



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Uso del ácido 2-formilbezoico en la obtención de sistemas heterocíclicos fusionados de interés biológico

Daniel Ernesto Vicentes Pérez

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Departamento de Química
Bogotá, Colombia
2012

Uso del ácido 2-formilbezoico en la obtención de sistemas heterocíclicos fusionados de interés biológico

Daniel Ernesto Vicentes Pérez

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:
Magister en Ciencias - Química

Director:

Ph.D., Ricaurte Rodríguez Angulo

Línea de Investigación:

Síntesis y Caracterización de compuestos heterocíclicos con posible actividad biológica

Grupo de Investigación:

Grupo de Investigación en Macromoléculas

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Departamento de Química
Bogotá, Colombia

2012

“Yo no sé si Dios existe, pero si existe, sé que no le va a molestar mi duda.”

Mario Benedetti

Agradecimientos

Agradecimientos especiales a mi familia por el apoyo incondicional, al profesor Ricaurte Rodríguez por la enseñanza, la confianza depositada y sobre todo por contagiarme de la buena actitud y alegría en todo momento, al grupo de macromoléculas por la colaboración y el espacio suministrado, al Profesor Justo Cobo en representación de la universidad de Jaén por su inmensa colaboración y a todas aquellas personas que de una u otra manera han participado en el desarrollo de este trabajo.

Resumen

En este trabajo se presenta el uso del ácido 2-formilbenzoico en la obtención de nuevos sistemas heterocíclicos con potencial actividad biológica. Dichos sistemas están formados por la unión del sistema isocumarínico al sistema imidazólico por medio dos átomos compartidos; la síntesis de las isocumarinas fue realizada por la metodología reportada por Opatz¹ a partir de una reacción multicomponentes.

Una vez sintetizada la isocumarina se intentó realizar la síntesis One Pot del sistema fusionado utilizando diferentes catalizadores, pero por ninguno de estos medios se llegó a la molécula esperada, obteniendo en la mayoría de los casos mezclas complejas o la imina intermediaria.

Teniendo en cuenta la baja estabilidad de los sistemas isocumarínicos ante diferentes medios de reacción, fue necesario plantear una ruta sintética basada en tres reacciones independientes que no implicara el uso de medios fuertes, para lo cual se realizó la síntesis y aislamiento de la isocumarina, seguida por la reacción con un aldehído aromático para formar la respectiva imina, la cual fue purificada para finalmente realizar la correspondiente ciclación utilizando como catalizador nitrato cérico amónico (CAN).

A cada uno de los productos una vez purificados se les realizó el análisis estructural utilizando las técnicas de resonancia magnética nuclear (RMN), espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier (IR-TF) y espectrometría de masas por impacto electrónico. (EM-IE)

Palabras clave: Sistemas heterocíclicos fusionados, Reacción multicomponentes, isocumarina, imidazol, nitrato cérico amónico (CAN).

Abstract

This paper presents the use of 2-formylbenzoic acid as a precursor of fused heterocyclic systems with potential biological activity. These systems consist of an isocoumarin and an imidazol linked by two atoms shared, the isocoumarins synthesis was performed by Opatz's methodology¹.

Various One Pot methodologies were raised from the isocoumarin with different catalysts in order to get the fused systems, finding that these methods did not generate the desired product, complex mixtures of difficult separation were obtained or in most cases the intermediate imine.

Considering the low stability of isocoumarinic systems in some reaction media it was necessary to propose a synthetic route based on three independent reactions that not involve the use of strong media, first synthesizing and isolating the isocoumarin followed by a reaction with an aromatic aldehyde in order to obtain the corresponding imine and this was finally purified to generate the corresponding cyclization using ceric ammonium nitrate as a catalyst.

Structural analysis of the products was carried out using nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMR), infrared spectroscopy - Fourier transform (IR-FT), mass spectrometry by electron Impact (MS-EI).

Keywords: Fused heterocyclic systems, Multicomponent reactions, isocoumarin, imidazol, ceric ammonium nitrate (CAN).

Contenido

	Pág.
Resumen	IX
Abstract	XI
Lista de figuras	XV
Lista de tablas	XVII
Lista de abreviaturas	19
1. Introducción	1
1.1 Hipótesis.....	10
1.2 Justificación	13
2. Materiales y métodos	15
2.1 Disolventes utilizados para la síntesis.....	15
2.2 Instrumentos empleados.....	15
2.3 Síntesis de las isocumarinas precursoras	15
2.4 Síntesis del sistema heterocíclico fusionado.....	17
2.4.1 Metodología A.....	17
2.4.2 Metodología B.....	18
2.4.3 Metodología C.....	18
2.4.4 Metodología D.....	19
2.4.5 Metodología E.....	19
2.4.6 Metodología F.....	19
2.4.7 Metodología G.....	20
2.4.8 Metodología H.....	20
2.4.9 Metodología I.....	21
2.5 Síntesis de los sistemas heterocíclicos fusionado tipo 25 a partir de la imina intermediaria tipo 30.....	21
2.5.1 Metodología J.....	21
2.5.2 Metodología K.....	22
2.5.3 Metodología L.....	22
2.5.4 Metodología M.....	23
3. Resultados y análisis	25
4. Conclusiones y recomendaciones	61
4.1 Conclusiones	61

4.2	Recomendaciones.....	62
Bibliografía		63

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1-1. Medicamentos con actividad biológica reconocida.....	2
Figura 1-2. Estructuras no heterocíclicas con actividad biológica reconocida.....	3
Figura 1-3. Estructuras heterocíclicas con actividad biológica reconocida	4
Figura 1-4. Estructuras heterocíclicas con actividad biológica reconocida formadas por heterociclos de diferentes heteroátomos	5
Figura 1-5. Sistemas heterocíclicos fusionados con actividad biológica	6
Figura 1-6. Familia de fármacos de estructura similar	7
Figura 1-7. Método de síntesis para la obtención de isocumarinas vía reacción tipo Ugi.....	8
Figura 1-8. Método de síntesis para la obtención de isocumarinas vía reacción tipo Strecker.....	8
Figura 1-9. Reacción general de Pictet-Spengler.....	9
Figura 1-10. Ruta sintética para la obtención de sistemas heterocíclicos fusionados a partir del ácido 2-formilbenzoico.	11
Figura 2-1. Metodología empleada para la síntesis de 3-amino-4-(fenilamino)-1 <i>H</i> -isocromen-1-ona	16
Figura 2-2. Imagen de DRX de 3-amino-4-(fenilamino)-1 <i>H</i> -isocromen-1-ona.....	17
Figura 2-3. Síntesis de la imina 3-{-[(4-clorofenil)metiliden]amino}-4-(fenilamino)-1 <i>H</i> -isocromen-1-ona	18
Figura 2-4. Síntesis de 3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-carboxamida (31) con yodo como catalizador.....	20
Figura 2-5. Síntesis de 3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-carboxamida (31) con HCl como catalizador.....	21
Figura 2-6. Metodología empleada para la síntesis de 2-(4-clorofenil)-1-fenilisocromen[3,4- <i>d</i>]imidazol-5(1 <i>H</i>)-ona.....	23
Figura 3-1. Mecanismo propuesto para 3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-carboxamida	26
Figura 3-2. Espectro de IR-TF de 3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-carboxamida	27
Figura 3-3. Espectro de ¹ H-RMN de 3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-carboxamida	28
Figura 3-4. Espectro ¹³ C-RMN de 3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-carboxamida	30
Figura 3-5. Espectro DEPT 135 de 3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-carboxamida	31

Figura 3-6. Espectro de masas de 3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-carboxamida.....	32
Figura 3-7. Posibles fraccionamientos principales de 3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-carboxamida.....	32
Figura 3-8. Espectro IR de 3-{-[(4-clorofenil)metiliden]amino}-4-(fenilamino)-1 <i>H</i> -isocromen-1-ona.....	33
Figura 3-9. Espectro ¹ H-RMN de 3-{-[(4-clorofenil)metiliden]amino}-4-(fenilamino)-1 <i>H</i> -isocromen-1-ona.....	34
Figura 3-10. Espectro ¹³ C-RMN 3-{-[(4-clorofenil)metiliden]amino}-4-(fenilamino)-1 <i>H</i> -isocromen-1-ona.....	35
Figura 3-11. Espectro DEPT 135 de 3-{-[(4-clorofenil)metiliden]amino}-4-(fenilamino)-1 <i>H</i> -isocromen-1-ona.....	36
Figura 3-12. Ampliación del espectro DEPT 135 de 3-{-[(4-clorofenil)metiliden]amino}-4-(fenilamino)-1 <i>H</i> -isocromen-1-ona.....	37
Figura 3-13. Espectro de masas 3-{-[(4-clorofenil)metiliden]amino}-4-(fenilamino)-1 <i>H</i> -isocromen-1-ona.....	38
Figura 3-14. Posibles fraccionamientos principales de 3-{-[(4-clorofenil)metiliden]amino}-4-(fenilamino)-1 <i>H</i> -isocromen-1-ona.....	39
Figura 3-15. Principales estructuras cicladas que se podrían obtener a partir de la imina.....	40
Figura 3-16. Espectro IR-TF del producto de ciclación.....	41
Figura 3-17. Espectro ¹ H-RMN del producto de ciclación.....	42
Figura 3-18. Espectro ¹³ C-RMN del producto de ciclación.....	43
Figura 3-19. Ampliación del espectro ¹³ C-RMN del producto de ciclación.....	44
Figura 3-20. Espectro DEPT 135 del producto de ciclación.....	45
Figura 3-21. Ampliación del espectro DEPT 135 del producto de ciclación.....	45
Figura 3-22. Espectro de masas del producto de ciclación.....	46
Figura 3-23. Imagen DRX de 3-amino-4-[metil(fenil)amino]-1 <i>H</i> -isocromen-1-ona....	47
Figura 3-24. Imagen DRX de 3-{-[(4-metoxifenil)metiliden]amino}-4-[metil(fenil)amino]-1 <i>H</i> -isocromen-1-ona.....	48
Figura 3-25. Mecanismo propuesto para la obtención de los sistemas heterocíclicos fusionados.....	49
Figura 4-1. Ruta sintética para la obtención de los sistemas heterocíclicos fusionados.....	62

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 3-1. Comparación de bandas en IR-TF del producto obtenido con lo reportado para la 3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-carboxamida en la literatura ²⁵ .	26
Tabla 3-2. Comparación de señales en ¹ H-RMN del producto obtenido con lo reportado para la 3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-carboxamida en la literatura ²⁵	28
Tabla 3-3. Comparación de bandas en ¹³ C-RMN del producto obtenido con lo reportado para la 3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-carboxamida en la literatura ²⁵	29
Tabla 3-4. Isocumarinas sintetizadas (a)*	50
Tabla 3-5. Iminas intermediarias sintetizadas (b)*	52
Tabla 3-6. Sistemas heterocíclicos fusionados sintetizados (c)*	55

Lista de abreviaturas

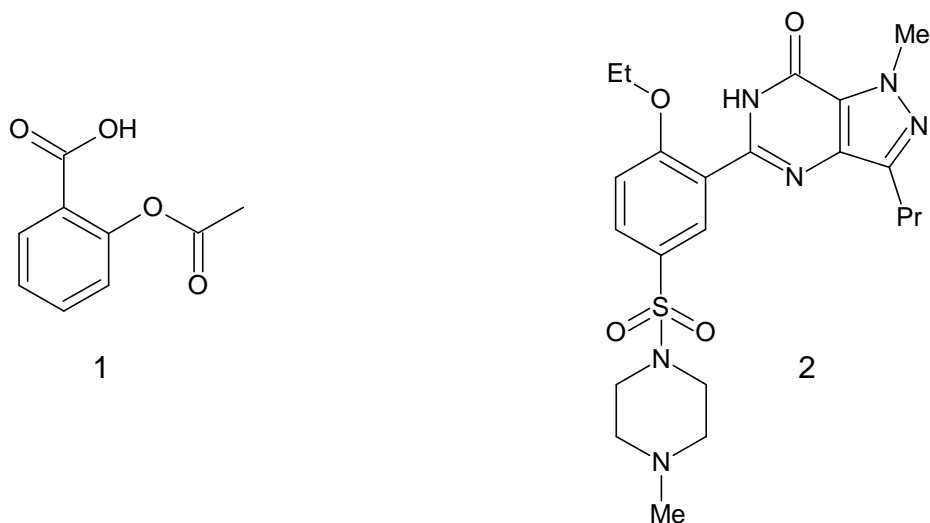
Abreviatura	Término
CDCl_3	Cloroformo deuterado
DMSO-d6	Dimetilsulfoxido deuterado
TMS	Tetrametilsilano
RMN	Resonancia magnética nuclear
DRX	Difracción de rayos X
EM - IE	Espectrometría de masas por impacto electrónico
IR - TF	Espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier
CCD	Cromatografía en capa delgada
CAN	Nitrato cérico amónico
p.f	Punto de fusión

1. Introducción

Como es bien conocido la industria farmacéutica es una de las industrias que más interés despiertan en la sociedad gracias a que es una de las principales contribuyentes a la economía mundial, y tiene su base en la distribución y comercialización de medicamentos los cuales son empleados para el tratamiento de diferentes enfermedades sin embargo como también es sabido es un tipo de industria que tiene que estar en constante cambio y evolución ya que como lo indicó la Organización Mundial de la Salud en el informe presentado en el año 2007 cada vez y con más frecuencia aparecen nuevas enfermedades² o reaparecen otras que se creían erradicadas y es necesario el uso de nuevos medicamentos para el tratamiento de las mismas. En este sentido la síntesis orgánica ocupa un papel relevante ya que es la fuente directa de nuevas moléculas que generen algún interés a la industria farmacéutica debido a la potencial actividad biológica que puedan llegar a tener.

Es así como desde hace mucho tiempo la síntesis orgánica ha suministrado nuevas estructuras que van desde aquellas que tienen cierta sencillez estructural hasta otras donde su estructura molecular es algo más compleja, como los son el ácido acetilsalicílico **(1)**, el sildenafil **(2)** que se muestran en la figura 1-1, las que son usadas con fines terapéuticos diferentes.

Figura 1-1. Medicamentos con actividad biológica reconocida



No obstante a pesar de las diferencias estructurales tanto en tamaño, composición y en la actividad biológica de estas estructuras cabe decir que las moléculas **1**, **2** y muchas otras guardan una relación química no perceptible a simple vista y que fue establecida por Lipinski³ y colaboradores y publicada en 1997 llamada como “Regla de 5”, para lo cual dicho grupo de investigación se tomó la tarea de estudiar diferentes moléculas con potencial actividad biológica y encontraron ciertas relaciones entre la mayoría de aquellas moléculas que fueron estudiadas, así basados en los resultados del trabajo publicado por Lipinski se pueden tener indicios si una molécula puede llegar a ser potencialmente activa, lo cual tiene como base la permeación y absorción de dicha molécula sobre el organismo. De esta manera la regla de 5 establecida inicialmente por Lipinski tiene su base en cuatro ítems, los cuales tienen como factor común el ser múltiplos del número 5.

Así la regla predice que una molécula tendrá poca permeación y absorción si:

- Se tienen más de 5 donores de puentes de hidrógeno
- Presenta más de 10 aceptores de puentes de hidrógeno
- El valor de LogP calculado es mayor a 5
- El peso molecular es mayor a 500

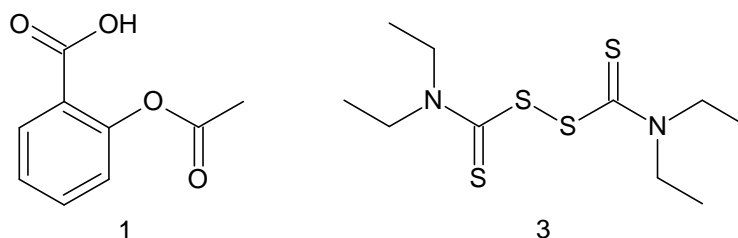
De esta manera si revisamos la “Regla de 5” sobre las estructuras anteriormente descritas podemos observar su cumplimiento para los dos casos, así para el ácido

acetilsalicílico tenemos que solo se presenta un donador y cuatro aceptores de puentes de hidrógeno, un valor de LogP de 1,434⁴ y un valor de peso molecular de 180,16 g/mol. Mientras que para el sildenafil tenemos un donador y 10 aceptores de puentes de hidrógeno, un valor LogP de 2,135 y peso molecular de 460,56 g/mol, lo cual permite ver que las dos moléculas serían candidatas a fármacos con posible actividad biológica como efectivamente lo son. Cabe aclarar que aunque la regla de 5 nos da un indicio de si la molécula probablemente tiene o no actividad biológica interesante, no nos dice nada del tipo de actividad biológica que pueda presentar, de lo cual se puede llegar a tener conocimiento mediante estudios de la relación cuantitativa estructura – actividad.

De esta manera podemos pensar en tener diferentes estructuras químicas que presenten algún tipo de actividad biológica sin que entre ellas guarden alguna similitud estructural. Así a grandes rasgos podemos agrupar diferentes estructuras que tienen algún tipo de actividad biológica y que ya se encuentran en el mercado como fármacos en tres grupos como lo son; no heterociclos, heterociclos y heterociclos fusionados.

Las estructuras no heterocíclicas hacen parte de los compuestos farmacéuticos que han sido utilizados por más tiempo, esto debido que muchos de ellos se pueden encontrar y extraer de fuentes naturales o debido a la sencillez de sus estructuras y/o a la relativa facilidad de obtención por medios sintéticos, muestra de ellos tenemos al ácido acetilsalicílico (**1**) nombrado anteriormente, y como también al conocido bajo el nombre comercial de disulfiram (**3**) un fármaco comúnmente usado en el tratamiento de personas que presenten alcoholismo crónico⁵.

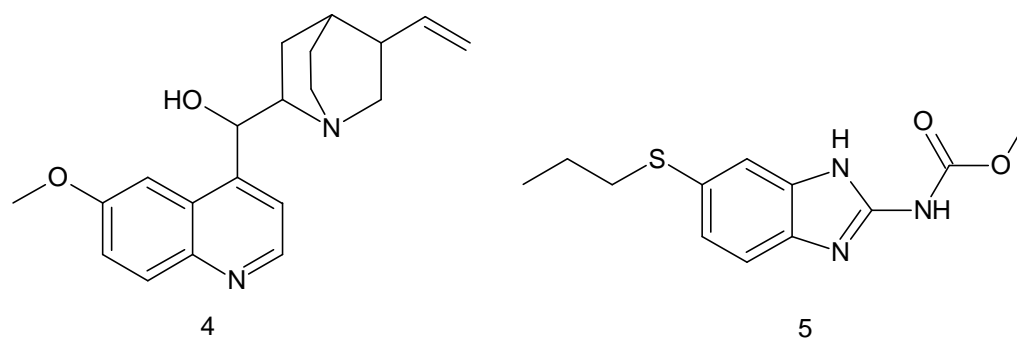
Figura 1-2. Estructuras no heterocíclicas con actividad biológica reconocida



A pesar de ser estructuras sencillas y de fácil obtención su participación en el mercado farmacéutico es altamente representativa, mercado en el cual se encuentran principalmente estructuras de tipo heterocíclico, ya que la versatilidad de los heteroátomo

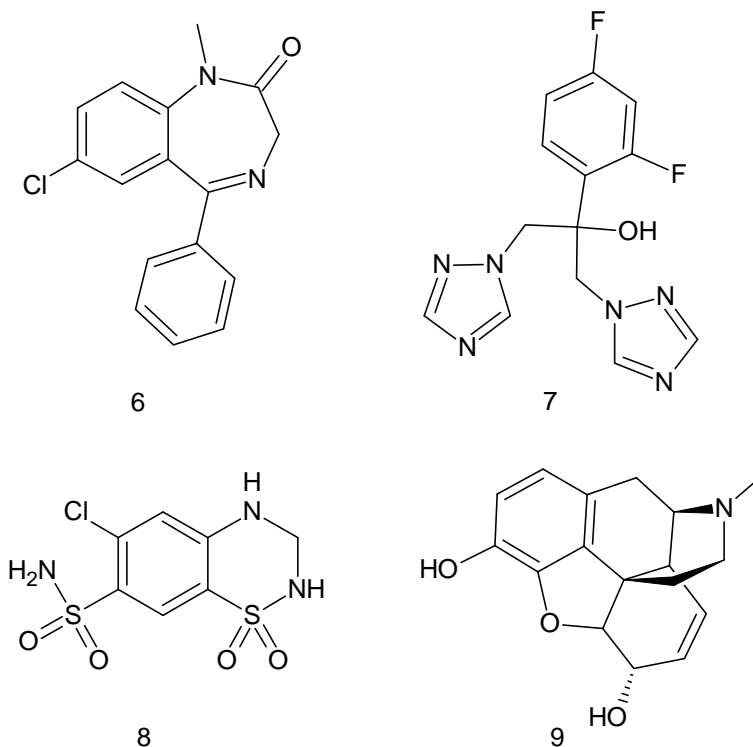
permite la creación de una amplia gama de compuestos con posible actividad biológica debido a los distintos sistemas heterocíclicos que se pueden formar ya sea por variación del heteroátomo, por el número de átomos y heteroátomos dentro del anillo o por los sustituyentes sobre el mismo. Podemos enumerar gran cantidad de ellos, pero para tomar un par como ejemplos tenemos la quinina (**4**) la cual se puede obtener a partir de productos naturales y ha sido utilizada para aliviar la fiebre desde cerca de 1633 antes de ser aislada⁶ y el albendazol (**5**) el cual es utilizado para contrarrestar las infecciones parasitarias⁷.

Figura 1-3. Estructuras heterocíclicas con actividad biológica reconocida



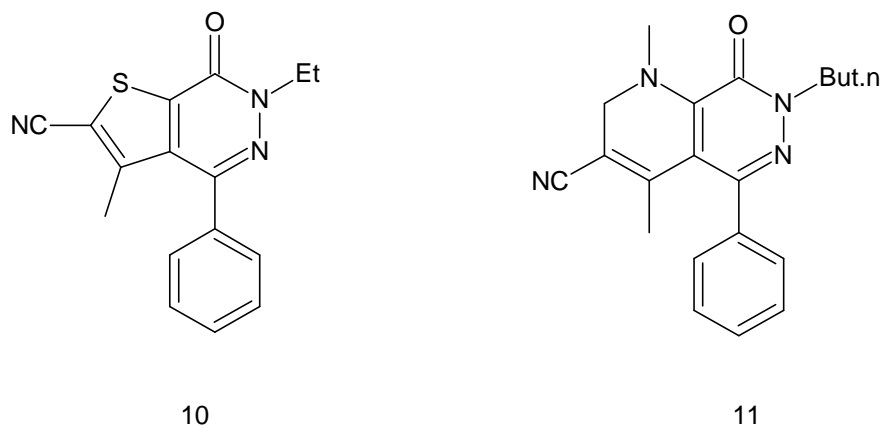
No obstante aunque las estructuras mostradas anteriormente están constituidas por heterociclos que contienen como heteroátomo el nitrógeno, como se mencionó antes, también se tienen diversas estructuras formadas a partir de otros heteroátomos y anillos de diferente tamaño que presentan amplia actividad biológica e incluso algunos de ellos presentes en la industria farmacéutica. Así, a modo ejemplificar la gran variedad de estructuras con amplia actividad biológica, a continuación se pueden ver algunas de las más conocidas y de mayor uso farmacéutico como lo son el diazepam⁸ (**6**), fluconazol⁹ (**7**), hidroclorotiazida¹⁰ (**8**), morfina¹¹ (**9**).

