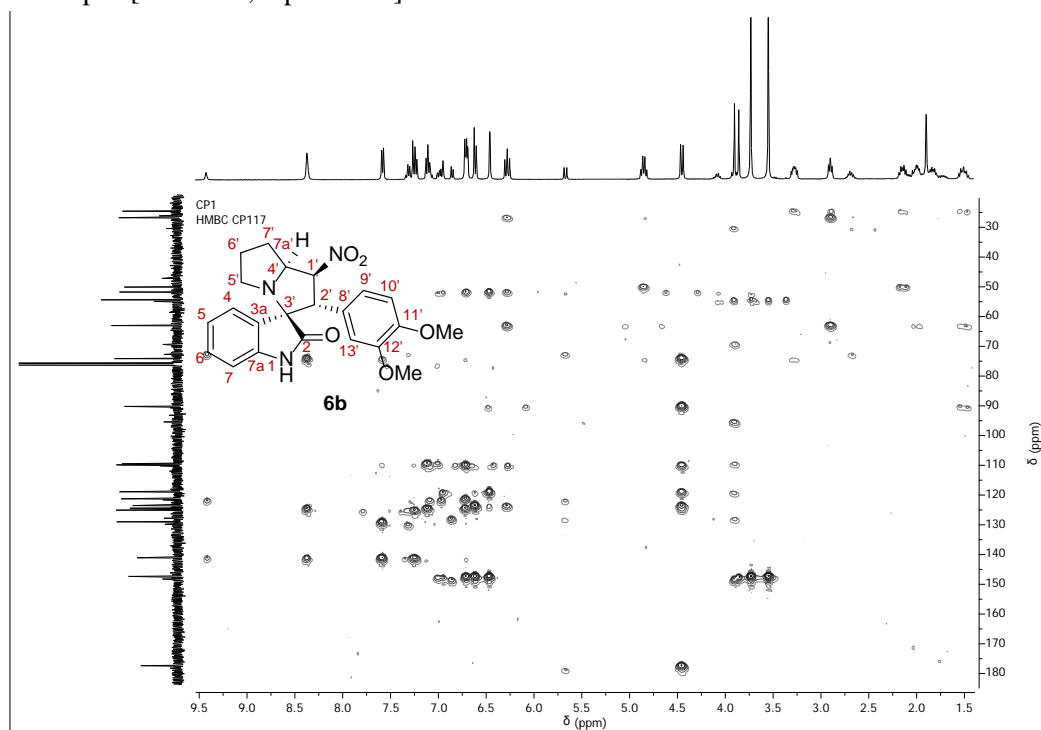
Anexo V-E. Espectro COSY de la 2'-(3,4-Dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6b**.



Anexo V-F. Espectro HSQC de la 2'-(3,4-Dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6b**.

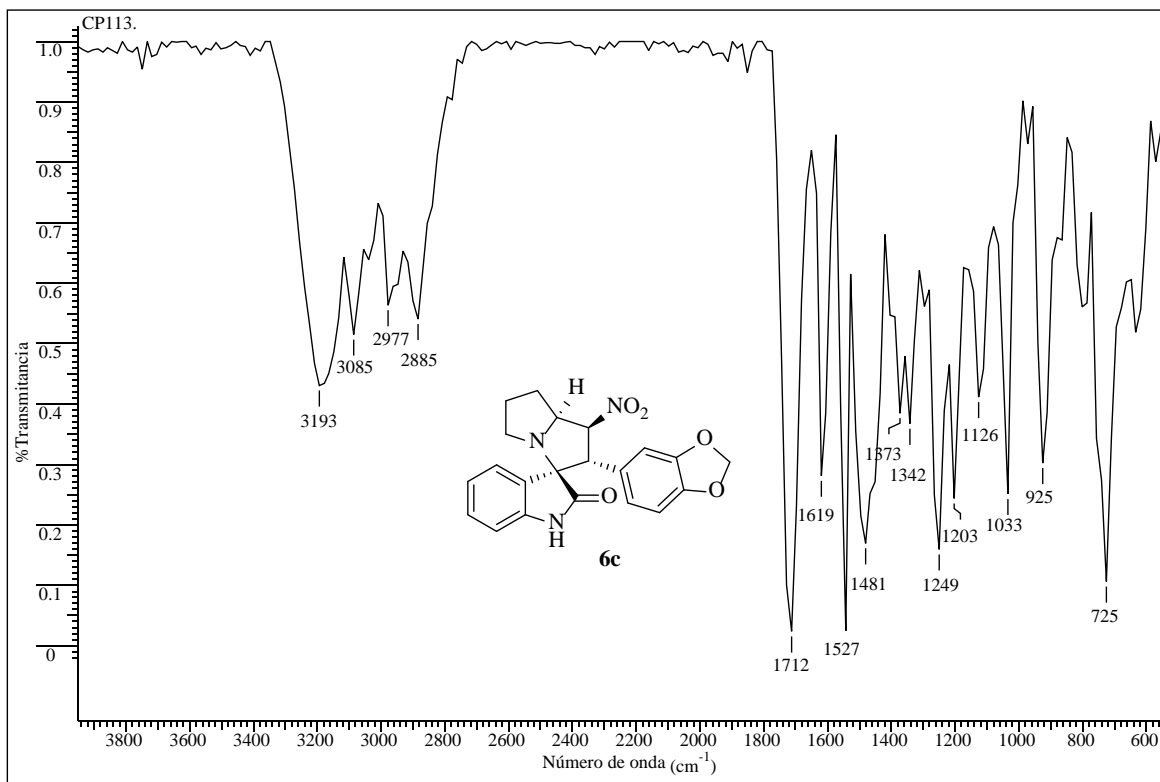


Anexo V-G. Espectro HMBC de la 2'-(3,4-Dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6b**.

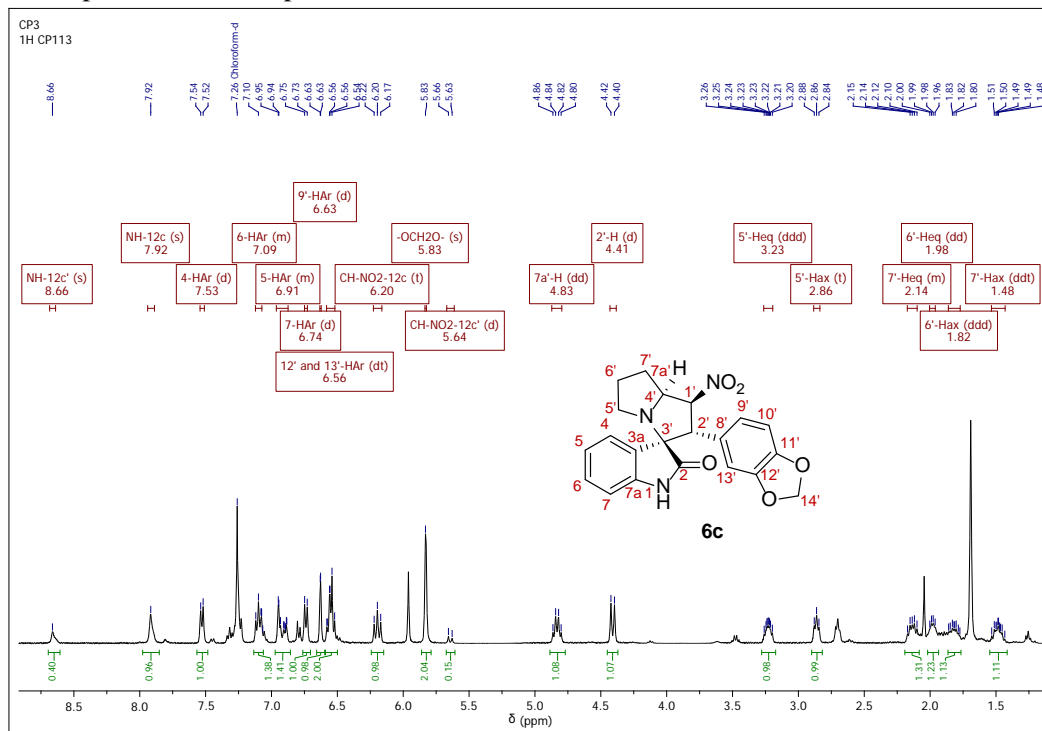


Anexo V. Espectros relacionados con el compuesto **6c**.

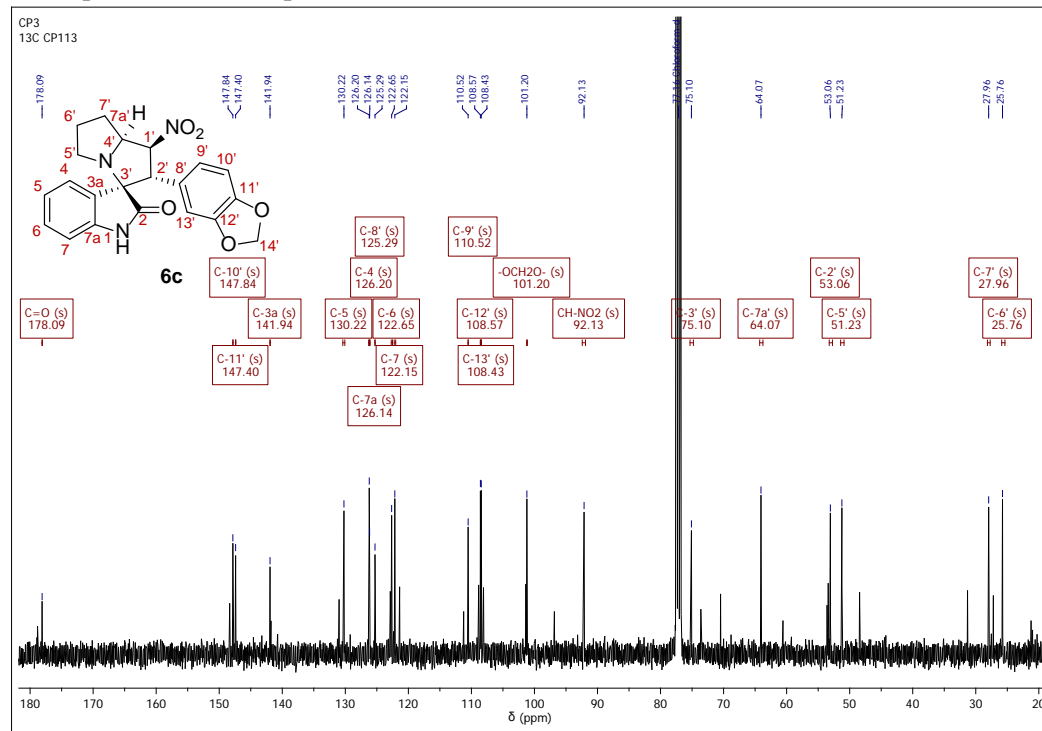
Anexo VI-A. Espectro infrarrojo de la 2'-(3,4-Metilenedioxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6c**.



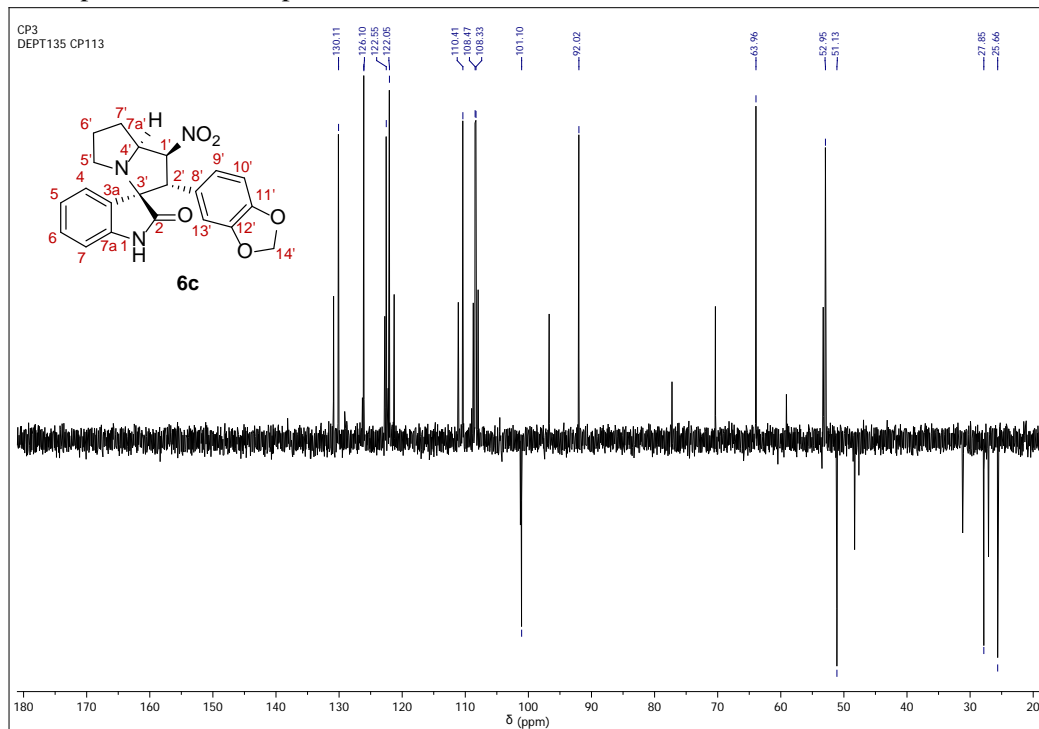
Anexo VI-B. Espectro de ^1H RMN de la 2'-(3,4-Metilenedioxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6c**.



Anexo VI-C. Espectro de ^{13}C RMN de la 2'-(3,4-Metilenedioxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6c**.

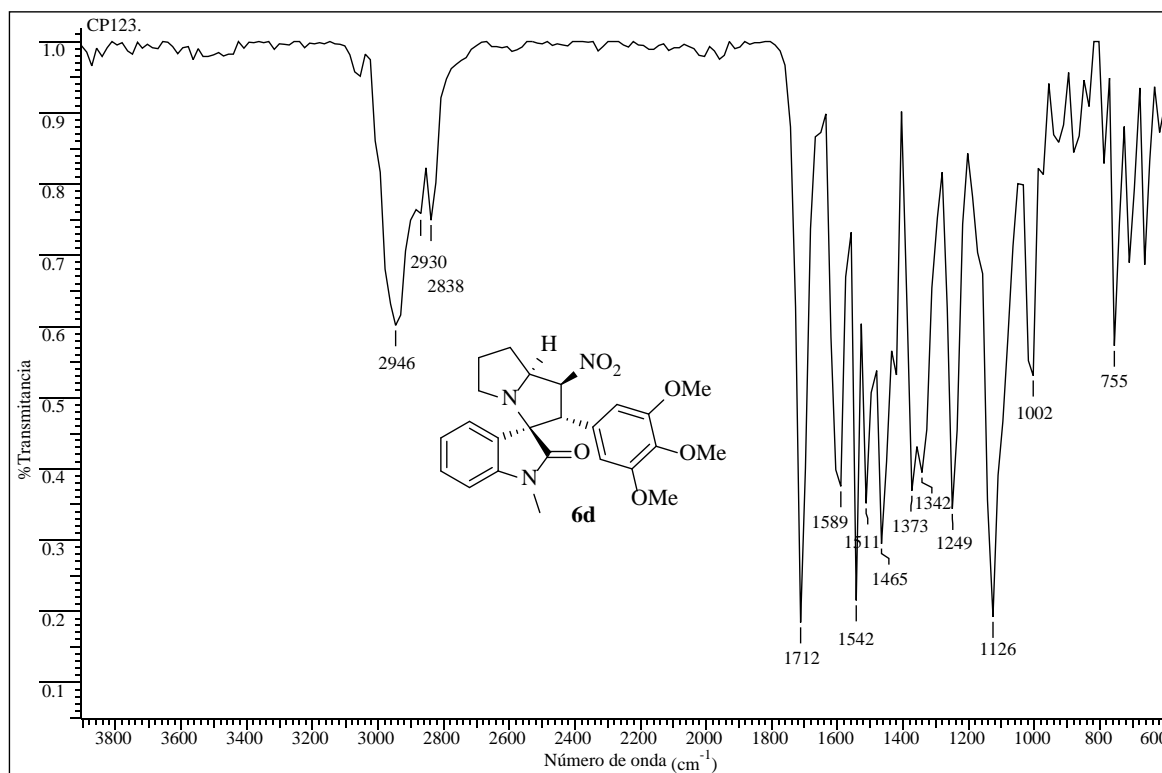


Anexo VI-D. Espectro de DEPT de la 2'-(3,4-Metilenedioxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidrospiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6c**.

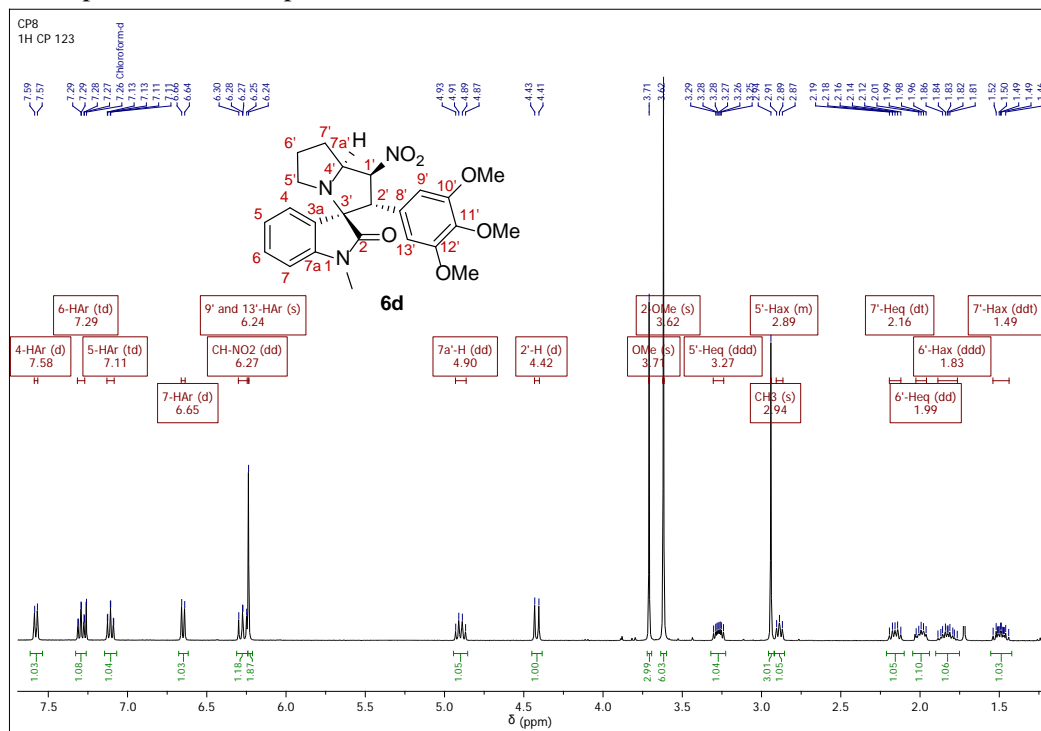


Anexo VII. Espectros relacionados con el compuesto **6d**.

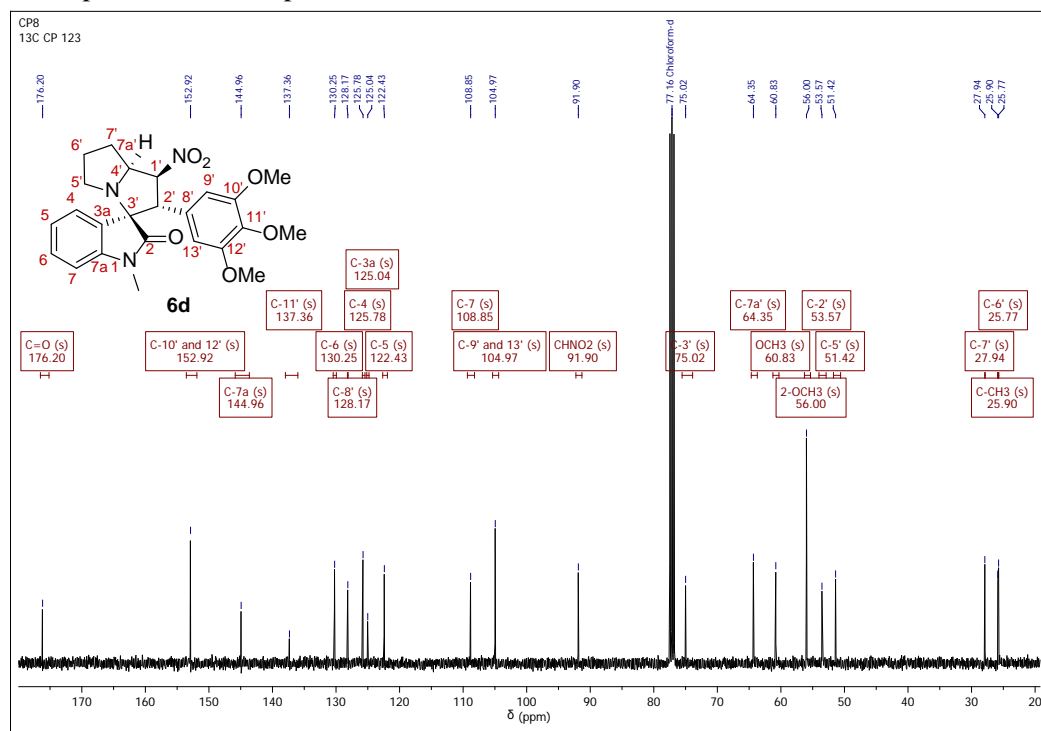
Anexo VII-A. Espectro infrarrojo de la 1-Metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6d**.



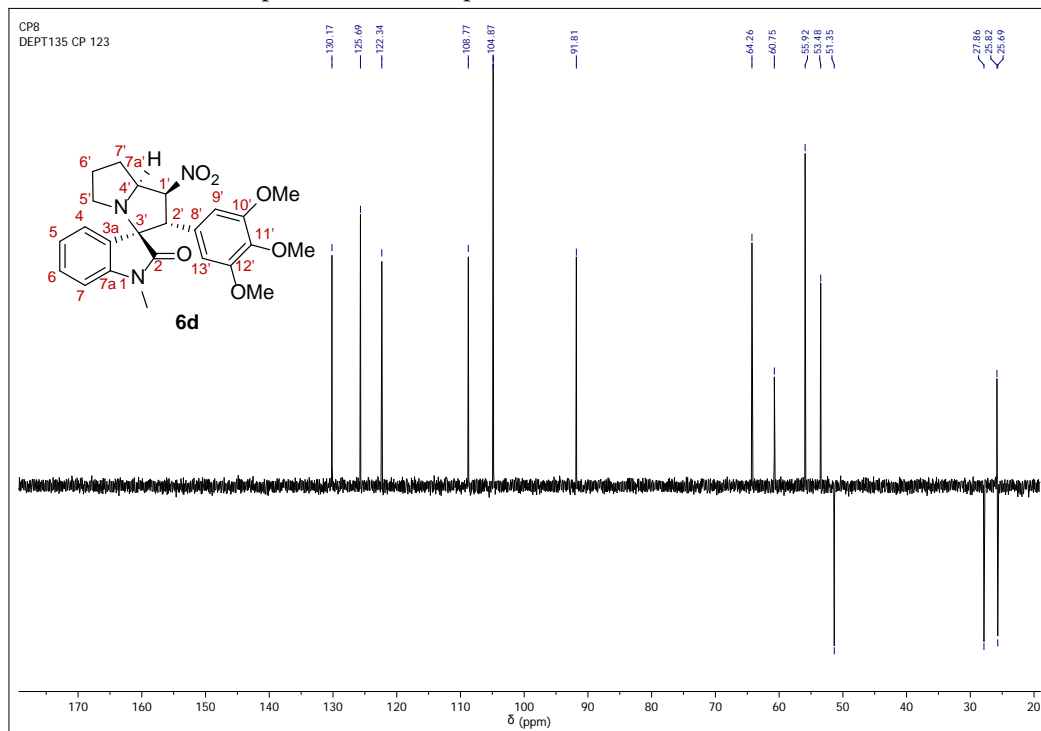
Anexo VII-B. Espectro de ^1H RMN de la 1-Metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6d**.



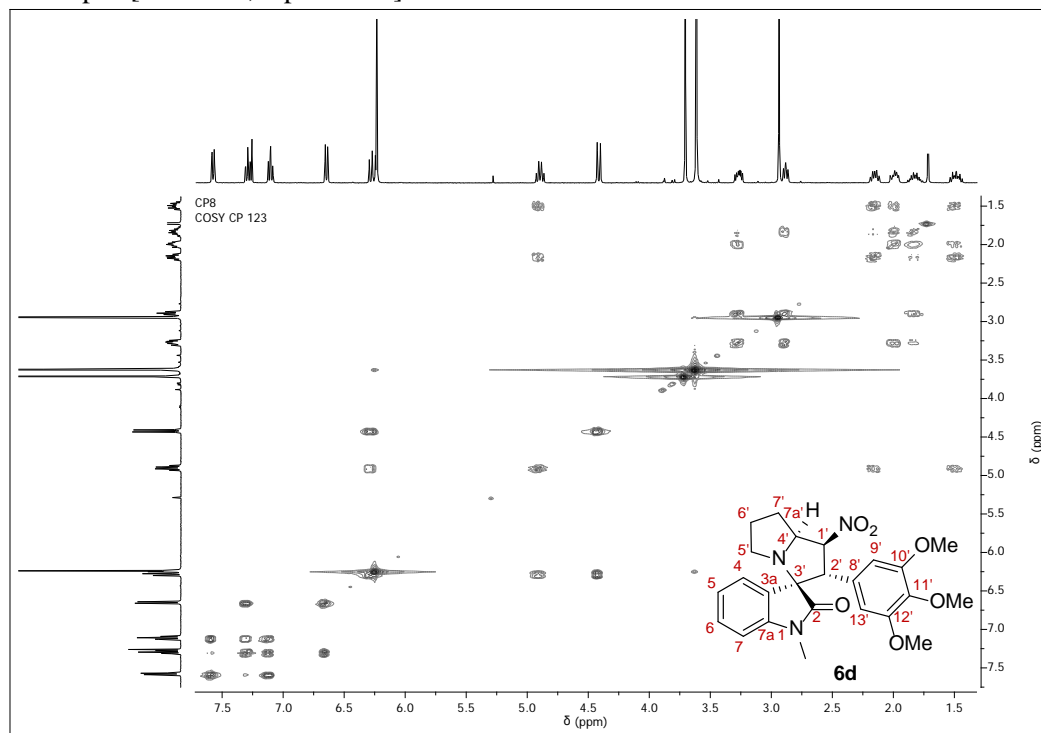
Anexo VII-C. Espectro de ^{13}C RMN de la 1-Metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6d**.



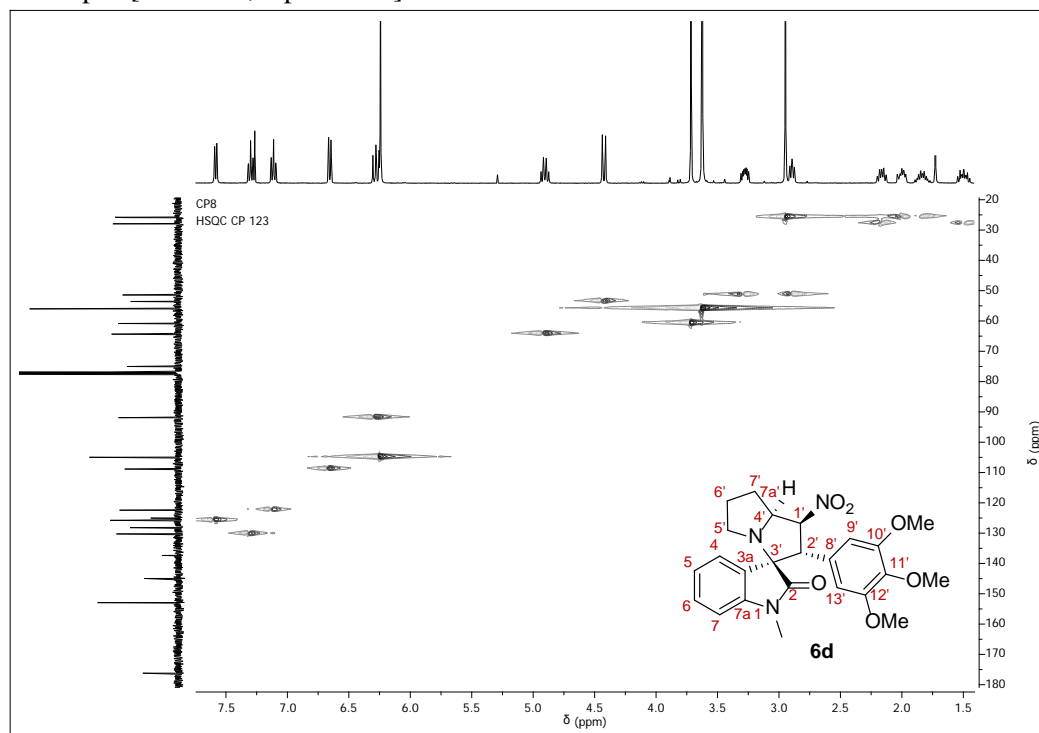
Anexo VII-D. Espectro de DEPT-135 de la 1-Metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6d**.



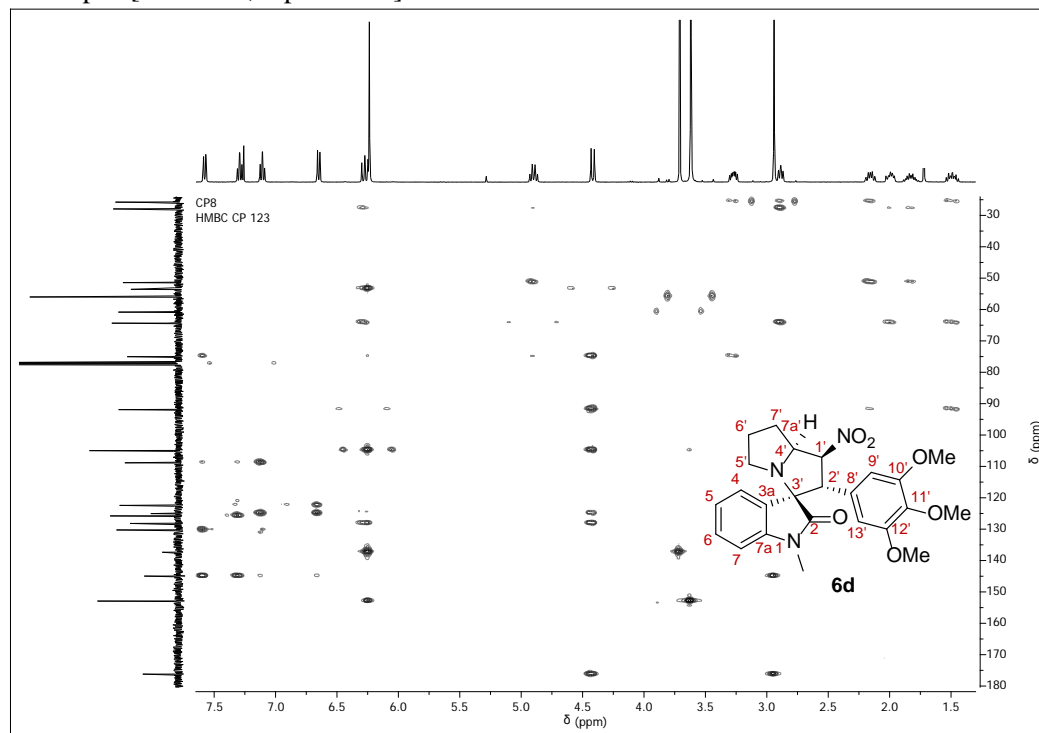
Anexo VII-E. Espectro COSY de la 1-Metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6d**.



Anexo VII-F. Espectro HSQC de la 1-Metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6d**.

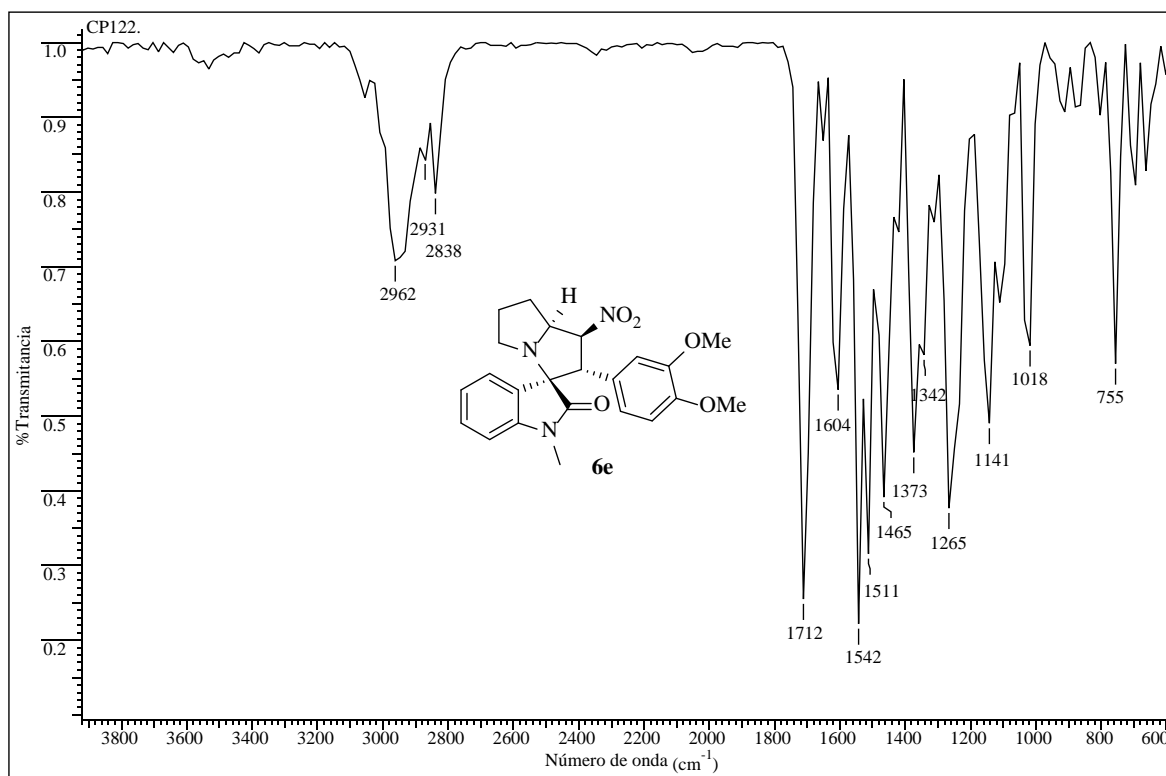


Anexo VII-G. Espectro HMBC de la 1-Metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6d**.

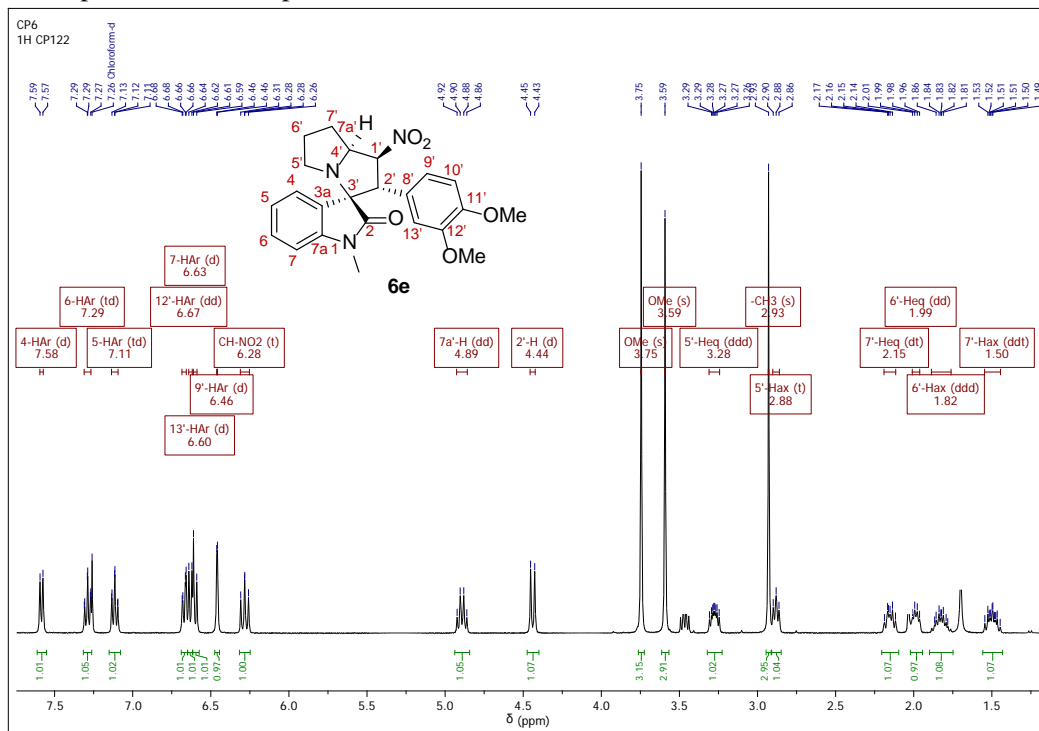


Anexo VIII. Espectros relacionados con el compuesto **6e**.

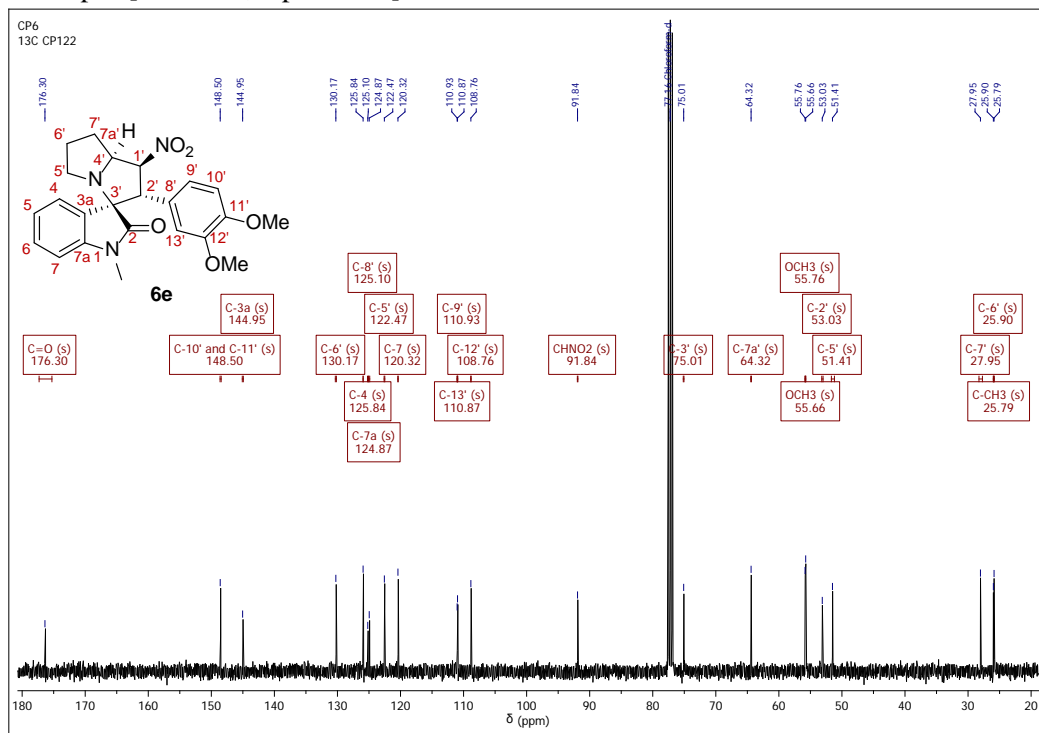
Anexo VIII-A. Espectro infrarrojo de la 1-Metil-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6e**.



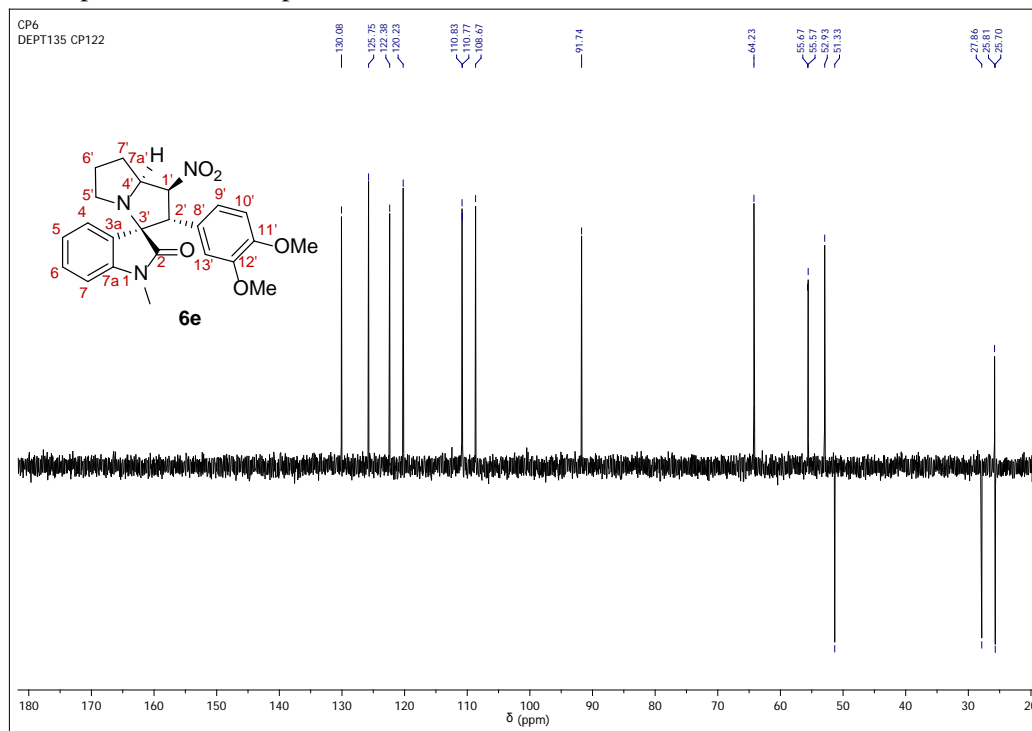
Anexo VIII-B. Espectro de ^1H RMN de la 1-Metil-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6e**.



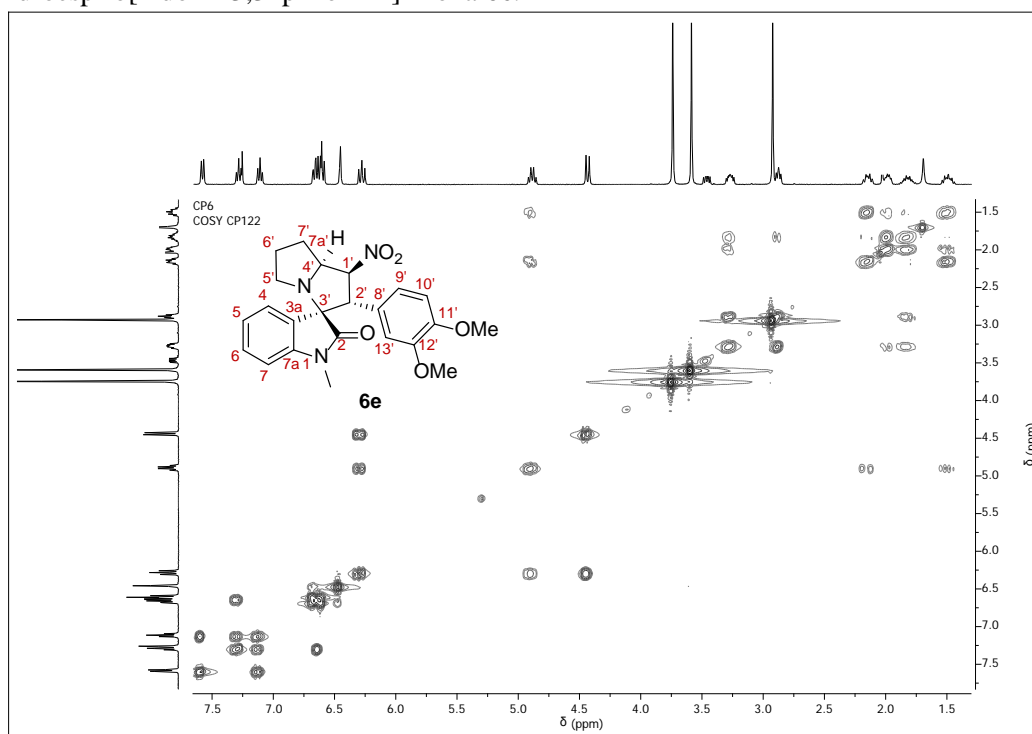
Anexo VIII -C. Espectro de ^{13}C RMN de la 1-Metil-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6e**.



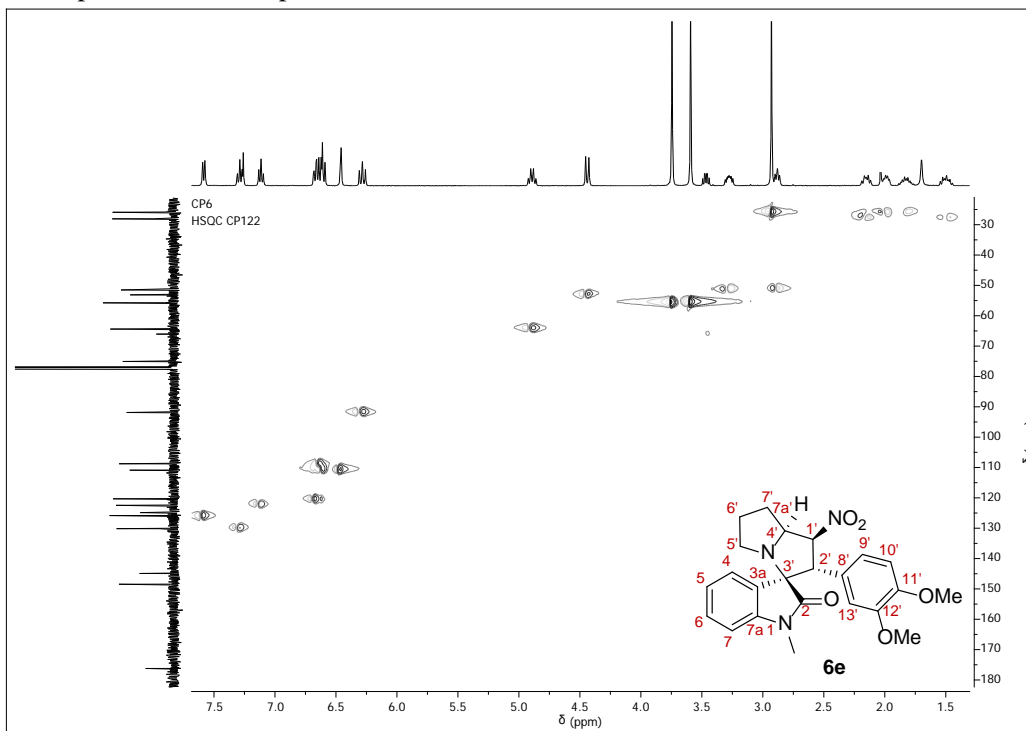
Anexo VIII-D. Espectro de DEPT-135 de la 1-Metil-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6e**.



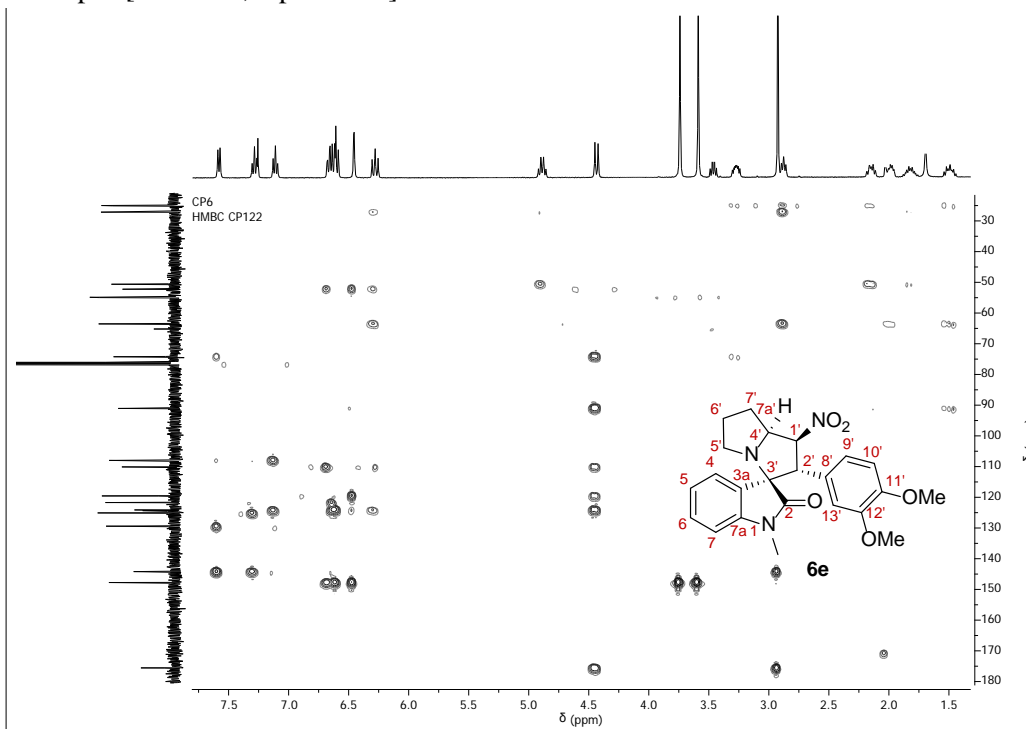
Anexo VIII-E. Espectro de COSY de la 1-Metil-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6e**.



Anexo VIII-F. Espectro de HSQC de la 1-Metil-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6e**.

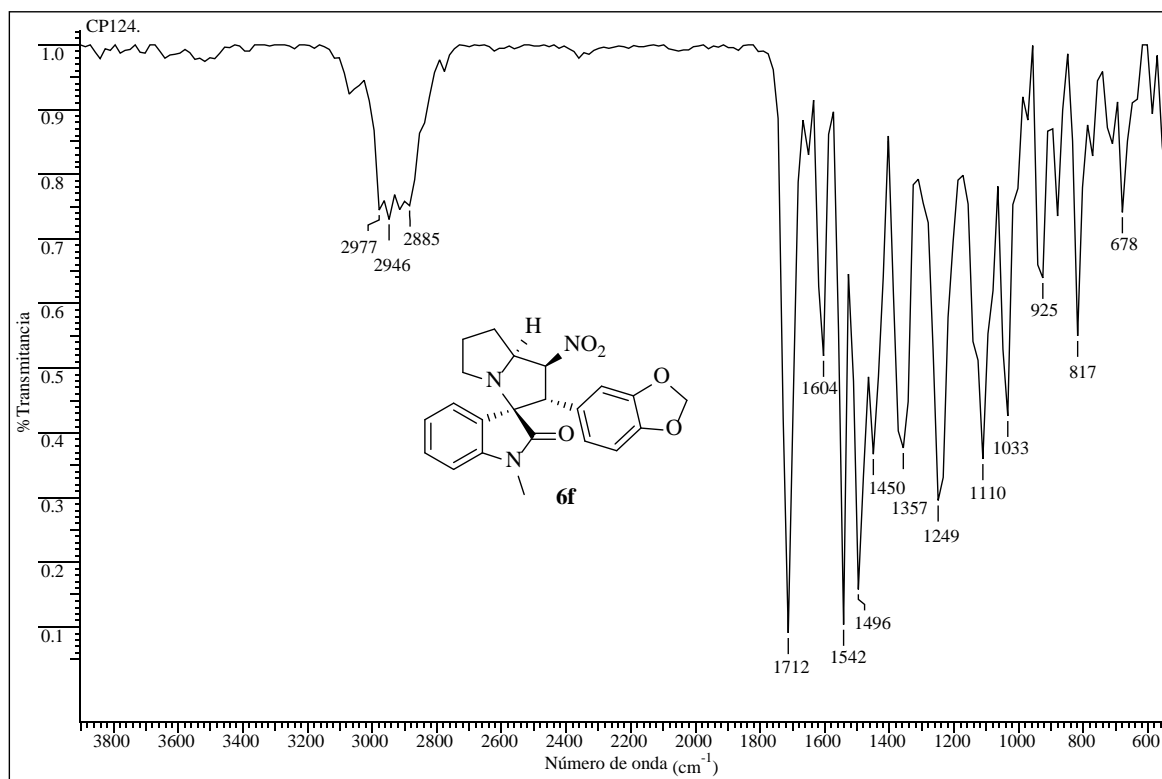


Anexo VIII-G. Espectro de HMBC de la 1-Metil-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6e**.

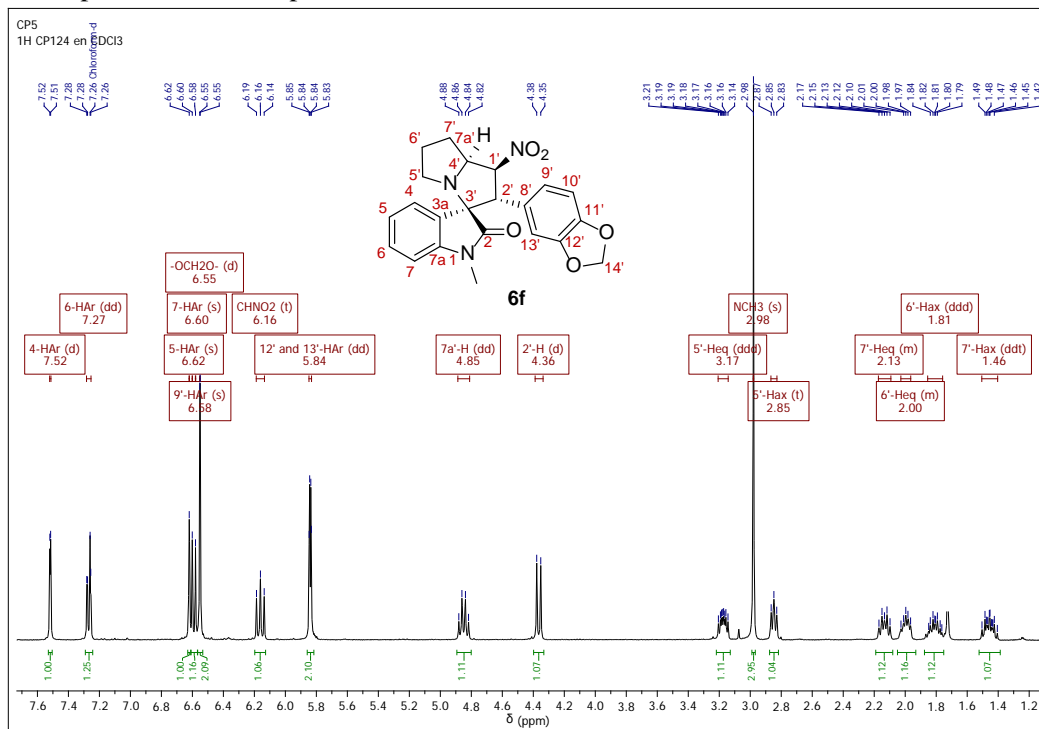


Anexo IX. Espectros relacionados con el compuesto **6f**.

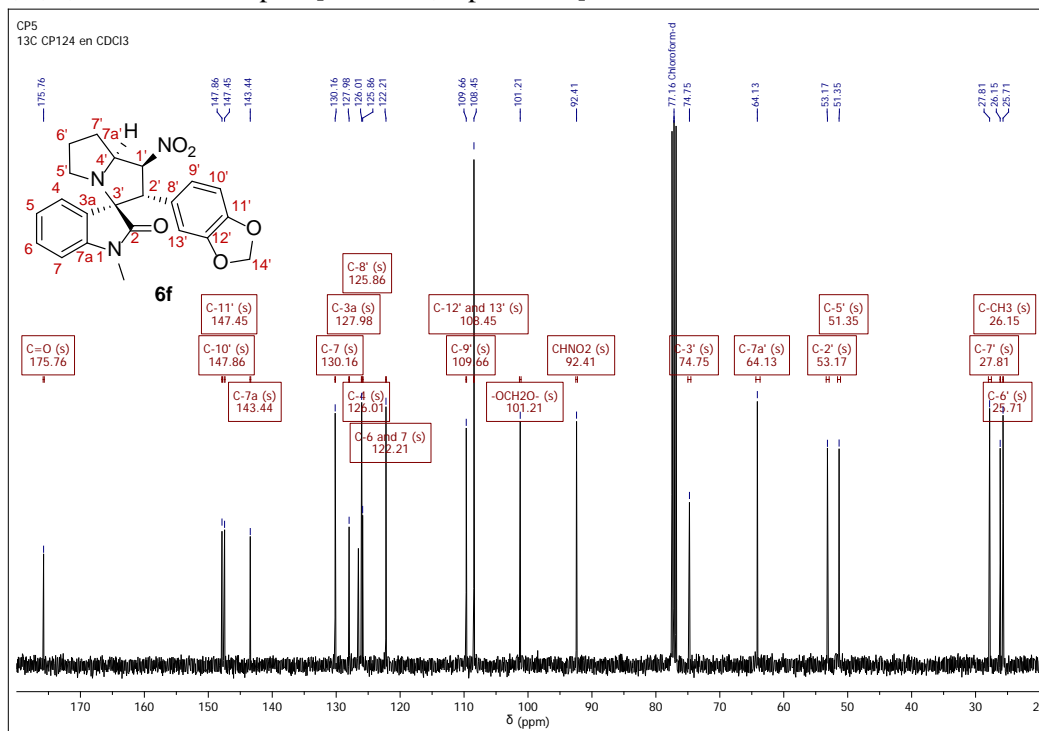
Anexo IX-A. Espectro infrarrojo de la 1-Metil-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6f**.



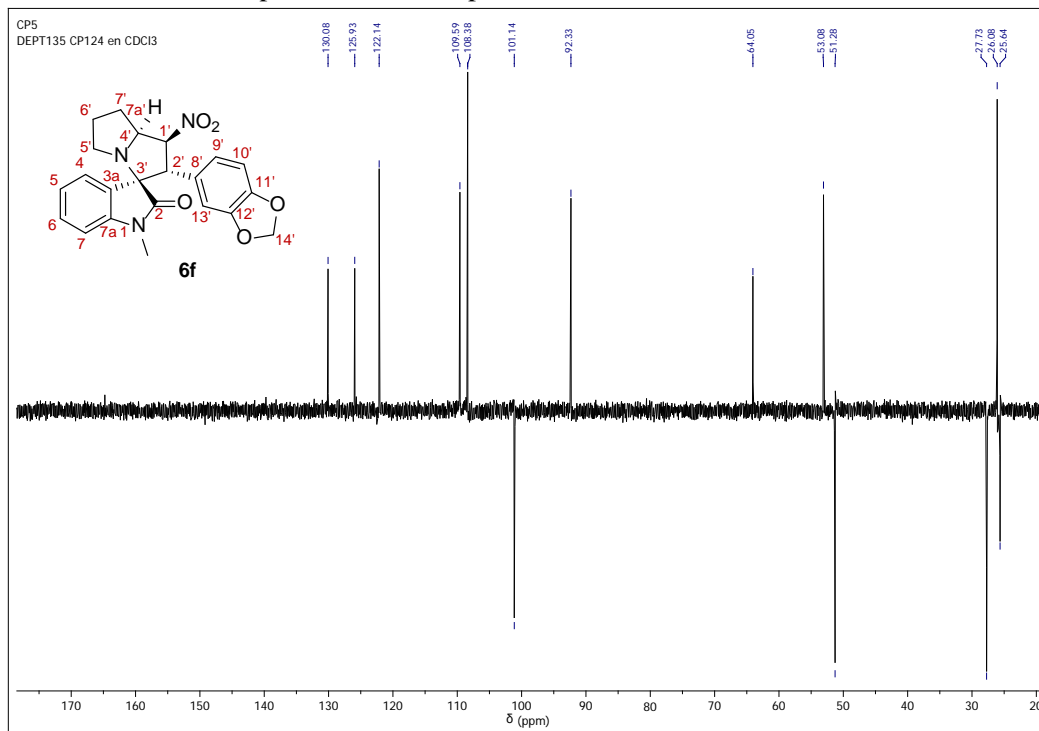
Anexo IX-B. Espectro de ^1H RMN de la 1-Metil-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6f**.



Anexo IX-C. Espectro de ^{13}C RMN de la 1-Metil-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6f**.

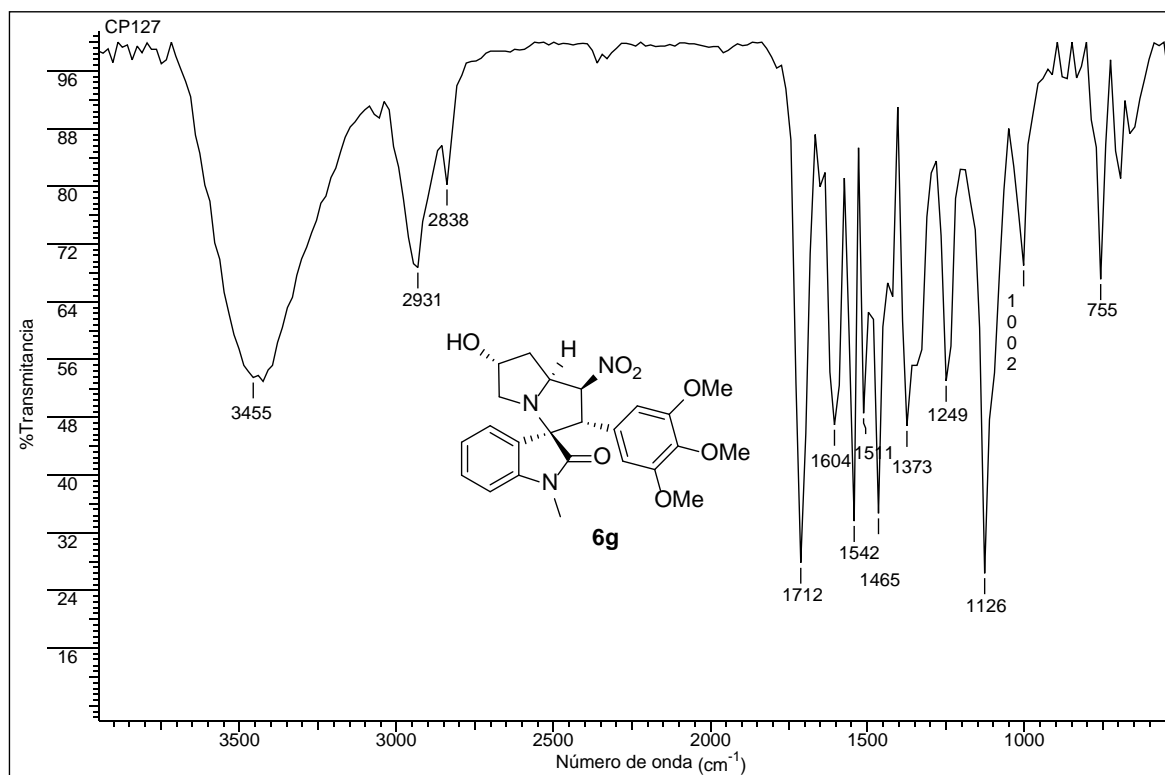


Anexo IX-F. Espectro de DEPT-135 de la 1-Metil-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6f**.

