

**SÍNTESIS EFICIENTE DE NUEVAS 5,6-DIHIDRO-6*H*,8*H*-
PIRIDO[3,2,1-*DE*]FENANTRIDIN-6-ONAS VÍA PROCESOS
CATALÍTICOS DE REACCIONES INTRAMOLECULARES
CONSECUTIVAS: HIDROARILACIÓN/ARILACIÓN DIRECTA**

SILVIA ALEJANDRA PEDRAZA RODRÍGUEZ

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE QUÍMICA

BUCARAMANGA

2018

**SÍNTESIS EFICIENTE DE NUEVAS 5,6-DIHIDRO-6H,8H-
PIRIDO[3,2,1-DE]FENANTRIDIN-6-ONAS VÍA PROCESOS
CATALÍTICOS DE REACCIONES INTRAMOLECULARES
CONSECUTIVAS: HIDROARILACIÓN/ARILACIÓN DIRECTA**

SILVIA ALEJANDRA PEDRAZA RODRÍGUEZ

Proyecto de grado para optar al título de Química

Dirigido por:

Vladimir V. Kouznetsov,

PhD, DSc en Ciencias Químicas.

Co-dirigido por:

Marlyn Catalina Ortiz Villamizar,

MSc en Química.

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE QUÍMICA

BUCARAMANGA

2018

Dedicatoria:

*A mí nonita, por estar junto a mí desde
pequeña enseñándome a leer hasta el día
de hoy viéndome crecer y cumplir mis
sueños.*

*A mí mamá Alejandra Rodríguez y a mí
papá Eduardo Pedraza, por tanto amor,
apoyo y comprensión.*

*A mí hermano Santiago, por quien intento
ser cada día una mejor persona.*

AGRADECIMIENTOS

Hace 5 años inicié el camino para cumplir una meta que hoy culmina, durante este proceso muchas personas estuvieron junto a mí, apoyándome con su compañía, su conocimiento o su amistad, a ellas quiero darles las gracias:

Al profesor Vladimir Kouznetsov, por ser un gran maestro y aportar una parte muy importante a mi formación profesional, por darme la oportunidad de hacer parte de un gran grupo de investigación el LQO-Bio, gracias por tanta paciencia y apoyo para poder culminar satisfactoriamente este proyecto.

A todos mis compañeros del LQO-Bio por compartir su conocimiento y experiencia, en especial a Francly por su amistad y hacer más amenas las largas jornadas de trabajo.

A Lina López y Karen Bello, dos grandes amigas que la vida puso en mi camino, gracias por siempre creer en mí e impulsarme a continuar.

A Angie, Panda, Didi y Mayra, colegas y amigos, una gran vida profesional como químicos aguarda por todos nosotros.

A Hiroshi, Alejo, Juanda, Dani y Pipe, por motivarme en esta etapa final de la carrera, fueron un gran soporte y trajeron mucha alegría con ustedes.

A Tatiana, Majo, Silvia Salamanca, Johana y Ludwing, por su amistad y cariño.

A la Universidad Industrial de Santander, a la Universidad Nacional Autónoma de México, a todos mis profesores y compañeros que hicieron parte de este proceso.

Tabla de Contenido

INTRODUCCIÓN, PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
1. ESTADO DEL ARTE.....	26
1.1 USO DE ENERGÍA DE MICROONDAS EN SÍNTESIS ORGÁNICA	26
1.2 AMIDAS: FUENTES, SÍNTESIS Y PROPIEDADES BIOLÓGICAS	30
1.3QUINOLONAS Y 3,4-DIHIIDROQUINOLIN-2-ONAS. HISTORIA, OBTENCIÓN Y PROPIEDADES BIOLÓGICAS	36
1.4FENANTRIDINAS Y FENANTRIDINONAS, ALCALOIDES DE LA FAMILIA AMARYLLIDACEAE.	42
1.55,6-DIHIIDRO-6 <i>H</i> ,8 <i>H</i> -PIRIDO[3,2,1- <i>DE</i>]FENANTRIDIN-6-ONAS	47
1.6 ARILACIÓN DIRECTA VÍA ACTIVACIÓN DE ENLACE C-H CATALIZADA POR PD	49
2. HIPÓTESIS.....	53
3. OBJETIVOS.....	54
3.1 OBJETIVO GENERAL	54
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	54
4. METODOLOGÍA.....	55
4.1 SÍNTESIS DE <i>N</i> -ARILCINAMAMIDAS.....	55
4.2 SÍNTESIS DE <i>N</i> -(2-BROMOBENCIL)- <i>N</i> -ARILCINAMAMIDAS.....	59
4.3 SÍNTESIS DE DERIVADOS DE 3,4-DIHIIDROQUINOLIN-2-ONAS.....	63
4.4 SÍNTESIS DE NUEVAS 4-FENIL-4,5-DIHIIDRO-6 <i>H</i> ,8 <i>H</i> -PIRIDO[3,2,1- <i>DE</i>] FENANTRIDIN-6-ONAS	67
5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	72
5.1 SÍNTESIS DE <i>N</i> -ARILCINAMAMIDAS.....	72
5.2 <i>N</i> -ALQUILACIÓN DE LAS <i>N</i> -ARILCINAMAMIDAS	83

5.3 SÍNTESIS DE DERIVADOS DE 3,4-DIHIDROQUINOLIN-2-ONAS.....	91
5.4 SÍNTESIS DE DIHIDROPIRIDOFENANTRIDINONAS POR MEDIO DE UNA REACCIÓN DE ARILACIÓN DIRECTA.....	109
6. CONCLUSIONES.....	124
BIBLIOGRAFÍA.....	126
ANEXOS.....	134

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fenantridina y alcaloides fenantridínicos relacionados con las 6 <i>H</i> ,8 <i>H</i> -pirido[3,2,1- <i>de</i>]fenantridin-6-onas, moléculas-objetivo del presente estudio.	24
Figura 2. Espectro electromagnético	27
Figura 3. Mecanismo de calentamiento por pérdida dipolar.	28
Figura 4. Análisis SAR para las fenilcinamidas como agentes antimicrobicos.	34
Figura 5. Formas tautoméricas de las 4- y 2-hidroxiquinolinas donde la forma ceto prevalece.	36
Figura 6. Diversas 2-quinolonas con propiedades anticancerígena.	38
Figura 7. Un ejemplo de 3,4-dihidroquinolin-2-onas como metabolitos de los hongos.	39
Figura 8. Alcaloides presentes en plantas de la familia Amarillidaceae.	43
Figura 9. Enzimas topoisomerasas y su acción sobre el ADN.	44
Figura 10. Análisis SAR para derivados de la licobetaína inhibidores de enzimas topoisomerasas.	46
Figura 11. Estructuras resonantes de la anilina.	72
Figura 12. Espectro de Infrarrojo para la <i>N</i> -(4-metilfenil)cinamamida 3b .	77
Figura 13. Espectro de ¹ H RMN de la <i>N</i> -(<i>p</i> -tolil)cinamamida 3b .	78
Figura 14. Experimento COSY para la <i>N</i> -(<i>p</i> -tolil)cinamamida 3b .	79
Figura 15. Espectro de ¹³ C RMN para la <i>N</i> -(<i>p</i> -tolil)cinamamida 3b .	80
Figura 16. Espectro de DEPT-135 para la <i>N</i> -(<i>p</i> -tolil)cinamamida 3b .	80

Figura 17. Espectro de HSQC de la <i>N</i> -(<i>p</i> -tolil)cinamamida 3b .	82
Figura 18. Espectro de HMBC de la <i>N</i> -(<i>p</i> -tolil)cinamamida 3b .	82
Figura 19. Espectro de Infrarrojo para la <i>N</i> -(2-bromobencil)- <i>N</i> -(<i>p</i> -tolil)cinamamida 15b .	85
Figura 20. Espectro de ¹ H-RMN para la <i>N</i> -(2-bromobencil)- <i>N</i> -(<i>p</i> -tolil)cinamamida 15b .	87
Figura 21. Espectro de COSY para la <i>N</i> -(2-bromobencil)- <i>N</i> -(<i>p</i> -tolil)cinamamida 15b .	88
Figura 22. Espectro de ¹³ C-RMN para la <i>N</i> -(2-bromobencil)- <i>N</i> -(<i>p</i> -tolil)cinamamida 15b .	88
Figura 23. Espectro de DEPT-135 para la <i>N</i> -(2-bromobencil)- <i>N</i> -(<i>p</i> -tolil)cinamamida 15b .	89
Figura 24. Espectro de HSQC para la <i>N</i> -(2-bromobencil)- <i>N</i> -(<i>p</i> -tolil)cinamamida 15b .	90
Figura 25. Espectro de HMBC para la <i>N</i> -(2-bromobencil)- <i>N</i> -(<i>p</i> -tolil)cinamamida 15b .	91
Figura 26. Espectro de infrarrojo para la 1-(2-bromobencil)-6-etil-4-fenil-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i>)-ona 16d .	97
Figura 27. Espectro de ¹ H-RMN para la 1-(2-bromobencil)-6-etil-4-fenil-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i>)-ona 16d .	98
Figura 28. Simulación 3D de las dihidroquinolonas	100
Figura 29 Conformación más probable para el núcleo de la 4-fenil-3,4-dihidroquinolin-2-ona.	102

Figura 30. Espectro de correlación COSY para la 1-(2-bromobencil)-6-etil-4-fenil-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i>)-ona 16d . a) Campo alto. b) Campo bajo.	103
Figura 31. Comparación espectro ¹ H-RMN a campos bajos para 15b y 16d	104
Figura 32. Espectro de ¹³ C-RMN para la 1-(2-bromobencil)-6-etil-4-fenil-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i>)-ona 16d .	106
Figura 33. Espectro de DEPT-135 para la 1-(2-bromobencil)-6-etil-4-fenil-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i>)-ona 16d .	106
Figura 34. Espectro de correlación HMBC para la 1-(2-bromobencil)-6-etil-4-fenil-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i>)-ona 16d . a) Campo alto. b) Campo bajo.	107
Figura 35. Espectro de correlación HSQC para la 1-(2-bromobencil)-6-etil-4-fenil-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i>)-ona 16d . a) Campo alto. b) Campo bajo.	108
Figura 36. Espectro de infrarrojo para la 2-etil-4-fenil-4,5-dihidro-6 <i>H</i> ,8 <i>H</i> -pirido[3,2,1- <i>de</i>]fenantridin-6-ona 21d .	114
Figura 37. Espectro de masas para para la dihidro-6 <i>H</i> ,8 <i>H</i> -pirido[3,2,1- <i>de</i>]fenantridin-6-ona 21d .	115
Figura 38. Espectro de ¹ H-RMN para la 2-etil-4-fenil-4,5-dihidro-6 <i>H</i> ,8 <i>H</i> -pirido[3,2,1- <i>de</i>]fenantridin-6-ona 21d .	116
Figura 39. Comparación de espectros de ¹ H-RMN para los compuestos 16d y 21d .	118
Figura 40. Simulación 3D de las dihidropiridofenantridinonas.	118
Figura 41. Espectro de correlación COSY para la dihidro-6 <i>H</i> ,8 <i>H</i> -pirido[3,2,1- <i>de</i>]fenantridin-6-ona 21d .	119

Figura 42. Espectro de ^{13}C -RMN para la dihidro-6 <i>H</i> ,8 <i>H</i> -pirido[3,2,1- <i>de</i>]fenantridin-6-ona 21d .	120
Figura 43. Espectro de DEPT-135 para la dihidro-6 <i>H</i> ,8 <i>H</i> -pirido[3,2,1- <i>de</i>]fenantridin-6-ona 21d .	121
Figura 44. Espectro de HSQC para la dihidro-pirido[3,2,1- <i>de</i>]fenantridin-6-ona 21d . a) Campo alto. b) Campo bajo.	122
Figura 45. Espectro de HMBC para la dihidro-6 <i>H</i> ,8 <i>H</i> -pirido[3,2,1- <i>de</i>]fenantridin-6-ona 21d . a) Campo alto. b) Campo bajo.	123

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Proceso de retro-síntesis para las fenantridinonas deseadas.	25
Esquema 2. Biosíntesis de la piperina, alcaloide presente en la planta <i>Piper nigrum</i> .	31
Esquema 3. Reacción de amidación empleando cloruro de tionilo.	32
Esquema 4. Síntesis de amidas derivadas de anilinas aromáticas empleando DCC.	32
Esquema 5. Síntesis de amidas empleando silica gel como soporte sólido.	33
Esquema 6. Síntesis de arilcinamamidas empleando cloruro cianúrico.	35
Esquema 7. Síntesis de Gould-Jacobs y desarrollo de las 4-quinolonas antibióticas usando el ácido nalidixico como modelo inicial.	37
Esquema 8. Síntesis clásica de 2-quinolonas según Concrad-Limpach.	38
Esquema 9. Mecanismo de una reacción de hidroarilación.	40
Esquema 10. Síntesis de 3,4-dihidroquinolonas catalizada por TFA.	41
Esquema 11. Formación de quinolin-2-onas y azepin-3-onas	42
Esquema 12. Síntesis de dihidrofenantridinas por acoplamiento intramolecular de las 1-bromoariliminas 55.	46
Esquema 13. Alcaloides fenantridínicos obtenidos sintéticamente	47
Esquema 14. Síntesis de dihidro-pirido-fenantridinona realizada por Kröger en 1988.	48
Esquema 15. Ruta sintética para la obtención de 5 <i>H</i> -[1,4]oxazino[2,3,4- <i>de</i>]fenantridin-6(8 <i>H</i>)-onas.	49

Esquema 16. Tipos de sustratos usados en la reacción de arilación directa formando un enlace $C_{Ar}-C_{Ar}$.	50
Esquema 17. Arilación directa empleando catalizador de Pd para la síntesis de dihidro-pirido-fenantridin-8-onas.	51
Esquema 18. Síntesis de benzocromenos a partir de aril bencil éteres desarrollada en el LQOBio.	52
Esquema 19. Mecanismo de reacción propuesto para la arilación directa catalizada por Pd.	53
Esquema 20. Síntesis de <i>N</i> -arilcinamidas por medio de una reacción de amidación.	56
Esquema 21. Reacción de <i>N</i> -alquilación de las arilcinamidas generando <i>N</i> -(2-bromobencil)- <i>N</i> -arilcinamamidas.	59
Esquema 22. Reacción de hidroarilación catalizada por ácido triflico.	63
Esquema 23. Reacción de arilación directa catalizada por Pd para la síntesis de nuevas dihidropiridofenantridinonas.	68
Esquema 24. Posible mecanismo de reacción para la síntesis de <i>N</i> -arilcinamamidas empleando TBTU.	75
Esquema 25. Mecanismo de <i>N</i> -alquilación de <i>N</i> -arilcinamamidas.	84
Esquema 26. Posible mecanismo de reacción para la síntesis de dihidroquinolonas empleando ácido trifluoroacético como catalizador.	95
Esquema 27. Posible mecanismo de reacción para la reacción de arilación directa catalizada con Pd.	112

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Determinación de las condiciones óptimas para la síntesis de las arilcinamamidas a partir de anilinas y ácido cinámico.	73
Tabla 2. Propiedades físicas y espectroscópicas de las <i>N</i> -arilcinamamidas 3a-d .	76
Tabla 3. Propiedades físicas y espectroscópicas de las <i>N</i> -(2-bromobencil)- <i>N</i> -arilcinamamidas 15a-d .	85
Tabla 4. Determinación de las condiciones óptimas para la síntesis de dihidroquinolinonas por medio de una reacción de hidroarilación.	94
Tabla 5. Propiedades físicas y espectroscópicas de las 1-(2-bromobencil)-4-fenil-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i>)-onas 16a-d .	96
Tabla 6. Multipletes y constantes de acoplamiento para los protones 3-CH ₂ , 4-CH y 9-CH ₂ para las dihidroquinolonas 16a-d .	101
Tabla 7. Propiedades físicas y espectroscópicas de las 4-fenil-4,5-dihidro-6 <i>H</i> ,8 <i>H</i> -pirido[3,2,1- <i>de</i>]fenantridin-6-ona 17a-d luego de una reacción de arilación directa.	110
Tabla 8. Multipletes y constantes de acoplamiento para los protones 5-CH ₂ , 4-CH y 8-CH ₂ para las 2-etil-4-fenil-4,5-dihidro-6 <i>H</i> ,8 <i>H</i> -pirido[3,2,1- <i>de</i>]fenantridin-6-ona 21a-d .	117

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Espectro de Infrarrojo para la <i>N</i> -fenilcinamamida 3a .	134
Anexo 2. Espectro de ¹ H-RMN para la <i>N</i> -fenilcinamamida 3a .	134
Anexo 3. Espectro de ¹³ C-RMN para la <i>N</i> -fenilcinamamida 3a .	135
Anexo 4. Espectro de Infrarrojo para la <i>N</i> -(<i>p</i> -metoxifenil)cinamamida 3c .	135
Anexo 5. Espectro de ¹ H-RMN para la <i>N</i> -(<i>p</i> -metoxifenil)cinamamida 3c .	136
Anexo 6. Espectro de ¹³ C-RMN para la <i>N</i> -(<i>p</i> -metoxifenil)cinamamida 3c .	136
Anexo 7. Espectro de Infrarrojo para la <i>N</i> -(<i>p</i> -etilfenil)cinamamida 3d .	137
Anexo 8. Espectro de ¹ H-RMN para la <i>N</i> -(<i>p</i> -etilfenil)cinamamida 3d .	137
Anexo 9. Espectro de ¹³ C-RMN para la <i>N</i> -(<i>p</i> -etilfenil)cinamamida 3d .	138
Anexo 10. Espectro de infrarrojo para la <i>N</i> -(2-bromobencil)- <i>N</i> -fenilcinamamida 15a .	138
Anexo 11. Espectro de ¹ H-RMN para la <i>N</i> -(2-bromobencil)- <i>N</i> -fenilcinamamida 15a .	139
Anexo 12. Espectro de ¹³ C-RMN para la <i>N</i> -(2-bromobencil)- <i>N</i> -fenilcinamamida 15a .	139
Anexo 13. Espectro de infrarrojo para la <i>N</i> -(2-bromobencil)- <i>N</i> -(4-metoxifenil)cinamamida 15c .	140
Anexo 14. Espectro de ¹ H-RMN para la <i>N</i> -(2-bromobencil)- <i>N</i> -(4-metoxifenil)cinamamida 15c .	140

Anexo 15. Espectro de ^{13}C -RMN para la <i>N</i> -(2-bromobencil)- <i>N</i> -(4-metoxifenil) cinamamida 15c .	141
Anexo 16. Espectro de infrarrojo para la <i>N</i> -(2-bromobencil)- <i>N</i> -(4-etilfenil) cinamamida 15d .	141
Anexo 17. Espectro de ^1H -RMN para la <i>N</i> -(2-bromobencil)- <i>N</i> -(4-etilfenil) cinamamida 15d .	142
Anexo 18. Espectro de ^{13}C -RMN para la <i>N</i> -(2-bromobencil)- <i>N</i> -(4-etilfenil) cinamamida 15d .	142
Anexo 19. Espectro de Infrarrojo para la 1-(2-bromobencil)-4-fenil-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i>)-ona 16a .	143
Anexo 20. Espectro de ^1H -RMN para la 1-(2-bromobencil)-4-fenil-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i>)-ona 16a .	143
Anexo 21. Espectro de ^{13}C -RMN para la 1-(2-bromobencil)-4-fenil-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i>)-ona 16a .	144
Anexo 22. Espectro de Infrarrojo para la 1-(2-bromobencil)-6-metil-4-fenil-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i>)-ona 16b .	144
Anexo 23. Espectro de ^1H -RMN para la 1-(2-bromobencil)-6-metil-4-fenil-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i>)-ona 16b .	145
Anexo 24. Espectro de ^{13}C -RMN para la 1-(2-bromobencil)-6-metil-4-fenil-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i>)-ona 16b .	145
Anexo 25. Espectro de Infrarrojo para la 1-(2-bromobencil)-6-metoxi-4-fenil-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i>)-ona 16c .	146
Anexo 26. Espectro de ^1H -RMN para la 1-(2-bromobencil)-6-metoxi-4-fenil-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i>)-ona 16c .	146

Anexo 27. Espectro de ^{13}C -RMN para la 1-(2-bromobencil)-6-metoxi-4-fenil-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i>)-ona 16c .	147
Anexo 28. Espectro de infrarrojo para la 4-fenil-4,5-dihidro-6 <i>H</i> ,8 <i>H</i> -pirido[3,2,1- <i>de</i>]fenantridin-6-ona 21a .	147
Anexo 29. Espectro de ^1H -RMN para la 4-fenil-4,5-dihidro-6 <i>H</i> ,8 <i>H</i> -pirido[3,2,1- <i>de</i>]fenantridin-6-ona 21a .	148
Anexo 30. Espectro de ^{13}C -RMN para la 4-fenil-4,5-dihidro-6 <i>H</i> ,8 <i>H</i> -pirido[3,2,1- <i>de</i>]fenantridin-6-ona 21a .	148
Anexo 31. Cromatograma de la 4-fenil-4,5-dihidro-6 <i>H</i> ,8 <i>H</i> -pirido[3,2,1- <i>de</i>]fenantridin-6-ona 21a .	149
Anexo 32. Espectro de masas la 4-fenil-4,5-dihidro-6 <i>H</i> ,8 <i>H</i> -pirido[3,2,1- <i>de</i>]fenantridin-6-ona 21a .	149
Anexo 33. Espectro de Infrarrojo para la 2-metil-4-fenil-4,5-dihidro-6 <i>H</i> ,8 <i>H</i> -pirido[3,2,1- <i>de</i>]fenantridin-6-ona 21b .	150
Anexo 34. Espectro de ^1H -RMN para la para la 2-metil-4-fenil-4,5-dihidro-6 <i>H</i> ,8 <i>H</i> -pirido[3,2,1- <i>de</i>]fenantridin-6-ona 21b .	150
Anexo 35. Espectro de ^{13}C -RMN para la 2-metil-4-fenil-4,5-dihidro-6 <i>H</i> ,8 <i>H</i> -pirido[3,2,1- <i>de</i>]fenantridin-6-ona 21b .	151
Anexo 36. Cromatograma para la 2-metil-4-fenil-4,5-dihidro-6 <i>H</i> ,8 <i>H</i> -pirido[3,2,1- <i>de</i>]fenantridin-6-ona 21b .	151
Anexo 37. Espectro de masas para la 2-metil-4-fenil-4,5-dihidro-6 <i>H</i> ,8 <i>H</i> -pirido[3,2,1- <i>de</i>]fenantridin-6-ona 21b .	152
Anexo 38. Espectro de Infrarrojo para la 2-metoxi-4-fenil-4,5-dihidro-6 <i>H</i> ,8 <i>H</i> -pirido[3,2,1- <i>de</i>]fenantridin-6-ona 21c .	152

Anexo 39. Espectro de ^1H -RMN para la 2-metoxi-4-fenil-4,5-dihidro-6 <i>H</i> ,8 <i>H</i> -pirido[3,2,1- <i>de</i>]fenantridin-6-ona 21c .	153
Anexo 40. Espectro de ^{13}C -RMN para la 2-metoxi-4-fenil-4,5-dihidro-6 <i>H</i> ,8 <i>H</i> -pirido[3,2,1- <i>de</i>]fenantridin-6-ona 21c .	153
Anexo 41. Cromatograma para la 2-metoxi-4-fenil-4,5-dihidro-6 <i>H</i> ,8 <i>H</i> -pirido[3,2,1- <i>de</i>]fenantridin-6-ona 21c .	154
Anexo 42. Espectro de masas para la 2-metoxi-4-fenil-4,5-dihidro-6 <i>H</i> ,8 <i>H</i> -pirido[3,2,1- <i>de</i>]fenantridin-6-ona 21c .	154

RESUMEN

TITULO: Síntesis eficiente de nuevas 5,6-dihidro-6H,8H-pirido[3,2,1-de]fenantridin-6-onas vía procesos catalíticos de reacciones intramoleculares consecutivas: Hidroarilación/arilación directa*

AUTOR: Silvia Alejandra Pedraza Rodríguez†

PALABRAS CLAVE: Piridofenantridinonas, amidación, hidroarilación, arilación directa.

DESCRIPCIÓN:

La síntesis de nuevas 5,6-dihidro-6H,8H-pirido[3,2,1-de]fenantridin-6-onas, análogos a alcaloides presentes en plantas de la familia Amaryllidaceae los cuales son conocidos por su importante efecto anticancerígeno, se realizó por medio de una ruta sintética de cuatro pasos: Amidación, alquilación, hidroarilación y arilación directa, partiendo de reactivos comerciales, como son anilinas, ácido cinámico y 1-Bromo-2-(bromometil)benceno. Teniendo en cuenta los principios de la química verde se implementaron estrategias sintéticas con el uso de calentamiento por energía de microondas para mejorar tiempos de reacción y rendimientos, logrando de esta forma un rendimiento global del 49%. El protocolo desarrollado involucra el empleo de TBTU como agente acoplante para la síntesis de N-arilcinamamidas, ácido trifluoroacético (TFA) como catalizador para la reacción intramolecular de hidroarilación, reacción de alta economía atómica; obteniendo N-(2-bromobencil)-3,4-dihidroquinolin-2-onas las cuales se emplearon como sustratos para la arilación directa intramolecular por medio del sistema catalítico PdCl₂(MeCN)₂/P(Cy)₃/PivOH en DMA, para la obtención de los productos finales.

Las moléculas sintetizadas fueron caracterizadas por técnicas espectroscópicas como son Infrarrojo, Resonancia Magnética Nuclear (¹H, ¹³C, DEPT-135, HSQC, HMBC) y cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas y se prepararon muestras significativas para la posterior evaluación biológica en el modelo embrionario de pez cebra por parte del Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (LQO-Bio).

* Trabajo de Grado

†† Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Director: Vladimir V. Kouznetsov, PhD, Dsc en Qca. Codirector: Marlyn Catalina Ortiz Villamizar, MSc en Qca.

ABSTRACT

TITLE: Efficient synthesis of new 5,6-dihydro-6H, 8H-pyrido [3,2,1-de]phenanthridin-6-ones via catalytic processes of consecutive intramolecular reactions: Hydroarylation/ direct arylation.*

AUTHOR: Silvia Alejandra Pedraza Rodríguez[†]

KEYWORDS: Pyridophenanthridinones, amidation, hydroarylation, direct arylation.

DESCRIPCIÓN:

The synthesis of new 5,6-dihydro-6H,8H-pyrido[3,2,1-de] phenanthridin-6-ones, analogous to alkaloids present in plants of the family Amaryllidaceae which are known for their important anticancer effect, was carried out by means of a synthetic four-step route: Amidation, alkylation, hydroarylation and direct arylation, starting from commercial reagents, such as anilines, cinnamic acid and 1-Bromo-2- (bromomethyl) benzene. Taking into account the principles of green chemistry, synthetic strategies were implemented with the use of heating by microwave energy to improve reaction times and yields, thus achieving an overall yield of 49%. The protocol developed involves the use of TBTU as a coupling agent for the synthesis of N-arylcinamamides, trifluoroacetic acid (TFA) as a catalyst for the intramolecular reaction of hydroarylation, high atomic economy reaction; obtaining N- (2-bromobenzyl) -3,4-dihydroquinolin-2-ones which were used as substrates for direct intramolecular arylation by means of the catalytic system PdCl₂ (MeCN) ₂ / P (Cy) ₃ / PivOH in DMA, for obtaining the final products.

The synthesized molecules were characterized by spectroscopic techniques such as Infrared, Nuclear Magnetic Resonance (1H, 13C, DEPT-135, HSQC, HMBC) and gas chromatography coupled to mass spectrometry and significant samples were prepared for the subsequent biological evaluation in the model embryonic of zebrafish by the Laboratorio de Química Organica y Biomolecular (LQO-Bio).

* Bachelor Thesis.

[†] Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Director: Vladimir V. Kouznetsov, PhD, Dsc en Ciencias Químicas. Codirector: Marlyn Catalina Ortiz Villamizar, MSc en Química

INTRODUCCIÓN, PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer es una de las principales causas de defunción en el mundo, la Organización Mundial de la Salud estima que cerca de 8.8 millones de muertes fueron reportadas en el año 2015. Entre las principales estrategias para combatir esta enfermedad se encuentran la radioterapia, la cirugía y la quimioterapia. Desde 1956, cuando se conoció el primer caso exitoso de quimioterapia en el tratamiento de la coriocarcinoma, un tipo de cáncer agresivo de placenta, la quimioterapia se ha convertido en una herramienta útil en la lucha contra el cáncer.^{1,2}

Sin duda alguna, los agentes anticancerígenos han tenido un considerable éxito durante estos años salvando muchas vidas de pacientes, sin embargo, se ha logrado observar la mutación de la β -tubulina, estructura esencial en la formación de los microtúbulos en la división celular, lo que ha derivado en la resistencia a los fármacos comúnmente usados en el tratamiento contra el cáncer.³ Los productos naturales ofrecen una gran muestra de diversidad estructural, andamios moleculares proporcionando una amplia gama de propiedades biológicas que han incentivado su uso en la industria farmacéutica, se estima que cerca de un 36 % de los fármacos aprobados por

¹ FERLAY Jacques et al., “Cancer Incidence and Mortality Worldwide: Sources, Methods and Major Patterns in GLOBOCAN 2012: Globocan 2012,” *International Journal of Cancer*. Vol.136, no. 5. 2015. pp. E359–86.

² ARRUEBO Manuel et al., “Assessment of the Evolution of Cancer Treatment Therapies,” *Cancers*. Vol. 3, no. 3. 2011. pp. 3279–3330.

³ KAVALLARIS Maria, “Microtubules and Resistance to Tubulin-Binding Agents,” *Nature Reviews Cancer*. Vol.10, no. 3. 2010. pp.194–204.

la FDA (Food and Drug Administration, por sus siglas en inglés) provenían de productos naturales o derivados de productos naturales.⁴

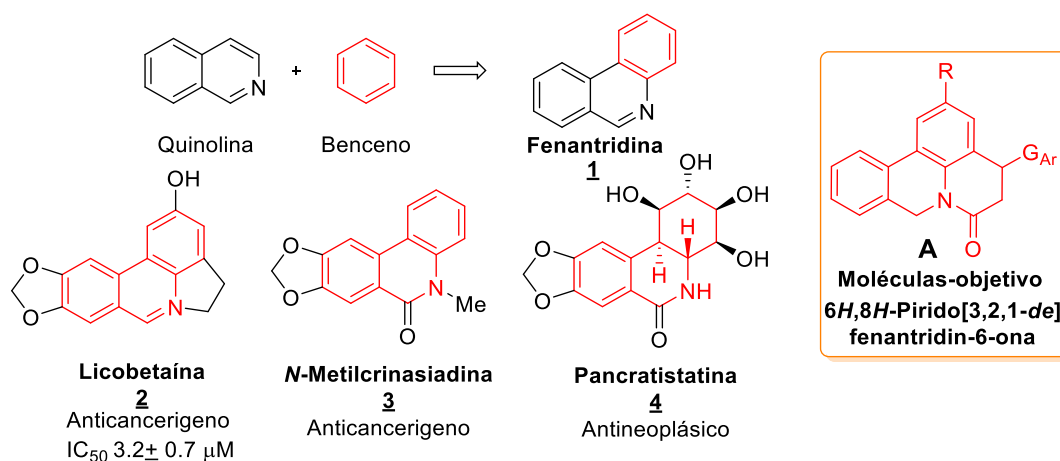
Los alcaloides fenantridínicos **1** presentes en la familia de las plantas Amaryllidaceae, se destacan por su potente actividad antineoplásica, evidenciando un mecanismo sobre la inhibición de la ADN topoisomerasa. Estos compuestos se definen como benzo-derivados quinolínicos e isoquinolínicos (Fig. 1). De la fusión de estos sistemas se derivan sus propiedades físico-químicas y biológicas. En la Figura 1 se ilustran algunos derivados simples (alcaloide *N*-metilcrinasiadina **3**, derivado de la fenantridin-6(5*H*)-ona) y condensados (licobetaína **2**, derivado de pirrolofenantridina). Los estudios previos han reportado la actividad antitumoral e inhibitoria de la ADN topoisomerasa por parte de los derivados de fenantridinonas, alcaloides presentes en plantas de la familia Amaryllidaceae. Uno de estos alcaloides más promisorios es la licobetaína **2**, que actúa como un envenenador de la topoisomerasa II estabilizando la unión covalente entre ésta y el ADN, impidiendo así su liberación, además de ser también un inhibidor selectivo de la topoisomerasa I, es decir, anula por completo la actividad catalítica de la enzima.⁵ Por otra parte la pancratistatina **4**, un alcaloide natural tipo fenantridinona, aislado en 1984 de la planta *Pancratium littorale* ha presentado actividad antineoplásica, así como una alta especificidad hacia la apoptosis de

⁴ BASMADJIAN Christine et al., "Cancer Wars: Natural Products Strike Back," *Frontiers in Chemistry*. Vol. 2. 2014.

⁵ BAECHLER Simone A. et al., "Synthesis, Topoisomerase-Targeting Activity and Growth Inhibition of Lycobetaine Analogs," *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. Vol. 21, no. 3. 2013. pp. 814–23.

células de cáncer.⁶ Sin embargo, la baja disponibilidad en la naturaleza de estos compuestos ha dificultado su avance clínico. Aún más, la obtención de estas estructuras fenantridinónicas de forma sintética ha sido poco estudiada y su síntesis se ha realizado por métodos tradicionales cuyos productos han involucrado la pre-funcionalización de los sustratos, limitando la diversidad estructural de los derivados fenantridinónicos.⁷

Figura 1. Fenantridina y alcaloides fenantridínicos relacionados con las 6*H*,8*H*-pirido[3,2,1-*de*]fenantridin-6-onas, moléculas-objetivo del presente estudio.



Es por esto que se plantea en esta investigación el diseño y la síntesis de nuevos derivados de la 6*H*,8*H*-pirido[3,2,1-*de*]fenantridin-6-ona (**A**), a partir de reactivos comerciales: anilinas, haloarenos y ácidos cinámicos, empleando

⁶ MCLACHLAN A. et al., "Pancratistatin: A Natural Anti-Cancer Compound That Targets Mitochondria Specifically in Cancer Cells to Induce Apoptosis," *Apoptosis*. Vol. 10, no. 3. 2005. pp. 619–630.

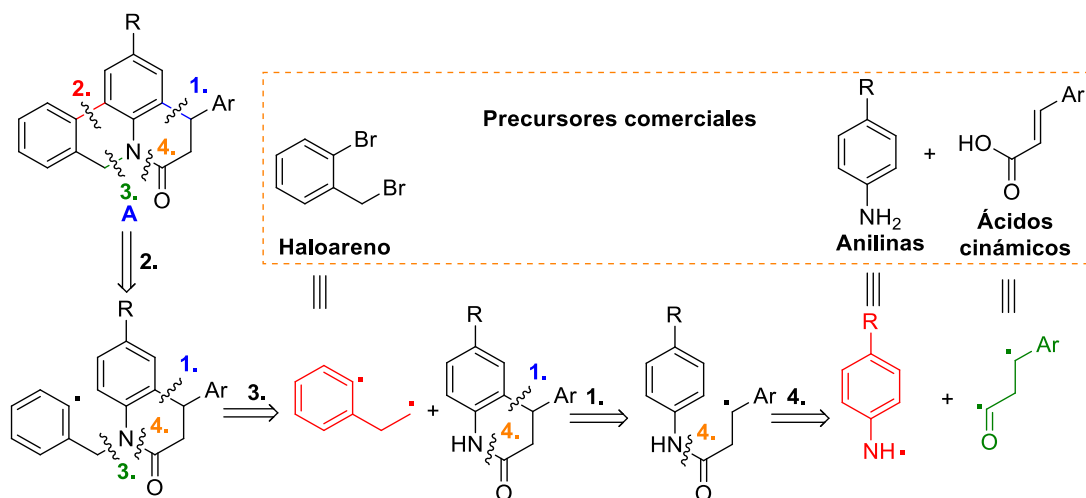
⁷ FAN-CHIANG Tai-Ting, WANG Hung-Kai, and HSIEH Jen-Chieh, "Synthesis of Phenanthridine Skeletal Amaryllidaceae Alkaloids," *Tetrahedron*. Vol. 72, no. 36. 2016. pp. 5640–45.

BAECHLER et al., Op. Cit.

una serie de reacciones conocidas que podrían ofrecer alta eficiencia del proceso sintético. El nuevo diseño, elaborado por el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio), se basa en un análisis retro-sintético que involucra las cuatro desconexiones de los enlaces estratégicos **1.-4.** de la molécula-objetivo **A** que conducen a los precursores comerciales (Esquema 1).

El análisis de retro-síntesis propuesto es la alternativa más atractiva que sugiere el empleo de los tres reactivos comerciales y relativamente económicos, donde a partir de una reacción de amidación con anilinas y ácidos cinámicos y la posterior alquilación de la amida con haloareno, es posible realizar dos reacciones intramoleculares que conducen a la formación de una quinolona y posteriormente a la fenantridinona deseada.

Esquema 1. Proceso de retro-síntesis para las fenantridinonas deseadas.



Además, esta ruta sintética incluye el empleo de una arilación directa intramolecular, por medio de la activación de un enlace C-H empleando catalizadores de Pd, reacción muy llamativa en la búsqueda nuevos heterociclos. Así, teniendo la planeación de síntesis original de 4 etapas guiada por este diseño, se discuten las propiedades de los precursores intermedios y herramientas sintéticas que permiten prepararlos.

1. ESTADO DEL ARTE

1.1 USO DE ENERGÍA DE MICROONDAS EN SÍNTESIS ORGÁNICA

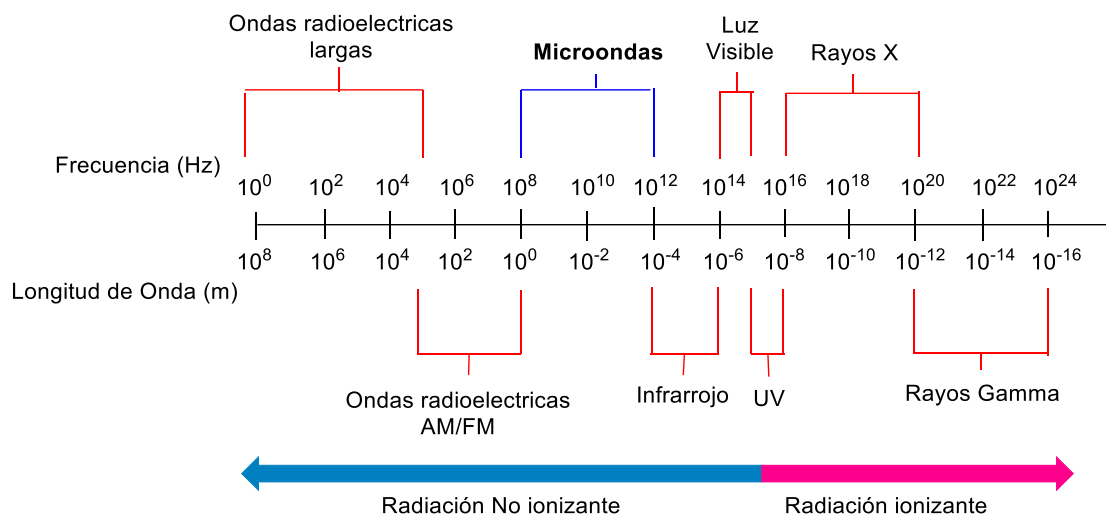
La preocupación por el diseño de productos que se puedan obtener a través de procesos verdes nace como respuesta a los doce principios de la química verde que Anastas y Warner publicaron en 1998. Estos principios categorizan los enfoques fundamentales adoptados para lograr objetivos de química verde.⁸ La energía de microondas acorde al principio seis, el cual cita la necesidad de disminuir los requerimientos energéticos, se postula como una herramienta útil para síntesis orgánica debido a los cortos periodos de síntesis; en contraste con las reacciones que emplean calentamiento convencional, las cuales son más lentas.

Las microondas son radiación electromagnética en el rango de 0.3-300 GHz y se encuentran entre la radiofrecuencia y el infrarrojo (Fig. 2), las microondas además son empleadas también en radares y telecomunicaciones razón por la cual según un acuerdo internacional solamente las frecuencias de 2.45 GHz y 900 MHz son empleadas para el calentamiento dieléctrico.⁹

⁸ ANASTAS Paul T. y KIRCHHOFF Mary M., "Origins, Current Status, and Future Challenges of Green Chemistry †," *Accounts of Chemical Research*. Vol. 35, no. 9. 2002. pp. 686–94.

⁹ TIERNEY Jason P. y LIDSTRÖM Pelle, eds., *Microwave Assisted Organic Synthesis*. Oxford: Blackwell Publ./CRC Press, 2005.

Figura 2. Espectro electromagnético



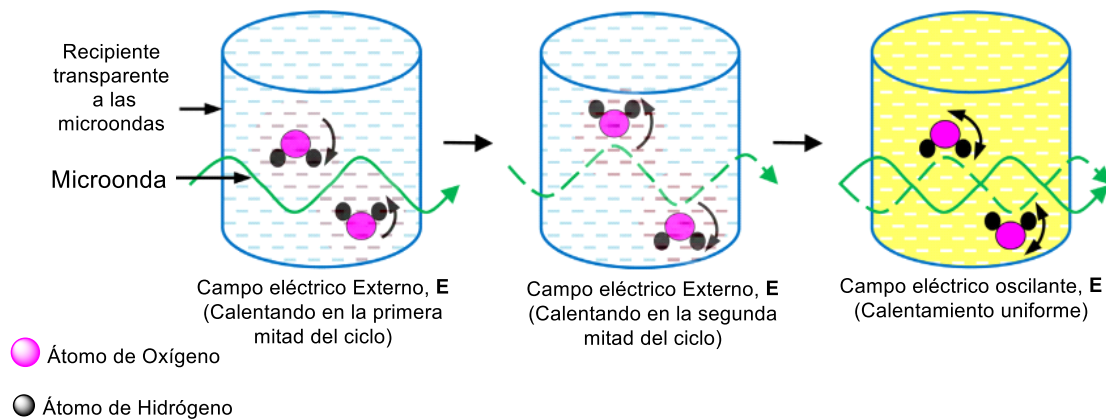
Las microondas son una forma de radiación no ionizante, que no cuenta con la energía suficiente para romper enlaces pero que si transfiere energía en forma de calor a través de la interacción con medios polares.¹⁰

Los mecanismos por los cuales se da la transferencia de energía entre las microondas y las moléculas expuestas dependen de sus propiedades magnéticas, dieléctricas y del campo magnético y eléctrico que interactúa. Las sustancias que son no magnéticas solo se ven afectadas por la componente eléctrica de las microondas presentando de esta forma dos mecanismos principales de transferencia de energía que son por pérdida dipolar (Fig. 3) o pérdida por conducción, en el primero de estos el campo eléctrico oscilante genera que el momento dipolar de las moléculas se reoriente en dirección del mismo, esta rotación genera fricción e interacciones moleculares que aumentan la energía cinética de las moléculas lo cual resulta en un aumento

¹⁰ VARMA Rajender S., “Green Chemistry with Microwave Energy,” in *Innovations in Green Chemistry and Green Engineering*, ed. ANASTAS Paul T. y ZIMMERMAN Julie B. New York, NY: Springer New York, 2013, pp. 115–56.

de la temperatura del sistema. Por otra parte, la pérdida por conducción ocurre debido a los pares de electrones libres los cuales se empezarán a mover en dirección del campo eléctrico externo generando igualmente energía cinética que se presenta con un aumento de temperatura. Las sustancias que además presentan propiedades magnéticas como las compuestas por hierro, níquel o cobalto se verán afectadas por las dos componentes, eléctrica y magnética, de las microondas, presentando entonces pérdidas por conducción y además pérdidas magnéticas debidas a procesos como histéresis, corriente de Foucault, resonancia de pared de dominio y resonancia de espín electrónico.¹¹

Figura 3. Mecanismo de calentamiento por pérdida dipolar.



El calentamiento asistido con microondas a diferencia del calentamiento térmico convencional presenta varias ventajas entre las cuales se pueden enlistar:

1. La introducción de energía de microondas en una reacción química en la cual al menos uno de los componentes tenga la capacidad de acoplarse con las microondas puede conducir a mayores ratas de

¹¹ MISHRA Radha Raman and SHARMA Apurbba Kumar, “Microwave–material Interaction Phenomena: Heating Mechanisms, Challenges and Opportunities in Material Processing,” *Composites Part A: Applied Science and Manufacturing*. Vol. 81.2016. pp. 78–97.

calentamiento, logrando calentar a la mayoría de los solventes orgánicos de 2-4 °C/s. Estas ratas de calentamiento son más difíciles de lograr por medio de calentamiento térmico convencional.

2. La energía de microondas se administra de forma remota al reactor, es decir, la muestra nunca entra en contacto directo con la fuente de microondas, por esta razón al generarse un calentamiento acelerado de igual forma se enfriará más rápido la muestra.
3. La energía de microondas no se almacena selectivamente, por tanto, en mezclas de solventes entre un solvente polar y uno apolar, como por ejemplo metanol (2 %) y benceno (98 %), toda la mezcla se calentará rápidamente.
4. El punto de ebullición de los solventes al ser calentados con energía microondas tiende a ser superior incluso a 1 atm.
5. Es posible realizar catálisis heterogénea empleando soportes como sílice y alúmina debido a que en sólidos el transporte de energía es más lento y da paso a la formación de puntos calientes alrededor del catalizador los cuales mejoran la velocidad e incluso pueden generar cambios en la constante de equilibrio, de manera que es posible realizar reacciones libres de solvente.¹²

Actualmente, numerosas reacciones se llevan a cabo por medio de calentamiento por microondas, como son síntesis de heterociclos, reacciones de oxidación-reducción, reacciones de acoplamiento, entre otras, evidenciando las grandes ventajas de la técnica en cuanto a tiempos de reacción y rendimientos en comparación con las realizadas por calentamiento convencional, resaltando además la posibilidad de emplear soportes sólidos y evitar el uso de solventes.¹³

¹² TIERNEY Jason P. y LIDSTRÖM Pelle. Op. Cit.

¹³ VARMA Rajender S. Op Cit.

1.2 AMIDAS: FUENTES, SÍNTESIS Y PROPIEDADES BIOLÓGICAS

El grupo funcional amida es uno de los más importantes en química orgánica, debido a que consiste en la base para el ensamblaje de proteínas en los ribosomas, las cuales juegan un rol importante en los seres vivos al ser las encargadas de procesos catalíticos, de almacenaje, transporte, protección y estructura. También se encuentra presente en un gran número de moléculas biológicamente activas, se estima que un 25 % de los fármacos actualmente conocidos contienen un grupo carboxiamida en su estructura, como por ejemplo, la penicilina cuyo descubrimiento por Alexander Fleming en 1929 marcó una nueva era en el desarrollo de antibióticos.¹⁴

En las plantas, este grupo funcional se encuentra presente en alcaloides ampliamente conocidos; uno de ellos es la piperina **9**, componente mayoritario en las plantas de la familia *Piperaceae*, que junto con otros metabolitos han demostrado tener potencial actividad insecticida, molusquicida y antifúngica. Su biosíntesis en las plantas se inicia con el piperoylCoA **7**, que se obtiene por la ruta del acetato-malonato a partir del cinamoilCoA **5** y del malonilCoA **6**, posteriormente se da la formación de la amida al intervenir una molécula de piperidina **8** (Esquema 2).¹⁵

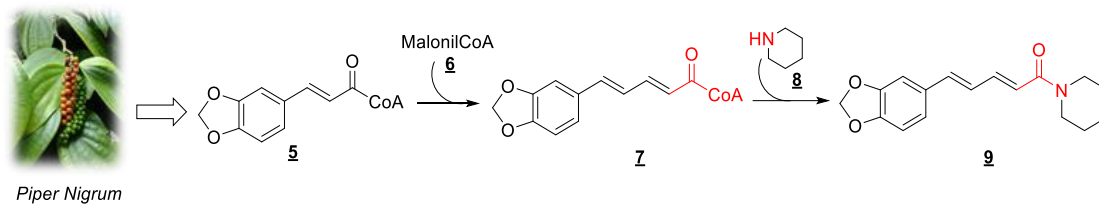
¹⁴ MONTALBETTI Christian A.G.N.y FALQUE Virginie, "Amide Bond Formation and Peptide Coupling," *Tetrahedron*. Vol. 61, no. 46. 2005. pp.10827–52.

FOYE William O., LEMKE Thomas L., y WILLIAMS David A., eds., *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*, 7th ed. 2013.

¹⁵ DEWICK Paul M., *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*, 3rd edition. Wiley, A John Wiley and Sons, Ltd., Publication, 2009.

KATO Massuo J. and FURLAN Maysa, "Chemistry and Evolution of the Piperaceae," *Pure and Applied Chemistry*. Vol. 79, no. 4. 2007.

Esquema 2. Biosíntesis de la piperina, alcaloide presente en la planta *Piper nigrum*.



Dada la importancia del grupo C(O)-N, se han desarrollado diferentes estrategias para la formación del enlace C-N amidíco; convencionalmente se realiza mediante la reacción de condensación entre un ácido carboxílico y una amina. Si se considera el carácter básico de la amina, esta reacción consiste entonces, en la formación de una sal que al deshidratarse daría paso a la amida correspondiente. Sin embargo, para esto se necesitan altas temperaturas, razón por la cual se recurre a la previa activación del ácido para facilitar el ataque nucleofílico de la amina.¹⁶

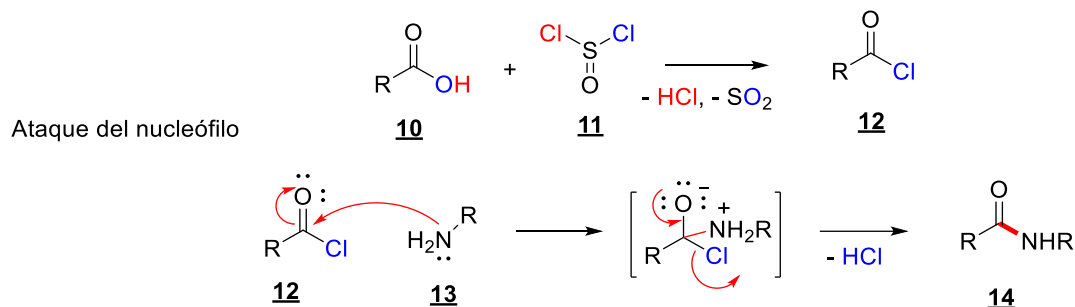
La reacción tradicional de activación del ácido carboxílico **10** consiste en emplear cloruro de tionilo (SOCl₂) **11**, para la formación de un cloruro de acilo **12**, como intermedio aislable que posteriormente reacciona con la amina **13** y proporciona altos rendimientos cercanos al 100 % (Esquema 3). No obstante, la búsqueda de estrategias alternativas debido a la alta toxicidad del cloruro de tionilo y la acidez del medio de reacción debido a la liberación de HCl, ha llevado al uso de anhídridos como las carbodiimidas, la síntesis de un éster reactivo como intermediario por medio del empleo de agentes acoplantes

¹⁶ LUNDBERG Helena et al., "Catalytic Amide Formation from Non-Activated Carboxylic Acids and Amines," *Chem. Soc. Rev.* Vol.43, no. 8. 2014.pp.2714–42.

como el HBTU o TBTU, especialmente para la síntesis de péptidos, incluso el uso de enzimas o de reacciones empleando microondas.¹⁷

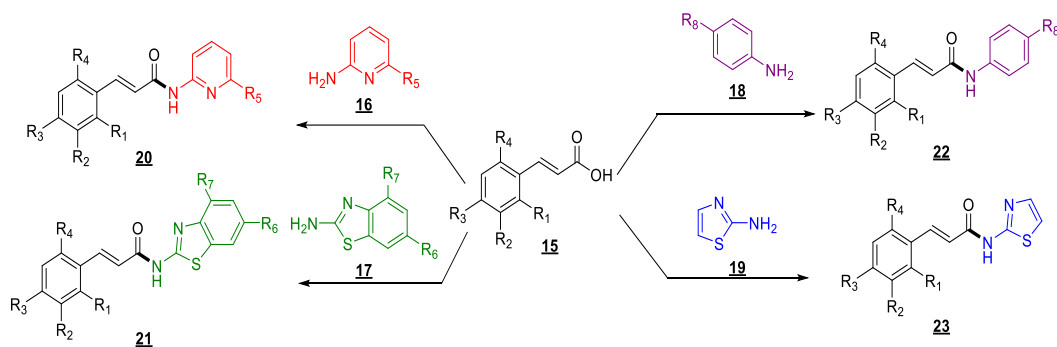
Esquema 3. Reacción de amidación empleando cloruro de tionilo.

Preactivación del ácido carboxílico



La síntesis de amidas por metodologías alternativas como el uso de microondas ha sido estudiada por diversos grupos científicos.

Esquema 4. Síntesis de amidas derivadas de anilinas aromáticas empleando DCC.



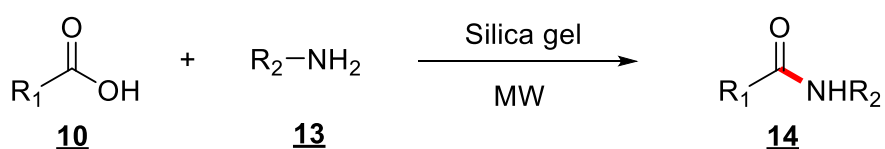
En el 2003, Pellón y Docampo reportan la síntesis de amidas derivadas de ácidos cinámicos **15** con aminas aromáticas como la 2-aminopiridina **16**, 2-aminobenzo[*d*]tiazol **17**, *p*-anilinas **18** y 2-aminotiazol **19** en condiciones libres de solventes empleando un agente acoplante deshidratante como lo es la 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) y 3 gotas de DMF para mejorar la transferencia de energía a altas temperaturas empleando calentamiento asistido por

¹⁷ MONTALBETTI Christian A.G.N.y FALQUE Virginie. Op. Cit.

microondas empleando temperaturas entre 130-140 °C durante 1-3 min. y obteniendo rendimientos superiores al 90 % (Esquema 4).¹⁸

Otra metodología de síntesis alternativa es la posibilidad del empleo de soportes sólidos y calentamiento por microondas reportado por varios autores para la síntesis de amidas alifáticas (Esquema 5).

Esquema 5. Síntesis de amidas empleando silica gel como soporte sólido.



Hajipour y Ghasemi en el 2001 soportaron ácidos aromáticos, aminas alifáticas y ácido *p*-toluenosulfónico sobre silica gel macerando la muestra durante 1 min. y sometiéndola posteriormente a calentamiento en microondas obteniendo rendimientos superiores al 74 % en menos de 5 min.¹⁹ Posteriormente en 2012, Gamba-Sánchez y colaboradores propusieron la síntesis de amidas empleando tanto ácidos aromáticos como ácidos alifáticos y aminas alifáticas con excelentes rendimientos. La anterior metodología consistía en soportar los reactivos en sílice gel, realizados una disolución de estos en acetato de etilo para la posterior remoción del disolvente a presión

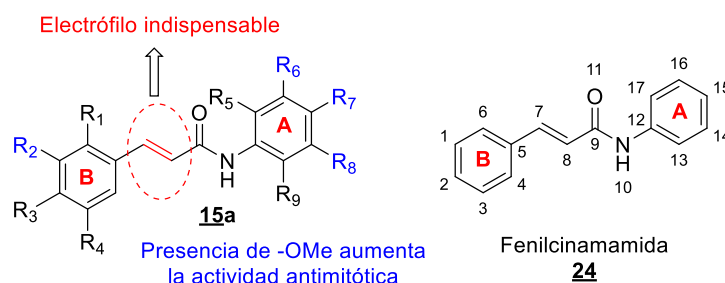
¹⁸ PELLÓN Rolando F. y DOCAMPO Maite L., "Synthesis of Novel Cinnamoyl Amides Using a Solvent-Free Microwave-Assisted Method," *Synthetic Communications*. Vol. 43, no. 4. 2013. pp. 537–52.

¹⁹ GHASEMI Majid y HAJIPOUR Abdol, "A Rapid and Convenient Synthesis of Amides from Aromatic Acids and Aliphatic Amines in Dry Media under Microwave Irradiation," *Indian Journal of Chemistry* 40B. 2001. pp.504–7.

reducida. La mezcla de reacción se sometió a calentamiento por microondas realizando 4 ciclos de 20 min. a 140 °C.²⁰

Las arilcinamamidas **24**, amidas derivadas del ácido cinámico y de anilinas, exhiben importantes efectos antimitóticos, inhibidores de las enzimas colinesterasas y antiinflamatorios. Un estudio de la Relación Estructura-Actividad (SAR, por sus siglas en inglés), realizado para **24**, mostró el potencial de estos compuestos como agentes antimitóticos (Fig. 4),²¹ los cuales inducen la detención del ciclo celular en fase G2/M y la muerte celular en líneas celulares cancerosas (leucemia HL-60/VCR IC₅₀ 11,6 ± 3,8 µM, Linfoma U-937 IC₅₀ 3,0 ± 1,2 µM), por medio de una disrupción de los microtúbulos.

Figura 4. Análisis SAR para las fenilcinamidas como agentes antimitóticos.



