

UCH-FC
Doc. 2
C355
C.1

Et. Grado 19-08-09



**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE POSGRADO**

**SINTESIS Y EVALUACION BIOLÓGICA DE SISTEMAS
TETRACICLICOS CONDENSADOS
COMO POTENCIALES AGENTES ANTICANCERIGENOS**

1-AZABENZANTRONAS

ISOINDOLOISOQUINOLINONAS

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



VICENTE EMANUEL CASTRO CASTILLO

DIRECTOR

Dr. BRUCE K. CASSELS NIVEN

SANTIAGO, AGOSTO DE 2009

FACULTAD DE CIENCIAS
UNIVERSIDAD DE CHILE
INFORME DE APROBACION
TESIS DE DOCTORADO

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

VICENTE EMANUEL CASTRO CASTILLO

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 24 de julio de 2009.

Director de Tesis:

Dr. Bruce Cassels N.


.....

Comisión de Evaluación de la Tesis:

Dr. Claudio Olea

Dr. Marcos Caroli

Dr. Jorge Ferreira

Dr. Fernando Castañeda


.....
.....
.....
.....



“A mi querida familia, mis padres Carmen y Vicente, mis hermanos Eduardo y Carmen”

“A mi querida Bárbara”



BIOGRAFIA



Vicente Emanuel Castro Castillo nació en Buin el 18 de marzo de 1981. Comenzó sus estudios de pregrado el año 2000 en la Facultad de Ciencias Básicas de la Universidad Metropolitana de Ciencias de la Educación. Obteniendo el grado de Licenciado en Educación Química y el título de Profesor de Química y Ciencias Naturales. En el año 2005 ingresó al Programa de Doctorado en Química en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Chile, realizando su trabajo de tesis doctoral en el Laboratorio de Química Biodinámica, aquí desarrollo su trabajo de Tesis enmarcado en la síntesis de potenciales agentes anticancerígenos bajo la Tutoría del Dr. Bruce K. Cassels N.

AGRADECIMIENTOS



Quisiera agradecer de forma muy especial a:

Mi madre Carmen por entregarme su inmenso amor, confianza y apoyo. Por el eterno sacrificio que realiza para entregarme siempre lo mejor. Mis logros son tus logros.

A Bárbara por acompañarme siempre en todos mis proyectos. Por su amor incondicional, su paciencia y enorme capacidad de perdón.

A mis queridos amigos Marco y Bruce por su cariño, apoyo y confianza. Por estar junto a mi en los buenos y malos momentos. Por compartir sus conocimientos cada vez que lo necesité.

A Marcelo y Susan, gracias por su amistad. Mucho éxito en sus nuevos proyectos.

A Patricio, Edwin, Lito, Lucho, Olimpo, Jorge S. y Sebastian por los buenos momentos y la amistad que me brindaron en esta etapa de mi vida.

A mis compañeros, colegas y amigos Lorena B. y Jorge R.

A los miembros de la Comisión por sus aportes y orientación para que esta tesis fuera llevada a cabo con éxito.

La Universidad Metropolitana de Ciencias de la Educación, al Departamento de Química y todos sus Docentes por la confianza y el respaldo. En especial al profesor Carlos Hernández, por su apoyo.

A la Beca MESESUP UMC-0204 por financiar mis estudios de doctorado.

A la Beca CONICYT de Apoyo de Tesis.

A todos los que hicieron de esto posible.

INDICE DE MATERIAS

| | |
|--|-----|
| ABREVIATURAS..... | ix |
| RESUMEN..... | xii |
| SUMMARY..... | xiv |
| | |
| 1.- INTRODUCCIÓN..... | 1 |
| 1.1.- QUIMIOTERAPIA ANTICÁNCER: ASPECTOS GENERALES..... | 1 |
| 1.2.- RESISTENCIA MÚLTIPLE A FARMACOS (MDR)..... | 4 |
| 1.2.1.- UBICACIÓN Y FUNCIÓN DE LOS TRANSPORTADORES ABC..... | 4 |
| 1.2.2.- SUSTRATOS DE TRANSPORTADORES DEL TIPO ABC..... | 6 |
| 1.3.- FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS..... | 8 |
| 1.4.- ANTRAQUINONAS Y SUS DERIVADOS EN QUIMIOTERAPIA..... | 11 |
| 1.4.1.- CARDIOTOXICIDAD..... | 11 |
| 1.5.- 1-AZABENZANTRONAS..... | 17 |
| 1.6.- SINTESIS DE 1-AZABENZANTRONAS..... | 21 |
| 1.6.1.- RUTA SINTÉTICA DE KUNITOMO..... | 21 |
| 1.6.2.- RUTA SINTÉTICA DE WALKER Y KEMPTON..... | 22 |
| 1.6.3.- RUTA SINTÉTICA A TRAVÉS DE LA REACCIÓN DE DERIVADOS DE ANTRAQUINONA..... | 24 |
| 1.6.3.1.- A TRAVÉS DE LA REACCIÓN DE DERIVADOS 1- ACETILÉNICOS DE ANTRAQUINONA CON HIDRACINA..... | 24 |
| 1.6.3.2.- RUTA SINTÉTICA DE KRAPCHO..... | 24 |
| 1.6.4.- RUTA SINTÉTICA A PARTIR DE N-FENILETILFTALIMIDAS..... | 26 |
| 1.6.5.- RUTA SINTÉTICA BASADA EN UNA REACCIÓN DE DIELS-ALDER..... | 28 |
| 1.7.- REACTIVIDAD DE 1-AZABENZANTRONA..... | 29 |



| | |
|--|-----------|
| 1.8.- ISOINDOLOISOQUINOLINAS..... | 30 |
| 1.8.1- SÍNTESIS DE ISOINDOLOISOQUINOLINAS..... | 32 |
| 1.8.1.1.- SÍNTESIS A PARTIR DE DERIVADOS ISOINDÓLICOS..... | 32 |
| 1.8.1.2.- SÍNTESIS A PARTIR DE DERIVADOS ISOQUINOLÍNICOS..... | 40 |
| 2.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS..... | 45 |
| 2.1.- HIPÓTESIS DE TRABAJO..... | 45 |
| 2.2.- OBJETIVOS..... | 45 |
| 3.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN..... | 47 |
| 3.1.- SÍNTESIS DE 1-AZABENZANTRONAS..... | 47 |
| 3.1.1.- SÍNTESIS DE DERIVADOS DE 2,3-DIHIDRO- 1-AZABENZANTRONAS..... | 47 |
| 3.1.2.- SÍNTESIS DE DERIVADOS DE 1-AZABENZANTRONAS..... | 64 |
| 3.1.3.- DESMETILACIONES EN 1-AZABENZANTRONAS..... | 72 |
| 3.1.4.- SUSTITUCIONES ELECTROFÍLICAS SOBRE 1-AZABENZANTRONAS..... | 73 |
| 3.2.- SÍNTESIS DE ANTRAQUINONAS..... | 74 |
| 3.2.1.- SÍNTESIS DE DERIVADOS DE ANTRAQUINONA..... | 75 |
| 3.3.- SÍNTESIS DE ISOINDOLOISOQUINOLINONAS..... | 76 |
| 3.3.1.- SÍNTESIS DE DERIVADOS DE ISOINDOLOISOQUINOLINONAS..... | 78 |
| 3.4.- REACCIONES DE SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA SOBRE 1-AZABENZANTRONAS..... | 83 |
| 3.5.- RESULTADOS BIOLÓGICOS..... | 85 |
| 3.5.1.- 1-AZABENZANTRONAS Y ANTRAQUINONAS..... | 85 |
| 3.5.1.- ISOINDOLOISOQUINOLINONAS..... | 93 |



| | |
|---|-----|
| 4.- CONCLUSIONES..... | 97 |
| 5.- PARTE EXPERIMENTAL..... | 100 |
| 5.1 MATERIALES Y MÉTODOS..... | 100 |
| 5.2.- PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL..... | 101 |
| 5.2.1.- SÍNTESIS DE 2,3-DIHIDRO-1-AZABENZANTRONAS..... | 101 |
| 1. 2-Feniletilisoindolin-1,3-diona (<i>N</i> -feniletilftalimida) (149)..... | 101 |
| 2. 3-Hidroxi-2-feniletilisoindolin-1-ona (150)..... | 101 |
| 3. 5,6,8,12b-Tetrahidroisoindolo[1,2- <i>a</i>]isoquinolin-8-ona (I.1)..... | 102 |
| 4. 12b-Hidroxi-5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2- <i>a</i>] isoquinolin-8-ona (I.1A)..... | 103 |
| 5. 1-(2'-Metoxicarbonilfenil)-3,4-dihidroisoquinolina (151)..... | 103 |
| 6. 2,3-Dihidro-7 <i>H</i> -dibenzo[<i>de,h</i>]quinolin-7-ona (O.1A)..... | 104 |
| 7. 2-(4-Metoxifeniletíl)isoindolin-1,3-diona (155)..... | 105 |
| 8. 2-(4-Metoxifeniletíl)-3-hidroxiisoindolin-1-ona (156)..... | 105 |
| 9. 2-Metoxi-5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2- <i>a</i>]isoquinolin-8-ona (I.4)..... | 106 |
| 10. 12b-Hidroxi-2-metoxi-5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2- <i>a</i>] isoquinolin-8-ona (I.4A)..... | 106 |
| 11. 3,4-Dihidro-6-metoxi-1-(2'-metoxicarbonilfenil)-isoquinolina (157)..... | 107 |
| 12. 6-Metoxi-2,3-dihidro-7 <i>H</i> -dibenzo[<i>de,h</i>]quinolin-7-ona (O.2A) y 6-Hidroxi-2,3-dihidro-7 <i>H</i> -dibenzo[<i>de,h</i>]quinolin-7-ona (O.3A)..... | 107 |
| 13. 2,3-Dihidro-5-metoxi-7 <i>H</i> -dibenzo[<i>de,h</i>]quinolin-7-ona (O.4A)..... | 109 |
| 14. 2,3-Dihidro-5-metoxi-6-hidroxi-7 <i>H</i> -dibenzo[<i>de,h</i>]quinolin-7-ona (O.6A)..... | 110 |
| 15. 2,3-Dihidro-5,6-dimetoxi-7 <i>H</i> -dibenzo[<i>de,h</i>]quinolin-7-ona (O.7A)..... | 110 |
| 16. 2,3-Dihidro-5-hidroxi-7 <i>H</i> -dibenzo[<i>de,h</i>]quinolin-7-ona (O.5A)..... | 111 |
| 17. 2,3-Dihidro-5,6-dihidroxi-7 <i>H</i> -dibenzo[<i>de,h</i>]quinolin-7-ona (O.8A)..... | 111 |
| 18. 2,3-Dihidro-6-nitro-7 <i>H</i> -dibenzo[<i>de,h</i>]quinolin-7-ona (O.9A)..... | 113 |
| 19. 2,3-Dihidro-5-metoxi-4-nitro-7 <i>H</i> -dibenzo[<i>de,h</i>]quinolin-7-ona (O.10A) y 2,3-dihidro-5-metoxi-6-nitro-7 <i>H</i> -dibenzo[<i>de,h</i>]quinolin-7-ona (O.11A)..... | 113 |
| 5.2.2.- SÍNTESIS DE 1-AZABENZANTRONAS..... | 115 |
| 20. <i>N</i> -(3',4'-Dimetoxifeniletíl)-2-bromobenzamida (167)..... | 115 |
| 21. 1-(2'-Bromofenil)-5,6-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolina (168)..... | 116 |



| | |
|---|------------|
| 22. 1-(2'-Cianofenil)-5,6-dimetoxiisouquinolina (169)..... | 117 |
| 23. 5-Hidroxi-6-metoxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.6)..... | 117 |
| 24. 5,6-Dimetoxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.7)..... | 118 |
| 25. 7H-Dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.1)..... | 119 |
| 26. 6-Metoxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.2)..... | 119 |
| 27. 6-Hidroxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.3)..... | 120 |
| 28. 5-Metoxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.4)..... | 120 |
| 29. 5-Metoxi-6-hidroxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.6)..... | 121 |
| 30. 5-Metoxi-6-nitro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.11)..... | 121 |
| 31. 5-Hidroxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.5)..... | 123 |
| 32. 5,6-Dihidroxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.8)..... | 123 |
| 33. Tetrafluoroborato de 1-diazonioantraquinona (C)..... | 125 |
| 34. 1-Fluoroantraquinona (173) y 1-hidroxiantraquinona (A.3)..... | 125 |
| 35. 1-(2-Aminoetil)antraquinona (174)..... | 126 |
| 36. 7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.1)..... | 127 |
| 37. 9-Nitro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.9)..... | 128 |
| 38. 5-Metoxi-4-nitro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.10)..... | 128 |
| 39. 3-Bromo-5-metoxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.12) y 4-bromo-5-metoxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.13)..... | 130 |
| 40. 3-Bromo-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.14)..... | 131 |
| 5.2.3.- SÍNTESIS DE ANTRAQUINONAS..... | 132 |
| 41. 1-Amino-4-bromoantraquinona (178)..... | 132 |
| 42. 1-Amino-2,4-dibromoantraquinona (179)..... | 132 |
| 43. 1-Hidroxi-2-metoxiantraquinona (A.6)..... | 133 |
| 44. 1,2-Dimetoxiantraquinona (A.7)..... | 133 |
| 45. 1-Metoxiantraquinona (A.2)..... | 134 |
| 46. 2-Hidroxiantraquinona (A.5)..... | 134 |
| 47. 2-Metoxiantraquinona (A.4)..... | 135 |
| 5.2.3.- SÍNTESIS DE ISOINDOLOISOQUINOLINONAS..... | 136 |
| 48. 2-(2-Metoxifenilet)isoindolin-1,3-diona (a2)..... | 136 |
| 49. 2-(2-Metoxifenilet)-3-hidroxiisoindolin-1-ona (b2)..... | 137 |

| | |
|---|-----|
| 50. 4-Metoxi-5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2- <i>a</i>]isoquinolin-8-ona (I.2)..... | 137 |
| 51. 2-(3-Metoxifeniletíl)isoindolin-1,3-diona (a3)..... | 138 |
| 52. 2-(3-Metoxifeniletíl)-3-hidroxiisoindolin-1-ona (b3)..... | 138 |
| 53. 3-Metoxi-5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2- <i>a</i>]isoquinolin-8-ona (I.3)..... | 139 |
| 54. 2-(2,3-Dimetoxifeniletíl)isoindolin-1,3-diona (a5)..... | 139 |
| 55. 2-(2,3-Dimetoxifeniletíl)-3-hidroxiisoindolin-1-ona (b5)..... | 140 |
| 56. 3,4-Dimetoxi-5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2- <i>a</i>]isoquinolin-8-ona (I.5)..... | 140 |
| 57. 2-(3,4-Dimetoxifeniletíl)isoindolin-1,3-diona (152)..... | 141 |
| 58. 2-(3,4-Dimetoxifeniletíl)-3-hidroxiisoindolin-1-ona (153)..... | 141 |
| 59. 2,3-Dimetoxi-5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2- <i>a</i>]isoquinolin-8-ona (I.6)..... | 141 |
| 60. 12b-Hidroxi-2,3-dimetoxi-5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2- <i>a</i>] isoquinolin-8-ona (I.6A)..... | 142 |
| 61. 2,3-Dihidroxi-5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2- <i>a</i>]isoquinolin-8-ona (I.7)..... | 143 |
| 62. 2-(2,5-Dimetoxifeniletíl)isoindolin-1,3-diona (a8)..... | 143 |
| 63. 2-(2,5-Dimetoxifeniletíl)-3-hidroxiisoindolin-1-ona (b8)..... | 144 |
| 64. 1,4-Dimetoxi-5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2- <i>a</i>]isoquinolin-8-ona (I.8)..... | 144 |
| 65. 2-(3,4,5-Trimetoxifeniletíl)isoindolin-1,3-diona (a9)..... | 145 |
| 66. 3-Hidroxi-2-(3,4,5-trimetoxifeniletíl)isoindolin-1-ona (b9)..... | 145 |
| 67. 1,2,3-Trimetoxi-5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2- <i>a</i>]isoquinolin-8-ona (I.9)..... | 146 |
| 68. 2-(3-Benciloxi-4-metoxifeniletíl)isoindolin-1,3-diona (a10)..... | 146 |
| 69. 2-(3-Benciloxi-4-metoxifeniletíl)-3-hidroxiisoindolin-1-ona (b10)..... | 147 |
| 70. 3-Hidroxi-2-metoxi-5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2- <i>a</i>]isoquinolin-8- ona (I.10)..... | 147 |
| 71. 2-(4-Benciloxi-3-metoxifeniletíl)isoindolin-1,3-diona (a11)..... | 148 |
| 72. 2-(4-Benciloxi-3-metoxifeniletíl)-3-hidroxiisoindolin-1-ona (b11)..... | 148 |
| 73. 2-Hidroxi-3-metoxi-5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2- <i>a</i>]isoquinolin-8- ona (I.11)..... | 149 |

| | |
|---|-----|
| 74. 2-(3,4-Metilendioxfeniletil)isoindolin-1,3-diona (a12)..... | 149 |
| 75. 3-Hidroxi-2-(3,4-metilendioxfeniletil)isoindolin-1-ona (b12)..... | 150 |
| 76. 2,3-Metilendioxi-5,6,8,12b-tetrahydroisoindolo[1,2- <i>a</i>]isoquinolin-8-ona (I.12)..... | 150 |
| 77. Procedimiento experimental para la síntesis de 12b-hidroxi y 2,12b-dimetoxi-5,6,8,12b-tetrahydroisoindolo[1,2- <i>a</i>]isoquinolin-8-ona (I.4A, I.4B)..... | 150 |
| 78. Procedimiento experimental para la síntesis de 5,6,8,12b- tetrahydroisoindolo[1,2- <i>a</i>]isoquinolin-8-ona (I.1)..... | 152 |
| 79. 12b-Hidroxi-2,3-dimetoxi-5,6,8,12b-tetrahydroisoindolo[1,2- <i>a</i>] isoquinolina (I.14A)..... | 153 |
| 80. 5,6,8,12b-tetrahydroisoindolo[1,2- <i>a</i>]isoquinolin-8-tiona (I.15)..... | 153 |
| 81. 3,4-Dimetoxi-5,6,8,12b-tetrahydroisoindolo[1,2- <i>a</i>]isoquinolin-8-tiona (I.16)..... | 154 |
| 82. 2,3-Dimetoxi-5,6,8,12b-tetrahydroisoindolo[1,2- <i>a</i>]isoquinolin-8-tiona (I.17)..... | 155 |
| 83. 1,4-Dimetoxi-5,6,8,12b-tetrahydroisoindolo[1,2- <i>a</i>]isoquinolin-8-ona (I.18)..... | 155 |
| 84. 1,2,3-Trimetoxi-5,6,8,12b-tetrahydroisoindolo[1,2- <i>a</i>]isoquinolin-8-ona (I.19)..... | 156 |
| 85. 12b-(2-aminoetil)- 5,6,8,12b-tetrahydroisoindolo[1,2- <i>a</i>]isoquinolin-8- ona (I.20)..... | 156 |
| 86. 2-Mercaptotiazolina (175)..... | 157 |
| 87. 2-Aminoetanotiol (176)..... | 157 |
| 6.- ESPECTROS DE RMN | 158 |
| 7.- REFERENCIAS | 211 |



INDICE DE TABLAS

| | |
|---|----|
| Tabla 1: Actividad biológica de daurioxoisoaporfinas..... | 19 |
| Tabla 2: Productos de bromación de 1-aminoantraquinona..... | 69 |
| Tabla 3: Concentraciones de 1-azabenzantronas y 2,3-dihidro-1-azabenzantronas que inhiben en 50% (IC ₅₀) el crecimiento de células TA3 y TA3/MTX. Se incluyen los índices de resistencia ($IR = IC_{50(TA3/MTX)} / IC_{50(TA3)}$) y, a título comparativo, los datos para doxorubicina (DOX). Resultados biológicos de 1-azabenzantrona..... | 86 |
| Tabla 4: Concentraciones de 1-azabenzantronas metoxiladas que inhiben en 50% (IC ₅₀) el crecimiento de células TA3, en comparación con el compuesto no sustituido (O.1)..... | 87 |
| Tabla 5: Concentraciones de 1-azabenzantronas hidroxiladas que inhiben en 50% (IC ₅₀) el crecimiento de células TA3..... | 88 |
| Tabla 6: Concentraciones de 1-azabenzantronas sustituidas en C-6 que inhiben en 50% (IC ₅₀) el crecimiento de células TA3..... | 90 |
| Tabla 7: Concentraciones de algunas 9,10-antraquinonas que inhiben en 50% (IC ₅₀) el crecimiento de células TA3 y TA3/MTX..... | 91 |
| Tabla 8: Concentraciones de algunas 9,10-antraquinonas y las correspondientes 1-azabenzantronas que inhiben en 50% (IC ₅₀) el crecimiento de células TA3 y TA3/MTX..... | 92 |
| Tabla 9: Concentraciones de algunas 5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2-a]isoquinolin-8-onas que inhiben en 50% (IC ₅₀) el crecimiento de células TA3 y TA3/MTX..... | 94 |



Tabla 10: Concentraciones de algunas 5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-onas monometoxiladas que inhiben en 50% (IC_{50}) el crecimiento de células TA3, en comparación con el compuesto no sustituido (**I.1**)..... 94

Tabla 11: Concentraciones de algunas 5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-onas dimetoxiladas que inhiben en 50% (IC_{50}) el crecimiento de células TA3..... 95

Tabla 12: Concentraciones de 5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-onas con un hidroxilo y un metoxilo en C-2 y C-3 que inhiben en 50% (IC_{50}) el crecimiento de células TA3..... 95

Tabla 13: Comparación de las concentraciones de algunas 5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-onas no oxidadas y oxidadas en C-12b que inhiben en 50% (IC_{50}) el crecimiento de células TA3..... 96



ABREVIATURAS

| | |
|---------------------------------|--------------------------------------|
| ADN | Ácido desoxirribonucleico |
| ATP | Adenosin trifosfato |
| SAHA | Ácido suberoilamidohidroxámico |
| MDR | Multiple drug resistance |
| ABC | ATP-binding-casette |
| MRP | Multidrug resistance protein |
| BCRP | Breast cancer resistance protein |
| DOX | Doxorrubicina |
| EPI | Epirubicina |
| I-DOX | Iododoxorrubicina, |
| MRA | Morfolinildoxorrubicina, |
| MRA-MO | 2-Metoximorfolinildoxorrubicina |
| MRA-CN | Cianomorfolinildoxorrubicina, |
| DNR | Daunorrubicina |
| IDA | Idarrubicina |
| MRDnr-CN | Cianomorfolinildaunorrubicina |
| AME | Ametantrona |
| NAD | Nicotinamida adenina dinucleótido |
| POCl ₃ | Oxicloruro de fósforo |
| DMF | Dimetilformamida |
| PPA | Ácido polifosfórico |
| CH ₃ I | Ioduro de metilo |
| CuCN | Cianuro cuproso |
| HV | Homoveratrilamina |
| MDA | 3,4-metilendioxiifenilisopropilamina |
| AF | Ácido ftalaldehídico |
| Pd/C | Paladio sobre carbono |
| NH ₂ NH ₂ | Hidrazina |
| H ₂ SO ₄ | Ácido sulfúrico |
| NaNO ₂ | Nitrito de sodio |
| HBF ₄ | Ácido tetrafluorobórico |
| ODB | <i>o</i> -diclorobenceno |

| | |
|---|--|
| AcOH | Ácido acético |
| H ₂ S | Ácido sulfhídrico |
| NaBH ₄ | Borohidruro de sodio |
| MeOH | Metanol |
| NaOH | Hidróxido de sodio |
| HCl | Ácido clorhídrico |
| KOH | Hidróxido de potasio |
| EtOH | Etanol |
| Me ₂ SO ₄ | Dimetil Sulfato |
| AlCl ₃ | Tricloruro de aluminio |
| CF ₃ CO ₂ H | Ácido trifluoroacético (TFA) |
| BuLi | Butillitio |
| THF | Tetrahidrofurano |
| Pd(OAc) ₂ | Acetato de paladio |
| PPh ₃ | Trifenilfosfina |
| Et ₃ N | Trietilamina |
| SnCl ₄ | Tetracloruro de estaño |
| TiCl ₄ | Tetracloruro de titanio |
| BF ₃ OEt ₂ | Complejo trifluoruro de boro-éter etílico |
| Me ₃ SiOTf | Trimetilsililtriflato |
| HClO ₄ | Ácido perclórico |
| H ₂ SO ₄ /SO ₃ | Ácido sulfúrico fumante |
| HBr | Ácido bromhídrico |
| DCM | Diclorometano (CH ₂ Cl ₂) |
| Ag ₂ O | Óxido de plata |
| K ₄ [Fe(CN) ₆] | Hexacianoferrato de potasio |
| HNO ₃ | Ácido nítrico |
| Py | Piridina |
| CHCl ₃ | Cloroformo |
| BBr ₃ | Tribromuro de boro |
| LiAlH ₄ | Hidruro de litio y aluminio |
| RMN | Resonancia magnética nuclear |
| HSQC | Heteronuclear Single Quantum Coherence |
| HMBC | Heteronuclear Multiple Bond Correlation |

| | |
|------|-------------------------|
| COSY | Correlated spectroscopy |
| DMSO | Dimetilsulfóxido |
| MTX | Metotrexato |
| IR | Índice de resistencia |
| Pf | Punto de fusión |
| h | Hora |

RESUMEN

El cáncer se caracteriza por la existencia de células que han sufrido un cambio en los mecanismos de control que regulan su capacidad de diferenciación y de proliferación. En este ámbito, la farmacología oncológica se ha convertido en una herramienta terapéutica muy útil y que en conjunto con la cirugía y la radioterapia, mejoran el pronóstico de la enfermedad.

Los antibióticos del grupo de las antraciclinas y algunos derivados sintéticos de antraquinona constituyen un grupo muy importante de agentes antitumorales. Sin embargo, su uso práctico es limitado por su toxicidad asociada, especialmente, la cardiotoxicidad. Junto a la toxicidad de los fármacos antineoplásicos se encuentra otro problema: la quimioresistencia adquirida y, en particular, un tipo de resistencia llamada MDR (multiple drug resistance - resistencia a múltiples fármacos). En base a esto, se han dirigido esfuerzos hacia el diseño de drogas no cardiotoxícas derivadas de la antraquinona y que disminuyan la capacidad de células neoplásicas de desarrollar MDR. Una estrategia que ha tenido cierto éxito, a lo menos *in vitro* y en animales de experimentación, ha sido la transformación de antraquinonas en imino derivados y la introducción de un ciclo adicional que estabiliza el cromóforo.

Un pequeño grupo de alcaloides isoquinolínicos que ha sido poco investigado, llamados oxoisoaporfina o 1-azabenzantrona, proveniente principalmente de enredaderas de la familia de las menispermáceas, parecería constituir un punto de partida promisorio para el desarrollo de una nueva familia de compuestos citotóxicos, ya que, por su estructura, son análogos imino ciclados de antraquinonas. Debido a que a lo menos algunos de estos productos naturales presentan actividad antineoplásica, este proyecto se basó en la síntesis de derivados de 1-azabenzantrona por diferentes rutas sintéticas, dando lugar a productos que fueron evaluados biológicamente y comparados con sus similares de cadena abierta (antraquinonas), para de esta manera evidenciar el efecto que ejerce el anillo adicional de la 1-azabenzantrona sobre la actividad antiproliferativa y la MDR. Para ello se realizaron estudios en paralelo en la línea celular de adenocarcinoma mamario de rata TA3 y en la línea resistente a metotrexato TA3/MTX. Varios de los compuestos ensayados presentaron actividad a concentraciones micromolares bajas, así como excelente capacidad de superar la MDR. Se observaron algunas tendencias de relaciones estructura-actividad y se compararon

algunos compuestos representativos con sus análogos antraquinónicos sin el ciclo adicional del sistema 1-azabenzantrónico.

Dentro de los intermediarios que componen las diferentes rutas sintéticas, la 5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-ona (isoindoloisoquinolinona) forma parte de un interesante grupo de sistemas heterocíclicos condensados que no parece haber sido estudiado desde el punto de vista farmacológico. Este sistema está escasamente representado en la naturaleza, siendo el único caso conocido el alcaloide nuevamina, encontrado en el arbusto *Berberis darwinii*, que crece en Chile y Argentina. Una serie de isoindoloisoquinolinonas sintetizadas en este trabajo fueron evaluadas biológicamente, presentando una interesante actividad antiproliferativa frente a la línea celular de adenocarcinoma mamario de rata TA3 y su variante TA3/MTX.

SUMMARY

Cancer is characterized by the existence of cells that have undergone a change in the control mechanisms that regulate their differentiation and proliferation. In this area, anticancer pharmacology has become a useful therapeutic tool that, in conjunction with surgery and radiation therapy, improves the prognosis of the disease.

Antibiotics of the anthracycline group, and some synthetic derivatives of anthraquinone constitute a very important group of antitumor agents. However, their practical use is limited by their associated toxicity, particularly cardiotoxicity. Together with the toxicity of antineoplastic drugs there is another problem: acquired chemoresistance, and particularly a kind of resistance called MDR (multiple drug resistance). Based on this, efforts have been directed towards the design of non-cardiotoxic drugs derived from anthraquinone that can overcome the ability of cancer cells to develop MDR. A strategy that has met some success, at least *in vitro* and in experimental animals, has been the transformation of anthraquinones into imino derivatives and the introduction of an additional ring that stabilizes the chromophore.

A small group of scantily investigated isoquinoline alkaloids called oxoisoaporphines or 1-azabenzanthrones, coming mainly from vines belonging to the Menispermaceae family, would seem to constitute a promising starting point for the development of a new family of cytotoxic compounds, as structurally they are imino cyclized anthraquinone derivatives. Because at least some of these natural products have antineoplastic activity, this project was based on the synthesis of 1-azabenzanthrone derivatives by different synthetic routes, resulting in products that were biologically assayed and compared with open-chain (anthraquinone) analogues, thus showing the effect of the additional ring of 1-azabenzanthrone on the antiproliferative activity and MDR. This study was conducted in parallel in the TA3 murine mammary adenocarcinoma cell line, and its methotrexate resistant subline TA3/MTX. Several of the compounds tested showed activity at low micromolar concentrations, and also the ability to overcome MDR. Some structure-activity relationship trends were observed and some compounds were compared with their anthraquinone analogues lacking the additional 1-azabenzanthrone ring.

Among the intermediaries that make up the different synthetic routes, 5,6,8,12b-tetrahydroisoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-one (isoindoloisoquinolinone) is part of an interesting group of heterocyclic condensed systems that do not appear to have

been studied from the pharmacological point of view. This system is poorly represented in nature, the only known case being the alkaloid nuevamine found in the shrub *Berberis darwinii*, which grows in Chile and Argentina. A series of isoindoloisoquinolinones synthesized in this study were biologically evaluated, presenting interesting antiproliferative activity against the TA3 and TA3/MTX cell lines.

1.- INTRODUCCIÓN

1.1.- QUIMIOTERAPIA ANTICÁNCER: ASPECTOS GENERALES.

El cáncer se caracteriza por la existencia de células que han sufrido cambio en los mecanismos de control que regulan su capacidad de diferenciación y de proliferación.¹ El crecimiento excesivo ocasiona la penetración en tejidos adyacentes, la compresión de estructuras vecinas, tales como nervios, vasos sanguíneos, etc. y la migración (metástasis) a otros territorios del cuerpo donde mantienen su capacidad de crecer y proliferar. El objetivo último de la terapéutica antineoplásica se enfoca en la eliminación completa de toda célula cancerosa, mediante métodos quirúrgicos, radioterápicos y farmacológicos.

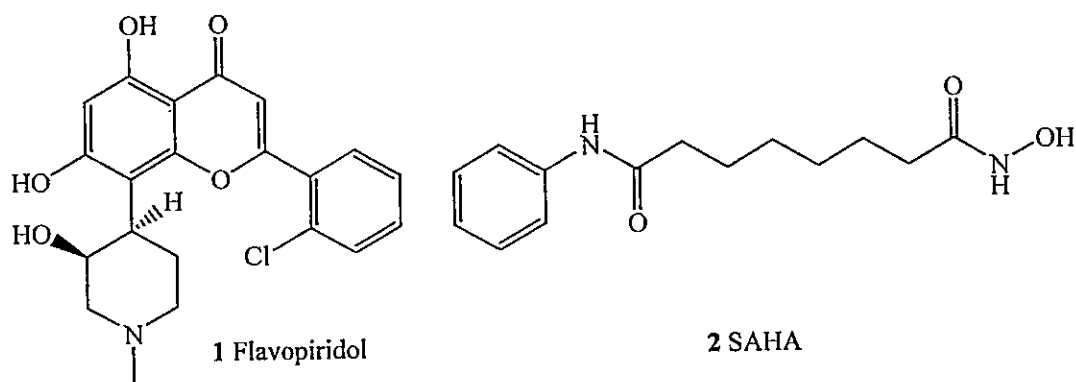
Las células presentes en un tumor no son homogéneas, ya que en el transcurso de la proliferación y del crecimiento, éstas desarrollan características distintas de carácter bioquímico, morfológico e inmunológico, probablemente como consecuencia de mutaciones. Esta heterogeneidad celular se traduce, entre otras consecuencias, en diferencias de sensibilidad a la acción de los fármacos citotóxicos, desde una sensibilidad elevada hasta una resistencia total, además de sensibilidades variables a inhibidores de la angiogénesis y a anticuerpos terapéuticos. En este hecho se enmarca la búsqueda de nuevos fármacos antineoplásicos, que inhiban selectivamente el crecimiento y la proliferación de estas células.

Debido a las peculiaridades de evolución de una célula y en función de los mecanismos generales de acción de los fármacos, es posible clasificarlos en: *a) Fármacos específicos del ciclo celular* que actúan en fases específicas, como la fase de síntesis de ADN (caso de muchos antimetabolitos) o alguna fase particular de la mitosis y *b) Fármacos no específicos del ciclo celular* que no actúan en una fase concreta, sino alteran las funciones celulares en cualquier fase (fármacos alquilantes, antibióticos, etc.).

Dentro de este segundo tipo de fármacos se encuentran:¹ *a) Inhibidores de la mitosis*. Ejercen su acción citotóxica porque, tras unirse a la tubulina, inhiben la mitosis a través del trastorno del citoesqueleto. La acción sobre los microtúbulos varía: pueden inhibir su formación (alcaloides de *Catharanthus-Vinca*) o, por el contrario, incrementarla y estabilizarlos haciéndolos poco funcionales (taxanos). Aunque no se consideran específicos del ciclo celular, son activos en una determinada fase de éste,

provocando la detención de la mitosis en metafase. *b) Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas*, que detienen la división celular en distintas etapas del ciclo (estaurosporina, flavopiridol (1), Figura 1). *c) Inhibidores de las histona desacetilasas*, que regulan la expresión génica (SAHA: ácido suberoilánilidohidroxámico, Vorinostat (2), Figura 1).

Figura 1:



d) Inhibidores de la respiración mitocondrial, que serían selectivamente tóxicas para células con una gran demanda de oxígeno (algunas quinonas y productos naturales diversos). *e) Inhibidores de topoisomerasas*. El alcaloide camptotecina y sus análogos, inhiben la topoisomerasa I. La topoisomerasa II es inhibida por los análogos de la podofilotoxina y por antibióticos antraciclínicos. *f) Antibióticos varios*. Son de origen y estructura muy diversos y su mecanismo de acción también puede ser muy diferente: intercalarse entre pares de bases de ADN, inhibir topoisomerasas y alterar la membrana celular. La mayoría no son específicos del ciclo celular. *g) Enzimas*. La L-asparaginasa rompe el aminoácido asparagina, privando de su disponibilidad a la célula que no es capaz de sintetizarlo.

La moderna biología tumoral ha permitido encontrar nuevos mecanismos de acción: *a) fármacos inductores de la diferenciación*, que inducen a las células a normalizarse por dicha vía, restándoles capacidad reproductora y potencial neoplásico; *b) sustancias radiosensibilizantes*; *c) agentes modificadores de la respuesta biológica*, que incrementan la respuesta inmunitaria, facilitan la acción citotóxica de macrófagos y linfocitos, etc.; *d) anticuerpos* dirigidos contra antígenos tumorales y *e) sustancias* que provocan condiciones de *hipoxia* de los tumores, por ejemplo inhibiendo la angiogénesis.

La farmacología anticancerosa, por lo tanto, se ha convertido en un método terapéutico muy útil y que en conjunto con la cirugía y la radioterapia, mejoran el pronóstico de la enfermedad.

A pesar de las limitaciones que existen para encontrar fármacos selectivos que afecten menos a las células sanas que a las cancerosas, la farmacología antineoplásica ha progresado fundamentalmente en tumores de origen hematopoyético (leucemias y linfomas), ya que los fármacos que fueron activos en modelos relativamente simples y accesibles lo fueron también frente a neoplasias similares. Para la evaluación de compuestos activos frente a carcinomas y otros tumores sólidos (más comunes) es necesario disponer de modelos adecuados, generalmente más difíciles de desarrollar. Una diferencia fundamental entre los tumores de origen hematopoyético y los tumores sólidos, es que los primeros presentan una mayor proporción de células que se están dividiendo rápidamente, por lo que la toxicidad de los fármacos citotóxicos, aunque sean inespecíficos, los afecta en mayor grado que a las células normales. Sin embargo muchas células sanas (las de la médula ósea, folículos pilosos, epitelio y mucosa bucal y gastrointestinal) se multiplican más rápido que muchos tumores sólidos, por lo que es difícil evitar efectos secundarios que limitan la quimioterapia antineoplásica. Afortunadamente, salvo excepciones (toxicidad cardíaca, pulmonar o renal), la mayor parte de los efectos secundarios se revierten en algunos días y las náuseas y vómitos se controlan con antieméticos.²

Ahora bien, la quimioterapia anticáncer se enfrenta a otro problema: la quimioresistencia adquirida. Ésta se origina en ciertos tumores, tras tiempos variables de tratamiento, por varios mecanismos. Entre éstos son los más frecuentes la sobreexpresión de enzimas detoxificantes o de ciertas proteínas que transportan activamente los fármacos hacia fuera de la célula a través de la membrana plasmática. Esta sobreexpresión conlleva a una menor concentración intracelular de muchos antineoplásicos y representa un tipo de resistencia llamada MDR (multiple drug resistance - resistencia a múltiples fármacos). Estas resistencias se superan en parte, combinando varios tipos de agentes citotóxicos.² Actualmente, son objeto de estudio fármacos que disminuyan la capacidad de células neoplásicas de desarrollar MDR.

1.2.- RESISTENCIA MÚLTIPLE A FÁRMACOS (MDR).

La resistencia a medicamentos es un fenómeno que con frecuencia dificulta el tratamiento adecuado con quimioterápicos, tanto de infecciones como de cánceres. Esta resistencia puede ser resultado de una variedad de mecanismos, dentro de los cuales el que cobra mayor importancia se basa en una alteración en el transporte de membrana, lo que implica una disminución en la absorción de drogas y un aumento del flujo de salida de éstas a través de la membrana plasmática. Este es el mecanismo típico o clásico de resistencia, ya que puede reducir la concentración intracelular de drogas por debajo de un nivel de concentración eficaz³ y puede contribuir a aumentar la variabilidad en los resultados de la terapia de los diversos tipos de cáncer.

Este tipo de resistencia se debe a una sobreexpresión de proteínas transportadoras de membrana del tipo ABC (ATP-binding-cassette), que funcionan mediante un proceso ATP-dependiente. Los transportadores de este tipo con mayor influencia en la quimioresistencia son: la glicoproteína-P (P-gp, Pg-170 ó P-170), también conocida como ABCB1/MDR1/PGY1,⁴⁻⁷ la MRP1 (multidrug resistance protein, también conocida como ABCC1)⁸ y la BCRP (breast cancer resistance protein).⁹ Cabe destacar algunos tipos de transportadores implicados en resistencia más específica a diversos agentes antineoplásicos. Entre éstos encontramos las proteínas mitoxantrona-resistentes (MRX) y el transportador cMOAT (ABCC2 o MRP2).¹⁰ Además, se han descubierto tres nuevos transportadores del tipo ABC implicados en cáncer: la MDR2,¹¹ una proteína llamada SPGP (hermana de la P-gp)¹² y la ABCA2,¹³ pero los datos disponibles son demasiado preliminares para ser consideradas en profundidad. Por el momento, las proteínas transportadoras de membrana más estudiadas y conocidas son la P-gp y la MRP1.¹⁴

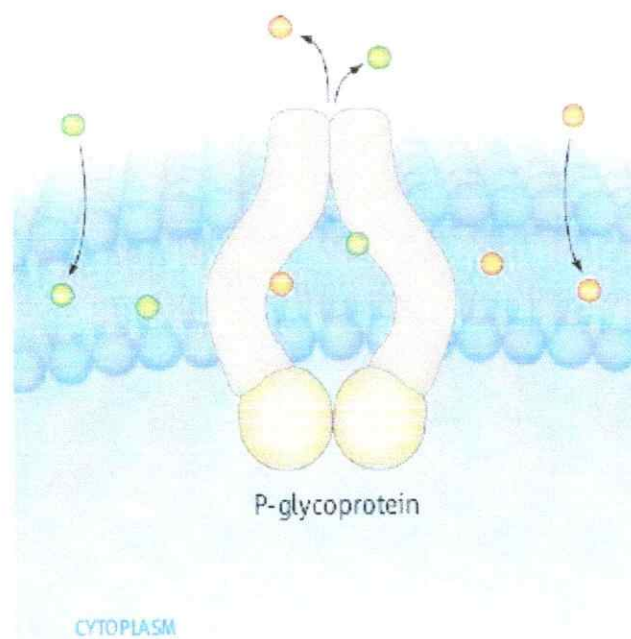
1.2.1.- UBICACIÓN Y FUNCIÓN DE LOS TRANSPORTADORES ABC.

Entre las proteínas transportadoras de membrana que están involucradas en resistencia múltiple a fármacos, la P-gp y la MRP1 son las más importantes y más conocidas. Todas estas proteínas transportadoras actúan como bombas dependientes de ATP que extraen drogas desde el citoplasma al exterior de la célula. Estos transportadores son muy importantes en barreras farmacológicas tales como las paredes del intestino, la membrana canalicular biliar, la membrana luminal de los túbulos

proximales del riñón, en células endoteliales de los capilares del cerebro, y en células epiteliales del plexo coroideo que contribuyen a la barrera hematoencefálica,^{15,16} reduciendo por ende, la eficacia de diferentes tratamientos farmacológicos.

Todos los transportadores se encuentran localizados principalmente en la membrana plasmática (Figura 2). La proteína P-gp forma parte integral de la barrera hematoencefálica; sin embargo, también ha sido identificada en diferentes tipos de células como las del hígado, páncreas, riñón, colon y yeyuno.¹⁷ Estos hallazgos sugieren que la proteína tiene una función normal en la secreción de metabolitos y algunos fármacos en la bilis, orina, y directamente en el lumen del tracto gastrointestinal. De hecho, como la proteína P-gp es abundante en el epitelio intestinal, podría limitar la biodisponibilidad de muchos fármacos.

Figura 2:



Aparte de encontrarse en células normales, la expresión de la P-gp es generalmente mayor en tumores que son derivados de tejidos en donde normalmente se expresan, como cáncer de tracto gastrointestinal (intestino grueso y delgado), cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer del sistema hematopoyético (mieloma, linfoma, leucemia), cánceres del sistema genitourinario (riñón, ovario, testículo), resultando en la

posibilidad de que se genere resistencia a algunos agentes citotóxicos antes de que la quimioterapia se inicie.¹⁸ En otros tumores, sólo después de la exposición a agentes quimioterápicos se ha observado una rápida sobreexpresión de estas proteínas transportadoras de membrana.^{19,20}

La proteína MRP1 es abundante en casi todos los órganos, aunque predominantemente en el cerebro. De hecho, un alto nivel de MRP1 ha sido detectado en el epitelio del plexo coroideo y es probable que cumpla una función en la eliminación de xenobióticos a través del líquido cefalorraquídeo.¹⁶ La proteína MRP1 tiene una baja expresión en hígado normal.^{21,22}

1.2.2.- SUSTRATOS DE TRANSPORTADORES DEL TIPO ABC.

La mayoría de las proteínas del tipo ABC ya nombradas son transportadores inespecíficos, lo que implica que los sustratos de éstas pueden ser bastante diversos. Sin embargo, aunque los sustratos pueden ser muy diferentes, muchos de ellos comparten las mismas propiedades físicas, dentro de las que se destacan: su hidrofobicidad, su naturaleza anfifílica y una carga positiva neta, aunque compuestos neutros también han sido descritos como sustratos.^{10,23}

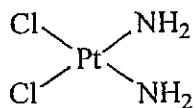
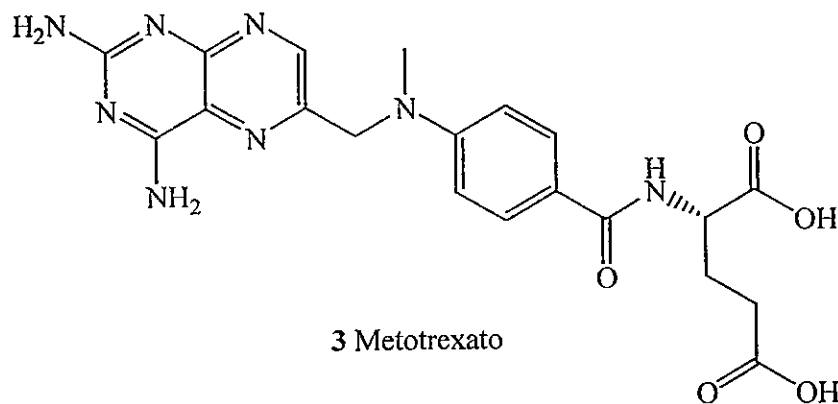
Como la mayoría de los sustratos de la P-gp son bastante hidrofóbicos, en principio pueden difundir pasivamente a través de membranas biológicas con una tasa de incorporación razonable. Esto conlleva a que una contribución del transportador P-gp dé como resultado un aumento en el transporte activo del fármaco hacia el exterior de la membrana plasmática, resultando en una notable disminución de los efectos del mismo, si la tasa de incorporación de éste, por difusión pasiva, es menor que la tasa de excreción por transporte activo. Esto indica que el componente de difusión pasiva es importante al minuto de superar la resistencia múltiple a fármacos.^{1,24-26}

La MRP1, a diferencia de la P-gp, transporta aniones orgánicos y drogas que han sido modificadas por glucosilación o glucuronilación disminuyendo así su hidrofobicidad. Además, la MRP1 extrae drogas antineoplásicas como la vincristina y etopósido (13).^{15,27}

Al igual que la MRP1, la MRP2 transporta principalmente aniones orgánicos. Medicamentos contra el cáncer transportados por MRP2 incluyen metotrexato (3, Figura 3), vincristina, irinotecán (12, Figura 5), etopósido (13, Figura

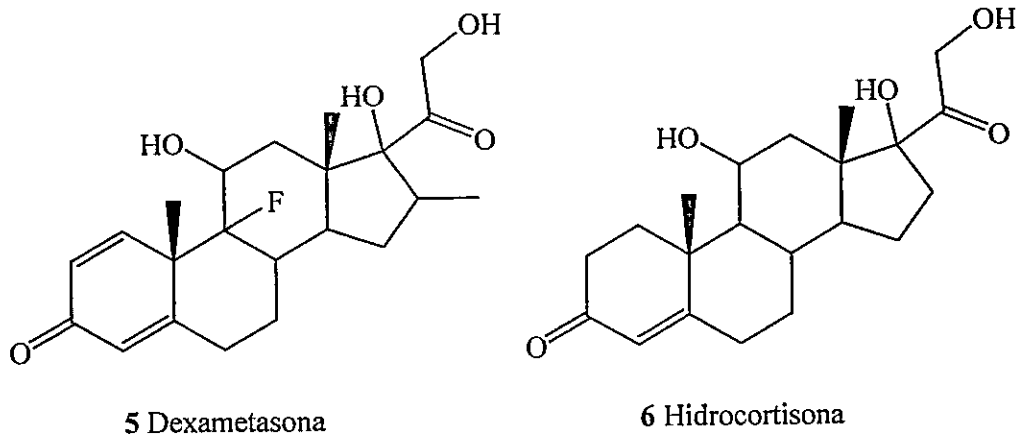
6), antraciclina (doxorubicina (17), epirubicina (18), Figura 7), mitoxantrona (27a, Figura 8), y posiblemente, el cisplatino (4, Figura 3).²⁸

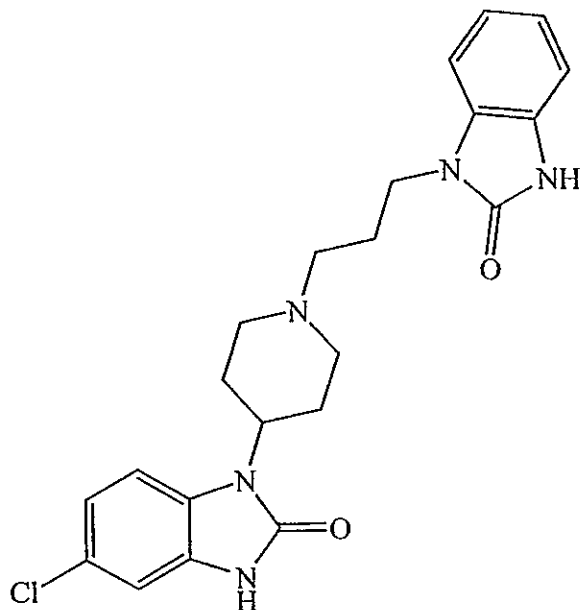
Figura 3:



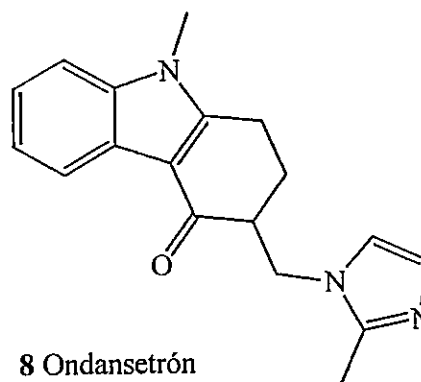
Además de agentes antineoplásicos, también existen otros fármacos utilizados en el tratamiento del cáncer, tales como corticoides (dexametasona (5), hidrocortisona (6)) y antieméticos (domperidona (7) y ondansetrón (8)), que también son sustratos de estos transportadores.²⁴ Figura 4).

Figura 4:





7 Domperidona

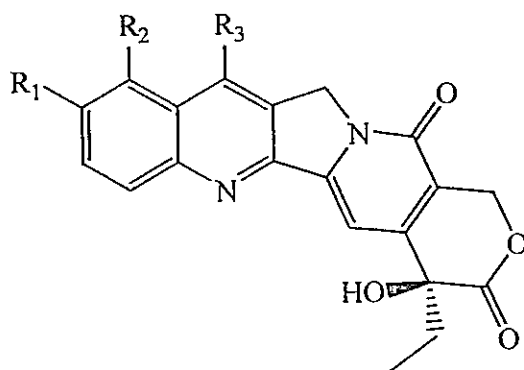


8 Ondansetrón

1.3.- FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS.

Nuestro interés se centra en fármacos que interaccionan con el ADN e inhiben enzimas específicas necesarias para la síntesis y replicación de éste. Un prototipo natural importante es el alcaloide camptotecina (9) (inhibidor de la topoisomerasa I, Figura 5), que es el principio activo de la planta *Camptotheca acuminata*,²⁹ cuyo extracto mostró actividad antitumoral frente a leucemias y diversos tumores sólidos. Mediante modificaciones de la molécula se han obtenido análogos con mayor actividad y menor toxicidad (aún cuando la camptotecina (9) exhibe actividad antitumoral potente, en los ensayos clínicos tempranos hubo dificultades en la formulación del compuesto, ya que es muy poco soluble en agua),³⁰ como el topotecán (10), 9-aminocamptotecina (NSC-603071) (11), irinotecan (12) y otros.

