

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

Los 2-aminobifenilos como bloques de construcción estratégicos en la síntesis de nuevas fenantridinas C6-sustituidas y *N*-bifenil cinamamidas bajo conceptos de la química verde

Andrés Felipe Villamizar Mogotocoro

Químico

Trabajo de Investigación para optar al Título de Magister en Química

Director

Vladimir V. Kouznetsov, *PhD, DSc.*

Codirector

Carlos E. Puerto Galvis, *PhD*

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias Básicas

Escuela de Química

Maestría en Química

Bucaramanga

2023

Dedicatoria

A la memoria de Fidelina Castellanos García[†]

Te amaré por siempre

Agradecimientos

El más especial agradecimiento al Profesor **Vladimir V. Kouznetsov** por permitirme hacer parte del LQOBio y al privilegiado grupo de estudiantes que han trabajado bajo su supervisión. Por enseñarme -no solo a mí sino a todo el LQOBio- el empeño que debe tener el científico en formación. A modo personal, le agradezco su amistad, consejos, enseñanzas y buenos momentos.

A **Sandra Milena Bonilla Castañeda**, por su valioso y desinteresado aporte en el desarrollo de este Trabajo de Investigación. Por su bella amistad, ayuda, consejos y gratos momentos tanto fuera como dentro del laboratorio.

A mi querida **Mary Helena Torres** por su colaboración en la toma de los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y por su valiosa amistad, por las conversaciones acompañadas de café, así como sus consejos y ánimos durante la ejecución de mi Trabajo.

Al Profesor **Fernando Martínez Ortega** por su importante colaboración en el préstamo del espectrofotómetro de infrarrojo Thermo Scientific Nicolet iS50 FT-IR. Al Profesor **José Antonio Henao** por su colaboración en la adquisición y análisis de los datos obtenidos por Difracción de Rayos X.

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

A los Profesores **Alirio Palma Rodríguez** y **Julio Roberto Pinzón**, por su colaboración como evaluadores del presente Trabajo de Investigación.

A mis queridos(as) amigos(as) y compañeros(as) de batallas en el laboratorio: **Daniela Calderón Lamus**, **María Fernanda Medina**, **Sandra Bonilla**, **Catalina Ortiz**, **Francy Andrea Olivar**, **Carlos Mario Sanabria** y **Andrés Felipe Zorro**, por su amistad y compañía incondicional, así como su contribución a mi formación como Químico Orgánico. Siempre fue muy grato compartir y aprender Química junto a todos(as) Ustedes.

A mis amados padres **Néstor Villamizar** y **Luz Stella Mogotocoro**; a mis hermanitos **Dayanna** y **Santiago**; a mis tíos(as) **Luis Alberto**, **Iván Darío**, **Yaz** y **Silvia Juliana**; y a los pilares de mi amada Familia: mis abuelos **Luis Ernesto Mogotocoro**, **Fidelina Castellanos**, **Ricardo Villamizar** y **Josefa Vargas**, por su apoyo incondicional, por su infinito amor y paciencia para conmigo. Este logro, realmente, les pertenece a Ustedes.

Tabla de contenido

	Pág.
Introducción	18
1 Objetivos.....	22
1.1 Objetivo general	22
1.2 Objetivos específicos.....	22
2 Estado del arte	23
2.1 Aspectos de importancia biológica y tendencias recientes en la síntesis de derivados fenantridínicos.....	24
2.2 Una mirada a los avances farmacológicos y relaciones estructura–actividad de cinamamidas de origen natural y sintético.....	45
3 Planteamiento del problema	56
4 Parte experimental	61
4.1 Síntesis de las <i>N</i> -([1,1'-bifenil]-2-il)acetamidas 3a-b mediante la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki–Miyaura; procedimientos generales	63
4.2 <i>N</i> -Desprotección de las <i>N</i> -([1,1'-bifenil]-2-il)acetamidas por hidrólisis etanólica básica. Síntesis de las [1,1'-bifenil]-2-aminas; procedimientos generales.....	68
4.3 Síntesis de las <i>N</i> -([1,1'-bifenil]-2-il)cinamamidas 6a-e y <i>N</i> -([1,1'-bifenil]-2-il)-3-fenilpropanamidas 6f-g por reacción de <i>N</i> -cinamoilación y amidación, respectivamente; procedimientos generales.....	72

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

4.4	Síntesis de las 6-fenetilfenantridinas 7a-b a través de la reacción de Pictet–Hubert; procedimientos generales.....	82
4.5	Síntesis de las 6-arilfenantridinas 9a-t por reacción de ciclación intramolecular de Pictet–Spengler bajo condiciones verdes	86
5	Discusión de resultados	105
5.1	Síntesis de las <i>N</i> -bifenil acetamidas 3a-b mediante la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki–Miyaura (S–M) y su posterior <i>N</i> –desprotección por hidrólisis básica para acceder a los 2-aminobifenilos 4a-b	106
5.2	Preparación de las 6-fenetilfenantridinas y 6-arilfenantridinas vía modificaciones de las reacciones de ciclación intramolecular de Pictet–Hubert y Pictet–Spengler bajo lineamientos de la química verde.....	131
5.3	Síntesis de las <i>N</i> -([1,1'-bifenil]-2-il)cinamamidas por reacción de <i>N</i> -cinamoilación, bajo lineamientos de la química verde.....	172
6.	Conclusiones.....	183
	Referencias Bibliográficas	186
	Apéndices.....	202

Lista de Tablas**Pág.**

Tabla 1. Optimización de las condiciones de reacción para la síntesis de la <i>N</i> -(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)acetamida 3a	109
Tabla 2. Optimización de las condiciones de reacción para la ciclación de P–S.....	158
Tabla 3. Alcance de las condiciones de la reacción de Pictet–Spengler.....	165

Lista de Figuras

	Pág.
Figura 1. Alcaloides benzo[<i>c</i>]fenantridínicos de importancia biológica.	25
Figura 2. Derivados fenantridínicos de origen natural y sintéticos de interés farmacológico.	26
Figura 3. Modelos sintéticos para acceder a análogos fenantridínicos.	29
Figura 4. Principales actividades biológicas de derivados que poseen el núcleo de la cinamamida.	46
Figura 5. Alcaloides derivados de cinamamidas con potencial actividad anticonvulsiva.	49
Figura 6. Ejemplos de cinamamidas que poseen una potencial actividad anticancerígena.	52
Figura 7. Híbridos moleculares que incluyen el fragmento cinamamida con potencial actividad anticancerígena.	54
Figura 8. Análisis estructura-actividad (SAR) no cuantitativo de cinamamidas <i>N</i> -sustituidas con actividad anticancerígena.	55
Figura 9. Análisis estructura-actividad (SAR) no cuantitativo de cinamamidas <i>N</i> -sustituidas con actividad antibacteriana.	56
Figura 10. Espectro infrarrojo, FT-IR, de la <i>N</i> -(6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[<i>d</i>][1,3]dioxol-5-il)acetamida 3b	118
Figura 11. Espectro de ¹ H-RMN y expansión de la región de frecuencias altas de la <i>N</i> -(6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[<i>d</i>][1,3]dioxol-5-il)acetamida 3b (CDCl ₃ , 400 MHz).	121
Figura 12. Espectro de ¹³ C-APT y expansión de la zona donde se visualizan las señales de los carbonos cuaternarios de la <i>N</i> -(6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[<i>d</i>][1,3]dioxol-5-il)acetamida 3b (CDCl ₃ , 100 MHz).	123

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

Figura 13. Espectro infrarrojo, FT-IR, de la 6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[<i>d</i>][1,3]dioxol-5-amina 4b	127
Figura 14. Espectro de ^1H -RMN y expansión de la región de frecuencias altas de la 6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[<i>d</i>][1,3]dioxol-5-amina 4b (CDCl_3 , 400 MHz).	129
Figura 15. Espectro de ^{13}C -APT de la 6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[<i>d</i>][1,3]dioxol-5-amina 4b (CDCl_3 , 100 MHz).	131
Figura 16. Espectro infrarrojo (FT-IR) de la <i>N</i> -([1,1'-bifenil]-2-il)-3-fenilpropanamida 6g	136
Figura 17. Espectro ^1H -RMN de la <i>N</i> -(6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[<i>d</i>][1,3]dioxol-5-il)-3-(4-metoxifenil)propanamida 6g (CDCl_3 , 400 MHz).	139
Figura 18. Expansión de la región alifática y aromática del espectro de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY de la amida 6g	140
Figura 19. Espectro de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C -APT HMBC de la amida 6g	142
Figura 20. Espectro de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C -APT HSQC de la amida 6g	143
Figura 21. Espectro de ^{13}C -APT de la amida 6g (CDCl_3 , 100 MHz).	144
Figura 22. Diagrama ORTEP de la amida 6g (elipsoides: nivel de probabilidad al 30%) y parámetros de la celda unidad.	145
Figura 23. Espectro FT-IR de la fenantridina 7b	149
Figura 24. Espectro de RMN ^1H de la fenantridina 7b (CDCl_3 , 400 MHz).	152
Figura 25. Espectro de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C -APT HMBC de la 6-fenetilfenantridina 7b	153
Figura 26. Espectro de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C -APT HSQC de la fenantridina 7b ...	154
Figura 27. Espectro de RMN ^{13}C -APT de la fenantridina 7b (CDCl_3 , 100 MHz).	155

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

Figura 28. Espectro de ^1H -RMN de la 2,3-dimetoxi-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-[1,3]dioxolo[4,5- <i>b</i>]fenantridina 9d (CDCl_3 , 400 MHz).	169
Figura 29. Espectro de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C -APT HMBC de la fenantridina 9d	170
Figura 30. Espectro de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C -APT HSQC de la fenantridina 9d	171
Figura 31. Espectro de ^{13}C -APT de la 2,3-dimetoxi-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-[1,3]dioxolo[4,5- <i>b</i>]fenantridina 9d (CDCl_3 , 100 MHz).	172
Figura 32. Espectro infrarrojo, FT-IR, de la (<i>E</i>)- <i>N</i> -(6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[<i>d</i>][1,3]dioxol-5-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilamida 6e	176
Figura 33. Espectro de ^1H -RMN de la (<i>E</i>)- <i>N</i> -(6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[<i>d</i>][1,3]dioxol-5-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilamida 6e (CDCl_3 , 400 MHz).	177
Figura 34. Espectro de correlación homonuclear COSY de la (<i>E</i>)- <i>N</i> -(6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[<i>d</i>][1,3]dioxol-5-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilamida 6e	179
Figura 35. Espectro de correlación heteronuclear HMBC de la (<i>E</i>)- <i>N</i> -(6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[<i>d</i>][1,3]dioxol-5-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilamida 6e	181
Figura 36. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la (<i>E</i>)- <i>N</i> -(6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[<i>d</i>][1,3]dioxol-5-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilamida 6e	182
Figura 37. Espectro de RMN ^{13}C -APT de 6e (CDCl_3 , 100 MHz).	183

Lista de Esquemas

	Pág.
Esquema 1. Anulaciones cruzadas del tipo [5+1] en la síntesis de fenantridinas empleando catalizadores de paladio(II).....	31
Esquema 2. Síntesis de fenantridinas empleando sales de rutenio(II).	33
Esquema 3. Síntesis de fenantridinas vía modificaciones de la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura y posterior anulación intramolecular.	36
Esquema 4. Modificación de la reacción de Pictet–Hubert en la síntesis de 6-alquilfenantridinas.	38
Esquema 5. Modificaciones de la reacción de Pictet–Spengler en la síntesis de 6-arilfenantridinas.	40
Esquema 6. Síntesis de 6-aril y 6-alquilfenantridinas a través de reacciones de oxidación-aminación por transferencia de un solo electrón, SET.	42
Esquema 7. Retro-síntesis de las diversas aproximaciones de cara a la preparación de fenantridinas 6-sustituidas y no sustituidas.	45
Esquema 8. Métodos de síntesis de cinamamidas a partir de ácidos cinámicos.....	50
Esquema 9. Retrosíntesis de las fenantridinas 6–sustituidas y las <i>N</i> -bifenil cinamamidas, empleando la 1,1'-bifenil-2-amina como un bloque de construcción principal.	59
Esquema 10. Acoplamiento de Suzuki–Miyaura para la obtención de las <i>N</i> -([1,1'-bifenil]-2-il)acetamidas	107
Esquema 11. Implementación de las condiciones de reacción establecidas, para obtener la [1,1'-bifenil]-2-amina 4a	112

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

Esquema 12. Mecanismo de reacción de acoplamiento de S–M. a) Etapa de adición oxidativa con el respectivo conteo de electrones en orbitales d del centro metálico. b) ciclo catalítico para la formación de las <i>N</i> -([1,1'-bifenil]-2-il)acetamidas 3a-b	115
Esquema 13. Preparación de las <i>N</i> -([1,1'-bifenil]-2-il)acetamidas 3a y 3b , vía la reacción de acoplamiento de S–M, bajo concepto de activación de microondas.	116
Esquema 14. Hidrólisis básica de la <i>N</i> -([1,1'-bifenil]-2-il)acetamida 3a	124
Esquema 15. Hidrólisis básica de las amidas 4a-b asistida por radiación de microondas.	126
Esquema 16. Rutas de síntesis para acceder a núcleos fenantridínicos C–6 sustituidas a través de dos estrategias de ciclación intramolecular: Pictet–Hubert y Pictet–Spengler.	132
Esquema 17. Reacción de amidación asistida por microondas para acceder a las amidas 6f-g	133
Esquema 18. Obtención de las amidas 7a y 7b por reacción de amidación asistida por radiación de microondas.	134
Esquema 19. Síntesis de las fenantridinas 7a-b por ciclación intramolecular de Pictet–Hubert, bajo calentamiento por irradiación de microondas.	147
Esquema 20. Mecanismo de reacción propuesto para la ciclación intramolecular de 6f-g mediada por POCl ₃	148
Esquema 21. Posible mecanismo de reacción de Pictet–Spengler catalizado con ZnCl ₂ en [Bmim]BF ₄	167
Esquema 22. Obtención de las <i>N</i> -([1,1'-bifenil]-2-il)cinamamidas 6a-e por reacción de cinamoilación asistida por irradiación de microondas.	174
Esquema 23. Mecanismo simplificado del proceso de <i>N</i> -cinamoilación de los precursores 4a-b con los ácidos cinámicos 5a-e mediado por HBTU en la obtención de las amidas 6a-e	175

Lista de Apéndices**Pág.**

Apéndice A. Espectros IR, RMN de las <i>N</i> -(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)acetamidas 3	203
Apéndice B. Espectros IR, RMN, CG-EM de las [1,1'-bifenil]-2-aminas 4	209
Apéndice C. Espectros IR, RMN, CG-EM de las <i>N</i> -([1,1'-bifenil]-2-il)cinamamidas y <i>N</i> -([1,1'-bifenil]-2-il)-3-fenilpropanamidas	215
Apéndice D. Espectros IR, RMN, CG-EM de las 6-fenetilfenantridinas.	286

Glosario

[Bmim]BF ₄	Tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazolio
AcOEt	Acetato de etilo
APT	Prueba de protones adjuntos (Attached Proton Test)
Ar	Anillo aromático
ATR	Reflectancia total atenuada (Attenuated Total Reflectance)
CC	Cromatografía de columna
CCF	Cromatografía de capa fina
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
COSY	Espectroscopía de correlación homonuclear (¹ H- ¹ H Correlated Spectroscopy)
d	Doblete
Et	Etilo
FT-IR	Espectroscopía de infrarrojo con transformada de Fourier
g	gramos
g/mol	Gramos por mol
HBTU	(2-(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate
HMBC	Correlación heteronuclear a múltiples enlaces (Heteronuclear Multiple Bond Correlation)
HSQC	Coherencia cuántica heteronuclear sencilla (Heteronuclear Single Quantum Coherence)
Hz	Hertzios

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -Propilo
IL's	Líquidos iónicos (Ionic Liquids)
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
LQOBio	Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular
m	Multiplete
mL	Mililitros
Me	Metilo
min	Minutos
P.f.	Punto de fusión
Ph	Fenilo
ppm	Partes por millón
R_f	Factor de retención
RMN	Resonancia magnética nuclear
s	Singulete
SET	Transferencia de un solo electrón (Single Electron Transfer)
t	Triplete
UV	Ultravioleta
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana

Resumen

Título: Los 2-aminobifenilos como bloques de construcción estratégicos en la síntesis de nuevas fenantridinas C6-sustituidas y *N*-bifenil cinamamidas bajo conceptos de la química verde*

Autor: Andrés Felipe Villamizar Mogotocoro**

Palabras Clave: Química verde, Microondas, Líquidos iónicos, Fenantridinas, Cinamamidas, Suzuki–Miyaura, Pictet–Hubert, Pictet–Spengler

El sistema heterocíclico de las fenantridinas ha sido extensamente estudiado desde el punto de visto sintético y farmacológico, debido a que este hace parte constitutiva de numerosos compuestos que poseen un alto potencial biológico. De otro lado, el núcleo de la cinamamida también representa un interesante bloque de construcción con importantes manifestaciones de actividad biológica, siendo la actividad anticancerígena, la más importante. Es por eso por lo que, el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio) de la Universidad Industrial de Santander, ha enfocado sus esfuerzos en crear nuevos sistemas heterocíclicos con promisoría actividad biológica. Así, mediante la utilización de una ruta de síntesis propia se logró acceder a 21 nuevos compuestos: dos 6-fenetilfenantridinas y diecinueve 6-arilfenantridinas; siete *N*-bifenil cinamamidas/3-fenilpropanamidas, a partir de los 2-aminobifenilos como sustratos de partida clave. La ruta de síntesis diseñada e implementada comprendió el uso de la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki–Miyaura y modificaciones de las reacciones de ciclación intramolecular de Pictet–Hubert y Pictet–Spengler, todas bajo el uso de radiación de microondas como método de activación.

En este Trabajo de Investigación se reportan las propiedades físicas y espectroscópicas de los productos intermedios y finales obtenidos durante la síntesis, por medio de los métodos convencionales de elucidación como la espectroscopia de infrarrojo (IR) y resonancia magnética nuclear de hidrógeno (RMN ^1H) y de carbono (RMN ^{13}C) y, eventualmente, difracción de rayos X de monocristal.

*Trabajo de Grado

**Facultad de Ciencias Básicas. Escuela de Química. Maestría en Química. Director: Prof. Vladimir V. Kouznetsov. *PhD*, *DSc*. Codirector: Carlos E. Puerto Galvis. *PhD*.

Abstract

Title: 2-Aminobiphenyls as strategic building blocks in the synthesis of new C6-substituted phenanthridines and *N*-biphenyl cinnamamides under green chemistry conditions*

Author: Andrés Felipe Villamizar Mogotocoro^a

Key Words: Green chemistry, Microwaves, Ionic liquids, Phenanthridines, Cinnamamides, Suzuki–Miyaura, Pictet–Hubert, Pictet–Spengler

The heterocyclic system of phenanthridines has been extensively studied from the synthetic and pharmacological point of view, since it is a constituent part of numerous compounds that have high biological potential. On the other hand, the cinnamamide nucleus also represents an interesting building block with important manifestations of biological activity, anticancer activity being the most important. That is why the “Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio)” from Industrial University of Santander has focused its efforts on creating new heterocyclic systems with promising biological activity. Thus, by using and implementing an original synthesis route, it was possible to access to 21 new compounds: two 6-phenethylphenanthridines and nineteen 6-arylphenanthridines; seven *N*-biphenyl cinnamamides/3-phenylpropanamides, from 2-aminobiphenyls as key starting substrates. The synthesis route designed and implemented included the use of the Suzuki–Miyaura cross-coupling reaction and modifications of the Pictet–Hubert and Pictet–Spengler intramolecular cyclization reactions, all using microwave radiation as activation source.

In this Research Work, the physical and spectroscopic properties of the intermediate and final products obtained during the synthesis are reported, by means of conventional elucidation methods such as infrared spectroscopy (IR) and hydrogen nuclear magnetic resonance (¹H NMR) and carbon (¹³C NMR) and, eventually, single crystal X-ray diffraction.

*Research Work

^aFaculty of Sciences. Chemistry School. Master's in Chemistry. Director: Prof. Vladimir V. Kouznetsov. *PhD*, *DSc*. Codirector: Carlos E. Puerto Galvis. *PhD*.

Introducción

Los heterociclos nitrogenados hacen parte constitutiva de muchos productos de interés fármaco–biológico, hecho que se ve reflejado en extensos capítulos de estudio de la química orgánica debido, principalmente, a su disseminación en la naturaleza, donde se les suele encontrar como andamios estructurales fundamentales de moléculas biológicamente activas tales como los alcaloides y antibióticos, así como de muchos medicamentos sintéticos que son actualmente utilizados como agentes anticancerígenos, antibacterianos, antivirales y antipsicóticos, entre otras importantes aplicaciones.

Dentro de la gran variedad de sistemas heterocíclicos nitrogenados de importancia biológica, el núcleo de las fenantridinas ha despertado gran interés en la comunidad científica y, particularmente, en los químicos orgánicos y químicos medicinales debido al amplio espectro de actividades que exhiben. Muchos derivados de las fenantridinas que se encuentran en la naturaleza han resultado ser efectivos agentes anticancerígenos, lo que ha motivado el diseño e implementación del arsenal sintético disponible para su obtención: rutas de síntesis versátiles y novedosas que conducen al desarrollo de derivados estructuralmente más ricos con mejoradas actividades biológicas y con baja toxicidad.

Por su parte, las cinamamidas (amidas del ácido cinámico) son andamios privilegiados presentes ampliamente en varios productos naturales. Este andamio molecular actúa como una plantilla útil para diseñar y llegar a nuevas moléculas similares a fármacos con una actividad potenciada. En la literatura química especializada, se destaca la amplia presencia del fragmento de las cinamamidas en muchos compuestos descritos para el tratamiento de diversas enfermedades, sus interacciones de unión con muchas dianas terapéuticas, así como el mecanismo de acción y

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

sus relaciones estructura–actividad. Los descubrimientos de los sistemas de cinamamidas y algunos ejemplos inusuales de estas últimas que tienen anillos aromáticos, alifáticos y heterocíclicos, u otros condensados en la estructura básica de la cinamamida también se han sido ampliamente estudiados.

Por lo anterior, el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio), en el marco de su visión y objetivos, se propuso ampliar sus líneas de investigación hacia el diseño de un protocolo sintético para la obtención de nuevas moléculas alcaloideas, tipo de 6-aril(fenetil)-fenantridinas y *N*-bifenil cinamamidas; esfuerzos que se condensan y discuten con la realización del presente Trabajo de Investigación. En primer lugar, y con el fin de implementar en nuestro laboratorio conceptos de síntesis bajo los lineamientos de la química verde, se planteó que cada una de las etapas de síntesis se llevaran a cabo empleado activación por microondas y, de ser posible, emplear disolventes considerados verdes como los son los líquidos iónicos. La estrategia sintética planteada para la síntesis de las 6-fenetilfenantridinas consistió en cinco etapas principales, donde se exploraron y optimizaron metodologías sintéticas modernas como el acoplamiento cruzado de Suzuki–Miyaura, reacción de amidación y la reacción clásica de Pictet–Hubert para acceder al núcleo fenantridínico. Por parte de las 6-arilfenantridinas, la estrategia empleada fue, hasta la síntesis de las bifenil-2-aminas, igual que la de las 6-fenetilfenantridinas. Una vez obtenida la correspondiente bifenil-2-amina, se estudió y se implementó una modificación de la reacción de Pictet–Spengler empleando ZnCl_2 como catalizador en el líquido iónico $[\text{Bmim}]\text{BF}_4$ como disolvente; hasta el momento, la síntesis de estos núcleos fenantridínicos no ha sido reportada y mucho menos aún bajo lineamientos de química verde como los implementados en este Trabajo de Investigación.

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

Para la síntesis de las *N*-bifenil cinamamidas, se emplearon, de igual manera, los 2-aminobifenilos estratégicos, con el fin de aprovechar la posible riqueza estructural que pudiesen sumarle estos apéndices al núcleo de la cinamamida como tal. Se llevó a cabo la *N*-cinamoilación de estos 2-aminobifenilos empleando el agente de acoplamiento HBTU, bajo calentamiento por radiación de microondas.

Durante la ejecución del presente Trabajo de Investigación se han generado las siguientes publicaciones y participaciones principales:

- **Andrés Felipe Villamizar Mogotocoro**; Sandra Milena Bonilla Castañeda; Vladimir V. Kouznetsov. Efficient synthesis of new 6-arylphenanthridines based on microwave assisted Suzuki-Miyaura cross-coupling and Pictet–Spengler dehydrogenative cyclization in a zinc chloride/[Bmim]BF₄ mixture. *Green Chem.*, **2022**, 24, 7996–8004. DOI: 10.1039/D2GC02548E.
- Sandra Milena Bonilla Castañeda; **Andrés Felipe Villamizar Mogotocoro**; Vladimir V. Kouznetsov. Synthesis of novel 6-arylphenanthridines *via* sequential Suzuki–Miyaura and Pictet–Spengler reactions under green chemistry conditions, in Proceedings of the **7th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry**, 1–30 November 2021, MDPI: Basel, Switzerland, DOI:10.3390/ECMC2021-11569.
- **Andrés Felipe Villamizar Mogotocoro**; Leonor Yamile Vargas Méndez; Vladimir V. Kouznetsov. Pyridine and quinoline molecules as crucial protagonists in the never-stopping discovery of new agents against tuberculosis. *Eur. J. Pharm. Sci.* 151, **2020**, 105374. DOI: 10.1016/j.ejps.2020.105374.

- Sandra Milena Bonilla Castañeda; **Andrés Felipe Villamizar Mogotocoro**; Vladimir V. Kouznetsov. [4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3,6-dimethyl-2-phenyl-3,4-dihydroquinolin-1(2*H*)-yl)](furan-2-yl)methanone. *Molbank* 2022, **2022**, M1413. DOI: 10.3390/M1413.

1 Objetivos

1.1 Objetivo general

Desarrollar nuevos métodos de síntesis de las moléculas alcaloideas tipo 6-aril(fenetil)-fenantridinas y *N*-bifenil cinamamidas a partir de 2-aminobifenilos empleando los conceptos de la química verde.

1.2 Objetivos específicos

- Llevar a cabo la *orto*-arilación directa entre las *N*-(2-bromofenil)acetamidas y el ácido 3,4-dimetoxifenilborónico vía reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki–Miyaura catalizada con acetato de paladio, empleando calentamiento por irradiación de microondas.
- Llevar a cabo la *N*-desprotección de las *N*-bifenil-acetamidas por hidrólisis básica para la obtención de los correspondientes 2-aminobifenilos estratégicos, empleando, también, calentamiento por irradiación de microondas.
- Promover la reacción de amidación entre los 2-aminobifenilos con el ácido 3-fenilpropanoico empleando las condiciones previamente establecidas en el LQOBio para este tipo de reacciones de amidación y, posteriormente, llevar a cabo la ciclación intramolecular del tipo Pictet–Hubert, bajo calentamiento por irradiación de microondas.

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

- Encontrar condiciones de reacción óptimas para realizar la síntesis asistida por irradiación de microondas de las 6-arilfenantridinas a partir de los 2-aminobifenilos y diversos aldehídos aromáticos vía la reacción de ciclación intramolecular de Pictet–Spengler catalizada con ZnCl_2 .
- Llevar a cabo la preparación de las *N*-bifenil cinamamidas por reacción de cinamoilación entre los ácidos cinámicos y 2-aminobifenilos, empleando el agente de acoplamiento HBTU, bajo calentamiento por irradiación de microondas.
- Realizar la caracterización estructural de todos los compuestos intermediarios y finales contemplados en el presente Trabajo de Investigación, con ayuda de los métodos instrumentales de elucidación estructural de compuestos orgánicos (IR, MS, RMN y, eventualmente, difracción de rayos X de monocristal).

2 Estado del arte

En la siguiente revisión bibliográfica se presenta un compendio sobre las diferentes rutas de síntesis empleadas en la construcción del núcleo de las fenantridinas, (iso)quinolinas benzofusionadas, incluyendo aquellas metodologías sintéticas que dan el acceso a compuestos presentes en la naturaleza, y se citarán algunos ejemplos de este tipo de moléculas que han demostrado poseer importantes manifestaciones de actividad biológica. Adicionalmente, se mencionarán los aspectos generales, métodos de síntesis y análisis de relación estructura-actividad de las *N*-arilcinamamidas, moléculas análogas a las preparadas en el presente Trabajo de Investigación.

2.1 Aspectos de importancia biológica y tendencias recientes en la síntesis de derivados fenantridínicos

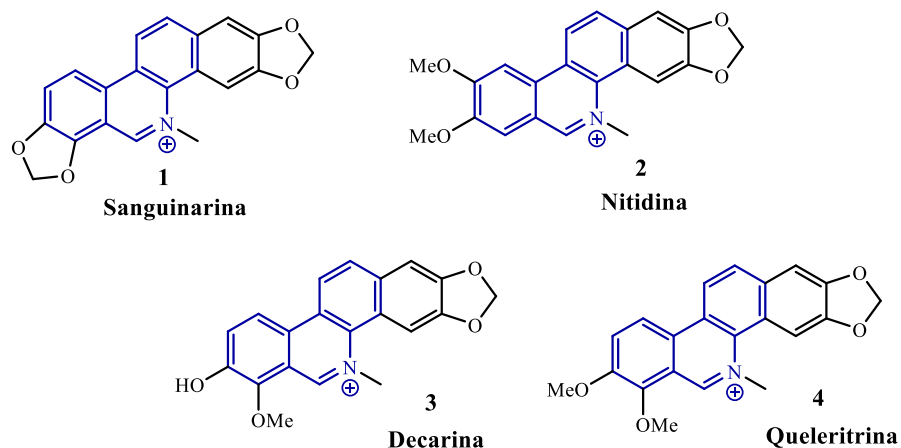
Desde los puntos de vista sintético y biológico, el núcleo de la fenantridina representa uno de los sistemas de gran importancia dentro de los compuestos heterocíclicos nitrogenados debido, principalmente, a que es parte constitutiva de la estructura general de una gran variedad de compuestos de procedencia natural, como los alcaloides del tipo benzo[*c*]fenantridínicos, y porque se han sintetizado una miríada de derivados fenantridínicos de importancia farmacológica.

El núcleo de la fenantridina y su incorporación en los alcaloides del tipo benzo[*c*]fenantridínicos ha tomado un importantísimo valor durante los últimos años en la comunidad de químicos orgánicos. Estos últimos constituyen un grupo prometedor de productos naturales que poseen un amplio espectro de actividades biológicas. Muchas investigaciones han demostrado que estos alcaloides como la sanguinarina **1**, la nitidina **2**, la decarina **3** y la queleritrina **4**, se destacan por inhibir el crecimiento de varias líneas celulares de cáncer (Figura 1). Como evidencia de esto, una búsqueda primaria general en PubMed, a la fecha, muestra 867 publicaciones en las cuales se hace mención sobre la importancia biológica del alcaloide sanguinarina **1**, y 2518 artículos en los que se menciona la promisorio actividad biológica de la queleritrina **4**.

Sin embargo, otros congéneres de esta clase de alcaloides se han estudiado mucho menos que los mencionados, y, por ende, la información sobre sus actividades biológicas es muy escasa. Por lo tanto, varios grupos de investigación en síntesis y de productos naturales, han dirigido sus esfuerzos a la síntesis total de esta clase de alcaloides basándose en las relaciones biogénicas de estos productos naturales con alcaloides tetrahydroisoquinolínicos, hecho que ha facilitado el

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

acceso directo a esta clase de moléculas de manera biomimética. Dichos esfuerzos, como es bien sabido, también han sido extendidos a la preparación y el desarrollo del vasto arsenal sintético para acceder a compuestos que contienen el núcleo de la fenantridina.

Figura 1.*Alcaloides benzo[c]fenantridínicos de importancia biológica*

Entre estos últimos, la sanguinarina **1** (Figura 1) es uno de los miembros más importantes de alcaloides benzo[c]fenantridínicos cuaternarios, exhibiendo diversos efectos biológicos, principalmente como potente agente citotóxico, antiparasitario, anticancerígeno, antimicrobiano y antiinflamatorio, mientras que las propiedades biológicas de alcaloides como la queleritrina, la nitidina y la decarina, han sido revisadas minuciosamente en la literatura especializada.

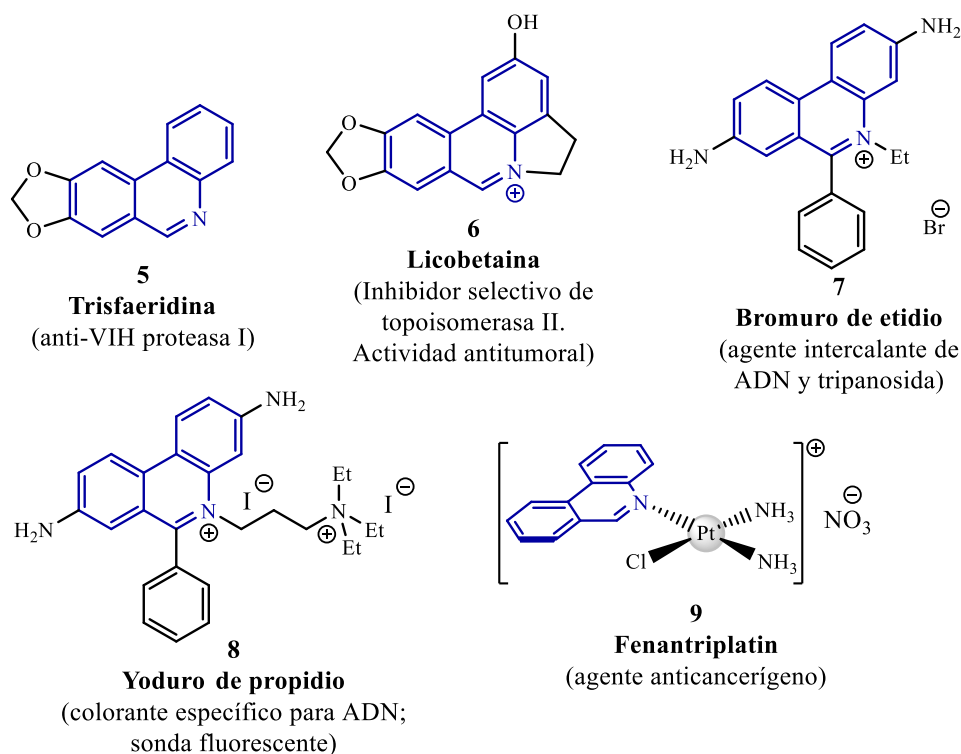
Además de estos últimos alcaloides fenantridínicos benzo-fusionados (Figura 2), se han aislado algunos análogos estructuralmente muy relacionados como lo son la trisfaeridina **5** y la licobetaina **6**. De manera particular, la trisfaeridina **5** es un alcaloide fenantridínico que ha presentado importantes manifestaciones de actividad anticancerígena con excelente actividad antiproliferativa y, además, anti-VIH (Zupkó et al., 2009). De manera similar a su análogo, la licobetaina **6**, un alcaloide fenantridínico cuaternario, ha demostrado tener interesantes

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

propiedades como antibacterianas, como inhibidor de la enzima acetilcolinesterasa y muy efectivo como agente anticancerígeno frente a diferentes líneas celulares de cáncer (Pettit et al., 2005).

Figura 2.

Derivados fenantridínicos de origen natural y sintéticos de interés farmacológico



El núcleo de la fenantridina es uno de los sistemas heterocíclicos privilegiados que se usa con gran frecuencia en el diseño y desarrollo de nuevos compuestos líderes con diversas propiedades farmacológicas, hecho que se ve reflejado en la literatura especializada, en donde es posible encontrar un inmenso volumen de trabajos dedicados a la síntesis y al estudio la actividad biológica de gran variedad de compuestos fusionados y/o híbridos moleculares que conjugan el núcleo fenantridínico con otros sistemas farmacofóricos. Dos de los derivados más relevantes y atractivos que posee en su andamiaje molecular el núcleo de la fenantridina, el bromuro de 3,8-diamino-5-etil-6-fenilfenantridinio, llamado bromuro de etidio (EB, 7) (Figura 2), que sirve como marcador fluorescente de referencia de ADN y ARN, y el yoduro de propidio 8, que es su análogo

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

cercano, actúa como una sonda para la viabilidad celular. Además, el bromuro de etidio (EB, 7), ha demostrado poseer actividad tanto antiparasitaria como antitumoral, *in vivo* e *in vitro*.

Por su parte, el núcleo fenantridínico ha sido también utilizado como ligando en el diseño de nuevos complejos mono-funcionales de platino (II), de fórmula general *cis*-[Pt(NH₃)₂(N-heterociclo)Cl]Cl, los cuales se unen al ADN en un solo sitio, lo que induce la poca distorsión en la doble hélice (Johnstone et al., 2014). Además de este comportamiento, estos compuestos muestran importantes propiedades antitumorales, con un espectro de actividad diferente al de los agentes bifuncionales clásicos como el cisplatino. El estudio de estos compuestos mono-funcionales de platino (II) más potentes, ha incluido la variación sistemática del N-heterociclo para generar series de nuevos compuestos, utilizando como guía la estructura de rayos X de la ARN polimerasa II (Pol II) estancada en un aducto piriplatino-ADN. Dentro de esta serie de complejos de platino(II) evaluados, aquel que ha resultado ser más eficaz es el fenantriplatino, *cis*-[Pt(NH₃)₂(fenantridina)Cl]NO₃ **9** (Figura 2), el cual exhibe una actividad significativamente mayor que los fármacos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) cisplatino y oxaliplatino (Kellinger et al., 2013). Los estudios empleando el fenantriplatino en el panel de tumores de 60 líneas celulares del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, revelaron un espectro de actividad distinto y mejorado al de estos agentes anticancerígenos validados clínicamente (Scoditti et al., 2021).

Debido a la gran importancia del núcleo fenantridínico y a la gran variedad de alcaloides aislados y caracterizados, en la búsqueda de nuevos entes moleculares candidatos a fármacos (*druglikeness compounds*), el desarrollo de metodologías sintéticas para acceder a ellos se ha convertido en un área activa de la química orgánica. Esto es evidenciado por el vasto arsenal sintético disponible en la actualidad, el cual reúne cerca de 1500 artículos durante las últimas

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

décadas. En la literatura científica es posible encontrar excelentes revisiones bibliográficas, como las realizadas por *Bisai* (Bisai et al., 2019), *Harayama, Hanaoka y Mukai* (Hanaoka & Mukai, 1994), *Ishikawa* (Ishikawa, 2012), que recopilan las estrategias sintéticas desarrolladas en los últimos 50 años para abordar la síntesis de fenantridinas benzofusionadas y compuestos relacionados. Por parte de los derivados fenantridínicos no fusionados, revisiones como las de *Piantanida* y colaboradores, datan del vasto arsenal sintético reportado para llevar a cabo su síntesis durante el periodo del 2000–2014 (Tumir & Radi, 2014).

El conjunto de tácticas que se emplean para construir el sistema tricíclico de la fenantridina se fundamenta en transformaciones químicas que conducen de manera inter/intramolecular a la generación de nuevos enlaces carbono–carbono (C–C) o carbono–nitrógeno (C–N), especialmente en la etapa final de la construcción del anillo. En general, según los métodos reportados, la construcción del núcleo fenantridínico se logra a través de los siguientes modelos sintéticos: 1) formación del enlace $C_{arilo}-C_{imina}$ a través de la ciclación intramolecular de *orto*–ariliminas; formación del enlace $C_{imina}-C_{arilo}$ a través de la ciclación intramolecular de *orto*–arilanilinas o arilisonitrilos; formación de enlaces $C_{arilo}-C$ de *N*–arilformamidas; 2) formación del enlace $C_{arilo}-N$ de *N*–arilaldoximas; y 3) formación del enlace $C_{arilo}-C_{arilo}$ a través de la ciclación intramolecular de iminas o anilinas funcionalizadas, o por acoplamiento catalizado con metales de transición de aminas/iminas aromáticas *orto*–halogenadas o triflatos de arilo, $Ar-X$ ($X = I, OTf$) (Figura 3).

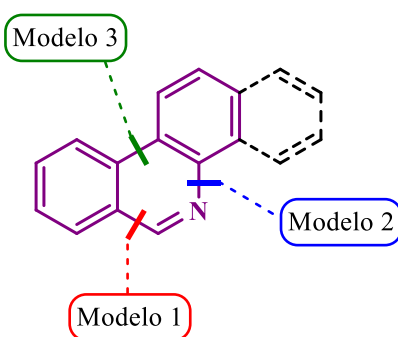
Sin embargo, la pre–funcionalización de los precursores para las reacciones de acoplamiento, como la halogenación regioselectiva, la preparación de biarilos o iminas, es necesaria para estos protocolos, hecho que, sin lugar a duda, limitan drásticamente su aplicación sintética. En este sentido, los esfuerzos hacia la síntesis expedita de fenantridinas y sus derivados

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

funcionales a partir de bloques de construcción simples y comerciales, son ampliamente demandados y son de interés actual.

Figura 3.

Modelos sintéticos para acceder a análogos fenantridínicos

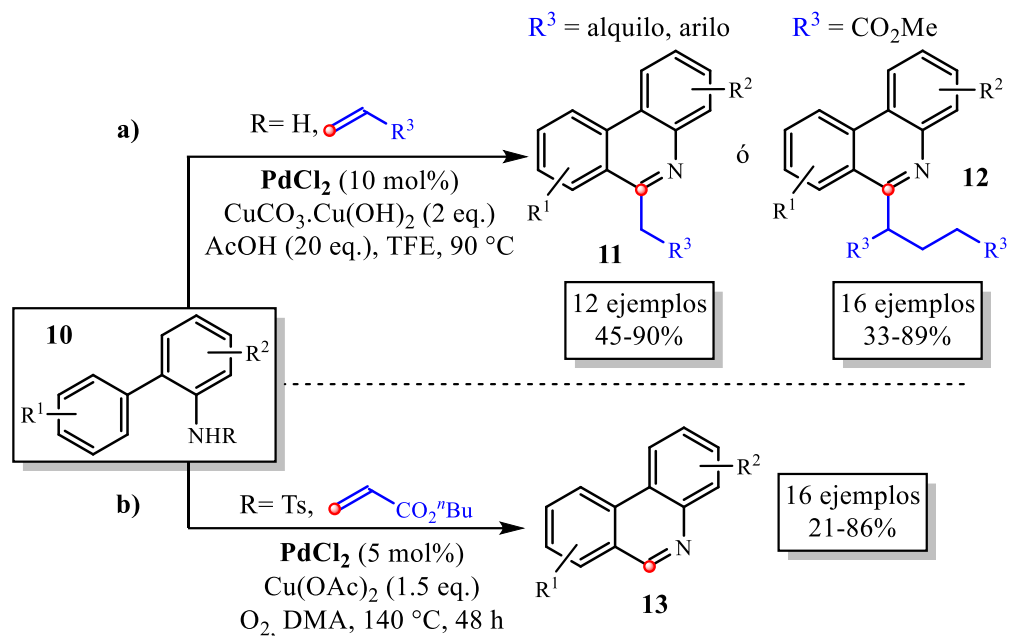


En los últimos años, la funcionalización de anillos aromáticos a través de la activación de enlaces C_{Ar}-H catalizada por metales de transición (MT) seguida de la anulación intramolecular, ha crecido rápidamente como una estrategia sintética de gran ventaja por la economía atómica y el ahorro de pasos en la construcción de estructuras moleculares policíclicas. Entre las reacciones catalizadas por MT explotadas en este campo, emergen metodologías que incluyen catalizadores de paladio y de rutenio. Dos aspectos fundamentales son la identificación precisa y la incorporación concisa de grupos directores (GD) en los sustratos de partida, los cuales también juegan un papel vital para facilitar la activación del enlace C_{Ar}-H y controlar la selectividad de la reacción. En este sentido, el uso de un grupo amino libre como GD, merece especial atención debido a su versatilidad y abundancia. Además, la fuerte nucleofilia del grupo amino le permite participar fácilmente en valiosos procesos de anulación después de la funcionalización inicial del enlace C_{Ar}-H en la obtención de varios *N*-heterociclos (P. Ghosh et al., 2021).

Es así como, en 2012, y como constatación de lo anterior, *Zhang* y colaboradores, reportaron la síntesis de derivados fenantridínicos **11** y **12**, sustituidos en C-6, a través de una

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

reacción de alquenilación vía la activación del enlace $C_{Ar}-H$ y posterior anulación por cicloaminación, entre 1,1'-bifenil-2-aminas **10** y diversos alquenos (sustituidos con grupos electroattractores, alquil y aril alquenos) (Esquema 1a) (Liang et al., 2012). Este trabajo representa el primer ejemplo de anulación cruzada tipo [5+1], es decir, la bifenil-2-amina de partida como sustrato de 5 eslabones y las olefinas sustituidas como sustratos de 1 eslabón, en una técnica *one-pot*. Estos derivados fenantridínicos sustituidos en C-6, se reportan con rendimientos de buenos a altos. Los experimentos revelaron que la elección del trifluoroetanol (CF_3CH_2OH) como disolvente, la carga del ácido acético como aditivo y el uso de la base $CuCO_3 \cdot Cu(OH)_2$, fueron fundamentales para lograr altos rendimientos de reacción. Este protocolo, en general, permitió la diversidad funcional en términos electrónicos en ambos anillos aromáticos de la bifenil-2-amina de partida; sin embargo, la presencia de sustituciones cerca del eje biarilo, así como en la posición *orto*- al grupo amino, dio como resultado el producto de adición aza-Michael, el cual puede atribuirse al impedimento estérico. Aparte del acrilato de metilo y los diversos estirenos, los alquenos alifáticos, que son sustratos más desafiantes para la funcionalización oxidativa de enlaces $C_{Ar}-H$, también proporcionaron las correspondientes fenantridinas, aunque con rendimientos moderados.



Esquema 1. Anulaciones cruzadas del tipo [5+1] en la síntesis de fenantridinas empleando catalizadores de paladio(II).

Paralelamente, Li y colaboradores, en 2012, reportaron la síntesis de fenantridinas no sustituidas en C-6 **13**, bajo parámetros de reacción similares a las del trabajo de Zhang, con la particularidad de que fue necesario emplear las 1,1'-bifenil-2-aminas **10** N-protegidas (Esquema 1b). El *screening* de las condiciones de reacción reportadas demostró que el uso de la amina libre, bajo estas condiciones de reacción, proporcionó la correspondiente fenantridina con un rendimiento bajo (35%), siendo, entonces, el grupo 4-metilbencenosulfonamida (N-Ts, N-tosilo) el mejor grupo director para esta transformación. Como es evidente, la presencia de este grupo tosilo, marca la dirección de la reacción en la etapa posterior al cierre del anillo, ya que, en el ciclo catalítico de esta transformación, se da la salida de este grupo como ácido *para*-toluenosulfónico. De otro lado, la variación de las diferentes olefinas empleadas como sustratos de 1 eslabón, demuestra la robustez de las condiciones de reacción establecidas. Sin embargo, la olefina que

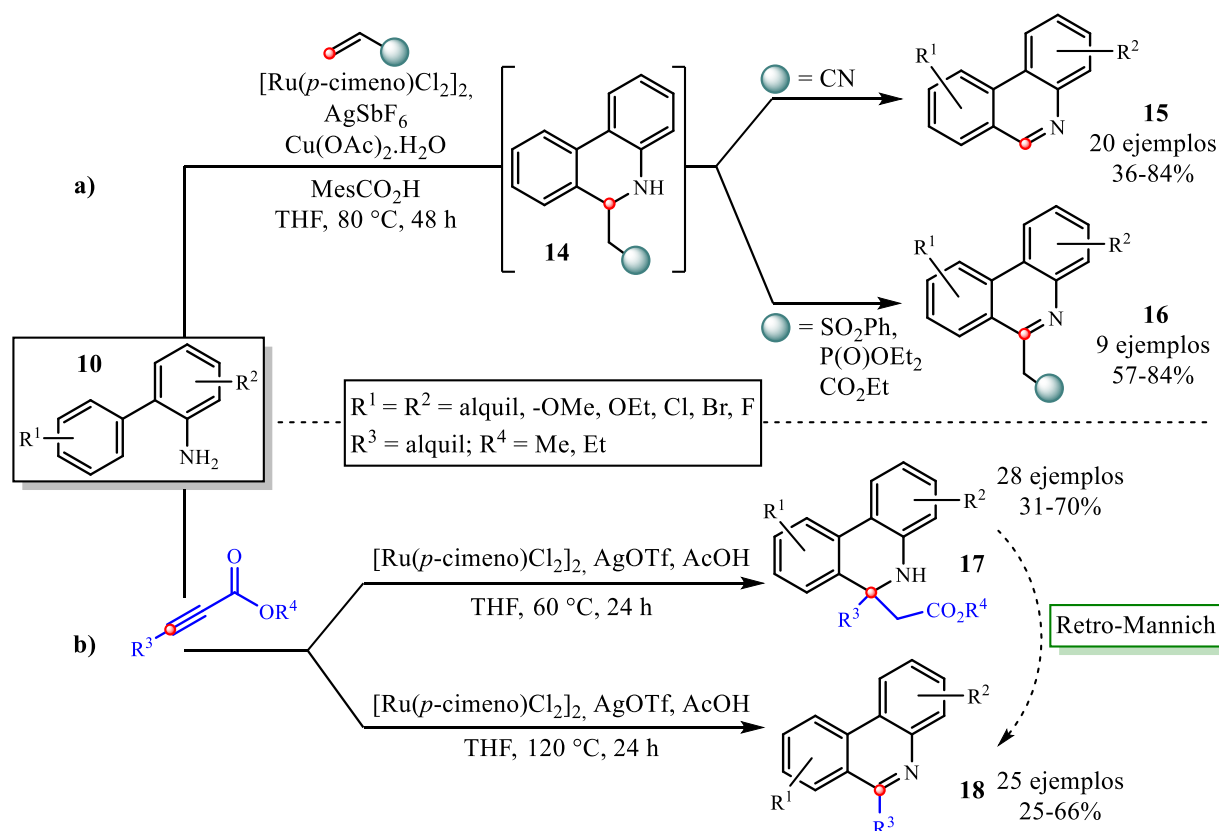
SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

proporcionó con mejores rendimientos de reacción las correspondientes fenantridinas, resultó ser el acrilato de *n*-butilo (Liu et al., 2012).

Además del uso de sales de paladio (II) como catalizadores de este tipo de reacciones secuenciales que involucran la activación del enlace $C_{Ar}-H$ y posterior anulación en la obtención de este núcleo fenantridínico, se encuentran reportadas también varias aproximaciones sintéticas que involucran el uso de sales de rutenio como catalizadores. Por su parte, todas estas aproximaciones sintéticas se incorporan en el grupo de metodologías en las que se hace uso sustancial de un grupo amino libre como grupo director, tanto en la etapa de acoplamiento cruzado o de activación del enlace $C_{Ar}-H$, como en la etapa final de cierre de anillo (anulación), especialmente, para llevar a cabo la síntesis de estos derivados fenantridínicos de importancia biológica.

Como confirmación de lo anterior, *Baidya* y colaboradores, en 2019, reportaron la síntesis de una librería de derivados fenantridínicos **15** y **16**, a través de una reacción de tipo anulación cruzada [5+1] catalizada por el complejo de rutenio(II), $[Ru(p\text{-cimeno})Cl_2]_2$, entre 1,1'-bifenil-2-aminas **10** y diversas olefinas activadas (Esquema 2a) (Chowdhury et al., 2019).

Como se mencionó anteriormente, este protocolo involucra la presencia de un grupo amino libre como grupo director y representa una combinación única de reacciones en cascada del tipo activación del enlace $C_{Ar}-H$ /anulación/escisión del enlace $C-C$ en la etapa final de la reacción. Es de notar, cuando se empleó acrilonitrilo como olefina activada, los autores reportan la obtención de 20 derivados fenantridínicos no sustituidos en C-6, mientras que el uso de fenilvinilsulfona y dietilvinilfosfonato como olefinas activadas, conllevó a la obtención de sus correspondientes fenantridinas 6-sustituidas (9 ejemplos).



Esquema 2. Síntesis de fenantridinas empleando sales de rutenio(II).

El estudio del mecanismo de reacción en la etapa final (escisión del enlace C–C), demostró que la naturaleza única del acrilonitrilo, como eslabón selectivo para la síntesis de estas fenantridinas no sustituidas en C–6, facilita la fuerte coordinación con el centro metálico de rutenio y la posterior eliminación de una molécula de acetonitrilo. Adicionalmente, la utilidad sintética de este protocolo permitió la preparación del alcaloide trisfaeridina (rendimiento del 76%), el cual, como se mencionó anteriormente, muestra excelentes efectos antiproliferativos en células cancerosas de humanos y de ratón.

Otro ejemplo elegante de este tipo de transformaciones catalizadas por MT en la construcción de verdaderas quimiotecas de *N*-heterociclos y, en especial, derivados fenantridínicos, es el trabajo reportado por *Zhang* y colaboradores, en 2021 (Xu et al., 2021). En esta metodología, se incluye la síntesis selectiva de veintiocho (28) 5,6-dihidrofenantridinas **17** y

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

veinticinco (25) 6-alkilfenantridinas **18**, a través de una reacción en cascada entre 1,1'-bifenil-2-aminas **10** y diversos metil- y etil-alkinoatos, vía la activación del enlace $C_{Ar}-H$ empleando el catalizador de rutenio $[Ru(p\text{-cimen})Cl_2]_2$, triflato de plata (I) (AgOTf) como aditivo, ácido acético como ligando auxiliar, en THF como disolvente y la posterior ciclación intramolecular. Interesantemente, esta metodología ubica estas reacciones dentro de la categoría de reacciones sintonizables (*tuneable reactions*) ya que, con un simple incremento de la temperatura de la mezcla de reacción, es posible obtener, a partir del producto 5,6-dihidrofenantridina **17** y por reacción del tipo retro-Mannich, las correspondientes 6-alkilfenantridinas **18** (Esquema 2b).

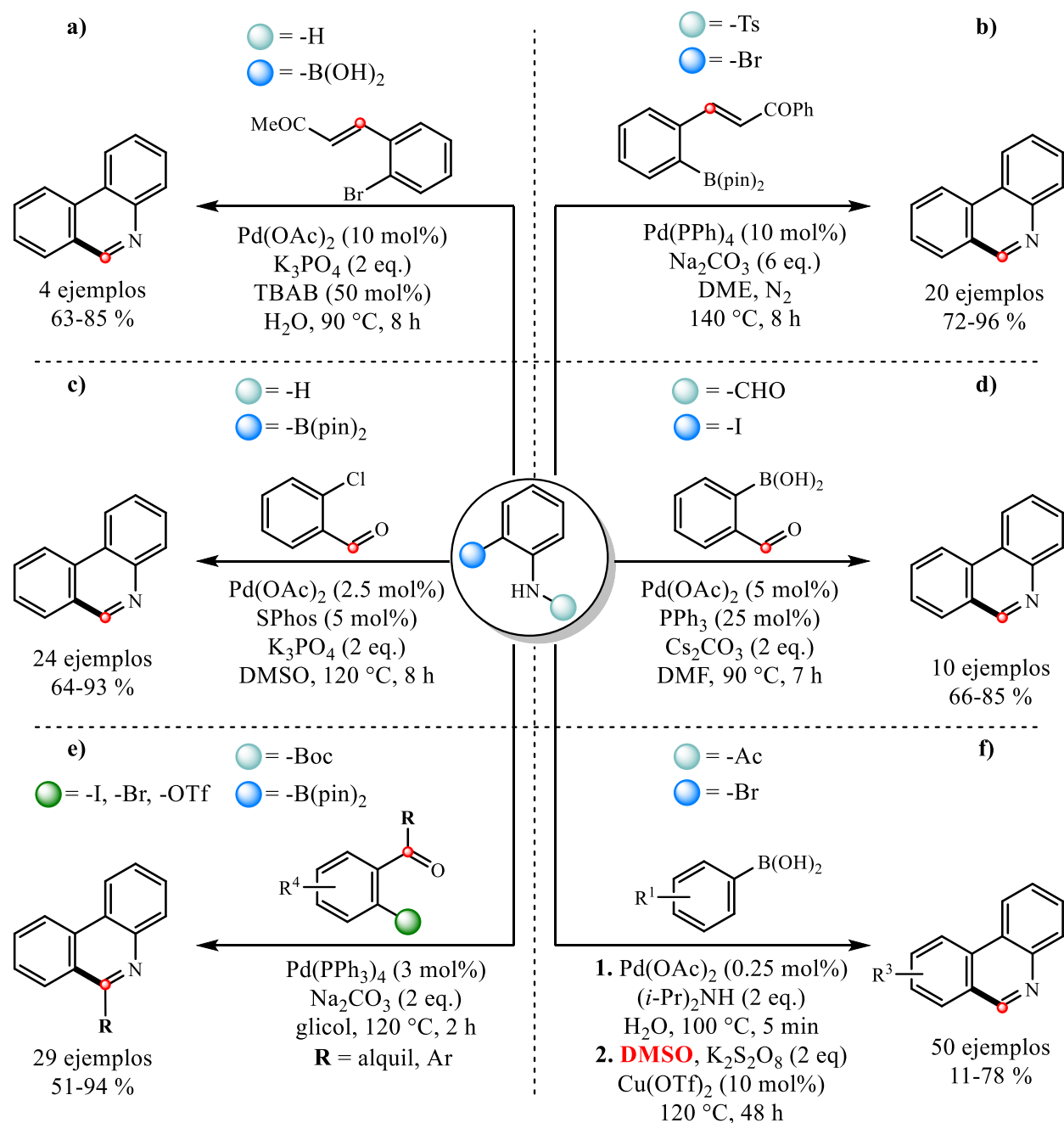
Además de estos procedimientos en los que se hace uso de la 1,1'-bifenil-2-amina, se encuentran reportados algunos otros, en los que se demuestra la importancia de contar con el fragmento bifenilo tanto aislado, como es el caso de los anteriores reportes citados, como formado *in situ* durante el proceso de la síntesis de estos análogos fenantridínicos. Es así como, en el Esquema 3, se reúnen las metodologías que involucran este paso fundamental de formación del enlace $C_{sp^2}-C_{sp^2}$ entre dos anillos aromáticos, para dar direccionalidad al paso final de cierre de anillo. Como es evidente, diferentes versiones de la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura, han permitido llevar a plenitud este objetivo esencial. Inicialmente, Ray y colaboradores, en 2013, reportaron la preparación de 4 derivados fenantridínicos no sustituidos en C-6, vía reacciones secuenciales de acoplamiento cruzado, aza-Michael en el cierre de anillo y posterior retro-Mannich, entre ácidos 2-aminofenilborónicos y diversas (*E*)-4-(2-bromofenil)but-3-en-2-onas (Esquema 3a) (M. Ghosh et al., 2013). Bajo estas condiciones de reacción, los rendimientos fueron entre moderados a buenos e, interesantemente, el proceso retro-Mannich se observaría posteriormente en el reporte de Zhang, anteriormente citado. Incluso, estas condiciones de reacción permitieron dar acceso a varios derivados del tipo benzo[k]fenantridínicos y

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

benzo[*i*]fenantridínicos, también con rendimientos moderados. De otro lado, y siguiendo la misma línea, *Xu* y colaboradores, en 2014, reportaron la síntesis de análogos fenantridínicos no sustituidos en C-6 partiendo de *N*-tosil-2-bromoanilinas y diferentes chalconas–pinacolboronatos (Esquema 3b) (X. Bao et al., 2014).

Resulta interesante que esta metodología, a pesar de que es similar al reporte de *Ray*, intercambia la funcionalidad del ácido borónico o pinacolboronato en los anillos aromáticos a acoplar, así como la función halógeno (bromo en ambos casos). Bajo estas condiciones, se reportaron 20 ejemplos de estas fenantridinas con rendimientos de reacción entre buenos y excelentes. Otros trabajos datan de la obtención de fenantridinas a través de la misma estrategia de acoplamiento C–C inicial y posterior ciclación intramolecular.

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS



Esquema 3. Síntesis de fenantridinas vía modificaciones de la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura y posterior anulación intramolecular.

En particular, al ver los Esquemas 3c (Borah & Gogoi, 2016), 3d (M. Ghosh et al., 2015) y 3e (Ge et al., 2016), se evidencia que la estrategia para el paso final de cierre de anillo es la de ciclo-condensación entre la función amina, estando o no protegida, y la función carbonilo ubicada

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

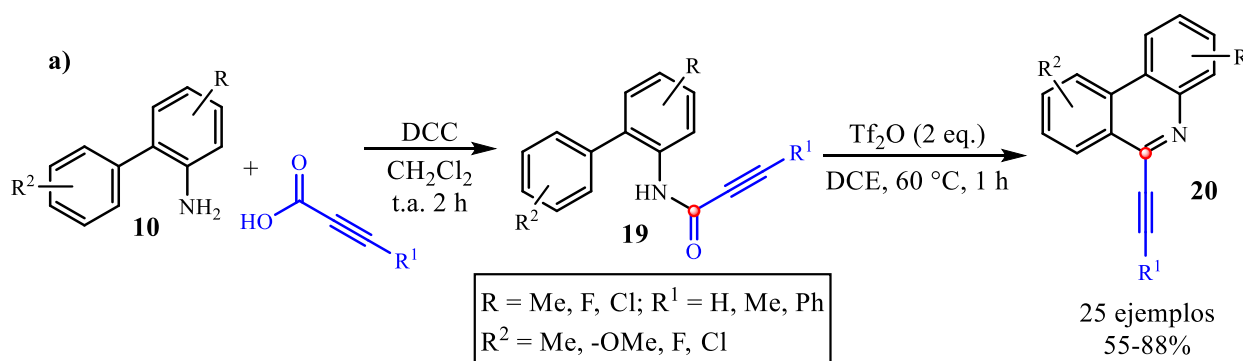
sobre el otro anillo aromático acoplado. Es importante mencionar que, en estos casos en los que corresponde, la función amina se desprotege *in situ* y da paso a la condensación final. Las diferencias entre las metodologías de los Esquemas 3c, 3d y 3e, radican en la naturaleza de la amina de partida y en pequeños detalles como la carga catalítica y el estado de oxidación del centro metálico de la sal de paladio, la naturaleza del ligando, el disolvente empleado y los tiempos de reacción. Se destaca, en todo caso, que el trabajo reportado por *Yin* y colaboradores, en 2016, permitió la funcionalización de la posición C-6 de las fenantridinas preparadas, con un alto grado de tolerancia por la naturaleza electrónica y estérica de los sustituyentes, con rendimientos de reacción de moderados a excelentes (Ge et al., 2016). Finalmente, *Ma* y colaboradores, en 2020, publicaron la síntesis de 50 ejemplos de fenantridinas mediante la misma estrategia de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura entre *N*-acetil-2-bromoanilinas y diversos ácidos fenilborónicos, siguiendo con la posterior oxidación del enlace C_{Ar}-H para dar la ciclación intramolecular, en *one-pot* (Y. Zhang et al., 2020). Interesantemente, el paso de la oxidación involucró el uso de dimetilsulfóxido como fuente de carbono y persulfato de potasio como oxidante, en presencia de triflato de cobre(II) como catalizador en esta transformación. Experimentos de control demostraron que la presencia del DMSO es fundamental como la fuente del carbono en posición 6 del núcleo fenantridínico.

Al observar los Esquemas 1 y 2, queda claro que el uso de 1,1'-bifenil-2-aminas representa un camino interesante de cara a la preparación de derivados fenantridínicos, ya que, en su estructura de bifenilo se incluye la funcionalización necesaria para orientar la reactividad en las diferentes etapas de síntesis, siendo el cierre de anillo, la más importante y, adicional a esto, potencializar la actividad biológica de los mismos. El uso de bifenilos ha sido ampliamente explotado en diferentes áreas de la química orgánica sintética, dejando así constatada la

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

importancia de estos sustratos como precursores estratégicos, sobre todo, en la preparación de nuevos compuestos heterocíclicos. En particular, la 1,1'-bifenil-2-amina ha sido relativamente poco empleada como bloque de construcción estratégico en la preparación de estos derivados fenantridínicos, llegando a reunir, actualmente, 16 publicaciones en total, entre las cuales se destacan, por supuesto, las anteriormente citadas.

Dentro de este pequeño arsenal sintético, en el que se emplean estos 2-aminobifenilos, se destacan algunas otras metodologías que no involucran el uso de catalizadores de metales de transición en las etapas finales de cierre de anillo. Estos procedimientos, básicamente, se fundamentan en transformaciones clásicas como lo son las reacciones de Pictet–Hubert, Bischler–Napieralski, Pictet–Spengler, o reacciones de oxidación y posterior ciclo–condensación. Es así como, en 2021, *Hu* y colaboradores, reportaron la síntesis de una serie de 6-alquinilfenantridinas **20**, vía la modificación de la reacción de Pictet–Hubert, reacción que emplea las mismas condiciones de la reacción de Bischler–Napieralski, es decir, el uso de un agente deshidratante que, en su versión más clásica, es el cloruro de fosforilo (POCl_3) o el pentóxido de fósforo (P_2O_5). En esta versión modificada, se reportó el uso del anhídrido trifluorometanosulfónico (Tf_2O) para la activación electrofílica de las amidas **19** (Esquema 4) (Shan et al., 2021).

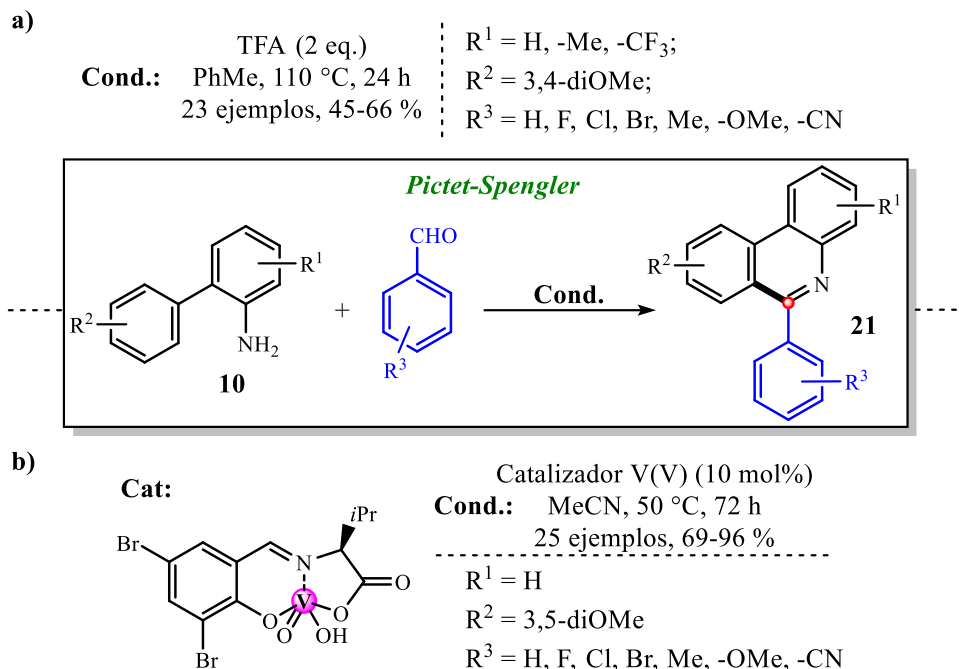


Esquema 4. Modificación de la reacción de Pictet–Hubert en la síntesis de 6-alquinilfenantridinas.

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

De otro lado, modificaciones de las condiciones de reacción de Pictet–Spengler han sido publicadas para la preparación de derivados fenantridínicos. *Kundu* y colaboradores, en 2009, reportaron la síntesis de una serie de 6-arilfenantridinas **21** a través de una modificación de la reacción de Pictet–Spengler, empleando, en este caso, ácido trifluoroacético (TFA) como mediador de la reacción, en tolueno como disolvente en reflujo, con tiempos de reacción de hasta 12 horas (Esquema 5a). La variación de los disolventes empleados, en el *screening* de las condiciones de reacción, demostró que el uso de tolueno a la temperatura del reflujo (110 °C), proporcionaba el mejor rendimiento de reacción, reflejando que la temperatura de reacción juega un papel crucial en la obtención de estas fenantridinas 6-arilsustituidas, dado que, al emplear disolventes con menor punto de ebullición (CH_2Cl_2 , MeCN), los rendimientos de reacción fueron muy bajos. Adicionalmente y, a pesar de que se reportó el uso de TFA en solución al 2% v/v en el tolueno, cuando se lleva a detalle el análisis de este reporte, se encuentra que la cantidad de ácido usado está en exceso, llegando a ser de hasta 2 equivalentes con respecto a los reactivos de partida, representando así una desventaja clara. Los rendimientos bajo estas condiciones de reacción fueron moderados (Mandadapu et al., 2009).

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS



Esquema 5. Modificaciones de la reacción de Pictet–Spengler en la síntesis de 6-arilfenantridinas.

Vale la pena mencionar que las condiciones de reacción del reporte anteriormente citado, fueron replicadas durante la ejecución del presente Trabajo de Investigación, marcando la dirección del rumbo en la síntesis de las 6-arilfenantridinas obtenidas durante la ejecución del mismo ya que, a modo de preludio, se lograron mejorar los rendimientos y tiempos de reacción, e implementar conceptos enmarcados dentro del contexto de los principios de la química verde, en contraste con las condiciones de reacción reportadas.

De otro lado, en 2020, *Takizawa* y colaboradores, reportaron la síntesis de 6-arilfenantridinas **21** siguiendo también una modificación de las condiciones de reacción de Pictet–Spengler, esta vez, empleando un catalizador de vanadio(V), en acetonitrilo como disolvente y con tiempos de reacción de hasta 72 horas (Esquema 5b) (Sako et al., 2020). En este caso, la 1,1'-bifenil-2-amina **10** de partida empleada no presentó modificaciones estructurales de cara a la funcionalización de los productos finales y, como es debido, los rendimientos de reacción merecen

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

especial mención dado que fueron entre buenos y excelentes (69-96 %). Sin embargo, una desventaja clara de esta metodología es el tiempo de reacción necesario para dar paso a estos derivados fenantridínicos y, a pesar de que los rendimientos son excelentes, no se entiende muy bien el uso del catalizador asimétrico de vanadio(V) en esta transformación en la que, en ninguno de los casos, con respecto al cierre de anillo final, se induce la asimetría molecular.

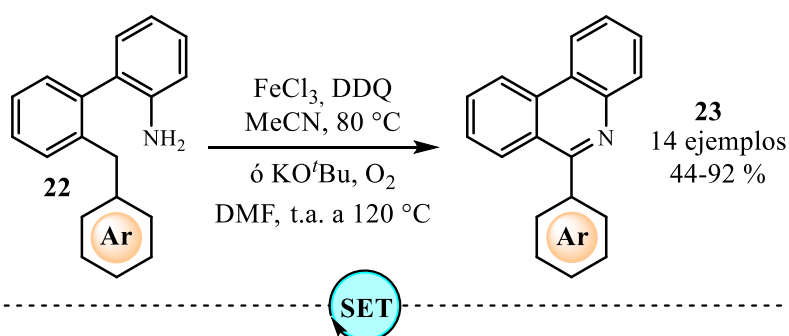
Otro tipo de transformación interesante y valiosa, pero a la vez desafiante de cara a la preparación de análogos fenantridínicos es la aminación directa sobre carbonos sp^3 . Sin embargo, la mayoría de los métodos sintéticos actuales que utilizan esta estrategia involucran catalizadores de metales de transición y, hasta la fecha, solo se han desarrollado unos pocos protocolos sin estos catalizadores, como la reacción de Hofmann–Löffler–Freytag.

Estas reacciones, en ausencia de MT, transcurren a través de la transferencia de un solo electrón (SET, por sus siglas en inglés) por parte de un grupo de naturaleza nucleofílica como un grupo amino, hidroxilo e incluso un enolato, hacia un grupo en alguna posición remota que en general es un anillo aromático o un carbono de cadena lateral. En el caso del grupo amino, este desempeña múltiples funciones en estas cascadas de reacción: 1) como grupo activador en el proceso de oxidación de transferencia de un solo electrón (SET), 2) como grupo director en la activación del enlace C–H bencílico/alílico en una posición remota, y 3) captura de nucleófilos internos intermedios reactivos formados a partir de los pasos de activación del enlace C–H. Estas reacciones de oxidación multielectrónica proceden con cantidades catalíticas de Fe(III). Este es el caso de los reportes hechos por *Alabugin* y colaboradores, en 2016 y 2017, en los que se llevan a cabo la síntesis de 6-arilfenantridinas **23** utilizando tricloruro de hierro(III) en cantidades catalíticas, DDQ como agente oxidante en acetonitrilo como disolvente o empleando *tert*-butóxido de potasio como base, oxígeno molecular como agente oxidante y, sorprendentemente, DMF no

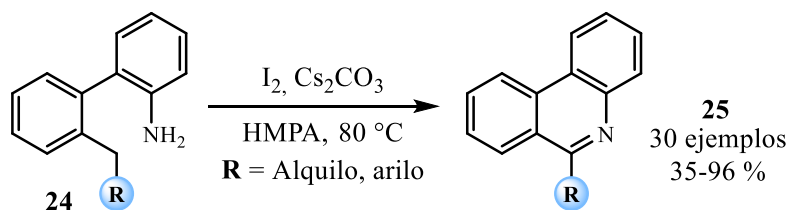
SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

solo como disolvente de la reacción, sino también como estabilizador de los intermedios radicalarios, respectivamente (Esquema 6a) (Evoniuk et al., 2016, 2017). Sobre la base de lo que indica el modelo de oxidaciones bencílicas en condiciones similares, se podría sugerir que la reacción procede a través de la oxidación del enlace $C(sp^3)-H$ en **22** para formar un carbonilo intermedio, seguida de una condensación rápida con el grupo amino impulsado por aromatización a través de la pérdida de una molécula de agua. Sin embargo, aproximaciones computacionales y estudios de control en la determinación del mecanismo de reacción, sugieren que estas transformaciones han transcurrido a través de la formación de radicales intermedios y posteriores transferencias de un solo electrón (SET).

a) Síntesis de 6-arilfenantridinas reportada por Alabugin *et al.*



b) Síntesis de 6-arilfenantridinas reportada por Chang *et al.*



Esquema 6. Síntesis de 6-aril y 6-alkilfenantridinas a través de reacciones de oxidación-aminación por transferencia de un solo electrón, SET.

De otro lado, Chang y colaboradores, siguiendo una estrategia similar, en 2020, reportaron la síntesis de 30 derivados 6-arilfenantridínicos **25** empleando yodo molecular como agente oxidante, carbonato de cesio como base, en hexametilfosforamida como disolvente (Esquema 6b).

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

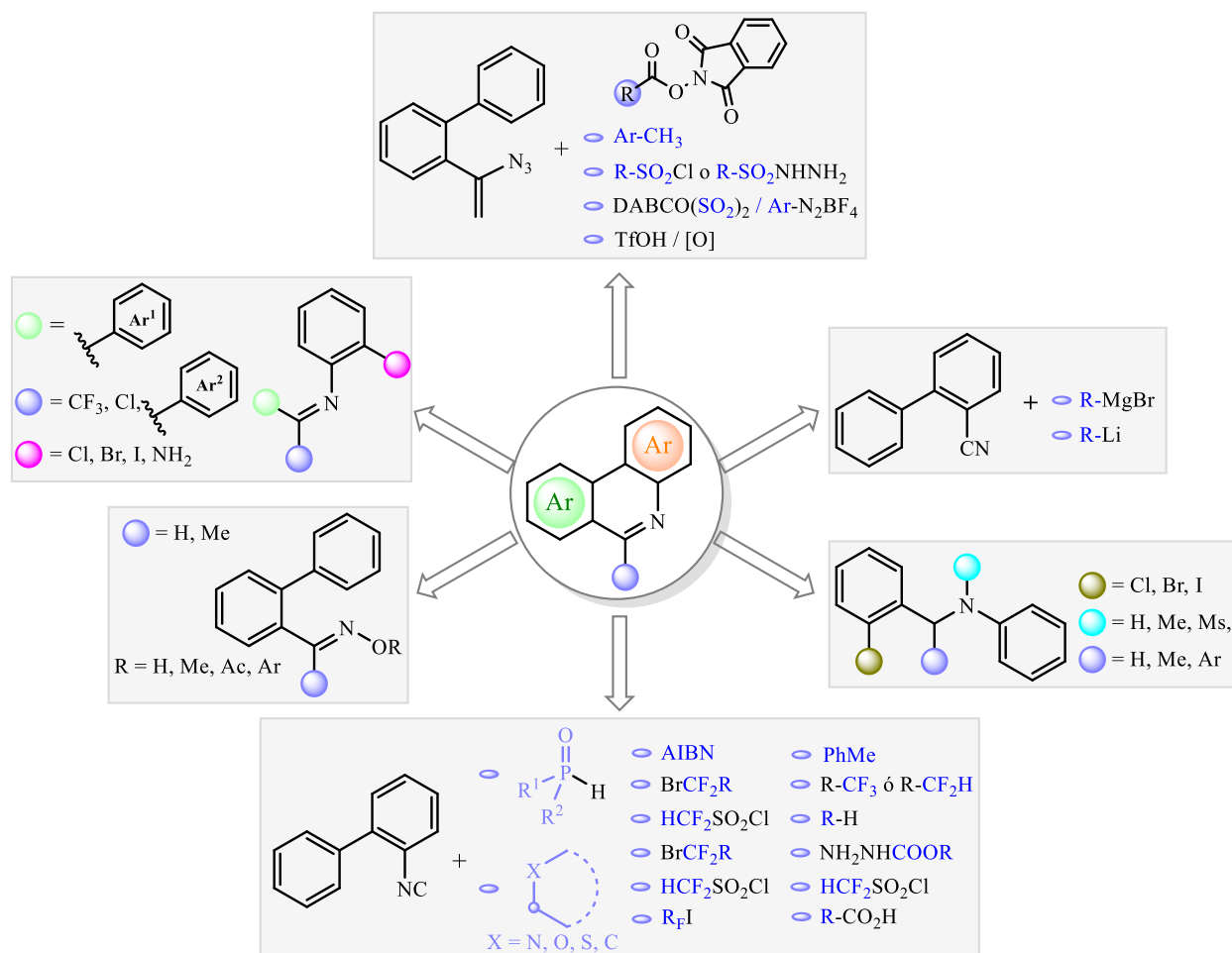
Este proceso sintético fue compatible con una variedad de sustratos que poseían grupos donadores de electrones (EDG) o grupos electroattractores (EWG) en diferentes posiciones del núcleo de la 1,1'-bifenil-2-amina **24**. El estudio del mecanismo de la reacción indica que, probablemente, el paso inicial se da a través de la deprotonación del grupo amino por parte del carbonato de cesio, seguido de la formación de un enlace N-I que, como se mencionó anteriormente, hace parte del conocido mecanismo de la reacción de Hofmann-Löffler-Freytag, para dar paso a la formación de un radical centrado en el átomo de nitrógeno por escisión del mismo enlace N-I, desencadenar las subsiguientes transferencias por un único electrón y conllevar así a la oxidación del enlace C(sp³)-H bencílico y posterior ciclación intramolecular, conduciendo a la obtención de las fenantridinas objeto de estudio (Fang et al., 2020).

En definitiva, el uso de estas 1,1'-bifenil-2-aminas en la síntesis de nuevos análogos fenantridínicos, representa un verdadero reto de cara a la explotación de su reactividad y las funcionalizaciones intrínsecas de su núcleo. A pesar de que son pocos los reportes en los que se hace uso de estos 2-aminobifenilos como precursores estratégicos, no se le debe restar importancia a este hecho, ya que, de manera sorprendente, el núcleo bifenilo como tal, ha sido altamente explotado como bloque de construcción de una verdadera miríada de análogos fenantridínicos durante los últimos 20 años. El uso de 2-cianobifenilos, 2-isocianobifenilos y 2-azidovinilbifenilos, marca el norte hacia la obtención de estas quimiotecas de fenantridinas, en la literatura química especializada. En particular, los 2-cianobifenilos, han sido utilizados únicamente como andamios moleculares en reacciones que involucran el uso de reactivos de Grignard (Y.-F. Chen & Hsieh, 2014; Kishi et al., 2018; L. Zhang et al., 2010) y compuestos organolitados (W.-L. Chen et al., 2015; Lysén et al., 2002; Pawlas & Begtrup, 2002). Por su parte, los 2-isocianobifenilos y los 2-isotiocianatobifenilos, han sido empleados como precursores en la

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

obtención de fenantridinas 6-fosforiladas (Guo et al., 2017; Noël-Duchesneau et al., 2016; B. Zhang et al., 2014), metiladas (S.-C. Lu et al., 2018), trifluorometiladas (Cheng et al., 2013; Q. Wang et al., 2013), difluoroalquiladas (Gu & Zhang, 2015; W.-B. Qin et al., 2020; Z. Zhang et al., 2015) y perfluoroalquiladas (B. Zhang & Studer, 2014), 6-alquiladas, cianoalquiladas (Song et al., 2017) y cicloalquiladas (Z. Li et al., 2014; López-Mendoza & Miranda, 2020; S. Lu et al., 2015; Xu et al., 2016; Yao et al., 2017; Z.-Q. Zhu et al., 2014), 6-ariladas, aroiladas (Leifert et al., 2013) y benciladas (L. Wang et al., 2018), también 6-aminofenantridinas (T.-H. Zhu et al., 2014).

De otro lado, el núcleo de los 2-vinilazidobifenilos, también ha sido ampliamente utilizado de la síntesis de fenantridinas 6-alquiladas (H.-T. Qin et al., 2017; X. Sun & Yu, 2016; Yang et al., 2016, 2018), sulfonilmetiladas (Mao et al., 2018; X. Wang et al., 2018) y no sustituidas en C-6 (Tummatorn et al., 2014). Han sido empleadas, de igual manera, diversas *N*-(2-haloaril)- y *N*-(2-aminoaril)-1,1-difenilmetaniminas en la obtención de 6-arilfenantridinas (Natarajan et al., 2016; J. Peng et al., 2011; Wu et al., 2012); también múltiples cloruros de *N*-arilimidoilo fluorados en la preparación de 6-trifluoro y perfluoroalquilfenantridinas (Y. Bao et al., 2019; W.-Y. Wang et al., 2013; Z. Wang et al., 2018); asimismo, el uso de oximas y *O*-metil, *O*-*tert*-butil, *O*-aril y *O*-benzoiloximas de 1,1'-bifenilcarbaldehídos y 1,1'-bifeniletanonas, en la preparación de fenantridinas 6-sustituidas y no sustituidas, ha sido ampliamente explotado (Hofstra et al., 2015; Nakamura et al., 2021; Ntsimango et al., 2021; J. Sun et al., 2018). Finalmente, merece la pena mencionar el uso de *N*-(*orto*-halobenzil)arilaminas con múltiples funcionalizaciones en su esqueleto molecular, acompañado y en sinergia con catalizadores de sales de paladio y métodos de fotocátalisis, en la síntesis de diversas fenantridinas multifuncionalizadas (Budén et al., 2010; De et al., 2013; Han et al., 2015; Linsenmeier et al., 2011; Maestri et al., 2010). Todos estas aproximaciones sintéticas anteriormente citadas, se encuentran compiladas en el Esquema 7.



Esquema 7. Retrosíntesis de las diversas aproximaciones de cara a la preparación de fenantridinas 6-sustituidas y no sustituidas.

2.2 Una mirada a los avances farmacológicos y relaciones estructura-actividad de cinamamidas de origen natural y sintético

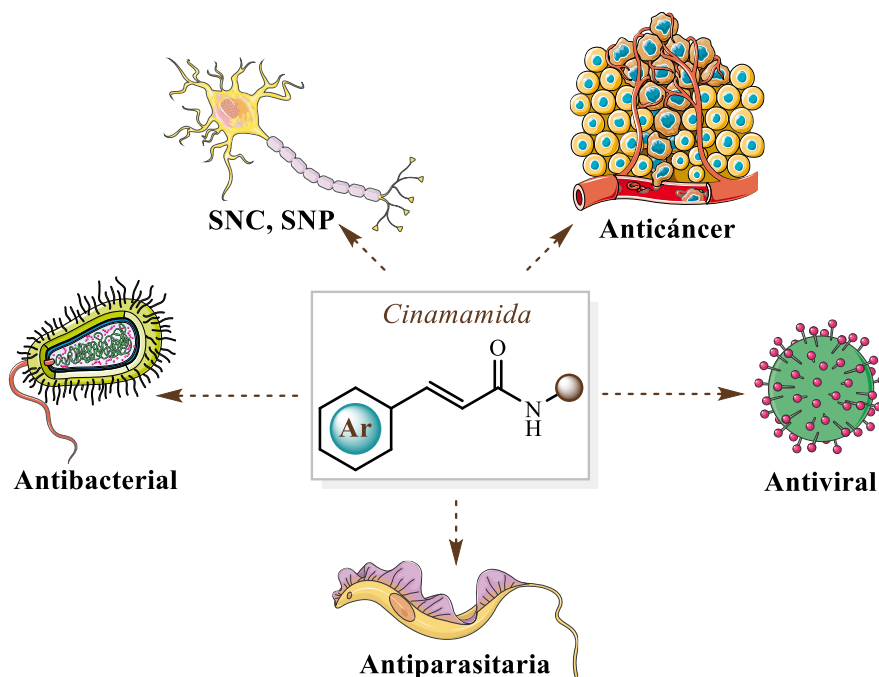
El núcleo de la cinamamida se encuentra en las estructuras de muchas moléculas de origen natural y sintético con propiedades biológicas y farmacológicas importantes, siendo las actividades anticancerígena (Romagnoli et al., 2014; M. Zhang et al., 2013), antituberculosa (Kakwani et al., 2011), antitripanosómica (Maiwald et al., 2014), antidiabética (Phuwapraisirisan et al., 2008),

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

antimicrobiana, antiviral (P.-C. Wang et al., 2018), antiinflamatoria (Hošek et al., 2019), antimalárica (Pérez et al., 2013) y en el tratamiento de varios trastornos nerviosos (S. Peng et al., 2015), las más sobresalientes. Su sistema *N*-sustituido, ya sea con anillos (hetero)aromáticos o con sustituyentes (ciclo)alquilo, también se destaca por su presencia en productos de procedencia natural y por las reconocidas y promisorias actividades biológicas de muchos de sus derivados, algunos de los cuales son empleados en tratamientos clínicos de diversas enfermedades. A continuación, en la Figura 4, se presentan las principales actividades biológicas en las que la cinamamida ha demostrado ser un actor fundamental.

Figura 4.

Principales actividades biológicas de derivados que poseen el núcleo de la cinamamida



El andamio estructural molecular de la cinamamida posibilita la existencia de múltiples interacciones como enlaces hidrofóbicos, dipolares y de hidrógeno, con diversas dianas farmacológicas de importancia. Dichas interacciones se dan gracias a las múltiples opciones de sustitución sobre su núcleo, las cuales brindan la oportunidad de optimizar y modificar la actividad

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

farmacológica de sus derivados. En particular, como se mencionó anteriormente, los derivados de la cinamamida han mostrado potencial terapéutico en modelos animales de trastornos del sistema nervioso tanto central (SNC) como periférico (SNP). Algunos se han sometido a ensayos clínicos y se introdujeron en el mercado farmacéutico. Las diversas actividades observadas en el sistema nervioso incluyeron propiedades anticonvulsivas, antidepresivas, neuroprotectoras, analgésicas, antiinflamatorias, relajantes musculares y sedantes. Durante la última década, la investigación se ha centrado en los mecanismos moleculares de acción de estos derivados, y los datos reportados en la literatura incluyen la orientación de estos derivados hacia los receptores del ácido γ -aminobutírico tipo A (GABA-A), receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA), canales de cationes de potencial de receptor transitorio (TRP), canales de potasio dependientes de voltaje, histona deacetilasas (HDAC), receptores de prostanoïdes, receptores de opioides y receptores de histamina H₃ (Gunia-Krzyżak et al., 2015).

Si bien la cinamamida posee una estructura relativamente simple, esta contiene al menos dos fragmentos capaces de interactuar con estas dianas de interés: el anillo fenilo y el grupo amida. Las interacciones propuestas con la diana farmacológica hipotética incluyen: 1) interacciones hidrofóbicas por medio del anillo aromático, 2) interacciones dipolares por medio del grupo amida, 3) interacciones de enlace de hidrógeno por medio del grupo amida.

Estructuralmente, el anillo de fenilo y el grupo amida están unidos por medio de un espaciador olefínico. Debido a la presencia del doble enlace, estas cinamamidas pueden presentarse como isómeros geométricos *E* o *Z*, y las propiedades farmacológicas de los isómeros pueden diferir. Se puede considerar que la estructura del núcleo de la cinamamida tiene tres regiones: A) anillo de fenilo, B) espaciador (C=C) y C) fragmento amida. Las modificaciones en

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

las tres regiones han llevado a la identificación de una amplia gama de derivados de cinamamidas que muestran un amplio espectro de actividades biológicas.

El núcleo de las cinamamidas constituye un modelo de farmacóforo de combinación perfecta para estas diversas actividades biológicas. En las cinamamidas, la rigidez de la estructura se logra a través del espaciador olefínico y, de hecho, el anillo aromático y el grupo amida de la cinamamida se han propuesto como farmacóforos, ya que su presencia es suficiente para lograr potenciar las diversas actividades.

Recientemente, se han propuesto diversos modelos farmacológicos de entre los cuales destaca uno, en el que la cinamamida encaja de manera particularmente adecuada. Este modelo consiste en una unidad hidrófoba (por ejemplo, un anillo aromático), un dominio de enlace de hidrógeno formado por un átomo electrodonador muy cerca de un átomo de nitrógeno no sustituido que actúa como donante de enlaces de hidrógeno y como átomo electrodonador adicional. Estas tres características farmacofóricas deben organizarse de manera adecuada en la estructura tridimensional de la molécula en sí. Los derivados de cinamamida encajan en este modelo si el grupo amida tiene solo un sustituyente para así poder formar el dominio de enlace de hidrógeno. Un doble enlace puede servir como electrodonador o se debe introducir un sustituyente adicional con un átomo donador de electrones en la posición adecuada en el fragmento amida. Varios derivados de cinamamidas han encajado en este modelo para estudios de actividad anticonvulsiva.

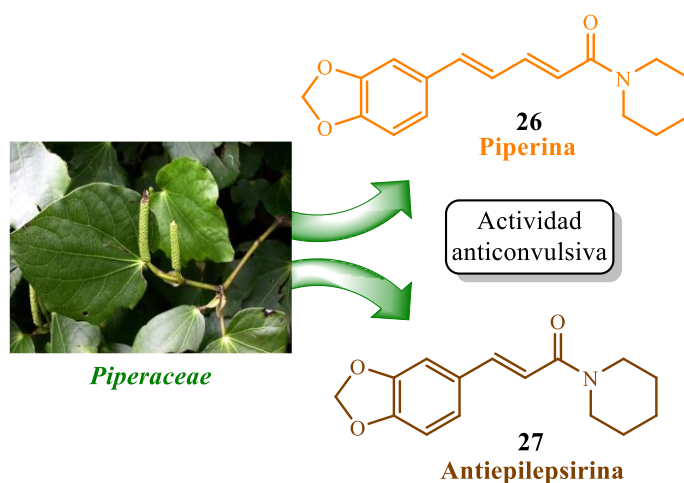
Por mencionar algunos, la extracción y elucidación de los ingredientes activos de las plantas de la especie *Piper* (familia *Piperaceae*) logro identificar alcaloides como la piperina **26** y la antiepilepsirina **27**, y se llevaron a cabo importantes investigaciones para mejorar la actividad anticonvulsiva de estos productos naturales, lo que resultó en un gran conjunto de datos de derivados de cinamamida (Figura 5). La piperina exhibió actividad anticonvulsiva en varios

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

modelos animales. De otro lado, la antiepilepsirina, aunque ha sido aislada, se optó por llevar a cabo su síntesis como un derivado de la piperina en lugar de adquirirse de fuentes naturales. Aunque el derivado no era tan activo como el compuesto original, también se sometió a una evaluación avanzada debido a su síntesis menos complicada. Después de una evaluación preclínica exitosa, la antiepilepsirina se sometió a una evaluación clínica y finalmente se comercializó en China para el tratamiento de la epilepsia.

Figura 5.

Alcaloides derivados de cinamamidas con potencial actividad anticonvulsiva

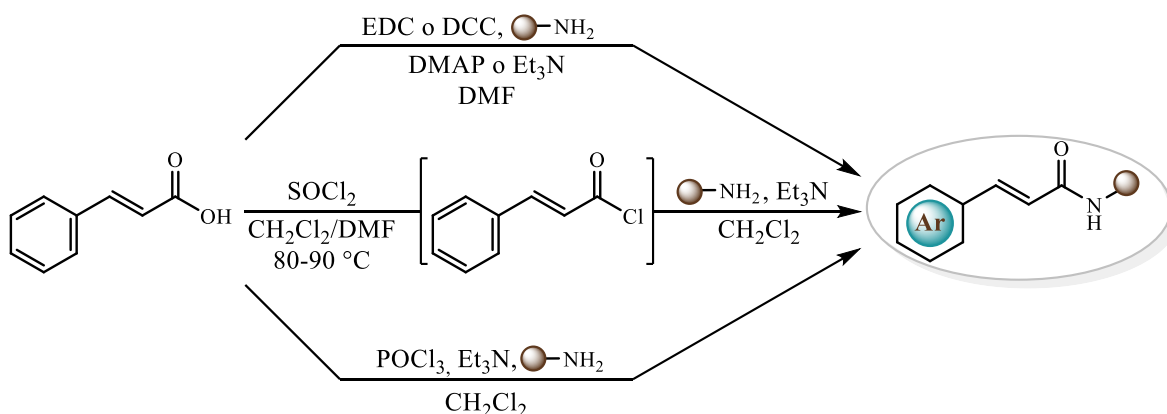


Se han realizado varias modificaciones del esqueleto de la cinamamida en un intento de obtener compuestos con mejorada bioactividad. Sobre la base de los numerosos resultados, se han llegado a múltiples conclusiones sobre las relaciones estructura–actividad que rodean la actividad de esta clase de compuestos.

Las cinamamidas se sintetizan a partir del ácido cinámico mediante varios métodos, como se muestra en el Esquema 8, de entre los cuales, el método de síntesis más popular es la formación de cloruro de acilo, seguido del tratamiento con las aminas correspondientes. Otro método consiste en tratar tanto el ácido como la amina en DMF o DCM en presencia de agentes de acoplamiento

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

como el clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDC) o la *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC), y más recientemente con sales benzotriazol-urea, junto con bases como la 4-dimetilaminopiridina (DMAP) o trimetil(etil)amina. *Romagnoli* y colaboradores, en 2014, reportaron la preparación de cinamamidas a partir del tratamiento de ácidos cinámicos con diversas aminas, en presencia de cloruro de fosforilo a baja temperatura (Esquema 8).



Esquema 8. Métodos de síntesis de cinamamidas a partir de ácidos cinámicos.

La escala de diversas sustituciones posibles tanto en la amina como en el ácido contribuye a una amplia gama de derivados más potentes que su equivalente de amida aromática simple, lo que demuestra la importancia biológica de la cinamamida. Se encontró que un número significativo de medicamentos patentados y nuevas entidades químicas poseen el fragmento cinamamida. La importancia de este marco estructural se enfatiza con la gran cantidad de patentes publicadas a la fecha.^b

Otra de las propiedades interesantes e importantes que posee el núcleo privilegiado de la cinamamida es la actividad anticancerígena. Numerosos estudios de síntesis y exploración de la actividad anticáncer de las cinamamidas permitió, a partir de diversa gama de combinaciones de

^b Búsqueda en la base de datos de SciFinder.

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

ácido cinámico y grupos amina, mejorar la actividad biológica que va desde la escala micromolar hasta la escala nanomolar. Interesantes ejemplos de *N*-aril cinamamidas que presentan estas manifestaciones de actividad se mencionarán a continuación ya que, a modo de mención, estos son análogos estructurales de las *N*-bifenil cinamamidas que se sintetizaron en el presente Trabajo de Investigación.

Dothager y colaboradores, en 2005, fueron pioneros en revelar la actividad anticancerígena de una serie de *N*-aril cinamamidas. Generaron una quimioteca de posibles agentes proapoptóticos utilizando un enfoque combinatorio y seleccionaron varias amidas con diferentes ácidos y aminas. La quimioteca generada se analizó en líneas celulares de melanoma y células normales de médula ósea humana, demostrando que los compuestos **28** y **29** detienen el crecimiento de células de melanoma en la fase G2 del ciclo celular con concentraciones inhibitorias medias (IC₅₀) de 7,1 µM y 8,0 µM, respectivamente (Figura 6). La presencia de grupos metoxilo en los anillos aromáticos tanto del ácido cinámico como de la anilina de partida, demostraron tener un papel importante en la relación estructura-actividad de estos derivados (Dothager et al., 2005).

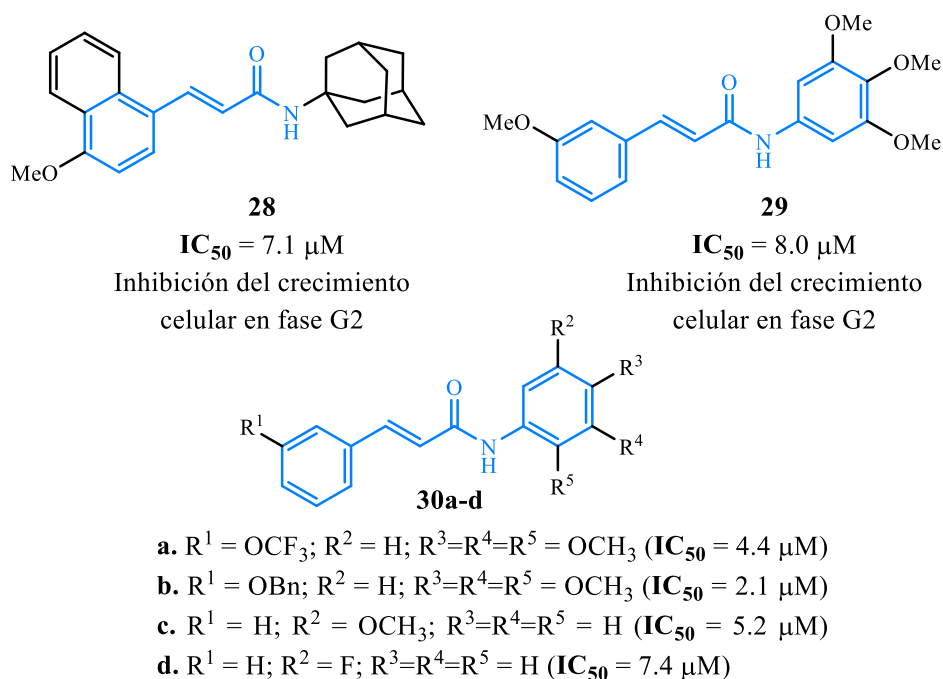
Leslie y colaboradores, en 2010, reportaron una serie de derivados de cinamamida basados en los hallazgos sobre la inhibición del ciclo celular en fase G2 de células cancerígenas, reportado por *Dothager*. Estos autores reportaron la síntesis y evaluación de una serie de *N*-aril cinamamidas, encontrando valores de IC₅₀ para la inducción de muerte celular que oscilaban entre 1 y 10 µM. En particular, se descubrió que estas moléculas eran potentes en la línea celular de leucemia HL-60/VCR, conocida por su resistencia a los fármacos antimitóticos contra el cáncer, como paclitaxel y vincristina. La presencia de grupos trifluorometoxi (-OCF₃) así como del grupo benciloxi en el fragmento cinamoilo y la funcionalidad trimetoxi (-OCH₃) en la parte amina, son fundamentales

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

para la actividad antimitótica. Los compuestos **30a** y **30b** fueron los más potentes tanto en líneas celulares normales como resistentes (Figura 6) (Leslie et al., 2010).

Figura 6.

Ejemplos de cinamamidas que poseen una potencial actividad anticancerígena



Zhang y colaboradores, en 2013, sintetizaron una serie de cinamamidas y evaluaron su actividad antiproliferativa contra la línea celular epitelial de cáncer de mama humano MCF-7 y las actividades inhibidoras del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Los compuestos **30c** y **30d** mostraron una actividad inhibidora del EGFR moderada con valores de IC_{50} de 5,16 y 7,37 μM , respectivamente (Figura 6). El análisis de la relación estructura-actividad (SAR) mostró que el anillo del fragmento amina era importante para la actividad anticancerígena. Los grupos funcionales fluoro, metoxilo y trifluorometoxilo en el anillo aromático mejoraron el potencial anticancerígeno (M. Zhang et al., 2013).

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

De otro lado, *Romagnoli* y colaboradores, en 2014, diseñaron y sintetizaron una serie de nuevos agentes anticancerígenos empleando un enfoque de hibridación molecular mediante la combinación del andamiaje de la *N*-arilcinamamida y un fragmento bromo-acriloilo y evaluaron su actividad contra líneas celulares de leucemia humana de células T (Jurkat y CEM), leucemia linfoblástica aguda de células B (SEM), carcinoma de cuello uterino humano (HeLa), adenocarcinoma de mama (MCF-7) y adenocarcinoma de colon (HT-29 y LoVo). Los sustituyentes 3,4,5-trimetoxi (**32**, 0,025 μ M, SEM), morfolinilo (**31**, 0,057 μ M, SEM), 3,4-dimetoxi (0,003 μ M, SEM), en el grupo *N*-arilo demostraron ser importantes para la actividad anticancerígena (Figura 7) (Romagnoli et al., 2014).

Siguiendo el mismo concepto de la hibridación molecular, *Kamal* y colaboradores, en 2014, reportaron la síntesis y evaluación de la actividad biológica de una serie de híbridos cinamamida-benzofenona como potentes inhibidores de la polimerización de tubulina. Las moléculas fueron evaluadas por su potencial anticancerígeno. Los compuestos **33a** y **33b** con grupos sustituyentes fluoro y trifluorometilo en el armazón de la cinamamida, exhibieron una actividad citotóxica significativa con valores de IC₅₀ de 0.06 y 0.09 μ M contra la línea celular HeLa, respectivamente (Figura 7) (Kamal et al., 2014).