Este estudio SAR reveló que el doble enlace proveniente del ácido cinámico es indispensable para la actividad, indicando que esta fracción de la molécula actúa como un electrófilo. De igual forma, la presencia de un grupo metoxilo (-

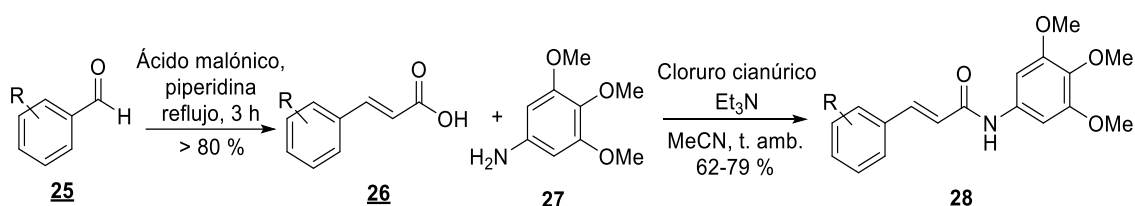
²⁰ OJEDA-PORRAS Andrea, HERNÁNDEZ-SANTANA Alejandra, y GAMBASÁNCHEZ Diego, “Direct Amidation of Carboxylic Acids with Amines under Microwave Irradiation Using Silica Gel as a Solid Support,” *Green Chem.* Vol. 17, no. 5. 2015. pp. 3157–63,

²¹ LESLIE Benjamin J. et al., “Phenylcinamides as Novel Antimitotic Agents,” *Journal of Medicinal Chemistry.* Vol. 53, no. 10. 2010. pp. 3964–72.

OCH₃) en ambos anillos bencénicos **A** y **B** (R₂, R₆, R₇ y R₈) potencia la actividad de estas moléculas; la ausencia de un sustituyente metoxilo en la posición R₇ genera la pérdida completa de la actividad.²²

En 2014, Iqbal y col. reportaron la síntesis de una serie de 25 arilcinamamidas **28** a partir de diversos ácidos cinámicos **26** y 3,4,5-trimetoxianilina **27** en presencia de cloruro cianúrico (2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina) como agente activante y trietilamina (Esquema 6).²³

Esquema 6. Síntesis de arilcinamamidas empleando cloruro cianúrico.



Evaluando su actividad inhibitoria de las enzimas acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa, y propiedades citotóxicas, ellos lograron identificar un compuesto (R = *orto*-OCH₂Ph) que posee potentes efectos inhibitorios de la acetilcolinesterasa (IC₅₀ = 0.29 ± 0.21 μM) y al mismo tiempo actúa como un agente citotóxico contra la línea de células cancerígenas H157 (carcinoma de pulmón).²⁴

²² LESLIE et al. Op Cit.

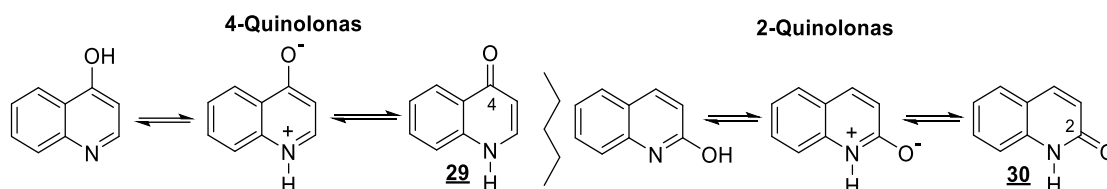
²³ SAEED Aamer et al., "Synthesis, Cytotoxicity and Molecular Modelling Studies of New Phenylcinnamide Derivatives as Potent Inhibitors of Cholinesterases," *European Journal of Medicinal Chemistry*. Vol. 78. 2014. pp. 43–53.

²⁴ SAEED et al. Ibid.

1.3 QUINOLONAS Y 3,4-DIHIROQUINOLIN-2-ONAS. HISTORIA, OBTENCIÓN Y PROPIEDADES BIOLÓGICAS

Las 4- y 2-hidroxiquinolinas, conocidas comúnmente como 4-(1H)- y 2-(1H)-quinolonas **29**, **30**, respectivamente (Fig. 5) son moléculas quinolónicas de gran importancia sintética, técnica y biológica. Las quinolonas son consideradas unos bloques de construcción privilegiados más promisorios en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos.

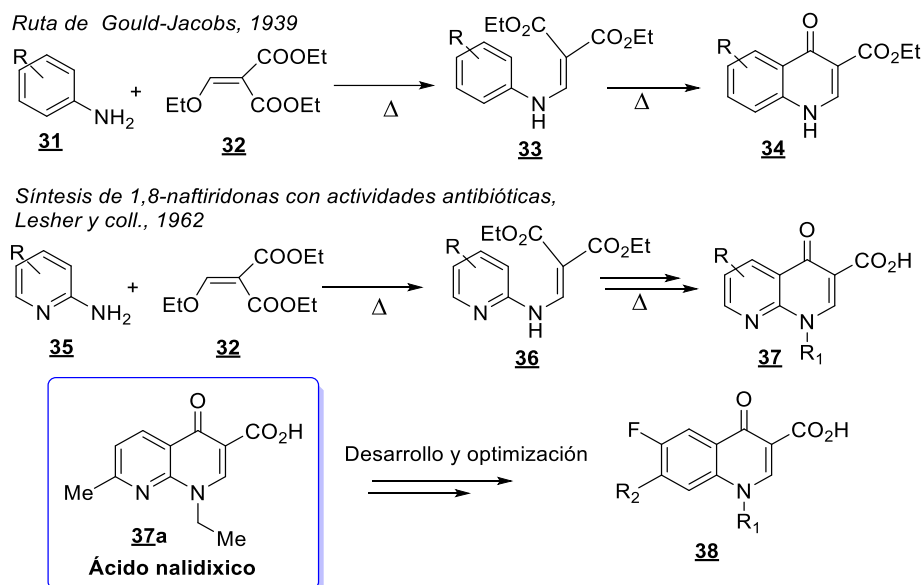
Figura 5. Formas tautoméricas de las 4- y 2-hidroxiquinolinas donde la forma ceto prevalece.



En este sentido, los derivados de 4-quinolona sobresalen, sobre su marcada actividad biológica sobre la acción de las topoisomerasas tipo II bacteriana, girasa y topoisomerasa IV.^{10,11} Su descubrimiento y desarrollo como agentes farmacéuticos datan desde 1962 cuando Leshner y col. publicaron una serie de 1,8-naftiridonas (8-azaquinolonas) **37**, incluyendo el ácido nalidíxico **37a** el cual resultó ser el primer fármaco antibiótico basado en un anillo quinolónico.²⁵ Su síntesis se logró a través de la síntesis de Gould-Jacobs, desarrollada en 1939, obtuvieron los derivados de 3-carboxi-4-quinolonas **34** (Esquema 7).

²⁵ LESHNER George Y. et al., "1,8-Naphthyridine Derivatives. A New Class of Chemotherapeutic Agents," *Journal of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry* Vol. 5, no. 5. 1962. pp. 1063–65.

Esquema 7. Síntesis de Gould-Jacobs y desarrollo de las 4-quinolonas antibióticas usando el ácido nalidixico como modelo inicial.



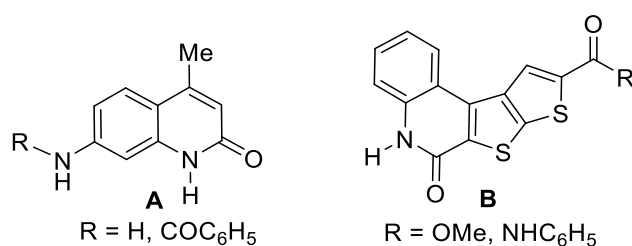
El protocolo original de Gould-Jacobs consistió en la realización de dos pasos térmicos consecutivos a partir de anilinas **31** y etoximetilnomalonato **32** vía la formación del producto enamínico **33**. A causa de la potente actividad antibiótica del ácido nalidíxico se desarrollaron diferentes fármacos y en el año de 1970 se contaba con toda una quimioteca de las 4-quinolonas, siendo las más activas las 3-fluoro-4-quinolonas **38** de la tercera generación de los antibióticos quinolónicos. Es interesante mencionar que este ácido fue identificado como producto secundario en la síntesis de la cloroquina, otro fármaco histórico contra malaria.²⁶

Igualmente, la química y biología de los derivados de 2-quinolonas son foco de atención para los químicos sintéticos. Su espectro de propiedades

²⁶ BISACCHI Gregory S., "Origins of the Quinolone Class of Antibacterials: An Expanded 'Discovery Story': Miniperspective," *Journal of Medicinal Chemistry* Vol. 58, no. 12. 2015. pp. 4874–82.

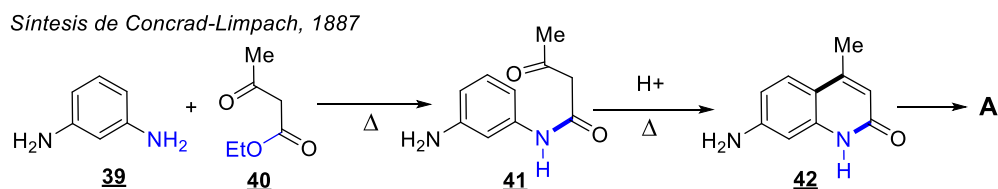
biológicas varía mucho: diferentes 2-quinolonas se reportaron como agentes anticancerígenos, antivirales, antibacterianos y antihipertensivos, cardiotónicos, diuréticos, antiinflamatorios, antioxidantes, broncodilatadores, etc. Siguiendo el propósito de nuestra investigación, vale la pena mencionar los derivados quinolónicos tipo **A** y **B** (Fig. 6) con actividad anticancerígena atractiva.²⁷

Figura 6. Diversas 2-quinolonas con propiedades anticancerígena.



Las moléculas tipo **A** se pueden preparar usando la síntesis Conrad-Limpach que consiste en la interacción de los derivados de anilina **39** y etil 3-oxobutanoato **40** que conduce a la formación del producto intermedio **41** cuya condensación en medio ácido genera la 7-amino-4-metilquinolin-2(1H)-ona **42**, molécula base en la serie de 2-quinolonas **A** (Esquema 8).

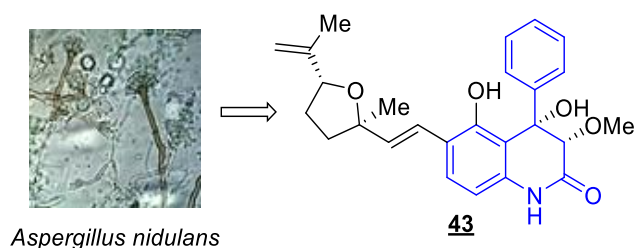
Esquema 8. Síntesis clásica de 2-quinolonas según Conrad-Limpach.



²⁷ JAYASHREE B. S., THOMAS Seeja, y NAYAK Yogendra, "Design and Synthesis of 2-Quinolones as Antioxidants and Antimicrobials: A Rational Approach," *Medicinal Chemistry Research* Vol.19, no. 2. 2010. pp.193–209.

Los derivados de la quinolin-2-ona y 3,4-dihidroquinolin-2-ona se encuentran ampliamente en la naturaleza, por ejemplo, el derivado **43**, metabolito secundario aislado de los hongos del género *Aspergillus* (Fig. 7). Entre estos derivados sintéticos se encontraron nuevas quinolonas que pueden inhibir la glucógeno fosforilasa α humana, enzima encargada de la degradación del glucógeno. Estos hallazgos convirtieron a estos compuestos en líderes potenciales en el tratamiento de la diabetes tipo 2.²⁸

Figura 7. Un ejemplo de 3,4-dihidroquinolin-2-onas como metabolitos de los hongos.



Una metodología para la síntesis de estos compuestos consiste en el empleo de ácidos de Lewis o ácido de Brønsted (AB) para realizar una reacción de

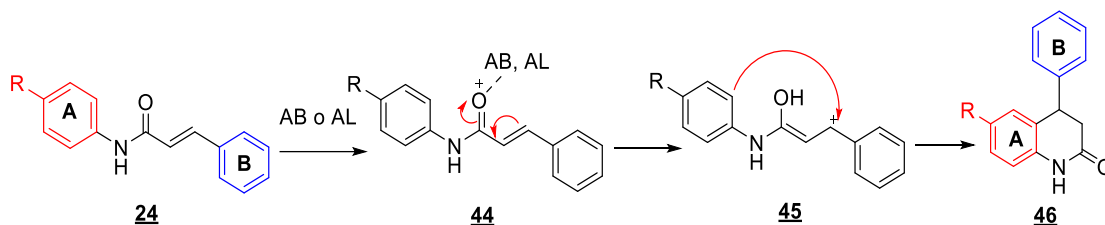
²⁸ SCHERLACH Kirstin y HERTWECK Christian, "Discovery of Aspoquinolones A–D, Prenylated Quinoline-2-One Alkaloids from *Aspergillus Nidulans*, Motivated by Genome Mining," *Org. Biomol. Chem.* Vol. 4, no. 18. 2006. pp. 3517–20.

CHUN-YAN An et al., "4-Phenyl-3,4-Dihydroquinolone Derivatives from *Aspergillus Nidulans* MA-143, an Endophytic Fungus Isolated from the Mangrove Plant *Rhizophora Stylosa*," *Journal of Natural Products* Vol. 76, no. 10. 2013. pp. 1896–1901.

ROSAUER Keith G. et al., "Novel 3,4-Dihydroquinolin-2(1 H)-One Inhibitors of Human Glycogen Phosphorylase a," *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* Vol. 13, no. 24. 2003. pp. 4385–88.

hidroarilación a partir de fenilcinamidas **24** (Esquema 9). La reacción de hidroarilación consiste en la adición de un enlace C-H perteneciente a un grupo arilo a un enlace insaturado, ya sea alquino o alqueno, mediante el empleo de un AL o AB como catalizadores.

Esquema 9. Mecanismo de una reacción de hidroarilación.



Desde el punto de vista de la química verde, la reacción de hidroarilación es muy llamativa puesto que es un ejemplo ilustrativo de economía atómica donde la mayoría de átomos del precursor se encuentran presente en el producto, se evita el uso de metales de transición como catalizadores además de partir de reactivos simples como arenos junto con el uso de un ácido fuerte como catalizador (Esquema 9).²⁹

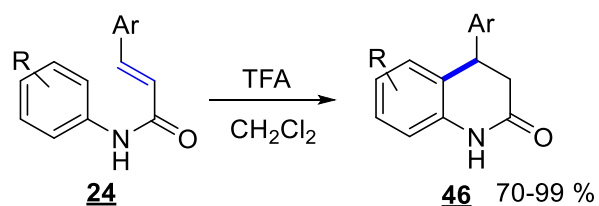
Entre los ejemplos más destacados se encuentra el estudio realizado por Tunge y col. quienes reportaron en 2005 la síntesis eficiente y simple de dihidroquinolonas **46**, usando *N*-arilcinamidas **24** y ácido trifluoroacético (TFA, por sus siglas en inglés) obteniendo buenos rendimientos entre el 70 – 99 %

²⁹ ROSAUER et al., “Novel 3,4-Dihydroquinolin-2(1 H)-One Inhibitors of Human Glycogen Phosphorylase a”; T de Haro and C Nevado, “5.33 Hydroarylation Reactions,” in *Comprehensive Organic Synthesis II*. Elsevier, 2014. pp. 1621–59.

KING Frank D. et al., “The Triflic Acid-Mediated Cyclization Reactions of *N*-Cinnamoyl-1-Naphthylamines,” *The Journal of Organic Chemistry* Vol. 78, no. 21. 2013. pp. 10938–46.

(Esquema 10).³⁰ Además, realizaron un ensayo comparativo entre calentamiento convencional y calentamiento asistido por microondas, observando que una reacción que por calentamiento convencional a 100 °C tardaba 5 días para obtener un rendimiento del 70 %, en microondas a 180 °C la reacción se lleva a cabo en tan solo 15 min. y se logró un 50 % de conversión. Previo a ese trabajo esta reacción sólo era posible usando ácido polifosfórico (PPA) que por lo general ofrece rendimientos moderados (51 % en promedio).

Esquema 10. Síntesis de 3,4-dihidroquinolonas catalizada por TFA.

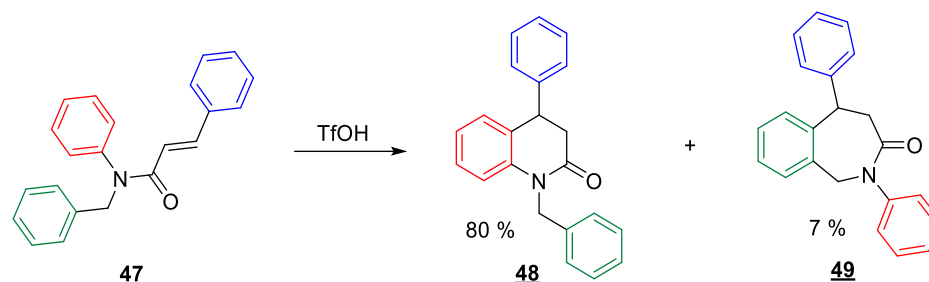


Esta metodología se amplió a las fenilcinamidas *N*-sustituidas **47** empleando ácido triflico (TfOH, CF₃SO₃H) como catalizador demostrando que la formación de la dihidroquinolona **48** es favorecida (80 %), mientras que la azepinona **49** se forma en menores cantidades (7 %) (Esquema 11).³¹

³⁰ LI Kelin, FORESEE Lindsay N., y TUNGE Jon A., "Trifluoroacetic Acid-Mediated Hydroarylation: Synthesis of Dihydrocoumarins and Dihydroquinolones," *The Journal of Organic Chemistry* Vol. 70, no. 7. 2005. pp. 2881–83.

³¹ King et al., Op. Cit.

Esquema 11. Formación de quinolin-2-onas y azepin-3-onas



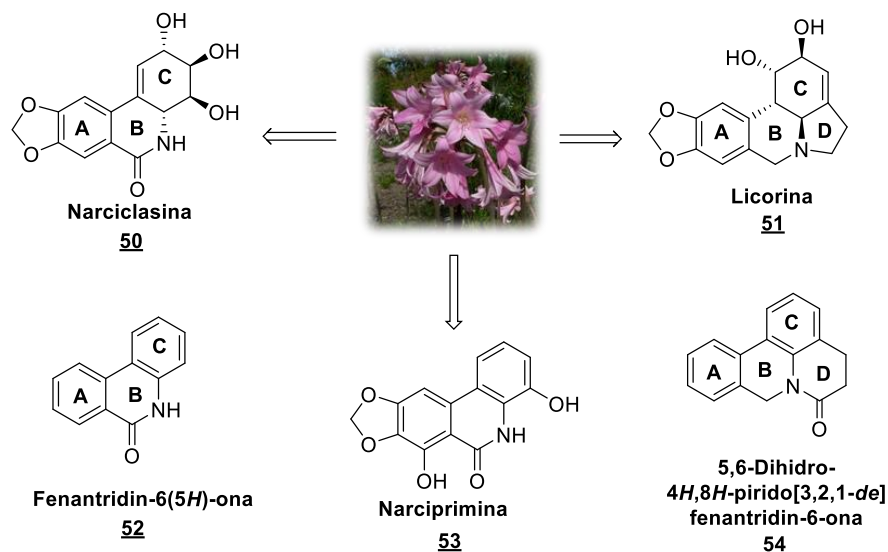
1.4 FENANTRIDINAS Y FENANTRIDINONAS, ALCALOIDES DE LA FAMILIA AMARYLLIDACEAE.

Los alcaloides presentes en las plantas de la familia Amaryllidaceae han sido conocidos como agentes farmacéuticos especialmente en el tratamiento del cáncer, cuyos representantes más conocidos son la licorina **51** y la narciclasina **50** los cuales tienen la fenantridina o fenantridinona sustituida como núcleos principales.³² La licorina y sus derivados tienen un sistema tetracíclico de 4,5-dihidro-7*H*-pirrolo[3,2,1-*de*]fenantridina, mientras que la narciclasina se basa en la estructura tricíclica de fenantridin-6(5*H*)-ona **52** (Fig. 8).

³² FAN-CHIANG Tai-Ting, WANG Hung-Kai, y HSIEH Jen-Chieh, "Synthesis of Phenanthridine Skeletal Amaryllidaceae Alkaloids," *Tetrahedron* Vol. 72, no. 36. 2016. pp. 5640–45.

LAMORAL-THEYS Delphine et al., "Lycorine, the Main Phenanthridine Amaryllidaceae Alkaloid, Exhibits Significant Antitumor Activity in Cancer Cells That Display Resistance to Proapoptotic Stimuli: An Investigation of Structure–Activity Relationship and Mechanistic Insight," *Journal of Medicinal Chemistry* Vol. 52, no. 2. 2009. pp- 6244–56.

Figura 8. Alcaloides presentes en plantas de la familia Amarillidaceae.



Tras la evaluación biológica de estos alcaloides y sus análogos estructurales, se observó su capacidad de inhibir las enzimas topoisomerasas I y II,³³ igualando su actividad con fármacos comerciales utilizados en el tratamiento contra el cáncer como camptotecinas, antraciclinas y quinolonas. Las topoisomerasas son las enzimas que se encargan de separar la doble hélice y de liberar la tensión generada por el super-enrollamiento del ADN.³⁴

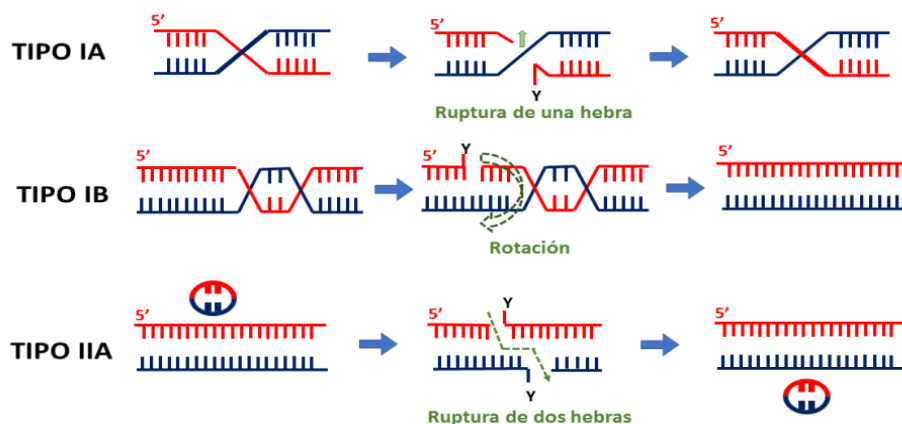
En los humanos las tipo-IA y -IIA son las que se encuentran presentes en mayor cantidad y se diferencian por su mecanismo catalítico; todas las topoisomerasas realizan una escisión del ADN por medio un enlace fosfodiéster transitorio entre un residuo de tirosina de su estructura y el extremo 5' de la hebra separada. No obstante, las tipo-IA son aquellas que sólo cortan una hebra de ADN, mientras que las tipo-IIA cortan las dos hebras.

³³ Baechler et al., Op. Cit.

³⁴ FOYE, LEMKE, y WILLIAMS, *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*.

Las topoisomerasas del tipo IIB forman enlaces 3'-fosfotirosina y relajan el super-enrollamiento del ADN (Fig. 9).³⁵

Figura 9. Enzimas topoisomerasas y su acción sobre el ADN.³⁶



Particularmente, la topoisomerasa II es un buen blanco para agentes antibacterianos puesto que la topo-II es esencial en la replicación y división celular y la toxicidad para el ser humano es baja ya que existe cierta selectividad por las enzimas procariontas sobre las eucariotas.³⁷

En el 2009, Lamoral-Theys y colaboradores reportaron que 6 de 22 derivados de la licorina **51** poseían una potencial actividad anticancerígena con una concentración inhibitoria media (IC₅₀) en el rango micromolar.³⁸ No obstante,

³⁵ BAECHLER et al. Op. Cit.

³⁶ POMMIER Yves, "Drugging Topoisomerases: Lessons and Challenges," *ACS Chemical Biology*, Vol. 8, no. 1, 2013. pp. 82–95.

³⁷ POMMIER Yves et al., "DNA Topoisomerases and Their Poisoning by Anticancer and Antibacterial Drugs," *Chemistry & Biology*, Vol. 17, no.5, 2010. pp. 421–33.

³⁸ Lamoral-Theys et al., Op. Cit.

ninguno de estos derivados era tan efectivo como la misma licorina, la cual contaba además con una alta selectividad sobre las células cancerígenas, en células normales el IC₅₀ se encontraba por encima de 100 μM. Agregado a esto, este alcaloide muestra resistencia a varios estímulos proapoptóticos con resultados satisfactorios.

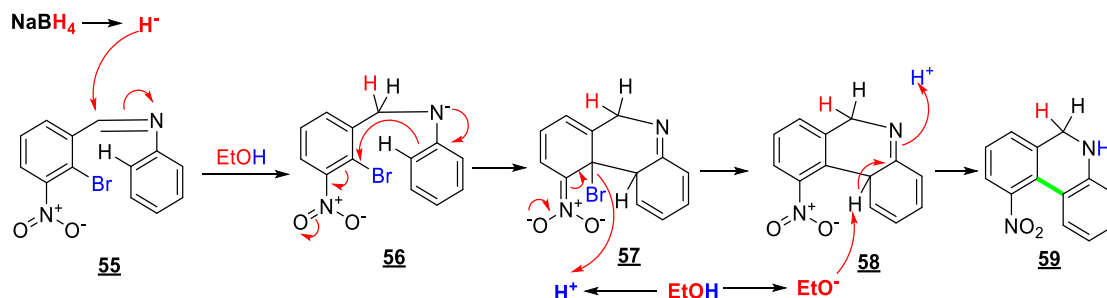
Sin embargo, en este reporte todos los alcaloides ensayados fueron aislados directamente de las plantas. Otros alcaloides extraídos de las plantas Amaryllidaceae, similares a las fenantridinas son las fenantridonas como la narciprimina **53**, agentes antiproliferativos de elevada toxicidad para las células humanas normales.³⁹

La síntesis novedosa de dihidrofenantridinas fue propuesta en el 2012 por Singh y colaboradores en la cual se obtenían estos núcleos por medio de un acoplamiento C-C en la 1-bromoariliminas **55** en ausencia de metales de transición y empleando solamente un reflujo con NaBH₄ y etanol, esta reacción de ciclación intramolecular se da por lo general con ayuda de metales de transición, en especial el Paladio. Sin embargo, para que esta reacción se dé es indispensable la presencia de un grupo nitro en la posición 2 para que, de acuerdo al mecanismo de reacción propuesto, se proceda a la estabilización del estado de transición como se muestra en el esquema 12.⁴⁰

³⁹ NAIR Jerald J. et al., "Apoptosis-Inducing Effects of Distichamine and Narciprimine, Rare Alkaloids of the Plant Family Amaryllidaceae," *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 22, no. 19, 2012. pp. 6195–99.

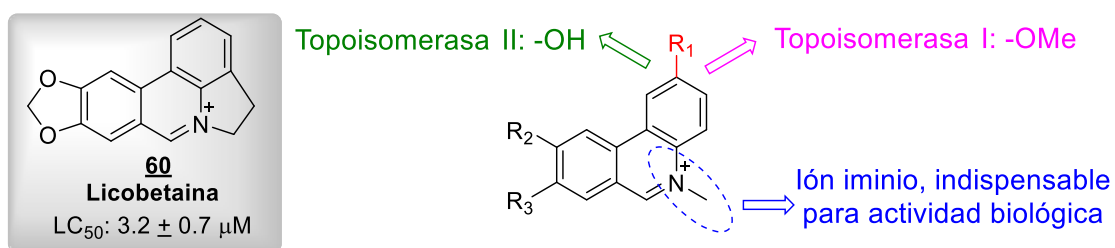
⁴⁰ SINGH Vijay P. et al., "Intramolecular C–C Coupling of 2,6-Disubstituted-1-Bromoaryls for Dihydrophenanthridines," *Tetrahedron Letters*, Vol. 53, no. 34, 2012. pp. 4591–94.

Esquema 12. Síntesis de dihidrofenantridinas por acoplamiento intramolecular de las 1-bromoariliminas **55**.



En el 2013, se ejecutó la síntesis de la licobetaína **60** y algunos derivados junto con la evaluación de su actividad biológica. Realizando un análisis SAR (Relación estructura-actividad, por sus siglas en inglés), se encontró que era mucho más activo el ion fenantridinio que la misma fenantridina y que además era necesaria la presencia de un grupo metoxilo en la posición dos para inhibir la topoisomerasa I o un grupo hidroxilo en la posición dos para inhibir la topoisomerasa II (Fig. 10).⁴¹

Figura 10. Análisis SAR para derivados de la licobetaína inhibidores de enzimas topoisomerasas.

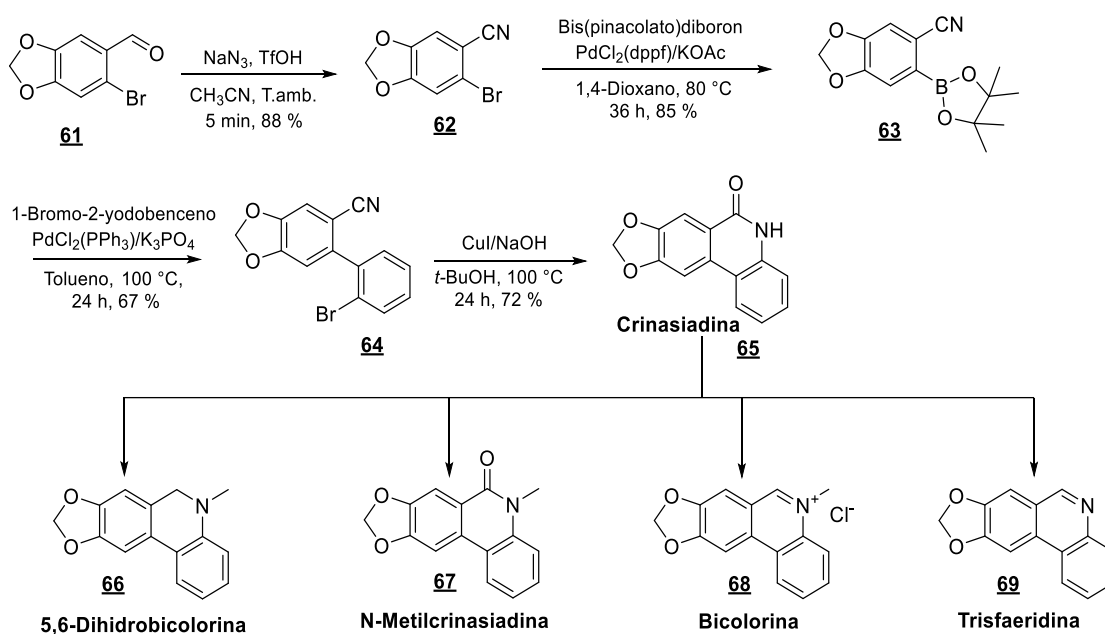


Publicaciones recientes del 2016 reportaron la síntesis de fenantridinas, específicamente de la 5,6-dihidrobicolorina **66**, mediante una serie de nueve pasos; Inicialmente se realiza una cianación del aldehído **61** seguido de una

⁴¹ BAECHLER et al., Op. Cit.

borilación de Miyaura para obtener **63**. Una reacción de acoplamiento de Suzuki se da entre **63** y el 1-Bromo-2-iodobenceno para sintetizar a **64** el cual es transformado en la crinasiadina **65** por medio de un acoplamiento catalizado por cobre. La Crinasiadina es el precursor clave a partir del cual es posible obtener posteriormente los demás alcaloides presentes en las plantas de la familia Amaryllidaceae los cuales son la 5,6-dihidrobicolorina **66**, N-metilcrinasiadina **67**, bicolorina **68** y la trisfaeridina **69**. (Esquema 13).⁴²

Esquema 13. Alcaloides fenantridínicos obtenidos sintéticamente



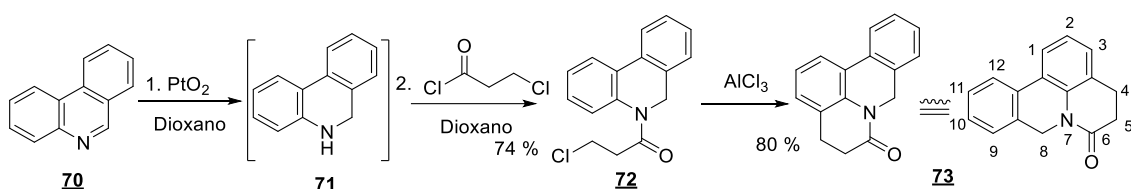
1.5,6-DIHI-DRO-6H,8H-PIRIDO[3,2,1-DE]FENANTRIDIN-6-ONAS

La primera síntesis para la pirido[3,2,1-*de*]fenantridin-6-ona **73** se reportó en 1988 por Eckhard Kröger, a partir de la fenantridina **70**: su plan consistía en reducir el anillo piridínico (parte central de la fenantridina) y posteriormente alquilar el átomo de nitrógeno con el cloruro de 3-cloropropionilo lo que conducía a la formación de la amida **72**; tras la obtención de este último se

⁴² FAN-CHIANG, WANG, y HSIEH, Op. Cit.

realizó la reacción de Friedel-Crafts intramolecular bajo condiciones ácidas (AlCl_3) para obtener a **73** (Esquema 14).⁴³ De esta forma se logró preparar una serie de 4,5-dihidro-6*H*,8*H*-pirido[3,2,1-*de*]fenantridin-6-onas en base al producto **73**, introduciendo posteriormente sustituyentes en las posiciones 2 y 8.

Esquema 14. Síntesis de dihidro-pirido-fenantridinona realizada por Kröger en 1988.

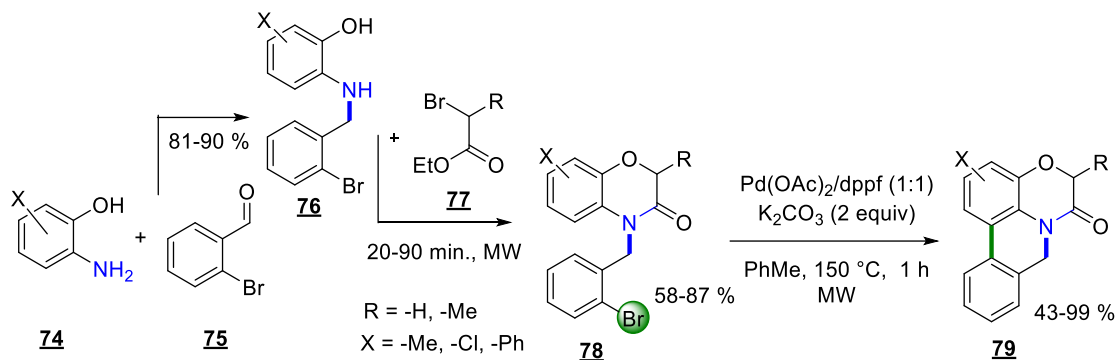


Años más tarde se logró la síntesis de las 5*H*-[1,4]oxazino[2,3,4-*de*]fenantridin-6(8*H*)-onas **79**, partiendo de los *N*-bencilaminofenoles **76**, preparados fácilmente de los 2-aminofenoles **74** y el 2-bromobenzaldehído **75** vía el proceso de aminación reductiva. Posteriormente, al hacer la reacción de condensación entre los *N*-bencilaminofenoles **76** obtenidos y α -bromo propanoatos **77** asistida por microondas, se obtuvieron oxazinonas **78**, las cuales sufren la ciclación en presencia de un catalizador de Pd que conduce a la formación de los productos finales **79** (Esquema 15).⁴⁴

⁴³ KRÖGER Eckhard, "Stabile Pyridophenanthridiniumsalze mit Acyliminium-Partialstruktur, 1. Mitt," *Archiv der Pharmazie*, Vol. 322, no.1, 1989, pp. 53–58.

⁴⁴ Wu Jinlong et al., "Microwave-Assisted, Palladium-Catalyzed Intramolecular Direct Arylation for the Synthesis of Novel Fused Heterocycles," *Synlett*, Vol. 2007, no. 17, 2007. pp. 2728–2732.

Esquema 15. Ruta sintética para la obtención de 5*H*-[1,4]oxazino[2,3,4-*de*]fenantridin-6(8*H*)-onas.



Esta estructura es similar a alcaloides de la familia Amarillidaceae, los cuales, como se discutió anteriormente, han mostrado potencial actividad biológica. Además de este reporte, no se encuentra ninguna otra metodología propuesta para la síntesis de este sistema heterocíclico. Es por esta razón que se busca diseñar una nueva metodología más sencilla que la planteada por Kröger y con reactivos más accesibles la síntesis de nuevos derivados de fenantridinonas.

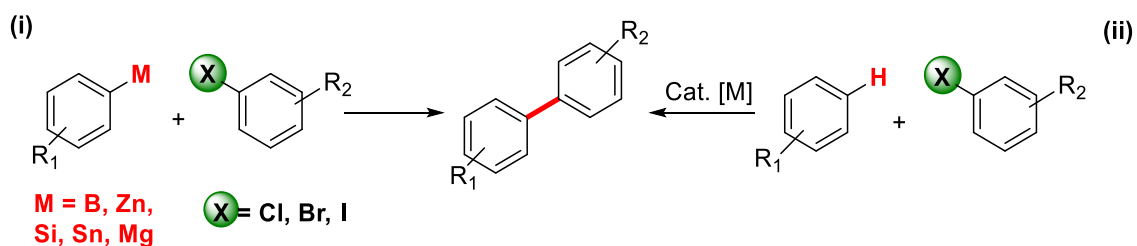
1.6 ARILACIÓN DIRECTA VÍA ACTIVACIÓN DE ENLACE C-H CATALIZADA POR PD

La creación de enlaces C – C ha sido siempre un tema de gran interés e investigación en la química orgánica, particularmente la creación de enlaces $\text{C}_{\text{Ar}} - \text{C}_{\text{Ar}}$ (átomos de carbono con hibridación sp^2), debido a que estas estructuras se encuentran presentes en una gran cantidad de moléculas que presentan actividad biológica o que son empleadas como celdas solares orgánicas y en el desarrollo de OLED's.⁴⁵ Tradicionalmente, este enlace se

⁴⁵ BOHRA Hassan y WANG Mingfeng, "Direct C–H Arylation: A 'Greener' Approach towards Facile Synthesis of Organic Semiconducting Molecules and Polymers," *J. Mater. Chem. A*, Vol. 5, no. 23, 2017. pp. 11550–71.

lograba mediante reacciones de acoplamiento las cuales requerían la prefuncionalización de los sustratos y el uso de metales de transición como catalizadores. Entre las más conocidas se presentan las reacciones de Heck, Suzuki-Miyaura y Negishi; estas reacciones involucran el acoplamiento de un aril haluro con un reactivo organometálico conociéndose este tipo de reacción como acoplamiento cruzado (Esquema 16 (i)). Sin embargo, en los últimos años se han hecho avances en el desarrollo de la arilación directa, esta reacción presenta una mayor economía atómica ya que solo requiere la prefuncionalización de uno de los sustratos (Esquema 16 (ii)).⁴⁶

Esquema 16. Tipos de sustratos usados en la reacción de arilación directa formando un enlace $C_{Ar}-C_{Ar}$.



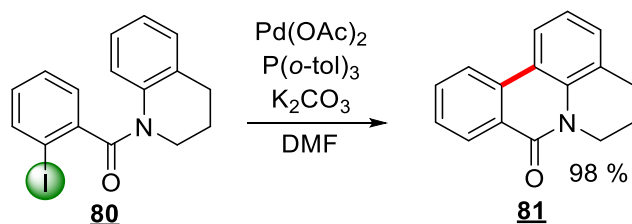
En 2007, la revista *Chemical Reviews* dedicó un volumen completo en el estudio para la formación de enlaces Aril-Aril catalizada por metales de transición, clasificando de esta forma los trabajos realizados en arilación directa intermolecular e intramolecular. La arilación directa intramolecular, ha

⁴⁶ MCGLACKEN Gerard P. y BATEMAN Lorraine M., "Recent Advances in Aryl-aryl Bond Formation by Direct Arylation," *Chemical Society Reviews*, Vol. 38, no. 8, 2009. pp. 2447.

BOHRA y WANG, "Direct C-H Arylation"; Louis-Charles Campeau et al., "Catalytic Direct Arylation with Aryl Chlorides, Bromides, and Iodides: Intramolecular Studies Leading to New Intermolecular Reactions," *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 128, no. 2, 2006, pp. 581-90.

sido llamativa para la síntesis de distintos sistemas dibenzofuranicos y fenantridínicos; dentro de los trabajos más importantes que se resaltan en este artículo se encuentra el publicado en 2005 por Harayama (Esquema 17) en el cual realizó la síntesis de 5,6-dihidro-4*H*,8*H*-pirido[3,2,1-*de*]fenantridin-8-ona **81** por medio del acoplamiento biarílico del 1-(2-yodobenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **80** empleando Pd(OAc)₂ como catalizador y diferentes fosfinas de las cuales la más útil en términos de rendimientos fue P(*o*-tol)₃ como ligando.⁴⁷

Esquema 17. Arilación directa empleando catalizador de Pd para la síntesis de dihidro-pirido-fenantridin-8-onas.

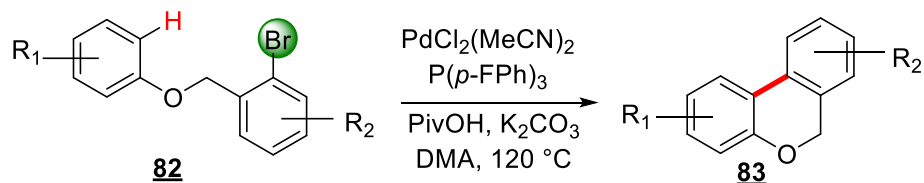


En la literatura varios artículos reportan el uso de sales de Pd como catalizadores y de fosfinas como ligandos, las cuales por su naturaleza electrónica aumentan la velocidad de la reacción. En nuestro Laboratorio se ha desarrollado esta metodología para la síntesis de benzocromenos **83** a partir de aril bencil éteres **82** de origen natural (Esquema 18).

⁴⁷ ALBERICO Dino, SCOTT Mark E., y LAUTENS Mark, "Aryl-Aryl Bond Formation by Transition-Metal-Catalyzed Direct Arylation," *Chemical Reviews*, Vol. 107, no.1, 2007, pp. 174–238.

HARAYAMA Takashi et al., "Palladium-Assisted Biaryl Coupling Reaction of 1-(2-Iodobenzoyl)-1,2,3,4-Tetrahydroquinoline," *HETEROCYCLES*, Vol. 66, no. 1, 2005. pp. 527.

Esquema 18. Síntesis de benzocromenos a partir de aril bencil éteres desarrollada en el LQOBio.

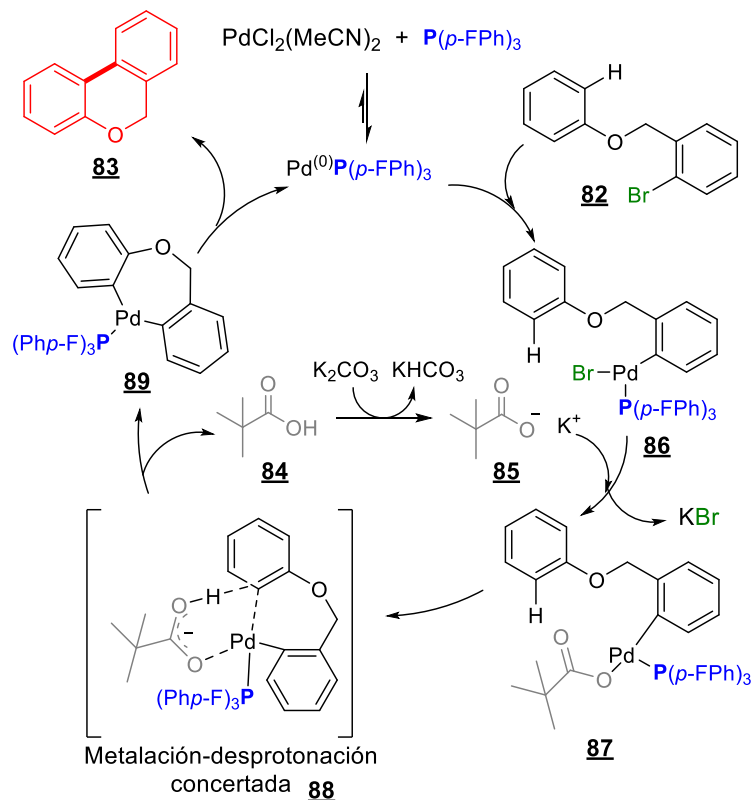


Esta transformación es considerada como la ciclación intramolecular directa (acoplamiento biarílico con la formación C-C) donde se supone que hay un ciclo catalítico el cual comprende las siguientes etapas (Esquema 19): **1.**) Inicialmente, la sal de Pd es reducida a Pd(0) por la fosfina empleada, lo cual facilita la adición oxidativa en el enlace C-Br en **82** para dar la formación de **86**; **2.**) A continuación, ocurre un intercambio de anión gracias al ácido piválico **84** que genera la liberación de bromo en forma de KBr y la formación *in situ* del pivalato de potasio **85**. Es entonces, cuando se presenta el paso crítico de la reacción, **3.**) el proceso de metalación-desprotonación concertada (CMD) donde se forma **88** y es en este momento donde la fosfina empleada como ligante juega su papel más importante, además de ser el agente reductor, el emplear un ligante pobre de electrones y voluminoso acelera la metalación, mientras que la ruptura del enlace C-H se da debido a la presencia del pivalato el cual actúa como una base, que se regenera posteriormente en PivOH mediante la eliminación reductiva.⁴⁸

⁴⁸ VILLAMIZAR ORTIZ Marlyn C. et al., "The Study of Metal-Free and Palladium-Catalysed Synthesis of Benzochromenes via Direct C–H Arylation Using Unactivated Aryl Benzyl Ethers Derived from Essential Oils as Raw Materials," *Org. Chem. Front.* Vol. 4, no. 9, 2017. pp. 1736–44.

TSUJI Jiro, *Palladium Reagents and Catalysts: New Perspectives for the 21st Century* (Hoboken, NJ: Wiley, 2004).

Esquema 19. Mecanismo de reacción propuesto para la arilación directa catalizada por Pd.



2. HIPÓTESIS

Basándose en el análisis retro-sintético soportado por la revisión bibliográfica realizada para la síntesis de derivados de la *6H,8H*-pirido[3,2,1-*de*]fenantridin-6-ona, semejantes a los alcaloides fenantridinónicos de plantas medicinales de la familia Amarillidaceae, se cree posible realizar una ruta sintética diseñada la cual consisten en cuatro etapas consecutivas (amidación, *N*-alquilación y reacciones intramoleculares de hidroarilación y de arilación directa) partiendo de reactivos comerciales para la síntesis de nuevos derivados de 4,5-dihidro-4-fenil-*6H,8H*-pirido[3,2,1-*de*]fenantridin-6-ona. Considerando la información mostrada anteriormente, la presente propuesta de investigación pretende responder a los siguientes interrogantes: ¿Será

efectiva la ruta diseñada? ¿Cuáles sustituyentes en anillo de anilina favorecen a la reacción de hidroarilación y al acoplamiento biarílico: grupos aceptores o donadores de electrones? ¿La aplicación de microondas en la reacción de amidación mejorará la eficiencia de la formación de *N*-arilcinamamidas?

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Desarrollar una nueva ruta sintética partiendo de anilinas sustituidas, ácido cinámico y haloarenos, compuestos comerciales y económicos, para la obtención de los derivados de la 5,6-dihidro-6*H*,8*H*-pirido[3,2,1-*de*]fenantridin-6-ona, sistema poco estudiado química- y biológicamente.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Realizar una reacción de acilación (amidación) de anilinas *p*-sustituidas con ácido cinámico para obtener una serie de *N*-arilcinamamidas estudiando el uso de diferentes agentes acoplantes y el empleo de calentamiento asistido por microondas.

Sintetizar *N*-(2-bromobencil-*N*-arilcinamamidas por medio de una reacción de alquilación entre las *N*-arilcinamamidas previamente obtenidas y el bromuro de 2-bromobencilo.

Preparar diversas *N*-(2-bromobencil)-4-fenil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-onas por medio de una reacción de hidroarilación intramolecular de las *N*-bencil-*N*-arilcinamidas previamente obtenidas.

Obtener nuevas 4-fenil-4,5-dihidro-6*H*,8*H*-pirido[3,2,1-*de*]fenantridin-6-onas empleando una reacción intramolecular de arilación directa de *N*-bencil-4-fenil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-onas.

Caracterizar todos los compuestos obtenidos a través de técnicas instrumentales (IR, EM, RMN).

Preparar muestras significativas de las nuevas 4-fenil-4,5-dihidro-6*H*,8*H*-pirido[3,2,1-*de*]fenantridin-6-onas para su posterior evaluación biológica.

4. METODOLOGÍA

La síntesis de nuevas 6*H*,8*H*-pirido[3,2,1-*de*]fenantridin-6-onas se llevó a cabo por medio de 4 etapas sintéticas. El progreso de las reacciones fue monitoreado mediante cromatografía de capa fina (CCF) sobre cromatoplasas de Alufol y Silifol UV de 0.25 mm de grosor. Las reacciones asistidas por calentamiento con microondas se realizaron en el sintetizador microondas de cuarta generación Biotage® Initiator+. La separación y purificación de los compuestos sintetizados se llevó a cabo por cromatografía de columna o por cromatografía flash asistida por el equipo Isolera One™ de Biotage® empleando como eluyentes mezclas isocráticas o por gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo.

La elucidación estructural de los compuestos sintetizados se realizó mediante métodos instrumentales. Los espectros de infrarrojo (IR) se obtuvieron en el espectrómetro LUMEX INFRALUM FT-02 sobre discos de KBr. Los espectros de resonancia magnética nuclear unidimensional (¹H, ¹³C) y bidimensional (COSY, HSQC y HMBC) se registraron en un espectrómetro BRUKER Avance-400, empleando como disolvente cloroformo (CDCl₃) o dimetilsulfóxido (DMSO-*d*₆) deuterados, según corresponda. Los espectros de masas se tomaron en un cromatógrafo de gases HP 5890A serie II, acoplado a un detector selectivo de masas HP 5972. Los reactivos y disolventes empleados en las diferentes reacciones fueron de grado síntesis, marca Aldrich, Merck y Alfa Aesar y J.T. Baker.

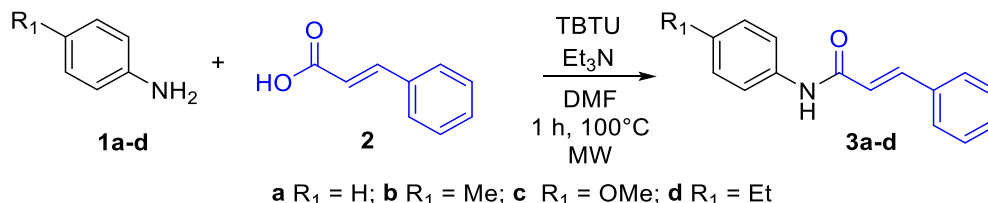
4.1 SÍNTESIS DE *N*-ARILCINAMAMIDAS

Metodología general

Inicialmente, en un reactor de 10 mL, sumergido en un baño de agua/hielo, se adicionaron el ácido cinámico **2** (3 mmol), disuelto en 3,6 mL de *N,N*-dimetilformamida (DMF), 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio tetrafluoroborato (TBTU) (3 mmol) y trietilamina (3 mmol), sometiendo la mezcla a agitación durante 1 hora. Posteriormente, se adicionó la anilina **1a-d**

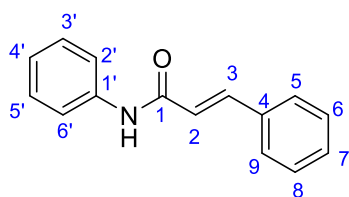
(3 mmol), disuelta en 4 mL de DMF, enseguida se sometió a calentamiento en microondas durante 10 minutos a una temperatura de 100 °C. La reacción se monitoreó mediante cromatografía en capa fina (CCF). Una vez finalizada la reacción, el crudo se extrajo con acetato de etilo y una solución acuosa de NaHCO₃, la fase orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, finalmente, se concentró a vacío. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo como efluentes (5:1) (Esquema 20).

Esquema 20. Síntesis de *N*-arilcinamidas por medio de una reacción de amidación.



A continuación se dan las características estructurales de los productos obtenidos:

N-Fenilcinamamida (**3a**)

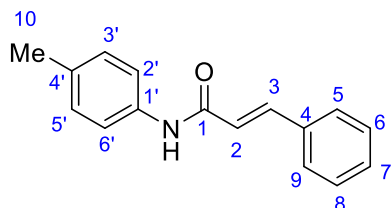


Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de la anilina **1a** (417 mg, 4,48 mmol) y ácido cinámico (664 mg, 4,48 mmol) en DMF. Se obtuvieron 893 mg (3.99 mmol) de un sólido blanco, con un rendimiento del 89 %.

R_f = 0,27 (5:1 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f. = 156 °C. IR (KBr, ν_{max}/cm⁻¹): 3270 ν(N-H), 3054 ν(=C-H), 1650 ν(C=O), 1604 ν(C=C), 1342 ν(C-N). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.90 (s, 1H, NH), 7.75 (d, J = 15.5 Hz, 1H, 3-CH), 7.66 (d, J = 7.1 Hz, 2H, 2'- y 6'-H_{Ar}), 7.46 (dt, J = 8.4, 3.6 Hz, 2H, 5- y 9-H_{Ar}), 7.37 – 7.28 (m, 5H, 3-', 5-', 6-, 7- y 8-H_{Ar}), 7.12 (t, J = 7.4 Hz, 1H, 4'-H_{Ar}), 6.62 (d, J = 15.5 Hz, 1H, 2-CH). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 164.5 (1-CO), 142.3 (3-CH), 138.2 (1'-C_{Ar}), 134.6 (4-C_{Ar}), 129.9 (3-' y 5'-C_{Ar}), 129.1 (6-

y 8-C_{Ar}), 128.9 (5- y 9-C_{Ar}), 128.0 (7-C_{Ar}), 124.5 (4'-C_{Ar}), 121.1 (2-CH), 120.3 (2'- y 6'-C_{Ar}). Formula molecular: C₁₅H₁₃NO (P.M.: 223.28 g/mol).

N-(*p*-Metilfenil)cinamamida (**3b**)

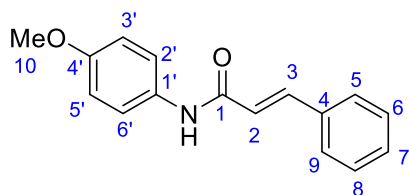


Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de la toluidina **1b** (321,45 mg, 3mmol) y ácido cinámico (444,48 mg, 3 mmol) en DMF. Se obtuvieron 662 mg (2,79 mmol) de un sólido blanco, con un

rendimiento del 93 %; R_f = 0,33 (5:1 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f. = 168 – 170 °C. IR (KBr, ν_{max}/cm⁻¹): 3255 ν(N-H), 3054 ν(=C-H), 1666 ν(C=O), 1604 ν(C=C), 1342 ν(C-N). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 7.88 (s, 1H, NH), 7.73 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, 3-CH), 7.53 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, 2'- y 6'-H_{Ar}), 7.46 (dd, *J* = 7.1, 2.4 Hz, 2H, 5- y 9-H_{Ar}), 7.36 – 7.28 (m, 3H, 6-, 7- y 8-H_{Ar}), 7.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 3'- y 5'-H_{Ar}), 6.61 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, 2-CH), 2.31 (s, 3H, 10-CH₃). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 164.2 (1-CO), 142.1 (3-CH), 135.6 (1'-C_{Ar}), 134.8 (4-C_{Ar}), 134.1 (4'-C_{Ar}), 129.9 (3'- y 5'-C_{Ar}), 129.6 (7-C_{Ar}), 128.9 (6- y 8-C_{Ar}), 128.0 (5- y 9-C_{Ar}), 121.2 (2-CH), 120.3 (2'- y 6'-C_{Ar}), 21.0 (10-CH₃). DEPT 135: ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 142.0 (3-CH), 129.8 (3'- y 5'-C_{Ar}), 129.6 (7-C_{Ar}), 128.8 (6- y 8-C_{Ar}), 128.0 (5- y 9-C_{Ar}), 121.2 (2-CH), 120.4 (2'- y 6'-C_{Ar}), 21.0 (10-CH₃). Correlación COSY [δH/δH]: 7.73/6.61 [3-CH/2-CH], 7.53/7.12 [2'- y 6'-H_{Ar}/ 3'- y 5'-H_{Ar}], 7.46/7.36-7.28 [5- y 9-H_{Ar}/ 6-, 7- y 8-H_{Ar}]. Correlación HSQC, [δH/δC]: 7.73/142.1 [3-CH/3-CH], 7.53/ 120,3 [2'- y 6'-H_{Ar}/ 2'- y 6'-C_{Ar}], 7.46/128.0 [5- y 9-H_{Ar}/ 5 y 9-C_{Ar}], 7.36-7.28/128.9/129.6 [6, 7 y 8-H_{Ar}/ 6, 7- y 8-C_{Ar}], 7.12/129.9 [3'- y 5'-H_{Ar}/ 3'- y 5'-C_{Ar}], 6.61/121.2 [2-CH/2-CH], 2.31/21.0 [10-CH₃/10-CH₃]. Correlación HMBC [δH/δC]: 2.31/129.9/134.1 [10-CH₃/3' y 5'-C_{Ar}/4'-C_{Ar}], 6.61/134.8/142.1/164.2 [2-CH/4-C_{Ar}/3-CH/1-CO], 7.12/21,0/129.9/ 135.6 [3' y 5'-H_{Ar}/ 10-CH₃/ 3'- y 5'- C_{Ar}/ 1'-C_{Ar}], 7.36 – 7.28/128.9/134.8 [6-, 7- y 8-H_{Ar}/5- y 9-C_{Ar}/ 4-C_{Ar}], 7.46/129.6/142.1/ 128.0 [5 y 9-H_{Ar}/7-C_{Ar}/ 3-CH/6- y 8-C_{Ar}], 7.53/134.1 [2'- y 6'-H_{Ar}/4-C_{Ar}], 7.73/121.2/128.9/134.8/164.2 [3-CH/2-

CH/5 y 9-C_{Ar}/4-C_{Ar}/1-CO], 7.88/121.2 /142.1/164.2 [NH/2-CH/3-CH/1-CO].
Formula molecular: C₁₆H₁₅NO (P.M.: 237.30 g/mol).

