

UCH-FC
DOC-2
S 677
C.1



**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE POSTGRADO**

**“SÍNTESIS Y REACTIVIDAD EN EL ÁMBITO
DE LAS 7H-DIBENZO[de,h]QUINOLINAS”**

TESIS
ENTREGADA A LA
UNIVERSIDAD DE CHILE
EN CUMPLIMIENTO PARCIAL DE LOS REQUISITOS
PARA OPTAR AL GRADO DE
DOCTOR EN QUÍMICA



FACULTAD DE CIENCIAS

POR

EDUARDO MARCELO SOBARZO SÁNCHEZ

OCTUBRE, 2003

DIRECTOR DE TESIS: Dr. BRUCE K. CASSELS.

FACULTAD DE CIENCIAS

UNIVERSIDAD DE CHILE

INFORME DE APROBACIÓN

TESIS DE DOCTORADO




Se informa a la Escuela de Postgrado de la Facultad de Ciencias que la Tesis de Doctorado presentada por el candidato.

EDUARDO MARCELO SOBARZO SÁNCHEZ

Ha sido aprobada por la Comisión de Evaluación de la tesis como requisito para optar al grado de Doctor en Química, en el examen de Defensa de Tesis rendido el día 3 de Octubre de 2003.


Director de Tesis:

Dr. Bruce K. Cassels:


.....

Comisión de Evaluación de la Tesis:

Dr. Fernando Castañeda (Presidente):


.....

Dr. Francisco Martínez:


.....

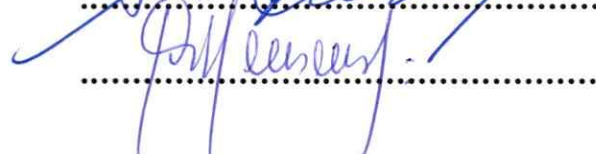
Dra. Betty Matsuhira:


.....

Dr. Aurelio San Martín:


.....

Dr. Jaime Valderrama:


.....

AGRADECIMIENTOS

Esta es una sección que alguna vez pensé sería muy larga pero en fin.....aquí estamos para dar gracias al sin fin de personas reales y lejanas que contribuyeron a que este trabajo haya salido bien.

A Bruce, por ser primero mi tutor durante tantos años de boldinas y yerbas alusivas y después de darme la confianza y libertad de hacer y deshacer muchas cosas en esta tesis, sabiendo que el resultado sería siempre positivo, y al final por darme la oportunidad de conocerlo y que me conociera mucho más.....más vale tarde que nunca. A mis amigos del laboratorio que vivieron conmigo hechos buenos y malos durante años.....Pato, Marco, Gerald, Marcelo y Pilar...el tiempo pasa pero el recuerdo perdura.

Destacar a ciertos profesores de mi facultad que fueron los que me aportaron la fineza del trabajo, las ganas de salir adelante y de nunca mirar atrás.....a mi profe querida Julia Parra, al sin igual Marcelo Campos, al muy serio Renato Contreras, al profesor Alejandro Toro L. (gracias por los consejos de los cálculos y de acercarme sin querer al mundo teórico), a un buen amigo como Aurelio San Martín que me ayudó aquí y en la madre patria con cierto amigo en común, a Orlando Muñoz por la confianza de tantos años de docencia junto a él y al personaje de la suástica JS por enseñarme las cosas buenas que puedo hacer y ciertas cosas que él hace y que no debo hacer. Al resto de los profesores sólo un montón de gracias.

A mis amigos del otro lado de la Alameda y del Mapocho y que ahora trabajamos juntos, esperemos que en el futuro siga igual de bien.....a Carolita por ser una gran amiga y por enseñarme todo lo que sé de RMN.....y mucho más, a Claudio Saitz por ser más amigos que antes, a Claudito Olea por ser un gran amigo y apoyarme en los momentos difíciles y a Julio por darme la oportunidad de conocerlo mejor y de enseñarme que la vida tiene muchas piedras en el camino, sólo hay que tener más ojo de no pisarlas. Al resto de los amigos de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas... bueno, gracias por todo y por no quemarse conmigo y salir pasados a azufre.....(la costumbre).

A mis amigas del alma Cecilia Rodríguez y Andrea Ossio que me enseñaron a crecer y mirar más allá de mi corazón, sólo en sueños podré pagarles todo el apoyo y confianza que me dieron...las quiero mucho mucho. A las sece que departieron conmigo un rato

agradable; Inés, Marisol y Marisol (2), y a la señora Juanita.....el futuro se vé mejor de lo que me vio alguna vez, espero no equivocarme.

A mis amigos de Santiago de Compostela que me hicieron la estadía mucho más confortable y que me enseñaron a disfrutar de la química entre bombas de nata y bocadillos de calamar.....Daniel, Montse, Alex, Amorin, Rebequita, Roberto, Emilio, Rita, Edelmiro, Elías y María.....gracias a los Drs. Castedo y Mouríño por la confianza depositada en mi y a Conchi.....bueno, lo mismo y más.

Obviamente quiero dejar este párrafo a mi querida familia que supo apoyarme y entenderme más allá de lo esperable.....siento que los amo cada día más, mis papás, hermanitas y mis sobrinos regalones Tomás y Fran.....gracias por ayudarme a ser lo que soy ahora.....una mejor persona. A mis queridos abuelitos que no están conmigo.....el tata, la abuelita Ester y la abuela Carmen, a mi tío Fernando y a un cordial y atento amigo, Don Carlos, desde aquí les mando un gran abrazo y un beso.....algún día se los daré en persona.

Y para finalizar.....bueno, a pesar de que el tiempo dirá si fue buena o mala la distancia, los caminos se bifurcan por algo, pero un mundo de cariño y amor no se van tan de repente....Miña, siempre estarás conmigo pase lo que pase, ten fe que Dios y el apóstol, como siempre te dije, te tendrán grandes y favorables sorpresas en tu vida. Elige bien.....piensa bien, tu amor y cariño nunca lo olvidaré....gracias por pasar delante de mi vida y enseñarme que la bondad por el prójimo y por los animales es algo que se nace y se hace.....que más.....ah!, “Beeebby be.....”, ¡mosco! y más.....nunca se me olvidan.

Esta es la parte formal, querido lector, así que pongámonos serios a la hora de nombrarlos y extender mis agradecimientos:

- **CONICYT** por la beca tipo A de doctorado.
- **FUNDACIÓN ANDES** por la beca tipo B de doctorado.
- **FONDECYT** a través del proyecto de estudiantes de doctorado N° 2010056.
- **MECESUP-UCH** a través de la beca de término de tesis.
- Agencia Española de Cooperación Internacional-Ministerio de Asuntos Exteriores (**AECI-MAE**) 2003 por la beca de postdoctorado a realizar en la Universidad de Santiago de Compostela-España.



A mi querida familia que siempre creyó en mi, a los que cercana y lejanamente me apoyaron con una sonrisa y a Vanessa.....Miña!.....siempre estarás conmigo... .. buen día!!.

“Siempre que enseñes, enseña a la vez a dudar de lo que enseñas” (José Ortega y Gasset).

“Te diré lo que es el verdadero conocimiento: cuando sabes....saber que sabes; cuando no sabes....saber que no sabes” (Confucio, 551-579 a.C., filósofo chino).

“Nun mundo real de sorrisos e bágoas, las palabras e os xestos abundan... ..cando o sonos, soamente Deus sabe que todo eso es fantasía” (Miño).

ÍNDICE DE MATERIAS

ABREVIATURAS.....	xiii
RESUMEN.....	xvii
SUMMARY.....	xix
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 ALCALOIDES ISOQUINOLÍNICOS: ASPECTOS GENERALES.....	3
1.2 APORFINAS.....	5
1.2.1 Introducción.....	5
1.2.2 Síntesis de Aporfinas.....	6
1.2.2.1 Síntesis Fotoquímica de Aporfinas.....	11
1.2.3 Reactividad de Aporfinas.....	12
1.2.3.1 <i>O</i> -Desmetilación y <i>O</i> -Desmetoxilación.....	12
1.2.3.2 Oxidación de Aporfinas.....	13
1.2.3.3 Sustitución Electrofílica Aromática.....	16
1.3 OXOAPORFINAS.....	18
1.3.1 Introducción.....	18
1.3.2 Síntesis de Oxoaporfinas.....	19
1.3.2.1 Síntesis Fotoquímica de Oxoaporfinas.....	20
1.3.3 Reactividad de Oxoaporfinas.....	22
1.3.3.1 Reducción de Oxoaporfinas.....	22
1.4 OXOISOAPORFINAS.....	24
1.4.1 Aislamiento.....	24
1.4.2 Síntesis y Reactividad.....	26
1.5 VOLTAMETRÍA CÍCLICA (VC) Y ESTUDIOS DE RESONANCIA PARAMAGNÉTICA ELECTRÓNICA (EPR) DE IMINOQUINONAS Y QUINONAS.....	37
1.6 SUSTITUCIÓN AROMÁTICA SOBRE SAMPANGINA.....	42

1.6.1 Sustitución Electrofílica Aromática.....	44
1.6.2 Sustitución Nucleofílica Aromática.....	45
1.6.2.1 Nucleófilos Duros.....	45
1.6.2.2 Nucleófilos Blandos.....	48
1.7 CONCEPTOS TEÓRICOS DE REACTIVIDAD QUÍMICA EN MOLÉCULAS.....	50
1.7.1 Índices de Reactividad Química.....	50
1.7.2 Afinidad Protónica.....	54
1.7.3 Afinidad Electrónica.....	54
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	56
2.1 Planteamiento General.....	59
2.2 Hipótesis.....	59
2.3 Objetivos Generales.....	63
2.4 Objetivos Específicos.....	63
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	65
3.1 SÍNTESIS DE 2,3-DIHDRO-OXOISOAPORFINAS.....	67
3.1.1 Estudio de la Formación de los Intermediarios de Reacción.....	67
3.1.1.1 Comentarios Generales.....	79
3.1.2 Formación de la 2,3-dihidro-oxoisoaporfina en medio de APF.....	80
3.1.2.1 Comentarios Generales.....	90
3.2 ESTUDIOS DE REDUCCIÓN DE 2,3-DIHDRO-OXOISOAPORFINAS Y OXOISOAPORFINAS.....	92
3.2.1 Métodos de Reducción Convencional.....	92
3.2.1.1 Afinidad Protónica (AP).....	118
3.2.1.2 Entalpías de Hidrogenación (ΔH°_h).....	120
3.2.1.3 Estructuras de Resonancia.....	125
3.2.1.4 Momento Dipolar Molecular (μ).....	126
3.2.1.5 Órdenes de Enlace.....	131
3.2.1.6 Comentarios Generales.....	137

3.2.2 Reducción Electroquímica.....	140
3.2.3 Estudios de Resonancia Paramagnética Electrónica (EPR) sobre Oxoisoaporfinas.....	152
3.2.4 Comentarios Generales.....	159
3.3 INTENTOS DE FORMACIÓN DEL SISTEMA 1,2,3,11b-TETRAHIDRO-7H-DIBENZO[de,h]QUINOLINA.....	160
3.3.1 Reducción e Intentos de eliminación del 7-OH de la 5-metoxi-7-hidroxi-2,3,7,11b-tetrahidro-1H-dibenzo[de,h]quinolina y de su análogo desmetoxilado.....	160
3.3.2 Intentos de reducción del grupo carbonilo de 2,3-dihidro- y oxoisoaporfinas por medio de reacciones del tipo Wolff-Kishner.....	162
3.3.3 Formación del sistema 3,4-dihidro- o 1,2,3,4-tetrahidro-1-fenil-isoquinolina	164
3.3.4 Bromación bencílica de la 3,4-dihidro-1-(2'-metilfenil)isoquinolina.....	165
3.3.5 Ciclación intramolecular catalizada por ácido de la 3,4-dihidro-1-(2'-benzoiloxibencil)isoquinolina.....	168
3.3.6 Comentarios Generales.....	174
3.4 SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA Y NUCLEOFÍLICA SOBRE LA OXOISOAPORFINA.....	175
3.4.1 Sustitución Electrofílica Aromática.....	175
3.4.2 Sustitución Nucleofílica Aromática.....	192
3.4.3 Índices de Reactividad Local de Fukui.....	196
3.4.4 Comentarios Generales.....	201
3.5 FOTORREDUCCIÓN DE OXOISOAPORFINAS.....	202
3.5.1 Antecedentes Bibliográficos.....	202
3.5.2 Resultados Preliminares.....	204
3.5.3 Comentarios Generales.....	214
4. CONCLUSIONES.....	215
5. PARTE EXPERIMENTAL.....	221
5.1 Procedimientos Generales.....	223
5.2 Técnicas y Aparatos.....	224
5.2.1 Procedimientos Cromatográficos.....	224

5.2.2 Puntos de Fusión y Microanálisis.....	224
5.2.3 Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear.....	225
5.2.4 Espectroscopía de Masas.....	225
5.2.5 Espectroscopía de Infrarrojo.....	225
5.2.6 Difracción de Rayos X.....	225
5.2.7 Voltametría Cíclica (VC).....	226
5.2.8 Espectroscopía de Resonancia Paramagnética Electrónica (EPR).....	226
5.2.9 Cálculos Teóricos.....	226
Procedimiento Experimental para la Formación de 73b, 142 y 143.....	227
1. 3-{[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]amino}-2-benzofuran-1(3 <i>H</i>)-ona (73b).....	227
2. 2-[2-(3,4-dimetoxifenil)-etil]-3-[[2-(3,4-dimetoxifenil)-etil]-(3-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il)-amino]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (142).....	228
3. 2-[(3,4-dimetoxi)-feniletíl-3-(3,4-dimetoxi)-feniletílamino]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (143).....	229
4. 2,3-dimetoxi-5,6,8,12b-tetrahidro-8-isoindolo[1,2- <i>a</i>]isoquinolona (145).....	230
5. Síntesis de 145 a partir de 143.....	231
6. 3-(3,4-metilendioxi-feniletílamino)-3 <i>H</i> -isobenzofuran-1-ona (146).....	231
7. 3-[(3-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il)-feniletílamino]-2-feniletíl-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (147).....	232
Procedimiento Experimental para la Formación de 74d, 74e, 148 y 149.....	233
8. 2,3-dihidro-5-metoxi-7 <i>H</i> -dibenzo[<i>de,h</i>]quinolin-7-ona (74d).....	234
9. 2,3-dihidro-5-metoxi-6-hidroxi-7 <i>H</i> -dibenzo[<i>de,h</i>]quinolin-7-ona (74e).....	235
10. 2,3-dihidro-5,6-dimetoxi-7 <i>H</i> -dibenzo[<i>de,h</i>]quinolin-7-ona (148).....	236
11. 2,3-dihidro-5,6-metilendioxi-7 <i>H</i> -dibenzo[<i>de,h</i>]quinolin-7-ona (149).....	237
12. 5-metoxi-7 <i>H</i> -dibenzo[<i>de,h</i>]quinolin-7-ona (151).....	238
13. 5-metoxi-6-hidroxi-7 <i>H</i> -dibenzo[<i>de,h</i>]quinolin-7-ona (152).....	239
14. 2-feniletílisindolin-1,3-diona (<i>N</i> -feniletílfalimida) (97).....	240
15. 3-hidroxi-2-feniletílisindolin-1-ona (98).....	241
16. 5,6,8,12b-tetrahidro-8-isoindolo[1,2- <i>a</i>]isoquinolona (75).....	242
17. 12b-hidroxi-5,6,8,12b-tetrahidro-8-isoindolo[1,2- <i>a</i>]isoquinolona (99).....	243

18. 1-(2'-metoxicarbonilfenil)-3,4-dihidroisoquinolina (100).....	244
19. 2,3-dihidro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (101).....	245
20. 7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona [oxoisoaporfina] (80).....	246
21. tetrafluoroborato de 1-diazonio antraquinona (158).....	247
22. 1-fluoro-antraquinona (94).....	248
23. 1-[(2-aminoetil)tio]antracen-9,10-diona (95).....	249
24. Síntesis de 80 a partir de 95.....	250
25. 2-(3,4-dimetoxi-feniletil)isoindolin-1,3-diona (153).....	251
26. 2-(3,4-dimetoxi-feniletil)-3-hidroxi-isoindolin-1-ona (154).....	252
27. Síntesis de 145 a partir de 154.....	253
28. 12b-hidroxi-2,3-dimetoxi-5,6,8,12b-tetrahidro-8-isoindolo[1,2- a]isoquinolona (155).....	253
29. 5-metoxi-7-hidroxi-1,2,3,11b-tetrahidro-7H-dibenzo[de,h]quinolina (160).....	254
30. 5-metoxi-2,3,8,9,10,11-hexahidro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (161).....	255
31. 5-metoxi-6-hidroxi-1,2,3,7a,8,9,10,11,11a,11b-decahidro-7H- dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (163).....	256
32. 5-metoxi-6H-dibenzo[de,h]quinolin-6-ona (162).....	258
33. 5-hidroxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (166).....	259
34. 5,6,8,9,10,11-hexahidro-4H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ol (164) y 5-metoxi- 5,6,8,9,10,11-hexahidro-4H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ol (165).....	260
35. Síntesis de 162 a partir de 152 por reducción con hidruro.....	261
36. Síntesis de 162 a partir de 152 por hidrogenación catalítica.....	262
37. 7-hidroxi-1,2,3,11b-tetrahidro-7H-dibenzo[de,h]quinolina (167).....	262
38. 2,3,8,9,10,11-hexahidro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (168).....	263
39. 5,6-dihidro-4H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ol (169) (Procedimiento A).....	264
40. 5,6-dihidro-4H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ol (169) (Procedimiento B).....	265
41. Síntesis de 164 a partir de 169.....	266
42. 2-(α -bromometil)benzaldehido (181).....	266
43. Cloruro de 2-bromometilbenzoílo (183).....	267
44. 2-bromometil-N-[2-(3,4-dimetoxi-feniletil)]benzamida (184).....	267
45. 6,7-dimetoxi-1-[2'-metilfenil]-3,4-dihidro-isoquinolina (186).....	268
46. 1-(2-metilfenil)-6,7-dimetoxi-isoquinolina (187) y 1-(2-metilfenil)-5-bromo- 6,7-dimetoxi-isoquinolina (188).....	270
47. 3,4-dihidro-6,7-dimetoxi-1-(2'-benzoiloxibencil)-fenilisoquinolina (190).....	272
48. Síntesis de 162 a partir de 190.....	274

49. 3,4-dihidro-6,7-metilendioxi-1-(2'-benzoiloxibencil)-fenilisoquinolina (191)	275
50. 3,4-dihidro-6,7-metilendioxi-1-(2'-hidroximetil)-fenilisoquinolina (193).....	277
51. 6,7-dimetoxi-1-(2'-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (196).....	278
52. 2,3-dimetoxi-5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2- <i>a</i>]isoquinolina (197).....	279
53. Síntesis de 197 a partir de 190.....	280
54. 3-bromo-oxoisoaporfina (198).....	280
55. 4-bromo-5-metoxi-oxoisoaporfina (199) y 3-bromo-5-metoxi-oxoisoaporfina (200).....	281
56. 9-nitro-oxoisoaporfina (201).....	283
6. ESPECTROS.....	287
7. PUBLICACIONES Y CONGRESOS.....	313

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Potenciales de reducción catódica (E_{p_c}) de hidroxi-antraquinonas e hidroxi-iminoantraquinonas en DMF versus electrodo de calomel saturado (ECS).	38
Tabla 2. Potenciales de reducción catódica (E_{p_c}) de azamitoseno 106 y iminomitoseno 107 a diferentes pH versus electrodo de calomel saturado (ECS).	39
Tabla 3. Potenciales de reducción catódica (E_{p_c}) (V) en DMF para 108-111 con Ag/AgCl (0,10 M Cl ⁻) como referencia (0,10 M LiClO ₄ y 0,10 M TBAP).	40
Tabla 4. Rendimiento porcentual (moles %) de los productos de ciclación de la mezcla HV + AF en APF según Walker y Kempton.	68
Tabla 5. Correlaciones ¹³ C- ¹ H a larga distancia más significativas para 2-[2-(3,4-dimetoxifenil)-etil]-3-[[2-(3,4-dimetoxifenil)-etil]-(3-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il)-amino]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona 142 .	70
Tabla 6. Rendimiento porcentual (moles %) de los productos presentes en la mezcla de reacción AF-HV.	72
Tabla 7. Rendimiento porcentual (moles %) de los productos de ciclación de la mezcla HV-AF en ácido acético.	75
Tabla 8. Rendimiento porcentual (moles %) de los productos de ciclación de 142 en AcOH a diferentes temperaturas.	77
Tabla 9. Rendimientos porcentuales (moles %) de obtención de 2,3-dihidro-oxoisoaporfinas a diferentes temperaturas en APF.	81
Tabla 10. Energías de optimización de los productos iniciales (AP1, AP2) y los intermediarios de Wheland (complejos σ) (AP3, AP4) con geometrías optimizadas (u.a.).	88
Tabla 11. Productos de reacción de 74d utilizando métodos de reducción convencionales (1h.).	99

Tabla 12. Productos de reacción de 74e utilizando métodos de reducción convencionales (1h).	100
Tabla 13. Productos de reacción de 151 utilizando métodos de reducción convencionales (1h).	101
Tabla 14. Producto generado de la reducción de reducción de 152 utilizando métodos de reducción convencionales (1h).	102
Tabla 15. Productos de reducción de 101 utilizando métodos de reducción convencionales (1h).	103
Tabla 16. Productos de reducción de 80 utilizando métodos de reducción convencionales (1h).	104
Tabla 17. Corrimientos químicos de ^1H δ (ppm desde TMS), multiplicidad de señal, y $J(\text{H,H})$ (Hz) de 168 , 161 y 163 .	110
Tabla 18. Corrimientos químicos de ^1H δ (ppm desde TMS), multiplicidad de señal, y $J(\text{H,H})$ (Hz) de 169 , 165 y 164 .	111
Tabla 19. Corrimientos químicos de ^{13}C δ (ppm desde TMS) de 161 , 163 , 164 , 165 , 168 y 169 .	112
Tabla 20. Niveles de energía asociados al LUMO (eV) de las estructuras optimizadas 74d y 74e <i>N</i> - y <i>O</i> -protonadas a los niveles de cálculo HF/3-21G y DFT-B3LYP/6-311G.	113
Tabla 21. Afinidad Protónica (AP) de 2,3-dihidro-oxoisoaporfinas y oxoisoaporfinas (Kcal/mol).	118
Tabla 22. Valores de los niveles de energía HOMO y LUMO de 74d y 74e en (eV) calculados al nivel HF/3-21G.	129
Tabla 23. Valores de los niveles de energía HOMO y LUMO de 80 y los correspondientes isómeros protonados en (eV) calculados a nivel HF/3-21G.	130
Tabla 24. Ordenes de enlace π de 74d de la estructura neutra y <i>N</i> -protonada calculados a los niveles HF/3-21G y B3LYP/6-311G.	132

Tabla 25. Ordenes de enlace π de 74e de la estructura neutra y <i>N</i> -protonada calculados a los niveles HF/3-21G y B3LYP/6-311G.	133
Tabla 26. Ordenes de enlace π de 151 de la estructura <i>N</i> - y <i>O</i> -protonada calculados a los niveles HF/3-21G y B3LYP/6-311G.	134
Tabla 27. Ordenes de enlace π de 80 de la estructura <i>N</i> - y <i>O</i> -protonada calculados a los niveles HF/3-21G y B3LYP/6-311G.	135
Tabla 28. Datos de voltametría cíclica de las 2,3-dihidro-oxoisoaporfinas, oxoisoaporfinas, antraquinonas sustituidas, lirioidenina y benzantrona (velocidad de barrido = 2000 mV/s) en DMSO versus electrodo de calomel saturado (ECS).	141,142
Tabla 29. Comparación de los niveles de energía LUMO (eV) calculados versus el potencial del primer pico catódico (E_{p_c}) de las diferentes oxoisoaporfinas a través de los métodos HF/3-21G y B3LYP/6-311G.	149
Tabla 30. Constantes de acoplamiento hiperfino (Gauss) experimentales (DMSO) y calculadas (B3LYP/6-311++G**) para los radicales aniónicos de las 2,3-dihidro-oxoisoaporfinas 101 , 74d y 74e .	154
Tabla 31. Constantes de acoplamiento hiperfino (Gauss) calculadas (B3LYP/6-311++G**) para los radicales aniónicos de las oxoisoaporfinas 80 , 151 y 152 .	155
Tabla 32. Afinidades Electrónicas (AE) (eV) de 101 , 74d , 74e , 80 , 151 y 152 versus potencial del pico catódico (E_{p_c}) (en DMSO).	157
Tabla 33. Bromación de la 7 <i>H</i> -dibenzo[<i>de,h</i>]quinolin-7-ona 80 con Br ₂ (2h).	177
Tabla 34. Bromación de la 5-metoxi-7 <i>H</i> -dibenzo[<i>de,h</i>]quinolin-7-ona 151 con Br ₂ (2h).	178
Tabla 35. Nitración de la 7 <i>H</i> -dibenzo[<i>de,h</i>]quinolin-7-ona 80 y de la 5-metoxi-7 <i>H</i> -dibenzo[<i>de,h</i>]quinolin-7-ona 151 con HNO ₃ (4h).	179
Tabla 36. Energías totales (u.a.) de las oxoisoaporfinas derivadas 80 y 151 y sus intermediarios <i>N</i> - y <i>O</i> -protonados, tras optimización de geometrías.	181
Tabla 37. Energías potenciales totales (u.a.) y relativas (al más estable, Kcal/mol) de los complejos de Wheland (σ) intermediarios para la bromación de la 5-metoxi-oxoisoaporfina 151 .	183

Tabla 38. Energías potenciales totales (u.a.) y relativas (al más estable, Kcal/mol) de los complejos de Wheland (σ) intermediarios para la bromación de la oxoisoaporfina 80 .	184
Tabla 39. Energías potenciales totales (u.a.) y relativas (al más estable, Kcal/mol) de los complejos de Wheland (σ) intermediarios para la nitración de la 5-metoxi-oxoisoaporfina 151 .	189
Tabla 40. Energías potenciales totales (u.a.) y relativas (al más estable, Kcal/mol) de los complejos de Wheland (σ) intermediarios para la nitración de la oxoisoaporfina 80 .	190
Tabla 41. Índices de Fukui condensados para un ataque nucleofílico f_A^+ para 80 como base libre (BL) y <i>N</i> -protonada (NH).	197
Tabla 42. Índices de Fukui condensados para un ataque electrofílico f_A^- para 80 como base libre (BL) y <i>N</i> -protonada (NH).	197
Tabla 43. Índices de Fukui condensados para un ataque nucleofílico f_A^+ para 151 como base libre (BL) y <i>N</i> -protonada (NH).	198
Tabla 44. Índices de Fukui condensados para un ataque electrofílico f_A^- para 151 como base libre (BL) y <i>N</i> -protonada (NH).	198
Tabla 45. Índices de Fukui condensados para un ataque nucleofílico f_A^+ para 119 como base libre (BL) y 6 <i>N</i> -protonada (6-NH).	199
Tabla 46. Índices de Fukui condensadas para un ataque electrofílico f_A^- para 119 como base libre (BL) y 6 <i>N</i> -protonada (6-NH).	199
Tabla 47. Calores de formación calculados a nivel semiempírico PM3, ΔH_f , para los aniones de 2,3-dihidro-oxoisoaporfina <i>N</i> - y <i>O</i> -protonado en Kcal/mol.	210

ÍNDICE DE ESPECTROS

Espectro 1. Espectro de Resonancia Paramagnética Electrónica (EPR) de 74d .	152
Espectro 2. Espectro de Resonancia Paramagnética Electrónica (EPR) de 74e .	153
Espectro 3. Fotólisis de la 5-metoxi-2,3-dihidro-oxoisoaporfina 74d por trietilamina.	206
Espectro 4. Fotólisis de la 5-metoxi-oxoisoaporfina 151 por trietilamina.	207
Espectro 5. Espectros de RMN de ^1H registrados durante la fotorreducción de 74d a diferentes tiempos.	209

ÍNDICE DE GRÁFICOS

- Gráfico 1.** Voltamograma cíclico de barrido completo de la 5-metoxi-2,3-dihidro-oxoisoaporfina **74d** a diferentes velocidades. 143
- Gráfico 2.** Voltamograma cíclico de barrido completo de la 5-metoxi-6-hidroxi-2,3-dihidro-oxoisoaporfina **74e** a diferentes velocidades. 143
- Gráfico 3.** Voltamograma cíclico de barrido completo de la 5-metoxi-oxoisoaporfina **151** a diferentes velocidades. 144
- Gráfico 4.** Voltamograma cíclico de barrido completo de 5-metoxi-6-hidroxi-oxoisoaporfina **152** a diferentes velocidades. 144
- Gráfico 5.** Voltamograma cíclico de barrido completo de la liriodenina **175** a diferentes velocidades. 145
- Gráfico 6.** Perfiles temporales de la absorción a varias longitudes de onda para **151**. 208

ABREVIATURAS

SCN	Sistema Nervioso Central
σ	Sigma
Ac ₂ O	Anhídrido acético
AcOH	Ácido acético
AE	Afinidad electrónica
AF	Ácido ftalaldehídico
AIBN	Azo-bis-isobutironitrilo
AP	Afinidad protónica
APF	Ácido polifosfórico
B-N	Bischler-Napieralski
C.C.F.	Cromatografía en capa fina
COSY	Correlated spectroscopy
DFT	Teoría de funcionales de la densidad
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
ECS	Electrodo de calomel saturado
EMAR	Espectro de masa de alta resolución
EMBR	Espectro de masa de baja resolución
E _p	Potencial de reducción catódica
EPR	Resonancia paramagnética electrónica
Et ₂ O	Éter etílico
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
eV	Electrón-volt
F-C	Friedel-Crafts
FEA	Feniletilamina
h	Hora

HF	Hartree-Fock
HMBC	Heteronuclear multiple-bond correlation
HMQC	Heteronuclear múltiple-quantum coherente
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
HP	Homopiperonilamina o 3,4-metilendioxi-feniletilamina
HV	Homoveratrilamina o 3,4-dimetoxi-feniletilamina
Hz	Hertzio
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
Me	Metilo
Me ₂ SO ₄	Sulfato de dimetilo
MeOH	Metanol
mV/s	Milivolt por segundo
Na	Sodio (metálico)
NaBH ₃ CN	Cianoborohidruro de sodio
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NH ₂ NH ₂	Hidracina
NH ₃	Amoníaco
NH ₄ OH	Hidróxido de amonio
OM	Orbital molecular
P.f.	Punto de fusión
Pd/C	Paladio sobre carbono
P-F	Pomeranz-Fritsch
PhH	Benceno
PhNH ₂	Anilina
PhNO ₂	Nitrobenceno
POCl ₃	Oxicloruro de fósforo
ppm	Partes por millón

P-S	Pictet-Spengler
PtO ₂	Óxido de platino
Py	Piridina
RMN de ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono
RMN de ¹ H	Resonancia magnética nuclear de protones
sa	Singlete ancho
S-B	Schotten-Baumann
SE	Sustitución electrofílica
Sn	Estaño
SN	Sustitución nucleofílica
SOMO	Singly Occupied Molecular Orbital
T.A.	Temperatura ambiente
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
TMS	Tetrametilsilano
u.a.	Unidades atómicas
V	Voltios
VC	Voltametría cíclica
Zn	Cinc
Zn(Hg)	Cinc amalgamado



RESUMEN

Las estructuras denominadas oxoisoaporfinas (7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-onas) han sido sintetizadas hace más de tres décadas debido a sus propiedades como tintes y posteriormente aisladas a partir de extractos de raíces de la enredadera *Menispermum dauricum* DC (Menispermaceae) y otras plantas de la misma familia. Dado que la síntesis de estos compuestos ha sido reportada a través de métodos de bajo rendimiento, se re-estudió la síntesis de 2,3-dihidro-oxoisoaporfinas a través de una metodología publicada anteriormente a partir de ácido ftalaldehídico y homoveratrilamina o aminas relacionadas. De esta forma, se logró identificar los intermediarios formados en la síntesis de estos compuestos. Estos resultados permiten explicar los rendimientos insatisfactorios así como una interesante desmetoxilación aromática cuando se emplea ácido polifosfórico como agente de condensación.

Posteriormente estudios sintéticos y físico-químicos de las 2,3-dihidro-oxoisoaporfinas y oxoisoaporfinas usadas en esta tesis verificaron la diferente reactividad que presentan frente a distintos métodos de reducción convencional, su comportamiento electroquímico y espectroscopía de resonancia paramagnética electrónica, todo ello en el marco de encontrar las condiciones experimentales necesarias para obtener "isoaporfinas", isómeros de las aporfinas, que no han sido reportadas hasta hoy como productos naturales. En este sentido, la formación de derivados que, permitiendo o no la enolización del grupo carbonilo presentan reducción total o parcial de algunos anillos aromáticos de la oxoisoaporfina, pone al descubierto una interesante reactividad que ha sido discutida sobre la base de la química teórica y en términos físico-químicos. Más aún, en este trabajo se describen características interesantes de la regioselectividad de estos compuestos frente a la sustitución electrofílica y nucleofílica aromática, dependiendo de los sustituyentes y de la insaturación del sistema carbonado. Estos resultados han sido racionalizados mediante una propuesta mecanística que también se apoya en cálculos teóricos.

Finalmente, buscando entender aún más la reactividad y estabilidad de las 2,3-dihidro-oxoisoaporfinas y oxoisoaporfinas en condiciones reductoras, se entregaron algunos de estos compuestos al Prof. Julio De la Fuente para que su equipo iniciara estudios en presencia de aminas terciarias. Resultados preliminares indican que las 2,3-

dihidro-oxoisoaporfinas forman productos metaestables que se revierten al material de partida por la admisión de oxígeno o al ser guardados en la oscuridad. Estos resultados apoyan aún más la ausencia de las isoaporfinas en la naturaleza así como la potencialidad que poseerían las oxoisoaporfinas para almacenar energía y retornar por medio del oxígeno del aire al material de partida sin modificaciones estructurales.

SUMMARY

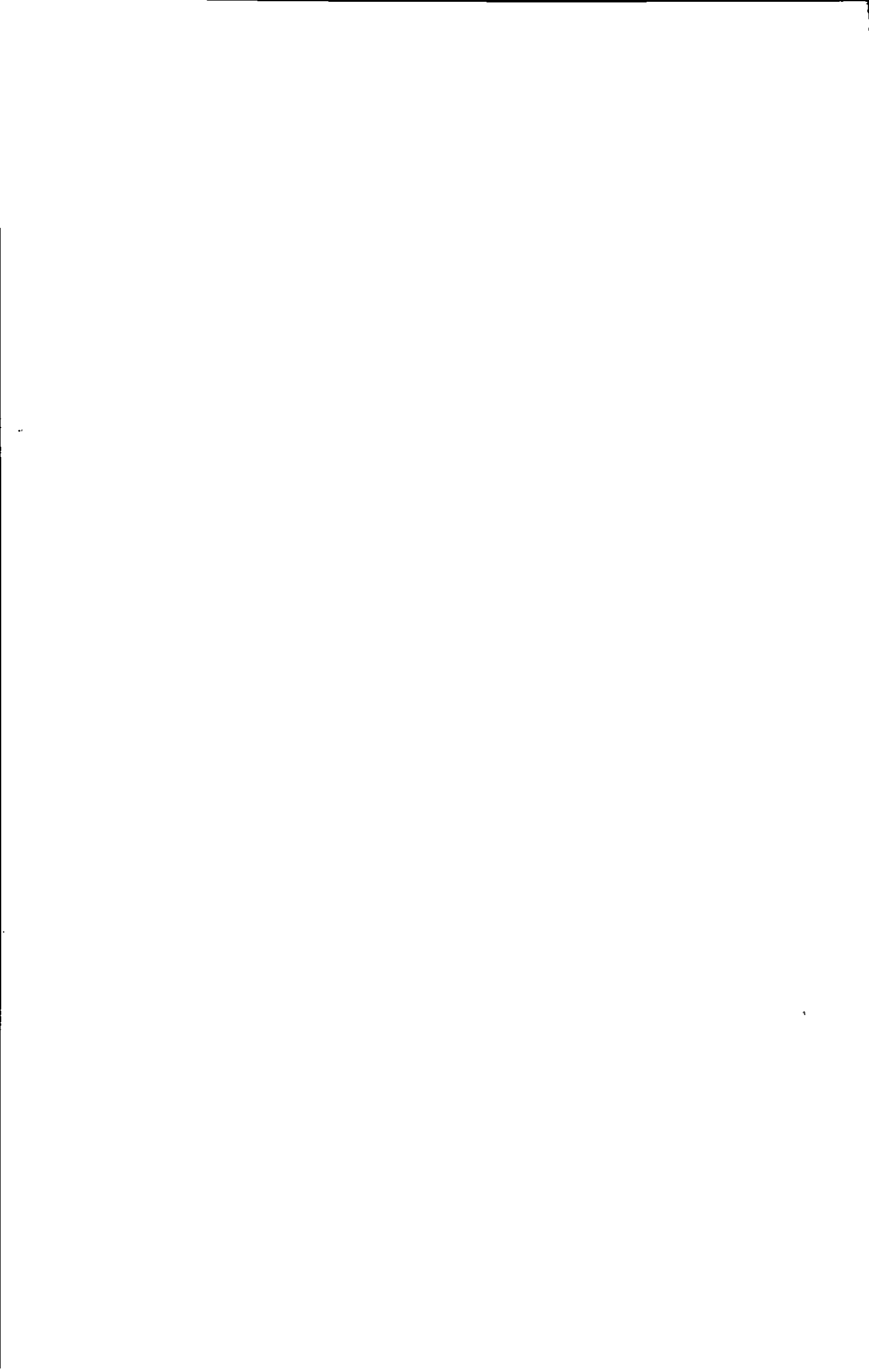
Structures known as oxoisoaporphines (7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ones) were synthesized more than three decades ago because of their properties as dyes, and were later isolated from root extracts of the climber *Menispermum dauricum* DC (Menispermaceae) and other plants belonging to the same family. As the synthesis of these compounds has been reported using low-yielding methods, the synthesis of 2,3-dihydro-oxoisoaporphines starting from phthalaldehydic acid and homoveratrylamine or related amines was studied. In this way, the intermediates formed in the synthesis of these compounds were identified. These results allow the unsatisfactory yields to be explained, as well as an interesting aromatic demethoxylation observed when polyphosphoric acid is used as the condensation agent.

Synthetic and physical chemical studies on the 2,3-dihydro-oxoisoaporphines and oxoisoaporphines prepared in this thesis underscored the different reactivity they present toward different conventional reduction methods, their electrochemical behavior and paramagnetic electron resonance spectroscopy, all in the framework of a search for experimental conditions which might allow "isoaporphines" to be obtained. These hypothetical compounds are aporphine isomers that have not yet been reported as natural products. In this context, the formation of derivatives that, allowing the enolization or not of the carbonyl group, present total or partial reduction of some of the aromatic rings of the oxoisoaporphine, uncovers an interesting reactivity which has been discussed on theoretical chemical bases and in physical chemical terms. Moreover, this work reports interesting regioselectivity characteristics of these compounds undergoing electrophilic or nucleophilic aromatic substitution, depending on the substituents and the unsaturation of the ring system. These results have been rationalized through a mechanistic proposal that also rests upon theoretical calculations.

Finally, in an attempt to further understand the reactivity and stability of the 2,3-dihydro-oxoisoaporphines and oxoisoaporphines under reductive conditions, some of these compounds were given to Prof. Julio De la Fuente for his team to start photoreduction studies in the presence of tertiary amines.

Preliminary results indicate that the 2,3-dihydrooxoisoaporphines form metastable products to the starting material when oxygen is admitted or when stored in the dark. These results lend further support to the absence of isoaporphines in nature as well as the potential of oxoisoaporphines to store energy and be reoxidized by air oxygen to the starting material without any overall structural change.

1. INTRODUCCIÓN



1.1 ALCALOIDES ISOQUINOLÍNICOS: ASPECTOS GENERALES

El grupo de alcaloides más numerosos de que se tiene conocimiento y de los cuales se sigue describiendo una importante cantidad de nuevos compuestos hasta la fecha son los alcaloides isoquinolínicos. Estos están distribuidos de manera muy amplia en las plantas superiores, pudiéndose encontrar diversos patrones estructurales como las bencilisoquinolinas (1), protoberberinas (2), ftalidoisoquinolinas (3) y las aporfinas (4). Este último grupo se encuentra conjuntamente en las plantas con sus análogos oxidados, las oxoaporfinas (5) (Figura 1).

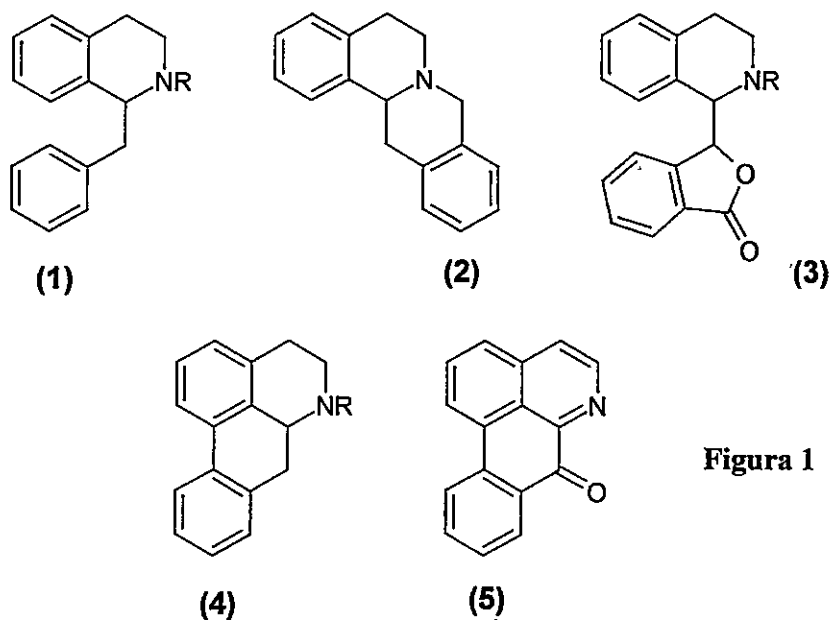


Figura 1

Así, toda esta familia de compuestos presenta un patrón estructural derivado de la unión de una unidad de β -feniletilamina dentro de un anillo de isoquinolina y un grupo bencilo unido al C-1 de este heterociclo. El nitrógeno por lo general se encuentra unido a un grupo metilo o menos frecuentemente como amina secundaria o cuaternizada ($R = H, -(CH_3)_2^+$). Observando el patrón estructural de estos alcaloides, se han aislado, sintetizado y probado biológicamente un número importante de ellos entre los cuales se destacan las aporfinas, muchas de las cuales exhiben una interesante actividad dopaminérgica en el sistema nervioso central (SNC) en

receptores de dopamina D₁ y D₂. Ejemplo de ello es la apomorfinina [(R)-aporfina-10,11-diol], que se comporta como agonista en estos receptores debido probablemente a la presencia de la configuración (R) en C-6a y de un grupo hidroxilo en C-11.^{1,2} Sin embargo, en la naturaleza se ha encontrado desde hace algunas décadas un pequeño grupo de alcaloides isoquinolínicos muy poco estudiados que, formalmente, llevan el grupo bencilo en el C-8 del heterociclo. Debido a su escasa distribución e insuficiente cantidad, no han formado parte de ningún estudio sintético y de reactividad sistemático que dé cuenta de la posible similitud con las otras familias de alcaloides mencionadas anteriormente. Del mismo modo, sus análogos reducidos denominados aquí "isoaporfina" no han sido aislados ni menos informados, aspecto que los diferencia de las abundantes aporfina y que exige ser investigado. Por ello, las 2,3-dihidro-oxoisoaporfina y las oxoisoaporfina, temas de estudio de esta tesis, serán abordadas más adelante desde variados esquemas sintéticos y físico-químicos, tratando de entender la posible inexistencia de las isoaporfina y recurrir a algún método sintético para su obtención.

Por ello, y para entender y racionalizar los diferentes aspectos que exhiben las oxoisoaporfina, nos remitiremos a destacar la síntesis y reactividad de dos grupos importantes de alcaloides isoquinolínicos cuyo patrón estructural es similar: las aporfina y las oxoaporfina, sus análogos oxidados. Además, han sido incluidos los diversos antecedentes de reactividad publicados sobre la sampangina, una aza-oxoisoaporfina, y algunos interesantes aspectos sobre estructuras iminoquinónicas relacionadas con la oxoisoaporfina y que nos darán pie para extender el conocimiento de este grupo de alcaloides.

¹ Asencio, M.; Delaquerrière, B.; Cassels, B. K.; Speisky, H.; Comoy, E. y Protais, P., *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **62**, 7 (1999).

² Schaus, J. M.; Titus, R. D.; Foreman, M. M.; Mason, N. R. y Truex, L. L., *J. Med. Chem.*, **33**, 600 (1990).

1.2 APORFINAS

1.2.1 *Introducción*

Las aporfina (4,5,6,6a-tetrahidro-7H-dibenzo[de,g]quinolinas) constituyen uno de los grupos de alcaloides más numerosos, secundados solamente por las bisbencilisoquinolinas.^{3,4,5} Por lo general, un grupo metilo está adicionado al átomo de nitrógeno o en algunos casos este heteroátomo se encuentra en su estado de amina secundaria o sal cuaternaria. Así, cuando el nitrógeno en la posición 6 está adicionado a un hidrógeno, el alcaloide resultante se denomina noraporfina. Las posiciones 1 y 2 están en muchos de estos compuestos y en todos los que se encuentran en la naturaleza unidos a grupos oxigenados, tales como metoxilos, hidroxilos o anillos metilendioxi (Figura 2).

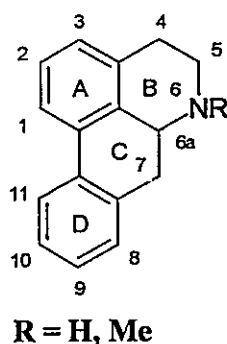


Figura 2

Otras posiciones también pueden encontrarse sustituidas: C-9, C-10 y C-11, y menos frecuentemente C-3 y C-8. Algunos ejemplos de la diversidad de sustitución en los anillos aromáticos y que fueron las primeras aporfina en ser dilucidadas estructuralmente se mencionan a continuación (Figura 3).

³ Para mayor información sobre aporfina, ver: Shamma, M. y Slusarchyk, W. A., *Chem. Rev.* **64**, 59 (1964); y Manske, R. H. F., en "The Alkaloids", Vol. 4, p. 119. Academic Press, New York, 1964.

⁴ Shamma, M. en "The Alkaloids", Vol. 9, p. 1. Academic Press, New York, 1954.

⁵ Cava, M. P. y Venkateswarlu, A., *Annu. Rep. Med. Chem.*, 331 (1969).

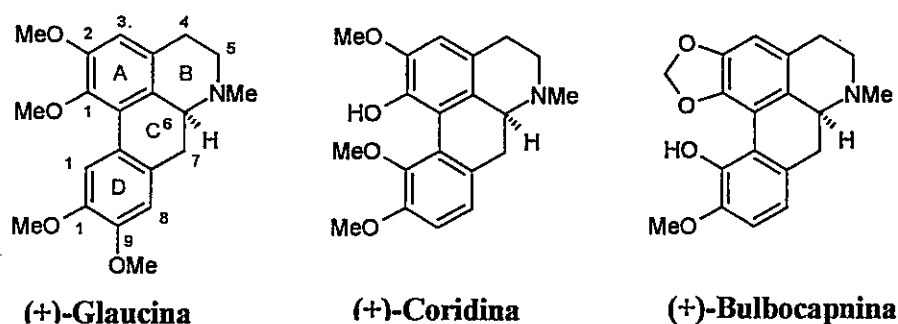


Figura 3

1.2.2 Síntesis de Aporfinas

Para la síntesis de estos compuestos existen disponibles a la fecha algunas rutas clásicas que son claves en la formación de los intermediarios de estos alcaloides y que son ampliamente utilizadas en la síntesis de otros tipos de compuestos isoquinolínicos. Las primeras son la condensación-ciclación de Bischler-Napieralski, las de Pictet-Spengler y Pomeranz-Fritsch y la ciclación de Pschorr. Este último procedimiento dio la primera síntesis de una aporfina tetrametoxilada, la glaucina³ (Esquema 1).

Por otro lado, la ciclación de Bischler-Napieralski⁶ (B-N) está presente en la síntesis de la forma racémica del alcaloide pukateína (Esquema 2).⁷ Del mismo modo, la condensación catalizada por base de *o*-nitrotoluenos con las sales cuaternarias de isoquinolinas representa una ruta alternativa a las aporfinas. La aproximación clásica de B-N en la segunda mitad del siglo XX ha sido recientemente reexaminada y aumentada.⁸ Esta ruta ha sido partícipe en la síntesis de 1,2,3,4-tetrahidro-bencilisoquinolinas como la (-)-petalina⁹, doriafranina y

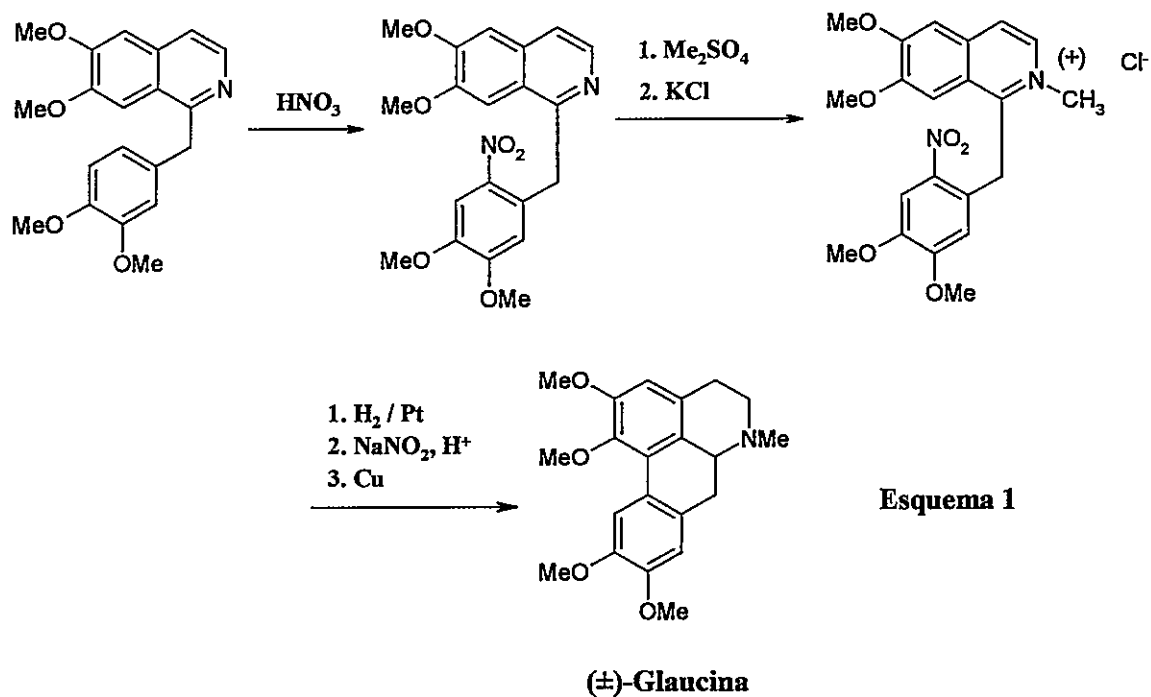
⁶ Para mayor información sobre ciclación de Bischler-Napieralski, ver; a) Shamma, M. y Moniot, J. L., "Isoquinoline Alkaloids Research, 1972-1977", pg. 4-6. Plenum Press, New York, NY. (1978). b) Whaley, W. M. y Govindachari, T. R., *Org. Reactions* **6**, 74 (1951). c) Nagubandi, S. y Fodor, G., *J. Heterocyclic Chem.*, **17**, 1457 (1980). d) Fodor, G.; Gal, J. y Phillips, B. A., *Angew. Chem. Internat. Edit.*, **11**, 919 (1972).

⁷ Zymalkowski, F. y Happel, K. H., *Chem. Ber.*, **102**, 2959 (1969).

⁸ Weisbach, J. A.; Burns, C.; Macko, E. y Douglas, B., *J. Med. Chem.*, **6**, 91 (1963).

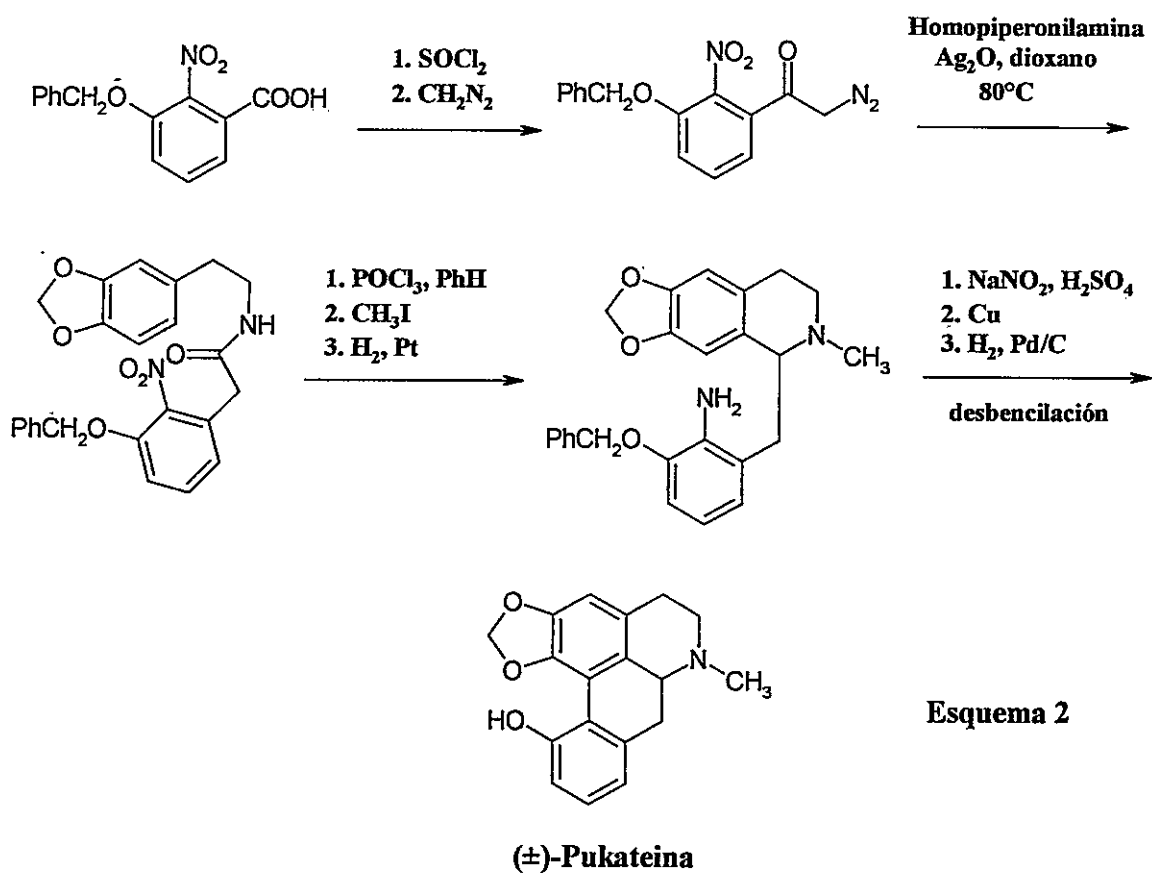
⁹ McCorkindale, N. J.; McCulloch, A. W.; Magrill, D. S.; ACDI, B.; Martin-Smith, M. y Stenlake, J. B., *Tetrahedron*, **25**, 5475 (1969).

dorianina¹⁰ y algunos análogos estructurales del ácido lisérgico que guardan alguna semejanza con las aporfinas.¹¹



¹⁰ Cava, M. P. y Buck, K. T., *Tetrahedron*, **25**, 2795 (1969).

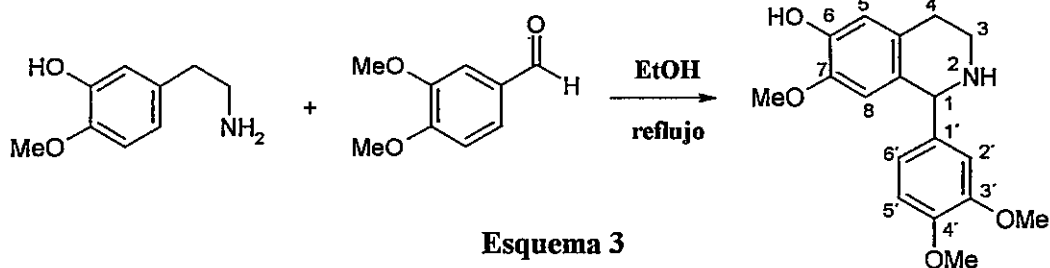
¹¹ Berney, D., *Helv. Chim. Acta*, **65**, 1694 (1982).



La ruta sintética de Pictet-Spengler¹² (P-S) ha sido una forma alternativa de obtención de 1-fenilisoquinolinas. Ejemplo de ello es la condensación de la 3-hidroxi-4-metoxifeniletamina con el 3,4-dimetoxibenzaldehído en etanol para dar la 1-(3',4'-dimetoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-hidroxi-7-metoxi-isoquinolina en buen rendimiento¹³ (Esquema 4).

¹² Para mayor información sobre la ciclación de Pictet-Spengler, ver; a) Grethe, G., "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", Vol. 38, pt.1. Wiley, New York (1981). b) Shamma, M. y Moniot, J. L., "Isoquinoline Alkaloids Research, 1972-1977", pg. 2-4. Plenum Press, New York, NY. (1978).

¹³ Kametani, T.; Fukumoto, K.; Agui, H.; Yagi, H.; Kigasawa, K.; Sugahara, H.; Hiiragi, M.; Hayasaka, T. e Ishimaru, H.; *J. Chem. Soc. (C)* 112 (1968).



Aunque en la síntesis de las 1-fenilisoquinolinas por medio de la reacción de P-S se requiere de una ariletilamina cuyo anillo aromático esté fuertemente activado, la formación de compuestos isoquinolínicos con benzaldehidos que tengan grupos atrectores de electrones favorece fuertemente el rendimiento de la reacción como en la formación de la 1-(*o*-clorofenil)-6,7-dimetoxi- (6) y la 1-(*m*-nitrofenil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (7) con rendimientos de 74% y 80% respectivamente¹⁴ (Figura 4).

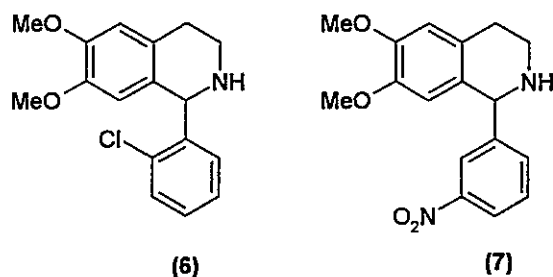


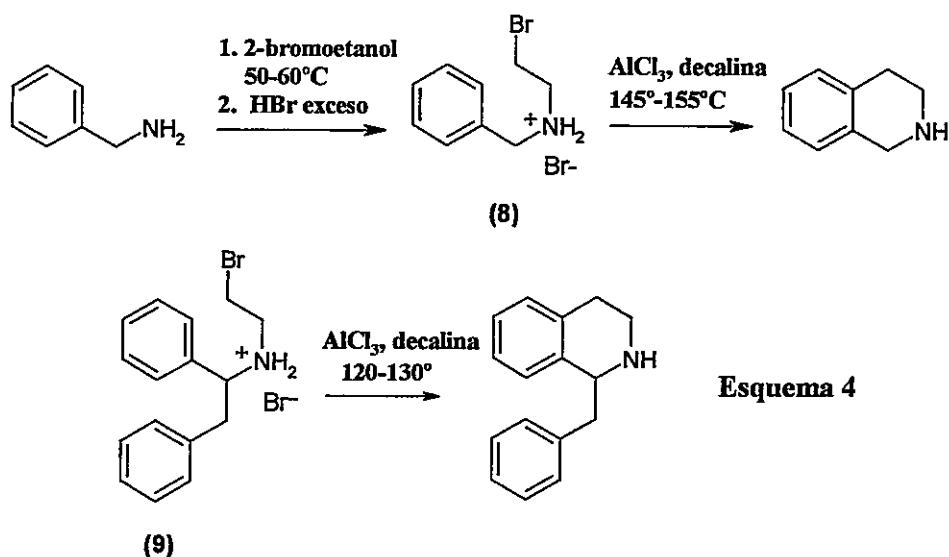
Figura 4

La formación de estructuras del tipo isoquinolínico involucra, en algunos casos, el tratamiento de bencilamina o una bencilamina sustituida con 2-bromoetanol seguido por una alquilación de Friedel-Crafts usando un ácido de Lewis como AlCl_3 en decalina caliente (8).¹⁵ Se reporta por el mismo procedimiento, la síntesis de 1-bencil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina como producto final de la ciclación del bromuro de *N*-(2-bromoetil)-*N*-(1,2-difeniletíl)amonio intermediario¹⁶ (9) (Esquema 4).

¹⁴ Whaley, W.M. y Govindachari, T.R.; *Org. React.*, **6**, 176 (1951).

¹⁵ Deady, L.W.; Pirzada, N. y Topsom, R.D.; *Chem. Comm.*, 799 (1971).

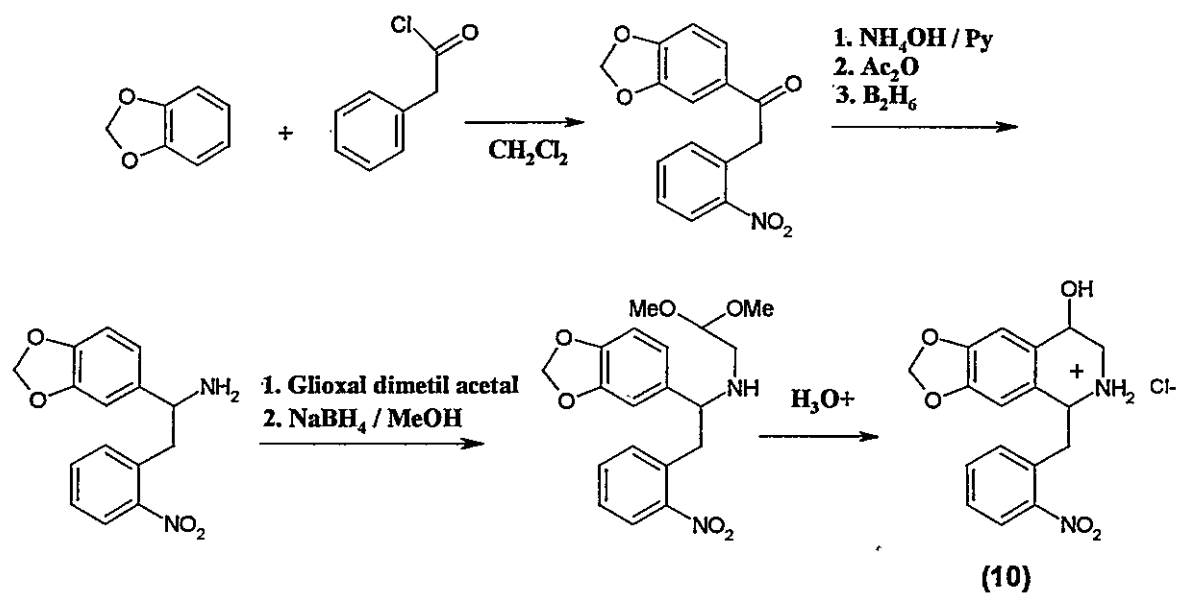
¹⁶ Deady, L.W.; Pirzada, N. H., Topsom, R.D. y Bobbitt, J.M.; *Aust. J. Chem.* **26**, 2063 (1973).



Por último, el método de ciclación de Pomeranz-Fritsch¹⁷ (P-F) provee de una vía de generación de isoquinolinas a través de amino acetales la cual podría utilizarse en la formación de isoaporfinas. Un ejemplo de ello es la preparación de la tetrahidroisoquinolina C-4 hidroxilada (10) derivada de la ciclación de P-F en HCl diluido y con posterior remoción del solvente a baja temperatura¹⁸ (Esquema 5).

¹⁷ Para mayor información sobre ciclación de Pomeranz-Fritsch, ver; a) Pomeranz, C., *Monatsh.*, **14**, 116 (1893); **15**, 299 (1894); **18**, 1 (1897). b) Boger, D. L.; Brotherton, C. E. y Kelley, M. D., *Tetrahedron*, **37**, 3977 (1981).

¹⁸ Dalton, D.R.; Miller, S.I.; Dalton, C.K. y Crelling, J.K.; *Tetrahedron Lett.*, 575 (1971).



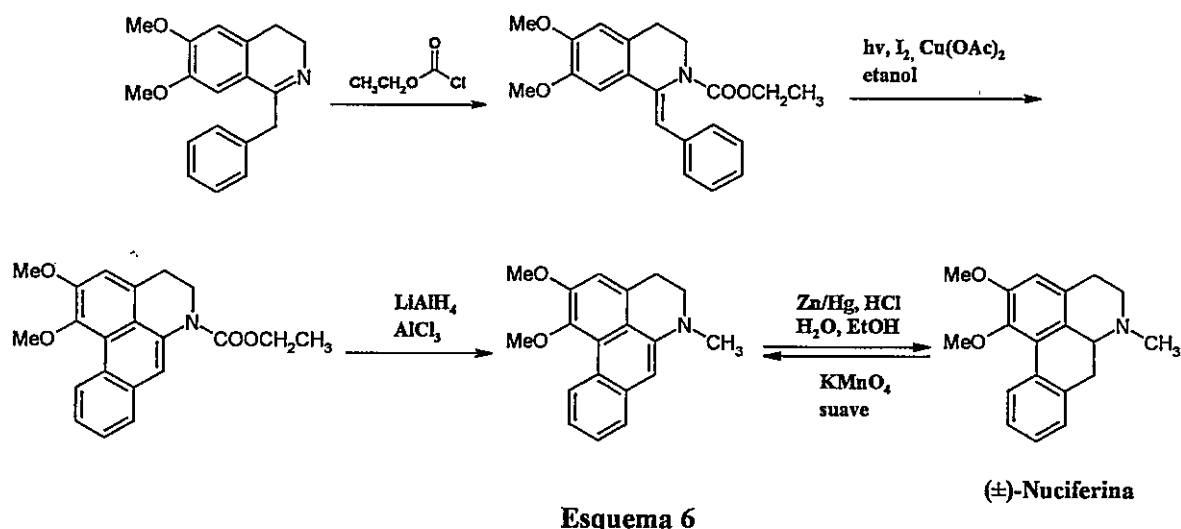
1.2.2.1 Síntesis Fotoquímica de Aporfinas

La fotólisis de compuestos aromáticos de yodo ha sido empleada como la etapa clave en las nuevas rutas sintéticas para generar aporfinas ya que, dentro del empleo de algunas de las rutas ya mencionadas, es un procedimiento limpio, rápido y de alto rendimiento aunque poco usado debido a la falta de disponibilidad del instrumental adecuado. La (\pm)-aporfina y (\pm)-nuciferina,¹⁹ así como la (\pm)-isoboldina²⁰ y la (\pm)-glaucina,²¹ han sido generadas por la ciclación fotoquímica de los hidroclouros de 1-(2'-iodo(bromo)bencil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina en uno a dos pasos y en buen rendimiento (Esquema 6).

¹⁹ Kupchan, S. M.; Moniot, J. L.; Kanojia, R. M. y O'Brien, J. B., *J. Org. Chem.*, **36**, 2413 (1971).

²⁰ Gupta, S. y Bhakuni, D. S., *Synth. Commun.* **18**, 2251 (1988).

²¹ Gupta, S. y Bhakuni, D. S., *Synth. Commun.* **19**, 393 (1989).

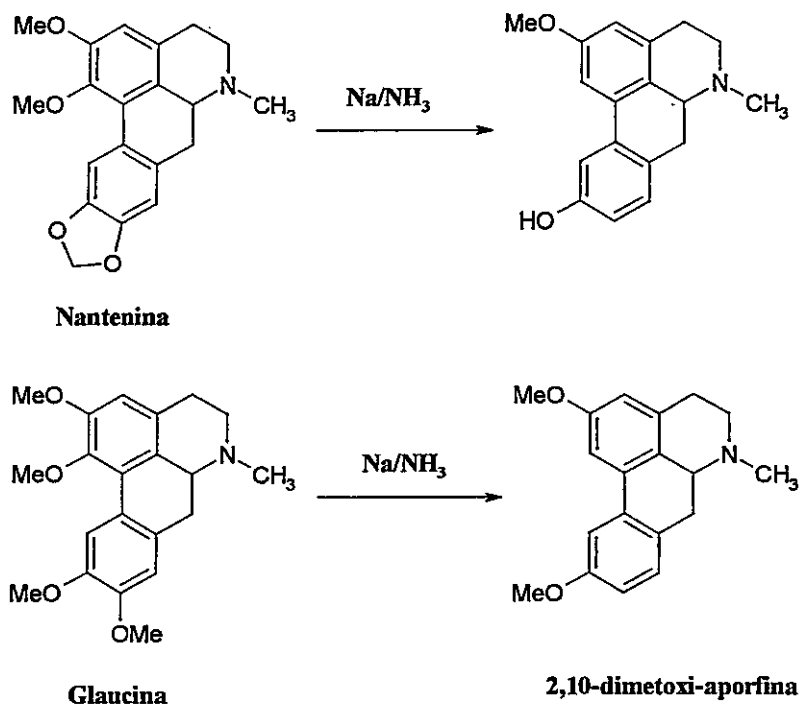


1.2.3 Reactividad de Aporfinas

1.2.3.1 O-Desmetilación y O-Desmetoxilación

Uno de los aspectos más interesantes y de poco estudio lo constituyen las reacciones que algunos alcaloides experimentan cuando son sometidos a condiciones ácido/base o de oxidación/reducción. En este sentido, en la síntesis de aporfina se han encontrado *O*-desmetilaciones inducidas generalmente por ácidos fuertes como HBr o HCl. Ejemplo de ello es la reacción de la normuciferina o cualquiera de sus derivados *N*-alquilados con HI a 150°C. Dicha reacción genera la hidrólisis del grupo metoxilo en C-1 que se encuentra más impedido estéricamente.²² Del mismo modo, en extensos estudios de reducción de aporfina con sodio en amoníaco líquido,⁴ el grupo metoxilo en C-1 como en el caso anterior, impedido estéricamente como en la nantenina, es eliminado fácilmente. Sin embargo, cuando la molécula presenta un grupo metilendioxi, este es convertido en una función hidroxil⁴ (Esquema 7).

²² Vavrek, R. J.; Cannon, J. G. y Smith, R. V., *J. Pharm. Sci.*, **59**, 823 (1970).



Esquema 7

1.2.3.2 Oxidación de Aporfinas

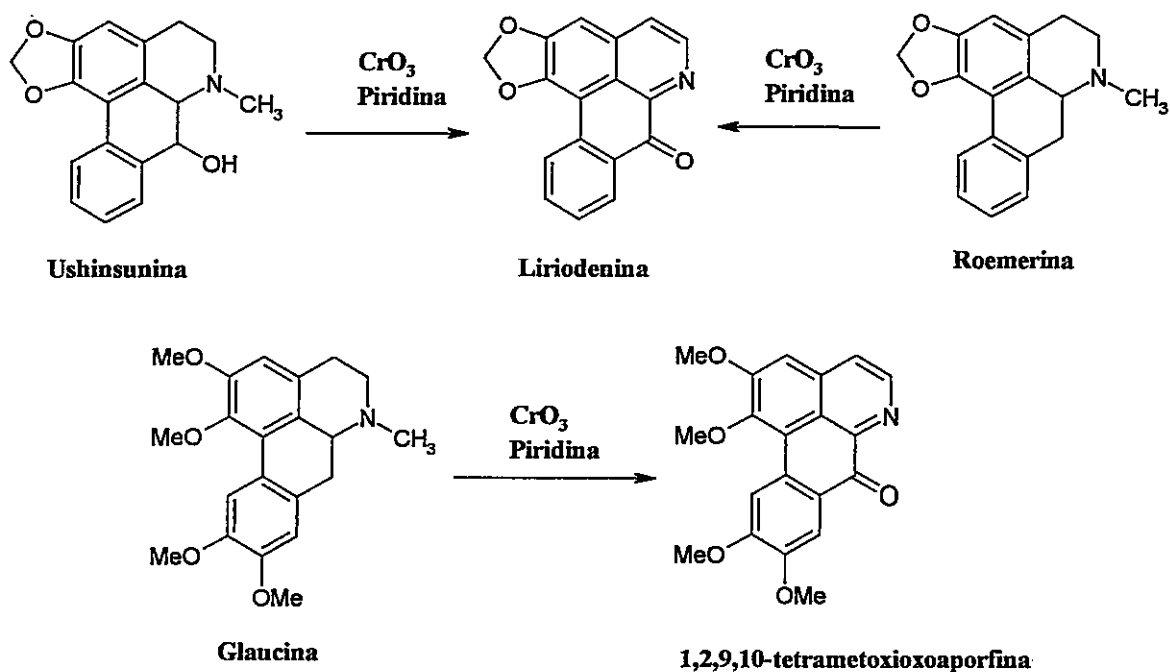
La oxidación de (\pm)-nuciferina por una solución de permanganato diluida a deshidronuciferina ya fue anotada como ejemplo de oxidaciones en aporfinas en el Esquema 6. Así, reproduciendo la formación de las oxoaporfinas en la naturaleza, se ha reportado el uso del complejo de trióxido de cromo en piridina^{23,24} y dióxido de manganeso²⁵ como agentes oxidantes sobre las aporfinas. Ejemplo de este tipo de reacción lo encontramos en la obtención de liriodenina por oxidación de ushinsunina o roemerina, mientras que la 1,2,9,10-tetrametoxioxoaporfina fue generada desde glaucina (Esquema 8). Sin embargo, existen otras transformaciones oxidativas que pueden generar oxoaporfinas. Aporfinas no-fenólicas con iodo en dioxano como solvente generan las correspondientes deshidroaporfinas que, por el uso

²³ Yang, T.-H., *J. Pharm. Soc. Jap.*, **82**, 794 (1962).

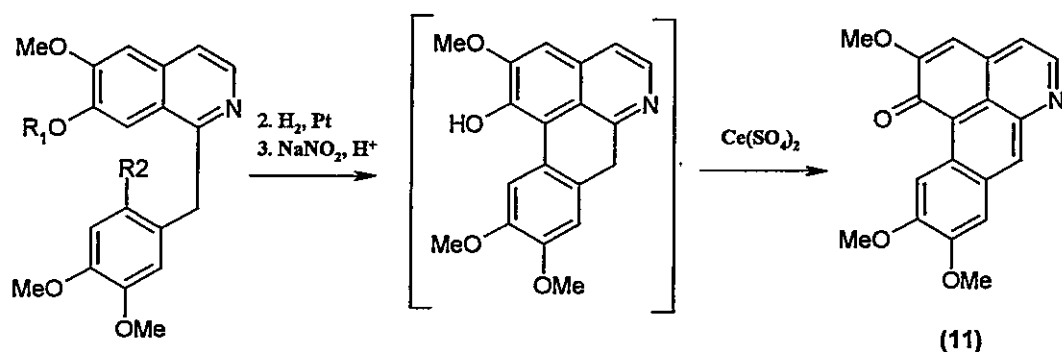
²⁴ Tomita, M.; Yang, T.-H.; Furukawa, H. y Yang, H.-M., *J. Pharm. Soc. Jap.*, **82**, 1574 (1962).

²⁵ Fatiadi, A. J., *Synthesis*, **65**, 87 (1976).

de peróxido de benzoilo, generan oxoaporfinas con buen rendimiento.²⁶ Sin embargo, cuando existe en la aporfina generada un grupo hidroxilo libre, se reporta que el uso de sulfato cérico conduce a la formación de oxoaporfinas quinonoides (11) aunque con pobres rendimientos²⁷ (Esquema 9).



Esquema 8



- $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$
- $\text{R}_1 = \text{COCH}_3; \text{R}_2 = \text{NO}_2$
- $\text{R}_1 = \text{COCH}_3; \text{R}_2 = \text{NH}_2$

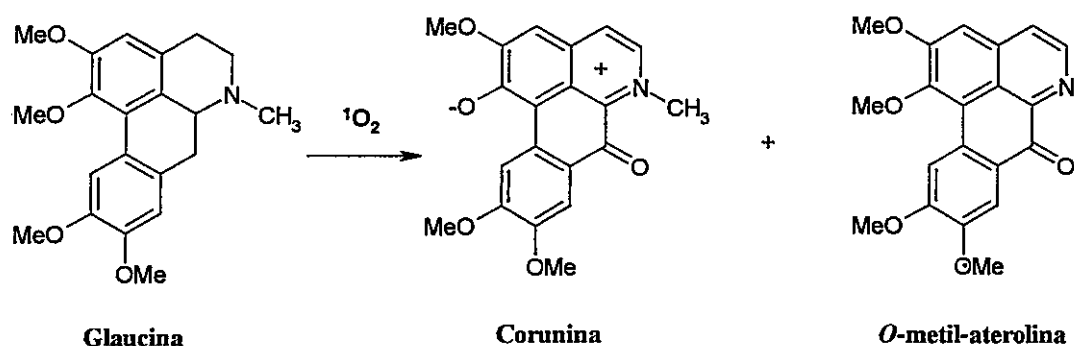
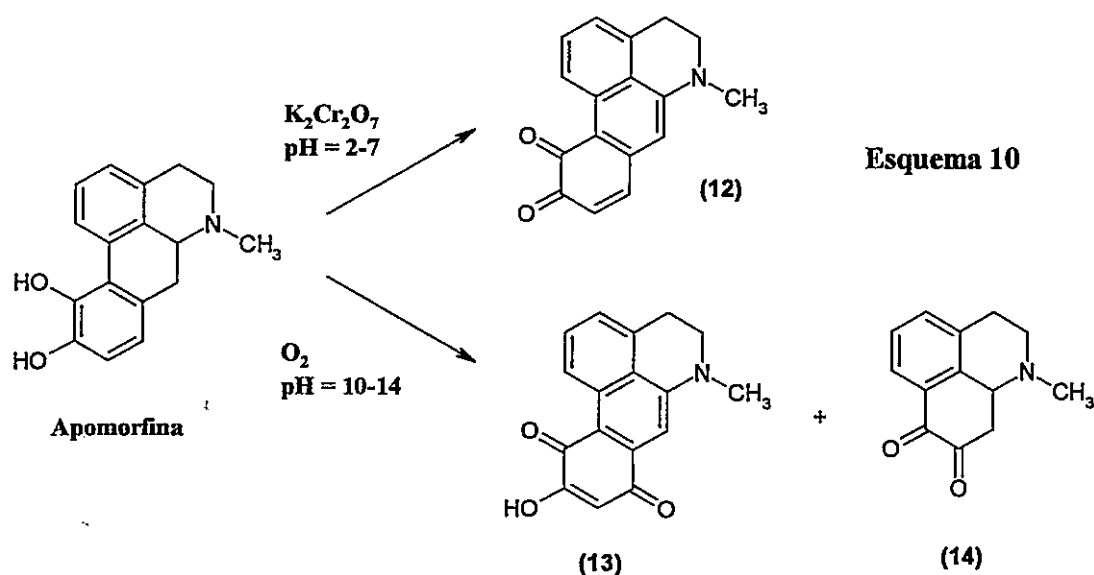
Esquema 9

²⁶ Cava, M. P. ; Venkateswarlu, A. ; Srinivasan, M. y Edie, D. L., *Tetrahedron*, **28**, 4299 (1972).

²⁷ Kupchan, S. M. y Liepa, A. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 4062 (1973).

La oxidación de aporfinas fenólicas como la apomorfina es por otra parte dependiente del pH. En solución ácida o neutra, la *orto*-quinona (12) es formada bajo la acción de dicromato de potasio, mientras que bajo la influencia de aire en condiciones básicas (13) y (14) son formadas quinonas más oxidadas²⁸ (Esquema 10).

Otra vía disponible para la oxidación de aporfinas a oxoaporfinas es a través del oxígeno singulete ($^1\text{O}_2$).²⁹ Dicha transformación informa la glaucina o deshidroglaucina a la *O*-metil-aterolina con excelentes rendimientos acompañada de pequeñas cantidades del alcaloide corunina (Esquema 11).



²⁸ Rehse, K., *Arch. Pharm. (Weinheim)* 302, 487 (1969).

²⁹ Castedo, L.; Suau, R. y Mouriño, A., *Anales de Química*, 73, 290 (1977).

1.2.3.3 Sustitución Electrófilica Aromática

Alcaloides isoquinolínicos como las aporfinas han sido objeto hace algunas décadas de variados estudios de sustitución electrofílica aromática, por ejemplo de halogenación y nitración. La variación de estos sustituyentes sobre los anillos aromáticos de la aporfina, capaces de aumentar el grado de lipofilia y mejorar las propiedades farmacológicas de estos, han sido ejemplificados recientemente en el alcaloide (*S*)-(+)-boldina (**15**). Dicho compuesto, presente mayoritariamente en la corteza del árbol boldo (*Peumus boldus* Molina, Monimiaceae) y caracterizado por su capacidad antioxidante³⁰ y comportamiento antiinflamatorio y antipirético³¹, había sido bromado con Br₂ en CCl₄ generando una mezcla de 3-bromoboldina (**16**) y 3,8-dibromoboldina (**17**) como parte de un estudio sobre la biosíntesis del alcaloide.³² Sin embargo, se ha reportado recientemente la síntesis de derivados halogenados de boldina (X = Cl, Br, I) en las posiciones 3 y 8 con buen rendimiento, los cuales poseen una efectiva afinidad a receptores de dopamina³³ y α_{1A} -adrenoceptores³⁴ (Esquema 12). Del mismo modo, reacciones electrofílicas sobre derivados de apomorfina han expandido las modificaciones hemisintéticas sobre este alcaloide, halogenando con *N*-X-succinimida (X = Br, Cl) en ácido trifluoroacético (TFA) y nitrando con NaNO₃ en condiciones experimentales muy suaves debido a la activación del sistema aporfínico.²

Analizando los resultados, vemos que la reactividad de las aporfinas frente a este tipo de reacciones presenta un interesante comportamiento, incluyendo regioselectividad en la sustitución aromática al nitrosar la boldina con NaNO₂ en ácido acético (AcOH), generando como único producto la 8-nitrosoboldina (**18**).^{35,36} Dicho derivado posteriormente fue reducido en suaves condiciones a su derivado *orto*-aminofenol que sirvió de punto de partida para, posteriormente, obtener diferentes heterociclos fusionados al esqueleto aporfínico; 9,8-feniloxazinoboldina (**19**), 9,8-oxazolboldina (**20**) y 9,8-feniloxazolboldina (**21**), que fueron

³⁰ Speisky, H. y Cassels, B. K., *Pharmacol. Res.*, **29**, 1 (1994).

³¹ Backhouse, N.; Delporte, C.; Guivernau, M.; Cassels, B. K. y Speisky, H., *Agents Actions*, **42**, 114 (1994).

³² Bhakuni, D. S.; Tewari, S. y Kapil, R. S., *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 706 (1977).

³³ Sobarzo-Sánchez, E.; Arbaoui, J.; Protais, P. y Cassels, B. K., *J. Nat. Prod.*, **63**, 480 (2000).

³⁴ Martínez, S.; Madrero, Y.; Elorriaga, M.; Noguera, M.; Cassels, B.; Sobarzo, E.; D'Ocon, P. e Ivorra, M., *Life Sci.*, **64**, 1205 (1999).

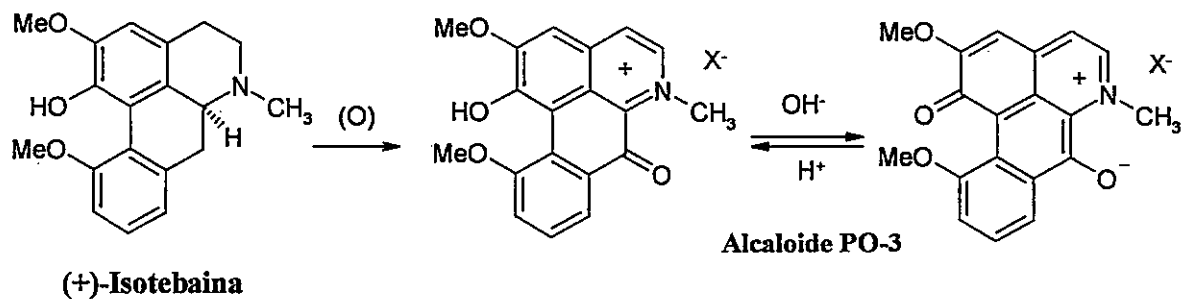
³⁵ Sobarzo-Sánchez, E.; Jullian, C.; Cassels, B. K. y Saitz, C., *Synth. Commun.*, **32**, 3687 (2002).

³⁶ Sobarzo-Sánchez, E. y Gómez-Jeria, J. S., *Bol. Soc. Chim. Quím.*, **47**, 477 (2002).

1.3 OXOAPORFINAS

1.3.1 *Introducción*

Las oxoaporfinas son alcaloides que probablemente sean derivados de la oxidación natural que las aporfinas sufren en las plantas. Estos generalmente se encuentran en variados colores, ya sea rojo, anaranjados o amarillos, colores que cambian cuando reaccionan con ácidos minerales o soluciones básicas. Un ejemplo de ello está representado en la oxidación de la (+)-isotebaina que origina un zwitterión de color verde, altamente aromático denominado alcaloide PO-3, y que fue encontrado en la misma planta de origen, *Papaver orientale* L. (Papaveraceae)³⁸ (Esquema 14). Otro ejemplo de esta característica es la caracterización de dos oxoaporfinas fuertemente coloreadas, corunina (22) y pontevedrina (23), las cuales fueron halladas en *Glaucium flavum* Cr. var. *vestitum* (Papaveraceae) junto con la conocida oxoaporfina, 1,2,9,10-tetrametoxioxoaporfina.³⁹ (24) (Figura 5). Como último ejemplo, la oduocina (25) y la oxoduocina (26), cuyas estructuras han sido completamente deducidas por datos espectrales,⁴⁰ han sido aislados de las raíces de *Lindera myrrha* (Figura 6).



Esquema 14

³⁸ Preininger, V.; Hrbek Jr, J.; Samek, Z. y Šantavý, F., *Arch. Pharm. (Weinheim)* 302, 808 (1969).

³⁹ Ribas, I.; Sueiras, J. y Castedo, L., *Tetrahedron Lett.*, 3093 (1971).

⁴⁰ Phan, B. H.; Seguin, E.; Tillequin, F. y Koch, M., *Phytochemistry*, 35, 1363 (1994).

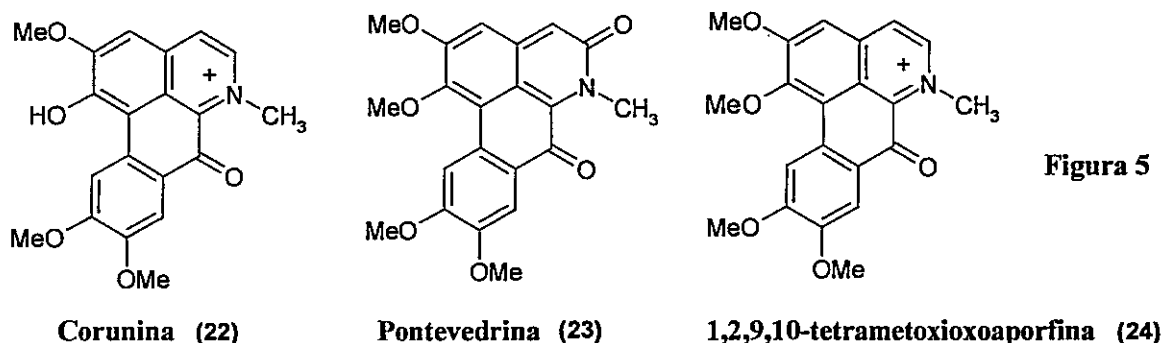


Figura 5

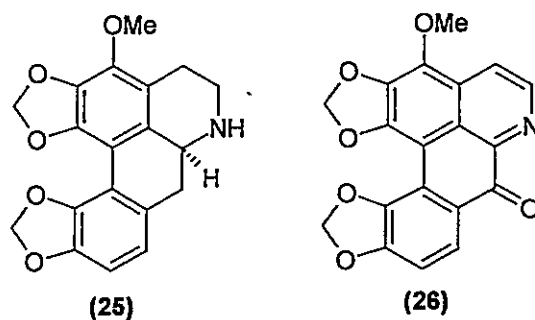


Figura 6

1.3.2 Síntesis de Oxoaporfinas

La síntesis de las oxoaporfinas se basa fundamentalmente en la oxidación de las aporfinas mediante el uso de agentes oxidantes tales como dicromato y permanganato de potasio entre algunos más, lo cual ya fue expuesto anteriormente (1.2.3.2 *Oxidación de aporfinas*). No obstante, existe una vía alternativa para la formación de oxoaporfinas mediante la foto-ciclación de Pschorr que fue anteriormente mencionada en la síntesis de aporfinas. Algunos ejemplos de ello son, a partir de los aminofenoles intermediarios (27), (28) y (29), la síntesis total de la peruvianina⁴¹ (30), aterolina⁴² (31) y subsesilina⁴³ (32), respectivamente (Figura 7). Cabe destacar que, aunque la reacción de foto-ciclación de Pschorr de aminofenoles ha sido usada en la síntesis de alcaloides aporfínicos fenólicos,⁴⁴ este ejemplo

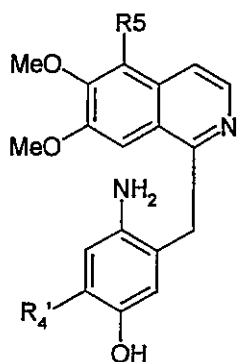
⁴¹ Buck, K. T., *Heterocycles*, **36**, 2489 (1993).

⁴² Cava, M. P. y Noguchi, I., *J. Org. Chem.*, **37**, 2936 (1972).

⁴³ Skiles, J. W. y Cava, M. P., *J. Org. Chem.*, **44**, 409 (1979).

⁴⁴ Kametani, T.; Suguhara, T. y Fukumoto, K., *Tetrahedron*, **27**, 5367 (1971).

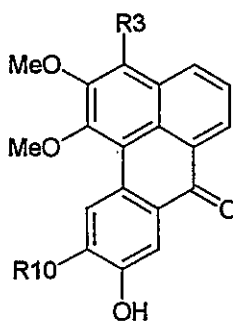
destaca la no oxidación del sistema carbonado a una quinona por aire o por el solvente, ilustrando con esto la utilidad de esta reacción en la formación de 9-hidroxi-oxoaporfinas.



(27); $R_5 = H$, $R_{4'} = H$

(28); $R_5 = H$, $R_{4'} = OMe$

(29); $R_5 = OMe$, $R_{4'} = H$



(30); $R_3 = H$, $R_{10} = H$

(31); $R_3 = H$, $R_{10} = OMe$

(32); $R_3 = OMe$, $R_{10} = H$

Figura 7

1.3.2.1 Síntesis Fotoquímica de Oxoaporfinas

Como mencionamos anteriormente en la síntesis de aporfinas, pocos son los métodos de síntesis que utilizan reacciones fotoquímicas y que pudieran generar mayores rendimientos en la formación de oxoaporfinas. Sin embargo, existen algunos ejemplos tales como la síntesis fotoquímica de la liriodenina,⁴⁵ el cual es un alcaloide isoquinolínico que posee algunas propiedades interesantes como agente fungicida⁴⁶ y antimicrobial,^{47,48} actividad mutagénica hacia cultivos de *Salmonella typhimurium*⁴⁹ y recientemente también antipoliiovirus.⁵⁰ Así, la irradiación de (Z)-1-(2-bromobenciliden)-6,7-metilendioxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de etilo (33) generó etil 6,7-dihidro-5H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[6,5,4-de]quinolina-7-carboxilato de etilo (34) el cual, por reducción con $LiAlH_4$ y posterior oxidación con $Pb(OAc)_4$, generó liriodenina (35) con moderado rendimiento (Esquema 15).⁴⁵

⁴⁵ Nimgirawath, S. y Taylor, W. C., *Aust. J. Chem.*, **36**, 1061 (1983).

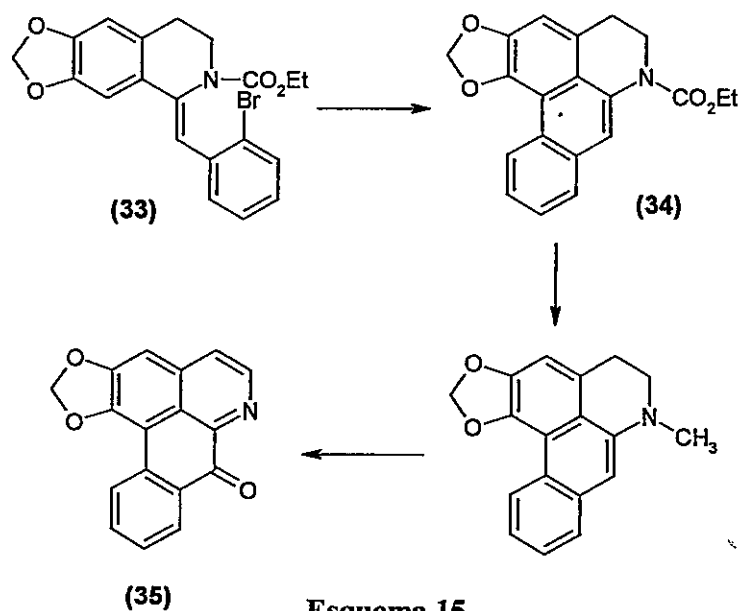
⁴⁶ Hufford, C. D.; Sharma, A. S. y Oguntimein, B. O., *J. Pharm. Sci.*, **69**, 1180 (1980).

⁴⁷ Chen, C. R.; Beal, J. L.; Doskotch, R. W.; Mitscher, L. A. y Svoboda, G. H., *Lloydia*, **37**, 493 (1974).

⁴⁸ Hufford, C. D.; Funderburk, M. J.; Morgan, J. M. y Robertson, L. W., *J. Pharm. Sci.*, **64**, 789 (1975).

⁴⁹ Nozaka, T.; Morimoto, I.; Ishino, M. y Natori, S., *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 2259 (1988).

⁵⁰ Boustie, J.; Stigliani, J.-L.; Montanha, J.; Amoros, M.; Payard, M. y Girre, L., *J. Nat. Prod.*, **61**, 480 (1998).



Del mismo modo que en el ejemplo anterior, existen estudios sintéticos sobre algunos otros compuestos aporfínicos utilizando etapas fotoquímicas. Así, la aterolina (31), fue preparada en seis etapas a partir del intermediario (36), el cual fue fotociclado en atmósfera de nitrógeno y NaOH, siendo esta reacción muy rápida y bastante limpia⁵¹ (Figura 8).

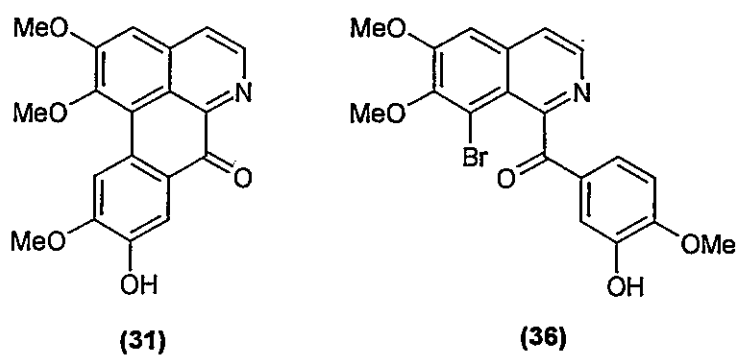


Figura 8

⁵¹ Kametani, T.; Nitadori, R.; Terasawa, H.; Takahashi, K.; Ihara, M. y Fukumoto, K., *Tetrahedron*, **33**, 1069 (1977).

1.3.3 Reactividad de Oxoaporfinas

1.3.3.1 Reducción de Oxoaporfinas

La formación de aporfinas a través de la reducción de oxoaporfinas es un método muy usado y común aunque en ciertos casos poco versátil y de rendimientos moderados debido a la posible oxidación de la noraporfina por aire. La utilización de metales como el cinc en ácido acético posibilita la reducción de la corunina (22), la nandazurina (37) y la oxoaporfina (38) para la formación de (\pm)-talicmidina⁵² (39), (\pm)-domesticina²⁹ (40) y el (\pm)-clorhidrato de caaverina (41) respectivamente. Por otro lado, al reemplazar el AcOH por ácido clorhídrico (HCl) se observa la reducción de lanuginosina (42) para dar (\pm)-xilopina⁵³ (43) aunque los rendimientos bajan ostensiblemente (Figura 9).

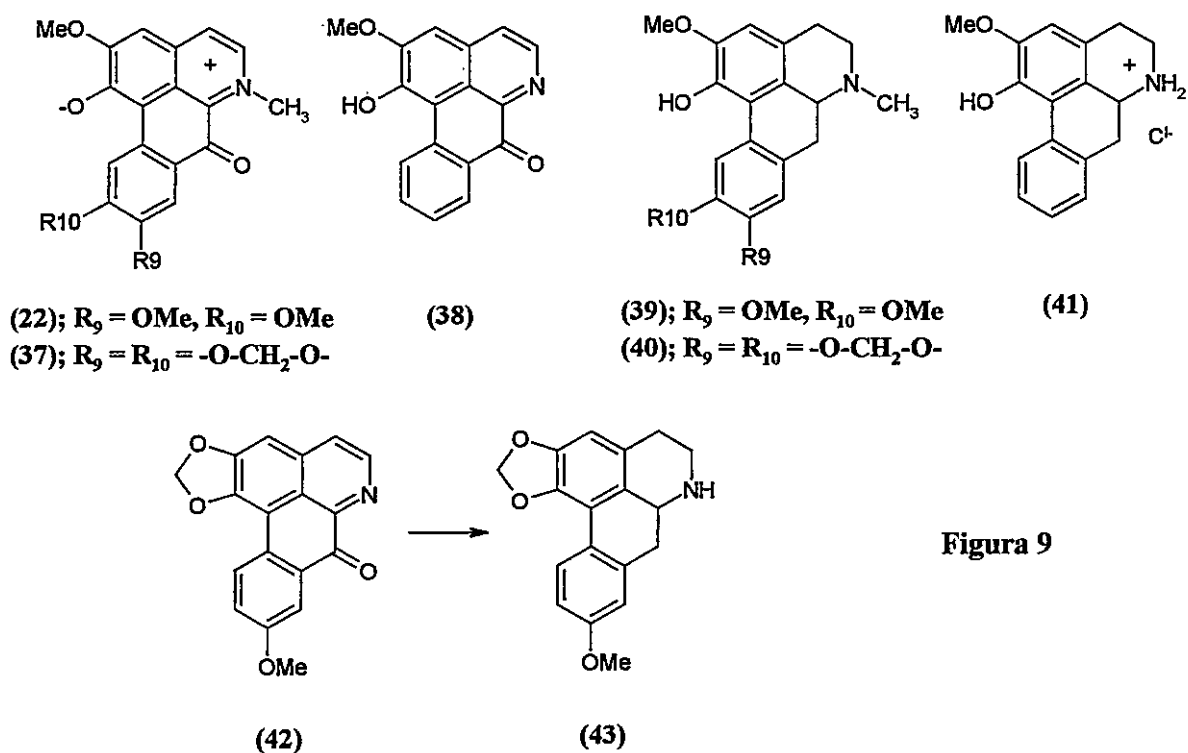
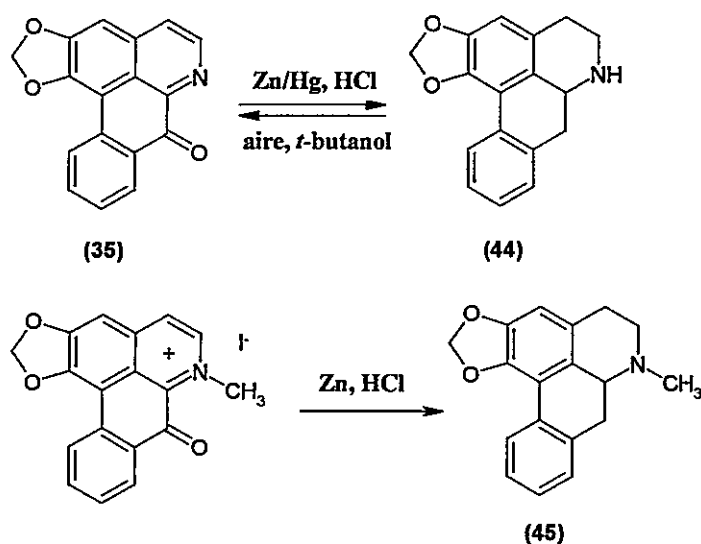


Figura 9

⁵² Kupchan, S. M.; Kameswaran, V. y Findlay, J. W. A., *J. Org. Chem.*, **38**, 405 (1973).

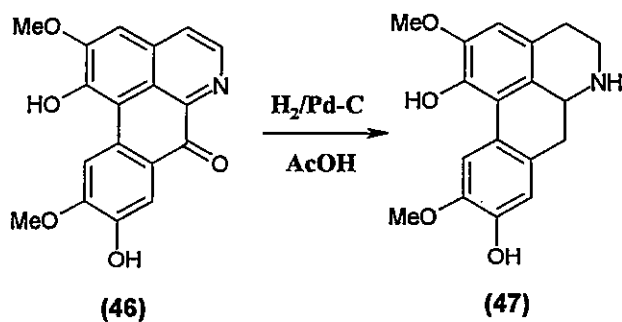
⁵³ Kupchan, S. M.; Suffness, M. I. y Gordon, E. M., *J. Org. Chem.*, **35**, 1682 (1970)

En este sentido también encontramos la reducción de **35** por amalgama de cinc en HCl. Sin embargo, la (\pm)-anonaina (**44**) resultante se reoxida fácilmente en presencia de aire o en soluciones alcohólicas.²⁵ No obstante, cuando la liriodenina está como sal cuaternaria, ésta es reducida sin problemas a (\pm)-roemerina (**45**) (Esquema 16).



Esquema 16

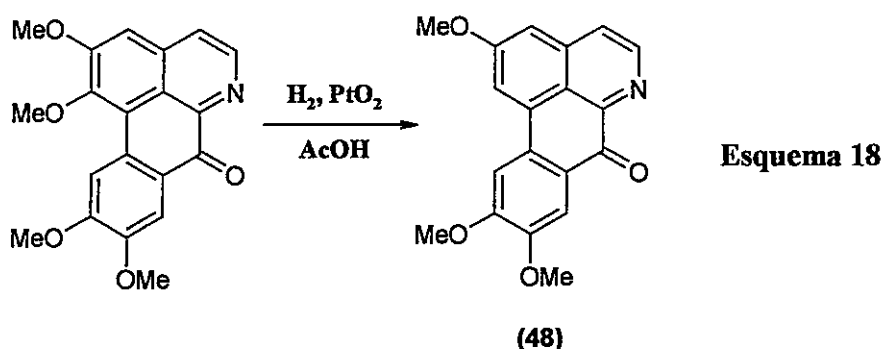
Por ello, la utilización de hidrogenación catalítica resulta un método más práctico y de condiciones experimentales menos extremas. Ejemplo de esto es la hidrogenación de la oxoisoboldina (**46**) con Pd/C en AcOH para dar con buen rendimiento (\pm)-isoboldina (**47**) aislada como hidrocloreuro⁵⁴ (Esquema 17).



Esquema 17

⁵⁴ Kupchan, S. M. y O'Brien, P. F., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 915 (1973).

Sin embargo, se ha observado que la hidrogenación catalítica de 1,2,9,10-tetrametoxioxoaporfina en AcOH usando el catalizador de Adams genera en excelente rendimiento un derivado desmetoxilado en C-1 (48).⁵⁵ Aunque la remoción de un grupo metoxilo aromático es bastante inusual, este rompimiento puede ser característico de las oxoaporfinas. La pérdida de este grupo oxigenado estaría ayudada por el mayor impedimento estérico que experimenta con respecto a los otros grupos metoxilos (Esquema 18).



1.4 OXOISOAPORFINAS

1.4.1 Aislamiento

Aunque existen en la naturaleza una gran variedad de alcaloides aporfínicos, los más abundantes y mejor estudiados hasta la fecha son las aporfinas y sus análogos oxidados, las oxoaporfinas. Sin embargo, un pequeño grupo de alcaloides isoquinolínicos ha sido poco investigado y cuya principal fuente natural radica hasta la fecha en las enredaderas del *Menispermum dauricum* DC. (Menispermaceae) colectados en Kyoto, Japón y posteriormente en China⁵⁶

⁵⁵ Cohen, J. y Taylor, W. I., *J. Org. Chem.*, **28**, 3567 (1963).

⁵⁶ Okamoto, Y.; Tanaka, S.; Kitayama, K.; Isomoto, M.; Masaishi, M.; Yanagawa, H. y Kunitomo, J., *Yakugaku Zasshi*, **91**, 684 (1971). Citado en ref. 60.

Así, variados informes del aislamiento de siete nuevos alcaloides isoquinolínicos de color amarillo han sido publicados y que, según convincentes estudios espectrales y de síntesis, poseen un esqueleto de 7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona sin precedentes en la naturaleza. Debido a su semejanza estructural con las oxoaporfina, dichos compuestos fueron denominados "oxoisoaporfina". Estos novedosos heterociclos nitrogenados que están presentes en los rizomas de estas plantas, ampliamente usados en la medicina popular china,^{57,58} son: menisporfina (49),^{59,60,61,62,63} dauriporfina (50),^{60,62,63,64} bianfugecina (51),^{63,65} bianfugedina (52),⁶³ dauriporfinolina (53),⁶⁶ 2,3-dihidro-menisporfina (54)⁶³ y la 6-*O*-desmetilmenisporfina⁶² (55). Sin embargo, posteriores trabajos reportaron el aislamiento de la 2,3-dihidro-dauriporfina (56) y de cuatro oxoisoaporfina unidas en C-6 a grupos amino (57-60), siendo estas finalmente denominadas en su conjunto "daurioxoisoaporfina"^{64,67} a la que se agrega la lakshminina (61), de una nueva fuente natural, la *Sciadotenia toxifera*,⁶⁸ perteneciente también a la familia de las Menispermáceas (Figura 10).

⁵⁷ Cuiying, H y Hong, X.; *Yaouxue Xuebao* 20 (2), 112 (1985).

⁵⁸ Cuiying, H y Hong, X.; *Yaouxue Xuebao* 19(6), 471 (1984).

⁵⁹ Kunitomo, J. y Satoh, M.; *Chem. Pharm. Bull.*, 30, 2659 (1982).

⁶⁰ Takani, M.; Takasu, Y. y Takahashi, K.; *Chem. Pharm. Bull.*, 31, 3091 (1983).

⁶¹ Kunitomo, J.; Satoh, M. y Shingu, T.; *Tetrahedron*, 39, 3261 (1983).

⁶² Hu, S.-M.; Xu, S.-X.; Yao, X.-S.; Cui, C.-B.; Tezuka, T. y Kikuchi, K.; *Chem. Pharm. Bull.*, 41, 1866 (1993).

⁶³ Kunitomo, J., Kaede, S. y Satoh, M.; *Chem. Pharm. Bull.*, 33, 2778 (1985).

⁶⁴ Sugimoto, Y.; Babiker, H.A.A.; Inanaga, S.; Kato, M. e Isogai, A.; *Phytochemistry*, 52, 1431 (1999).

⁶⁵ Kunitomo, J-I y Miyata, Y.; *Heterocycles*, 24, 437 (1986).

⁶⁶ Zhao, S.; Ye, W.; Tan, N.; Zhao, H. y Xia, Z.; *Zhongguo Yaoke Daxue Xuebao*, 20, 312 (1989).

⁶⁷ Yu, B-W; Meng, L-H; Chen, J-Y; Zhou, T-X; Cheng, K-F; Ding, J. y Qin, G-W; *J. Nat. Prod.*, 64 (7), 968 (2001).

⁶⁸ Killmer, L.; Vogt, F. G.; Freyer, A. J.; Menachery, M. D. y Adelman, C. M., *J. Nat. Prod.*, 66, 115 (2003).