Figura 1-4. Estructuras heterocíclicas con actividad biológica reconocida formadas por heterociclos de diferentes heteroátomos



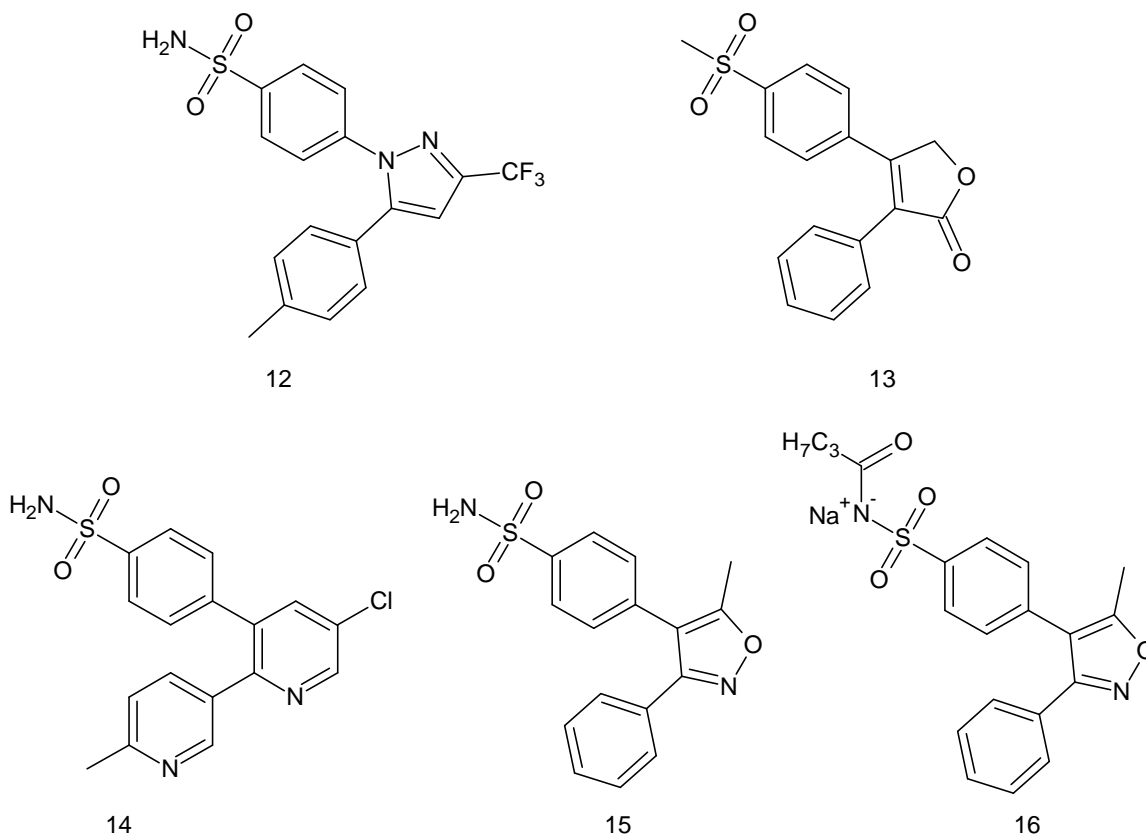
Dentro de la amplia gama de estructuras con actividad biológica también tenemos que referirnos a aquellas formadas por heterociclos fusionados, donde dos sistemas heterocíclicos se encuentran unidos por medio de un enlace compartido donde se espera que la nueva estructura formada presente mejor actividad biológica que cada uno de los sistemas individuales. Lo anteriormente dicho ya ha sido planteado con anterioridad para sistemas heterocíclicos de piridazinonas encontrando resultados de gran interés en la actividad inhibitoria¹².

Figura 1-5. Sistemas heterocíclicos fusionados con actividad biológica



Por otro lado, en el diseño de fármacos se realizan pequeñas modificaciones a una estructura definida probablemente presente actividad biológica con el fin de crear bibliotecas, es decir, hacer más amplia la gama de compuestos buscando potencializar la actividad biológica deseada por la variación o cambio en alguno de los sustituyentes presentes en la estructura; de esta manera se pueden llegar a encontrar varios candidatos a fármacos como se muestra en las estructuras desarrolladas a partir del conocido comúnmente como Celecoxib (**12**) donde a partir de este se desarrollaron¹³ el Rofecoxib (**13**), Etoricoxib (**14**), Valdecoxib (**15**) y el Parecoxib (**16**).

Figura 1-6. Familia de fármacos de estructura similar

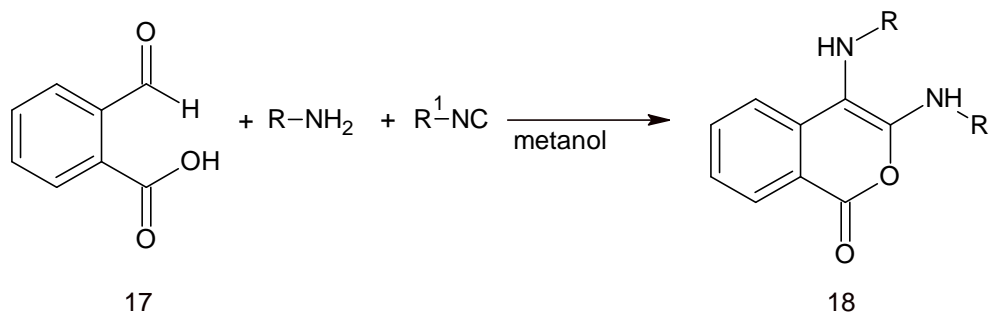


Dentro de los heterocíclicos que han sido estudiados con gran ambición debido a su amplio espectro de actividad biológica se encuentran las isocumarinas, las benzodiazepinas y los imidazoles, así basados en esto, en nuestro proyecto se tienen en cuenta estos 3 sistemas heterocíclicos para obtener finalmente moléculas que cuenten con dos sistemas de ellos en su estructura.

En el caso de las isocumarinas es bien conocido su origen natural y su amplio rango de actividad biológica como lo es fungica¹⁴, herbicida¹⁵, insecticida¹⁵, antiinflamatoria¹⁶, antibacteriana¹⁷, antitumoral¹⁸ entre otras. Del mismo modo el desarrollo de métodos de síntesis para este tipo de compuestos ha sido ampliamente estudiado, encontrándose como los métodos más llamativos los originados mediante reacciones multicomponentes, ya que por su sencillez y facilidad permiten llegar a la estructura en una mínima cantidad de pasos. Reportes de isocumarinas obtenidas por esta metodología se ilustran en las figuras 1-7 y 1-8 donde se puede observar la síntesis empleando reacciones tipo Ugi¹ y

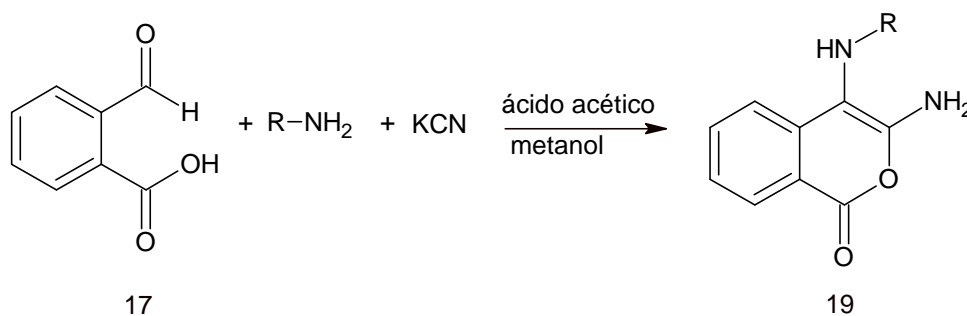
tipo Strecker¹⁹ y en los dos casos se tienen muy buenos resultados y altos rendimientos de reacción.

Figura 1-7. Método de síntesis para la obtención de isocumarinas vía reacción tipo Ugi.



Como se puede ver la metodología empleando la reacción de Ugi permite llegar a sistemas isocumarínicos con relativa sencillez, sin embargo utilizando la reacción de Strecker no sólo se llega a sistemas isocumarínicos sino que se dispone de una molécula final que permite pensar en fusionar otro sistema heterocíclico a la estructura de manera relativamente sencilla empleando los puntos nucleofílicos que presenta la estructura.

Figura 1-8. Método de síntesis para la obtención de isocumarinas vía reacción tipo Strecker.



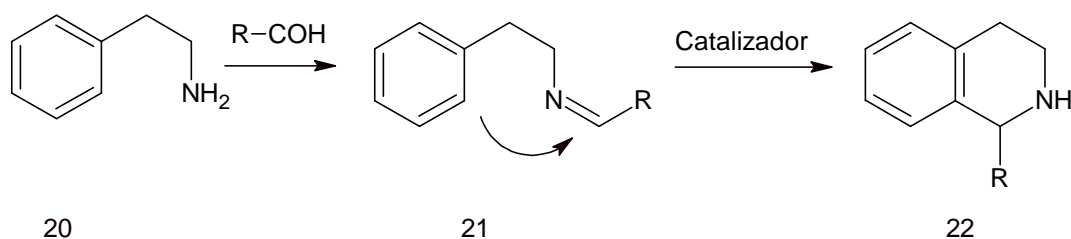
Ahora bien, los sistemas heterocíclicos que se pueden fusionar a partir de dicha estructura son sistemas que involucren la presencia de nitrógenos en su interior por lo cual es importante anotar que de los sistemas que más relevancia presentan son los benzodiazepínicos y los imidazolicos.

Para el caso de las benzodiazepinas cabe recordar que éstas son de los heterocíclicos con mayor uso farmacológico y se pueden encontrar reportes desde cerca de 1950, su

uso farmacológico cobró gran importancia cuando diferentes laboratorios investigaban en la síntesis de nuevos compuestos de uso terapéutico que pudieran actuar como tranquilizantes de mayor efectividad que los existentes hasta ese momento²⁰. Durante esa búsqueda se sintetizaron nuevos compuestos heterocíclicos de siete miembros con alta actividad biológica que finalmente salieron al mercado farmacéutico bajo diferentes nombres como lo son diazepam, librium, valium, serax entre otros. Así esta nueva familia de moléculas han sido estudiadas durante un largo tiempo encontrando que dentro de la actividad biológica que poseen se encuentra la actividad antitumoral²¹ lo cual es de gran interés para nuestro caso particular ya que como se mencionó anteriormente las isocumarinas también presentan dicha actividad, así que como se ha pensado se espera que se pueda presentar una sinergia al tener estos dos sistemas en una sola estructura.

En la bibliografía se encuentran gran diversidad de metodologías para llegar a estructuras de este tipo, sin embargo una de las más útiles para este caso teniendo en cuenta la isocumarina de partida sería necesario una metodología que involucrara la reacción de Pictet-Spengler a partir de la cual se da un ataque nucleofílico sobre una imina intermediaria que finalmente cierra el ciclo tal como lo muestra la figura 1-9 para el esquema general de una reacción de este tipo, donde se pueden utilizar diferentes catalizadores ácidos para que la reacción se lleve a cabo²².

Figura 1-9. Reacción general de Pictet-Spengler.



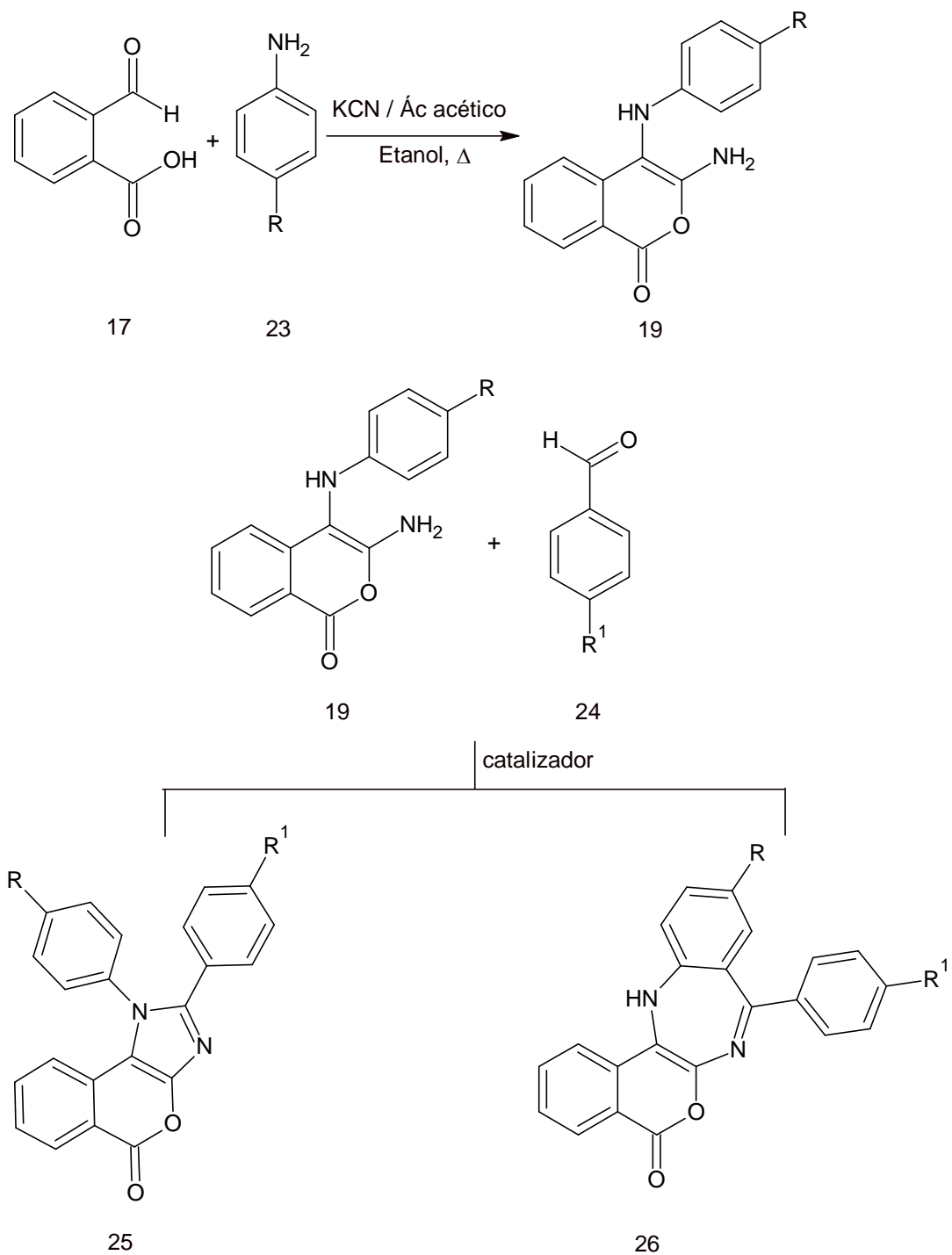
Por otro lado, cabe resaltar la importante actividad antitumoral de los imidazoles ya que éstos también pueden llegar a ser formados a partir de la isocumarina de partida, esto si las isocumarinas son formadas a partir de aminas aromáticas, pues como lo reporta Lyengar²³ y Bloemink²⁴ en sus correspondientes artículos una gran variedad de estructuras que presentan el esqueleto imidazólico poseen actividad antitumoral importante.

1.1 Hipótesis

Para poder llegar a una molécula potencialmente activa se deben partir de ciertas premisas, entre las cuales está en que su esqueleto básico contenga el sitio activo de una molécula de la cual ya se conoce su actividad biológica, esto con el fin de garantizar la conservación de la actividad biológica que se está buscando, así se espera que las modificaciones sobre dicho esqueleto generen variación en la magnitud de la actividad biológica mas no el tipo de la misma.

Teniendo en cuenta lo anteriormente dicho, cabe pensar que la presencia de diferentes esqueletos básicos con una actividad biológica en común dentro de una misma estructura puede potencializar la actividad biológica buscada. Así en éste proyecto se propone la síntesis de sistemas heterocíclicos en los que se encuentren presente en una misma molécula diferente sistemas de alto interés biológico, para lo cual se plantea una ruta de síntesis divergente, donde debido a las características estructurales de los precursores generados se puede avanzar desde la formación de la isocumarina inicial hasta algunos de los posibles sistemas heterocíclicos fusionados como se muestra en la figura 1-10.

Figura 1-10. Ruta sintética para la obtención de sistemas heterocíclicos fusionados a partir del ácido 2-formilbenzoico.



1.2 Justificación

Teniendo en cuenta que el campo de la química médica y farmacéutica cada vez presenta nuevos retos debido a las diferentes enfermedades que aparecen ó a la resistencia de ellas (o de los diferentes microorganismos que las generan) a los medicamentos existentes, se hace necesario la generación de nuevos medicamentos que puedan aparecer como una solución ante estas dificultades. Considerando esto y el hecho de que para que un medicamento sea funcional debe contener moléculas con sitios activos los cuales son los responsables de interactuar con el sistema en estudio, para finalmente generar un cambio positivo sobre el individuo que está sometido al tratamiento médico, se hace necesario la generación de nuevas moléculas con posibles sitios biológicamente activos que siempre serán de gran importancia en el campo de la química medicinal, ya que cada una de ellas representa una nueva oportunidad en la terapia médica.

Es por esto que antes de plantear la síntesis de nuevas entidades moleculares es conveniente considerar un esqueleto básico del que se haya reportado algún tipo de actividad biológica, y a partir de éste generar un conjunto de nuevas estructuras, que para el caso de nuestra investigación, y considerando que los tumores malignos son una preocupación a nivel médico, se han considerado sistemas heterocíclicos tipo imidazólico, diazepínico e isocumarínico, de los cuales ya se tienen reportes bibliográficos de su amplio espectro de actividad biológica.

2. Materiales y métodos

2.1 Disolventes utilizados para la síntesis

Los disolventes utilizados durante síntesis por las diferentes metodologías y durante las etapas de purificación tales como, THF, CHCl_3 , CH_2Cl_2 , CH_3OH , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, C_6H_{14} y $\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ fueron de grado comercial y no se sometieron a ningún tipo de tratamiento previo a su utilización.

Por otro lado, se utilizó agua destilada para los procedimientos de extracción y lavado de los productos.

2.2 Instrumentos empleados

Los puntos de fusión fueron medidos en un fusiómetro Stuart SMP10. Los espectros IR-TF fueron tomados en un equipo Shimadzu IR-Prestige del Grupo de Investigación en Macromoléculas del Departamento de Química de la Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá. Los Espectros de RMN se registraron en un Bruker Advanced-400, empleando CDCl_3 y DMSO- d_6 como solventes según el caso, los desplazamientos químicos fueron referenciados con el patrón interno TMS. Los espectros de masas fueron tomados en un equipo LCMS 2010 de Shimadzu por inyección directa en modo impacto electrónico. Los equipos utilizados en RMN, DRX y EM – TF fueron prestados por la Universidad de Jaén.

2.3 Síntesis de las isocumarinas precursoras

En un balón de fondo redondo de 50,0 mL se adicionaron 20 mmol de anilina, 20 mmol de ácido acético, 12 mmol de cianuro de potasio, 20 mmol de ácido 2-formilbenzoico y 25,0 mL de metanol, se dejaron en reflujo durante 3 horas, posteriormente se dejó enfriar el sistema obteniéndose un precipitado de color amarillo el cual fue filtrado y lavado con

solución saturada de carbonato de sodio seguida por lavados con agua destilada y metanol. El sólido se seco durante 24 horas a 40°C aproximadamente. Sólido amarillo rendimiento 86%, IR-TF (KBr) ν : 3294, 1728, 1651, 1550, 1481, 759 cm^{-1} . ^1H -RMN (400 MHz $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ ppm 6,53 – 6,61 (m, 5H), 6,80 (s, 1H), 7,04 – 7,09 (m, 4H), 7,48 – 7,52 (td, 1H), 7,92 – 7,94 (dd, 1H). ^{13}C -RMN (100 MHz $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ ppm 90,72 (1C), 112,86 (2CH), 114,10 (1C), 116,87 (1CH), 119,74 (1CH), 122,19 (1CH), 128,96 (2CH), 129,34 (1CH), 134,85 (1CH), 141,76 (1C), 147,81 (1C), 156,10 (1C), 160,43 (CO). M^+ 252. La reacción se muestra en la figura 2-1, en la figura 2-2 se presenta la imagen obtenida del análisis por DRX. La metodología empleada para las diferentes isocumarinas fue la misma en todos los casos donde solo se varió la amina utilizada.