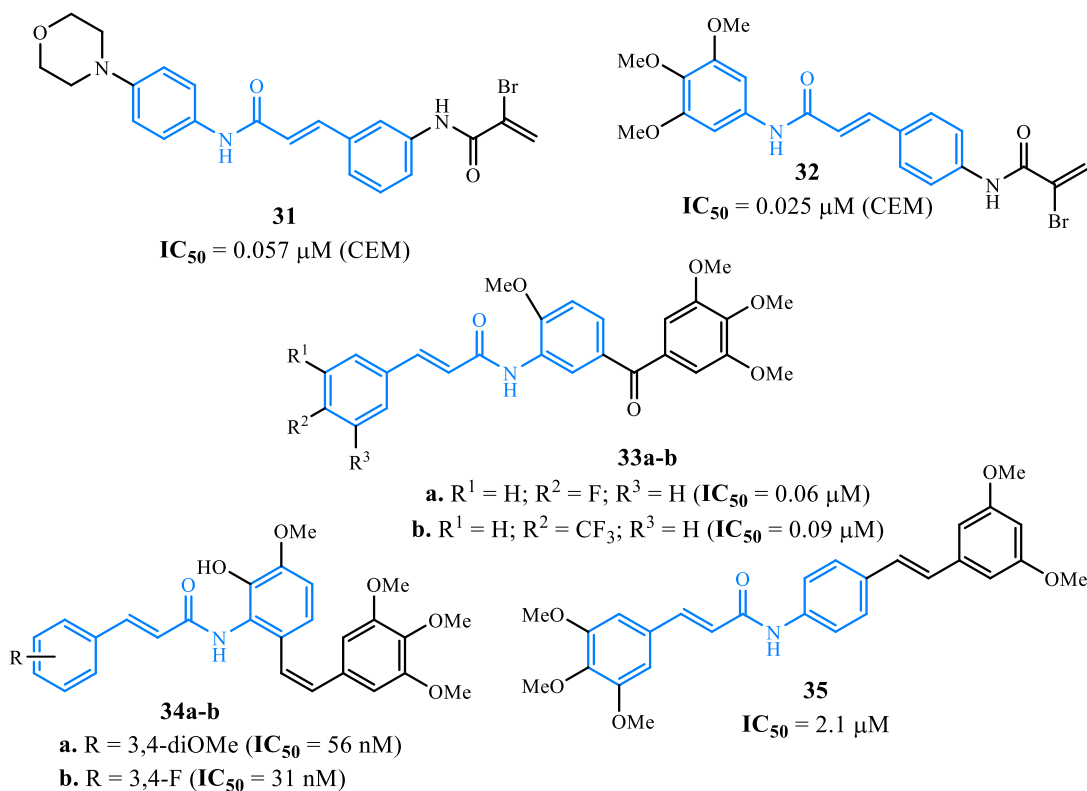
Kamal y colaboradores, en 2016, reportaron la preparación de una serie de nuevas moléculas basadas en un enfoque similar que combina los farmacóforos de la *N*-aril cinamamida y la combretastatina. Se evaluó la actividad anticancerígena de los compuestos sintetizados, centrándose en la inhibición de la polimerización de la tubulina y la capacidad de inducir la apoptosis. Los compuestos **34a** y **34b** mostraron una potente actividad anticancerígena con valores de inhibición de crecimiento medio (GI₅₀) de 56 nM y 31 nM respectivamente frente a la línea celular de cáncer de mama humano (MCF-7) (Figura 7) (Kamal et al., 2016).

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

Li y colaboradores, en el 2016, sintetizaron nuevos híbridos resveratrol-cinamamida. De los híbridos obtenidos, el compuesto **35** demostró ser un excelente inhibidor del transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT3), el cual resulta ser una diana terapéutica atractiva, con una potencia 50 veces mayor que el resveratrol y el ácido cafeico. El análisis SAR demostró que la función amida es crucial para las actividades antitumorales. Además, grupos electroattractores fuertes, excepto el grupo CF_3 , muestra un potencial antitumoral bajo en comparación con grupos electrodonadores (Figura 7) (S. Li et al., 2016).

Figura 7.

Híbridos moleculares que incluyen el fragmento cinamamida con potencial actividad anticancerígena



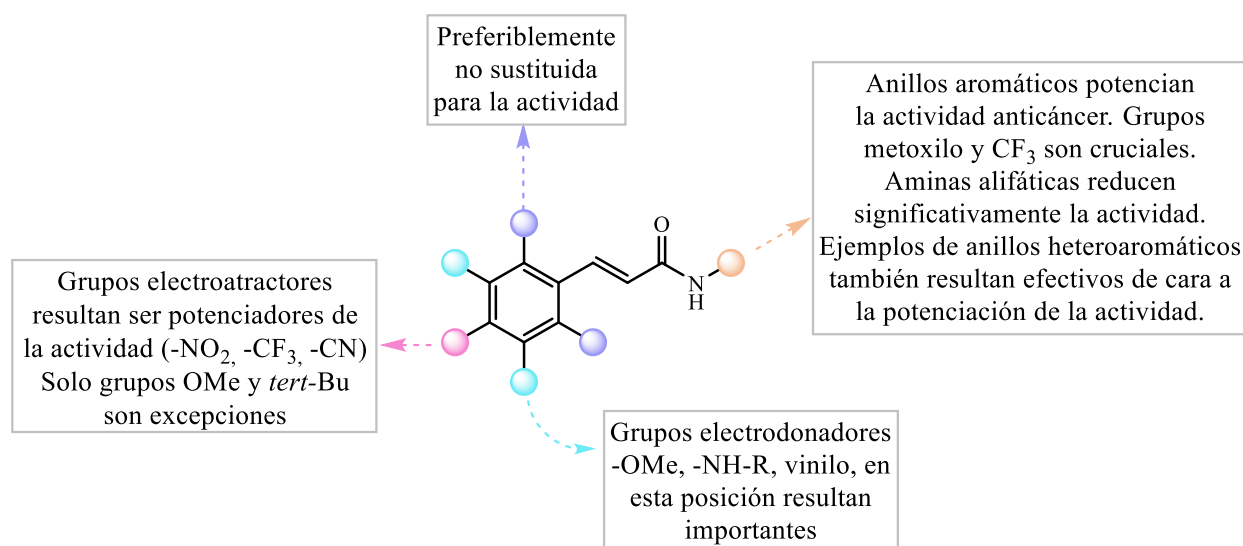
Como se mencionó anteriormente, estos derivados de cinamamidas resultan ser análogos con los compuestos sintetizados durante la ejecución de este Trabajo de Investigación, es decir, las *N*-aril cinamamidas con grupos electrodonadores en los anillos aromáticos de su núcleo. A

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

pesar de que se han mencionado solo unos cuantos ejemplos de *N*-aril cinamamidas con actividad anticancerígena, resulta más sencillo hacer el ejercicio adicional de proponer un análisis estructura-actividad no cuantitativo (SAR) de estas moléculas. En la Figura 8, se muestra un plausible análisis SAR que incluye no solo la presencia de aminas aromáticas, sino también de aminas alifáticas y anillos heteroaromáticos, para la actividad anticancerígena.

Figura 8.

*Análisis estructura-actividad (SAR) no cuantitativo de cinamamidas *N*-sustituidas con actividad anticancerígena.*



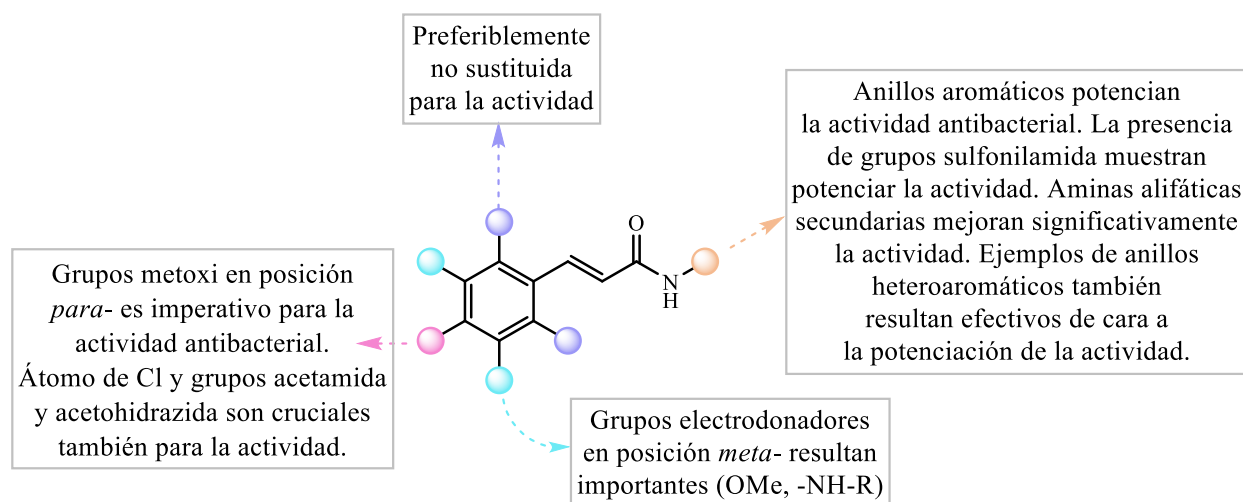
Por otra parte, así como es posible hacer este tipo de análisis SAR de estos compuestos frente a la actividad anticancerígena, también lo es para la actividad antibacteriana y, más específicamente, actividad antituberculosa. Todos estos candidatos comparten algunas similitudes estructurales con aquellos responsables de las manifestaciones de actividad anticancerígena, sobre todo en el fragmento cinamoilo, siendo así el fragmento proveniente de la amina, el responsable de la variación estructural y potenciación de la actividad antibacteriana. En la Figura 9 es posible observar que estas similitudes como la presencia de grupos electrodonadores metoxilo y amina se mantiene. La novedad se encuentra con la presencia de átomos halógeno y grupos acetamida y

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

acetohidrazida. Por parte del grupo amina sustituida, la presencia de anillos aromáticos y heteroaromáticos sigue demostrando ser de gran importancia.

Figura 9.

Análisis estructura-actividad (SAR) no cuantitativo de cinamamidas N-sustituidas con actividad antibacteriana



3 Planteamiento del problema

De todo lo expuesto en la revisión bibliográfica, se constata que el núcleo de las fenantridinas hace parte fundamental de una miríada de compuestos de interés farmacológico que han sido aislados de la naturaleza y también que han sido sintetizados. Esto hace pensar que el acceso a nivel sintético de estos núcleos, a través de transformaciones químicas sencillas, es una estrategia que podría abrir nuevas posibilidades para la creación de compuestos análogos, que muy seguramente, estarían dotados de esas ricas propiedades biológicas que se les atribuyen a sus núcleos congéneres. Llama la atención, sin embargo, tal como se pudo evidenciar en la revisión bibliográfica, que para el caso de los sistemas del tipo fenantridínicos, hay una extensa variedad

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

de rutas de síntesis descritas hasta el momento. Infortunadamente, el acceso a esta clase de compuestos a través de estas rutas de síntesis representa, en algunos casos, una tarea dispendiosa, primero, porque su preparación involucra muchos pasos y el uso de catalizadores de metales de transición, siendo económicamente poco atractivas, y segundo, porque parten de sustancias a las que se hace necesario funcionalizar en primera instancia y que, además, son de difícil acceso sintético, con lo cual se limita drásticamente la funcionalización de los productos finales.

Por su parte, las *N*-aril cinamamidas y, de la información recopilada en el estado del arte, se evidencia claramente el potencial fármaco-biológico de estas. Asimismo, de los ejemplos concretos que se presentaron, también se evidencia el efecto sinérgico positivo que ejerce sobre la actividad biológica de las cinamamidas su conjugación, por una simple sustitución, con los fragmentos farmacofóricos cinamoilo y *N*-arilo, así como la inclusión de grupos electrodonadores como sustituyentes en estos dos fragmentos. Esta estrategia ha sido ampliamente explotada en la química medicinal y en la industria farmacéutica, siendo, por lo tanto, una de las principales motivaciones que ha impulsado a los químicos orgánicos a diseñar métodos nuevos o alternos para acceder a nuevas entidades moleculares con estos motivos estructurales.

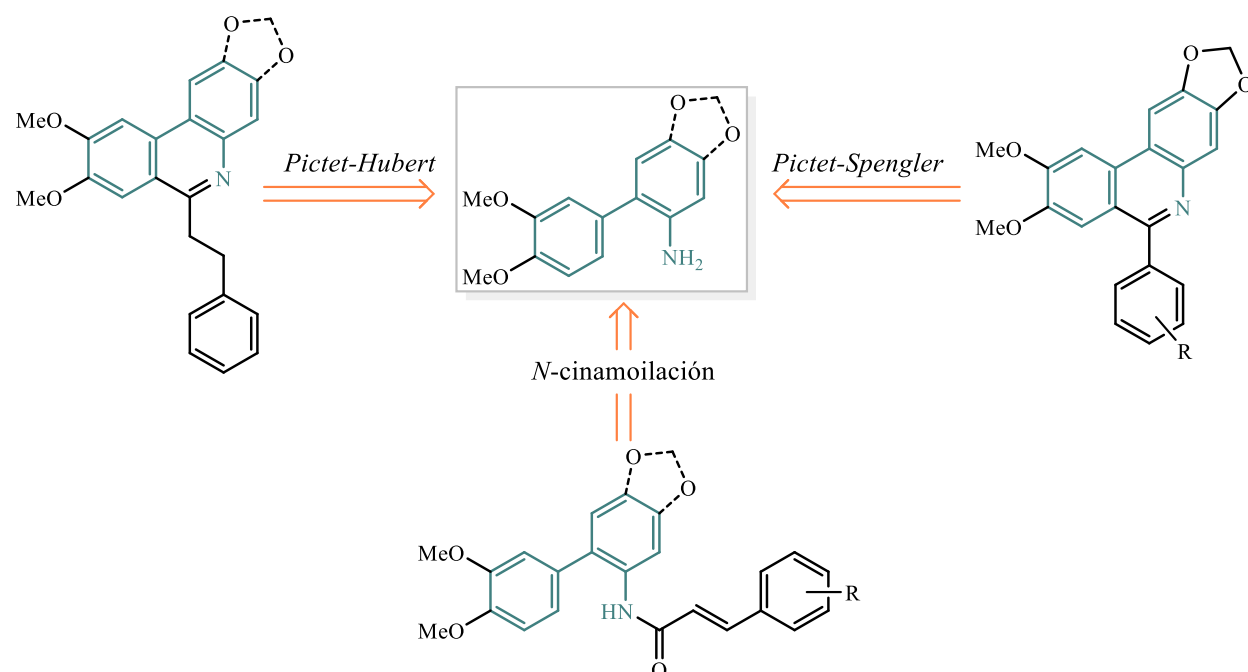
En correspondencia con lo recién expuesto, y sobre la base de la información recopilada en el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular relacionada con el estudio sistemático de la química de compuestos *N*-heterocíclicos como las isoquinolinas, cuyo núcleo hace parte también del esqueleto de las fenantridinas y benzofenantridinas, y las *N*-[1,1'-bifenil-2-il]cinamamidas, en el que se estableció que estos son motivos estructurales de importancia biológica, en el presente Trabajo de Investigación se planteó la posibilidad real de abordar la síntesis de una serie de derivados fenantridínicos, compuestos cuyo núcleo estructural principal es el de la isoquinolina y que se encuentra benzofusionado, usando como precursor estratégico la 1,1'-bifenil-2-amina

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

correspondiente debidamente funcionalizada. De otro lado, se planteó también la posibilidad de sintetizar una pequeña serie de *N*-[1,1'-bifenil-2-il]cinamamidas, también empleando el núcleo de la 1,1'-bifenil-2-amina.

Al analizar la progresiva conectividad y/o desconectividad de las estructuras que aparecen en el esquema retrosintético (Esquema 9), se hace evidente que la principal hipótesis de trabajo consistió en demostrar que el andamio de la 1,1'-bifenil-2-amina es un sustrato de partida idóneo para realizar la síntesis de las anteriormente mencionadas fenantridinas 6-sustituidas y cinamamidas, vía reacción de amidación y posterior cierre de anillo a través de la reacción de Pictet–Hubert (Morgan–Walls o condiciones similares a las de la reacción de Bischler–Napieralski) en el caso de las 6-fenetilfenantridinas, la modificación de las condiciones de la reacción de Pictet–Spengler en el caso de las 6-arilfenantridinas y reacción de *N*-cinamoilación empleando HBTU como agente de acoplamiento en el caso de las *N*-bifenil cinamamidas, respectivamente.

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS



Esquema 9. Retrosíntesis de las fenantridinas 6-sustituidas y las N-bifenil cinamamidas, empleando la 1,1'-bifenil-2-amina como un bloque de construcción principal.

En consecuencia, sentar las bases experimentales para superar este reto, a través de la ampliación de los alcances sintéticos de las metodologías de síntesis implementadas en el LQOBio para acceder a compuestos del tipo fenantridínico y cinamamidas y, en particular, bajo la implementación de algunos de los principios de la química verde es, justamente, el objetivo principal del presente Trabajo de Investigación, con cuya realización se pretendía responder positivamente al siguiente interrogante: ¿es posible acceder a compuestos fenantridínicos y cinamamídicos potencialmente bioactivos, implementando para ello las metodologías de síntesis establecidas en el LQOBio, a través de rutas sintéticas lineales basadas en diversas transformaciones del tipo acoplamiento arilo-arilo (Suzuki-Miyaura), *N*-desprotección, reacción de amidación o *N*-cinamoilación, y las bien conocidas reacciones de Pictet-Hubert (Bischler-Napieralski) y Pictet-Spengler?

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

La presente investigación está justificada plenamente sobre la base de los siguientes hechos:

1. Algunas de las rutas de síntesis utilizadas para acceder a esta clase de compuestos son en extremo dispendiosas o inexistentes, y utilizan productos de partida costosos y de difícil acceso sintético.
2. La ruta de síntesis que se propone para acceder a estos importantes compuestos objetos de estudio, son metodologías lineales versátiles, poco dispendiosas, en las cuales se aprovecha al máximo la reactividad de los compuestos de partida comercialmente accesibles, con lo cual se logra una adecuada funcionalización de los productos intermedios y finales. Además de esto, principios de la química verde como la implementación de síntesis orgánica asistida por microondas (MAOS, por sus siglas en inglés) y por tanto disminución de tiempos de reacción de horas a unos cuantos minutos, alta economía atómica, uso de disolventes considerados “verdes” como los líquidos iónicos [Bmim]BF₄, [Bmim]PF₆ y *Deep Eutectic Solvents* (DESs).
3. Los compuestos diseñados no están reportados en la literatura, por lo que la descripción de su síntesis, así como de sus propiedades fisicoquímicas y espectroscópicas allanarían, en parte, el vacío de información que existe sobre esta clase de compuestos.
4. Todos los productos finales podrían revelar un alto potencial biológico, de los cuales se sabe que son promisorios farmacóforos debido a que están involucrados en la biogénesis de varios alcaloides representativos, sobre todo en el caso de las fenantridinas C-6 sustituidas.

Las rutas sintéticas planteadas se basan en reacciones clásicas como lo son la reacción de *N*-protección de aminas aromáticas, la *orto*-arilación de amidas aromáticas vía la reacción de

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

acoplamiento de Suzuki–Miyaura empleando acetato de paladio (II), Pd(OAc)₂, como catalizador, hidrólisis básica del núcleo de la *N*-([1,1'-bifenil]-2-il)acetamida, reacción de amidación entre la correspondiente 1,1'-bifenil-2-amina con los correspondientes ácidos cinámicos; ciclaciones intramoleculares del tipo Pictet–Hubert y Pictet–Spengler. Se logró que con la realización del presente Trabajo de investigación se encontrasen las mejores condiciones de reacción para continuar con el diseño y desarrollo de nuevas rutas de síntesis, dirigidas a la construcción de heterociclos nitrogenados de la familia de alcaloides fenantridínicos. La obtención sintética de estos productos, compuestos finales de este trabajo, aportará información útil sobre sus características estructurales, que servirán para soportar más adelante el estudio detallado de su potencial actividad biológica.

4 Parte experimental

Los reactivos y disolventes empleados en las síntesis de los compuestos intermedios y finales fueron de grado de pureza para síntesis, de las marcas Merck, Sigma-Aldrich, J. T. Baker y Alfa Aesar.

La composición y seguimiento de las reacciones, así como el análisis preliminar de la pureza de los compuestos sintetizados, se realizó mediante cromatografía en capa fina (CCF) sobre placas Silufol UV254 de 0,25 mm de espesor, reveladas en cámara de luz UV de 254 nm o en una solución etanólica de los ácidos fosfomolibdico–sulfúrico. La purificación de los compuestos aislados como productos sólidos se llevó a cabo mayoritariamente mediante técnicas de recristalización en etanol absoluto. Asimismo, para los compuestos que lo requirieron, la

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

purificación se realizó por cromatografía en columna (CC), utilizando gel de sílice 60 Mesh como fase estacionaria (soporte sólido) y mezclas relevantes de éter de petróleo/acetato de etilo como eluyentes.

Los puntos de fusión de los productos se determinaron en un aparato de punto de fusión Fisher-Jöns, los valores no se corrigieron, reportando el promedio de tres mediciones; la elucidación de las estructuras moleculares se realizó por métodos instrumentales.

Los espectros de infrarrojo (FT-IR) se obtuvieron en un espectrofotómetro Thermo Scientific Nicolet iS50 FT-IR con transformada de Fourier, con módulo de reflectancia total atenuada (ATR), rango de adquisición: $4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$ (256 *scans*, resolución de 2 cm^{-1}). La apariencia de las señales α : tensión asimétrica; s : tensión simétrica; ν : vibración de tensión; γ : vibración de flexión fuera del plano; νw : intensidad muy baja (0–20%); w : intensidad baja (21–40%); m : intensidad media (41–60%); s : intensidad fuerte (61–80%); ms : anillo de benceno monosustituido; ds : anillo de benceno 1,4-disustituido; ts : anillo de benceno 1,3,4-trisustituido; tts : anillo de benceno 1,3,4,5-tetrasustituido.

La adquisición de los espectros de resonancia magnética nuclear ^1H , ^{13}C -APT y variantes 2D se realizó en un espectrómetro Bruker Avance-400 (400 MHz para ^1H y 100 MHz para ^{13}C) utilizando cloroformo deuterado (CDCl_3 , 99.8 % Merck®) como disolvente. Los valores de desplazamiento químico (δ) se expresan en ppm. En algunos espectros de RMN ^1H , se usó tetrametilsilano, TMS, como patrón interno, y en otros, la escala se ajustó a partir de la señal de cloroformo residual (7.26 ppm). De manera similar, la escala en los espectros de ^{13}C -APT se ajustó a partir de la señal característica del disolvente (CDCl_3) y la fase de las señales se asigna como: (+) fase positiva, (-) fase negativa. Las constantes de acoplamiento (nJ) se describen a n enlaces y se dan en Hz; la multiplicidad de las señales se expresa mediante las siguientes abreviaturas: (s)

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

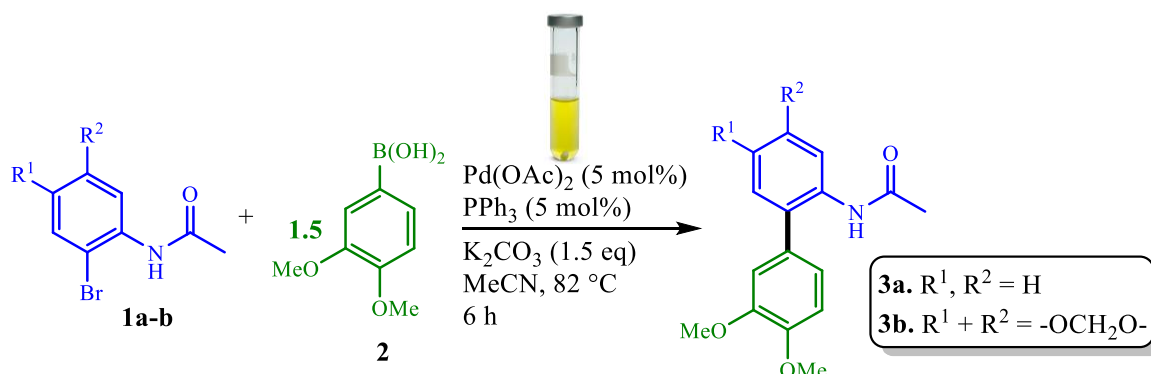
singlete, (br s) singlete ancho, (d) doblete, (dd) doblete de dobletes, (ddd) doblete de doblete de dobletes, (td *ap*) triplete de dobletes aparente, (t *ap*) triplete aparente y (m) multiplete.

La implementación de las condiciones de reacción establecidas y su extrapolación al calentamiento por activación de microondas, fueron llevadas a cabo en viales de vidrio de alta precisión con sellado *crimper* de 0.5–2 mL, 2–5 mL y 10–20 mL de capacidad, en un reactor de microondas de cuarta generación de potencia variable Biotage Initiator+ con medidor de presión y temperatura *in situ*. Los niveles de absorción de la radiación varían de acuerdo con la naturaleza del disolvente empleado.

Con el objetivo de facilitar la comprensión de la lectura del presente documento, a partir de este punto, la numeración de los compuestos sintetizados empezará de nuevo y se mantendrá a lo largo de la discusión de resultados.

4.1 Síntesis de las *N*-([1,1'-bifenil]-2-il)acetamidas 3a-b mediante la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki–Miyaura; procedimientos generales

Metodología por calentamiento convencional:

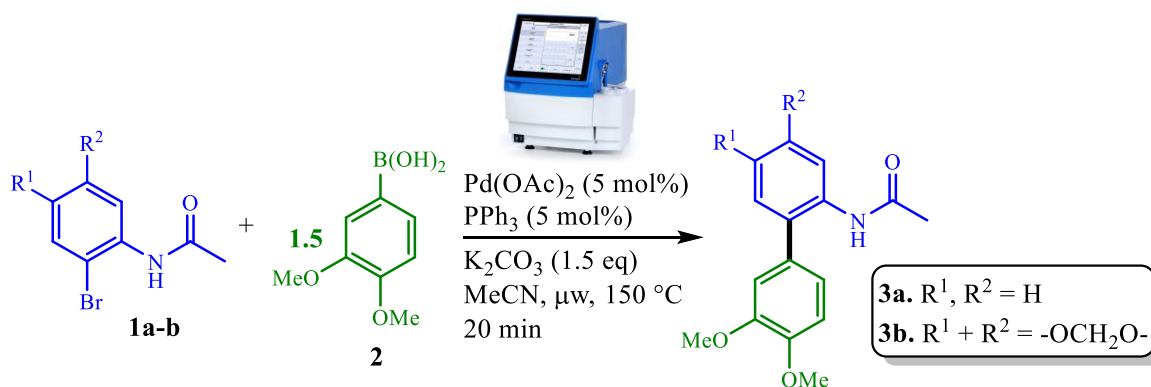


La síntesis de las *N*-([1,1'-bifenil]-2-il)acetamidas se llevó a cabo través de una modificación del protocolo descrito por Kundu y colaboradores, en 2009, vía la reacción de

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

acoplamiento cruzado de Suzuki–Miyaura, empleando activación por calentamiento convencional (Mandadapu et al., 2009). Así, en viales de 2–5 mL de capacidad, equipados con agitador magnético, se adicionaron: 2-bromoacetanilida **1a-b** (1.0 mmol), ácido 3,4-dimetoxifenilborónico **2** (1.5 mmol), Pd(OAc)₂ (5% mol) (0.05 mmol), PPh₃ (5 mol%) (0.05 mmol), K₂CO₃ (1.5 equivalentes con respecto del ácido fenilborónico) (2.25 mmol) y 2 mL de acetonitrilo (MeCN, 0.5 M) como disolvente. Los viales se sellaron con tapas *crimper* y las masas de reacción resultantes se agitaron a 82 °C durante 4–6 horas. Una vez concluida la reacción (control por CCF), las mezclas se dejaron enfriar a la temperatura del ambiente y se diluyeron con acetato de etilo para, posteriormente, ser filtradas a través de una pre-columna con celita para eliminar el paladio metálico formado durante el acoplamiento y el carbonato de potasio remanente. Los filtrados se lavaron con agua destilada (50 mL) y se trataron con bicarbonato de sodio (NaHCO₃) hasta llevarlas a un pH = 8. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro en un Erlenmeyer. Finalmente, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y los crudos orgánicos que quedaron fueron purificados por cromatografía en columna sobre sílica gel, usando una mezcla isocrática de acetato de etilo–éter de petróleo al 50% (1:1 v/v).

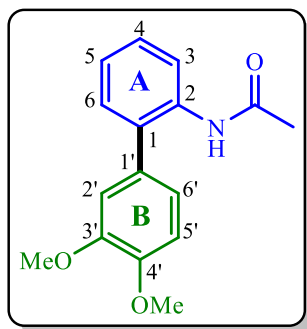
Metodología por activación de microondas:



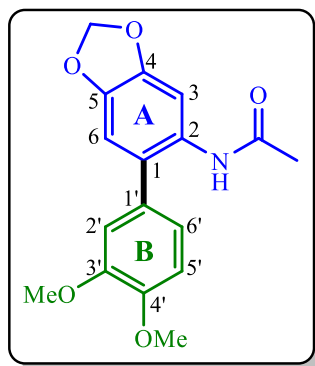
SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

La síntesis de esta clase de compuestos se realizó inicialmente mediante la metodología por calentamiento convencional recién descrita, y aunque se logró obtenerlos, y sus rendimientos fueron buenos, siempre se optó por extrapolar este método al calentamiento por activación de microondas con el fin de disminuir tiempos de reacción y mejorar los rendimientos, además de hacer el protocolo más verde. Para tal fin, en viales para microondas de 2–5 mL de capacidad, equipados con un agitador magnético, se añadieron: 2-bromoacetanilida **1a-b** (1.0 mmol), ácido 3,4-dimetoxifenilborónico **2** (1.5 mmol), Pd(OAc)₂ (5% mol) (0.05 mmol), PPh₃ (5 mol%) (0.05 mmol), K₂CO₃ (1.5 equivalentes con respecto del ácido fenilborónico) (2.25 mmol) y 2 mL de acetonitrilo (MeCN, 0.5 M) como disolvente. Los viales se sellaron con tapa *crimper* y las reacciones se llevaron a cabo en un reactor de microondas *Biotage Initiator*⁺ con la siguiente programación: tiempo de reacción = 20 min, temperatura de activación = 150 °C, nivel de absorción de la radiación = alto. Transcurrido ese tiempo, las mezclas de reacción se dejaron enfriar hasta la temperatura del ambiente y se comprobó la formación de las correspondientes *N*-([1,1'-bifenil]-2-il)acetamidas **3a-b** (control por CCF), se diluyeron con acetato de etilo y fueron filtradas a través de una pre-columna con una capa de celita para eliminar el paladio metálico formado durante el acoplamiento y el carbonato de potasio remanente. Los filtrados se lavaron con agua destilada (50 mL) y se trataron con bicarbonato de sodio (NaHCO₃) hasta llevarlas a un pH = 8. Los crudos de reacción se depositaron en un Erlenmeyer sobre sulfato de sodio anhidro. Finalmente, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y los residuos orgánicos que quedaron fueron purificados por cromatografía en columna sobre sílica gel, utilizando una mezcla isocrática de acetato de etilo–éter de petróleo (1:1, 50% v/v) como eluyente.

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

***N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)acetamida 3a**

De 0.214 g (1.0 mmol) de la *N*-(2-bromofenil)acetamida **1a**, 0.280 g (1.5 mmol) del ácido 3,4-dimetoxifenil borónico **2**, 11 mg (0.05 mmol) de acetato de paladio, 13 mg (0.05 mmol) de trifenilfosfina y 0.310 g (2.25 mmol) de carbonato de potasio en acetonitrilo (2 mL), se obtuvieron 0.265 g (0.979 mmol, 98%) de la *N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)acetamida **3a**, C₁₆H₁₇NO₃ (271,32 g/mol) como un sólido blanco; p.f. = 138–140 °C; R_f = 0.30 (50% acetato de etilo–éter de petróleo). IR [ATR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹)] = 3214 (w), 3177 (w), 3029 (w), 3002 (w), 2974 (w), 2939 (w), 2836 (w), 1638 (s), 1541 (s), 1415 (s), 1302 (s), 1223 (s), 1182 (s), 1040 (s), 876 (m), 795 (s), 755 (vs), 699 (vs), 607 (s). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.20 (d, ³J = 8.1 Hz, 1H, 6-H, anillo A), 7.32 – 7.28 (m, 2H, N-H, 5-H, anillo A) 7.21 (d, ³J = 7.1 Hz, 1H, 3-H, anillo A), 7.12 (t *ap*, *J* = 7.4 Hz, 1H, 4-H, anillo A), 6.94 (d, ³J = 8.2 Hz, 1H, 5-H, anillo B), 6.88 (dd, ³J = 8.2, ⁴J = 1.9 Hz, 1H, 5-H, anillo B), 6.84 (d, ⁴J = 1.8 Hz, 1H, 2-H, anillo B), 3.89 (s, 3H, -OMe), 3.84 (s, 3H, -OMe), 1.99 (s, 3H, -C(O)-CH₃). ¹³C–APT RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 168.21 (1C, C=O, +), 149.26 (1C, 1-C, anillo B, +), 148.75 (1C, 3-C, anillo B, +), 134.87 (1C, 2-C, anillo A, +), 132.10 (1C, 4-C, anillo B, +), 130.60 (1C, 1-C, anillo A, +), 130.02 (1C, 3-C, anillo A, -), 128.13 (1C, 5-C, anillo A, -), 124.26 (1C, 4-C, anillo A, -), 121.63 (1C, 6-C, anillo B, -), 121.38 (1C, 6-C, anillo A, -), 112.40 (1C, 2-C, anillo B, -), 111.53 (1C, 5-C, anillo B, -), 55.94 (1C, 4-OMe, anillo B, -), 55.92 (1C, 3-OMe, anillo B, -), 24.53 (1C, -CH₃, -).

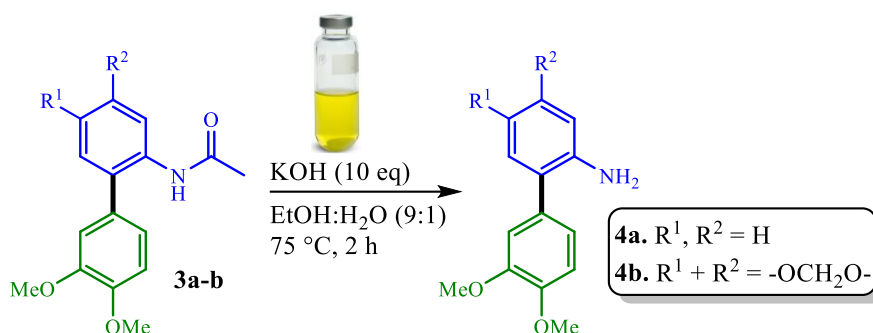
N*-(6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)acetamida **3b*

De 0.258 g (1.0 mmol) de la *N*-(6-bromobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)acetamida **1b**, 0.280 g (1.5 mmol) del ácido 3,4-dimetoxifenil borónico **2**, 11 mg (0.05 mmol) de acetato de paladio, 13 mg (0.05 mmol) de trifenilfosfina y 0.310 g (2.25 mmol) de carbonato de potasio en acetonitrilo (2 mL), se obtuvieron 0.290 g (0.919 mmol, 93%) de la *N*-(6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)acetamida **3b**, C₁₇H₁₇NO₅ (315,33 g/mol), como un sólido blanco; p.f. = 155–157 °C; R_f = 0.20 (50% acetato de etilo–éter de petróleo). IR [ATR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹)] = 3323 (m), 3306 (m), 3088 (vw), 2907 (w), 2790 (vw), 1658 (s), 1543 (s), 1474 (vs), 1234 (vs), 1178 (vs), 1036 (vs), 812 (vs), 592 (s), 509 (s), 442 (s). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) = 7.72 (s, 1H, 3-H, anillo A), 7.05 (s, 1H, N-H), 6.94 (d, ³J = 8.2 Hz, 1H, 5-H, anillo B), 6.85 (dd, ³J = 8.1, ⁴J = 1.6 Hz, 1H, 6-H, anillo B), 6.81 (d, ⁴J = 1.6 Hz, 1H, 2-H, anillo B), 6.71 (s, 1H, 6-H, anillo A), 5.97 (s, 2H, -OCH₂O-), 3.92 (s, 3H, 3-OMe, anillo C), 3.87 (s, 3H, 4-OMe, anillo C), 1.99 (s, 3H, -C(O)-CH₃). ¹³C-APT RMN (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm) = 168.29 (1C, C=O, +), 149.37 (1C, 1-C, anillo B, +), 148.80 (1C, 3-C, anillo B, +), 147.11 (1C, 4-C, anillo B, +), 144.41 (1C, 2-C, anillo A, +), 130.78 (1C, 1-C, anillo A, +), 128.98 (1C, 5-C, anillo A, +), 126.06 (1C, 4-C, anillo A, +), 121.66 (1C, 6-C, anillo B, -), 112.65 (1C, 2-C, anillo B, -), 111.62 (1C, 5-C, anillo B, -), 109.64 (1C, 6-C, anillo A, -), 104.07 (1C, 3-C, anillo A, -), 101.51 (1C, -OCH₂O-, +), 56.10 (1C, 4-OMe, anillo B, -), 56.08 (1C, 3-OMe, anillo B, -), 24.52 (1C, -CH₃, -).

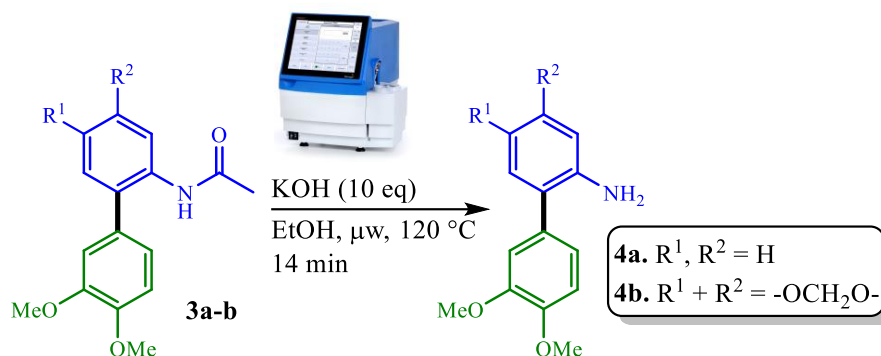
4.2 *N*-Desprotección de las *N*-([1,1'-bifenil]-2-il)acetamidas por hidrólisis etanólica básica.

Síntesis de las [1,1'-bifenil]-2-aminas; procedimientos generales

Metodología por calentamiento convencional:

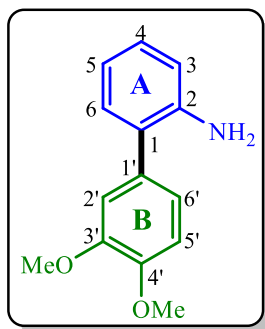


La preparación de estos compuestos se realizó usando una modificación de las condiciones de reacción reportadas por *Daugulis* y colaboradores (Shabashov & Daugulis, 2007). En sendos viales de 10–20 mL de capacidad se suspendieron cada una de las *N*-([1,1'-bifenil]-2-il)acetamidas **3a-b** (1.0 mmol) en una solución que contenía el hidróxido de potasio (10.0 mmol) en 10 mL de una mezcla de EtOH/H₂O (9:1). La mezcla de reacción resultante en agitación permanente se calentó a 75 °C durante 2 horas. Comprobada la formación del producto de hidrólisis (control por CCF, consumo completo del precursor **3a-b**), la mezcla de reacción se dejó enfriar a la temperatura del ambiente, luego se le adicionó agua destilada (20 mL) y se trató con una solución 1 M de HCl hasta pH = 7. El crudo orgánico se extrajo con acetato de etilo (3x20 mL) y se depositó sobre sulfato de sodio anhidro en un Erlenmeyer. El extracto orgánico se filtró a través de una precolumna de sílica gel y, por último, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida.

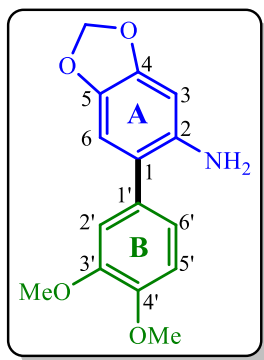
Metodología por activación de microondas:

En sendos viales de 10–20 mL de capacidad para reactor de microondas se suspendieron cada una de las *N*-([1,1'-bifenil]-2-il)acetamidas **3a-b** (1.0 mmol) en una solución que contenía el hidróxido de potasio (10 mmol) en 10 mL de una mezcla de EtOH/H₂O (9:1). La mezcla de reacción resultante en agitación permanente se calentó a 75 °C durante 2 horas. Comprobada la formación del producto de hidrólisis (control por CCF), la mezcla de reacción se dejó enfriar a la temperatura del ambiente, luego se le adicionó agua destilada (20 mL) y se trató con una solución 1 M de HCl hasta pH = 7. Se extrajo con acetato de etilo (3x20 mL), se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio anhidro en un Erlenmeyer y se filtró, para finalmente eliminar el disolvente por destilación a presión reducida. Los productos fueron caracterizados y empleados en las siguientes etapas sin purificación previa.

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

***N*-3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-amina 4a**

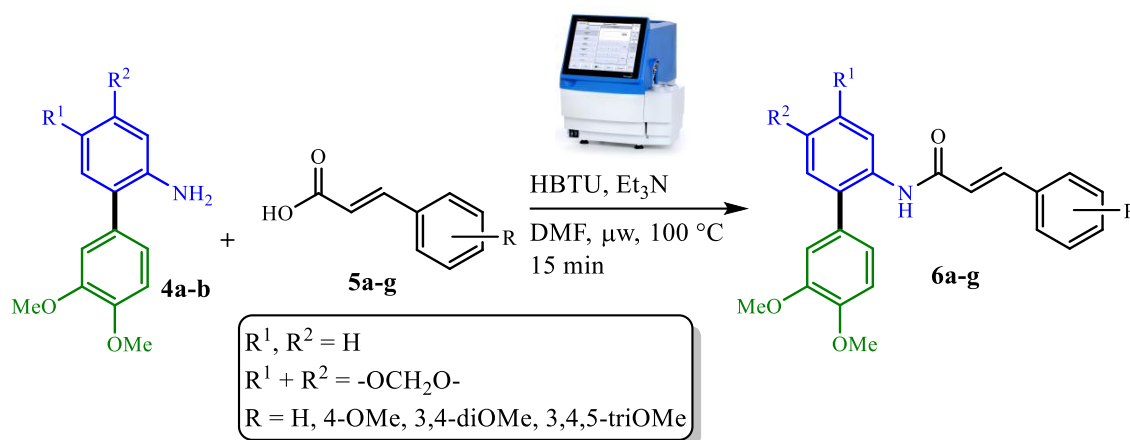
De 0.271 g (1.0 mmol) de la *N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)acetamida **3a**, 0.561 g (10 mmol) del hidróxido de potasio en 10 mL de una solución de etanol–agua (9:1 v/v), se obtuvieron 0.227 g (0.9 mmol, 99%) de la *N*-3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-amina **4a**, C₁₄H₁₅NO₂ (229,28 g/mol), como un sólido naranja, p.f. = 105–109 °C; R_f = 0.60 (50% acetato de etilo–éter de petróleo). IR [ATR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹)] = 3375 (m), 2991 (w), 2955 (w), 2929 (w), 2831 (w), 1686 (s), 1580 (m), 1515 (vs), 1145 (s), 1028 (s), 765 (s), 647 (s), 594 (s), 541 (s). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.14 (dd, *J* = 7.2, 1.5 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.80 (ddd (td *ap*), *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.76–6.72 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.74 (br s, 2H). ¹³C–APT RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 149.11 (1C, +), 148.22 (1C, +), 143.65 (1C, +), 132.16 (1C, +), 130.40 (1C, -), 128.33 (1C, -), 127.52 (1C, +), 121.27 (1C, -), 118.62 (1C, -), 115.59 (1C, -), 112.41 (1C, -), 111.53 (1C, -), 55.98 (1C, -), 55.95 (1C, -). Todos los datos de RMN corresponden a los reportados en la literatura. (*Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **2021**, 24(14), 3108–3115).

6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-amina 4b

De 0.315 g (1.0 mmol) de la *N*-(6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acetamida **3b**, 0.561 g (10 mmol) del hidróxido de potasio en 10 mL de una solución de etanol-agua (9:1 v/v), se obtuvieron 0.271 g (0.99 mmol, 99%) de la correspondiente 6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-amina **4b**, C₁₅H₁₅NO₄ (273,29 g/mol), como un sólido gris, p.f. = 133–135 °C; R_f = 0.50 (50% acetato de etilo-éter de petróleo). **IR** [ATR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹)] = 3412 (w), 3345 (w), 3067 (vw), 2991 (w), 2931 (w), 2834 (w), 1584 (w), 1482 (vs), 1168 (vs), 1138 (s), 1029 (vs), 930 (s), 813 (s), 595 (m), 537 (m). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** = 6.93 – 6.92 (m, 3H, 2-H, 5-H, 6-H, anillo B), 6.64 (s, 1H, 6-H, anillo A), 6.35 (s, 1H, 3-H, anillo A), 5.88 (s, 2H, -OCH₂O-), 3.91 (s, 3H, 3-OMe, anillo B), 3.88 (s, 3H, 4-OMe, anillo B), 3.32 (br s, 2H). **¹³C-APT RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** = 149.19 (1C, 3-C, anillo B, +), 148.17 (1C, 4-C, anillo B, +), 147.52 (1C, 4-C, anillo A, +), 140.59 (1C, 5-C, anillo A, +), 138.41 (1C, 2-C, anillo A, +), 132.18 (1C, 1-C, anillo B, +), 121.56 (1C, 6-C, anillo B, -), 119.77 (1C, 1-C, anillo A, +), 112.67 (1C, 5-C, anillo B, -), 111.61 (1C, 2-C, anillo B, -), 110.12 (1C, 6-C, anillo A, -), 100.82 (1C, -OCH₂O-, +), 97.84 (1C, 3-C, anillo A, -), 56.06 (1C, 4-OMe, anillo B, -), 56.03 (1C, 3-OMe, anillo B, -).

4.3 Síntesis de las *N*-([1,1'-bifenil]-2-il)cinamamidas **6a-e** y *N*-([1,1'-bifenil]-2-il)-3-fenilpropanamidas **6f-g** por reacción de *N*-cinamoilación y amidación, respectivamente; procedimientos generales

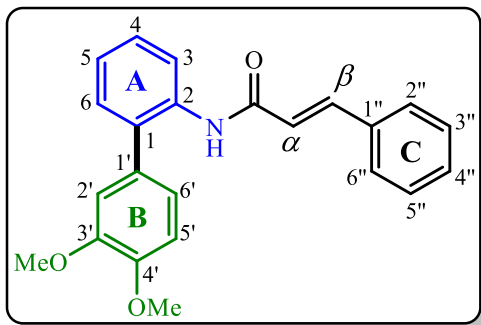
Metodología por activación de microondas para la reacción de *N*-cinamoilación:



En viales para microondas de 2–5 mL de capacidad, equipados con un agitador magnético, se añadieron: [1,1'-bifenil]-2-amina **4a-b** (1.0 mmol), ácido cinámico o ácido 3-arylpropanoico **5** (1.2 mmol), HBTU (1.2 mmol), Et₃N (1.2 mmol) y 2 mL de DMF (0.5 M) como disolvente. Los viales se sellaron con tapa *crimper* y las reacciones se llevaron a cabo en un reactor de microondas *Biotage Initiator+* con la siguiente programación: tiempo de reacción = 15 min, temperatura de activación = 100 °C, nivel de absorción de la radiación = alto. Transcurrido ese tiempo, las mezclas de reacción se dejaron enfriar hasta la temperatura del ambiente y se comprobó la formación de las correspondientes *N*-([1,1'-bifenil]-2-il)cinamamidas **6** (control por CCF), se vertieron sobre 200 mL de agua destilada y se extrajeron con AcOEt (3x20 mL). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, para finalmente concentrarse por destilación a presión reducida. Los crudos de reacción obtenidos fueron purificados por

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

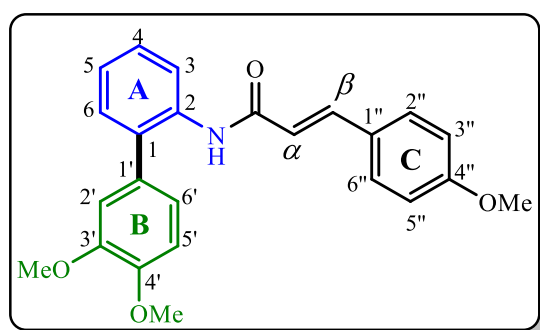
cromatografía en columna sobre sílica gel, usando una mezcla isocrática de acetato de etilo–éter de petróleo al 50% (1:1 v/v).

N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)cinamamida **6a*

De 0.128 g (0.56 mmol) de la *N*-3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-amina **4a**, 0.099 g (0.67 mmol) del ácido cinámico **5a**, 0.253 g (0.67 mmol) de HBTU, 93 μ L (0.67 mmol) de trietilamina en 1.2 mL de DMF, se obtuvieron 0.219 g (0.61 mmol, 91 %) de la *N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)cinamamida **6a**, $C_{23}H_{21}NO_3$ (359.43 g/mol), como un sólido blanco, el cual fue recrystalizado con etanol absoluto, p.f. = 157 °C, R_f = 0.57 (50% acetato de etilo–éter de petróleo). **IR [ATR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹)]** = 3222 (w) [ν (N-H)], 3034 (w), 2989 (w), 2932 (w), 2831 (w) [ν^s (C_{sp3}-H); -OMe], 1657 (m), 1619 (s), 1537 (s), 1517 (s), 1440 (s), 1345 (s), 1251 (s), 1144 (s), 1031 (s), 990 (s), 855 (m), 754 (vs), 712 (s), 553 (s), 485 (m), 459 (m). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** = 8.44 (s, 1H, 6-H, anillo A), 7.67 (d, 3J = 15.5 Hz, 1H, -C=C-H _{β}), 7.47 (m, 3H, N-H,), 7.40–7.33 (m, 4H, 5-H), 7.27 (dd, 3J = 7.5, 1.3 Hz, 1H, 3-H, anillo A), 7.18 (ddd (td *ap*), 3J = 7.5, 1.1 Hz, 1H, 4-H, anillo A), 6.99 (d, 3J = 8.2 Hz, 1H, 5'-H, anillo B), 6.96 (dd, 3J = 8.2, 4J = 1.8 Hz, 1H, 6'-H, anillo B), 6.91 (d, 4J = 1.7 Hz, 1H, 2'-H, anillo B), 6.33 (d, J = 15.5 Hz, 1H, H $_{\alpha}$ -C=C-), 3.94 (s, 3H, 3'-OMe, anillo B), 3.86 (s, 3H, 4'-OMe, anillo B). **¹³C–APT RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** = 163.92 (1C, C=O, +), 149.45 (1C, 3-C, anillo B, +), 149.29 (-), 148.93 (1C, 4-C, anillo B, +), 142.40 (1C,

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

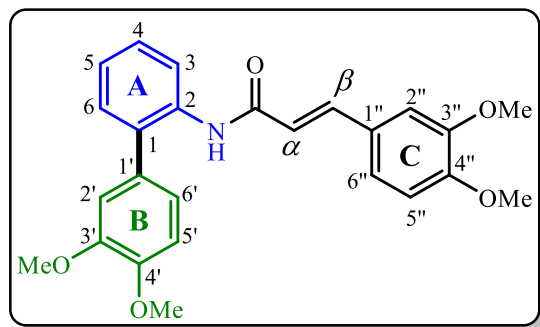
β -C, -), 135.12 (1C, 2-C, anillo A, +), 134.61 (1C, 1-C, anillo A, +), 133.03, 131.77, 130.61 (1C, 1-C, anillo B, +), 130.17, 130.07, 129.25, 129.12, 128.94 (2C, 3-C, 3'-C, anillo C, -), 128.38, 128.06 (2C, 2-C, 2'-C, anillo C, -), 126.96, 124.43, 121.64 (1C, α -C, -), 120.90, 116.55, 115.61, 112.55, 111.73, 56.07 (1C, 4-OMe, anillo B, -), 56.06 (1C, 3-OMe, anillo B, -).

(E)-N-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-3-(4-metoxifenil)acrilamida 6b

De 0.229 g (1.0 mmol) de la *N*-3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-amina **4a**, 0.214 g (1.2 mmol) del ácido (*E*)-3-(4-metoxifenil)acrílico **5b**, 0.456 g (1.2 mmol) del HBTU, 167 μ L (1.2 mmol) de trietilamina en 2 mL de DMF, se obtuvieron 0.397 g (1.02 mmol, 85 %) de la (*E*)-*N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-3-(4-metoxifenil)acrilamida **6b**, C₂₄H₂₃NO₄ (389,45 g/mol), como un sólido blanco, el cual fue recristalizado con etanol absoluto, p.f. = 185 °C, R_f = 0.54 (50% acetato de etilo-éter de petróleo). IR [ATR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹)] = 3328 (m) [ν (N-H)], 2968 (w), 2931 (w), 2905 (vw), 2833 (w) [ν^s (C_{sp3}-H); -OMe], 1671 (s), 1600 (s), 1514 (s), 1433 (s), 1331 (m), 1249 (vs), 1023 (s), 822 (s), 760 (s), 640 (s), 521 (s). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.40 (s, 1H, 6-H, anillo A) 7.62 (d, ³J = 15.5 Hz, 1H, -C=C-H β), 7.41 (d, ³J = 8.7 Hz, 2H, 2''-H, 6''-H, anillo C), 7.41–7.35 (m, 2H, 5-H, anillo A, N-H), 7.26 (dd, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 1H, 3-H, anillo A), 7.16 (ddd (td *ap*), ³J = 7.5, ⁴J = 0.7 Hz, 1H, 4-H, anillo A), 6.98 (d, ³J = 8.2 Hz, 1H, 5-H, anillo B), 6.95 (dd,

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

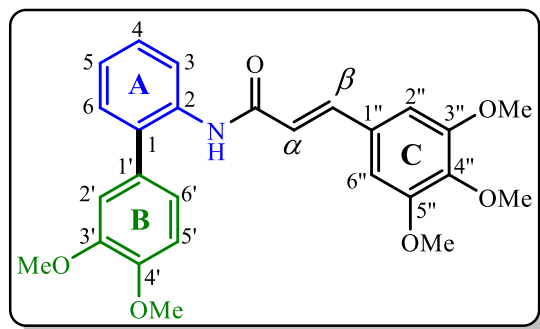
$^3J = 8.2$ Hz, $^4J = 1.7$ Hz, 1H, 6-H, anillo B), 6.90 (d, $^4J = 1.7$ Hz, 1H, 2-H, anillo B), 6.85 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2H, 3''-H, 5''-H, anillo C), 6.20 (d, $^3J = 15.5$ Hz, 1H, H $_{\alpha}$ -C=C), 3.92 (s, 3H, 3-OMe, anillo B), 3.85 (s, 3H, 4-OMe, anillo B), 3.80 (s, 3H, 4-OMe, anillo C). **^{13}C -APT RMN (100 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$** = 164.30 (1C, C=O, +), 161.20 (1C, 4-C, anillo C,+), 149.37 (1C, 1-C, anillo B, +), 148.85, 142.04 (1C, β -C, -), 135.18, 130.66, 130.12 (1C, 3-C, anillo A, -), 129.65 (2C, 2-C, 2'-C, anillo C, -), 128.30 (1C, 5-C, anillo A, -), 127.30 (1C, 1-C, anillo C, +), 124.29 (1C, 4-C, anillo A, -), 121.63 (1C, 6-C, anillo B, -), 118.40 (1C, α -C, -) 114.33 (2C, 3-C, 3'-C, anillo C, -), 112.54 (1C, 2-C, anillo B, -), 111.70 (1C, 5-C, anillo B, -), 56.02 (1C, 4-OMe, anillo B, -), 56.01 (1C, 3-OMe, anillo B, -), 55.40 (1C, 4-OMe, anillo C, -).

(E)-N-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilamida 6c

De 0.154 g (0.67 mmol) de la *N*-3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-amina **4a**, 0.168 g (0.81 mmol) del ácido (*E*)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrílico **5c**, 0.307 g (0.81 mmol) del HBTU, 113 μL (0.81 mmol) de trietilamina en 1.3 mL de DMF, se obtuvieron 0.222 g (0.53 mmol, 79%) de la (*E*)-*N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilamida **6c**, $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ (419,48 g/mol), como un sólido blanco, el cual fue recrystalizado con etanol absoluto, p.f. = 175 °C, R_f = 0.37 (50% acetato de etilo-éter de petróleo). **IR [ATR, $\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$]** = 3181 (vw) [ν (N-H)], 3000 (vw) [ν ($\text{C}_{\text{sp}2}$ -H)], 2958 (vw) [ν ($\text{C}_{\text{sp}3}$ -H)], 2939 (vw) [ν^{a} ($\text{C}_{\text{sp}3}$ -H); -OMe], 2836 (vw) [ν^{s} ($\text{C}_{\text{sp}3}$ -H); -

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

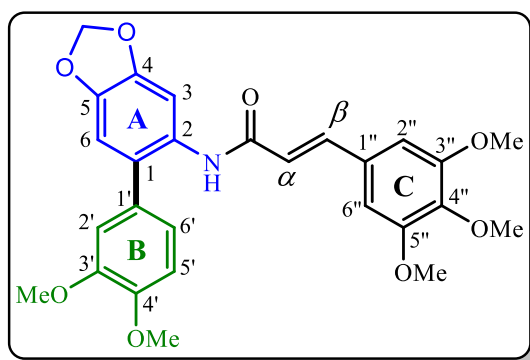
OMe], 1651 (w) [ν (C=O)], 1614 (m) [ν (C=C)], 1259 (m) [ν^a (C-O)], 1137 (s) [ν^s (C-O)], 985 (w) [C=C-C=O]. **^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$** = 8.42 (s, 1H, 6-H, anillo A), 7.61 (d, 3J = 15.4 Hz, 1H, -C=C-H $_{\beta}$), 7.40–7.35 (m, 2H, N-H, 5-H, anillo A), 7.25 (dd, 3J = 7.1, 4J = 1.5 Hz, 1H, 3-H, anillo A), 7.16 (ddd (td *ap*), 3J = 7.5, 4J = 1.5 Hz, 1H, 4-H, anillo A), 7.06 (dd, 3J = 8.3, 4J = 1.9 Hz, 1H, 6''-H, anillo C), 6.99 (d, 3J = 8.3 Hz, 2H, 5'-H, anillo B, 2''-H, anillo C), 6.96 (dd, 3J = 8.3 Hz, 4J = 1.8 Hz, 1H, 6'-H, anillo B), 6.91 (d, 4J = 1.8 Hz, 1H, 2'-H, anillo B), 6.83 (d, 3J = 8.3 Hz, 1H, 5''-H, anillo C), 6.19 (d, 3J = 15.4 Hz, 1H, H α -C=C), 3.93 (s, 3H, 3'-OMe, anillo B), 3.88 (s, 3H, 3''-OMe, anillo C), 3.88 (s, 3H, 4''-OMe, anillo C), 3.86 (s, 3H, 4'-OMe, anillo B). **^{13}C -APT RMN (100 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$** = 164.23 (1C, C=O, +), 150.97 (1C, 3-C, anillo C, +), 149.38 (1C, 1-C, anillo B, +), 149.26 (1C, 4-C, anillo C, +), 148.87 (1C, 3-C, anillo B, +), 142.38 (1C, β -C, -), 135.22 (1C, 2-C, anillo A, +), 130.72 (1C, 1-C, anillo A, +), 130.18 (1C, 3-C, anillo A, -), 128.36 (1C, 5-C, anillo A, -), 127.58 (1C, 1-C, anillo C, +), 124.32 (1C, 4-C, anillo A, -), 122.39 (1C, 6-C, anillo C, -), 121.70 (2C, 6-C, anillo B; 6-C, anillo A, -), 118.52 (1C, α -C, -), 112.58 (1C, 2-C, anillo B, -), 111.75 (1C, 5-C, anillo B, -), 111.16 (1C, 5-C, anillo C, -), 109.97 (1C, 2-C, anillo C, -), 56.08 (1C, 3-OMe, anillo C, -), 56.06 (2C, 4-OMe, anillo C; 4-OMe, anillo B, -), 56.04 (1C, 3-OMe, anillo B, -).

(E)-N-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilamida 6d

De 0.229 g (1.0 mmol) de la *N*-3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-amina **4a**, 0.286 g (1.2 mmol) del ácido (*E*)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrílico **5d**, 0.456 g (1.2 mmol) del HBTU, 167 μ L (1.2 mmol) de trietilamina en 2 mL de DMF, se obtuvieron 0.360 g (0.8 mmol, 80%) de la (*E*)-*N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilamida **6d**, $C_{26}H_{27}NO_6$ (449,50 g/mol), como un sólido blanco, el cual fue recrystalizado con etanol absoluto, p.f. = 184 °C, R_f = 0.77 (50% acetato de etilo-éter de petróleo). **IR [ATR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹)]** = 3177 (vw) [ν (N-H)], 3031 (vw) [ν (C_{sp2}-H)], 2993 (vw) [ν (C_{sp3}-H)], 2952 (vw) [ν^a (C_{sp3}-H); -OMe], 2835 (vw) [ν^s (C_{sp3}-H); -OMe], 1652 (w) [ν (C=O)], 1610 (m) [ν (C=C)], 1245 (m) [ν^a (C-O)] 1125 (s) [ν^s (C-O)], 983 (w) [C=C-C=O]. **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** = 8.41 (s, 1H, 6-H, anillo A), 7.59 (d, ³*J* = 15.4 Hz, 1H, -C=C-H _{β}), 7.46 (s, 1H, N-H), 7.38 (ddd (td *ap*), ³*J* = 7.6, ⁴*J* = 1.6 Hz, 5-H, anillo A), 7.26 (dd, ³*J* = 7.6, ⁴*J* = 1.6 Hz, 1H, 3-H, anillo A), 7.18 (ddd (td *ap*), ³*J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H, 4-H, anillo A), 6.99 (d, ³*J* = 8.2 Hz, 1H, 5-H, anillo B), 6.96 (dd, ³*J* = 8.2, ⁴*J* = 1.6 Hz, 1H, 6-H, anillo B), 6.92 (d, ⁴*J* = 1.6 Hz, 1H, 2-H, anillo B), 6.71 (s, 2H, 2''-H, 6''-H, anillo C), 6.25 (d, ³*J* = 15.4 Hz, 1H, H _{α} -C=C-), 3.93 (s, 3H, 3'-OMe, anillo B), 3.87 (s, 3H, 4'-OMe, anillo B), 3.86 (s, 3H, 4''-OMe, anillo C) 3.86 (s, 6H, 3''-OMe, 5''-OMe, anillo C). **¹³C-APT RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** = 164.02 (1C, C=O, +), 153.48 (2C, 3-C, 3'-C, anillo C, +), 149.34 (1C, 1-C, anillo B, +), 148.85 (1C, 3-C, anillo B, +), 142.55 (1C, β -C, -), 139.98 (1C, 4-C, anillo C, +), 135.05 (1C, 2-C, anillo A, +),

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

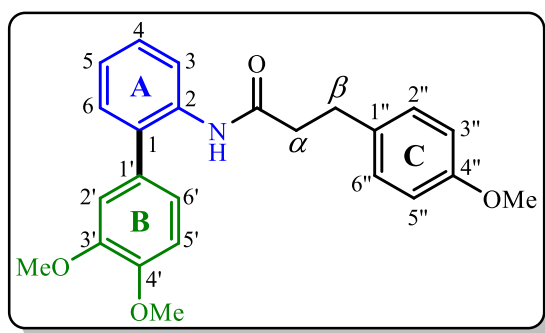
130.67 (1C, 1-C, anillo A, +), 130.22 (1C, 3-C, anillo A, -), 130.10 (1C, 1-C, anillo C, +), 128.34 (1C, 5-C, anillo A, -), 124.47 (1C, 4-C, anillo A, -), 121.69 (2C, 6-C, anillo B; 6-C, anillo A, -), 119.93 (1C, α -C, -), 112.57 (1C, 2-C, anillo B, -), 111.74 (1C, 5-C, anillo B, -), 105.32 (2C, 2-C, 2'-C, anillo C, -), 61.00 (1C, 4-OMe, anillo C, -), 56.28 (2C, 3-OMe, 3'-OMe, anillo C, -), 56.05 (1C, 4-OMe, anillo B, -), 56.03 (1C, 3-OMe, anillo B, -).

(E)-N-(6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilamida 6e

De 0.156 g (0.57 mmol) de la 6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-amina **4b**, 0.163 g (0.68 mmol) del ácido (E)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrílico **5e**, 0.259 g (0.68 mmol) del HBTU, 95 μ L (0.68 mmol) de trietilamina en 1.1 mL de DMF, se obtuvieron 0.278 g (0.56 mmol, 98 %) de la correspondiente (E)-N-(6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilamide **6e**, C₂₇H₂₇NO₈ (493,51 g/mol), como un sólido blanco, el cual fue recristalizado con etanol absoluto, p.f. = 211 °C, R_f = 0.37 (50% acetato de etilo-éter de petróleo). IR [ATR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹)] = 3384.46 (w) [ν (N-H)], 2972 (w), 2933 (w), 2889 (w), 2833 (w) [ν^s (C_{sp3}-H); -OMe], 1674 (s), 1580 (s), 1515 (vs), 1174 (vs), 1124 (vs), 1025 (vs), 822 (s), 764 (m), 591 (s), 550 (m). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.92 (s, 1H, 6-H, anillo A), 7.56 (d, ³J = 15.5 Hz, 1H, -C=C-H β), 7.23 (s, 1H, N-H), 6.97 (d, ³J = 8.2 Hz, 1H, 5-H, anillo B), 6.91 (dd, ³J = 8.2,

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

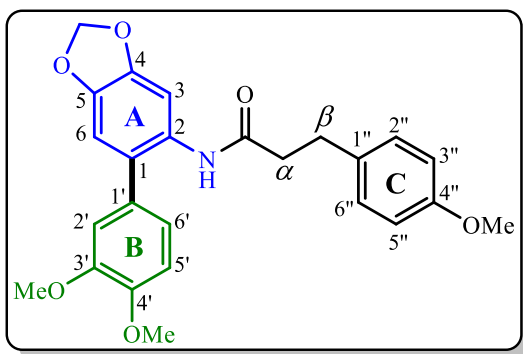
$^4J = 2.0$ Hz, 1H, 6-H, anillo B), 6.86 (d, $^4J = 2.0$ Hz, 1H, 2-H, anillo B), 6.73 (s, 1H, 3-H, anillo A), 6.69 (s, 2H, 2-H, 2'-H, anillo C), 6.17 (d, $^3J = 15.5$ Hz, 1H, $H_{\alpha}-C=C-$), 5.99 (s, 2H, $-OCH_2O-$), 3.93 (s, 3H, 3-OMe, anillo B), 3.86 (m, 12 H, 4-OMe, anillo B, 3-OMe, 3'-OMe, anillo C, 4-OMe, anillo C). ^{13}C -APT RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 163.81 (1C, C=O, +), 153.54 (2C, 3-C, 3'-C, anillo C, +), 149.37 (1C, 2-C, anillo B, +), 148.82 (1C, 3-C, anillo B, +), 147.17 (1C, 4-C, anillo A, +), 144.47 (1C, 1-C, anillo A, +), 142.49 (1C, β -C, -), 140.04 (1C, 4-C, anillo C, +), 130.16 (1C, 1-C, anillo C, +), 129.13 (1C, 2-C, anillo A, +), 121.88 (1C, 6-C, anillo B, -), 119.88 (1C, α -C, -), 112.76 (1C, 2-C, anillo B, -), 111.78 (1C, 5-C, anillo B, -), 109.72 (1C, 3-C, anillo A, -), 105.36 (2C, 2-C, 2'-C, anillo C, -), 103.95 (1C, 6-C, anillo A, -), 101.56 (1C, $-OCH_2O-$, +), 61.07 (1C, 4-OMe, anillo C, -), 56.35 (2C, 3-OMe, 3'-OMe, anillo C, -), 56.11 (2C, 4-OMe, anillo B, 3-OMe, anillo B, -).

***N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-3-(4-metoxifenil)propanamida 6f**

De 0.263 g (1.15 mmol) de la *N*-3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-amina **4a**, 0.269 g (1.5 mmol) del ácido 3-(4-metoxifenil)propanoico **5f**, 0.566 g (1.5 mmol) del HBTU, 208 μ L (1.5 mmol) de trietilamina en 2.5 mL de DMF, se obtuvieron 0.373 g (0.95 mmol, 83%) de la *N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-3-(4-metoxifenil)propanamida **6f**, $C_{24}H_{25}NO_4$ (391.47 g/mol), como un sólido blanco, el cual fue recrystalizado con etanol absoluto, p.f. = 143 °C, R_f = 0.50 (30%

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

acetato de etilo–éter de petróleo). **IR [ATR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹)]** = 3343 (m) [ν (N-H)], 2956 (w), 2932 (w), 2907 (w), 2832 (w) [ν^s (C_{sp3}-H); -OMe], 1682 (s), 1508 (vs), 1434 (s), 1250 (s), 1172 (s), 1137 (s), 1024 (vs), 823 (s), 762 (vs), 642 (s), 526 (s). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** = 8.31 (d, ³J = 8.4 Hz, 1H, 6-H, anillo A), 7.34 (ddd (td *ap*), ³J = 7.4, ⁴J = 1.2 Hz, 1H, 5-H, anillo A), 7.21 (dd, ³J = 7.6, ⁴J = 1.2 Hz, 1H, 3-H, anillo A), 7.17 – 7.12 (m, 2H, N-H, 4-H, anillo A), 7.07 (d, ³J = 8.6 Hz, 2H, 2-H, 2'-H, anillo C), 6.89 (d, ³J = 8.2 Hz, 1H, 5-H, anillo B), 6.80 (d, ⁴J = 2.0 Hz, 1H, 2-H, anillo B), 6.79 (d, ³J = 8.6 Hz, 2H, 3-H, 3'-H, anillo C), 6.76 (dd, ³J = 8.2, ⁴J = 2.0 Hz, 1H, 6-H, anillo B), 3.93 (s, 3H, 3-OMe, anillo B), 3.84 (s, 3H, 4-OMe, anillo B), 3.77 (s, 3H, s, 3H, 4-OMe, anillo C), 2.91 (t, ³J = 7.5 Hz, 2H, 3-H), 2.47 (t, ³J = 7.5 Hz, 2H, 2-H). **¹³C–APT RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** = 170.38 (C=O, +), 158.22 (1C, 4-C, anillo C, +), 149.46 (1C, 4-C, anillo B, +), 148.88 (1C, 3-C, anillo B, +), 134.94, 132.70, 130.56, 130.13, 129.41 (2C, 2-C, 2'-C, anillo C, -), 128.33, 124.24, 121.47, 121.39, 114.08 (1C, 3-C, 3'-C, anillo C, -), 112.55, 111.60, 56.07 (2C, 3-OMe, 4-OMe, anillo B, -), 55.36 (1C, 4-OMe, anillo C, -), 39.97 (1C, 2-C, +), 30.62 (1C, 3-C, +).

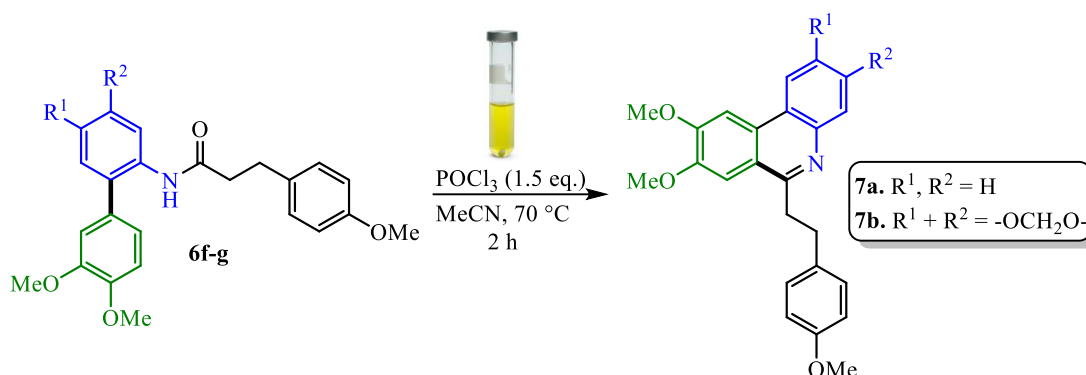
***N*-(6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-3-(4-metoxifenil)propanamida 6g**

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

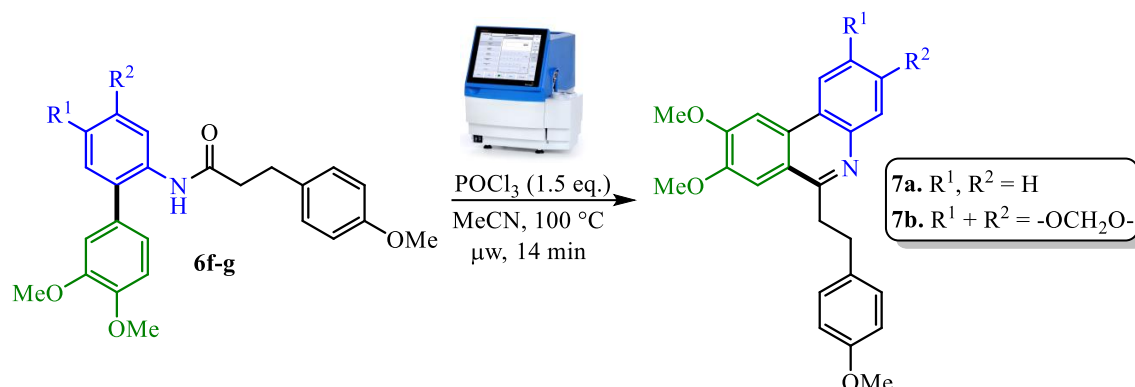
De 0.173 g (0.63 mmol) de la 6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-amina **4b**, 0.137 g (0.76 mmol) del ácido 3-(4-metoxifenil)propanoico **5g**, 0.288 g (0.76 mmol) del HBTU, 106 μ L (0.76 mmol) de trietilamina en 1.3 mL de DMF, se obtuvieron 0.237 g (0.54 mmol, 86%) de la *N*-(6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-3-(4-metoxifenil)propanamida **6g**, $C_{25}H_{25}NO_6$ (435,48 g/mol), como un sólido blanco, el cual fue recristalizado con etanol absoluto, p.f. = 103-105 °C, R_f = 0.20 (30% acetato de etilo-éter de petróleo). **IR [ATR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹)]** = 3254 (w) [ν (N-H)], 3002 (w), 2935 (w), 2912 (w), 2833 (w) [ν^s (C_{sp3}-H); -OMe], 1699 (w), 1643 (s), 1512 (s), 1481 (s), 1240 (vs), 1216 (vs), 1027 (vs), 928 (s), 795 (s), 507 (m). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** = 7.78 (s, 1H, 6-H, anillo A), 7.06 (d, 3J = 8.6 Hz, 2H, 2-H, 2'-H, anillo C), 6.98 (s, 1H, NH), 6.85 (d, 3J = 8.2 Hz, 1H, 5-H, anillo B), 6.79 (d, 3J = 8.7 Hz, 2H, 3-H, 3'-H, anillo C), 6.75 (d, 4J = 2.0 Hz, 1H, 2-H, anillo B), 6.69 (dd, 3J = 8.0, 4J = 1.8 Hz, 2H, 6-H, anillo B), 6.68 (s, 1H, 3-H, anillo A), 5.97 (s, 2H, -OCH₂O-), 3.91 (s, 3H, 3-OMe, anillo B), 3.82 (s, 3H, 4-OMe, anillo B), 3.77 (s, 3H, 4-OMe, anillo C), 2.89 (t, 3J = 7.5 Hz, 2H, 3-H), 2.43 (t, 3J = 7.5 Hz, 2H, 2-H). **¹³C-APT RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** = 170.25 (C=O, +), 158.22 (1C, 4-C, anillo C, +), 149.37 (1C, 4-C, anillo B, +), 148.74 (1C, 3-C, anillo B, +), 147.07 (1C, 4-C, anillo A, +), 144.29 (1C, 5-C, anillo A, +), 132.69 (1C, 1-C, anillo C, +), 130.60 (1C, 1-C, anillo A, +), 129.41 (2C, 2-C, 2'-C, anillo C, -), 128.93 (1C, 2-C, anillo A, +), 125.80 (1C, 1-C, anillo A, +), 121.62 (1C, 6-C, anillo B, -), 114.07 (2C, 3-C, 3-C, 3'-C, anillo C, -), 112.64 (1C, 2-C, anillo B, -), 111.54 (1C, 5-C, anillo B, -), 109.60 (1C, 3-C, anillo A, -), 103.83 (1C, 6-C, anillo A, -), 101.49 (1C, -OCH₂O-, +), 56.05 (2C, 3-OMe, 4-OMe, anillo B, -), 55.35 (1C, 4-OMe, anillo C, -), 39.80 (1C, 2-C, +), 30.63 (1C, 3-C, +).

4.4 Síntesis de las 6-fenetilfenantridinas 7a-b a través de la reacción de Pictet–Hubert; procedimientos generales

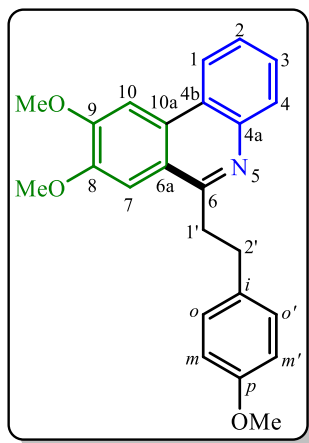
Metodología por calentamiento convencional:



La síntesis de estos compuestos se llevó a cabo empleando una modificación de las condiciones reportadas por *Puerto & Kouznetsov*, en 2019 (Puerto Galvis & Kouznetsov, 2019). Para tal fin, en viales de 2–5 mL de capacidad, equipados con un agitador magnético, se adicionaron: el derivado *N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-3-(4-metoxifenil)propanamida **6f-g** (1.0 mmol) la cual se disolvió en 2.5 mL de acetonitrilo, seguido del oxiclورو de fósforo (POCl_3) (1.5 mmol). El reactor se selló con tapa *crimper* y la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 2 horas. Corroborado el consumo completo de la amida de partida y la formación de la correspondiente fenantridina, la mezcla se dejó enfriar a la temperatura del ambiente y se vertió sobre aproximadamente 100 mL de hielo. Se extrajo con diclorometano (4x15 mL) y se trató con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se separó la fase orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se destiló a presión atmosférica y se secó finalmente a vacío. El crudo de reacción (sólido grisáceo) se recrystalizó en etanol absoluto.

Metodología por activación de microondas:

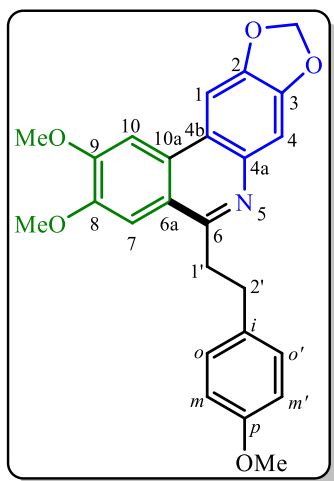
Al igual que en las anteriores etapas sintéticas, las condiciones de reacción por calentamiento convencional para la preparación de las 6-fenilfenantridinas **7a-b**, se extrapolaron a condiciones de reacción por activación con microondas. Para tal fin, en viales para microondas de 2–5 mL de capacidad, equipados con un agitador magnético, se adicionaron: el derivado *N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-3-(4-metoxifenil)propanamida **6f-g** (1.0 mmol) la cual se disolvió en 2.5 mL de acetonitrilo, seguido del oxiclورو de fósforo (POCl_3) (1.5 mmol). Los viales se sellaron con tapa *crimper* y las reacciones se llevaron a cabo en un reactor de microondas *Biotage Initiator+* con la siguiente programación: tiempo de reacción = 14 min, temperatura de activación = 100°C , nivel de absorción de la radiación = alto. Corroborado el consumo completo de la amida de partida y la formación de la correspondiente fenantridina, la mezcla se dejó enfriar a la temperatura del ambiente y se vertió sobre aproximadamente 100 mL de hielo. Se extrajo con diclorometano (4x15 mL) y la fase orgánica se trató con una solución saturada de bicarbonato de sodio, para posteriormente ser separada y secada sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se destiló a presión atmosférica y se secó finalmente a vacío. El crudo de reacción (sólido grisáceo) se recristalizó en etanol absoluto.

8,9-dimetoxi-6-(4-metoxifenetil)fenantridina 7a

De 0.300 g (0.77 mmol) de la correspondiente *N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-3-(4-metoxifenil)propanamida **6f** y 287 μL (3.06 mmol) del agente deshidratante cloruro de fosforilo en 2.5 mL de acetonitrilo, se obtuvieron 0.263 g (0.71 mmol, 92%) de la 8,9-dimetoxi-6-(4-metoxifenetil)fenantridina **7a**, $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (373.45 g/mol), como un sólido blanco, el cual fue recrystalizado con etanol absoluto obteniendo agujas incoloras, p.f. = 154 °C, R_f = 0.25 (30% acetato de etilo-éter de petróleo). IR [ATR, $\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$] = 3000 (w), 2954 (w), 2922 (w), 2821 (w), 1613 (m), 1512 (s), 1501 (s), 1251 (vs), 1202 (vs), 1029 (s), 1015 (s), 849 (s), 802 (s), 756 (vs), 641 (m), 521 (m). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ = 8.39 (dd, 3J = 8.2, 4J = 1.3 Hz, 1H, 4-H), 8.12 (dd, 3J = 8.2, 4J = 1.0 Hz, 1H, 1-H), 7.86 (s, 1H, 10-H), 7.66 (ddd, 3J = 8.2, 4J = 7.0, 5J = 1.3 Hz, 1H, 3-H), 7.58 (ddd, 3J = 8.3, 4J = 7.0, 5J = 1.4 Hz, 1H, 2-H), 7.39 (s, 1H, 7-H), 7.24 (d, 3J = 8.7 Hz, 2H, *o*-H, *o'*-H), 6.86 (d, 3J = 8.7 Hz, 2H, *m*-H, *m'*-H), 4.11 (s, 3H, 9-OMe), 3.99 (s, 3H, 8-OMe), 3.79 (s, 3H, *p*-OMe), 3.54 (t, 2H, 1'-H), 3.22 (t, 2H, 2'-H). ^{13}C -APT RMN (100 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ = 159.55 (1C, 6-C, +), 158.11 (1C, *p*-C, +), 152.34 (1C, 9-C, +), 149.59 (1C, 8-C, +), 143.38 (1C, 4a-C, +), 134.27 (1C, *i*-C, +), 129.62 (1C, 1-C, -), 129.54 (2C, *o*-C, *o'*-C, -), 128.76 (1C, 6a-C, +), 127.89 (1C, 3-C, -), 126.10 (1C, 2-C, -), 123.54 (1C, 4b-C, +), 121.59

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

(1C, 4-C, -), 120.55 (1C, 10a-C, +), 114.07 (2C, *m*-C, *m*'-C, -), 105.88 (1C, 10-C, -), 102.43 (1C, 7-C, -), 56.17 (1C, 9-OMe, -), 56.08 (1C, 8-OMe, -), 55.39 (1C, *p*-OMe, -), 38.39 (1C, 1'-C, +), 34.20 (1C, 2'-C, +).

2,3-dimetoxi-5-(4-metoxifenetil)-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]fenantridina 7b

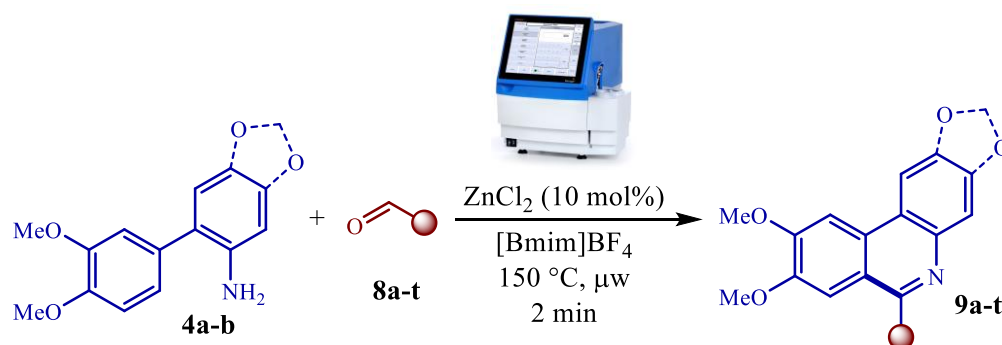
De 0.287 g (0.66 mmol) de la *N*-(6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-3-(4-metoxifenil)propanamida **6g** y 247 μ L (2.64 mmol) del agente deshidratante cloruro de fosforilo en 2.5 mL de acetonitrilo, se obtuvieron 0.249 g (0.59 mmol, 91%) de la 2,3-dimetoxi-5-(4-metoxifenetil)-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]fenantridina **7b**, C₂₅H₂₃NO₅ (417.46 g/mol), como un sólido blanco, el cual fue recristalizado con etanol absoluto obteniendo agujas incoloras, p.f. = 169 °C, R_f = 0.15 (30% acetato de etilo-éter de petróleo). IR [ATR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹)] = ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.65 (s, 1H, 4-H), 7.60 (s, 1H, 10-H), 7.48 (s, 1H, 1-H), 7.33 (s, 1H, 7-H), 7.22 (d, ³*J* = 8.6 Hz, 2H, *o*-H, *o*'-H), 6.85 (d, ³*J* = 8.6 Hz, 2H, *m*-H, *m*'-H), 6.10 (s, 2H), 4.09 (s, 3H, 9-OMe), 3.98 (s, 3H, 8-OMe), 3.79 (s, 3H, *p*-OMe), 3.50 (dd, ³*J* = 9.6, 6.7 Hz, 2H, 1'-H), 3.18 (dd, ³*J* = 9.6, 6.6 Hz, 2H, 2'-H). ¹³C-APT RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 158.00 (1C, *p*-C, +),

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

157.13 (1C, 6-C, +), 152.13 (1C, 9-C, +), 148.98 (1C, 8-OMe, +), 148.64 (1C, 3-C, -), 147.43 (1C, 2-C, -), 140.33 (1C, 4a-C, +), 134.21 (1C, *i*-C, +), 129.43 (2C, *o*-C, *o*'-C, -), 128.82 (1C, 4b-C, +), 119.58 (1C, 6a-C, +), 119.09 (1C, 10a-C, +), 113.95 (2C, *m*-C, *m*'-C, -), 107.03 (1C, 1-C, -), 105.40 (1C, 7-C, -), 101.88 (1C, 10-C, -), 101.61 (1C, -OCH₂O-, +), 98.71 (1C, 4-C, -), 56.01 (1C, 9-OMe, -), 55.95 (1C, 8-OMe, -), 55.29 (1C, *p*-OMe), 37.99 (1C, 1'-C, +), 34.21 (1C, 2'-C, +).

4.5 Síntesis de las 6-arilfenantridinas 9a-t por reacción de ciclación intramolecular de Pictet-Spengler bajo condiciones verdes

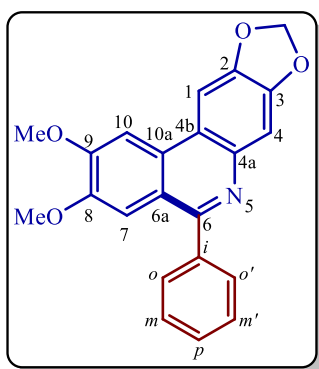
Metodología por activación de microondas:



Una vez optimizadas las condiciones de reacción empleando el sistema $\text{ZnCl}_2/[\text{Bmim}]\text{BF}_4$, estas fueron extrapoladas a condiciones de activación de microondas. Para tal fin, en viales para microondas de 0.5–2 mL de capacidad, equipados con un agitador magnético, se adicionaron: 1.0 mmol de la 6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-amina **4b** y 1.5 mmol de arilaldehído **8a-t** y ZnCl_2 (10 mol%) en 0.5 mL del líquido iónico $[\text{Bmim}]\text{BF}_4$. Los viales se sellaron con tapa *crimper* y las reacciones se llevaron a cabo en un reactor de microondas *Biotage Initiator+* con la siguiente programación: tiempo de reacción = 2 min, temperatura de activación = $150\text{ }^\circ\text{C}$, nivel de

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

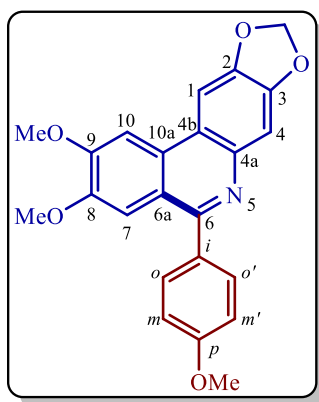
absorción de la radiación = muy alto. Pasado el tiempo de reacción y corroborado el consumo completo de la amina de partida y la formación de la correspondientes fenantridinas, las mezclas se diluyeron con diclorometano y se trataron con salmuera. Se separaron las fases orgánicas y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, para finalmente ser destiladas a presión atmosférica y secadas a vacío. Los crudos de reacción se purificaron por cromatografía de columna empleando una mezcla isocrática de acetato de etilo–éter de petróleo al 30% v/v como fase móvil.

2,3-dimetoxi-5-fenil-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]fenantridina 9a

De 0.05 g (0.19 mmol) de la 6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-amina **4b** y 28 μL (0.29 mmol) de benzaldehído en 0.5 mL del líquido iónico [Bmim]BF₄, se obtuvieron 0.042 g (0.12 mmol, 65%) de la 2,3-dimetoxi-5-fenil-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]fenantridina **9a**, C₂₂H₁₇NO₄ (359.38 g/mol), como un sólido blanco, el cual fue recrystalizado con etanol absoluto obteniendo agujas incoloras, p.f. = 240–242 °C, R_f = 0.42 (30% acetato de etilo–éter de petróleo). **IR [ATR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹)]** = 2993 (w), 2965 (w), 2938 (w), 2907 (w), 2825 (vw), 1620 (m), 1492 (vs), 1463 (vs), 1325 (m), 1238 (vs), 1195 (vs), 1156 (vs), 1032 (vs), 945 (s), 802 (s), 706 (s), 614 (m), 560 (m), 473 (w). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** = 7.73–7.70 (m, 1H), 7.69 (s, 1H, 4-H), 7.64 (s, 1H, 10-H), 7.56 – 7.48 (m, 1H, 1-H,), 7.37 (s, 1H, 7-H), 6.10 (s, 2H, -OCH₂O-), 4.10 (s, 3H, 9-

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

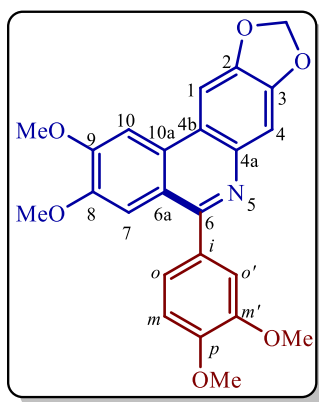
OMe), 3.83 (s, 3H, 8-OMe). ^{13}C -APT RMN (100 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ = 157.46 (1C, 6-C, +), 152.31 (1C), 148.90(1C), 148.83 (1C), 147.88 (1C), 140.86 (1C), 140.34 (1C), 129.66 (2C, *o*-C, *o'*-C, -), 129.39 (1C), 128.57 (2C, *m*-C, *m'*-C, -), 128.54 (1C), 119.66 (1C), 119.37 (1C), 107.91 (1C), 107.83 (1C), 101.74 (1C, -OCH₂O-, +), 101.69 (1C), 98.66 (1C, 1-C, -), 56.13 (1C, 9-OMe, -), 55.94 (1C, 8-OMe, -).

2,3-dimetoxi-5-(4-metoxifenil)-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]fenantridina **9b**

De 0.05 g (0.19 mmol) de la 6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-amina **4b** y 33 μL (0.29 mmol) de *p*-anisaldehído en 0.5 mL del líquido iónico [Bmim]BF₄, se obtuvieron 0.041 g (0.104 mmol, 58%) de la 2,3-dimetoxi-5-(4-metoxifenil)-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]fenantridina **9b**, C₂₃H₁₉NO₅ (389.41 g/mol), como un sólido blanco, el cual fue recrystalizado con etanol absoluto obteniendo agujas incoloras, p.f. = 245–247 °C, *R*_f = 0.56 (30% acetato de etilo–éter de petróleo). IR [ATR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹)] = 2997 (w), 2906 (w), 2838 (w), 2788 (vw), 1607 (m), 1497 (s), 1456 (vs), 1247 (vs), 1200 (s), 1159 (s), 1029 (s), 825 (s), 797 (s), 588 (s), 552 (m). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ = 7.72 (s, 1H, 4-H), 7.68 (s, 1H, 10-H), 7.68 (d, 3J = 8.8 Hz, 2H, *o*-H, *o'*-H), 7.52 (s, 1H, 1-H), 7.43 (s, 1H, 7-H), 7.07 (d, 3J = 8.8 Hz, 2H, *m*-H, *m'*-H), 6.11 (s, 2H, -OCH₂O-), 4.12

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

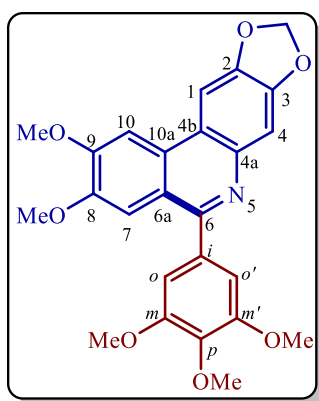
(s, 3H, 9-OMe), 3.90 (s, 3H, *p*-OMe), 3.87 (s, 3H, 8-OMe). ¹³C–APT RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 160.00 (1C, *p*-C, +), 157.24 (1C, 6-C, +), 152.33 (1C), 148.92 (1C), 148.86 (1C), 147.81 (1C), 140.96 (1C), 132.85 (1C), 131.03 (2C, *o*-C, *o'*-C, -), 129.50 (1C), 119.85 (1C), 119.29 (1C), 114.06 (2C, *m*-C, *m'*-C, -), 108.09 (1C), 107.80 (1C), 101.77 (1C), 101.74 (1C, -OCH₂O-, +), 98.73 (1C, 1-C, -), 56.19 (1C, 9-OMe, -), 56.02 (1C, 8-OMe, -), 55.54 (1C, *p*-OMe, -).

5-(3,4-dimetoxifenil)-2,3-dimetoxi-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]fenantridina **9c**

De 0.05 g (0.19 mmol) de la 6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-amina y 0.074 g (0.27 mmol) de 3,4-dimetoxibenzaldehído en 0.5 mL del líquido iónico [Bmim]BF₄, se obtuvieron 0.092 g (0.219 mmol, 76%) de la 5-(3,4-dimetoxifenil)-2,3-dimetoxi-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]fenantridina **9c**, C₂₂H₁₆NO₄ (393.82 g/mol), como un sólido incoloro, p.f. = 115–117 °C, R_f = 0.58 (30% acetato de etilo–éter de petróleo). IR [ATR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹)] = 2998 (w), 2917 (w), 2834 (w), 1602 (m), 1463 (vs), 1417 (vs), 1254 (vs), 1229 (vs), 1027 (vs), 933 (m), 847 (m), 803 (m), 600 (m). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.71 (s, 1H, 4-H), 7.67 (s, 1H, 10-H), 7.60 (s, 1H, 1-H), 7.46 (s, 1H, 7-H), 7.32 (d, ⁴*J* = 1.8 Hz, 1H, *o'*-H), 7.29 (dd, ³*J* = 8.1, ⁴*J* = 1.8 Hz, 1H, *o*-H), 7.04 (d, ³*J* = 8.2 Hz, 1H, *m*-H), 6.12 (s, 2H, -OCH₂O-), 4.12 (s, 3H, 9-OMe), 3.98 (s, 3H, *m'*-

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

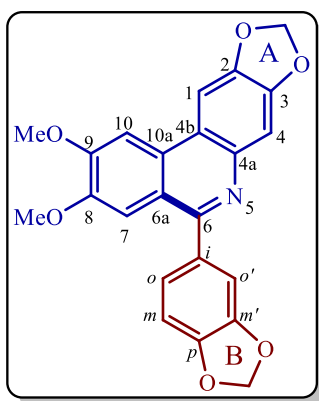
OMe), 3.95 (s, 3H, *p*-OMe), 3.87 (s, 3H, 8-OMe). ^{13}C -APT RMN (100 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ = 156.88 (+), 152.63 (+), 149.62 (+), 149.07 (+), 149.01 (+), 147.97 (+), 129.71 (+), 122.50 (-), 119.63 (+), 119.36 (+), 113.09 (-), 111.12 (-), 108.10 (-), 107.15 (-), 101.82 (1C, $-\text{OCH}_2\text{O}-$, +), 101.74 (-), 98.70 (-), 56.19 (-), 56.12 (-), 56.00 (1C, 8-OMe, -).

2,3-dimetoxi-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]fenantridina 9d

De 0.05 g (0.19 mmol) de la 6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-amina y 0.053 g (0.27 mmol) de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído en 0.5 mL del líquido iónico [Bmim]BF₄, se obtuvieron 0.042 g (0.094 mmol, 52%) de la 2,3-dimetoxi-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]fenantridina **9d**, C₂₂H₁₆NO₄ (393.82 g/mol), como un sólido blanco, el cual fue recrystalizado con etanol absoluto obteniendo agujas incoloras, p.f. = 234–236 °C, *R_f* = 0.66 (30% acetato de etilo—éter de petróleo). IR [ATR, $\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$] = 3061 (vw), 2997 (w), 2956 (m), 2932 (m), 2838 (m), 1621 (m), 1577 (m), 1494 (m), 1460 (s), 1411 (s), 1119 (vs), 1018 (s), 838 (s), 729 (m), 638 (m). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ = 7.73 (s, 1H, 1-H), 7.69 (s, 1H, 10-H), 7.53 (s, 1H, 4-H), 7.45 (s, 1H, 7-H), 6.94 (s, 2H, *o*-H, *o'*-H), 6.13 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 4.12 (s, 3H, 9-OMe), 3.92 (s, 3H, *p*-OMe), 3.91 (s, 6H, *m*-OMe, *m'*-OMe), 3.87 (s, 3H, 8-OMe). ^{13}C -APT RMN (100

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

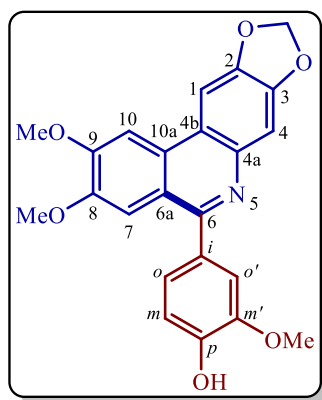
MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 157.26 (1C, 6-C, +), 153.41 (2C, *m*-C, *m'*-C, +), 152.47 (1C, 9-C, +), 149.00 (1C, 3-C, +), 148.96 (1C, 8-C, +), 148.01 (1C, 2-C, +), 140.75 (1C, 4a-C, +), 138.43 (1C, *p*-C, +), 135.87 (1C, *i*-C, +), 129.53 (1C, 10a-C, +), 119.61 (1C, 4b-C, +), 119.45 (1C, 6a-C, +), 107.92 (1C, 7-C, -), 107.81 (1C, 4-C, -), 106.95 (2C, *o*-C, *o'*-C, -), 101.81 (1C, -OCH₂O-, +), 101.77 (1C, 10-C, -), 98.75 (1C, 1-C, -), 61.05 (1C, *p*-OMe, -), 56.36 (2C, *m*-OMe, *m'*-OMe, -), 56.22 (1C, 9-OMe, -), 56.10 (1C, 8-OMe, -).

5-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-2,3-dimetoxi-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]fenantridina **9e**

De 0.05 g (0.19 mmol) de la 6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-amina **4b** y 0.041 g (0.27 mmol) de piperonal en 0.5 mL del líquido iónico [Bmim]BF₄, se obtuvieron 0.038 g (0.094 mmol, 52%) de la 5-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-2,3-dimetoxi-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]fenantridina **9e**, C₂₂H₁₆NO₄ (393.82 g/mol), como un sólido blanco, el cual fue recrystalizado con etanol absoluto obteniendo agujas incoloras, p.f. = 228–230 °C, R_f = 0.38 (30% acetato de etilo–éter de petróleo). **IR** [ATR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹)] = 2984 (m), 2901 (m), 2780 (vw), 1618 (m), 1492 (s), 1234 (vs), 1152 (s), 1032 (s), 832 (s), 571 (m). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** = 7.71 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.22 (d, ⁴J = 1.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, ³J = 7.9, ⁴J = 1.7 Hz, 1H), 6.97 (d, ³J =

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

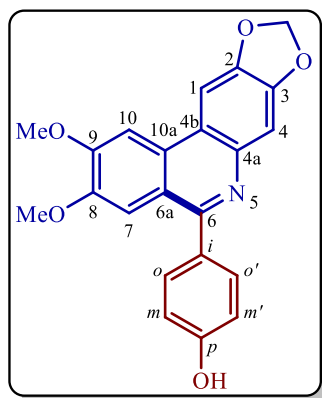
7.9 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 6.05 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.88 (s, 3H). ^{13}C -APT RMN (100 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ = 156.94 (1C, 6-C, +), 152.42 (+), 148.98 (+), 148.91 (+), 148.02 (+), 147.97 (+), 147.92 (+), 140.82 (+), 134.33 (+), 129.54 (+), 123.62 (-), 119.73 (+), 119.37 (+), 110.36 (-), 108.40 (-), 107.96 (-), 107.78 (-), 101.78 (-), 101.77 (+), 101.37 (1C, $-\text{OCH}_2\text{O}-$, +), 98.72 (-), 56.19 (1C, 9-OMe, -), 56.08 (1C, 8-OMe, -).

4-(2,3-dimetoxi-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]fenantridin-5-il)-2-metoxifenol **9f**

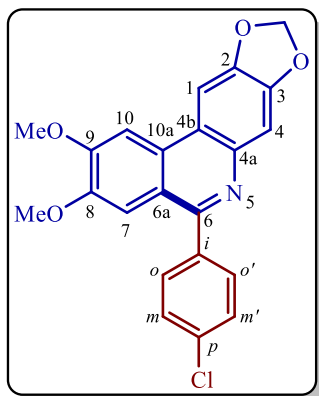
De 0.05 g (0.19 mmol) de la 6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-amina **4b** y 0.041 g (0.27 mmol) de vainillina en 0.5 mL del líquido iónico [Bmim]BF₄, se obtuvieron 0.071 g (0.176 mmol, 98%) del 4-(2,3-dimetoxi-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]fenantridin-5-il)-2-metoxifenol **9f**, C₂₂H₁₆NO₄ (393.82 g/mol), como un sólido blanco, p.f. = 257 °C, R_f = 0.52 (30% acetato de etilo-éter de petróleo). IR [ATR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹)] = 2986 (w), 2934 (w), 2902 (w), 2829 (w), 1593 (m), 1520 (s), 1461 (s), 1411 (s), 1236 (vs), 1030 (s), 833 (s), 601 (m). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ = 9.31 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.28 (d, 3J = 1.3 Hz, 1H), 7.15 (dd, 3J = 8.0, 4J = 1.5 Hz, 1H), 6.96 (d, 3J = 8.1 Hz, 1H), 6.21 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 3H). ^{13}C -APT RMN (100 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ = 156.30 (1C, 6-C, +), 152.16 (+),

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

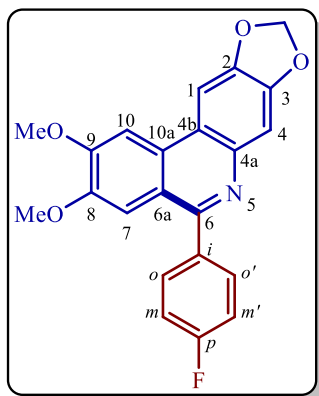
148.56 (+), 148.38 (+), 147.35 (+), 147.30 (+), 146.97 (+), 140.11 (+), 130.90 (+), 129.11 (+), 122.55 (-), 118.77 (+), 118.69 (+), 115.21 (-), 113.75 (-), 107.33 (-), 106.50 (-), 102.93 (-), 101.70 (1C, -OCH₂O-, +), 99.85 (-), 56.13 (-), 55.77 (1C, 9-OMe, -), 55.24 (1C, 8-OMe, -).