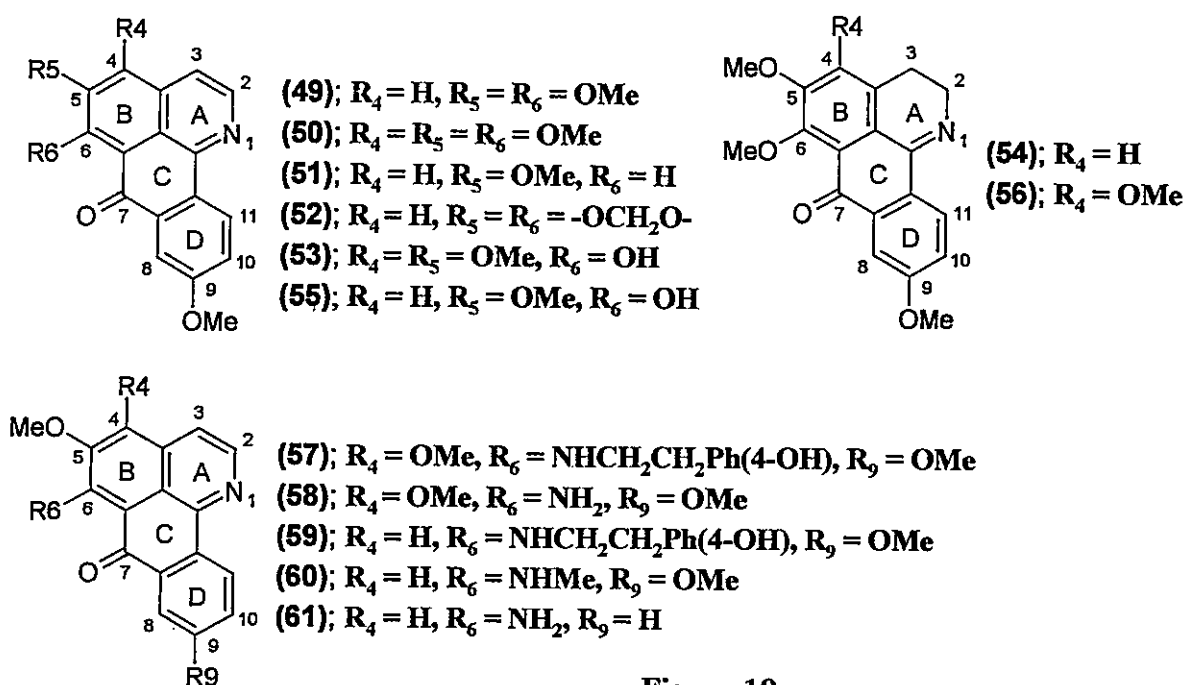
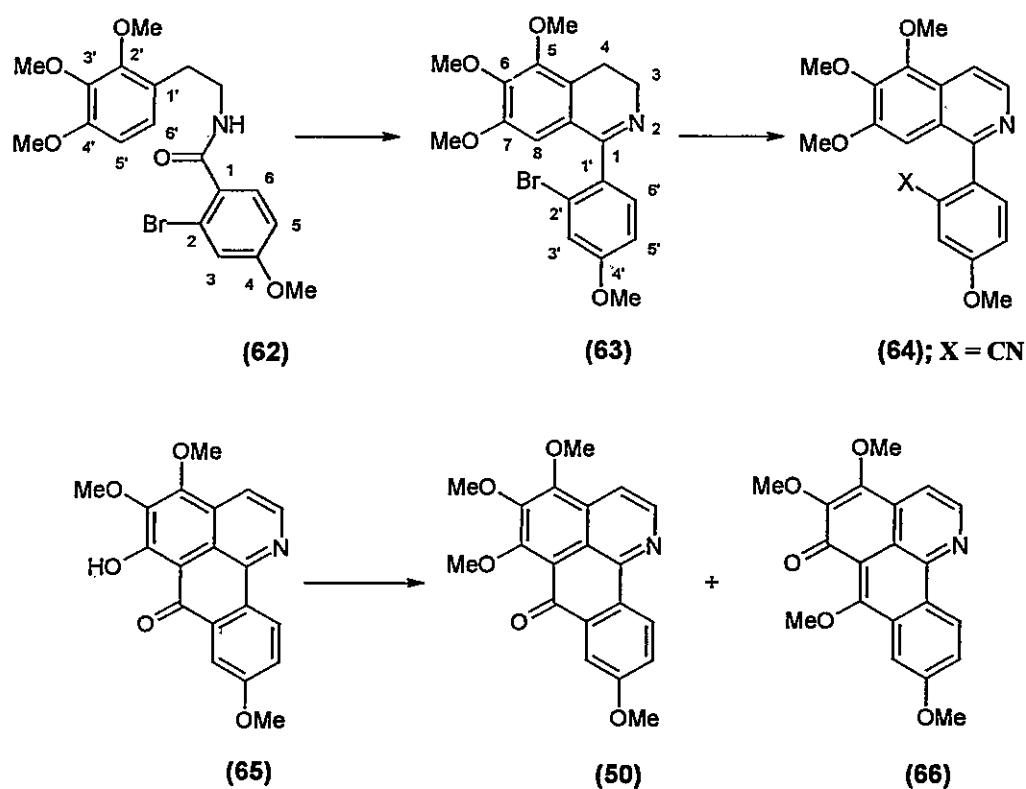


Figura 10

1.4.2 Síntesis y Reactividad

Existen variados antecedentes que ilustran ampliamente la obtención de la estructura base de las oxoisoaporfinas. Como se mencionó anteriormente, el aislamiento de algunas oxoisoaporfinas de plantas del *Menispermum dauricum* DC. estuvo acompañado además de la confirmación de sus respectivas estructuras a través de la síntesis de algunos de ellos. De esta forma, el grupo de Kunitomo⁶³ reportó la síntesis total de **50** a través de la reacción de Schotten-Baumann (S-B) entre la 2,3,4-trimetoxifeniletamina con el cloruro de 2-bromo-4-metoxibenzoílo. Posteriormente la reacción de B-N de la benzamida así obtenida (**62**) con oxiclorigenato de fósforo ($POCl_3$) generó la 1-(2'-bromo-4'-metoxifenil)-5,6,7-trimetoxi-3,4-dihidroisoquinolina (**63**) con buen rendimiento. El tratamiento con CuCN en dimetilformamida (DMF) generó la correspondiente ciano-isoquinolina derivada (**64**). La posterior hidrólisis básica y ciclación *in situ* del producto crudo en ácido polifosfórico (APF) genera un producto desmetilado en C-6. La metilación ulterior con yoduro de metilo (CH_3I) de

(65) genera el producto deseado más un isómero con la formación de un esqueleto 4,5,7,9-tetrametoxi-6*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-6-ona (66) (Esquema 19).



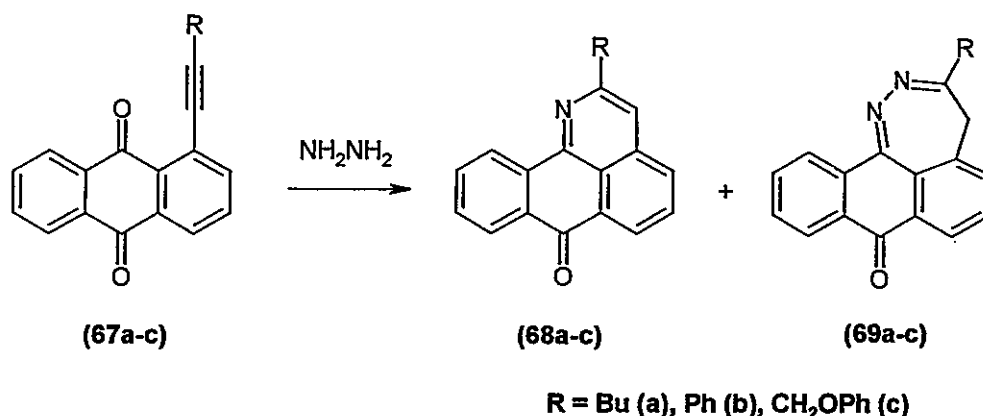
Esquema 19

Otra vía sintética de obtención del esqueleto 7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona es a través de la reacción de derivados de 1-acetilénicos de antraquinona con hidracina. Así, la reacción de antraquinonilacetilenos (67a-c) con NH_2NH_2 calentando en piridina o etanol genera las diazepinas esperadas (68a-c) junto con las oxoisoaporfinas (69a-c) en variable rendimiento⁶⁹ (Esquema 20). Variaciones del mismo proceso han introducido sustituyentes voluminosos en la posición 2 de la 1-etinil-9,10-antraquinona, los cuales previenen la formación del heterociclo de siete miembros y favorecen la formación de la oxoisoaporfina.^{70,71}

⁶⁹ Shvartsberg, M.S.; Ivanchikova, I.D. y Vasilevsky, S.F.; *Tetrahedron Lett.*, **35**, 2077 (1994).

⁷⁰ Shvartsberg, M.S.; Ivanchikova, I.D. y Vasilevsky, S.F.; *Russ. Chem. Bull.*, **47**, 1971 (1998).

⁷¹ Ivanchikova, I.D., Myasnikova, R.N. y Shvartsberg, M.S.; *Russ. Chem. Bull.*, **47**, 1975 (1998).

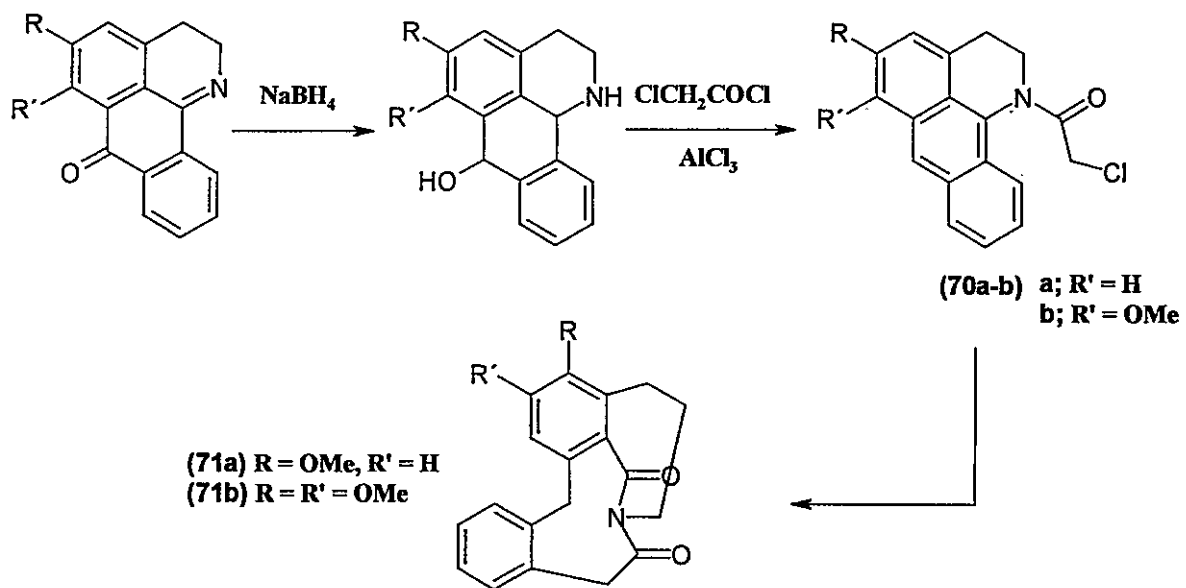


Esquema 20

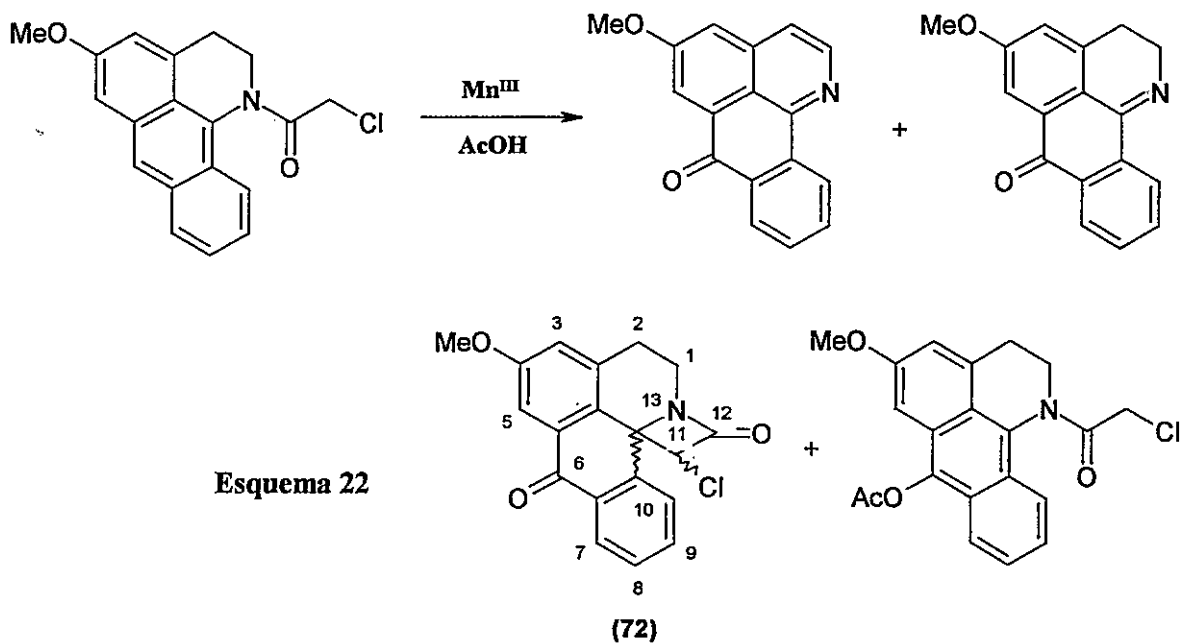
La utilidad de las oxoisoaporfina se extiende además a la síntesis de otros heterociclos y estructuras carbonadas rígidas que pudieran tener alguna propiedad farmacológica. En este sentido, derivados de isoquinolina 2,8-puenteados (8,13-dihidro-2-metoxi- y 8,13-dihidro-1,2-dimetoxi-4,6-etanodibenzo[*c,f*]-azonina-5,7-diona) (71a) y (71b), han sido formados a partir de derivados de 2,3-dihidro-oxoisoaporfina. Estos, por reducción con NaBH₄ y aromatización y *N*-alquilación, generaron compuestos *N*-cloroacetilados (70a) y (70b) que fueron usados como material de partida para la síntesis del producto final⁷² (Esquema 21). Así también, 70a se hizo reaccionar con acetato de manganeso (III), derivando en un novedoso compuesto espiro fusionado al esqueleto de la oxoisoaporfina, 11-cloro-4-metoxi-1,2-dihidro-6*H*-azeto[2,1-*j*]dibenzo[*de,h*]quinolina-6,12(11*H*)-diona (72) junto con algunos derivados 2,3-dihidro- y oxoisoaporfina⁷³ (Esquema 22).

⁷² Bremner, J.B.; Jaturonrusmee, W.; Engelhardt, L.M. y White, A.H.; *Tetrahedron Lett.*, **30** (24), 3213 (1989).

⁷³ Bremner, J.B. y Jaturonrusmee, W.; *Aust. J. Chem.*, **43**, 1461 (1990).



Esquema 21

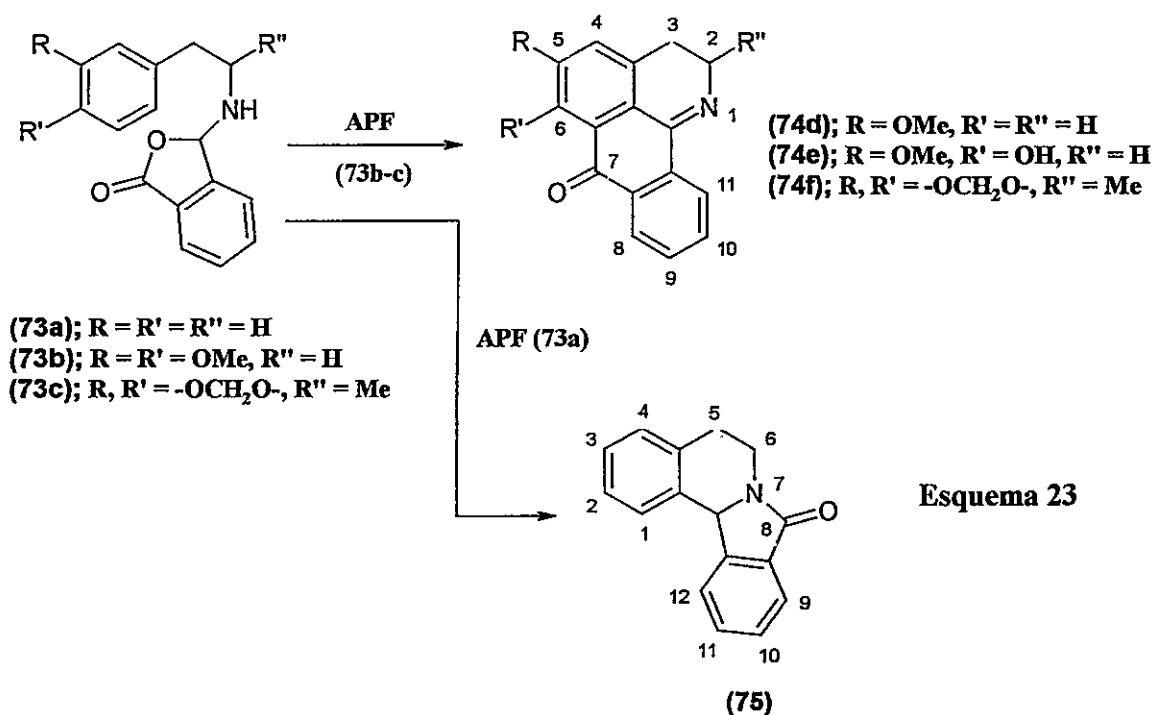


Esquema 22

Hace más de cuatro décadas, se informó de un estudio de ciclación entre β -feniletilaminas con ácido ftalaldehídico (AF) que precedieron a estudios de reactividad entre su forma tautomérica, 3-hidroxi-ftalida, con diferentes tipos de nucleófilos.⁷⁴ Las ftalidas generadas (73a-c) fueron tratadas sin purificación ulterior con ácido polifosfórico (APF) para dar, en moderados rendimientos, dos 2,3-dihidro-oxoisoaporfinas (74d) y (74e). Cuando se usó la 3,4-dimetoxi-feniletilamina u homoveratrilamina (HV) como amina de partida se observó una interesante desmetoxilación aromática. Sin embargo, cuando la amina fue la 3,4-metilendioxi-fenilisopropilamina o MDA, no se observó dicho rompimiento, obteniéndose la 2-metil-5,6-metilendioxi-2,3-dihidro-oxoisoaporfina (74f) como único producto final.⁷⁵ No obstante, 73a generó con buen rendimiento y bajo las mismas condiciones de trabajo 5,6,8,12b-tetrahidro-8-isoindolo[1,2-a]isoquinolona (75) (Esquema 23). Este procedimiento experimental, a diferencia de los anteriores, informa la síntesis de algunos derivados de 2,3-dihidro-oxoisoaporfinas en dos etapas y en rendimientos apreciables, constituyendo una interesante vía de síntesis de otros heterociclos relacionados que permite verificar la reactividad de estos compuestos en variadas condiciones, ya sea de reducción o de sustitución aromática electrofílica, nucleofílica y fotoquímica.

⁷⁴ Wheeler, D. D.; Young, D. C. y Erley, D. S., *J. Org. Chem.*, **22**, 547 (1957).

⁷⁵ Walker, G.N. y Kempton, R.J.; *J. Org. Chem.*, **36** (10), 1413 (1971).

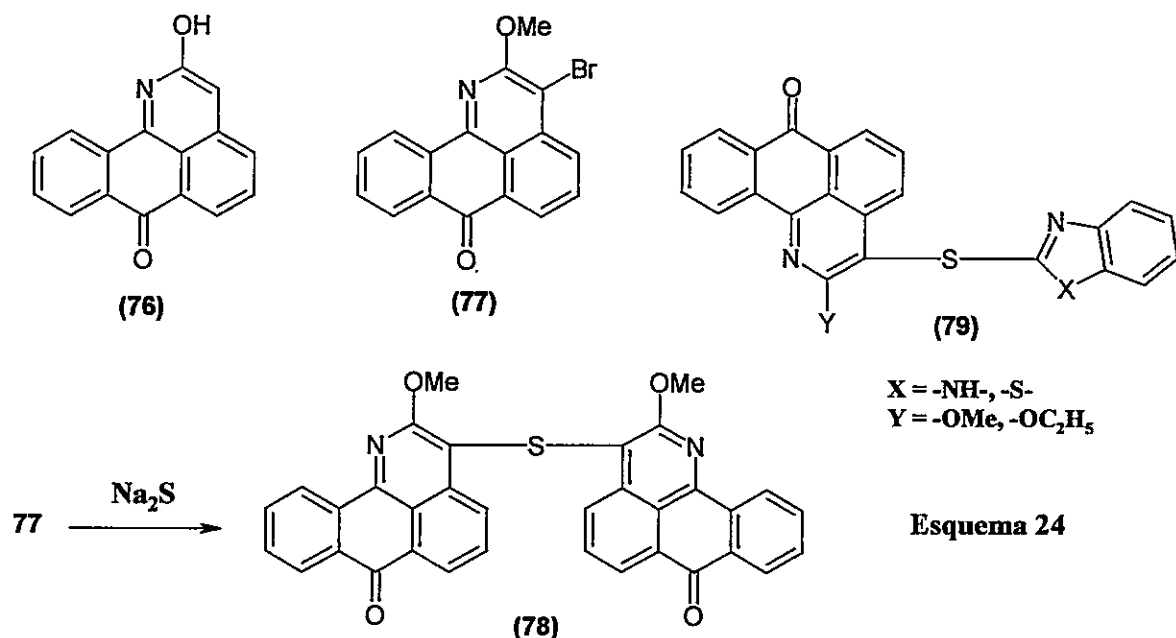


Si bien es cierto que este tipo de compuestos nitrogenados ha sido descubierto como productos naturales en su forma oxidada, sus análogos reducidos no han sido aislados ni siquiera informados hasta la actualidad con la excepción de los análogos 2,3-dihidro. Aún así, las oxoisoaporfinas poseen una historia mucho más extendida y que data desde hace cuatro décadas atrás. En este sentido, dichos heterociclos denominados *1-azabenzantronas* han sido sintetizados por sus variadas propiedades.

Muchos de estos compuestos fueron sintetizados como prototipos de fotoconductores o semi-conductores orgánicos.⁷⁶ Algunos ejemplos de tinturas constituidas por unidades de oxoisoaporfinas están descritos en la síntesis de 1-aza-2-hidroxibenzantronas (**76**), 3-bromo-2-metoxiazabenzantrona (**77**) y estructuras muchos más complejas consistentes en la unión de dos unidades de 1-azabenzantronas por un puente sulfuro (**78**). Debido a la versatilidad en la

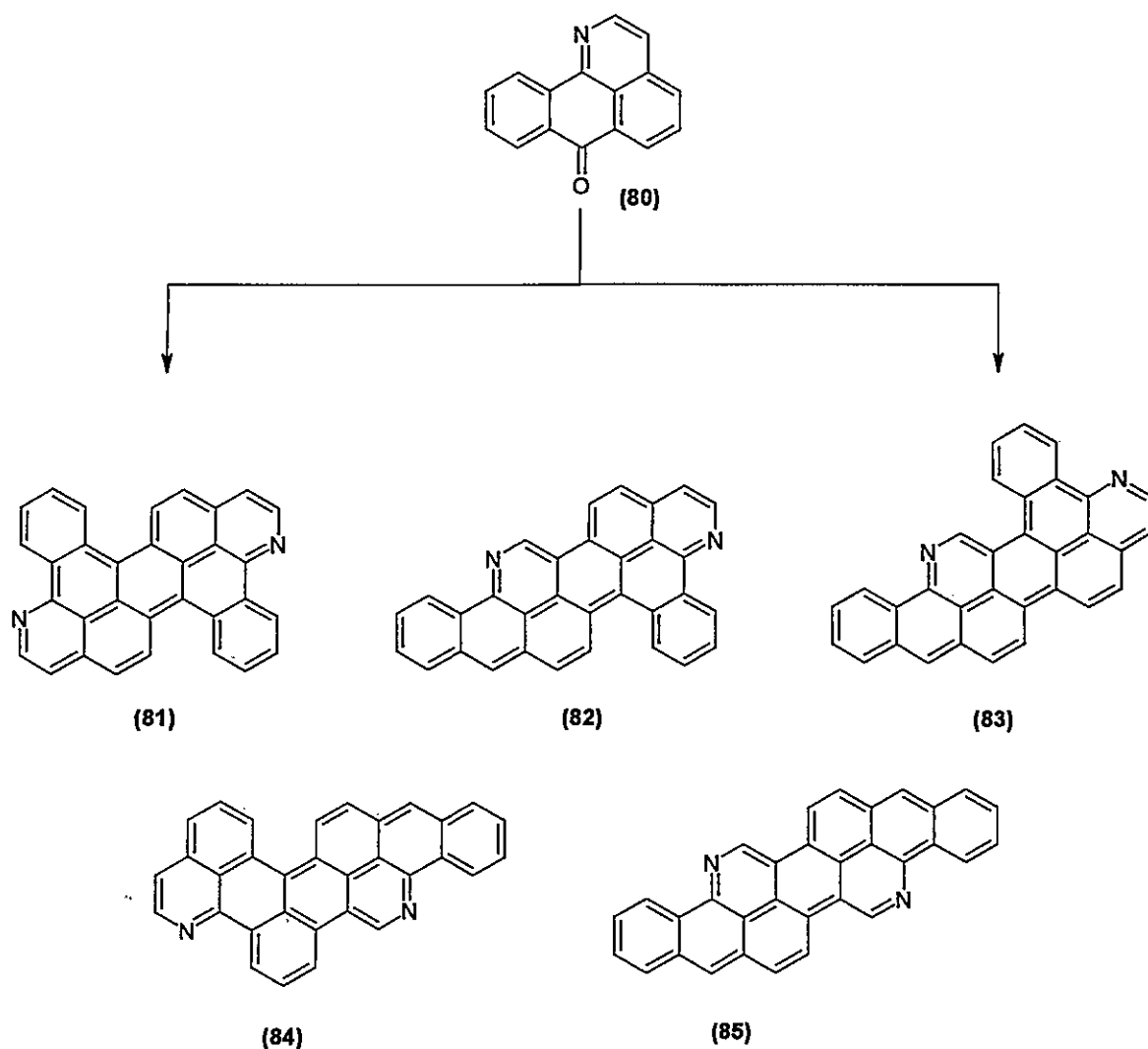
⁷⁶ Para mayor información sobre síntesis, propiedades como colorantes y ácido-base, ver: a) Pieri, G.; Maria Carlini, F.; Paffoni, C. y Boffa, G., *U. S. Patent* N° 4,031,096 (1977). b) Boffa, G.; Crotti, A.; Pieri, G.; Mangini, A. y Tundo, A., *U. S. Patent* N° 3,678,053 (1972). c) Ribaldone, G.; Borsotti, G. y Gonzati, F., *U. S. Patent* N° 3,960,866 (1976). d) Ribaldone, G.; *U. S. Patent* N° 3,943,136 (1976). e) Iwashima, S.; Ueda, T.; Honda, H.; Tsujika, T.; Ohno, M.; Aoki, J. y Kan, T.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 2177 (1984). f) King, J. y Ramage, G.R.; *J. Chem. Soc.*, 936 (1954). g) Wick, A.K.; *Helv. Chim. Acta*, **49** (6), 1748 (1966). h) *idem.* **49** (6) 1755 (1966). i) Boffa, G. y Chiusoli, *U. S. Patent* N° 3,912,739 (1975).

formación de derivados sustituidos en la posición 3 (79) del esqueleto isoquinolínico, se han podido sintetizar una gran variedad de tinturas fluorescentes a granel de poliestireno, polimetacrilato de metilo o aceites minerales para diferentes usos en la industria (Esquema 24).



Estructuras mucho más complejas de hidrocarburos azapolicíclicos han sido sintetizadas para estudiar y caracterizar sus propiedades fotoconductoras. En este sentido, 1-azabenzantrona (80) se ha fusionado vía condensación alcalina (KOH) o catalizada con cinc en polvo en altas temperaturas (230-280°C) para obtener estructuras del tipo de los pentafenos⁷⁷ (81-85) (Esquema 25).

⁷⁷ Iwashira, S. y Honda, H., *Phys. Sci. Eng.*, **21**, 31 (1985).



Esquema 25

Ampliando el estudio de compuestos con propiedades fotoconductoras, se han llevado a cabo las síntesis de algunos pigmentos fluorescentes con estructuras generales como (86) ($X = \text{CH}, \dot{\text{N}}$; $R = \text{H}, \text{alcoxi}$; $R_1 = \text{anillo aromático, radical alifático}$) y (87) ($X = \text{CH}, \text{N}$; $R = \text{H}, \text{alcoxi}$; $R_2, R_3 = \text{H}, \text{alquilo, halógeno, alcoxilo}$). Estos pigmentos exhiben una buena luminosidad y estabilidad térmica cuando son incorporados a plásticos⁷⁸ (Figura 11).

⁷⁸ Carlini, F. M.; Paffoni, C. y Boffa, G., *Dyes Pigm.*, **3**, 59 (1982).

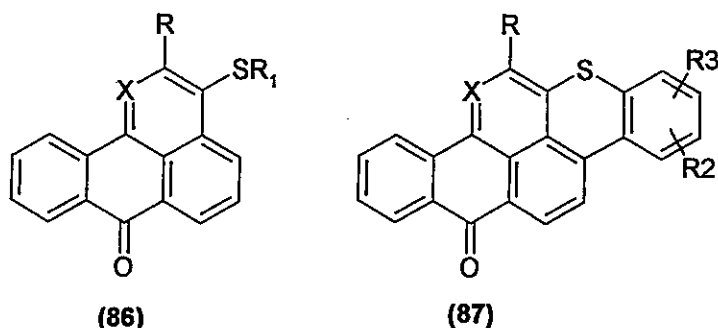


Figura 11

Otro interesante ejemplo de estos compuestos como pigmentos fluorescentes útiles son los derivados de antrabenzonaftiridina como (88) que fue preparado ciclando 3-(2-aminoanilino)-2-metoxi-1-azabenzantrona con KOH en piridina a 120°C por 4 horas.⁷⁹ (Figura 12).

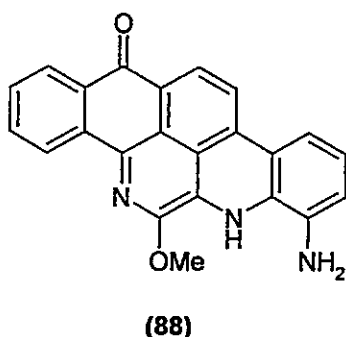


Figura 12

Como hemos visto, esta química está basada en reacciones de sustitución nucleofílica aromática sobre derivados halogenados en C-3, lo que apoya la idea de estudiar la reactividad de este heterociclo con otro tipo de nucleófilo.

Otro aspecto que es destacable de las 1-azabenzantronas son las propiedades ácido-base, electrónicas⁸⁰ y de tautomerismo entre algunos derivados de 76. Este compuesto en solventes apróticos, sufre un tautomerismo ceto-enólico con la forma (89), menos estable. La acidez y basicidad de 89 son mucho mayores que las de su isómero (90). La protonación de (91) (R = H, Me) ocurre inicialmente sobre el átomo de nitrógeno del esqueleto, después sobre el oxígeno carbonílico, y finalmente sobre el grupo amino. Por último, en la 2-metoxi-3-

⁷⁹ Boffa, G.; Mazzaferro, N. y Paffoni, C., *Ann. Chim.*, **65**, 369 (1975).

⁸⁰ Mikhailova, T. A.; Zaitsev, B. E.; Sheban, G. V. y Gorelik, M. V., *Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.)*, **17**, 594 (1981).

amino-1-azabenzantrona (**92**) se determinó la protonación inicial sobre el grupo amino⁸¹ (Figura 13).

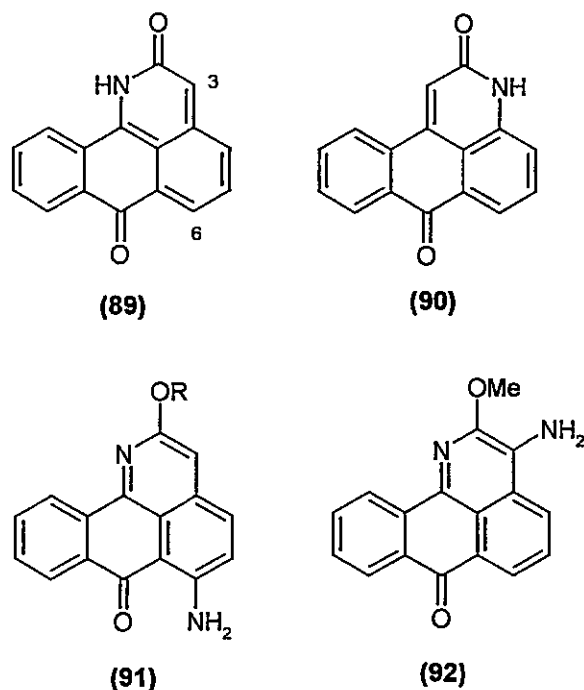


Figura 13

Vías alternativas de síntesis del esqueleto 7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona fueron desarrolladas en las últimas décadas debido al interés de obtener drogas con propiedades antineoplásicas a partir de antraquinonas sustituidas en la posición 1.⁸² Debido a ello, se sintetizaron los precursores 1-cloro- (**93**) y 1-fluoroantraquinona⁸³ (**94**), siendo esta última más reactiva frente a diversos nucleófilos en la posición *ipso*.⁸⁴ Similar reactividad frente a nucleófilos se observa en 5,8-difluoronafto[2,3-*c*]tiofen-4,9-diona⁸⁵ y en 1,4-nitrocloroantraquinonas. En estas últimas los principales productos de sustitución difieren entre aniones fenóxidos, donde el cloro es sustituido, y aniones tiofenóxidos, que predominantemente reemplazan el grupo nitro.⁸⁶

⁸¹ Mikhailova, T. A.; Zaitsev, B. E. y Gorelik, M. V., *Zhur. Organ. Khim.*, **17**, 803 (1981).

⁸² Zee-Cheng, R. K.-Y.; Podrebarac, E. G.; Menon, C. S. y Cheng, C. C. J., *J. Med. Chem.*, **22**, 501 (1979).

⁸³ Valkanas, G. y Hopff, H., *J. Org. Chem.*, **27**, 3680 (1962).

⁸⁴ Solodar, W.E. y Simon, M.S.; *J. Org. Chem.*, **27**, 689 (1962).

⁸⁵ Krapcho, A. P. y Petry, M. E., *J. Heterocycl. Chem.*, **26**, 1509 (1989).

⁸⁶ Tabatskaya, A. A.; Kutashva, E. F. y Vlasov, V. M., *Mendeleev Commun.*, 163 (1993).

De esta forma, el análogo sulfurado (95) fue preparado tratando 2-aminoetanotiol en medio básico de etanol-dioxano-agua con 94. La tioamina generada fue posteriormente refluja en tolueno para dar con buen rendimiento la tioazepina derivada (96) (Figura 14). Sin embargo, cuando 95 fue tratado con AcOH a reflujo generó la 7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona (1-azabenzantrona) 80, con liberación de ácido sulfhídrico (H₂S).⁸⁷

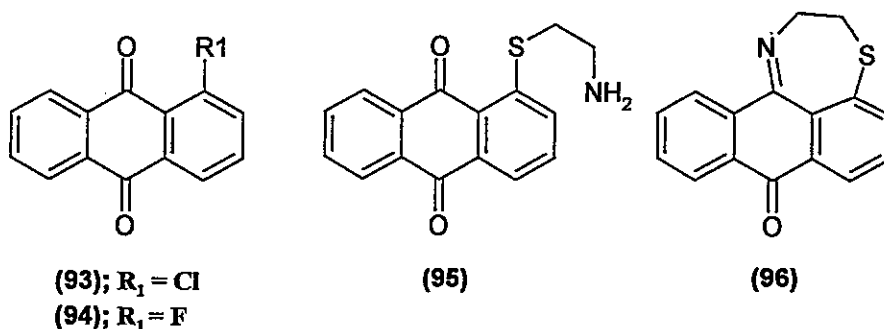


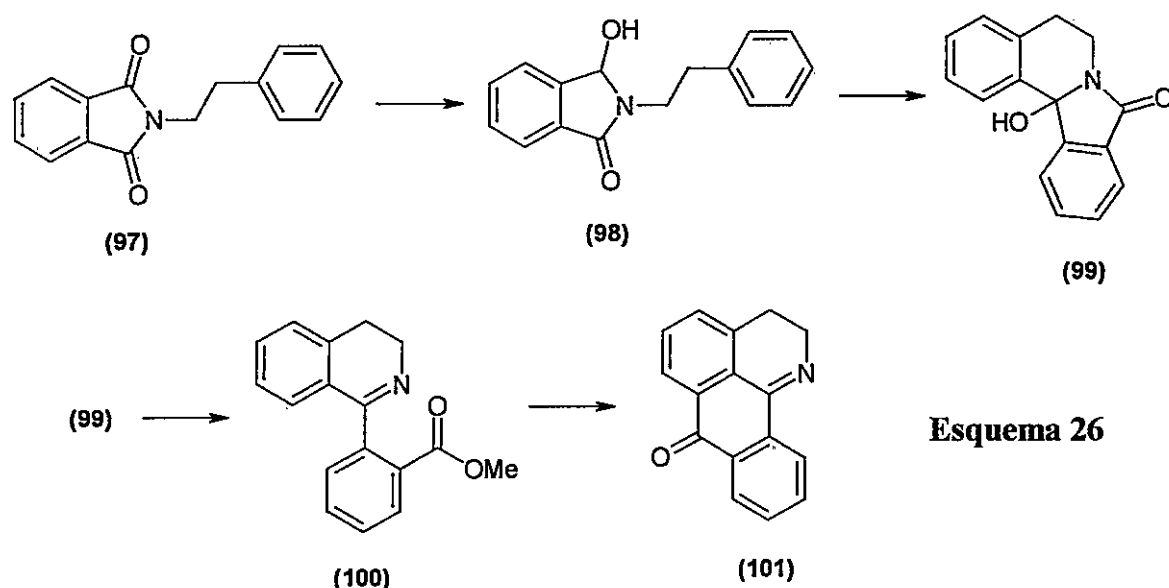
Figura 14

En el mismo contexto de buscar nuevos compuestos útiles terapéuticamente, a finales de la década de los 80, derivados de 7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona fueron sintetizados por medio de una nueva ruta que involucraba variadas etapas a partir de *N*-feniletalimidias (97).⁸⁸

Así, la reducción parcial de 97 con NaBH₄ en metanol (MeOH) generó (98) el cual, por ciclación con HCl y posterior oxidación con aire en MeOH, dio con buen rendimiento 12*b*-hidroxi-10,11-dimetoxi-5,6,8,12*b*-tetrahidroisoindolo[1,2-*a*]isoquinol-8-ona (99). Esta última se hizo reaccionar con sulfato de dimetilo en MeOH a reflujo para obtener el éster metílico de la 3,4-dihidroisoquinolina (100), generando con ácido sulfúrico fumante 3,4-dihidro-oxoisoaporfina (3,4-dihidro-1-azabenzantrona) (101) (Esquema 26).

⁸⁷ Krapcho, A.P. y Shaw, K.J.; *J. Org. Chem.*, **48**, 3341 (1983).

⁸⁸ Fabre, J-L; Farge, D. y James, C.; *U.S. Patent* N° 4,128,650 (1978).



Esquema 26

1.5 VOLTAMETRÍA CÍCLICA (VC) Y ESTUDIOS DE RESONANCIA PARAMAGNÉTICA ELECTRÓNICA (EPR) DE IMINOQUINONAS Y QUINONAS

En la literatura científica, hay una gran cantidad de informes relacionados con estudios de voltametría cíclica (VC) y resonancia paramagnética electrónica (EPR) de estructuras quinonoides similares a las oxoisoaporfinas. Sin embargo, hasta ahora, no hay estudios ni reportes acabados del comportamiento redox de dichos compuestos así como de sus isómeros estructurales, las oxoaporfinas. Un mayor conocimiento de su estabilidad y reactividad frente a ciertas condiciones reductoras darían respuesta a la aparente inexistencia de las hipotéticas isoaporfinas como productos naturales. Dadas las características estructurales de las oxoisoaporfinas, su comportamiento electroquímico podría estar además ligado a ciertas propiedades farmacológicas, las cuales sólo han sido investigadas para el caso de las oxoaporfinas mencionadas anteriormente (1.3.2.1 *Síntesis fotoquímica de oxoaporfinas*).

En este sentido, el comportamiento electroquímico de reducción de hidroxiiiminoantraquinonas (102) y (103) revela que, en solventes apróticos como

dimetilformamida (DMF), y dependiendo del grado de sustitución del sistema aromático, el radical aniónico formado por la adición de un electrón es mucho menos estable que en el caso de las hidroxiantraquinonas correspondientes⁸⁹ (104) y (105), siendo ello comprobado por sus potenciales de reducción catódica⁹⁰ (E_p) (Figura 15 y Tabla 1).

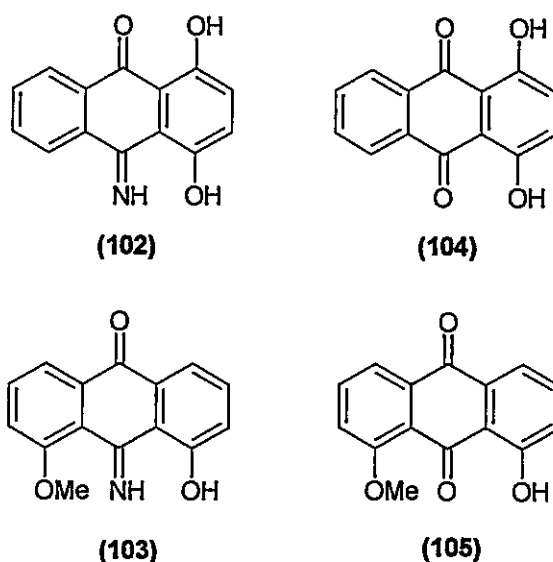


Figura 15

Tabla 1. Potenciales de reducción catódica (E_p) de hidroxiantraquinonas e hidroximinoantraquinonas en DMF versus electrodo de calomel saturado (ECS).

Compuesto	E_p reducción (mV)
(102)	-735
(103)	-835
(104)	-550
(105)	-700

⁸⁹ Anne, A. y Moiroux, J., *Nouv. J. Chim.*, **8**, 259 (1984).

⁹⁰ Amatore, C.; Anne, A.; Florent, J.C. y Moiroux, J.; *J. Electroanal. Chem.*, **207**, 151 (1986).

Este mismo hecho puede ser ejemplificado en los estudios electroquímicos de azamitoseno (106) e iminoazamitoseno (107) que muestran un mayor potencial de reducción de este último, manteniendo la misma tendencia aún a diferentes pH de la solución buffer utilizada.⁹¹ (Figura 16 y Tabla 2). La importancia farmacológica de este comportamiento se ve reflejada en una menor reactividad del oxígeno de las especies reducidas frente a la alquilación reductiva, principal rasgo característico de la actividad antitumoral de estos compuestos.⁹²

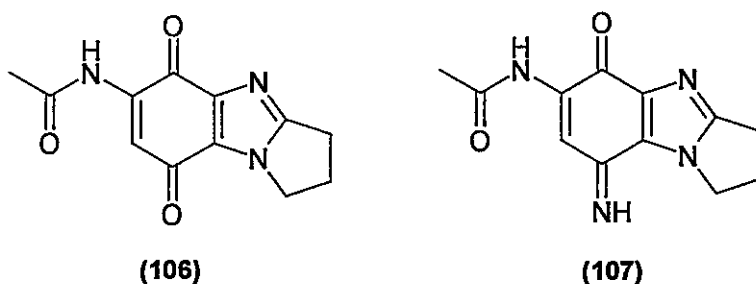


Figura 16

Tabla 2. Potenciales de reducción catódica (E_{pc}) de azamitoseno 106 e iminomitoseno 107 a diferentes pH versus electrodo de calomel saturado (ECS).

Compuesto	E° reducción, pH = 1	E° reducción, pH = 7
(106)	612 mV	120 mV
(107)	1,1 V	550 mV

Así, en los ejemplos anteriores 102-105, la reducción de antraquinonas fue caracterizada por la formación de un anión radical (una semiquinona). Sin embargo, existen informes anteriores que evidencian una hidroquinona como intermediario en la reducción,⁹³ aunque datos experimentales con electrolitos soportes como LiClO_4 y perclorato de tetrabutilamonio (TBAP) sugieren para el primero la formación de pares iónicos con el radical anión y Li^+ así

⁹¹ Islam, I. y Skibo, E.B.; *J. Org. Chem.*, **55**, 3195 (1990).

⁹² Bird, D. M.; Boldt, M. y Kock, T. H.; *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 4046 (1987).

⁹³ Kleyer, D. L. y Koch, T. H.; *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 2504 (1983).

como dianiones radicales⁹⁴ en las antraquinonas (108), (109), (110) y (111), caracterizados en dos cuplas reversibles a un electrón (Figura 17). Para el segundo electrolito se observó solamente la presencia de una cupla reversible y dos irreversibles, siendo aparente la poca estabilidad del anión radical en este medio (Tabla 3).

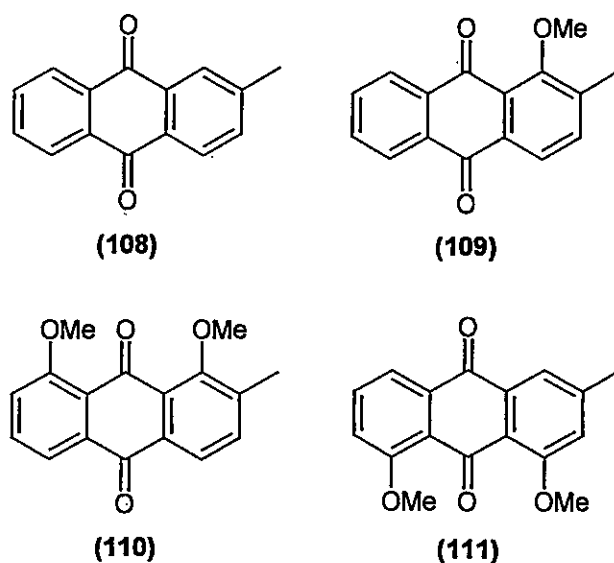


Figura 17

Tabla 3. Potenciales de reducción catódica (E_{pc}) (V) en DMF para 108-111 con Ag/AgCl (0,10 M Cl) como referencia (0,10 M LiClO₄ y 0,10 M TBAP).

Compuesto	LiClO ₄	LiClO ₄	LiClO ₄	TBAP	TBAP	TBAP
	E_{pc} (1)	E_{pc} (2)	E_{pc} (3)	E_{pc} (1)	E_{pc} (2)	E_{pc} (3)
(108)	-1,040	-1,348		-0,991	-1,689	
(109)	-0,996	-1,197		-1,034	-1,713	
(110)	-1,113	-1,191		-1,178	-1,783	
(111)	-1,1	-		-1,148	-1,682	

⁹⁴ Blankespoor, R. L.; Schutt, D. L.; Tubergen, M. B. y De Jong, R. L., *J. Org. Chem.*, **52**, 2059 (1987).

Por otra parte, algunos estudios de EPR sobre sistemas quinónicos podrían ser de gran ayuda en la identificación de los átomos o regiones dentro de la molécula donde se genera el radical el que, en algunos casos de compuestos con propiedades farmacológicas, podría ser el responsable de su accionar. Algunos ejemplos de ello son los estudios del comportamiento redox y de EPR de antraquinonas usadas como tintes tales como la 1,4-diamino-9,10-antraquinona (112) y la 1,4-bis-(metilamino)-9,10-antraquinona (113), que han entregado una valiosa información sobre mapas de densidad de espín y una vía efectiva para simulaciones computarizadas en moléculas con similitud estructural.⁹⁵ Dichos modelos ayudaron a comprender el modo de acción de los antibióticos antitumorales derivados de la mitoxantrona (114) y ametantrona (115) (Figura 18).⁹⁶

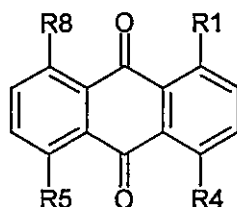


Figura 18

(112); $R_1 = \text{NH}_2$, $R_4 = \text{NH}_2$, $R_5 = \text{H}$, $R_8 = \text{H}$

(113); $R_1 = \text{NH}(\text{CH}_3)$, $R_4 = \text{NH}(\text{CH}_3)$, $R_5 = \text{H}$, $R_8 = \text{H}$

(114); $R_1 = \text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $R_4 = R_1$, $R_5 = \text{OH}$, $R_8 = \text{OH}$

(115); $R_1 = \text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $R_4 = R_1$, $R_5 = \text{H}$, $R_8 = \text{H}$

De esta forma, la caracterización de los espectros de EPR de diferentes radicales aniónicos antrasemiquinónicos ha dado pie a diferentes reportes sobre la asignación de posiciones carbonadas por efectos electrónicos,⁹⁷ procesos electroreductivos dependientes del pH,⁹⁸ por la acción de soluciones alcalinas⁹⁹ y fuertemente ácidas¹⁰⁰ y por métodos

⁹⁵ Vatanen, V. y Pedersen, J. A., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 2207 (1996).

⁹⁶ a) Reszka, K.; Kolodziejczyk, P.; Hartley, J. A.; Wilson, W. D. y Lown, J. W. en "Bioactive Molecules, Vol. 6: Anthracycline and Anthracenedione-based Anticancer Agents", ed. J. W. Lown, Elsevier, Amsterdam, 1988, p. 401. b) Reszka, K.; Kolodziejczyk, P. y Lown, J. W., *J. Free Rad. Biol. Med.*, 2, 25 (1988). c) Kolodziejczyk, P.; Reszka, K. y Lown, J. W., *J. Free Rad. Biol. Med.*, 5, 13 (1988). d) Nguyen, B. y Gutierrez, P. L., *Chem. Biol. Interact.*, 74, 139 (1990).

⁹⁷ Pedersen, J. A., *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1*, 84, 3223 (1988).

⁹⁸ Blankespoor, R. L.; Hsung, R. y Schutt, D. L., *J. Org. Chem.*, 53, 3032 (1988).

⁹⁹ Mäkelä, R. y Vuolle, M., *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1*, 85, 4011 (1989).

¹⁰⁰ Vuolle, M. y Mäkelä, R., *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1*, 83, 51 (1987).

electroquímicos *in situ*.¹⁰¹ En la actualidad, algunos medicamentos basados en sustancias quinónicas presentan interés para la terapia de enfermedades infecciosas. Así, la enfermedad de Chagas causada por el protozoo *Trypanosoma cruzi* es tratada actualmente mediante el uso de drogas cuyo modo de acción involucra productos de reducción a un electrón, es decir, la formación de radicales libres. Recientemente se han informado de estudios de EPR en moléculas del tipo antracentrionas (116), (117) y (118) citotóxicas¹⁰² y otros compuestos análogos del nifurtimox¹⁰³ y *N*-óxidos derivados,¹⁰⁴ los cuales generan en el transcurso de su reducción especies radicalarias más estables que el nifurtimox (Figura 19).

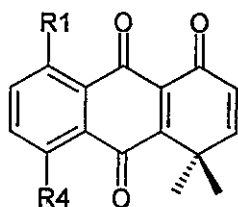


Figura 19

(116); $R_1 = H, R_4 = H$

(117); $R_1 = CH_3, R_4 = CH_2OAc$

(118); $R_1 = CH_2OAc, R_4 = CH_3$

1.6 SUSTITUCIÓN AROMÁTICA SOBRE SAMPANGINA

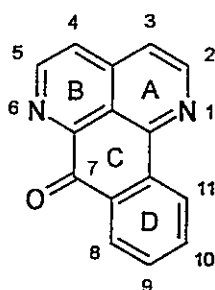
El estudio de la estabilidad y reactividad de las oxoisoaporfinas frente a diversas condiciones redox demanda un mayor conocimiento de estos productos naturales y sintéticos a través de reacciones fundamentales tales como sustituciones electrofílicas (SE) y nucleofílicas (SN) que den cuenta del comportamiento químico. En base a ello, se puede tomar como ejemplo la reactividad de un alcaloide denominado sampangina (119) (7*H*-nafto[1,2,3-*ij*][2,7]naftiridin-7-ona) el cual se puede describir como una *aza-oxoisoaporfina* (Figura 20).

¹⁰¹ Sieiro, C.; Sánchez, A. y Crouigneau, P., *Spectrochim. Acta*, **40A**, 453 (1984).

¹⁰² Olea-Azar, C.; Mendizábal, F.; Alarcón, J.; Briones, R.; Cassels, B. K.; Delgado-Castro, T. y Araya-Maturana, R., *Spectrochim. Acta Part A*, **57**, 1889 (2001).

¹⁰³ Olea-Azar, C.; Atria, A.; Di Maio, R.; Seoane, G. y Cerecetto, H., *Spectrosc. Lett.*, **31**, 849 (1998).

¹⁰⁴ Monge, A.; López de Cearin, A.; Díaz, E.; Di Maio, R.; González, M.; Onetto, S.; Seoane, G.; Cerecetto, H. y Olea-Azar, C., *J. Med. Chem.*, **42**, 1941 (1994).



(119)

Figura 20

Este heterociclo reviste gran interés debido a su semejanza estructural tanto las oxoaporfinas como las oxoisoaporfinas. Aislado por primera vez en 1986 del árbol africano *Cananga odorata*,¹⁰⁵ uno de sus primeros derivados, 3-metoxisampangina (120), fue aislado de otro árbol africano, *Cleistopholis patens*,¹⁰⁶ perteneciente a la misma familia de las Anonáceas, siendo 120 muy activa *in vitro* en contra de varios patógenos oportunistas relacionados con el Síndrome de Inmuno-Deficiencia Adquirida (SIDA).¹⁰⁷ Más tarde, 4-metoxisampangina (121), 9-metoxisampangina (122) y 4,9-dimetoxisampangina (123) fueron aislados de los árboles australianos *Eupomatia bennettii* y *Eupomatia laurina*,¹⁰⁸ también Anonáceas (Figura 21).

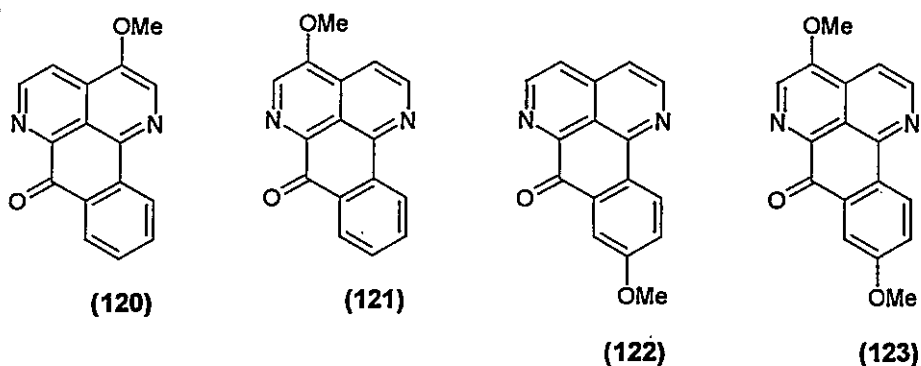


Figura 21

¹⁰⁵ Rao, J. U. M.; Giri, G. S.; Hanumaiah, T. y Rao, K. V. J., *J. Nat. Prod.*, **49**, 346 (1986).

¹⁰⁶ Liu, S.; Oguntimein, B.; Hufford, C. D. y Clark, A. M., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **34**, 529 (1990).

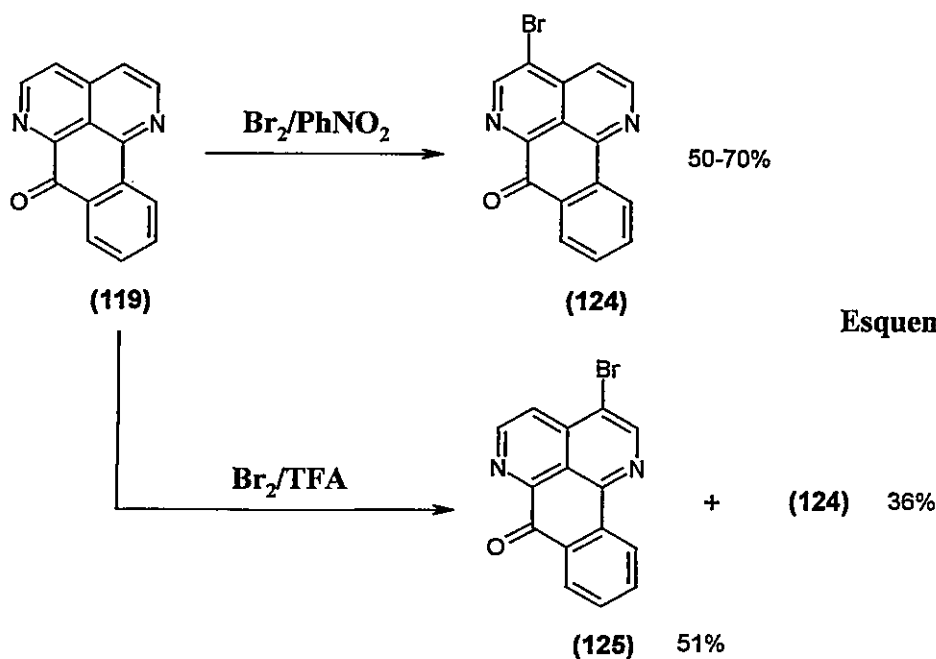
¹⁰⁷ Peterson, J. R.; Zjawiony, J. K.; Liu, S.; Hufford, C. D.; Clark, A. M. y Rogers, R. D., *J. Med. Chem.*, **35**, 4069 (1992).

¹⁰⁸ Carroll, A. R. y Taylor, W. C., *Aust. J. Chem.*, **44**, 1615 (1991).

Debido a las propiedades fungicidas que han presentado sus diversos derivados,¹⁰⁹ se han reportado algunos trabajos de síntesis de análogos de sampangina para conocer, a través de reacciones electrofílicas y nucleofílicas, la reactividad que presenta este heterociclo y poder evaluar dichos derivados con fines farmacológicos.

1.6.1 Sustitución Electrofílica Aromática

La sampangina, tratada con bromo molecular (Br_2), muestra una peculiar regioselectividad. En nitrobenzeno (PhNO_2) genera principalmente 4-bromosampangina (**124**) y en mucho menor cantidad 3-bromosampangina¹¹⁰ (**125**). Sin embargo, en solventes ácidos como el ácido trifluoroacético (TFA), predomina ligeramente el segundo producto (Esquema 27).



¹⁰⁹ a) Clark, A. M.; Hufford, C. D.; Liu, S.; Oguntimein, B. O.; Peterson, J. R. y Zjawiony, J. K., *U. S. Patent*. N° 5,227,383 (1993). b) Clark, A. M.; Hufford, C. D.; Liu, S.; Oguntimein, B. O. y Peterson, J. R., *U. S. Patent*. N° 5,128,344 (1992).

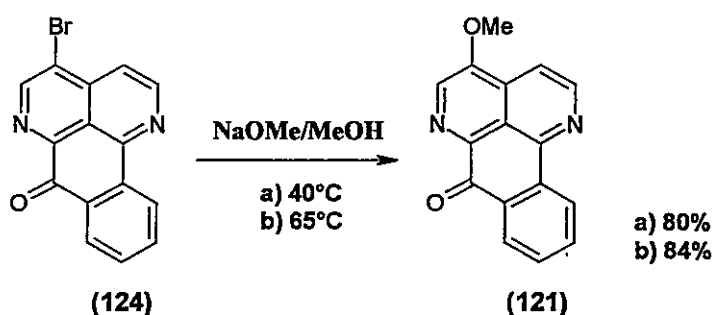
¹¹⁰ a) Zjawiony, J.K.; Srivastava, A.R.; Hufford, C.D. y Clark, A.M.; *Heterocycles*, **39** (2), 779 (1994). b) Katsumaya, I. y Zjawiony, J.K.; *Chem. Lett.*, 558 (2000).

De esta forma, podemos apreciar que la reacción transcurre en solventes próticos y apróticos con una inusual selectividad que pudiera ser aplicada al estudio de reactividad de las oxoisoaporfinas, ya sea sobre el esqueleto común como en derivados sustituidos.

1.6.2 Sustitución Nucleofílica Aromática

1.6.2.1 Nucleófilos Duros

Por otro lado, reacciones de sustitución nucleofílica sobre la sampangina y sus derivados se han ensayado utilizando nucleófilos “duros” tales como el ión metóxido y “blandos”, nitrogenados. Así, haciendo reaccionar **124** con metóxido de sodio en metanol (NaOMe/MeOH) a diferentes temperaturas se generó de forma exclusiva y sin gran variación en el rendimiento el producto de sustitución *ipso* con respecto al bromo **121**^{105,108,111} (Esquema 28).

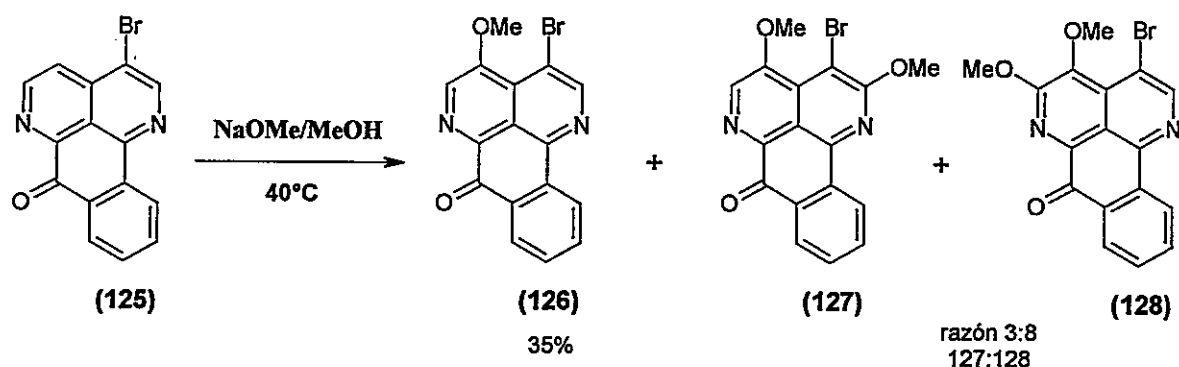


Esquema 28

Por el contrario, cuando **125** se hizo reaccionar con MeONa/MeOH, la reacción resultó ser dependiente de la temperatura. A 0°C y a temperatura ambiente (22°C) la reacción produjo una mezcla compleja de separar que no fue analizada. Sin embargo, a 40°C la sustitución del átomo de hidrógeno en C-4 predominó en vez del reemplazo del bromo en C-3^{108,109} De esta forma, se obtuvo principalmente 3-bromo-4-metoxisampangina (**126**), junto

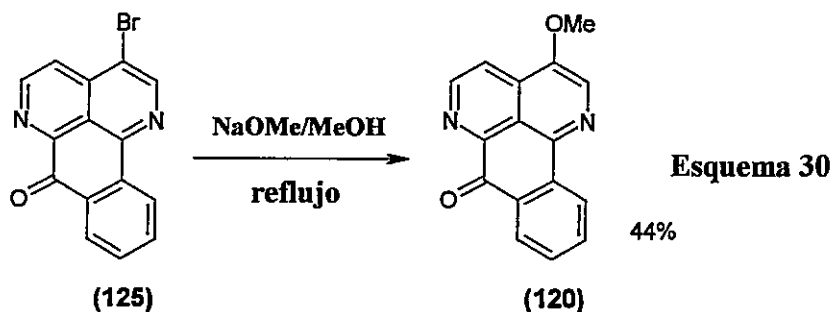
¹¹¹ Zjawiony, J.K.; Khalil, A.A.; Clark, A.M. y Hufford, C.D.; *J. Heterocycl. Chem.*, **34**, 1233 (1997).

con cantidades menores de 3-bromo-2,4-dimetoxisampangina (**127**) y 3-bromo-4,5-dimetoxisampangina (**128**), siendo estos dos últimos compuestos difíciles de separar (Esquema 29).



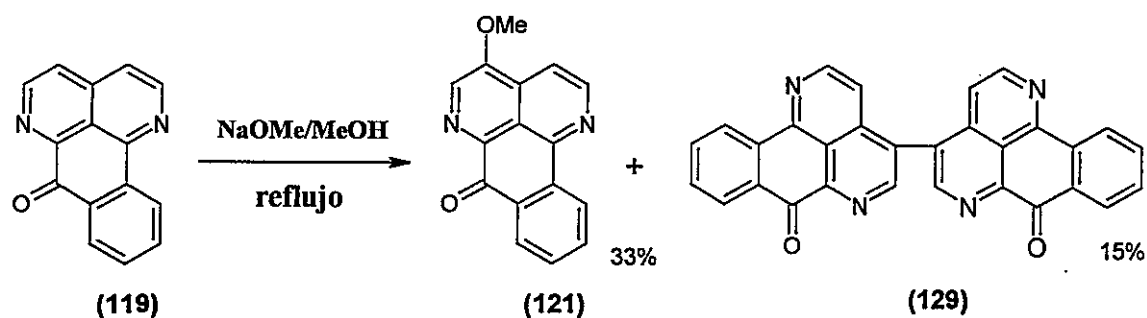
Esquema 29

A la temperatura de reflujo del metanol (65°C), sin embargo, la regioselectividad mostrada en la sustitución nucleofílica cambió, siendo reemplazado el átomo de bromo en C-3 de forma exclusiva y obteniéndose **120** con buen rendimiento (Esquema 30).



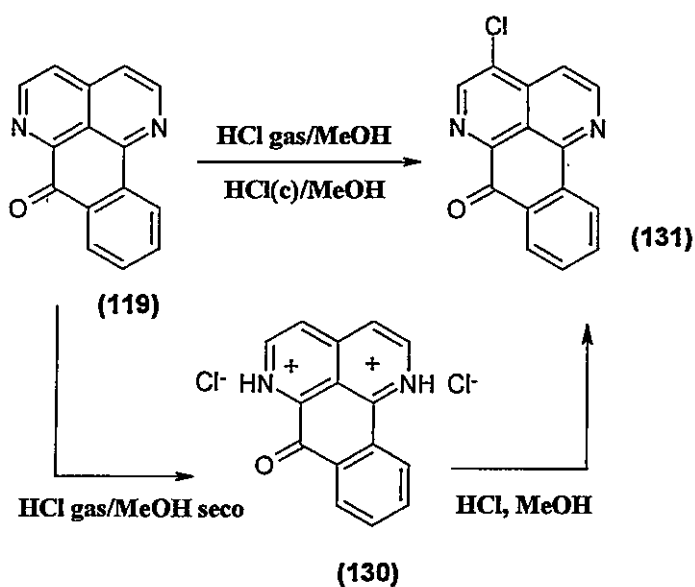
Esquema 30

Dada la alta regioselectividad exhibida por los derivados bromados de este heterociclo, se estudió la metoxilación del esqueleto base de la sampangina para determinar la susceptibilidad de este compuesto a esta reacción. Tanto a 0°C, a temperatura ambiente como a 40°C se generó una mezcla muy compleja de separar. A reflujo, sin embargo, se obtuvieron dos productos: **121** y un inusual dímero, 4,4'-bisampangina (**129**) (Esquema 31).



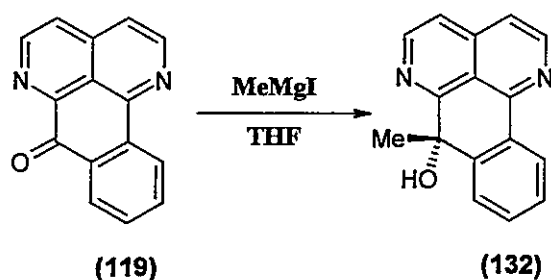
Esquema 31

Otro interesante ejemplo que revela la alta susceptibilidad de la sampangina frente a nucleófilos duros es la formación a partir del diclorhidrato (130), de 4-clorosampangina (131) utilizando solución acuosa de hidróxido de sodio, solución de amoníaco, HCl e inclusive gel de sílice sobre placas cromatográficas. Cuando 119 se hace reaccionar en condiciones absolutamente secas (HCl gaseoso seco, MeOH seco), es posible obtener 130 en alto rendimiento¹⁰⁹ para la formación de 131 (Esquema 32).



Esquema 32

Las reacciones de Grignard se pueden interpretar como la adición de nucleófilos blandos sobre el grupo carbonilo. En este caso, el C-7 reacciona eficazmente con el ioduro de metil magnesio (MeMgI) para dar el alcohol terciario respectivo (132) (Esquema 33).

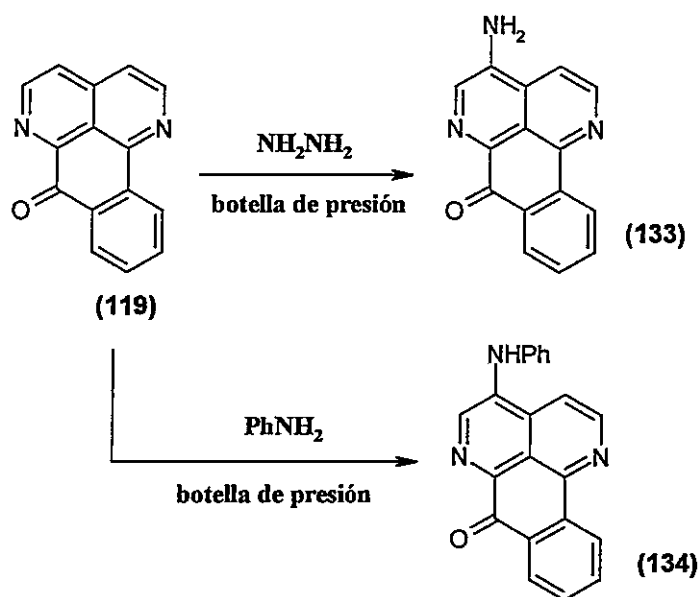


Esquema 33

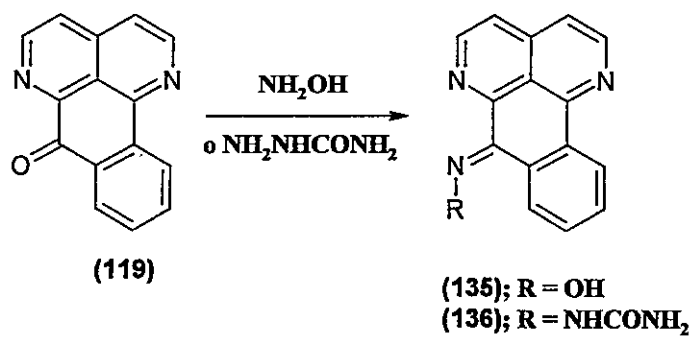
1.6.2.2 Nucleófilos Blandos

La reactividad de la sampangina también ha sido estudiada frente a diversos nucleófilos blandos¹⁰⁹ tales como: hidroxilamina; hidracina; semicarbazida y anilina. Los resultados indicaron que con estos reactivos la sampangina revela una alta regioselectividad en C-4 frente a un ataque nucleofílico. Así, cuando hidracina en etanol (EtOH) se hizo reaccionar con 119 en una botella a presión por espacio de 24 h. a 90°C, 4-aminosampangina (133) fue generada como único producto de reacción. De la misma forma, el uso de anilina bajo las mismas condiciones de trabajo condujo a la formación de 4-fenilaminosampangina (134) (Esquema 34).

Sin embargo, cuando son utilizadas hidroxilamina y semicarbazida, se realiza la adición sobre el grupo carbonilo exclusivamente generando los productos esperados, es decir, la oxima (135) y la semicarbazona (136) (Esquema 35).



Esquema 34



Esquema 35

1.7 CONCEPTOS TEÓRICOS DE REACTIVIDAD QUÍMICA EN MOLÉCULAS

Para predecir y explicar la reactividad química de la estructura oxoisoaporfínica frente a ataques nucleofílicos y electrofílicos, así como la posible reactividad de estas moléculas en los estudios de reducción convencional y electroquímica, es necesario establecer una descripción teórica de diferentes propiedades de ellas, tales como descriptores de reactividad química de compuestos aromáticos. Esto se puede enfrentar mediante métodos semiempíricos como PM3,¹¹² *ab initio* (Hartree-Fock)^{113,114} y utilizando la teoría de la funcional de densidad (DFT).¹¹⁵

1.7.1 Índices de Reactividad Química

Aunque la reactividad química está determinada por parámetros de reactividad global como la electronegatividad (χ),^{116,117} dureza (η)¹¹⁸ y polarizabilidad (α),¹¹⁹ la selectividad es usualmente entendida en términos de funciones locales tales como la función de Fukui (f_r).¹²⁰ Así, la teoría de los orbitales moleculares (OM) de frontera fue originalmente desarrollada para explicar la diferencia de reactividad de cada posición en un sistema hidrocarbonado. Esto está basado en la idea intuitiva de que la reacción debiera ocurrir en la posición de mayor o menor densidad electrónica definida en los siguientes tipos de reacción:

¹¹² a) Stewart, J. J. P., *J. Comput. Chem.*, **10**, 209 (1989). b) Stewart, J. J. P., *J. Comput. Chem.*, **10**, 221 (1989).

¹¹³ Hartree, D. R., *Proc. Camb. Phil. Soc.*, **24**, 89 (1928).

¹¹⁴ Fock, V., *Z. Phys.*, **61**, 126 (1930) y **62**, 795 (1930).

¹¹⁵ Chermette, H.; *J. Comput. Chem.*, **20**, 129 (1999).

¹¹⁶ Pauling, L. "*The Nature of the Chemical Bond*"; Cornell University Press: Ithaca, NY, 1960.

¹¹⁷ "*Electronegativity: Structure and Bonding*"; Sen, K. D.; Jorgensen, C. K., Eds.; Springer-Verlag: Berlin, Alemania, 1987; Vol. 66.

¹¹⁸ a) Pearson, R.G. *Hard and Soft Acids and Bases*; Dowden, Hutchinson y Ross: Stroudsburg, PA, 1973. b) Pearson, R.G. *Coord. Chem. Rev.*, **100**, 403 (1990).

¹¹⁹ McQuarrie, D.A. y Simon, J.D. *Physical Chemistry. A Molecular Approach*; University Science Books. Sausalito, CA, 1997.

¹²⁰ a) Fukui, K.; *Science*, **218**, 747 (1982). b) Parr, R.G.; *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 4049 (1984).

- a) En una reacción electrofílica, el orbital molecular más alto ocupado (HOMO).
- b) En una reacción nucleofílica, el orbital molecular más bajo desocupado (LUMO).

Sabiendo que la estructura electrónica de la molécula puede ser calculada a través de los orbitales de Kohn-Sham,¹²¹ los cuales habían sido poco usados por considerarse "poco aplicables", en la actualidad éstos sirven para extraer información cuantitativa acerca de la distribución electrónica de la molécula en estudio, dado que mejoran el modelo de cálculo usado con respecto a los métodos de Hartree-Fock.¹²²

En principio, como veremos, el más importante descriptor local de la selectividad de un sitio es la función de Fukui (f_r), que está definida como sigue [Ecuación (1)]:

$$f_r = (\delta\mu / \delta v(r))_N = (d\rho(r) / dN)_{v(r)} \quad \text{Ec. (1)}$$

Donde:

$d\rho(r)$ es la derivada de la densidad electrónica

$v(r)$ es el potencial externo constante

N es el número total de electrones en el sistema

¹²¹ Kohn, W. y Sham, L. J. *Phys. Rev.*, **A140**, 1133 (1965).

¹²² a) Baerends, E.J. y Gritsenko, O.V.; *J. Phys. Chem. A*, **101**, 5383 (1997). b) Gritsenko, O.V.; Schipper, P.R.T. y Baerends, E.J.; *J. Chem. Phys.*, **107**, 5007 (1997).

Los tres tipos de funciones de Fukui pueden ser definidos como sigue [Ecuaciones (2)-(4)]:

$$f_{(r)}^+ = (d\rho(\mathbf{r})/dN)_{v(r)}^+ = [\rho_{N+1}(\mathbf{r}) - \rho_N(\mathbf{r})] \approx \rho_{\text{LUMO}}(\mathbf{r}) \quad \text{Ec. (2)}$$

para un ataque nucleofílico.

$$f_{(r)}^- = (d\rho(\mathbf{r})/dN)_{v(r)}^- = [\rho_N(\mathbf{r}) - \rho_{N-1}(\mathbf{r})] \approx \rho_{\text{HOMO}}(\mathbf{r}) \quad \text{Ec. (3)}$$

para un ataque electrofílico

$$f_{(r)}^0 = (d\rho(\mathbf{r})/dN)_{v(r)}^0 = \frac{1}{2} [f_{(r)}^+ + f_{(r)}^-] \approx \frac{1}{2} [\rho_{\text{LUMO}}(\mathbf{r}) + \rho_{\text{HOMO}}(\mathbf{r})] \quad \text{Ec. (4)}$$

para un ataque radicalario

Por otro lado, y de acuerdo a la parametrización de las funciones de Fukui de la densidad electrónica, podemos establecer las funciones de Fukui condensadas en un átomo A en una molécula como [Ecuación (5) y (6)]:

$$f_A^+ = [q_{N+1}^A(\mathbf{r}) - q_N^A(\mathbf{r})] \quad \text{Ec. (5)}$$

$$f_A^- = [q_N^A(\mathbf{r}) - q_{N-1}^A(\mathbf{r})] \quad \text{Ec. (6)}$$

Donde q_M^A es la población de Mulliken en un sitio atómico A en una molécula determinada que contiene M electrones. Las geometrías de los sistemas de $(N+1)$ y $(N-1)$ electrones derivan de la optimización de la geometría de la molécula calculada y de la población de Mulliken de esta misma con $N+1$ o $N-1$ electrones.

Algunos ejemplos que ilustran este índice de reactividad local de una molécula los encontramos en estudios químico-cuánticos de la función electrofílica de Fukui (f_A^-) sobre bencenos monosustituídos.¹²³ Así, dicho índice es indicativo de la reactividad de sistemas con grupos activantes como OH, O⁻ y NH₂ y desactivantes como F, CN, NO₂ y NH₃⁺. Por otro lado, reacciones de sustitución nucleofílica sobre 5,6,7,8-tetrafluoro-2-etoxicarbonil-4-oxo-4H-cromona (**137**) (R = Et, H) con hidracina o fenilhidracina (R₁ = H, Ph) y o-fenilendiamina, fueron predichas a través del índice de Fukui nucleofílico (f_A^+) en la formación del ácido pirazolocarboxílico (**138**) y la quinoxalinona (**139**), respectivamente¹²⁴ (Figura 22).

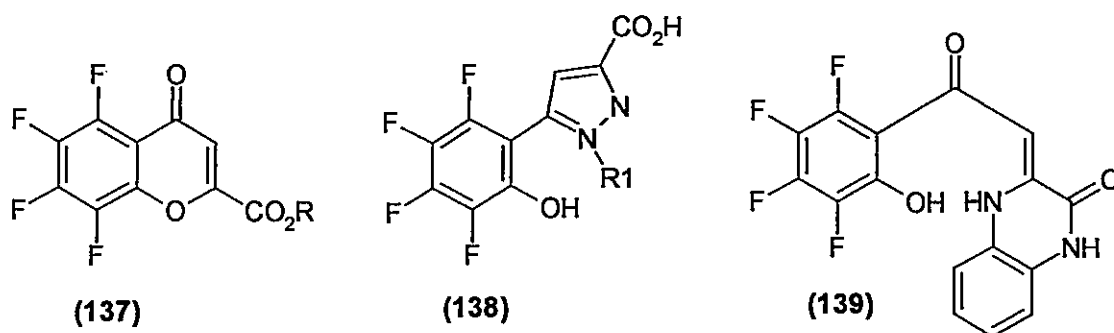


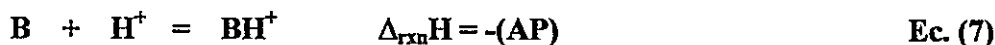
Figura 22

¹²³ Langenaeker, W.; Demel, K. y Geerlings, P., *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **80**, 329 (1991).

¹²⁴ Saloutin, V. I.; Bazyl, I. T.; Skryabina, Z. E.; Shurov, S. N. y Perevalov, S. G., *Zh. Organ. Khim.*, **31**, 718 (1995).

1.7.2 Afinidad Protónica

La afinidad protónica (AP) está definida como la energía liberada cuando un protón es adicionado a una molécula o especie cargada, y se calcula como la diferencia de energía entre la forma neutra o cargada y la protonada. En otras palabras, es el negativo del cambio de entalpía de la reacción de protonación hipotética [Ecuaciones (7) y (8)]:



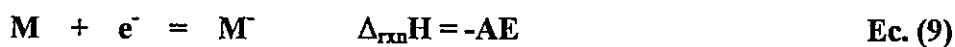
$$\text{AP} = \Delta_f\text{H}^\circ(\text{B}) + \Delta_f\text{H}^\circ(\text{H}^+) - \Delta_f\text{H}^\circ(\text{BH}^+) \quad \text{Ec. (8)}$$

En un reporte experimental,¹²⁵ se determinó para el calor de formación del protón $\Delta\text{H}_f(\text{H}^+)$ el valor de 367,2 Kcal/mol, siendo el método semiempírico AM1 el que lo estimaba de mejor manera. En cálculos *ab initio* y DFT este valor se considera igual a cero (0).

1.7.3 Afinidad Electrónica

La afinidad electrónica (AE) de una molécula es una cantidad análoga a la energía de ionización para iones positivos. Esto es, la afinidad electrónica es igual a la diferencia entre la entalpía de formación de una especie neutra y la entalpía de formación del ion negativo de la misma estructura. La AE está definida entonces como el negativo del cambio de entalpía a cero Kelvin (0 K) para la reacción de adición del electrón [Ecuaciones (9) y (10)]:

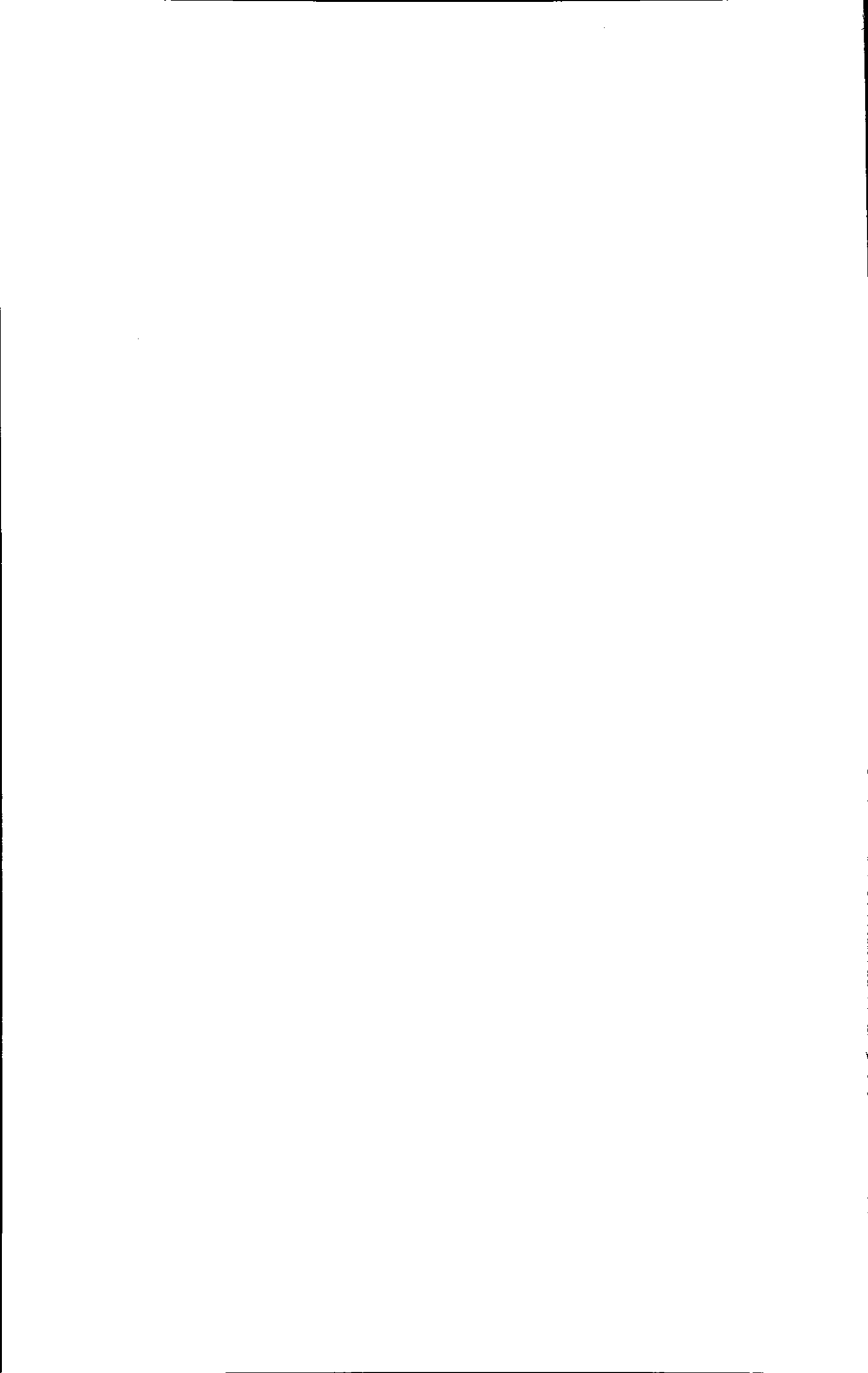
¹²⁵ Dewar, M.J.S. y Dieter, K.M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 8075 (1986).



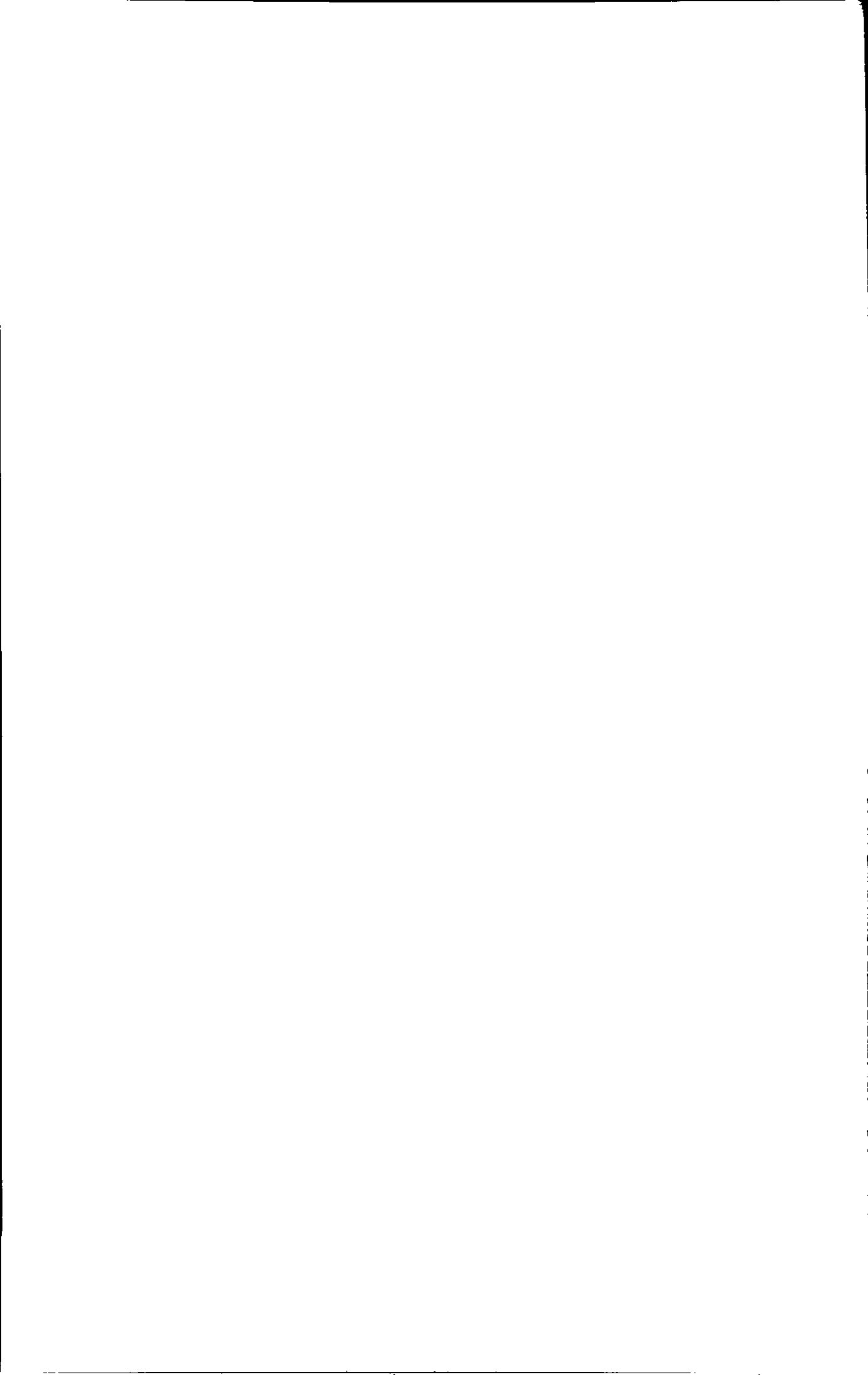
$$-AE = \Delta_f H^\circ(M^-) - \Delta_f H^\circ(M) - \Delta_f H^\circ(e^-) \quad \text{Ec. (10)}$$

El valor de $\Delta_f H^\circ(e^-)$ está definido como cero (0) a 0 K, pero la mayoría de los informes de calores de formación corresponden a 298 K (25°C). De acuerdo con la convención de iones en fase gas,¹²⁶ el valor de 0,752 Kcal/mol = 0,033 eV suele ser usado para definir la capacidad calorífica de un electrón en un gas a 298 K.

¹²⁶ "NIST Chemistry WebBook", NIST Standard Reference Database Number 69, March 1998, Eds. W. G. Mallard y P. J. Linstrom.



2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

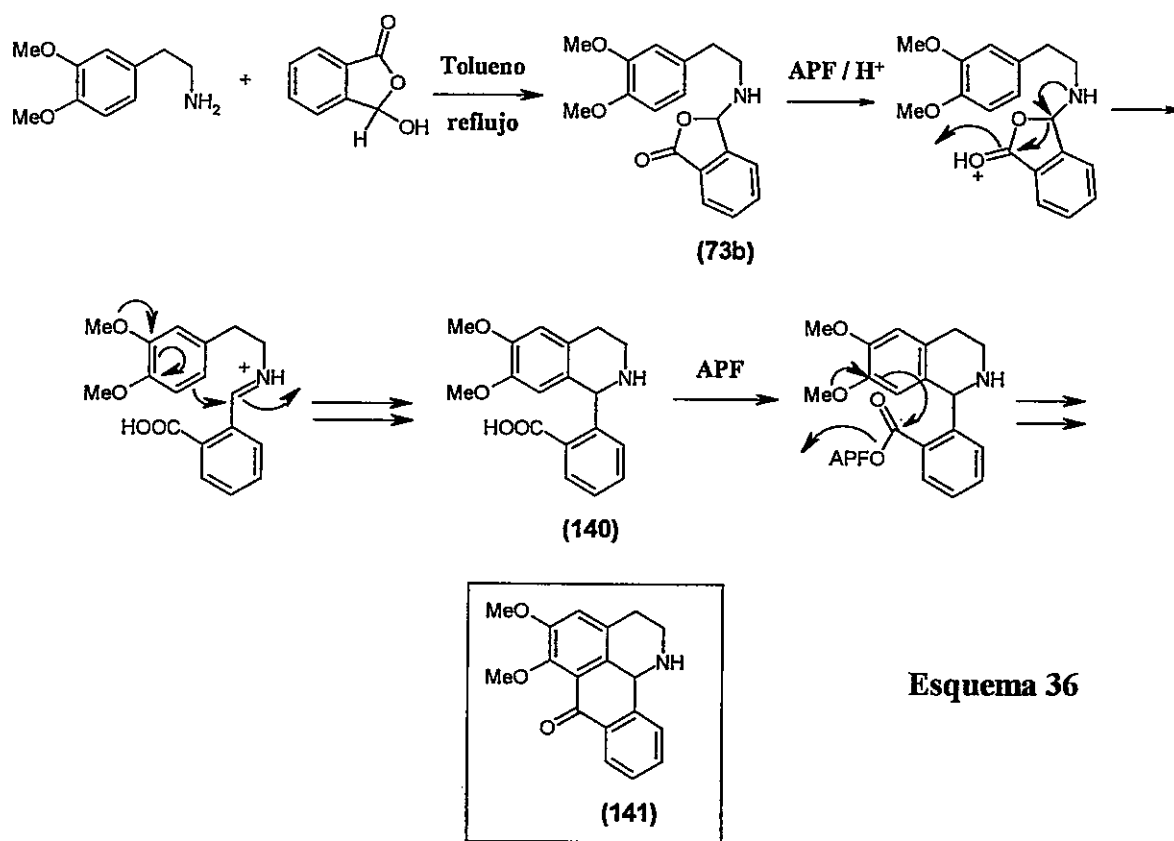


2.1 Planteamiento General

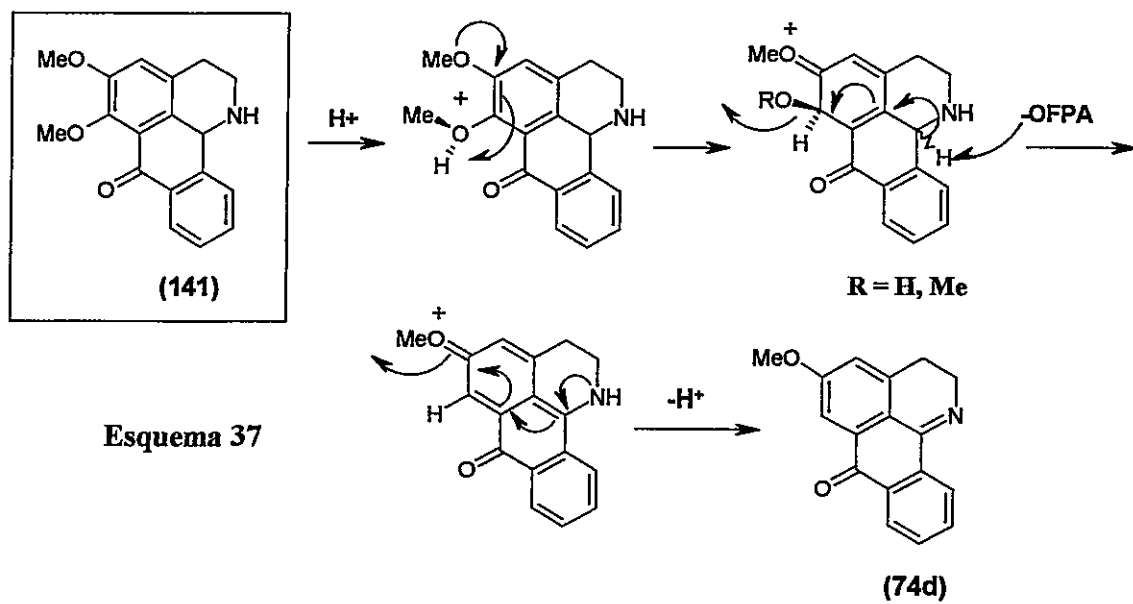
En el planteamiento general de este trabajo de tesis, se ha hecho hincapié en una serie de datos experimentales relativos a los patrones estructurales de las 7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-onas u oxoisoaporfina y sus isómeros estructurales, las oxoaporfina. Estos antecedentes ayudarán a comprender comparativamente la química y reactividad de este pequeño grupo de alcaloides isoquinolínicos. Algunos conceptos teóricos darían cuenta de la distinta reactividad de las oxoisoaporfina y sus diferentes derivados han sido incluidos como un apartado en la introducción, siendo explicados adecuadamente en la sección "Resultados y Discusión".

2.2 Hipótesis

2.2.1 De los antecedentes aportados sobre la síntesis de las 2,3-dihidro-oxoisoaporfina, se destaca una inusual desmetoxilación aromática en la ciclación de 3-(β -3',4'-dimetoxifeniletamino)ftalida (**73b**) con ácido polifosfórico (APF) la cual es racionalizada por el alto impedimento estérico que afecta el grupo metoxilo en C-6 (Esquema 23). Sin embargo, los antecedentes indican que no existe certeza de que la pérdida del metoxilo sea por un previo proceso de O-desmetilación en C-6 y posterior pérdida de agua o por la formación directa de metanol. La vía sintética que conduce a este inusual hecho experimental y una posible explicación mecanística, se han graficado en los siguientes esquemas (Esquema 36 y Esquema 37). La condensación de la homoveratrilamina y el ácido ftalaldehídico para generar la ftalida respectiva **73b** sería el punto de partida para que una posterior ciclación de Pictet-Spengler responsable de la formación de la tetrahidroisoquinolina sustituida con un grupo carboxílico libre (**140**), dé cabida a la formación del intermediario tetrahidro-oxoisoaporfina (**141**). Este compuesto, al reaccionar con el APF, deberá generar la 2,3-dihidro-oxoisoaporfina **74d** por eliminación de metanol. Por ello, el estudio de estructuras intermediarias en la formación de las oxoisoaporfina usando APF como catalizador dará una valiosa información sobre los mecanismos involucrados.

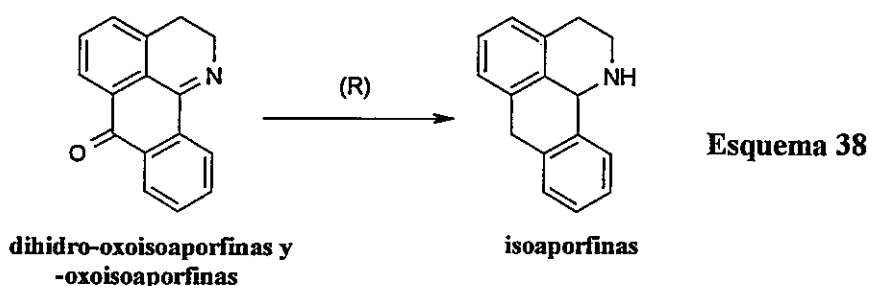


Esquema 36

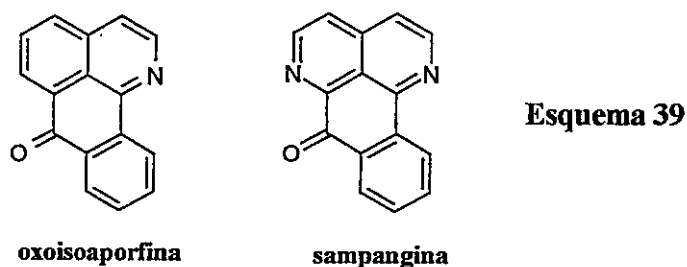


Esquema 37

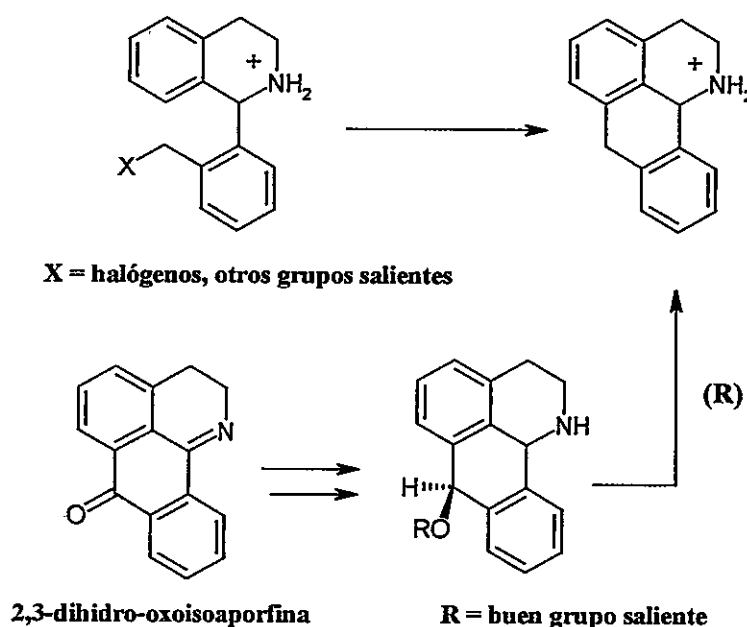
2.2.2 La obtención sintética de las oxoisoaporfinas y la aparente inexistencia de las isoaporfinas en la naturaleza, llevará a tratar de obtener estas últimas a través de los métodos convencionales de reducción como son la utilización de cinc, hidruros metálicos o hidrogenación catalítica. La reactividad de los sistemas oxidados nos dará cuenta en definitiva de cuáles serían las condiciones experimentales en las cuales dichos compuestos reducidos son estables. Así, el uso de técnicas como voltametría cíclica y resonancia de espín electrónico ayudarán de igual manera a entender los procesos y mecanismos involucrados en la reducción de estos compuestos (Esquema 38).



2.2.3 De acuerdo a los antecedentes informados sobre reacciones nucleofílicas y electrofílicas sobre la sampangina, el estudio de reacciones de bromación y nitración y el uso de diversos nucleófilos duros y blandos a distintas temperaturas y en solventes próticos y apróticos sobre el esqueleto de la oxoisoaporfina, ayudará a conocer de mejor manera la reactividad frente a este tipo de reacciones fundamentales así como las diferencias que existirían con respecto a la sampangina (Esquema 39).



2.2.4 Una ruta posible para la obtención de isoaporfinas sintéticas es la alquilación intramolecular de Friedel-Crafts de intermediarios halometil-isoquinolínicos que se esperan sean generadas sin mayor dificultad. Por otro lado, como vía alternativa, la reducción de las dihidro-oxoisoaporfinas proporcionará el alcohol secundario que, una vez protegido con algún agente como un cloruro de ácido, y a través de la acción de un reductor, generará un buen grupo saliente para la formación del metileno respectivo en C-7 (Esquema 40).



Esquema 40

2.3 *Objetivos Generales*

Explorar la reactividad de las dihidro- y oxoisoaporfinas a través de reacciones de reducción y de la posibilidad de obtener las isoaporfinas, y de reacciones de sustitución aromática. Explorar algunas vías sintéticas alternativas derivadas de alquilaciones de F-C para obtener isoaporfinas.

2.4 *Objetivos Específicos*

2.4.1 Estudiar la síntesis de oxoisoaporfinas por vías descritas en la literatura científica.

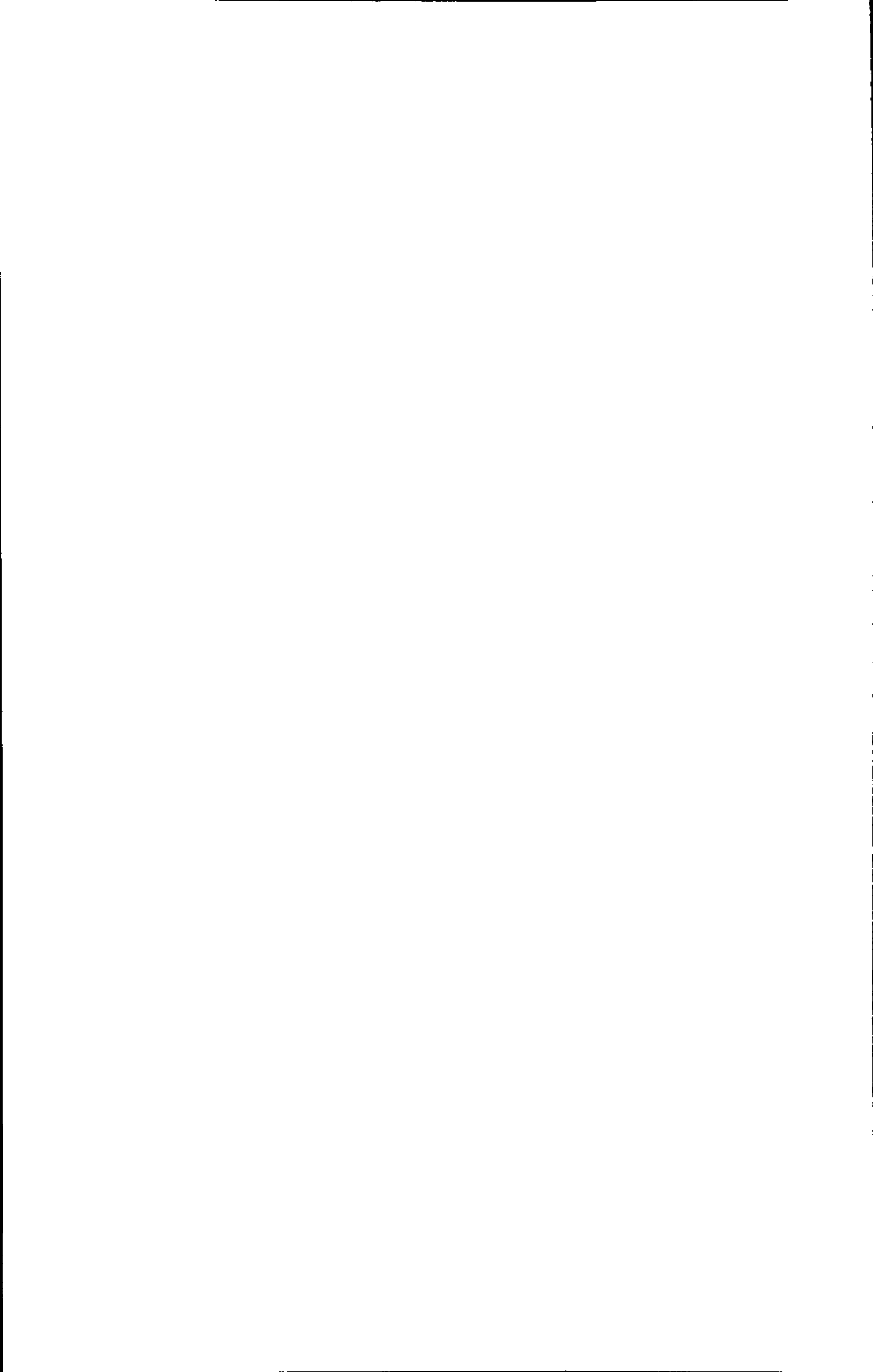
2.4.2 Estudiar la desmetoxilación aromática que ocurre en la síntesis de las 2,3-dihidro-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona por la ciclodeshidratación con APF.

2.4.3 Buscar condiciones experimentales que permitan generar los análogos reducidos de las oxoisoaporfinas utilizando metales reductores, reacciones de hidrogenación catalítica y/o hidruros metálicos.

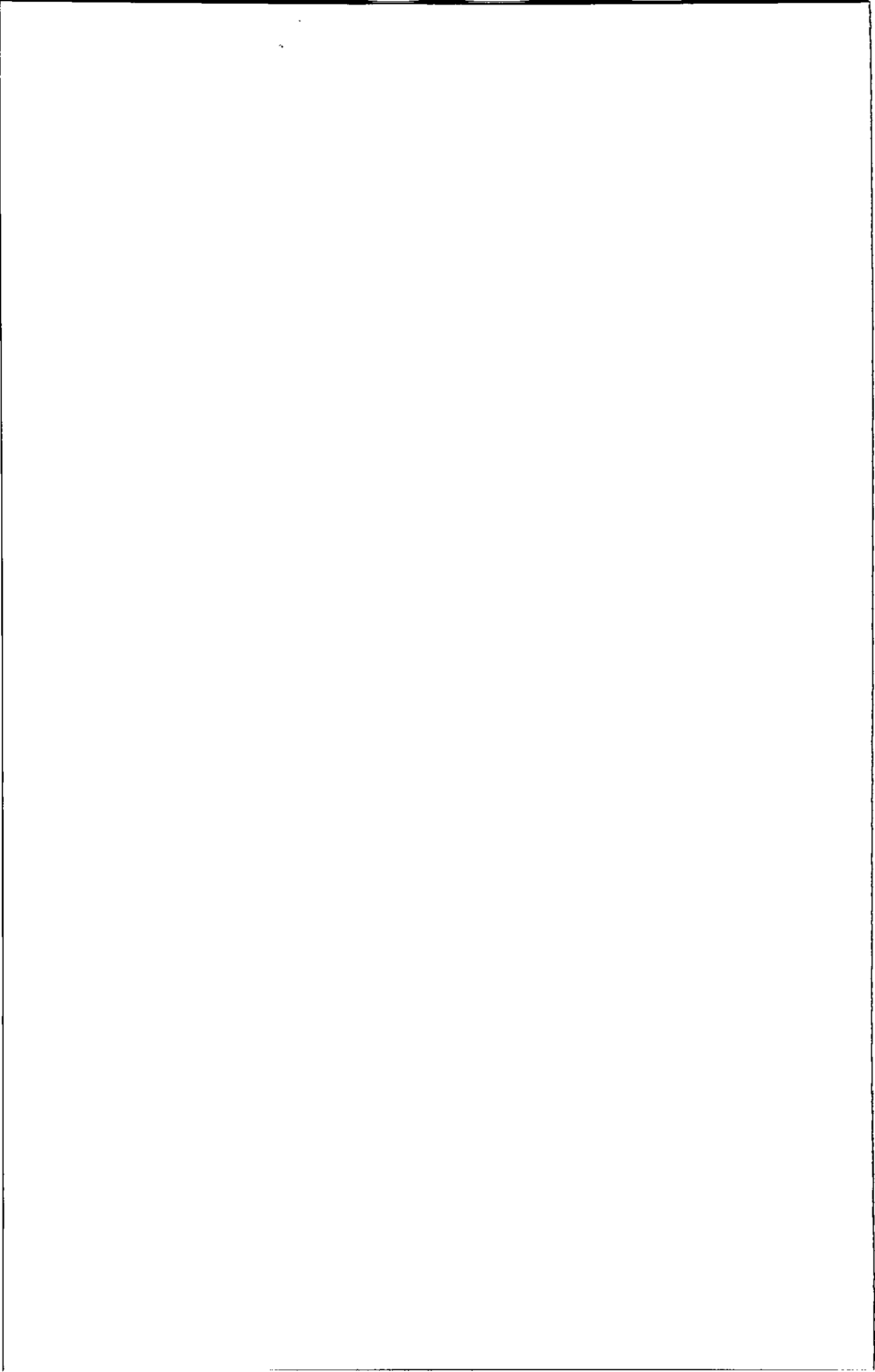
2.4.4 Estudiar la reducción electroquímica de las oxoisoaporfinas por voltametría cíclica (VC) incluyendo estudios de resonancia paramagnética electrónica (EPR).