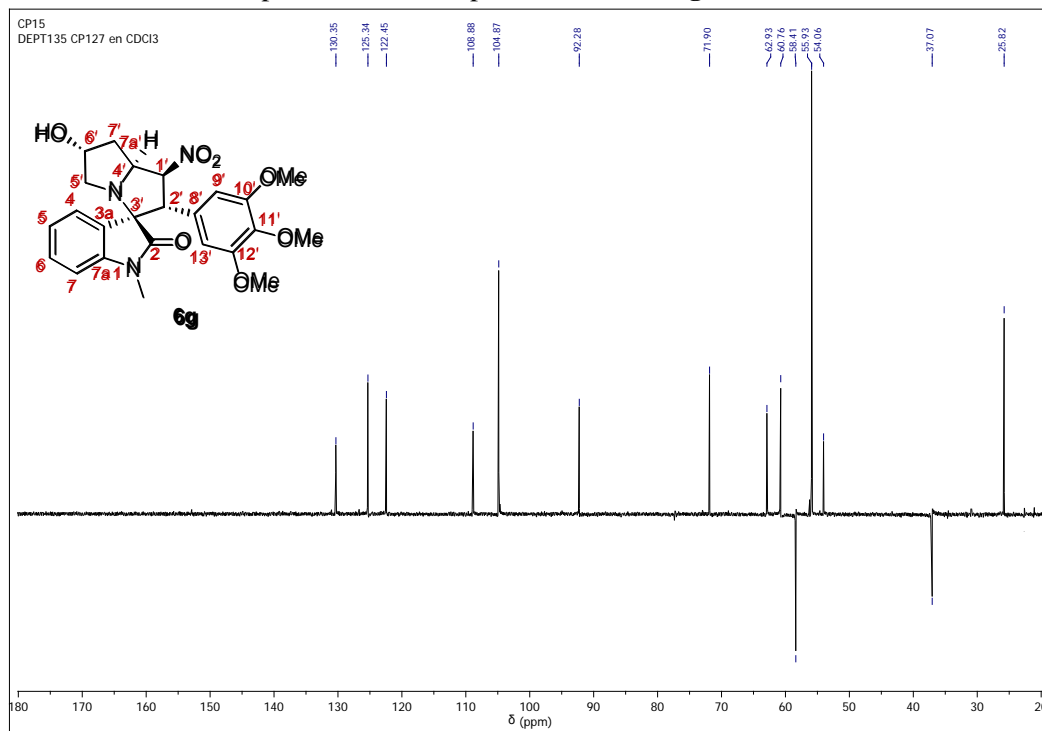


Anexo X. Espectros relacionados con el compuesto **6g**.

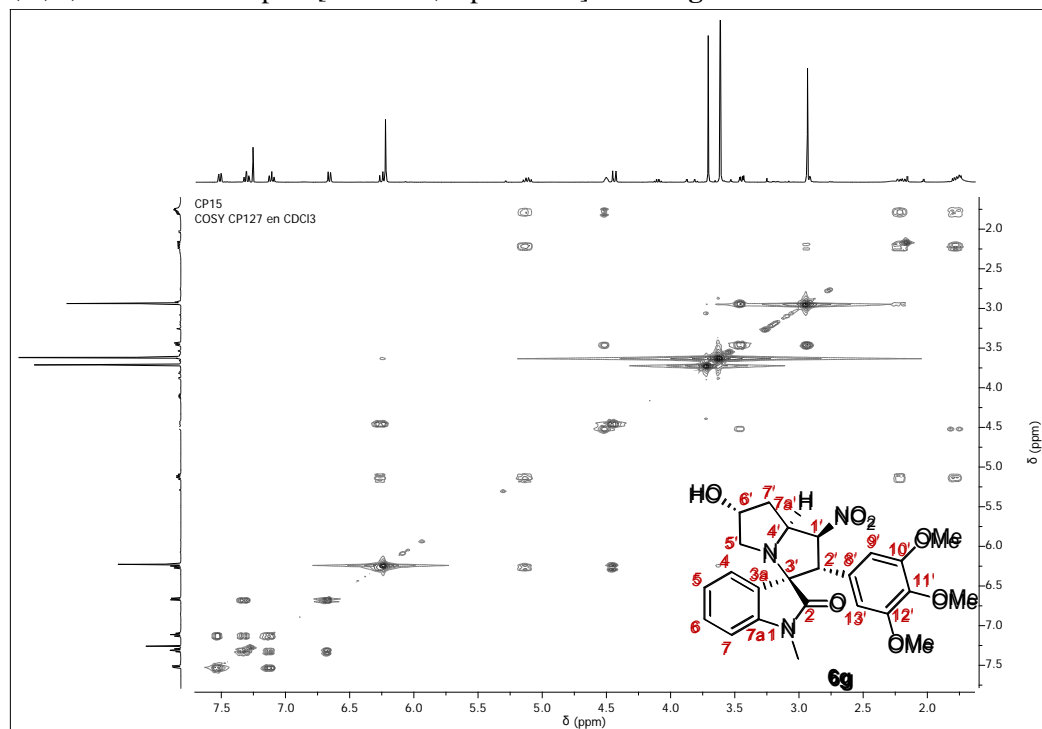
Anexo X-A. Espectro infrarrojo de la 6'-Hidroxi-1-metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6g**.



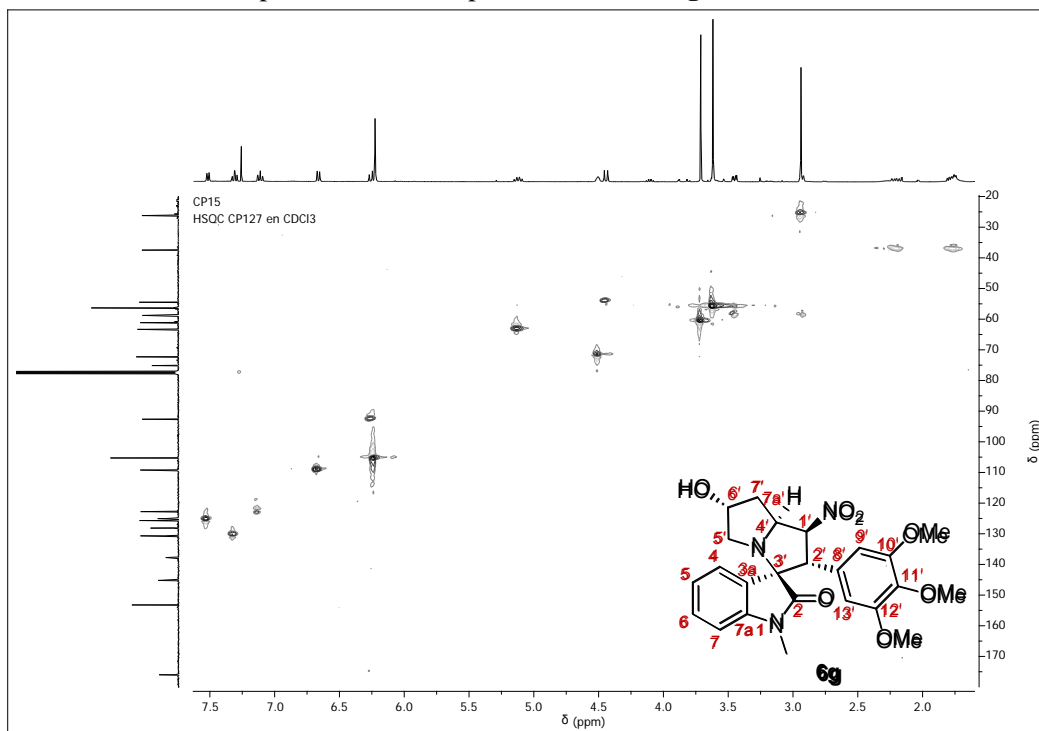
Anexo X-D. Espectro de DEPT-135 de la 6'-Hidroxi-1-metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizina]-2-ona **6g**.



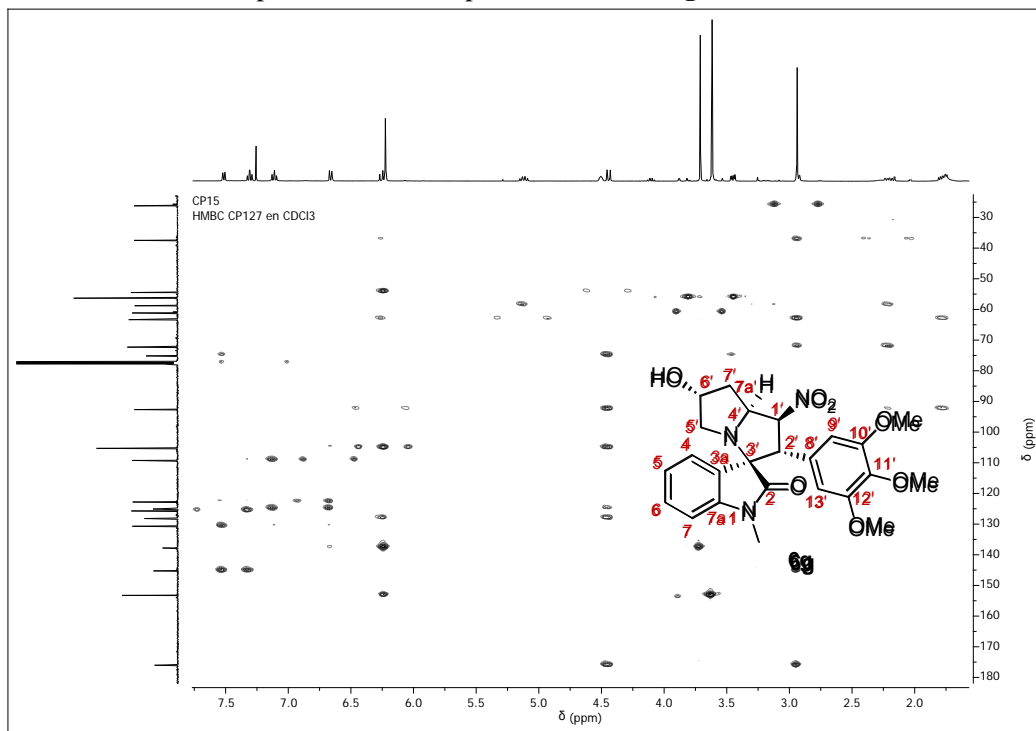
Anexo X-E. Espectro COSY de la 6'-Hidroxi-1-metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizina]-2-ona **6g**.



Anexo X-F. Espectro HSQC de la 6'-Hidroxi-1-metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6g**.

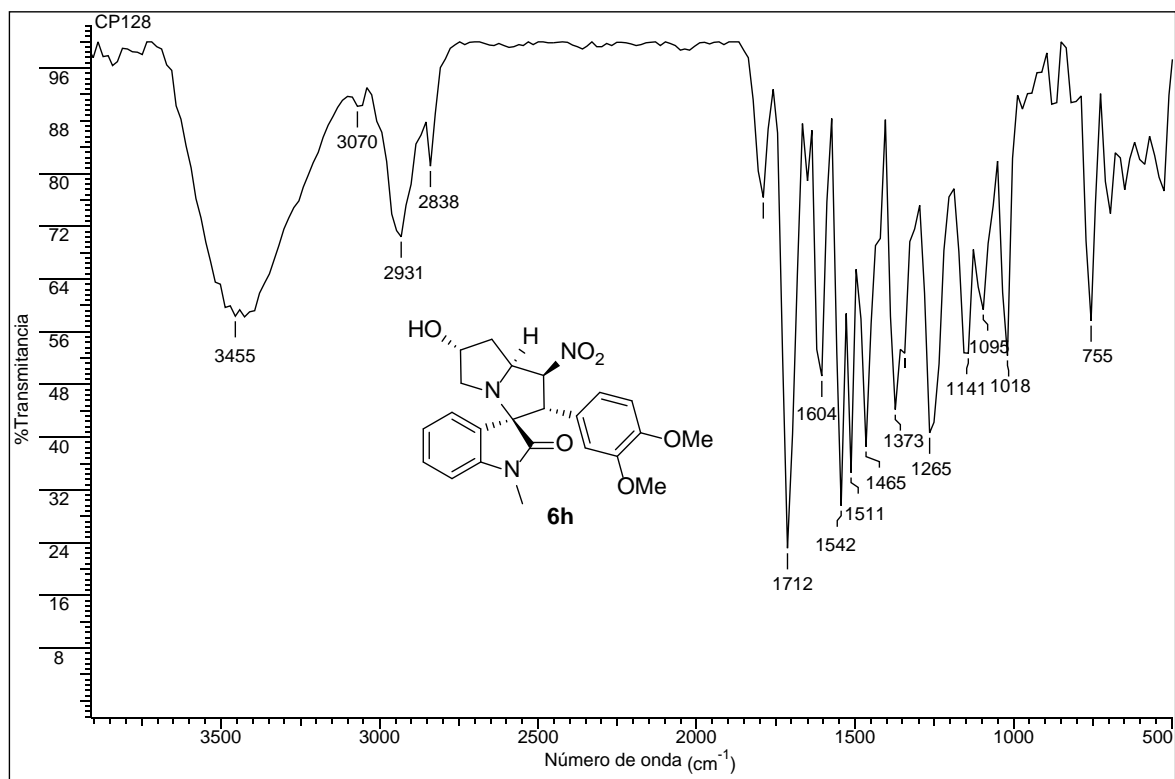


Anexo X-G. Espectro HMBC de la 6'-Hidroxi-1-metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6g**.

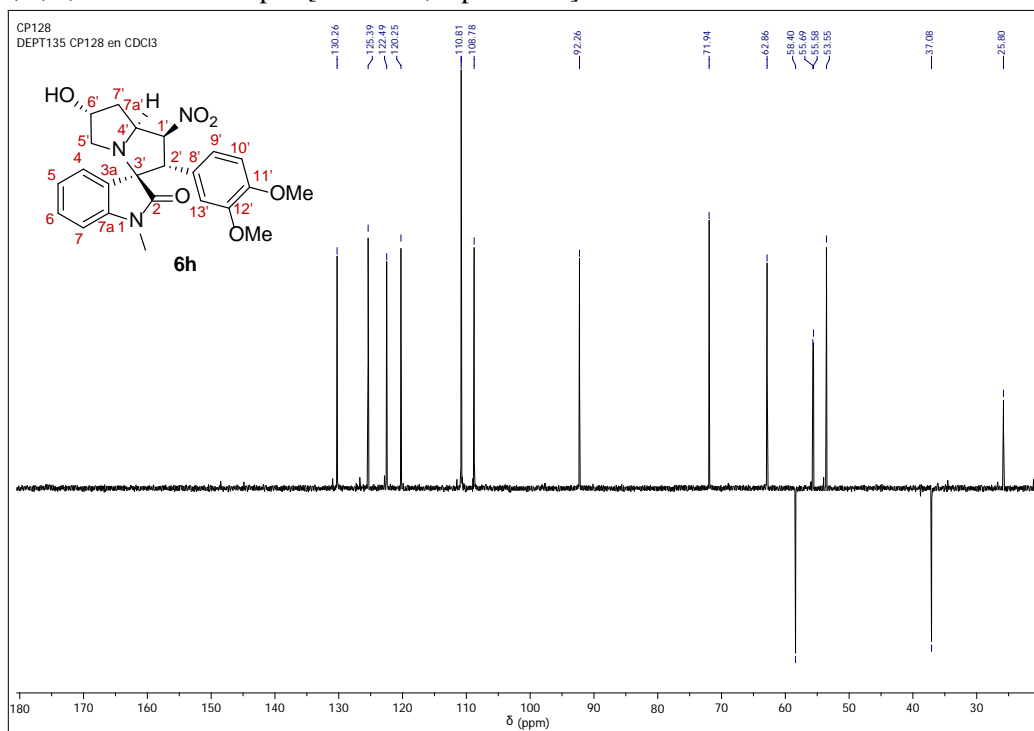


Anexo XI. Espectros relacionados con el compuesto **6h**.

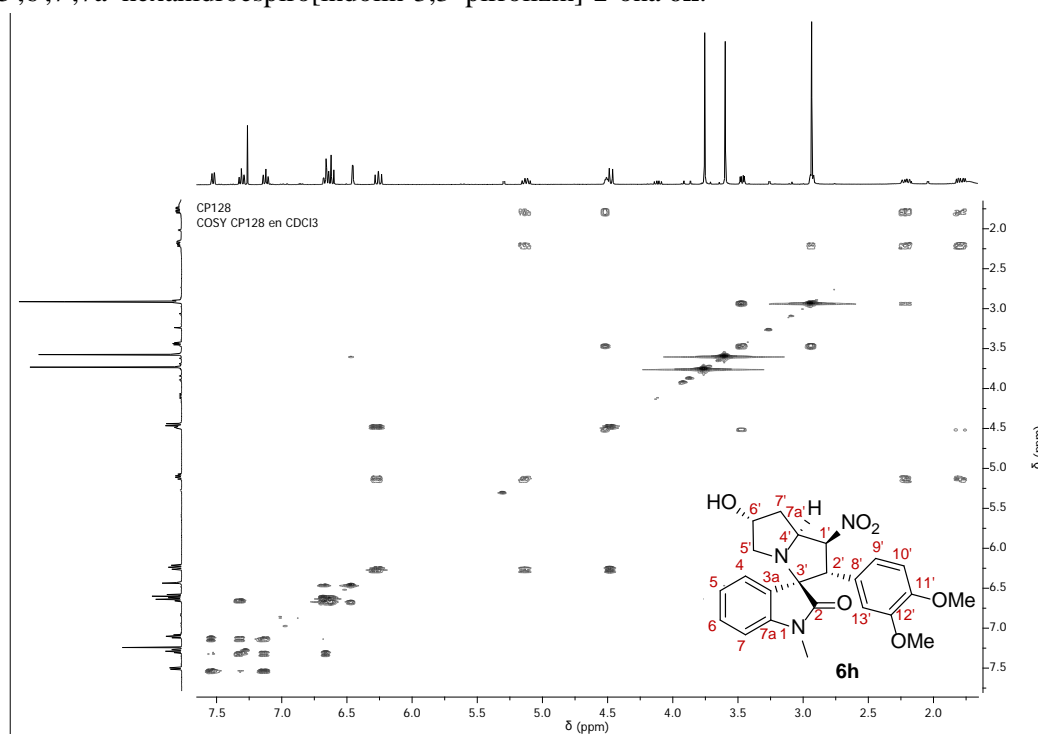
Anexo XI-A. Espectro infrarrojo de la 6'-Hidroxi-1-metil-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6h**.



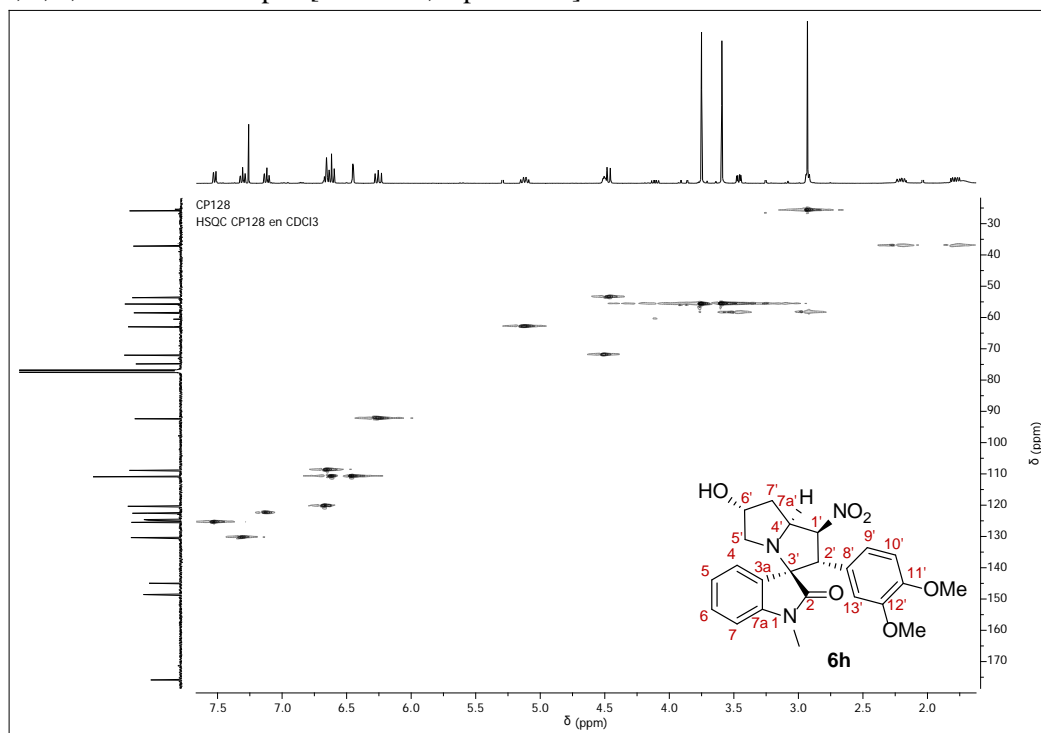
Anexo XI-D. Espectro DEPT-135 de la 6'-Hidroxi-1-metil-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6h**.



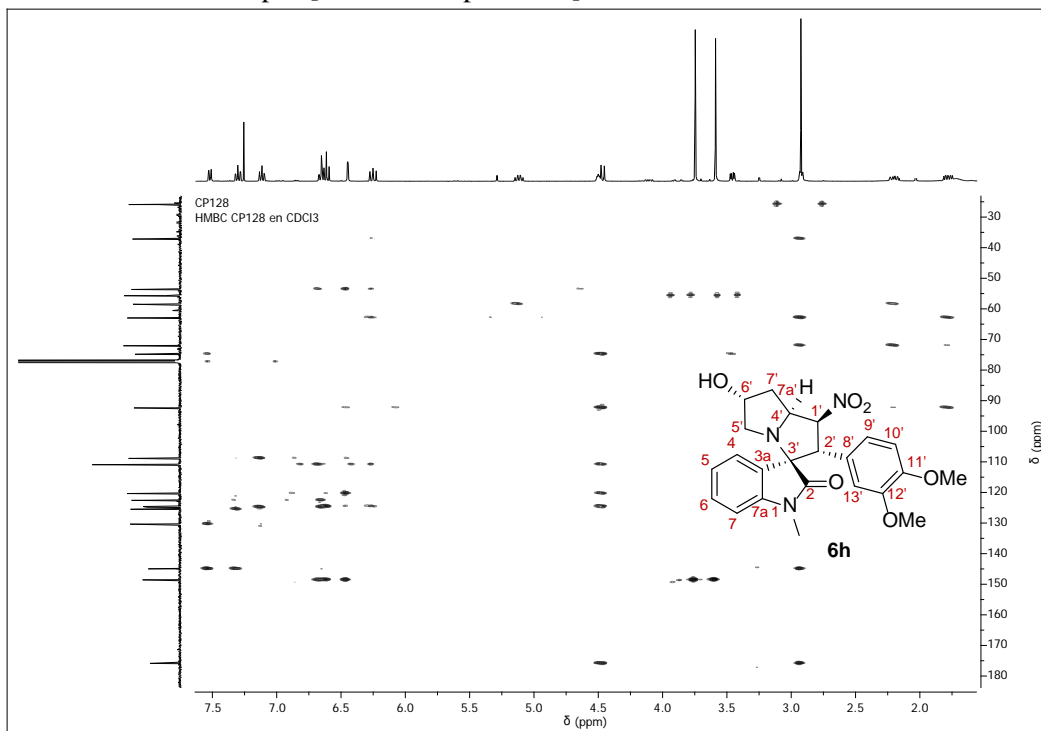
Anexo XI-E. Espectro COSY de la 6'-Hidroxi-1-metil-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6h**.



Anexo XI-F. Espectro HSQC de la 6'-Hidroxi-1-metil-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6h**.

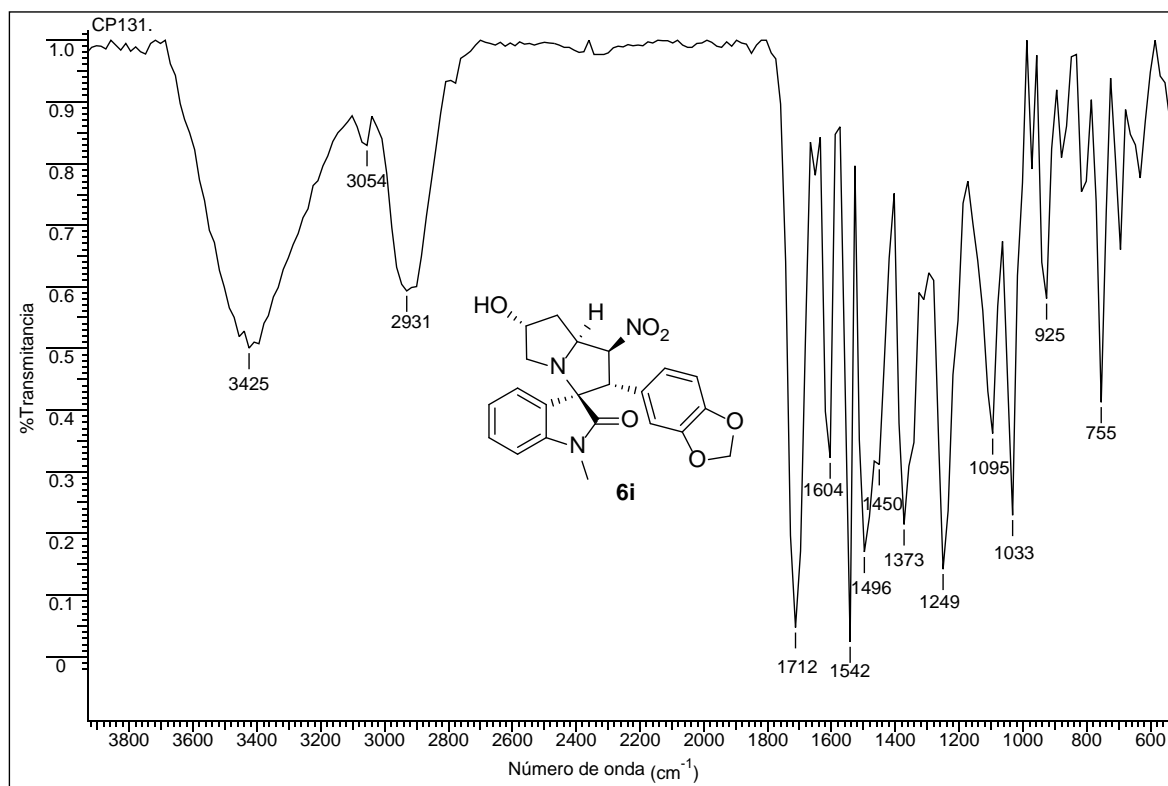


Anexo XI-G. Espectro HMBC de la 6'-Hidroxi-1-metil-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6h**.

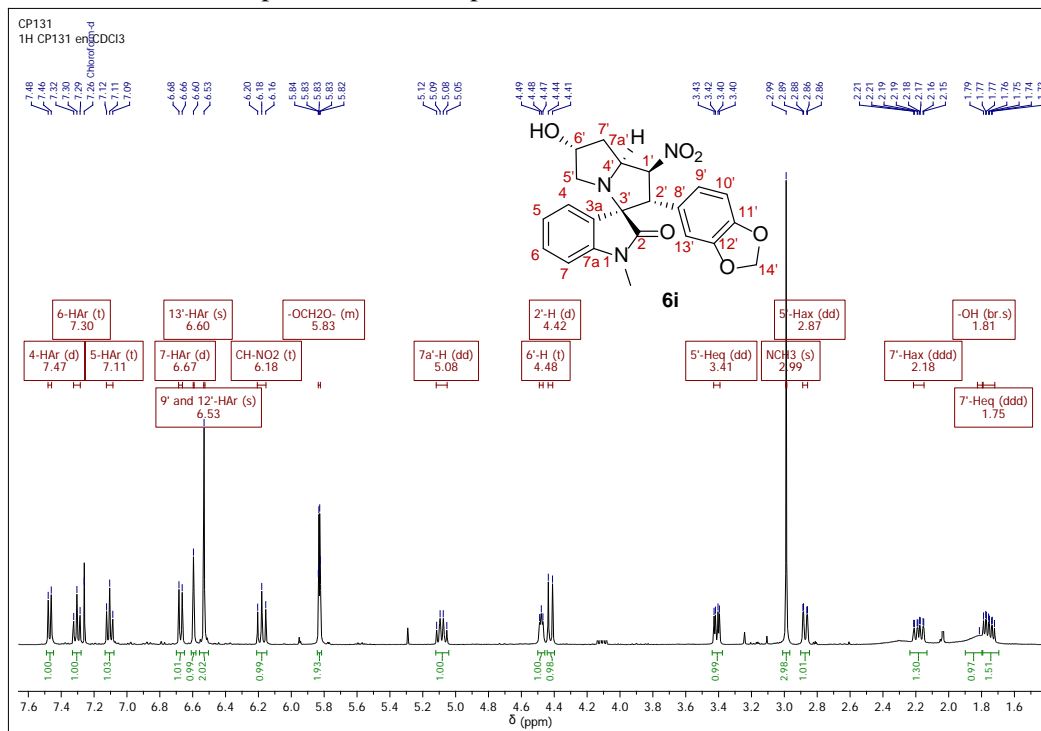


Anexo XII. Espectros relacionados con el compuesto **6i**.

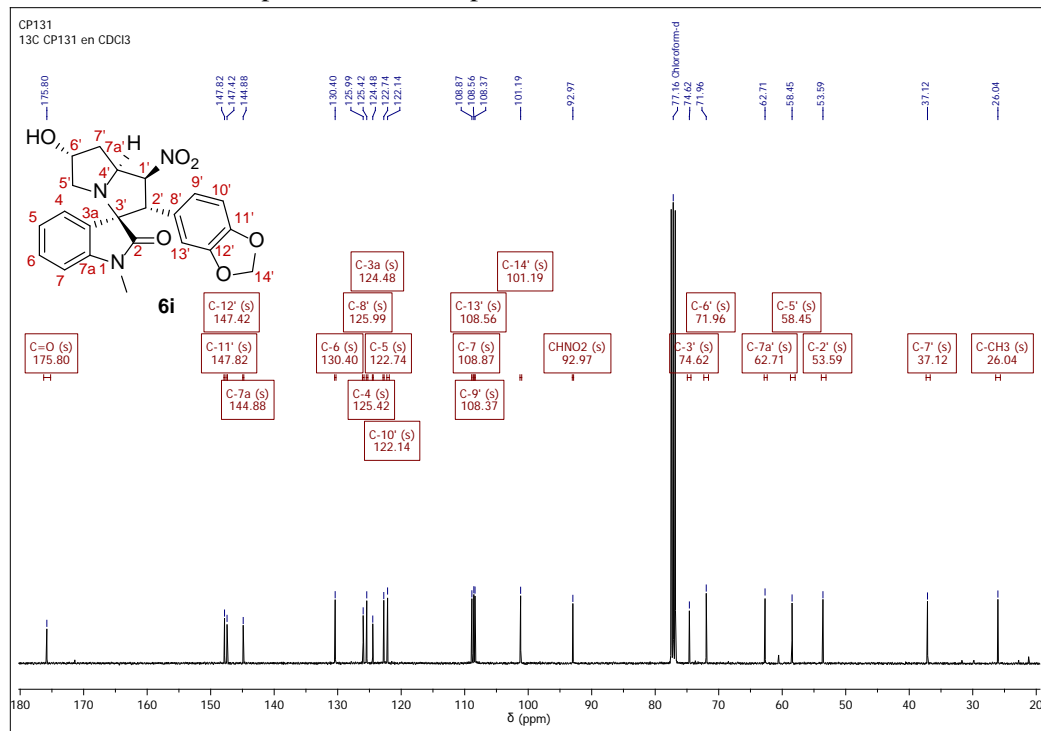
Anexo XII-A. Espectro infrarrojo de la 6'-Hidroxi-1-metil-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6i**.



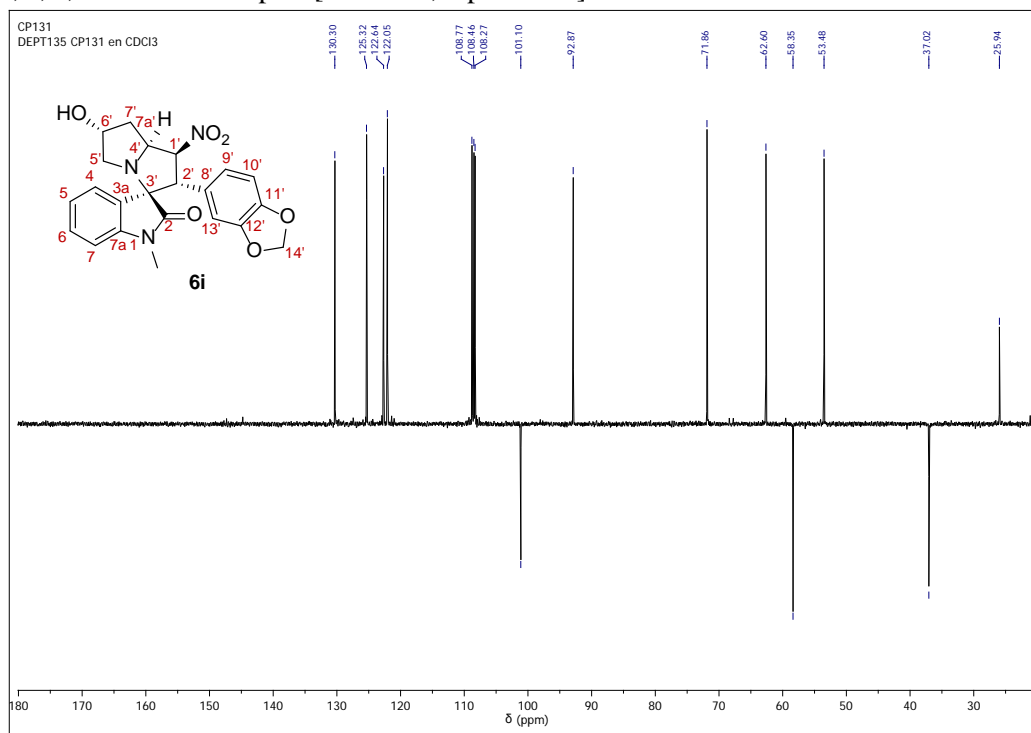
Anexo XII-B. Espectro de ^1H RMN de la 6'-Hidroxi-1-metil-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6i**.



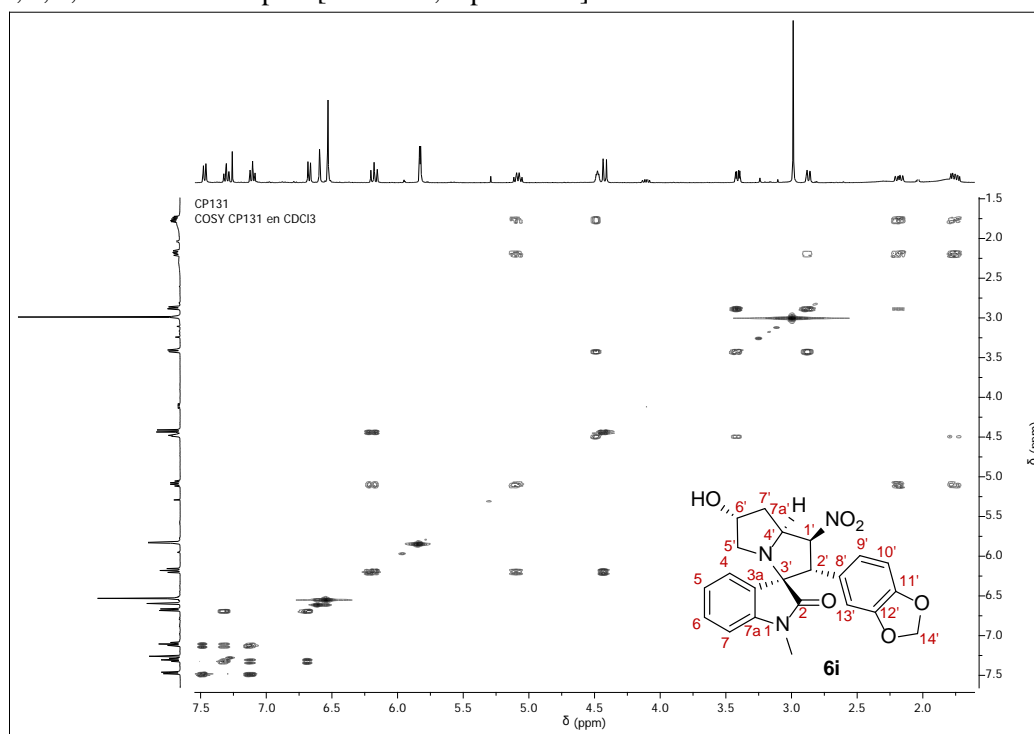
Anexo XII-C. Espectro de ^{13}C RMN de la 6'-Hidroxi-1-metil-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6i**.



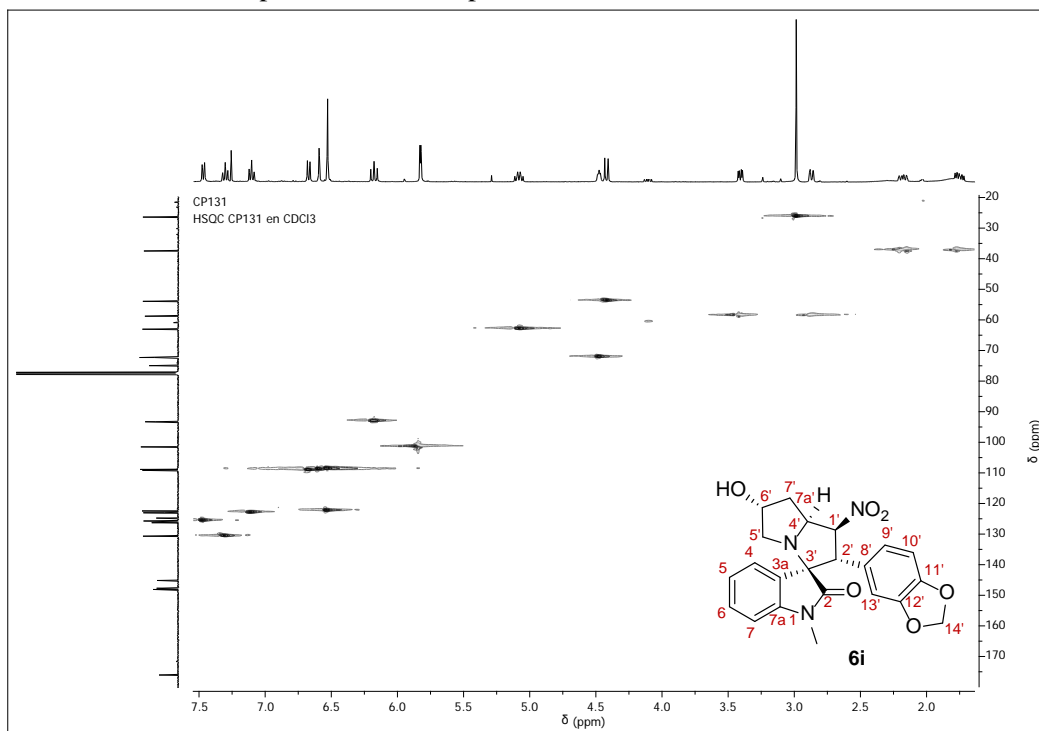
Anexo XII-D. Espectro DEPT-135 de la 6'-Hidroxi-1-metil-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6i**.



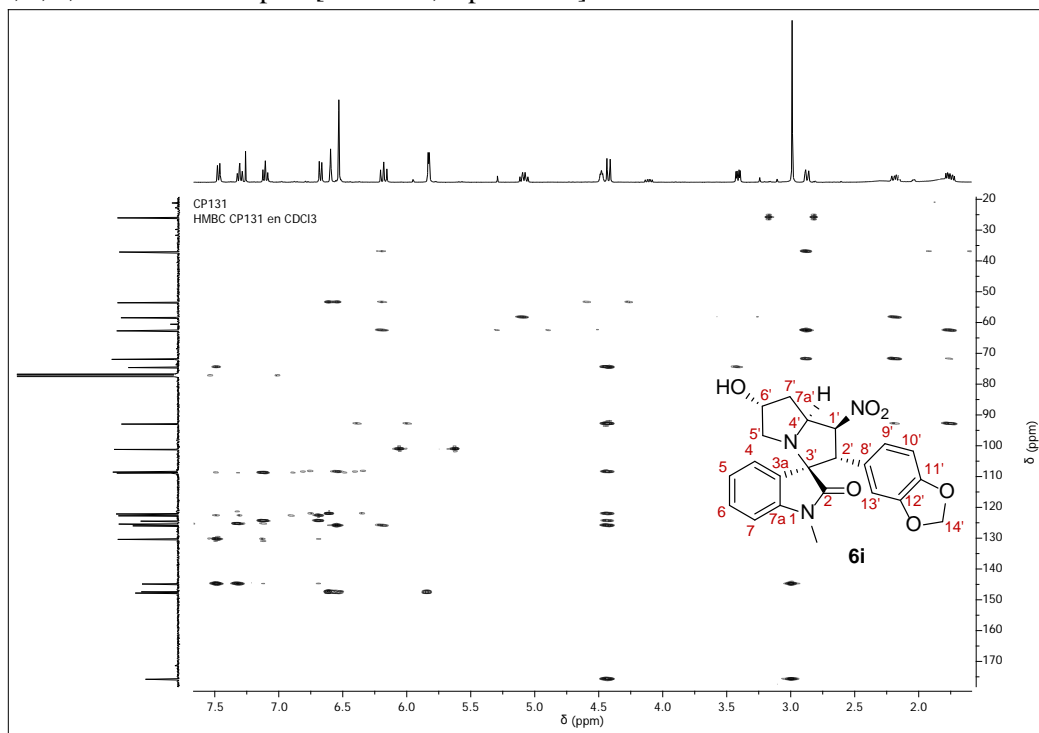
Anexo XII-E. Espectro COSY de la 6'-Hidroxi-1-metil-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6i**.



Anexo XII-F. Espectro HSQC de la 6'-Hidroxi-1-metil-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6i**.

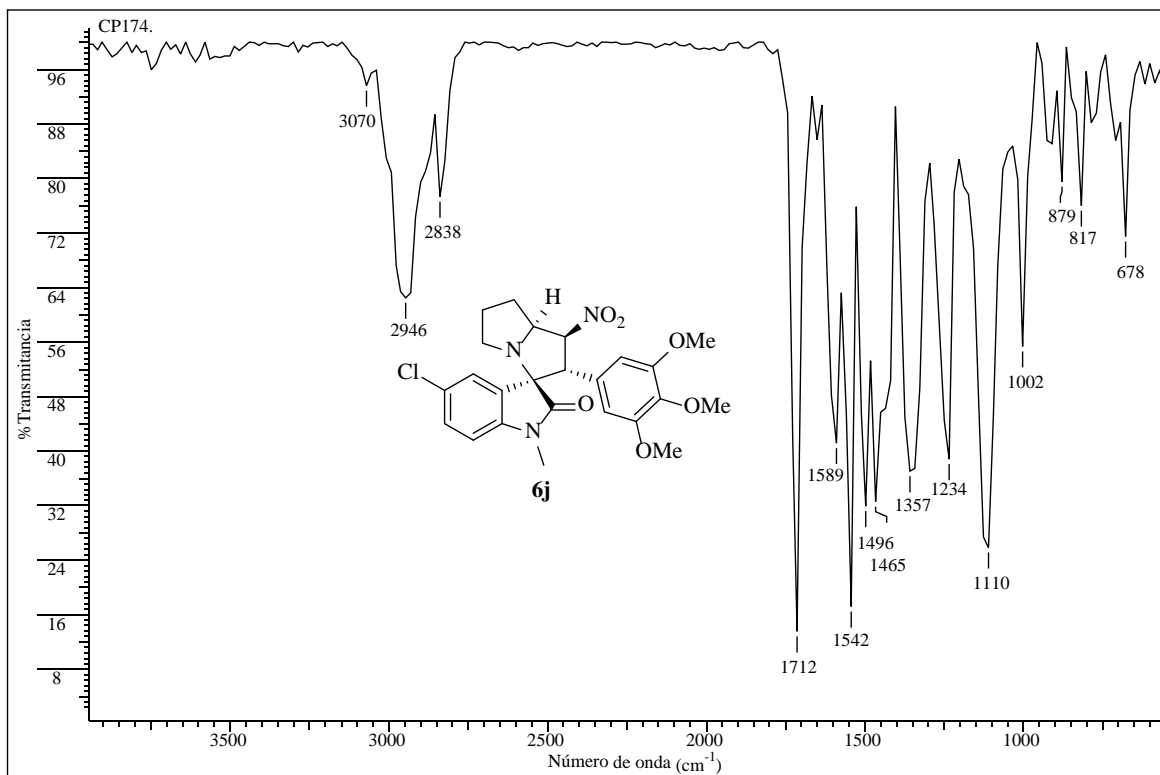


Anexo XII-G. Espectro HMBC de la 6'-Hidroxi-1-metil-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6i**.

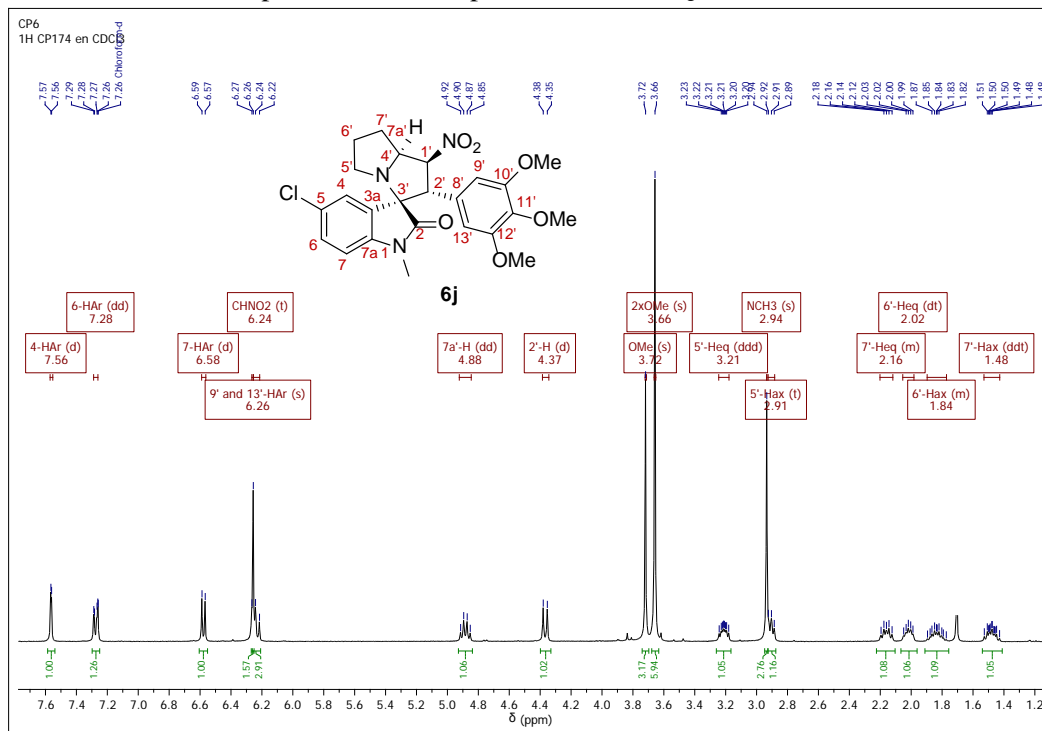


Anexo XIII. Espectros relacionados con el compuesto **6j**.

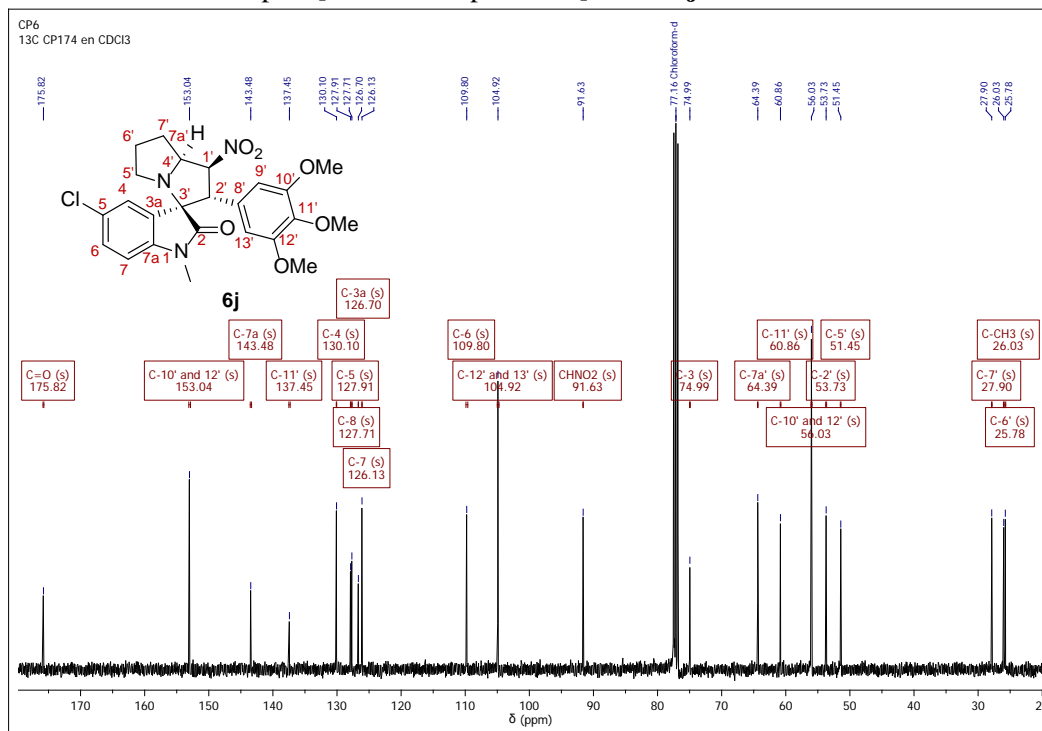
Anexo XIII-A. Espectro infrarrojo de la 5-Cloro-1-metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6j**.



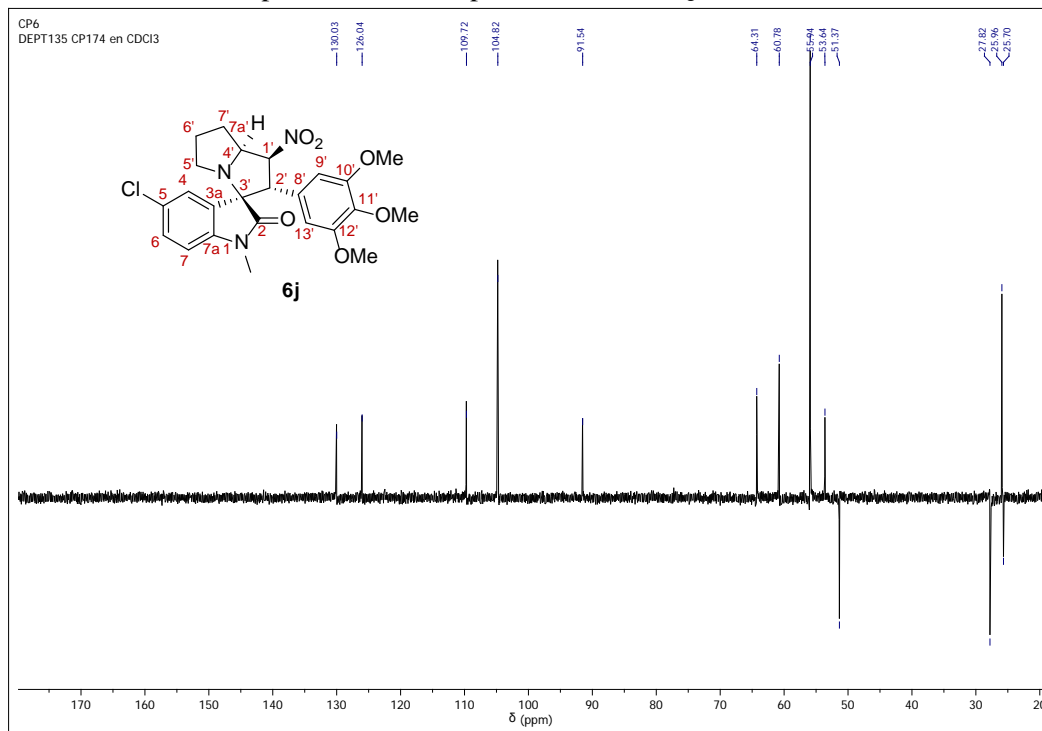
Anexo XIII-B. Espectro de ^1H RMN de la 5-Cloro-1-metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6j**.



Anexo XIII-C. Espectro de ^{13}C RMN de la 5-Cloro-1-metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6j**.

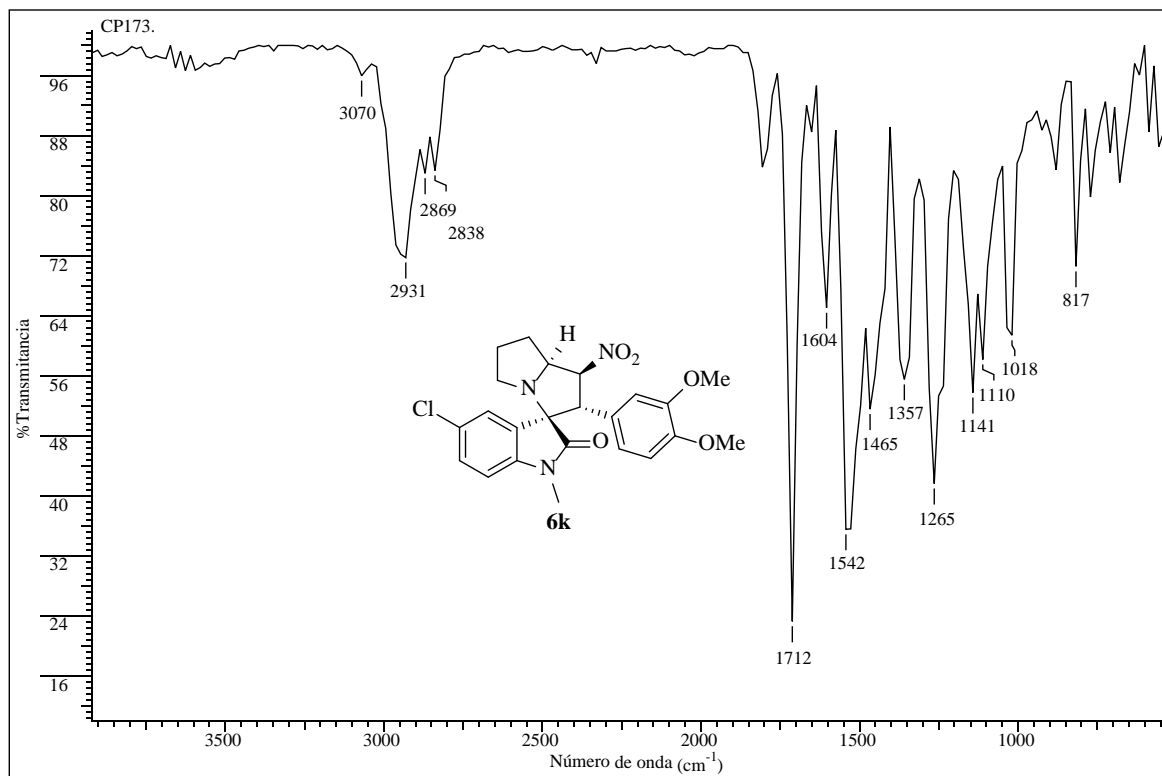


Anexo XIII-D. Espectro de DEPT-135 de la 5-Cloro-1-metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizina]-2-ona **6j**.

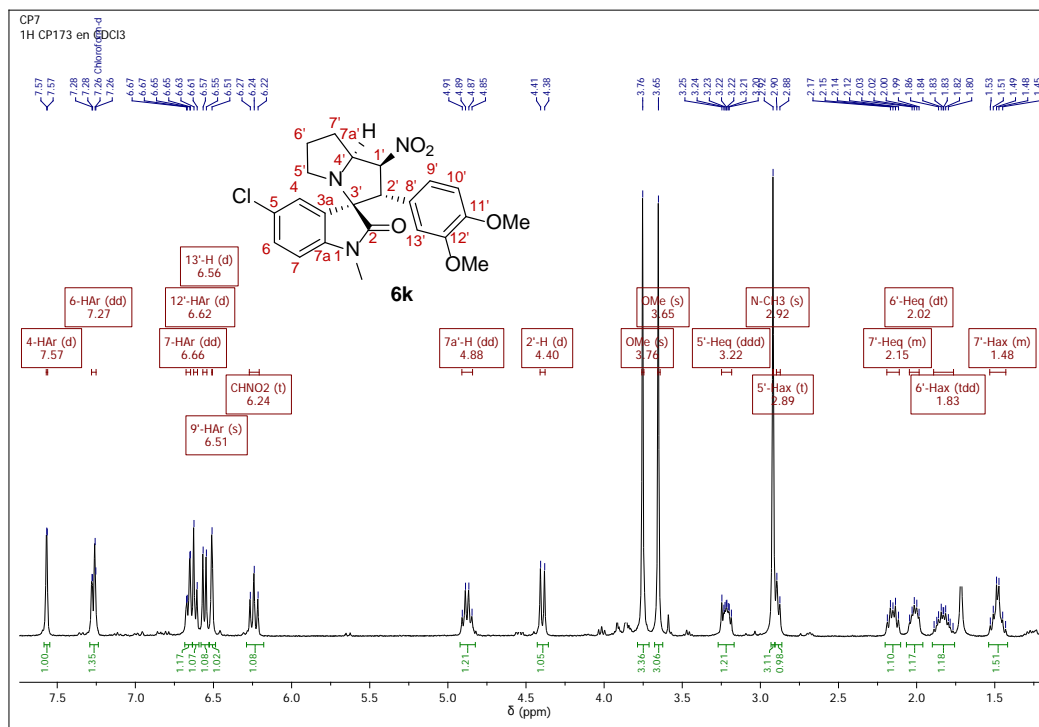


Anexo XIV. Espectros relacionados con el compuesto **6k**.

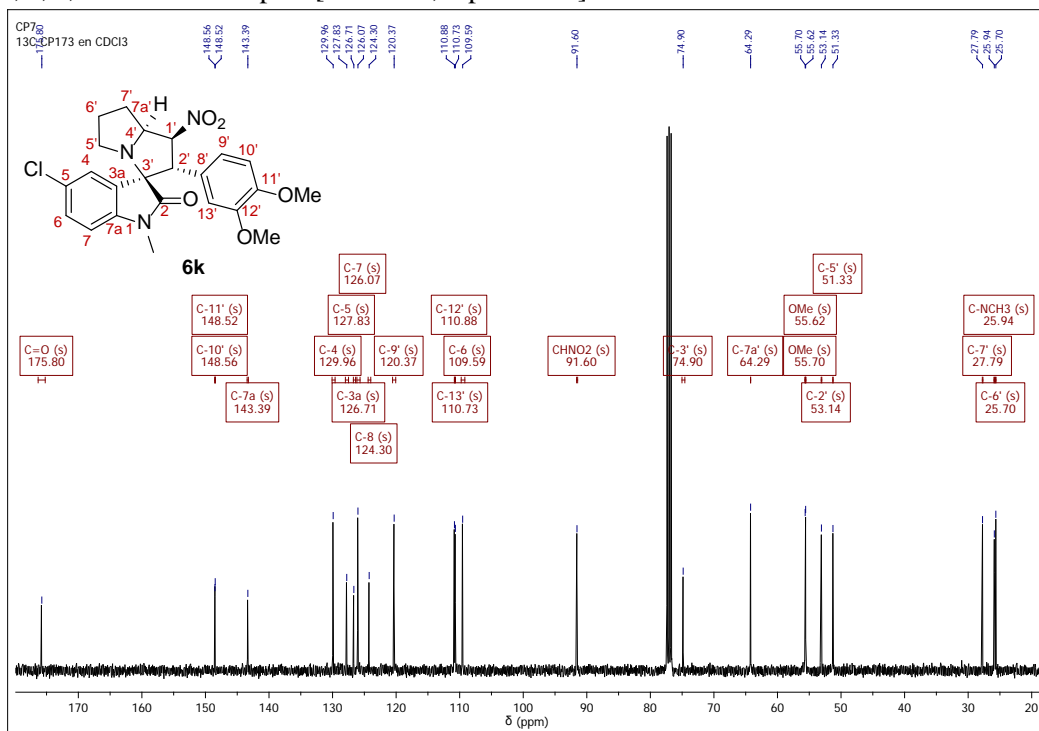
Anexo XIV-A. Espectro infrarrojo de la 5-Cloro-1-metil-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6k**.



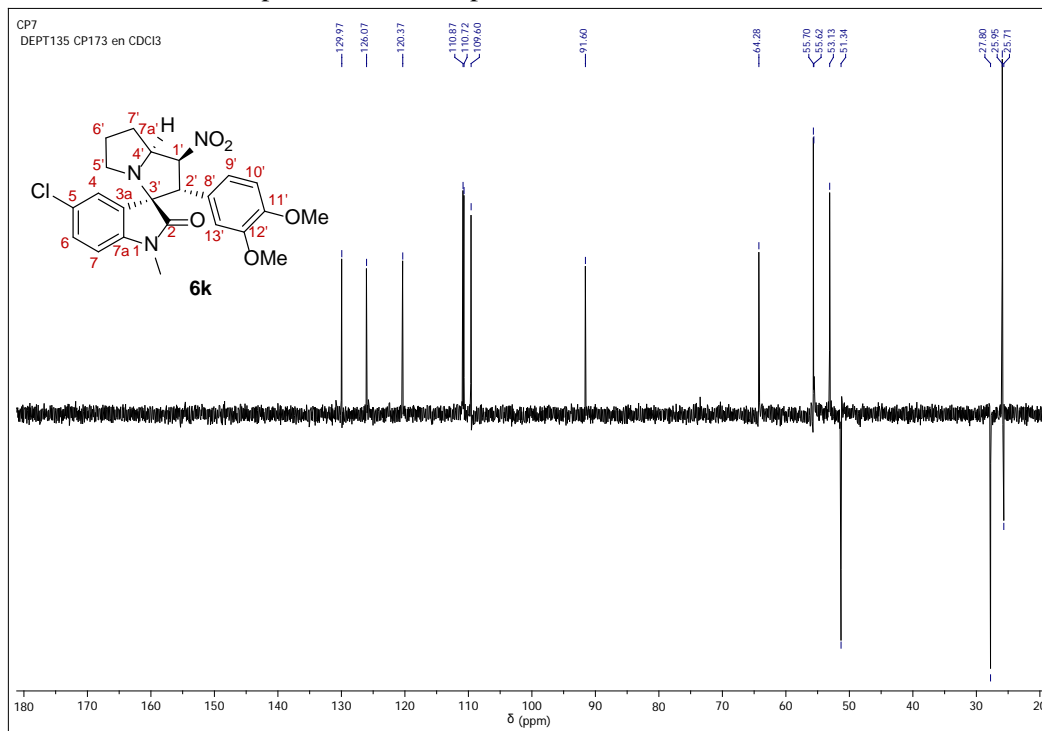
Anexo XIV-B. Espectro de ^1H RMN de la 5-Cloro-1-metil-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6k**.



Anexo XIV-C. Espectro de ^{13}C RMN de la 5-Cloro-1-metil-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6k**.