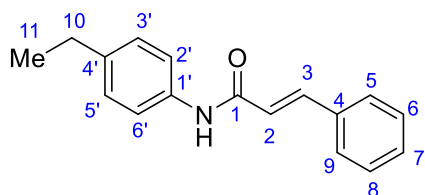
N-(4-Metoxifenil)cinamamida (**3c**)



Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de la anisidina **1c** (369,45 mg, 3 mmol) y ácido cinámico (444,48 mg, 3 mmol) en DMF. Se obtuvieron 665,7 mg

(2,63 mmol) de un sólido blanco, con un rendimiento del 88 %; R_f = 0,2 (5:1 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f. = 155 – 156 °C. IR (KBr, ν_{max}/cm⁻¹): 3301 ν(N-H), 3054 ν(=C-H), 1666 ν(C=O), 1619 ν(C=C), 1342 ν(C-N), 1234 ν(C-O). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 8.16 (s, 1H, NH), 7.71 (d, J = 15.6 Hz, 1H, 3-CH), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 2H, 2'- y 6'-H_{Ar}), 7.45 – 7.38 (m, 2H, 5- y 9-H_{Ar}), 7.34 – 7.26 (m, 3H, 6-, 7- y 8-H_{Ar}), 6.83 (d, J = 8.9 Hz, 2H, 3'- y 5'-H_{Ar}), 6.63 (d, J = 15.5 Hz, 1H, 2-CH), 3.74 (s, 3H, 10-CH₃). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 164.2 (1-CO), 156.5 (4'-C_{Ar}), 141.9 (3-CH), 134.8 (4-C_{Ar}), 131.3 (1'-C_{Ar}), 129.9 (7-C_{Ar}), 128.9 (6- y 8-C_{Ar}), 128.0 (5- y 9-C_{Ar}), 122.0 (2'- y 6'-C_{Ar}), 121.1 (2-CH), 114.2 (3'- y 5'-H_{Ar}), 55.5 (10-CH₃). Formula molecular: C₁₆H₁₅NO₂ (P.M.: 253.3 g/mol).

N-(4-Etilfenil)cinamamida (**3d**)



Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de la 4-etilanilina **1d** (363,54 mg, 3mmol) y ácido cinámico (444,48 mg, 3 mmol) en DMF. Se obtuvieron

669,7 mg (2,66 mmol) de un sólido blanco, con un rendimiento del 89 %; R_f = 0,37 (5:1 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f. = 146 – 147 °C. IR (KBr, ν_{max}/cm⁻¹): 3286 ν(N-H), 3054 ν(=C-H), 2962 ν(C-C), 1666 ν(C=O), 1619 ν(C=C), 1342 ν(C-N). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 8.07 (s, 1H, NH), 7.73 (d, J = 15.5 Hz, 1H, 3-CH), 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 2H, 2'- y 6'-H_{Ar}), 7.47 – 7.38 (m, 2H, 5- y 9-H_{Ar}), 7.35 – 7.27 (m, 3H, 6-, 7- y 8-H_{Ar}), 7.14 (d, J = 8.3 Hz, 2H, 3- y

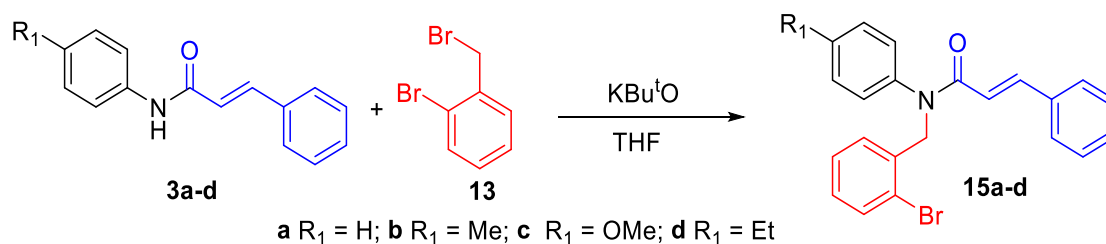
5'-H_{Ar}), 6.64 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, 2-CH), 2.60 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H, 10-CH₂), 1.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, 11-CH₃). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 164.3 (1-CO), 142.1 (3-CH), 140.6 (4'-C_{Ar}), 135.8 (1'-C_{Ar}), 134.8 (4-C_{Ar}), 129.9 (7-C_{Ar}), 128.9 (6- y 8-C_{Ar}), 128.4 (5- y 9-C_{Ar}), 128.0 (3'- y 5'-C_{Ar}), 121.2 (2-CH), 120.4 (2'- y 6'-C_{Ar}), 28.4 (10-CH₂), 15.7 (11-CH₃). Formula molecular: C₁₇H₁₇NO (P.M.: 251.33 g/mol).

4.2 SÍNTESIS DE *N*-(2-BROMOBENCIL)-*N*-ARILCINAMAMIDAS

Metodología general

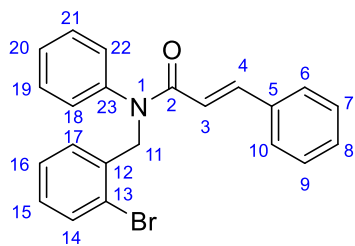
En un reactor de 100 mL se disolvió la *N*-arilcinamamida **3a-d** (2 mmol) en 6 mL de tetrahidrofurano (THF), seguido a esto se adicionó *tert*-butóxido de potasio (K^tBuO) (2 mmol) y 2-bromobencil bromuro **13**, el reactor se dispone en un montaje con calentamiento a reflujo a 70 °C y agitación magnética durante 4 horas. La reacción se monitoreó mediante cromatografía en capa fina (CCF). Una vez finalizada la reacción, el crudo se extrajo con diclorometano y salmuera, la fase orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, finalmente, se concentró a vacío. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo como efluentes (5:1) (Esquema 21).

Esquema 21. Reacción de *N*-alquilación de las arilcinamidas generando *N*-(2-bromobencil)-*N*-arilcinamamidas.



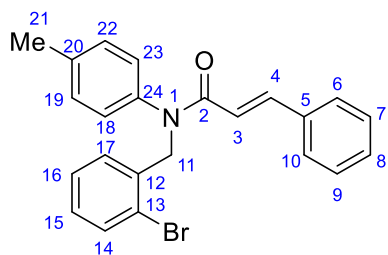
A continuación se dan las características de los productos obtenidos:

N-(2-Bromobencil)-*N*-fenilcinamamida (**15a**)



Compuesto preparado a partir de la metodología general a partir de la *N*-fenilcinamamida **3a** (669,8 mg, 3 mmol) y de 2-bromobencilbromuro **13** (743,64 mg, 3 mmol) en THF. Se obtuvieron 1,094 g (2,79 mmol) de un sólido blanco/amarrillo, con un rendimiento del 93 %; $R_f = 0,47$ (5:1 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f. = 125 °C. IR (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3054 $\nu(=\text{C}-\text{H})$, 2915 $\nu(\text{C}-\text{C})$, 1650 $\nu(\text{C}=\text{O})$, 1604 $\nu(\text{C}=\text{C})$, 1388 $\nu(\text{C}-\text{N})$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) $\delta_{(\text{ppm})}$: 7.77 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, 4-CH), 7.49 (dd, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 1H, 14- H_{Ar}), 7.43 (dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H, 17- H_{Ar}), 7.38 – 7.24 (m, 9H, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 22-, 21-, 19- y 18- H_{Ar}), 7.16 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H, 16- H_{Ar}), 7.15 – 7.13 (m, 1H, 20- H_{Ar}), 7.10 (td, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H, 15- H_{Ar}), 6.42 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, 3-CH), 5.19 (s, 2H, 11-CH). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) $\delta_{(\text{ppm})}$: 166.3 (2-CO), 142.7 (4-CH), 141.9 (12- C_{Ar}), 136.4 (23- C_{Ar}), 135.1 (5- C_{Ar}), 132.8 (14- C_{Ar}), 129.8 (8- C_{Ar}), 129.7 (7- y 9- C_{Ar}), 129.6 (18- y 22- C_{Ar}), 128.8 (16- C_{Ar}), 128.8 (6- y 10- C_{Ar}), 128.1 (15- C_{Ar}), 128.0 (19- y 21- C_{Ar}), 128.0 (17- C_{Ar}), 127.6 (20- C_{Ar}), 123.6 (13- C_{Ar}), 118.5 (3-CH), 53.1 (11-CH₂). Formula molecular: $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{BrNO}$ (P.M.: 392.30 g/mol).

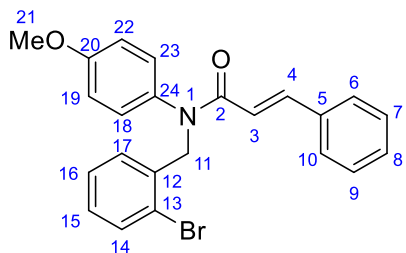
N-(2-Bromobencil)-*N*-(*p*-tolil)cinamamida (**15b**)



Compuesto preparado a partir de la metodología general a partir de la cinamamida **3b** (474,6 mg, 2 mmol) y de 2-bromobencilbromuro **13** (499,86 mg, 2 mmol) en THF. Se obtuvieron 672 mg (1,65 mmol) de un sólido blanco, con un rendimiento del 83 %; $R_f = 0,5$ (5:1 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f. = 153 – 155 °C. IR (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3054 $\nu(=\text{C}-\text{H})$, 2915 $\nu(\text{C}-\text{C})$, 1650 $\nu(\text{C}=\text{O})$, 1619 $\nu(\text{C}=\text{C})$, 1388 $\nu(\text{C}-\text{N})$, 570.84 $\nu(\text{C}-\text{Br})$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) $\delta_{(\text{ppm})}$: 7.79 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, 4-CH), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, 14- H_{Ar}), 7.44 (dd, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H, 17- H_{Ar}), 7.40 – 7.24 (m, 6H, 6-, 7-, 8-, 9-, 10- y 16- H_{Ar}), 7.17 (d, $J = 8.3$ Hz,

2H, 18- y 23-H_{Ar}), 7.12 (td, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H, 15-H_{Ar}), 7.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, 19- y 22-H_{Ar}), 6.47 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, 3-CH), 5.18 (s, 2H, 11-CH₂), 2.39 (s, 3H, 21-CH₃). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) $\delta_{(ppm)}$: 166.4 (2-CO), 142.5 (4-CH), 139.3 (12-C_{Ar}), 137.8 (20-C_{Ar}), 136.5 (24-C_{Ar}), 135.2 (5-C_{Ar}), 132.8 (14-C_{Ar}), 130.2 (17-, 18- y 23-C_{Ar}), 129.8 (8-C_{Ar}), 129.7 (7- y 9-C_{Ar}), 128.8 (6- y 10-C_{Ar}), 128.0 (16-C_{Ar}), 127.8 (15-C_{Ar}), 127.6 (19- y 22-C_{Ar}), 123.6 (13-C_{Ar}), 118.6 (3-CH), 53.1 (11-CH₂), 21.2 (21-CH₃). DEPT 135: ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) $\delta_{(ppm)}$: 142.5 (4-CH), 132.7 (14-C_{Ar}), 130.2 (18- y 23-C_{Ar}), 129.7 (8-C_{Ar}), 129.7 (7- y 9-C_{Ar}), 128.78 (6- y 10-C_{Ar}), 128.0 (16-C_{Ar}), 127.8 (15-C_{Ar}), 127.6 (19- y 22-C_{Ar}), 118.6 (3-CH), 53.1 (11-CH₂), 21.2 (21-CH₃). Correlación COSY [$\delta H/\delta H$]: 6.47/7.79 [3-CH/4-CH], 7.05/7.17 [18- y 23-H_{Ar}/19- y 22-H_{Ar}], 7.12/7.51 [15-H_{Ar}/14-H_{Ar}], 7.44/7.40 – 7.24 [17-H_{Ar}/16-H_{Ar}]. Correlación HSQC [$\delta H/\delta C$]: 2.39/21.2 [21-CH₃/21-CH₃], 5.18/53.1 [11-CH₂], 6.47/118.6 [3-CH/3-CH], 7.05/127.6 [19 y 22-H_{Ar}/19- y 22-C_{Ar}], 7.12/127.8 [15-H_{Ar}/15-C_{Ar}], 7.17/130.2 [18- y 23-H_{Ar}/19 y 22-C_{Ar}], 7.40 – 7.24/129.7/128.0 [7-, 9- y 16-H_{Ar}/7- y 9-C_{Ar}/16-C_{Ar}], 7.44/130.2 [17-H_{Ar}/17-C_{Ar}], 7.51/132.8 [14-H_{Ar}/14-C_{Ar}], 7.79/142.5 [4-CH/4-CH]. Correlación HMBC [$\delta H/\delta C$]: 2.39/130.21/137.88 [21-CH₃/18 y 23-C_{Ar}/20-C_{Ar}], 5.18/123.6/130.2/136.5/ 139.3/166.4 [11-CH₂/13-C_{Ar}/18 y 23-C_{Ar}/24-C_{Ar}/12-C_{Ar}/2-CO], 6.47/135.2/166.4 [3-CH/5-C_{Ar}/2-CO], 7.05/127.6/ 137.8 [19- y 22-H_{Ar}/19- y 22-C_{Ar}/20-C_{Ar}], 7.12/123.6/130.2 [15-H_{Ar}/13-C_{Ar}/17-C_{Ar}], 7.17/21.2/130.2/137.8 [18- y 23-H_{Ar}/21-CH₃/18- y 23-C_{Ar}/20-C_{Ar}], 7.40 – 7.24/127.8/132.8/ 135.2/ 129.7 [6, 7, 8, 9, 10 y 16-H_{Ar}/15-C_{Ar}/14-C_{Ar}/5-C_{Ar}/7- y 9-C_{Ar}], 7.44/53.1/123.6/128.0 [17-H_{Ar}/11-CH₂/13-C_{Ar}/16-C_{Ar}], 7.51/127.8/ 123.6 [14-H_{Ar}/15-C_{Ar}/13-C_{Ar}], 7.79/118.6/128.8/166.4/ 135.2 [4-CH/3-CH/6 y 10-C_{Ar}/2-CO/5-C_{Ar}]. Formula molecular: C₂₃H₂₀BrNO (P.M.: 406.32 g/mol).

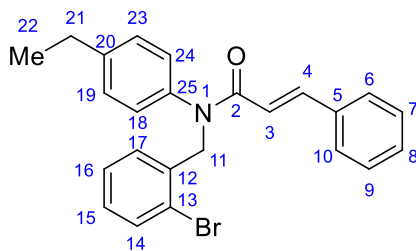
N-(2-Bromobencil)-*N*-(4-metoxifenil)cinamamida (**15c**)



Compuesto preparado a partir de la metodología general a partir de la cinamamida **3c** (506,6 mg, 2 mmol) y de 2-bromobencilbromuro **13** (499,86 mg, 2 mmol) en THF. Se obtuvieron 826 mg (1,95 mmol) de

un sólido blanco, con un rendimiento del 98 %; $R_f = 0,37$ (5:1 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f. = 104 – 105 °C. IR (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3054 $\nu(\text{C-H})$, 2962 $\nu(\text{C-C})$, 1650 $\nu(\text{C=O})$, 1619 $\nu(\text{C=C})$, 1388 $\nu(\text{C-N})$. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{(ppm)}}$: 7.75 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, 4-CH), 7.48 (dd, $J = 8.0, 0.9$ Hz, 1H, 14- H_{Ar}), 7.41 (dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H, 17- H_{Ar}), 7.36 – 7.23 (m, 6H, 6, 7, 8, 9, 10, 16- H_{Ar}), 7.09 (td, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H, 15- H_{Ar}), 7.04 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, 18- y 23- H_{Ar}), 6.85 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, 19- y 22- H_{Ar}), 6.41 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, 3-CH), 5.14 (s, 2H, 11- CH_2), 3.81 (s, 3H, 21- CH_3). $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{(ppm)}}$: 166.5 (2-CO), 159.0 (20- C_{Ar}), 142.5 (4-CH), 136.5 (12- C_{Ar}), 135.2 (5- C_{Ar}), 134.5 (24- C_{Ar}), 132.8 (14- C_{Ar}), 130.1 (17- C_{Ar}), 129.7 (8- C_{Ar}), 129.4 (7- y 9- C_{Ar}), 128.8 (16- C_{Ar}), 128.8 (6- y 10- C_{Ar}), 128.0 (18- y 23- C_{Ar}), 127.6 (15- C_{Ar}), 123.8 (13- C_{Ar}), 118.5 (3-CH), 114.6 (19- y 22- C_{Ar}), 55.5 (21- CH_3), 53.1 (11- CH_2). Formula molecular: $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{BrNO}_2$ (P.M.: 422.32 g/mol).

N-(2-Bromobencil)-*N*-(4-etilfenil)cinamamida (**15d**)



Compuesto preparado a partir de la metodología general a partir de la cinamamida **3d** (502,6 mg, 2 mmol) y de 2-bromobencilbromuro **13** (499.86 mg, 2 mmol) en THF. Se obtuvieron 724 mg (1,72 mmol) de

un sólido blanco, con un rendimiento del 86 %; $R_f = 0,53$ (5:1 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f. = 136 – 137 °C. IR (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3054 $\nu(\text{C-H})$, 2962 $\nu(\text{C-C})$, 1650 $\nu(\text{C=O})$, 1619 $\nu(\text{C=C})$, 1388 $\nu(\text{C-N})$. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{(ppm)}}$: 7.77 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, 4-CH), 7.49 (dd, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 1H, 14- H_{Ar}), 7.41 (dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H, 17- H_{Ar}), 7.37 – 7.28 (m, 5H, 6-, 7-, 8-, 9-

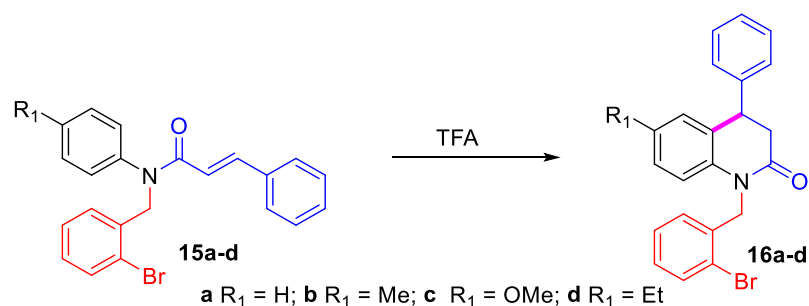
, 10-H_{Ar}), 7.26 (dd, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 1H, 16-H_{Ar}), 7.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, 18- y 24-H_{Ar}), 7.10 (dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H, 15-H_{Ar}), 7.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, 19- y 23-H_{Ar}), 6.46 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, 3-CH), 5.16 (s, 2H, 11-CH₂), 2.67 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H, 21-CH₂), 1.25 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, 22-CH₃). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 166.4 (2-CO), 144.1 (4-CH), 142.6 (20-C_{Ar}), 139.5 (12-C_{Ar}), 136.5 (25-C_{Ar}), 135.2 (5-C_{Ar}), 132.8 (14-C_{Ar}), 129.7 (7- y 9-C_{Ar}), 129.6 (8-C_{Ar}), 128.9 (19- y 23-C_{Ar}), 128.8 (6- y 10-C_{Ar}), 128.7 (17-C_{Ar}), 128.0 (16-C_{Ar}), 127.8 (15-C_{Ar}), 127.6 (18- y 24-C_{Ar}), 123.5 (13-C_{Ar}), 118.6 (3-CH), 53.3 (11-CH₂), 28.5 (21-CH₂), 15.4 (22-CH₃). Formula molecular: C₂₄H₂₂BrNO (P.M.: 420.35 g/mol).

4.3 SÍNTESIS DE DERIVADOS DE 3,4-DIHIDROQUINOLIN-2-ONAS

Metodología general

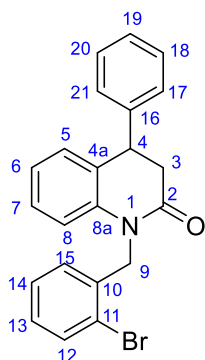
En un reactor de 10 mL se disolvió la *N*-(2-bromobencil)-*N*-arilcinamamida **15a-d** (1 mmol) en 4 mL de ácido trifluoroacético (TFA), el reactor se dispuso a calentamiento asistido por microondas durante 40 min. a una temperatura de 140 °C y agitación magnética. Una vez realizada la reacción, se monitoreó mediante cromatografía en capa fina (CCF). En seguida se extrajo el crudo con acetato de etilo y una solución acuosa de NaHCO₃. La fase orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, finalmente, se concentró a vacío. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo como efluentes (5:1) (Esquema 22).

Esquema 22. Reacción de hidroarilación catalizada por ácido triflico.



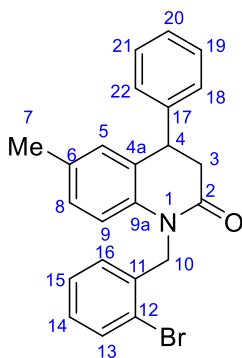
A continuación se dan las características de los productos obtenidos:

1-(2-Bromobencil)-4-fenil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (16a)



Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de la amida **15a** (500 mg, 1,27 mmol) y TFA (5,12 mL). Se obtuvieron 347,5 mg (0,89 mmol) de un sólido blanco, con un rendimiento del 70 %; $R_f = 0,37$ (5:1 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f. = 122 – 124 °C. IR (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3023 $\nu(\text{C-H})$, 1681 $\nu(\text{C=O})$, 1373 $\nu(\text{C-N})$, 694 $\nu(\text{C-Br})$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) $\delta_{(\text{ppm})}$: 7.59 (dd, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 1H, 12- H_{Ar}), 7.39 – 7.33 (m, 2H, 21- y 17- H_{Ar}), 7.32 – 7.27 (m, 1H, 19- H_{Ar}), 7.24 – 7.19 (m, 2H, 20- y 18- H_{Ar}), 7.19 – 7.07 (m, 3H, 6-, 7- y 13- H_{Ar}), 7.03 – 6.96 (m, 2H, 14- y 15- H_{Ar}), 6.85 (dd, $J = 7.4, 1.9$ Hz, 1H, 5- H_{Ar}), 6.77 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, 8- H_{Ar}), 5.27 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H, 9- CH_2), 5.18 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H, 9- CH_2) 4.35 (dd, $J = 7.6, 6.1$ Hz, 1H, 4-CH), 3.19 (dd, $J = 15.8, 7.9$ Hz, 1H, 3- CH_2), 3.12 (dd, $J = 15.8, 5.9$ Hz, 1H, 3- CH_2). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) $\delta_{(\text{ppm})}$: 169.5 (2-CO), 140.9 (16- C_{Ar}), 139.3 (8a- C_{Ar}), 135.2 (10- C_{Ar}), 132.9 (12- C_{Ar}), 129.1 (4a- C_{Ar}), 129.0 (18 y 20- C_{Ar}), 128.7 (15- C_{Ar}), 128.5 (13- C_{Ar}), 128.2 (7- C_{Ar}), 127.9 (17- y 21- C_{Ar}), 127.8 (5- C_{Ar}), 127.3 (14- C_{Ar}), 127.2 (19- C_{Ar}), 123.4 (6- C_{Ar}), 122.6 (11- C_{Ar}), 115.7 (8- C_{Ar}), 46.7 (9- CH_2), 41.5 (4-CH), 38.8 (3- CH_2). Fórmula molecular: $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{BrNO}$ (P.M.: 392.30 g/mol).

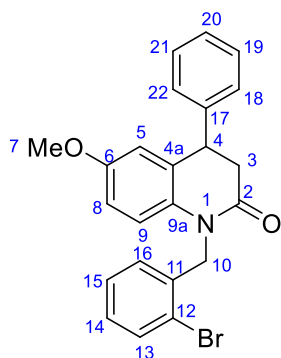
1-(2-Bromobencil)-6-metil-4-fenil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona. (16b)



Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de la amida **15b** (406 mg, 1,00 mmol) y TFA (4,00 mL). Se obtuvieron 269,6 mg (0,66 mmol) de un sólido blanco, con un rendimiento del 66 %; $R_f = 0,38$ (5:1 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f. = 135°C. IR (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3023 $\nu(\text{C-H})$, 1681 $\nu(\text{C=O})$, 1373 $\nu(\text{C-N})$, 694 $\nu(\text{C-Br})$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (dd, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 1H, 13- H_{Ar}), 7.39 – 7.33 (m, 2H, 22- y 18- H_{Ar}), 7.32 – 7.27 (m, 1H, 20- H_{Ar}), 7.23 – 7.18 (m, 2H, 21 y 19- H_{Ar}), 7.11 (pd, $J = 7.3, 1.7$ Hz, 2H, 14- y 16- H_{Ar}), 6.96 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H, 8- H_{Ar}), 6.84 (dd, $J = 6.1, 1.5$ Hz, 2H, 5-

y 15-H_{Ar}), 6.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 9-H_{Ar}), 5.23 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, 10-CH₂), 5.17 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, 10-CH₂), 4.30 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H, 4-CH), 3.17 (dd, *J* = 15.8, 7.5 Hz, 1H, 3-CH₂), 3.11 (dd, *J* = 15.8, 6.0 Hz, 1H, 3-CH₂), 2.22 (s, 3H, 7-CH₃). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 169.4 (2-CO), 141.1 (17-C_{Ar}), 136.9 (9a-C_{Ar}), 135.4 (11-C_{Ar}), 133.1 (6-C_{Ar}), 132.9 (13-C_{Ar}), 129.2 (14-C_{Ar}), 129.0 (21- y 19-C_{Ar}), 128.9 (4a-C_{Ar}), 128.7 (16-C_{Ar}), 128.6 (15-C_{Ar}), 127.9 (22 y 18-C_{Ar}), 127.7 (5-C_{Ar}), 127.3 (8-C_{Ar}), 127.2 (20-C_{Ar}), 122.6 (12-C_{Ar}), 115.6 (9-C_{Ar}), 46.7 (10-CH₂), 41.5 (4-CH), 39.0 (3-CH₂), 20.7 (7-CH₃). Formula molecular: C₂₃H₂₀BrNO (P.M.: 406,32 g/mol).

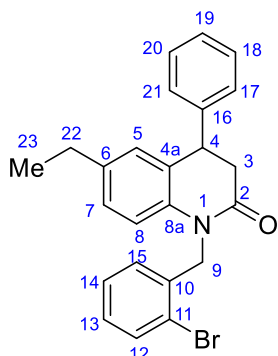
1-(2-Bromobencil)-6-metoxi-4-fenil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona. (16c)



Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de la amida **15c** (650 mg, 1,54 mmol) y TFA (6,16 mL). Se obtuvieron 306 mg (0,724 mmol) de un sólido blanco, con un rendimiento del 47 %; R_f = 0,27 (5:1 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f. = 125-127°C. IR (KBr, ν_{max}/cm⁻¹): 3023 ν(=C-H), 2931 ν(C-H), 1681 ν(C=O),

1296 ν(C-N), 740 ν(C-Br). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 7.58 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H, 13-H_{Ar}), 7.36 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, 22- y 18-H_{Ar}), 7.32 – 7.27 (m, 1H, 20-H_{Ar}), 7.21 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, 21- y 19-H_{Ar}), 7.17 – 7.07 (m, 2H, 14- y 16 - H_{Ar}), 6.85 (dd, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 1H, 8-H_{Ar}), 6.73 – 6.65 (m, 2H, 5- y 15-H_{Ar}), 6.56 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, 9-H_{Ar}), 5.24 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, 10-CH₂), 5.15 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, 10-CH₂), 4.30 (dd, *J* = 7.4, 6.4 Hz, 1H, 4-CH), 3.68 (s, 3H, 7-CH₃), 3.16 (dd, *J* = 15.8, 8.0 Hz, 1H, 3-CH₂), 3.10 (dd, *J* = 15.8, 5.8 Hz, 1H, 3-CH₂). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 169.2 (2-CO), 155.7 (6-C_{Ar}), 140.7 (17-C_{Ar}), 135.3 (11-C_{Ar}), 132.9 (13-C_{Ar}), 132.8 (9a-C_{Ar}), 130.7 (16-C_{Ar}), 129.0 (21 y 19-C_{Ar}), 128.7 (14-C_{Ar}), 127.9 (22 y 18-C_{Ar}), 127.8 (20-C_{Ar}), 127.4 (15-C_{Ar}), 127.3 (4a-C_{Ar}), 122.6 (12-C_{Ar}), 116.7 (9-C_{Ar}), 114.8 (8-C_{Ar}), 112.3 (5-C_{Ar}), 55.5 (7-CH₃), 46.7 (10-CH₂), 41.7 (4-CH), 38.8 (3-CH₂). Formula molecular: C₂₃H₂₀BrNO₂ (P.M.: 422.32 g/mol).

1-(2-Bromobencil)-6-etil-4-fenil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (**16d**)



Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de la amida **15d** (536 mg, 1,28 mmol) y TFA (5,10 mL). Se obtuvieron 368 mg (0,875 mmol) de un sólido blanco, con un rendimiento del 68%; $R_f = 0,43$ (5:1 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f. = 111 °C. IR (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3023 $\nu(\text{C-H})$, 2962 $\nu(\text{C-H})$, 1666 $\nu(\text{C=O})$, 1373 $\nu(\text{C-N})$, 740 $\nu(\text{C-Br})$. ^1H RMN (400 MHz,

CDCl_3) $\delta_{\text{(ppm)}}$: 7.59 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H, 12- H_{Ar}), 7.39 – 7.33 (m, 2H, 21- y 17- H_{Ar}), 7.32 – 7.27 (m, 1H, 19- H_{Ar}), 7.23 – 7.18 (m, 2H, 20- y 18- H_{Ar}), 7.12 (pd, $J = 7.3, 1.7$ Hz, 2H, 13- y 15- H_{Ar}), 7.00 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H, 7- H_{Ar}), 6.85 (dd, $J = 7.1, 1.6$ Hz, 2H, 5- y 14- H_{Ar}), 6.70 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, 8- H_{Ar}), 5.23 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, 9- CH_2), 5.17 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H, 9- CH_2), 4.32 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H, 4-CH), 3.18 (dd, $J = 15.8, 7.4$ Hz, 1H, 3- CH_2), 3.12 (dd, $J = 15.8, 6.1$ Hz, 1H, 3- CH_2), 2.53 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H, 22- CH_2), 1.15 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, 23- CH_3). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{(ppm)}}$: 169.4 (2-CO), 141.1 (16- C_{Ar}), 139.5 (6- C_{Ar}), 137.1 (8a- C_{Ar}), 135.4 (10- C_{Ar}), 132.9 (12- C_{Ar}), 128.9 (20- y 18- C_{Ar}), 128.8 (4a- C_{Ar}), 128.6 (15- C_{Ar}), 128.1 (13- C_{Ar}), 127.9 (21- y 17- C_{Ar}), 127.7 (5- C_{Ar}), 127.4 (14- C_{Ar}), 127.3 (7- C_{Ar}), 127.2 (19- C_{Ar}), 122.6 (11- C_{Ar}), 115.7 (8- C_{Ar}), 46.7 (9- CH_2), 41.6 (4-CH), 39.0 (3- CH_2), 28.1 (22- CH_2), 15.6 (23- CH_3). DEPT 135: ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{(ppm)}}$: 132.9 (12- C_{Ar}), 128.9 (20- y 18- C_{Ar}), 128.6 (15- C_{Ar}), 128.1 (13- C_{Ar}), 127.8 (21- y 17- C_{Ar}), 127.7 (5- C_{Ar}), 127.3 (14- C_{Ar}), 127.3 (7- C_{Ar}), 127.2 (19- C_{Ar}), 115.7 (8- C_{Ar}), 46.7 (9- CH_2), 41.5 (4-CH), 39.0 (3- CH_2), 28.1 (22- CH_2), 15.6 (23- CH_3). Correlación COSY [$\delta\text{H}/\delta\text{H}$]: 1.15/2.53 [23- CH_3 /22- CH_2], 3.22 – 3.06/4.32 [3- CH_2 /4-CH], 6.70/7.00 [8- H_{Ar} /15- H_{Ar}], 6.85/7.12 [14- H_{Ar} /13- y 15- H_{Ar}], 7.12/7.59 [13- y 15- H_{Ar} /12- H_{Ar}], 7.21/7.36 [20- y 18- H_{Ar} /21 y 17- H_{Ar}]. Correlación HSQC [$\delta\text{H}/\delta\text{C}$]: 1.15/15.6 [23- CH_3 /23- CH_3], 2.53/28.1 [22- CH_2 /22- CH_2], 3.22 – 3.06/39.0 [3- CH_2 /3- CH_2], 4.32/41.6 [4-CH /4-CH], 5.27 – 5.13/46.7 [9- CH_2 /9- CH_2], 6.70/115.7 [8- H_{Ar} /8- C_{Ar}], 6.85/127.4 [5- y 14- H_{Ar} /5- y/o 14- C_{Ar}], 7.00/127.3 [7- H_{Ar} /7- C_{Ar}], 7.12/128.6

[15-H_{Ar}/15-C_{Ar}], 7.23 – 7.18/128.9 [20- y 18-H_{Ar}/20 y 18-C_{Ar}], 7.32 – 7.27/127.2 [19-H_{Ar}/19-C_{Ar}], 7.39 – 7.33/127.9 [21- y 17-H_{Ar}/21 y 17-C_{Ar}], 7.59/132.9 [12-H_{Ar}/12-C_{Ar}]. Correlación HMBC [δ H/ δ C]: 1.15/28.1/139.5 [23-CH₃/22-CH₂/6-C_{Ar}], 2.53/15.6/127.7/139.5 [22-CH₂/23-CH₃/5-C_{Ar}/6-C_{Ar}], 3.22 – 3.06/41.6/128.8/141.1/169.4 [3-CH₂/4-CH/4a-C_{Ar}/16-C_{Ar}/2-CO], 4.32/39.0/128.8/137.1/141.1/169.4 [4-CH/3-CH₂/4a-C_{Ar}/8a-C_{Ar}/16-C_{Ar}/2-CO], 5.27 – 5.13/122.6/135.4/169.4 [9-CH₂/11-C_{Ar}/10-C_{Ar}/2-CO], 6.7/128.8/139.5 [8-H_{Ar}/4a-C_{Ar}/6-C_{Ar}], 6.8/28.1/41.6/128.1/135.4 [5- y 14-H_{Ar}/22-CH₂/4-CH/13-C_{Ar}/10-C_{Ar}], 7.00/28.1/115.7/127.7/137.1 [7-H_{Ar}/22-CH₂/8-C_{Ar}/5-C_{Ar}/8a-C_{Ar}], 7.12/122.6/127.4/132.9/135.4 [13 y 15-H_{Ar}/11-C_{Ar}/14-C_{Ar}/12-C_{Ar}/10-C_{Ar}]. 7.23 – 7.18/41.6/127.2 [20- y 18-H_{Ar}/4-CH/19-C_{Ar}], 7.32 – 7.27/127.9 [19-H_{Ar}/21 y 17-C_{Ar}], 7.39 – 7.33/128.9/141.1 [21- y 17-H_{Ar}/20- y 18-C_{Ar}/16-C_{Ar}], 7.59/127.4/135.4/122.6 [12-H_{Ar}/14-C_{Ar}/10-C_{Ar}/11-C_{Ar}]. Fórmula molecular: C₂₄H₂₂BrNO (P.M.: 420.35 g/mol).

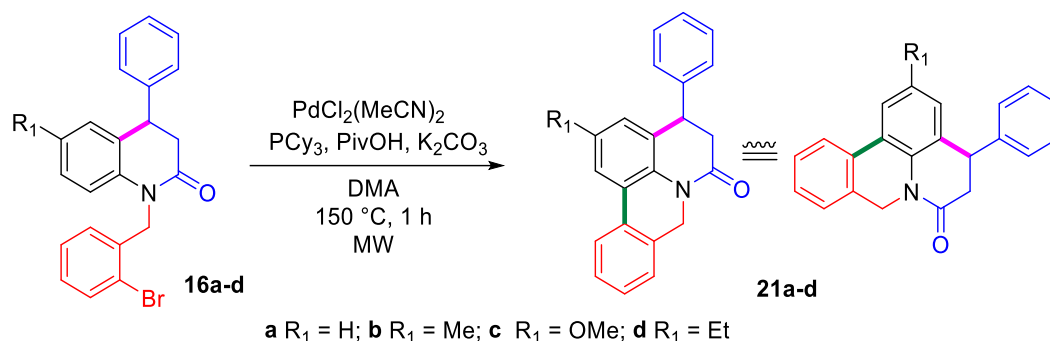
4.4 SÍNTESIS DE NUEVAS 4-FENIL-4,5-DIHIDRO-6*H*,8*H*-PIRIDO[3,2,1-*DE*]FENANTRIDIN-6-ONAS

Metodología general

En un reactor de 5 mL se adicionó la 3,4-dihidroquinolin-2-ona, **16a-d**, junto con un catalizador de paladio, el bis(acetonitrilo)dicloruro de paladio (PdCl₂(MeCN)₂, 5% mol), como ligando se adicionó triciclohexilfosfina (P(Cy)₃, 0,1 equiv.), ácido píválico (PivOH, 0,3 equiv.) como aditivo y carbonato de potasio (K₂CO₃, 3 equiv.) como base. El sistema se selló al vacío y se purgó tres veces con argón. Posteriormente, se adicionó *N,N*-dimetilacetamida (DMA) anhidra como solvente. El sistema se sometió a agitación magnética y calentamiento por energía de microondas a 150 °C durante 1 hora. Una vez realizada la reacción se monitoreó mediante cromatografía en capa fina (CCF). Al terminar, el crudo se dejó enfriar a temperatura ambiente y se depositó sobre una precolumna de celita empleando diclorometano como eluyente. Seguido a esto, se lava el crudo con una solución de salmuera (4 x 20 mL). La fase orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, finalmente, se

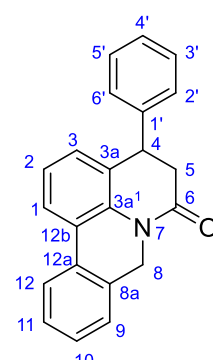
concentró a vacío. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo como efluentes (4:1) (Esquema 23).

Esquema 23. Reacción de arilación directa catalizada por Pd para la síntesis de nuevas dihidropiridofenantridinonas.



A continuación se dan las características estructurales de los productos obtenidos:

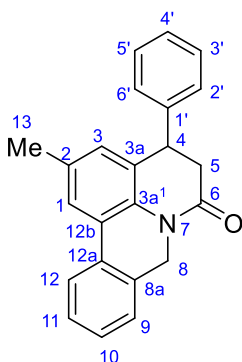
4-Fenil-4,5-dihidro-6H,8H-pirido[3,2,1-de]fenantridin-6-ona (**21a**)



Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de la dihidroquinolinona **16a** (150 mg, 0,382 mmol). Se obtuvieron 110,8 mg (0,355 mmol) de un sólido amarillo, con un rendimiento del 93 %; $R_f = 0,5$ (4:1 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f. = 159 – 160 °C. IR (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3023 $\nu(\text{C-H})$, 2854 $\nu(\text{C-H})$, 1681 $\nu(\text{C=O})$, 1388 $\nu(\text{C-N})$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) $\delta_{(\text{ppm})}$: 7.76 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, 1- y 12- H_{Ar}), 7.37 (ddd, $J = 6.4, 4.2, 1.3$ Hz, 2H, 2'- y 6'- H_{Ar}), 7.34 (s, 1H, 11- H_{Ar}), 7.30 (dt, $J = 13.3, 4.2$ Hz, 3H, 4'-, 9- y 10- H_{Ar}), 7.23 – 7.17 (m, 2H, 3'- y 5'- H_{Ar}), 7.09 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, 2- H_{Ar}), 6.89 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, 3- H_{Ar}), 5.11 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, 8- CH_2), 5.00 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, 8- CH_2), 4.28 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, 4-CH), 3.03 – 2.91 (m, 2H, 5- CH_2). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) $\delta_{(\text{ppm})}$: 168.3 (6-CO), 141.0 (1'- C_{Ar}), 135.4 (3a1- C_{Ar}), 131.5 (12a- C_{Ar}), 130.6 (8a- C_{Ar}), 129.8 (3a- C_{Ar}), 129.0 (3'- y 5'- C_{Ar}), 128.3 (10- C_{Ar}), 128.2 (11- C_{Ar}), 127.9 (3- C_{Ar}), 127.8

(2'- y 6'-C_{Ar}), 127.4 (9-C_{Ar}), 126.7 (4'-C_{Ar}), 124.1 (12b-C_{Ar}), 124.0 (2-C_{Ar}), 123.2 (1-C_{Ar}), 122.6 (12-C_{Ar}), 42.6 (8-CH₂), 41.6 (4-CH), 38.7 (5-CH₂). Formula molecular: C₂₂H₁₇NO (P.M.: 311.38 g/mol).

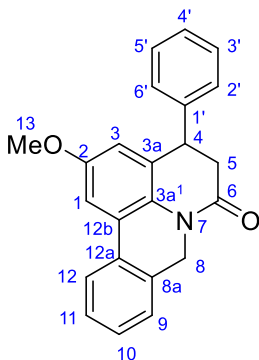
2-Metil-4-fenil-4,5-dihidro-6H,8H-pirido[3,2,1-de]fenantridin-6-ona (21b)



Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de la dihidroquinolinona **16b** (150 mg, 0,369 mmol). Se obtuvieron 111 mg (0,341 mmol) de un sólido amarillo, con un rendimiento del 93 %; R_f = 0,5 (4:1 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f. = 178 – 181 °C. IR (KBr, ν_{max}/cm⁻¹): 3023 ν(=C-H), 2854 ν(C-H), 1666 ν(C=O), 1373 ν(C-N). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 7.77 (d, J = 7.6

Hz, 1H, 12-H_{Ar}), 7.56 (s, 1H, 1-H_{Ar}), 7.40 – 7.32 (m, 3H, 2'-, 6'- y 11-H_{Ar}), 7.29 (ddd, J = 10.6, 5.4, 2.1 Hz, 3H, 4-, 9- y 10-H_{Ar}), 7.23 – 7.17 (m, 2H, 3'- y 5'-H_{Ar}), 6.72 (d, J = 0.8 Hz, 1H, 3-H_{Ar}), 5.04 (s, 2H, 8-CH₂), 4.24 (t, J = 7.0 Hz, 1H, 4-CH), 2.94 (d, J = 7.1 Hz, 2H, 5-CH₂), 2.32 (s, 3H, 13-CH₃). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 168.1 (6-CO), 141.2 (1'-C_{Ar}), 133.5 (12b-C_{Ar}), 133.1 (3a¹-C_{Ar}), 131.5 (8a-C_{Ar}), 130.6 (2-C_{Ar}), 129.5 (3a-C_{Ar}), 129.0 (3-' y 5'-C_{Ar}), 128.6 (9-C_{Ar}), 128.2 (11-C_{Ar}), 128.1 (10-C_{Ar}), 127.8 (2' y 6'-C_{Ar}), 127.3 (3-C_{Ar}), 126.7 (4'-C_{Ar}), 123.9 (12b-C_{Ar}), 123.2 (1-C_{Ar}), 123.0 (12-C_{Ar}), 42.7 (8-CH₂), 41.6 (4-CH), 38.9 (5-CH₂), 21.2 (13-CH₃). Formula molecular: C₂₃H₁₉NO (P.M.: 325.41 g/mol).

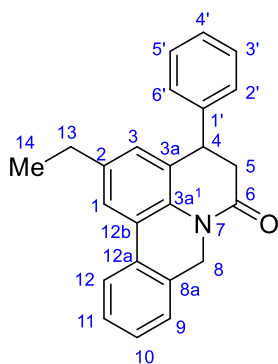
2-Metoxi-4-fenil-4,5-dihidro-6H,8H-pirido[3,2,1-de]fenantridin-6-ona (21c)



Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de la dihidroquinolinona **16c** (200 mg, 0,473 mmol). Se obtuvieron 161,5 mg (0,473 mmol) de un sólido amarillo, con un rendimiento del 99 %; R_f = 0,34 (4:1 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f. = 133 – 135 °C. IR (KBr, ν_{max}/cm⁻¹): 3054 ν(=C-H), 2838 ν(C-H), 1666 ν(C=O), 1388 ν(C-N). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ_(ppm):

7.73 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, 12-H_{Ar}), 7.42-7.25 (m, 7H, 2'-, 4'-, 6'-, 1-, 9-, 10- y 11-H_{Ar}), 7.22 – 7.18 (m, 2H, 3' y 5'-H_{Ar}), 6.47 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, 3-H_{Ar}), 5.07 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, 8-CH₂), 4.98 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, 8-CH₂), 4.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, 4-CH), 3.78 (s, 3H, 13-CH₃), 2.94 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, 5-CH). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) $\delta_{(ppm)}$: 167.9 (6-CO), 156.2 (2-C_{Ar}), 140.8 (1'-C_{Ar}), 131.8 (12a-C_{Ar}), 131.3 (8a-C_{Ar}), 130.5 (3a¹-C_{Ar}), 129.16(3a-C_{Ar}), 129.0 (3' y 5'-C_{Ar}), 128.4 (11-C_{Ar}), 128.2 (10-C_{Ar}), 127.8 (2'- y 6'-C_{Ar}), 127.4 (9-C_{Ar}), 126.7 (4'-C_{Ar}), 125.2 (12b-C_{Ar}), 123.3 (12-C_{Ar}), 114.1 (3-C_{Ar}), 107.2 (1-C_{Ar}), 55.6 (13-CH₃), 42.7 (8-CH₂), 41.8 (4-CH), 38.8 (5-CH₂). Formula molecular: C₂₃H₁₉NO₂ (P.M.: 341.14 g/mol).

2-Etil-4-fenil-4,5-dihidro-6H,8H-pirido[3,2,1-de]fenantridin-6-ona (21d)



Compuesto preparado de acuerdo con la metodología general a partir de la dihidroquinolinona **16d** (170 mg, 0.404 mmol). Se obtuvieron 134,8 mg (0,397 mmol) de un sólido amarillo, con un rendimiento del 93 %; R_f = 0,5 (4:1 éter de petróleo/acetato de etilo); P.f = 143 – 146 °C. IR (KBr, $\nu_{max/cm^{-1}}$): 3023 $\nu(=C-H)$, 2962 $\nu(C-H)$, 1666 $\nu(C=O)$, 1373 $\nu(C-N)$. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) $\delta_{(ppm)}$:

7.79 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, 12-H_{Ar}), 7.59 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, 1-H_{Ar}), 7.41 – 7.33 (m, 3H, 3', 5' y 11-H_{Ar}), 7.33 – 7.26 (m, 3H, 4', 9 y 10-H_{Ar}), 7.23 – 7.17 (m, 2H, 2' y 6'-H_{Ar}), 6.75 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H, 3-H_{Ar}), 5.04 (s, 2H, 8-CH₂), 4.26 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, 4-CH), 2.95 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, 5-CH₂), 2.61 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H, 13-CH₂), 1.22 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, 14-CH₃). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) $\delta_{(ppm)}$: 168.1 (6-CO), 141.2 (1'-C_{Ar}), 140.0 (2-C_{Ar}), 133.2 (3a¹-C_{Ar}), 131.5 (12a-C_{Ar}), 130.7(8a-C_{Ar}), 129.6 (3a-C_{Ar}), 129.0 (3' y 5'-C_{Ar}), 128.1 (11-C_{Ar}), 128.1 (10-C_{Ar}), 127.8 (2'- y 6'-C_{Ar}), 127.5 (9-C_{Ar}), 127.3 (3-C_{Ar}), 126.7 (4'-C_{Ar}), 124.0 (12b-C_{Ar}), 123.2 (12-C_{Ar}), 121.8 (1-C_{Ar}), 42.6 (8-CH₂), 41.7 (4-CH), 38.9 (5-CH₂), 28.6 (13-CH₂), 15.8 (14-CH₃). DEPT 135: ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) $\delta_{(ppm)}$: 129.0 (3'- y 5'-C_{Ar}), 128.1 (11-C_{Ar}), 128.1 (10-C_{Ar}) 127.8 (2'- y 6'-C_{Ar}), 127.5 (9-C_{Ar}), 127.3 (3-C_{Ar}), 126.7 (4'-C_{Ar}), 123.2 (12-C_{Ar}), 121.8 (1-C_{Ar}), 42.6 (8-CH₂), 41.7 (4-CH),

38.9 (5-CH₂), 28.6 (13-CH₂), 15.8 (14-CH₃). Correlación COSY [δ H/ δ H]: 1.22/2.61 [14-CH₃/13-CH₂], 2.95/4.26 [5-CH₂/4-CH], 6.75/7.59 [3-H_{Ar}/1-H_{Ar}], 7.23 – 7.17/7.41 – 7.33 [3'- y 5'-H_{Ar}/2' y 6'-H_{Ar}], 7.41 – 7.33/7.79 [11-H_{Ar}/12-H_{Ar}]. Correlación HSQC [δ H/ δ C]: 1.22/15.8 [14-CH₃/14-CH₃], 2.61/28.6 [13-CH₂/13-CH₂], 2.95/38.9 [5-CH₂/5-CH₂], 4.26/41.7 [4-CH/4-CH], 5.04/42.6 [8-CH₂/8-CH₂], 6.75/127.3 [3-H_{Ar}/3-C_{Ar}], 7.23 – 7.17/127.8 [2'- y 6'-H_{Ar}/2'- y 6'-C_{Ar}], 7.33 – 7.26/126.7 [4'-H_{Ar}/4'-C_{Ar}], 7.41 – 7.33/128.1/129.0 [3'-, 5'- y 11-H_{Ar}/11'-C_{Ar}/3'- y 5'-C_{Ar}], 7.59/121.8 [1-H_{Ar}/1-C_{Ar}], 7.79/123.2 [12-H_{Ar}/12-C_{Ar}]. Correlación HMBC [δ H/ δ C]: 1.22/28.63/140.0 [14-CH₃/13-CH₂/2-C_{Ar}], 2.61/15.8/121.8/127.3/ 140.0 [13-CH₂/14-CH₃/1-C_{Ar}/3-C_{Ar}/2-C_{Ar}], 2.95/41.7/129.6/141.2/168.1 [5-CH₂/4-CH/3a-C_{Ar}/1'-C_{Ar}/6-CO], 4.26/38.9/129.0/133.2/141.2/168.1 [4-CH/5-CH₂/2' y 6'-C_{Ar}/3a¹-C_{Ar}/1'-C_{Ar}/6-CO], 5.04/127.5/130.7/133.2/168.1 [8-CH₂/9-C_{Ar}/8a-C_{Ar}/3a¹-C_{Ar}/6-CO], 6.75/28.6/41.7/121.8/133.2 [3-H_{Ar}/13-CH₂/4-CH/1-C_{Ar}/3a¹-C_{Ar}], 7.23 – 7.17/41.7/127.3 [2'- y 6'-H_{Ar}/4-CH/3-C_{Ar}], 7.33 – 7.26/41.7/123.2/128.1/ 130.7/141.2 [4-', 9- y 10-H_{Ar}/4-CH/12-C_{Ar}/11-C_{Ar}/8a-C_{Ar}/1'-C_{Ar}], 7.41 – 7.33/127.8/141.2 [3', 5' y 11-H_{Ar}/2'- y 6'-C_{Ar}/1'-C_{Ar}], 7.59/28.6/127.3/131.5/133.2 [1-H_{Ar}/13-CH₂/12a-C_{Ar}/3a¹-C_{Ar}], 7.79/124.0/128.1/131.5 [12-H_{Ar}/12b-C_{Ar}/11-C_{Ar}/ 12a-C_{Ar}]. Formula molecular: C₂₄H₂₁NO (P.M.: 339.44 g/mol).

5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

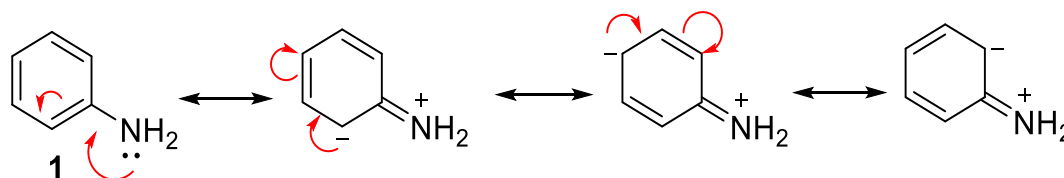
Para la síntesis de las dihidropiridofenantridinonas propuestas en el presente trabajo se realizaron cuatro etapas sintéticas de las cuales se discuten a continuación posibles mecanismos y el análisis de los espectros obtenidos por medio de técnicas analíticas como son infrarrojo, resonancia magnética nuclear y cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas.

5.1 SÍNTESIS DE *N*-ARILCINAMAMIDAS

Para su obtención se ensayaron diferentes condiciones de reacción en búsqueda de una nueva metodología eficiente evitando el uso de los reactivos comúnmente usados como el cloruro de tionilo, altamente tóxico y direccionando esto hacia los principios de química verde.

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 sus pares de electrones están en resonancia con los electrones pi de los carbonos sp^2 del anillo aromático (Fig. 11). A causa de esta limitante se realizaron ensayos empleando diferentes agentes activantes buscando metodologías alternativas.

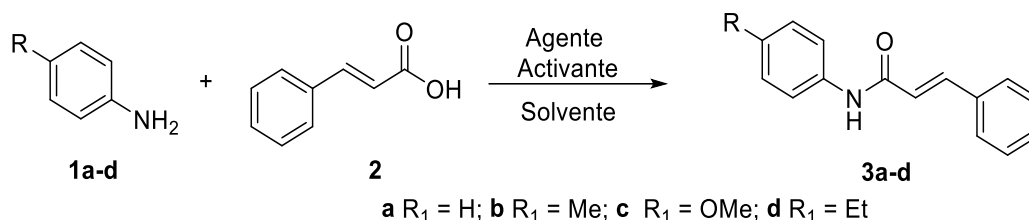
Figura 11. Estructuras resonantes de la anilina.



Inicialmente se empleó la sal 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiliminio tetrafluoroborato, conocido como TBTU la cual se utiliza ampliamente en la síntesis de péptidos tipo “one pot” donde el éster reactivo se genera in situ

como un intermediario que reacciona directamente con la amina en presencia de trietilamina como base. Para esta reacción inicialmente se debe someter a agitación a 0 °C durante 1 hora la solución del ácido cinámico, el TBTU y la base para la generación de la especie reactiva, una vez se da la adición de la amina la reacción procede a temperatura ambiente. Para el caso de la anilina sin sustituyente la reacción duró 36 horas, momento en el cual no se registra más conversión de la amina por medio de cromatografía en capa fina, obteniendo un rendimiento del 76 % (Tabla 1, entrada 1).

Tabla 1. Determinación de las condiciones óptimas para la síntesis de las arilcinamamidas a partir de anilinas y ácido cinámico.



	R	Solvente	Agente Activante	Temp. (°C)	Tiempo (min.)	Rendimiento (%)
1	H	DMF	TBTU/Et ₃ N	T.amb	36 ^a	76
2	Me	DMF	DCC	145*	10	27
3	Me	[Bmim]PF ₆	-	240*	15	-
4	Me	-	Silica	130*	80	-
5	Me	DMF	TBTU/Et ₃ N	85*	10	77
6	Me	DMF	TBTU/Et ₃ N	100*	10	93

*Calentamiento realizado por energía de microondas. ^a Tiempo en horas.

Dado el interés por implementar una metodología verde por medio de la disminución de los requerimientos energéticos y los tiempos de reacción se buscó aplicar las condiciones de reacción reportadas previamente por Pellón y Docampo para la síntesis de péptidos empleando la anilina y *N,N*-

diciclohexilcarbodiimida (DCC) en presencia de DMF (3 gotas) bajo las cuales obtuvieron amida correspondiente con un rendimiento de 98 %.⁴⁹ En la entrada 2 se replicaron entonces estas condiciones empleando como agente activante DCC en presencia de DMF a una temperatura de 145 °C (MW) donde se obtuvo la amida en rendimiento de 27 %.