2.4.5 Explorar alquilaciones intramoleculares de Friedel-Crafts de 1-(2'-halometilfenil)tetrahidroisoquinolinas para la generación de isoaporfinas.

2.4.6 Estudiar la reactividad y estabilidad de las oxoisoaporfinas frente a reacciones de SE tales como bromación y nitración, y SN como metoxilación o la utilización de bases blandas.



3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN



3.1 SÍNTESIS DE 2,3-DIHIDRO-OXOISOAPORFINAS

3.1.1 *Estudio de la Formación de los Intermediarios de Reacción*

De acuerdo a lo informado por Walker y Kempton para la formación de 2,3-dihidro-oxoisoaporfinas,¹²⁷ ésta se realizó mediante la ciclodeshidratación de β -feniletilaminas con ácido ftalaldehídico en APF. En dicho estudio, la feniletilamina (FEA), la homoveratrilamina (HV) y la 3,4-metilendioxfenil-isopropilamina (MDA) fueron utilizadas para obtener, con AF, productos crudos de reacción los cuales contenían preferentemente aminoftalidas. Esto fue medianamente comprobado por los espectros de IR de las mezclas de reacción en que se identificó una señal ancha a 1754 cm^{-1} característica de lactonas. Dicha aseveración estaba apoyada además, por estudios de condensaciones de diaminas con AF que generaban supuestas aminoftalidas¹²⁷ más pequeñas cantidades de hidroxiftalimidinas y 3,3'-(*N*-alquilimino)diftalidas.¹²⁸ Sin embargo, el procedimiento experimental descrito utiliza esta mezcla en la ciclación con APF sin una previa separación de los productos de reacción. Según este estudio, la mezcla cruda que contendría **73a** generaba como único producto **75** con un buen rendimiento (64%), pero las mezclas que contendrían **73b** o **73c** generaron productos distintos caracterizados como 2,3-dihidro-5-metoxi-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolona **74d**, 2,3-dihidro-5-metoxi-6-hidroxi-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolona **74e** y 2,3-dihidro-2-metil-5,6-metilendioxi-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolona **74f** con pobres rendimientos (34, 17 y 3%, respectivamente) (Esquema 23, página 31) (Tabla 4). Así, con estos antecedentes, podemos suponer que la presencia de grupos activantes como los metoxilos aumentarían la reactividad sobre el anillo aromático en la ftalida por sobre la nucleofilia del nitrógeno secundario, determinando con ello la formación de cantidades aislables de 2,3-dihidro-oxoisoaporfinas.

¹²⁷ Walker, G. N.; Ingle, A. R. y Kempton, R. J., *J. Org. Chem.*, **37**, 3755 (1972).

¹²⁸ Kubota, Y. y Tatsuno, T., *Chem. Pharm. Bull.*, **19**, 1226 (1971).

Tabla 4. Rendimiento porcentual (moles %) de los productos de ciclación de la mezcla HV + AF en APF según Walker y Kempton.

Producto	Rendimiento (%)
(74d)	34
(74e)	17
(74f)	3
(75)	64

Para determinar la formación de las 2,3-dihidro-oxoisoaporfina a través de este tipo de reacción, se procedió en el presente trabajo a analizar primeramente los productos de la reacción anterior, refluendo en un aparato de Dean-Stark la HV o la 3,4-metilendioxi-feniletilamina u homopiperonilamina (HP) y el AF en tolueno por espacio de dos horas a 140°C en una relación 1:1.

En la reacción con HV, se pudo observar la presencia de tres productos (A, B y C) con Rf relativamente cercanos ($Rf_A = 0,71$; $Rf_B = 0,57$ y $Rf_C = 0,48$; hexanos/EtOAc 1:9). Se observó además que dicha mezcla contenía una gran cantidad de materiales de partida cuya separación por Cromatografía en Capa Fina (C.C.F.) en gel de sílice resultó muy dificultosa. Aún así, la caracterización de los productos a través de espectroscopías de RMN e IR permitió reconocer señales distintivas para cada compuesto.

De acuerdo a las características espectrales de IR de los tres intermediarios de esta reacción, no informados con anterioridad, una unidad lactónica estaría presente en A y B [$A (\nu_{C=O}) = 1762 \text{ cm}^{-1}$; $B (\nu_{C=O}) = 1755 \text{ cm}^{-1}$]. Sin embargo, en B y C existen bandas muy agudas en el IR que identifican una unidad de lactama que absorbe a 1694 y 1687 cm^{-1} para B y C respectivamente. Por otro lado, en los espectros de RMN de ^1H se ven claramente señales entre 4,8 y 6,2 ppm que destacan dentro de la multiplicidad de señales acopladas tanto en la región metilénica como en la aromática. En este sentido, se ve un singulete a δ 6,22 ppm para A, dos singuletes a δ 4,90 y 5,04 ppm para B y un singulete a δ 4,90 ppm para C. De acuerdo con la dilucidación estructural realizada a través de espectros unidimensionales (^1H y ^{13}C) y

bidimensionales (HMQC, HMBC y COSY), A, B y C corresponden a las siguientes estructuras (Figura 23):

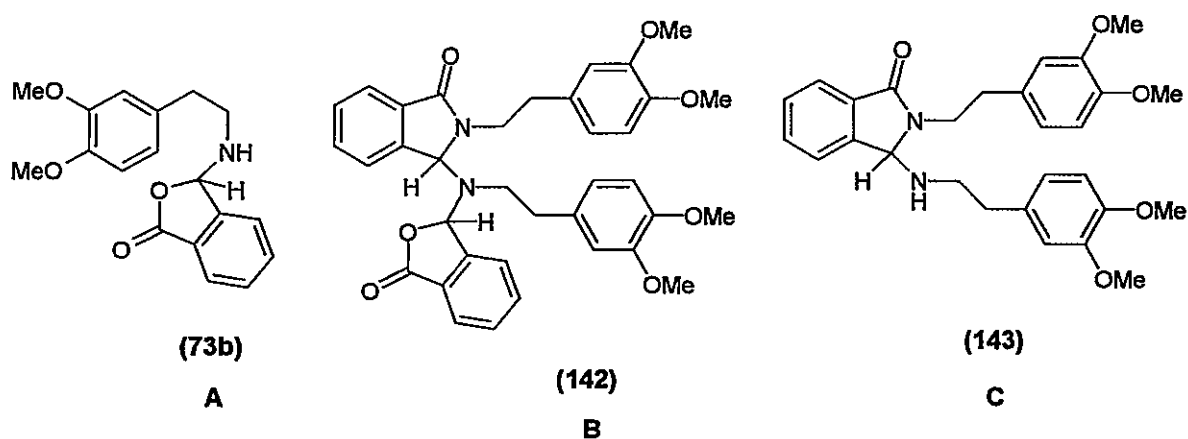


Figura 23

Así, podemos apreciar una interesante formación de compuestos con unidades de lactona y de ftalimidina. Con la información de RMN anterior, es posible asignar por ende las señales a δ 6,22 y 5,04 ppm en **73b** como en **142** al hidrógeno metínico unido al sistema lactónico. Las estructuras de ftalimidina **142** y **143** presentan, por otro lado, un hidrógeno unido a la lactama y a una unidad de feniletilamina que aparece a δ 4,9 ppm. Dichas asignaciones son de gran importancia debido a la difícil separación de estos componentes por C.C.F. y de la posterior cuantificación de estos compuestos dentro de la mezcla de reacción. Las correlaciones ^{13}C - ^1H a larga distancia más importantes usando HMQC y HMBC para 2-[2-(3,4-dimetoxifenil)-etil]-3-[[2-(3,4-dimetoxifenil)-etil]-(3-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il)-amino]-2,3-dihidro-isobenzofuran-1-ona (**142**), cuya estructura involucraría la fusión de **73b** y **143**, se muestran a continuación (Figura 24 y Tabla 5).

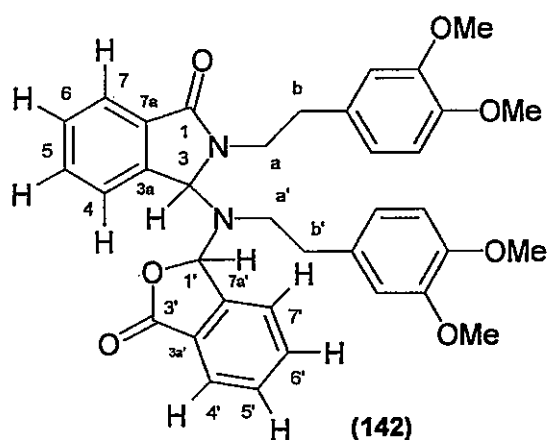


Figura 24

Tabla 5. Correlaciones ^{13}C - ^1H a larga distancia más significativas para 2-[2-(3,4-dimetoxifenil)-etil]-3-[[2-(3,4-dimetoxifenil)-etil]-(3-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il)-amino]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona 142.

C	$^4\text{J}_{\text{CH}}$	$^3\text{J}_{\text{CH}}$	$^2\text{J}_{\text{CH}}$
1	H ₆	H ₃	
3	H ₅	H _{1'}	
3a			H ₃ , H ₄
4	H ₇	H ₆	
5	H ₃	H ₇	
6		H ₄	H ₇
7	H ₄		
7a		H ₃	
1'		H ₇ , CH ₂ (a')	
3a'		H _{5'}	H _{4'}
4'	H _{7'}	H _{6'}	
5'		H _{7'}	H _{6'}
6'		H _{4'}	H _{5'}
7'		H _{5'}	
7a'		H _{4'} , H _{6'}	

Los compuestos **73b** y **142** son oleosos por lo que su cristalización en diferentes solventes de variable polaridad fue infructuosa. El fácil aislamiento y cristalización de 2-[(3,4-dimetoxi)-feniletíl-3-(3,4-dimetoxi)-feniletílamino]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (**143**) permitió, mediante difracción de rayos-X, confirmar la estructura propuesta anteriormente¹²⁹ (Figura 25).

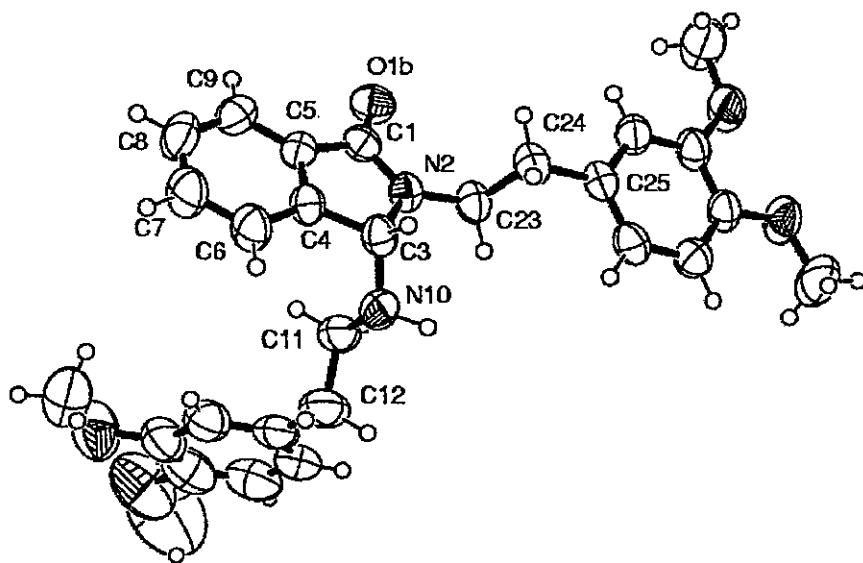


Figura 25. Estructura cristalina de 2-[(3,4-dimetoxi)-feniletíl-3-(3,4-dimetoxi)-feniletílamino]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (**143**). Perspectiva ORTEP mostrando el sistema etiquetado con elipsoides térmicos dibujados en un nivel de probabilidad de un 50%.

De acuerdo con estos resultados, la formación de las 2,3-dihidro-oxoisoaporfinas según lo reportado por Walker y Kempton compite con la formación de la ftalimidina **143**, la cual no generaría dichos alcaloides y explicaría en parte el bajo rendimiento con que se obtienen estos últimos, ya que la mayor parte del material de partida se recupera aún manteniendo las condiciones de reflujo por 1 día (Tabla 6).

¹²⁹ Sobarzo-Sánchez, E.; Cassels, B. K.; Castedo, L. y Valencia-Matarranz, L., *Z. Kristallogr. NCS*, **218**, 79-80 (2003).

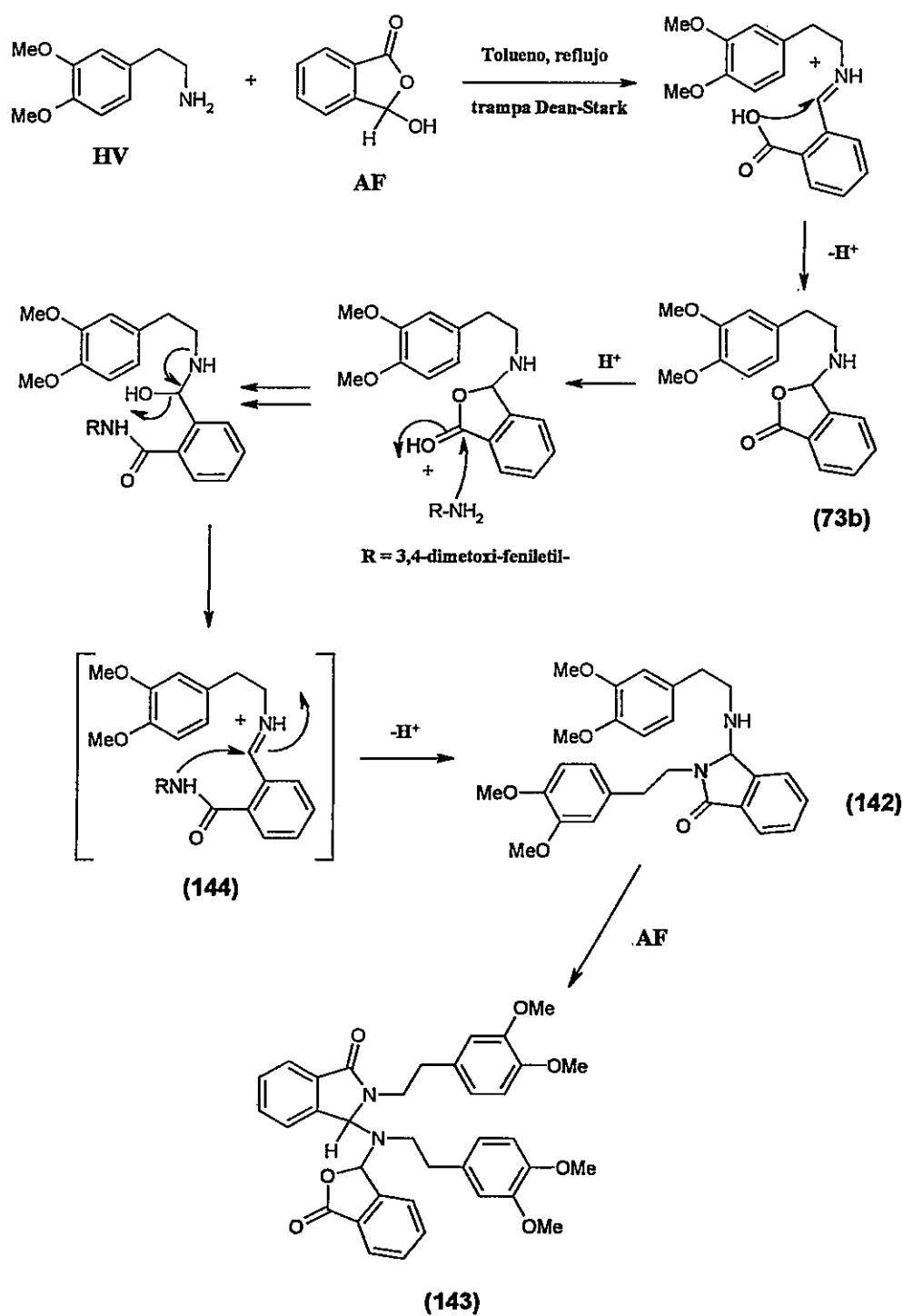
Tabla 6. Rendimiento porcentual (moles %)* de los productos presentes en la mezcla de reacción AF-HV.

Productos de ciclación	140°C
(73b)	19
(142)	10
(143)	4

* Determinado en la mezcla de productos por RMN de ^1H .

A pesar de que la formación de la 3-[2-(3,4-dimetoxifenil)-etilamino]-3*H*-isobenzofuran-1-ona **73b** está reportada como producto final de la reacción de HV con AF, un especial interés reviste la obtención de la ftalimidina-lactona **142** la cual presenta una isoindolona como unidad estructural al igual que **143**. Con ello, podemos postular que tanto **73b** como **142** serían intermediarios en la síntesis de las 2,3-dihidro-oxoisoaporfinas y no sólo la primera de ellas. Al variar la proporción de la feniletilamina participante a una relación 2:1 se obtuvo como único producto **143** con excelente rendimiento (95%).

Así, la formación de estos dos intermediarios y el producto secundario **143**, en la síntesis de 2,3-dihidro-oxoisoaporfinas, involucra pequeñas cantidades de los sustratos mencionados anteriormente. Debido quizás a su lenta formación y a la gran cantidad de HV y AF sin reaccionar, la posibilidad de obtener productos colaterales aumenta enormemente. Un posible mecanismo que dé cuenta de la formación de **73b**, **142** y **143** se detalla a continuación (Esquema 41).



Esquema 41

En este sentido, la formación de **73b** por condensación de AF y HV en un sistema a reflujo con una trampa de Dean-Stark, debería generar sin mayor problema, a medida que transcurre el tiempo, el producto intermediario. Dado que nuestra medida de avance de la reacción es la cantidad de agua liberada de la reacción, podemos pensar que mientras se va acumulando **73b**, este reacciona de manera igualmente lenta con HV remanente obteniéndose un intermediario imino-amida (**144**). Este posteriormente reaccionaría intramolecularmente para obtener **142**. Por último, el AF no reaccionado produciría **143** a partir de **142**. Estudios de reactividad de amidas frente a centros electrofílicos como los postulados en el Esquema 41 los podemos encontrar en variados ejemplos de síntesis de aminas heterocíclicas tales como isoquinolonas tetracíclicas¹³⁰ y alcaloides de la Erythrina.¹³¹

Por otro lado, y para verificar si la participación del APF es determinante en la formación de las oxoisoaporfinas en un medio ácido, se realizaron pruebas de ciclación de la mezcla AF-HV con ácido acético. Calentando ésta a 80°C se determinó la presencia minoritaria de la 2,3-dimetoxi-5,6,8,12b-tetrahidro-8-isoindolo[1,2-a]isoquinolona (**145**), de **143** y de la amina de partida. A 140°C se generó solamente **145** recuperándose HV en cantidad considerable (Figura 26 y Tabla 7).

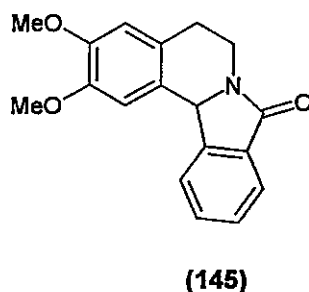


Figura 26

¹³⁰ Winn, M. y Zaugg, H. E., *J. Org. Chem.*, **33**, 3779 (1968).

¹³¹ Boekeheide, V.; Müller, M.; Jack, J.; Grossnickle, T. T. y Chang, M., *J. Amer. Chem. Soc.*, **81**, 3955 (1959).

Tabla 7. Rendimiento porcentual (moles %)* de los productos de ciclación de la mezcla HV-AF en ácido acético.

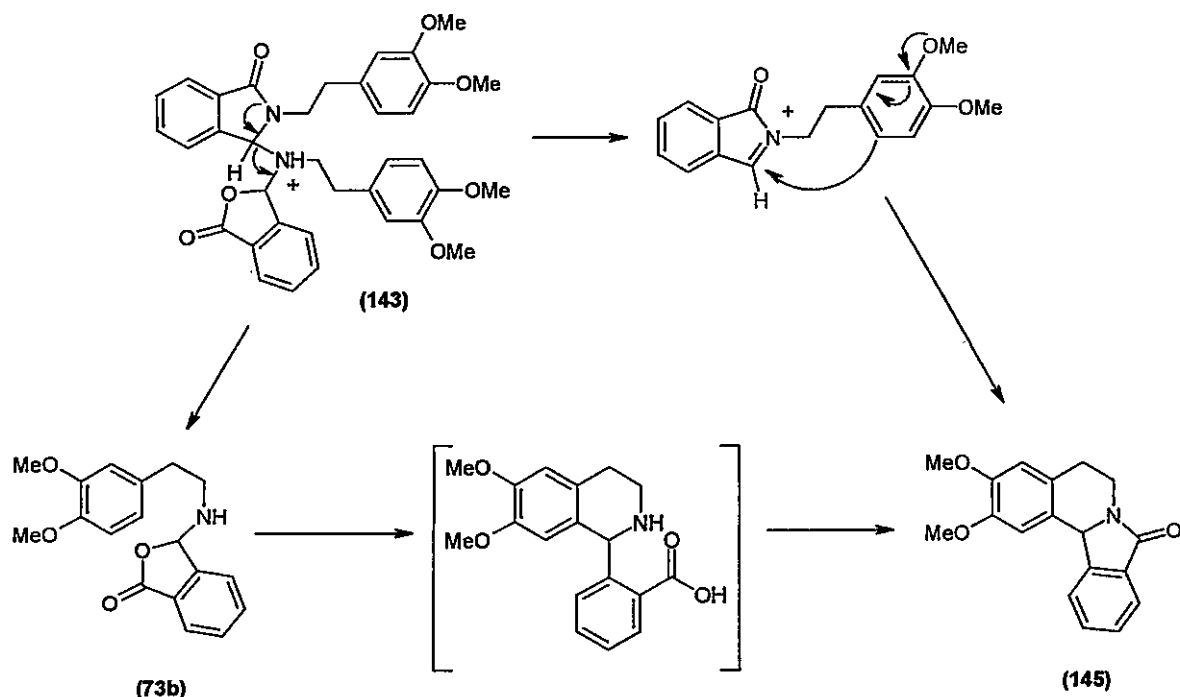
Productos de ciclación	80°C	140°C
(143)	49	-
(145)	26	53
HV	23	47

* Determinado en la mezcla de productos por RMN de ^1H .

Cabe destacar que el mecanismo de formación de **145** a partir de la ftalimidina **143** está bien referenciado dado que este intermediario es material de partida para la síntesis de variados sistemas heterocíclicos fusionados a anillos isoindólicos.¹³² Con estos datos podemos decir que la síntesis de las oxoisoaporfinas se debe realizar a través de la participación del APF en vez del acético ya que como podemos apreciar los constituyentes de la mezcla reaccionan de manera diferente. La mezcla de reacción AF-HV reaccionaría con APF generando un anhídrido mixto polifosfórico el cual sería fácilmente susceptible a un ataque nucleofílico por parte del anillo aromático activado por los dos grupos metoxilos, generando el sistema tetrahidro-oxoisoaporfinico intermediario **141** que conduciría a la formación de la 2,3-dihidro-oxoisoaporfina por desmetoxilación (*ver Esquemas 36 y 37, página 60*).

Por otro lado, el ácido acético puede en **142** como en **143** catalizar la formación de la lactama **145** por ciclación intramolecular. No obstante **73b** sufriría la apertura de la isobenzofuranona, con la formación de un ácido 2-(6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)-benzoico intermediario que permitiría, por ciclación intramolecular, aumentar el rendimiento de **145** (Esquema 42).

¹³² Para ejemplos representativos de ciclaciones de ftalimidinas, ver: a) Hitchings, G.J.; Helliwell, M. y Verson, J.M.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **83** (1990). b) Alonso, R.; Castedo, L. y Domínguez, D.; *Tetrahedron Lett.*, **26**, 2925 (1985). c) Katritzky, A.R.; Mehta, S. y He, H-Y; *J. Org. Chem.*, **66**, 148 (2001). d) Hitchings, G.J. y Vernon, J.M.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1757 (1990). e) Collado, M.I.; Manteca, I.; Sotomayor, N.; Villa, M-J y Lete, E.; *J. Org. Chem.*, **62**, 2080 (1997). f) Ahmed, M. y Vernon, J.M.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 601 (1977).



Se realizó el mismo experimento con la falimidina 142 en ácido acético. A 60°C, al cabo de 30 minutos, no se evidenció la presencia de productos de ciclación. Sin embargo, a 100°C se comprobó la presencia de 145 y HV habiendo aún material de partida sin reaccionar, lo que demuestra la factibilidad de la reacción alternativa (Esquema 43 y Tabla 8).

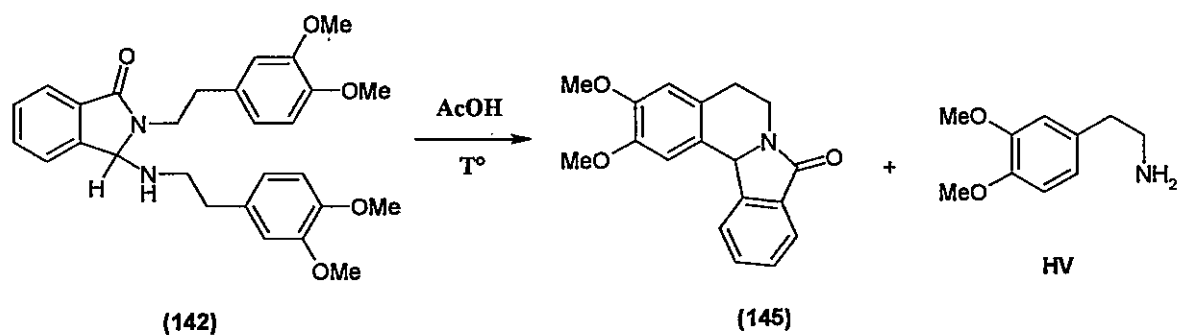
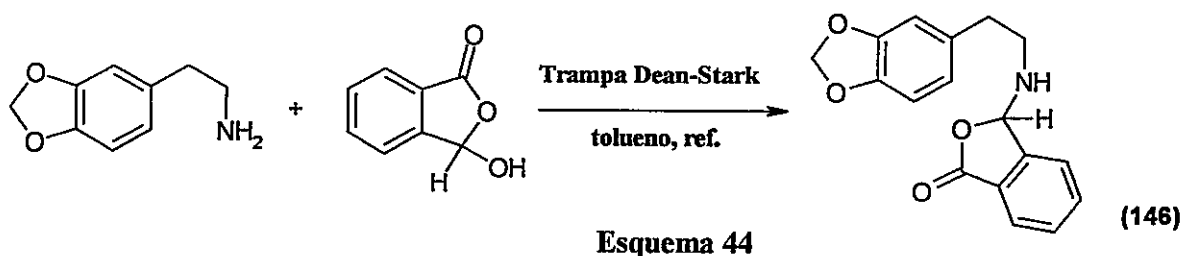


Tabla 8. Rendimiento porcentual (moles %)* de los productos de ciclación de **142** en AcOH a diferentes temperaturas.

Productos de ciclación	60°C	100°C
(142)	-	28
(145)	-	38
HV	-	34

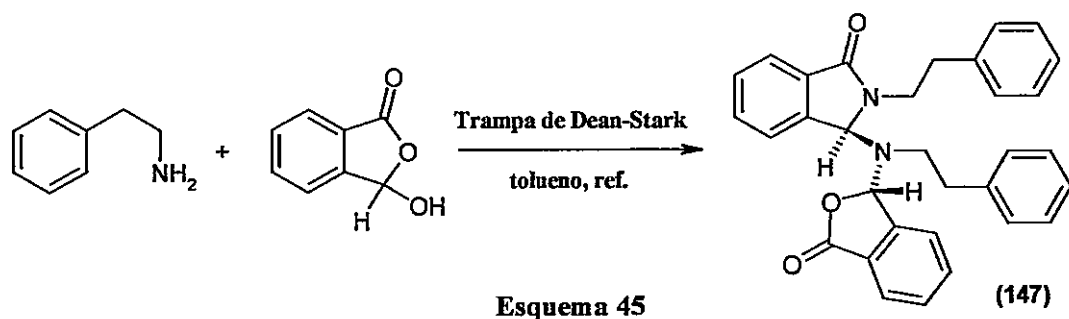
* Determinado en la mezcla de productos por RMN de ^1H .

Determinadas las condiciones experimentales que favorecerían la formación de la ftalida **73b** y de **143**, éstas fueron aplicadas a la mezcla de homopiperonilamina y el AF (relación 1:1, 140°C) y se procedió a identificar los productos de la reacción. Contrariamente al caso anterior, se encontraron solamente los materiales de partida y un único compuesto derivado de esta reacción (hexanos/EtOAc 1:9) ($R_f = 0,70$) en muy bajo rendimiento cuantificado en la mezcla de reacción (19%). Su espectro de IR mostró una intensa banda característica del grupo carbonilo lactónico como en el caso de **73b** y **142**, ($\nu_{\text{C=O}} = 1765 \text{ cm}^{-1}$). De la misma forma, este compuesto posee un claro singulete en el espectro de RMN de ^1H a δ 6,21 ppm que fue asignado al hidrógeno metínico unido al sistema lactónico y de otro singulete a δ 5,89 ppm, característico del metileno del anillo metilendioxi. Por medio de sus espectros de RMN bidimensionales (HMQC, HMBC y COSY) se pudo caracterizar este producto como 3-(3,4-metilendioxi-feniletilamino)-3*H*-isobenzofuran-1-ona (**146**) (Esquema 44).



Como hemos visto, la formación de productos en esta reacción de condensación varía sustancialmente dependiendo de la amina alifática utilizada con AF. Dado que las feniletilaminas usadas en este procedimiento (HV, HP) poseen grupos activantes, es necesario contemplar como variante la utilización de una feniletilamina sin sustituir (FEA) que podría hacer variar la proporción de productos finales.

En este sentido, y para corroborar además la formación de la lactona tanto con HV como con HP, se hizo también reaccionar AF con FEA en las relaciones 1:1 y 1:2. Tanto con uno como con dos equivalentes de la amina, la mezcla de reacción generó solamente un único producto (MeOH/CH₂Cl₂ 1:9) (R_f = 0,79) identificado como 3-[(3-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)-feniletilamino]-2-feniletil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (147), siendo aislado en pobres rendimientos (1:1, 32%; 1:2, 34%) (Esquema 45).



Sus características espectrales determinadas por IR mostraron similares absorciones que 142, en donde dos intensas bandas correspondieron a los grupos carbonilo lactónico y de lactama [($\nu_{C=O}$) = 1762 y 1700 cm⁻¹, respectivamente]. El espectro de RMN de ¹H del mismo modo reveló entre la zona de δ 4,8 a 5,3 ppm señales singuletes que se destacaban de entre las demás señales aromáticas y alifáticas, muchas de ellas correspondientes a protones acoplados entre sí. Así, dos señales singuletes a δ 5,1 y 4,9 ppm fueron asignadas al hidrógeno metínico unido a la lactona y a la lactama respectivamente. A diferencia de 142, este producto pudo ser cristalizado en ciclohexano y caracterizado por difracción de rayos-X,¹³³ comprobando la estructura propuesta (Figura 27).

¹³³ Sobarzo-Sánchez, E.; Cassels, B. K.; Castedo, L. y Valencia-Matarranz, L., *Z. Kristallogr. NCS*, **218**, 81-82 (2003).

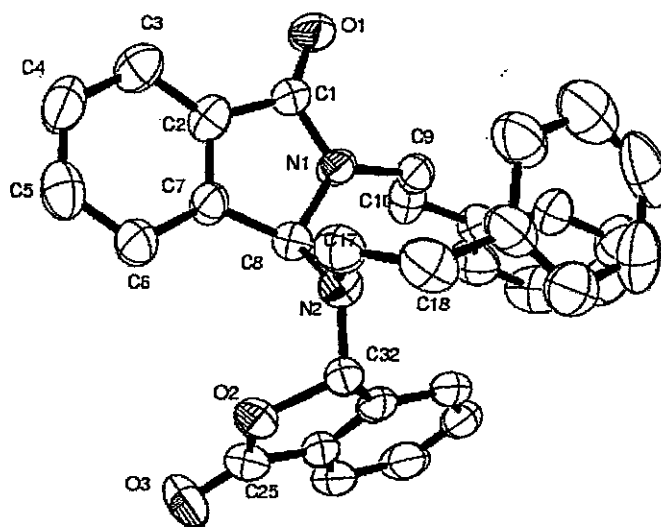


Figura 27. Estructura cristalina de 3-[(3-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il)-feniletilamino]-2-feniletil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (147). Perspectiva ORTEP mostrando el sistema etiquetado con elipsoides térmicas dibujadas en un nivel de probabilidad de un 50%. Los hidrógenos no fueron mostrados para una mayor claridad.

3.1.1.1 Comentarios Generales

A la luz de los antecedentes obtenidos en la formación de los compuestos que intervendrían en la síntesis de las 2,3-dihidro-oxoisoaporfina, de las tres feniletilaminas utilizadas con AF hemos obtenido diversos productos de condensación que podrían formarse de manera preferencial dependiendo del grado y las características de sustitución del anillo aromático de la amina alifática. Sin embargo, está claro que la separación de los componentes de la mezcla de reacción por C.C.F. no fue muy eficaz debido a la proximidad de algunos de sus R_f y a la presencia de abundante material de partida, a pesar de que se aumentara el tiempo de reacción y se obtuviera en la trampa de Dean-Stark el agua generada en la reacción en la cantidad esperada.

Para el caso de la HV y la HP, las ftalidas aisladas 73b y 146 parecen ser los compuestos que resultan ser más susceptibles de ser atacados por la amina de partida remanente mientras

se van acumulando en la mezcla de reacción. Sin embargo, pequeñas cantidades de otros productos análogos a 142 y 143 en la reacción con HP pudieran haberse perdido por la apertura catalizada por ácido del anillo metilendioxi, incrementando de esta manera la polaridad de estos compuestos y, por ende, aumentando la dificultad de su separación por C.C.F.

En el caso de 147, debemos pensar que la formación de la ftalida 73a, reportada para el caso en que se usó FEA como amina de partida, es más rápida que cuando se usó HV y, por consiguiente, 147 se genera como producto principal. La no-sustitución de los anillos aromáticos de la amina podría favorecer un acercamiento de este reactivo a la lactona tautomérica del AF, disminuyendo el impedimento estérico al momento de formarse la estructura isofuranona-isoindolona final.

3.1.2 Formación de la 2,3-dihidro-oxoisoaporfina en medio de APF

El procedimiento experimental informado por Walker y Kempton indica que la mezcla cruda de reacción entre la amina alifática y el AF se hace reaccionar con APF sin dar mayores detalles de las condiciones experimentales óptimas de tiempo y temperatura para aumentar el rendimiento de la reacción, que es bastante deficiente. Por lo mismo, se ensayaron diferentes condiciones.

Primeramente, al hacer reaccionar la mezcla de productos de reacción de HV + AF con APF por 30, 45 ó 60 minutos, se obtuvieron mezclas oleosas de difícil solubilidad en agua. No obstante, al agregarse una pequeña porción de AcOH, la solubilidad de la mezcla de reacción en agua aumenta, y al ser posteriormente ésta tratada con una solución de amoníaco hasta alcanzar pH = 8-9 para extraerla con CH₂Cl₂ o CHCl₃, no se observaron indicios de oxoisoaporfina sino que de una gran cantidad de productos coloreados de alta polaridad y difícil separación.

Otro estudio para encontrar mejores condiciones experimentales fue llevado a cabo manteniendo la mezcla de reacción por un tiempo determinado (20 min) a dos diferentes

temperaturas, 60 y 100°C. Se encontró que a 60°C, la mezcla de reacción contenía principalmente las sustancias de partida además de la ftalimidina **143** en un bajo porcentaje. Sin embargo, a 100°C se obtuvieron 2,3-dihidro-5,6-dimetoxi-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona (**148**), 2,3-dihidro-5-metoxi-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona (**74d**), la 2,3-dihidro-5-metoxi-6-hidroxi-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona (**74e**) y la lactama **145**. Así, se utilizaron estas condiciones experimentales para hacer reaccionar la mezcla derivada de la HP y AF, pudiéndose aislar y purificar únicamente la 2,3-dihidro-5,6-metilendioxi-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona (**149**) aunque en un bajo porcentaje (Figura 28 y Tabla 9).

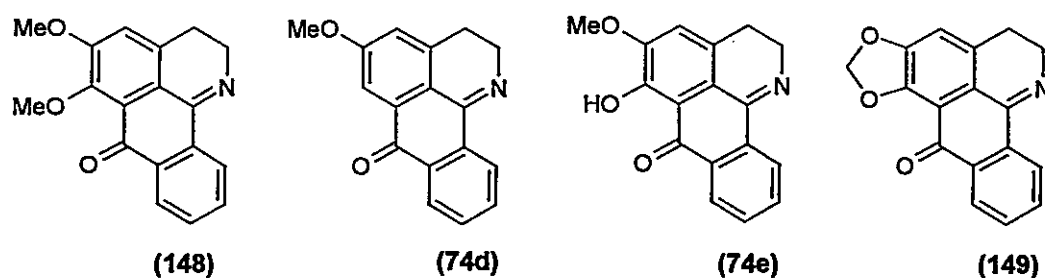


Figura 28

Tabla 9. Rendimientos porcentuales (moles %) de obtención de 2,3-dihidro-oxoisoaporfina a diferentes temperaturas en APF.

Productos de ciclación	60°C	100°C
(148)	-	4
(74d)	-	30-51
(74e)	-	9-21
(149)	-	7
(143)	21*	-
(145)	-	19-20*

* Determinado en la mezcla de productos por RMN de ^1H .

Dichas estructuras fueron completamente dilucidadas a través de técnicas de RMN bidimensionales,¹³⁴ pudiendo **74d** y **74e** ser además caracterizados a través de difracción de rayos-X¹³⁵ (Figura 29 y 30). Dado que el rendimiento de obtención de estos compuestos dependería de la concentración de la lactonas intermediarias, difíciles de separar, se hace más práctica la utilización de la mezcla de reacción de la amina con el AF tal como lo describe la bibliografía original.

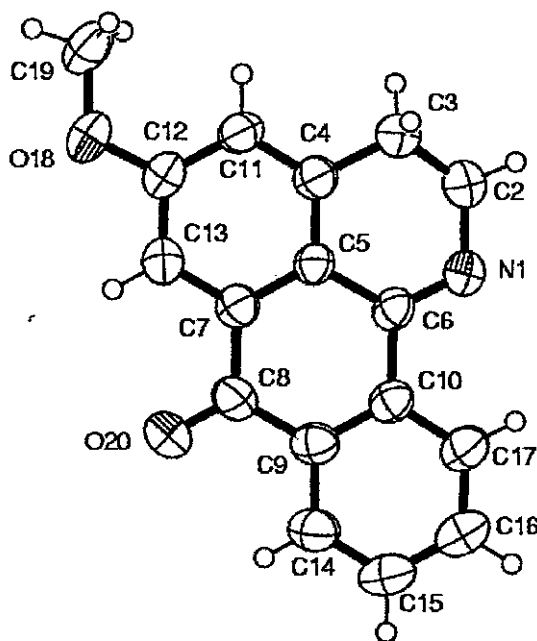


Figura 29. Estructura cristalina de 2,3-dihidro-5-metoxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (**74d**). Perspectiva ORTEP mostrando el sistema etiquetado con elipsoides térmicas dibujadas en un nivel de probabilidad de un 50%.

¹³⁴ Sobarzo-Sánchez, E.; Cassels, B. K.; Jullian, C. y Castedo, L., *Magn. Reson. Chem.*, **41** (4), 296-300 (2003).

¹³⁵ Sobarzo-Sánchez, E.; Cassels, B. K.; Castedo, L. y Valencia-Matarranz, L., *Z. Kristallogr. NCS*, **218**, 77-78 y 83-84 (2003).

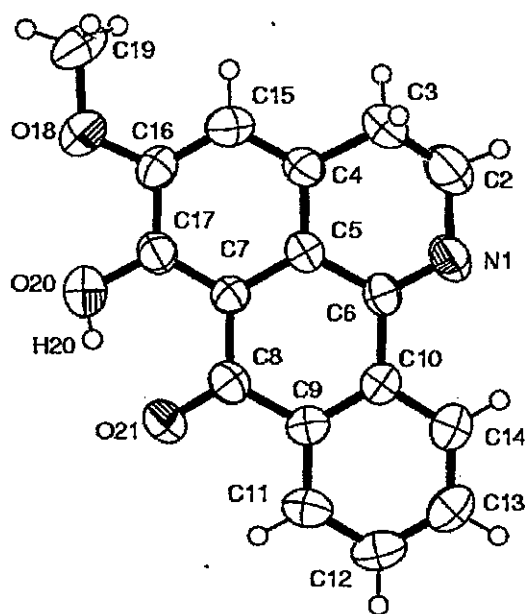


Figura 30. Estructura cristalina de 2,3-dihidro-5-metoxi-6-hidroxi-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona (**74e**). Perspectiva ORTEP mostrando el sistema etiquetado con elipsoides térmicas dibujadas en un nivel de probabilidad de un 50%.

De estos primeros resultados, podemos apreciar que en la formación de estos alcaloides en medio ácido se genera en una importante proporción **145** que obviamente disminuye el rendimiento general de las 2,3-dihidro-oxoisoaporfinas. Un esquema gráfico de su síntesis es similar al presentado cuando es tratado **143** en AcOH, en donde el intermediario carboxi-tetrahydro-isoquinolina, por condensación intramolecular, generaría sin mayor dificultad la lactama. Sin embargo, se ha encontrado que calentando a 100°C por espacio de 15-20 minutos, la reacción transcurre con la formación de estos compuestos coloreados en un rendimiento de hasta el 50%, disminuyendo la presencia de **145** en la mezcla de reacción.

Cabe destacar que en la reacción de ciclodeshidratación con APF utilizando la mezcla de reacción de HV-AF, la proporción en que se obtiene la 2,3-dihidro-oxoisoaporfina es muy variable, lo que debe ser consecuencia de un control deficiente de las condiciones experimentales. Realizando varias veces la reacción, el compuesto **148** se pudo aislar solo una vez conjuntamente con el compuesto desmetoxilado **74d** que estuvo siempre presente en

mayor proporción. El compuesto desmetilado **74e** fue el segundo en importancia y siempre acompañó al producto desmetoxilado en las diversas pruebas efectuadas. En los intentos de ciclar la mezcla de reacción HP-AF, el compuesto **149** se generó como único producto aislado. Su rendimiento muy insatisfactorio se puede atribuir en parte a la mayor dificultad que tiene su extracción dada la poca solubilidad de los componentes de la mezcla en CHCl_3 o CH_2Cl_2 . Aunque no se ha podido demostrar, parece probable que la apertura del anillo dioxólico, en procesos análogos a la desmetoxilación y la desmetilación de los derivados de HV, origine productos fenólicos y/o catecólicos que se esperaría que fueran más retenidos en la solución acuosa en vez de ser extraídos por un solvente orgánico.

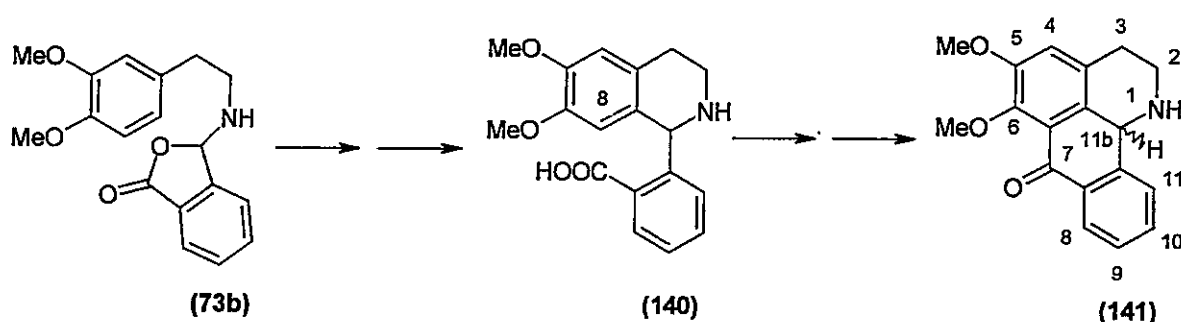
Analizando los resultados experimentales de la reacción HV + AF + APF, esta interesante desmetoxilación en la formación de la oxoisoaporfina **74d** pareciera estar relacionada con el impedimento estérico que presentaría el 6-OMe en el intermediario **141** (ver Esquemas 36 y 37). Dicho efecto estaría ligado además al efecto atractor de electrones que ejercería el carbonilo vecino el cual haría más lábil el enlace C-OMe y al aumento de la basicidad del oxígeno del grupo 6-OMe al estar fuera del plano del anillo aromático B, lo que provocaría la protonación del heteroátomo. Ejemplos de este fenómeno inusual están reportados en la hidrogenación catalítica de una tetrametoxi-oxoaporfina⁵⁵ (ver Esquema 18) y en la transformación de menisporfina a bianfungicina,⁶⁵ ambas sometidas a hidrogenación catalítica con catalizador de Adams.

El curso de formación de estos compuestos lo podemos analizar estudiando nuestra propuesta mecanística, en la cual después de la ciclación del imino-ácido derivado de la ftalida **73b** a la tetrahidroisoquinolina **140**, la reactividad de la posición 8 de esta estructura está aumentada debido al grupo metoxilo en C-7 que activaría dicha región para atacar al anhídrido mixto polifosfórico. Dicho proceso es similar al que genera, a partir de ácidos 2-(*m*-metoxibenzoil)benzoicos, las correspondientes antraquinonas en APF como en ácido sulfúrico (H_2SO_4).^{136,137} Dicha "fuerza motriz" que conduciría al proceso de desmetoxilación con formación de metanol, o una previa desmetilación que generaría un sistema cetona-enólico, el

¹³⁶ Downing, R. G. y Pearson, D. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 4956 (1962).

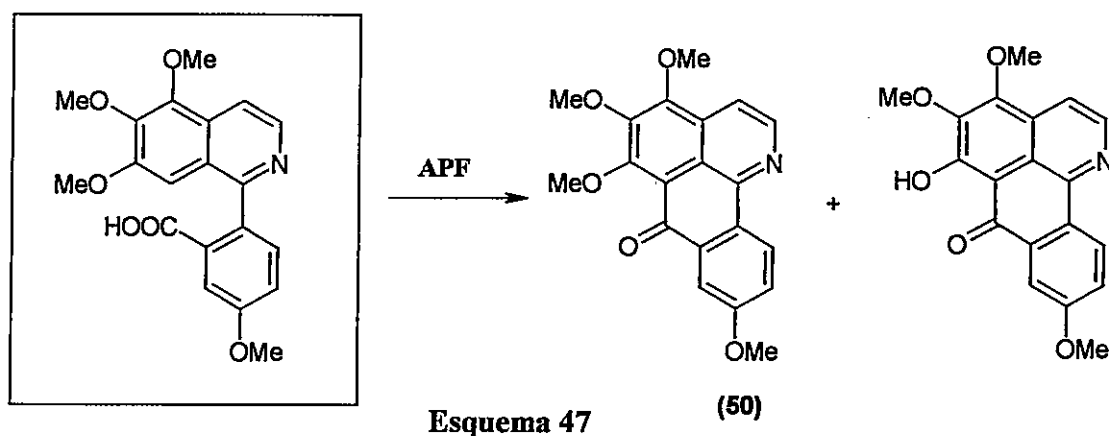
¹³⁷ Noyce, D. S. y Kittle, P. A., *J. Org. Chem.*, **32**, 2459 (1967).

cual perdería posteriormente agua, la podemos analizar en base a ciertas características estructurales de 141 que pudieran favorecer uno u otro proceso (Esquema 46).



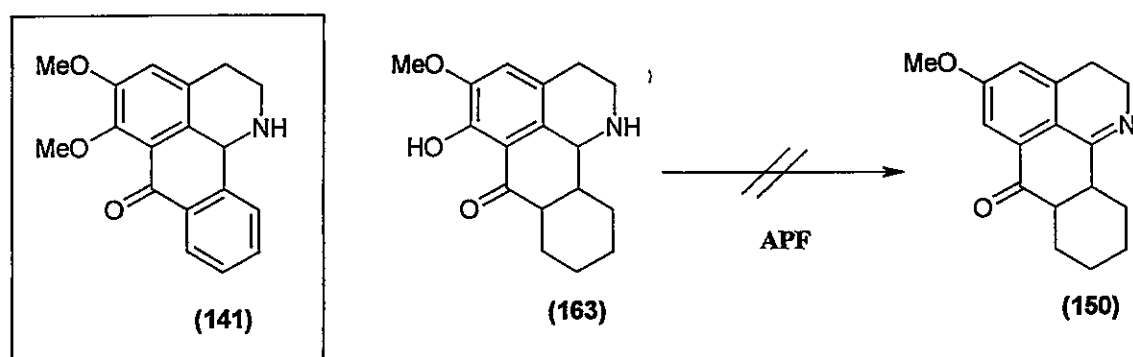
Esquema 46

Así, la participación del 5-OMe en la tetrahidro-oxoisoaporfina 141 sería de gran importancia debido a que induciría por deslocalización electrónica a captar más rápidamente el protón proveniente del APF y que estaría "quelado" entre el átomo de oxígeno del 6-OMe y el grupo carbonilo. La formación de un carbono tetraédrico en C-6 posteriormente sería la etapa clave para la eliminación de MeOH o agua. De acuerdo a lo publicado por el grupo de Kunitomo en la síntesis de la dauriporfina 50, existe un intermediario aromatzado el cual no posee el hidrógeno en C-11b y que, al reaccionar con APF, genera el compuesto deseado más un derivado desmetilado, pero no desmetoxilado, lo que apoyaría la participación del hidrógeno en C-11b en este proceso (Esquema 47).



Esquema 47

Para comprobar experimentalmente esta hipótesis, se sintetizó la 5-metoxi-6-hidroxi-1,2,3,7a,8,9,10,11,11a,11b-decahidro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (163) (ver Sección "Parte Experimental") para verificar la factibilidad de una pérdida de agua, ya que se asemeja a la estructura del intermediario 141 propuesto en el Esquema 37. Tratando este producto con APF en las mismas condiciones de trabajo (100°C por 20 minutos), no se observó reacción, recuperándose el material de partida. Podemos suponer que la estabilización aportada por el tautomerismo ceto-enólico (6-OH...O=C) impediría la salida del OH como agua, haciendo improbable la formación de (150) y del intermediario desmetilado en el mecanismo de la reacción (Esquema 48).

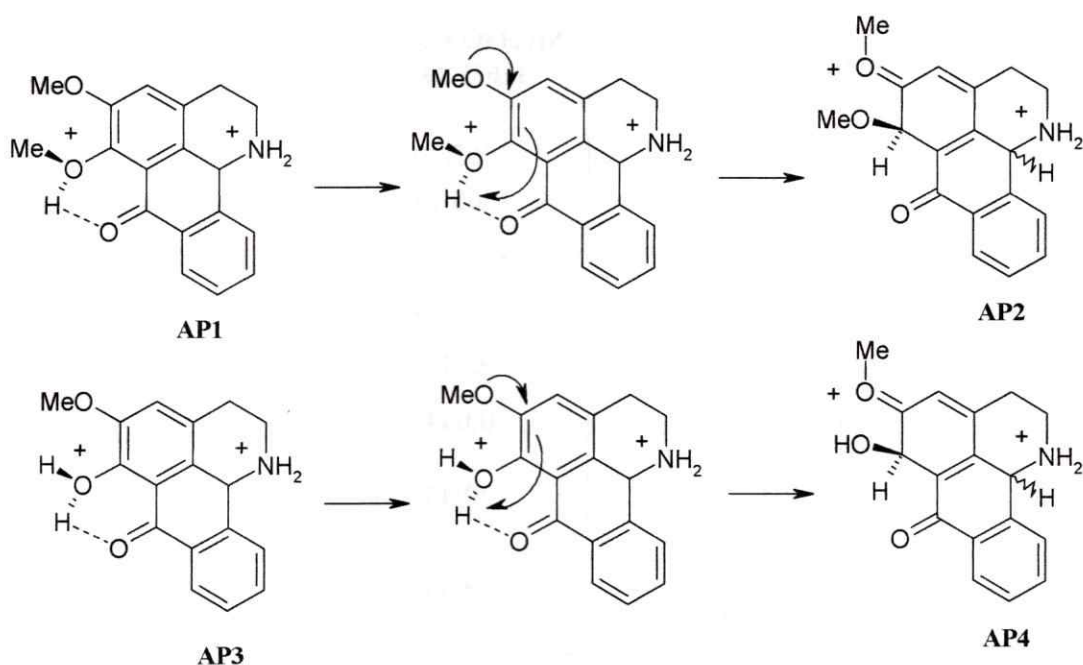


Esquema 48

Para interpretar mejor estos resultados experimentales, se llevaron a cabo cálculos teóricos de las posibles estructuras involucradas en la desmetoxilación y desmetilación, de acuerdo con el planteamiento mecanístico expuesto. Así, con cálculos *ab initio* HF/3-21G se optimizaron completamente las estructuras de los materiales de partida y los hipotéticos complejos sigma a través del paquete computacional Gaussian 98.¹³⁸ El cálculo de las energías totales fue posteriormente realizado utilizando también DFT/B3LYP a nivel 6-31G, donde

¹³⁸ M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, Jr., R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, A. G. Baboul, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, C. González, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, y J. A. Pople, Gaussian '98, Rev. A.9, Inc., Pittsburgh PA, 1998.

AP1 y **AP2** corresponden al hipotético proceso de desmetoxilación aromática, y **AP3** y **AP4**, corresponden al posible proceso de deshdroxilación aromática (Esquema 49, Figura 31 y Tabla 10).



Esquema 49

OPTIMIZACIÓN DE GEOMETRÍA DE LOS COMPUESTOS DE PARTIDA Y LOS INTERMEDIARIOS DE WHELAND (COMPLEJO SIGMA- σ) (HF/3-21G)

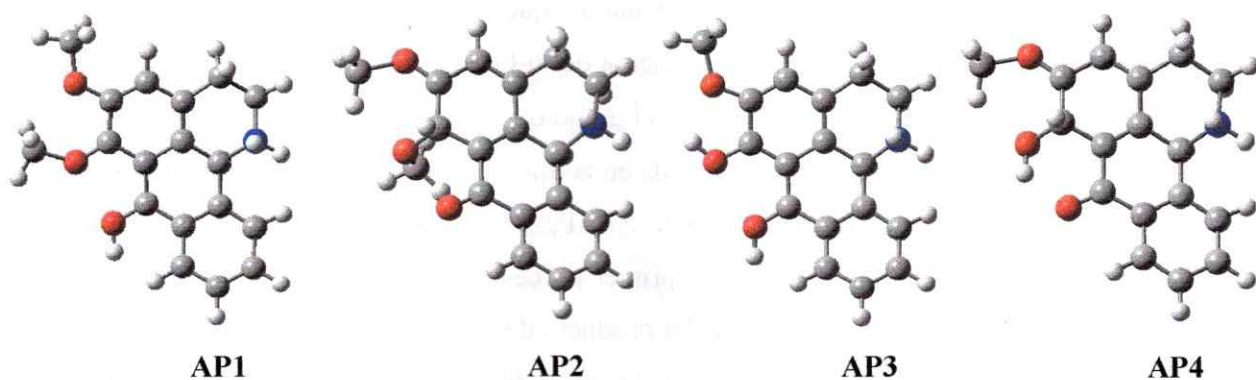


Figura 31

Tabla 10. Energías de optimización de los productos iniciales (AP1, AP3) y los intermediarios de Wheland (complejos σ) (AP2, AP4) con geometrías optimizadas (u.a.).

Estructura Optimizada	Nivel de Cálculo HF/3-21G	Nivel de Cálculo B3LYP/6-31G
AP1	-965,79	-976,91
AP2	-965,74	-976,86
AP3	-926,98	-937,63
AP4	-926,94	-937,58
ΔE (AP2-AP1)	0,047	0,053
ΔE (AP4-AP3)	0,044	0,050
ΔE (AP2-AP1)/ Kcal* mol^{-1}	29,43	33,30
ΔE (AP4-AP3)/ Kcal* mol^{-1}	27,40	31,30

De acuerdo con la Tabla 10, es más estable la 1,2,3,11b-tetrahidro-oxoisoaporfina (AP1 y AP2) como dicación con respecto al complejo tetraédrico, tanto en el producto dimetoxilado como en el desmetilado. La formación de un carbono sp^3 en el anillo B (C-6) y la cercanía de un centro atractor de electrones como el C=O aumentaría el factor desestabilizante sobre ese nuevo centro. Sin embargo, es interesante anotar que de acuerdo con la optimización de geometría de AP1 como de AP3, la protonación del 6-OMe y del 6-OH proveniente del APF podría producirse entre el grupo carbonilo y el grupo oxigenado unido al C-6 (Figura 31).

Esta última característica se ve reflejada en la diferencia de energía entre el intermediario de Wheland y su estructura de partida, tanto en AP2-AP1 como en AP4-AP3, que a pesar de que no favorece de forma concluyente al primer proceso dado que la diferencia entre ambos caminos es cerca de 2 Kcal/mol a favor del producto desmetilado, dichos cálculos en el vacío no consideran una fuerte quelación que puede ser verificada experimentalmente. Ejemplo de

ello es **74e**, en el cual el protón unido al 6-OH aparece en el espectro de RMN de ^1H a δ 12,9 ppm.

De esta forma, considerando la geometría del 6-OMe fuera del plano en AP1 como en el caso de **148**¹³³ y de la inestabilidad del carbono sp^3 en AP3, es necesario comprobar la efectiva contribución a nivel teórico del hidrógeno unido a C-11b y del metoxilo unido en C-5 en **141**. Así, visualizando los orbitales moleculares (OM) frontera de AP1 y AP3, podemos observar que el nivel de energía HOMO se distribuye ampliamente sobre C-5 y C-6, haciendo factible el aumento de la densidad electrónica sobre C-6 en el proceso de desmetoxilación (Figuras 32 y 33, respectivamente).

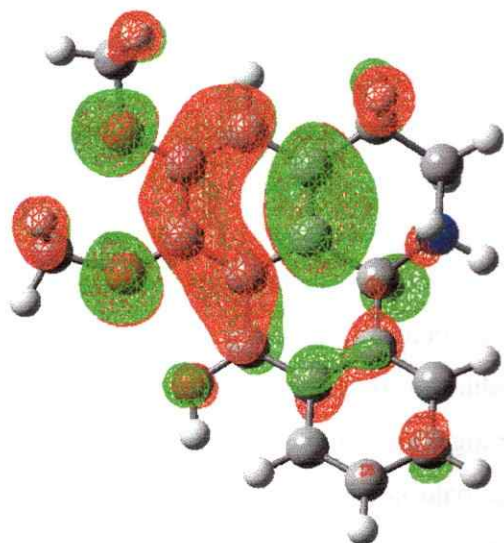


Figura 32

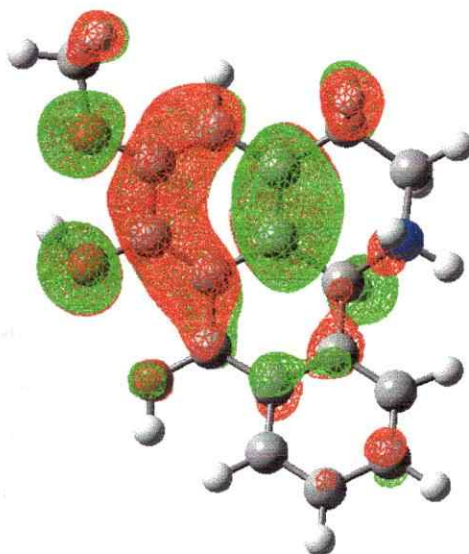


Figura 33

Por otro lado, apoyado por el efecto atractor de electrones del nitrógeno cargado positivamente, la facilidad de abstracción del hidrógeno en C-11b se ve reflejada en la visualización del nivel de energía LUMO; tanto en AP1 como en AP3, el cual se distribuye en casi todo el anillo C de la isoquinolona (Figuras 34 y 35 respectivamente).

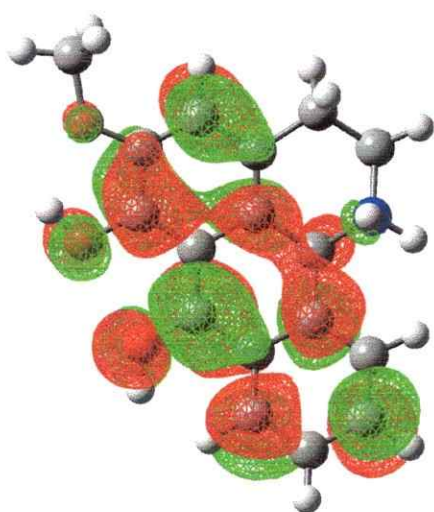


Figura 34

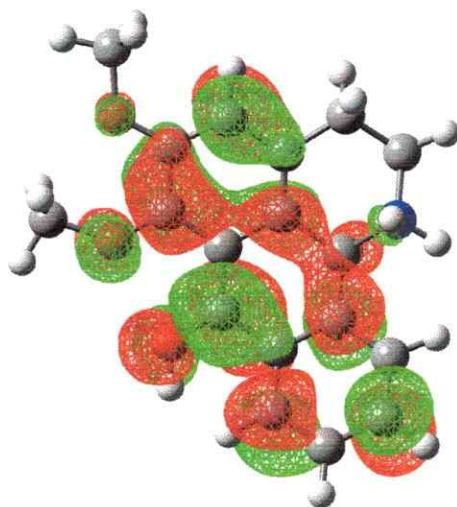


Figura 35

3.1.2.1 Comentarios Generales

La interesante e inusual desmetoxilación aromática que ocurre en la ciclo-condensación de HV + AF + APF para la formación de 2,3-dihidro-oxoisoaporfinas, puede ser considerada como un hecho aislado y poco común aunque algunos ejemplos de este tipo de reacción han sido descritos tanto en aporfinas dimetoxiladas, bajo la acción de Na/NH₃, y en reducción de oxoaporfinas por hidrogenación catalítica con catalizador de Adams usando AcOH como solvente. En todos estos casos, el grupo metoxilo en C-1 en las aporfinas y oxoaporfinas, y en C-6 en las oxoisoaporfinas, es el más impedido estéricamente y su átomo de carbono se encuentra por lo general fuera del plano del anillo, favoreciendo de esta manera la basicidad del oxígeno y aumentando la posibilidad de ser protonado y expulsado como MeOH.

Sin embargo, hemos comprobado experimental y teóricamente que la participación del hidrógeno unido a C-11b, así como del grupo metoxilo en C-5 de la 5,6-dimetoxi-tetrahidro-oxoisoaporfina **141**, serían parte fundamental del proceso.

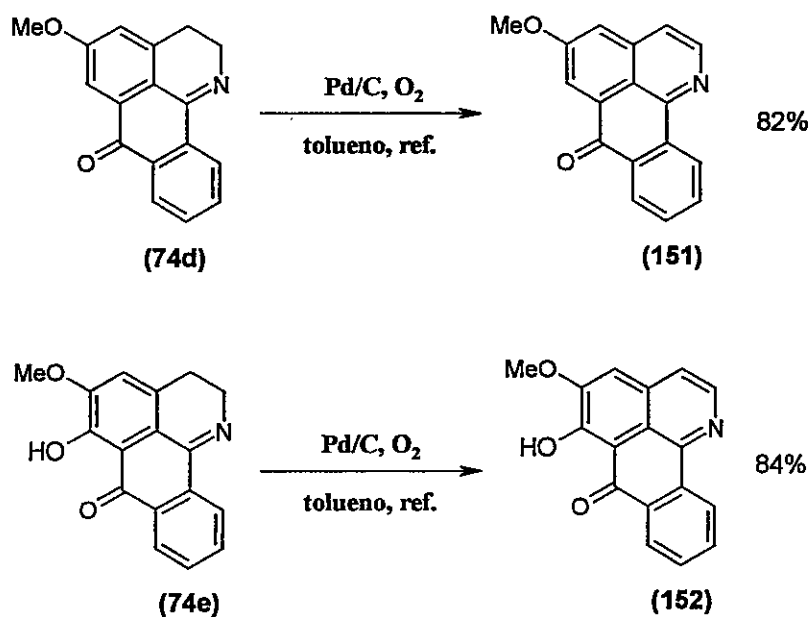
Probablemente, la “fuerza motriz” que genera el sistema de las 2,3-dihidro-oxoisoaporfinas no dependa solamente del mecanismo propuesto, sino en el caso de la 5,6-

dimetoxi-2,3-dihidro- 148 y la 5-metoxi-6-hidroxi-2,3-dihidro-oxoisoaporfina 74e, de la oxidación de 5,6-dimetoxi-tetrahidro-oxoisoaporfina o del fenol correspondiente por aire. La mayor estabilidad que ofrece una estructura del tipo quinonoide ante una estructura reducida compromete una reactividad distinta de este tipo de compuestos con respecto a las oxoaporfinas cuyos análogos reducidos, las noraporfinas, se encuentran juntos con ellas en la naturaleza.

3.2 ESTUDIOS DE REDUCCIÓN DE 2,3-DIHIDRO-OXOISOAPORFINAS Y OXOISOAPORFINAS

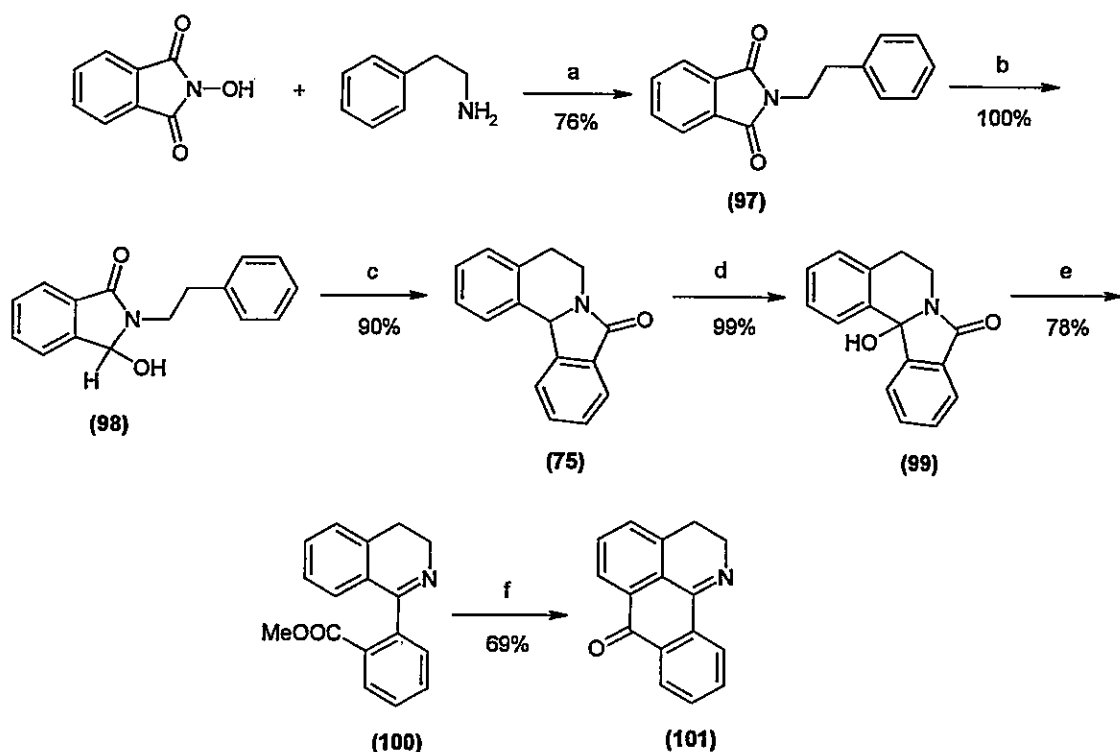
3.2.1 Métodos de Reducción Convencional

Para estudiar la reactividad y estabilidad de las oxoisoaporfinas frente a métodos de reducción convencionales, se trabajó con los compuestos **74d** y **74e** dado que se obtuvieron en mayor proporción en la reacción con APF, AF y HV. Los productos oxidados de estos últimos fueron obtenidos por oxidación por aire de las 2,3-dihidro-oxoisoaporfinas en tolueno a reflujo con Pd/C, dando los productos **151** y **152** respectivamente con buen rendimiento (ver "Parte Experimental") (Esquema 50).



Esquema 50

Sin embargo, para tener un patrón de estudio comparativo de las reactividades de las dihidro-oxoisoaporfinas y sus análogos oxidados en relación con la presencia de sustituyentes oxigenados en el anillo B, se sintetizó la 2,3-dihidro-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona (101) por un método alternativo al descrito con anterioridad⁸⁵ (ver Esquema 26). Dicho proceso está basado en reacciones nucleofílicas sobre *N*-hidroxi o alcoxi-ftalimidias con aminas primarias aromáticas y alifáticas.¹³⁹ Esta vía sintética resultó ser la mejor alternativa para la síntesis de 101 dado que cada paso se efectuó con alto rendimiento sin la formación de productos colaterales en cantidades apreciables y dando productos de fácil purificación. El esquema sintético se resume a continuación:



a = MeOH/ 60°C; b = NaBH₄/dioxano/MeOH; c = HCl/ref.; d = aire/KOH/MeOH; e = Me₂SO₄/MeOH; f = HCl/ref/H₂SO₄-SO₃

¹³⁹ Ranadive, V.B.; Khadiikar, B.M. y Samant, S.D.; *J. Indian Chem. Soc. B*, 33, 1175 (1994).

Los productos de síntesis fueron de fácil caracterización, y posterior cristalización para la etapa siguiente. La fácil cristalización de **99** permitió determinar a través de difracción de rayos-X su estructura cristalina. De acuerdo a lo reportado por Walker y Kempton,⁷⁵ este es un producto secundario obtenido en la reducción de la lactama **75** con LiAlH_4 para generar el tetraciclo correspondiente (Figura 36).

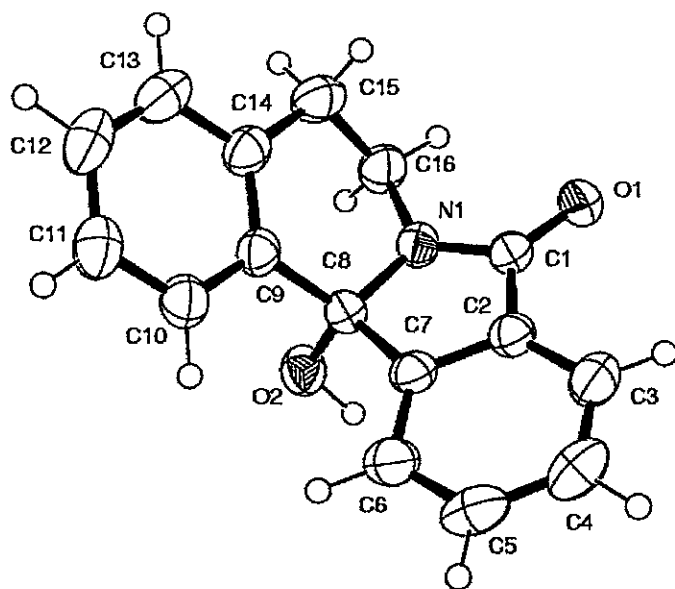
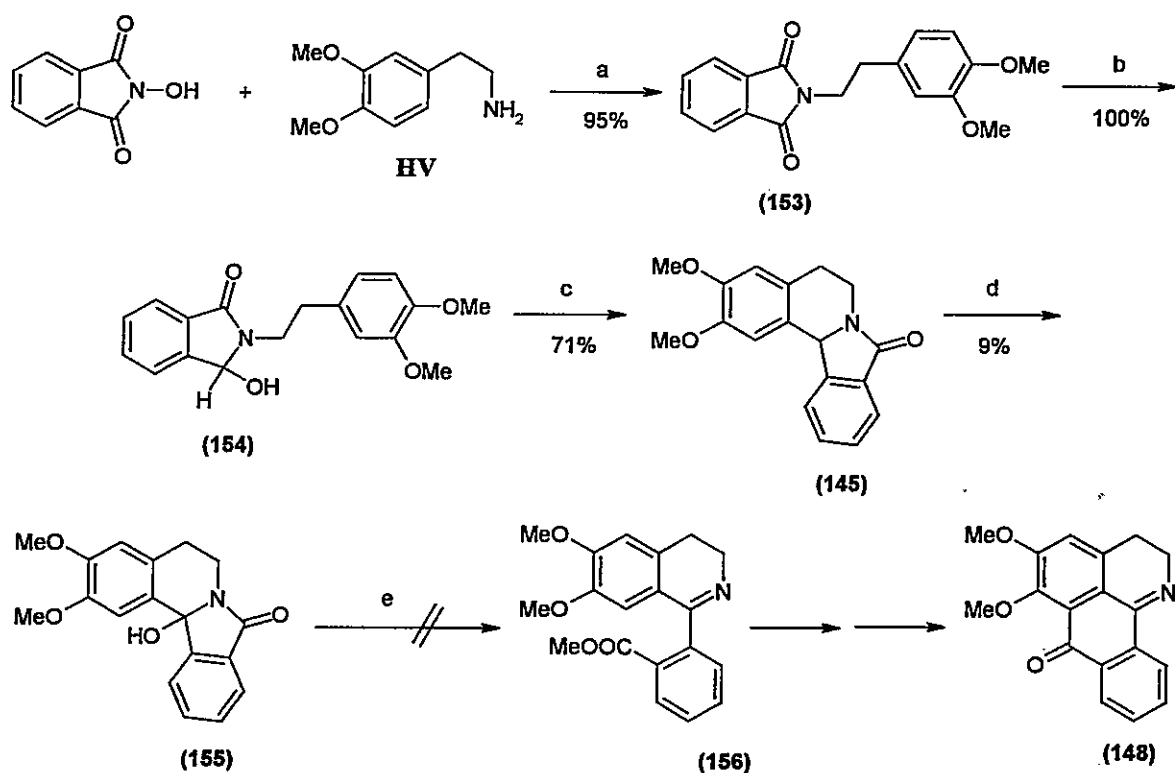


Figura 36. Estructura cristalina de 12b-hidroxi-5,6,8,12b-tetrahydro-8-isoindolo[1,2-*a*]isoquinolona (**99**). Perspectiva ORTEP mostrando el sistema etiquetado con elipsoides térmicas dibujadas en un nivel de probabilidad de un 50%.

Dado que los rendimientos del procedimiento anterior superaron las expectativas reportadas para la síntesis de **101**, se procedió a la búsqueda de condiciones experimentales para la síntesis por esta vía de la 5,6-dimetoxi-2,3-dihidro-oxoisoaporfina **148**, ya que los rendimientos obtenidos por el procedimiento de Walker y Kempton nunca superaron el 5%. Además, al disponer de cantidades mayores de este compuesto, podría ser objeto de estudios posteriores que nos dieran cuenta de si la pérdida del grupo metoxilo en C-6 en el tratamiento con APF es producto del efecto nucleófilico del carbono en posición *ipso* sobre un protón o la

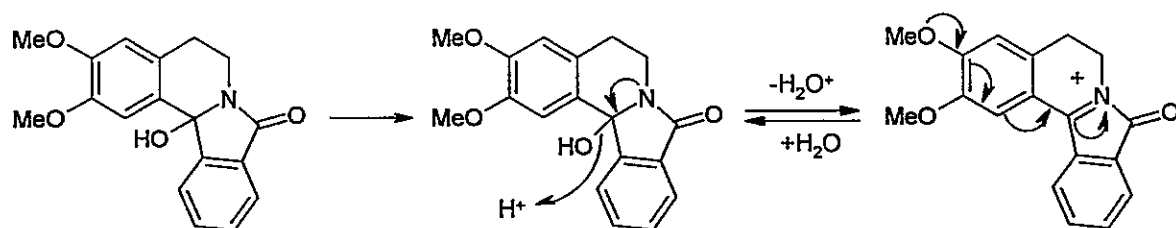
acción de un hidruro, lo que podría ser homologado por la sola desmetilación del grupo 6-OMe reportado con la síntesis de la dauriporfina (*ver Esquema 19*).

Sin embargo, y a pesar de que los rendimientos de los derivados sintetizados por esta vía (**153**, **154**, **145**) fueron altos, la apertura de la 2,3-dimetoxi-12b-hidroxi-5,6,8,12b-tetrahydro-8-isoindolo[1,2-*a*]isoquinolona (**145**) con $\text{Me}_2\text{SO}_4/\text{MeOH}$ no fue efectiva, recuperándose el compuesto de partida. Probablemente la estabilización del catión iminio, formado al ser eliminado el grupo hidroxilo como MeOH o H_2O desde C-12b, por el 5-OMe dificultaría la adición nucleofílica del MeOH sobre el $\text{C}=\text{O}$, haciendo improbable la formación del derivado 1-(2'-metoxicarbonilfenil)-3,4-dihidro-6,7-dimetoxi-isoquinolina (**156**) (Esquemas 51 y 52).



a = $\text{MeOH}/60^\circ\text{C}$; b = $\text{NaBH}_4/\text{dioxano}/\text{MeOH}$; c = $\text{TFA}/\text{ref.}$; d = $\text{aire}/\text{KOH}/\text{MeOH}$; e = $\text{Me}_2\text{SO}_4/\text{MeOH}$

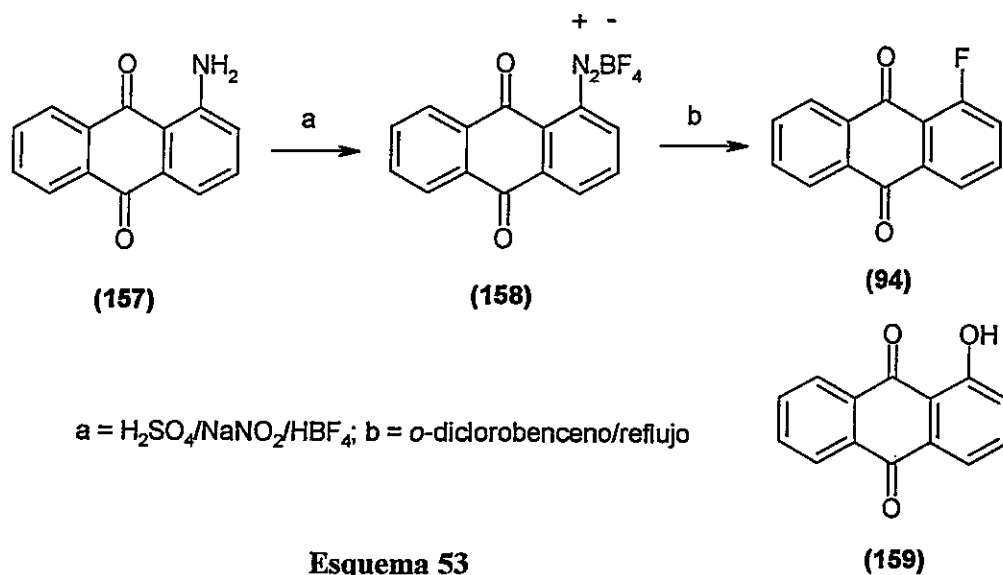
Esquema 51



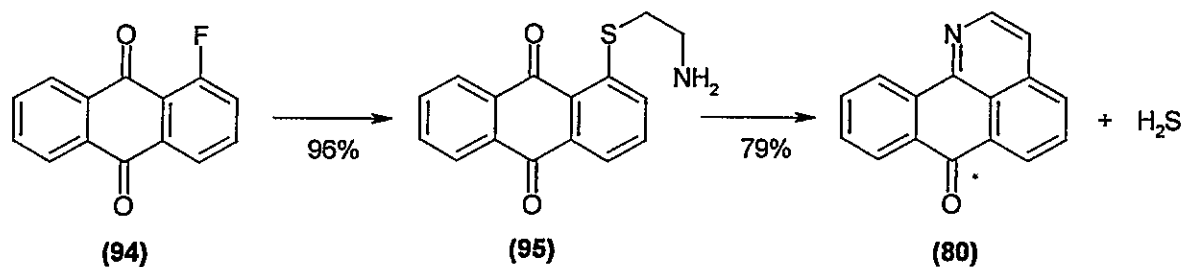
Esquema 52

Por otro lado, la sustitución y condensación nucleofílica de cisteamina (2-amino-etanotiol) sobre 1-cloro (**93**) o 1-fluoro-antraquinona (**94**) con posterior extrusión del átomo de azufre en AcOH genera la azabenzantrona **80** mencionada anteriormente (*ver Figura 14, página 36*), aunque las posibilidades de contar con cantidades importantes del producto de la reacción, al contrario del caso anterior, están limitadas por el elevado costo del material de partida y las pequeñas cantidades disponibles.

Intentos de síntesis de **94** se basaron en la formación de la sal de diazonio (**158**) derivada de la reacción entre la 1-aminoantraquinona (**157**) en medio de H_2SO_4 con nitrito de sodio (NaNO_2) y ácido tetrafluorobórico (HBF_4) a baja temperatura según Krapcho.⁸⁵ Este proceso fue bastante limpio, de buen rendimiento y de fácil separación y manipulación en todos los intentos (87-88%). La descomposición térmica posterior de la sal para la formación de **94** fue, sin embargo, lenta y de gran cuidado debido a la posible explosión que generaría la sal de diazonio a la temperatura de reflujo en un solvente de alto punto de ebullición (*o*-diclorobenceno). Así, la formación de **94** estuvo acompañada de una pequeña cantidad de 1-hidroxiantraquinona (**159**) atribuible a la presencia de humedad que obviamente disminuía el rendimiento del producto halogenado (Esquema 53).

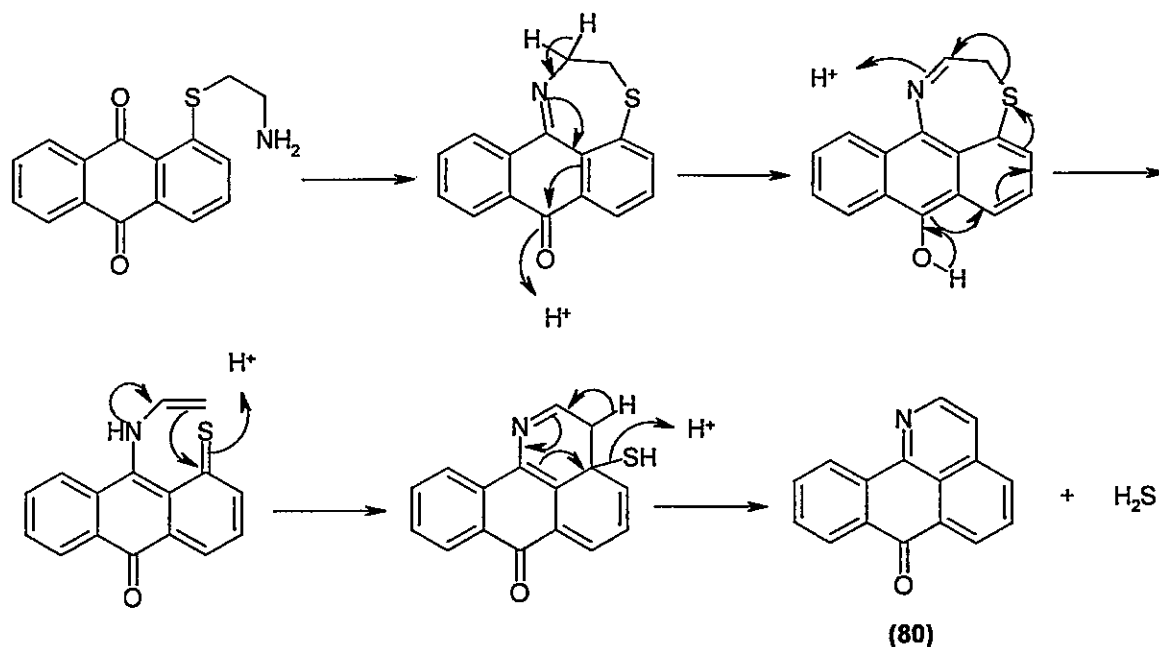


Finalmente, la reacción de cisteamina con **94** resultó en un buen rendimiento de **95** (sobre 95%) como un sólido anaranjado de fácil separación y cristalización. No obstante, la extrusión de un átomo de azufre como H_2S , y la posterior generación de **80**, estuvo acompañada de la formación de sub-productos coloreados de difícil separación (Esquema 54).



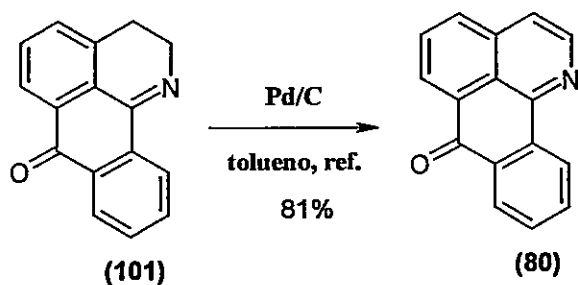
Dado que esta reacción presenta un inusual mecanismo que no ha sido discutido con anterioridad, la posible participación de un intermediario dihidro-tioazepina podría también intervenir en la generación de **80**. La posible protonación del carbonilo quinónico en AcOH y reordenamiento del anillo de siete miembros podría generar el producto deseado, lo que

representa una vía sintética muy interesante para la obtención de este heterociclo. Dicha propuesta sintética se resume de la siguiente forma (Esquema 55).



Esquema 55

Debido a lo insatisfactorio de la síntesis de Krapcho, y para poder realizar los estudios posteriores con cantidades adecuadas de material, se consiguió obtener **80** en buen rendimiento y sin mayores purificaciones ulteriores, oxidando **101** con aire en presencia de Pd/C en tolueno a reflujo en alto rendimiento (Esquema 56).



Esquema 56

Utilizando variados métodos de reducción tales como el empleo de hidruros metálicos, Zn/HCl e hidrogenación catalítica, se obtuvieron los siguientes resultados experimentales para los compuestos **74d**, **74e**, **151**, **152**, **101** y **80** (Esquemas 57-62 y Tablas 11-16).

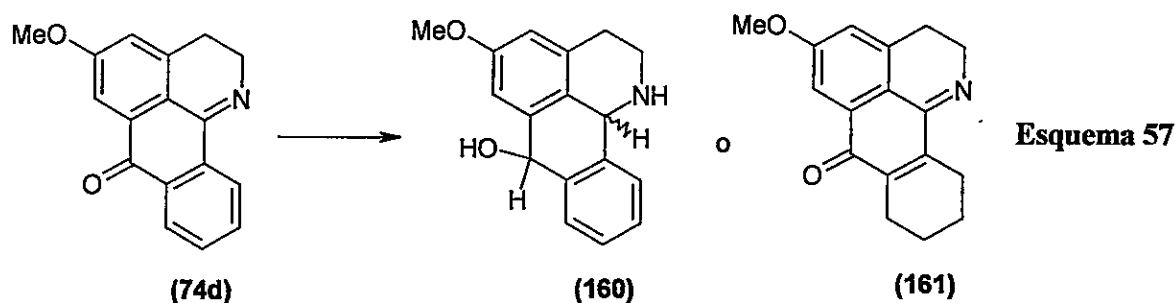
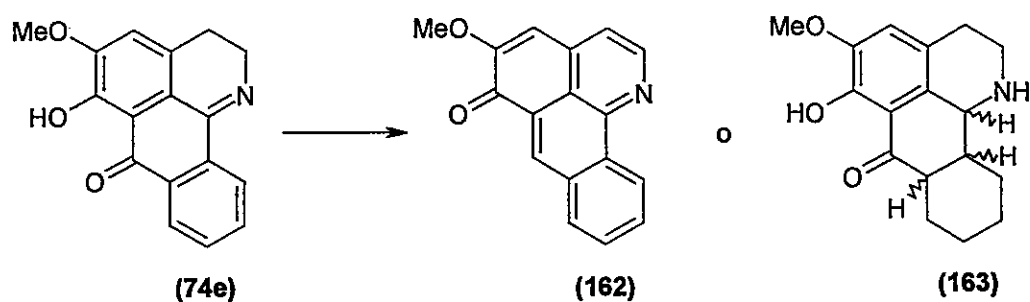


Tabla 11. Productos de reacción de **74d** utilizando métodos de reducción convencionales (1h.)

Métodos de Reducción	Solvente	Temperatura (°C)	Rendimiento (%)	Compuesto Reducido
NaBH ₄ *	MeOH	T.A.	99	(160)
NaBH ₄ *	AcOH	T.A.	NHR	-
NaBH ₄ *	AcOH	80	NHR	-
NaBH ₃ CN*	AcOH	T.A.	7	(160)
H ₂ /Pd/C	EtOH	T.A.	NHR	-
H ₂ /Pd/C	AcOH	T.A.	NHR	-
H ₂ /Pd/C	AcOH/10% HCl	T.A.	NHR	-
H ₂ /Pd/C	Tolueno	T.A.	NHR	-
H ₂ /PtO ₂	AcOH	T.A.	57	(161)
Zn**	HCl	T.A.	NHR	-
Zn**	HCl	90	NHR	-
Zn**	HCl/AcOH	80	NHR	-
Zn(Hg)**	HCl	80	Desc.	-
Sn**	HCl	100	Desc.	-

T.A. = Temperatura ambiente (20-23°C); Desc. = Descomposición; NHR = No hubo reacción; * = Exceso del reductor (7-8 partes por peso); ** = Exceso de reductor (4-5 partes por peso).

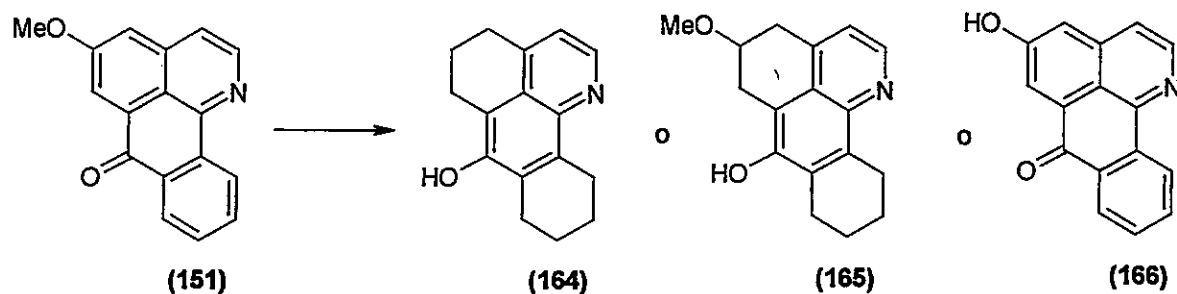


Esquema 58

Tabla 12. Productos de reacción de 74e utilizando métodos de reducción convencionales (1h).

Métodos de Reducción	Solvente	Temperatura (°C)	Rendimiento (%)	Compuesto Reducido
NaBH ₄ *	EtOH	T.A.	NHR	-
NaBH ₄ *	MeOH	T.A.	NHR	-
NaBH ₄ *	AcOH	T.A.	NHR	-
NaBH ₄ *	AcOH	80	59	(162)
LiAlH ₄ *	THF	T.A.	NHR	-
LiAlH ₄ *	THF	100	NHR	-
H ₂ /Pd/C	AcOH	T.A.	NHR	-
H ₂ /PtO ₂	AcOH	T.A.	94	(163)
H ₂ /PtO ₂	Tolueno	T.A.	NHR	-
Zn**	HCl	T.A.	NHR	-
Zn**	HCl	80	NHR	-

T.A. = Temperatura ambiente (20-23°C); NHR = No hubo reacción; * = Exceso del reductor (7-8 partes por peso); ** = Exceso de reductor (4-5 partes por peso).



Esquema 59

Tabla 13. Productos de reacción de 151 utilizando métodos de reducción convencionales (1h).

Métodos de Reducción	Solvente	Temperatura (°C)	Rendimiento (%)	Compuesto Reducido
NaBH ₄ *	MeOH	T.A.	NHR	-
NaBH ₄ *	AcOH	80	NHR	-
H ₂ /Pd/C	AcOH	T.A.	NHR	-
H ₂ /PtO ₂	AcOH	T.A.	41	(164)
			58	(165)
H ₂ /PtO ₂	Tolueno	T.A.	NHR	-
Zn**	HCl	90	91	(166)

T.A. = Temperatura ambiente (20-23°C); NHR = No hubo reacción; * = Exceso del reductor (7-8 partes por peso); ** = Exceso de reductor (4-5 partes por peso).

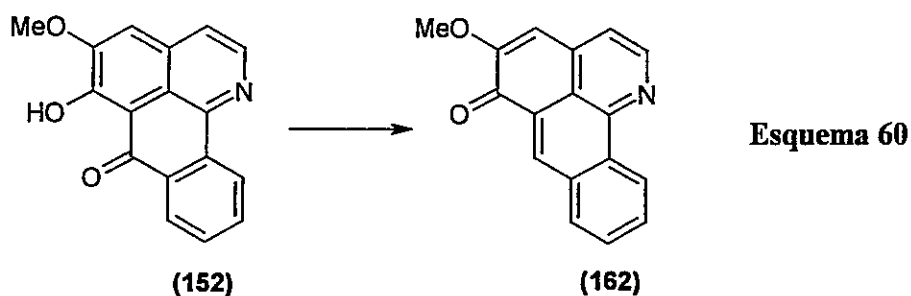
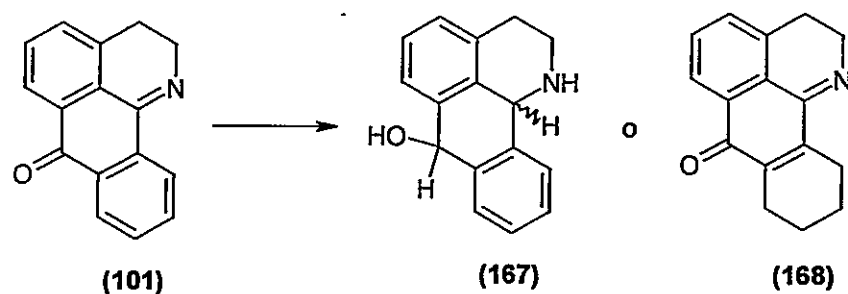


Tabla 14. Producto generado de la reducción de reducción de 152 utilizando métodos de reducción convencionales (1h).

Métodos de Reducción	Solvente	Temperatura (°C)	Rendimiento (%)	Compuesto Reducido
NaBH ₄ *	MeOH	65	NHR	-
NaBH ₄ *	AcOH	80	86	(162)
H ₂ /Pd/C	AcOH	T.A.	NHR	-
H ₂ /PtO ₂	AcOH	T.A.	31	(162)
H ₂ /PtO ₂	Tolueno	T.A.	NHR	-
Zn**	HCl	100	NHR	-

T.A. = Temperatura ambiente (20-23°C); NHR = No hubo reacción; * = Exceso del reductor (7-8 partes por peso); ** = Exceso de reductor (4-5 partes por peso).

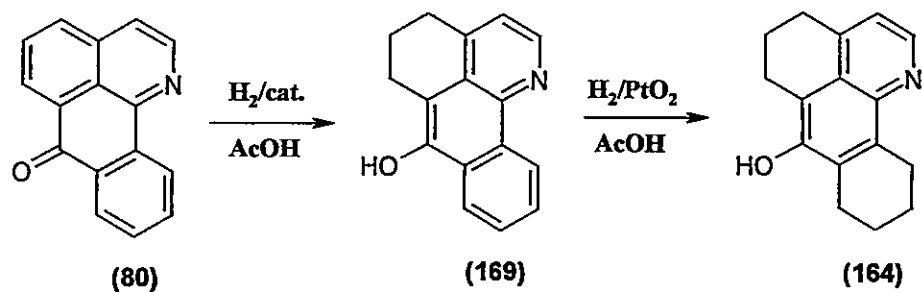


Esquema 61

Tabla 15. Productos de reducción de 101 utilizando métodos de reducción convencionales (1h).

Métodos de Reducción	Solvente	Temperatura (°C)	Rendimiento (%)	Compuesto Reducido
NaBH ₄ *	MeOH	T.A.	100	(167)
NaBH ₄ *	AcOH	80	NHR	-
H ₂ /Pd/C	AcOH	T.A.	NHR	-
H ₂ /PtO ₂	AcOH	T.A.	53	(168)
Zn**	HCl	100	NHR	-

T.A. = Temperatura ambiente (20-23°C); NHR = No hubo reacción; * = Exceso del reductor (7-8 partes por peso); ** = Exceso de reductor (4-5 partes por peso).



Esquema 62

Tabla 16. Productos de reducción de 80 utilizando métodos de reducción convencionales (1h).

Métodos de Reducción	Solvente	Temperatura (°C)	Rendimiento (%)	Compuesto Reducido
NaBH ₄	MeOH	T.A.	NHR	-
NaBH ₄	AcOH	T.A.	NHR	-
H ₂ /Pd/C	AcOH	T.A.	100	(169)
H ₂ /PtO ₂	AcOH	T.A.	81	(169)
H ₂ /PtO ₂ *	AcOH*	T.A.*	96*	(164)
Zn	HCl	80	NHR	-

T.A. = Temperatura ambiente (20-23°C); NHR = No hubo reacción; * = El material de partida fue 169.

Los resultados experimentales muestran que las 2,3-dihidro-oxoisoaporfinas representadas por **74d**, **74e** y **101** reaccionan de manera diferente frente a las diversas condiciones de reducción con respecto a las oxoisoaporfinas **151**, **152** y **80**.

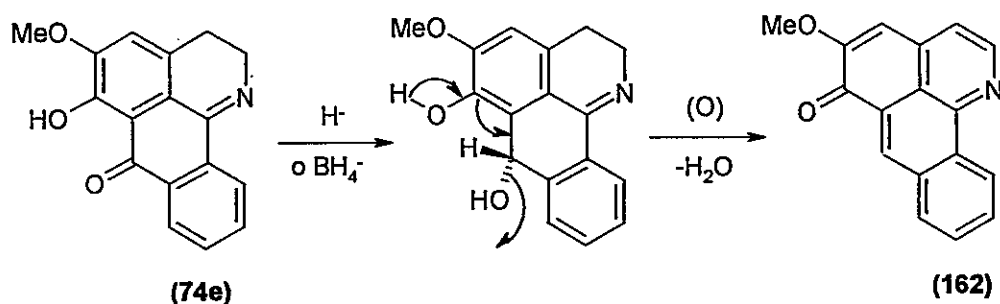
La reducción de **74d** con hidruros sólo dio un resultado satisfactorio empleando NaBH_4 y MeOH como solvente ya que, a pesar de que la polaridad del AcOH es bastante mayor, la reducción con NaBH_3CN en este solvente conduce principalmente al re-aislamiento del material de partida además de productos secundarios de gran polaridad y de difícil separación, operando tanto a temperatura ambiente como a 80°C . La elección de AcOH como solvente y utilizando NaBH_4 como reductor, está informada como un excelente medio reductor. Estructuras tales como quinolinas e isoquinolinas han sido reducidas en buenos rendimientos por $\text{NaBH}_4\text{-RCO}_2\text{H}$.^{140,141} dependiendo del solvente usado en la reacción,¹⁴² aunque piridinas no se ven afectadas por este reductor. No obstante lo anterior, cabe hacer notar que a pesar de que el compuesto **160** se puede obtener con alto rendimiento, la oxidación del mismo comienza casi inmediatamente. Después de algunos minutos, la base libre se oxida tanto en estado de solución (donde este proceso es muy rápido en CHCl_3 o CH_2Cl_2) como en estado sólido, regenerando el precursor. Este mismo efecto fue observado tras la reducción de **101** generándose la carbinolamina **167** la cual, al igual que **160**, fue aislada y caracterizada transformándola en un clorhidrato, evitando con ello la re-oxidación de la nor-isoaporfina generada.

Con respecto a la reactividad de los compuestos *O*-desmetilados **74e** y **152**, se observa que el uso de $\text{NaBH}_4/\text{AcOH}$ a 80°C genera con buen rendimiento el compuesto **162** denotando una adición del hidruro sobre C-7 seguida por la pérdida de agua, con la generación concomitante del carbonilo en C-6 y, en el caso de **74e**, la posterior oxidación del sistema isoquinolínico. Esto podría ser ejemplificado de la siguiente forma (Esquema 63).

¹⁴⁰ Gribble, G. W. y Nutaitis, C. F., *Org. Prep. Proc. Int.*, **17**, 317 (1985).

¹⁴¹ a) Gribble, G. W., en "*Reductions in Organic Synthesis*", ed. Ahmed F. Abdel-Magid, ACS Symposium Series 641, American Chemical Society, Washington, DC, pp. 167-200 (1996). b) Gribble, G. W., *Chemtech*, **12**, 26 (1996).

¹⁴² Gribble, G. W. y Heald, P. W., *Synthesis*, 650 (1975).



Esquema 63

Utilizando por otra parte condiciones de Clemmensen¹⁴³ para reducir las oxoisoaporfinas **151** y **152** no se obtuvieron resultados positivos, a excepción de la *O*-desmetilación de la primera para generar el fenol **166** en un alto rendimiento. Esto dice de la alta estabilidad de este compuesto frente a este tipo de reductor y que difiere de cetonas aromáticas que son fácilmente reducidas en estas condiciones.¹⁴⁴ Del mismo modo, las imino-cetonas **74d**, **74e** y **101** no fueron afectadas, recuperándose el producto de partida.

La reactividad de las 2,3-dihidro-oxoisoaporfinas de partida frente a la reducción por hidrogenación catalítica con PtO₂/AcOH; 5-metoxi-2,3-dihidro-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona **74d**, 2,3-dihidro-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona **101** y 5-metoxi-6-hidroxi-2,3-dihidro-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona **74e** difieren enormemente de sus isómeros oxidados **151**, **152** y **80** respectivamente. Así, **74d** y **101** generaron en alto rendimiento 5-metoxi-2,3,8,9,10,11-hexahidro-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona **161** y 2,3,8,9,10,11-hexahidro-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona **168**, en el cual sólo el anillo D fue saturado parcialmente.¹⁴⁵ Sin embargo, **74e** dió 1,2,3,7a,8,9,10,11,11a,11b-decahidro-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona **163**¹⁴⁸ cuya reducción abarcó el anillo aromático D y el enlace C=N.

¹⁴³ Para mayor información sobre la reacción de Clemmensen, ver: a) Martin, E. L., *Organic Reactions*; John Wiley: New York, **1**(7), 155-209 (1942). b) Staschewski, D., *Angew. Chem.*, **71**, 726 (1959).

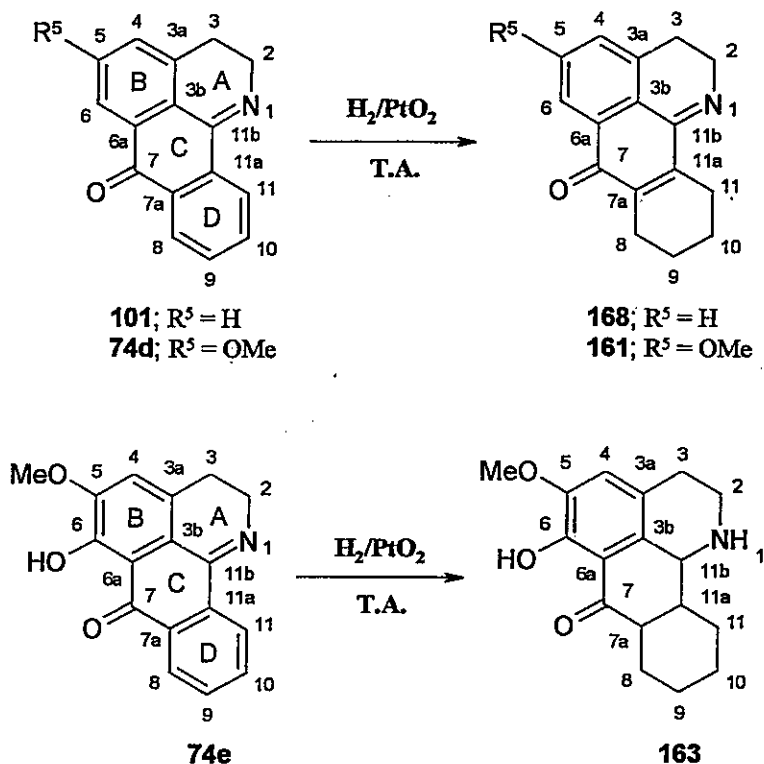
¹⁴⁴ a) Di Vona, M. L. y Rosnati, V., *J. Org. Chem.*, **56**, 4269 (1991). b) Vedejs, E., *Organic Reactions*; John Wiley: New York, **22**(3), 401-422 (1975). c) Talapatra, S. K.; Chakrabarti, S.; Mallik, A. K. y Talapatra, B., *Tetrahedron*, **46**, 6047 (1990).

¹⁴⁵ a) Sobarzo-Sánchez, E.; Cassels, B. K. y Castedo, L.; *Magn. Reson. Chem.*, **41**(7), 545 (2003).

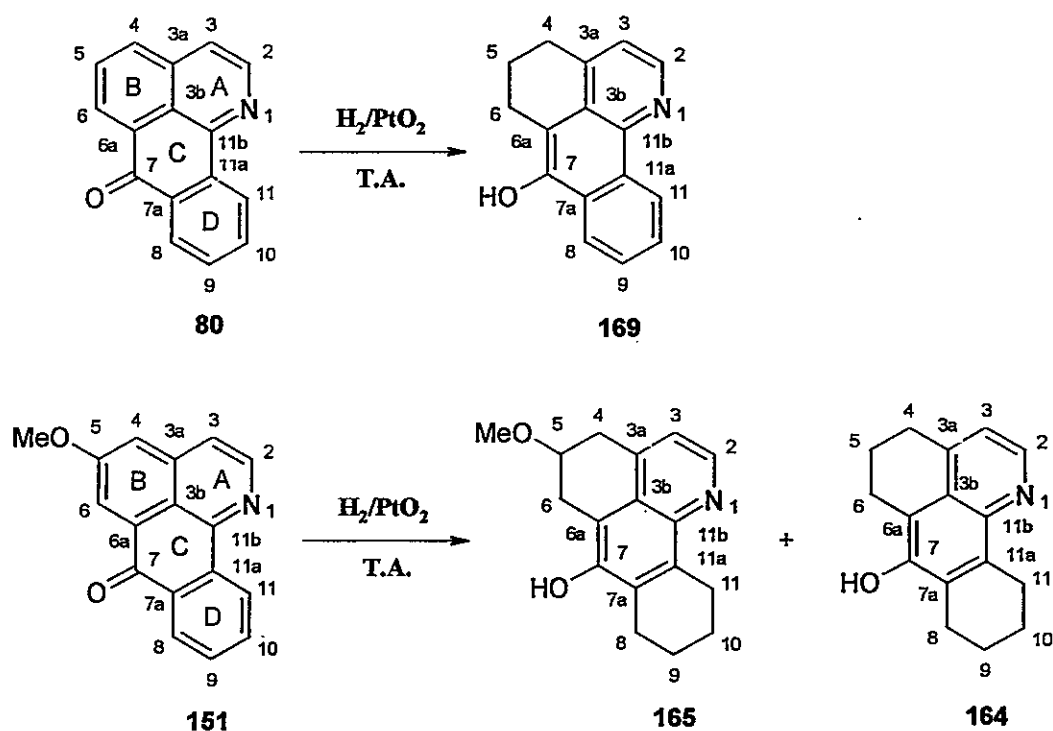
b) Sobarzo-Sánchez, E.; Cassels, B. K. y Castedo, L.; *Synlett.*, **11**, 1647 (2003).

Esta diferencia podría ser atribuida a la presencia del grupo OH en C-6 formando un enlace de puente de hidrógeno con el carbonilo en C-7 que estaría afectando la reactividad de los enlaces conjugados C-7a=C-11a y C11b=N.