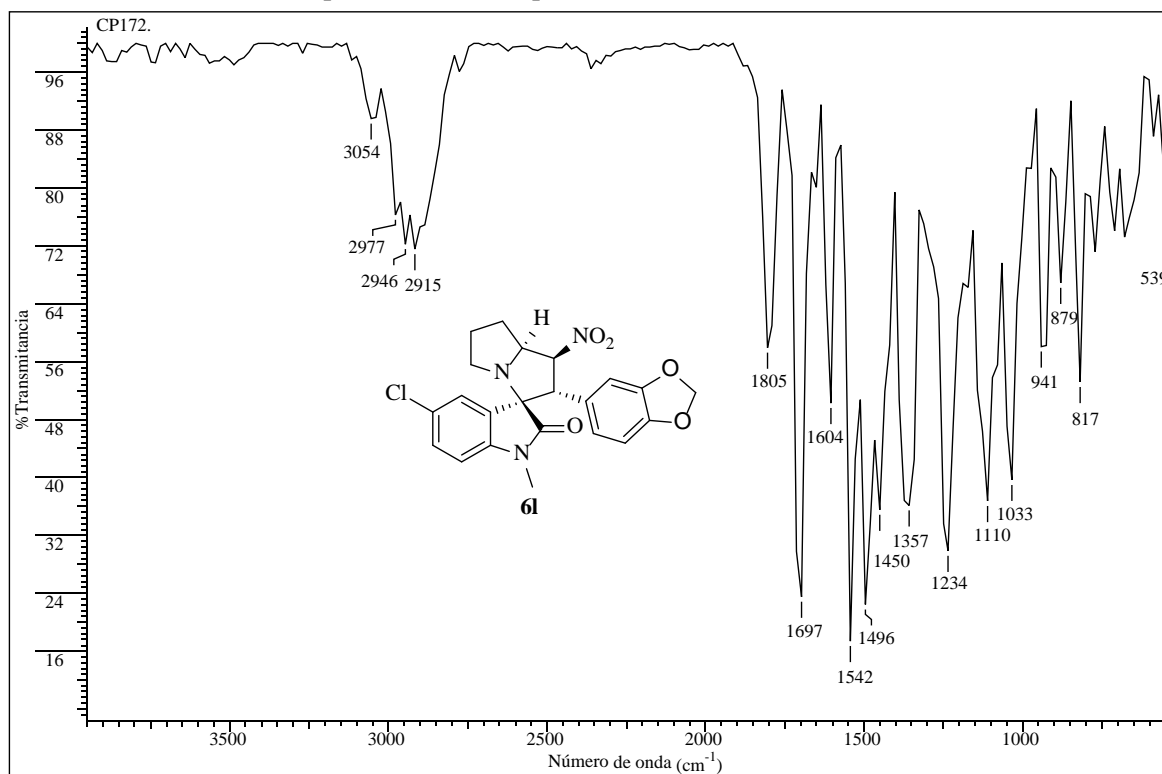


Anexo XIV-D. Espectro de DEPT-135 de la 5-Cloro-1-metil-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6k**.

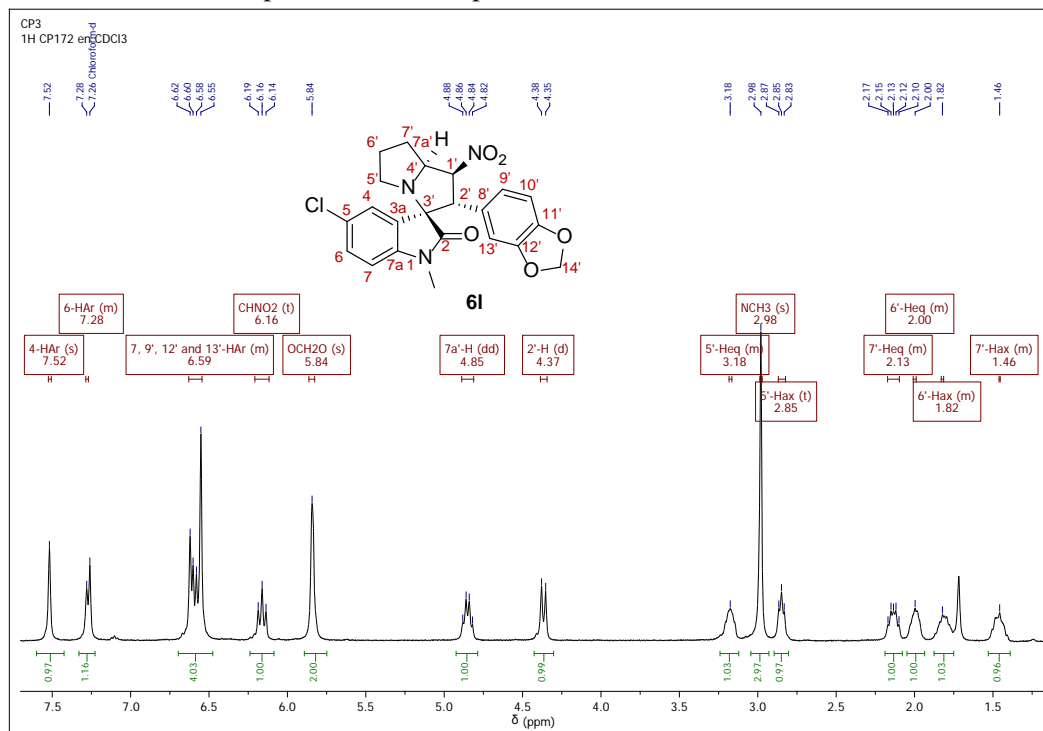


Anexo XV. Espectros relacionados con el compuesto **6l**.

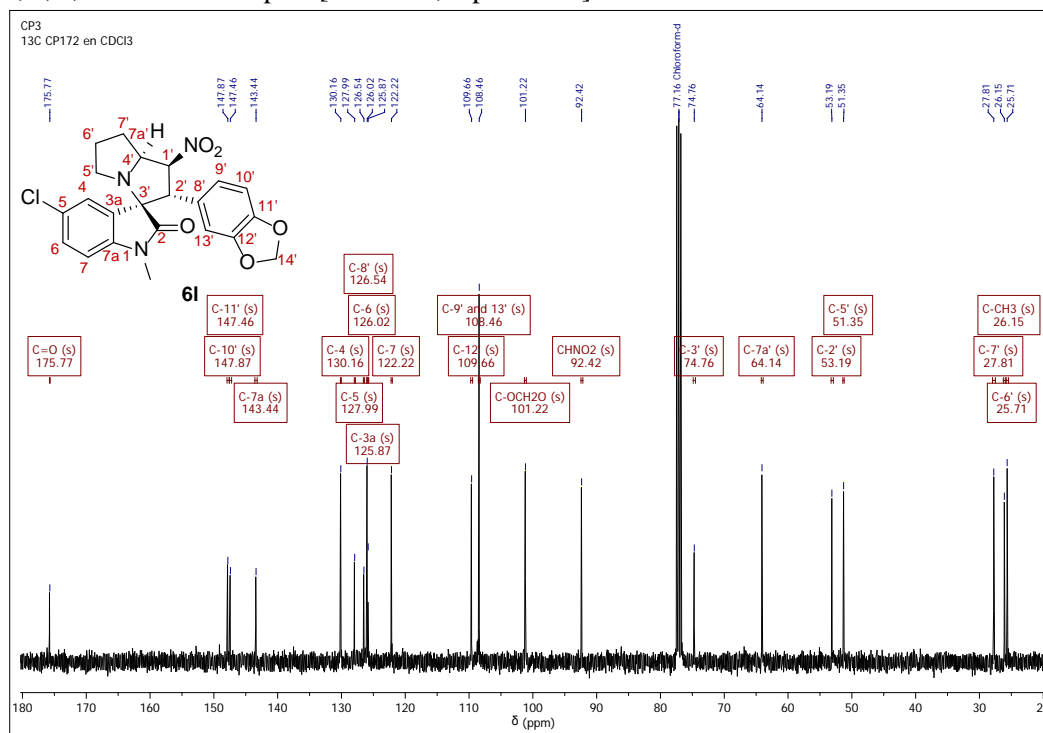
Anexo XV-A. Espectro infrarrojo de la 5-Cloro-1-metil-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6l**.



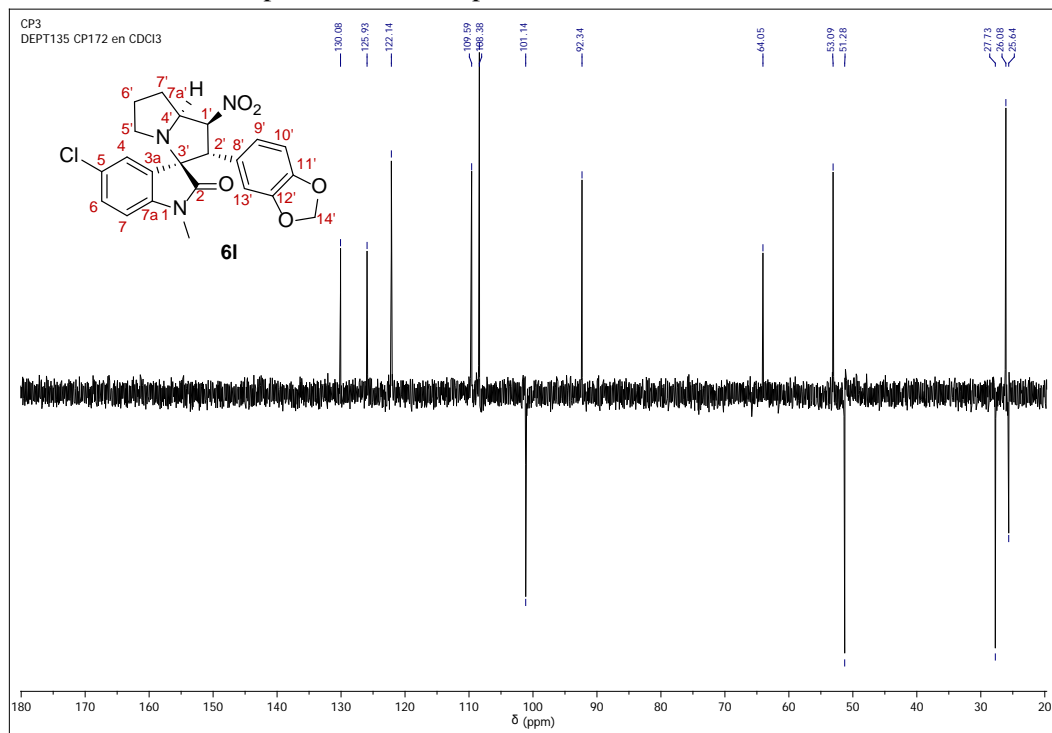
Anexo XV-B. Espectro de ^1H RMN de la 5-Cloro-1-metil-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **61**.



Anexo XV-C. Espectro de ^{13}C RMN de la 5-Cloro-1-metil-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **61**.

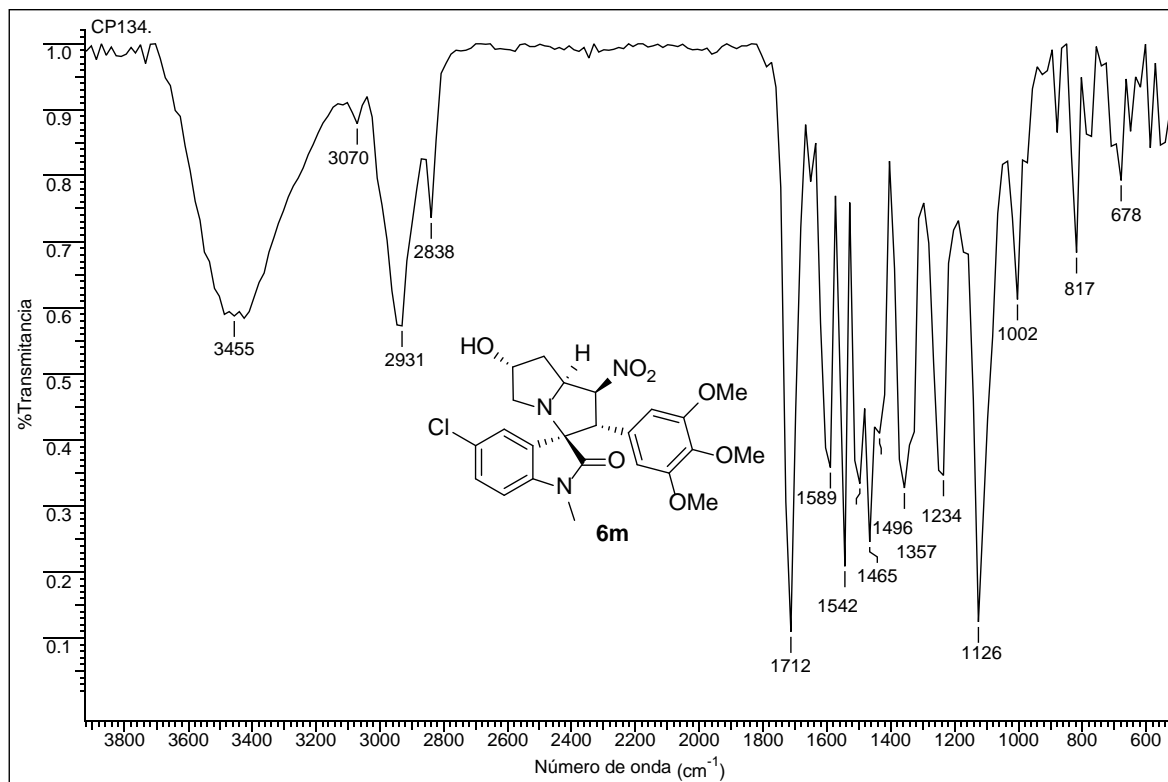


Anexo XV-D. Espectro de DEPT-135 de la 5-Cloro-1-metil-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6I**.

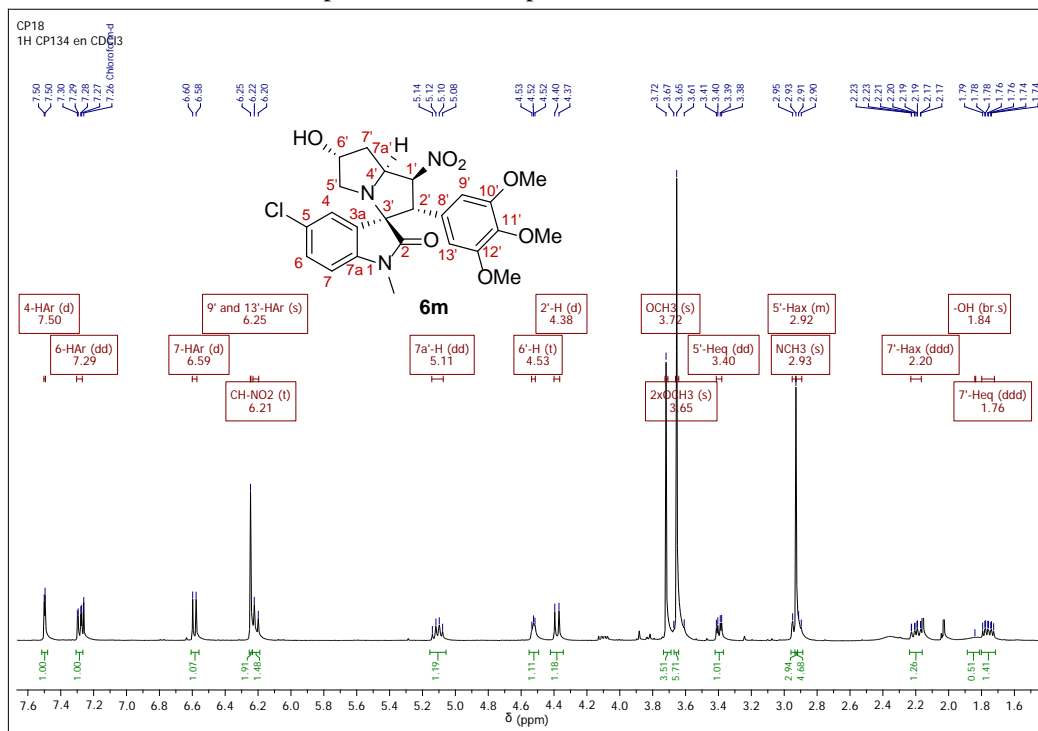


Anexo XVI. Espectros relacionados con el compuesto **6m**.

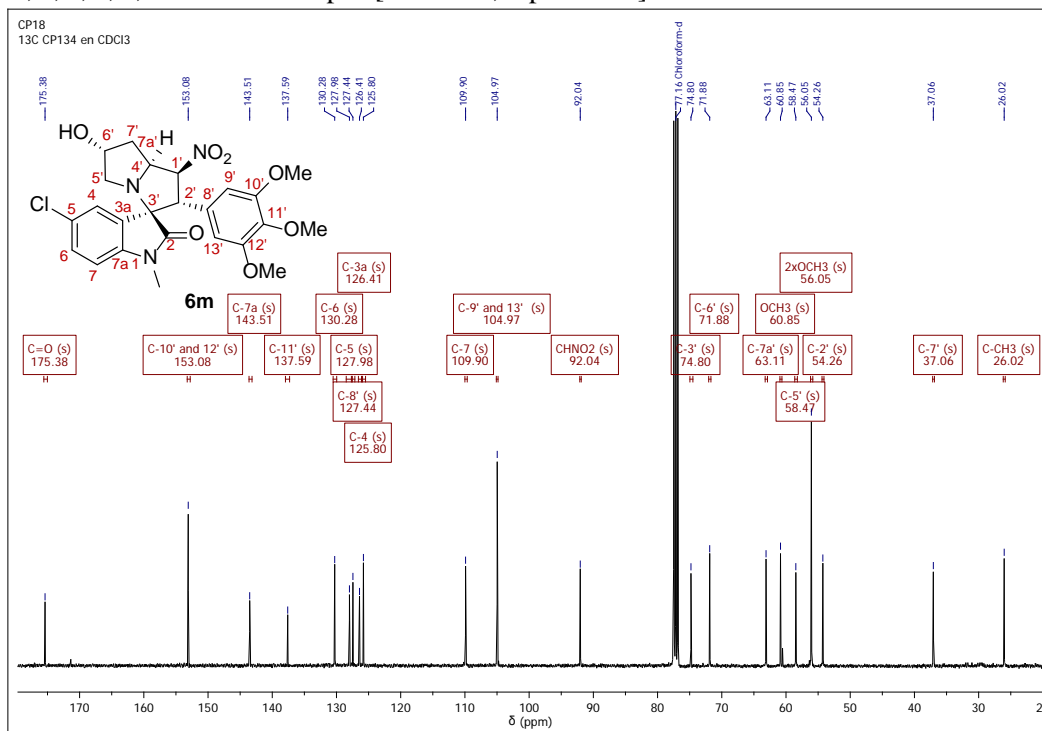
Anexo XVI-A. Espectro infrarrojo de la 5-Cloro-6'-hidroxi-1-metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6m**.



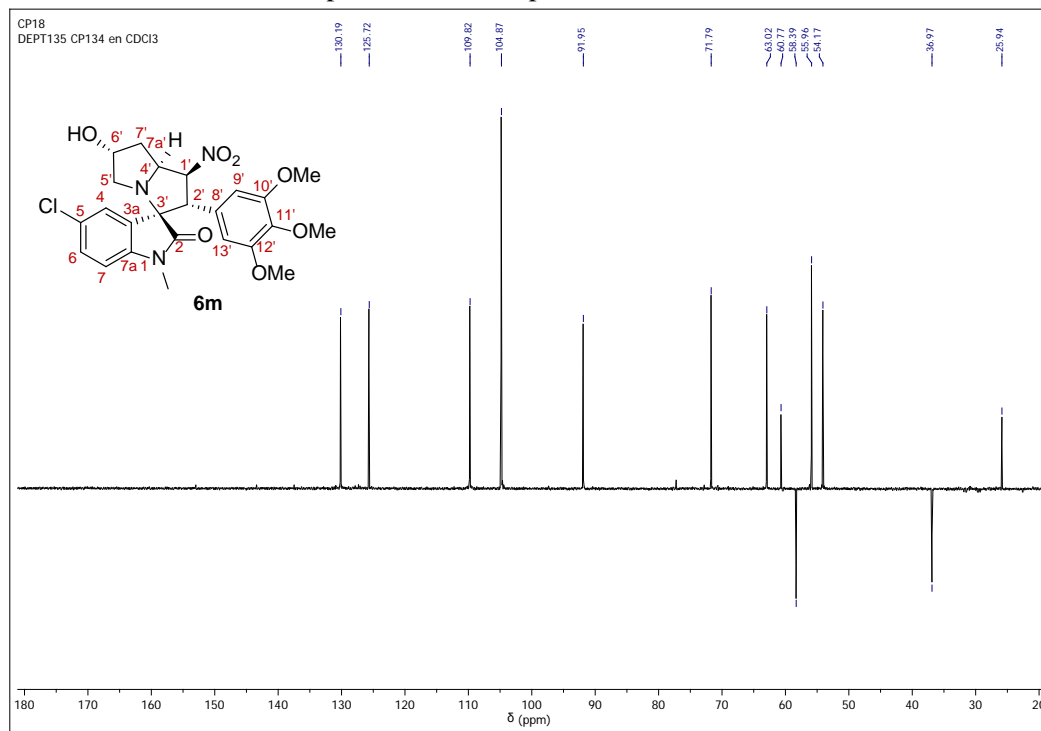
Anexo XVI-B. Espectro de ^1H RMN de la 5-Cloro-6'-hidroxi-1-metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6m**.



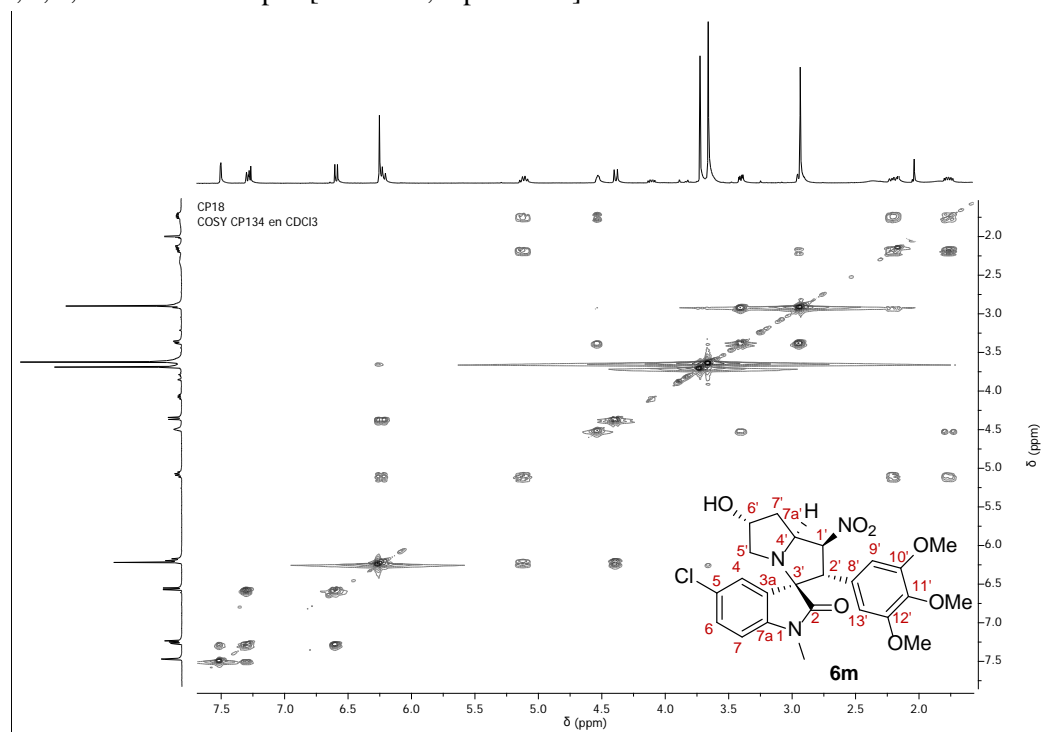
Anexo XVI-C. Espectro de ^{13}C RMN de la 5-Cloro-6'-hidroxi-1-metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6m**.



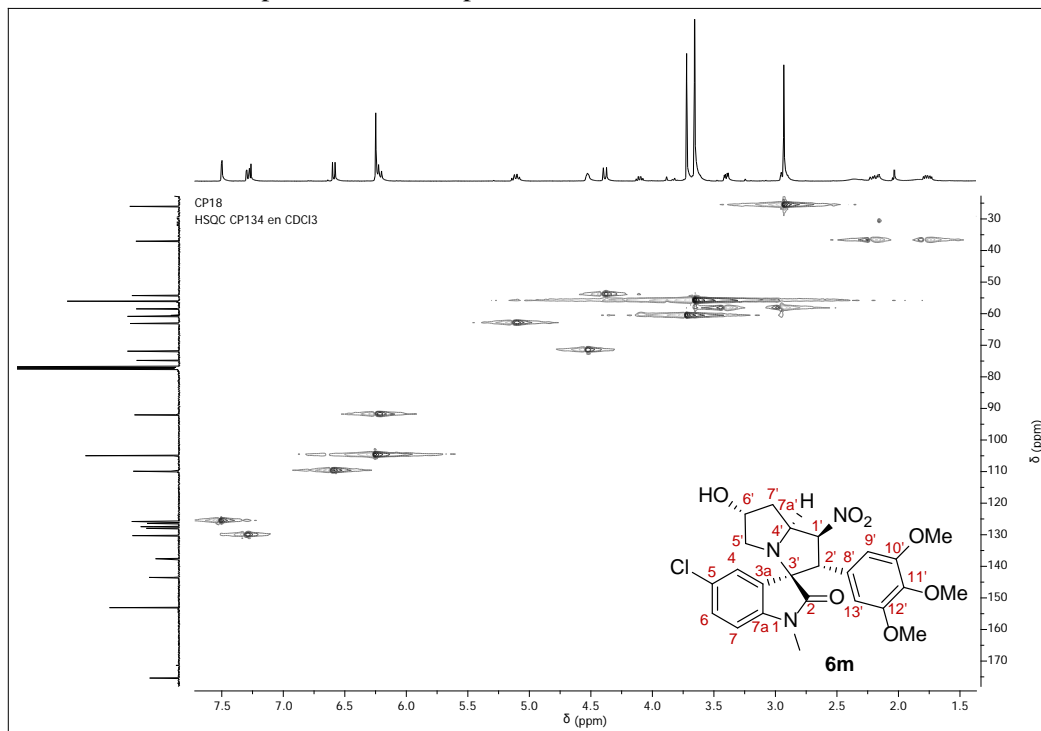
Anexo XVI-D. Espectro DEPT-135 de la 5-Cloro-6'-hidroxi-1-metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6m**.



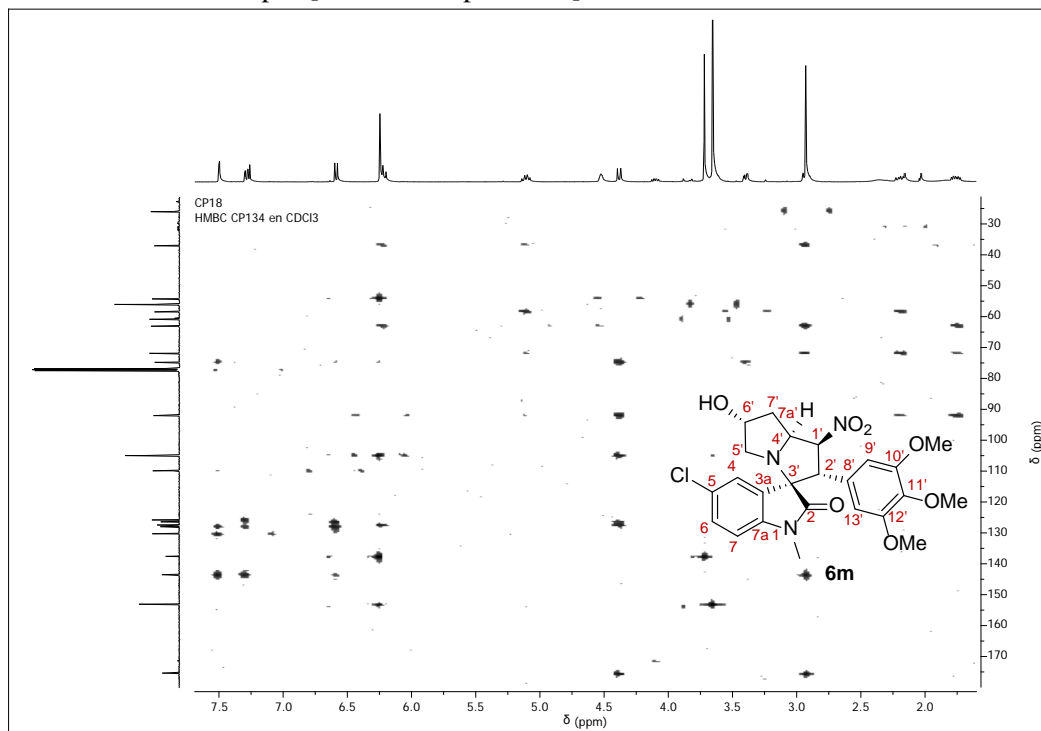
Anexo XVI-E. Espectro COSY de la 5-Cloro-6'-hidroxi-1-metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6m**.



Anexo XVI-F. Espectro HSQC de la 5-Cloro-6'-hidroxi-1-metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6m**.

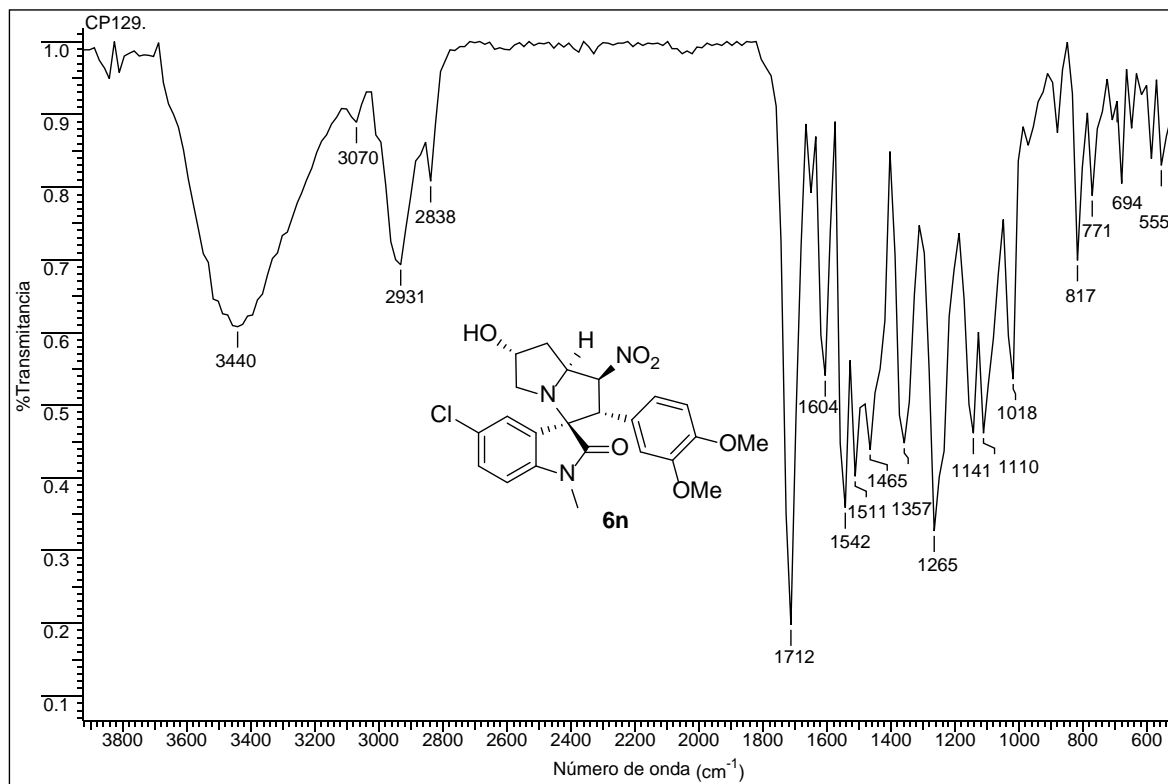


Anexo XVI-G. Espectro HMBC de la 5-Cloro-6'-hidroxi-1-metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6m**.

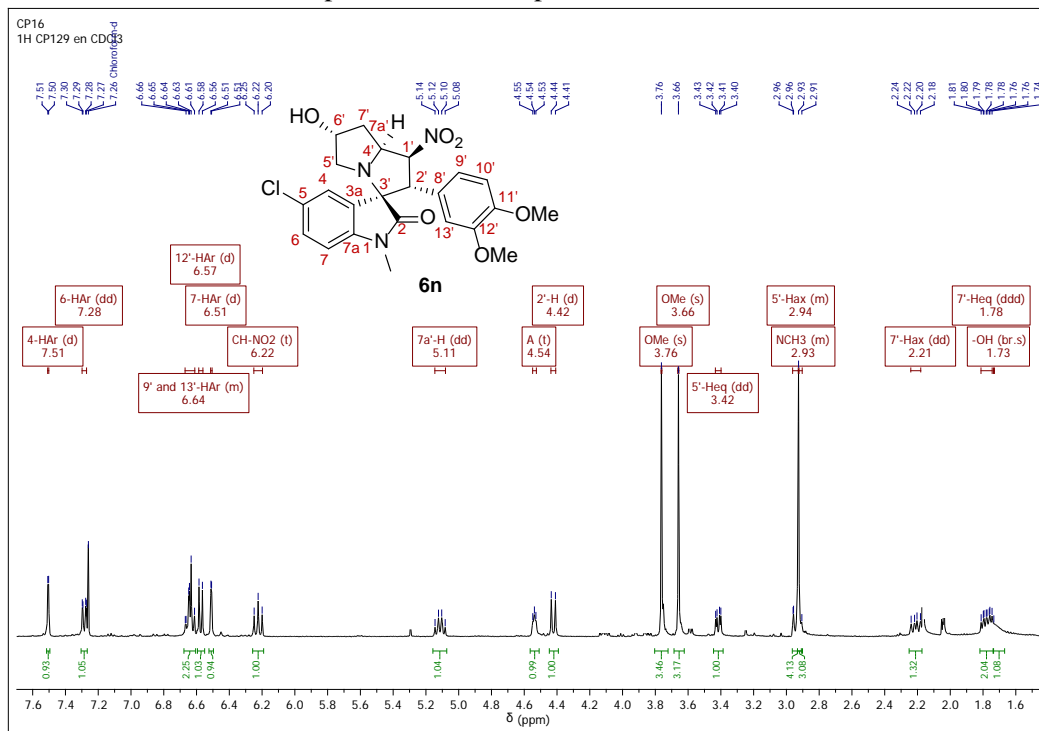


Anexo XVII. Espectros relacionados con el compuesto **6n**.

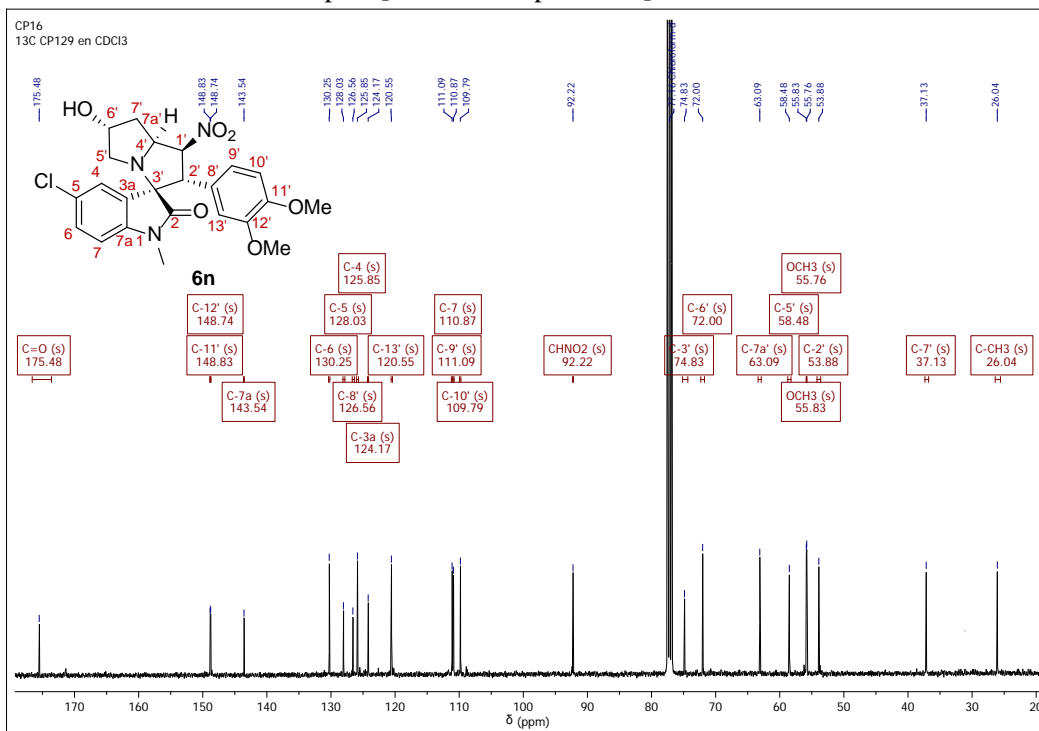
Anexo XVII-A. Espectro infrarrojo de la 5-Cloro-1-metil-6'-hidroxi-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizina]-2-ona **6n**.



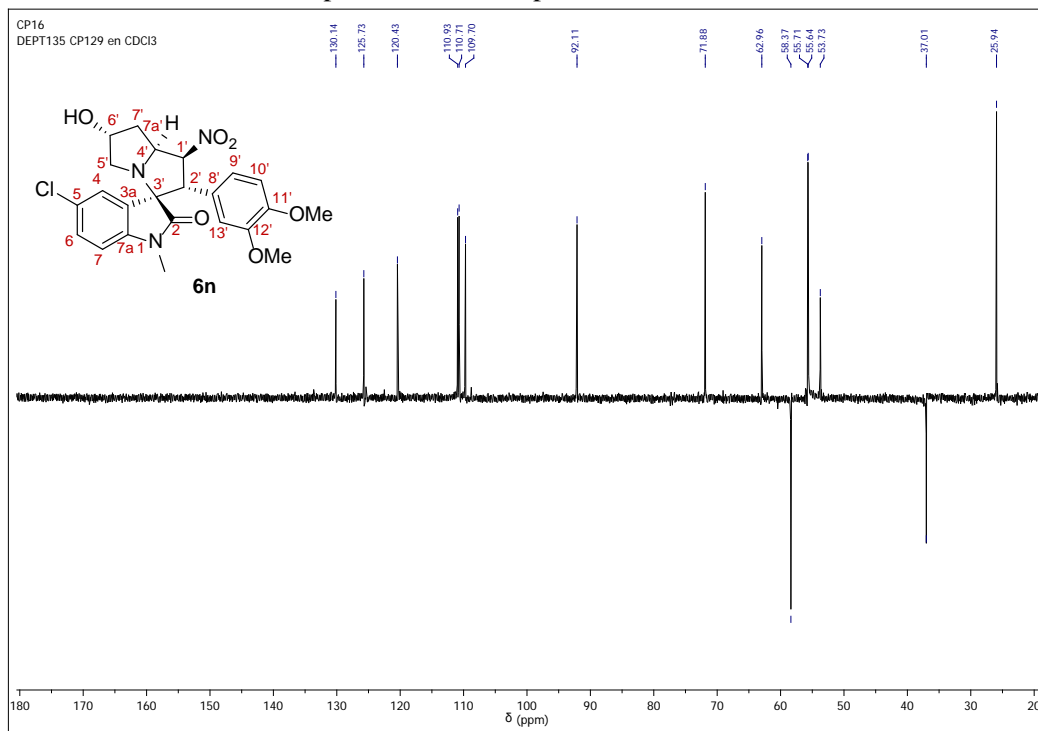
Anexo XVII-B. Espectro de ^1H RMN de la 5-Cloro-1-metil-6'-hidroxi-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6n**.



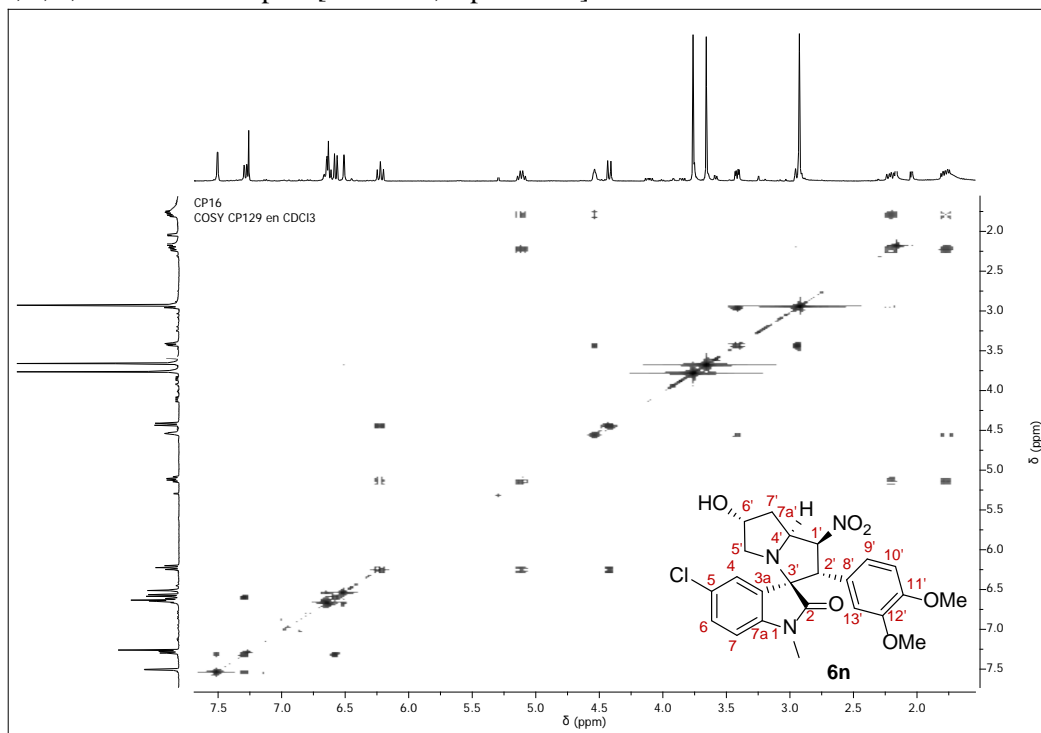
Anexo XVII-C. Espectro de ^{13}C RMN de la 5-Cloro-1-metil-6'-hidroxi-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6n**.



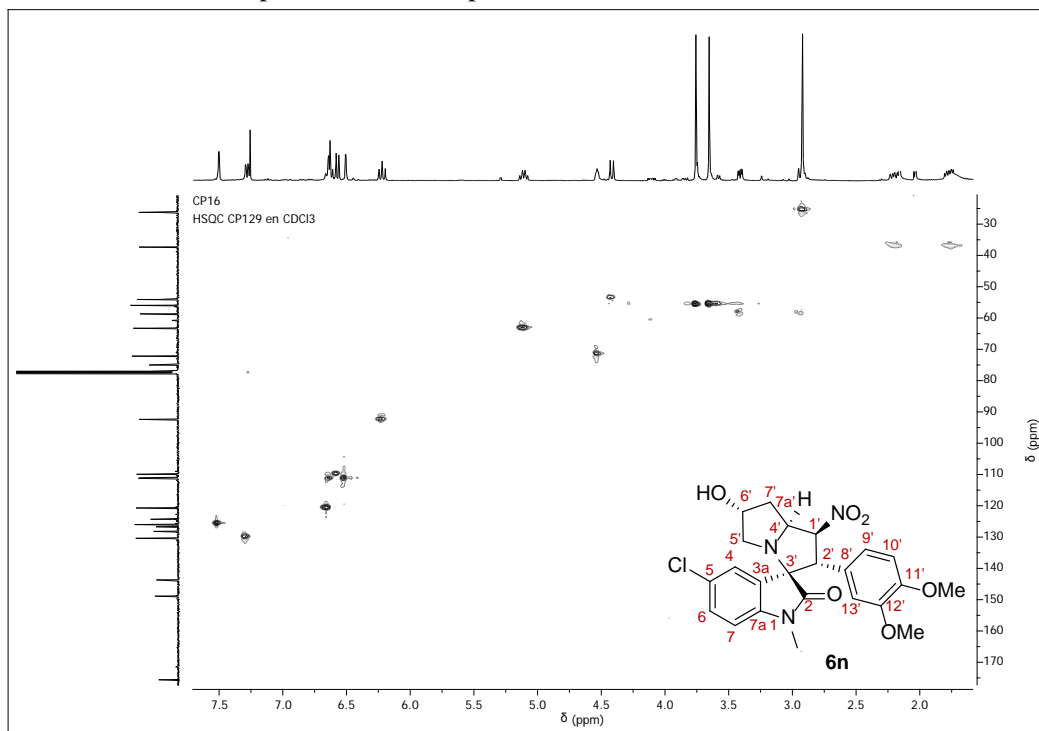
Anexo XVII-D. Espectro DEPT-135 de la 5-Cloro-1-metil-6'-hidroxi-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6n**.



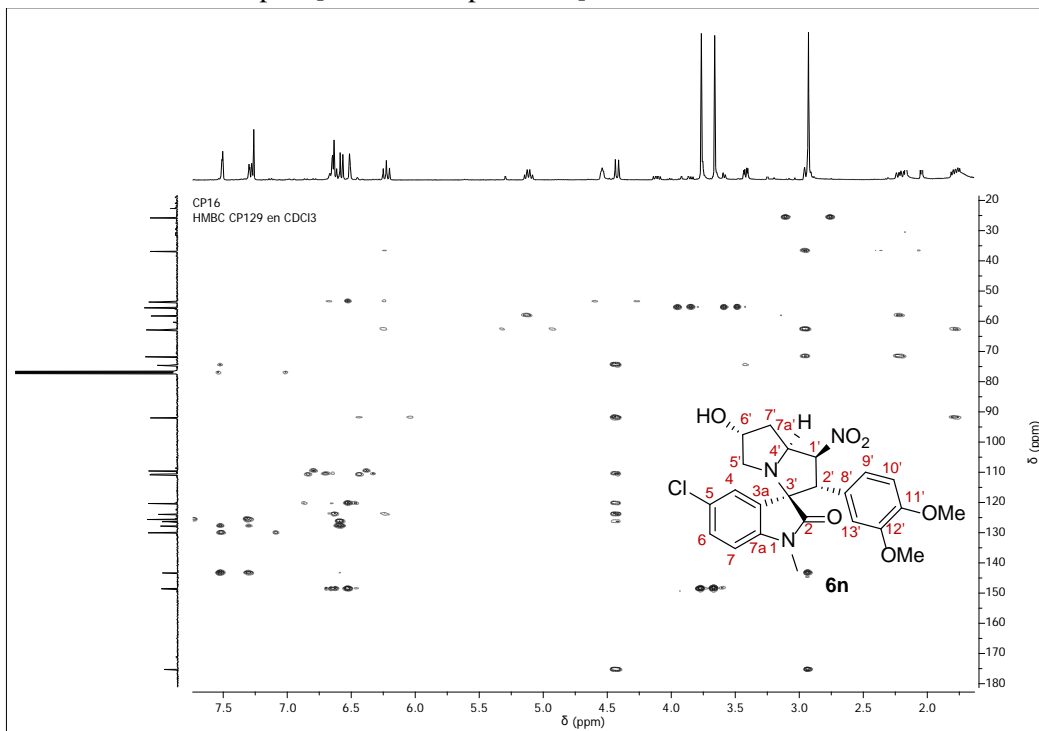
Anexo XVII-E. Espectro COSY de la 5-Cloro-1-metil-6'-hidroxi-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6n**.



Anexo XVII-F. Espectro HSQC de la 5-Cloro-1-metil-6'-hidroxi-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6n**.

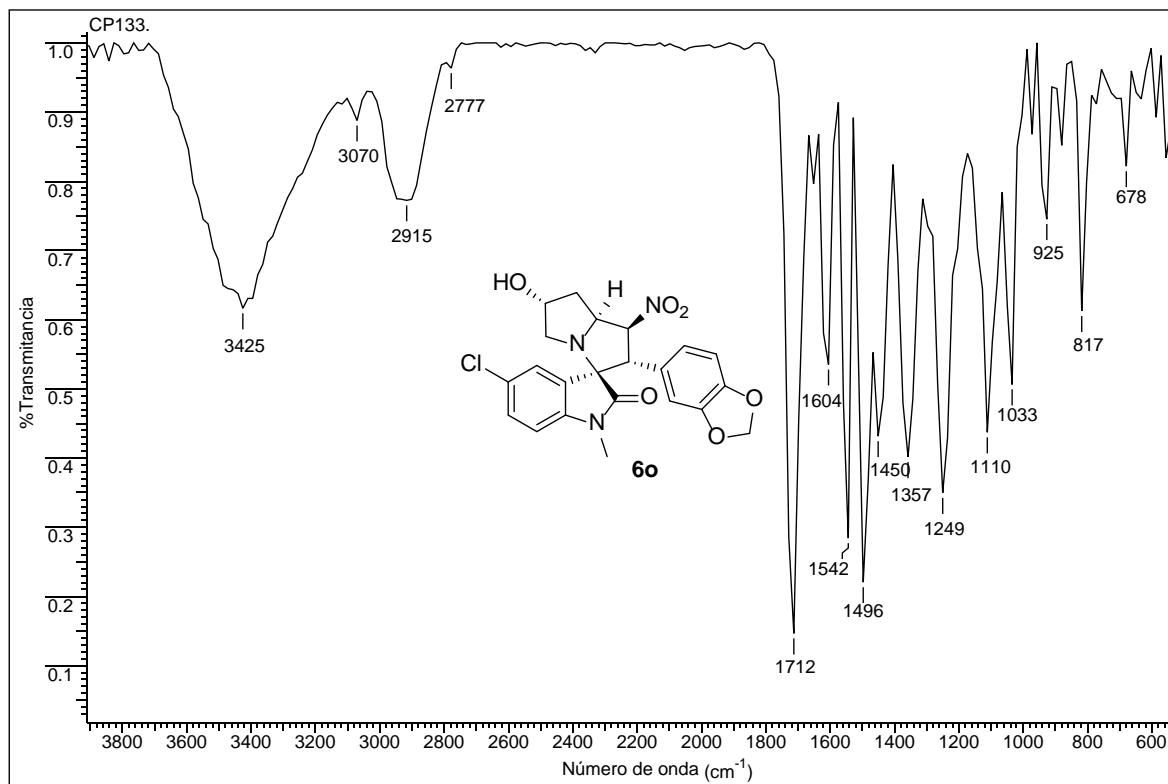


Anexo XVII-G. Espectro HMBC de la 5-Cloro-1-metil-6'-hidroxi-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6n**.

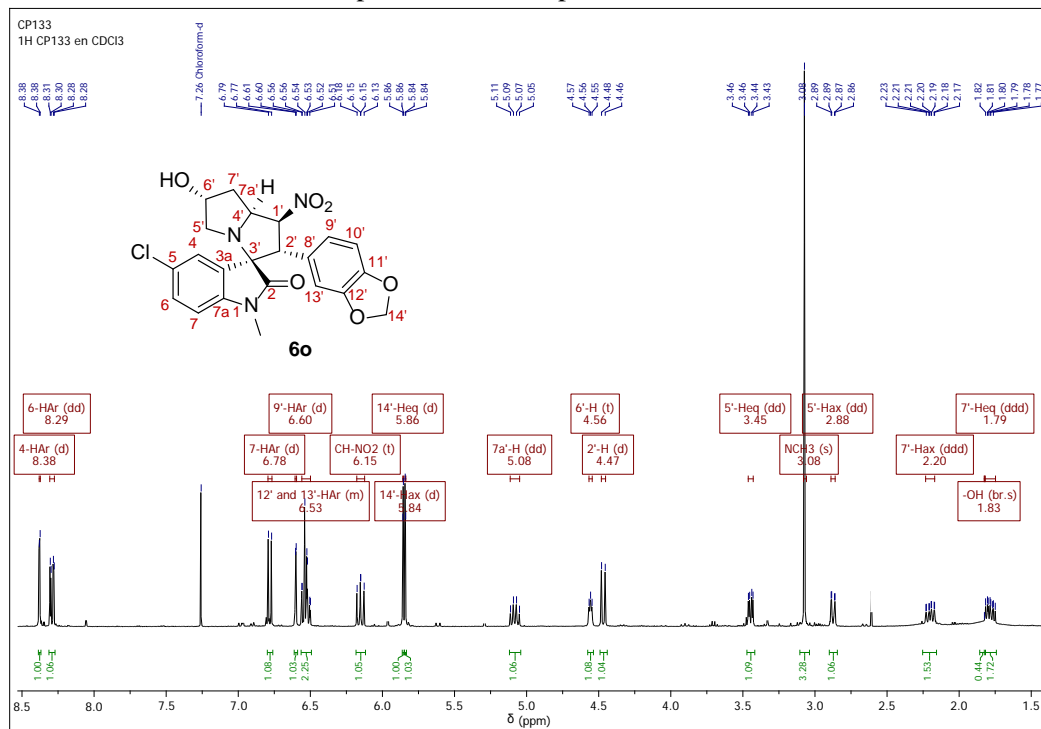


Anexo XVIII. Espectros relacionados con el compuesto **6o**.

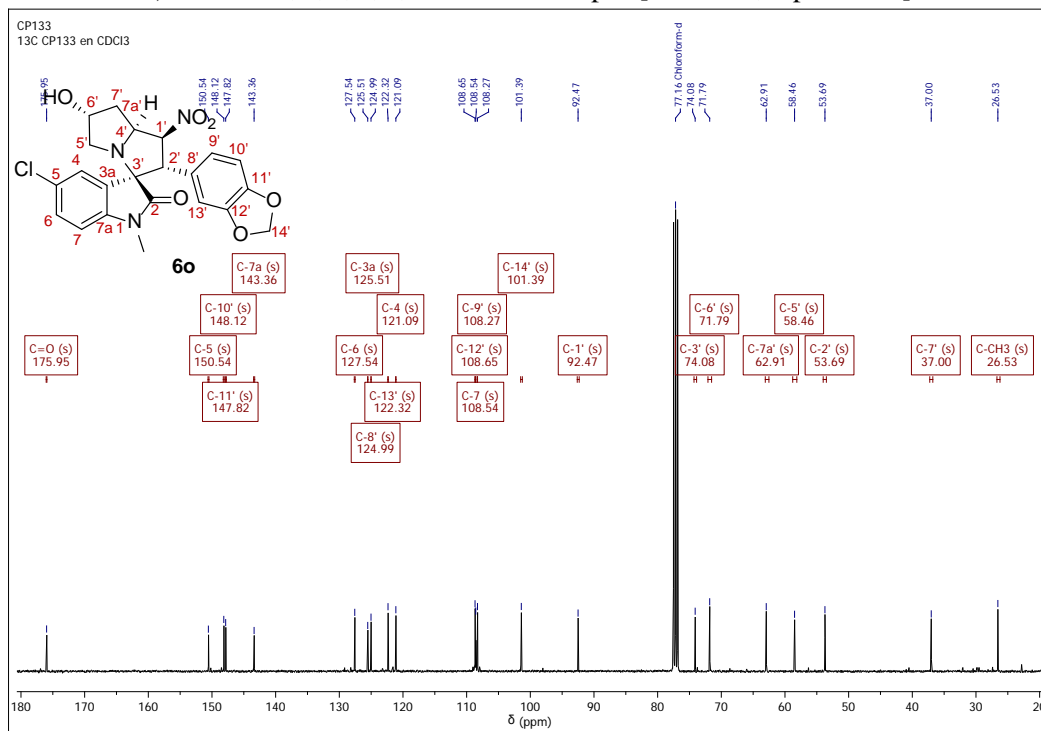
Anexo XVIII-A. Espectro infrarrojo de la 5-Cloro-6'-hidroxi-1-metil-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6o**.



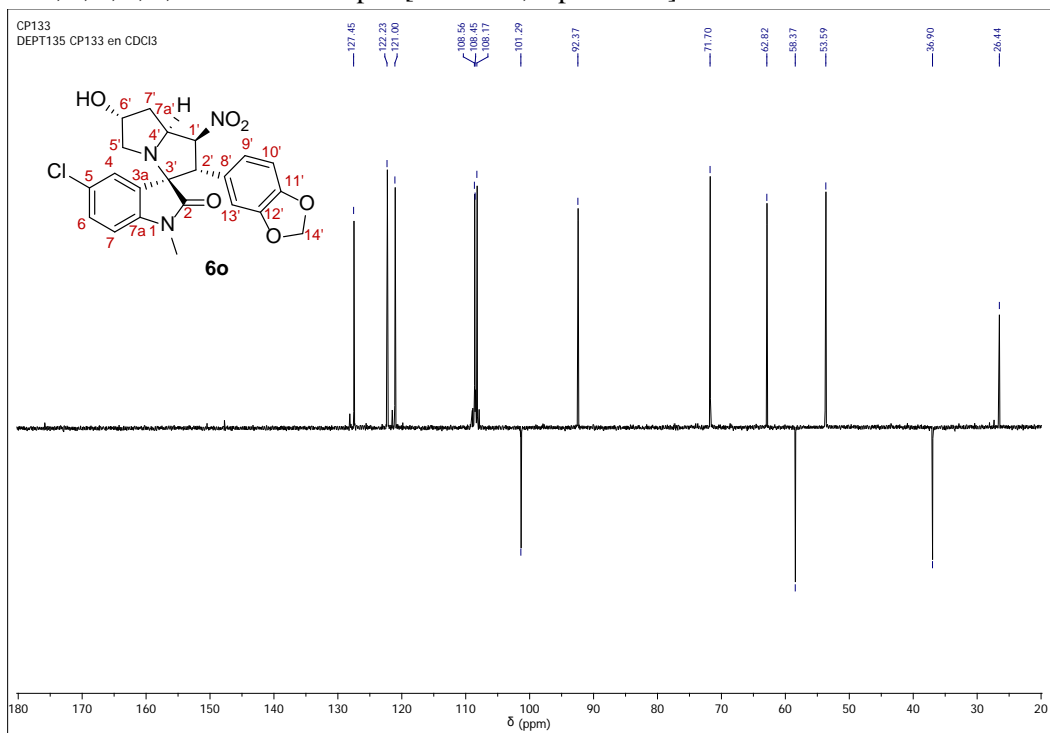
Anexo XVIII-B. Espectro de ^1H RMN de la 5-Cloro-6'-hidroxi-1-metil-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6o**.



Anexo XVIII-C. Espectro de ^{13}C RMN de la 5-Cloro-6'-hidroxi-1-metil-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6o**.

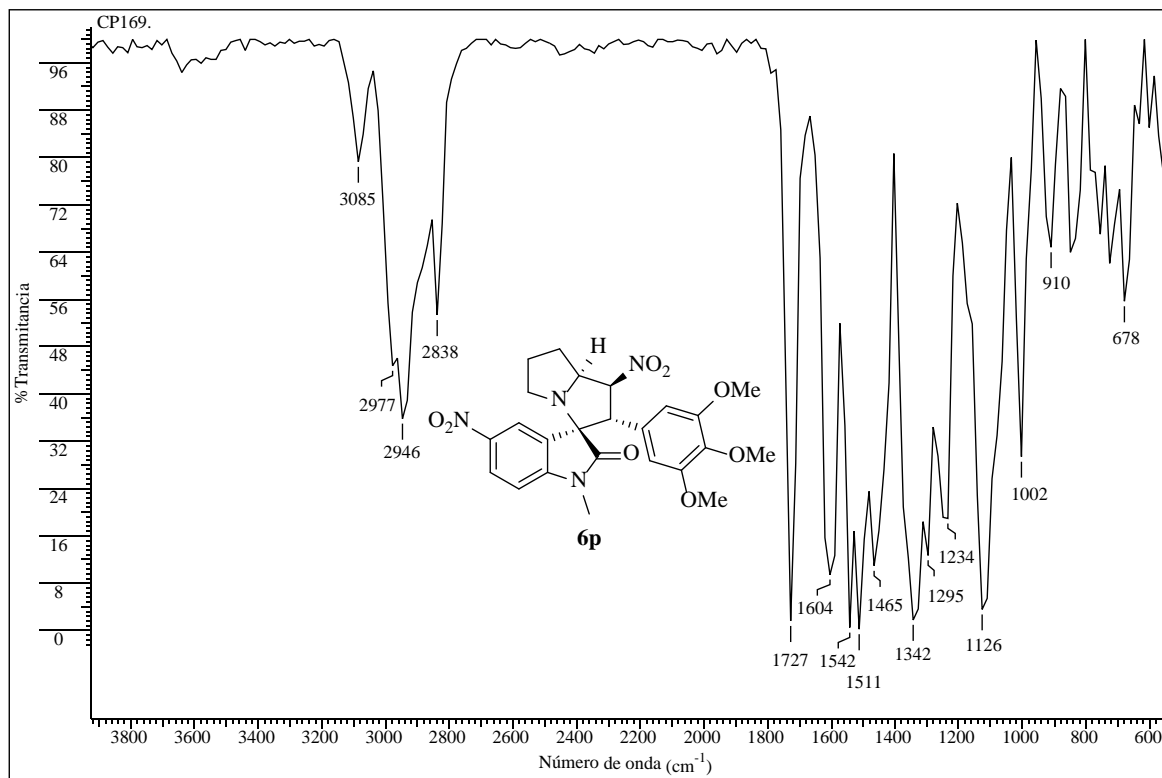


Anexo XVIII-D. Espectro DEPT-135 de la 5-Cloro-6'-hidroxi-1-metil-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro[indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6o**.

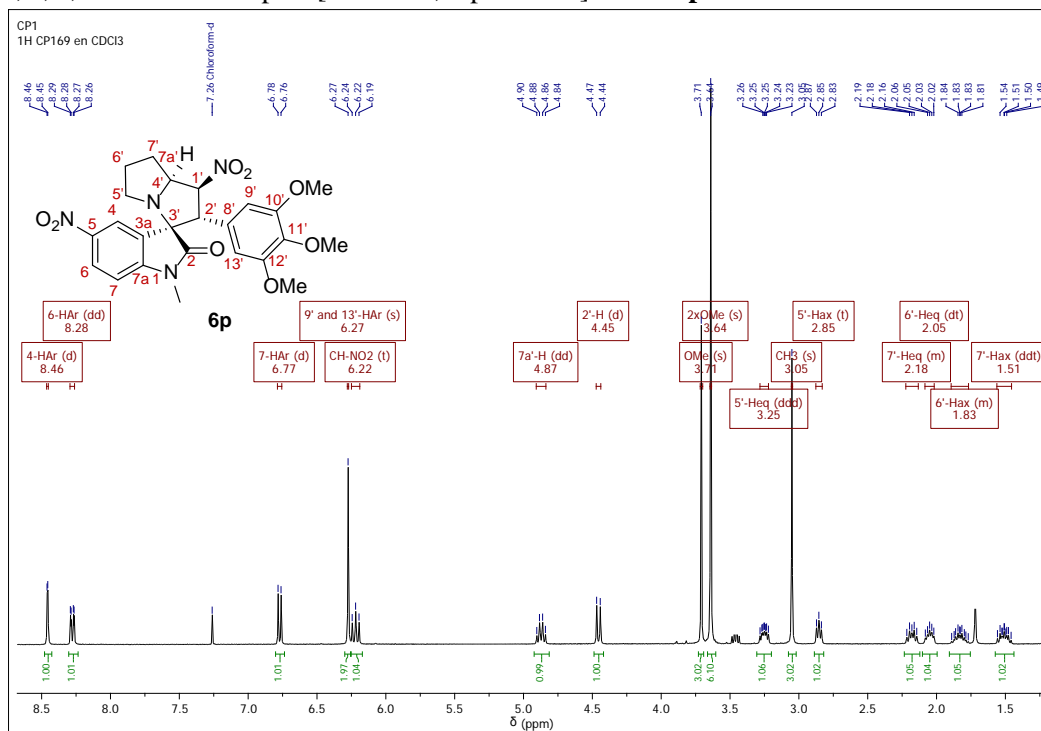


Anexo XIX. Espectros relacionados con el compuesto **6p**.