4-(2,3-dimetoxi-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]fenantridin-5-il)fenol **9g**

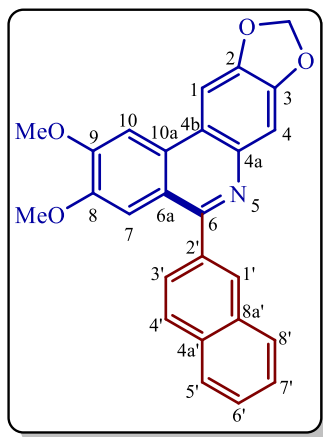
De 0.05 g (0.19 mmol) de la 6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-amina **4b** y 0.033 g (0.27 mmol) de 4-hidroxibenzaldehído en 0.5 mL del líquido iónico [Bmim]BF₄, se obtuvieron 0.062 g (0.166 mmol, 92%) del 4-(2,3-dimetoxi-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]fenantridin-5-il)fenol **9g**, C₂₂H₁₇NO₅ (375.38 g/mol), como un sólido blanco, p.f. = >300 °C, R_f = 0.24 (30% acetato de etilo-éter de petróleo). **IR** [ATR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹)] = 2998 (w), 2896 (w), 1609 (m), 1469 (s), 1235 (vs), 1033 (s), 846 (s), 735 (m), 587 (m). **¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm)** = 9.96 (s, 1H, OH), 8.28 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.55 (d, ³*J* = 8.5 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.98 (d, ³*J* = 8.5 Hz, 2H), 6.21 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.76 (s, 3H). **¹³C-APT RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm)** = 158.39 (+), 156.82 (+), 149.10 (+), 148.91 (+), 147.86 (+), 131.39 (-), 129.65 (+), 119.25 (+), 119.16 (+), 115.57 (-), 107.82 (-), 103.51 (-), 102.21 (+), 100.41 (-), 56.67 (-), 55.74 (-).

5-(4-clorofenil)-2,3-dimetoxi-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]fenantridina **9h**

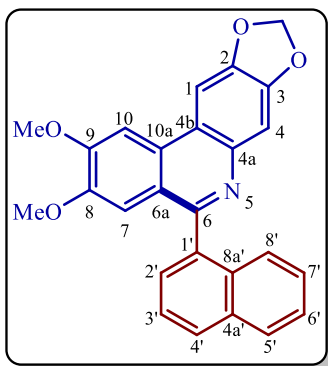
De 0.05 g (0.19 mmol) de la 6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-amina **4b** y 0.038 g (0.27 mmol) de 4-clorobenzaldehído en 0.5 mL del líquido iónico [Bmim]BF₄, se obtuvieron 0.041 g (0.104 mmol, 58%) de la 5-(4-clorofenil)-2,3-dimetoxi-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]fenantridina **9h**, C₂₂H₁₆NO₄ (393.82 g/mol), como un sólido blanco, p.f. = 210–212 °C, R_f = 0.45 (30% acetato de etilo–éter de petróleo). IR [ATR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹)] = 2918 (m), 1618 (m), 1462 (vs), 1322 (w), 1236 (vs), 1157 (vs), 1035 (s), 823 (s), 566 (s), 471 (m). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.71 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.66 (d, ³J = 8.6 Hz, 1H), 7.52 (d, ³J = 8.6 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.12 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.86 (s, 3H). ¹³C–APT RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 156.17 (1C, 6-C, +), 152.49 (+), 149.11 (+), 149.00 (+), 148.11 (+), 140.84 (+), 138.83 (+), 134.67 (+), 131.10 (-), 129.52 (+), 128.84 (-), 119.52 (+), 119.49 (+), 107.79 (-), 107.47 (-), 101.84 (1C, -OCH₂O-, +), 101.83 (-), 98.72 (-), 56.21 (1C, 9-OMe, -), 56.04 (1C, 8-OMe, -)

5-(4-fluorofenil)-2,3-dimetoxi-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]fenantridina **9i**

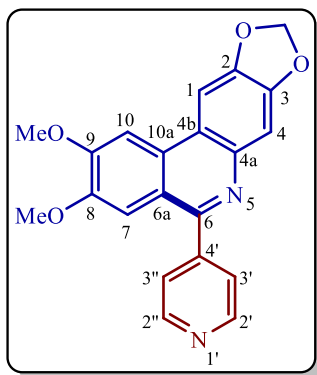
De 0.05 g (0.19 mmol) de la 6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-amina **4b** y 0.034 g (0.27 mmol) de 4-fluorobenzaldehído en 0.5 mL del líquido iónico [Bmim]BF₄, se obtuvieron 0.034 g (0.09 mmol, 50%) de la 5-(4-fluorofenil)-2,3-dimetoxi-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]fenantridina **9i**, C₂₂H₁₆NO₄ (393.82 g/mol), como un sólido blanco, p.f. = 221–222 °C, R_f = 0.55 (30% acetato de etilo–éter de petróleo). IR [ATR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹)] = 2993 (m), 2912 (m), 2828 (w), 1621 (m), 1492 (s), 1463 (s), 1238 (vs), 1031 (s), 834 (s), 580 (s), 550 (m). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.70 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.23 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.85 (s, 3H). ¹³C–APT RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 163.08 (d, ¹*J*_{C-F} = 247.7 Hz, 1C, *p*-C, +), 156.37 (1C, 6-C, +), 152.43 (+), 149.03 (+), 148.95 (+), 148.01 (+), 140.80 (+), 136.42 (d, ⁴*J*_{C-F} = 3.4 Hz, 1C, *i*-C, +), 131.50 (d, ³*J*_{C-F} = 8.2 Hz, 2C, *o*-C, *o'*-C, -), 129.48 (+), 119.62 (+), 119.44 (+), 115.58 (d, ²*J*_{C-F} = 21.5 Hz, 2C, *m*-C, *m'*-C, -), 107.75 (-), 107.61 (-), 101.81 (1C, -OCH₂O-, +), 101.79 (-), 98.70 (1C, 1-C, -), 56.18 (1C, 9-OMe, -), 55.98 (1C, 8-OMe, -).

2,3-dimetoxi-5-(naftalen-2-il)-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]fenantridina 9j

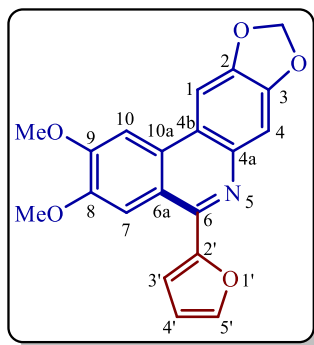
De 0.05 g (0.19 mmol) de la 6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-amina **4b** y 0.042 g (0.27 mmol) de 2-naftaldehído en 0.5 mL del líquido iónico [Bmim]BF₄, se obtuvieron 0.029 g (0.072 mmol, 40%) de la 2,3-dimetoxi-5-(piridin-4-il)-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]fenantridina **9j**, C₂₂H₁₆NO₄ (393.82 g/mol), como un sólido blanco, p.f. = 145–146 °C, R_f = 0.28 (30% acetato de etilo–éter de petróleo). IR [ATR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹)] = 3002 (w), 2908 (m), 2835 (m), 1617 (m), 1459 (s), 1233 (s), 1156 (s), 1032 (s), 756 (m), 579 (m), 491 (m). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.22 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.96 – 7.92 (m, 2H), 7.85 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.56 – 7.54 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 6.13 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.79 (s, 3H). ¹³C–APT RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 157.41 (+), 152.45 (+), 149.06 (+), 148.97 (+), 148.02 (+), 140.99 (+), 137.81 (+), 133.53 (+), 133.40 (+), 129.54 (+), 129.12 (-), 128.57 (-), 128.17 (-), 127.89 (-), 127.49 (-), 126.60 (-), 126.49 (-), 119.89 (+), 119.51 (+), 107.99 (-), 107.88 (-), 101.81 (+), 101.80 (-), 98.77 (-), 56.21 (-), 56.02 (-).

2,3-dimetoxi-5-(naftalen-1-il)-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]fenantridina **9k**

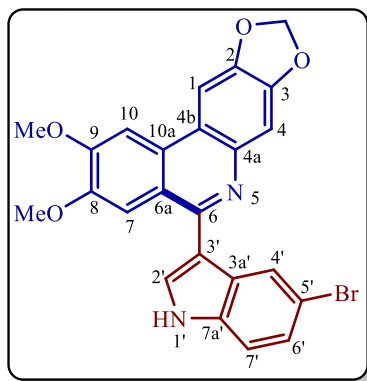
De 0.05 g (0.19 mmol) de la 6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-amina **4b** y 0.042 g (0.27 mmol) de 1-naftaldehído **8k** en 0.5 mL del líquido iónico [Bmim]BF₄, se obtuvieron 0.046 g (0.113 mmol, 63%) de la 2,3-dimetoxi-5-(piridin-4-il)-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]fenantridina **9k**, C₂₂H₁₆NO₄ (393.82 g/mol), como un sólido blanco, p.f. = 110–111 °C, R_f = 0.45 (30% acetato de etilo–éter de petróleo). IR [ATR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹)] = 3051 (w), 3002 (w), 2915 (m), 2850 (m), 1614 (m), 1464 (m), 1247 (s), 1202 (s), 1034 (s), 718 (s), 641 (s), 506 (m). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.99 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.96 – 7.93 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.68 – 7.61 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 2H), 7.34 – 7.29 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.14 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.56 (s, 3H). ¹³C–APT RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 157.04 (+), 152.66 (+), 149.08 (+), 148.99 (+), 148.14 (+), 140.97 (+), 137.60 (+), 133.93 (+), 132.31 (+), 129.16 (+), 128.94 (-), 128.37 (-), 127.54 (-), 126.36 (-), 126.27 (-), 126.08 (-), 125.51 (-), 121.17 (+), 119.72 (+), 108.10 (-), 107.98 (-), 101.83 (+), 101.62 (-), 98.84 (-), 56.23 (-), 55.86 (-).

2,3-dimetoxi-5-(piridin-4-il)-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]fenantridina 9m

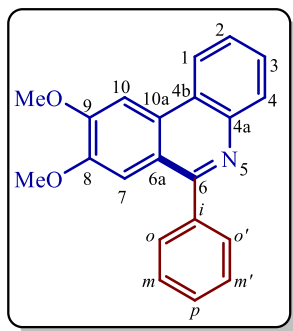
De 0.05 g (0.19 mmol) de la 6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-amina **4b** y 0.029 g (0.27 mmol) de 4-piridincarbaldéhidó **8m** en 0.5 mL del líquido iónico [Bmim]BF₄, se obtuvieron 0.04 g (0.109 mmol, 61%) de la 2,3-dimetoxi-5-(piridin-4-il)-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]fenantridina **9m**, C₂₂H₁₆NO₄ (393.82 g/mol), como un sólido blanco, p.f. = 242 °C, R_f = 0.32 (30% acetato de etilo-éter de petróleo). IR [ATR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹)] = 3044 (w), 2955 (m), 2920 (m), 2836 (m), 1618 (m), 1596 (m), 1458 (s), 1411 (s), 1258 (s), 1038 (s), 830 (s), 723 (s), 613 (m), 569 (m). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) = 8.80 (dd, ³J = 4.4, ⁴J = 1.6 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.65 (dd, ³J = 4.4, ⁴J = 1.6 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.12 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.85 (s, 3H). ¹³C-APT RMN (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm) = 154.47 (1C, 6-C, +), 152.71 (+), 150.13 (-), 149.35 (+), 149.16 (+), 148.48 (+), 148.12 (+), 140.74 (+), 129.57 (+), 124.47 (-), 119.83 (+), 118.95 (+), 107.77 (-), 106.77 (-), 101.95 (1C, -OCH₂O-, +), 101.90 (-), 98.72 (-), 56.23 (1C, 9-OMe, -), 56.06 (1C, 8-OMe, -).

5-(furan-2-il)-2,3-dimetoxi-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]fenantridina **9n**

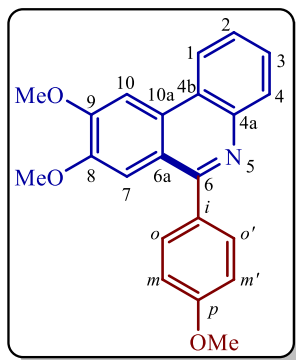
De 0.05 g (0.19 mmol) de la 6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-amina **4b** y 0.026 g (0.27 mmol) de 2-furancarbaldehído **8n** en 0.5 mL del líquido iónico [Bmim]BF₄, se obtuvieron 0.04 g (0.113 mmol, 63%) de la 5-(furan-2-il)-2,3-dimetoxi-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]fenantridina **9n**, C₂₂H₁₆NO₄ (393.82 g/mol), como un sólido blanco, p.f. = 180–182 °C, *R_f* = 0.43 (30% acetato de etilo–éter de petróleo). IR [ATR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹)] = 3132 (m), 3002 (w), 1961 (m), 2897 (m), 2839 (m), 1781 (w), 1619 (m), 1459 (vs), 1244 (vs), 1154 (vs), 1015 (s), 849 (s), 760 (s), 600 (m), 551 (m). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.07 (s, 1H), 7.71 (dd, ³*J* = 1.8, ⁴*J* = 0.7 Hz, 1H, 5'-H), 7.63 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.16 (dd, ³*J* = 3.4, ⁴*J* = 0.7 Hz, 1H, 3'-H), 6.64 (dd, ³*J* = 3.4, ⁴*J* = 1.8 Hz, 1H, 4'-H), 6.11 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.02 (s, 3H). ¹³C–APT RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 154.04 (1C, 6-C, +), 152.29 (+), 149.34 (+), 148.98 (+), 148.14 (+), 146.01 (+), 143.52 (-), 140.77 (+), 129.74 (+), 119.54 (+), 118.75 (+), 112.21 (-), 111.79 (-), 107.61 (-), 107.04 (-), 101.82 (1C, -OCH₂O-, +), 101.66 (-), 98.68 (-), 56.07 (1C, 9-OMe, -), 56.03 (1C, 8-OMe, -).

5-(5-bromo-1*H*-indol-3-il)-2,3-dimetoxi-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]fenantridina **9o**

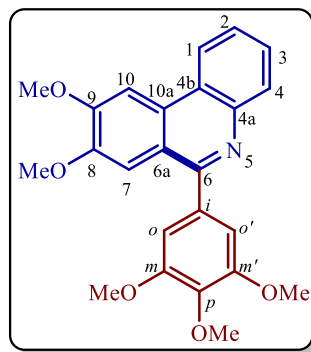
De 0.05 g (0.19 mmol) de la 6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-amina **4b** y 0.060 g (0.27 mmol) del 4-bromo-1*H*-indol-3-carbaldehído **8o** en 0.5 mL del líquido iónico [Bmim]BF₄, se obtuvieron 0.072 g (0.151 mmol, 84%) de la 5-(4-bromo-1*H*-indol-3-il)-2,3-dimetoxi-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]fenantridina **9o**, C₂₄H₁₇BrN₂O₄ (477.31 g/mol), como un sólido amarillo, p.f. = 198 °C, R_f = 0.52 (30% acetato de etilo–éter de petróleo). IR [ATR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹)] = 3222 (m), 2917 (m), 1651 (m), 1616 (m), 1462 (s), 1254 (s), 1200 (s), 1156 (s), 1032 (s), 942 (m). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 11.81 (d, ³*J* = 1.8 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.50 (d, ³*J* = 8.6 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.32 (dd, ³*J* = 8.6, ⁴*J* = 2.0 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.82 (s, 3H). ¹³C–APT RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 152.28 (1C, 6-C, +), 151.11 (+), 148.82 (+), 148.48 (+), 147.24 (+), 140.26 (+), 135.08 (+), 129.15 (+), 128.64 (-), 128.61 (+), 124.29 (-), 123.11 (-), 119.04 (+), 118.33 (+), 113.96 (+), 113.86 (-), 112.31 (+), 107.41 (-), 106.17 (-), 103.06 (-), 101.71 (1C, -OCH₂O-, +), 99.99 (-), 56.18 (1C, 9-OMe, -), 55.22 (1C, 8-OMe, -).

8,9-dimetoxi-6-fenilfenantridina 9p

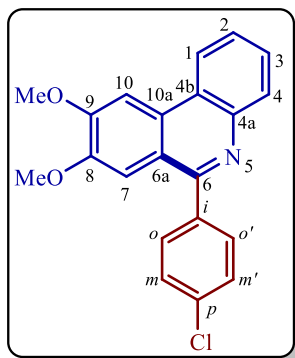
De 0.05 g (0.22 mmol) de la *N*-3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-amina **4a** y 34 μL (0.33 mmol) de benzaldehído **8p**, 3 mg (0.022 mmol) de ZnCl_2 en 0.5 mL del líquido iónico $[\text{Bmim}]\text{BF}_4$, se obtuvieron 0.041 g (0.12 mmol, 59%) de la 8,9-dimetoxi-6-fenilfenantridina **9p**, $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (315.37 g/mol), como un sólido incoloro, p.f = 153–155 $^{\circ}\text{C}$, R_f = 0.44 (30% acetato de etilo–éter de petróleo). IR [ATR, $\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$] = 3052, 2997, 2917, 2825, 1614, 1520, 1258, 1033, 752, 701. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ = 8.47 (dd, 3J = 8.2 Hz, 4J = 1.2 Hz, 1H), 8.22 (dd, 3J = 8.1, 4J = 1.1 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 2H), 7.72 – 7.67 (m, 1H), 7.66 – 7.61 (m, 1H), 7.59 – 7.51 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.86 (s, 3H). ^{13}C -APT RMN (100 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ = 159.77 (+), 152.59 (+), 149.46 (+), 143.61 (+), 140.21 (+), 130.42 (-), 129.64 (-), 129.43 (+), 128.79 (-), 128.62 (-), 128.11 (-), 126.59 (-), 123.62 (+), 121.61 (-), 120.59 (+), 108.51 (-), 102.24 (-), 56.26 (-), 56.02 (-).

8,9-dimetoxi-6-(4-metoxifenil)fenantridina 9q

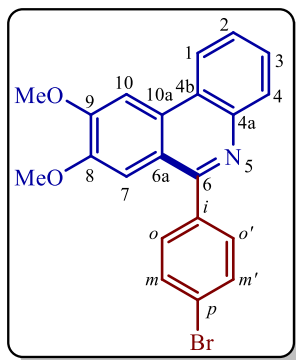
De 0.05 g (0.22 mmol) de la *N*-3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-amina **4a** y 40 μ L (0.33 mmol) of 4-metoxibenzaldehído **8q**, 3 mg (0.022 mmol) de ZnCl_2 en 0.5 mL del líquido iónico $[\text{Bmim}]\text{BF}_4$, se obtuvieron 0.051 g (0.145 mmol, 66%) de la 8,9-dimetoxi-6-(4-metoxifenil)fenantridina **9q**, $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (345.40 g/mol), como un sólido incoloro; p.f. = 157–158 $^{\circ}\text{C}$, R_f = 0.56 (30% acetato de etilo–éter de petróleo). IR [ATR, $\bar{\nu}$ (cm^{-1})] = 3005, 2933, 2835, 1604, 1249, 1225, 1022, 741. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ = 8.45 (dd, 3J = 8.0, 4J = 0.9 Hz, 1H), 8.19 (dd, 3J = 8.1, 4J = 1.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.71 (d, 3J = 8.8 Hz, 2H), 7.69 – 7.66 (m, 1H), 7.62 (ddd, 3J = 8.3, 3J = 7.0, 4J = 1.4 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.09 (d, 3J = 8.8 Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H). ^{13}C -APT RMN (100 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ = 160.14 (+), 159.42 (+), 152.46 (+), 149.38 (+), 143.73 (+), 132.79 (+), 131.03 (-), 130.38 (-), 129.41 (+), 128.04 (-), 126.38 (-), 123.49 (+), 121.57 (-), 120.68 (+), 114.07 (-), 108.56 (-), 102.24 (-), 77.16 (-), 56.24 (-), 56.05 (-), 55.54 (-).

8,9-dimetoxi-6-(3,4,5-trimetoxifenil)fenantridina 9r

De 0.05 g (0.22 mmol) de la *N*-3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-amina **4a** y 0.065 g (0.33 mmol) del 3,4,5-trimetoxibenzaldehído **8r**, 3 mg (0.022 mmol) de ZnCl₂ en 0.5 mL del líquido iónico [Bmim]BF₄, se obtuvieron 0.052 g (0.128 mmol, 58%) de la 8,9-dimetoxi-6-(3,4,5-trimetoxifenil)fenantridina **9r**, C₂₄H₂₃NO₅ (405.45 g/mol), como un sólido incoloro; p.f. = 176-178 °C, R_f = 0.66 (30% acetato de etilo—éter de petróleo). IR [ATR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹)] = 2996, 2930, 2836, 1584, 1410, 1122, 1018, 754, 638, 577. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.48 (dd, ³J = 8.1, ⁴J = 1.4 Hz, 1H), 8.21 (d, ³J = 7.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.71 (ddd, ³J = 8.2, ³J = 7.0, ⁴J = 1.5 Hz, 1H), 7.65 (ddd, ³J = 8.3, ³J = 7.0, ⁴J = 1.5 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.97 (s, 2H), 4.17 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 3.90 (s, 3H). ¹³C-APT RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 159.51 (+), 153.48 (+), 152.70 (+), 149.52 (+), 135.81 (+), 130.44 (-), 129.53 (+), 128.21 (-), 126.69 (-), 123.63 (+), 121.65 (-), 120.49 (+), 108.46 (-), 106.95 (-), 102.30 (-), 77.16 (-), 61.10 (-), 56.40 (-), 56.32 (-), 56.18 (-).

6-(4-clorofenil)-8,9-dimetoxifenantridina 9s

De 0.05 g (0.22 mmol) de la *N*-3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-amina **4a** y 0.047 g (0.33 mmol) del 4-clorobenzaldehído **8s**, 3 mg (0.022 mmol) de ZnCl₂ en 0.5 mL del líquido iónico [Bmim]BF₄, se obtuvieron 0.045 g (0.128 mmol, 59%) de la 6-(4-clorofenil)-8,9-dimetoxifenantridina **9s**, C₂₂H₁₆ClNO₂ (349.81 g/mol), como un sólido incoloro; p.f. = 209–211 °C, R_f = 0.40 (30% acetato de etilo–éter de petróleo). IR [ATR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹)] = 2992, 2944, 2914, 2833, 1613, 1519, 1256, 1204, 799, 751, 598, 445. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.48 (dd, ³J = 8.0, ⁴J = 1.6 Hz, 1H), 8.19 (dd, ³J = 7.8, ⁴J = 1.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.70 (d, ³J = 8.6 Hz, 3H), 7.68 – 7.63 (m, 1H), 7.54 (d, ³J = 8.6 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.88 (s, 3H). ¹³C-APT RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 158.49 (+), 152.73 (+), 149.63 (+), 143.60 (+), 138.77 (+), 134.94 (+), 131.07 (-), 130.47 (-), 129.53 (+), 128.91 (-), 128.74 (-), 128.26 (-), 126.82 (-), 123.66 (+), 121.67 (-), 120.37 (+), 108.04 (-), 102.36 (-), 77.16 (-), 56.32 (-), 56.11 (-).

6-(4-bromofenil)-8,9-dimetoxifenantridina 9t

De 0.05 g (0.22 mmol) de la *N*-3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-amina **4b** y 0.061 g (0.33 mmol) del 4-bromobenzaldehído **8t**, 3 mg (0.022 mmol) de ZnCl₂ en 0.5 mL del líquido iónico [Bmim]BF₄, se obtuvieron 0.052 g (0.129 mmol, 59%) de la 6-(4-bromofenil)-8,9-dimetoxifenantridina **9t**, C₂₁H₁₆BrNO₂ (394.27 g/mol), como un sólido incoloro; p.f. = 202–203 °C, R_f = 0.41 (30% acetato de etilo–éter de petróleo). IR [ATR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹)] = 3057, 2923, 2833, 1612, 1501, 1392, 1257, 1204, 1007, 926, 732, 633, 593, 500. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.49 (dd, ³J = 8.1, ⁴J = 1.5 Hz, 1H), 8.21 (dd, ³J = 7.8, ⁴J = 1.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.75–7.64 (m, 6H), 7.39 (s, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.91 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 158.45, 152.68, 149.58, 143.57, 139.21, 131.83, 131.34, 130.45, 129.48, 128.23, 126.80, 123.62, 123.17, 121.65, 120.24, 107.94, 102.30, 77.16, 56.29, 56.10.

5 Discusión de resultados

En esta sección se presentarán los alcances sintéticos de la ruta de síntesis diseñada, mediante la cual se logró la creación de una librería pequeña de nuevos derivados de los sistemas tricíclicos nitrogenados 6-fenetilfenantridinas **7a-b** y 6-arilfenantridinas **9a-t**, y el sistema de *N*-

bifenil cinamamidas **6a-e** y *N*-bifenil-3-fenilpropanamidas **6f-g**, usando para ello los 2-aminobifenilos **4a-b** como los productos comunes de partida, y cuyas estructuras generales se muestran en el Esquema 9. Es conveniente anotar, sin embargo, que para la obtención de los 2-aminobifenilos **4a-b**, fue necesario, como quedó consignado en la parte experimental, acceder de manera sintética a sus precursores inmediatos, es decir, las *N*-bifenil acetamidas **3a-b**.

5.1 Síntesis de las *N*-bifenil acetamidas **3a-b** mediante la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki–Miyaura (S–M) y su posterior *N*-desprotección por hidrólisis básica para acceder a los 2-aminobifenilos **4a-b**

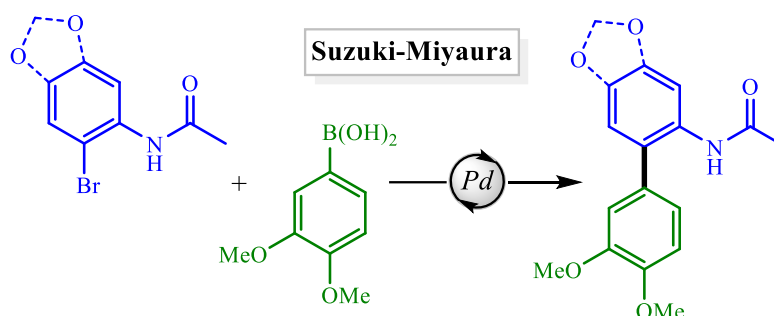
Como quedó consignado en el planteamiento del problema, uno de los objetivos principales de la presente investigación, consistía en evaluar la viabilidad y explotar la reactividad del sistema bifenil-2-amina como una condición indispensable para abordar la subsiguiente síntesis de los derivados fenantridínicos y cinamamídicos diseñados; es decir, se deseaba comprobar que los compuestos **4a-b**, por sus características estructurales, son verdaderos sintones de los productos finales **6**, **7** y **9**.

En la actualidad existen diversos sistemas catalíticos efectivos para la construcción de este tipo de núcleos que presentan un eje biarilo; muchos de estos sistemas implican el uso de catalizadores de metales de transición en transformaciones del tipo activaciones de enlaces C_{Ar}–H, reacciones de acoplamientos cruzados de Ullmann, Suzuki–Miyaura (S–M) y Negishi. También es posible acceder a estos núcleos a través de metodologías más clásicas como las reacciones de Gomberg–Bachmann–Hey y su versión intramolecular (reacción de ciclación de Pschorr). De estas últimas, sin duda alguna, el acoplamiento cruzado de Suzuki–Miyaura se ha convertido en el

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

"estándar de oro" para la construcción de biarilos, lo que ha posibilitado la ubicuidad de este fragmento en varias de las estructuras de compuestos importantes en química medicinal y como los sintetizados en este Trabajo de Investigación.

Por esta razón y como se aprecia en el Esquema 10, las bifenilo-acetamidas **3a-b**, precursoras inmediatas de las dianas de interés del tipo bifenil-2-amina, se sintetizaron en una etapa a partir de las *N*-(2-bromofenil)acetamidas **1a-b** y el ácido 3,4-dimetoxifenilborónico **2**, mediante esta transformación química bien estudiada: el acoplamiento cruzado catalizado por paladio de Suzuki–Miyaura.



Esquema 10. Acoplamiento de Suzuki–Miyaura para la obtención de las *N*-([1,1'-bifenil]-2-il)acetamidas.

La amplia aplicación del acoplamiento de S–M surge de las condiciones de reacción excepcionalmente suaves y tolerantes con diversos grupos funcionales de todos los reactivos participantes durante el acoplamiento (haluro de arilo, ácido borónico o boronato, sal de paladio, ligandos de fosfina, bases e incluso disolventes), la naturaleza relativamente estable y generalmente ambientalmente benigna de los reactivos nucleofílicos organoboronados, y su rápida transmetalación con complejos de paladio (II) que se suceden durante el ciclo catalítico. Estas características contribuyen a la ampliación práctica de la reacción y, junto con el bajo costo del reactivo, explican su valor.

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

El Esquema 3 del estado del arte es la constatación de lo anterior, ya que evidencia los reportes del uso de la reacción de acoplamiento de S–M que han sido implementados exitosamente con diversas modificaciones para acceder a intermediarios necesarios (bifenil-2-aminas) en la obtención de derivados fenantridínicos. La reacción de acoplamiento de S–M, en su versión clásica y en modificaciones modernas de esta, emplea sales de Pd(0), como los son el tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ y/o el tris(dibenzilidenacetona) dipaladio(0), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$. Asimismo, es posible llevar a cabo esta transformación empleando sales de paladio (II) como catalizadores, siempre y cuando en estas últimas, el paladio sea reducido *in situ* a paladio (0), por la simple incorporación de un ligando de fosfina, justo antes de que el ciclo catalítico empiece.

Partiendo de esta base, para la selección de la carga catalítica y las condiciones óptimas de reacción, se seleccionó la sal de acetato de paladio (II), Pd(OAc)_2 , como catalizador, trifenilfosfina, PPh_3 , como ligando y carbonato de potasio, K_2CO_3 , como base. Se tomó la reacción entre la *N*-(2-bromofenil)acetamida **1a** y el ácido 3,4-dimetoxifenilborónico **2** como sistema modelo, utilizando una relación molar 1:1.5, respectivamente. En la Tabla 1 se muestran los resultados obtenidos correspondientes a la variación de las cargas catalíticas y del ligando de fosfina, así como los equivalentes de base para activar el ácido fenilborónico. Por supuesto, esta variación se hizo con el fin de determinar la mínima cantidad catalítica del Pd(OAc)_2 necesaria para llevar a cabo el acople $\text{C}_{\text{Ar}}\text{--C}_{\text{Ar}}$, así como la mínima cantidad de trifenilfosfina y de carbonato de potasio necesaria.

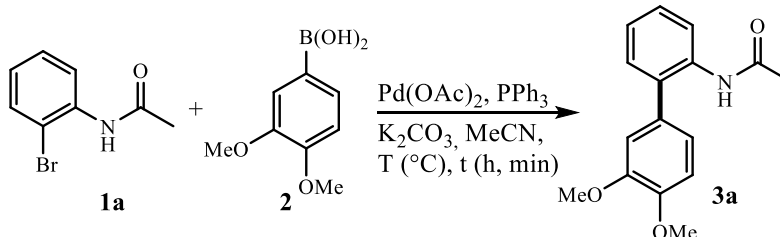
Así las cosas, se inició el estudio a partir de cantidades cercanas a cargas sub-estequiométricas, esto es, 20 mol% del Pd(OAc)_2 y PPh_3 y tres (3) equivalentes de K_2CO_3 por mol

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

de ácido fenilborónico, obteniéndose así la correspondiente *N*-([1,1'-bifenil]-2-il)acetamida **3a** con un rendimiento de reacción del 88% (Tabla 1, entrada 1).

Tabla 1.

Optimización de las condiciones de reacción para la síntesis de la N-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)acetamida 3a.



Exp ^a	Carga catalítica Pd ^{II}	Carga del ligando PPh ₃	Equiv de base K ₂ CO ₃	Temp. (°C)	Tiempo	Rendimiento (%) ^c
1	20 mol%	20 mol%	3	82	6 h	88
2	10 mol%	20 mol%	3	82	6 h	86
3	5 mol%	20 mol%	3	82	6 h	88
4	5 mol%	10 mol%	3	82	6 h	90
5	5 mol%	5 mol%	1.5	82	6 h	89
6 ^b	5 mol%	5 mol%	1.5	150	20 min	98
7 ^b	5 mol%	-	1.5	150	20 min	N.R.

^aTodas las reacciones se llevaron a cabo empleando: *N*-(2-bromofenil)acetamida **1a** (1 mmol), ácido 3,4-dimetoxifenilborónico **2** (1.5 mmol) y acetonitrilo como disolvente (0.5 M). ^bExperimentos llevados a cabo empleando calentamiento por radiación de microondas. ^cRendimiento de reacción después de purificación por cromatografía en columna. N.R.: No ocurrió la reacción.

Corroborada la formación de **3a**, a continuación, se procedió a disminuir la carga catalítica del acetato de paladio de manera progresiva hasta el 10 mol%, pero manteniendo la cantidad de PPh₃ empleada en el experimento anterior al igual que la cantidad de base, es decir, una carga del

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

20 mol% y 3 equivalentes–mol, respectivamente (Tabla 1, entrada 2). Para este experimento se logró aislar **3a** con una leve disminución en el rendimiento de reacción (86%). A pesar de este resultado, se decidió continuar con la disminución de la carga del catalizador hasta el 5 mol%, pero manteniendo, de igual forma, la carga de la PPh₃ y los equivalentes–mol del K₂CO₃ (Tabla 1, entrada 3), obteniéndose así la *N*-([1,1'-bifenil]-2-il)acetamida **3a** con un rendimiento del 88% al igual que para el experimento 1 y ligeramente similar, de nuevo, al experimento 2. Posteriormente, y a la luz de que el rendimiento de las reacciones permaneció prácticamente invariable con la disminución de la carga del catalizador de paladio, se optó por disminuir la cantidad del ligando de PPh₃. Esta disminución se llevó a cabo, también, de forma progresiva hasta el 10 mol%, manteniendo de igual forma la cantidad de base (Tabla 1, entrada 4), lográndose aislar **3a** con un rendimiento ligeramente mayor (90%) pero, aun así, invariable. Motivados con el excelente rendimiento de reacción que presentaron los experimentos 1–4, se decidió disminuir la carga del ligando de PPh₃ junto con la cantidad de K₂CO₃ hasta el 5 mol% y los 1.5 equivalentes–mol, respectivamente (Tabla 1, entrada 5), aislándose, de esta manera, la *N*-([1,1'-bifenil]-2-il)acetamida **3a** con un rendimiento del 89%.

En todos los casos (Tabla 1, entradas 1–5), los controles del avance de las reacciones por cromatografía de capa fina (CCF, usando una muestra genuina de la *N*-(2-bromofenil)acetamida como referencia), indicaron que al cabo de 5–6 horas los reactivos de partida se habían consumido en su totalidad, y que el producto del acoplamiento, esto es, la *N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)acetamida **3a**, se había formado como un único producto. Además del análisis del avance de las reacciones por CCF, una evidencia clara de la culminación de estas últimas es la formación de agregados de paladio elemental de coloración negra (coloquialmente llamado “paladio negro”), el

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

cual es formado por descomposición del catalizador y que, en todos los casos, fue eliminado por una simple filtración a través de una pre-columna que contenía celita como soporte sólido.

A pesar de que los resultados de la preparación de **3a** empleando las condiciones de calentamiento convencional fueron suficientemente buenos, llegando a ser casi excelentes, y como quedó consignado en la parte experimental, con el propósito de hacer más eficiente y verde el proceso de síntesis de estos productos deseados, se decidió realizar la preparación de las *N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)acetamidas **3a-b**, empleando calentamiento por radiación de microondas. Estas condiciones establecidas durante el proceso de optimización, las cuales se encuentran consignadas en la Parte Experimental (Tabla 1, entrada 5), fueron extrapoladas a las condiciones por radiación de microondas, es decir, llevando a cabo un aumento de la temperatura hasta los 150 °C y tiempo de reacción de 20 minutos (Tabla 1, entrada 6), con lo cual, sorpresivamente, se logró aislar **3a** con un rendimiento casi cuantitativo del 98%. Este aumento de la temperatura, casi al doble del punto de ebullición del acetonitrilo, fue posible ya que estas reacciones se llevaron a cabo en viales de alta precisión sellados, los cuales resisten hasta 30 bares de presión.

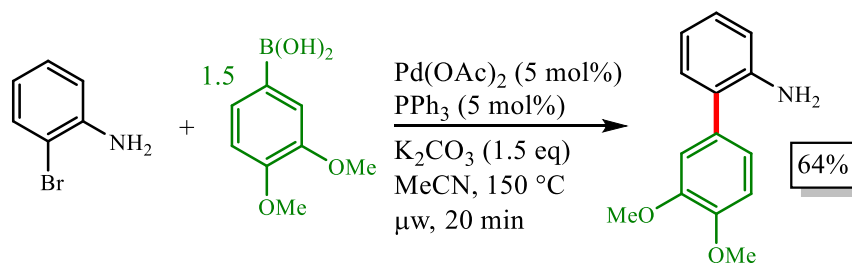
Por último, y para demostrar la necesidad de contar con el ligando de PPh₃ durante el ciclo catalítico, se llevó a cabo la reacción con la completa ausencia de este último, manteniendo la carga catalítica del 5 mol% del Pd(OAc)₂ y 1.5 equivalentes-mol de la base de K₂CO₃, bajo calentamiento por radiación de microondas a 150 °C y un tiempo de 20 minutos (Tabla 1, entrada 7), con la cual no se logró la formación de la *N*-([1,1'-bifenil]-2-il)acetamida **3a** y, al mismo tiempo, recuperando la *N*-(2-bromofenil)acetamida **1a** casi sin variación en su masa.

A pesar de que estos resultados son excelentes en cuanto al rendimiento de reacción, es meritorio mencionar en este punto que, para acceder a las *N*-([1,1'-bifenil]-2-il)acetamidas **3a-b**,

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

fue necesario, en principio, llevar a cabo la preparación de las *N*-(2-bromofenil)acetamidas **1a-b**, precursores que hicieron el papel de haluros de arilo durante el acoplamiento de S–M. Sin embargo, y para fines prácticos, no se discutirá en detalle el procedimiento sintético para su obtención, pues esto no representa un aporte significativo en cuanto a datos espectroscópicos y/o de procedimientos sintéticos. Basta constatar que la preparación de estos precursores, es decir, las *N*-(2-bromofenil)acetamidas **1a-b**, se llevó a cabo mediante una simple reacción de *N*-acilación de las correspondientes 2-bromoanilinas, empleando para ello el anhídrido acético como fuente de grupo acilo, en diclorometano como disolvente, con tiempos de reacción de 30 minutos–1 hora (corroborado por el consumo completo de la 2-bromoanilina por CCF).

Finalmente, y para que no quedara lugar a especulaciones respecto al procedimiento sintético del acoplamiento de S–M, se decidió llevar a cabo esta reacción empleando directamente la 2-bromoanilina (haluro de arilo) y el ácido 3,4-dimetoxifenil borónico, bajo las condiciones establecidas en la entrada 6 de la tabla 1 (Esquema 11). Esta reacción se realizó para demostrar el papel que juega el grupo acetilo durante el ciclo catalítico y, al mismo tiempo, evaluar la viabilidad de tener en nuestras manos la bifenil-2-amina **4a** de interés en un único paso.



Esquema 11. Implementación de las condiciones de reacción establecidas, para obtener **4a**.

En efecto, y como se esperaba, fue posible obtener **4a** con un rendimiento del 64%. Sin embargo, este resultado no fue del todo satisfactorio para los intereses de este Trabajo de Investigación puesto que, como se verá más adelante, este núcleo pudo obtenerse en dos pasos,

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

esto es, las reacciones de acoplamiento de S–M en la síntesis de las *N*-([1,1'-bifenil]-2-il)acetamidas **3a-b** y su posterior *N*-desprotección, con rendimientos globales de hasta el 97%.

Este experimento, el cual sirvió como modelo de control y permitió dejar por sentadas las condiciones estructuralmente necesarias para llevar a cabo el acoplamiento $C_{Ar}-C_{Ar}$ con una alta eficiencia, contribuyó también al análisis y proposición de un mecanismo de reacción plausible que, aunque ha sido ampliamente estudiado, permite reconocer aspectos interesantes de las interacciones entre el centro metálico de paladio con los dos núcleos participantes en el acoplamiento y las demás especies que se suceden durante el ciclo catalítico.

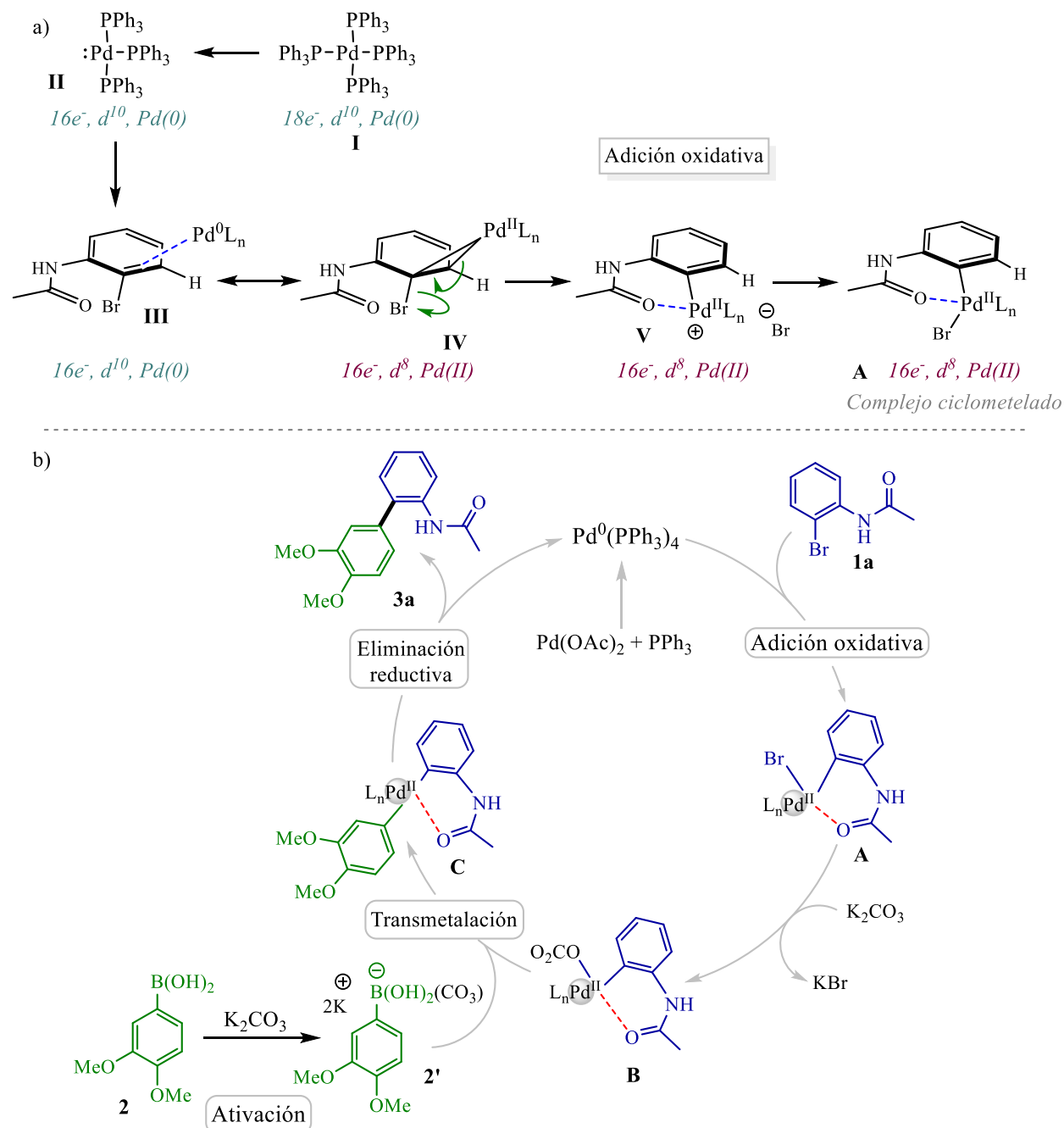
Como se mencionó anteriormente, el acetato de paladio (II), $Pd(OAc)_2$, se usa comúnmente en combinación con ligandos de fosfinas terciarias, como la PPh_3 , para generar especies catalizadoras activas en una variedad ecléctica de reacciones de acoplamiento cruzado, donde se acepta universalmente que se forman especies del tipo $Pd^0(PPh_3)_n$. Este es, sin duda, un aspecto fundamental en cuanto al mecanismo de reacción de este tipo de acoplamientos. Sin embargo, como se observa en el Esquema 12, esta especie tiene que sufrir la salida de al menos uno de sus ligandos de fosfina para que pueda ocurrir la adición oxidativa, ya que está establecido que complejos de metales en los que se cuentan 18 electrones en su capa de valencia, siendo el caso del $Pd(PPh_3)_4$ (**I**), no pueden llevar a cabo el paso de la adición oxidativa, contrario a complejos de metales de transición con 16 electrones (Lima et al., 2014). Una primera posible interacción del centro metálico con el haluro de arilo (**II**) implica un acercamiento y la subsiguiente inserción del paladio vía complejo π (**III**), para dar paso a la formación de un complejo de tres eslabones conocido como metalociclopropano **IV** (en el Esquema 12a, se muestran las estructuras de resonancia de estos dos complejos). La apertura de tipo electrocíclica de este complejo ciclometalado conlleva a la inserción completa del centro de paladio en el anillo aromático, con la

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

consecuente salida del ion bromuro y dando paso a la formación de la especie iónica **V**. La formación de **V** y la consiguiente adición del ion bromuro sobre el paladio y, como se puede observar en el Esquema 12a, se encuentra favorecida por la presencia del fragmento acetilo que protege el átomo de nitrógeno, dando lugar a la formación del complejo ciclometalado de 6 eslabones **A**, finalizando así la adición oxidativa que tiene lugar durante la primera etapa del ciclo catalítico. Este hecho está plenamente justificado sobre la base de lo que se mencionó anteriormente en cuanto la importancia real de poseer el grupo protector acetilo, ya que, empleando directamente la 2-bromoanilina para el acoplamiento cruzado (ver Esquema 11), se imposibilita la estabilización del centro metálico y, por consiguiente, reflejándose en el rendimiento de la reacción.

En el Esquema 12b se muestra el ciclo catalítico propuesto para el acoplamiento de S–M entre la *N*-(2-bromofenil)acetamida **1a** y el ácido 3,4-dimetoxifenilborónico **2**. Una vez llevada a cabo la adición oxidativa por parte de la especie de paladio, el complejo ciclometalado **A** sufre un intercambio de ligando por parte de la base K_2CO_3 dando lugar al complejo **B**. Sin embargo, el papel principal de la base en el mecanismo de reacción es aumentar la reactividad del ácido borónico hacia el complejo Pd–haluro al convertirlo en el organoborato $Ar-B(OH)_2CO_3$ **2'**, siendo esta la especie organoboronada más reactiva hacia la transmetalación en lugar del ácido borónico neutro $Ar-B(OH)_2$ (Grossman & Grossman, 2003). El proceso de transmetalación conlleva a la formación del complejo **C** el cual, finalmente, a través del paso de eliminación reductiva, procede a la obtención del biarilo de interés **3a**.

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

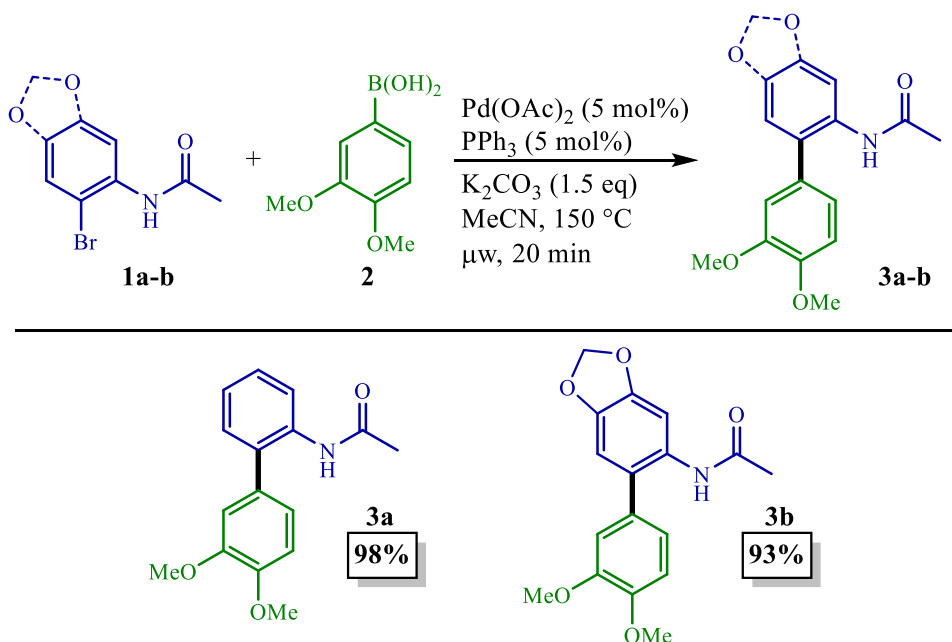


Esquema 12. Mecanismo de reacción de acoplamiento de S-M. a) Etapa de adición oxidativa. b) ciclo catalítico para la formación de **3a-b**.

Establecidas las condiciones óptimas de reacción en cuanto a la carga catalítica del $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y la inminente presencia del ligando PPh_3 (Tabla 1, entrada 6) y, al mismo tiempo, ya habiéndose preparado la *N*-([1,1'-bifenil]-2-il)acetamida **3a**, se llevó a cabo la síntesis de la

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

respectiva *N*-(6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)acetamida **3b**, partiendo de la *N*-(6-bromobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)acetamida **1b** (haluro de arilo) y el mismo ácido 3,4-dimetoxifenilborónico **2**, bajo condiciones de calentamiento por radiación de microondas. En estos dos casos, los crudos de reacción fueron purificados por cromatografía en columna, aislándose los productos de interés **3a** y **3b** como sustancias sólidas de color blanco o beige, respectivamente. Los compuestos **3a** y **3b**, en su orden, se obtuvieron con los siguientes rendimientos: **3a** (98%) y **3b** (93%) (Esquema 13).



Esquema 13. Preparación de las *N*-([1,1'-bifenil]-2-il)acetamidas **3a** y **3b**, vía la reacción de acoplamiento de *S-M*, bajo concepto de activación de microondas.

Al comparar esta metodología con aquellas que se encuentran reportadas en la literatura se constatan las ventajas del enfoque de síntesis alternativo que se implementó, no solo por el excelente rendimiento de reacción obtenido, sino también por la disminución en el tiempo de reacción (6 horas $\rightarrow$ 20 minutos) y, además, trayendo a consideración que la síntesis asistida por calentamiento

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

de microondas (MAOS, por sus siglas en inglés) hace parte de los principios de la química verde establecidos por *Anastas* (Anastas & Eghbali, 2010).

La caracterización estructural de **3a-b** se realizó empleando las técnicas analíticas de elucidación estructural como espectroscopia de infrarrojo y resonancia magnética nuclear. En sus espectros de infrarrojo se registran las diferentes bandas de absorción asociadas a los grupos funcionales presentes en sus estructuras. La aparición de las bandas de absorción correspondientes a las vibraciones de tensión (ν) generadas por el enlace N-H, propias del grupo amida (NH-C=O) en la región comprendida entre 3177–3215 cm^{-1} en el caso de **3a** y 3306–3324 cm^{-1} para **3b**, características en los espectros de IR de los precursores **1a-b**, es el primer indicativo de que la reacción de acoplamiento de S-M se llevó a cabo satisfactoriamente. El estado de agregación de los compuestos ejerce la influencia esperada sobre la banda correspondiente a la vibración de tensión del grupo N-H ya que, al ser estos compuestos sólidos, se evidenciaron unas bandas agudas.

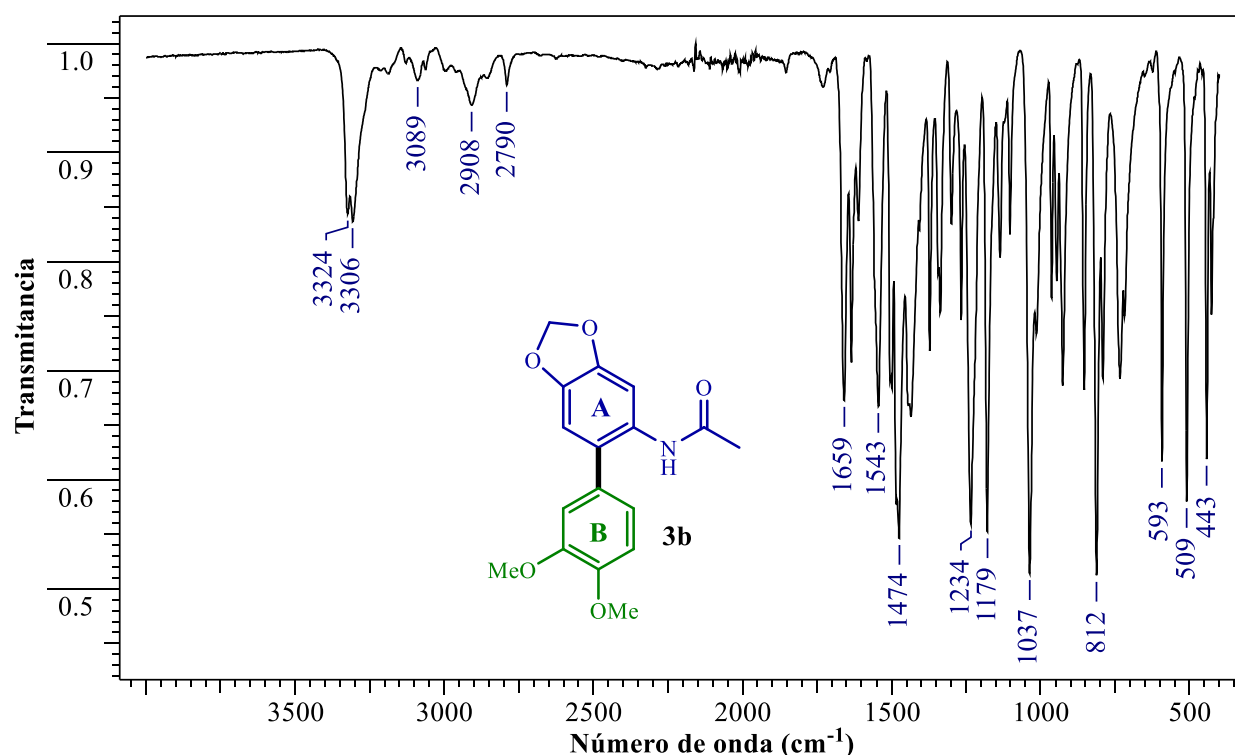
La naturaleza alifática de los sustituyentes alquil éteres (OMe; -OCH₂O-) de los anillos aromáticos se pudo apreciar debido a las bandas de vibración de tensión (ν) simétricas y asimétricas en la región comprendida entre 2790–2836 cm^{-1} y 2908–2975 cm^{-1} , respectivamente; los compuestos **3a-b** mostraron también bandas de tensión en la región de 3003–3089 cm^{-1} propias de los enlaces C-H_{Ar}, y -CH; la formación del biarilo se corroboró por la banda de absorción de media intensidad asociada a las vibraciones de estiramiento del enlace C=O, que se observa en la región comprendida entre 1639–1659 cm^{-1} ; desplazadas hacia números de onda más pequeños, entre 1541–1543 cm^{-1} y 1416–1474 cm^{-1} , aparecen dos bandas de absorción que corresponden a las vibraciones de tensión y de flexión (γ) de los enlaces C=C aromáticos. De igual forma, fue posible evidenciar dos bandas de intensidad fuerte correspondientes a las vibraciones de tensión simétricas y asimétricas propias de los enlaces C-O-C presentes en los sustituyentes metoxilo, en

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

la región comprendida entre $1037\text{--}1040\text{ cm}^{-1}$ y $1223\text{--}1234\text{ cm}^{-1}$, respectivamente. Finalmente, la sustitución sobre el anillo aromático de los derivados **3a-b** se pudo apreciar en la región comprendida entre $812\text{--}876\text{ cm}^{-1}$. En la Figura 10 se ilustra la asignación de las bandas de absorción en el espectro IR del compuesto **3b**. El espectro IR del compuesto **3a** se muestra en el Apéndice A (pág. 203).

Figura 10.

*Espectro infrarrojo, FT-IR, de la N-(6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acetamida **3b***



A partir de la anterior información de IR, y la posterior interpretación de los espectros de resonancia magnética nuclear, se corroboró la identidad completa de cada uno de los productos de acoplamiento **3a-b**. A continuación, se presentará una descripción detallada de la asignación de cada una de las señales registradas en los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -APT. Vale la pena mencionar, sin embargo, que dada la sencillez estructural de los compuestos **3a-b**, no se consideró

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

necesario un análisis por espectros bidimensionales de resonancia magnética de correlaciones homonuclear y heteronuclear.

Mediante el análisis detallado y combinado de los espectros de RMN monodimensionales (RMN ^1H , ^{13}C , ^{13}C -APT), se realizaron las asignaciones de todos los hidrógenos y carbonos que condujeron a la identificación de las estructuras del acoplamiento de S-M. La primera evidencia de la formación de **3a-b**, es la aparición de las señales generadas por los hidrógenos metílicos tanto del fragmento acetilo de la amida, como de los grupos metoxilo presentes en el anillo aromático proveniente del ácido 3,4-dimetoxifenilborónico (anillo B, en color verde). Estas señales se presentan como singletes en la región de frecuencias bajas, siendo esto, el hecho más significativo en los espectros de **3a-b**. Cada una de las señales integra para tres hidrógenos y se encuentran centradas en 1.99 ppm para el fragmento acetilo, 3.84–3.87 ppm para el grupo metoxilo en posición C-4' y 3.89–3.92 ppm para el grupo metoxilo en posición C-3' y, en conjunto, definen el componente alifático del anillo aromático acoplado. En el caso de **3b**, se evidencia la señal correspondiente a los hidrógenos metilénicos del fragmento dioxometileno (-OCH₂O-) del anillo aromático proveniente de la *N*-(6-bromobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)acetamida **1b** (anillo A, en color azul). Esta señal se presenta como un singlete que integra para dos hidrógenos y se encuentra centrada en 5.97 ppm.

En la región de frecuencias altas de los espectros se registran las señales de los hidrógenos aromáticos provenientes de los precursores **1a-b**, los cuales no sufrieron modificaciones químicas y que ahora son parte inseparable y determinante de las estructuras de las dos *N*-([1,1'-bifenil]-2-il)acetamidas **3a-b**. Primero se hará referencia a las señales generadas por los hidrógenos del anillo aromático B, las cuales fueron asignadas de la siguiente manera: los hidrógenos designados como 2'-H, se registraron como dobletes (d) en la región de 6.81–6.84 ppm, con constantes de

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

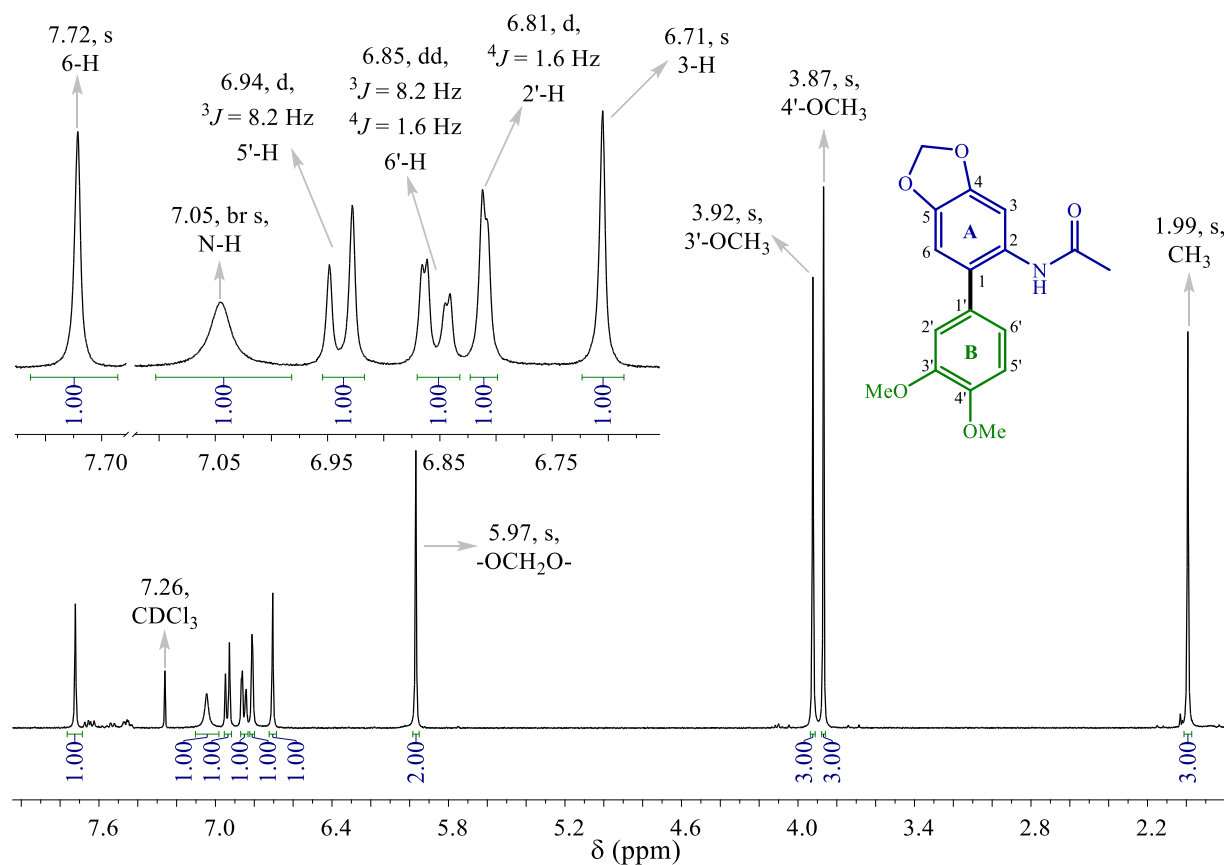
acoplamiento de 1.6–1.8 Hz, un valor que es característico del acoplamiento a cuatro enlaces (4J) con los hidrógenos designados como 6'-H. Estos últimos presentan una señal registrada como un doblete de dobletes (dd) en la región de 6.85–6.88 ppm, con valores de constantes de acoplamiento de 8.2 Hz y 1.6–1.8 Hz para el acoplamiento a tres enlaces (3J) con los hidrógenos asignados como 5'-H y para el acoplamiento a cuatro enlaces con los hidrógenos 2'-H, respectivamente. Las señales de los hidrógenos 5'-H se registraron como dobletes (d) localizados en 6.94 ppm con un valor de constante de acoplamiento de 8.2 Hz, correspondientes al acoplamiento a tres enlaces (3J) con los hidrógenos 6'-H. Cada una de estas señales integra para un hidrógeno. Las señales correspondientes al hidrógeno del enlace N-H, se localizaron en la región de 7.05–7.30 ppm como singletes anchos (br s). A pesar de que las *N*-([1,1'-bifenil]-2-il)acetamidas **3a-b** comparten la similitud estructural en cuanto al anillo B, y que las señales provenientes de los hidrógenos 2'-H, 5'-H y 6'-H de los espectros de ^1H RMN son prácticamente iguales, es conveniente resaltar las diferencias dadas por la presencia del fragmento -OCH₂O- en **3b**. En el caso de esta última, las señales correspondientes a los hidrógenos designados como 3-H y 6-H, se presentan como singletes (s) centrados en 6.71 y 7.72 ppm, respectivamente, e integran para un hidrógeno. En cuanto a los hidrógenos del anillo A en **3a** (ver Apéndice A, pág. 203), las señales generadas fueron asignadas de la siguiente manera: el hidrógeno 4-H fue asignado al triplete aparente (t *ap*) que aparece centrado en 7.12 ppm con una constante de acoplamiento de 7.4 Hz. El hidrógeno 3-H fue asignado al doblete (d) localizado en 7.21 ppm con una constante de 7.1 Hz. En la región de 7.28–7.32 ppm se presenta un multiplete, consecuencia del solapamiento entre las señales correspondientes al hidrógeno 5-H (probablemente un doblete de doblete de dobletes, ddd) y al hidrógeno del enlace N-H de la función amida. Finalmente, en la región de 8.20 ppm, aparece centrado un doblete (d) con una constante de acoplamiento de 8.1 Hz correspondiente al hidrógeno

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

6-H. Como un ejemplo representativo, en la Figura 11 se reproduce el espectro de RMN ^1H del derivado **3b** con las asignaciones de todos sus protones y las integrales para cada una de las señales registradas.

Figura 11.

*Espectro de ^1H -RMN y expansión de la región de frecuencias altas de la N-(6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acetamida **3b** (CDCl_3 , 400 MHz)*



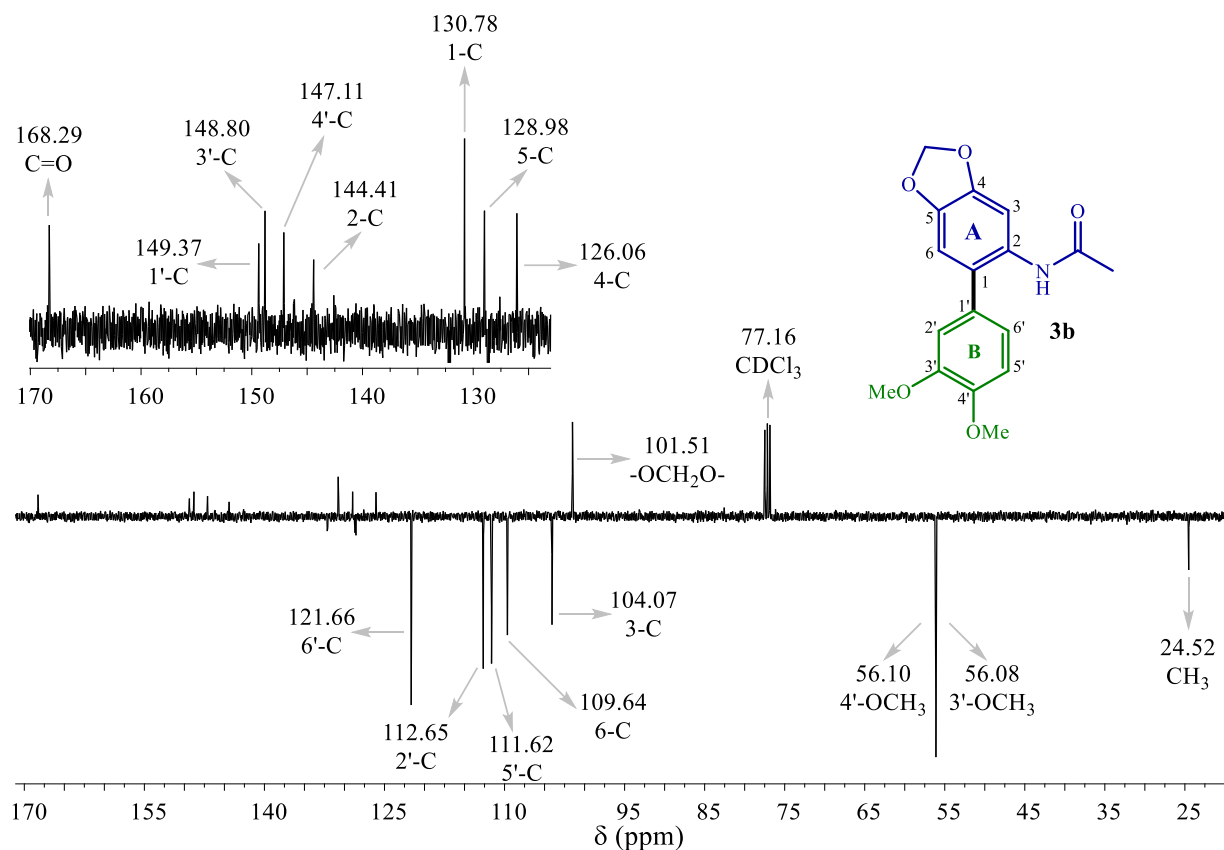
Con ayuda del análisis combinado de los espectros de RMN ^{13}C y ^{13}C -APT se realizó la asignación de cada uno de los carbonos que constituyen los esqueletos carbonados de las amidas **3a-b**. La inspección inicial del espectro de RMN ^{13}C -APT permitió corroborar la naturaleza de cada uno de los carbonos del esqueleto molecular de **3a-b**, esto es, el conteo de carbonos de naturaleza cuaternaria (C_q) y primaria ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$, CH_3). En los espectros se registran tres señales en la región de frecuencias bajas, correspondientes a los carbonos metílicos del fragmento acetilo y

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

los grupos metoxilo. En la región de 24.52–24.53 ppm y con fase negativa, se observan las señales del metilo del fragmento acetilo en las amidas **3a** y **3b**; a frecuencias un poco más altas, en 55.92–56.10 ppm, también en la fase negativa del espectro, aparecen las señales de los sustituyentes metoxilo en el anillo B para las dos moléculas. Estructuralmente, fue posible observar las diferencias evidentes en los esqueletos carbonados de las amidas de interés, principalmente, en la cantidad de señales provenientes de los $C_{Ar}-H$. En el caso de **3a**, en la región entre 111.53–130.02 ppm y en la fase negativa, se observan siete señales correspondientes a los carbonos primarios ($C_{Ar}-H$) de los anillos A y B, asignados como 3-C, 4-C, 5-C, 6-C, 2'-C, 5'-C y 6'-C. Para la amida **3b**, en 101.51 ppm se observa, igualmente en fase positiva, la señal asignada al carbono metilénico del fragmento $-OCH_2O-$. Asimismo, en el espectro de **3b**, y en comparación con el espectro de **3a**, se observa la evidente desaparición de dos señales debido a la incorporación del grupo metilendioxi, las cuales, se sumaron a las señales de los carbonos cuaternarios en la región de frecuencias un poco más altas (126.06–149.37 ppm). En la región de 126.06–149.37 ppm en ambos espectros de RMN ^{13}C -APT, se localizan las señales de los carbonos cuaternarios asignados como 1-C, 2-C, 3-C y 4-C (para **3b**), 1'-C, 3'-C y 4'-C. Finalmente, en la región de 168.21–168.29 ppm se registran las señales generadas por el carbono del carbonilo amídico. A través de esta inspección sencilla, quedó constatada la formación del biarilo de interés a través de la reacción de acoplamiento cruzado de S-M. En la Figura 12 se ilustra el espectro de RMN ^{13}C -APT del derivado **3b** como ejemplo representativo. En la parte experimental se reportan los desplazamientos químicos de los carbonos de **3a-b**.

Figura 12.

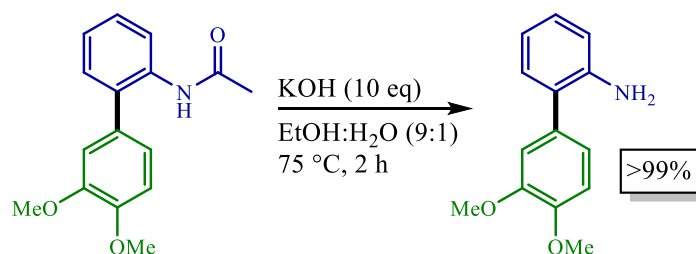
Espectro de ^{13}C -APT y expansión de la zona donde se visualizan las señales de los carbonos cuaternarios de la *N*-(6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acetamida **3b** (CDCl_3 , 100 MHz)



Una vez realizada la síntesis de las *N*-([1,1'-bifenil]-2-il)acetamidas **3a-b** precursoras, se abordó el segundo objetivo de esta investigación, que consistió en realizar la transformación de estas, en las correspondientes [1,1'-bifenil]-2-aminas **4a-b**. Para este estudio se tomó como sustancia modelo la *N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)acetamida **3a** la cual, inicialmente, se sometió a una hidrólisis básica de su función amida siguiendo las condiciones reportadas por *Daugulis*, en 2007, con KOH (10 equivalentes-mol) en una mezcla de etanol-agua ($\text{EtOH}:\text{H}_2\text{O}$) en relación 9:1 (Esquema 14). Los controles de la reacción por cromatografía de capa fina (CCF), revelaron que, transcurridas 2 horas, la *N*-([1,1'-bifenil]-2-il)acetamida precursora **3a** se había

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

consumido en su totalidad y que, en su lugar, se había formado un único producto, el cual, después de la etapa de tratamiento con ácido, resultó ser, como se esperaba, el producto de la hidrólisis **4a**, obtenido con un rendimiento cuantitativo (>99%). Este producto se presentó como un sólido pastoso blanco el cual, con el propósito de contar con un producto mucho más puro, fue sometido a disolución en acetato de etilo y posterior filtración a través de una pre-columna con sílica-gel como soporte sólido, obteniéndose así pequeñas agujas incoloras con un punto de fusión de 105–109 °C.

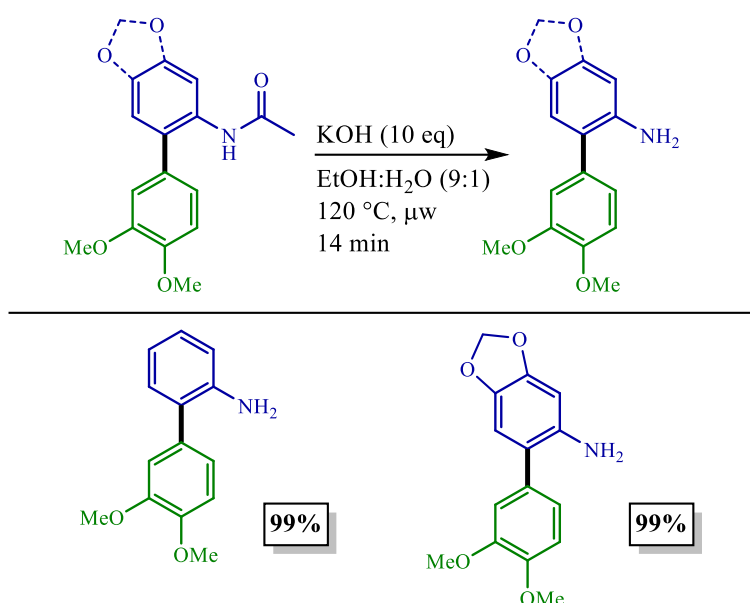


Esquema 14. Hidrólisis básica de la N-([1,1'-bifenil]-2-il)acetamida **3a**.

A la luz de este excelente resultado, se procedió a extrapolar estas mismas condiciones de reacción al calentamiento por radiación de microondas. Como quedó consignado en la Parte Experimental, esta reacción se llevó a cabo con incremento sustancial de la temperatura hasta los 120 °C, durante 14 minutos de programación para el calentamiento. El control por CCF, corroboró, una vez más, la formación de un único producto correspondiente a la [1,1'-bifenil]-2-amina **4a**. Al igual que con los productos del acoplamiento cruzado de S–M, estas condiciones de reacción en las que la temperatura fue elevada muy por encima del punto de ebullición del etanol, fueron posibles gracias al uso de viales de alta precisión sellados. Después de la etapa de tratamiento, este único producto fue filtrado a través de una pre-columna sobre gel de sílice y obtenido con un rendimiento cuantitativo (>99%).

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

Conociendo de antemano las condiciones necesarias para llevar a cabo la hidrólisis básica del derivado **3a**, se realizó la hidrólisis bajo estas mismas condiciones de **3b** para obtener la correspondiente bifenil-2-amina, esto es, por calentamiento por radiación de microondas con una temperatura de reacción de 120 °C durante 14 minutos. La completa desaparición de **3b** de la mezcla de reacción (corroborado por CCF) se tomó como una clara evidencia de la formación de la amina libre, apareciendo este, en la placa cromatográfica, como un único producto. Posterior a la etapa de tratamiento con ácido, el compuesto **4b** se presentó como una pasta grisácea la cual, con el fin de obtener, de igual manera que con **4a**, un producto mucho más puro, este fue disuelto en acetato de etilo y filtrado a través de una pre-columna con gel de sílice como soporte. Finalmente, la bifenil-2-amina **4a** se obtuvo con un rendimiento cuantitativo (>99%) y en forma de agujas amarillas con punto de fusión de 138–140 °C. Así las cosas, en el Esquema 15, se observa el procedimiento general de hidrólisis de las *N*-([1,1'-bifenil]-2-il)1acetamidas **3a-b**, bajo condiciones de calentamiento por radiación de microondas. Como se mencionó anteriormente, la síntesis de estos precursores de interés se realizó en dos pasos (acoplamiento de S–M y posterior desprotección) obteniéndose con rendimientos globales del 97% (**4a**) y 92% (**4b**). Estos rendimientos globales justifican plenamente los dos pasos sintéticos empleados, contrario al procedimiento de un único paso sintético de acoplamiento cruzado de S–M, tal cual y como se observa en el Esquema 15.



Esquema 15. Hidrólisis básica de las amidas **4a-b** asistida por radiación de microondas.

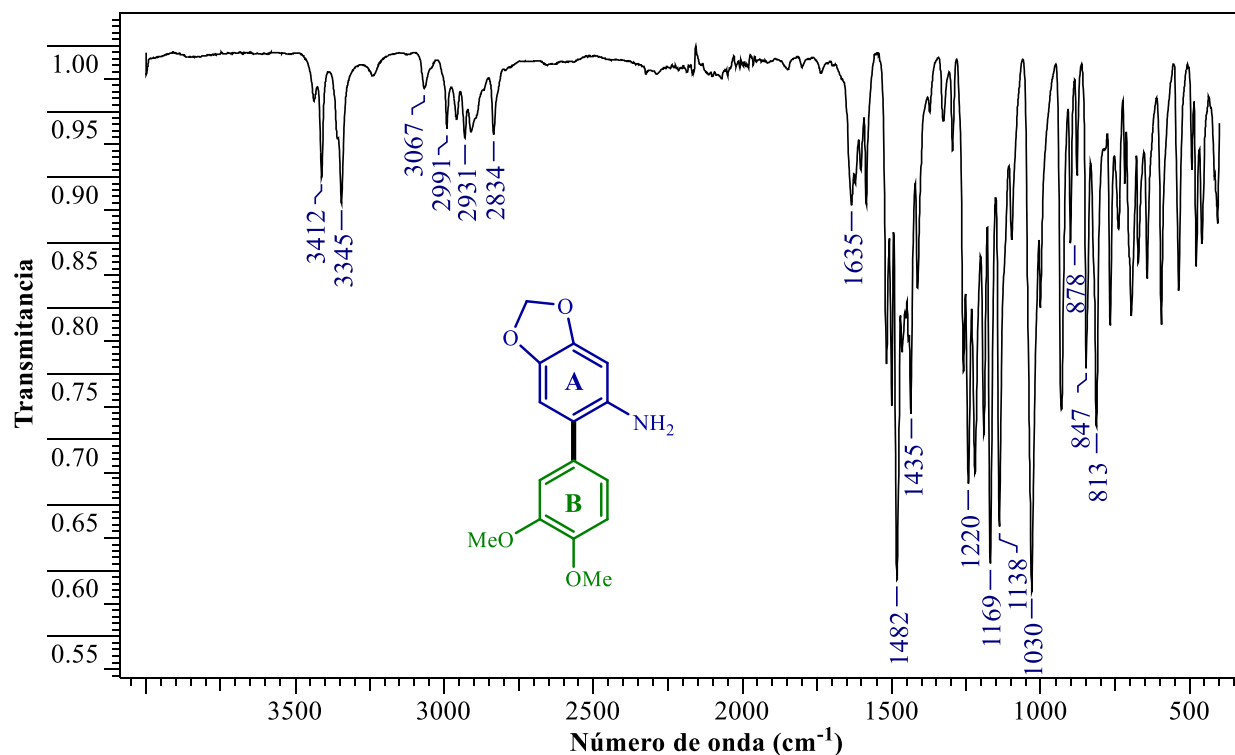
La primera prueba sobre la identidad de **4a-b**, se extrajo del análisis de sus espectros de IR, en los que se observó, en primer lugar, un desplazamiento hacia valores de número de onda más grandes asociados a la vibración por tensión (ν) del enlace N-H propio de aminas primarias. En el caso de la amina **4a**, esta señal se presentó como una única banda en 3376 cm^{-1} , mientras que para la amina **4b**, se observaron dos bandas asociadas a las tensiones asimétricas (ν_{as}) y simétricas (ν_s), en 3412 y 3345 cm^{-1} , respectivamente. En la región de $3067\text{--}3078\text{ cm}^{-1}$ se evidencian las señales correspondientes a las vibraciones de tensión de los enlaces C-H_{Ar}. De nuevo, la naturaleza alifática de los grupos sustituyentes metoxilo y metilendioxilo, se evidenció por la aparición de señales en la región de $2831\text{--}2992\text{ cm}^{-1}$ correspondientes a las vibraciones de tensión simétricas y asimétricas de los enlaces C(sp^3)-H. La desaparición de la banda de absorción generada por el enlace C=O del fragmento amida, característica en los espectros de IR de los precursores **4a-b**, fue el segundo indicativo importante y, quizá, más relevante de que la reacción de hidrólisis se llevó a cabo satisfactoriamente. En su lugar, en la región de $1635\text{--}1687\text{ cm}^{-1}$, se observan las señales asociadas a la vibración de flexión (γ) de los enlaces del grupo amino libre NH₂. Desplazadas hacia

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

números de onda más pequeños, entre 1435–1482 cm^{-1} , aparecen las bandas de absorción que corresponden a las vibraciones de tensión y de flexión (γ) de los enlaces C=C aromáticos. De igual forma, fue posible evidenciar dos bandas de intensidad fuerte correspondientes a las vibraciones de tensión simétricas y asimétricas propias de los enlaces C-O-C presentes en los sustituyentes metoxilo, en la región comprendida entre 1028–1030 cm^{-1} y 1220–1237 cm^{-1} , respectivamente. Finalmente, la sustitución sobre el anillo aromático de los derivados **4a-b** se pudo apreciar en la región comprendida entre 813–883 cm^{-1} . En la Figura 13 se ilustra la asignación de las bandas de absorción en el espectro IR del compuesto **4b**. El espectro IR del compuesto **4a** se muestra en el Apéndice B (pág. 209).

Figura 13.

*Espectro infrarrojo, FT-IR, de la 6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-amina **4b***



Fue mediante el análisis de los espectros monodimensionales de RMN (^1H , ^{13}C y ^{13}C -APT), que quedaron confirmadas las estructuras de los productos de hidrólisis. Para iniciar, cuando

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

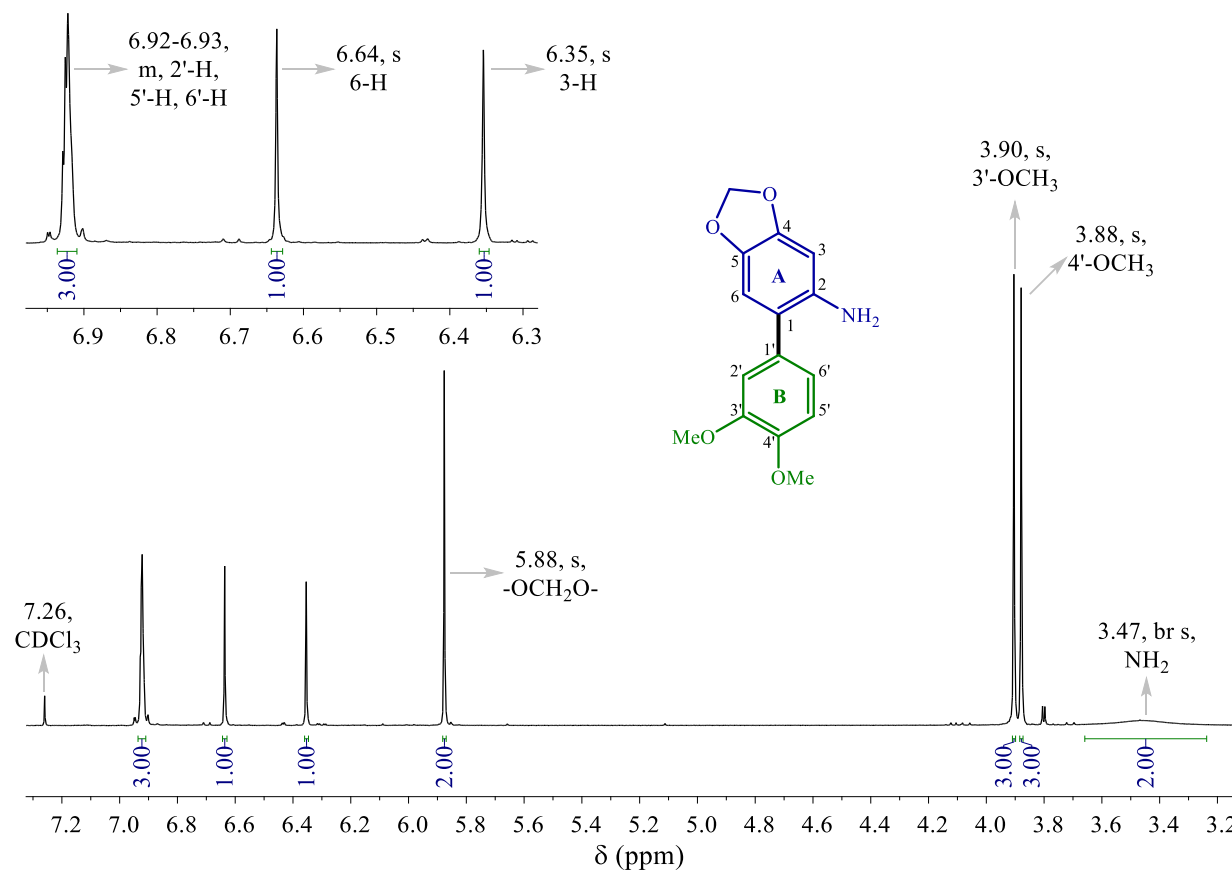
se comparan los espectros de RMN ^1H de las *N*-([1,1'-bifenil]-2-il)acetamidas con los espectros de las aminas libres **4a** y **4b**, se observa que, independientemente de los valores de los desplazamientos químicos de las diferentes señales de los protones aromáticos y alifáticos, la diferencia entre ellos la constituye, por un lado, la ausencia del singlete característico que es generado por los tres hidrógenos metílicos del grupo amida en **4a-b** ($\delta = 1.99$ ppm), y por otro lado, la aparición, a unas cuantas unidades de frecuencias un poco más altas de los espectros, de las señales en forma de singlete ancho (br s) en la región de 3.47–3.74 ppm, asignadas al grupo amino libre. Los valores de los corrimientos químicos de los dos singletes correspondientes a los grupos metoxilo presentes en el anillo B, permanecieron, prácticamente, invariables en la región de 3.87–3.90 ppm. La diferencia en los espectros de las bifenil-2-aminas la constituyen las señales generadas por los hidrógenos aromáticos del anillo A, en ambos casos. Los valores de los corrimientos químicos en los espectros de ^1H y ^{13}C de la bifenil-2-amina **4a**, coinciden en su totalidad con los que se encuentran reportados en la literatura química, para lo cual, con el fin de no replicar la información, solo se realizó la asignación de las señales correspondientes a los hidrógenos en la amina **4b**. Al igual que con su precursor, se evidencia un singlete ligeramente desplazado hacia valores de menor frecuencia, correspondiente a los dos hidrógenos metilénicos del fragmento metilendioxi (-OCH₂O-) sobre el anillo A, centrado en 5.88 ppm. En la región de frecuencias altas del espectro, más específicamente en la región aromática, se observan dos singletes centrados en 6.35 ppm correspondiente al hidrógeno 3-H y en 6.64 ppm asignado al hidrógeno 6-H. Finalmente, en la región de 6.92–6.93 ppm, se registra un multiplete que integra para tres hidrógenos y que fue asignado a los hidrógenos 2'-H, 5'-H y 6'-H, presentes en el anillo aromático B. Como ejemplo representativo, en la Figura 14, se reproduce el espectro de RMN ^1H

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

del compuesto **4b** y una expansión de la zona aromática con todas las señales asignadas y sus correspondientes integrales.

Figura 14.

*Espectro de ^1H -RMN y expansión de la región de frecuencias altas de la 6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-amina **4b** (CDCl_3 , 400 MHz)*



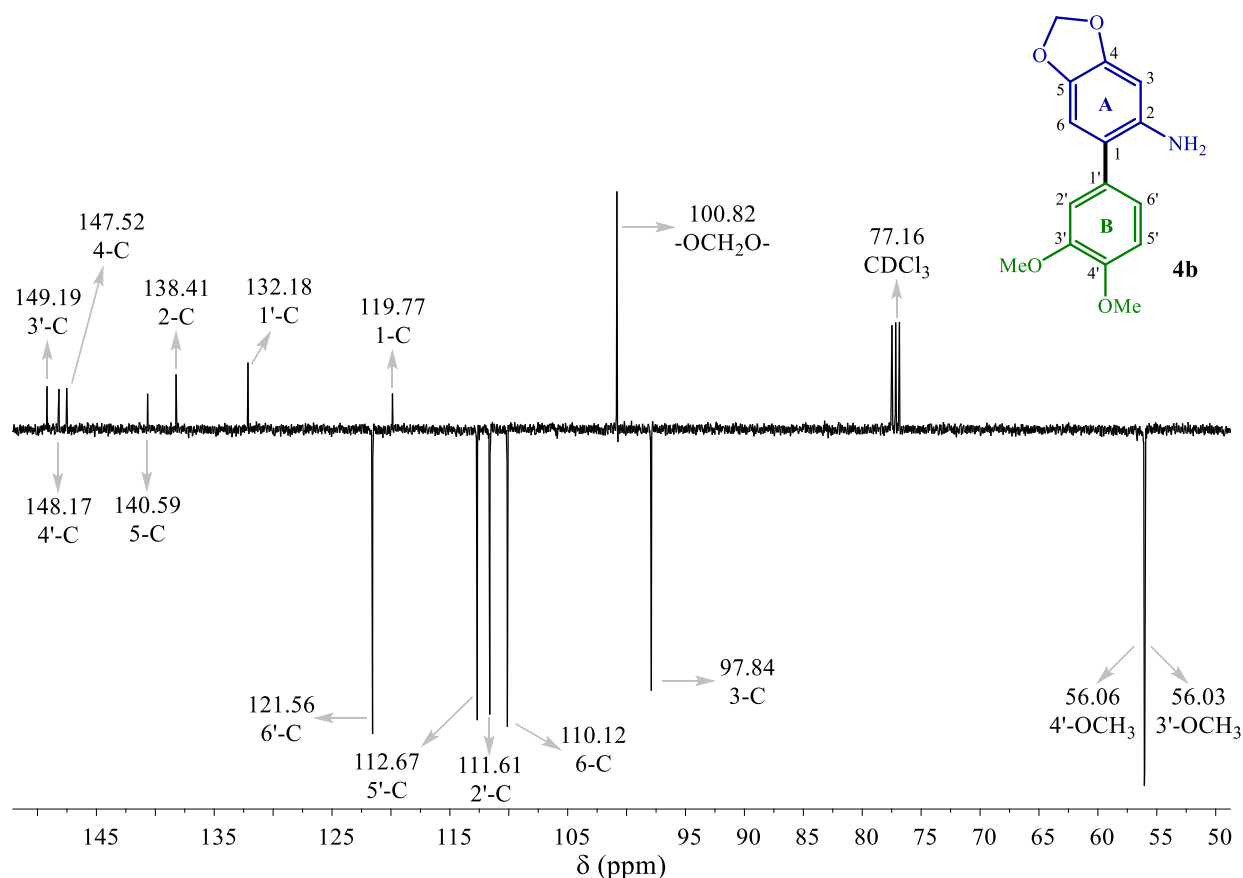
La identidad y la naturaleza de los carbonos pertenecientes al esqueleto molecular de las aminas **4a-b**, fue corroborado con el análisis de los espectros de ^{13}C y ^{13}C -APT. De manera similar al análisis de los espectros de RMN ^1H , cuando se comparan los espectros de RMN ^{13}C de las *N*-([1,1'-bifenil]-2-il)acetamidas con los espectros de las aminas libres **4a** y **4b**, se observa que, independientemente de los valores de los desplazamientos químicos de las diferentes señales de los carbonos aromáticos y alifáticos, la diferencia entre ellos la constituye, por un lado, la ausencia

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

de la señal característica que es generada por el carbono metílico del grupo amida en **3a-b** ($\delta = 24.52\text{--}24.53$ ppm). Por su parte, los corrimientos químicos de las señales producidas por los carbonos metílicos de los grupos metoxilo sufrieron, tan solo, una pequeña variación hacia corrimientos químicos un poco más altos. En la región de $55.95\text{--}56.08$ ppm se registran las señales de estos carbonos en la fase negativa del espectro. Seguido de esto, en la región de $97.84\text{--}130.41$ ppm de los espectros de **4a** y **4b**, se observan las señales correspondientes a todos los $C_{Ar}\text{--}H$. En el caso de **4a**, los corrimientos químicos de las señales generadas por los carbonos aromáticos coinciden en su totalidad con aquellos que se encuentran reportados en la literatura, razón por la cual no se hizo una asignación rigurosa para cada carbono. En esta última región del espectro de **4b**, se registran las señales en fase negativa, en su orden, correspondientes a los carbonos designados como 3-C, 6-C, 2'-C, 5'-C y 6'-C. El carbono del metileno del fragmento metilendioxilo ($-\text{OCH}_2\text{O}-$) presenta su señal característica en fase positiva centrado en 100.82 ppm. Las señales de los carbonos de naturaleza cuaternaria se presentan en la región de $119.77\text{--}149.19$ ppm y fueron asignadas, en su orden, de la siguiente manera: 1-C (119.77 ppm), 1'-C (132.18 ppm), 2-C (138.41 ppm), 5-C (140.59 ppm), 4-C (147.52 ppm), 4'-C (148.17 ppm) y 3'-C (149.19 ppm). En la Figura 15 se ilustra el espectro de RMN ^{13}C -APT del derivado **4b** como ejemplo representativo. En la parte experimental se reportan los desplazamientos químicos de los carbonos de **4a,b**.

Figura 15.

Espectro de ^{13}C -APT de la 6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-amina **4b** (CDCl_3 , 100 MHz)

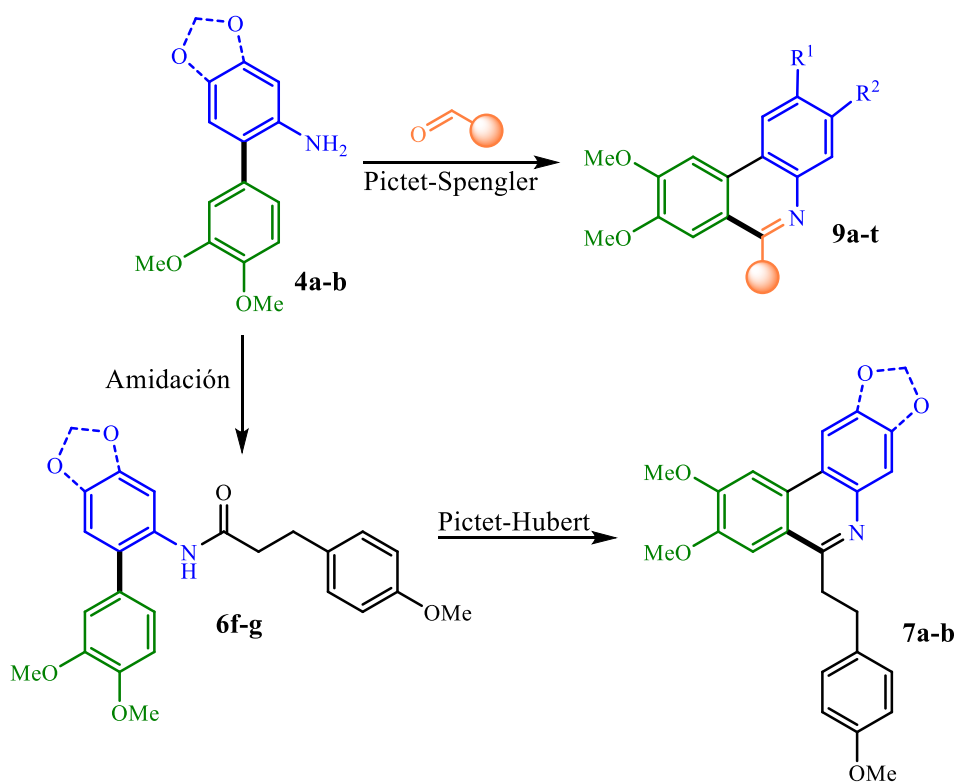


5.2 Preparación de las 6-fenetilfenantridinas y 6-arilfenantridinas vía modificaciones de las reacciones de ciclación intramolecular de Pictet–Hubert y Pictet–Spengler bajo lineamientos de la química verde

Realizada con éxito la síntesis en dos pasos independientes de las [1,1'-bifenil]-2-aminas **4a-b**, se inició la búsqueda de condiciones de reacción óptimas para acceder a las nuevas 6-fenetil y 6-arilfenantridinas, con el fin de dar cumplimiento al tercer objetivo propuesto en la presente investigación. Las aproximaciones sintéticas que se establecieron para acceder a estos núcleos

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

fenantridínicos fueron modificaciones de las reacciones de ciclación intramolecular de Pictet–Hubert (P–H) y Pictet–Spengler (P–S). Antes de continuar con la descripción de la síntesis y caracterización de las fenantridinas objetos de estudio, se hace necesario, sin embargo, aclarar que las dos aminas fueron utilizadas como precursores en la generación de las dos amidas **6f** y **6g**, para su posterior cierre intramolecular vía la reacción de Pictet–Hubert. De otro lado, las aminas **4a-b** fueron empleadas en la generación de una serie de 6–arilfenantridinas bajo una modificación de las condiciones de la reacción de Pictet–Spengler, tal y como se muestra en el Esquema 16.



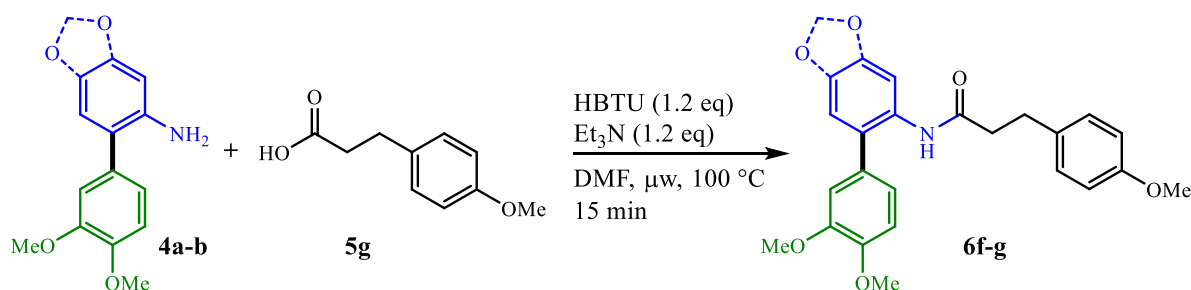
Esquema 16. Rutas de síntesis para acceder a núcleos fenantridínicos C-6 sustituidas a través de dos estrategias de ciclación intramolecular: Pictet–Hubert y Pictet–Spengler.

Con los precursores estratégicos **4a-b** en las manos, se visualizó su funcionalización dirigida para conducir a los dos primeros ejemplos de derivados del sistema heterocíclico de la fenantridina, el tercer gran objetivo del presente Trabajo de Investigación. Para lograr este fin, se

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

aprovechó la presencia simultánea de la función estructural que cumpliría el anillo anteriormente acoplado y de la función amino, dentro del andamiaje molecular de los precursores **4**, para incorporarle sobre este último grupo un apéndice con los elementos estructurales apropiados, esto es, en un proceso de amidación y posterior ciclación intramolecular promovido por un agente deshidratante como el POCl_3 , harían viable la construcción del sistema tricíclico de la fenantridina requerido.

Brevemente, la preparación de las amidas intermedias **6f,g** se llevó a cabo por una típica reacción de amidación, utilizando el ácido 3-(4-metoxifenil)propanoico. Para tal propósito, los dos componentes (2-aminobifenilo y ácido carboxílico) se hicieron reaccionar en una proporción 1:1.2 equivalentes en DMF como disolvente de la reacción, y en la presencia de un ligero exceso del agente de acoplamiento hexafluorofosfato de 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU) y de un exceso trietilamina como base; el papel de la sal HBTU es el de actuar como facilitador de la reacción de amidación, ya que esta es utilizada ampliamente en la síntesis de péptidos tipo “*one pot*”, donde un éster reactivo se genera *in situ* como un intermediario que reacciona directamente con la amina (Esquema 17).