Por otro lado, la reducción de las 7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-onas **151** y **80** dio quinolin-7-oles anelados.¹⁴⁸ Así, **80** generó en buen rendimiento y como único producto aislado 5,6-dihidro-4*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ol **169** con el anillo B saturado. La hidrogenación catalítica de la oxoisoaporfina **151** generó dos productos altamente reducidos con saturación en los anillos B y D: 5-metoxi-5,6,8,9,10,11-hexahidro-4*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ol **165** y 5,6,8,9,10,11-hexahidro-4*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ol **164**, este último con la pérdida hidrogenolítica del grupo metoxilo. Las reacciones principales de los nuevos productos y sus estructuras se resumen en los Esquemas 64 y 65. Las completas asignaciones de los espectros de RMN de **161**, **168**, **163**, **169**, **165** y **164** están resumidas en las Tablas 17-19 y en los espectros parciales de RMN de ¹H de **161** y **163**.



Esquema 64



Esquema 65

Los espectros de RMN de ^1H de **168** y **161** muestran señales de protones alifáticos acoplados para **161** a δ 4,08 (t , $J = 7,84$ Hz) y 2,82 (t , $J = 7,65$ Hz) y para **168** a δ 4,11 (t , $J = 7,80$ Hz) y 2,86 (t , $J = 7,80$ Hz) asignados a H-2 y H-3 respectivamente, que son fuertemente desapantallados por el grupo imino vecino. Sin embargo, los protones alifáticos enlazados a C-8 y C-11 aparecen como singletes anchos a δ 2,56 y 2,73 ppm. para **161** y δ 2,57 y 2,74 ppm. para **168**. Estos fueron determinados principalmente en el espectro de RMN de ^{13}C debido al fuerte desapantallamiento generado por el enlace conjugado C7a-C11a con el enlace C=N. El espectro de HMBC de **163** muestra el acoplamiento de los protones enlazados a C-8 a δ 2,56 ppm con C-9 y C-10, los cuales en cambio ayudaron en la asignación de la señal del C-11 en **168** y **161**. En el caso de **163**, la completa reducción del anillo D generó tres carbonos adicionales sp^3 . Los correspondientes protones aparecen a δ 2,37, 2,81 y 4,11 ppm, siendo fácilmente asignados a H-7a, H-11a y H-11b, respectivamente, sobre la base de los espectros de HMQC y HMBC. Los últimos dos grupos metilenos aparecen en el espectro de RMN de ^1H como singletes anchos, de modo similar a los protones enlazados a C-8 y C-11.

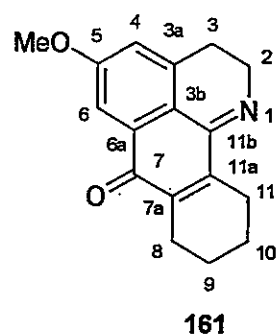
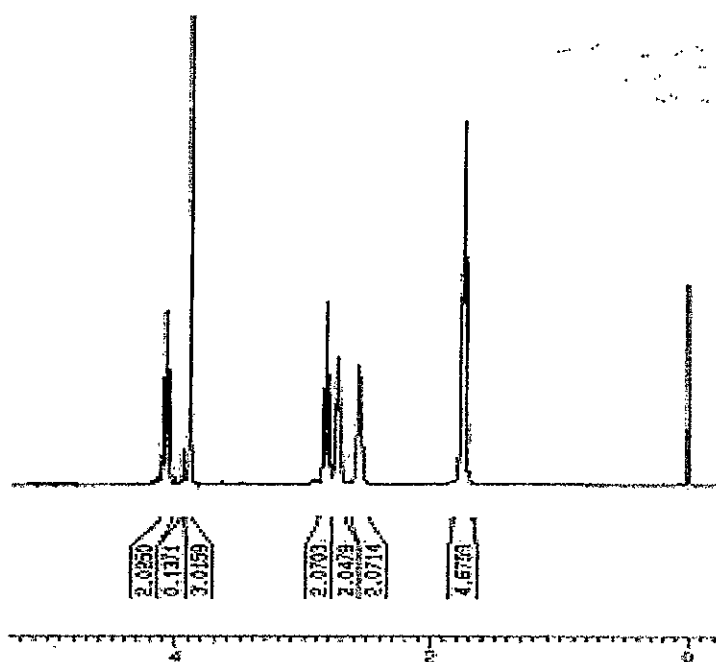
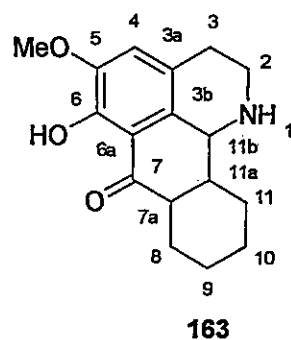
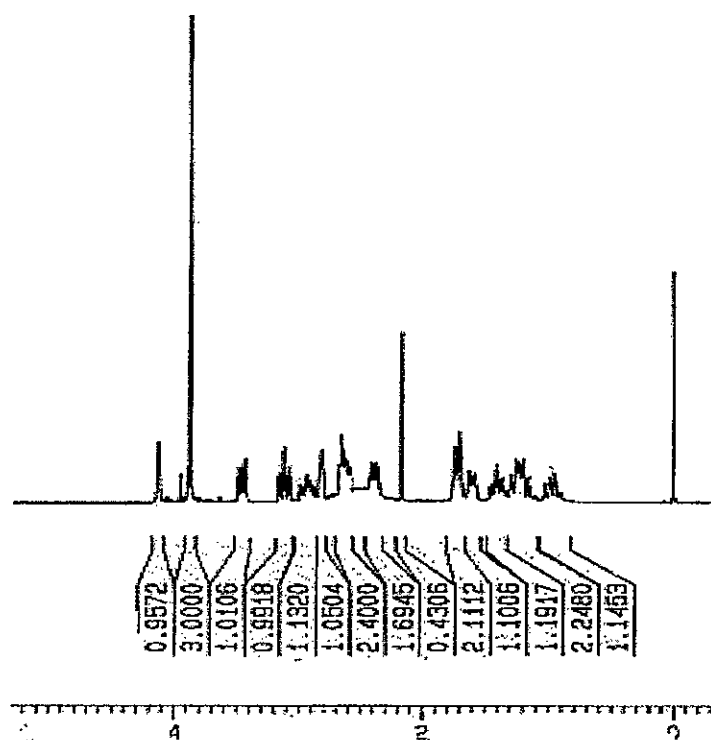
Espectro parcial de RMN de ^1H de 161Espectro parcial de RMN de ^1H de 163

Tabla 17. Corrimientos químicos de ^1H δ (ppm desde TMS), multiplicidad de señal, y $J(\text{H,H})$ (Hz) de 168, 161 y 163.

	168	161	163
2 α /2 β	4,11; t, $J = 7.8$	4,08; t, $J = 7.8$	3,11; ddd, $J = 12.2$, $J' = J'' = 4,6$] 3,44; m
3 α /3 β	2,86; t, $J = 7.8$	2,82; t, $J = 7.7$	2,62; m, 2,96; m
3a			
3b			
4	7,37; d, $J(4,6) = 7,8$	6,89; d, $J(4,6) = 2,2$	6,78
5	7,47; dd, $J(4,5,6) = 7,6$		
6	7,94; d, $J(6,4) = 7,8$	7,40; d, $J(6,4) = 2,5$	
6a			
7			
7a			2,37; m
8 α /8 β	2,57; sa ^a	2,56; sa ^a	1,40; m, 2,64; m
9 α /9 β	1,75; m	1,75; m	1,0; m, 1,25; m
10 α /10 β	1,75; m	1,75; m	1,60; m, 1,70; m
11 α /11 β	2,74; sa ^a	2,73; sa ^a	1,25; m, 1,70; m
11a			2,81; sa ^a
11b			4,11; sa ^a
O-5-CH ₃	---	3,89	3,87
OH-6	---	---	12,93

^a sa = singlete ancho

Tabla 18. Corrimientos químicos de ^1H δ (ppm desde TMS), multiplicidad de señal, y $J(\text{H},\text{H})$ (Hz) de 169, 165 y 164.

	169	165	164
2	8,58; d, $J(2,3) = 4,4$	8,64; d, $J(2,3) = 4,4$	8,49; d, $J(2,3) = 4,2$
3	7,26; d, $J(3,2) = 4,4$	7,09; d, $J(3,2) = 4,2$	7,08; d, $J(3,2) = 4,3$
3a			
3b			
4 α /4 β	2,96; m	3,10; m, 3,25; m	2,91; m
5 α /5 β	1,90; m	3,91; m	1,90; m
6 α /6 β	2,99; m	3,02; m, 3,26; m	2,91; m
6a			
7			
7a			
8	8,23; dd, $J(8,9) = 7,48$, $J(8,10) = 1,5$	2,71; m	2,73; sa ^a
9	7,59; m	1,85; sa ^a	1,77; sa ^a
10	7,64; m	1,85; sa ^a	1,77; sa ^a
11	9,06; dd, $J(11,10) =$ $7,4; J(11,9) = 1,2$	3,28; m	3,14; sa ^a
11a			
11b			
OH-7	9,28		8,62
O-5-CH ₃	---	3,45	---

^a sa = singulete ancho.

Tabla 19. Corrimientos químicos de ^{13}C δ (ppm desde TMS) de 161, 163, 164, 165, 168 y 169.

	168	161	163	169	165	164
2	48,85	48,44	45,18	145,5	146,4	145,3
3	24,93	25,00	29,36	121,0	119,5	118,2
3a	135,2	137,2	125,3	141,6	142,1	143,7
3b	125,0	118,7	131,0	124,8	124,1	123,8
4	132,1	118,7	119,9	29,59	35,02	29,30
5	131,3	161,5	148,6	21,48	74,13	21,52
6	124,7	107,0	153,0	24,04	28,77	23,50
6a	129,1	130,6	116,1	112,6	110,4	113,7
7	185,8	185,4	207,6	145,6	148,7	148,5
7a	139,0	138,5	44,07	130,7	128,4	129,6
8	23,58	23,26	27,38	122,0	23,95	24,23
9	22,09	21,72	24,15	126,2	22,31	22,09
10	22,01	21,65	24,07	127,9	22,36	22,17
11	24,72	24,26	26,49	124,1	25,02	24,60
11a	146,7	146,3	49,74	127,9	134,2	132,5
11b	158,5	157,8	58,61	144,2	141,9	141,5
O-5-CH ₃	---	55,65	57,65	---	56,16	---

Los espectros de RMN de ^1H de los compuestos 169, 165 y 164, no muestran claramente las multiplicidades para los protones enlazados a C-4, C-5 y C-6. Estos fueron identificados completamente por medio de acoplamientos vistos en el espectro de HMBC. Diferentes fueron los casos de 168 y 161, en donde los metilenos del anillo D, H-9 y H-10 en 165 y 164 aparecen como singletes anchos a 1,85 and 1,77 ppm, respectivamente. Esto también ocurrió para los cuatros metilenos formados en el anillo D en 164, indicando que los conformeros del ciclohexeno son capaces de interconvertirse rápidamente en la escala de tiempo de RMN, generando así la equivalencia mostrada para cada par de protones metilénicos.

Para poder comprender de mejor forma la reactividad de **74e** frente a la adición del hidruro en $\text{NaBH}_4/\text{AcOH}$, se realizaron cálculos teóricos a través de la optimización de geometría de las estructuras *N*- y *O*-protonadas, comparándolas con los resultados correspondientes a **74d**, para la posterior cuantificación y visualización de los niveles de energía asociados al LUMO calculados a nivel HF/3-21G y DFT-B3LYP/6-311G. Dichos resultados están resumidos en la Figura 37 y Tabla 20.

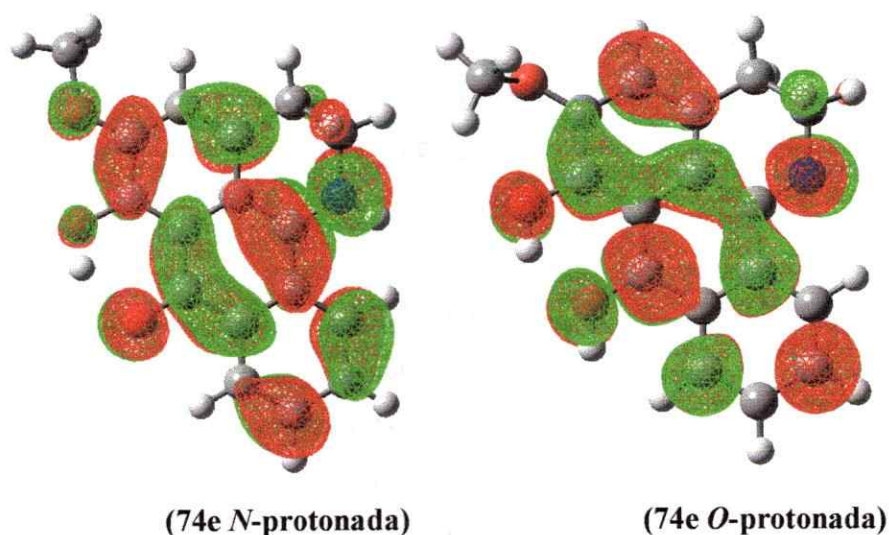


Figura 37

Tabla 20. Niveles de energía asociados al LUMO (eV) de las estructuras optimizadas **74d** y **74e** *N*- y *O*-protonadas a los niveles de cálculo HF/3-21G y DFT-B3LYP/6-311G.

Moléculas optimizadas	74d	74e
<i>N</i> -protonadas HF/3-21G	-3,45	-3,53
<i>N</i> -protonadas* DFT-B3LYP/6-311G	-6,83	-6,79
<i>O</i> -protonadas HF/3-21G	-4,11	-4,15
<i>O</i> -protonadas* DFT-B3LYP/6-311G	-7,40	-7,33

* Los valores de energía están calculados sobre la base de un single point (SP) de la estructura optimizada al nivel HF/3-21G.

De acuerdo con estos datos, podemos observar que los valores del nivel de energía LUMO del derivado **74d** y **74e** en las estructuras *N*-protonadas y *O*-protonadas varían, destacándose que el LUMO de la forma *O*-protonada tiene asociada una energía menor que su análogo *N*-protonado. Así, en la estructura *N*-protonada, observamos que el LUMO se distribuye casi homogéneamente por todo el sistema conjugado, incluyendo el carbono imínico C-11b y la zona carbonílica. No obstante, en la forma *O*-protonada se visualiza un bajo recubrimiento del carbono carbonílico e imínico, lo que coincidiría con la quimioespecificidad mostrada por el NaBH₄ y la hidrogenación en **74e** y **152** en la adición del hidruro generado frente a un enlace C=N y C=O.

La mayor estabilización del LUMO de **74e** frente a **74d** mostrada en sus formas *O*-protonadas, podría relacionarse con alguna interacción específica del reductor presente en **74e** y **152** tal como la quelación del hidroxilo fenólico, ausente en **74d** y **151**, por el carbonilo. Dichas interacciones aparentemente son de gran importancia en la generación de los distintos productos de la hidrogenación de las oxoisoaporfinas de partida con el catalizador de Adams. En este sentido, la afinidad protónica (AP), entalpías de hidrogenación (ΔH_h), estructuras de resonancia, momento dipolar molecular (μ) y órdenes de enlace (OE) entregan valiosas herramientas predictivas del comportamiento de estas moléculas frente a este tipo de reducción específica. Sin embargo, esta reactividad a la hidrogenación también puede ser interpretada utilizando un concepto que desde hace mucho tiempo describe el comportamiento en este tipo de reacciones. El concepto de la haptofilicidad (H) se refiere a la fuerte afinidad que existiría entre la superficie del catalizador y las moléculas del compuesto el cual será reducido por moléculas de hidrógeno. En este concepto, que fue postulado y extensamente estudiado por Thompson,¹⁴⁶ influyen algunas características de la molécula tales como los sustituyentes o heteroátomos con pares de electrones no enlazantes que ejercían un "efecto ancla" sobre la superficie del catalizador¹⁴⁷ y que se vería incrementado por el aumento de

¹⁴⁶ a) Thompson, H. W. y Naipawer, R. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 6379 (1973). b) MaGee, D. I.; Lee, M. L. y Decken, A., *J. Org. Chem.*, **64**, 2549 (1999).

¹⁴⁷ a) Thompson, H. W. y Wong, J. K., *J. Org. Chem.*, **50**, 4270 (1985). b) Rader, C. P.; Wicks, G. E.; Young, R. L. Jr. y Aaron, H. S., *J. Org. Chem.*, **29**, 2252 (1964).

densidad electrónica de estos átomos y del efecto del solvente utilizado en la reacción.¹⁴⁸ Algunos ejemplos de ello son la hidrogenación quimioselectiva de derivados de indanos y tetralinas,¹⁴⁹ naftoles y tetrahidro-2-naftoles,¹⁵⁰ y de derivados de quinolinas e isoquinolinas.¹⁵¹ En todos ellos, la hidrogenación catalítica sobre metales nobles como el platino y el paladio producían mezclas de isómeros con configuraciones *cis* o *trans* dependiendo del grado de enlace de los grupos funcionales de la molécula a la superficie del catalizador, previamente a y durante la transferencia de hidrógeno, efecto llamado quimiosorción, y del efecto estérico que poseyera la molécula, que influiría en la proporción en que se formarían los productos así como en la región insaturada que sería hidrogenada.

Sobre la base de ello, las 2,3-dihidro-oxoisoaporfinas **74d**, **101** y **74e** se diferencian solamente en los grupos oxigenados distribuidos en el anillo B. Para **74d**, la reducción parcial del anillo D no estaría influenciada por la presencia del grupo OMe dado que la misma reactividad se vio también en **101**. Las estructuras cristalinas resueltas por difracción de rayos-X de **168** y **161** reflejan esta inusual hidrogenación¹⁵² (Figura 38 y 39 respectivamente).

¹⁴⁸ a) Thompson, H. W., *J. Org. Chem.*, **36**, 2577 (1971). b) Thompson, H. W.; McPherson, E. y Lences, B. L., *J. Org. Chem.*, **41**, 2903 (1976).

¹⁴⁹ Ranade, V. S.; Consiglio, G. y Prins, R., *J. Org. Chem.*, **64**, 8862 (1999).

¹⁵⁰ Nishimura, S.; Ohbuchi, S.-I.; Ikeno, K. y Okada, Y., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **57**, 2557 (1984).

¹⁵¹ a) Shaw, J. E. y Stapp, P. R., *J. Heterocycl. Chem.*, **24**, 1477 (1987). b) Ginos, J. Z., *J. Org. Chem.*, **40**, 1191 (1975). c) Vierhapper, F. W. y Eliel, E. L., *J. Org. Chem.*, **40**, 2729 (1975). d) Vierhapper, F. W. y Eliel, E. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 2256 (1974). e) Rylander, P. N. en "Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals", Academic Press Inc., London, 1967.

¹⁵² Sobarzo-Sánchez, E.; Cassels, B. K.; Castedo, L.; Valencia-Matarranz, L. y Pérez-Lourido, P., *Z. Kristallogr. NCS*, **218**, 177-178 (2003).

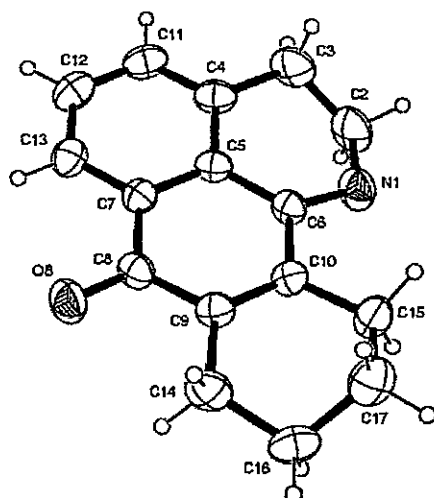


Figura 38. Estructura cristalina de 2,3,8,9,10,11-hexahidro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (168). Perspectiva ORTEP mostrando el sistema etiquetado con elipsoides térmicas dibujadas en un nivel de probabilidad de un 50%.

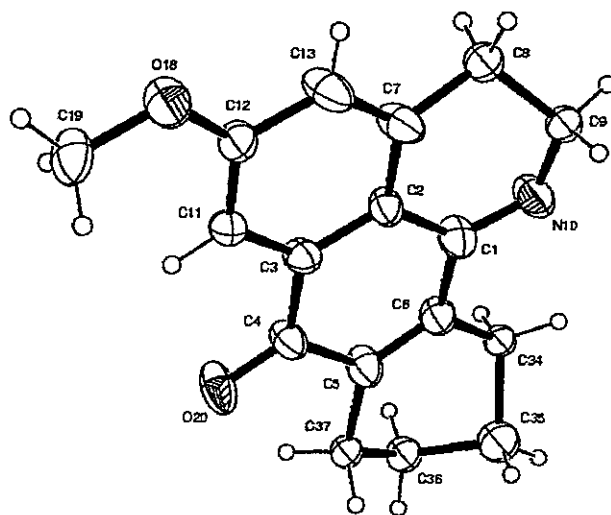


Figura 39. Estructura cristalina de 5-metoxi-2,3,8,9,10,11-hexahidro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (161). Perspectiva ORTEP mostrando el sistema etiquetado con elipsoides térmicas dibujadas en un nivel de probabilidad de un 50%.

Sin embargo, el sistema *o*-hidroxicetónico presente en **74e** influiría activamente en la reactividad de la molécula "activando" el anillo D y el enlace imínico frente a la hidrogenación, generando una inusual estructura saturada con tres centros estereogénicos. La estructura cristalina de este nuevo decahidro-derivado **163** muestra además que el sistema *o*-hidroxicetónico permanece después de la hidrogenación (Figura 40).

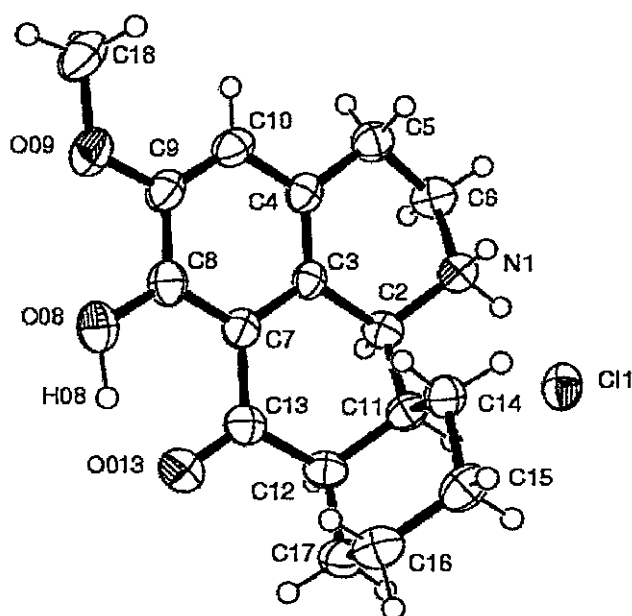


Figura 40. Estructura cristalina del clorhidrato de 5-metoxi-6-hidroxi-1,2,3,7a,8,9,10,11,11a,11b-decahidro-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona (**163**). Perspectiva ORTEP mostrando el sistema etiquetado con elipsoides térmicas dibujadas en un nivel de probabilidad de un 50%.

Para el caso de las oxoisoaporfinas, la reactividad de estos compuestos frente a la hidrogenación catalítica con catalizador de Adams cambia notablemente ya que, en el medio ácido donde se realiza, se produciría primeramente una protonación del grupo carbonilo en **151** y **80** y la posterior reducción específica del anillo aromático B, a la que seguiría la reducción del anillo D, para dar las 7-hidroxi-quinolinas **164** y **165**, la primera de ellas pasando claramente por el intermediario **169**.

Esta inesperada reactividad es discutida y correlacionada en términos de interacción atractiva (haptofílica) versus interacción repulsiva (estérica) entre la superficie del catalizador y la molécula, de acuerdo a los parámetros que se presentan a continuación:

3.2.1.1 Afinidad Protónica (AP)

La AP, calculada para las estructuras de partida sin sustitución en el anillo B **101** y **80** y las correspondientes 5-*O*-metiladas **74d** y **151** en base a la optimización de geometría de los posibles derivados *N*- y *O*-protonados que intervendrían en la reacción utilizando los métodos semiempírico AM1 y al nivel *ab initio* HF/3-21G, y de acuerdo a las ecuaciones 7 y 8 (página 54), puede ser visualizada de la siguiente forma (Figura 41 y Tabla 21):

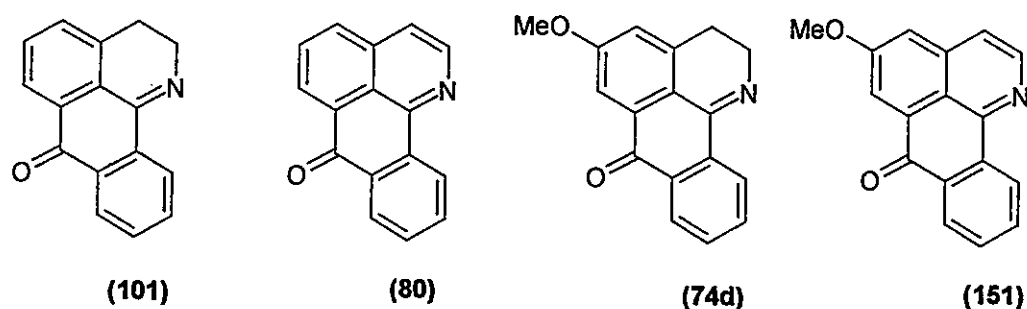
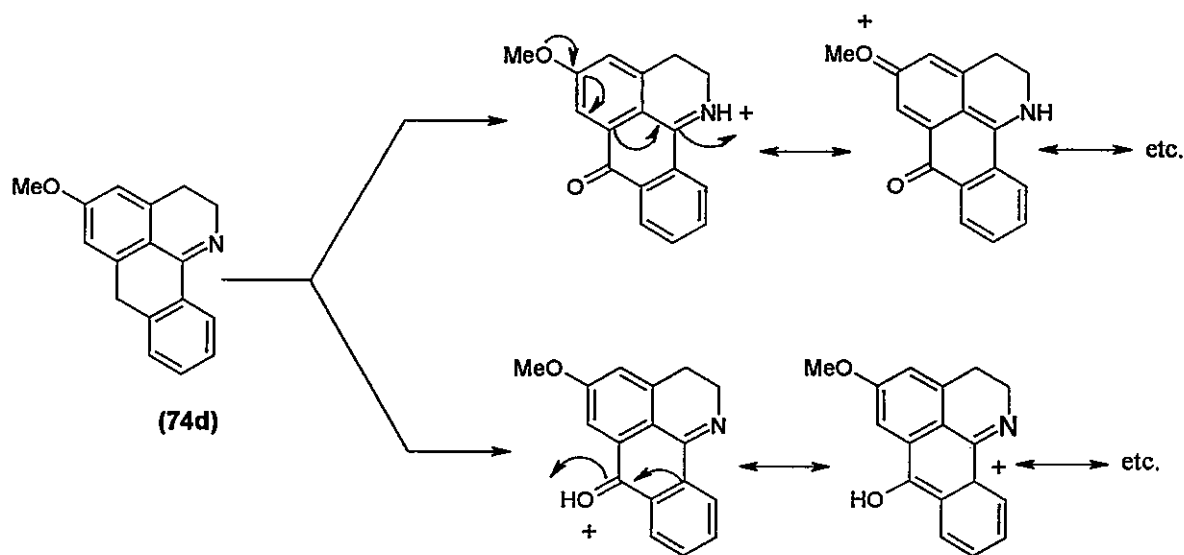


Figura 41

Tabla 21. Afinidad Protónica (AP) de 2,3-dihidro-oxoisoaloxinas y oxoisoaloxinas (Kcal/mol).

Compuesto	(AM1) NH ⁺	(HF/3-21G) NH ⁺	(AM1) OH ⁺	(HF/3-21G) OH ⁺	ΔAP (AM1)	ΔAP (HF/3-21G)
(101)	223,76	248,79	209,49	221,90	14,27	26,89
(80)	219,83	240,67	209,64	221,66	10,19	19,01
(74d)	226,64	252,74	210,27	221,17	16,37	31,57
(151)	222,34	245,57	209,49	221,88	12,85	23,69

De acuerdo con nuestros resultados teóricos, en el medio ácido en el cual transcurre esta reacción de hidrogenación, tanto las oxoisoaporfinas como las 2,3-dihidro-oxoisoaporfinas se protonarían preferentemente en el nitrógeno. Una pequeña pero notoria diferencia presenta **74d** con respecto a **101** y si con respecto a **151**, debido probablemente a la estabilización adicional que otorga el grupo OMe unido al C-5 al catión localizado en el átomo de nitrógeno. La estabilidad de estos intermediarios es mayor que la de los *O*-protonados, cuyas AP son menores, lo que pudiera ser atribuida a la pérdida de estabilidad asociada a la localización de la carga positiva sobre el átomo de nitrógeno con sólo dos ligantes (Esquema 66).



Esquema 66

En el caso de las oxoisoaporfinas **80** y **151**, esta tendencia en los valores de AP se mantiene casi sin variaciones, siendo más favorable la protonación del átomo de nitrógeno dentro de la estructura oxoisoaporfinica. Sin embargo, la aromatización del anillo A en **80** hace que el par electrónico del nitrógeno esté menos disponible, haciendo que la probabilidad de adición del protón esté distribuida de manera más pareja entre ambos heteroátomos. Esto lo podemos visualizar en la diferencia de energías de *N*- y *O*-protonación (ΔAP) calculadas con distintos métodos, ya sea semiempírico (AM1) como *ab initio* (HF/3-21G) para cada compuesto. Así, para las 2,3-dihidro-oxoisoaporfinas, esta diferencia es mucho más clara

según ambos métodos (AM1, 15 Kcal/mol; HF/3-21G, 28 Kcal/mol), lo que permitiría predecir una estabilidad netamente mayor del intermediario *N*-protonado en la reacción de hidrogenación en AcOH. En las oxoisoaporfinas, esta diferencia de energía disminuye notablemente a 11 y 21 Kcal/mol para los métodos AM1 y HF/3-21G respectivamente, lo que indicaría que la probabilidad de protonación en ambos heteroátomos no es tan diferente. Además, dichos resultados apoyan nuestra interpretación de los datos experimentales según la cual el grupo carbonilo sufriría una tendencia a la *O*-protonación y que sería este último el compuesto de partida en la reacción de hidrogenación.

No obstante, la interacción entre la superficie del Pt y el sistema hidroxí-cetónico en **74e** hará que la protonación sea preferentemente en el nitrógeno imínico y que haya un mayor grado de adsorción en el anillo B producto del "efecto ancla" de los grupos oxigenados.

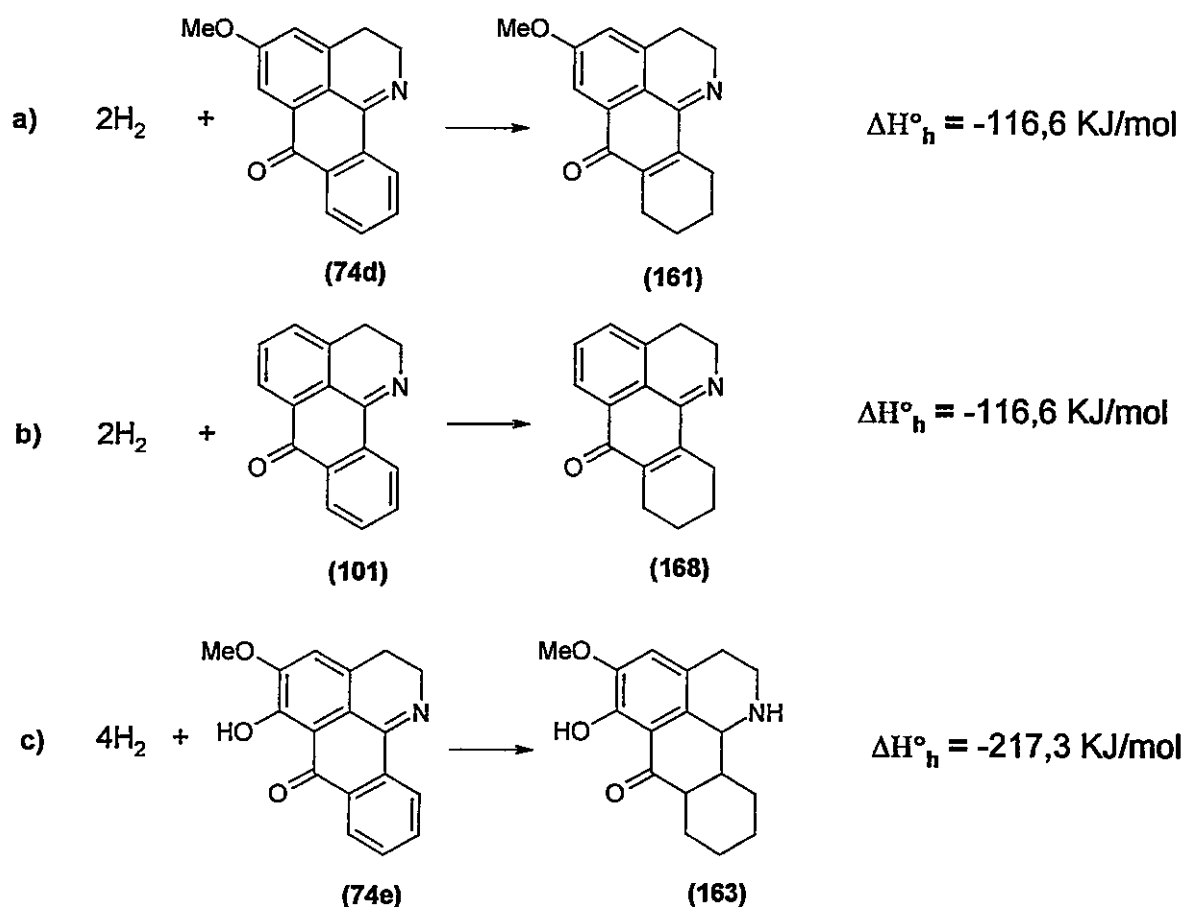
3.2.1.2 Entalpías de Hidrogenación (ΔH°_h)

Para analizar la termodinámica del proceso de hidrogenación catalítica, hemos calculado las entalpías de hidrogenación (ΔH°_h) como diferencias entre las entalpías de formación (ΔH°_f) teóricas de las 2,3-dihidro- y oxoisoaporfinas y de los productos de hidrogenación respectivos. Para tener magnitudes confiables de esta función termodinámica, y considerando la participación de la molécula de hidrógeno, el ΔH_f teórico parametrizado para H_2 al nivel semiempírico PM3 es 0. En este sentido, la optimización de geometría de los compuestos de partida y los finales fue realizada por medio del método semiempírico PM3¹⁵³ para de esta forma, obtener las entalpías de formación. Un buen referente de este tipo de estudios es la hidrogenación de quinolina y sus derivados 2- y 8-metil-quinolina¹⁵⁴ en donde los efectos del sustituyente y las diferentes basicidades de los compuestos fueron discutidos teóricamente a través de OMs y en términos de impedimento a la adsorción. Estos se resumen en los

¹⁵³ Stewart, J. J. P., *J. Comp. Chem.*, **10**, 209 (1989).

¹⁵⁴ Okasaki, H.; Onishi, K.; Soeda, M.; Ikefuji, Y.; Tamura, R. y Mochida, I., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **63**, 3167 (1990).

siguientes esquemas separados para las 2,3-dihidro-oxoisoaporfinas (Esquema 67) y las oxoisoaporfinas (Esquema 68).



Esquema 67

Sobre la base de los datos teóricos, podemos argumentar que la reacción de hidrogenación en a), b) y c) es exotérmica aunque en esta última se encontraría más favorecida. Aunque esta aseveración a primera vista es muy "gruesa", se puede argumentar que las contribuciones entrópicas a la energía libre de reacción son pequeñas comparadas con las entálpicas correspondientes. En efecto, aunque el calor de formación del H_2 es cero, la entropía de formación, S° , es $130,57 \text{ J/K mol}$ (a 25°C y 1 atm. de presión). De esta manera, la ganancia de entropía de los productos debido al aumento de grados de libertad producto del

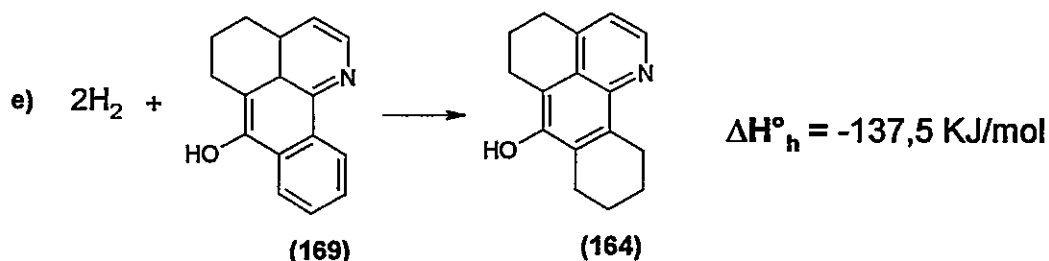
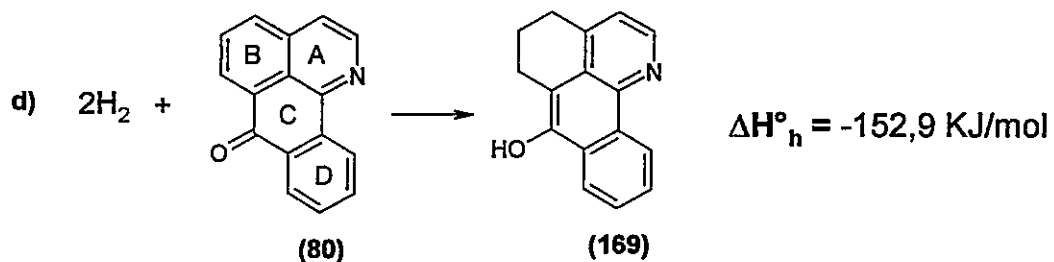
aumento de los modos de vibración de los nuevos enlaces C-H formados sería, en cierta manera cancelada con aquella del H₂. Además, la entropía S° es del orden de J/K mol, mientras que el ΔH°_f son 10³ veces mayor (KJ/K mol). Así, el cambio de energía libre (ΔG) de esta reacción de hidrogenación a la temperatura ambiente, en que TΔS sería pequeño, estaría dada por:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad \text{Ec. (11)}$$

$$\Delta G = \Delta H \quad \text{Ec. (12)}$$

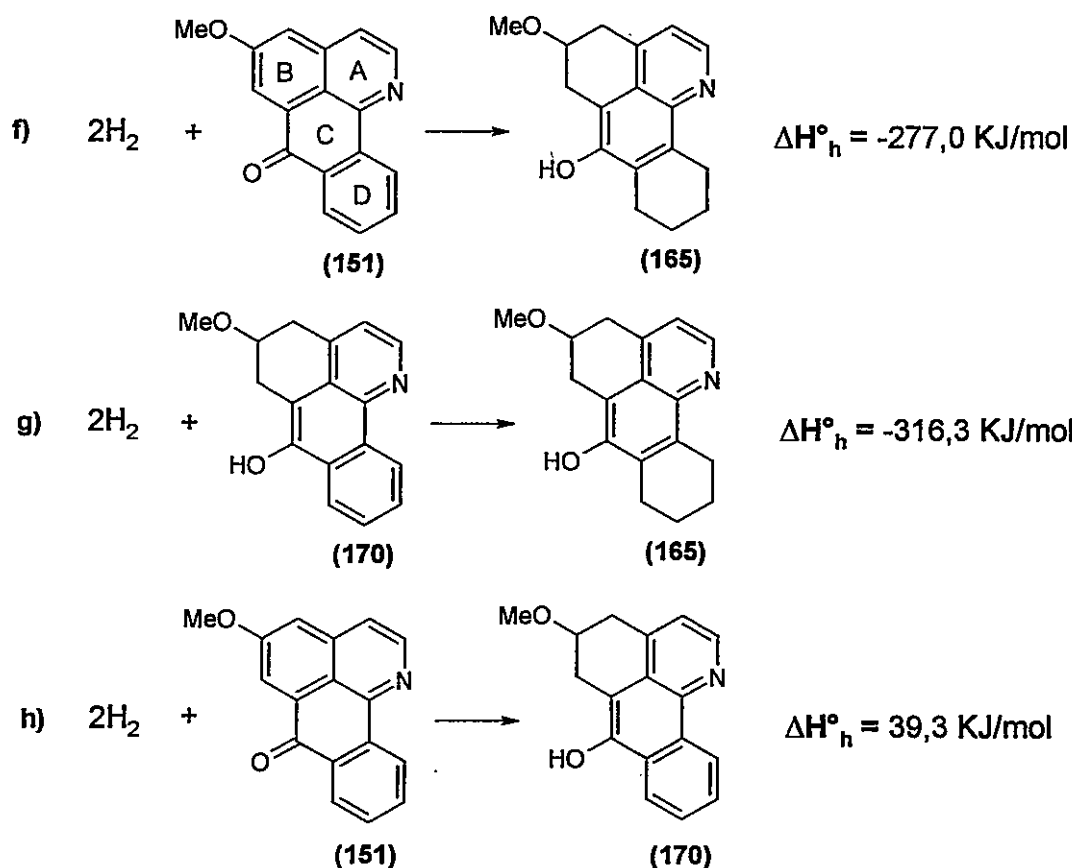
De esta forma, las tres reacciones mencionadas establecen un equilibrio que favorece a los productos (ΔG < 0) y que, debido al valor más negativo en la hidrogenación de 74e, este compuesto tendría una mayor tendencia a ser hidrogenado.

En el caso de las oxoisoaporfinas, la hidrogenación parcial de 80 sobre el anillo B y la posterior saturación del anillo D a través de una nueva hidrogenación, parece corresponder a una reacción regioespecífica en dos pasos que, de acuerdo a nuestros datos teóricos, se resume de la siguiente manera (Esquema 68).



Esquema 68

Estos datos nos indican que la tendencia a que el anillo B sea hidrogenado es más favorable ($\Delta G < 0$) que una segunda hidrogenación consecutiva del sistema carbonado, de 169 a 164. Sin embargo, en la oxoisoa porfina 151, la formación simultánea de dos derivados hidrogenados en los anillos B y D demuestra que el proceso de hidrogenación regioselectivo es distinto al discutido en 80. Así, mediante el Esquema 69, podemos postular cuál sería la vía más probable para este tipo de reacción basado en el esquema anterior:



Esquema 69

Estos datos sugieren que la hidrogenación, si fuera en un proceso en dos etapas, estaría favorecida en mayor grado la etapa g) debido a que sería más exotérmica la reducción del hipotético producto hidrogenado 170 a la quinolina 165. Esto concuerda con los datos experimentales en los cuales no se hallaron indicios en el espectro de $^{\text{RMN}}_{\text{de } 1\text{H}}$ de la mezcla de

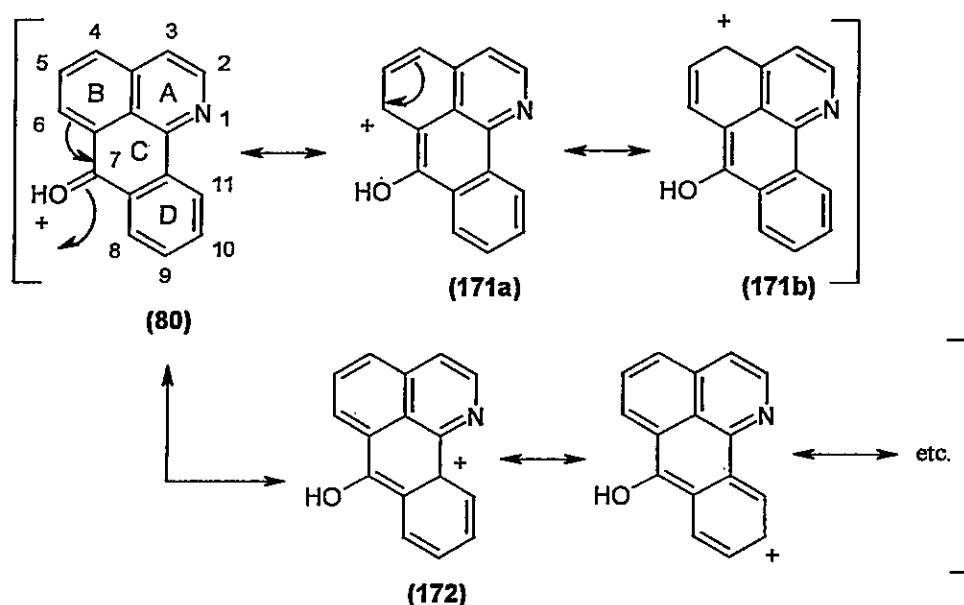
reacción de la presencia de **170**. Sin embargo, si pensamos en la probabilidad de una reducción inicial del anillo B de la 5-metoxi-oxoisoaporfina **151** al producto intermediario **170** como fue el caso de la oxoisoaporfina **80**, encontramos que esta etapa en la hidrogenación no estaría favorecida termodinámicamente ya que el ΔH°_h predice una reacción endotérmica en donde el proceso espontáneo estaría dirigido al material de partida.

De esta forma, esta aproximación teórica basados en los calores de hidrogenación de todas las estructuras participantes nos revela en cierto modo qué tipo de procesos estarían involucrados. A pesar de que la espontaneidad del proceso llevaría a pensar en el aislamiento de **164** y **169** conjuntamente, no fue posible observarlo experimentalmente por técnicas de RMN. Para el caso de **151**, probablemente la formación de un ciclohexeno y del consiguiente cambio conformacional del anillo B unido a un sustituyente como el OMe haría más difícil un mayor acercamiento de la superficie del catalizador sobre la oxoisoaporfina, pudiendo ser una causa importante para que la etapa h) no sea favorable a la formación del producto de reducción.

Por consiguiente, este tipo de reacciones de hidrogenación sobre distintos tipo de 2,3-dihidro- y oxoisoaporfinas estarían más controladas por procesos entálpicos que entrópicos de acuerdo al análisis de los resultados teóricos, siendo este tipo de análisis termodinámico una buena herramienta de predicción sobre la base de los resultados experimentales.

3:2.1.3 Estructuras de Resonancia

Un ejercicio interesante sería analizar las características de resonancia que pudieran tener cierto tipo de estructuras carbonadas y definir el carácter de doble enlace en ciertas regiones de la molécula. A pesar de que la aromaticidad está claramente definida en la química cuántica, en donde la separación de los electrones σ - π es correcta hasta el tercer orden de perturbación especialmente en sistemas aromáticos, podríamos argumentar a través de híbridos de resonancia la distribución de electrones dentro de una molécula. Así, dicha densidad π no es homogénea en toda la estructura de la oxoisoaporfina **80**. Como vemos en el Esquema 70, la protonación del grupo carbonilo discutida anteriormente posibilita la deslocalización de un carbocatión sobre el sistema de electrones π en el anillo B, generando consigo la formación de estructuras canónicas del tipo benzo[*h*]quinolin-6-ol (**171a**) y (**171b**). Estos dos contribuyentes principales no destruyen la aromaticidad del sistema fenantrénico formado y ponen de manifiesto la reactividad del enlace C-4...C-5 a la adición de un átomo de hidrógeno. Sin embargo, la deslocalización del carbocatión sobre el anillo D genera un híbrido de resonancia (**172**) que destruye la aromaticidad y desfavorece la reactividad de este anillo a la hidrogenación.



Esquema 70

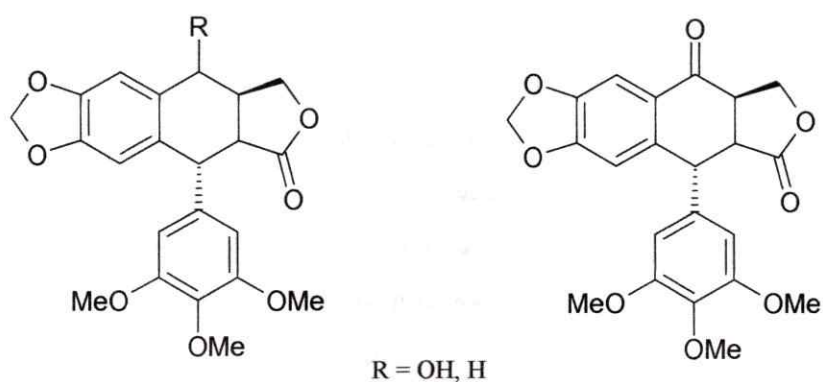


Figura 42

Una propiedad que establecería la adsorción entre la superficie del catalizador y los electrones π de las moléculas, está dada por el nivel de energía asociada al HOMO y la magnitud del momento dipolar molecular. Así, el HOMO en la estructura *N*-protonada **74d** está distribuido de manera parcial en el anillo B y en algunas zonas del anillo D, mientras que en el compuesto **74e** participarían los tres centros oxigenados en conjunto con los anillos B y C con una participación mínima del anillo D. (Figura 43).

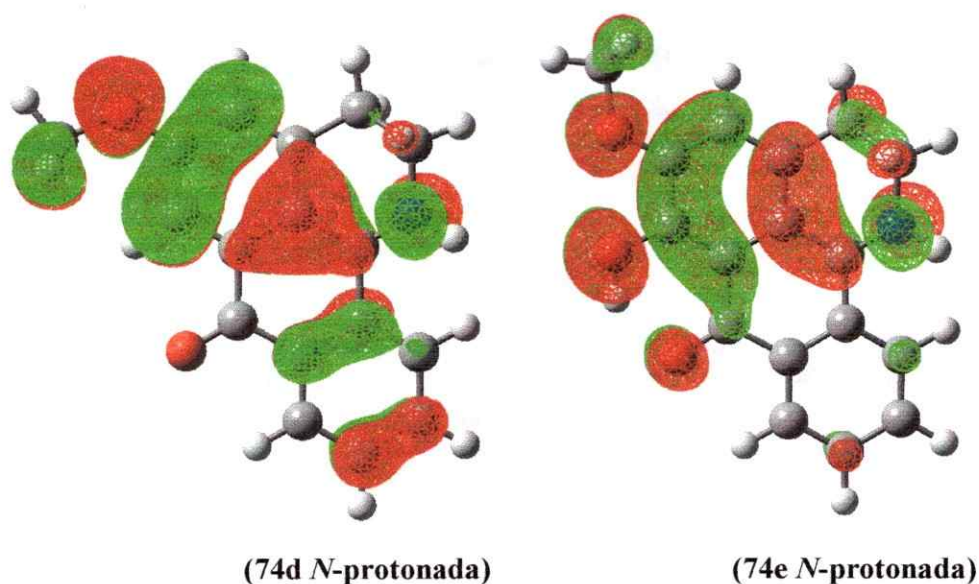


Figura 43

Los momentos dipolares calculados reflejan en cierta medida esta tendencia ya que las moléculas neutras muestran una orientación distinta de este vector, lo que nos hace pensar en la desigual distribución electrónica en la molécula. Debemos hacer notar que la orientación del vector momento dipolar está dirigido desde el centro de masa de la molécula hacia la región positiva, de acuerdo a los parámetros del programa WinMopac 2.0. En este sentido, al observar la orientación del vector μ en **74e**, confirmamos que la mayor densidad electrónica está distribuida mayoritariamente sobre el anillo B, producto del sistema hidroxí-cetónico y el grupo metoxilo, con valores de μ en **74e** de 2,91 D contra 1,81 D para **74d**. En el medio ácido de la reacción, esta tendencia se mantiene con valores calculados de μ de 6,29 y 9,74 D para **74d** y **74e**, respectivamente. Por último, los valores de los niveles de energía HOMO para cada uno de ellos, de -12,40 eV para **74d** y -11,82 eV para el compuesto **74e**, predicen para este último una mayor interacción del orbital molecular con la superficie activa del catalizador (Figura 44 y Tabla 22).

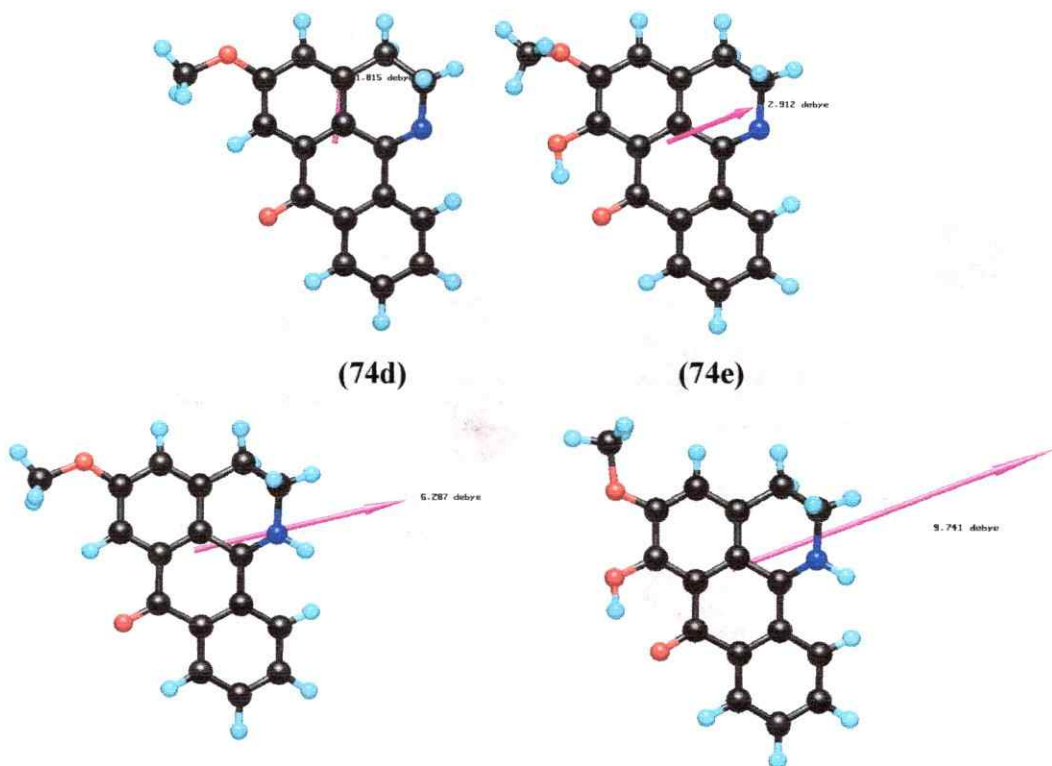


Figura 44

Tabla 22. Valores de los niveles de energía HOMO y LUMO de **74d** y **74e** en (eV) calculados al nivel HF/3-21G.

Molécula	Nivel de energía HOMO	Nivel de energía LUMO
Base libre (74d)	-8,87	1,27
<i>N</i> -protonada (74d)	-12,39	-3,45
Base libre (74e)	-8,35	0,98
<i>N</i> -protonada (74e)	-11,82	-3,53

La participación activa de los centros oxigenados y del átomo de nitrógeno sobre la superficie del Pt en **74e** hace mucho más efectivo el “efecto ancla” de la 2,3-dihidro-oxoisoaporfina. Manteniendo a la molécula suficiente tiempo adsorbida sobre el catalizador, explicarían la mayor efectividad de la hidrogenación sobre el anillo aromático D y el enlace imínico para la formación del compuesto decahidro-quinolona **163**.

Para el caso de la oxoisoaporfina **80**, de acuerdo con las afinidades protónicas vistas anteriormente, podría existir una importante proporción del compuesto *O*-protonado junto con el isómero *N*-protonado más estable energéticamente. Sin embargo, vemos que el valor del nivel de energía asociado al HOMO del *N*-protonado es más bajo, confirmando con ello la posible participación de esta especie en el proceso de quimisorción sobre la superficie del catalizador, paso previo a la hidrogenación (Figura 45 y Tabla 23).

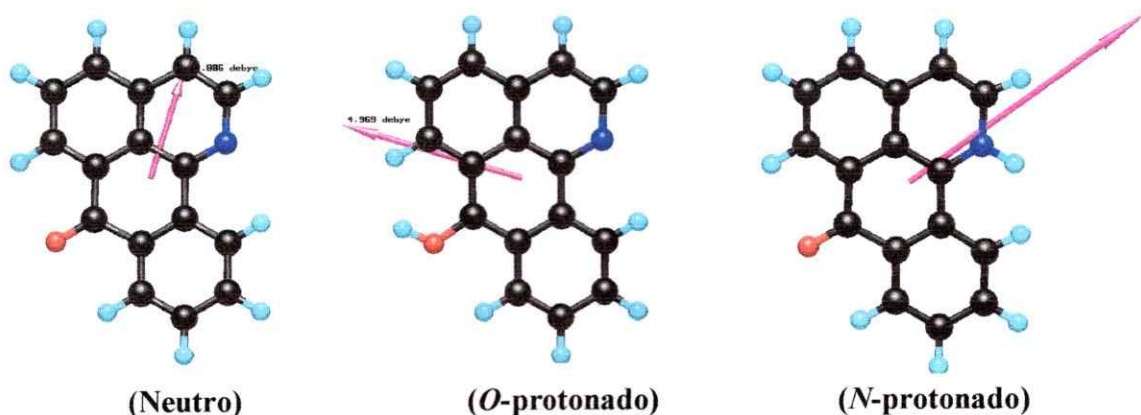


Figura 45

Tabla 23. Valores de los niveles de energía HOMO y LUMO de **80** y los correspondientes isómeros protonados en (eV) calculados a nivel HF/3-21G.

Molécula	Nivel de energía	
	HOMO	LUMO
Base libre	-8,32	0,80
N-protonada	-12,57	-3,73
O-protonada	-12,16	-4,43

En los casos estudiados, el nivel de energía LUMO para **74d** y **74e** nos indicaría las zonas más sensibles a la hidrogenación ya que proporcionaría una idea del grado de retro-donación entre el metal y el sustrato,¹⁵⁶ a pesar de que el LUMO se encuentra distribuido en la mayor parte del esqueleto oxoisoaporfínico. Para **74e**, sin embargo, la presencia del sistema hidroxil-cetónico generaría una mayor estabilidad del orbital molecular con respecto al derivado no hidroxilado **74d**, 0,98 y 1,27 eV respectivamente (Tabla 22). Así, el proceso de reducción sería mucho más fácil debido a una mayor adsorción sobre el catalizador.

¹⁵⁶ Okazaki, H.; Soeda, M.; Ikefuji, Y.; Tamura, R. y Mochida, I., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **62**, 3622 (1989).

3.2.1.5 Órdenes de Enlace

Este tipo de medida la podremos correlacionar con la reactividad que sufriría un enlace determinado dentro de una zona de la molécula. De esta forma, para determinar que tipo de enlaces está involucrado en la reacción de hidrogenación de las distintas 2,3-dihidro- y oxoisoaporfinas, se realizaron cálculos teóricos optimizando la geometría de la molécula utilizando para ello las metodologías *ab initio* HF/3-21G y DFT-B3LYP/6-311G con el paquete computacional Gaussian 98.¹³⁸ Así, se obtuvieron los órdenes de enlace π los cuales reflejan el grado de insaturación del sistema carbonado. Un valor de orden de enlace o grado de insaturación alto correspondería a la más alta reactividad del enlace frente al hidrógeno. Ejemplo de ello, es la hidrogenación de isoquinolina a decahidroisoquinolina pasando por 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina o 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina¹⁵⁶ discutida teóricamente en términos de las distintas especies presentes en el medio y del grado de localización de electrones π sobre el heterociclo. De acuerdo con ello, las Tablas 24-27 muestran los órdenes de enlace π tanto de la especie neutra como de las posibles *N*- y *O*-protonadas de **74d**, **74e**, **151** y **80**.

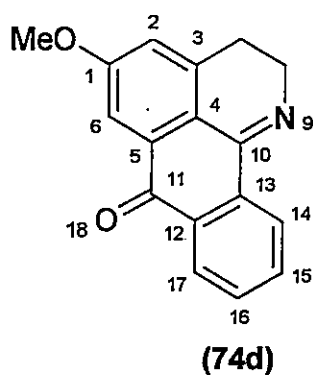


Tabla 24. Ordenes de enlace π de **74d** de la estructura neutra y *N*-protonada* calculados a los niveles HF/3-21G y B3LYP/6-311G.

Enlace	Estructura neutra (HF/3-21G)	Estructura neutra (B3LYP/6-311G)	Estructura <i>N</i> -protonada (HF/3-21G)	Estructura <i>N</i> -protonada (B3LYP/6-311G)
1-2	0,463	0,447	0,457	0,449
2-3	0,438	0,450	0,440	0,507
3-4	0,376	0,325	0,361	0,326
4-5	0,297	0,074	0,310	0,177
5-6	0,300	0,249	0,309	0,304
1-6	0,262	0,154	0,241	0,179
9-10	0,551	0,738	0,270	0,158
11-18	0,634	0,694	0,636	0,700
12-13	0,357	0,344	0,341	0,317
13-14	0,433	0,366	0,419	0,371
14-15	0,460	0,422	0,475	0,467
15-16	0,457	0,462	0,464	0,483
16-17	0,450	0,424	0,435	0,422
17-12	0,396	0,357	0,400	0,407

* La numeración de los átomos corresponde a la indicada en el cálculo de optimización de geometría.

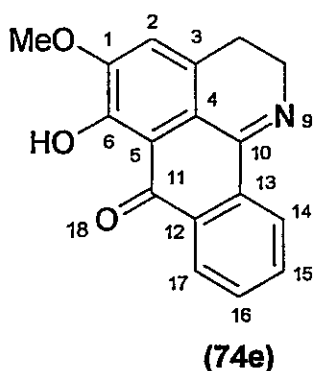


Tabla 25. Ordenes de enlace π de 74e de la estructura neutra y *N*-protonada* calculados a los niveles HF/3-21G y B3LYP/6-311G.

Enlace	Estructura neutra (HF/3-21G)	Estructura neutra (B3LYP/6-311G)	Estructura <i>N</i> -protonada (HF/3-21G)	Estructura <i>N</i> -protonada (B3LYP/6-311G)
1-2	0,416	0,527	0,269	0,354
2-3	0,361	0,360	0,354	0,411
3-4	0,381	0,325	0,377	0,338
4-5	0,171	-0,011	0,180	0,160
5-6	0,065	-0,226	0,103	-0,015
1-6	0,200	0,043	0,312	0,072
9-10	0,552	0,741	0,270	0,156
11-18	0,574	0,610	0,593	0,639
12-13	0,365	0,390	0,348	0,351
13-14	0,433	0,358	0,419	0,359
14-15	0,461	0,425	0,477	0,471
15-16	0,457	0,466	0,463	0,483
16-17	0,452	0,435	0,435	0,426
17-12	0,400	0,374	0,403	0,415

* La numeración de los átomos corresponde a la indicada en el cálculo de optimización de geometría.

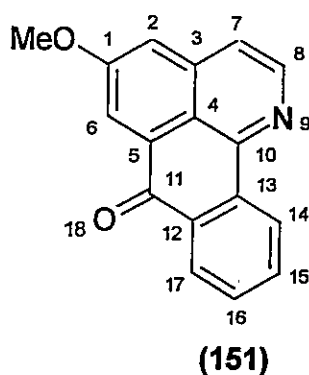


Tabla 26. Ordenes de enlace π de 151 de la estructura *N*- y *O*-protonada* calculados a los niveles HF/3-21G y B3LYP/6-311G.

Enlace	Estructura <i>N</i> -protonada (HF/3-21G)	Estructura <i>N</i> -protonada (B3LYP/6-311G)	Estructura <i>O</i> -protonada (HF/3-21G)	Estructura <i>O</i> -protonada (B3LYP/6-311G)
1-2	0,319	0,243	0,498	0,425
2-3	0,333	0,329	0,357	0,393
3-4	0,346	0,314	0,364	0,358
4-5	0,252	0,121	0,300	0,079
5-6	0,371	0,399	0,284	0,240
1-6	0,390	0,328	0,255	0,168
7-8	0,563	0,545	0,432	0,407
9-10	0,184	0,138	0,443	0,664
11-18	0,650	0,718	0,346	0,326
12-13	0,341	0,315	0,367	0,492
13-14	0,422	0,351	0,419	0,336
14-15	0,478	0,465	0,461	0,422
15-16	0,464	0,481	0,445	0,465
16-17	0,436	0,422	0,490	0,486
17-12	0,395	0,398	0,365	0,193

* La numeración de los átomos corresponde a la indicada en el cálculo de optimización de geometría.

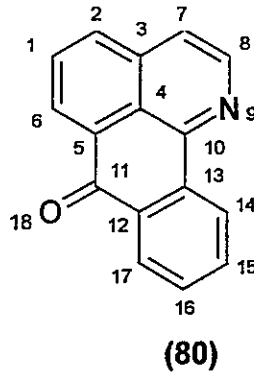


Tabla 27. Ordenes de enlace π de **80** de la estructura *N*- y *O*-protonada* calculados a los niveles HF/3-21G y B3LYP/6-311G.

Enlace	Estructura <i>N</i> -protonada (HF/3-21G)	Estructura <i>N</i> -protonada (B3LYP/6-311G)	Estructura <i>O</i> -protonada (HF/3-21G)	Estructura <i>O</i> -protonada (B3LYP/6-311G)
1-2	0,509	0,467	0,508	0,492
2-3	0,409	0,415	0,395	0,398
3-4	0,359	0,310	0,380	0,399
4-5	0,263	0,119	0,274	0,195
5-6	0,427	0,421	0,401	0,246
1-6	0,405	0,377	0,443	0,447
7-8	0,565	0,544	0,428	0,413
9-10	0,187	0,145	0,444	0,668
11-18	0,648	0,715	0,349	0,342
12-13	0,339	0,308	0,391	0,440
13-14	0,419	0,348	0,425	0,308
14-15	0,479	0,466	0,456	0,406
15-16	0,463	0,480	0,445	0,448
16-17	0,435	0,422	0,481	0,453
17-12	0,395	0,401	0,368	0,340

* La numeración de los átomos corresponde a la indicada en el cálculo de optimización de geometría.

En base a los resultados teóricos, la reactividad del derivado no hidroxilado **74d** frente a la hidrogenación parcial del anillo D la podemos claramente predecir sobre la base de los mayores órdenes de enlace π entre los enlaces 14-15, 15-16 y 16-17 de la estructura optimizada. Estos, similares en ambos niveles de cálculo *ab initio* y DFT, están claramente acentuados en la especie *N*-protonada. De esta manera, los enlaces antes mencionados del anillo D tendrían más carácter de doble enlace que de enlace aromático, aunque es posible que la hidrogenación se originaría a partir del enlace 14-15 cuyo valor de orden de enlace es mayor. Como comparación, al hidrogenar **74d** en tolueno no se obtienen resultados positivos, lo que concordaría con los datos teóricos en que el orden de enlace para la estructura neutra está distribuido casi homogéneamente en ambos anillos aromáticos.

Para el caso del derivado 6-hidroxilado **74e**, se observa nuevamente un mayor carácter de doble enlace entre los enlaces 14-15, 15-16, 16-17 y 12-13 del anillo D de la especie *N*-protonada con respecto a **74d**. De este modo, a los niveles de cálculo HF/3-21G y DFT-B3LYP/6-311G, la tendencia a la mayor reactividad de estos enlaces frente a la hidrogenación es mayor que en **74d** lo que nuevamente coincide con nuestros datos experimentales.

Para la oxoisoaporfina **152**, existe, de acuerdo con los cálculos teóricos, un cierto equilibrio entre las especies *N*- y *O*-protonadas que pudieran co-existir en el medio de reacción. Esto debido a que en ambas estructuras existiría mayor carácter de doble enlace entre los enlaces 14-15, 15-16 y 16-17, lo que nos ayuda a entender porqué no se produce una primera hidrogenación parcial en el anillo B como es el caso de la oxoisoaporfina sin sustituir **80**. Como se observa en el caso de la especie *O*-protonada, cálculo realizado al nivel HF/3-21G, la posibilidad de que ocurra una hidrogenación entre los enlaces 1-2 y los ya mencionados debido a los mayores órdenes de enlace teóricos, coincidiría con nuestros datos experimentales en los cuales solo se aíslan dos derivados 7-hidroxi-quinolinas con los anillos B y D saturados.

Por último, en la oxoisoaporfina **80**, se puede observar una clara tendencia a una mayor reactividad del enlace 1-2 por sobre los enlaces 14-15, 15-16 y 16-17 en las dos especies protonadas según los distintos tipos de cálculo. Especial atención nos merece el hecho de que la saturación del enlace 1-2 del anillo B pueda ser una etapa inicial de la reducción, pudiendo ser aislado experimentalmente este derivado. La posterior reducción del anillo D en las

mismas condiciones experimentales dice que este tipo de cálculo puede tener valor predictivo, ya que expresa una clara tendencia del comportamiento de doble enlace o aromático de los anillos del sistema tetracíclico y de su posible reactividad frente a la hidrogenación catalítica.

3.2.1.6 Comentarios Generales

Como hemos visto, la reducción de las diferentes 2,3-dihidro-oxoisoaporfinas y oxoisoaporfinas por la acción de distintos reductores convencionales, procede como es bien sabido, a través de diferentes mecanismos en los cuales la influencia de los sustituyentes en la estructura carbonada y el grado de insaturación desempeñan distintos papeles. Inusuales reducciones de los anillos aromáticos en condiciones experimentales muy suaves fueron discutidas en el ámbito de algunos conceptos fisico-químicos que dan una idea de la reactividad de la molécula. Así, se pudo concluir que la reducción parcial de los derivados 2,3-dihidro- se basaría en la previa *N*-protonación del esqueleto y que la especie resultante sería la que intervendría en la reacción final de acuerdo a los cálculos de afinidad protónica. Sobre esta base, también se argumentó que la insaturación total del heterociclo permitiría la existencia de especies *N*- y *O*-protonadas en AcOH, siendo esta última la responsable de la reactividad frente a la hidrogenación.

Argumentos termodinámicos como entalpías de hidrogenación así como el concepto de haptofilia entre otros, entregan una valiosa información sobre el tipo de interacciones que están involucradas. Como ejemplo de ello, se puede postular un posible mecanismo para la hidrogenación catalítica con el catalizador de Adams en AcOH del derivado 6-fenólico **74e** que involucraría la interacción de los grupos oxigenados con la superficie del catalizador, conocida como el efecto ancla. En este sentido, el orbital molecular HOMO sería el responsable de tal interacción y el LUMO entregaría una representación de las zonas más sensibles a la hidrogenación (Figuras 46 y 47).



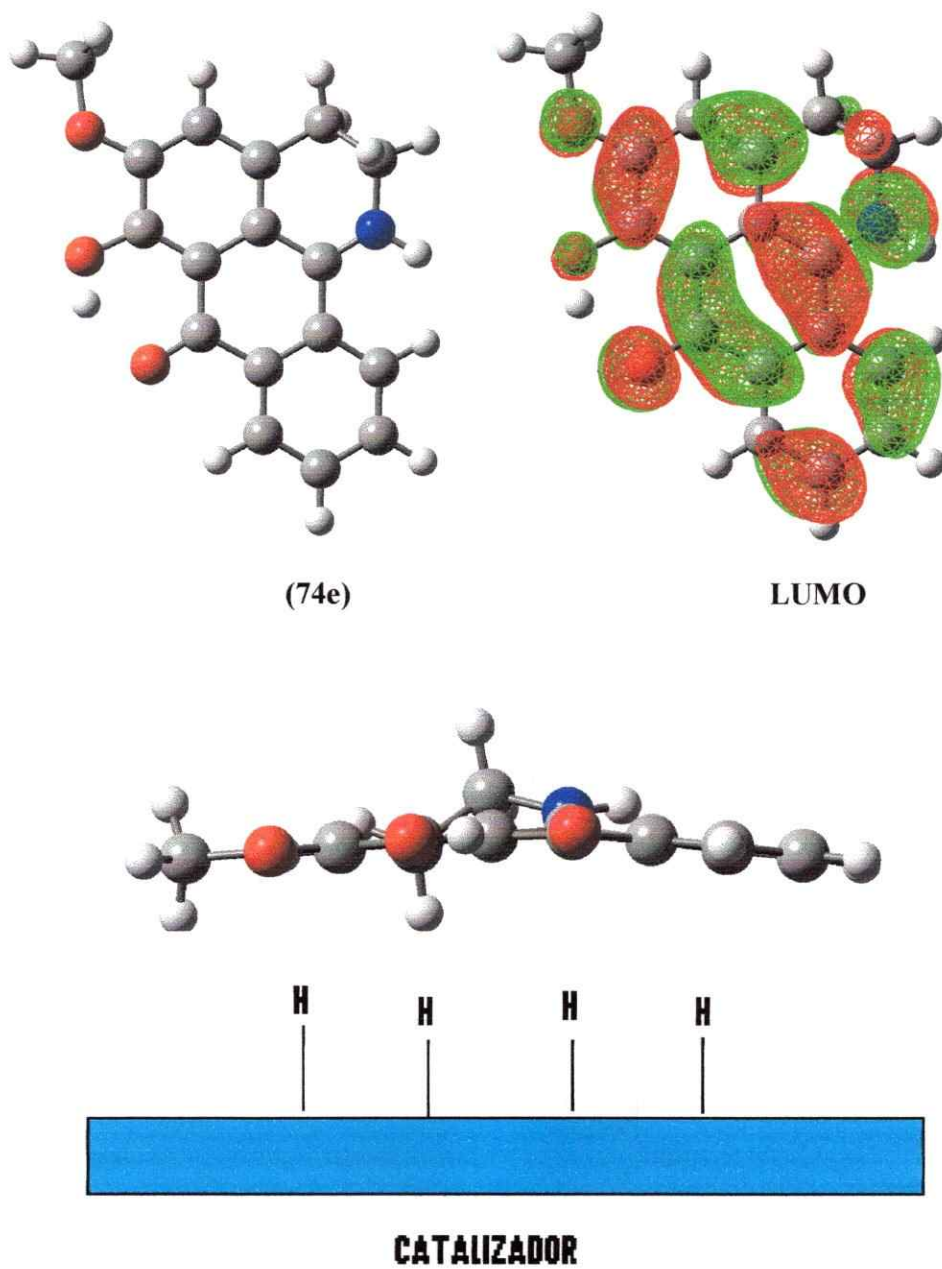


Figura 46

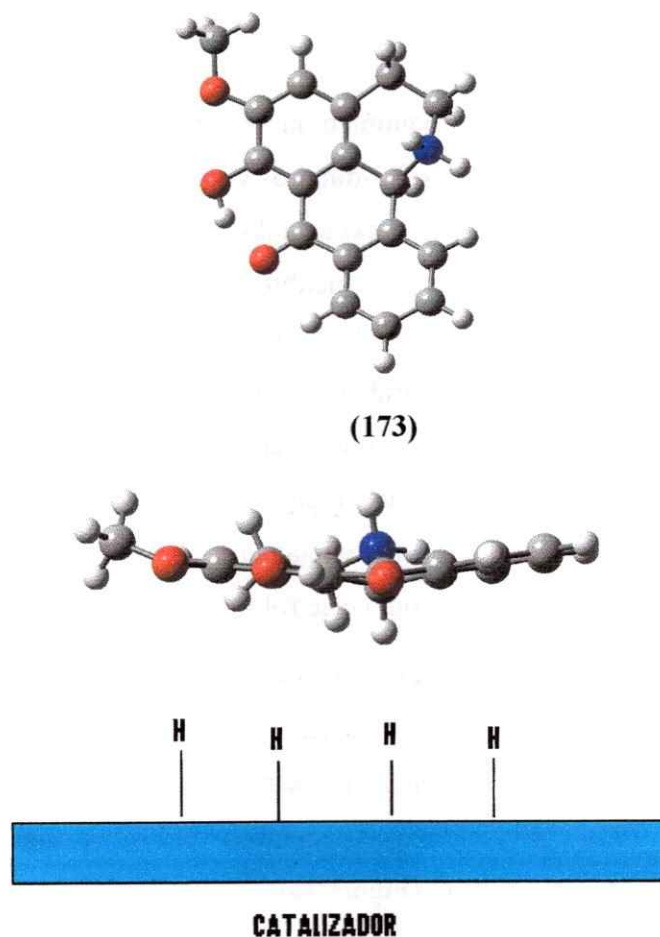


Figura 47

La posibilidad de que en una primera fase haya una reducción del enlace imínico se ve esquematizada en la Figura 46 en la cual aún en la especie *N*-protonada, el LUMO recubre significativamente el nitrógeno. En la Figura 47 se observa una mayor distribución del LUMO sobre la estructura de la tetrahidro-oxoisoaporfina **173**, lo que permitiría una mayor reactividad del anillo D, lo que está de acuerdo con el uso de criterios de resonancia y órdenes de enlace discutidos anteriormente. Así, la presencia de **173** como posible intermediario de reacción, posibilitaría que el LUMO efectuara una efectiva retro-donación con el Pt y de esta forma permitiría la hidrogenación del anillo aromático.

3.2.2 Reducción Electroquímica

Utilizando como método electroquímico la voltametría cíclica (VC), se analizó el comportamiento de las dos familias, las 2,3-dihidro- y las oxoisoaporfina, caracterizando en lo posible los intermediarios e intentando explicar los mecanismos de reducción, los cuales ayudan a comprender de mejor forma la poca factibilidad de obtención de las isoaporfina y su aparente inexistencia como productos naturales. En este estudio de VC se usó como solvente aprótico dimetilsulfóxido (DMSO), y se trabajó en atmósfera de nitrógeno. La celda utilizada en este experimento consta de un electrodo de referencia de calomelano saturado (ECS), un electrodo auxiliar de platino y uno de trabajo, de gota colgante de mercurio. Las concentraciones de las muestras fueron aproximadamente, de 10^{-3} mol/L con 0,1 mol/L de perclorato de tetrabutilamonio (TBAP) como electrolito soporte.

Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 28 y en los voltamogramas cíclicos de 74d, 74e, 151 y 152, observándose dos cuplas redox bien definidas en todos los casos estudiados. Como compuestos de referencia a la estructura oxoisoaporfínica, se analizaron la 1-cloro-antraquinona (93), la 1-hidroxi-antraquinona (159), la antraquinona (174), la liriiodenina (175) y la benzantrona (176) (Figura 48).

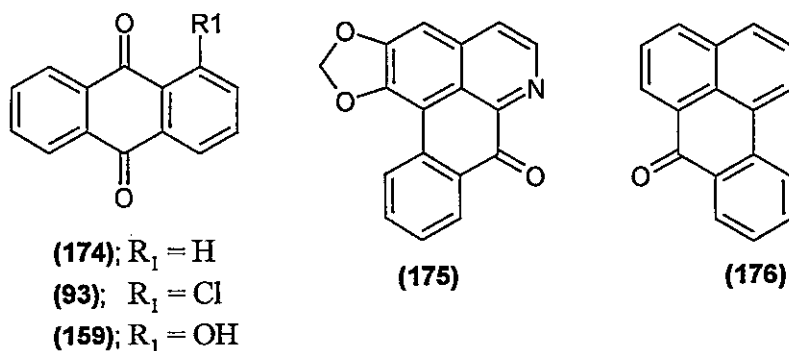


Figura 48

Tabla 28. Datos de voltametría cíclica de las 2,3-dihidro-oxoisoaporfinas, oxoisoaporfinas, antraquinonas sustituidas, liriodenina y benzantrona (velocidad de barrido = 2000 mV/s) en DMSO versus electrodo de calomel saturado (ECS).

Compuesto patrón	Cupla electroquímica	E_{pa} (V)	E_{pc} (V)	ΔE (V)	I_{pa}/I_{pc}
(101)	1	-1,024	-1,213	0,189	0,79
	2	-	-1,720	-	-
(74d)	1	-1,081	-1,170	0,089	0,88
	2	-	-1,793	-	-
(74e)	1	-0,608	-0,920	0,312	0,95
	2	-	-1,719	-	-
(148)	1	-1,168	-1,246	0,078	0,64
	2	-	-1,817	-	-
(149)	1	-1,141	-1,243	0,102	0,84
	2	-	-1,773	-	-
(80)	1	-0,857	-0,979	0,112	0,98
	2	-1,509	-1,653	0,144	1,04
(151)	1	-0,878	-0,963	0,086	0,99
	2	-1,495	-1,591	0,096	1,07
(152)	1	-0,788	-0,943	0,154	0,96
	2	-	-1,636	-	-
	3	-	-1,928	-	-
(175)	1	-0,971	-1,017	0,100	1,02
	2	-	-1,560	-	-
(162)	1	-1,447	-1,630	0,183	0,88
	2	-0,803	-0,952	0,149	0,94

Continuación Tabla 28. Datos de voltametría cíclica de las 2,3-dihidro-oxoisoaporfinas, oxoisoaporfinas, antraquinonas sustituidas, lirioidenina y benzantrona (velocidad de barrido = 2000 mV/s) en DMSO versus electrodo de calomel saturado (ECS).

Compuesto patrón	Cupla electroquímica	E_{p_a} (V)	E_{p_c} (V)	ΔE (V)	I_{p_a}/I_{p_c}
(161)	1	-0,831	-1,192	0,361	0,86
	2	-	-1,813	-	-
(163)	1	-1,694	-1,875	0,181	0,90
(174)	1	-0,715	-0,784	0,069	0,87
	2	-1,314	-1,387	0,073	0,96
(159)	1	-0,511	-0,741	0,230	0,88
	2	-1,090	-1,166	0,076	0,90
(92)	1	-0,659	-0,752	0,093	1,02
	2	-1,253	-1,349	0,096	0,98
(176)	1	-0,632	-0,794	0,162	0,91
	2	-1,221	-1,413	0,192	0,95

Gráfico 1. Voltamograma cíclico de barrido completo de la 5-metoxi-2,3-dihidro-oxoisoaporfina **74d** a diferentes velocidades.

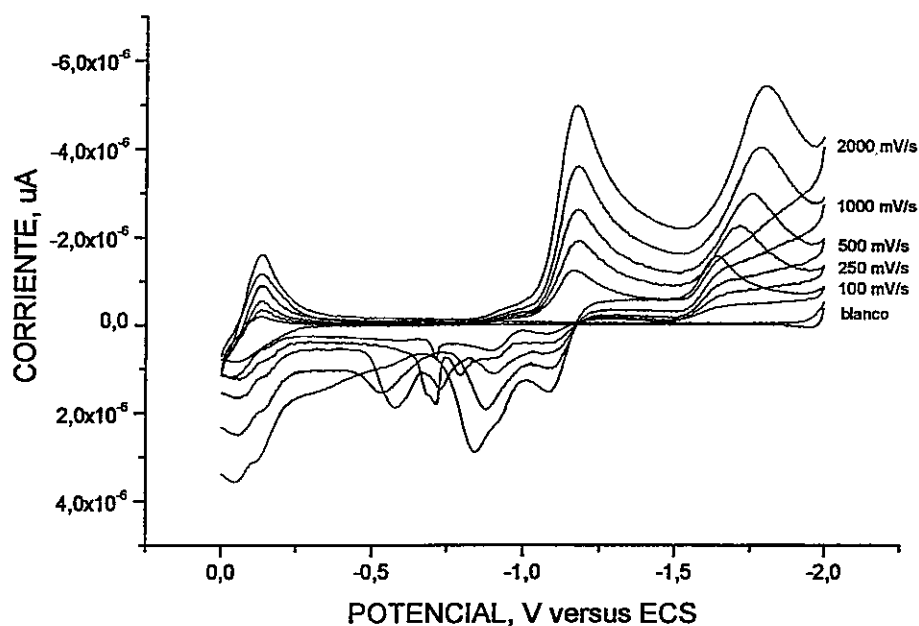


Gráfico 2. Voltamograma cíclico de barrido completo de la 5-metoxi-6-hidroxi-2,3-dihidro-oxoisoaporfina **74e** a diferentes velocidades.

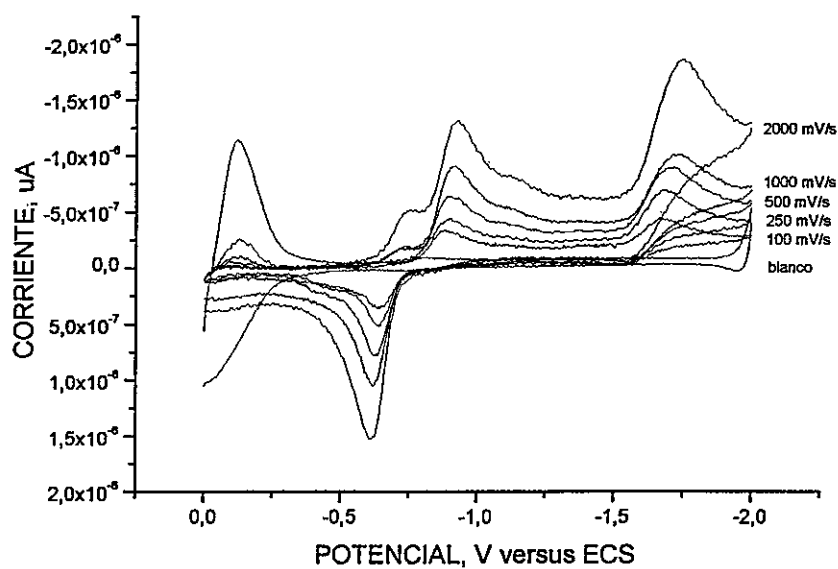


Gráfico 3. Voltamograma cíclico de barrido completo de la 5-metoxi-oxoisoaporfina **151** a diferentes velocidades.

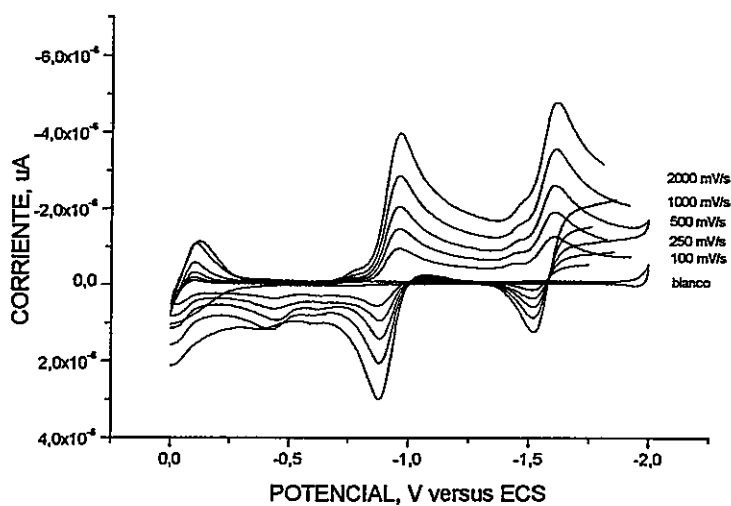


Gráfico 4. Voltamograma cíclico de barrido completo de 5-metoxi-6-hidroxi-oxoisoaporfina **152** a diferentes velocidades.

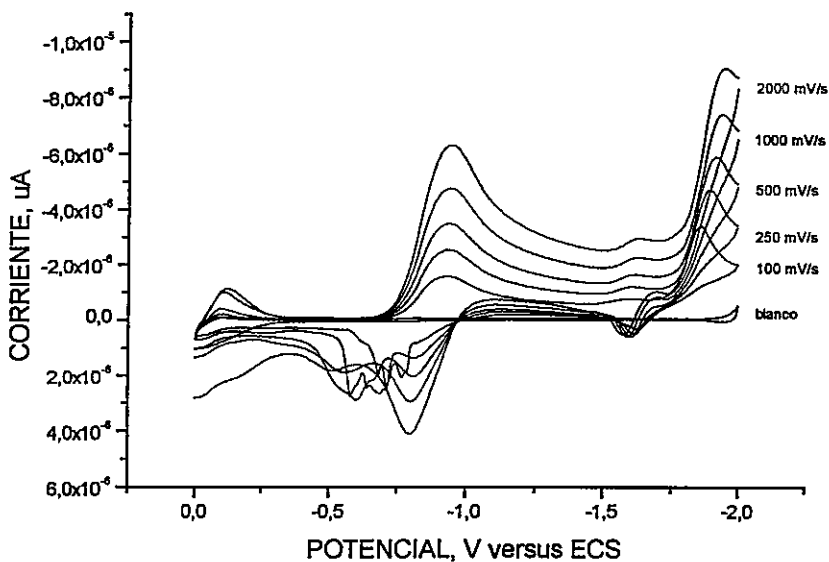
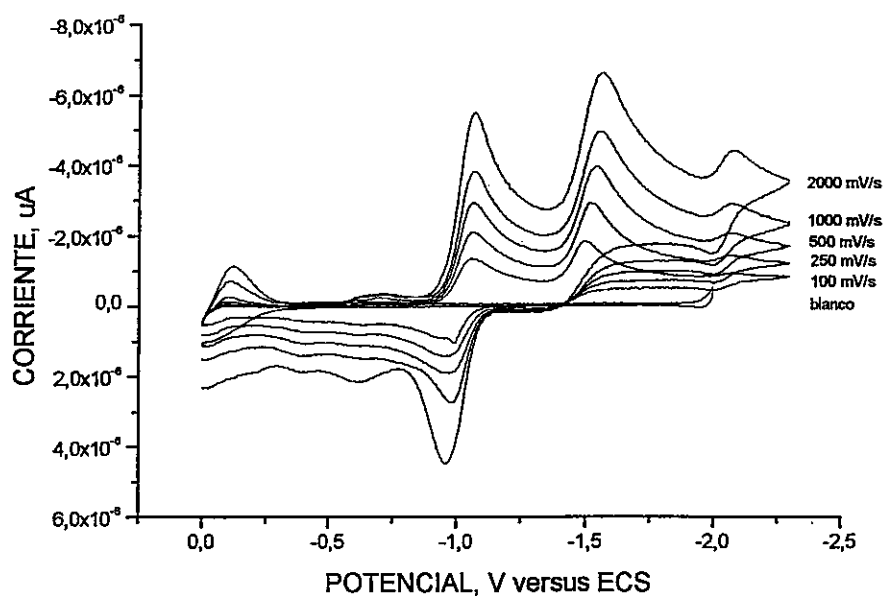


Gráfico 5. Voltamograma cíclico de barrido completo de la lirioidenina 175 a diferentes velocidades.



De acuerdo con nuestros resultados, estos compuestos poseen un interesante comportamiento electroquímico que presenta una primera cupla cuasi-reversible que estaría de acuerdo con la producción de una especie radical aniónica (análoga a una semiquinona) de fácil formación en todos los compuestos estudiados. Sin embargo, una segunda cupla irreversible correspondería a la formación de la especie hidroquinónica la cual vuelve a la forma quinónica con gran facilidad. Dicha característica se presenta además en la lirioidenina que, siendo una oxoaporfina, registra también dos cuplas electroquímicas muy similares a las oxoisoaporfinas.

Con respecto a la reactividad de las 2,3-dihidro- y oxoisoaporfinas frente a la reducción electroquímica, podemos distinguir dos efectos: *estructural* y *electrónico*. Así, tomando en consideración E_{pc} como parámetro electroquímico, se puede determinar la facilidad de la reducción observando primeramente las estructuras de 74d, 74e, 148 y 101 (Figura 49).

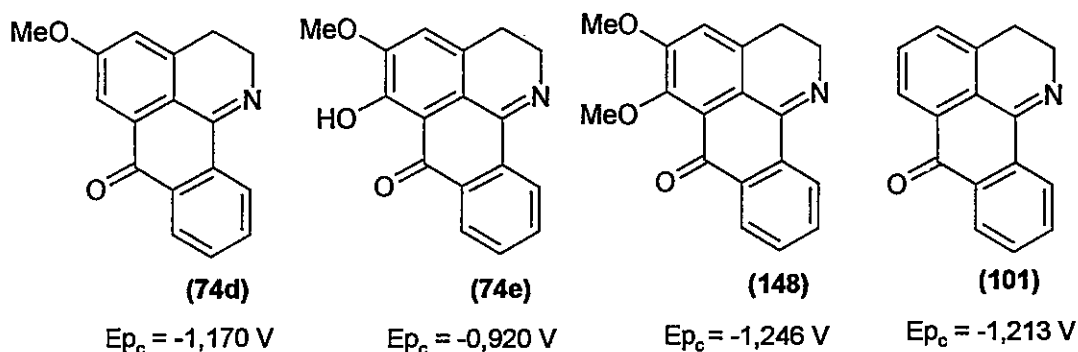
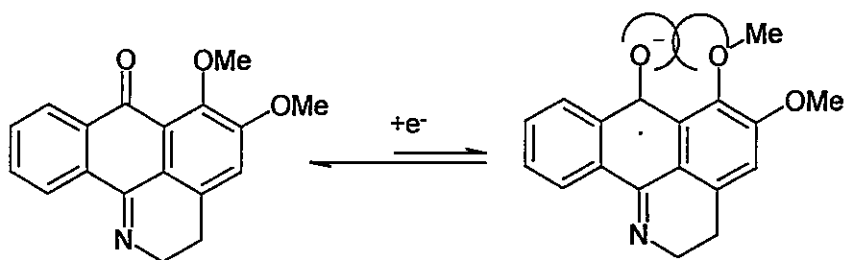


Figura 49

De esta manera, observamos que el derivado **74e** se reduce más fácilmente que todos los demás compuestos 2,3-dihidro estudiados. Esto se debería a la mayor estabilidad del radical semiquinónico aniónico, producto del puente de hidrógeno con el grupo 6-OH. Del mismo modo, al comparar la reducción de **74d** con respecto a su análogo dimetoxilado **148**, este último posee un valor de potencial catódico más alto reflejando una mayor inestabilidad del radical aniónico atribuible a la vecindad con los pares de electrones libres del OMe- en C-6 (Esquema 72).



Esquema 72

Estos efectos, *estructural* y *electrónico*, que explican la estabilidad del radical formado en el sistema oxoisoaporfínico, se deben analizar tomando en cuenta la totalidad del sistema insaturado (Figura 50). Así, la reducción electroquímica de los derivados **151**, **152** y **80**, revela una mayor deslocalización del espín al existir dos electrones π adicionales por el aumento de la planaridad del sistema carbonado. Este fenómeno estabiliza el radical aniónico originando valores menores de E_{p_c} .

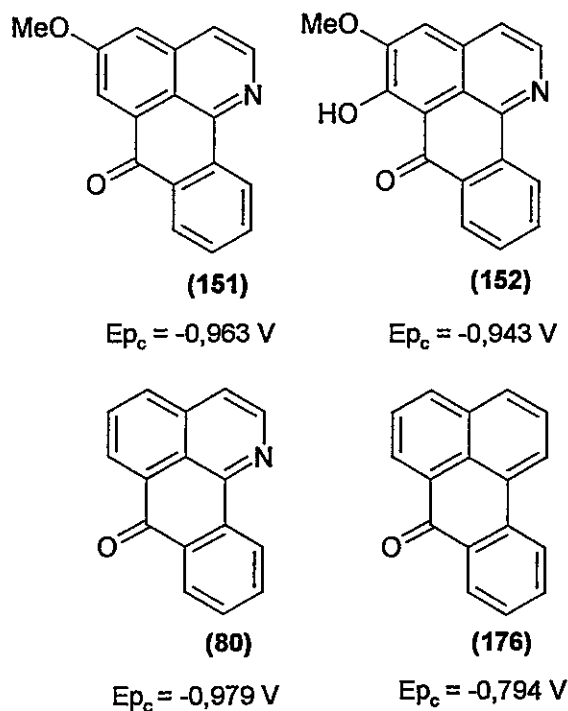


Figura 50

Cabe destacar que la tendencia a la reducción observada en los derivados 2,3-dihidro- se repite sin mayor variación en las oxoisoaporfinas. Por otro lado, la benzantrona 176 ejemplifica de manera clara la dificultad de reducción de las oxoisoaporfinas debido a la presencia de un átomo de nitrógeno. La presencia de un átomo de nitrógeno, al ser menos electronegativo que el oxígeno carbonílico, como en la comparación del mitoseno 106 y el azamitoseno 107, provocaría una repulsión de sus pares de electrones con el radical y, por lo tanto, la falta de estabilidad del radical sobre la imina (Figura 16).

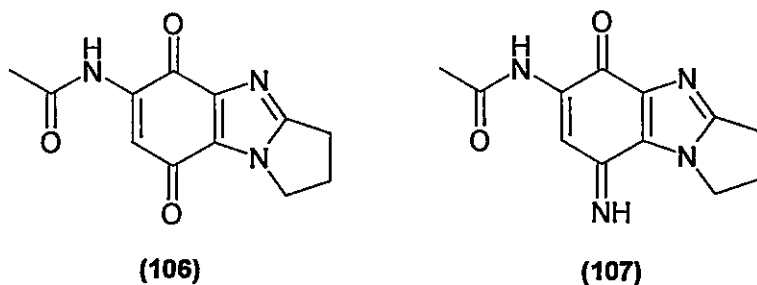
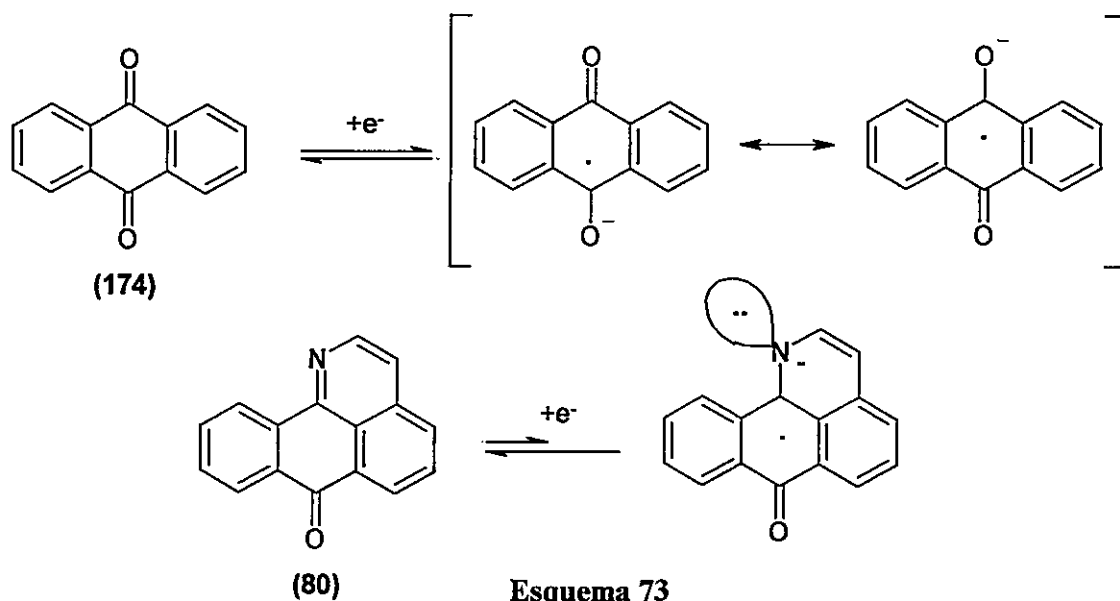


Figura 16

De esta forma, los valores de E_{pc} de los derivados antraquinónicos **174**, **159**, **93** y **176** son muy similares a la benzantrona (de -0.74 a -0.79 V) y menores que las oxoisoaporfinas (-0.94 a -0.98 V), debido quizás a esta “doble” posibilidad de estabilización del radical en dos grupos carbonilos (Esquema 73).



Para clarificar de mejor manera la relación entre los grupos sustituyentes, la insaturación del sistema heterocíclico y los potenciales de reducción catódicos, se llevó a cabo un estudio teórico de la estabilidad de las 2,3-dihidro-oxoisoaporfinas **101**, **74d**, **74e** y las oxoisoaporfinas **80**, **151** y **152** frente a la reducción electroquímica por VC. Una vez optimizada la geometría de los distintos derivados, se obtuvieron los valores de energía

asociados al LUMO por los métodos de cálculo *ab initio* HF/3-21G y DFT-B3LYP/6-311G (Tabla 29).

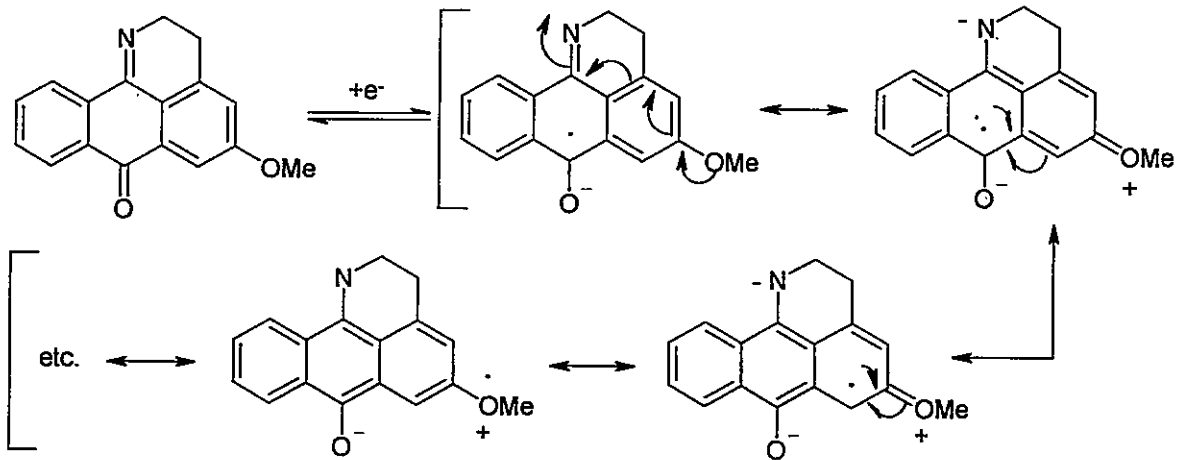
Tabla 29. Comparación de los niveles de energía LUMO (eV) calculados versus el potencial del primer pico catódico (E_{pc}) de las diferentes oxoisoaporfinas a través de los métodos HF/3-21G y B3LYP/6-311G.

Molécula	Nivel de energía LUMO/(eV) (HF/3-21G)	Nivel de energía LUMO*/(eV) (B3LYP/6-311G)	Potencial Pico Catódico (E_{pc})/(V)
(101)	1,273	-2,515	-1,213
(74d)	1,286	-2,464	-1,170
(74e)	0,983	-2,693	-0,920
(80)	0,801	-2,778	-0,979
(151)	0,762	-2,758	-0,963
(152)	0,699	-2,798	-0,943

* Energía obtenida por un single point (SP) utilizando la estructura optimizada al nivel de cálculo HF/3-21G.

De acuerdo con estos datos experimentales, la 5-metoxi-6-hidroxi-2,3-dihidro-oxoisoaporfina **74e**, presenta un E_{pc} mucho menor que los otros derivados 2,3-dihidro estudiados, lo que concuerda con los datos teóricos cuyo nivel de energía LUMO es más estable. Este hecho se podría explicar por la formación del puente de hidrógeno entre el grupo carbonilo y el grupo hidroxilo en C-6, lo cual ayudaría a estabilizar el radical sobre ambos átomos de oxígeno. Esto facilitaría la reducción del derivado quelado lo que está en acuerdo con los datos experimentales. Por otra parte, la inclusión de un grupo metoxilo en C-5 en **74d** probablemente aumenta la estabilidad del radical con respecto al no metoxilado **101** por la mayor deslocalización de espín sobre el grupo 5-OMe además del sistema heterocíclico. Este efecto resonante entre el radical y la densidad electrónica desplazada por el grupo metoxilo

provocaría la disminución del valor de E_{pc} al contrario del derivado no metoxilado 101, aunque este efecto no se aprecia marcadamente en la energía del LUMO (Esquema 74).



Esquema 74

Con respecto a las oxoisoaporfinas, nuevamente la tendencia al paralelismo entre la energía del LUMO y los E_{pc} se mantiene al comparar los compuestos en los que es posible la formación de un quelato, siendo de más fácil reducción el derivado 5-metoxi-6-hidroxi-oxoisoaporfina 152 por la estabilización del radical aniónico probablemente co-adyudada por el puente de hidrógeno y el aumento de la planaridad en la oxoisoaporfina.

La conclusión de este comportamiento electroquímico de las 2,3-dihidro- y oxoisoaporfinas es que efectivamente su reducción se ve dificultada mayormente por la presencia en la estructura de un átomo de nitrógeno. Con respecto a esta característica que es compartida por sus isómeros, las oxoaporfinas, sería menos acentuada en estas últimas debido a la cercanía del grupo carbonilo al anillo piridínico, lo que facilitaría la reducción del mismo. Así, al margen de lo que pueda deberse a su biosíntesis, aún no dilucidada, la presencia de "isoaporfinas" como productos naturales junto con sus derivados oxidados se vería dificultada, en parte por su gran tendencia a oxidarse con el oxígeno del aire. Esto está de acuerdo con los resultados experimentales en los cuales las 7-hidroxi-isoaporfinas 160 y 167 son aislables solamente como clorhidratos mientras que compuestos como la nor-ushinsunina (177) resisten cierto grado de manipulación en condiciones neutras o alcalinas (Figura 51 y Esquema 75).

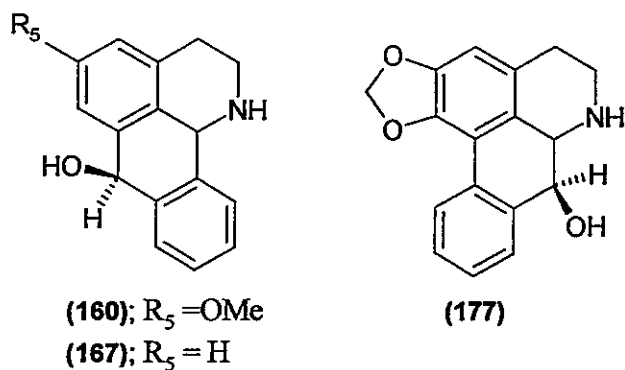
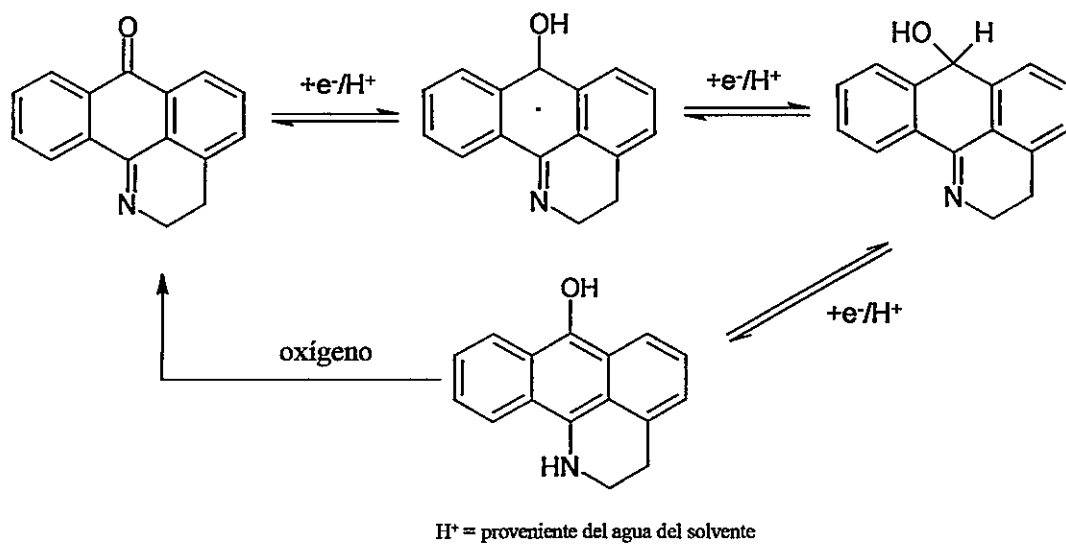


Figura 51



Esquema 75

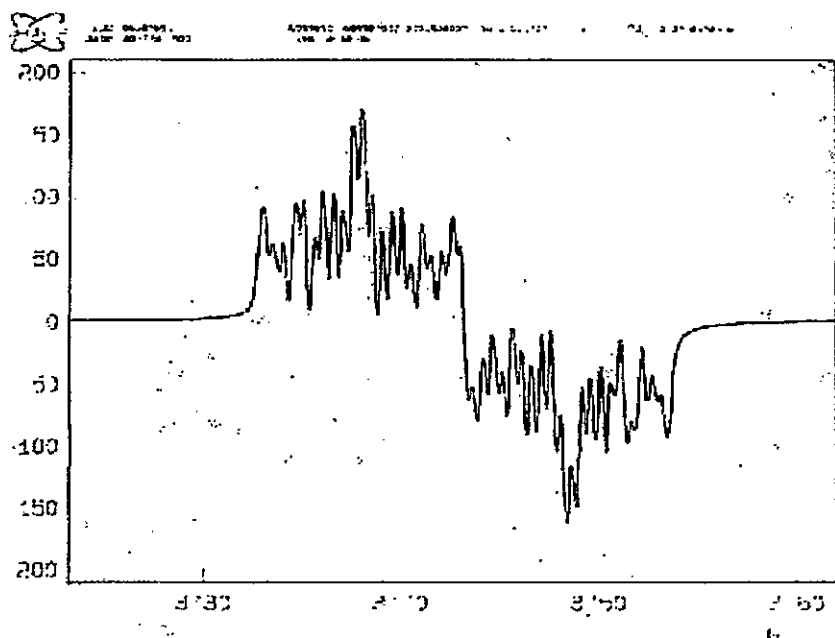


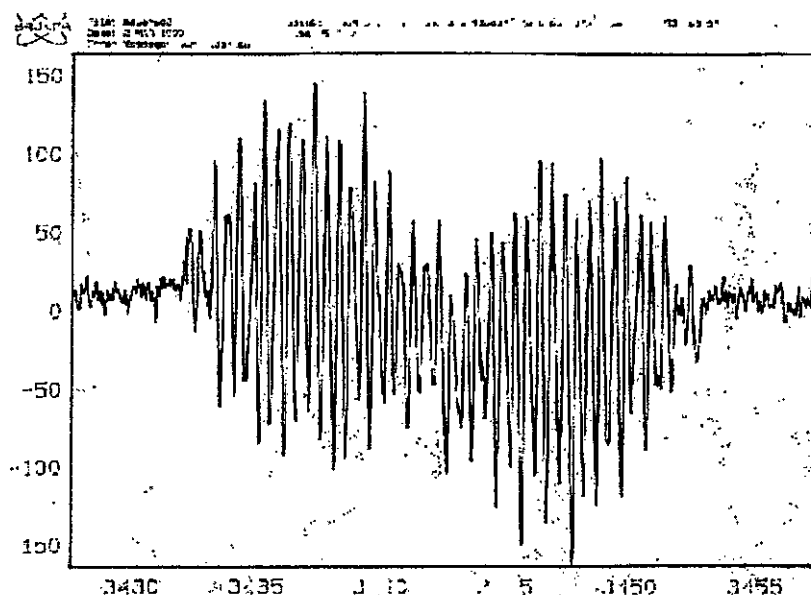
3.2.3 Estudios de Resonancia Paramagnética Electrónica (EPR) sobre Oxoisoaporfinas

Una forma para determinar la localización y estabilidad de un electrón desapareado sobre una estructura quinónica es a través del estudio de su espectro de EPR. En el presente contexto, esta técnica nos permitiría identificar de manera precisa los átomos de carbono que participan en la deslocalización del espín electrónico de los radicales libres formados en la reducción de nuestros productos.