Figura 2-1. Metodología empleada para la síntesis de 3-amino-4-(fenilamino)-1*H*-isocromen-1-ona

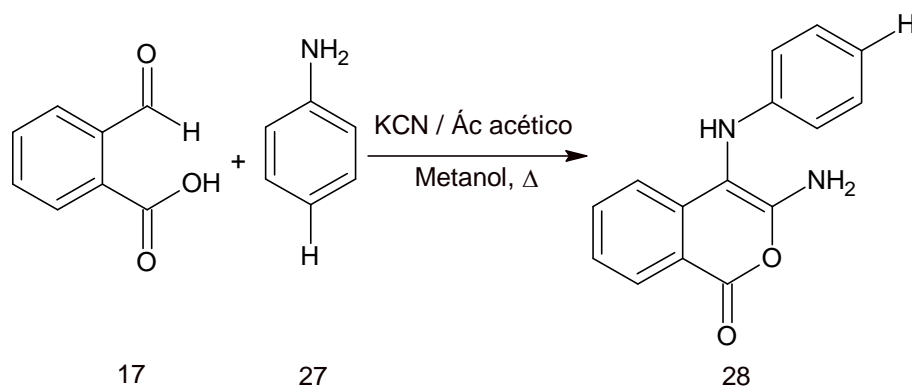
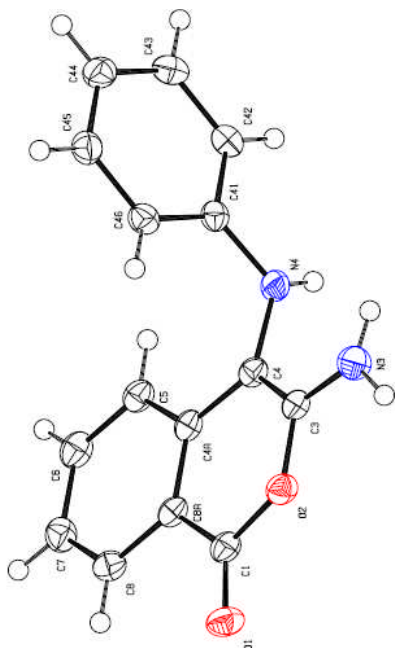


Figura 2-2. Imagen de DRX de 3-amino-4-(fenilamino)-1*H*-isocromen-1-ona

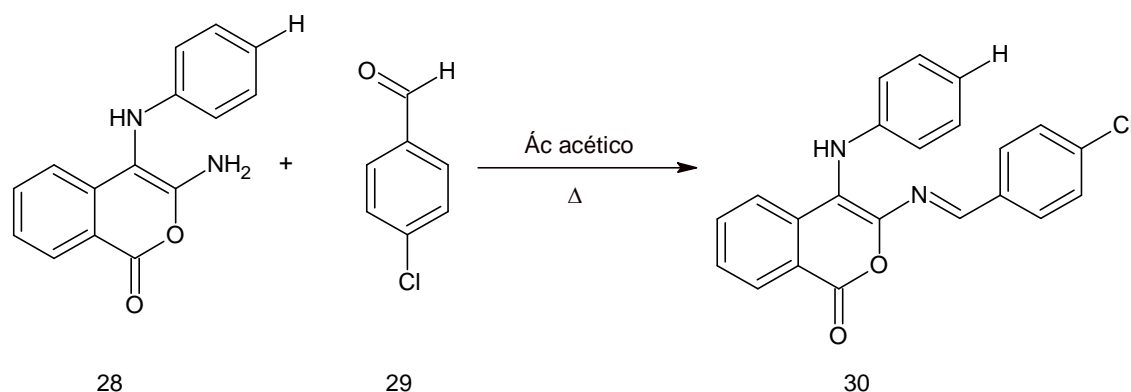
2.4 Síntesis del sistema heterocíclico fusionado

2.4.1 Metodología A

En un balón de fondo redondo de 25 mL se adicionaron 40 mmol del compuesto **28**, 60 mmol de *p*-clorobenzaldehído y 5 mL de ácido acético y se dejaron en calentamiento a 50°C durante 15 min, posteriormente se dejó enfriar el sistema y se neutralizó con solución saturada de carbonato de sodio, el sólido resultante fue filtrado y lavado con solución de bisulfito de sodio al 20% p/v y agua, posteriormente se realizó purificación en columna usando como fase estacionaria sílica gel y como fase móvil cloroformo, una vez extraída la fracción de interés ésta se llevó a sequedad en el rotavapor y el sólido se secó durante 24 horas a 40°C aproximadamente. Sólido rojo. Rendimiento 82%. P.f 187-189 °C. IR-TF (KBr) ν : 3368, 2924, 1735, 1597, 1481, 1065, 745 cm^{-1} . ^1H -RMN (400 MHz CDCl_3): δ ppm 6,26 (s, 1H), 6,82 (d, 2H), 6,92 (t, 1H), 7,22 (t, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,49 (td, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,77 (d, 2H), 8,34 (d, 1H), 8,80 (s, 1H). ^{13}C -RMN (100 MHz CDCl_3): δ ppm 117,43 (1C), 117,69 (2CH), 121,25 (1CH), 121,76 (1C), 125,33 (1CH), 128,73 (1CH), 129,49 (2CH), 129,52 (2CH), 130,60 (1CH), 130,66 (2CH), 134,58 (1C), 134,94 (1CH) 136,58 (1C), 138,41 (1C), 145,63 (1C), 146,27 (1C), 155,52 (1CH), 160,75 (CO). M^+ 374. De esta manera según los resultados obtenidos por los métodos

espectroscópicos se puede establecer que la estructura encontrada no es el sistema heterocíclico fusionado sino que se ajusta a la imina producto de la condensación entre el aldehído y el grupo funcional amino formado en la isocumarina generando el producto **30** en cual se puede ver en la reacción que se presenta en la figura 2-3.

Figura 2-3. Síntesis de la imina 3-[-(4-clorofenil)metiliden]amino-4-(fenilamino)-1*H*-isocromen-1-ona



2.4.2 Metodología B

Se mezclaron en un mortero 40 mmol del compuesto **28** y 60 mmol de *p*-clorobenzaldehído durante 30 min, pasado este tiempo la mezcla fue transferida a un tubo de ensayo y posteriormente se calentó hasta 70°C durante 30 min observando la formación del producto **30** y otros subproductos. Esta misma metodología se realizó utilizando 40 mmol de ácido *p*-toluensulfónico y se obtuvieron los mismos resultados.

2.4.3 Metodología C

En un balón de una boca de 50,0 mL se adicionaron 40 mmol del compuesto **28**, 60 mmol *p*-clorobenzaldehído, 40 mmol de ácido *p*-toluensulfónico y 20,0 mL de acetato de etilo, se dejó en agitación durante 8 horas y se realizó seguimiento por CCD pero no se presentó evolución de la reacción, al calentar la mezcla de reacción a 50°C se observa formación del producto **30** y otros subproductos. Esta misma metodología utilizando como solvente 1,2-dicloroetano obteniendo los mismos resultados.

2.4.4 Metodología D

En un balón de una boca de 50,0 mL se adicionaron 40 mmol del compuesto **28**, 60mmol de *p*-clorobenzaldehído, 40 mmol de ácido sulfanílico y 20,0 mL de acetato de etilo, se dejó en agitación durante 8 horas y se realizó seguimiento por CCD pero no se presentó evolución de la reacción, al calentar la mezcla de reacción a 50°C se observa formación del producto **30** y otros subproductos. Esta misma metodología utilizando como solvente 1,2-dicloroetano obteniendo los mismos resultados.

2.4.5 Metodología E

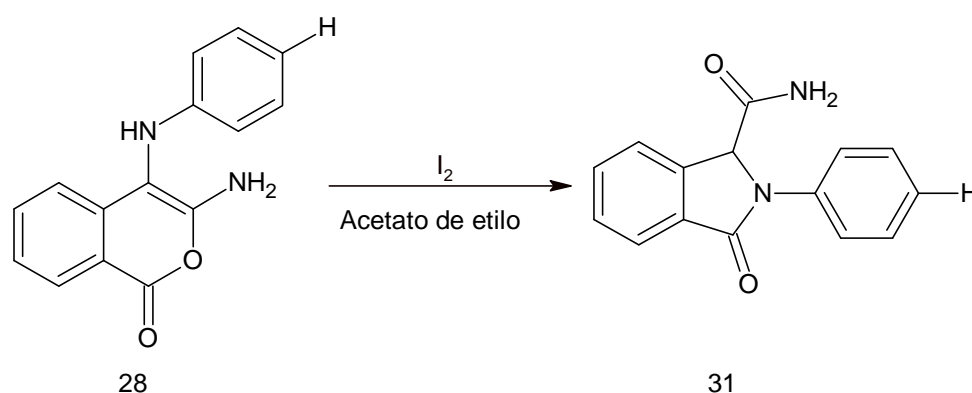
En un balón de dos bocas de 50,0 mL se adicionaron 40 mmol del compuesto **28**, 60 mmol de *p*-clorobenzaldehído y 20,0 mL de acetato de etilo, se hizo pasar flujo de nitrógeno con el fin de minimizar la cantidad de oxígeno dentro del sistema, se pone en agitación durante 5 min hasta disolución completa, seguido se adicionaron 0,05 mL de BF₃ en éter etílico, la solución cambia inmediatamente tornándose de color negro. Al realizar una CCD a la mezcla de reacción se observa la formación de una mezcla compleja de difícil separación. Esta misma metodología utilizando como solvente 1,2-dicloroetano obteniendo los mismos resultados.

2.4.6 Metodología F

En un balón de una boca de 50,0 mL se adicionaron 40 mmol del compuesto **28**, 60 mmol de *p*-clorobenzaldehído, 40 mmol de yodo molecular y 20,0 mL de acetato de etilo, se dejó en agitación durante 4 horas y se observó precipitación de un compuesto de color beige, se realizó seguimiento por CCD y se observó desaparición del compuesto **28** y formación de un nuevo producto, sin embargo no se observa desaparición del aldehído adicionado. Pasadas las 4 horas se detuvo la agitación y se adicionó solución de tiosulfato de sodio al 20% p/v, el sólido resultante fue filtrado y lavado con solución de bisulfito de sodio al 20% p/v y agua, posteriormente se realizaron lavados con agua destilada, metanol y hexano caliente ya que el producto presenta baja solubilidad y no fue conveniente realizar purificación por cristalización o por columna. Sólido beige. Rendimiento 88%. P.f 252-254 °C, IR-TF (KBr) ν : 3352, 3175, 2928, 1747, 1689, 1597, 1497, 1369, 1172, 752 cm⁻¹. ¹H-RMN (400 MHz CDCl₃): δ ppm 5,93 (s, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,43 (t, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,77 – 7,82 (m, 3H), 7,77 (d, 2H),

8,19 (s, 1H). ^{13}C -RMN (100 MHz CDCl_3): δ ppm 63,95 (1CH), 120,31 (2CH), 122,28 (1CH), 123,42 (1CH), 124,45 (1CH), 128,86 (2CH), 129,02 (1CH), 131,70 (1C), 132,59 (1CH), 138,53 (2C), 140,92 (1C), 167,12 (2CO), 168,58 (CO). M^+ 252. Según el análisis espectroscópico se obtuvo el producto **31** debido a una reorganización molecular²⁵ de la estructura **28** donde no interviene el aldehído adicionado como se muestran en la figura 2-4.

Figura 2-4. Síntesis de 3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida (**31**) con yodo como catalizador



2.4.7 Metodología G

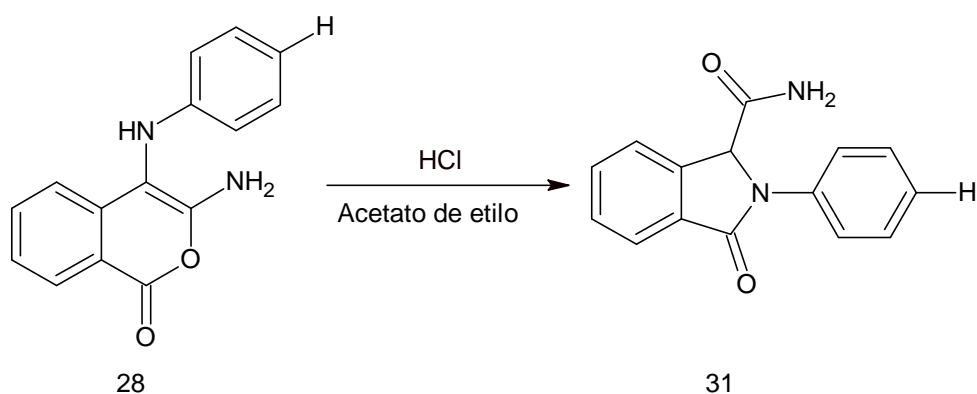
En un balón de una boca de 25 mL se adicionaron 40 mmol de **28**, 60 mmol de *p*-clorobenzaldehído, 0,05 mmol de ácido sulfúrico y 20 mL de acetato de etilo, inmediatamente se adiciona el ácido la solución se torna de color negro. Al realizar CCD se observa la formación de una mezcla compleja.

2.4.8 Metodología H

En un balón de una boca de 25 mL se adicionaron 40 mmol del compuesto **28**, 60 mmol de *p*-clorobenzaldehído, 0,5 mL de ácido clorhídrico al 5% y 20 mL de acetato de etilo, se observa disolución completa a y pérdida de color, se realiza seguimiento por CCD hasta que finaliza la reacción a los 30 min, posteriormente se realiza la neutralización con solución de carbonato de sodio saturada seguida de una extracción líquido-líquido. Finalmente, la fase orgánica se lleva a sequedad obteniendo un sólido blanco, el cual fue lavado con hexano caliente, y se encontró que el sólido presenta luminiscencia con

radiación UV a longitud de onda corta. Se decide realizar el mismo procedimiento en ausencia de *p*-clorobenzaldehído y se obtuvieron exactamente los mismos resultados. Rendimiento 80%. Según el análisis espectroscópico se obtuvo el producto **31** debido a una reorganización molecular²⁵ de la estructura **28** donde no interviene el aldehído adicionado como se muestran en la figura 2-5.

Figura 2-5. Síntesis de 3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida (**31**) con HCl como catalizador



2.4.9 Metodología I

Fueron adicionados 40 mmol del compuesto **28**, 60 mmol de *p*-clorobenzaldehído, 40 mmol de nitrato cérico amónico (CAN) y 20 mL de tetrahidrofurano a un balón de 25 mL de una boca dejando en agitación por 8 horas sin observar avance de la reacción. Pasado este tiempo se calienta a reflujo y se realiza seguimiento por CCD observando la formación del producto **30** y otros subproductos.

2.5 Síntesis de los sistemas heterocíclicos fusionado tipo 25 a partir de la imina intermediaria tipo 30.

2.5.1 Metodología J

En un balón de 25 mL fueron adicionados 26 mmol del producto **30**, 13 mmol de acetato de cobre II y 25 mL de acetato de etilo. La mezcla se dejó en agitación durante 16 horas sin presentar avance de reacción, pasado este tiempo se aumentó la temperatura hasta

el reflujo y se continuó el seguimiento por CCD sin que se presentara avance de la reacción.

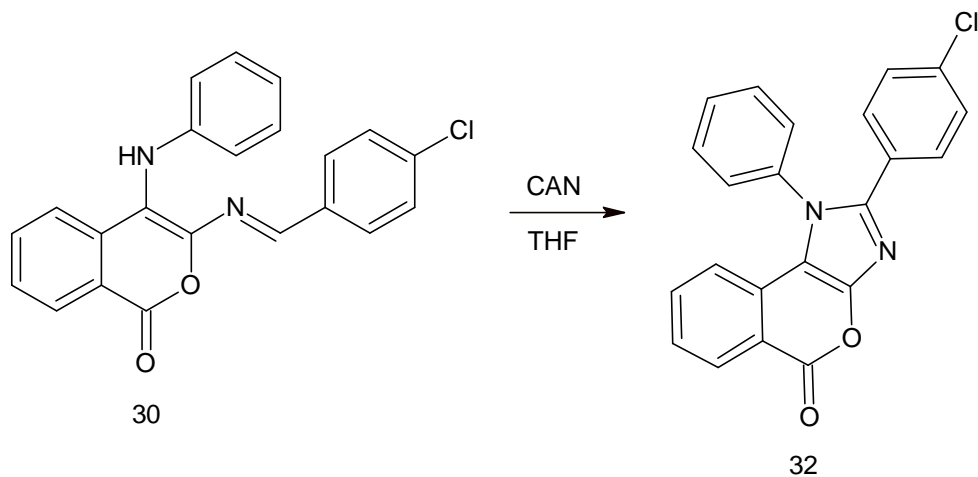
2.5.2 Metodología K

Se adicionaron 26 mmol de ácido *p*-toluensulfónico, 26 mmol del producto **30** y 25 mL de acetato de etilo en un balón de 25 mL de una boca, se dejaron en agitación durante 4 horas a temperatura ambiente realizando seguimiento por CCD sin observar avance de reacción, pasado este tiempo el sistema se dejó en reflujo durante 8 horas sin que la reacción presentara avance alguno.

2.5.3 Metodología L

En un balón 25 mL de fondo redondo se adicionaron 26 mmol del producto **30**, 13 mmol de CAN y 25 mL de THF, la mezcla se dejó en agitación durante 16 horas con seguimiento por CCD observando la formación de un nuevo producto el cual también se ve reflejado en el cambio de coloración de vinotinto a amarillo, sin embargo se observa una cantidad considerable del producto **30**, se aumenta la temperatura hasta reflujo y se observa la formación de nuevos productos y que el producto **30** se ha agotado completamente. Se realizó nuevamente el procedimiento anterior utilizando una relación equimolar entre el producto **30** y el CAN dejándolos en agitación durante 16 horas sin calentamiento observando la presencia de un producto mayoritario. Pasado este tiempo se detuvo la agitación, para posteriormente realizar una extracción en fase líquida acetato de etilo – agua en medio básico, la fase orgánica se llevó a sequedad y el producto obtenido se purificó en columna de sílica gel utilizando como fase móvil diclorometano. Sólido amarillo. Rendimiento 65%. P.f 195 °C (deg), IR-TF (KBr) ν : 2924, 2854, 1736, 1612, 1512, 1381, 1096 cm^{-1} . ^1H -RMN (400 MHz CDCl_3): δ ppm 6,58 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,30 – 7,42 (m, 4H), 7,50 (d, 2H), 7,62 – 7,69 (m, 3H), 8,34 (d, 1H). ^{13}C -RMN (100 MHz CDCl_3): δ ppm 111,17 (1C), 118,71 (1CH) 119,38 (1C), 125,33 (1C), 126,56 (1CH), 127,75 (1C), 128,70 (2CH), 128,94 (2CH), 130,07 (2CH), 130,89 (2CH), 130,93 (1CH), 132,61 (1CH), 135,06 (1CH), 135,69 (1C), 137,28 (1C), 144,83 (1C), 151,22 (1C), 161,75 (CO). M^+ 372. En la figura 2-6 se representa la reacción indicando el producto obtenido después de haber realizado el análisis de los espectros obtenidos.

Figura 2-6. Metodología empleada para la síntesis de 2-(4-clorofenil)-1-fenilisocromen[3,4-*d*]imidazol-5(1*H*)-ona



2.5.4 Metodología M

En un balón 25 mL de fondo redondo se adicionaron 0,26 mmol de 3-[[4-(4-metoxifenil)metiliden]amino]-4-[metil(fenil)amino]-1*H*-isocromen-1-ona, 0,26 mmol de CAN y 25 mL de THF, la mezcla se dejó en agitación durante 16 horas con seguimiento por CCD sin observar formación de producto, se aumentó la temperatura hasta alcanzar reflujo y se dejó durante 8 horas sin que se presentara avance de la reacción.

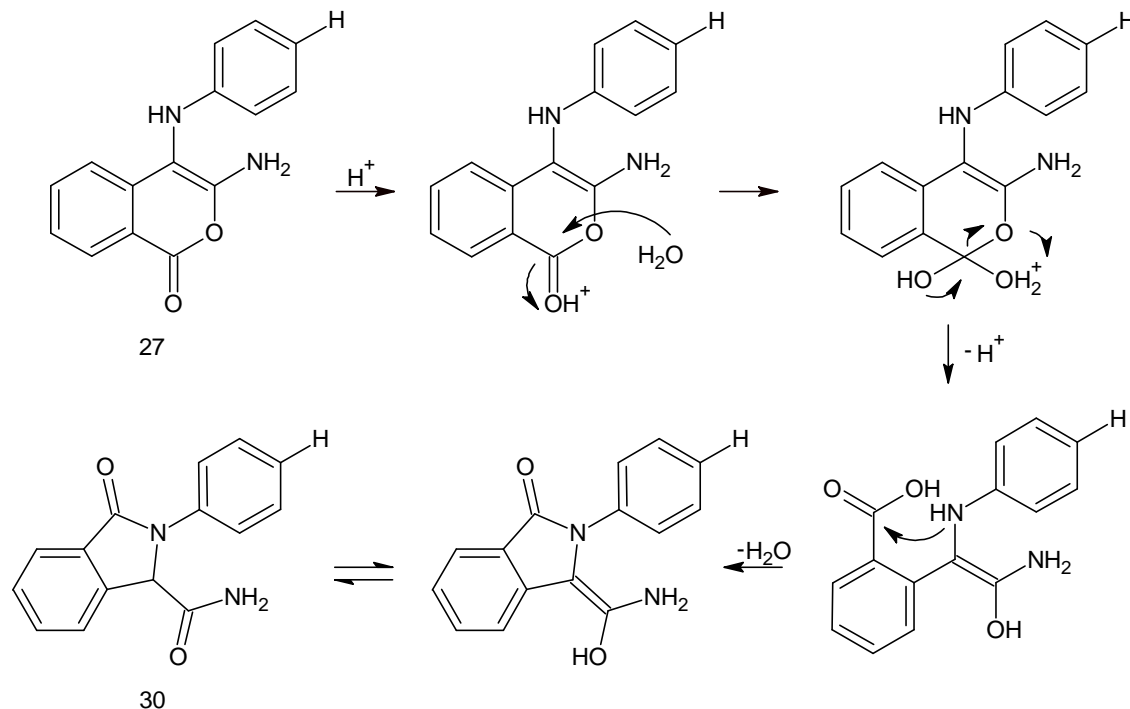
3. Resultados y análisis

Durante el desarrollo de este proyecto se planteó la síntesis de sistemas heterocíclicos fusionados tipo **25** y **26**, utilizando metodologías que permitieran la obtención de dichos sistemas en un sólo paso mediante el uso de la isocumarina precursora como se muestra en la figura 1-10 (pág. 11).

Sin embargo, los resultados obtenidos no fueron los esperados, dando como resultado, en la mayoría de los casos, la formación de la imina intermediaria tipo **30**, observando que la mejor metodología para llegar a dicho producto es cuando se usa como catalizador el ácido acético, esto debido a la sencillez de la metodología, a la disponibilidad del ácido, a que se presenta consumo total de la isocumarina y particularmente a que este ácido no destruye el sistema isocumarínico puesto que fue usado en su obtención, por lo cual las condiciones de reacción son relativamente suaves por lo que se disminuye en gran medida la generación de subproductos.

Los ácidos inorgánicos tipo Brønsted-Lowry utilizados como catalizador destruyen o transforman la isocumarina antes de que ésta reaccione con el aldehído para formar la imina precursora del sistema fusionado, como lo es el caso cuando se utilizó ácido sulfúrico como catalizador de la reacción donde se obtuvo una mezcla compleja como producto; mientras que cuando se usó ácido clorhídrico el producto obtenido es el reportado por Opatz²⁵ como se muestra en la figura 2-5 (pág. 21), sin embargo el posible mecanismo para llegar a dicho producto difiere del propuesto en la referencia anteriormente mencionada como se puede observar en la figura 3-1.

Figura 3-1. Mecanismo propuesto para 3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

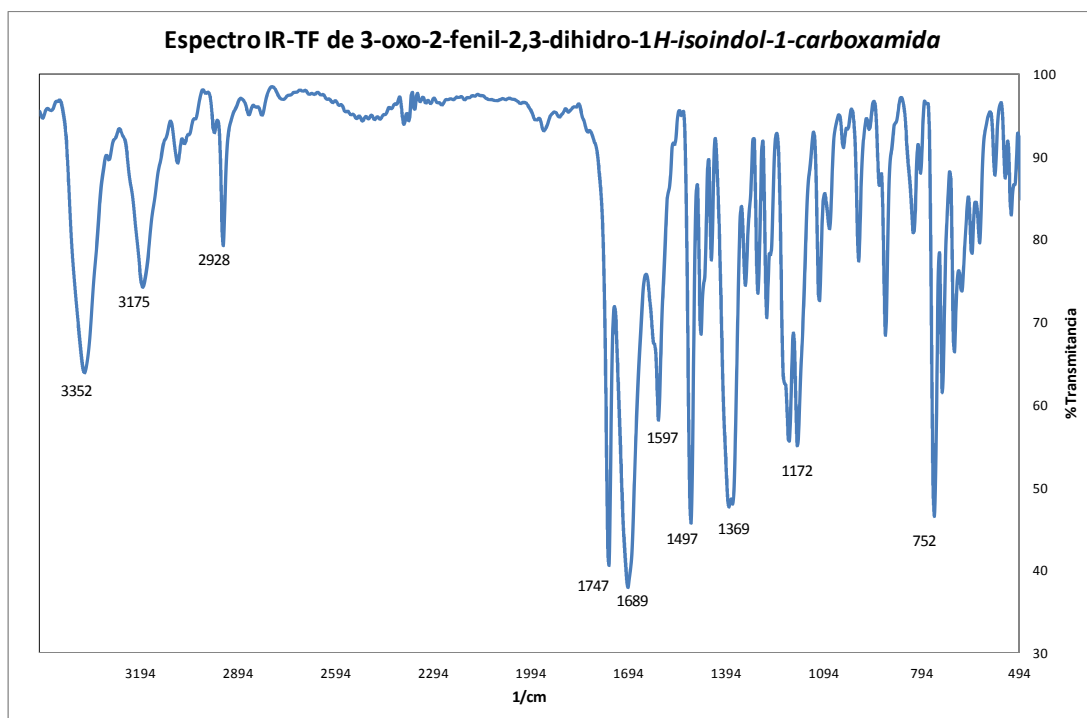


Para verificar que el producto obtenido es el propuesto por Opatz podemos realizar una comparación entre los espectros obtenidos y las señales reportadas; así en la tabla 3-1 podemos ver la comparación entre los resultados obtenidos por IR-TF según la figura 3-2 y los reportados en la bibliografía.