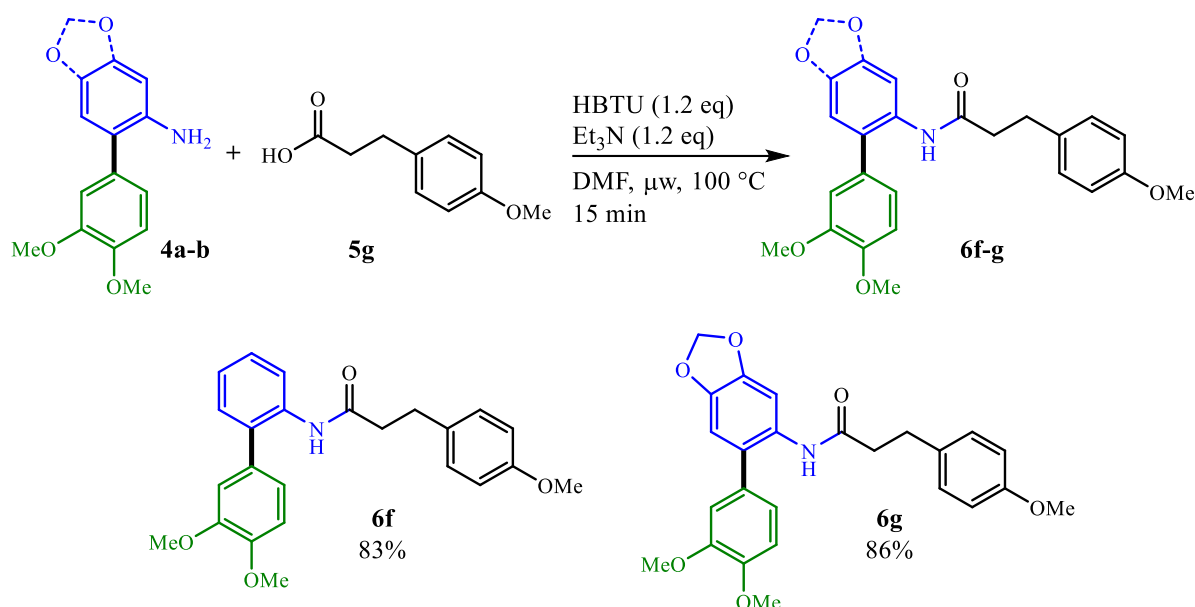


Esquema 17. Reacción de amidación asistida por microondas para acceder a las amidas **6f-g**.

Las amidas derivadas de aminas aromáticas a diferencia de las derivadas de aminas alifáticas solamente pueden ser obtenidas convencionalmente por medio del empleo de cloruros de acilo debido a la poca basicidad y por lo tanto poca nucleofilicidad del nitrógeno, debido que

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

su par de electrones están en resonancia con los electrones π de los carbonos sp^2 del anillo aromático. En los dos casos, la reacción de amidación se realizó a 100 °C, empleando calentamiento asistido por radiación de microondas durante 15 minutos (Esquema 18), tal y como fue establecido en trabajos previos relacionados en el LQOBio. Después de la purificación de los crudos de las reacciones por cromatografía en columna, se obtuvieron las correspondientes *N*-([1,1'-bifenil]-2-il)-3-fenilpropanamidas **6f,g** con rendimientos del 83 y 86%, presentándose como dos pastas vítreas de color amarillo y naranja, con puntos de fusión de 143 y 104 °C, respectivamente.



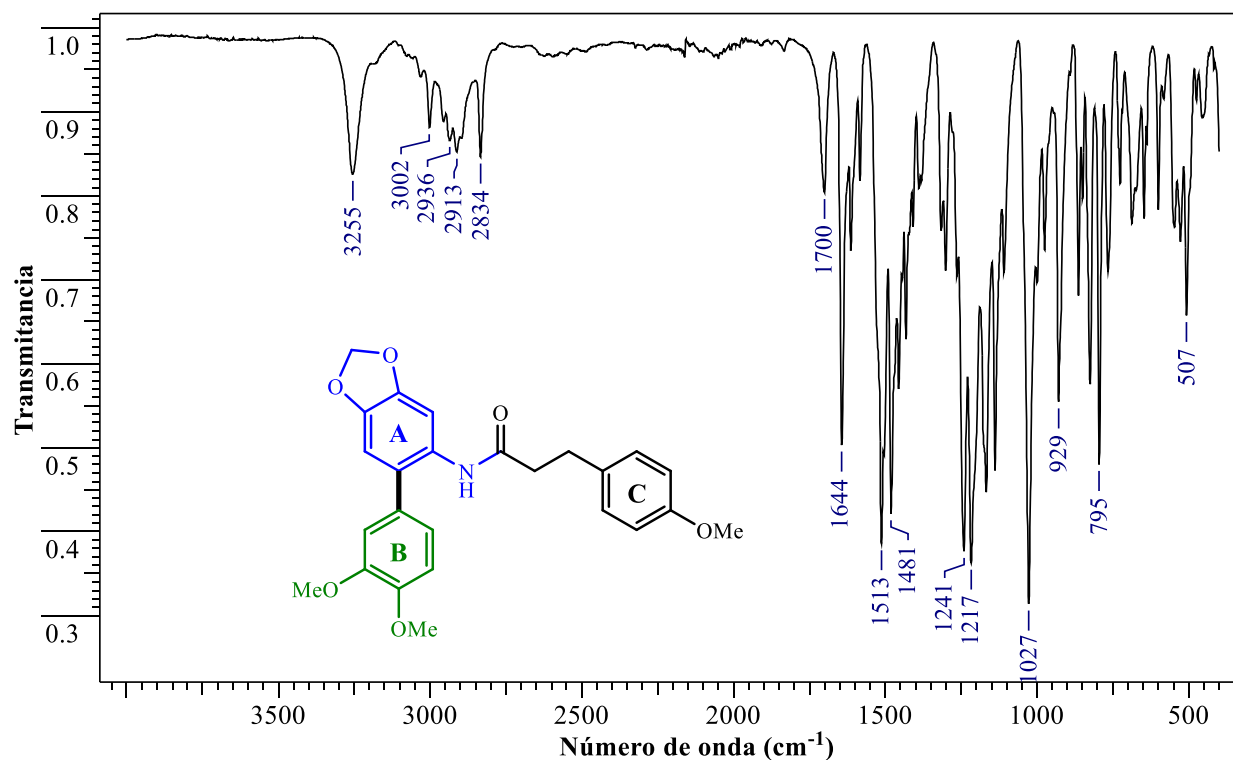
Esquema 18. Obtención de las amidas **7a** y **7b** por reacción de amidación asistida por radiación de microondas.

Como es habitual, la caracterización completa de las nuevas *N*-([1,1'-bifenil]-2-il)-3-fenilpropanamidas **6f,g** se realizó por espectroscopia de infrarrojo y resonancia magnética nuclear monodimensional (¹H RMN, ¹³C RMN–APT), y bidimensional homonuclear (¹H–¹H COSY) y heteronuclear (HMBC y HSQC). Con el análisis de los espectros de infrarrojo se identificaron las principales bandas de absorción que caracterizan a las nuevas amidas. Así, cuando se compararon

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

los espectros de **6f,g** con los de sus progenitores directos **4a-b**, se evidenció la desaparición de las bandas de absorción asociadas a las vibraciones de tensión del grupo amino ($3345\text{--}3412\text{ cm}^{-1}$), apareciendo, por su parte, las señales características de las vibraciones de tensión del enlace N-H, propio del grupo amida en la región de $3255\text{--}3343\text{ cm}^{-1}$ y del fragmento carbonílico de este en la región de $1644\text{--}1682\text{ cm}^{-1}$. Estos datos espectroscópicos corroboran, preliminarmente, la formación del fragmento amida que se esperaba. Otras bandas de absorción características en los espectros de IR de **6f,g** son las de las vibraciones de tensión de los enlaces $\text{C}_{\text{Ar}}\text{--H}$ ($3002\text{--}3013\text{ cm}^{-1}$) y las vibraciones de tensión asimétricas y simétricas de los grupos metoxilo, las cuales no sufrieron un desplazamiento muy marcado (región de $2832\text{--}2956\text{ cm}^{-1}$), y las de las presumibles vibraciones de tensión asimétricas y simétricas de los enlaces C–O–C ($1217\text{--}1225$ y $1024\text{--}1066\text{ cm}^{-1}$, respectivamente), C=C aromático ($1435\text{--}1513\text{ cm}^{-1}$) y C–N ($1241\text{--}1251\text{ cm}^{-1}$). Los valores de los números de onda de las bandas de absorción en el infrarrojo para cada derivado se reportan en la parte experimental. En la Figura 16 se ilustra el espectro infrarrojo de la *N*-([1,1'-bifenil]-2-il)-3-fenilpropanamida **6g**.

A partir de la anterior información de IR, y la posterior interpretación de los espectros de resonancia magnética nuclear, se corroboró inequívocamente la identidad completa de cada uno de los productos de amidación **6f-g**. A continuación, se presentará una descripción detallada de la asignación de cada una de las señales registradas en los espectros de RMN monodimensionales y bidimensionales, HMBC y HSQC.

Figura 16*Espectro infrarrojo (FT-IR) de la N-([1,1'-bifenil]-2-il)-3-fenilpropanamida **6g***

Mediante el análisis de los espectros de RMN ^1H de los nuevos derivados amídicos tomados en CDCl_3 , se evidenció la presencia de las señales correspondientes a los protones metilénicos nuevos propios del fragmento alifático proveniente del ácido 3-arilpropanoico, las dos señales generadas por los cuatro protones del nuevo anillo designado como C, así como de la señal proveniente del grupo metoxilo unido a este último anillo. Finalmente, en los espectros de **6f-g**, no se registró el singlete ancho que era generado por los protones del grupo amino, con lo cual se corroboró la realización exitosa del proceso de amidación de los precursores **4a-b**. La asignación de todas las señales se hizo teniendo en cuenta el orden de su aparición en los respectivos espectros, en la dirección de campo alto (frecuencias bajas) hacia campo bajo (frecuencias altas). Así, las primeras señales que aparecen en los espectros de los dos derivados corresponden a las generadas por los protones metilénicos del fragmento alifático designados como α y β , así como las señales

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

de los protones aromáticos, las cuales conservaron un patrón de desdoblamiento similar al de las amidas **3a** y **3b**, presentes en los anillos aromáticos designados como A y B. En los dos espectros de **6f** y **6g**, las señales de los protones α y β se registran como dos triplete en el rango de 2.43–2.91 ppm, con constantes de acoplamiento a tres enlaces de 7.5 Hz (Figura 17).

A continuación, en el intervalo de 3.77–3.93 ppm, aparecen las señales de los protones metílicos de los grupos metoxilo las cuales, en los espectros se registran como tres singletes que, en conjunto, integran para los 9 protones de estos apéndices. En el caso del derivado **6g**, y al igual que su precursor directo **4b**, se registra a campo intermedio del espectro, en 5.97 ppm, un singlete que integra para dos hidrógenos, correspondiente a los protones metilénicos del fragmento dioxometileno (–OCH₂O–) adjunto al anillo designado como A.

Después de las señales de los protones que hacen parte constitutiva de la naturaleza alifática de las amidas recién descritas, aparecen en los espectros de estas, a campo bajo (frecuencias de resonancia altas), las señales generadas por los hidrógenos aromáticos presentes en los anillos A, B y C, y que fueron asignadas de la siguiente manera: independientemente de los valores de los corrimientos químicos, el motivo estructural del fragmento bifenilo, posee un patrón de desdoblamiento similar al de las *N*-([1,1'-bifenil]-2-il)acetamidas **3a-b**, esto es, para las amidas **7f-g**, en la región de 6.68–6.76 ppm se presenta un doblete de dobletes, y con valores de las constantes de acoplamiento iguales a los recién reportados para el protón homólogo 6'-H en **3a-b** ($^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 2.0$ Hz). En el intervalo de 6.75–6.80 ppm, se registra el doblete correspondiente al hidrógeno 2'-H ($^4J = 2.0$ Hz), y en el intervalo de 6.85–6.89 ppm se registra el doblete generado por el hidrógeno 5'-H con una constante de acoplamiento de 8.2 Hz. De otro lado, las dos amidas **6f-g** también comparten la similitud estructural con el anillo aromático designado como C, para el cual, se generan dos dobletes que integran para dos hidrógenos en las regiones de 6.79 ppm

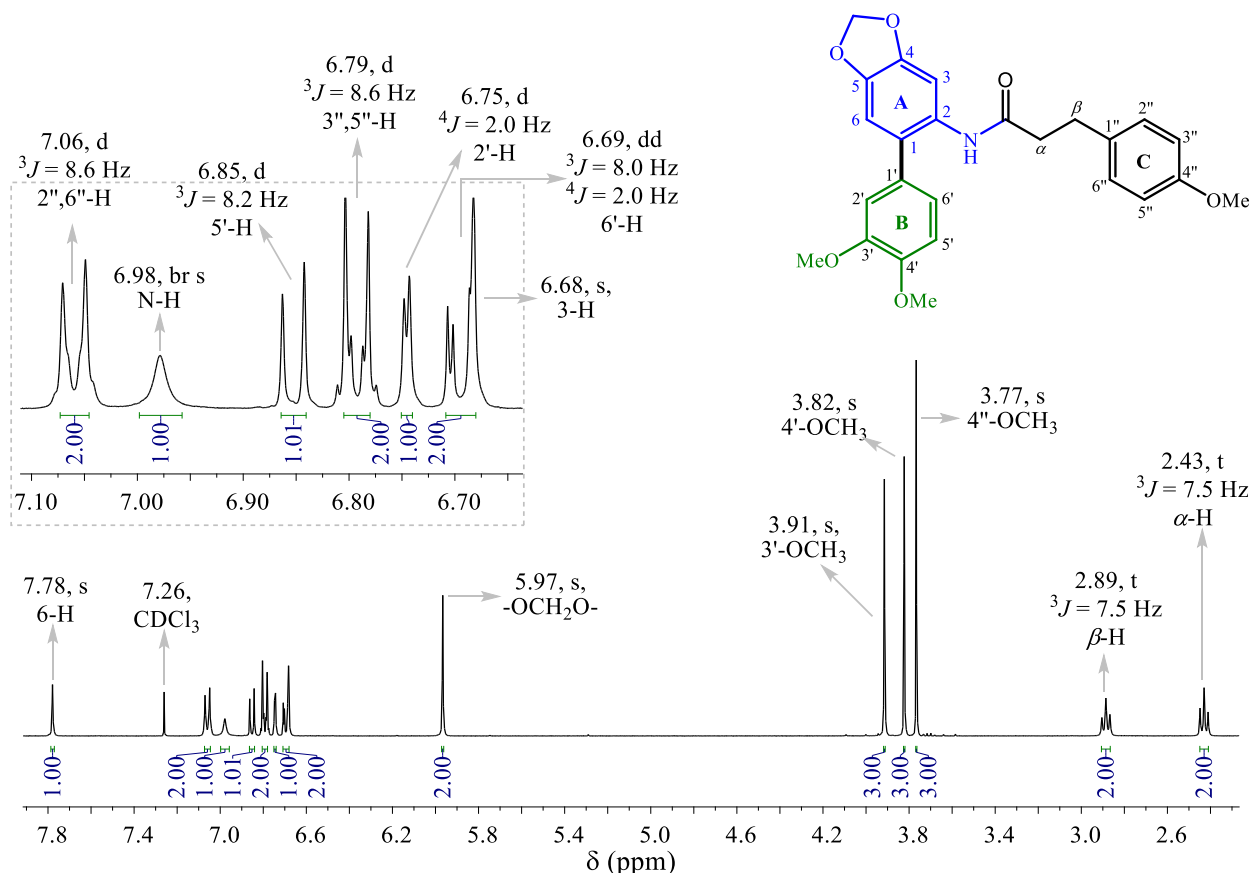
SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

(hidrógenos 3'',5''-H) y 7.06–7.07 ppm (hidrógenos 2'',6''-H), cada uno con constantes de acoplamiento de 8.6 Hz, en ambos casos. El efecto protector del fragmento metilendioxi, se evidencia por la significativa diferenciación en los valores de los corrimientos químicos en las señales generadas como singletes anchos, por parte del hidrógeno amídico, unido directamente al átomo de nitrógeno en las dos amidas (7.14 ppm para **6f** y 6.98 ppm para **6g**). Finalmente, la diferencia estructural entre **6f** y **6g**, al igual que en las amidas **3a-b**, radica, únicamente, en el número de hidrógenos en el anillo aromático designado como A. Los valores de corrimientos químicos y la multiplicidad de las señales generadas por estos hidrógenos, se ve prácticamente indiferenciada (8.31 ppm, 7.34 ppm, 7.21 ppm, 7.17–7.12 ppm, para los hidrógenos 6-H, 5-H, 3-H y 4-H, respectivamente, en la amida **6f**; 7.78 ppm y 6.68 ppm para los hidrógenos 6-H y 3-H, respectivamente, para la amida **6g**). Todas las anteriores señales y sus respectivas asignaciones se pueden visualizar en los espectros del derivado **6g**, que se escogió como modelo y que se reproduce en la Figura 17.

Todas las anteriores asignaciones de los protones aromáticos y alifáticos se corroboraron inequívocamente con el análisis de los espectros de correlación homonuclear ^1H – ^1H COSY y de correlaciones heteronucleares HMBC y HSQC.

Figura 17

Espectro ^1H -RMN de la *N*-(6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(4-metoxifenil)propanamida **6g** (CDCl_3 , 400 MHz)



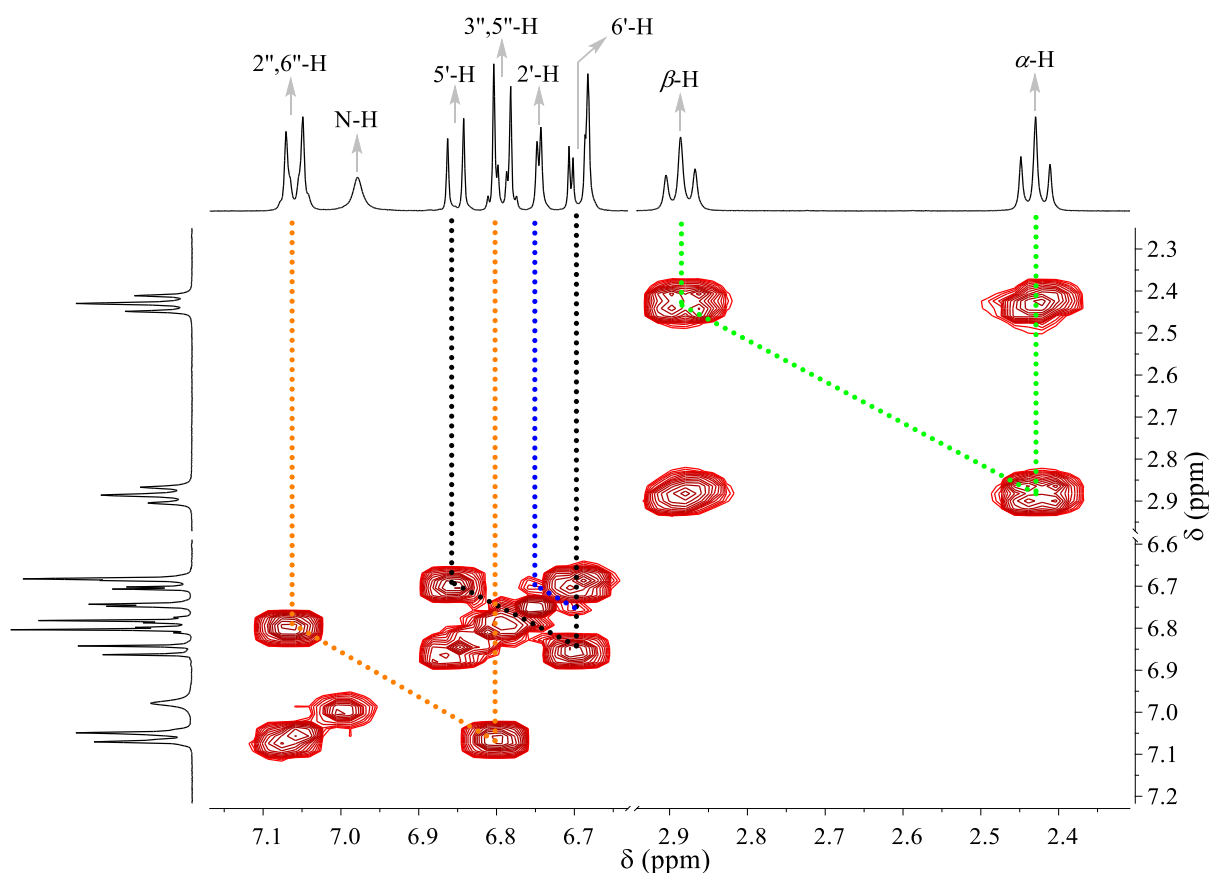
A modo de ejemplo, en la Figura 18 se reproduce una expansión de la zona de campos alto y bajo del espectro COSY de **6g**, en el que con líneas discontinuas coloreadas se representan las diferentes correlaciones vecinales que presentan los protones de los anillos aromáticos y la fracción alifática; éstas se identificaron de la siguiente manera: los contornos de las señales que están unidos en diagonal con la línea verde claro corresponden a las correlaciones entre los protones vecinales α y β ; los contornos de las señales que se encuentran unidos con las líneas azul y negra corresponden a las correlaciones que presenta el protón 6'-H con sus protones vecinos 2'-H y 5'-H, respectivamente; de igual manera, se observan las correlaciones generadas para los dos grupos

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

de protones aromáticos vecinales designados como 2'',6''-H y 3'',5''-H, representados con la línea discontinua naranja.

Figura 18

*Expansión de la región alifática y aromática del espectro de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY de la amida **6g***



La asignación inequívoca de todos los hidrógenos y carbonos se llevó a cabo paralelamente con la interpretación de los espectros bidimensionales de correlación heteronuclear HMBC y HSQC. Como ejemplo representativo, en la Figura 19, se presenta una expansión y recorte de las zonas aromáticas y alifáticas del espectro de HMBC de **6g**, en donde se han resaltado los picos cruzados que surgieron de las correlaciones C/H que demuestran la conectividad de los fragmentos aromáticos y alifáticos de las dos amidas preparadas, principalmente, demostrando y permitiendo la asignación correcta de los carbonos cuaternarios presentes en estas últimas. Estas correlaciones

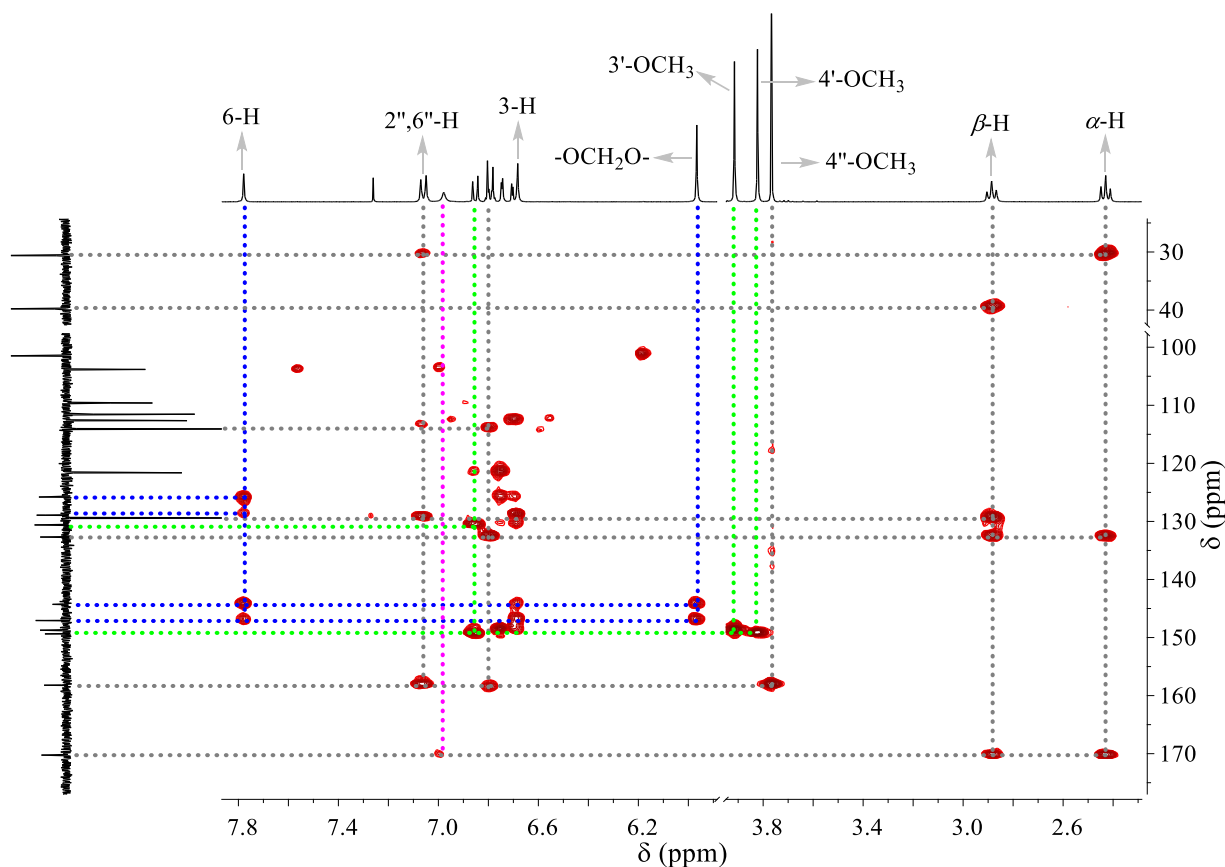
SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

son: los picos cruzados correspondientes a la correlación a dos y tres enlaces entre las señales de los protones α y β con las señales de los carbonos C_α y C_β , el carbono cuaternario designado como $1''\text{-C}$ y los carbonos primarios $C_{Ar}\text{-H}$ $2''\text{-C}$ y $6''\text{-C}$ (correlación que está ausente con el hidrógeno α) y, finalmente la correcta asignación del carbono amídico cuaternario C=O ; también se observa la correlación a tres enlaces entre el grupo metoxilo $4''\text{-OCH}_3$ con el carbono $4''\text{-C}$, todas estas, ilustradas por la líneas discontinuas grises, dando por sentada la completa asignación de las señales del fragmento α,β y el anillo aromático C. De otro lado, también se observan algunas de las correlaciones C/H a dos y tres enlaces presentes en el anillo aromático A, las cuales permitieron llevar a cabo las asignaciones correctas de sus carbonos cuaternarios, esto es, los carbonos designados como 1-C , 4-C y 5-C , ilustradas en líneas discontinuas azules. Finalmente, en líneas discontinuas verdes, se muestran las correlaciones presentes en el anillo aromático B que, a su vez, permitieron la designación correcta de los carbonos cuaternarios $1'\text{-C}$, $3'\text{-C}$ y $4'\text{-C}$. En línea discontinua rosada se muestra la correlación a dos enlaces del protón amídico N-H con el carbono carboxílico C=O .

Para complementar el análisis de las asignaciones de los hidrógenos y carbonos, a manera de ejemplo, en la Figura 20, se reproduce una expansión y corte de las zonas aromática y alifática del espectro de HSQC de **6g**, en el cual se registran las correlaciones directas carbono-hidrógeno, resaltando, únicamente, las correlaciones asociadas a los carbonos primarios (registrados en la fase negativa del espectro de ^{13}C -APT) y secundarios (en el caso de **6g**, se registra una señal en fase positiva, correspondiente al carbono metilénico perteneciente al fragmento metilendioxi $\text{-OCH}_2\text{O-}$ y que se observa con una línea discontinua negra en el espectro HSQC).

Figura 19

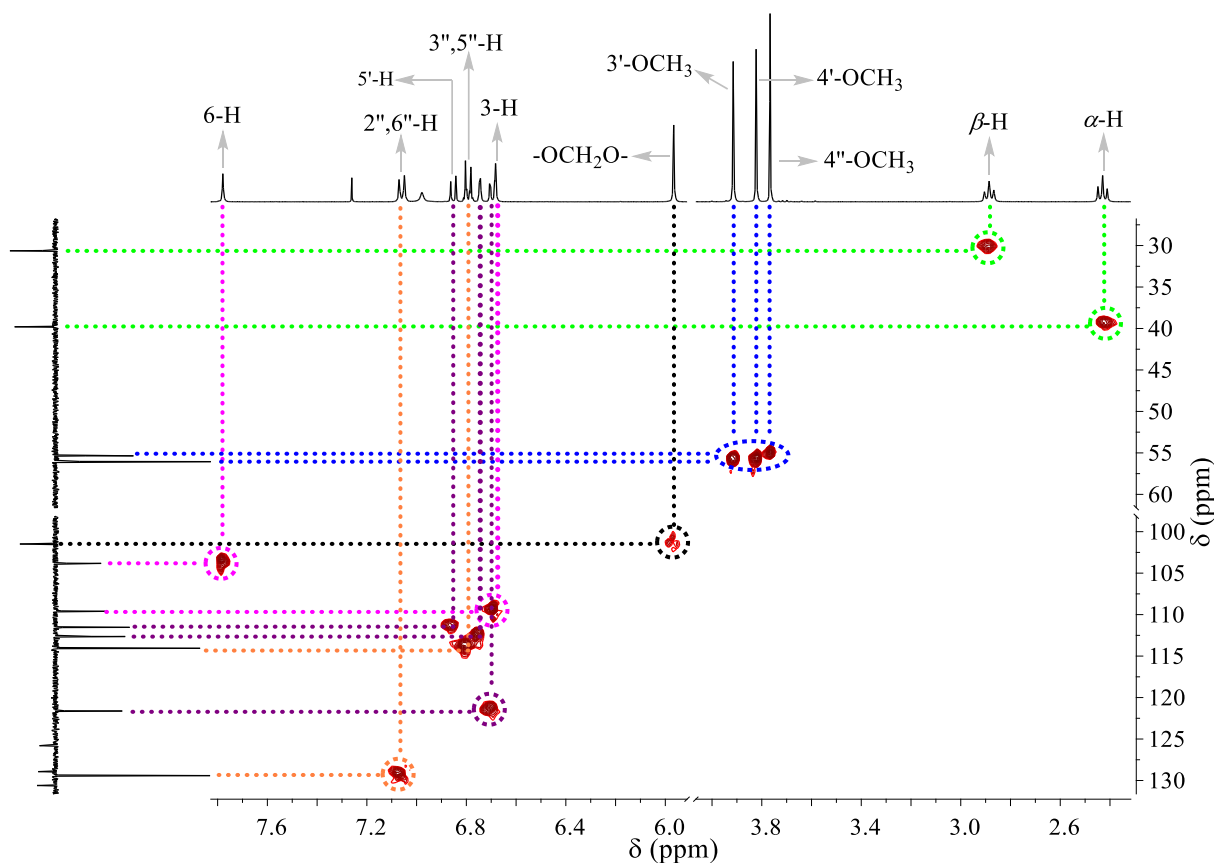
*Espectro de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C -APT HMBC de la amida **6g***



En líneas discontinuas verdes, se ilustran las correlaciones directas entre los hidrógenos y carbonos α y β ; las correlaciones entre los hidrógenos metílicos pertenecientes a los grupos metoxilo se distinguen por las líneas discontinuas azules; los carbonos 3-C y 6-C fueron asignados, de igual forma, dadas las correlaciones que se ilustran con las líneas discontinuas rosadas en el espectro HSQC. Con líneas discontinuas moradas se observan, en el espectro, las correlaciones C/H de las posiciones 2', 5' y 6' del anillo aromático B y, finalmente, las líneas naranjas muestran las correlaciones de los dos grupos de hidrógenos 2'',6''-H y 3'',5''-H con sus respectivos carbonos, presentes en el anillo C.

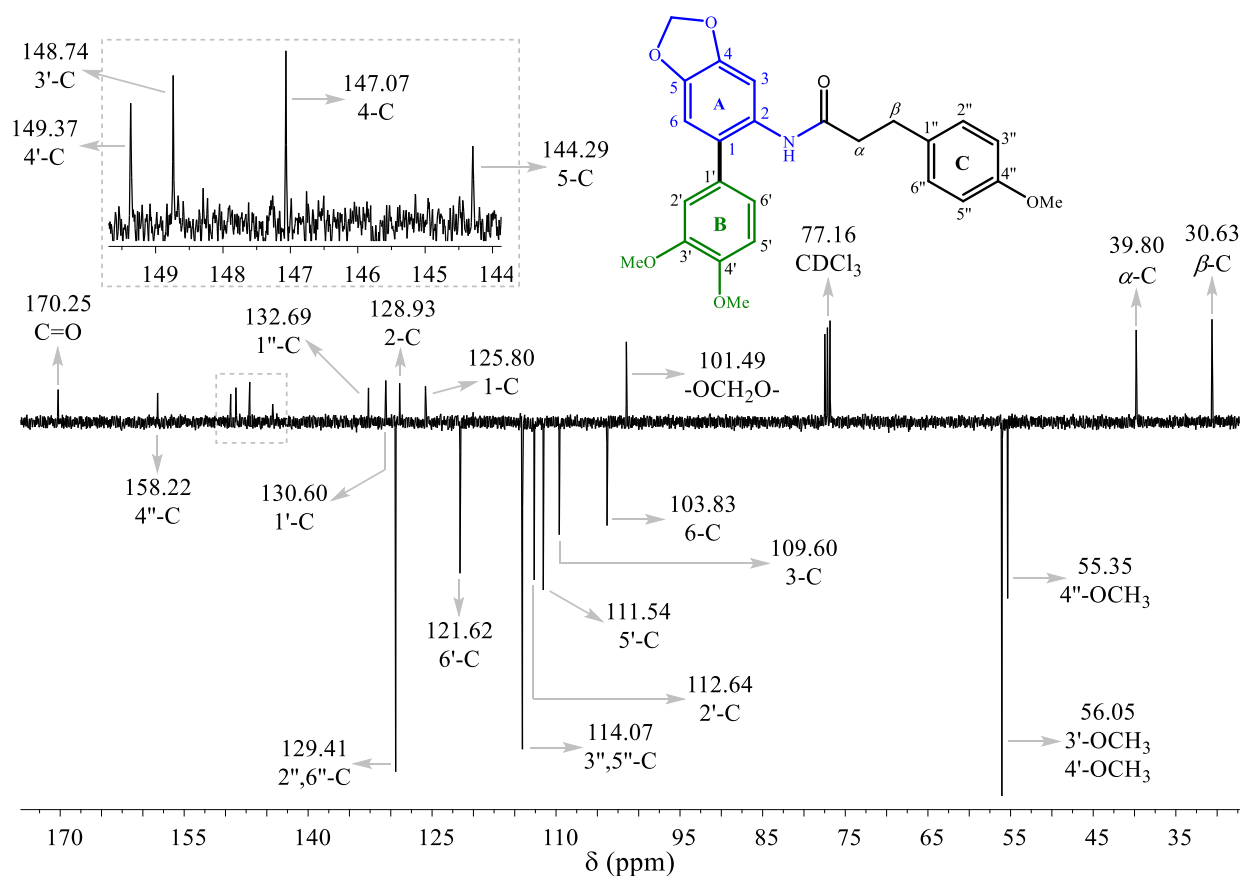
Figura 20

*Espectro de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C -APT HSQC de la amida **6g***



Finalmente, y como ejemplo representativo, en la Figura 21, se muestran las asignaciones completas sobre el espectro de ^{13}C -APT de la *N*-([1,1'-bifenil]-2-il)-3-fenilpropanamida **6g**.

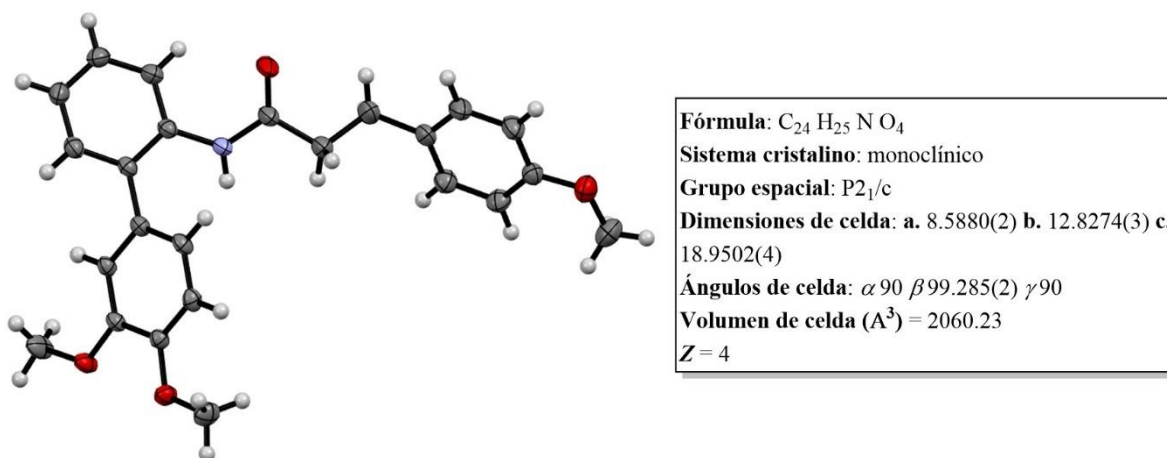
Como se mencionó al inicio de la discusión de este apartado, las dos amidas obtenidas **6f** y **6g**, se presentaron como dos pastas vítreas una vez realizado el proceso de purificación por cromatografía en columna. Sin embargo, y con el fin de obtener un producto de una pureza más alta, estas dos pastas vítreas fueron sometidas a un proceso de recristalización, empleando etanol absoluto caliente, para lo cual, se lograron obtener monocristales de la amida **6f** únicamente.

Figura 21*Espectro de ^{13}C -APT de la amida **6g** (CDCl_3 , 100 MHz)*

La disposición de los anillos aromáticos provenientes del núcleo de la bifenil-2-amina de partida y que, en consecuencia, después de realizada la reacción de amidación, ahora hacen parte del esqueleto molecular de la amida **6f**, así como la conformación que adoptan los sustituyentes metoxilo presentes en los anillos B y C en los derivados **6f-g**, quedó completamente establecida mediante la resolución por difracción de rayos X de monocristal del compuesto **6f**. En la Figura 22 se ilustra el diagrama ORTEP del compuesto **6f**, así como los parámetros más importantes de la celda unidad que contiene esta unidad molecular.

Figura 22.

Diagrama ORTEP de la amida **6g** (elipsoides: nivel de probabilidad al 30%)

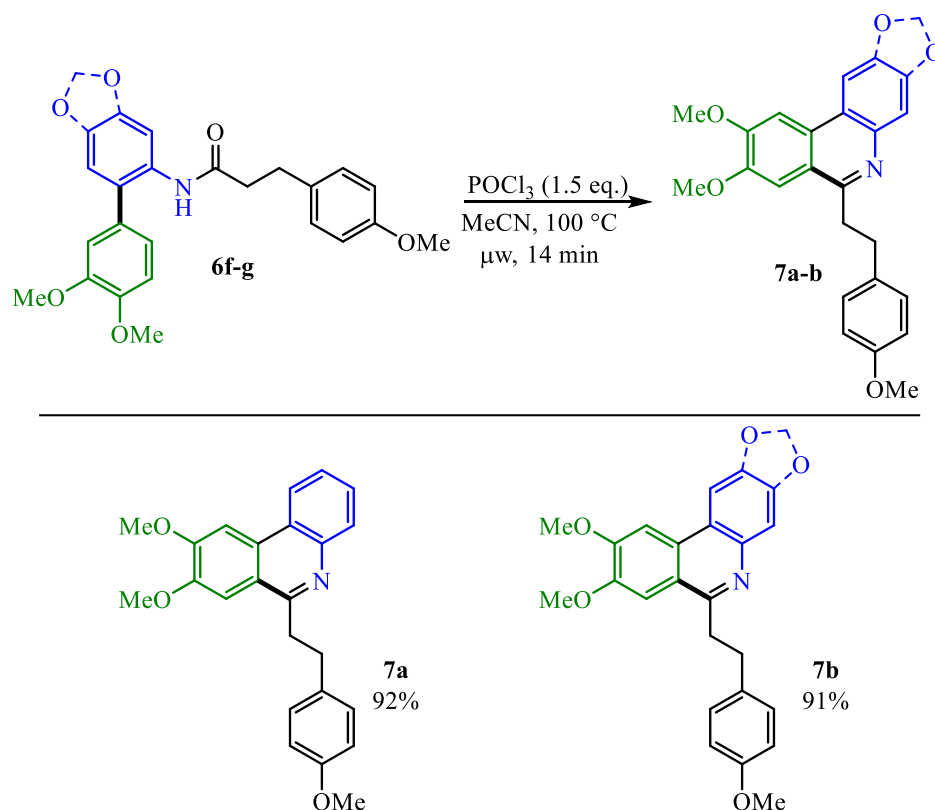


A continuación, en esta etapa de la síntesis, se concluyó la construcción de los dos sistemas tricíclicos 6-(4-metoxifenil)fenantridínicos diseñados. Para tal propósito, las amidas recién descritas **6f,g** se hicieron reaccionar con exceso de oxiclورو de fósforo (POCl₃) en acetonitrilo como disolvente a 70 °C (ver Parte Experimental). Estas condiciones de reacción fueron descritas en trabajos previos en nuestro laboratorio y, en particular, se resalta el estudio completo para reacciones modelo en la formación de núcleos dihidroisoquinolínicos (Galvis, 2018).⁸⁹ Vale la pena mencionar, sin embargo, que estas condiciones representan una modificación sencilla de la reacción de Pictet–Hubert y su versión más moderna, la reacción de Morgan–Walls, quienes, dicho sea de paso, soportaron su trabajo sobre el reporte de la reacción de ciclación intramolecular promovida por POCl₃, descrita por August Bischler y Bernard Napieralski, en 1893 (Morgan & Walls, 1931). Como mostraron los controles del avance de la reacción (CCF), la ciclación de las dos *N*-([1,1'-bifenil]-2-il)-3-(4-metoxifenil)propanamidas **6f-g** transcurrió en tan solo dos horas, ocurriendo la completa conversión de estas últimas, y con la formación de un único producto. Después de este tiempo de reacción, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo para, posteriormente, llevar a cabo su extracción con diclorometano. Los crudos de las reacciones se

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

purificaron mediante recristalización en etanol caliente, aislándose, como diminutas agujas incoloras con rendimientos excelentes, las correspondientes 6-fenetilfenantridinas **7a** (85%) y **7b** (82%).

Siendo consecuentes con lo que se estableció en principio, con el diseño y preparación de los derivados fenantridínicos, estas condiciones de reacción, al igual que para la síntesis de los precursores **3a-b** y **4a-b**, se extrapolaron a condiciones de calentamiento por radiación de microondas. Así, la reacción de ciclación de tipo Pictet–Hubert se realizó empleando el mismo exceso de oxiclورو de fósforo (1.5 equivalentes–mol con respecto a la amida), en acetonitrilo como disolvente, durante 14 minutos a 100 °C (Esquema 19). Finalizado el tiempo de activación por microondas, se corroboró de nuevo la formación de las fenantridinas objeto de estudio (CCF). De nuevo, las mezclas de reacción fueron vertidas sobre hielo y extraídas con diclorometano, el cual fue eliminado a presión reducida. Los crudos resultantes fueron sometidos a cristalización en etanol caliente, presentándose las fenantridinas **7a-b**, como diminutas agujas incoloras con puntos de fusión muy bien marcados (154 °C y 169 °C, respectivamente), con rendimientos de reacción excelentes y ligeramente más altos que para las dos fenantridinas obtenidas por la metodología de calentamiento convencional (**7a** = 92%; **7b** = 91% (Esquema 19).

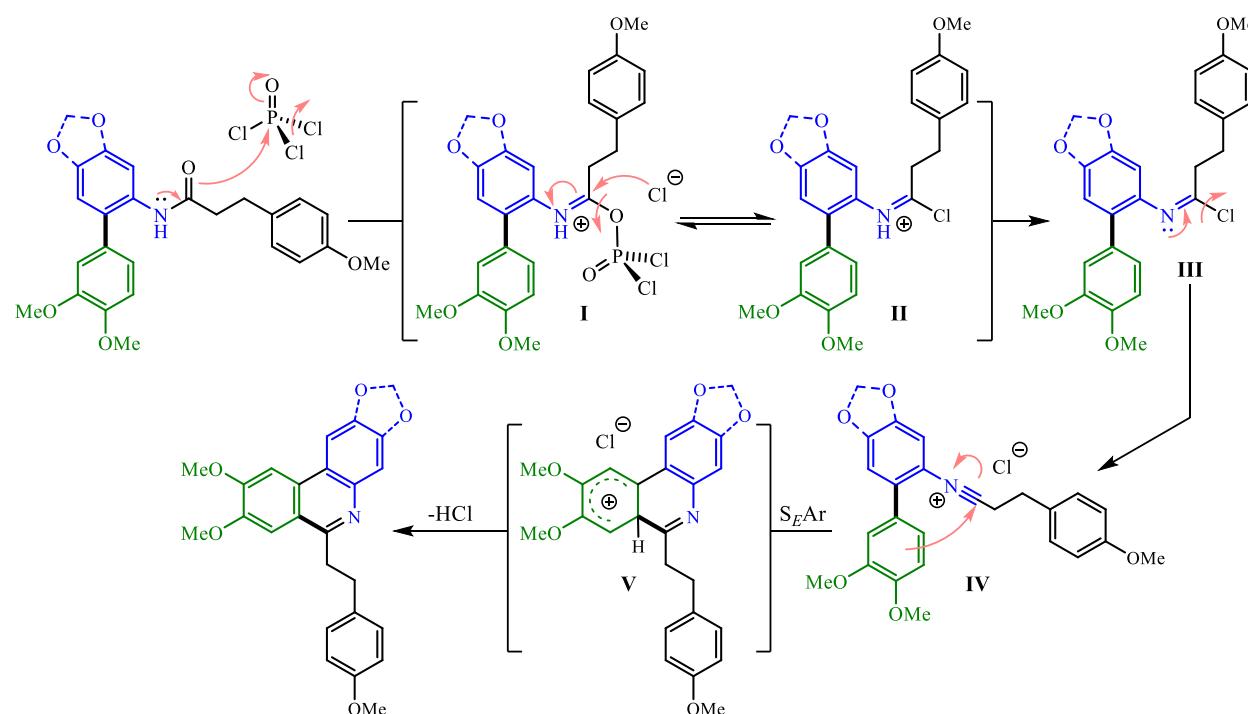


Esquema 19. Síntesis de las fenantridinas **7a-b** por ciclación intramolecular de Pictet–Hubert, bajo calentamiento por irradiación de microondas.

Como se muestra en el Esquema 20, el proceso de ciclación de **6f-g** mediado por el oxiclورو de fósforo usado, que juega simultáneamente el papel de agente deshidratante y de ciclación, es el resultado de dos reacciones en cascada: 1) la adición del átomo de oxígeno del fragmento amida sobre el fósforo “oxofílico” del POCl_3 , que produce la correspondiente sal intermedia (designado como **I** y que se encuentra en equilibrio con la especie **II**), la subsiguiente formación del cloruro de imidoilo **III** y de la sal de nitrilio **IV**, intermedios que han sido plenamente identificados y aislados, y 2) la ciclación propiamente dicha, que en realidad es el resultado de una reacción de sustitución electrofílica aromática intramolecular por parte del anillo activado designado como B, que va acompañada de la formación de **V** y la subsiguiente

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

eliminación de una molécula de ácido clorhídrico; así fue como se logró la construcción efectiva del nuevo sistema tricíclico fenantridínico C-6 sustituido.



Esquema 20. Mecanismo de reacción propuesto para la ciclación intramolecular de **6f-g** mediada por POCl₃.

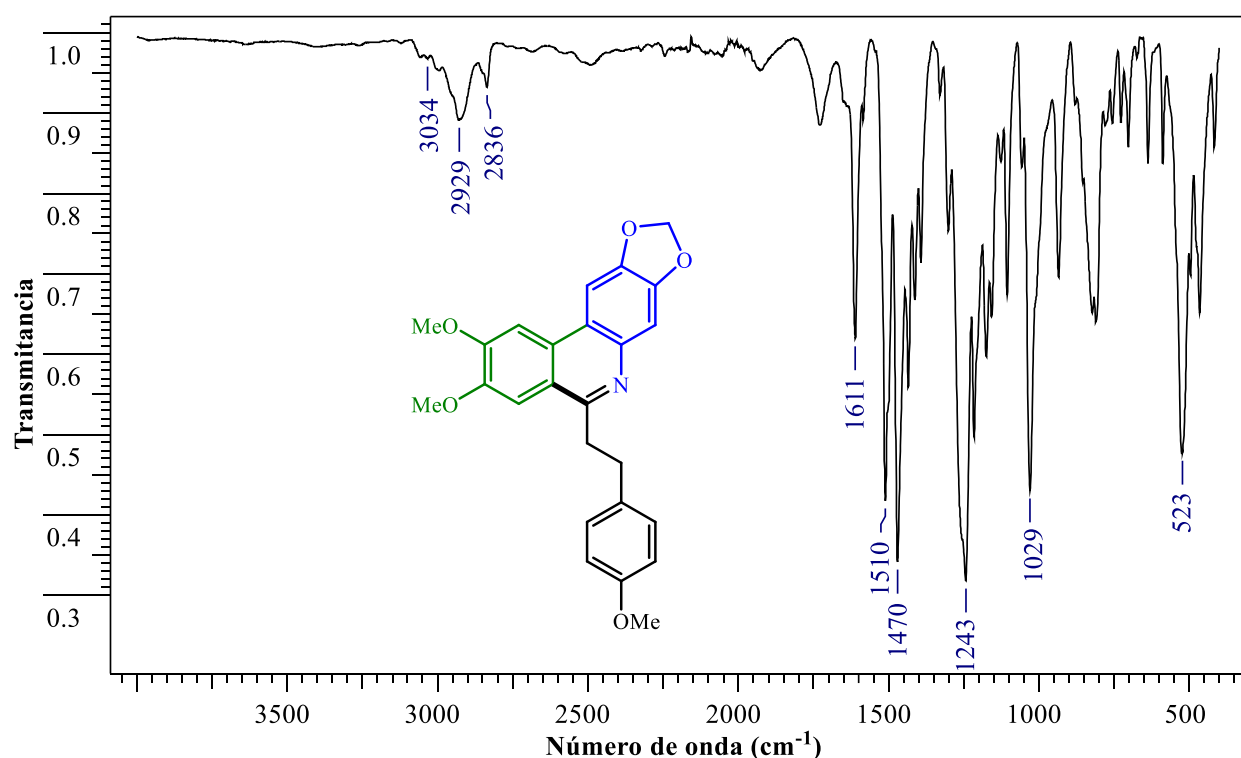
Con el análisis de los espectros de infrarrojo se identificaron las principales bandas de absorción que caracterizan a los nuevos compuestos tricíclicos. Así, cuando se compararon los espectros de **7a** y **7b** con los de sus progenitores **6f-g**, se evidenció la desaparición de las bandas de absorción asociadas a las vibraciones de tensión del enlace N-H del grupo amida (3255–3343 cm⁻¹). Las bandas de absorción de los enlaces C_{Ar}-H (3002–3034 cm⁻¹) y de los fragmentos alifáticos que sustituyen el sistema tricíclico, es decir los grupos metoxilo, metilendioxilo y fenetilo (2821–2954 cm⁻¹), no se diferenciaron significativamente con respecto a las de los espectros de sus precursores. También se evidenció la banda de absorción del enlace C=N en 1610–1613 cm⁻¹. Otras bandas de absorción características en los espectros de IR de **7a** y **7b** son,

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

de nuevo, las de las de las presumbibles vibraciones asimétricas y simétricas de los enlaces C–O ($\nu^{\text{as}} = 1243\text{--}1252\text{ cm}^{-1}$; $\nu^{\text{s}} = 1029\text{ cm}^{-1}$), C=C aromático ($1470\text{--}1512\text{ cm}^{-1}$). Los valores de los números de onda de las bandas de absorción en el infrarrojo para cada derivado se reportan en la parte experimental. En la Figura 23, como ejemplo, se ilustra el espectro FT–IR de la fenantridina **7b**.

Figura 23

Espectro FT-IR de la fenantridina 7b



Fue mediante el análisis detallado y combinado de los espectros monodimensionales de RMN (^1H , ^{13}C y ^{13}C –APT) y bidimensionales (COSY ^1H – ^1H , HMBC y HSQC), que quedaron confirmadas las estructuras de los dos primeros miembros de la serie de fenantridinas obtenidas en este Trabajo de Investigación. Se presenta el análisis de las asignaciones de los hidrógenos y carbonos que constituyen el nuevo andamiaje tricíclico, pues son estas señales las que confirman la ocurrencia de la reacción de ciclación intramolecular de Pictet–Hubert, y, por lo tanto, la

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

formación de las fenantridinas diseñadas. En cuanto a las señales correspondientes a los hidrógenos y carbonos que conforman el fragmento 4-metoxifenetil en 6-C, para los derivados **7a** y **7b**, no se observaron cambios significativos en los desplazamientos químicos. De otro lado, la multiplicidad de las señales generadas por los dos grupos de hidrógenos diastereotópicos, designados como H_α y H_β , los cuales se presentaron como dos dobletes de dobletes centrados en 3.28 ppm y 3.50 ppm, respectivamente, permitió evidenciar la conformación que adopta este fragmento fenetilo. Que las constantes de acoplamiento a tres enlaces de los dos grupos de hidrógenos H_α y H_β sean de $^3J = 9.6$ y 6.6 Hz, solo es factible siempre y cuando sus mutuas disposiciones dentro la molécula generen ángulos dihedros de aproximadamente 140° y 40° entre estos. Es pertinente acotar que, para los hidrógenos diastereotópicos H_α y H_β , los valores registrados son un aporte de dos señales, ya que son indistinguibles estando en constante intercambio.

La desaparición de las señales generadas por los hidrógenos 2'-H, 5'-H y 6'-H y N-H en los precursores **6f-g**, y, por el contrario, la aparición de 2 singletes en el caso de **7a** y de 4 singletes en la región aromática del espectro de **7b**, dan el indicio inequívoco de la formación del sistema tricíclico de las fenantridinas. En el caso de **7a**, las señales correspondientes a los hidrógenos 7-H y 10-H, se presentan también como singletes en 7.39 y 7.86 ppm, respectivamente; las señales de los hidrógenos designados como 1-H y 4-H, se presentaron como dobletes de dobletes con constantes de acoplamiento a 3 y 4 enlaces de 8.2 y 1.3 Hz, en 8.12 y 8.39 ppm, respectivamente; en el caso de los hidrógenos 2-H y 3-H, sus señales correspondientes se evidenciaron como dobletes de dobletes de dobletes con constantes de acoplamiento de 8.2, 7.0 y 1.3 Hz, en 7.58 y 7.66 ppm, respectivamente. En la Figura 24, se ilustran estas últimas señales correspondientes a

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

los hidrógenos 1-H (7.48 ppm), 4-H (7.64 ppm), 7-H (7.33 ppm) y 10-H (7.60 ppm) para el derivado **7b**.

El análisis de los espectros de RMN ^{13}C -APT (Anexo C), básicamente, confirmó la desaparición de la señal del carbono carboxílico del fragmento amida presente en **6f-g**. De igual manera, se evidenció el cambio en la naturaleza del carbono 6'-C en **7a-b**, pasando este de ser un carbono de naturaleza terciaria $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ a uno de naturaleza cuaternaria en ambos espectros de **7a-b**, confirmándose la ciclación intramolecular propiamente dicha sobre este carbono. De otro lado, con una inspección sencilla del espectro de test de hidrógenos adjuntos (APT), no se evidenciaron mayores cambios en cuanto a la naturaleza de los demás carbonos que hacen parte constitutiva del esqueleto carbonado de las fenantridinas **7a-b**.

En todo caso, la asignación de los diferentes hidrógenos y carbonos se realizó paralelamente con el análisis del espectro de correlación heteronuclear HMBC. En la Figura 25 se presenta una expansión y corte del espectro de HMBC de **7b** en la que se resaltan con líneas de colores gris, azul y verde, las interacciones a dos, tres y cuatro enlaces entre los diferentes hidrógenos y carbonos que determinan el cierre anular intramolecular de Pictet-Hubert y su sustituyente fenetilo.

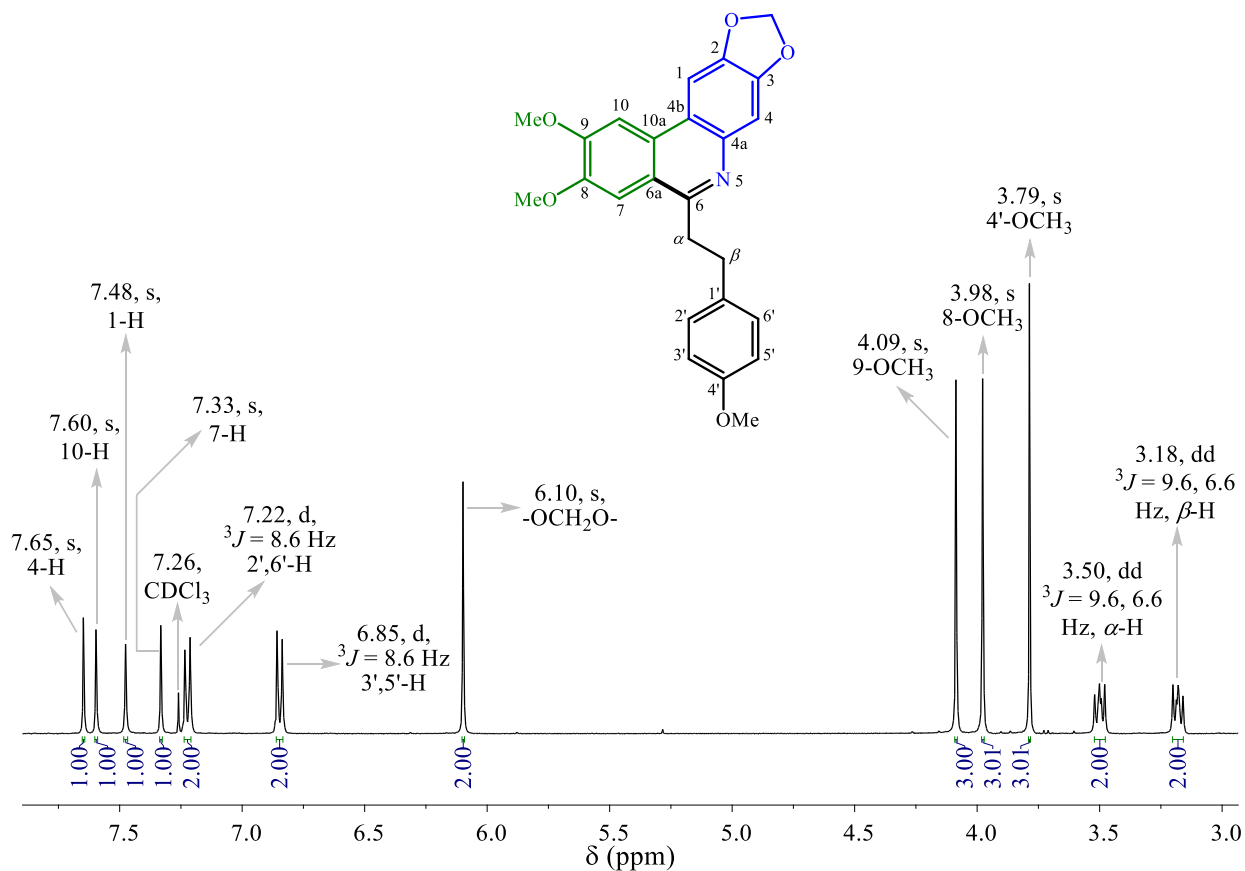
Estas correlaciones son: empezando por la región a campos altos y, en su orden, los picos cruzados correspondientes a la correlación entre la señal de los hidrógenos $\beta\text{-H}$ con la señal de los carbonos $\alpha\text{-C}$, 2'-C/6'-C, el carbono cuaternario 1'-C y el carbono 6-C; los picos cruzados de las correlaciones entre los hidrógenos designados como $\alpha\text{-H}$ con las señales de los carbonos $\beta\text{-C}$, 6a-C y 1'-C, y 6-C; los picos cruzados de las correlaciones a tres enlaces de los grupos metoxilo 4'-OCH₃, 8-OCH₃ y 9-OCH₃, muestran una única correlación con sus correspondientes carbonos

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

cuaternarios aromáticos 4'-C, 8-C y 9-C; los hidrógenos del fragmento metilendioxi en **7b**, correlacionan a tres enlaces con los carbonos cuaternarios 2-C y 3-C y que, dicho sea de paso, no aparecen en el espectro HMBC de **7a**.

Figura 24.

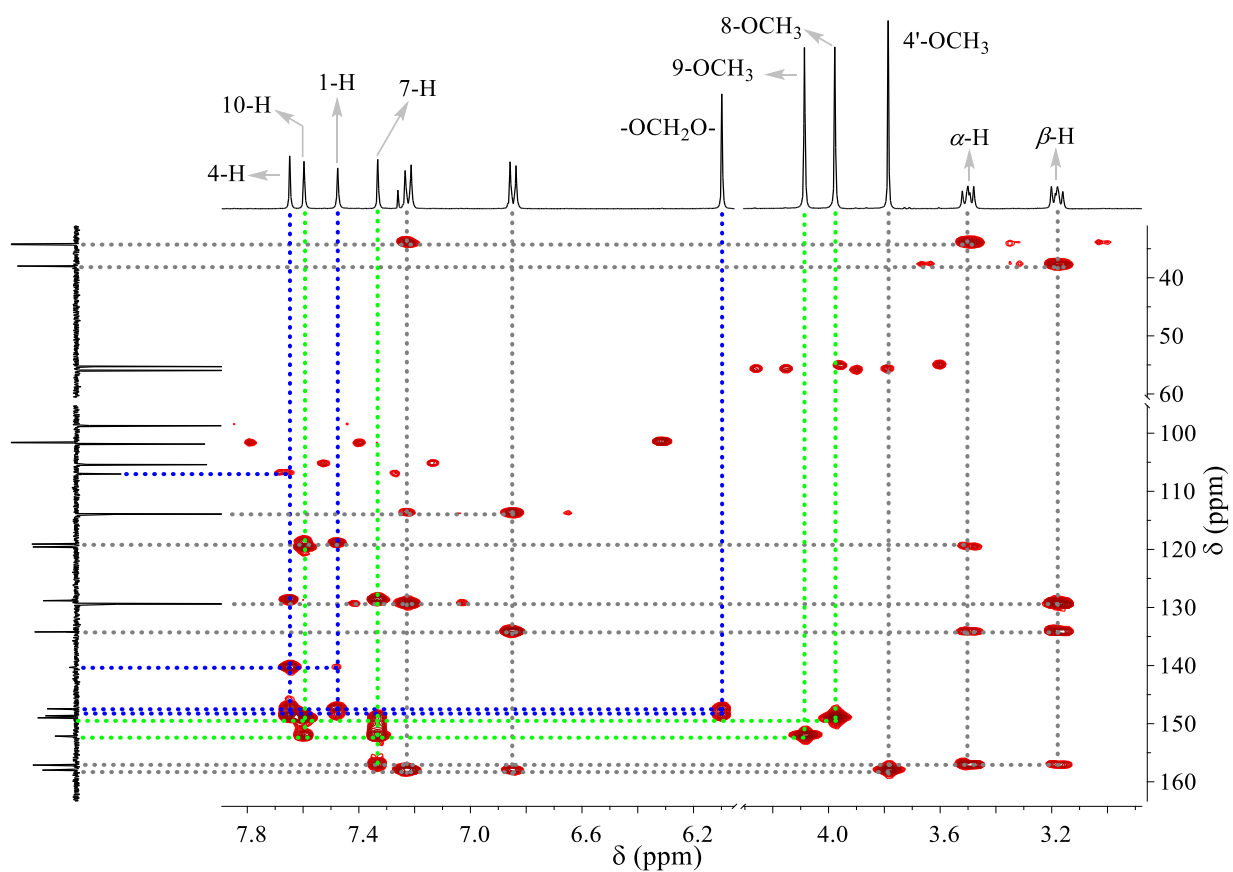
*Espectro de RMN ^1H de la fenantridina **7b** (CDCl_3 , 400 MHz)*



Finalmente, en la región de campos bajos, las correlaciones de los hidrógenos aromáticos en el núcleo fenantridínico, mostradas con líneas azul y verde, y del fragmento fenetilo, mostradas en líneas grises, presentes en la Figura 26, permitieron asignar inequívocamente todos los demás carbonos que constituyen el esqueleto carbonado de **7b**.

Figura 25

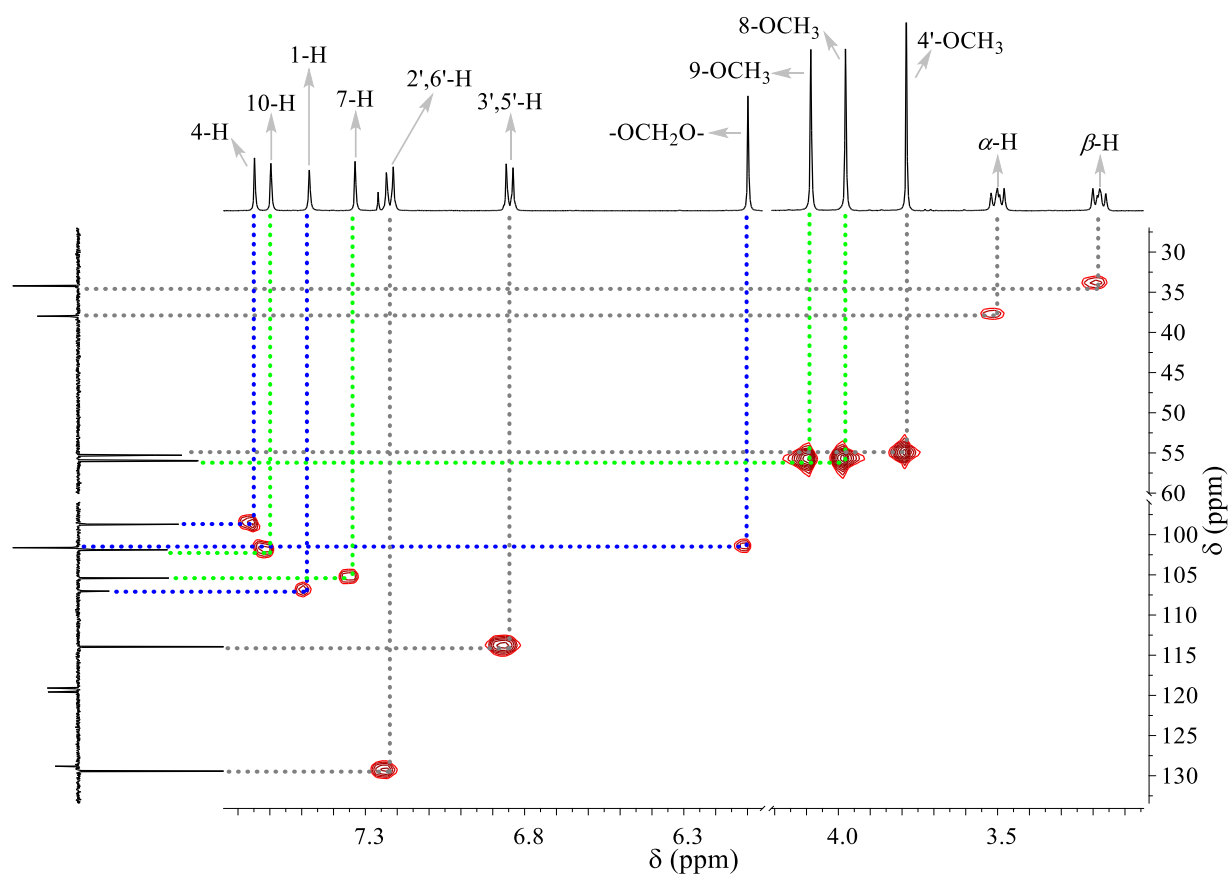
*Espectro de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C -APT HMBC de la 6-fenetilfenantridina **7b***



Para concluir el análisis de las asignaciones tanto de los hidrógenos como de los carbonos, y corroborar lo descrito anteriormente, se analizaron los espectros de HSQC de los núcleos fenantridínicos **7a-b**. Como ejemplo, en la Figura 26, se presenta una expansión y corte del espectro de HSQC del núcleo tricíclico **7b**, en donde se han resaltado con líneas punteadas de colores gris, azul y verde, las correlaciones asociadas a un enlace de los carbonos primarios (-CH₃), secundarios (-CH₂-) y terciarios (C_{Ar}-H), con sus respectivos hidrógenos.

Figura 26

*Espectro de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C -APT HSQC de la fenantridina **7b***



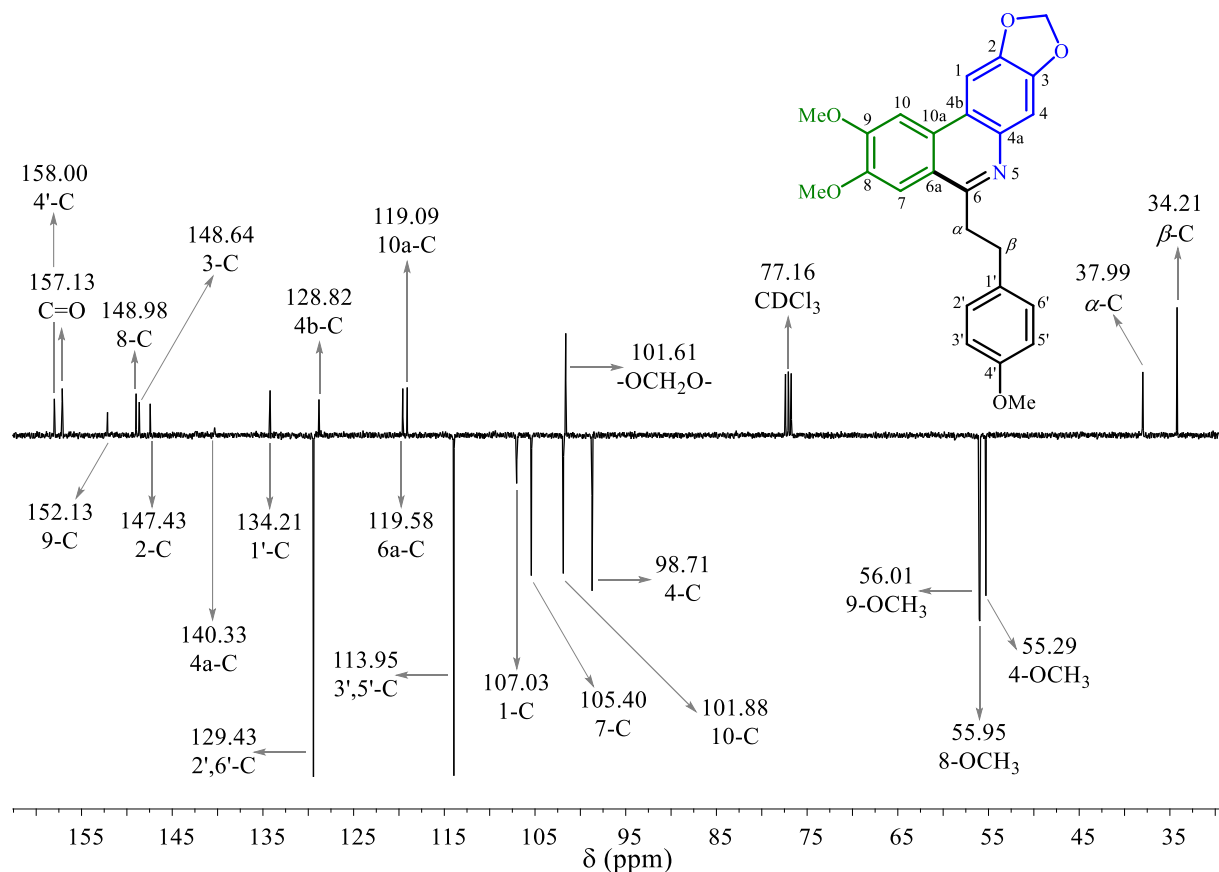
Finalmente, al comparar los espectros de RMN ^{13}C -APT de los derivados fenantridínicos obtenidos, se comprueba que en estos últimos se registran las señales en fase positiva correspondientes a los carbonos cuaternarios de los anillos aromáticos, los cuales aumentan proporcionalmente con la inclusión de grupos sustituyentes sobre estos últimos (en el caso de **7b** son dos carbonos cuaternarios extra por la inclusión del grupo -OCH₂O-). Así mismo, se observa la señal correspondiente al carbono 6-C en los dos casos a campo bajo y con fase positiva, en 157.13–159.55 ppm. En fase positiva se observan, a campo más alto, los carbonos correspondientes al fragmento alifático del fenetilo y los grupos metoxilo de los sustituyentes de

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

los anillos aromáticos de los derivados **7a-b** en fase negativa. En la Figura 27 se ilustra el espectro de ^{13}C -APT del derivado **7b**.

Figura 27

*Espectro de RMN ^{13}C -APT de la fenantridina **7b** (CDCl_3 , 100 MHz)*



De esta manera, finaliza la discusión de resultados de la síntesis de los primeros ejemplos de fenantridinas C-6 sustituidas **7a-b**, preparadas en el presente Trabajo de Investigación. A continuación, con base en el conocimiento previo del Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular, en la preparación y estudio sistemático de compuestos heterocíclicos nitrogenados bajo condiciones de reacción verdes (Peñaranda Gómez et al., 2019; Puerto Galvis & Kouznetsov, 2019) y, teniendo como premisa la versatilidad del núcleo de las [1,1'-bifenil]-2-aminas en la construcción de núcleos fenantridínicos, se decidió abordar la preparación de una serie más grande

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

de estos derivados, a través de una modificación sustancial de la reacción de ciclación intramolecular de Pictet–Spengler bajo condiciones más suaves que las que se encuentran reportadas. Esta versión de la reacción de P–S incluyó, además, la implementación de varios de los parámetros y/o principios de la química verde como el uso de radiación de microondas (*microwave assisted organic synthesis*, MAOS, por sus siglas en inglés), una alta economía atómica y el empleo de líquidos iónicos y/o de disolventes eutécticos (*Deep Eutectic Solvents*, DES, por sus siglas en inglés) considerados ambientalmente amigables por su baja volatilidad y fácil manejo (Martínez-Palou, 2007).

Hasta donde es sabido y, como se evidenció en los trabajos citados el estado del arte de este documento, no se ha descrito un proceso verdaderamente eficiente para la obtención de estos núcleos tricíclicos C–6 sustituidos (Augustine et al., 2012; Mandadapu et al., 2009; Sako et al., 2020). Para este estudio se tomó como sustancia modelo la amina **7b**, la cual, inicialmente, se sometió a la reacción de Pictet–Spengler con benzaldehído **8a** en una relación molar 1:1, en una mezcla eutéctica a base de cloruro de colina y ZnCl_2 en una relación 1:2 (8 mmol:16 mmol de $\text{ChCl}:\text{ZnCl}_2$), condiciones previamente establecidas en el LQOBio (Tabla 2). La reacción se llevó a cabo a 110 °C empleando calentamiento convencional (para obtener un medio líquido) y un tiempo de una hora (corroborado por el consumo completo de los reactivos de partida **7b** y **8a**, usando cromatografía en capa fina), obteniéndose así la fenantridina 6–fenil–sustituida **9a** esperada con un rendimiento del 51% (Tabla 2, entrada 1). Vale la pena mencionar que, durante el curso de la reacción, el cambio de color de la mezcla de reacción es un primer indicio de su finalización.

Así las cosas, se determinó disminuir el tiempo de reacción a 30 minutos (Tabla 2, entrada 2) ya que, alrededor de este tiempo, se observó el cambio de coloración anteriormente mencionado,

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

pudiéndose aislar la fenantridina **9a** correspondiente con el mismo rendimiento (51 %). A la luz de estos sondeos iniciales, y con el objetivo de confirmar estos resultados, se anticipó que la presencia de iones Zn (II) es fundamental para obtener estos derivados fenantridínicos bajo estas condiciones de reacción. Sin embargo, se asumió también que la relación estequiométrica entre la amina **4a** y el benzaldehído **8a**, es fundamental en la construcción del núcleo de la fenantridina ya que, siendo el benzaldehído el reactivo en exceso (hasta 2 equivalentes–mol), se observó una disminución notable en el rendimiento de **9a** hasta el 44 % (Tabla 2, entrada 3).

Para verificar la influencia de la naturaleza de la mezcla eutéctica en la ciclación de Pictet–Spengler, se llevó a cabo la reacción reemplazando el ZnCl_2 por SnCl_2 , manteniendo el cloruro de colina y en la misma relación estequiométrica tanto de la amina de partida **4a** con el benzaldehído **8a** (1:1.5) como de la mezcla eutéctica (1:2). Esta mezcla eutéctica empleando ChCl – SnCl_2 ha sido también estudiada previamente en nuestro grupo de investigación. Sin embargo, al emplear este DES, la reacción no procedió, lográndose aislar la amina de partida **4b** sin disminución de su masa de partida (Tabla 2, entrada 4). Después de eso, se abordó el uso del conocido DES de cloruro de colina–urea (ChCl /urea), una mezcla libre de metales (Amoroso et al., 2021), que no promovió la ciclación en este estudio (Tabla 2, entrada 5), lo que nos llevó a recuperar los materiales de partida sin variación de sus masas.

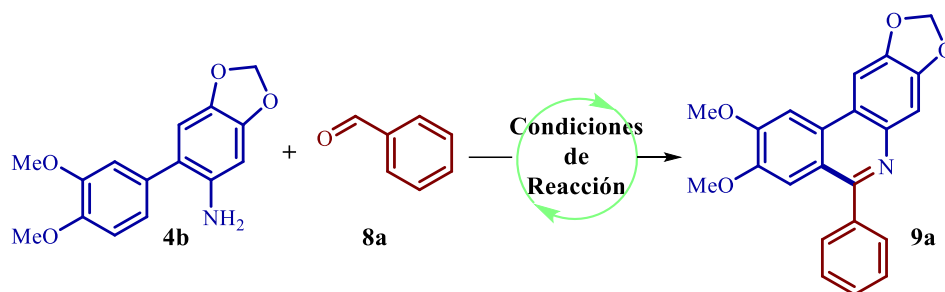
Estos resultados fallidos no son otra cosa que la demostración de que la presencia de cloruro de cinc (II) fue crucial. Bajo este criterio, se hizo evidente que la presencia de iones de cinc en el medio de reacción es importante para catalizar la formación del sistema tricíclico de la fenantridina. Posteriormente, con el objetivo de reducir el tiempo de reacción y simultáneamente implementar otro de los principios de la química verde, como es la síntesis orgánica asistida por microondas (MAOS), se llevó a cabo la reacción utilizando nuevamente el DES ChCl / ZnCl_2 bajo

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

calentamiento por radiación de MW extrapolando el tiempo de reacción a 2 min con una temperatura de calentamiento de 150 °C. Sorpresivamente y, contrario a lo que se esperaba, el rendimiento de la reacción tuvo un descenso notable (Tabla 2, entrada 6). Esto se debe a que, durante esta reacción, el DES se descompone bajo la irradiación de MW, y la homogeneidad de la mezcla no se puede mantener dentro del reactor de microondas (González-Rivera et al., 2020).

Tabla 2

Optimización de las condiciones de reacción para la ciclación de P-S



Exp ^a	Disolvente*	Catalizador	Temp. (°C)	Tiempo	Rend. (%)
1	ChCl/ZnCl ₂		110	1 h	51
2	ChCl/ZnCl ₂		110	30 min	51
3	ChCl/ZnCl ₂ ^b		110	30 min	44
4	ChCl/SnCl ₂		110	30 min	NR
5	ChCl/urea		110	30 min	NR
6	ChCl/ZnCl ₂		150	2 min ^c	23
7	MeCN	ZnCl ₂ (20 mol%)	84	16 h	36
8	[Bmim]PF ₆	ZnCl ₂ (20 mol%)	110	30 min	50

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

9	[Bmim]PF ₆	ZnCl ₂ (20 mol%)	150	2 min ^c	65
10	[Bmim]PF ₆		150	2 min ^c	56
11	[Bmim]BF ₄	ZnCl ₂ (20 mol%)	110	30 min	46
12	[Bmim]BF ₄	ZnCl ₂ (20 mol%)	150	2 min ^c	65
13	[Bmim]BF ₄	ZnCl ₂ (10 mol%)	150	2 min ^c	64
14	[Bmim]BF ₄		150	2 min ^c	40
15	PhMe	TFA (2 % v/v)	160	21 min ^c	45
16	[Bmim]BF ₄	TFA (10 mol%)	150	2 min ^c	54
17 ^d	[Bmim]BF ₄	ZnCl ₂ (10 mol%)	150	2 min	32

^aCondiciones de reacción: 2-aminobifenilo **4a** (1 mmol), benzaldehído **8a** (1.5 mmol). ^bLa reacción fue llevada a cabo empleando [1,1'-bifenil]-2-amina (1 mmol) and benzaldehído (2 mmol). ^cReacción llevada a cabo en un reactor de microondas Biotage Initiator+ a 150 °C. ^dReacción llevada a cabo después de desgasificación del disolvente y purga con argón del vial de reacción. NR: No ocurrió la reacción. *En todas las reacciones llevadas a cabo en DES como medio, se empleó una proporción 1:2 (ChCl:MCl₂ o urea).

Por otro lado, con el ánimo de demostrar que esta reacción podría llevarse a cabo usando ZnCl₂ en cantidades catalíticas (20 mol%) ya que, en cualquier caso, la cantidad de esta sal en el DES se encuentra en un exceso significativamente alto (hasta casi 85 equivalentes–mol), se optó por emplear acetonitrilo como disolvente, empleando calentamiento convencional a la temperatura del reflujo del disolvente, lográndose aislar la fenantridina **9a** con un rendimiento del 36% (Tabla 2, entrada 7). Este hecho demostró, como es evidente, que la temperatura también es un factor importante en la obtención del núcleo fenantridínico.

Con el ánimo de continuar bajo el concepto del uso de disolventes considerados verdes, se optó por realizar esta reacción usando líquidos iónicos, seleccionando el [Bmim]PF₆ como medio

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

catalítico y en las mismas condiciones de tiempo que la entrada 2, para lo cual, se logró aislar la fenantridina **9a** con un rendimiento similar del 50 % (Tabla 2, entrada 8). Actualmente, hay un número cada vez mayor de trabajos publicados que describen el uso de IL en la metodología MAOS y que, en general, han mostrado evidentes ventajas de este binomio (IL/MAOS) con respecto a los procedimientos sintéticos convencionales para la generación de metodologías sintéticas rápidas, eficientes y respetuosas con el ambiente (Martínez-Palou, 2007, 2010). Con esta premisa, estas mismas condiciones se extrapolaron de nuevo para llevar a cabo la reacción utilizando calentamiento por irradiación de microondas y una cantidad catalítica de ZnCl_2 (20 mol%) a 150 °C durante 2 minutos (Tabla 2, entrada 9). Bajo estas condiciones de reacción, la fenantridina **9a** se obtuvo con un aumento sustancial en el rendimiento (65 %), indicando que el uso de MW favoreció el resultado en este caso. A continuación, intentamos obtener la fenantridina **9a** en ausencia de zinc y en estas mismas condiciones de calentamiento por microondas, pero el rendimiento de la reacción volvió a disminuir notablemente hasta el 56 % (Tabla 2, entrada 10). En este punto, fue notable que tanto la presencia de zinc como la temperatura de calentamiento, en conjunto, logran una sinergia en la obtención de la fenantridina con un mayor rendimiento.

Es bien sabido que algunos líquidos iónicos se consideran disolventes ideales para llevar a cabo reacciones dada su baja volatilidad, estabilidad térmica al aire y la humedad, y por ser amigables con el ambiente (Padvi & Dalal, 2020). Entre los varios IL conocidos, $[\text{Bmim}]\text{BF}_4$ también es uno de los más populares y utilizados en catálisis bifásica. Por ello, se optó por variar la naturaleza del anión que se incorpora en el par iónico del líquido, utilizando el líquido iónico $[\text{Bmim}]\text{BF}_4$ (vs $[\text{Bmim}]\text{PF}_6$) y en las mismas condiciones de calentamiento por microondas y carga catalítica de zinc (Tabla 2, entrada 11), pudimos aislar fenantridina **9a** y, a nuestro gusto, con el mismo rendimiento de reacción (65 %) que cuando usamos $[\text{Bmim}]\text{PF}_6$ que indica que la

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

naturaleza del líquido iónico o del anión no afecta o catalizar la reacción, además de tener la ventaja de que [Bmim]BF₄ es un químico más económico que su congénere con el anión PF₆. También, se exploró la posibilidad de reducir la carga catalítica de zinc al 10% mol y con radiación de microondas (2 min), preparando la correspondiente fenantridina **9a** con un buen rendimiento del 64% (Entrada 12). Este es un resultado excelente. Al eliminar nuevamente el zinc de la mezcla de reacción, el rendimiento de la reacción se reduce drásticamente al 40% (entrada 13). Realizando una modificación del informe de *Kundu* (PhMe, TFA (2 % v/v), 110 °C, 24 h) de esta reacción bajo nuestras condiciones de irradiación de MW, encontramos que el tiempo de reacción podía acortarse hasta 21 min a 160 °C (Mandadapu et al., 2009). Sin embargo, el rendimiento de aislamiento de la fenantridina **9a** fue bajo (45%) (Entrada 14). Finalmente, al realizar la síntesis de **9a** en presencia de catálisis de TFA al 10 % mol en medio [Bmim]BF₄ IL bajo asistencia de MW durante 2 min, observamos un ligero aumento en el rendimiento del producto deseado (54%) (Entrada 15) confirmando la eficiencia de la combinación del líquido iónico y la radiación de microondas.

Finalmente, para comprender mejor el papel del líquido iónico, la carga catalítica de ZnCl₂ y, por supuesto, entender el mecanismo de reacción de ciclación y el posterior proceso de deshidrogenación, se llevó a cabo la reacción utilizando el calentamiento por radiación de microondas, una carga catalítica de ZnCl₂ del 10 mol% y bajo atmósfera inerte (argón) con previa degasificación del disolvente (Entrada 17). Este experimento permitió obtener la fenantridina **9a** con un rendimiento drásticamente reducido del 32%. Este resultado demuestra que, en última instancia, el oxígeno del aire presente en el ambiente funciona como un agente oxidante en la etapa de deshidrogenación y la posterior obtención del núcleo aromático de la fenantridina.

Teniendo las condiciones de reacción optimizadas en la mano (Tabla 2, entrada 13), la versatilidad y el alcance del protocolo diseñado, se ampliaron a otros sustratos (aldehídos aromáticos) con diferentes grupos funcionales. En general, la reacción de Pictet–Spengler entre la 1,1'-bifenil-2-amina **4b**, diversos benzaldehídos **8a-k** y aldehídos heteroaromáticos **8m-o**, que poseen diferentes grupos funcionales: diversos halógenos, hidroxilo, metoxilo y *endo*-heteroátomos procedió sin problemas, proporcionándose así las correspondientes fenantridinas **9a-t** con gran eficacia (Tabla 3).

El derivado fenantridínico **9a** más sencillo se obtuvo con un rendimiento del 65 %, el cual, es un resultado comparable con reportes de otros congéneres de esta clase de compuestos en los protocolos descritos anteriormente.

El análisis de estructura–actividad muestra que la presencia de grupos donadores de electrones (EDG) en las estructuras de varios alcaloides fenantridínicos y benzo[*c*]fenantridínicos, es lo que mejora las diversas bioactividades importantes que estos manifiestan. Bajo esta premisa, se exploró la posibilidad de incluir estos EDGs en las estructuras diseñadas de las fenantridinas sintetizadas en este Trabajo de Investigación para, entre otras cosas, promover su potencial actividad biológica. Con los grupos donadores de electrones (-OMe, -OH, -OCH₂O- o sus combinaciones), los resultados, en términos de rendimientos de reacción, fueron favorables. Cuando se emplearon benzaldehídos sustituidos con grupos metoxilo, se hizo evidente que existe una tendencia decreciente en el rendimiento de la reacción a medida que hay más sustituyentes en el anillo del aldehído en cuestión. En el caso de la fenantridina **9b** (4-OMe), el rendimiento de la reacción fue superior al de la fenantridina **9c** (3,4-diOMe) y este, a su vez, es superior al de la fenantridina **9d** (3,4,5-triOMe), probablemente debido al impedimento estérico que afecta el paso crítico del cierre del anillo. Curiosamente, cuando se usa piperonal (benzaldehído con el grupo

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

sustituyente 3,4-OCH₂O), un rendimiento del 52 % para la fenantridina **9e** correspondiente es equivalente al de la fenantridina con los tres grupos metoxilo.

Los mejores resultados en cuanto a los rendimientos de reacción de esta serie de nuevas 6-arilfenantridinas se dieron cuando se utilizaron benzaldehídos que tenían presencia de grupos hidroxilo (-OH). Esto probablemente se deba a la fuerte fuerza donadora de electrones del grupo OH contra su equivalente *O*-metilado. Es bien sabido que el fragmento de vainillina tiene interesantes manifestaciones de actividades biológicas como neuroprotección, anticancerígena y antioxidante, las cuales están ganando importante atención (Arya et al., 2021; Bezerra-Filho et al., 2019). Cuando se utilizó vainillina como aldehído de partida, se logró el aislamiento de la correspondiente fenantridina **9f** con un excelente rendimiento del 98 %. Asimismo, mediante el uso de 4-hidroxibenzaldehído, fue posible obtener la correspondiente fenantridina **9g** con un rendimiento muy similar (96 %). Cabe destacar que los hidroxibenzaldehídos **8f** y **8g**, que suelen ser propensos a la oxidación por oxígeno, se mantuvieron estables en las condiciones de reacción desarrolladas y proporcionaron la máxima eficiencia en la preparación de las fenantridinas **9f** y **9g**.

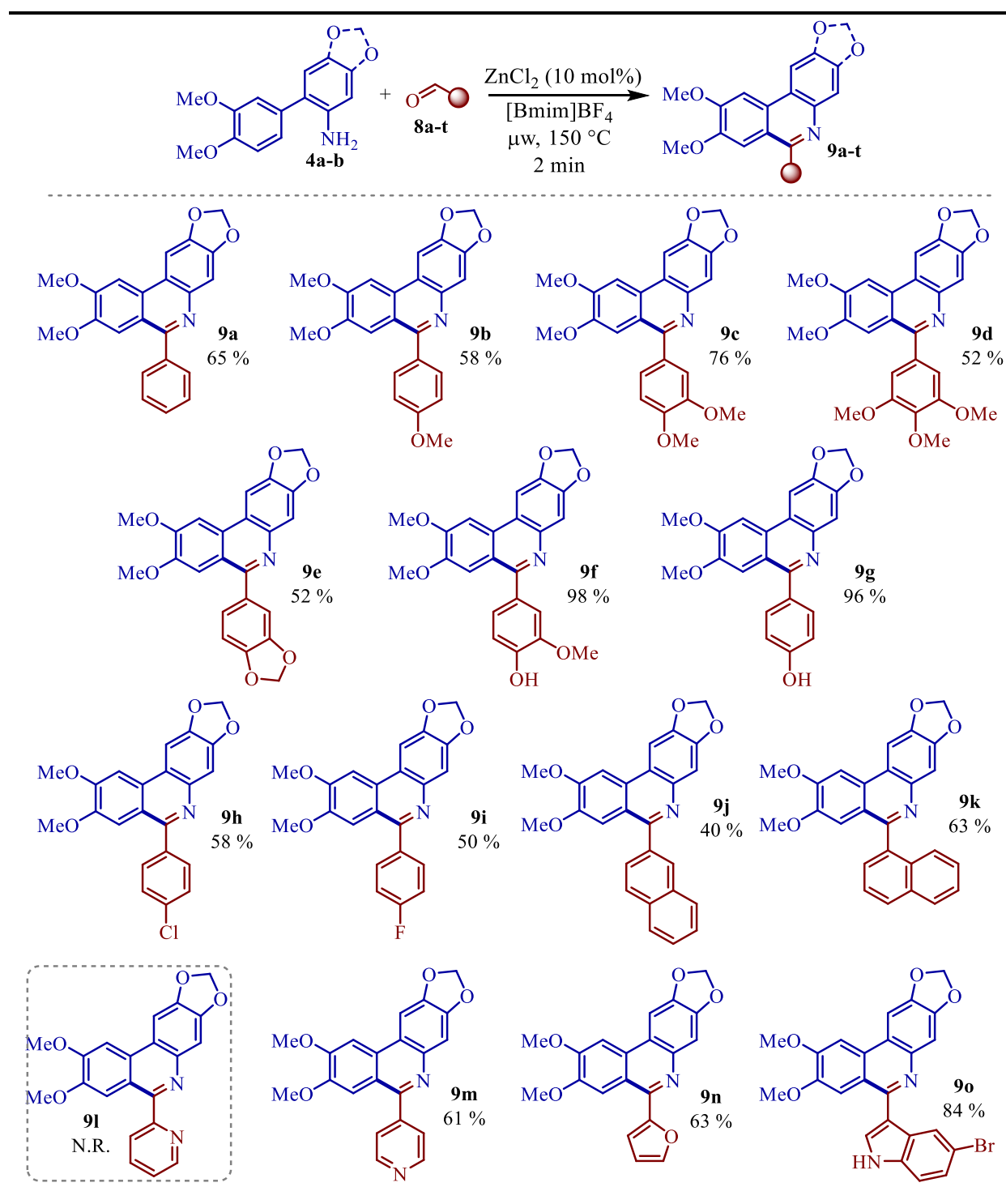
El uso de sustituyentes halógenos en el núcleo aldehído también permitió obtener las correspondientes fenantridinas **9h** (Cl) y **9i** (F) con rendimientos del 58 y 50%, respectivamente, ampliando así el espectro de sustratos aldehído. También, se logró obtener las 6-(2-naftalenil) y 6-(1-naftanelil)-fenantridinas, **9j** y **9k**, respectivamente, pero con rendimientos moderados (**9j** 40 %; **9k** 63 %). Hasta donde es sabido, de la miríada de metodologías reportadas para la síntesis de fenantridinas, hay hasta ahora pocos ejemplos de fenantridinas 6-sustituidas con anillos heteroaromáticos de tipo piridina y furano. Por tanto, y con el fin de ampliar aún más el alcance de esta reacción y motivados en la posibilidad de tener la presencia de estos anillos heteroaromáticos en el núcleo de estas fenantridinas, se utilizaron los 2-piridinacarboxaldehído **8l**,

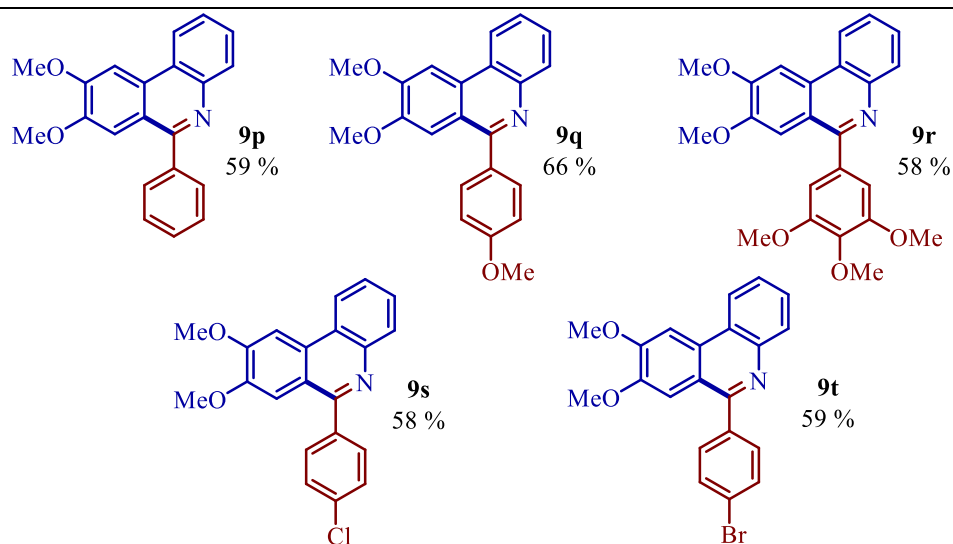
SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

4-piridinacarboxaldehído **8m**, 2-furanocarboxaldehído **8n** y 5-bromo-1*H*-indol-3-carboxaldehído **8o**. Se lograron rendimientos de reacción moderados y similares para las fenantridinas **9m** (61 %), **9n** (63 %) y **9o** (84 %).

Desafortunadamente, y para nuestra sorpresa, al usar 2-piridincarboxaldehído, la reacción no procedió y no fue posible obtener la fenantridina **9l** correspondiente, debido, posiblemente, a la excepcional reactividad de **8l** en la generación de quelatos de zinc, previniendo así la ciclación y formación de **9l** (Grishchenko et al., 2018).

Posteriormente, para ampliar el alcance de esta metodología, también se usó la bifenil-2-amina **4a**. Cuando la correspondiente bifenil-2-amina **4a** se usa junto con el benzaldehído **8a**, se obtuvo fenantridina **9p** con un rendimiento del 59%, el cual, en principio, está en correspondencia con el rendimiento de compuesto **9a**. Entonces, se determinó usar 4-metoxibenzaldehído **8b** para comparar, de nuevo, los rendimientos de la reacción. De hecho, se logró la obtención de la correspondiente fenantridina **9q** con un rendimiento de 66%, lo que nuevamente estuvo en concordancia con el resultado obtenido previamente para fenantridina **9b**. Al usar el 3,4,5-trimetoxibenzaldehído **8d**, se obtuvo la correspondiente fenantridina **9r** con un rendimiento del 58%, también similar al rendimiento de fenantridina **9d** y que fue inferior a su análogo **9b**. Esto, además, confirma los experimentos iniciales. Posteriormente, con el objetivo de utilizar aldehídos halogenados y confirmar una vez más los resultados previos, se decidió hacer reaccionar la amina **4a** con 4-cloro- (**8s**) y 4-bromo- (**8t**) benzaldehídos, con los que pudimos obtener fenantridinas **9s** y **9t**, con rendimientos del 58 y 59%, respectivamente, confirmando, una vez más, los resultados obtenidos para el anterior fenantridinas sintetizadas.

Tabla 3*Alcance de las condiciones de la reacción de Pictet–Spengler*



^a Condiciones de reacción: [1,1'-bifenil]-2-amina **4a-b** (1.0 mmol), aldehído **8a-t** (1.5 mmol), ZnCl₂ (10 mol%), y 0.5 mL del líquido iónico [Bmim]BF₄. Tiempo de reacción = 2 min, temperatura de activación = 150 °C, nivel de absorción de la radiación = muy alto.

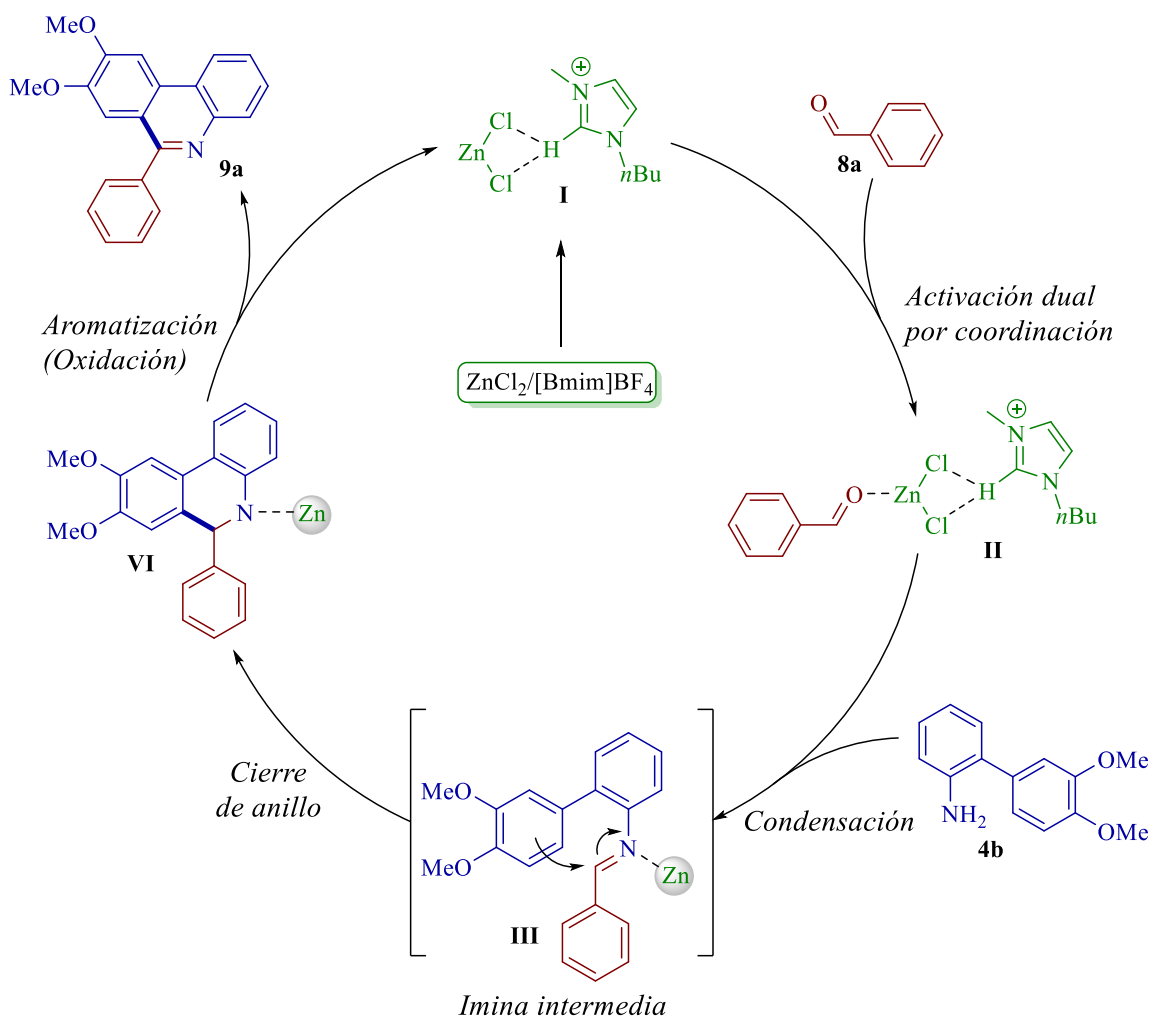
La naturaleza ácida de los líquidos iónicos ha sido extensamente estudiada y reportada en la literatura. Es bien sabido que estos IL con cationes de imidazolio juegan un papel importante como catalizadores ácidos en diversas reacciones elaboradas y en procesos de activación de aldehídos. Con base en los resultados que se muestran en la Tabla 2, que a su vez sirvieron como experimentos de control, se pudo inferir que el catión imidazolio del IL exhibe un comportamiento “no inocente” en el mecanismo de reacción propuesto en el Esquema 21.

Como se discutió anteriormente, la ausencia del catión de zinc conduce a una disminución en el rendimiento (Tabla 2, entrada 14), lo que sugiere que la interacción Zn–IL resulta en una doble activación del aldehído de partida en el primer paso de la reacción.

Aunque no se han llevado a cabo investigaciones mecanicistas, la mayoría de los autores sugieren mecanismos muy similares a los propuestos para reacciones catalizadas por ácido en condiciones heterogéneas (Skoda-Földes, 2014). En el caso del catión [Bmim], los sustratos se activan por la coordinación del ZnCl₂ como se muestra con la especie **I**. El benzaldehído **8** se

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

activa a través de la complejación mediada por $\text{Zn(II)}\text{-[Bmim]}$ para dar **II** con la condensación concomitante de 1,1'-bifenil-2-amina **4**. Este proceso de condensación conduce a la formación de la imina intermedia **III**, que fue confirmada por su aislamiento en ausencia de zinc y por análisis de RMN. Este intermedio sufre una ciclación intramolecular para conducir a la formación del intermedio **VI** de tipo dihidrofenantridina, que finalmente se transforma para dar el producto deshidrogenativo deseado **9**. El proceso deshidrogenativo, dicho sea de paso, está mediado por la presencia del oxígeno del ambiente, como quedó demostrado en la Tabla 2, entrada 17.