De igual forma, teniendo en cuenta que la síntesis de amidas convencionalmente requiere altas temperaturas debido a que inicialmente al mezclar una amina y un ácido se da la formación de una sal, se empleó un líquido iónico el 1-butil-3-metilimidazolio hexafluorofosfato ([Bmim]PF₆) como solvente, entrada 3, y se sometió a una temperatura de 240 °C la cual fue posible de alcanzar fácilmente por medio de calentamiento con microondas, no obstante, no dio lugar la reacción bajo estas condiciones. En el año 2012 por Gamba-Sánchez y colaboradores reportaron la síntesis de amidas sin solvente, empleando energía de microondas y soportando los sustratos sobre gel de sílice consiguiendo la amida deseada con un rendimiento del 76 %.⁵⁰ Sin embargo, al emplear dichas condiciones no se obtuvo el producto deseado (entrada 4).

Considerando los rendimientos obtenidos en la entrada 1 empleando el TBTU a temperatura ambiente, se buscó aplicar estas condiciones para realizar la reacción usando calentamiento asistido por microondas. En un primer intento (entrada 5) se realizó la activación del ácido cinámico por medio de la adición del TBTU y la Et₃N a 0 °C durante una hora, enseguida se adicionó la anilina y se introdujo en el equipo de microondas durante 10 min. a 85 °C, obteniendo la amida **3b** en un 77 % de rendimiento. Queriendo optimizar las condiciones de reacción para alcanzar mejores rendimientos se incrementó la temperatura a 100°C (entrada 6) logrando el compuesto **3b** en un 93 % de rendimiento. De

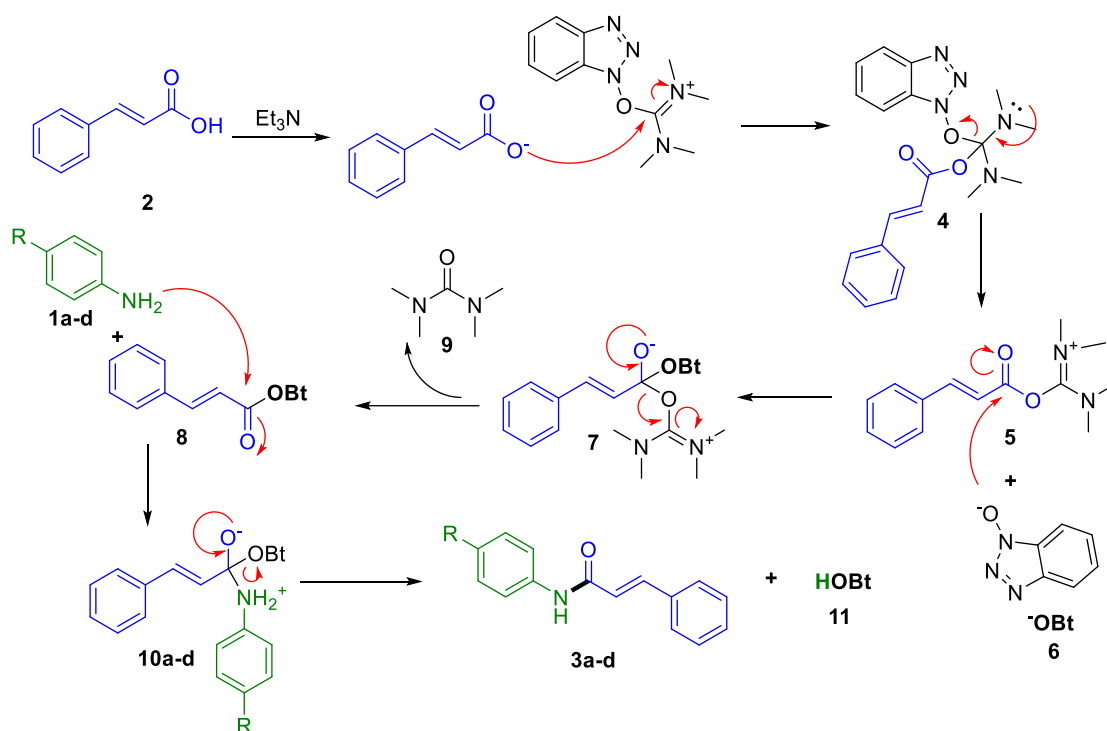
⁴⁹ PELLÓN Y DOCAMPO, Op. Cit.

⁵⁰ OJEDA-PORRAS, HERNÁNDEZ-SANTANA, Y GAMBA-SÁNCHEZ, Op. Cit.

tal forma, estas últimas condiciones de reacción fueron las adecuadas para sintetizar los demás derivados en excelentes rendimientos.

El posible mecanismo que sigue esta reacción se presenta en el Esquema 24; en una primera etapa se da la formación del éster reactivo **8**, a partir de la desprotonación del ácido cinámico **2** por parte de la trietilamina generando el nucleófilo el cual atacará el carbono sp^2 de la isourea del TBTU formando así el intermediario tetraédrico **4**, el cual al re-hibridarse elimina el fragmento del benzotriazol **6** (^-OBt), este último ataca de nuevo al carbono de CO de **5** formando un segundo intermediario tetraédrico **7** lo cual elimina el derivado tipo urea **9** como subproducto, liberando el éster reactivo **8**.

Esquema 24. Posible mecanismo de reacción para la síntesis de *N*-arilcinamamidas empleando TBTU.



Una vez obtenido **8**, se da la adición de la anilina **1a-d** que como nucleófilo ataca nuevamente el carbono deficiente en electrones del grupo carbonilo de **8**, formando un nuevo intermediario **10** que al re-hibridarse elimina el

benzotriazolol por abstracción del protón excedente de la anilina para así formar la amida **3a-d**.

Tabla 2. Propiedades físicas y espectroscópicas de las *N*-arilcinamamidas **3a-d**.

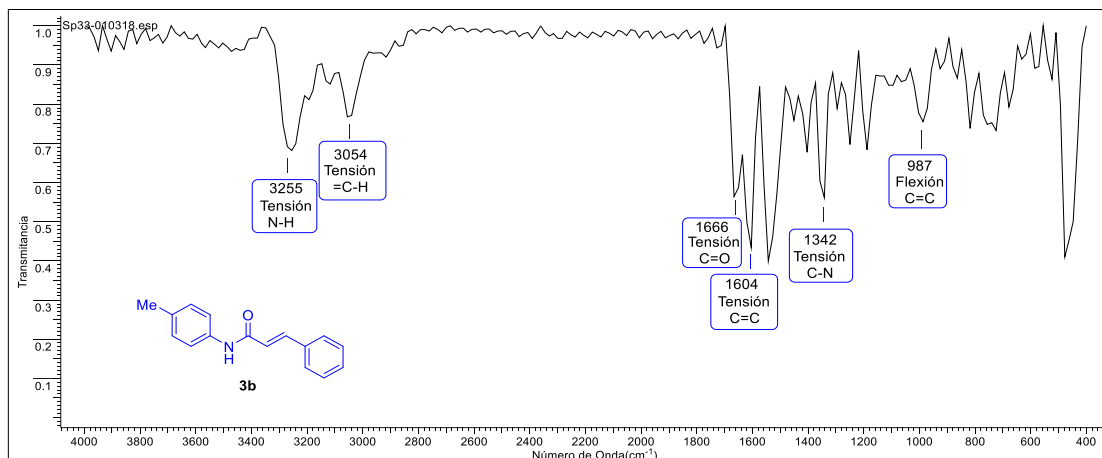
Comp.	Formula Molecular	Peso Molecular (g/mol)	Pto. Fusión (°C)	Rend. (%)	R _f *	Bandas de abs. IR	
						C=O	C=C
						(cm ⁻¹)	(cm ⁻¹)
3a	C ₁₅ H ₁₃ NO	223,28	156	89	0,27	1650	1604
3b	C ₁₆ H ₁₅ NO	237,30	168 - 170	93	0,33	1666	1604
3c	C ₁₆ H ₁₅ NO ₂	253,30	155 - 156	88	0,20	1666	1619
3d	C ₁₇ H ₁₇ NO	251,33	146-147	89	0,37	1666	1619

*Sistema eluyente 5:1 éter de petróleo/acetato de etilo

Basándose en esta metodología, se prepararon entonces cuatro *N*-arilcinamamidas cuyas propiedades fisicoquímicas y principales bandas de absorción en espectroscopia de infrarrojo (IR) se presentan en la Tabla 2, todos los compuestos se obtuvieron como sólidos blancos estables.

El análisis por IR de los compuestos muestra bandas de absorción coherentes con los grupos funcionales que contienen las moléculas; por ejemplo, en el espectro obtenido para la *N*-(4-metilfenil)cinamamida **3b** (Fig. 12), presenta la banda de absorción correspondiente a la tensión del enlace N-H a 3255 cm⁻¹, seguida de la banda de tensión C-H de alquenos a 3054 cm⁻¹; en números de onda menores se presenta la tensión del enlace C=O en 1666 cm⁻¹, la tensión del doble enlace C=C proveniente del ácido cinámico en 1604 cm⁻¹, la tensión del enlace C-N en 1342 cm⁻¹, siendo esta la banda más importante ya que indica que efectivamente se formó el enlace que se deseaba en la síntesis de la amida; finalmente, se presenta en 987 cm⁻¹ la flexión para C=C monosustituidos.

Figura 12. Espectro de Infrarrojo para la *N*-(4-metilfenil)cinamamida **3b**.

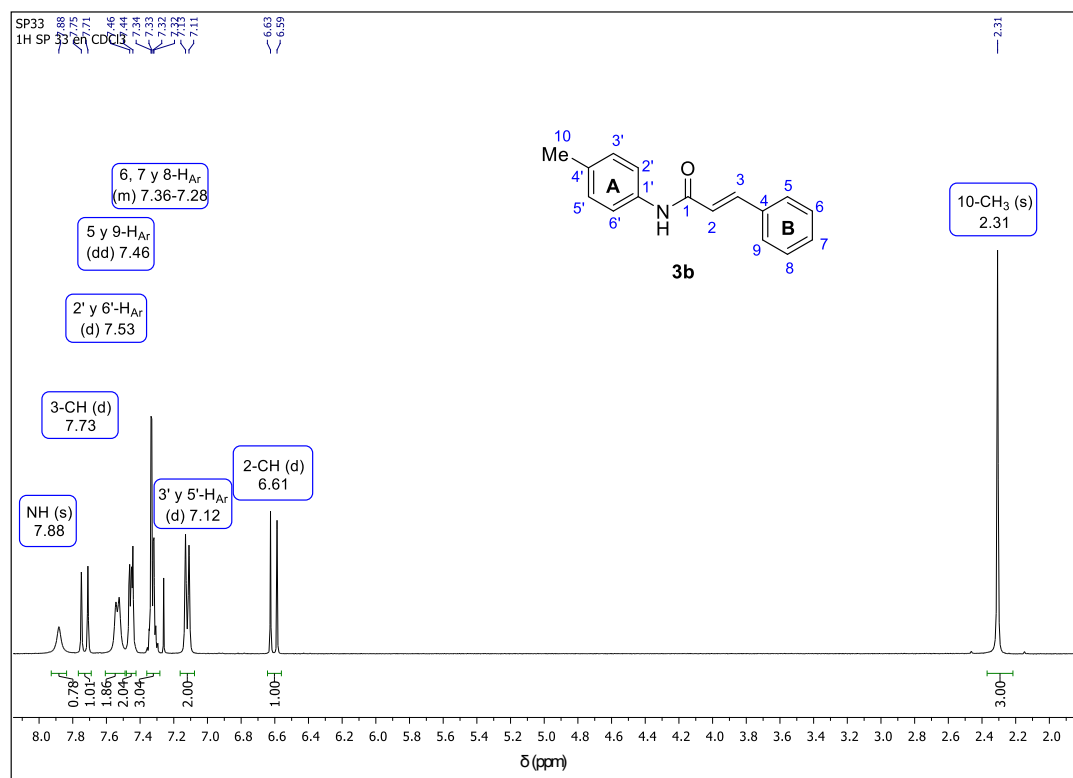


Estos compuestos además, fueron analizados por resonancia magnética nuclear (¹H RMN, ¹³C RMN) para confirmar su estructura. En el espectro de ¹H RMN de la amida **3b** (Fig. 13) se observan las señales correspondientes a los protones que integran la molécula, a campos altos inicialmente se presenta el singlete correspondiente al grupo metílico (10-CH₃) en un desplazamiento de 2.31 ppm y el cual integra para 3 núcleos. Seguido a esto, las señales se desplazan a campos bajos donde se encuentran las señales características de los protones aromáticos. En 6.61 ppm (d, *J* = 15,5 Hz) se presenta un doblete asociado al protón unido al C-2, el cual está interactuando con el protón del carbono vecino (3-CH) cuya señal se presenta también como un doblete a 7.73 ppm (d, *J* = 15,5 Hz), debido a que estos protones se encuentran en configuración *trans* la constante de acoplamiento (*J*) es superior a 12 Hz.

Continuando con el análisis al espectro de ¹H, en la región comprendida entre 7.12 ppm a 7.53 ppm se encuentran los protones del anillo aromático A, 3'-H y 5'-H presentan el mismo desplazamiento puesto que este fragmento de la molécula es simétrico, cada uno de estos protones está acoplado con el protón aromático vecino razón por lo cual se presentan dos dobletes (³*J* = 8,2 Hz y 7,5 Hz) uno para 3'-H y 5'-H con un desplazamiento de 7.12 ppm, y un

segundo correspondiente a los protones 2'-H y 6'-H con un desplazamiento de 7.53 ppm.

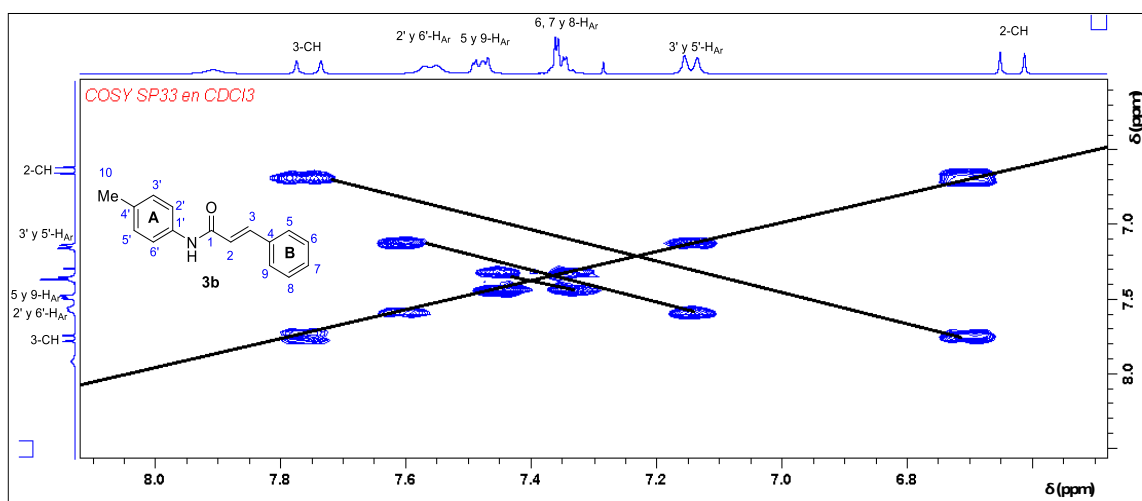
Figura 13. Espectro de ^1H RMN de la *N*-(*p*-tolil)cinamamida **3b**.



Las señales del anillo aromático B, proveniente de la fracción del ácido cinámico, presenta un doblete de dobletes para los protones 5-H y 9-H a un desplazamiento de 7.46 ppm, mientras que las señales de los protones 6-H y 8-H se solapan con la señal del protón 7-H, mostrando de esta forma un multiplete en un desplazamiento entre 7.28 y 7.36 ppm. Finalmente, la señal que se presenta a campo más bajo, 7.88 ppm en forma de singlete pertenece al protón enlazado al nitrógeno de la amida. Es importante recordar que los protones unidos a átomos de spin diferente a $\frac{1}{2}$, como el nitrógeno no integran exactamente los valores de los núcleos que la componen y presentan bandas más anchas.

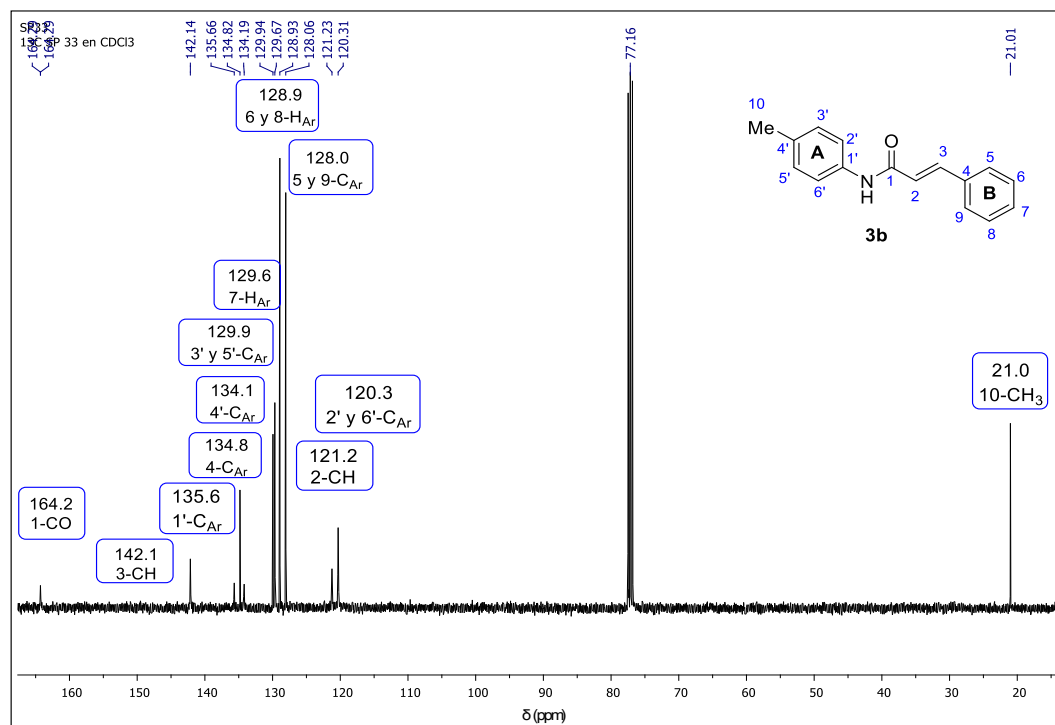
Se empleó también el experimento de correlación COSY para visualizar en dos dimensiones las interacciones ^1H - ^1H . En este, se ve el acoplamiento entre los dobletes ubicados a 7.73 y 6.61 ppm los cuales corresponden a los protones ubicados en 3-CH y 2-CH, seguido a esto se presenta la interacción entre las señales 7.53 y 7.12 ppm correspondientes a los protones en 2'-H y 6'-H con los protones 3'-H y 5'-H. Se encuentra también el acoplamiento entre la señal 7.46 ppm y el multiplete en 7.36 a 7.28 ppm el cual refleja la interacción entre los protones 5-H y 9-H con 6-H, 7-H y 8-H del anillo B (Fig. 14).

Figura 14. Experimento COSY para la *N*-(*p*-tolil)cinamamida **3b**.



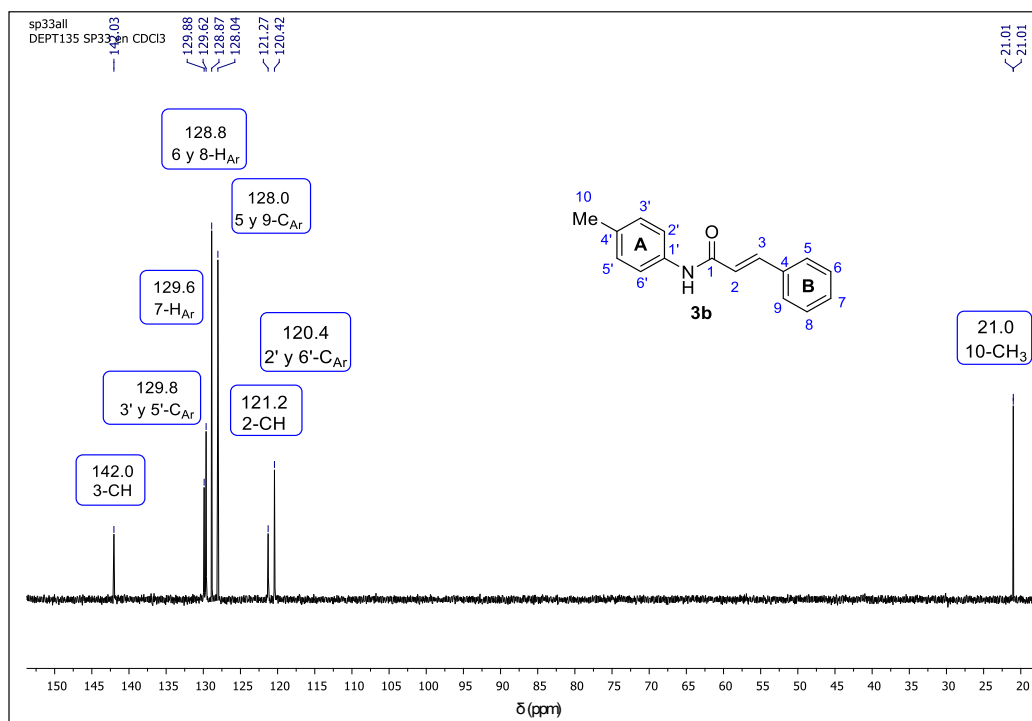
Por otra parte, analizando el espectro de ^{13}C RMN para la *N*-arilcinamamida **3b**, que se presenta en la Figura 15, se confirma que el número de carbonos corresponde a las señales que presenta el espectro, la mayoría de las señales se encuentran a campos bajos debido a los sistemas aromáticos, a campo alto se tiene únicamente una señal a 21.0 ppm correspondiente al grupo metilo 10- CH_3 . A campo bajo, resalta la señal 1-C en 164.2 ppm, correspondiente al carbono del grupo carbonilo ($\text{C}=\text{O}$); también las señales de los carbonos equivalentes correspondientes a 5-C y 9-C en 128.0 ppm, 6-C y 8-C a 128.9 ppm del anillo B, 3'-C y 5'-C a 129.9 ppm y 2'-C y 6'-C en 120.3 ppm del anillo A.

Figura 15. Espectro de ^{13}C RMN para la *N*-(*p*-tolil)cinamamida **3b**.



Las señales correspondientes a los carbonos cuaternarios se confirman por medio del experimento DEPT 135 (Fig. 16) debido a que estas no aparecen en el espectro, así como las señales de carbonos secundarios se observan con fase negativa. Es así como las señales de los carbonos ubicados en 134.1, 134.8, 135.6 y 164.2 ppm son correspondiente a los carbonos 1-C, 1'-C, 4-C y 4'-C asignados como cuaternarios. Con el fin de verificar y elucidar la identidad plena de cada una de las señales se realizaron dos experimentos bidimensionales de correlación, HSQC y HMBC (Fig. 17 y 18, respectivamente).

Figura 16. Espectro de DEPT-135 para la *N*-(*p*-tolil)cinamamida **3b**.

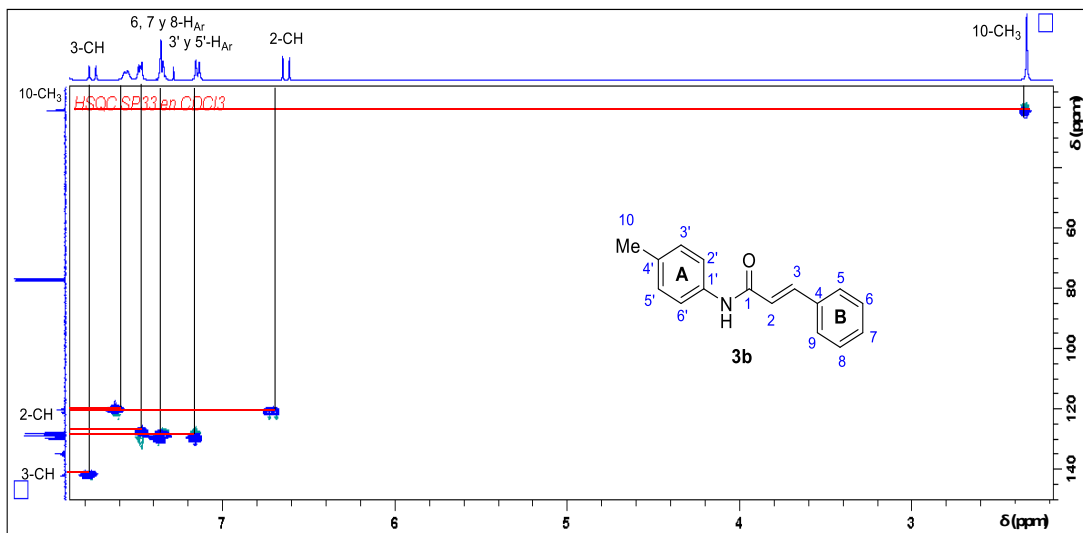


En el espectro de HSQC se identifican las interacciones ^1H - ^{13}C a un enlace de distancia, es decir, permite saber que protón está unido a que carbono, mientras que en el espectro de HMBC se identifican las interacciones ^1H - ^{13}C a dos o tres enlaces de distancia, es decir, permite saber que átomos de carbono están cercanos a los protones, lo cual es de gran ayuda en la confirmación de las asignaciones realizadas en ^{13}C .

En la Figura 17 se presenta el espectro de HSQC en el cual se observan a campos altos el acoplamiento entre el carbón y los protones de 10-CH₃ ubicados a 21.0 ppm y 2.31 ppm respectivamente; a campos bajos se presentan los demás acoplamientos entre los que se resaltan el acoplamiento de 2-CH a 6.61 ppm y 121.23 ppm y el de 3-CH a 7.73 ppm y 142.1 ppm, los demás acoplamientos permiten la correcta asignación de las señales aromáticas, por ejemplo, para el anillo aromático A, el multiplete en 7.53 ppm acopla con el carbono de 120.3 ppm correspondientes a los 2'-H y 6'-H, mientras que la señal en 7.12 ppm acopla con 129.9 ppm correspondientes a

los 3'-H y 5'-H. Para el anillo aromático B, acoplan las señales en 7.46 ppm con 128.0 ppm correspondientes a los protones 5-H y 9-H.

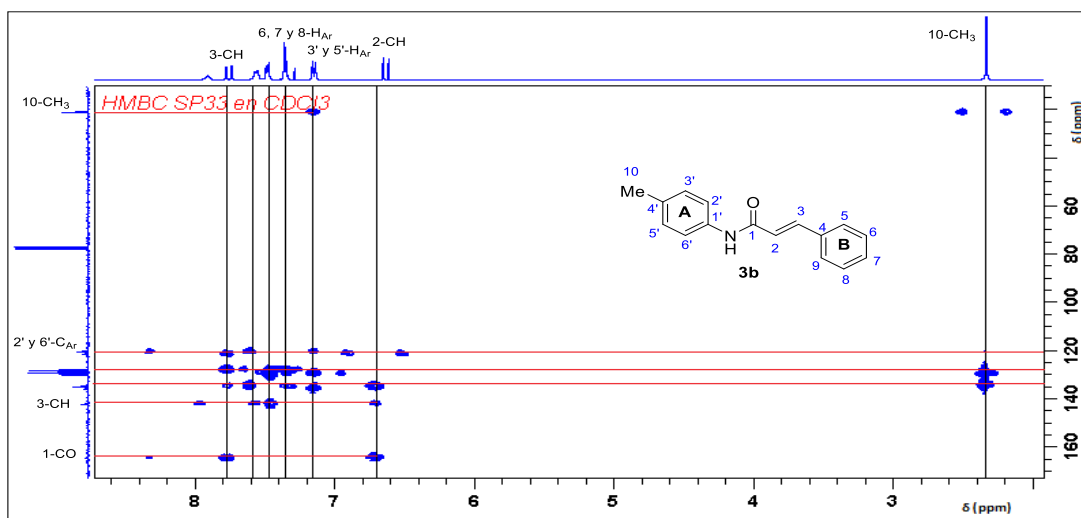
Figura 17. Espectro de HSQC de la *N*-(*p*-tolil)cinamamida **3b**.



De igual forma en el espectro de HMBC (Figura 18), se presentan por ejemplo, para el singlete ubicado a 2.31 ppm y correspondiente a 10-CH₃ acoplamiento con los carbonos alrededor de este cómo son los carbonos 3'-C y 5'-C a 129.9 ppm y 4'-C a 134.1 ppm, para el doblete ubicado a 6.61 ppm de 2-CH se presentan acoplamiento con los carbonos 4-C, 3-C y 1-C a 134.8 ppm, 142.1 ppm y 164.2 ppm respectivamente. De esta misma manera se realizó el análisis para las demás señales presentadas.

Los espectros de IR, ¹H y ¹³C de las demás arilcinamamidas de la serie se realizaron con base al análisis hecho previamente y sus espectros se pueden encontrar en la sección de anexos (Anexo 1 – 9). Una vez realizada la caracterización estructural de las *N*-arilcinamamidas **3a-d**, se da por finalizada la primera etapa sintética y se da cumplimiento al primer objetivo de este trabajo.

Figura 18. Espectro de HMBC de la *N*-(*p*-tolil)cinamamida **3b**.



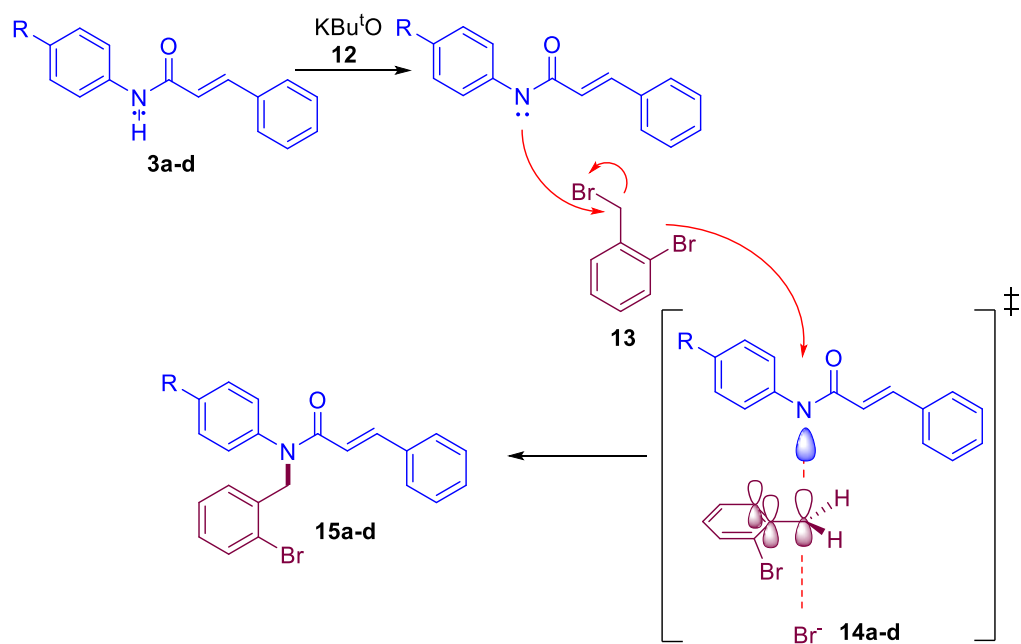
5.2 N-ALQUILACIÓN DE LAS N-ARILCINAMAMIDAS

Las fenantridinonas como grupo farmacóforo de las moléculas propuestas en esta investigación son conocidas especialmente por su actividad inhibitoria de las enzimas topoisomerasas. Con el fin de llegar a este núcleo se realizó la reacción de *N*-alquilación de las amidas previamente sintetizadas como paso previo a la ciclación por medio de una arilación directa que dará como producto a la fenantridinona.

La reacción de *N*-alquilación consiste en una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2), en este tipo de reacción la velocidad es proporcional a la concentración del nucleófilo como a la concentración del aril haluro. Inicialmente se requiere la presencia de un alcóxido, el *tert*-butóxido de potasio como base fuerte para generar el amiduro al tomar el protón de la amida el cual actúa como nucleófilo sobre el 2-bromobencilbromuro, una vez que el nucleófilo ataca el electrófilo se da la formación del estado de transición **14** (Esquema 25), el cual es una especie química de alta energía que no puede ser aislado; en éste el enlace con el nucleófilo está parcialmente formado y simultáneamente el enlace con el grupo saliente está parcialmente roto. En esta reacción se favorece aún más el mecanismo de sustitución bimolecular

ya que el estado de transición se ve estabilizado debido a la presencia de los orbitales π del anillo aromático que entran en resonancia con los electrones en el orbital p del estado de transición. Es importante resaltar que el ataque del nucleófilo se da exactamente por la posición opuesta a la del grupo saliente, mecanismo conocido como “*push-pull*”.⁵¹

Esquema 25. Mecanismo de *N*-alquilación de *N*-arilcinamamidas.



Esta reacción experimentalmente es sencilla y de corta duración, inicialmente se disolvió la respectiva amida en disolvente, se añadió el KBU^tO y se dejó agitar por 5 min., enseguida se adicionó el 2-bromobencil bromuro y se sometió el montaje a un reflujo por 4 horas a $66\text{ }^\circ\text{C}$ hasta que se observó la desaparición total de los precursores por medio de cromatografía en capa fina, los resultados y algunas propiedades físicas de los productos obtenidos se presentan en la Tabla 3.

⁵¹ CLAYDEN Jonathan, GREEVES Nick, y WARREN Stuart G., *Organic Chemistry*, 2nd ed. Oxford ; New York: Oxford University Press, 2012.

Tabla 3. Propiedades físicas y espectroscópicas de las *N*-(2-bromobencil)-*N*-arilcinamamidas **15a-d**.

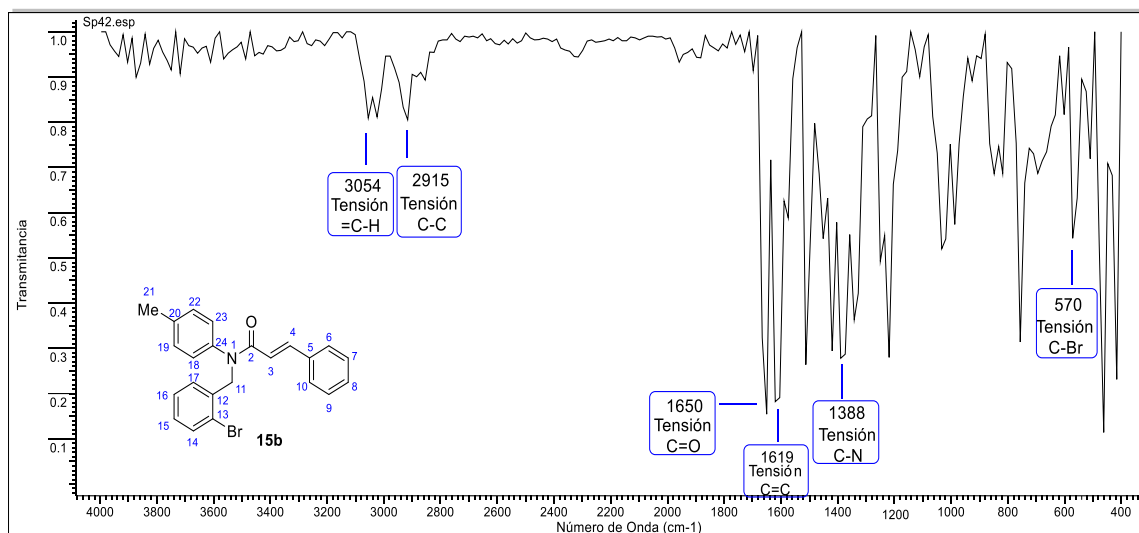
Comp.	Formula Molecular	Peso Molecular (g/mol)	Pto. Fusión (°C)	Rend. (%)	R _f *	Bandas de abs. IR	
						C=O	C=C
						(cm ⁻¹)	(cm ⁻¹)
15a	C ₂₂ H ₁₈ BrNO	392,30	125	93	0,47	1650	1604
15b	C ₂₃ H ₂₀ BrNO	406,32	153 - 155	83	0,50	1650	1619
15c	C ₂₃ H ₂₀ BNrO ₂	422,32	104 - 105	98	0,37	1650	1619
15d	C ₂₄ H ₂₂ BrNO	420,35	136 - 137	86	0,53	1650	1619

*Sistema eluyente 5:1 éter de petróleo/acetato de etilo

Todos los compuestos obtenidos se obtuvieron como sólidos estables y con rendimientos en el rango de 83 a 98 % y se analizaron por medio de espectroscopia infrarrojo y resonancia magnética nuclear.

A continuación se presenta el análisis e interpretación de los espectros obtenidos para una molécula de la serie. En el espectro de infrarrojo obtenido para amida **15b** (Fig. 19) se puede ver ausencia de una banda en > 3200 cm⁻¹ correspondiente a la tensión del enlace N-H de la amida inicial **3b**, pero la presencia de una nueva banda a 570cm⁻¹ correspondiente a la tensión del enlace C-Br, las demás bandas se mantienen constante como son la tensión =C-H a 3054 cm⁻¹, la tensión C-C a 2915 cm⁻¹, la banda correspondiente a la tensión del grupo carbonilo a 1650 cm⁻¹, la tensión del enlace C=C en 1619 cm⁻¹ y finalmente, la tensión C-N en 1388 cm⁻¹.

Figura 19. Espectro de Infrarrojo para la *N*-(2-bromobencil)-*N*-(*p*-tolil)cinamamida **15b**.

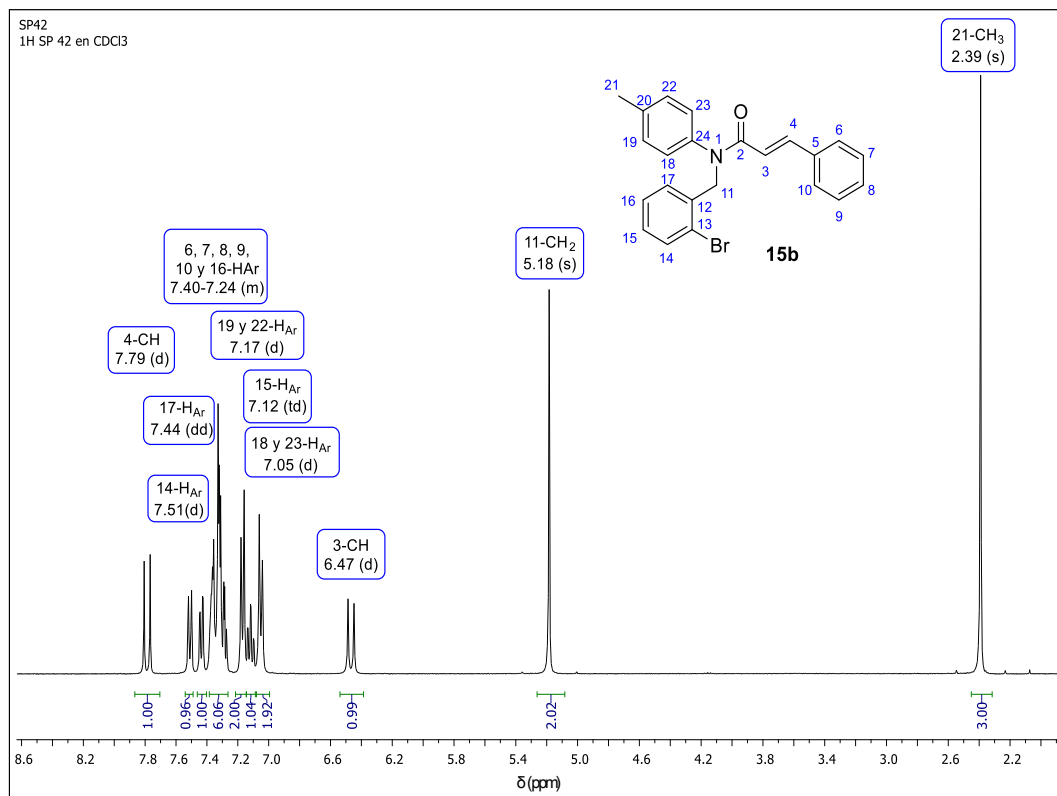


Esta molécula se analizó también por Resonancia Magnética Nuclear (Fig. 20), inicialmente en el espectro de ¹H-RMN se puede apreciar la presencia de nuevas señales, principalmente la de un singlete en 5.18 ppm correspondiente al CH₂ ubicado en la posición C-11 de la molécula, señal que no se presentaba en el espectro de la serie anterior.

A campo bajo se conserva la presencia de los dos dobletes en 6.47 y 7.79 ppm cada uno con una constante de acoplamiento $J = 15,5$ Hz correspondientes a los protones 3-CH y 4-CH del doble enlace. Se presentan además los dos dobletes uno a 7.17 ppm ($J = 8,31$ Hz) y otro a 7.05 ppm ($J = 8,18$ Hz) con una constante de acoplamiento similar. Es decir, los protones que pertenecen a estas señales están lo suficientemente cerca en la molécula para interactuar entre ellos, por lo cual estas señales pertenecen a los protones 19-H_{Ar} y 22-H_{Ar} para 7.17 ppm y 18-H_{Ar} y 23-H_{Ar} para la señal de 7.05 ppm.

Adicionalmente, se presenta un triplete de dobletes a 7.12 ppm ($J = 7.8, 1.5$ Hz), un doblete de dobletes a 7.44 ppm ($J = 7.7, 1.3$ Hz) y un doblete en 7.51 ppm ($J = 8.0$ Hz), para comprender los desdoblamientos de las señales y poder realizar las asignaciones fue necesario realizar el experimento bidimensional de correlación COSY.

Figura 20. Espectro de ^1H -RMN para la *N*-(2-bromobencil)-*N*-(*p*-tolil)cinamamida **15b**.



En el espectro de correlación COSY (Fig. 21) se puede apreciar nuevamente la interacción entre la señal en 6.47 ppm y la señal en 7.79 ppm correspondientes como se dijo anteriormente a los protones 3-CH y 4-CH, seguida a esta se presenta la interacción entre los protones ubicados en 7.05 ppm y en 7.17 ppm verificando así la similitud presentada en las constantes de acoplamiento, el triplete de dobletes ubicado en 7.12 ppm ($J = 7.8, 1.5$ Hz), está acoplado con el doblete presente en 7.51 ppm ($J = 8.0$ Hz) los cuales corresponden entonces a los protones 15-H_{Ar} y 14-H_{Ar}, respectivamente; y por último el doblete de dobletes ubicado en 7.44 ppm ($J = 7.7, 1.3$ Hz) corresponde al protón 17-H_{Ar} el cual está acoplado con el protón 16-H_{Ar} ubicado en el rango de 7.40 – 7.24 ppm. Por medio del espectro de ^{13}C (Fig. 22) se verifica el número de átomos de carbono presentes en la molécula y la

asignación de estos se hace con la ayuda simultanea de los espectros de DEPT-135, HSQC y HMBC (Fig. 23, 24 y 25, respectivamente).

Figura 21. Espectro de COSY para la *N*-(2-bromobencil)-*N*-(*p*-tolil)cinamamida **15b**.

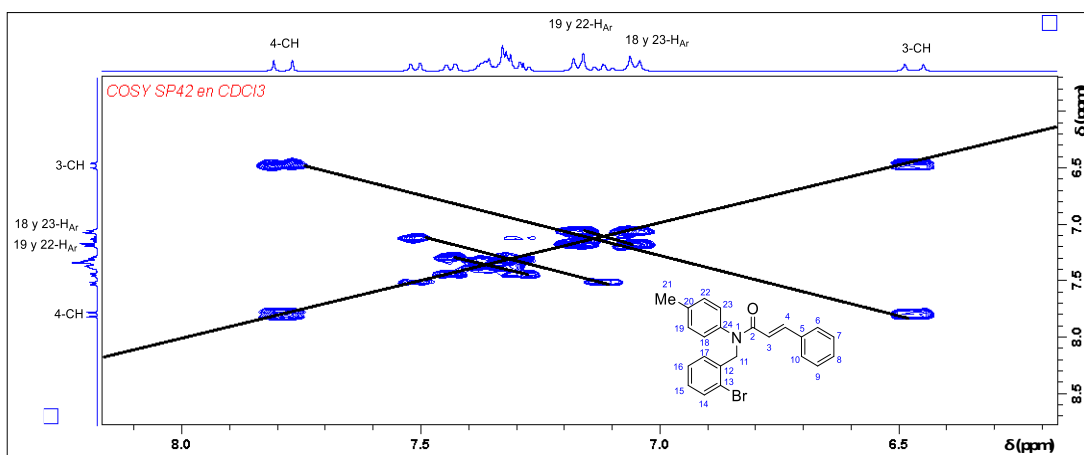
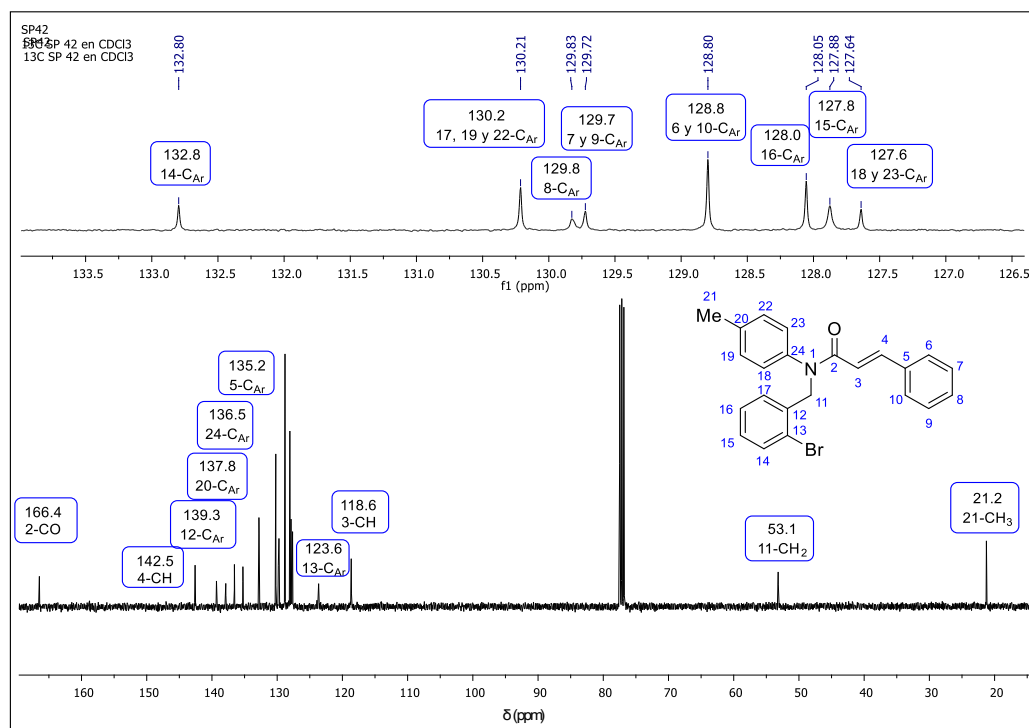
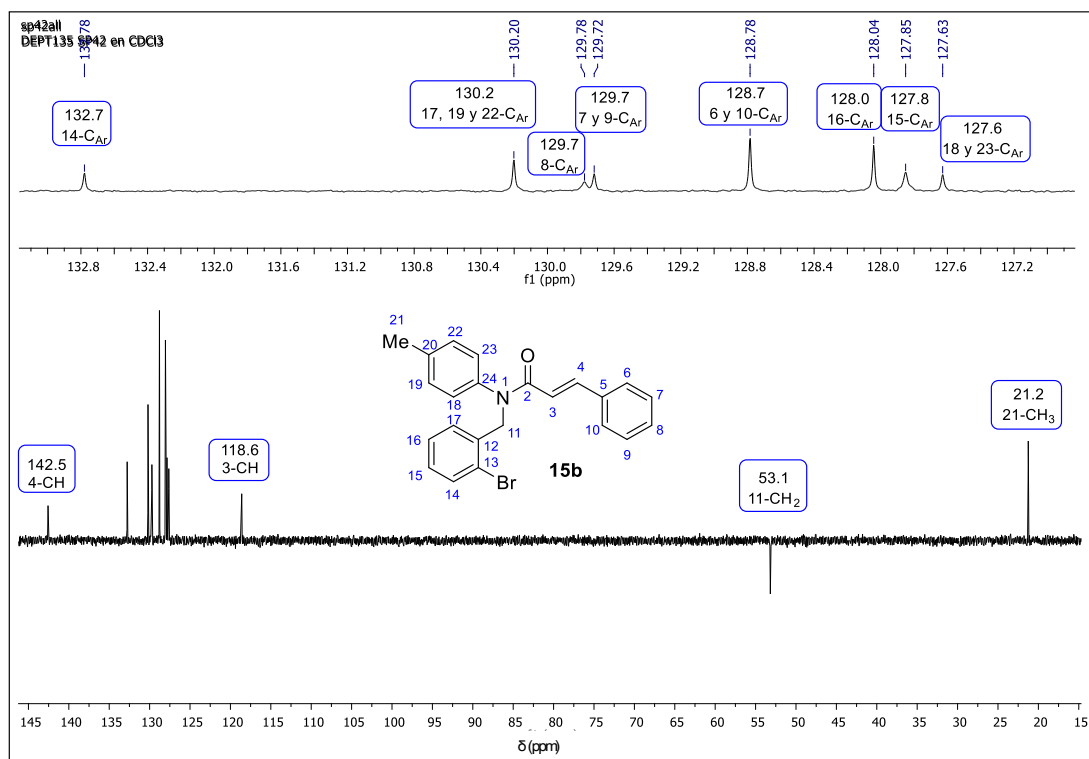


Figura 22. Espectro de ^{13}C -RMN para la *N*-(2-bromobencil)-*N*-(*p*-tolil)cinamamida **15b**.



Básicamente, las señales de los carbonos cuaternarios y secundarios se asignan por medio de comparación con el espectro de DEPT-135 (Fig. 23), en el cual las señales que desaparecen correspondientes a los carbonos cuaternarios son 123.6 ppm, 135.2 ppm, 136.5 ppm, 137.8 ppm, 139.3 ppm y 166.4 ppm correspondiente a los carbonos 13-C_{Ar}, 5-C_{Ar}, 24-C_{Ar}, 20-C_{Ar}, 12-C_{Ar} y 2-CO, respectivamente. Además, se ve como aparece en fase negativa la señal correspondiente a 11-CH₂ a comparación del espectro de la anterior serie que no presentaba ninguna señal en fase negativa.

Figura 23. Espectro de DEPT-135 para la *N*-(2-bromobencil)-*N*-(*p*-tolil)cinamamida **15b**.



Por medio del espectro de HSQC se logra la asignación de los carbonos ya que teniendo clara la identidad de los protones es posible identificar el carbono que se encuentra a un enlace, esto es, el que está unido directamente al protón

correspondiente. De esta manera, se facilita la asignación de los carbonos aromáticos, razón por la cual en la Figura 24 se amplía especialmente a campo bajo para elucidar mejor las señales que se presentan en esta área, iniciando por el protón en 6.47 ppm correspondiente a 3-CH el cual está unido al carbono 118.6, la señal en 7.05 ppm, relacionada a los protones 18- y 23-H_{Ar}, está acoplada con el carbono en 127.6 ppm y así sucesivamente, es posible asignar correctamente cada señal de ¹³C.

Toda esta información se ve justificada de igual manera al analizar el espectro de HMBC (Fig. 25) el cual muestra los acoplamientos a más de un enlace de distancia, por ejemplo, para el protón 11-CH₂ ubicado a 5.18 ppm y cuyo carbono se encuentra a 53.19 ppm, el espectro muestra que a dos, tres o cuatro enlaces de distancia se encuentra el carbono ubicado en 123.64, 130.21, 136.55, 139.31, 166.46 ppm correspondientes a los carbonos 13-C_{Ar}, 18-C_{Ar} y 23-C_{Ar}, 24-C_{Ar}, 12-C_{Ar} y 2-CO, respectivamente.

Figura 24. Espectro de HSQC para la *N*-(2-bromobencil)-*N*-(*p*-tolil)cinamamida **15b**.

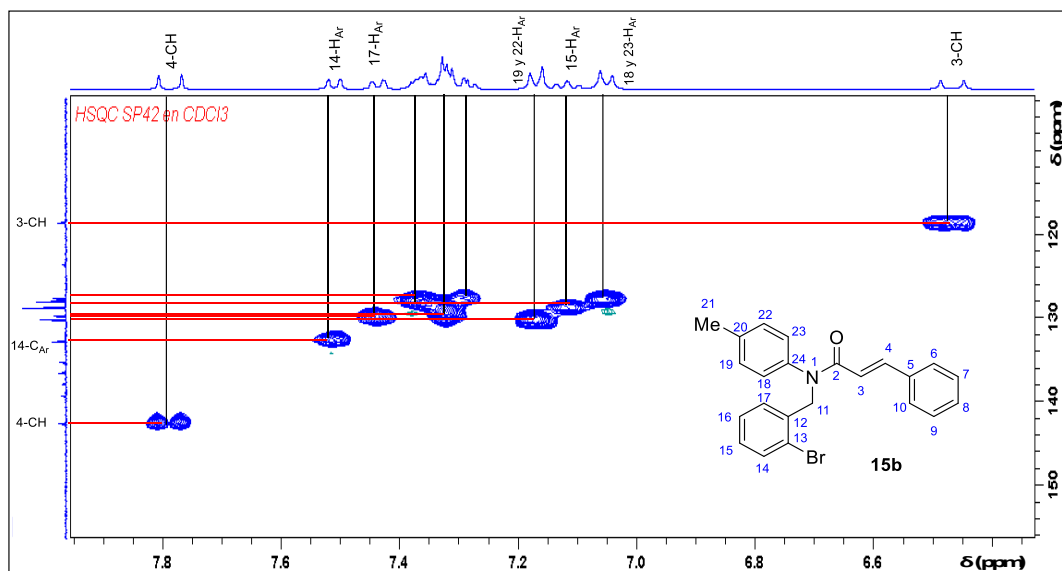
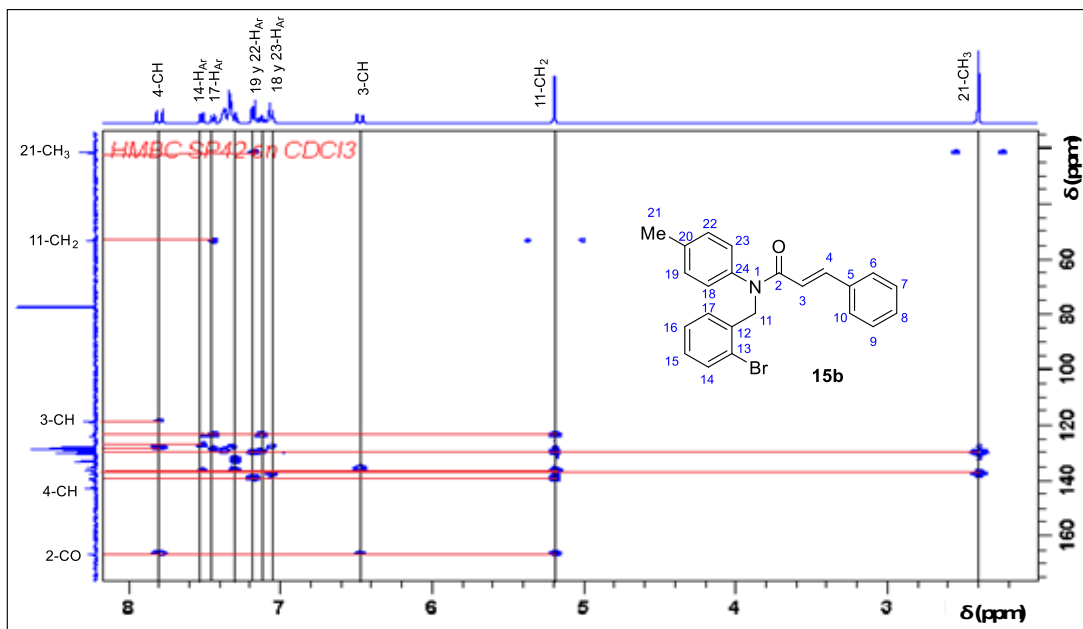


Figura 25. Espectro de HMBC para la *N*-(2-bromobencil)-*N*-(*p*-tolil)cinamamida **15b**.



De este modo se realizó exitosamente la asignación de todas las señales de ^1H y ^{13}C para esta molécula y para las demás moléculas de la serie, cuyos espectros se pueden ubicar en la sección de anexos (Anexo 10 - 18).

5.3 SÍNTESIS DE DERIVADOS DE 3,4-DIHIDROQUINOLIN-2-ONAS

La reacción de hidroarilación es una reacción llamativa debido a su alta economía atómica; en este caso se emplea además para la síntesis de derivados de dihidroquinolinas cuyo núcleo ha sido ampliamente estudiado debido a sus propiedades anticancerígenas y antibacterianas. Esta reacción es conocida por la activación de un enlace $\text{C}_{(\text{sp}^2)}\text{-H}$ la cual requiere el uso de un catalizador entre los cuales se han reportado metales de transición como el oro, la plata, rutenio, así como ácidos de Brønsted.