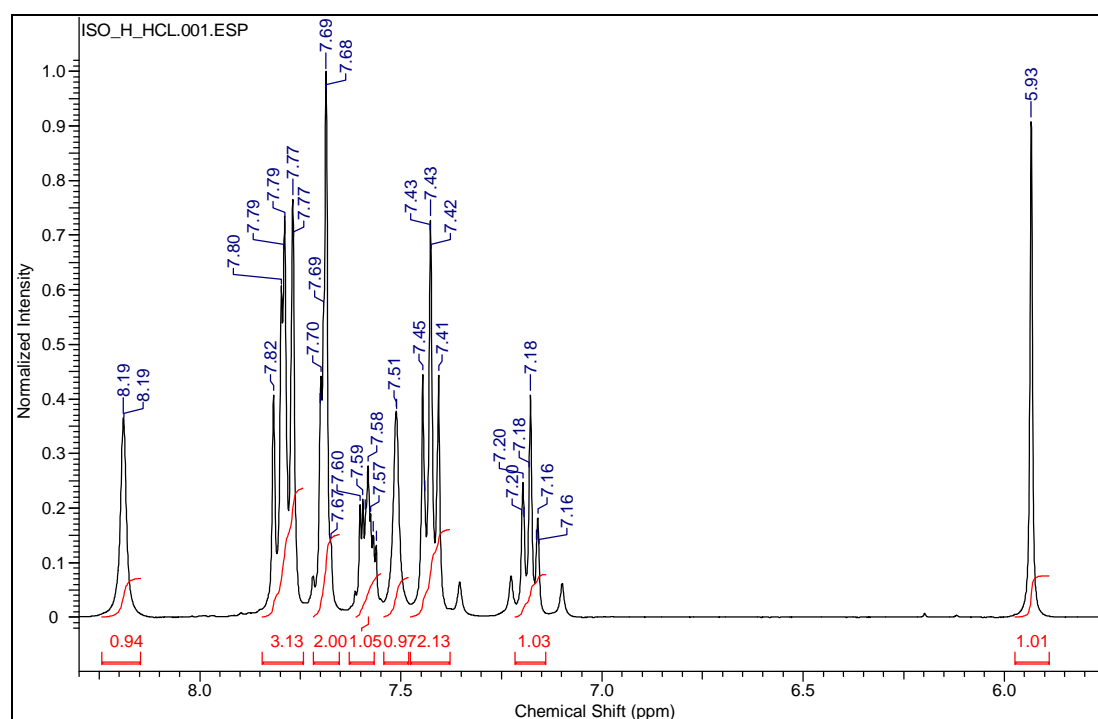
Tabla 3-1. Comparación de bandas en IR-TF del producto obtenido con lo reportado para la 3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida en la literatura²⁵

Experimental cm^{-1}	Referencia cm^{-1}
3352	3354
3175	3173
2928	-----
1747	-----
1689	1686
1497	1498

1369	1368
752	756

Figura 3-2 Espectro de IR-TF de 3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

Como nos podemos dar cuenta en la tabla 3-1, encontramos gran similitud entre las bandas reportadas y las obtenidas del producto de nuestra síntesis; sin embargo, con el fin de comprobar la estructura de dicho a continuación se presenta una comparación entre los resultados obtenidos por ¹H-RMN de nuestro producto y el reportado en la literatura.

Figura 3-3. Espectro de ^1H -RMN de 3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamidaTabla 3-2. Comparación de señales en ^1H -RMN del producto obtenido con lo reportado para la 3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida en la literatura²⁵

Experimental ppm	Referencia ppm
5,93	5.90
7,18	7.19
7,43	7.44
7,51	7.53
7,58	7.60
7,67 – 7,82	7.66 – 7.84
8,19	8.12

De igual manera en las figuras 3-4 y 3-5 encontramos los espectros ^{13}C -RMN y DEPT 135 respectivamente para la misma muestra y en las tablas 3-2 y 3-3 se realiza la comparación de los resultados, encontrando como es de esperar una similitud en los

desplazamientos, adicional en DEPT 135 nos verifica las 8 señales correspondientes a C-H que se esperarían para la estructura propuesta.

Tabla 3-3. Comparación de bandas en ^{13}C -RMN del producto obtenido con lo reportado para la 3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida en la literatura²⁵

Experimental ppm	Referencia ppm
63,95	63,9
120,31	120.2
122,28	122.2
123,42	123.3
124,44	124.4
128,86	128.8
129,02	128.9
131,70	131.6
132,59	132.5
138,53	138.4
140,92	140.8
167,12	167.0
168,58	168.5

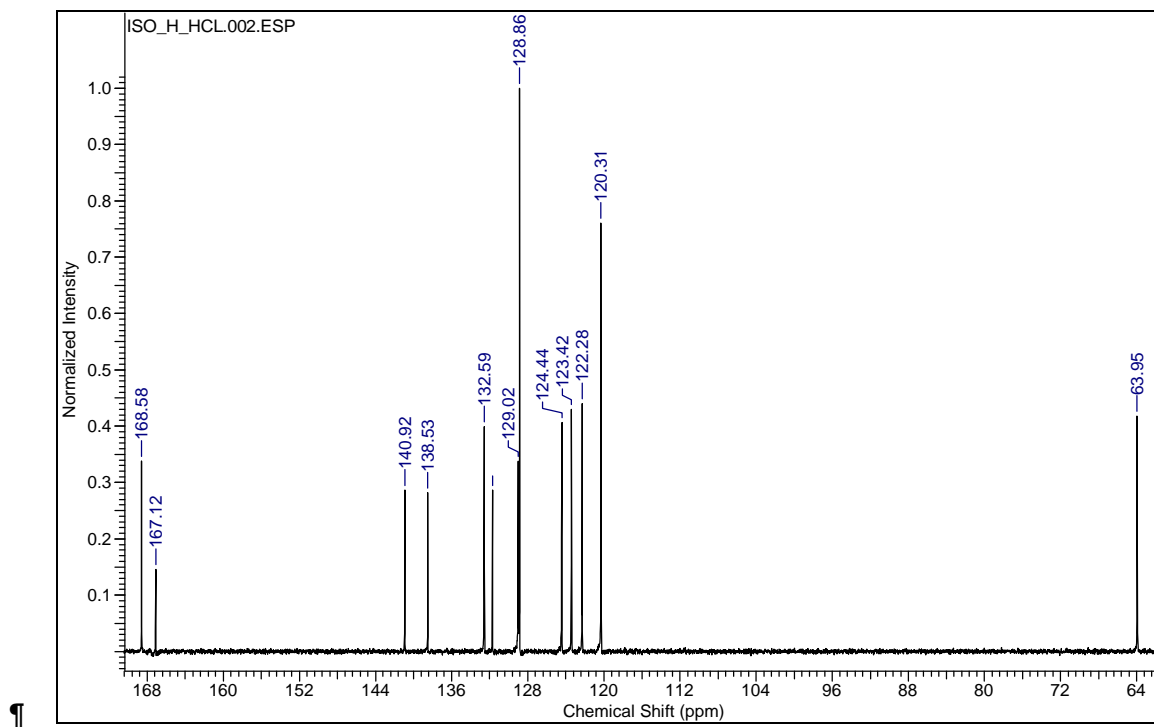
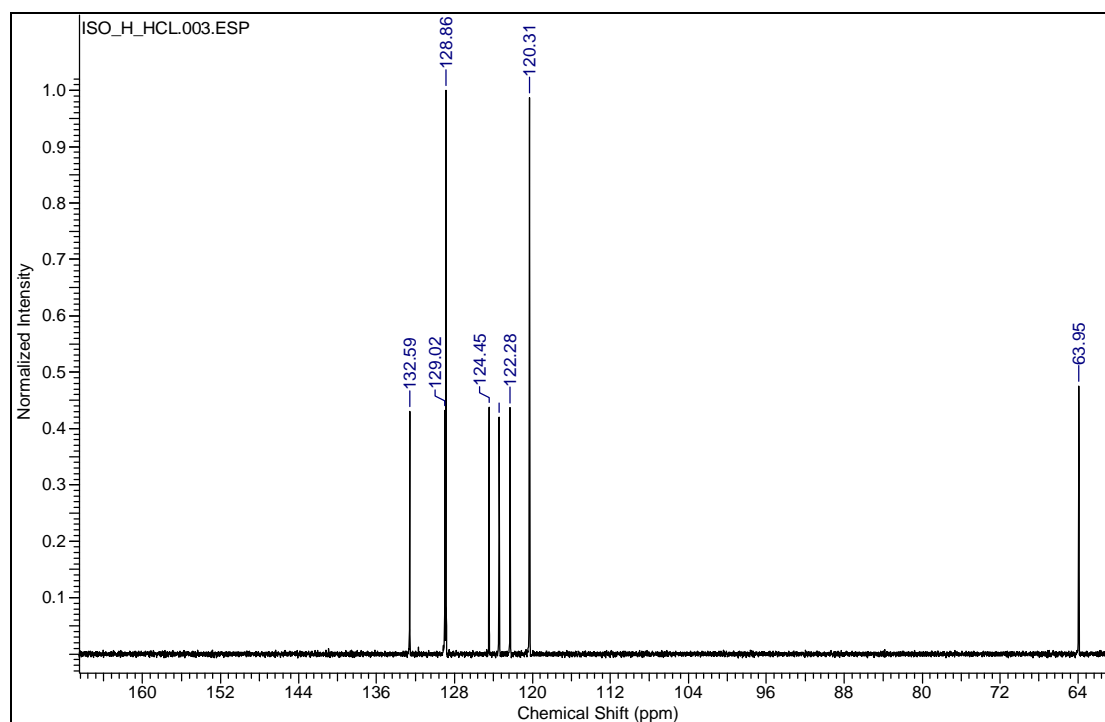
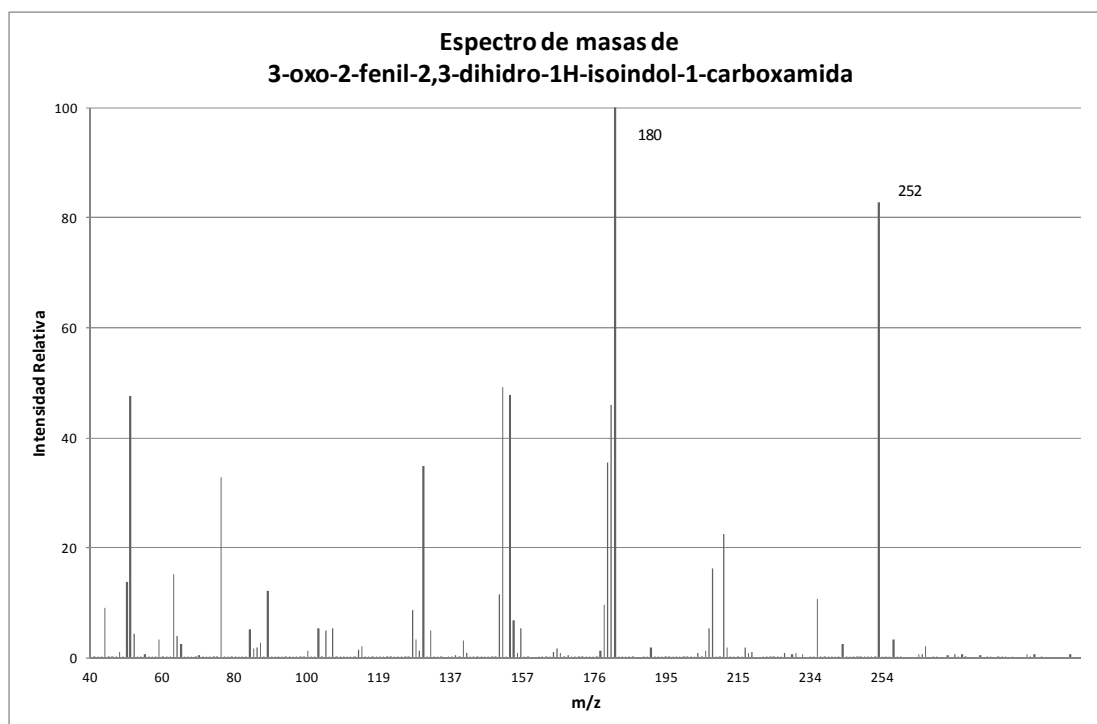
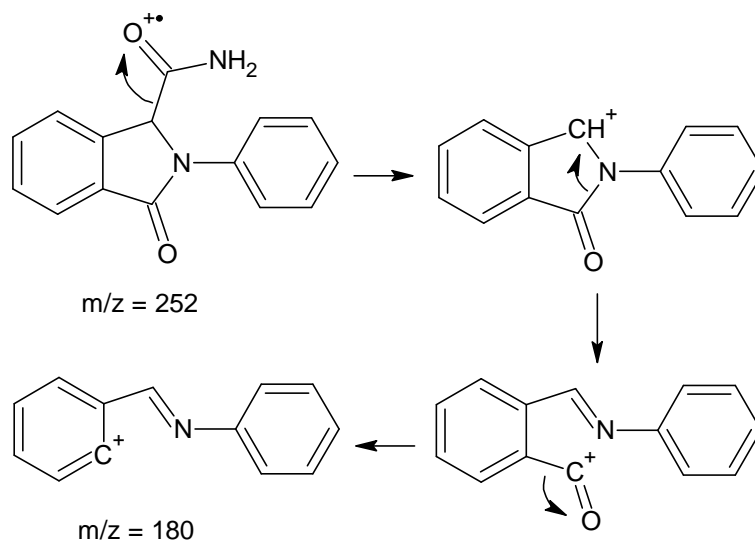
Figura 3-4. Espectro ^{13}C -RMN de 3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

Figura 3-5. Espectro DEPT 135 de 3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

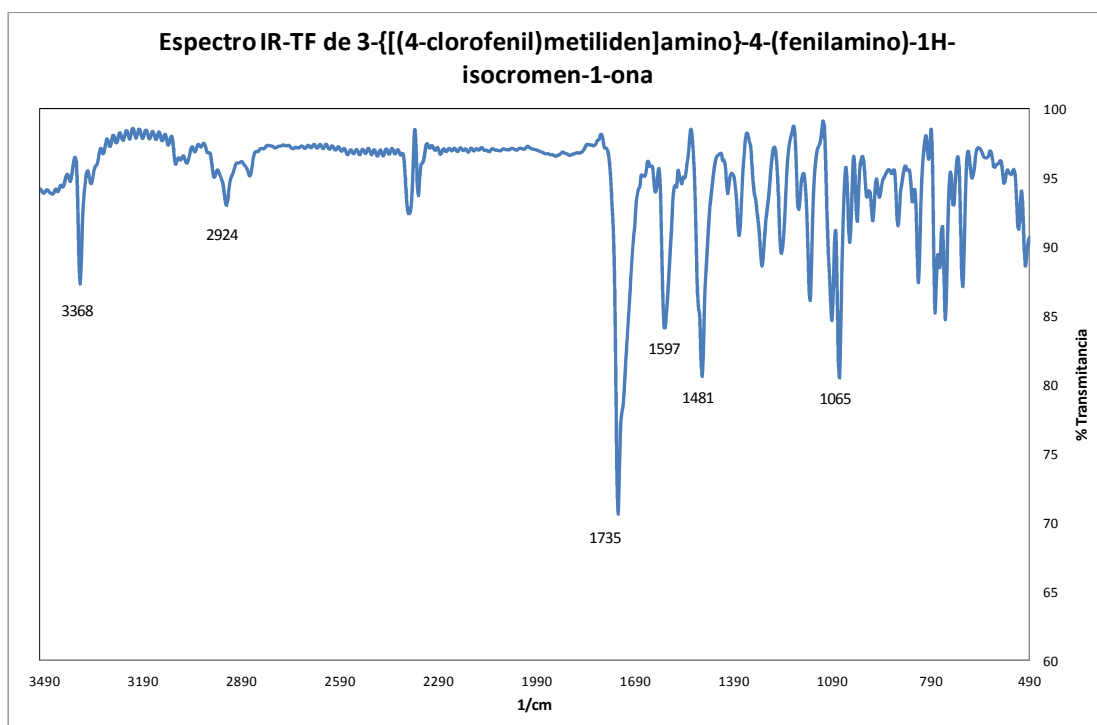
El espectro de masas para dicho compuesto se puede observar en la figura 3-6 donde claramente se encuentra el pico del ion molecular en la relación masa carga correspondiente a 252 el cual corresponde a la masa del compuesto, la señal del pico base en 180. Para estas señales los fraccionamientos se explican en la figura 3-7.

Figura 3-6. Espectro de masas de 3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamidaFigura 3-7. Posibles fraccionamientos principales de 3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-carboxamida

De otro lado, se puede notar que algunos ácidos de Lewis (exceptuando el BF_3) no llevan a la formación de ningún producto cuando la reacción es realizada a temperatura

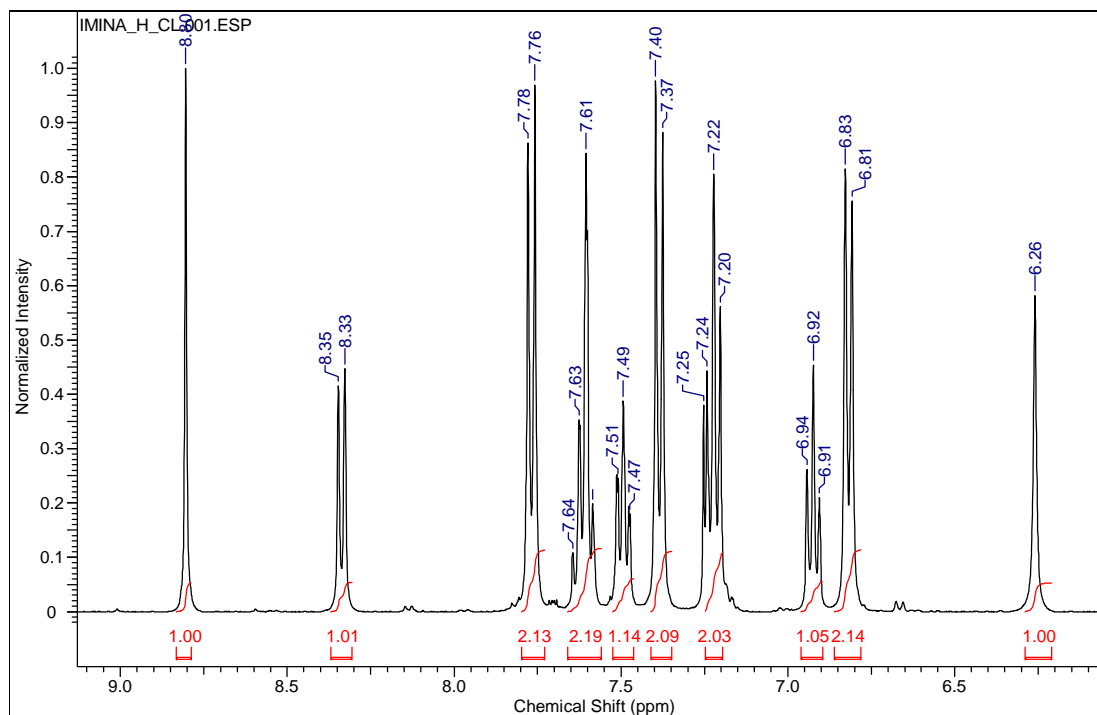
ambiente, sin embargo cuando se calienta la mezcla de reacción se observa la formación de la imina **30**, si bien en rendimientos bajos, la cual se pudo caracterizar con ayuda de las diferentes técnicas utilizando en la síntesis el *p*-clorobenzaldehído. Así en la figura 3-8 tenemos el espectro infrarrojo para el producto de la condensación donde las bandas principales a resaltar son las correspondientes al enlace N-H cerca de 3368 cm^{-1} , el C=O presente en la isocumarina de partida el cual se encuentra en 1735 cm^{-1} y la vibración correspondiente al enlace C-Cl en 1065 cm^{-1} .

Figura 3-8. Espectro IR de 3-{-[(4-clorofenil)metiliden]amino}-4-(fenilamino)-1*H*-isocromen-1-ona



En la figura 3-9 se muestra el espectro ^1H -RMN para la imina donde podemos observar que la integración refleja la presencia de los 15 hidrógenos que se esperarían para la estructura propuesta.

Figura 3-9. Espectro ^1H -RMN de 3-[-(4-clorofenil)metiliden]amino]-4-(fenilamino)-1*H*-isocromen-1-ona



Así encontramos la presencia de dos singletes que cada uno de ellos integra para un hidrógeno, de esta manera el singlete que se encuentra a campo más bajo en 8,80 ppm es el correspondiente al hidrógeno sobre el carbono que forma el enlace tipo imina en la estructura ya que éste es el que se encuentra más desprotegido, mientras que el singlete ubicado a campo alto en 6,26 ppm corresponde al hidrógeno más protegido el cual es el hidrógeno del grupo amino en la estructura, si verificamos con la estructura propuesta es notorio que estos dos hidrógenos no presentan hidrógenos vecinales y por ende no presentan acoplamiento lo cual da como resultado el singlete que se presenta en el observa. Entre 6,81 – 8,35 ppm encontramos las señales correspondientes a los hidrógenos aromáticos en los cuales su multiplicidad es compleja lo que dificulta la asignación exacta de cada tipo de hidrógeno presente en la molécula.

En la figura 3-10 se puede observar el espectro de ^{13}C -RMN, donde es importante resaltar que se encuentran las 18 señales esperadas para los tipo de carbonos presentes en la estructura, así entre las señales características encontramos el carbono

correspondiente al carbonilo en un desplazamiento de 160,75 ppm; la señal en 155,52 ppm correspondiente al carbono que reacciona durante la condensación para formar la imina y las señales sobre 117,43 y 145,63 ppm que probablemente son dadas por los carbonos que forman el doble enlace no aromático presente en la estructura. Las otras señales entre 117,69 y 138,41 ppm son debidas a los carbonos aromáticos donde se puede notar que existen dos señales de mayor intensidad cada una de ellas debida a dos carbonos terciarios que se encuentran en el anillo fenílico, Sin embargo, para verificar la presencia de los diferentes tipos de carbonos sobre la estructura y su correspondencia con los espectros podemos observar las figuras 3-11 y 3-12 donde se presenta el espectro DEPT 135 y su ampliación respectivamente, allí podemos notar que únicamente se encuentran las 10 señales esperadas para los carbonos C-H.