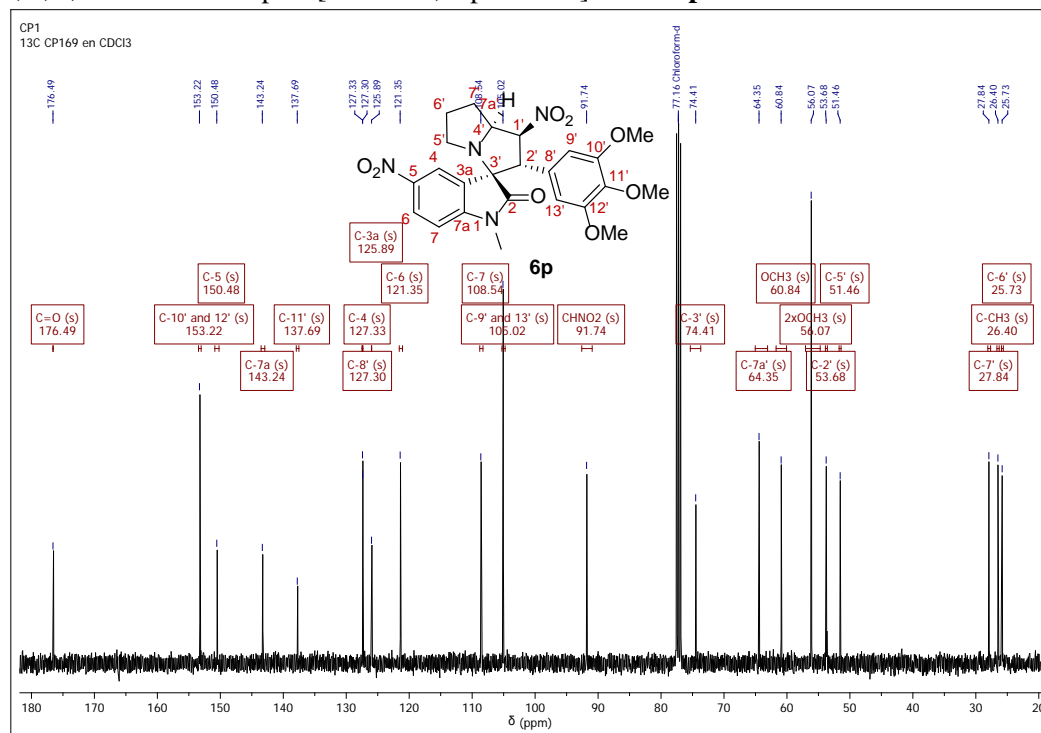
Anexo XIX-A. Espectro infrarrojo de la 1-Metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizina]-2-ona **6p**.



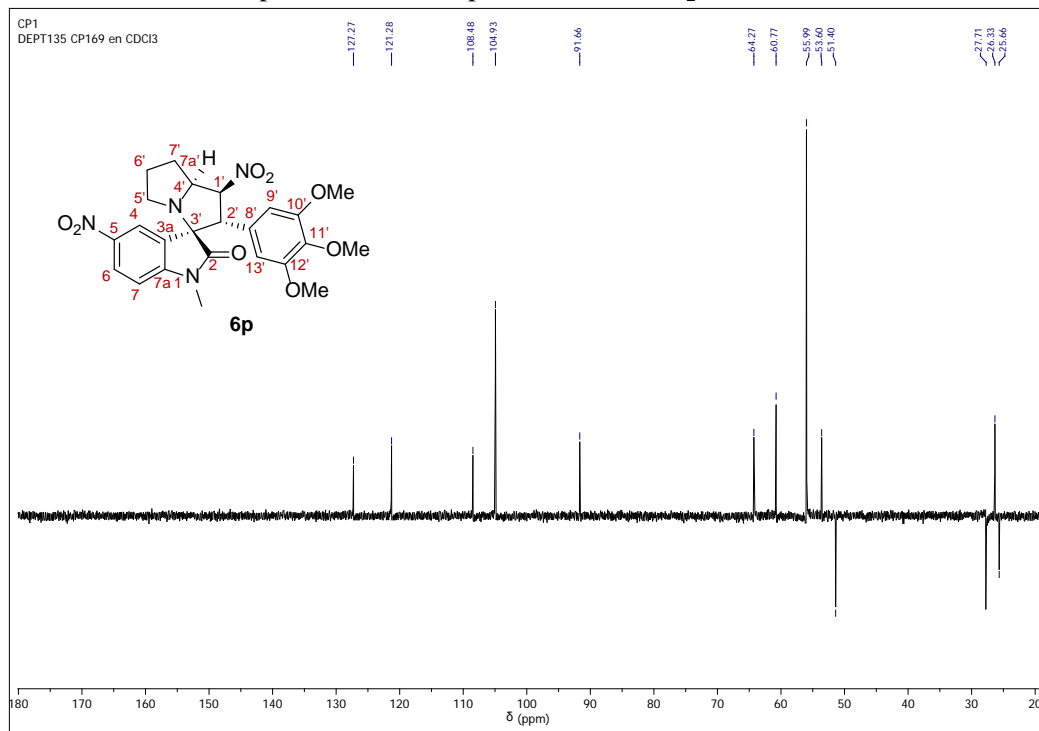
Anexo XIX-B. Espectro de ^1H RMN de la 1-Metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6p**.



Anexo XIX-C. Espectro de ^{13}C RMN de la 1-Metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6p**.

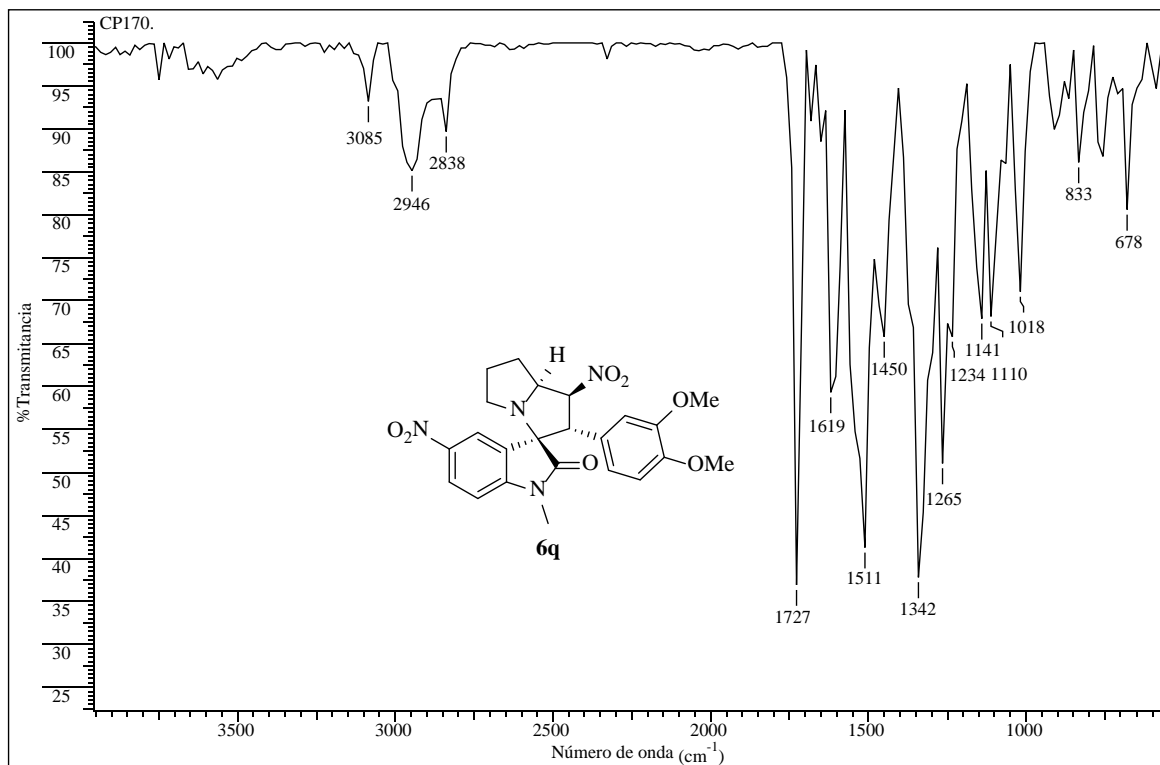


Anexo XIX-D. Espectro DEPT-135 de la 1-Metil-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6p**.

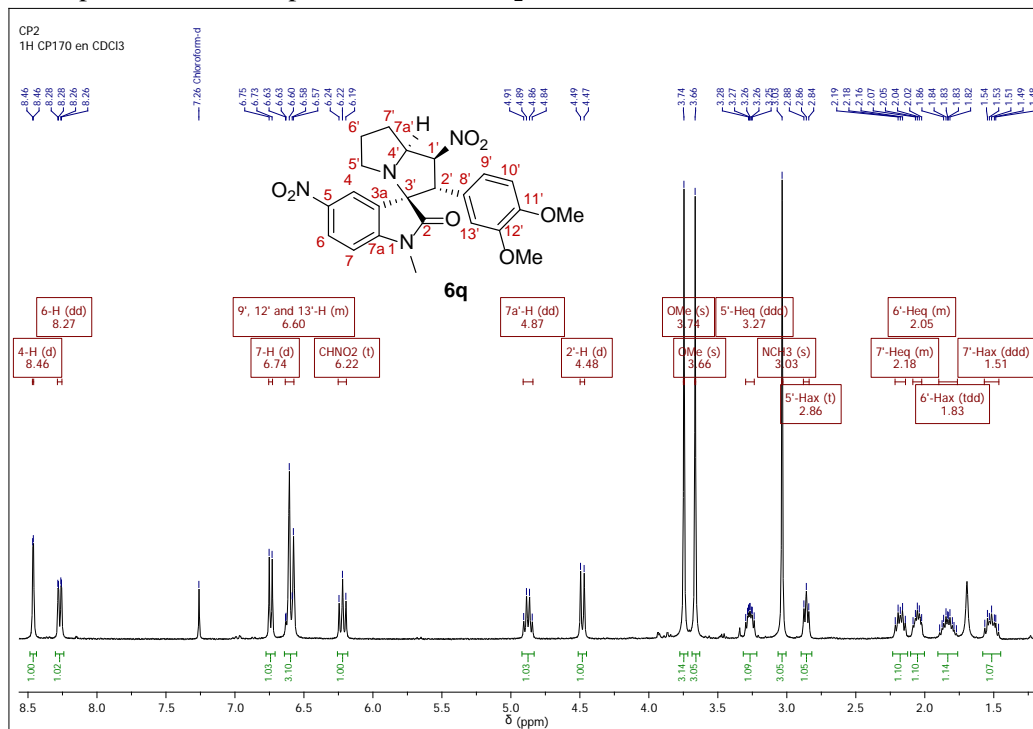


Anexo XX. Espectros relacionados con el compuesto **6q**.

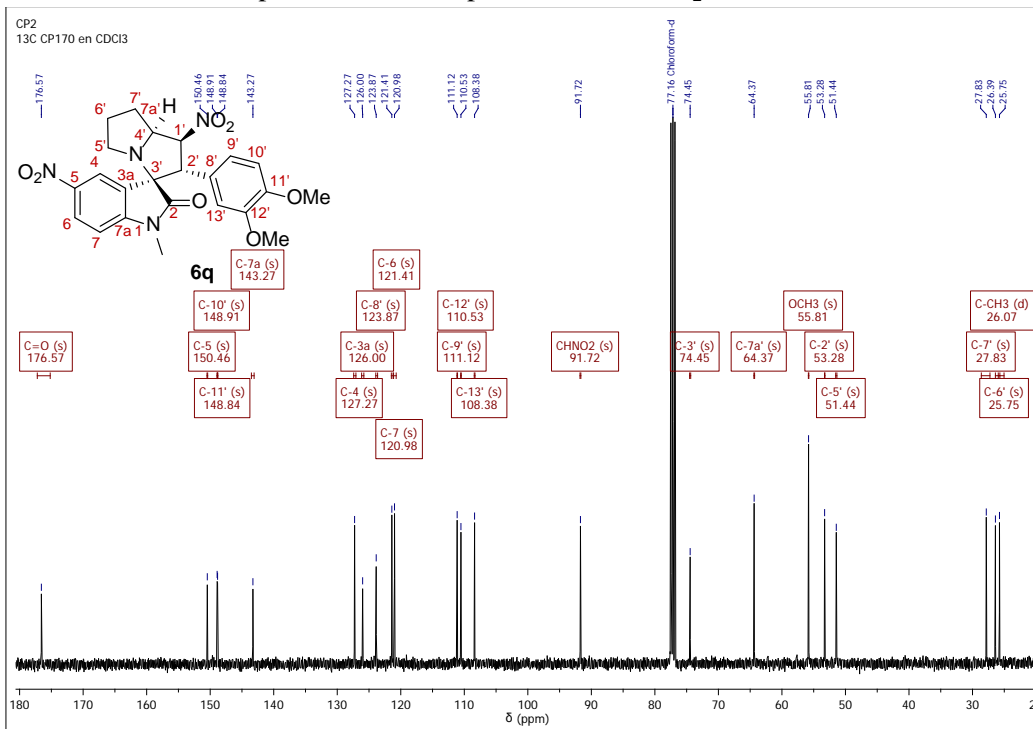
Anexo XX-A. Espectro infrarrojo de la 1-Metil-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6q**.



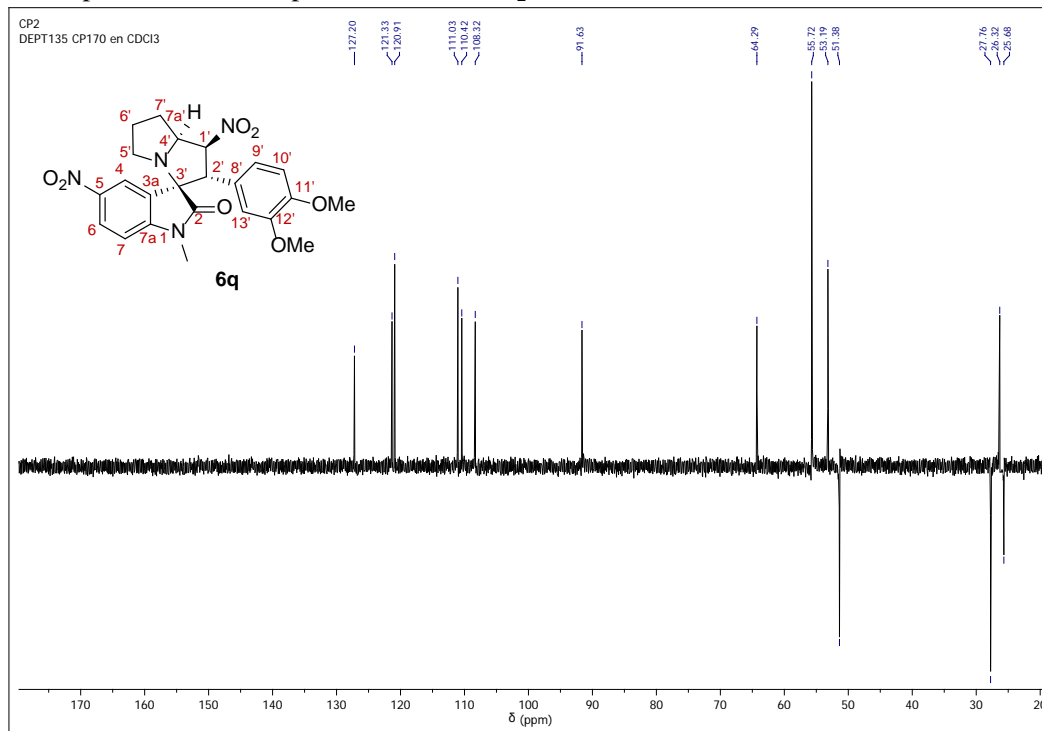
Anexo XX-B. Espectro de ^1H RMN de la 1-Metil-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6q**.



Anexo XX-C. Espectro de ^{13}C RMN de la 1-Metil-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6q**.

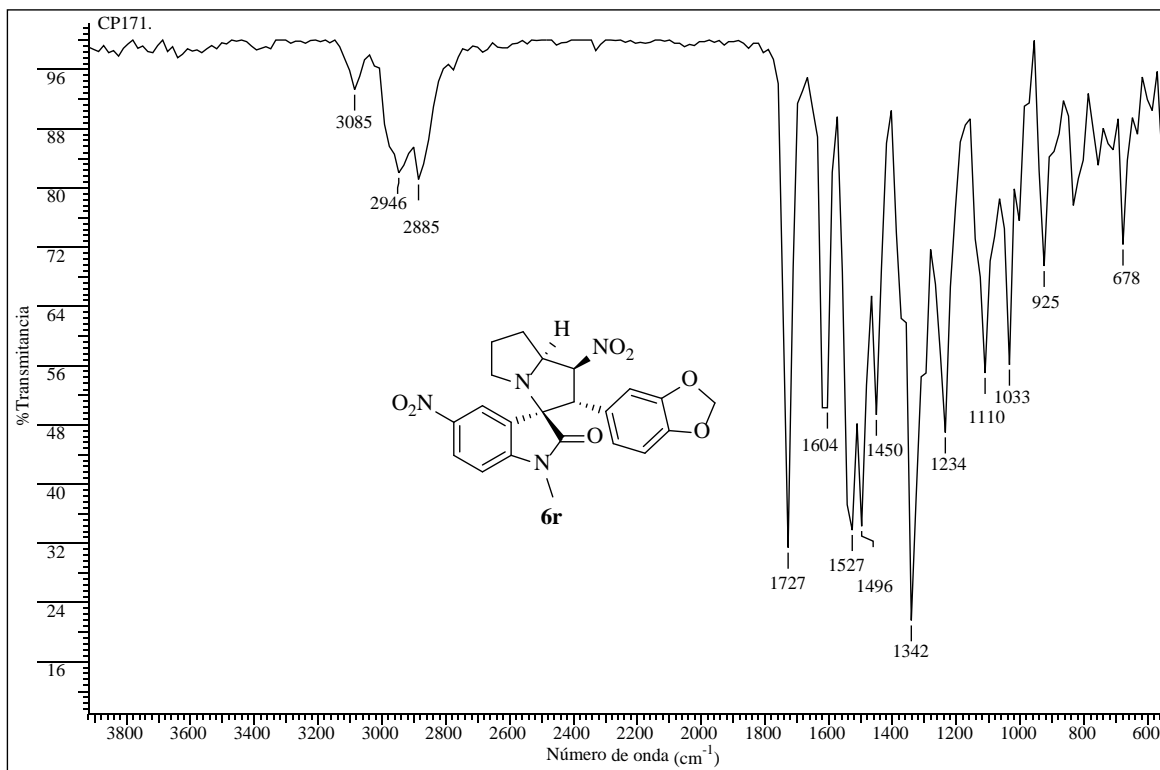


Anexo XX-D. Espectro DEPT-135 de la 1-Metil-2'-(3,4-dimetoxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6q**.

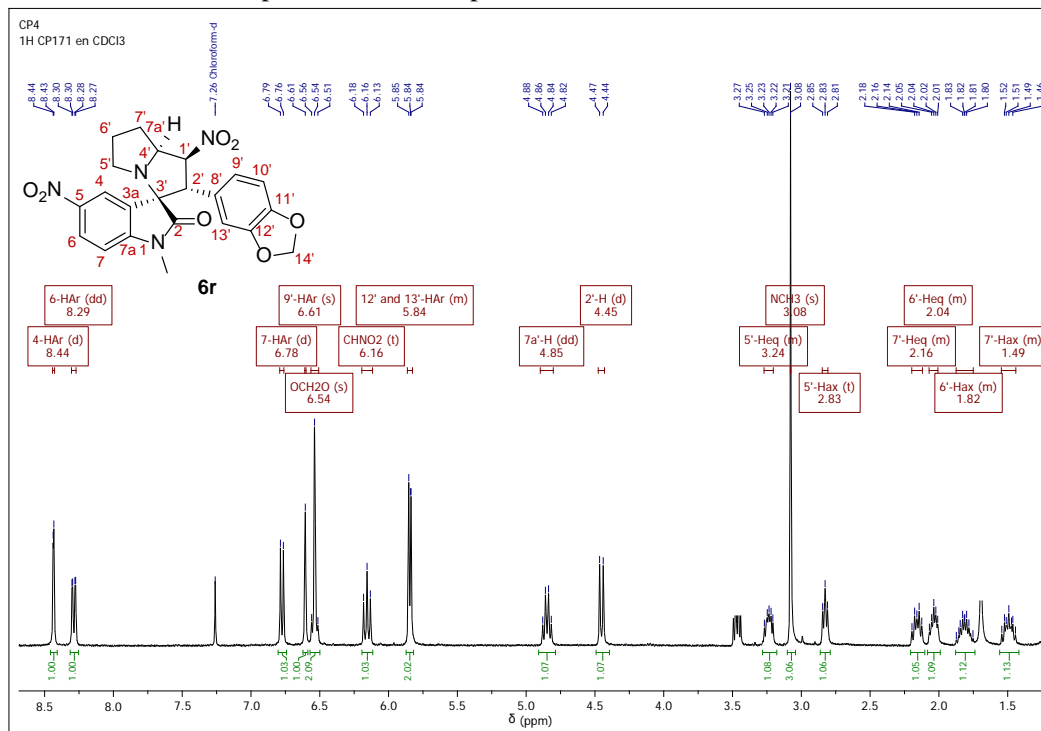


Anexo XXI. Espectros relacionados con el compuesto **6r**.

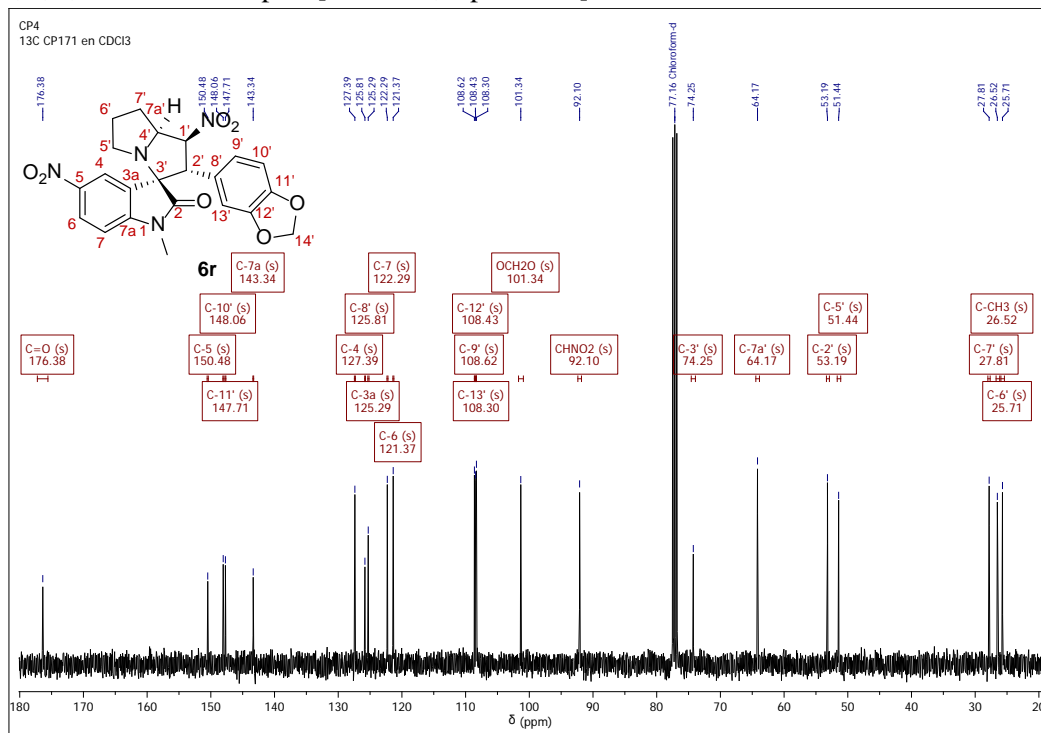
Anexo XXI-A. Espectro infrarrojo de la 1-Metil-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6r**.



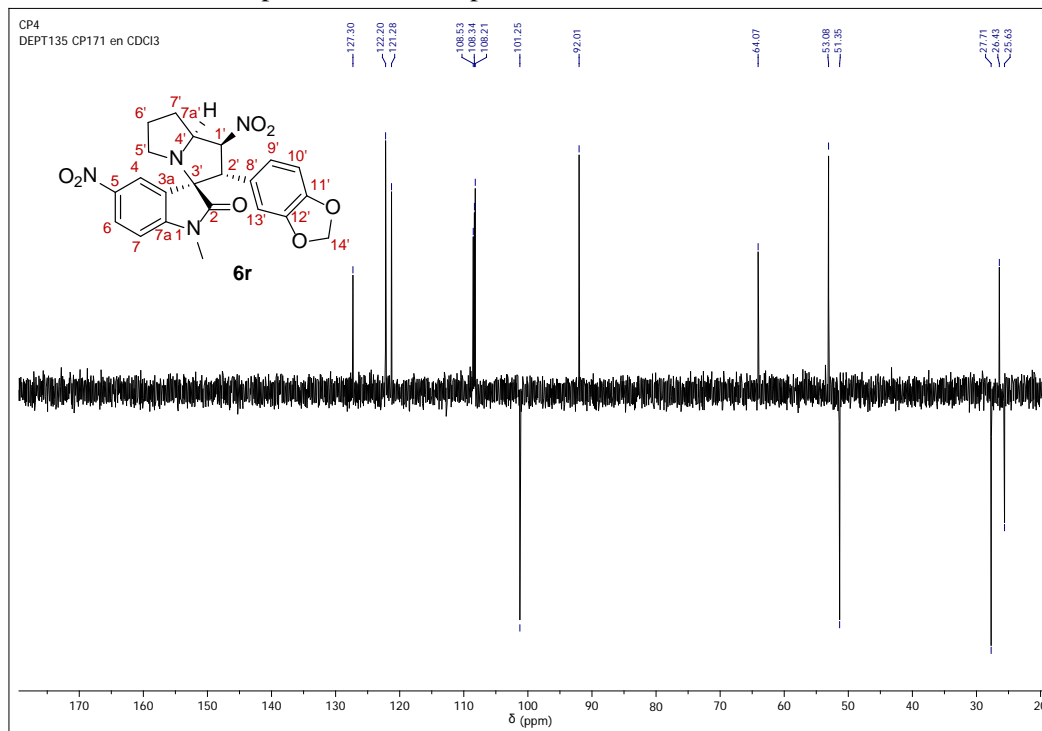
Anexo XXI-B. Espectro de ^1H RMN de la 1-Metil-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6r**.



Anexo XXI-C. Espectro de ^{13}C RMN de la 1-Metil-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6r**.

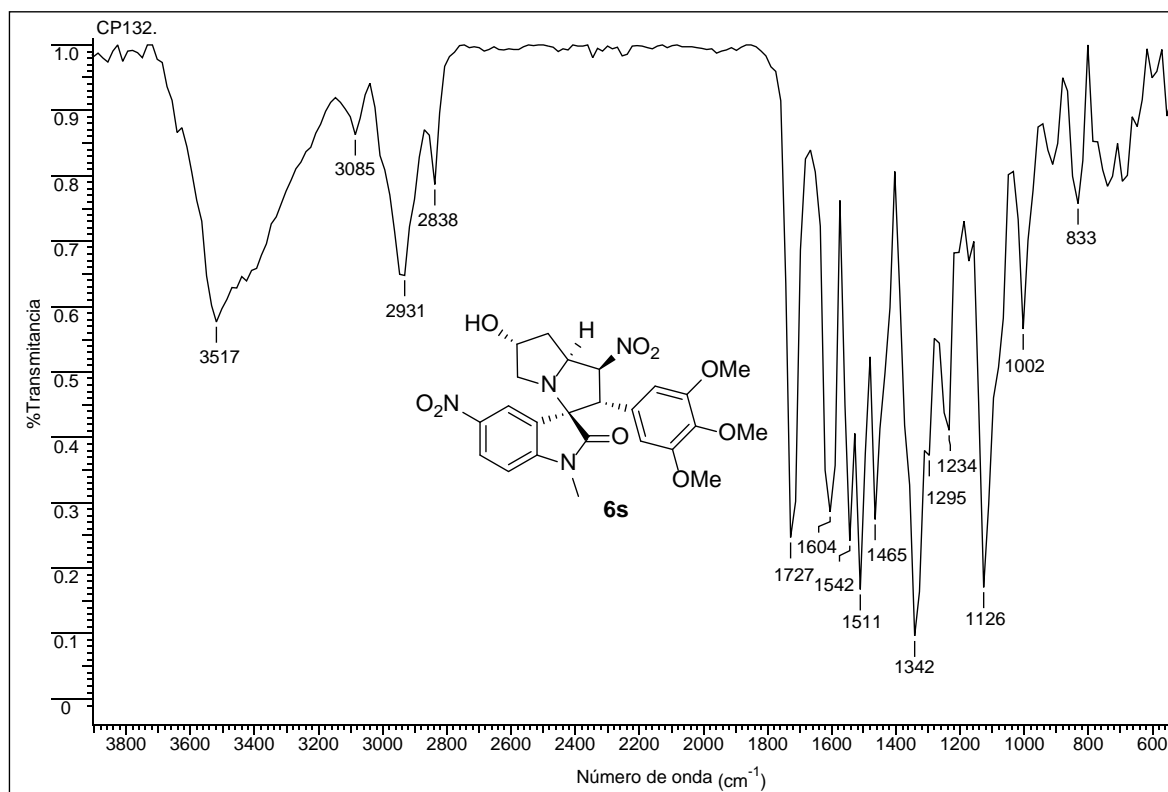


Anexo XXI-D. Espectro DEPT-135 de la 1-Metil-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6r**.

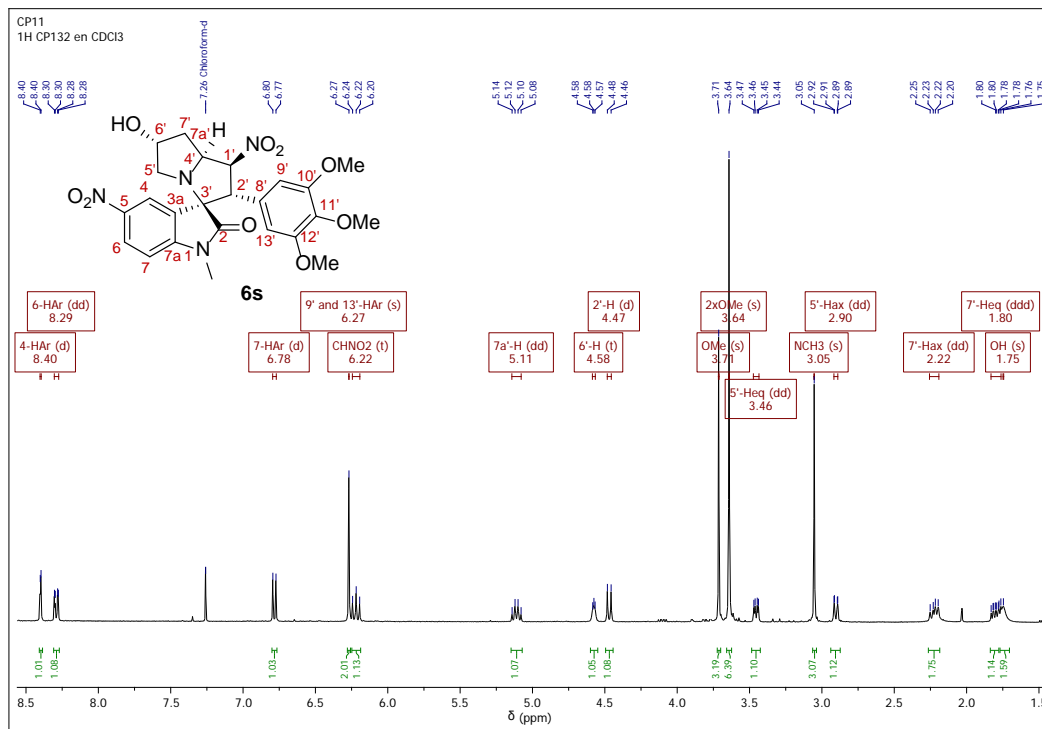


Anexo XXII. Espectros relacionados con el compuesto **6s**.

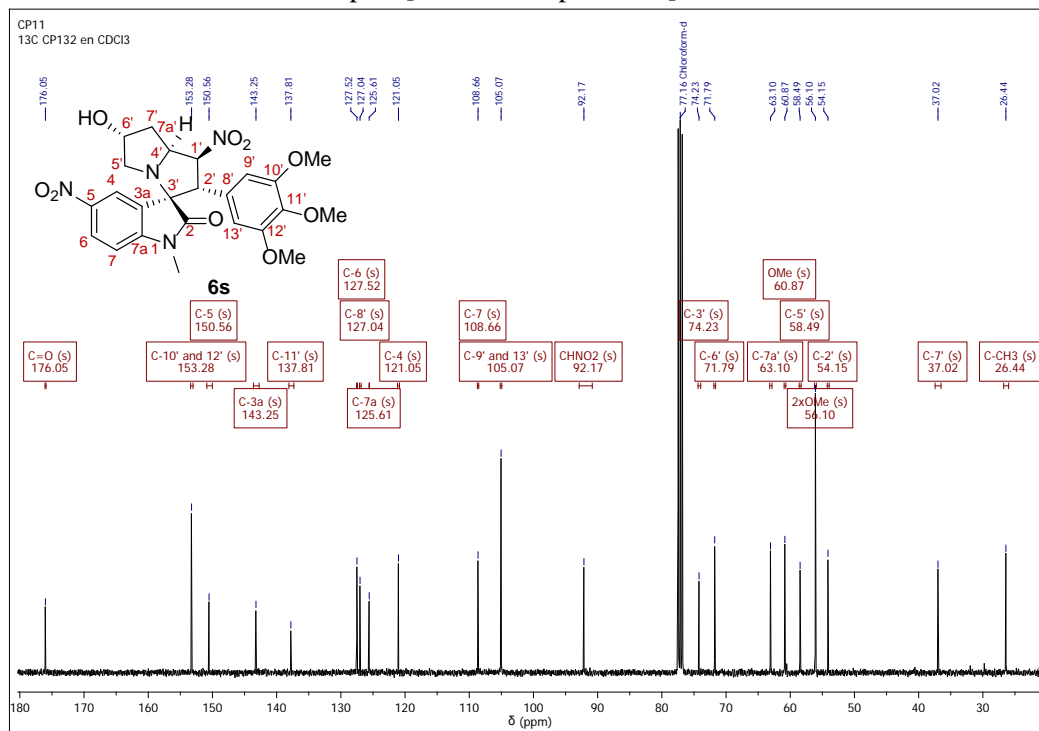
Anexo XXII-A. Espectro infrarrojo de la 1-Metil-6'-hidroxi-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6s**.



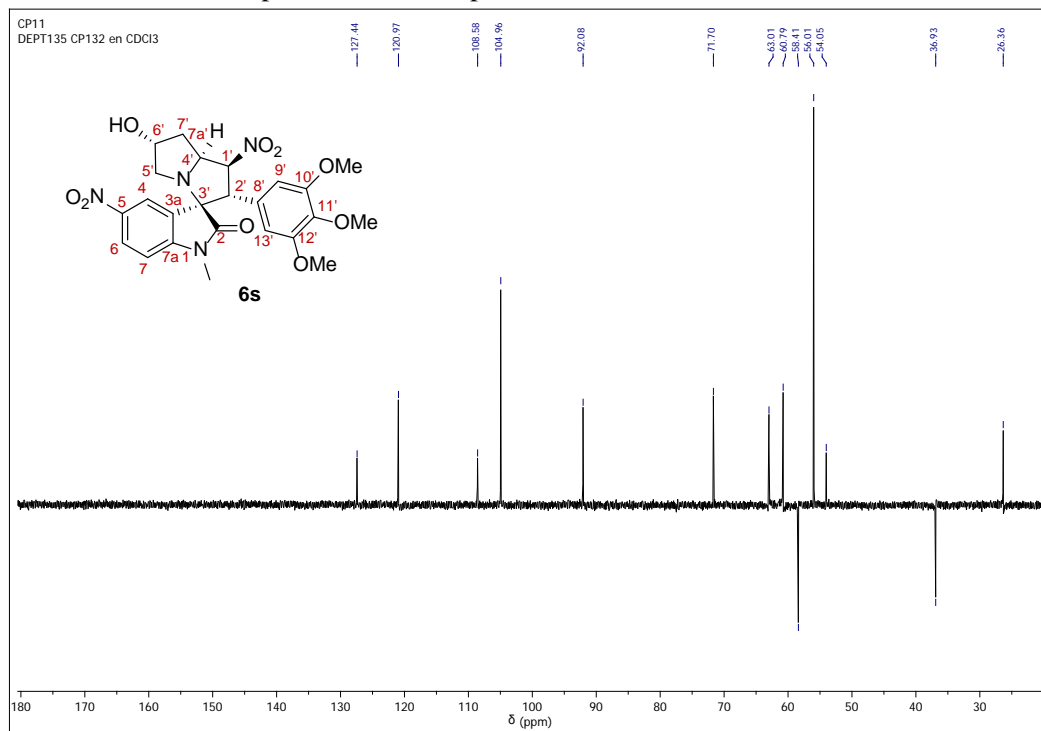
Anexo XXII-B. Espectro de ^1H RMN de la 1-Metil-6'-hidroxi-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6s**.



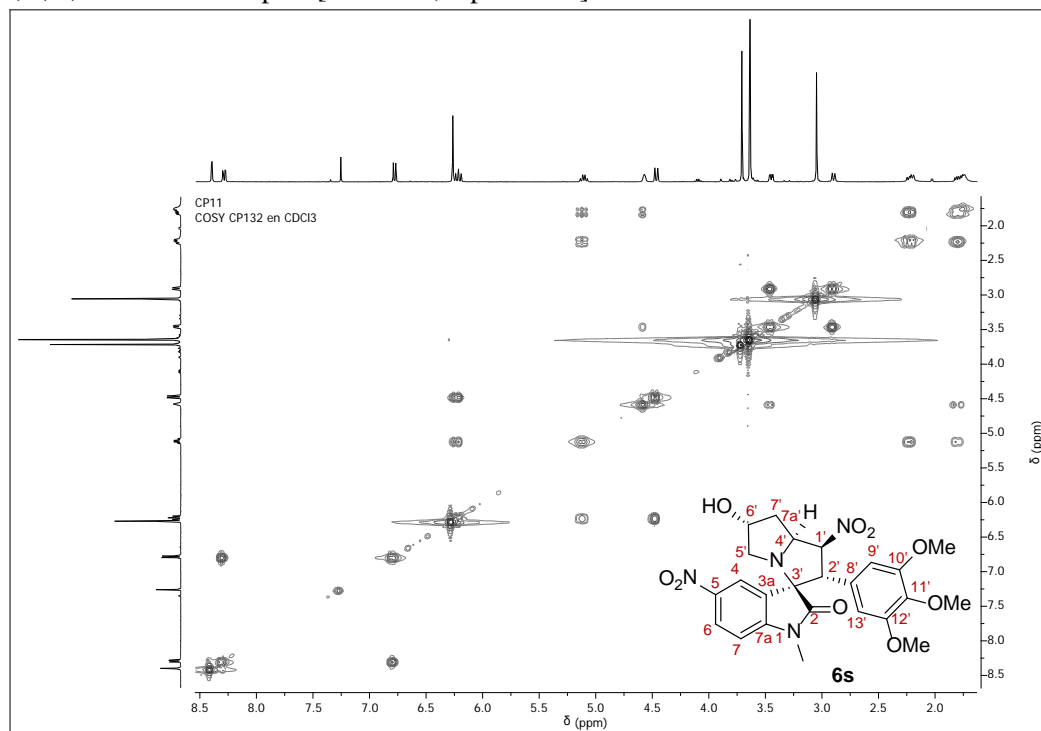
Anexo XXII-C. Espectro de ^{13}C RMN de la 1-Metil-6'-hidroxi-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6s**.



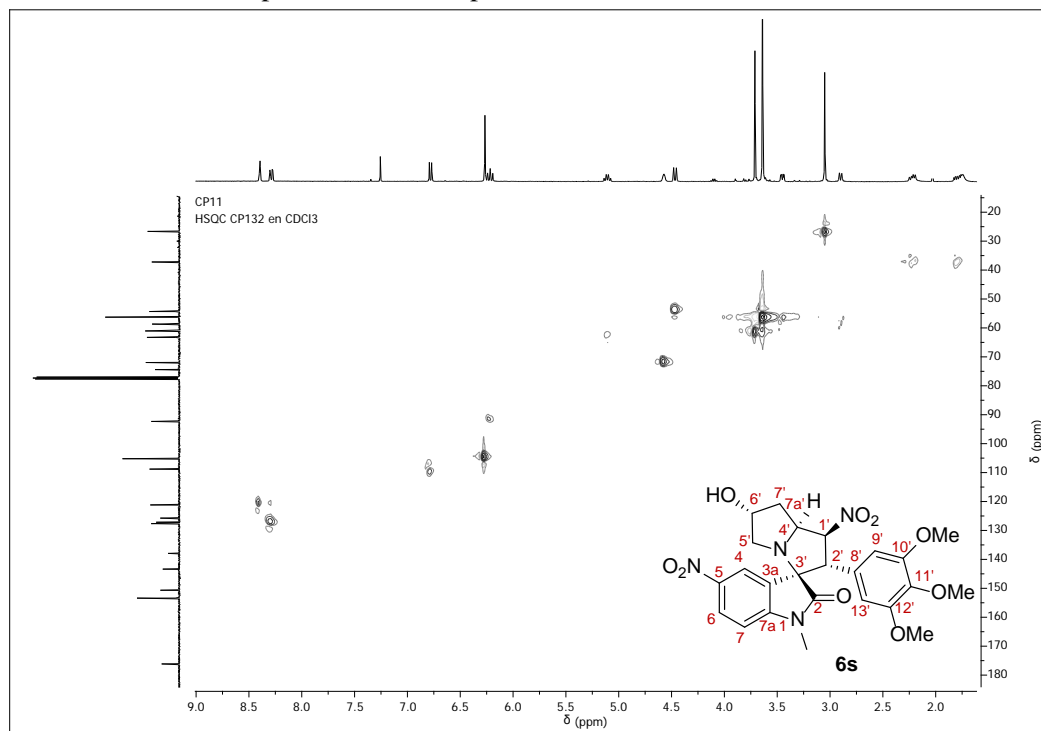
Anexo XXII-D. Espectro DEPT-135 de la 1-Metil-6'-hidroxi-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6s**.



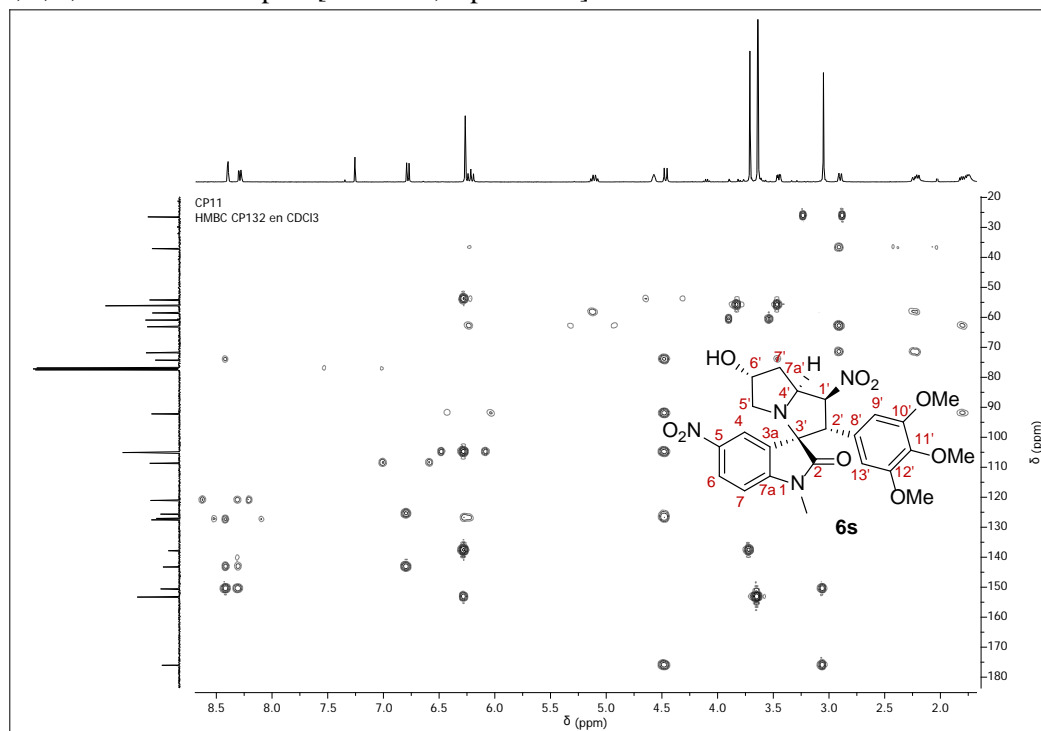
Anexo XXII-E. Espectro COSY de la 1-Metil-6'-hidroxi-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6s**.



Anexo XXII-F. Espectro HSQC de la 1-Metil-6'-hidroxi-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6s**.

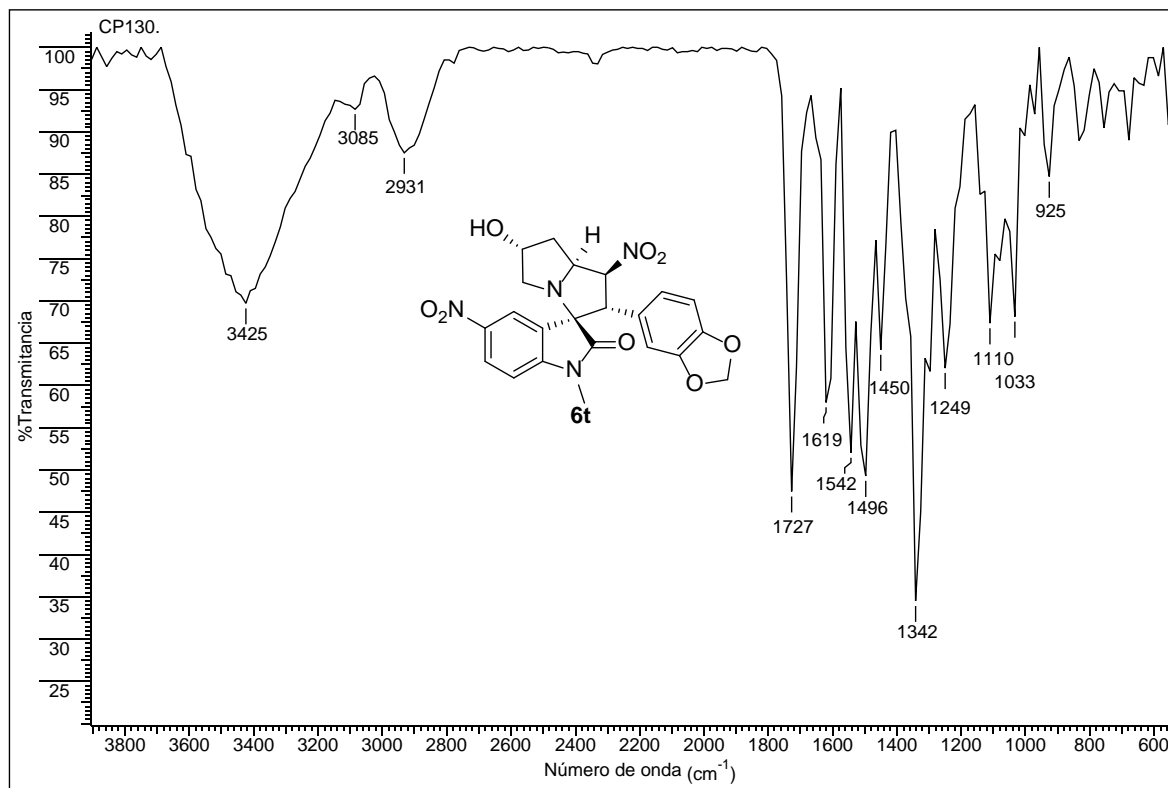


Anexo XXII-G. Espectro HMBC de la 1-Metil-6'-hidroxi-2'-(3,4,5-trimetoxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6s**.

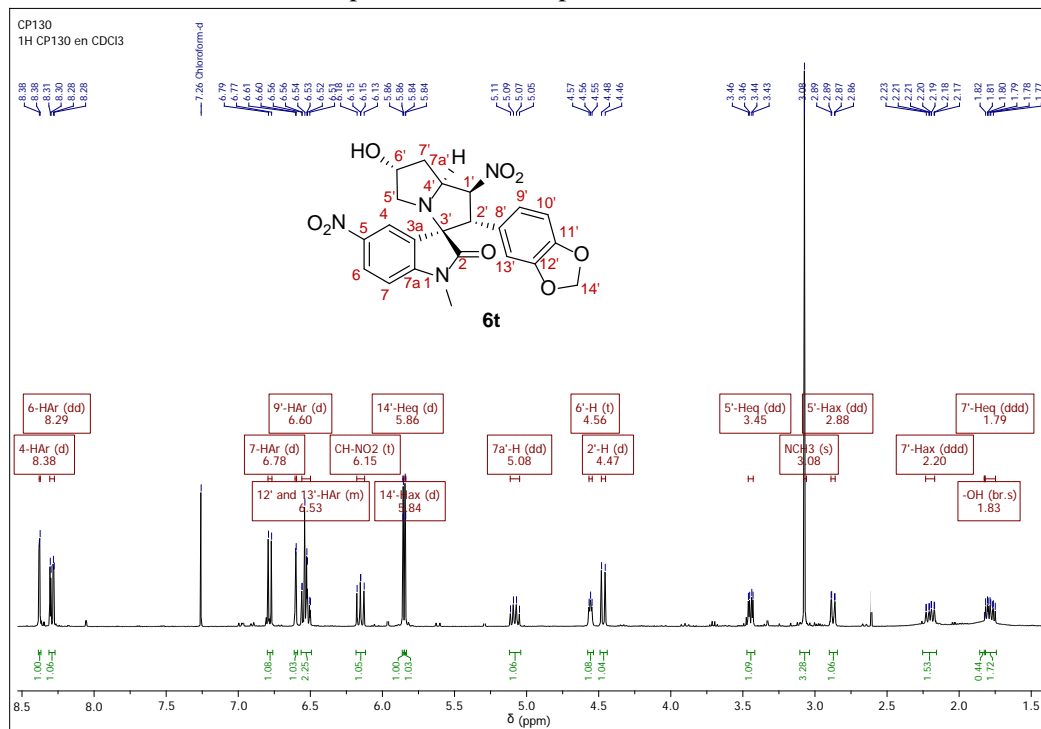


Anexo XXIII. Espectros relacionados con el compuesto **6t**.

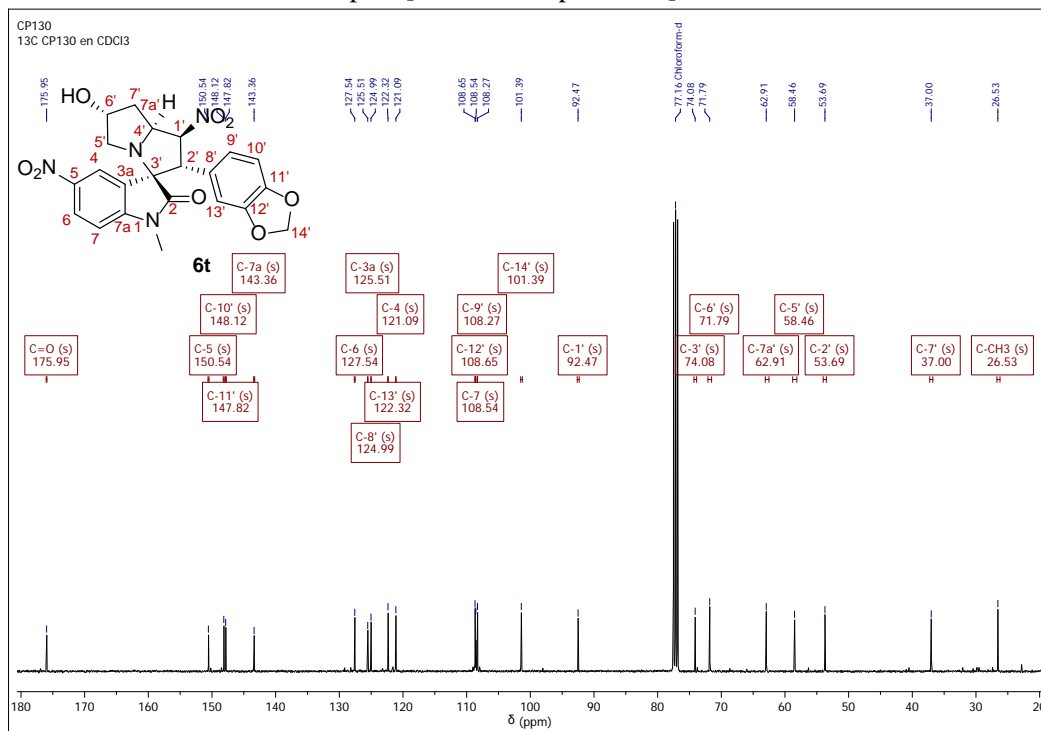
Anexo XXIII-A. Espectro infrarrojo de la 1-Metil-6'-hidroxi-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6t**.



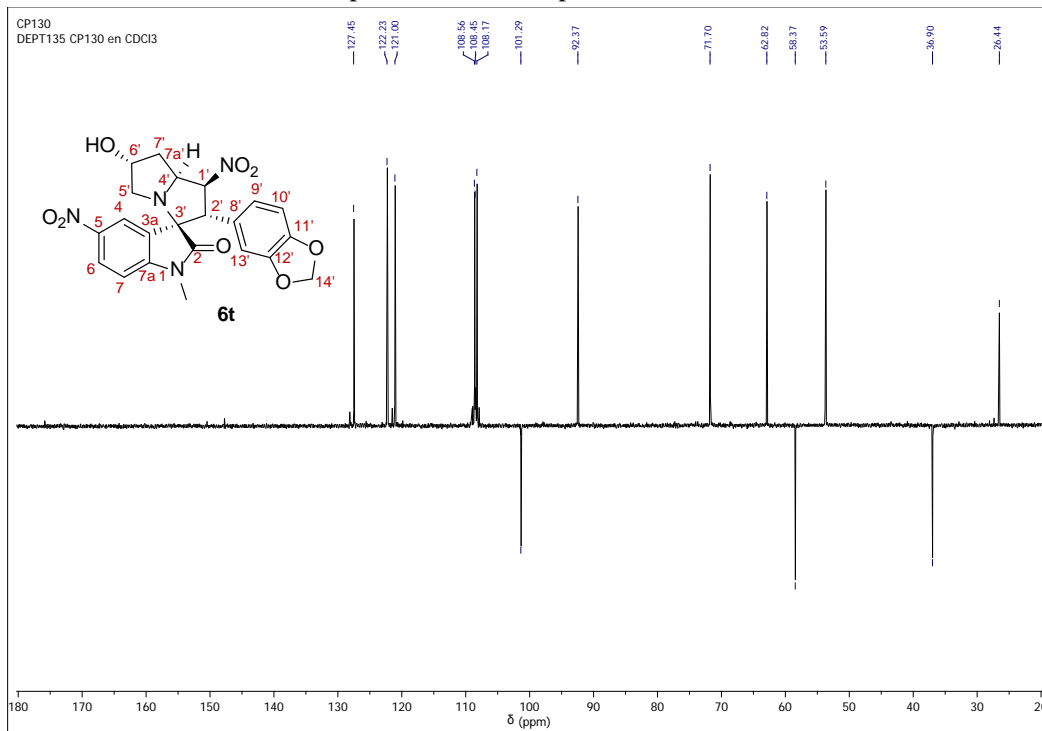
Anexo XXIII-B. Espectro de ^1H RMN de la 1-Metil-6'-hidroxi-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6t**.



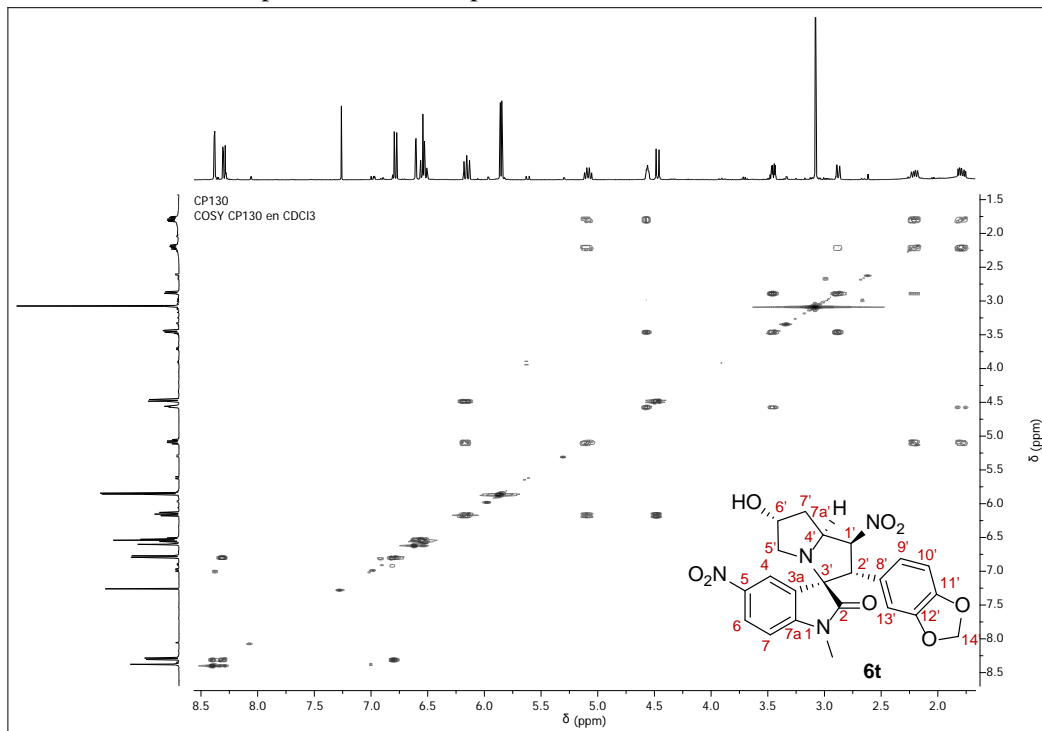
Anexo XXIII-C. Espectro de ^{13}C RMN de la 1-Metil-6'-hidroxi-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6t**.



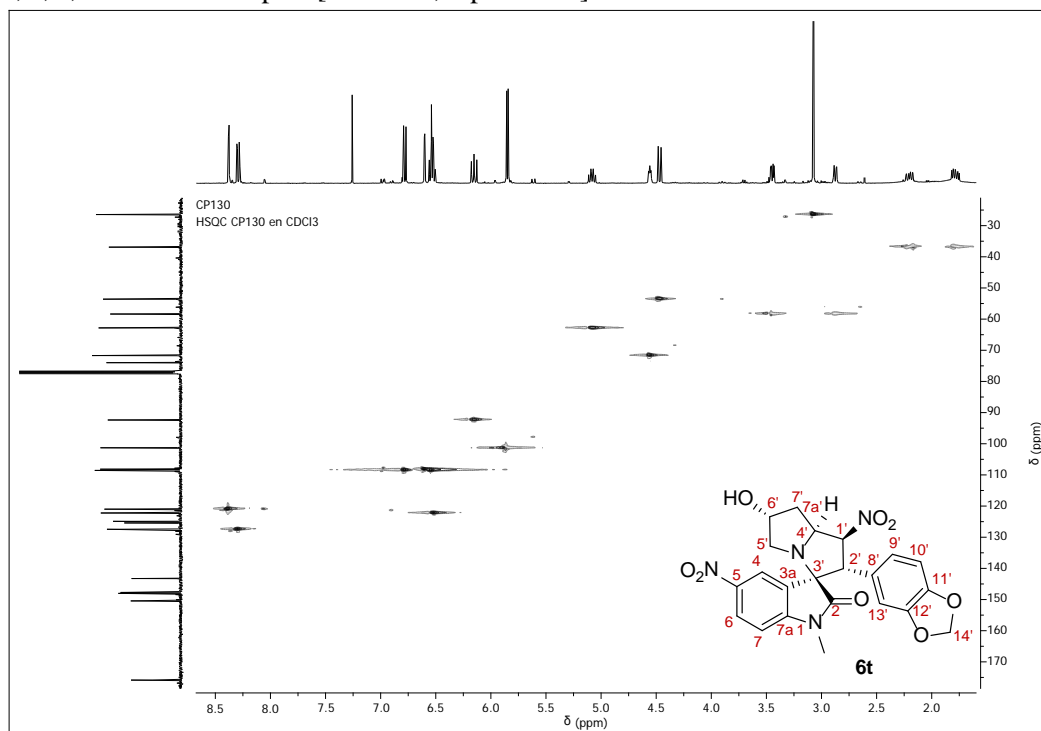
Anexo XXIII-D. Espectro DEPT-135 de la 1-Metil-6'-hidroxi-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6t**.



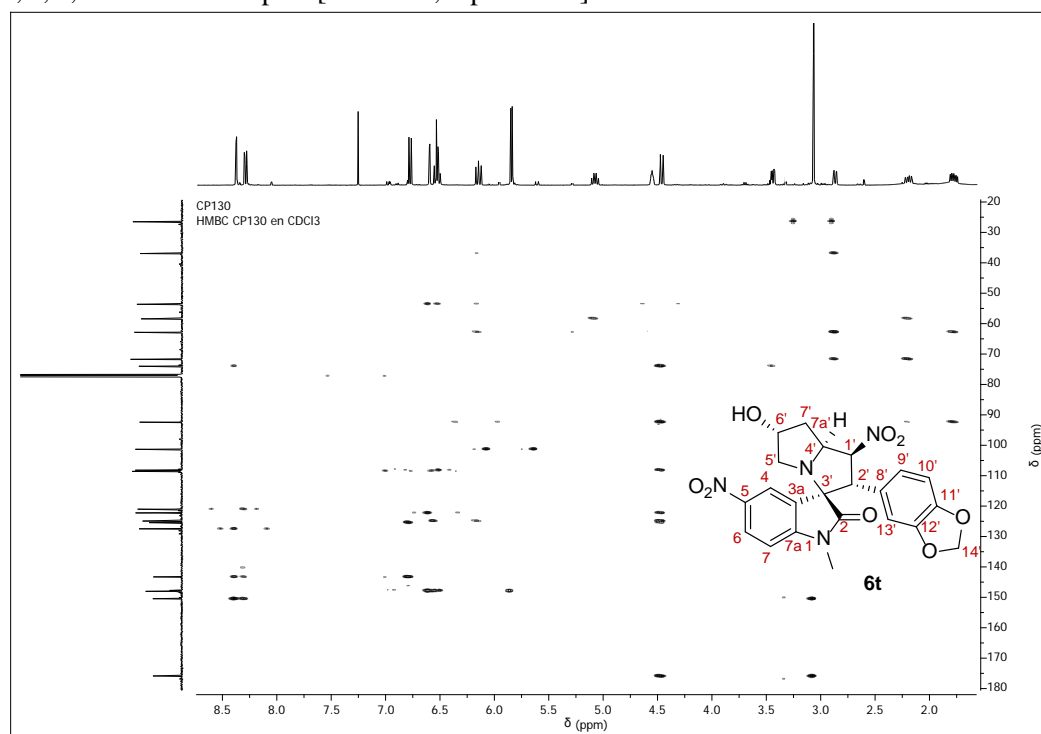
Anexo XXIII-E. Espectro COSY de la 1-Metil-6'-hidroxi-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6t**.