Esquema 21. Posible mecanismo de reacción de Pictet-Spengler catalizado con ZnCl_2 en $[\text{Bmim}]\text{BF}_4$.

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

La caracterización estructural de todos los miembros de la serie **9a-t** se realizó empleando las técnicas analíticas de elucidación estructural como espectroscopía de infrarrojo, espectrometría de masas de media resolución y resonancia magnética nuclear (^1H -RMN, ^{13}C -RMN).

La desaparición de la banda de absorción generada por el enlace N-H del grupo amino primario, característica en los espectros de IR de los precursores **4a-b**, es el primer indicativo de que la reacción de Pictet-Spengler se llevó a cabo satisfactoriamente; la formación del anillo fusionado de la fenantridina se corroboró por la banda de absorción de media intensidad asociada a la vibración de estiramiento del enlace C=N endocíclico, que se observa en la región comprendida entre 1584–1621 cm^{-1} ; desplazadas hacia números de onda más pequeños, entre 1258–1233 cm^{-1} y 1038–1018 cm^{-1} , se registran las bandas de estiramiento asimétricos y simétricos, de intensidad media, asociadas al enlace C-O correspondiente a los grupos metoxilo presentes en todos y cada uno de los núcleos tricíclicos **9a-t**.

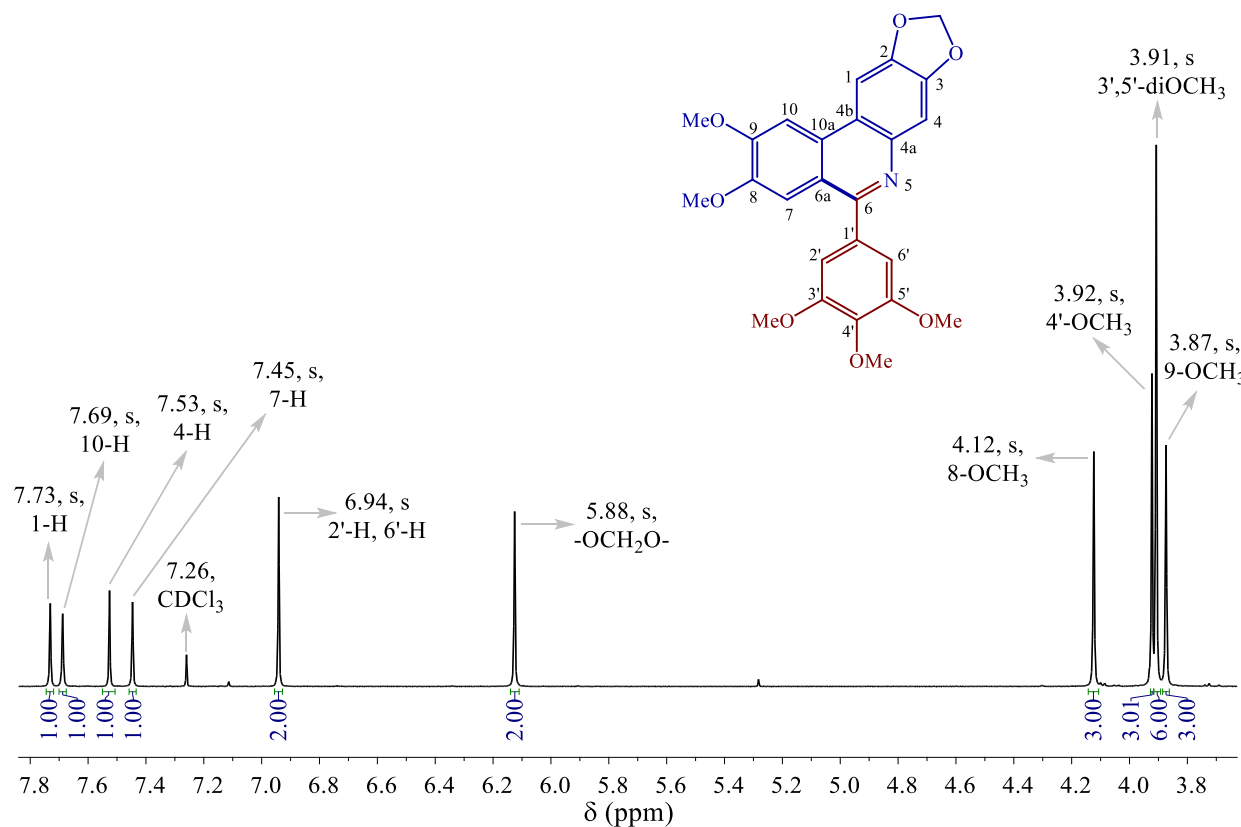
Mediante el análisis detallado y combinado de los espectros de RMN monodimensionales (RMN ^1H , ^{13}C y ^{13}C -APT) y bidimensionales (COSY ^1H - ^1H , HMBC y HSQC ^1H - ^{13}C), se realizaron las asignaciones de todos los hidrógenos y carbonos que condujeron a la identificación de las estructuras de cada uno de los representantes de la serie de 6-arilfenantridinas. La primera evidencia de la formación de **9a-t** es la desaparición de las señales generadas por los hidrógenos del grupo amino primario, que eran señales características en los espectros de RMN ^1H de las 1,1'-bifenil-2-aminas **4a-b** precursoras. Lo más significativo en los espectros de **9a-t** son las cuatro señales que se observan en la región aromática, cada una de las cuales integra para un hidrógeno y en conjunto definen el componente aromático de los anillos fusionados del núcleo fenantridínico; éstos fueron designados como 1-H, 4-H, 7-H y 10-H. Como un ejemplo representativo, en la

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

Figura 28 se reproduce el espectro de RMN ^1H del derivado **9d** con las asignaciones de todos sus hidrógenos y las integrales para cada una de las señales registradas.

Figura 28

Espectro de ^1H -RMN de la 2,3-dimetoxi-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-[1,3]dioxolo[4,5-b]fenantridina **9d** (CDCl_3 , 400 MHz)



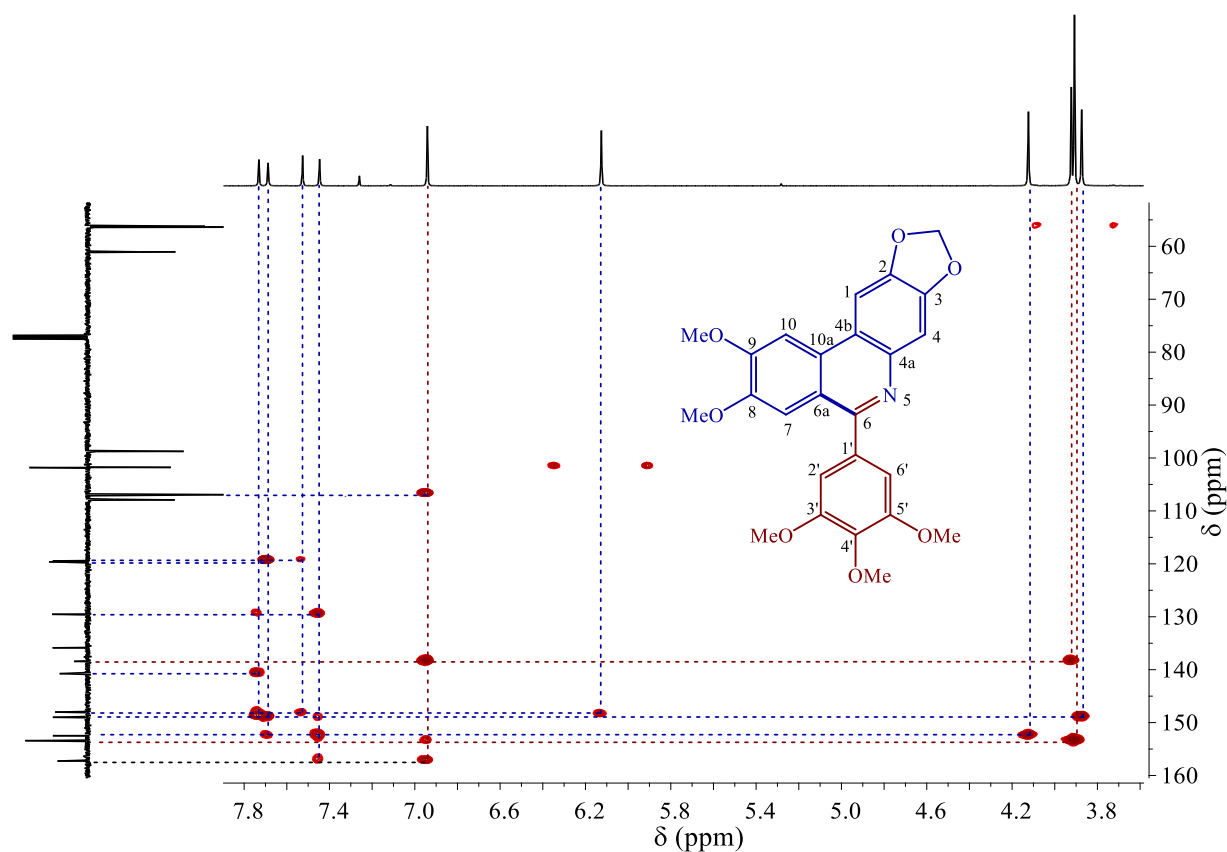
La asignación de los diferentes hidrógenos y carbonos se realizó paralelamente con la interpretación de los espectros bidimensionales de correlación heteronuclear HMBC. En la Figura 29 se presenta una expansión del espectro de HMBC del compuesto **9d**, en el que se registran las correspondientes interacciones entre los diferentes carbonos e hidrógenos de la estructura, indicando con círculos de colores diferentes únicamente las correlaciones que demuestran la conectividad del nuevo sistema tricíclico. Estas correlaciones son: los picos cruzados correspondientes a la correlación a tres y cuatro enlaces entre la señal de los protones 2',6'-H con

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

las señales de los carbonos 6-C y 1',2',3',4',5',6'-C (líneas discontinuas rojas), y los picos cruzados de las correlaciones a tres y cuatro enlaces entre los protones 1,4,7,10-H con las señales de los carbonos cuaternarios 2,3-C, 4a,4b-C, 8,9-C, 6a,10a-C (líneas discontinuas azules).

Figura 29

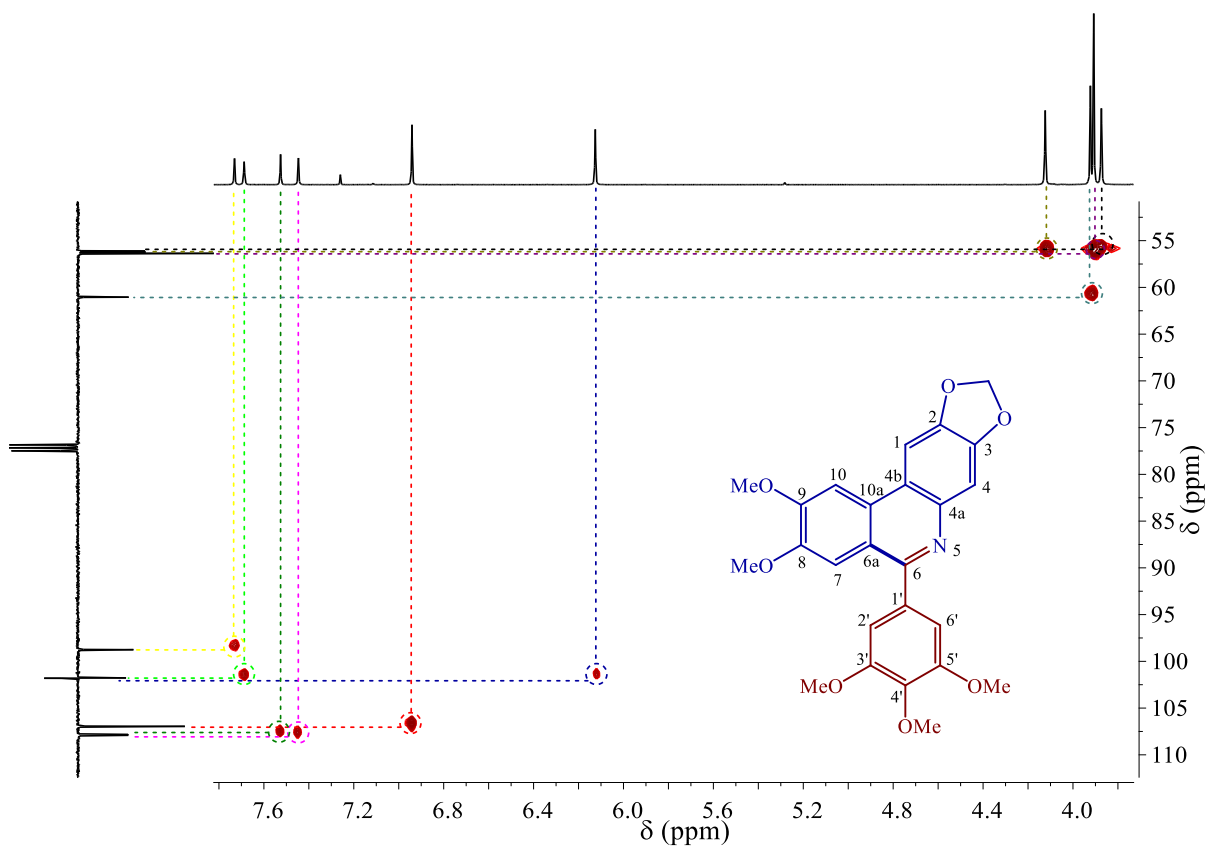
*Espectro de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C -APT HMBC de la fenantridina **9d***



Para concluir el análisis de las asignaciones tanto de los hidrógenos como de los carbonos, y corroborar lo descrito anteriormente, se analizaron los espectros de HSQC de los sistemas tricíclicos de la serie **9a-t**. Como ejemplo, en la Figura 30, se presenta una expansión en la zona aromática del espectro de HSQC de la fenantridina **9d**, en donde se han resaltado con líneas discontinuas de colores, las interacciones a un enlace entre los hidrógenos alifáticos y aromáticos de su núcleo estructural.

Figura 30

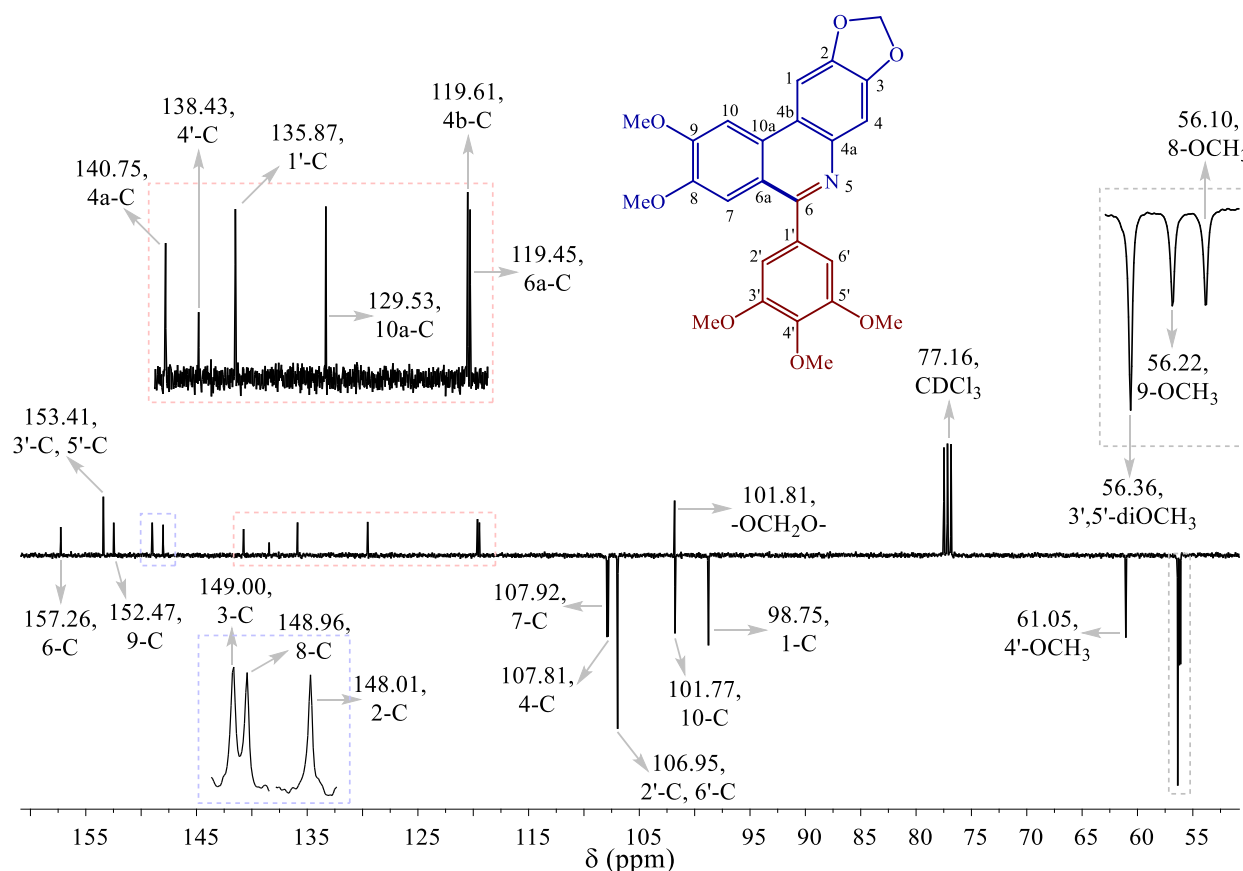
*Espectro de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C -APT HSQC de la fenantridina **9d***



Finalmente, y como ejemplo representativo, en la Figura 31, se muestran las asignaciones completas sobre el espectro de ^{13}C -APT de la fenantridina **9d**. De frecuencias bajas a altas, se registran, en fase negativa, las señales correspondientes a los carbonos de naturaleza primaria ($-\text{OCH}_3$) y terciaria ($\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}$). En fase positiva, de frecuencias bajas a altas, se registran las señales del carbono metínico propio del fragmento ($-\text{OCH}_2\text{O}-$) y de los carbonos cuaternarios aromáticos constitutivos del esqueleto carbonado de **9d**. Los datos y copias de los espectros de RMN de los derivados **9a-t**, se pueden encontrar en la información de soporte en *Green Chem.*, **2022**, 24, 7996–8004 (DOI: 10.1039/D2GC02548E).

Figura 31

Espectro de ^{13}C -APT de la 2,3-dimetoxi-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-[1,3]dioxolo[4,5-b]fenantridina **9d** (CDCl_3 , 100 MHz)



5.3 Síntesis de las *N*-([1,1'-bifenil]-2-il)cinamamidas por reacción de *N*-cinamoilación, bajo lineamientos de la química verde

En esta etapa de la síntesis se concluyó la construcción del sistema diseñado *N*-([1,1'-bifenil]-2-il)cinamamídicos. Para tal propósito, los derivados *N*-3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-amina recién descritos **4a-b** se hicieron reaccionar con un exceso del ácido cinámico de correspondencia en DMF como disolvente y bajo calentamiento por irradiación de microondas (Esquema 22). Estas reacciones se llevaron a cabo empleando, también, un exceso del agente de

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

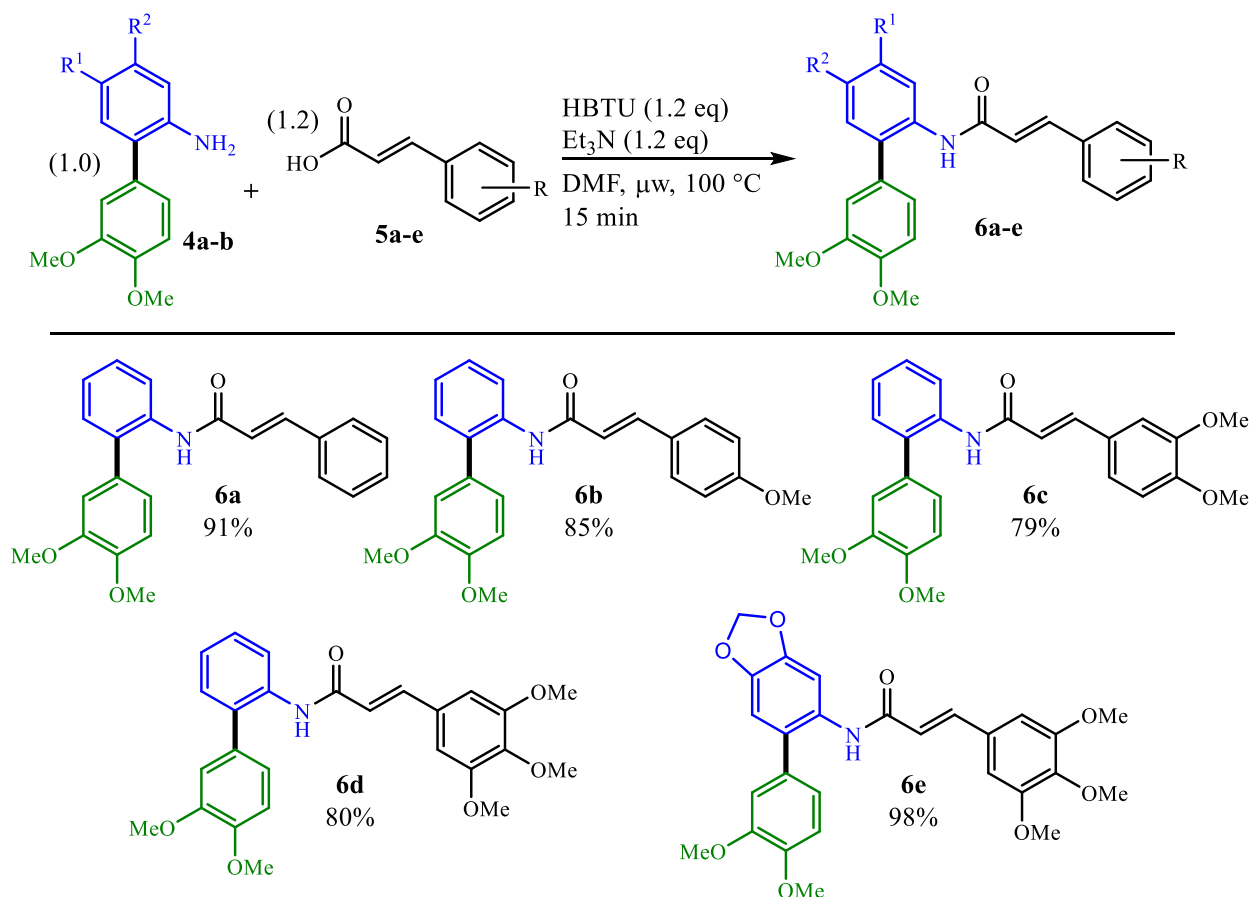
acoplamiento hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(1*H*-benzotriazol-1-il)uronio y trietilamina como base, con un tiempo de 15 minutos a 100 °C, condiciones que fueron establecidas previamente en el LQOBio. El agente de acoplamiento HBTU consta de los componentes carbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y se usa comúnmente como un reactivo activador de ácidos carboxílicos en síntesis de péptidos en solución y en fase sólida con o sin un equivalente adicional de HOBt (Mali et al., 2014). Como mostraron los controles del avance de la reacción, la *N*-cinamoilación con los ácidos cinámicos **5a-e** transcurrió de manera satisfactoria en este tiempo. Después de estos tiempos de reacción, las mezclas de reacción se vertieron sobre agua y, posterior a su extracción, los crudos orgánicos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice, a excepción de las amidas **5a** y **5d** los cuales fueron purificados por cristalización en etanol absoluto caliente, aislándose, como sustancias sólidas y con rendimientos entre buenos y excelentes, las correspondientes *N*-([1,1'-bifenil]-2-il)cinamamidas **6a-e** (79–98%).

Esta misma metodología se utilizó para preparar las amidas **6f-g** precursoras de las 6-fenetilfenantridinas **7a-b** previamente descritas, obteniéndose estas con rendimientos del 83 y 86%, respectivamente.

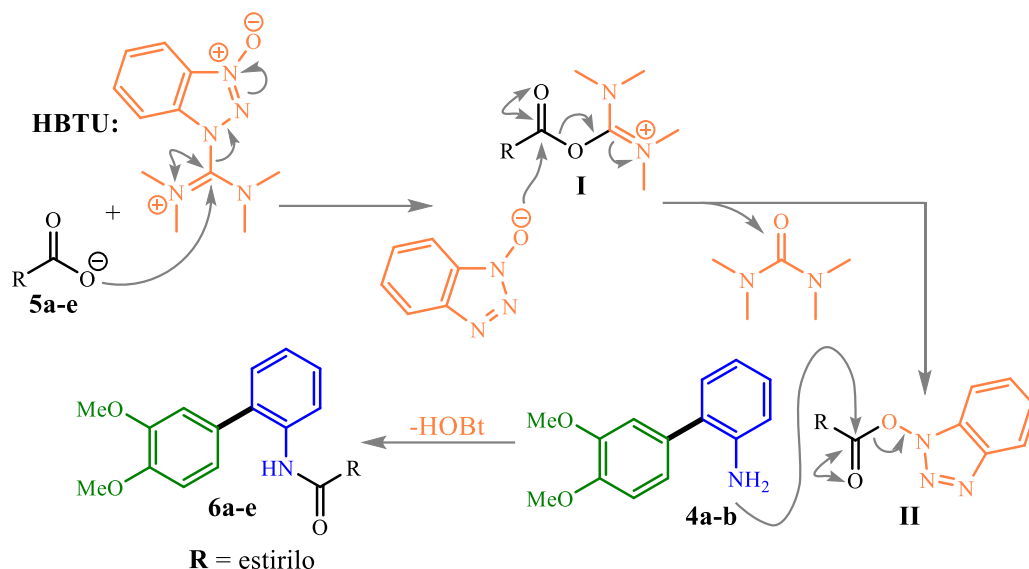
Como se muestra en el Esquema 23, el proceso de *N*-cinamoilación de **4a-b** mediado por el agente HBTU, que juega simultáneamente el papel de agente activador del ácido carboxílico, pero también de liberador de HOBt, es el resultado de dos reacciones en cascada: la adición nucleofílica del átomo de oxígeno del carboxilato generado posterior a la desprotonación por parte de la Et₃N, al motivo carbodiimida en el HBTU, dando salida a un equivalente de HOBt. El paso subsiguiente involucra la adición de un segundo motivo de HOBt al intermedio **I** para dar salida de una molécula de tetrametilurea y formar el segundo intermedio **II**. La posterior adición del grupo amino en **4a-b** al carbono carboxílico de **II**, va acompañada de la subsiguiente eliminación del grupo 1-

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

hydroxibenzotriazol (HOBt); así fue como se logró la construcción efectiva de los derivados *N*-([1,1'-bifenil]-2-il)cinamamídicos diseñados **6a-e** (Barasa & Yoganathan, 2018).



Esquema 22. Obtención de las *N*-([1,1'-bifenil]-2-il)cinamamidas **6a-e** por reacción de cinamoilación asistida por irradiación de microondas.



Esquema 23. Mecanismo simplificado del proceso de *N*-cinamoilación de los precursores **4a-b** con los ácidos cinámicos **5a-e** mediado por HBTU en la obtención de las amidas **6a-e**.

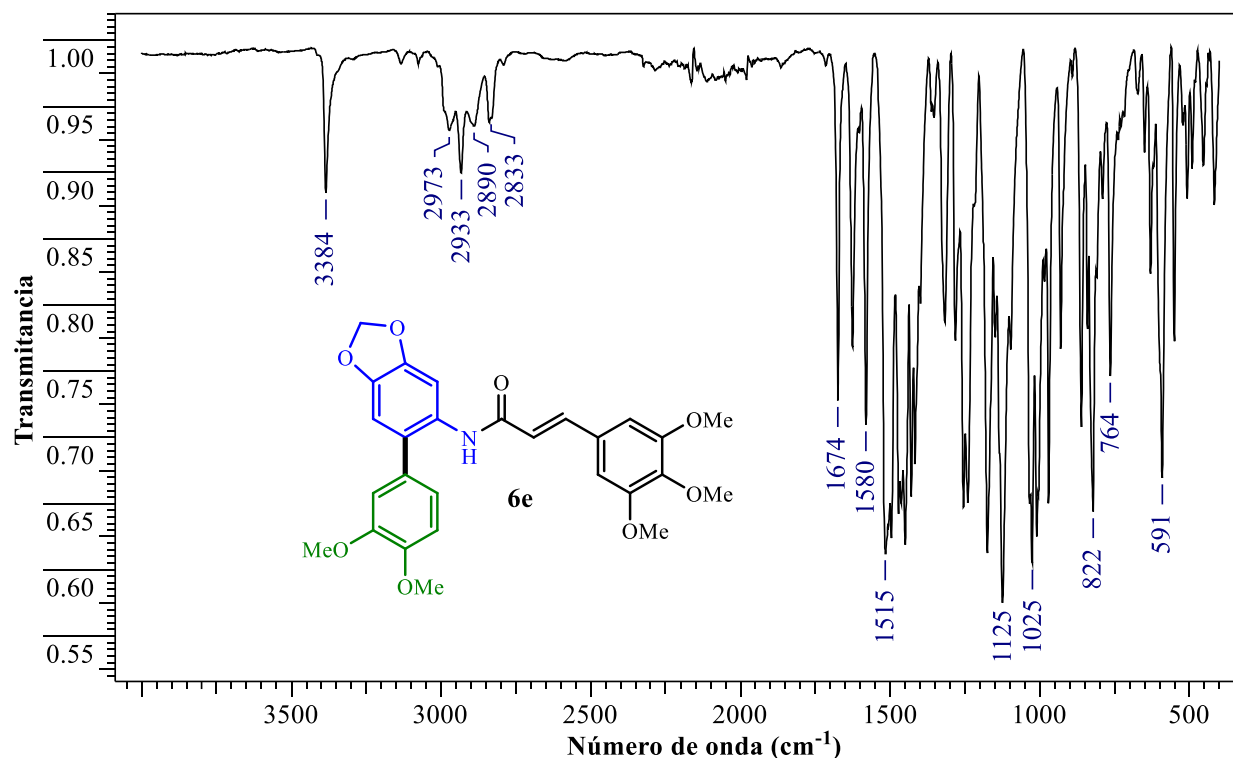
La caracterización completa de los derivados de *N*-cinamoilación **6a-e** se realizó por espectroscopia de infrarrojo y resonancia magnética nuclear monodimensional (RMN ^1H , RMN ^{13}C) y bidimensional (^1H - ^1H COSY, HMBC, HSQC). El análisis por espectroscopia de infrarrojo evidenció la presencia del fragmento cinamoilo como apéndice integral de los derivados **6a-e** confirmándose así la desaparición de la banda de vibración de tensión del grupo amino primario N-H, que es característica en los espectros de los precursores **4a-b** ($3345\text{--}3412\text{ cm}^{-1}$). La nueva banda de absorción asociada a la vibración de tensión del enlace N-H aparece en el rango de $3171\text{--}3239\text{ cm}^{-1}$. Las señales generadas por la vibración del enlace C=O del grupo amida se registra en el rango de $1651\text{--}1671\text{ cm}^{-1}$. Otras bandas de absorción características para este tipo de compuestos, que también estaban presentes en los espectros de los precursores, son: la de la vibración de tensión de los enlaces $\text{C}_{\text{Ar}}\text{--H}$ en la región de $3004\text{--}3035\text{ cm}^{-1}$; dos bandas de intensidad fuerte correspondientes a las vibraciones de tensión simétricas y asimétricas propias de los enlaces C-O-C presentes en los sustituyentes metoxilo, en la región comprendida entre 1019--

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

1032 cm^{-1} y 1245–1259 cm^{-1} , respectivamente. En la Figura 32 se ilustra la asignación de las bandas de absorción en el espectro IR del compuesto **6e**.

Figura 32

*Espectro infrarrojo, FT-IR, de la (E)-N-(6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilamida **6e***



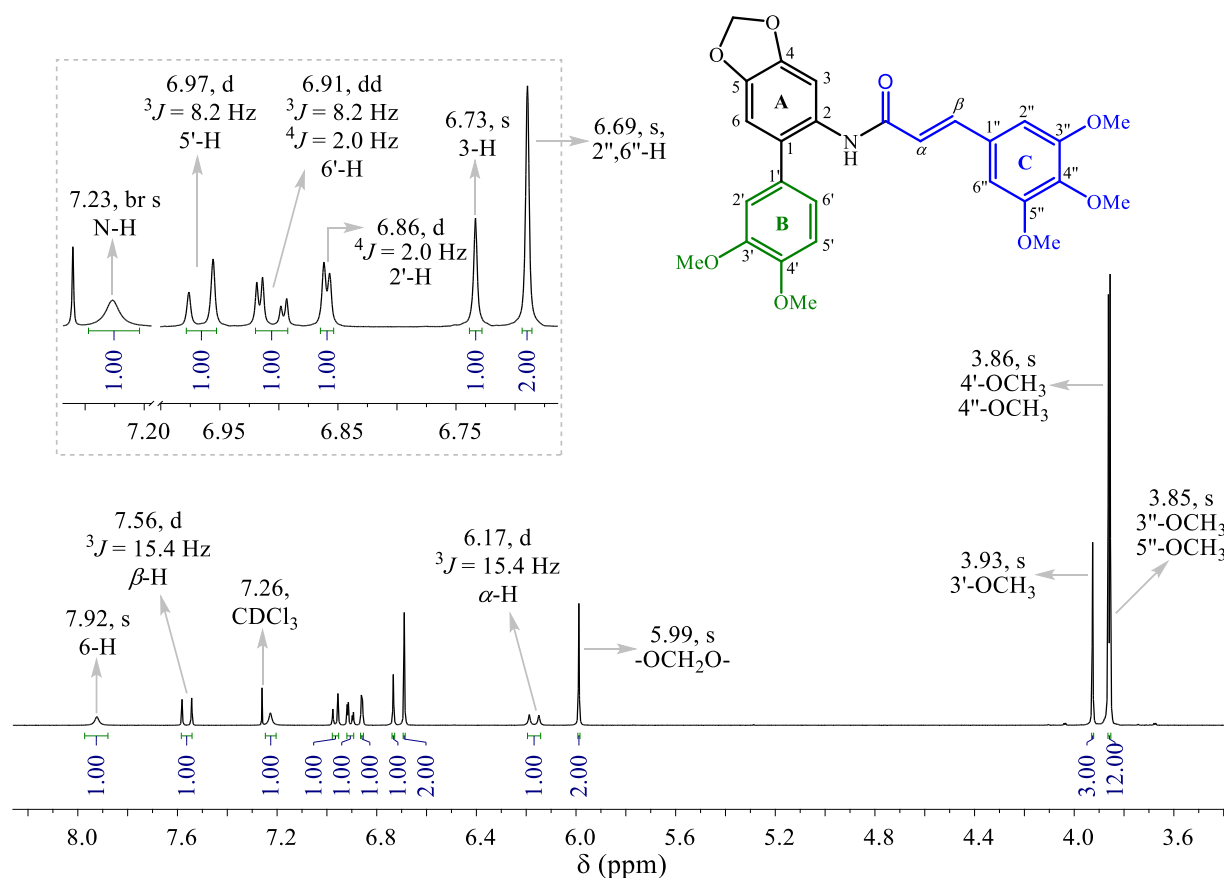
Cuando se comparan los espectros de RMN ^1H de los 2-aminobifenilos **4a-b** con los espectros de **5a-e** (Figura 33), se observa que, una vez más, independientemente de los valores de los desplazamientos químicos de las diferentes señales de los protones aromáticos y alifáticos, la diferencia entre ellos la constituye la ausencia del singlete ancho generado por el protón del grupo amino en **4a-b**, y por otro lado, la aparición, a frecuencias intermedias y altas de los espectros, de dos nuevas señales en forma de doblete ($J = 15.4\text{--}15.5\text{ Hz}$), las cuales son generadas por los protones vinílicos α y β ; el doblete que fue asignado al protón vinílico $\alpha\text{-H}$ se registra en el rango

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

de 6.17–6.33 ppm, mientras que el doblete generado por el protón vinílico β -H se encuentra en el rango de 7.56–7.67 ppm.

Figura 33

*Espectro de ^1H -RMN de la (E)-N-(6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilamida **6e** (CDCl_3 , 400 MHz)*



En la región aromática de los espectros se registran las señales de los hidrógenos provenientes de los precursores **4a-b**, las cuales prácticamente no sufrieron modificaciones en sus desplazamientos químicos, y que ahora son parte inseparable y determinante de las estructuras químicas de cada una de las nuevas **6a-e**. Las señales de los hidrógenos aromáticos del anillo A del fragmento bifenilo se asignaron así: en el espectro de **6a**, **6b**, **6c** y **6d** las señales de los hidrógenos 3-H se registraron como dobletes de dobletes centrados en 7.26–7.27 ppm; las señales de los hidrógenos 4-H se registran como tripletes de dobletes aparentes (td ap, consecuencia del

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

solapamiento de las señales) y las señales de los hidrógenos 5-H se registran como multipletes centrados en 7.33–7.41 ppm; finalmente, las señales de los hidrógenos 6-H se registraron como singuletes anchos (br s) en la región de 7.92–8.45 ppm.

Las señales de los hidrógenos aromáticos del anillo B del fragmento bifenilo en **6a**, **6b**, **6c**, **6d** y **6e**, prácticamente no sufrieron una modificación considerable en cuanto a sus patrones de desdoblamiento y corrimiento químico. Así, las señales de los hidrógenos 2'-H, 5'-H y 6'-H se registraron como dobletes centrados en 6.86–6.91 ppm, dobletes anchos centrados en 6.97–7.00 ppm y dobletes de dobletes centrados en 6.91–6.96 ppm, respectivamente.

Las señales de los hidrógenos aromáticos del anillo C del fragmento cinamoilo se asignaron así: en el espectro de **6a**, las señales de los hidrógenos equivalentes 2''-H/6''-H y 3''-H/5''-H se registraron como multipletes (m) en la región comprendida entre 7.33–7.40 ppm y 7.46–7.49 ppm, respectivamente, y como dobletes (d) centrados en 7.41 ppm y 6.85 ppm, respectivamente, en el espectro de **6b**; en el espectro de **6c**, cada uno de los tres hidrógenos presentes en ese anillo de benceno genera su correspondiente señal, así: la señal de 2''-H aparece como un doblete (d) centrado en 6.98 ppm, como un doblete ancho (d) centrado en 6.83 ppm se registra la señal de 5''-H y la señal de 6''-H se observa como un doblete de dobletes (dd) centrado en 7.06 ppm; en los espectros de **6d** y **6e**, las señales de los hidrógenos equivalentes 2''-H/6''-H se registraron como singuletes (s) en 6.71 ppm y 6.69 ppm, respectivamente. En la figura 33 se reproduce el espectro de ^1H -RMN de la (*E*)-*N*-(6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilamida **6e** y una expansión de la zona aromática con todas las señales asignadas y sus correspondientes integrales (Figura 34).

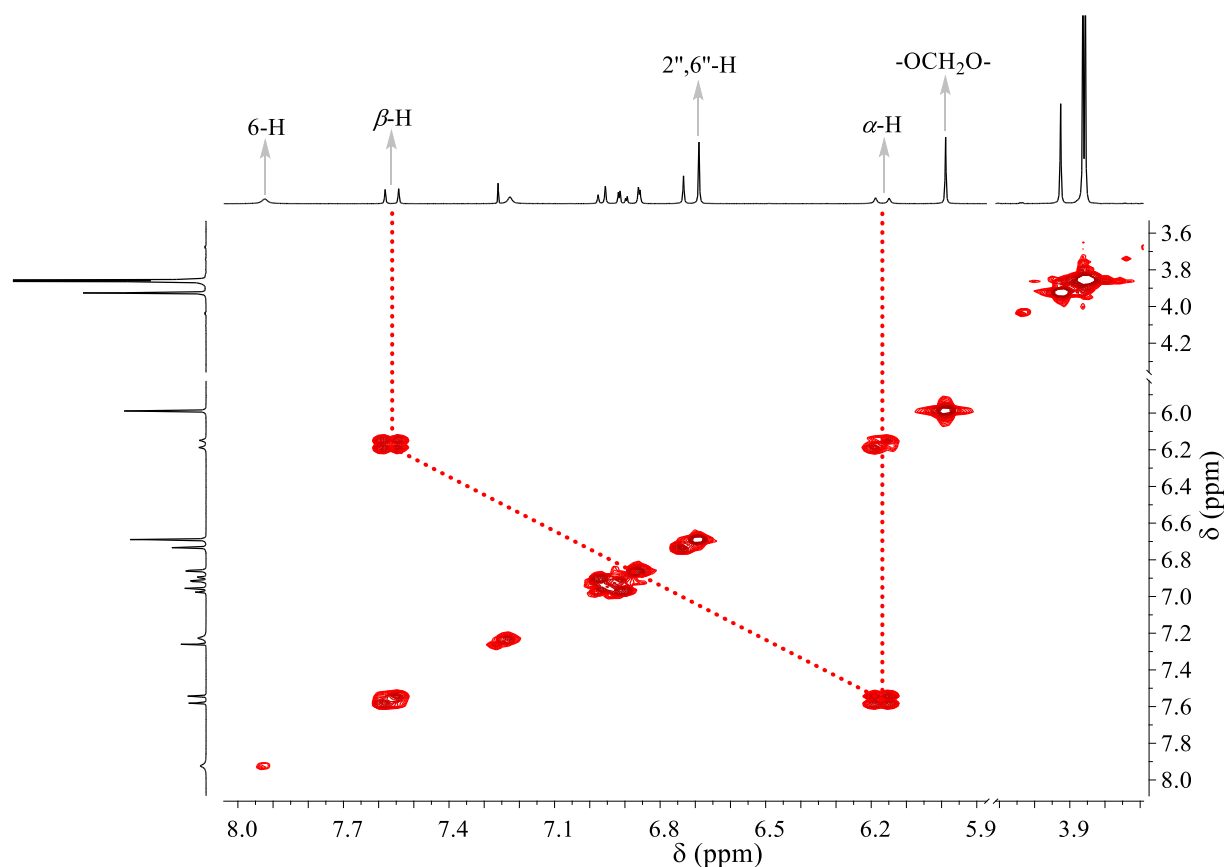
Todas las anteriores asignaciones de los protones aromáticos y alifáticos se corroboraron inequívocamente con el análisis de los espectros de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY y de

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

correlaciones heteronucleares HMBC y HSQC. A modo de ejemplo, en la Figura 34 se reproduce una expansión de la zona de campos intermedio y alto del espectro COSY de **6e**, en el que con una línea discontinua roja se representa la única correlación entre los hidrógenos vinílicos α -H y β -H. En el Apéndice C (pág. 216) se encuentran los espectros de correlación homonuclear COSY de los derivados **6a-d**.

Figura 34

*Espectro de correlación homonuclear COSY de la (E)-N-(6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilamida **6e***



La asignación inequívoca de todos los hidrógenos y carbonos se llevó a cabo paralelamente con la interpretación de los espectros bidimensionales de correlación heteronuclear HMBC y HSQC. Como ejemplo representativo, en la Figura 35, se presenta una expansión de la zona aromática del espectro de HMBC del derivado **6e**, en donde se han resaltado los picos cruzados

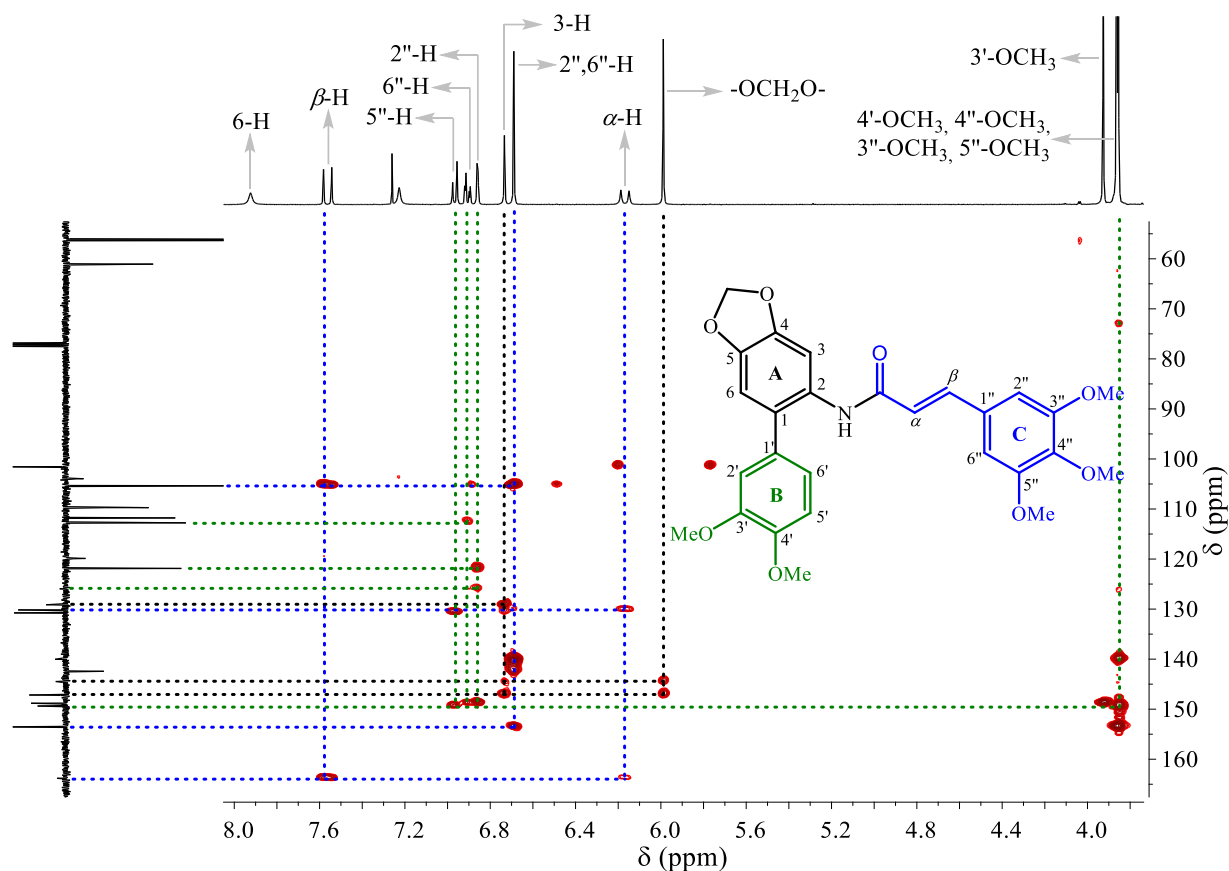
SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

que surgieron de las correlaciones C/H que demuestran la conectividad del fragmento cinamoilo con el fragmento bifenilo. Estas correlaciones son: los picos cruzados correspondientes a la correlación a dos y tres enlaces entre las señales de los hidrógenos α -H y β -H con las señales de los carbonos C=O, 2''-H y 6''-C, los picos cruzados correspondientes a las correlaciones a tres enlaces entre la señal de los hidrógenos -OCH₂O- con las señales de los carbonos 4-C y 5-C y, por último, los picos cruzados de las correlaciones a dos y tres enlaces entre las señales de los hidrógenos 2'-H, 5'-H y 6'-H con las señales de los carbonos 1'-C, 3'-C y 4'-C así como con las señales de los carbonos 2'-C, 5'-C y 6'-C.

Para complementar el análisis de las asignaciones de los hidrógenos y carbonos, a manera de ejemplo, en la Figura 36, se reproduce una expansión de la zona aromática del espectro de HSQC de **6e**, en el cual se registran las correlaciones directas carbono-hidrógeno, resaltando en líneas discontinuas azules las correlaciones asociadas al fragmento cinamoilo de los hidrógenos α -H y β -H con las señales de sus correspondientes carbonos α -C y β -C, las correlaciones entre los hidrógenos equivalentes 2''-H y 6''-H con los carbonos equivalentes 2''-C y 6''-C. Luego, también se resaltan con líneas discontinuas negras las correlaciones entre los hidrógenos 3-H, 4-H, 5-H y 6-H en el anillo A del fragmento bifenilo, con sus correspondientes carbonos 3-C, 4-C, 5-C y 6-C. Finalmente, en líneas discontinuas verdes, se registran las correlaciones restantes del anillo B del fragmento bifenilo de los hidrógenos 2'-H, 5'-H y 6'-H con los carbonos 2'-C, 5'-C y 6'-C, dejando así, por sentada, la asignación inequívoca de todos los hidrógenos y carbonos de los esqueletos moleculares de la serie **6a-e**.

Figura 35

Espectro de correlación heteronuclear HMBC de la (*E*)-*N*-(6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilamida **6e**



Finalmente, y como ejemplo representativo, en la Figura 37, se muestran las asignaciones completas sobre el espectro de ^{13}C -APT de la (*E*)-*N*-(6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilamida **6e**. De frecuencias bajas a altas, se registran, en fase negativa, las señales correspondientes a los carbonos de naturaleza primaria ($-\text{OCH}_3$) y terciaria ($\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}$). En fase positiva, de frecuencias bajas a altas, se registran las señales del carbono metínico propio del fragmento ($-\text{OCH}_2\text{O}-$) y de los carbonos cuaternarios aromáticos constitutivos del esqueleto carbonado de **6e**.

Figura 36

Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la (*E*)-*N*-(6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilamida **6e**

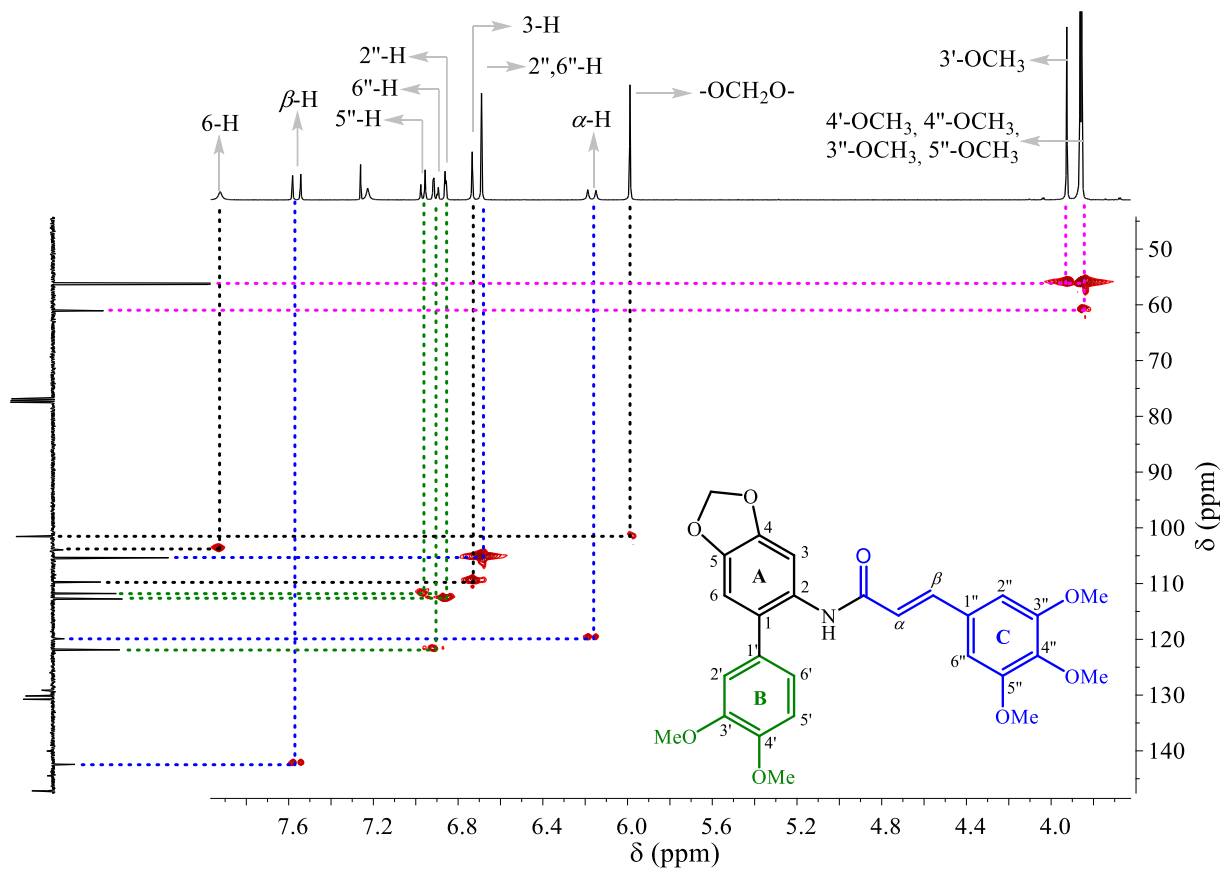
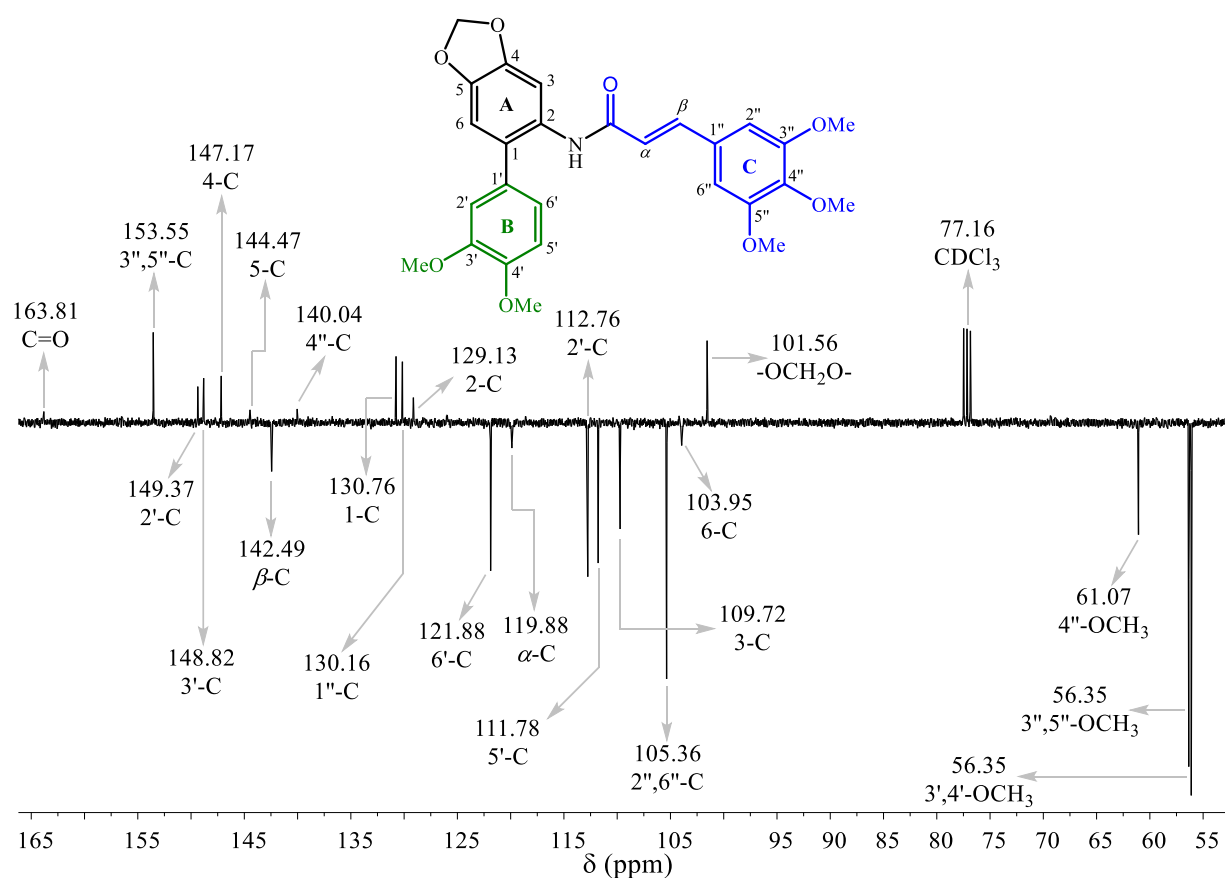


Figura 37. Espectro de RMN ^{13}C -APT de **6e** (CDCl_3 , 100 MHz).

6. Conclusiones

En este Trabajo de Investigación se demostró la validez de la ruta sintética desarrollada en el grupo LQOBio para acceder a las nuevas series de los sistemas tricíclicos diseñados, es decir, las 6-aryl(fenetil)fenantridinas partiendo de las 2-aminobifenilos estratégicos que, a su vez, fueron preparados a partir del acoplamiento cruzado de Suzuki–Miyaura, aplicando para este fin, varios de los lineamientos de la química verde. Además, se implementó una metodología previamente descrita por nuestro grupo de investigación para llevar a cabo la síntesis y caracterización de

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

nuevos derivados cinamamídicos, los cuales, en principio y según el análisis estructura–actividad, poseen una promisorio actividad biológica.

Se comprobó que la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki–Miyaura, para acceder de manera efectiva a las *N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)acetamidas **3a-b**, tiene el requerimiento estructural, en el caso de sus precursores inmediatos, de poseer el apéndice del grupo acetilo para facilitar la estabilización de los intermedios ciclometalados durante el ciclo catalítico. El uso de calentamiento por irradiación de microondas permitió mejorar las metodologías implementadas en las que se hace uso del calentamiento convencional, en cuanto a tiempos de reacción y rendimientos de reacción en el acoplamiento cruzado de Suzuki–Miyaura.

La hidrólisis básica de los productos de acoplamiento de S–M **3a-b** llevada a cabo bajo calentamiento por irradiación de microondas, condujo a los sistemas [1,1'-bifenil]-2-aminas diseñados **4a-b**, los cuales se obtuvieron con rendimientos cuantitativos. Su posterior transformación en las aminas **6f-g**, promovida por el agente de acoplamiento HBTU, bajo irradiación de microondas, se logró con rendimientos excelentes también. Por difracción de rayos X de monocristal, se estableció y confirmó la estructura del derivado **6f**, el cual cristaliza en un sistema monoclinico y grupo espacial $P2_1/c$.

En el proceso de ciclación de Pictet–Spengler catalizado por $ZnCl_2$, se lograron obtener 23 ejemplos de la serie de 6-arilfenantridinas con rendimientos entre modestos a excelentes. Cuando se empleó el 2-piridincarbaldéido no se logró llevar a cabo la ciclación propiamente dicha debido, probablemente, a la formación de quelatos de zinc, hecho que imposibilita el acceso por parte del 2-aminobifenilo a la función aldehído.

SÍNTESIS DE FENANTRIDINAS Y CINAMAMIDAS

Finalmente, todos y cada uno de los compuestos del presente Trabajo de Investigación han sido diseñados, sintetizados y caracterizados por primera vez, reportándose en un manuscrito de relevancia científica la serie de 2-aminobifenilos **4a-b** y 6-arilfenantridinas **9a-t**.

Referencias Bibliográficas

- Amoroso, R., Hollmann, F., & Maccallini, C. (2021). Choline Chloride–Based DES as Solvents/Catalysts/Chemical Donors in Pharmaceutical Synthesis. *Molecules*, 26(20), 6286.
- Anastas, P., & Eghbali, N. (2010). Green Chemistry: Principles and Practice. *Chemical Society Reviews*, 39(1), 301–312.
- Arya, S. S., Rookes, J. E., Cahill, D. M., & Lenka, S. K. (2021). Vanillin: A Review on the Therapeutic Prospects of a Popular Flavouring Molecule. *Advances in traditional medicine*, 21(3), 1–17.
- Augustine, J. K., Bombrun, A., Alagarsamy, P., & Jothi, A. (2012). Selective Synthesis of 5,6-dihydrophenanthridines, 5,6-dihydrobenzo[c][1,8]naphthyridines and their fully Aromatized Analogues via the Pictet–Spengler Reaction Mediated by Peptide Coupling Agent Propylphosphonic Anhydride (T3P). *Tetrahedron Letters*, 53(46), 6280–6287.
- Bao, X., Yao, W., Zhu, Q., & Xu, Y. (2014). Synthesis of 6–Substituted Phenanthridine Derivatives by Palladium–Catalysed Domino Suzuki–Miyaura/Aza–Michael Reactions: Synthesis of 6–Substituted Phenanthridine Derivatives. *European Journal of Organic Chemistry*, 2014(33), 7443–7450.
- Bao, Y., Wang, Z., Chen, C., Zhu, B., Wang, Y., Zhao, J., Gong, J., Han, M., & Liu, C. (2019). Palladium-Catalyzed Tandem Cyclization of Fluorinated Imidoyl Chlorides with 2-bromophenylboronic acid: Synthesis of 6-fluoroalkyl-phenanthridines. *Tetrahedron*, 75(10), 1450–1456.

- Barasa, L., & Yoganathan, S. (2018). An Efficient *one-pot* Conversion of Carboxylic Acids into Benzimidazoles *via* an HBTU-promoted Methodology. *RSC Advances*, 8(62), 35824–35830.
- Bezerra-Filho, C. S., Barboza, J. N., Souza, M. T., Sabry, P., Ismail, N. S., & de Sousa, D. P. (2019). Therapeutic Potential of Vanillin and its Main Metabolites to Regulate the Inflammatory Response and Oxidative Stress. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 19(20), 1681–1693.
- Bisai, V., Saina Shaheeda, M. K., Gupta, A., & Bisai, A. (2019). Biosynthetic Relationships and Total Syntheses of Naturally Occurring Benzo[c]phenanthridine Alkaloids. *Asian Journal of Organic Chemistry*, 8(7), 946–969.
- Borah, A., & Gogoi, P. (2016). Cascade C–C and C–N Bond Formation: A Straightforward Synthesis of Phenanthridines and Fused Quinolines. *European Journal of Organic Chemistry*, 2016(12), 2200–2206.
- Budén, M. E., Dorn, V. B., Gamba, M., Pierini, A. B., & Rossi, R. A. (2010). Electron–Transfer–Mediated Synthesis of Phenanthridines by Intramolecular Arylation of Anions from *N*-(*ortho*-Halobenzyl)arylamines: Regiochemical and Mechanistic Analysis. *The Journal of Organic Chemistry*, 75(7), 2206–2218.
- Chen, W.-L., Chen, C.-Y., Chen, Y.-F., & Hsieh, J.-C. (2015). Hydride–Induced Anionic Cyclization: An Efficient Method for the Synthesis of 6*H*-Phenanthridines *via* a Transition–Metal–Free Process. *Organic Letters*, 17(6), 1613–1616.
- Chen, Y.-F., & Hsieh, J.-C. (2014). Synthesis of Polysubstituted Phenanthridines *via* Ligand–Free Copper–Catalyzed Annulation. *Organic Letters*, 16(17), 4642–4645.

- Cheng, Y., Jiang, H., Zhang, Y., & Yu, S. (2013). Isocyanide Insertion: *De Novo* Synthesis of Trifluoromethylated Phenanthridine Derivatives. *Organic Letters*, 15(21), 5520–5523.
- Chowdhury, D., Dana, S., Mandal, A., & Baidya, M. (2019). A Ruthenium–Catalyzed Free Amine Directed (5+1) Annulation of Anilines with Olefins: Diverse Synthesis of Phenanthridine Derivatives. *Chemical Communications*, 55(79), 11908–11911.
- De, S., Mishra, S., Kakde, B. N., Dey, D., & Bisai, A. (2013). Expedition Approach to Pyrrolophenanthridones, Phenanthridines, and Benzo[c]phenanthridines *via* Organocatalytic Direct Biaryl–coupling Promoted by Potassium *tert*–Butoxide. *The Journal of Organic Chemistry*, 78(16), 7823–7844.
- Dothager, R. S., Putt, K. S., Allen, B. J., Leslie, B. J., Nesterenko, V., & Hergenrother, P. J. (2005). Synthesis and Identification of Small Molecules that Potently Induce Apoptosis in Melanoma Cells through G1 Cell Cycle Arrest. *Journal of the American Chemical Society*, 127(24), 8686–8696.
- Evoniuk, C. J., Hanson, K., & Alabugin, I. V. (2017). Coupling N–H Deprotonation, C–H Activation, and Oxidation: Metal–Free C(sp³)–H Aminations with Unprotected Anilines. *Journal of the American Chemical Society*, 139(45), 16210–16221.
- Evoniuk, C. J., Hill, S. P., Hanson, K., & Alabugin, I. V. (2016). Double C–H Amination by Consecutive SET Oxidations. *Chemical Communications*, 52, 7138–7141.
- Fang, B., Hou, J., Tian, J., Yu, W., & Chang, J. (2020). Synthesis of Phenanthridines by I₂–mediated sp³ C–H Amination. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 18(17), 3312–3323.
- Galvis, C. E. P. (2018). *DISEÑO Y SÍNTESIS DE NUEVOS COMPUESTOS N-HETEROCÍCLICOS FUSIONADOS Y SU BIOPROSPECCIÓN EMPLEANDO EL*

MODELO DEL PEZ CEBRA EN BUSQUEDA DE POSIBLES AGENTES BIOACTIVOS.

Universidad Industrial de Santander.

- Ge, J., Wang, X., Liu, T., Shi, Z., Xiao, Q., & Yin, D. (2016). Assembly of Substituted Phenanthridines via a Cascade Palladium–Catalyzed Coupling Reaction, Deprotection and Intramolecular Cyclization. *RSC Advances*, 6(23), 19571–19575.
- Ghosh, M., Ahmed, A., Dhara, S., & Ray, J. K. (2013). Synthesis of Phenanthridine and its Analogues via Aerobic Ligand–free Domino Suzuki coupling–Michael Addition Reaction Catalyzed by *in situ* Generated Palladium–nanoparticles in Water. *Tetrahedron Letters*, 54(36), 4837–4840.
- Ghosh, M., Ahmed, A., Singha, R., & Ray, J. K. (2015). Domino Suzuki Coupling and Condensation Reaction: An Efficient Strategy Towards Synthesis of Phenanthridines. *Tetrahedron Letters*, 56(2), 353–355.
- Ghosh, P., Chowdhury, D., Dana, S., & Baidya, M. (2021). Transition Metal Catalyzed Free–Amine (–NH₂) Directed C–H Bond Activation and Functionalization for Biaryl Frameworks. *The Chemical Record*, 21(12), 3795–3817.
- González-Rivera, J., Husanu, E., Mero, A., Ferrari, C., Duce, C., Tinè, M. R., D’Andrea, F., Pomelli, C. S., & Guazzelli, L. (2020). Insights into Microwave Heating Response and Thermal Decomposition Behavior of Deep Eutectic Solvents. *Journal of Molecular Liquids*, 300, 112357.
- Grishchenko, L. A., Parshina, L. N., Khil’ko, M. Ya., Smirnov, V. I., & Borodina, T. N. (2018). Synthesis, Molecular, and Crystal Structure of a Complex of Pentacoordinated Zinc with Chloride Ions and Pyridine-2-Carbaldehyde Hemiacetal. *Russian Journal of Inorganic Chemistry*, 63(7), 881–886.

- Grossman, R. B., & Grossman, R. (2003). *The art of writing reasonable organic reaction mechanisms*. Springer.
- Gu, J.-W., & Zhang, X. (2015). Palladium–Catalyzed Difluoroalkylation of Isocyanides: Access to Difluoroalkylated Phenanthridine Derivatives. *Organic Letters*, 17(21), 5384–5387.
- Gunia-Krzyżak, A., Pańczyk, K., Waszkielewicz, A. M., & Marona, H. (2015). Cinnamamide Derivatives for Central and Peripheral Nervous System Disorders—A Review of Structure–Activity Relationships. *ChemMedChem*, 10(8), 1302–1325.
- Guo, W.-S., Dou, Q., Hou, J., Wen, L.-R., & Li, M. (2017). Synthesis of 6-Phosphorylated Phenanthridines by Mn(II)-Promoted Tandem Reactions of 2-Biaryl Isothiocyanates with Phosphine Oxides. *The Journal of Organic Chemistry*, 82(13), 7015–7022.
- Han, W., Zhou, X., Yang, S., Xiang, G., Cui, B., & Chen, Y. (2015). Palladium–Catalyzed Nucleophilic Substitution/C–H Activation/Aromatization Cascade Reaction: One Approach to Construct 6-Unsubstituted Phenanthridines. *The Journal of Organic Chemistry*, 80(22), 11580–11587.
- Hanaoka, M., & Mukai, C. (1994). Biomimetic Synthesis of Benzo[c]phenanthridine Alkaloids from Protoberberines. *Studies in Natural Products Chemistry*, 14, 769–803.
- Hofstra, J. L., Grassbaugh, B. R., Tran, Q. M., Armada, N. R., & de Lijser, H. J. P. (2015). Catalytic Oxidative Cyclization of 2'-Arylbenzaldehyde Oxime Ethers under Photoinduced Electron Transfer Conditions. *The Journal of Organic Chemistry*, 80(1), 256–265.
- Hošek, J., Kos, J., Strhársky, T., Černá, L., Štarha, P., Vančo, J., Trávníček, Z., Devínsky, F., & Jampílek, J. (2019). Investigation of Anti-Inflammatory Potential of *N*-Arylcinnamamide Derivatives. *Molecules*, 24(24), 4531.

- Ishikawa, T. (2012). Synthetic Studies on Benzo[c]phenanthridine Alkaloids and Related Compounds. *Journal of Synthetic Organic Chemistry Japan*, 70(1), 11–23.
- Johnstone, T. C., Alexander, S. M., Lin, W., & Lippard, S. J. (2014). Effects of Monofunctional Platinum Agents on Bacterial Growth: A Retrospective Study. *Journal of the American Chemical Society*, 136(1), 116–118.
- Kakwani, M. D., Suryavanshi, P., Ray, M., Rajan, M. G. R., Majee, S., Samad, A., Devarajan, P., & Degani, M. S. (2011). Design, Synthesis and Antimycobacterial Activity of Cinnamide derivatives: A Molecular Hybridization Approach. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 21(7), 1997–1999.
- Kamal, A., Bajee, S., Lakshma Nayak, V., Venkata Subba Rao, A., Nagaraju, B., Ratna Reddy, C., Jeevak Sopanrao, K., & Alarifi, A. (2016). Synthesis and Biological Evaluation of Arylcinnamide Linked Combretastatin–A4 Hybrids as Tubulin Polymerization Inhibitors and Apoptosis Inducing Agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26(12), 2957–2964.
- Kamal, A., Reddy, Ch. R., Vishnuvardhan, M. V. P. S., Mahesh, R., Lakshma Nayak, V., Prabhakar, S., & Reddy, C. S. (2014). Synthesis and Biological Evaluation of Cinnamido Linked Benzophenone Hybrids as Tubulin Polymerization Inhibitors and Apoptosis Inducing Agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 24(10), 2309–2314.
- Kellinger, M. W., Park, G. Y., Chong, J., Lippard, S. J., & Wang, D. (2013). Effect of a Monofunctional Phenanthriplatin–DNA Adduct on RNA Polymerase II Transcriptional Fidelity and Translesion Synthesis. *Journal of the American Chemical Society*, 135(35), 13054–13061.

- Kishi, A., Moriyama, K., & Togo, H. (2018). Preparation of Phenanthridines from *o*-Cyanobiaryls via Addition of Organic Lithiums to Nitriles and Imino Radical Cyclization with Iodine. *The Journal of Organic Chemistry*, 83(18), 11080–11088.
- Leifert, D., Daniliuc, C. G., & Studer, A. (2013). 6-Aroylated Phenanthridines via Base Promoted Homolytic Aromatic Substitution (BHAS). *Organic Letters*, 15(24), 6286–6289.
- Leslie, B. J., Holaday, C. R., Nguyen, T., & Hergenrother, P. J. (2010). Phenylcinnamides as Novel Antimitotic Agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 53(10), 3964–3972.
- Li, S., Zhang, W., Yang, Y., Ma, T., Guo, J., Wang, S., Yu, W., & Kong, L. (2016). Discovery of Oral-available Resveratrol-caffeic acid Based Hybrids Inhibiting Acetylated and Phosphorylated STAT3 Protein. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 124, 1006–1018.
- Li, Z., Fan, F., Yang, J., & Liu, Z.-Q. (2014). A Free Radical Cascade Cyclization of Isocyanides with Simple Alkanes and Alcohols. *Organic Letters*, 16(12), 3396–3399.
- Liang, Z., Ju, L., Xie, Y., Huang, L., & Zhang, Y. (2012). Free-Amine-Directed Alkenylation of $C(sp^2)$ -H and Cycloamination by Palladium Catalysis. *Chemistry-A European Journal*, 18(49), 15816–15821.
- Lima, C. F. R. A. C., Rodrigues, A. S. M. C., Silva, V. L. M., Silva, A. M. S., & Santos, L. M. N. B. F. (2014). Role of the Base and Control of Selectivity in the Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reaction. *ChemCatChem*, 6, 1291–1302.
- Linsenmeier, A. M., Williams, C. M., & Bräse, S. (2011). Synthesis of Phenanthridine Derivatives via Photolysis. *The Journal of Organic Chemistry*, 76(21), 9127–9132.

- Liu, Y.-Y., Song, R.-J., Wu, C.-Y., Gong, L.-B., Hu, M., Wang, Z.-Q., Xie, Y.-X., & Li, J.-H. (2012). Palladium–Catalyzed Oxidative C–C Bond Cleavage Cyclization of Biaryl-2-amines with Alkenes Involving C–H Olefination and Carboamination. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 354(2-3), 347–353.
- López-Mendoza, P., & Miranda, L. D. (2020). Photocatalytic Xanthate–based Radical Addition/Cyclization Reaction Sequence Toward 2-biphenyl isocyanides: Synthesis of 6-Alkylated Phenanthridines. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 18(18), 3487–3491.
- Lu, S., Gong, Y., & Zhou, D. (2015). Transition Metal–Free Oxidative Radical Decarboxylation/Cyclization for the Construction of 6-Alkyl/Aryl Phenanthridines. *The Journal of Organic Chemistry*, 80(18), 9336–9341.
- Lu, S.-C., Li, H.-S., Gong, Y.-L., Zhang, S.-P., Zhang, J.-G., & Xu, S. (2018). Combination of $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ and 2-Nitropropane as the Source of Methyl Radical in Room–Temperature Metal–Free Oxidative Decarboxylation/Cyclization: Construction of 6-Methyl Phenanthridines and 1-Methyl Isoquinolines. *The Journal of Organic Chemistry*, 83(24), 15415–15425.
- Lysén, M., Kristensen, J. L., Vedsø, P., & Begtrup, M. (2002). Convergent Synthesis of 6-Substituted Phenanthridines via Anionic Ring Closure. *Organic Letters*, 4(2), 257–259.
- Maestri, G., Larraufie, M.-H., Derat, É., Ollivier, C., Fensterbank, L., Lacôte, E., & Malacria, M. (2010). Expedition Synthesis of Phenanthridines from Benzylamines via Dual Palladium Catalysis. *Organic Letters*, 12(24), 5692–5695.
- Maiwald, F., Benítez, D., Charquero, D., Dar, M. A., Erdmann, H., Preu, L., Koch, O., Hölscher, C., Loaëc, N., Meijer, L., Comini, M. A., & Kunick, C. (2014). 9- and 11-Substituted 4-

- Azapauellones are Potent and Selective Inhibitors of African Trypanosoma. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 83, 274–283.
- Mali, S. M., Ganesh Kumar, M., Katariya, M. M., & Gopi, H. N. (2014). HBTU mediated 1-hydroxybenzotriazole (HOBt) Conjugate Addition: Synthesis and Stereochemical Analysis of β -benzotriazole *N*-oxide Substituted γ -amino acids and hybrid peptides. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 12(42), 8462–8472.
- Mandadapu, A. K., Saifuddin, M., Agarwal, P. K., & Kundu, B. (2009). A New Entry to Phenanthridine Ring Systems *via* Sequential Application of Suzuki and the Modified Pictet–Spengler Reactions. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 7(13), 2796.
- Mao, L.-L., Zheng, D.-G., Zhu, X.-H., Zhou, A.-X., & Yang, S.-D. (2018). Visible–light–induced Sulfonylation/Cyclization of Vinyl Azides: *One–pot* Construction of 6-(sulfonylmethyl)phenanthridines. *Organic Chemistry Frontiers*, 5(2), 232–236.
- Martínez-Palou, R. (2007). Ionic Liquid and Microwave–assisted Organic Synthesis: A "Green" and Synergic Couple. *Journal of the Mexican Chemical Society*, 51(4), 252–264.
- Martínez-Palou, R. (2010). Microwave–assisted Synthesis Using Ionic Liquids. *Molecular diversity*, 14(1), 3–25.
- Morgan, G. T., & Walls, L. P. (1931). CCCXXXV.—Researches in the Phenanthridine Series. Part I. A New Synthesis of Phenanthridine Homologues and Derivatives. *Journal of the Chemical Society (resumed)*, 2447–2456.
- Nakamura, K., Kobayashi, E., Moriyama, K., & Togo, H. (2021). Preparation of 6-Substituted Phenanthridines from *o*-Biaryl Ketoximes *via* the Beckmann Rearrangement. *Tetrahedron*, 91, 132244.

- Natarajan, P., Kumar, N., & Sharma, M. (2016). Visible Light-mediated Intramolecular C–H Arylation of Diazonium Salts of *N*-(2-Aminoaryl)Benzoimines: A Facile Synthesis of 6-Arylphenanthridines. *Organic Chemistry Frontiers*, 3(10), 1265–1270.
- Noël-Duchesneau, L., Lagadic, E., Morlet-Savary, F., Lohier, J.-F., Chataigner, I., Breugst, M., Lalevée, J., Gaumont, A.-C., & Lakhdar, S. (2016). Metal-Free Synthesis of 6-Phosphorylated Phenanthridines: Synthetic and Mechanistic Insights. *Organic Letters*, 18(22), 5900–5903.
- Ntsimango, S., Ngwira, K. J., & Bode, M. L. (2021). Synthesis of Phenanthridines via a Novel Photochemically-Mediated Cyclization and Application to the Synthesis of Trisphaeridine. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 17, 2340–2347.
- Padvi, S. A., & Dalal, D. S. (2020). Task-Specific Ionic Liquids as Green Catalysts and Solvents for Organic Synthesis. *Current Green Chemistry*, 7(1), 105–119.
- Pawlas, J., & Begtrup, M. (2002). A *One-pot* Access to 6-Substituted Phenanthridines from Fluoroarenes and Nitriles via 1,2-Arynes. *Organic Letters*, 4(16), 2687–2690.
- Peng, J., Chen, T., Chen, C., & Li, B. (2011). Palladium-Catalyzed Intramolecular C–H Activation/C–C Bond Formation: A Straightforward Synthesis of Phenanthridines. *The Journal of Organic Chemistry*, 76(22), 9507–9513.
- Peng, S., Zhang, B., Meng, X., Yao, J., & Fang, J. (2015). Synthesis of Piperlongumine Analogues and Discovery of Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2(Nrf2) Activators as Potential Neuroprotective Agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(13), 5242–5255.
- Peñaranda Gómez, A., Rodríguez Bejarano, O., Kouznetsov, V. V., & Ochoa-Puentes, C. (2019). *One-pot* Diastereoselective Synthesis of Tetrahydroquinolines from Star Anise Oil in a

- Choline Chloride/Zinc Chloride Eutectic Mixture. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 7(22), 18630–18639.
- Pérez, B. C., Teixeira, C., Albuquerque, I. S., Gut, J., Rosenthal, P. J., Gomes, J. R., Prudêncio, M., & Gomes, P. (2013). *N*-Cinnamoylated Chloroquine Analogues as Dual-stage Antimalarial Leads. *Journal of Medicinal Chemistry*, 56(2), 556–567.
- Pettit, G. R., Meng, Y., Herald, D. L., Knight, J. C., & Day, J. F. (2005). Antineoplastic Agents. 553. The Texas Grasshopper *Brachystola magna*. *Journal of Natural Products*, 68(8), 1256–1258.
- Phuwapraisirisan, P., Puksasook, T., Jong-aramuang, J., & Kokpol, U. (2008). Phenylethyl cinnamides: A New Series of α -Glucosidase Inhibitors from the Leaves of *Aegle marmelos*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18(18), 4956–4958.
- Puerto Galvis, C. E., & Kouznetsov, V. V. (2019). Biomimetic Total Synthesis of *Dysoxylum* Alkaloids. *The Journal of Organic Chemistry*, 84(23), 15294–15308.
- Qin, H.-T., Wu, S.-W., Liu, J.-L., & Liu, F. (2017). Photoredox-Catalysed Redox-Neutral Trifluoromethylation of Vinyl Azides for the Synthesis of α -Trifluoromethylated Ketones. *Chemical Communications*, 53(10), 1696–1699.
- Qin, W.-B., Xiong, W., Li, X., Chen, J.-Y., Lin, L.-T., Wong, H. N. C., & Liu, G.-K. (2020). Visible-Light-Driven Difluoromethylation of Isocyanides with *S*-(Difluoromethyl)diarylsulfonium Salt: Access to a Wide Variety of Difluoromethylated Phenanthridines and Isoquinolines. *The Journal of Organic Chemistry*, 85(16), 10479–10487.
- Romagnoli, R., Baraldi, P. G., Salvador, M. K., Chayah, M., Camacho, M. E., Prencipe, F., Hamel, E., Consolaro, F., Basso, G., & Viola, G. (2014). Design, Synthesis and

- Biological Evaluation of Arylcinnamide Hybrid Derivatives as Novel Anticancer Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 81, 394–407.
- Sako, M., Losa, R., Takiishi, T., Vo-Thanh, G., Takizawa, S., & Sasai, H. (2020). Vanadium(V) Complex–Catalyzed *One-pot* Synthesis of Phenanthridines *via* a Pictet–Spengler–Dehydrogenative Aromatization Sequence. *Catalysts*, 10(8), 860.
- Scoditti, S., Dabbish, E., & Sicilia, E. (2021). Is the Cytotoxic Activity of Phenanthriplatin Dependent on the Specific Size of the Phenanthridine Ligand π System? *Journal of Inorganic Biochemistry*, 219, 111447.
- Shabashov, D., & Daugulis, O. (2007). Palladium–Catalyzed Anilide *ortho*–Arylation and Subsequent *One-pot* Cyclization to Phenanthridines. *The Journal of Organic Chemistry*, 72(20), 7720–7725.
- Shan, L., Li, H., Min, L., Weng, Y., Wang, X., & Hu, Y. (2021). Bischler–Napieralski Synthesis of 6-Alkynyl Phenanthridines Based on TiF_4 –Promoted Electrophilic Activation of *N*-Aryl-2-propynamides. *The Journal of Organic Chemistry*, 86(21), 15726–15732.
- Skoda-Földes, R. (2014). The Use of Supported Acidic Ionic Liquids in Organic Synthesis. *Molecules*, 19(7), 8840–8884.
- Song, W., Yan, P., Shen, D., Chen, Z., Zeng, X., & Zhong, G. (2017). Synthesis of Cyano–Containing Phenanthridine Derivatives *via* Catalyst–, Base–, and Oxidant–Free Direct Cyanoalkylation of Isocyanides. *The Journal of Organic Chemistry*, 82(8), 4444–4448.
- Sun, J., He, Y., An, X.-D., Zhang, X., Yu, L., & Yu, S. (2018). Visible–Light-Induced Iminyl Radical Formation *via* Electron–Donor–Acceptor Complexes: A Photocatalyst–Free

- Approach to Phenanthridines and Quinolines. *Organic Chemistry Frontiers*, 5(6), 977–981.
- Sun, X., & Yu, S. (2016). Visible–Light–Promoted Iminyl Radical Formation from Vinyl Azides: Synthesis of 6-(Fluoro) Alkylated Phenanthridines. *Chemical Communications*, 52(72), 10898–10901.
- Tumir, L.-M., & Radi, M. (2014). Come–Back of Phenanthridine and Phenanthridinium Derivatives in the 21st Century. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 10, 2930–2954.
- Tummatorn, J., Krajangsri, S., Norseed, K., Thongsornkleeb, C., & Ruchirawat, S. (2014). A New Synthetic Approach to 6–Unsubstituted Phenanthridine and Phenanthridine–Like Compounds Under Mild and Metal–Free Conditions. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 12(28), 5077.
- Wang, L., Xiong, W., Peng, Y., & Ding, Q. (2018). Iron–Catalyzed Cascade Addition/Cyclization of 2-Biphenyl Isocyanides with Toluenes: A Highly Efficient Approach to 6-Benzylated Phenanthridines. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 16(45), 8837–8844.
- Wang, P.-C., Chiu, D.-C., Jan, J.-T., Huang, W.-I., Tseng, Y.-C., Li, T.-T., Cheng, T.-J., Tsai, K.-C., & Fang, J.-M. (2018). Peramivir Conjugates as Orally Available Agents Against Influenza H275Y Mutant. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 145, 224–234.
- Wang, Q., Dong, X., Xiao, T., & Zhou, L. (2013). $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ –Mediated Synthesis of 6-(Trifluoromethyl)phenanthridines by Oxidative Cyclization of 2-Isocyanobiphenyls with CF_3SiMe_3 Under Metal–Free Conditions. *Organic Letters*, 15(18), 4846–4849.

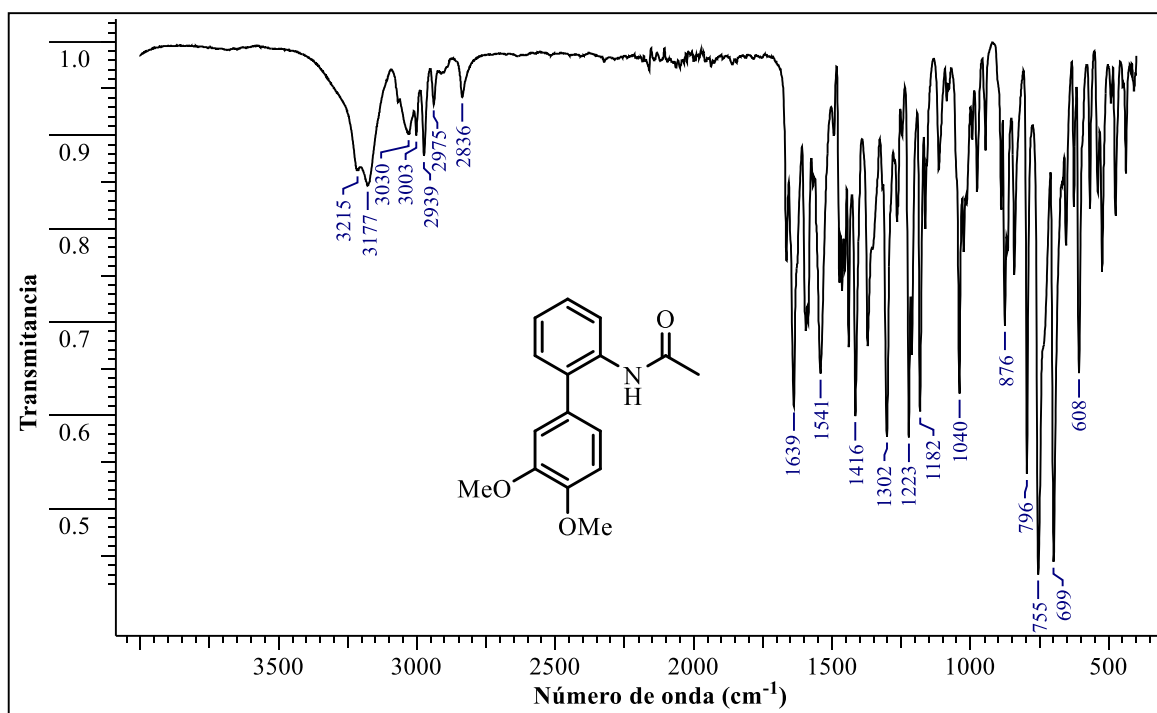
- Wang, W.-Y., Feng, X., Hu, B.-L., Deng, C.-L., & Zhang, X.-G. (2013). Synthesis of 6-(Trifluoromethyl)phenanthridines *via* Palladium–Catalyzed Tandem Suzuki/C–H Arylation Reactions. *The Journal of Organic Chemistry*, 78(12), 6025–6030.
- Wang, X., Li, Y., Qiu, G., & Wu, J. (2018). Synthesis of 6-(Sulfonylmethyl)phenanthridines Through a Reaction of Aryldiazonium Tetrafluoroborates, Sulfur Dioxide and Vinyl Azides. *Organic Chemistry Frontiers*, 5(17), 2555–2559.
- Wang, Z., Li, T., Zhao, J., Shi, X., Jiao, D., Zheng, H., Chen, C., & Zhu, B. (2018). Expeditious Synthesis of 6-Fluoroalkyl-Phenanthridines *via* Palladium–Catalyzed Norbornene–Mediated Dehydrogenative Annulation. *Organic letters*, 20(21), 6640–6645.
- Wu, Y., Wong, S. M., Mao, F., Chan, T. L., & Kwong, F. Y. (2012). Intramolecular Direct C–H Bond Arylation from Aryl Chlorides: A Transition–Metal–Free Approach for Facile Access to Phenanthridines. *Organic Letters*, 14(20), 5306–5309.
- Xu, Y., Chen, Y., Li, W., Xie, Q., & Shao, L. (2016). Microwave–Assisted Synthesis of Phenanthridines by Radical Insertion/Cyclization of Biphenyl Isocyanides. *The Journal of Organic Chemistry*, 81(18), 8426–8435.
- Xu, Y., Yu, C., Zhang, X., & Fan, X. (2021). Selective Synthesis of Dihydrophenanthridine and Phenanthridine Derivatives from the Cascade Reactions of *o*-Arylanilines with Alkynoates through C–H/N–H/C–C Bond Cleavage. *The Journal of Organic Chemistry*, 86(8), 5805–5819.
- Yang, J.-C., Zhang, J.-J., & Guo, L.-N. (2016). Copper–Catalyzed Oxidative Cyclization of Vinyl Azides with Benzylic C_{sp3}–H Bonds for the Synthesis of Substituted Phenanthridines. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 14(41), 9806–9813.

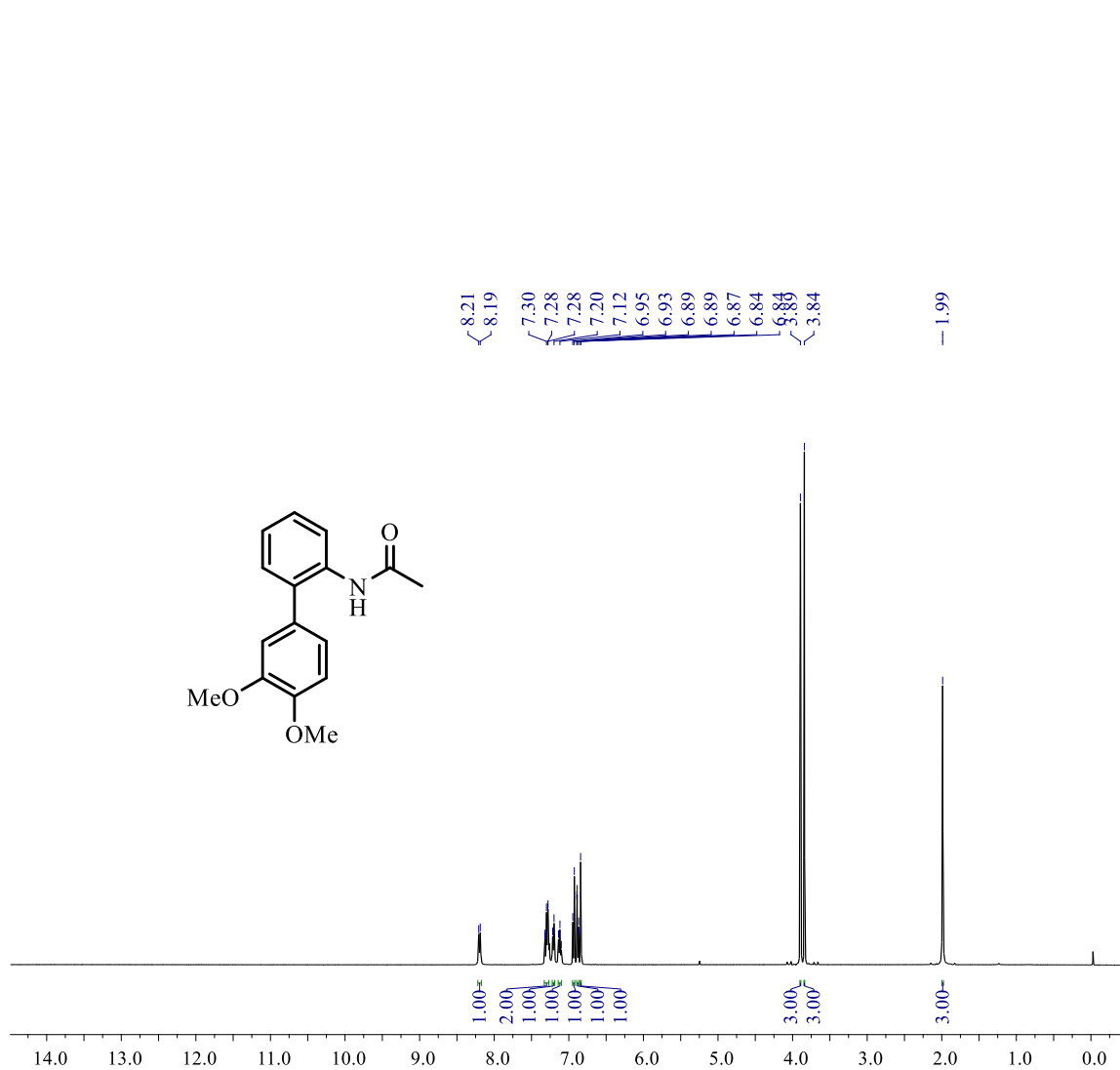
- Yang, J.-C., Zhang, J.-Y., Zhang, J.-J., Duan, X.-H., & Guo, L.-N. (2018). Metal-Free, Visible-Light-Promoted Decarboxylative Radical Cyclization of Vinyl Azides with *N*-Acyloxyphthalimides. *The Journal of Organic Chemistry*, 83(3), 1598–1605.
- Yao, Q., Zhou, X., Zhang, X., Wang, C., Wang, P., & Li, M. (2017). Convenient Synthesis of 6-Alkyl Phenanthridines and 1-Alkyl Isoquinolines via Silver-Catalyzed Oxidative Radical Decarboxylation. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 15(4), 957–971.
- Zhang, B., Daniliuc, C. G., & Studer, A. (2014). 6-Phosphorylated Phenanthridines from 2-Isocyanobiphenyls via Radical C–P and C–C Bond Formation. *Organic Letters*, 16(1), 250–253.
- Zhang, B., & Studer, A. (2014). 6-Perfluoroalkylated Phenanthridines via Radical Perfluoroalkylation of Isonitriles. *Organic letters*, 16(15), 3990–3993.
- Zhang, L., Ang, G. Y., & Chiba, S. (2010). Copper-Catalyzed Synthesis of Phenanthridine Derivatives under an Oxygen Atmosphere Starting from Biaryl-2-carbonitriles and Grignard Reagents. *Organic Letters*, 12(16), 3682–3685.
- Zhang, M., Lu, X., Zhang, H.-J., Li, N., Xiao, Y., Zhu, H.-L., & Ye, Y.-H. (2013). Synthesis, Structure and Biological Assay of Cinnamic Amides as Potential EGFR Kinase Inhibitors. *Medicinal Chemistry Research*, 22(2), 986–994.
- Zhang, Y., Ding, Y., Chen, R., & Ma, Y. (2020). One-pot Cascade Reaction for the Synthesis of Phenanthridines via Suzuki Coupling/C–H Oxidation/Aromatization. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 362(24), 5697–5707.
- Zhang, Z., Tang, X., & Dolbier, W. R. (2015). Photoredox-Catalyzed Tandem Insertion/Cyclization Reactions of Difluoromethyl and 1,1-Difluoroalkyl Radicals with Biphenyl Isocyanides. *Organic Letters*, 17(18), 4401–4403.

- Zhu, T.-H., Wang, S.-Y., Tao, Y.-Q., Wei, T.-Q., & Ji, S.-J. (2014). Co(acac)₂/O₂-Mediated Oxidative Isocyanide Insertion with 2-Aryl Anilines: Efficient Synthesis of 6-Amino Phenanthridine Derivatives. *Organic Letters*, 16(4), 1260–1263.
- Zhu, Z.-Q., Wang, T.-T., Bai, P., & Huang, Z.-Z. (2014). A Cascade Alkylarylation Reaction of 2-Isocyanobiphenyls with Simple Alkanes for 6-Alkyl Phenanthridines *via* Dual C(sp³)-H/C(sp²)-H Functionalizations. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 12(31), 5839.
- Zupkó, I., Réthy, B., Hohmann, J., Molnár, J., Ocsovszki, I., & Falkay, G. (2009). Antitumor Activity of Alkaloids Derived from Amaryllidaceae Species. *In Vivo*, 8.

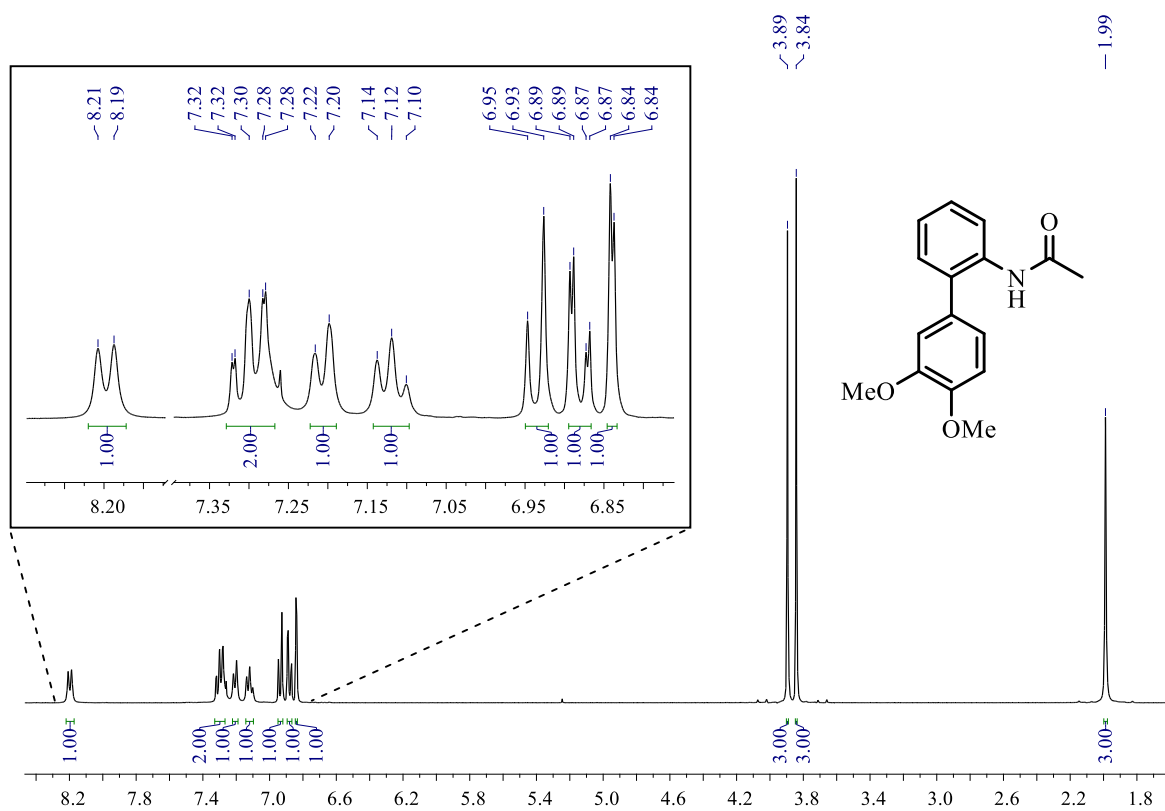
Apéndices

(ESPECTROS DE IR, CG-EM, RMN ^1H , RMN ^{13}C -APT, COSY, HSQC, HMBC)

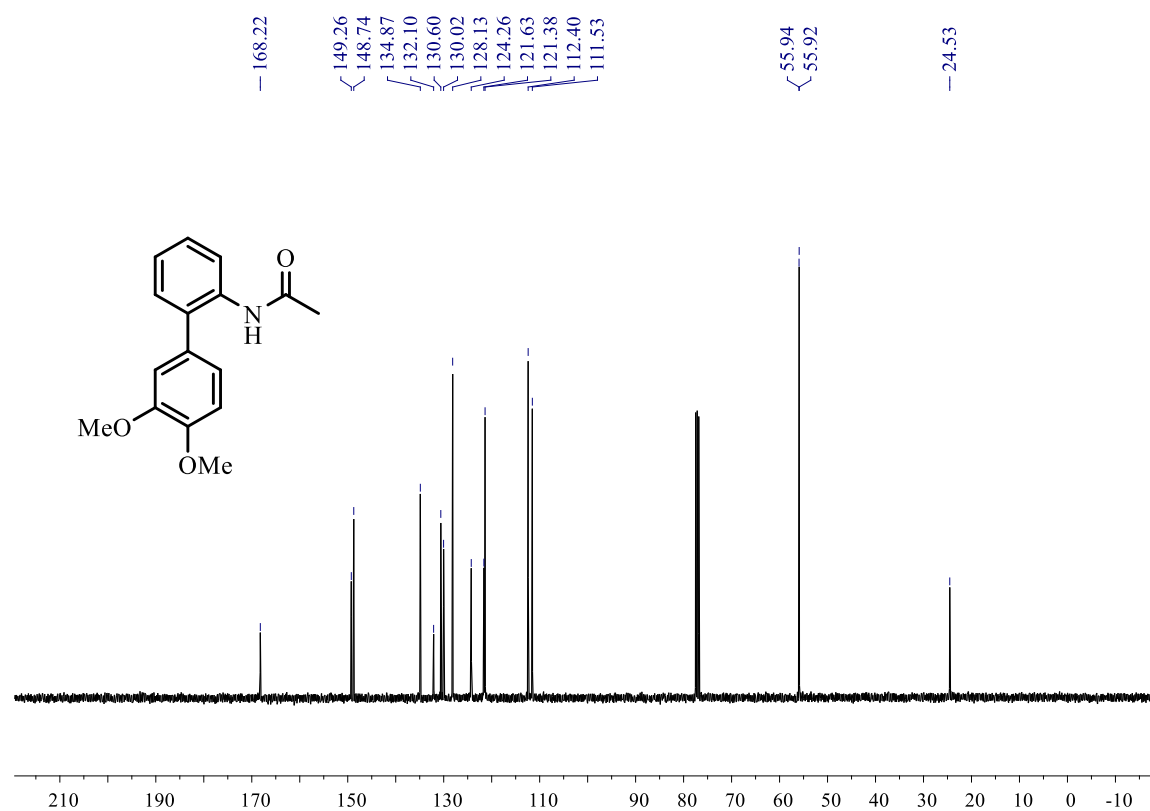
Apéndice A. Espectros IR, RMN de las *N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)acetamidas.**A1.** Espectro infrarrojo de la *N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)acetamida **3a**.