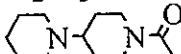
Figura 5:



9 Camptotecina ($R_1, R_2, R_3 = H$)

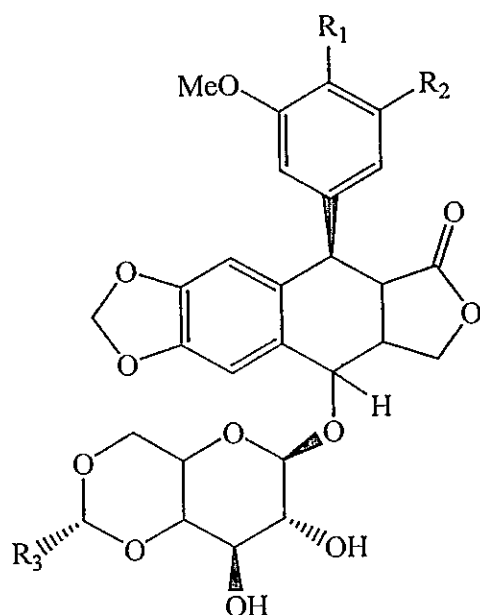
10 Topotecan (Hycamtin; $R_1 = OH, R_2 = CH_2N(CH_3)_2, R_3 = H$)

11 NSC-603071 ($R_1 = H, R_2 = NH_2, R_3 = H$)

12 Irinotecan (Camptosar; $R_1 =$  $R_2 = H, R_3 = CH_2CH_3$)

El etopósido (13) y el tenipósido (16) (inhibidores de la topoisomerasa II, Figura 6) son glucósidos semisintéticos de la *epi*-podofilotoxina, diastereómero de un principio activo extraído de la planta *Podophyllum peltatum*. Derivados del etopósido, tales como el dihidroxi-etopósido (14) y la etopósido-quinona (15) tendrían mecanismos de acción análogos.

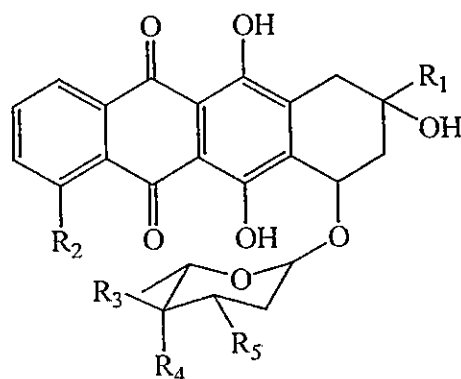
Figura 6:



- 13** Etopósido (VP-16; $R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{OCH}_3$, $R_3 = \text{Me}$)
14 Dihidroxi-etopósido ($R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{OH}$, $R_3 = \text{Me}$)
15 Etopósido-quinona ($R_1 = \text{O}$, $R_2 = \text{O}$, $R_3 = \text{Me}$)
16 Tenipósido ($R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{OCH}_3$, $R_3 = 2\text{-tiofeno}$)

La daunorrubicina (23), antibiótico del grupo de las antraciclinas obtenido del *Streptomyces peucetius*; su derivado 14-hidroxilado, la doxorubicina (17) (Figura 7) y otros derivados: epirubicina (18), iododoxorrubicina (19) e idarrubicina (24), son compuestos utilizados en la medicina antineoplásica actual que actúan intercalándose entre pares de bases del ADN, pudiendo inhibir la topoisomerasa II y/o generar daño oxidativo. Las pequeñas diferencias estructurales entre estos últimos compuestos son suficientes para que presenten propiedades y espectros antitumorales diferentes.¹ Estos antibióticos se fijan al complejo binario ADN-topoisomerasa II formando un complejo ternario de gran estabilidad, que facilita la rotura irreversible tanto de cadenas sencillas como de cadenas dobles de ADN.^{1,2} De hecho, células con aumento de los niveles de topoisomerasa II se vuelven hipersensibles a estos antibióticos.

Figura 7:



17 Doxorubicina (adriamicina), DOX ($R_1 = \text{COCH}_2\text{OH}$, $R_2 = \text{OCH}_3$, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{OH}$, $R_5 = \text{NH}_2$)

18 Epirubicina, EPI ($R_1 = \text{COCH}_2\text{OH}$, $R_2 = \text{OCH}_3$, $R_3 = \text{OH}$, $R_4 = \text{H}$, $R_5 = \text{NH}_2$)

19 Iodoboxorrubicina, I-DOX ($R_1 = \text{COCH}_2\text{OH}$, $R_2 = \text{OCH}_3$, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{I}$, $R_5 = \text{NH}_2$)

20 Morfolinildoxorrubicina, MRA ($R_1 = \text{COCH}_2\text{OH}$, $R_2 = \text{OCH}_3$, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{OH}$, $R_5 = \text{N}$ (ring))

21 2-Metoximorfolinildoxorrubicina, MRA-MO ($R_1 = \text{COCH}_2\text{OH}$, $R_2 = \text{OCH}_3$, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{OH}$, $R_5 = \text{N}$ (ring with OMe))

22 Cianomorfolinildoxorrubicina, MRA-CN ($R_1 = \text{COCH}_2\text{OH}$, $R_2 = \text{OCH}_3$, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{OH}$, $R_5 = \text{N}$ (ring with CN))

23 Daunorrubicina, DNR ($R_1 = \text{COCH}_3$, $R_2 = \text{OCH}_3$, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{OH}$, $R_5 = \text{NH}_2$)

24 Idarrubicina, IDA ($R_1 = \text{COCH}_3$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{OH}$, $R_5 = \text{NH}_2$)

25 RO 31-1215 ($R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{OH}$, $R_5 = \text{NH}_2$)

26 Cianomorfolinildaunorrubicina, MRDnr-CN ($R_1 = \text{COCH}_3$, $R_2 = \text{OCH}_3$, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{OH}$, $R_5 = \text{N}$ (ring with CN))

1.4.- ANTRAQUINONAS Y SUS DERIVADOS EN QUIMIOTERAPIA.

1.4.1.- CARDIOTOXICIDAD

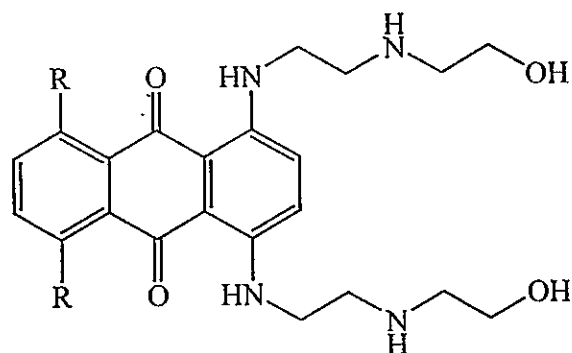
La cardiotoxicidad es un potencial efecto secundario de ciertos agentes quimioterápicos y comprende condiciones que van desde formas benignas de arritmias a situaciones que pueden llevar a la muerte, tales como la isquemia o infarto del miocardio y la insuficiencia cardíaca.

Las antraciclina (doxorubicina (17), epirubicina (18) y daunorrubicina (23), Figura 7) son probablemente los antitumorales más utilizados en quimioterapia y la mayoría de los pacientes que necesitan un tratamiento sistémico para el cáncer llegan a recibir doxorubicina (17) o daunorrubicina (23) en algún momento de su curso clínico. Hay una pequeña diferencia de tan solo un grupo hidroxilo entre las estructuras químicas de la doxorubicina (17) y la daunorrubicina (23) (Figura 7). A pesar de esta pequeña diferencia su eficacia antitumoral difiere de manera marcada. La daunorrubicina (23) es uno de los principales medicamentos para el tratamiento de leucemias agudas³¹ y la doxorubicina (17) es una de las principales drogas para el

tratamiento no sólo de enfermedades hematológicas malignas, sino también para el tratamiento de tumores sólidos.³² El éxito clínico de la doxorubicina (17) y esta disparidad en el espectro de acción antitumoral que presenta con respecto a la daunorrubicina (23) ha sido el impulsor para una diligente búsqueda de otros análogos citotóxicos.

Los fármacos derivados de las antraciclinas, como los ya descritos, constituyen un grupo muy importante de agentes antitumorales.³³ Sin embargo, su uso práctico está limitado por su toxicidad asociada, especialmente su cardiotoxicidad.³⁴ Ciertos derivados sintéticos de antraquinona, núcleo quinonoide de la antraciclina, tales como mitoxantrona (27a) y ametantrona (AME, 27b, Figura 8), han demostrado tener actividad antineoplásica excepcional en animales,³⁵ y tienen aplicación clínica, pero su cardiotoxicidad de (18a) también está bien documentada.³⁶

Figura 8:



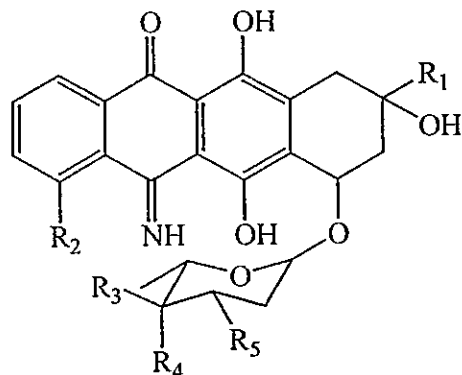
27a Mitoxantrona (R= OH)
27b Ametantrona (R= H)

El mecanismo de la cardiotoxicidad de la antraciclina no está completamente claro, pero numerosos estudios han sugerido que se puede asociar, en parte, a la formación de una especie reactiva de oxígeno por reducción enzimática de la quinona a una especie radicalaria semiquinónica y de la subsecuente peroxidación lipídica intracelular. La NADH-deshidrogenasa mitocondrial de la cadena respiratoria es el sitio de activación de la antraquinona a su forma reducida. Se ha postulado que no es tanto la afinidad electrónica, sino que las características de la droga como sustrato de esta enzima el factor principal que estimula la producción del radical centrado en el oxígeno.^{37,40} Se han identificado algunos de los grupos funcionales esenciales para la afinidad de las antraquinonas por la NADH-deshidrogenasa.⁴⁰ Entre ellos, la presencia

de ambos grupos carbonilo es imprescindible. La sustitución de un grupo carbonilo por un grupo imino da lugar a la disminución de la afinidad del sustrato por la enzima.^{37,40}

En base a esto, se han dirigido esfuerzos hacia el diseño de drogas no cardiotoxicas derivadas de la antraquinona. Entre éstas son ejemplos tempranos la 5-iminoadriamicina (Im-DOX, **28**) y la 5-iminodaunorrubicina (Im-DNR, **29**), con reducida actividad peroxidativa (Figura 9).³⁸

Figura 9:

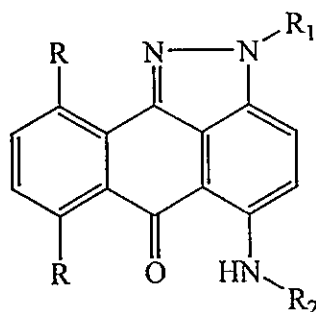


28 Im-DOX ($R_1 = \text{COCH}_2\text{OH}$, $R_2 = \text{OCH}_3$, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{OH}$, $R_5 = \text{NH}_2$)

29 Im-DNR ($R_1 = \text{COCH}_3$, $R_2 = \text{OCH}_3$, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{OH}$, $R_5 = \text{NH}_2$)

La razón para su síntesis fue la prevista disminución de su afinidad por la NADH-deshidrogenasa, conservando la planaridad de la molécula y las características electrónicas del quinonoide original necesarias para el reconocimiento molecular y el intercalamiento en el ADN. El mismo razonamiento fue utilizado en la síntesis de antrapirazoles (Figura 10). De hecho, estos derivados imino-antraquinónicos han exhibido cardiotoxicidad disminuida en modelos preclínicos.^{38b,39b}

Figura 10:



30a $R = \text{H}$

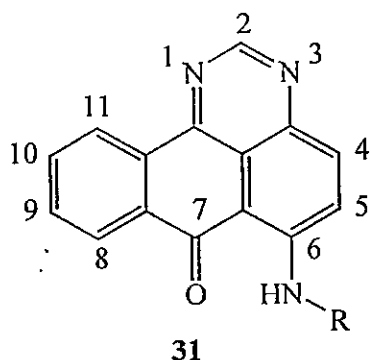
30b $R = \text{OH}$

$R_1 = \text{H}$, (alquilamino)

$R_2 = \text{H}$, (alquilamino)

Los resultados antes descritos condujeron a la síntesis de una serie de compuestos del tipo 7*H*-benzo[*e*]-perimidin-7-onas 6-[(aminoalquil)amino]-sustituidas (31) (de aquí en adelante referidos como benzoperimidinas o 1,3-diazabenzantronas, Figura 11) en los cuales un anillo adicional de pirimidina se ha incorporado en el cromóforo de la antracenodiona. Las 1,3-diazabenzantronas sustituidas en C-6 exhiben actividad citotóxica *in vitro* a concentraciones submicromolares frente a células de la leucemia de ratón L1210, en un par de casos similar a la ametantrona (27b), pero sólo alcanzan una actividad antitumoral *in vivo* contra la leucemia de ratón P388 comparable a la droga de referencia cuando se administran a dosis considerablemente mayores.⁴¹

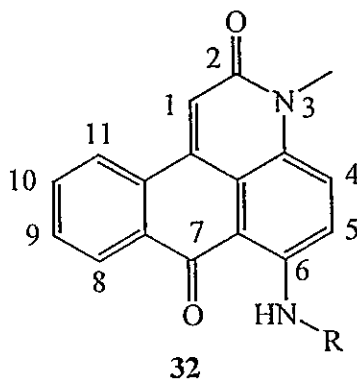
Figura 11:



El derivado óptimo, desde el punto de vista de su actividad antitumoral, tiene un sustituyente en la posición 6 de la 1,3-diaza-benzantrona (31). Las 1,3-diaza-benzantronas 6-[(aminoalquil)amino]-sustituidas no resultaron ser eficaces en la oxidación del NADH, en contraste con los compuestos adriamicina (17) y daunorrubicina (23) de referencia. Esto permitiría predecir una menor cardiotoxicidad, por lo dicho anteriormente.⁴¹

Estudios posteriores utilizaron antrapiridonas (3-azabenzantra-2,7-dionas, 32) sustituidas en C-6,⁴² con el objeto de disminuir la capacidad de células neoplásicas de desarrollar MDR (Figura 12).

Figura 12:



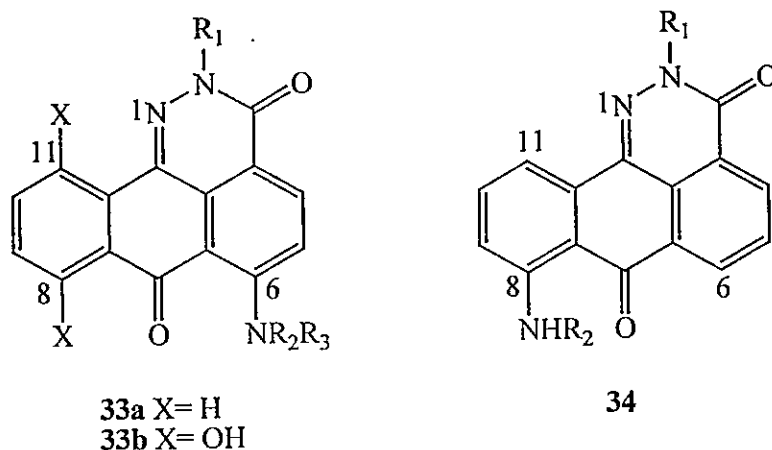
Se ha demostrado recientemente que las benzoperimidinas (31)^{43,44} correctamente substituidas,⁴⁵ exhiben cinéticas muy altas de incorporación del fármaco a la célula, gracias a lo cual podrían superar la MDR asociada a un catabolismo acelerado o a una excreción facilitada de la droga.

La modulación cinética de incorporación del fármaco a la célula por transporte pasivo de las antrapiridonas a través de las membranas celulares se realiza mucho más fácilmente por modificaciones convenientes de la estructura de la cadena lateral. La introducción de sustituyentes hidrofóbicos en la cadena lateral de las antrapiridonas favorece la incorporación del fármaco en la célula y causa que su acumulación celular, que determina la actividad citotóxica, sea muy alta para células tanto sensibles como resistentes (la introducción de sustituyentes hidrofílicos a la cadena lateral de las antrapiridonas mostró el efecto contrario). Esta acumulación celular de antrapiridonas ocurre, probablemente, en el núcleo además de otros organelos y debido a la alta afinidad de estas drogas por el ADN desnudo, se ha propuesto que sean intercalantes de ADN.

La presencia del anillo heterocíclico adicional (de cinco o seis miembros), fundido al sistema de antracenediona (o también de la acridina, en ejemplos como las pirimidoacridonas que no se consideran aquí) es otro factor estructural que favorece fuertemente la difusión pasiva de sus derivados a través de la membrana plasmática.⁴²

Muchos esfuerzos se han dirigido hacia la búsqueda de derivados antitumorales nuevos de la antracenediona con eficacia creciente contra líneas de células tumorales que presenten MDR. Esto ha dado lugar al diseño de una serie de derivados de antrapiridazonas (2,3-diazabenzantra-3,7-dionas, Figura 13) con una o dos cadenas laterales básicas en diversas posiciones del cromóforo tetracíclico (33 y 34).⁴⁶

Figura 13:



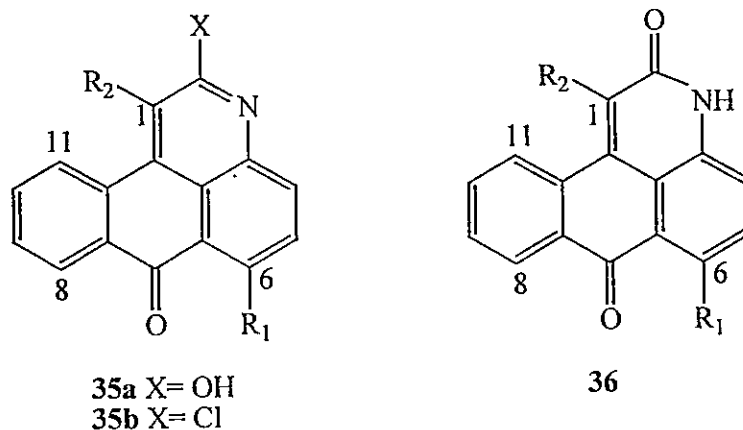
Esta investigación dio luces de que 2,3-diazabenzantra-3,7-dionas monosustituídas en la posición 2 o 6, o disustituídas en las posiciones 2 y 6 o 2 y 8 con sustituyentes [(aminoalquil)amino] apropiados, mostraron una variable actividad citotóxica *in vitro* contra la leucemia de ratón L1210 y la línea celular de leucemia humana K562. Los compuestos resultaron también ser activos contra la línea celular resistente a doxorubicina (17) K562/DOX, que presenta MDR, con índice de resistencia (IR: la relación entre los IC₅₀ para la línea resistente y la sensible) en la gama de 1-3 dependiendo de la estructura del compuesto. Dos de los compuestos más activos *in vitro* fueron probados *in vivo* contra la leucemia de ratón P388 y exhibieron actividades antileucémicas comparables a la de la mitoxantrona (27a).⁴⁶

Este estudio demostró que no solamente la presencia de la segunda cadena lateral, sino que también su posición en la antrapiridazona es importante para la actividad citotóxica. Las cadenas laterales [(aminoalquil)amino] en las posiciones 2 y 6 parecen conducir a una mayor citotoxicidad que una única cadena en C-6 o C-2, o que dos cadenas en C-2 y C-8 de los derivados de este sistema.

Una serie de nuevos agentes antitumorales, derivados de 7-oxo-7H-nafto[1,2,3-*de*]quinolina (derivados de antrapiridonas o 3-azabenzantrona, Figura 14), con una o dos cadenas laterales básicas y varios sustituyentes en el anillo de piridona, han sido sintetizados (35 y 36). Los compuestos exhibieron actividad citotóxica moderada (con IC₅₀ del orden micromolar) hacia la línea celular de leucemia humana sensible HL-60 pero también contra sus sub-líneas resistentes a vincristina HL-

60/VINC (tipo MDR1, dependiente de P-gp) y a doxorrubicina (17) HL-60/DX (tipo MRP1, resistencia a múltiples fármacos asociada a proteínas).⁴⁷

Figura 14:



Por otra parte, la carencia de una cadena lateral 6-[(aminoalquil)amino] dio lugar a una disminución drástica de la citotoxicidad, pero se conserva la capacidad de superar la MDR.⁴⁷

Los resultados obtenidos en este estudio corroboran el papel esencial del anillo heterocíclico fundido a los análogos de antracenediona en la capacidad de superar la MDR de las células del tumor.

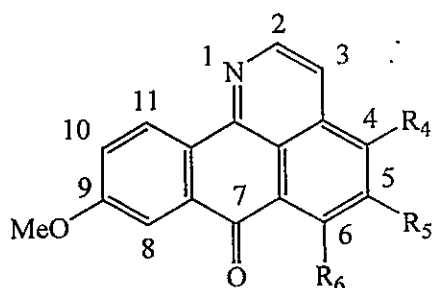
1.5.- 1-AZABENZANTRONAS.

Un pequeño grupo de alcaloides isoquinolínicos que ha sido poco investigado, proveniente principalmente de los rizomas de las enredaderas del *Menispermum dauricum* DC (Menispermaceae) colectadas en Japón y China,⁴⁸ parecería constituir un punto de partida promisorio para el desarrollo de una nueva familia de compuestos citotóxicos ya que, por su estructura, son análogos imino de antraquinonas, compuestos que, como ya se ha detallado, son potencialmente útiles en el tratamiento del cáncer, podrían disminuir la cardiotoxicidad y superar la MDR de las células tumorales.

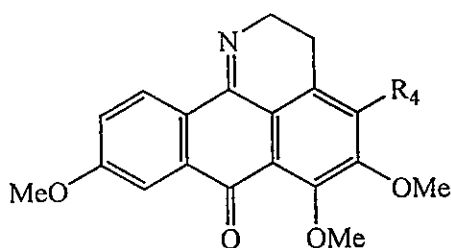
El extracto etanólico de los rizomas de esta planta, ampliamente utilizada en la medicina tradicional China^{49,50} y registrada en la farmacopea de ese país como analgésico y antipirético, exhibiría también actividad "antitumoral".⁵¹ Han sido

publicados informes sobre el aislamiento de once alcaloides isoquinolínicos de esta planta que, según convincentes estudios sintéticos y espectrales, poseen un esqueleto de 7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona ("oxoisoaporfina", que fuera del ámbito de la química de productos naturales suele denominarse 1-azabenzantrona) sin precedentes en la naturaleza. Estos novedosos alcaloides son: menisporfina (37),^{52,53,54,55,56} dauriporfina (38),^{53,55,56,57} bianfugecina (39),^{56,58} bianfugedina (40),⁵⁶ dauriporfinolina (41),⁵⁹ 2,3-dihidromenisporfina (42),⁵⁶ 6-O-desmetilmenisporfina (43),⁵⁵ 2,3-dihidroauriporfina (44),⁵⁷ tiraminoporfina (45),⁵⁷ daurioxoisoaporfina A-D,⁶⁰ y la lakshminina (46), esta última aislada de otra fuente natural, el bejuco de la Amazonía occidental *Sciadotenia toxifera*,⁶¹ perteneciente también a la familia de las Menispermáceas (Figura 15). Es interesante hacer notar que la tiraminoporfina, las daurioxoisoaporfina A, B y C y la lakshminina (35) todas tienen un sustituyente nitrogenado en el C-6.

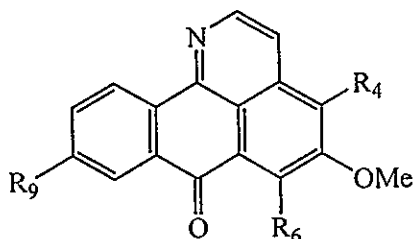
Figura 15:



- 37 $R_4 = H, R_5 = R_6 = OMe$
 38 $R_4 = R_5 = R_6 = OMe$
 39 $R_4 = H, R_5 = OMe, R_6 = H$
 40 $R_4 = H, R_5 + R_6 = O-CH_2-O$
 41 $R_4 = R_5 = OMe, R_6 = OH$
 43 $R_4 = H, R_5 = OMe, R_6 = OH$



- 42 $R_4 = H$
 44 $R_4 = OMe$



- A $R_4 = H, R_6 = NHCH_2CH_2Ph(4-OH), R_9 = OMe$
 B $R_4 = OMe, R_6 = NH_2, R_9 = OMe$
 C $R_4 = H, R_6 = NHMe, R_9 = OMe$
 D $R_4 = OMe, R_6 = OMe, R_9 = OH$
 45 $R_4 = OMe, R_6 = NHCH_2CH_2Ph(4-OH), R_9 = OMe$
 46 $R_4 = H, R_6 = NH_2, R_9 = H$

De las daurioxoisoaporfina, las A y B exhibieron actividades citotóxicas contra un panel pequeño de cuatro líneas celulares de cáncer, siendo ambas más

potentes que el etopósido (13) o VP-16 (como sustancia de referencia) frente a células de tumor de mama humano (línea MCF-7).⁶² Los resultados de citotoxicidad obtenidos se enumeran en la tabla 1; las actividades reflejadas en valores de $IC_{50} \leq 10 \mu M$ se consideran significativas.

Tabla 1: Actividad biológica de daurioxoisoaporfinas.

| Línea celular ^a | IC ₅₀ (μM) | | |
|----------------------------|-----------------------|-----|--------------------|
| | A | B | VP-16 ^b |
| A559 | 8,8 | >50 | 0,5 |
| HL-60 | >50 | >50 | 5,4 |
| MCF-7 | 3,0 | 6,2 | 12,3 |
| P-388 | 30,5 | 9,6 | 0,1 |

^aA549, carcinoma humano del pulmón; HL-60, leucemia humana; MCF-7, cáncer de mama humano; P-388, leucemia de ratón. ^bSustancia de control positiva.

Aunque los resultados son promisorios, aún es muy temprano para predecir el futuro de estas drogas, por lo cual se justifican nuevas investigaciones sobre moléculas de este tipo que pudieran presentar actividad.

Los mecanismos de acción de estos compuestos son desconocidos, pero debido a sus características estructurales (fundamentalmente la planaridad de sus moléculas) y debido a la alta afinidad por el ADN desnudo de sus similares, podrían tener capacidad para intercalarse entre los pares de bases adyacentes de ADN y fijarse con intensidad diversa. Esta acción modifica las propiedades del ADN, pero por sí misma podría no ser suficiente para ejercer su acción letal. Una de las acciones que actualmente se considera crítica es la inhibición de la topoisomerasa II.

La topoisomerasa II es una enzima esencial para la replicación y transcripción del ADN, así como para la recombinación y segregación cromosómica.⁶³ Esta enzima hace posible el acceso al ADN mediante rotura y reparación bicatenaria. La topoisomerasa I actúa de una manera similar sobre el ADN monocatenario.⁶⁴ Las drogas que interactúan a este nivel, estabilizan el complejo ADN-fármaco-Topoisomerasa II fijando la topoisomerasa II sobre el ADN, lo que resulta en la muerte de la célula.²

Independientemente de su probable interacción con el ADN, los derivados de 1-azabenzantrona podrían inhibir la fosforilación oxidativa en las mitocondrias en

virtud de su analogía con la 9,10-antraquinona y de las propiedades redox ya documentadas para sus análogos 3,4-dihidrogenados.⁶⁵ Debido a que a lo menos algunos de estos productos naturales extraídos de la *Menispermum dauricum* presentan citotoxicidad, es interesante desarrollar una serie de moléculas que presenten características estructurales similares a **A** y **B** con los objetivos iniciales de mejorar su eventual capacidad antineoplásica y su solubilidad en agua, ya que desde el punto de vista de la posibilidad de aplicación clínica las drogas tienen que tener una solubilidad suficiente en soluciones acuosas. De esta manera se podría aportar antecedentes importantísimos a esta área del conocimiento que contribuyan al descubrimiento y desarrollo de nuevas drogas para el tratamiento del gran número de afecciones englobadas en la palabra cáncer.

Algunos de los trabajos citados,^{41,42,46,47} permiten examinar la influencia de la clase de grupos funcionales unidos al esqueleto de diversas azabenzantronas, y la importancia de la estructura de la cadena aminada en C-6 y/o C-2, respecto a la citotoxicidad y a su capacidad de superar la MDR. En base a esto se plantea el interés de sintetizar derivados de 7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona que cumplan con estas características.

La 1-azabenzantrona sufre fácilmente sustitución electrofílica por bromo, en presencia de I₂, en C-3,⁶⁶ y su derivado bromado a su vez es susceptible de ataques nucleofílicos que permitirían acceder a derivados con cadenas aminadas en esta posición. Ciertas reacciones de desmetoxilación inesperada que se observan en la síntesis de oxoisoaporfinas sugieren la posibilidad de introducir sustituyentes del tipo antes mencionado en la posición C-6, también mediante reacciones de sustitución nucleofílica aromática. Por otra parte, estudios mecano-cuánticos preliminares avalarían una importante reactividad frente a nucleófilos en el C-6. Aprovechando estas reactividades,^{66,67} o introduciendo tales sustituyentes directamente por variación de las rutas ya existentes, se podría lograr la síntesis de una serie de nuevos compuestos derivados de 7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona que podrían presentar actividades citotóxicas, inhibitorias de la topoisomerasa I o II, o inhibir la fosforilación oxidativa de las mitocondrias, y, como utilidad fundamental, inhibir la actividad proliferativa de células cancerosas y la MDR de éstas.

El interés se centra en la síntesis de derivados de 1-azabenzantronas, en algunos casos análogos de los alcaloides oxoisoaporfínicos citotóxicos daurioxoisoaporfinas **A** y **B**, la modificación de éstos en base a estudios realizados con

sistemas estructuralmente parecidos,^{41,42,46,47} y el estudio preliminar de su citotoxicidad frente a líneas celulares tumorales.

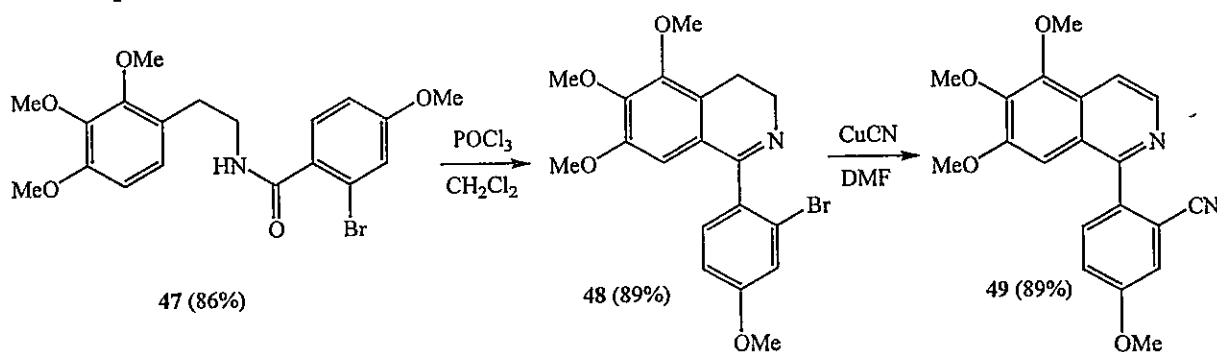
1.6.- SÍNTESIS DE 1-AZABENZANTRONAS

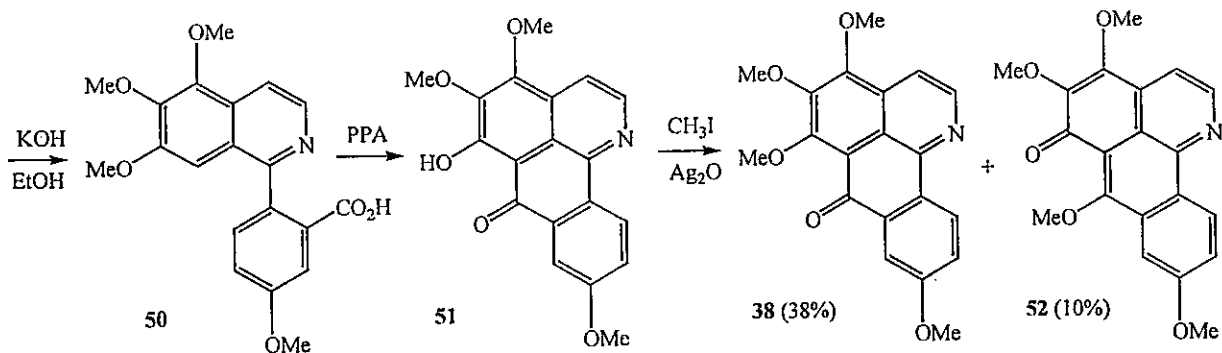
Existen antecedentes que exponen diversas rutas sintéticas para la obtención de la estructura base de la 1-azabenzantrona.

1.6.1.- RUTA SINTÉTICA DE KUNITOMO

El grupo de Kunitomo^{54,56} reportó la síntesis total de **38** partiendo de la reacción de Schotten-Baumann entre la 2,3,4-trimetoxifeniletamina y el cloruro de 2-bromo-4-metoxibenzoílo. Posteriormente la reacción de Bischler-Napieralski de la benzamida así obtenida (**47**), promovida con oxiclورو de fósforo (POCl₃), generó la 1-(2'-bromo-4'-metoxifenil)-5,6,7-trimetoxi-3,4-dihidroisoquinolina (**48**). El tratamiento de ésta con CuCN en dimetilformamida (DMF) generó la correspondiente cianofenilisoquinolina derivada (**49**). La posterior hidrólisis básica y ciclación *in situ* de **50** en ácido polifosfórico (PPA) generó el producto desmetilado en C-6. La metilación ulterior con ioduro de metilo (CH₃I) de **51** dio el producto deseado (**38**) más el isómero 4,5,7,9-tetrametoxi-6*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-6-ona (**52**) (Esquema 1).

Esquema 1:

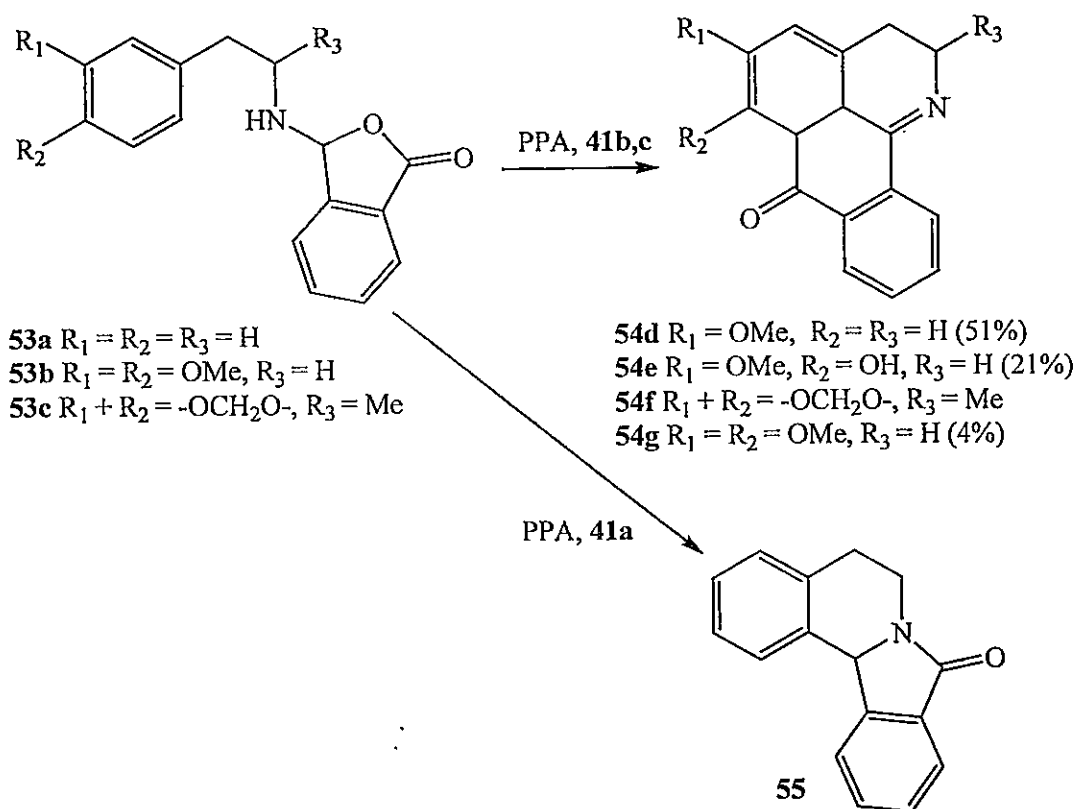




1.6.2.- RUTA SINTÉTICA DE WALKER Y KEMPTON

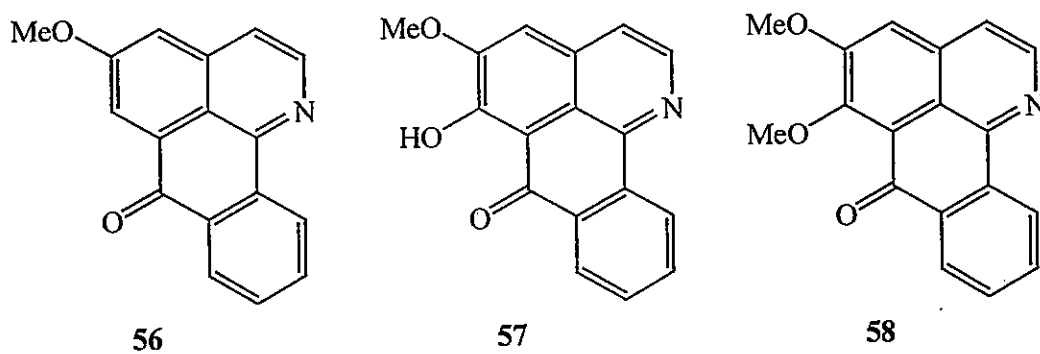
Hace más de cuatro décadas se informó de un estudio de la ciclación de los productos de reacción entre β -feniletilaminas y ácido fitaldehídico (AF)⁶⁸ Las 3-aminoftalidas generadas (53a-c) fueron tratadas sin purificación ulterior con ácido polifosfórico (PPA) para dar, en moderados rendimientos, diversas 2,3-dihidro-1-azabenzantronas. Cuando se utilizó la 3,4-dimetoxifeniletilamina u homoveratrilamina (HV) como amina de partida se observó una interesante desmetoxilación selectiva en el carbono vecino al sitio de ciclación (54d) y la desmetilación del metoxilo ubicado en esta posición (54e), análogamente a lo observado una década más tarde por el grupo de Kunitomo. Sin embargo, cuando la amina fue la 3,4-metilendioxfenilisopropilamina, o MDA, no se observó dicho rompimiento, obteniéndose la 2-metil-5,6-metilendioxi-2,3-dihidro-1-azabenzantrona (54f) como único producto final.⁶⁹ No obstante, el precursor no alcoxlado (53a) generó con un buen rendimiento y bajo las mismas condiciones de trabajo 5,6,8,12b-tetrahidro-8-isoindolo[1,2-a]isoquinolina (55) (Esquema 2).

Esquema 2:



El proceso de oxidación con aire de **54d**, en presencia de Pd/C en benceno a reflujo dio lugar al derivado oxidado **56** (Figura 16). Trabajos posteriores dieron lugar a la formación de **57** y **58** por el mismo método.⁶⁷

Figura 16:

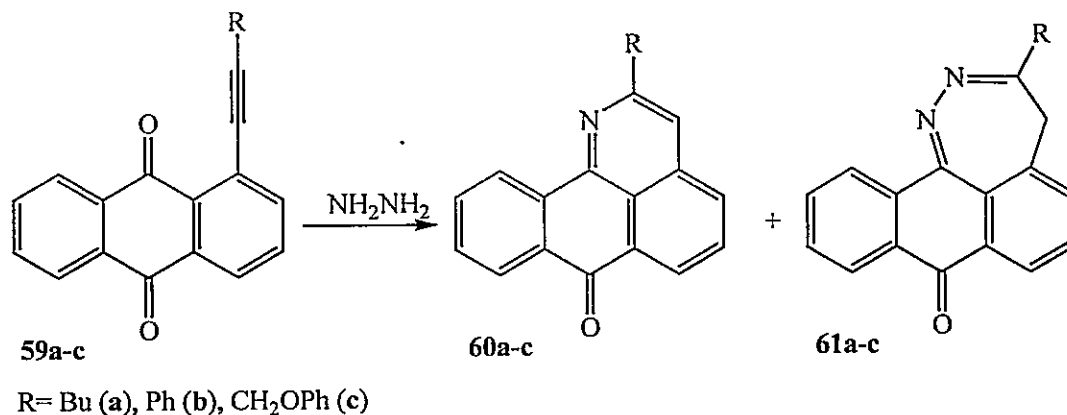


1.6.3.- RUTA SINTÉTICA A TRAVÉS DE LA REACCIÓN DE DERIVADOS DE ANTRAQUINONA

1.6.3.1.- A TRAVÉS DE LA REACCIÓN DE DERIVADOS 1-ACETILÉNICOS DE ANTRAQUINONA CON HIDRACINA.

Otra vía sintética de obtención del esqueleto de 7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona es a través de la reacción de derivados 1-acetilénicos de antraquinona con hidracina. Así, la reacción de etinil-antraquinonas (**59a-c**) con NH_2NH_2 calentando en piridina o en etanol genera las 1-azabenzantronas u oxoisoaporfinas (**60a-c**) en variable rendimiento junto con las diazepinas esperadas (**61a-c**) (Esquema 3).⁷⁰

Esquema 3:



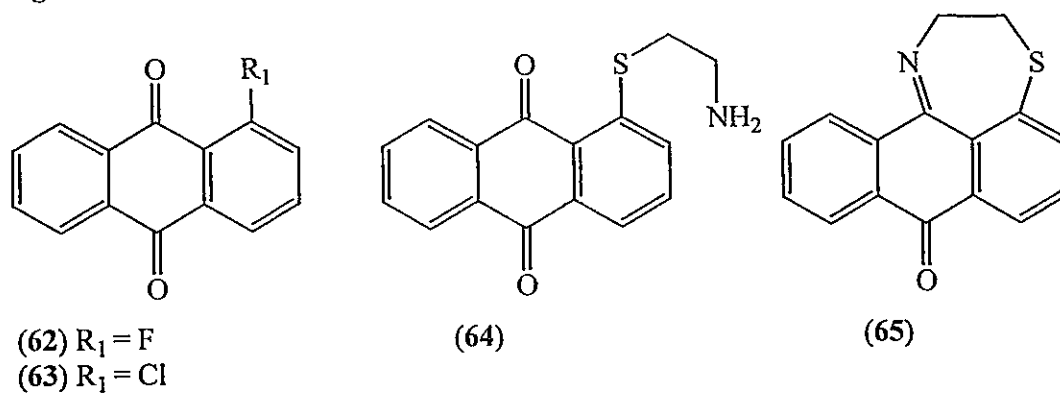
Variaciones del mismo proceso han introducido sustituyentes voluminosos en la posición 2 de la 1-etinil-9,10-antraquinona, los cuales previenen la formación del heterociclo de siete miembros y favorecen la formación de la 1-azabenzantrona.^{71,72}

1.6.3.2.- RUTA SINTÉTICA DE KRAPCHO.

Vías alternativas de síntesis del esqueleto de la 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 1.⁷³ Debido a ello, se han sintetizado los precursores 1-cloro- (**62**) y 1-fluoroantraquinona (**63**, Figura 17)⁷⁴ siendo esta última más reactiva frente a diversos nucleófilos en la

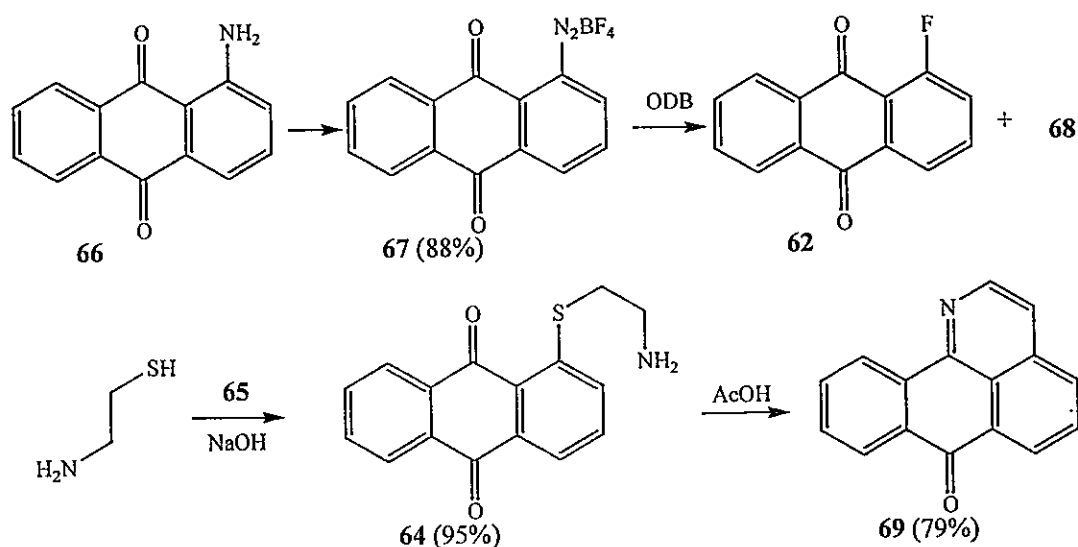
posición *ipso*.⁷⁵ Similar reactividad frente a nucleófilos presentan la 5,8-difluoronafto[2,3-*c*]tiofen-4,9-diona⁷⁶ y la 1,4-nitrocloroantraquinona. En esta última los principales productos de sustitución difieren, según sean los nucleófilos: los aniones fenóxidos sustituyen preferentemente el cloro, y los aniones tiofenóxidos predominantemente desplazan el grupo nitro.⁷⁷

Figura 17:



De esta forma el análogo sulfurado (64) fue preparado por sustitución nucleofílica de 1-fluoroantraquinona con 2-aminoetanotiol. El precursor fluorado se obtuvo mediante una reacción de Schiemann. La sal de diazonio formada fue calentada en un solvente inerte como *o*-diclorobenceno (ODB) para dar una mezcla de 1-fluoroantraquinona (62) y 1-hidroxiantraquinona (68). A continuación (62) fue tratado con 2-aminoetanotiol en medio básico. El aminoetiltioantraceno generado (64) fue posteriormente calentado a reflujo en tolueno para dar con buen rendimiento la tiazepina derivada (65) (Figura 17). Sin embargo, cuando (64) fue tratado con AcOH a reflujo generó la 1-azabenzantrona (69), con liberación de ácido sulfhídrico (H_2S).⁷⁸ (Esquema 4).

Esquema 4:

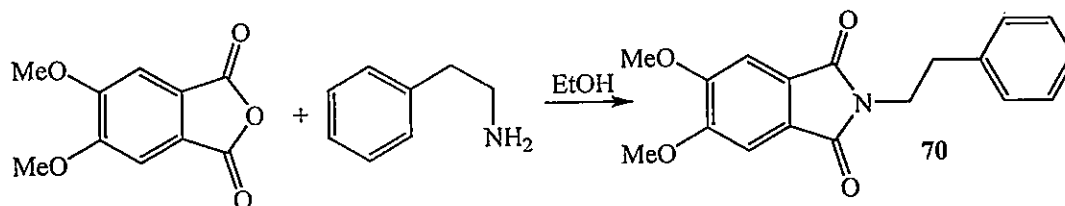


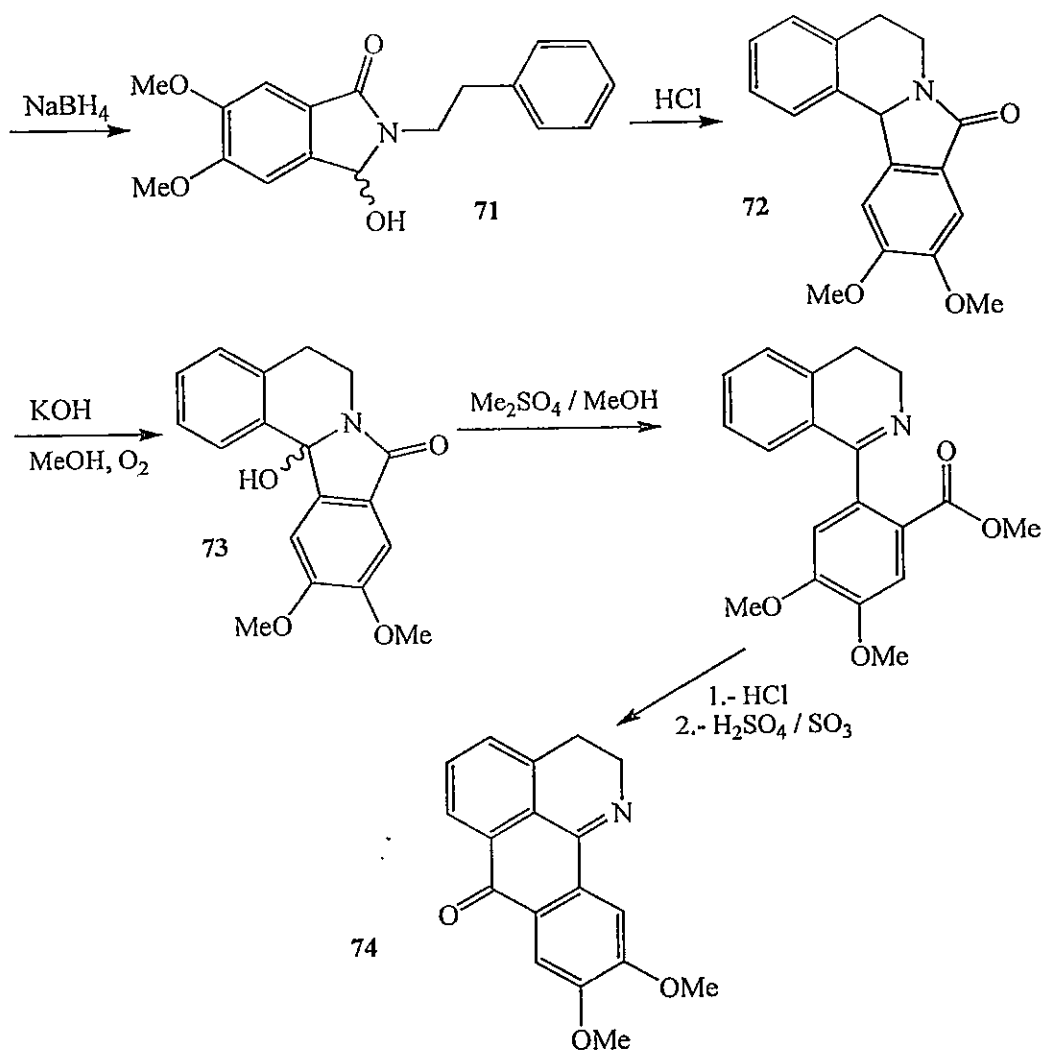
1.6.4.- RUTA SINTÉTICA A PARTIR DE *N*-FENILETILFTALIMIDAS

A finales de la década de los 70, a lo menos un derivado de 7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona fue sintetizado por medio de una nueva ruta que involucra varias etapas a partir de una *N*-feniletilftalimida (70).⁷⁹

Así, la reducción parcial de 70 con NaBH₄ en metanol (MeOH) generó 71, el cual, por ciclación con HCl y posterior oxidación con aire en MeOH, dio con buen rendimiento 10,11-dimetoxi-12*b*-hidroxi-5,6,8,12*b*-tetrahidroisoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-ona (73). Esta última se hizo reaccionar con sulfato de dimetilo en MeOH a reflujo para obtener el éster metílico de la 3,4-dihidroisoquinolina, generando con ácido sulfúrico fumante 9,10-dimetoxi-3,4-dihidro-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona (3,4-dihidro-1-azabenzantrona, 74) (Esquema 5).