Anexo XXIII-F. Espectro HSQC de la 1-Metil-6'-hidroxi-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6t**.



Anexo XXIII-G. Espectro HMBC de la 1-Metil-6'-hidroxi-2'-(3,4-metilenedioxifenil)-1',5-dinitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahidroespiro [indolin-3,3'-pirrolizin]-2-ona **6t**.

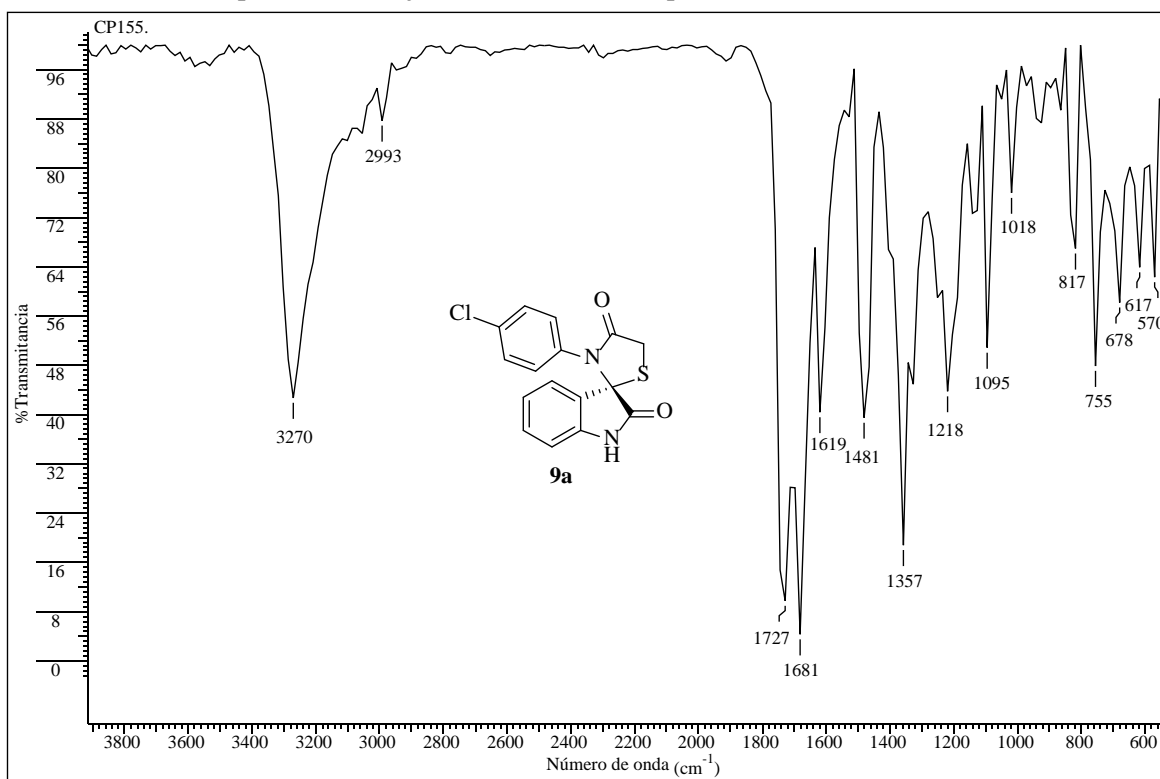


ANEXOS XXIV-XXVI

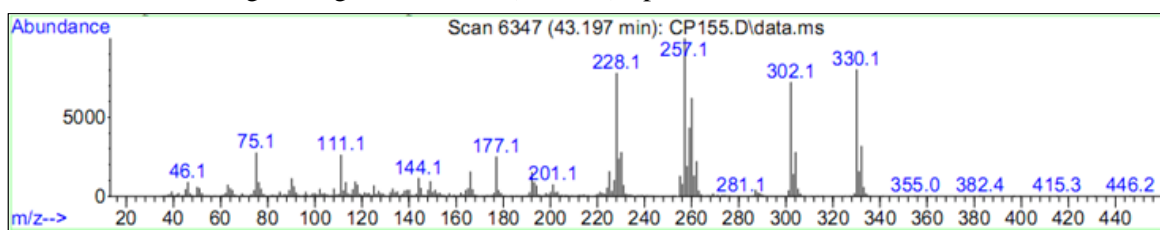
Información espectral relacionada con las espirooxindolo-tiazolidinonas 9a-9c

Anexo XXIV. Espectros relacionados con el compuesto 9a.

Anexo XXIV-A. Espectro infrarrojo de la 3'-(4-Cloro)espiro[indolin-3,2'-tiazolidin]2,4'-diona 9a.

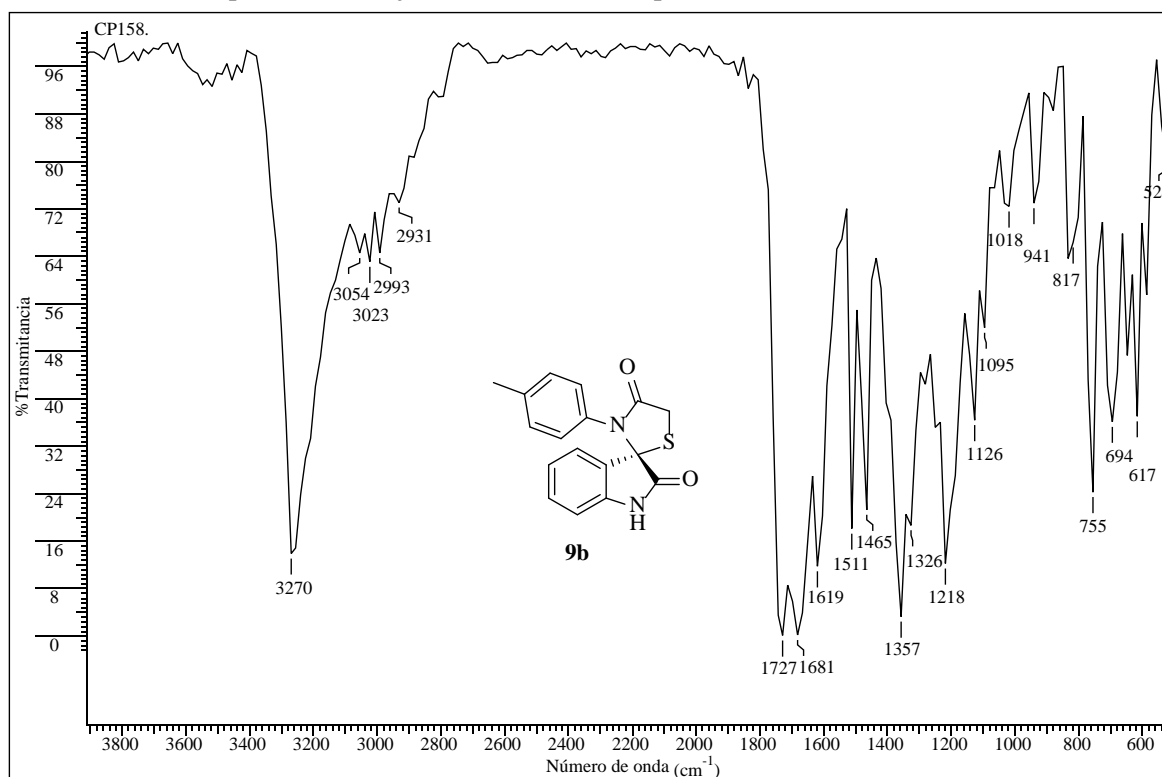


Anexo XXIV-B. Fragmentograma de la 3'-(4-Cloro)espiro[indolin-3,2'-tiazolidin]2,4'-diona 9a.

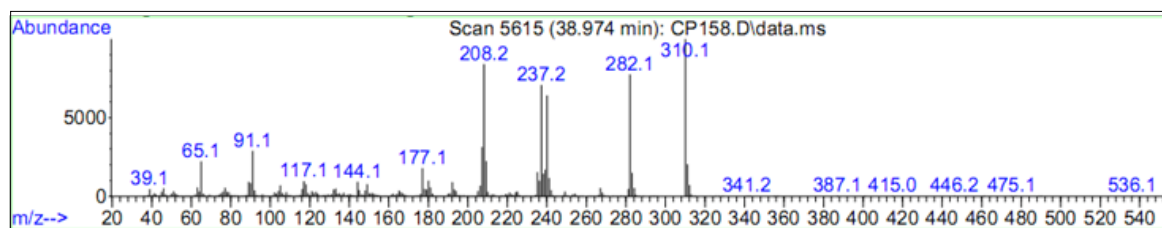


Anexo XXV. Espectros relacionados con el compuesto **9b**.

Anexo XXV-A. Espectro infrarrojo de la 3'-(4-Metil)espiro[indolin-3,2'-tiazolidin]2,4'-diona **9b**.

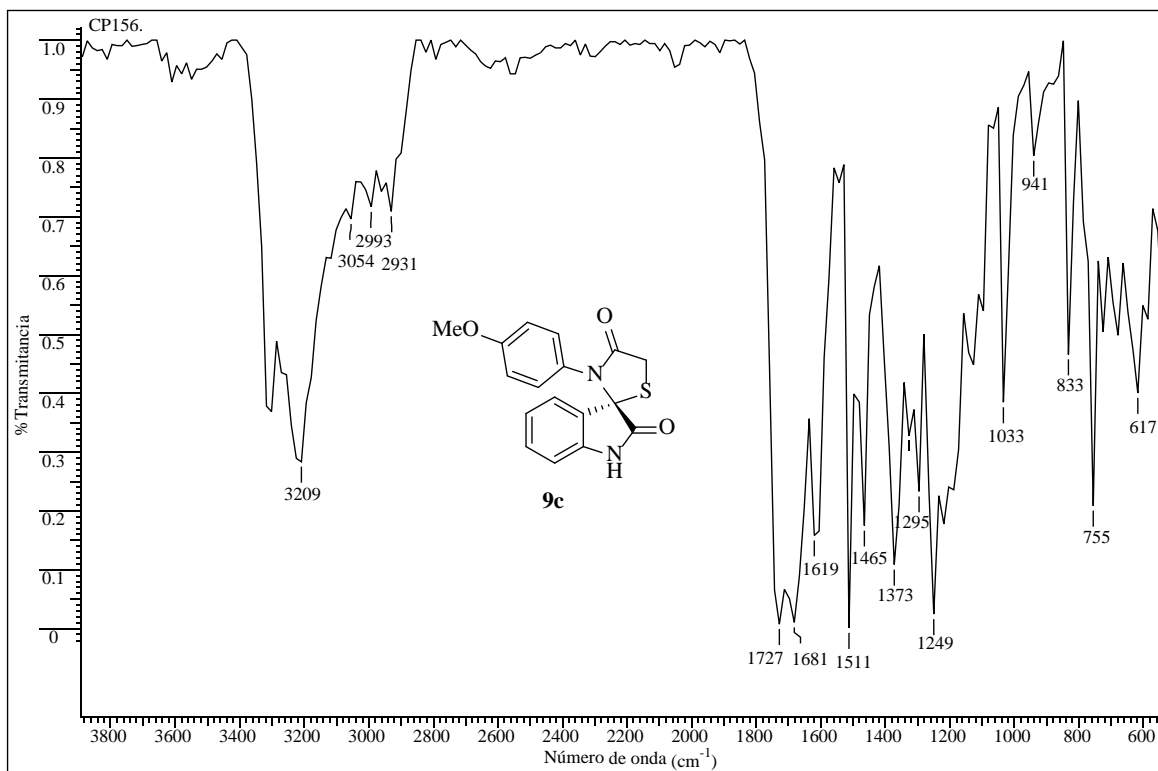


Anexo XXV-B. Fragmentograma de la 3'-(4-Metil)espiro[indolin-3,2'-tiazolidin]2,4'-diona **9b**.

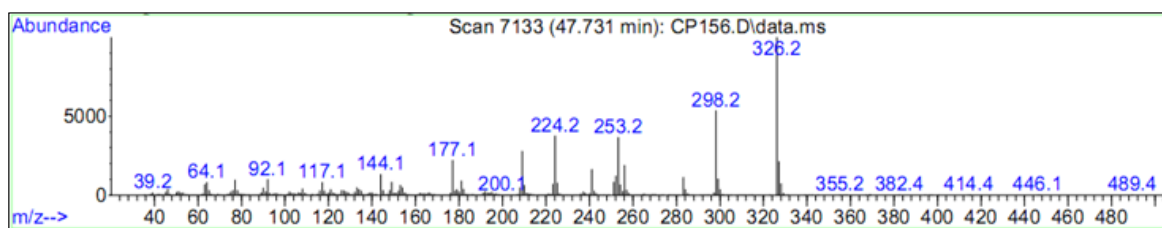


Anexo XXVI. Espectros relacionados con el compuesto **9c**.

Anexo XXVI-A. Espectro infrarrojo de la 3'-(4-Metoxi)espiro[indolin-3,2'-tiazolidin]2,4'-diona **9c**.



Anexo XXVI-B. Fragmentograma de la 3'-(4-Metoxi)espiro[indolin-3,2'-tiazolidin]2,4'-diona **9c**.

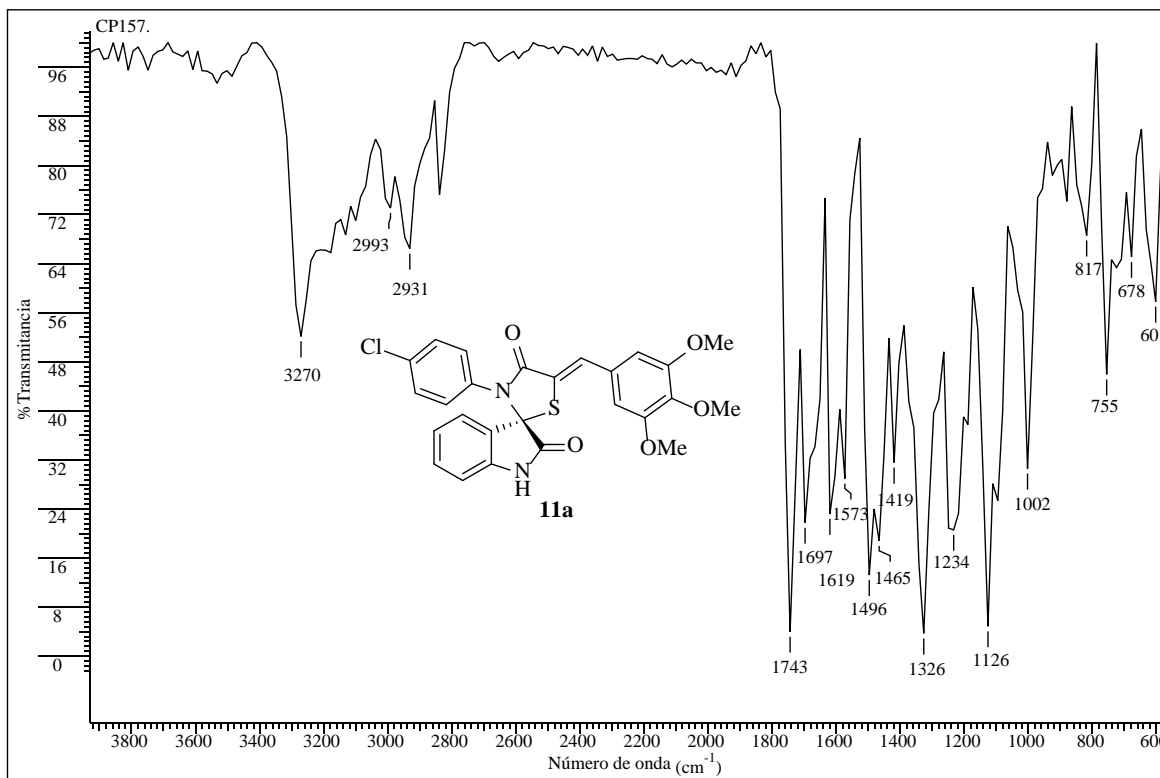


ANEXOS XXVII- XXIX

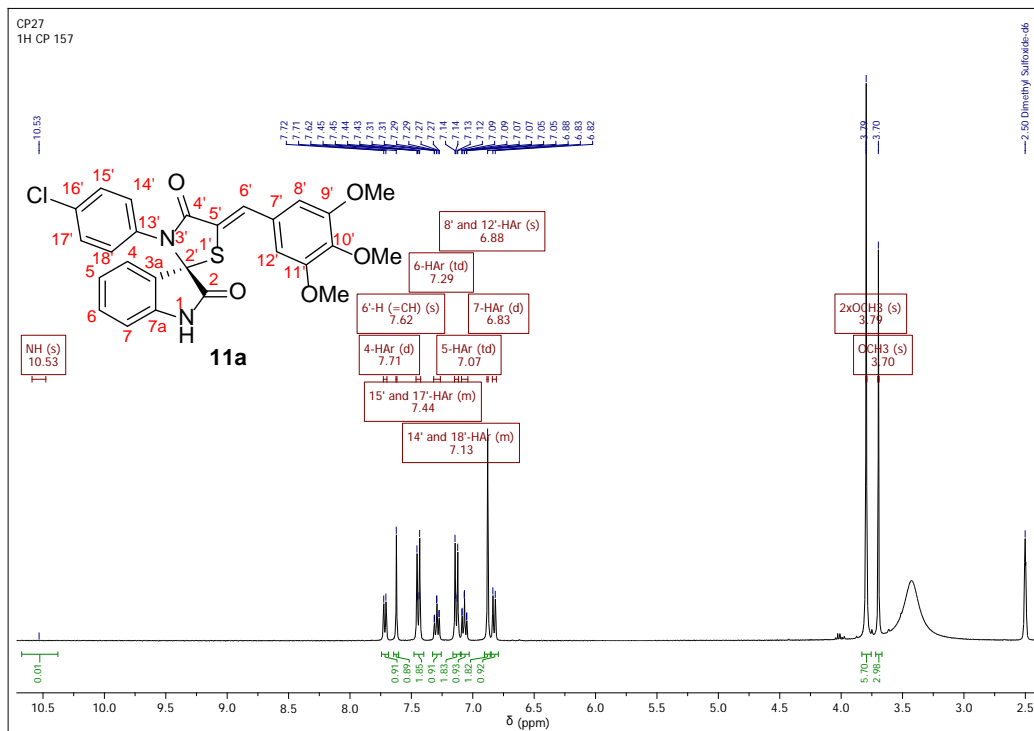
Información espectral relacionada con las espirooxindolo-tiazolidinonas 5'-(3,4,5-trimetoxyfenilmetilén) sustituidas 11a-11c

Anexo XXVII. Espectros relacionados con el compuesto **11a**.

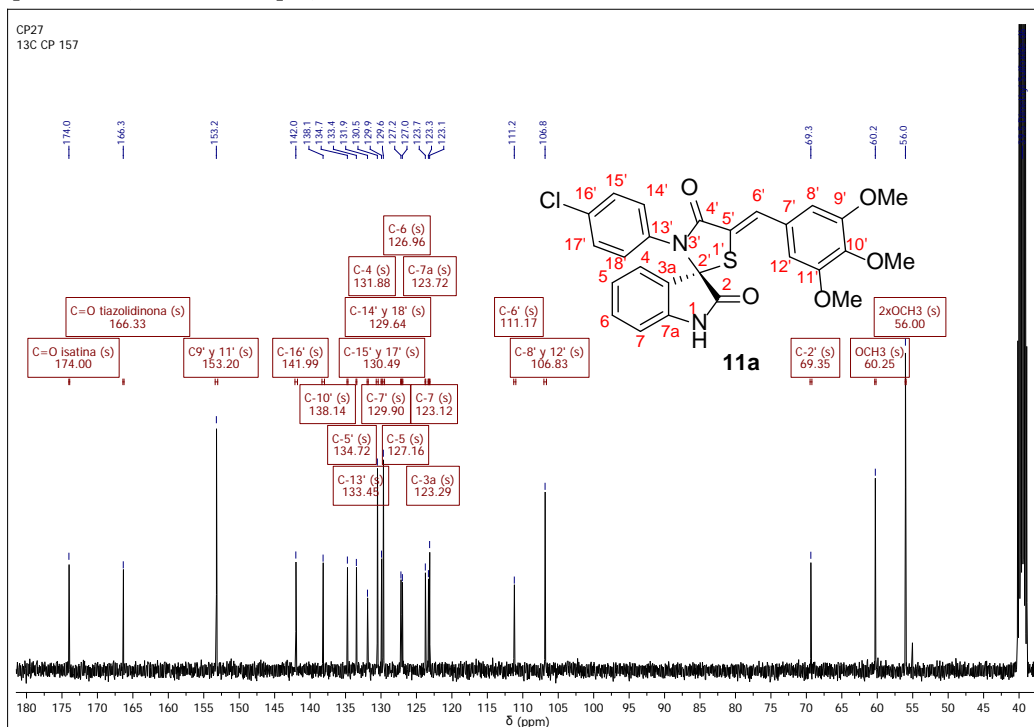
Anexo XXVII-A. Espectro infrarrojo de la 3'-(4-Clorofenil)-5'-(3,4,5-trimetoxifenilmetileno)-espiro[indolin-3,2'-tiazolidin]-2,4'-diona **11a**.



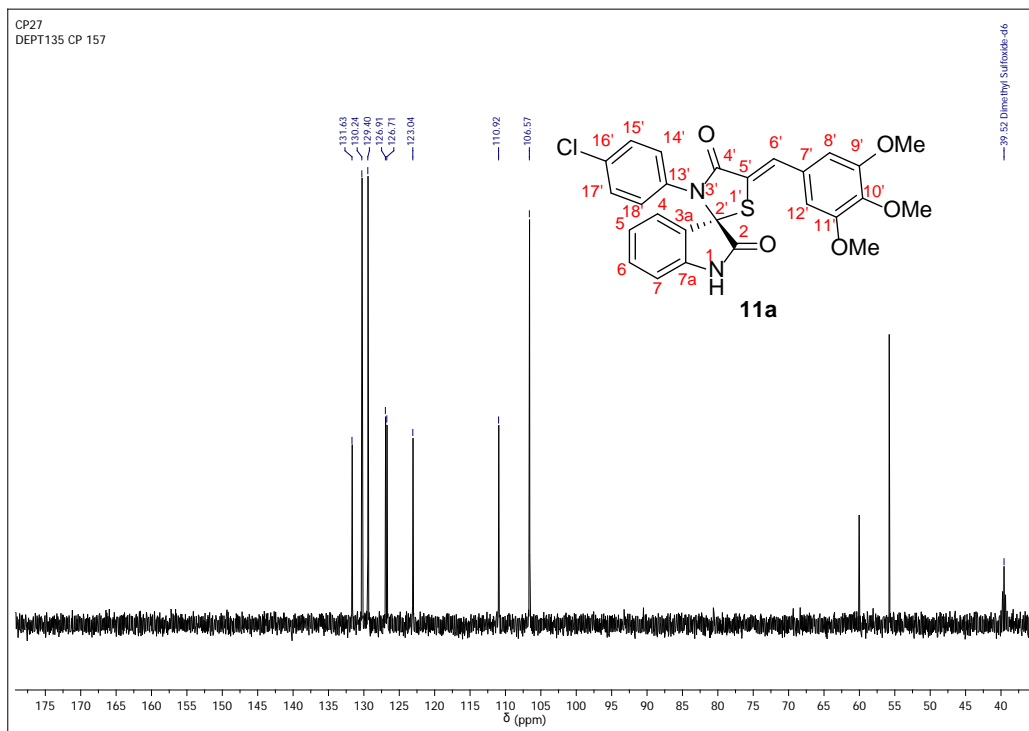
Anexo XXVII-B. Espectro de ^1H RMN de la 3'-(4-Clorofenil)-5'-(3,4,5-trimetoxifenilmetileno)-espiro[indolin-3,2'-tiazolidin]-2,4'-diona **11a**.



Anexo XX_VII-C. Espectro de ^{13}C RMN de la 3'-(4-Clorofenil)-5'-(3,4,5-trimetoxifenilmetileno)-espiro[indolin-3,2'-tiazolidin]-2,4'-diona **11a**.

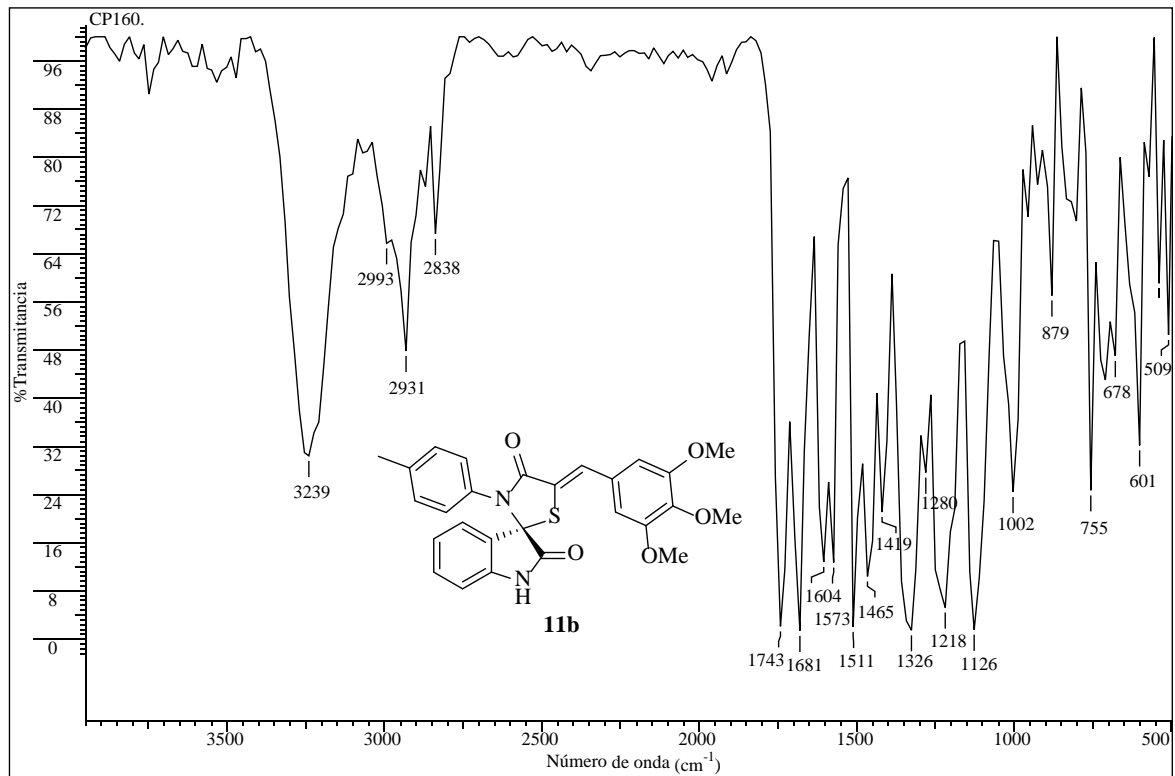


Anexo XXVII-D. Espectro DEPT-135 de la 3'-(4-Clorofenil)-5'-(3,4,5-trimetoxyfenilmetilen)-espiro[indolin-3,2'-tiazolidin]-2,4'-diona **11a**.

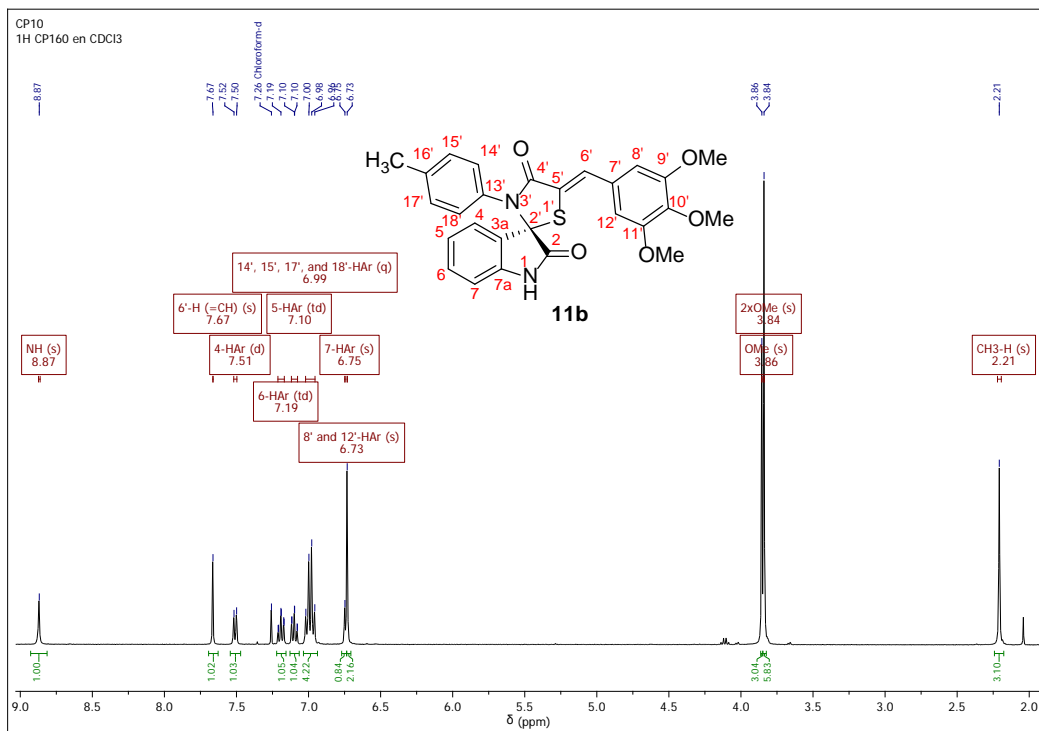


Anexo XXVIII. Espectros relacionados con el compuesto **11b**.

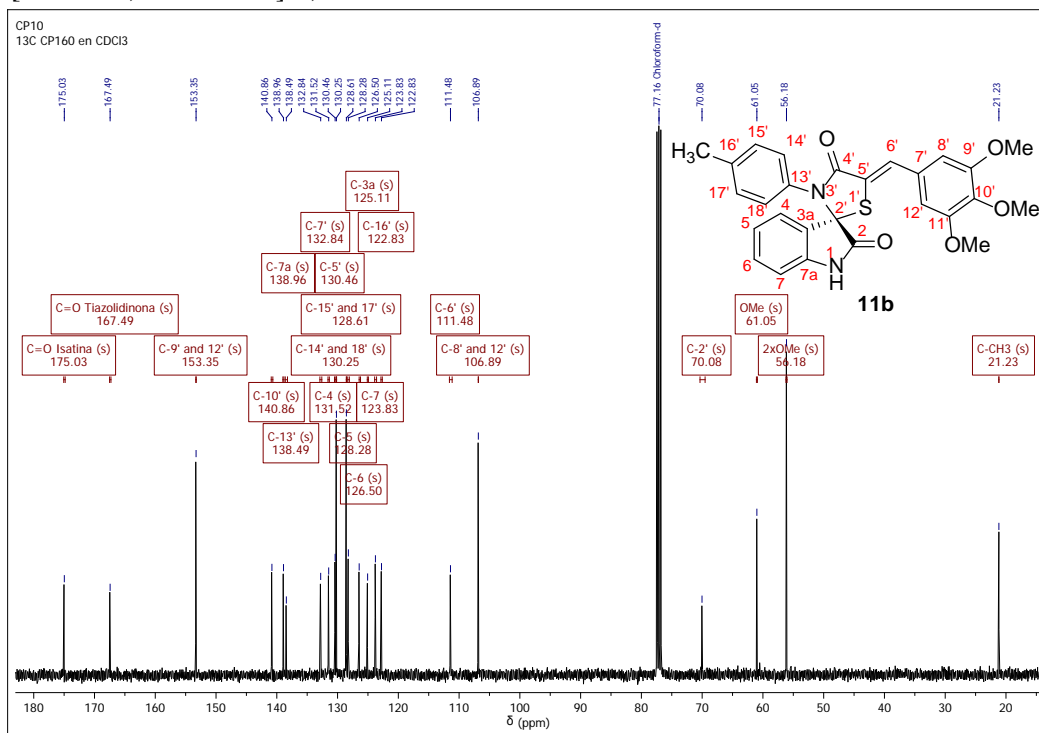
Anexo XXVIII-A. Espectro infrarrojo de la 3'-(4-Metilfenil)-5'-(3,4,5-trimetoxifenilmetileno)-espiro[indolin-3,2'-tiazolidin]-2,4'-diona **11b**.



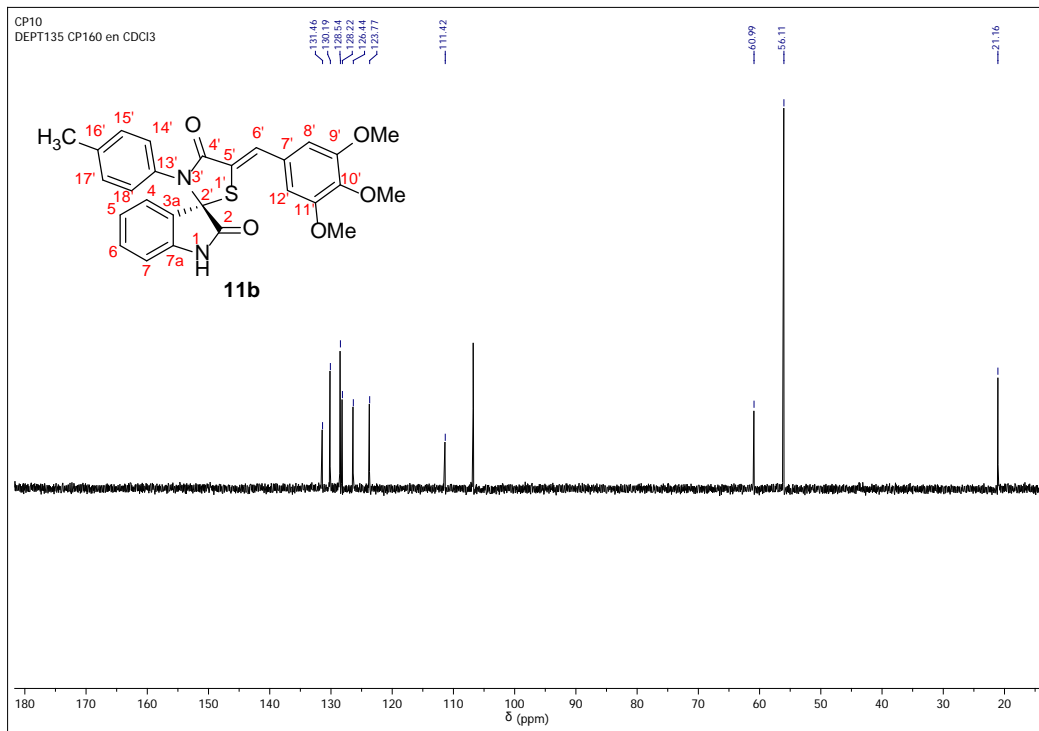
Anexo XXVIII-B. Espectro de ^1H RMN de la 3'-(4-Metilfenil)-5'-(3,4,5-trimetoxifenilmetileno)-espiro[indolin-3,2'-tiazolidin]-2,4'-diona **11b**.



Anexo XX_VIII-C. Espectro de ^{13}C RMN de la 3'-(4-Metilfenil)-5'-(3,4,5-trimetoxifenilmetileno)-espiro[indolin-3,2'-tiazolidin]-2,4'-diona **11b**.

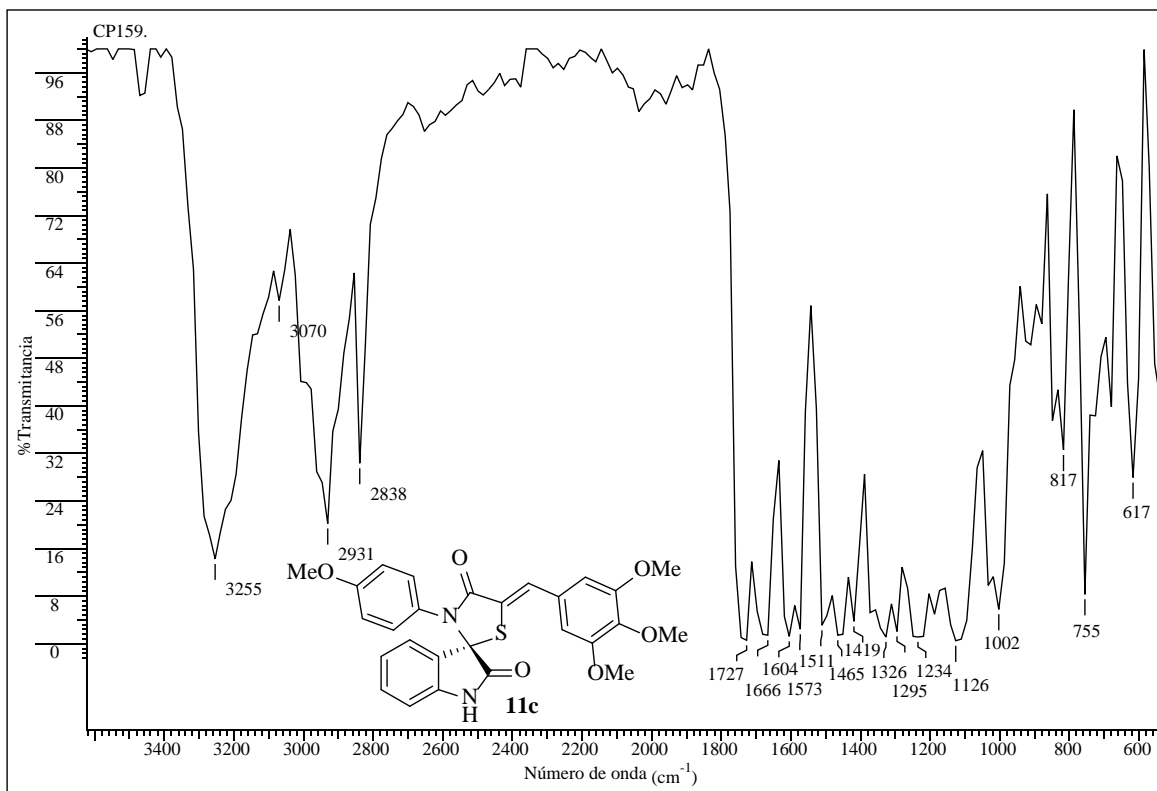


Anexo XXVIII-D. Espectro DEPT-135 de la 3'-(4-Metilfenil)-5'-(3,4,5-trimetoxifenilmetileno)-espiro[indolin-3,2'-tiazolidin]-2,4'-diona **11b**.

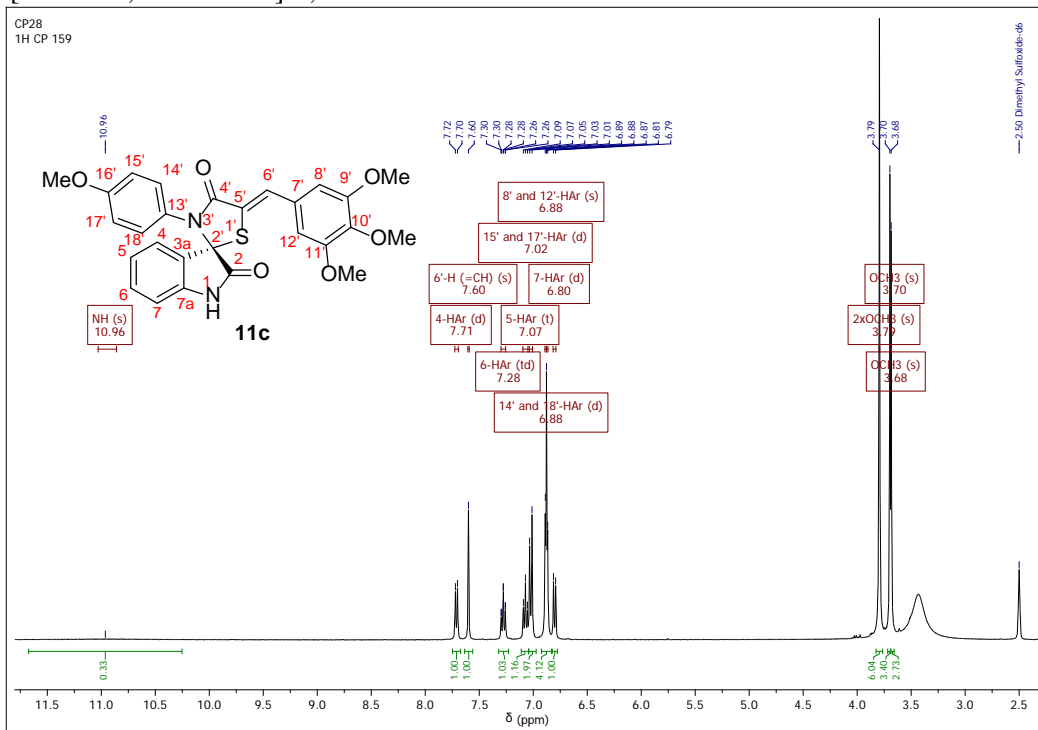


Anexo XXIX. Espectros relacionados con el compuesto **11c**.

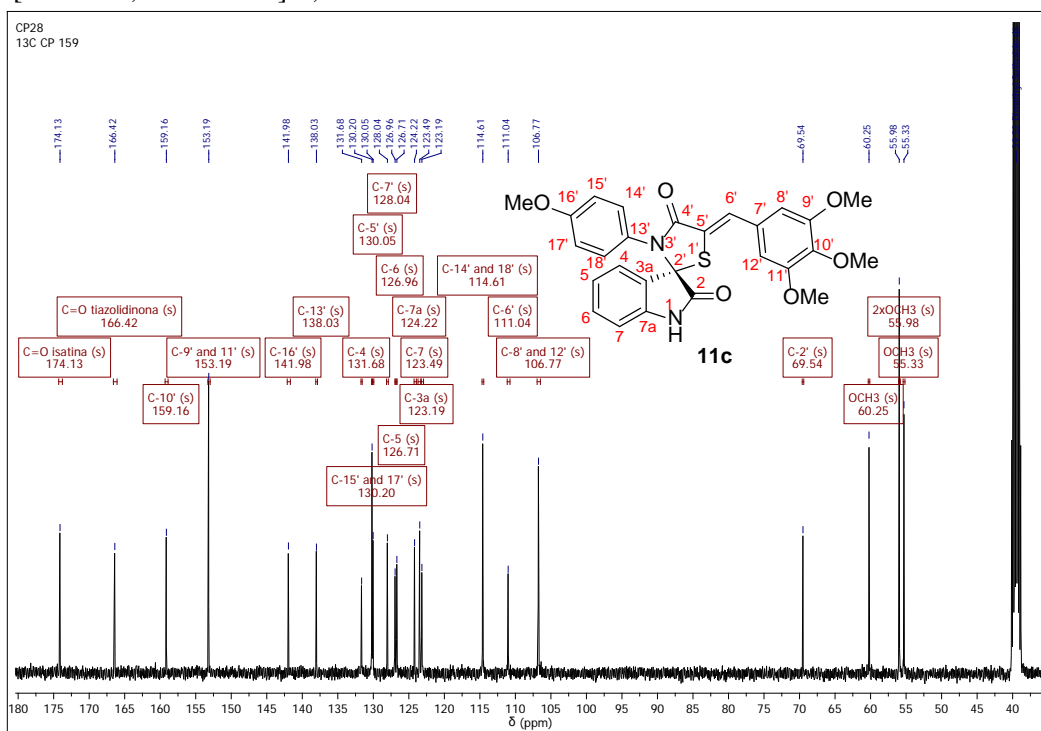
Anexo XXIX-A. Espectro infrarrojo de la 3'-(4-Metoxifenil)-5'-(3,4,5-trimetoxifenilmetileno)-espiro[indolin-3,2'-tiazolidin]-2,4'-diona **11c**.



Anexo XXIX-B. Espectro de ^1H RMN de la 3'-(4-Metoxifenil)-5'-(3,4,5-trimetoxifenilmetileno)-espiro[indolin-3,2'-tiazolidin]-2,4'-diona **11c**.



Anexo XXIX-C. Espectro de ^{13}C RMN de la 3'-(4-Metoxifenil)-5'-(3,4,5-trimetoxifenilmetileno)-espiro[indolin-3,2'-tiazolidin]-2,4'-diona **11c**.

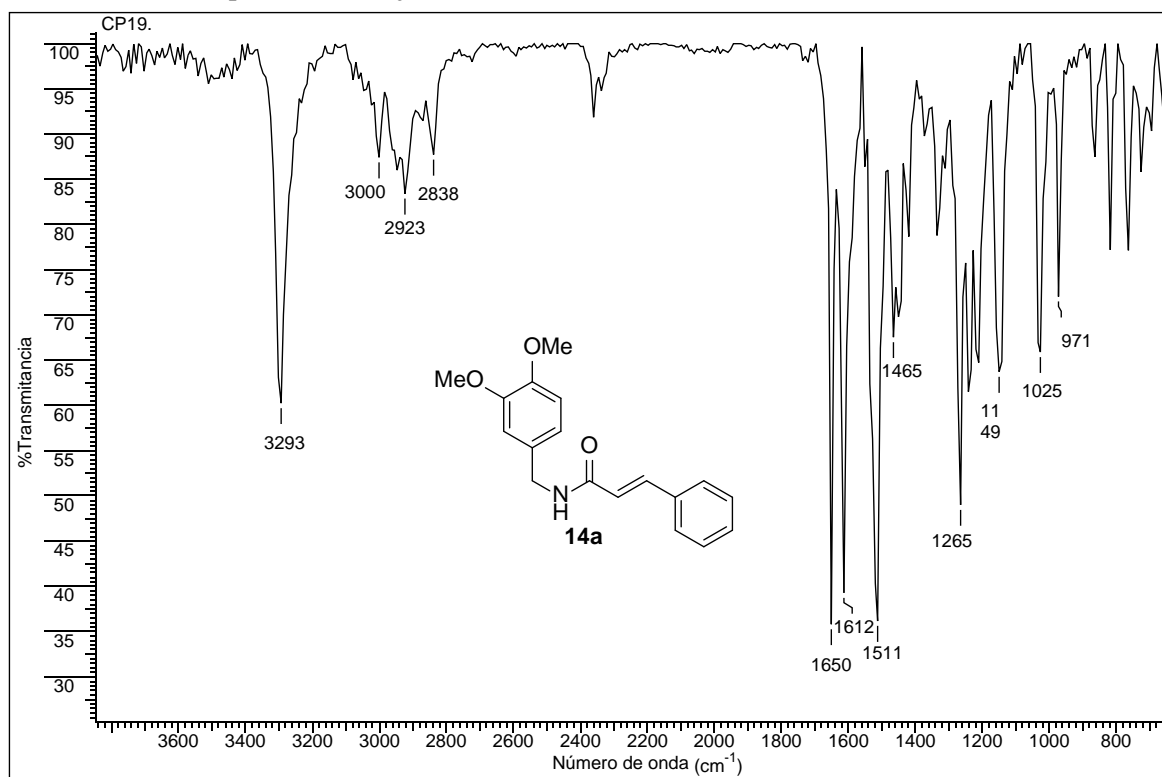


ANEXOS XXX-XVLIII

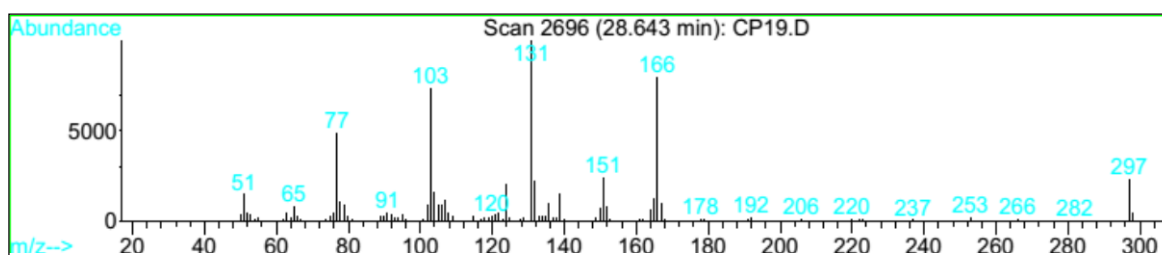
**Información espectral relacionada con las *N*-bencil y *N*-feniletil cinnamamidas 14a-
14v**

Anexo XXX. Espectros relacionados con el compuesto **14a**.

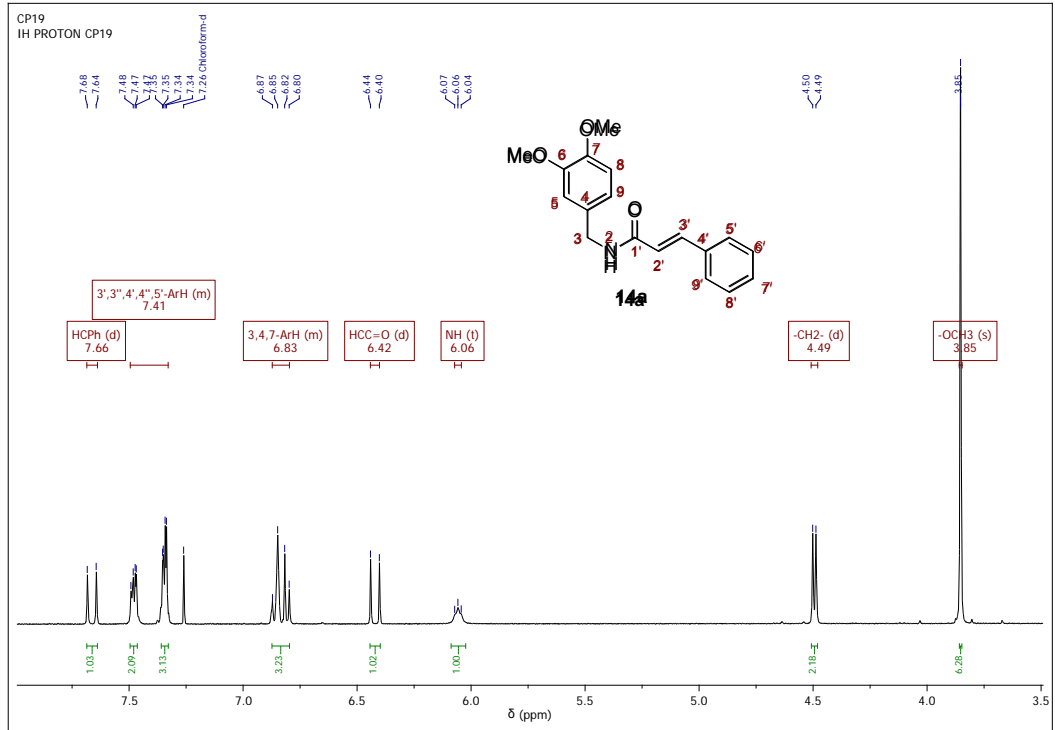
Anexo XXX-A. Espectro infrarrojo de la *N*-(3,4-Dimetoxibencil)cinnámamida **14a**.



Anexo XXX-B. Fragmentograma de la *N*-(3,4-Dimetoxibencil)cinnámamida **14a**.

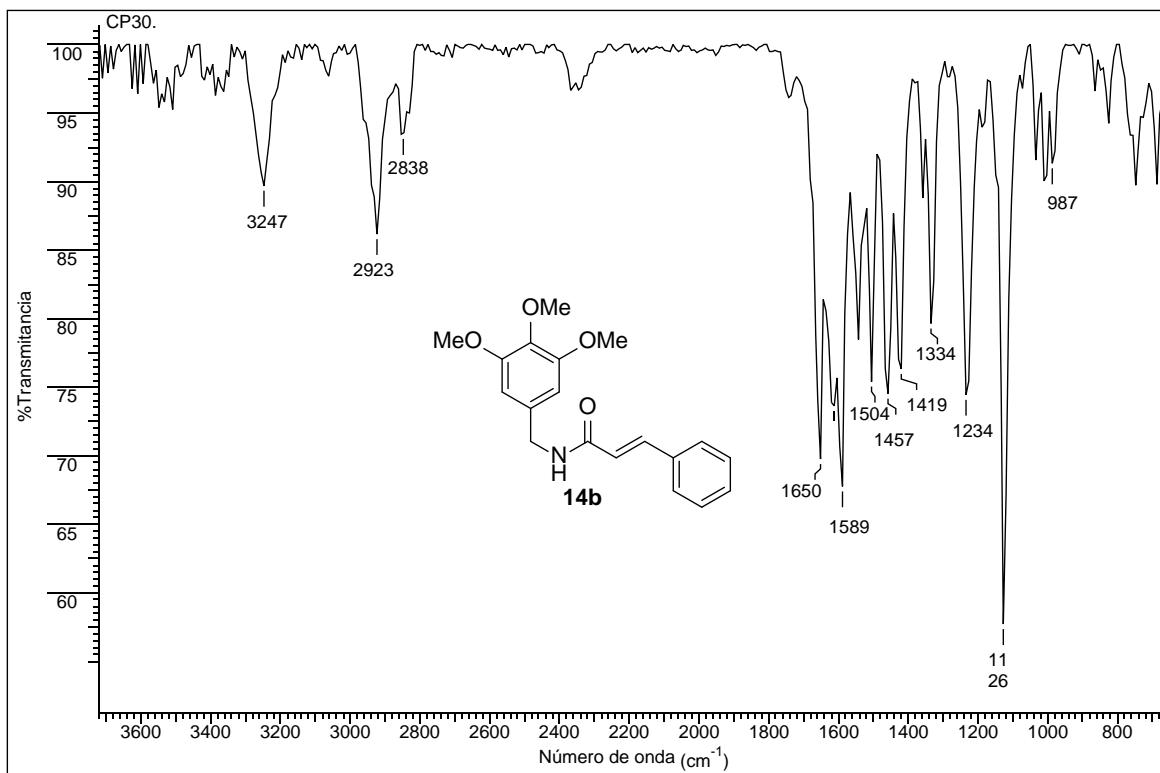


Anexo XXX-C. Espectro de ^1H RMN de la *N*-(3,4-Dimetoxibencil)cinnámamida **14a**.

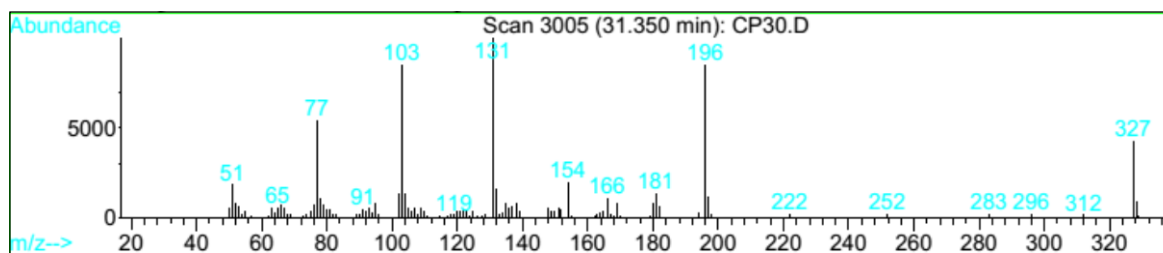


Anexo XXXI. Espectros relacionados con el compuesto **14b**.

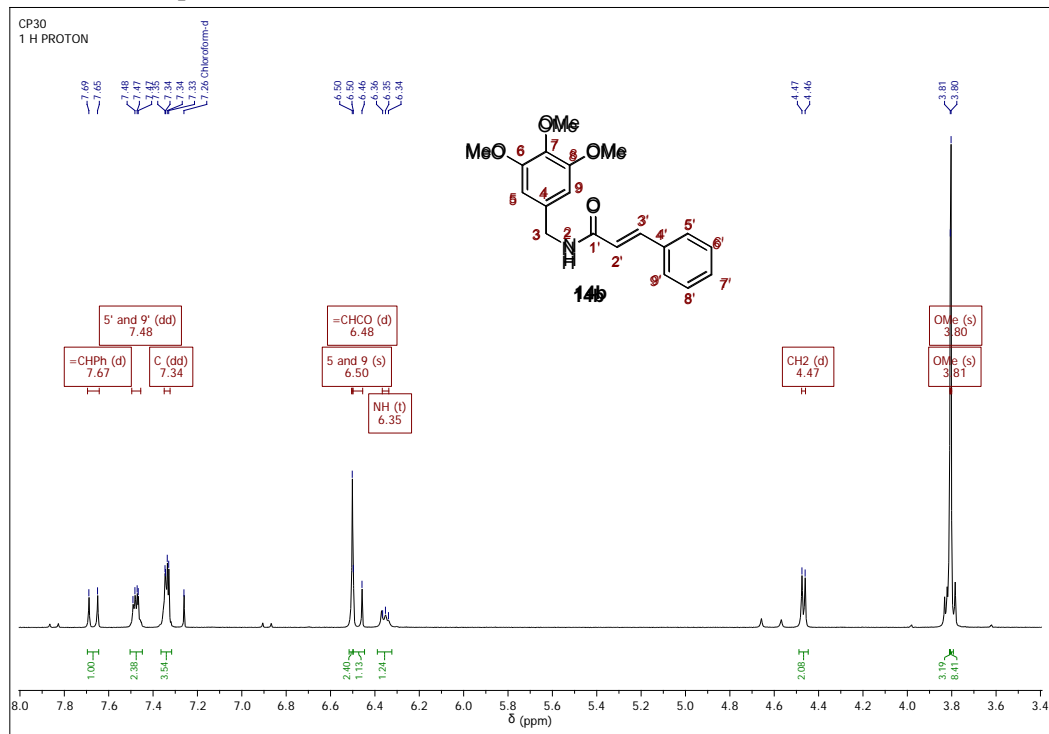
Anexo XXXI-A. Espectro infrarrojo de la *N*-(3,4,5-Trimetoxibencil)cinnámamida **14b**.



Anexo XXXI-B. Fragmentograma de la *N*-(3,4,5-Trimetoxibencil)cinnámamida **14b**.

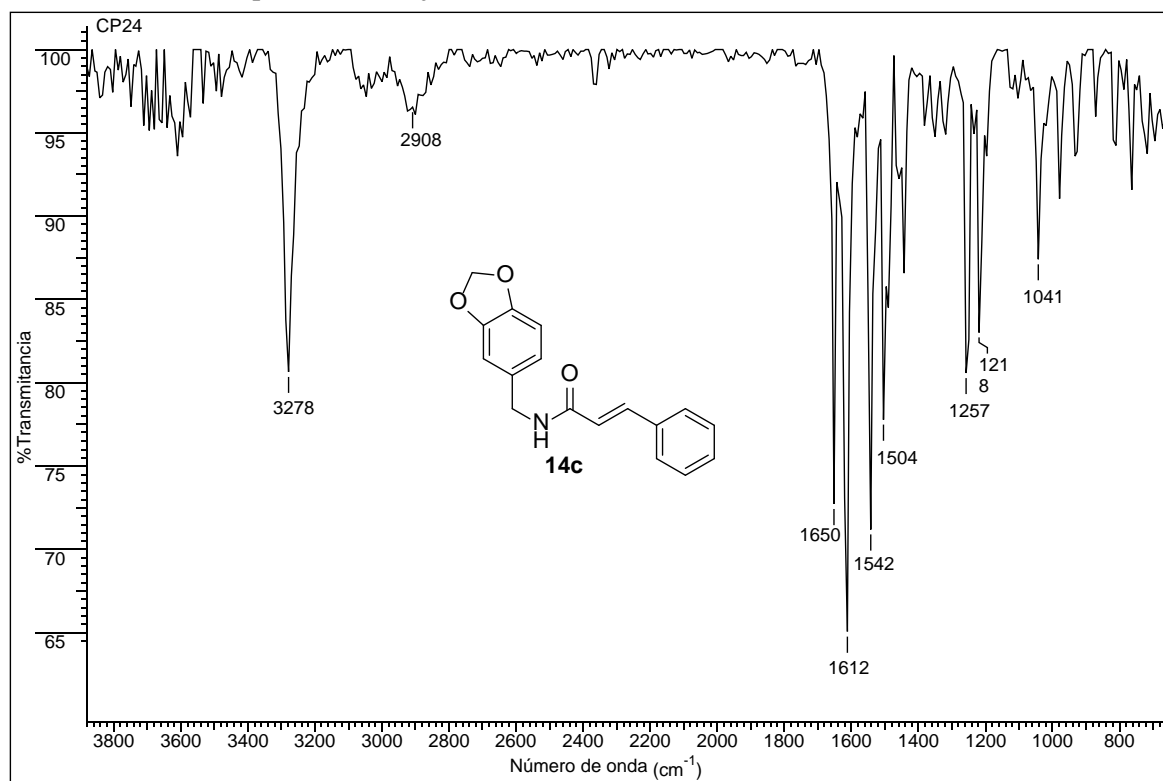


Anexo XXXI-C. Espectro de ^1H RMN de la *N*-(3,4,5-Trimetoxibencil)cinnámamida **14b**.

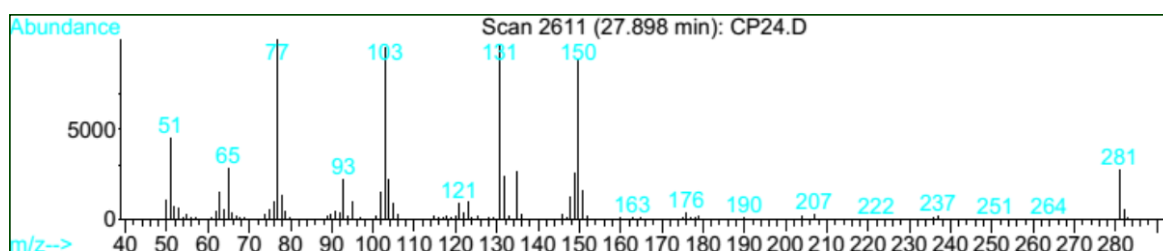


Anexo XXXII. Espectros relacionados con el compuesto **14c**.

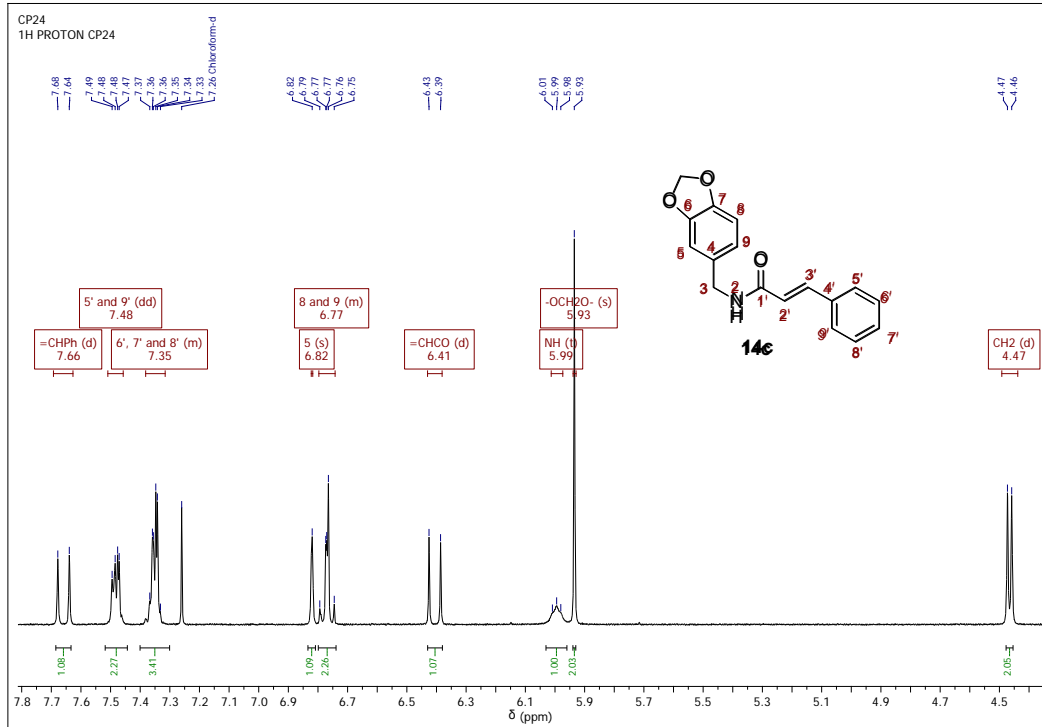
Anexo XXXII-A. Espectro infrarrojo de la *N*-(3,4-Metilendioxibencil)cinnámamida **14c**.