Figura 3-10. Espectro ^{13}C -RMN 3-[-(4-clorofenil)metiliden]amino]-4-(fenilamino)-1*H*-isocromen-1-ona

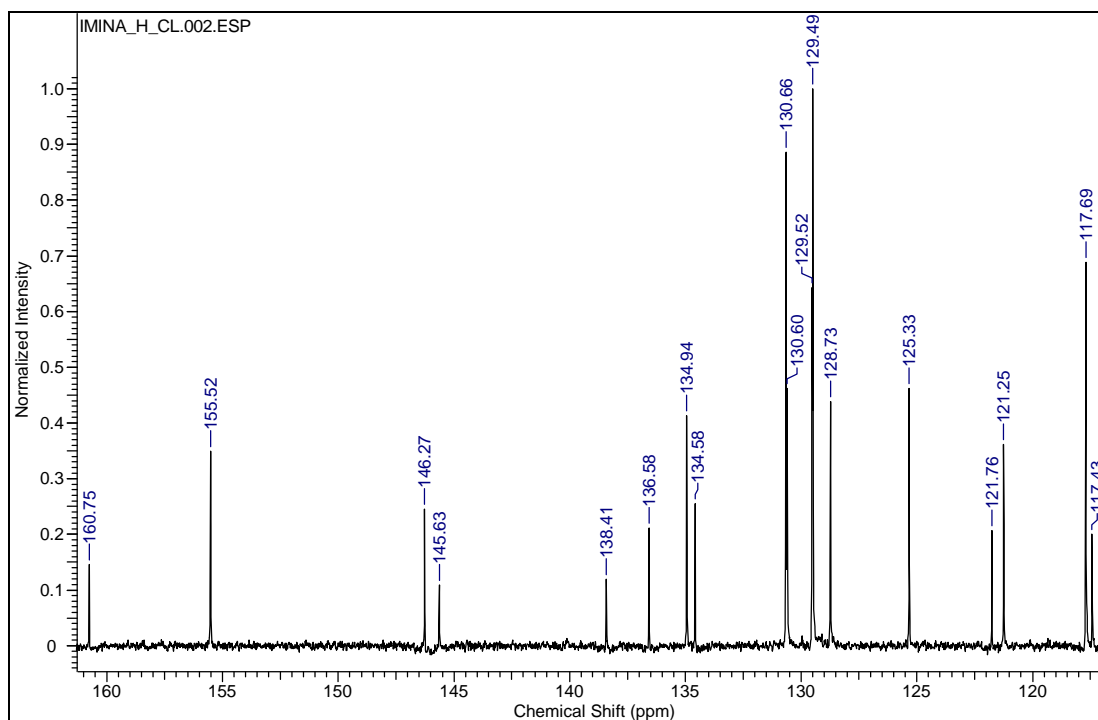


Figura 3-11. Espectro DEPT 135 de 3-[-(4-clorofenil)metiliden]amino}-4-(fenilamino)-1*H*-isocromen-1-ona

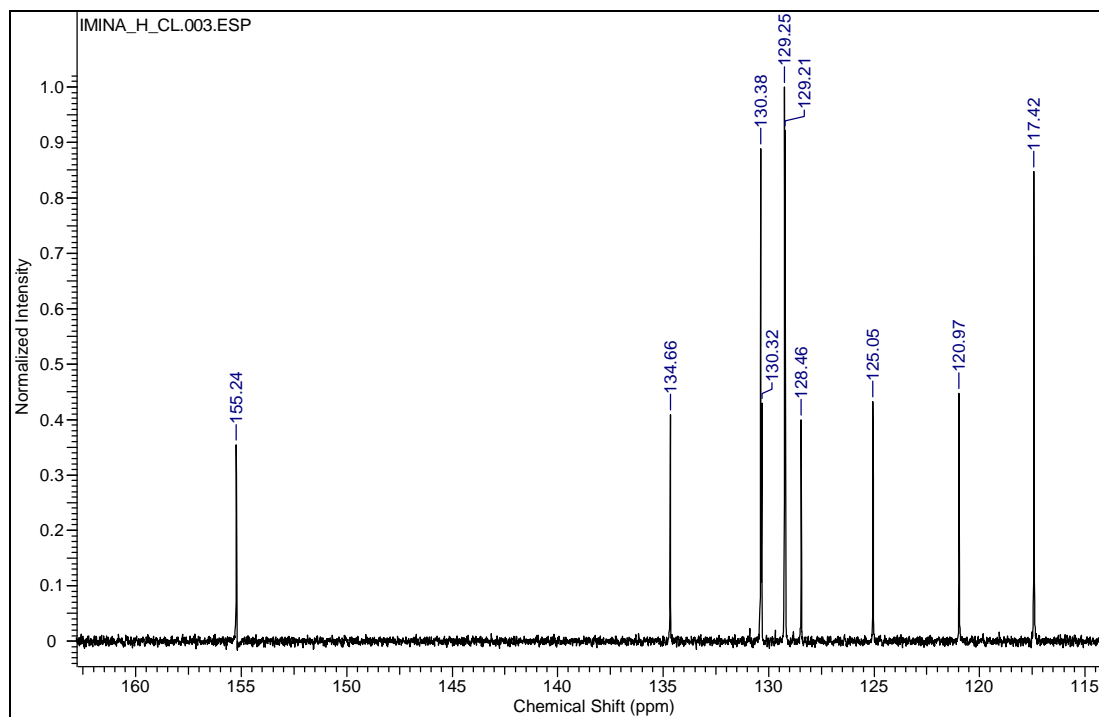
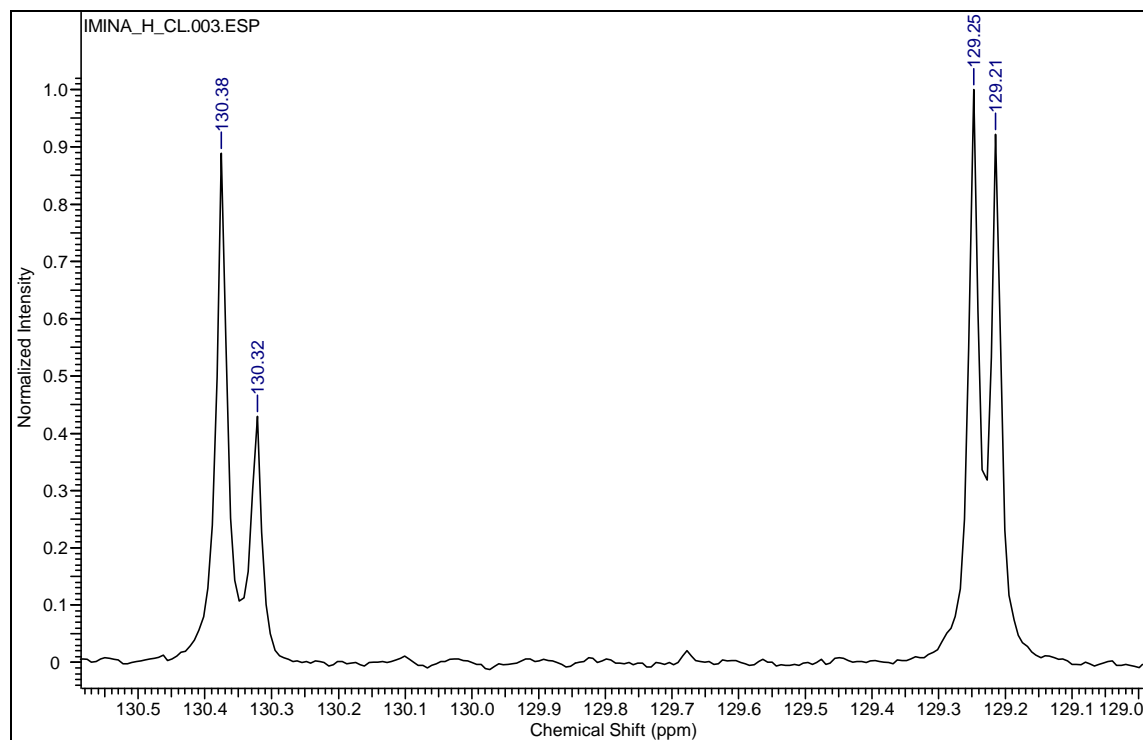
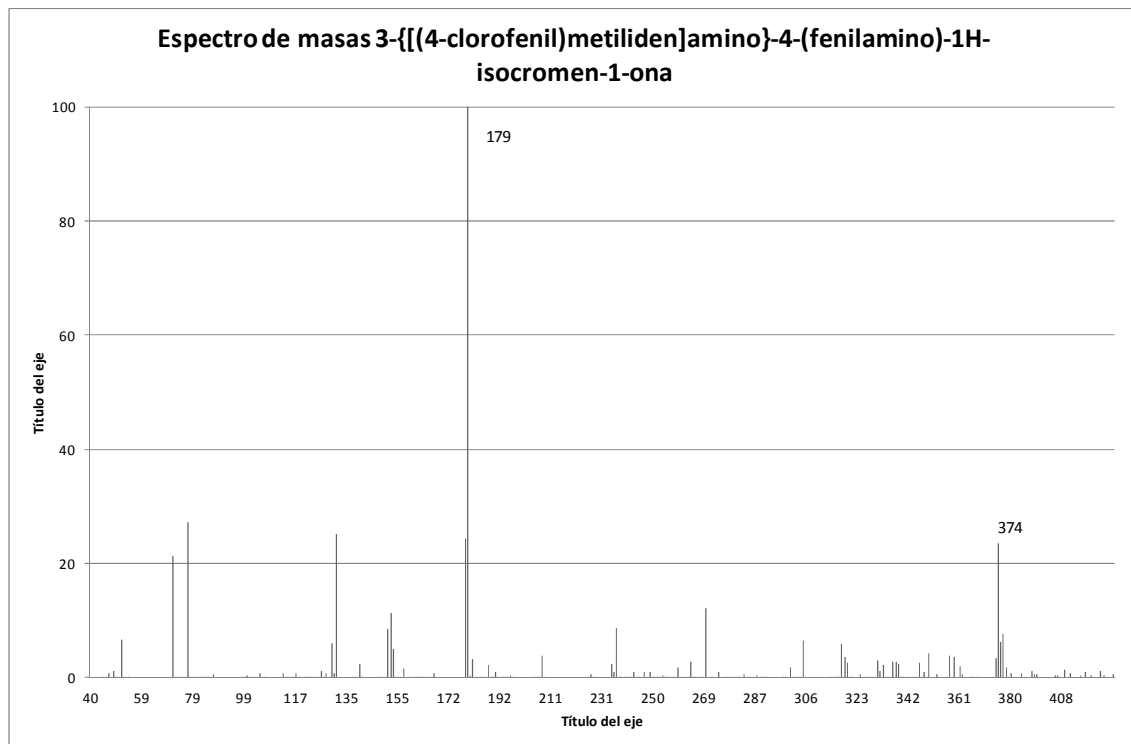


Figura 3-12. Ampliación del espectro DEPT 135 de 3-[-(4-clorofenil)metiliden]amino)-4-(fenilamino)-1*H*-isocromen-1-ona

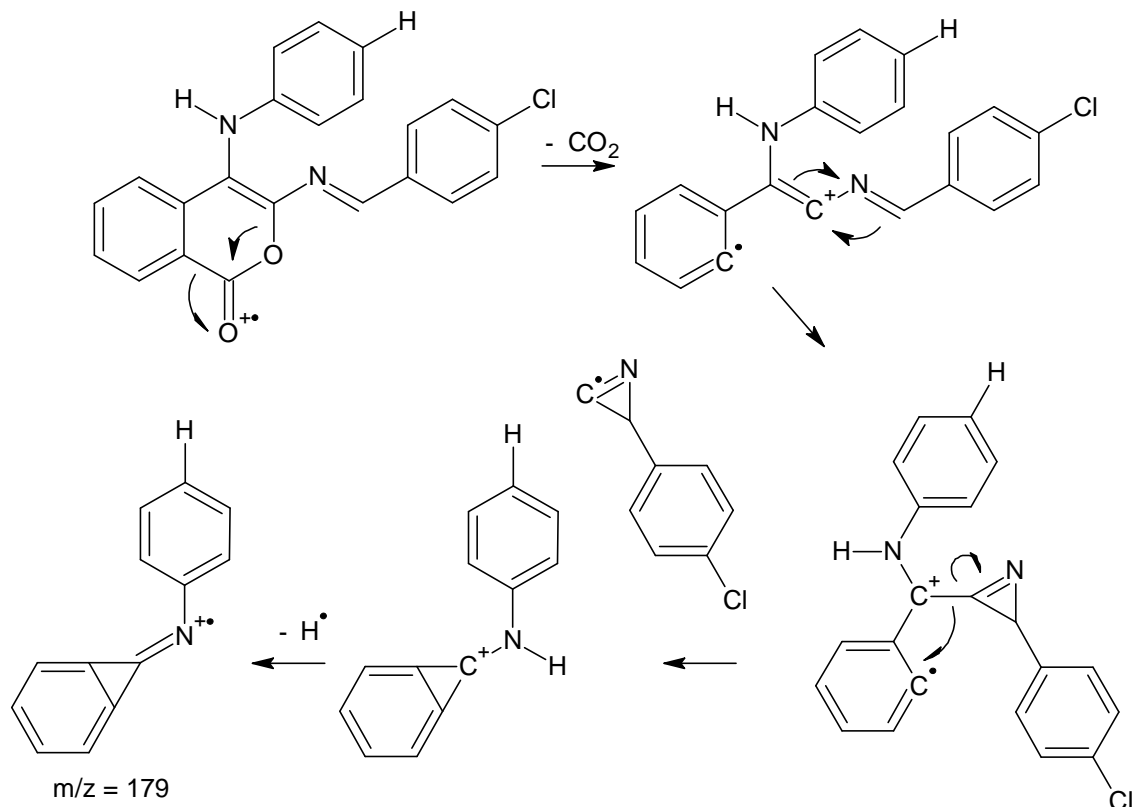


De la misma manera se presenta el espectro de masas para la imina intermediaria cuyo espectro se puede observar en la figura 3-13 donde se identifica claramente el pico del ion molecular en la relación masa carga 374 correspondiente a la masa de la imina intermediaria.

Figura 3-13. Espectro de masas 3-[[[4-clorofenil)metiliden]amino]-4-(fenilamino)-1H-isocromen-1-ona



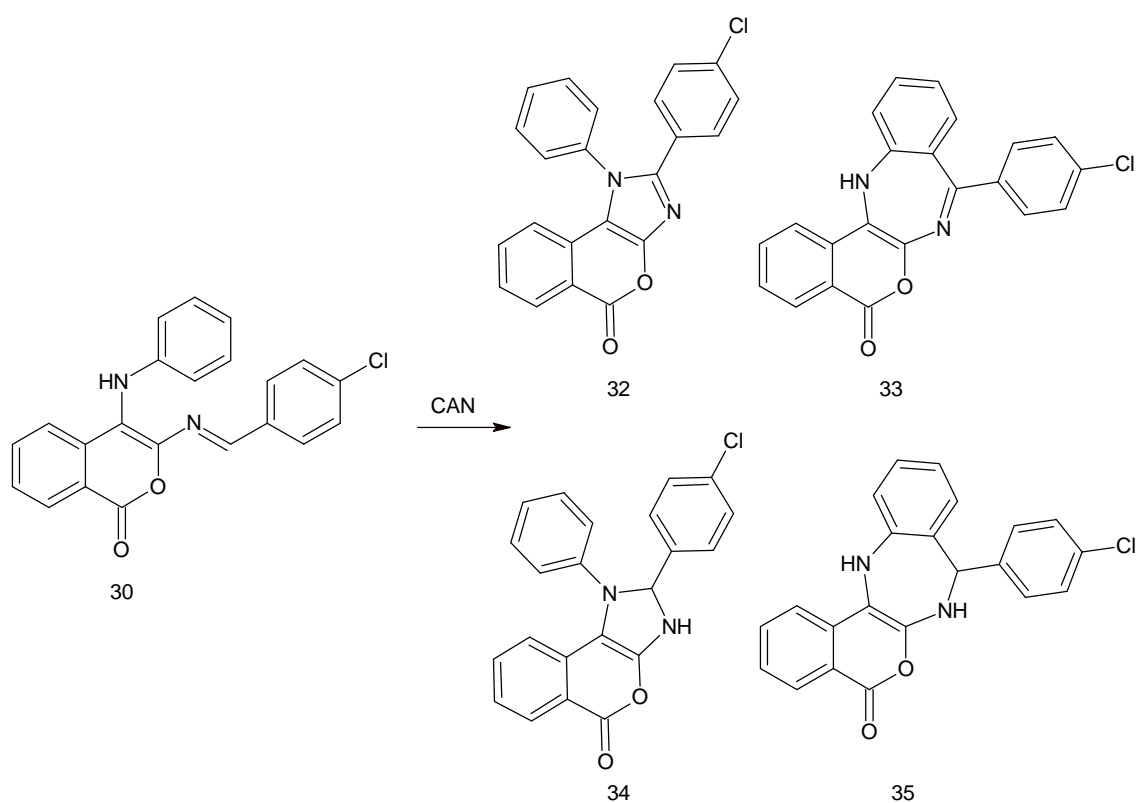
En la figura 3-14 se muestran un posible patrón de fraccionamiento por el cual se puede generar el pico base, donde se inicia con una descarboxilación seguida por un reordenamiento atómico generando dos pérdidas sucesivas obteniendo finalmente una estructura cargada de masa 179.

Figura 3-14. Posibles fraccionamientos principales de 3-[[4-clorofenil)metiliden]amino)-4-(fenilamino)-1*H*-isocromen-1-ona

De esta manera, aunque se puede verificar que el producto intermediario de la reacción es la imina, lastimosamente por las metodologías utilizadas no se puede llegar a la obtención de los compuestos heterocíclicos; por lo menos no en una reacción tipo one pot, esto indica que la función catalítica no es lo suficientemente buena para que la reacción se lleve a cabo en el medio utilizado, lo cual se puede deber a que el catalizador no es capaz de activar un punto electrofílico para que ocurra la ciclación o bien si es activado el sitio electrofílico no se tiene ninguna fuerza impulsora que permita que el equilibrio se desplace a la formación de los productos; lo anterior también es aplicable a las metodologías J y K donde se utilizan algunos catalizadores para efectuar la reacción a partir de la imina intermediaria; sin embargo, no se puede hacer una generalidad con todos los ácidos de Lewis ya que cuando la reacción se realiza utilizando como catalizador BF₃ se observa la formación de una mezcla de subproductos de difícil separación, lo cual indica que el carácter ácido de este catalizador es tan alto que genera efectos similares a los presentados por el ácido sulfúrico en esta reacción.

Teniendo en cuenta estos resultados se planteó una ruta sintética a partir de la imina aislada utilizando como catalizador el CAN tal como se indica en la metodología L, en la que se observa la formación de un producto mayoritario el cual fue aislado y purificado. Una vez purificado el producto se procede al análisis estructural para identificar cuál de las cuatro probables estructuras que se muestran en la figura 3-15 corresponde a dicho producto.

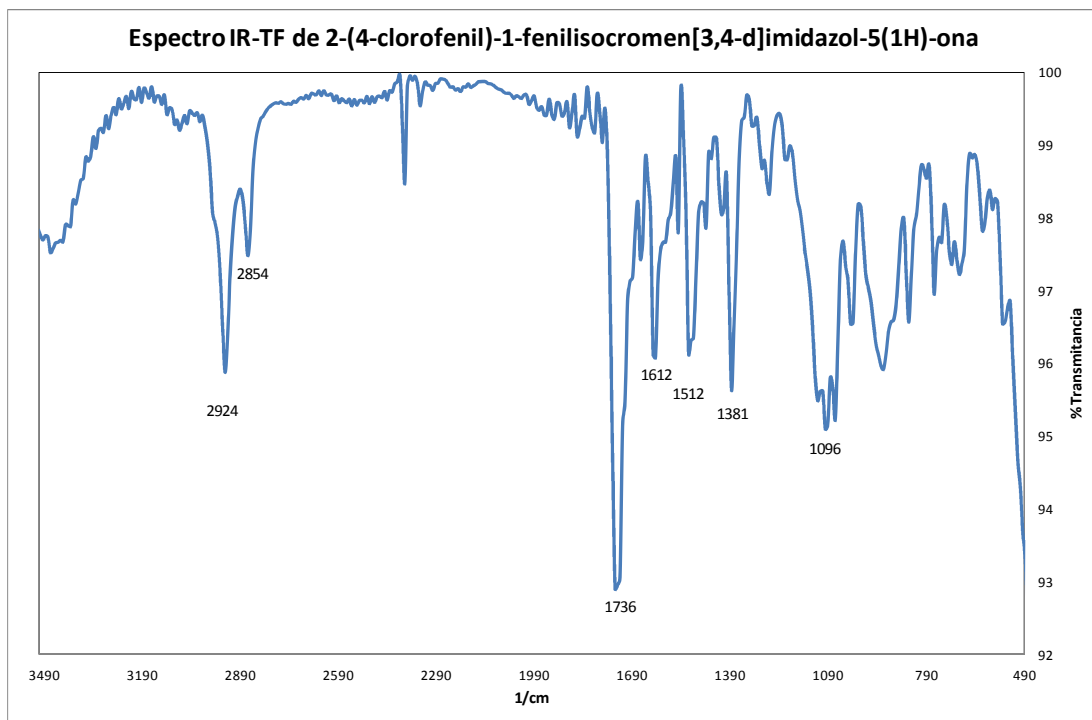
Figura 3-15. Principales estructuras cicladas que se podrían obtener a partir de la imina



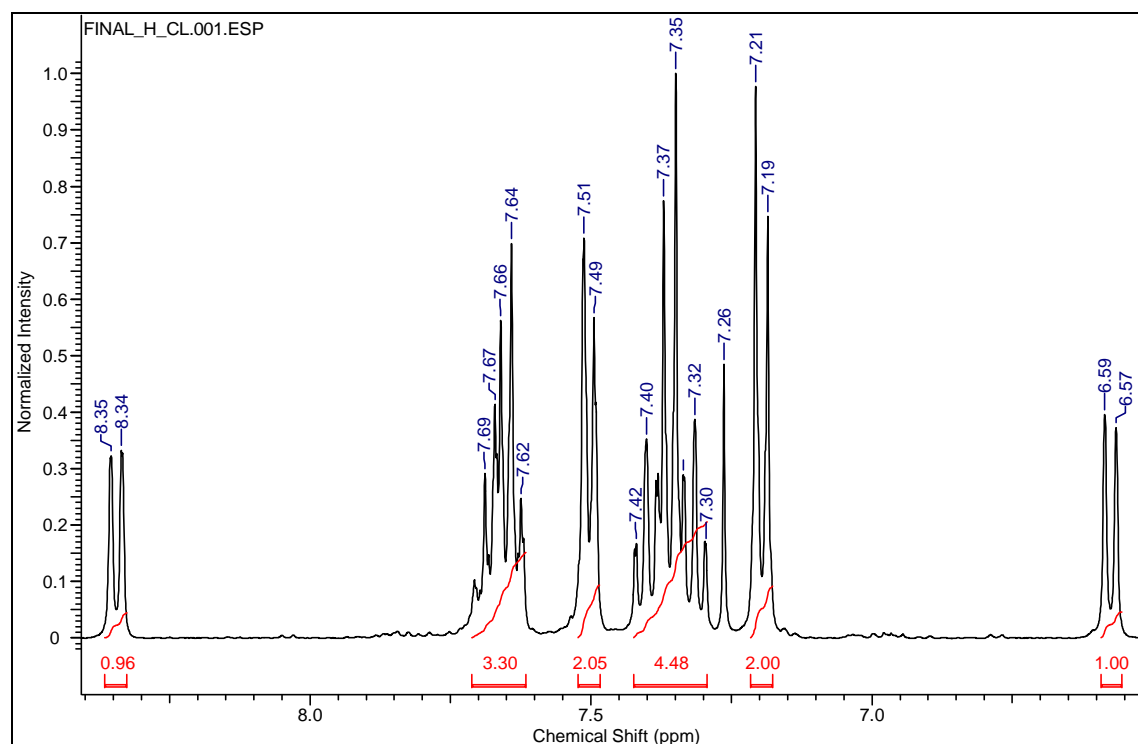
El espectro IR-TF que se presenta en la figura 3-16 no aporta mayor información que nos permita elucidar cuál de las posibles estructuras es la correspondiente al producto obtenido, sólo podemos resaltar que se presenta una disminución en la intensidad de la banda que se encontraba en la región de 3440 cm^{-1} asignada a la vibración N-H en la imina; también tenemos la banda medianamente intensa en 2924 cm^{-1} común de una vibración C-H en un carbono sp^2 no aromático y dentro lo esperado tenemos la banda

correspondiente al grupo carbonilo en 1736 cm^{-1} y la banda en 1096 cm^{-1} propia de enlaces C-Cl sobre el anillo aromático.