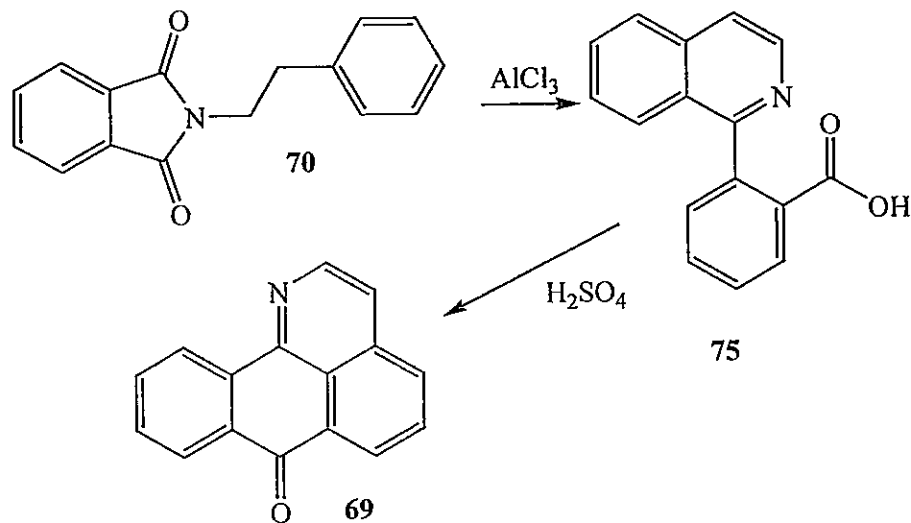
Esquema 5:





Una variación de esta ruta sintética contempla la ciclación de la *N*-feniletilftalimida (**70**) en AlCl_3 , para dar la fenilisoquinolina (**75**). La posterior ciclación en H_2SO_4 genera la 1-azabenzantrona (**69**) (Esquema 6).⁸⁰

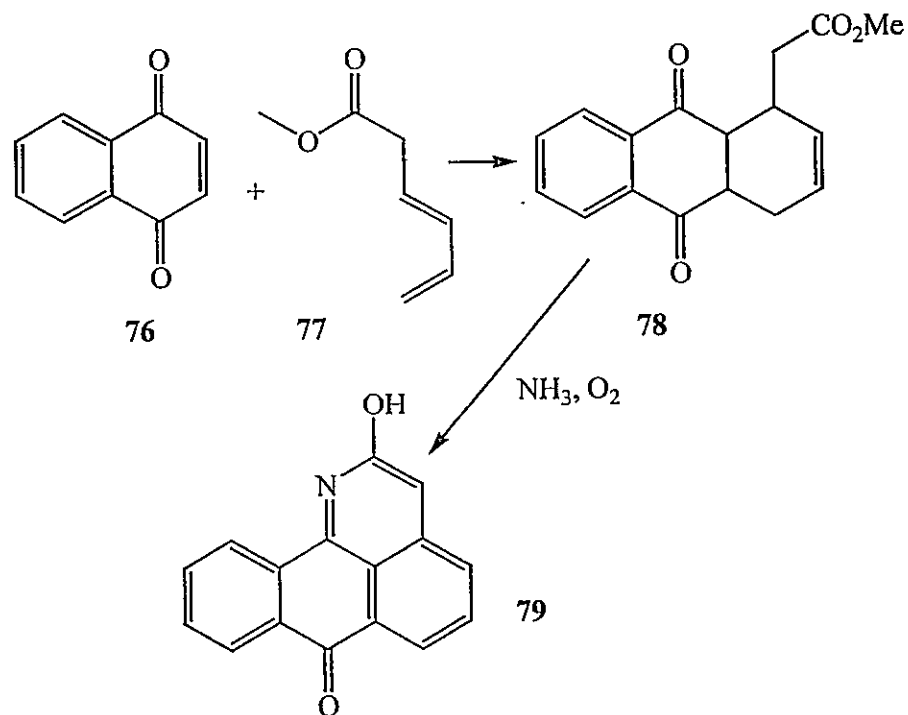
Esquema 6:



1.6.5.- RUTA SINTÉTICA BASADA EN UNA REACCIÓN DE DIELS-ALDER

La 1-aza-2-hidroxibenzantrona (79) ha sido sintetizada mediante la cicloadición de 1,4-naftoquinona (76) y 3,5-hexanodienoato de metilo (77). El tratamiento ulterior de (78) con amoníaco y oxidación con aire dan lugar a (79) (Esquema 8).⁸¹

Esquema 7:

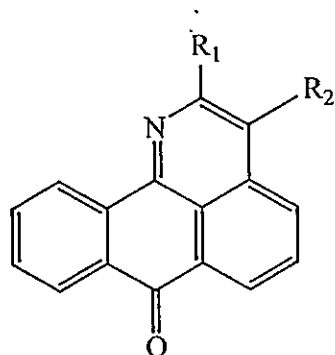


La 1-aza-2-hidroxibenzantrona (79) se transforma fácilmente en 1-aza-2-metoxibenzantrona (80) mediante reacción con sulfato de dimetilo en medio alcalino.⁸² Alternativamente, 79 se puede bromar y el producto obtenido, 1-aza-3-bromo-2-hidroxibenzantrona, se puede *O*-alquilar con sulfatos o *p*-toluensulfonatos de alquilo.⁸³

1.7.- REACTIVIDAD DE 1-AZABENZANTRONA

La reactividad de la 1-azabenzantrona ha sido ampliamente investigada y contempla tanto reacciones de sustitución electrofílica como nucleofílica aromática. Muchos de estos compuestos, en base a estas reacciones, han sido sintetizados como tinturas. Destacan las reacciones de sustitución electrofílica en C-3 de la 1-azabenzantrona (69) con bromo en presencia de I_2 ,^{66,67} y de la 1-aza-2-hidroxibenzantrona (79) con posterior *O*-metilación del producto de esta última reacción (Figura 18).⁸³

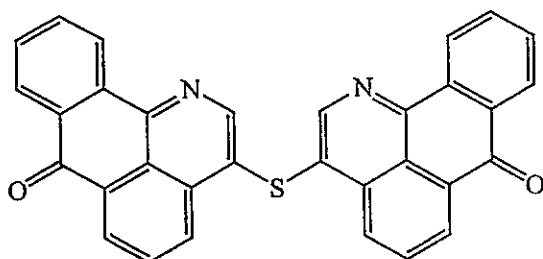
Figura 18:



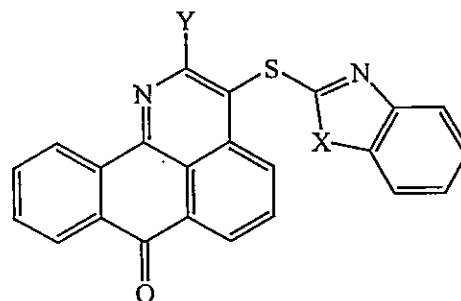
- 80 $R_1 = \text{OMe}$, $R_2 = \text{H}$
 81 $R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{Br}$
 82 $R_1 = \text{OMe}$, $R_2 = \text{Br}$

También destacan estructuras mucho más complejas como 83 y 84, sintetizado a partir del derivado bromado en C-3 (Figura 19).⁸²⁻⁸⁴

Figura 19:



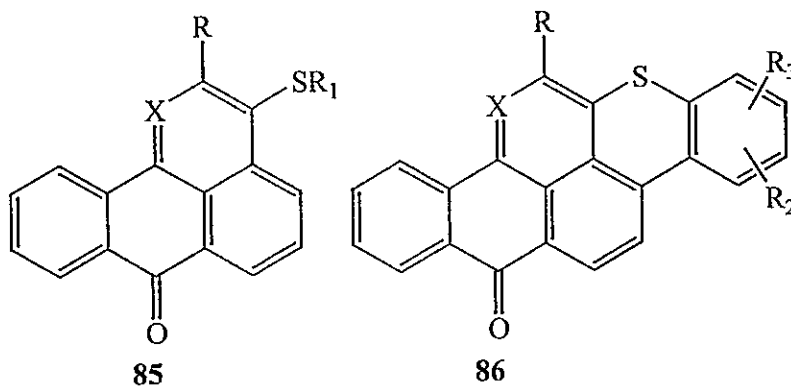
83



84 $X = \text{NH}$, S ; $Y = \text{OMe}$, OEt

Otros pigmentos fluorescentes que han sido sintetizados por reacciones de sustitución nucleofílica aromática a partir de precursores bromados en C-3 de la benzantrona y de la 1-azabenzantrona son: **85** ($X = \text{CH}, \text{N}$; $R = \text{H}, \text{alcoxi}$; $R_1 = \text{anillo aromático, radical alifático}$) y **86** ($X = \text{CH}, \text{N}$; $R = \text{H}, \text{alcoxi}$; $R_2, R_3 = \text{H}, \text{alquilo, halógeno, alcoxilo}$) (Figura 20).⁸⁵

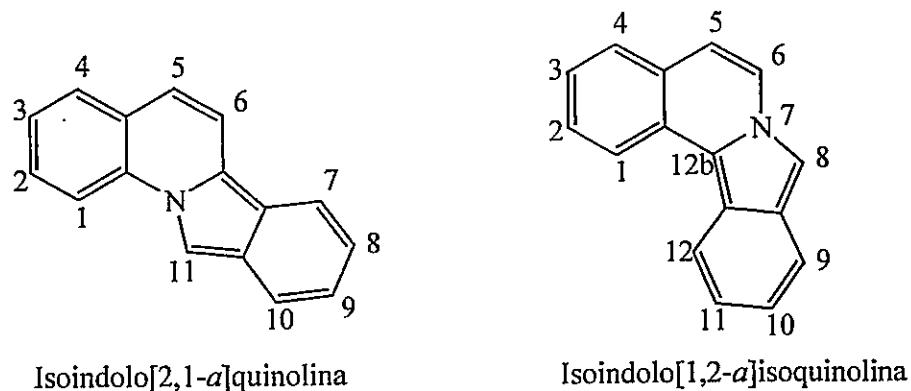
Figura 20:

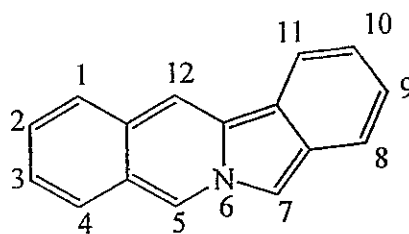


1.8.- ISOINDOLOISOQUINOLINAS

Dentro de los intermediarios que componen las diferentes rutas sintéticas anteriormente descritas, la 10,11-dimetoxi-5,6,8,12b-tetrahydroisoindolo[1,2- α]isoquinolin-8-ona (**72**) forma parte de un interesante grupo de sistemas heterocíclicos condensados (Figura 21).

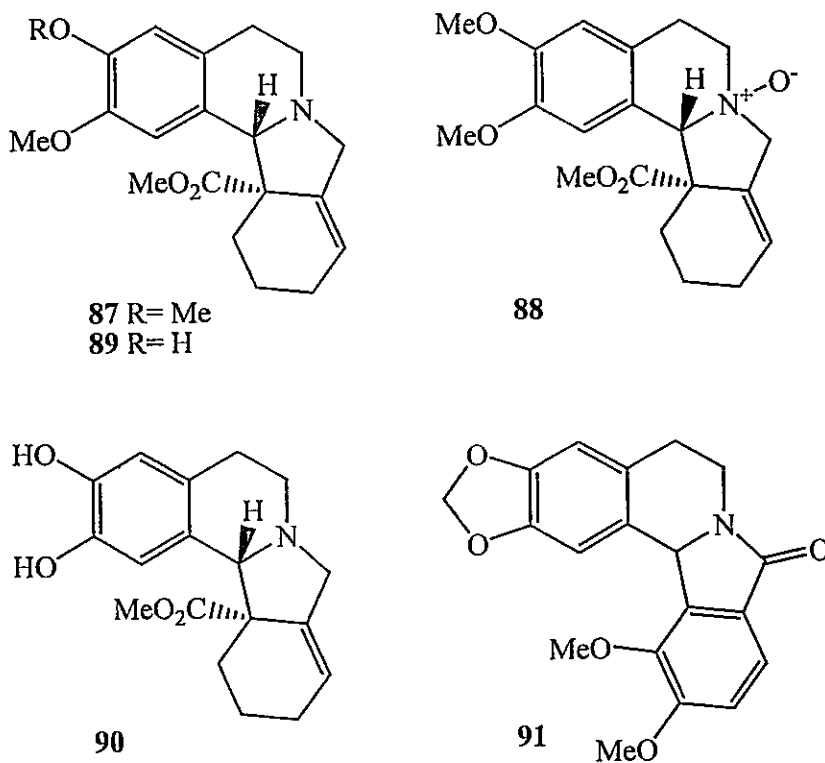
Figura 21:



Isoindolo[2,1-*b*]isoquinolina

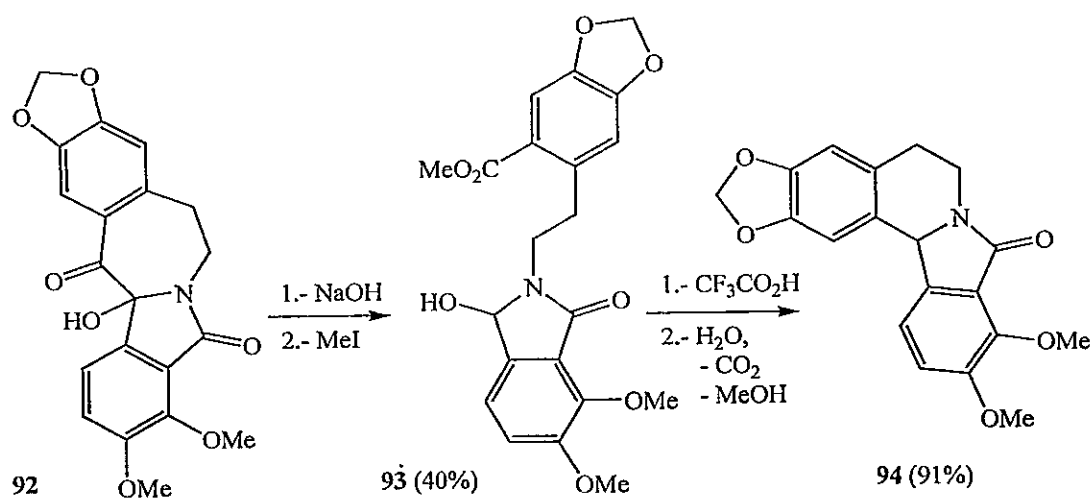
De todos los sistemas tetracíclicos que se muestran en la Figura 21, el esqueleto fundamental, isoindolo[1,2-*a*]isoquinolina no parece haber sido estudiado desde el punto de vista farmacológico, más allá del trabajo citado de 1972,⁸⁶ por lo cual se justifican nuevas investigaciones sobre moléculas de este tipo que pudieran presentar actividad. Por otra parte, este sistema está distribuido en la naturaleza. Toda una serie de alcaloides con este esqueleto han sido aislados de la planta *Cocculus hirsutus*, que crece en Pakistán e incluyen la jantina (87),⁸⁷ la jantina *N*-óxido (88),⁸⁸ la hirsutina (89),⁸⁹ y la haiderina (90).⁹⁰ El alcaloide nuevamina (91) fue encontrado en el arbusto *Berberis darwinii*, que crece en Chile y Argentina (Figura 22).^{91a,b,92}

Figura 22:



Una ruta biogénica que intentó racionalizar la formación de la nuevamina partiendo de la muy abundante y ampliamente distribuida berberina ha sido postulada.⁹³ Esta ruta contempla el paso de la chilena (92), compuesto que también ha sido aislado de plantas del género *Berberis*, a la nuevamina, para la cual se suponía la estructura 94 (Esquema 8).

Esquema 8:



El proceso incluye la ruptura del anillo de azepina de la chilena por acción de una base con la formación de una α -hidroxilactama (93) como intermediario. La posterior sustitución electrofílica aromática en medio ácido da lugar a 94, pasando por un intermediario catiónico. Sin embargo, esta ruta no tiene mayor asidero una vez corregida la estructura de la nuevamina.^{91b}

Es posible señalar que la síntesis de estos sistemas se basa principalmente en dos enfoques que incluyen precursores de tipo isoindólico o isoquinolínico.

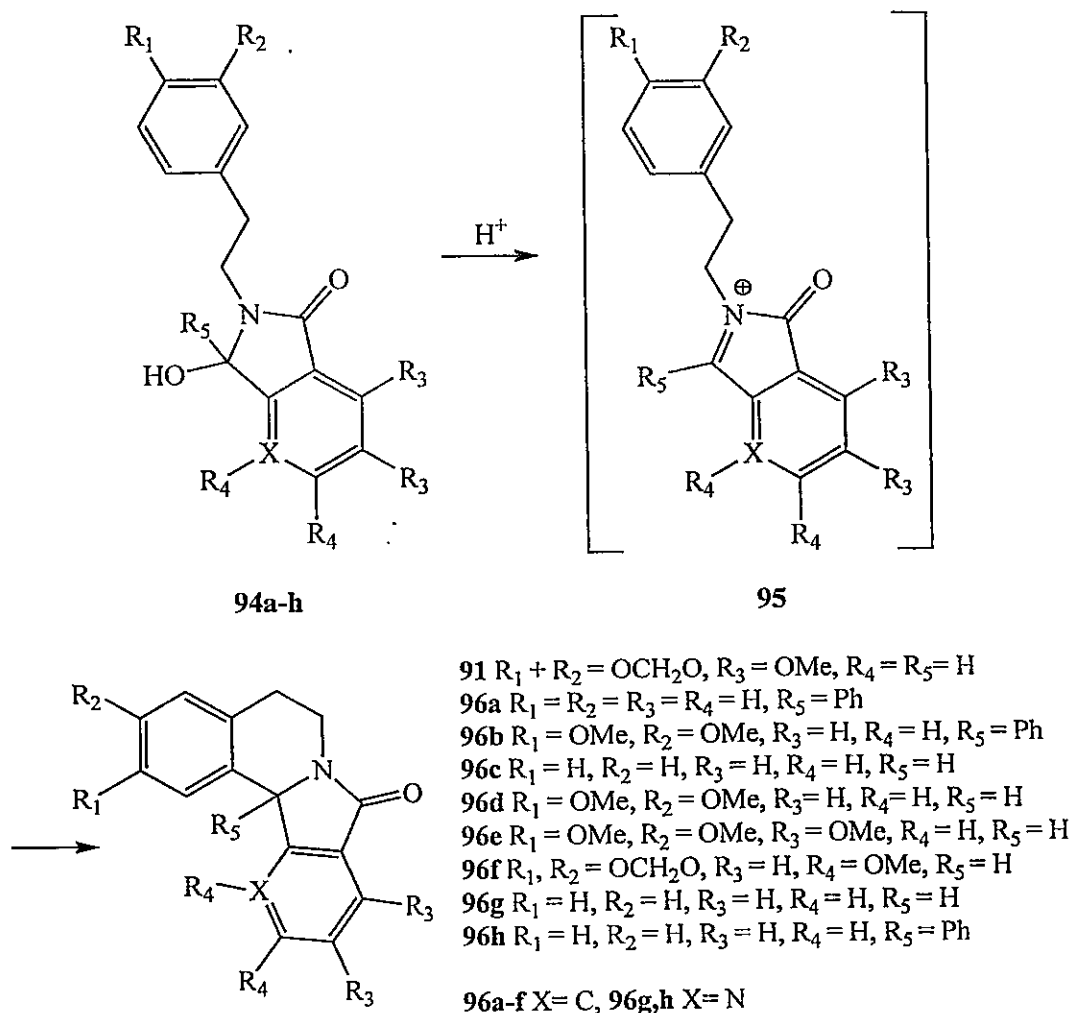
1.8.1- SÍNTESIS DE ISOINDOLO[1,2-*a*]ISOQUINOLINAS

1.8.1.1- SÍNTESIS A PARTIR DE DERIVADOS ISOINDÓLICOS

La sustitución electrofílica aromática intramolecular de un catión *N*-aciliminio derivado de isoindol-2-ona sobre un anillo bencénico es una de las vías más antiguas conocidas para obtener isoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-7-onas (96a-f) y (91) así

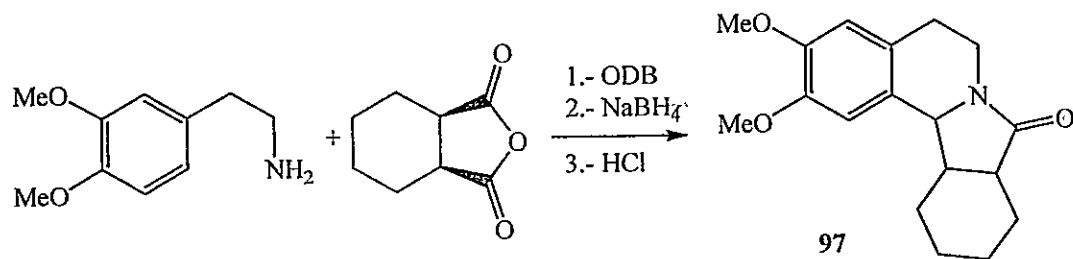
como también aza-análogos (**96g, h**).^{90,94-97} Las α -hidroxilactamas **94a-h** fueron obtenidas por reducción de las respectivas imidas generadas a su vez por la condensación de las correspondientes aminas primarias con los correspondientes anhídridos ftálicos (Esquema 9).^{90,94-97}

Esquema 9:



La utilización de homoveratrilamina y el anhídrido del ácido *cis*-ciclohexano-1,2-dicarboxílico da lugar a la obtención de la octahidroisoindolo[1,2-*a*]isoquinolina **97** (Esquema 10).^{91,92}

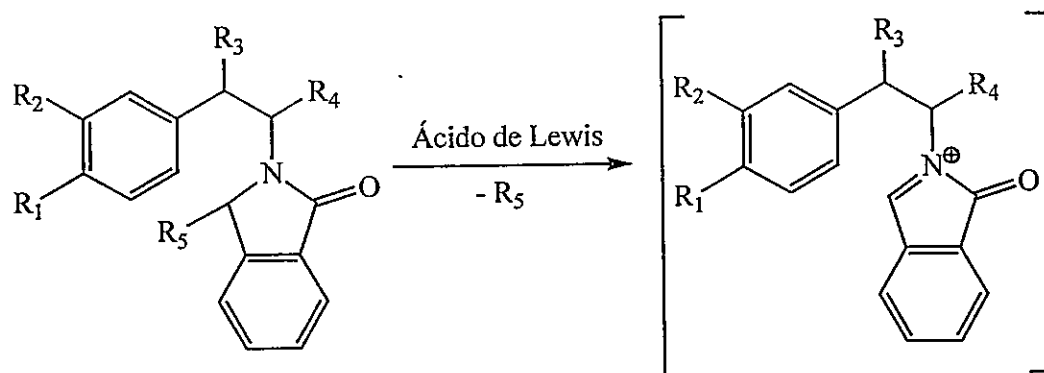
Esquema 10:



La ciclación intramolecular de **98**, donde R_5 es un grupo 1- o 2-benzotriazolilo (**98a-e**) o un metoxilo (**98f, g**), también puede ser efectuada por la acción de un ácido de Lewis (Esquema 11).⁹⁸⁻¹⁰⁰

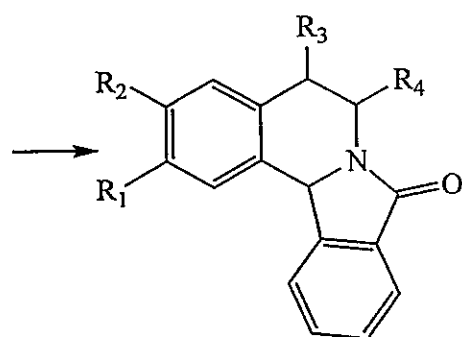
Los sistemas 3-benzotriazol-1- y 2-isoindol-1-ona (**98a-e**), fueron obtenidos por condensación de 2-ariletilaminas, benzotriazol, y ácido ftalaldehídico (AF).¹⁰¹

Esquema 11:



98a-e R_5 = Benzotriazolilo

98f,g R_5 = OMe



99a $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = H, R_4 = H$

99b $R_1 = OMe, R_2 = H, R_3 = H, R_4 = H$

99c $R_1 = OMe, R_2 = OMe, R_3 = H, R_4 = H$

99d $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = (S)\text{-CH}_2\text{OH}, R_4 = H$

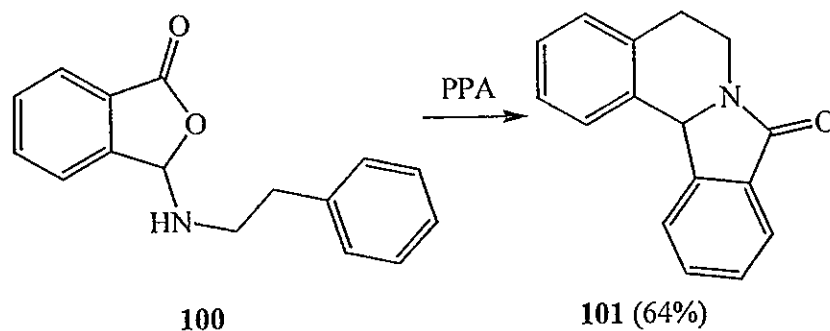
99e $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = (S)\text{-OH}, R_4 = H$

99f $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = H, R_4 = H$

99g $R_1 = OMe, R_2 = OMe, R_3 = H, R_4 = H$

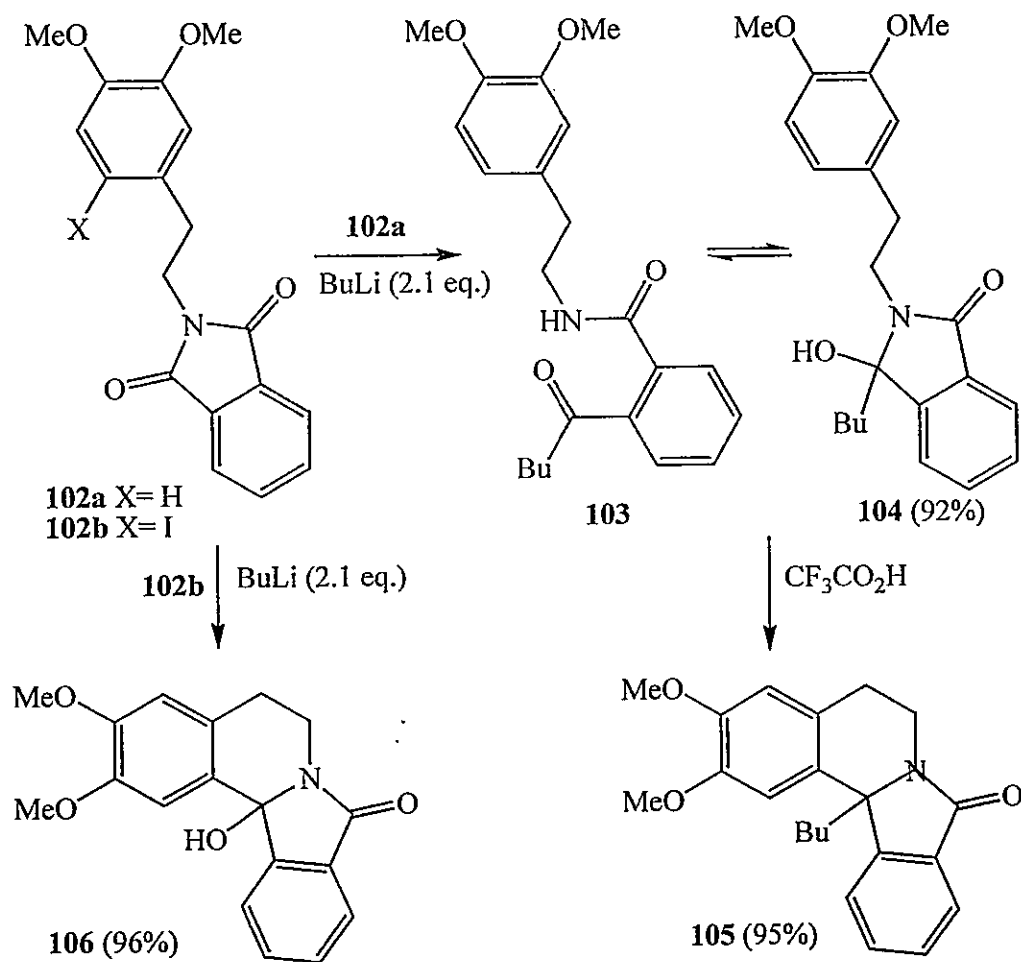
Una ruta alternativa contempla la ciclación intramolecular de la aminoftalida **100** a la isoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-ona (**101**) mediada por ácido polifosfórico (PPA).¹⁰¹ El precursor **100** es sintetizado a partir de β -feniletilamina con ácido ftalaldehídico (AF). (Esquema 12).

Esquema 12:



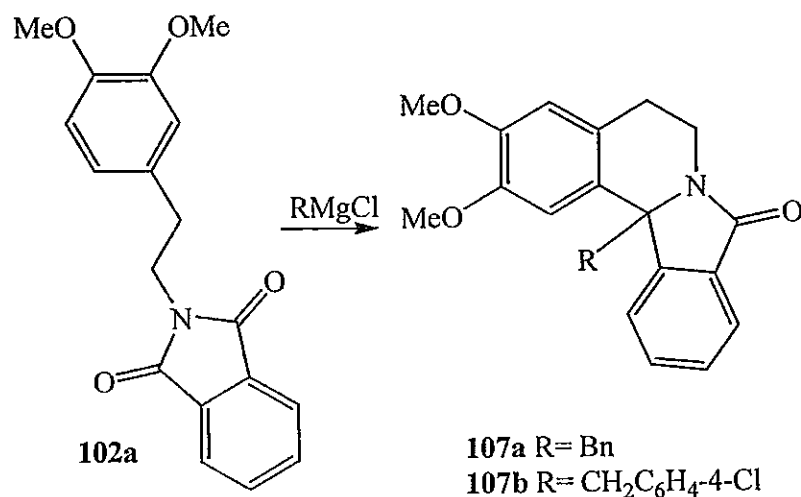
Una isoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-ona con un grupo butilo en el C-12b se ha obtenido por reacción entre *N*-arilftalimidias y butillitio (BuLi).^{102,103a,b} El tratamiento de la ftalimida **102a** con BuLi en THF conduce a la cetona (**103**), que existe en equilibrio con su forma cíclica (**104**). La posterior ciclación en medio ácido de la α -hidroxilactama **104** da lugar a la formación de la isoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-ona **105**. La isoindoloisoquinolina **106** se obtiene a partir de la 2-[2-(3,4-dimetoxi-6-iodofenil)etil]isoindolin-1,3-diona (**102b**) en una sola etapa (Esquema 13) debido a que el iodoareno reaccionaría más rápidamente con butillitio que el carbonilo de la ftalimida, generando un carbanión que atacaría a esta última.

Esquema 13:



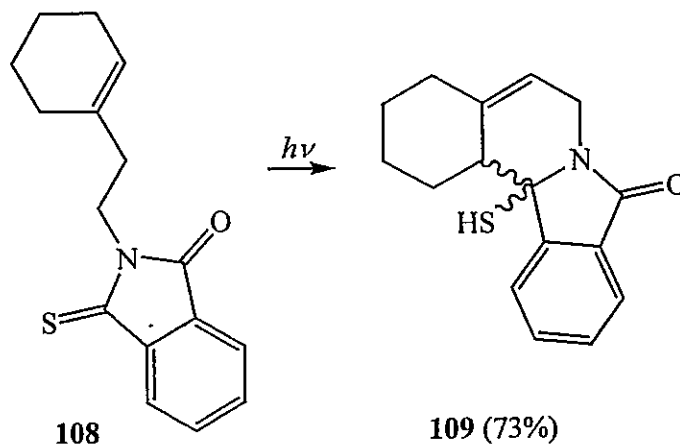
Reactivos de Grignard pueden ser utilizados en lugar de BuLi.⁹⁰ La ftalimida **102a** reacciona con cloruro de bencilmagnesio o cloruro de p-clorobencilmagnesio, dando en rendimientos moderados derivados alquilados en la posición 12b del sistema isoindoloisoquinolínico (**107a,b**) (Esquema 14).

Esquema 14:



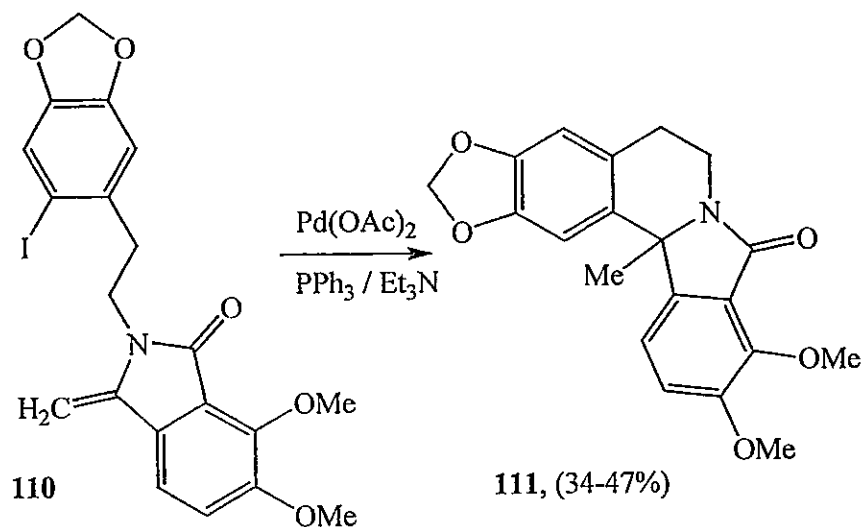
La ciclación inducida fotoquímicamente de la monotioftalimida **108** conduce a la formación de una mezcla de diastereoisómeros tiolados en la posición 12b (**109**), en una proporción 1:1 (Esquema 15).¹⁰⁴

Esquema 15:



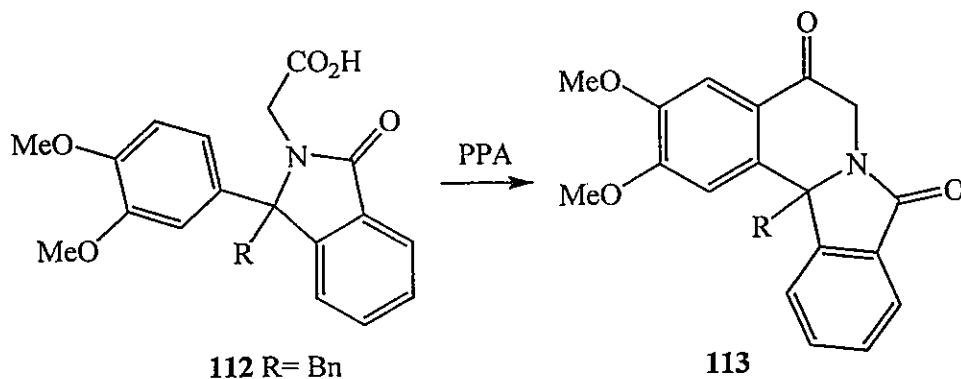
Bajo ciertas condiciones de reacción (reacción de Heck), la 2-[2-(3,4-metilendioxi-6-iodofenil)etil]-3-metilenoftalimidina (**110**) da con un rendimiento aceptable el producto 12b-alkilado **111** (Esquema 16).¹⁰⁵

Esquema 16:



El ácido 3-bencil-3-(3,4-dimetoxifenil)ftalimidin-2-acético (112) se convierte regioespecíficamente, por la acción de ácido polifosfórico (PPA), en la correspondiente 12b-bencilisoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-ona (113).¹⁰⁶ El precursor 112 fue sintetizado a partir del ácido 3-bencilidenftalimidin-2-acético y 1,2-dimetoxibenceno en presencia de ácido perclórico o PPA (Esquema 17).

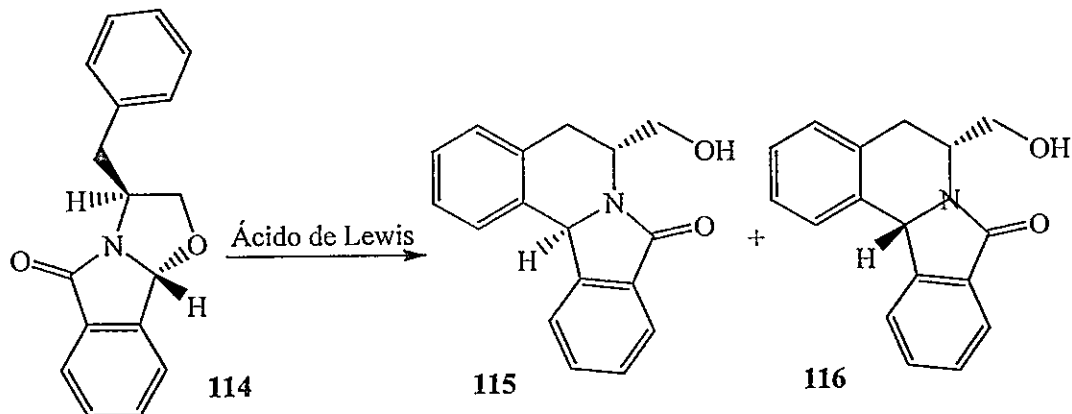
Esquema 17:



Las isoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-onas 115 y 116 se pueden obtener a partir de la oxazolidina tricíclica 114.¹⁰⁷ Bajo la influencia de un ácido de Lewis, 114 genera un catión *N*-aciliminio, que funciona como electrófilo para la posterior reacción de ciclación. Existe dependencia del catalizador en la diastereoselectividad de la reacción,

siendo el trimetilsililtriflato el mejor, ya que genera una proporción 115:116 de 49:1 (Esquema 18).

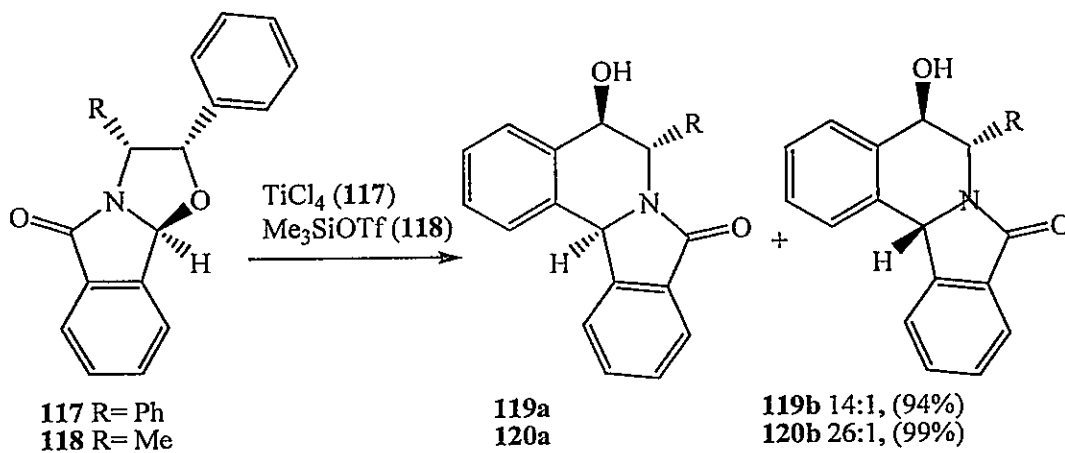
Esquema 18:



Ácido de Lewis: SnCl_4 , TiCl_4 , BF_3OEt_2 , Me_3SiOTf

El mismo método fue utilizado partiendo de las lactamas tricíclicas 117 y 118 (Esquema 19).

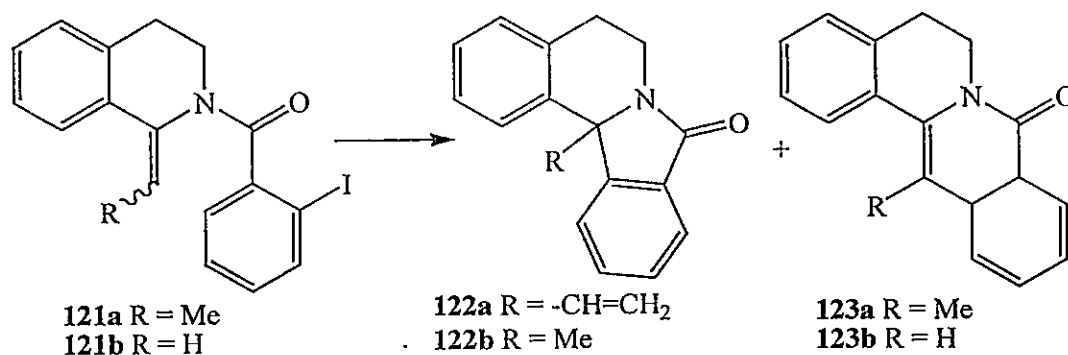
Esquema 19:



1.8.1.2.- SÍNTESIS A PARTIR DE DERIVADOS ISOQUINOLÍNICOS

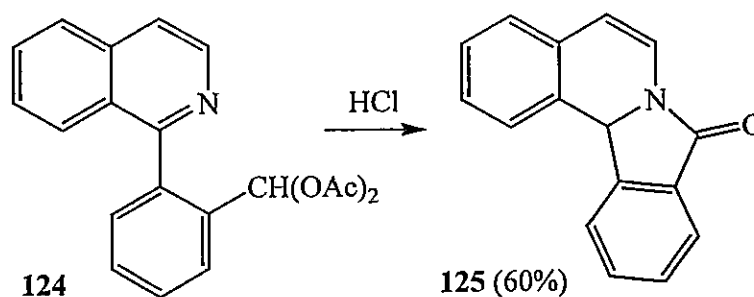
La reacción de Heck intramolecular a partir de *o*-iodobenzamidas (**121**) catalizada por acetato de paladio (II) conduce a la formación de una mezcla de productos de ciclación (**122** y **123**).¹⁰⁸⁻¹¹⁰ Los precursores (**121a,b**) se obtienen mediante la reacción de Schotten-Baumann entre la 1-alqueniliden-3,4-dihidroisoquinolina y el cloruro de 2-iodobenzoylo (Esquema 20).

Esquema 20:



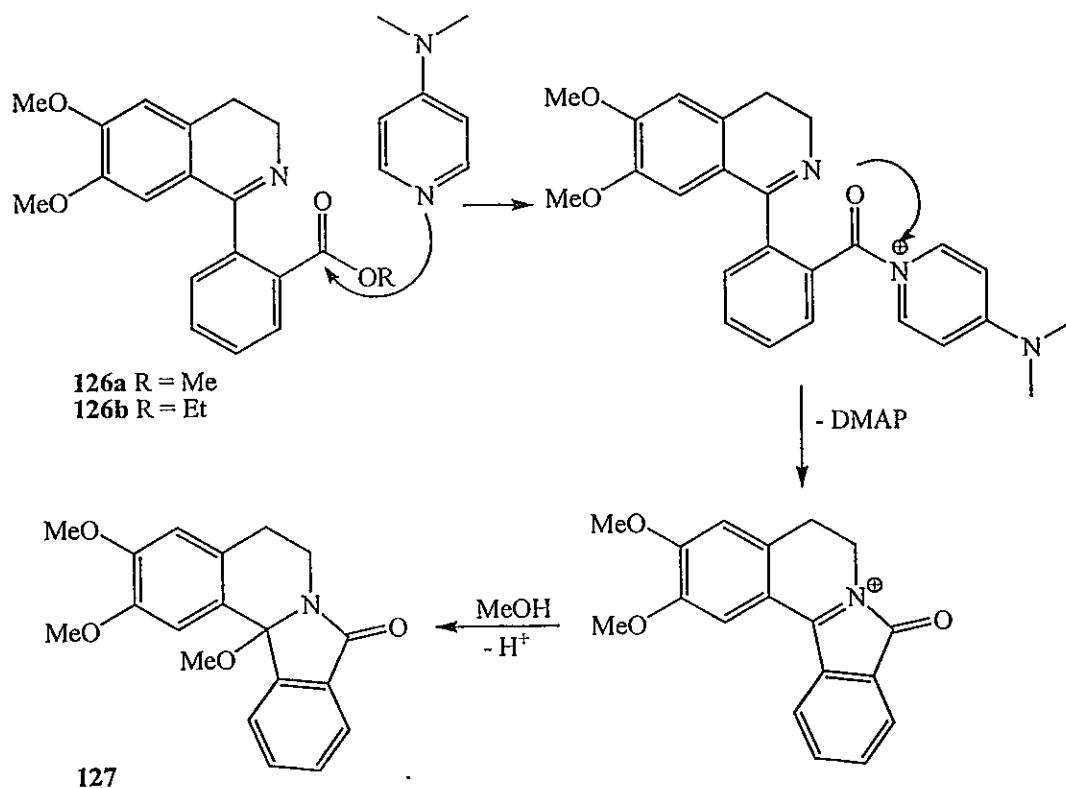
El tratamiento del 2-(1-isoquinolil)bencilidendiacetato (**124**) con ácido clorhídrico diluido conduce a la formación de la 12*bH*-isoindolo[1,2-*a*]isoquinolín-8-ona (**125**) (Esquema 21).¹¹¹

Esquema 21:



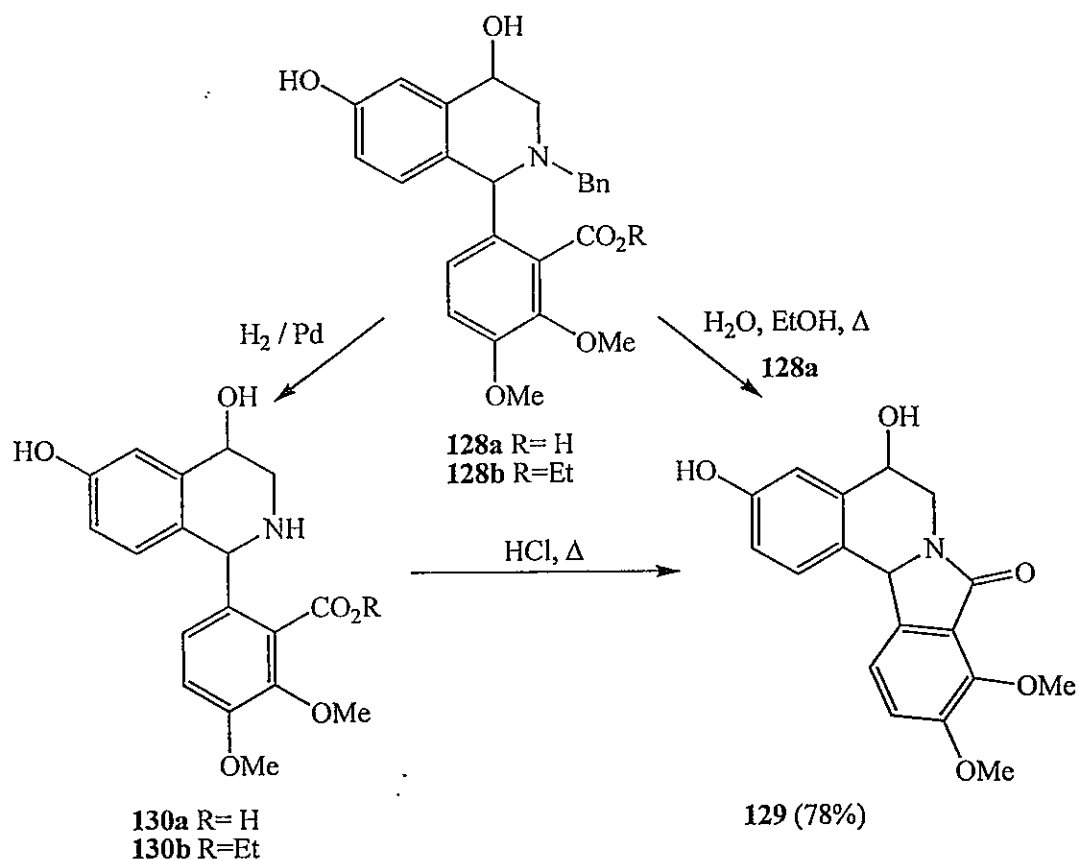
La conversión de la 1-aryl-3,4-dihidroisoquinolina **126** en la lactama **127** se ha llevado a cabo con una disolución metanólica de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (Esquema 22).¹¹²

Esquema 22:



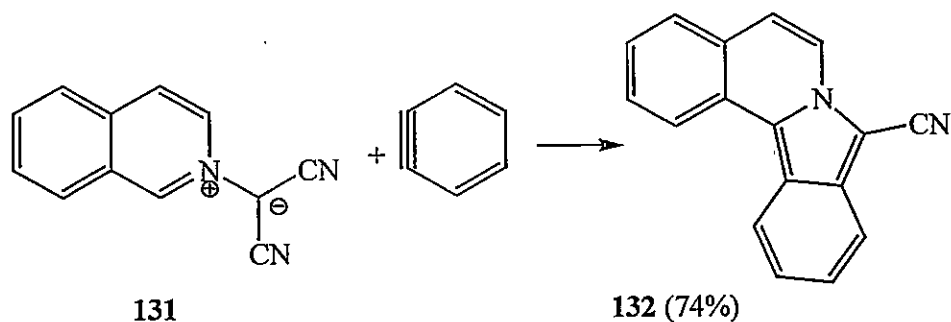
Cuando una solución hidroalcohólica de ácido 6-(4,6-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-1-isoquinolil)-2,3-dimetoxibenzoico (**128**) es calentada, da lugar a la formación de una isoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-ona (**129**) en lugar del producto de desbencilación.¹¹³ Las 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinas no sustituidas en el átomo de nitrógeno **130a,b**, obtenidas por hidrogenación catalítica a partir de los *N*-bencil derivados **128a,b** se convierten en las correspondientes 5,6,8,12b-tetrahydroisoindoloisoquinolina **129** cuando son calentadas con ácido clorhídrico (Esquema 23).