Anexo XXXII-B. Fragmentograma de la *N*-(3,4-Metilendioxibencil)cinnámamida **14c**.

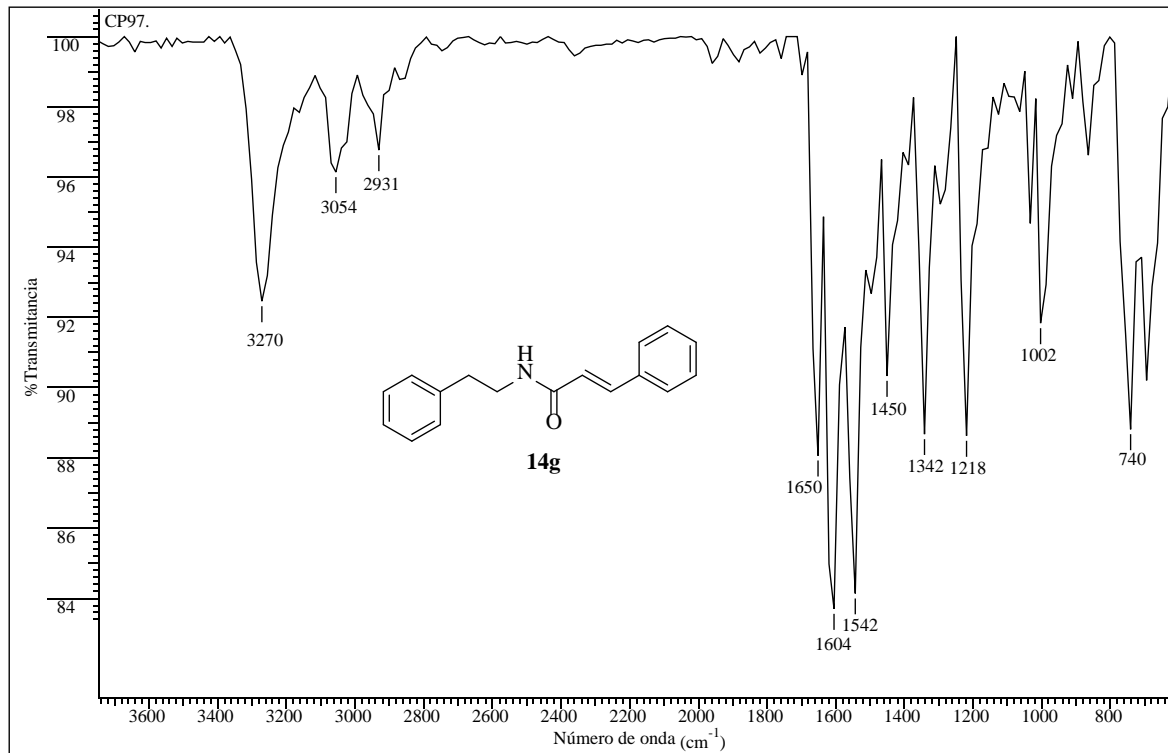


Anexo XXXII-C. Espectro de ^1H RMN de la *N*-(3,4-Metilendioxi**ben**cil)cinnámamida **14c**.

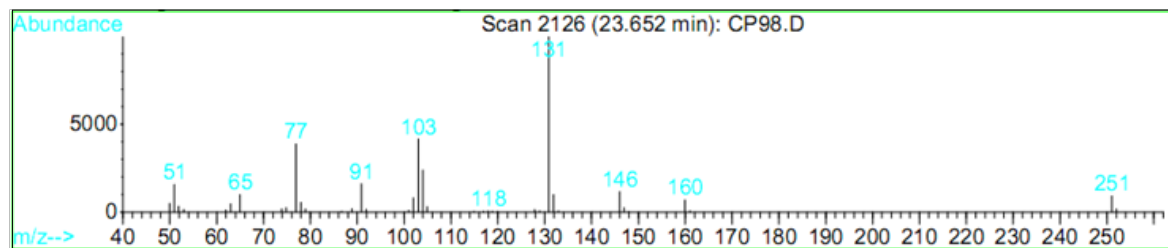


Anexo XXXIII. Espectros relacionados con el compuesto **14g**.

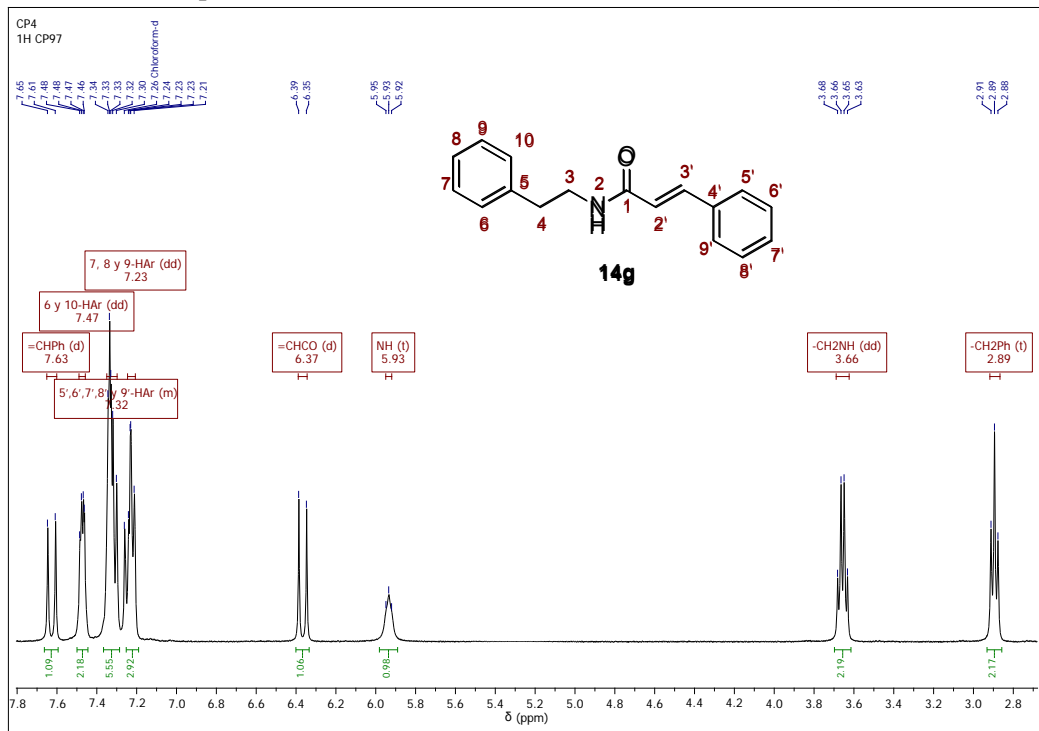
Anexo XXXIII-A. Espectro infrarrojo de la *N*-(Feniletil)cinnámamida **14g**.



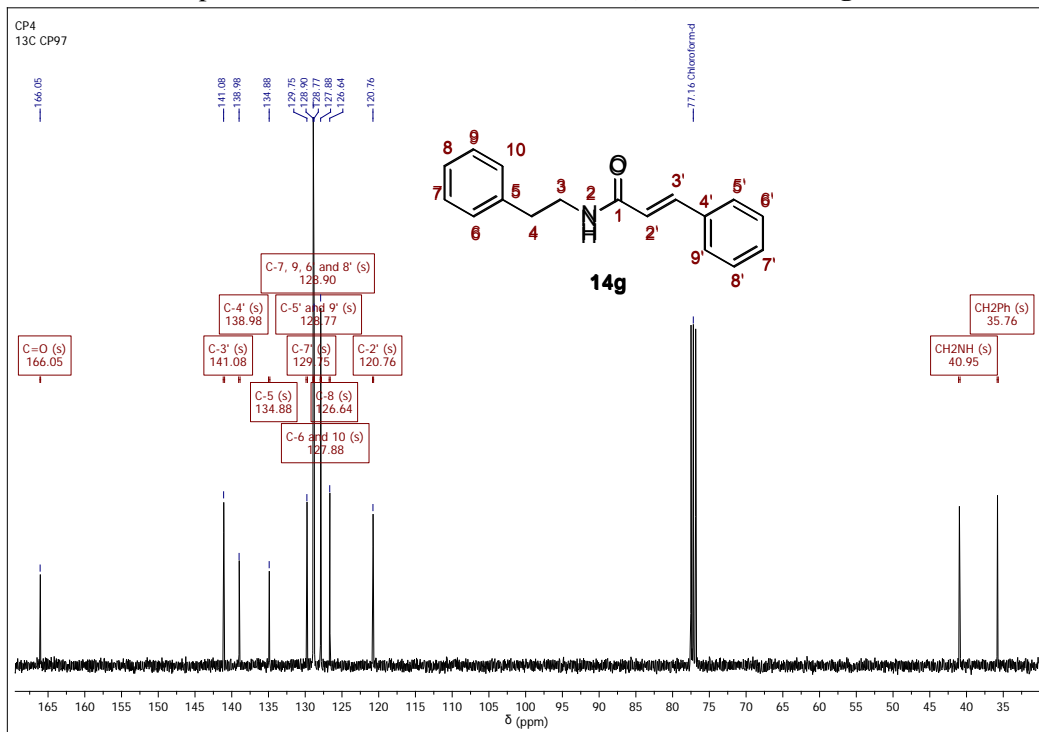
Anexo XXXIII-B. Fragmentograma de la *N*-(Feniletil)cinnámamida **14g**.



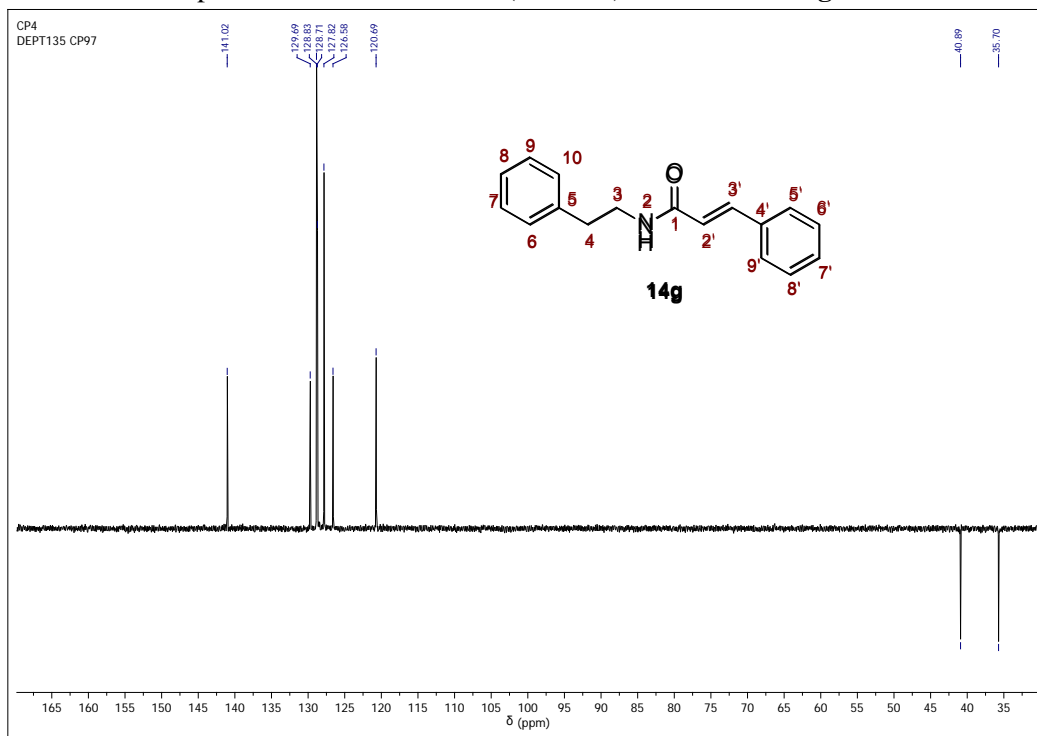
Anexo XXXIII-C. Espectro de ^1H RMN de la *N*-(Feniletil)cinnámamida **14g**.



Anexo XXXIII-D. Espectro de ^{13}C RMN de la *N*-(Feniletil)cinnámamida **14g**.

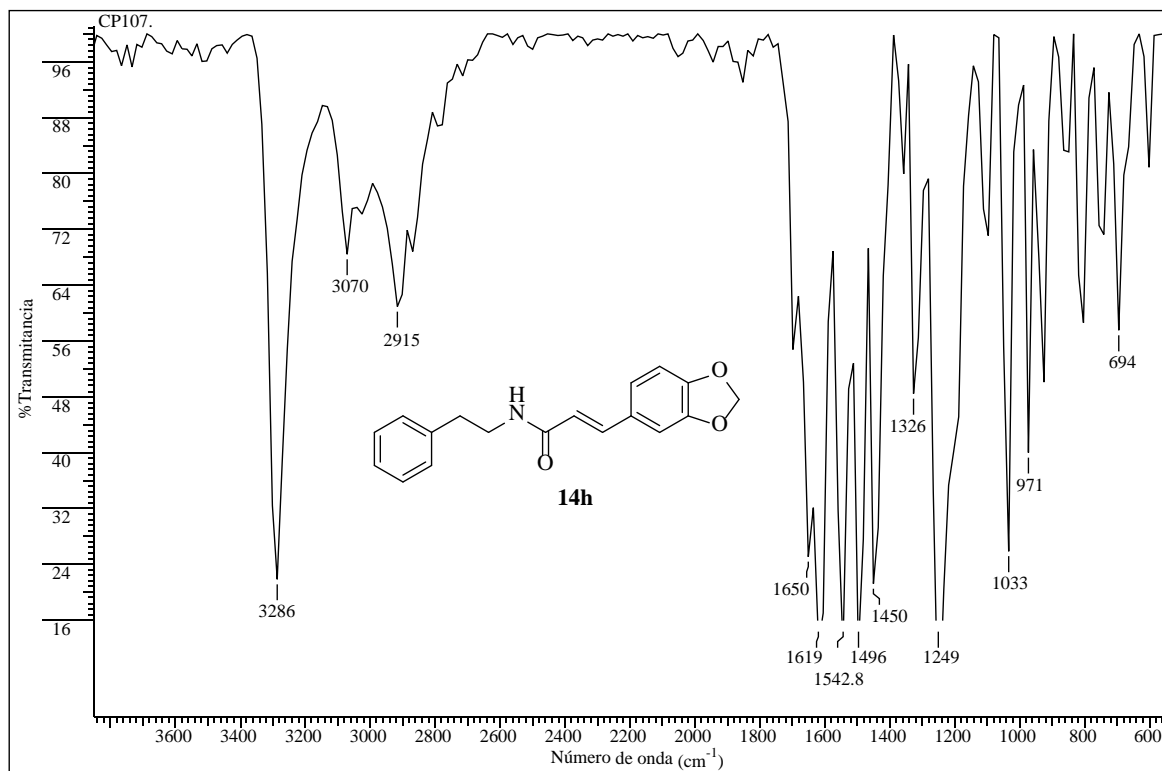


Anexo XXXIII-E. Espectro DEPT-135 de la *N*-(Feniletil)cinnámamida **14g**.

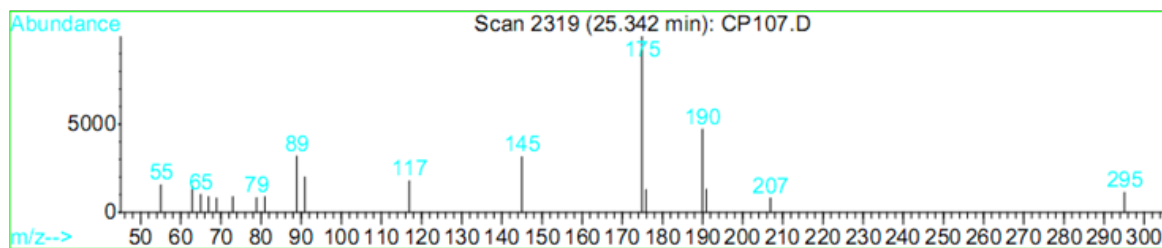


Anexo XXXIV. Espectros relacionados con el compuesto 14h.

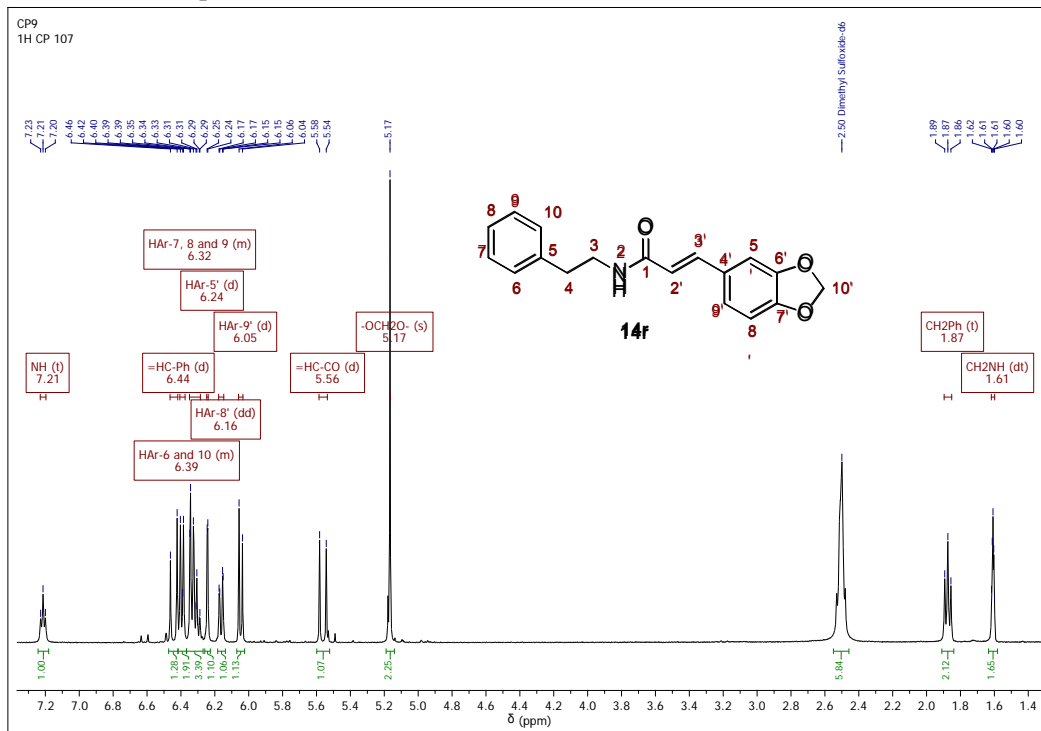
Anexo XXXIV-A. Espectro infrarrojo de la *N*-(Feniletil)-3,4-metilendioxi-cinamamida 14h.



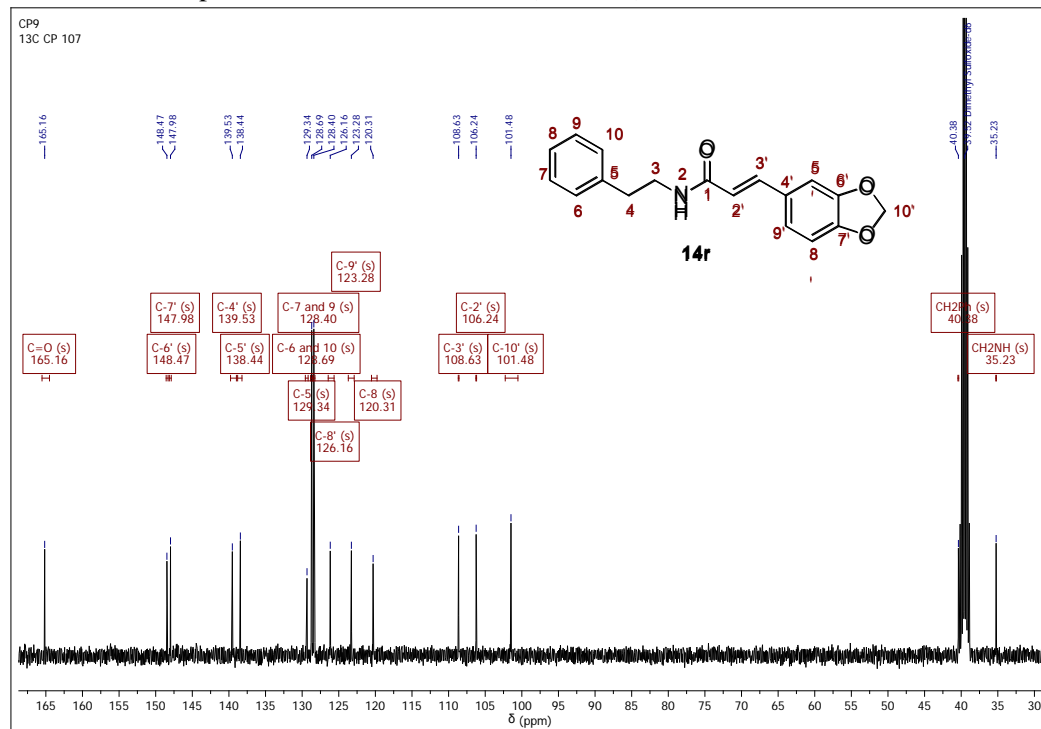
Anexo XXXIV-B. Fragmentograma de la *N*-(Feniletil)-3,4-metilendioxi-cinamamida 14h.



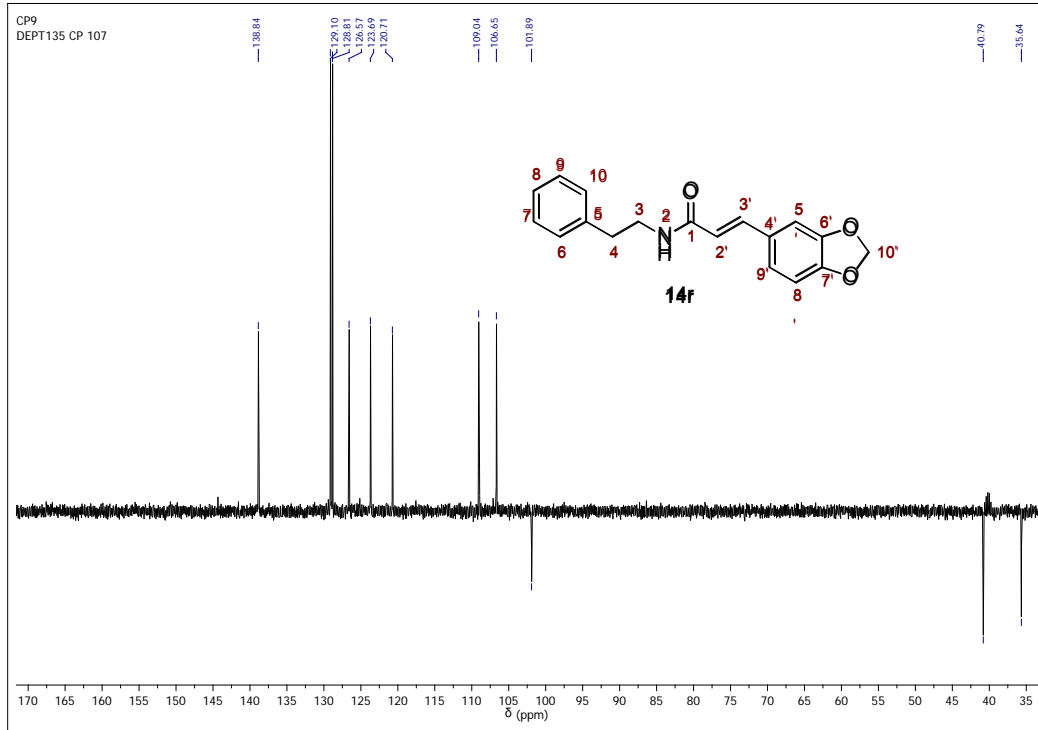
Anexo XXXIV-C. Espectro de ^1H RMN de la *N*-(Feniletil)-3,4-metilendioxi-cinamamida **14h**.



Anexo XXXIV-D. Espectro de ^{13}C RMN de la *N*-(Feniletil)-3,4-metilendioxi-cinamamida **14h**.

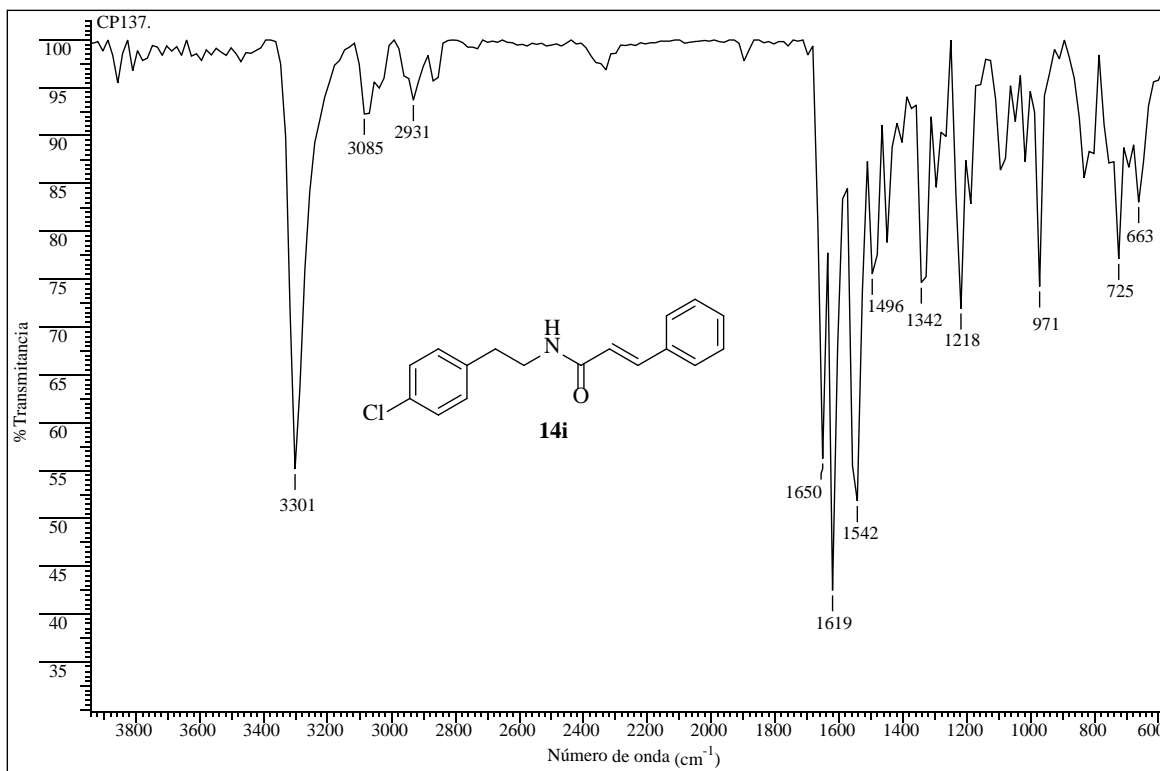


Anexo XXXIV-E. Espectro DEPT-135 de la *N*-(Feniletil)-3,4-metilendioxi-cinamamida **14h**.

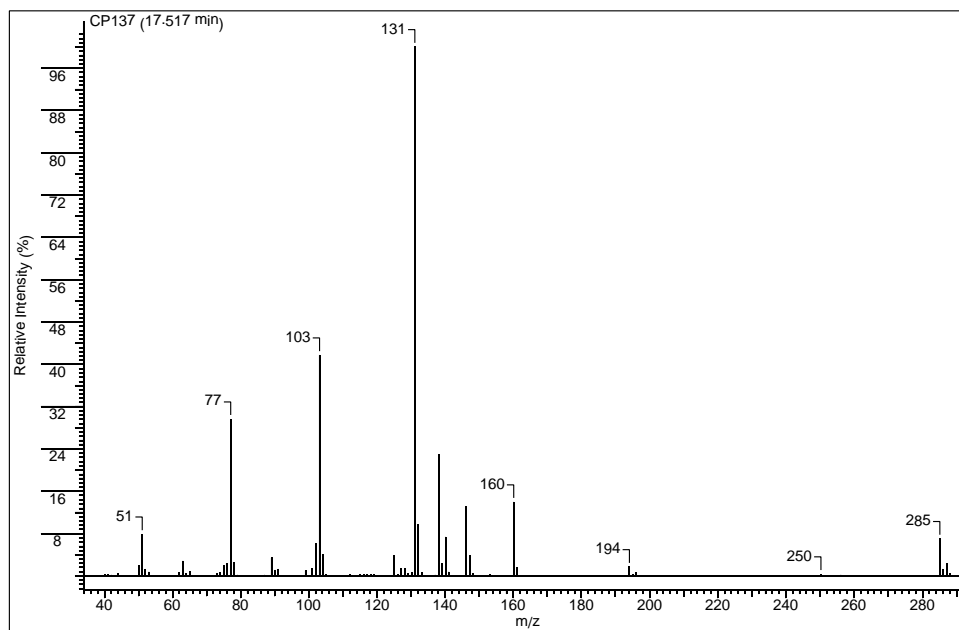


Anexo XXXV. Espectros relacionados con el compuesto 14i.

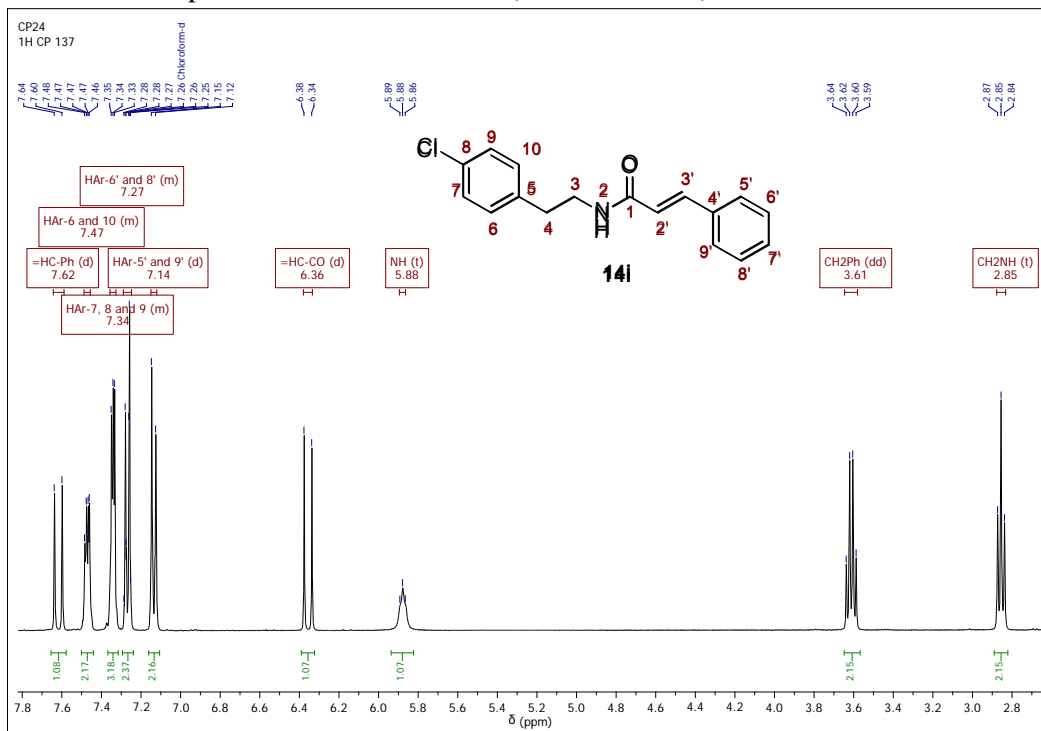
Anexo XXXV-A. Espectro infrarrojo de la *N*-(4-Clorofeniletil)cinnámamida 14i.



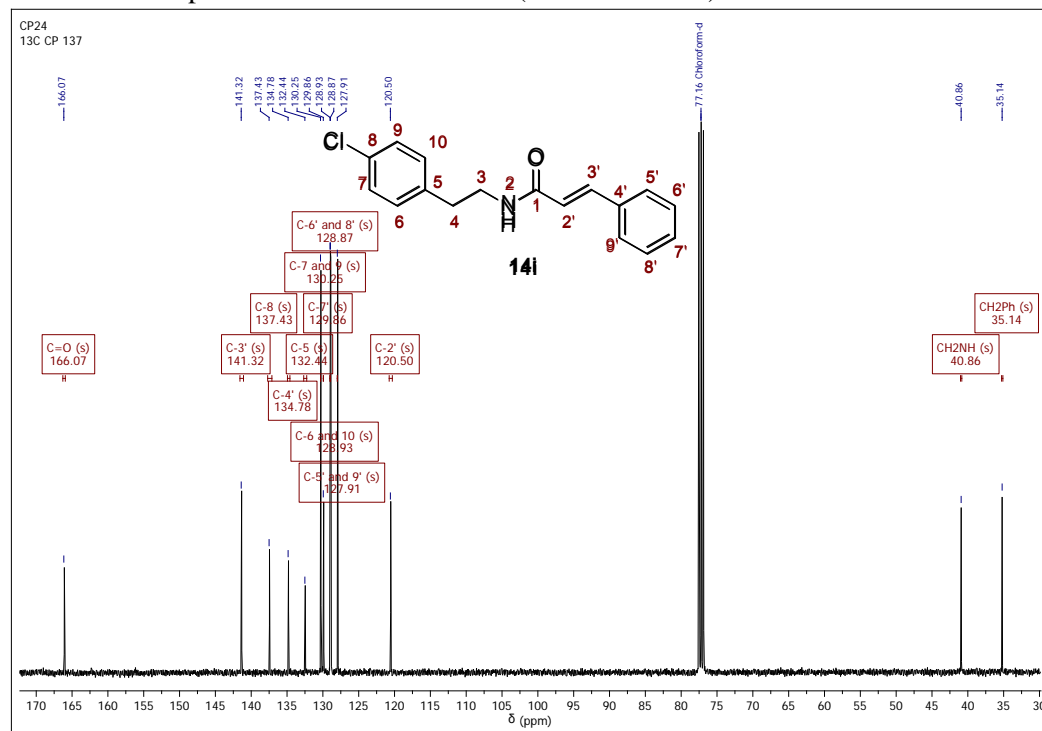
Anexo XXXV-B. Fragmentograma de la *N*-(4-Clorofeniletil)cinnámamida 14i.



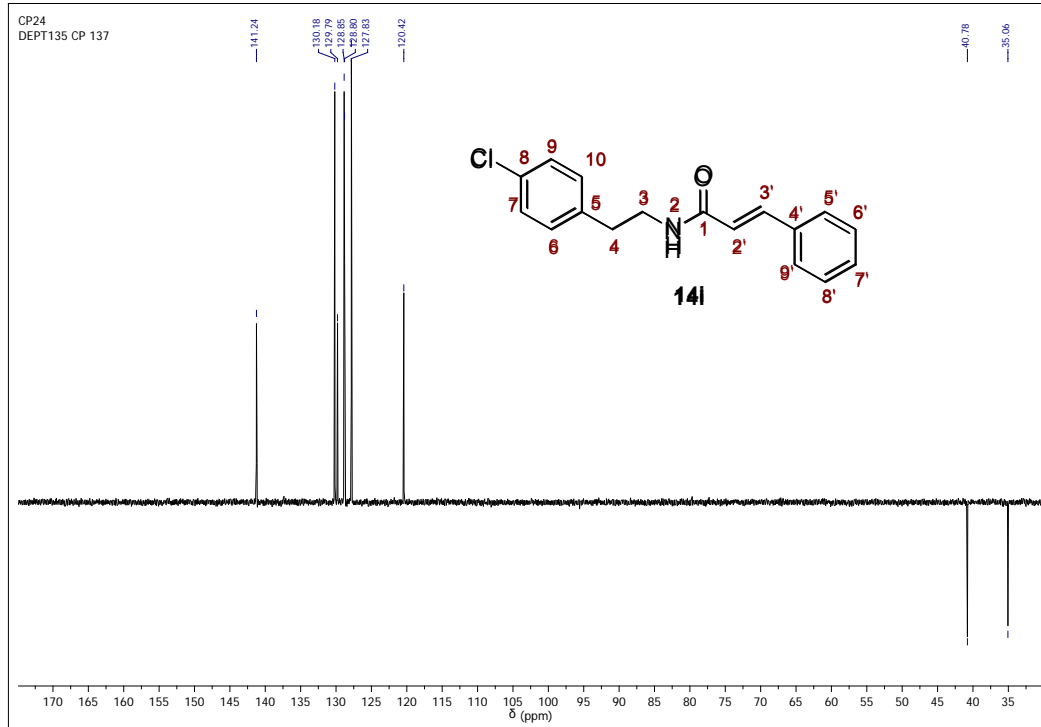
Anexo XXXV-C. Espectro de ^1H RMN de la *N*-(4-Clorofeniletil)cinnámamida **14i**.



Anexo XXXV-D. Espectro de ^{13}C RMN de la *N*-(4-Clorofeniletil)cinnámamida **14i**.

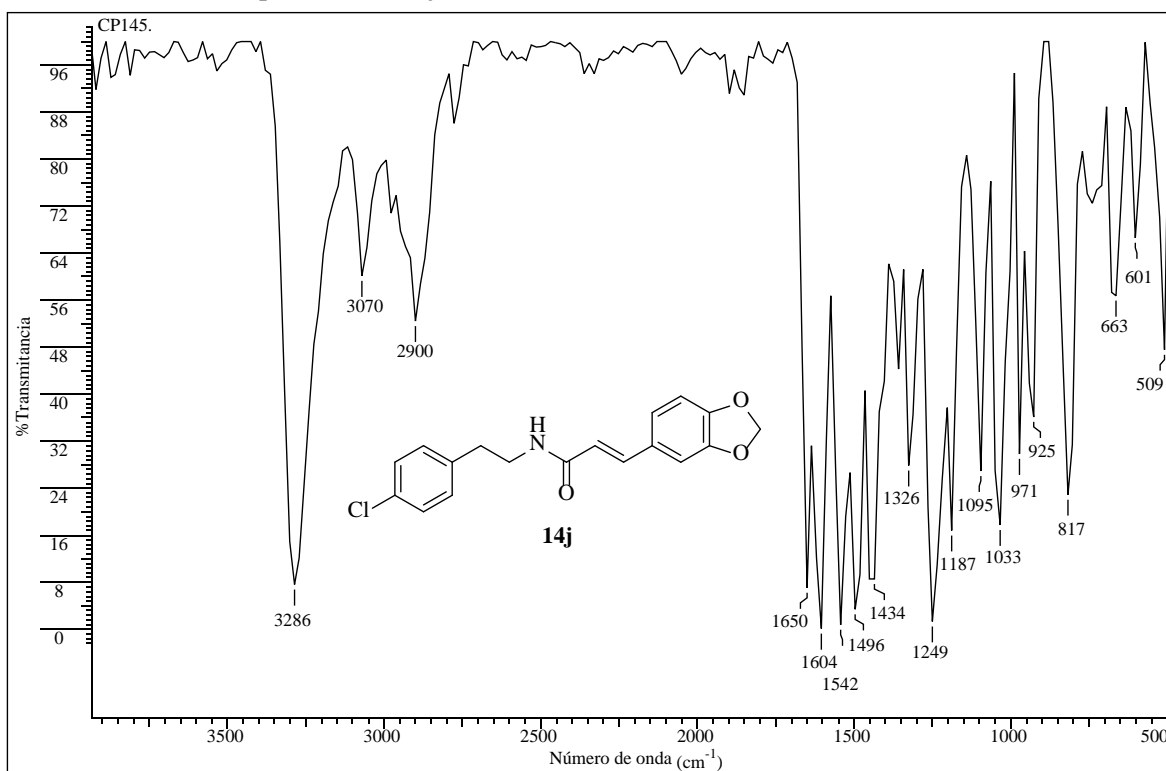


Anexo XXXV-E. Espectro DEPT-135 de la *N*-(4-Clorofeniletil)cinnámamida **14i**.

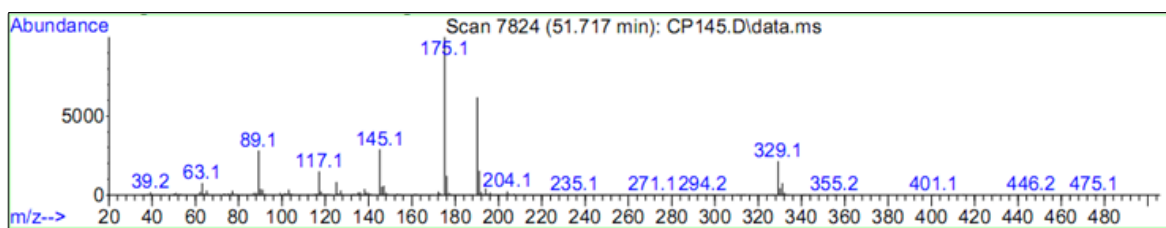


Anexo XXXVI. Espectros relacionados con el compuesto **14j**.

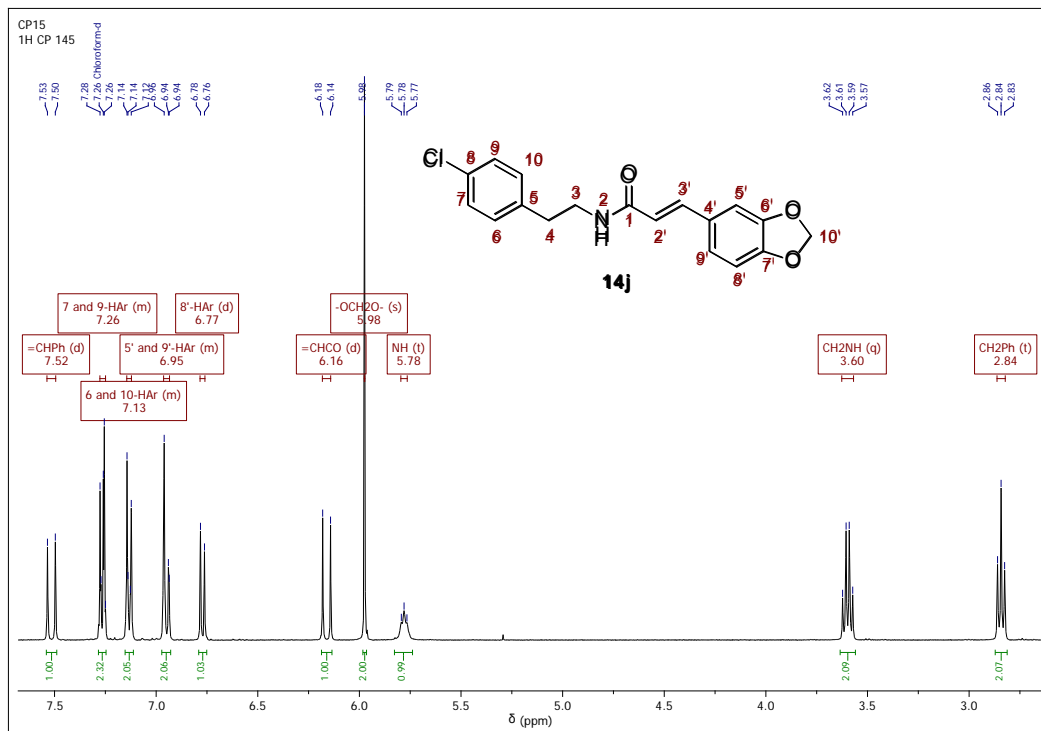
Anexo XXXVI-A. Espectro infrarrojo de la *N*-(4-Clorofeniletil)-3,4-metilendioxi-cinamamida **14j**.



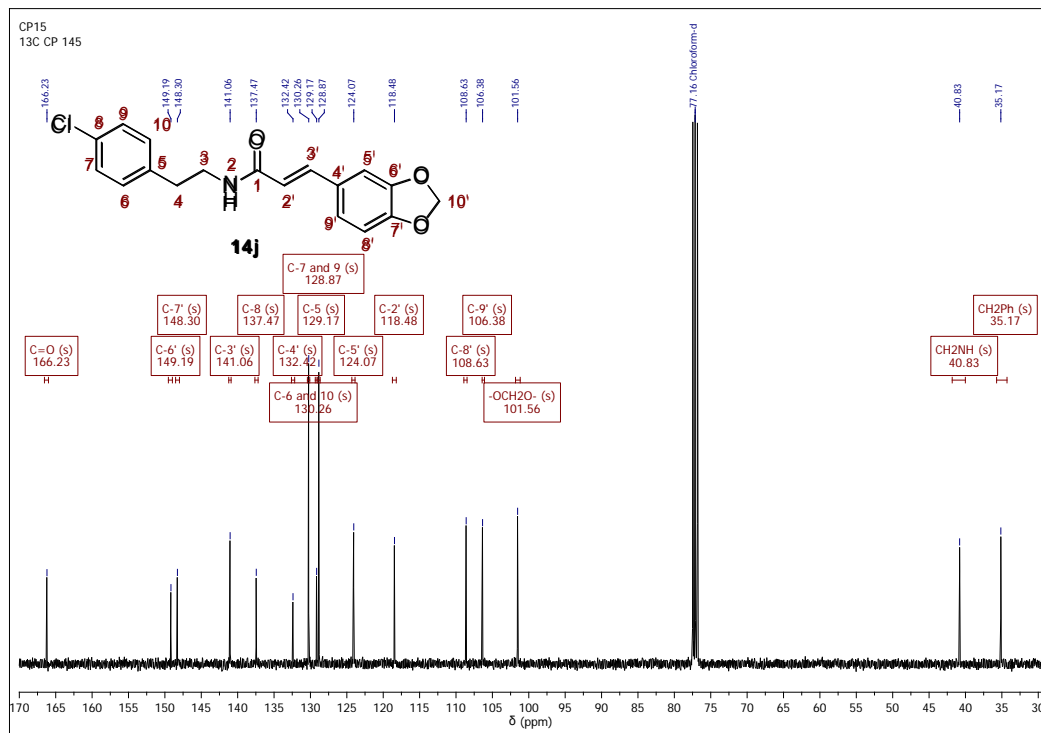
Anexo XXXVI-B. Fragmentograma de la *N*-(4-Clorofeniletil)-3,4-metilendioxi-cinamamida **14j**.



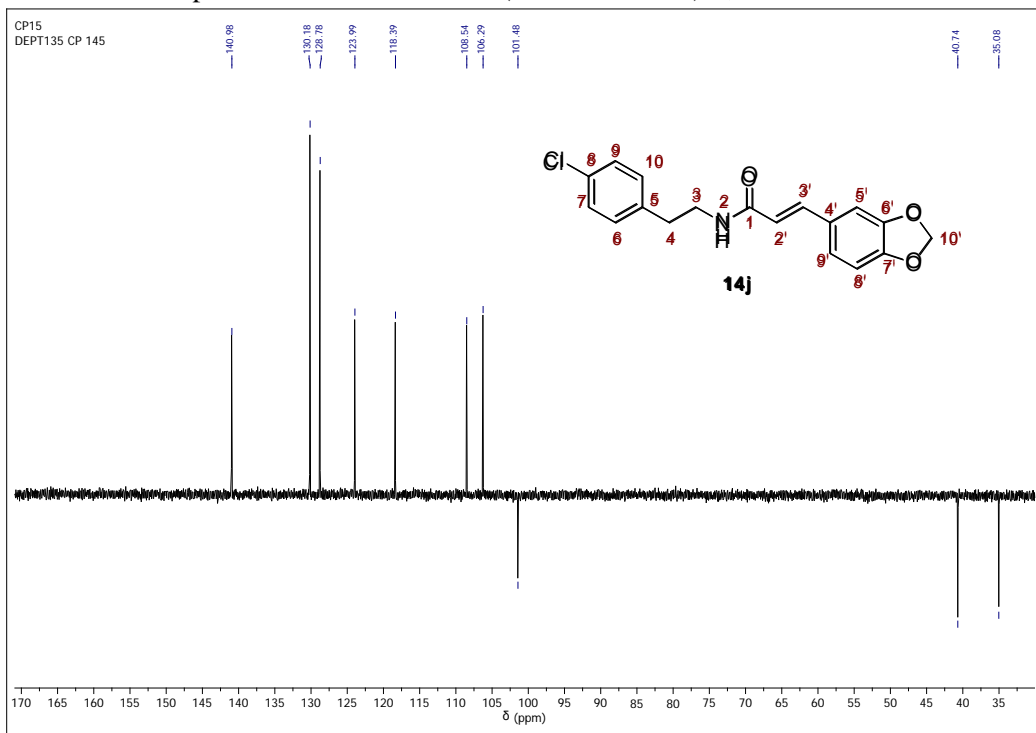
Anexo XXXVI-C. Espectro de ^1H RMN de la *N*-(4-Clorofenilet)-3,4-metilendioxi-cinamamida **14j**.



Anexo XXXVI-D. Espectro de ^{13}C RMN de la *N*-(4-Clorofenilet)-3,4-metilendioxi-cinamamida **14j**.

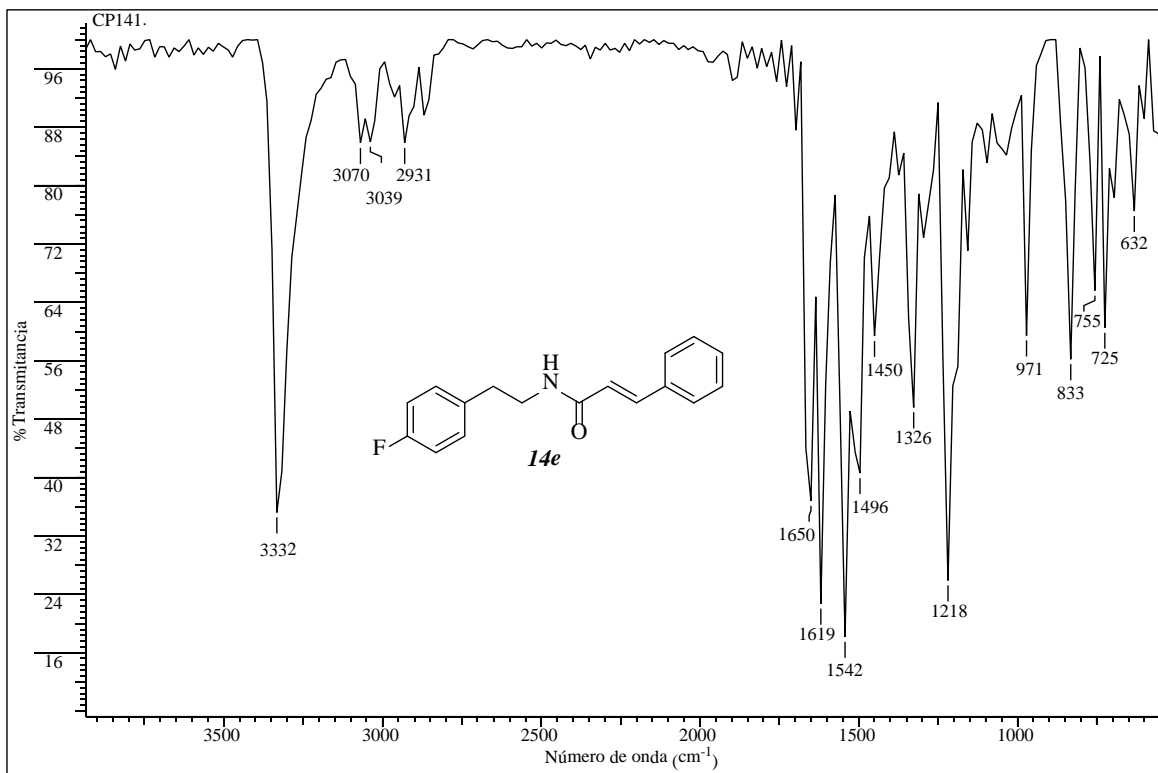


Anexo XXXVI-E. Espectro DEPT-135 de la *N*-(4-Clorofeniletil)-3,4-metilendioxi-cinamamida **14j**.

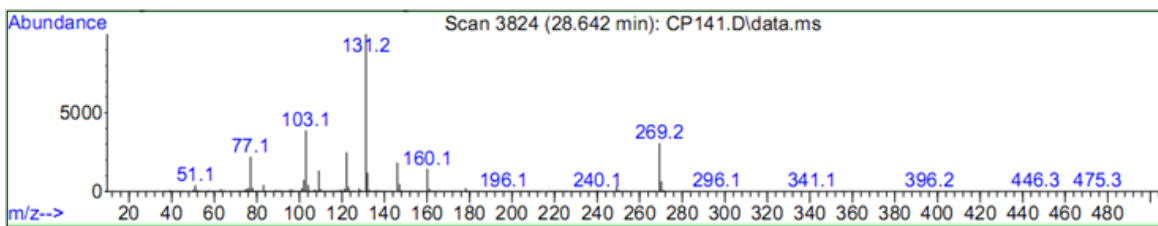


Anexo XXXVII. Espectros relacionados con el compuesto **14k**.

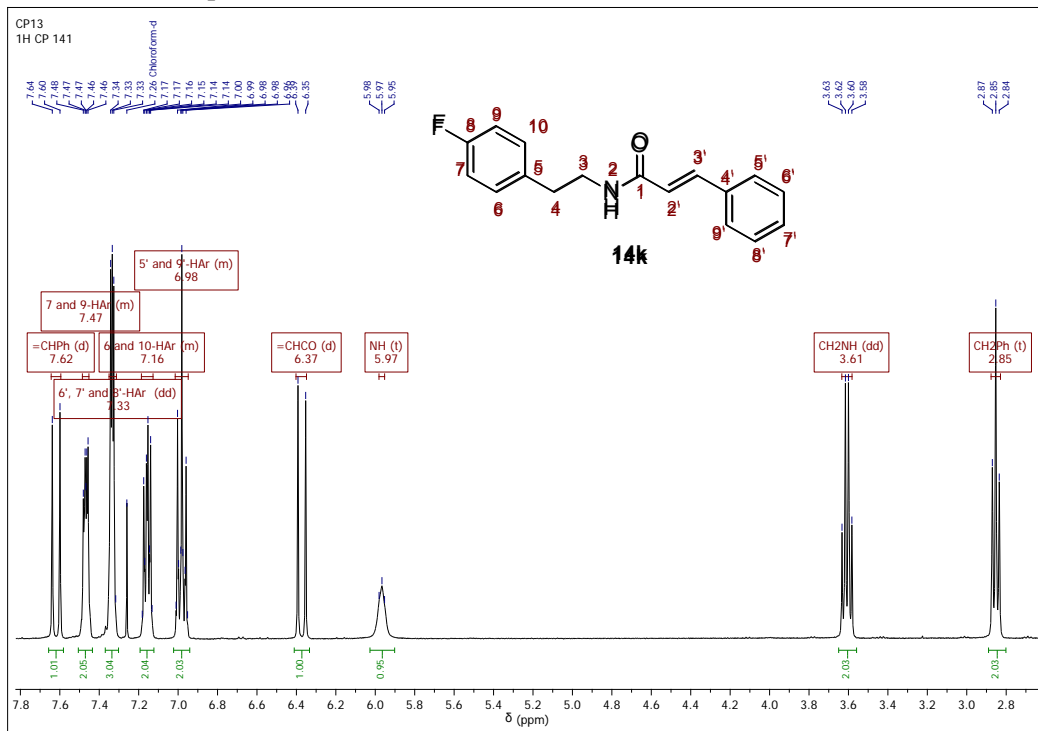
Anexo XXXVII-A. Espectro infrarrojo de la *N*-(4-Fluorofeniletil)cinnámamida **14k**.



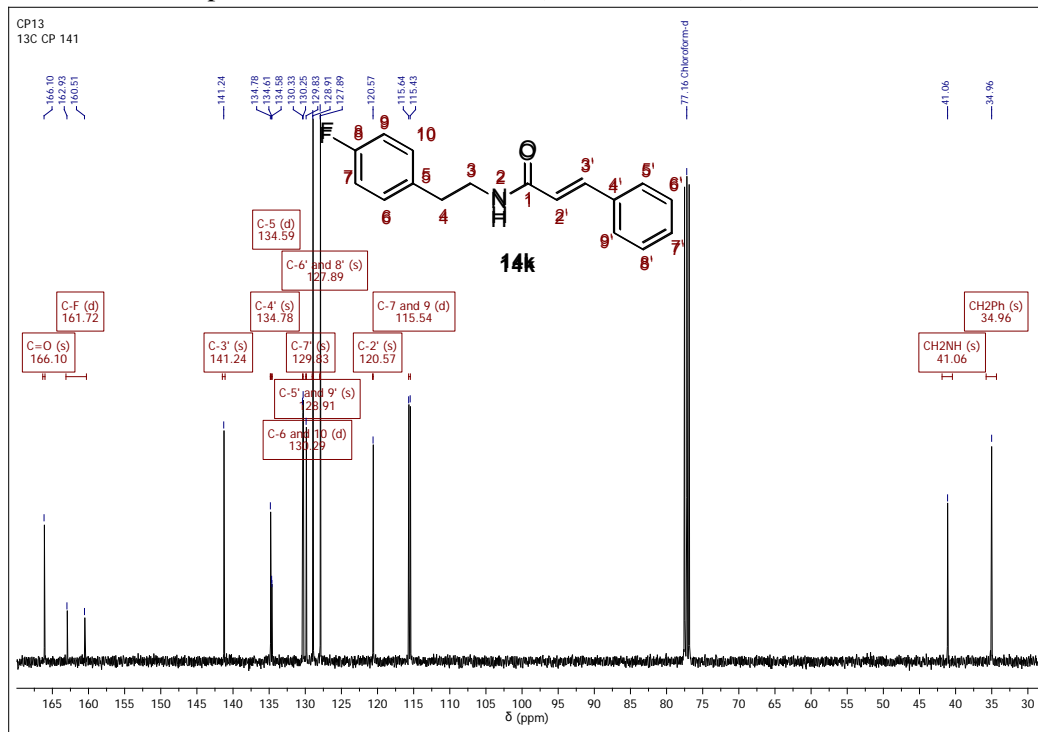
Anexo XXXVII-B. Fragmentograma de la *N*-(4-Fluorofeniletil)cinnámamida **14k**.



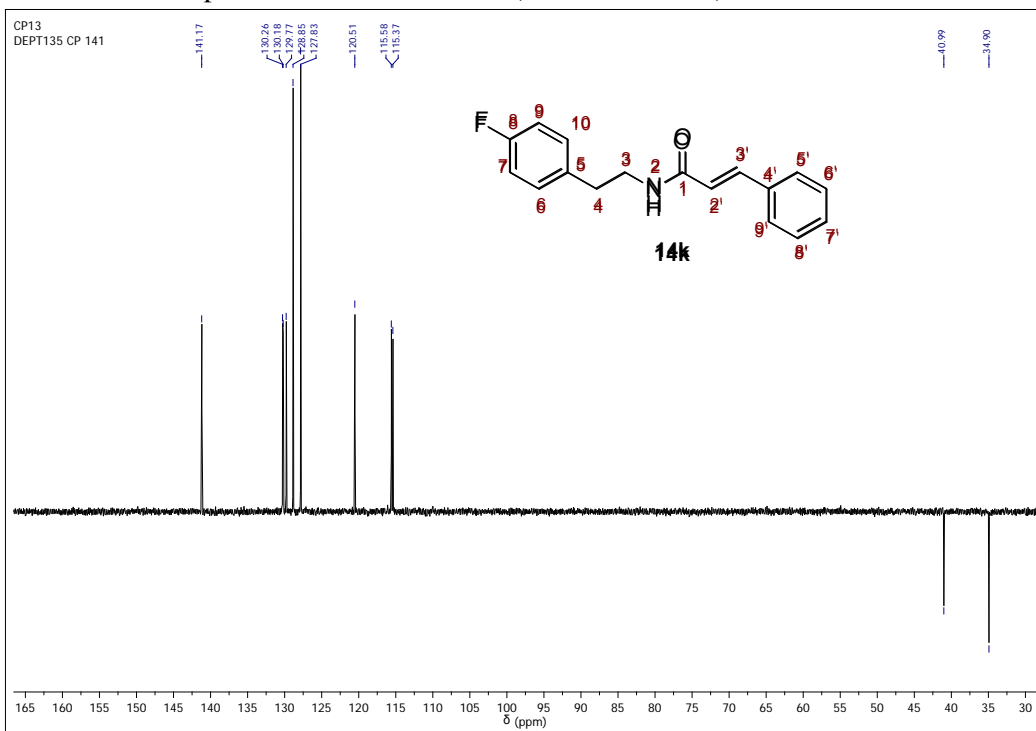
Anexo XXXVII-C. Espectro de ^1H RMN de la *N*-(4-Fluorofeniletil)cinnámamida **14k**.



Anexo XXXVII-D. Espectro de ^{13}C RMN de la *N*-(4-Fluorofeniletil)cinnámamida **14k**.

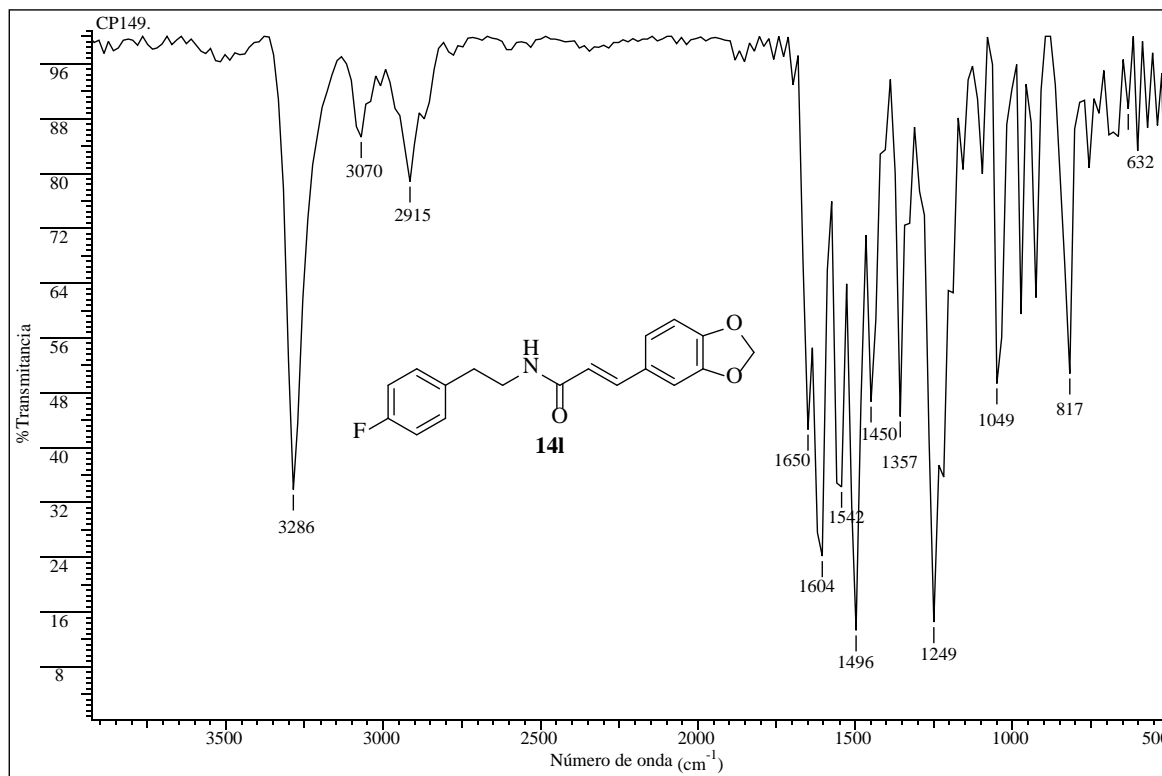


Anexo XXXVII-E. Espectro DEPT-135 de la *N*-(4-Fluorofeniletil)cinnámamida **14k**.