Figura 3-16. Espectro IR-TF del producto de ciclación



La principal herramienta que nos permite llegar a la identificación del producto obtenido es el análisis por RMN. Así, observando la figura 3-17 donde tenemos el espectro ^1H -RMN notamos que la integración total nos indica la presencia de 13 hidrógenos en la estructura con lo cual podemos descartar dos es las cuatro estructuras planteadas (estructuras **34** y **35**) ya que ellas presentaban 15 hidrógenos cada una.

Figura 3-17. Espectro ^1H -RMN del producto de ciclación

La figura 3-17 es de gran interés ya que entre las señales presentes no se observa ningún singlete definido que integre para un solo hidrógeno puesto que si lo hubiera sería un indicativo que la probable estructura fuese la **33**; así, la ausencia de dicha señal deja ver que la estructura más probable es la **32**. Adicionalmente, cabe aclarar que con el espectro de ^1H -RMN no es posible realizar una asignación completa de las señales para cada tipo de hidrógeno; lo que sí podemos decir es que las dos señales más representativas y más claras en el espectro de ^1H -RMN son los dos dobletes que se encuentran en 6,58 y 8,35 ppm las cuales se pueden asignar tanto en la estructura **32** y en la **33** a los hidrógenos *meta* y *orto* al grupo carbonilo respectivamente, en la región de 7,19 - 7,69 ppm no es posible especificar a simple vista a qué tipo hidrógeno corresponde cada señal.

En la figura 3-18 y 3-19 se ilustra el espectro ^{13}C -RMN y su ampliación respectivamente, en este espectro podemos ver como se empieza a corroborar que la estructura correspondiente al producto obtenido es la **32** ya que al realizar el conteo de las señales

de carbono encontramos la presencia de 18 señales lo cual se ajusta a la estructura **32** puesto que en la estructura **33** esperaríamos 20 señales diferentes.

Figura 3-18. Espectro ^{13}C -RMN del producto de ciclación

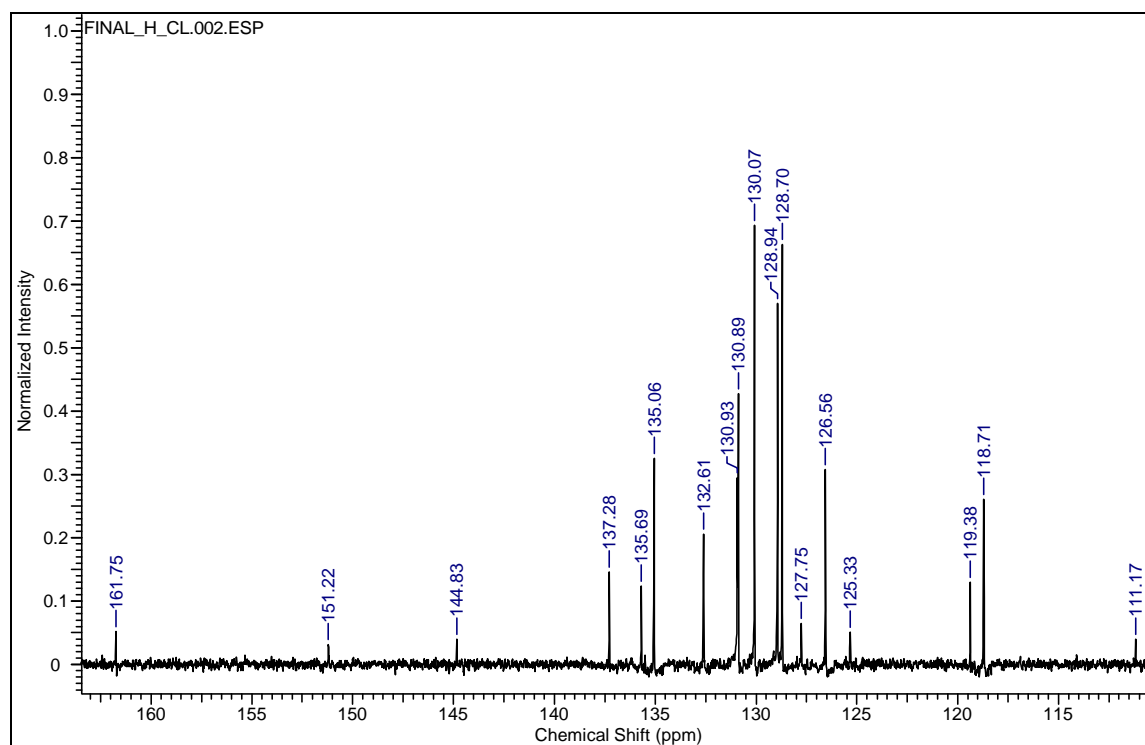
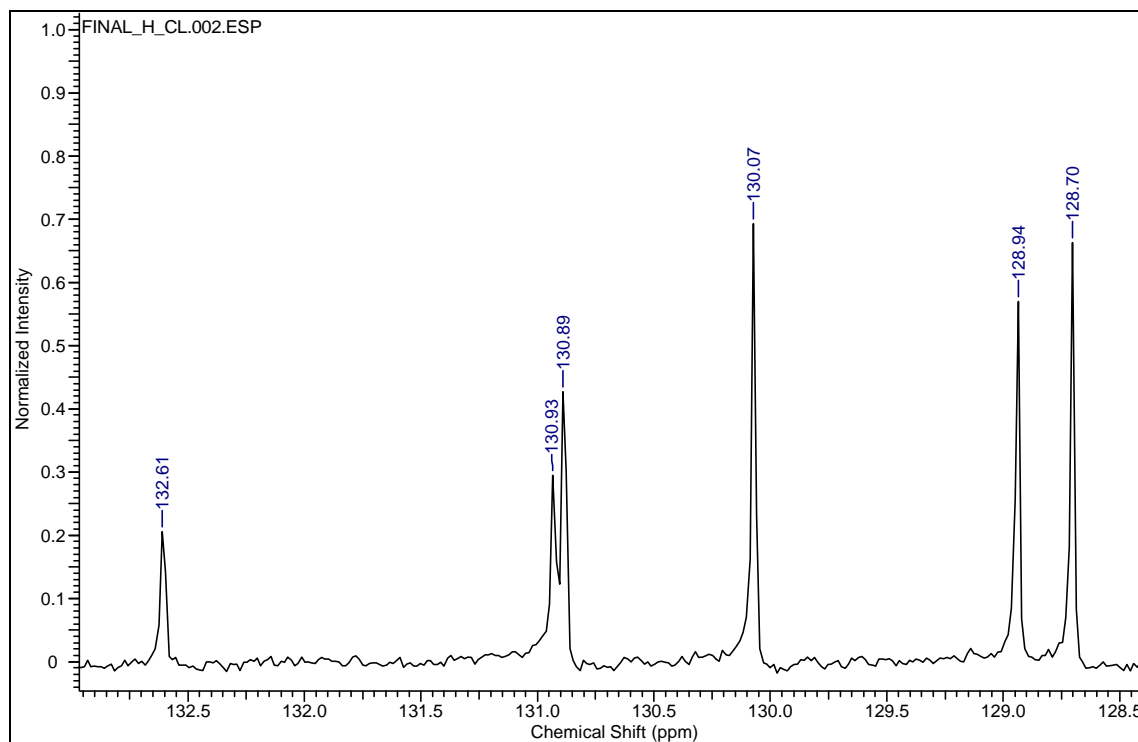


Figura 3-19. Ampliación del espectro ^{13}C -RMN del producto de ciclación

En las figuras 3-20 y 3-31 donde tenemos el espectro DEPT 135 y su ampliación respectivamente podemos ver que sólo se obtienen 9 señales correspondientes a -CH lo cual es totalmente consistente con la estructura **32**. Si realizamos el conteo de señales -CH que esperaríamos para la estructura **33** tendríamos que encontrar 10. Lo anterior nos ratifica que el producto sintetizado corresponde a la estructura **32**.

Figura 3-20. Espectro DEPT 135 del producto de ciclación

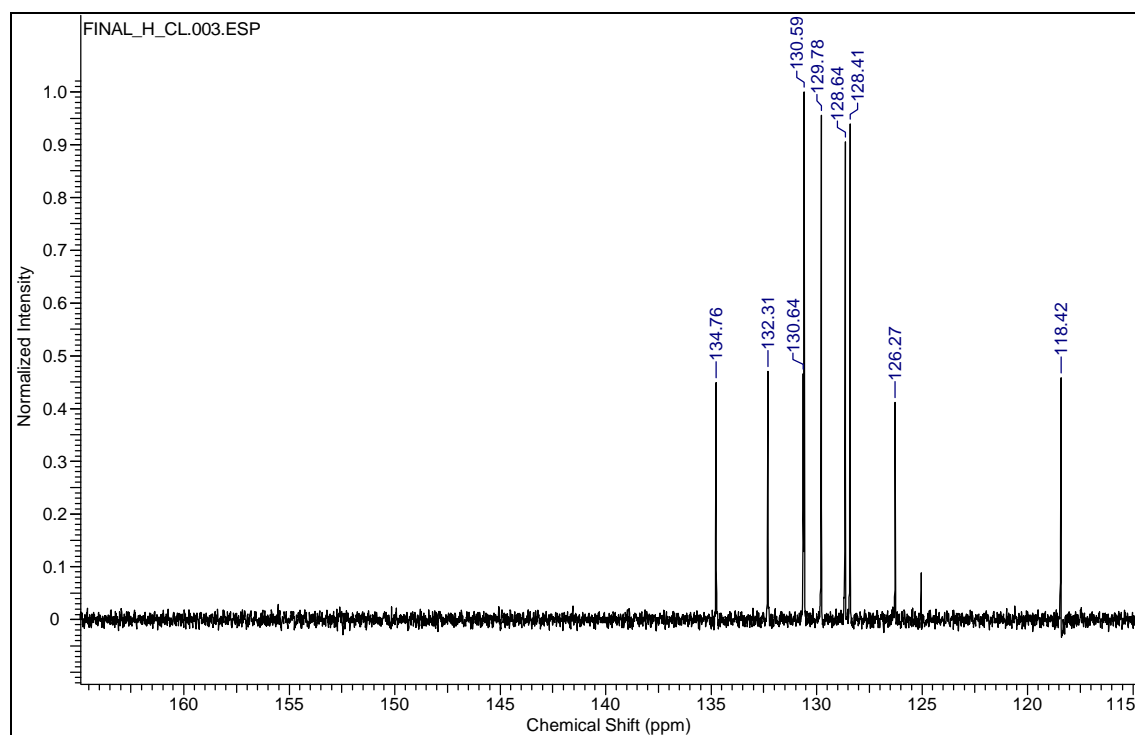


Figura 3-21. Ampliación del espectro DEPT 135 del producto de ciclación

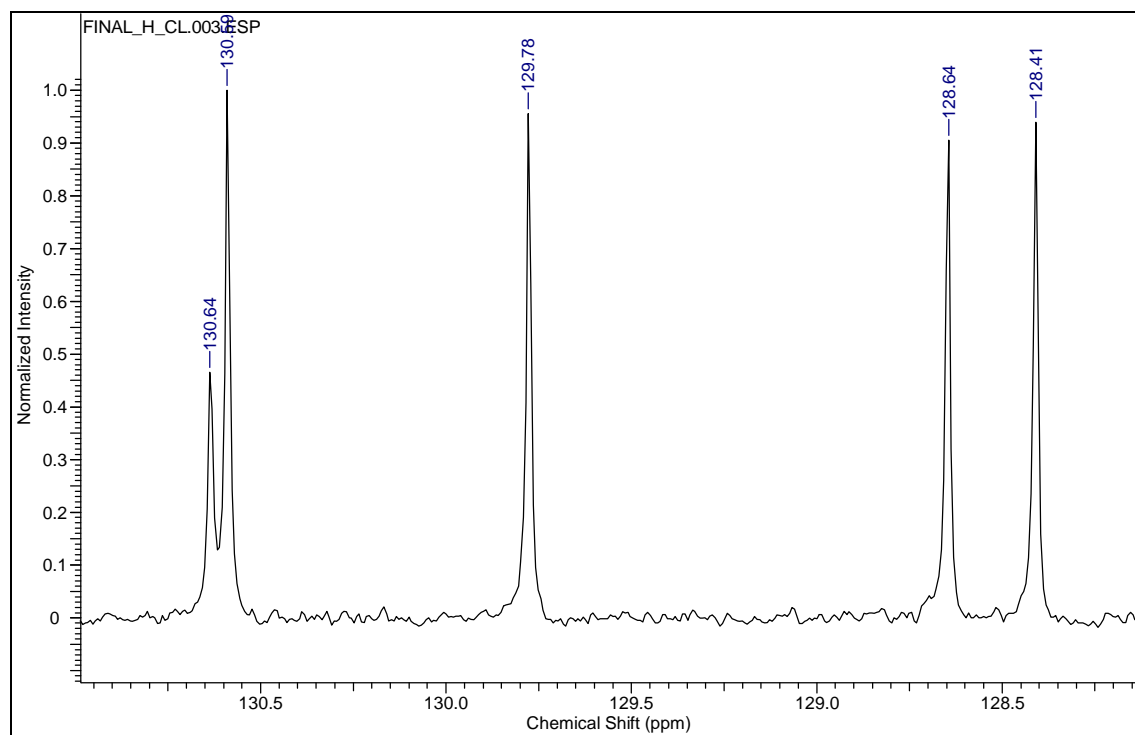
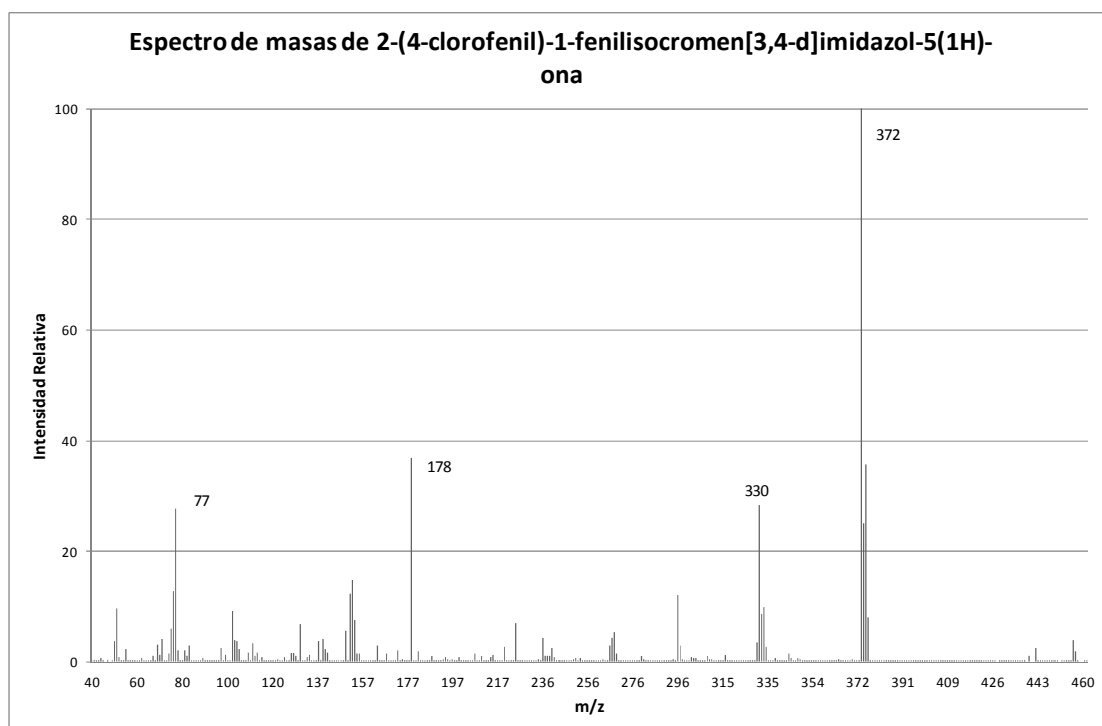


Figura 3-22. Espectro de masas del producto de ciclación



De esta manera para completar el análisis del compuesto sintetizado y la verificación de que la estructura obtenida es **32**, en la figura 3-22 tenemos el EM-IE donde el pico base corresponde a la masa del ion molecular de la estructura **32**.

Cabe resaltar que al realizar la revisión bibliográfica solamente se encuentra un reporte²⁶ donde se presenta una de las estructuras tipo **32** (estructura c2) obtenida por una metodología diferente a la utilizada en el presente trabajo, donde el rendimiento es solamente un 1% lo cual es muy bajo más aún teniendo en cuenta que en nuestro caso para dicho compuesto se obtuvo un 42% de rendimiento, vale aclarar que el desarrollo experimental es completamente diferente en los dos casos, sin embargo con el fin de verificar los resultados reportados en la bibliografía se procedió a realizar un procedimiento similar al reportado en la literatura en mención (excluyendo el uso del microrreactor) para lo cual se utilizó ortoformiato de etilo, encontrando que bajo las condiciones de trabajo no se obtienen los isocumarinoimidazoles. Es de resaltar que en algunas de las metodologías reportadas por Acke²⁶ usan ácidos fuertes como el HCl para realizar la síntesis de isocumarinoimidazoles a partir de isocumarinas, lo cual es

contradictorio con lo observado en nuestro desarrollo experimental y corroborado por otros artículos^{19,25} donde incluso la presencia de ácido en trazas se da la formación de productos tipo **31**

Teniendo en cuenta que la reacción procede como se indica en la figura 2-6 (pág.23) generando el imidazol, se decide realizar esta misma metodología utilizando como producto de partida una imina que no presente –NH, es decir una imina formada a partir de una isocumarina N,N sustituida en el nitrógeno sobre el carbono 4 del sistema isocumarínico, de tal manera que si la reacción procede no se genere el imidazol si no una benzodiazepina, lo anterior debido a una reacción tipo Pictet-Spengler, las imágenes obtenidas por DRX en monocristal a partir de la isocumarina y la imina de partida se muestran en las figuras 3-23 y 3-24 respectivamente.