Los espectros de EPR para la 5-metoxi-2,3-dihidro-oxoisoaporfina **74d** y la 5-metoxi-6-hidroxi-2,3-dihidro-oxoisoaporfina **74e** se presentan a continuación:

Espectro 1. Espectro de Resonancia Paramagnética Electrónica (EPR) de **74d**.

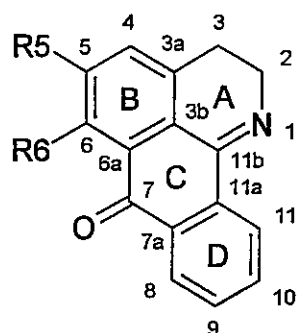


Espectro 2. Espectro de Resonancia Paramagnética Electrónica (EPR) de 74e.

Para estimar las constantes de acoplamiento hiperfino teóricas correspondientes a los espectros de las 2,3-dihidro- y oxoisoaporfina, se optimizaron las geometrías de 101, 74d, 74e, 80, 151 y 152 con el método DFT-B3LYP/6-311++G**. Finalmente, para estimar la habilidad de las moléculas para aceptar electrones, se calcularon sus afinidades electrónicas (AE) usando las metodologías *ab initio* HF/3-21G y DFT-B3LYP/6-311++G** que se correlacionaron con los E_{pc} de la primera cupla electroquímica.

Las constantes de acoplamiento hiperfino de las 2,3-dihidro-¹⁵⁷ y oxoisoaporfina estudiadas se representan en las Tablas 30 y 31 respectivamente.

¹⁵⁷ Sobarzo-Sánchez, E.; Olea-Azar, C.; Alarcón, J.; Opazo, L. y Cassels, B. K., *J. Chil. Chem. Soc.*, 48(2), 79-83 (2003).



(101); $R_5 = H, R_6 = H$

(74d); $R_5 = OMe, R_6 = H$

(74e); $R_5 = OMe, R_6 = OH$

Tabla 30. Constantes de acoplamiento hiperfino (Gauss) experimentales (DMSO) y calculadas (B3LYP/6-311++G**) para los radicales aniónicos de las 2,3-dihidrooxoisoaporfina 101, 74d y 74e.

Molécula	aH ₁₀	aH ₅	aH ₆	aH ₈	aH ₁₁	aH _{6-OH}	aH ₄	aH ₉	aN ₁
(101)									
EXP	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DFT-B3LYP	9,5	3,5	3,1	3,1	3,7	-	5,7	1,7	1,0
(74d)									
EXP	9,0	-	-	-	-	-	-	-	-
DFT-B3LYP	10,9	-	6,0	4,4	4,3	-	5,2	0,8	0,9
(74e)									
EXP	10,5	-	-	4,0	2,3	1,2	5,3	0,5	0,6
DFT-B3LYP	11,6	-	-	5,3	2,4	1,5	5,5	0,2	0,9

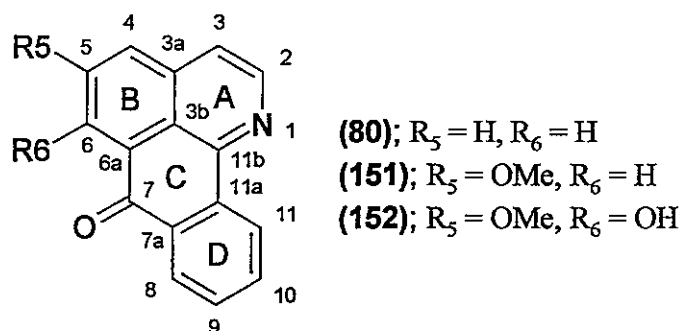


Tabla 31. Constantes de acoplamiento hiperfino (Gauss) calculadas (B3LYP/6-311++G**) para los radicales aniónicos de las oxoisoportinas **80**, **151** y **152**.

Molécula	aH_{10}	aH_5	aH_6	aH_8	aH_{11}	aH_{6-OH}	aH_4	aH_9	aN_1
(80)									
EXP	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DFT-B3LYP	8,3	0,8	10,7	2,9	2,1	-	12,4	2,6	0,4
(151)									
EXP	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DFT-B3LYP	9,0	-	11,8	3,7	2,4	-	10,9	2,0	0,3
(152)									
EXP	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DFT-B3LYP	10,5	-	-	4,9	3,6	3,1	11,8	0,8	0,5

La interpretación del espectro de EPR de **74e** fue realizada por medio de un proceso de simulación para, de esta manera, determinar las constantes de acoplamiento de todos los núcleos magnéticos y compararlos con los resultados teóricos. Los espectros de EPR del resto de los compuestos están aún en estudio dado la dificultad de asignación de las señales acopladas.

Así, **74d** presenta un espectro de EPR mal resuelto. Sin embargo, es posible observar dos grupos de líneas indicando que la constante de acoplamiento hiperfina más grande podría corresponder a uno de los hidrógenos del anillo D, probablemente el H_{10} .

Por otro lado, **74e** sí presenta un espectro de EPR bien resuelto el cual pudo ser simulado en términos de cinco dobletes debidos a los hidrógenos H_8 , H_9 , H_{10} y H_{11} del anillo D (Figura 52). Además, fue observado un triplete debido al átomo de nitrógeno de la oxoisoaporfina.

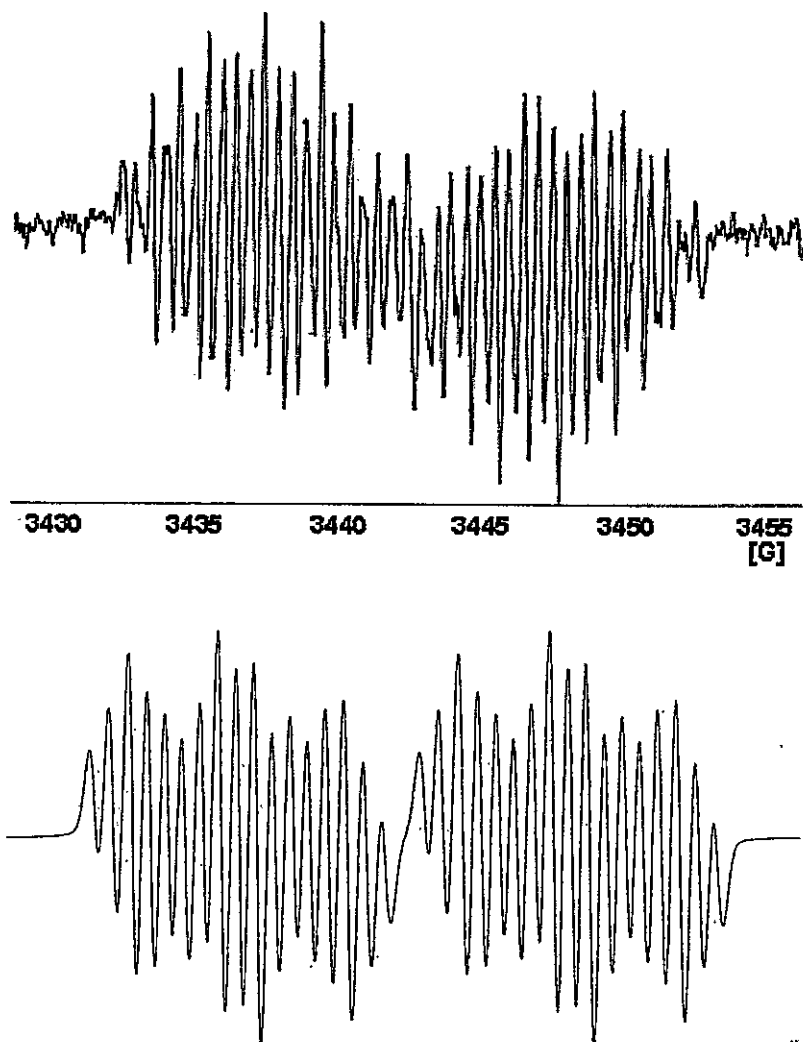


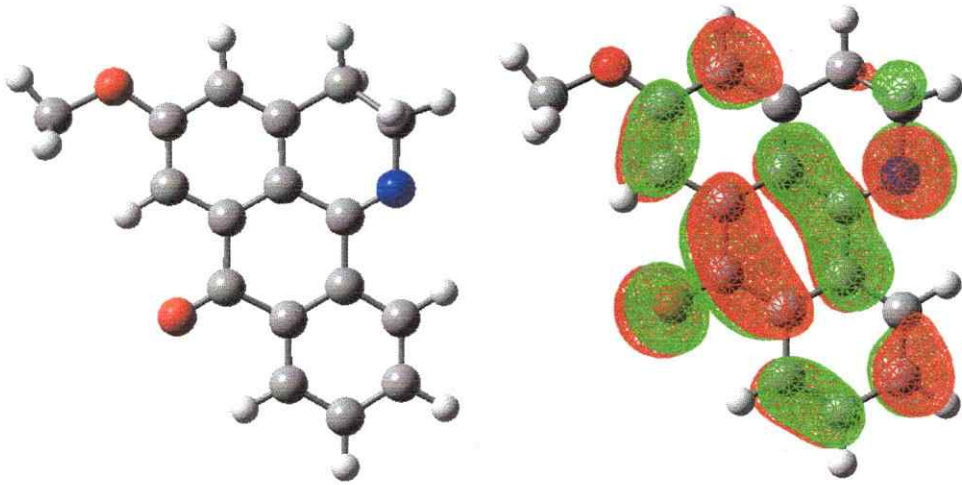
Figura 52

Para entender de mejor forma la capacidad de reducción de estos compuestos, se presentan las AE de las 2,3-dihidro- y oxoisoaporfinas calculadas según la ecuación 10 (página 55) versus los E_{pc} (Tabla 32) y la visualización del nivel de energía SOMO (Singly Occupied Molecular Orbital) en **74d** y **74e** (Figura 53).

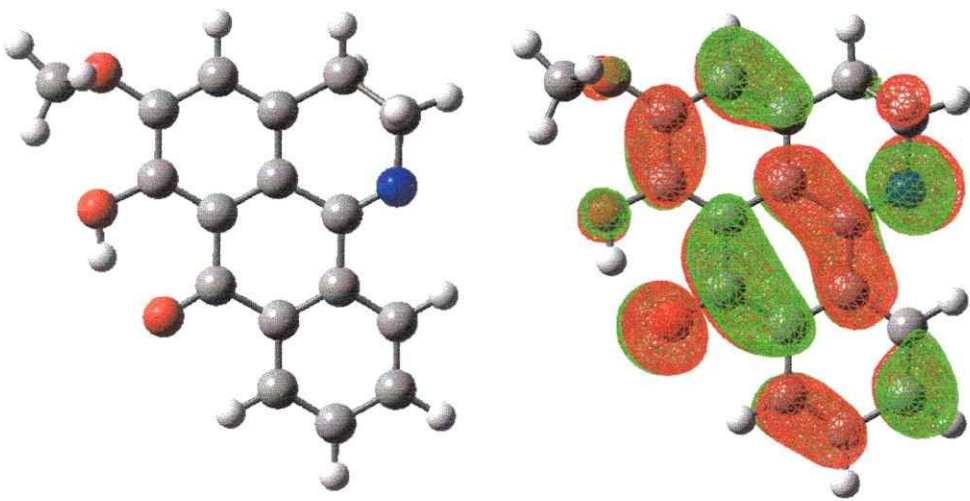
Tabla 32. Afinidades Electrónicas (AE) (eV) de **101**, **74d**, **74e**, **80**, **151** y **152** versus potencial del pico catódico (E_{pc}) (en DMSO).

Compuesto	3-21G	B3LYP/6-311++G**	E_{pc}/V
101	-0,295	1,143	-1,213
74d	-0,328	1,105	-1,170
74e	0,521	1,311	-0,920
80	0,421	1,407	-0,979
151	0,254	1,404	-0,963
152	0,744	1,410	-0,943

Como se puede apreciar, los compuestos **74e** y **152** presentan altos valores de AE que están de acuerdo con sus pequeños potenciales de reducción catódica. Cabe hacer notar que el resto de los compuestos tendrían menor capacidad para aceptar electrones, lo que está en acuerdo con la inestabilidad del nivel de energía asociado al LUMO discutido con anterioridad. Sin embargo, estos resultados solamente cuantifican la reactividad global de estos compuestos y no a la regioquímica de la reducción que difiere, como ya hemos visto, entre las 2,3-dihidro- y oxoisoaporfinas.



(74d)



(74e)

Figura 53. Nivel de energía SOMO para los aniones radicales correspondientes a los compuestos **74d** y **74e**.

La visualización del nivel de energía SOMO en ambos compuestos, **74d** y **74e**, representa la distribución del electrón desapareado extendido por todo el sistema aromático, estando localizado preferentemente sobre los átomos de carbono cuaternarios en el anillo C. El nivel de energía SOMO de ambas 2,3-dihidro-oxoisoaporfinas muestra una densidad de espín electrónico interrumpida sobre los anillos B y D debido a la existencia de nodos en C-3a y C-11.

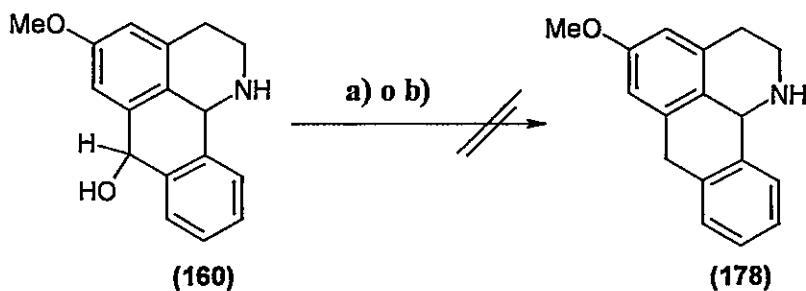
3.2.4 Comentarios Generales

Dentro de la gama de derivados de oxoisoaporfina analizados por VC y EPR, destacaremos los 2,3-dihidro-compuestos **74d** y **74e**, los cuales mostraron un comportamiento electroquímico similar usando DMSO como solvente. Ambos presentan una primera cupla electroquímica cuasirreversible debida a la formación del anión radical semiquinónico y una segunda cupla irreversible generada por la formación de la hidroquinona que es fácilmente oxidable al compuesto de partida. La VC de estos dos compuestos ponen en evidencia una importante capacidad de reducción, respaldadas con las afinidades electrónicas y los valores del nivel de energía asociados al LUMO. Aspectos electrónicos y estructurales reconocibles en las oxoisoaporfinas juegan un papel fundamental en la estabilización del radical libre y, de este modo, pueden explicar la inestabilidad de las isoaporfinas en la hipótesis que existiesen como productos naturales.

3.3 INTENTOS DE FORMACIÓN DEL SISTEMA 1,2,3,11b-TETRAHIDRO-7H-DIBENZO[de,h]QUINOLINA

3.3.1 *Reducción e intentos de eliminación del 7-OH de la 5-metoxi-7-hidroxi-2,3,7,11b-tetrahidro-1H-dibenzo[de,h]quinolina y de su análogo desmetoxilado*

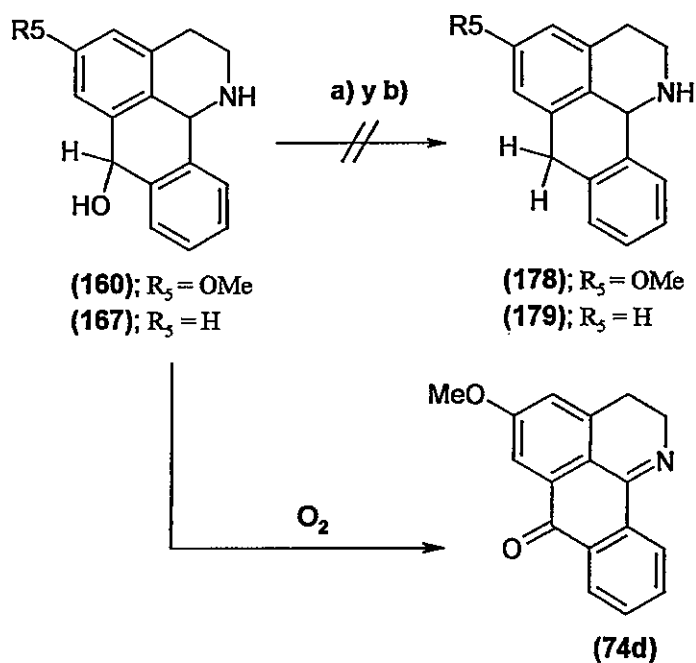
Para intentar la obtención del sistema isoaporfinico, se procedió a utilizar primeramente la 5-metoxi-7-hidroxi-isoaporfina **160** con el fin de eliminar el grupo alcoholico bencílico en C-7 esperando comprobar con ello su capacidad de comportarse como grupo saliente. Para ello, se utilizó la base libre **160** obtenida por reducción del compuesto **74d** con $\text{NaBH}_4/\text{MeOH}$ y, para impedir la rápida oxidación del mismo, inmediatamente y sin purificación ulterior se disolvió el compuesto en AcOH y se agregaron cantidades de NaBH_4 (2-3 partes por peso), calentándose la solución resultante a 70°C . No obstante estas precauciones, una vez que se realizó el proceso de extracción y purificación, no se observaron cambios conservándose solamente el material de partida. Más aún, otro estudio utilizando el mismo compuesto **160** pero hidrogenando la solución a temperatura ambiente con Pd/C en AcOH a 70 psi. tampoco mostró cambios en esta molécula. De esta forma, estas vías dirigidas a la formación de la 5-metoxi-2,3,7,11b-tetrahidro-1H-isoaporfina (**178**) no prosperaron, recuperándose solamente el material de partida (Esquema 76).



Reactivos y condiciones: a) $\text{NaBH}_4/\text{AcOH}$ 70°C , b) $\text{H}_2/\text{Pd-C}/\text{AcOH-T.A.}/78$ psi.

Esquema 76

Por otro lado, se realizaron estudios de eliminación del grupo $-OH$ de **160** y de la 7-hidroxi-2,3,7,11b-tetrahidro-1*H*-dibenzo[*de,h*]quinolina **167**, pero intentando favorecer la salida del oxígeno del C-7 protegiéndolo ya sea con un grupo acetilo o con un clorotioformiato de fenilo. Este último reactivo ha sido efectivo dada su alta reactividad frente a otros grupos protectores de alcoholes.¹⁵⁸ Para lograr el primer objetivo se disolvió la base libre de **160** en anhídrido acético y se calentó a reflujo por un día. Sin embargo, al procesar la solución resultante, se aisló su análogo semi-oxidado **74d** como único producto de reacción. Dado que el oxígeno jugaría un rol en la oxidación del alcaloide, se realizó otra prueba con la base libre de **167** utilizando clorotioformiato de fenilo y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) en CH_3CN bajo ambiente de N_2 . En estas condiciones se encontró que había material de partida en la mezcla de reacción final más productos coloreados muy polares y de difícil separación, aunque nunca se encontró evidencia experimental de la presencia de la 2,3,7,11b-tetrahidro-1*H*-isoaporfina (**179**) (Esquema 77).



Reactivos y condiciones: a) Ac_2O , ref. 1 día, b) $ClCSOPh/DMPA/MeCN, N_2$

Esquema 67

¹⁵⁸ González-Bello, C.; Coggins, J.R.; Hawkins, A.R. y Abell, C.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 849 (1999).

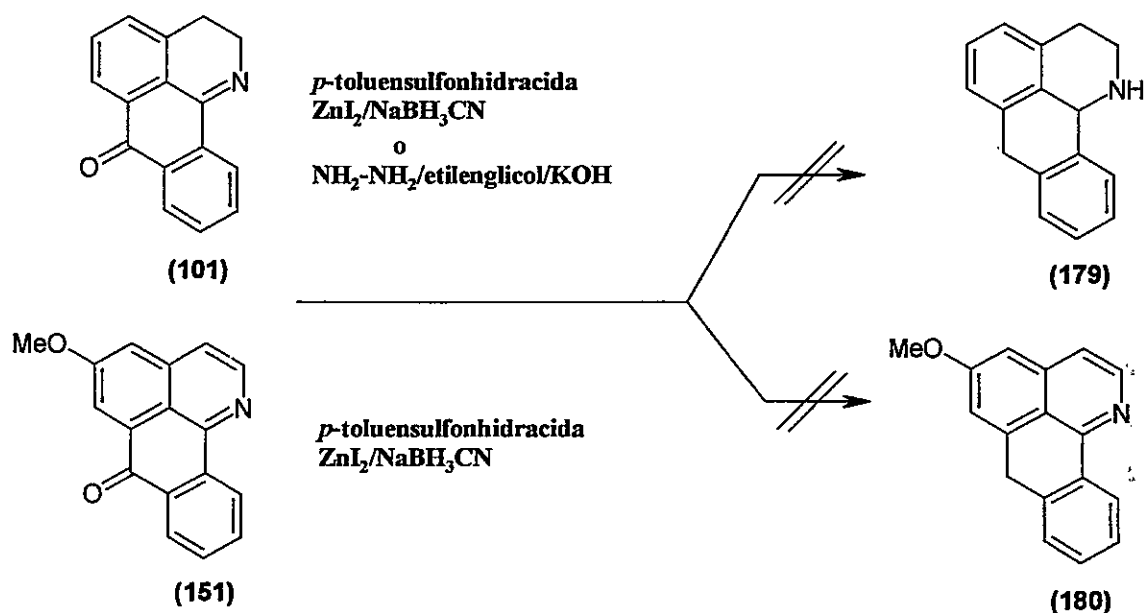
De acuerdo con estos resultados concluimos que la base libre de ambas isoaporfinas es altamente oxidable y capaz de reaccionar con el oxígeno del aire. A pesar de que se ha encontrado que dichos alcaloides 7-hidroxilados pueden ser aislados y caracterizados en forma estable a través de la formación de sus clorhidratos respectivos, eso no impide que el rendimiento y efectividad en reacciones de reducción de la función alcohólica sean bajas siendo esta ruta de síntesis de isoaporfinas altamente insatisfactoria.

3.3.2 Intentos de reducción del grupo carbonilo de 2,3-dihidro- y oxoisoaporfinas por medio de reacciones del tipo Wolff-Kishner

Se realizaron estudios de reducción del grupo carbonilo tanto con el compuesto 5-metoxi-oxoisoaporfina **151** como con el derivado 2,3-dihidro-oxoisoaporfina **101** utilizando para ello reacciones del tipo Wolff-Kishner.¹⁵⁹ Así, ambos compuestos se disolvieron en AcOH agregándose porciones de *p*-toluensulfonhidracida para formar la hidrazona intermediaria. A pesar de que el espectro de ^{RMN} de ^{1H} demostraba que las hidrazonas respectivas se habían obtenido, aunque en un muy pobre rendimiento, después de remover al vacío el AcOH y sin purificación ulterior, se disolvió la mezcla resultante de cada una de ellas en MeOH, agregándose ZnI₂ y NaBH₃CN y calentando la solución a reflujo por 2 horas. Sin embargo, el procesamiento de la mezcla resultante demostró que no había ocurrido la reacción esperada, recuperándose parte del material de partida más algunos subproductos coloreados. Otro intento con la 2,3-dihidro-oxoisoaporfina **101** fue realizado en etilenglicol con agregado de monohidrato de hidracina y KOH a reflujo durante 1 hora. Sin embargo, dicho intento generó solamente productos coloreados muy polares, recuperándose parte del material de partida (Esquema 78).

¹⁵⁹ Para mayor información sobre el mecanismo y ejemplos de reducción de Wolff-Kishner en sistemas similares a las oxoisoaporfinas, ver: a) Szmant, H. H., *Angew. Chem. Internat. Edit. Engl.*, **7**, 120 (1968). b) Gadhwal, S.; Baruah, M. y Sandhu, J. S., *Synlett.*, **10**, 1573 (1999). c) Taber, D. F. y Stachel, S. J., *Tetrahedron Lett.*, **33**, 903 (1992). d) Brecknell, D. J.; Carman, R. M. y Schumann, R. C., *Aust. J. Chem.*, **42**, 527 (1989). e) Lemieux, R. P. y Beak, P., *Tetrahedron Lett.*, **30**, 1353 (1989). f) Sundararamaiah, T. y Rao, C. S., *Curr. Sci.*, **39**, 372 (1970).

De esta manera, los resultados experimentales no permitieron obtener evidencia física de la presencia del derivado reducido 179 ni del posible producto de reducción 5-metoxi-7H-tetrahidroisoaporfina 180, como consecuencia de la adición de aminas sobre el grupo carbonilo. La falta de reactividad del sistema 2,3-dihidro-oxoisoaporfina como de su análogo oxidado serán ampliamente explicadas en la sección 3.4.2 "Sustitución nucleofílica sobre las oxoisoaporfinas".



Esquema 78

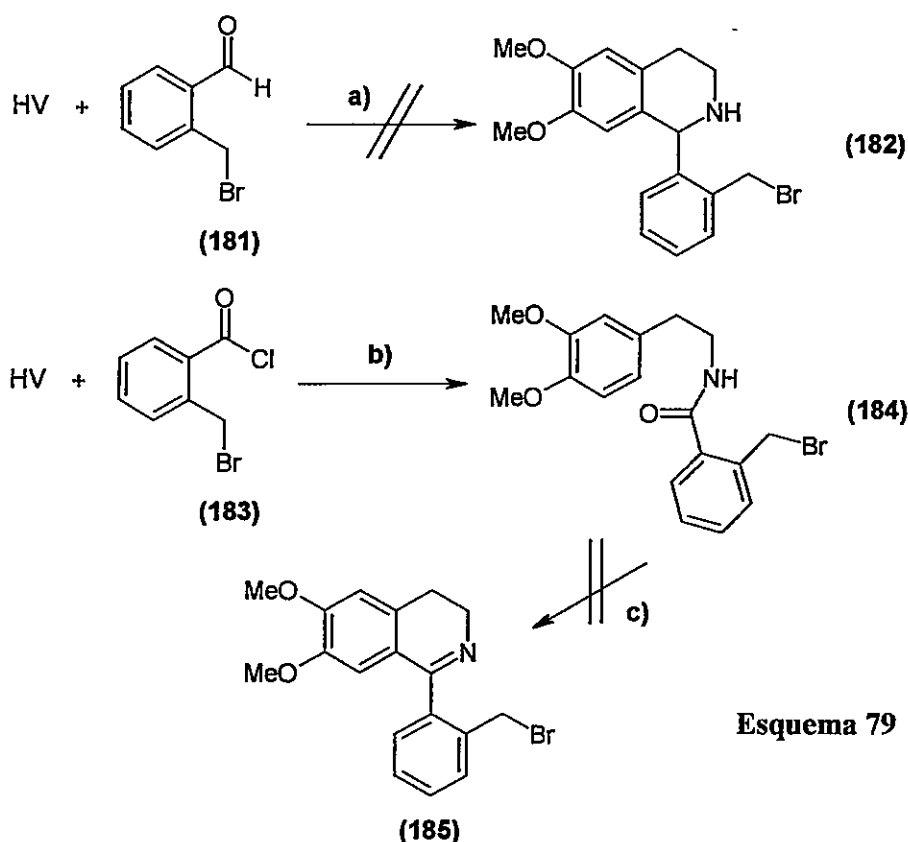
3.3.3 Formación del sistema 3,4-dihidro- o 1,2,3,4-tetrahidro-1-fenil-isoquinolina

En la perspectiva de generar isoaporfinas a través de una ciclación intramolecular de Friedel-Crafts de 1-(2'-halometilfenil) isoquinolinas intermediarias, se ensayó la posibilidad de sintetizar estas últimas a través de la condensación de Pictet-Spengler¹⁶⁰ entre la HV y el 2-bromometil-benzaldehído (181), preparado por bromación del *o*-tolualdehído con NBS y AIBN en CCl₄.

Sin embargo, no fue posible obtener el producto de condensación esperado (182), obteniéndose variados productos en muy pequeña proporción. Por otro lado, y para tratar de llegar a la 3,4-dihidro-1-(2'-halometilfenil) isoquinolina, se preparó la amida de la HV con cloruro de 2-bromometilbenzoílo (183) en éter etílico y solución acuosa de KOH al 10% entre 0-5°C. A pesar de que la formación de la amida respectiva (184) se logró con un rendimiento aceptable (66%), la posterior ciclación de Bischler-Napieralski¹⁶¹ de ésta con POCl₃ en tolueno solamente proporcionó una mezcla oscura de muchos compuestos de difícil separación, no siendo evidente por cromatografía o a través del espectro de RMN ¹H de la mezcla cruda de reacción la formación del derivado 3,4-dihidro-1-(2'-bromometilfenil) isoquinolina (185) (Esquema 79).

¹⁶⁰ Para una revisión de la síntesis de Pictet-Spengler de tetrahidroisoquinolinas, ver; Whaley, W.M. y Govindachari, T.R.; *Org. React.*, **6**, 151 (1951).

¹⁶¹ Para una revisión de la ciclación de Bischler-Napieralski, ver; Whaley, W.M. y Govindachari, T.R.; *Org. React.*, **6**, 74 (1951).



Esquema 79

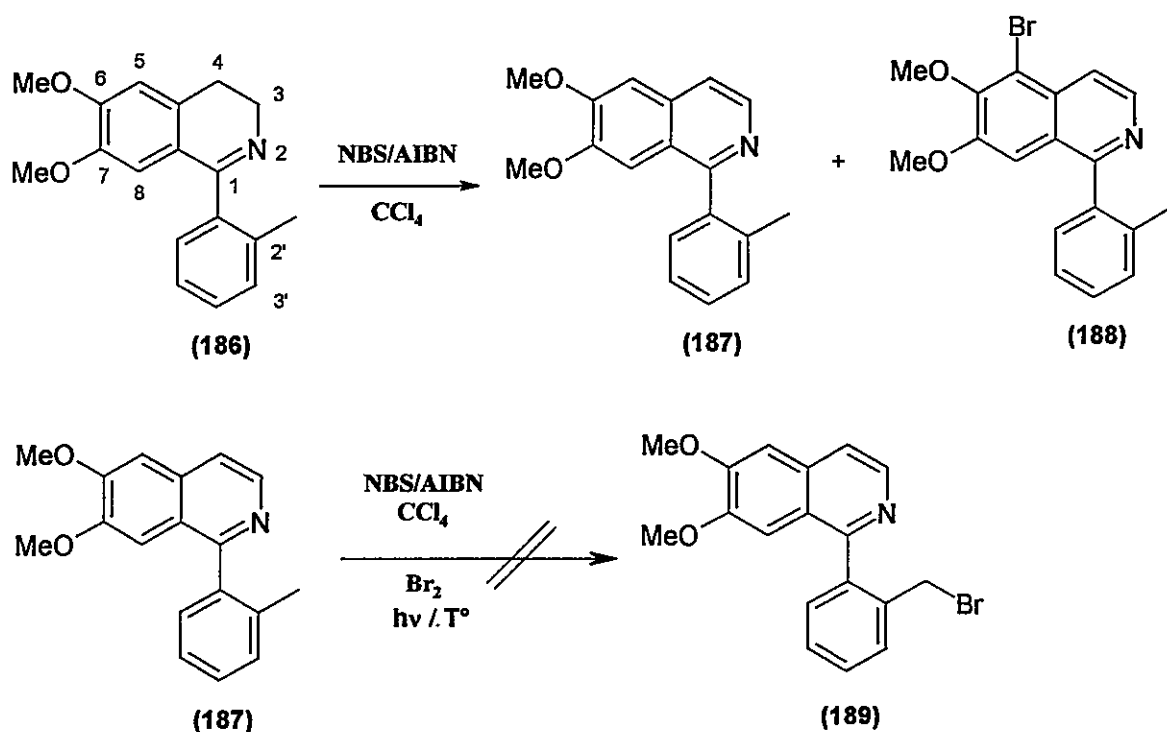
Reactivos y condiciones: a) EtOH, ref. b) Et₂O, KOH, T. A. c) POCl₃, tolueno, ref.

3.3.4 Bromación bencílica de la 3,4-dihidro-1-(2'-metilfenil)isoquinolina

Dado que los intentos anteriores no dieron la isoquinolina deseada para la posterior ciclación intramolecular de Friedel-Crafts, se procedió a obtener la 3,4-dihidro-1-(2'-metilfenil)isoquinolina (186) a partir de la HV y el cloruro de 2-metil-benzoilo y, posteriormente, se intentó obtener el producto de bromación bencílica con NBS y AIBN en CCl₄. Ante la posibilidad de generar varios productos halogenados dada la presencia de dos centros bencílicos, resultó inesperada la obtención de (187) y de un producto bromado (188) en un 35 y 2% respectivamente sin evidenciar bromación en el metilo bencílico (Esquema 82). Más aún, al tratar de bromar bencílicamente 187 con NBS en presencia de peróxido de benzoilo o AIBN o con bromo molecular, irradiando con luz UV y con calentamiento a

reflujo, sólo se obtuvo el compuesto de partida inalterado sin llegar a la generación del derivado 1-(2-bromometilfenil)-6,7-dimetoxi-isoquinolina (**189**) esperado para este tipo de reacción.

Una de las posibles causas de la formación de **187** y **188** radica en el hecho de la estabilidad del radical formado. Sabiendo que la energía del enlace C-H en los carbonos primarios es mucho mayor que los carbonos secundarios¹⁶² para la abstracción de un átomo de hidrógeno, podemos inferir que la bromación radicalaria en el carbono metílico sería menos favorable que en el carbono bencílico secundario, lo que reflejaría una menor energía del estado de transición para la formación de un radical libre a partir de este último.



Esquema 80

¹⁶² Carey, F. A. y Sundberg, R. J. en "Advanced Organic Chemistry", 3d. edition, Part A, pag 651, 1990, Plenum Press, New York.

La mayor estabilidad relativa del radical bencílico secundario estaría reforzada por una interacción hiperconjugativa, vale decir, por la superposición parcial de un orbital sp^3-s del grupo metileno adyacente con el orbital semi-lleno p del átomo de carbono radicalario. Esta característica no se presentaría en el carbono metílico (Figura 54).

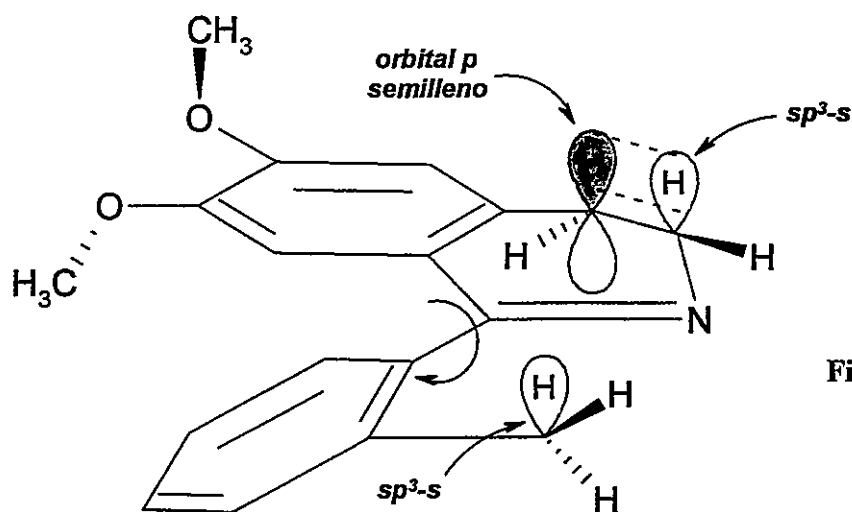


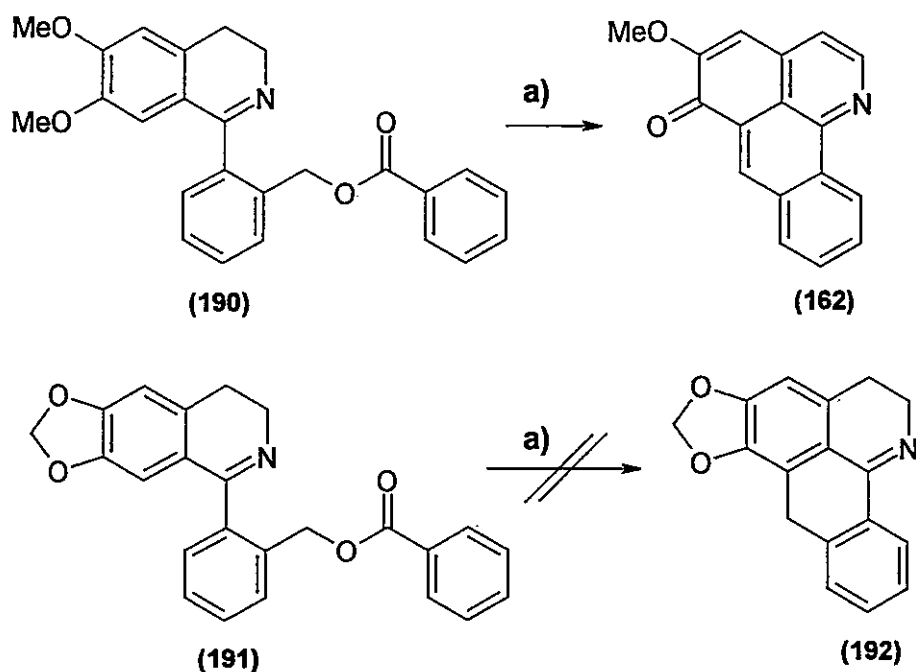
Figura 54

Además, el impedimento estérico que presenta el carbono bencílico por la libre rotación del grupo fenilo impediría la formación de un posible radical en éste carbono, lo que se traduciría en una bromación más selectiva y reactiva en la posición 4 de la estructura isoquinolínica. Finalmente, la aromatización del anillo piridínico sería resultado de la generación de radicales libres en C-4 y C-3, estabilizado éste último por el átomo de nitrógeno, con la consiguiente formación del doble enlace.

3.3.5 Ciclación intramolecular catalizada por ácido de la 3,4-dihidro-1-(2'-benzoiloxibencil)isoquinolina

A raíz de los resultados negativos obtenidos en los puntos 3.3.3 y 3.3.4, se sintetizó a través de la ciclación de Bischler-Napieralski la 3,4-dihidro-6,7-dimetoxi-1-(2'-benzoiloxibencil)-fenilisoquinolina (**190**) derivada de la HV y del cloruro de ácido respectivo. Ulteriormente, se hizo reaccionar **190** en varios solventes ácidos tales como TFA, APF y una mezcla de AcOH/H₂SO₄ obteniéndose en este último caso un único producto ya identificado como 5-metoxi-6*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-6-ona (**162**) con un rendimiento de 22%. Esto confirma que la generación de éste producto, a través de la reacción con NaBH₄ en AcOH tanto de **75e** como de **152** o de la hidrogenación catalítica de éste último, derivaría de una adición de un ión hidruro al carbonilo sin afectar el sistema heterocíclico para posteriormente generar la deshidroisoaporfina final **162** (ver Esquema 63).

Para evitar la posible desmetilación del 6-OMe y generar el grupo carbonilo en C-6 de la isoquinolina intermediaria en medio ácido, favoreciendo con ello la formación de la 5-metoxi-6*H*-oxoisoaporfina **162**, se sintetizó la 3,4-dihidro-6,7-metilendioxi-1-(2'-benzoiloxibencil)-fenilisoquinolina (**191**) el cual, sin embargo, no generó ningún producto aislable del medio ácido reaccionante como la esperada 2,3-dihidro-5,6-metilendioxi-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolina (**192**) (Esquema 81).

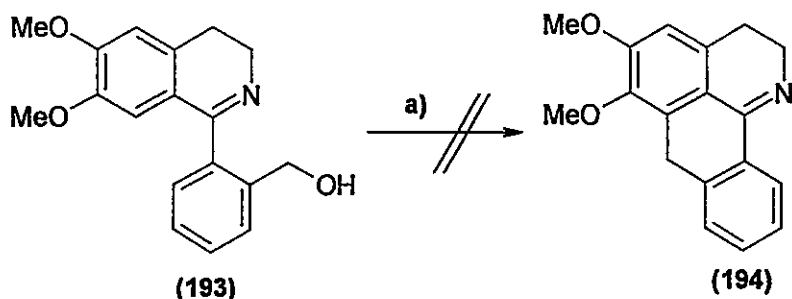


Condiciones y reactivos: a) AcOH/H₂SO₄, calent. 100°C, 1 hr.

Esquema 81

Las causas por las cuales no se logró aislar 192 podrían residir en el rompimiento del anillo metilendioxi tanto en 191 como en el producto final en medio ácido. De esta manera, la formación de un producto catecólico dificultaría su aislamiento del medio acuoso por un solvente orgánico, no resultando una vía efectiva para la obtención de la isoaporfina respectiva.

Para estudiar si el alcohol bencílico correspondiente a 190 podría generar la misma oxoisoaporfina 162, se hidrolizó el benzoato en MeOH con K₂CO₃ obteniéndose el alcohol (193) con buen rendimiento. Posteriormente, se estudio la ciclación en AcOH/H₂SO₄, TFA y HCl bajo las mismas condiciones de temperatura y tiempo mencionados anteriormente, recuperándose el material de partida y sin evidencia a través de RMN de ¹H de la mezcla cruda de la reacción de la formación de la esperada 5,6-dimetoxi-2,3-dihidro-7H-dibenzo[de,h]quinolina (194) ni de la oxoisoaporfina 162 (Esquema 82).



Condiciones y reactivos: a) TFA o APF o AcOH/H₂SO₄, calentamiento a 100°C, 1 hora

Esquema 82

La falta de reactividad de **193** para formar la isoaporfina **194** se explicaría en parte por la estabilidad del grupo saliente. En el caso de la reacción de **190**, el ácido benzoico, a diferencia del agua es mejor grupo saliente, lo que se traduciría en la falta de reactividad del alcohol bencílico en **193**.

Por último, dicha diferencia se reflejaría en las estructuras cristalinas de **190** y **193** para la distancia O...C bencílico que, para el benzoato **190**, es de 1,463 Å y para el alcohol bencílico **193** de 1,392 Å, ratificando así la menor reactividad del segundo (Figuras 55 y 56).

Otro estudio intentó sustituir el hidroxilo bencílico de **193** por un mejor grupo saliente como un halógeno para la posterior ciclación intramolecular. Dentro de la literatura existe un amplio espectro de alternativas sintéticas para la conversión de alcoholes bencílicos en sus respectivos halógenos.¹⁶³

¹⁶³ Para mayor información sobre la conversión de alcoholes bencílicos en sus respectivos halogenuros, ver: a) Wang, X. y Silverman, R. B.; *J. Org. Chem.*, **63**, 7357 (1998). b) Olah, G. A.; Balaram Gupta, B. G.; Malhotra, R. y Narang, S. C.; *J. Org. Chem.*, **45**, 1638 (1980). c) Vankar, Y. D. y Trinadha Rao, C.; *Tetrahedron Lett.*, **26**, 2717 (1985). d) Mandal, A. K. y Mahajan, S. W.; *Tetrahedron Lett.*, **26**, 3863 (1985). e) Dai-Ho, G. y Mariano, P. S.; *J. Org. Chem.*, **52**, 704 (1987). f) Fernández, I.; García, B.; Muñoz, S.; Pedro, J. R. y de la Salud, R.; *Synlett.*, **7**, 489 (1993). g) Di Deo, M.; Marcantoni, E. y Torregiani, E.; *J. Org. Chem.*, **65**, 2830 (2000).

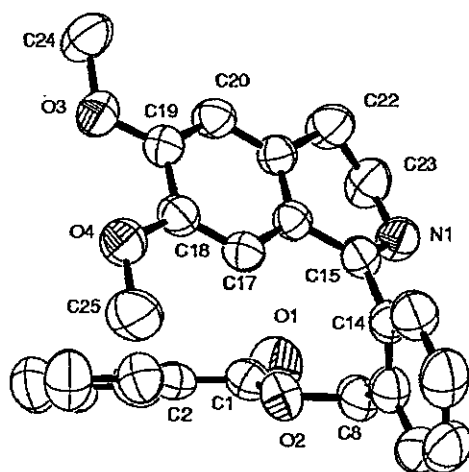


Figura 55. Estructura cristalina de la 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1-(2'-benzoyloximetilfenil)isoquinolina (190). Perspectiva ORTEP mostrando el sistema etiquetado con elipsoides térmicas dibujadas en un nivel de probabilidad de un 50%. Los hidrógenos no fueron mostrados para una mayor claridad.

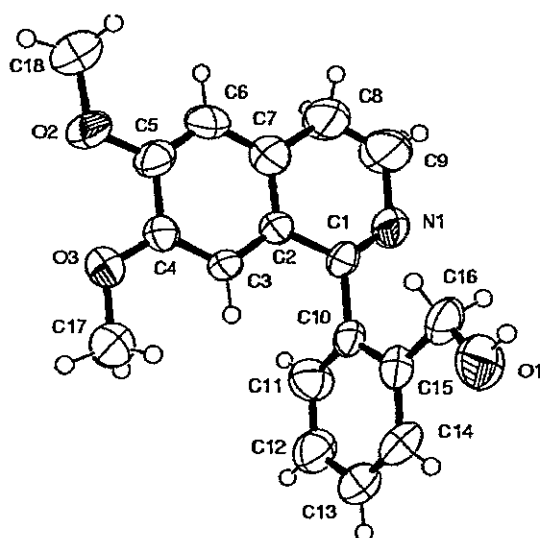
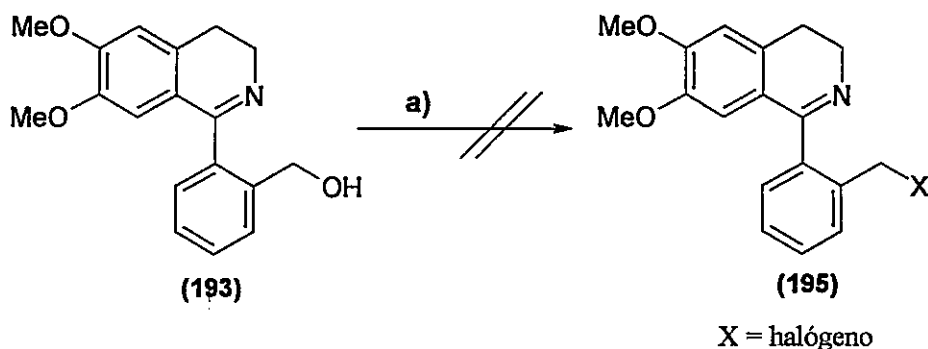


Figura 56. Estructura cristalina de la 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1-(2'-hidroximetilfenil)isoquinolina (193). Perspectiva ORTEP mostrando el sistema etiquetado con elipsoides térmicas dibujadas en un nivel de probabilidad de un 50%.

De éstas, probamos tres rutas distintas utilizando para ello $\text{MeSO}_3\text{H}/\text{NaI}/\text{MeCN}$,¹⁶⁴ $\text{imidazol}/\text{I}_2/\text{PPh}_3/\text{THF}$ ¹⁶⁵ y $\text{CBr}_4/\text{PPh}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$.¹⁶⁶ Con ninguna de ellas logramos una sustitución del grupo OH bencílico para la formación del derivado halogenado (195), recuperándose el material de partida y variados productos polares de difícil separación en mínima proporción (Esquema 83).



Condiciones y reactivos: a) $\text{MeSO}_3\text{H}/\text{NaI}/\text{MeCN}$ o $\text{imidazol}/\text{I}_2/\text{PPh}_3/\text{THF}$ o $\text{CBr}_4/\text{PPh}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$

Esquema 83

Con estos datos de reactividad, se pensó en obtener a partir de 190 la amina secundaria sin afectar el grupo benzoiloxibencilo para que, una vez formada una sal cuaternaria, pudiéramos en medio ácido realizar la misma ciclación que generó 162 pero manteniendo el sistema tetrahydroisoquinolínico. Con este fin, 190 fue hidrogenada en EtOH con Pd/C generando inesperadamente la 6,7-dimetoxi-1-(2'-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (196) en forma cuantitativa.

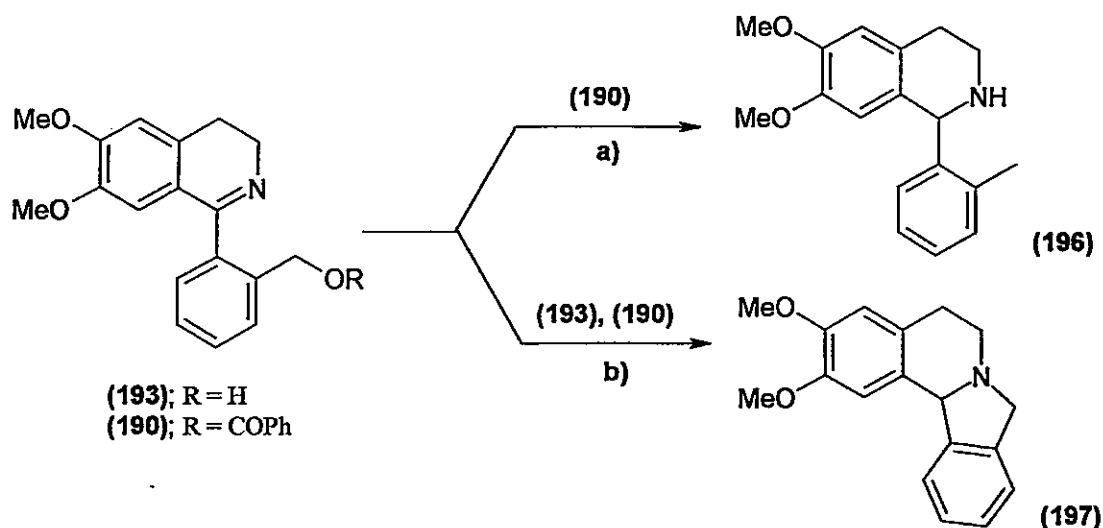
Finalmente, y ante estos nuevos e inesperados resultados, se estudió la reactividad de las dihidro-isoquinolinas intermediarias 190 y 193 frente a la reducción con $\text{NaBH}_4/\text{MeOH}$ para posibilitar la obtención de la isoaporfina. Sin embargo, en ambos casos, se generó con alto

¹⁶⁴ Kamal, A.; Armes, G. y Laxman, N.; *Synth. Commun.*, **31** (6), 827 (2001).

¹⁶⁵ Merlic, C.A.; Aldrich, C.C.; Albaneze-Walker, J. y Saghatelian, A.; *J. Amer. Chem. Soc.*, **122** (13), 3224 (2000).

¹⁶⁶ Dai-Ho, G. y Mariano, P.S.; *J. Org. Chem.*, **53**, 5113 (1988).

rendimiento y como único producto la 2,3-dimetoxi-5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2- α]isoquinolina¹⁶⁷ (197) (Esquema 84).



Condiciones y reactivos: a) $H_2/Pd-C/EtOH$, b) $NaBH_4/MeOH$

Esquema 84

Esta inesperada reactividad de 190 frente a la hidrogenación catalítica puede ser explicada mediante una rápida hidrogenólisis del grupo benzoato y la posterior reducción de la imina, lo que elimina la posibilidad de reacción del átomo de nitrógeno sobre el carbono bencílico. Sin embargo, en presencia de $NaBH_4$, la formación inicial de la amina secundaria sería previa a la sustitución sobre el carbono bencílico. Esta diferente reactividad de la isoquinolina 190 nos impide nuevamente obtener por esta vía sintética la formación de la isoaporfina.

¹⁶⁷ Para mayor información sobre la formación de 197, ver: Houlihan, W.J.; Manning, R.E.; U.S. Patents N°s 3,686,207; 3,644,370; 3,644,369; 3,642,777 (1972).

3.3.6 Comentarios Generales

Al estudiar la reducción de los diferentes derivados de 2,3-dihidro-oxoisoaporfina y oxoisoaporfina para la formación de isoaporfina como productos aislables, diversas evidencias experimentales nos llevaron a concluir que tales compuestos son de difícil acceso. Los intentos realizados se extendieron a la eliminación del grupo hidroxilo bencílico en las 7-hidroxi-isoaporfina 160 y 167 que sólo se habían podido aislar como los clorhidratos respectivos debido a la fácil re-oxidación de las bases libres a las oxoisoaporfina correspondientes. Utilizando tanto acetoxiborohidruros como hidrogenación catalítica y tras fracasadas tentativas de protección del alcohol bencílico, decidimos intentar otras vías para la formación de la isoaporfina.

Por otro lado, la eliminación del grupo carbonilo por los métodos convencionales (Clemmensen, Wolff-Kishner) no fue efectiva para la obtención del metileno en C-7, lo que será ampliamente discutido más adelante (ver. 3.4 "*Sustitución Electrofílica y Nucleofílica sobre la Oxoisoaporfina*"). Por ello, se intentó la síntesis de diversos derivados de 3,4-dihidro-1-(2'-benziloifenil o metilfenil)isoquinolina para la formación ulterior de las isoaporfina por alquilación intramolecular de Friedel-Crafts. Sin embargo, la dificultad de generar algunos intermediarios no hizo aconsejable seguir con esta ruta sintética, aunque nos permitió determinar las condiciones experimentales en las cuales se generan interesantes compuestos isoquinolínicos no reportados con anterioridad.

En conclusión, estos intentos sintéticos para la obtención de isoaporfina apoyan nuevamente los datos experimentales y teóricos aportados por esta tesis en relación a su inestabilidad como posibles productos naturales.

3.4 SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA Y NUCLEOFÍLICA SOBRE LA OXOISOAPORFINA

Las reacciones de sustitución aromática, tanto electrofílica como nucleofílica, en heterociclos tales como las oxoisoaporfinas, han sido poco estudiadas. Por lo tanto, el estudio de la reactividad que presentarían estos compuestos frente a ciertas reacciones fundamentales como la nitración y la bromación y frente a la sustitución nucleofílica con bases duras y blandas es un objetivo de interés.

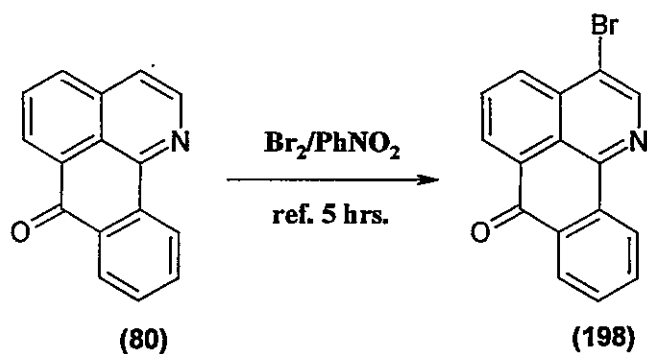
3.4.1 Sustitución Electrofílica Aromática

Las reacciones de sustitución electrofílica aromáticas¹⁶⁸ son muy importantes para proósitos sintéticos, dado que una amplia variedad de especies electrofílicas pueden atacar anillos aromáticos y efectuar sustitución. Considerando la factibilidad de que compuestos aromáticos reaccionen con electrófilos formando intermediarios sigma (σ) o de Wheland,¹⁶⁹ las reacciones de nitración y halogenación son las más usadas y conocidas para nuestros estudios de reactividad. Con respecto a las oxoisoaporfinas, se encuentra referenciada solamente la síntesis para propósitos de obtención de tintes comerciales a partir de la azabenzantrona u oxoisoaporfina en nitrobenzeno, de la 3-bromo-oxoisoaporfina¹⁷⁰ (198) (Esquema 85).

¹⁶⁸ Carey, F. A. y Sundberg, R. J.; "Advanced Organic Chemistry", Third Edition, Part A, Plenum Press-New York, Cap. 10-11, 1990.

¹⁶⁹ a) Olah, G. A. y Kobayashi, S.; *J. Amer. Chem. Soc.*, **92**, 6369 (1970). b) Wheland, G. W.; *J. Am. Chem. Soc.*, **64**, 900 (1942). c) Hubig, S. M. y Kochi, J. K.; *J. Org. Chem.*, **65**, 6807 (2000).

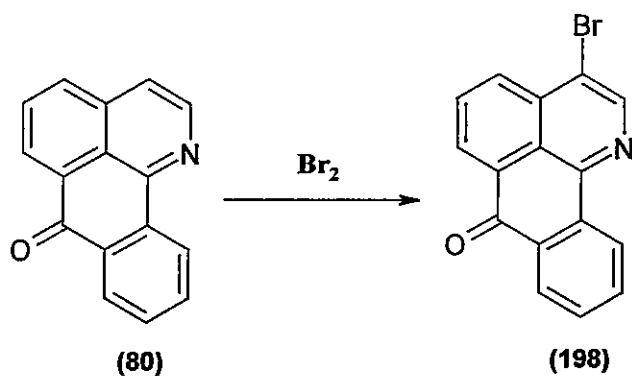
¹⁷⁰ a) King, J. y Ramage, G. R.; *J. Chem. Soc.*, 936 (1954). b) I. G. Farbenindustrie Akt.-Ges., German Patent N° 627,258 (1936).



Esquema 85

Para explorar la reactividad de este sistema heterocíclico frente a reacciones de SE, se usaron como materiales de partida la misma oxoisoaporfina **80** y la 5-metoxi-oxoisoaporfina **151**. Diferentes solventes de diversa polaridad y temperatura entre la ambiental y 90°C fueron usados para este estudio. Bromación y nitración fueron elegidas usando como reactivos bromo molecular y ácido nítrico respectivamente.

Los resultados experimentales para la bromación y nitración de **80** y **151** se resumen en los Esquemas 86, 87 y 88, y las Tablas 33, 34 y 35.

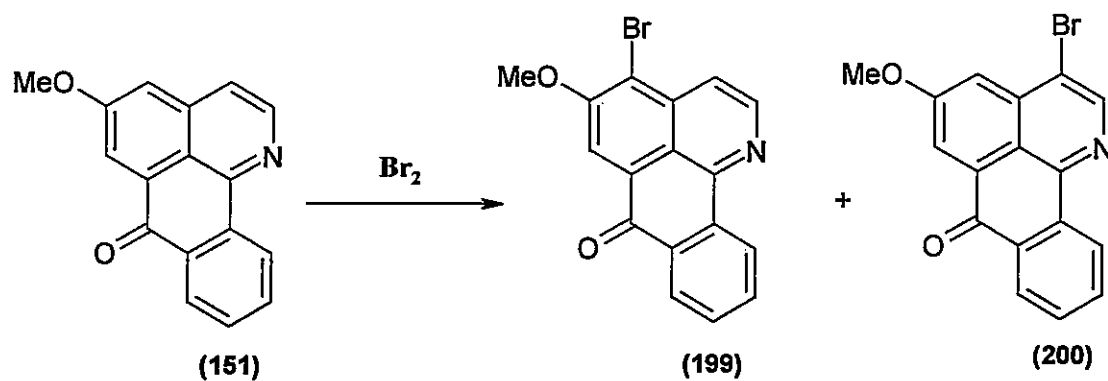


Esquema 86

Tabla 33. Bromación de la 7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona **80** con Br₂ (2h).

Br ₂ equiv.	Solvente	Temp./°C	Rend.* (198)/%
7	MeOH	T.A. ^a	-
7	MeOH	65	-
7	AcOH	T.A. ^a	-
7	AcOH	80	Trazas
7	PhH	T.A. ^a	-
7	PhH	80	Trazas
7	MeCN	T.A. ^a	14
7	MeCN	80	30
7	PhNO ₂	T.A. ^a	-
7	PhNO ₂	80	30
7	DMF	T.A. ^a	Trazas
7	DMF	80	12

* Determinado en la mezcla de productos por ^{RMN de 1H}.^a Temperatura ambiente.

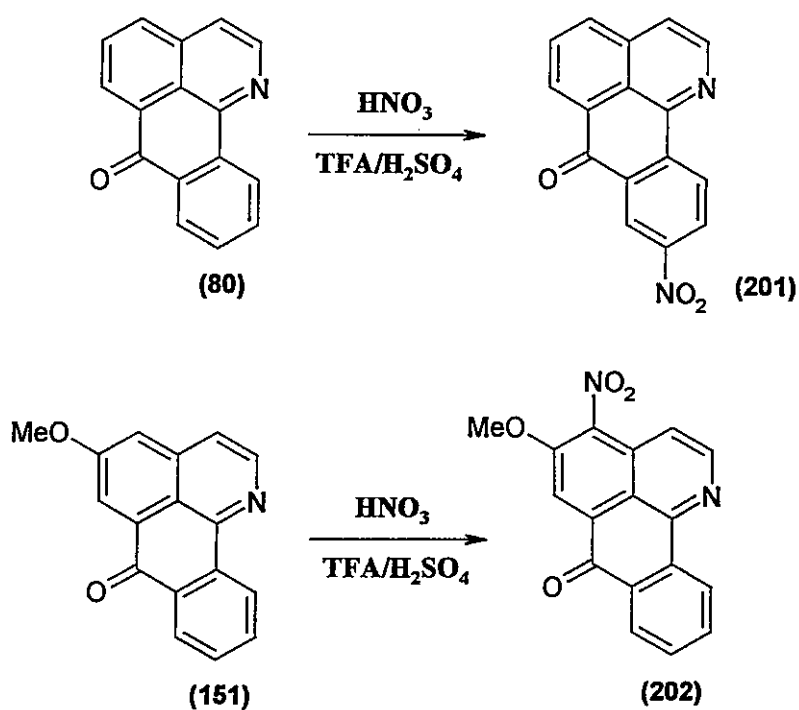


Esquema 87

Tabla 34. Bromación de la 5-metoxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona 151 con Br₂ (2h).

Br ₂ equiv.	Solvente	Temp./ °C	Rend.* (199)/%	Rend.* (200)/%	Razón 199:200.
1	MeOH	T.A. ^a	-	-	-
1	MeOH	65	-	-	-
7	MeOH	65	6	-	-
1	AcOH	T.A. ^a	-	-	-
7	AcOH	80	51	-	-
1	PhH	T.A. ^a	-	-	-
7	PhH	80	56	-	-
1	MeCN	T.A. ^a	56	-	-
7	MeCN	80	27	49	36:64
7	PhNO ₂	80	26	50	34:66
7	DMF	T.A. ^a	90	-	-
7	DMF	80	94	-	-

* Determinado en la mezcla de productos por ^{RMN de 1H}.^a Temperatura ambiente.



Esquema 88

Tabla 35. Nitración de la 7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona **80** y de la 5-metoxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona **151** con HNO₃ (4h).

Solvente	Temp./ °C	Rend. (202)/%	Rend.* (201)/%
H ₂ SO ₄	T.A. ^a	71	-
H ₂ SO ₄	80	13	73
TFA	T.A. ^a	-	-
TFA	80	NHR	NHR
MeCN	T.A. ^a	-	-
MeCN	80	NHR	26
PhNO ₂	T.A. ^a	-	-
PhNO ₂	80	NHR	12
PhH	T.A. ^a	NHR	-
PhH	80	NHR	-
DMF	T.A. ^a	-	-
DMF	80	-	NHR

* Determinado en la mezcla de productos por ^{RMN de 1H}.

^a Temperatura ambiente.

Como podemos apreciar, de acuerdo a los distintos solventes usados en estas reacciones básicas, la regioselectividad de la bromación y nitración en las oxoisoaporfinas cambia drásticamente. Así, el uso de AcOH y benceno (PhH) sobre la bromación de la 5-metoxi-oxoisoaporfina **151**, permite la formación principalmente de la 4-bromo-5-metoxi-oxoisoaporfina **199**. Sin embargo, solventes polares apróticos tales como DMF, MeCN o nitrobenceno (PhNO₂) a 80°C cambian la regioselectividad de la reacción dando elevadas cantidades de 3-bromo-5-metoxi-oxoisoaporfina **200**. Este mismo comportamiento se refleja particularmente en **80** en donde la formación de 3-bromo-oxoisoaporfina **198** se ve favorecida por el uso de solventes apróticos polares, no observándose reactividad de la oxoisoaporfina en medios ácidos polares.

Por otra parte, la nitración de ambas oxoisoaporfinas de partida en un medio ácido como el H₂SO₄/TFA conduce a la formación de la 4-nitro-5-metoxi-oxoisoaporfina **202** y la 9-nitro-oxoisoaporfina **201**, no siendo observable la generación de los respectivos derivados nitrados en los demás solventes estudiados. Esto nos hace pensar que existiría un intermediario protonado sobre alguno de los heteroátomos que, siendo más estable en el medio de reacción, sería el responsable de la regioselectividad observada.

Para comprender de mejor forma esta inusual regioselectividad de **151** y **80** frente a las reacciones de bromación y nitración hemos calculado teóricamente, a partir de la optimización de geometría de la estructura base, *N*- y *O*-protonada, las energías totales de los posibles intermediarios de reacción (en unidades atómicas, u.a.) usando los métodos de cálculo *ab initio* HF/3-21G, 6-311G y DFT-B3LYP/6-311G aportados por el paquete computacional Gaussian 98W. Dichas energías se encuentran resumidas en la Tabla 36 y en la Figura 57.

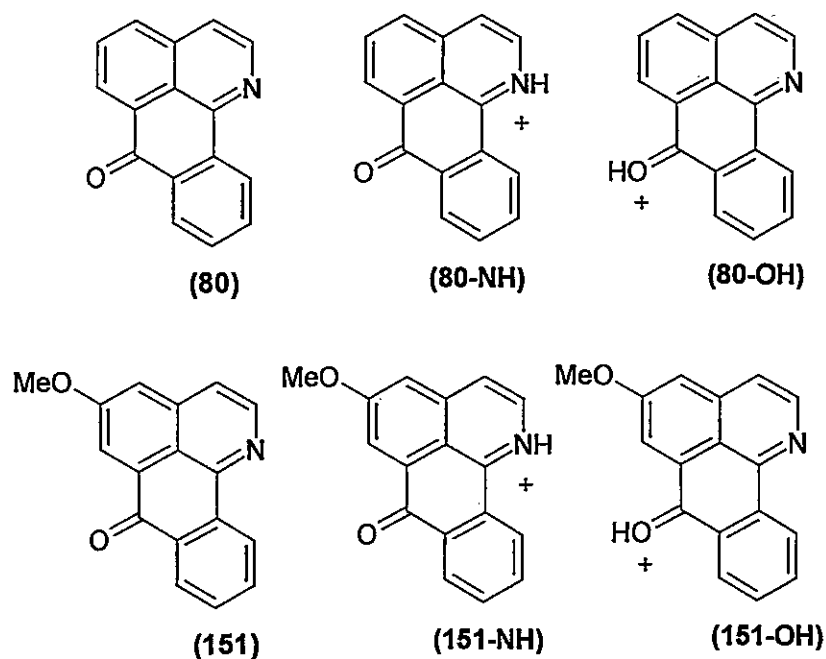


Figura 57

Tabla 36. Energías totales (u.a.) de las oxoisoportinas derivadas 80 y 151 y sus intermediarios *N*- y *O*-protonados, tras optimización de geometrías.

Oxoisoportina	Energía total HF/3-21G	Energía total* HF/6-311G	Energía total* B3LYP/6-311G
(80)	-736,34	-740,33	-745,09
(80-NH)	-736,73	-740,72	-745,47
(80-OH)	-736,70	-740,69	-745,44
(151)	-849,60	-854,19	-859,60
(151-NH)	-849,99	-854,58	-859,99
(151-OH)	-849,95	-854,55	-859,96

* Los valores de energía están calculados sobre la base de un single point (SP) de la estructura optimizada con HF/3-21G.

De acuerdo a la Tabla 36, los valores de energía total indican que para ambos compuestos de partida la especie *N*-protonada sería el intermediario reaccionante más estable en la sustitución electrofílica sobre el esqueleto isoquinolínico (entre 18-25 Kcal/mol más estable que su isómero *O*-protonado para ambos niveles de cálculo). Esto se ve además apoyado por los cálculos de afinidad protónica examinados con anterioridad (ver Sección 3.2.1.1 *Afinidad Protónica*) que establecían la mayor estabilidad del intermediario *N*-protonado sobre el protonado sobre el grupo carbonilo. De esta forma, el medio de reacción ácido favorecería la formación, a partir de **151-NH**, de la 4-bromo-5-metoxi-oxoisoaporfina **199** que está co-ayudada por el efecto orientador a *orto* y activador del grupo metoxilo. Sin embargo, es notable destacar que en ambos compuestos de partida exista la formación de un derivado bromado en la posición 3 cuyo rendimiento se ve aumentado en solventes polares apróticos.

Para poder discernir entre las dos posiciones reactivas a la sustitución electrofílica (C-3 y C-4), se calcularon las energías potenciales de los complejos sigma (σ) o de Wheland intermediarios para la bromación de **151** y **80** como base libre y como ácido conjugado *N*-protonado a través de los métodos HF/3-21G y B3LYP/6-31G. Las estructuras optimizadas de los intermediarios de Wheland *N*-protonados más estables para los dos derivados bromados de **151** se muestran en la Figura 58. Los valores de energía potencial y las estructuras de los intermediarios de reacción están resumidas en las Tablas 37 y 38, y en las Figuras 59 y 60.

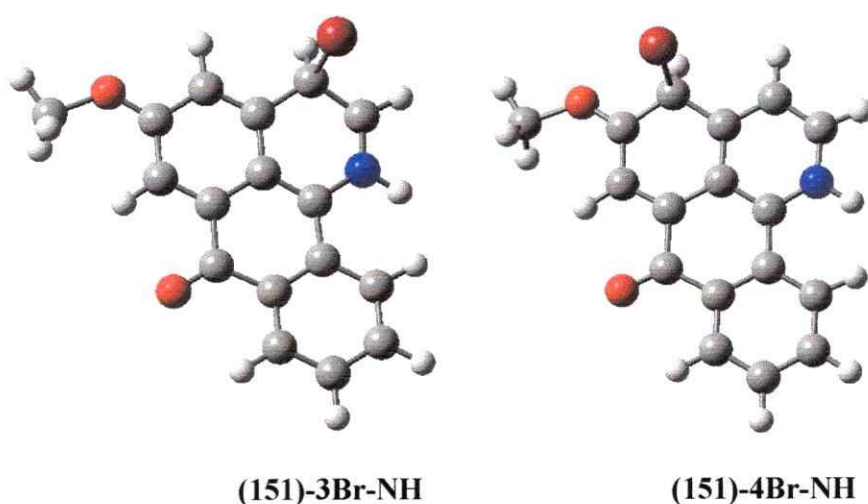


Figura 58

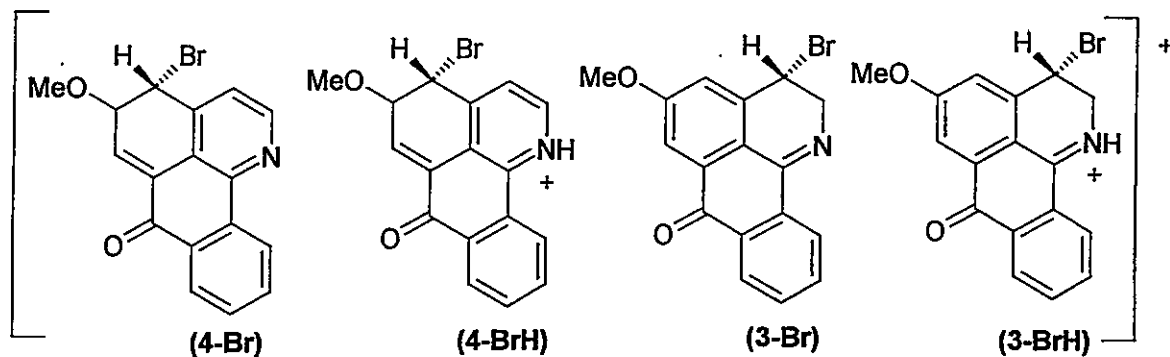


Figura 59

Tabla 37. Energías potenciales totales (u.a.) y relativas (al más estable, Kcal/mol) de los complejos de Wheland (σ) intermedios para la bromación de la 5-metoxi-oxoisoaoporfina 151.

Intermediario (σ)	Energía total HF/3-21G	Energía relativa HF/3-21G	Energía total* B3LYP/6-31G	Energía relativa* B3LYP/6-31G
(4-Br)	-3409,40	2,94	-3430,71	0
(4-BrH)	-3409,66	0	-3430,97	0
(3-Br)	-3409,40	0	-3430,72	1,13
(3-BrH)	-3409,63	20,26	-3430,95	12,99

* Los valores de energía están calculados sobre la base de un single point (SP) de la estructura optimizada con HF/3-21G.

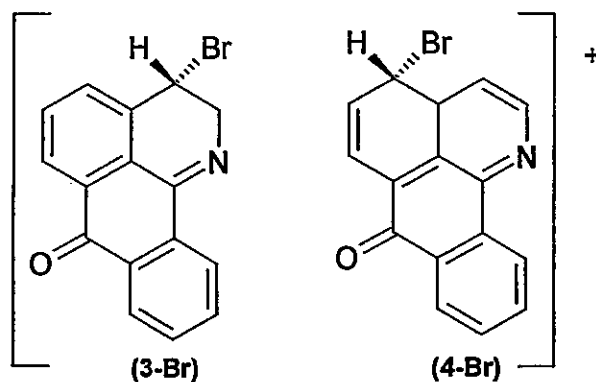


Figura 60

Tabla 38. Energías potenciales totales (u.a.) y relativas (al más estable; Kcal/mol) de los complejos de Wheland (σ) intermedios para la bromación de la oxoisoportina-80.

Intermediario (σ)	Energía total HF/3-21G	Energía relativa HF/3-21G	Energía total* B3LYP/6-31G	Energía relativa* B3LYP/6-31G
(3-Br)	-3296,14	0	-3316,22	0
(4-Br)	-3296,12	12,55	-3316,21	9,29

* Los valores de energía están calculados sobre la base de un single point (SP) de la estructura optimizada con HF/3-21G.

Sobre la base de estos resultados de cálculo, la bromación de la 5-metoxi-oxoisoportina 151 sobre el C-3 sería consecuencia de la reactividad de la base libre por sobre la estructura *N*-protonada. Solventes polares como nitrobenceno o acetonitrilo refuerzan esta vía de reacción que no se refleja claramente en las energías de los intermedios de Wheland (3-Br y

4-Br) a través de cálculos HF y DFT. Este cambio en la regioselectividad de la bromación usando solvente apróticos también se observa en la oxoisoaporfina **80** cuyo único producto de bromación generado con bajo rendimiento está sustituido en la posición 3 del esqueleto carbonado.

Según otro criterio, la formación preferencial del derivado bromado en C-4 para **151** en medio de ácido acético puede ser predicha por la visualización del nivel de energía HOMO que se posiciona preferentemente en dicha región carbonada. Diferente es el caso de **80** en que este nivel electrónico estaría distribuido en gran parte de la oxoisoaporfina (Figura 61).

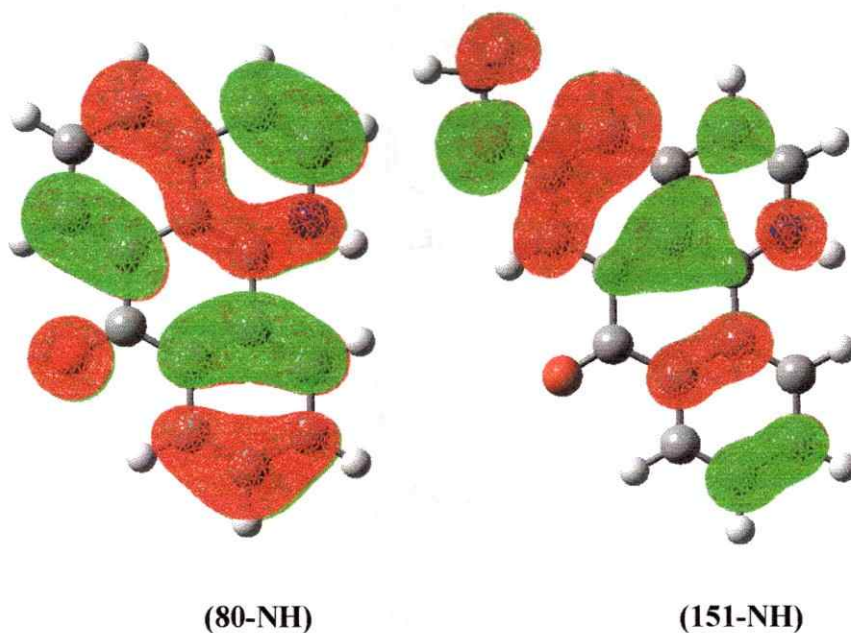
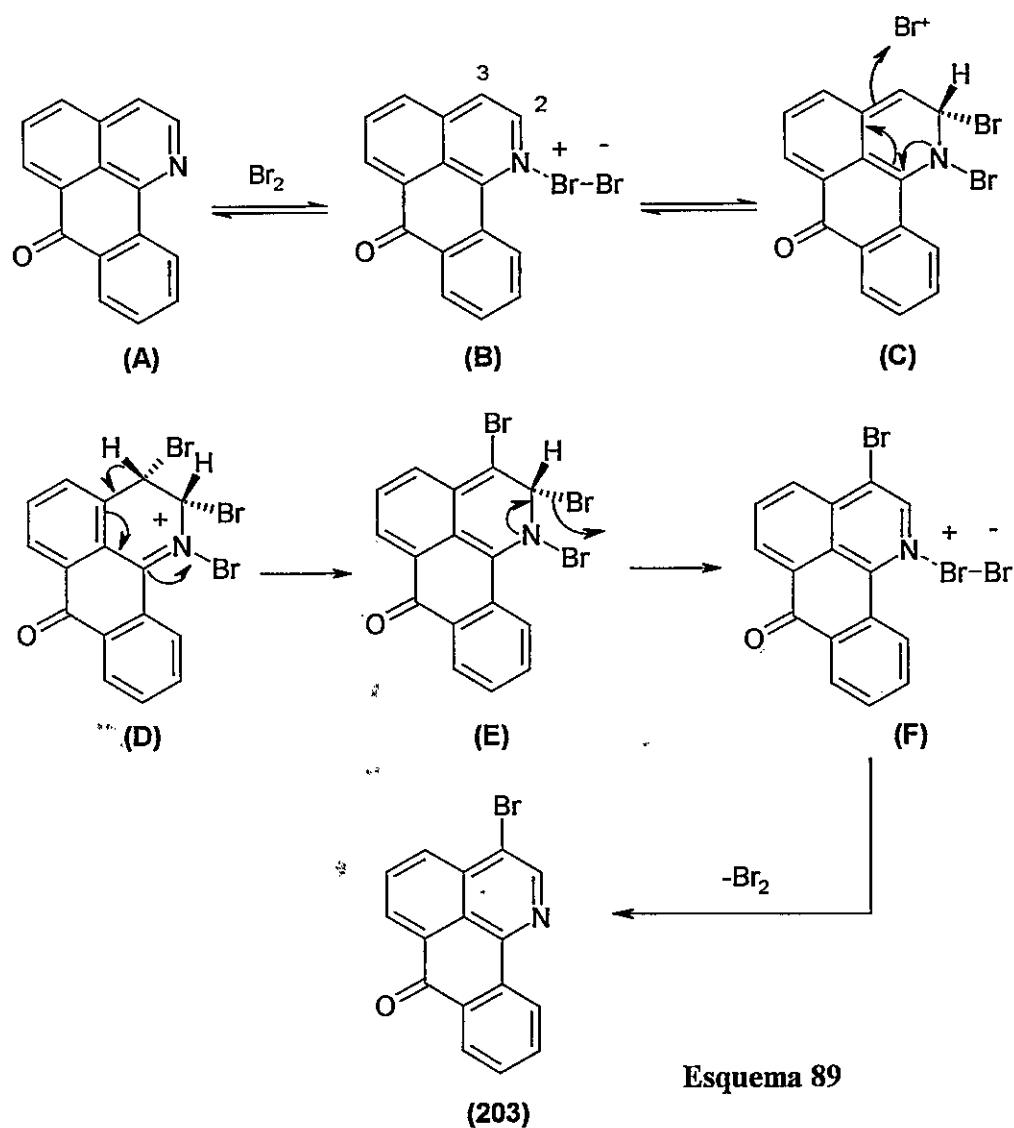


Figura 61

No obstante lo anterior, dado que la formación del derivado bromado en C-3 en ambas oxoisoaporfinas estudiadas bajo solventes apróticos parece tener en común anillos piridínicos, se ha propuesto un mecanismo diferente y que involucra la sustitución del átomo de bromo a través de un mecanismo de adición-eliminación (S_{EAE}) como se presenta a continuación para la formación de 3-bromo-oxoisoaporfina **198** (Esquema 89).



Según esta hipótesis, una molécula de bromo polarizada y el átomo de nitrógeno forman un inicial aducto intermediario (B), seguido por una etapa de adición nucleofílica reversible 1,2 de bromo al enlace C=N del anillo piridínico (C). La próxima etapa es una adición irreversible del ion bromonio por parte de la enamina intermediaria para formar el producto (D). La recuperación del sistema π del anillo de piridina genera, por la salida del átomo de bromo en la posición 2, nuevamente un aducto intermediario (F) el cual, por una disociación de la molécula de bromo desde el átomo de nitrógeno, proporciona el producto final, 3-bromo-oxoisoaporfina 198.

Este mismo mecanismo de S_EAE había sido propuesto de manera especulativa para la bromación selectiva de núcleos de quinolina e isoquinolina,¹⁷¹ pirimidinas¹⁷² y diferentes tipos y derivados de naftiridinas.¹⁷³ Sin embargo, no existen en la actualidad estudios comparativos de solventes y temperaturas que pudieran apoyar la sugerencia de que este tipo de mecanismo sea aplicable a todo tipo de compuestos isoquinolínicos. En este aspecto, se mencionó que la sampangina **119** estudiada por Zjawiony fue hecha reaccionar con bromo molecular en solventes de distinta polaridad como TFA y $PhNO_2$, presentando bromaciones regioselectivas en C-3 y C-4 lo que coincidiría con un mecanismo distinto a la sustitución electrofílica conocida (ver Esquema 27).

Por otra parte, estudios de nitración sobre las oxoisoaporfina **151** y **80** se llevaron a cabo bajo las mismas condiciones de temperatura y solventes usados para la bromación. Para el primero se generó un único derivado nitrado en C-4 el cual podría justificarse por la activación del grupo metoxilo sobre el anillo B. Sin embargo, la oxoisoaporfina **80** tanto en medio ácido como en solventes apróticos presentó una regioselectividad distinta obteniéndose 9-nitro-oxoisoaporfina **201**.

Dado que se espera que en todos estos casos la nitración se produzca en condiciones ácidas, para determinar la estabilidad de los intermediarios sigma (σ) en ambas oxoisoaporfina frente a este tipo de reacción se calcularon las energías potenciales de los complejos intermediarios neutro y *N*-protonado para **151** (3- NO_2 y 4- NO_2) y **80** (3- NO_2 y 9- NO_2) a través de HF/3-21G y B3LYP/6-31G, verificando de esta manera la diferencia existente entre la bromación y nitración como reacciones electrofílicas típicas de acuerdo a los productos de reacción obtenidos.

¹⁷¹ a) Eisch, J. J.; *J. Org. Chem.*, **27**, 1318 (1968). b) Kress, T. J. y Constantino, S. M.; *J. Heterocyclic Chem.*, **10**, 409 (1973).

¹⁷² Kress, T. J. y Moore, L. L.; *J. Heterocyclic Chem.*, **10**, 153 (1973).

¹⁷³ a) Paudler, W. W. y Kress, T. J.; *J. Org. Chem.*, **33**, 1384 (1968). b) Paudler, W. W. y Cornrich, S. J.; *J. Heterocyclic Chem.*, **7**, 419 (1970). c) VanDahm, R. A. y Paudler, W. W.; *J. Org. Chem.*, **40**, 3068 (1975). d) van der Plas, H. C. y Wozniak, M.; *J. Heterocyclic Chem.*, **13**, 961 (1976).

Las estructuras optimizadas de los intermediarios de Wheland *N*-protonados más estables para la nitración de **151** y **80** se muestran en la Figura 62. Los valores de energía potencial y las estructuras de los intermediarios de reacción postulados se encuentran resumidas en las Tablas 39 y 40, y en las Figuras 63 y 64.

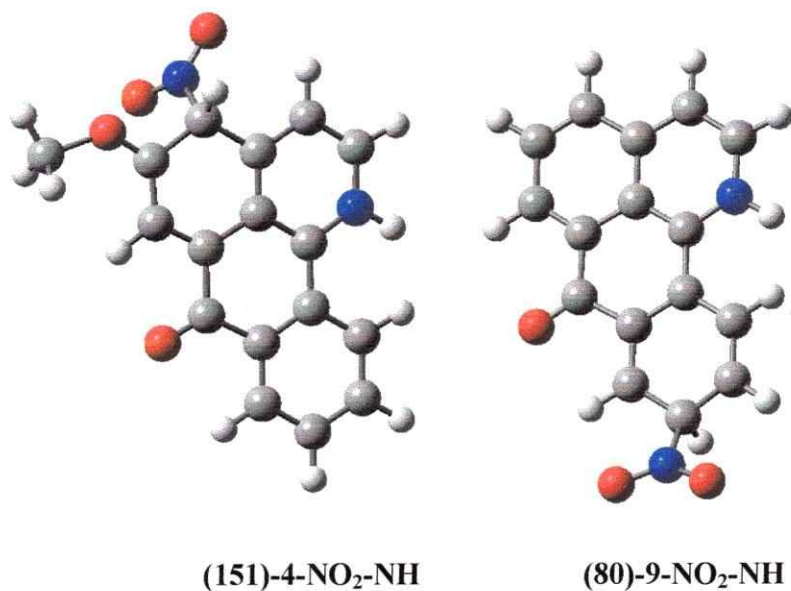


Figura 62

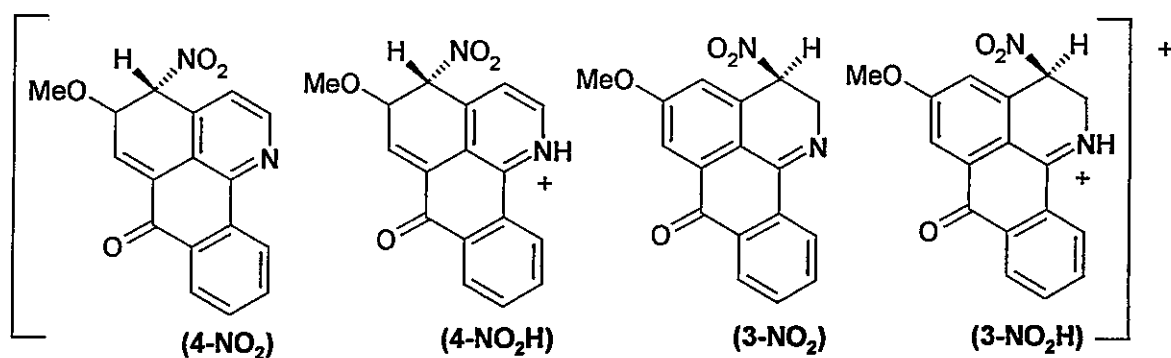


Figura 63

Tabla 39. Energías potenciales totales (u.a.) y relativas (al más estable, Kcal/mol) de los complejos de Wheland (σ) intermedios para la nitración de la 5-metoxi-oxoisoaoporfina 151.

Intermediario (σ)	Energía total	Energía relativa	Energía total*	Energía relativa*
	HF/3-21G	HF/3-21G	B3LYP/6-31G	B3LYP/6-31G
(4-NO ₂)	-1052,19	0,19	-1064,14	1,19
(4-NO ₂ H)	-1052,44	0	-1064,39	0
(3-NO ₂)	-1052,19	0	-1064,14	0
(3-NO ₂ H)	-1052,41	21,77	-1064,37	16,31

* Los valores de energía están calculados sobre la base de un single point (SP) de la estructura optimizada con HF/3-21G.

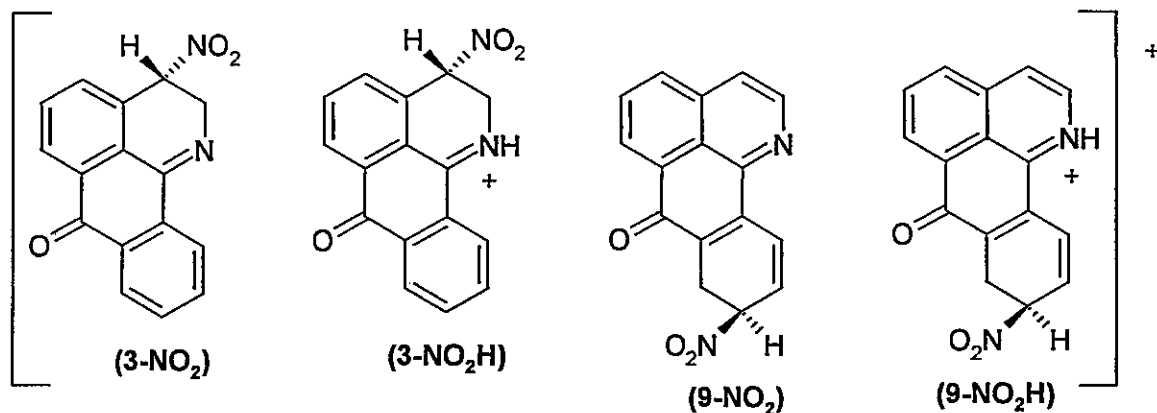


Figura 64

Tabla 40. Energías potenciales totales (u.a.) y relativas (al más estable, Kcal/mol) de los complejos de Wheland (σ) intermedios para la nitración de la oxoisoporfina 80.

Intermediario (σ)	Energía total		Energía relativa	
	HF/3-21G	HF/3-21G	B3LYP/6-31G	B3LYP/6-31G
(3-NO ₂)	-938,93	0	-949,65	0
(3-NO ₂ H)	-939,16	0	-949,86	9,28
(9-NO ₂)	-938,92	8,35	-949,64	4,89
(9-NO ₂ H)	-939,14	12,80	-949,87	0

* Los valores de energía están calculados sobre la base de un single point (SP) de la estructura optimizada con HF/3-21G.

Como podemos apreciar, los intermedios de Wheland (σ) para la nitración del producto de protonación de 151 difieren en su estabilidad análogamente a los resultados de cálculo generados para la reacción de bromación. Así, el intermediario *N*-protonado 4-NO₂H calculado tanto con HF/3-21G como con DFT-B3LYP/6-31G es 21 y 15 Kcal/mol respectivamente más estable que su isómero 3-NO₂H, coincidiendo plenamente con nuestros resultados experimentales. Ello nos indica que la reacción de nitración, eminentemente iónica,

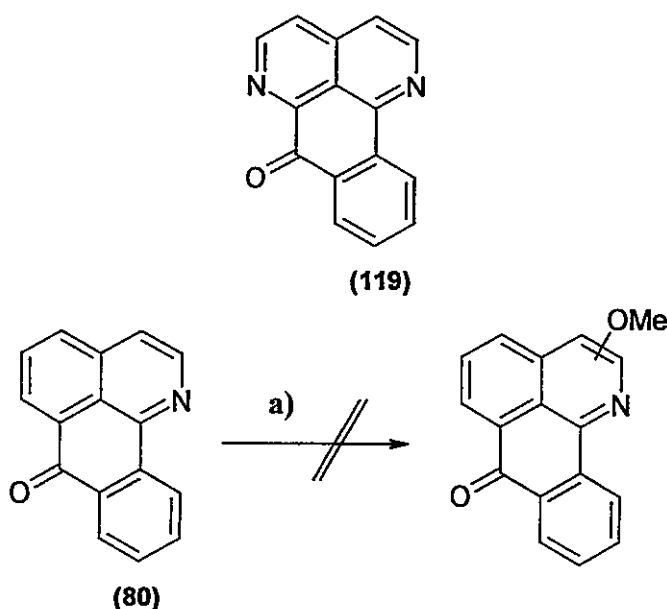
seguiría el mecanismo de SE clásico que involucra un primer paso de formación de un complejo π entre el anillo aromático B activado por el grupo metoxilo y el electrófilo. Dicha característica favorecería la SE sobre C-4 ya que la carga positiva generada en el estado intermediario puede ser estabilizada por el grupo activante. Sin embargo, la cercanía del electrófilo al anillo piridínico protonado podría afectar su aproximación por el campo eléctrico repulsivo generado, dificultando la formación del complejo π y la posterior sustitución sobre el C-3.

Por otro lado, la reacción de nitración sobre la estructura base **80** difiere enormemente de la de **151** debido a que la regioselectividad expuesta para la SE en C-3 cambia a C-9. De acuerdo a los cálculos teóricos, esta diferencia se ve solamente confirmada para la energía total del intermediario 9-NO₂H basado en B3LYP por sobre la sustitución en C-3 (9,28 Kcal/mol de diferencia). A pesar de que esta diferencia energética es más bien pequeña es significativa para un nivel de cálculo superior. El hecho que la predicción al nivel HF/3-21G contradice los resultados experimentales nos dice solamente que usar DFT es lo más apropiado para determinar la regioselectividad en reacciones de sustitución electrofílica en este tipo de heterociclo. La falta de un grupo activante como el -OMe sobre el anillo B facilitaría la reacción en el anillo D y además que el electrófilo nuevamente preferirá estar en una región apartada de un campo eléctrico repulsivo provocado por la protonación del nitrógeno piridínico, dificultando la formación previa del complejo π cerca del anillo A.

No obstante lo anterior, determinar la posición más reactiva dentro de un anillo aromático para que, una vez formado el complejo π , se produzca la formación del intermediario de Wheland, no es posible con claridad a través de este tipo de cálculo teórico. Sin embargo, la ayuda de los índices de Fukui descritos con anterioridad nos podrá dar una idea de la reactividad local de cada átomo de carbono y predecir con cierta seguridad el tipo de reacción (electrofílica o nucleofílica).

3.4.2 Sustitución Nucleofílica Aromática

Comparando los antecedentes de sustitución nucleofílica sobre la sampangina 119, una aza-oxoisoaporfina,¹¹⁰ observamos que la reactividad de las oxoisoaporfinas con nucleófilos del tipo duro y blando según los parámetros de Pearson¹⁷⁴ es considerablemente diferente. Así, la introducción de un átomo de nitrógeno extra sobre la estructura isoquinolínica genera productos de adición sobre el grupo carbonilo y en los anillos piridínicos. Sin embargo, de las oxoisoaporfinas utilizadas en este estudio, el uso del ión metóxido como nucleófilo "duro" con 80 a 40°C o a reflujo en metanol durante dos días no reportó productos de sustitución, recuperándose solamente el compuesto de partida (Esquema 90).



Reactivos y condiciones: a) NaOMe/MeOH, 40°C y reflujo/2 días

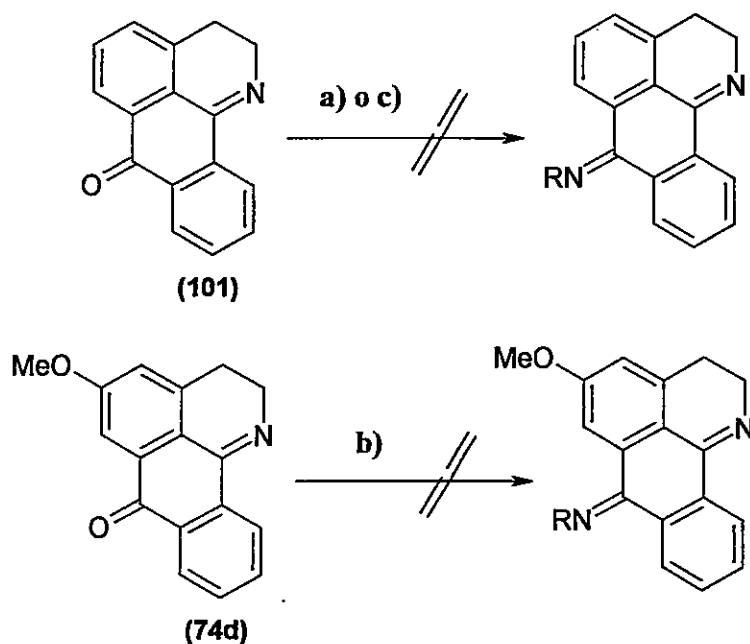
Esquema 90

¹⁷⁴ a) Pearson, R. G.; *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 3533 (1963). b) Pearson, R. G. y Songstad, J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 1827 (1967).

Para el estudio de reactividad con nucleófilos blandos tales como cisteamina (2-amino-etanotiol), *p*-toluensulfonhidracida,¹⁷⁵ anilina o monohidrato de hidracina en reacciones del tipo Wolff-Kishner se utilizaron las oxoisoaporfinas **101**, **74d**, **80** y **151** para comprobar la posibilidad de adiciones sobre el carbonilo o en la estructura carbonada.

Sin embargo, nuevamente no fue posible aislar ningún producto de adición recuperándose el compuesto de partida y en algunos casos además compuestos coloreados de alta polaridad en C.C.F. que no fueron caracterizados. Dichos resultados están esquematizados como sigue (Esquemas 91 y 92).

2,3-dihidro-oxoisoaporfinas

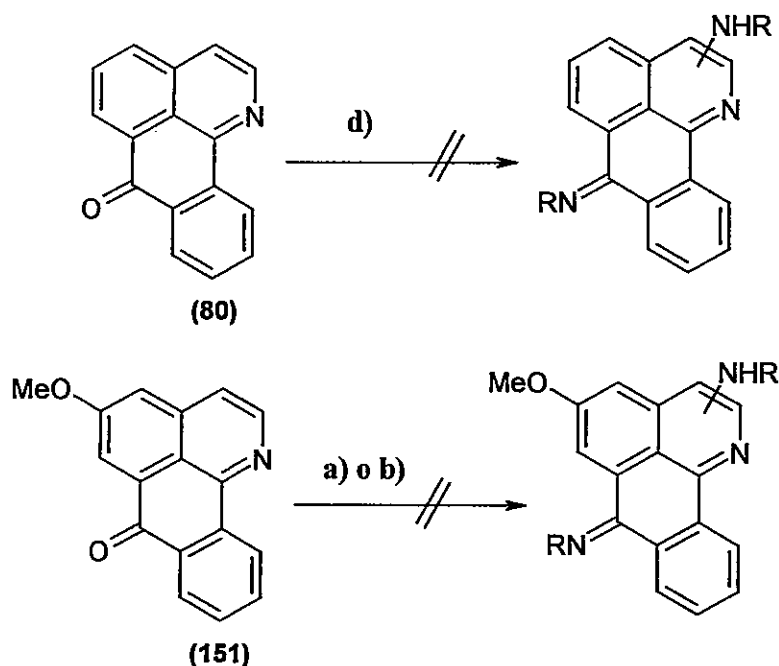


Reactivos y condiciones: a) *p*-toluensulfonhidracida/ ZnI_2 / NaBH_3CN / AcOH
 b) $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ / NaH /dioxano, c) $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ / KOH /etilenglicol, reflujo

Esquema 91

¹⁷⁵ Gobbini, M.; Barassi, P.; Cerri, A.; De Munari, S.; Fedrizzi, G.; Santagostino, M.; Schiavone, A.; Torri, M. y Melloni, P., *J. Med. Chem.*, **44**, 3821 (2001).

oxoisoaporfinas



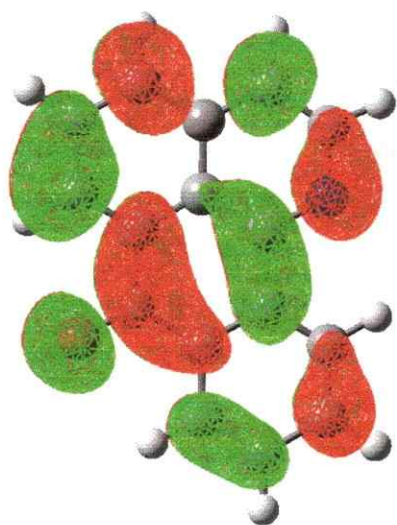
Reactivos y condiciones: a) *p*-toluensulfonhidracida/ $\text{ZnI}_2/\text{NaBH}_3\text{CN}/\text{AcOH}$
 b) $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2/\text{NaH}/\text{dioxano}$, d) anilina, tubo de presión, $80^\circ\text{C}/2$ días.

Esquema 92

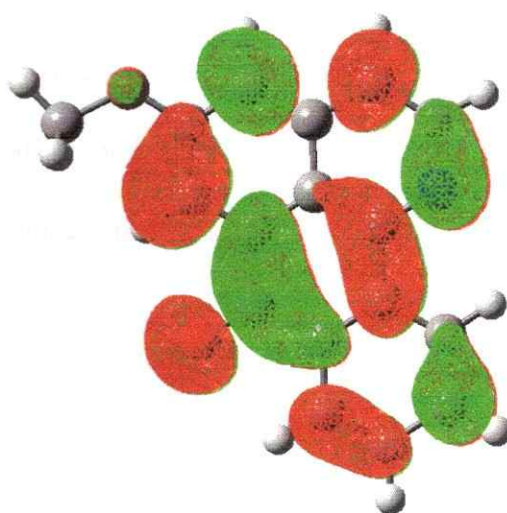
Probablemente la presencia del nitrógeno en la posición 6 de la sampangina afecte y aumente la electrofilia del carbonilo y del anillo piridínico vecino. Sin embargo, dado que es importante determinar la reactividad local de este tipo de heterociclos frente a reacciones de sustitución, ya sea electrofílica como nucleofílica, consideraremos el estudio teórico de la reactividad de la sampangina 119 y las dos oxoisoaporfinas 80 y 151 a través de los índices de reactividad local de Fukui discutidos con anterioridad.

Cabe destacar que la regioselectividad de la sustitución nucleofílica mostrada en ciertos sistemas heterociclos tales como piridinas, quinolinas e isoquinolinas no puede a veces ser determinada mediante la visualización de los orbitales moleculares, en este caso del LUMO. Así, el nivel de energía LUMO para las oxoisoaporfinas y la sampangina revela en todos los

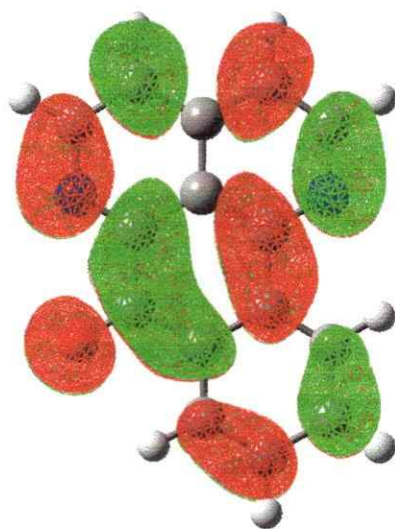
casos, una gran deslocalización electrónica, pudiendo ser reactivas muchas regiones del esqueleto carbonado lo que no concuerda con nuestros resultados experimentales y los bibliográficos para la aza-oxoisoaporfina (Figura 65).



(80)



(151)



(119)

Figura 65

3.4.3 Índices de Reactividad Local de Fukui

Para poder explicar la falta de reactividad de las oxoisoaporfinas en comparación con la sampangina en las reacciones de sustitución aromática estudiadas, se calcularon a partir de las geometrías optimizadas de la sampangina **119**, la 5-metoxi-oxoisoaporfina **151** y la oxoisoaporfina **80**, la estructura electrónica a nivel *ab initio* HF/3-21G y DFT-B3LYP/6-311++G** determinando los índices de Fukui condensados para un ataque electrofílico f_A^- y nucleofílico f_A^+ que involucran la distribución de la densidad de carga o población de Mulliken en un sitio A de la molécula. Dichos resultados teóricos se encuentran resumidos en la Figura 66 y en las Tablas 41-46.

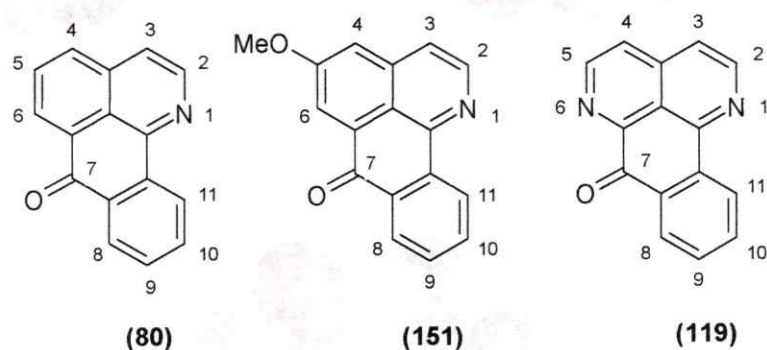


Figura 66

Tabla 41. Índices de Fukui condensados para un ataque nucleofílico f_A^+ para 80 como base libre (BL) y *N*-protonada (NH).

átomo A	BL	BL*	NH	NH*
	HF/3-21G	B3LYP/6-311++G**	HF/3-21G	B3LYP/6-311++G**
C ₂	0,0361	-0,0003	-0,0629	-0,0100
C ₃	0,0102	0,0790	0,0474	0,0925
C ₄	0,0419	0,0997	0,0104	0,0457
C ₅	-0,0022	0,0363	0,0335	0,0527
C ₆	0,0559	0,0802	0,0407	0,0475
C ₇	0,0875	0,0111	0,0337	0,0074
C ₈	0,0346	0,0333	0,0270	0,0219
C ₉	0,0107	0,0277	0,0288	0,0382
C ₁₀	0,0248	0,0444	0,0064	0,0199
C ₁₁	0,0179	0,0013	0,0473	0,0318

* Los índices de Fukui condensados están calculados sobre la base de un single point (SP) de la estructura optimizada con HF/3-21G.

Tabla 42. Índices de Fukui condensados para un ataque electrofílico f_A^- para 80 como base libre (BL) y *N*-protonada (NH).

átomo A	BL	BL*	NH	NH*
	HF/3-21G	B3LYP/6-311++G**	HF/3-21G	B3LYP/6-311++G**
C ₂	-0,0159	0,0186	0,0942	0,0419
C ₃	0,0329	0,0917	0,0097	0,0582
C ₄	0,0472	0,0785	0,0509	0,0551
C ₅	-0,0062	0,0284	-0,0116	0,0237
C ₆	0,0270	0,0437	0,0365	0,0319
C ₇	0,0061	-0,0239	0,0359	-0,1598
C ₈	0,0099	0,0356	0,0182	0,0318
C ₉	0,0051	0,0453	0,0000	0,0403
C ₁₀	0,0356	0,0138	0,0383	0,0315
C ₁₁	-0,0034	0,0287	-0,0224	0,0426

* Los índices de Fukui condensados están calculados sobre la base de un single point (SP) de la estructura optimizada con HF/3-21G.

Tabla 43. Índices de Fukui condensados para un ataque nucleofílico f_A^+ para **151** como base libre (BL) y *N*-protonada (NH).

átomo A	BL	BL*	NH	NH*
	HF/3-21G	B3LYP/6-311++G**	HF/3-21G	B3LYP/6-311++G**
C ₂	0,0360	0,0169	0,0256	0,0145
C ₃	0,0213	0,0693	0,0326	0,0574
C ₄	0,0616	0,0652	-0,0178	0,0291
C ₆	0,0503	0,0736	0,0401	0,0562
C ₇	0,0775	0,1577	0,0328	0,0540
C ₈	0,0361	0,0270	0,0316	0,0202
C ₉	0,0109	0,0207	0,0212	0,0423
C ₁₀	0,0310	0,0635	0,0162	0,0262
C ₁₁	0,0138	0,0311	0,0125	0,0342

* Los índices de Fukui condensados están calculados sobre la base de un single point (SP) de la estructura optimizada con HF/3-21G.