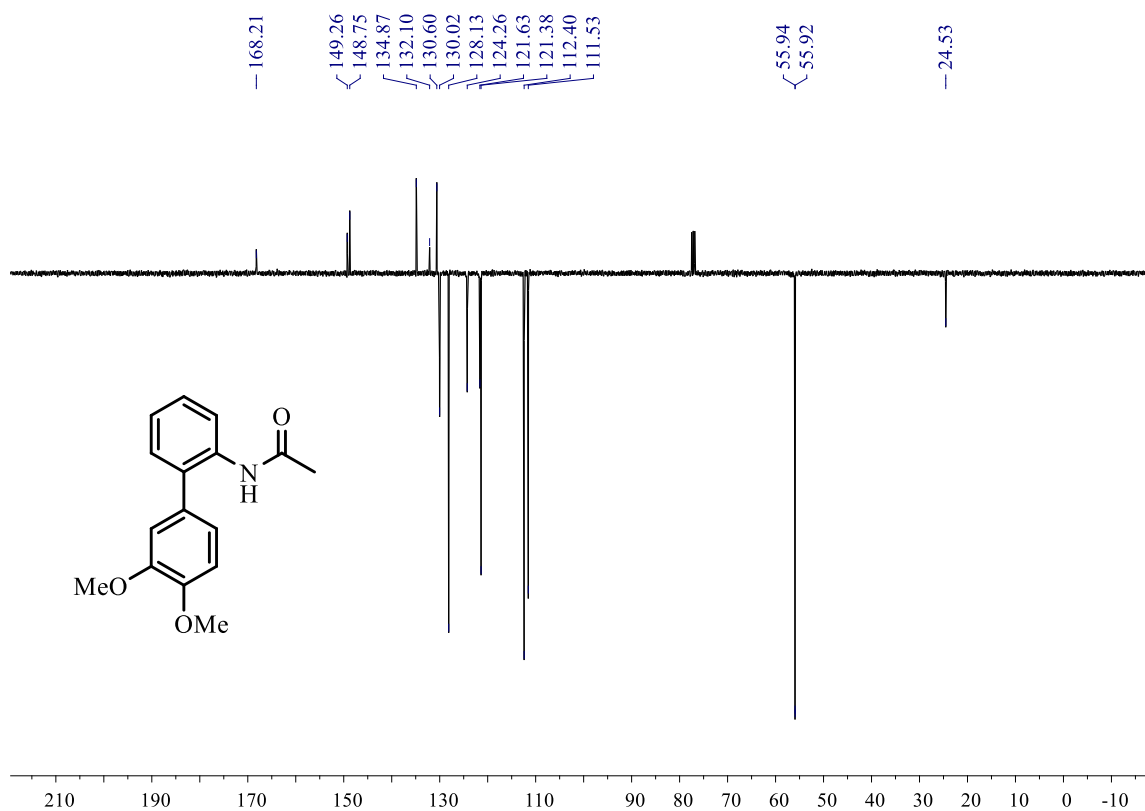
A2. Espectro ¹H-RMN de la *N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)acetamida **3a**, registrado a 400 MHz en CDCl₃.



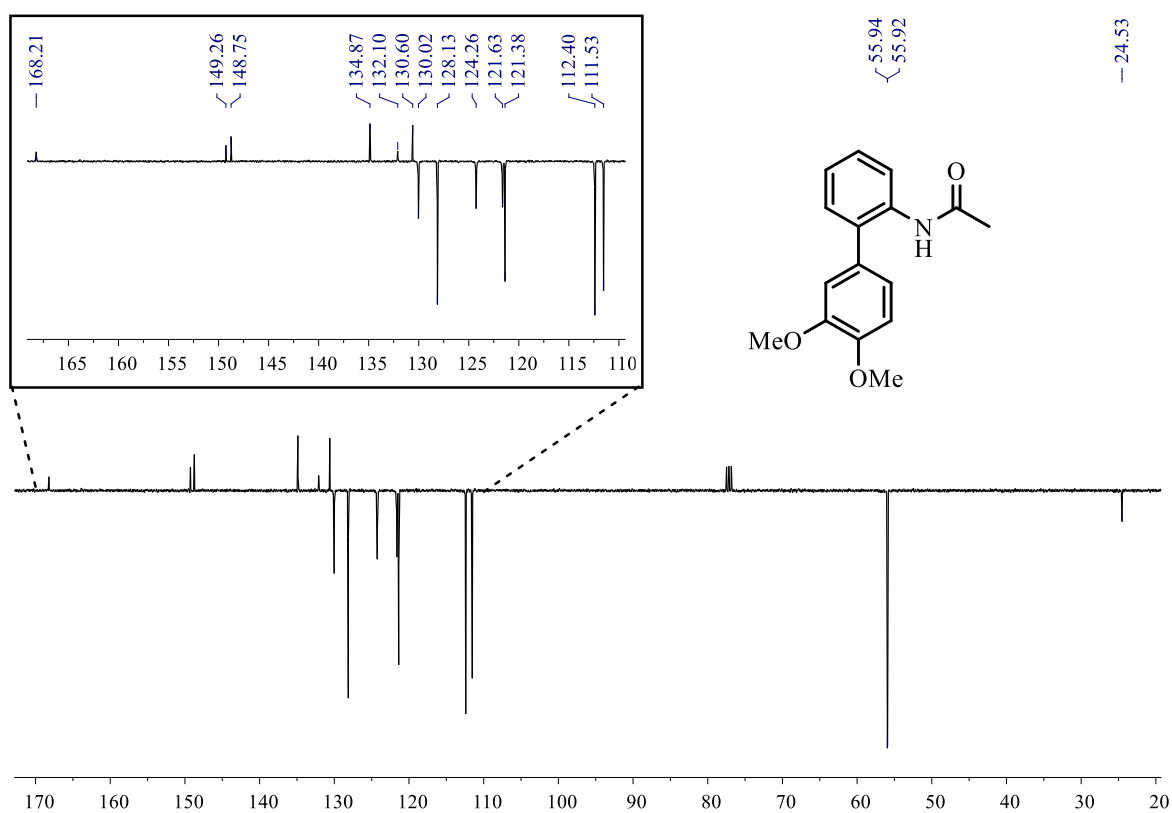
A3. Expansión del espectro ^1H -RMN de la *N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)acetamida **3a** (8.21-1.80 ppm) , registrado a 400 MHz en CDCl_3 .



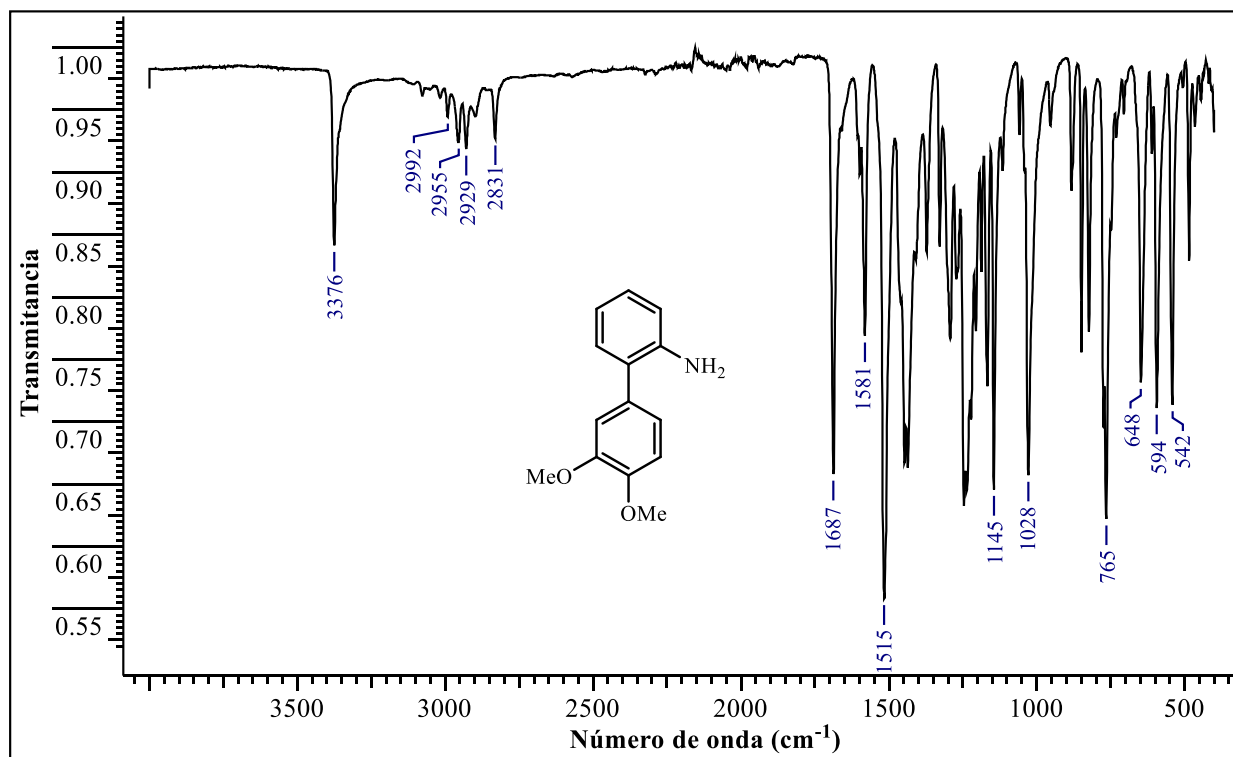
A4. Espectro ¹³C-RMN de la *N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)acetamida **3a**, registrado a 100 MHz en CDCl₃.

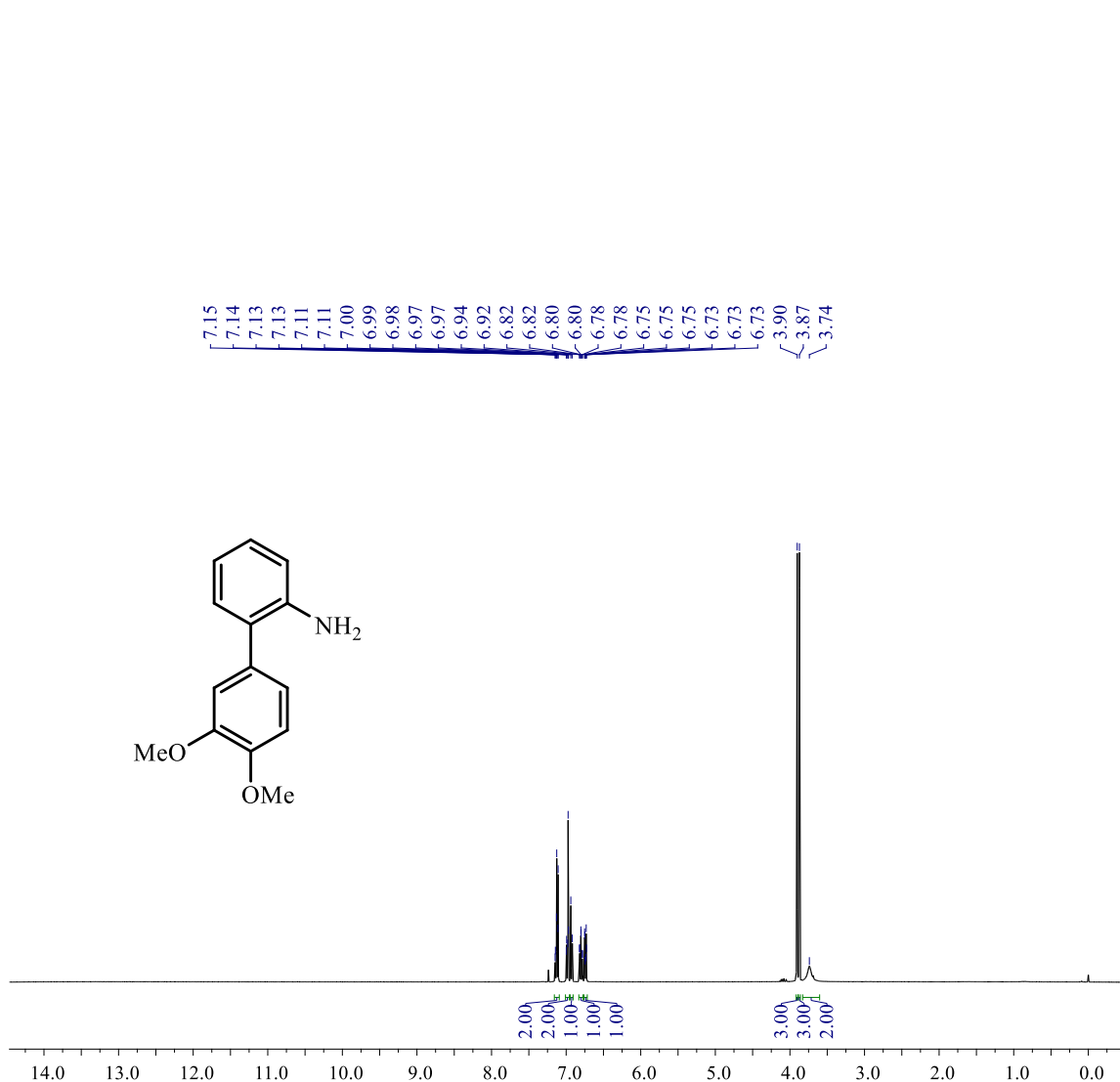


A5. Espectro ¹³C-APT-RMN de la *N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)acetamida **3a**, registrado a 100 MHz en CDCl₃.

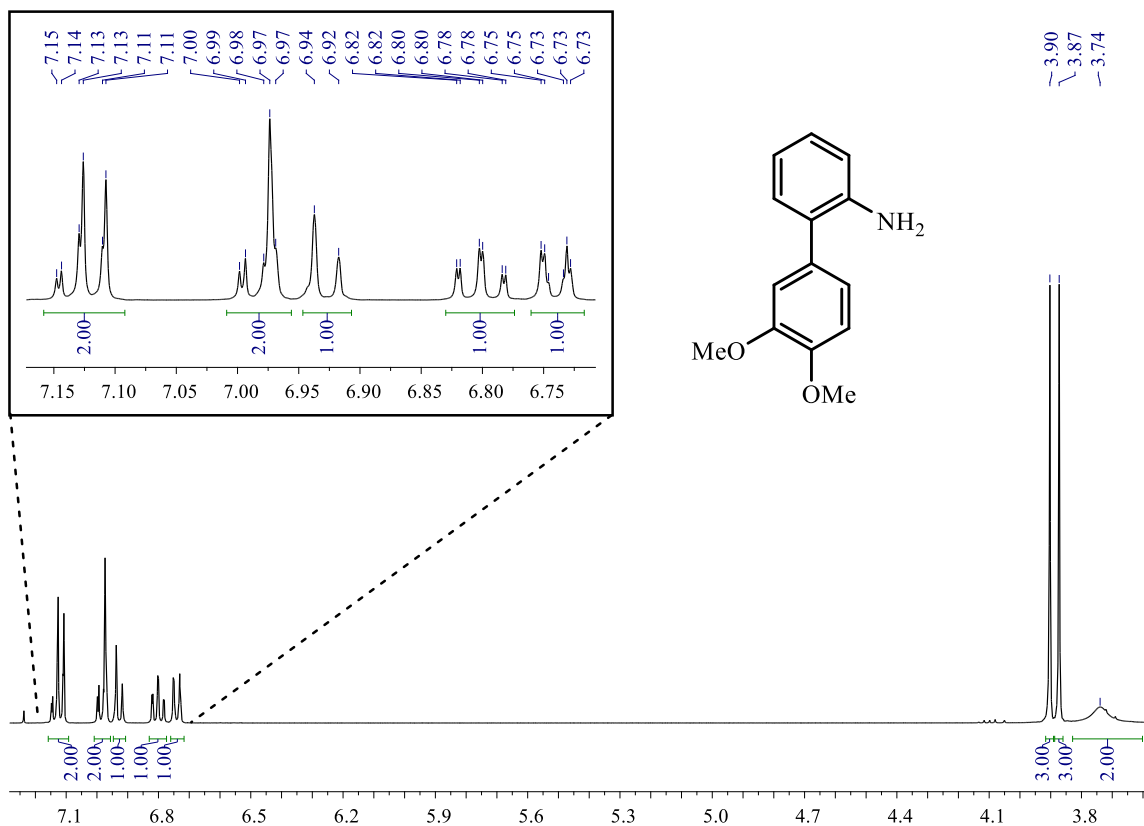


A6. Expansión del espectro ^{13}C -APT-RMN de la *N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)acetamida **3a**, registrado a 100 MHz en CDCl_3 .

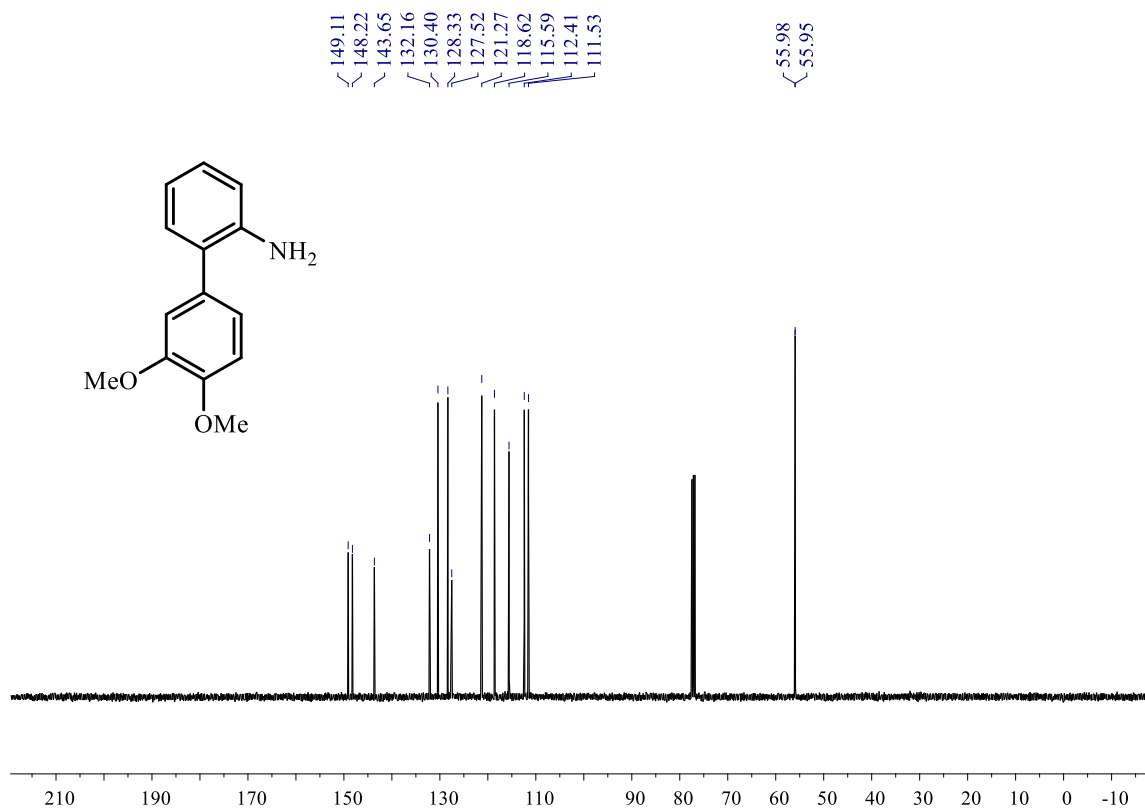
Apéndice B. Espectros IR, RMN, CG-EM de las [1,1'-bifenil]-2-aminas **4**.**B1.** Espectro infrarrojo, FT-IR, de la *N*-3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-amina **4a**.



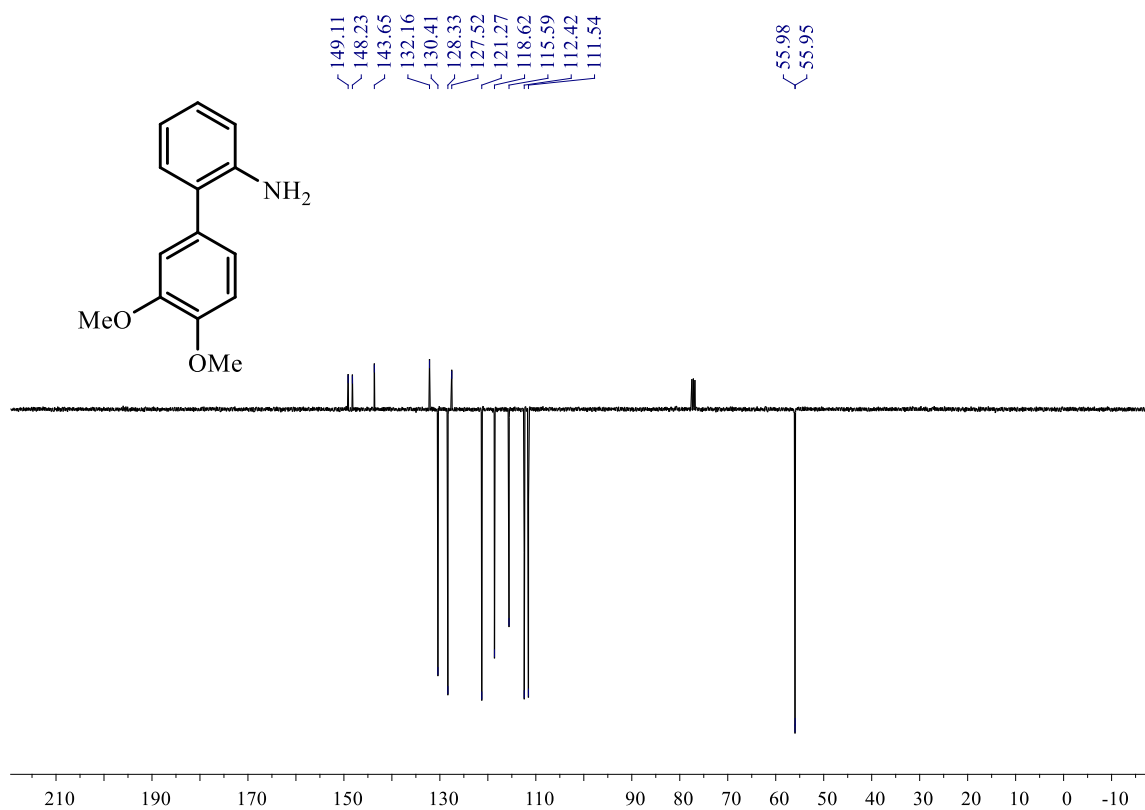
B2. Espectro ¹H-RMN de la *N*-3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-amina **4a**, registrado a 400 MHz en CDCl₃.



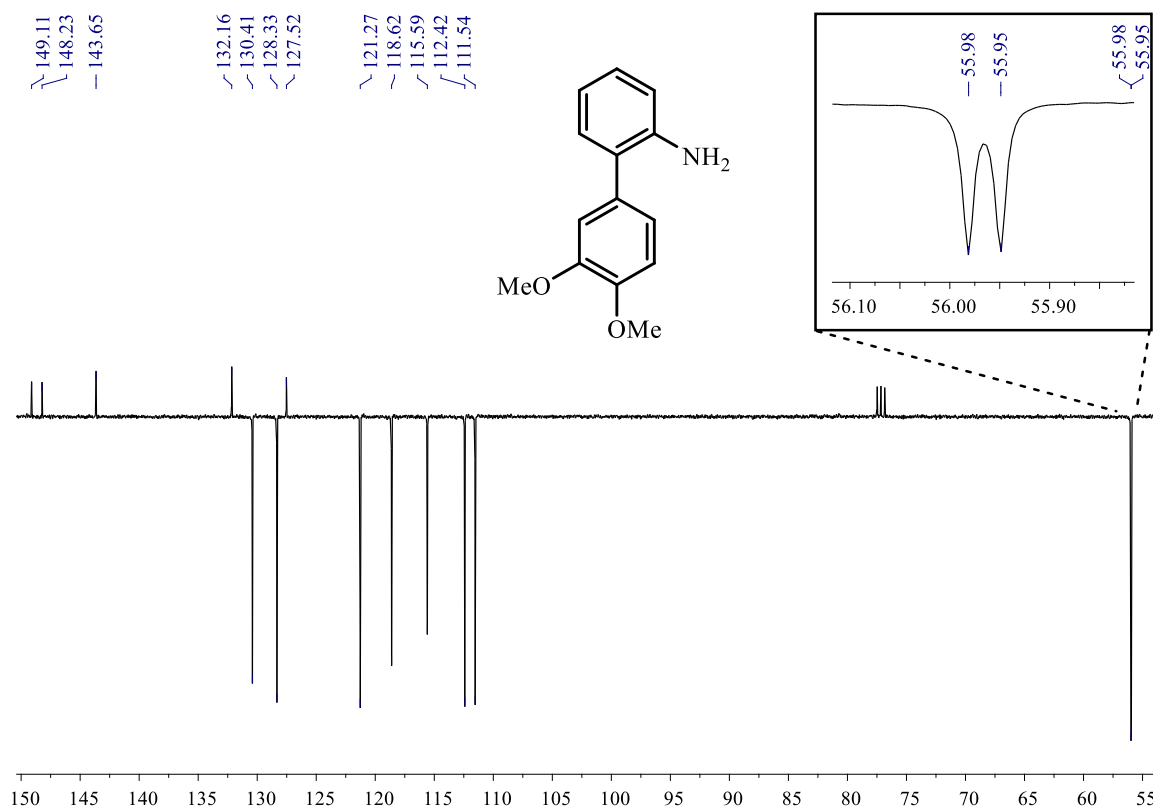
B3. Expansión del espectro ^1H -RMN de la *N*-3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-amina **4a**, registrado a 400 MHz en CDCl_3 .



B4. Espectro ¹³C-RMN de la *N*-3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-amina **4a**, registrado a 100 MHz en CDCl₃.

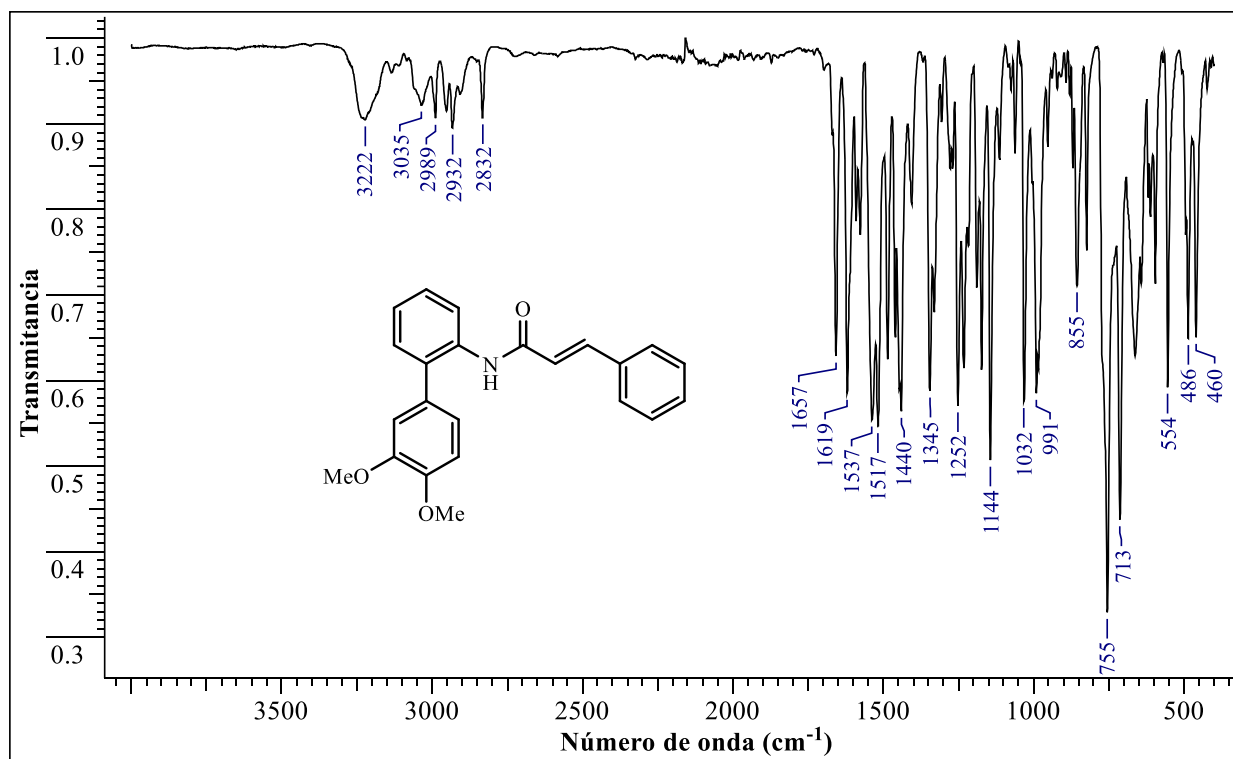


B5. Espectro ¹³C-APT-RMN de la *N*-3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-amina **4a**, registrado a 100 MHz en CDCl₃.

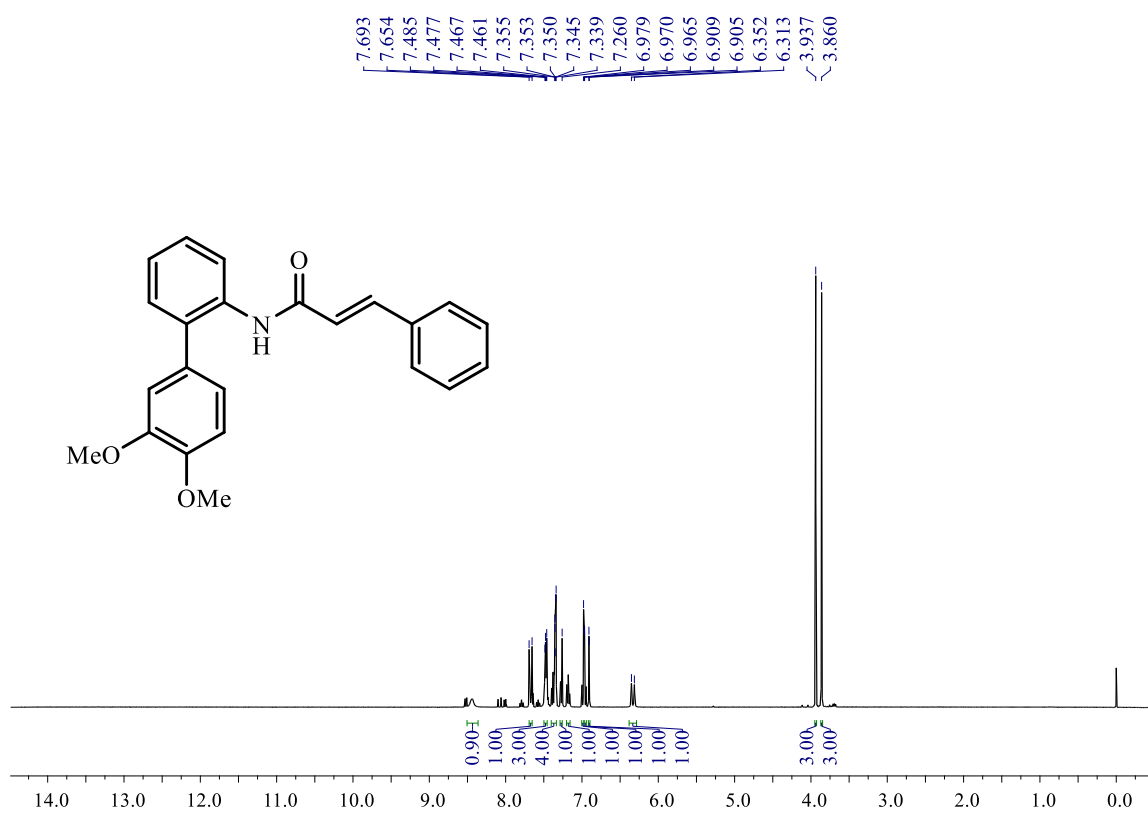


B6. Expansión del espectro ^{13}C -APT-RMN de la *N*-3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-amina **4a**, registrado a 100 MHz en CDCl_3 .

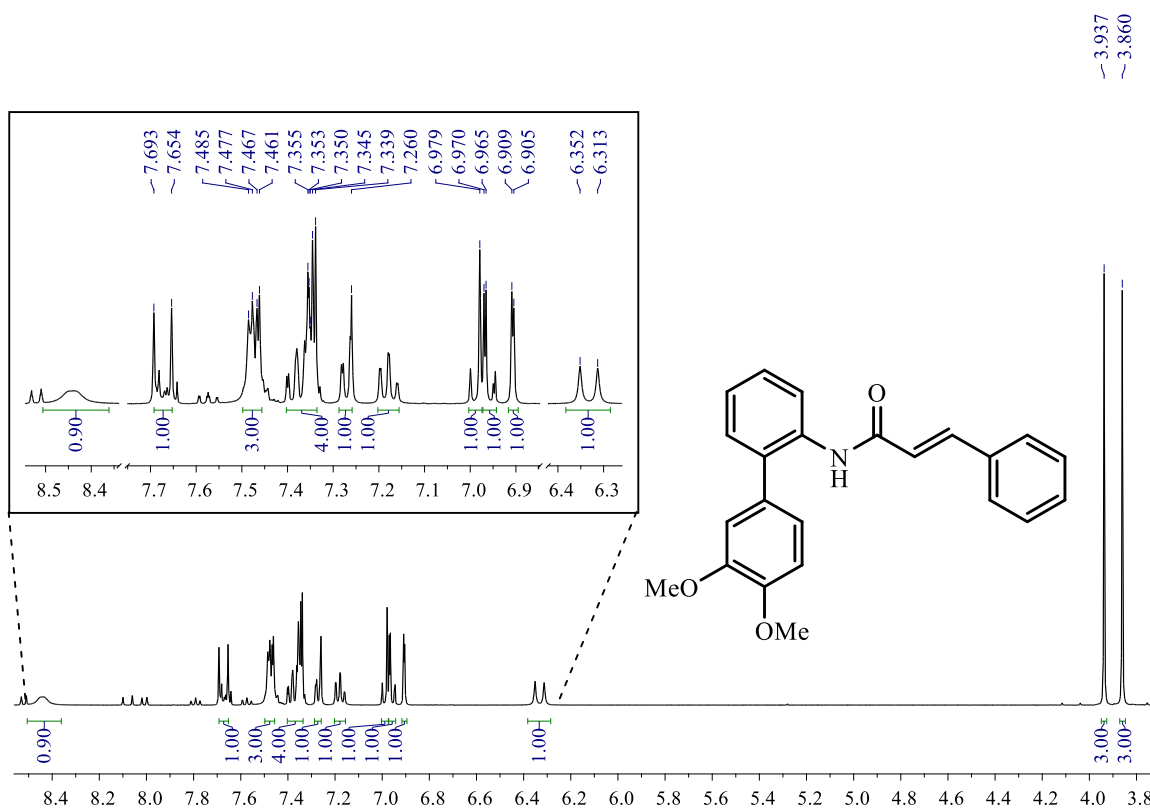
Apéndice C. Espectros IR, RMN, CG-EM de las N-([1,1'-bifenil]-2-il)cinamamidas y N-([1,1'-bifenil]-2-il)-3-fenilpropanamidas



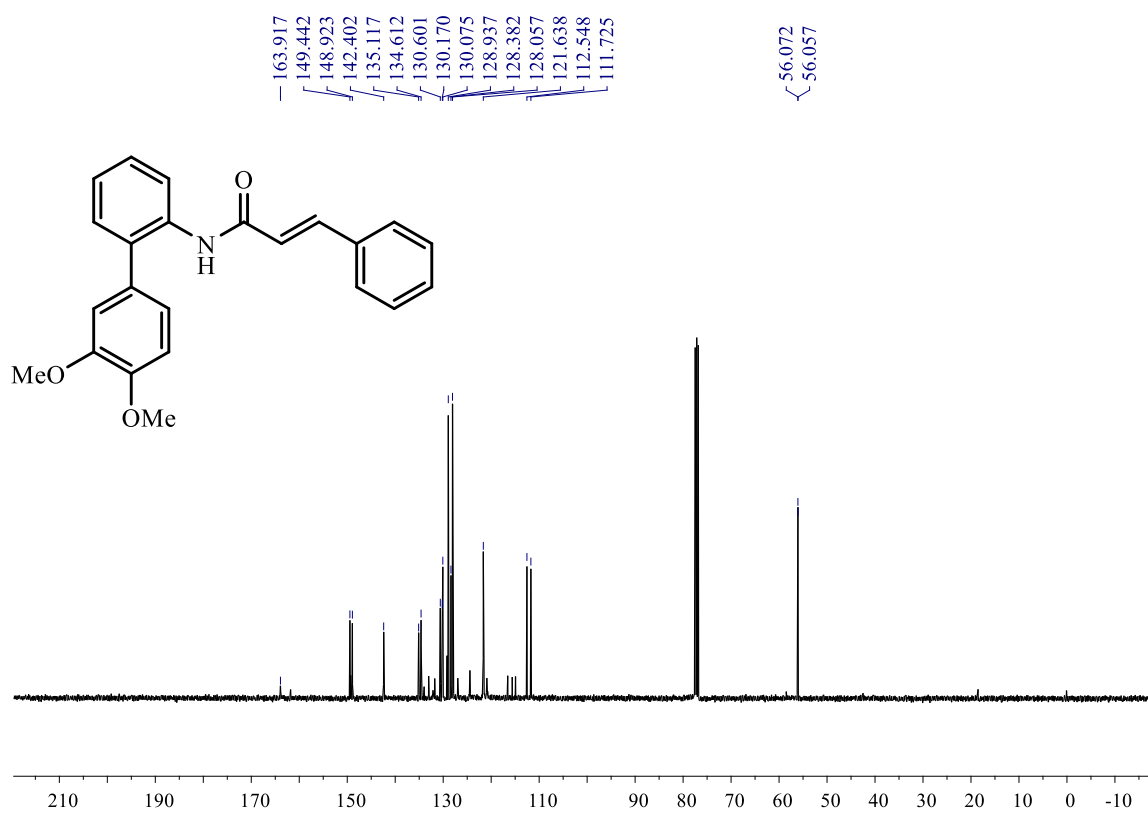
C1. Espectro infrarrojo, FT-IR, de la *N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)cinamamida **6a**.



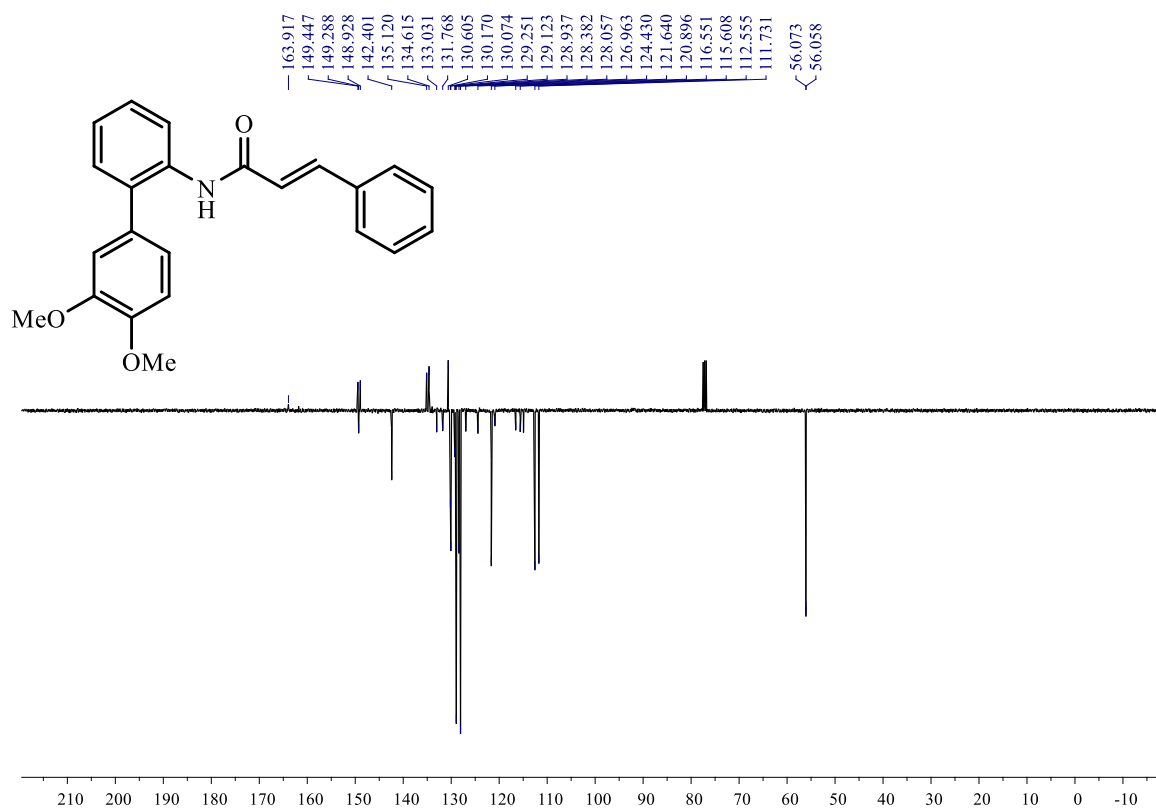
C2. Espectro ¹H-RMN de la *N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)cinamamida **6a**, registrado a 400 MHz en CDCl₃.



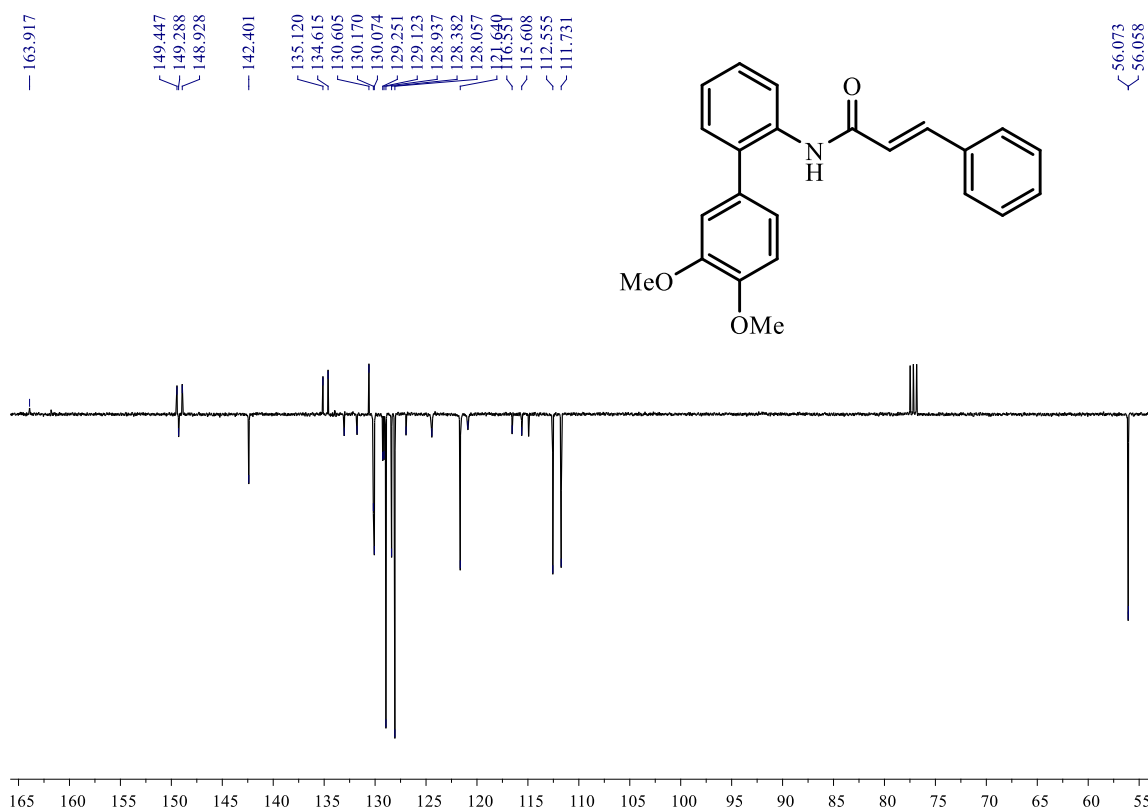
C3. Expansión del espectro ^1H -RMN de la *N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)cinamamida **6a**, registrado a 400 MHz en CDCl_3 .



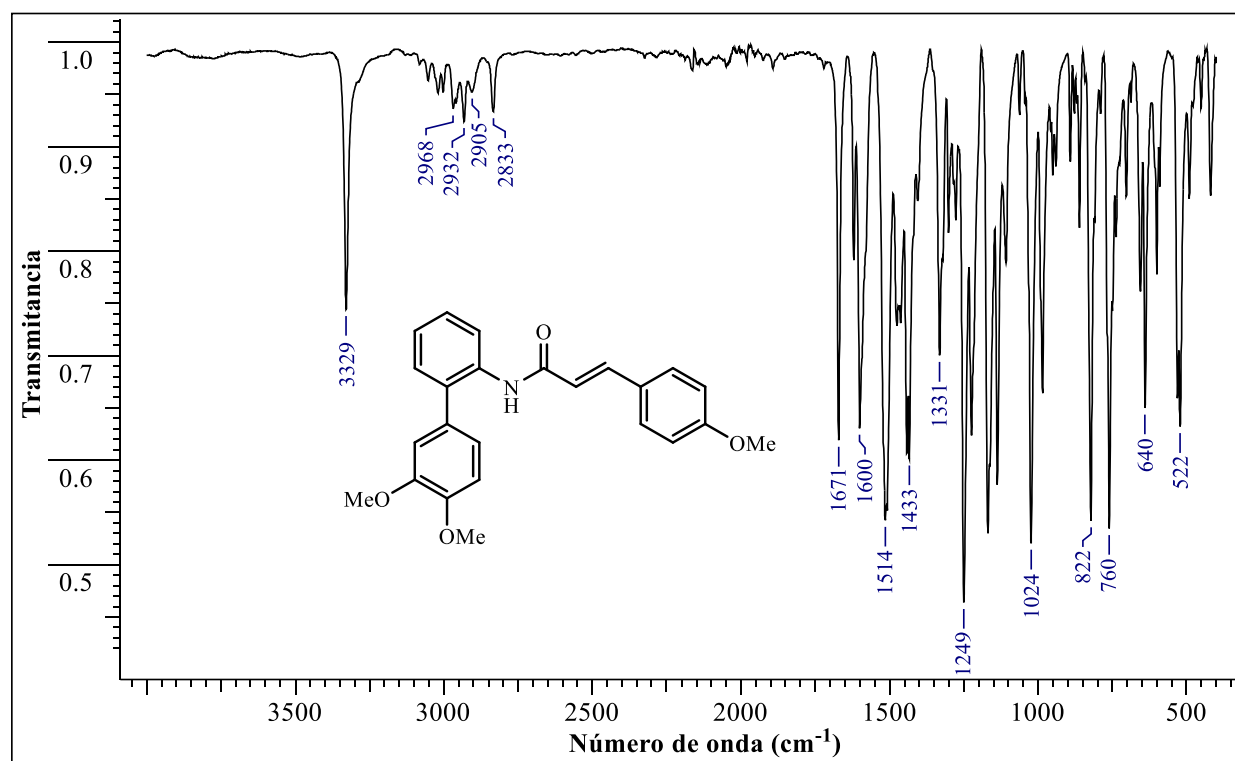
C4. Espectro ¹³C-RMN de la *N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)cinamamida **6a**, registrado a 100 MHz en CDCl₃.



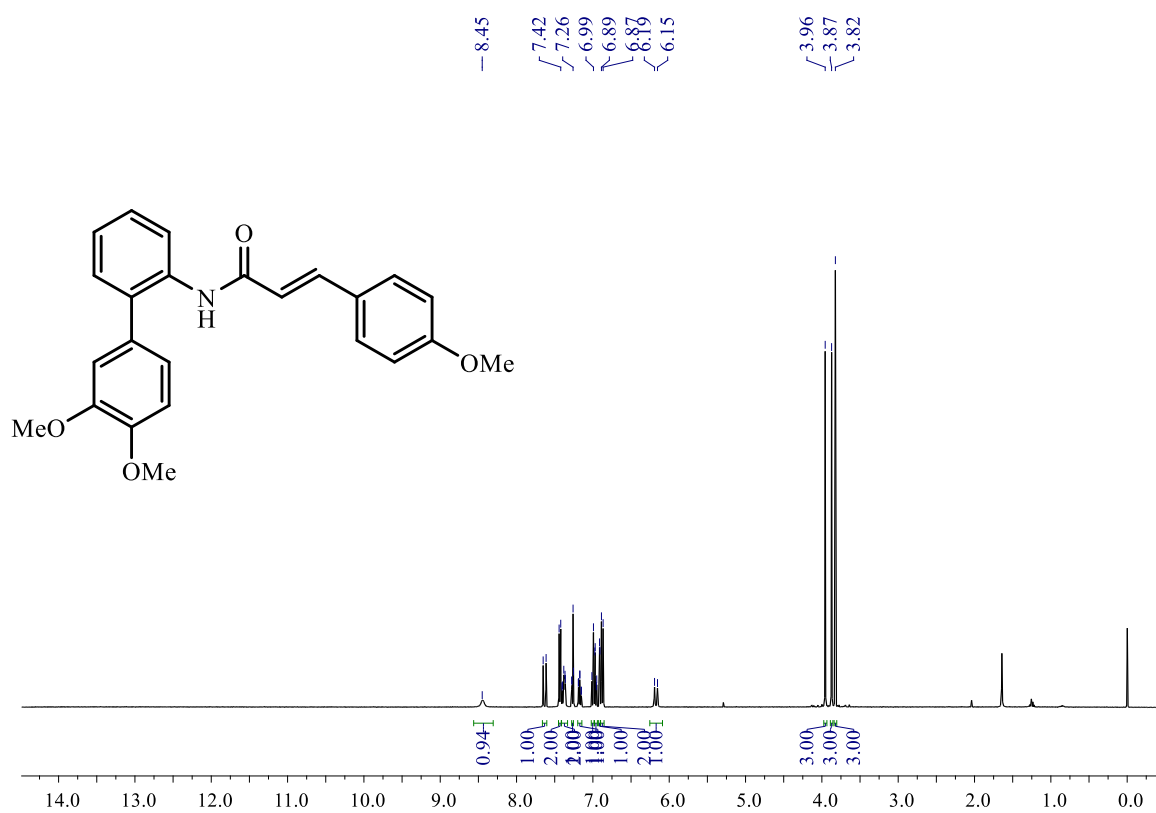
C5. Espectro ¹³C-APT-RMN de la *N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)cinamamida **6a**, registrado a 100 MHz en CDCl₃.



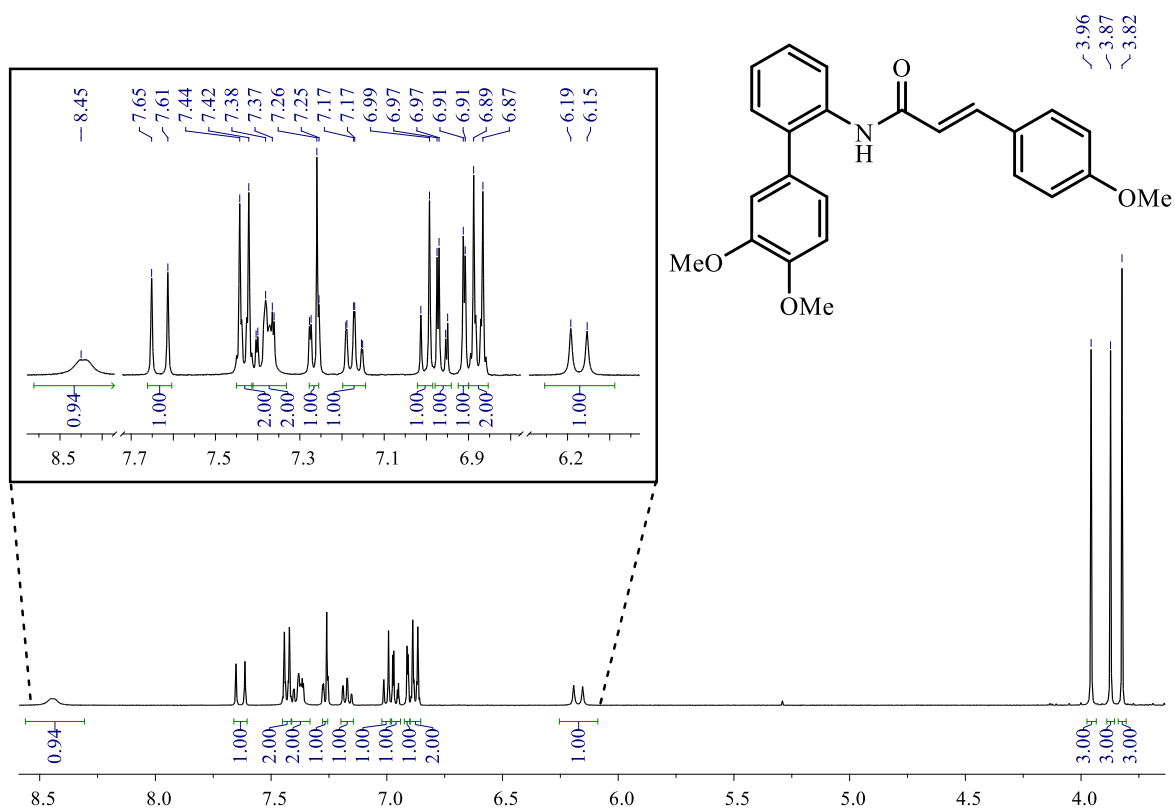
C6. Expansión del espectro ¹³C-APT-RMN de la *N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)cinamamida **6a**, registrado a 100 MHz en CDCl₃.



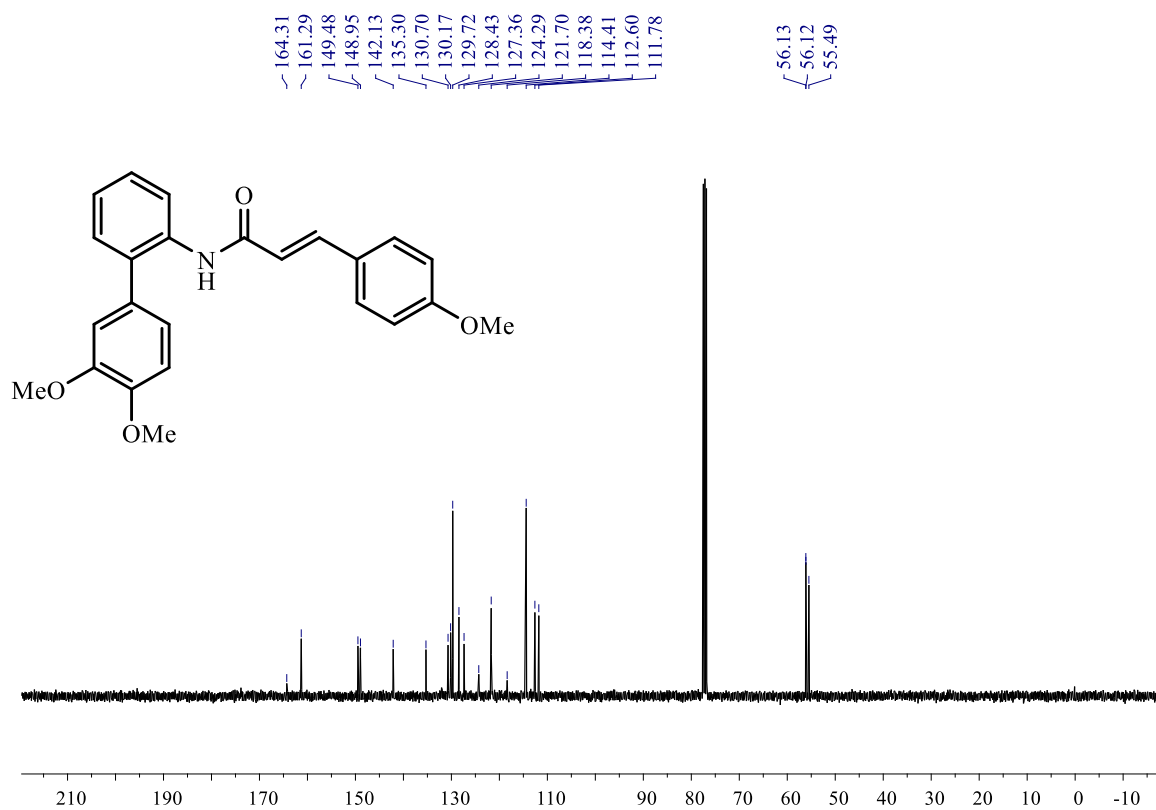
C7. Espectro infrarrojo, FT-IR, de la (*E*)-*N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-3-(4-metoxifenil)acrilamida **6b**.



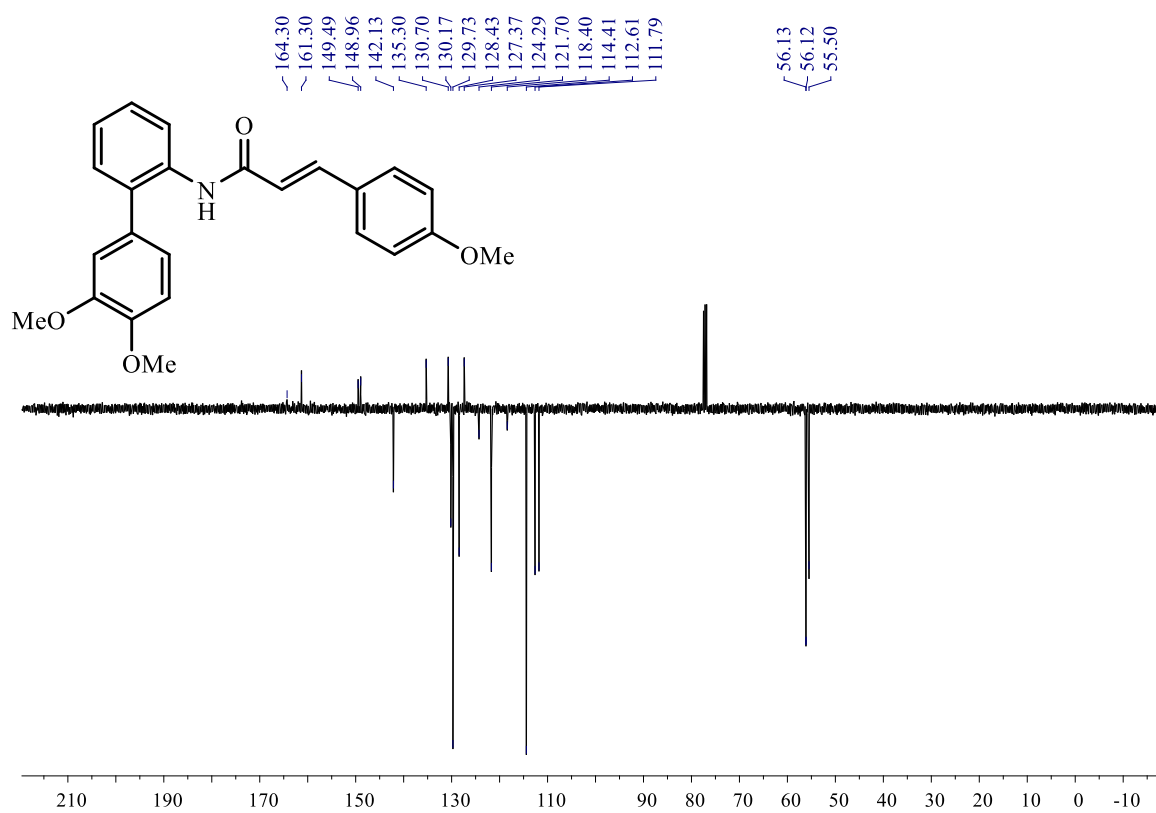
C8. Espectro ¹H-RMN de la (*E*)-*N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-3-(4-metoxifenil)acrilamida **6b** registrado a 400 MHz en CDCl₃.



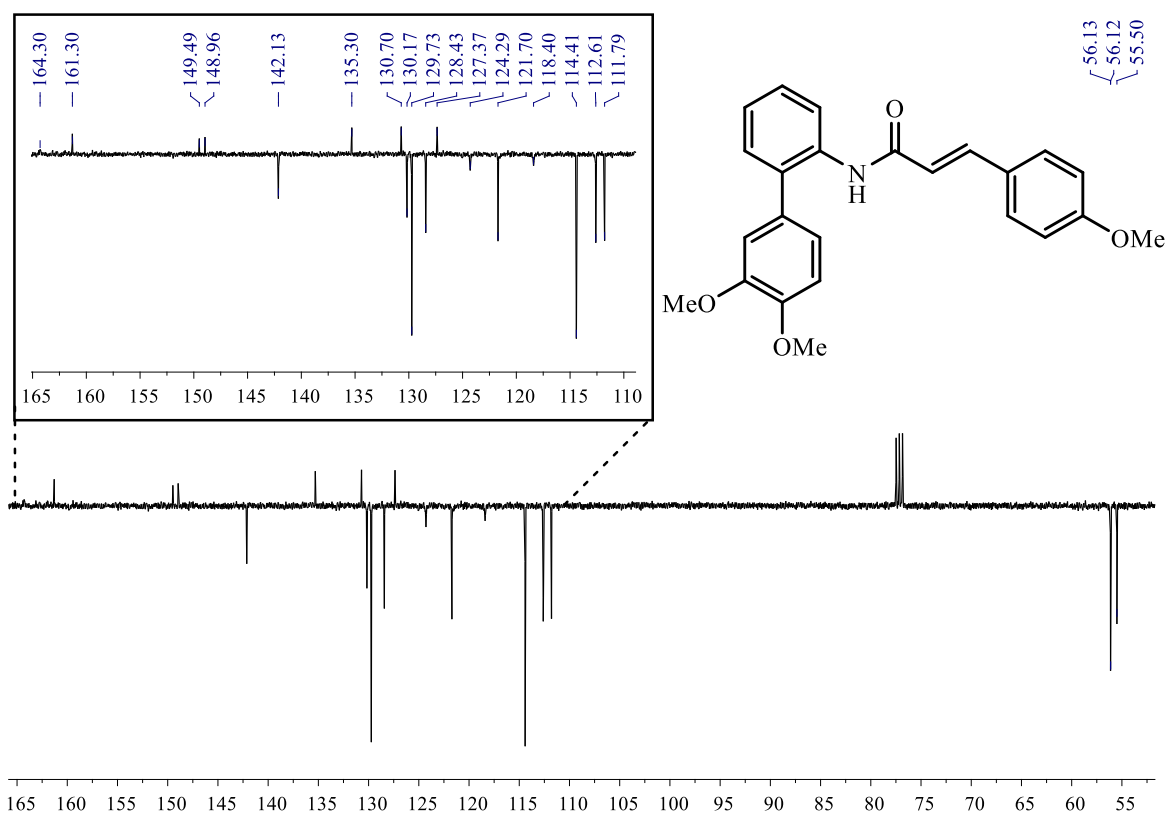
C9. Expansión del espectro ^1H -RMN de la (*E*)-*N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-3-(4-metoxifenil)acrilamida **6b** registrado a 400 MHz en CDCl_3 .



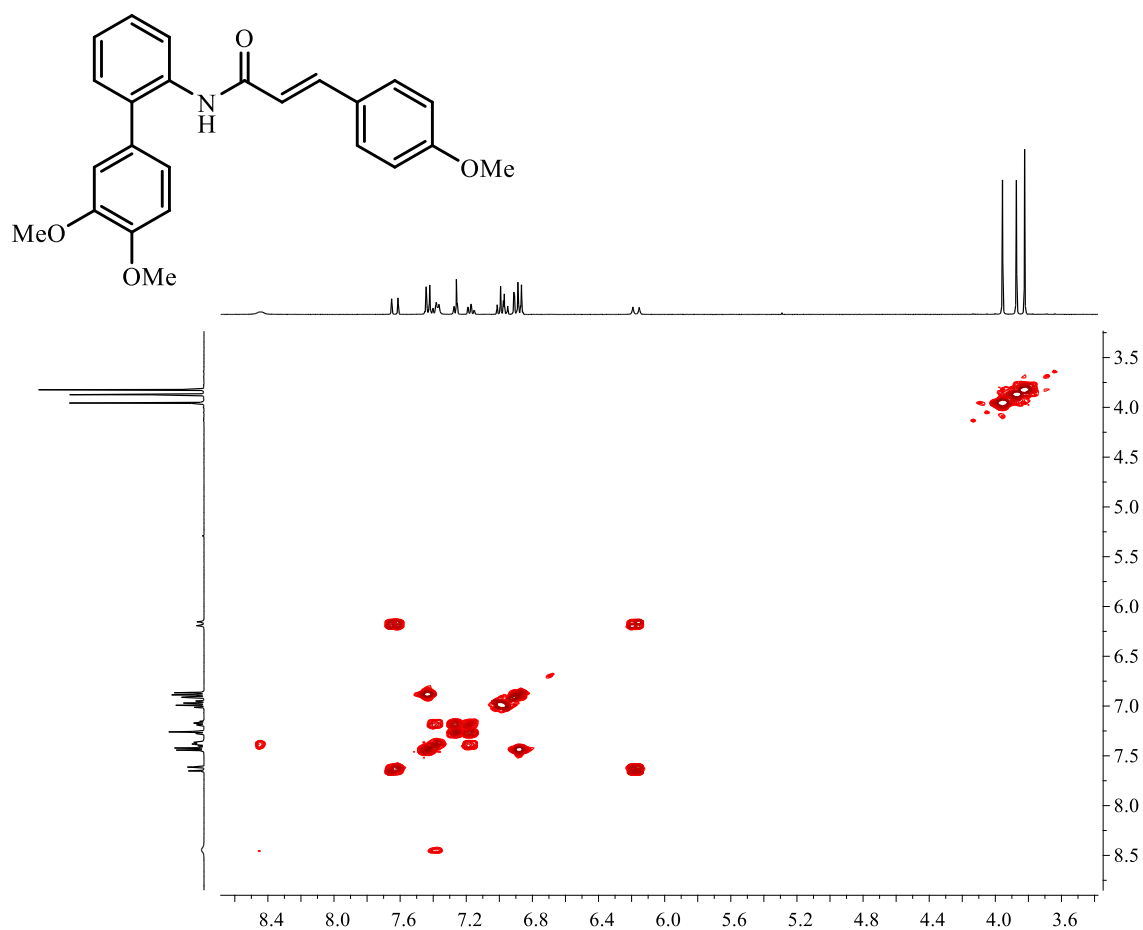
C10. Espectro ^{13}C -RMN de la *(E)*-N-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-3-(4-metoxifenil)acrilamida **6b** registrado a 100 MHz en CDCl_3 .



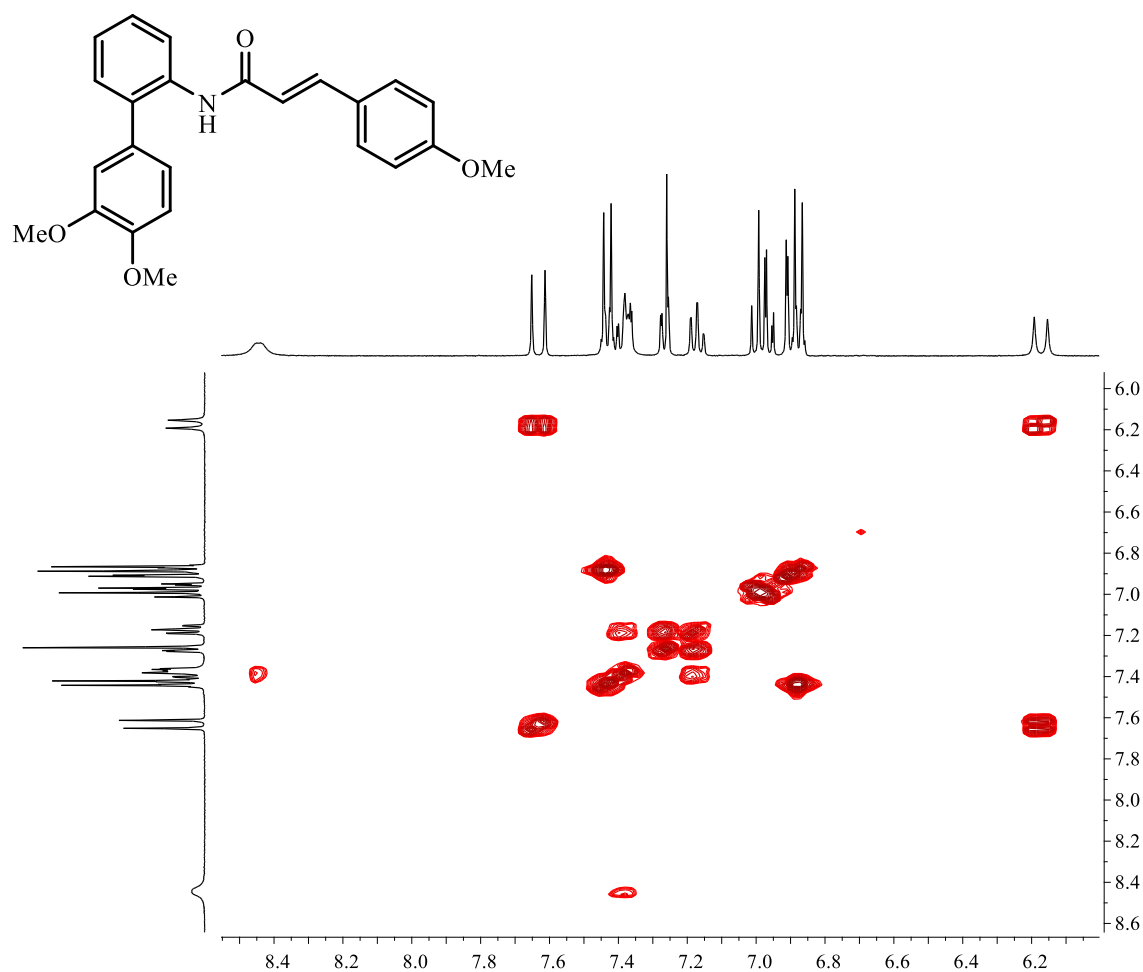
C11. Espectro ¹³C-APT-RMN de la (*E*)-*N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-3-(4-metoxifenil)acrilamida **6b** registrado a 100 MHz en CDCl₃.



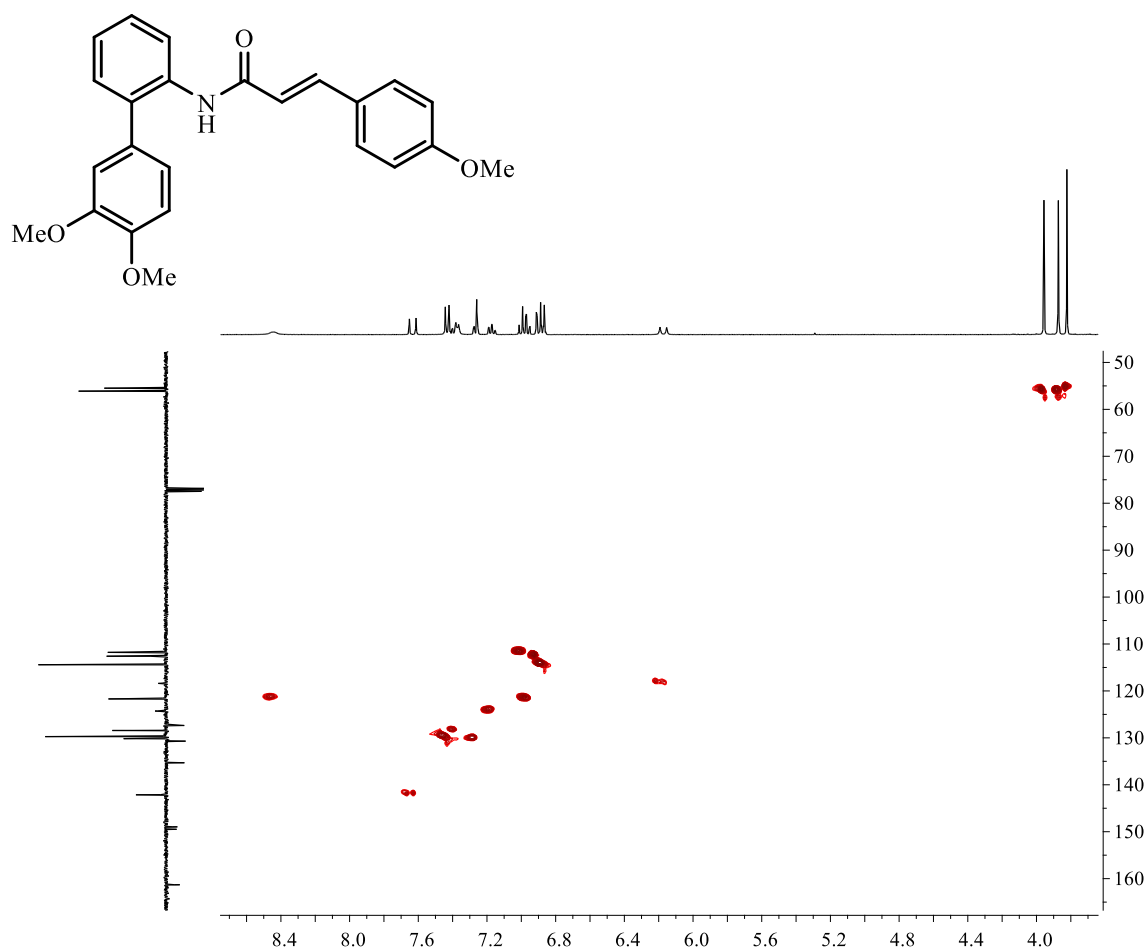
C12. Expansión del espectro ^{13}C -APT-RMN de la (*E*)-*N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-3-(4-metoxifenil)acrilamida **6b** registrado a 100 MHz en CDCl_3 .



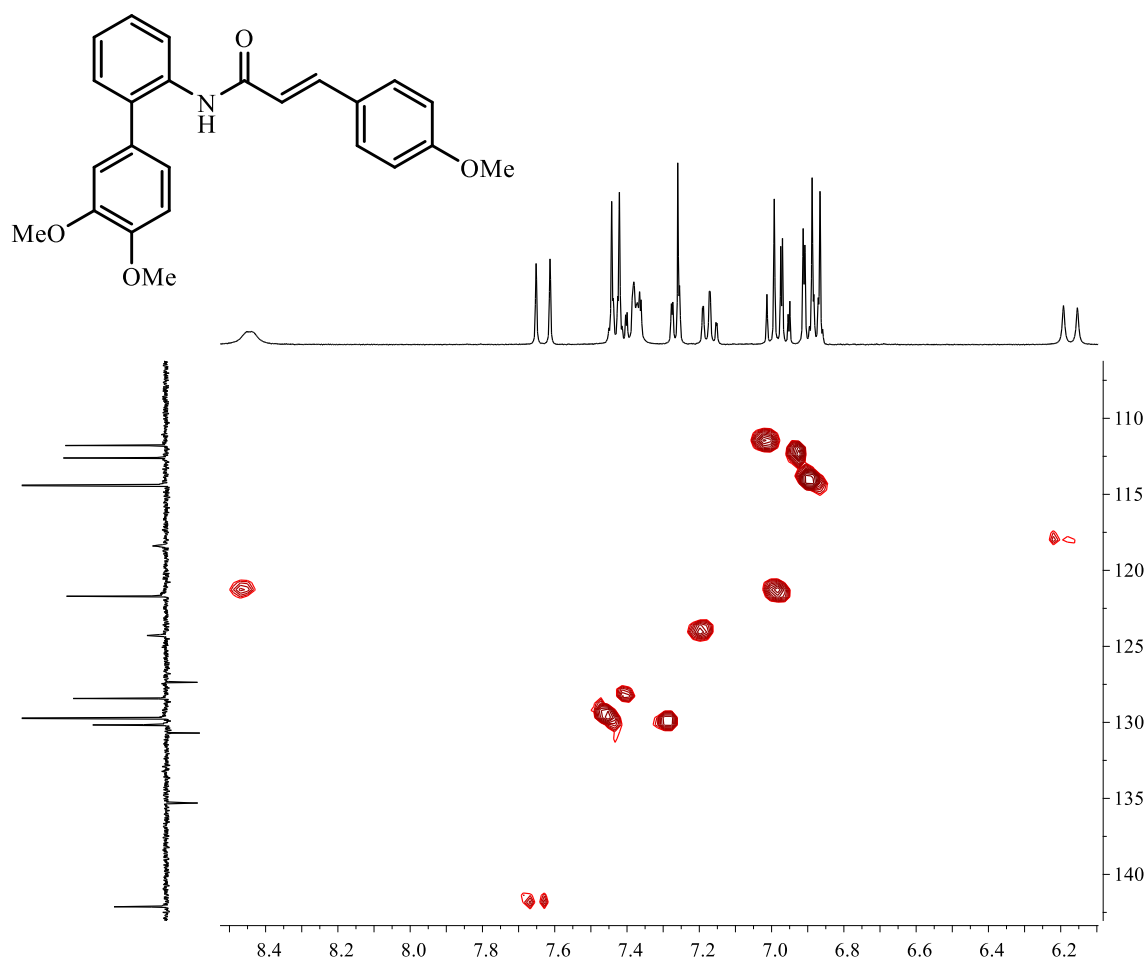
C13. Espectro de correlación homonuclear ¹H-¹H COSY de la (*E*)-*N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-3-(4-metoxifenil)acrilamida **6b**.



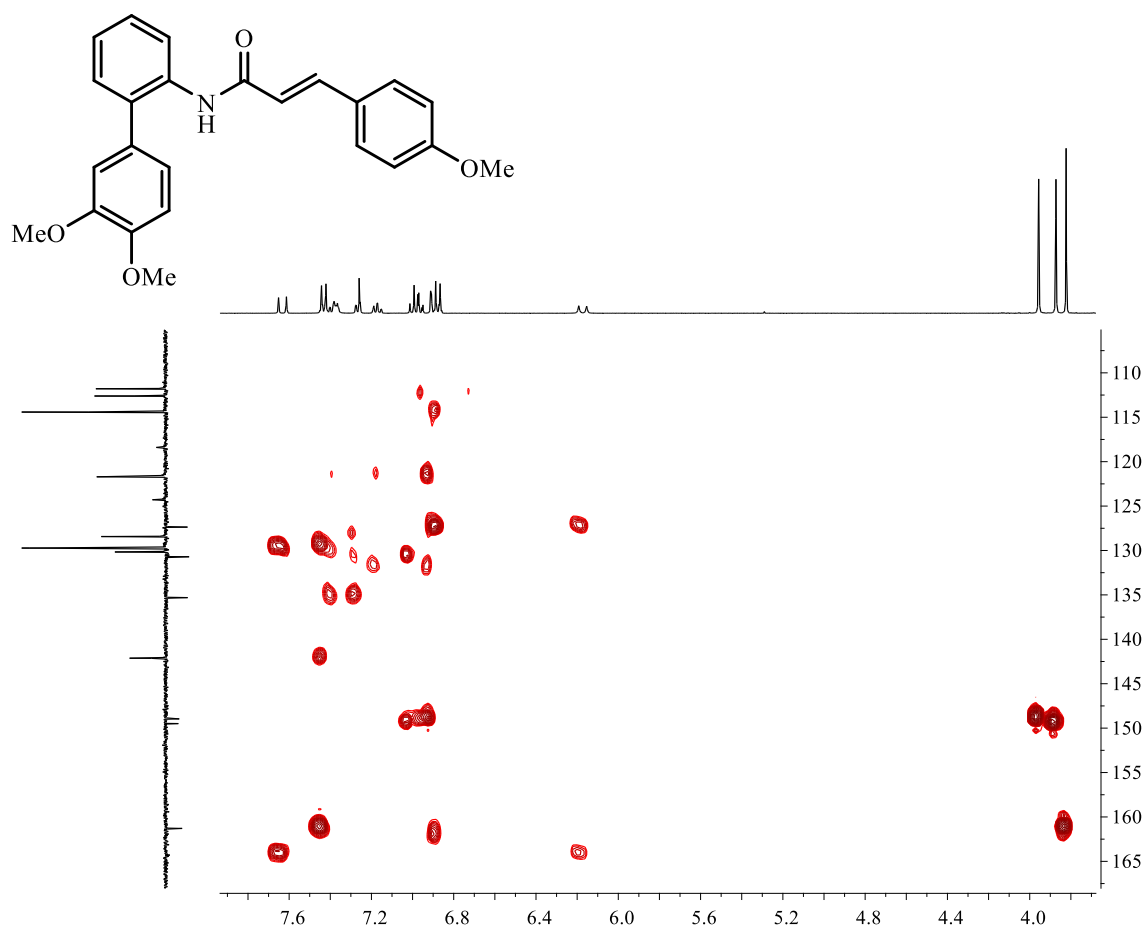
C14. Expansión de la zona de frecuencias altas del espectro de correlación homonuclear ¹H-¹H COSY de la (*E*)-*N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-3-(4-metoxifenil)acrilamida **6b**.



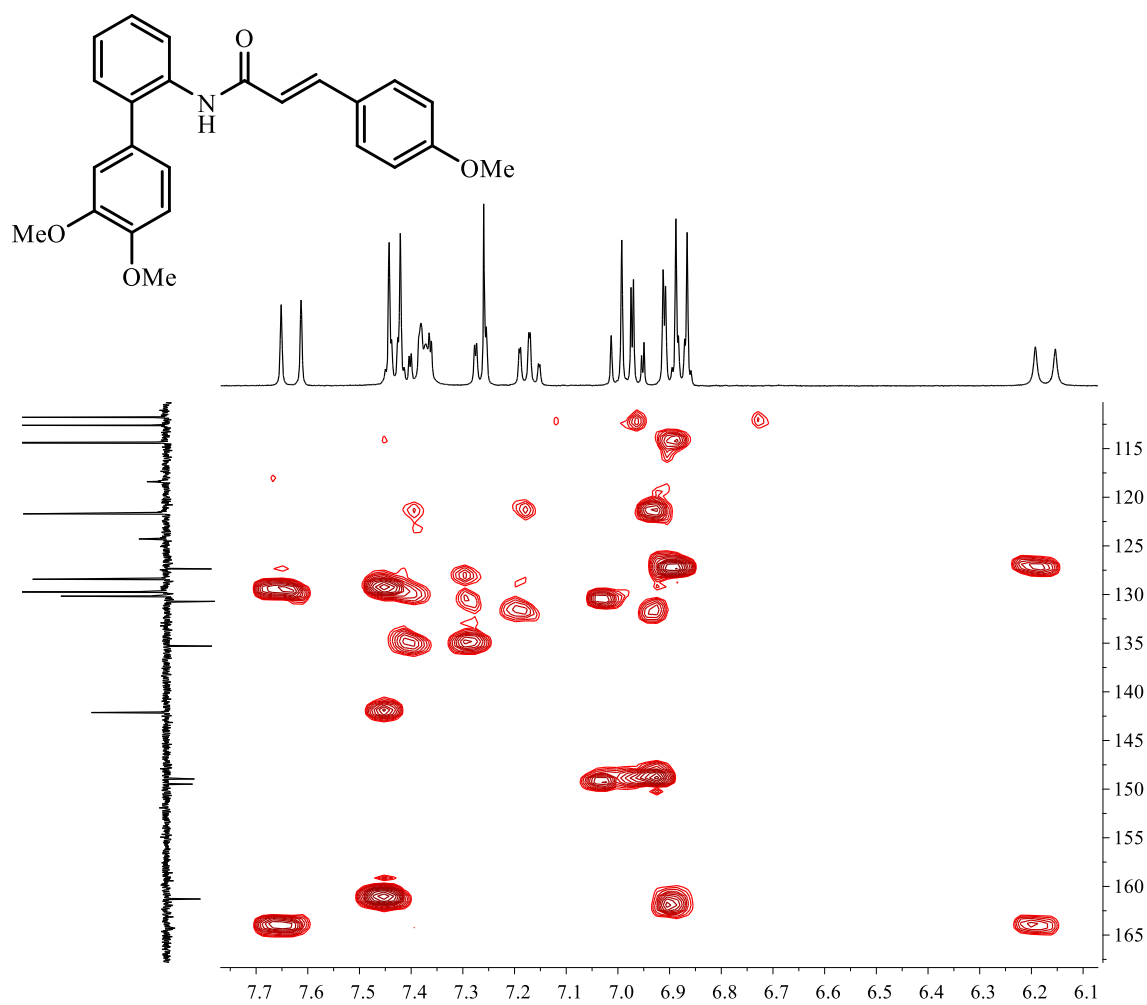
C15. Espectro de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C -APT HSQC de la (*E*)-*N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-3-(4-metoxifenil)acrilamida **6b**.



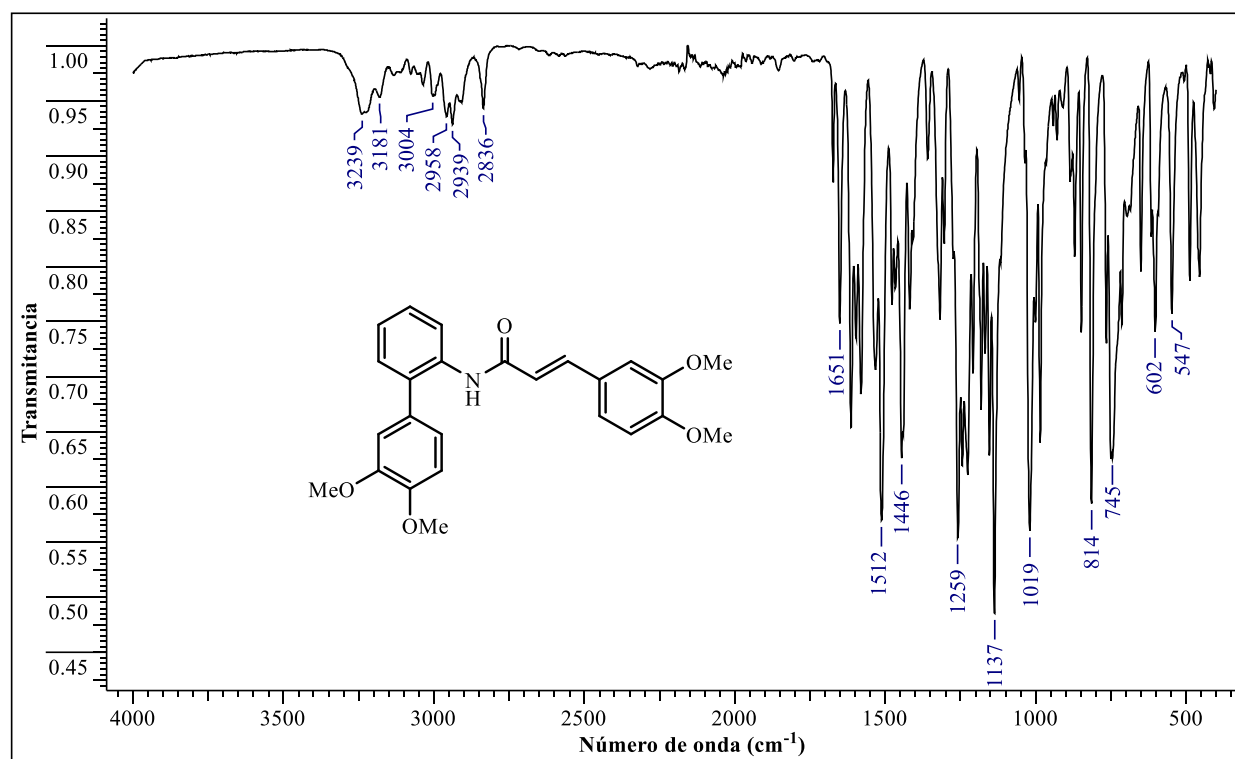
C16. Expansión de la zona de frecuencias altas del espectro de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C -APT HSQC de la *(E)*-*N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-3-(4-metoxifenil)acrilamida **6b**.



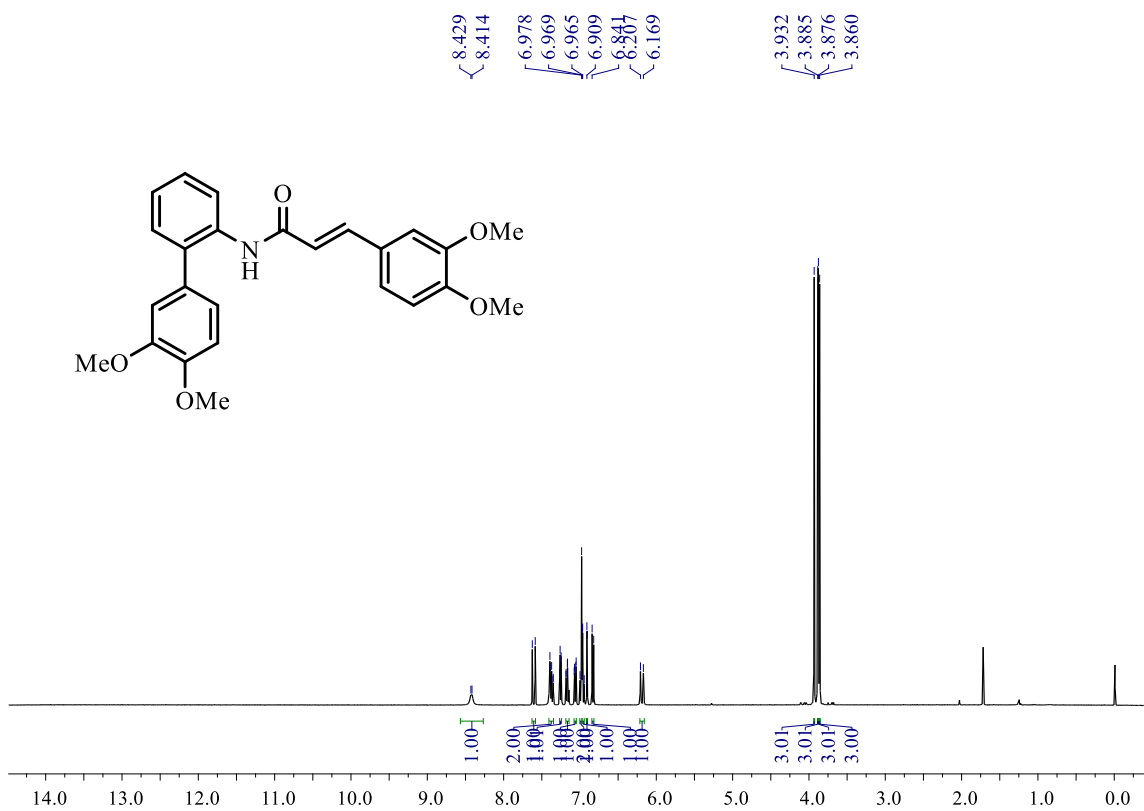
C17. Espectro de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C -APT HMBC de la *(E)*-*N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-3-(4-metoxifenil)acrilamida **6b**.



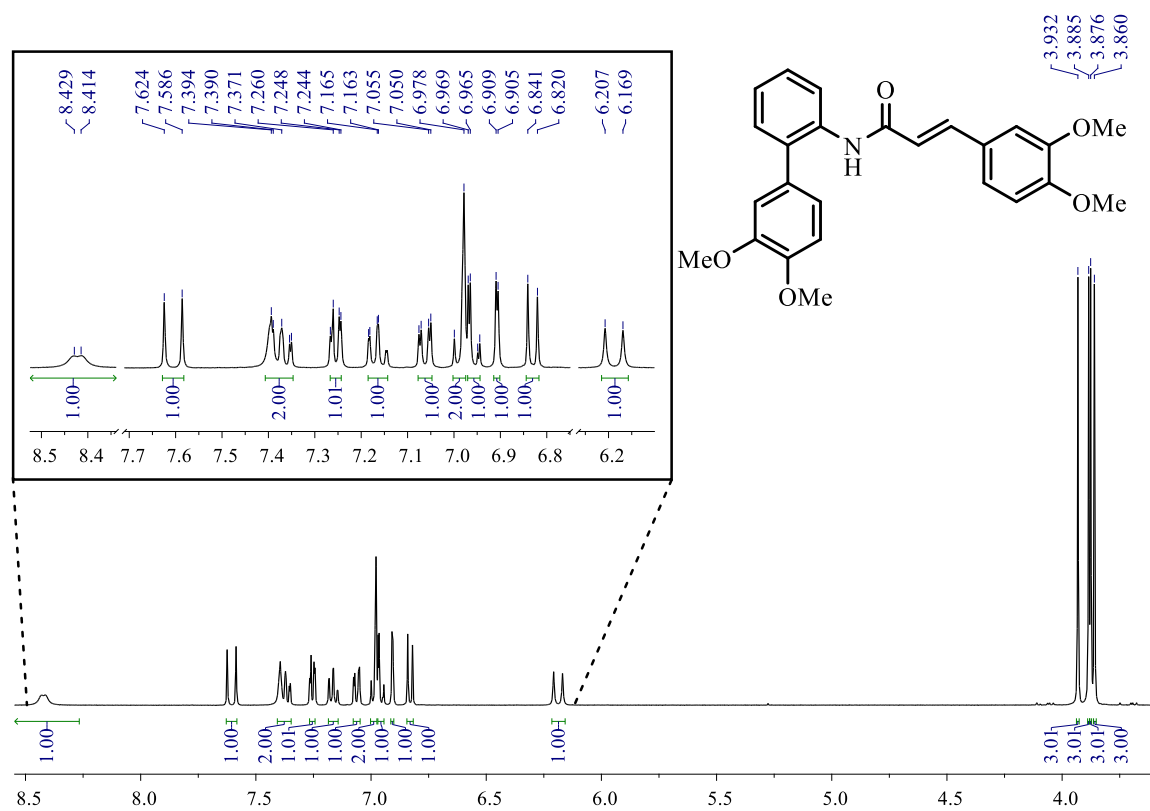
C18. Expansión del espectro de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C -APT HMBC de la *(E)*-*N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-3-(4-metoxifenil)acrilamida **6b**.



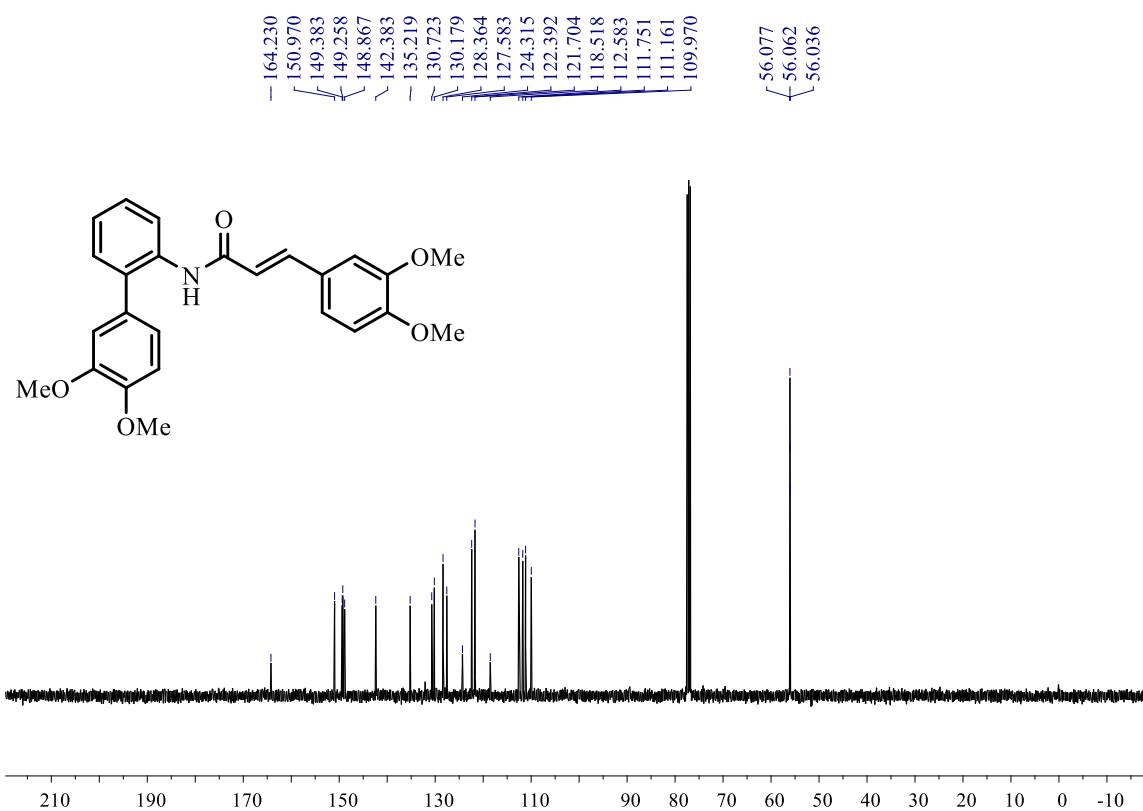
C19. Espectro infrarrojo, FT-IR, de la (E)-N-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilamida **6c**.



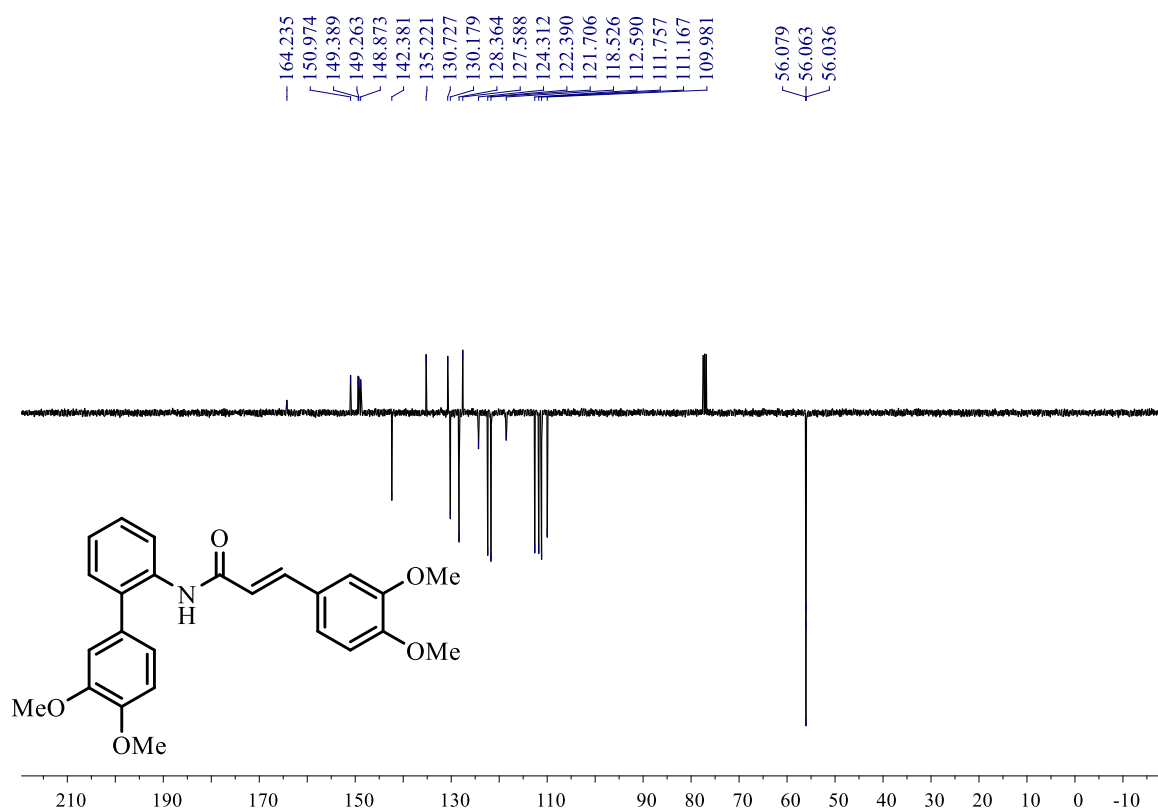
C20. Espectro ¹H-RMN de la (*E*)-*N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilamida **6c**, registrado a 400 MHz en CDCl₃.



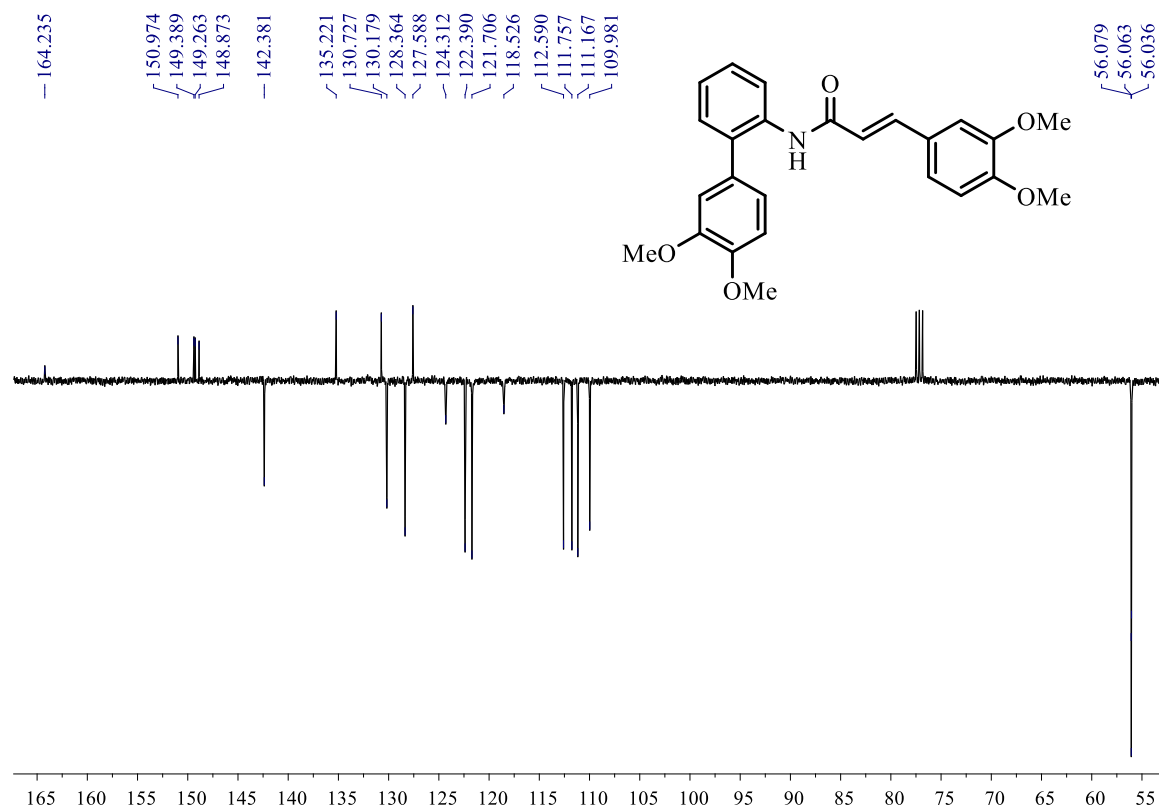
C21. Expansión del espectro ^1H -RMN de la *(E)*-*N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilamida **6c**, registrado a 400 MHz en CDCl_3 .