Figura 3-23. Imagen DRX de 3-amino-4-[metil(fenil)amino]-1*H*-isocromen-1-ona

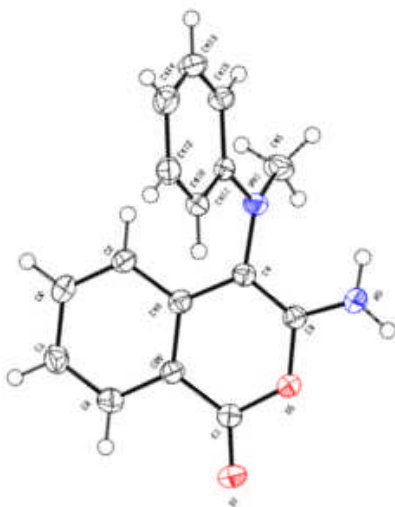
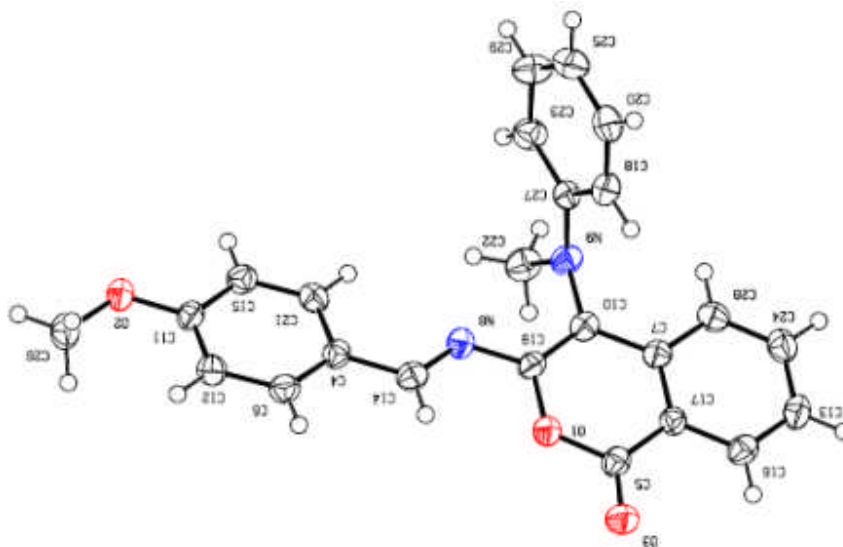


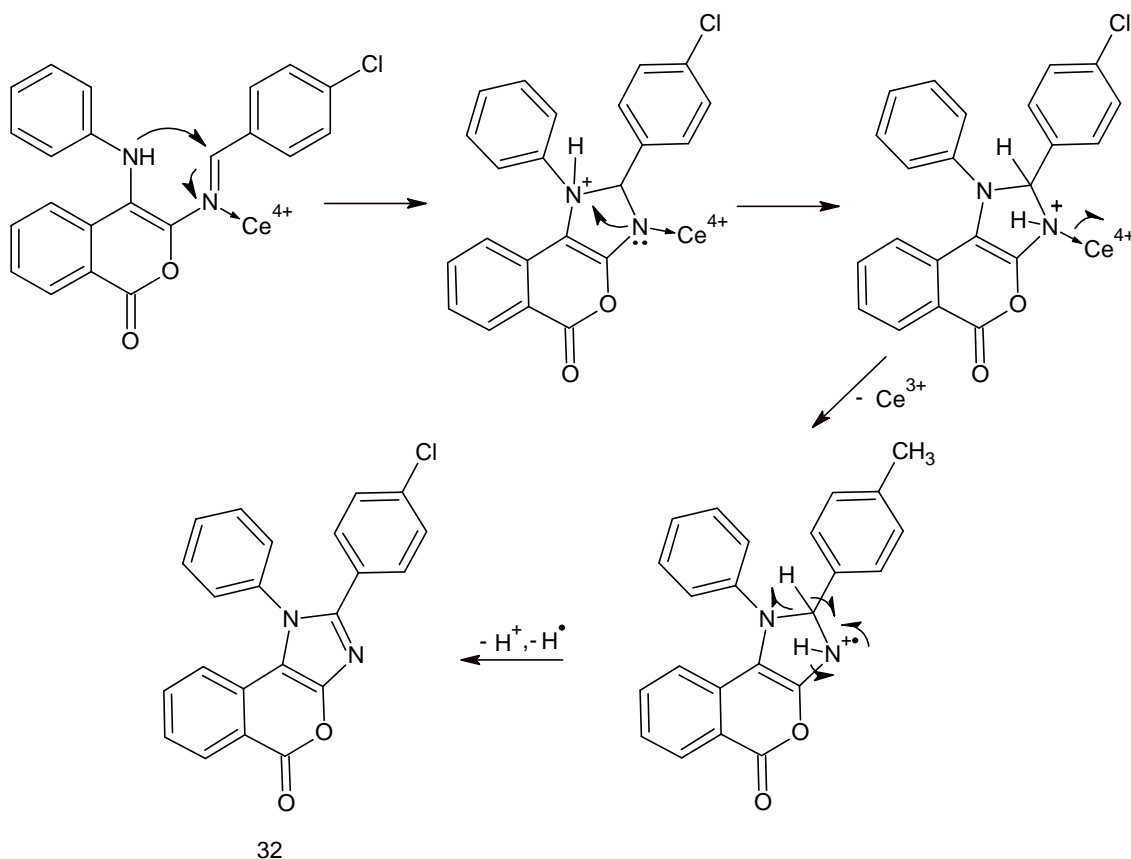
Figura 3-24. Imagen DRX de 3-[[4-(4-metoxifenil)metiliden]amino]-4-[metil(fenil)amino]-1*H*-isocromen-1-ona



Sin embargo, no se genera ningún producto lo cual muestra que el ataque nucleofílico que puede generar el anillo aromático no es lo suficientemente eficiente como el del par electrónico del nitrógeno en la generación del nuevo enlace, adicional cabe resaltar que aunque las estructuras de 5 y 7 miembros son muy estables la generación de las de 5 miembros es ligeramente más dada a generarse y en nuestro caso en particular existe una fuerza impulsora adicional para la formación de un ciclo de 5 miembros, esta fuerza es la generación de un sistema imidazólico el que es aromático, lo cual es imposible en un anillo de 7 miembros.

Considerando los resultados anteriores, es razonable plantear un mecanismo de reacción que explique la formación del sistema imidazólico a partir de la imina correspondiente. De esta manera, en la figura 3-25 se sugiere un mecanismo, el que está sujeto a verificación posterior.

Figura 3-25. Mecanismo propuesto para la obtención de los sistemas heterocíclicos fusionados

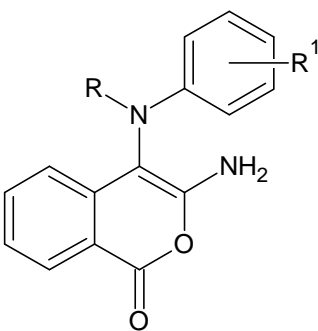


Como se puede observar en el mecanismo propuesto, el catalizador utilizado al parecer no sólo tiene la función de activar el sitio electrofílico para que se presente el ataque por el par electrónico del grupo amino en la posición 4 del sistema isocumarínico, en primera instancia, sino que también es indispensable que sea susceptible a reducción puesto que una fuerza impulsora de la reacción es la generación del nuevo anillo aromático lo cual hace que la reacción se desplace a la generación del nuevo producto, en esta caso en particular el Ce^{4+} , cumple estas dos funciones fundamentales ya que induce al nitrógeno imínico para que se comporte como un ligante lo cual permite activar la molécula para la reacción y posteriormente se reduce a Ce^{3+} facilitando la formación de imidazol.

Basado en los resultados de las metodologías propuestas y considerando que la formación de los heterociclos fusionados isocoumarina – benzodiazepina no es viable, se procedió a la generación una familia de heterociclos fusionados pertenecientes a la

familia isocumarinoimidazoles, pero lo cual previamente se realizó la síntesis de diferentes isocumarinas, iminas y los respectivos sistemas fusionados. En las tablas 3-4, 3-5 y 3-6 se presentan los resultados de las estructuras sintetizadas seguidas de un resumen de los datos analíticos para cada muestra.

Tabla 3-4. Isocumarinas sintetizadas (a)*

			
N°	R	R ¹	% rendimiento
1	H	H	86
2	H	CH ₃	81
3	H	Br	84
4	H	Cl	80
5	CH ₃	H	92

* La letra **a** acompañada de uno de los números del 1 al 5 se utilizara para identificar fácilmente a las diferentes isocumarinas

3-amino-4-(fenilamino)-1H-isocromen-1-ona (a1)

Sólido amarillo. Rendimiento 86%. IR-TF (KBr) ν : 3294, 1728, 1651, 1550, 1481, 759 cm^{-1} . ¹H-RMN (400 MHz [D₆]DMSO): δ ppm 6,53 – 6,61 (m, 5H), 6,80 (s, 1H), 7,04 – 7,09 (m, 4H), 7,48 – 7,52 (td, 1H), 7,92 – 7,94 (dd, 1H). ¹³C-RMN (100 MHz [D₆]DMSO): δ ppm 90,72 (1C), 112,86 (2CH), 114,10 (1C), 116,87 (1CH), 119,74 (1CH), 122,19 (1CH), 128,96 (2CH), 129,34 (1CH), 134,85 (1CH), 141,76 (1C), 147,81 (1C), 156,10 (1C), 160,43 (CO). M⁺ 252.

3-amino-4-[(4-metilfenil)amino]-1H-isocromen-1-ona (a2)

Sólido amarillo. Rendimiento 81%. IR-TF (KBr) ν : 3456, 3372, 3279, 2924, 1728, 1651, 1520, 1119, 918 cm^{-1} . ¹H-RMN (400 MHz [D₆]DMSO): δ ppm 2,13 (s, 3H), 6,46 – 6,50 (m, 4H), 6,59 (s, 1H), 6,87 (d, 2H), 7,06 (t, 2H), 7,50 (t, 1H), 7,91 (d, 1H). ¹³C-RMN (100 MHz [D₆]DMSO): δ ppm 20,05 (1CH₃), 91,09 (1C), 112,87 (2CH), 114,07 (1C), 119,80 (1CH),

122,13 (1CH), 125,25 (1C), 129,26 (1CH), 129,38 (2CH), 134,77 (1CH), 141,82 (1C), 145,42 (1C), 156,06 (1C), 160,40 (CO). M^+ 266.

3-amino-4-[(4-bromofenil)amino]-1*H*-isocromen-1-ona (a3)

Sólido amarillo. Rendimiento 84%. IR-TF (KBr) ν : 3456, 3363, 3179, 2924, 2855, 1728, 1712, 1651, 1551, 1481, 1381, 1080, 926, 810 cm^{-1} . ^1H -RMN (400 MHz $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ ppm 6,52 (d, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,99 - 7,02 (m, 2H), 7,08 (t, 1H), 7,19 (d, 2H), 7,52 (t, 1H), 7,91 (d, 1H). ^{13}C -RMN (100 MHz $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ ppm 107,41 (1C), 114,00 (1C), 114,81 (2CH), 119,41 (1CH), 122,22 (1CH), 129,35 (1CH), 131,45 (2CH), 134,95 (1CH), 141,40 (1C), 147,20 (1C), 156,02 (1C), 160,27 (CO). M^+ 332

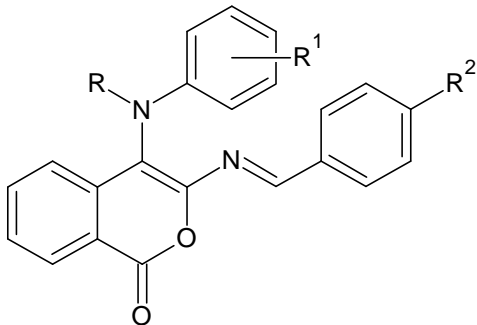
3-amino-4-[(4-clorofenil)amino]-1*H*-isocromen-1-ona (a4)

Sólido amarillo. Rendimiento 80%. IR-TF (KBr) ν : 3426, 3333, 3271, 3163, 2924, 2855, 1728, 1651, 1489, 1381, 1088, 918, 810 cm^{-1} . ^1H -RMN (400 MHz $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ ppm 6,55 - 6,58 (m, 4H), 6,97 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,07 - 7,10 (m, 3H), 7,52 (t, 1H), 7,91 (d, 1H). ^{13}C -RMN (100 MHz $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ ppm 90,13 (1C), 114,04 (1C), 114,25 (2CH), 119,44 (1CH), 120,03 (1C), 122,24 (1CH), 128,65 (2CH), 129,37 (1CH), 134,95 (1CH), 141,46 (1C), 146,82 (1C), 156,07 (1C), 160,30 (CO). M^+ 286

3-amino-4-[metil(fenil)amino]-1*H*-isocromen-1-ona (a5)

Sólido amarillo. Rendimiento 92%. IR-TF (KBr) ν : 3464, 3333, 2924, 2855, 1744, 1643, 1597, 1551, 1481, 1319, 1111, 756, 687 cm^{-1} . ^1H -RMN (400 MHz $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ ppm 3,15 (s, 3H), 6,60 - 6,73 (m, 6H), 7,05 - 7,12 (m, 3H), 7,47 (t, 1H), 7,93 (d, 1H). ^{13}C -RMN (100 MHz $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ ppm 37,26 (CH_3), 96,48 (1C), 111,90 (2CH), 114,22 (1C), 116,32 (1CH), 119,11 (1CH), 122,19 (1CH), 129,00 (2CH), 129,69 (1CH), 135,00 (1CH), 140,86 (1C), 148,12 (1C), 155,85 (1C), 160,24 (CO). M^+ 266.

Tabla 3-5. Iminas intermediarias sintetizadas (**b**)*

				
N°	R	R ¹	R ²	% rendimiento
1	H	H	Cl	82
2	H	H	H	85
3	H	H	NO ₂	82
4	H	CH ₃	Cl	77
5	H	CH ₃	NO ₂	90
6	H	CH ₃	OCH ₃	80
7	H	Br	H	87
8	H	Br	Cl	84
9	H	Br	NO ₂	93
10	H	Cl	NO ₂	92

* La letra **b** acompañada de uno de los números del 1 al 10 se utilizara para identificar fácilmente a las diferentes iminas

3-[[4-(4-clorofenil)metiliden]amino]-4-(fenilamino)-1*H*-isocromen-1-ona (**b1**)

Sólido anaranjado. Rendimiento 82%. P.f 187-189 °C. IR-TF (KBr) ν : 3368, 2924, 1735, 1597, 1481, 1065, 745 cm^{-1} . ¹H-RMN (400 MHz CDCl₃): δ ppm 6,26 (s, 1H), 6,82 (d, 2H), 6,92 (t, 1H), 7,22 (t, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,49 (td, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,77 (d, 2H), 8,34 (d, 1H), 8,80 (s, 1H). ¹³C-RMN (100 MHz CDCl₃): δ ppm 117,43 (1C), 117,69 (2CH), 121,25 (1CH), 121,76 (1C), 125,33 (1CH), 128,73 (1CH), 129,49 (2CH), 129,52 (2CH), 130,60 (1CH), 130,66 (2CH), 134,58 (1C), 134,94 (1CH) 136,58 (1C), 138,41 (1C), 145,63 (1C), 146,27 (1C), 155,52 (1CH), 160,75 (CO). M⁺ 374.

4-(fenilamino)-3-[[fenilmetiliden]amino]-1*H*-isocromen-1-ona (**b2**)

Sólido anaranjado. Rendimiento 85%. P.f 181-183 °C. IR-TF (KBr) ν : 3391, 2924, 2855, 1732, 1493, 1154, 1065, 760, 691 cm^{-1} . ¹H-RMN (400 MHz CDCl₃): δ ppm 6,29 (s,1H), 6,82 (d, 2H), 6,92 (t, 1H), 7,20 – 7,26 (m, 2H), 7,42 – 7,50 (m, 4H), 7,60 – 7,66 (m, 2H), 7,87 (d, 2H), 8,36 (d, 1H), 8,89 (s, 1H). ¹³C-RMN (100 MHz CDCl₃): δ ppm 116,77 (1C),

117,37 (2CH), 120,85 (CH), 121,42 (1C), 124,99 (CH), 128,29 (CH), 128,86 (2CH), 129,21 (2CH), 129,35 (2CH), 130,30 (CH), 132,12 (CH), 134,63 (CH), 135,83 (1C), 136,46 (1C), 145,67 (1C), 146,12 (1C), 156,90 (CH), 160,65 (CO). M^+ 340.

3-[[4-(4-nitrofenil)metiliden]amino]-4-(fenilamino)-1*H*-isocromen-1-ona (b3)

Sólido rojo. Rendimiento 82%. P.f. 224-226 °C. IR-TF (KBr) ν : 3367, 1721, 1593, 1508, 1339, 1300, 1154, 1104, 1072, 844, 764, 691 cm^{-1} . ^1H -RMN (400 MHz CDCl_3): δ ppm 6,38 (s, 1H), 6,87 (d, 2H), 6,97 (t, 1H), 7,23 - 7,27 (m, 2H), 7,56 (td, 1H), 7,63 - 7,66 (m, 2H), 8,00 (d, 2H), 8,28 (d, 2H), 8,38 (d, 1H), 8,91 (s, 1H). ^{13}C -RMN (100 MHz CDCl_3): δ ppm 117,95 (2CH), 121,53 (CH), 124,10 (2CH), 125,43 (CH), 129,13 (CH), 129,34 (2CH), 129,64 (2CH), 130,49 (CH), 134,75 (CH), 135,66 (1C), 145,52 (1C), 153,21 (CH). M^+ 385.

3-[[4-(4-clorofenil)metiliden]amino]-4-[[4-metilfenil]amino]-1*H*-isocromen-1-ona (b4)

Sólido anaranjado. Rendimiento 87%. P.f. 199-200 °C. IR-TF (KBr) ν : 3367, 2924, 2855, 1736, 1512, 1481, 1157, 1088, 1065, 814, 691 cm^{-1} . ^1H -RMN (400 MHz CDCl_3): δ ppm 2,30 (s, 3H), 6,76 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,50 (td, 1H), 7,58 - 7,65 (m, 2H), 7,79 (d, 2H), 8,35 (d, 1H), 8,82 (s, 1H). ^{13}C -RMN (100 MHz CDCl_3): δ ppm 20,57 (CH_3), 117,63 (1C), 117,90 (2CH), 121,54 (1C), 125,11 (CH), 128,35 (CH), 129,17 (2CH), 129,75 (2CH), 130,29 (2CH), 130,66 (1C), 134,35 (1C), 134,55 (CH), 136,20 (1C), 137,99 (1C), 143,43 (1C), 144,84 (1C), 154,79 (CH), 160,49 (CO). M^+ 388.

4-[[4-metilfenil]amino]-3-[[4-(4-nitrofenil)metiliden]amino]-1*H*-isocromen-1-ona (b5)

Sólido rojo. Rendimiento 90%. P.f. 169-171 °C IR-TF (KBr) ν : 3360, 2924, 2855, 1740, 1597, 1512, 1339, 844, 691 cm^{-1} . ^1H -RMN (400 MHz CDCl_3): δ ppm 2,30 (s, 3H), 6,79 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,51 - 7,55 (m, 1H), 7,60 - 7,64 (s, 1H), 7,99 (d, 2H), 8,26 (d, 2H), 8,36 (d, 1H), 8,87 (s, 1H). ^{13}C -RMN (100 MHz CDCl_3): δ ppm 20,60 (CH_3), 118,45 (2CH), 119,79 (1C), 122,01 (1C), 124,03 (2CH), 125,49 (1CH), 129,04 (1CH), 129,53 (2CH), 129,84 (2CH), 130,39 (1CH), 131,31 (1C), 134,62 (1CH), 135,55 (1C), 141,27 (1C), 142,95 (1C), 143,88 (1C), 149,23 (1C), 152,69 (1CH), 160,11 (CO). M^+ 399.

3-[[4-(4-metoxifenil)metiliden]amino]-4-[[4-metilfenil]amino]-1*H*-isocromen-1-ona (b6)

Sólido anaranjado. Rendimiento 80%. P.f. 182-184 °C. IR-TF (KBr) ν : 3383, 2924, 1721, 1605, 1512, 1250, 1169, 1069, 1030, 806, 690 cm^{-1} . ^1H -RMN (400 MHz CDCl_3): δ ppm

2,27 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,73 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 7,46 (td, 1H), 7,58 – 7,61 (m, 2H), 7,82 (d, 2H), 8,33 (d, 1H), 8,81 (s, 1H). ^{13}C -RMN (100 MHz CDCl_3): δ ppm 20,54 (1 CH_3), 55,45 (1 CH_3), 114,33 (2CH), 115,98 (1C), 117,48 (2CH), 121,11 (1C), 124,79 (1CH), 127,79 (1CH), 128,93 (1C), 129,67 (2CH), 130,15 (1CH), 131,20 (2CH), 134,50 (1CH), 136,74 (1C), 143,82 (1C), 145,80 (1C), 155,99 (1CH), 160,86 (CO), 162,92 (1C). M^+ 384.

4-[(4-bromofenil)amino]-3-[[fenilmetiliden]amino]-1*H*-isocromen-1-ona (b7)

Sólido amarillo. Rendimiento 87%. P.f. 182-184 °C. IR-TF (KBr) ν : 3399, 2924, 2855, 1724, 1589, 1489, 1288, 1157, 1057, 806, 691 cm^{-1} . ^1H -RMN (400 MHz CDCl_3): δ ppm 6,19 (s, 1H), 6,69 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,42 – 7,57 (m, 5H), 7,66 (t, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,35 (d, 1H), 8,90 (s, 1H). ^{13}C -RMN (100 MHz CDCl_3): δ ppm 112,94 (1C), 114,83 (1CH), 116,04 (1C), 118,68 (2CH), 121,37 (1C), 124,62 (1CH), 128,42 (1CH), 128,91 (2CH), 129,40 (2CH), 130,42 (1CH), 132,05 (2CH), 132,32 (1CH), 132,43 (1C), 134,78 (1CH), 135,69 (1C), 136,23 (1C), 145,28 (1C), 146,14 (1C), 157,52 (1CH), 160,46 (CO). M^+ 419.

4-[(4-bromofenil)amino]-3-[[4-clorofenil]metiliden]amino]-1*H*-isocromen-1-ona (b8)

Sólido anaranjado. Rendimiento 84%. P.f. 196-198 °C. IR-TF (KBr) ν : 3379, 2924, 2855, 1744, 1585, 1489, 1304, 1157, 1092, 826, 687 cm^{-1} . ^1H -RMN (400 MHz CDCl_3): δ ppm 6,17 (s, 1H), 6,68 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,49 – 7,56 (m, 2H), 7,65 (t, 1H), 7,77 (d, 2H), 8,34 (d, 1H), 8,82 (s, 1H). ^{13}C -RMN (100 MHz CDCl_3): δ ppm 113,05 (1C), 116,39 (1C), 118,71 (2CH), 121,41 (1C), 124,68 (1CH), 128,57 (1CH), 129,57 (1C), 129,24 (2CH), 130,41 (2CH), 130,44 (1C), 132,07 (2CH), 134,13 (1C), 134,80 (1CH), 136,05 (1C), 138,36 (1C), 145,14 (1C), 145,81 (1C), 155,87 (1CH), 160,29 (CO). M^+ 452.

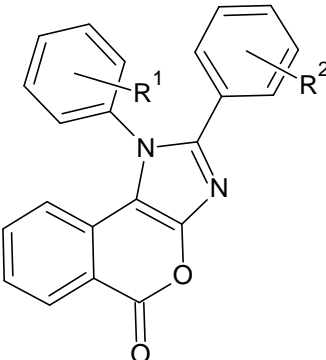
4-[(4-bromofenil)amino]-3-[[4-nitrofenil]metiliden]amino]-1*H*-isocromen-1-ona (b9)

Sólido rojo. Rendimiento 93%. P.f. 202-204 °C. IR-TF (KBr) ν : 3337, 2924, 1740, 1593, 1512, 1489, 1339, 1065, 694 cm^{-1} . ^1H -RMN (400 MHz CDCl_3): δ ppm 5,30 (s, 1H), 6,73 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,57 – 7,60 (m, 2H), 7,69 (t, 1H), 8,00 (d, 2H), 8,29 (d, 2H), 8,38 (d, 1H), 8,92 (s, 1H). ^{13}C -RMN (100 MHz CDCl_3): δ ppm 113,40 (1C), 118,20 (1C), 118,91 (2CH), 121,59 (1C), 123,81 (2CH), 124,77 (1CH), 128,96 (1CH), 129,40 (2CH), 130,30 (1CH), 131,89 (2CH), 134,59 (1CH), 135,14 (1C), 140,71 (1C), 144,37 (1C), 144,59 (1C), 149,17 (1C), 153,62 (1CH). M^+ 463.

4-[(4-clorofenil)amino]-3-[[4-nitrofenil]metiliden]amino}-1*H*-isocromen-1-ona (b10)

Sólido rojo. Rendimiento 92%. P.f 197 °C (deg). IR-TF (KBr) ν : 3337, 2924, 2855, 1740, 1597, 1512, 1492, 1342, 1157, 1096, 1065, 849, 694 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz CDCl_3): δ ppm 6,30 (s, 1H), 6,78 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,55 – 7,60 (m, 2H), 7,68 (t, 1H), 8,00 (s, 2H), 8,29 (d, 2H), 8,38 (d, 1H), 8,91 (s, 1H). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz CDCl_3): δ ppm 118,67 (1C), 118,90 (2CH), 121,92 (1C), 124,11 (2CH), 125,11 (1CH), 126,47 (1C), 129,26 (1CH), 129,30 (2CH), 129,69 (2CH), 130,60 (1CH), 134,88 (1CH), 135,44 (1C), 141,04 (1C), 144,17 (1C), 144,80 (1C), 149,45 (1C), 153,81 (1CH), 159,92 (CO). M^+ 419.