Tabla 44. Índices de Fukui condensados para un ataque electrofílico f_A^- para **151** como base libre (BL) y *N*-protonada (NH).

átomo A	BL	BL*	NH	NH*
	HF/3-21G	B3LYP/6-311++G**	HF/3-21G	B3LYP/6-311++G**
C ₂	-0,0252	0,0282	0,0089	0,0232
C ₃	0,0406	0,0786	0,0128	0,0219
C ₄	0,0405	0,0248	0,0453	0,1472
C ₆	0,0487	0,0280	0,0318	0,0391
C ₇	0,0112	0,0461	0,0373	0,0008
C ₈	0,0094	0,0284	0,0149	0,0093
C ₉	0,0050	0,0384	0,0048	0,0312
C ₁₀	0,0356	0,0227	0,0303	0,0382
C ₁₁	-0,0041	0,0324	0,0109	0,0208

* Los índices de Fukui condensados están calculados sobre la base de un single point (SP) de la estructura optimizada con HF/3-21G.

Tabla 45. Índices de Fukui condensados para un ataque nucleofílico f_A^+ para 119 como base libre (BL) y 6*N*-protonada (6-NH).

átomo A	BL	BL*	6-NH	6-NH*
	HF/3-21G	B3LYP/6-311++G**	HF/3-21G	B3LYP/6-311++G**
C ₂	0,0427	0,0025	0,0671	0,0317
C ₃	0,0265	0,0756	0,0140	0,0224
C ₄	0,0408	0,1383	0,0749	0,1101
C ₅	0,0340	0,0076	-0,0011	0,0160
C ₇	0,0450	0,1042	0,0297	0,0616
C ₈	0,0279	0,0287	0,0320	0,0309
C ₉	0,0150	0,0310	0,0127	0,0236
C ₁₀	0,0239	0,0465	0,0157	0,0363
C ₁₁	0,0215	0,0369	0,0285	0,0343

* Los índices de Fukui condensados están calculados sobre la base de un single point (SP) de la estructura optimizada con HF/3-21G.

Tabla 46. Índices de Fukui condensadas para un ataque electrofílico f_A^- para 119 como base libre (BL) y 6*N*-protonada (6-NH).

átomo A	BL	BL*	6-NH	6-NH*
	HF/3-21G	B3LYP/6-311++G**	HF/3-21G	B3LYP/6-311++G**
C ₂	-0,0217	0,0345	-0,0018	0,0051
C ₃	0,0367	0,1272	0,0399	0,0666
C ₄	0,0538	0,0918	-0,0093	0,0509
C ₅	-0,0297	0,0274	0,0393	0,0393
C ₇	0,0391	0,0395	0,0324	-0,0013
C ₈	0,0167	0,0481	0,0140	0,0571
C ₉	0,0032	0,0726	0,0282	0,0683
C ₁₀	0,0397	0,0306	0,0113	0,0085
C ₁₁	-0,0042	0,0826	0,0035	0,0633

* Los índices de Fukui condensados están calculados sobre la base de un single point (SP) de la estructura optimizada con HF/3-21G.

Nuestros resultados teóricos exponen claramente una diferencia de reactividad de las oxoisoaporfinas y la sampangina estudiadas. Así, podemos observar que la oxoisoaporfina base **80** no posee reactividad nucleofílica sobre el carbono carbonílico ni en un medio neutro ni estando *N*-protonado. Dicha reactividad se ve contrastada con los altos índices de Fukui para un ataque nucleofílico de la sampangina **119** en C-4 y C-7, lo que está de acuerdo con los datos experimentales de metoxilación en MeOH y la adición de nucleófilos "blandos" como hidracina y semicarbazida respectivamente (ver Esquemas 28-31, 34 y 35). Más aún, la sustitución electrofílica de **80** en solventes apolares generó el derivado 3-bromo-oxoisoaporfina **198** sin existir evidencia de la formación de este producto bromado en solventes polares y ácidos. Dicha experiencia puede ser ratificada de mejor forma con el nivel de cálculo DFT-B3LYP que predice para la base libre una reactividad mucho más clara y notoria sobre el C-3 (0,0917) que si la estructura *N*-protonada fuese la reaccionante. Del mismo modo, la sampangina **119** mostraría, según los cálculos a nivel B3LYP, una regioselectividad en las posiciones 3 y 4 de la estructura carbonada (0,1272 y 0,0918 respectivamente) que coincide con los datos reportados.

Por otra parte, la reactividad de la 5-metoxi-oxoisoaporfina **151** frente a reacciones de sustitución nucleofílica aromática presenta una similitud con respecto a la oxoisoaporfina base **80**, siendo destacable que a pesar de que no fue posible aislar ningún producto de adición sobre el grupo carbonilo, usando por ejemplo *p*-toluensulfonhidracina en reacciones del tipo Wolff-Kishner, los cálculos a nivel HF/3-21G y B3LYP/6-311++G** muestran cierta reactividad de la base libre en C-7, lo que hace pensar en la posibilidad de que el producto se haya formado en muy escaso rendimiento para ser aislado. Por otro lado, nuevamente encontramos un alto índice de reactividad electrofílica sobre el C-3 a nivel B3LYP que sería indicativo de la alta susceptibilidad de la reacción de bromación. Esto se ve ratificado con los resultados obtenidos para la reacción de nitración, en donde la posición 4 del sistema carbonado *N*-protonado es altamente reactiva, siendo ésta la posible estructura reaccionante.

3.4.4 Comentarios Generales

En vista de los antecedentes aportados por las oxoisoaporfinas estudiadas en reacciones de sustitución electrofílica, hemos podido comprobar que la reactividad de éstas al cambiar las condiciones de trabajo, ya sea a través de solventes de distinta polaridad y temperatura, en condiciones protonantes o no, genera una interesante regioselectividad frente a la bromación y nitración que no había sido reportada con anterioridad para este tipo de heterociclo. En este sentido, la bromación de ambas oxoisoaporfinas permite considerar la posibilidad alternativa o de co-existencia de dos mecanismos distintos de SE. Uno de ellos está basado en un mecanismo de adición-eliminación (S_EAE) que se sustenta solamente en solventes polares apróticos, lo que es un dato interesante al momento de compararlo con otros heterociclos isoquinolínicos de origen natural como la sampangina. Así, la formación de derivados bromados en posición 3 estaría en acuerdo con este mecanismo que está co-ayudado por la posible estabilización por el solvente polar aprótico de un complejo de transferencia de carga. Para el caso de la nitración, la participación de intermediarios *N*-protonados en el medio reaccionante sería la responsable de la formación de los derivados nitrados en solventes fuertemente ácidos como H_2SO_4 . La regioselectividad observada es explicada teóricamente sobre la base de la estabilidad de los intermediarios de Wheland (σ) en las distintas posiciones aromáticas. Los resultados negativos obtenidos en la sustitución nucleofílica utilizando nucleófilos "duros" y "blandos" contrastan con los datos informados para la sampangina. Así, se sugiere que la adición de un átomo de nitrógeno extra en la estructura carbonada aumenta la susceptibilidad nucleofílica drásticamente. El estudio de la reactividad local a nivel teórico DFT/B3LYP de estos alcaloides predice correctamente los posibles productos de sustitución.

3.5 FOTORREDUCCIÓN DE OXOISOAPORFINAS

3.5.1 Antecedentes Bibliográficos

Dentro del estudio de la reactividad de las 2,3-dihidro-oxoisoaporfinas y oxoisoaporfinas incorporadas en esta tesis, surgió el interés por estudiar la fotorreducción de estos compuestos que han mostrado un comportamiento inusual frente a diversos medios de reducción convencional y electroquímica. Así se inició una colaboración con el grupo de investigación del Profesor Julio De la Fuente de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas de la Universidad de Chile, en un estudio de reacciones de fotorreducción de las oxoisoaporfinas sintetizadas buscando correlacionar estos resultados con los datos fisico-químicos presentados en esta tesis.

Los sistemas fotosintéticos naturales y artificiales en los cuales la energía electromagnética de la luz es colectada y almacenada como energía química para ser utilizada posteriormente, involucran procesos de transferencia de electrones a largas distancias y la formación de estados de "carga separada" de larga vida.¹⁷⁶⁻¹⁷⁷ Generalmente se trata de estructuras rígidas que contienen al donador y aceptor de electrones unidos por un espaciador que posibilita la migración del electrón o incluso de protones, consiguiéndose con esto la separación de las cargas y el almacenamiento de energía. La separación de cargas a largas distancias (15 Å), impide la retrotransferencia electrónica.

La eficiencia en la fotoconversión de energía depende de una rápida separación de las cargas, lo que los sistemas fotosintéticos naturales consiguen en procesos muy eficientes. Estos ocurren frecuentemente en etapas, que involucran no sólo la transferencia de electrones, sino también de protones, combinada con una recombinación o retrotransferencia de electrones lenta, dificultada por la distancia que separa el donador del aceptor.^{178,179,180}

¹⁷⁶ G. Jones II, L.N.; Lu, H.; Fu, C.W.; Farahat y C. Oh, *J. Phys. Chem. B*, **103**, 572 (1999).

¹⁷⁷ G. Jones II, L.N. y Lu, H., *J. Org. Chem.*, **63**, 8938 (1998).

¹⁷⁸ Imahori, H. y Sakata, Y., *Eur. J. Org. Chem.*, 2445 (1999).

¹⁷⁹ Misran, M.; Matthews, D.; Valente, P. y Hope, A., *Aust. J. Chem.*, **47**, 209 (1994).

¹⁸⁰ Cao, Y.; Zhang, B. W.; Qian, W. Y.; Bai, J. W.; Xiao, X. R. y Jia, J. G., *J. Chin. Chem. Soc. (Taipei)*, **42**, 641 (1995).

La transferencia fotoinducida de electrones, provee una forma sencilla y versátil para la generación de iones-radical con alto contenido energético, que usualmente no puede ser utilizada debido a la retrotransferencia electrónica, que desactiva rápidamente los radicales generados. Esta retrotransferencia electrónica se ve facilitada por la corta separación de las especies implicadas e impide generalmente la utilización de éstas y de la energía capturada.¹⁸¹ Esta situación termodinámica es inevitable, pero puede ser controlada cinéticamente haciendo competir la retrotransferencia con otro proceso aún más rápido que conduzca al resultado esperado.

En algunos casos, el apagamiento por transferencia de electrones seguido por la transferencia de un protón desde el catión radical, un proceso mucho más rápido que la retrotransferencia de electrón¹⁷⁹, situación que se da en la fotorreducción de las quinoxalin-2-onas.^{182,183} Para estos compuestos, el proceso continúa con una segunda transferencia de electrón, que genera finalmente un par iónico que almacena considerable energía.

El sistema 3-fenilquinoxalin-2-ona/trietilamina, estudiado con anterioridad por el grupo de investigación aludido (Figura 67), es capaz de generar el fotoproducto metaestable, con 20 kcal/mol más de energía que los reaccionantes, lo que implica una eficiencia de fotoconversión de energía electromagnética en química, del orden del 40%, eficiencia que se obtiene al comparar la energía química almacenada con la absorbida como luz de 366 nm.¹⁸³

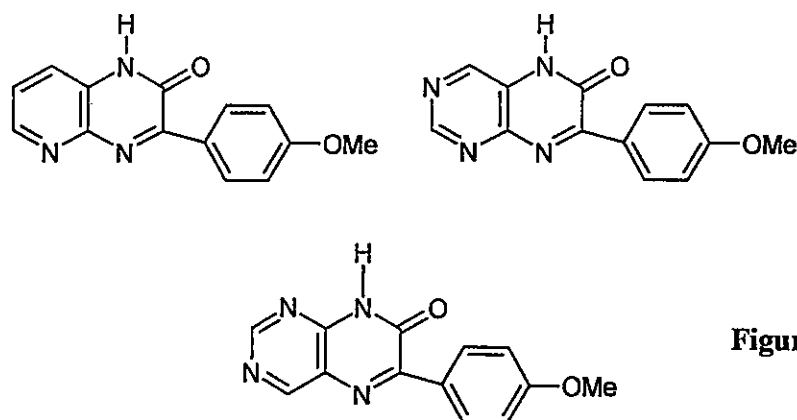


Figura 67

¹⁸¹ De Laive, P. J.; Foreman, T. K.; Giannotti, C. y Whitten, D. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 5627 (1980).

¹⁸² De la Fuente, J. R.; Cañete, A.; Zanonco, A. L.; Saitz, C. y Jullian, C., *J. Org. Chem.*, **65**, 7949 (2000).

¹⁸³ De La Fuente, J. R.; Cañete, A.; Saitz, C.; y Jullian, C., *J. Phys. Chem. A*, **106**(31), 7113 (2002).

Este comportamiento fue informado durante la década de los 80 y principio de los 90 para algunas cetonas, derivados de quinonas y colorantes indigoides por el grupo de investigación de Whitten.^{181,184,185,186}

Estudios de fotorreducción de compuestos heterocíclicos, sintetizados por el grupo del Dr. De la Fuente, muestran que la fotólisis anaeróbica de la 3-fenil-quinoxalin-2-ona y de su análogo *N*-metilado, en presencia de trietilamina y otras aminas alifáticas, genera fotoproductos metaestables semirreducidos, que revierten térmica y cuantitativamente a la quinoxalin-2-ona de partida, proceso que ocurre con un rendimiento cuántico unitario en presencia de exceso de amina^{182,183} y, como mencionamos, almacenando aproximadamente 20 kcal/mol de energía.

Las oxoisoaporfinas estudiadas en esta tesis son iminoantraquinonas y por lo tanto semejantes a las antraquinonas, de modo que las fotorreacciones son muy probablemente similares. Las antraquinonas son fotorreducidas a dihidroquinonas en etapas, pasando por la antrasemiquinona.^{187,188} De tal forma, se puede esperar la hidrogenación sucesiva del C=O y del C=N de las oxoisoaporfinas, pero no necesariamente en el orden indicado.

3.5.2 Resultados Preliminares

Algunos de los resultados obtenidos en el estudio preliminar de estos compuestos indican que la fotorreducción de las 2,3-dihidro-oxoisoaporfinas en presencia de aminas terciarias, (no hay fotorreducción con aminas secundarias o primarias) es reversible térmicamente en la oscuridad. Así, estos compuestos podrían tener un rol fotoprotector en la estructura celular de la planta.

¹⁸⁴ Ci, X.; da Silva, R. S.; Nicodem, D. y Whitten., D. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 1337 (1989).

¹⁸⁵ Gan, H. y Whitten, D. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 8031 (1993).

¹⁸⁶ Schanze, K.S.; Lee, L.Y.C.; Giannotti, C. y Whitten, D.G., *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 2646 (1986).

¹⁸⁷ Nakayama, T.; Ushida, K.; Hamanoue, K.; Washio, M.; Tagawa, S. y Tabata, Y.; *J. Chem. Soc. Faraday Trans.*, **86**, 95 (1990).

¹⁸⁸ Yoshihara, T.; Yamaji, M.; Itoh, T.; Shizuka, H.; Shimokage, T. y Tero-Kubota, S.; *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2**, 993 (2000).

Su mecanismo fotoprotector podría atribuirse por algún sustrato fisiológico de potencial redox adecuado durante el periodo de irradiación diurno, seguido probablemente de la deshidrogenación del fotoproducto metaestable durante la noche, con la consiguiente recuperación del alcaloide. Las 2,3-dihidro- y oxoisoaporfina utilizadas en esta investigación son las siguientes (Figura 68).

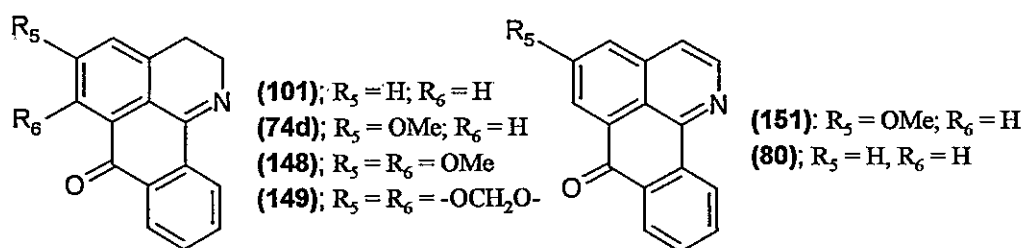


Figura 68

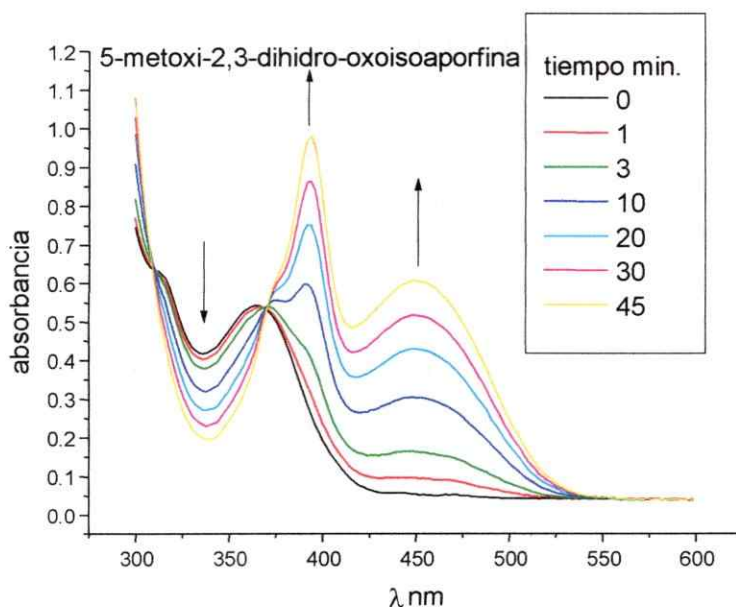
Debido a la total falta de literatura fotofísica y fotoquímica sobre estos compuestos, a continuación se detallan algunas de sus propiedades observadas. Las oxoisoaporfina:

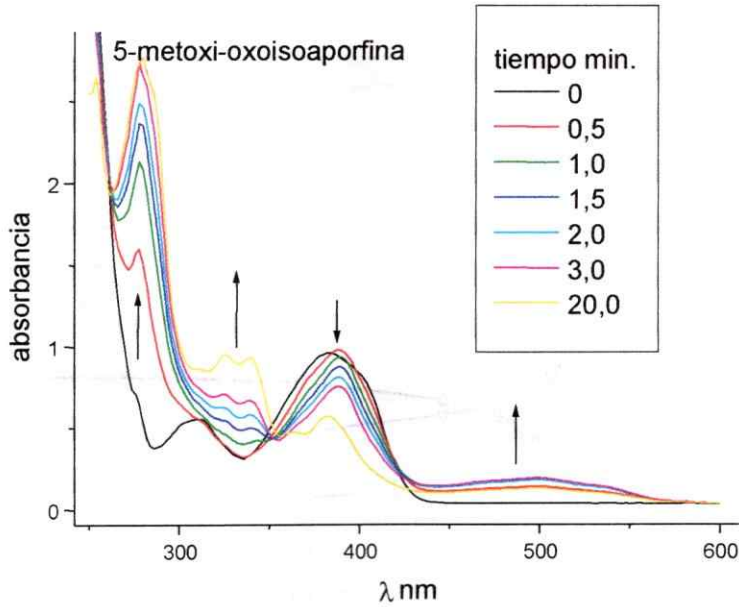
1. Son compuestos fotoestables en presencia o ausencia de oxígeno.
2. No muestran ninguna fluorescencia mensurable en solución.
3. La fotorreducción tiene lugar sólo en soluciones desgasadas y en presencia de aminas terciarias donoras de protones como la TEA.
4. Durante la fotorreducción de las 2,3-dihidro-oxoisoaporfina **101**, **74d**, **148** y **149**, se observa la aparición de al menos 2 puntos isobéuticos.
5. Los espectros de RMN registrados durante la fotorreducción de las 2,3-dihidro-oxoisoaporfina **101**, **74d**, **148** y **149**, en presencia de TEA muestran la formación de fotoproductos hidrogenados metaestables, que revierten lentamente a la oxoisoaporfina inicial en la oscuridad.
6. Durante la fotorreducción de la oxoisoaporfina aromática **151**, se observa por RMN la formación de una mezcla compleja de fotoproductos metaestables, los que sin embargo revierten a la oxoisoaporfina original.
7. En la fotorreducción de la oxoisoaporfina aromática **151** no se observan puntos

isobésticos y un análisis de las absorciones a distintas longitudes de onda sugiere una reacción en cadena, con la formación de al menos un intermediario que genera el fotoproducto metaestable.

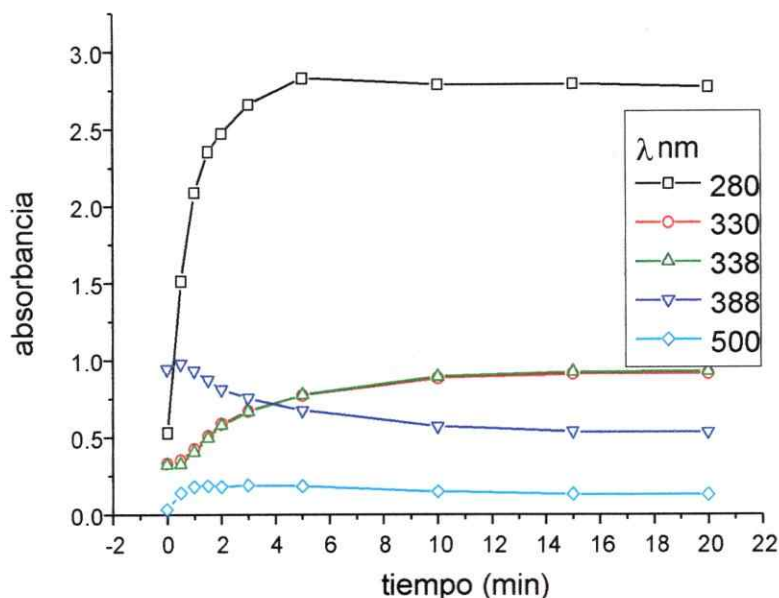
La aparición de puntos isobésticos en la fotorreducción de las 2,3-dihidro-oxoisoaporfinas sugiere una fotorreacción limpia, es decir sin reacciones colaterales, generando un único fotoproducto metaestable que revierte a la oxoisoaporfina original en la oscuridad y cuando se admite oxígeno en el sistema. Las oxoisoaporfinas completamente aromáticas son también fotorreactivas pero, a diferencia de las anteriores, no presentan puntos isobésticos, mostrando cambios significativos en los espectros de absorción y la aparición de un fotoproducto o intermediario fluorescente. Los espectros de absorción correspondientes a la fotorreducción de la oxoisoaporfina **74d** y **151** por trietilamina, se muestran a continuación (Espectros 3 y 4 respectivamente).

Espectro 3. Fotólisis de la 5-metoxi-2,3-dihidro-oxoisoaporfina **74d** por trietilamina.



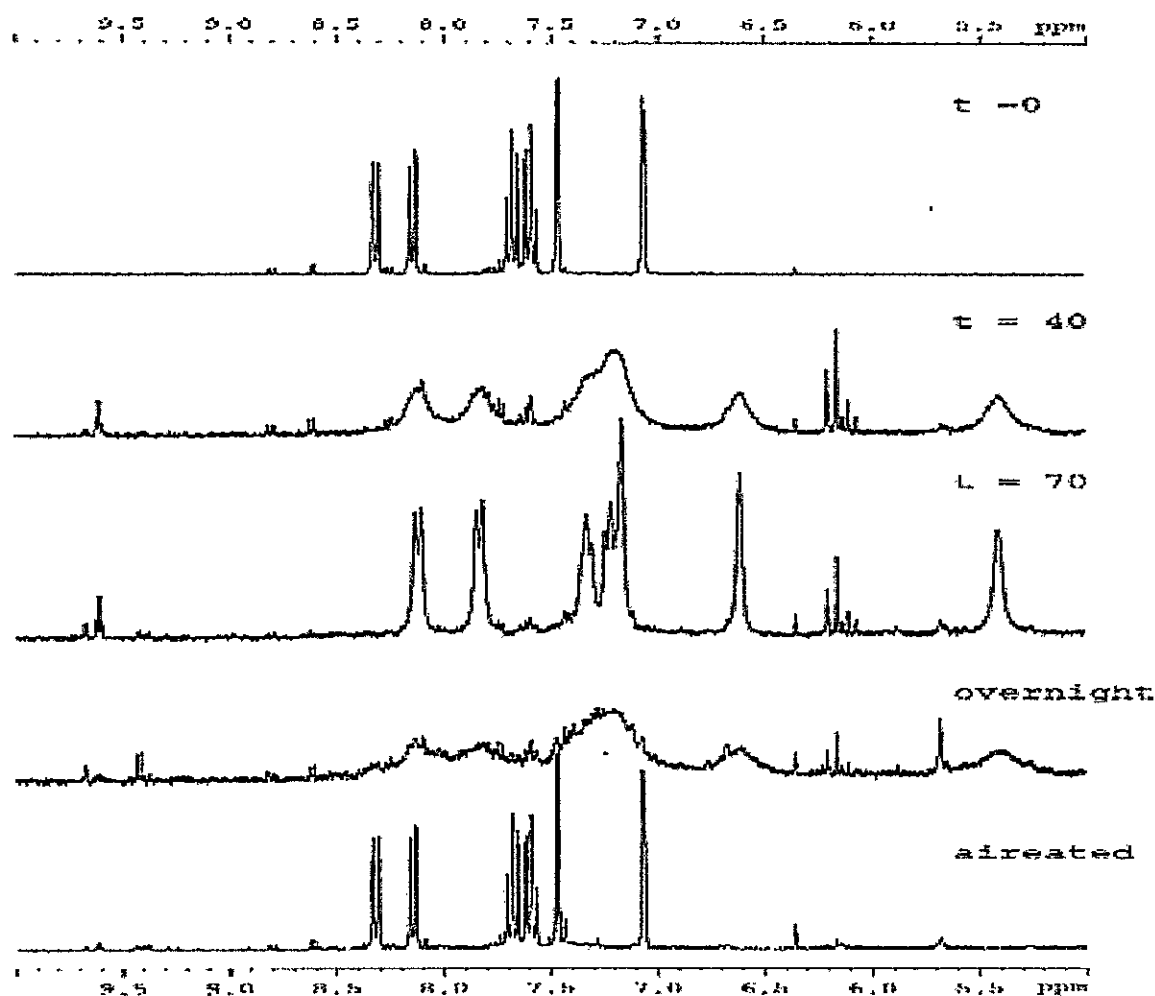
Espectro 4. Fotólisis de la 5-metoxi-oxoisoaporfina **151** por trietilamina.

Los resultados para la 5-metoxi-oxoisoaporfina **151** y la oxoisoaporfina **80** fotorreducidas por TEA, sugieren que la reacción ocurre a través de un mecanismo en cadena $A \rightarrow X \rightarrow P$ (Donde: A = Reactivo; X = Intermediario; P = Producto) como se puede apreciar en el Gráfico 6 que muestra los perfiles temporales de la absorción a varias longitudes de onda.

Gráfico 6. Perfiles temporales de la absorción a varias longitudes de onda para **151**.

De acuerdo a estos resultados podemos afirmar que la fotorreducción de las 2,3-dihidro-oxoisoaporfinas procede mediante una transferencia secuencial de $e-H^+-e$ con la formación de un fotoproducto metaestable capaz de almacenar una fracción considerable de la energía absorbida. La transferencia aludida consiste formalmente en una transferencia de un ión hidruro, en un mecanismo poco usual para el que existen sólo contados ejemplos.¹⁸⁵ Así, la directa fotorreducción en tubos de RMN de una solución purgada con N_2 de **74d** en presencia de exceso de TEA permitió caracterizar el fotoproducto metaestable. El espectro de ^{1}H RMN muestra la aparición de un singulete ancho a δ 5,40 ppm asignado al protón del N-H del fotoproducto (aunque no es descartable la formación de un enlace CO-H), además de un cuarteto a δ 9,65 ppm asignado al protón del grupo formilo del acetaldehído formado por la hidrólisis de un ión iminio por agua. Sin embargo, al permitir la entrada de aire o guardar la solución fotolizada en la oscuridad se obtiene nuevamente la dihidro-oxoisoaporfina de partida (Espectro 5). Con esto, podemos decir que estos alcaloides presentan un comportamiento fotoquímico bastante inusual que corrobora la estabilidad de estos sistemas en comparación con las isoaporfinas aún frente a condiciones fotorreductoras.

Espectro 5. Espectros de RMN de ^1H registrados durante la fotorreducción de 74d a diferentes tiempos en minutos.



Para poder establecer la naturaleza del posible anión radical formado, ya sea *O*- o *N*-protonado, se realizaron cálculos teóricos semiempíricos al nivel PM3.¹⁸⁹ La estimación de los calores de formación para los posibles aniones metaestables es de gran interés debido al potencial uso de los sistemas *oxoisoaporfina/amina* en dispositivos de conversión de energía. Estos resultados están resumidos en la Figura 69 y Tabla 47.

¹⁸⁹ Stewart, J. J. P., MOPAC: A Semiempirical Molecular Orbital Program., *J. Comput. Aid. Mol. Des.*, 4, 1-105 (1990).

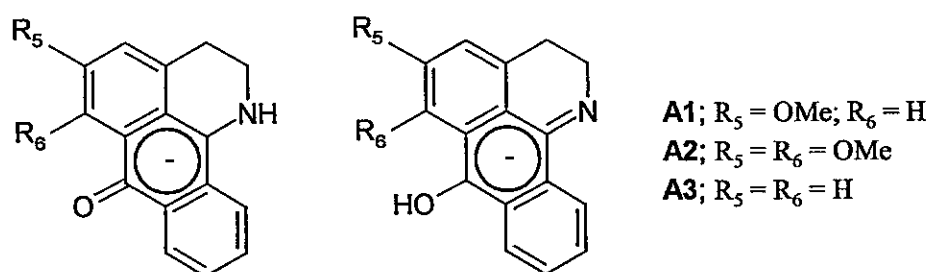


Figura 69

Tabla 47. Calores de formación calculados a nivel semiempírico PM3, ΔH_f , para los aniones de 2,3-dihidro-oxoisoaporfina *N*- y *O*-protonado en Kcal/mol.

Anión Oxoisoaporfina	AOH ⁻	ANH ⁻
A1	-86,19	-94,55
A2	-55,95	-64,25
A3	-15,89	-25,86

Los calores de formación muestran que para las tres 2,3-dihidro-oxoisoaporfinas estudiadas, el anión *N*-protonado es cerca de 10 Kcal/mol más estable que el anión *O*-protonado. Todos estos datos teóricos, contrastados con las asignaciones espectrales de RMN de ^1H , nos hacen pensar que la formación del anión *O*-protonado es baja. Comparando las densidades de carga de Mulliken sobre los carbonos C-2 y C-3 de 10 $\bar{1}$ y su respectivo anión *N*-protonado, obtenidas de las estructuras optimizadas a través de cálculos semiempíricos PM3, un incremento desde -0,053 a -0,088 es observado para C-2 que es visualizado para los protones sobre este carbono alifático. Para C-3, un descenso de la densidad de carga desde -0,074 a -0,027 es observado, lo cual se ve reflejado en un corrimiento de los desplazamientos químicos de estos protones a campo más bajo en el espectro de RMN de ^1H .

Por otro lado, los espectros de UV-visible calculados a través del método ZINDO/S^{190,191} de las estructuras optimizadas como aniones *N*-protonados fueron comparados con los espectros experimentales de los aniones metaestables semirreducidos. Aunque estos espectros fueron calculados sin considerar ningún efecto de solvente, muestran una buena correlación con los experimentales. Así, para los espectros calculado y experimental de **74d**, los máximos de las bandas de absorción coinciden en el caso del compuesto con la estructura metaestable propuesta semirreducida *N*-protonada a 375 y 400 nm. Dichos resultados están resumidos en los Espectros 6.

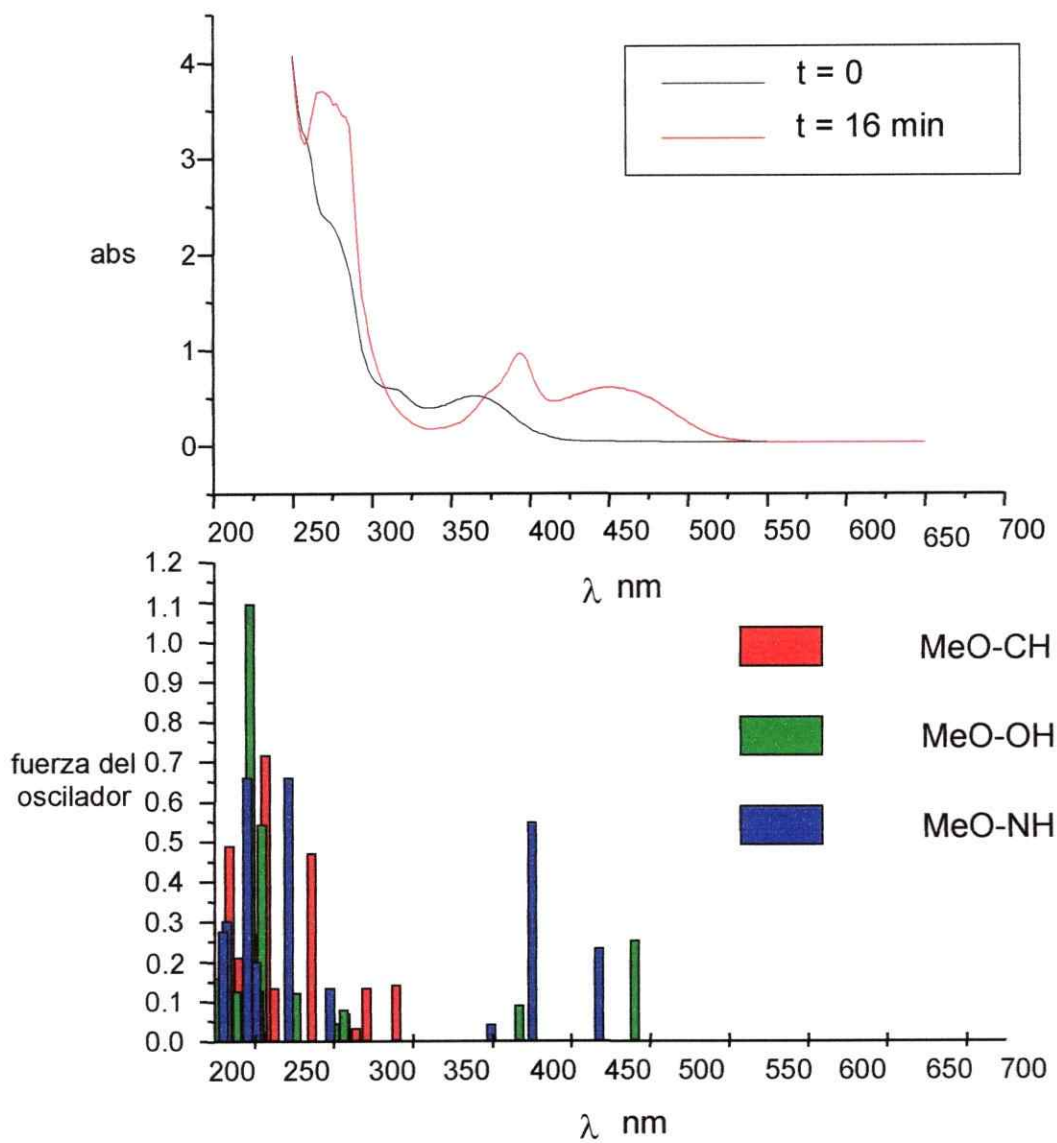
Para algunos compuestos, el apagamiento por transferencia de electrones genera aniones radicales básicos que son fácilmente protonados, los que pueden generar diferentes compuestos semirreducidos. Es generalmente aceptado que para algunos pares donador-aceptor, el apagamiento del estado excitado procede a través de una transferencia secuencial de un solo electrón, SET, seguido por una transferencia de un protón y otra de un electrón, resultando en una transferencia neta de un ión hidruro.¹⁸¹

Para las oxoisoaporfinas se ha propuesto la siguiente vía mecanística de acuerdo a los productos observados: a través de una transferencia fotoinducida de un electrón seguida por una transferencia de un protón y de un segundo electrón en rápida sucesión, se generaría un par iónico metaestable el que seguidamente en la oscuridad revertiría al sustrato original con la oxidación concomitante de la amina que actuó como donador de electrones y protones. (Esquema 93)

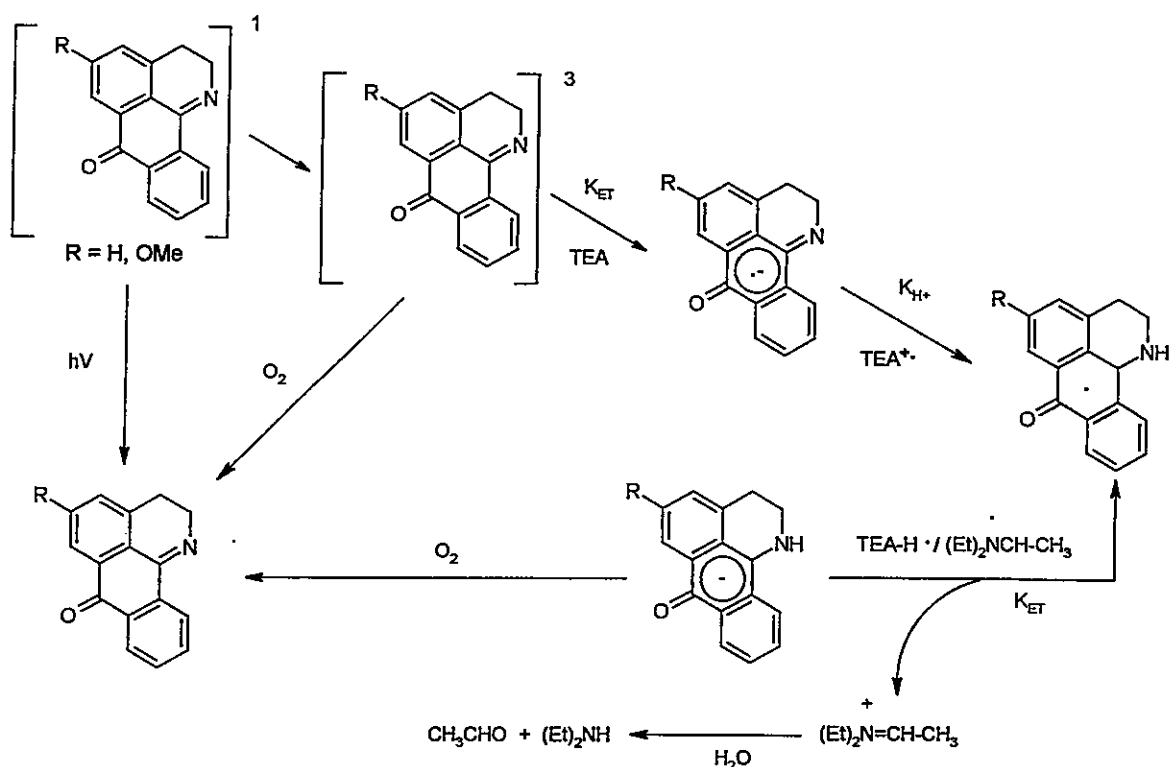
¹⁹⁰ Ridley, J. E. y Zerner, M. C., *Theor. Chim. Acta*, **32**, 111 (1973)

¹⁹¹ Forber, C.; Kelusky, E. C.; Bunce, N. J. y Zerner, M. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 5884 (1985)

Espectros 6. Espectros de UV-visible experimental y teórico de la 5-metoxi-2,3-dihidro-oxoisoaporfina **74d**. Método ZINDO/S.



Esquema 93. Posible mecanismo para la fotorreducción de las 2,3-dihidro-oxoisoaporfinas **74d** y **101** con TEA.



La secuencia de eventos esperados para el estado triplete excitado de las oxoisoaporfinas, con aminas donoras de H es el siguiente:

- la abstracción de un electrón desde la amina, con la formación de una par ión-radical, seguida por
- la transferencia de un protón desde la amina, con la formación de un par radical con un potencial redox mayor al de los precursores,
- ambos procesos, la transferencia de electrón y protón, podrían ocurrir en forma concertada, como una transferencia de hidrógeno, pero aún así, esta transferencia sería seguida por,
- una segunda transferencia de electrón, resultando en la transferencia neta de un ión hidruro

Después de producida esta cadena de reacciones, el fotoproducto metaestable semirreducido revierte térmicamente en una reacción sin intervención de luz al sustrato original de partida. El proceso total, es acompañado del consumo concomitante de la amina empleada como fotorreductor. Los estudios fotoquímicos nos podrían permitir entender mejor la reactividad de este heterociclo frente a diversas reacciones básicas expuestas en esta tesis.

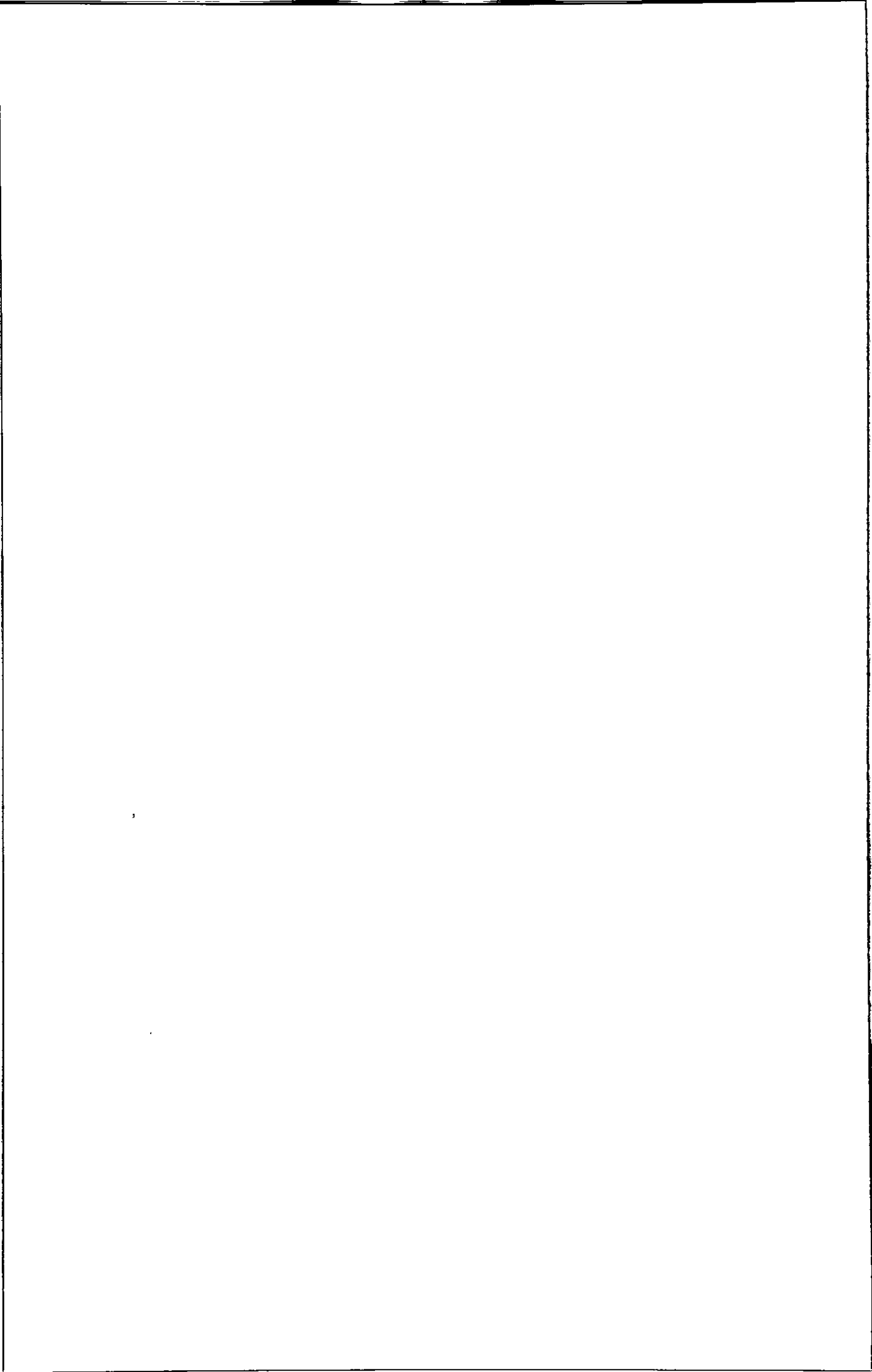
Como posibles aplicaciones de los sistemas estudiados podemos destacar la aplicación como actinómetros reciclables para la región UV-A del espectro y como sustratos para el almacenamiento digital de información en sistemas electro-ópticos (CD regrabable).

3.5.3 Comentarios Generales

En esta sección anexa hemos expuesto los resultados preliminares de la fotorreducción de las 2,3-dihidro- y oxoisoaporfinas con aminas terciarias. De acuerdo a los resultados experimentales, las 2,3-dihidro-oxoisoaporfinas son reducidas fotoquímicamente a compuestos intermediarios metaestables que han sido medianamente caracterizados a través de técnicas de RMN. Dichos fotoproductos semirreducidos revierten térmicamente o en presencia de oxígeno al heterociclo original, lo que permite postular una conversión de energía que estarían realizando las oxoisoaporfinas como productos naturales. La ausencia de las isoaporfinas como sustratos intermediarios de larga vida en este proceso fotoquímico comprueba indirectamente la inestabilidad de estos compuestos como productos naturales, siendo sus análogos oxidados los que jugarían un importante papel en la planta con la radiación UV a través de radicales libres.

El desarrollo de esta investigación amplía nuestra comprensión del comportamiento fotoquímico de los sistemas heterocíclicos que contienen cromóforos C=O y C=N en su estructura, entre los que se cuentan muchos de alto interés biológico.

4. CONCLUSIONES



Del estudio sintético y físico-químico de las 2,3-dihidro-oxoisoaporfinas y oxoisoaporfinas, hemos podido comprobar la diferente reactividad que presentan algunos derivados frente a distintos métodos de reducción convencional, su comportamiento electroquímico y de resonancia paramagnética electrónica (RPE). Además, hemos podido explorar mediante la caracterización de algunos intermediarios sintéticos y apoyados por medio de cálculos teóricos, la inusual desmetoxilación aromática producida en la síntesis de las 2,3-dihidro-oxoisoaporfinas mediante la condensación catalizada por APF de ftalidas presentes en la mezcla de reacción.

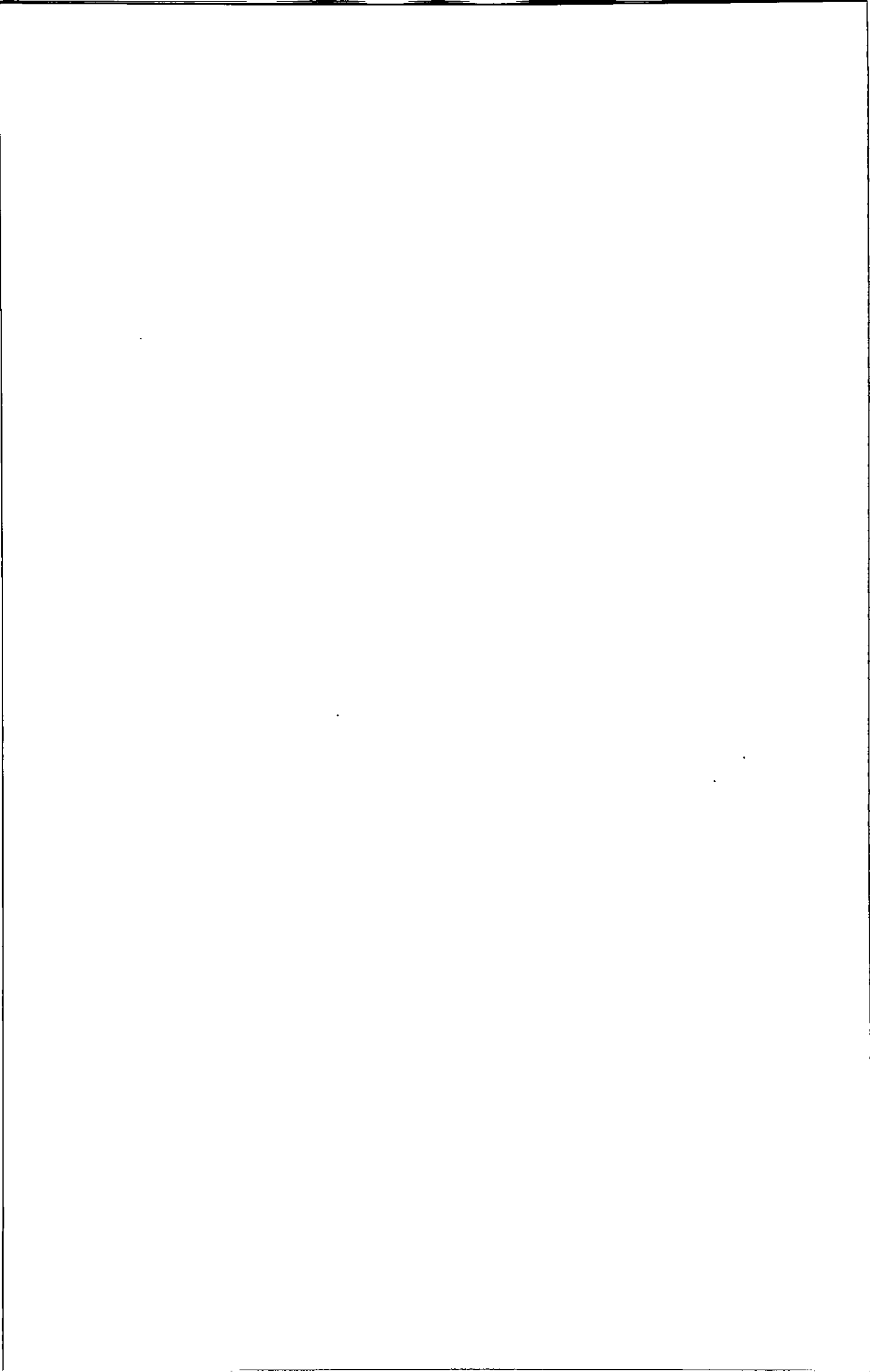
Así, nuestros resultados experimentales y teóricos nos permiten dar respuesta a los objetivos planteados en esta tesis resumidos en los siguientes puntos:

- 1) En la formación de las 2,3-dihidro-oxoisoaporfinas descritas por Walter y Kempton se especuló acerca de la posible pérdida de agua, previa desmetilación del grupo metoxilo en la posición C-6, o en la total salida de este último grupo como metanol. A través de la síntesis de 5-metoxi-6-hidroxi-1,2,3,7a,8,9,10,11,11a,11b-decahidro-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-one **163** por un método de reducción convencional, y al no obtener resultados producto de la reacción con APF, se descartó la posibilidad de que la pérdida del metoxilo sea producto de la primera alternativa. Más aún, cálculos teóricos a nivel HF/3-21G y DFT-B3LYP/6-31G ratifican la pérdida del ión metoxilo al ser más estable su intermediario de reacción.
- 2) Se encontraron condiciones experimentales de reducción convencional para obtener la isoaporfina en conjunto con algunos inusuales derivados de reducción a partir de algunas de las 2,3-dihidro-oxoisoaporfinas u oxoisoaporfinas. Dicha diversidad se atribuyó a la presencia de grupos sustituyentes, la presencia o no del sistema imino-cetónico y de la facilidad de oxidación de los productos finales, lo que explicaría la inestabilidad de los análogos reducidos como productos naturales. Así, se encontraron reducciones quimioselectivas que involucran anillos aromáticos parcialmente hidrogenados dependiendo de la sustitución vecina al grupo carbonilo.

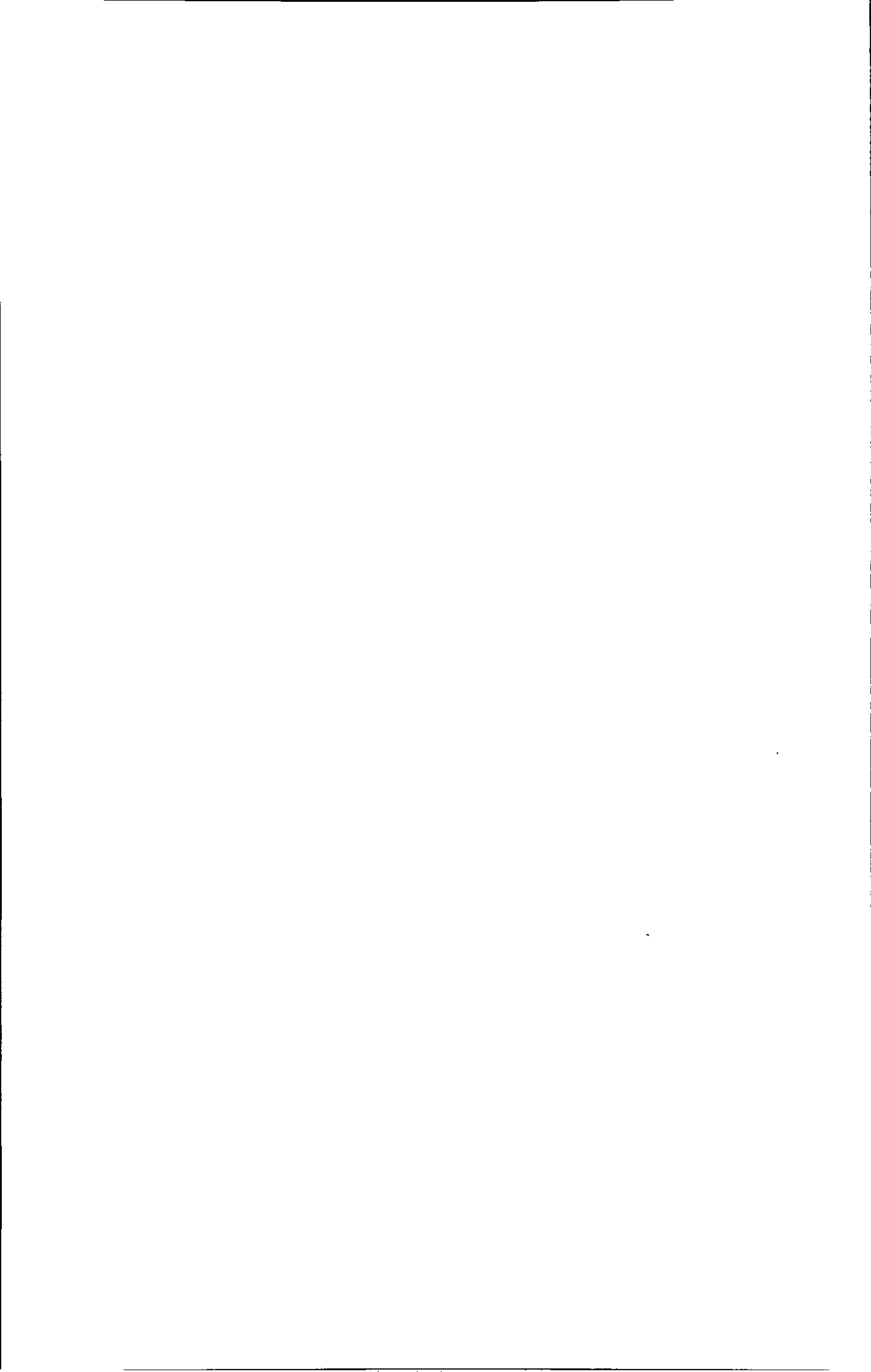
- 3) El comportamiento electroquímico de las oxoisoaporfinas muestra que dichos alcaloides presentan potenciales de reducción mucho más altos que los sistemas antraquinónicos, referentes estructurales de los primeros, demostrando nuevamente con ello la poca factibilidad de obtener en forma estable las isoaporfinas salvo como sales. Sin embargo, estudios de EPR mostraron la gran capacidad que poseen estos heterociclos para estabilizar radicales.
- 4) Se determinó la reactividad de las oxoisoaporfinas frente a la sustitución electrofílica y nucleofílica aromática a partir de reacciones de bromación y nitración, y la utilización de nucleófilos "duros" y "blandos". Se observó una interesante regioselectividad para ambas reacciones electrofílicas que se ven apoyadas por cálculos teóricos de estabilidad de los intermediarios de Wheland o sigma (σ). Dicha reactividad local fue reproducida de manera muy clara por los índices de reactividad local de Fukui para los distintos heterociclos en estudio obtenidos al nivel de cálculo DFT-B3LYP/6-311++G**.
- 5) La fotorreducción de algunas 2,3-dihidro-oxoisoaporfinas en presencia de trietil amina generó la formación de productos metaestables que revierten al material de partida por la admisión de oxígeno o al ser guardados en la oscuridad, lo que concluye en la imposibilidad de formación de isoaporfinas.

Esta tesis ha abordado una amplia gama de propuestas sintéticas y teóricas resultando en un mejor conocimiento de la estabilidad y reactividad de las 2,3-dihidro-oxoisoaporfinas y oxoisoaporfinas como alcaloides de escaso conocimiento como producto natural.

Las proyecciones que genera la información reportada nos dan pautas para ampliarla a procesos de origen natural y postular un posible papel fotoprotector en las plantas.



5. PARTE EXPERIMENTAL



5.1 Procedimientos Generales

Algunas reacciones que involucraron la reducción de 2,3-dihidro-oxoisoaporfinas se llevaron a cabo en atmósfera de nitrógeno o argón desoxigenado y seco (Argon L-50), utilizando agitación magnética en la mayoría de los casos.

La eliminación de los disolventes a presión reducida se realizó en un rotavapor Büchi.

Para las reacciones en que se necesitó baja temperatura se utilizaron baños de hielo-agua-sal común. Para las reacciones a alta temperatura se utilizaron baños de silicona provistos de termómetro de contacto en el baño. Todas las temperaturas indicadas se refieren al baño externo.

Los disolventes se secaron mediante destilación bajo nitrógeno o argón, empleando los siguientes agentes desecantes: para Et₂O, benceno, tolueno y THF, Na/benzofenona; para MeOH, Mg/I₂; para CH₂Cl₂, CHCl₃, CH₃CN y DMF, CaH₂. Si no se indica, los demás solventes fueron utilizados de los envases de procedencia. Los disolventes empleados en las extracciones y en la cromatografía son de grado técnico, y se destilaron previamente a su utilización.

Los reactivos comerciales se emplearon sin mayor purificación a excepción de la formación de la 3,4-metilendioxi-feniletilamina (HP) que fue previamente purificada por cromatografía en columna en gel de sílice 60 Merck de 230-400 mallas.

Las hidrogenaciones catalíticas fueron llevadas a cabo en un hidrogenador Parr para bajas presiones utilizando botellas del reactor de 100 y 250 mL, siendo EtOH y AcOH los solventes elegidos para las diferentes pruebas y reacciones. La presión usada en las hidrogenaciones varió entre 60-80 psi. a partir de balones de gas hidrógeno INDURA sin la utilización de mayor temperatura que la ambiental (20-24°C). Los catalizadores aplicados a las diferentes pruebas fueron Pd/C y PtO₂ monohidratado.

5.2 Técnicas y Aparatos

5.2.1 Procedimientos Cromatográficos

El seguimiento de las reacciones se efectuó mediante cromatografía en capa fina (C.C.F.) empleando cromatofolios de gel de sílice GF-254 Merck sobre soporte de aluminio. El análisis de los cromatogramas se llevó a cabo con una lámpara de UV a 254 y 365 nm y por revelado con vapores de yodo.

La purificación y separación de los productos de la mayoría de las reacciones se realizó mediante cromatografía rápida en columna bajo presión, utilizando como fase estacionaria gel de sílice 60 Merck de 230-400 mallas, utilizando en algunos casos placas de vidrio de 20 x 20 cm con una capa de 1 a 2 mm de espesor de gel de sílice para columnas preparativas. El eluyente empleado se indica en cada caso, así como las proporciones de los disolventes.

5.2.2 Puntos de Fusión y Microanálisis

Los puntos de fusión de todos los compuestos fueron determinados en una platina de microscopio Kofler Reichert-Jung Galen III. Los microanálisis fueron obtenidos usando un analizador Fisons EA 1108 y un Eager 200 versión 1.04, usando para su calibración sulfanilamida y carbón, del CEPEDQ de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas de la Universidad de Chile y de la Red de Infraestructura de Apoyo a la Investigación y al Desarrollo Tecnológico (RIADT) de la Universidad de Santiago de Compostela-España, respectivamente.

5.2.3 Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se registraron en disolventes deuterados indicados para cada caso, ya sea CDCl_3 o $\text{DMSO}-d_6$. Los desplazamientos químicos están expresados en unidades δ (ppm) respecto a la señal del TMS, y las constantes de acoplamiento en Hz. Los espectros se registraron en un espectrómetro *Bruker AMX 300* operando a 300,13 MHz (^1H) o 75,48 MHz (^{13}C).

5.2.4 Espectroscopía de Masas

Los espectros de masas de alta resolución (EMAR) se registraron en un espectrómetro *Micromass Autospec-Q* de Micromass Instruments; los espectros de masas de baja resolución por impacto electrónico (EMBR) se obtuvieron en un espectrómetro *HP-5988A*; ambos instrumentos pertenecen a la Universidad de Santiago de Compostela-España. Los datos obtenidos están expresados en unidades de masa (m/z).

5.2.5 Espectroscopía de Infrarrojo

Los espectros de infrarrojo (IR) se registraron en película sobre pastilla de cloruro sódico o en pastilla de bromuro potásico, en un espectrómetro *MIDAC Prospect-IR* con software *Grams/386* o en un espectrómetro *Perkin-Elmer Paragon 1000 FT-IR*, ambos de la Universidad de Santiago de Compostela-España.

5.2.6 Difracción de Rayos X

Los análisis de rayos-X fueron realizados por L. Valencia-Matarranz (Universidad de Santiago de Compostela) y por P. Pérez Lourido (Universidad de Vigo) en un difractómetro *Enraf-Nonius TURBOCAD4* empleando como monocromador un cristal de grafito ($\lambda = 1,54184$). Las estructuras se resolvieron por métodos directos y se refinaron mediante el programa *SHELXL-97*, aplicando parámetros de desplazamiento anisotrópico a cada uno de los átomos distintos del hidrógeno.

5.2.7 Voltametría Cíclica (VC)

Los datos de voltametría cíclica fueron recogidos en DMSO ($1,0 \times 10^{-2}$ mol dm⁻³, grado espectroscópico) adquirido de Aldrich. El electrolito soporte usado en estas medidas fue perclorato de tetrabutilamonio (0,1 mol dm⁻³, TBAP) adquirido de Fluka. La voltametría cíclica fue llevada a cabo en un equipo *Weenking POS 88* con un registrador *Kipp Zenen BD93*, trabajando bajo ambiente de nitrógeno y usando celdas de tres electrodos. Así, un electrodo de gota de mercurio fue usado como electrodo de trabajo, un alambre de platino como electrodo auxiliar y uno de calomel saturado como electrodo de referencia.

5.2.8 Espectroscopía de Resonancia Paramagnética Electrónica (EPR)

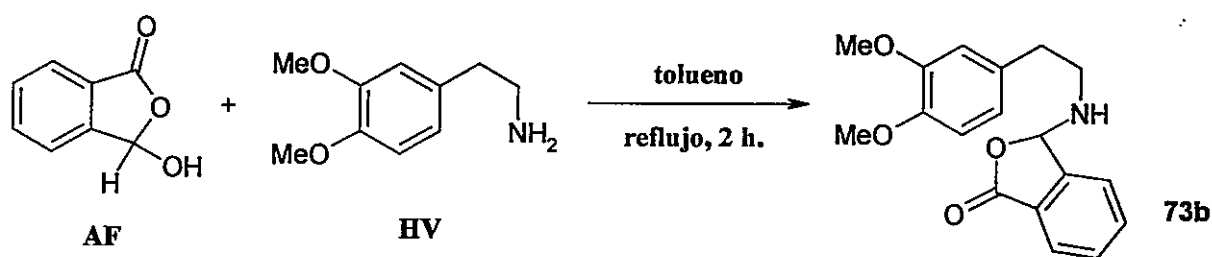
Los radicales libres estudiados para los compuestos 5-metoxi-2,3-dihidro-oxoisoaporfina **74d** y 5-metoxi-6-hidroxi-2,3-dihidro-oxoisoaporfina **74e** fueron generados por reducción electrolítica *in situ* a temperatura ambiente. Los espectros de EPR fueron registrados en la banda X (9,85 GHz) usando un espectrómetro *Bruker ECS 106* con una cavidad rectangular y una modulación de campo de 50 KHz. Las constantes de acoplamiento hiperfino fueron estimadas con una precisión de 0,05 G por C. Olea-Azar (Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile).

5.2.9 Cálculos Teóricos

Todos los cálculos teóricos fueron realizados usando el paquete computacional Gaussian 98W, WinMOPAC v2.0 y en algunos casos HyperChem v6.0, siendo ellos trabajados en un PC Intel® Pentium IV en un ambiente Windows® 2000 Profesional.

Procedimiento Experimental para la Formación de 73b, 142 y 143:

Una disolución de ácido ftalaldehídico (AF, 1,0 g, 6,67 mmol) en tolueno (30 mL) fue tratada con 3,4-dimetoxi-feniletamina (HV, 1,12 mL, 6,67 mmol) y refluja con agitación bajo una trampa de Dean-Stark por 2 horas. La mezcla resultante fue concentrada al vacío para luego ser sujeta a purificación por cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc 1:9), obteniéndose 73b [320 mg, 15%, óleo incoloro], 142 [290 mg, 7%, óleo incoloro] y 143 [60 mg, 2%, agujas blancas en ciclohexano].

1. 3-{[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]amino}-2-benzofuran-1(3H)-ona (73b)

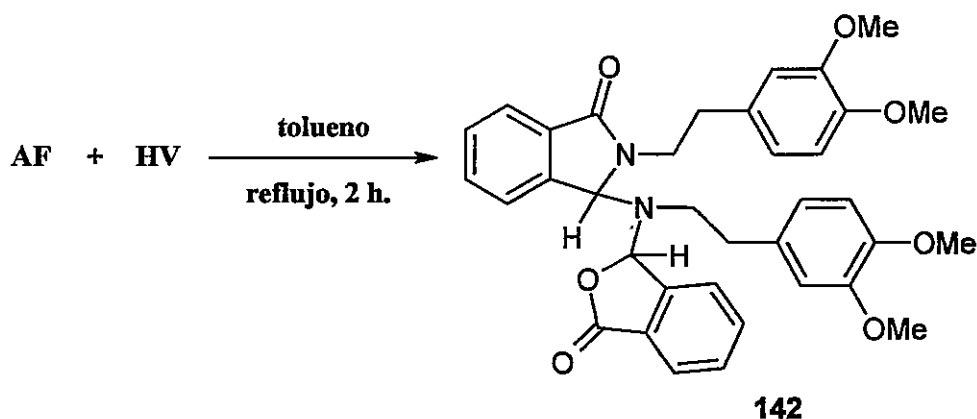
RMN-¹H δ (CDCl₃, ppm): 2,69 (m, 2H, CH₂), 2,93 (m, 1H, CHH), 3,2 (m, 1H, CHH), 3,80 (s, 3H, OCH₃), 3,81 (s, 3H, OCH₃), 6,22 (s, 1H, CH), 6,36 (m, 1H, Ar-H), 6,53 (m, 1H, Ar-H), 6,73 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, Ar-H), 7,35 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H, Ar-H), 7,54-7,75 (m, 2H, Ar-H), 7,89 (dd, $J = J' = 8,0$ Hz, 1H, Ar-H).

RMN-¹³C δ (CDCl₃, ppm): 36,26 (CH₂), 48,00 (CH₂), 55,73 (OCH₃), 55,98 (OCH₃), 93,20 (CH), 111,13 (CH), 111,27 (CH), 120,82 (CH), 123,31 (CH), 125,52 (C), 125,67 (CH), 128,52 (CH), 130,61 (CH), 134,21 (C), 144,27 (C), 147,73 (C-O), 148,98 (C-O), 168,67 (C=O).

IR (KBr, v, cm⁻¹) = 3435 (NH), 1762 (C=O).

EMBR (m/z): 313,2 (M⁺, 5.6), 132,9 (100).

2. 2-[2-(3,4-dimetoxifenil)-etil]-3-[[2-(3,4-dimetoxifenil)-etil]-(3-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il)-amino]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (142)



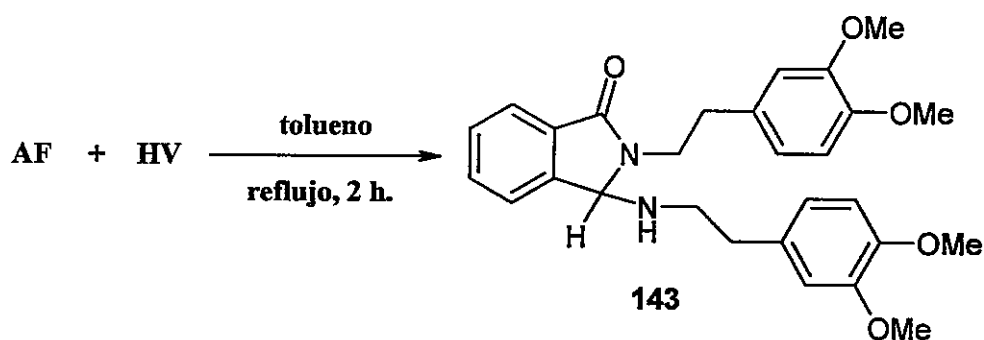
RMN-¹H δ (CDCl₃, ppm): 2,3-3,0 (m, 8H, CH₂), 3,65 (s, 3H, OCH₃), 3,72 (s, 3H, OCH₃), 3,81 (s, 3H, OCH₃), 3,86 (s, 3H, OCH₃), 4,90 (s, 1H, CH), 5,04 (s, 1H, CH), 6,42 (dd, $J = J' = 7,5$ Hz, 1H, Ar-H), 6,75 (m, 4H, Ar-H), 7,53-7,76 (m, 7H, Ar-H), 7,86 (dd, $J = J' = 6,9$ Hz, 1H, Ar-H), 7,98 (dd, $J = J' = 7,5$ Hz, 1H, Ar-H).

RMN-¹³C δ (CDCl₃, ppm): 29,73 (CH₂), 33,72 (CH₂), 34,21 (CH₂), 35,71 (CH₂), 55,66 (OCH₃), 55,72 (OCH₃), 55,85 (OCH₃), 55,90 (OCH₃), 74,37 (CH), 76,50 (CH), 111,10 (CH), 111,16 (CH), 111,27 (CH), 111,47 (CH), 111,95 (CH), 112,01 (CH), 120,31 (CH), 120,47 (CH), 120,54 (CH), 123,33 (CH), 123,41 (CH), 125,93 (CH), 129,58 (CH), 129,63 (CH), 130,71 (C), 130,87 (C), 131,02 (C), 132,16 (C), 132,24 (C), 134,47 (C), 147,67 (C-O), 148,79 (C-O), 148,91 (C-O), 148,97 (C-O), 167,70 (C=O), 167,89 (C=O).

IR (KBr, v, cm⁻¹): 1755 (C=O), 1694 (C=O).

EMBR (m/z): 608 (M⁺, 14), 296 (100).

3. 2-[(3,4-dimetoxi)-feniletil-3-(3,4-dimetoxi)-feniletilamino]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (143)



A partir del doble de mmoles de HV (2,41 g, 13 mmol) y AF (1,0 g, 6,67 mmol) disueltos en 30 mL de tolueno. Siguiendo el mismo procedimiento anterior, se obtuvo solamente 143 como agujas blancas en ciclohexano [3,0 g, 95% de rendimiento].

RMN-¹H δ (CDCl₃, ppm): 2,17 (m, 1H, CHH), 2,37 (m, 1H, CHH), 2,49 (m, 2H; CH₂), 2,75 (m, 2H, CH₂), 3,04 (m, 1H, CHH), 3,65 (s, 3H, OCH₃), 3,72 (s, 3H, OCH₃), 3,73 (s, 3H, OCH₃), 4,90 (s, 1H, CH), 6,55 (m, 4H, Ar-H), 6,67 (dd, $J = J' = 8,5$ Hz, 2H, Ar-H), 7,27 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H, Ar-H), 7,38 (m, 2H, Ar-H), 7,72 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H, Ar-H).

RMN-¹³C δ (CDCl₃, ppm): 34,62 (CH₂), 36,15 (CH₂), 40,81 (CH₂), 42,20 (CH₂), 56,15 (OCH₃), 56,21 (OCH₃), 56,23 (OCH₃), 56,30 (OCH₃), 73,32 (CH), 111,71 (CH), 111,78 (CH), 112,26 (CH), 112,28 (CH), 120,84 (CH), 121,02 (CH), 123,41 (CH), 123,43 (CH), 129,32 (CH), 131,91 (CH), 131,97 (C), 132,36 (C), 133,29 (C), 143,72 (C), 147,99 (C-O), 148,02 (C-O), 149,33 (C-O), 149,37 (C-O), 168,04 (C=O).

IR (KBr, v, cm⁻¹): 3433 (NH), 1687 (C=O).

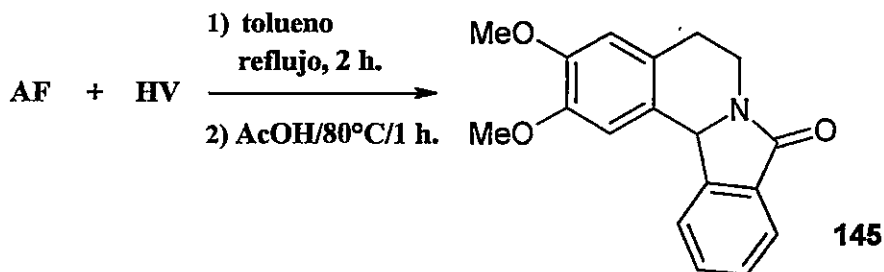
P.f. 103-105°C.

EMBR (m/z): 476,3 (M^+ , 1.5), 164.1 (100).

EMAR calculado para C₂₈H₃₂N₂O₅ 476,5776, encontrado 476,22633.

AE: calculado para C₂₈H₃₂N₂O₅, C: 70,57; H: 6,77; N: 5,88. encontrado, C: 70,73; H: 6,77; N: 5,67.

4. 2,3-dimetoxi-5,6,8,12b-tetrahidro-8-isoindolo[1,2-a]isoquinolona (145)



La mezcla de reacción de **HV** y **AF** (500 mg), obtenida de una mezcla equimolar de cada componente (6,67 mmol) y disuelta en 40 mL de AcOH glacial, se dejó con agitación constante a una temperatura de 80°C por espacio de 1 hora. Posteriormente, la solución anaranjada-rojiza fue diluida en agua (200 mL) y su pH fue ajustado con NH₄OH a 8-9. La solución acuosa resultante fue extraída con CHCl₃ y los extractos orgánicos fueron secados con Na₂SO₄ y concentrados al vacío, siendo cromatografiado el residuo en gel de sílice (MeOH/CHCl₃ 1:9), obteniéndose 235 mg de **143** [7% de rendimiento] y 100 mg de **145** [5% de rendimiento] cristizable este último en acetato de etilo como agujas beige.

Siguiendo el procedimiento anterior, pero manteniendo el baño a 140°C, se obtuvo solamente **145** [160 mg, 8% de rendimiento].

RMN-¹H δ (CDCl₃, ppm): 2,77 (m, 1H, CHH), 2,99 (m, 1H, CHH), 3,42 (m, 1H, CHH), 3,85 (s, 3H, OCH₃), 3,93 (s, 3H, OCH₃), 5,62 (s, 1H, CH), 6,67 (s, 1H, Ar-H), 7,12 (s, 1H, Ar-H), 7,49 (dd, $J = J' = 7,4$ Hz, 1H, Ar-H), 7,61 (dd, $J = J' = 7,4$ Hz, 1H, Ar-H), 7,84 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H, Ar-H), 7,86 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H, Ar-H).

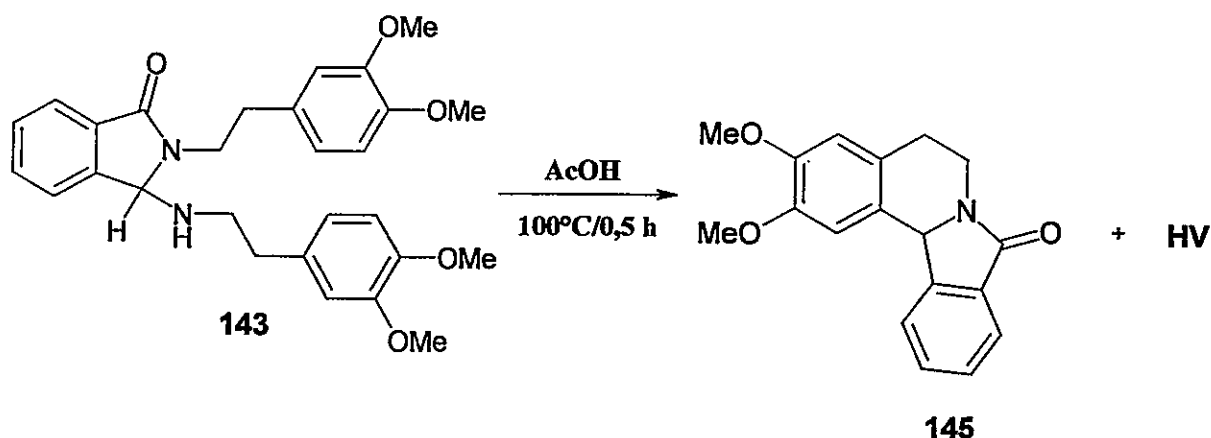
RMN-¹³C δ (CDCl₃, ppm): 28,96 (CH₂), 38,10 (CH₂), 55,85 (OCH₃), 56,13 (OCH₃), 58,89 (CH), 108,68 (CH), 111,93 (CH), 122,93 (CH), 123,87 (CH), 125,94 (C), 126,87 (C), 128,36 (CH), 131,46 (CH), 132,67 (C), 144,56 (C), 147,81 (C-O), 148,30 (C-O), 167,82 (C=O).

IR (KBr, ν, cm⁻¹): 1680 (C=O).

P.f. 166°C (descomposición).

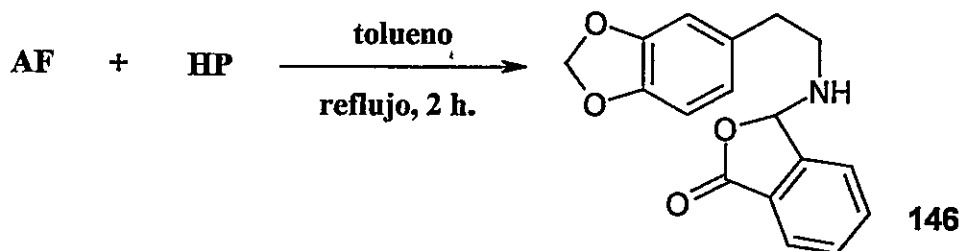
AE: calculado para C₁₈H₁₇NO₃, C: 73,20; H: 5,80; N: 4,74. encontrado, C: 73,21; H: 5,89; N: 4,74.

5. Síntesis de 145 a partir de 143



Una solución de **143** (1,0 g, 2,10 mmol) en AcOH glacial (40 mL) fue puesta a calentar a 100°C por 30 minutos con agitación constante. La mezcla anaranjada-rojiza resultante fue diluida en agua (100 mL) y su pH fue ajustado con una solución acuosa de NH_4OH a 8-9. Luego, ésta fue extraída con CH_2Cl_2 y los extractos orgánicos fueron secados con Na_2SO_4 y concentrados al vacío, siendo cromatografiado el residuo en columna de gel de sílice (MeOH/ CHCl_3 5:95), obteniéndose 110 mg de **HV**, 200 mg de **143** y 220 mg de **145** [35% de rendimiento] cristizable este último en EtOAc como agujas beige.

6. 3-(3,4-metilendioxi-feniletilamino)-3H-isobenzofuran-1-ona (146)



Una disolución de ácido ftalaldehídico **AF** (900 mg, 6,06 mmol) en tolueno (70 mL) fue tratada con 3,4-metilendioxi-feniletilamina **HP** (1,0 g, 6,06 mmol) y mantenida a reflujo con agitación bajo una trampa de Dean-Stark por 2 horas. La mezcla resultante fue concentrada al vacío para luego ser sujeta a purificación por cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc 1:9), obteniéndose **146** [305 mg, 17%, óleo incoloro].

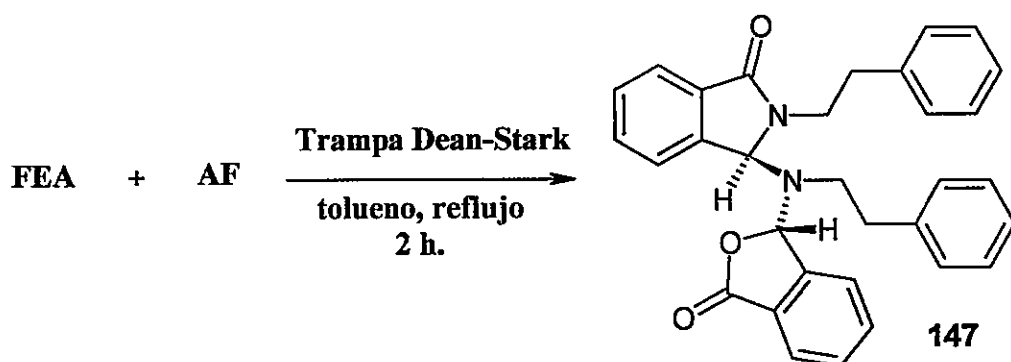
RMN-¹H δ (CDCl₃, ppm): 2,71 (m, 2H, CH₂), 2,88 (m, 1H, CHH), 3,15 (m, 1H, CHH), 5,89 (s, 2H, CH₂), 6,21 (s, 1H, CH), 6,34 (m, 1H, Ar-H), 6,42 (m, 1H, Ar-H), 6,66 (m, 1H, Ar-H), 7,42 (m, 1H, Ar-H), 7,67 (m, 2H, Ar-H), 7,89 (m, 1H, Ar-H).

RMN-¹³C δ (CDCl₃, ppm): 35,43 (CH₂), 48,26 (CH₂), 92,58 (CH), 100,90 (CH₂), 108,93 (CH), 109,06 (CH), 121,69 (CH), 123,29 (CH), 124,07 (CH), 125,58 (CH), 125,74 (CH), 128,28 (C), 132,20 (C), 144,25 (C), 146,17 (C-O), 147,68 (C-O), 168,64 (C=O).

IR (KBr, ν , cm⁻¹): 3500 (NH), 1765 (C=O).

EMBR (m/z): 297,2 (M⁺, 3.2), 132,9 (100).

7. 3-[(3-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il)-feniletilamino]-2-feniletil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (**147**)



Una disolución de ácido ftalaldehídico **AF** (25 g, 0,166 mol) en tolueno (100 mL) fue tratada con feniletilamina **FEA** (21,0 mL, 0,166 mol) y calentada a reflujo con agitación bajo una trampa de Dean-Stark por 2 horas. La mezcla resultante fue concentrada al vacío para luego ser sujeta a purificación por cromatografía en gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂ 1:9), obteniéndose **147** [26,0 g, 32%, cristales blancos en ciclohexano].

Procediendo del mismo modo anterior, **AF** (10,0 g, 66 mmol) en tolueno (100 mL) fue tratado con **FEA** (22,0 mL, 133 mmol) generando 11,0 g de **147** [34% de rendimiento].

RMN-¹H δ (CDCl₃, ppm): 2,1-3,0 (m, 8H, CH₂), 4,86 (s, 1H, CH), 5,06 (s, 1H, CH), 6,92 (m, 2H, Ar-H), 7,06-7,25 (m, 8H, Ar-H), 7,45-7,97 (m, 8H, Ar-H).

RMN-¹³C δ (CDCl₃, ppm): 34,44 (CH₂), 35,51 (CH₂), 36,82 (CH₂), 40,35 (CH₂), 73,25 (CH), 74,49 (CH), 122,98 (CH), 123,19 (CH), 124,31 (CH), 125,60 (CH), 126,15 (CH), 126,27 (CH), 126,43 (CH), 127,93 (CH), 128,05 (CH), 128,19 (CH), 128,25 (CH), 128,29 (CH), 128,45 (CH), 128,52 (CH), 128,67 (C), 129,28 (CH), 130,56 (CH), 131,78 (CH), 134,21 (CH), 137,93 (C), 138,21 (C), 139,18 (C), 144,03 (C), 144,26 (C), 167,89 (C=O), 169,13 (C=O).

IR (KBr, v, cm⁻¹): 1762 (C=O), 1700 (C=O).

P.f. 164-166°C

EMBR (*m/z*): 488,3 (M⁺, 1.0), 236,3 (100).

EMAR calculado para C₃₂H₂₈N₂O₃ 488,5916, encontrado 488,22210.

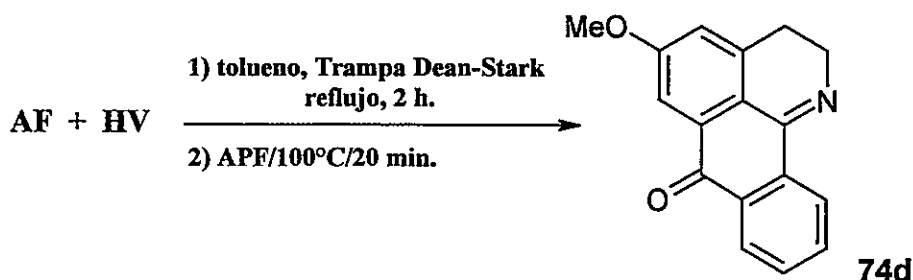
Procedimiento Experimental para la Formación de 74d, 74e, 148 y 149

Una disolución de ácido ftalaldehídico **AF** (10 g, 66,6 mmol) en tolueno (50 mL) fue tratada con 3,4-dimetoxi-feniletamina **HV** (11,0 mL, 66,6 mmol) y calentada a reflujo con agitación bajo una trampa de Dean-Stark por 2 horas. La mezcla resultante fue concentrada al vacío para luego ser volcada sobre APF (40,0 g) y calentada con agitación constante a 100°C por 20 minutos. Posteriormente el producto de reacción fue diluido en agua (500 mL) y su pH fue ajustado con una solución acuosa de NH₄OH a 8-9, siendo luego extraída con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos fueron secados con Na₂SO₄ y purificados mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc 5:95), obteniendo 8,9 g de **74d** [51% de rendimiento, agujas amarillas en MeOH] y 4,0 g de **74e** [21% de rendimiento, agujas rojas en MeOH].

En otro ensayo y siguiendo el procedimiento anterior, una disolución de **AF** (2,4 g, 16 mmol) y **HV** (2,7 mL, 16 mmol) calentada en tolueno y tratada después con APF generó 2,8 g de **74d** [67% de rendimiento] y 187 mg de **148** [4% de rendimiento, agujas amarillas en MeOH].

Siguiendo el procedimiento anterior, una disolución de **AF** (8,9 g, 59 mmol) y **HP** (9,8 g, 59 mmol) generó 1,1 g de **149** [7% de rendimiento, agujas café claro en MeOH].

8. 2,3-dihidro-5-metoxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (74d)



RMN-¹H δ (CDCl_3 , ppm): 2,90 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H, H-3), 3,93 (s, 3H, O-5- CH_3), 4,15 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H, H-2), 6,99 (dd, $J(6,4) = 2,1$ Hz, 1H, H-6), 7,59 (dd, $J(4,6) = 2,3$ Hz, 1H, H-4), 7,61 (dd, $J(8,9,10) = 7,4$ Hz, 1H, H-9), 7,70 (dd, $J(9,10,11) = 6,6$ Hz, 1H, H-10), 8,28 (d, $J(8,9) = 7,5$ Hz, 1H, H-8), 8,39 (d, $J(11,10) = 7,8$ Hz, 1H, H-11).

RMN-¹³C δ (CDCl_3 , ppm): 25,86 (C-3), 48,54 (C-2), 56,10 (O-5- CH_3), 108,10 (C-4), 120,30 (C-3b), 120,40 (C-6), 124,90 (C-11), 127,30 (C-8), 131,0 (C-9), 131,80 (C-6a), 132,30 (C-7a), 133,90 (C-10), 136,30 (C-11a), 138,70 (C-3a), 155,70 (C-11b), 162,30 (C-5), 184,30 (C-7).

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 1656 (C=O).

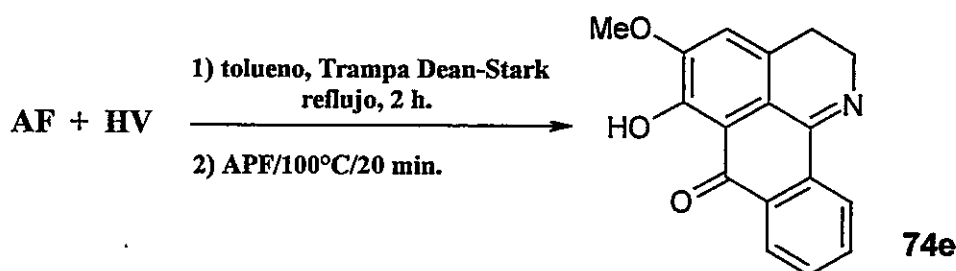
P.f. 164-165°C.

EMBR (m/z): 263,3 (M^+ , 100).

EMAR calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ 263,2987, encontrado 263,09482.

AE: calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_2$, C: 77,55; H: 4,98; N: 5,32. encontrado, C: 77,24; H: 4,97; N: 5,28.

9. 2,3-dihidro-5-metoxi-6-hidroxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (74e).



RMN-¹H δ (CDCl₃, ppm): 2,81 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-3), 3,98 (s, 3H, O-5-CH₃), 4,11 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H, H-2), 6,94 (s, 1H, H-4), 7,63 (ddd, $J(8,9) = J(9,10) = 7,5$ Hz, $J(9,11) = 1,4$ Hz, 1H, H-9), 7,72 (ddd, $J(9,10) = J(10,11) = 7,5$ Hz, $J(10,8) = 1,2$ Hz, 1H, H-10), 8,29 (dd, $J(8,9) = 9,1$ Hz, $J(9,10) = 1,3$ Hz, 1H, H-8), 8,39 (d, $J(11,10) = 7,8$ Hz, 1H, H-11), 12,94 (s, 1H, OH).

RMN-¹³C δ (CDCl₃, ppm): 24,53 (C-3), 48,04 (C-2), 56,25 (O-5-CH₃), 113,4 (C-6a), 116,10 (C-4), 117,70 (C-3b), 124,70 (C-11), 126,50 (C-8), 127,70 (C-3a), 130,6 (C-9), 131,30 (C-7a), 134,20 (C-10), 136,30 (C-11a), 150,80 (C-5), 151,30 (C-6), 154,80 (C-11b), 189,50 (C-7).

IR (KBr, v, cm⁻¹): 3437 (OH), 1622 (C=O),

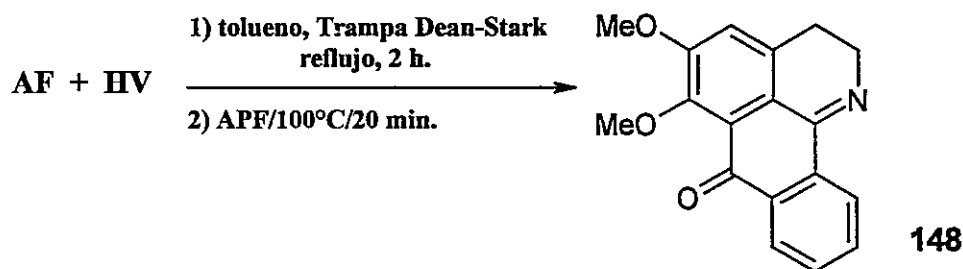
P.f. 156-157°C.

EMBR (m/z): 279,7 (M⁺, 100).

EMAR calculado para C₁₇H₁₃NO₃ 279,2981, encontrado 279,08655

AE: calculado para C₁₇H₁₃NO₃, C: 73,11; H: 4,69; N: 5,01. encontrado, C: 72,96; H: 4,32; N: 5,02.

10. 2,3-dihidro-5,6-dimetoxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (148)



RMN-¹H δ (CDCl₃, ppm): 2,86 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H, H-3), 3,96 (s, 3H, O-5-CH₃), 3,98 (s, 3H, 6-OCH₃), 4,07 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H, H-2), 7,01 (s, 1H, H-4), 7,59 (ddd, $J(8,9) = J(9,10) = 7,3$ Hz, $J(9,11) = 1,1$ Hz, 1H, H-9), 7,66 (ddd, $J(9,10) = J(10,11) = 7,3$ Hz, $J(10,8) = 1,3$ Hz, 1H, H-10), 8,22 (d, $J(8,9) = 7,6$ Hz, 1H, H-8), 8,31 (d, $J(11,10) = 7,1$ Hz, 1H, H-11).

RMN-¹³C δ (CDCl₃, ppm): 26,07 (C-3), 47,98 (C-2), 56,64 (O-5-CH₃), 61,79 (6-OCH₃), 116,30 (C-4), 120,20 (C-3b), 124,30 (C-6a), 124,60 (C-11), 127,20 (C-8), 131,0 (C-9), 133,40 (C-10), 133,60 (C-3a), 133,80 (C-7a), 135,60 (C-11a), 148,80 (C-6), 156,0 (C-11b), 156,60 (C-5), 184,10 (C-7).

IR (KBr, v, cm⁻¹): 1659 (C=O).

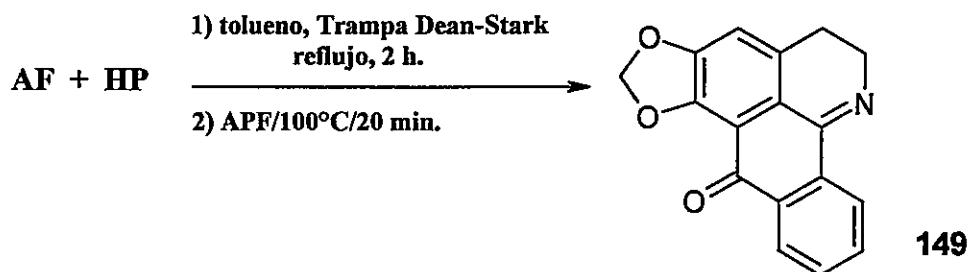
P.f. 154-155°C.

EMBR (m/z): 293,9 (M⁺, 100).

EMAR calculado para C₁₈H₁₅NO₃ 293,3252, encontrado 293,11085.

AE: calculado para C₁₈H₁₅NO₃, C: 73,71; H: 5,15; N: 4,78. encontrado, C: 73,47; H: 5,15; N: 4,57.

11. 2,3-dihidro-5,6-metilendioxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (149)



RMN-¹H δ (CDCl₃, ppm): 2,78 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H, H-3), 4,05 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H, H-2), 6,20 (s, 2H, OCH₂O), 6,85 (s, 1H, H-4), 7,59 (ddd, $J(8,9) = J(9,10) = 8,5$ Hz, $J(9,11) = 1,2$ Hz, 1H, H-9), 7,67 (ddd, $J(9,10) = J(10,11) = 8,9$ Hz, $J(10,8) = 1,4$ Hz, 1H, H-10), 8,25 (dd, $J(8,9) = 9,1$ Hz, $J(9,10) = 1,4$ Hz, 1H, H-8), 8,38 (d, $J(11,10) = 7,5$ Hz, 1H, H-11).

RMN-¹³C δ (CDCl₃, ppm): 25,28 (C-3), 47,75 (C-2), 103,0 (OCH₂O), 112,20 (C-4), 119,40 (C-3b), 120,50 (C-6a), 124,70 (C-11), 126,60 (C-8), 129,70 (C-9), 130,50 (C-3a), 131,40 (C-7a), 133,40 (C-10), 135,90 (C-11a), 146,40 (C-5), 150,90 (C-6), 155,10 (C-11b), 182,60 (C-7).

IR (KBr, v, cm⁻¹): 1653 (C=O).

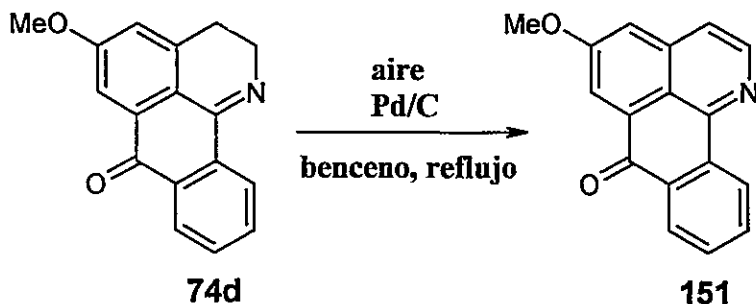
P.f. 175°C (descomposición).

EMBR (m/z): 277,2 (M⁺, 92.8), 276,1 (100).

EMAR calculado para C₁₇H₁₁NO₃ 277,2821, encontrado 277,07368.

AE: calculado para C₁₇H₁₁NO₃, C: 73,71; H: 5,15; N: 4,78. encontrado, C: 73,47; H: 5,15; N: 4,57.

12. 5-metoxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (151)



Sobre una disolución de **74d** (3,7 g, 14 mmol) en PhH (100 mL) se añadieron 890 mg de paladio al 10% sobre carbono y la suspensión resultante fue calentada a reflujo por 24 horas. Posteriormente la solución fue filtrada sobre celita, lavándola repetidamente con pequeñas cantidades de benceno caliente. El filtrado fue concentrado al vacío para dar únicamente **151** cristizable como agujas amarillas brillantes en MeOH [2,9 g, 82% de rendimiento].

RMN-¹H δ (CDCl₃, ppm): 3,96 (s, 3H, OCH₃), 7,25 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H, Ar-H), 7,49 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H, Ar-H), 7,60 (dd, $J = J' = 7,7$ Hz, 1H, Ar-H), 7,76 (dd, $J = J' = 7,7$ Hz, 1H, Ar-H), 8,10 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H, Ar-H), 8,33 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H, Ar-H), 8,56 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H, Ar-H), 8,78 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, Ar-H).

RMN-¹³C δ (CDCl₃, ppm): 55,78 (OCH₃), 111,46 (CH), 118,56 (C), 120,04 (CH), 120,98 (CH), 125,19 (CH), 127,42 (CH), 130,05 (CH), 130,59 (C), 132,14 (C), 133,94 (CH), 136,78 (C), 137,21 (C), 144,26 (CH), 147,98 (C), 160,67 (C=O), 182,94 (C=O).

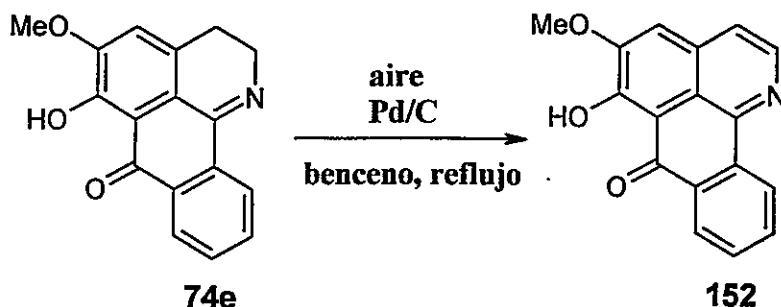
IR (KBr, v, cm⁻¹): 1652 (C=O).

P.f. 177-178°C.

EMBR (m/z): 261,1 (M⁺, 100).

EMAR calculado para C₁₇H₁₁NO₂ 261,2827, encontrado 261,07815.

AE: calculado para C₁₇H₁₁NO₂, C: 78,15; H: 4,24; N: 5,36. encontrado, C: 78,07; H: 4,17; N: 5,31.

13. 5-metoxi-6-hidroxi-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona (152)

Sobre una disolución de **74e** (364 mg, 14 mmol) en PhH (70 mL) se añadieron 200 mg del catalizador y la suspensión resultante fue calentada a reflujo por 24 horas. Posteriormente la solución fue filtrada sobre celita, lavándola repetidamente con pequeñas cantidades de benceno caliente. El filtrado fue concentrado al vacío para dar únicamente **152** cristizable como agujas amarillas en MeOH [302 mg, 84% de rendimiento].

RMN-¹H δ (CDCl₃, ppm): 4,07 (s, 3H, 5-OCH₃), 7,23 (s, 1H, Ar-H), 7,56 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H, Ar-H), 7,70 (dd, $J = J' = 8,1$ Hz, 1H, Ar-H), 7,87 (dd, $J = J' = 8,1$ Hz, 1H, Ar-H), 8,49 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H, Ar-H), 8,71 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H, Ar-H), 8,99 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H, Ar-H), 15,93 (s, 1H, OH).

RMN-¹³C δ (CDCl₃, ppm): 56,30 (OCH₃), 111,85 (CH), 120,39 (CH), 125,19 (CH), 126,34 (CH), 129,44 (CH), 130,18 (C), 130,75 (C), 133,99 (CH), 137,17 (C), 143,35 (C), 143,98 (C-H), 152,88 (C-O), 164,45 (C-O), 171,72 (C), 184,73 (C=O).

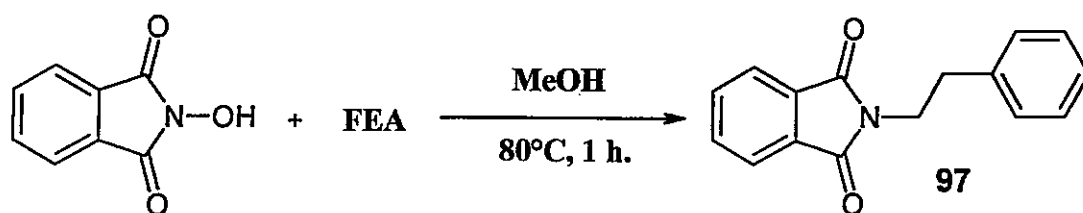
IR (KBr, v, cm⁻¹): 3437 (OH), 1623 (C=O).

P.f. 233-234°C.

EMBR (m/z): 277,1 (M^+ , 100).

EMAR calculado para C₁₇H₁₁NO₃ 277,2821, encontrado 277,07328.

AE: calculado para C₁₇H₁₁NO₃, C: 73,64; H: 4,00; N: 5,05. encontrado, C: 73,60; H: 3,90; N: 5,00.

14. 2-fenilettilisoindolin-1,3-diona (*N*-feniletilftalimida) (97)

Una disolución de *N*-hidroxi-ftalimida (70 g, 0,43 mol) en etanol (300 mL) fue tratada con FEA (54 mL, 0,43 mol) y se dejó con agitación constante a una temperatura de 80°C por 1 hora. El precipitado generado fue filtrado al vacío y lavado con pequeñas cantidades de EtOH frío, obteniéndose **97** como cristales blancos en EtOH [81 g, 76% de rendimiento].

RMN-¹H δ (CDCl₃, ppm): 2,96 (t, *J* = 4,65 Hz, 2H, CH₂), 3,91 (t, *J* = 4,65 Hz, 2H, CH₂), 7,23 (m, 5H, Ar-H), 7,68 (m, 2H, Ar-H), 7,80 (m, 2H, Ar-H).

RMN-¹³C δ (CDCl₃, ppm): 34,60 (CH₂), 39,26 (CH₂), 123,18 (2CH), 126,62 (CH), 128,54 (2CH), 128,83 (2CH), 132,07 (2C), 133,87 (2CH), 138,02 (C), 168,11 (2C=O).

IR (KBr, v, cm⁻¹): 1711 (C=O).

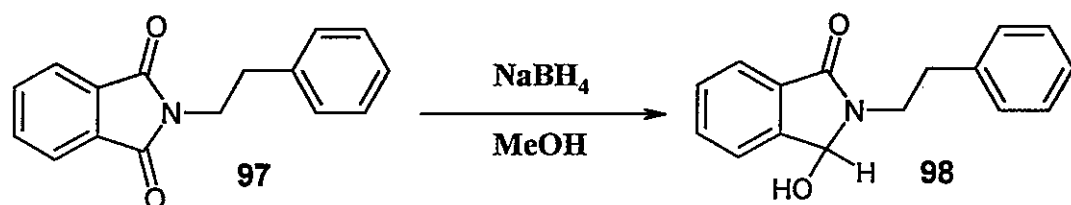
P.f. 132-133°C.

EMBR (*m/z*): 251,2 (M⁺, 73.6), 104,1 (100).

EMAR calculado para C₁₆H₁₃NO₂ 251,2875, encontrado 251,09456.

AE: calculado para C₁₆H₁₃NO₂, C: 76,48; H: 5,21; N: 5,57. encontrado, C: 76,57; H: 5,15; N: 5,57.

15. 3-hidroxi-2-feniletisindolin-1-ona (98)



Sobre una disolución de **97** (119 g, 0,47 mol) en una mezcla de dioxano-MeOH (1:1) (600 mL) y puesta sobre un baño de hielo-agua, se adicionó cuidadosamente NaBH_4 (18 g, 0,47 mol) y se agitó constantemente por 30 minutos. Posteriormente la mezcla fue calentada a reflujo por 3 horas al cabo de los cuales fue concentrada a un volumen de 200 mL. Después de enfriar, el precipitado resultante fue filtrado, lavado repetidamente con agua y secado al vacío para obtener un sólido blanco de **98** cristizable como agujas blancas en MeOH [119 g, 100% de rendimiento].

RMN- ^1H δ (CDCl_3 , ppm): 2,92 (m, 2H, CH_2), 3,51 (m, 2H, CH_2), 5,47 (s, 1H, CH), 7,16-7,56 (m, 9H, Ar-H).

RMN- ^{13}C δ (CDCl_3 , ppm): 34,47 (CH_2), 40,74 (CH_2), 82,11 (CH), 123,13 (CH), 123,25 (CH), 126,48 (CH), 128,56 (2CH), 128,71 (2CH), 129,69 (CH), 131,38 (C), 132,15 (CH), 138,76 (C), 143,87 (C), 167,44 (C).

IR (KBr , ν , cm^{-1}): 3534 (OH), 1686 ($\text{C}=\text{O}$).

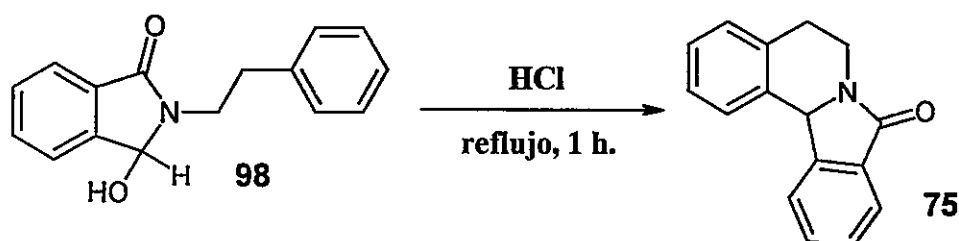
P.f. 166-168°C.

EMBR (m/z): 253,1 (M^+ , 44,8), 132,8 (100).

EMAR calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ 253,3035, encontrado 253,10993.

AE: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$, C: 75,87; H: 5,97; N: 5,53. encontrado, C: 76,07; H: 5,87; N: 5,30.

16. 5,6,8,12b-tetrahidro-8-isoindolo[1,2-a]isoquinolona (75)



Una disolución de **98** (119 g, 0,47 mol) en HCl al 37% (300 mL) se calentó a reflujo con agitación constante por 1 hora. La solución resultante fue enfriada y diluida con agua-hielo (1 L.), generando un precipitado amorfo el cual fue filtrado y lavado repetidamente con pequeñas cantidades de agua fría, generando **75** como cristales blancos recristalizados en EtOAc [99 g, 90% de rendimiento].

RMN-¹H δ (CDCl₃, ppm): 2,85 (m, 1H, CHH), 3,04 (m, 1H, CHH), 3,46 (m, 1H, CHH), 4,40 (m, 1H, CHH), 7,21 (m, 3H, Ar-H), 7,47 (dd, $J = J' = 4,6$ Hz, 1H, Ar-H), 7,59 (m, 2H, Ar-H), 7,85 (m, 2H, Ar-H).

RMN-¹³C δ (CDCl₃, ppm): 29,40 (CH₂), 38,17 (CH₂), 59,10 (CH), 123,49 (CH), 123,80 (CH), 125,21 (CH), 126,69 (CH), 127,42 (CH), 128,46 (CH), 129,27 (CH), 131,50 (CH), 132,81 (C), 134,32 (C), 134,76 (C), 144,22 (C), 167,88 (C=O).

IR (KBr, v, cm⁻¹): 1682 (C=O).

P.f. 116-118°C.

EMBR (m/z): 235,2 (M⁺, 68.5), 233,9 (100).

AE: calculado para C₁₆H₁₃NO, C: 81,68; H: 5,57; N: 5,95. encontrado, C: 81,65; H: 5,55; N: 5,90.