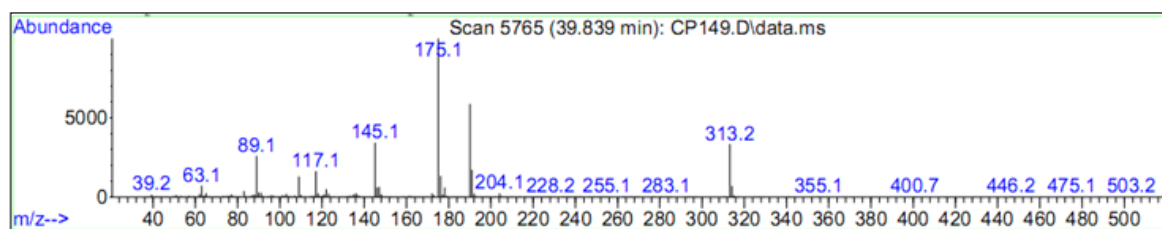


Anexo XXXVIII. Espectros relacionados con el compuesto **14I**.

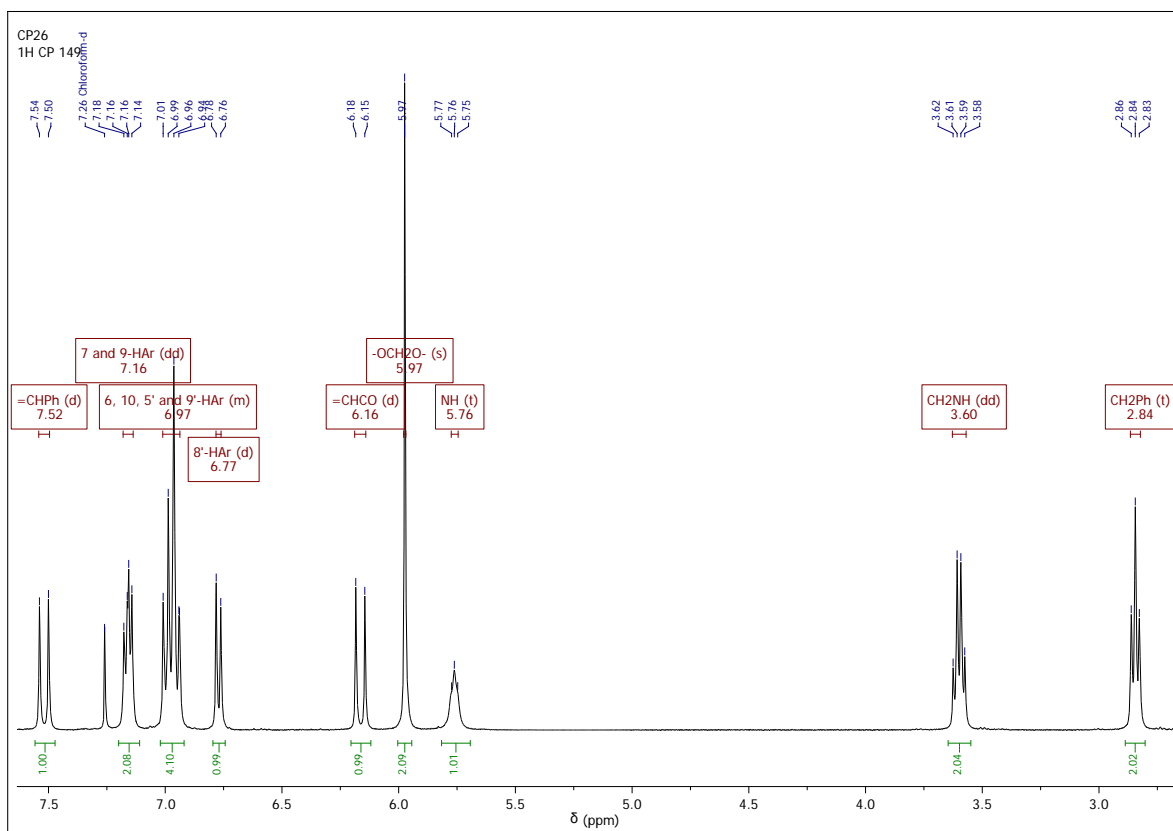
Anexo XXXVIII-A. Espectro infrarrojo de la *N*-(4-Fluorofeniletil)-3,4-metilendioxi-cinamamida **14I**.



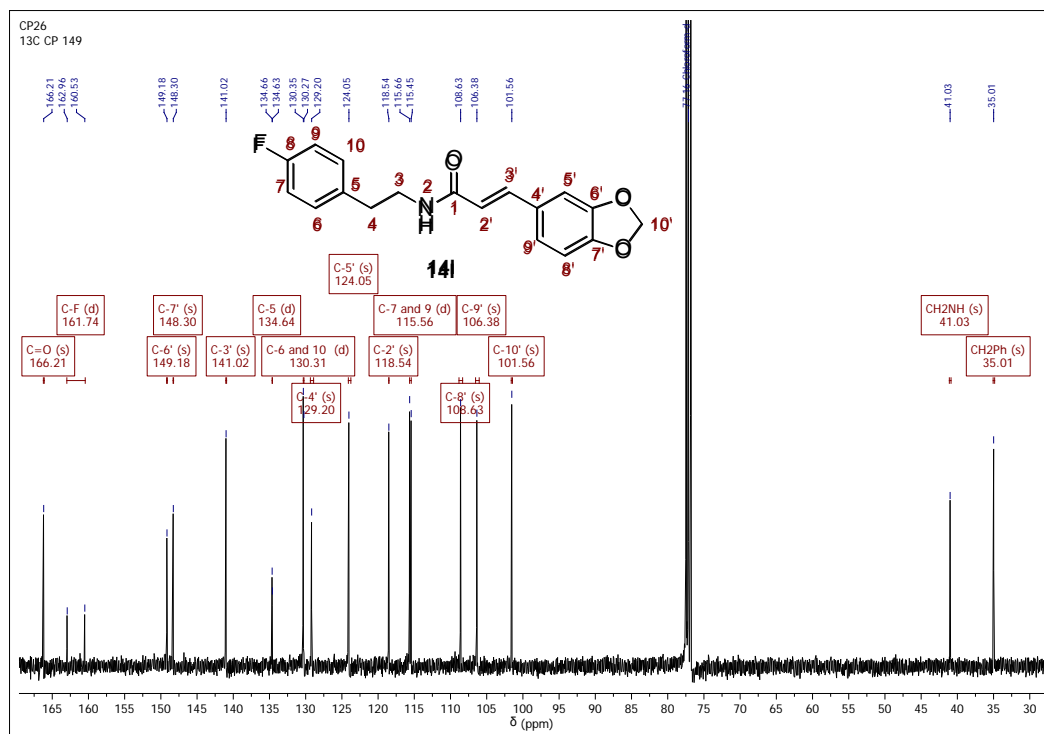
Anexo XXXVIII-B. Fragmentograma de la *N*-(4-Fluorofeniletil)-3,4-metilendioxi-cinamamida **14I**.



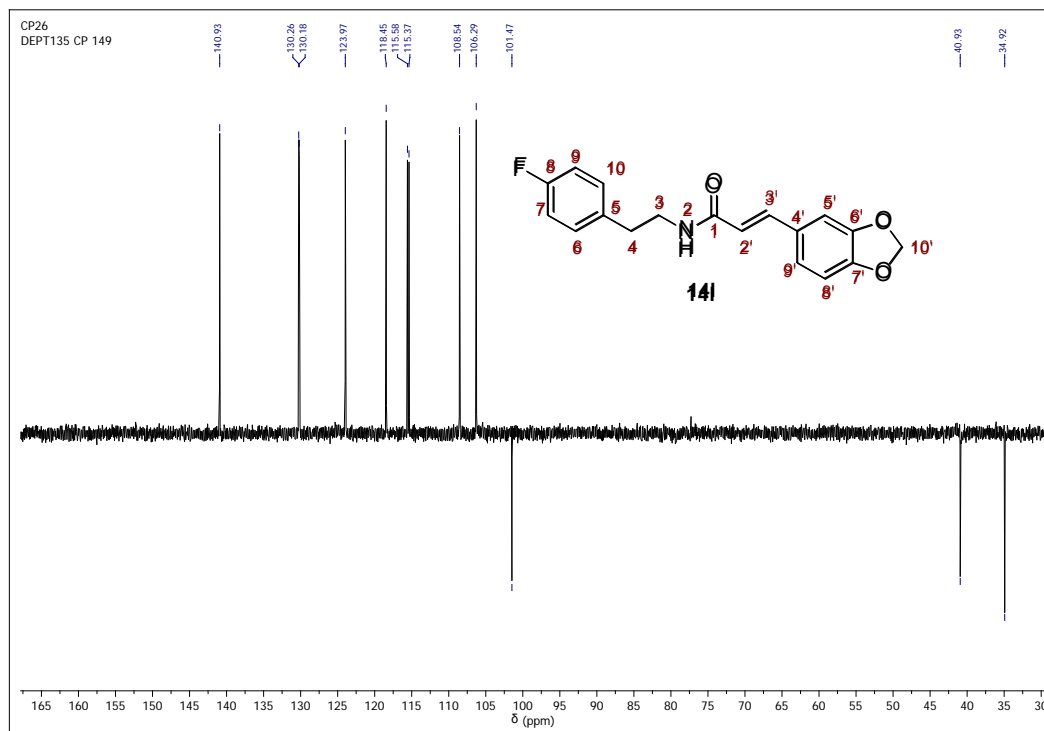
Anexo XXXVIII-C. Espectro de ^1H RMN de la *N*-(4-Fluorofeniletíl)-3,4-metilendioxi-cinamamida **14l**.



Anexo XXXVIII-D. Espectro de ^{13}C RMN de la *N*-(4-Fluorofeniletíl)-3,4-metilendioxi-cinamamida **14l**.

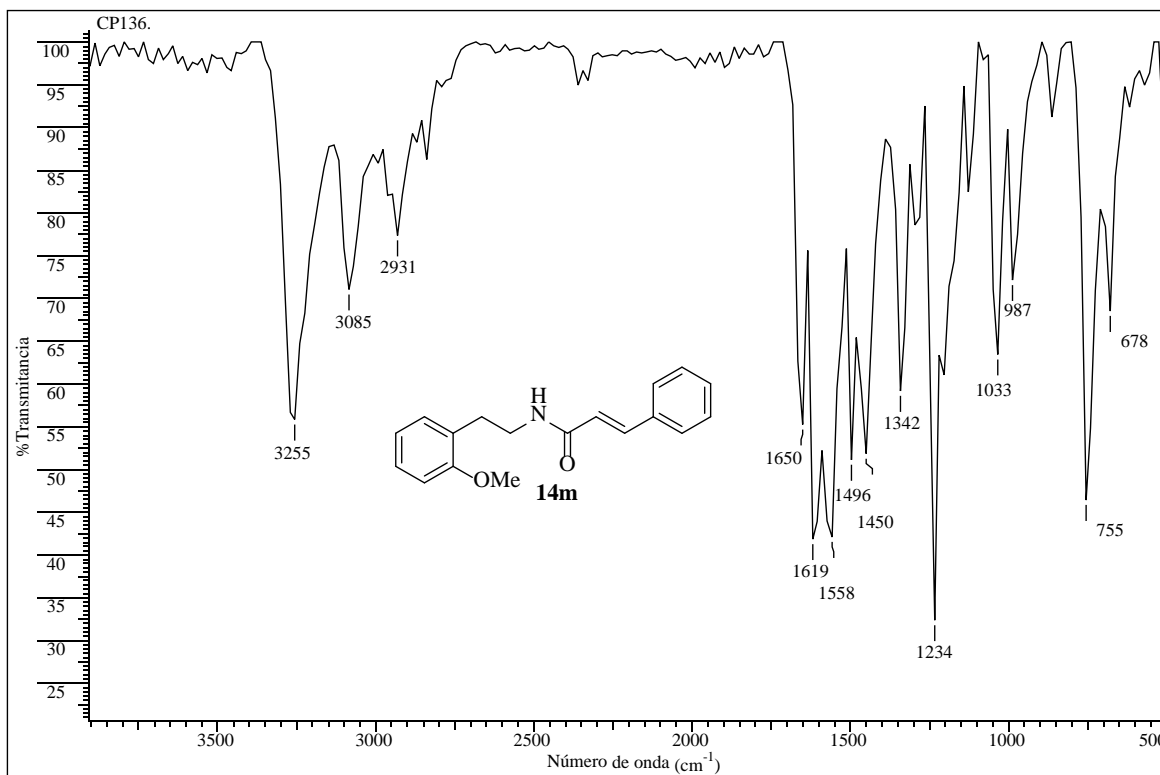


Anexo XXXVIII-E. Espectro DEPT-135 de la *N*-(4-Fluorofeniletil)-3,4-metilendioxi-cinamamida **14**.

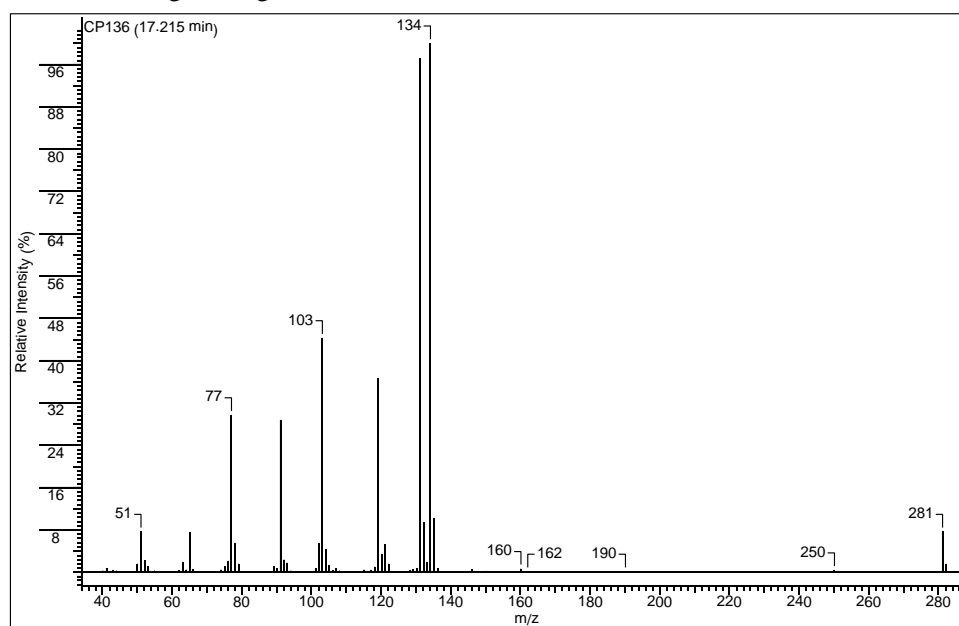


Anexo XXXIX. Espectros relacionados con el compuesto **14m**.

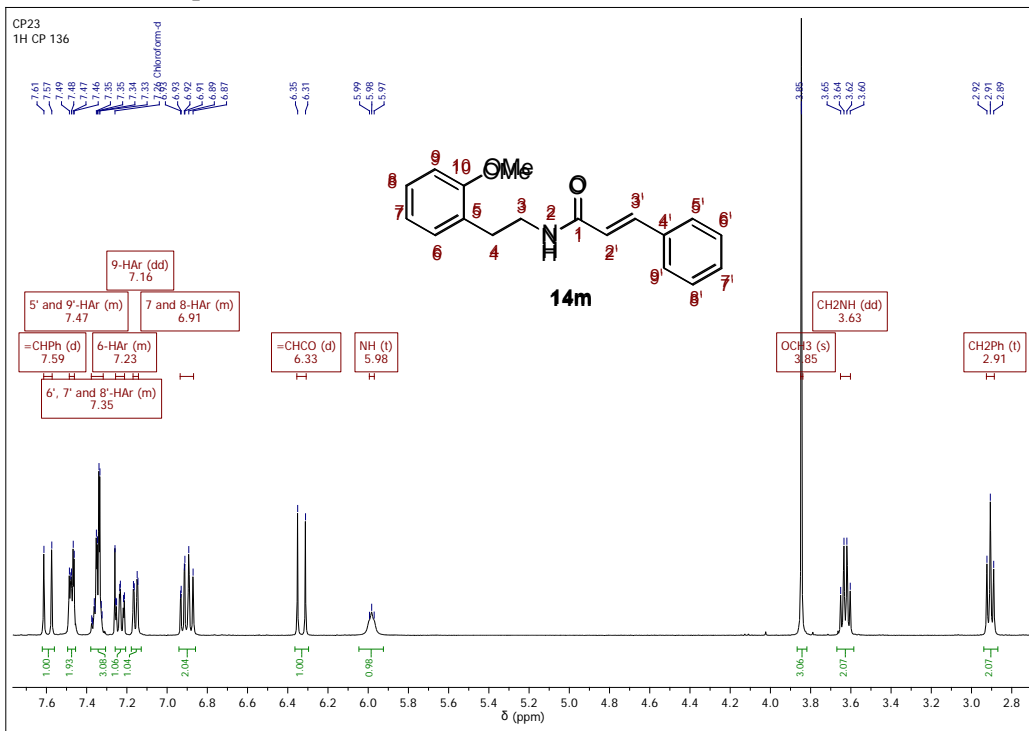
Anexo XXXIX-A. Espectro infrarrojo de la *N*-(2-Metoxifeniletíl)cinnámamida **14m**.



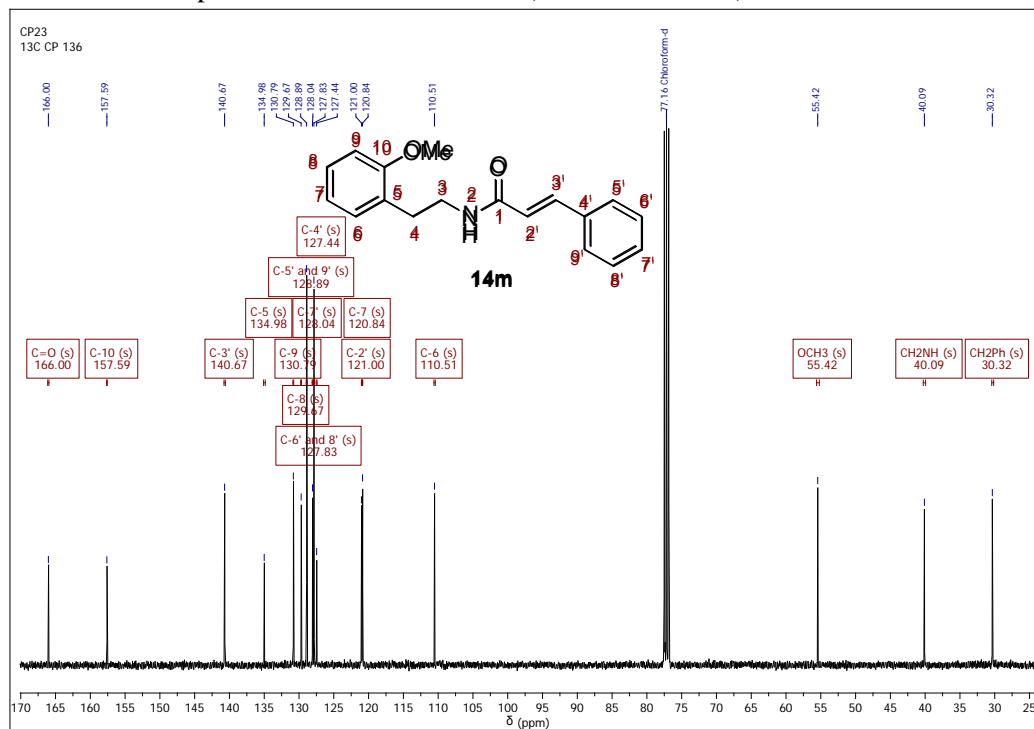
Anexo XXXIX-B. Fragmentograma de la *N*-(2-Metoxifeniletíl)cinnámamida **14m**.



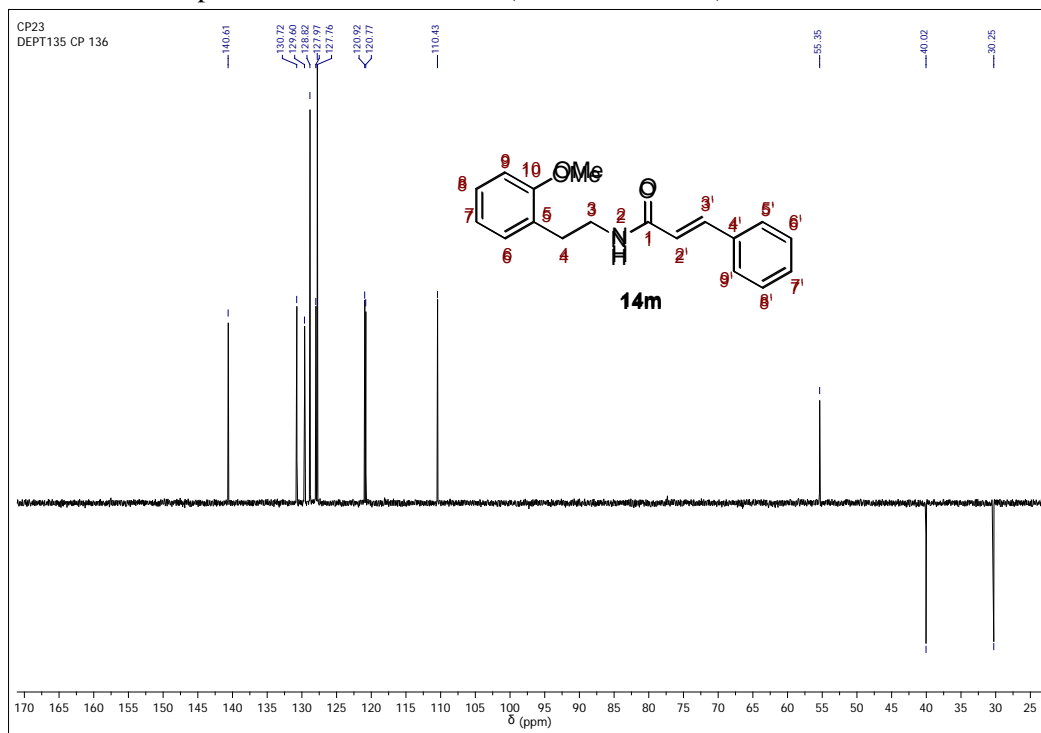
Anexo XXXIX-C. Espectro de ^1H RMN de la *N*-(2-Metoxifeniletil)cinnámamida **14m**.



Anexo XXXIX-D. Espectro de ^{13}C RMN de la *N*-(2-Metoxifeniletil)cinnámamida **14m**.

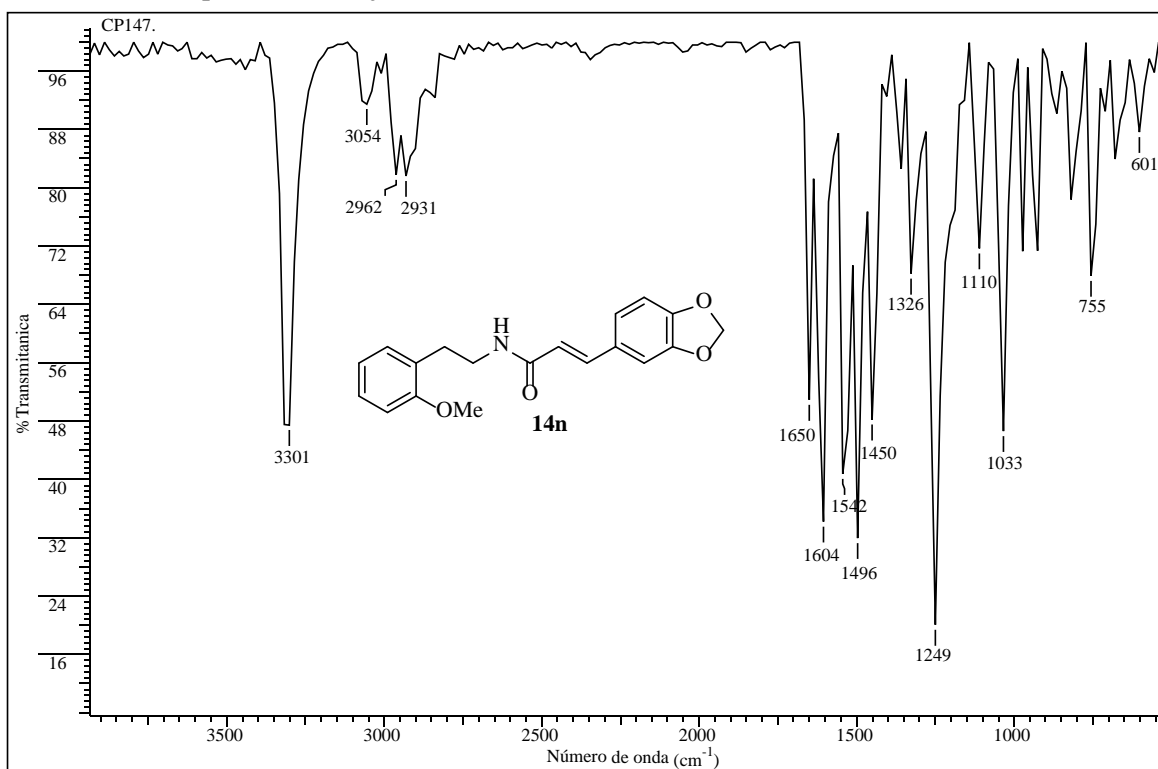


Anexo XXXIX-E. Espectro DEPT-135 de la *N*-(2-Metoxifeniletil)cinnámamida **14m**.

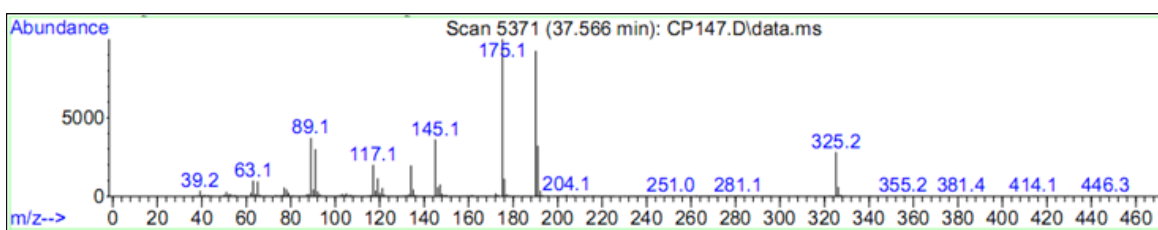


Anexo XL. Espectros relacionados con el compuesto **14n**.

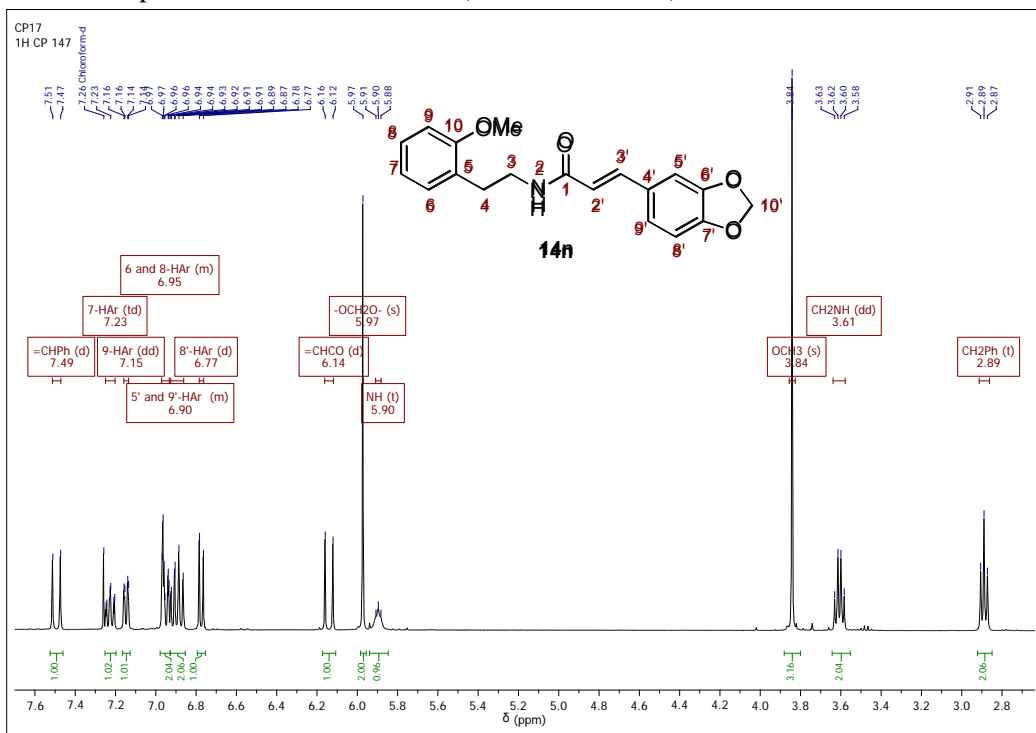
Anexo XL-A. Espectro infrarrojo de la *N*-(2-Metoxifeniletíl)-3,4-metilendioxi-cinamamida **14n**.



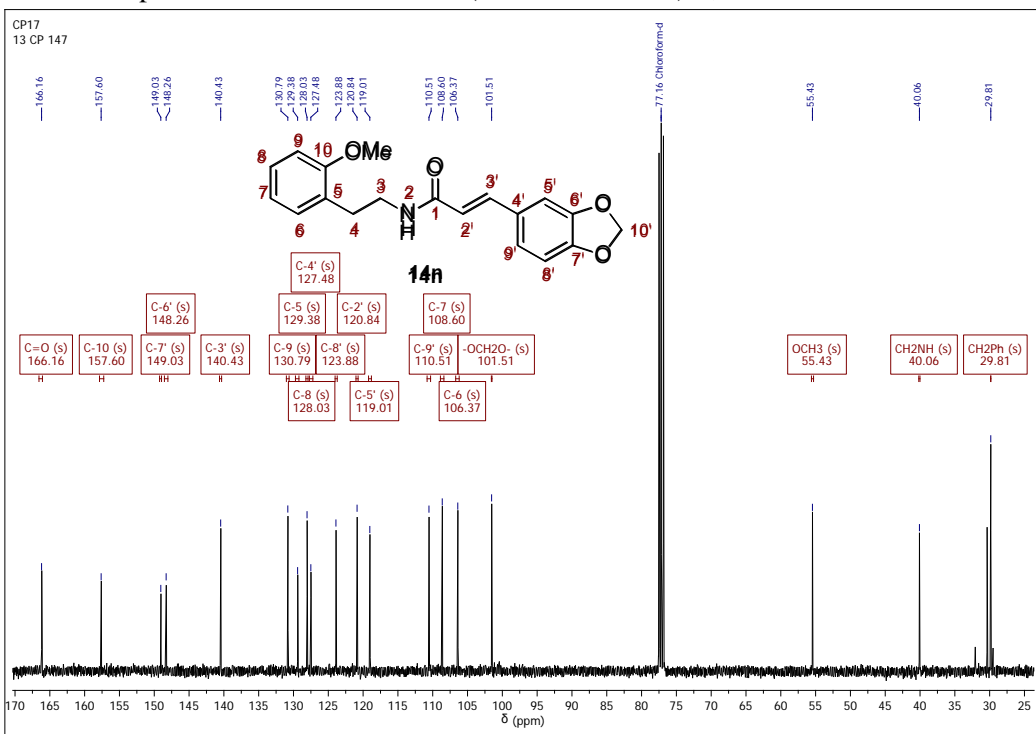
Anexo XL-B. Fragmentograma de la *N*-(2-Metoxifeniletíl)-3,4-metilendioxi-cinamamida **14n**.



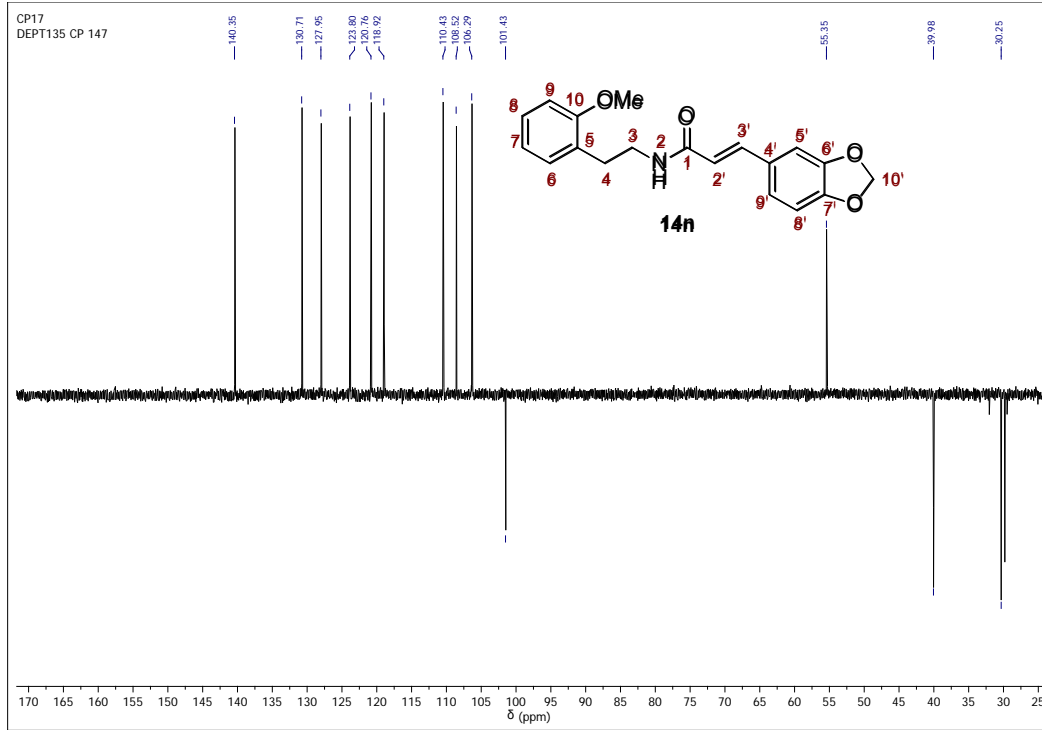
Anexo XL-C. Espectro de ^1H RMN de la *N*-(2-Metoxifeniletil)-3,4-metilendioxi-cinamamida **14n**.



Anexo XL-D. Espectro de ^{13}C RMN de la *N*-(2-Metoxifeniletil)-3,4-metilendioxi-cinamamida **14n**.

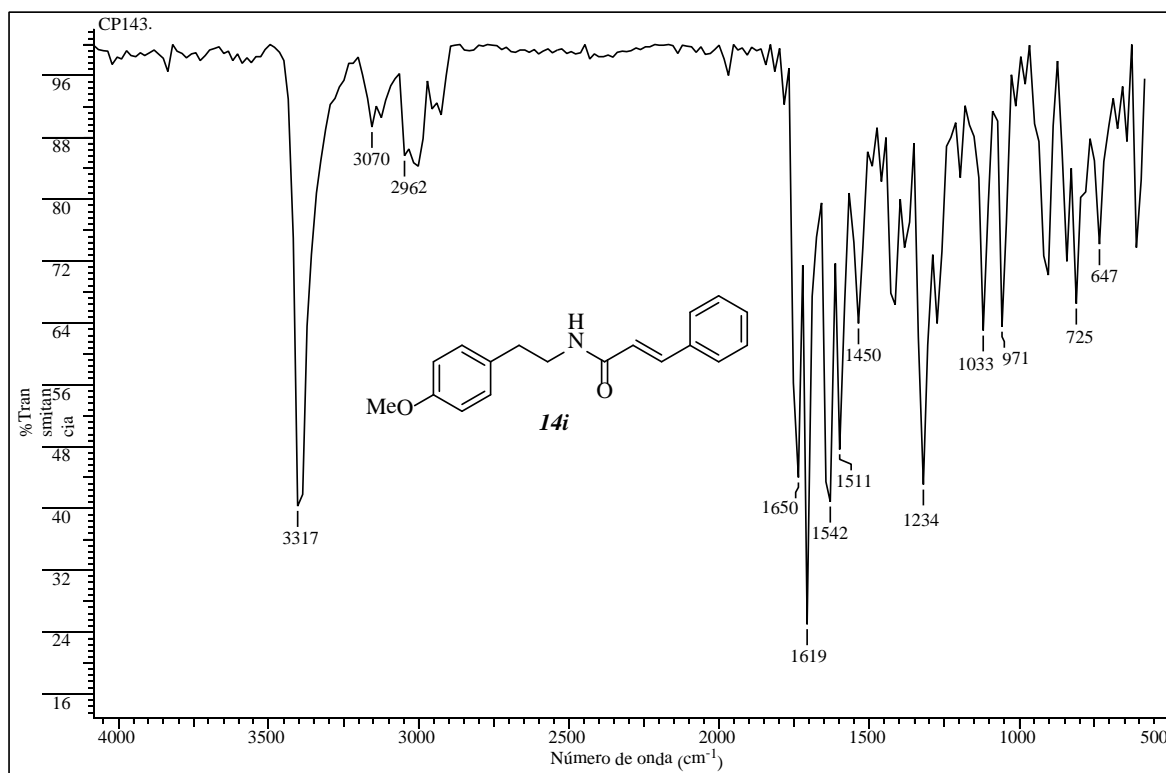


Anexo XL-E. Espectro DEPT-135 de la *N*-(2-Metoxifeniletil)-3,4-metilendioxi-cinamamida **14n**.

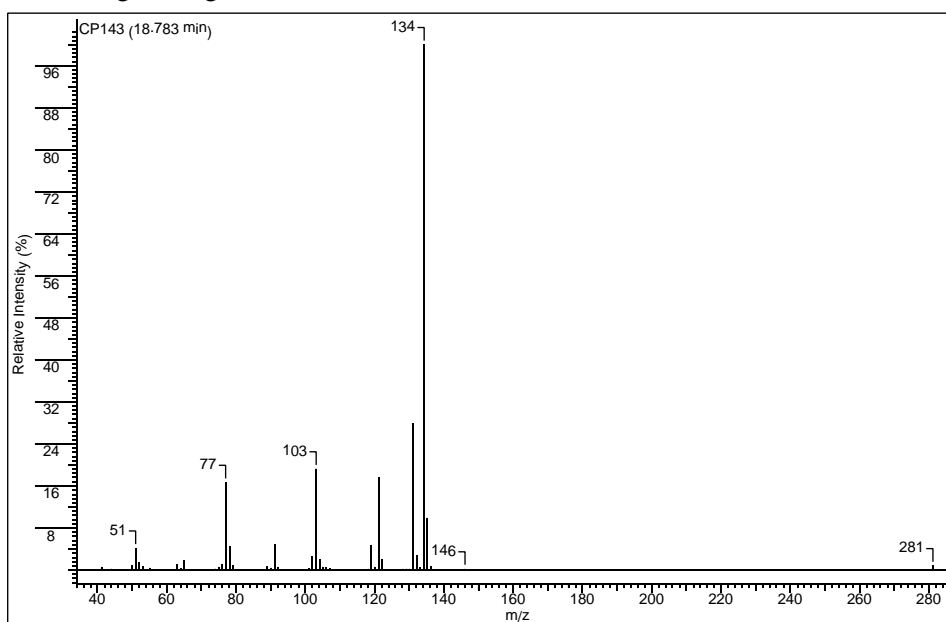


Anexo XLI. Espectros relacionados con el compuesto **14o**.

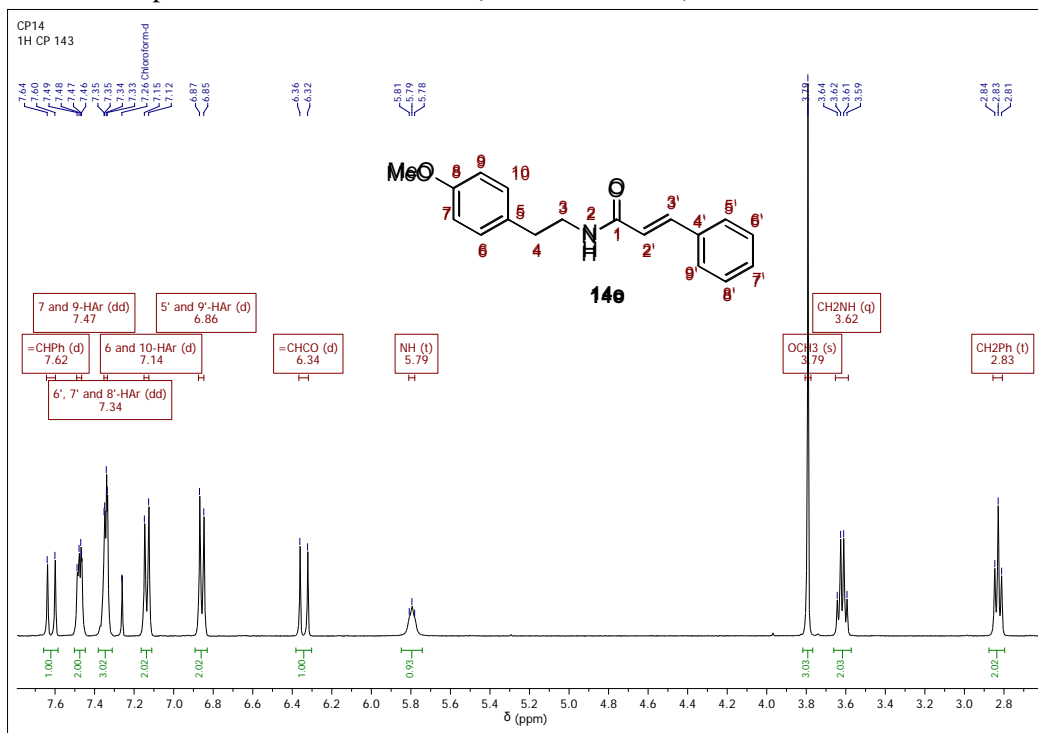
Anexo XLI-A. Espectro infrarrojo de la *N*-(4-Metoxifeniletíl)cinnámamida **14o**.



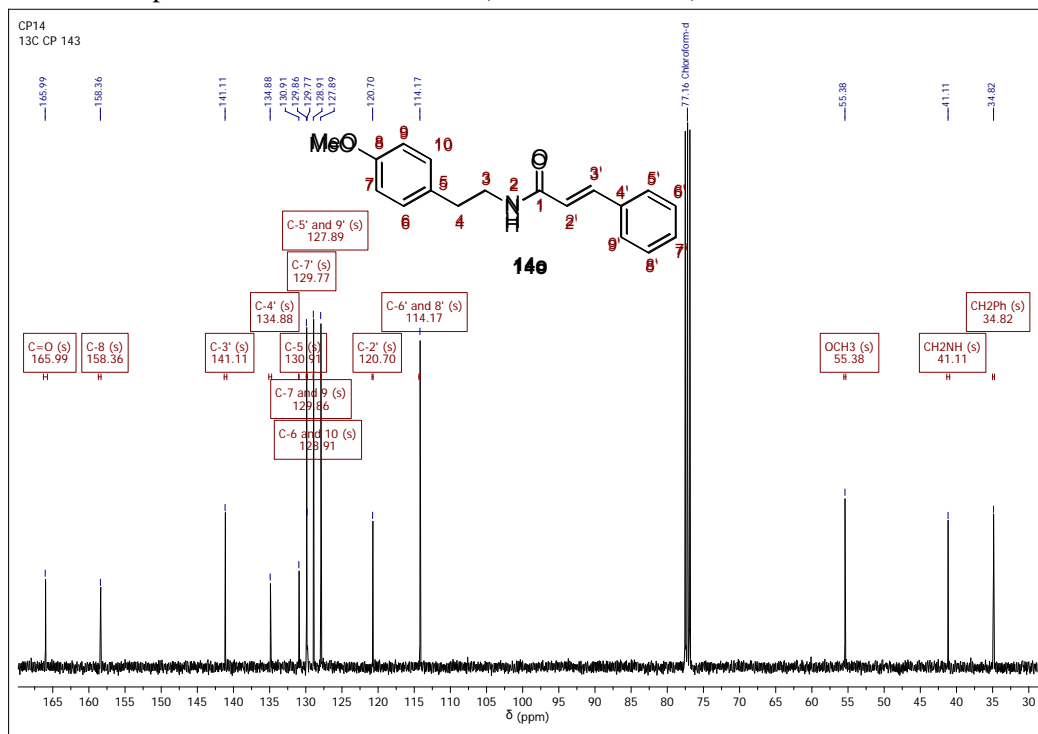
Anexo XLI-B. Fragmentograma de la *N*-(4-Metoxifeniletíl)cinnámamida **14o**.



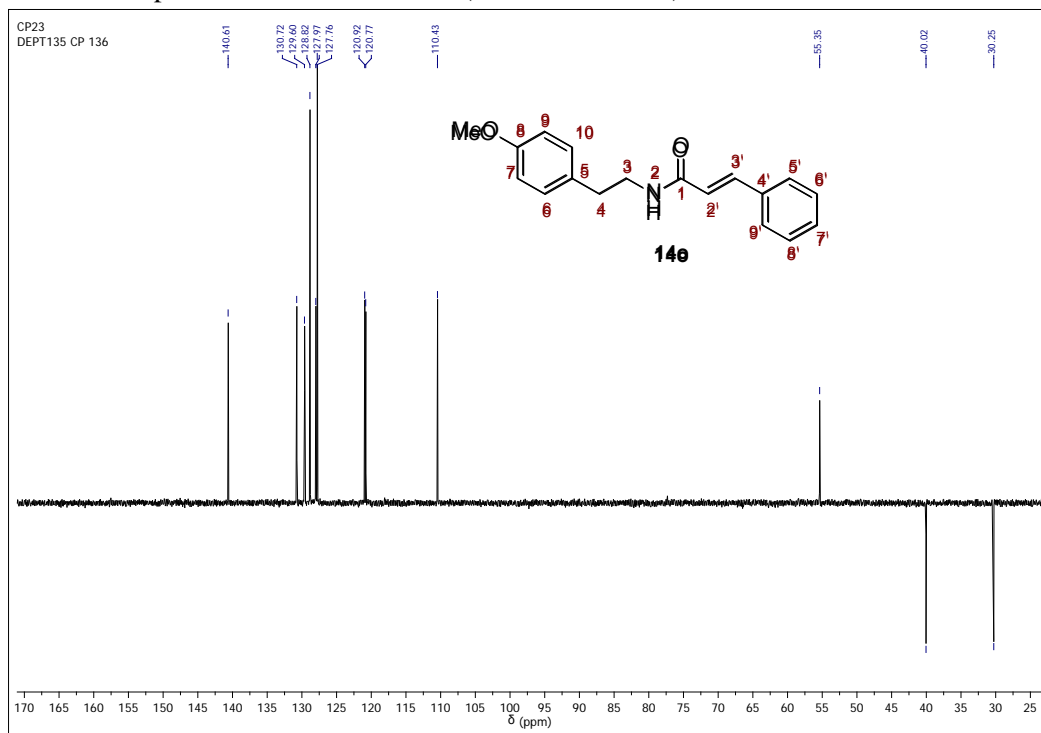
Anexo XLI-C. Espectro de ^1H RMN de la *N*-(4-Metoxifeniletil)cinnámamida **14o**.



Anexo XLI-D. Espectro de ^{13}C RMN de la *N*-(4-Metoxifeniletil)cinnámamida **14o**.

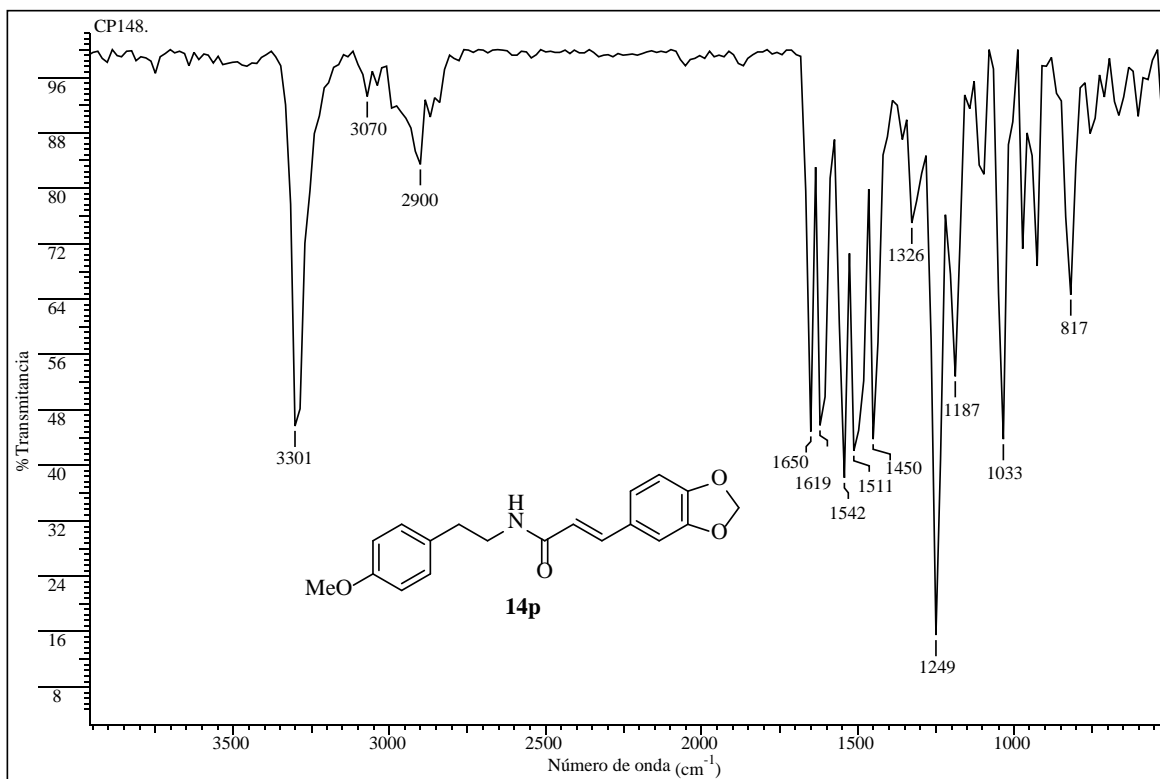


Anexo XLI-E. Espectro DEPT-135 de la *N*-(4-Metoxifeniletíl)cinnámamida **14o**.

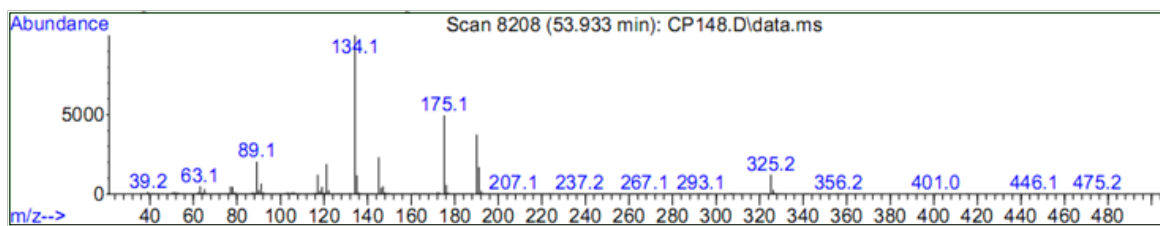


Anexo XLII. Espectros relacionados con el compuesto **14p**.

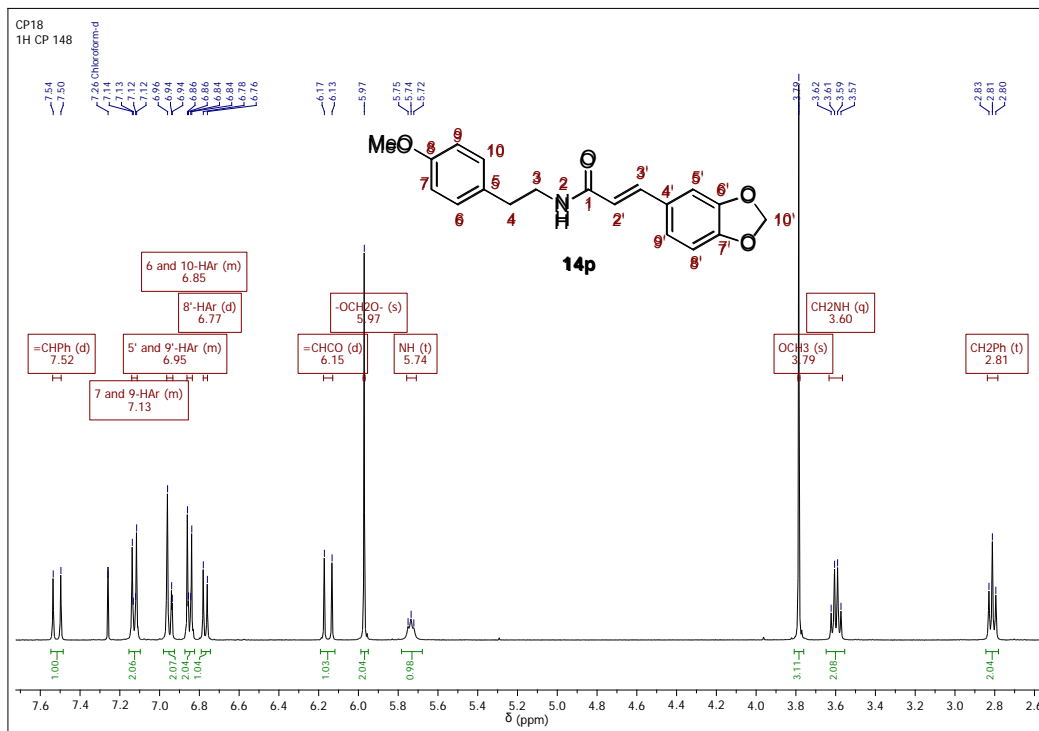
Anexo XLII-A. Espectro infrarrojo de la *N*-(4-Metoxifeniletíl)-3,4-metilendioxi-cinamamida **14p**.



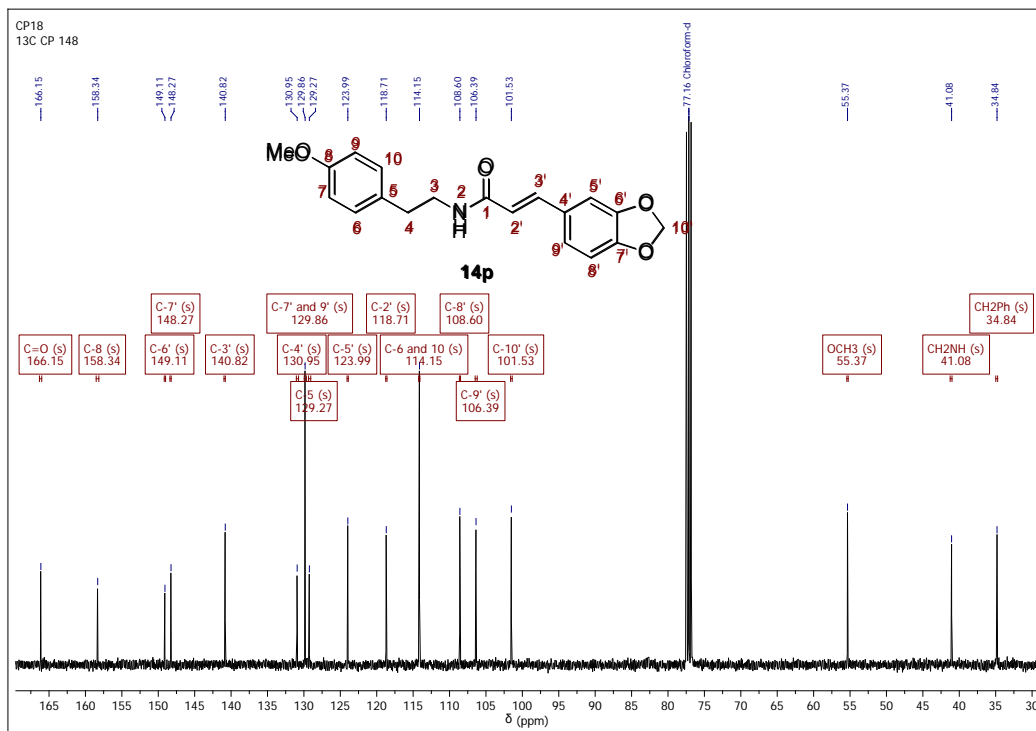
Anexo XLII-B. Fragmentograma de la *N*-(4-Metoxifeniletíl)-3,4-metilendioxi-cinamamida **14p**.



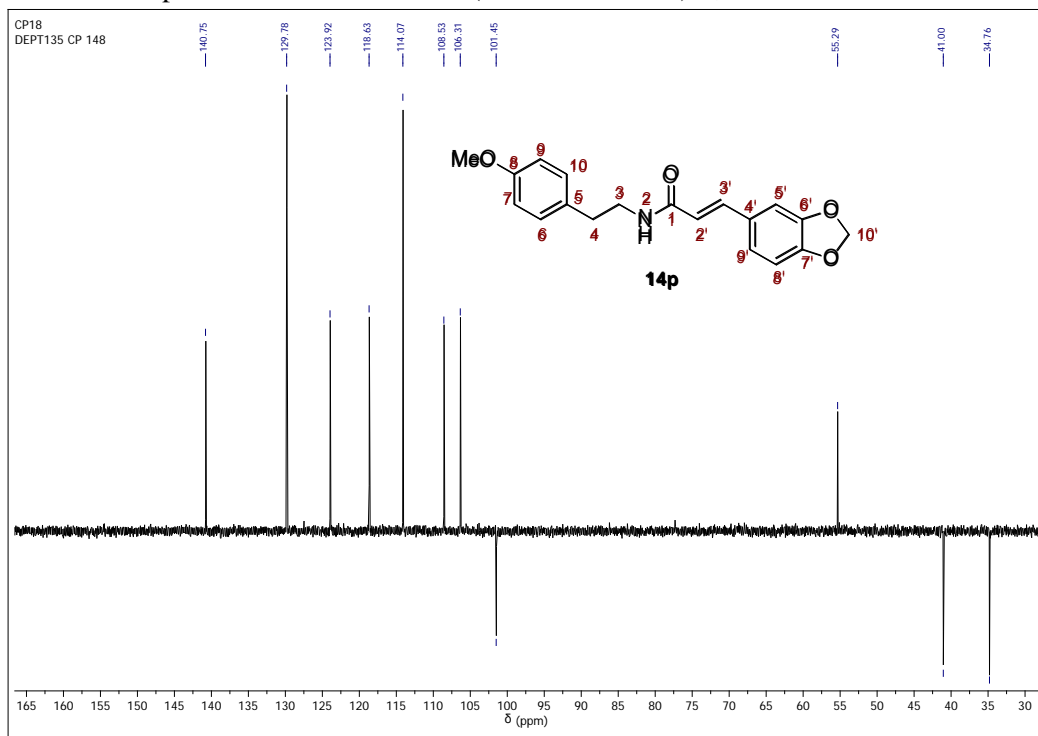
Anexo XLII-C. Espectro de ^1H RMN de la *N*-(4-Metoxifeniletíl)-3,4-metilendioxi-cinamamida **14p**.



Anexo XLII-D. Espectro de ^{13}C RMN de la *N*-(4-Metoxifeniletíl)-3,4-metilendioxi-cinamamida **14p**.

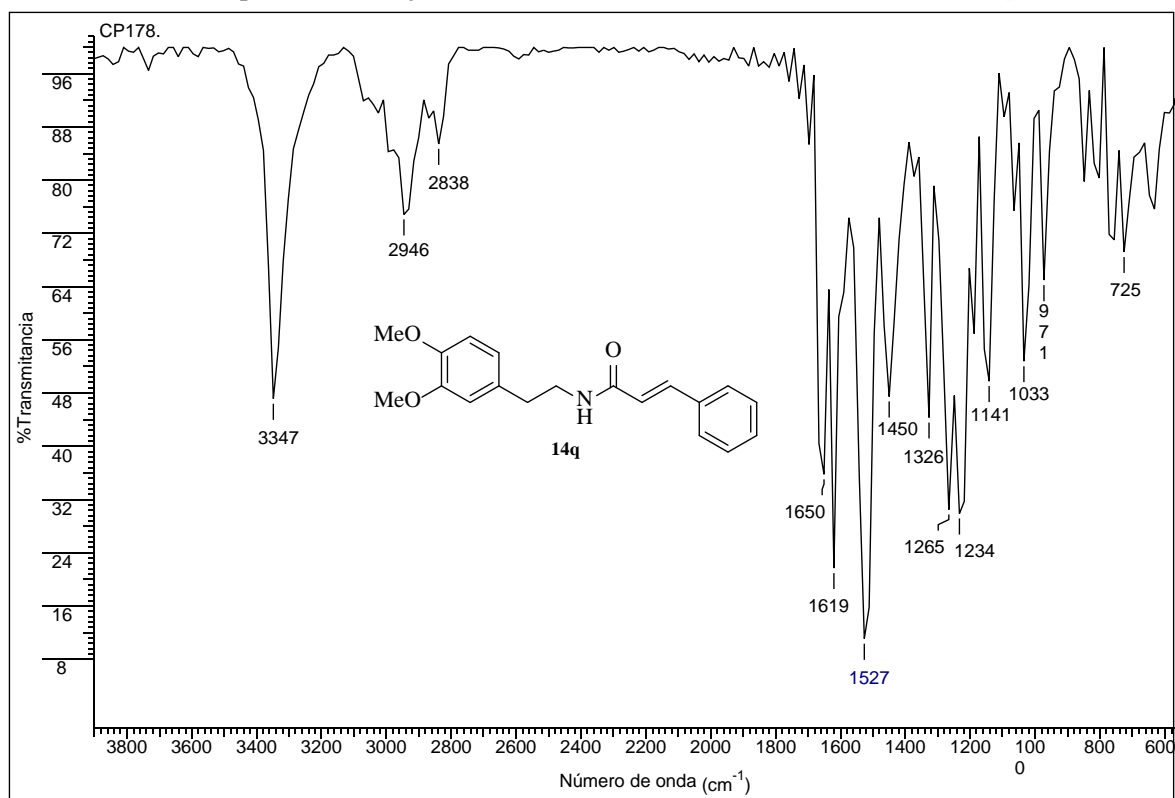


Anexo XLII-E. Espectro DEPT-135 de la *N*-(4-Metoxifenilet)-3,4-metilendioxi-cinamamida **14p**.