Tabla 3-6. Sistemas heterocíclicos fusionados sintetizados (**c**)*

			
N°	R ¹	R ²	% rendimiento
1	H	Cl	65
2	H	H	42
3	H	NO ₂	67
4	CH ₃	Cl	52
5	CH ₃	NO ₂	71
6	CH ₃	OCH ₃	44
7	Br	H	63
8	Br	Cl	56
9	Br	NO ₂	69
10	Cl	H	70
11	Cl	NO ₂	74
12	Cl	OCH ₃	56

* La letra **c** acompañada de uno de los números del 1 al 12 se utilizara para identificar fácilmente a los diferentes sistemas fusionados

2-(4-clorofenil)-1-fenilisocromen[3,4-d]imidazol-5(1*H*)-ona (c1)

Sólido amarillo. Rendimiento 65%. P.f. 195 °C (deg), IR-TF (KBr) ν : 2924, 2854, 1736, 1612, 1512, 1381, 1096 cm^{-1} . ^1H -RMN (400 MHz CDCl_3): δ ppm 6,58 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,30 – 7,42 (m, 4H), 7,50 (d, 2H), 7,62 – 7,69 (m, 3H), 8,34 (d, 1H). ^{13}C -RMN (100 MHz CDCl_3): δ ppm 111,17 (1C), 118,71 (1CH) 119,38 (1C), 125,33 (1C), 126,56 (1CH), 127,75 (1C), 128,70 (2CH), 128,94 (2CH), 130,07 (2CH), 130,89 (2CH), 130,93 (1CH), 132,61 (1CH), 135,06 (1CH), 135,69 (1C), 137,28 (1C), 144,83 (1C), 151,22 (1C), 161,75 (CO). M^+ 372.

1,2-difenilisocromen[3,4-d]imidazol-5(1H)-ona (c2)

Sólido blanco-amarillo. Rendimiento 42%. P.f. 229 °C (deg). IR-TF (KBr) ν : 2924, 1736, 1620, 1512, 1381, 1065, 1018, 856, 756, 694 cm^{-1} . ^1H -RMN (400 MHz CDCl_3): δ ppm 6,58 (d, 1H), 7,22 – 7,34 (m, 4H), 7,38 (m, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,60 – 7,66 (m, 3H), 8,38 (d, 1H). ^{13}C -RMN (100 MHz CDCl_3): δ ppm 116,98 (1CH), 118,38 (1CH), 126,08 (1CH), 128,34 (2CH), 128,48 (2CH), 128,67 (2CH), 128,83 (1C), 129,01 (1C), 129,20 (1CH), 129,97 (1C), 130,39 (2CH), 132,32 (1CH), 132,97 (1C), 134,68 (1CH), 137,19 (1C), 145,76 (1C), 151,04 (1C), 161,61 (CO). M^+ 340.

2-(4-nitrofenil)-1-fenilisocromen[3,4-d]imidazol-5(1H)-ona (c3)

Sólido anaranjado. Rendimiento 67%. P.f. 241-243 °C. IR-TF (KBr) ν : 2924, 2855, 1736, 1543, 1512, 1381, 1342, 1111, 849, 702, 555 cm^{-1} . ^1H -RMN (400 MHz CDCl_3): δ ppm 6,59 (d, 1H), 7,36 – 7,46 (m, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,68 – 7,77 (m, 3H), 8,08 (d, 2H), 8,39 (d, 1H). ^{13}C -RMN (100 MHz CDCl_3): δ ppm 112,05 (1C), 118,69 (1CH), 119,50 (1C), 123,60 (2CH), 126,92 (1CH), 128,24 (2CH), 128,94 (2CH), 129,33 (1C), 130,91 (2CH), 131,11 (1CH), 132,45 (1CH), 134,89 (1CH), 136,68 (1C), 142,79 (1C), 147,54 (1C), 161,14 (CO). M^+ -H 384.

2-(4-clorofenil)-1-(4-metilfenil)isocromen[3,4-d]imidazol-5(1H)-ona (c4)

Sólido blanco-amarillo. Rendimiento 52%. P.f. 234 °C (deg). IR-TF (KBr) ν : 2924, 2850, 1740, 1620, 1508, 1416, 1377, 1265, 1095, 1015, 834, 760 cm^{-1} . ^1H -RMN (400 MHz CDCl_3): δ ppm 2,55 (s, 3H), 6,62 (d, 1H), 7,19 (d, 2H), 7,31 (t, 1H), 7,35 – 7,43 (m, 7H), 8,32 (d, 1H). ^{13}C -RMN (100 MHz CDCl_3): δ ppm 21,45 (1 CH_3), 110,86 (1C), 118,44 (1CH), 119,00 (1C), 126,14 (1CH), 127,54 (1C), 128,02 (2CH), 128,56 (2CH), 129,72

(2CH), 129,82 (1C), 131,14 (2CH), 132,19 (1CH), 134,25 (1C), 134,70 (1CH), 135,24 (1C), 140,90 (1C), 144,52 (1C), 150,80 (1C), 161,46 (CO). M^+ 388.

1-(4-metilfenil)-2-(4-nitrofenil)isocromen[3,4-d]imidazol-5(1H)-ona (c5)

Sólido anaranjado. Rendimiento 71%. P.f. 256 °C (deg). IR-TF (KBr) ν : 2924, 2851, 1740, 1616, 1504, 1335, 1018, 853, 702 cm^{-1} . ^1H -RMN (400 MHz CDCl_3): δ ppm 2,58 (s, 3H), 6,64 (d, 1H), 7,35 – 7,43 (m, 3H), 7,45 – 7,48 (m, 3H), 7,63 (d, 2H), 8,07 (d, 2H), 8,37 (d, 1H). ^{13}C -RMN (100 MHz CDCl_3): δ ppm 21,51 (CH_3), 112,06 (1C), 118,76 (1CH), 119,43 (1C), 123,56 (2CH), 125,02 126,83 (1CH), 127,86 (2CH), 128,88 (2CH), 129,41 (1C), 131,48 (2CH), 132,37 (1CH), 133,96 134,85 (1CH), 135,01 (1C), 141,53 (1C), 142,81 (1C), 147,46 (1C), 161,18 (CO). M^+ 399.

2-(4-metoxifenil)-1-(4-metilfenil)isocromen[3,4-d]imidazol-5(1H)-ona (c6)

Sólido blanco-amarillo. Rendimiento 44%. P.f. 254-256 °C. IR-TF (KBr) ν : 2924, 2855, 1736, 1620, 1543, 1512, 1381, 1258, 1018, 833, 748 cm^{-1} . ^1H -RMN (400 MHz CDCl_3): δ ppm 2,54 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 6,60 (d, 1H), 6,66 (d, 2H), 7,29 (t, 1H), 7,34 - 7,31 (m, 7H), 8,36 (d, 1H). ^{13}C -RMN (100 MHz CDCl_3): δ ppm 21,46 (CH_3), 55,23 (CH_3), 110,24 (1C) 113,78 (2CH) 118,27 (1CH) 118,83 (1C) 121,63 (1C) 125,71 (1CH) 128,19 (2CH) 130,08 (2CH) 130,99 (2CH) 132,21 (1CH) 134,60 (1CH) 134,66 (1C) 140,64 (1C) 145,92 (1C) 150,98 (1C) 160,25 (CO), 161,74 (1C). M^+ -H 383.

1-(4-bromofenil)-2-fenilisocromen[3,4-d]imidazol-5(1H)-ona (c7)

Sólido amarillo. Rendimiento 63%. P.f. 220-222 °C. IR-TF (KBr) ν : 2924, 2855, 1721, 1612, 1489, 1381, 1065, 756, 702 cm^{-1} . ^1H -RMN (400 MHz CDCl_3): δ ppm 6,65 (d, 2H), 7,27 – 7,49 (m, 9H), 7,76 (d, 2H), 8,39 (d, 1H). ^{13}C -RMN (100 MHz CDCl_3): δ ppm 110,46 (1C) 118,23 (1CH) 119,09 (1C) 124,53 (1C) 126,30 (1CH) 128,50 (2CH) 128,75 (2CH) 129,43 (1CH) 129,72 (1C) 130,09 (2CH) 132,45 (1CH) 133,68 (2CH) 134,83 (1CH) 136,16 (1C) 145,88 (1C) 151,12 (1C) 161,43 (CO). M^+ 419.

1-(4-bromofenil)-2-(4-clorofenil)isocromen[3,4-d]imidazol-5(1H)-ona (c8)

Sólido blanco-amarillo. Rendimiento 56%. P.f. 201 °C. IR-TF (KBr) ν : 2924, 2855, 1736, 1620, 1543, 1381, 972, 756, 702, 509 cm^{-1} . ^1H -RMN (400 MHz CDCl_3): δ ppm 6,64 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,33 - 7,40 (m, 5H), 7,47 (t, 1H), 7,77 (d, 2H), 8,36 (d, 1H). ^{13}C -RMN

(100 MHz CDCl₃): δ ppm 110,71 (1C) 118,25 (1CH) 119,12 (1C) 124,81 (1C) 126,48 (1CH) 127,14 (1C) 128,82 (2CH) 129,52 (1C) 129,84 (2CH) 130,00 (2CH) 132,46 (1CH) 133,86 (2CH) 134,88 (1CH) 135,67 (1C) 135,92 (1C) 144,65 (1C) 151,00 (1C) 161,25 (CO). M⁺ 453.

1-(4-bromofenil)-2-(4-nitrofenil)isocromen[3,4-d]imidazol-5(1H)-ona (c9)

Sólido anaranjado. Rendimiento 69%. P.f. 228 °C (deg). IR-TF (KBr) ν: 2924, 2855, 1736, 1629, 1543, 1512, 1381, 1342, 1111, 756, 702 cm⁻¹. ¹H-RMN (400 MHz CDCl₃): δ ppm 6,65 (d, 1H), 7,39 – 7,43 (m, 2H), 7,48 – 7,52 (m, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,82 (d, 2H), 8,13 (d, 2H), 8,42 (d, 1H). ¹³C-RMN (100 MHz CDCl₃): δ ppm 118,53 (1CH), 123,77 (2CH), 125,04 (1C), 127,15 (1CH), 128,81 (1C), 129,07 (2CH), 129,12 (1C), 129,80 (2CH), 132,65 (1CH), 134,22 (2CH), 135,04 (1CH), 135,21 (1CH), 135,61 (1CH). M⁺ 464.

1-(4-clorofenil)-2-fenilisocromen[3,4-d]imidazol-5(1H)-ona (c10)

Sólido blanco-amarillo. Rendimiento 70%. P.f. 122 °C (deg). IR-TF (KBr) ν: 2924, 2855, 1736, 1612, 1489, 1381, 1088, 756, 694 cm⁻¹. ¹H-RMN (400 MHz CDCl₃): δ ppm 6,64 (d, 2H), 7,27 - 7,48 (m, 9H), 7,59 (d, 2H), 8,38 (d, 2H). ¹³C-RMN (100 MHz CDCl₃): δ ppm 114,52 (1C), 118,22 (1CH), 119,08 (1C), 120,99 (1C), 126,29 (1CH), 128,49 (2CH), 128,72 (2CH), 128,94 (1C), 129,42 (1CH), 129,81 (2CH), 130,67 (2CH), 132,42 (1CH), 134,82 (1CH), 135,60 (1C), 136,49 (1C), 145,93 (1C), 151,06 (1C), 161,43 (CO). M⁺ 374.

1-(4-clorofenil)-2-(4-nitrofenil)isocromen[3,4-d]imidazol-5(1H)-ona (c11)

Sólido amarillo claro. Rendimiento 74%. P.f. 274 °C (deg). IR-TF (KBr) ν: 2924, 2855, 1721, 1582, 1497, 1458, 1389, 1342, 1111, 918, 856, 764 cm⁻¹. ¹H-RMN (400 MHz CDCl₃): δ ppm 6,66 (d, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,47 – 7,52 (m, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,67 (d, 2H), 8,13 (d, 2H), 8,41 (d, 1H). ¹³C-RMN (100 MHz CDCl₃): δ ppm 118,52 (1CH), 119,55 (1C), 123,75 (2CH), 127,14 (1CH), 129,05 (2CH), 129,57 (2CH), 131,22 (2CH), 132,63 (1CH), 134,63 (1C), 135,02 (1CH), 135,08 (1C), 137,37 (1C). M⁺ 419.

1-(4-clorofenil)-2-(4-metoxifenil)isocromen[3,4-d]imidazol-5(1H)-ona (c12)

Sólido amarillo. Rendimiento 56%. P.f. 254-256 °C. IR-TF (KBr) ν: 2924, 2855, 1736, 1620, 1489, 1381, 1256, 1026, 833, 748 cm⁻¹. ¹H-RMN (400 MHz CDCl₃): δ ppm 3,78 (s, 3H), 6,62 (d, 1H), 6,77 (d, 2H), 6,29 – 6,35 (m, 3H), 7,45 (d, 3H), 7,60 (d, 2H), 8,34 (d,

2H). ^{13}C -RMN (100 MHz CDCl_3): δ ppm 55,26 (1 CH_3), 110,07 (1C), 113,94 (2CH), 118,06 (1CH), 118,82 (1C), 121,10 (1C), 125,02 (1C), 125,98 (1CH), 129,80 (1C), 129,90 (2CH), 130,17 (2CH), 130,68 (2CH), 132,34 (1CH), 134,78 (1CH), 135,80 (1C), 136,39 (1C), 146,03 (1C), 151,05 (1C), 160,43 (CO), 161,46 (1C). M^+ 404.

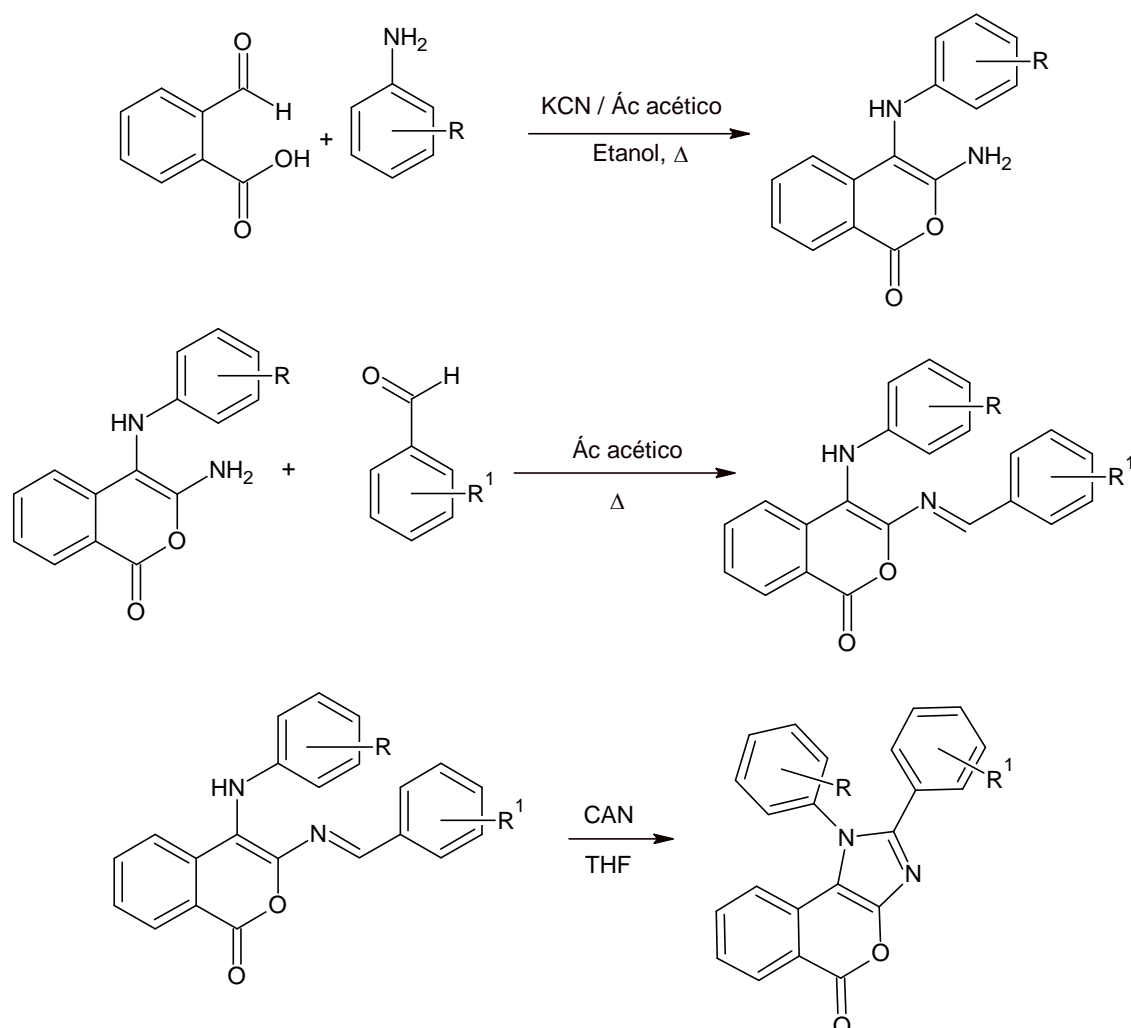
4. Conclusiones y recomendaciones

4.1 Conclusiones

A partir del trabajo realizado es notable que el uso del ácido 2-formilbenzoico como punto de partida para la generación de compuestos heterocíclicos fusionados es completamente viable ya que a partir de éste se generan isocumarinas que permiten modificaciones estructurales para llegar a los sistemas de interés, sin embargo podemos concluir que con las metodologías empleadas no es posible llegar a los heterociclos fusionados por medio de reacciones One Pot tomando como punto de partida la isocumarina precursora, puesto que ésta se destruye o degrada debido a la labilidad de dicha estructura frente a algunos medios de reacción o en el mejor de los casos se llega a generación de la imina intermediaria, pero es de gran importancia considerar que se llega al objetivo planteado para el caso de los isocumarinoimidazoles, empleando metodologías multipasos donde la afectación sobre la estructura base de la isocumarina es mínima y como era lo esperado se conserva dicha estructura, encontrando que los rendimientos de las diferentes reacciones son considerablemente buenos y en caso de que dichas moléculas presenten algún tipo de actividad biológica interesante esta metodología se postula como un buen punto de partida. En cuanto a los sistemas heterocíclicos fusionados isocumarinobenzodiazepínicos ninguna de las metodologías empleadas se puede considerar como viable para su obtención y queda a la expectativa si el uso de otros catalizadores permite llegar a la obtención de dichos compuestos o por el contrario generen la degradación de los productos precursores.

De esta manera queda planteada como ruta de síntesis la que se ilustra en la figura 4-1.

Figura 4-1. Ruta sintética para la obtención de los sistemas heterocíclicos fusionados



4.2 Recomendaciones

Con el fin de fortalecer el trabajo de investigación que se realizó en este proyecto y considerando que la base científica sobre la que se elaboró el mismo es la generación de nuevas estructuras con potencial actividad biológica, queda planteada como la principal recomendación realizar el análisis y publicación de los resultados de actividad biológica de las muestras sintetizadas, estos estudios ya se encuentran en progreso pero hasta el momento de la entrega del presente documento no han sido finalizados.

Bibliografía

- (1) Opatz, T.; Ferenc, D. *European Journal of Organic Chemistry* **2005**, 817-821.
- (2) Salud, O. M. d. I. *Informe anual de la OMS* **2007**.
- (3) Lipinski, C.; Lombardo, F.; Dominy, B.; Feeney, P. *Advanced Drug Delivery Reviews* **1997**, 23, 3-25.
- (4) <http://www.molinspiration.com/>.
- (5) Hochreiter, J.; McCance-Katz, E. F.; Lapham, J.; Ma, Q.; Morse, G. D. *Journal of Chromatography B* **2012**, 897, 80 - 84.
- (6) Huston, M.; Levinson, M. *The Journal of Emergency Medicine* **2006**, 31, 395 - 401.
- (7) Mahler, G.; Davy, D.; Gordon, S.; Incert, M.; Núñez, I.; Pezaroglo, H.; Scarone, L.; Serra, G.; Silvera, M.; Manta, E. *Journal of Chemical Education* **2008**, 85, 1652 - 1654.
- (8) Sarnowska, A.; Beresewicz, M.; Zabłocka, B.; Domanska-Janik, K. *Neurochemistry International* **2009**, 55, 164 - 173.
- (9) Rely, K.; Alexandre, P. K.; Escudero, G. S. *Value in Health* **2011**, 14, S39 - S42.
- (10) Shaikh, B.; Rummel, N. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **1998**, 46, 1039 - 1043.
- (11) Cunningham, C. W.; Mercer, S. L.; Hassan, H. E.; Traynor, J. R.; Eddington, N. D.; Coop, A. *Journal of Medicinal Chemistry* **2008**, 51, 2316 - 2320.
- (12) Piaz, V.; Giovannoni, P.; Castellana, C.; Palacios, J.; Beleta, J.; Doménech, T.; Segarra, V. *European Journal of Medicinal Chemistry* **1998**, 33, 789-797.
- (13) Szabó, G.; Fischer, J.; Kis-Varga, Á.; Gyires, K. *Journal of Medicinal Chemistry* **2008**, 51, 142 - 147.
- (14) Findlay, J.; Buthelezi, S. *Journal of Natural Products* **1995**, 58, 1759 -1766.
- (15) Qadeer, G.; Rama, N.; Fan, Z.; Liu, B.; Liu, X. *Journal Brazilian Chemical Society* **2007**, 18, 1176-1182.
- (16) Qadeer, G.; Rama, N.; Garduño, M. *Journal of Fluorine Chemistry* **2007** 128, 641–646.
- (17) Zhang, W.; Krohn, K.; Draeger, S.; Schulz, B. *Journal of Natural Products* **2008**, 71, 1078–1081.
- (18) Lam, K.; Veitch, J.; Forenza, S.; Combs, C.; Colson, K. *Journal of Natural Products* **1989**, 52, 1015-1021.
- (19) Faggi, C.; García-Valverde, M.; Marcaccini, S.; Menchi, G. *Organic Letters* **2010**, 12, 788-791.
- (20) Sternbach, L. *Journal of Medical Chemistry* **1979**, 22, 1-7.
- (21) Hara, T.; Kayama, Y.; Mori, T.; Itoh, K.; Fujimori, H.; Sunami, T.; Hashimoto, Y.; Ishimoto, S. *Journal of Medicinal Chemistry* **1978**, 21, 263-268.
- (22) Saha, B.; Sharma, S.; Sawant, D.; Kundu, B. *Tetrahedron* **2008**, 64, 8676–8684.
- (23) Iyengar, B.; Dorr, R.; Alberts, D.; Sólyom, A.; Krutzsch, M.; Remers, W. *Journal of Medicinal Chemistry* **1997**, 40, 3734-3738.

-
- (24) Bloemink, M.; Engelking, H.; Karentzopoulos, S.; Krebs, B.; Reedijk, J. *Inorganic Chemistry* **1996**, *35*, 619-627.
- (25) Opatz, T.; Ferenc, D. *European Journal of Organic Chemistry* **2006**, 121 - 126.
- (26) Acke, D.; Stevens, C.; Roman, B. *Organic Process Research & Development* **2008**, *12*, 921 - 928.