17. 12b-hidroxi-5,6,8,12b-tetrahidro-8-isoindolo[1,2-a]isoquinolona (99)



A través de una disolución de **75** (113 g, 0,48 mol) en KOH 0,5M (500 mL) se hizo burbujear aire calentando a reflujo con agitación constante por 24 h. Después de concentrar la mezcla a 200 mL, se adicionó agua (1 L.) generando un precipitado blanco el cual fue filtrado y lavado repetidamente con agua. Este precipitado fue secado al vacío, obteniéndose un sólido blanco de **99** cristizable en MeOH como plaquetas blancas [104 g, 99% de rendimiento].

RMN-¹H δ (CDCl₃, ppm): 2,80 (m, 1H, CHH), 2,95 (m, 1H, CHH), 3,45 (m, 1H, CHH), 4,10 (m, 1H, CHH), 7,15 (m, 1H, Ar-H), 7,25 (m, 2H, Ar-H), 7,45 (m, 1H, Ar-H), 7,65 (m, 2H, Ar-H), 7,95 (m, 1H, Ar-H), 8,05 (m, 1H, Ar-H).

RMN-¹³C δ (CDCl₃, ppm): 29,30 (CH₂), 34,87 (CH₂), 86,52 (CH), 123,41 (CH), 123,47 (CH), 126,83 (CH), 127,54 (C), 128,55 (C), 129,34 (CH), 129,56 (CH), 130,62 (C), 132,58 (CH), 134,79 (CH), 135,92 (C), 167,34 (C=O).

IR (KBr, v, cm⁻¹): 3264 (OH), 1672 (C=O).

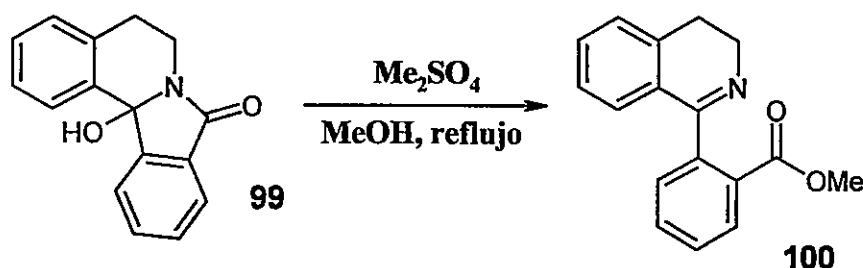
P.f. 199°C (descomposición).

EMBR (*m/z*): 251,1 (M⁺, 62,3), 233,9 (100).

EMAR calculado para C₁₆H₁₃NO₂ 251,2875, encontrado 251,09498.

AE: calculado para C₁₆H₁₃NO, C: 81,68; H: 5,57; N: 5,95. encontrado, C: 81,65; H: 5,55; N: 5,90.

18. 1-(2'-metoxicarbonilfenil)-3,4-dihidroisoquinolina (100)



Sobre una suspensión de **99** (39 g, 0,16 mol) en MeOH (200 mL) se añadió Me_2SO_4 (29 mL, 0,31 mol) y la mezcla de reacción fue calentada a reflujo por 3 horas. Después de ser concentrada a 100 mL, de la adición de agua (300 mL) y de una solución acuosa de KOH al 10% para ajustar el pH a 8-9, la mezcla fue extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos fueron lavados tres veces con agua (total de 600 mL), secados con Na_2SO_4 y filtrados para ser luego concentrados al vacío. La mezcla resultante se purificó a través de cromatografía en gel de sílice (MeOH/ CH_2Cl_2 5:95) para obtener un óleo café claro de **100** [32 g, 78% de rendimiento].

RMN- ^1H δ (CDCl_3 , ppm): 2,85 (t, $J = 7,38$ Hz, 2H, CH_2), 3,50 (s, 3H, OCH_3), 3,85 (t, $J = 7,38$ Hz, 2H, CH_2), 6,80 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, Ar-H), 7,12 (dd, $J = J' = 7,7$ Hz, 1H, Ar-H), 7,26 (m, 2H, Ar-H), 7,50 (m, 2H, Ar-H), 7,60 (m, 1H, Ar-H), 7,97 (m, 1H, Ar-H).

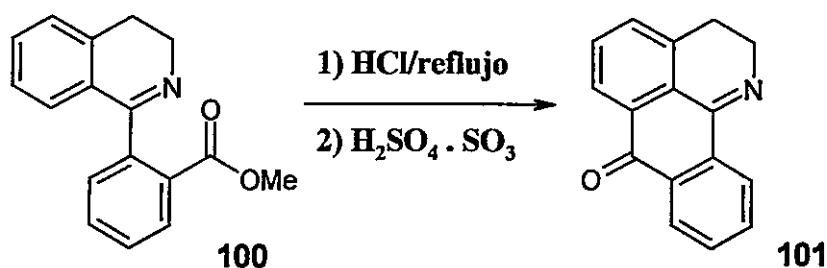
RMN- ^{13}C δ (CDCl_3 , ppm): 26,32 (CH_2), 47,95 (CH_2), 52,04 (OCH_3), 123,15 (C), 126,37 (CH), 127,10 (CH), 127,56 (CH), 128,96 (CH), 130,26 (CH), 130,42 (CH), 130,51 (C), 130,77 (CH), 132,58 (C), 137,57 (CH), 140,96 (C), 154,53 (C), 169,30 (C=O).

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 1724 (C=O).

EMBR (m/z): 265,3 (M^+ , 33,2), 204,1 (100).

EMAR calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ 265,3146, encontrado 265,10892.

19. 2,3-dihidro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (101)



Una suspensión de **100** (22 g, 83 mmol) en HCl acuoso 0,5M (200 mL) fue calentada a reflujo por 4 horas y enfriada posteriormente, observándose la formación de un sólido blanco como precipitado. La mezcla resultante fue concentrada al vacío utilizando el clorhidrato del ácido carboxílico generado sin mayor purificación como material de partida para la siguiente etapa.

El clorhidrato generado (20 g, 69 mmol) fue adicionado lenta y cuidadosamente sobre ácido sulfúrico fumante (H₂SO₄ · SO₃) (200 mL) en un baño de hielo-agua. La temperatura fue mantenida entre 0-5°C con agitación constante durante 1 día. La mezcla de reacción fue posteriormente volcada sobre un baño de hielo picado, generando un sólido amarillo el cual fue lavado repetidamente con agua y secado al vacío. Así, se obtuvieron 11 g de **101** cristalizados en MeOH como agujas amarillo-pálidas [69% de rendimiento].

RMN-¹H δ (CDCl₃, ppm): 2,96 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H, H-3), 4,20 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, H-2), 7,50 (d, $J(4,5) = 7,4$ Hz, 1H, H-4), 7,58 (dd, $J(6,5,4) = 7,6$ Hz, 1H, H-5), 7,65 (dd, $J(8,9,10) = 6,4$ Hz, 1H, H-9), 7,73 (dd, $J(9,10,11) = 7,5$ Hz, 1H, H-10), 8,18 (d, $J(6,5) = 7,5$ Hz, 1H, H-6), 8,32 (d, $J(8,9) = 7,6$ Hz, 1H, H-8), 8,41 (d, $J(11,10) = 7,4$ Hz, H-11).

RMN-¹³C δ (CDCl₃, ppm): 25,40 (C-3), 48,59 (C-2), 125,0 (C-11), 125,80 (C-6), 126,20 (C-3b), 127,30 (C-8), 127,90 (C-3a), 129,90 (C-6a), 131,10 (C-9), 131,80 (C-5), 132,20 (C-7a), 133,10 (C-4), 133,90 (C-10), 136,30 (C-11a), 156,10 (C-11b), 184,30 (C-7).

IR (KBr, v, cm⁻¹): 1663 (C=O).

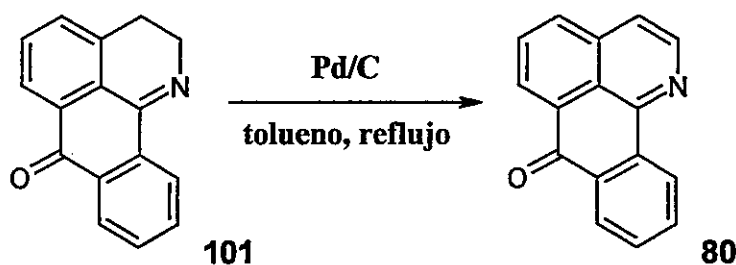
P.f. 163-164°C.

EMBR (m/z): 233 (M⁺, 68,0), 232,0 (100).

EMAR calculado para $C_{16}H_{11}NO$ 233,2722, encontrado 233,08331.

AE: calculado para $C_{16}H_{11}NO$, C: 82,38; H: 4,75; N: 6,00. encontrado, C: 82,24; H: 4,52; N: 5,88.

20. 7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona [oxoisoaporfina] (80)



Sobre una suspensión de **101** (2,0 g, 8,6 mmol) y tolueno (100 mL) se adicionaron 3 g de paladio al 10% sobre carbono y la mezcla fue calentada a reflujo por 5 horas con agitación constante. Posteriormente la suspensión fue filtrada sobre celita y lavada repetidamente con pequeñas cantidades de tolueno caliente. La evaporación del solvente al vacío dió **80** como un sólido amarillo; cristizable como agujas amarillo intenso en MeOH [1,6g, 81% de rendimiento].

RMN- 1H δ ($CDCl_3$, ppm): 7,76 (m, 4H, Ar-H), 8,13 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, Ar-H), 8,42 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, Ar-H), 8,76 (m, 3H, Ar-H).

RMN- ^{13}C δ ($CDCl_3$, ppm): 121,29 (CH), 123,31 (C), 125,71 (CH), 127,96 (CH), 129,43 (C), 130,26 (CH), 130,78 (CH), 130,92 (CH), 133,77 (C), 134,42 (CH), 135,55 (2C), 137,16 (C), 144,44 (2CH), 180,35 (C=O).

IR (KBr, v , cm^{-1}): 1663 (C=O).

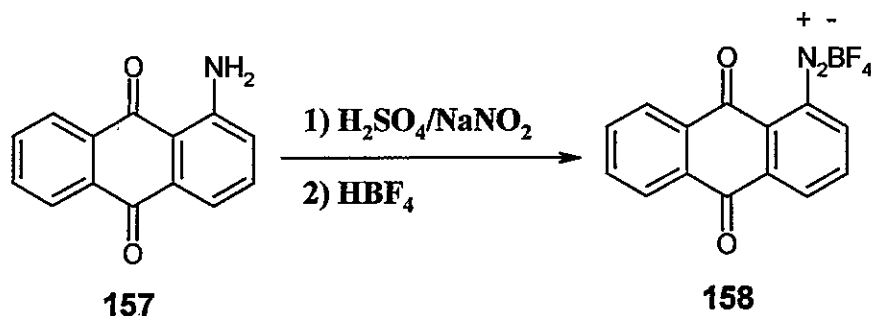
P.f. 183-186°C.

EMBR (m/z): 231 (M^+ , 100).

EMAR calculado para $C_{16}H_9NO$ 231,2562, encontrado 231,07190.

AE: calculado para $C_{16}H_9NO$, C: 83,10; H: 3,92; N: 6,06. encontrado, C: 82,99; H: 4,01; N: 5,90.

21. tetrafluoroborato de 1-diazonio antraquinona (158)



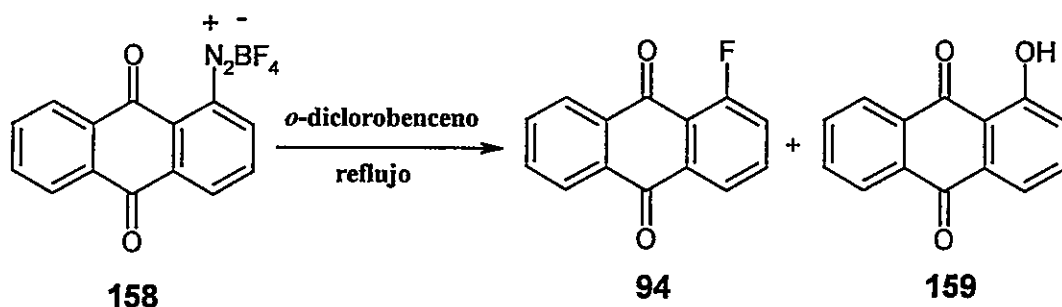
Sobre una disolución de **157** (3,0 g, 13 mmol) en H₂SO₄ concentrado (250 mL) mantenida en un baño de hielo-agua, se adicionó lentamente una solución de NaNO₂ (2,4 g, 34 mmol) en ácido sulfúrico (20 mL). La solución mantenida a una temperatura entre 10 y 15°C por espacio de 2 horas con agitación constante, fue diluida con agua-hielo (75 mL) formándose una grumosidad la cual fue filtrada para obtener una solución café claro libre de estas impurezas. Posteriormente se adicionó sobre esta solución y con agitación constante 8 mL de ácido tetrafluorobórico al 50% en agua generando un precipitado café. Este sólido fue filtrado, lavado con agua y secado al vacío, generando **158** como un sólido café claro cristalino [3,9 g, 84% de rendimiento].

RMN-¹H δ (DMSO-*d*₆, ppm): 7,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, Ar-H), 7,41 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H, Ar-H), 7,53 (dd, *J* = *J*' = 7,8 Hz, 1H, Ar-H), 7,86 (m, 2H, Ar-H), 8,13 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, Ar-H), 8,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, Ar-H).

P.f. 167-168°C.

IR (KBr, ν, cm⁻¹): 1683 (C=O).

22. 1-fluoro-antraquinona (94)



Una suspensión de **158** (3,8 g, 12 mmol) en *o*-diclorobenceno (100 mL) fue lentamente calentada a reflujo con agitación constante para evitar una descomposición violenta. Después de la evolución de gases incoloros (BF_3 , N_2), la solución color café resultante fue decolorada con carbón activado, filtrada en caliente sobre celita y lavada con pequeñas cantidades de tolueno caliente. La solución orgánica fue concentrada al vacío para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/ CHCl_3 2:8), obteniéndose **94** como agujas amarillo claro en MeOH [1,61 g, 59% de rendimiento] y **159** como agujas anaranjadas en MeOH [286 mg, 11% de rendimiento].

RMN- ^1H (**94**) δ (CDCl_3 , ppm): 7,49 (dd, $J = 9,5$ Hz, $J' = 1,1$ Hz, 1H, Ar-H), 7,80 (m, 3H, Ar-H), 8,17 (dd, $J = 8,5$ Hz, $J' = 0,8$ Hz, 1H, Ar-H), 8,28 (m, 2H, Ar-H).

RMN- ^{13}C (**94**) δ (CDCl_3 , ppm): 122,93 (CH), 123,22 (C), 123,62 (CH), 123,67 (C), 127,09 (CH), 127,30 (CH), 132,66 (C), 134,04 (CH), 134,52 (CH), 135,34 (CH), 135,47 (C), 159,88 (C), 163,44 (C), 182,50 (C=O), 184,50 (C=O).

IR (**94**) (KBr, v, cm^{-1}): 1678 (C=O).

P.f. (**94**) 231-233°C.

EMBR (**94**) (m/z): 226,1 (M^+ , 76,4). 197,9 (100).

EMAR calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{FO}_2$ 226,2091, encontrado 226,04230.

AE: calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{FO}_2$, C: 74,34; H: 3,12. encontrado, C: 73,63; H: 3,02.

RMN-¹H (159) δ (CDCl₃, ppm): 7,30 (dd, $J = 9,4$ Hz, $J' = 1,0$ Hz, 1H, Ar-H), 7,67 (dd, $J = J' = 8,2$ Hz, 1H, Ar-H), 7,80 (m, 3H, Ar-H), 8,28 (m, 2H, Ar-H).

RMN-¹³C (159) δ (CDCl₃, ppm): 119,58 (CH), 124,38 (CH), 126,94 (CH), 127,44 (CH), 133,69 (C), 133,92 (C), 134,20 (CH), 134,58 (C), 134,69 (CH), 136,77 (CH), 137,79 (C), 162,60 (C-O), 182,42 (C=O), 188,80 (C=O).

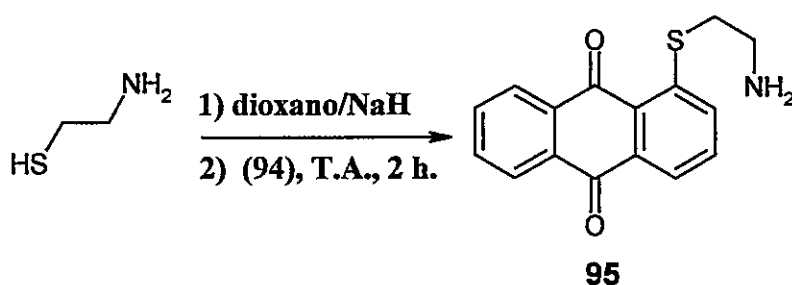
IR (159) (KBr, ν , cm⁻¹): 1676 (C=O).

P.f. (159) 169-171°C.

EMBR (159) (m/z): 224,1 (M⁺, 60,5), 242,1 (100).

EMAR calculado para C₁₄H₈O₃ 224,2181, encontrado 224,04610.

23. 1-[(2-aminoetil)tio]antracen-9,10-diona (95)



Bajo una atmósfera de N₂, una disolución de 2-aminoetanotiol (370 mg, 4,80 mmol) en dioxano (25 mL) fue tratada con hidruro de sodio (100 mg) y se dejó con agitación constante por 30 minutos. Posteriormente se añadió sobre la mezcla resultante una disolución de 1-fluoro-antraquinona 94 (1,0 g, 4,42 mmol) en dioxano (20 mL) y se continuó con la agitación por 2 horas. El precipitado formado fue colectado por filtración, lavado con agua, y secado al vacío para dar un sólido anaranjado de 95 [1,2 g, 96% de rendimiento], el cual fue cristalizado en acetona como agujas rojizas.

RMN-¹H δ (CDCl₃, ppm): 1,88 (s, 3H, CH₃), 2,17 (s, 3H, CH₃), 3,14 (sa, 4H, CH₂), 7,66 (m, 1H, Ar-H), 7,77 (m, 3H, Ar-H), 8,10 (dd, $J = 8,2$ Hz, $J' = 0,8$ Hz, 1H, Ar-H), 8,23 (dd, $J = 8,9$ Hz, $J' = 1,9$ Hz, 1H, Ar-H), 8,30 (dd, $J = 8,9$ Hz, $J' = 1,8$ Hz, 1H, Ar-H).

RMN-¹³C δ (CDCl₃, ppm): 30,90 (CH₃), 33,06 (CH₃), 36,01 (CH₂), 40,19 (CH₂), 123,42 (C), 123,53 (CH), 126,76 (CH), 127,35 (CH), 129,83 (CH), 129,99 (C), 132,38 (C), 132,97 (CH), 133,67 (CH), 133,87 (C), 134,33 (CH), 135,49 (C), 144,48 (C), 178,84 (C=O).

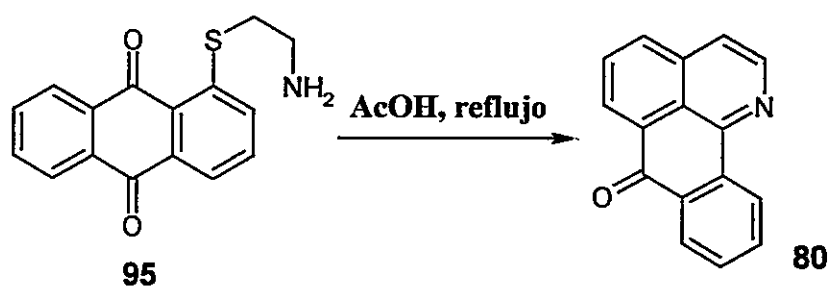
IR (KBr,v, cm⁻¹): 1749 (C=O), 1667 (C=O).

P.f. 116-118°C.

EMBR (*m/z*): 323.1 (M⁺, < 1), 237.1 (100).

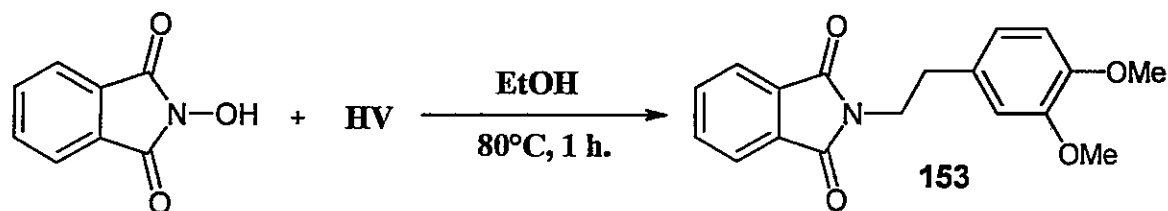
AE: calculado para C₁₉H₁₇NO₂S, C: 70,56; H: 5,30; N: 4,33. encontrado, C: 70,29; H: 5,23; N: 4,42.

24. Síntesis de 80 a partir de 95



Una disolución de **95** (2,0 g, 7,07 mmol) en AcOH glacial (100 mL) fue calentada a reflujo con agitación constante por 1 hora, generándose continuamente vapores de ácido sulfhídrico. La mezcla de reacción fue enfriada y diluida con agua (400 mL), obteniéndose un precipitado color café el cual fue filtrado al vacío y lavado repetidamente con pequeñas cantidades de agua. El residuo obtenido fue purificado a través de cromatografía en gel de sílice (MeOH/CHCl₃ 2:8) para obtener **80** como agujas amarillo pardo en MeOH [1,29 g, 79%].

25. 2-(3,4-dimetoxi-feniletíl)isoindolin-1,3-diona (153)



Una disolución de *N*-hidroxi-ftalimida (30 g, 0,18 mol) en EtOH (400 mL) fue tratada con HV (30 mL, 0,18 mol) y se dejó con agitación constante a una temperatura de 80°C por 1 hora. El precipitado generado fue filtrado al vacío y lavado con pequeñas cantidades de EtOH frío, obteniéndose **153** como cristales amarillo pálido en EtOH [54 g, 95% de rendimiento].

RMN-¹H δ (CDCl₃, ppm): 2,91 (t, $J = 4,59$ Hz, 2H, CH₂), 3,78 (s, 3H, OCH₃), 3,81 (s, 3H, OCH₃), 3,89 (t, $J = 4,59$ Hz, 2H, CH₂), 6,74 (m, 3H, Ar-H), 7,67 (dd, $J = 5,0$ Hz, $J' = 1,8$ Hz, 1H, Ar-H), 7,80 (dd, $J = 4,9$ Hz, $J' = 1,7$ Hz, 1H, Ar-H).

RMN-¹³C δ (CDCl₃, ppm): 34,03 (CH₂), 39,29 (CH₂), 55,77 (OCH₃), 55,82 (OCH₃), 111,28 (CH), 111,95 (CH), 120,84 (CH), 123,15 (2CH), 130,46 (C), 132,04 (2C), 133,87 (2CH), 147,70 (C-O), 148,85 (C-O), 168,14 (2C=O).

IR (KBr, v, cm⁻¹): 1712 (C=O).

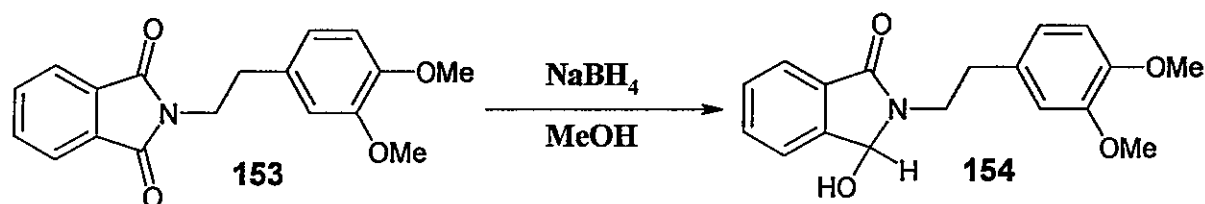
P.f. 172-174°C.

EMBR (m/z): 311,4 (M^+ , 100).

EMAR calculado para C₁₈H₁₇NO₄ 311,3405, encontrado 311,11444

AE: calculado para C₁₈H₁₇NO₄, C: 69,44; H: 5,50; N: 4,50. encontrado, C: 69,45; H: 5,51; N: 4,48.

26. 2-(3,4-dimetoxi-feniletil)-3-hidroxi-isoindolin-1-ona (154)



Sobre una disolución de **153** (54 g, 0,17 mol) en una mezcla de dioxano-MeOH (1:1) (200 mL) se adicionó cuidadosamente NaBH_4 (6,0 g, 0,17 mol) la que fue puesta sobre un baño de hielo-agua y agitada constantemente por 30 minutos. Posteriormente la mezcla fue calentada a reflujo por 2 horas al cabo de lo cual fue concentrada a un volumen de 100 mL. Después de enfriar, el precipitado resultante fue filtrado, lavado repetidamente con agua y secado al vacío para obtener un sólido blanco de **154** cristizable como agujas blancas en MeOH [54 g, 100% de rendimiento].

RMN- ^1H δ (CDCl_3 , ppm): 2,85 (m, 2H, CH_2), 3,51 (m, 2H, CH_2), 3,73 (s, 3H, OCH_3), 3,81 (s, 3H, OCH_3), 5,44 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H, CH), 6,71 (m, 3H, Ar-H), 7,25-7,56 (m, 4H, Ar-H).

RMN- ^{13}C δ (CDCl_3 , ppm): 33,94 (CH_2), 40,80 (CH_2), 55,77 (OCH_3), 55,84 (OCH_3), 82,19 (CH), 111,31 (CH), 111,90 (CH), 120,64 (CH), 123,07 (CH), 123,27 (CH), 129,69 (CH), 131,26 (C), 131,41 (C), 132,15 (CH), 143,87 (C), 147,58 (C-O), 148,86 (C-O), 167,44 (C=O).

IR (KBr , ν , cm^{-1}): 3166 (OH), 1671 (C=O).

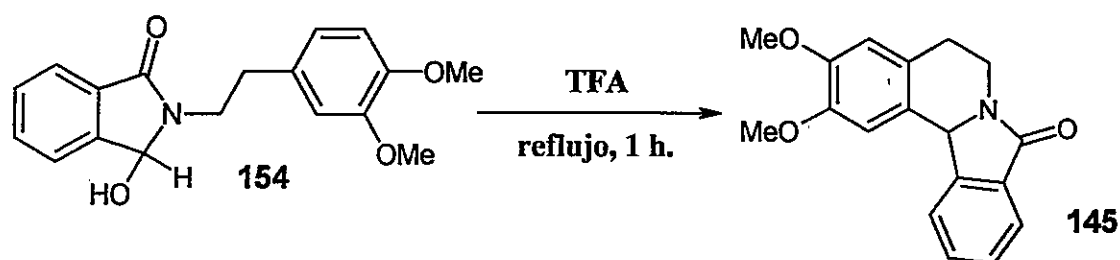
P.f. 142-144°C.

EMBR (m/z): 313,1 (M^+ , 48,6), 164,3 (100).

EMAR calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ 313,3564, encontrado 313,13160.

AE: calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4$, C: 69,00; H: 6,11; N: 4,47. encontrado, C: 68,96; H: 6,10; N: 4,39.

27. Síntesis de 145 a partir de 154



Una disolución de 154 (54 g, 0,17 mol) en TFA (200 mL) se sometió a reflujo con agitación constante por 1 día. La solución resultante fue enfriada y diluida con agua-hielo (300 mL), generando un precipitado amorfo el cual fue filtrado y lavado repetidamente con pequeñas cantidades de agua fría, generando 145 como cristales blanco pardusco en EtOAc [36 g, 71% de rendimiento].

28. 12b-hidroxi-2,3-dimetoxi-5,6,8,12b-tetrahidro-8-isoindolo[1,2-a]isoquinolona (155)



A través de una disolución de 145 (35 g, 0,12 mol) en KOH 0,5M (300 mL) se hizo burbujear aire calentando a reflujo con agitación constante por 24 h. Después de concentrar la mezcla a 100 mL, se adicionó agua generando un precipitado blanco el cual fue filtrado y lavado repetidamente con agua. Este precipitado fue secado al vacío, obteniéndose un sólido blanco de 155 cristalizable en MeOH como pelillos blancos [3,5 g, 9% de rendimiento].

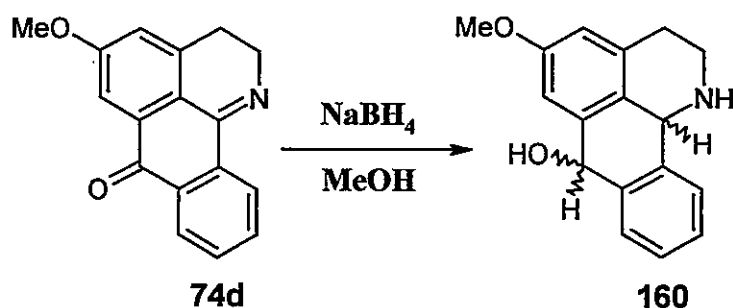
RMN-¹H δ (CDCl₃, ppm): 2,95 (t, *J* = 7,50 Hz, 2H, CH₂), 3,78 (t, *J* = 7,50 Hz, 2H, CH₂), 3,86 (s, 3H, OCH₃), 3,87 (s, 3H, OCH₃), 5,30 (s, 1H, OH), 6,85 (m, 2H, Ar-H), 7,37 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H, Ar-H), 7,47 (m, 2H, Ar-H), 7,87 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, Ar-H).

RMN-¹³C δ (CDCl₃, ppm): 37,41 (CH₂), 49,66 (CH₂), 56,16 (OCH₃), 56,33 (OCH₃), 72,47 (C-O), 111,58 (C), 112,70 (CH), 121,08 (CH), 121,76 (CH), 123,64 (CH), 128,84 (CH), 130,89 (C), 131,59 (CH), 133,97 (C), 143,58 (C), 147,63 (C-O), 149,05 (C-O), 160,48 (C=O).

IR (KBr, ν, cm⁻¹): 1693 (C=O).

P.f. 141-142°C.

29. 5-metoxi-7-hidroxi-1,2,3,11b-tetrahidro-7H-dibenzo[de,h]quinolina (160)



Sobre una suspensión de **74d** (2,3 g, 8,7 mmol) en MeOH (250 mL) en un baño de hielo-agua se adicionaron 15 g de NaBH₄ de forma cuidadosa para evitar generar demasiada efervescencia dentro de la solución, agitándose continuamente por 2 horas. Posteriormente se diluyó la mezcla de reacción con agua (300 mL) y se ajustó el pH de la solución acuosa con AcOH a 8-9. La mezcla fue finalmente extraída con CHCl₃, los extractos orgánicos secados con Na₂SO₄ y filtrados para ser luego concentrados al vacío generando un residuo color beige de **160** [2,8 g, 99% de rendimiento]. Para evitar la re-oxidación del producto se generó el clorhidrato respectivo. A 1,0 g de la carbinolamina (3,74 mmol) se disolvió en 10 mL de i-PrOH en caliente y se adicionó HCl al 37% (0,7 mL), precipitando la sal respectiva con una pequeña cantidad de éter etílico. El producto se filtró al vacío dando un sólido color café claro del clorhidrato de **160** [1,08 g, 95% de rendimiento].

RMN-¹H δ (DMSO-*d*₆, ppm): 2,99 (m, 1H, CHH), 3,19 (m, 1H, CHH), 3,41 (m, 1H, CHH), 3,69 (m, 1H, CHH), 3,77 (s, 3H, OCH₃), 5,26 (sa, 1H, CH), 5,38 (s, 1H, CH), 6,74 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H, Ar-H), 7,16 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H, Ar-H), 7,40 (m, 2H, Ar-H), 7,66 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H, Ar-H), 7,75 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H, Ar-H), 9,76 (sa, 1H, OH), 11,34 (sa, 1H, NH).

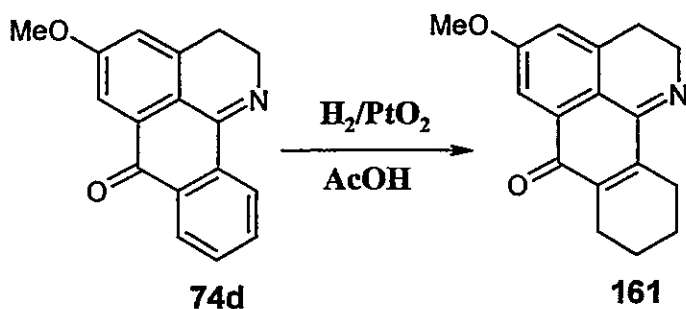
RMN-¹³C δ (DMSO-*d*₆, ppm): 25,24 (CH₂), 41,49 (CH₂), 52,09 (CH), 55,65 (OCH₃), 66,53 (CH), 108,76 (CH), 111,69 (CH), 119,25 (C), 123,43 (CH), 124,03 (CH), 126,67 (CH), 127,82 (CH), 131,29 (C), 132,73 (C), 140,40 (C), 142,35 (C), 159,15 (C-O).

IR (KBr, v, cm⁻¹): 3331-3412 (NH, OH), 963-1186 (OH).

P.f. 227-228°C (clorhidrato).

AE: calculado para C₁₇H₁₈NO₂Cl · 0,2 H₂O, C: 66,42; H: 6,55; N: 4,55. encontrado, C: 66,36; H: 6,02; N: 4,47.

30. 5-metoxi-2,3,8,9,10,11-hexahidro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (161)



Una disolución de **74d** (500 mg, 1,90 mmol) en AcOH (50 mL) se hidrogenó a temperatura ambiente (19°C) con PtO₂ (68 mg) por 24 h a 58 psi. La solución resultante se filtró y se diluyó en 100 mL de agua, basificándose con NH₄OH a pH 8-9 para ser luego extraída con CHCl₃. Los extractos orgánicos fueron secados con Na₂SO₄ y concentrados al vacío para dar un residuo que fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc 2:8), generando un sólido de **161** que cristalizó en MeOH como agujas amarillas [390 mg, 77% de rendimiento].

RMN-¹H δ (CDCl₃, ppm): 1,75 (m, 4H, H-9/H-10), 2,56 (sa, 2H, H-8), 2,73 (sa, 2H, H-11), 2,82 (t, 2H, *J* = 7,7 Hz, H-3), 3,89 (s, 3H, *O*-5-CH₃), 4,08 (t, 2H, *J* = 7,8 Hz, H-2), 6,89 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz, H-4), 7,40 (d, 1H, *J* = 2,5 Hz, H-6).

RMN-¹³C δ (CDCl₃, ppm): 21,65 (C-10), 21,72 (C-9), 23,26 (C-8), 24,26 (C-11), 25,0 (C-3), 48,44 (C-2), 55,65 (*O*-5-CH₃), 107,0 (C-6), 118,69 (C-4), 118,71 (C-3b), 130,6 (C-6a), 137,2 (C-3a), 138,5 (C-7a), 146,3 (C-11a), 157,8 (C-11b), 161,5 (C-5), 185,4 (C-7).

IR (KBr, v, cm⁻¹): 1640 (C=O).

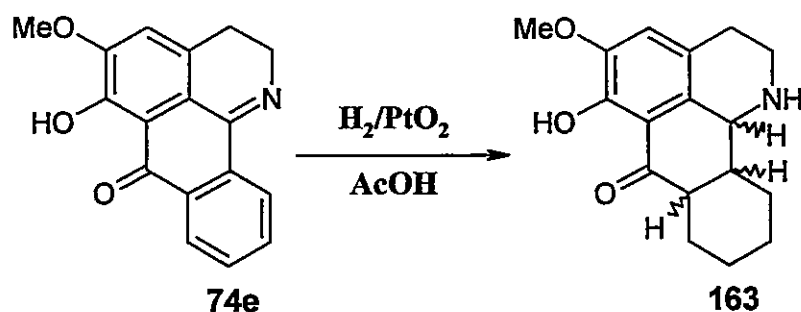
P.f. 157-158°C.

EMBR (*m/z*): 267,2 (M⁺, 94), 265,1 (100).

EMAR calculado para C₁₇H₁₇NO₂ 267,3305, encontrado 267,12272.

AE: calculado para C₁₇H₁₇NO₂, C: 76,38; H: 6,41; N: 5,24. encontrado, C: 76,03; H: 6,42; N: 5,26.

31. 5-metoxi-6-hidroxi-1,2,3,7a,8,9,10,11,11a,11b-decahidro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (163)



Una disolución de **74e** (313 mg, 1,07 mmol) en AcOH (50 mL) se hidrogenó a temperatura ambiente (18°C) con PtO₂ (203 mg) por 24 h a 60 psi. La solución resultante se filtra y se diluye en 100 mL de agua, basificándose con NH₄OH a pH 8-9 para ser luego extraída con CHCl₃. Los extractos orgánicos fueron secados con Na₂SO₄ y concentrados al vacío para dar un residuo que fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH/CHCl₃ 1:9), generando un residuo color café de **163** [290 mg, 94% de rendimiento].

Para caracterizar de mejor forma el producto se generó el clorhidrato respectivo. Así, 710 mg de la carbinolamina (2,6 mmol) obtenida de otra preparación se disolvieron en 50 mL de isopropanol en caliente y se adicionó HCl al 37% (0,2 mL), precipitando la sal respectiva tras añadir una pequeña cantidad de éter etílico. El producto se filtró al vacío dando un sólido color beige del clorhidrato de **163** [432 mg, 51% de rendimiento].

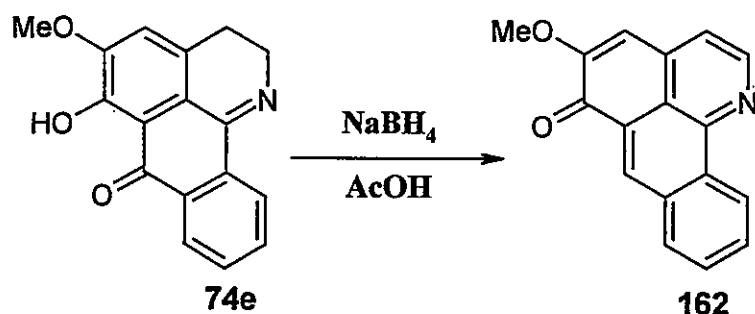
RMN-¹H δ (CDCl₃, ppm): 1,00 (m, 1H, H-9), 1,25 (m, 2H, H-9/H-11), 1,40 (m, 1H, H-8), 1,60 (m, 1H, H-10), 1,70 (m, 2H, H-10/H-11), 2,37 (m, 1H, H-7a), 2,61 (m, 2H, H-3/H-8), 2,81 (s, 1H, H-11a), 2,91 (m, 1H, H-3), 3,11 (dd, 1H, $J = 12,2$ Hz, $J' = 4,6$ Hz, H-2), 3,44 (m, 1H, H-2), 3,87 (s, 3H, O-5-CH₃), 4,11 (s, 1H, H-11b), 6,78 (s, 1H, H-4), 12,93 (s, 1H, OH).

RMN-¹³C δ (CDCl₃, ppm): 24,07 (C-10), 24,15 (C-9), 26,49 (C-11), 27,38 (C-8), 29,36 (C-3), 44,07 (C-7a), 45,18 (C-2), 49,74 (C-11a), 57,65 (O-5-CH₃), 58,61 (C-11b), 116,1 (C-6a), 119,9 (C-4), 125,3 (C-3a), 131,0 (C-3b), 148,6 (C-5), 153,0 (C-6), 207,6 (C-7).

IR (KBr, ν , cm⁻¹): 3424 (NH, OH), 1640 (C=O).

P.f. 213°C (descomposición, clorhidrato).

AE: calculado para C₁₇H₂₂NO₃Cl · 1,4 H₂O, C: 58,49; H: 6,93; N: 4,01. encontrado, C: 58,58; H: 6,58; N: 3,97.

32. 5-metoxi-6*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-6-ona (162)

Sobre una disolución de **74e** (152 mg, 0,57 mmol) en AcOH (20 mL) se adicionó NaBH_4 (110 mg, 2,9 mmol) con agitación constante a una temperatura de 80°C por 1 hora. Después de enfriar la mezcla de reacción y diluirla en agua (100 mL), se virtió sobre la solución NH_4OH ajustando el pH a 8-9 y extrayendo la solución acuosa con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron al vacío para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc 5:95), obteniéndose **162** como agujas amarillo pardusco en MeOH [83 mg, 59% de rendimiento].

RMN- ^1H δ (CDCl_3 , ppm): 3,27 (s, 3H, OCH_3), 6,81 (s, 1H, Ar-H), 7,51 (d, 1H, $J = 4,6$ Hz, Ar-H), 7,79 (dd, 1H, $J = J' = 6,9$ Hz, Ar-H), 7,91 (dd, 1H, $J = J' = 7,0$ Hz, Ar-H), 8,15 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz, Ar-H), 9,01 (d, 1H, $J = 4,6$ Hz, Ar-H), 9,03 (s, 1H, Ar-H), 9,31 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, Ar-H).

RMN- ^{13}C δ (CDCl_3 , ppm): 55,95 (OCH_3), 110,5 (CH), 117,9 (CH), 120,5 (CH), 124,8 (CH), 126,6 (C), 128,9 (CH), 130,8 (CH), 131,0 (CH), 132,5 (C), 134,3 (C), 134,4 (C), 135,5 (C), 144,8 (C), 149,7 (CH), 156,0 (C-O), 179,3 (C=O).

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 1653 (C=O).

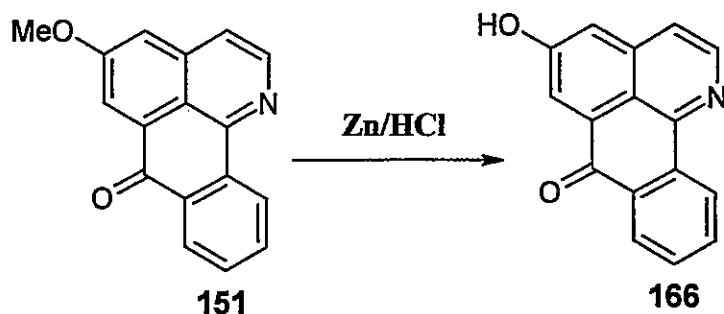
P.f. 203°C (descomposición).

EMBR (m/z): 261,2 (M^+ , 75,5), 232,1 (100).

EMAR calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ 261,2827, encontrado 261,07923.

AE: calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{NO}_2$, C: 78,15; H: 4,24; N: 5,36. encontrado, C: 77,88; H: 4,16; N: 5,33.

33. 5-hidroxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (166)



Sobre una disolución de **151** (300 mg, 1,15 mmol) en HCl al 37% (20 mL) se añadió 1,2 g de cinc en polvo, dejando con agitación constante a 90°C por 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó en agua (150 mL) y se basificó con NH₄OH a pH 8-9, extrayéndose la fase acuosa con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos fueron secados con Na₂SO₄, filtrados y concentrados al vacío para dar un residuo que fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc 2:8), obteniéndose **166** cristalizado en hexano como un sólido color café claro [260 mg, 91% de rendimiento].

RMN-¹H δ (DMSO-*d*₆, ppm): 7,55 (dd, *J* = 2,3 Hz, 1H, Ar-H), 7,70 (dd, *J* = *J*' = 7,4 Hz, 1H, Ar-H), 7,79 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, Ar-H), 7,86 (dd, *J* = *J*' = 7,2 Hz, 1H, Ar-H), 8,02 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H, Ar-H), 8,22 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, Ar-H), 8,61 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, Ar-H), 8,75 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, Ar-H).

RMN-¹³C δ (DMSO-*d*₆, ppm): 115,27 (CH), 117,65 (C), 120,65 (CH), 121,20 (CH), 125,26 (CH), 127,29 (CH), 130,39 (C), 130,68 (CH), 132,03 (C), 134,54 (CH), 136,71 (C), 137,64 (C), 144,31 (CH), 147,28 (C), 159,48 (C-O), 182,53 (C=O).

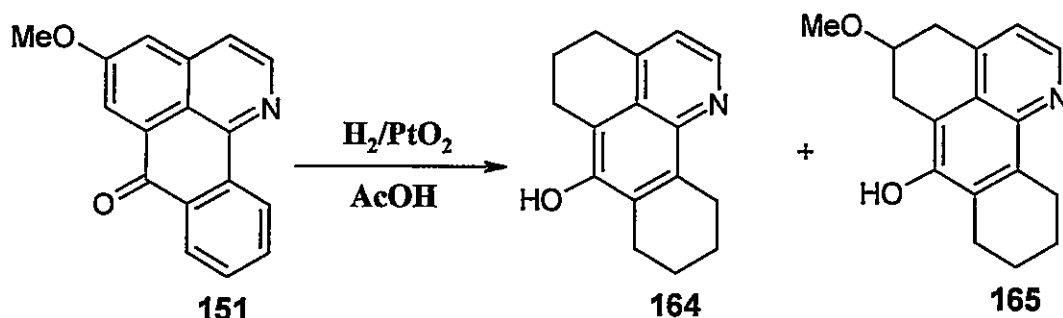
IR (KBr, ν, cm⁻¹): 1661 (C=O), 1225 (OH), 1422 (OH).

P.f. 291°C (descomposición).

EMBR (*m/z*): 247,1 (M⁺, 100).

EMAR calculado para C₁₆H₉NO₂ 247,2556, encontrado 247,06529.

34. 5,6,8,9,10,11-hexahidro-4*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ol (164) y 5-metoxi-5,6,8,9,10,11-hexahidro-4*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ol (165)



Una disolución de **151** (449 mg, 1,72 mmol) en AcOH (150 mL) se hidrogenó a temperatura ambiente (20°C) con PtO₂ (204 mg) por 24 h a 66 psi. La solución ácida resultante se filtró sobre celita y se diluyó en 100 mL de agua, basicándose con NH₄OH a pH 8-9 para ser luego extraída con CHCl₃. Los extractos orgánicos fueron secados con Na₂SO₄ y concentrados al vacío para dar un residuo que fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc 2:8), generando **164** que cristalizó en ciclohexano como agujas color beige. [170 mg, 41% de rendimiento] y **165** como polvo color beige [270 mg, 58% de rendimiento].

RMN-¹H (164) δ (DMSO-*d*₆, ppm): 1,77 (sa, 4H, H-9/H-10), 1,90 (m, 2H, H-5), 2,73 (sa, 2H, H-8), 2,91 (m, 4H, H-4/H-6), 3,14 (sa, 2H, H-11), 7,08 (d, 1H, *J* = 4,3 Hz, H-3), 8,49 (d, 1H, *J* = 4,3 Hz, H-2), 8,62 (s, 1H, OH-7).

RMN-¹³C (164) δ (DMSO-*d*₆, ppm): 21,52 (C-5), 22,09 (C-9), 22,17 (C-10), 23,50 (C-6), 24,23 (C-8), 24,60 (C-11), 29,30 (C-4), 113,7 (C-6a), 118,2 (C-3), 123,83 (C-3b), 129,62 (C-7a), 132,5 (C-11a), 141,5 (C-11b), 143,7 (C-3a), 145,3 (C-2), 148,5 (C-7).

IR (164) (KBr, ν, cm⁻¹): 1047-1192 (OH).

P.f. (164) 160-161°C.

EMBR (164) (*m/z*): 239,2 (M⁺, 81,8), 238,1 (100).

EMAR calculado para C₁₆H₁₇NO 239,3200, encontrado 239,13324.

RMN-¹H (165) δ (CDCl₃, ppm): 1,85 (sa, 4H, H-9/H-10), 2,71 (m, 2H, H-8), 3,05 (m, 2H, H-6), 3,25 (m, 4H, H-6/H-11), 3,45 (s, 3H, O-5-CH₃), 3,91 (m, 1H, H-5), 7,09 (d, 1H, $J = 4,3$ Hz, H-3), 8,64 (d, 1H, $J = 4,4$ Hz, H-2).

RMN-¹³C (165) δ (CDCl₃, ppm): 22,31 (C-9), 22,36 (C-10), 23,95 (C-8), 25,02 (C-11), 28,77 (C-6), 35,02 (C-4), 56,16 (O-5-CH₃), 74,13 (C-5), 110,4 (C-6a), 119,5 (C-3), 124,1 (C-3b), 128,4 (C-7a), 134,2 (C-11a), 141,9 (C-11b), 142,1 (C-3a), 146,4 (C-2), 148,7 (C-7).

IR (165) (KBr, v, cm⁻¹): 1170-1333 (OH).

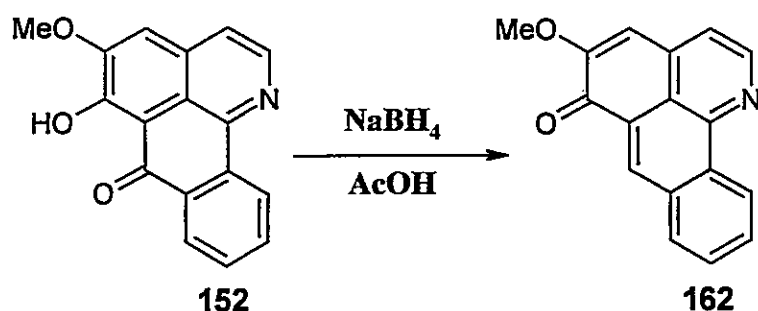
P.f. (165) 181-182°C.

EMBR (165) (m/z): 269,2 (M⁺, 100).

EMAR calculado para C₁₇H₁₉NO₂ 269,3465, encontrado 269,14558.

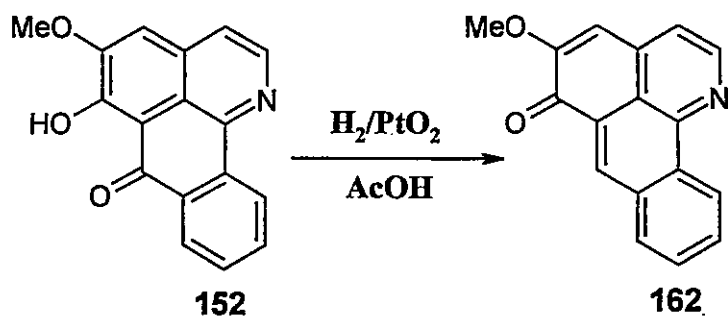
AE: calculado para C₁₇H₁₉NO₂, C: 75,81; H: 7,11; N: 5,20. encontrado, C: 75,78; H: 7,06; N: 5,05.

35. Síntesis de 162 a partir de 152 por reducción con hidruro



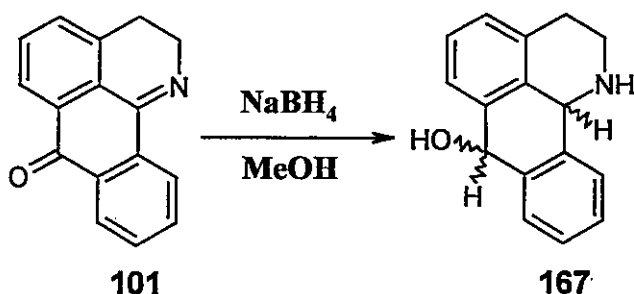
Sobre una disolución de **152** (200 mg, 0,7 mmol) en AcOH (30 mL) se adicionó NaBH₄ (200 mg, 5,3 mmol) con agitación constante a una temperatura de 80°C por 1 hora. Después de enfriar la mezcla de reacción y diluirla en agua (100 mL), se vertió sobre la solución NH₄OH ajustando el pH a 8-9, extrayendo la solución acuosa con CHCl₃. Las fases orgánicas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y concentraron al vacío para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc 2:8), obteniéndose **162** como agujas amarillo pardusco en MeOH [162 mg, 86% de rendimiento].

36. Síntesis de 162 a partir de 152 por hidrogenación catalítica



Una disolución de **152** (306 mg, 1,10 mmol) en AcOH (50 mL) se hidrogenó a temperatura ambiente (20°C) con PtO₂ (204 mg) por 24 h a 63 psi. La solución resultante se filtró y se diluyó en 100 mL de agua, basificándose con NH₄OH a pH 8-9 para ser luego extraída con CHCl₃. Los extractos orgánicos fueron secados con Na₂SO₄ y concentrados al vacío para dar un residuo que fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc 2:8), generando un sólido de **162** que cristalizó en MeOH como agujas amarillo pardusco [90 mg, 31% de rendimiento].

37. 7-hidroxi-1,2,3,11b-tetrahidro-7H-dibenzo[de,h]quinolina (167)



Sobre una suspensión de **101** (2,37 g, 10,0 mmol) en MeOH (150 mL) en un baño de hielo-agua se adicionaron 12g de NaBH₄ de forma cuidadosa para evitar generar demasiada efervescencia dentro de la solución, agitándose continuamente por 2 horas. Posteriormente se diluyó la mezcla de reacción con agua (100 mL) y se ajustó el pH de la solución acuosa con AcOH a 8-9. La mezcla fue finalmente extraída con CH₂Cl₂, los extractos orgánicos secados con Na₂SO₄ y filtrados para ser luego concentrados al vacío generando un residuo color beige de **167** [2,36 g, 100% de rendimiento]. Para evitar la re-oxidación del producto se generó el clorhidrato respectivo. 2,3 g de la carbinolamina (9,7 mmol) se disolvió en 10 mL de i-PrOH en caliente y se adicionó HCl al 37% (0,8

mL), precipitando la sal respectiva al añadir una pequeña cantidad de éter etílico. El producto se filtró al vacío dando un sólido color amarillo claro del clorhidrato de **167** [1,8 g, 66% de rendimiento].

RMN-¹H δ (DMSO-*d*₆, ppm): 3,02 (m, 1H, CHH), 3,39 (m, 2H, CH₂), 3,75 (m, 1H, CHH), 5,35 (m, 1H, CHH), 5,40 (s, 1H, CH), 7,16 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, Ar-H), 7,39 (m, 3H, Ar-H), 7,60 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, Ar-H), 7,67 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H, Ar-H), 7,76 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H, Ar-H), 9,87 (sa, 1H, OH), 11,41 (sa, 1H, NH).

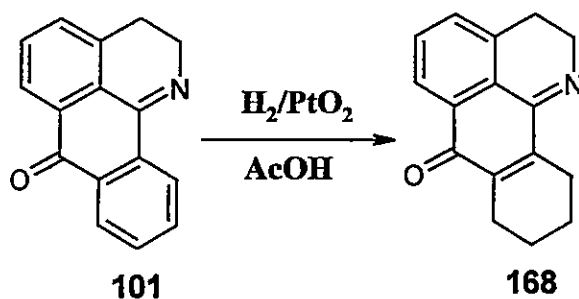
RMN-¹³C δ (DMSO-*d*₆, ppm): 23,98 (CH₂), 40,49 (CH₂), 51,30 (CH), 65,53 (CH), 121,21 (CH), 122,55 (CH), 123,01 (CH), 125,67 (C), 126,17 (CH), 126,70 (CH), 126,87 (CH), 129,96 (C), 130,18 (C), 139,48 (C), 139,56 (C).

IR (KBr, v, cm⁻¹): 3367 (NH, OH), 1450 (OH).

P.f. 117°C (descomposición).

AE: calculado para C₁₆H₁₆NOCl · 0,3 H₂O, C: 68,83; H: 6,49; N: 5,01. encontrado, C: 68,92; H: 5,77; N: 4,95.

38. 2,3,8,9,10,11-hexahidro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (**168**)



Una disolución de **101** (500 mg, 2,14 mmol) en AcOH (150 mL) se hidrogenó a temperatura ambiente (20°C) con óxido de platino (300 mg) por 24 h a 65 psi. La solución resultante se filtró y se diluyó en 100 mL de agua, basificándose con NH₄OH a pH 8-9 para ser luego extraída con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos fueron secados con Na₂SO₄ y concentrados al vacío para dar un residuo que fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc 2:8), generando un sólido de **168** que cristalizó en MeOH como agujas amarillas [270 mg, 53% de rendimiento].

RMN-¹H δ (CDCl₃, ppm): 1,75 (m, 4H, H-9/H-10), 2,57 (sa, 2H, H-8), 2,74 (sa, 2H, H-11), 2,86 (t, 2H, *J* = 7,8 Hz, H-3), 4,11 (t, 2H, *J* = 7,8 Hz, H-2), 7,37 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz, H-4), 7,47 (dd, 1H, *J* = *J*' = 7,7 Hz, H-5), 7,94 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz, H-6).

RMN-¹³C δ (CDCl₃, ppm): 22,01 (C-10), 22,09 (C-9), 23,58 (C-8), 24,72 (C-11), 24,93 (C-3), 48,85 (C-2), 124,7 (C-6), 125,0 (C-3b), 129,1 (C-6a), 131,3 (C-5), 132,1 (C-4), 135,2 (C-3a), 139,0 (C-7a), 146,7 (C-11a), 158,5 (C-11b), 185,8 (C-7).

IR (KBr,v, cm⁻¹): 1639 (C=O).

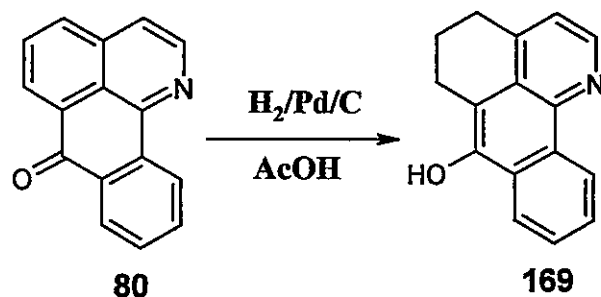
P.f. 149-150°C.

EMBR (*m/z*): 237,15 (M⁺, 100).

EMAR calculado para C₁₆H₁₅NO 237,3041, encontrado 237,11571.

AE: calculado para C₁₆H₁₅NO, C: 80,98; H: 6,37; N: 5,90. encontrado, C: 80,90; H: 6,47; N: 5,91.

39. 5,6-dihidro-4*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ol (169) (Procedimiento-A)



Una disolución de **80** (80 mg, 0,34 mmol) en AcOH (50 mL) se hidrogenó a temperatura ambiente (20°C) con paladio al 10% sobre carbono (100 mg) por 24 h a 54 psi. La solución resultante se filtró y se diluyó en 100 mL de agua, basificándose con NH₄OH a pH 8-9 para ser luego extraída con CHCl₃. Los extractos orgánicos fueron secados con Na₂SO₄ y concentrados al vacío para dar un residuo que fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice (10% MeOH/CHCl₃), generando un sólido de **169** que cristalizó en ciclohexano como un polvo cristalino color amarillo pálido [80 mg, 100% de rendimiento].

RMN-¹H δ (DMSO-*d*₆, ppm): 2,00 (m, 2H, H-5), 3,05 (m, 4H, H-4/H-6), 7,33 (d, 1H, *J* = 4,4 Hz, H-3), 7,70 (m, 2H, H-9/H-10), 8,33 (dd, 1H, *J* = 8,2 Hz, *J'* = 1,3 Hz, H-8), 8,66 (d, 1H, *J* = 4,5 Hz, H-2), 9,14 (dd, 1H, *J* = 9,1 Hz, *J'* = 1,4 Hz, H-11), 9,36 (s, 1H, OH-7).

RMN-¹³C δ (DMSO-*d*₆, ppm): 21,48 (C-5), 24,04 (C-6), 29,59 (C-4), 112,6 (C-6a), 121,0 (C-3), 122,0 (C-8), 124,1 (C-11), 125,0 (C-3b), 126,2 (C-9), 127,9 (C-10), 127,9 (C-11a), 130,7 (C-7a), 141,6 (C-3a), 144,2 (C-11b), 145,5 (C-2), 145,6 (C-7).

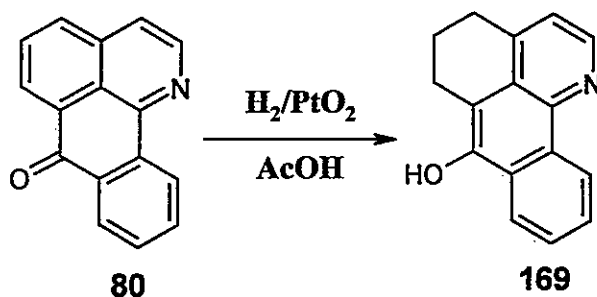
IR (KBr, ν , cm⁻¹): 1098-1199 (OH).

P.f. 200°C (descomposición).

EMBR (*m/z*): 235,2 (M⁺, 100).

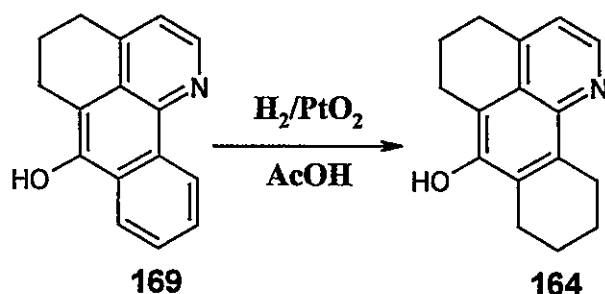
EMAR calculado para C₁₆H₁₃NO 235,2881, encontrado 235,09870.

40. 5,6-dihidro-4*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ol (169) (Procedimiento B)

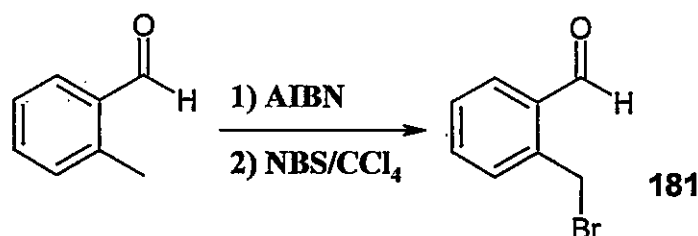


Una disolución de **80** (240 mg, 1,03 mmol) en AcOH (100 mL) se hidrogenó a temperatura ambiente (19°C) con PtO₂ (100 mg) por 24 h a 75 psi. La solución resultante se filtró y se diluyó en 100 mL de agua, basificándose con NH₄OH a pH 8-9 para ser luego extraída con CHCl₃. Los extractos orgánicos fueron secados con Na₂SO₄ y concentrados al vacío para dar un residuo que fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc 2:8), generando un sólido de **169** que cristalizó en ciclohexano como un polvo cristalino color amarillo pálido [198 mg, 81% de rendimiento].

41. Síntesis de 164 a partir de 169



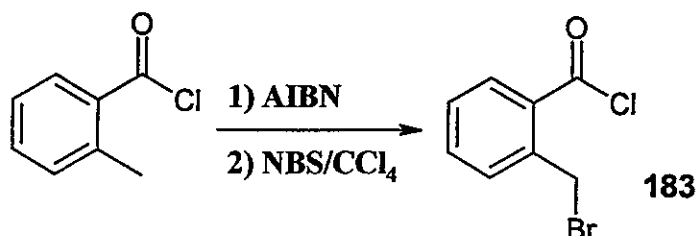
Una disolución de **169** (75 mg, 0,31 mmol) en AcOH (50 mL) se hidrogenó a temperatura ambiente (20°C) con óxido de platino (59 mg) por 24 h a 62 psi. La solución resultante se filtró y se diluyó en 100 mL de agua, basicándose con NH_4OH a pH 8-9 para ser luego extraída con CHCl_3 . Los extractos orgánicos fueron secados con Na_2SO_4 y concentrados al vacío para dar un residuo que fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc 2:8), generando un sólido de **164** que cristalizó en ciclohexano como un polvo cristalino color beige [74 mg, 96% de rendimiento].

42. 2-(α -bromometil)benzaldehido (**181**)

Sobre una disolución de *o*-tolualdehido (10 mL, 86 mmol) en CCl_4 (50 mL) en un ambiente de N_2 a reflujo, se adicionó en pequeñas porciones NBS (15 g, 86 mmol) y AIBN (200 mg) durante un período de 30 minutos. La mezcla de reacción fue después enfriada y filtrada al vacío, lavando el precipitado (succinimida) con pequeñas porciones de CCl_4 . Posteriormente el filtrado fue concentrado al vacío dando un residuo, el cual fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc 4:6); obteniéndose un sólido crudo de **181** [3,9 g, 22% de rendimiento] siendo éste utilizado sin mayor purificación.

RMN- ^1H δ (CDCl_3 , ppm): 4,70 (s, 2H, CH_2), 7,42-7,65 (m, 3H, Ar-H), 8,22 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, Ar-H), 10,01 (s, 1H, CHO).

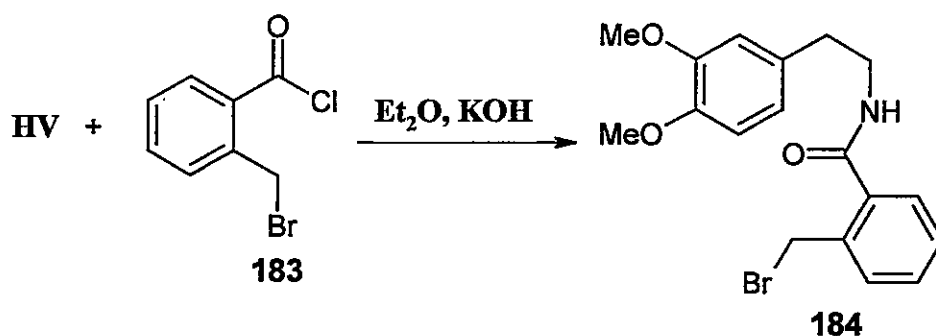
43. Cloruro de 2-bromometilbenzoilo (183)



Sobre una disolución de cloruro de 2-metilbenzoilo (20 mL, 0,15 mol) en CCl_4 (50 mL) en un ambiente de N_2 a reflujo, se adicionó en pequeñas porciones NBS (27 g, 0,15 mol) y AIBN (350 mg) durante un período de 40 minutos. La mezcla de reacción fue después enfriada y filtrada al vacío, lavando el precipitado (succinimida) con pequeñas porciones de CCl_4 . Posteriormente el filtrado fue concentrado al vacío dando un residuo, el cual fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/ EtOAc 4:6), obteniéndose un líquido amarillo pardusco de **183** [30,3 mL, 83% de rendimiento] siendo éste utilizado sin mayor purificación.

RMN- ^1H δ (CDCl_3 , ppm): 4,77 (s, 2H, CH_2), 7,45-7,62 (m, 3H, Ar-H), 8,23 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, Ar-H).

44. 2-bromometil-N-[2-(3,4-dimetoxi-feniletíl)]benzamida (184)



Sobre una disolución de **HV** (8,0 mL, 68 mmol) en Et_2O frío (200 mL) se añadió una solución acuosa fría de KOH al 10% (100 mL). La mezcla de reacción se mantuvo a una temperatura entre 0-5°C mediante un baño de hielo-agua. Posteriormente se agregó lentamente y con agitación vigorosa **183** (10 mL, 68 mmol) continuando la agitación por 1 hora. Una vez que se hubo formado el precipitado blanco sobre la superficie de la solución acuosa, se filtró, y la fase etérea se juntó con la amida precipitada concentrándose la mezcla al vacío. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y se lavó con una

solución acuosa de HCl al 10%, después de NaOH al 10% y finalmente con abundante agua. Se secó la fase orgánica con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice ($\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ 2:8), obteniéndose **184** como agujas amarillo pálido en ciclohexano [17 g, 66% de rendimiento].

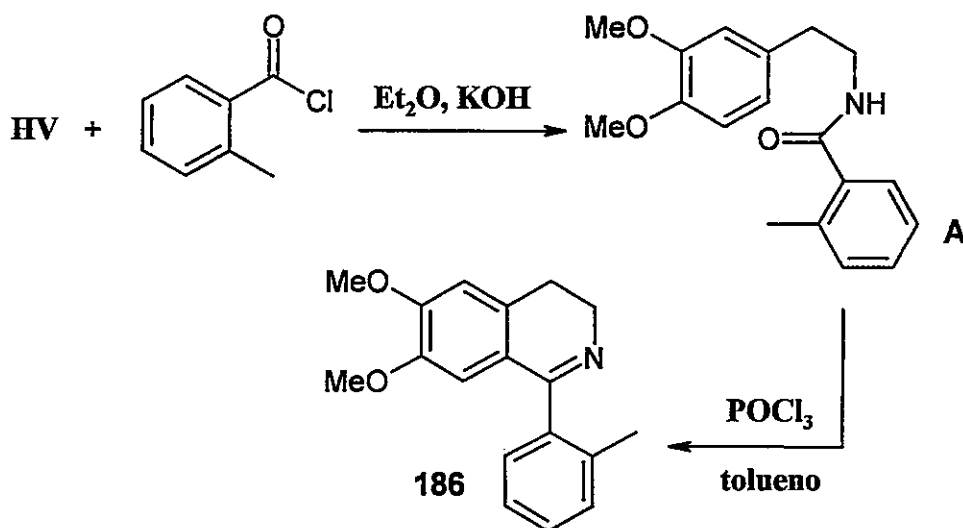
RMN- ^1H δ (CDCl_3 , ppm): 2,92 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H, CH_2), 3,74 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H, CH_2), 3,83 (s, 3H, OCH_3), 3,84 (s, 3H, OCH_3), 5,27 (s, 2H, CH_2), 6,82 (m, 3H, Ar-H), 7,33-7,49 (m, 3H, Ar-H), 7,84 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H, Ar-H).

RMN- ^{13}C δ (CDCl_3 , ppm): 37,39 (CH_2), 49,64 (CH_2), 56,15 (OCH_3), 56,31 (OCH_3), 72,49 (CH_2), 111,56 (CH), 112,68 (CH), 121,76 (CH), 123,64 (CH), 123,79 (C), 125,39 (C), 128,83 (CH), 130,85 (C), 131,60 (CH), 143,58 (CH), 147,62 (C-O), 149,04 (C-O), 160,52 (C=O).

IR (KBr, v, cm^{-1}): 1692 (C=O).

P.f. 133-135°C.

45. 6,7-dimetoxi-1-[2'-metilfenil]-3,4-dihidro-isoquinolina (186)



Sobre una disolución de **HV** (18 mL, 0,11 mol) en éter etílico frío (200 mL) se añadió una solución acuosa fría de KOH al 10% (200 mL). La mezcla de reacción se mantuvo a una temperatura entre 0-5°C mediante un baño de hielo-agua. Posteriormente se agregó lentamente y con agitación vigorosa el cloruro de ácido (14 mL, 0,11 mol)

manteniendo la agitación por 1 hora. Una vez que se hubo formado el precipitado café claro sobre la superficie de la solución acuosa, se filtró, y la fase etérea se juntó con la amida sólida concentrándose la mezcla al vacío. El residuo se disolvió en CHCl_3 y se lavó con una solución acuosa de HCl al 10%, después de NaOH al 10% y finalmente con abundante agua. Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice ($\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ 2:8), obteniéndose la amida respectiva A como agujas blancas en ciclohexano [24 g, 75% de rendimiento].

En la etapa siguiente, a una disolución de A (24 g, 83 mmol) en tolueno (200 mL) se adicionó POCl_3 (20 mL, 0,21 mol) y la mezcla resultante fue calentada a reflujo por 3 horas. Posteriormente la solución se dejó enfriar y se concentró al vacío, dejando un residuo que fue lavado con éter de petróleo (2 x 100 mL), añadiendo MeOH (50 mL) para destruir el POCl_3 remanente. La solución final se diluyó con HCl al 10% (100 mL), lavándose nuevamente la mezcla con éter etílico y basificando la solución acuosa con NH_4OH a pH 8-9. La solución acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y los extractos orgánicos fueron secados con Na_2SO_4 , siendo concentrados al vacío para dar un residuo que fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice ($\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ 2:8), generando 186 como un óleo verde-amarillento [20 g, 88% de rendimiento].

RMN- ^1H (A) δ (CDCl_3 , ppm): 2,38 (s, 3H, CH_3), 2,86 (t, $J = 6,90$ Hz, 2H, CH_2), 3,67 (t, $J = 6,75$ Hz, 2H, CH_2), 3,84 (s, 6H, OCH_3), 6,79 (m, 3H, Ar-H), 7,16 (m, 2H, Ar-H), 7,27 (m, 2H, Ar-H).

RMN- ^{13}C (A) δ (CDCl_3 , ppm): 20,12 (CH_3), 35,65 (CH_2), 41,32 (CH_2), 56,24 (OCH_3), 56,33 (OCH_3), 111,82 (CH), 112,33 (CH), 121,09 (CH), 126,07 (CH), 127,00 (CH), 130,18 (CH), 131,36 (CH), 131,70 (C), 136,36 (C), 136,92 (C), 148,13 (C-O), 149,46 (C-O), 170,46 (C=O).

IR (A) (KBr, v, cm^{-1}): 1633 (C=O).

P.f. (A) 119-120°C.

EMBR (A) (m/z): 299,2 (M^+ , 17,1), 149 (100).

EMAR calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ 299,3730, encontrado 299,15183.

AE: calculado para $C_{18}H_{21}NO_3$, C: 72,22; H: 7,07; N: 4,68. encontrado, C: 72,18; H: 6,83; N: 4,49.

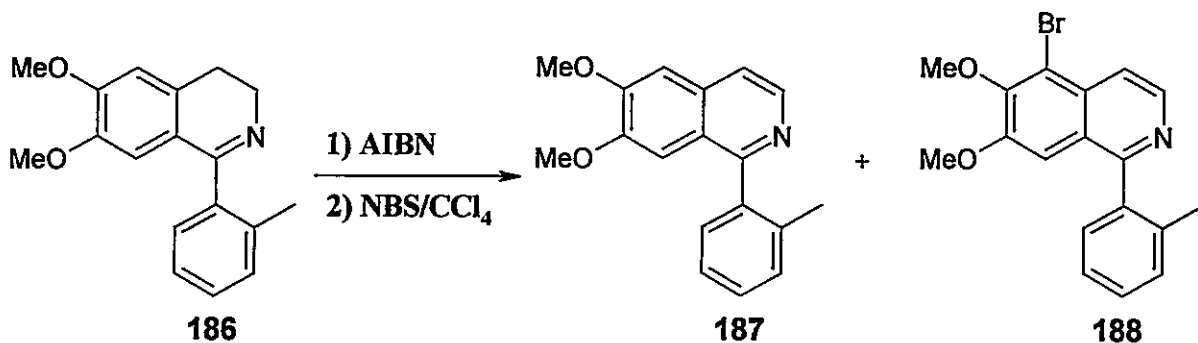
RMN-¹H (186) δ ($CDCl_3$, ppm): 2,12 (s, 3H, CH_3), 2,76 (t, $J = 4,50$ Hz, 2H, CH_2), 3,61 (s, 3H, OCH_3), 3,90 (m, 2H, CH_2), 3,91 (s, 3H, OCH_3), 6,41 (s, 1H, Ar-H), 6,74 (s, 1H, Ar-H), 7,27 (m, 4H, Ar-H).

RMN-¹³C (186) δ ($CDCl_3$, ppm): 19,63 (CH_3), 25,77 (CH_2), 47,58 (CH_2), 55,98 (OCH_3), 56,08 (OCH_3), 110,26 (CH), 110,77 (CH), 122,51 (C), 125,72 (CH), 128,42 (CH), 128,57 (CH), 130,20 (CH), 131,20 (C), 135,72 (C), 139,06 (C), 147,50 (C-O), 151,02 (C-O), 167,57 (C=O).

IR (186) (KBr, v , cm^{-1}): 2936 (CH_3), 1604-1565 (C=N).

EMBR (186) (m/z): 281,3 (M^+ , 57,8), 280,1 (100).

46. 1-(2-metilfenil)-6,7-dimetoxi-isoquinolina (187) y 1-(2-metilfenil)-5-bromo-6,7-dimetoxi-isoquinolina (188):



Sobre una disolución de **186** (12 g, 42 mmol) en CCl_4 (100 mL) en un ambiente de Ar a reflujo, se adicionó en pequeñas porciones NBS (8,0 g, 42 mmol) y AIBN (350 mg) durante un período de 1 hora. La mezcla de reacción fue después enfriada y filtrada en caliente al vacío, lavando el precipitado (succinimida) con pequeñas porciones de CCl_4 caliente. Posteriormente el filtrado fue concentrado al vacío dando un residuo, el cual fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH/ CH_2Cl_2 1:9), obteniéndose un oleo café claro de **187** [4,2 g, 35% de rendimiento] y **188** como un oleo café [360 mg, 2% de rendimiento].

RMN-¹H (187) δ (CDCl₃, ppm): 2,08 (s, 3H, CH₃), 3,76 (s, 3H, OCH₃), 4,03 (s, 3H, OCH₃), 6,85 (s, 1H, Ar-H), 7,11 (s, 1H, Ar-H), 7,33 (m, 4H, Ar-H), 7,50 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H, Ar-H), 8,46 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H, Ar-H).

RMN-¹³C (187) δ (CDCl₃, ppm): 19,70 (CH₃), 55,84 (OCH₃), 56,06 (OCH₃), 104,90 (CH), 105,30 (CH), 118,65 (CH), 123,27 (C), 125,68 (CH), 128,30 (CH), 129,39 (CH), 130,01 (CH), 133,24 (C), 136,27 (C), 139,27 (C), 141,29 (CH), 150,05 (C-O), 152,75 (C-O), 158,88 (C).

IR (187) (KBr, v, cm⁻¹): 2959 (CH₃).

EMBR (187) (m/z): 279,3 (M⁺, 27), 264,1 (100).

EMAR calculado para C₁₈H₁₇NO₂ 279,3417, encontrado 279,12552.

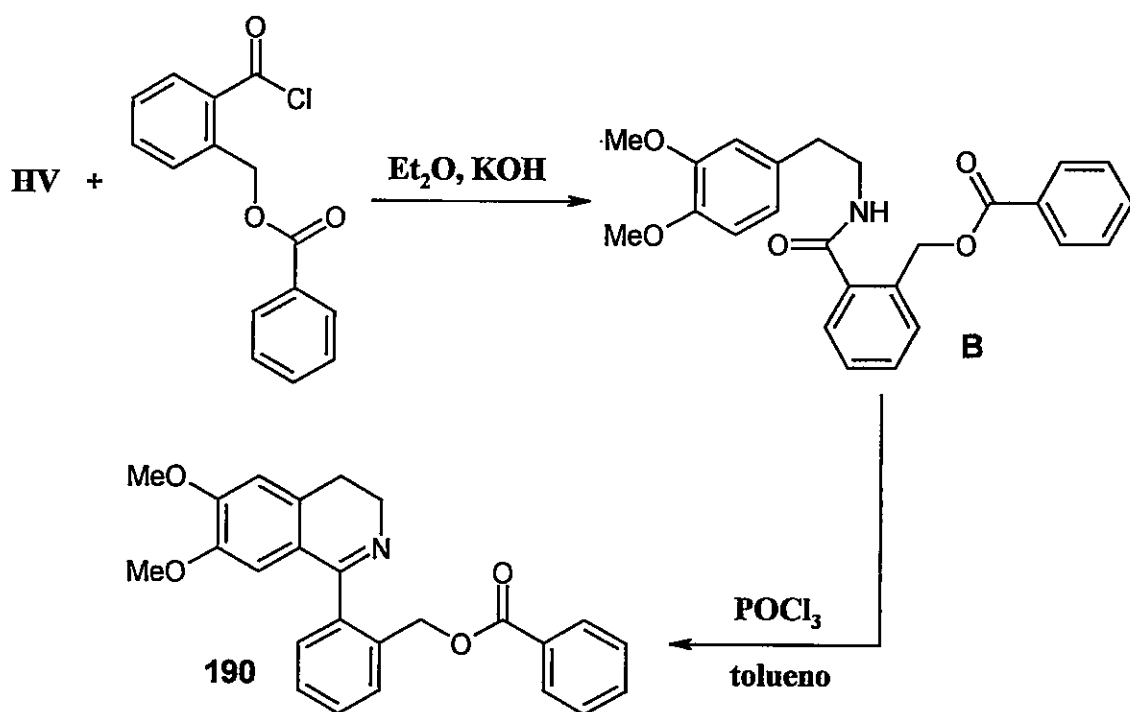
RMN-¹H (188) δ (CDCl₃, ppm): 2,08 (s, 3H, CH₃), 3,75 (s, 3H, OCH₃), 3,98 (s, 3H, OCH₃), 6,91 (s, 1H, Ar-H), 7,33 (m, 4H, Ar-H), 7,94 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H, Ar-H), 8,57 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H, Ar-H).

RMN-¹³C (188) δ (CDCl₃, ppm): 19,70 (CH₃), 55,90 (OCH₃), 60,80 (OCH₃), 106,07 (CH), 115,25 (C), 118,55 (CH), 125,51 (C), 125,75 (CH), 128,56 (CH), 129,35 (CH), 130,40 (CH), 132,09 (C), 136,30 (C), 138,80 (C), 142,02 (CH), 150,49 (C-O), 153,17 (C-O), 159,56 (C).

IR (188) (KBr, v, cm⁻¹): 2934 (CH₃).

EMBR (188) (m/z): 358,2 (M⁺, 34,5), 343,9 (100).

47. 3,4-dihidro-6,7-dimetoxi-1-(2'-benzoiloxibencil)-fenilisoquinolina (190)



Sobre una disolución de HV (2,0 mL, 17 mmol) en Et_2O frío (150 mL) se añadió una solución acuosa fría de KOH al 10% (250 mL). La mezcla de reacción se mantuvo a una temperatura entre 0-5°C mediante un baño de hielo-agua. Posteriormente, se agregó lentamente y con agitación vigorosa el cloruro de ácido (4,6g, 17 mmol) manteniendo la agitación por 1 hora. Una vez que se hubo formado el precipitado blanco sobre la superficie de la solución acuosa, se filtró, y la fase etérea se juntó con la amida sólida concentrándose la mezcla al vacío. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y se lavó con una solución acuosa de HCl al 10%, después NaOH al 10% y finalmente con abundante agua. Se secó la fase orgánica con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH/ CHCl_3 1:4), obteniéndose la amida respectiva B como agujas blancas en ciclohexano [6,9 g, 98% de rendimiento].

En la etapa siguiente, a una disolución de B (6,2 g, 14 mmol) en tolueno (30 mL) se adicionó POCl_3 (30 mL) y la mezcla resultante fue calentada a reflujo por 3 horas. Posteriormente la solución se dejó enfriar y se concentró al vacío, dejando un residuo que fue lavado con éter de petróleo (2 x 100 mL) añadiendo MeOH (50 mL) para destruir el POCl_3 remanente. La solución final se diluyó con HCl al 10% (100 mL),

lavándose nuevamente la mezcla con Et₂O y basificando la solución acuosa con NH₄OH a pH 8-9. La solución acuosa se extrajo con CHCl₃ y los extractos orgánicos fueron secados con Na₂SO₄, siendo concentrados al vacío para dar un residuo que fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH/CHCl₃ 2:8), generando 190 como agujas verde claro en ciclohexano [4,6 g, 78% de rendimiento].

RMN-¹H (B) δ (CDCl₃, ppm): 2,88 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH₂), 3,72 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H, CH₂), 3,83 (s, 3H, OCH₃), 3,84 (s, 3H, OCH₃), 5,51 (s, 2H, CH₂), 6,77 (m, 3H, Ar-H), 7,44 (m, 7H, Ar-H), 8,04 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H, Ar-H).

RMN-¹³C (B) δ (CDCl₃, ppm): 31,23 (CH₂), 41,40 (CH₂), 56,15 (OCH₃), 56,19 (OCH₃), 64,81 (CH₂), 111,77 (CH), 112,27 (CH), 121,05 (CH), 127,77 (C), 127,83 (CH), 128,70 (CH), 128,83 (2CH), 129,59 (CH), 130,08 (CH), 130,34 (C), 130,72 (CH), 131,15 (C), 131,62 (C), 133,57 (CH), 136,43 (CH), 149,46 (C=O), 151,45 (C=O), 166,62 (C=O), 167,79 (C=O).

IR (B) (KBr,v, cm⁻¹): 1719 (C=O), 1636 (C=O).

P.f. (B) 99-100°C.

EMBR (B) (*m/z*): 419,2 (M⁺, 5,8), 164,2 (100).

AE: calculado para C₂₅H₂₅NO₅, C: 71,58; H: 6,01; N: 3,34. encontrado, C: 71,43; H: 5,68; N: 3,29.

RMN-¹H (190) δ (CDCl₃, ppm): 2,73 (t, *J* = 7,63 Hz, 2H, CH₂), 3,56 (s, 3H, OCH₃), 3,84 (t, *J* = 7,79 Hz, 2H, CH₂), 3,90 (s, 3H, OCH₃), 5,39 (s, 2H, CH₂), 6,47 (s, 1H, Ar-H), 6,68 (s, 1H, Ar-H), 7,32 (m, 3H, Ar-H), 7,46 (m, 3H, Ar-H), 7,58 (m, 1H, Ar-H), 7,86 (m, 2H, Ar-H).

RMN-¹³C (190) δ (CDCl₃, ppm): 25,57 (CH₂), 47,67 (CH₂), 55,94 (2OCH₃), 64,73 (CH₂), 110,26 (CH), 111,01 (CH), 122,37 (C), 128,10 (C), 128,11 (2CH), 128,65 (C), 128,95 (CH), 129,41 (CH), 129,46 (2CH), 129,83 (C), 131,37 (C), 132,80 (CH), 134,40 (CH), 139,08 (CH), 147,35 (C=O), 151,13 (C=O), 166,04 (C), 166,38 (C=O).

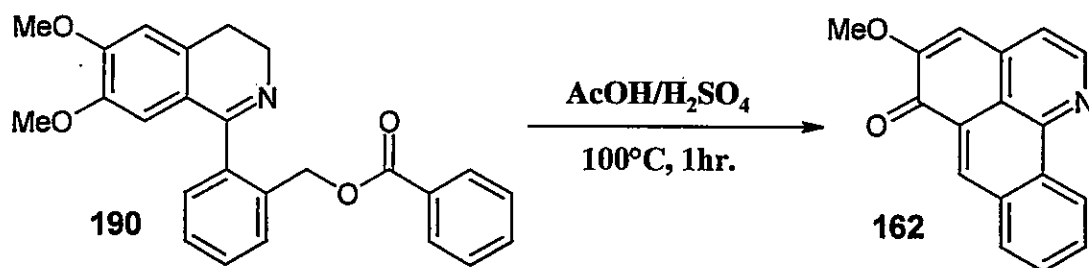
IR (190) (KBr,v, cm⁻¹): 1715 (C=O).

P.f. (190) 121-123°C.

EMAR calculado para $C_{25}H_{23}NO_4$ 401,4664, encontrado 401,16168.

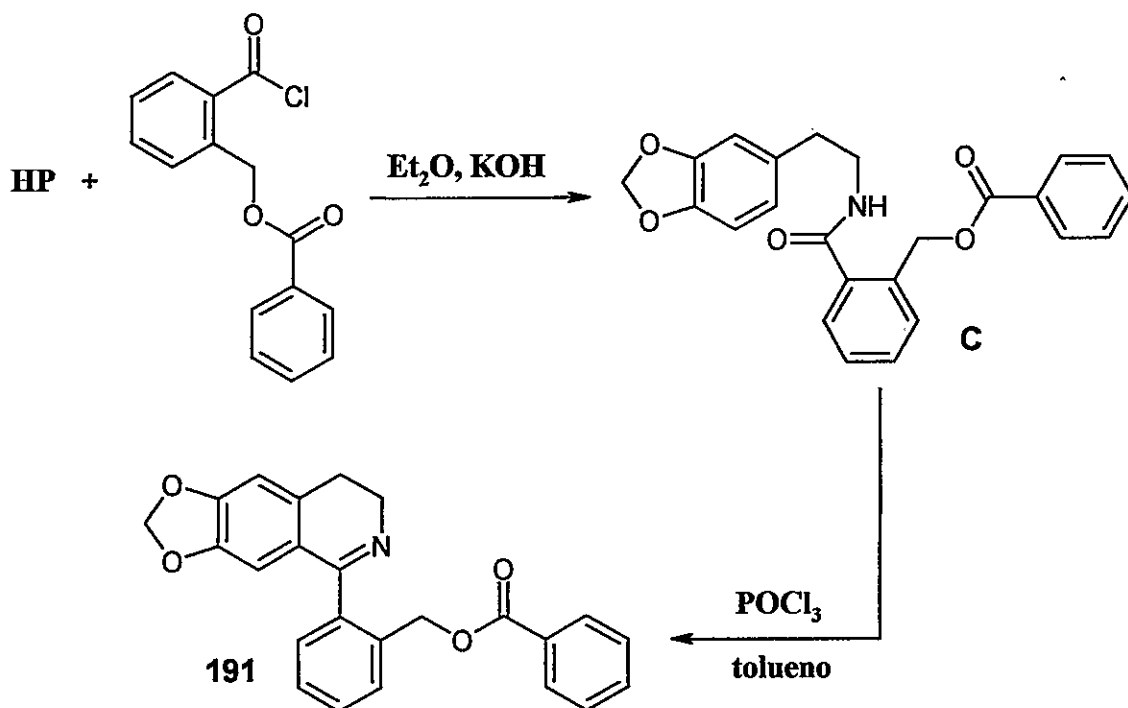
AE: calculado para $C_{25}H_{23}NO_4$, C: 74,80; H: 5,77; N: 3,49. encontrado, C: 74,62; H: 5,77; N: 3,41.

48. Síntesis de 162 a partir de 190



Sobre una disolución de **190** (1,0 g, 2,49 mmol) en AcOH (30 mL) se adicionó H_2SO_4 al 97% (10 mL) y se agitó constantemente a $100^\circ C$ por 1 hora. Posteriormente la solución resultante se diluyó en 100 mL de agua y se basificó con NH_4OH a pH 8-9. La mezcla de reacción se extrajo con CH_2Cl_2 y el residuo generado fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc 2:8), obteniéndose **162** como agujas amarillo pardusco en MeOH [147 mg; 22% de rendimiento].

49. 3,4-dihidro-6,7-metilendioxi-1-(2'-benzoiloxibencil)-fenilisoquinolina (191)



Sobre una disolución de **HP** (3,0 g, 18 mmol) en EtOH frío (200 mL) se añadió una solución acuosa fría de KOH al 10% (200 mL). La mezcla de reacción se mantuvo a una temperatura entre 0-5°C mediante un baño de hielo-agua. Posteriormente se agregó lentamente y con agitación vigorosa el cloruro de ácido (4,9 g, 18 mmol) manteniendo la agitación por 1 hora. Las dos fases (acuosa-etérea) se separaron y la fase etérea se concentró al vacío. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y se lavó con una solución acuosa de HCl al 10%, después de NaOH al 10% y finalmente con abundante agua. Se secó la fase orgánica con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/ CH_2Cl_2 1:9), obteniéndose la amida respectiva **C** como un sólido amorfo beige [1,8 g, 25% de rendimiento].

En la etapa siguiente, a una disolución de **C** (1,5 g, 3,77 mmol) en tolueno (10 mL) se adicionó POCl_3 (10 mL) y la mezcla resultante fue calentada a reflujo por 3 horas. Posteriormente la solución se dejó enfriar y se concentró al vacío, dejando un residuo que fue lavado con éter de petróleo (2 x 100 mL) añadiendo MeOH (50 mL) para destruir el POCl_3 remanente. La solución final se diluyó con HCl al 10% (100 mL), lavándose nuevamente la mezcla con Et_2O y basificando la solución acuosa con NH_4OH a pH 8-9. La solución acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y los extractos orgánicos

fueron secados con Na_2SO_4 , siendo concentrados al vacío para dar un residuo que fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:9), generando 191 como un óleo verde [1,3 g, 91% de rendimiento].

RMN- ^1H (C) δ (CDCl_3 , ppm): 2,82 (m, 2H, CH_2), 3,65 (m, 2H, CH_2), 5,48 (s, 2H, CH_2), 5,87 (s, 2H, CH_2), 6,63-6,71 (m, 3H, Ar-H), 7,32-7,56 (m, 7H, Ar-H), 8,03 (dd, $J = 5,7\text{Hz}$, $J' = 0,6\text{Hz}$, 2H, Ar-H).

RMN- ^{13}C (C) δ (CDCl_3 , ppm): 35,27 (CH_2), 41,14 (CH_2), 64,49 (CH_2), 100,87 (CH_2), 108,33 (CH), 108,98 (CH), 121,63 (CH), 127,44 (CH), 128,30 (CH), 128,40 (2CH), 129,19 (CH), 129,65 (2CH), 129,94 (C), 130,27 (CH), 132,43 (C), 133,14 (CH), 134,21 (C), 136,04 (C), 146,21 (C-O), 147,85 (C-O), 166,24 (C), 168,93 (C=O).

IR (C) (KBr,v, cm^{-1}): 1717 (C=O), 1650 (C=O).

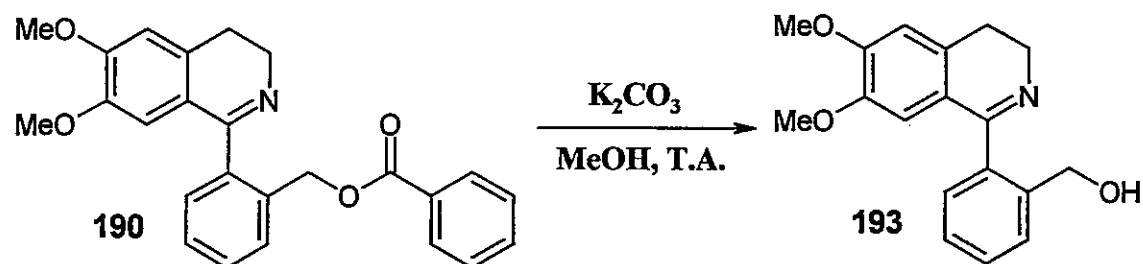
RMN- ^1H (191) δ (CDCl_3 , ppm): 2,69 (t, $J = 4,65\text{Hz}$, 2H, CH_2), 3,81 (t, $J = 4,80\text{Hz}$, 2H, CH_2), 5,79 (s, 2H, CH_2), 6,40 (s, 1H, Ar-H), 6,62 (s, 1H, Ar-H), 7,30-7,55 (m, 8H, Ar-H), 7,83 (dd, $J = 5,6\text{Hz}$, $J' = 0,5\text{Hz}$, 1H, Ar-H).

RMN- ^{13}C (191) δ (CDCl_3 , ppm): 26,09 (CH_2), 47,44 (CH_2), 64,67 (CH_2), 101,18 (CH_2), 107,85 (CH), 101,18 (CH), 123,57 (C), 128,09 (2CH), 128,33 (CH), 128,76 (CH), 128,94 (CH), 129,60 (2CH), 129,66 (CH), 129,87 (C), 132,70 (CH), 133,08 (C), 134,11 (C), 139,09 (C), 146,13 (C-O), 149,26 (C-O), 166,01 (C), 166,40 (C=O).

IR (191) (KBr,v, cm^{-1}): 1716 (C=O).

EMAR calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ 385,4233, encontrado 385,12935.

50. 3,4-dihidro-6,7-metilendioxi-1-(2'-hidroximetil)-fenilisoquinolina (193)



Sobre una disolución de **190** (1,0 g, 2,51 mmol) en MeOH (30 mL) se añadió K_2CO_3 (550 mg, 3,97 mmol) y se agitó constantemente a temperatura ambiente (20°C) por 2 horas. Después de diluir la mezcla de reacción en agua (100 mL), se ajustó el pH de la solución a 8-9 con AcOH glacial extrayendo finalmente con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron al vacío para dar un sólido de **193** que fue cristalizado en hexano como agujas amarillas [560 mg, 75% de rendimiento].

RMN- 1H δ ($CDCl_3$, ppm): 2,75 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H, CH_2), 3,70 (s, 3H, OCH_3), 3,85 (m, 2H, CH_2), 3,95 (s, 3H, OCH_3), 4,5 (s, 2H, CH_2), 6,65 (s, 1H, Ar-H), 6,80 (s, 1H, Ar-H), 7,3-7,5 (m, 4H, Ar-H).

RMN- ^{13}C δ ($CDCl_3$, ppm): 26,14 (CH_2), 47,26 (CH_2), 56,48 (OCH_3), 56,54 (OCH_3), 65,00 (CH_2), 110,65 (CH), 112,32 (CH), 127,30 (2CH), 129,98 (2CH), 130,16 (C), 130,55 (C), 131,30 (C), 132,93 (C), 141,96 (C-O), 147,64 (C-O), 166,15 (C).

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3154 (OH).

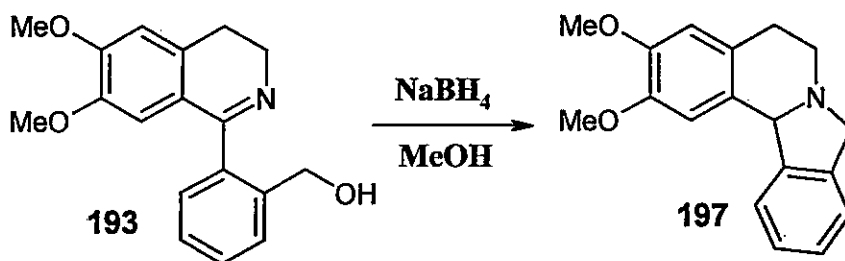
P.f. 129-132°C.

EMBR (m/z): 297,2 (M^+ , 56,9), 282,1 (100).

EMAR calculado para $C_{18}H_{19}NO_3$ 297,3570, encontrado 297,13763.

AE: calculado para $C_{18}H_{19}NO_3$, C: 72,71; H: 6,44; N: 4,71. encontrado, C: 72,22; H: 6,44; N: 4,59.

52. 2,3-dimetoxi-5,6,8,12b-tetrahidroisoidolo[1,2-a]isoquinolina (197)



Sobre una disolución de **193** (910 mg, 3,06 mmol) en MeOH (60 mL) en un baño de hielo-agua, se adicionaron 5 g de NaBH₄ de forma cuidadosa para evitar generar demasiada efervescencia dentro de la solución. Posteriormente se diluyó la mezcla de reacción con agua (100 mL) y se ajustó el pH de la solución acuosa con AcOH a 8-9. La mezcla fue finalmente extraída con CH₂Cl₂, los extractos orgánicos secados con Na₂SO₄ y filtrados para ser luego concentrados al vacío. El residuo fue finalmente purificado mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂ 5:95), obteniéndose un semi-sólido de color beige claro de **197** [780 mg, 90% de rendimiento].

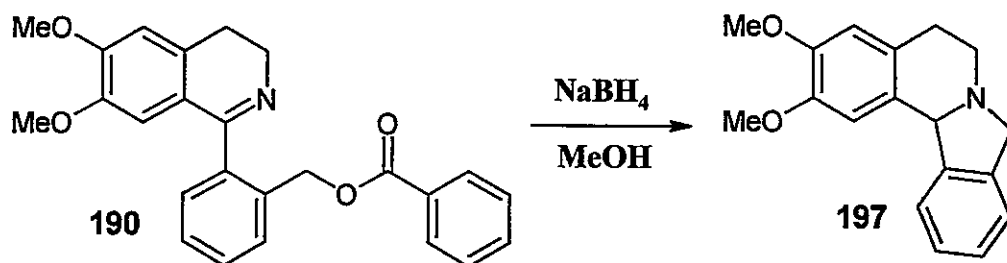
RMN-¹H δ (CDCl₃, ppm): 2,76 (m, 1H, CHH), 3,01-3,17 (m, 3H, CH₂, CHH), 3,61 (s, 3H, OCH₃), 3,87 (s, 3H, OCH₃), 4,30 (m, 2H, CH₂), 5,30 (s, 1H, CH), 6,22 (s, 1H, Ar-H), 6,65 (s, 1H, Ar-H), 7,10 (m, 1H, Ar-H), 7,28 (m, 3H, Ar-H).

RMN-¹³C δ (CDCl₃, ppm): 28,13 (2CH₂), 55,82 (2OCH₃), 64,43 (CH), 110,07 (CH), 111,44 (CH), 127,16 (CH), 127,60 (CH), 128,03 (CH), 128,34 (CH), 130,85 (C), 131,02 (C), 141,40 (C), 141,56 (C), 147,40 (C-O), 147,99 (C-O).

IR (KBr, v, cm⁻¹): 2933 (CH₂).

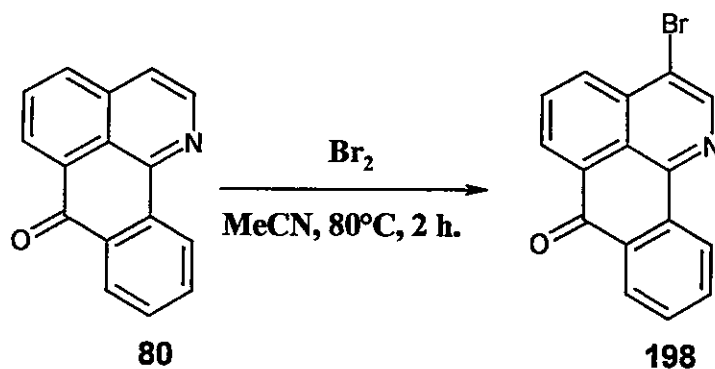
P.f. 138-140°C.

53. Síntesis de 197 a partir de 190



Sobre una disolución de **190** (752 mg, 1,87 mmol) en MeOH (60 mL) bajo un baño de hielo-agua, se adicionaron 5 g de NaBH₄ de forma cuidadosa para evitar generar demasiada efervescencia dentro de la solución. Posteriormente se diluyó la mezcla de reacción con agua (100 mL) y se ajustó el pH de la solución acuosa con AcOH a 8-9. La mezcla fue finalmente extraída con CH₂Cl₂, los extractos orgánicos secados con Na₂SO₄ y filtrados para ser luego concentrados al vacío. El residuo fue finalmente purificado mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂ 5:95), obteniéndose un semi-sólido de color beige claro de **197** [480 mg, 91% de rendimiento].

54. 3-bromo-oxoisoaporfina (198)



Sobre una disolución de **80** (1,0 g, 4,33 mmol) en CH₃CN (50 mL) se añadió gota a gota una solución 0,5M de Br₂ en CH₃CN (60 mL, 30 mmol), siendo agitada constantemente la mezcla a 80°C por 2 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción, se concentró al vacío dando un residuo que fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc 3:7), obteniéndose **198** como pelillos de color amarillo pardusco [282 mg, 21% de rendimiento].

RMN-¹H δ (CDCl₃, ppm): 7,66 (ddd, $J = J' = 7,5$ Hz, $J'' = 1,2$ Hz, 1H, H-10), 7,82 (ddd, $J = J' = 7,3$ Hz, $J'' = 1,3$ Hz, 1H, H-9), 8,0 (dd, $J = J' = 7,3$ Hz, 1H, H-5), 8,38 (dd, $J = 7,8$ Hz, $J' = 1,1$ Hz, 1H, H-11), 8,47 (dd, $J = 8,4$ Hz, $J' = 1,0$ Hz, 1H, H-8), 8,70 (dd, $J = 7,2$ Hz, $J' = 1,0$ Hz, 1H, H-4), 8,83 (dd, $J = 7,9$ Hz, $J' = 0,7$ Hz, 1H, H-6), 8,91 (s, 1H, H-2).

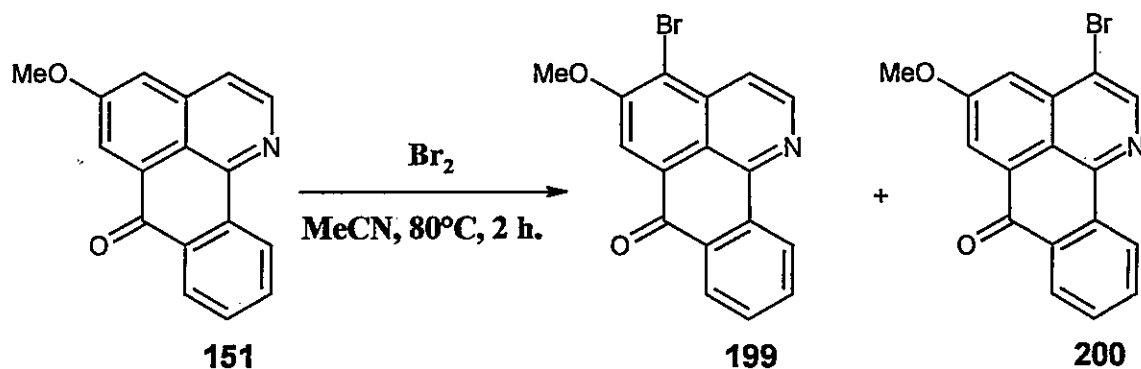
RMN-¹³C δ (CDCl₃, ppm): 120,52 (C-3), 124,50 (C-3b), 125,80 (C-11), 128,05 (C-8), 129,63 (C-6a), 131,11 (C-4/C-5), 131,94 (C-6), 132,31 (C-11a), 132,95 (C-9), 134,60 (C-7a), 134,64 (C-10), 136,59 (C-3a), 146,09 (C-2), 148,56 (C-11b), 183,20 (C-7).

P.f. 259°C (descomposición).

IR (KBr, v, cm⁻¹): 1663 (C=O).

EMBR (m/z): 310.95 (M⁺, 100).

55. 4-bromo-5-metoxi-oxoisoaporfina (199) y 3-bromo-5-metoxi-oxoisoaporfina (200)



Sobre una disolución de **151** (960 mg, 3,68 mmol) en CH₃CN (40 mL) se añadió gota a gota una solución de Br₂ 0,5M en CH₃CN (51 mL, 25 mmol), siendo agitada constantemente a 80°C por 2 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción, se concentró al vacío dando un residuo que fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/CH₂Cl₂ 3:7), obteniéndose **199** como agujas de color amarillo brillante [235 mg, 18% de rendimiento] y **200** como pelillos de color amarillo pardusco [354 mg, 28% de rendimiento] en ciclohexano.

RMN-¹H (199) δ (CDCl₃, ppm): 4,17 (s, 3H, *O*-5-CH₃), 7,63 (ddd, $J = J' = 7,6$ Hz, $J'' = 1,2$ Hz, 1H, H-10), 7,78 (ddd, $J = J' = 7,9$ Hz, $J'' = 1,4$ Hz, 1H, H-9), 7,94 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H, H-3), 8,23 (s, 1H, H-6), 8,33 (dd, $J = 7,8$ Hz, $J' = 1,1$ Hz, 1H, H-11), 8,69 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H, H-2), 8,81 (dd, $J = 7,9$ Hz, $J' = 0,9$ Hz, 1H, H-8).

RMN-¹³C (199) δ (CDCl₃, ppm): 57,21 (*O*-5-CH₃), 115,0 (C-3), 115,27 (C-6), 119,21 (C-4), 119,38 (C-3b), 125,60 (C-11), 127,53 (C-8), 129,69 (C-6a), 130,54 (C-9), 131,86 (C-3a), 134,32 (C-10), 136,22 (C-7a), 136,42 (C-11a), 145,18 (C-2), 148,69 (C-11b), 157,15 (C-5), 182,77 (C-7).

IR (199) (KBr, v, cm⁻¹): 1689 (C=O).

P.f. (199) 215-218°C.

EMBR (199) (m/z): 340,1 (M⁺, 33,2), 339,1 (100).

AE: calculado para C₁₇H₁₀BrNO₂, C: 60,02; H: 2,96; N: 4,12. encontrado, C: 60,07; H: 2,92; N: 3,96.

RMN-¹H (200) δ (CDCl₃, ppm): 3,96 (s, 3H, *O*-5-CH₃), 7,48 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, H-4), 7,54 (ddd, $J = J' = 7,6$ Hz, $J'' = 1,2$ Hz, 1H, H-10), 7,69 (ddd, $J = J' = 7,6$ Hz, $J'' = 1,0$ Hz, 1H, H-9), 8,07 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, H-6), 8,22 (dd, $J = 7,8$ Hz, $J' = 1,0$ Hz, 1H, H-11), 8,63 (s, 1H, H-2), 8,62 (dd, $J = 7,9$ Hz, $J' = 0,8$ Hz, 1H, H-8).

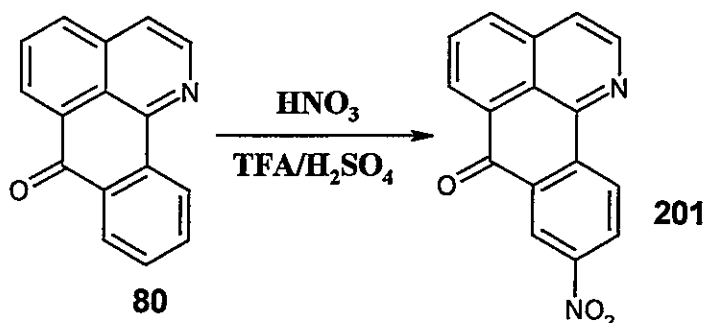
RMN-¹³C (200) δ (CDCl₃, ppm): 56,11 (*O*-5-CH₃), 110,98 (C-4), 118,96 (C-3), 119,64 (C-6), 122,07 (C-3b), 125,39 (C-11), 127,65 (C-8), 130,47 (C-9), 131,10 (C-6a), 131,76 (C-3a), 134,30 (C-10), 136,35 (C-7a/C-11a), 146,01 (C-2), 147,27 (C-11b), 161,71 (C-5), 182,51 (C-7).

IR (200) (KBr, v, cm⁻¹): 1664 (C=O).

P.f. (200) 203-204°C.

EMBR (200) (m/z): 340.95 (M⁺, 100).