Esquema 23:



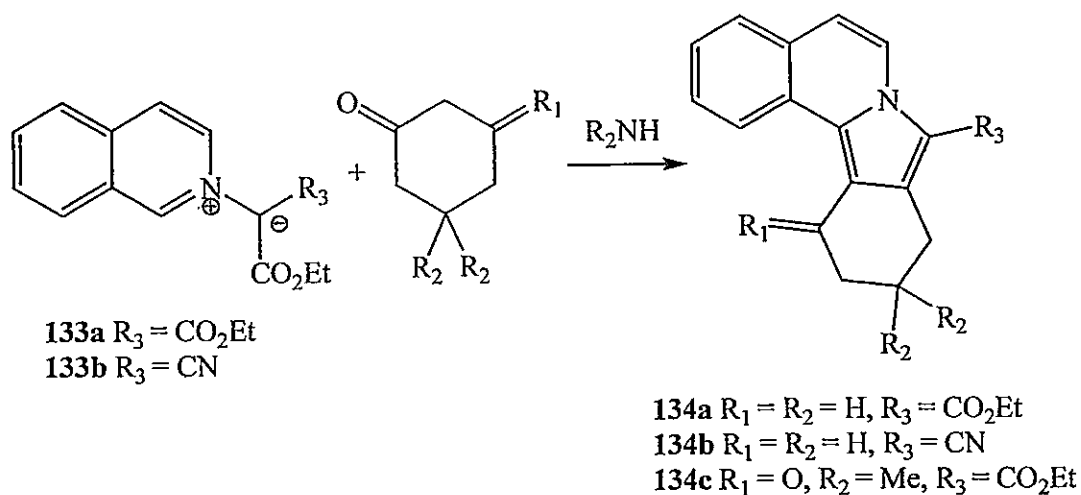
La 8-cianoisindolo[1,2-*a*]isoquinolina (**132**) es sintetizada mediante la reacción de **131** con bencino (Esquema 24).¹¹⁴

Esquema 24:



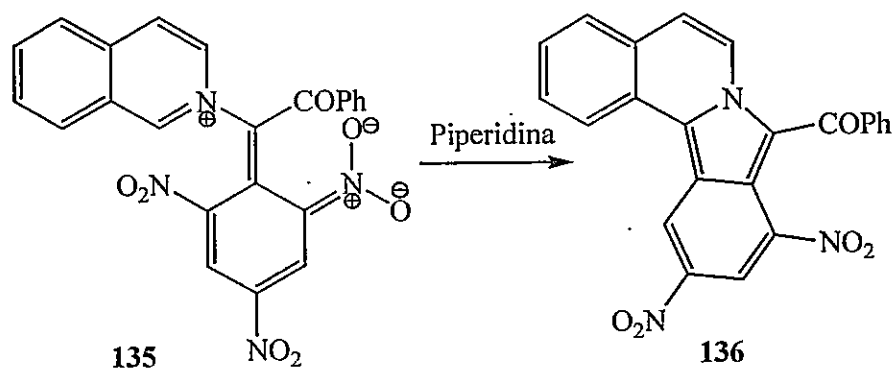
Isindoloisoquinolinas parcialmente hidrogenadas (**134a-c**) pueden ser obtenidas a partir de reacciones de cicloadición entre iluros de isoquinolinio (**133a,b**) y ciclohexanona o dimedona en presencia de aminas secundarias (Esquema 25).^{115,116}

Esquema 25:



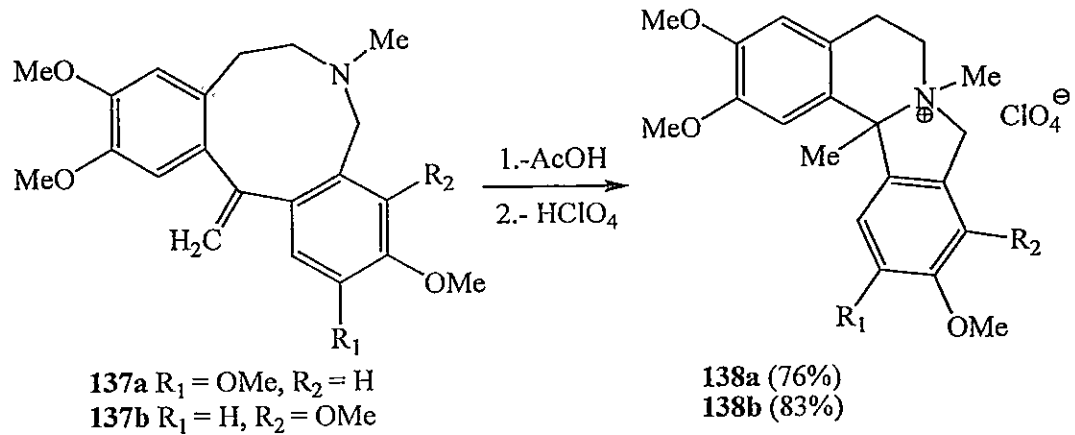
La betaína **135** se convierte por acción de una base en la dinitroisoindolesoquinolina **136** (Esquema 26).¹¹⁷

Esquema 26:



La acción del ácido acético en el anillo aminado de nueve miembros de **137** conduce a la formación de las 12b-metilisoindolo[1,2-*a*]isoquinolinas **138a,b**, aisladas como percloratos (Esquema 27).¹¹⁸

Esquema 27:



2.- HIPOTESIS Y OBJETIVOS

Entre las 1-azabenzantronas, sólo dos derivados han sido estudiados desde el punto de vista de su actividad citotóxica, con resultados positivos. Compuestos de este tipo pueden presentar, debido a su núcleo heterocíclico plano, su estructura iminoquinónica y por analogía con otros sistemas similares, actividad citotóxica frente a células cancerígenas.

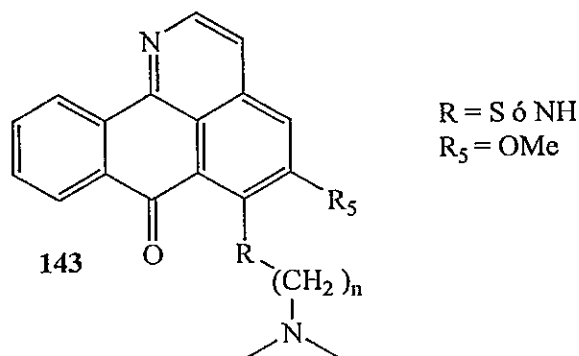
2.1.- HIPOTESIS DE TRABAJO

- Compuestos con el esqueleto básico de la 1-azabenzantrona o 7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona presentan actividad citotóxica frente a células cancerígenas.
- La actividad citotóxica de derivados de 1-azabenzantrona se puede modular modificando los sustituyentes y su posición dentro de ésta. Estas estructuras modificadas superarán la resistencia a drogas múltiples (MDR) basada en la excreción activa del fármaco.
- Es posible realizar reacciones de sustitución nucleofílica aromática en precursores comunes en los cuales el centro reactivo, en posición *orto* con respecto a un carbonilo, se encuentre unido a un grupo metoxilo como nucleófilo.

2.2.- OBJETIVOS

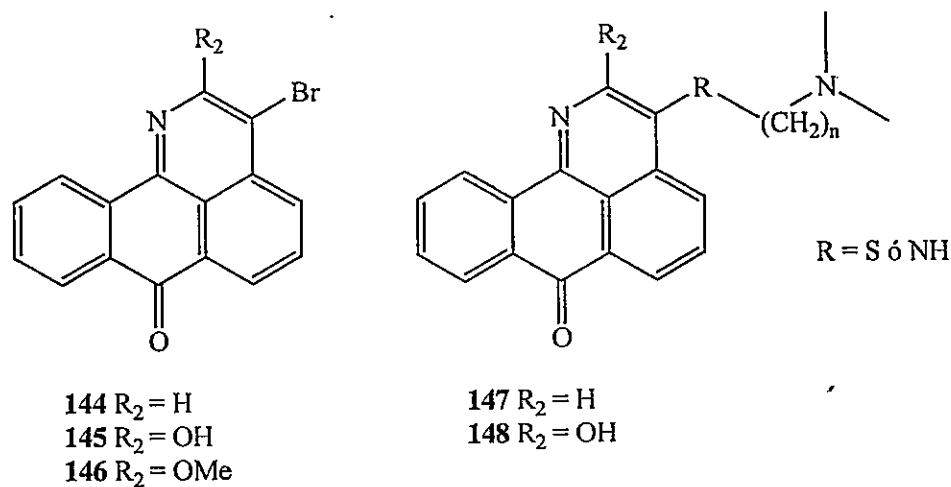
- a) La síntesis de sistemas 7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona (1-azabenzantrona) con sustituyentes diversos en C-6.
- b) Estudiar reacciones de sustitución nucleofílica aromática en precursores comunes en los cuales C-6 se encuentre unido a un grupo metoxilo, lo que daría lugar a derivados con la estructura general 143 (Figura 22).

Figura 22:



c) Síntesis de 1-azabenzantronas bromadas en C-3,^{66,67,81} debido a la reactividad que presentan la 1-aza-3-bromo-benzantrona (144), 1-aza-3-bromo-2-hidroxibenzantrona (145) y 1-aza-3-bromo-2-metoxibenzantrona (146) con nucleófilos, que permite la obtención de 1-azabenzantronas con cadenas aminadas en C-3 (147-148, Figura 23).

Figura 23:



d) Síntesis de compuestos con longitud variable de la cadena que une estos la 1-azabenzantrona con el grupo amino terminal, con lo que se llegaría finalmente a compuestos donde n podría variar entre 1 y 3.

3.- RESULTADOS Y DISCUSION

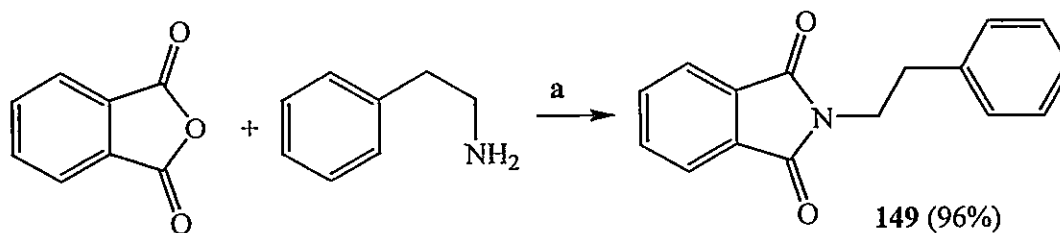
3.1.- SÍNTESIS DE 1-AZABENZANTRONAS.

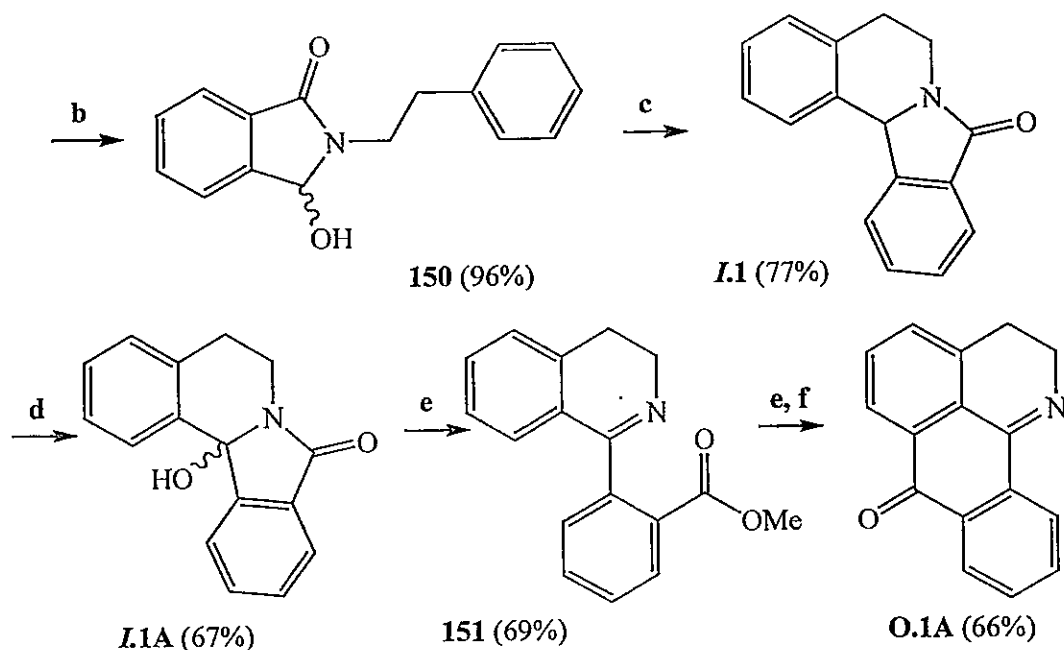
Con el fin de obtener información en relación a la importancia que pudieran tener tanto la incorporación de un anillo adicional al cromóforo de antraquinona como el grado de insaturación del sistema 7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona para la actividad citotóxica, se procedió a la síntesis de compuestos con los anillos A, B y D aromáticos y de sus análogos parcialmente reducidos (2,3-dihidro-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona), además de algunas antraquinonas correspondientes a las estructuras anteriores.

3.1.1.- SÍNTESIS DE DERIVADOS DE 2,3-DIHIDRO-1-AZABENZANTRONAS

De acuerdo a lo informado por Fabre *et al.* para la síntesis de 9,10-dimetoxi-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona,⁷⁹ y siguiendo esencialmente el procedimiento de Sobarzo *et al.*,¹⁴² la reducción parcial de la ftalimida **149** con NaBH₄ en MeOH/dioxano (1:1) generó **150** el cual, por ciclación con HCl al 37% generó la 5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2-*a*]isoquinol-8-ona (desde ahora en adelante, **I.1**). La posterior oxidación de **I.1** con aire en MeOH, dio con buen rendimiento 12b-hidroxi-5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2-*a*]isoquinol-8-ona (**I.1A**). Esta última se hizo reaccionar con Me₂SO₄ en MeOH a reflujo para obtener el éster metílico de la 3,4-dihidroisoquinolina **151**, generando con H₂SO₄ / SO₃ la 2,3-dihidro-1-azabenzantrona (**O.1A**) (Esquema 28).

Esquema 28:



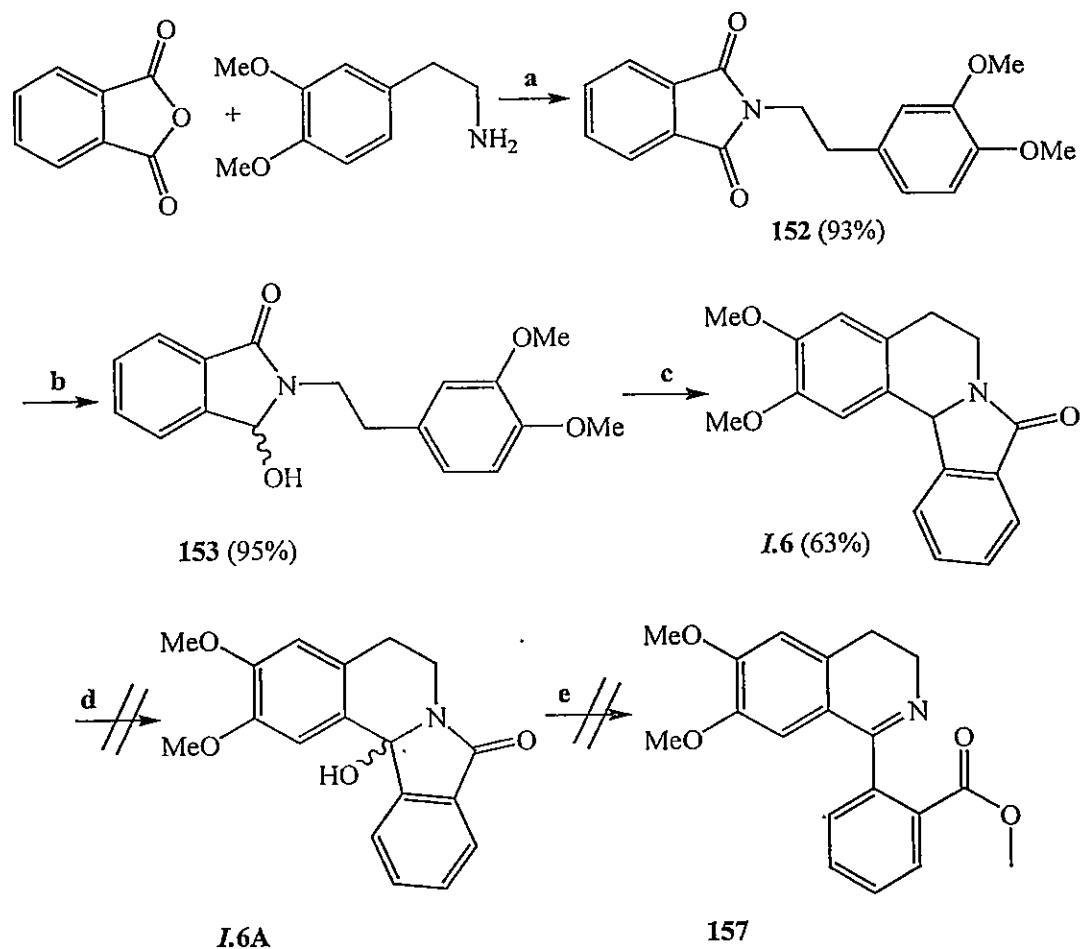


Reactivos y condiciones: (a) EtOH, 80 °C; (b) NaBH₄, MeOH / dioxano, reflujo, 3 h; (c) HCl 37%, reflujo, 1 h; (d) KOH 0.5 M / MeOH, aire, reflujo, 24 h; (e) Me₂SO₄ / MeOH, reflujo, 3 h; (f) HCl 37%, reflujo, 4 h; (g) H₂SO₄ / SO₃, 0-5 °C, 24 h.

Esta vía sintética resultó ser una excelente alternativa para la síntesis del compuesto deseado (**O.1A**), ya que cada paso se efectuó con alto rendimiento, sin la formación de productos secundarios y dando lugar a un producto final de fácil purificación (Esquema 28).

Dados los resultados de la ruta anteriormente descrita, se procedió a la búsqueda de condiciones experimentales adecuadas para la síntesis de 2,3-dihidro-5,6-dimetoxi-1-azabenzantrona, uno de los precursores necesarios para realizar reacciones de sustitución nucleofílica aromática con un grupo metoxilo como nucleófilo. Sin embargo, y a pesar de los buenos resultados obtenidos en etapas tempranas de la ruta sintética, la oxidación con aire de **I.6** a **I.6A** con KOH/MeOH y burbujeo de aire no fue efectiva (finalmente fue obtenido **I.6A** mediante intentos de reducción de **I.6** con LiAlH₄), así como tampoco lo fue la posterior apertura del sistema 2,3-dimetoxi-12b-hidroxi-5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-ona con Me₂SO₄ en MeOH, recuperándose mayoritariamente el compuesto de partida (Esquema 29).

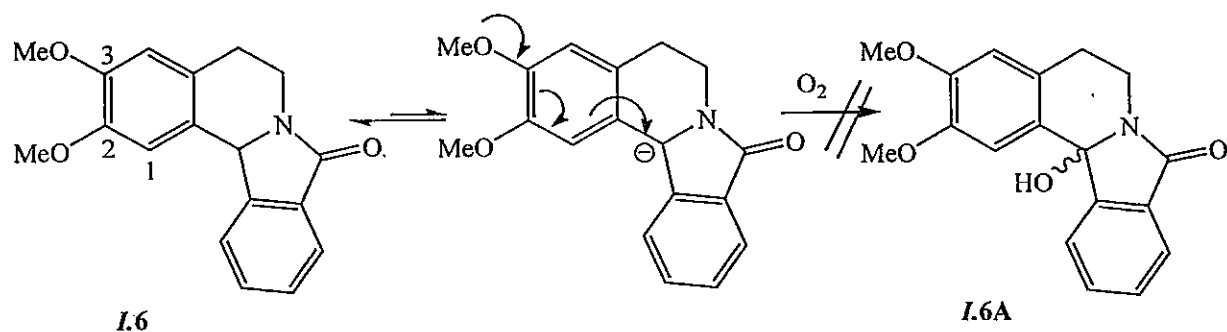
Esquema 29:



Reactivos y condiciones: (a) EtOH, 80 °C; (b) NaBH₄, MeOH / dioxano, reflujo, 3 h; (c) HCl 37%, reflujo, 1 h; (d) KOH 0.5 M / MeOH, aire, reflujo, 24 h; (e) Me₂SO₄ / MeOH, reflujo, 3 h.

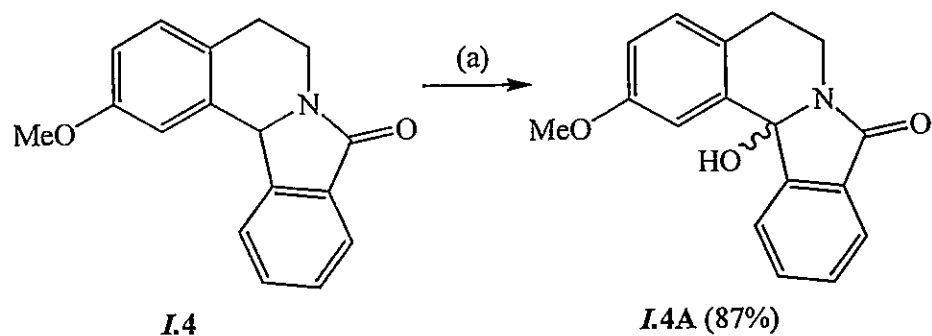
El hecho que la oxidación de **I.1** a **I.1A** requiera la presencia de una base fuerte induce a pensar que el mecanismo involucra la sustracción del protón en C-12b, generando un carbanión en una etapa temprana de la reacción. El efecto electrón donador que ejerce el grupo metoxilo que en **I.6** se encuentra en *para* a esta posición (C-3 del sistema isoindoloisoquinolinona) desestabilizaría el carbanión formado, haciendo menos eficiente la posterior reacción de oxidación que daría lugar a (**I.6A**) al reducir la reactividad del carbono doblemente bencílico (Esquema 30).

Esquema 30:



Para evaluar si es éste el efecto que ejerce el grupo metoxilo en C-3 sobre la oxidación del sistema (*I.6*), se procedió a la síntesis de 2-metoxi-5,6,8,12b-tetrahydroisoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-ona (*I.4*) y se sometió a la reacción de oxidación bajo las mismas condiciones experimentales anteriormente descritas. En este caso, la reacción dio lugar a la 12b-hidroxi-2-metoxi-5,6,8,12b-tetrahydroisoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-ona (*I.4A*) con buen rendimiento (87%), evidenciando la importancia que tiene el metoxilo en posición *para* al carbono doblemente bencílico en la desestabilización del carbanión intermediario, impidiendo de esta manera la posterior oxidación del sistema (Esquema 31).

Esquema 31:

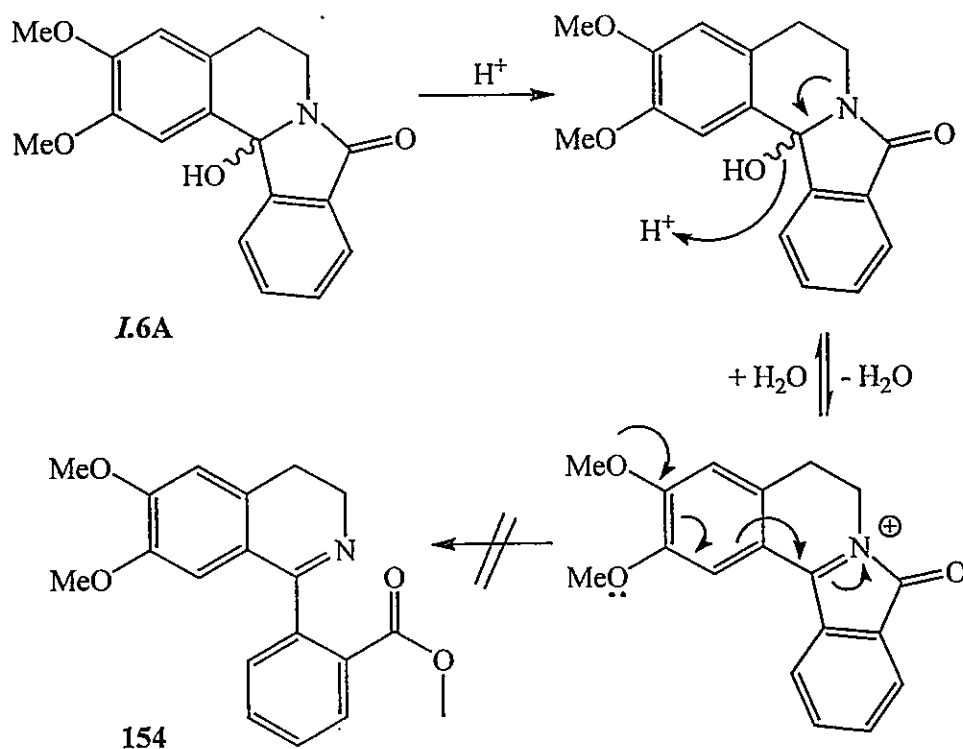


Reactivos y condiciones: (a) KOH 0.5 M / MeOH, aire, reflujo, 24 h.

Ahora bien, la oxidación de **I.3** (3-metoxi-5,6,8,12b-tetrahydroisoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-ona) bajo las mismas condiciones de reacción no dio lugar al producto hidroxilado en 12b, recuperándose intacto el compuesto de partida, lo que hace pensar nuevamente en un intermediario carbaniónico para esta reacción.

Como anteriormente se expuso, la apertura de 2,3-dimetoxi-12b-hidroxi-5,6,8,12b-tetrahydroisoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-ona (**I.6A**, obtenido por reacción de **I.6** con LiAlH_4) con Me_2SO_4 en MeOH no fue efectiva. Esto se debería probablemente a que el grupo metoxilo en C-3 ejerce nuevamente un efecto en el sistema, pero esta vez estabilizando el catión iminio formado por la eliminación del grupo hidroxilo en C-12b, impidiendo la adición nucleofílica de MeOH al carbono carbonílico de la lactama, haciendo improbable la posterior eliminación y formación del derivado 1-(2'-metoxicarbonilfenil)-3,4-dihidro-6,7-dimetoxiisoquinolina (**154**) (Esquema 32).

Esquema 32:

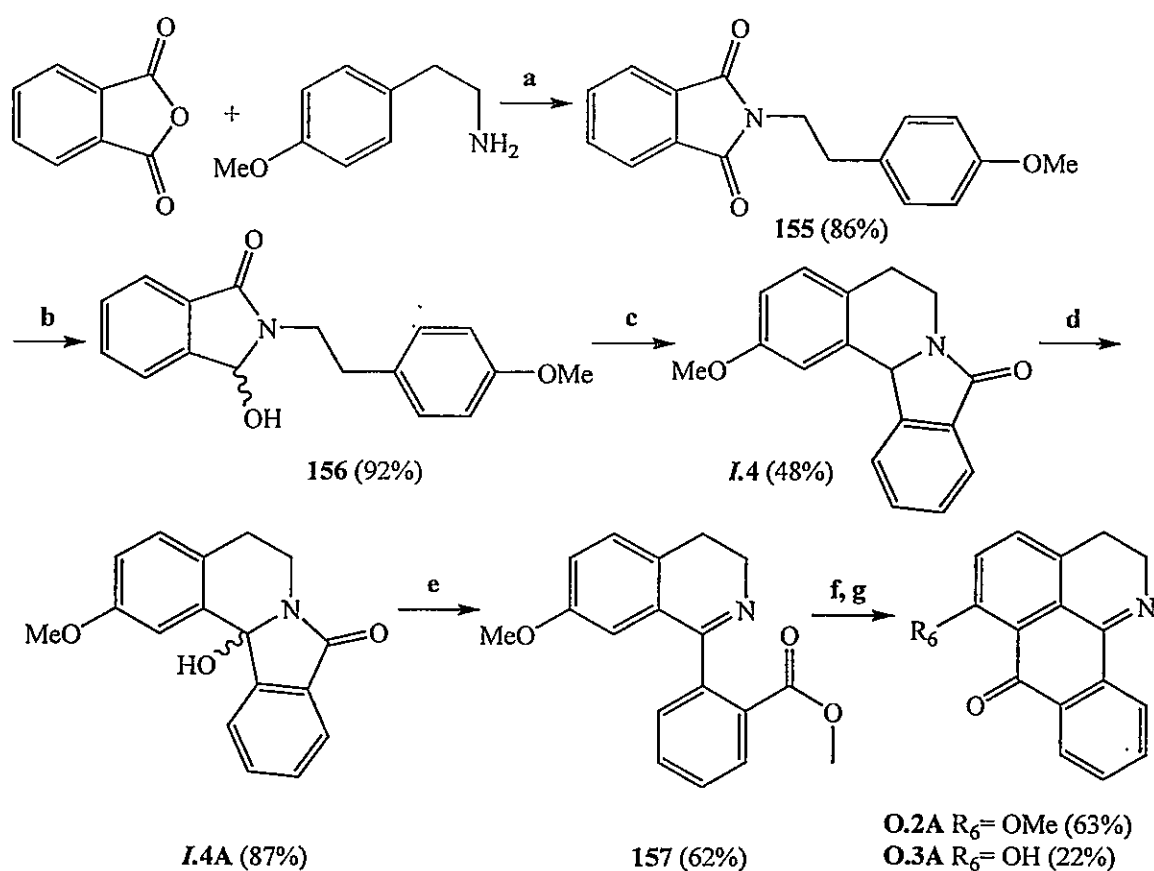


Para evaluar el efecto que ejerce este grupo metoxilo en C-3 en la apertura del sistema tetracíclico y posterior formación de éster metílico **154**, se procedió a la síntesis de 2b-hidroxi-2-metoxi-1-tetrahydroisoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-ona (**I.4A**) y

se sometió a la reacción bajo las mismas condiciones experimentales anteriormente descritas. En este caso, la reacción se llevó a cabo con buen rendimiento (62%), dando lugar al producto deseado (Esquema 33).

En vista de la poca factibilidad que existe para la obtención de 2,3-dihidro-5,6-dimetoxi-1-azabenzantrona mediante esta vía sintética, se procedió a continuar con la ruta en ausencia del grupo metoxilo en C-3, a partir de la 12b-hidroxi-2-metoxitetrahydroisoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-ona (**I.4A**) (Esquema 33).

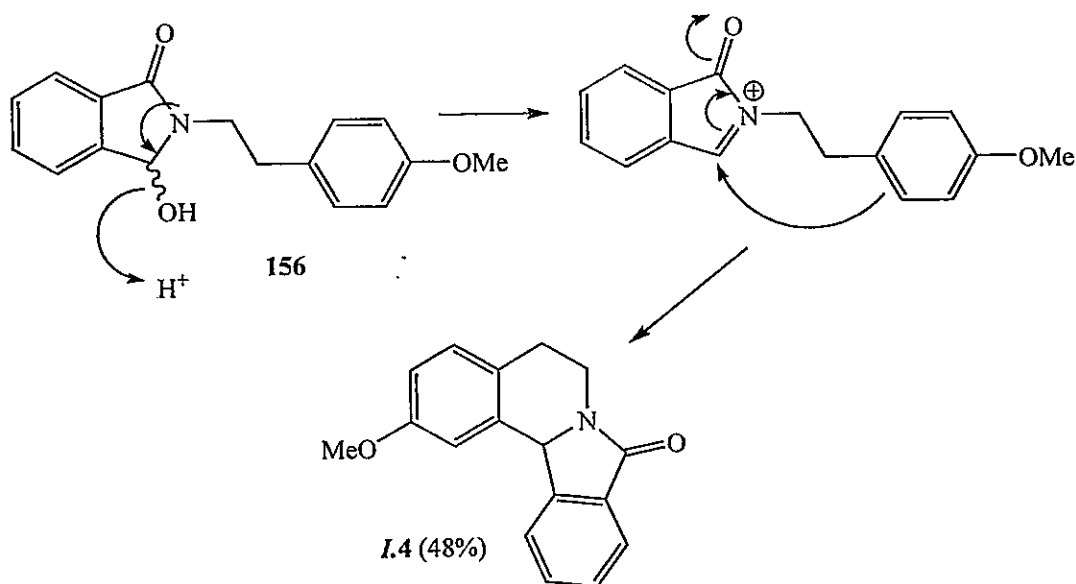
Esquema 33:



Reactivos y condiciones: (a) EtOH, 80 °C; (b) NaBH₄, MeOH / dioxano, reflujo, 3 h; (c) HCl 37%, reflujo, 1 h; (d) KOH 0.5 M / MeOH, aire, reflujo, 24 h; (e) Me₂SO₄ / MeOH, reflujo, 3 h; (f) HCl 37%, reflujo, 4 h; (g) H₂SO₄ / SO₃, 0-5 °C, 24 h.

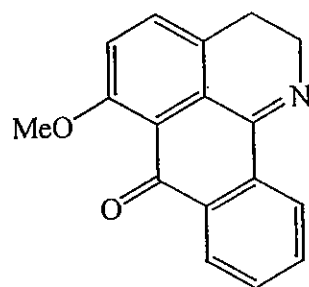
Esta vía sintética dio lugar a dos compuestos no documentados anteriormente (**O.2A** y **O.3A**). Cada paso se efectuó con alto rendimiento, sin la formación de productos secundarios y dando lugar a productos finales de fácil purificación. El compuesto **I.4** fue sintetizado con un rendimiento poco satisfactorio y se presenta, según la bibliografía,¹⁰⁰ como un aceite que en el presente trabajo se logró cristalizar. El bajo rendimiento podría deberse a que la sustitución electrofílica aromática se lleva a cabo en la posición *meta* al grupo metoxilo, posición poco activada para la sustitución electrofílica (Esquema 34).

Esquema 34:

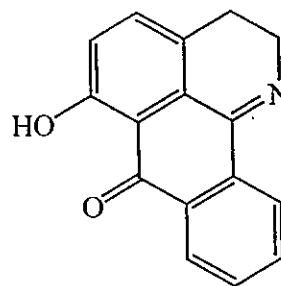


La transformación de **I.4** a **O.2A** en H_2SO_4/SO_3 conduce también a la formación de un producto desmetilado en la posición vecina al lugar de ciclación (**O.3A**) en menor rendimiento (Figura 24). Esta situación es análoga a lo ya reportado en la literatura para compuestos similares.^{52,54,67,69}

Figura 24:



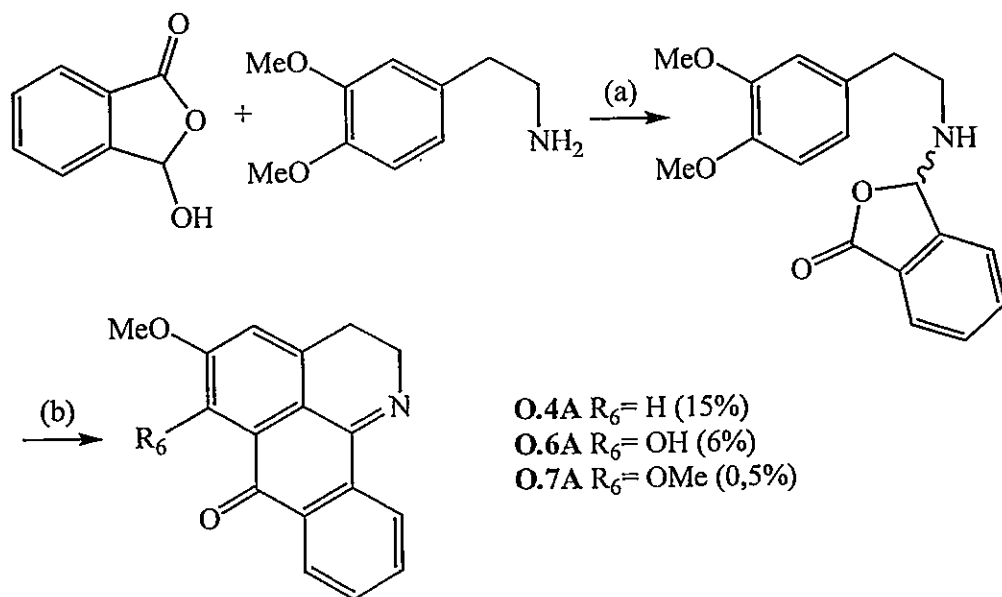
O.2A (63%)



O.3A (22%)

Con el fin de obtener derivados reducidos 5,6-dimetoxilados, se procedió a seguir la ruta que contempla la reacción entre 3,4-dimetoxifenil-etilamina (HV) con ácido ftalaldehídico (AF) (Esquema 35).^{68,69} La 3-aminoftalida generada fue tratada sin purificación ulterior con ácido polifosfórico (PPA) para dar, en pobres rendimientos, las 2,3-dihidro-1-azabenzantronas O.4A, O.6A y O.7A. Tal como se preveía por lo descrito en la bibliografía, ésta no resultó ser una buena ruta de síntesis de estas sustancias, debido a los bajos rendimientos de los productos y lo complejo de su separación.

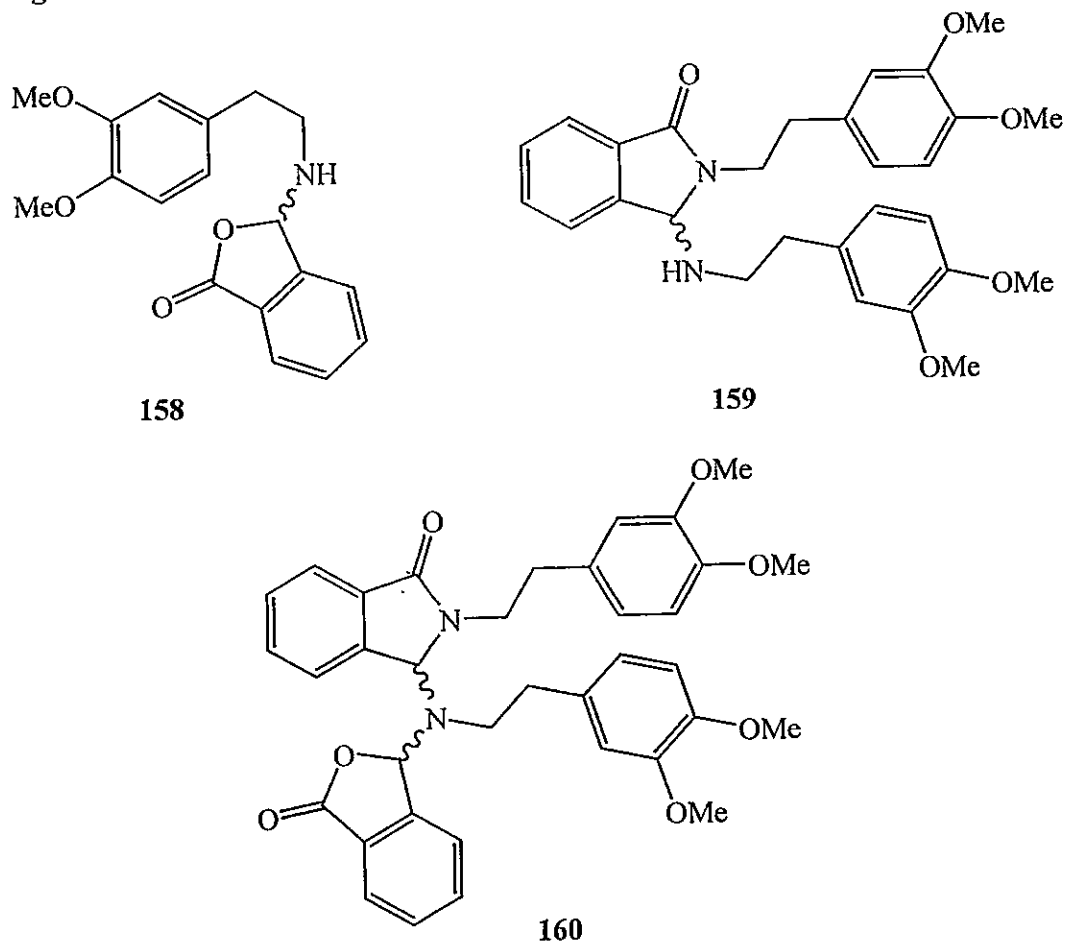
Esquema 35:



Reactivos y condiciones: (a) Tolueno, Dean-Stark, reflujo, 2 h; (b) PPA, 100 °C, 20 min.

Un estudio realizado con anterioridad al presente trabajo, tiene relación con la identificación y caracterización de intermediarios de reacción.⁶⁷ Cabe destacar la interesante formación de productos con unidades de lactona y ftalimidina (Figura 25).

Figura 25:



Según lo reportado,⁶⁷ la formación de las 2,3-dihidro-1-azabenzantronas compite con la formación de las ftalimidinas (159 y 160) las cuales no generan los productos deseados y explicarían en parte lo bajo de los rendimientos.

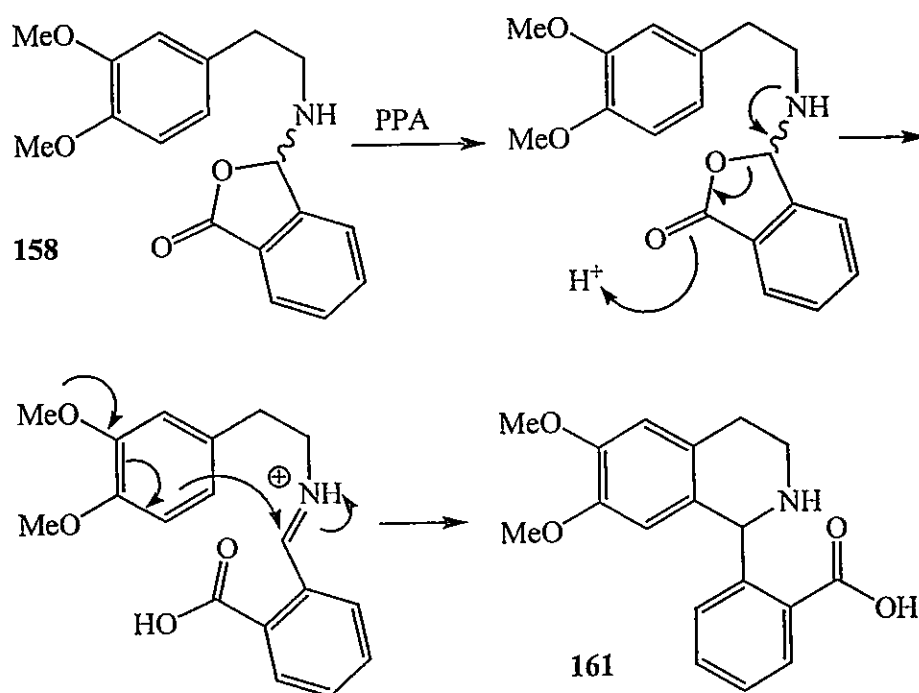
El análisis de los productos de la ciclodeshidratación que forma 1,2-dihidro-1-azabenzantronas confirmó una interesante desmetoxilación selectiva en el carbono vecino al sitio de ciclación (O.4A) y la desmetilación del metoxilo ubicado en esta posición (O.6A). Esto último es análogo a lo observado en la reacción de formación de 6-metoxi-2,3-dihidro-1-azabenzantrona (O.2A) y a los antecedentes expuestos en la literatura.^{52,54,67,69} Sin embargo, en la formación de O.2A no se observa el producto

desmetoxilado y las proporciones de los productos metoxilado (**O.2A**) y desmetilado en C-6 (**O.3A**) son totalmente diferentes. Nuevamente podría existir un efecto ejercido por el grupo metoxilo en C-5 (del sistema 1-azabenzantrona) dentro del mecanismo de demetilación, desmetoxilación y en la proporción final de productos.

Es importante destacar la poca reproducibilidad de esta reacción en relación a las cantidades de productos que se obtienen. Existe una relación entre **O.7A** y **O.6A** de 0,08 en el presente trabajo, mientras que intentos anteriores dieron lugar a relaciones entre **O.7A** y **O.6A** de 0,45,¹⁴² mientras que Walker y Kempton⁶⁹ no habrían detectado la presencia de **O.7A**. Esto apunta a su sensibilidad a factores relativamente sutiles que no han sido controlados en los diversos trabajos.

Un hipotético esquema mecanístico de la reacción revela la formación de un intermediario tetrahidroisoquinolínico (**161**) previo a la ciclación final que formaría la 2,3-dihidro-1-azabenzantrona. Este intermediario no ha sido aislado al realizar la síntesis por esta vía (Esquema 36).

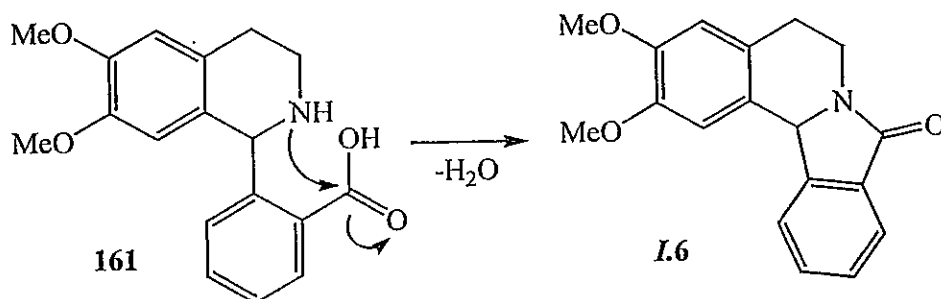
Esquema 36:



Probablemente, la especie (**161**) da lugar al producto tetracíclico (**I.6**), producto que fue aislado y caracterizado como minoritario dentro de esta reacción.

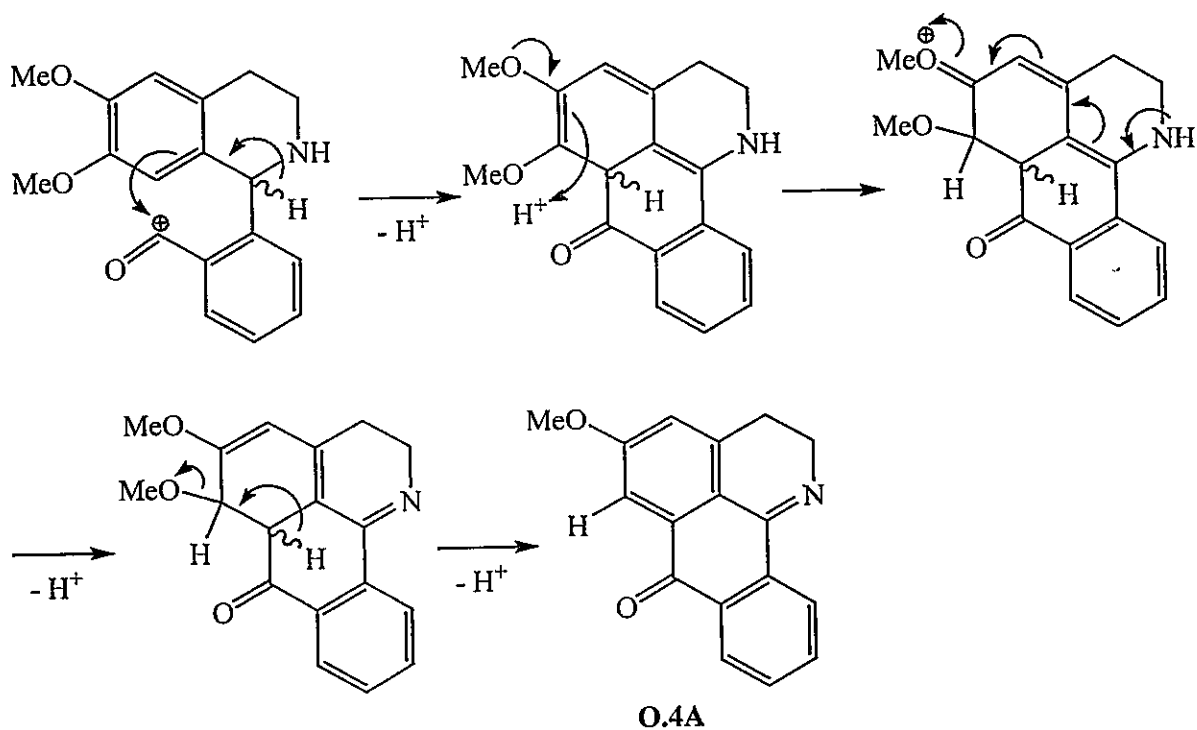
Existe el antecedente⁶⁷ que la proporción de (I.6) dentro de los productos finales de reacción, depende del tiempo y de la temperatura a la cual ésta se realiza (Esquema 37).

Esquema 37:



Continuando con el esquema mecanístico, la acilación intramolecular en este medio (ácido polifosfórico, PPA) podría ser el punto clave para explicar la desmetoxilación que da lugar a O.4A (Esquema 38).

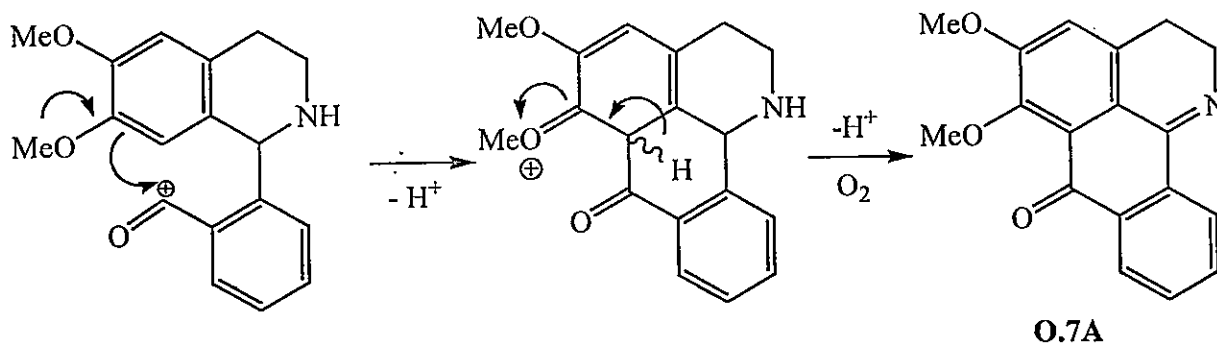
Esquema 38:



Dentro del mecanismo de desmetoxilación planteado, es clave la presencia del protón en C-1 (de la tetrahydroisoquinolina) geminal al grupo fenilo junto con el grupo metoxilo en C-6 de la tetrahydroisoquinolina **161** al minuto de producirse el ataque electrofílico. Como ya fue expuesto, parecería que la ausencia tanto del protón en C-1 como del metoxilo en C-6 en la 3,4-dihydroisoquinolina **157** no permite generar el producto desmetoxilado, pero sí el desmetilado.

La síntesis de **O.7A** se puede explicar por la formación de un intermediario tetrahydro-1-azabenzantrona y la posterior oxidación por aire del sistema debido a que la estructura de tipo quinonoide ofrece una mayor estabilidad en relación a la estructura reducida (Esquema 39).

Esquema 39:



Probablemente la conjugación del sistema por la desprotonación en C-1 de la tetrahydroisoquinolina **161** compensa la pérdida de aromaticidad del anillo al momento de realizarse el ataque electrofílico intramolecular, llevando la reacción a la síntesis de **O.4A** y disminuyendo notablemente el rendimiento del derivado de 5,6-dimetoxi-1-azabenzantrona (**O.7A**).

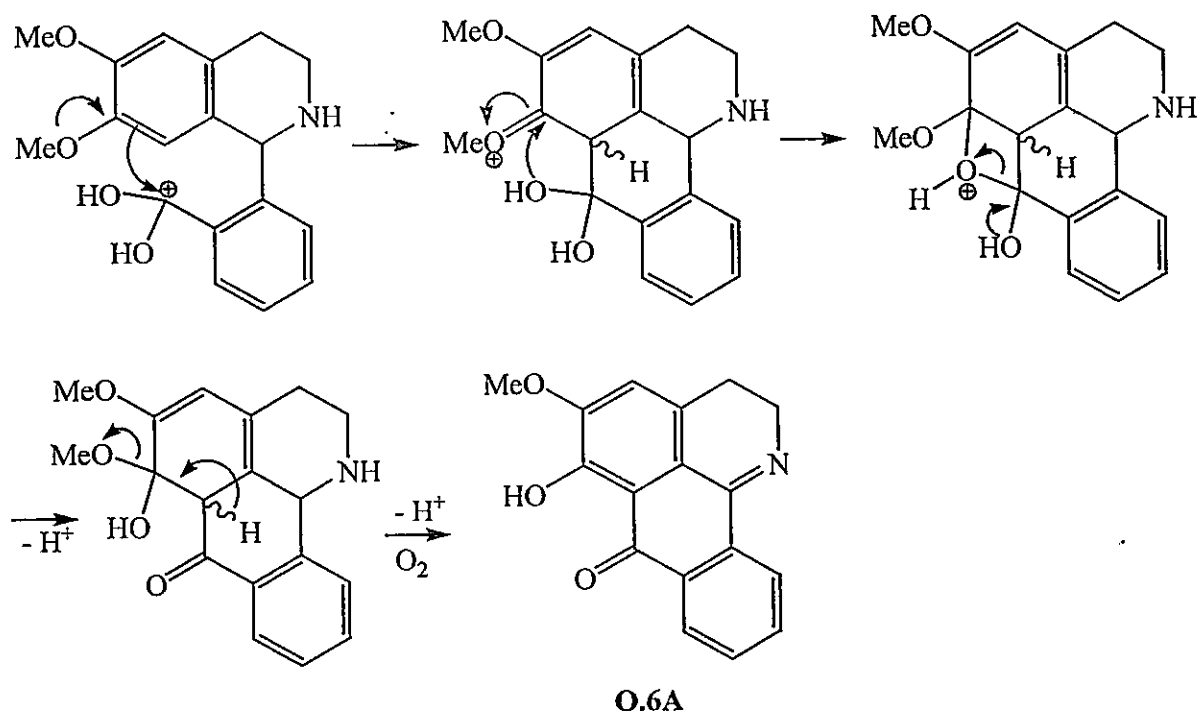
Debido a que la desmetilación que da lugar a **O.6A** procede independientemente de la presencia del protón en C-1, tal reacción probablemente pasa por un intermediario común y la proporción de productos 6-metoxi versus 6-hidroxi depende de la presencia de un grupo en C-5. El metoxilo en C-5 aumenta el impedimento estérico sobre el grupo en C-6, por lo que aumenta la probabilidad de desmetilación en esta posición, explicando de esta manera que la proporción de productos favorezca el derivado hidroxilado (**O.6A**). En ausencia de un sustituyente en C-5 no existiría este efecto, lo que explica que el derivado hidroxilado **O.3A** sea

minoritario. Es importante destacar que cuando existe un sustituyente voluminoso en C-5, el metoxilo en C-6 se ve obligado a orientar su metilo en forma casi perpendicular al plano del anillo aromático, con lo cual el oxígeno pierde conjugación con el anillo y se vuelve más básico.