La elección del tipo de catalizador pueda variar de acuerdo con el sustrato que se emplea. En nuestro laboratorio se realizó previamente esta reacción sobre

arilcinamamidas empleando el ácido trifluorometanosulfónico (conocido también como ácido triflico – TfOH, pKa de -14.7) sobre la *N*-[4-trifluorometil]fenil]cinamamida empleando una relación molar 1:20 en diclorometano con un rendimiento del 58 %, ⁵² este ácido ha sido reportado previamente en diversos artículos en los cuales se emplean relaciones molares 1:10 empleando *N*-bencil-*N*-fenilcinamamidas y evitando la formación de productos secundarios. ⁵³

Al emplear la metodología reportada por King y Caddick, ⁵⁴ (quienes utilizaron también el TfOH) sobre las *N*-(2-bromobencil)-*N*-arilcinamamidas **15** obtenidas usando una relación de 1:15 (arilcinamamida/ácido) según la entrada 1 de la Tabla 4 se obtuvo el producto ciclado **16a** con un rendimiento del 91 %. Sin embargo, al evaluar su reproducibilidad sobre otros derivados empleando como sustituyentes (R) el etilo y metoxilo se obtuvieron rendimientos muy bajos tras largos tiempos de reacción (entradas 2 y 3). Con el fin de disminuir el tiempo e intentar aumentar el rendimiento se procedió a emplear calentamiento asistido por microondas, entrada 4, obteniendo el producto deseado en un bajo rendimiento, así como la degradación del sustrato. Aunque el ácido triflico parece ser un buen catalizador para este tipo de ciclaciones, este reactivo es altamente corrosivo, dificultando su manipulación así como su elevado costo, por lo que los siguientes experimentos se re-direccionaron hacia otros catalizadores ácidos como el ácido trifluoroacético (TFA) el cual cuenta con un pKa de 0.23 y que se ha reportado cómo catalizador en la

⁵² QUINTANA MENDOZA Jose H. et al., “X-Ray Diffraction Data of 4-Phenyl-6-(Trifluoromethyl)-3, 4-Dihydroquinolin-2 (1H)-One and Its Synthetic Precursor *N*-[4-(Trifluoromethyl) Phenyl] Cinnamamide,” *Powder Diffraction*, 31(3), 2016. pp. 233–239.

⁵³ KING Frank D. y CADDICK Stephen, “The Triflic Acid-Mediated Cyclisation of *N*-Benzyl-Cinnamamides,” *Tetrahedron*, 69(2), 2013. pp. 487–91.

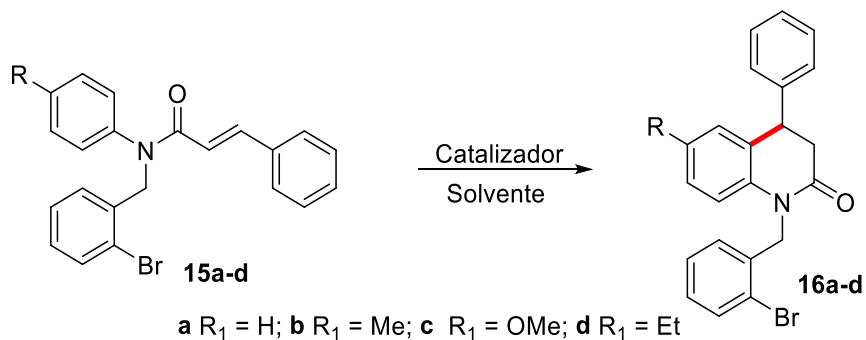
⁵⁴ KING y CADDICK. Ibid.

síntesis de dihidroumarinas o dihidroquinolonas.⁵⁵ En esta etapa, se realizaron pruebas cualitativas por medio de control por cromatografía en capa fina (CCF) según la entrada 5, disolviendo 0,5 mmol de sustrato en 1 mL de TFA durante 10 min. a 80°C por medio de calentamiento asistido por microondas. Al realizar el control en CCF no se observó la formación de ningún producto, razón por la cual se procedió a aumentar la temperatura a 120 °C por 10 min, según el control CCF se observaba la tenue formación de dos productos, esta misma masa de reacción se sometió entonces a tres ciclos de calentamiento de 20 min. a 120 °C (realizando control de CCF luego de cada ciclo), momento en el cual no se observa la presencia del precursor.

Empleando el mismo catalizador, la reacción se realizó otra vez bajo el calentamiento a 100°C durante 30 min. (entrada 6). Cumplido el tiempo se observó la formación del producto y la presencia del precursor, por lo que esta mezcla se sometió a un segundo ciclo de 20 min. a 140 °C, en donde el análisis por CCF indicó la formación clara del compuesto **16a** que fue aislado con un rendimiento del 40 %. Debido a que el aumento de la temperatura logró disminuir el tiempo de reacción, en el último experimento se realizó un único ciclo de calentamiento de 140 °C durante 40 min., obteniendo un rendimiento del 63 % y la conversión total del sustrato (entrada 7).

⁵⁵ DE HARO y NEVADO, Op. Cit.

Tabla 4. Determinación de las condiciones óptimas para la síntesis de dihidroquinolinonas por medio de una reacción de hidroarilación.



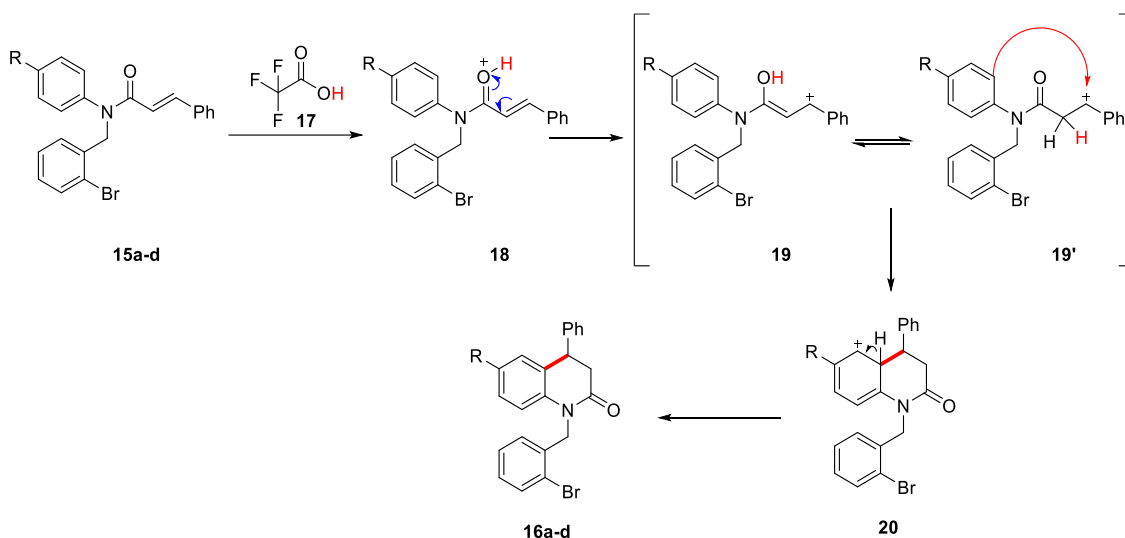
	R	Solvent e	Catalizado r	Tiempo o (min.)	Temperatur a (°C)	Rendimient o (%)
1	H	CHCl ₃	TfOH	1 ^a	65	91
2	CH ₂ CH 3	CHCl ₃	TfOH	1 ^a	65	22
3	Me	CHCl ₃	TfOH	1 ^a	65	trazas
4	H	CHCl ₃	TfOH	5	150*	18
5	H	-	TFA	10	80*	NR
				10	120*	NR
				60	120*	Cualitativo
6	H	-	TFA	30	100*	40
				20	140*	
7	H	-	TFA	40	140*	63

^a Tiempo en días. * Calentamiento asistido por energía de microondas. NR no hubo reacción.

Esta metodología fue entonces empleada para la síntesis de las cuatro dihidroquinolinonas **16a-d** obteniendo rendimientos en un rango del 47 al 70 %. Cabe resaltar la eficiencia de esta reacción pues además de contar con una alta economía atómica, así mismo se evita el uso de disolventes debido a que

el TFA cumple el rol de catalizador y disolvente y por otra parte se emplean fuentes alternativas de calentamiento como es la energía de microondas.

Esquema 26. Posible mecanismo de reacción para la síntesis de dihidroquinolonas empleando ácido trifluoroacético como catalizador.



Esta reacción corresponde a una sustitución electrofílica aromática similar a una alquilación de Friedel-Crafts en la cual un posible mecanismo (Esquema 26) consiste en la protonación del grupo carbonilo de la cinamamida generando por resonancia un carbocatión que corresponde al electrófilo, lugar en el cual se da la adición del areno para dar paso a la formación de intermediario **20**, posteriormente, el anillo recupera su aromaticidad por medio de la eliminación del protón y por ende la formación de la dihidroquinolona **16**. Reportes previos han demostrado que el éxito de la reacción no depende del factor electrónico del fragmento de la anilina. Además, la reacción de hidroarilación se puede llevar a cabo no solamente intramolecularmente sino también intermolecularmente en análogos a las dihidroquinolinas como son por ejemplo las dihidroumarinas a partir de fenoles y ácido cinámico. Sin embargo, para las dihidroquinolinas no es posible una reacción intermolecular

a partir de anilinas y ácido cinámico debido a que en medio ácido la anilina se protona y pierde su carácter nucleofílico.⁵⁶

En la Tabla 5 se presenta la serie de compuestos preparados a través de la metodología anteriormente descrita, obteniendo sólidos blancos de los cuales se presentan algunas de sus propiedades fisicoquímicas.

Tabla 5. Propiedades físicas y espectroscópicas de las 1-(2-bromobencil)-4-fenil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-onas **16a-d**.

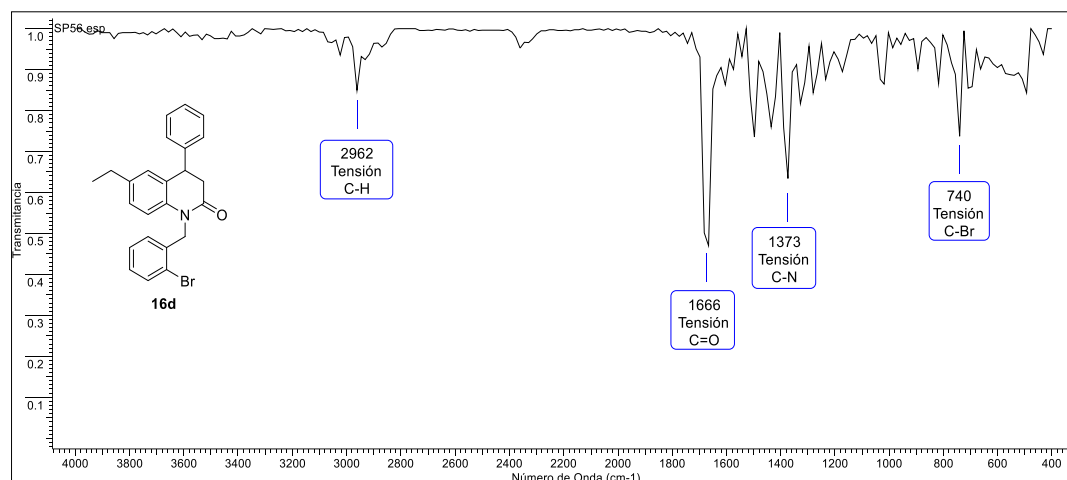
Comp.	Fórmula Molecular	Peso Molecular (g/mol)	Pto. Fusión (°C)	Rend. (%)	R _f *	Bandas de abs. IR	
						C=O (cm ⁻¹)	C-Br (cm ⁻¹)
16a	C ₂₂ H ₁₈ BrNO	392,30	122 - 124	70	0,37	1681	755
16b	C ₂₃ H ₂₀ BrNO	406,32	135	66	0,38	1681	740
16c	C ₂₃ H ₂₀ BNrO ₂	422,32	125 - 127	47	0,27	1681	740
16d	C ₂₄ H ₂₂ BrNO	420,35	111	68	0,43	1666	740

*Sistema eluyente 5:1 éter de petróleo/acetato de etilo

La confirmación y elucidación estructural de las moléculas de esta serie se realizó por espectroscopia infrarroja y resonancia magnética nuclear (¹H, ¹³C, DEPT-135, HSQC, HMBC). A continuación se realiza el análisis para una de las moléculas de la serie. El espectro de infrarrojo de la 1-(2-bromobencil)-6-etil-4-fenil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona **16d** se da en la Figura 26 que muestra cuatro bandas principales, la primera de ellas en 2962 cm⁻¹ correspondiente a la tensión C-H del sustituyente y del grupo bencilo, seguido a esta se encuentra la tensión del enlace carbonílico en 1666 cm⁻¹

⁵⁶ LI, FORESEE, y TUNGE, Op. Cit.

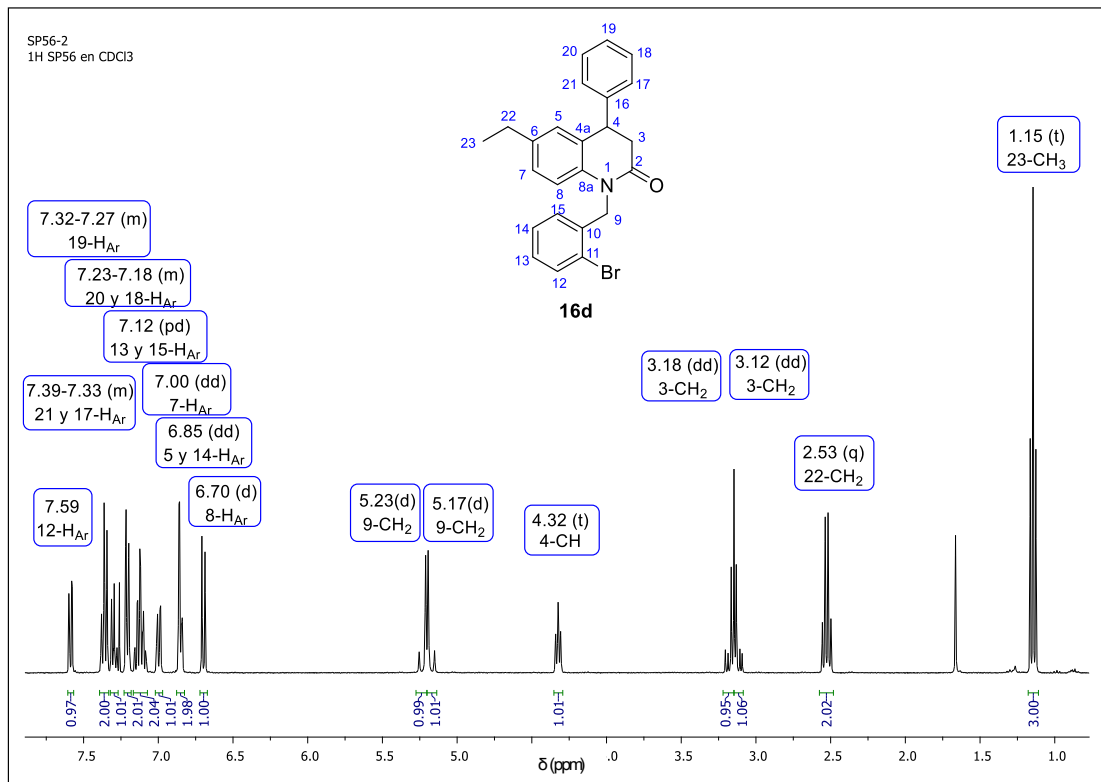
Figura 26. Espectro de infrarrojo para la 1-(2-bromobencil)-6-etil-4-fenil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona **16d**.



Es importante notar que para las moléculas de esta serie en sus espectros de IR desaparece la banda de tensión del enlace C=C alrededor de 1619 cm⁻¹, indicando que la reacción de hidroarilación fue efectuada. Se presentan también la banda en 1373 cm⁻¹ correspondiente a la tensión del enlace C-N y por último la banda de la tensión del enlace C-Br en 740 cm⁻¹.

En el espectro de ¹H-RMN de la dihidroquinolinona **16d** (Fig. 27), a campos altos aparecen cinco señales significativas, estas son, un triplete en 1.15 ppm correspondiente a 23-CH₃ (grupo metilo) con una $J = 7,58$ Hz, esta señal se presenta como un triplete debido a que está acoplado con los dos protones del carbono adyacente (grupo metileno, -CH₂-Ar) ubicados a 2.53 ppm en forma de cuartete y con una $J = 7,58$ Hz. Las tres señales siguientes a campos altos corresponden a los protones 3-H, 4-H y 9-H, cuyas señales presentan desdoblamientos característicos (Tabla 6) a partir de los cuales es posible realizar un análisis de la estereoquímica de los derivados de dihidroquinolinonas.

Figura 27. Espectro de ^1H -RMN para la 1-(2-bromobencil)-6-etil-4-fenil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona **16d**.



Actualmente existen pocos reportes acerca de la estereoquímica para el sistema de la dihidroquinolinona. Sin embargo, este núcleo benzofusionado se puede considerar como la unión entre un anillo de benceno y una piperidin-2-ona; se sabe que el anillo de piperidina corresponde a una conformación de silla altamente distorsionada debido a la presencia del fragmento amida.⁵⁷ Por otra parte, también es posible comparar las dihidroquinolonas con las tetrahydroquinolinas, las cuales cuentan con un anillo de benzofusionado con una piperidina, este sistema se conoce por tener una conformación conocida

⁵⁷ BURDZHIEV Nikola T. y STANOEVA Elena R., "Reaction between Glutaric Anhydride and N-Benzylidenebenzylamine, and Further Transformations to New Substituted Piperidin-2-Ones," *Tetrahedron*, 62(35), 2006. pp. 8318–26.

como “semi-silla” debido a la presencia de los dos átomos de carbono adyacentes con hibridación sp^2 , haciendo que el anillo piperidínico se aplane en esta región, en donde los sustituyentes adyacentes al doble enlace se conocen como *pseudo-axiales* (ax') o *pseudo-ecuatoriales* (eq').⁵⁸ Por tanto, las dihidroquinolonas sintetizadas se supone tienen una conformación de silla altamente distorsionada, debido tanto a la presencia del doble enlace proveniente del benceno fusionado como del grupo amida presente como se puede ver en la representación realizada en la Figura 28.

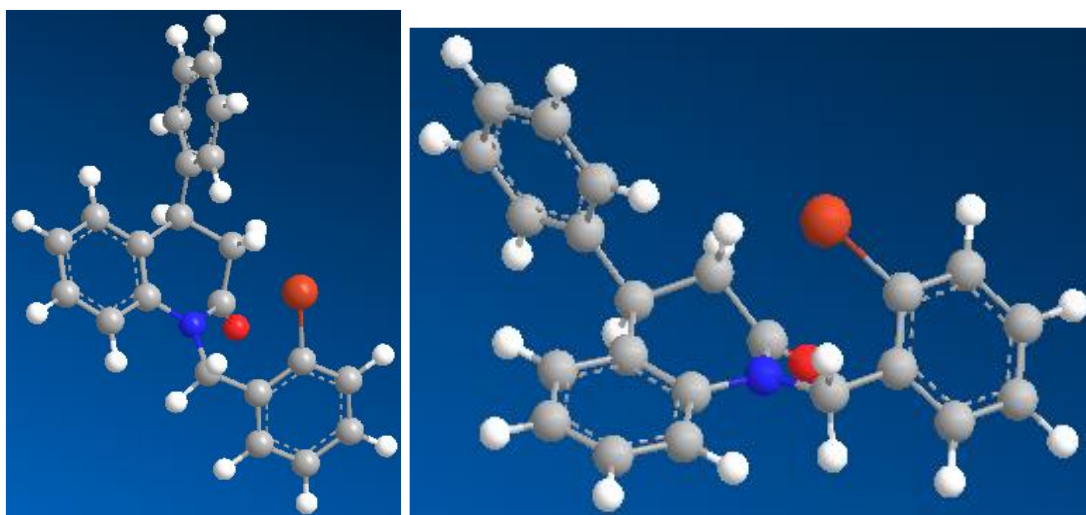
Los diferentes multipletes y sus respectivas constantes de acoplamiento se explican de acuerdo a la estereoquímica de la molécula, para un par de protones geminales la constante de acoplamiento se encuentra en el orden de $^2J = 11-14$ Hz, por otra parte, el acoplamiento entre protones vecinos en posiciones diaxiales (ax'/ax') se encuentra entre $^3J = 11$ y 13 Hz, mientras que para protones vecinos en configuración diecuatorial (eq'/eq') o axial-ecuatorial (ax'/eq') es de $^3J = 2-6$ Hz. De igual forma, cuando en una molécula se presentan tanto el acoplamiento ax'/ax' , ax'/eq' y eq'/eq' se obtiene una constante de acoplamiento promedio del orden de $^3J = 7$ Hz.⁵⁹

⁵⁸ MARTINEZ Carlos A. y KOUZNETSOV Vladimir V., “Generación de Una Quimioteca de Nuevas 4-Amidil-2-Metil-1,2,3,4- Tetrahydroquinolinas Potencialmente Bioactivas Usando El Concepto de Síntesis Combinatoria En Fase Líquida”. Universidad Industrial de Santander.

⁵⁹ BREITMAIER E., *Structure Elucidation by NMR in Organic Chemistry: A Practical Guide*, 3rd rev. ed. England: Wiley, 2002.

ELIEL Ernest Ludwig, WILEN Samuel H., y DOYLE Michael P., *Basic Organic Stereochemistry*. New York: Wiley-Interscience, 2001.

Figura 28. Simulación 3D de las dihidroquinolonas



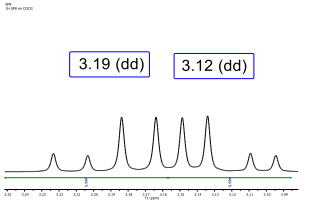
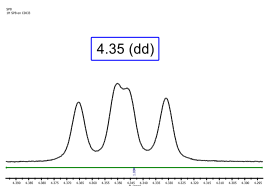
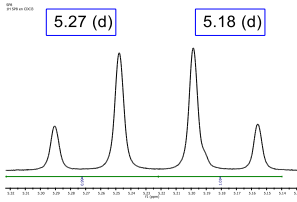
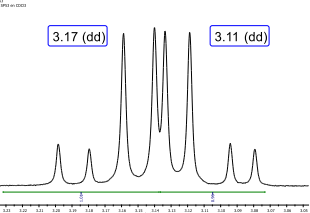
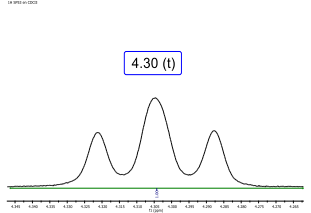
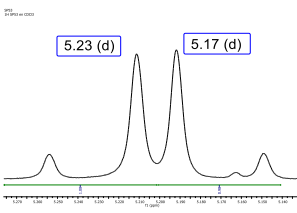
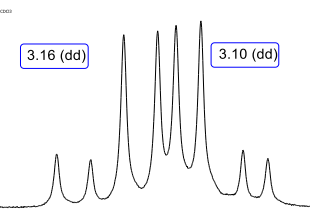
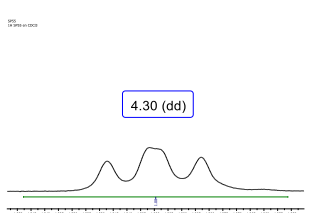
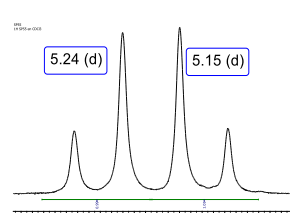
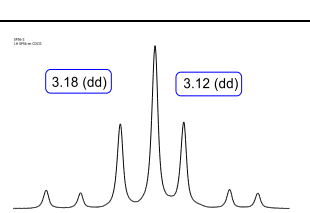
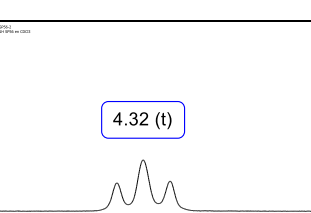
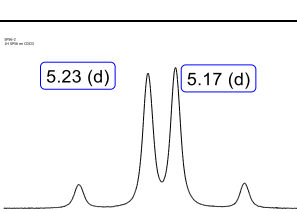
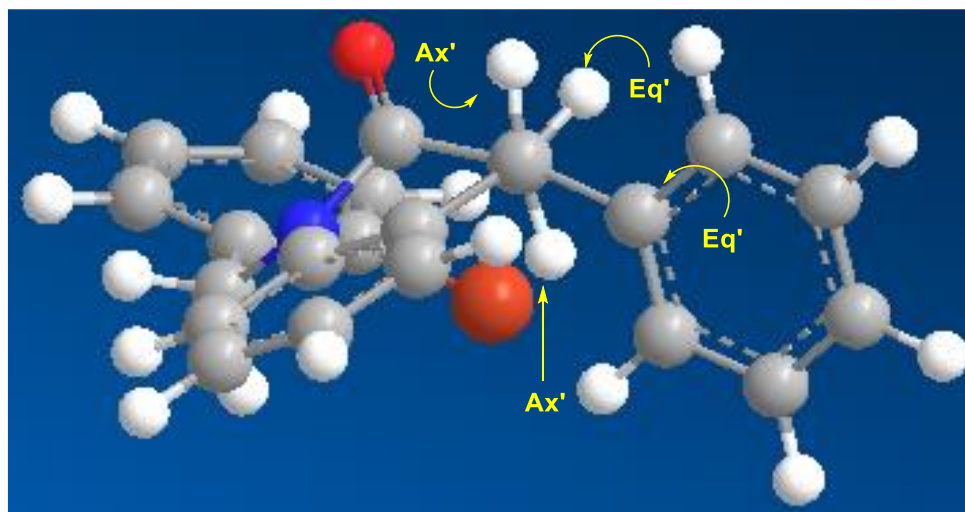
	3-H		4-H		9-H	
Comp.	J (Hz)	Multiplicidad	J (Hz)	Multiplicidad	J (Hz)	Multiplicidad
16a	15,8 – 7,9 15,8 – 5,9		7,7 – 6,0		17,1	
16b	15,8 – 6,0 15,8 – 7,5		6,7		17,0	
16c	15,8 – 8,0 15,8 – 5,8		7,4 – 6,4		17,1	
16d	15,8 – 6.1 15,8 – 7,4		6,6		17,1	

Tabla 6. Multipletos y constantes de acoplamiento para los protones 3-CH₂, 4-CH y 9-CH₂ para las dihidroquinolonas 16a-d.

En el caso de los cuatro derivados de dihidroquinolonas sintetizadas **16a-d**, el protón ubicado en C-4 se presentaba como un triplete o como un doblete de dobletes (Tabla 6) cuyas constantes de acoplamiento se encuentran en el rango de ${}^3J = 6,4$ a $7,4$ Hz lo cual indica que el protón 4-H está presentado acoplamiento diaxiales y ecuatorial-axial por lo cual se obtiene un 3J promedio, es decir, en la molécula el grupo fenilo en C-4 es posible que se encuentre preferentemente en posición *pseudo*-ecuatorial, esto es conforme con la preferencia de los sustituyentes voluminosos de ocupar posiciones ecuatoriales, estas conformaciones se pueden apreciar al ver la molécula en la orientación presentada en la Figura 29.

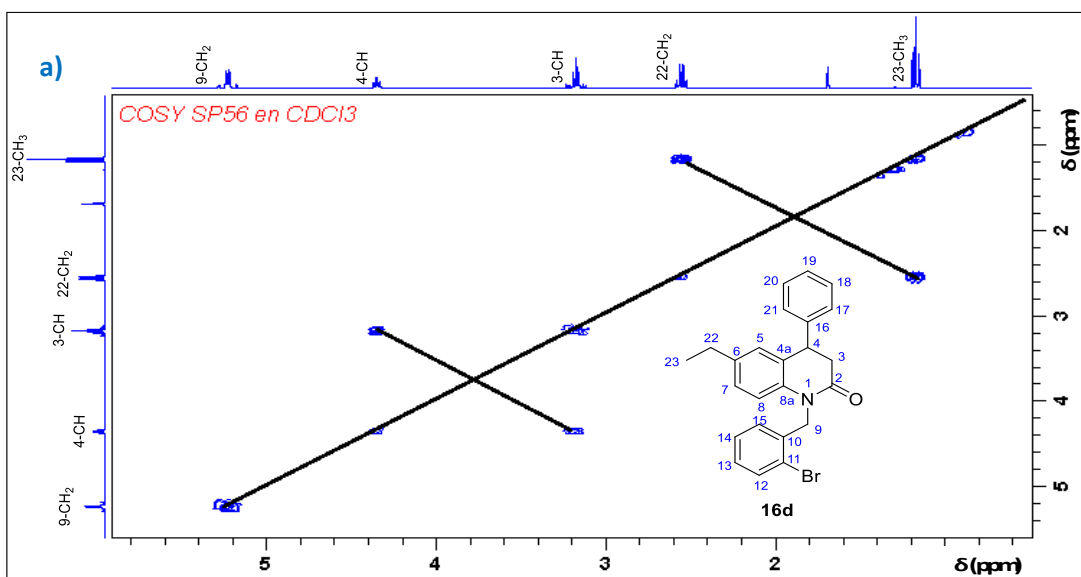
Figura 29 Conformación más probable para el núcleo de la 4-fenil-3,4-dihidroquinolin-2-ona.



Además, se ha podido analizar la señal, obtenida para los protones 3-H, que se presenta como dos dobletes de dobletes, los cuales se aproximan entre ellos, con dos constantes de acoplamiento, una de ${}^2J = 15,8$ Hz, correspondiente al acoplamiento geminal de los protones en esta posición y la segunda constante con un valor de ${}^3J = 6,0 - 8,0$ Hz, correspondiente al valor promedio de los acoplamientos diaxiales y ecuatorial-axial con el protón 4- H_{ax} .

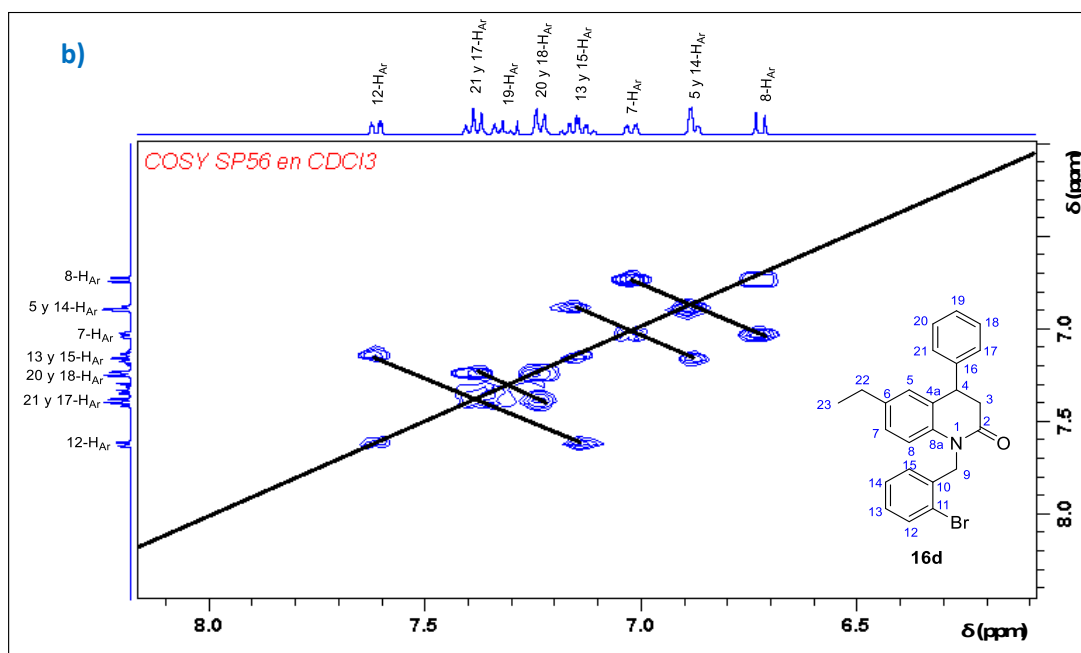
Por otra parte, los hidrógenos metilénicos geminales de los grupos bencilos pueden ser equivalentes o no equivalentes magnéticamente dependiendo de la quiralidad de la molécula, estos se presentan como dos dobletes con una constante de acoplamiento geminal 2J superior a 11 Hz o como singletes. La no equivalencia magnética de estos protones está relacionada con la orientación de los protones con respecto al par de electrones libres del nitrógeno y además con la distancia al centro quiral de la molécula. Acorde a esto, los protones ubicados en C-9 se presentan como dos dobletes con una constante de acoplamiento geminal de 17 Hz, a diferencia de las amidas precursoras **15a-d** en donde esta señal se presenta como un singlete debido a que en la molécula no existe ningún centro quiral.⁶⁰

Figura 30. Espectro de correlación COSY para la 1-(2-bromobencil)-6-etil-4-fenil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona **16d**. a) Campo alto. b) Campo bajo.



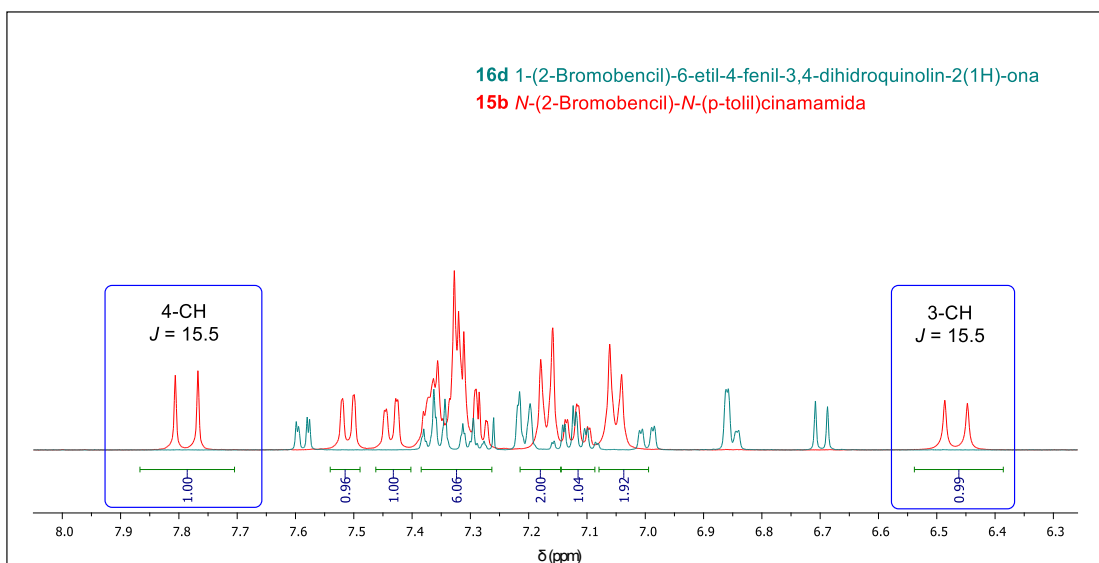
⁶⁰ LYLE Robert E. y THOMAS John J., "A Conformational Requirement for Observable Magnetic Non-Equivalence of Benzylic Methylene Protons," *Tetrahedron Letters*, 10(11), 1969. pp. 897–900;

CHOW Y. L. et al., "Substituent Effects on Geminal Proton–proton Coupling Constants," *Canadian Journal of Chemistry*, 48(13), 1970. pp. 2134–38.



Adicionalmente, en el espectro de correlación COSY (Fig. 30) se pueden validar las interacciones y las causas de los desdoblamientos, por ejemplo, se puede ver cómo los protones 3-CH₂ está acoplado solamente con el protón 4-CH, mientras que los protones 9-CH₂ no están acoplados con ningún otro protón (Fig. 30a).

Figura 31. Comparación espectro ¹H-RMN a campos bajos para **15b** y **16d**



Hacia campos bajos se puede apreciar inicialmente en la Figura 31 que han desaparecido los dos dobletes correspondientes a los protones del enlace HC=CH

que aparecían en las dos series de compuestos anteriores con un acoplamiento 3J de 15,5 Hz.

Para la asignación de las demás señales que se ubican a campos bajos es de gran ayuda la información proporcionada por el espectro de correlación COSY (Fig. 30b) en el cual se puede apreciar como el doblete en 6.70 ppm correspondiente al protón 8-H_{Ar} está acoplado con el doblete de dobletes que se encuentra en 7.00 ppm el cual es asignado entonces para el protón 7-H_{Ar}, además, la constante de acoplamiento para las dos señales es $J = 8,3$ Hz. De igual forma, se aprecia que el quintuplete de dobletes en 7.12 ppm ($J = 7,3$ y 1,7 Hz), que integra para los dos protones correspondientes a 13- y 15-H_{Ar}, está acoplado con los dos grupos de señales, el doblete de dobletes que se encuentra en 6.85 ppm ($J = 7,1$ y 1,6 Hz) relativo a 5- y 14-H_{Ar} y el doblete de dobletes en 7.59 ppm ($J = 7,6$, 1.6 Hz) relativo a 12-H_{Ar} y por último se presenta una interacción entre el multiplete ubicado en 7.36 ppm con el multiplete de 7.21 ppm; es decir, refleja el acoplamiento entre los protones 21- y 17-H_{Ar} con 20- y 18-H_{Ar}, respectivamente.

Por medio del espectro de ^{13}C se confirma el número de carbonos de la molécula y la asignación de las señales se realiza con la ayuda de los espectros de DEPT-135, HSQC y HMBC. Primeramente, se confirma la identidad de los carbonos cuaternarios y secundarios por medio de una comparación entre el espectro de ^{13}C (Fig. 32) y DEPT-135 (Fig. 33). La dihidroquinolona **16d** cuenta con siete carbonos cuaternarios, el primero de ellos corresponde a la señal en 122.6 ppm relativa a 11-C_{Ar}, el siguiente es 4a-C_{Ar} que presenta una señal en 128.8 ppm, y las otras 5 señales en el rango de 135.4 ppm a 169.4 ppm que se puede apreciar desaparecen en el espectro de DEPT-135.

Figura 32. Espectro de ^{13}C -RMN para la 1-(2-bromobencil)-6-etil-4-fenil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona **16d**.

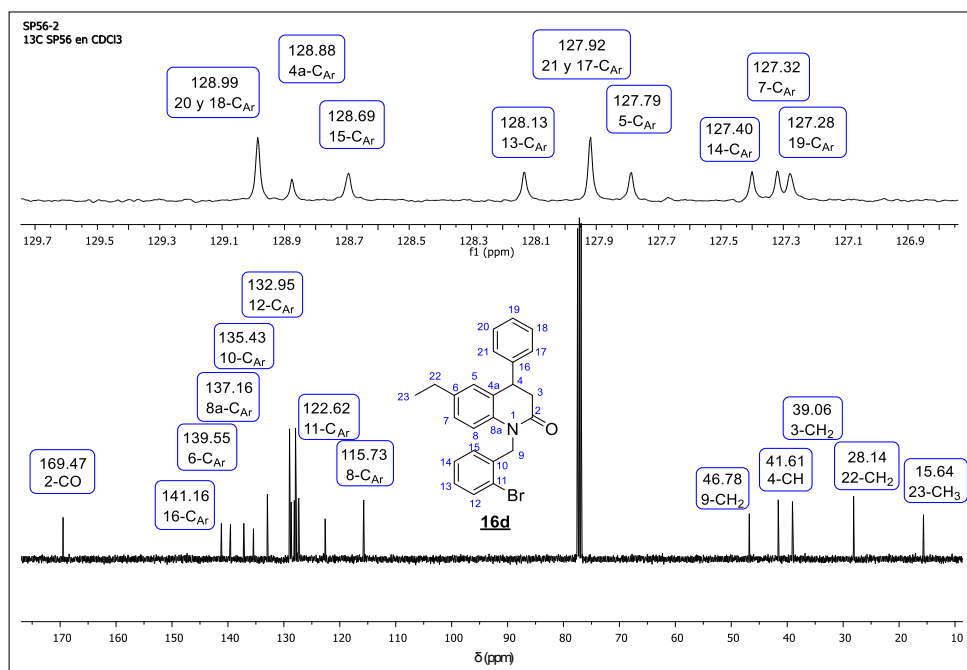
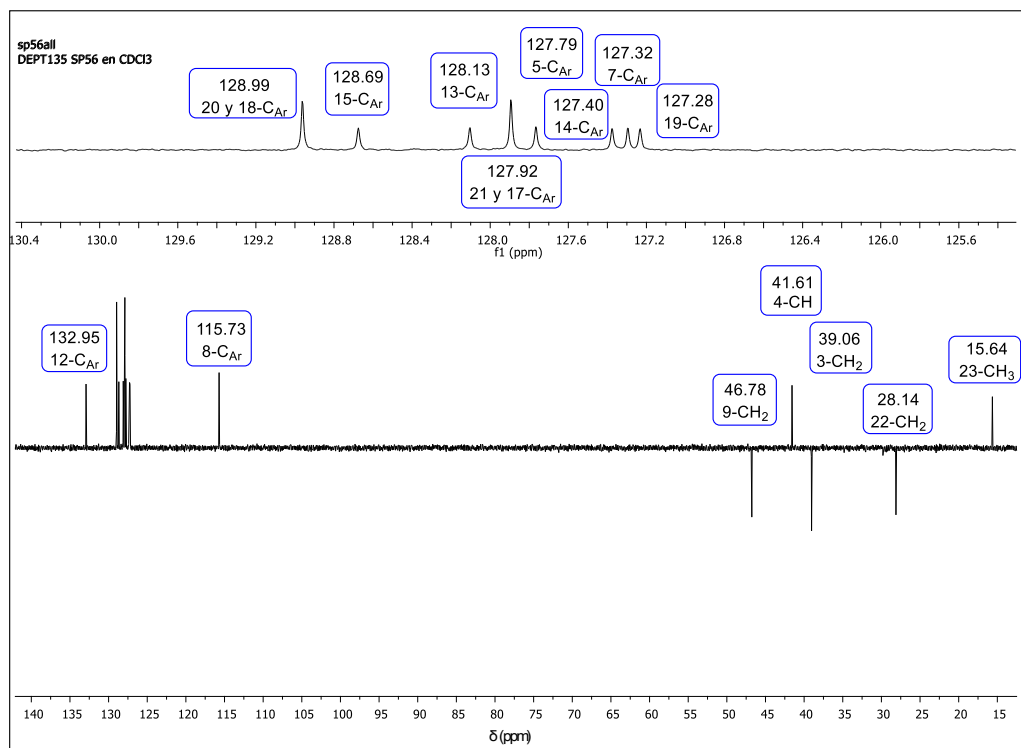


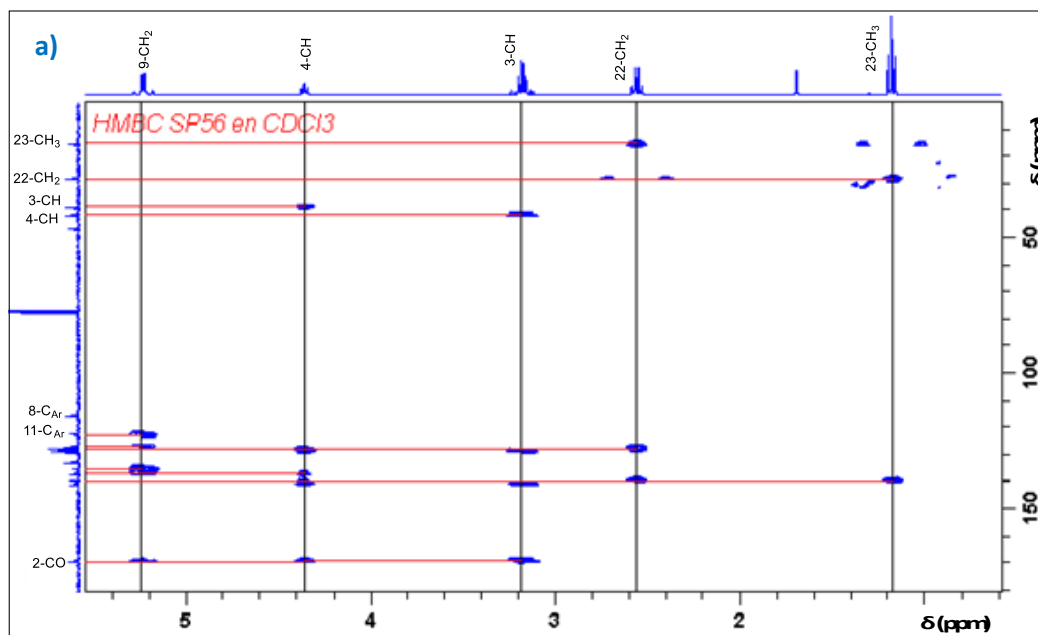
Figura 33. Espectro de DEPT-135 para la 1-(2-bromobencil)-6-etil-4-fenil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona **16d**.



La asignación correcta de estas señales para carbonos cuaternarios se realiza con la ayuda del espectro de HMBC (Fig. 34), ya que al no estar acoplado a un enlace de distancia con un protón, no se pueden ver señales en HSQC (Fig. 35), pero si a dos o tres enlaces, por ejemplo, si se observan los acoplamientos en HMBC para el protón 23-CH₃ en 1.15 ppm se registra que a dos enlaces se encuentra el carbono 22-CH₂ en 28.1 ppm y a tres enlaces se encuentra el carbono cuaternario 6-C_{Ar} 139.5 ppm, de igual manera se realiza el análisis para los demás carbonos cuaternarios.

Para los carbonos restantes se realizan las asignaciones con la asistencia del espectro de HSQC principalmente y HMBC: a campos altos se puede apreciar fácilmente la correlación entre el espectro de ¹³C y ¹H, y teniendo en cuenta que ya se conoce la identidad de las señales del espectro de ¹H se puede realizar las asignaciones de manera sencilla.

Figura 34. Espectro de correlación HMBC para la 1-(2-bromobencil)-6-etil-4-fenil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona **16d**. a) Campo alto. b) Campo bajo.



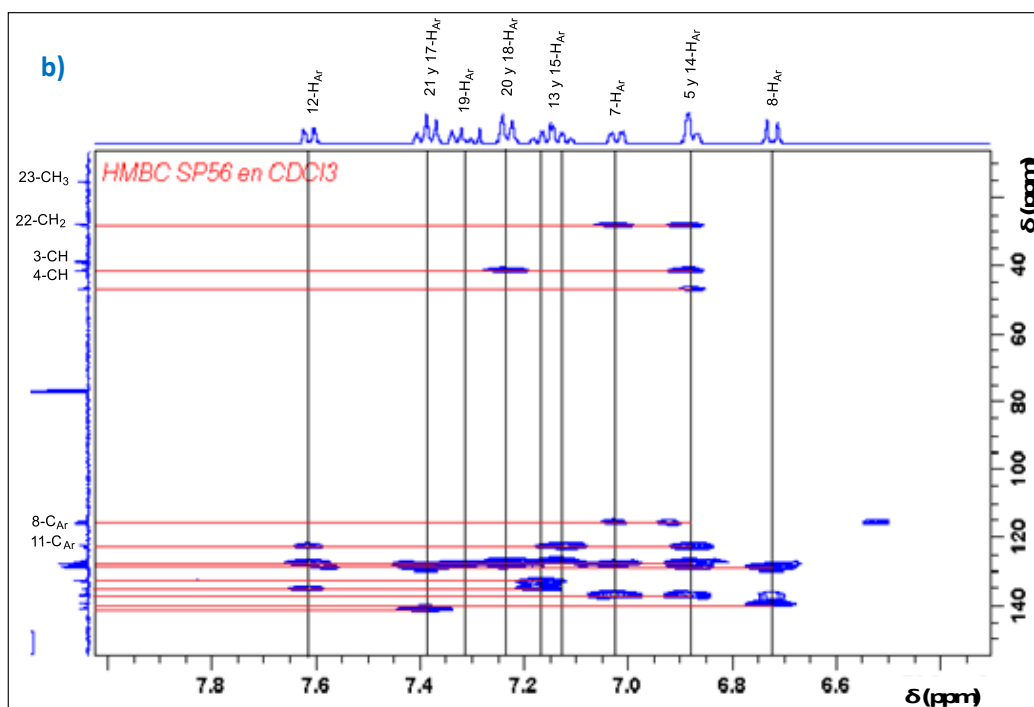
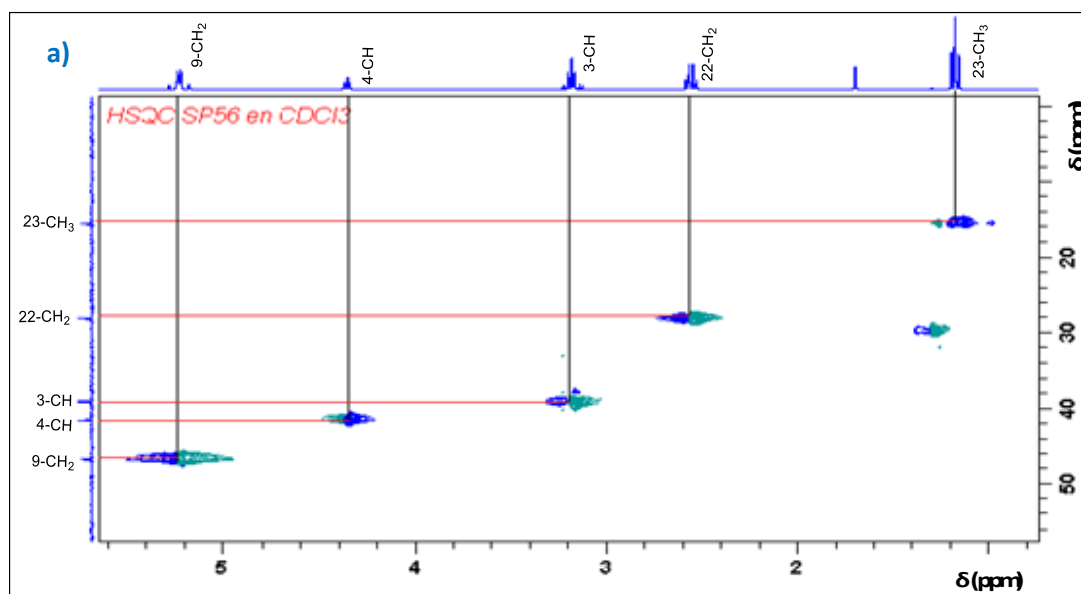
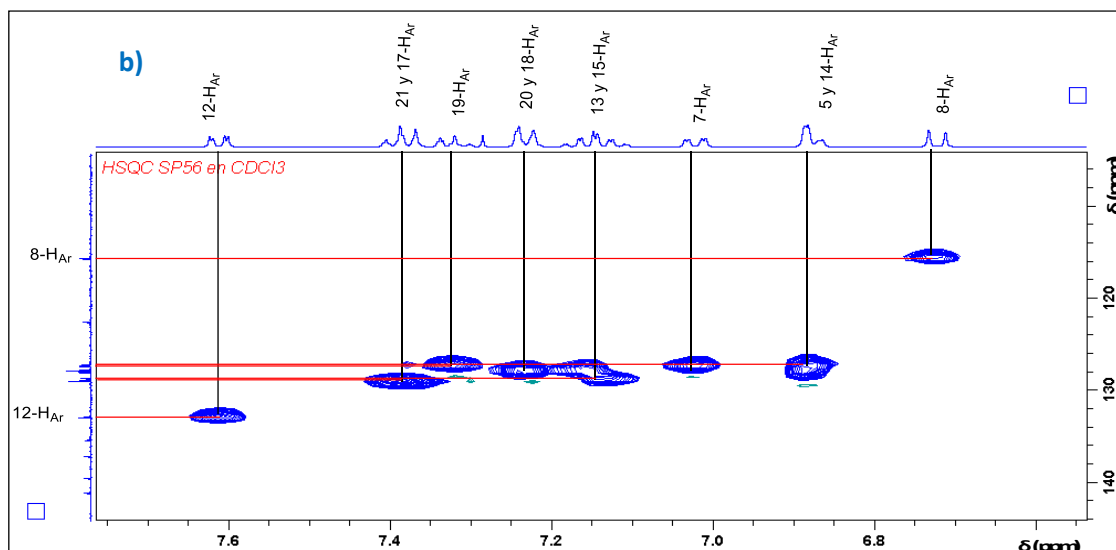


Figura 35. Espectro de correlación HSQC para la 1-(2-bromobencil)-6-etil-4-fenil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona **16d**. a) Campo alto. b) Campo bajo.





De manera similar y basándose en el análisis realizado sobre la dihidroquinolona **16d**, se realizaron la asignación de las señales de los espectros de ^1H y ^{13}C para las demás moléculas de la serie, cuyos espectros se pueden encontrar en la sección de anexos (Anexo 19 – 27). Una vez obtenidas las dihidroquinolinas, se da cumplimiento al tercer objetivo de este trabajo y se da paso a la síntesis de los productos finales.

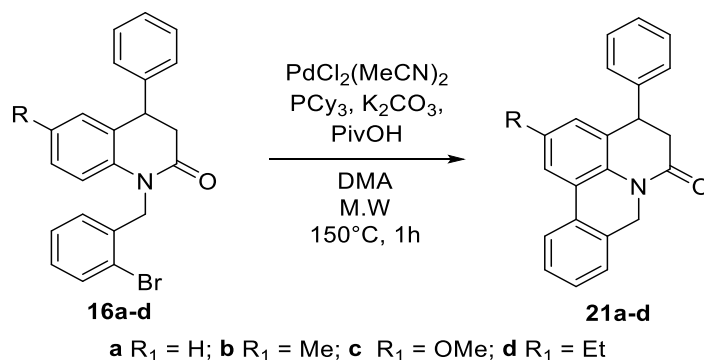
5.4 SÍNTESIS DE DIHIDROPIRIDOFENANTRIDINONAS POR MEDIO DE UNA REACCIÓN DE ARILACIÓN DIRECTA

La reacción de arilación directa vía activación de enlace C-H ha sido una respuesta en la química orgánica en la búsqueda de nuevas metodologías alternativas que sean amigables con el ambiente y de bajo costo para la construcción de enlaces $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-C}_{\text{sp}^2}$ que pueden conducir a la síntesis de complejos sistemas orgánicos de interés medicinal, como son por ejemplo las dihidropiridofenantridinonas, cuyos análogos han demostrado contar con propiedades anticancerígenas, antibacterianas, antivirales y con una marcada habilidad de inhibición de las enzimas topoisomerasas ya antes mencionadas.

Un análisis de las condiciones para la reacción de arilación directa empleando catalizadores de Paladio fue realizado previamente en nuestro laboratorio, sobre aril

bencil éteres para la síntesis de benzo[*c*]cromenos, en este estudio una de las mejores condiciones empleadas era por medio del empleo de la sal PdCl₂(MeCN)₂ como catalizador, PCy₃ como ligando, K₂CO₃ como base y PivOH como aditivo, en DMA y atmosfera inerte, obteniendo el benzo[*c*]cromeno en un 93 % de rendimiento luego de 24 horas a 120 °C.⁶¹

Tabla 7. Propiedades físicas y espectroscópicas de las 4-fenil-4,5-dihidro-6*H*,8*H*-pirido[3,2,1-*de*]fenantridin-6-ona **17a-d** luego de una reacción de arilación directa.