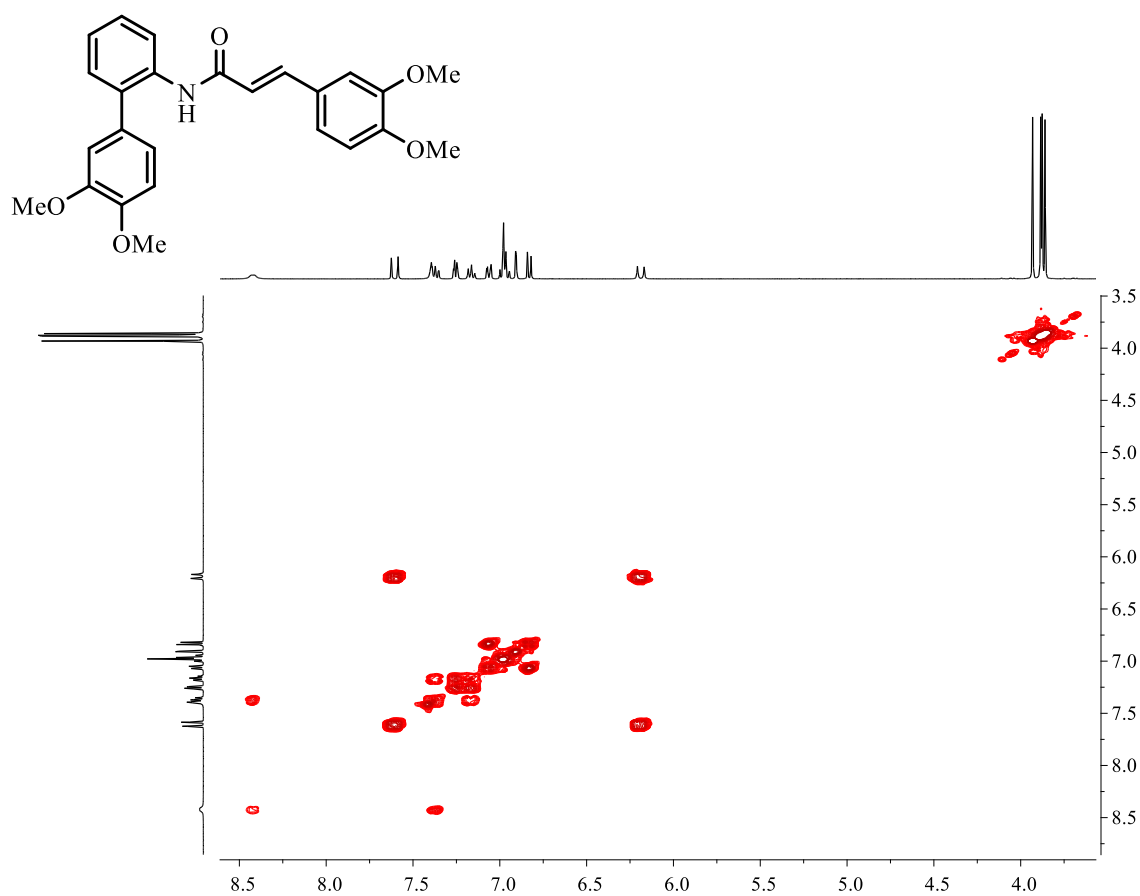
C22. Espectro ¹³C-RMN de la (*E*)-*N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilamida **6c** registrado a 100 MHz en CDCl₃.



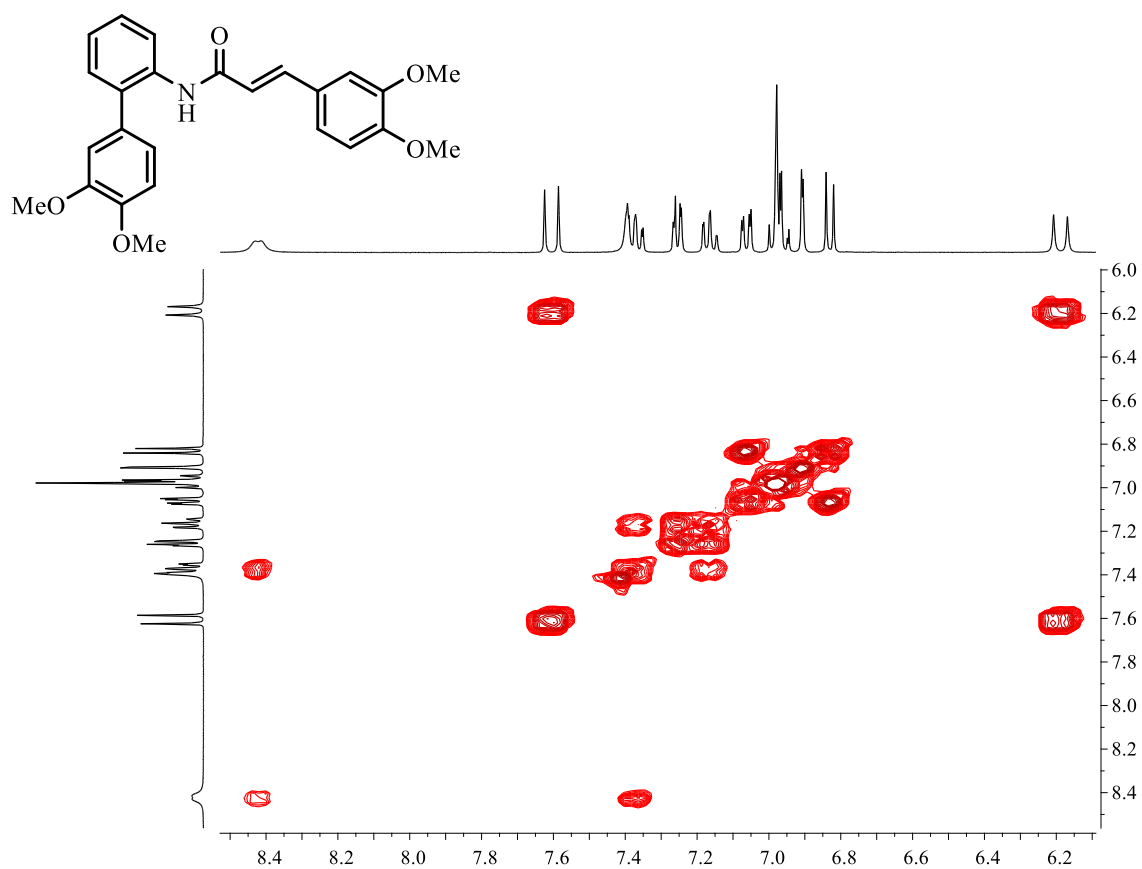
C23. Espectro ¹³C-APT-RMN de la (*E*)-*N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilamida **6c** registrado a 100 MHz en CDCl₃.



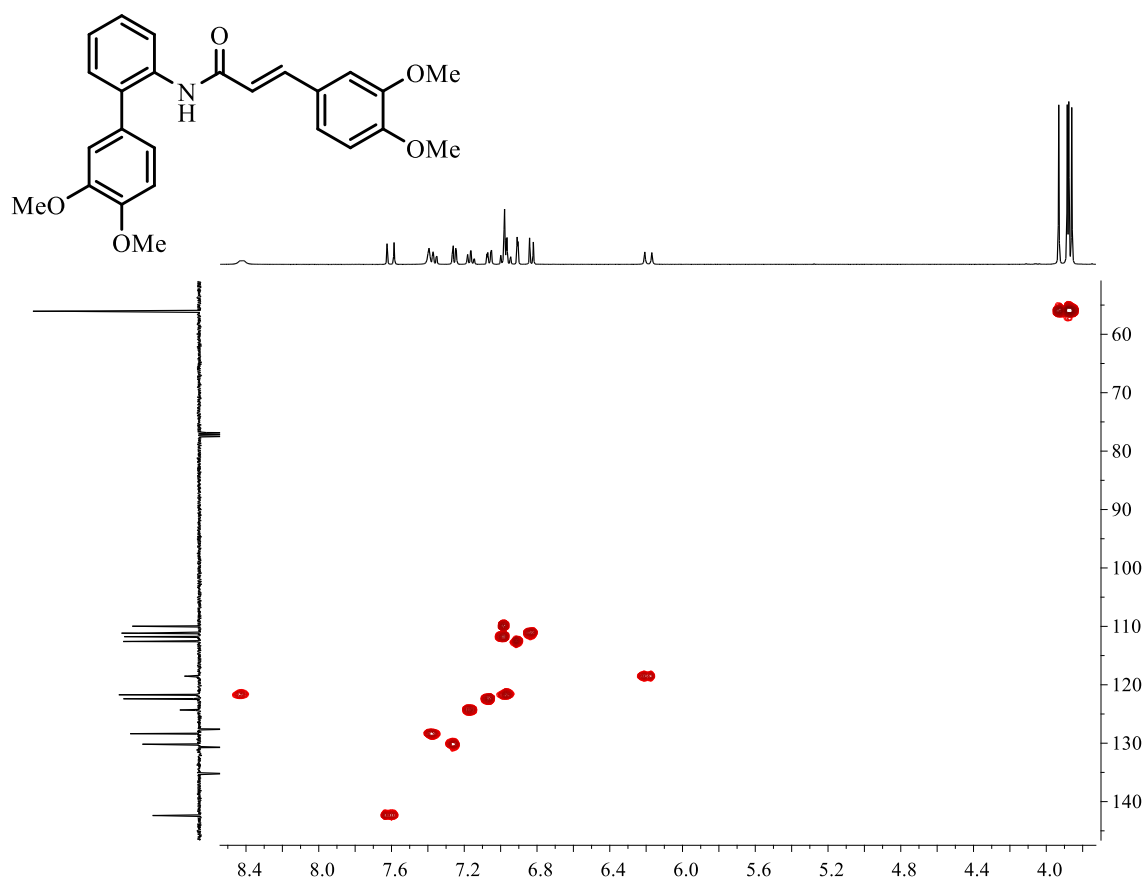
C24. Expansión del espectro ¹³C-APT-RMN de la (*E*)-*N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilamida **6c** registrado a 100 MHz en CDCl₃.



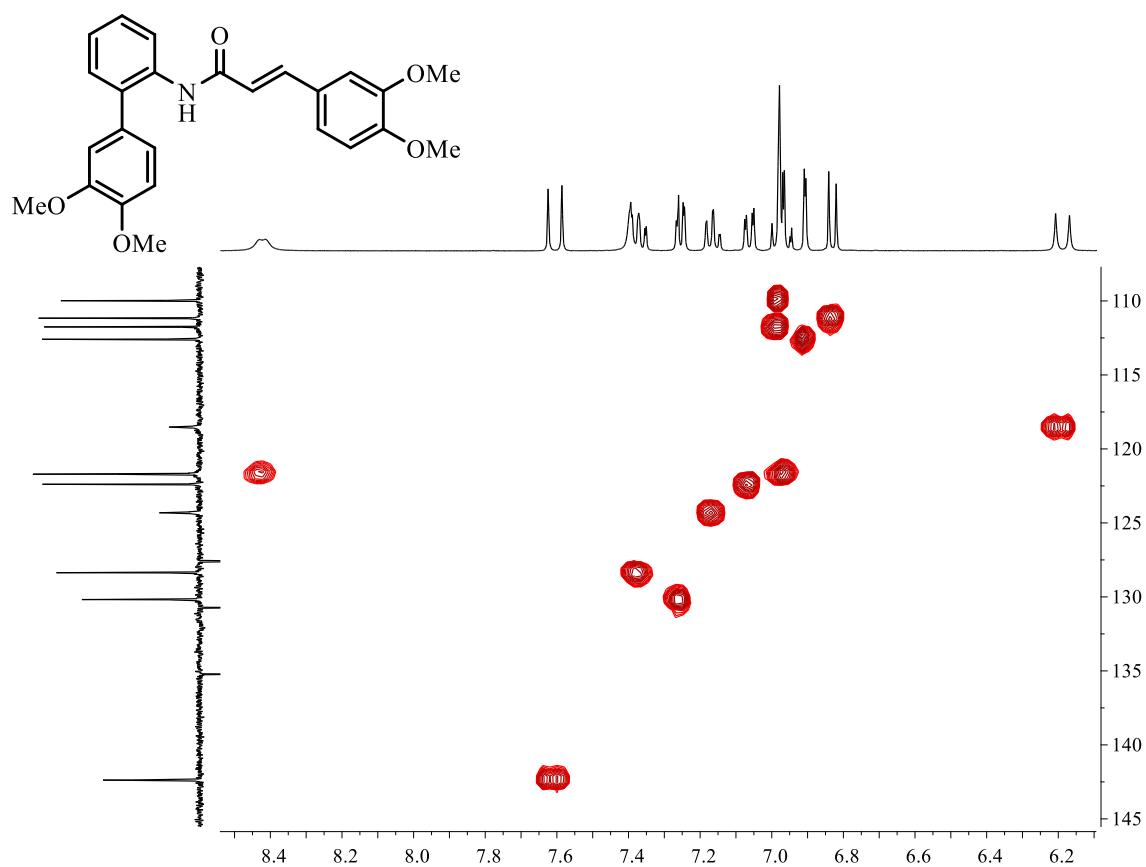
C25. Espectro de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY de la (*E*)-*N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilamida **6c**.



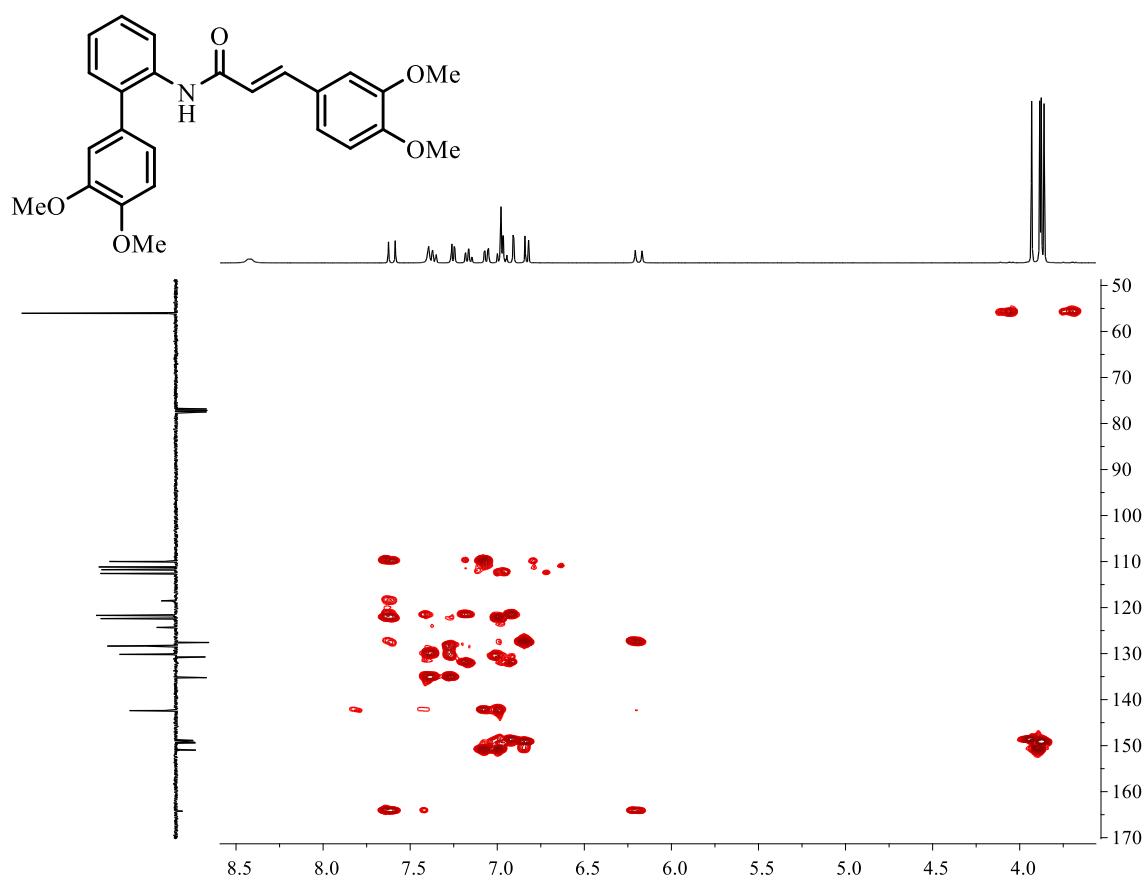
C26. Expansión de la zona de frecuencias altas del espectro de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY de la *(E)*-*N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilamida **6c**.



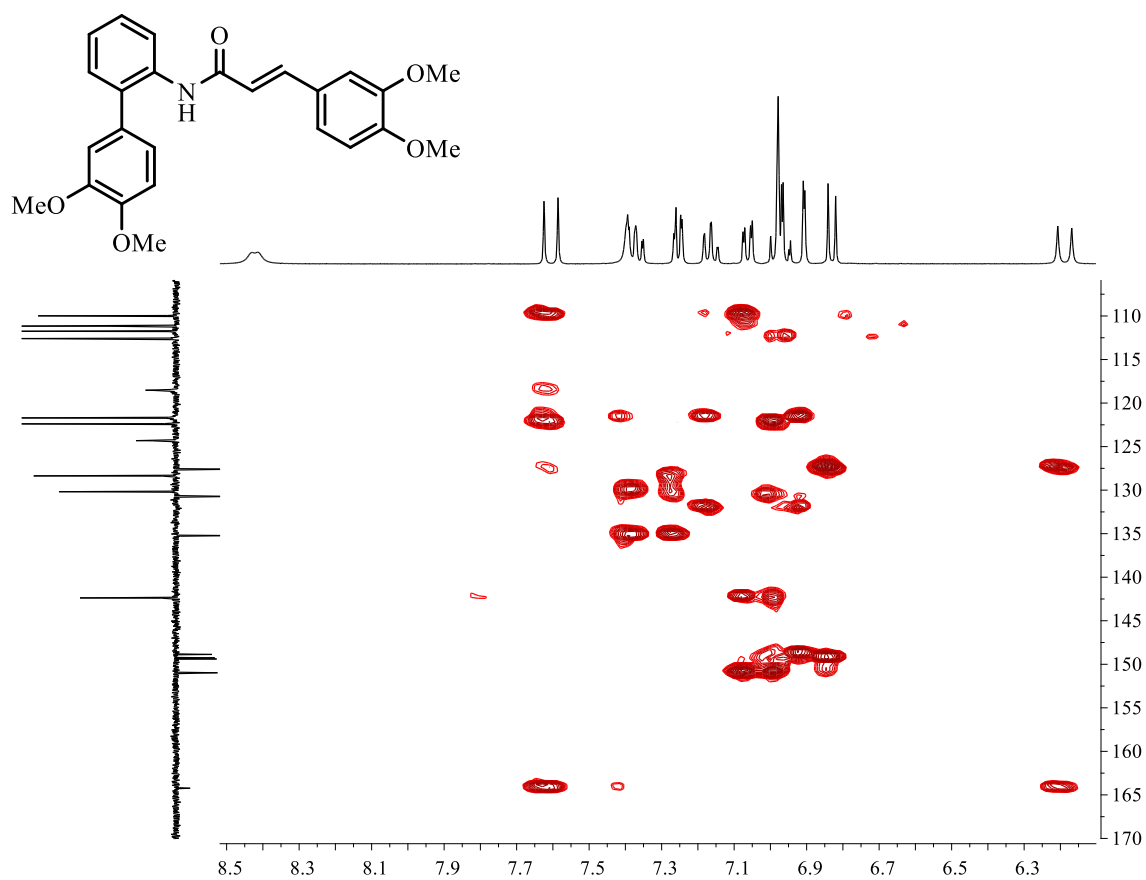
C27. Espectro de correlación heteronuclear ¹H-¹³C-APT HSQC de la (*E*)-*N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilamida **6c**.



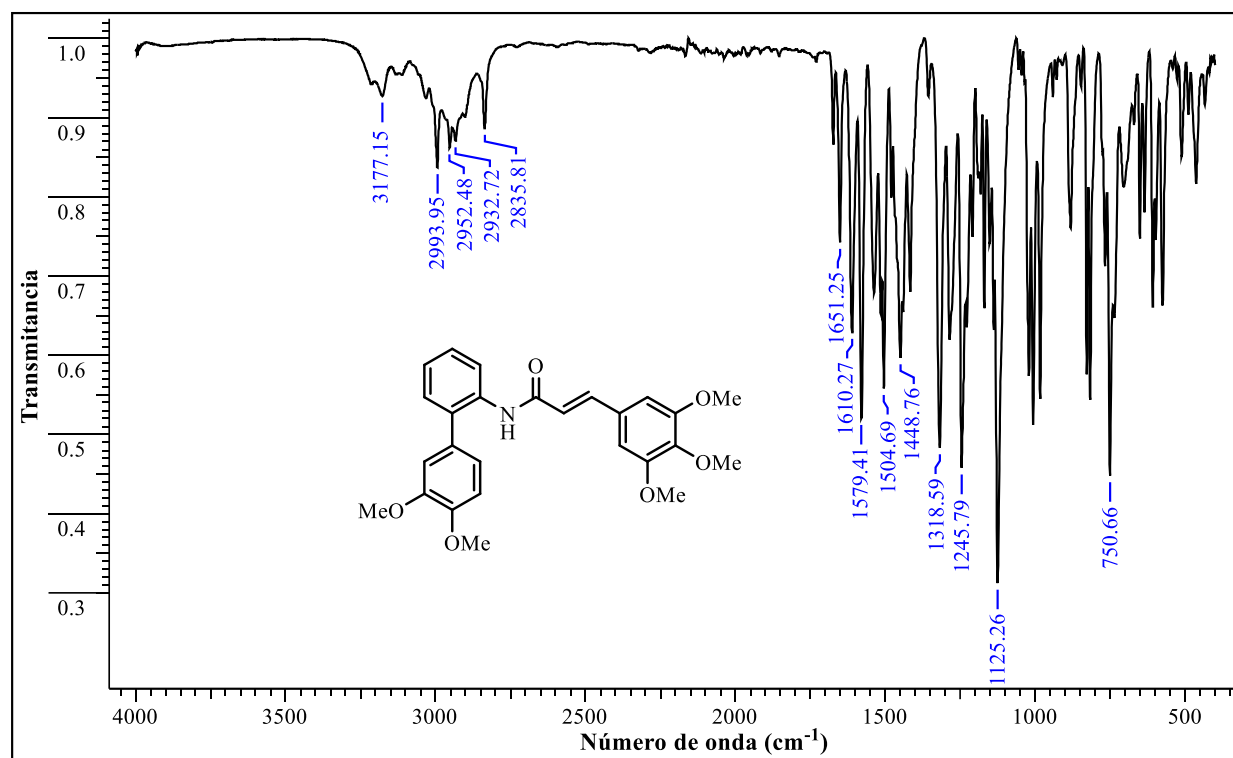
C28. Expansión de la zona de frecuencias altas del espectro de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C -APT HSQC de la (*E*)-*N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilamida **6c**.



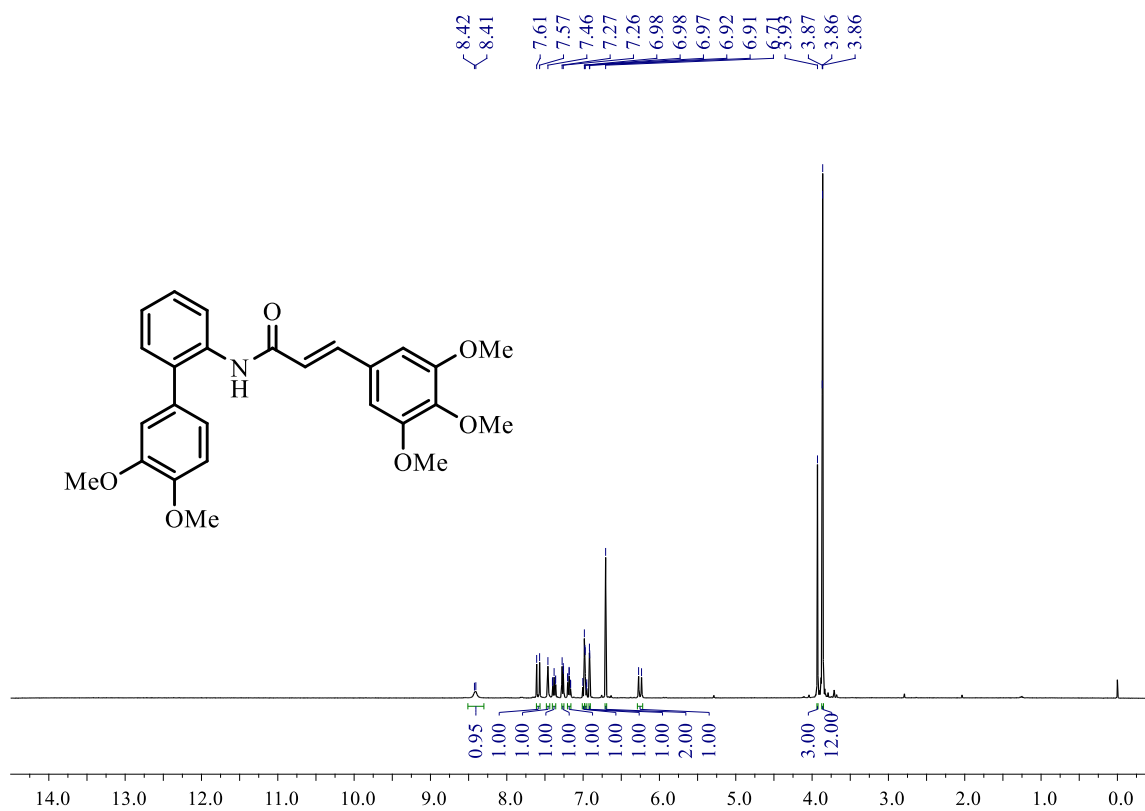
C29. Espectro de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C -APT HMBC de la *(E)*-*N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilamida **6c**.



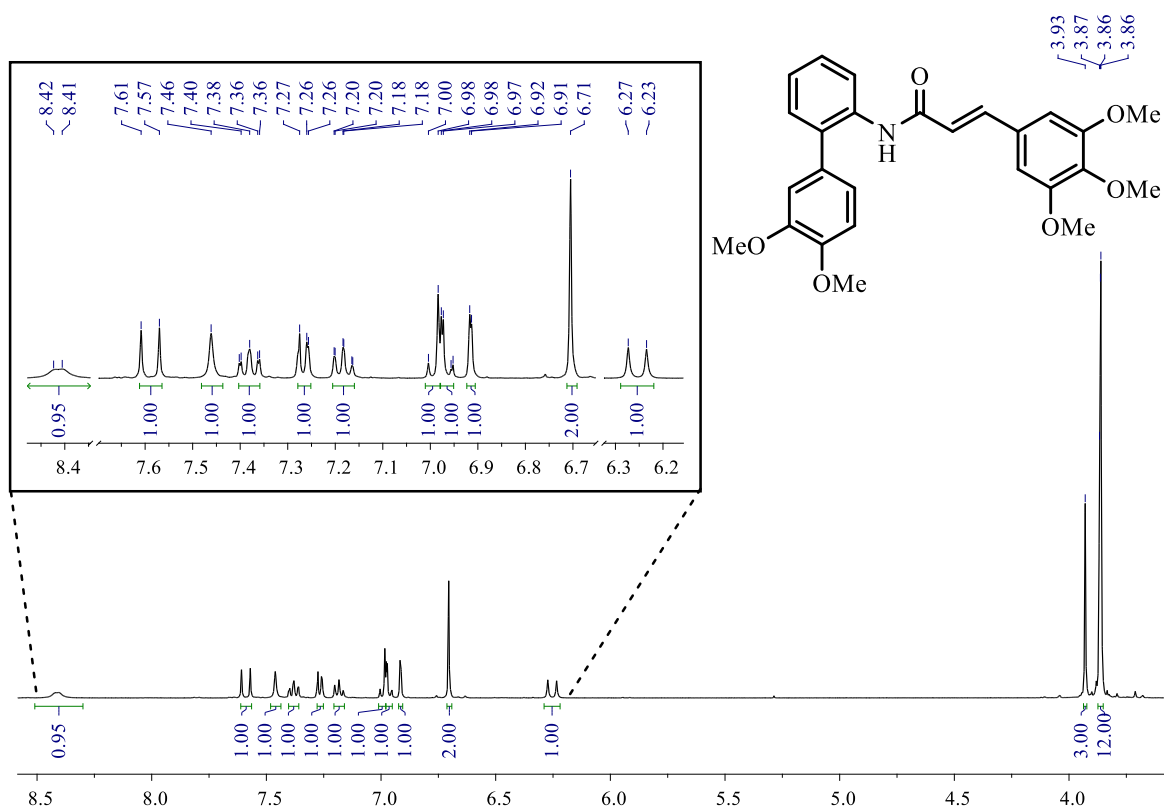
C30. Expansión de la zona de frecuencias altas del espectro de correlación heteronuclear ¹H-¹³C-APT HMBC de la (*E*)-*N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilamida **6c**.



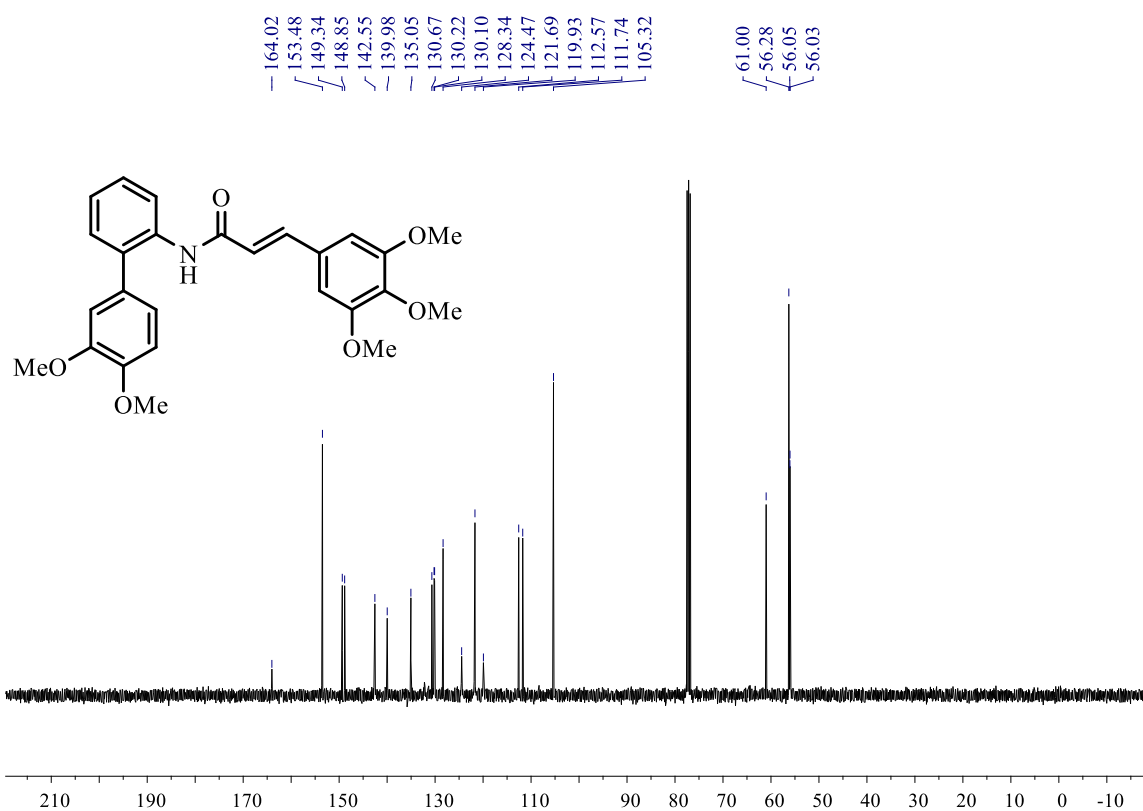
C31. Espectro infrarrojo, FT-IR, de la *(E)*-N-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilamida **6d**.



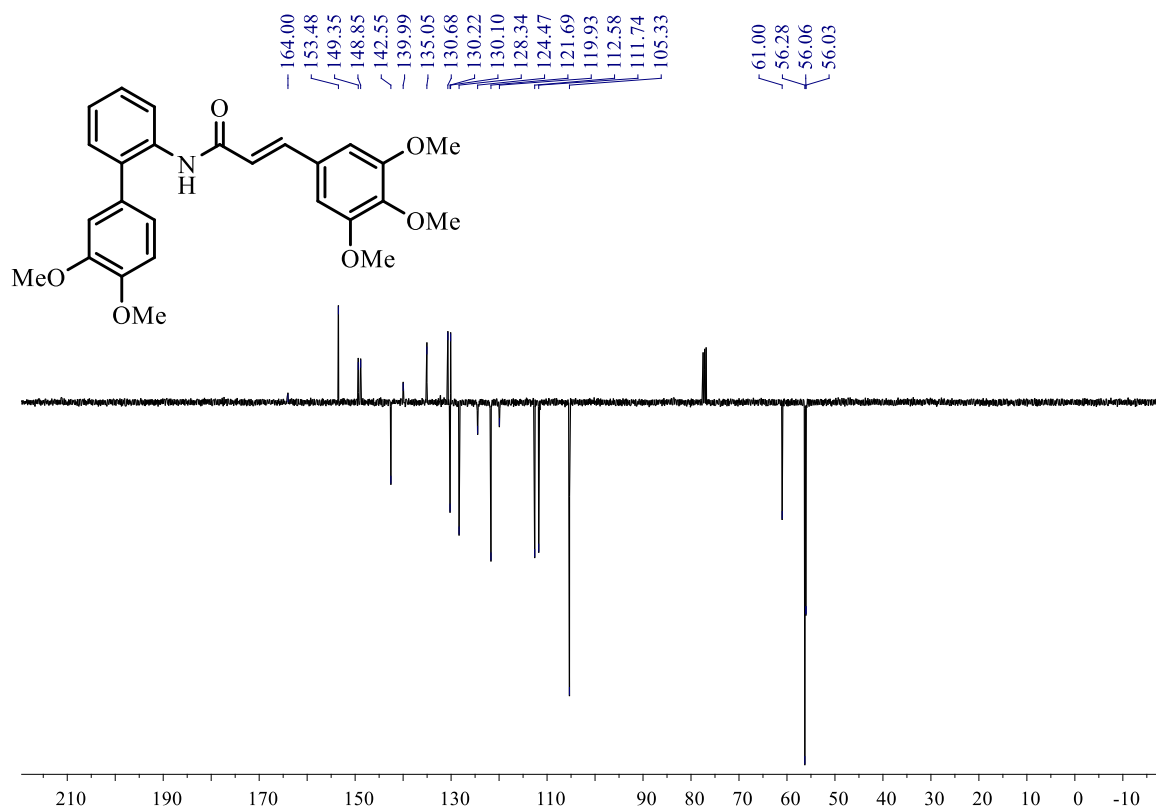
C32. Espectro ¹H-RMN de la (*E*)-*N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilamida **6d**, registrado a 400 MHz en CDCl₃.



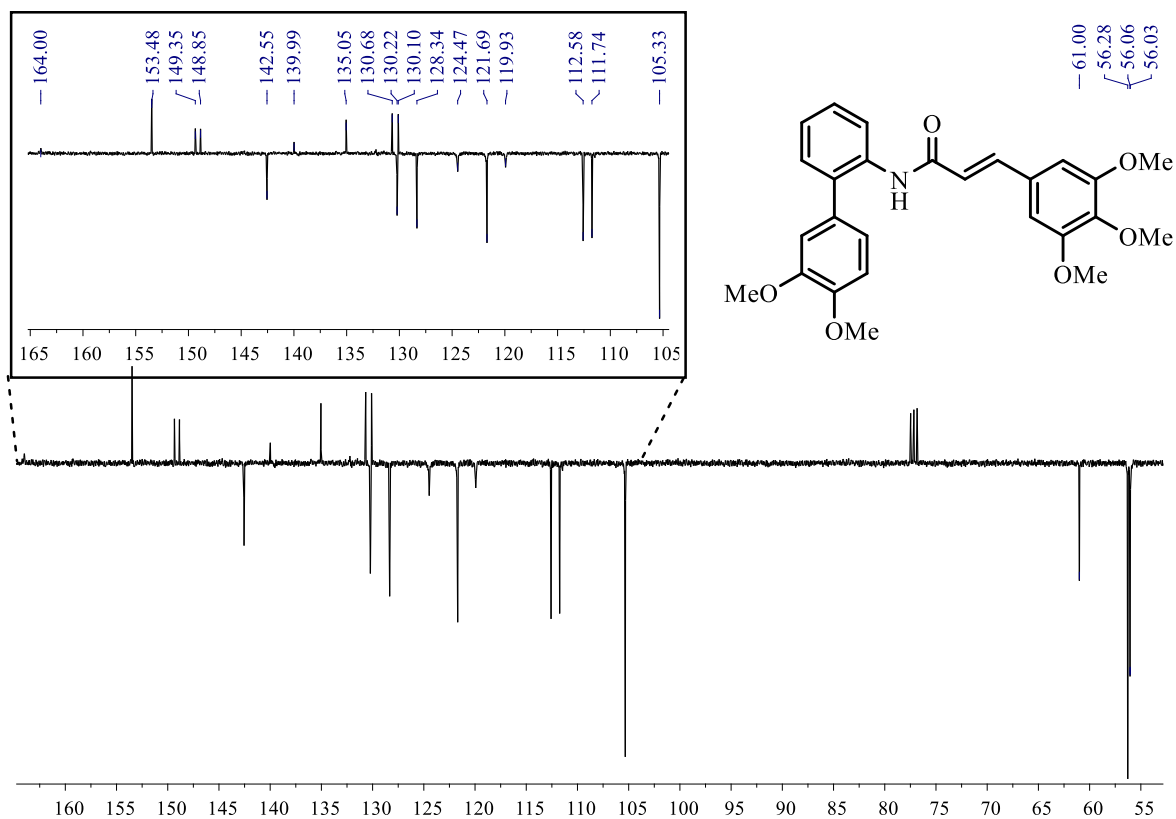
C33. Expansión del espectro ^1H -RMN de la *(E)*-*N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilamida **6d**, registrado a 400 MHz en CDCl_3 .



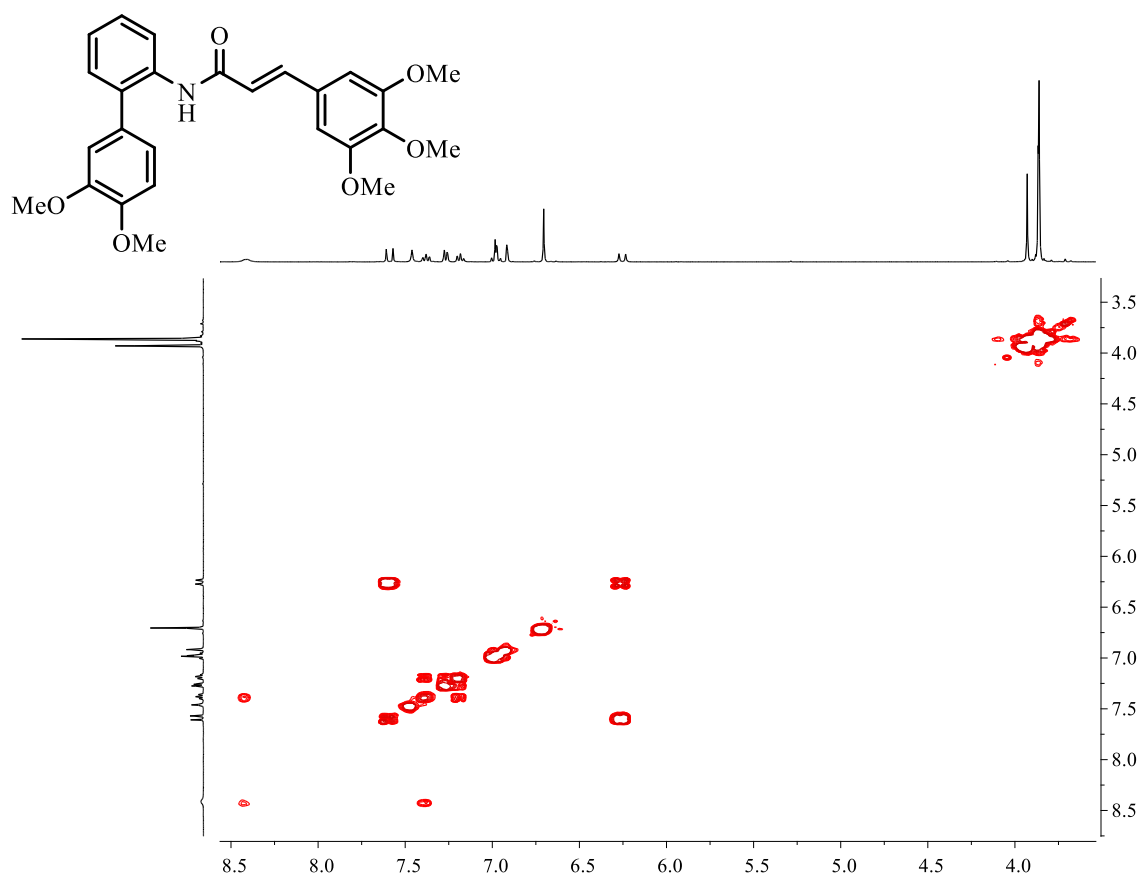
C34. Espectro ¹³C-RMN de la (*E*)-*N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilamida **6d**, registrado a 100 MHz en CDCl₃.



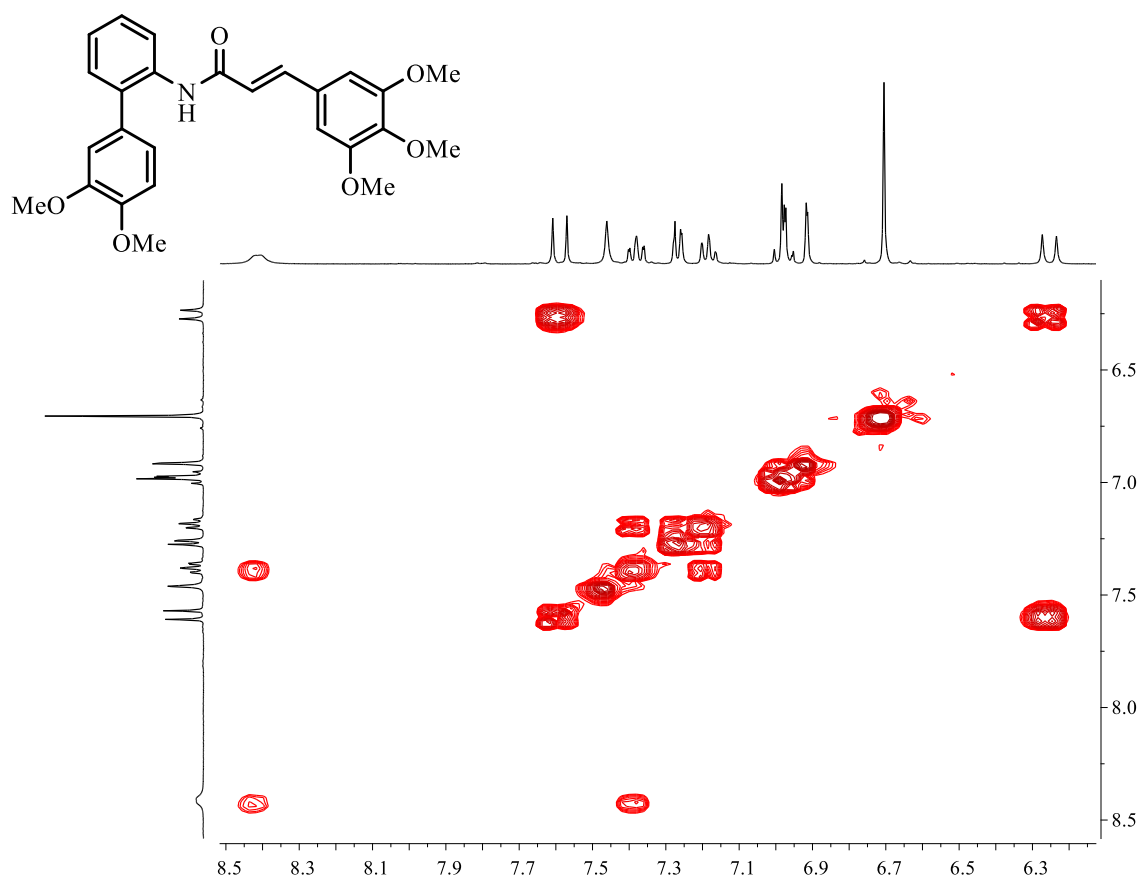
C35. Espectro ¹³C-APT-RMN de la (*E*)-*N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilamida **6d**, registrado a 100 MHz en CDCl₃.



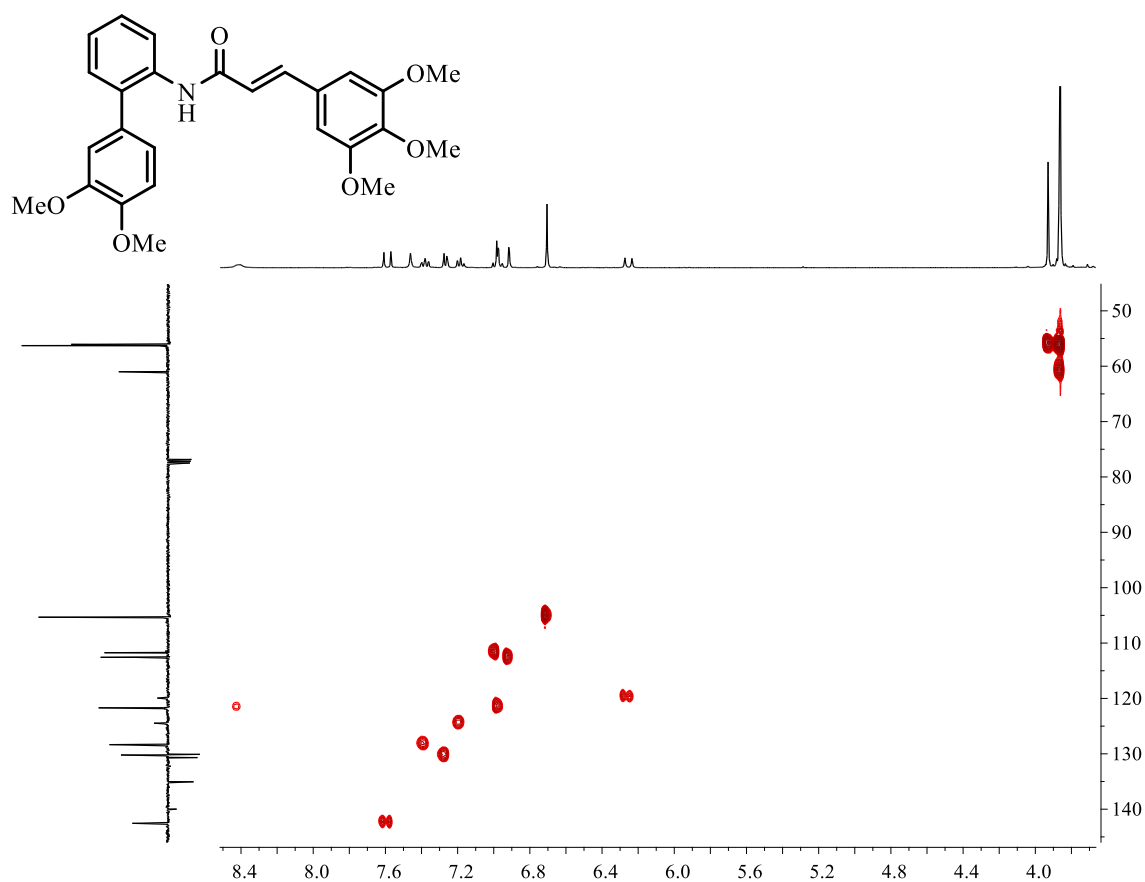
C36. Expansión del espectro ^{13}C -APT-RMN de la *(E)*-*N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilamida **6d**, registrado a 100 MHz en CDCl_3 .



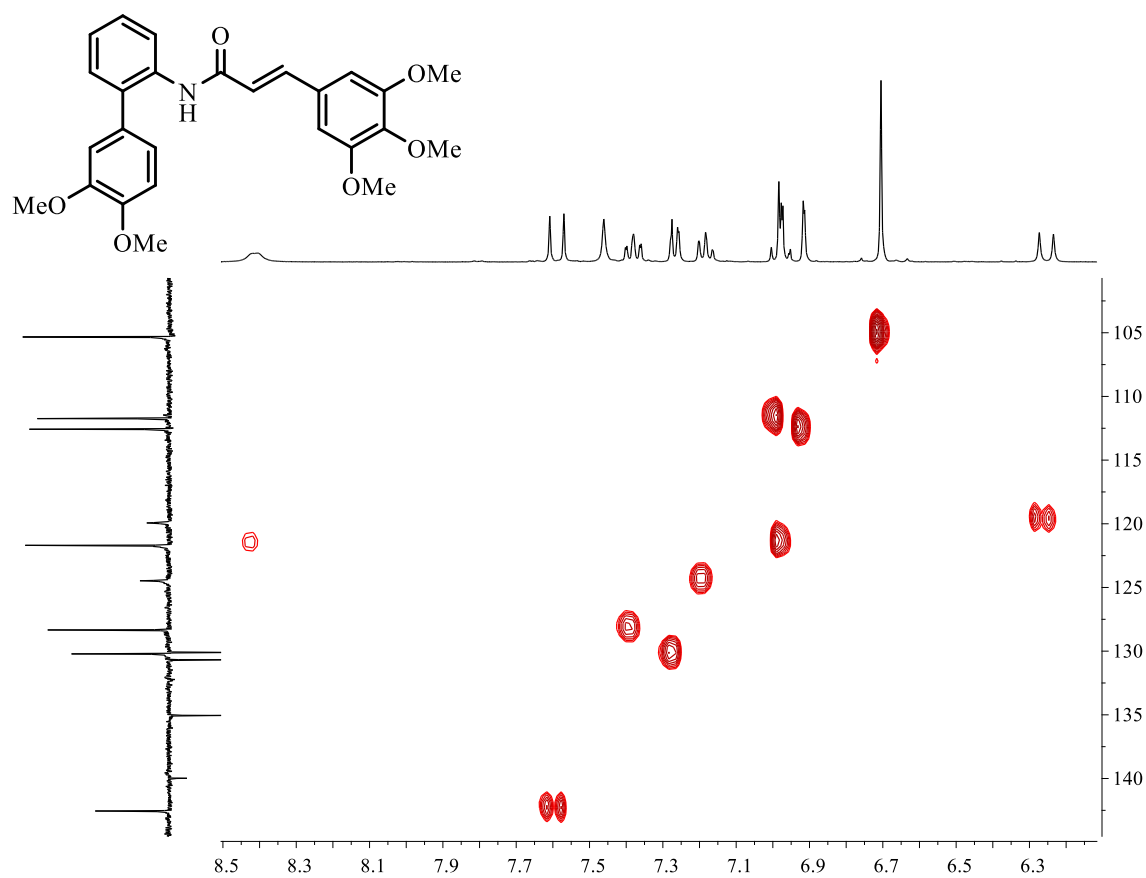
C37. Espectro de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY de la (*E*)-*N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilamida **6d**.



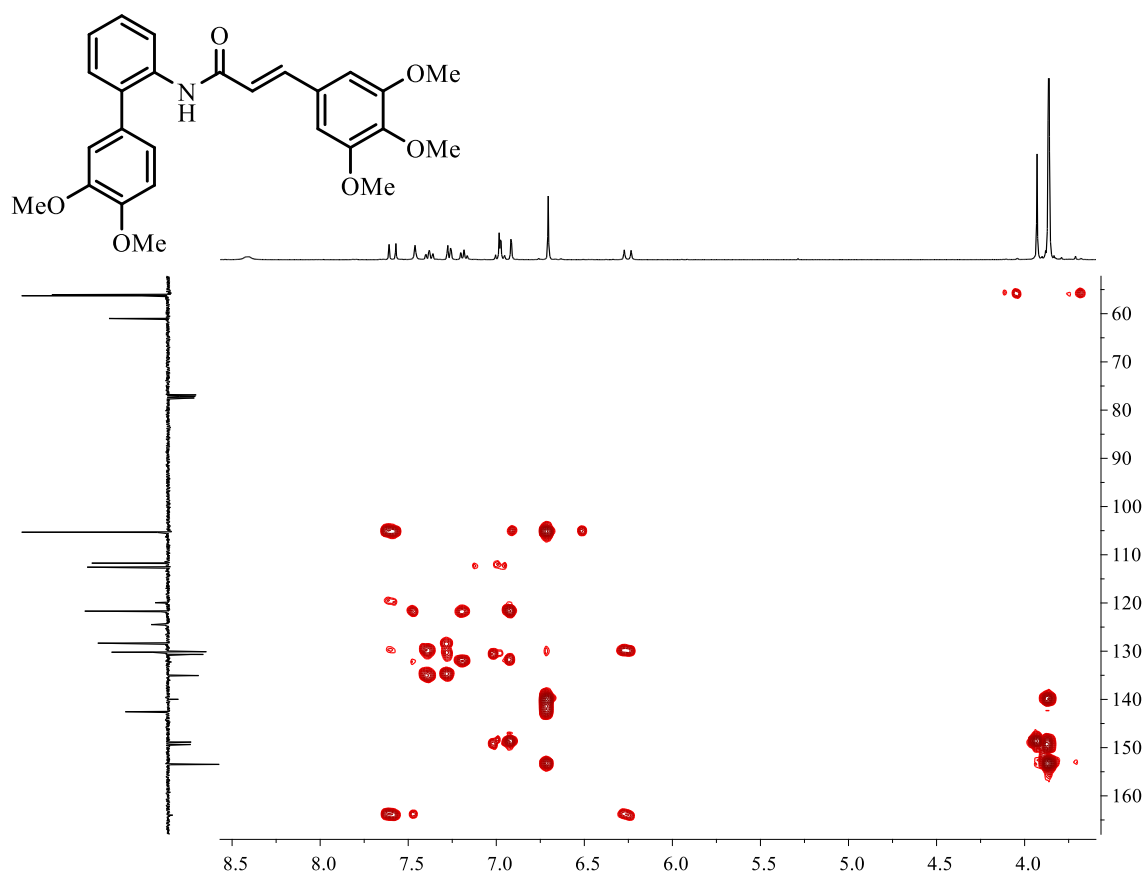
C38. Expansión de la zona de frecuencias altas del espectro de correlación homonuclear ¹H-¹H COSY de la (*E*)-*N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilamida **6d**.



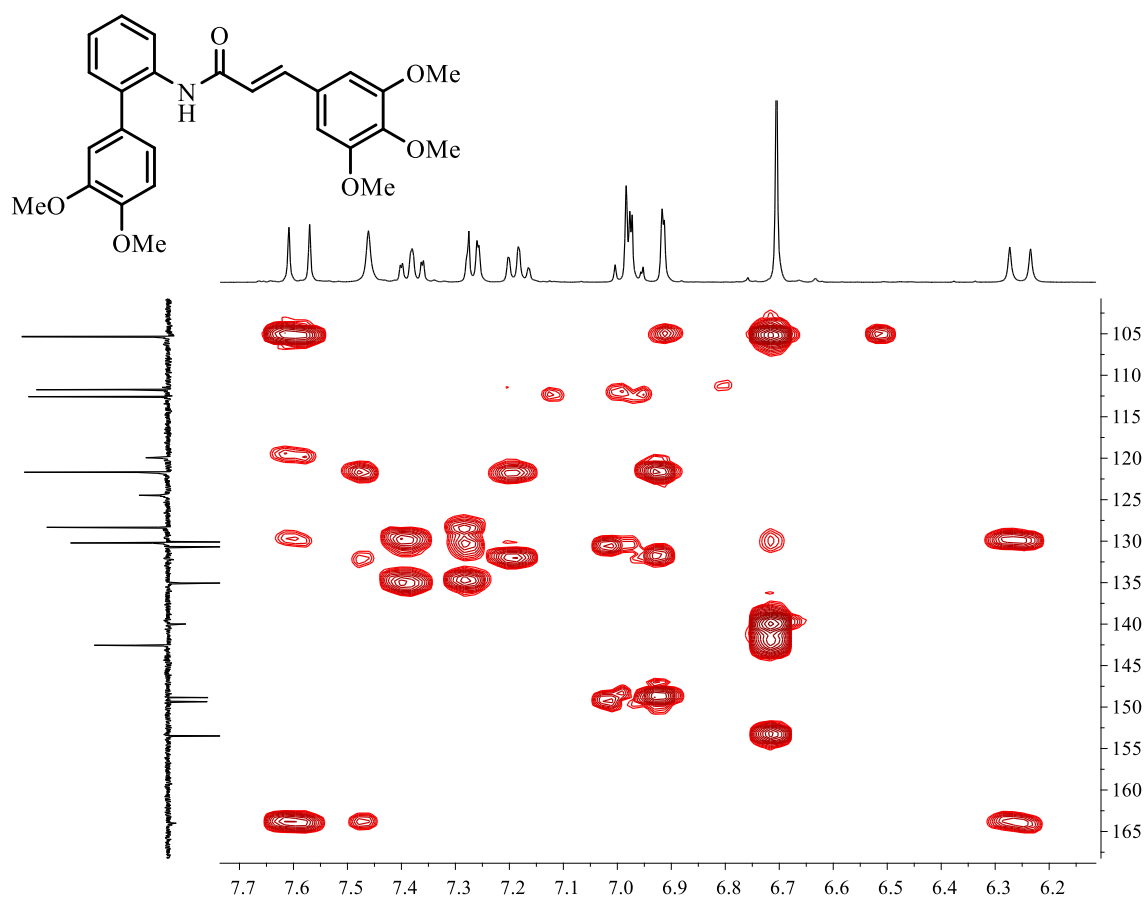
C39. Espectro de correlación heteronuclear ¹H-¹³C-APT HSQC de la (*E*)-*N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilamida **6d**.



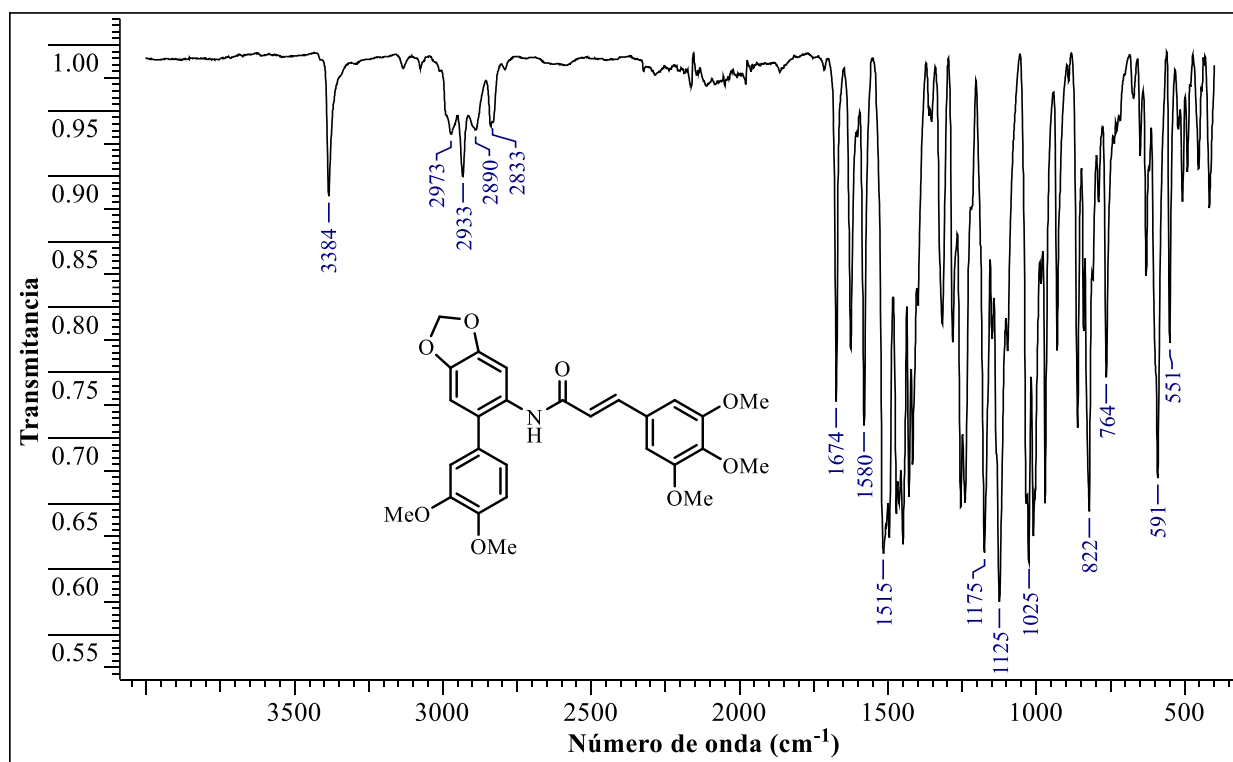
C40. Expansión de la zona de frecuencias altas del espectro de correlación heteronuclear ¹H-¹³C-APT HSQC de la (*E*)-*N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilamida **6d**.



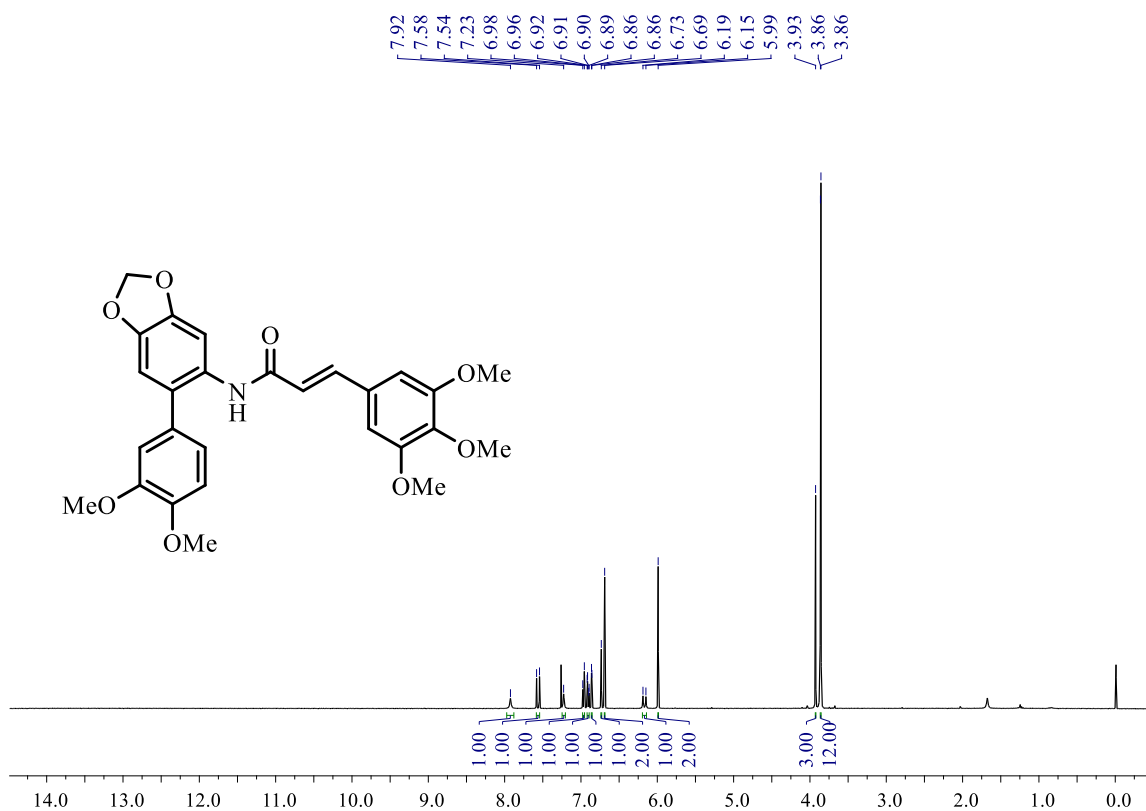
C41. Espectro de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C -APT HMBC de la *(E)*-*N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilamida **6d**.



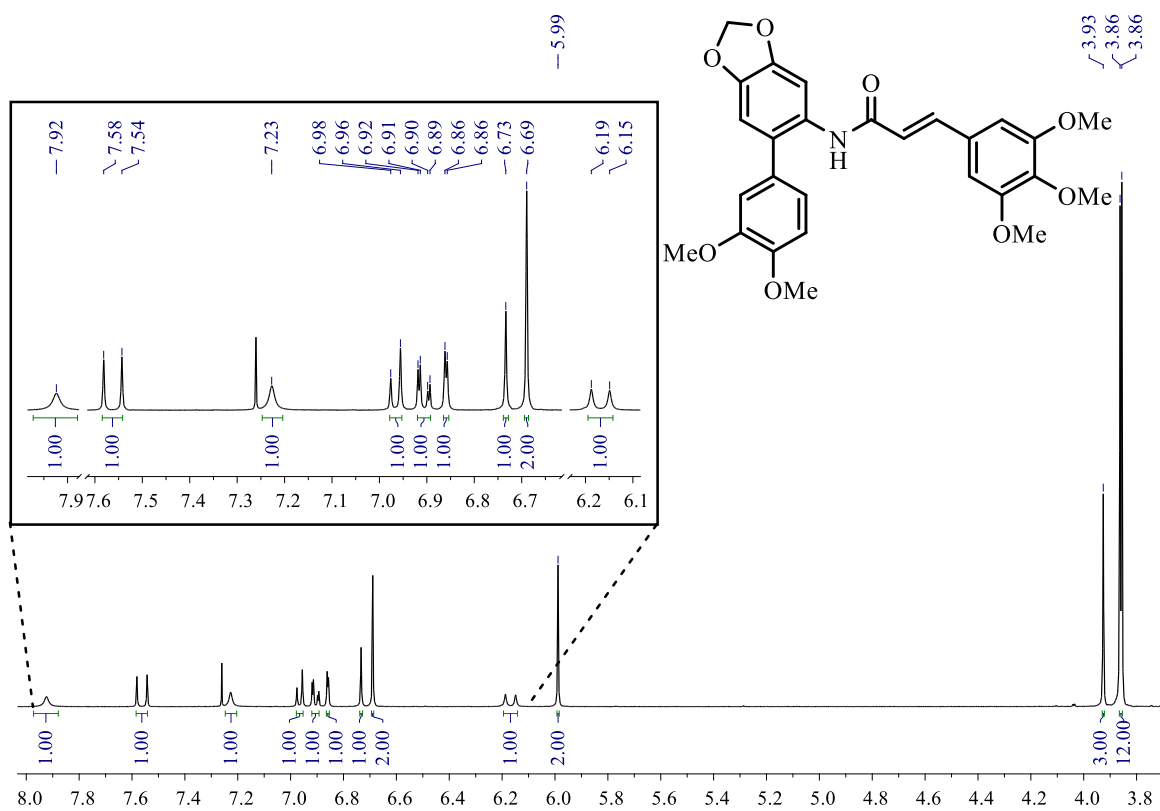
C42. Expansión de la zona de frecuencias altas del espectro de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C -APT HMBC de la *(E)*-*N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilamida **6d**.



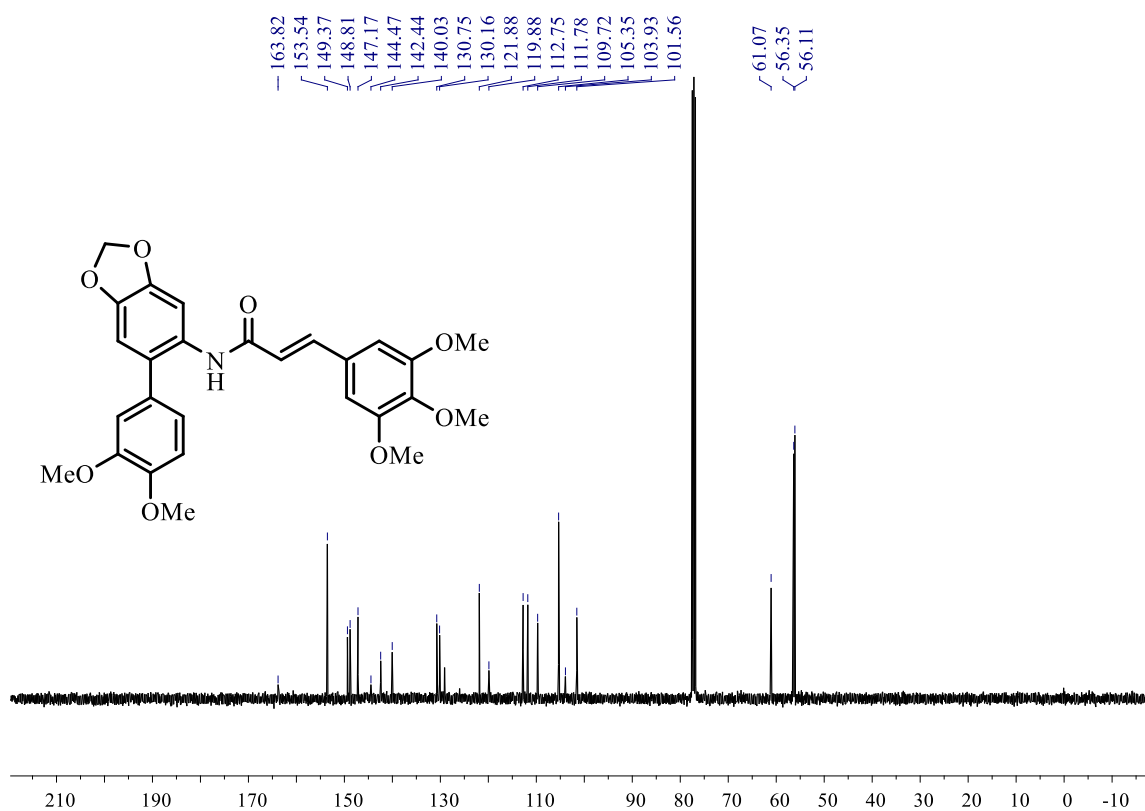
C43. Espectro infrarrojo, FT-IR, de la (*E*)-*N*-(6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilamida **6e**.



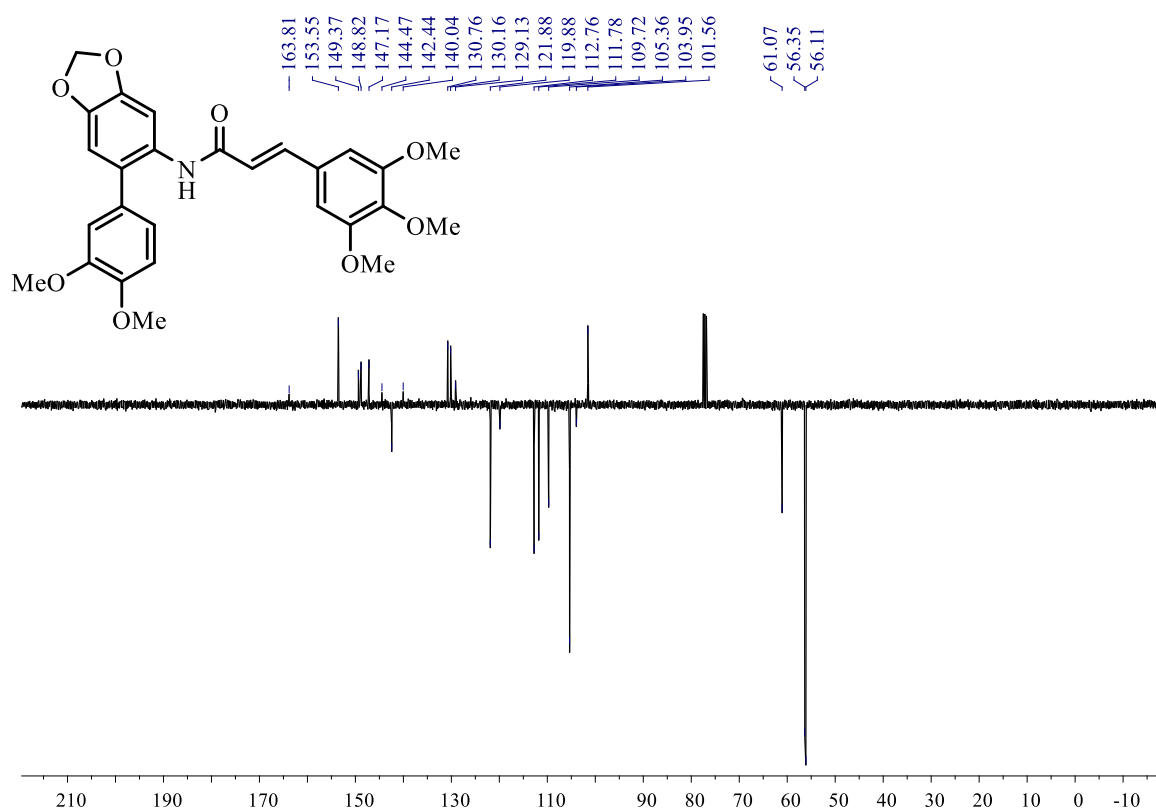
C44. Espectro ¹H-RMN de la (*E*)-*N*-(6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilamida **6e**, registrado a 400 MHz en CDCl₃.



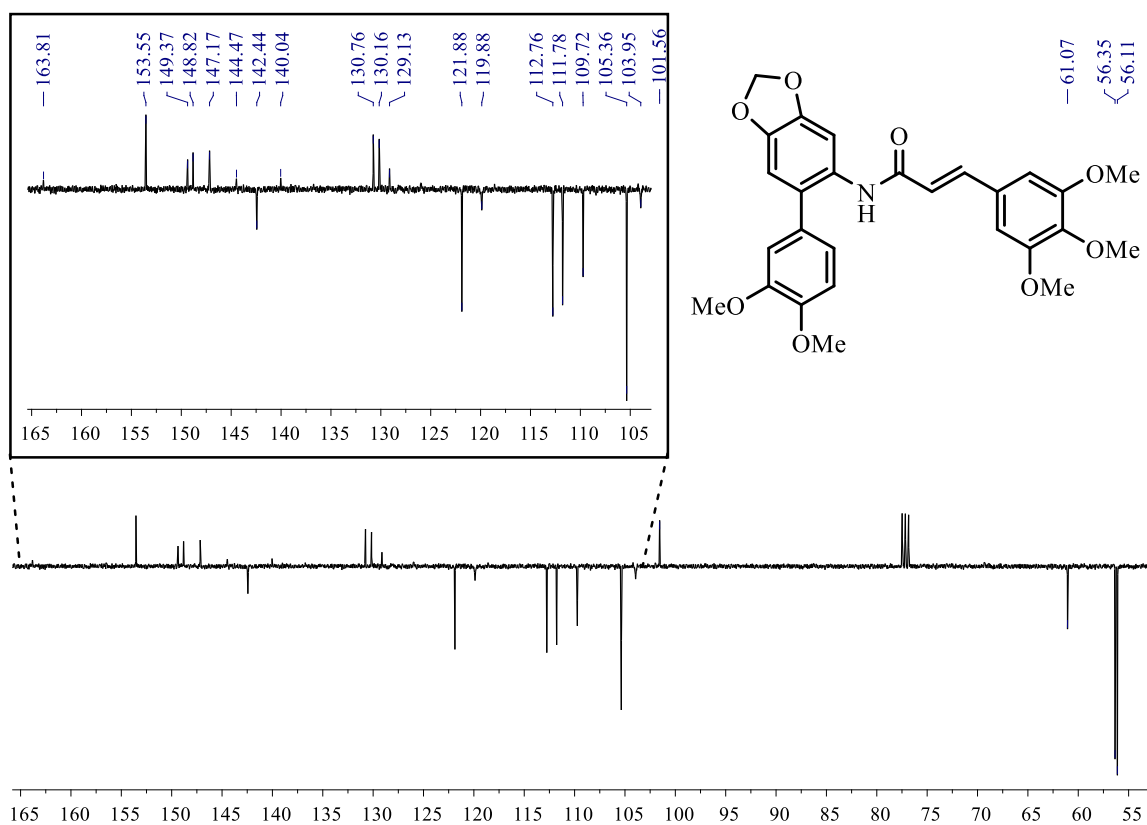
C45. Expansión del espectro ¹H-RMN de la (*E*)-*N*-(6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilamida **6e**, registrado a 400 MHz en CDCl₃.



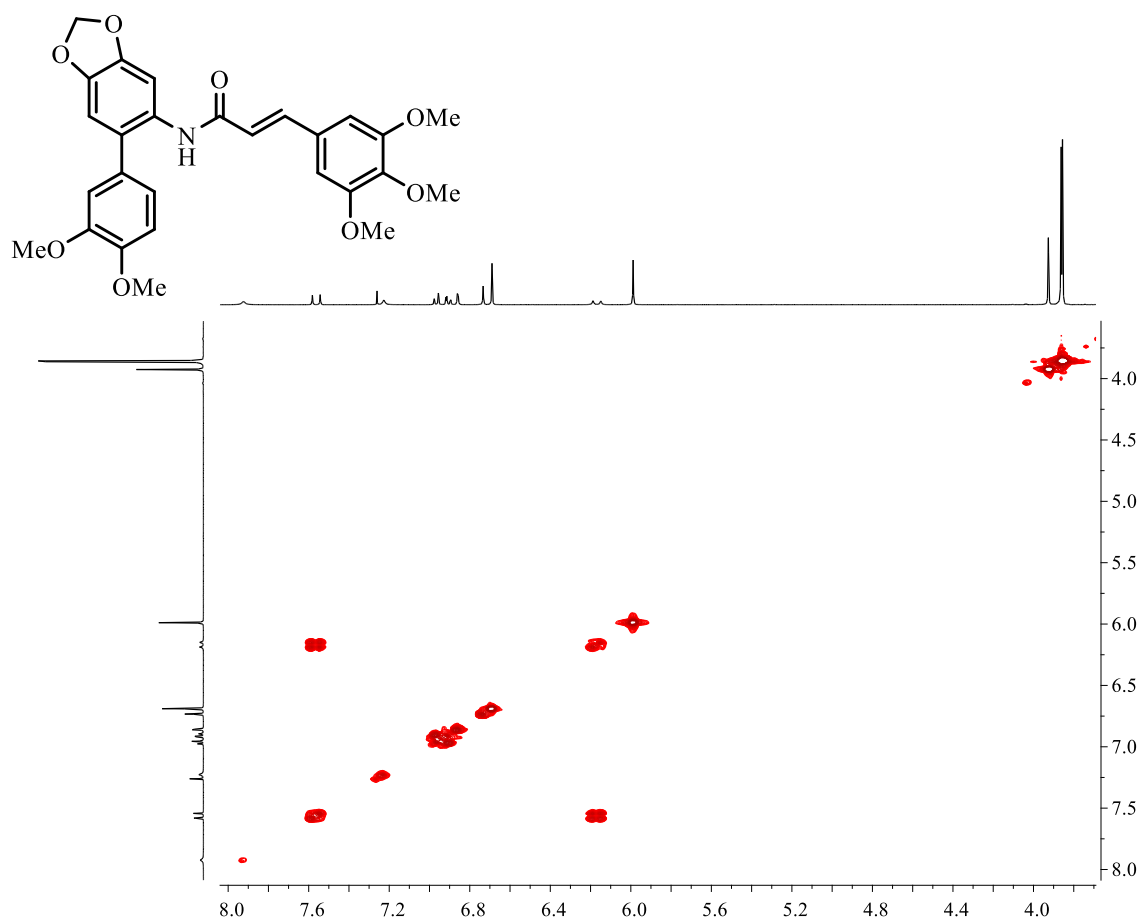
C46. Espectro ¹³C-RMN de la (*E*)-*N*-(6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilamida **6e**, registrado a 100 MHz en CDCl₃.



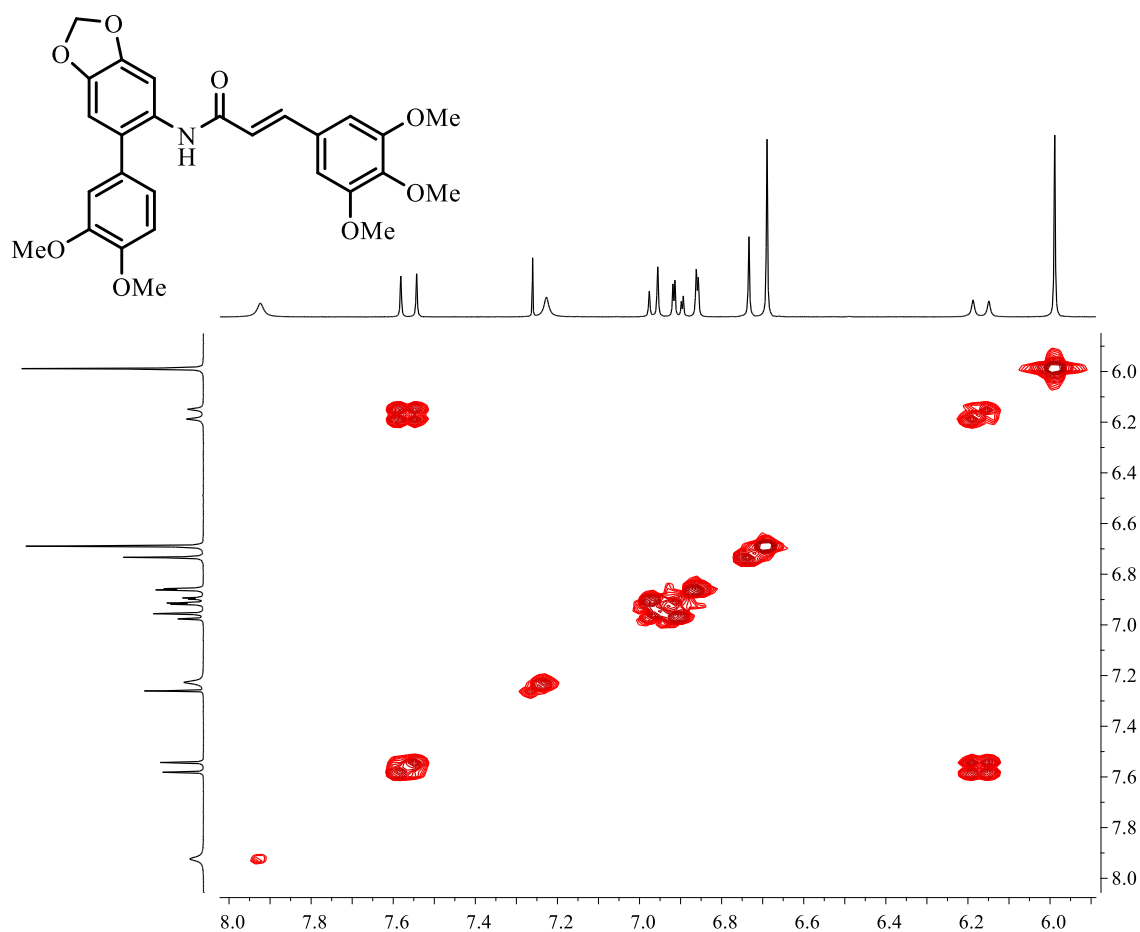
C47. Espectro ¹³C-APT-RMN de la (*E*)-*N*-(6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilamida **6e**, registrado a 100 MHz en CDCl₃.



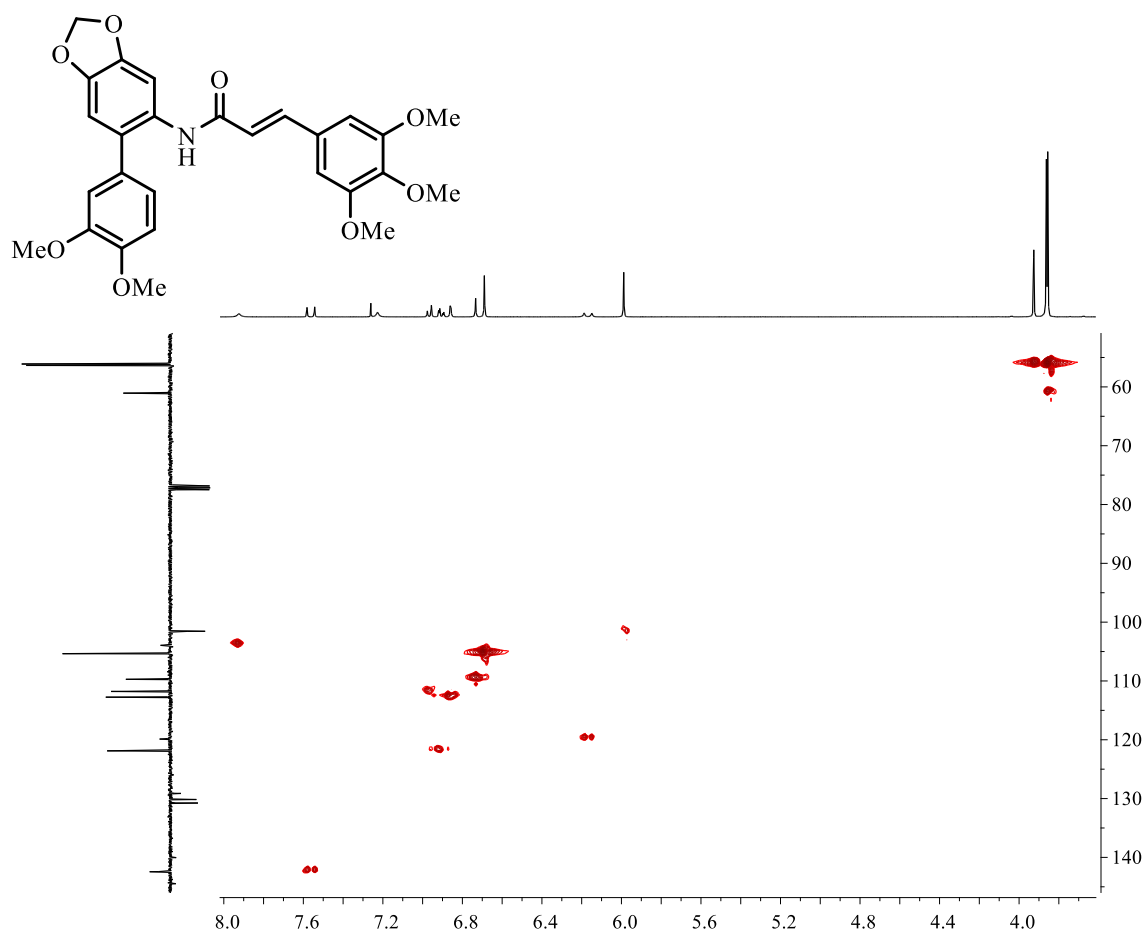
C48. Expansión del espectro ^{13}C -APT-RMN de la *(E)*-*N*-(6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilamida **6e**, registrado a 100 MHz en CDCl_3 .



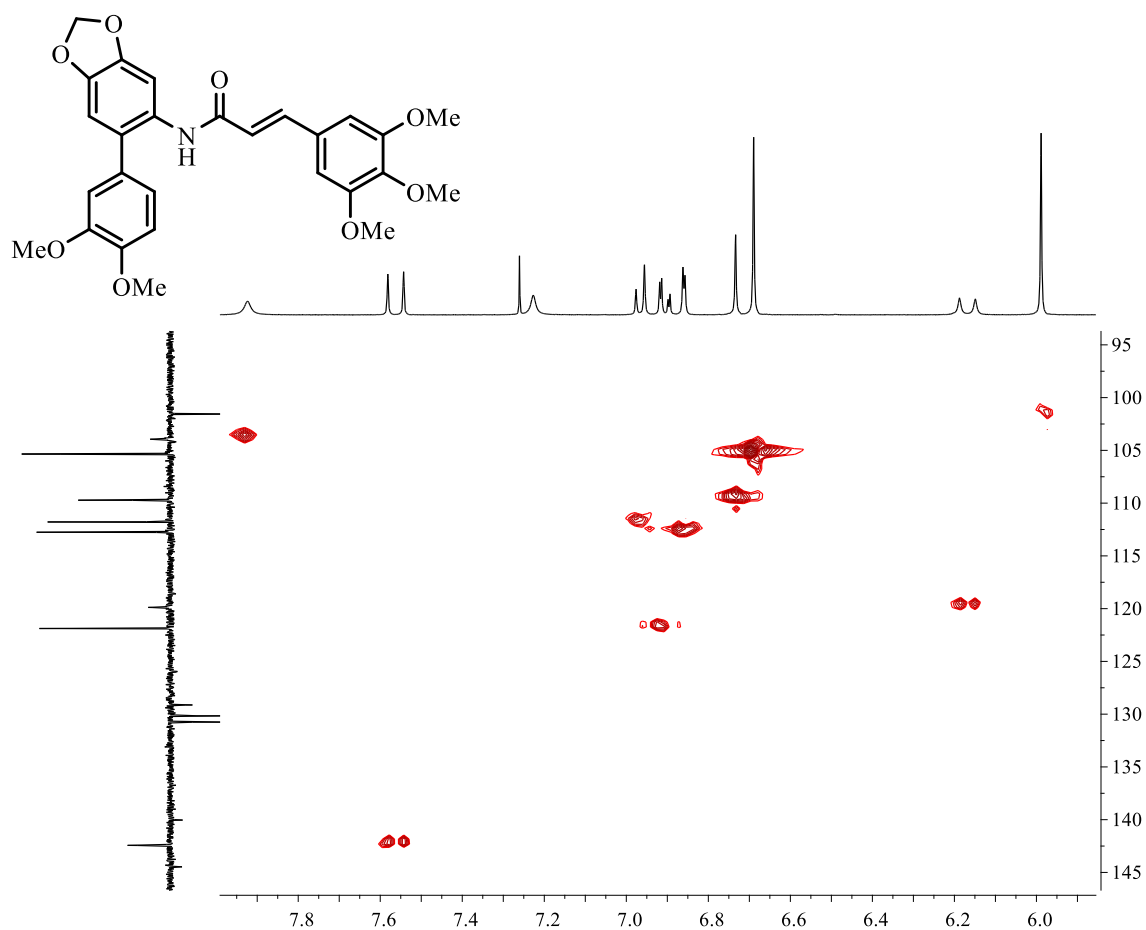
C49. Espectro de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY de la (*E*)-*N*-(6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilamida **6e**.



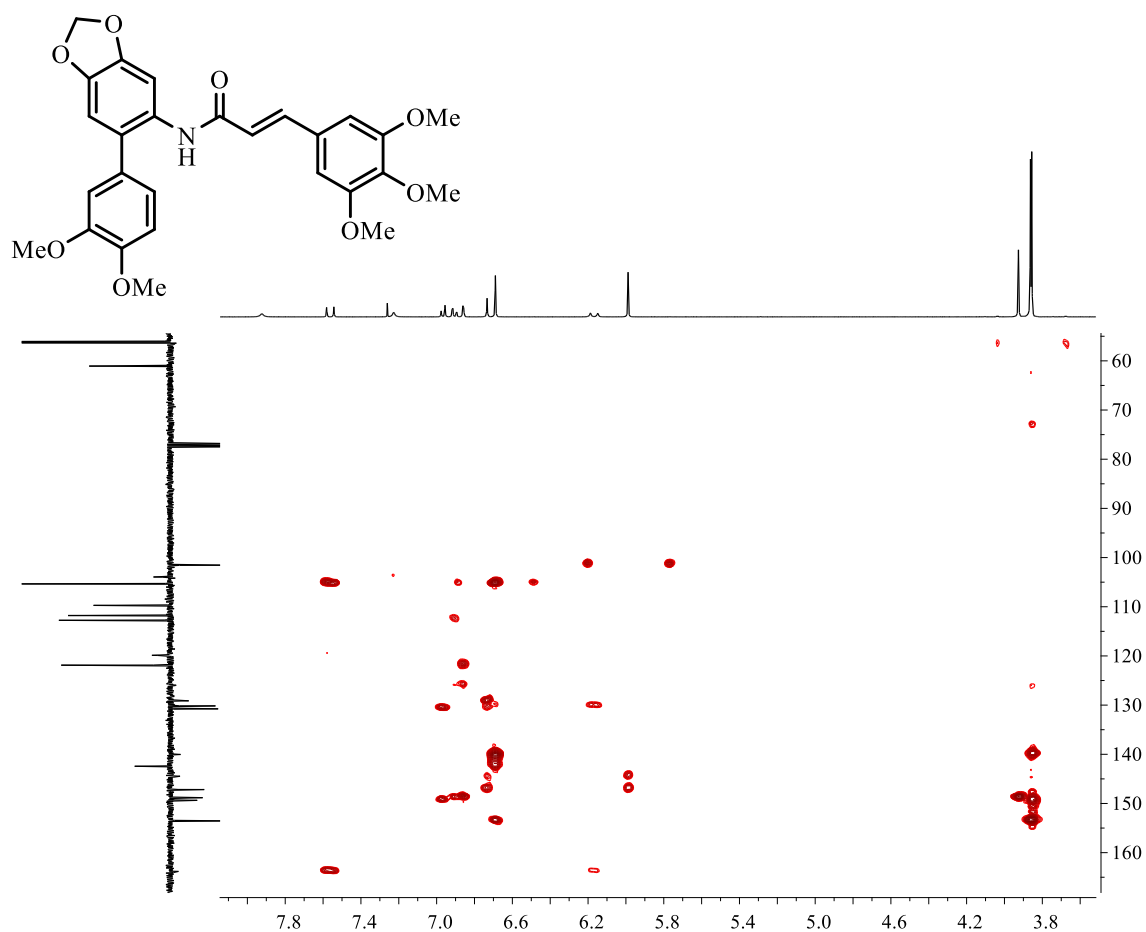
C50. Expansión de la zona de frecuencias altas del espectro de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY de la (*E*)-*N*-(6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilamida **6e**.



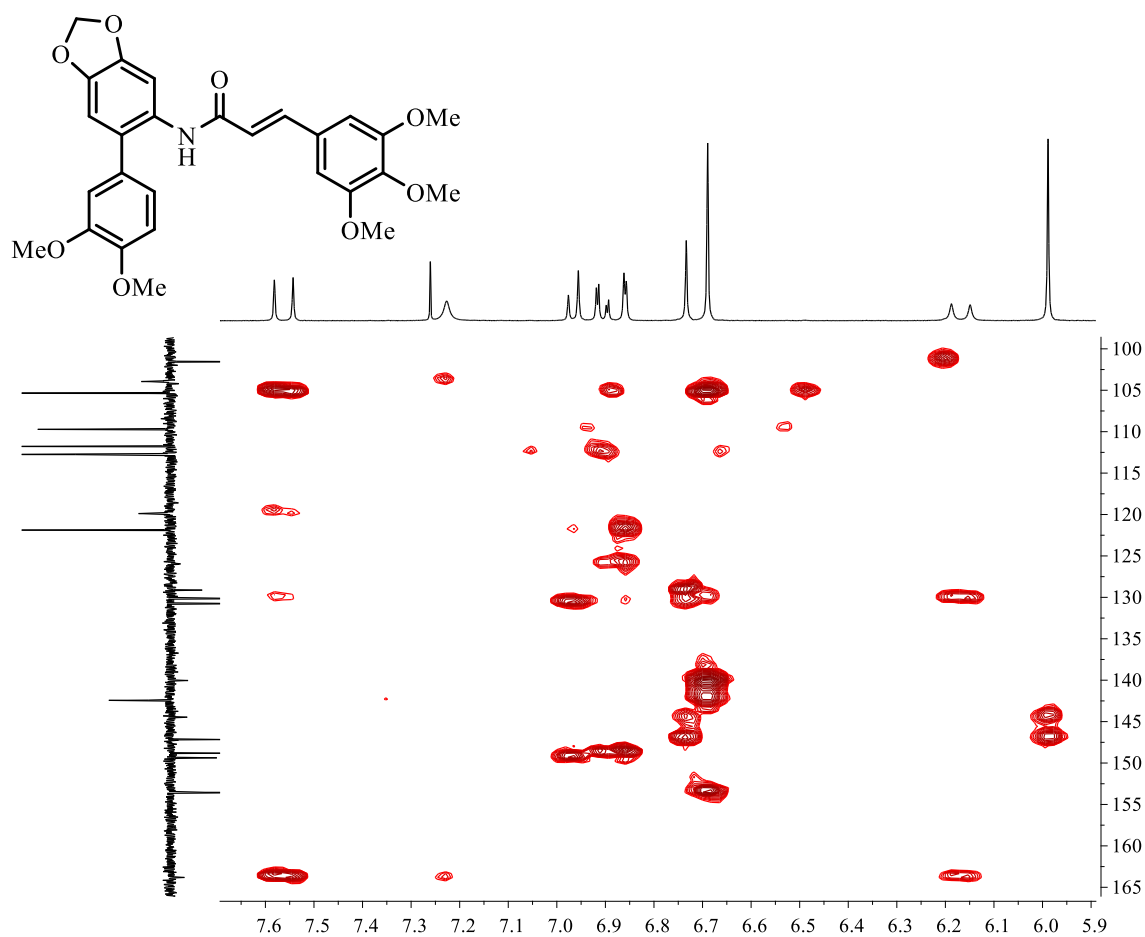
C51. Espectro de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C -APT HSQC de la (*E*)-*N*-(6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilamida **6e**.



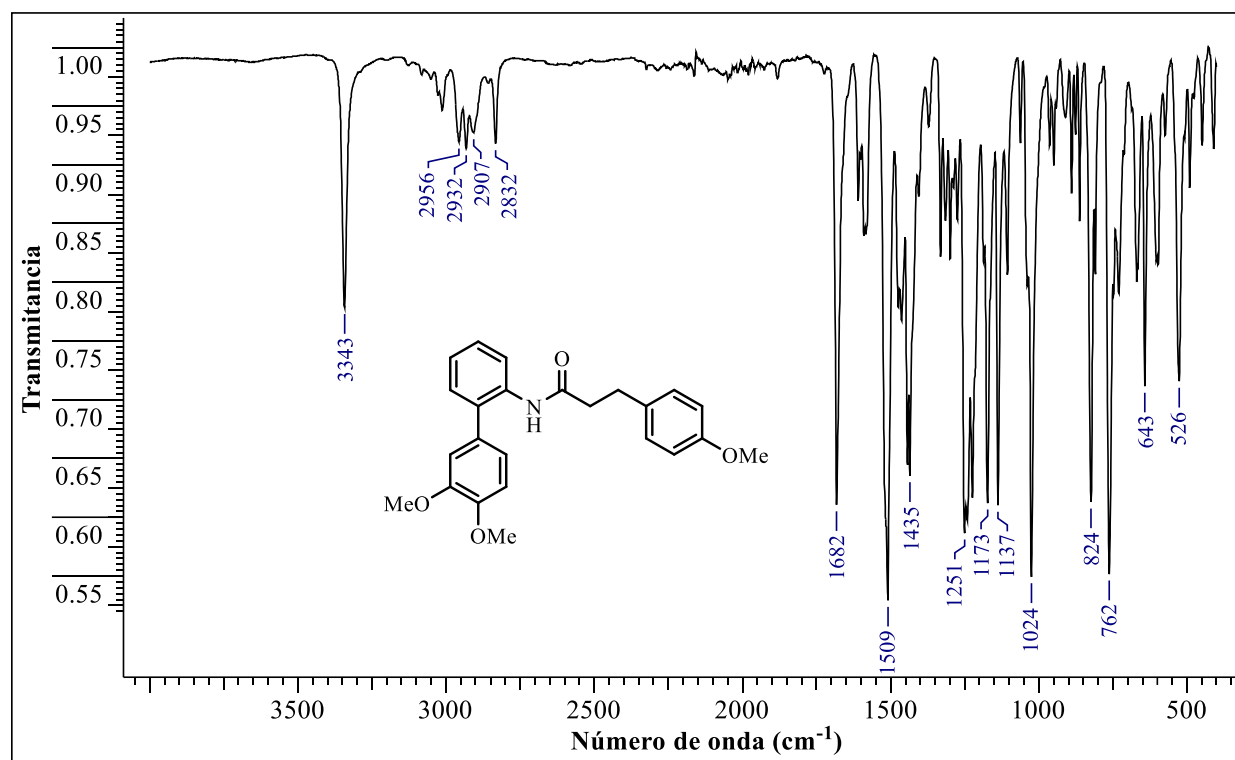
C52. Expansión del espectro de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C -APT HSQC de la (*E*)-*N*-(6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilamida **6e**.



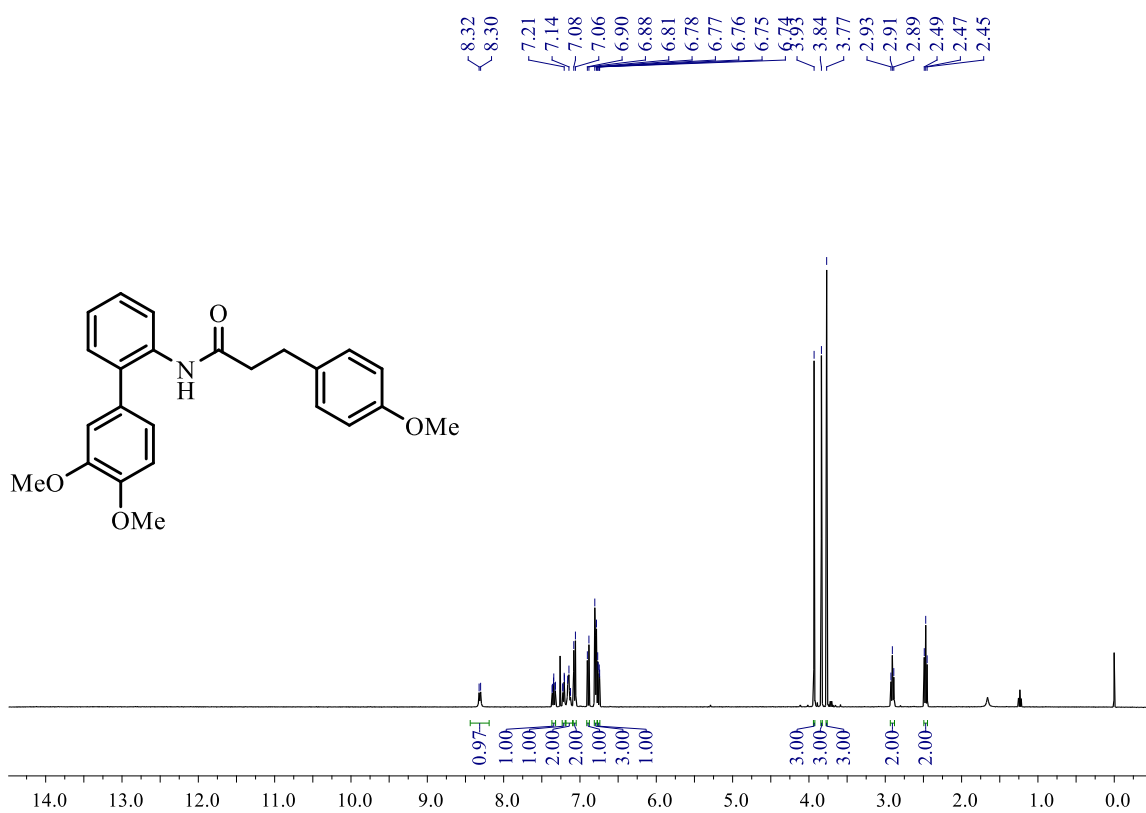
C53. Espectro de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C -APT HMBC de la *(E)*-*N*-(6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilamida **6e**.