Es posible descartar que el intermediario común sea **O.7A**, que sufre desmetilación en medio ácido debido a que, como se muestra más adelante, este proceso genera una estructura isomérica de **O.6A** que no fue encontrada dentro del análisis de productos y no ha sido reportada con anterioridad.^{52,54,67,69}

A pesar de la relativa inestabilidad de un intermediario oxetánico, existiría la posibilidad de que la generación de **O.6A** se lleve a cabo durante la etapa de acilación intramolecular (Esquema 40).

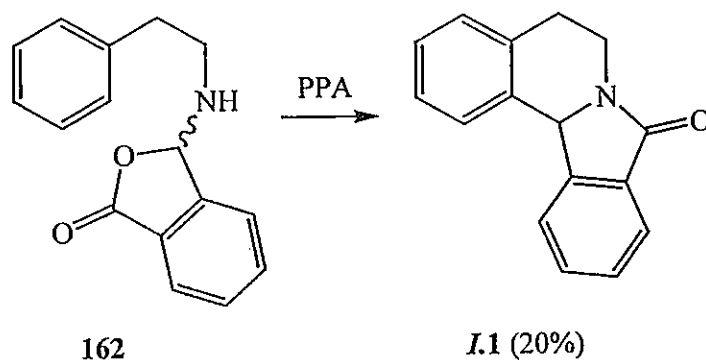
Esquema 40:



Este proceso disminuiría aun más la proporción de **O.7A** dentro de la mezcla de productos, lo que explicaría lo bajo de su rendimiento.

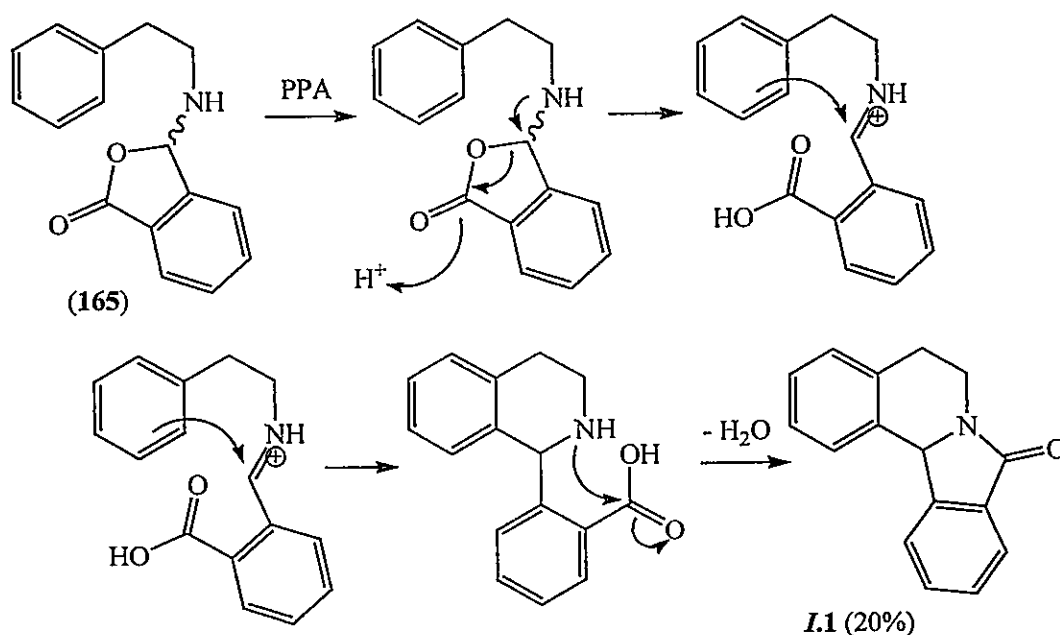
Ahora bien, la utilización de un precursor no alcoxlado (**162**) generó en moderados rendimientos y bajo las mismas condiciones de trabajo 5,6,8,12b-tetrahidroisindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-ona (**I.1**) (Esquema 41).⁶⁹

Esquema 41:



Es posible suponer que la presencia de grupos activantes (como metoxilos) unidos al anillo aromático aumentarían la reactividad de éste para la sustitución electrofílica, determinando con ello la formación de 2,3-dihidro-1-azabenzantronas en cantidades aislables, tal como se ha confirmado en este trabajo, mientras que su ausencia favorecería la ciclación a través del grupo amino (Esquema 42).

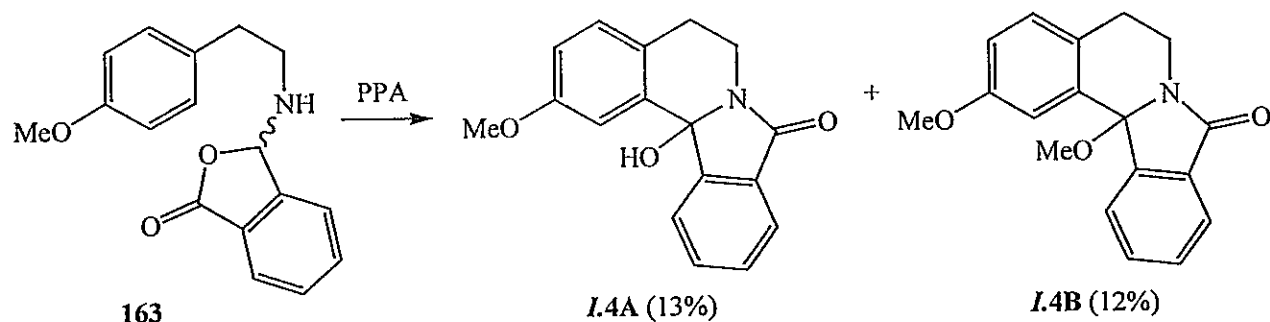
Esquema 42:



En vista de este fenómeno, se procedió a la síntesis de 163 utilizando, esta vez, 4-metoxifeniletamina. En este caso, el grupo metoxilo en C-4 debería activar la posición *orto* necesaria para la posterior sustitución electrofílica aromática, que daría

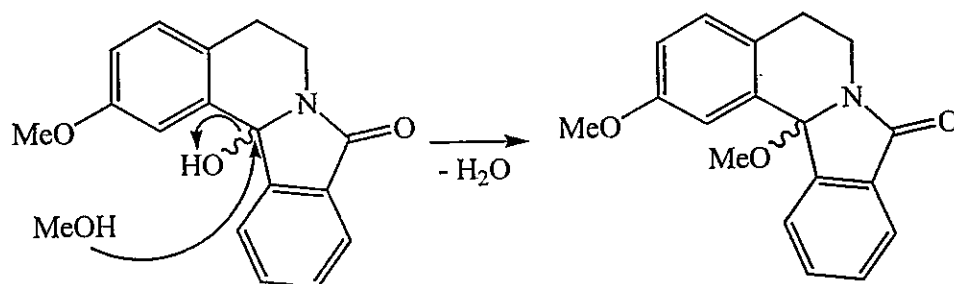
cuenta de la posible formación de 2,3-dihidro-6-metoxi-1-azabenzantronas. Se realizó la reacción bajo las mismas condiciones ya expuestas. Sin embargo, el estudio de los productos de reacción no mostró la formación de 2,3-dihidro-1-azabenzantronas, pero sí de isoindoloisoquinolinonas oxidadas en C-12b, que probablemente sean artefactos de la reacción (Esquema 43).

Esquema 43:



Las condiciones de purificación facilitarían la obtención de los productos aislados. El medio básico y la presencia de aire, como ya se ha discutido, son primordiales para la oxidación del C-12b, así como también la ausencia de metoxilo en la posición C-3 de la isoindoloisoquinolinona, favoreciendo la obtención de (I.4A). La formación del compuesto (I.4B) se debe posiblemente a una reacción de sustitución nucleofílica llevada a cabo en C-12b con MeOH en ausencia de base, lo que es el primer indicio de que este centro es susceptible a esta clase de reacción en estas condiciones (Esquema 44).

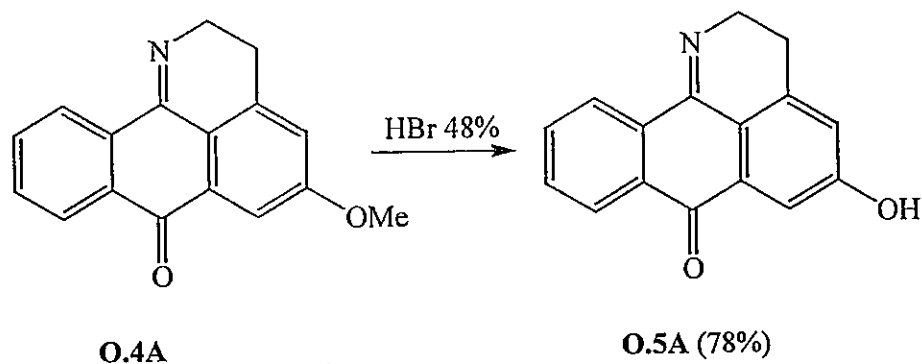
Esquema 44:



Estos antecedentes demuestran la importancia que ejerce la activación del anillo aromático por los dos grupos metoxilos en la obtención de 1-azabenzantronas por esta vía de síntesis.

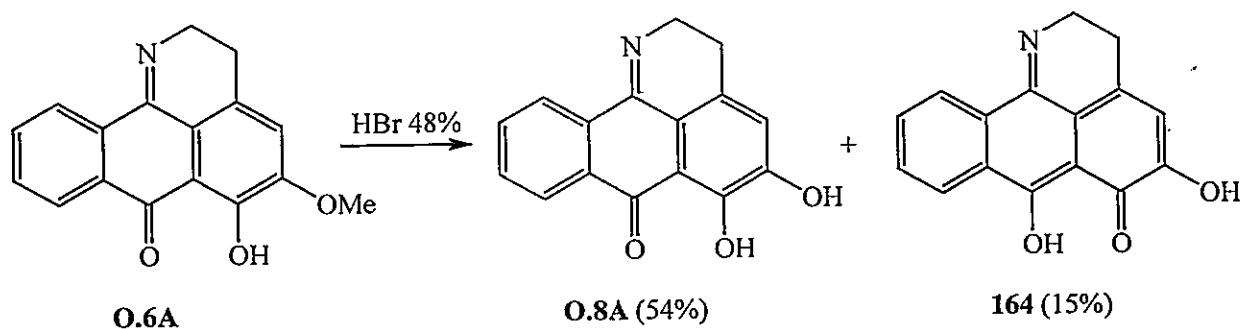
De las 1-azabenzantronas obtenidas, la 2,3-dihidro-5-metoxi-1-azabenzantrona (**O.4A**) y la 2,3-dihidro-5-hidroxi-6-metoxi-1-azabenzantrona (**O.6A**) fueron sometidas a desmetilación con HBr al 48%, obteniéndose con buen rendimiento **O.5A** (78%) y con rendimiento moderado el catecol **O.8A** (54%) (Esquema 45).

Esquema 45:



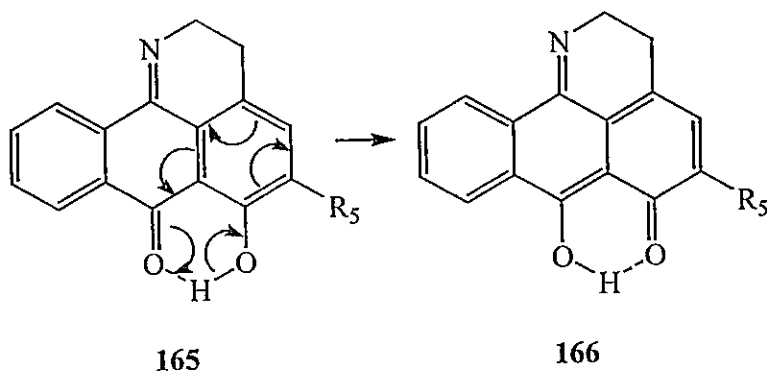
La formación del catecol **O.8A** no ha sido documentada con anterioridad y se produce como parte de una mezcla de productos de compleja separación. Dentro de estos productos destaca la formación del isómero no catecólico **164** (Esquema 46).

Esquema 46:



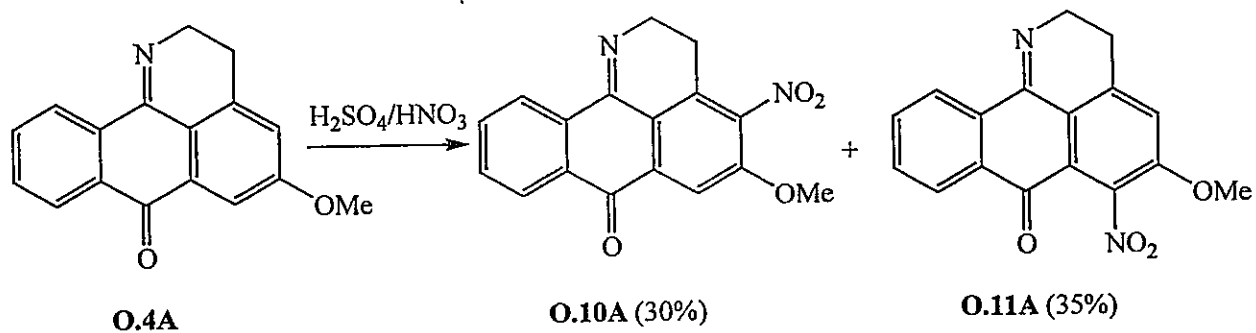
El análisis de los espectros de RMN de ^1H de **O.8A** y **164** da cuenta de que el protón perteneciente al hidroxilo en C-6 o C-7 está quelado con el carbono carbonílico adyacente. Por tautomerismo ceto-enólico es posible obtener la estructura isomérica (Esquema 47).

Esquema 47:



De las reacciones de sustitución electrofílica aromática realizadas, la nitración en ácido trifluoroacético (TFA) como solvente de la 2,3-dihidro-5-metoxi-1-azabenzantrona produce una mezcla de isómeros no descrita anteriormente (Esquema 48).

Esquema 48:

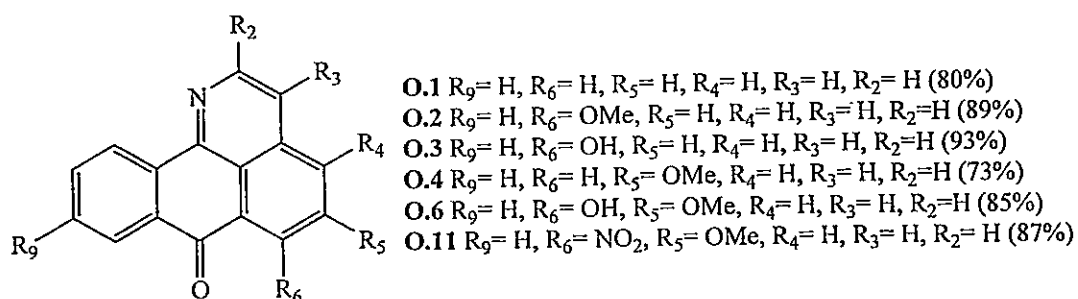


El efecto electrodonor que ejercen el metoxilo en C-5 y, en menor grado, el metileno (C-3) activan las posiciones adyacentes al primero, conduciendo a la sustitución en C-4 y C-6.

3.1.2.- SÍNTESIS DE DERIVADOS DE 1-AZABENZANTRONAS

La oxidación con aire de las 2,3-dihidro-1-azabenzantronas sintetizadas por los medios anteriormente descritos, en presencia de Pd/C en benceno o tolueno a reflujo, da lugar a las respectivas 1-azabenzantronas **O.1-O.4**, **O.6** y **O.11** (Figura 26).

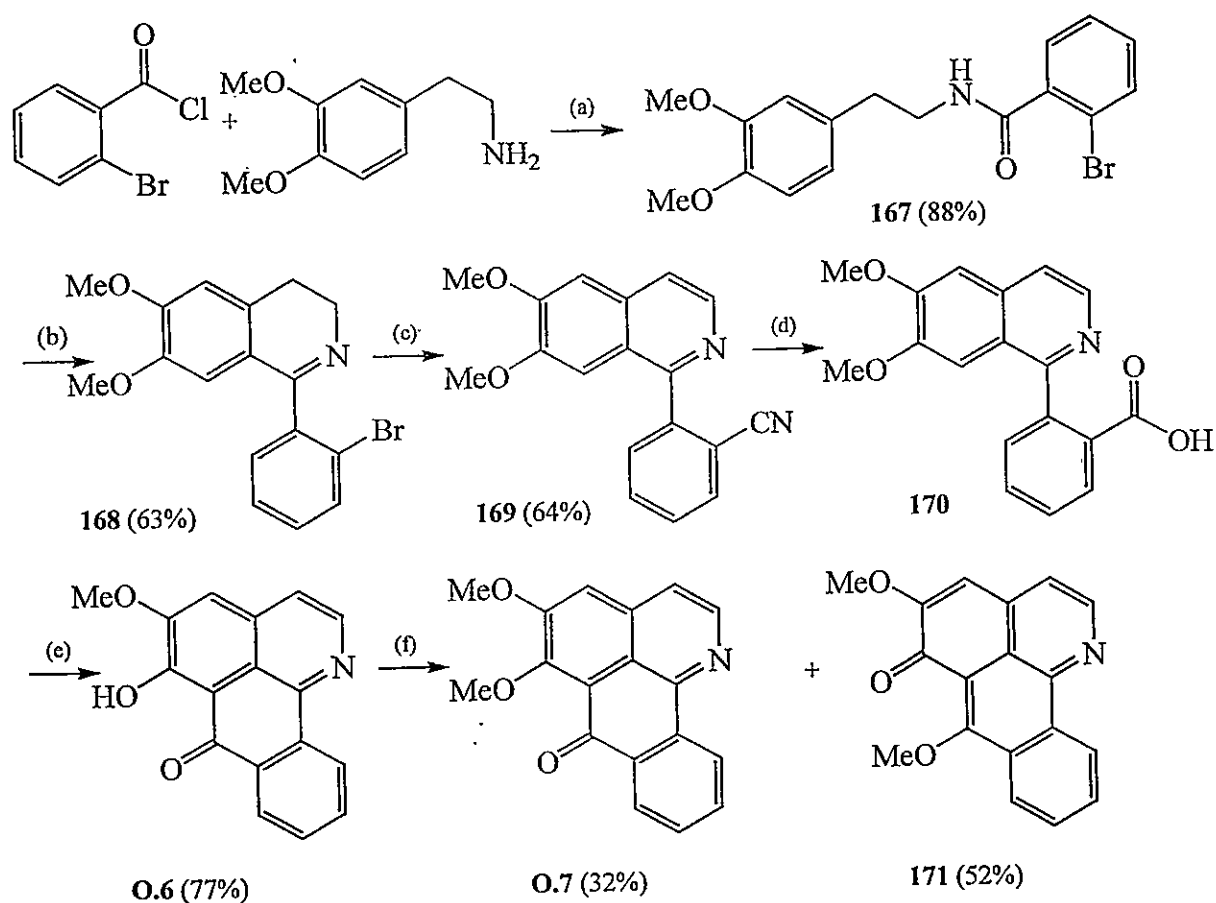
Figura 26:



Sin embargo, debido a que son pobres los rendimientos con que se obtienen algunos de los productos deseados por la ruta descrita anteriormente, se procedió a ensayar vías que dieran lugar de manera más conveniente a 1-azabenzantronas sustituidas en C-5 y C-6.

La primera ruta sintética ensayada fue una empleada originalmente para sintetizar el alcaloide menisporfina,^{54,56} que dio lugar a la síntesis de **37** a través de la reacción de Schotten-Baumann entre la 3,4-dimetoxifeniletamina y el cloruro de 2-bromobenzoilo. Posteriormente la ciclación de Bischler-Napieralski de la benzamida así obtenida (**167**) con oxiclورو de fósforo (POCl₃) generó la 1-(2'-bromofenil)-6,7-trimetoxi-3,4-dihidroisoquinolina (**168**). El tratamiento con CuCN en dimetilformamida (DMF) generó la correspondiente cianofenilisoquinolina (**169**). La posterior hidrólisis básica y ciclación *in situ* de (**170**) catalizada por ácido polifosfórico (PPA) dio origen al producto desmetilado en C-6 (**O.6**). La metilación ulterior de (**O.6**) con ioduro de metilo (CH₃I) en presencia de Ag₂O generó el producto deseado (**O.7**) más su isómero 5,7-dimetoxi-6*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-6-ona (**171**) como producto mayoritario (Esquema 49).

Esquema 49:



Reactivos y condiciones: (a) Et_2O , 0-5 °C, 1h; (b) POCl_3 , tolueno, reflujo, 2,5 h; (c) CuCN , DMF, 180 °C, 6 h; (d) 40% KOH / EtOH , 100°C, 48 h; (e) PPA, 100 °C, 1 h; (f) Ag_2O , MeI, MeOH / DCM, 60 °C, 6 h.

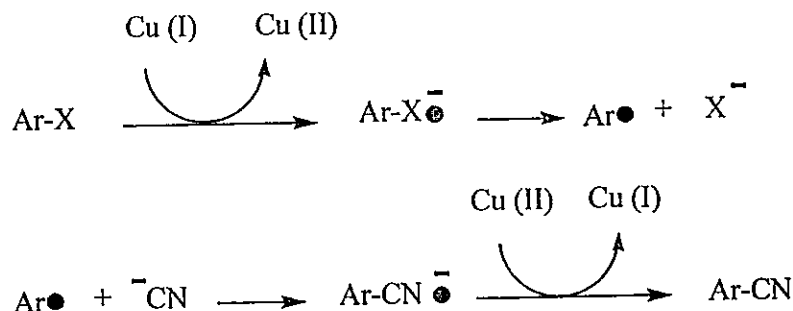
Esta ruta ofrece buenos rendimientos en la formación de todos los intermediarios de reacción. La sustitución nucleofílica radicalaria que origina 169 se realiza con buenos rendimientos siempre y cuando el CuCN y la DMF se encuentren secos. Finalmente, la hidrólisis del nitrilo (sin aislamiento del ácido carboxílico esperado) y la posterior ciclación dieron lugar a la formación de 5-hidroxi-6-metoxi-7H-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona (O.6) con buen rendimiento (77%).

Uno de los puntos interesantes de la ruta anteriormente descrita tiene relación con la reacción de sustitución nucleofílica radicalaria que da lugar a 169. Existen varios antecedentes de síntesis de aril nitrilos.¹¹⁹ La reacción conocida como de

Rosenmund-von Braun utiliza haluros de arilo con un exceso de CuCN en un solvente polar de alto punto de ebullición, como DMF, nitrobenzono o piridina a temperatura de reflujo.

El mecanismo probable involucra una reacción de transferencia electrónica a partir de Cu (I) al haluro de arilo. La subsecuente reacción de propagación produce finalmente el aril nitrilo con formación de una sal de CuX (Esquema 50).^{120,121}

Esquema 50:



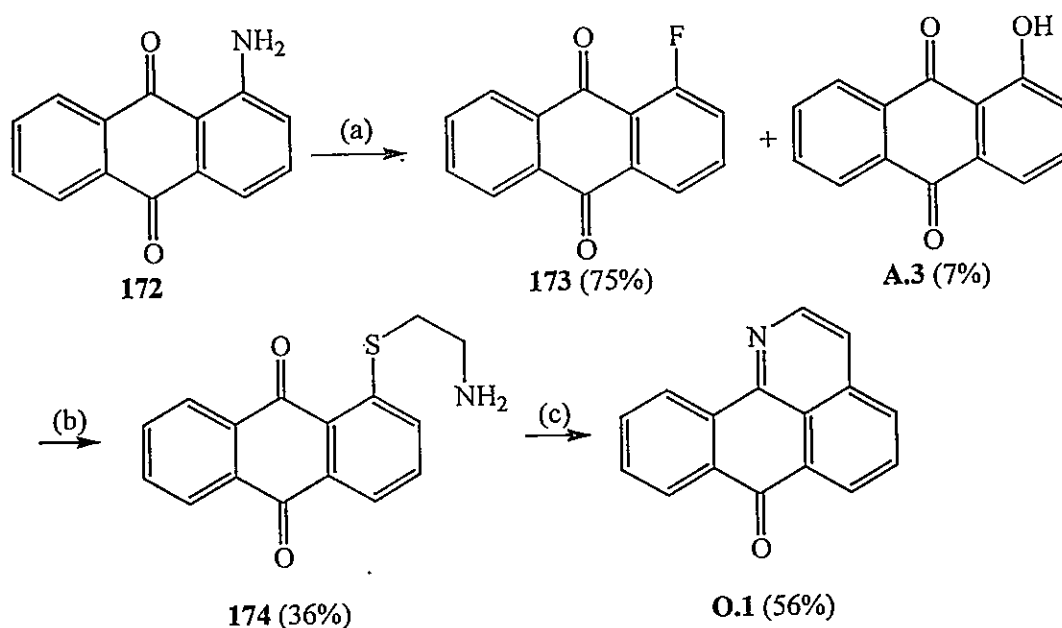
El exceso de CuCN y el uso de solventes polares de alto punto de ebullición complica la purificación de productos. Existen antecedentes de síntesis de aril nitrilos catalizadas por acetato de paladio, utilizando $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ y condiciones de temperatura no superiores a 120°C .¹²²

Se ensayó también la reacción de Houben-Hoesch¹²³⁻¹²⁵ a partir de **169** para lograr la acilación intramolecular por tratamiento del nitrilo con AlCl_3 en medio ácido. Esta reacción debería dar lugar a un imino derivado que se podría hidrolizar para dar presumiblemente la 5,6-dimetoxi-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona y/o su producto de desmetilación del metoxilo del C-6. No se logró el resultado esperado debido posiblemente a que no se excluyó adecuadamente la humedad.

La metilación del hidroxilo fenólico de **O.6** con MeI en presencia de Ag_2O generó el producto 5,6-dimetoxilado (**O.7**) junto con su isómero 5,7-dimetoxi-6*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-6-ona (**171**) en mayor proporción. Un resultado análogo se había obtenido en la última etapa de la síntesis de menisporfina,⁵⁴ y en el presente trabajo también se observó algo similar al desmetilar **O.6A** con HBr 48%. El tautomerismo ceto-enólico entre el carbono carbonílico y el hidroxilo vecino (C-6) explicaría la formación de dos productos de metilación, en el oxhidrilo del C-6 y en el del C-7 (Esquema 47).

La siguiente ruta de obtención de 7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona se inició con una reacción de Schiemann a partir de 1-aminoantraquinona (172),^{74-76,78} que dio lugar a la formación de 1-fluoroantraquinona (173) en buen rendimiento y fácil separación. Esta reacción estuvo acompañada por la formación de 1-hidroxi-antraquinona (A.3) atribuible a la presencia de humedad. Sin embargo, la reacción de sustitución nucleofílica aromática con cisteamina (2-aminoetanotiol) genera 1-(2-aminoetil)antraquinona (174) con bajo rendimiento. También fue poco satisfactoria la posterior ciclación en AcOH para generar O.1, por lo que se descartó como ruta de obtención del esqueleto deseado (Esquema 51), prefiriendo la de Fabre *et al.*⁷⁹

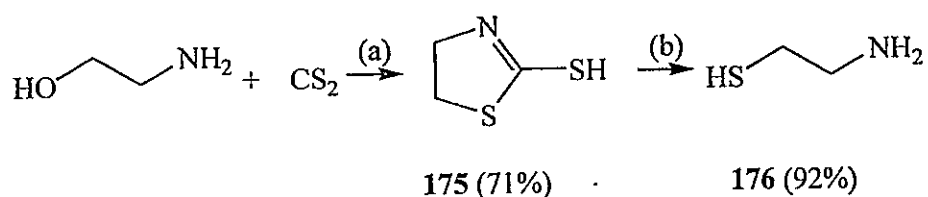
Esquema 51:



Reactivos y condiciones: (a) (1) H₂SO₄ / HNO₃, HBF₄ (2) o-diclorobenceno, reflujo; (b) 2-aminoetanotiol, dioxano, NaOH EtOH / H₂O, reflujo, 1h.; (c) AcOH, reflujo, 1 h.

Cabe destacar que el 2-aminoetanotiol (176) fue preparado por hidrólisis en medio ácido de 2-mercaptotiazolina (175),¹²⁶ la que fue obtenida esencialmente por el método descrito por Jansen¹²⁷ en buen rendimiento (Esquema 52).

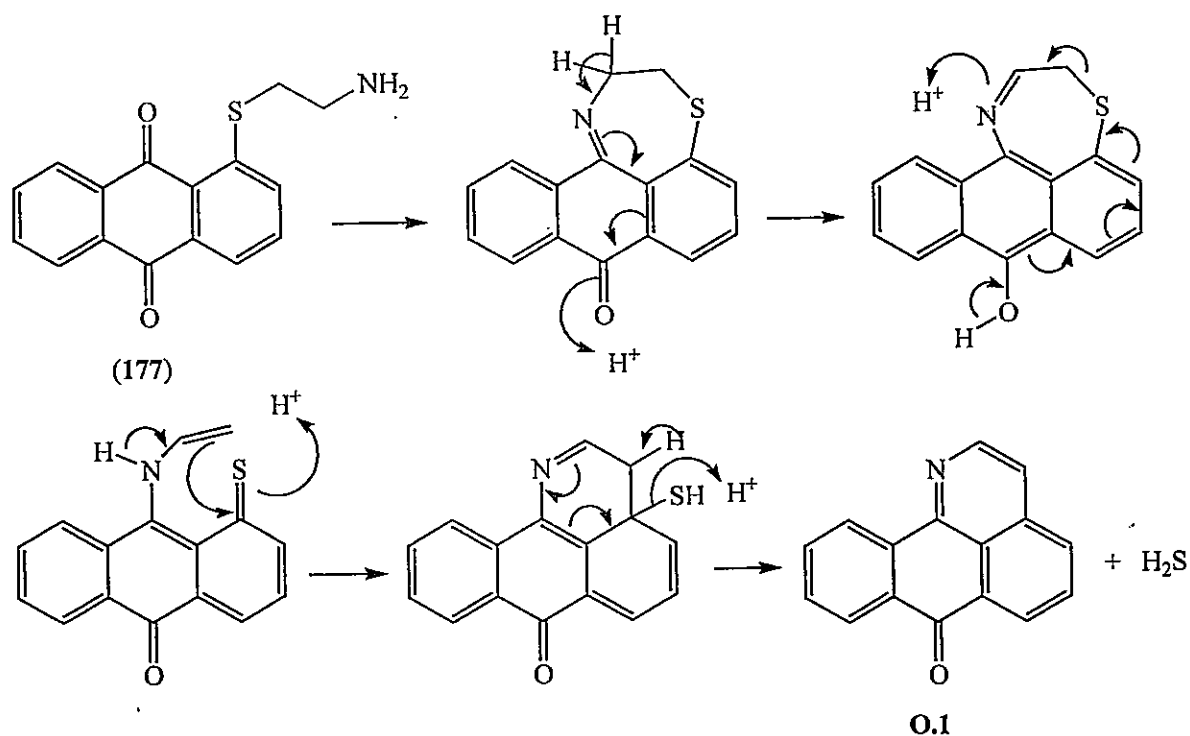
Esquema 52:



Reactivos y condiciones: (a) NaOH, 9 M (b) HBr 48%, reflujo, 24 h.

El mecanismo de formación del sistema 1-azabenzantrona en la reacción c del esquema 51 ha sido discutido con anterioridad.⁶⁷ Según lo reportado, existiría la participación de un intermediario dihidrotiazepina que sufre la ruptura en medio ácido para dar lugar a (O.1) (Esquema 53).

Esquema 53:

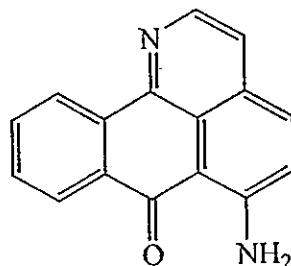


Para poder emplear la ruta de Krapcho⁷⁸ en la síntesis de 1-azabenzantronas aminadas en C-6 sería necesario obtener previamente 1-amino-4-fluoro-9,10-antraquinona o eventualmente su análogo bromado o clorado en C-4. La presencia de un grupo 6-amino lleva inmediatamente a destacar la analogía de estos compuestos con las

daurioxoaporfina y otros productos supuestamente naturales, de interés debido a la citotoxicidad de algunos de ellos y como precursores de 1-azabenzantronas con cadenas que favorezcan su fijación al ADN.

Una ruta sintética que daría lugar a la formación de la 6-amino-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (177, Figura 27) se podría basar en una ruta análoga a la anterior partiendo de 1-amino-4-bromoantraquinona (178).

Figura 27:



177

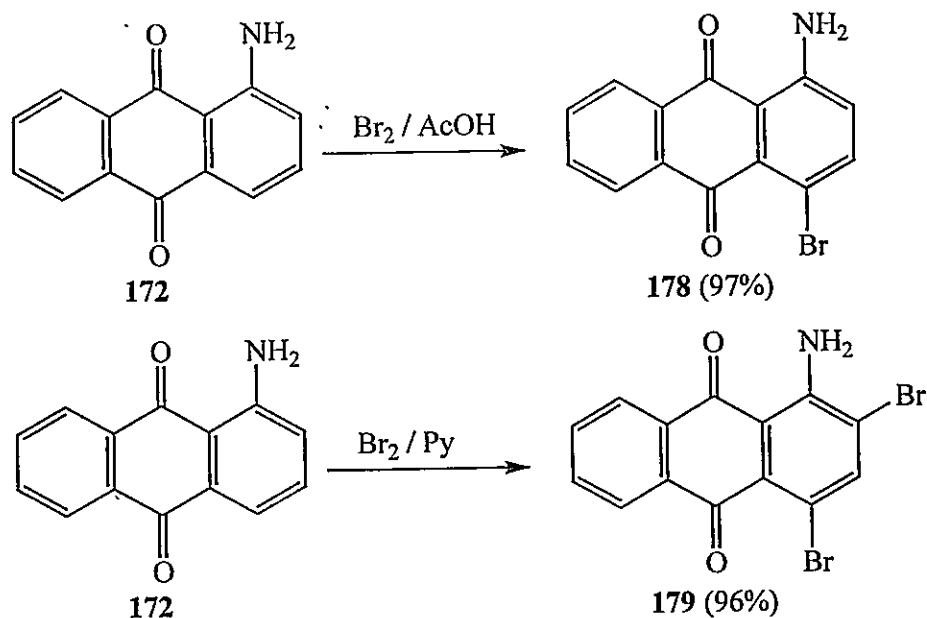
Los bromación de 1-aminoantraquinona (172) ha sido ampliamente estudiada,¹²⁸⁻¹³⁶ tanto para la formación de productos monobromados como dibromados (Tabla 2).

Tabla 2: Productos de bromación de 1-aminoantraquinona.

| Solvente | T / °C | Tiempo / h | 1-aminoantraquinona | | |
|---|--------|------------|---------------------|------|-------------|
| | | | 2-Br | 4-Br | 2,4-dibromo |
| MeOH-C ₆ H ₅ Cl ¹³¹ | 60 | 24 | + | - | + |
| 90% H ₂ SO ₄ ¹³¹ | 100 | 24 | + | - | + |
| 98% H ₂ SO ₄ ¹³¹ | 100 | 24 | + | - | + |
| 98% H ₂ SO ₄ / AcOH (1:1) ¹³¹ | 100 | 24 | - | - | + |
| AcOH ¹³¹ | 100 | 2 | - | - | + |
| AcOH, C ₃ H ₆ O ₂ , HBr 48% ¹³² | 0-5 | 1 | 2,82% | 76% | 11% |
| 75% H ₂ SO ₄ ¹³³ | 100 | 2 | - | - | + |
| 90% H ₂ SO ₄ ¹³⁴ | 80 | 8 | - | - | + |
| 95% H ₂ SO ₄ ¹³⁵ | 100 | 12 | - | - | + |
| 98% H ₂ SO ₄ ¹³⁶ | 90 | 4 | - | - | + |

Sin embargo, las condiciones de bromación empleadas en estos estudios consideran temperaturas que bordean los 100°C y tiempos de reacción que alcanzan las 24 horas que llevan a la formación de 2-bromo y 2,4-dibromoantraquinona. En el presente trabajo se observó que la bromación de 1-aminoantraquinona (172) en distintos solventes: AcOH, piridina, y cloroformo, a igual relación molar electrófilo/sustrato, a temperatura ambiente y en el transcurso de una hora, conduce a la formación predominante del producto 4-monobromado (178) (AcOH), 2,4-dibromado (179) (Py), o una mezcla de derivados monobromados (*orto* y *para*) y dibromados (CHCl_3), respectivamente. Estos resultados preliminares dan cuenta de la importancia de las características del solvente en reacciones de sustitución electrofílica aromática para estos sistemas y la posibilidad de utilizar condiciones suaves de reacción para obtener los productos deseados (Esquema 54).

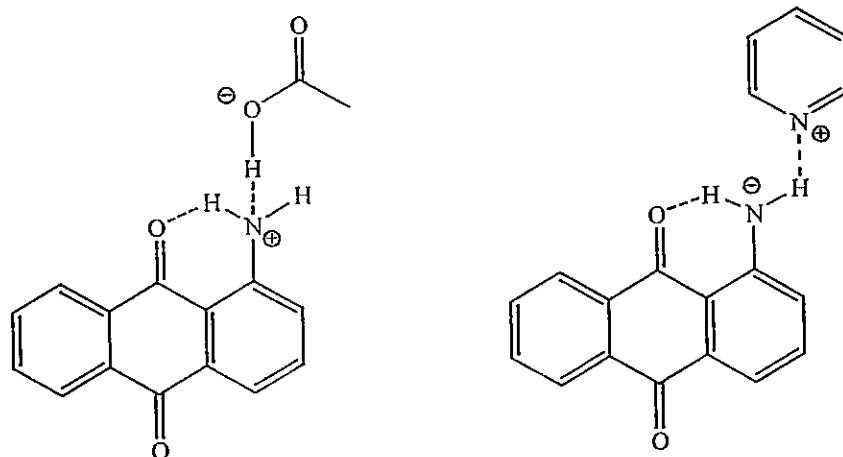
Esquema 54:



Existe un efecto marcado del solvente utilizado y éste podría tener relación con el grupo amino del sustrato. Al utilizar un solvente como ácido acético, el grupo amino estaría parcialmente protonado, pero manteniéndose una cantidad importante de amina que sufriría un ataque electrofílico del Br_2 , principalmente en el C-4, menos impedido estéricamente. Una vez formada la 1-amino-4-bromo-9,10-antraquinona y en estas condiciones experimentales se vería impedido un segundo ataque electrofílico al sistema. Por el contrario, la utilización de piridina permite la cesión de densidad

electrónica a través de un protón del grupo amino de la 1-aminoantraquinona, lo que activaría el sistema para ambas etapas de sustitución electrofílica (Figura 28).

Figura 28:

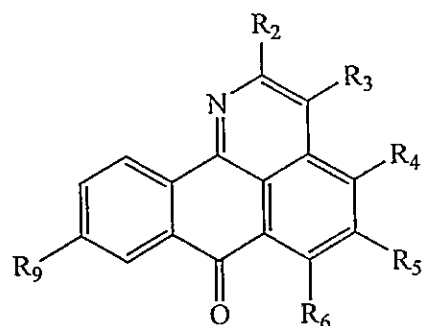


Una vez obtenidas las antraquinonas bromadas en C-4, se procedió a ensayar la reacción de sustitución nucleofílica aromática. Sin embargo, la reacción con clorhidrato de cisteamina como nucleófilo no generó los productos deseados. Esto se puede deber a que el efecto inductivo que ejerce el halógeno es primordial en este tipo de reacciones (adición – eliminación), por lo que la reactividad de estos sistemas disminuye al disminuir la electronegatividad de éste ($F > Cl > Br > I$).^{137,138} Se suma a este efecto la presencia de un átomo que entrega carga al anillo en la posición donde se realiza la reacción, lo que disminuye aún más la reactividad del sistema.

3.1.3.- DESMETILACIONES EN 1-AZABENZANTRONAS

Por otra parte, la obtención de los derivados hidroxilados de 1-azabenzantronas se efectuó por desmetilación en HBr 48% de los derivados metoxilados respectivos (Figura 29).

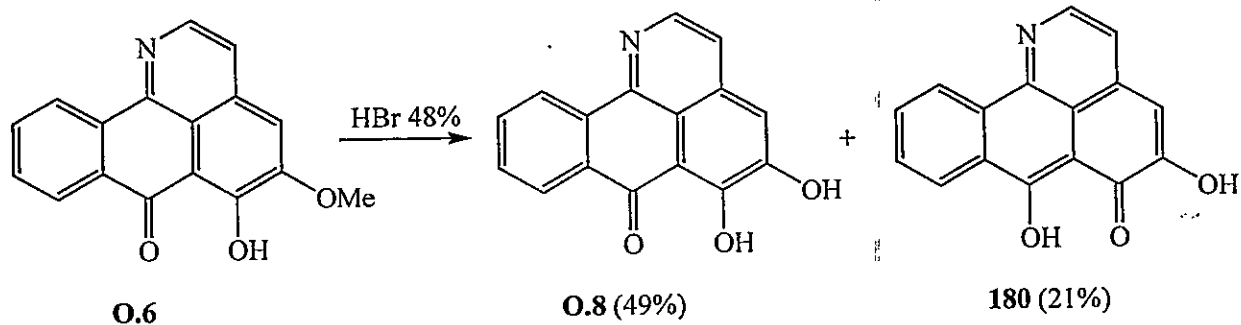
Figura 29:



O.5 $R_9=H, R_6=H, R_5=OH, R_4=H, R_3=H, R_2=H$ (87%)
O.8 $R_9=H, R_6=OH, R_5=OH, R_4=H, R_3=H, R_2=H$ (49%)

La formación del catecol **O.8** produce, al igual que para el derivado reducido, una mezcla de productos. Dentro de estos destaca la formación del isómero **180** (Esquema 55).

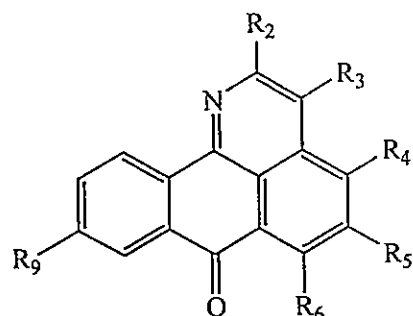
Esquema 55:



3.1.4.- SUSTITUCIONES ELECTROFÍLICAS SOBRE 1-AZABENZANTRONAS

Una vez sintetizados los sistemas deseados, el paso siguiente fue efectuar las reacciones que dieron lugar a los distintos precursores de productos con cadenas aminadas y a diversos derivados podrían conducir a actividades citotóxicas interesantes. De esta manera se obtuvieron diversas 1-azabenzantronas bromadas y nitradas (Figura 30).⁶⁷

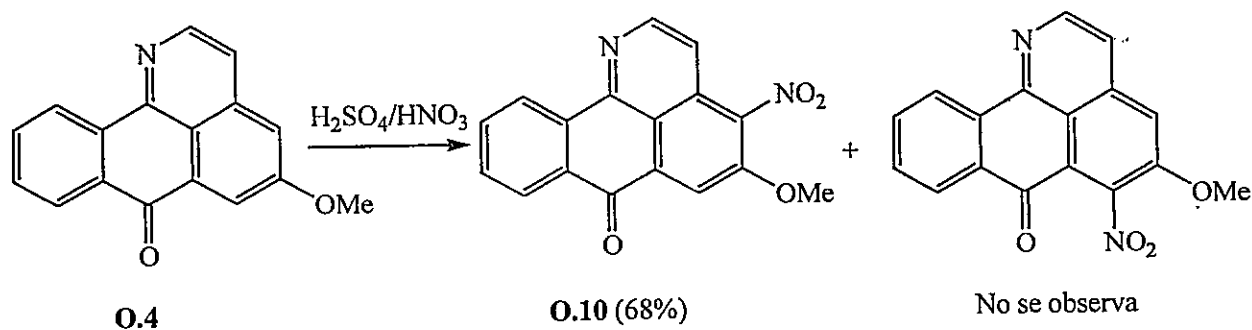
Figura 30:



- O.9 R₉=NO₂, R₆=H, R₅=H, R₄=H, R₃=H, R₂=H (74%)
 O.10 R₉=H, R₆=H, R₅=OMe, R₄=NO₂, R₃=H, R₂=H (68%)
 O.12 R₉=H, R₆=H, R₅=OMe, R₄=H, R₃=Br, R₂=H (28%)
 O.13 R₉=H, R₆=H, R₅=OMe, R₄=Br, R₃=H, R₂=H (36%)
 O.14 R₉=H, R₆=H, R₅=H, R₄=H, R₃=Br, R₂=H (30%)

Las reacciones de sustitución electrofílica aromática para este sistema han sido descritas ampliamente.⁶⁷ Sin embargo, destaca la pérdida de reactividad en C-6 para la 5-metoxi-1-azabenzantrona (O.4) frente a este tipo de reacciones en comparación con su análogo reducido (O.4A) (Esquema 56).

Esquema 56:

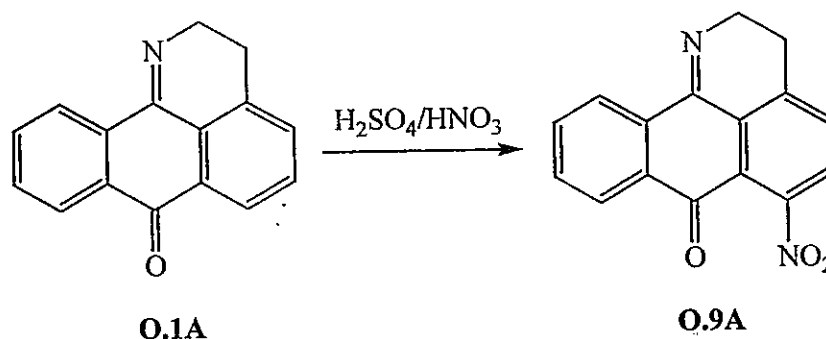


La mayor deslocalización electrónica disminuye la reactividad del sistema y probablemente desactiva de manera selectiva la posición C-6 para la sustitución electrofílica aromática. Cabe destacar que aunque ambos compuestos (O.4 y O.4A)

presentan un sistema iminoquinónico común, en **O.4** se está sustituyendo una isoquinolina, relativamente poco reactiva (al igual que las quinolinas y otros sistemas heterocíclicos que contienen anillos de piridina), mientras que en el caso de **O.4A** el sustrato es un benceno alquilado en *orto* o *para* con respecto a las posiciones que sufren el ataque electrofílico.

Un efecto similar se observa al comparar la nitración de **O.1A** con **O.1**. El efecto del anillo de piridina desactiva el anillo vecino, produciéndose una nitración en C-9. Sin embargo, al trabajar con el derivado 2,3-dihidro **O.1A** la nitración se produce en C-6 dando lugar a **O.9A**.

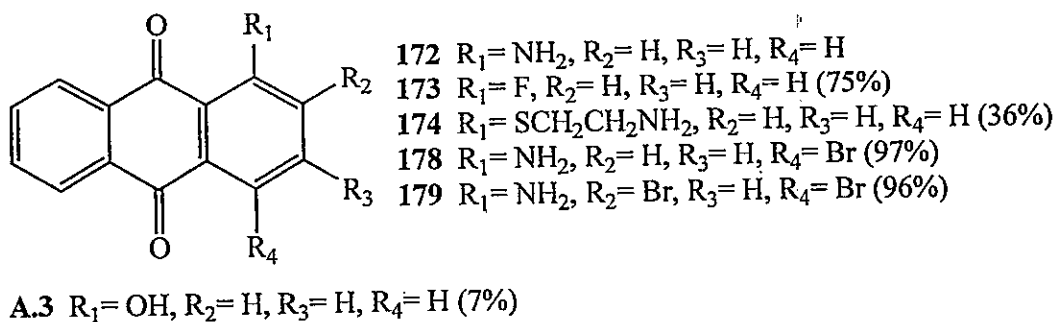
Esquema 57:



3.2.- SÍNTESIS DE ANTRAQUINONAS

Los derivados antraquinónicos sintetizados provienen, en un principio, de intermediarios sintéticos de las rutas anteriormente expuestas (Figura 31).

Figura 31:

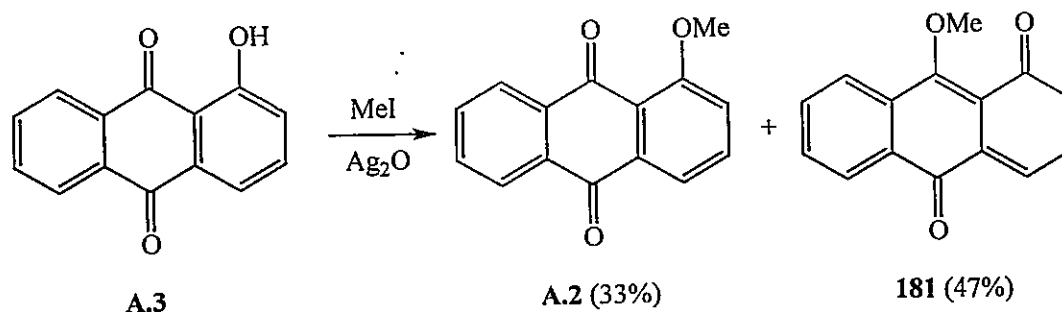


Debido a que tan solo una de éstas (A.3) permite evaluar el efecto que tiene el anillo adicional, dentro de la actividad citotóxica, por comparación con las 1-azabenzantronas O.3A y O.3, se procedió a la síntesis de una serie de compuestos antraquinónicos análogos a los respectivos derivados ciclados, con el fin de obtener información pertinente a la influencia del anillo adicional sobre la actividad biológica.

3.2.1.- SÍNTESIS DE DERIVADOS DE ANTRAQUINONA

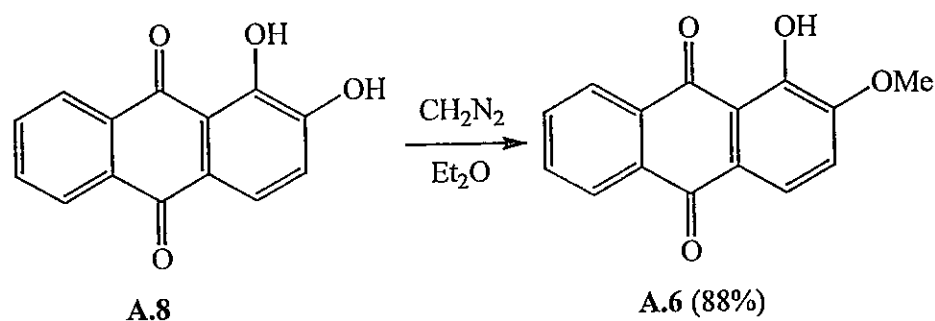
A partir de 1-hidroxiantraquinona (A.3) es posible obtener el derivado metoxilado (A.2). Esta reacción se llevo a cabo con MeI en presencia de Ag_2O . Se observa, al igual que en las reacciones anteriormente expuestas, la formación del isómero 181 (Esquema 58).