Comp.	Formula Molecular	Peso Molecular (g/mol)	Pto. Fusión (°C)	Rend. (%)	R _f *	Bandas de abs. IR	
						C=O (cm ⁻¹)	C-N (cm ⁻¹)
						21a	C ₂₂ H ₁₇ NO
21b	C ₂₃ H ₁₉ NO	325,41	178 – 181	93	0,50	1666	1373
21c	C ₂₃ H ₁₉ NO ₂	341,41	133 – 135	99	0,37	1666	1388
21d	C ₂₄ H ₂₁ NO	339,44	143 – 146	98	0,48	1666	1373

*Sistema eluyente 4:1 éter de petróleo/acetato de etilo

Estas condiciones se emplearon para la síntesis de la 4-fenil-4,5-dihidro-6*H*,8*H*-pirido[3,2,1-*de*]fenantridin-6-ona y se obtuvo un rendimiento del 95 %. Sin embargo, con el objetivo de mejorar esta metodología y considerando los reportes de arilación directa para la síntesis de la 8*H*-[1,4]oxazino[2,3,4-*de*]fenantridin-6(5*H*)-ona por

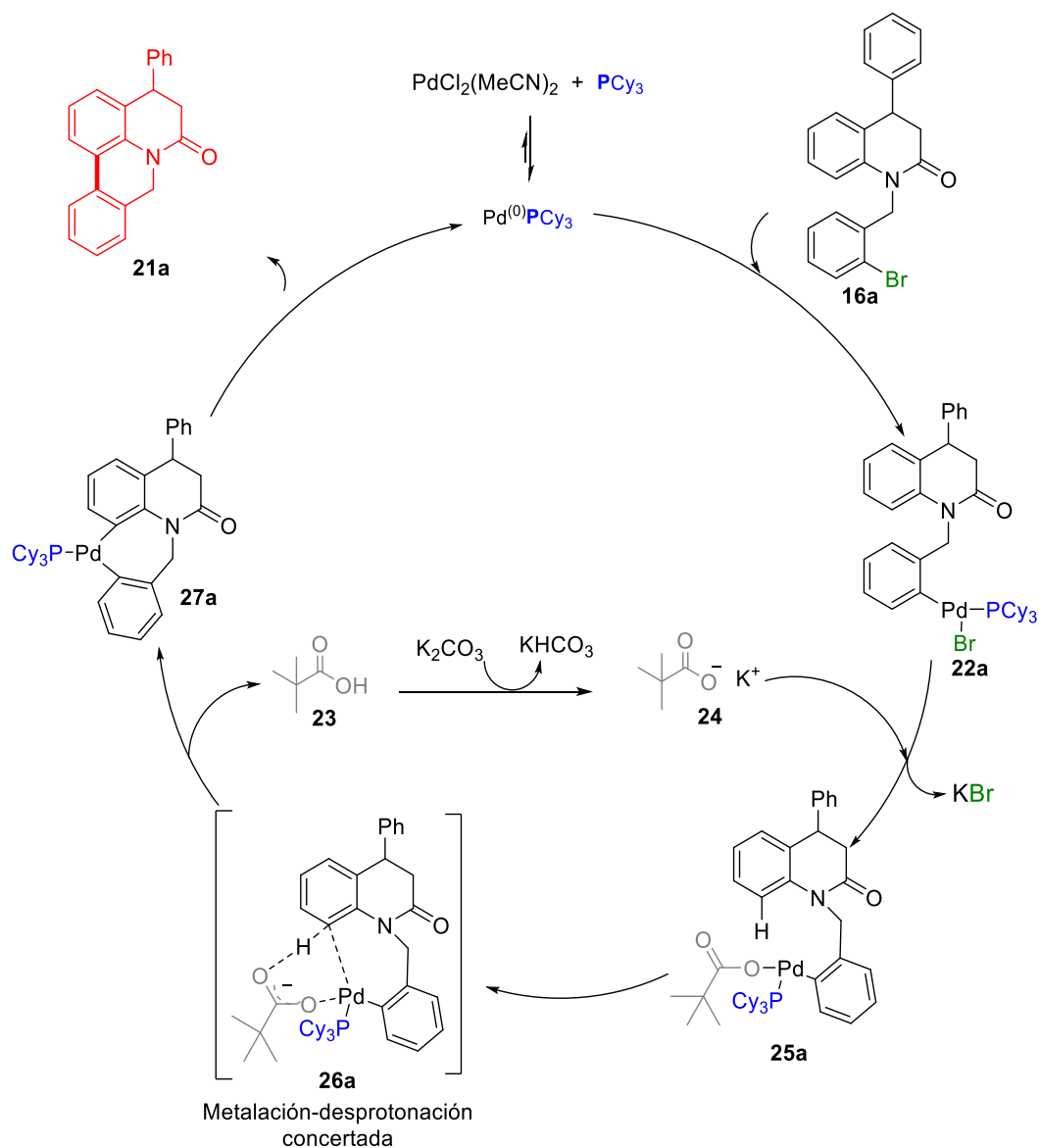
⁶¹ ORTIZ VILLAMIZAR et al., Op. Cit.

medio de calentamiento asistido por microondas en el cual se realizaba la reacción a 150 °C durante una hora,⁶² se efectuó la reacción de arilación directa empleando las mismas condiciones de reacción catalizador, ligando, base, aditivo y solvente que en la metodología tradicional realizado en el LQOBio, pero en esta ocasión implementando el calentamiento asistido por microondas durante 1 hora, logrando el compuesto deseado **20a** en un rendimiento de 93 %. En comparación con el calentamiento convencional al emplear calentamiento asistido por microondas se consiguió disminuir el tiempo de reacción, así como el hecho de que es una fuente de energía alternativa efectiva y verde. A partir de esta metodología se realizó la arilación directa sobre los demás derivados de dihidropiridofenantridinonas, los rendimientos y algunas propiedades físicas de los compuestos se listan en el Tabla 7.

El ciclo catalítico que esta reacción se inicia con la reducción irreversible de la sal de Pd(II) por medio de la adición del ligando de triciclohexilfosfina (PCy₃), formando un complejo de Pd(0) que realiza la etapa de la adición oxidativa en donde el Pd(0) se inserta en el enlace C-Br de **16a** (Esquema 27), esta etapa se ve facilitada gracia al empleo de una fosfina como ligando y a la presencia del bromo como halógeno, ya que se ha observado que la velocidad de la adición oxidativa de haluros orgánicos decrece en el siguiente orden: C-I > C-Br >>> C-Cl >>>C-F; de acuerdo a sus habilidades como grupos salientes ligadas a su tamaño atómico y por consiguiente energía de ionización, de acuerdo a esto cuando se emplean halógenos como el Cloro o el Flúor la adición oxidativa es tan lenta que no da paso al ciclo catalítico.

⁶² WU et al., Op. Cit.

Esquema 27. Posible mecanismo de reacción para la reacción de arilación directa catalizada con Pd.



Una vez formado **22a**, ocurre un intercambio de anión en el cual se da la eliminación del KBr promovida por la formación *in situ* del pivalato de potasio **24** formando el complejo **25a**. La presencia del anión pivalato es indispensable para que se dé la etapa de metalación - desprotonación concertada; un estudio realizado por Fagnou

y Lafrance⁶³ sugiere el uso del ácido pivalico como co-catalizador en la arilación directa debido a que la reactividad del areno depende de la acidez del enlace C-H, mas no de la nucleofilicidad del areno, por medio de estudios computacionales demostraron que el ácido pivalico disminuye la energía de escisión del enlace C-H y actúa como una fuente catalítica de protones para el carbonato.⁶⁴ De igual manera, en esta etapa el ligando de fosfina cumple un rol importante ya que este paso es acelerado si la fosfina es pobre en electrones, sin embargo, existe una excepción con la PCy₃ la cual es una fosfina fuertemente electro-donadora, debido a que su arreglo conformacional disminuye la energía del estado de transición.⁶⁵ Una vez formado el complejo **27a**, continua la etapa de eliminación reductiva en la cual se da el acoplamiento de los C_{sp}² unidos al paladio por medio de la liberación del mismo y pasando este de ser Pd(II) a Pd(0) y obteniendo el producto final **21a**.

La confirmación de la estructura de las 4-fenil-4,5-dihidro-6*H*,8*H*-pirido[3,2,1-*de*]fenantridin-6-onas **21a-d**, se realizó por medio de técnicas espectroscópicas y espectrométricas como son infrarrojo, resonancia magnética nuclear (¹H, ¹³C, DEPT-135, HSQC, HMBC) y espectrometría de masas. A continuación se realiza el análisis para una de las moléculas de la serie. Inicialmente en el espectro de infrarrojo para la 2-etil-4-fenil-4,5-dihidro-6*H*,8*H*-pirido[3,2,1-*de*]fenantridin-6-ona **21d** (Fig. 36), aparecen más bandas a números de onda bajos, sin embargo, la banda en 740 cm⁻¹ que fue atribuida a la vibración del enlace C-Br en las dihidroquinolonas no aparece en este espectro. De igual forma, se continúan

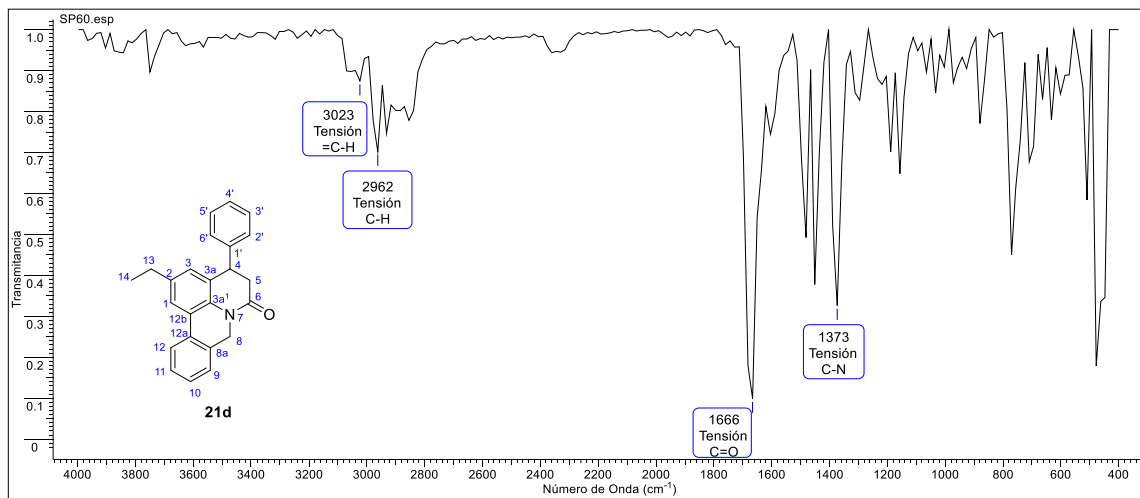
⁶³ LAFRANCE Marc y FAGNOU Keith, "Palladium-Catalyzed Benzene Arylation: Incorporation of Catalytic Pivalic Acid as a Proton Shuttle and a Key Element in Catalyst Design," *Journal of the American Chemical Society* 128, no. 51. 2006. pp. 16496–97,

⁶⁴ LAFRANCE y FAGNOU. Ibid.

⁶⁵ KORENAGA Toshinobu et al., "Ligand Effect on Direct Arylation by CMD Process," *Journal of Organometallic Chemistry*, 780. 2015. pp. 63–69,

visualizando las bandas correspondientes a la tensión =C-H en 3023 cm^{-1} , la tensión del enlace C-H en 2962 cm^{-1} y finalmente las dos tensiones características de la tensión C=O y C-N a 1666 cm^{-1} y a 1373 cm^{-1} , respectivamente.

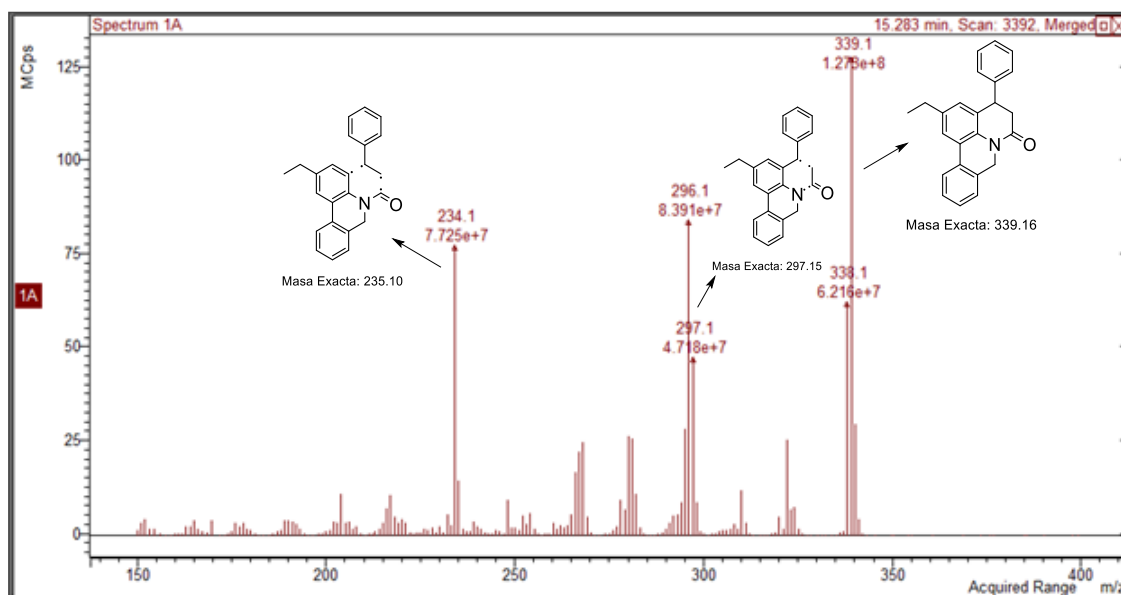
Figura 36. Espectro de infrarrojo para la 2-etil-4-fenil-4,5-dihidro-6*H*,8*H*-pirido[3,2,1-*de*]fenantridin-6-ona **21d**.



A los cuatro productos finales se les realizó un análisis espectrométrico por medio de CG-EM para verificar la pureza de los productos obtenidos y verificar la identidad del producto por medio del ion molecular, a modo de ejemplo se presenta el espectro de masas y se propone una posible ruta de fragmentación para la molécula **21d** (Fig. 37).

El pico base corresponde al ion molecular del compuesto con una relación masa/carga de 339.16, esto es, la masa exacta del compuesto **21d**. En el patrón de fragmentación se propone que inicialmente la molécula pierde el grupo carbonilo y el grupo CH_2 adyacente, generando un compuesto con una relación masa/carga de 269.12. Seguido a este la siguiente especie iónica que se forma es la correspondiente al fraccionamiento de la molécula en el cual pierde el grupo fenilo y el CH_2 adyacente.

Figura 37. Espectro de masas para para la dihidro-6*H*,8*H*-pirido[3,2,1-*de*]fenantridin-6-ona **21d**.

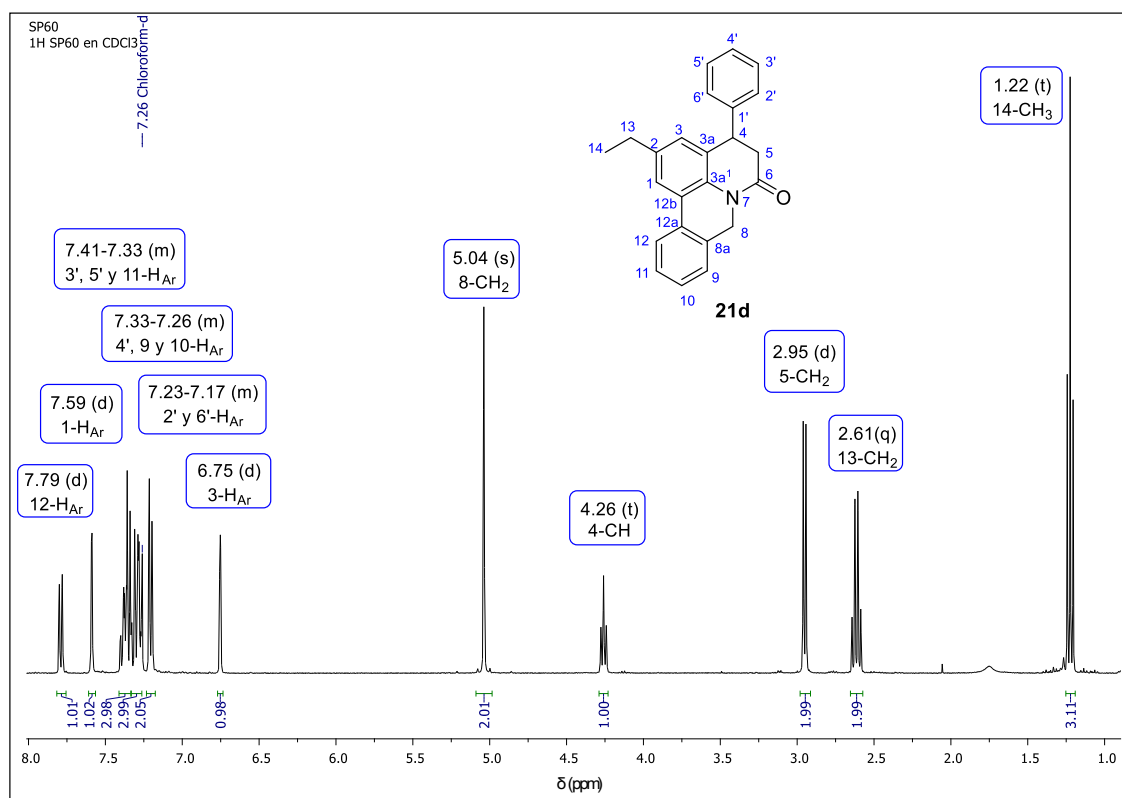


En el espectro de ^1H -RMN (Fig. 38), se aprecia como la ciclación realizada le otorgó una gran rigidez a todo el sistema, esto se ve reflejado en los desdoblamientos que se presentan para los protones 4-CH, 5-CH₂ y 8-CH₂ (Tabla 7).

Al comparar los multipletes que se obtienen con respecto a las 1-(2-bromobencil)-6-etil-4-fenil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-onas analizadas en la serie anterior (Fig. 39) se puede apreciar que los protones 5-H aparecen como un singlete y el protón 4-H se presenta como un triplete a 4.24 o 4.26 ppm que está acoplado con los dos protones vecinos de 5-H con una constante de acoplamiento $^3J = 7,0$ Hz correspondiente a la constante promedio para los acoplamientos ax'/ax' y ax'/eq' , y a su vez, estos protones que anteriormente se presentaban en los compuestos **16** como un cuartete de dobletes, en esta serie se presenta como un doblete a 2.94 o 2.95 ppm. Por otra parte, en la Tabla 7 se observa que dos compuestos (**21b** y **21d**) de los cuatros derivados, los protones de 8-CH₂ se presentan como un singlete ubicado a 5.04 ppm, mientras que en los otros dos derivados los protones en 8-CH₂ si conservan sus propiedades diasterotópicas al conservarse como dos dobletes

con acomplamientos geminales de $^2J = 15.6$ Hz. Esta singular rigidez del sistema tiene propiedades biológicas interesantes, puesto que varios estudios han demostrado que las moléculas rígidas interactúan favorablemente con los residuos de aminoácidos de las proteínas dianas cuando estas se encuentra en su conformación inactiva y evitan el cambio conformacional de la misma⁶⁶.

Figura 38. Espectro de ^1H -RMN para la 2-etil-4-fenil-4,5-dihidro-6*H*,8*H*-pirido[3,2,1-*de*]fenantridin-6-ona **21d**.



⁶⁶ LAWSON Alastair D. G., MACCOSS Malcolm, y HEER Jag P., "Importance of Rigidity in Designing Small Molecule Drugs To Tackle Protein-Protein Interactions (PPIs) through Stabilization of Desired Conformers: Miniperspective," *Journal of Medicinal Chemistry*, **2017**.

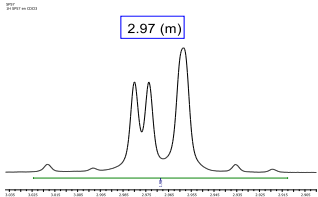
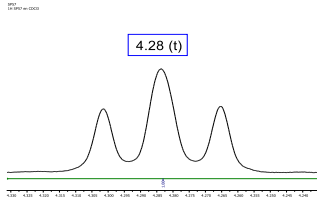
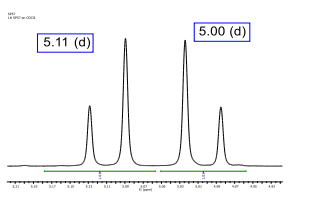
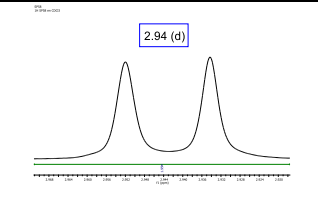
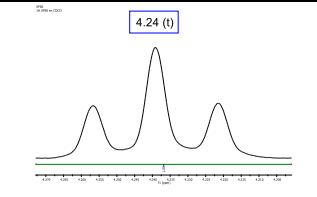
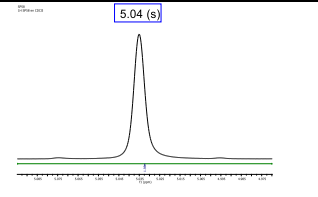
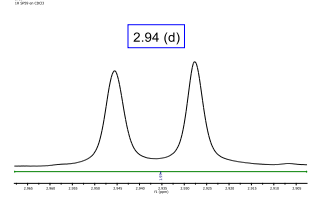
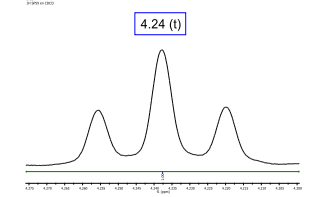
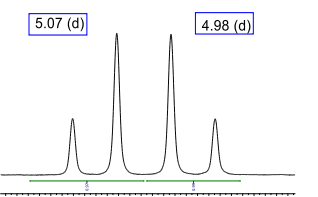
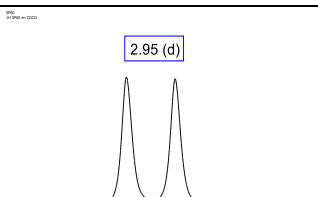
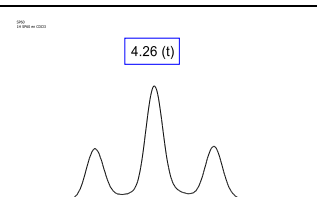
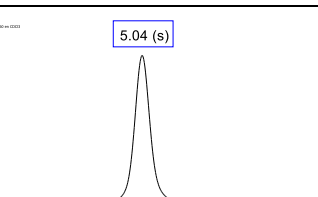
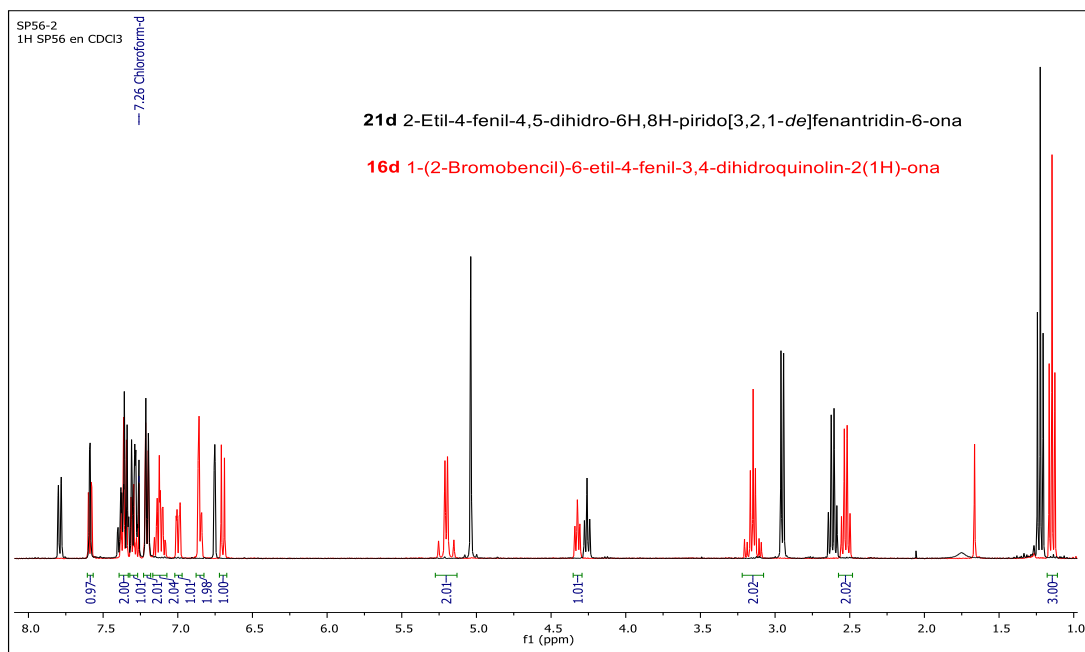
	5-CH ₂		4-CH		8-CH ₂	
Comp.	J (Hz)	Multiplicidad	J (Hz)	Multiplicidad	J (Hz)	Multiplicidad
21a	-		7,3		15,6	
21b	7,1		7,0		-	
21c	7,2		7,1		15,7	
21d	7,0		7,0		-	

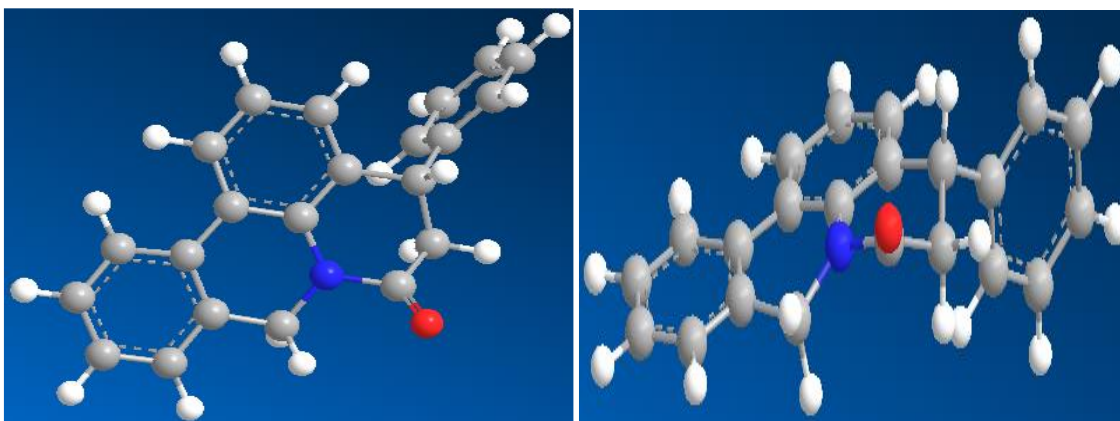
Tabla 8. Multipletes y constantes de acoplamiento para los protones 5-CH₂, 4-CH y 8-CH₂ para las 2-etil-4-fenil-4,5-dihidro-6*H*,8*H*-pirido[3,2,1-de]fenantridin-6-ona **21a-d**.

Figura 39. Comparación de espectros de ^1H -RMN para los compuestos **16d** y **21d**.



La simulación tridimensional de las dihidropiridofenantridinonas (Fig. 40) permite observar cómo se mantiene la conformación de silla altamente distorsionada para los anillos tipo piperidínicos y la preferencia del grupo arilo a permanecer en posición *pseudo*-ecuatorial.

Figura 40. Simulación 3D de las dihidropiridofenantridinonas.



A campos bajos, en el espectro de ^1H -RMN para la 3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona **21a**, se observa inicialmente un doblete en 6.75 ppm el cual es asignado al protón ubicado en 3- H_{Ar} debido a que en el espectro de COSY (Fig. 41) se puede apreciar que esta está acoplado con el protón 1- H_{Ar} que también se encuentra como un doblete a 7.59 ppm, la identidad de estos protones se ve confirmada además por medio de los acoplamientos C-H a dos o tres enlaces de distancia que se analizan más adelante para el espectro de HMBC. En este rango se encuentran tres multipletes poco definidos el primero de ellos que se encuentra entre 7.23 y 7.17 ppm integra para dos protones y es asignado para los protones aromáticos 2'- H_{Ar} y 6'- H_{Ar} , los otros dos multipletes integra cada uno para tres protones, el primero que se encuentra entre 7.33 a 7.26 ppm es asignado para 4', 9 y 10- H_{Ar} , y el ultimo que se encuentra entre 7.41 a 7.33 ppm se asigna para 3', 5' y 11- H_{Ar} ; la última señal que se presenta como un doblete a 7.79 ppm se asigna para 12- H_{Ar} , además, esta señal en el espectro de COSY muestra un acoplamiento con el multiplete del rango de 7.41 a 7.33, mostrando de esta forma la interacción que presenta con el protón vecino en 11- H_{Ar} .

Figura 41. Espectro de correlación COSY para la dihidro-6*H*,8*H*-pirido[3,2,1-*de*]fenantridin-6-ona **21d**.

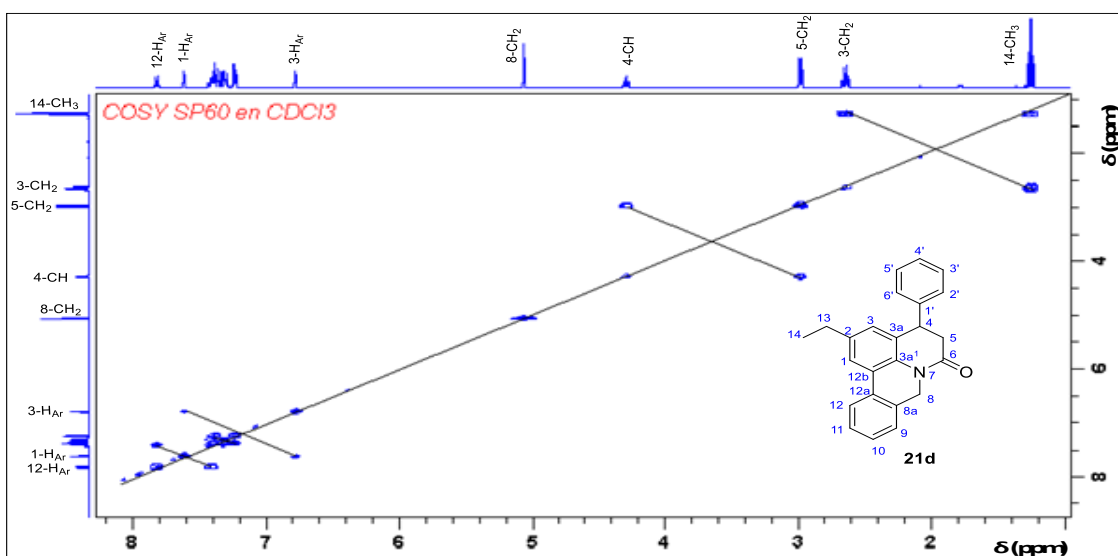
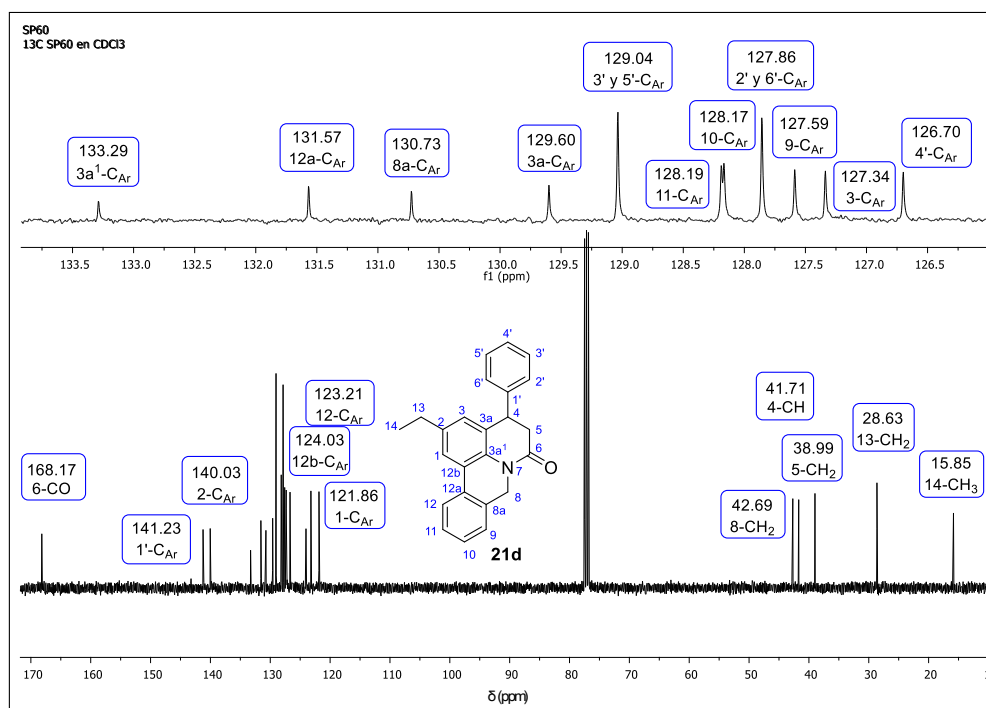


Figura 42. Espectro de ^{13}C -RMN para la dihidro-6H,8H-pirido[3,2,1-de]fenantridin-6-ona **21d**.



El espectro de ^{13}C -RMN (Fig. 42) inicialmente se compara con el espectro de DEPT-135 (Fig. 43) para la asignación de los carbonos cuaternarios y los carbonos secundarios; la molécula cuenta con tres CH_2 , que aparecen en fase negativa correspondientes a 13- CH_2 , 5- CH_2 y 8- CH_2 respectivamente. Mientras que, 8 señales correspondientes a los carbonos cuaternarios desaparecen en el espectro de DEPT-135, la primera ubicada a 124.0 ppm correspondiente a 12b- C_{Ar} , y las otras siete señales que se registraban en el rango de 129.6 ppm hasta 168.1 ppm. Los carbonos restantes se asignan con la ayuda del espectro de correlación de HSQC (Fig. 44) y HMBC (Fig. 45). Por ejemplo, para la asignación de los dos dobletes que se presentan a campos bajos correspondientes a los protones 1- H_{Ar} y 3- H_{Ar} , se observa en el espectro de HSQC que el primer doblete ubicado en 6.75 ppm está acoplado con el carbono ubicado en 127.4 ppm y que el segundo doblete ubicado en 7.59 ppm está acoplado con el carbono ubicado en 121.8 ppm. Además, al revisar el espectro de HMBC, se comprobó que el doblete en 6.75 ppm está acoplado a dos o tres enlaces de distancia con el carbono ubicado en 28.6 ppm,

41.7 ppm y 133.2 ppm esto es con los carbonos 13-CH₂, 4-CH y 3a¹-C_{Ar}, respectivamente; la única posición que puede presentar estos acoplamientos es la correspondiente al carbono 3-C_{Ar}. Por otra parte, para el segundo doblete en 7.59 ppm correspondiente a 1-H_{Ar} presenta acoplamientos a dos o tres enlaces de distancia con el carbono ubicado en 28.6 ppm, 127.3 ppm, 131.5 ppm y 133.2 ppm, esto son respectivos carbonos 13-CH₂, 3-C_{Ar}, 12a-C_{Ar} y 3a¹-C_{Ar}.

Los espectros de Infrarrojo, resonancia magnética nuclear y espectrometría de masas para las demás moléculas de la serie se pueden encontrar en la sección de anexos y fueron analizados con base a la discusión realizada anteriormente.

Figura 43. Espectro de DEPT-135 para la dihidro-6*H*,8*H*-pirido[3,2,1-*de*]fenantridin-6-ona **21d**.

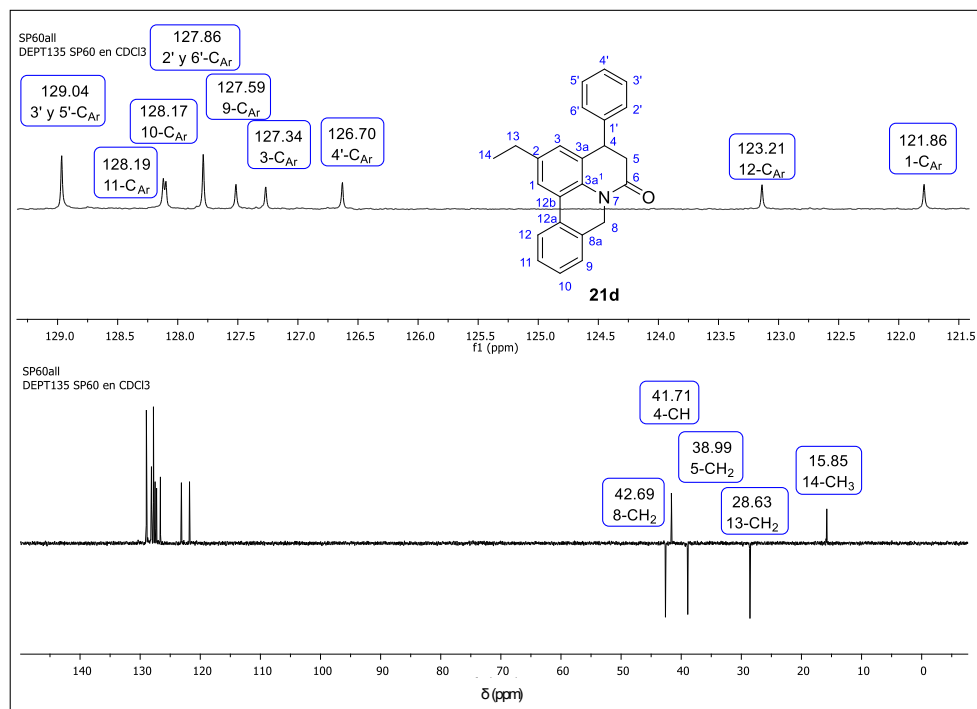


Figura 44. Espectro de HSQC para la dihidro-pirido[3,2,1-*de*]fenantridin-6-ona **21d**.

a) Campo alto. b) Campo bajo.

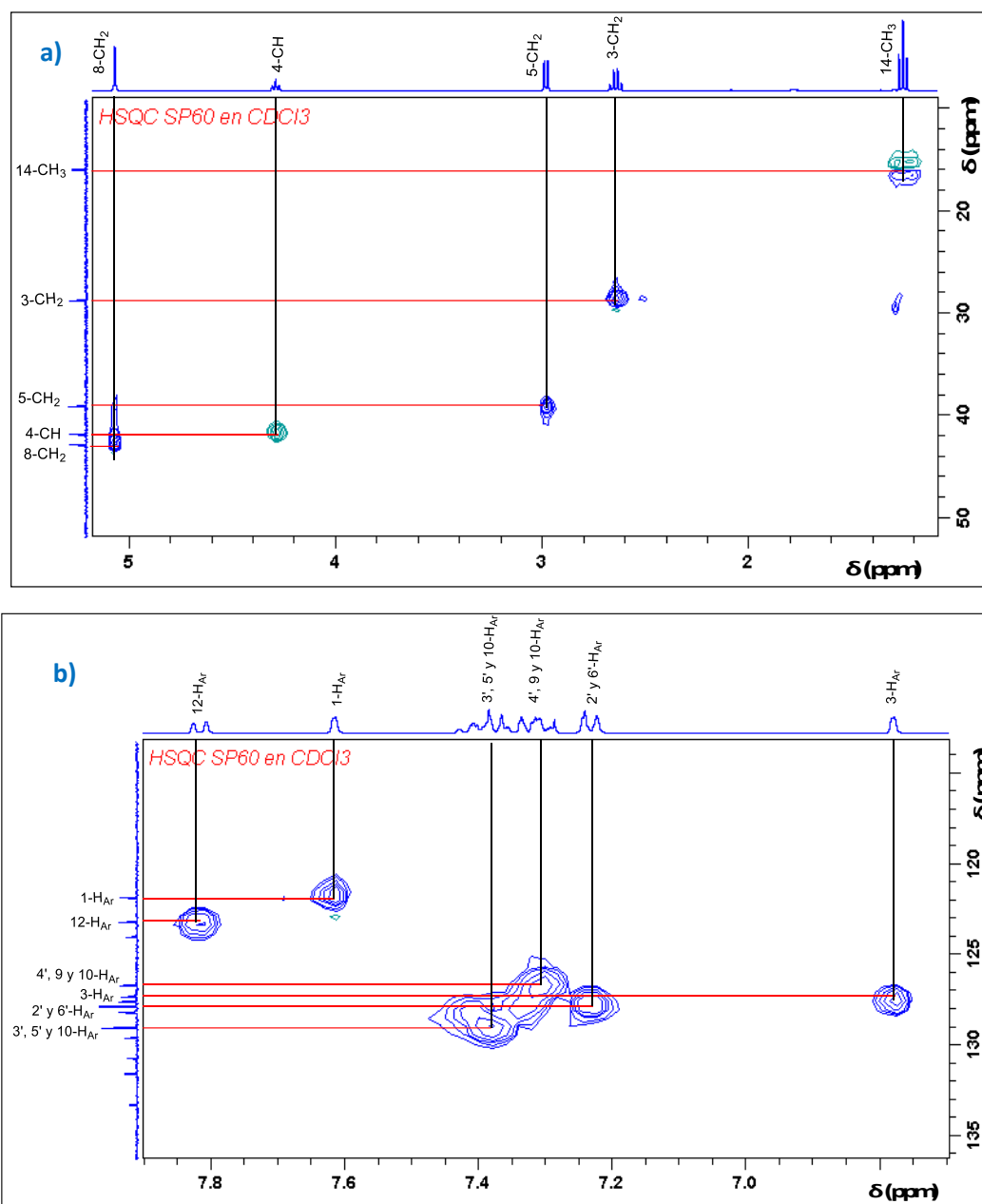
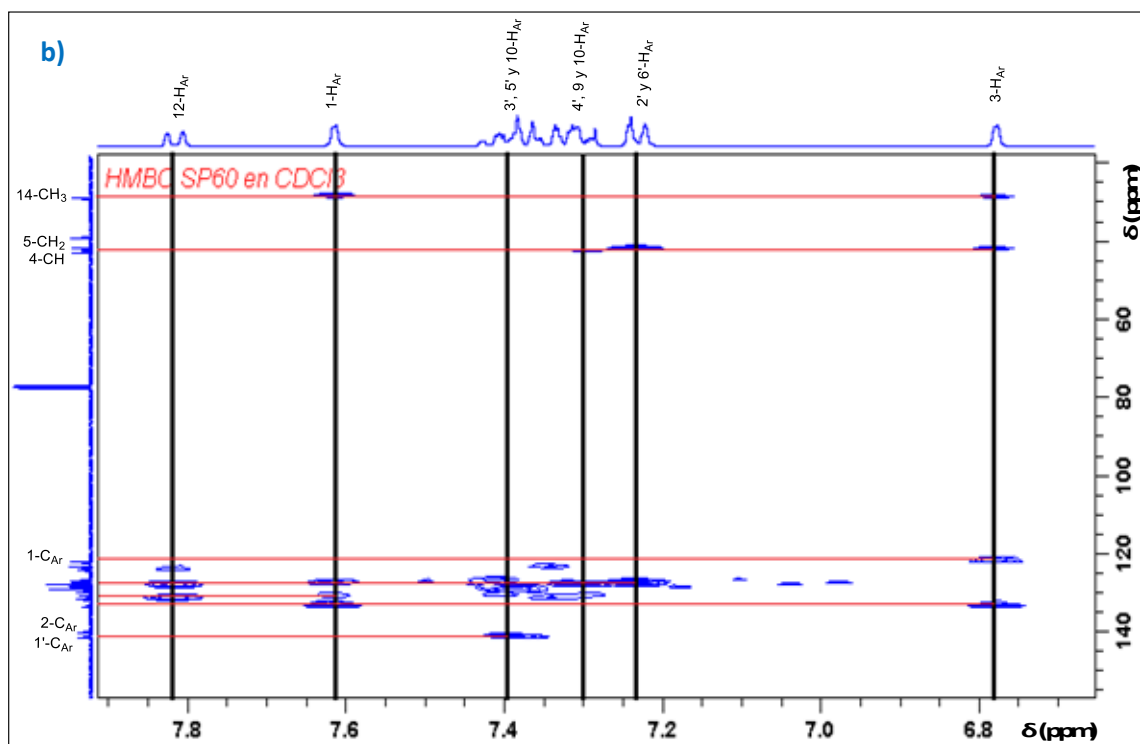
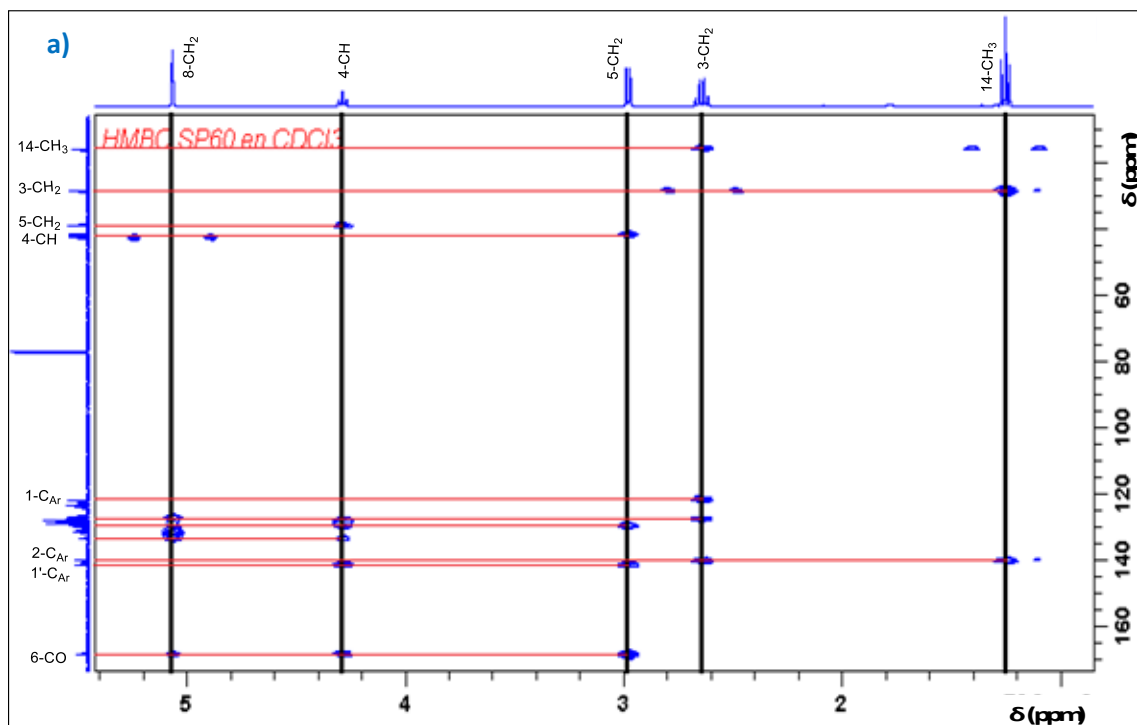


Figura 45. Espectro de HMBC para la dihidro-6*H*,8*H*-pirido[3,2-*de*]fenantridin-6-ona **21d**. a) Campo alto. b) Campo bajo.



6. CONCLUSIONES

La síntesis de las nuevas 4-fenil-4,5-dihidro-6*H*,8*H*-pirido[3,2,1-*de*]fenantridin-6-onas, análogos a los alcaloides fentantridínicos, se logró de manera eficiente con un rendimiento global del 49 % por medio de una metodología novedosa en la cual se empleó principalmente el uso de energía microondas como fuente de calentamiento.

Se propuso una innovadora y eficiente metodología sintética para la obtención de amidas a partir de anilinas evitando el uso de reactivos tóxicos por medio del empleo de TBTU como agente acoplante y asistiendo la reacción con calentamiento con microondas.

Se estudió la reacción de hidroarilación de las *N*-arilcinamamidas como una reacción de alta economía atómica, así como una metodología verde, en la cual se evitó el uso de disolvente, y con eficiencia energética por medio del empleo de microondas.

Se adaptó exitosamente la metodología establecida previamente por el LQOBio para la arilación directa para su realización en un tiempo inferior por medio del calentamiento asistido por microondas conservando los altos rendimientos característicos de la reacción.

Finalmente, se analizaron las características conformacionales de los núcleos de dihidroquinolonas y dihidropiridofenantridinonas observando una particular rigidez en estas últimas; esta propiedad aumenta el interés de estas moléculas para una posible actividad biológica.

Además, todos los compuestos fueron plenamente identificados y caracterizados por técnicas espectroscópicas y se cuenta con una cantidad representativa de los

compuestos finales para su posterior evaluación biológica por parte del LQOBio sobre el modelo embrionario de pez cebra.

BIBLIOGRAFÍA

ALBERICO Dino, SCOTT Mark E., y LAUTENS Mark. "Aryl-Aryl Bond Formation by Transition-Metal-Catalyzed Direct Arylation." *Chemical Reviews* **2007**, Vol. 107, No.1, pp. 174–238.

ALDRED Katie J., KERNS Robert J., y OSHEROFF Neil. "Mechanism of Quinolone Action and Resistance." *Biochemistry* **2014**, Vol. 53, No. 10, pp. 1565–74.

AN Chun-Yan, LI Xiao-Ming, LUO Han, LI Chun-Shun, WANG Ming-Hui, XU Gang-Ming, y WANG Bin-Gui. "4-Phenyl-3,4-Dihydroquinolone Derivatives from *Aspergillus Nidulans* MA-143, an Endophytic Fungus Isolated from the Mangrove Plant *Rhizophora Stylosa*." *Journal of Natural Products* **2013**, Vol. 76, no. 10. pp. 1896–1901.

ANASTAS Paul T., y KIRCHHOFF Mary M.. "Origins, Current Status, and Future Challenges of Green Chemistry †." *Accounts of Chemical Research* **2002**, Vol 35, no. 9. pp. 686–94.

ARRUEBO Manuel, VILABOA Nuria, SÁEZ-GUTIERREZ Berta, LAMBEA Julio, TRES Alejandro, VALLADARES Mónica, y GONZÁLEZ-FERNÁNDEZ África. "Assessment of the Evolution of Cancer Treatment Therapies." *Cancers* **2011**, Vol 3, no. 3. pp. 3279–3330.

BAECHLER Simone A., FEHR Markus, HABERMEYER Michael, HOFMANN Andreas, MERZ Karl-Heinz, FIEBIG Heinz-Herbert, MARKO Doris, and EISENBRAND Gerhard. "Synthesis, Topoisomerase-Targeting Activity and Growth Inhibition of Lycobetaine Analogs." *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2012**, Vol. 21, no. 3. pp. 814–23.

BASMADJIAN Christine, ZHAO Qian, BENTOUHAMI Embarek, DJEHAL Amel, NEBIGIL Canan G., JOHNSON Roger A., SEROVA Maria, et al. "Cancer Wars: Natural Products Strike Back." *Frontiers in Chemistry* **2014**, Vol 2.

BISACCHI Gregory S. "Origins of the Quinolone Class of Antibacterials: An Expanded 'Discovery Story': Miniperspective." *Journal of Medicinal Chemistry* **2015**, Vol. 58, no. 12. pp. 4874–82.

BOHRA Hassan, y WANG Mingfeng. "Direct C–H Arylation: A 'Greener' Approach towards Facile Synthesis of Organic Semiconducting Molecules and Polymers." *J. Mater. Chem. A* **2017**, Vol 5, no. 23. pp. 11550–71.

BREITMAIER E. *Structure Elucidation by NMR in Organic Chemistry: A Practical Guide*. 3rd rev. ed. England: Wiley, **2002**.

BURDZHIEV Nikola T., y STANOEVA Elena R.. "Reaction between Glutaric Anhydride and N-Benzylidenebenzylamine, and Further Transformations to New Substituted Piperidin-2-Ones." *Tetrahedron* **2006**, Vol 62, no. 35. pp. 8318–26.

CAMPEAU Louis-Charles, PARISIEN Mathieu, JEAN Annie, y FAGNOU Keith. "Catalytic Direct Arylation with Aryl Chlorides, Bromides, and Iodides: Intramolecular Studies Leading to New Intermolecular Reactions." *Journal of the American Chemical Society* **2006**, Vol. 128, no. 2. pp. 581–90.

CHAMPOUX James J. "DNA Topoisomerases: Structure, Function, and Mechanism." *Annual Review of Biochemistry* **2001**, Vol. 70, no. 1. pp. 369–413.

CHOW Y. L., S. BLACK, J. E. Blier, y TRACEY M. M.. "Substituent Effects on Geminal Proton–proton Coupling Constants." *Canadian Journal of Chemistry* **1970**, Vol. 48, no. 13. pp. 2134–38.

CLAYDEN Jonathan, GREEVES Nick, y WARREN Stuart G.. *Organic Chemistry*. 2nd ed. Oxford ; New York: Oxford University Press, **2012**. pp. 418-420.

DEWICK Paul M. *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*. 3rd edition. Chichester, West Sussex, United Kingdom: Wiley, A John Wiley and Sons, Ltd., Publication, **2009**, pp. 335.

ELIEL Ernest Ludwig, WILEN Samuel H., y DOYLE Michael P. *Basic Organic Stereochemistry*. New York: Wiley-Interscience, **2001**.

FAN-CHIANG Tai-Ting, WANG Hung-Kai, and HSIEH Jen-Chieh. "Synthesis of Phenanthridine Skeletal Amaryllidaceae Alkaloids." *Tetrahedron* 2016, Vol. 72, no. 36. pp. 5640–45.

FERLAY Jacques, SOERJOMATARAM Isabelle, DIKSHIT Rajesh, ESER Sultan, MATHERS Colin, REBELO Marise, MAXWELL PARKIN Donald, FORMAN David, y BRAY Freddie. "Cancer Incidence and Mortality Worldwide: Sources, Methods and Major Patterns en GLOBOCAN 2012: Globocan 2012." *International Journal of Cancer* **2015**, Vol.136, no. 5. pp. E359–86.

FOYE William O., LEMKE Thomas L., y WILLIAMS David A., eds. *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, **2013**.

GHASEMI Majid, and HAJIPOUR Abdol. "A Rapid and Convenient Synthesis of Amides from Aromatic Acids and Aliphatic Amines in Dry Media under Microwave Irradiation." *Indian Journal of Chemistry* 2001, Vol. 40B. pp. 504–7.

HARAYAMA Takashi, SATO Tomonori, HORI Akihiro, ABE Hitoshi, y TAKEUCHI Yasuo. "Palladium-Assisted Biaryl Coupling Reaction of 1-(2-Iodobenzoyl)-1,2,3,4-Tetrahydroquinoline." *HETEROCYCLES* **2005**, Vol. 66, no. 1. pp. 527.

HARO, T de, and NEVADO C. "5.33 Hydroarylation Reactions." In *Comprehensive Organic Synthesis II*; KNOCHEL P. MOLANDER G.A, 1621–59. Elsevier, **2014**.

JAYASHREE B. S., THOMAS Seeja, y NAYAK Yogendra. "Design and Synthesis of 2-Quinolones as Antioxidants and Antimicrobials: A Rational Approach." *Medicinal Chemistry Research* **2010**, Vol 19, no. 2. pp. 193–209.

KATO Massuo J., y FURLAN Maysa. "Chemistry and Evolution of the Piperaceae." *Pure and Applied Chemistry* **2007**, Vol. 79, no. 4.

KAVALLARIS Maria. "Microtubules and Resistance to Tubulin-Binding Agents." *Nature Reviews Cancer* **2010**, Vol. 10, no. 3. pp. 194–204.

KING Frank D., ALIEV Abil E., CADDICK Stephen, y TOCHER Derek A.. "The Triflic Acid-Mediated Cyclization Reactions of *N*-Cinnamoyl-1-Naphthylamines." *The Journal of Organic Chemistry* 2013, Vol. 78, no. 21. pp. 10938–46.

KING Frank D., y CADDICK Stephen. "The Triflic Acid-Mediated Cyclisation of *N*-Benzyl-Cinnamamides." *Tetrahedron* 2013, Vol. 69, no. 2. pp. 487–91.

KORENAGA Toshinobu, SUZUKI Noriki, SUEDA Masayoshi, y SHIMADA Kazuaki. "Ligand Effect on Direct Arylation by CMD Process." *Journal of Organometallic Chemistry* **2015**, Vol. 780. pp. 63–69.

KRÖGER Eckhard. "Stabile Pyridophenanthridiniumsalze mit Acyliminium-Partialstruktur, 1. Mitt." *Archiv der Pharmazie* 1989, Vol. 322, no. 1. pp. 53–58.

LAFRANCE Marc, y FAGNOU Keith. "Palladium-Catalyzed Benzene Arylation: Incorporation of Catalytic Pivalic Acid as a Proton Shuttle and a Key Element in Catalyst Design." *Journal of the American Chemical Society* 2006, Vol. 128, no. 51. pp. 16496–97.

LAMORAL-THEYS Delphine, ANDOLFI Anna, VAN GOIETSENOVEN Gwendoline, CIMMINO Alessio, LE CALVÉ Benjamin, WAUTHOZ Nathalie, MÉGALIZZI Véronique, et al. "Lycorine, the Main Phenanthridine Amaryllidaceae Alkaloid, Exhibits Significant Antitumor Activity in Cancer Cells That Display Resistance to Proapoptotic Stimuli: An Investigation of Structure–Activity Relationship and Mechanistic Insight." *Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, Vol. 52, no. 20. pp. 6244–56.

LAWSON Alastair D. G., MACCOSS Malcolm, y HEER Jag P.. "Importance of Rigidity in Designing Small Molecule Drugs To Tackle Protein–Protein Interactions (PPIs) through Stabilization of Desired Conformers: Miniperspective." *Journal of Medicinal Chemistry* **2017**.

LESHER George Y., FROELICH Ernest J., GrueTT Monte D., BAILEY John Hays, y BRUNDAGE R. Pauline. "1,8-Naphthyridine Derivatives. A New Class of Chemotherapeutic Agents." *Journal of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry* 1962, Vol. 5, no. 5. pp. 1063–65.

LESLIE Benjamin J., HOLADAY Clinton R., NGUYEN Tran, y HERGENROTHER Paul J.. "Phenylcinnamides as Novel Antimitotic Agents." *Journal of Medicinal Chemistry* 2010, Vol. 53, no. 10. pp.3964–72.

LI Kelin, FORESEE Lindsay N., y TUNGE Jon A.. "Trifluoroacetic Acid-Mediated Hydroarylation: Synthesis of Dihydrocoumarins and Dihydroquinolones." *The Journal of Organic Chemistry* 2005, Vol. 70, no. 7. pp. 2881–83.

LUNDBERG Helena, TINNIS Fredrik, SELANDER Nicklas, y ADOLFSSON Hans. "Catalytic Amide Formation from Non-Activated Carboxylic Acids and Amines." *Chem. Soc. Rev.* 2014, Vol. 43, no. 8. pp. 2714–42.

LYLE Robert E., y THOMAS John J. "A Conformational Requirement for Observable Magnetic Non-Equivalence of Benzylic Methylene Protons." *Tetrahedron Letters* 1969, Vol. 10, no. 11. pp. 897–900.

MARTINEZ Carlos A., y KOUZNETSOV Vladimir V. "Generación de Una Quimioteca de Nuevas 4-Amidil-2-Metil-1,2,3,4- Tetrahydroquinolinas Potencialmente Bioactivas Usando El Concepto de Síntesis Combinatoria En Fase Líquida." Universidad Industrial de Santander, **2015**.