56. 9-nitro-oxoisoaporfina (201)



Sobre una disolución de **80** (500 mg, 2,16 mmol) en TFA (10 mL) se añadió gota a gota una solución de $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{HNO}_3$ 1:1 (10 mL), siendo agitada constantemente a temperatura ambiente (20°C) por 4 horas. Después de diluir la mezcla de reacción con agua (100 mL), se basificó la solución con NH_4OH a pH 8-9, extrayéndose con CHCl_3 . Los extractos orgánicos fueron secados en Na_2SO_4 , filtrados y concentrados al vacío obteniéndose un residuo que fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc 4:6) de **201** cristalizable como un sólido amorfo de color amarillo pardusco en hexanos [253 mg, 42% de rendimiento].

RMN- ^1H δ (CDCl_3 , ppm): 7,91 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H, H-3), 8,01 (dd, $J = J' = 7,3$ Hz, 1H, H-5), 8,28 (dd, $J = 8,3$ Hz, $J' = 1,0$ Hz, 1H, H-4), 8,61 (dd, $J = 8,7$ Hz, $J' = 2,4$ Hz, 1H, H-10); 8,76 (dd, $J = 7,2$ Hz, $J' = 1,1$ Hz, 1H, H-6), 8,89 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H, H-2), 9,14 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, H-11), 9,24 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H, H-8).

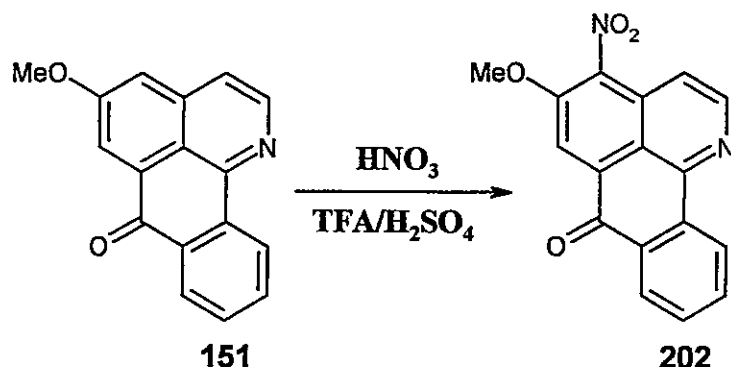
RMN- ^{13}C δ (CDCl_3 , ppm): 119,22 (C-3), 122,86 (C-8), 123,47 (C-3b), 123,57 (C-6), 127,60 (C-11), 128,10 (C-5), 128,86 (C-10), 131,39 (C-7a/C-3a), 134,63 (C-4), 135,82 (C-6a), 136,30 (C-2), 141,87 (C-11a), 142,43 (C-11b), 144,93 (C-9), 181,87 (C-7).

P.f. 269°C (descomposición).

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 1669 (C=O), 1528 y 1342 ($-\text{NO}_2$).

EMBR (m/z): 275.99 (M^+ , 100).

57. 4-nitro-5-metoxi-oxoisoaporfina (202)



Sobre una disolución de **151** (200 mg, 0,76 mmol) en TFA (10 mL) se añadió gota a gota una solución de $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{HNO}_3$ 1:1 (10 mL), siendo agitada constantemente a temperatura ambiente (22°C) por 4 horas. Después de diluir la mezcla de reacción con agua (50 mL), se basificó la solución con NH_4OH a pH 8-9, extrayéndose con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos fueron secados con Na_2SO_4 , filtrados y concentrados al vacío obteniéndose **202** como un sólido amorfo de color amarillo [167 mg, 71% de rendimiento].

RMN- ^1H δ (DMSO- d_6 , ppm): 4,24 (s, 3H, O-5- CH_3), 7,65 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H, H-3), 7,78 (dd, $J = 8,1$ Hz, $J' = 1,2$ Hz, 1H, H-10), 7,94 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J' = 1,3$ Hz, 1H, H-9), 8,28 (dd, $J = 7,2$ Hz, $J' = 1,0$ Hz, 1H, H-11), 8,44 (s, 1H, H-6), 8,81 (m, 2H, H-2/H-8).

RMN- ^{13}C δ (DMSO- d_6 , ppm): 58,70 (O-5- CH_3), 114,37 (C-6), 116,78 (C-3b), 117,54 (C-3), 126,14 (C-11), 128,22 (C-3a), 129,16 (C-8), 129,42 (C-9), 131,57 (C-10), 132,17 (C-7a), 132,51 (C-6a), 135,13 (C-4), 135,78 (C-11a), 147,31 (C-2), 150,07 (C-5), 152,60 (C-11b), 181,77 (C-7).

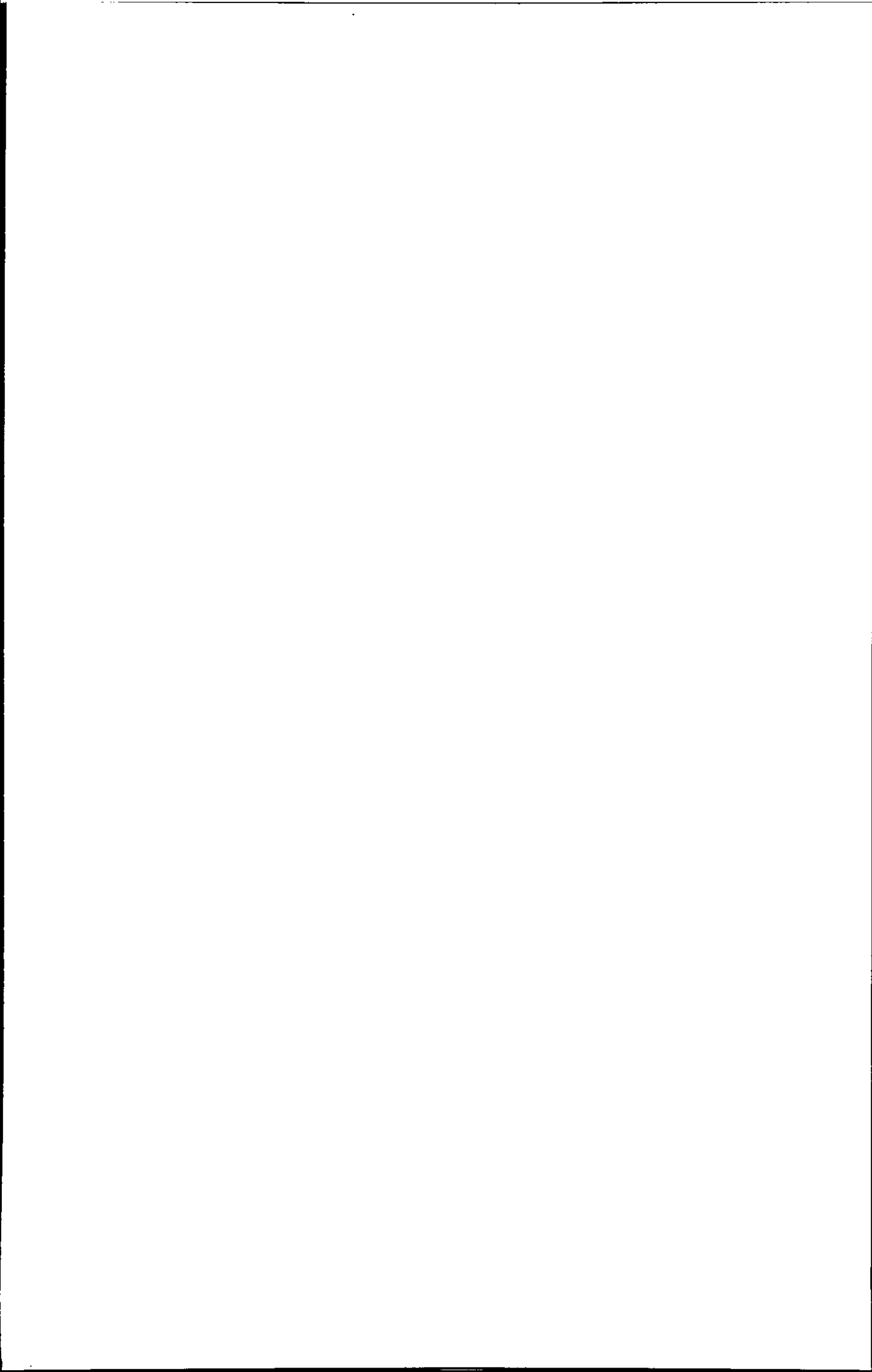
IR (KBr, v, cm^{-1}): 1673 (C=O), 1353 y 1530 ($-\text{NO}_2$).

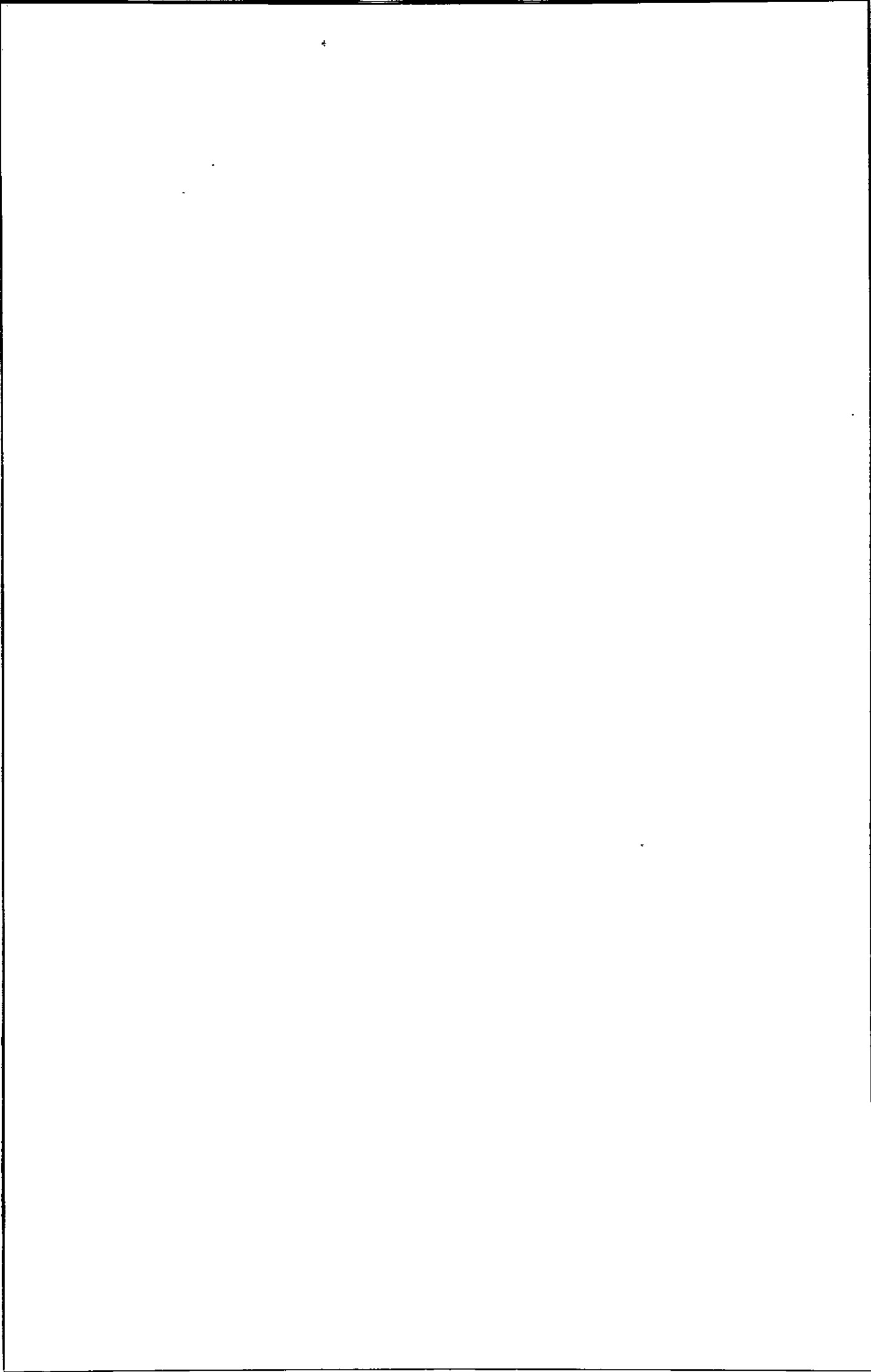
P.f. $231-233^\circ\text{C}$.

EMBR (m/z): 306,1 (M^+ , 100).

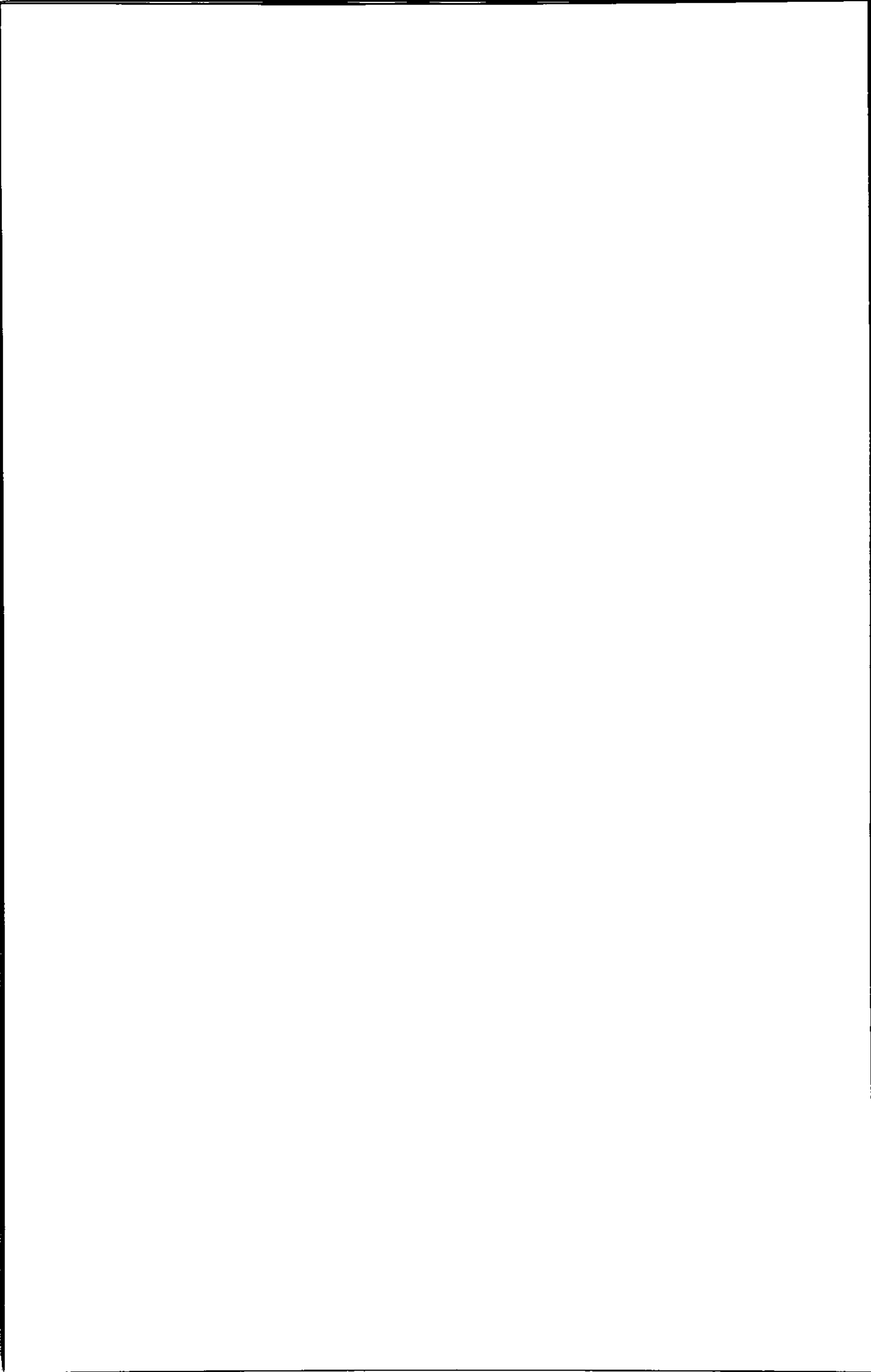
EMAR calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$ 306,2802, encontrado 306,06240.

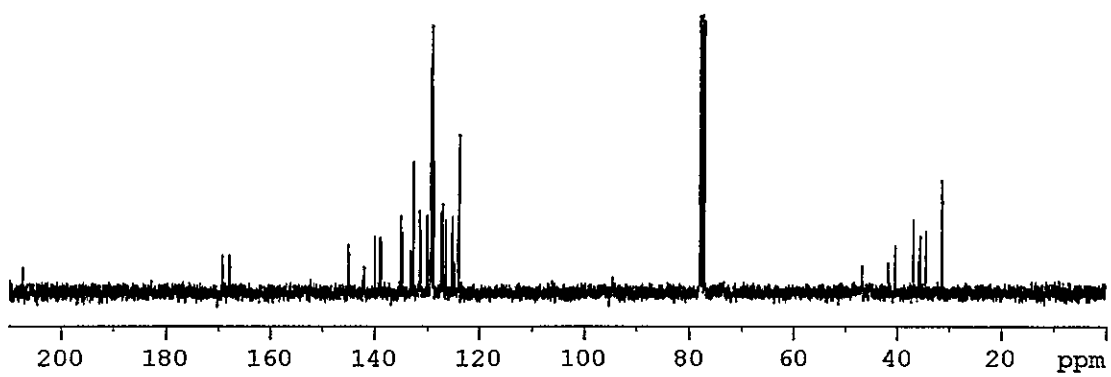
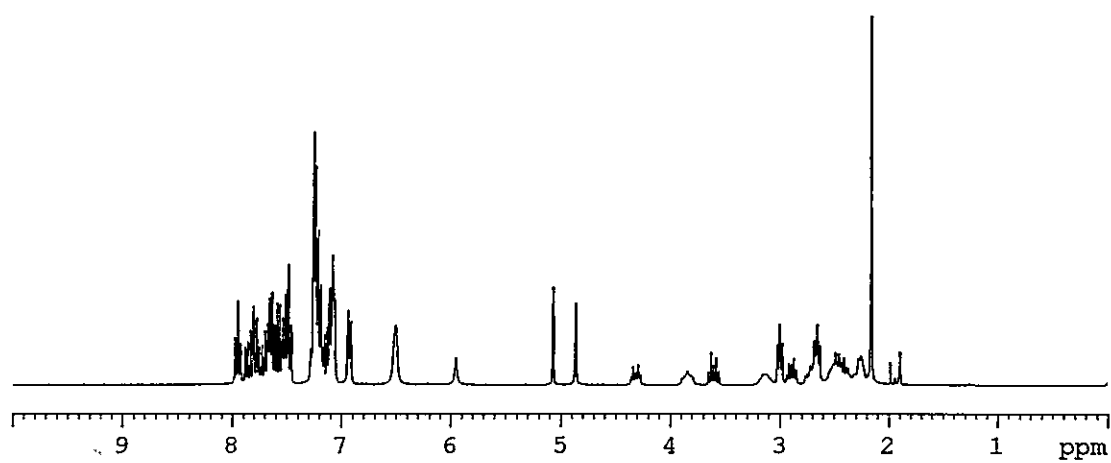
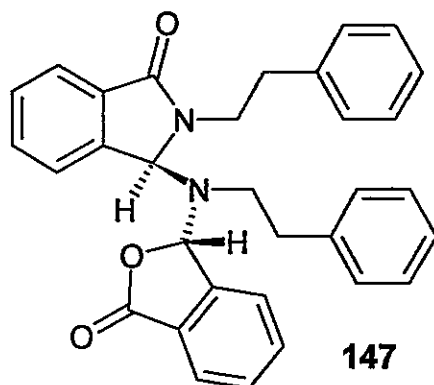
AE: calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$, C: 66,67; H: 3,29; N: 9,15. encontrado, C: 66,41; H: 3,27; N: 9,03.

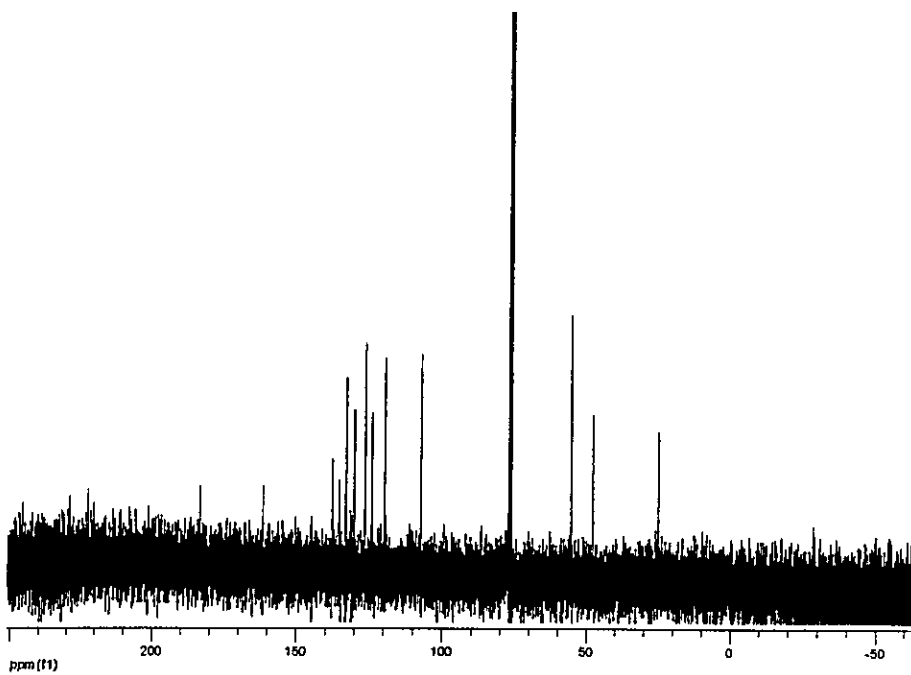
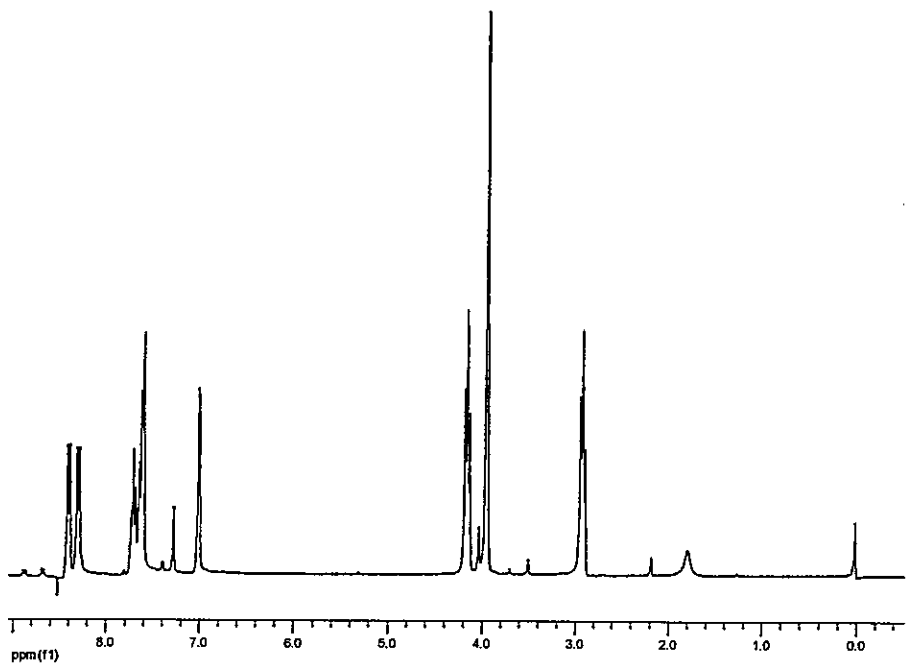
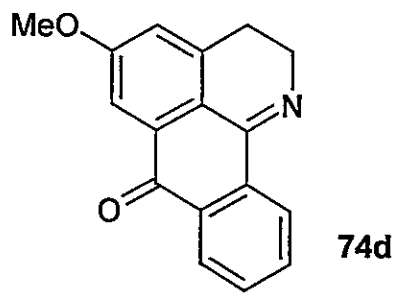


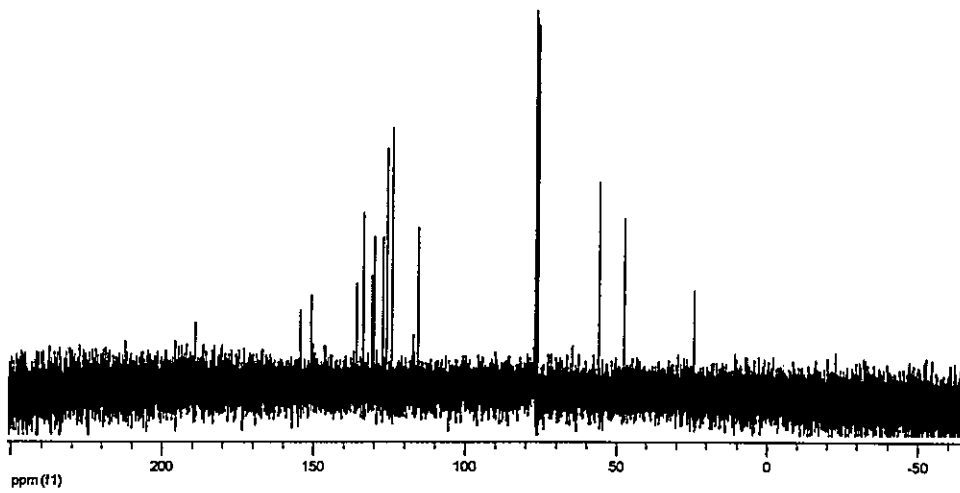
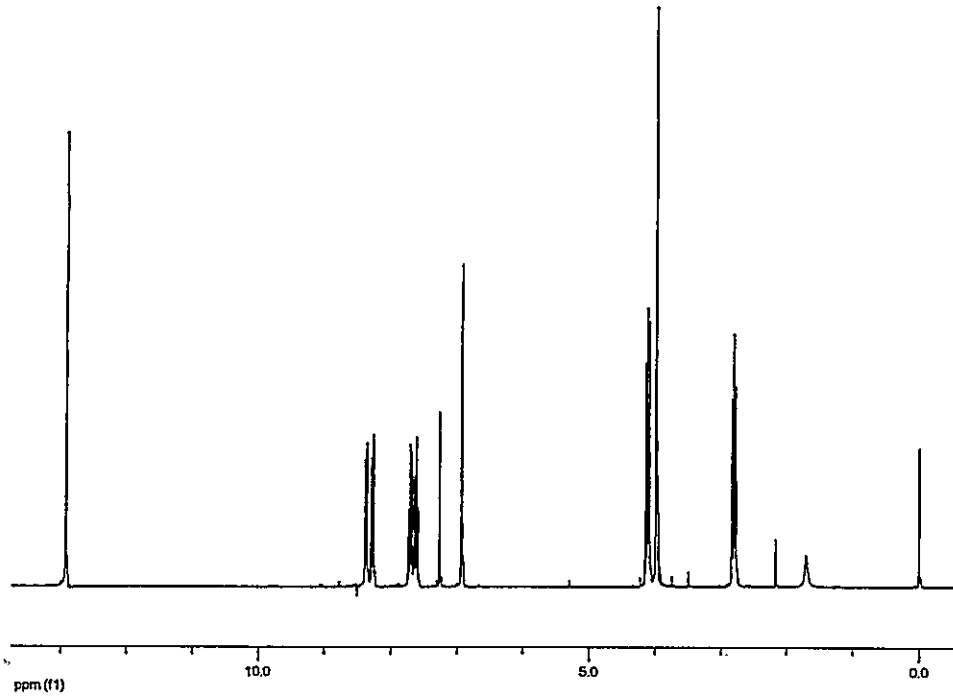
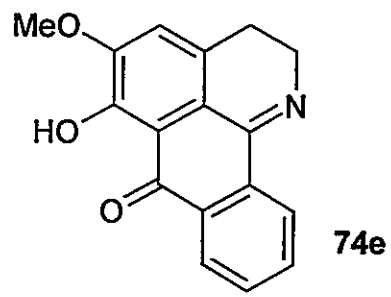


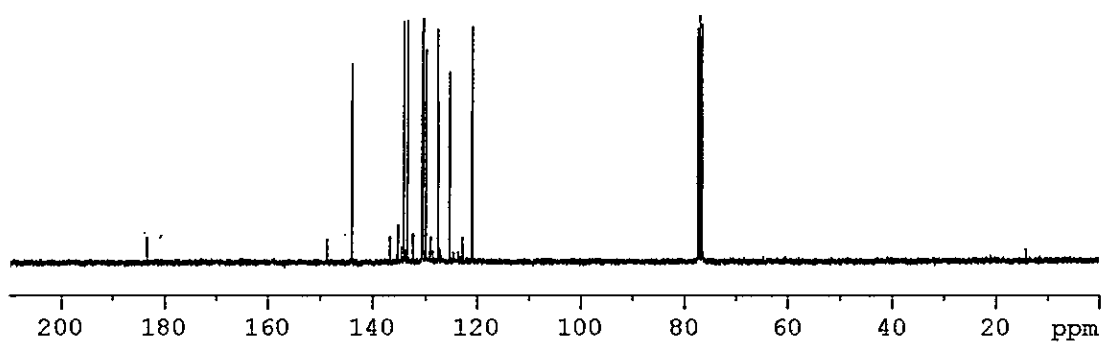
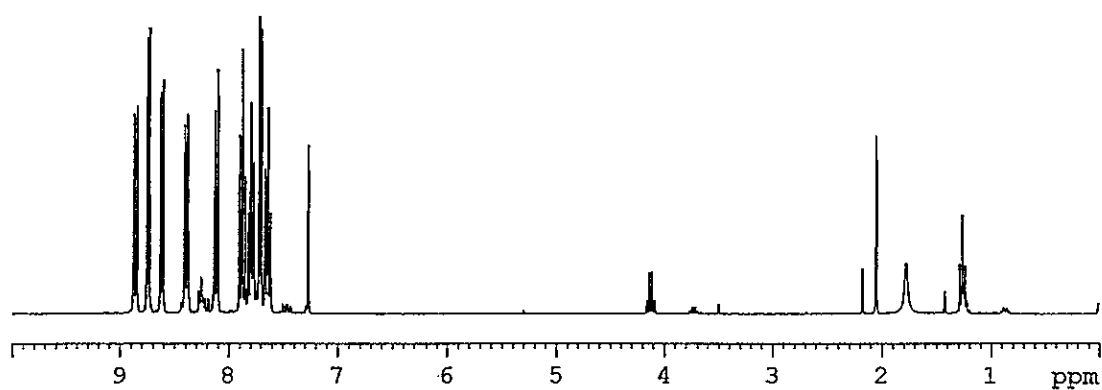
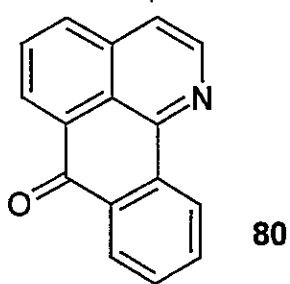
6. ESPECTROS

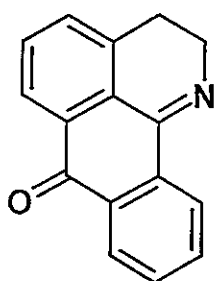




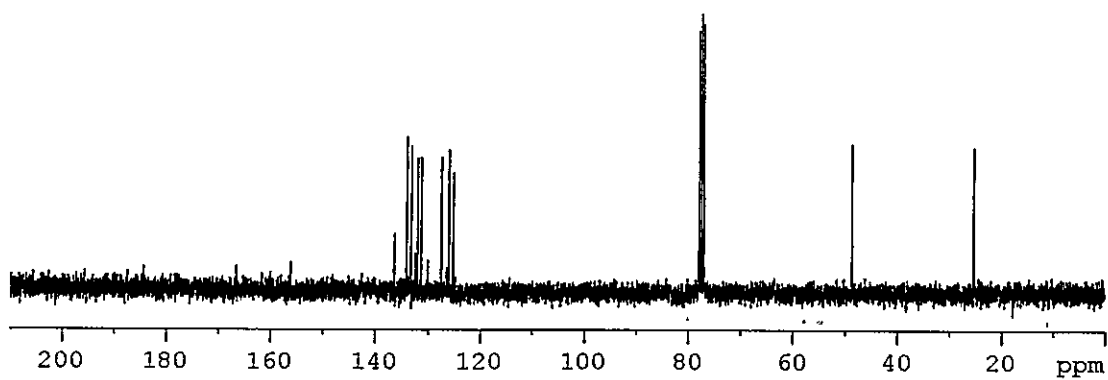
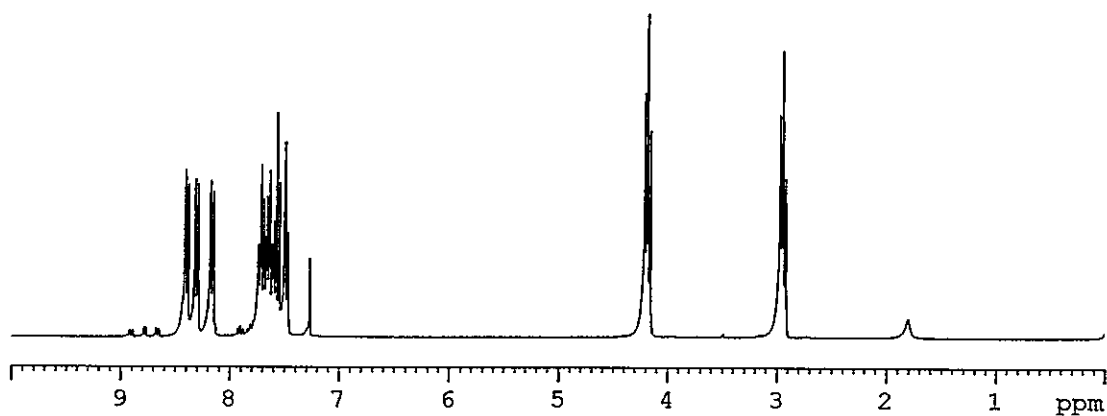


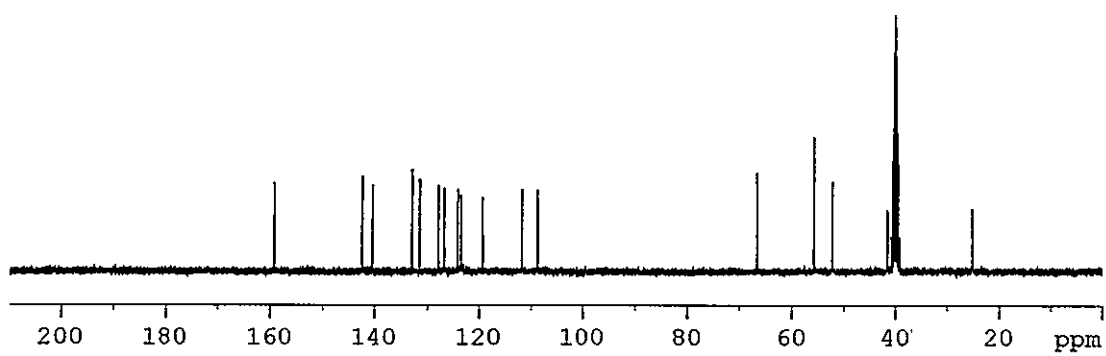
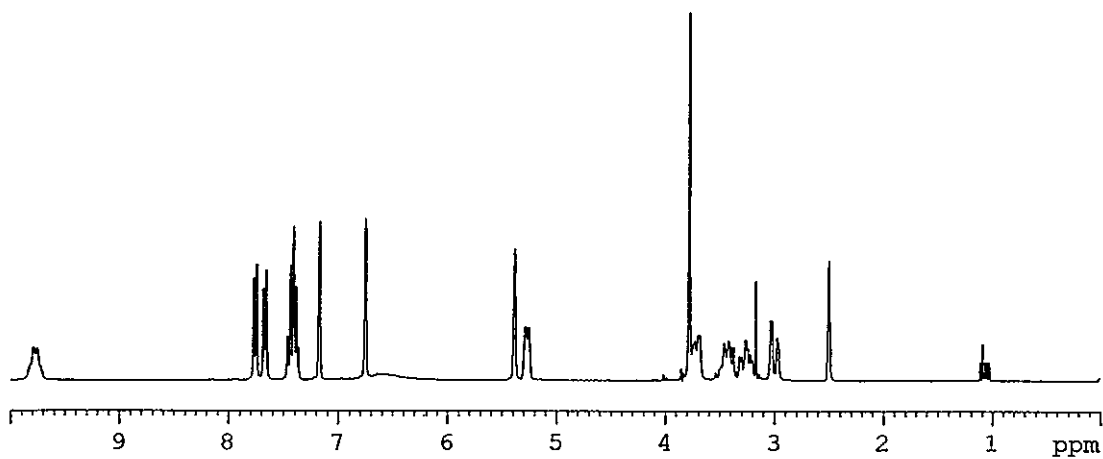
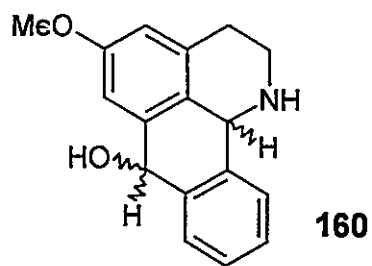


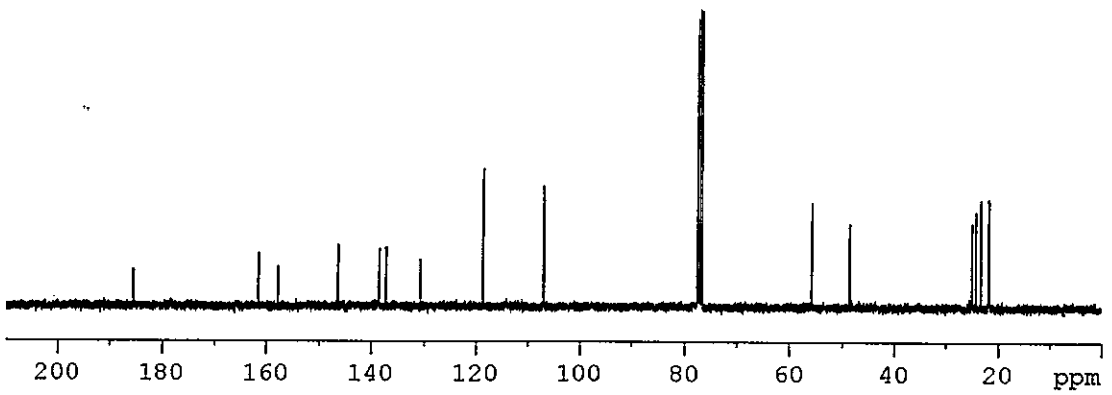
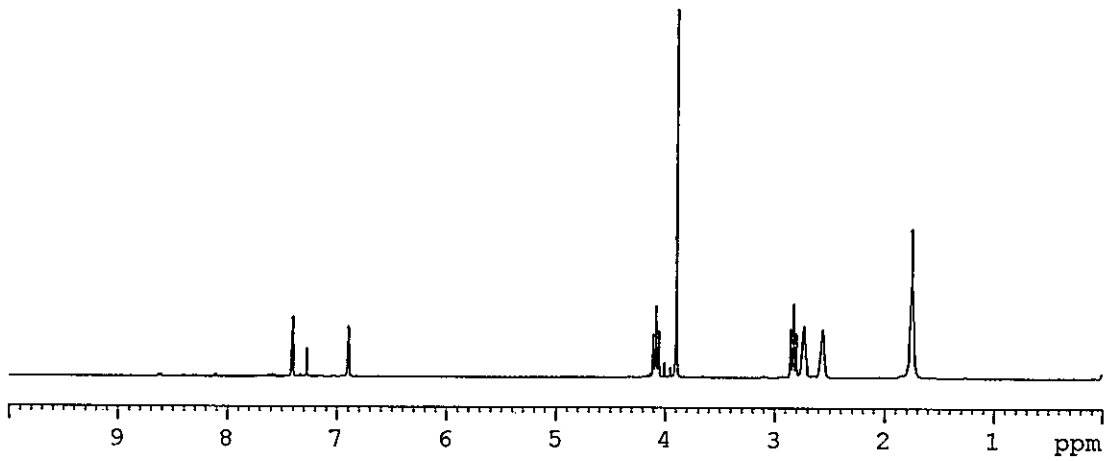
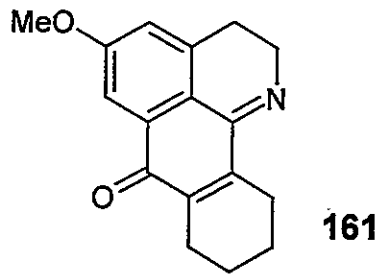


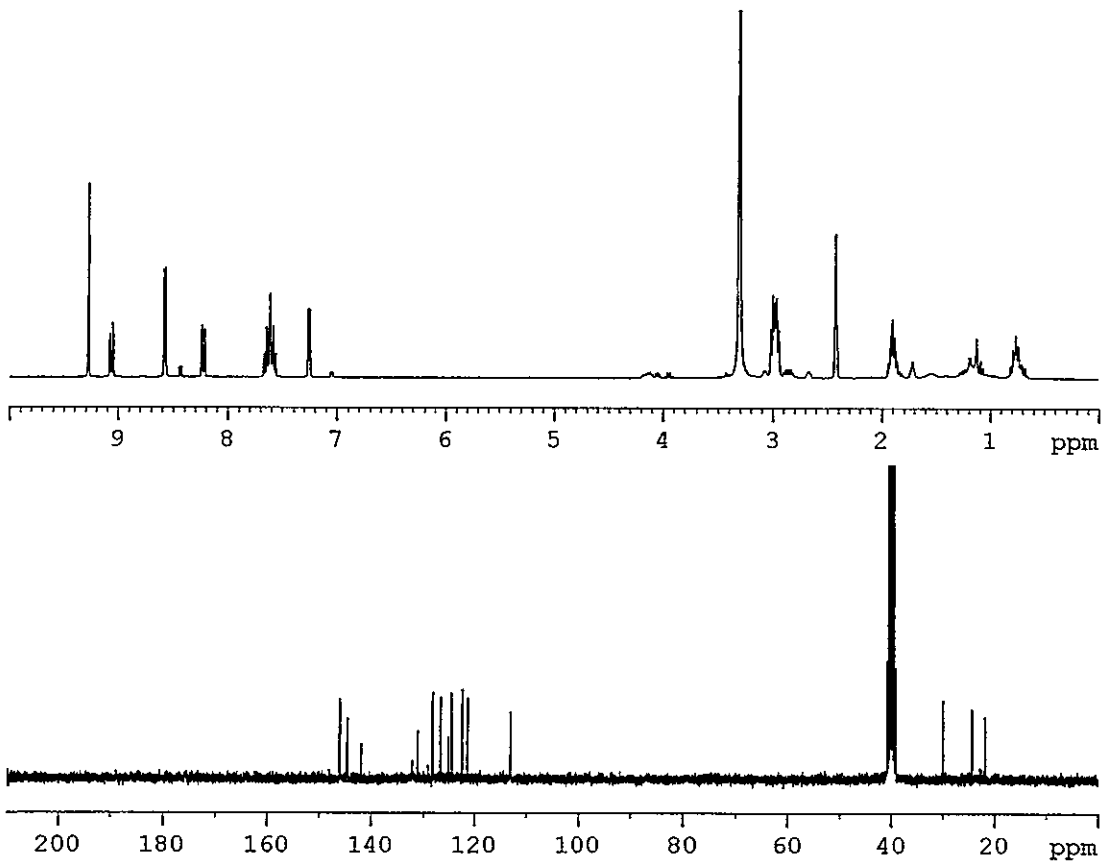
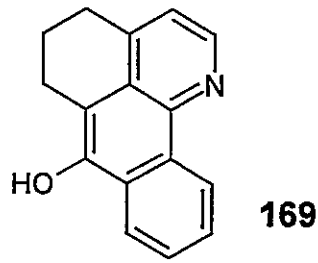


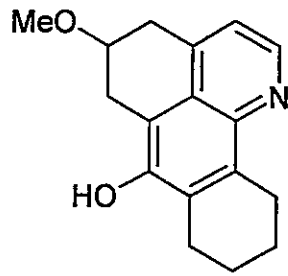
101



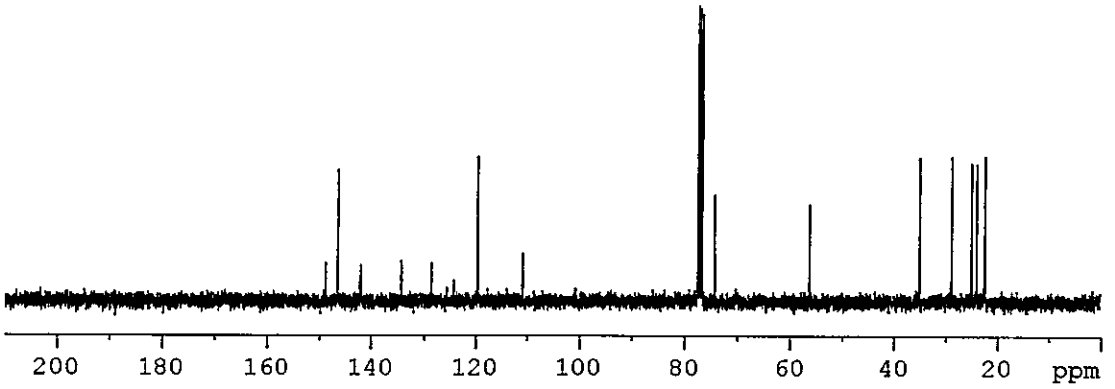
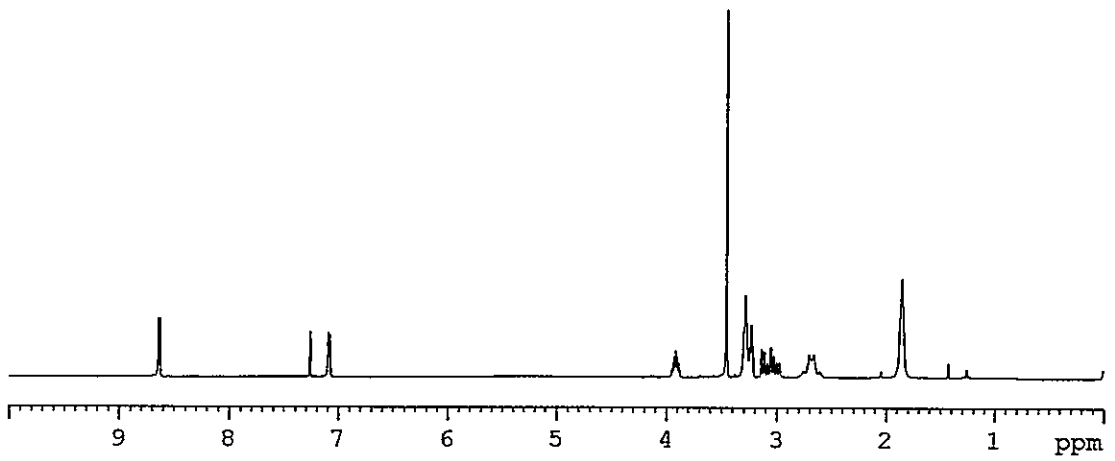


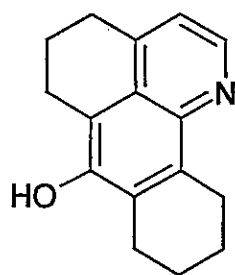




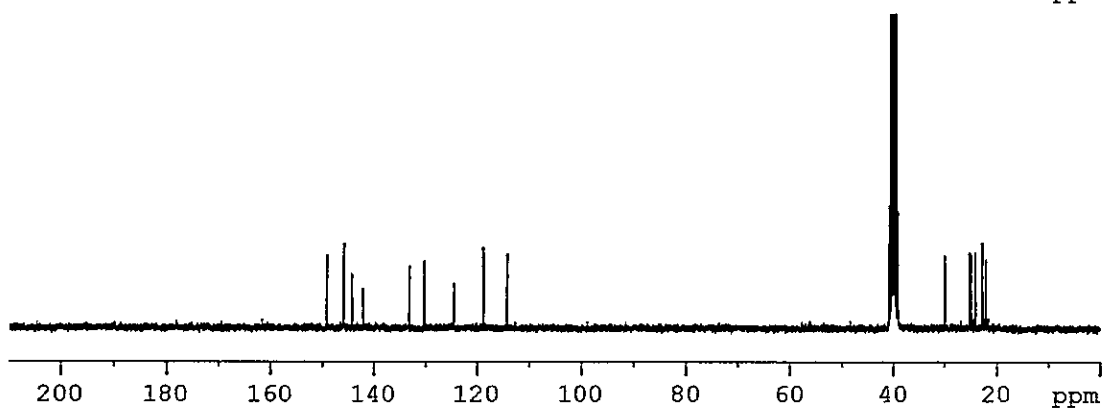
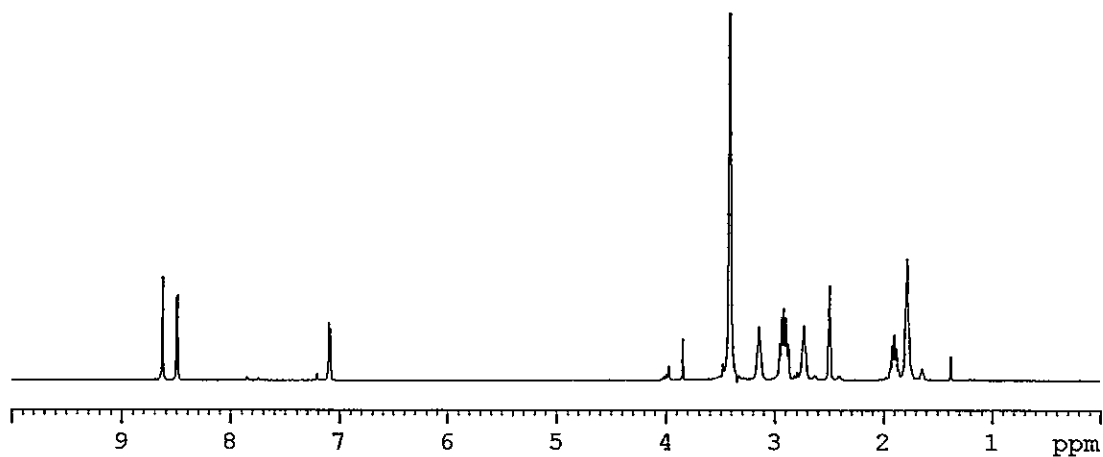


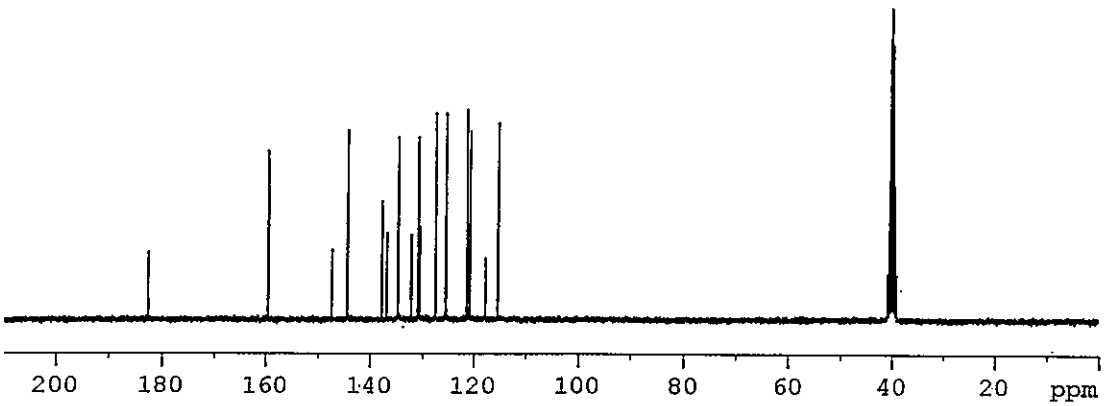
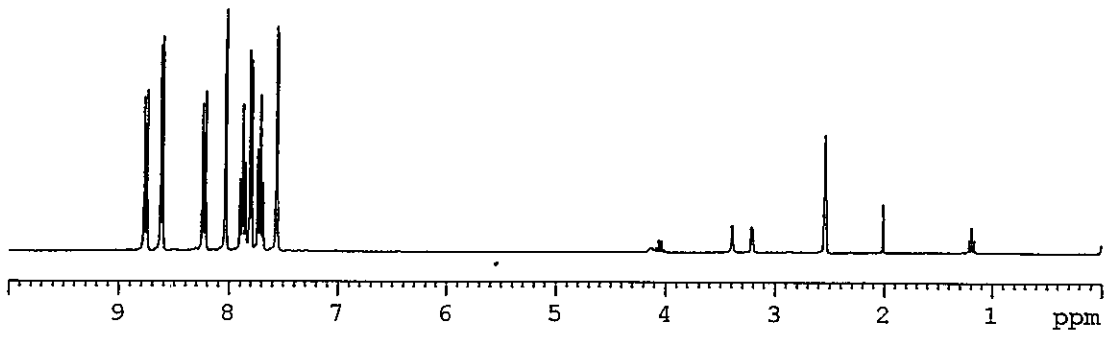
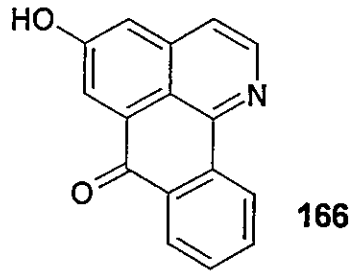
165

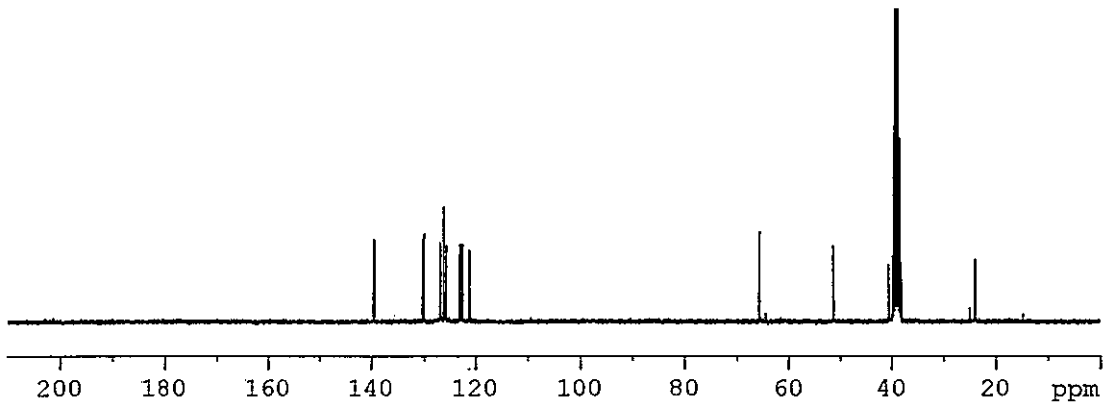
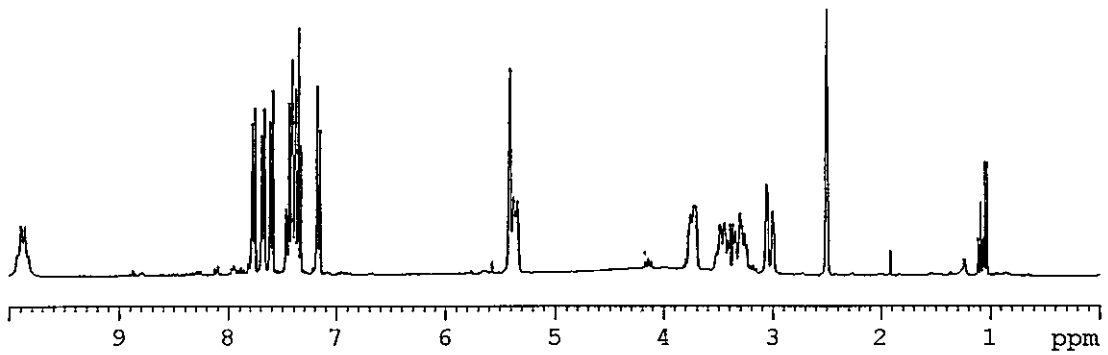
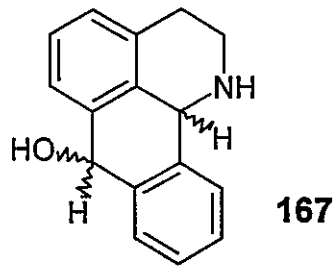


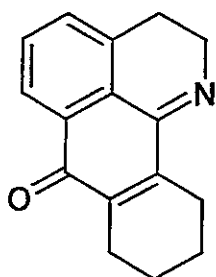


164

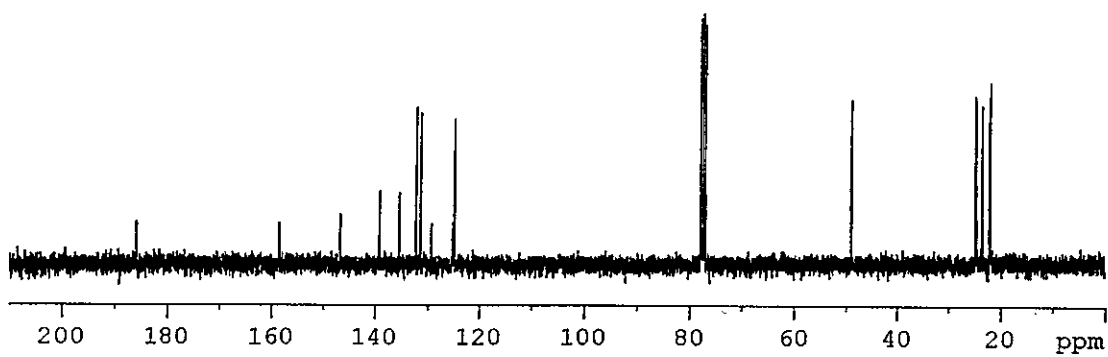
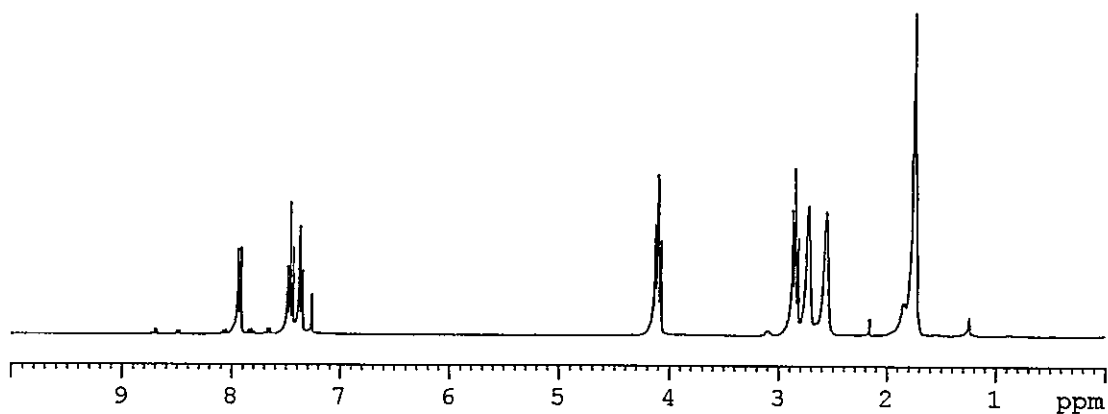


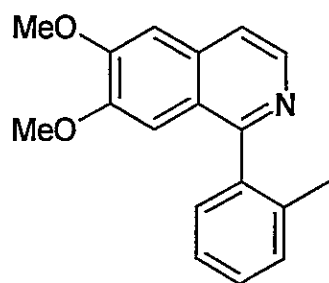




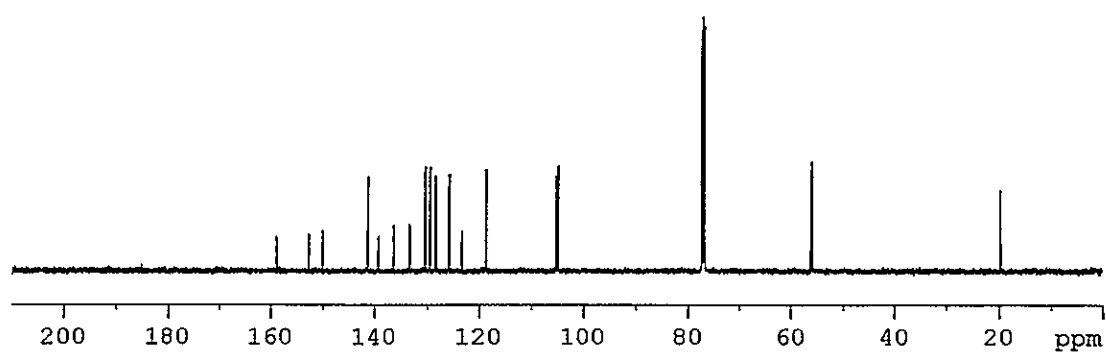
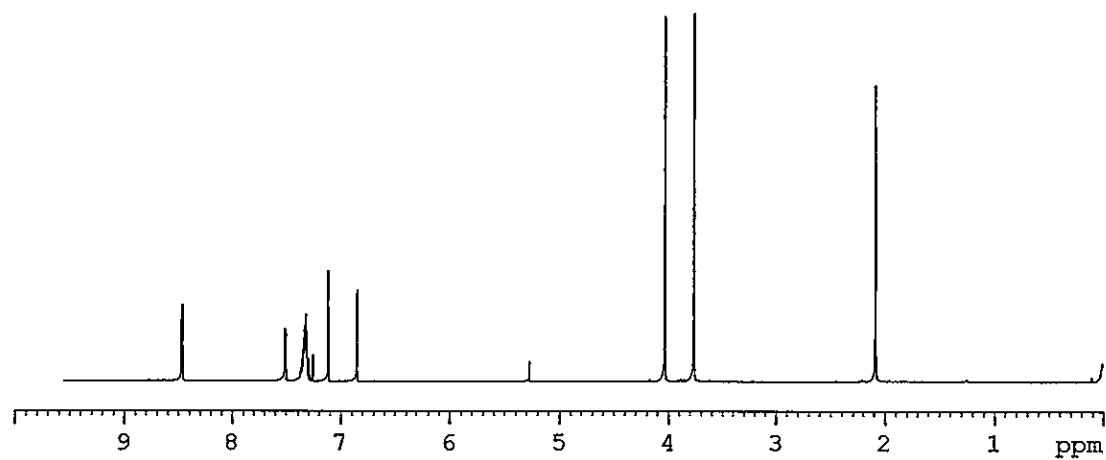


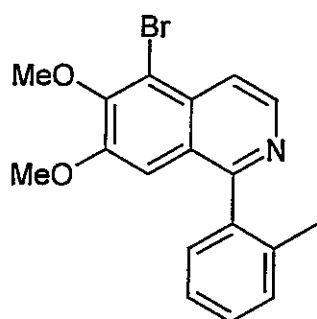
168



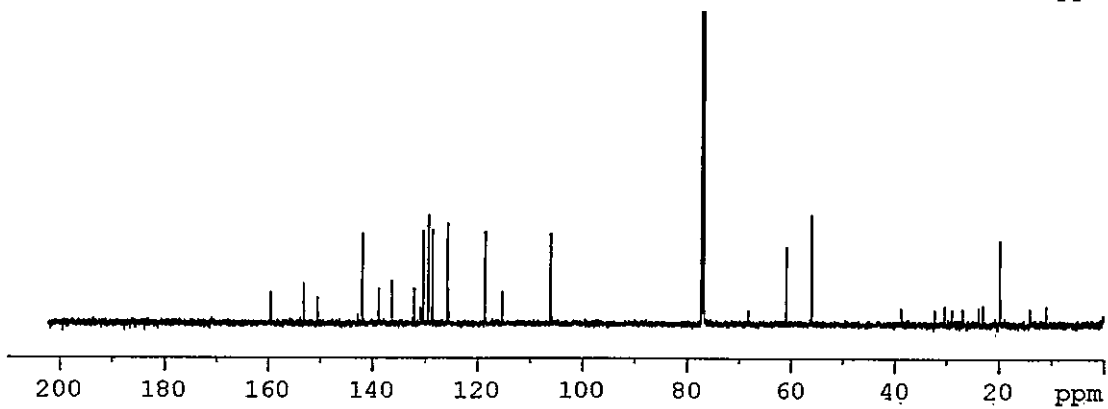
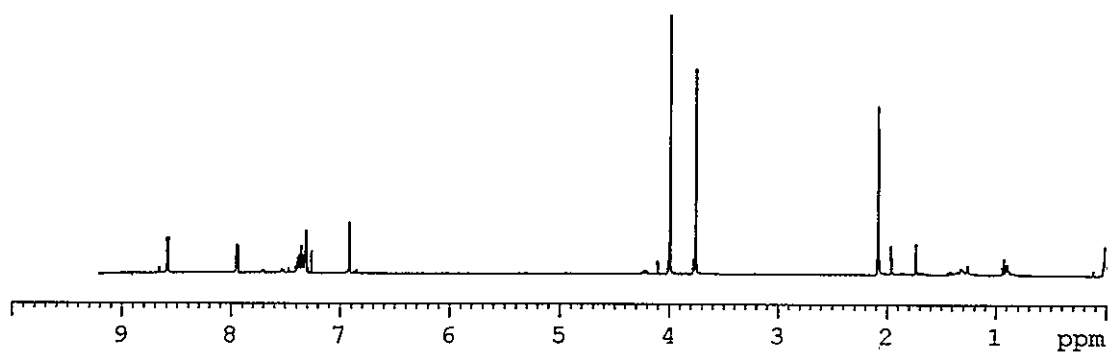


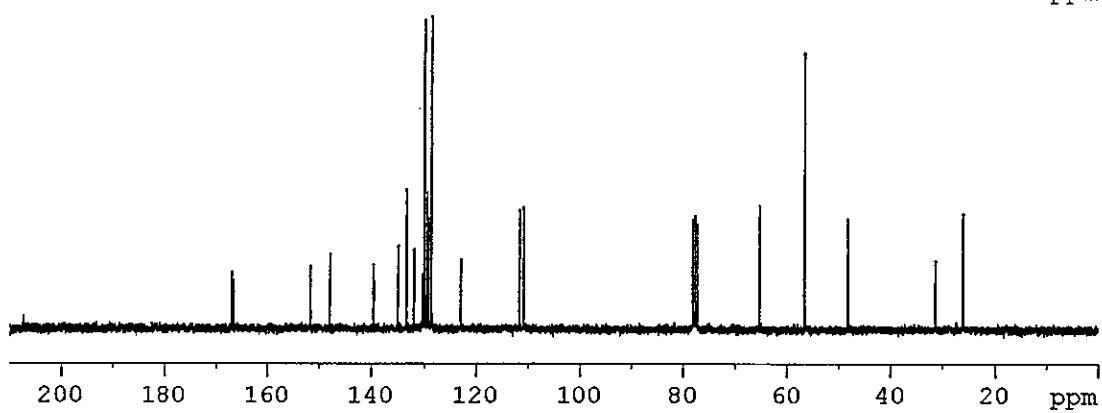
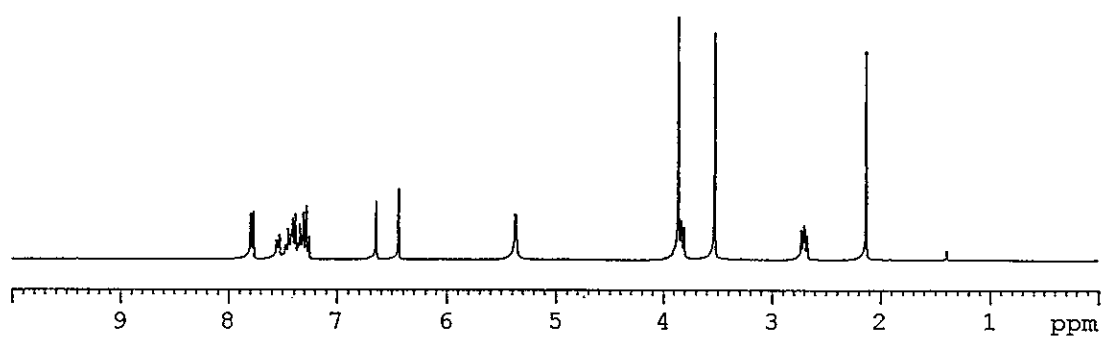
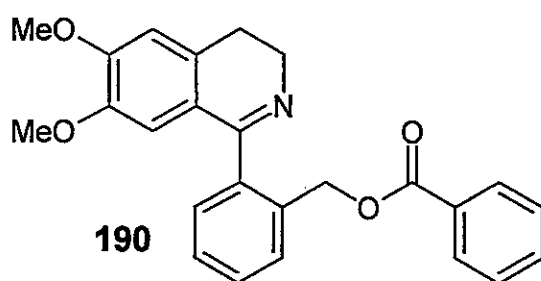
187

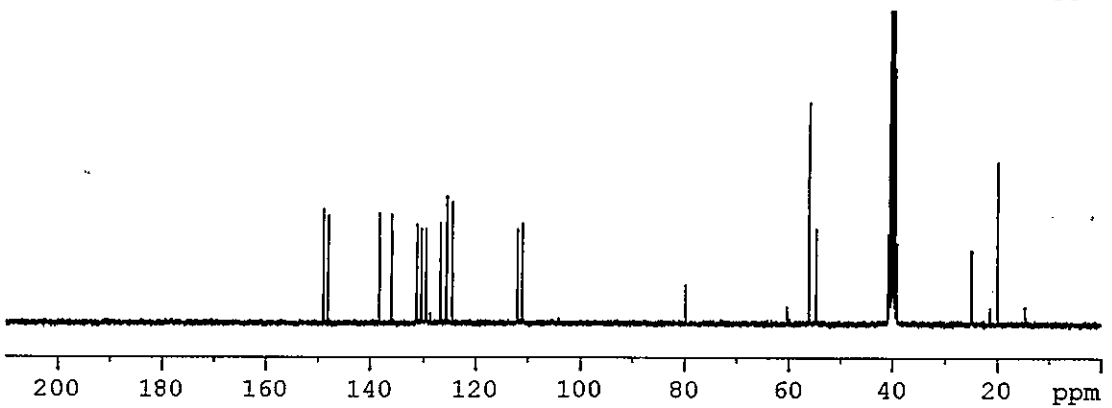
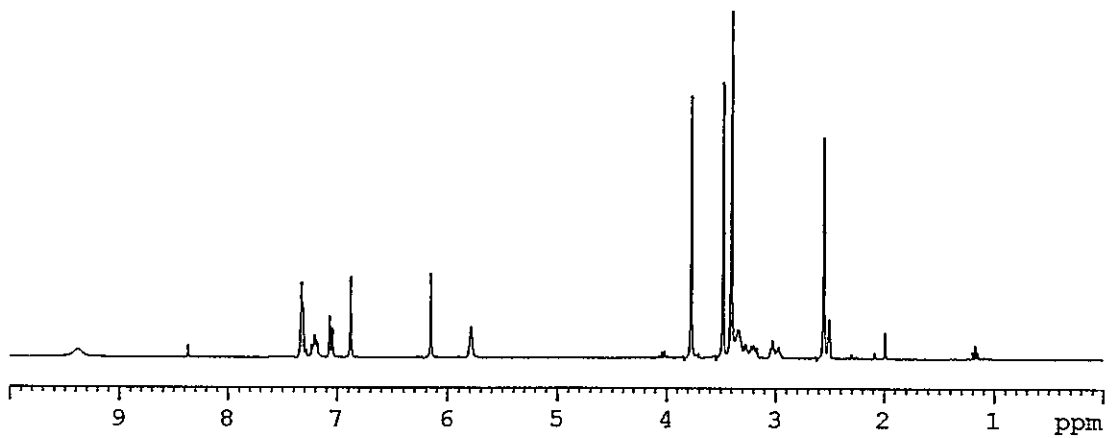
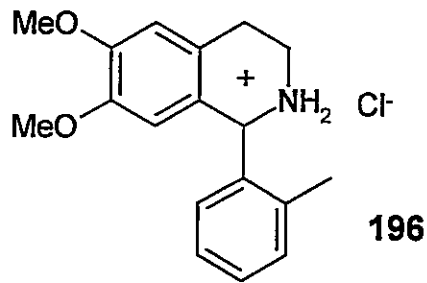


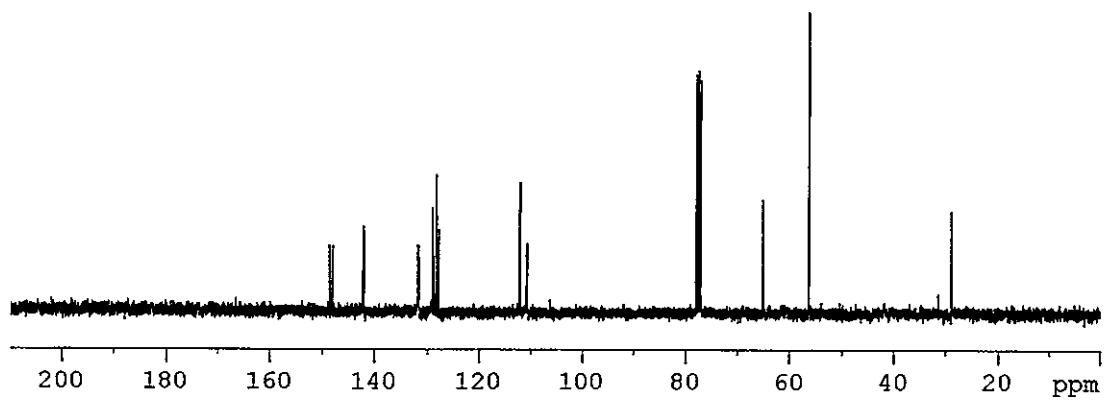
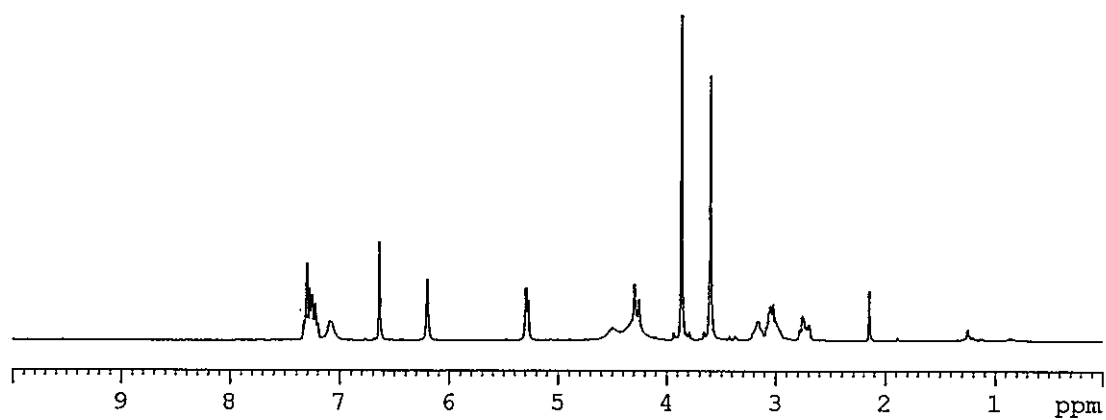
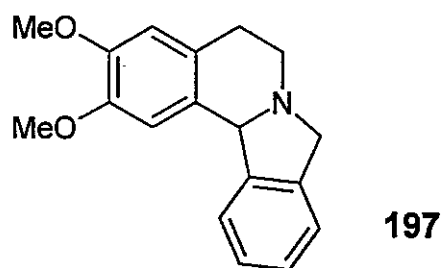


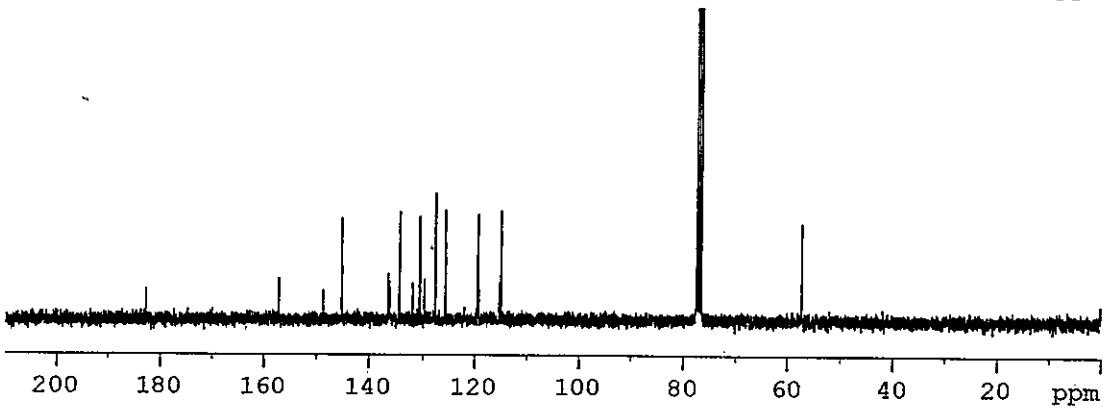
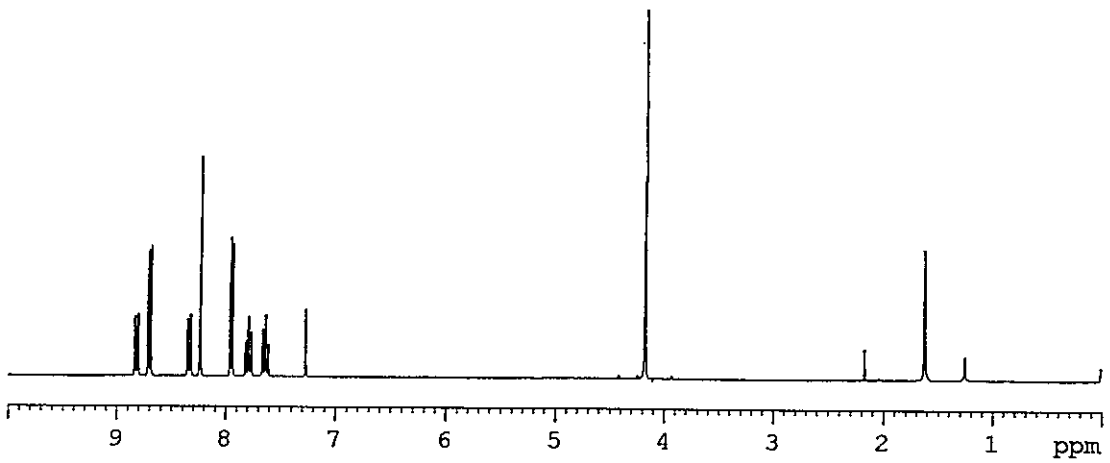
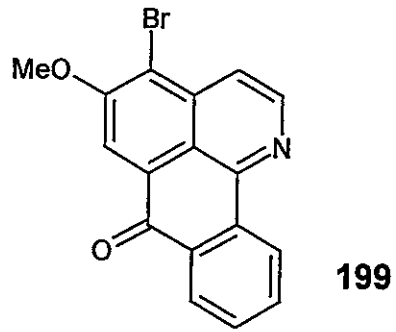
188

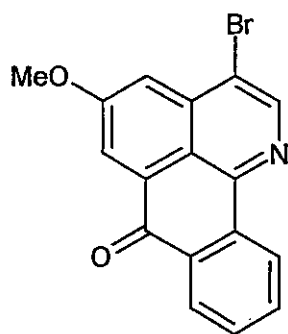




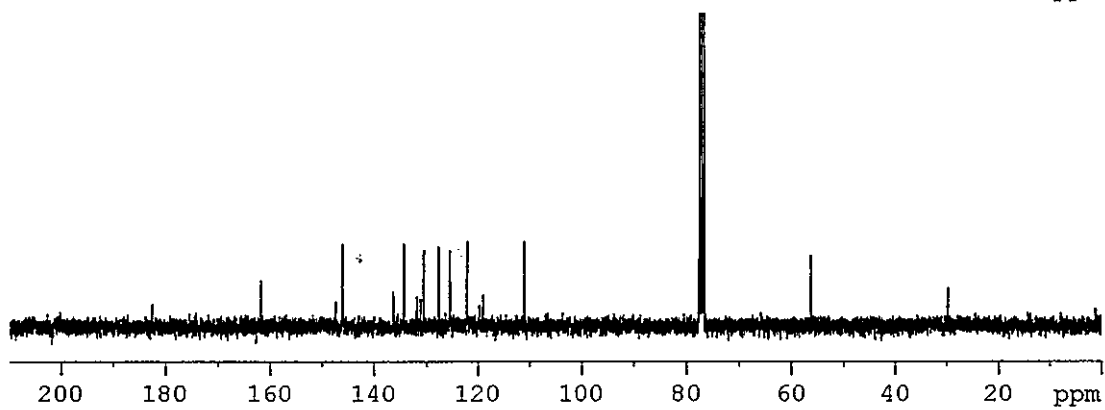
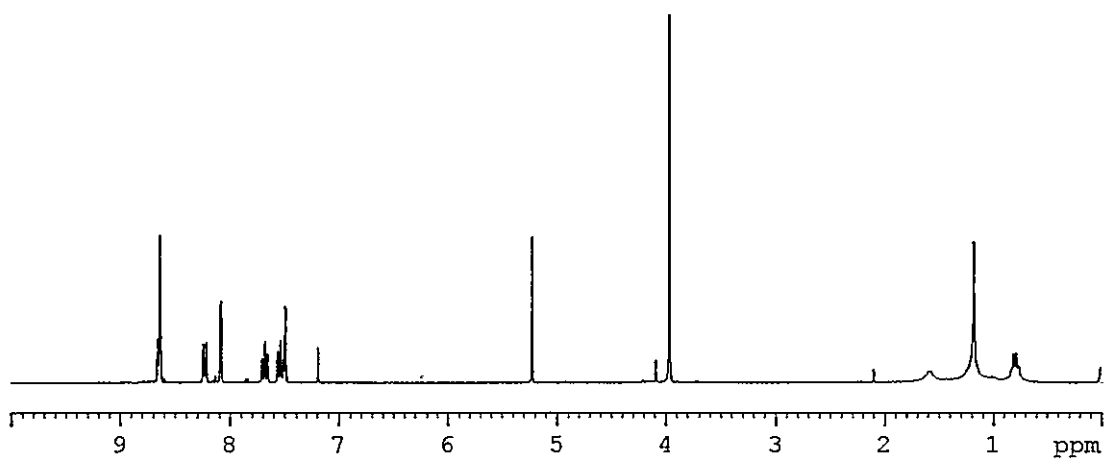


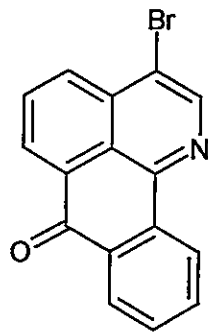




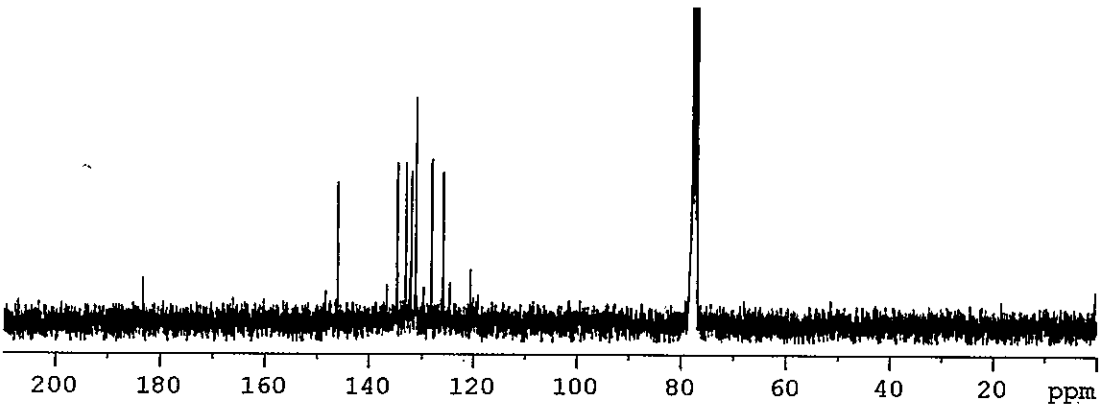
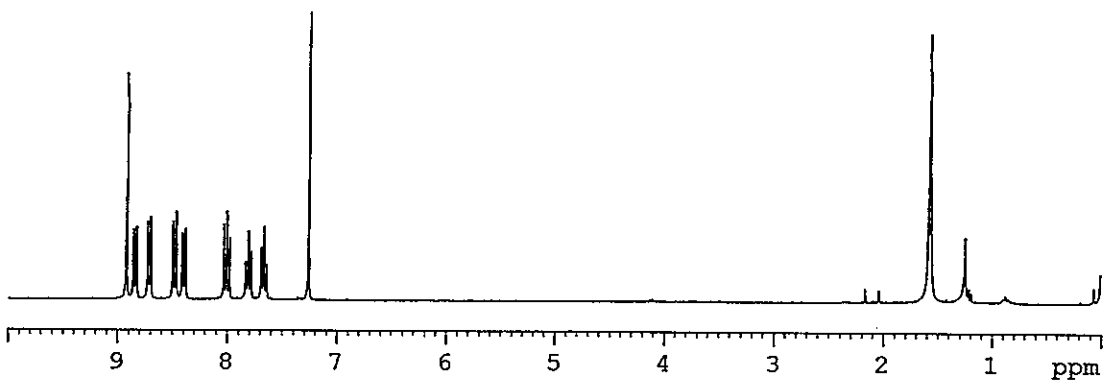


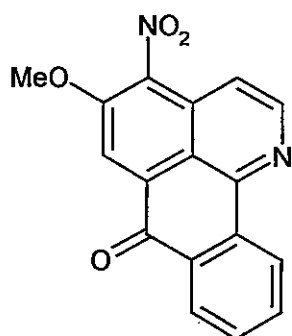
200



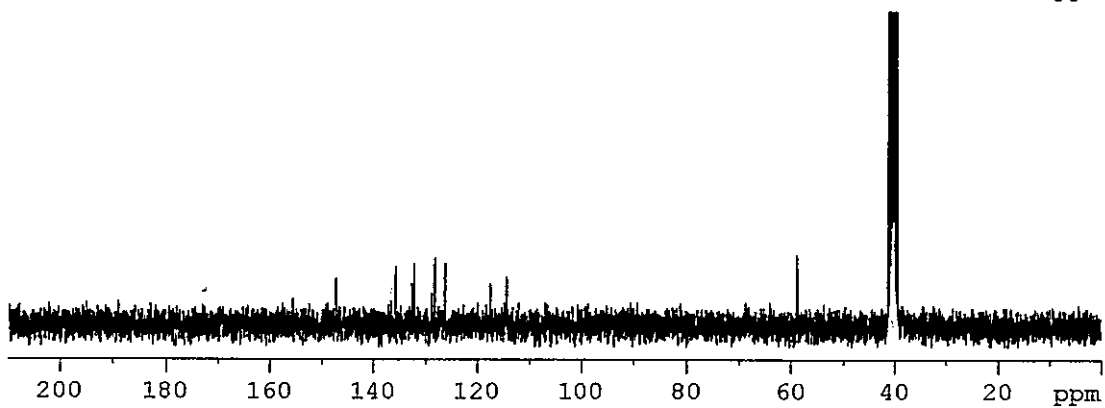
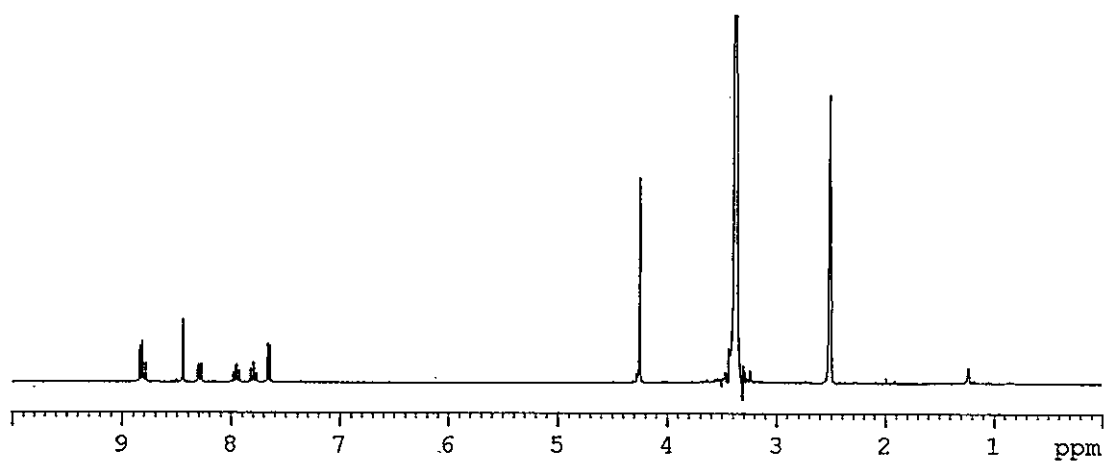


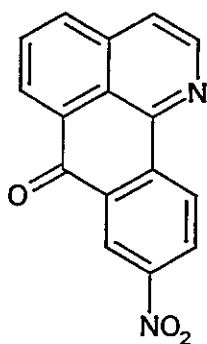
198



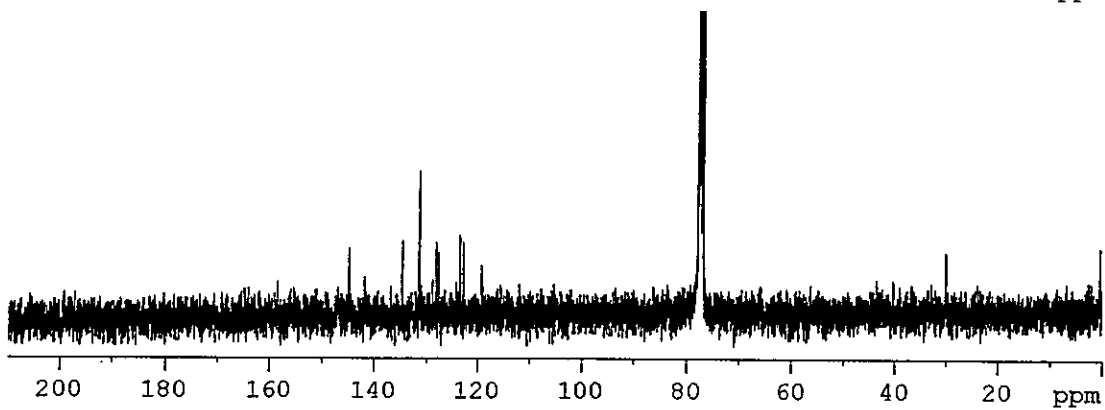
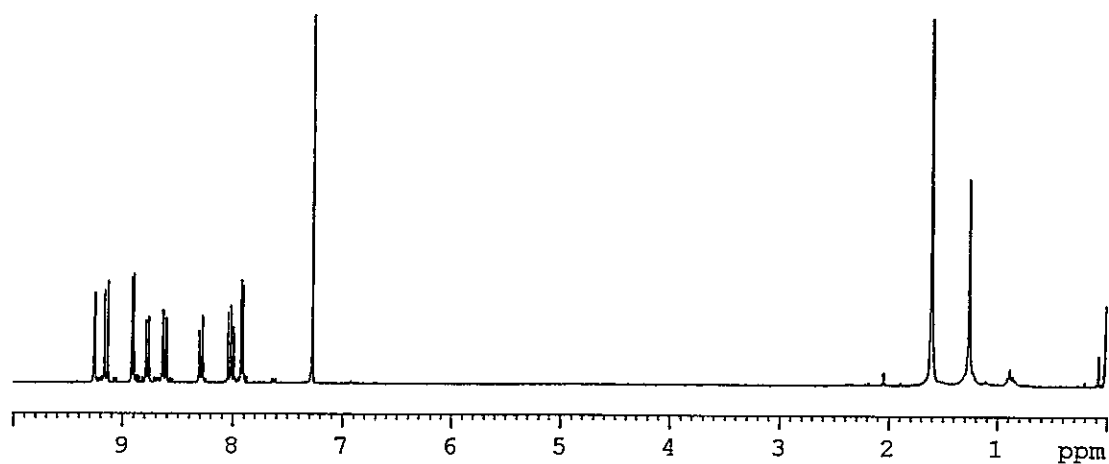


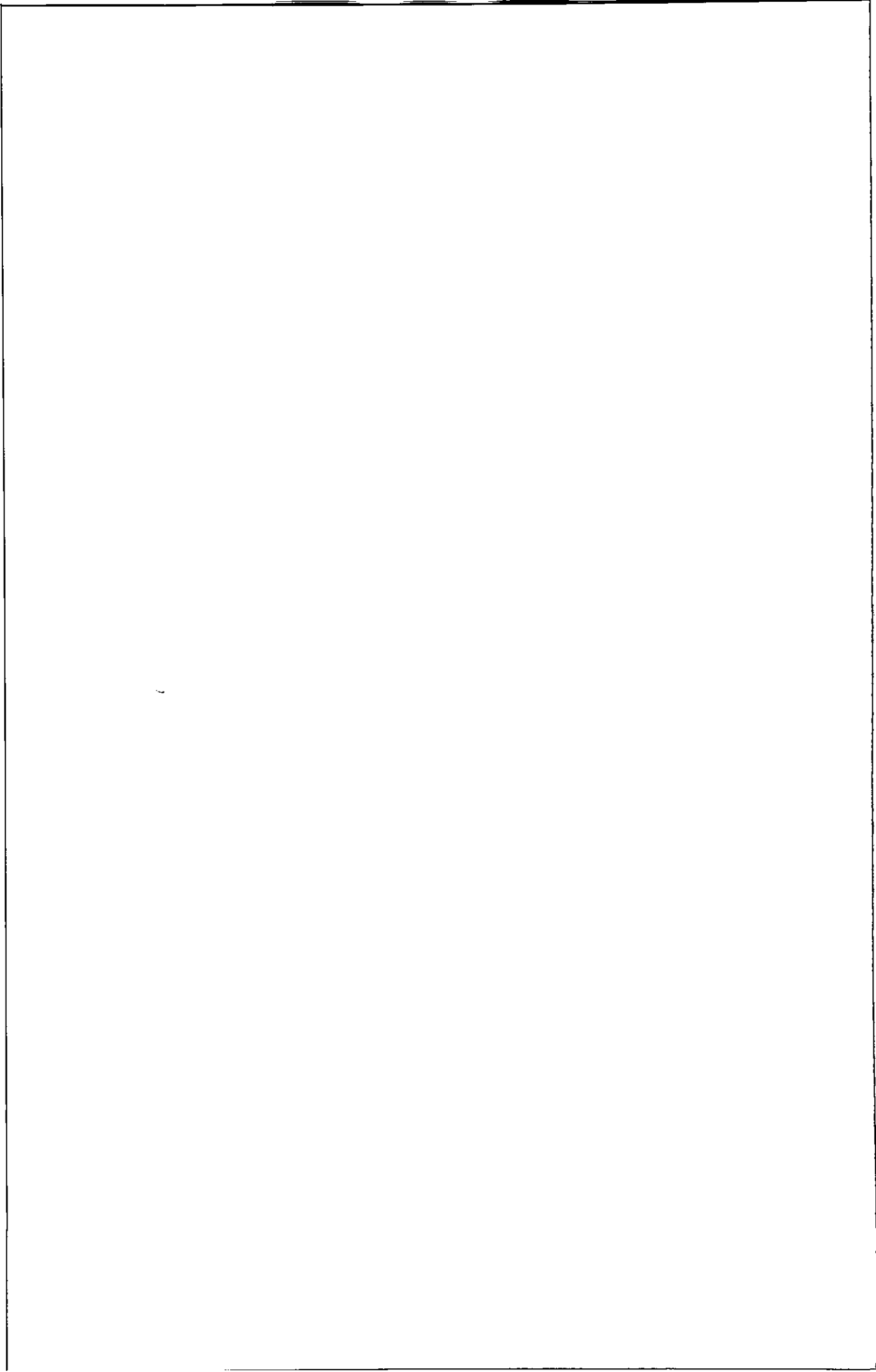
202



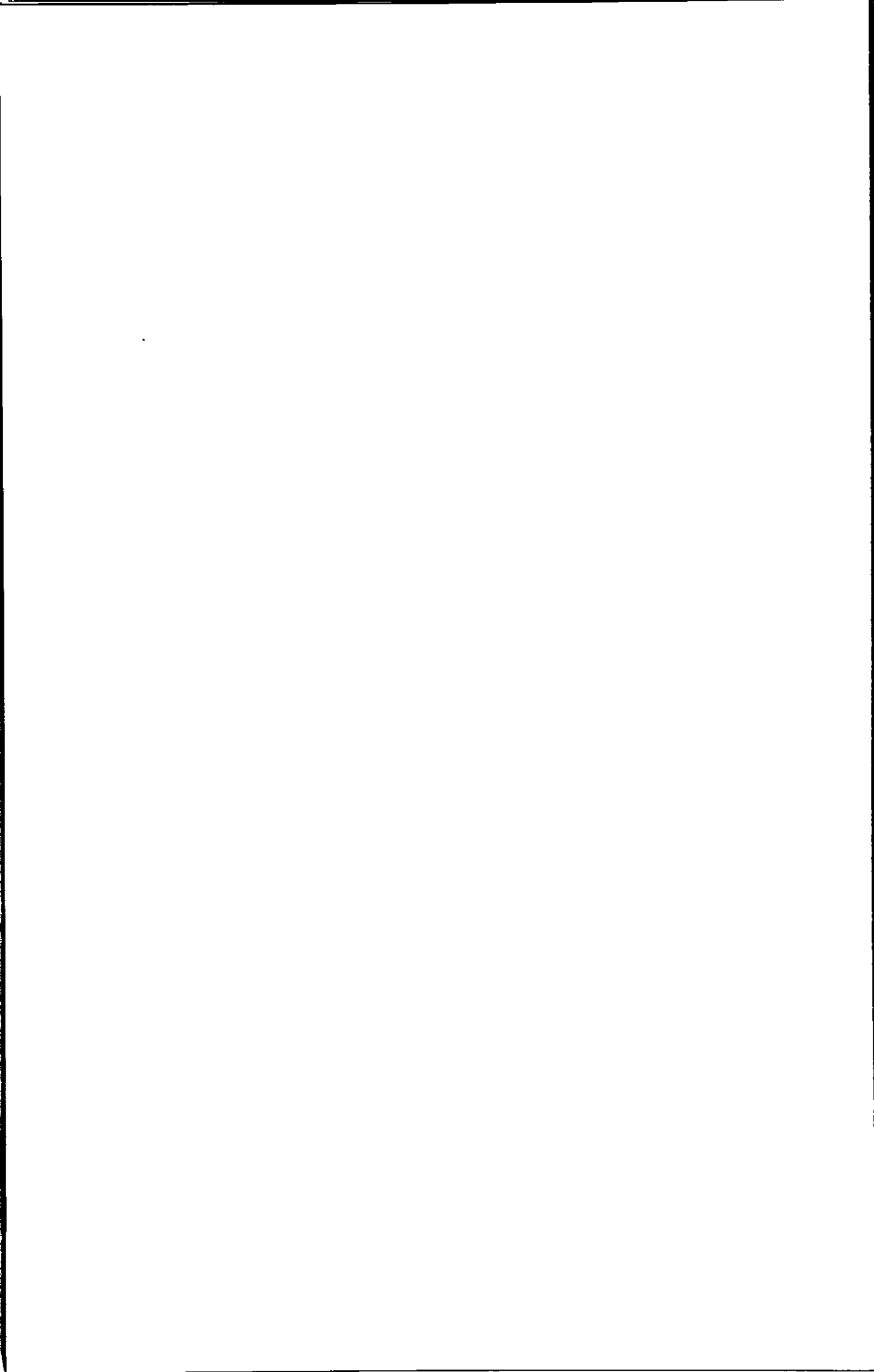


201





7. PUBLICACIONES Y CONGRESOS



7.1 Publicaciones

1. "Novel chemoreduction of oxoisoaporphines by catalytic hydrogenation using Adams catalyst", **Eduardo Sobarzo-Sánchez**, Bruce K. Cassels and Luis Castedo E., *Organic Letters*, enviado para publicación (2003).
2. "Crystal structure of 5-methoxy-6-hydroxy-1,2,3,7a,8,9,10,11,11a,11b-decahydro-1-aza-benzo[de]anthracen-7-one hydrochloride", **Eduardo Sobarzo-Sánchez**, Bruce K. Cassels and Luis Castedo E., *Zeitschrift für Kristallographie*, enviado para su publicación (2003).
3. "Crystal structure of 3-[(3-oxo-1,3-dihydro-isobenzofuran-1-yl)-phenethyl-amino]-2-phenethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one", **Eduardo Sobarzo-Sánchez**, Laura Valencia-Matarranz, Bruce K. Cassels and Luis Castedo E., *Zeitschrift für Kristallographie*, **218**, 81-82 (2003).
4. "Complete structural and spectral assignment of oxoisoaporphines by HMQC and HMBC experiments", **Eduardo Sobarzo-Sánchez**, Carolina Jullian M., Bruce K. Cassels and L. Castedo, *Magnetic Resonance in Chemistry*, **41**(4), 296-300 (2003).
5. "Crystal structure of 5-methoxy-6-hydroxy-2,3-dihydro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-one", **Eduardo Sobarzo-Sánchez**, Bruce K. Cassels, Luis Castedo E. and Laura Valencia-Matarranz, *Zeitschrift für Kristallographie*, **218**, 77-78 (2003).
6. "Thermally reversible photoreduction of oxoisoaporphines. A formal hydride transfer mechanism", Verónica Neira P., **Eduardo Sobarzo-Sánchez**, Carolina Jullian M., Claudio Saitz B. and Julio De la Fuente, *Chem. Commun.*, enviado para su publicación (2003).
7. "Complete ^1H and ^{13}C NMR spectral assignment of hydrogenated oxoisoaporphine derivatives", **Eduardo Sobarzo-Sánchez**, Bruce K. Cassels and Luis Castedo, *Magnetic Resonance in Chemistry*, **41**(7), 545-548 (2003).
8. "Crystal structure of 2-[(3,4-dimethoxy)-phenethyl-3-(3,4-dimethoxy)-phenethylamino]-2,3-dihydro-isoindol-1-one", **Eduardo Sobarzo-Sánchez**, Bruce K. Cassels, Luis Castedo E. and Laura Valencia-Matarranz, *Zeitschrift für Kristallographie*, **218**, 79-80 (2003).
9. "Crystal structure of 2,3,8,9,10,11-hexahydro-7h-dibenzo[de,h]quinolin-7-one", **Eduardo Sobarzo-Sánchez**, Bruce K. Cassels, Luis Castedo E. and Laura Valencia-Matarranz, *Zeitschrift für Kristallographie*, **218**, 177-178 (2003).
10. "A expedient synthesis of unusual oxoisoaporphine and annelated quinoline derivatives", **Eduardo Sobarzo-Sánchez**, Bruce K. Cassels and Luis Castedo, *Synlett*, **11**, 1647-1650 (2003).

11. "Cathodic behavior of 2,3-dihydrooxoisoaporphines", Eduardo Sobarzo-Sánchez, Claudio Olea-Azar, Jaime Alarcón, Lucía Opazo y Bruce K. Cassels, *J. Chil. Chem. Soc.*, 48(2), 79-83 (2003).

7.2 Congresos

1. Eduardo Sobarzo-Sánchez y Bruce K. Cassels, "Nueva ruta para la obtención de 5,6,8,12b-tetrahidro-8H-isoindolo[1,2-a]isoquinolonas", XXIII Jornadas Chilenas de Química, Valdivia, Chile, 1999.

2. Eduardo Sobarzo-Sánchez y Bruce K. Cassels, "Estudios de reducción en oxoisoaporfinas. Novedosa formación quimioespecífica de la 7-hidroxi-7H-dibenzo[de,h]quinolina y la decahidro-7H-benzo[de]quinolin-7-ona utilizando NaBH_4 y H_2/PtO_2 en medio de ácido acético", XXIV Congreso Latinoamericano de Química. XXI Congreso Peruano de Química, 15 al 19 de Octubre de 2000, Lima-Perú.

3. Eduardo Sobarzo-Sánchez, Juan S. Gómez-Jeria y Bruce K. Cassels, "Reactividad y estabilidad de las 7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-onas. Una aproximación teórica DFT", XXVI Congreso Internacional de Químicos Teóricos de Expresión Latina, 3 al 9 de Septiembre de 2000, Caxambu, Minas Gerais, Brasil.

4. Eduardo Sobarzo-Sánchez, Juan S. Gómez-Jeria y Bruce K. Cassels, "Efecto de la haptofilicidad y del momento dipolar en la reducción quimioespecífica de oxoisoaporfinas", IV Congreso Internacional de Química-XIII Conferencia del Caribe de Química e Ingeniería Química, 16 al 20 de Abril de 2001, La Habana, Cuba.

5. V. Neira P., E. Sobarzo S., C. Jullian M., C. Saitz B., B. Cassels N., J.R. De la Fuente U., "Fotorreducción reversible de oxoisoaporfinas, un nuevo mecanismo vía transferencia formal de hidruro", XXIV Jornadas Chilenas de Química, 28 al 30 de Noviembre de 2001, Temuco, Chile.

6. Eduardo Sobarzo-Sánchez y Bruce K. Cassels, "A novel synthetic way Friedel-Crafts type to obtain oxoisoaporphines", 6th Latin American Conference on Physical Organic Chemistry, December 2-7, 2001, Isla de Margarita, Venezuela.

7. Eduardo Sobarzo-Sánchez, Bruce K. Cassels y Juan S. Gómez-Jeria, "Estudio teórico de la regioselectividad de la oxoisoaporfina en reacciones de sustitución aromática usando descriptores de reactividad local", XXVIII Congreso de Químicos Teóricos de Expresión Latina-QUITEL 2002, 1-8 de Septiembre de 2002, Montevideo, Uruguay.

8. **Eduardo Sobarzo-Sánchez** y Bruce K. Cassels, "*Estudio teórico de la regioselectividad de las oxoisoaporfinas en reacciones de sustitución electrofílica aromática*", XXV Congreso Latinoamericano de Química, 22-26 de Septiembre de 2002, Cancún Quintana Roo, México.
9. J. R. De la Fuente, V. Neira P., R. López, **E. Sobarzo S.**, C. Jullian M., C. Saitz B., "*Cálculos mecano-cuánticos semiempíricos. ¿Explican la formación de enlaces C-C en la fotorreducción por aminas de 2,3-dihidro-oxoisoaporfinas?*", 3er Workshop de Química Computacional y Espectroscopia Molecular, 23-25 de Octubre de 2002, La Campana-Olmué, Universidad Andrés Bello.
10. V. Neira P., R. López, **E. Sobarzo S.**, C. Jullian M., C. Saitz B., J. R. De la Fuente, "*Fotorreducción de Oxoisoaporfinas, un mecanismo formal de transferencia de hidruro*", VII Encuentro Latinoamericano de Fotoquímica y Fotobiología, 19-23 de Noviembre de 2002, Viña del Mar, Chile.
11. J. R. De la Fuente, V. Neira P., R. López, **E. Sobarzo S.**, C. Jullian M., C. Saitz B., "*Formación de enlaces C-C en la foto-oxidación de aminas alifáticas por 2,3-dihidro-oxoisoaporfinas*", VII Encuentro Latinoamericano de Fotoquímica y Fotobiología, 19-23 de Noviembre de 2002, Viña del Mar, Chile.
12. **Eduardo Sobarzo-Sánchez**, Bruce K. Cassels and Juan S. Gómez-Jeria, "*Novel selective bromination of oxoisoaporphines: A 1,2-addition-elimination mechanism through Fukui's index*", 7th Latin American Conference on Physical Organic Chemistry (CLAFQO-7), September 21-26, 2003, Florianópolis, SC, Brazil.
13. **Eduardo Sobarzo-Sánchez**, Julio De la Fuente, Carolina Jullian, Claudio Saitz y Verónica Neira, "*Estudio teórico del corrimiento químico de ^{13}C de los compuestos metaestables de oxoisoaporfinas a través de GIAO/HF y DFT*", XXIX Congreso de Químicos Teóricos de Expresión Latina-QUITEL 2003, 7-12 de Septiembre de 2003, Marrakech, Marruecos.
14. C. Poblete, V. Neira P., **E. Sobarzo S.**, C. Jullian M., C. Saitz B. y J. R. De la Fuente, "*Fotorreducción de oxoisoaporfinas por aminas: Estudio de los productos de oxidación de la amina por RMN*", XXV Jornadas Chilenas de Química, 6-9 de Enero de 2004, Universidad Católica del Norte, Antofagasta, Chile.
15. V. Neira P., **E. Sobarzo S.**, C. Jullian, C. Saitz B. y J. De la Fuente U., "*Estudio espectroscópico de los transientes generados en la fotorreducción por aminas de 2,3-dihidro-oxoisoaporfina. Caracterización y determinación de parámetros cinéticos*", XXV Jornadas Chilenas de Química, 6-9 de Enero de 2004, Universidad Católica del Norte, Antofagasta, Chile.