Esquema 58:



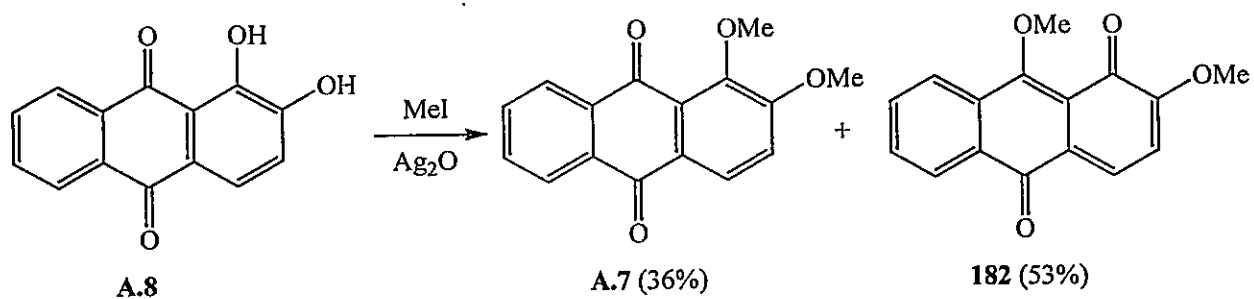
La alizarina (1,2-dihidroxiantraquinona, A.8) fue utilizada como material de partida en la obtención del derivado A.6. Para la síntesis de 1-hidroxi-2-metoxiantraquinona (A.6) fue utilizado como agente metilante diazometano en éter etílico, obteniéndose como único producto el derivado monometoxilado en C-2. Los datos espectroscópicos dan cuenta de que el protón perteneciente al grupo hidroxilo en C-1 esta quelado con el oxígeno del carbono carbonílico vecino, lo que reduce la reactividad de este centro para la posterior reacción de sustitución nucleofílica que daría cuenta del posible producto dimetoxilado. La reacción procede sin formación de isómero (Esquema 59).

Esquema 59:



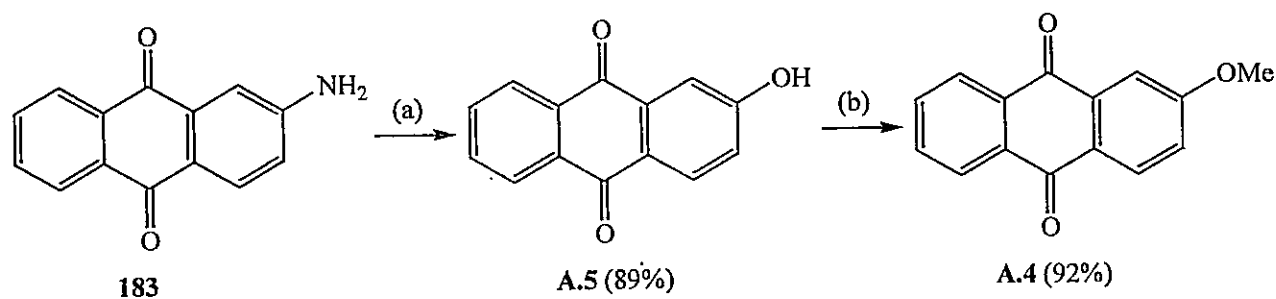
Para la síntesis de 1,2-dimetoxiantraquinona (A.7), fue utilizado como precursor A.6, pero en esta ocasión el agente metilante fue MeI en presencia de Ag_2O . La reacción ocurre con formación de isómero (182) como producto mayoritario (Esquema 60).

Esquema 60:



La 2-hidroxiantraquinona (A.5) fue sintetizada a partir de la 2-aminoantraquinona (183) por reacción de Sandmeyer. La metilación ulterior con MeI en presencia de Ag_2O genera (A.4) en buenos rendimientos (Esquema 61).

Esquema 61:

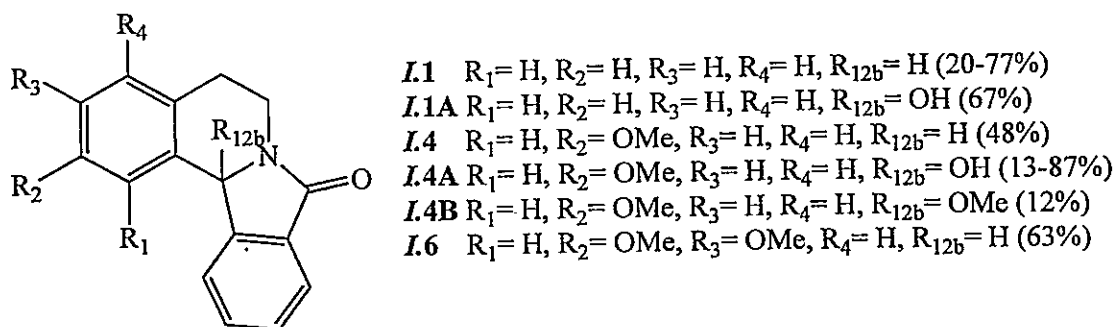


Reactivos y condiciones: (a) (1) H₂SO₄, NaNO₂, 0°C; (2) H₂O, 80°C, 4 h, (b) MeI, DCM / MeOH, Ag₂O, Reflujo, 6 h.

3.3.- SÍNTESIS DE ISOINDOLOISOQUINOLINONAS

Las diferentes isoindoloisoquinolinonas (*I.1*, *I.1A*, *I.4*, *I.4A*, *I.4B*, *I.6*, Figura 32) fueron sintetizadas como intermediarios de reacción por diversas rutas,^{79,101} y evaluadas biológicamente, presentando una interesante actividad citotóxica frente a la línea celular de adenocarcinoma mamario de rata TA3: Por esta razón se procedió a la síntesis de una serie de derivados adicionales del mismo esqueleto.

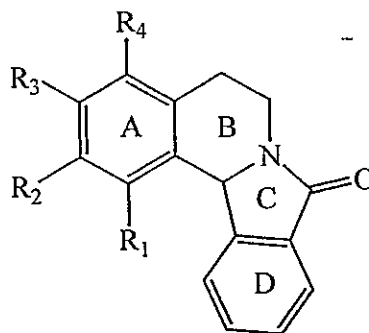
Figura 32:



3.3.1.- SÍNTESIS DE DERIVADOS DE ISOINDOLOISOQUINOLINONAS

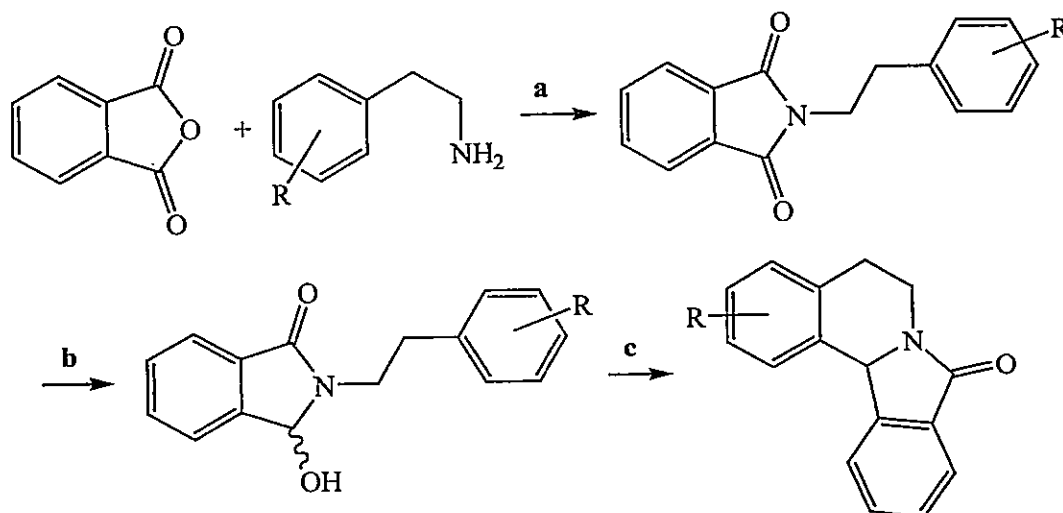
Con la intención de establecer relaciones estructura-actividad biológica, se sintetizaron diversas 5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2-*a*]isoquinol-8-onas con un número diverso de metoxilos o un grupo metilendioxi en distintas posiciones del anillo A de la molécula (Figura 33).

Figura 33:



La ruta sintética preferida para la obtención de estos compuestos ya ha sido discutida en párrafos anteriores.⁷⁹ Para ello fueron utilizadas distintas feniletilaminas con diversos sustituyentes en el anillo aromático (Esquema 62).

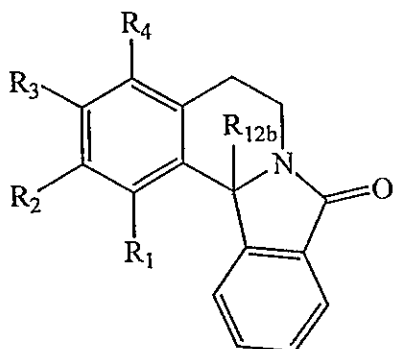
Esquema 62:



Reactivos y condiciones: (a) EtOH, 80°C; (b) NaBH₄, MeOH / dioxano, reflujo, 3 h; (c) HCl 37%, reflujo, 1 h.

Cada paso se efectuó con rendimiento de mediano a alto, sin la formación de productos secundarios y dando lugar a productos finales de fácil purificación (Figura 34).

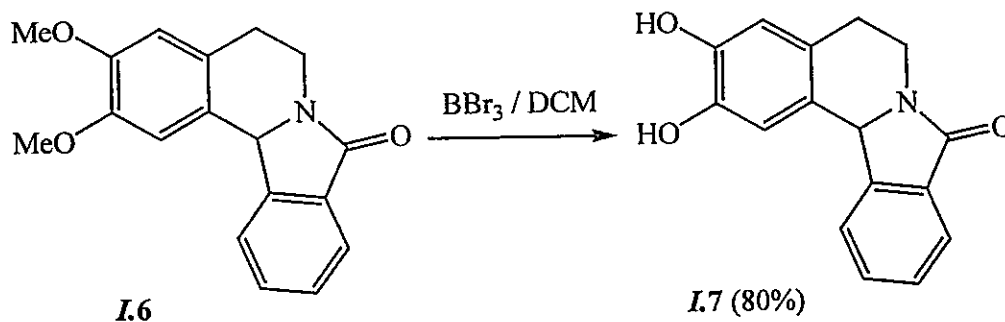
Figura 34:



- I.2** $R_1=H, R_2=H, R_3=H, R_4=OMe, R_{12b}=H$ (66%)
I.3 $R_1=H, R_2=H, R_3=OMe, R_4=H, R_{12b}=H$ (66%)
I.5 $R_1=H, R_2=H, R_3=OMe, R_4=OMe, R_{12b}=H$ (62%)
I.6A $R_1=H, R_2=OMe, R_3=OMe, R_4=H, R_{12b}=OH$ (56%)
I.7 $R_1=H, R_2=OH, R_3=OH, R_4=H, R_{12b}=H$ (80%)
I.8 $R_1=OMe, R_2=H, R_3=H, R_4=OMe, R_{12b}=H$ (61%)
I.9 $R_1=OMe, R_2=OMe, R_3=OMe, R_4=H, R_{12b}=H$ (80%)
I.10 $R_1=H, R_2=OMe, R_3=OH, R_4=H, R_{12b}=H$ (42%)
I.11 $R_1=H, R_2=OH, R_3=OMe, R_4=H, R_{12b}=H$ (51%)
I.12 $R_1=H, R_2, R_3=O-CH_2-O, R_4=H, R_{12b}=H$ (54%)

La preparación del derivado catecólico (**I.7**) se realizó sin mayores inconvenientes y con buen rendimiento por desmetilación de **I.6** con BBr_3 en DCM a temperatura ambiente (Esquema 63).¹³⁹

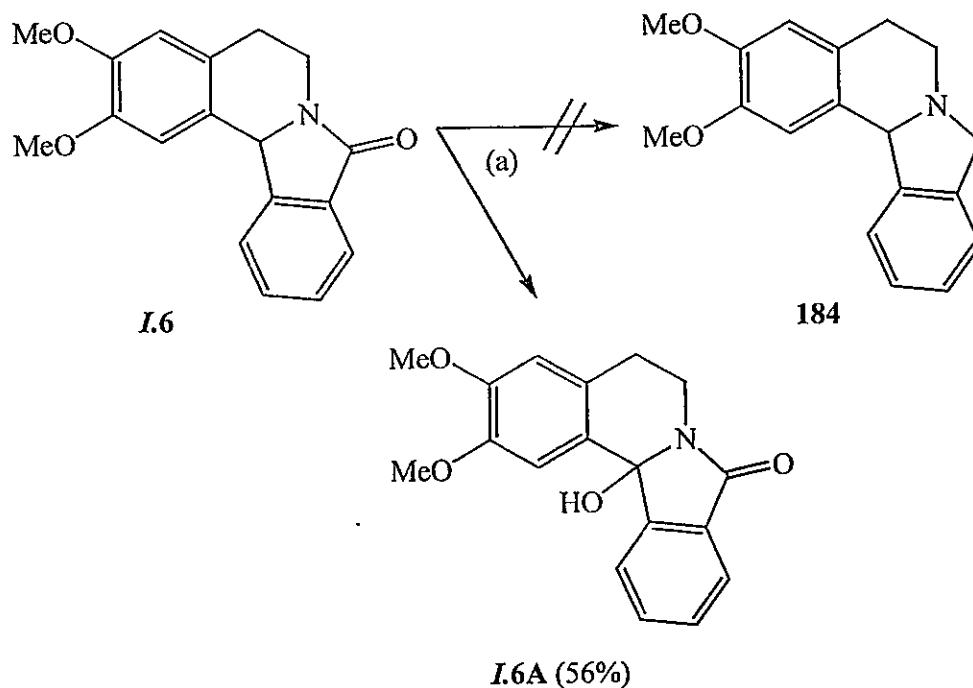
Esquema 63:



Como ya fue discutido con anterioridad, la oxidación de (**I.6**) con KOH / $MeOH$ / aire no fue efectiva, recuperándose el compuesto de partida. Una ruta que pretendía llegar al sistema 2,3-dimetoxi-5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2-a]isoquinolina (**184**), que había sido documentada con anterioridad,^{86,101} mediante la reducción con $LiAlH_4$ en THF de (**I.6**), produjo el sistema oxidado en C-12b (**I.6A**) en moderados rendimientos. Como se había discutido anteriormente, el efecto electrón donador que ejerce el grupo metoxilo en C-3 disminuye la acidez del protón en 12b. Sin

embargo la presencia de una base muy fuerte, como lo es el hidruro, permite la formación del carbanión intermediario lo que posibilitaría la posterior oxidación con aire que da lugar a *I.6A* (Esquema 64).

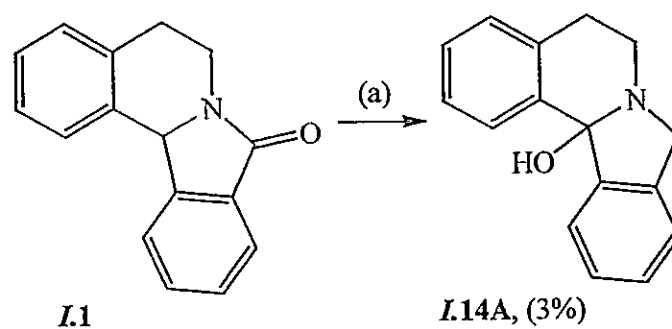
Esquema 64:



Reactivos y condiciones: (a) LiAlH_4 , THF, aire, reflujo 48h.

Intentos de obtención de 5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2-a]isoquinolina (*I.14*) mediante la reducción de *I.1* con LiAlH_4 en THF y en ambiente inerte (N_2 secado sobre H_2SO_4), dieron lugar a *I.1A* y a la amina terciaria oxidada en C-12b (*I.14A*) en pobres rendimientos. Este sistema no reportado fue caracterizado por RMN bidimensional (HSQC, HMBC y COSY $\text{H}^1\text{-H}^1$) (Esquema 65).

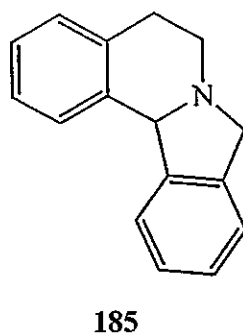
Esquema 65:



Reactivos y condiciones: (a) LiAlH_4 , THF, N_2 , reflujo 48h.

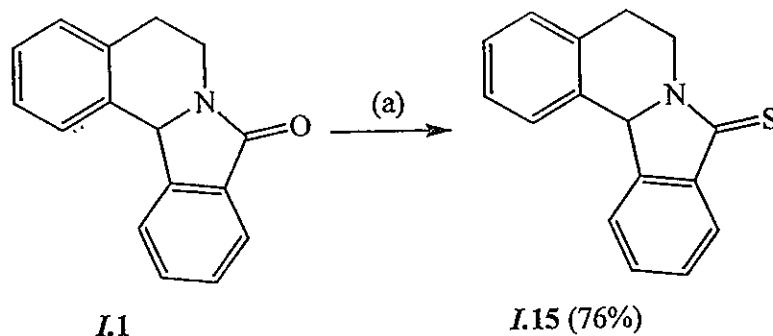
Análogo intento de reducción había sido descrito con anterioridad¹⁰¹ aislando en esa ocasión **I.1A** y la amina terciaria tetracíclica **185** pobremente caracterizada.

Figura 35:



Se buscaron las condiciones óptimas para la obtención del sistema tiolactámico (**I.15**), para de esta manera observar el efecto que ejerce sobre la actividad biológica el reemplazo del oxígeno por azufre. Existen antecedentes¹⁴⁰ que muestran un aumento en la actividad citotóxica al realizar este cambio bioisostérico, supuestamente basado en un aumento de la lipofilia y en una mayor interacción con la macromolécula objetivo. La preparación de este compuesto se realizó mediante el tratamiento de **I.1** con reactivo de Lawesson en tolueno a reflujo, por un periodo de tiempo no mayor a una hora, dando con buen rendimiento el producto deseado (**I.15**) (Esquema 66).¹⁴¹

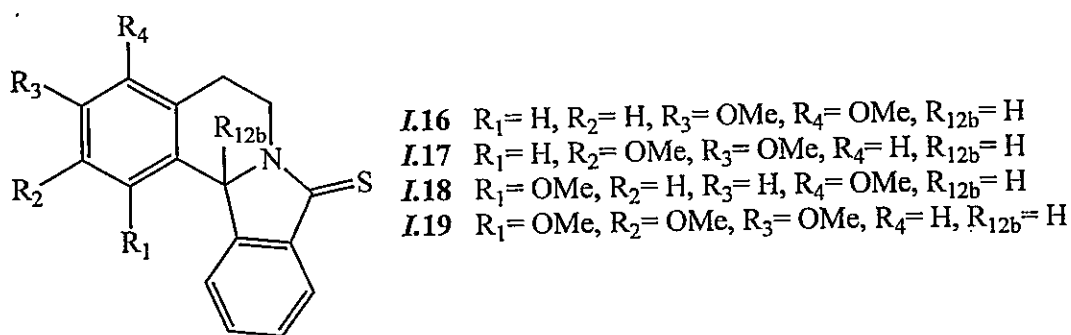
Esquema 66:



Reactivos y condiciones: (a) Reactivo de Lawesson, tolueno, reflujo 2,5 h.

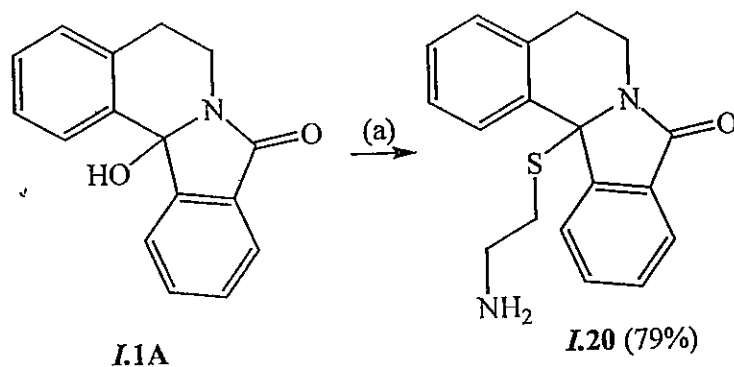
Debido al buen rendimiento y a lo sencillo de la purificación, se procedió a preparar una pequeña serie de compuestos azufrados (*I.15-I.19*) con diferentes sustituyentes en el anillo A del sistema bajo las mismas condiciones de reacción (Figura 36).

Figura 36:



Finalmente, y debido a la reactividad que presenta el C-12b cuando en él se encuentra un nucleóforo como hidroxilo, se procedió a preparar (*I.20*) mediante una reacción de sustitución nucleofílica con clorhidrato de cisteamina como nucleófilo en dimetilformamida (DMF) y en ausencia de base. De esta manera se obtuvo el producto deseado (*I.20*) con buen rendimiento (Esquema 67).

Esquema 67:



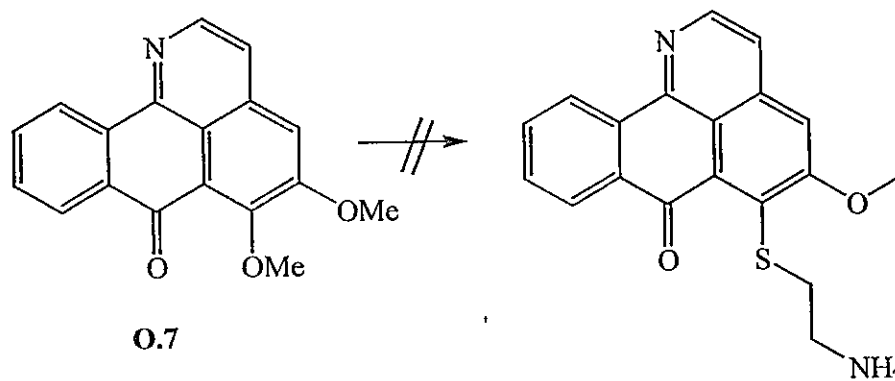
Reactivos y condiciones: (a) Cisteamina, DMF, reflujo 1 h.

Sustituciones nucleofílicas en la posición 12b de este esqueleto habían sido documentadas con anterioridad, utilizando como sustrato **I.6A** y sometiénolo a condiciones de α -amidoalquilación intramolecular usando diferentes tipos de π -nucleófilos, como alilsilanos o silil enol éteres, en presencia de ácidos de Lewis.^{102b} Este parecería ser el primer ejemplo de una sustitución en esta posición sin catalizador y con un *S*-nucleófilo. Una situación similar se presenta en la formación de **I.4B** partiendo de **166** en presencia de MeOH, que sería el primer ejemplo de una sustitución en esta posición con un *O*-nucleófilo.

3.4.- REACCIONES DE SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA SOBRE 1-AZABENZANTRONAS

Una vez sintetizados los precursores **O.7**, **O.12**, **O.13** y **O.14**, que se esperaba que dieran lugar a los diferentes productos con cadenas aminadas, se procedió a la búsqueda de las condiciones óptimas para realizar las reacciones de sustitución nucleofílica aromática.^{47,78,82,83,85} Sin embargo, al utilizar clorhidrato de cisteamina como nucleófilo, independientemente de las condiciones de reacción utilizadas, el compuesto mayoritario que se logró aislar siempre fue el material de partida (Esquema 68).

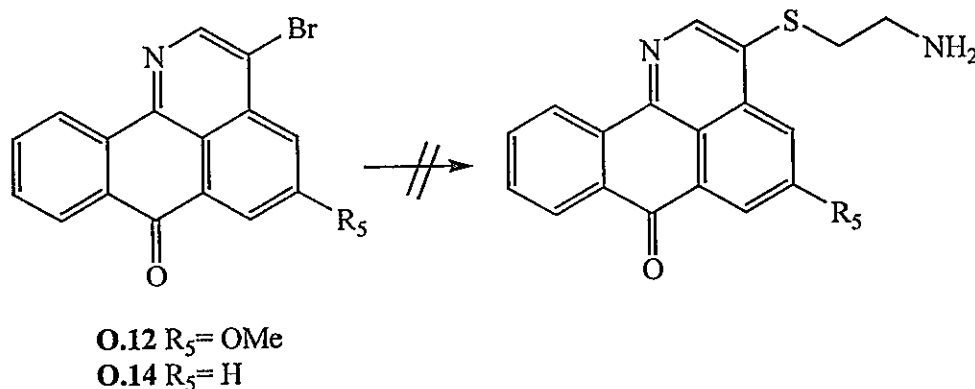
Esquema 68:



Reactivos y condiciones: (1) cisteamina, dioxano, NaOH 2,5 M, H₂O / EtOH, reflujo, 1 h; (2) cisteamina, dioxano, NaH, temperatura ambiente, 2 h; (3) cisteamina, THF (seco), NaH, reflujo, 1 h; (4) cisteamina, DMF, 140 °C, 4 h; (5) cisteamina, DMF, Na₂CO₃, reflujo, 2 h.

En el caso de la reacción de sustitución nucleofílica sobre **O.7**, la mala calidad de nucleófilo del grupo metoxilo sumado al efecto electrodonor que ejerce el grupo metoxilo en C-5 sumado a un efecto estérico que ejerce el mismo grupo sobre C-6 evitarían que la reacción de sustitución nucleofílica se lleve a cabo. En el caso de la reacción con **O.12** y **O.14**, la poca cantidad de precursor empleado, así como también la mala calidad del nucleófilo empleado hicieron imposible el estudio de los eventuales productos (Esquema 69).

Esquema 69:

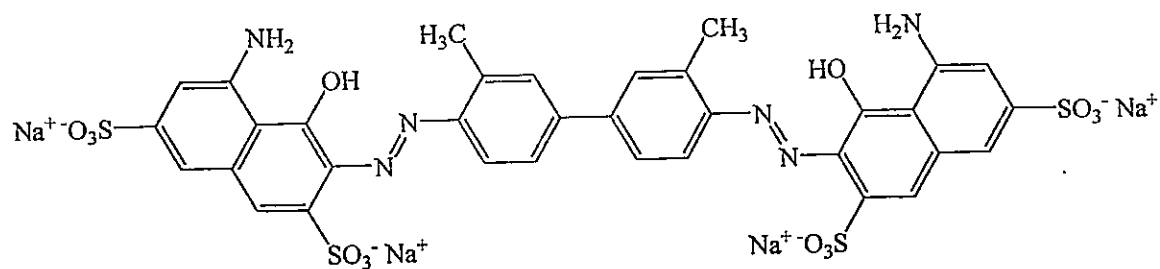


Reactivos y condiciones: (1) cisteamina, dioxano, NaOH 2,5 M, H₂O/EtOH, reflujo, 1 h.; (2) cisteamina, dioxano, NaH, Temperatura ambiente, 2 h.; (3) cisteamina, THF (seco), NaH, reflujo, 1 h.; (4) cisteamina, DMF, 140°C, 4 h. (5) cisteamina, DMF, Na₂CO₃, reflujo, 2 h.

3.5.- RESULTADOS BIOLÓGICOS

Se determinó la viabilidad de células derivadas de adenocarcinoma mamario de ratón TA3 y de la sublínea resistente a metotrexato TA3/MTX. Con este objetivo se utilizó el ensayo de exclusión de azul tripán, un colorante azoico de peso molecular relativamente alto y baja lipofilia que no atraviesa la membrana plasmática de células viables y sólo ingresa a las células muertas (Figura 37).

Figura 37:

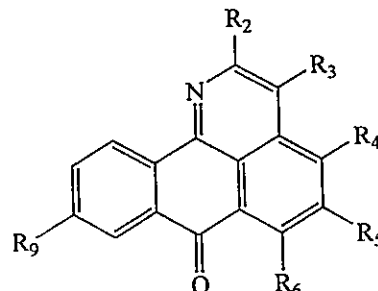
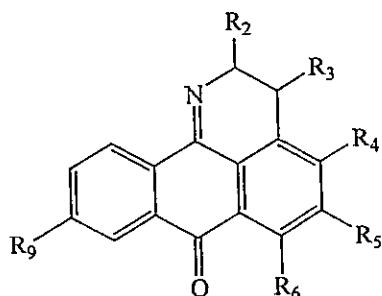


Se sembraron $1,5 \times 10^5$ células/pozo en placas de 24 pozos de fondo plano, tratando las células con DMSO (0,1%) o con dosis crecientes de los compuestos a ensayar en DMSO 0,1% e incubándolas durante 72 horas. Los valores de IC_{50} se obtuvieron ajustando la curva dosis-respuesta al modelo sigmoideal $a+(b-a)/1+10^{(x-c)}$, donde $c = \log IC_{50}$. Cada una de las pruebas biológicas se realizó por triplicado y como control positivo fue utilizada doxorubicina (17).

3.5.1.- 1-AZABENZANTRONAS Y ANTRAQUINONAS

A continuación se muestran las tablas con los respectivos resultados biológicos (Tabla 3).

Tabla 3: Concentraciones de 1-azabenzantronas y 2,3-dihidro-1-azabenzantronas que inhiben en 50% (IC₅₀) el crecimiento de células TA3 y TA3/MTX. Se incluyen los índices de resistencia (IR = IC_{50(TA3/MTX)} / IC_{50(TA3)}) y, a título comparativo, los datos para doxorrubicina (DOX).



- O.1A R₉= H, R₆= H, R₅= H, R₄= H, R₃= H, R₂= H
- O.2A R₉= H, R₆= OMe, R₅= H, R₄= H, R₃= H, R₂= H
- O.3A R₉= H, R₆= OH, R₅= H, R₄= H, R₃= H, R₂= H
- O.4A R₉= H, R₆= H, R₅= OMe, R₄= H, R₃= H, R₂= H
- O.5A R₉= H, R₆= H, R₅= OH, R₄= H, R₃= H, R₂= H
- O.6A R₉= H, R₆= OH, R₅= OMe, R₄= H, R₃= H, R₂= H
- O.7A R₉= H, R₆= OMe, R₅= OMe, R₄= H, R₃= H, R₂= H
- O.8A R₉= H, R₆= OH, R₅= OH, R₄= H, R₃= H, R₂= H
- O.9A R₉= H, R₆= NO₂, R₅= H, R₄= H, R₃= H, R₂= H
- O.10A R₉= H, R₆= H, R₅= OMe, R₄= NO₂, R₃= H, R₂= H
- O.11A R₉= H, R₆= NO₂, R₅= OMe, R₄= H, R₃= H, R₂= H

- O.1 R₉= H, R₆= H, R₅= H, R₄= H, R₃= H, R₂= H
- O.2 R₉= H, R₆= OMe, R₅= H, R₄= H, R₃= H, R₂= H
- O.3 R₉= H, R₆= OH, R₅= H, R₄= H, R₃= H, R₂= H
- O.4 R₉= H, R₆= H, R₅= OMe, R₄= H, R₃= H, R₂= H
- O.5 R₉= H, R₆= H, R₅= OH, R₄= H, R₃= H, R₂= H
- O.6 R₉= H, R₆= OH, R₅= OMe, R₄= H, R₃= H, R₂= H
- O.7 R₉= H, R₆= OMe, R₅= OMe, R₄= H, R₃= H, R₂= H
- O.8 R₉= H, R₆= OH, R₅= OH, R₄= H, R₃= H, R₂= H
- O.9 R₉= NO₂, R₆= H, R₅= H, R₄= H, R₃= H, R₂= H
- O.10 R₉= H, R₆= H, R₅= OMe, R₄= NO₂, R₃= H, R₂= H
- O.11 R₉= H, R₆= NO₂, R₅= OMe, R₄= H, R₃= H, R₂= H
- O.12 R₉= H, R₆= H, R₅= OMe, R₄= H, R₃= Br, R₂= H
- O.13 R₉= H, R₆= H, R₅= OMe, R₄= Br, R₃= H, R₂= H
- O.14 R₉= H, R₆= H, R₅= H, R₄= H, R₃= Br, R₂= H

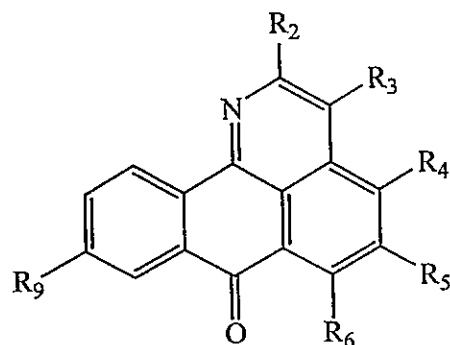
| CN° | TA3 IC ₅₀ (µM) | TA3/MTX IC ₅₀ (µM) | IR | CN° | TA3 IC ₅₀ (µM) | TA3/MTX IC ₅₀ (µM) | IR |
|-------|---------------------------|-------------------------------|-----|------|---------------------------|-------------------------------|-----|
| O.1A | 61.7 ± 1.4 | 62.8 ± 0.2 | 1.0 | O.1 | 43.4 ± 0.9 | 51.8 ± 0.9 | 1.2 |
| O.2A | 27.8 ± 0.3 | 33.9 ± 0.9 | 1.2 | O.2 | 13.6 ± 0.05 | 17.6 ± 0.3 | 1.3 |
| O.3A | 18.3 ± 0.7 | 26.0 ± 0.3 | 1.4 | O.3 | 8.71 ± 1.4 | 12.1 ± 0.04 | 1.4 |
| O.4A | 57.1 ± 1.1 | 63.5 ± 1.4 | 1.1 | O.4 | 32.3 ± 0.5 | 32.5 ± 0.2 | 1.0 |
| O.5A | 37.0 ± 0.2 | 51.1 ± 0.8 | 1.4 | O.5 | 22.8 ± 0.5 | 26.1 ± 0.5 | 1.1 |
| O.6A | 26.6 ± 0.6 | 32.6 ± 0.7 | 1.2 | O.6 | 9.25 ± 0.1 | 13.3 ± 0.1 | 1.4 |
| O.7A | 38.1 ± 0.2 | 46.4 ± 0.3 | 1.2 | O.7 | 11.5 ± 0.05 | 17.2 ± 0.1 | 1.5 |
| O.8A | 7.59 ± 0.1 | 10.6 ± 0.1 | 1.4 | O.8 | 4.22 ± 0.2 | 6.57 ± 0.6 | 1.6 |
| O.9A | 20.2 ± 0.4 | 27.0 ± 0.3 | 1.3 | O.9 | 92.6 ± 0.9 | > 100 | 1.3 |
| O.10A | 34.3 ± 1.3 | 49.1 ± 1.2 | 1.4 | O.10 | 16.0 ± 0.2 | 43.4 ± 0.5 | 2.7 |
| O.11A | 30.1 ± 0.6 | 33.1 ± 0.2 | 1.1 | O.11 | 10.3 ± 0.05 | 11.8 ± 0.2 | 1.1 |
| | | | | O.12 | 60.7 ± 0.5 | 71.6 ± 0.5 | 1.2 |
| | | | | O.13 | 40.2 ± 0.5 | 61.6 ± 0.3 | 1.5 |
| | | | | O.14 | 71.3 ± 0.5 | 81.3 ± 0.6 | 1.1 |
| | | | | DOX | 0.19 ± 0.01 | 6.01 ± 0.4 | 31 |

N.D.: No Determinado; R.I.: Índice de Resistencia

La mayor parte de las 1-azabenzantronas estudiadas demostró actividad antiproliferativa tanto para la línea de adenocarcinoma mamario de rata TA3, como para la línea resistente a metotrexato (TA3/MTX), pero ninguno de los compuestos ensayados logró superar la actividad del compuesto de referencia (DOX). Las 2,3-dihidro-1-azabenzantronas resultaron ser menos activas que los correspondientes derivados con el anillo piridínico aromático. Quizá el cambio en las propiedades electrónicas y/o la pérdida de planaridad del sistema permitiría explicar, en primera instancia, este cambio en la actividad antiproliferativa. Sin embargo, hay que destacar que todos los compuestos 1-azabenzantrónicos muestran índices de resistencia bajos (1,0-2,7) en comparación con el de la doxorubicina (31), definiéndose este índice (IR) como el cociente entre los valores de IC_{50} para la línea celular multirresistente y la línea no resistente.

La 1-azabenzantrona (O.1, $IC_{50} = 43,4 \mu\text{M}$) aumenta su actividad biológica al agregar al sistema un grupo metoxilo (O.2, O.4). Al introducir un segundo grupo metoxilo en el sistema, aumenta más la actividad (O.7, $IC_{50} = 11,5 \mu\text{M}$). Sin embargo, el factor más significativo se presenta en la ubicación de este grupo dentro de la molécula. La 5-metoxi-1-azabenzantrona (O.4) presenta un valor de IC_{50} de $32,3 \mu\text{M}$ en la línea TA3. Al cambiar este grupo desde la posición C-5 (O.4) a la C-6 (O.2) la actividad aumenta 2,5 veces (Tabla 4).

Tabla 4: Concentraciones de 1-azabenzantronas metoxiladas que inhiben en 50% (IC_{50}) el crecimiento de células TA3, en comparación con el compuesto no sustituido (O.1).



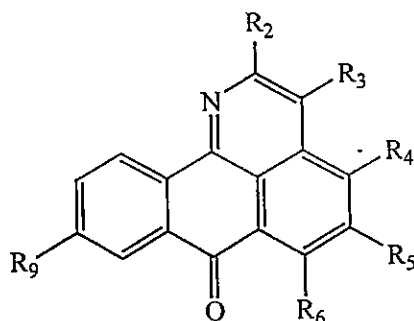
| CN° | TA3 IC_{50} (μM) |
|-----|---------------------------------|
| O.1 | 43.4 ± 0.9 |
| O.2 | 13.6 ± 0.05 |
| O.4 | 32.3 ± 0.5 |
| O.7 | 11.5 ± 0.05 |

- O.1 $R_9 = \text{H}$, $R_6 = \text{H}$, $R_5 = \text{H}$, $R_4 = \text{H}$, $R_3 = \text{H}$, $R_2 = \text{H}$
O.2 $R_9 = \text{H}$, $R_6 = \text{OMe}$, $R_5 = \text{H}$, $R_4 = \text{H}$, $R_3 = \text{H}$, $R_2 = \text{H}$
O.4 $R_9 = \text{H}$, $R_6 = \text{H}$, $R_5 = \text{OMe}$, $R_4 = \text{H}$, $R_3 = \text{H}$, $R_2 = \text{H}$
O.7 $R_9 = \text{H}$, $R_6 = \text{OMe}$, $R_5 = \text{OMe}$, $R_4 = \text{H}$, $R_3 = \text{H}$, $R_2 = \text{H}$

Iguals tendencias se observan para las 2,3-dihidro-1-azabenzantronas.

Los derivados hidroxilados muestran una mayor actividad que sus análogos metoxilados (Tabla 6). El derivado catecólico presenta una actividad significativamente mayor que el resto de los compuestos evaluados. Para los derivados monohidroxilados (**O.3** y **O.5**) nuevamente se aprecia el efecto de la posición de este grupo en la actividad biológica. Para el derivado hidroxilado en C-6 (**O.3**) el valor de IC_{50} es de $8,71 \mu M$, 2,5 veces más activo que el derivado hidroxilado en C-5 (**O.5**, $IC_{50} = 22,8 \mu M$). Si comparamos la actividad del derivado **O.6**, 6-hidroxi-5-metoxi-1-azabenzantrona, con el derivado 5,6-dimetoxilado (**O.7**) no se observa un aumento significativo de la citotoxicidad y su actividad es comparable con la del derivado monohidroxilado en C-6 (**O.3**, Tabla 5), lo que aparentemente corrobora el débil efecto de un metoxilo en C-5.

Tabla 5: Concentraciones de 1-azabenzantronas hidroxiladas que inhiben en 50% (IC_{50}) el crecimiento de células TA3.



| CN° | TA3 IC_{50} (μM) |
|------------|---------------------------|
| O.3 | 8.71 ± 1.4 |
| O.5 | 22.8 ± 0.5 |
| O.6 | 9.25 ± 0.1 |
| O.8 | 4.22 ± 0.2 |

O.3 R₉= H, R₆= OH, R₅= H, R₄= H, R₃= H, R₂=H
O.5 R₉= H, R₆= H, R₅= OH, R₄= H, R₃= H, R₂=H
O.6 R₉= H, R₆= OH, R₅= OMe, R₄= H, R₃= H, R₂=H
O.8 R₉= H, R₆= OH, R₅= OH, R₄= H, R₃= H, R₂=H

Se podría postular *a priori* que no solo la presencia de un grupo electrodonor, sino que también su posición dentro del cromóforo de 1-azabenzantrona es importante para la actividad citotóxica. Una relación de estructura-actividad similar se ha encontrado en antrapirazoles y antracendionas.^{35a,39a}

Los derivados bromados muestran una disminución de la actividad antiproliferativa y en ausencia de metoxilo ésta se pierde muy significativamente (**O.14**, $IC_{50} = 71,3 \mu M$), lo que se podría asociar con un débil o nulo efecto electrodonor asociado con algún otro efecto aun no identificado. Al realizar esta comparación a partir de la 5-metoxi-1-azabenzantrona (**O.4**, $IC_{50} = 32,3 \mu M$) es posible apreciar que tanto el derivado bromado en C-3 (**O.12**, $IC_{50} = 60,7 \mu M$) como el derivado bromado en C-4

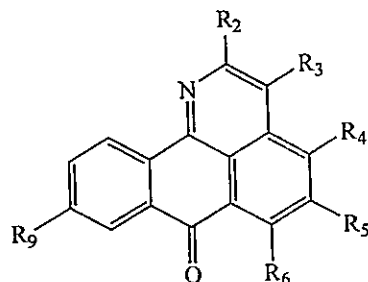
(**O.13**, $IC_{50} = 40,2 \mu M$) son menos activos que su precursor, aun cuando la sustitución en C-4 no disminuye tan drásticamente la actividad.

En tal caso se podría esperar que la introducción de grupos electroaceptores en el esqueleto de 1-azabenzantrona disminuyera importantemente la actividad. Al comparar (**O.1**) con su análogo nitrado en C-9 (**O.9**), el primero es dos veces más activo que el segundo. En el caso de los derivados nitrados **O.10** y **O.11** se observa un efecto totalmente distinto, aumentando la actividad al incorporar grupos electroaceptores al sistema 5-metoxi-1-azabenzantrona, lo que echa por tierra la hipótesis que el carácter electrodonor o electroaceptor de los sustituyentes es suficiente para determinar el aumento o la disminución de la citotoxicidad. Nuevamente se observa el efecto modulador que tiene la sustitución en C-6 (**O.11**), ya que triplica la actividad con respecto al derivado no sustituido en esta posición (**O.4**).

El efecto modulador de la sustitución en C-6 se observa al comparar las actividades de los derivados 2,3-dihidro-1-azabenzantrónicos **O.1A** ($IC_{50} = 61,7 \mu M$) y **O.9A** ($IC_{50} = 20,2 \mu M$). El hecho de encontrarse un grupo en C-6, en este caso un grupo nitro, aumenta al triple la actividad biológica.

Al parecer, independientemente de las características electrónicas del grupo que se encuentre en C-6, su presencia podría ser favorable a la actividad biológica medida en este trabajo. Todos los derivados sustituidos en C-6 tienen IC_{50} del orden 10^{-5} M (Tabla 6).

Tabla 6: Concentraciones de 1-azabenzantronas sustituidas en C-6 que inhiben en 50% (IC₅₀) el crecimiento de células TA3.



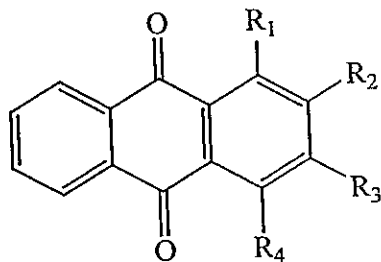
- O.2** R₉=H, R₆=OMe, R₅=H, R₄=H, R₃=H, R₂=H
O.3 R₉=H, R₆=OH, R₅=H, R₄=H, R₃=H, R₂=H
O.6 R₉=H, R₆=OH, R₅=OMe, R₄=H, R₃=H, R₂=H
O.7 R₉=H, R₆=OMe, R₅=OMe, R₄=H, R₃=H, R₂=H
O.8 R₉=H, R₆=OH, R₅=OH, R₄=H, R₃=H, R₂=H
O.11 R₉=H, R₆=NO₂, R₅=OMe, R₄=H, R₃=H, R₂=H

| CN° | TA3 IC ₅₀ (μM) |
|-------------|---------------------------|
| O.2 | 13.6 ± 0.05 |
| O.3 | 8.71 ± 1.4 |
| O.6 | 9.25 ± 0.1 |
| O.7 | 11.5 ± 0.05 |
| O.8 | 4.22 ± 0.2 |
| O.11 | 10.3 ± 0.05 |

Todos los compuestos 1-azabenzantrónicos ensayados también muestran actividad citotóxica contra la línea multirresistente TA3/MTX. Se muestran índices de resistencia (IR) que en la mayor parte de los derivados se encuentran en la gama de 1 a 1,6 independientemente de la estructura de la molécula. Un IR más alto (2,7) se evidencia en el derivado nitrado **O.10**, pero aun así es importante destacar que el compuesto de referencia utilizado como control positivo (doxorubicina) no logra superar la resistencia múltiple a fármacos, teniendo un índice de resistencia superior a 30.

Para poder analizar el efecto sobre la actividad biológica de la introducción de un anillo adicional sobre algunos derivados antraquinónicos, tanto en la citotoxicidad como en la capacidad de superar la resistencia múltiple a fármacos, se realizó una evaluación biológica análoga de diversas antraquinonas (Tabla 7):

Tabla 7: Concentraciones de algunas 9,10-antraquinonas que inhiben en 50% (IC₅₀) el crecimiento de células TA3 y TA3/MTX.

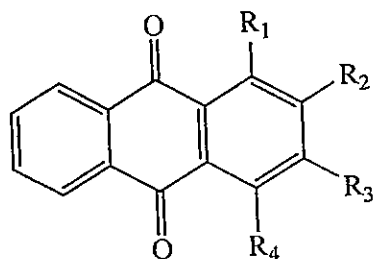


- A.1 R₁= H, R₂= H, R₃= H, R₄= H
 A.2 R₁= OMe, R₂= H, R₃= H, R₄= H
 A.3 R₁= OH, R₂= H, R₃= H, R₄= H
 A.4 R₁= H, R₂= OMe, R₃= H, R₄= H
 A.5 R₁= H, R₂= OH, R₃= H, R₄= H
 A.6 R₁= OH, R₂= OMe, R₃= H, R₄= H
 A.7 R₁= OMe, R₂= OMe, R₃= H, R₄= H
 A.8 R₁= OH, R₂= OH, R₃= H, R₄= H
 175 R₁= NH₂, R₂= H, R₃= H, R₄= H
 176 R₁= F, R₂= H, R₃= H, R₄= H
 177 R₁= SCH₂CH₂NH₂, R₂= H, R₃= H, R₄= H
 181 R₁= NH₂, R₂= H, R₃= H, R₄= Br
 182 R₁= NH₂, R₂= Br, R₃= H, R₄= Br

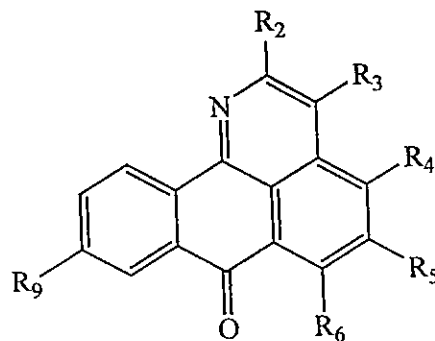
| CN° | TA3 IC ₅₀ (μM) | TA3/MTX IC ₅₀ (μM) | I.R. |
|-----|---------------------------|-------------------------------|------|
| A.1 | 5.4 ± 0.5 | 20.2 ± 0.4 | 3.7 |
| A.2 | 11.1 ± 0.1 | N.D. | N.D. |
| A.3 | 10.4 ± 1.6 | 23.9 ± 0.6 | 2.3 |
| A.4 | 32.5 ± 0.4 | N.D. | N.D. |
| A.5 | 19.3 ± 0.4 | N.D. | N.D. |
| A.6 | 5.87 ± 0.6 | 8.82 ± 1.3 | 1.5 |
| A.7 | 13.3 ± 0.6 | 34.7 ± 0.7 | 2.6 |
| A.8 | 0.809 ± 0.1 | 1.74 ± 0.4 | 2.2 |
| 175 | 10.3 ± 0.1 | 19.7 ± 0.4 | 1.9 |
| 176 | 29.4 ± 0.4 | N.D. | N.D. |
| 177 | 3.56 ± 0.06 | 15.4 ± 0.2 | 4.3 |
| 181 | 5.92 ± 0.5 | N.D. | N.D. |
| 182 | 12.9 ± 0.2 | N.D. | N.D. |

Los resultados biológicos no muestran en general grandes diferencias en la actividad citotóxica en relación a sus símiles de anillo adicional oxidado (1-azabenzantronas), aunque tienden a ser más citotóxicos que estos últimos. Es posible apreciar que existe una pérdida importante de actividad citotóxica al comparar la 9,10-antraquinona (A.1) con su análogo ciclado (O.1) y, en menor grado, la alizarina (A.8) con la 5,6-dihidroxi-1-azabenzantrona (O.8), pero en los demás casos las diferencias son poco o nada significativas (Tabla 8).

Tabla 8: Concentraciones de algunas 9,10-antraquinonas y las correspondientes 1-azabenzantronas que inhiben en 50% (IC₅₀) el crecimiento de células TA3 y TA3/MTX.



- A.1 R₁=H, R₂=H, R₃=H, R₄=H
 A.2 R₁=OMe, R₂=H, R₃=H, R₄=H
 A.3 R₁=OH, R₂=H, R₃=H, R₄=H
 A.4 R₁=H, R₂=OMe, R₃=H, R₄=H
 A.5 R₁=H, R₂=OH, R₃=H, R₄=H
 A.6 R₁=OH, R₂=OMe, R₃=H, R₄=H
 A.7 R₁=OMe, R₂=OMe, R₃=H, R₄=H
 A.8 R₁=OH, R₂=OH, R₃=H, R₄=H



- O.1 R₉=H, R₆=H, R₅=H, R₄=H, R₃=H, R₂=H
 O.2 R₉=H, R₆=OMe, R₅=H, R₄=H, R₃=H, R₂=H
 O.3 R₉=H, R₆=OH, R₅=H, R₄=H, R₃=H, R₂=H
 O.4 R₉=H, R₆=H, R₅=OMe, R₄=H, R₃=H, R₂=H
 O.5 R₉=H, R₆=H, R₅=OH, R₄=H, R₃=H, R₂=H
 O.6 R₉=H, R₆=OH, R₅=OMe, R₄=H, R₃=H, R₂=H
 O.7 R₉=H, R₆=OMe, R₅=OMe, R₄=H, R₃=H, R₂=H
 O.8 R₉=H, R₆=OH, R₅=OH, R₄=H, R₃=H, R₂=H

| CN° | TA3 IC ₅₀ (μM) | CN° | TA3 IC ₅₀ (μM) |
|-----|---------------------------|-----|---------------------------|
| A.1 | 5.4 ± 0.5 | O.1 | 43.4 ± 0.9 |
| A.2 | 11.1 ± 0.1 | O.2 | 13.6 ± 0.05 |
| A.3 | 10.4 ± 1.6 | O.3 | 8.71 ± 1.4 |
| A.4 | 32.5 ± 0.4 | O.4 | 32.3 ± 0.5 |
| A.5 | 19.3 ± 0.4 | O.5 | 22.8 ± 0.5 |
| A.6 | 5.87 ± 0.6 | O.6 | 9.25 ± 0.1 |
| A.7 | 13.3 ± 0.6 | O.7 | 11.5 ± 0.05 |
| A.8 | 0.809 ± 0.1 | O.8 | 4.22 ± 0.2 |

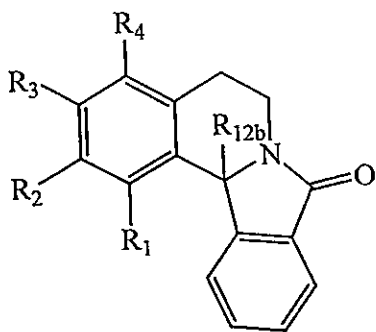
En lo que respecta a la superación de la resistencia múltiple a fármacos por parte de los derivados antraquinónicos, ésta es ligeramente inferior a la que se observa con los derivados de 1-azabenzantrona, variando desde un IR de 3,7 para A.1 a 1,5 para A.6.

Los datos demuestran que la presencia de un anillo heterocíclico condensado al cromóforo de antraquinona no afecta mayormente la actividad citotóxica de los compuestos, pero ayudaría levemente a superar la resistencia múltiple a fármacos.

3.5.1.- ISOINDOLOISOQUINOLINONAS

Los derivados de 5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-ona sintetizados en este trabajo presentaron una interesante actividad citotóxica, que en algunos casos superó la de las 9,10-antraquinonas más potentes (Tabla 9). Estos estudios proveen de un interesante punto de partida para el desarrollo de una nueva familia de compuestos citotóxicos.