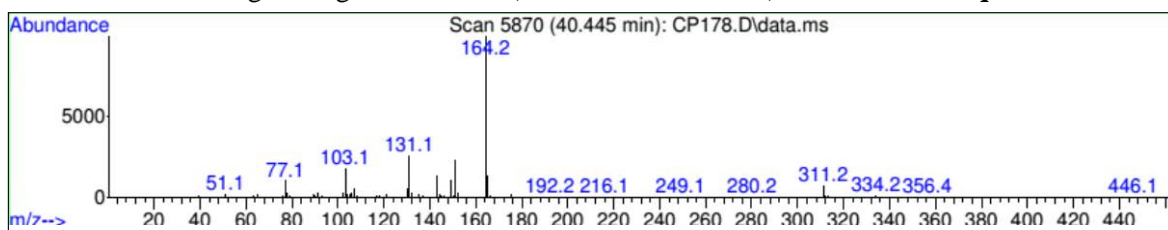


Anexo XLIII. Espectros relacionados con el compuesto **14q**.

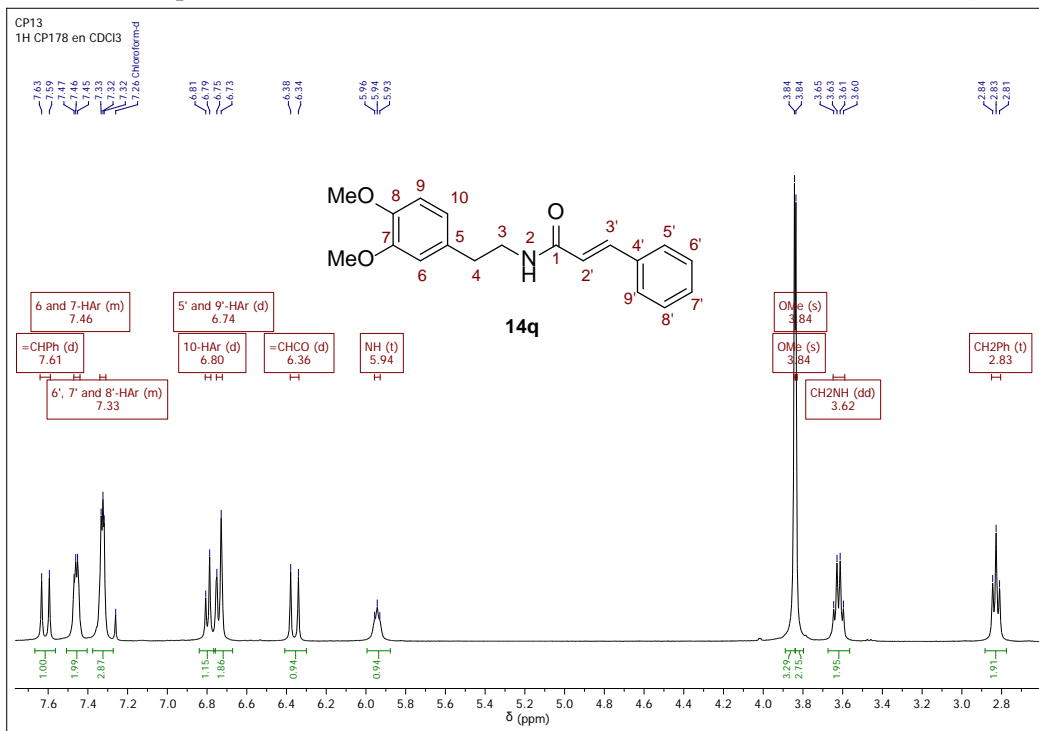
Anexo XLIII-A. Espectro infrarrojo de la *N*-(3,4-Dimetoxifeniletil)cinnámamida **14q**.



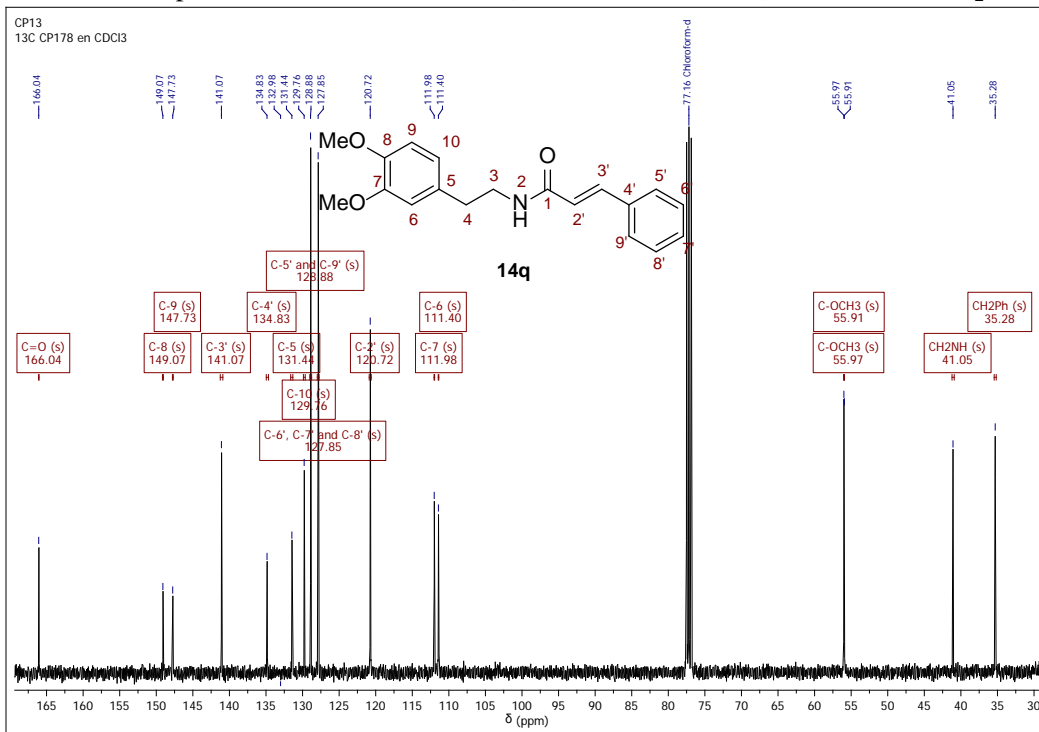
Anexo XLIII-B. Fragmentograma de la *N*-(3,4-Dimetoxifeniletil)cinnámamida **14q**.



Anexo XLIII-C. Espectro de ^1H RMN de la *N*-(3,4-Dimetoxifeniletil)cinnámamida **14q**.

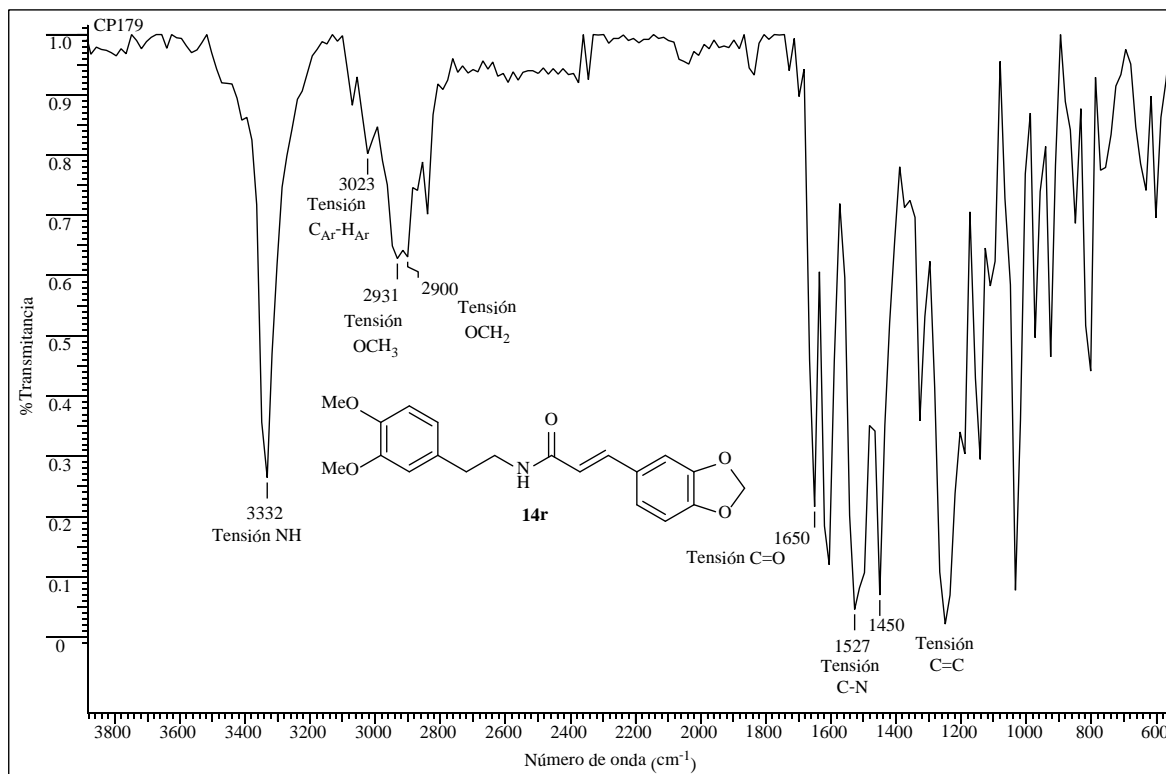


Anexo XLIII-D. Espectro de ^{13}C RMN de la *N*-(3,4-Dimetoxifeniletil)cinnámamida **14q**.

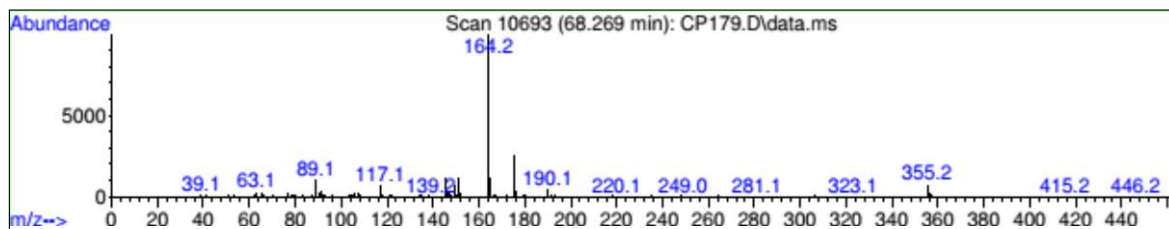


Anexo XLIV. Espectros relacionados con el compuesto 14r.

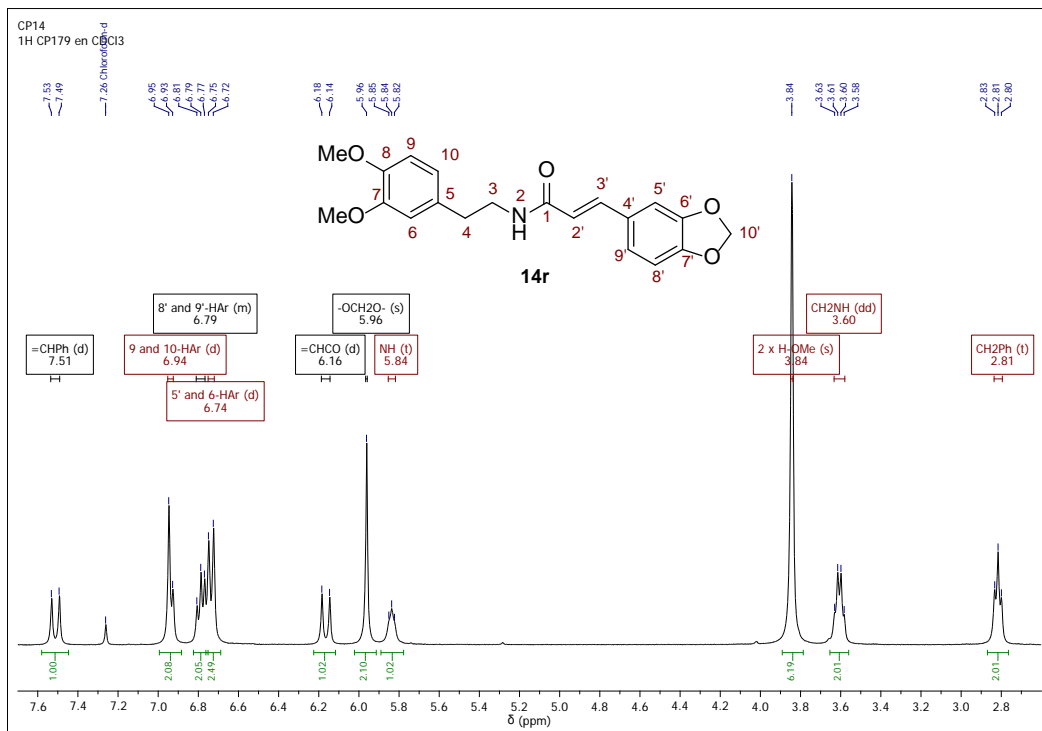
Anexo XLIV-A. Espectro infrarrojo de la *N*-(3,4-dimetoxifeniletil)-3,4-metilendioxi-cinamamida 14r.



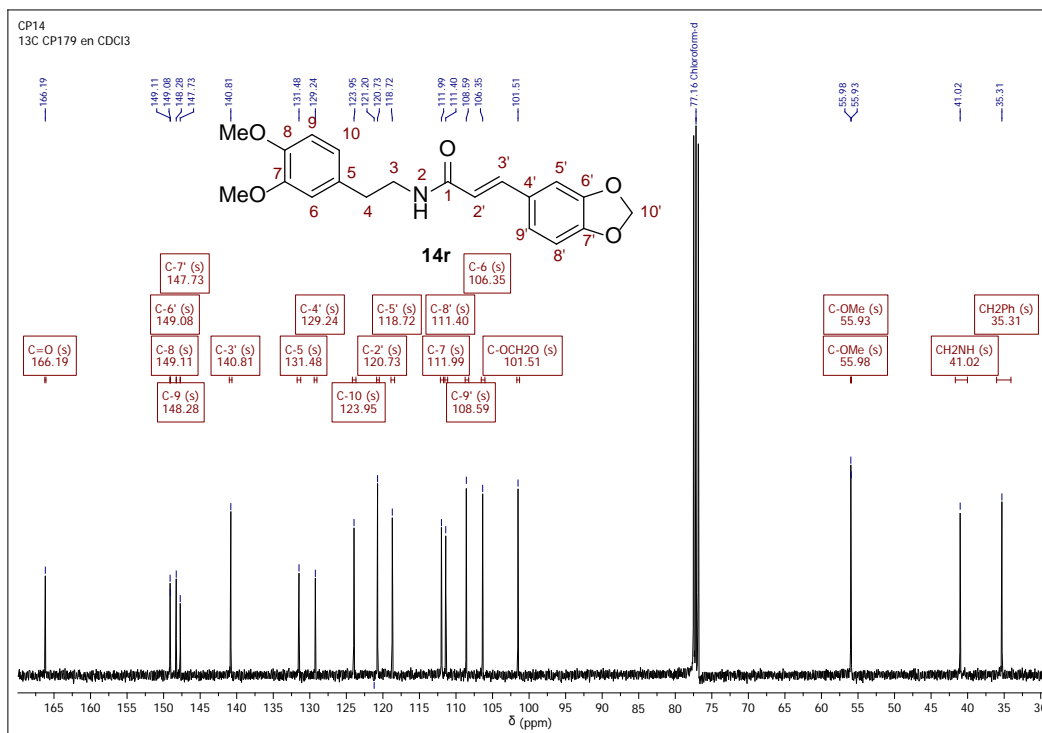
Anexo XLIV-B. Fragmentograma de la *N*-(3,4-dimetoxifeniletil)-3,4-metilendioxi-cinamamida 14r.



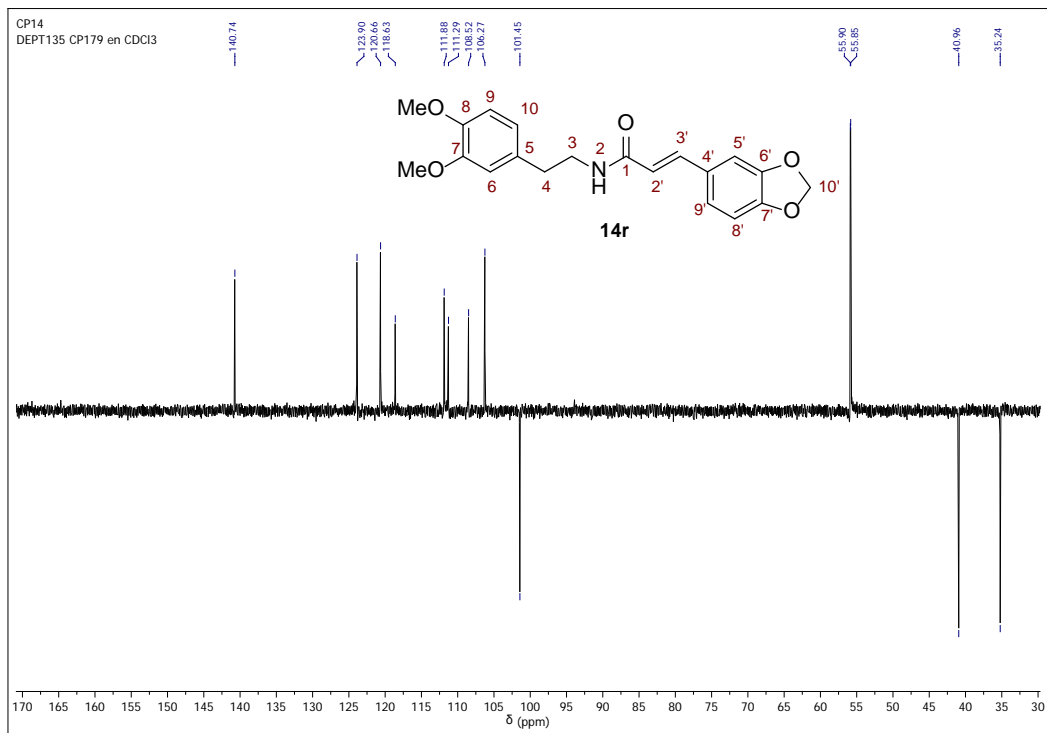
Anexo XLIV-C. Espectro de ^1H RMN de la *N*-(3,4-dimetoxifenilet)-3,4-metilendioxi-cinamamida **14r**.



Anexo XLIV-D. Espectro de ^{13}C RMN de la *N*-(3,4-dimetoxifenilet)-3,4-metilendioxi-cinamamida **14r**.

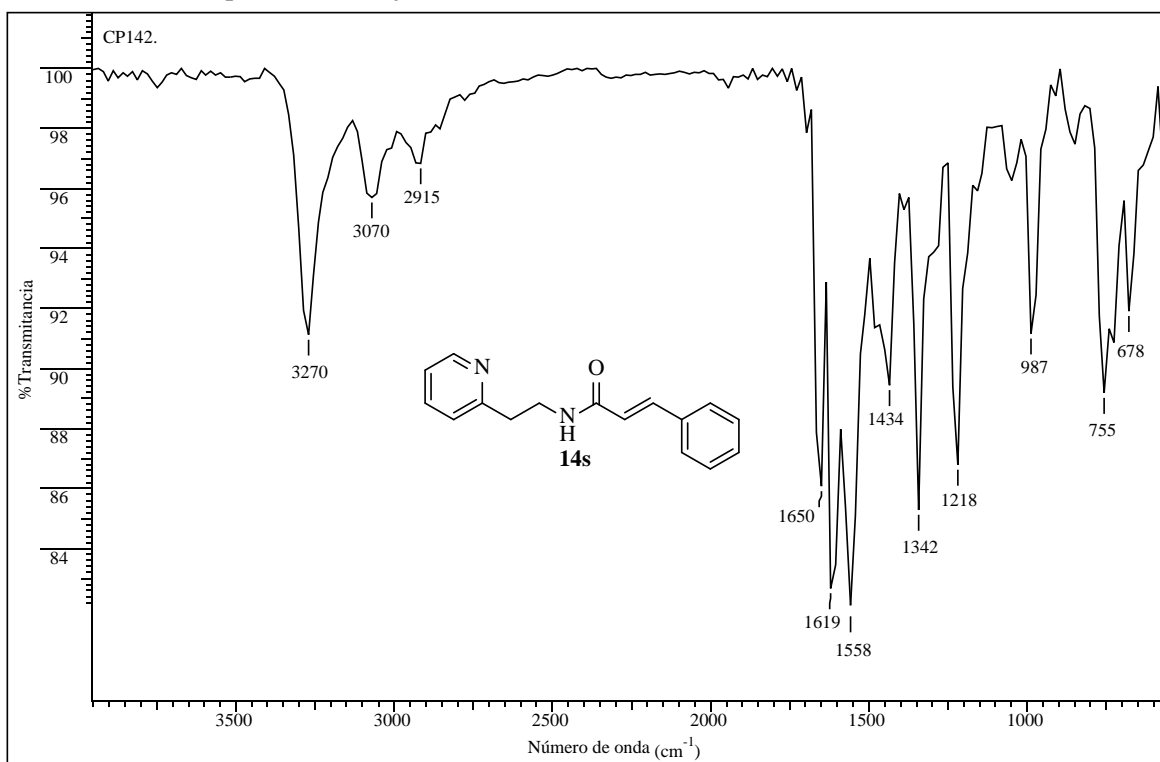


Anexo XLIV-E. Espectro DEPT-135 de la *N*-(3,4-dimetoxifenilet)-3,4-metilendioxi-cinamamida **14r**.

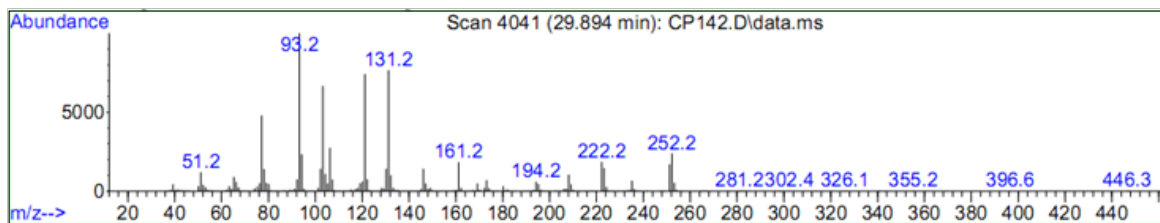


Anexo XLV. Espectros relacionados con el compuesto **14s**.

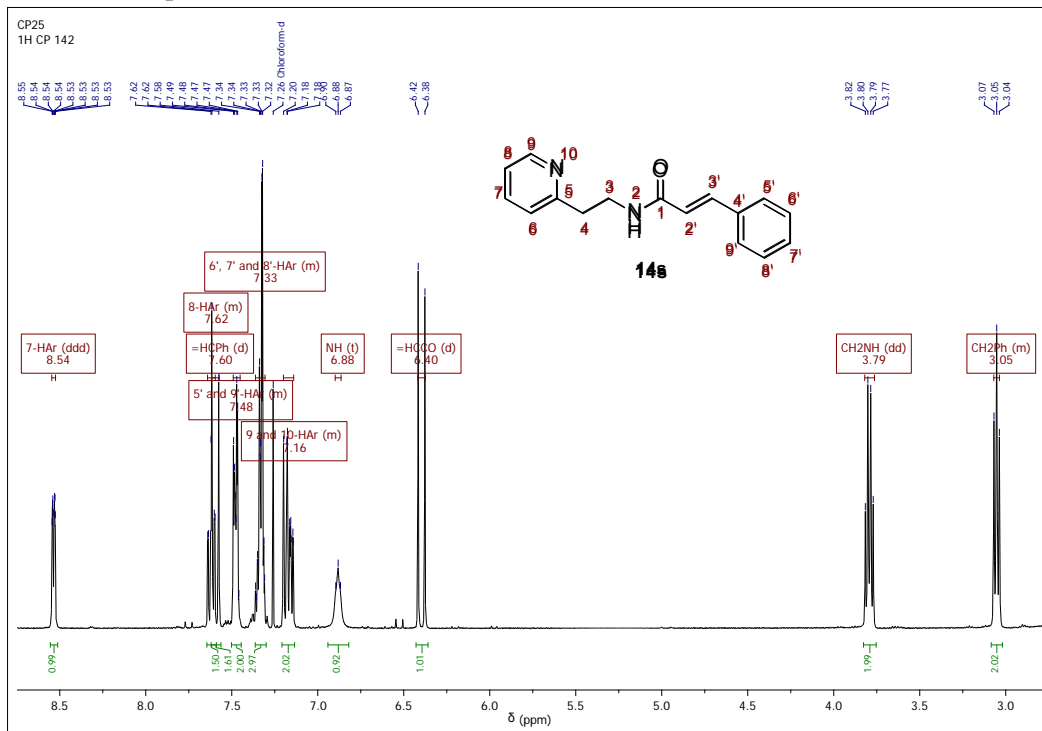
Anexo XLV-A. Espectro infrarrojo de la *N*-(2-(Piridin-2-il)etil)cinnámamida **14s**.



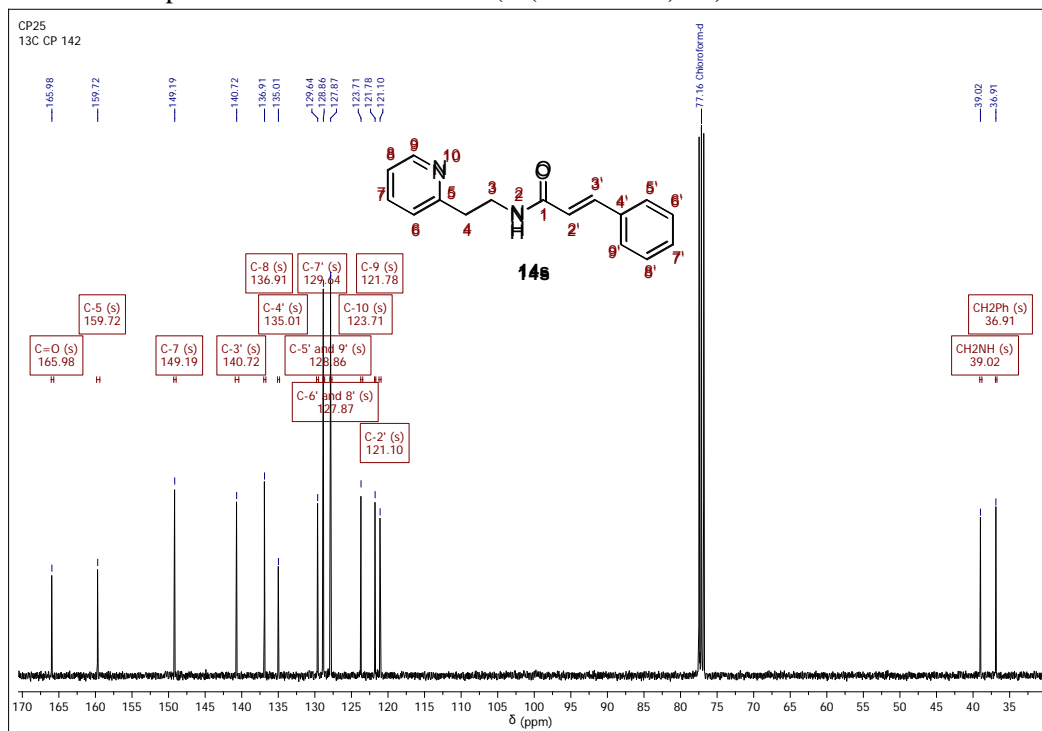
Anexo XLV-B. Fragmentograma de la *N*-(2-(Piridin-2-il)etil)cinnámamida **14s**.



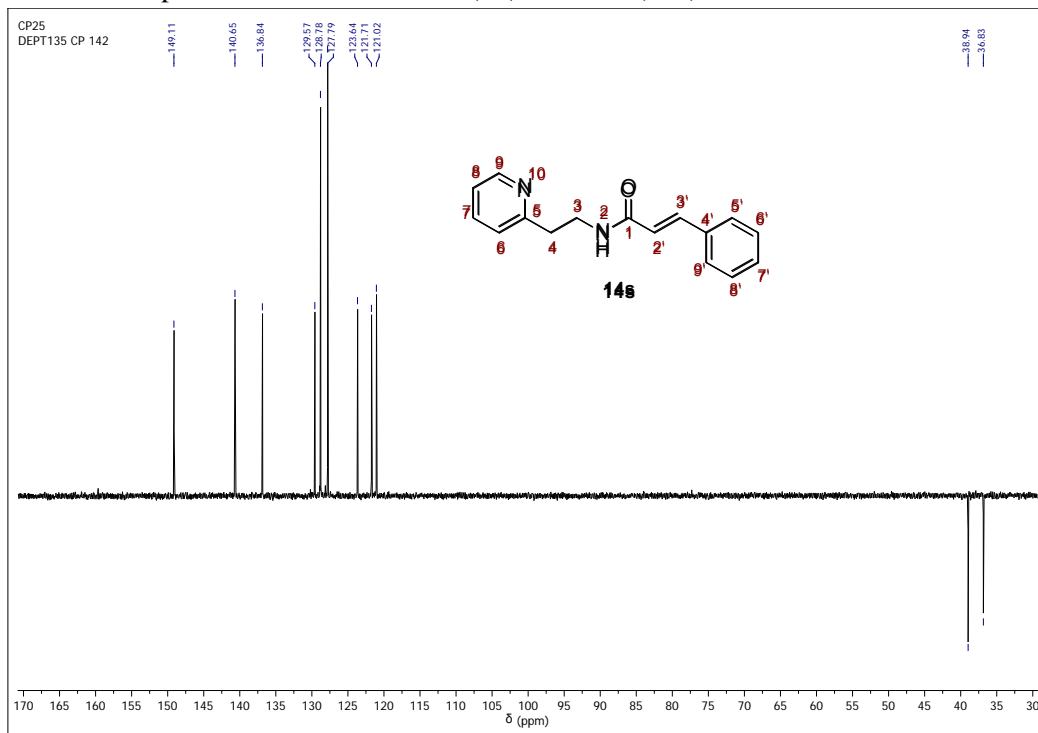
Anexo XLV-C. Espectro de ^1H RMN de la *N*-(2-(Piridin-2-il)etil)cinnámamida **14s**.



Anexo XLV-D. Espectro de ^{13}C RMN de la *N*-(2-(Piridin-2-il)etil)cinnámamida **14s**.

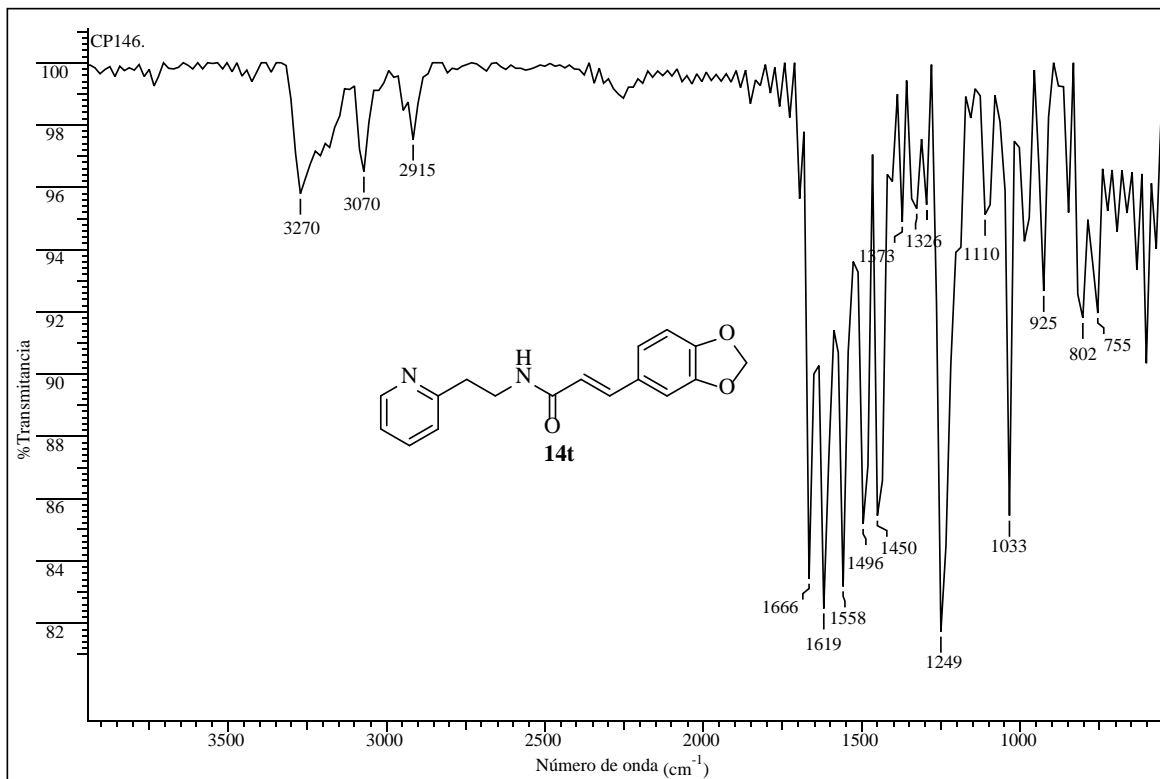


Anexo XLV-E. Espectro DEPT-135 de la *N*-(2-(Piridin-2-il)etil)cinnámamida **14s**.

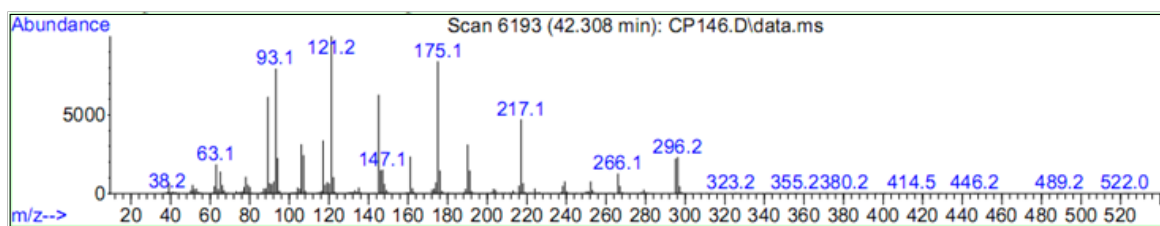


Anexo XLVI. Espectros relacionados con el compuesto **14t**.

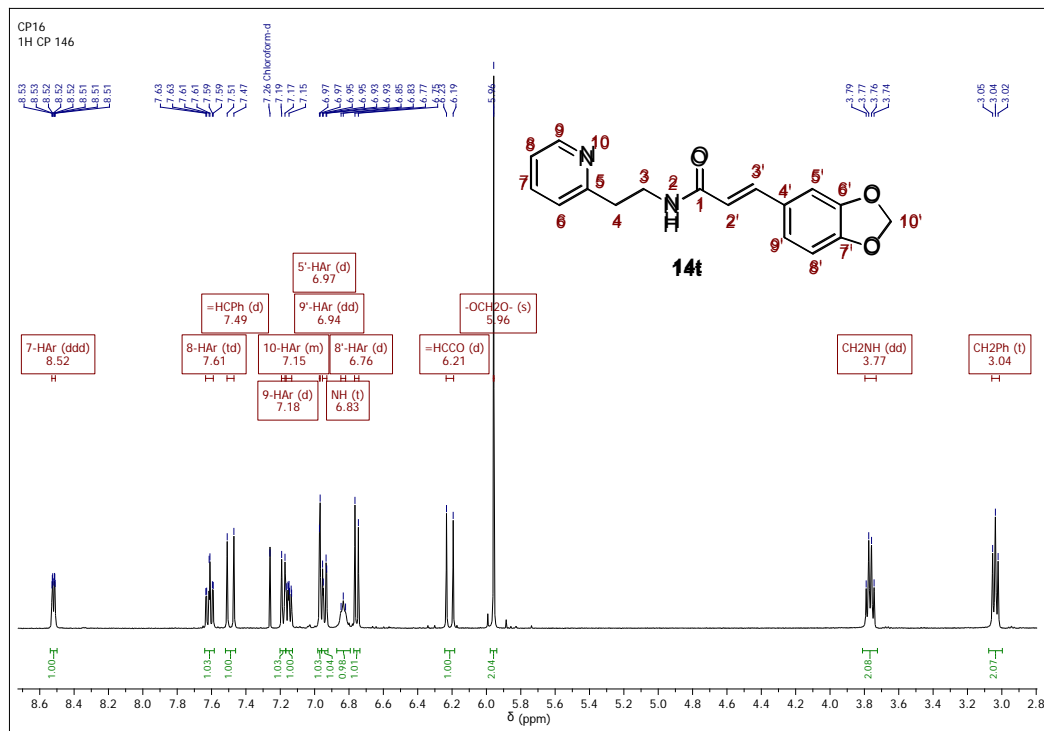
Anexo XLVI-A. Espectro infrarrojo de la *N*-(2-(Piridin-2-il)etil)-3,4-metilendioxi-cinamamida **14t**.



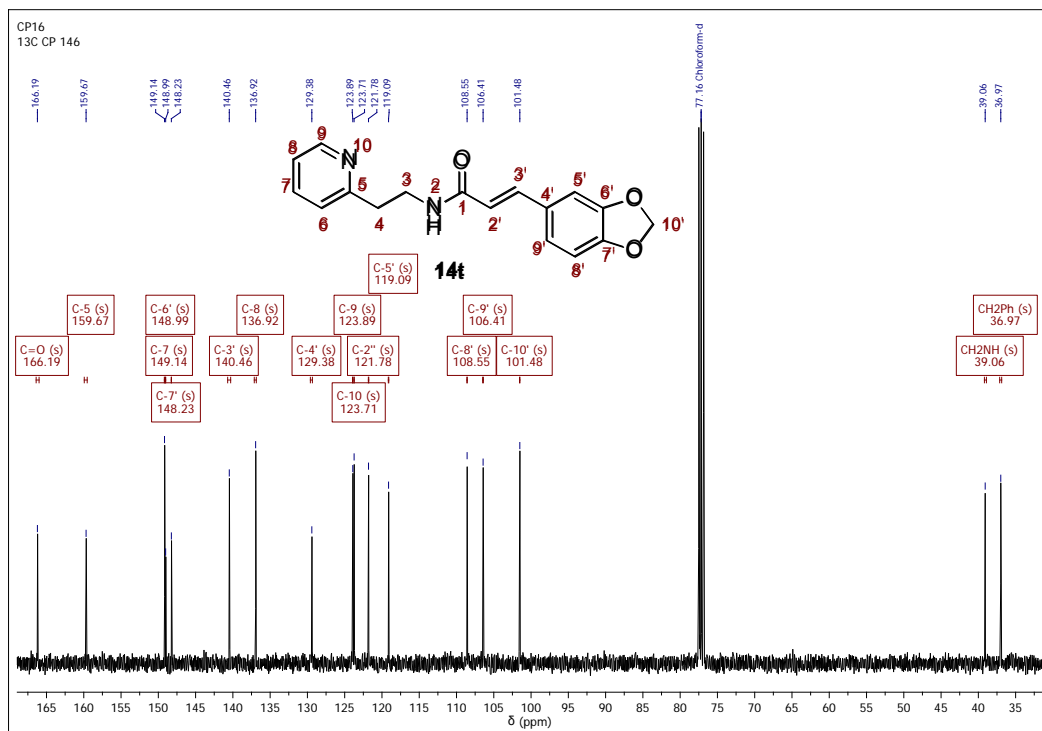
Anexo XLVI-B. Fragmentograma de la *N*-(2-(Piridin-2-il)etil)-3,4-metilendioxi-cinamamida **14t**.



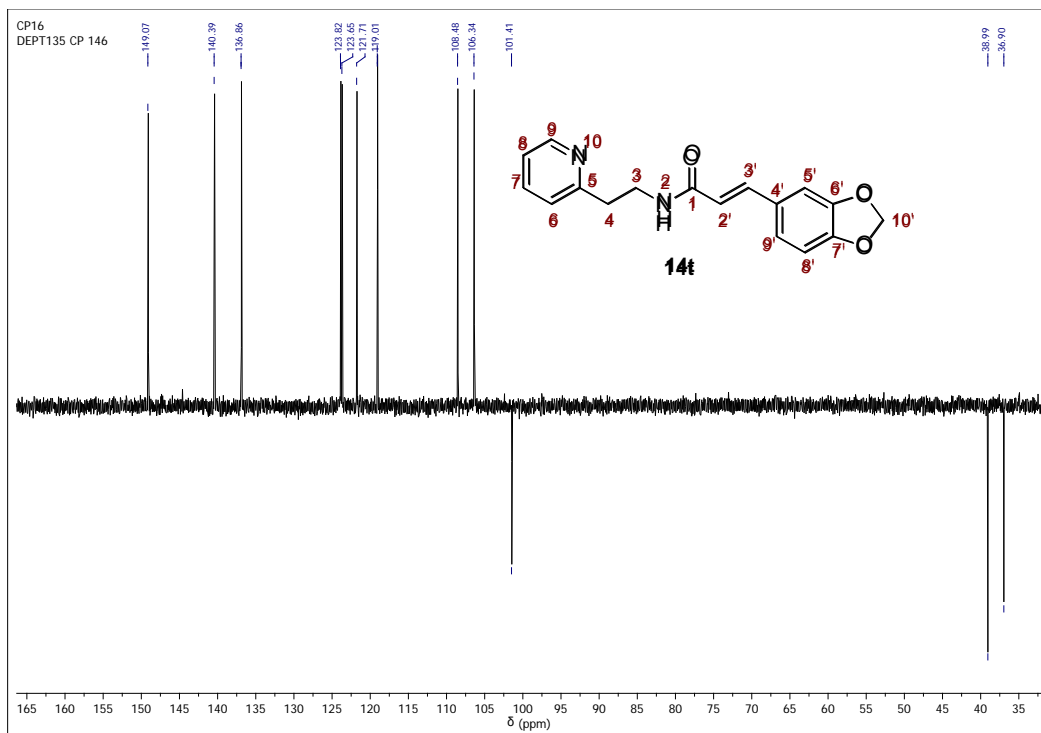
Anexo XLVI-C. Espectro de ^1H RMN de la *N*-(2-(Piridin-2-il)etil)-3,4-metilendioxi-cinamamida **14t**.



Anexo XLVI-D. Espectro de ^{13}C RMN de la *N*-(2-(Piridin-2-il)etil)-3,4-metilendioxi-cinamamida **14t**.

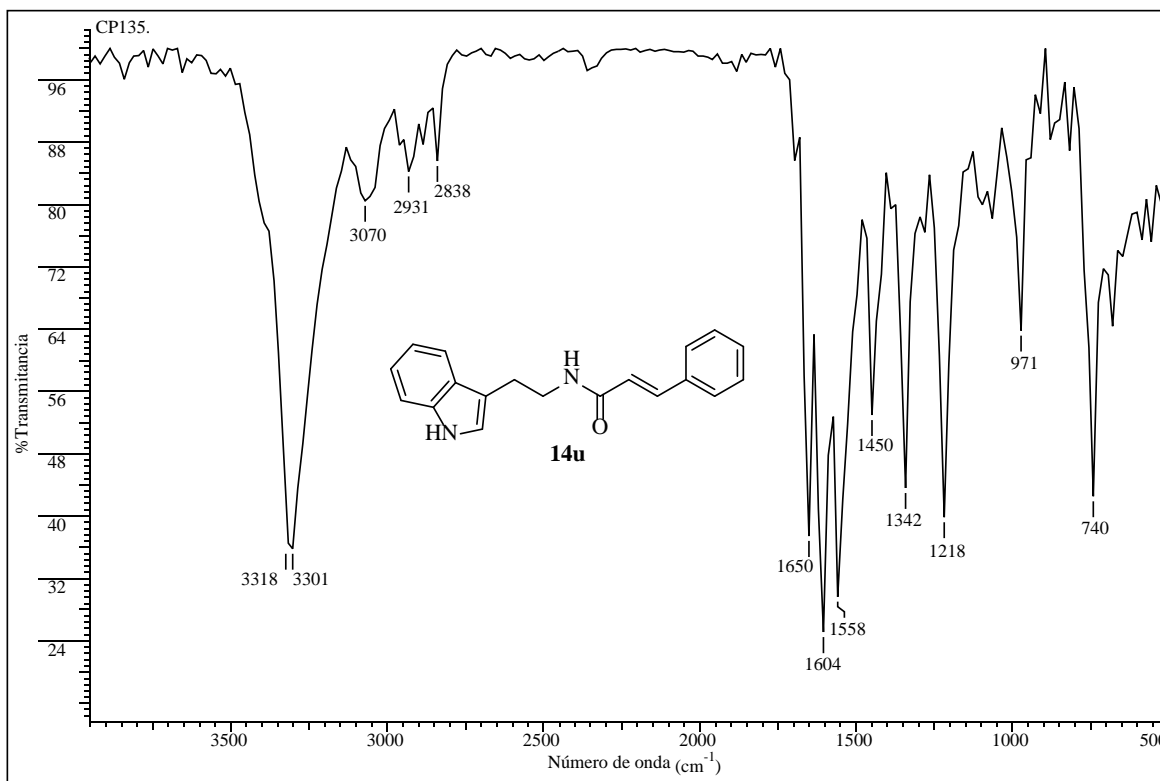


Anexo XLVI-E. Espectro DEPT-135 de la *N*-(2-(Piridin-2-il)etil)-3,4-metilendioxi-cinamamida **14t**.

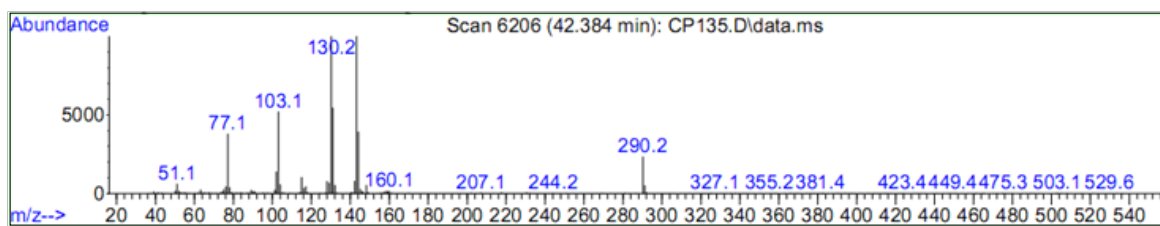


Anexo XLVII. Espectros relacionados con el compuesto **14u**.

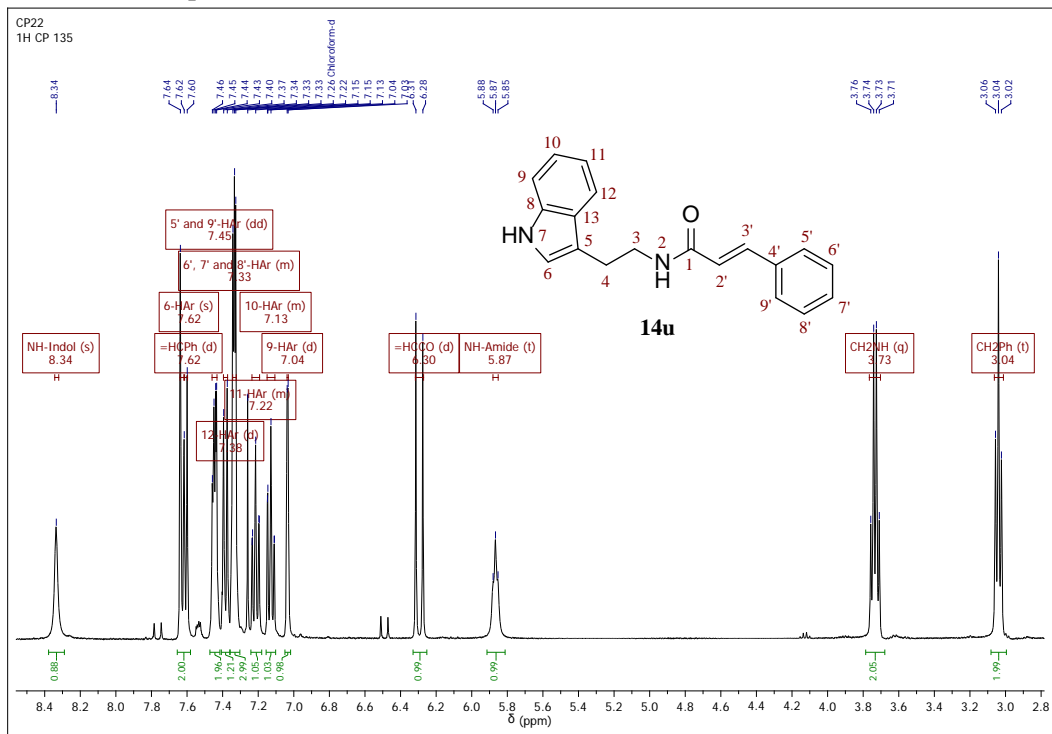
Anexo XLVII-A. Espectro infrarrojo de la *N*-(2-(Indol-3-il)etil)cinnámamida **14u**.



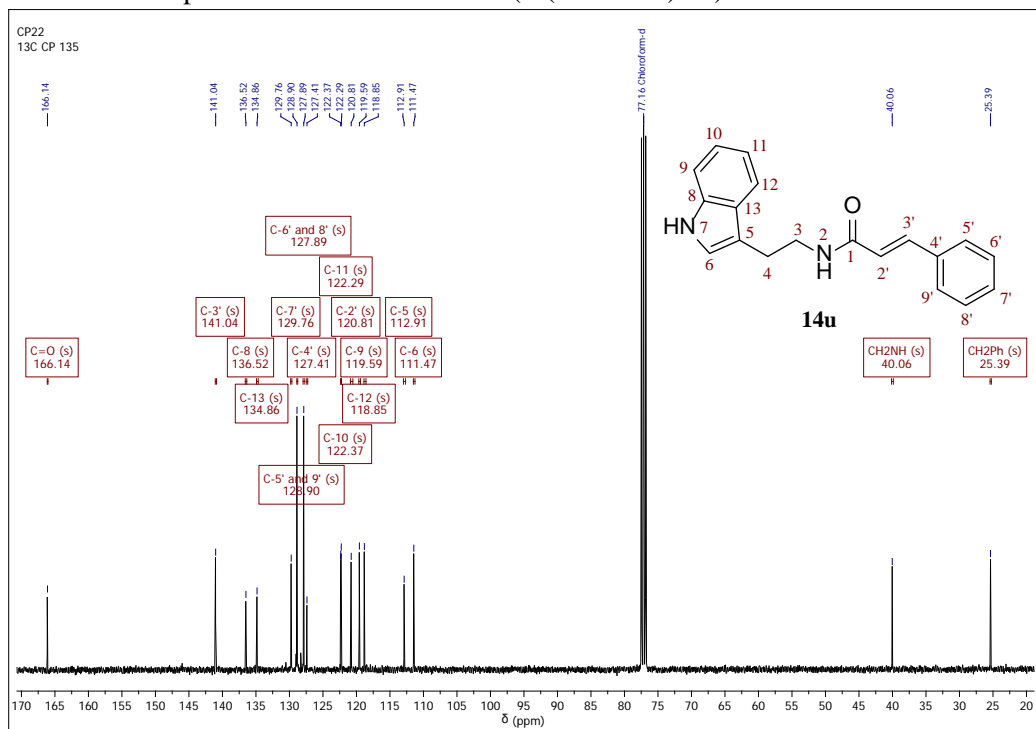
Anexo XLVII-B. Fragmentograma de la *N*-(2-(Indol-3-il)etil)cinnámamida **14u**.



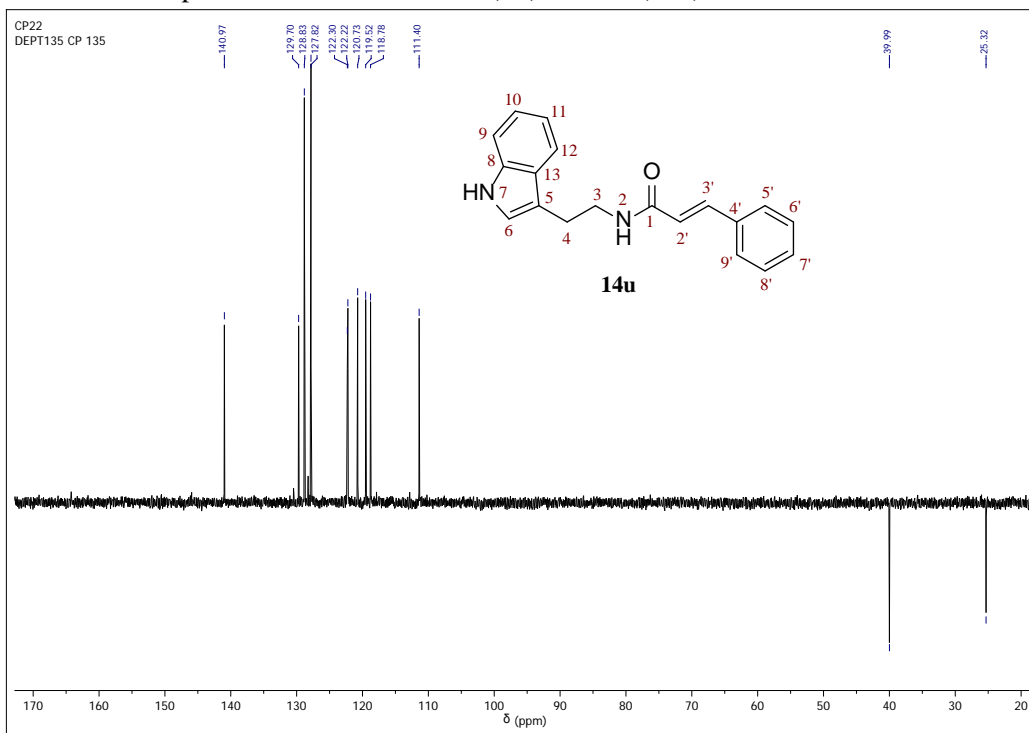
Anexo XLVII-C. Espectro de ^1H RMN de la *N*-(2-(Indol-3-il)etil)cinnámamida **14u**.



Anexo XLVII-D. Espectro de ^{13}C RMN de la *N*-(2-(Indol-3-il)etil)cinnámamida **14u**.

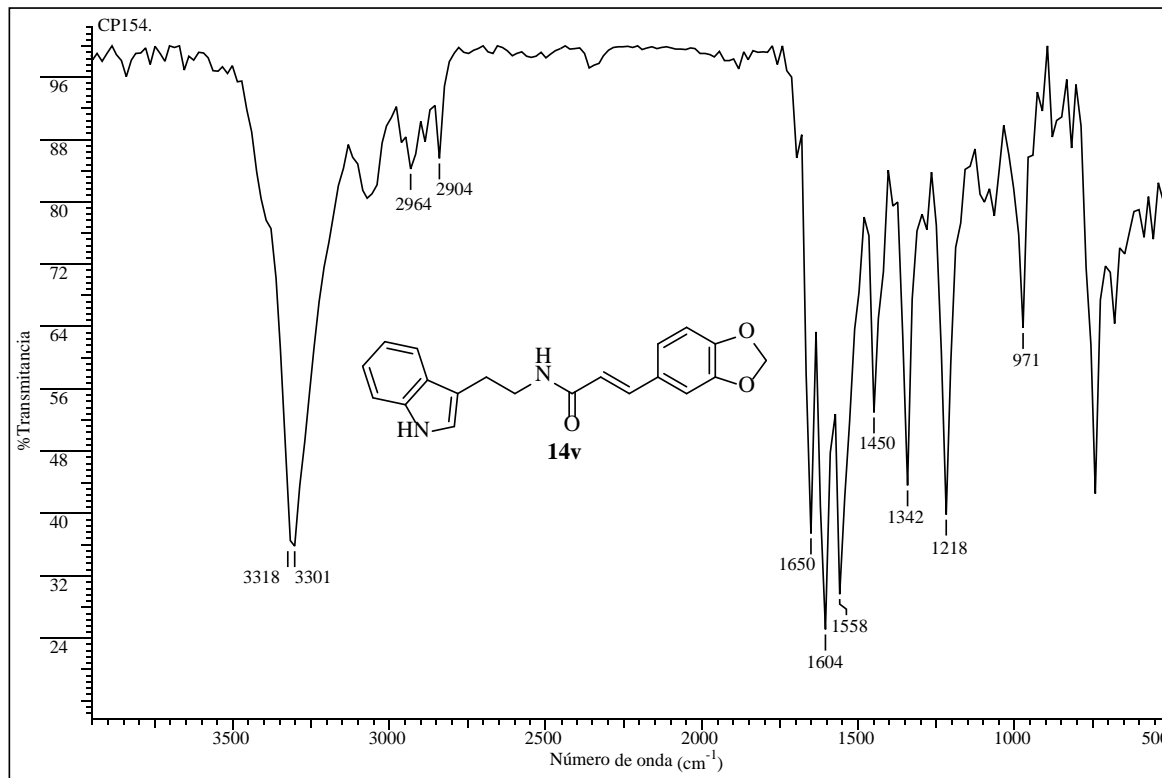


Anexo XLVII-E. Espectro DEPT-135 de la *N*-(2-(Indol-3-il)etil)cinnámamida **14u**.

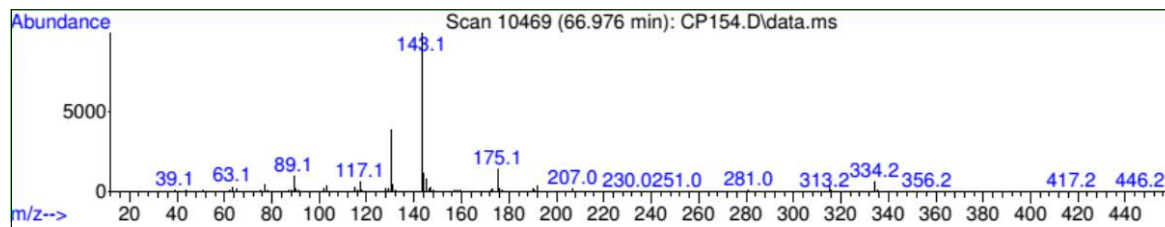


Anexo XLVIII. Espectros relacionados con el compuesto **14v**.

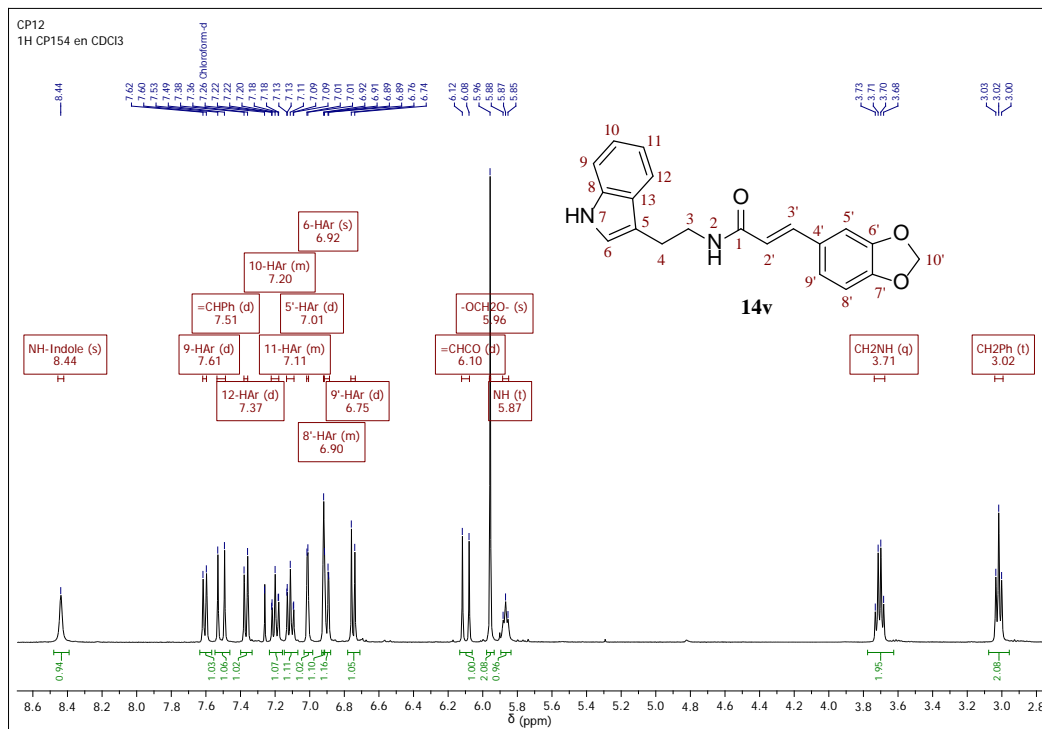
Anexo XLVIII-A. Espectro infrarrojo de la *N*-(2-(Indol-3-il)etil)-3,4-metilendioxi-cinnámamida **14v**.



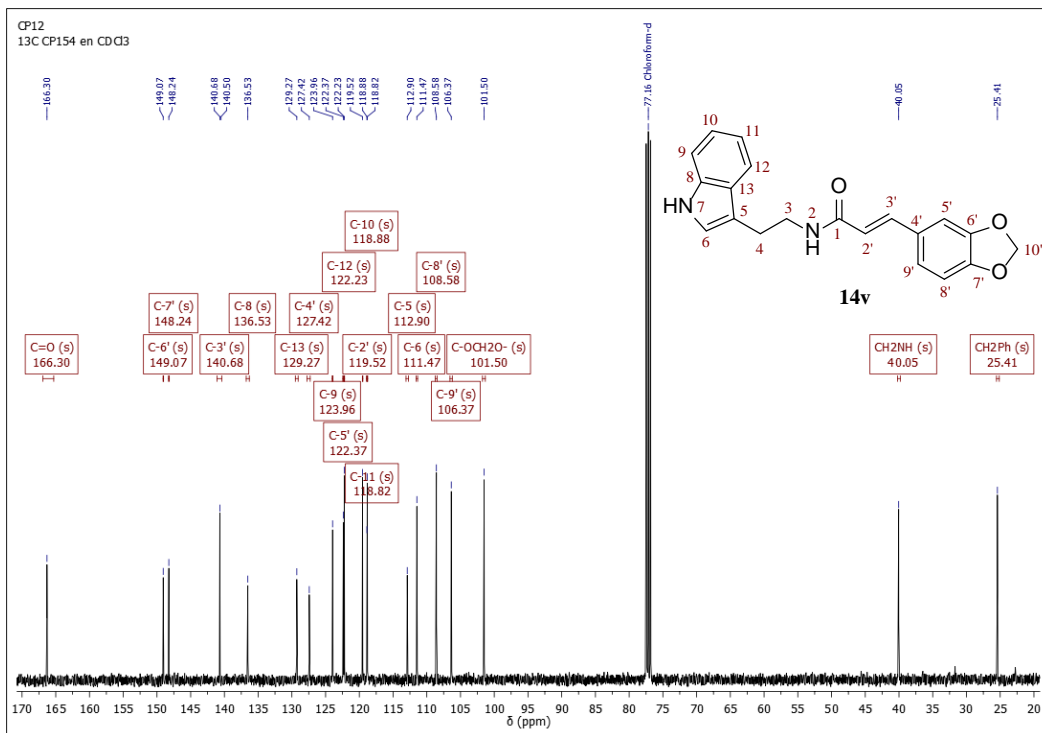
Anexo XLVIII-B. Fragmentograma de la *N*-(2-(Indol-3-il)etil)-3,4-metilendioxi-cinnámamida **14v**.



Anexo XLVIII-C. Espectro de ^1H RMN de la *N*-(2-(Indol-3-il)etil)-3,4-metilendioxi-cinnámamida **14v.**



Anexo XLVIII-D. Espectro de ^{13}C RMN de la *N*-(2-(Indol-3-il)etil)-3,4-metilendioxi-cinnámamida **14v.**



Anexo XLVIII-E. Espectro DEPT-135 de la *N*-(2-(Indol-3-il)etil)-3,4-metilendioxi-cinnámamida **14v**.