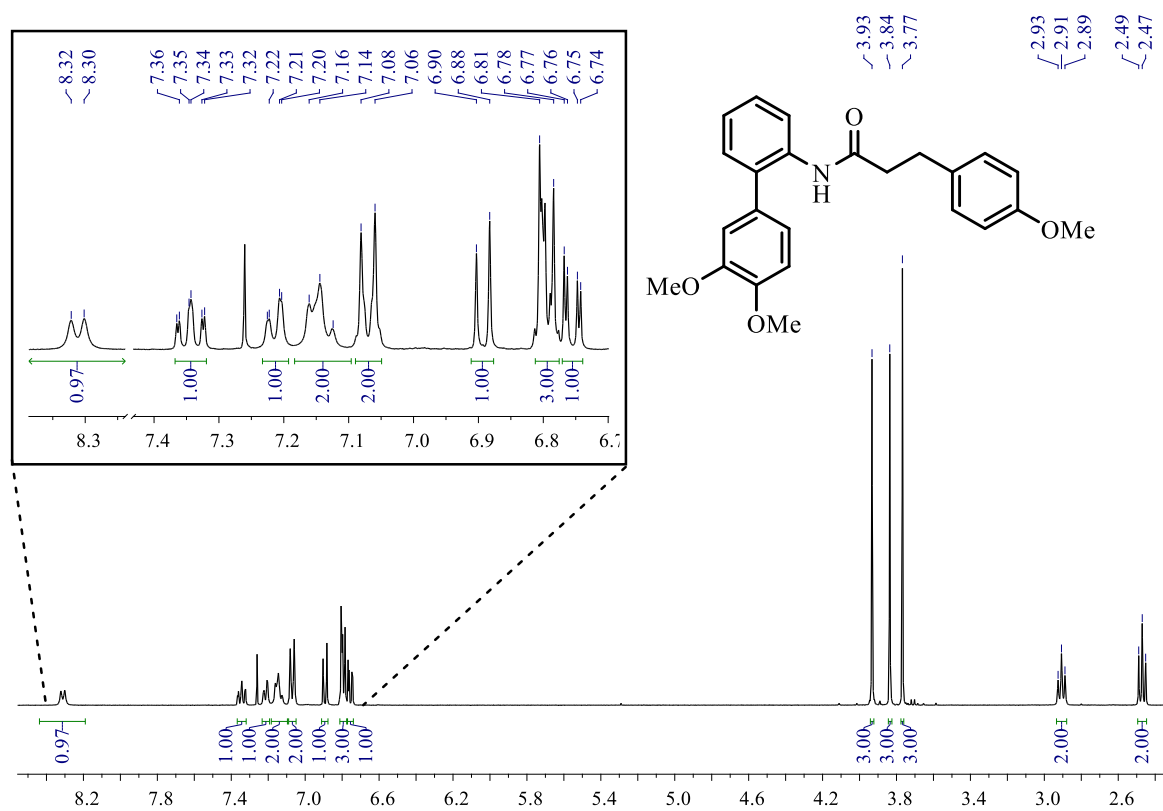
C54. Expansión del espectro de correlación heteronuclear ¹H-¹³C-APT HMBC de la (*E*)-*N*-(6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilamida **6e**.



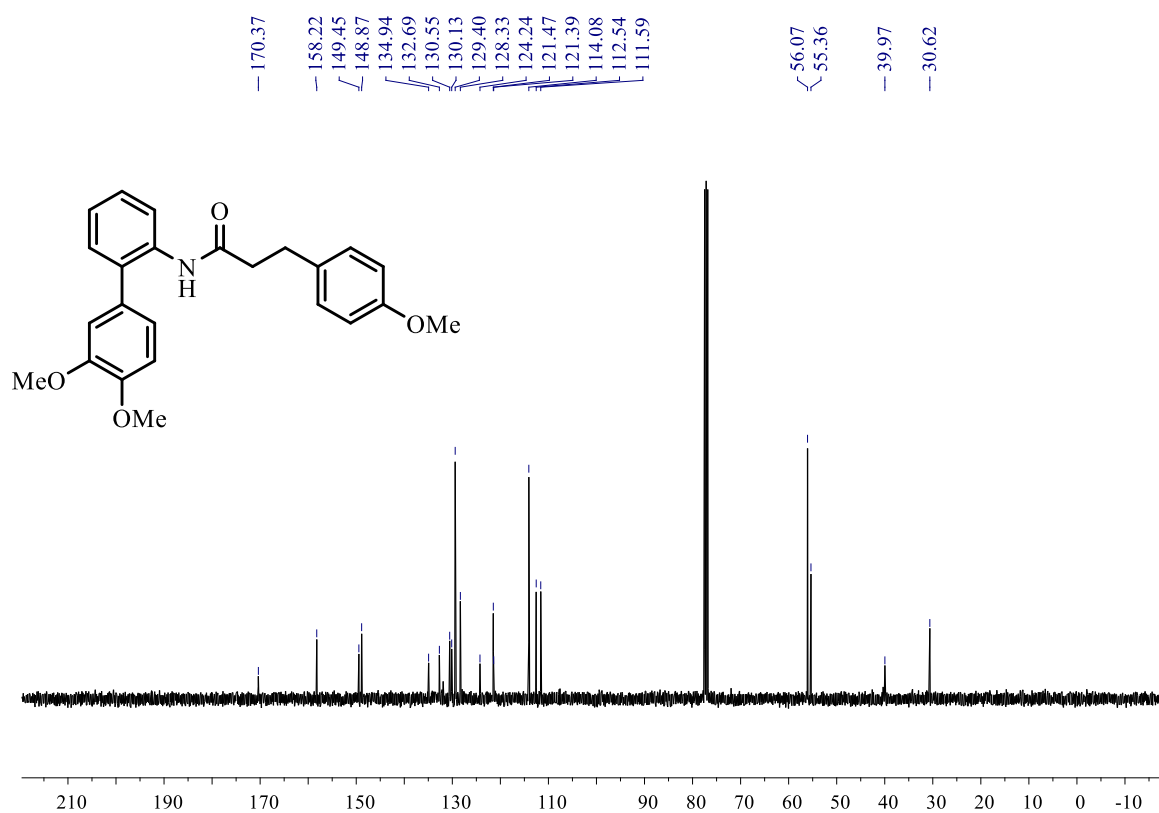
C55. Espectro infrarrojo, FT-IR, de la *N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-3-(4-metoxifenil)propanamida **6f**.



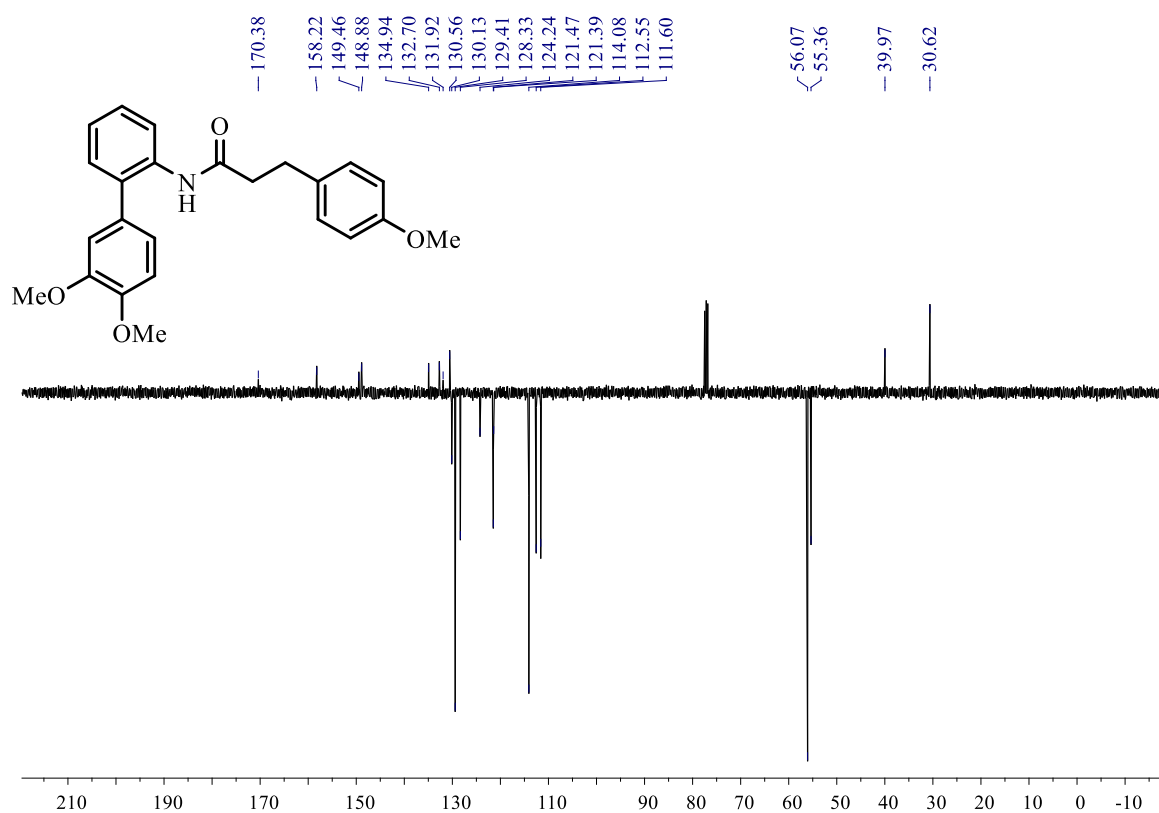
C56. Espectro ¹H-RMN de la *N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-3-(4-metoxifenil)propanamida **6f**, registrado a 400 MHz en CDCl₃.



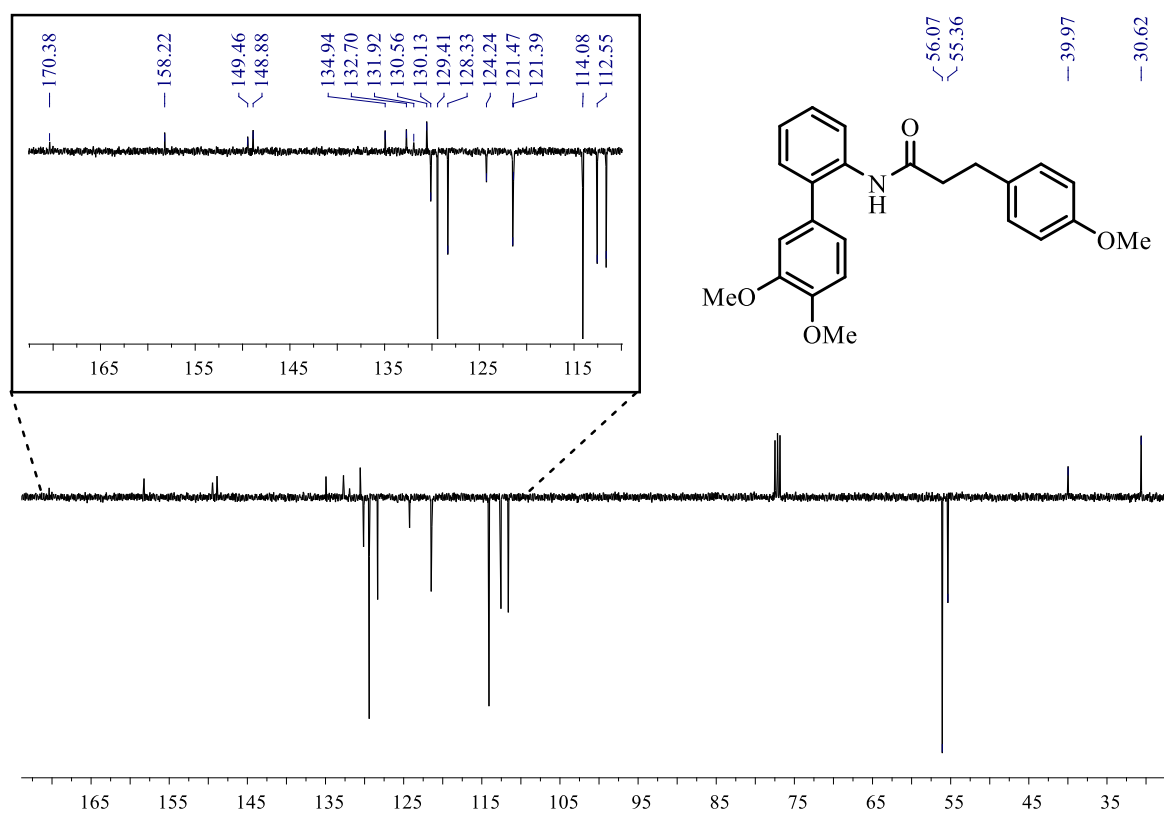
C57. Expansión del espectro ^1H -RMN de la *N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-3-(4-metoxifenil)propanamida **6f**, registrado a 400 MHz en CDCl_3 .



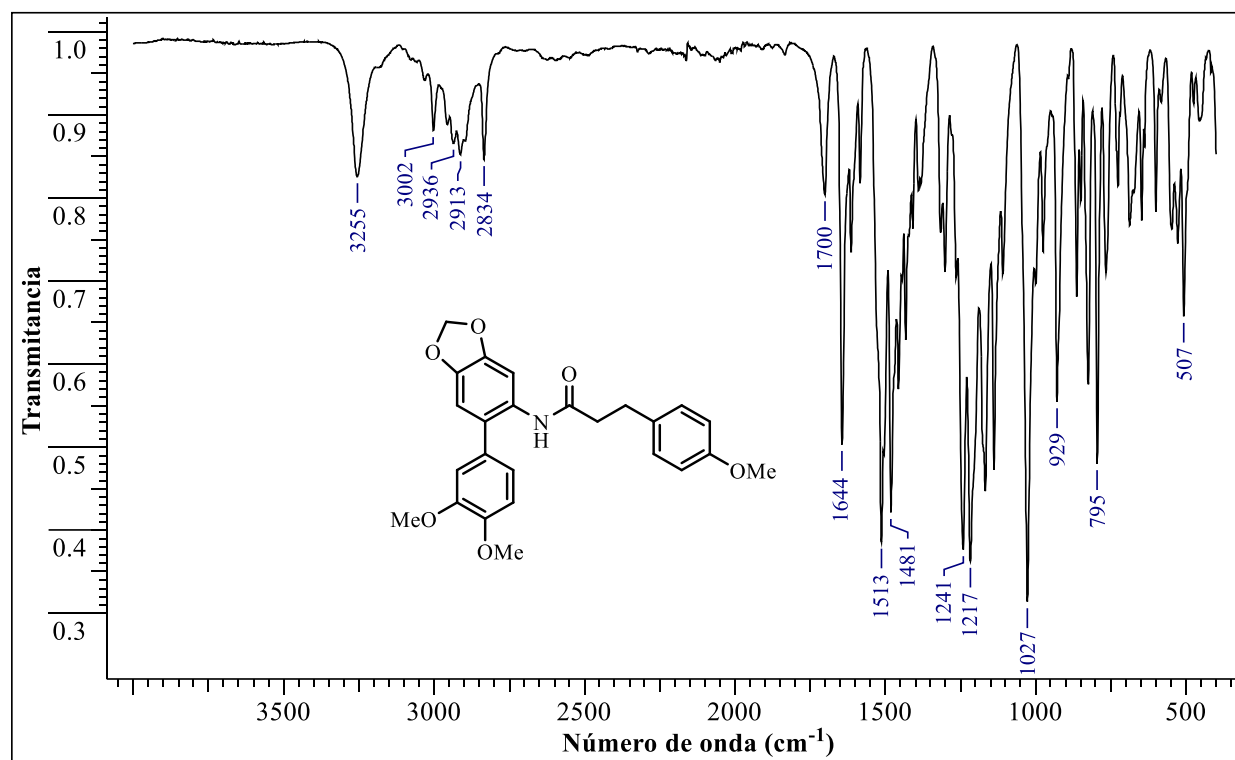
C58. Espectro ¹³C-RMN de la *N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-3-(4-metoxifenil)propanamida **6f**, registrado a 100 MHz en CDCl₃.



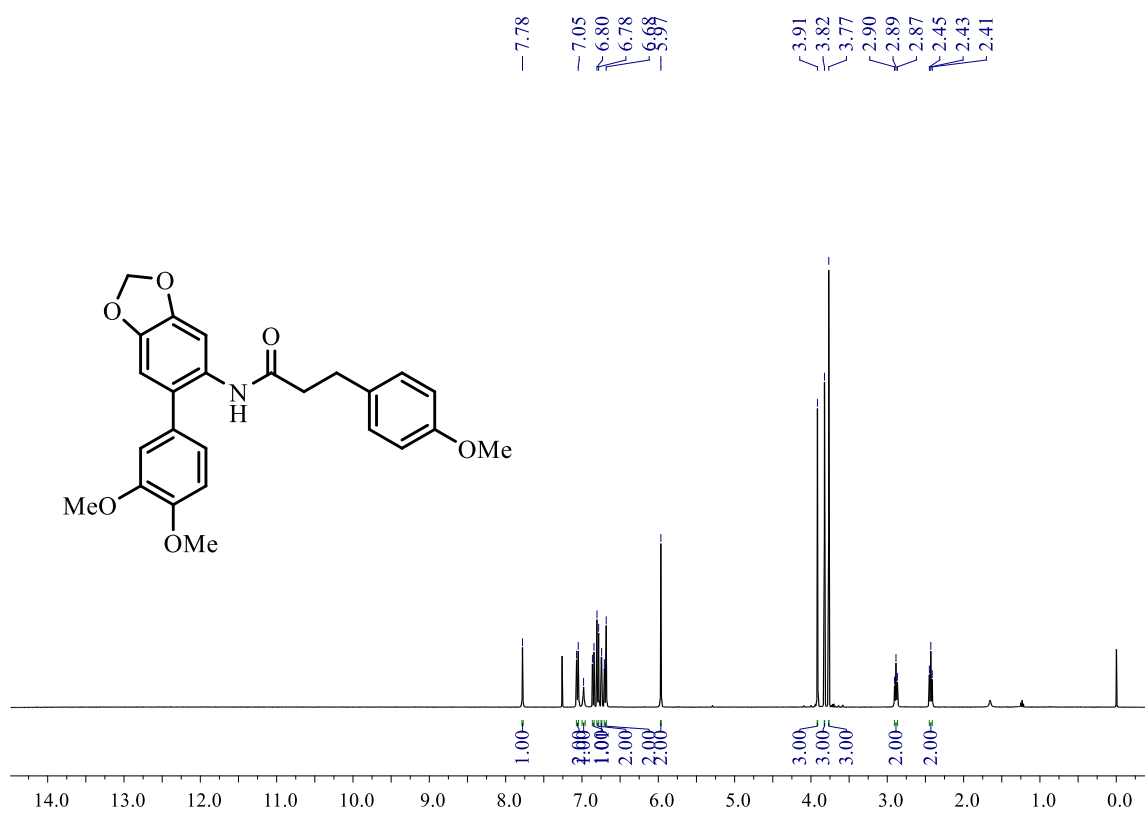
C59. Espectro ¹³C-APT-RMN de la *N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-3-(4-metoxifenil)propanamida **6f**, registrado a 100 MHz en CDCl₃.



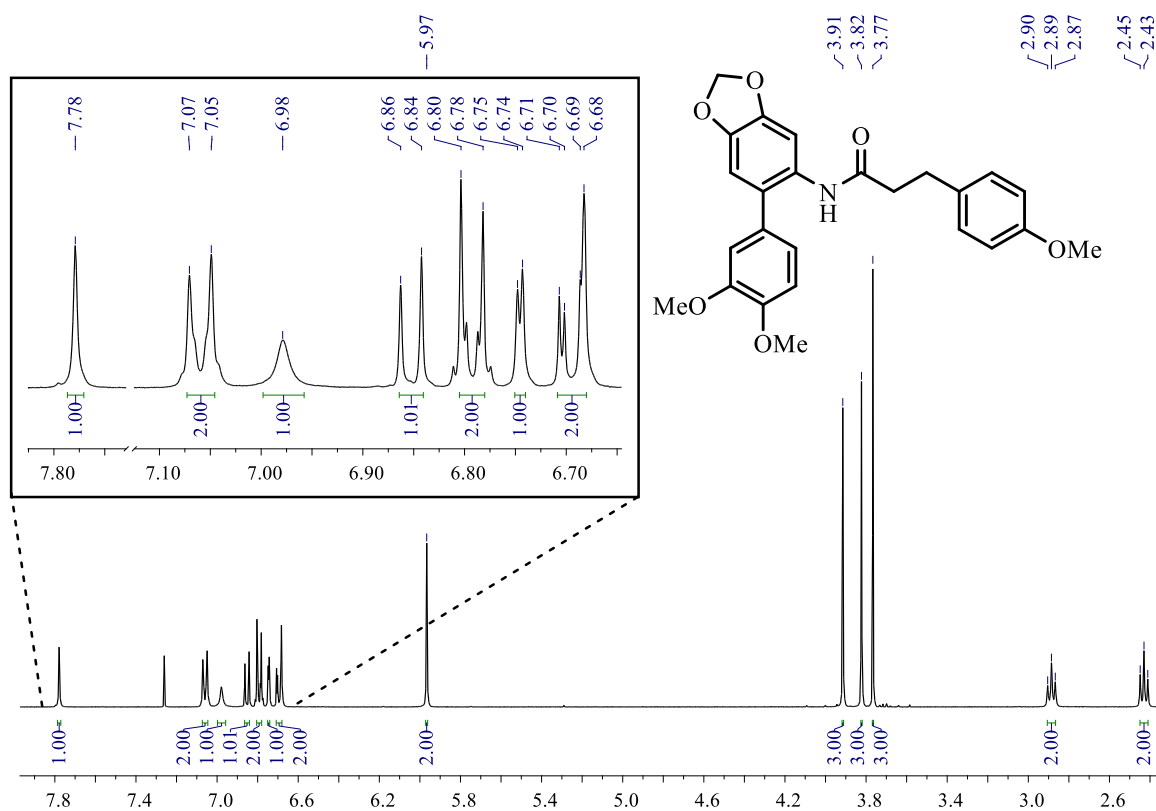
C60. Expansión del espectro ^{13}C -APT-RMN de la *N*-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-3-(4-metoxifenil)propanamida **6f**, registrado a 100 MHz en CDCl_3 .



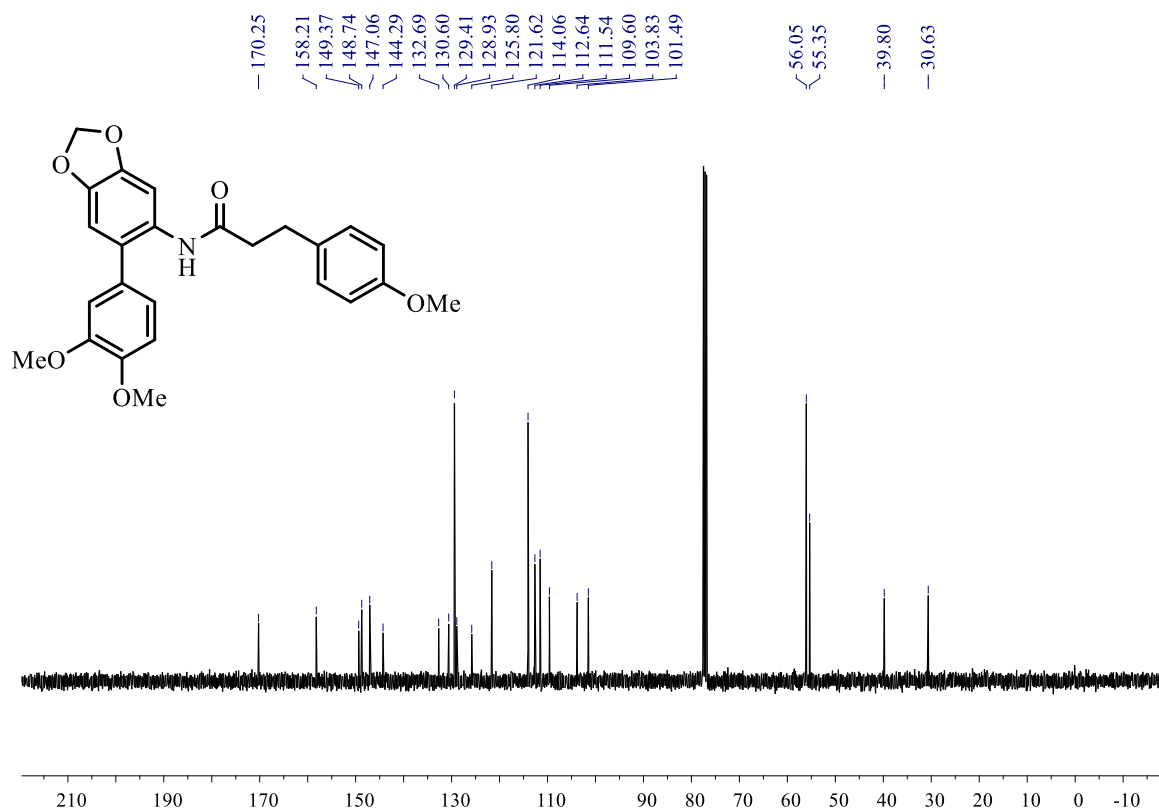
C61. Espectro infrarrojo, FT-IR, de la *N*-(6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-3-(4-metoxifenil)propanamida **6g**.



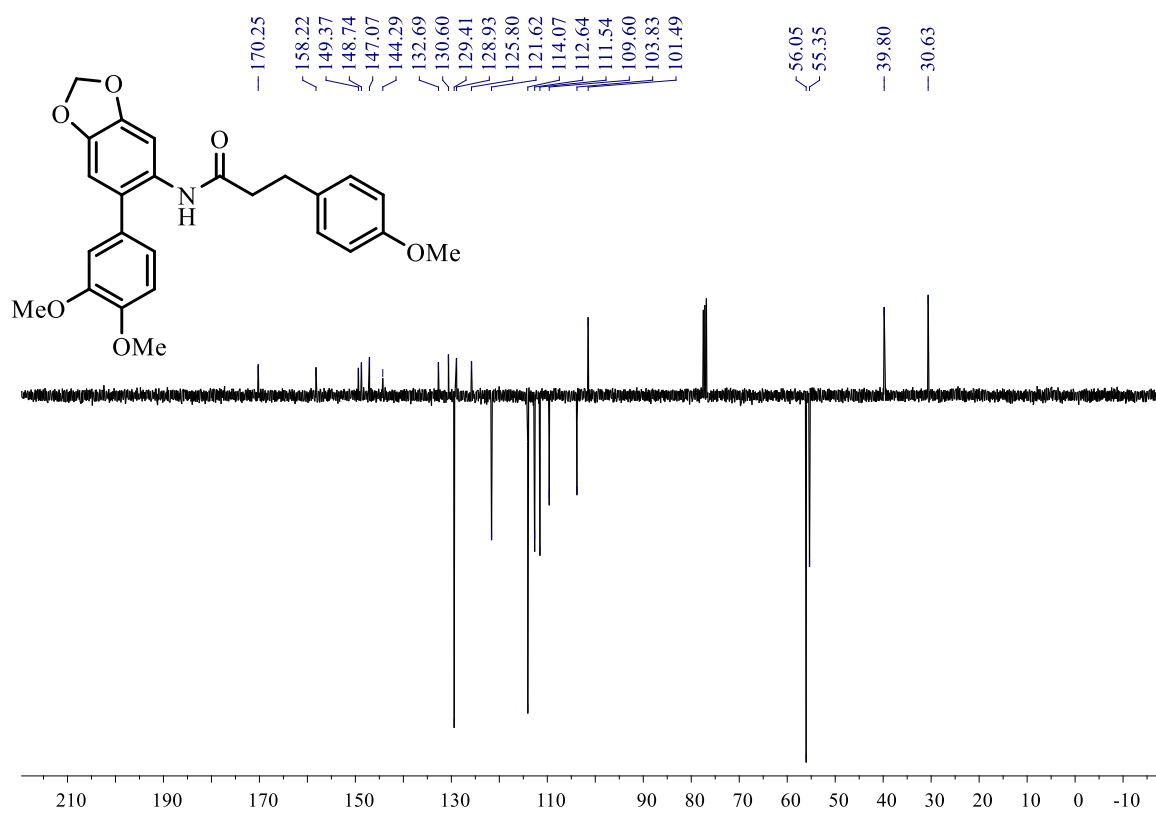
C62. Espectro ¹H-RMN de la *N*-(6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-3-(4-metoxifenil)propanamida **6g**, registrado a 400 MHz en CDCl₃.



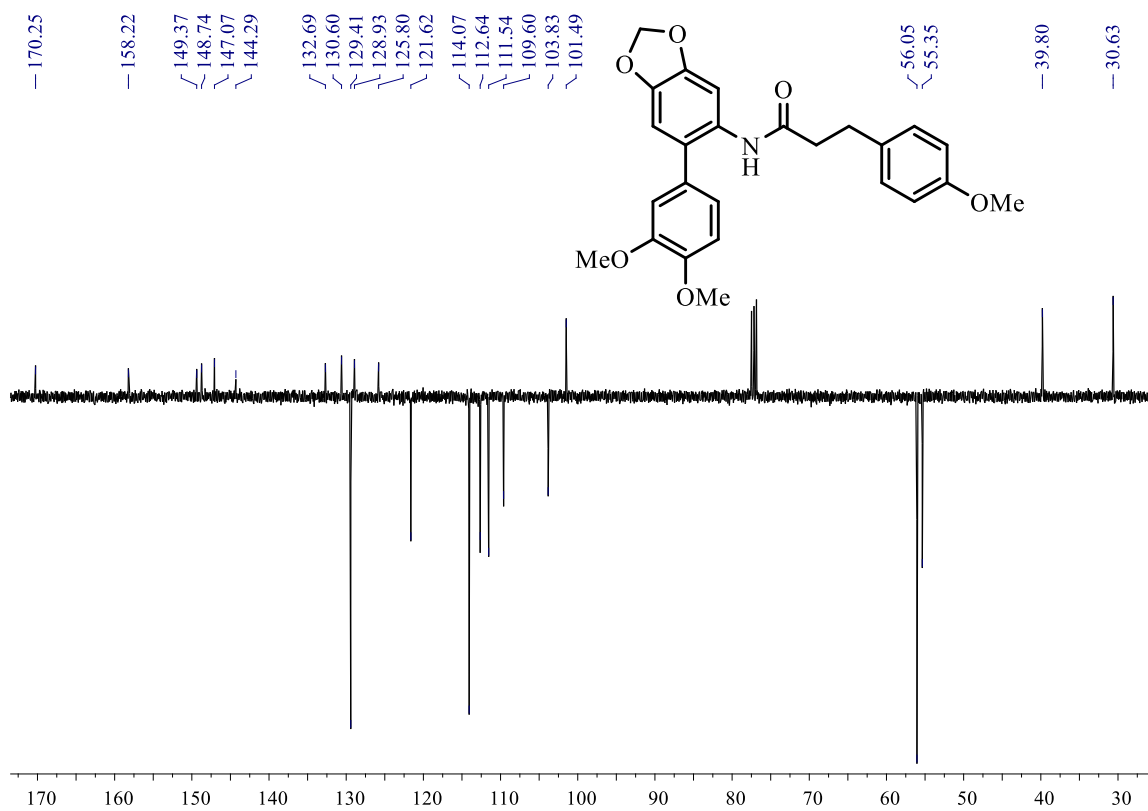
C63. Expansión del espectro ^1H -RMN de la *N*-(6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(4-metoxifenil)propanamida **6g**, registrado a 400 MHz en CDCl_3 .



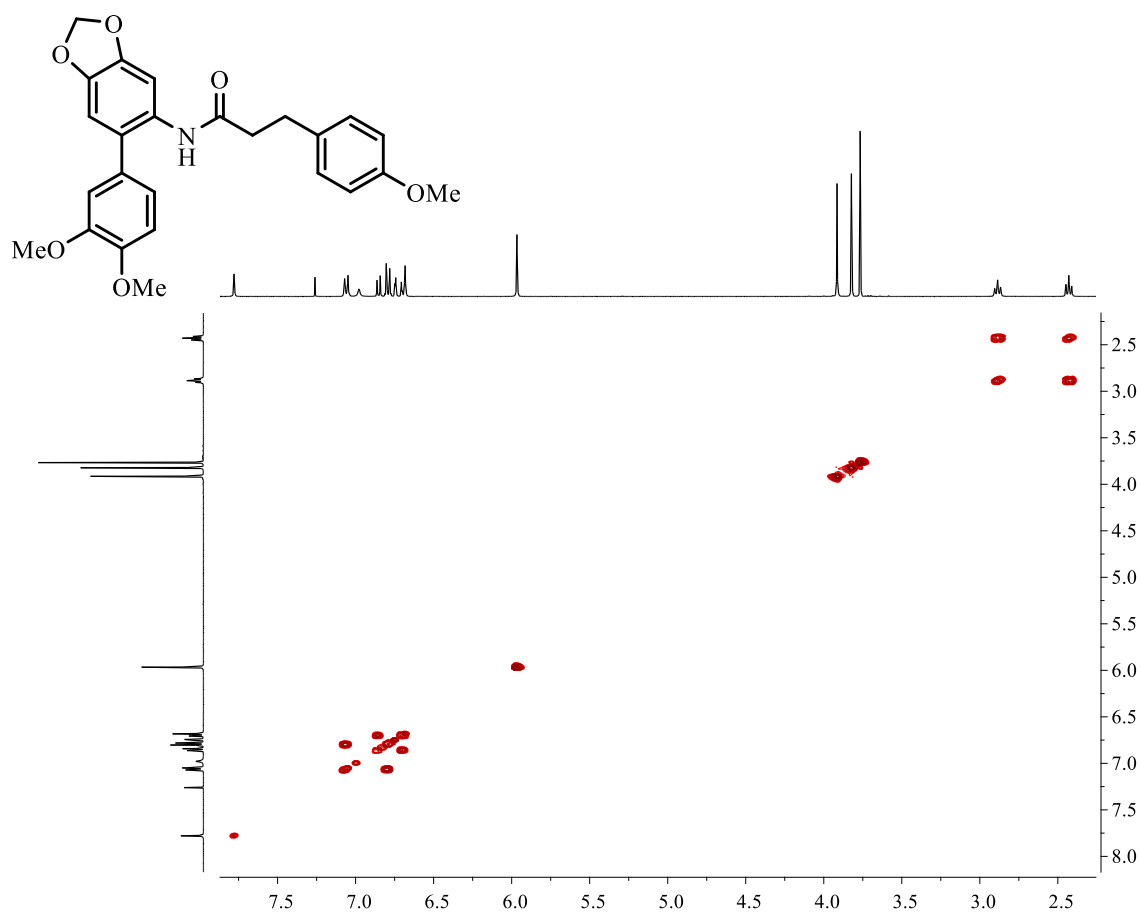
C64. Espectro ¹³C-RMN de la *N*-(6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-3-(4-metoxifenil)propanamida **6g**, registrado a 100 MHz en CDCl₃.



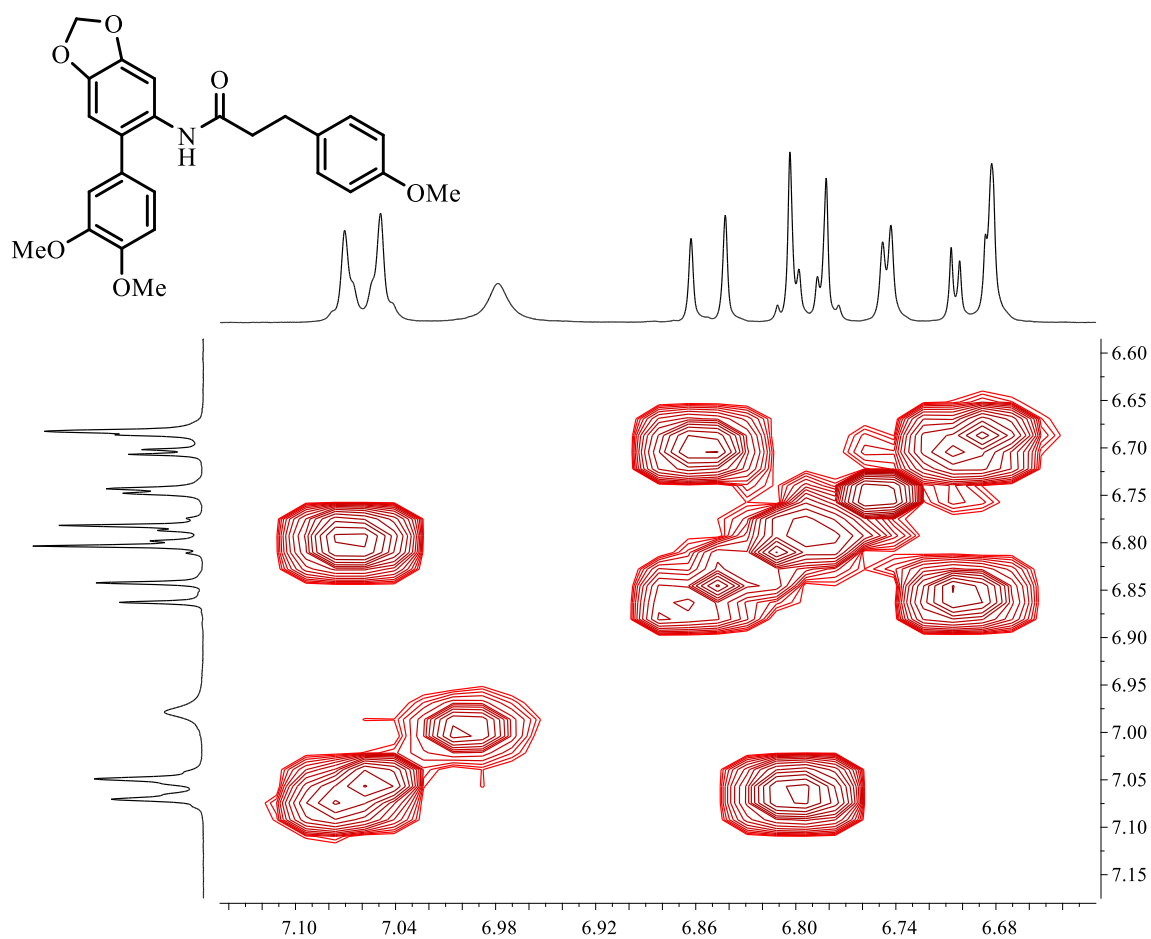
C65. Espectro ¹³C-APT-RMN de la *N*-(6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(4-metoxifenil)propanamida **6g**, registrado a 100 MHz en CDCl₃.



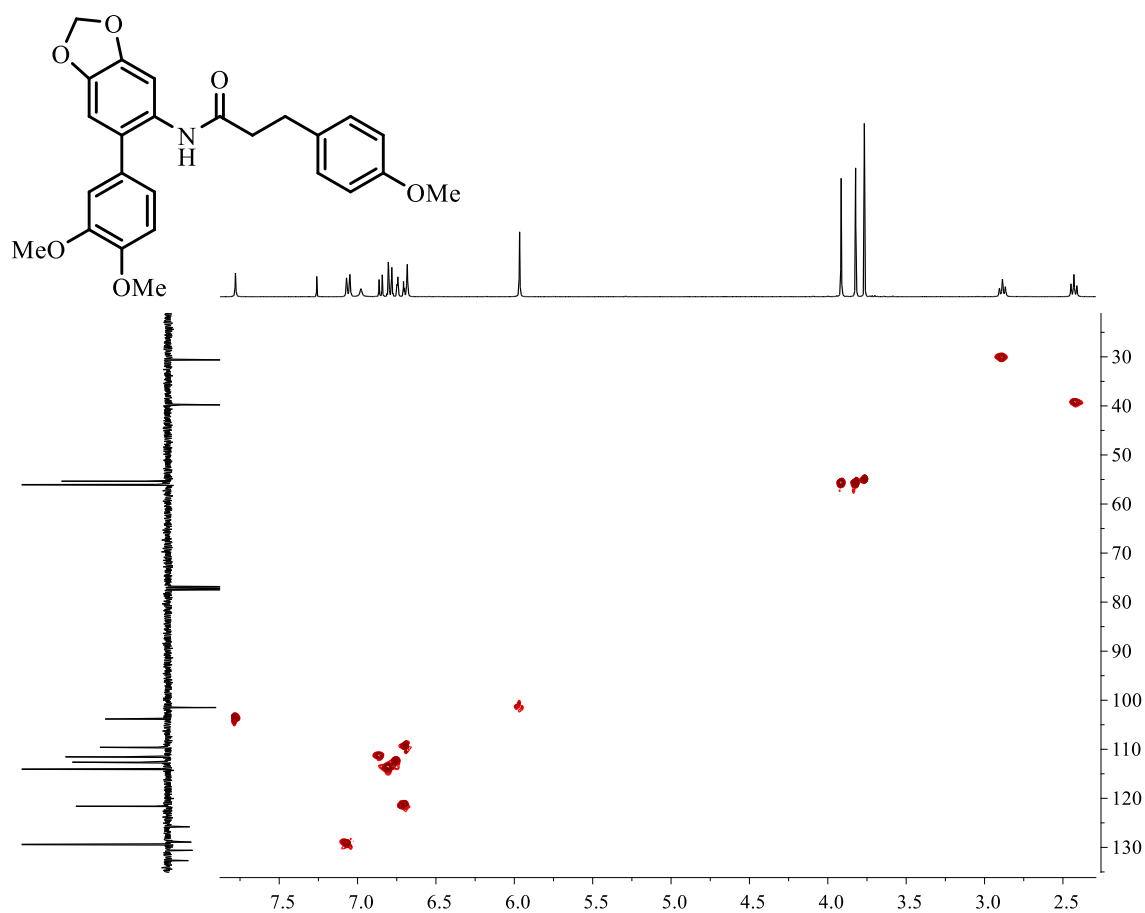
C66. Expansión del espectro ¹³C-APT-RMN de la *N*-(6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(4-metoxifenil)propanamida **6g**, registrado a 100 MHz en CDCl₃.



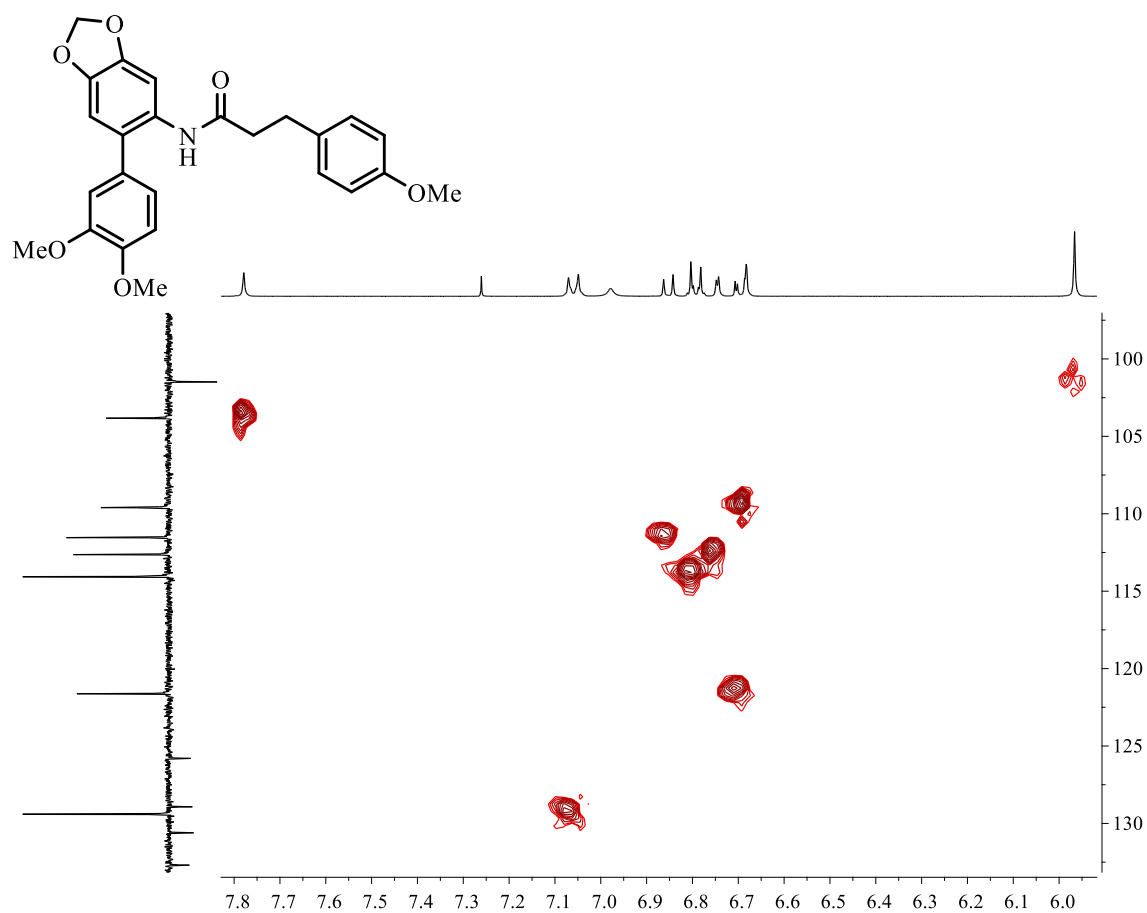
C67. Espectro de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY de la *N*-(6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-3-(4-metoxifenil)propanamida **6g**.



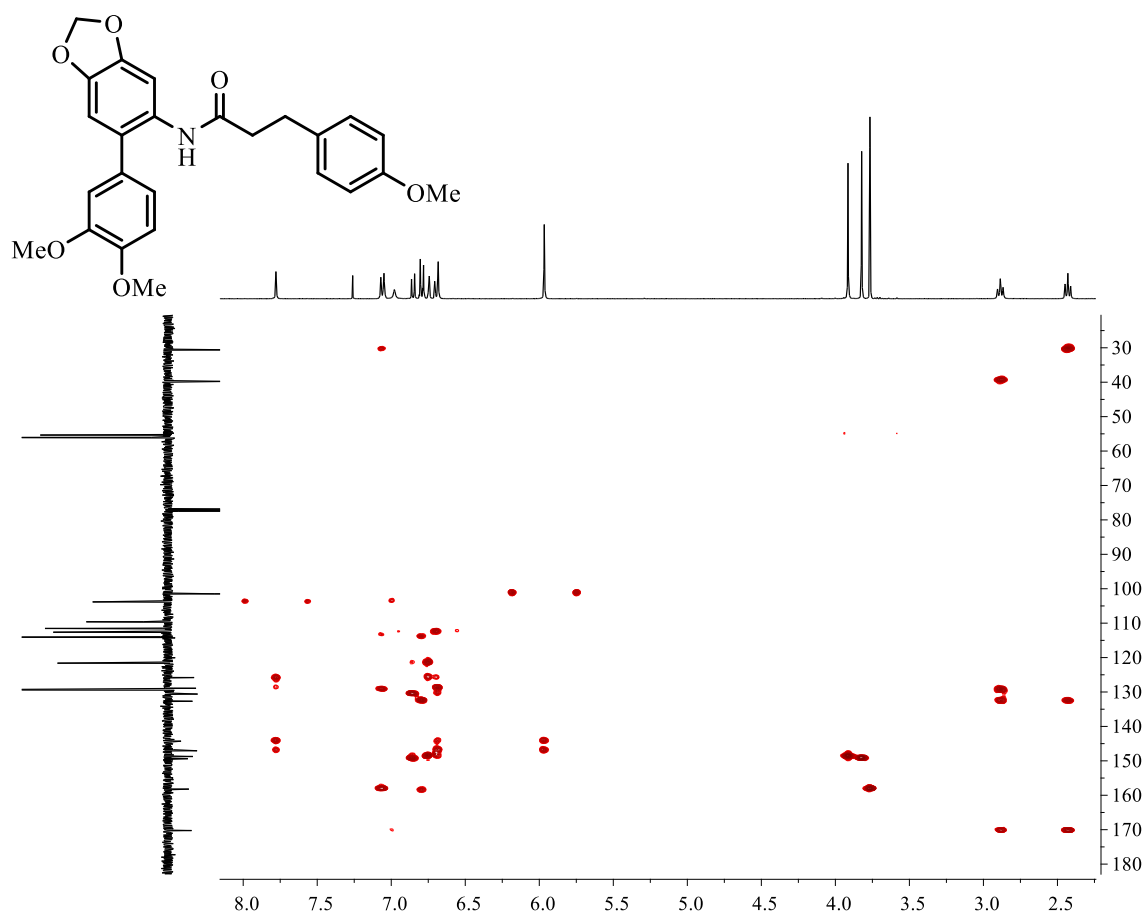
C68. Expansión del espectro de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY de la *N*-(6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(4-metoxifenil)propanamida **6g**.



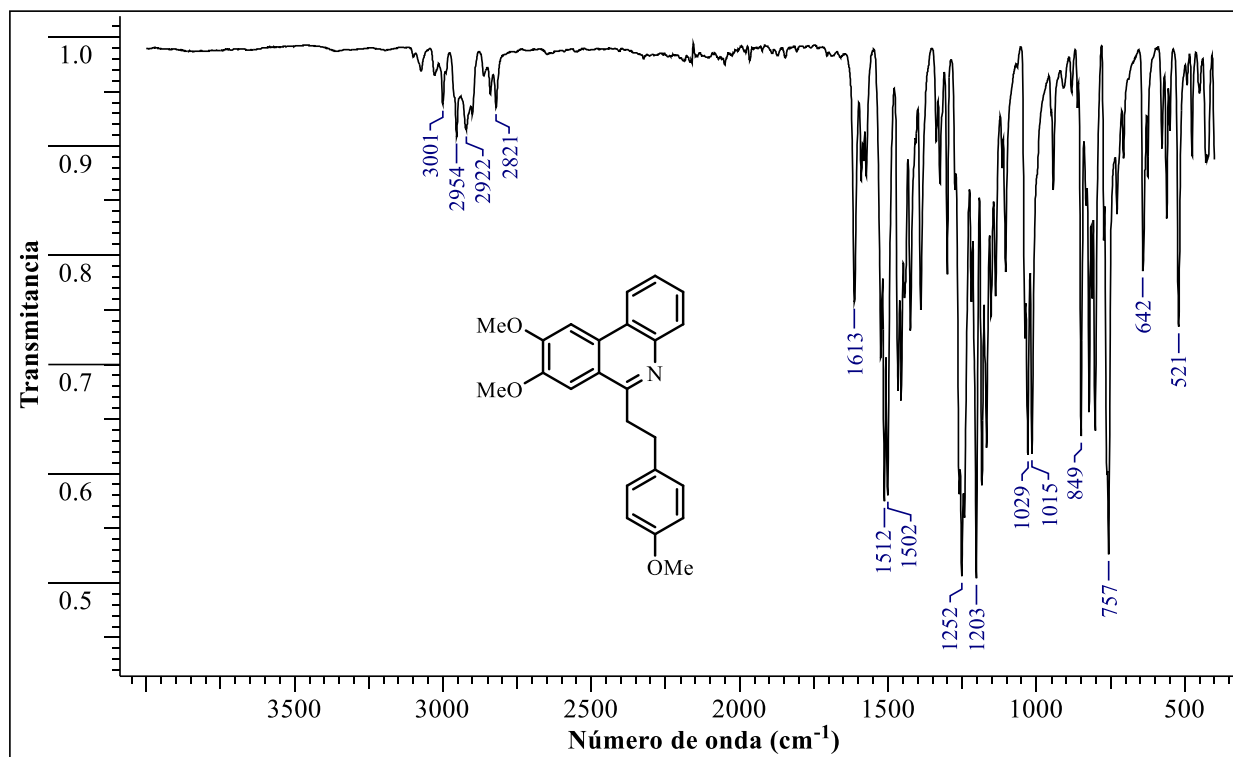
C69. Espectro de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C -APT HSQC de la *N*-(6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(4-metoxifenil)propanamida **6g**.

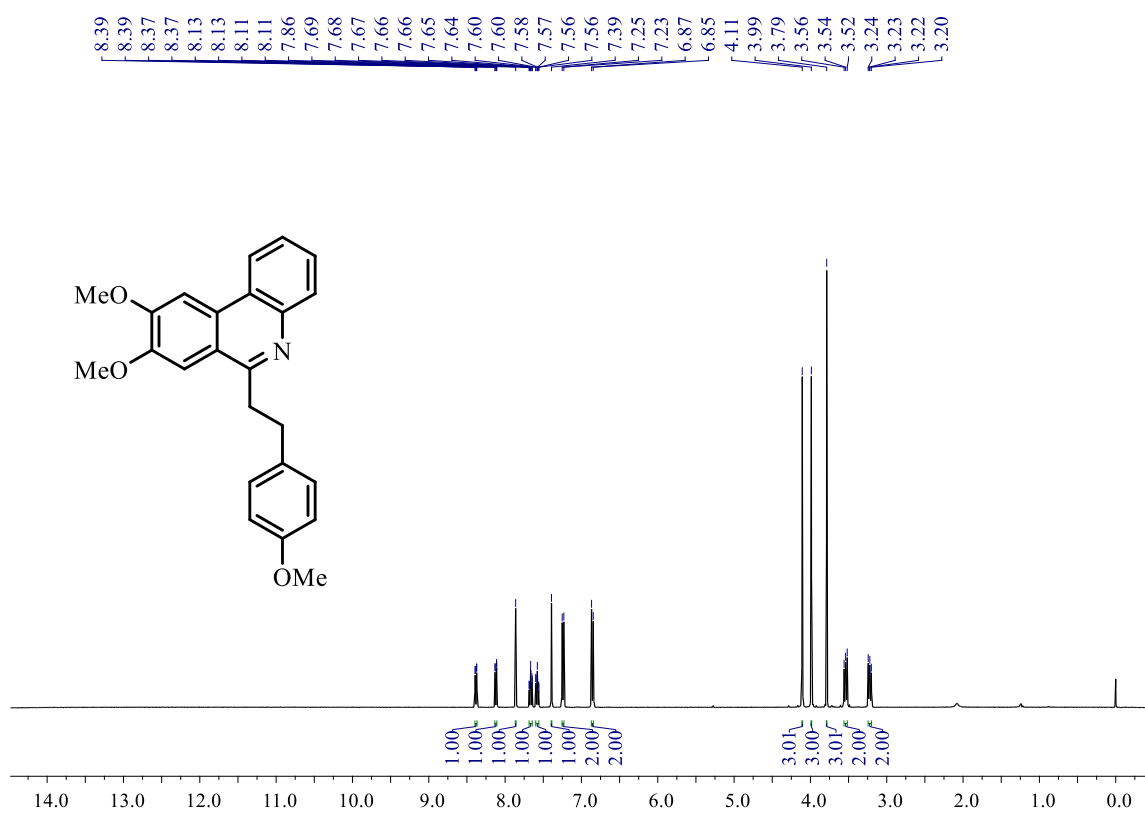


C70. Expansión del espectro de correlación heteronuclear ¹H-¹³C-APT HSQC de la *N*-(6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-3-(4-metoxifenil)propanamida **6g**.

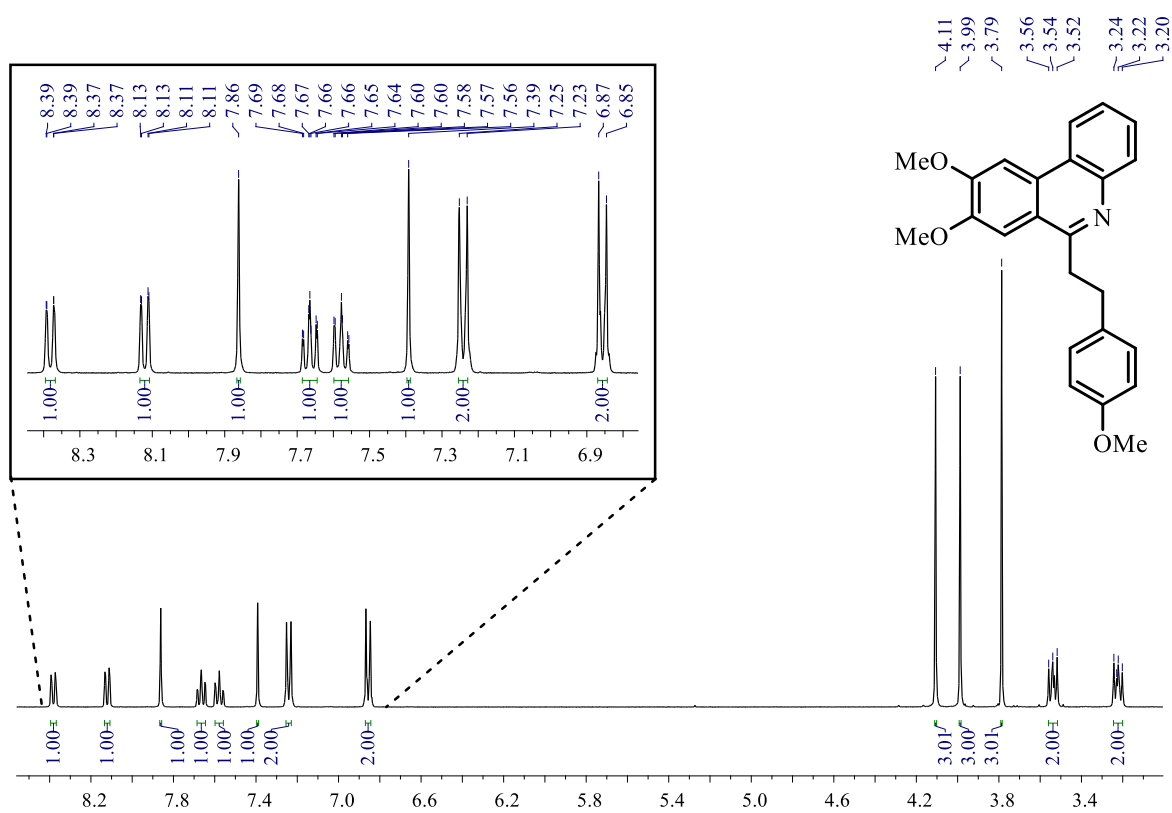


C71. Espectro de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C -APT HMBC de la *N*-(6-(3,4-dimetoxifenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(4-metoxifenil)propanamida **6g**.

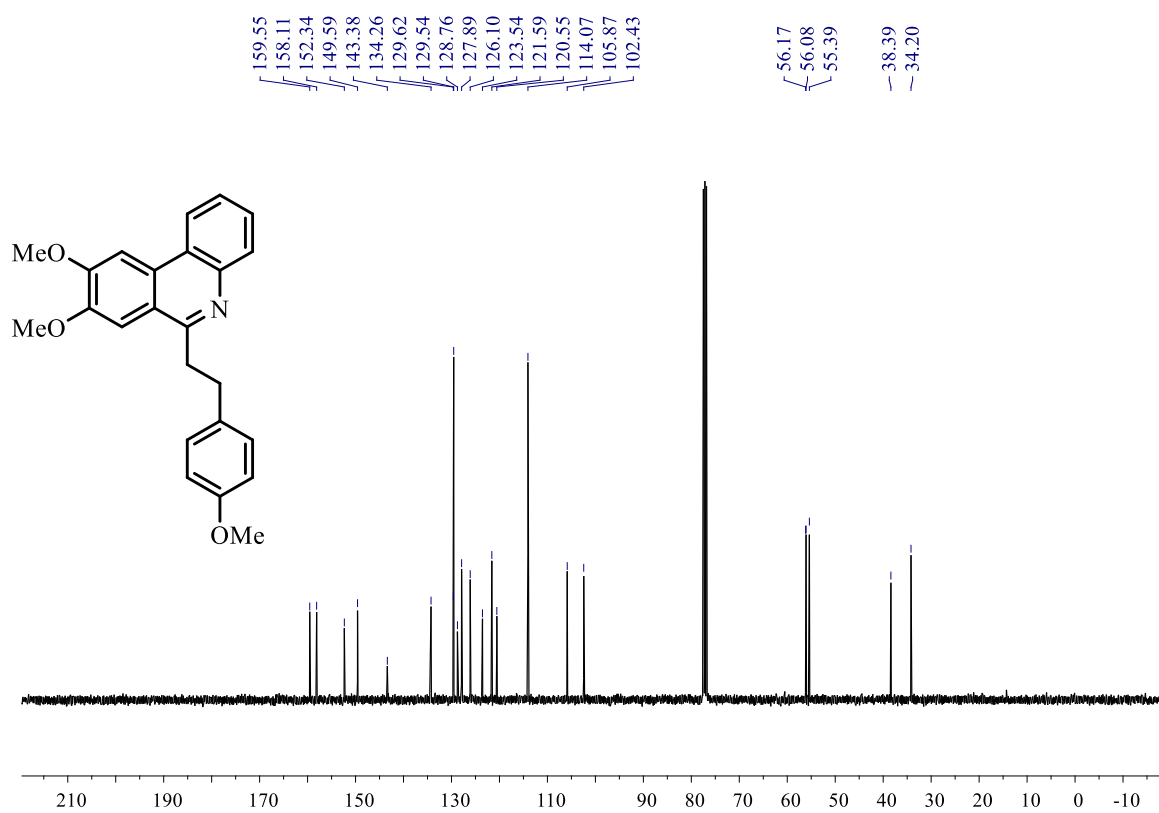
Apéndice D. Espectros IR, RMN, CG-EM de las 6-fenetilfenantridinas.**D1.** Espectro infrarrojo, FT-IR, de la 8,9-dimetoxi-6-(4-metoxifenil)fenantridina **7a**.



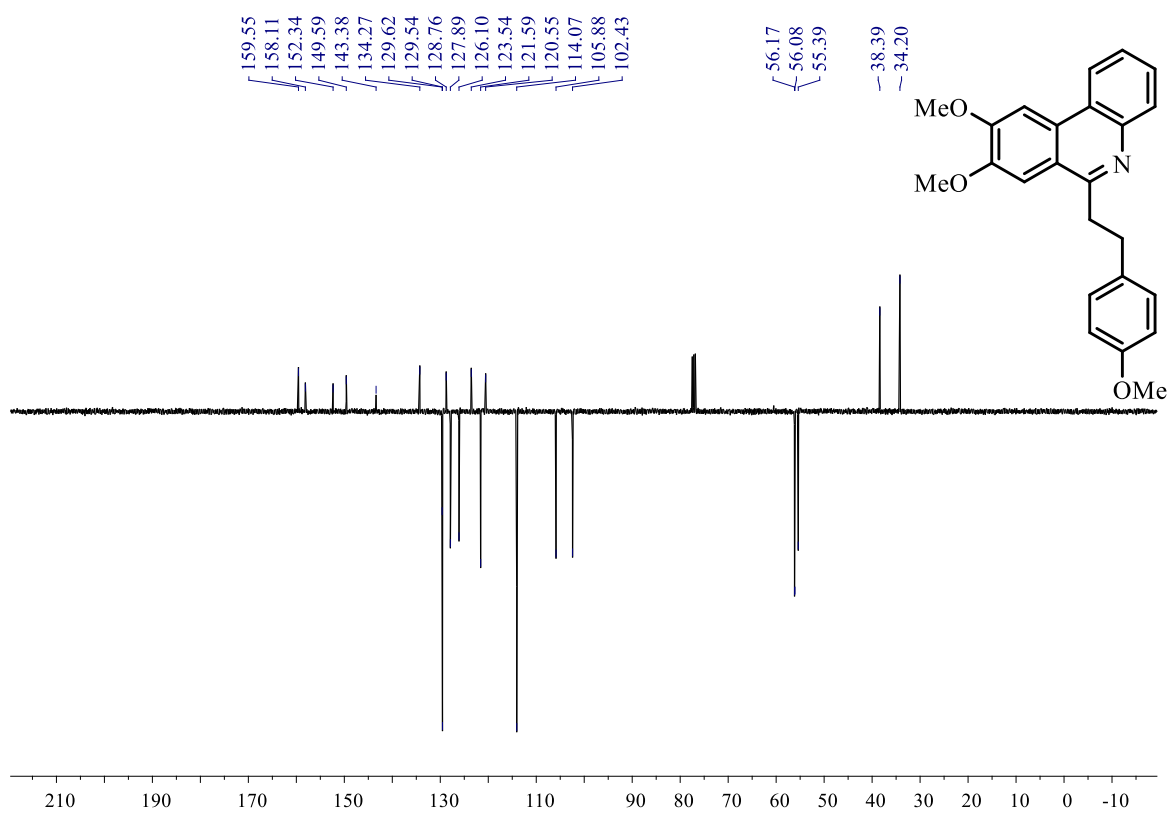
D2. Espectro ¹H-RMN de la 8,9-dimetoxi-6-(4-metoxifenetil)fenantridina **7a**, registrado a 400 MHz en CDCl₃.



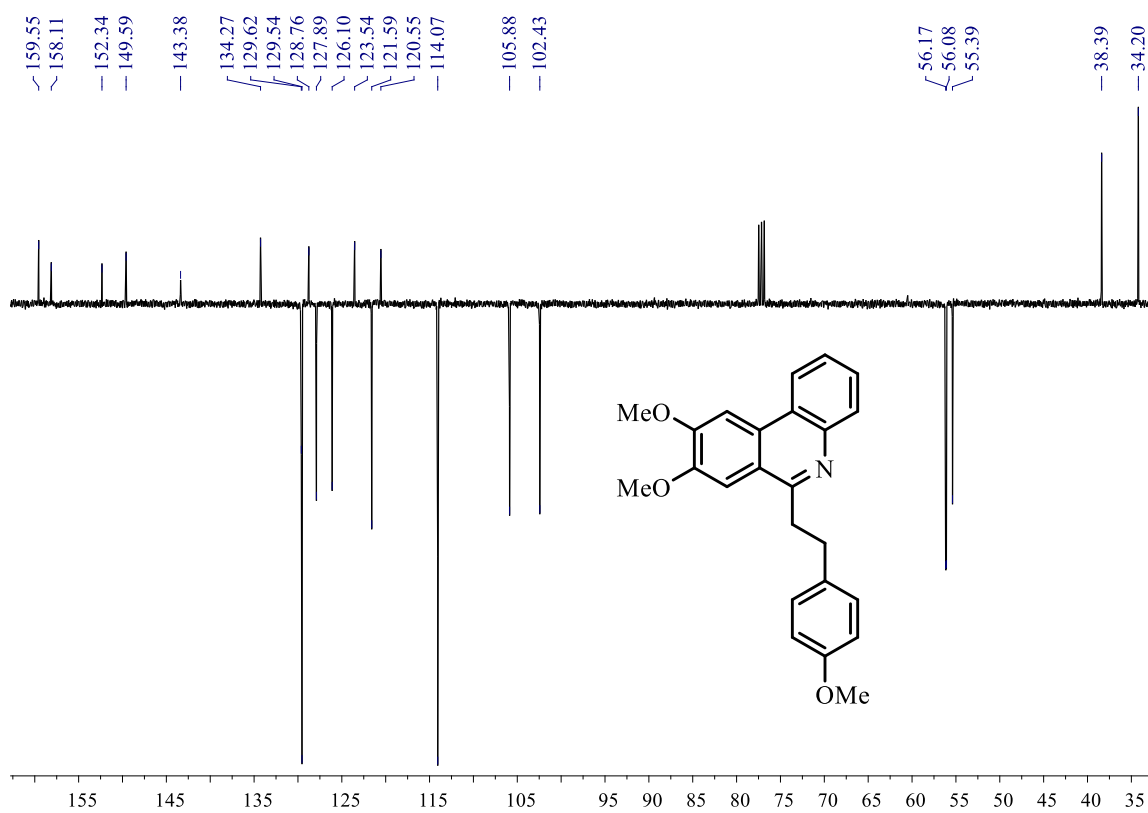
D3. Expansión del espectro ^1H -RMN de la 8,9-dimetoxi-6-(4-metoxifenetil)fenantridina **7a**, registrado a 400 MHz en CDCl_3 .



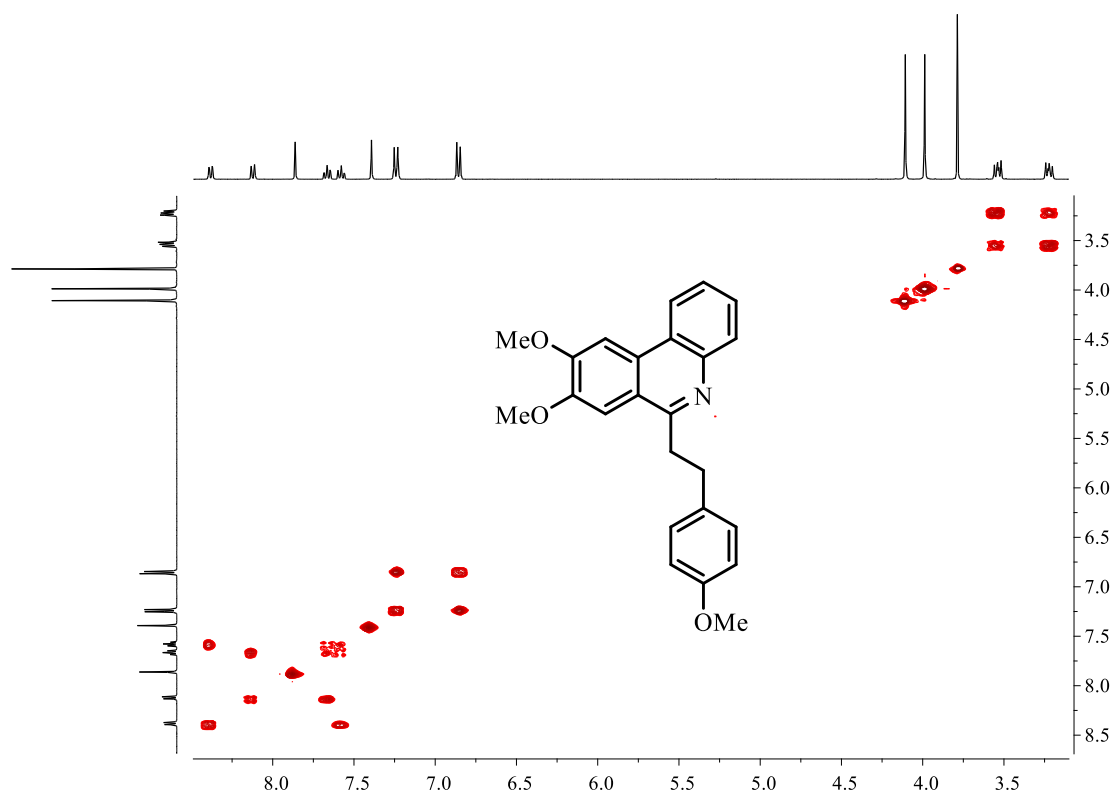
D4. Espectro ^{13}C -RMN de la 8,9-dimetoxi-6-(4-metoxifenetil)fenantridina **7a**, registrado a 100 MHz en CDCl_3 .



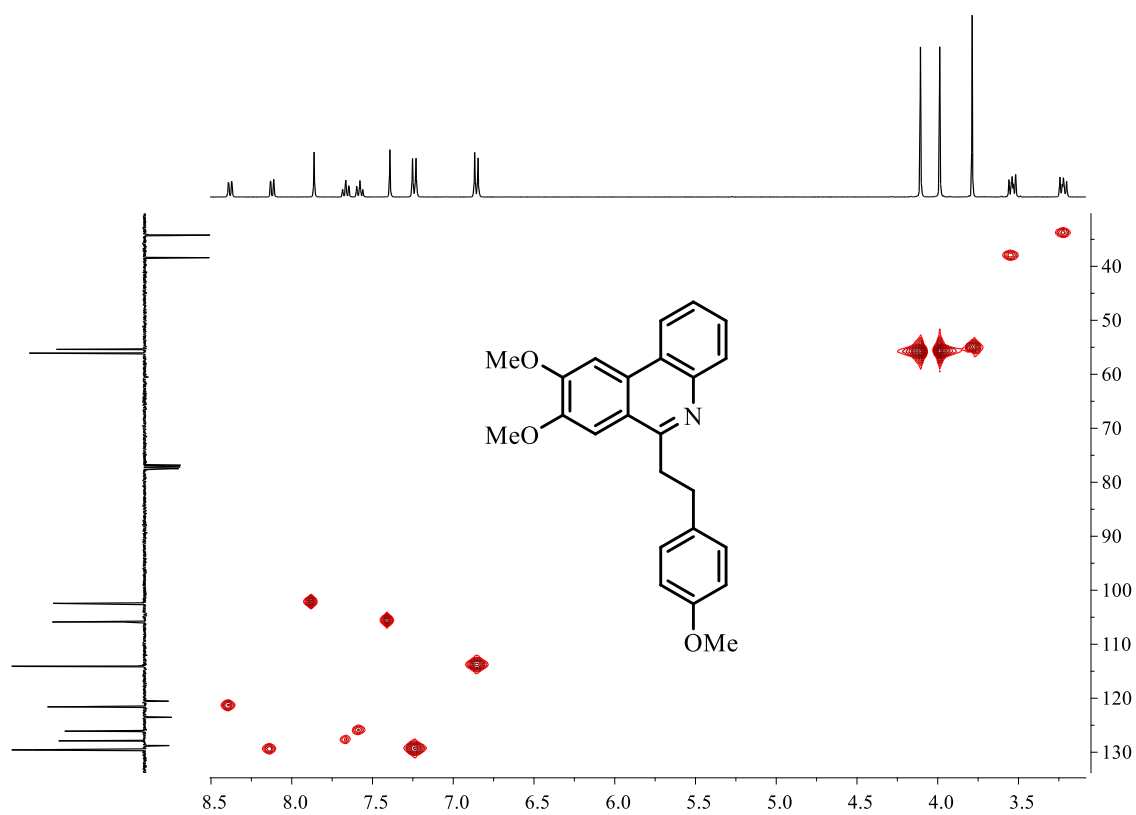
D5. Espectro ¹³C-APT-RMN de la 8,9-dimetoxi-6-(4-metoxifenil)fenantridina **7a**, registrado a 100 MHz en CDCl₃.



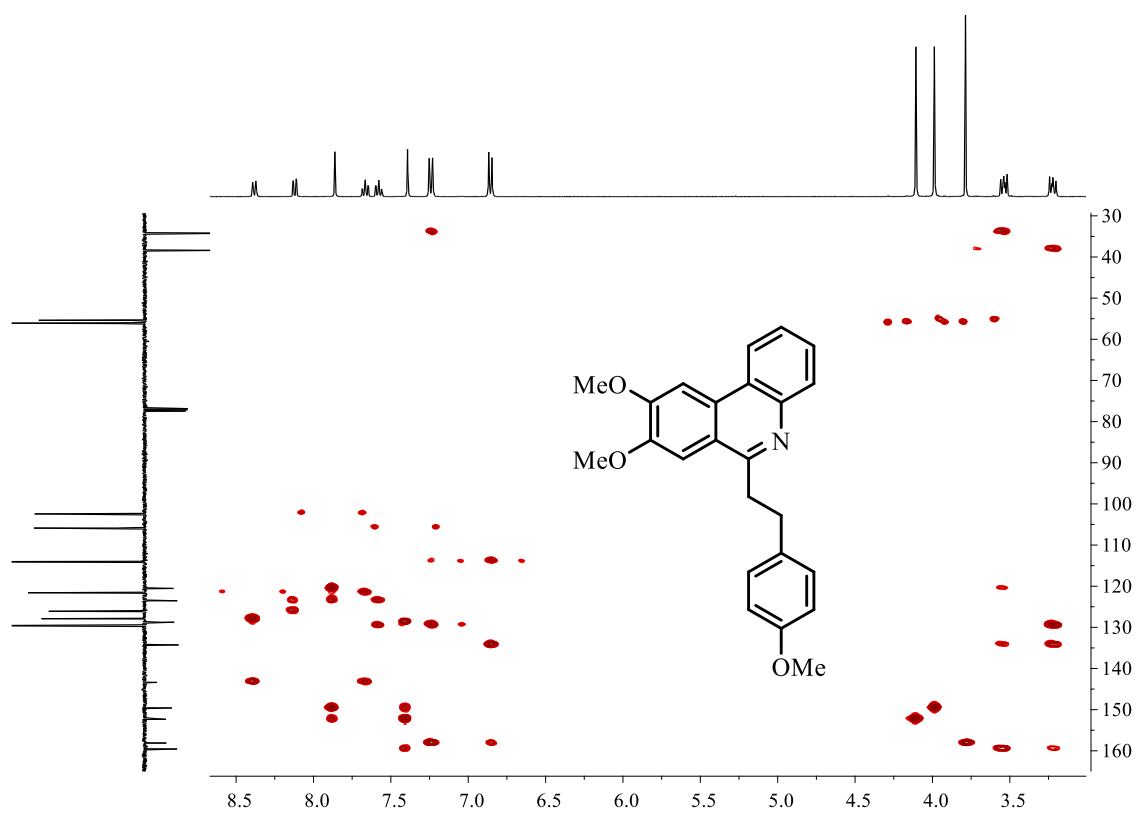
D6. Expansión del espectro ^{13}C -APT-RMN de la 8,9-dimetoxi-6-(4-metoxifenil)fenantridina **7a**, registrado a 100 MHz en CDCl_3 .



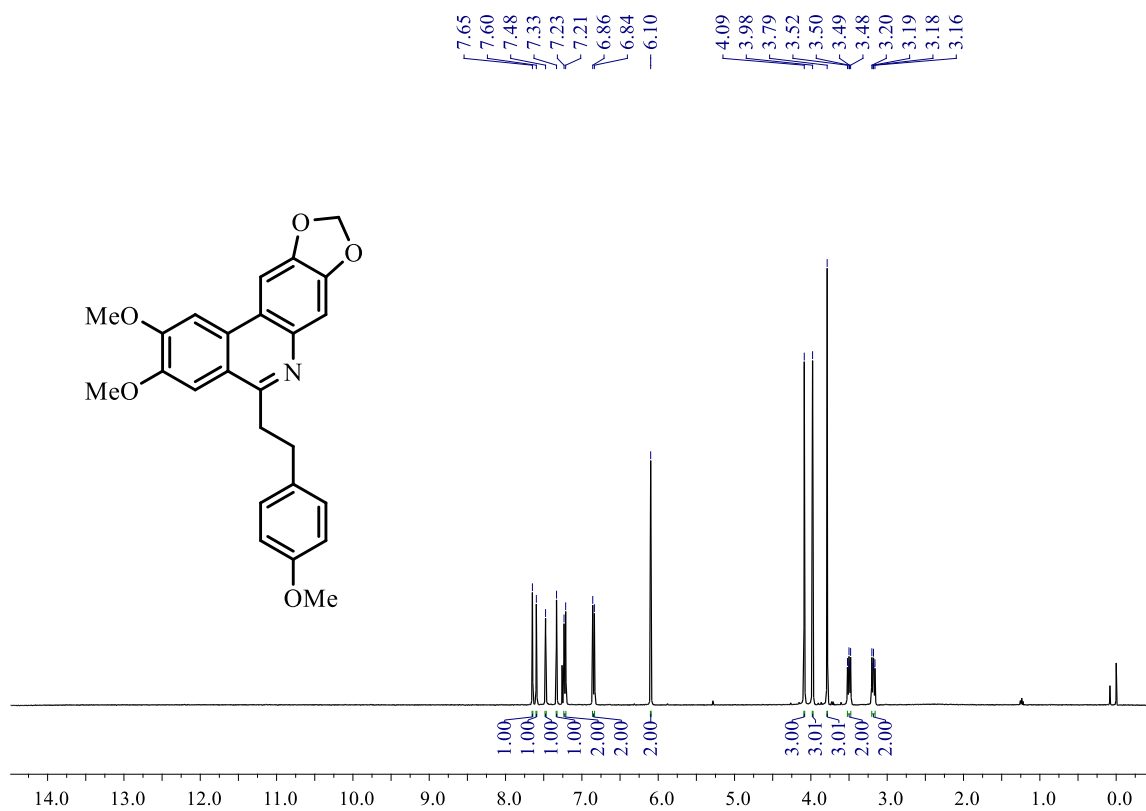
D7. Espectro de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY de la 8,9-dimetoxi-6-(4-metoxifenetil)fenantridina **7a**.



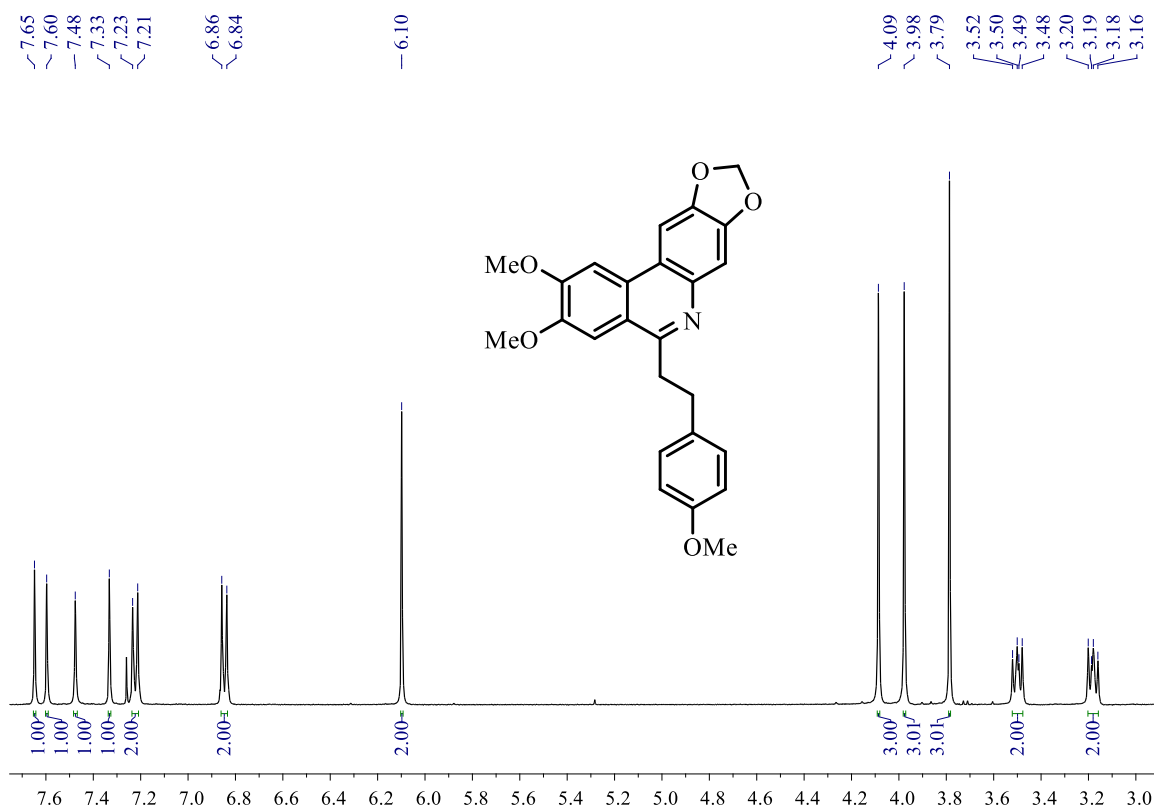
D8. Espectro de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C -APT HSQC de la 8,9-dimetoxi-6-(4-metoxifenetil)fenantridina **7a**.



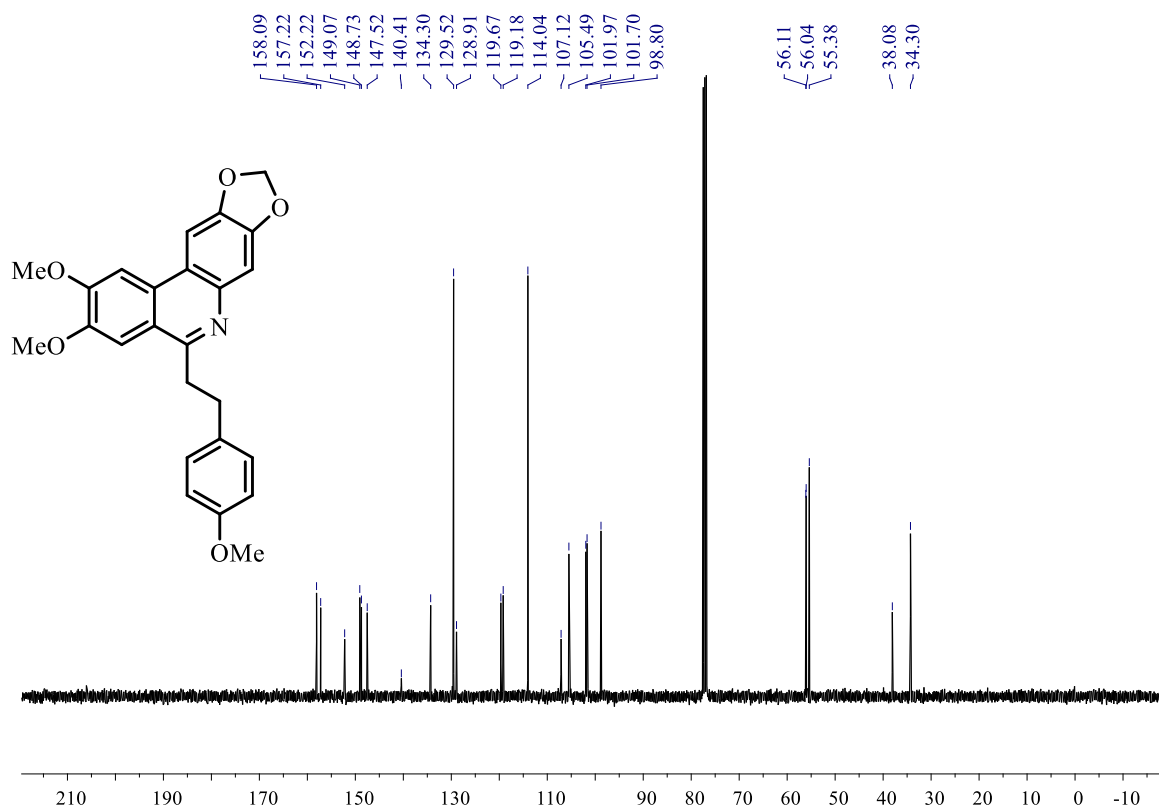
D9. Espectro de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C -APT HMBC de la 8,9-dimetoxi-6-(4-metoxifenetil)fenantridina **7a**.



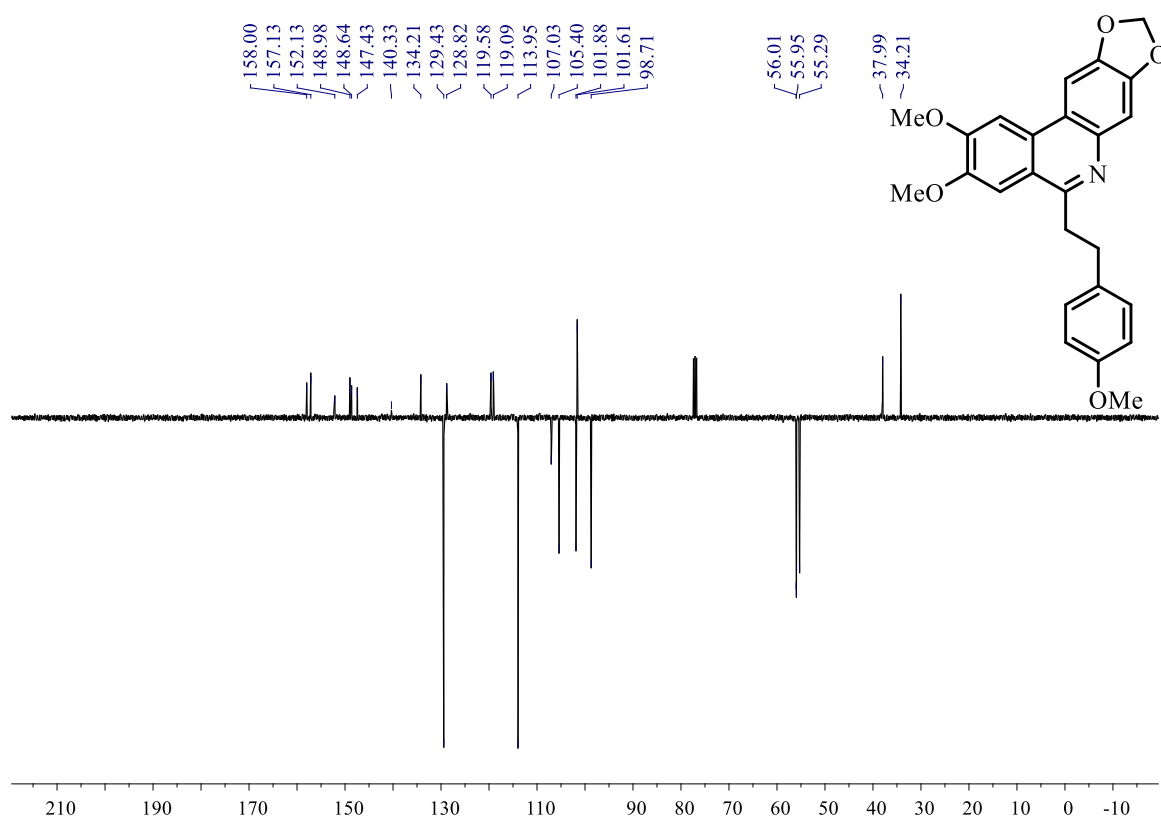
D10. Espectro ¹H-RMN de la 2,3-dimetoxi-5-(4-metoxifenetil)-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]fenantridina **7b**, registrado a 400 MHz en CDCl₃.



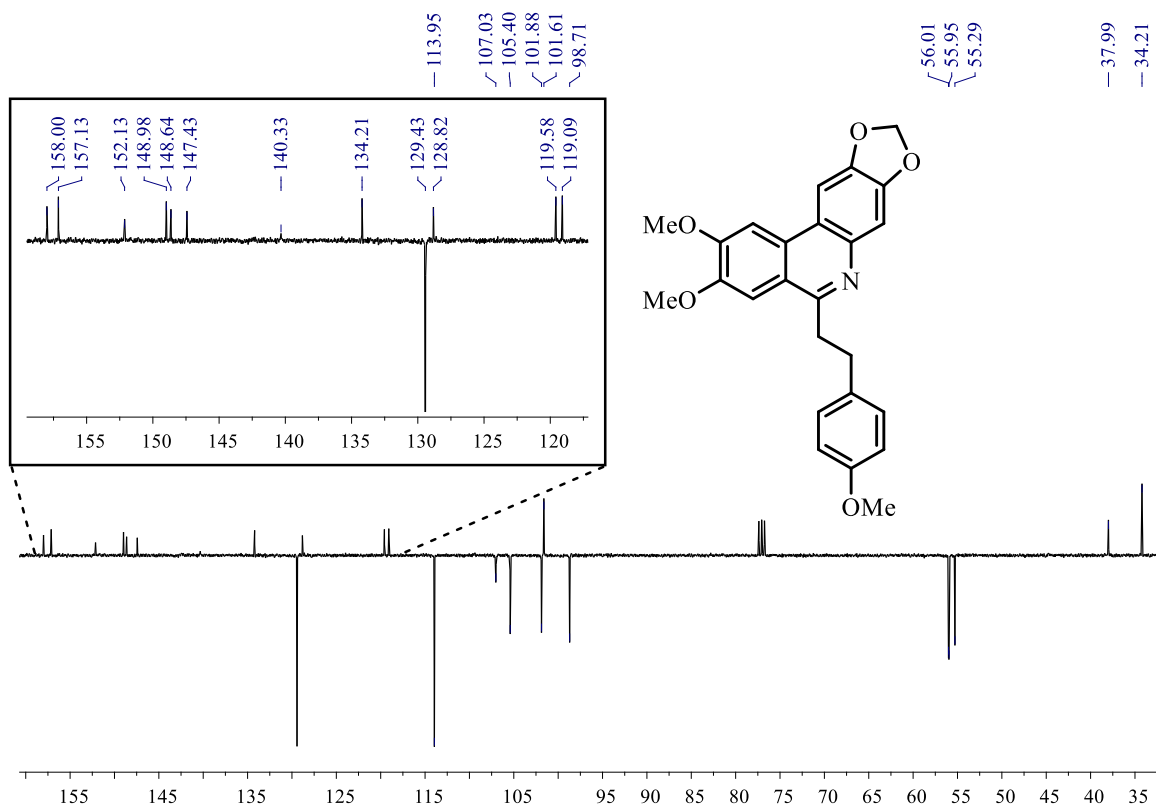
D11. Expansión del Espectro ¹H-RMN de la 2,3-dimetoxi-5-(4-metoxifenil)-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]fenantridina **7b**, registrado a 400 MHz en CDCl₃.



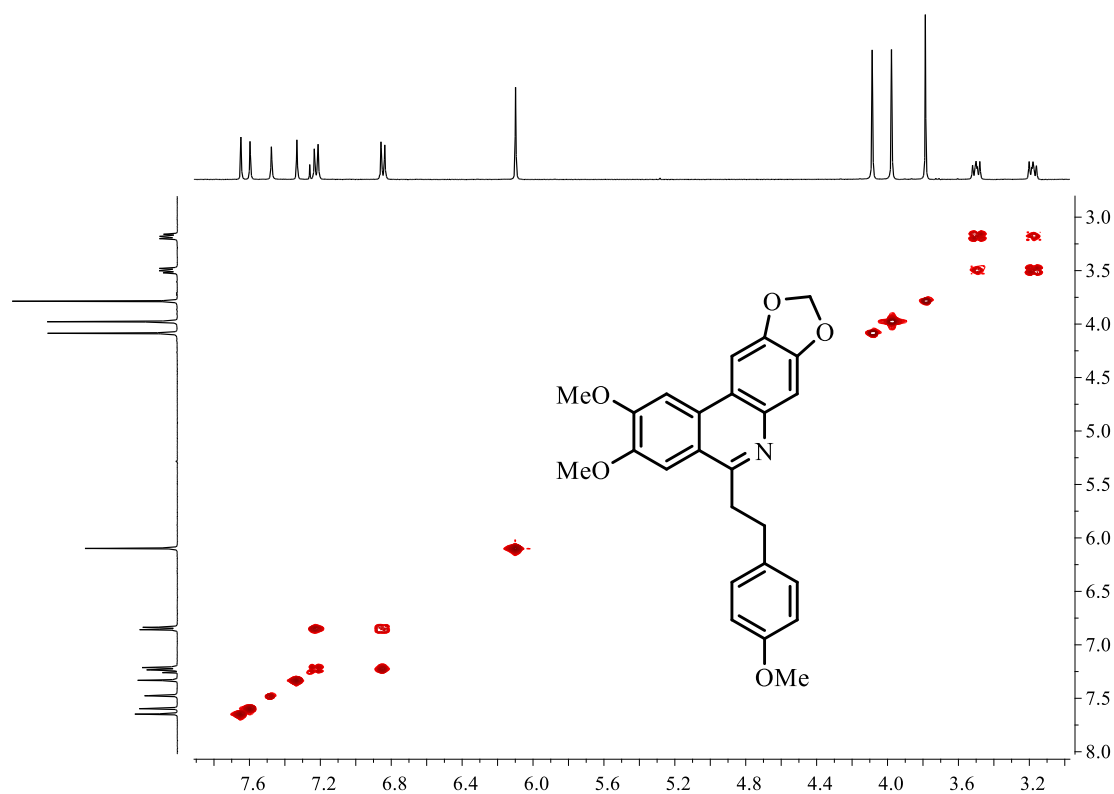
D12. Espectro ^{13}C -RMN de la 2,3-dimetoxi-5-(4-metoxifenetil)-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]fenantridina **7b**, registrado a 100 MHz en CDCl_3 .



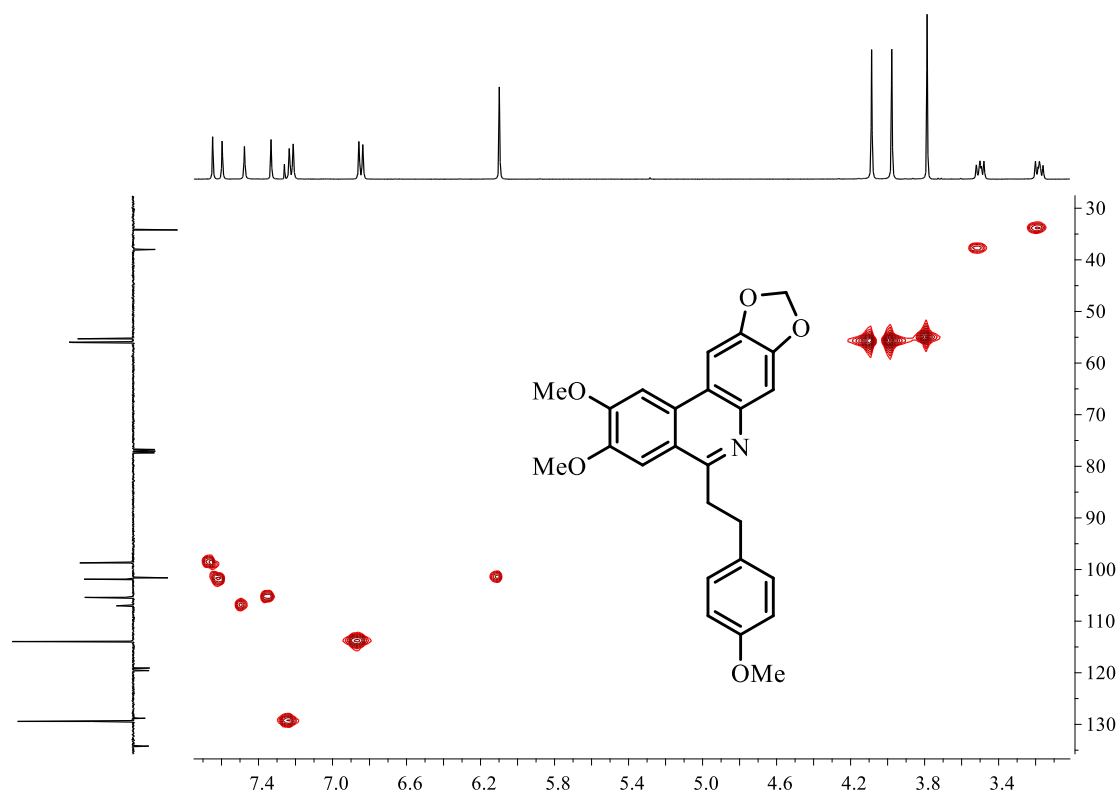
D13. Espectro ^{13}C -APT-RMN de la 2,3-dimetoxi-5-(4-metoxifenetil)-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]fenantridina **7b**, registrado a 100 MHz en CDCl_3 .



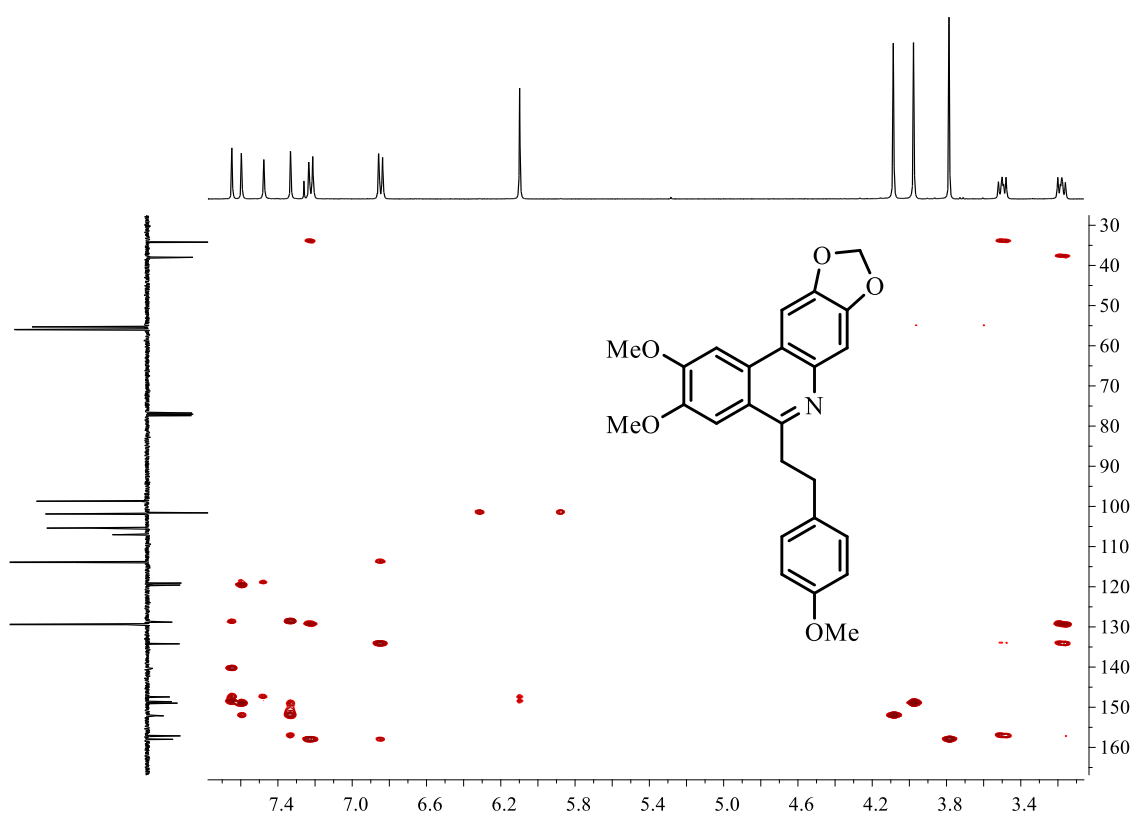
D14. Expansión del espectro ^{13}C -APT-RMN de la 2,3-dimetoxi-5-(4-metoxifenetil)-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]fenantridina **7b**, registrado a 100 MHz en CDCl_3 .



D15. Espectro de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY de la 2,3-dimetoxi-5-(4-metoxifenetil)-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]fenantridina **7b**.



D16. Espectro de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C -APT HSQC de la 2,3-dimetoxi-5-(4-metoxifenetil)-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]fenantridina **7b**.



D17. Espectro de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C -APT HMBC de la 2,3-dimetoxi-5-(4-metoxifenetil)-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]fenantridina **7b**.