Tabla 9: Concentraciones de algunas 5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-onas que inhiben en 50% (IC₅₀) el crecimiento de células TA3 y TA3/MTX.

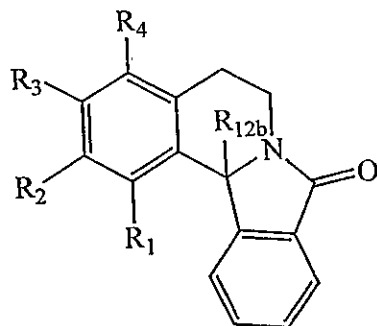


- I.1 R₁= H, R₂= H, R₃= H, R₄= H, R_{12b}= H
 I.1A R₁= H, R₂= H, R₃= H, R₄= H, R_{12b}= OH
 I.2 R₁= H, R₂= H, R₃= H, R₄= OMe, R_{12b}= H
 I.3 R₁= H, R₂= H, R₃= OMe, R₄= H, R_{12b}= H
 I.4 R₁= H, R₂= OMe, R₃= H, R₄= H, R_{12b}= H
 I.4A R₁= H, R₂= OMe, R₃= H, R₄= H, R_{12b}= OH
 I.4B R₁= H, R₂= OMe, R₃= H, R₄= H, R_{12b}= OMe
 I.5 R₁= H, R₂= H, R₃= OMe, R₄= OMe, R_{12b}= H
 I.6 R₁= H, R₂= OMe, R₃= OMe, R₄= H, R_{12b}= H
 I.6A R₁= H, R₂= OMe, R₃= OMe, R₄= H, R_{12b}= OH
 I.7 R₁= H, R₂= OH, R₃= OH, R₄= H, R_{12b}= H
 I.8 R₁= OMe, R₂= H, R₃= H, R₄= OMe, R_{12b}= H
 I.9 R₁= OMe, R₂= OMe, R₃= OMe, R₄= H, R_{12b}= H
 I.10 R₁= H, R₂= OMe, R₃= OH, R₄= H, R_{12b}= H
 I.11 R₁= H, R₂= OH, R₃= OMe, R₄= H, R_{12b}= H
 I.12 R₁= H, R₂, R₃= O-CH₂-O, R₄= H, R_{12b}= H

| CN° | TA3 IC ₅₀ (μM) | TA3/MTX IC ₅₀ (μM) | I.R. |
|------|---------------------------|-------------------------------|------|
| I.1 | 31.3 ± 0.5 | 44.8 ± 1.1 | 1.4 |
| I.1A | 6.75 ± 0.8 | 8.6 ± 0.4 | 1.3 |
| I.2 | 15.6 ± 0.2 | 21.0 ± 0.8 | 1.3 |
| I.3 | 13.4 ± 0.04 | 18.4 ± 0.1 | 1.4 |
| I.4 | 11.5 ± 0.1 | 15.8 ± 0.9 | 1.4 |
| I.4A | 0.284 ± 0.01 | 0.445 ± 0.05 | 1.6 |
| I.4B | 1.58 ± 0.2 | 2.43 ± 0.04 | 1.5 |
| I.5 | 10.4 ± 0.09 | 13.9 ± 0.1 | 1.3 |
| I.6 | 9.97 ± 0.4 | 14.3 ± 0.1 | 1.4 |
| I.6A | 0.162 ± 0.02 | 0.368 ± 0.05 | 2.3 |
| I.7 | 0.324 ± 0.03 | 0.458 ± 0.04 | 1.4 |
| I.8 | 10.5 ± 0.07 | 14.1 ± 0.2 | 1.3 |
| I.9 | 15.9 ± 0.2 | 26.4 ± 0.4 | 1.7 |
| I.10 | 5.36 ± 0.5 | 8.4 ± 0.2 | 1.6 |
| I.11 | 11.1 ± 0.1 | 18.8 ± 0.1 | 1.7 |
| I.12 | 6.70 ± 0.7 | 11.8 ± 0.1 | 1.8 |

Los resultados biológicos muestran que la presencia de grupos metoxilo y/o hidroxilo o metilendioxi en el anillo A del sistema aumenta la actividad citotóxica, en algunos casos al doble o al triple en comparación con el compuesto sin dichos grupos (*I.1*) (Tabla 10).

Tabla 10: Concentraciones de algunas 5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-onas monometoxiladas que inhiben en 50% (IC_{50}) el crecimiento de células TA3, en comparación con el compuesto no sustituido (*I.1*).



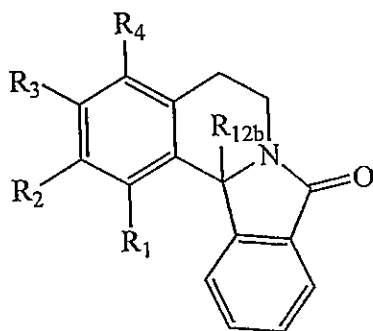
| CN° | TA3 IC_{50} (μ M) |
|------------|--------------------------|
| <i>I.1</i> | 31.3 ± 0.48 |
| <i>I.2</i> | 15.6 ± 0.15 |
| <i>I.3</i> | 13.4 ± 0.041 |
| <i>I.4</i> | 11.5 ± 0.13 |

- I.1* $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = H, R_4 = H, R_{12b} = H$
I.2 $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = H, R_4 = OMe, R_{12b} = H$
I.3 $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = OMe, R_4 = H, R_{12b} = H$
I.4 $R_1 = H, R_2 = OMe, R_3 = H, R_4 = H, R_{12b} = H$

Existiría una dependencia mínima de la posición de este grupo metoxilo en el anillo A, aumentando la actividad a medida que se acerca al C-2 del sistema isoindoloisoquinolinónico.

La presencia de dos grupos metoxilo dentro del sistema no afecta significativamente la actividad citotóxica y no existe dependencia entre su posición en el anillo A y la actividad biológica, mostrando valores de IC_{50} que bordean los 10μ M (Tabla 11). El derivado trimetoxilado (*I.9*) muestra una disminución en su actividad citotóxica ($IC_{50} = 15,9 \mu$ M) en relación a los compuestos previamente descritos, siendo prácticamente igual a la actividad presentada por el derivado monometoxilado en C-4 (*I.2*)

Tabla 11: Concentraciones de algunas 5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2-a]isoquinolin-8-onas dimetoxiladas que inhiben en 50% (IC₅₀) el crecimiento de células TA3.

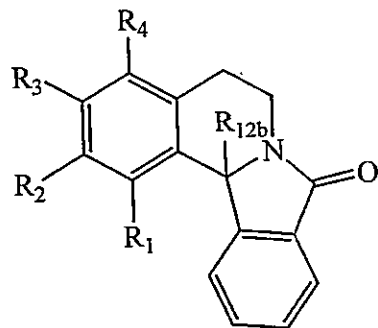


| CN° | TA3 IC ₅₀ (μM) |
|------------|---------------------------|
| I.5 | 10.4 ± 0.089 |
| I.6 | 9.97 ± 0.35 |
| I.8 | 10.5 ± 0.069 |

- I.5** R₁=H, R₂=H, R₃=OMe, R₄=OMe, R_{12b}=H
I.6 R₁=H, R₂=OMe, R₃=OMe, R₄=H, R_{12b}=H
I.8 R₁=OMe, R₂=H, R₃=H, R₄=OMe, R_{12b}=H

Un efecto interesante se presenta con los derivados monohidroxilados y monometoxilados (**I.10**, **I.11**), así como también el derivado catecólico (**I.7**). Al trabajar con derivados con un hidroxilo y un metoxilo en C-2 y C-3 se evidencia un aumento en la actividad biológica que es dependiente de la posición de este grupo dentro del anillo A, siendo el compuesto dos veces más activo cuando este grupo se encuentra en C-3 acompañado de un grupo metoxilo en C-2 (**I.10**) que su isómero (**I.11**) (Tabla 12). Hasta el momento no se han preparado ni evaluado biológicamente los compuestos monohidroxilados en el anillo A.

Tabla 12: Concentraciones de 5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2-a]isoquinolin-8-onas con un hidroxilo y un metoxilo en C-2 y C-3 que inhiben en 50% (IC₅₀) el crecimiento de células TA3.



| CN° | TA3 IC ₅₀ (μM) |
|-------------|---------------------------|
| I.10 | 5.36 ± 0.45 |
| I.11 | 11.1 ± 0.14 |

- I.10** R₁=H, R₂=OMe, R₃=OH, R₄=H, R_{12b}=H
I.11 R₁=H, R₂=OH, R₃=OMe, R₄=H, R_{12b}=H

El derivado catecólico (*I.7*) muestra la actividad citotóxica más potente, dentro de los derivados hidroxilados en estas posiciones, siendo dos veces más activo que el catecol derivado de antraquinona (alizarina, *A.8*).

Probablemente el efecto más interesante lo muestra el aumento en la actividad biológica que presentan los derivados hidroxilados en C-12b en comparación con sus símiles no oxigenados en esta posición. El mismo efecto se aprecia para un derivado metoxilado en C-12b (*I.4B*) (Tabla 13).

Tabla 13: Comparación de las concentraciones de algunas 5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-onas no oxidadas y oxidadas en C-12b que inhiben en 50% (IC_{50}) el crecimiento de células TA3.

| Línea Cel. TA3 | Compuesto | | | | | |
|-----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|----------------|------------------|
| | <i>I.1</i> | <i>I.1A</i> | <i>I.4</i> | <i>I.4A</i> | <i>I.6</i> | <i>I.6A</i> |
| IC_{50} (μM) | 31.3 ± 0.48 | 6.75 ± 0.77 | 11.5 ± 0.13 | 0.284 ± 0.01 | $9.97 \pm 0,4$ | $0.162 \pm 0,02$ |

Al hidroxilar el C-12b se producen aumentos significativos en la actividad biológica. La oxidación de *I.1* aumenta casi cinco veces la actividad citotóxica, pero esta hidroxilación de derivados más potentes como *I.4* y *I.6* eleva la actividad en casi 80 veces superando, en el caso de *I.6A* la del compuesto de referencia (doxorrubicina).

Las isoindoloisoquinolinonas mostraron actividad citotóxica contra la línea multiresistente TA3/MTX, con índices de resistencia (IR) que en la mayor parte de los derivados se encuentran en la gama de 1 a 1,8. Un IR un poco más alto (2,3) se evidencia en el derivado (*I.6A*), pero éste se mantiene dentro de los valores que se pueden considerar muy interesantes desde el punto de vista de su posible aplicación.

4.- CONCLUSIONES

De los resultados sintéticos y biológicos de las 1-azabenzantronas, antraquinonas e isoindoloisoquinolinonas se recopiló información que permite dar respuesta a los objetivos planteados en la presente tesis resumidos en los siguientes puntos:

- 1.- De las rutas sintéticas empleadas para la obtención de derivados 2,3-dihidro-1-azabenzantronas, lo informado por Fabre *et al.* para la síntesis de 9,10-dimetoxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona,⁷⁹ y esencialmente el procedimiento de Sobarzo *et al.*¹⁴² resultaron ser una excelente alternativa para la obtención de 2,3-dihidro-1-azabenzantrona (O.1A), descartando tempranamente la ruta de Krapcho⁷⁸ para la obtención del derivado oxidado (O.1), ya que la primera entrega los productos deseados en alto rendimiento, sin la formación de productos secundarios y fácilmente purificables.
- 2.- La ruta de Walker y Kempton,⁶⁹ también utilizada en la obtención de estos derivados, ofrece en pobres rendimientos diversas 2,3-dihidro-1-azabenzantronas (O.4A, O.6A y O.7A). La poca reproducibilidad de esta reacción en relación a las cantidades de productos que se obtienen apunta a su sensibilidad a factores relativamente sutiles que no han sido controlados.
- 3.- A partir de las isoindoloisoquinolinonas obtenidas y siguiendo el esquema sintético planteado,¹⁴² es posible apreciar que la ausencia de un grupo metoxilo en C-3 es crucial para poder efectuar su conversión en 2,3-dihidro-1-azabenzantronas, ya que tal grupo aparentemente impide tanto la oxidación del carbono doblemente bencílico con KOH/MeOH como la apertura del sistema tetracíclico y posterior formación de éster metílico.
- 4.- La ruta de Kunitomo^{54,56} sigue siendo la mejor alternativa de síntesis de 5,6-dimetoxi-1-azabenzantrona, ya que ofrece buenos rendimientos en la formación de todos los intermediarios de reacción. Sin embargo, el rendimiento del producto final se ve disminuido por la formación de un producto isomérico mayoritario debido a la mayor

reactividad nucleofílica del oxígeno quinonoide en comparación con la del oxhidrilo fenólico en *peri* con respecto a éste.

5.- Las reacciones de sustitución nucleofílica aromática intentadas en derivados de 1-azabenzantrona, que se esperaba que dieran lugar a los productos con cadenas aminadas, no fueron efectivas debido probablemente a la mala calidad de los nucleófilos utilizados, así como también a efectos electrónicos dentro del sistema.

6.- La mayor parte de las 1-azabenzantronas estudiadas demostró actividad antiproliferativa tanto para la línea de adenocarcinoma mamario de ratón TA3, como para la línea resistente a metotrexato (TA3/MTX). Ninguno de los compuestos ensayados alcanzó la actividad del compuesto de referencia (doxorubicina) siendo en los mejores casos unas cincuenta veces menos potentes.

7.- Las 2,3-dihidro-1-azabenzantronas resultaron ser ligeramente menos activas (aproximadamente la mitad) que los correspondientes derivados con el anillo piridínico aromático.

8.- Tanto en la serie de 1-azabenzantronas como en la de 1-aza-2,3-dihidrobengantronas los derivados hidroxilados muestran una mayor actividad que sus análogos metoxilados. Los derivados catecólicos presentan actividades significativamente mayores que el resto de los compuestos evaluados.

9.- Todos los compuestos 1-azabenzantrónicos muestran índices de resistencia bajos en comparación con el de la doxorubicina, siendo en este sentido unas 10 a 30 veces mejores que el fármaco de referencia.

10.- La presencia de un grupo en C-6 podría ejercer un efecto modulador de la actividad biológica, ya que independiente de las características electrónicas de éste, su presencia está asociada a una mayor potencia antiproliferativa.

11.- En general, no existen grandes diferencias entre las actividades antiproliferativas de las 1-azabenzantronas y las respectivas antraquinonas, aunque las primeras tienden a ser menos potentes. En lo que respecta a la superación de la resistencia múltiple a fármacos

por parte de los derivados antraquinónicos, ésta es ligeramente inferior a la que se observa con los derivados de 1-azabenzantrona. Los datos demuestran que la presencia de un anillo heterocíclico condensado al cromóforo de antraquinona no afecta mayormente la actividad citotóxica de los compuestos, pero ayudaría levemente a superar la resistencia múltiple a fármacos.

12.- En lo que respecta a la actividad de los derivados de 5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-ona sintetizados, éstos presentaron una interesante actividad antiproliferativa frente a la línea celular de adenocarcinoma mamario de ratón TA3, que en algunos casos superó la de las 9,10-antraquinonas más potentes.

13.- Los resultados biológicos muestran que la presencia de grupos metoxilo y/o hidroxilo o metilendioxi en el anillo A del sistema tetracíclico de las isoindoloisoquinolinonas aumenta la actividad citotóxica, en algunos casos al doble o al triple en comparación con el compuesto sin dichos grupos (I.1) y solo existiría una dependencia entre la posición de estos grupos dentro del anillo y la actividad citotóxica para los derivados simultáneamente monohidroxilados y monometoxilados (I.10, I.11). El derivado catecólico (I.7), al igual de los derivados catecólicos de las series de 1-azabenzantronas O.8 y antraquinonas A.8, se destaca por su mayor actividad biológica.

14.- El efecto más interesante lo muestra el aumento en la actividad citotóxica que presentan un par de derivados hidroxilados en C-12b en comparación con sus símiles no oxigenados en esta posición, siendo los derivados más potentes de esta serie de compuestos.

15.- Las isoindoloisoquinolinonas mostraron actividad citotóxica contra la línea multiresistente TA3/MTX, con índices de resistencia (IR) que en la mayor parte de los derivados se encuentran en la gama muy satisfactoria de 1 a 1,8.

Comentario.- Por ahora no existen antecedentes que permitan concluir acerca de los mecanismos de acción antiproliferativa de 1-azabenzantronas e isoindoloisoquinolinonas, por lo cual es imposible racionalizar a nivel molecular las relaciones que se insinúan entre estructuras y actividades.

5.- PARTE EXPERIMENTAL

5.1 MATERIALES Y MÉTODOS

La eliminación de los disolventes a presión reducida se realizó en un evaporador rotatorio. Los disolventes se secaron mediante destilación bajo nitrógeno o empleando los siguientes agentes desecantes: para Et₂O, benceno, tolueno y THF, Na/benzofenona; para CH₂Cl₂, CHCl₃, CH₃CN y DMF, CaH₂. Si no se indica, los demás solventes que fueron utilizados eran de calidad para síntesis. Los disolventes empleados en las extracciones y en la cromatografía eran de grado técnico y se destilaron previamente a su utilización. Los reactivos comerciales eran de calidad para síntesis.

El seguimiento de las reacciones se efectuó mediante cromatografía en capa fina (CCF) empleando cromatofolios de gel de sílice GF-254 Merck sobre soporte de aluminio. El análisis de los cromatogramas se llevó a cabo iluminándolos con lámparas de UV con emisión a 254 y 365 nm, por revelado con ninhidrina, reactivo de Dragendorff, y/o vapores de yodo según el caso.

La purificación y separación de los productos de la mayoría de las reacciones se realizó mediante cromatografía en columna, 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 cromatografías preparativas en capa fina. El eluyente empleado se indica para cada caso, así como las proporciones utilizadas de los disolventes.

Los puntos de fusión fueron determinados con una placa Reichert Galen III acoplado a un microscopio DUAL JTEK Dig, con una termocupla como sensor.

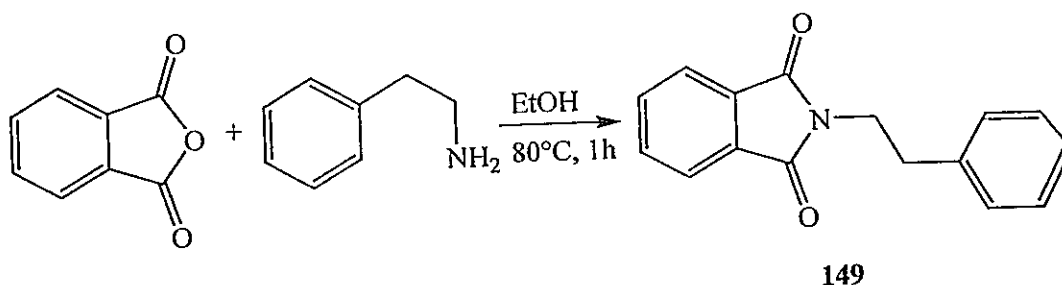
Los espectros RMN fueron determinados en un equipo Bruker modelo AVANCE 400. El software de funcionamiento es XWIN NMR version 3.1.

5.2.- PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

5.2.1.- SINTESIS DE 2,3-DIHIDRO-1-AZABENZANTRONAS

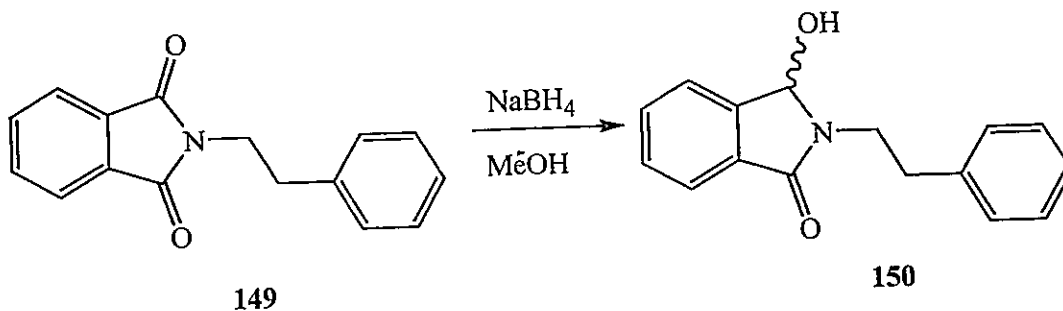
Ruta de Fabre, Farge y James⁷⁹ para la síntesis de derivados de 2,3-dihidro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.1A, O.2A y O.3A).

1.- 2-Feniletilisoindolin-1,3-diona (N-feniletilftalimida) (149).



Una solución de anhídrido ftálico (70,0 g, 0,47 mol) en etanol (300 mL) fue tratada con feniletilamina (54 mL, 0,43 mol) y se dejó con agitación constante a una temperatura de 80°C por 1 h. El precipitado generado fue filtrado al vacío y lavado con pequeñas cantidades de EtOH frío, obteniéndose **149** como cristales blancos en EtOH (114,6 g, 96%). P.f. 129-130°C (lit.⁶⁷ p.f. 132-133°C); RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,99 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H, CH₂), 3,93 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H, CH₂), 7,26 (m, 5H, ArH), 7,69 (m, 2H, ArH), 7,83 (m, 2H, ArH).

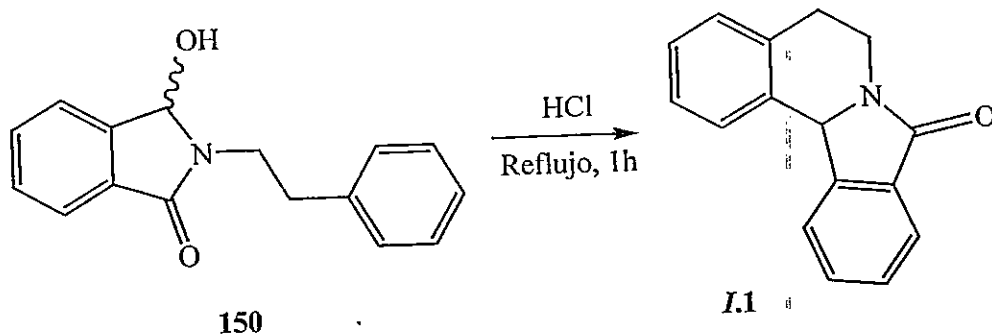
2.- 3-Hidroxi-2-feniletilisoindolin-1-ona (150).



Sobre una disolución de **149** (12,0 g, 0,048 mol) en una mezcla de dioxano-MeOH (1:1) (60 mL) y puesta en un baño de hielo-agua, se adicionó cuidadosamente

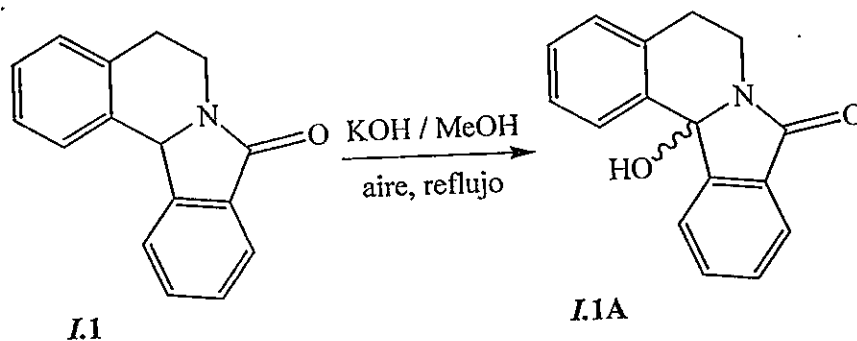
NaBH₄ (1,8 g, 0,048 mol) y se agitó constantemente por 30 minutos. Posteriormente la mezcla fue calentada a reflujo por 3 h al cabo de las cuales fue concentrada a un volumen de 30 mL. Después de enfriar, el precipitado resultante fue filtrado, lavado repetidamente con agua y secado al vacío para obtener un sólido blanco (**150**) cristizable como agujas blancas en MeOH (11,7 g, 96%). P.f. 170-172°C (lit.⁶⁷ p.f. 166-168°C); RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,98 (m, 2H, CH₂), 3,63 (m, 2H, CH₂), 5,52 (s, 1H, CH), 7,22 (m, 5H, ArH), 7,60 (m, 4H, ArH).

3.- 5,6,8,12b-Tetrahidroisindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-ona (**I.1**)



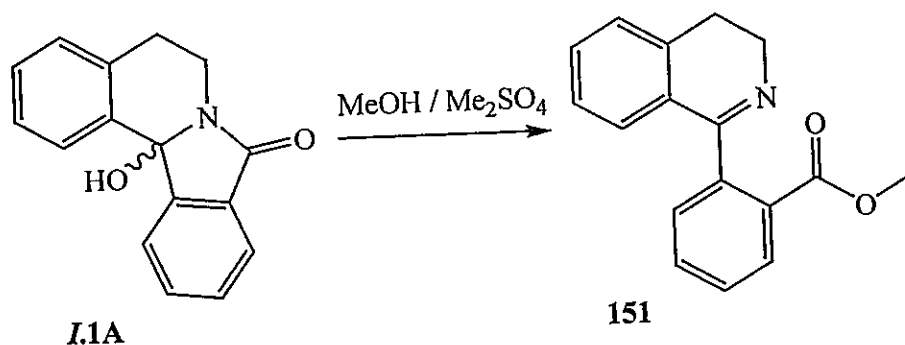
Una disolución de **150** (10 g, 0,039 mol) en HCl al 37% (30 mL) se calentó a reflujo con agitación constante por 1 h. La solución resultante fue enfriada y diluida con agua-hielo (100 L), generando un precipitado amorfo el cual fue filtrado y lavado repetidamente con pequeñas cantidades de agua fría, generando **I.1** como cristales blancos recristalizados en EtOAc (7,2 g, 77%). P.f. 115-117°C (lit.^{67,100} p.f. 114-116°C); RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): 2,87 (m, 1H, CH₂), 3,05 (m, 1H, CH₂), 3,48 (m, 1H, CH₂), 4,42 (m, 1H, CH₂), 5,65 (s, 1H, CH), 7,18 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H, ArH), 7,22 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H, ArH), 7,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H, ArH), 7,48 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH), 7,61 (m, 2H, ArH), 7,86 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH), 7,87 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H, ArH).

4.- 12b-Hidroxi-5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2-a]isoquinolin-8-ona (I.1A)



A través de una disolución de **I.1** (10 g, 0,043 mol) en KOH 0,5 M (50 mL) se hizo burbujear aire calentando a reflujo con agitación constante por 24 h. Después de concentrar la mezcla a 20 mL, se adicionó agua (100 mL) generando un precipitado blanco el cual fue filtrado y lavado repetidamente con agua. Este precipitado fue secado al vacío, obteniéndose un sólido blanco (**I.1A**) cristizable en MeOH como plaquetas blancas (7,2 g, 67%). P.f. 197-198°C (lit.^{67,100} p.f. 199°C); RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,87 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H, CH₂), 3,53 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H, CH₂), 7,25 (m, 3H, ArH), 7,50 (m, 1H, ArH), 7,73 (m, 4H, ArH).

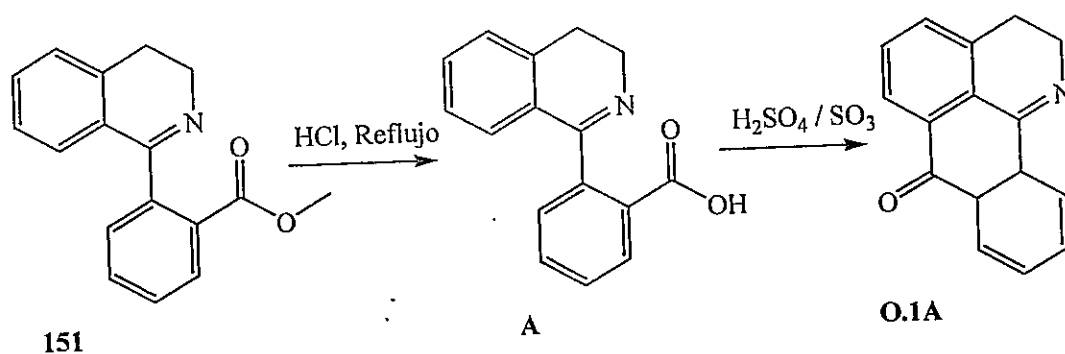
5.- 1-(2'-Metoxicarbonilfenil)-3,4-dihidroisoquinolina (151).



Sobre una suspensión de **I.1A** (10 g, 39 mmol) en MeOH (90 mL) se añadió Me₂SO₄ (9 mL) y la mezcla de reacción fue calentada a reflujo por 3 h. Después de ser concentrada a 10 mL y de la adición de agua (30 mL) y de una solución acuosa de KOH al 10% para ajustar al pH a 8-9, la mezcla fue extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos fueron lavados tres veces con agua (total de 60 mL), secados con Na₂SO₄ y filtrados para luego ser concentrados al vacío. La mezcla resultante se purificó a través

de cromatografía en gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂, 2:8) para obtener un óleo café claro de **151** (7,3 g, 69%). Este fue disuelto en 15 mL 2-propanol, neutralizado con HCl concentrado, seguido por la adición de Et₂O suficiente para producir precipitación de cristales blancos **151** como clorhidrato, que fueron separados por filtración, lavados con Et₂O y secados al vacío. RMN-¹H (400 MHz, D₂O, clorhidrato): δ 3,25 (m, 2H, CH₂), 4,01 (m, 2H, CH₂), 4,70 (s, 3H, OCH₃), 7,04 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, ArH), 7,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H, ArH), 7,46 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH), 7,57 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H, ArH), 7,65 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH), 7,80 (m, 2H, ArH), 8,14 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, ArH).

6.- 2,3-Dihidro-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona (**O.1A**).

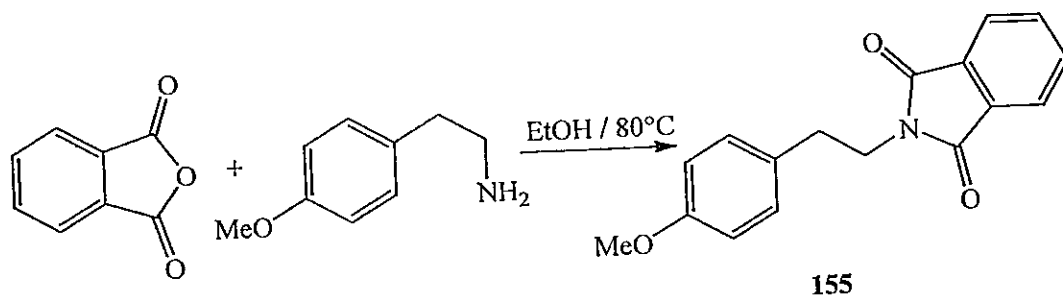


Una suspensión de **151** (5,0 g, 18 mmol) en HCl acuoso 37% (15 mL) fue calentada a reflujo por 4 h y enfriada posteriormente, observándose la precipitación de un sólido blanco. La mezcla resultante fue concentrada al vacío utilizando el clorhidrato del ácido carboxílico generado sin mayor purificación como material de partida para la siguiente etapa.

El ácido carboxílico generado (4,0 g, 13 mmol) fue adicionado lenta y cuidadosamente sobre H₂SO₄/SO₃ (20 mL) y la mezcla mantenida entre 0-5°C durante 24 h. Posteriormente fue vertida sobre agua, alcalinizada con NH₄OH a pH 8-9 y extraída con CH₂Cl₂. Finalmente el extracto orgánico fue secado con Na₂SO₄ y concentrado al vacío para dar un sólido amarillo. Así, se obtuvieron 2,1 g de **O.1A** cristalizado en MeOH como agujas amarillo-pálidas (66%). P.f. (**A**, clorhidrato) 198-199°C; RMN-¹H (**A**) (400 MHz, D₂O, clorhidrato): δ 2,87 (m, 1H, CH₂), 3,02 (m, 1H, CH₂), 3,47 (m, 1H, CH₂), 4,20 (m, 1H, CH₂), 7,18 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH), 7,31 (m, 2H, ArH), 7,51 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH), 7,70 (m, 2H, ArH), 7,99 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, ArH), 8,08 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH). P.f. (**O.1A**) 165°C (lit.^{67,142} pf 164-165°C); RMN-

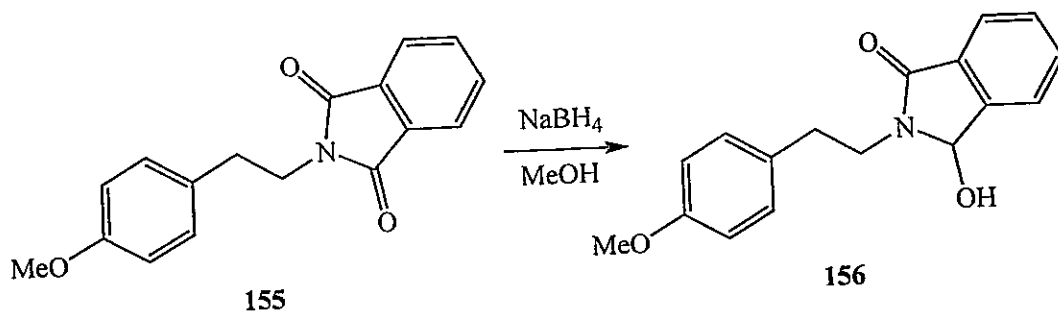
^1H (O.1A) (400 MHz, CDCl_3): δ 2,81 (m, 1H, CH_2), 3,00 (m, 1H, CH_2), 3,39 (m, 1H, CH_2), 4,42 (m, 1H, CH_2), 6,83 (dd, $J_1 = 2,5$ Hz, $J_2 = 8,5$ Hz, 1H, ArH), 7,08 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, ArH), 7,38 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, ArH), 7,52 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, ArH), 7,65 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, ArH), 7,85 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, ArH), 7,91 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, ArH).

7.- 2-(4-Metoxifenetil)isoindolin-1,3-diona (155).



Siguiendo el mismo procedimiento para obtener 149, se obtuvo 155. Cristales incoloros en MeOH (86%). P.f. 137-138°C; RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,97 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, CH_2), 3,80 (s, 3H, OCH_3), 3,92 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, CH_2), 6,85 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, ArH), 7,20 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, ArH), 7,73 (m, 2H, ArH), 7,86 (m, 2H, ArH).

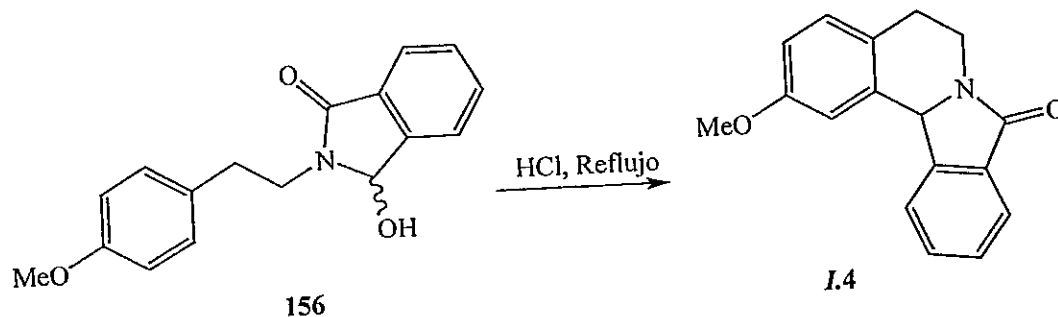
8.- 2-(4-Metoxifeniletil)-3-hidroxiisoindolin-1-ona (159).



Siguiendo el mismo procedimiento para obtener 150, se obtuvo 156. Cristales incoloros en MeOH (92%). P.f. 113-114°C; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,91 (m, 2H, CH_2), 3,79 (s, 3H, OCH_3), 3,69 (m, 2H, CH_2), 5,52 (s, 1H, CH), 6,37 (s,

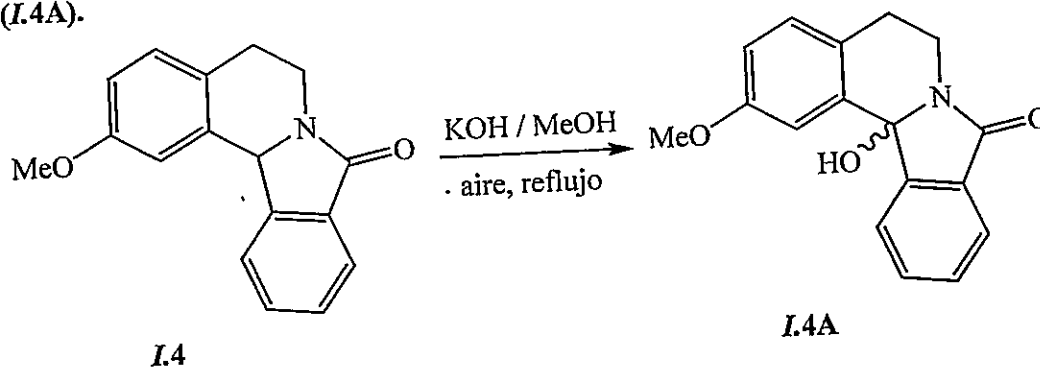
1H, OH), 6,80 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, ArH), 6,86 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, ArH), 7,15 (m, 2H, ArH), 7,54 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, ArH), 7,68 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H, ArH).

9.- 2-Metoxi-5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-ona (I.4).



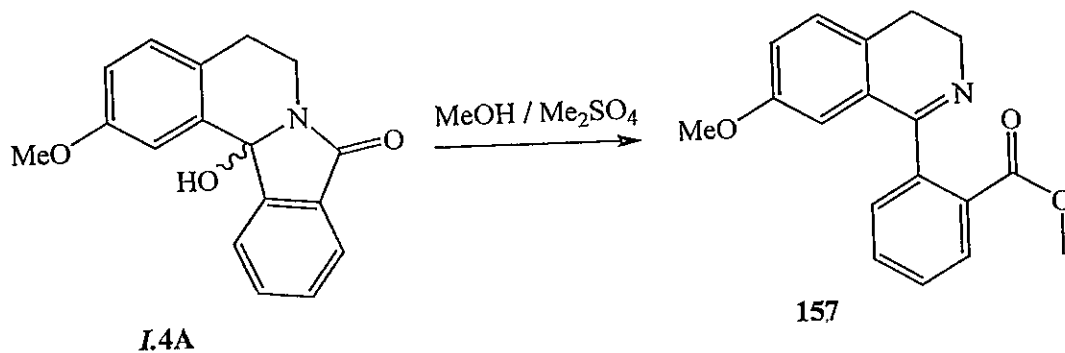
Siguiendo el mismo procedimiento para obtener I.1, se obtuvo I.4. Cristales incoloros en MeOH (48%). P.f. 129-130°C (lit.¹⁰⁰ aceite amarillento); RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,90 (m, 2H, CH₂), 3,46 (m, 1H, CH₂), 3,82 (s, 3H, OCH₃), 4,39 (m, 1H, CH₂), 5,62 (s, 1H, CH), 6,79 (dd, $J_1 = 2,7$ Hz, $J_2 = 8,6$ Hz, 1H, ArH), 7,12 (m, 2H, ArH), 7,49 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, ArH), 7,61 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, ArH), 7,84 (m, 2H, ArH).

10.- 12b-Hidroxi-2-metoxi-5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-ona (I.4A).



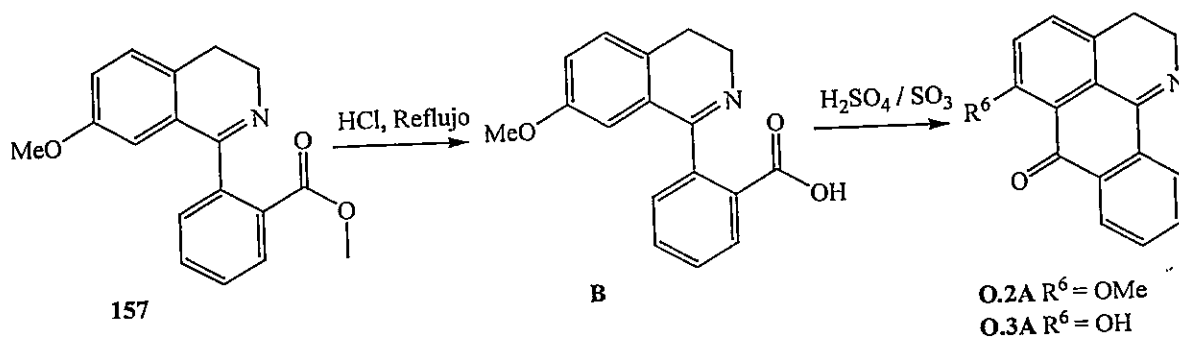
Siguiendo el mismo procedimiento para obtener I.1A, se obtuvo I.4A. Cristales beige en MeOH (87%). P.f. 184-185°C; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,80 (m, 1H, CH₂), 2,97 (m, 1H, CH₂), 3,46 (m, 1H, CH₂), 3,84 (s, 3H, OCH₃), 4,32 (m, 1H, CH₂), 6,81 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, 1H, ArH), 7,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, ArH), 7,48 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, ArH), 7,51 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, ArH), 7,64 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, ArH), 7,72 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, ArH), 8,04 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, ArH).

11.- 3,4-Dihidro-6-metoxi-1-(2'-metoxycarbonilfenil)-isoquinolina (160).



Siguiendo el mismo procedimiento para obtener 151, se obtuvo 157. Aceite amarillo (62%). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,26 (m, 2H, CH₂), 3,84 (s, 3H, OCH₃), 3,97 (m, 1H, CH₂), 4,06 (m, 1H, CH₂), 4,68 (s, 3H, OCH₃), 6,79 (dd, $J_1 = 2,7$ Hz, $J_2 = 8,6$ Hz, 1H, ArH), 7,12 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, ArH), 7,15 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, ArH), 7,71 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, ArH), 7,83 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, ArH), 7,99 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, ArH), 8,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, ArH).

12.- 6-Metoxi-2,3-dihidro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.2A) y 6-Hidroxi-2,3-dihidro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.3A).



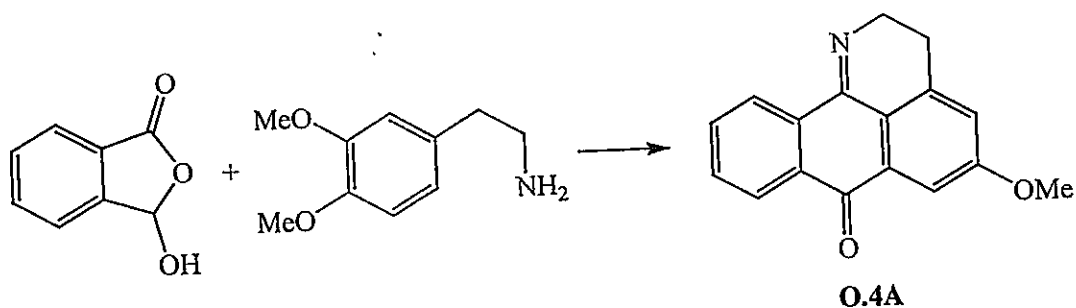
Una suspensión de 157 (1,0 g, 3,3 mmol) en HCl acuoso 37% (10 mL) fue calentada a reflujo por 4 h y enfriada posteriormente, observándose la precipitación de un sólido blanco. La mezcla resultante fue concentrada al vacío utilizando el clorhidrato del ácido carboxílico generado sin mayor purificación como material de partida para la siguiente etapa.

El ácido carboxílico generado (515 mg, 1,83 mmol) fue adicionado lenta y cuidadosamente sobre $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{SO}_3$ (10 mL) y la mezcla mantenida entre $0-5^\circ\text{C}$ durante 24 h. Posteriormente fue vertida sobre agua, alcalinizada con NH_4OH a pH 8-9 y extraída con CH_2Cl_2 . Finalmente el extracto orgánico fue secado con Na_2SO_4 y concentrado al vacío para dar un residuo café oscuro que fue purificado por cromatografía en gel de sílice (AcOEt) para dar **O.2A** (303 mg, 63%, agujas amarillas en MeOH) y **O.3A** (107 mg, 22%, agujas rojizas en MeOH). P.f. (**B**) $148-149^\circ\text{C}$; RMN- ^1H (**B**) (400 MHz, D_2O , clorhidrato): δ 2,86 (m, 1H, CH_2), 3,02 (m, 1H, CH_2), 3,51 (m, 1H, CH_2), 3,82 (s, 3H, OCH_3), 4,36 (m, 1H, CH_2), 6,87 (dd, $J_1 = 2,5$ Hz, $J_2 = 8,6$ Hz, 1H, ArH), 7,14 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, ArH), 7,21 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, ArH), 7,67 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, ArH), 7,79 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, ArH), 8,01 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H, ArH), 8,16 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, ArH). P.f. (**O.2A**) $227-229^\circ\text{C}$; RMN- ^1H (**O.2A**) (400 MHz, CDCl_3): δ 2,84 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, CH_2), 4,02 (s, 3H, OCH_3), 4,09 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, CH_2), 7,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, ArH), 7,45 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, ArH), 7,61 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, ArH), 7,66 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H, ArH), 8,25 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, ArH), 8,30 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, ArH). P.f. (**O.3A**) $246-247^\circ\text{C}$; RMN- ^1H (**O.3A**) (400 MHz, CDCl_3) δ 2,83 (t, $J = 8,2$ Hz, 2H, CH_2), 4,15 (t, $J = 8,2$ Hz, 2H, CH_2), 7,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, ArH), 7,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, ArH), 7,66 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, ArH), 7,74 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, ArH), 8,31 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, ArH), 8,40 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, ArH), 12,62 (s, 1H, OH).

Ruta de Walker y Kempton¹⁰¹ para la síntesis de derivados de 2,3-dihidro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.4A, O.6A y O.7A).

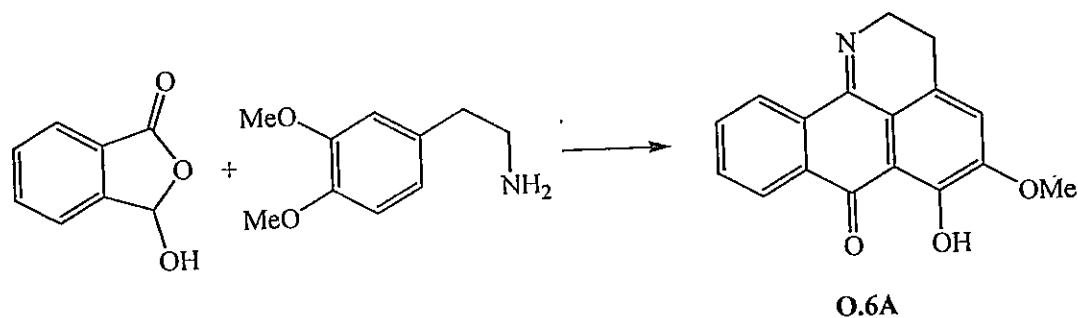
Una solución de AF (10 g, 66,6 mmol) en tolueno (50 mL) fue tratada con 3,4-dimetoxifeniletamina (HV, 11 mL, 66,6 mmol) y calentada a reflujo con agitación bajo una trampa de Dean-Stark por 2 h. La mezcla fue concentrada al vacío para luego ser volcada sobre APF (40 g) y calentada con agitación constante 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, concentrados y fraccionados mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc), obteniendo 2,3 g de O.4A (15%, agujas amarillas en MeOH), 935 mg de O.6A (6%, agujas rojas en MeOH) y 86 mg de O.7A (0,5%, agujas amarillas en MeOH).

13.- 2,3-Dihidro-5-metoxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.4A).



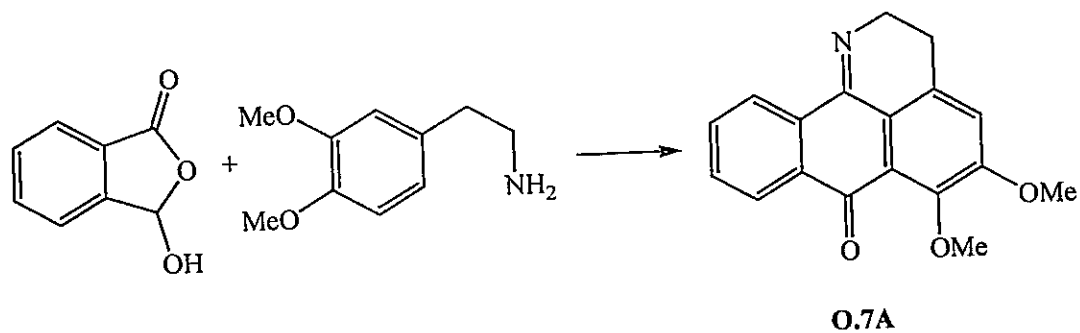
P.f. 165°C (lit.^{67,69} p.f. 168-170°C); RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,89 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H, CH₂), 3,92 (s, 3H, OCH₃), 4,13 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H, CH₂), 6,98 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, ArH), 7,60 (m, 2H, ArH), 7,68 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H, ArH), 8,27 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH), 8,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, ArH).

14.- 2,3-Dihidro-5-metoxi-6-hidroxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.6A).



P.f. 158°C (lit.^{67,69} p.f. 173,5-174,5°C); RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,80 (t, *J* = 8,3 Hz, 2H, CH₂), 3,97 (s, 3H, OCH₃), 4,10 (t, *J* = 8,3 Hz, 2H, CH₂), 6,93 (s, 1H, ArH), 7,62 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH), 7,71 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H, ArH), 8,27 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, ArH), 8,38 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, ArH), 12,93 (s, 1H, OH).

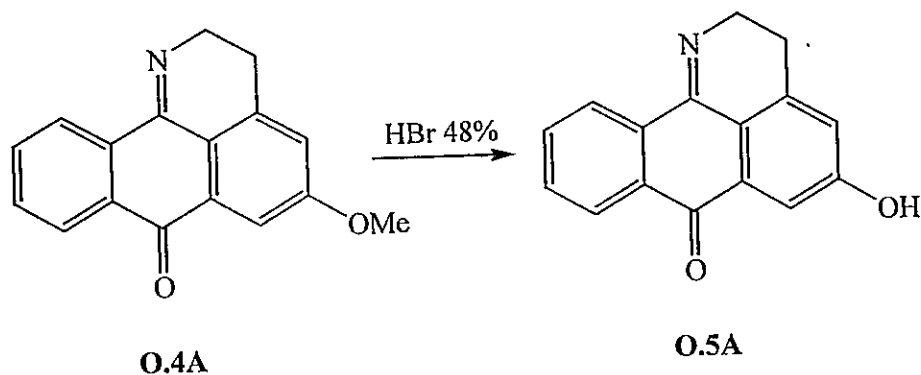
15.- 2,3-Dihidro-5,6-dimetoxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.7A).



P.f. 156°C (lit.^{67,69} p.f. 154-155°C); RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 2,68 (m, 1H, CH₂), 2,93 (m, 1H, CH₂), 3,40 (m, 1H, CH₂), 3,84 (s, 3H, OCH₃), 3,96 (s, 3H, OCH₃), 4,18 (m, 1H, CH₂), 6,57 (s, 1H, ArH), 7,49 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH), 7,66 (m, 2H, ArH), 8,00 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH).

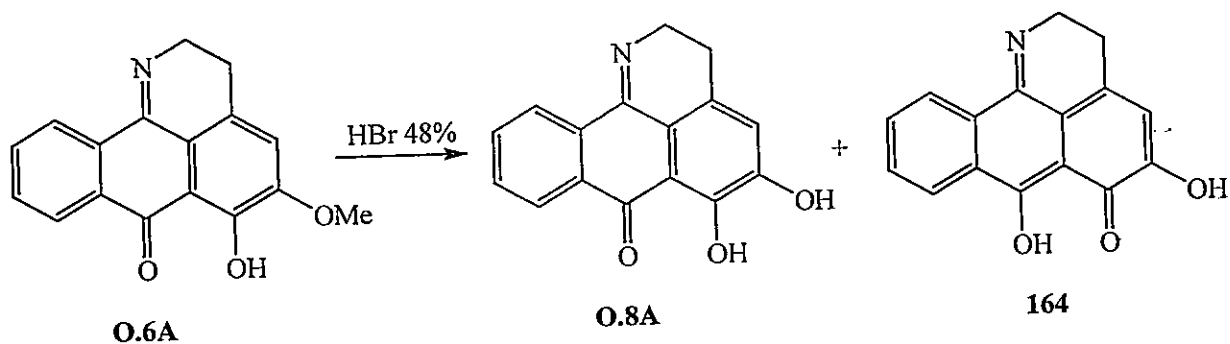
Obtención de los productos de desmetilación de O.4A y O.6A (O.5A, O.8A y 167).