MCGLACKEN Gerard P., y BATEMAN Lorraine M. "Recent Advances in Aryl–aryl Bond Formation by Direct Arylation." *Chemical Society Reviews* 2009, Vol. 38, no. 8. pp. 2447.

MCLACHLAN A., N. MCNULTY Kekre J., y PANDEY S. "Pancratistatin: A Natural Anti-Cancer Compound That Targets Mitochondria Specifically in Cancer Cells to Induce Apoptosis." *Apoptosis* **2005**, Vol. 10, no. 3. pp. 619–630.

MENDOZA QUINTANA Jose H., HENAO J. A., RONDÓN FLÓREZ Carlos E., PUERTO GALVIS Carlos E., y KOUZNETSOV Vladimir V. "X-Ray Diffraction Data of 4-Phenyl-6-(Trifluoromethyl)-3, 4-Dihydroquinolin-2 (1H)-One and Its Synthetic Precursor N-[4-(Trifluoromethyl) Phenyl] Cinnamamide." *Powder Diffraction* **2016**, Vol. 31, no. 3. pp. 233–239.

MISHRA Radha Raman, y SHARMA Apurbba Kumar. "Microwave–material Interaction Phenomena: Heating Mechanisms, Challenges and Opportunities in Material Processing." *Composites Part A: Applied Science and Manufacturing* **2016**, Vol. 81. pp. 78–97.

MONTALBETTI Christian A.G.N., y FALQUE Virginie. "Amide Bond Formation and Peptide Coupling." *Tetrahedron* **2005**, Vol. 61, no. 46. pp. 10827–52.

NAIR Jerald J., RÁROVÁ Lucie, STRNAD Miroslav, BASTIDA Jaume, y VAN STADEN Johannes. "Apoptosis-Inducing Effects of Distichamine and Narciprimine, Rare Alkaloids of the Plant Family Amaryllidaceae." *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2012**, Vol. 22, no. 19. pp. 6195–99.

NEFF Scott A., LEE Sang Un, ASAMI Yukihiro, AHN Jong Seog, OH Hyuncheol, BALTRUSAITIS Jonas, GLOER James B., y WICKLOW Donald T.. "Aflaquinolones A–G: Secondary Metabolites from Marine and Fungicolous Isolates of *Aspergillus* Spp." *Journal of Natural Products* **2012**, Vol. 75, no. 3 pp. 464–72.

OJEDA-PORRAS Andrea, HERNÁNDEZ-SANTANA Alejandra, y GAMBASÁNCHEZ Diego. "Direct Amidation of Carboxylic Acids with Amines under Microwave Irradiation Using Silica Gel as a Solid Support." *Green Chem.* **2015**, Vol. 17, no. 5. pp. 3157–63.

ORTIZ VILLAMIZAR Marlyn C., ZUBKOV Fedor I., PUERTO GALVIS Carlos E., VARGAS MÉNDEZ Leonor Y., y KOUZNETSOV Vladimir V. "The Study of Metal-Free and Palladium-Catalysed Synthesis of Benzochromenes via Direct C–H

Arylation Using Unactivated Aryl Benzyl Ethers Derived from Essential Oils as Raw Materials." *Org. Chem. Front.* **2017**, Vol. 4, no. 9. pp. 1736–44.

PELLÓN Rolando F., y DOCAMPO Maite L. "Synthesis of Novel Cinnamoyl Amides Using a Solvent-Free Microwave-Assisted Method." *Synthetic Communications* **2013**, Vol. 43, no. 4. pp. 537–52.

POMMIER Yves. "Drugging Topoisomerases: Lessons and Challenges." *ACS Chemical Biology* **2013**, Vol. 8, no. 1. pp. 82–95.

POMMIER Yves, LEO Elisabetta, ZHANG Hong Liang, y MARCHAND Christophe. "DNA Topoisomerases and Their Poisoning by Anticancer and Antibacterial Drugs." *Chemistry & Biology* **2010**, Vol. 17, no. 5. pp. 421–33.

ROSAUER Keith G., OGAWA Anthony K., WILLOUGHBY Chris A., ELLSWORTH Kenneth P., GEISLER Wayne M., MYERS Robert W., DENG Qiaolin, CHAPMAN Kevin T., HARRIS Georgianna, y MOLLER David E. "Novel 3,4-Dihydroquinolin-2(1 H)-One Inhibitors of Human Glycogen Phosphorylase α ." *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2003**, Vol. 13, no. 24. pp. 4385–88.

SAEED Amer, MAHESAR Parvez Ali, ZAIB Sumera, KHAN Muhammad Siraj, MATIN Abdul, SHAHID Mohammad, and IQBAL Jamshed. "Synthesis, Cytotoxicity and Molecular Modelling Studies of New Phenylcinnamide Derivatives as Potent Inhibitors of Cholinesterases." *European Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, Vol. 78. pp. 43–53.

SCHERLACH Kirstin, and HERTWECK Christian. "Discovery of Aspoquinolones A–D, Prenylated Quinoline-2-One Alkaloids from *Aspergillus Nidulans*, Motivated by Genome Mining." *Org. Biomol. Chem.* **2006**, Vol. 4, no. 18. pp. 3517–20.

SINGH Vijay P., SINGH Puspendra, SINGH Harkesh B., y BUTCHER Ray J. "Intramolecular C–C Coupling of 2,6-Disubstituted-1-Bromoaryls for Dihydrophenanthridines." *Tetrahedron Letters* **2012**, Vol. 53, no. 34. pp. 4591–94.

TIERNEY Jason P., y LIDSTRÖM Pelle, eds. *Microwave Assisted Organic Synthesis*. Oxford: Blackwell Publ./CRC Press, **2005**.

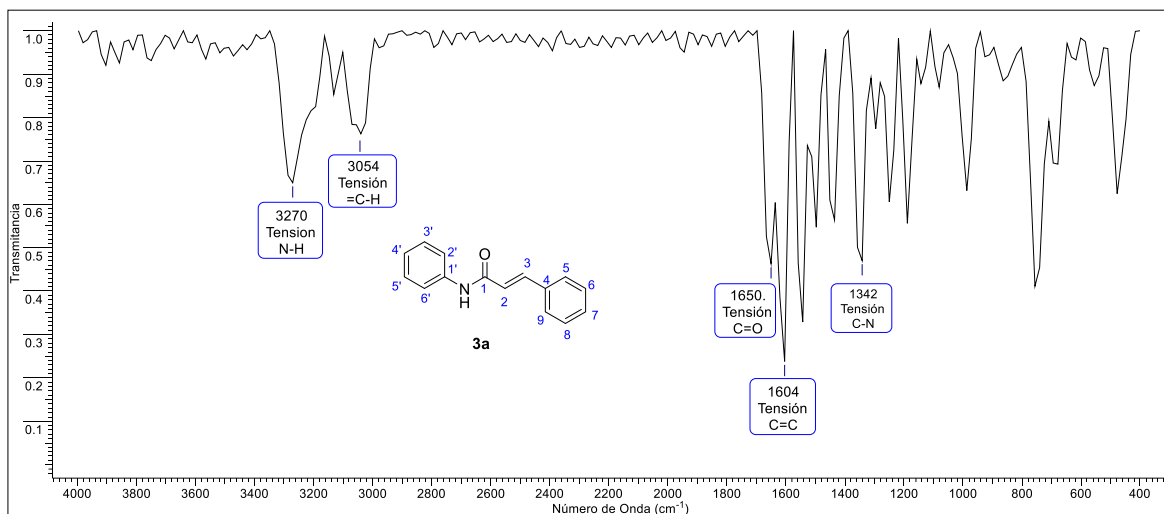
TSUJI Jiro. *Palladium Reagents and Catalysts: New Perspectives for the 21st Century*. Hoboken, NJ: Wiley, **2004**.

VARMA Rajender S. "Green Chemistry with Microwave Energy." In *Innovations in Green Chemistry and Green Engineering*, edited by ANASTAS Paul T. y ZIMMERMAN Julie B., 115–56. New York, NY: Springer New York, **2013**.

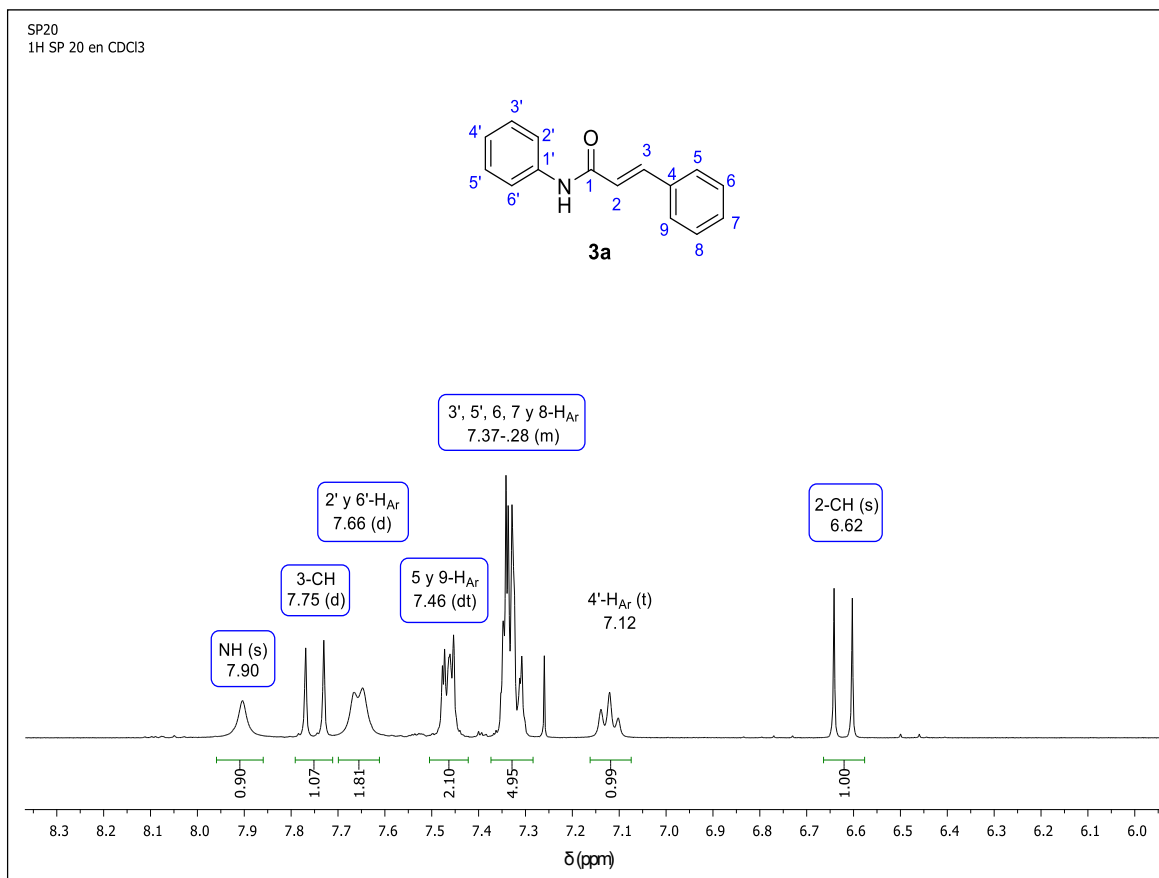
WU Jinlong, NIE Liang, LUO Jialu, y DAI Wei-Min. "Microwave-Assisted, Palladium-Catalyzed Intramolecular Direct Arylation for the Synthesis of Novel Fused Heterocycles." *Synlett* **2007**, Vol. 2007, no. 17. pp. 2728–2732.

ANEXOS

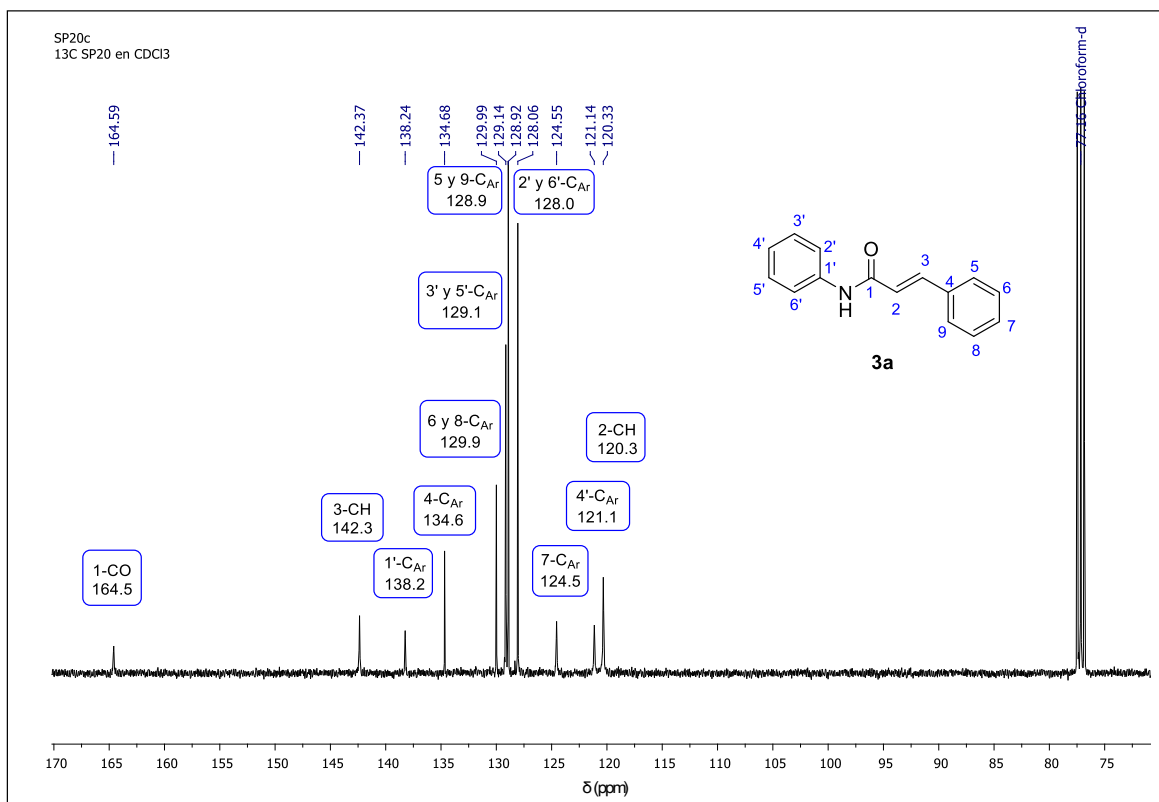
Anexo 1. Espectro de Infrarrojo para la *N*-fenilcinamamida **3a**.



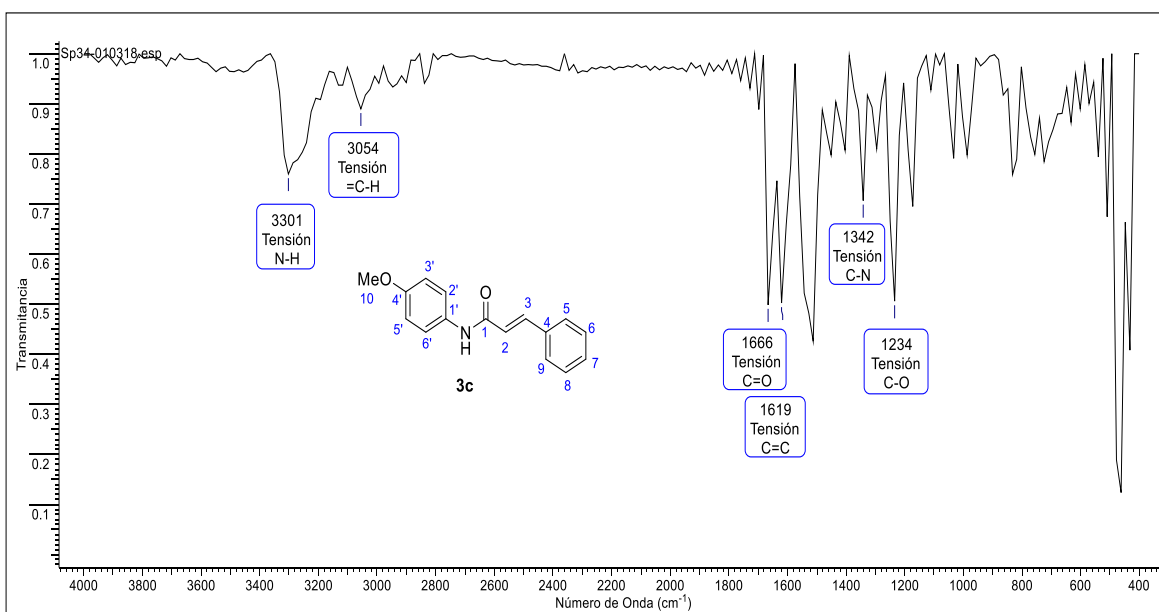
Anexo 2. Espectro de ¹H-RMN para la *N*-fenilcinamamida **3a**.



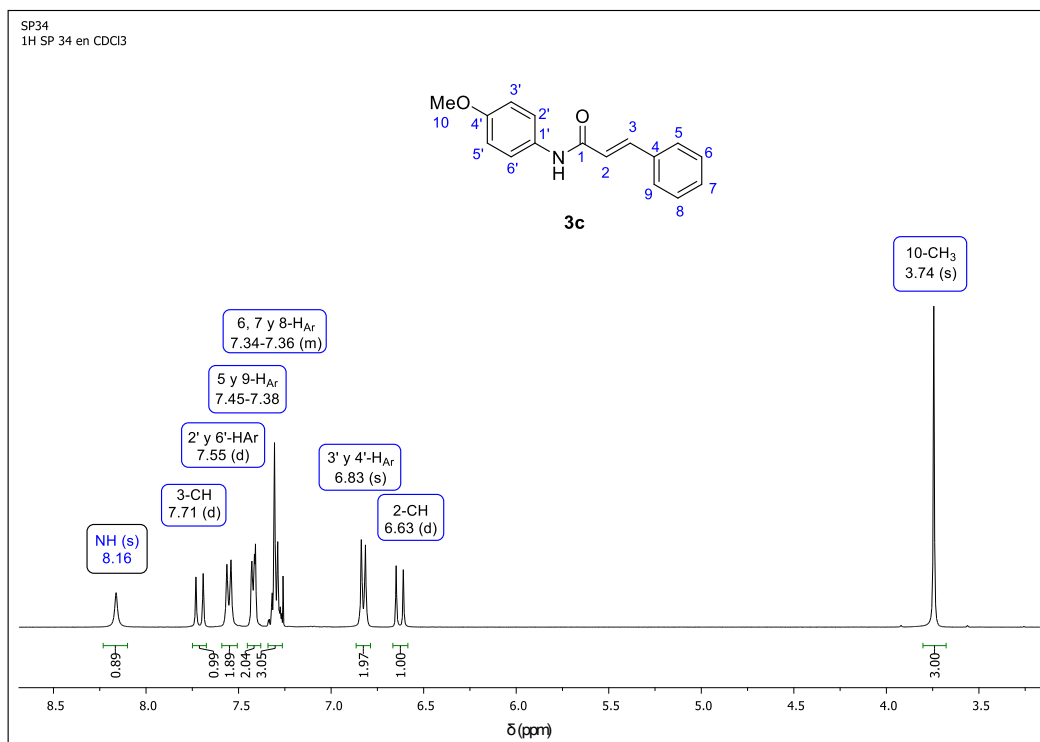
Anexo 3. Espectro de ^{13}C -RMN para la *N*-fenilcinamamida **3a**.



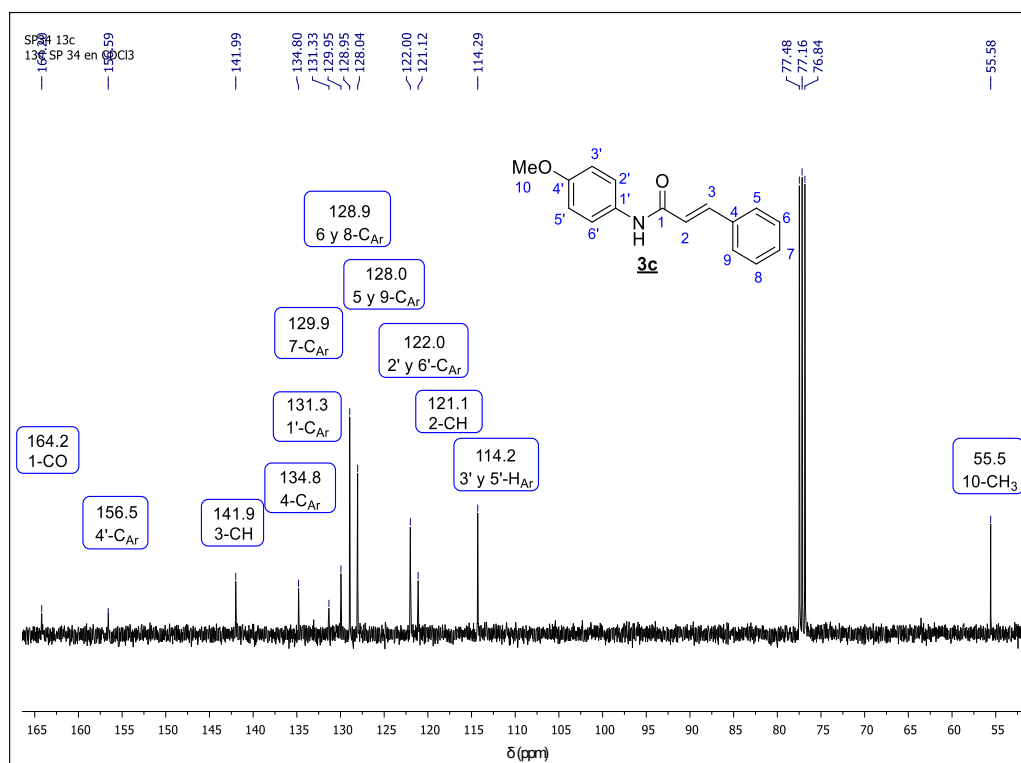
Anexo 4. Espectro de Infrarrojo para la *N*-(*p*-metoxifenil)cinamamida **3c**.



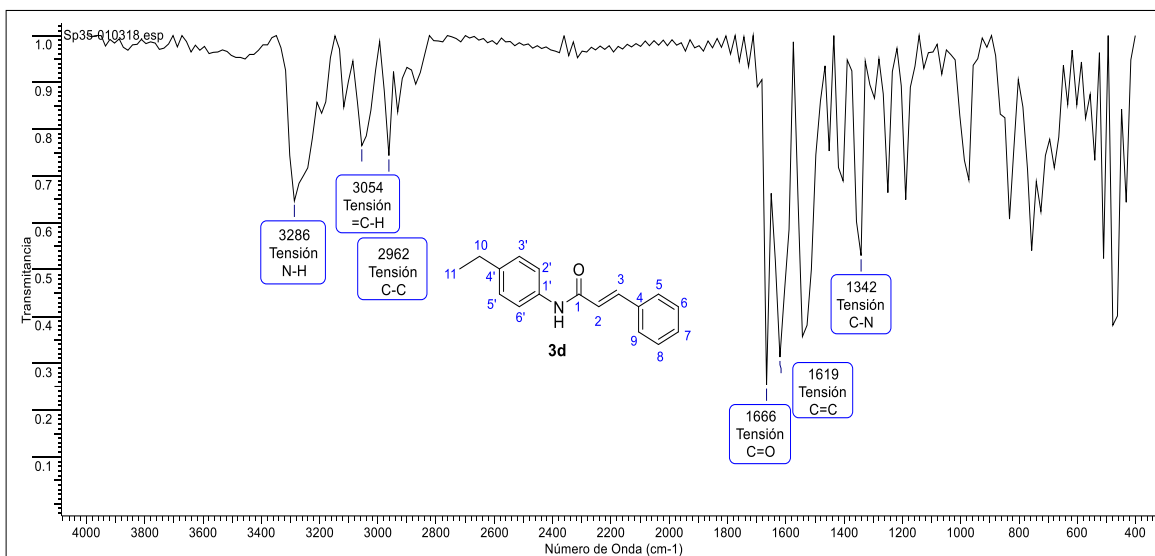
Anexo 5. Espectro de ^1H -RMN para la *N*-(*p*-metoxifenil)cinamamida **3c.**



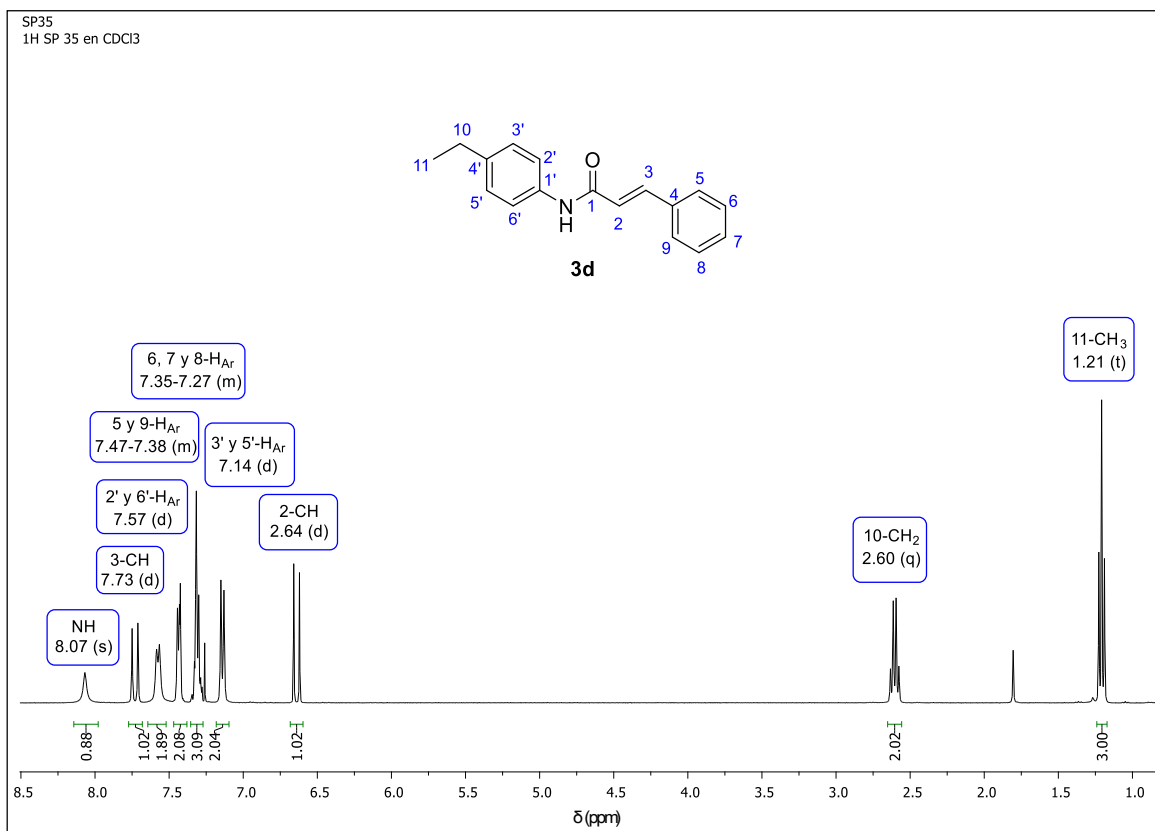
Anexo 6. Espectro de ^{13}C -RMN para la *N*-(*p*-metoxifenil)cinamamida **3c.**



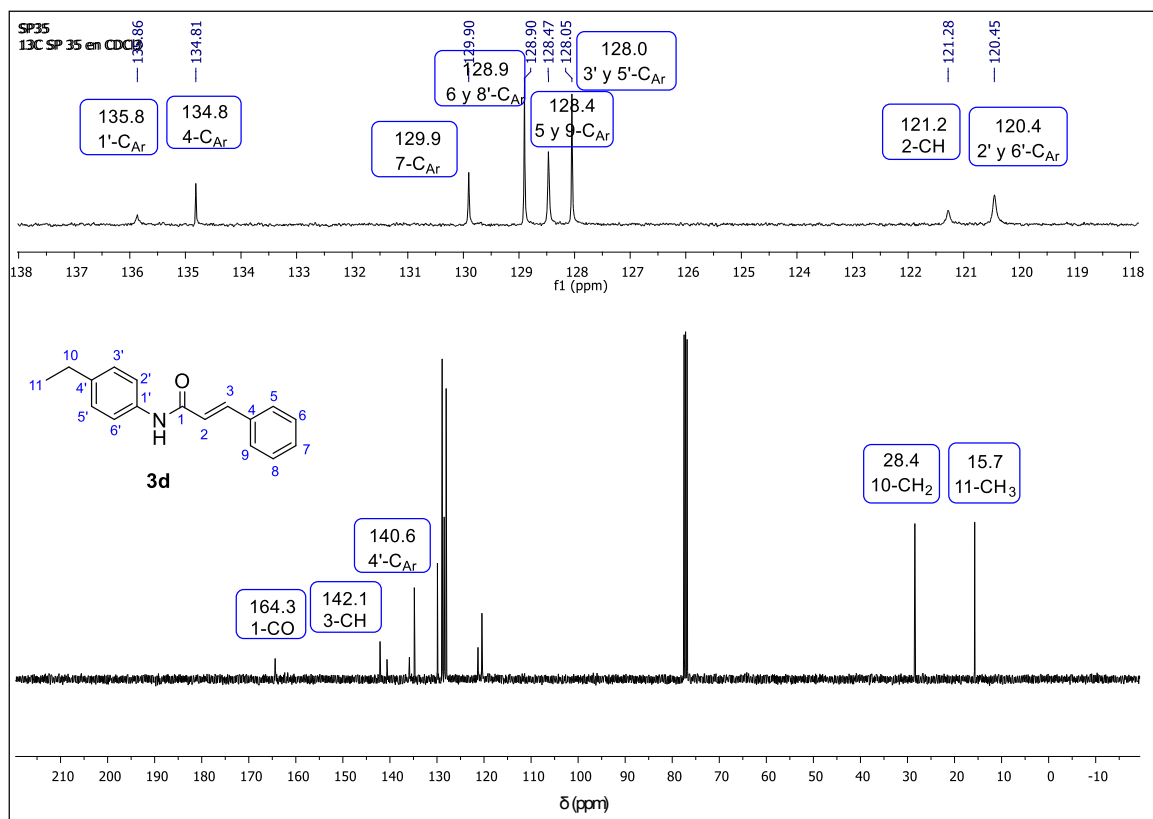
Anexo 7. Espectro de Infrarrojo para la *N*-(*p*-etilfenil)cinamamida **3d**.



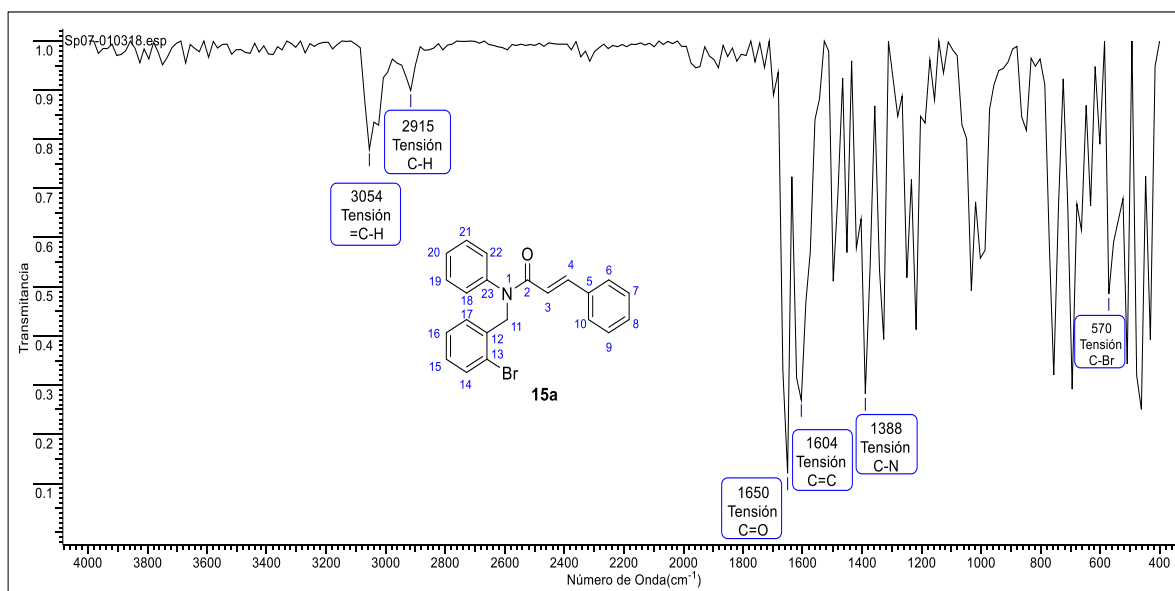
Anexo 8. Espectro de ¹H-RMN para la *N*-(*p*-etilfenil)cinamamida **3d**.



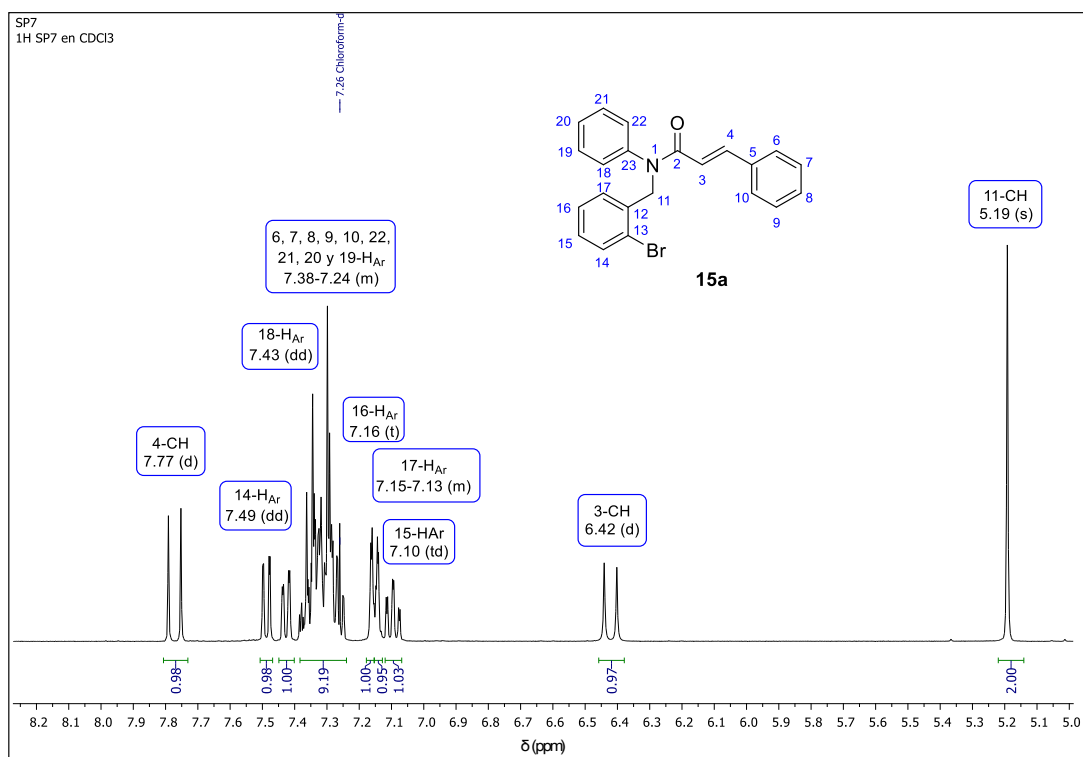
Anexo 9. Espectro de ^{13}C -RMN para la *N*-(*p*-etilfenil)cinamamida **3d.**



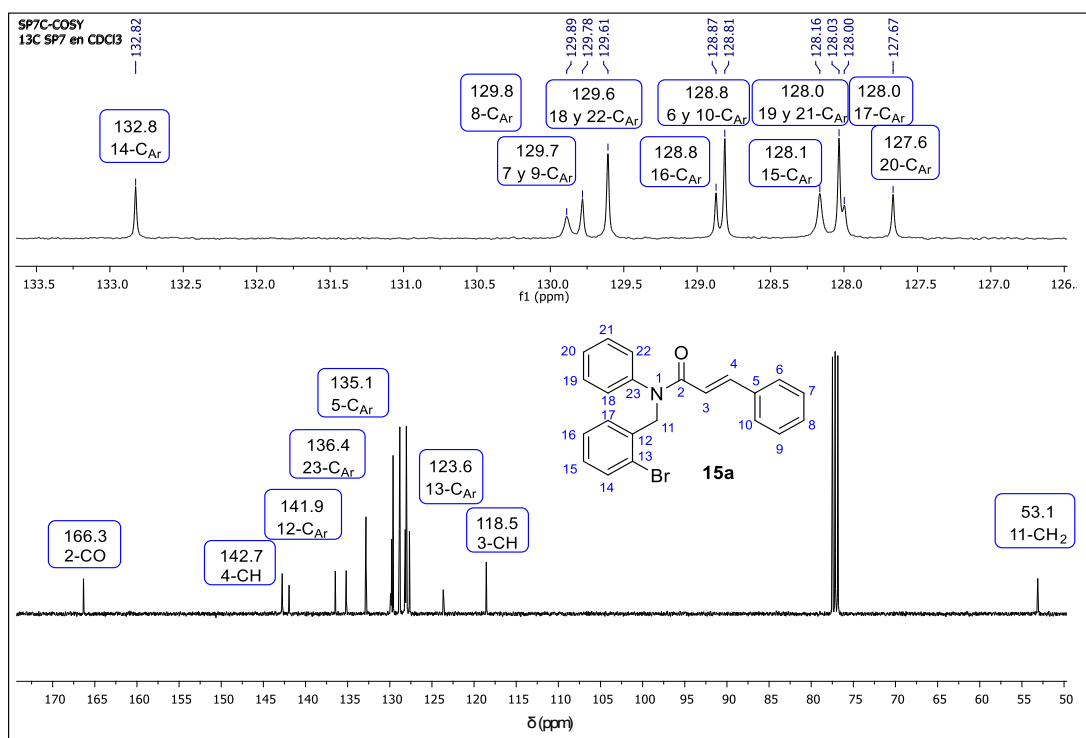
Anexo 10. Espectro de infrarrojo para la *N*-(2-bromobencil)-*N*-fenilcinamamida **15a.**



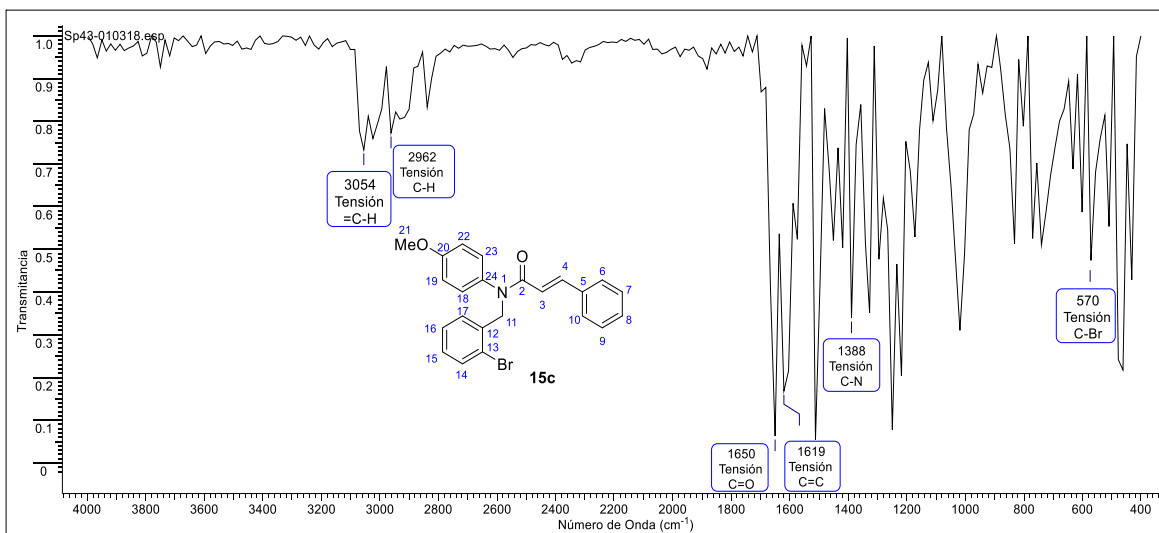
Anexo 11. Espectro de ^1H -RMN para la *N*-(2-bromobencil)-*N*-fenilcinamamida **15a.**



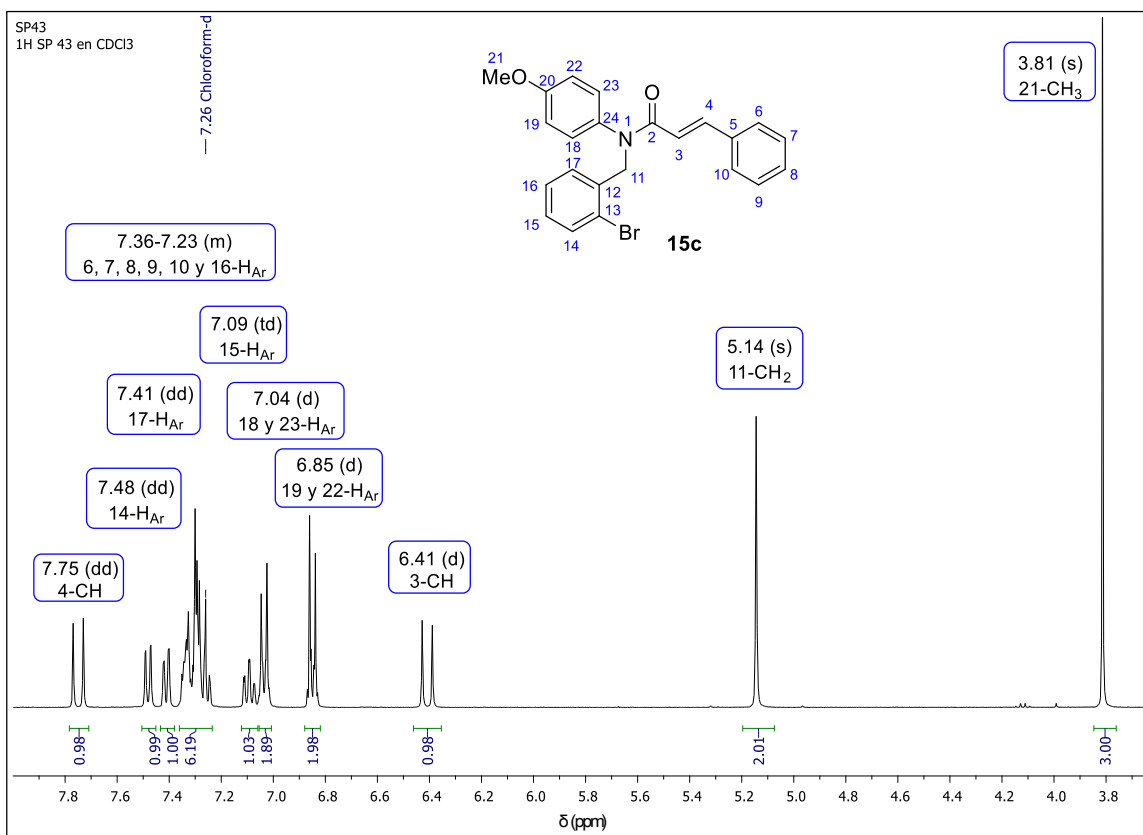
Anexo 12. Espectro de ^{13}C -RMN para la *N*-(2-bromobencil)-*N*-fenilcinamamida **15a.**



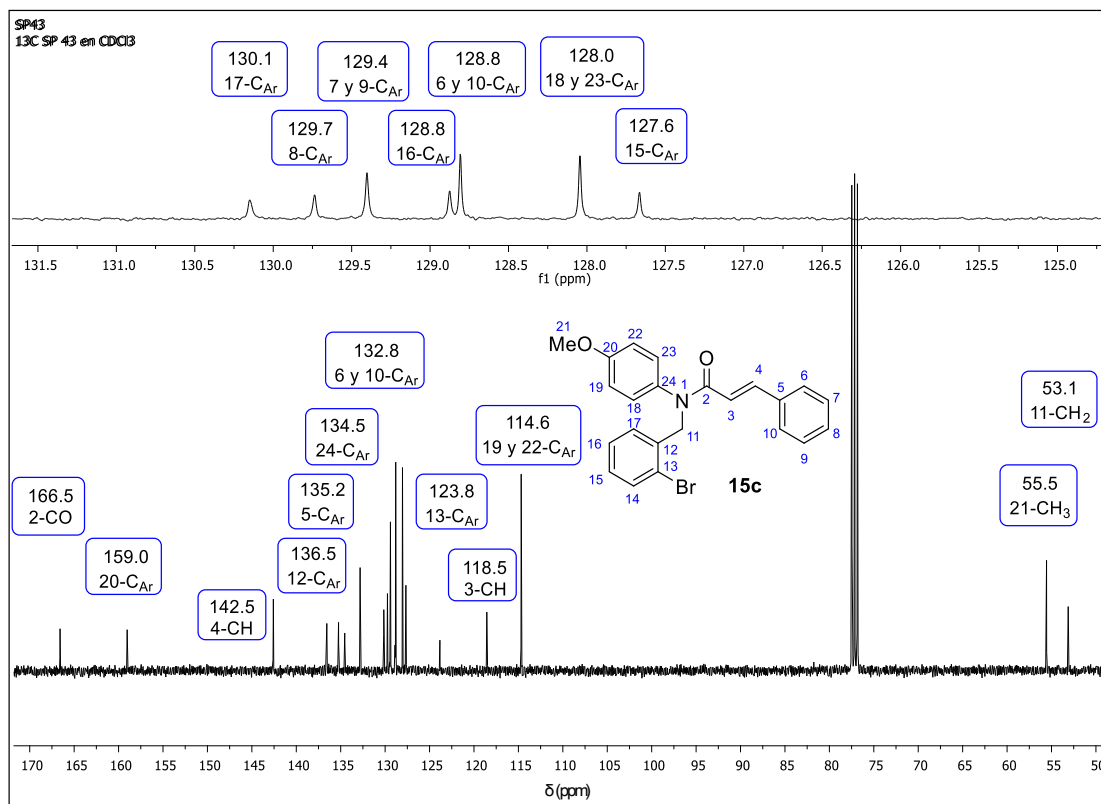
Anexo 13. Espectro de infrarrojo para la *N*-(2-bromobencil)-*N*-(4-metoxifenil) cinamamida **15c**.



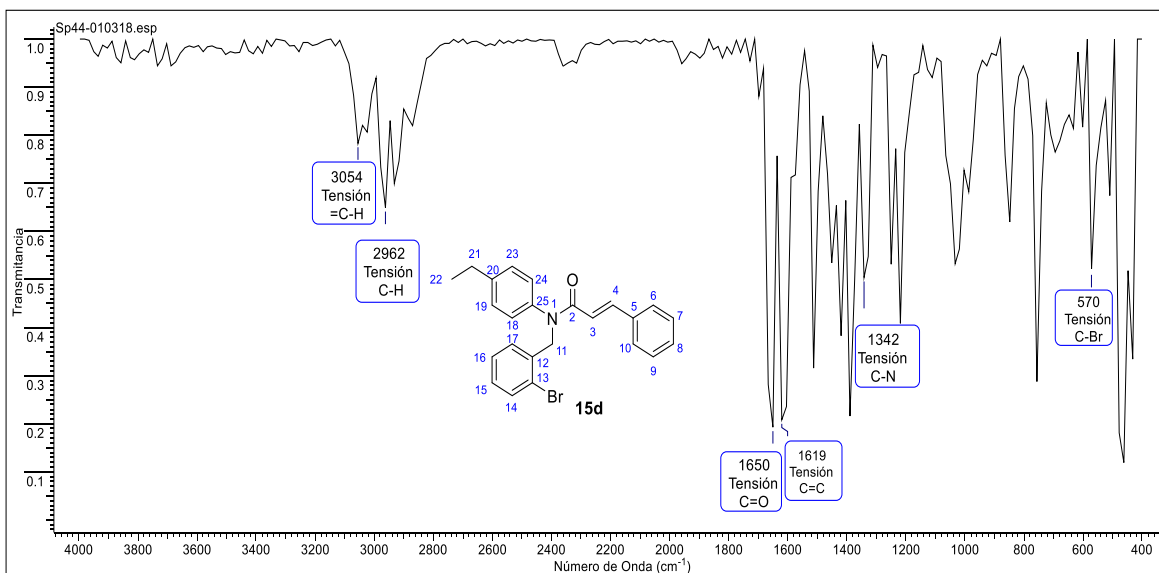
Anexo 14. Espectro de ¹H-RMN para la *N*-(2-bromobencil)-*N*-(4-metoxifenil) cinamamida **15c**.



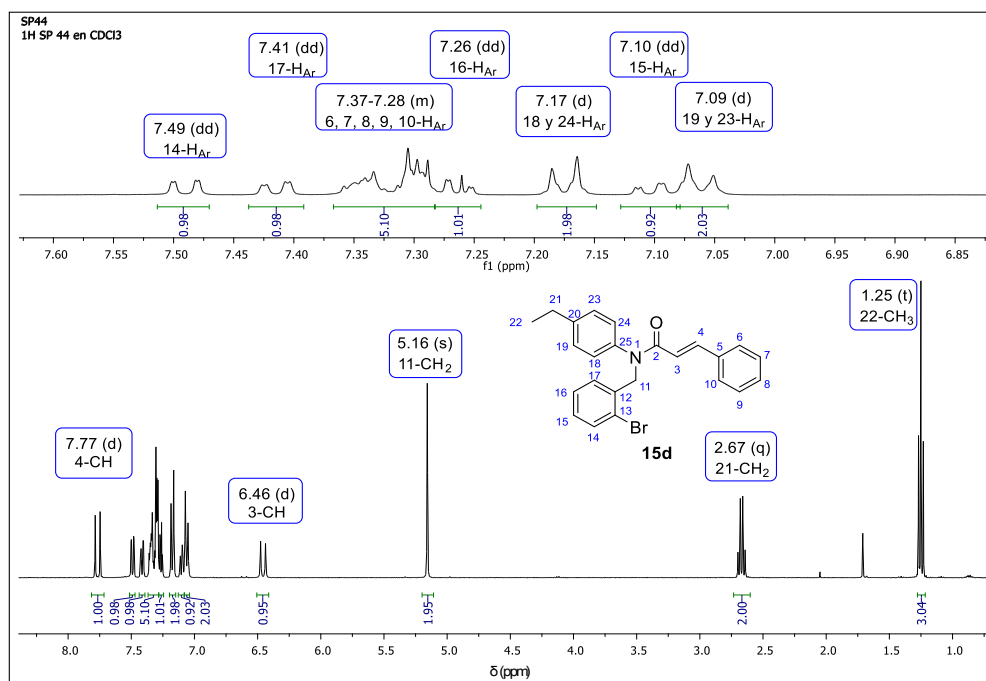
Anexo 15. Espectro de ^{13}C -RMN para la *N*-(2-bromobencil)-*N*-(4-metoxifenil) cinamamida **15c**.



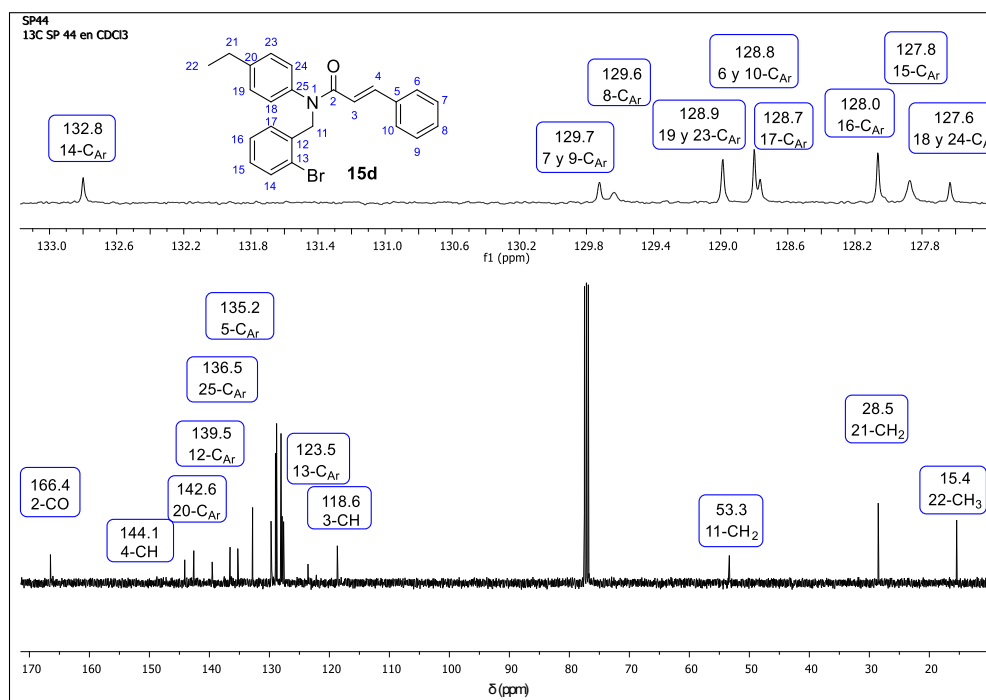
Anexo 16. Espectro de infrarrojo para la *N*-(2-bromobencil)-*N*-(4-etilfenil) cinamamida **15d**.



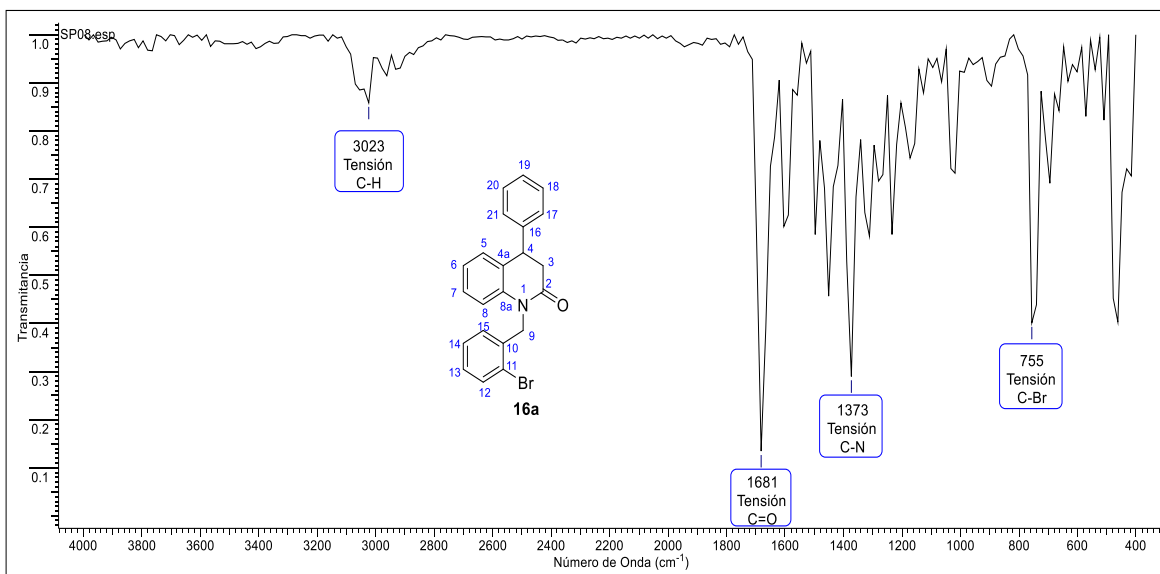
Anexo 17. Espectro de ^1H -RMN para la *N*-(2-bromobencil)-*N*-(4-etilfenil) cinamamida **15d**.



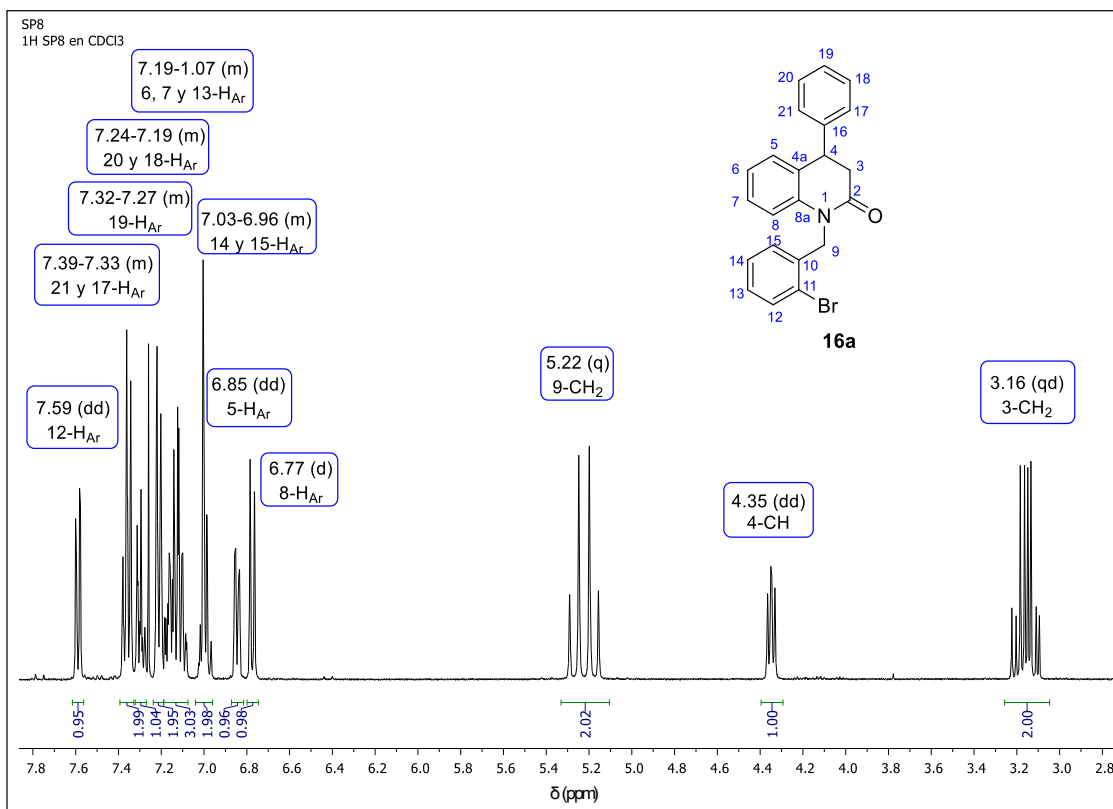
Anexo 18. Espectro de ^{13}C -RMN para la *N*-(2-bromobencil)-*N*-(4-etilfenil) cinamamida **15d**.



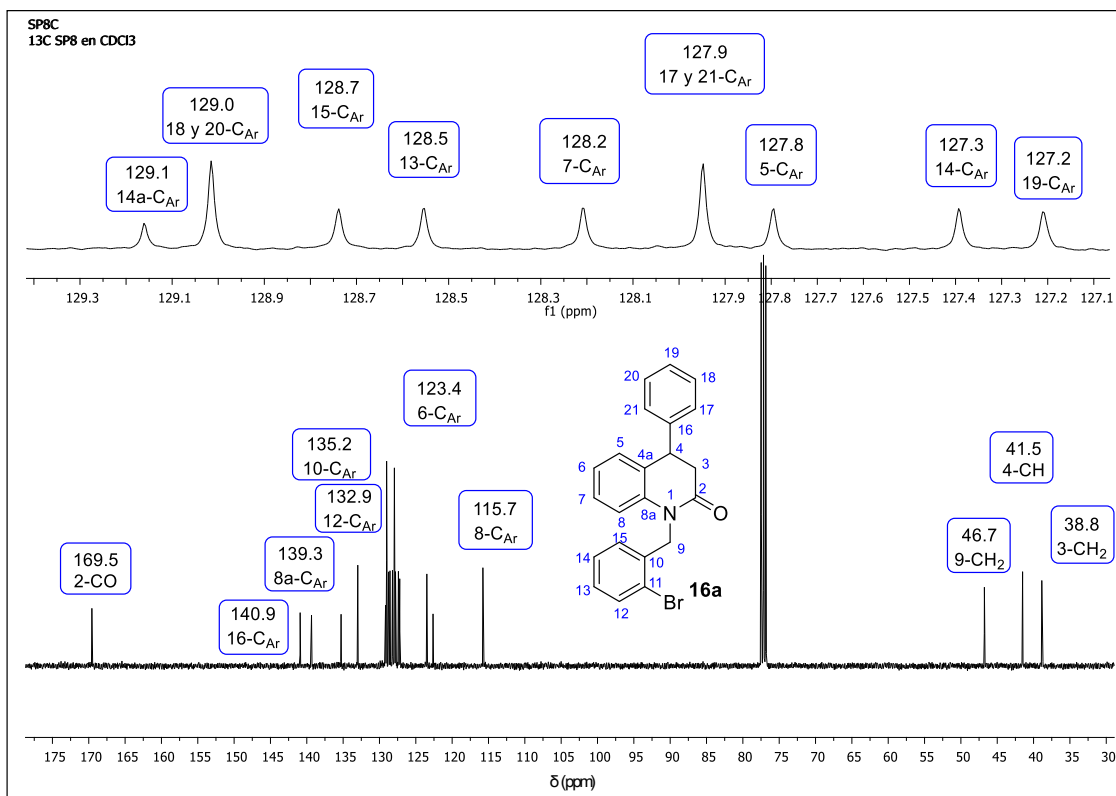
Anexo 19. Espectro de Infrarrojo para la 1-(2-bromobencil)-4-fenil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona **16a**.



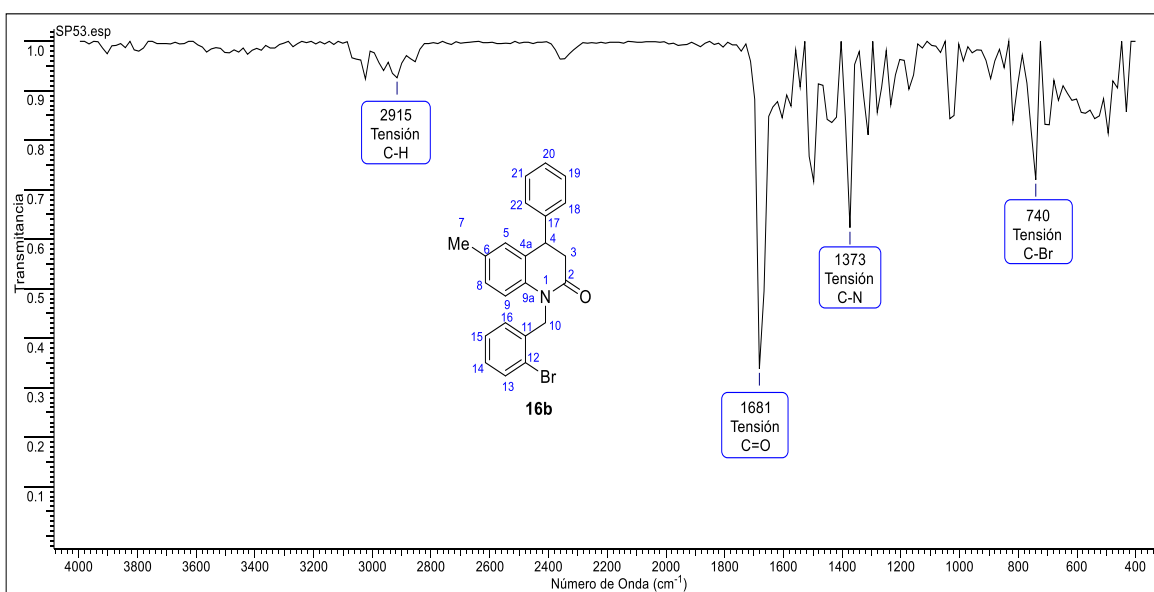
Anexo 20. Espectro de ¹H-RMN para la 1-(2-bromobencil)-4-fenil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona **16a**.



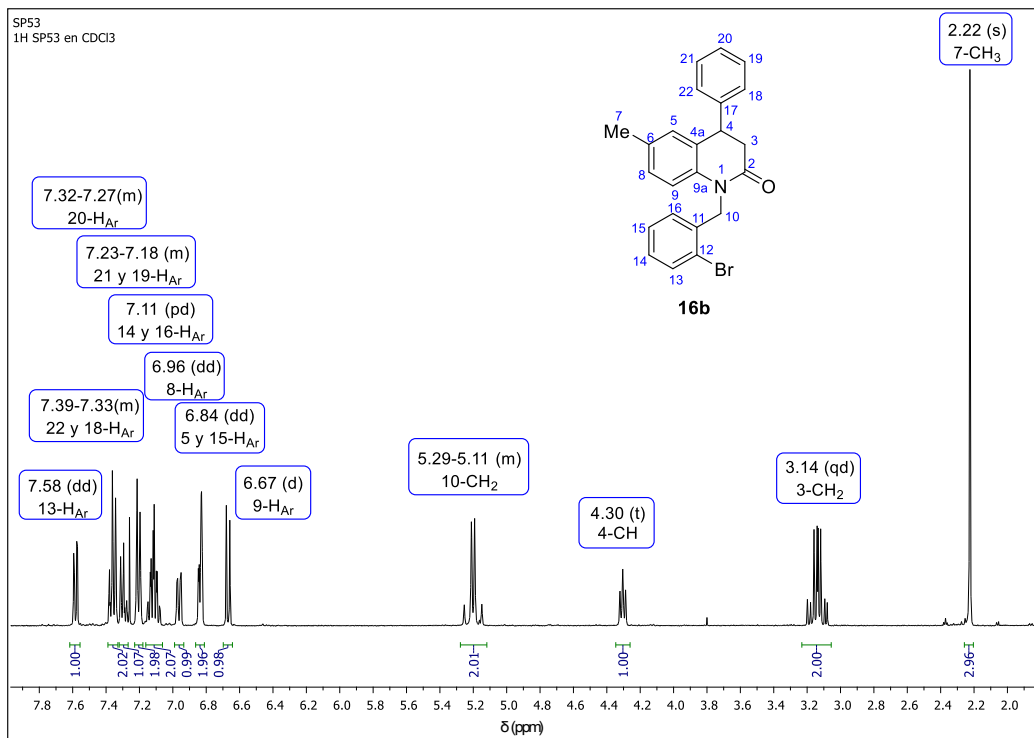
Anexo 21. Espectro de ^{13}C -RMN para la 1-(2-bromobencil)-4-fenil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona **16a**.



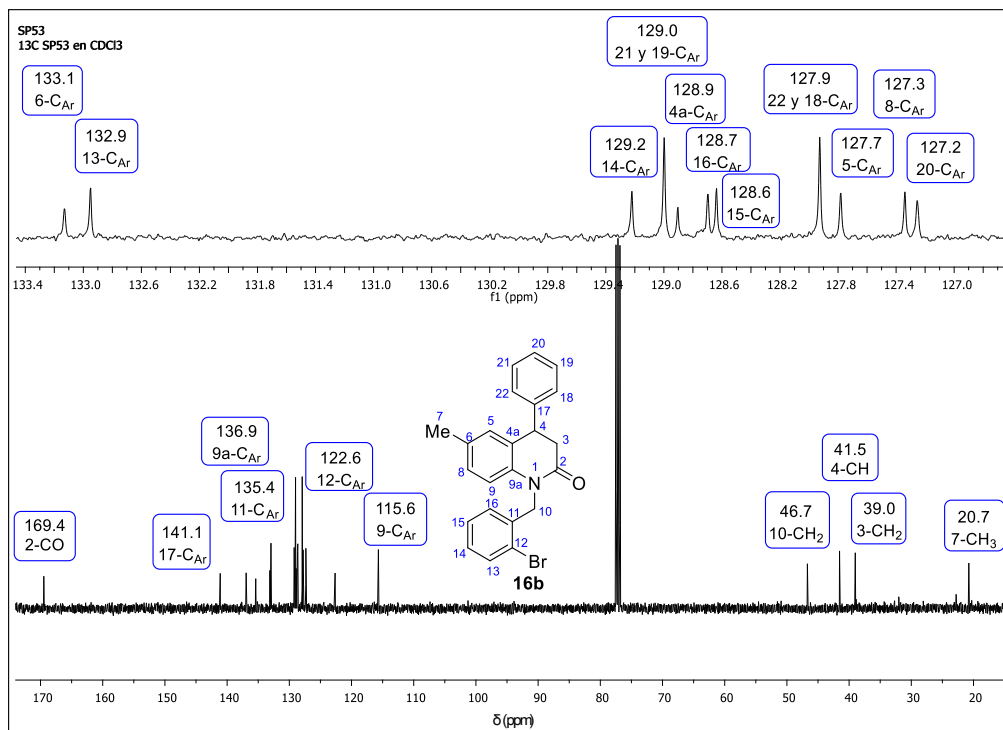
Anexo 22. Espectro de Infrarrojo para la 1-(2-bromobencil)-6-metil-4-fenil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona **16b**.



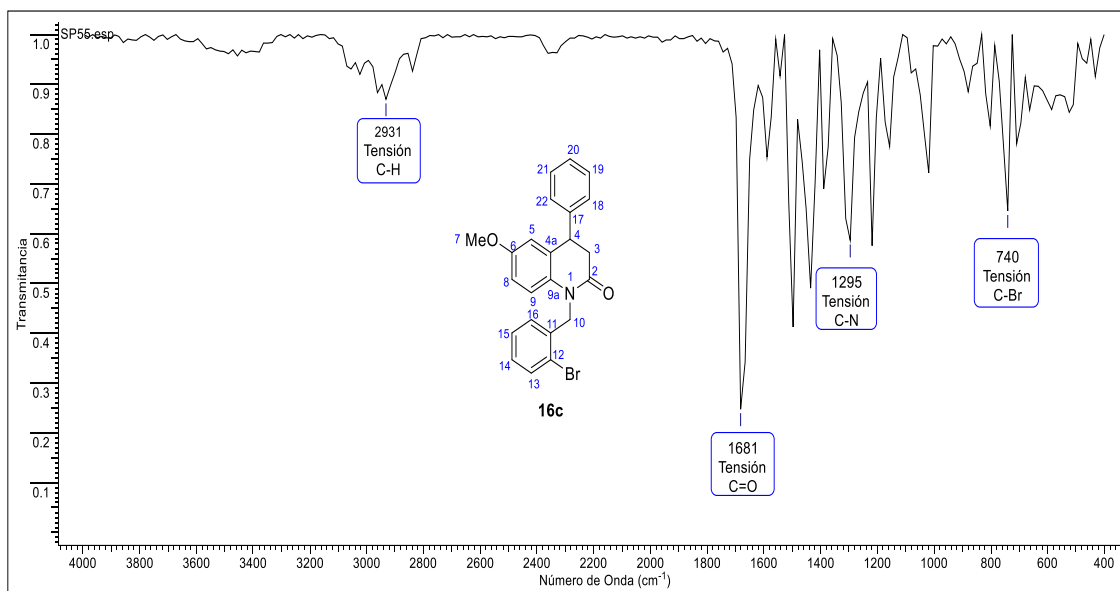
Anexo 23. Espectro de ^1H -RMN para la 1-(2-bromobencil)-6-metil-4-fenil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona **16b**.



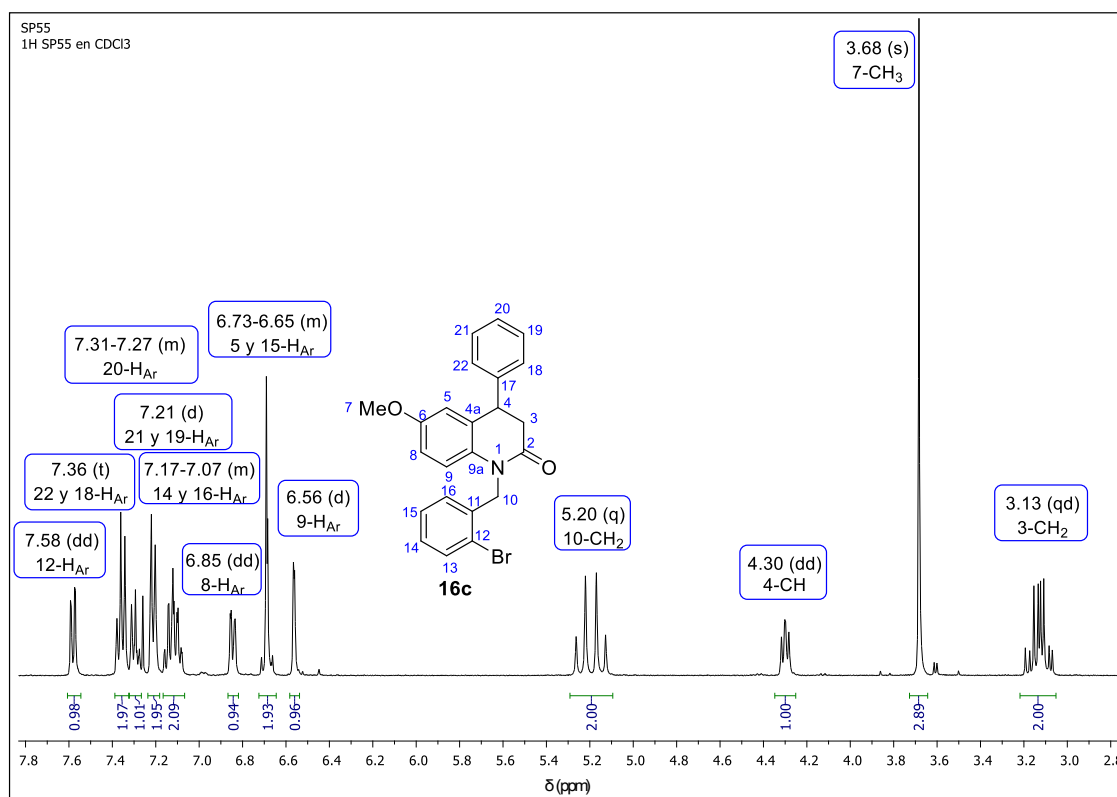
Anexo 24. Espectro de ^{13}C -RMN para la 1-(2-bromobencil)-6-metil-4-fenil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona **16b**.



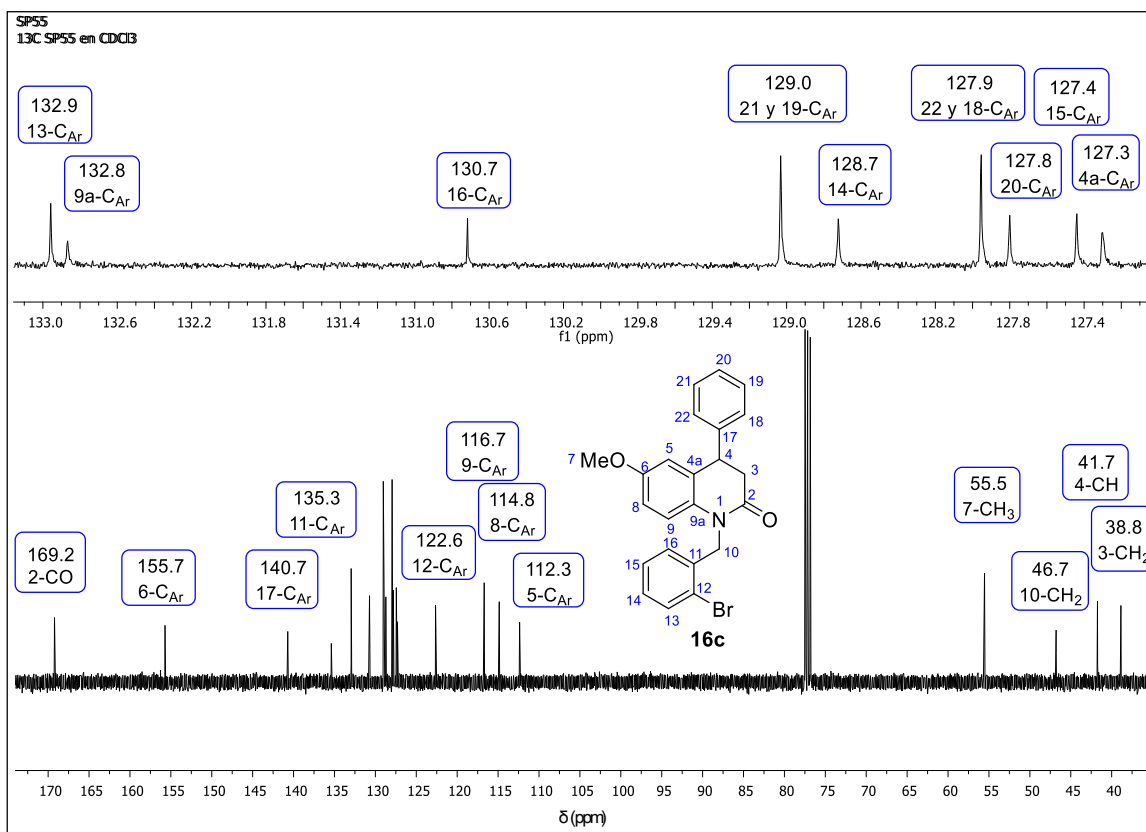
Anexo 25. Espectro de Infrarrojo para la 1-(2-bromobencil)-6-metoxi-4-fenil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona **16c**.



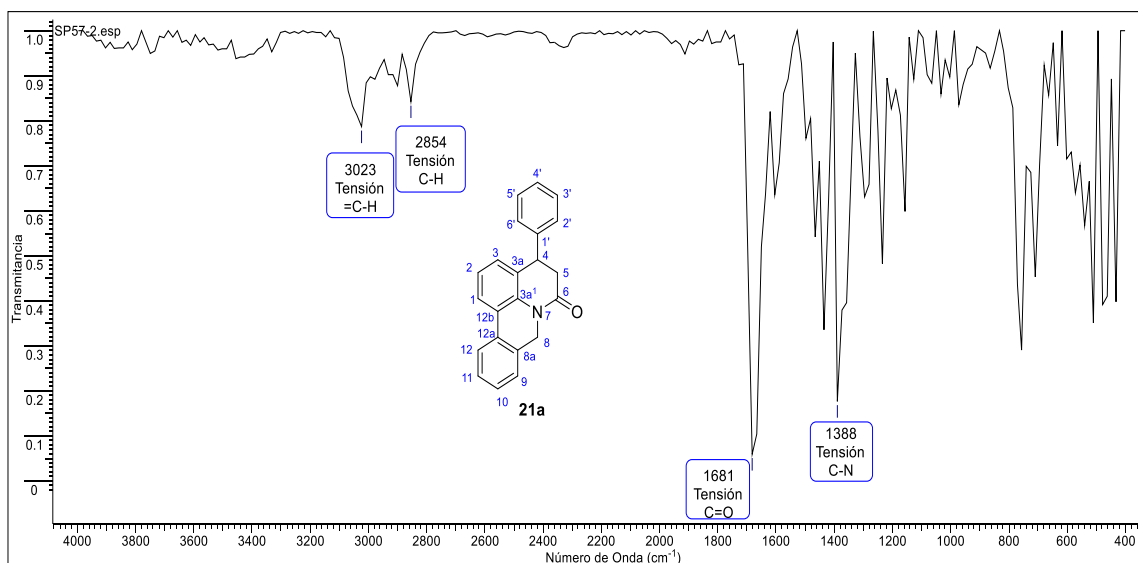
Anexo 26. Espectro de ¹H-RMN para la 1-(2-bromobencil)-6-metoxi-4-fenil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona **16c**.



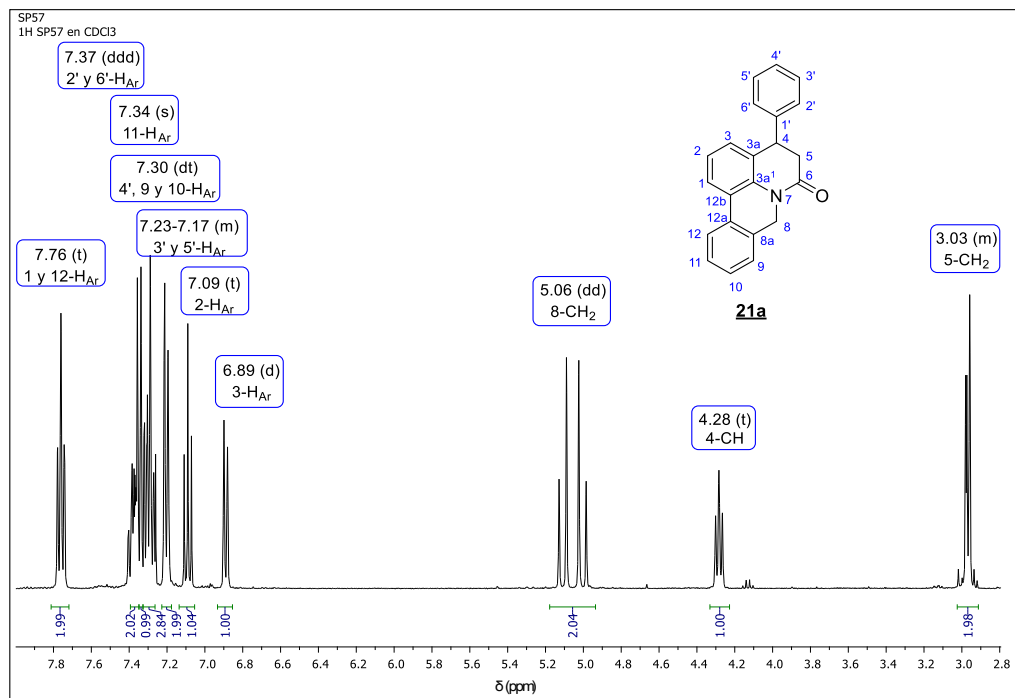
Anexo 27. Espectro de ^{13}C -RMN para la 1-(2-bromobencil)-6-metoxi-4-fenil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona **16c**.



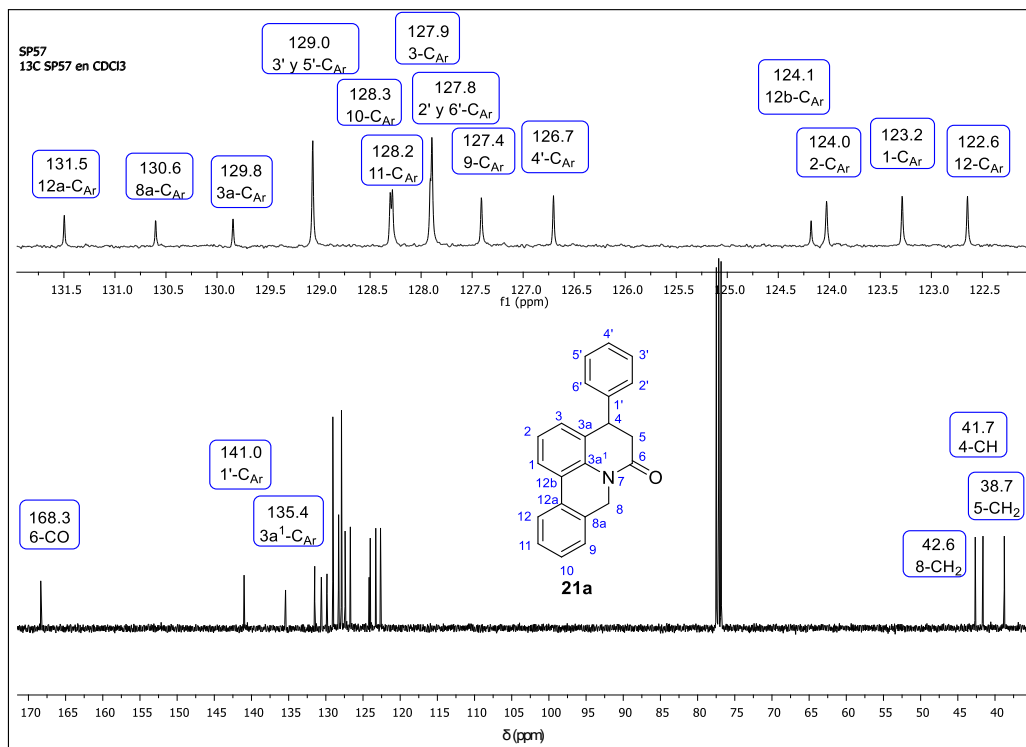
Anexo 28. Espectro de infrarrojo para la 4-fenil-4,5-dihidro-6*H*,8*H*-pirido[3,2,1-*de*]fenantridin-6-ona **21a**.



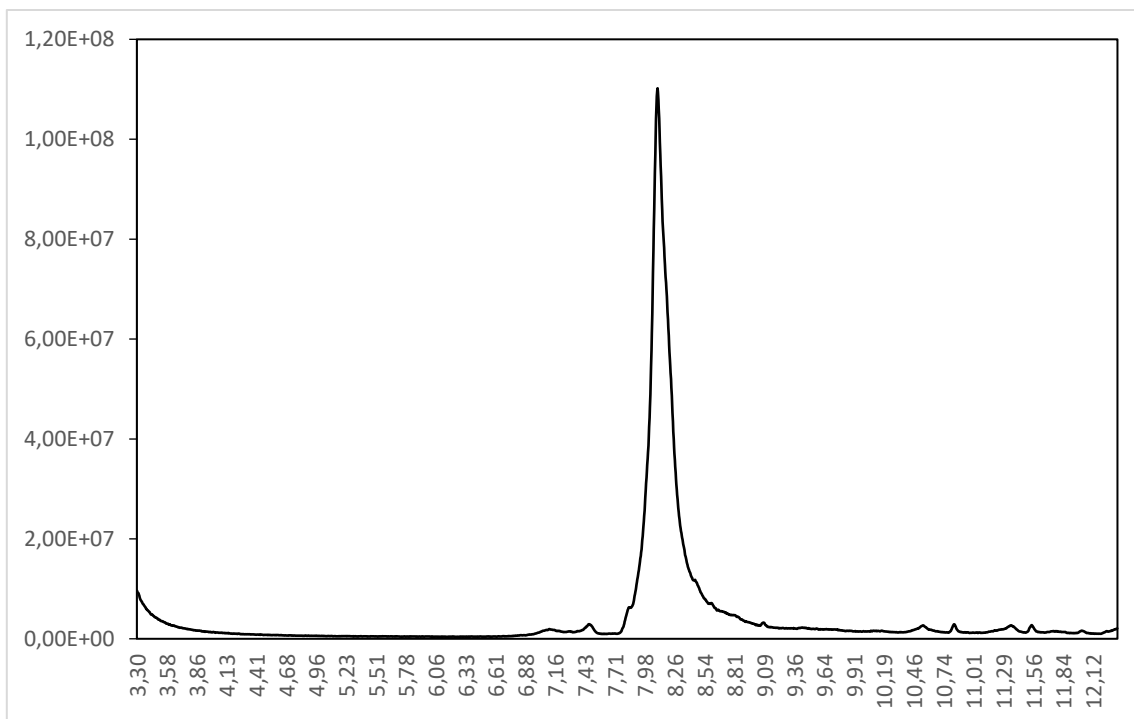
Anexo 29. Espectro de ^1H -RMN para la 4-fenil-4,5-dihidro-6*H*,8*H*-pirido[3,2,1-*de*]fenantridin-6-ona **21a**.



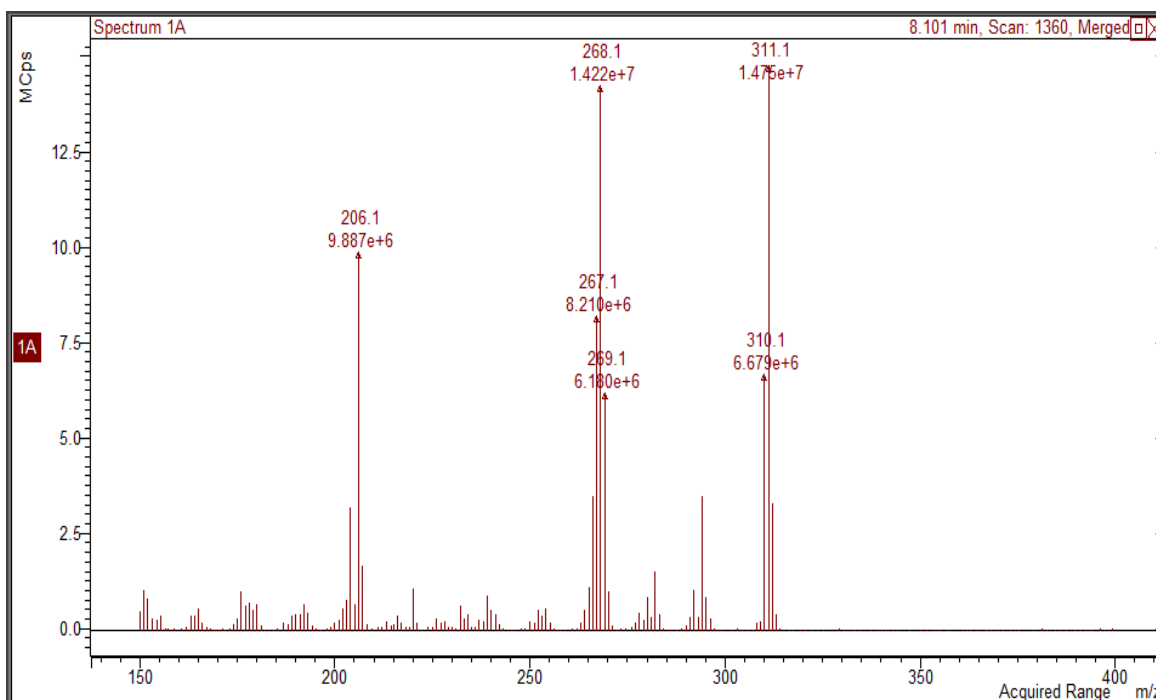
Anexo 30. Espectro de ^{13}C -RMN para la 4-fenil-4,5-dihidro-6*H*,8*H*-pirido[3,2,1-*de*]fenantridin-6-ona **21a**.



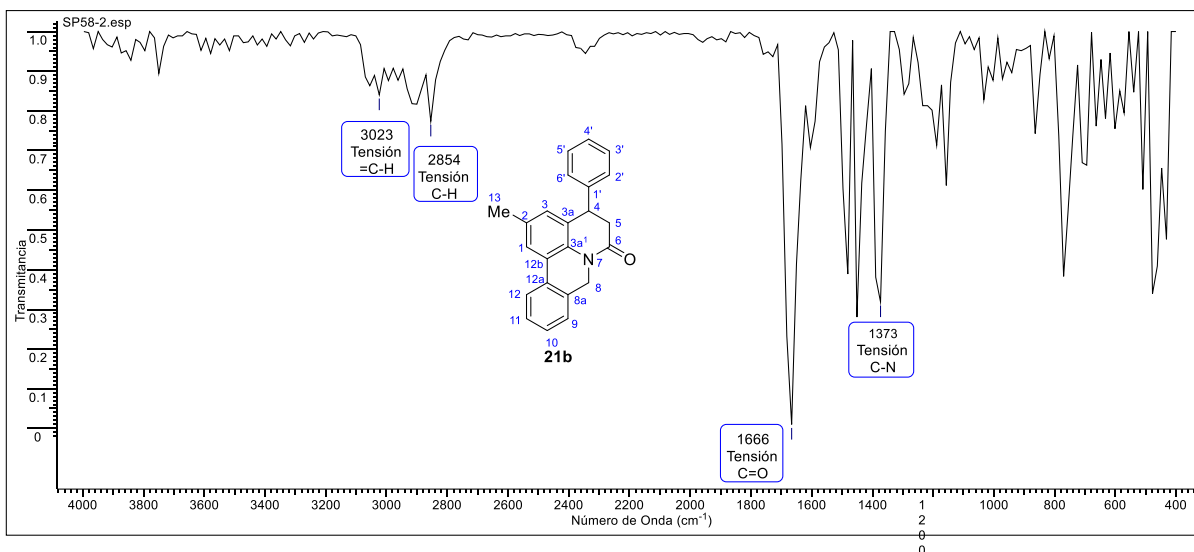
Anexo 31. Cromatograma de la 4-fenil-4,5-dihidro-6*H*,8*H*-pirido[3,2,1-*de*]fenantridin-6-ona **21a**.



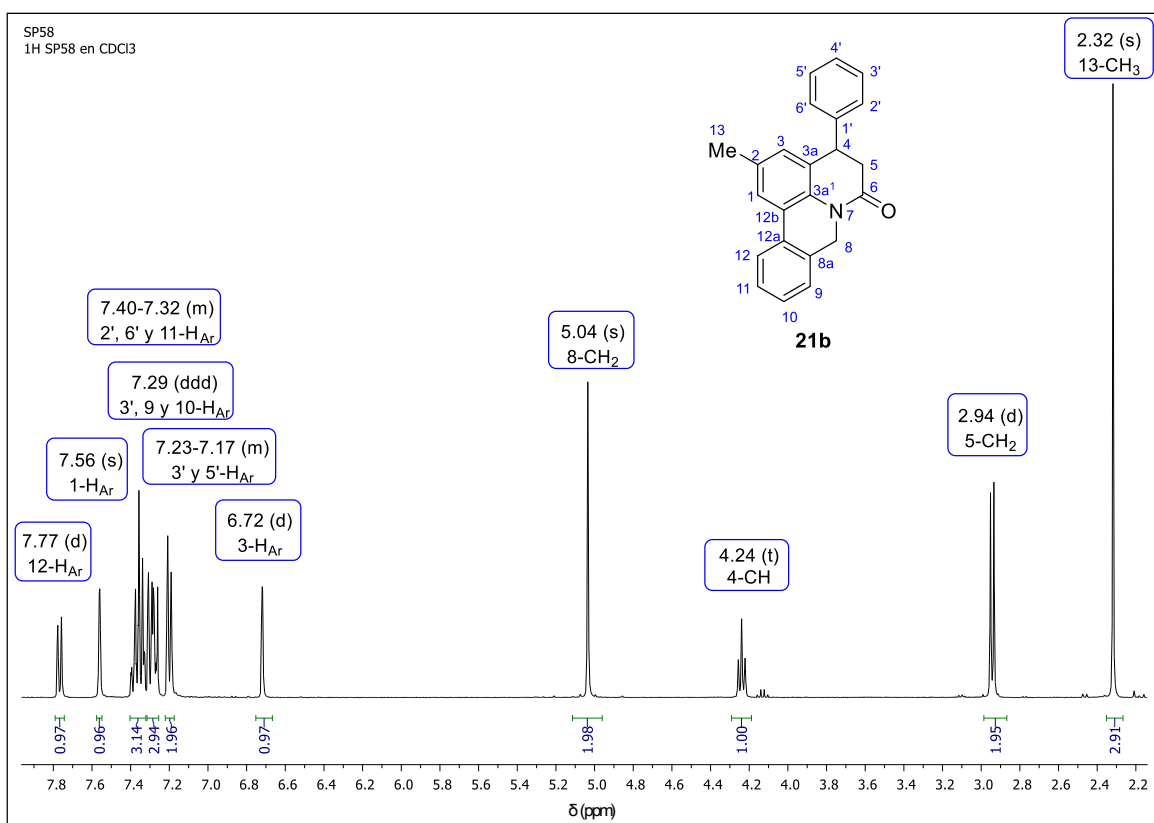
Anexo 32. Espectro de masas de la 4-fenil-4,5-dihidro-6*H*,8*H*-pirido[3,2,1-*de*]fenantridin-6-ona **21a**.



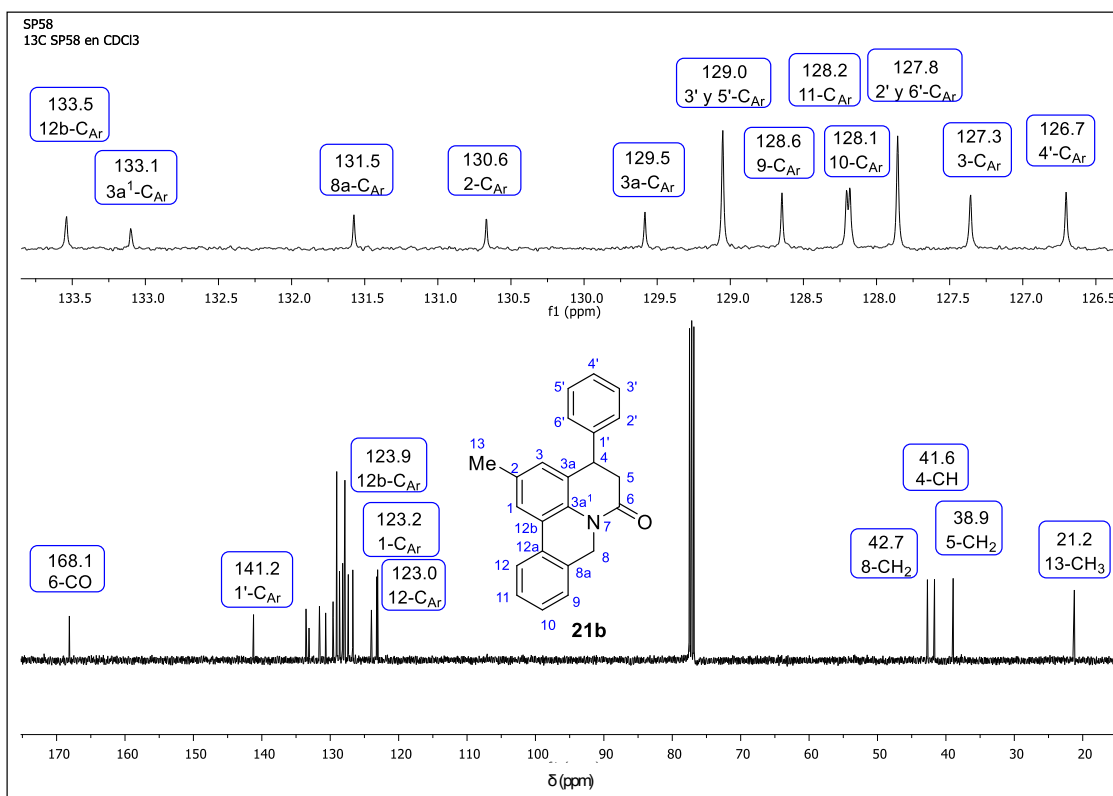
Anexo 33. Espectro de Infrarrojo para la 2-metil-4-fenil-4,5-dihidro-6*H*,8*H*-pirido[3,2,1-*de*]fenantridin-6-ona **21b**.



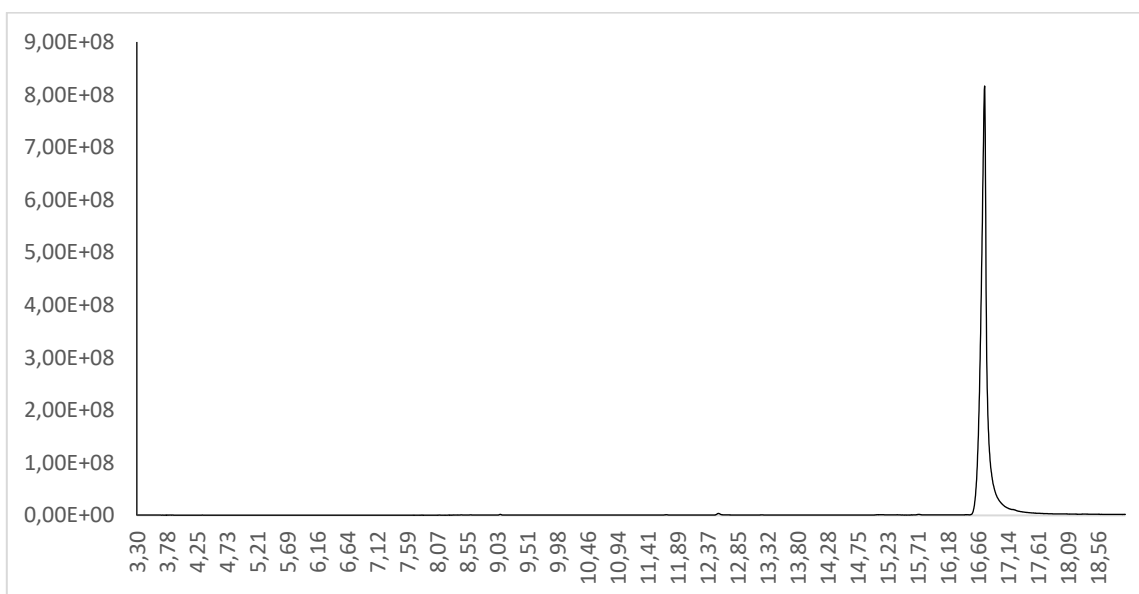
Anexo 34. Espectro de ¹H-RMN para la para la 2-metil-4-fenil-4,5-dihidro-6*H*,8*H*-pirido[3,2,1-*de*]fenantridin-6-ona **21b**.



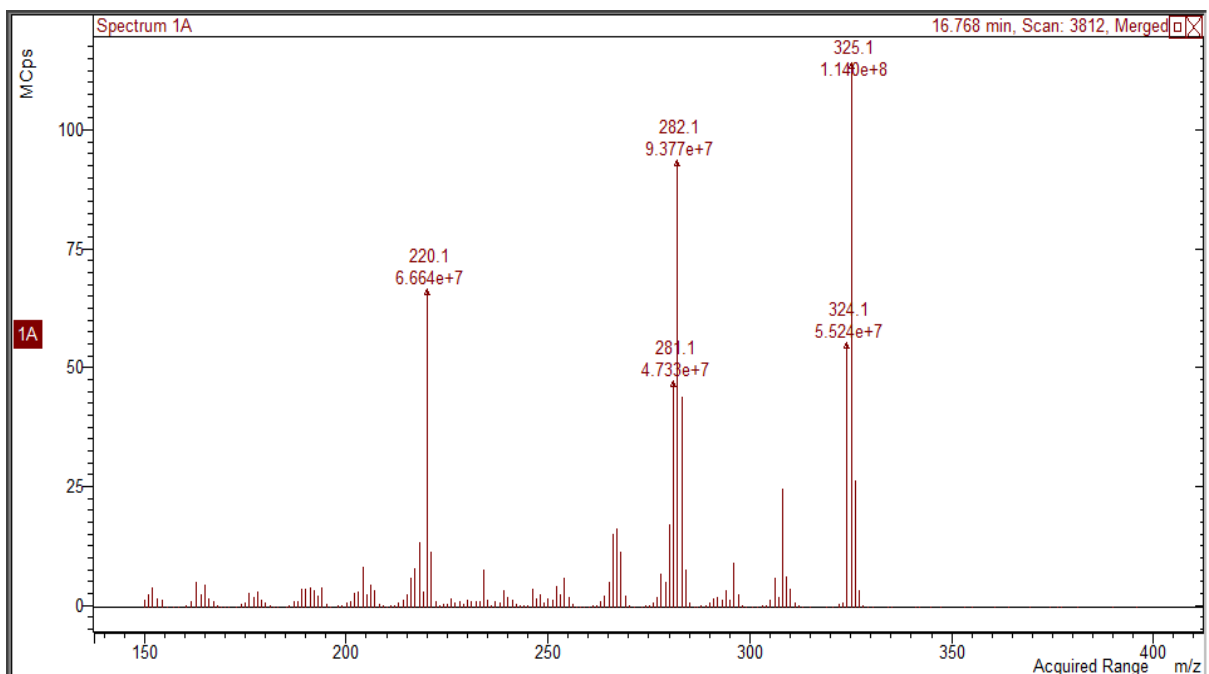
Anexo 35. Espectro de ^{13}C -RMN para la 2-metil-4-fenil-4,5-dihidro-6*H*,8*H*-pirido[3,2,1-*de*]fenantridin-6-ona **21b**.



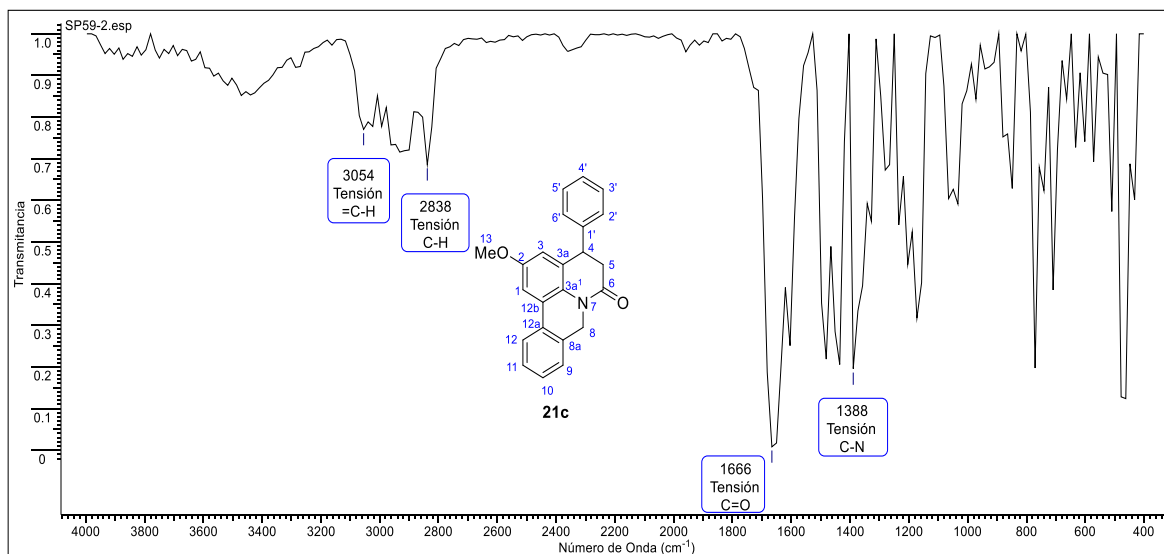
Anexo 36. Cromatograma para la 2-metil-4-fenil-4,5-dihidro-6*H*,8*H*-pirido[3,2,1-*de*]fenantridin-6-ona **21b**.



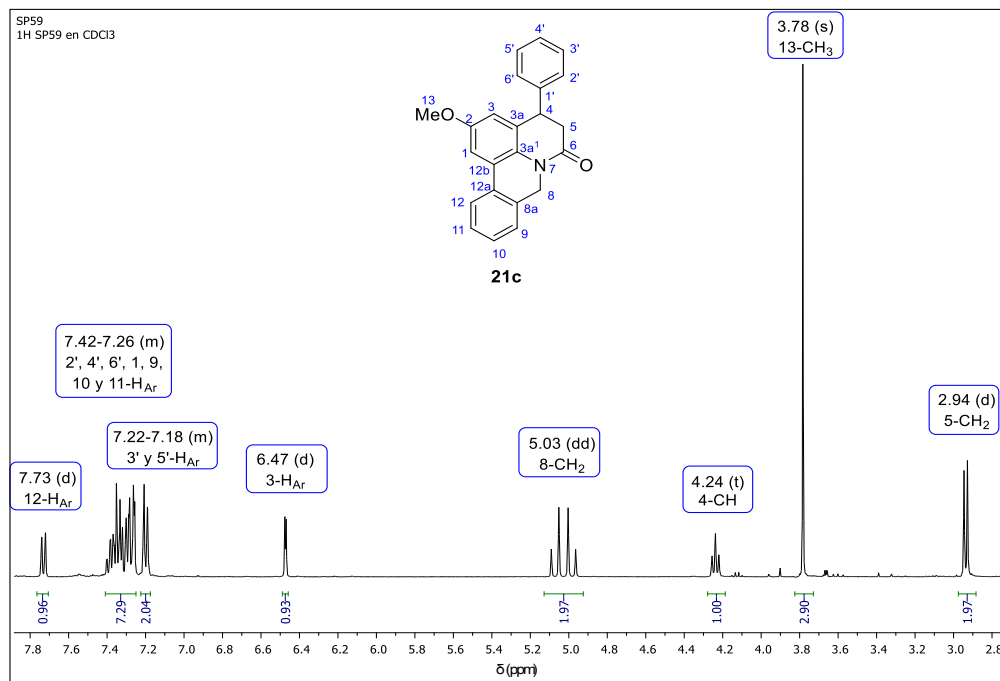
Anexo 37. Espectro de masas para la 2-metil-4-fenil-4,5-dihidro-6*H*,8*H*-pirido[3,2,1-*de*]fenantridin-6-ona **21b**.



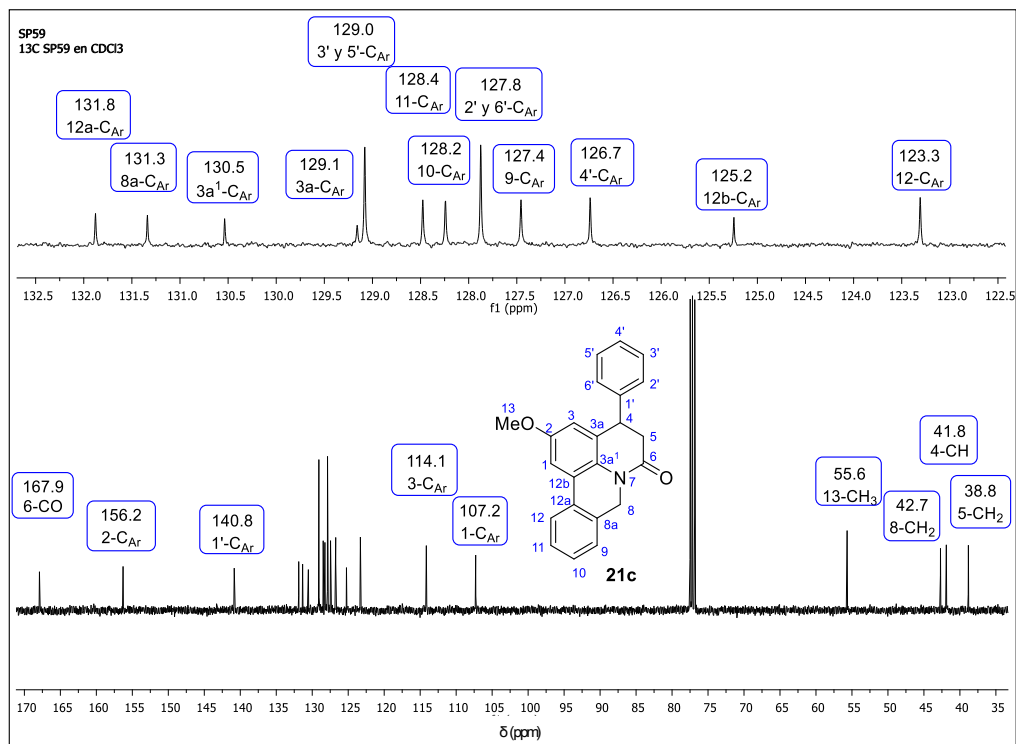
Anexo 38. Espectro de Infrarrojo para la 2-metoxi-4-fenil-4,5-dihidro-6*H*,8*H*-pirido[3,2,1-*de*]fenantridin-6-ona **21c**.



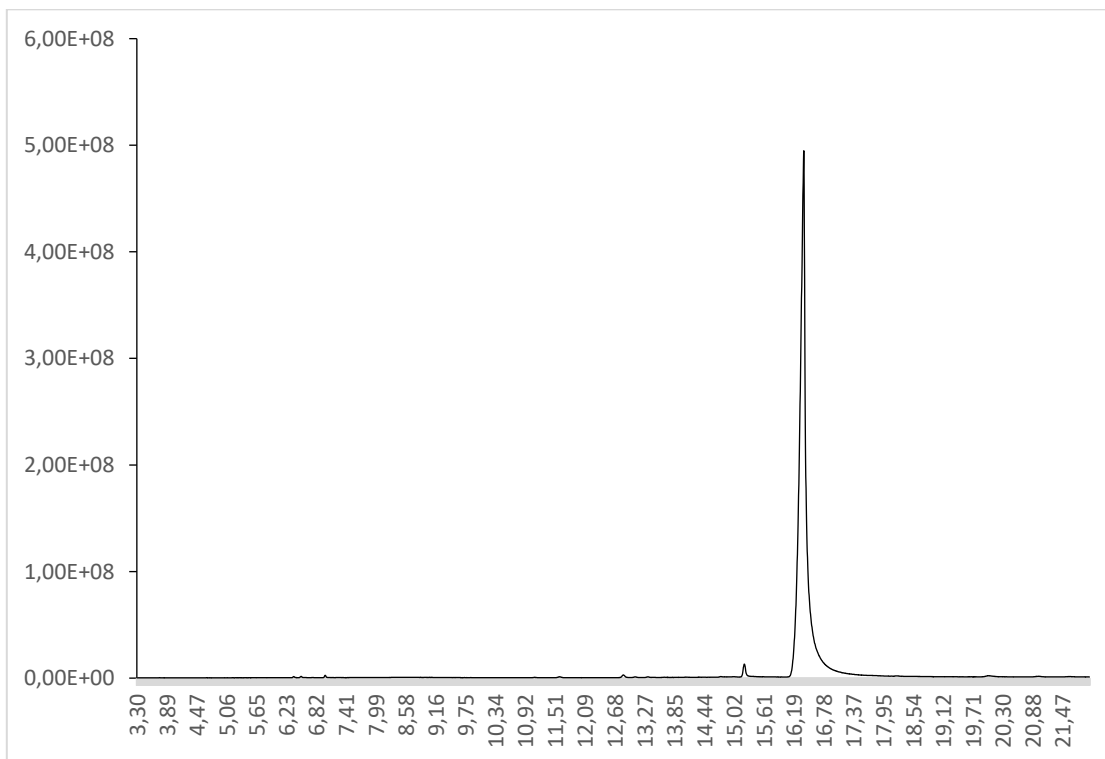
Anexo 39. Espectro de ^1H -RMN para la 2-metoxi-4-fenil-4,5-dihidro-6*H*,8*H*-pirido[3,2,1-*de*]fenantridin-6-ona **21c**.



Anexo 40. Espectro de ^{13}C -RMN para la 2-metoxi-4-fenil-4,5-dihidro-6*H*,8*H*-pirido[3,2,1-*de*]fenantridin-6-ona **21c**.



Anexo 41. Cromatograma para la 2-metoxi-4-fenil-4,5-dihidro-6*H*,8*H*-pirido[3,2,1-*de*]fenantridin-6-ona **21c**.



Anexo 42. Espectro de masas para la 2-metoxi-4-fenil-4,5-dihidro-6*H*,8*H*-pirido[3,2,1-*de*]fenantridin-6-ona **21c**.