16.- 2,3-Dihidro-5-hidroxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.5A).



Una solución de O.4A (400 mg, 1,6 mmol) en HBr 48% (10,0 mL) fue calentada a reflujo con agitación por 24 h. La mezcla fue vertida sobre agua hielo y su pH fue ajustado con una solución acuosa de NH₄OH a 7, siendo luego extraída con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos fueron secados con Na₂SO₄, concentrados purificados mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc), obteniendo O.5A (295 mg, 78%). P.f. 261-262°C; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,87 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H, CH₂), 4,14 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H, CH₂), 7,06 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, ArH), 7,69 (m, 2H, ArH), 7,76 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H, ArH), 8,32 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH), 8,41 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, ArH) 8,50 (s, 1H, OH).

17.- 2,3-Dihidro-5,6-dihidroxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.8A).

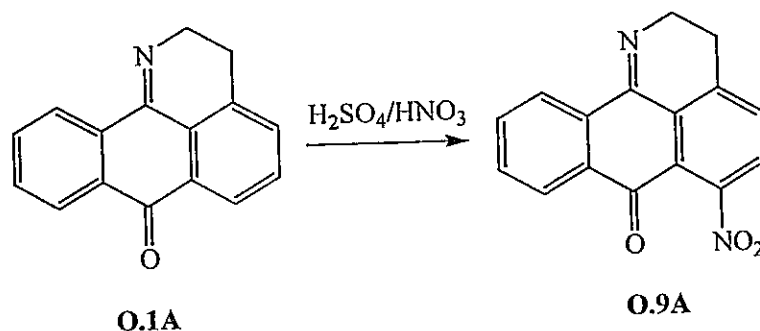


Una solución de O.6A (350 mg, 1,25 mmol) en HBr 48% (10,0 mL) fue calentada a reflujo con agitación por 24 h. La mezcla fue vertida sobre agua hielo y su pH fue ajustado con una solución acuosa de NH₄OH a 7, siendo luego extraída con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos fueron secados con Na₂SO₄, concentrados purificados

mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc), obteniendo **O.8A** (179 mg, 54%, cristales rojizos en MeOH) y **164** (49 mg, 15%, cristales anaranjados en MeOH). P.f. (**O.8A**) 243-244°C (descomposición); RMN-¹H (**O.8A**) (400 MHz, CDCl₃): δ 2,82 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H, CH₂), 4,13 (t, $J = 8,2$ Hz, 2H, CH₂), 7,14 (s, 1H, ArH), 7,64 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, ArH), 7,73 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, ArH), 8,29 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, ArH), 8,39 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, ArH), 10,77 (s, 1H, OH), 12,53 (s, 1H, OH). P.f. (**164**) 216,9°C (descomposición); RMN-¹H (**164**) (400 MHz, CDCl₃): δ 2,76 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H, CH₂), 4,09 (t, $J = 8,2$ Hz, 2H, CH₂), 6,67 (s, 1H, ArH), 7,59 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H, ArH), 7,66 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, ArH), 8,21 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, ArH), 8,46 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, ArH), 10,59 (s, 1H, OH), 13,09 (s, 1H, OH).

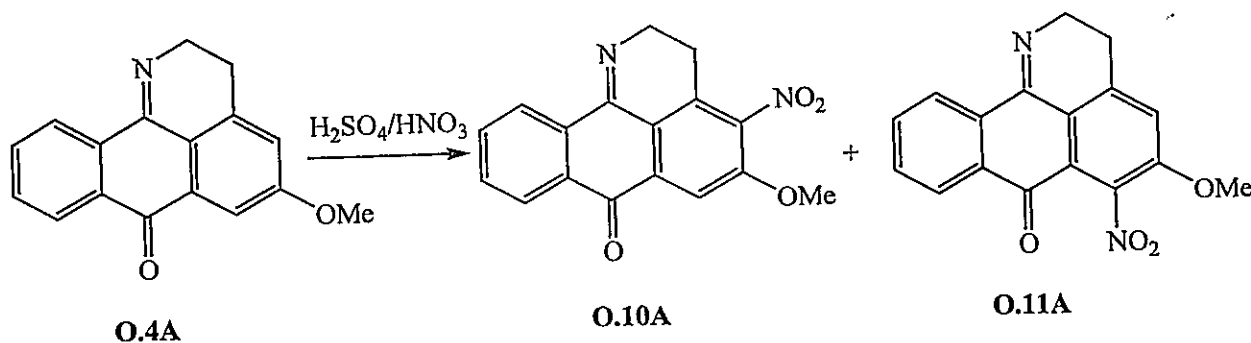
Obtención de los productos de nitración de **O.1A** y **O.4A** (**O.9A**, **O.10A** y **O.11A**).

18.- 2,3-Dihidro-6-nitro-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona (**O.9A**).



Sobre una disolución de **O.1A** (0,1 g, 0,43 mmol) en H_2SO_4 (3 mL) se añadió gota a gota una solución de $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{HNO}_3$ 1:1 (3 mL), siendo agitada constantemente a temperatura ambiente (25°C) por 6 h. Después de diluir la mezcla de reacción con agua (7 mL), se alcalinizó con NH_4OH a pH 8-9, extrayéndose con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos fueron secados con NaSO_4 y concentrados al vacío para dar **O.9A** (46 mg, 38%). P.f. (**O.9A**) 201-202°C (descomposición); RMN- ^1H (**O.9A**) (400 MHz, CDCl_3): δ 3,02 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, CH_2), 4,25 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H, CH_2), 7,56 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, ArH), 7,60 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, ArH), 7,67 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, ArH), 7,76 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, ArH), 8,23 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, ArH), 8,38 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, ArH).

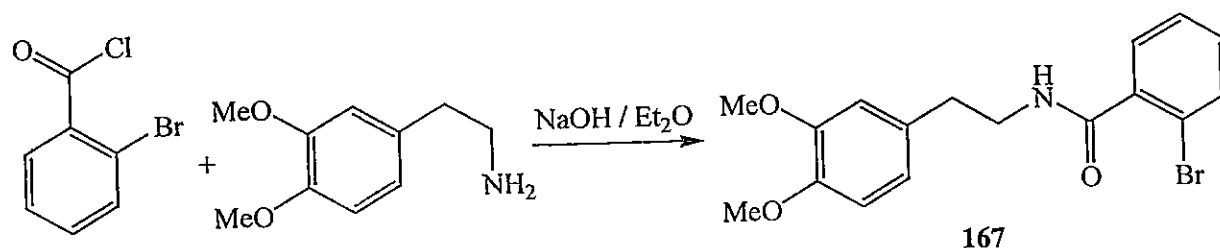
19.- 2,3-Dihidro-5-metoxi-4-nitro-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona (**O.10A**) y 2,3-dihidro-5-metoxi-6-nitro-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona (**O.11A**).



Sobre una disolución de **O.4A** (0,5 g, 1,9 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 (25°C) por 2 h. Después de diluir la mezcla de reacción con agua (50 mL), se alcalinizó con NH₄OH a pH 8-9, extrayéndose con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos fueron secados con NaSO₄ y concentrados al vacío para dar un residuo que fue purificado por cromatografía en gel de sílice (AcOEt), obteniéndose **O.10A** (178 mg, 30%) y (**O.11A**) (205 mg, 35%). P.f. (**O.10A**) 190-191°C (Descomposición); RMN-¹H (**O.10A**) (400 MHz, CDCl₃): δ 2,88 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H, CH₂), 4,07 (s, 3H, OCH₃), 4,21 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H, CH₂), 7,68 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, ArH), 7,77 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, ArH), 7,82 (s, 1H, ArH), 8,32 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH), 8,44 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, ArH). P.f. (**O.11A**) 209-210°C (Descomposición); RMN-¹H (**O.11A**) (400 MHz, CDCl₃): δ 2,99 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H, CH₂), 4,00 (s, 3H, OCH₃), 4,20 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H, CH₂), 7,19 (s, 1H, ArH), 7,64 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH), 7,74 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, ArH), 8,23 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, ArH), 8,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, ArH).

5.2.2.- SINTESIS DE 1-AZABENZANTRONAS

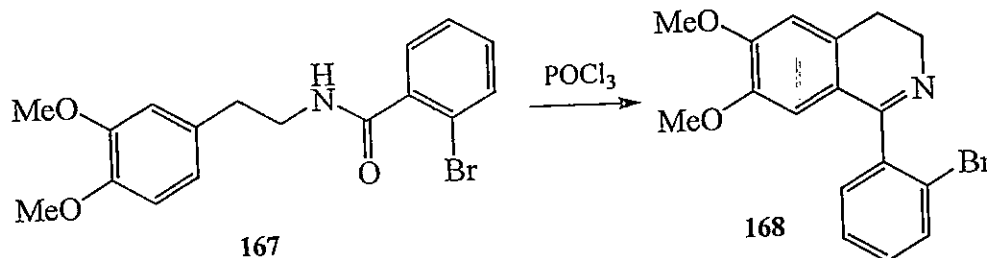
Ruta de Kunitomo, Satoh y Shingu (O.6, O.7 y 174).^{54,56}20.- *N*-(3',4'-Dimetoxifeniletíl)-2-bromobenzamida (167).

A una disolución de 3,4-dimetoxifeniletilamina (1,8 mL, 10 mmol) en Et₂O frío (60 mL) tratada con 0,5 mL de NaOH 20% y mantenida a una temperatura entre 0 y 5°C en un baño de agua-hielo, se agregó gota a gota y con agitación constante cloruro de 2-bromobenzóilo (1,4 mL, 10 mmol), manteniendo la agitación por 1 h. El precipitado blanco formado fue recogido por filtración, disuelto en CH₂Cl₂ y lavado con una solución acuosa de HCl 10 %, después con NaOH 10% y finalmente con abundante agua. La fase orgánica fue secada con Na₂SO₄, filtrada y concentrada para dar *N*-(3',4'-dimetoxifeniletíl)-2-bromobenzamida 167 (2,5 g, 68%, agujas blancas en hexanos / EtOAc 2:8).

En otro ensayo, diferente al procedimiento anterior, una solución de ácido 2-bromobenzoico (10 g, 49 mmol) en tolueno (100 mL) fue tratada con ácido bórico (100 mg) y mantenida en agitación por 1 h. Posteriormente se agregó 3,4-dimetoxifeniletilamina (8,8 mL, 49 mmol) y la mezcla fue calentada a reflujo con agitación bajo una trampa de Dean-Stark por 16 horas (el orden de adición de los reactivos es importante). La mezcla fue concentrada al vacío para luego ser lavada con una solución acuosa de HCl 10 %, después con NaOH 10% y finalmente con abundante agua. La fase orgánica fue secada con Na₂SO₄, filtrada y concentrada para dar 167 (15,78 g, 88%, agujas blancas en hexanos / acetato de etilo 2:8). P.f. 132-133°C; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,88 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH₂), 3,69 (m, 2H, CH₂), 3,83 (s, 3H, OCH₃), 3,84 (s, 3H, OCH₃), 6,77 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H, ArH), 6,76 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H, ArH), 6,78 (s, 1H, ArH), 7,22 (dd, *J*₁ = 1,7 Hz, *J*₂ = 7,8 Hz, 1H, ArH), 7,30 (dd, *J*₁ =

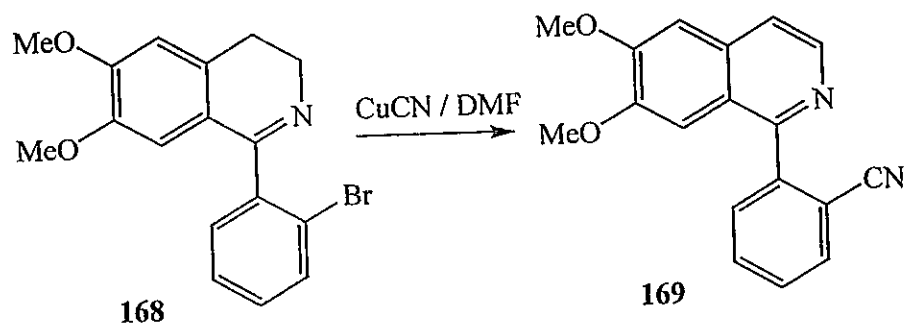
1,9 Hz, $J_2 = 7,6$ Hz, 1H, ArH), 7,43 (dd, $J_1 = 1,9$ Hz, $J_2 = 7,6$ Hz, 1H, ArH), 7,53 (dd, $J_1 = 1,2$ Hz, $J_2 = 8,1$ Hz, 1H, ArH).

21.- 1-(2'-Bromofenil)-5,6-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolina (168).

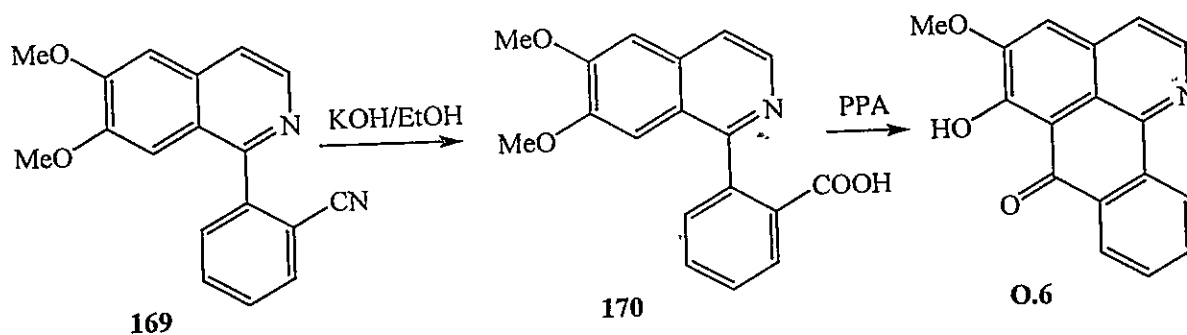


A una solución de **167** (10 g, 0,027 mol) en tolueno (70 mL) se adicionó POCl_3 (3,0 mL) y la mezcla resultante fue calentada a reflujo por 3^h. Posteriormente la solución se dejó enfriar y se concentró al vacío dejando un residuo amarillo que fue lavado con MeOH para destruir el POCl_3 remanente. La solución final se diluyó con HCl al 10% (30 mL) y se lavó con éter etílico y posteriormente la solución se alcalinizó con NH_4OH a pH 8-9. La solución acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 , se secó con Na_2SO_4 , se filtró y concentró para dar lugar a un aceite amarillento (**168**) (4,2 g, 63%). Este fue disuelto en 10 mL 2-propanol, neutralizado con HCl concentrado, seguido por la adición de Et_2O suficiente para producir precipitación de cristales blancos de **168** como clorhidrato, que fueron separados por filtración, lavados con Et_2O y secados al vacío. P.f. 206-207°C; RMN- ^1H (400 MHz, D_2O , clorhidrato): δ 3,12 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H, CH_2), 3,47 (s, 3H, OCH_3), 3,86 (s, 3H, OCH_3), 3,95 (m, 2H, CH_2), 6,50 (s, 1H, ArH), 7,05 (s, 1H, ArH), 7,43 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H, ArH), 7,47 (m, 2H, ArH), 7,72 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H, ArH).

22.- 1-(2'-Cianofenil)-5,6-dimetoxiisquinolina (169).



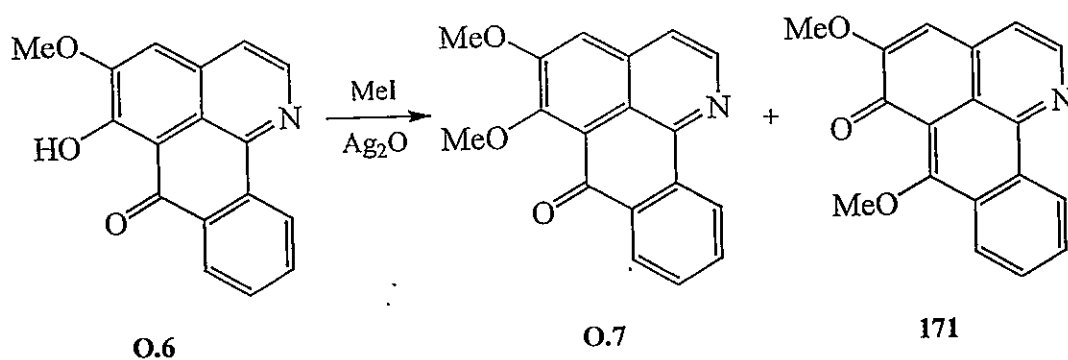
Una disolución de **168** (4,0 g, 0,016 mol) en DMF (10 mL) fue calentada con CuCN seco (1,72 g, 0,0192 mol) a 180°C por 6 h. La mezcla fue vertida en agua-hielo, alcalinizada con NH₄OH a pH 8-9, extraída con CH₂Cl₂ y lavada con abundante agua. Posteriormente el extracto orgánico fue secado con Na₂SO₄ y concentrado al vacío para dar lugar a un aceite café oscuro, que fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂/EtOAc 5:95) para dar en buen rendimiento **169** (2,18 g, 64%, agujas blancas en acetona). P.f. 92°C; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,88 (s, 3H, OCH₃), 4,09 (s, 3H, OCH₃), 6,99 (s, 1H, ArH), 7,20 (s, 1H, ArH), 7,63 (m, 2H, ArH), 7,72 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H, ArH), 7,79 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH), 7,91 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH), 8,56 (d, *J* = 5,56 Hz, 1H, ArH).

23.- 5-Hidroxi-6-metoxi-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona (O.6).

Una disolución de **169** (2,5 g, 8,55 mmol) fue calentada a reflujo en una solución de KOH 40% en EtOH (20 mL) hasta que cesó la evolución de NH₃ (48 h). Posteriormente la mezcla fue vertida en agua, lavada con éter de petróleo, neutralizada a

pH 7 con AcOH, extraída con BuOH y concentrada al vacío. El residuo fue vertido sobre APF (20 mL) y se calentó con agitación a 100°C por 1 h. Posteriormente la mezcla fue vertida sobre agua, alcalinizada con NH₄OH a pH 7 y extraída con CH₂Cl₂. Finalmente el extracto orgánico fue secado con Na₂SO₄ y concentrado al vacío para dar **O.6** (2,02 g, 77%, agujas amarillas en MeOH). P.f. 232-233°C (lit.^{67,143} p.f. 233-234°C); RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 4,12 (s, 3H, OCH₃), 7,35 (s, 1H, ArH), 7,68 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H, ArH), 7,75 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H, ArH), 7,93 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H, ArH), 8,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, ArH), 8,82 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H, ArH), 9,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, ArH).

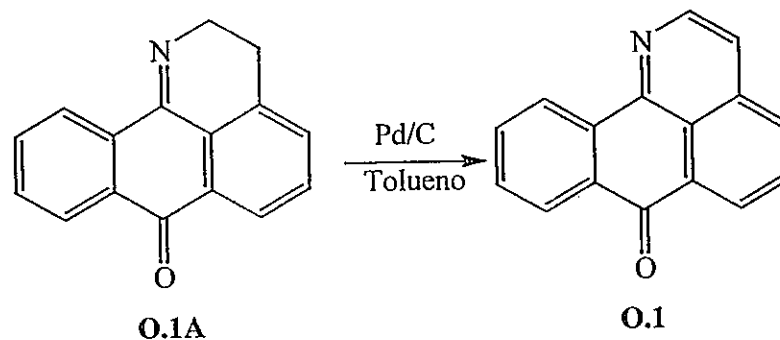
24.- 5,6-Dimetoxi-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona (**O.7**).



Una disolución de **O.6** (1,0 g, 3,6 mmol) en MeOH (6,0 mL) y DCM (8,0 mL) fue calentada con Ag₂O (6,0 g) y MeI (10,0 mL, 0,16 mol) a 60°C por 6 h. La mezcla de reacción fue filtrada y la fase orgánica fue lavada con agua y secada con Na₂SO₄. El solvente fue evaporado al vacío para dar un residuo café que fue purificado por cromatografía en gel de sílice (EtOAc) para dar 5,6-dimetoxi-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-ona (**O.7**) (335 mg, 32%) y 5,7-dimetoxi-6*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-6-ona (548 mg, 52%). P.f. (**O.7**) 180-181°C (lit.⁶⁷ p.f. 154-155°C); RMN-¹H (**O.7**) (400 MHz, CDCl₃): δ 4,08 (s, 3H, OCH₃), 4,15 (s, 3H, OCH₃), 7,40 (s, 1H, ArH), 7,60 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H, ArH), 7,63 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH), 7,78 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H, ArH), 8,41 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH), 8,69 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H, ArH), 8,88 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, ArH). P.f. (**171**) 174°C; RMN-¹H (**171**) (400 MHz, CDCl₃): δ 4,03 (s, 3H, OCH₃), 4,22 (s, 3H, OCH₃), 6,81 (s, 1H, ArH), 7,52 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H, ArH), 7,61 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH), 7,73 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH), 8,08 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, ArH), 8,82 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H, ArH), 9,17 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, ArH).

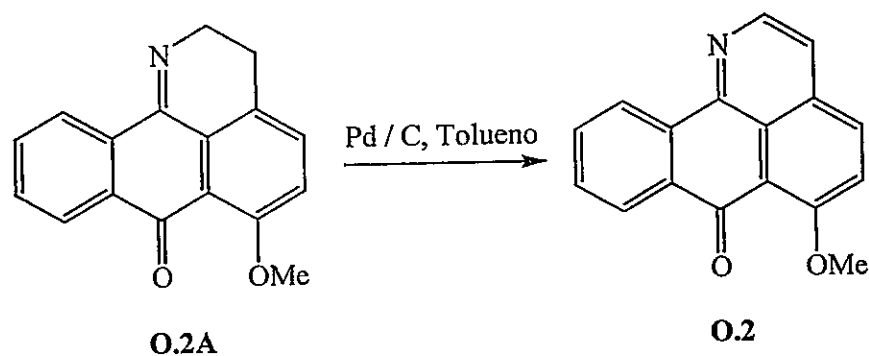
Deshidrogenación de 2,3-dihidro-1-azabenzantronas (obtención de O.1, O.2, O.3, O.4, O.6 y O.11).

25.- 7H-Dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.1).



Una disolución de O.1A (1,00 g, 4,28 mmol) en tolueno (10,0 mL) fue calentada a reflujo con Pd/C (0,1 g) por 24 h con agitación. La mezcla fue filtrada en caliente sobre Celite® y el solvente fue evaporado al vacío para dar 7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.1), como agujas amarillo parduscas en MeOH (0,79 g, 80%). P.f. 185-186°C (lit.⁶⁷ p.f. 185°C); RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,65 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH), 7,74 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, ArH), 7,81 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, ArH), 7,91 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H, ArH), 8,15 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, ArH), 8,42 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, ArH), 8,66 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H, ArH), 8,78 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, ArH), 8,91 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, ArH).

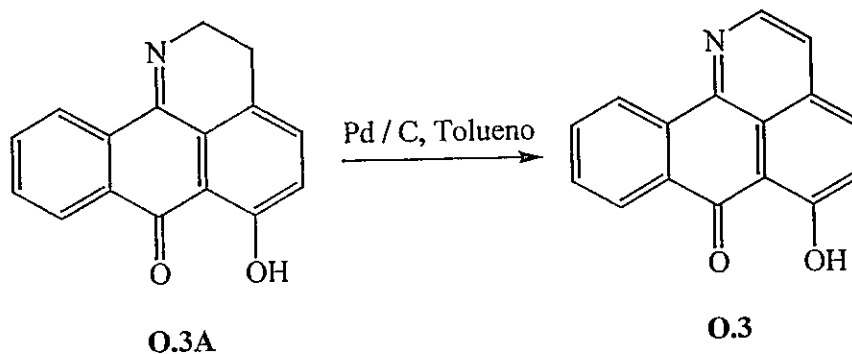
26.- 6-Metoxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.2).



Siguiendo el mismo procedimiento para obtener O.1, se obtuvo O.2. Agujas anaranjadas en MeOH (0,15 g, 89%). P.f. 234-235°C; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,22 (s, 3H, OCH₃), 7,65 (m, 3H, ArH), 7,78 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, ArH), 8,12 (t, *J* =

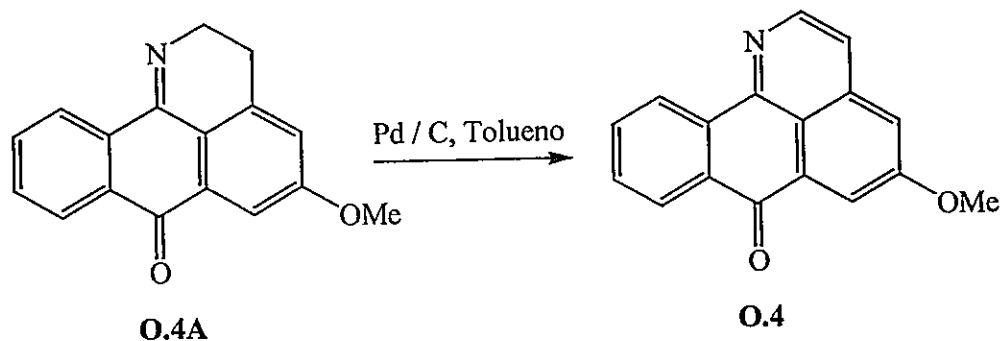
9,2 Hz, 1H, ArH), 8,46 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, ArH), 8,71 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H, ArH), 8,90 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, ArH).

27.- 6-Hidroxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.3).



Siguiendo el mismo procedimiento para obtener O.1, se obtuvo O.3. Agujas amarillas en MeOH (0,12 g, 93 %). P.f. 267-268°C; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,51 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H, ArH), 7,74 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H, ArH), 7,77 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H, ArH), 7,91 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H, ArH), 8,57 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, ArH), 8,86 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H, ArH), 9,08 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, ArH), 13,07 (s, 1H, OH).

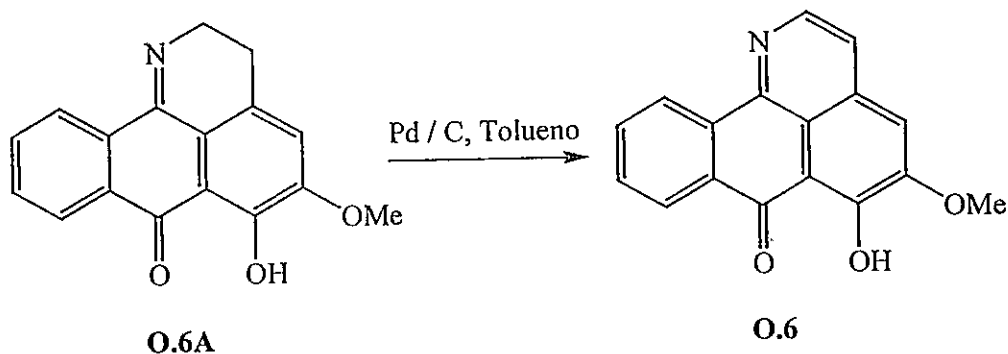
28.- 5-Metoxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.4).



Sobre una disolución de O.4A (2,0 g, 7,5 mmol) en benceno (10 mL) se añadieron 400 mg de Pd/C y la suspensión resultante fue calentada a reflujo por 48 h. Posteriormente la solución fue filtrada sobre Celite®, lavando la torta repetidamente con pequeñas cantidades de benceno caliente. El filtrado fue concentrado al vacío para dar únicamente O.4 cristizable como agujas amarillas en MeOH (1,4 g, 73%). P.f. 178-179°C (lit.^{67,69} p.f. 180-181°C); RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,05 (s, 3H,

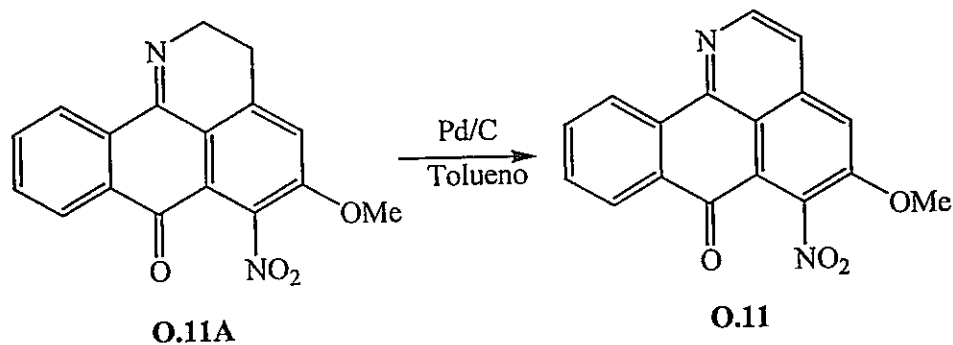
OCH₃), 7,43 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H, ArH), 7,65 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H, ArH), 7,66 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H, ArH), 7,81 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H, ArH), 8,29 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, ArH), 8,41 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, ArH), 8,70 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H, ArH), 8,90 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, ArH).

29.- 5-Metoxi-6-hidroxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.6).



Sobre una disolución de O.6A (600 mg, 2,1 mmol) en benceno (10 mL) se añadieron 100 mg de Pd/C y la suspensión resultante fue calentada a reflujo por 48 h. Posteriormente la solución fue filtrada sobre Celite®, lavando la torta repetidamente con pequeñas cantidades de benceno caliente. El filtrado fue concentrado al vacío para dar únicamente O.6 cristizable como agujas amarillas en MeOH (508 mg, 85%). P.f. 232-233°C (lit.^{67,143} p.f. 233-234°C); RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,16 (s, 3H, OCH₃), 7,37 (s, 1H, ArH), 7,69 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H, ArH), 7,78 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, ArH), 7,96 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, ArH), 8,60 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, ArH), 8,84 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H, ArH), 9,13 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, ArH), 16,07 (s, 1H, OH).

30.- 5-Metoxi-6-nitro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.11).

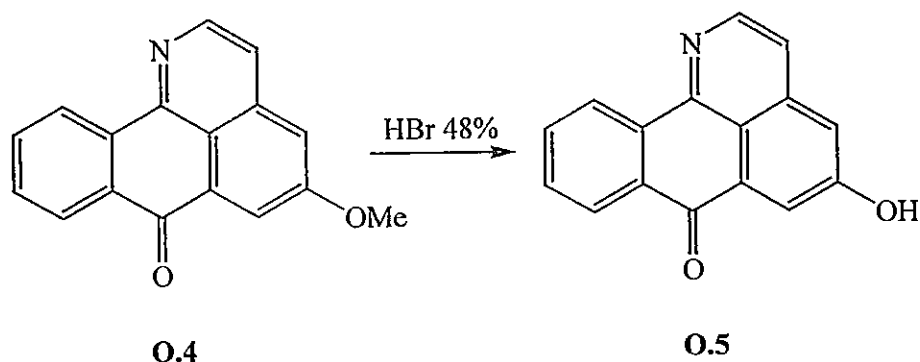


Siguiendo el mismo procedimiento para obtener O.1, se obtuvo O.11. Agujas amarillo parduscas en MeOH (87 mg, 87%). P.f. 277-279°C; RMN-¹H (400

MHz, CDCl₃): δ 4,10 (s, 3H, OCH₃), 7,59 (s, 1H, ArH), 7,66 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H, ArH), 7,68 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H, ArH), 7,84 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, ArH), 8,34 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, ArH), 8,79 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H, ArH), 8,88 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, ArH).

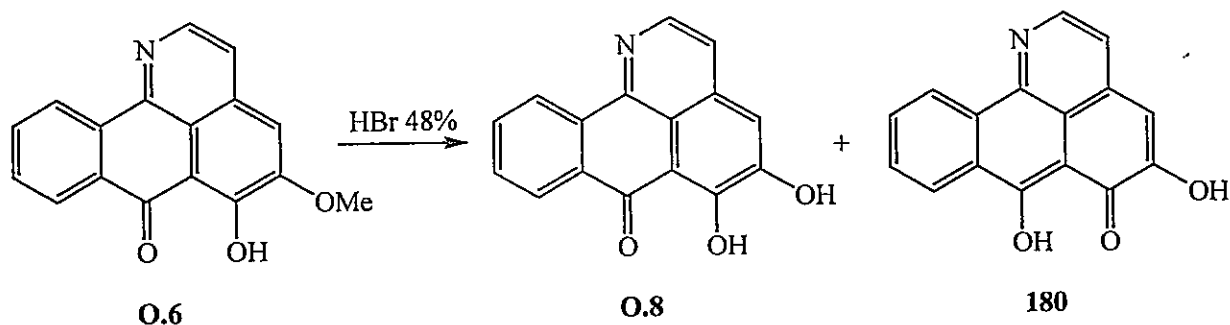
Desmetilación de O.4 y O.6 (obtención de O.5, O.8 y 183).

31.- 5-Hidroxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.5).



Una solución de O.4 (300 mg, 1,15 mmol) en HBr 48% (10 mL) fue calentada a reflujo con agitación por 24 h. La mezcla fue vertida sobre agua-hielo y su pH fue ajustado con una solución acuosa de NH_4OH a 7, siendo luego extraída con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos fueron secados con Na_2SO_4 , concentrados y purificados mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc), obteniendo O.5 (247 mg, 87%). P.f. (O.5) 288-289°C (descomposición) (Lit.^{67,143} p.f. 291°C descomposición); RMN-¹H (O.5) (400 MHz, CDCl_3): δ 7,53 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H, ArH), 7,69 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H, ArH), 7,81 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H, ArH), 7,84 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H, ArH), 8,06 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H, ArH), 8,23 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, ArH), 8,63 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H, ArH), 8,78 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, ArH).

32.- 5,6-Dihidroxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.8).

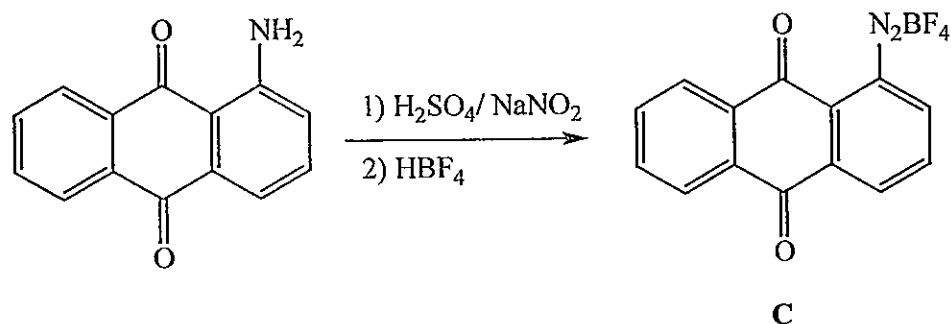


Una solución de O.6 (430 mg, 1,6 mmol) en HBr 48% (10 mL) fue calentada a reflujo con agitación por 24 h. La mezcla fue vertida sobre agua-hielo y su pH fue ajustado con una solución acuosa de NH_4OH a 7, siendo luego extraída con CH_2Cl_2 .

Los extractos orgánicos fueron secados con Na₂SO₄, concentrados y purificados mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc), obteniendo **O.8** (199 mg, 49%, cristales café-rojizo en MeOH) y **180** (86 mg, 21%, cristales amarillo-anaranjado en MeOH). P.f. (**O.8**) 276-278 °C (descomposición); RMN-¹H (**O.8**) (400 MHz, CDCl₃): δ 7,22 (s, 1H, ArH), 7,74 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H, ArH), 7,82 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, ArH), 8,01 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH), 8,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, ArH), 8,89 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H, ArH), 9,18 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, ArH), 9,97 (s, 1H, OH), 15,78 (s, 1H, OH). P.f. (**180**) 222-224 °C (descomposición); RMN-¹H (**180**) (400 MHz, CDCl₃): δ 6,61 (s, 1H, ArH), 7,58 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H, ArH), 7,66 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H, ArH), 7,79 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, ArH), 8,11 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, ArH), 8,77 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H, ArH), 9,07 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, ArH), 10,39 (s, 1H, OH), 13,21 (s, 1H, OH).

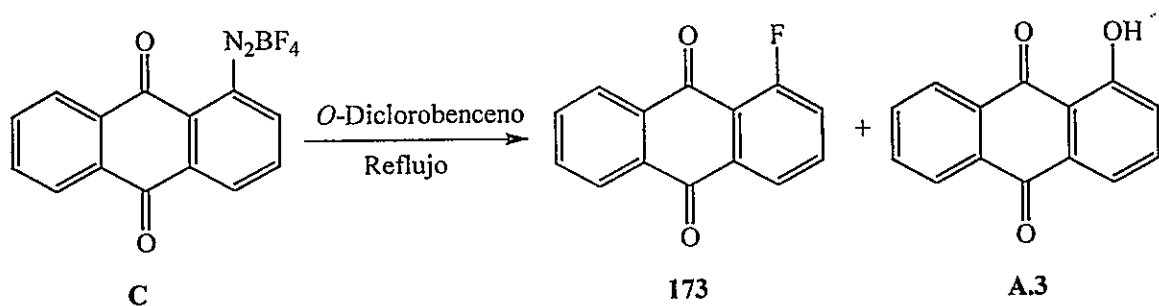
Ruta de Krapcho y Shaw para la obtención de O.1.⁷⁸

33.- Tetrafluoroborato de 1-diazonioantraquinona (C).



Sobre una disolución de 1-aminoantraquinona (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 h. con agitación constante, fue diluida con agua-hielo (75 mL) formándose una brumosidad 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 C como un sólido café cristalino (3,98 g, 92%) que fue utilizado en la etapa siguiente sin purificación.

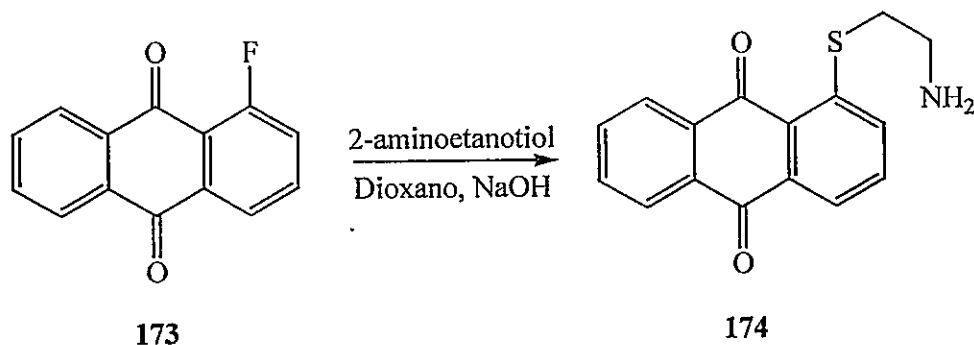
34.- 1-Fluoroantraquinona (173) y 1-hidroxi-antraquinona (A.3).



Una suspensión de C (3,98 g, 12,4 mol) 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 (BF₃, N₂), la solución resultante de

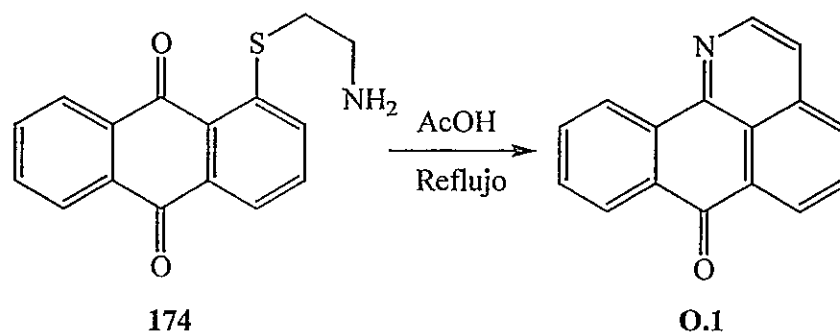
color café fue decolorada con carbón activado, filtrada en caliente sobre Celite® y lavada con pequeñas cantidades de tolueno caliente. La solución orgánica fue concentrada al vacío para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/CH₂Cl₂, 2:8), obteniéndose **173** (2,1 g, 75%, agujas amarillo claro en MeOH) y **A.3** (196 mg, 7%, agujas anaranjadas en MeOH). P.f. (**173**) 229-230°C (lit.⁶⁷ p.f. 231-233°C); RMN-¹H (**173**) (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,93 (m, 4H, ArH), 8,07 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, ArH), 8,16 (m, 2H, ArH). P.f. (**A.3**) 167-169°C (lit.⁶⁷ p.f. 169-171°C); RMN-¹H (**A.3**) (400 MHz, CDCl₃): δ 7,29 (dd, *J*₁ = 1,0 Hz, *J*₂ = 8,3 Hz, 1H, ArH), 7,66 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H, ArH), 7,81 (m, 3H, ArH), 8,29 (m, 2H, ArH), 12,59 (s, 1H, OH).

35.- 1-(2-Aminoetil)tio)antraquinona (**174**).



Sobre una disolución de 1-fluoroantraquinona (**173**) (1,0 g, 4,42 mmol) en dioxano (25 mL) fue adicionado 2-aminoetanotiol (clorhidrato, 0,75 g, 6,64 mmol). A esta mezcla fue adicionada gota a gota una disolución de NaOH (60 mg, 0,015 mol) en etanol/H₂O (1:1, 6,0 mL). La mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante 1 h., enfriada y vertida sobre 150 mL de agua. El precipitado formado fue separado por filtración, lavado con agua y secado al vacío para dar un producto crudo que fue purificado por cromatografía en gel de sílice (AcOEt), obteniéndose **174** como agujas anaranjadas en acetona (448 mg, 36%). P.f. 160°C (lit.⁶⁷ p.f. 116-118°C, lit.⁷⁸ p.f. 157-159°C); RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,13 (sa, 2H, NH₂), 3,32 (t, 2H, CH₂), 3,59 (m, 2H, CH₂), 7,66 (m, 1H, ArH), 7,76 (m, 3H, ArH), 8,10 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H, ArH), 8,24 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H, ArH), 8,30 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H, ArH).

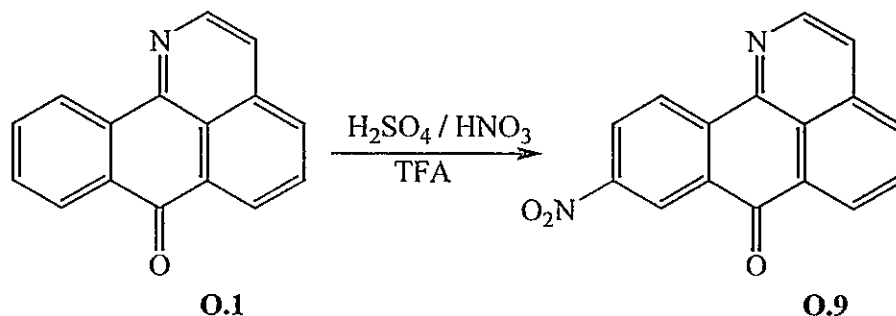
36.- 2,3-Dihidro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.1).



Una disolución de 174 (1,0 g, 3,54 mmol) en AcOH glacial (50 mL) fue calentada a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción fue enfriada y vertida sobre agua (100 mL) obteniéndose un precipitado que fue filtrado, lavado repetidamente con agua y secado al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía en gel de sílice (MeOH, CH₂Cl₂, 2:8) para obtener O.1 como agujas amarillo parduscas cristalizadas en MeOH (457 mg, 56%). P.f. 165-166°C (lit.^{67,79} p.f. 185°C); RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,65 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH), 7,72 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H, ArH), 7,81 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, ArH), 7,90 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H, ArH), 8,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, ArH), 8,40 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, ArH), 8,65 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H, ArH), 8,76 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, ArH), 8,89 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, ArH).

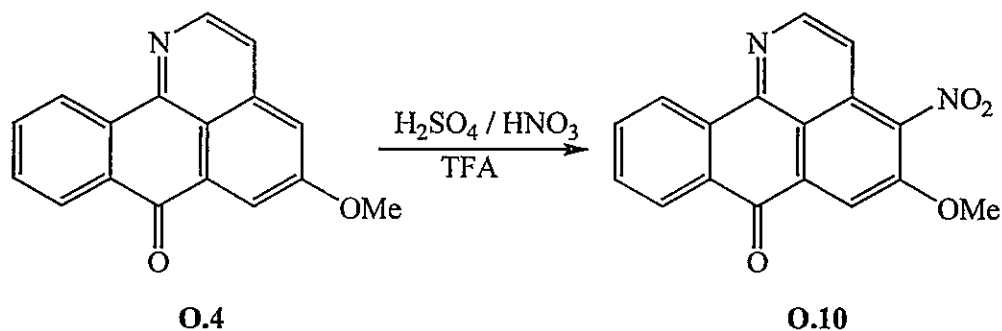
Nitración de 1-azabenzantronas (obtención de O.9 y O.10).

37.- 9-Nitro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.9).



Sobre una disolución de O.1 (0,2 g, 0,86 mmol) en $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{SO}_3$ (15 mL) se añadió gota a gota una solución de $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{SO}_3/\text{HNO}_3$ 1:1 (10 mL), siendo agitada constantemente a temperatura ambiente (25°C) por 6 h. Después de diluir la mezcla de reacción con agua (150 mL), se alcalinizó con NH_4OH a pH 8-9, extrayéndose con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos fueron secados con NaSO_4 y concentrados al vacío, obteniéndose O.9 (0,18 g, 74%). P.f. 267°C (lit.⁶⁷ p.f. 269°C); RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,90 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H, ArH), 8,01 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, ArH), 8,27 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, ArH), 8,61 (dd, $J_1 = 1,8$ Hz, $J_2 = 8,6$ Hz, 1H, ArH), 8,77 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H, ArH), 8,90 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H, ArH), 9,15 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, ArH), 9,25 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H, ArH).

38.- 5-Metoxi-4-nitro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.10).

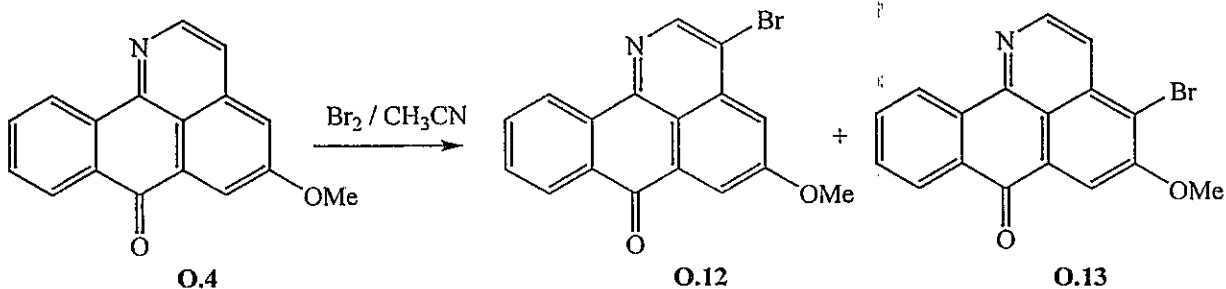


Sobre una disolución de O.4 (1,0 g, 3,8 mmol) en TFA (50 mL) se añadió gota a gota una solución de $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{HNO}_3$ 1:1 (10 mL), siendo agitada constantemente a temperatura ambiente (25°C) por 6 h. Después de diluir la mezcla de reacción con agua (150 mL), se alcalinizó con NH_4OH a pH 8-9, extrayéndose con CH_2Cl_2 . Los extractos

orgánicos fueron secados con NaSO_4 y concentrados al vacío para dar un residuo que fue purificado por cromatografía en gel de sílice (AcOEt), obteniéndose **O.10** (802 mg, 68%). P.f. 232-233°C (lit.⁶⁷ p.f. 231-233°C); RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 4,22 (s, 3H, OCH_3), 7,52 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H, ArH), 7,68 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H, ArH), 7,84 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H, ArH), 8,38 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, ArH), 8,44 (s, 1H, ArH), 8,77 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H, ArH), 8,87 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, ArH).

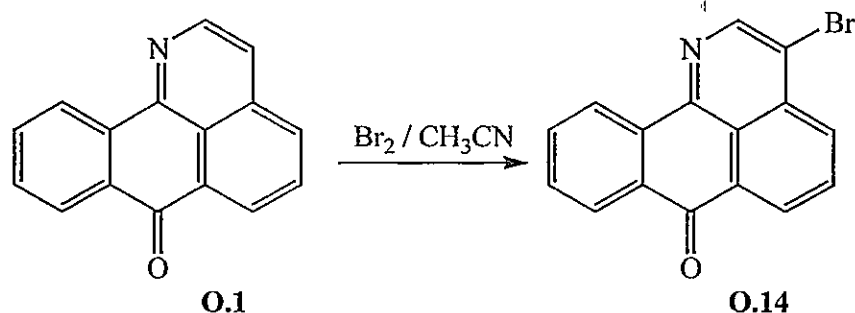
Bromación de O.4 y O.1 (obtención de O.12, O.13 y O.14).

39.- 3-Bromo-5-metoxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.12) y 4-bromo-5-metoxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.13).



Sobre una disolución de O.4 (1,0 g, 3,8 mmol) en CH₃CN (50 mL) se añadió gota a gota una solución de Br₂ 0,5 M en CH₃CN (60 mL, 30 mmol) siendo agitada constantemente a 80°C por 2 h. Después de enfriar la mezcla de reacción, se concentró al vacío dando un residuo que fue purificado por cromatografía en gel de sílice (EtOAc), obteniéndose O.12 como agujas amarillas cristalizadas en MeOH (0,36 g, 28%) y O.13 como agujas de color amarillo pardusco cristalizadas en MeOH (0,62 g, 36%). P.f. O.12 202°C (lit.⁶⁷ p.f. 203-204°C); RMN-¹H O.12 (400 MHz, CDCl₃): δ 4,12 (s, 3H, OCH₃), 7,68 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH), 7,73 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, ArH), 7,84 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H, ArH), 8,33 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, ArH), 8,41 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH), 8,85 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, ArH), 8,87 (s, 1H, ArH). P.f. O.13 216°C (lit.⁶⁷ p.f. 215-218°C); RMN-¹H O.13 (400 MHz, CDCl₃): δ 4,21 (s, 3H, OCH₃), 7,66 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, ArH), 7,82 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H, ArH), 8,04 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H, ArH), 8,35 (s, 1H, ArH), 8,40 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, ArH), 8,77 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H, ArH), 8,90 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, ArH).

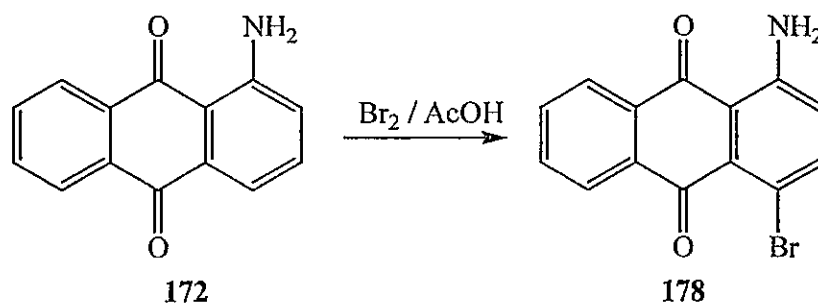
40.- 3-Bromo-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.14).



Sobre una disolución de **O.1** (1,0 g, 4,33 mmol) en CH_3CN (50 mL) se añadió gota a gota una solución de Br_2 0,5 M en CH_3CN (60 mL, 30 mmol) siendo agitada constantemente a 80°C por 24 h. Después de enfriar la mezcla de reacción, se concentró al vacío dando un residuo que fue purificado por cromatografía en gel de sílice (CH_2Cl_2), obteniéndose **O.14** (412 mg, 30%). P.f. 261°C (lit.⁶⁷ p.f. 259°C); RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,68 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, ArH), 7,82 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, ArH), 8,08 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H, ArH), 8,41 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, ArH), 8,50 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, ArH), 8,73 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H, ArH), 8,87 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, ArH), 8,94 (s, 1H, ArH).

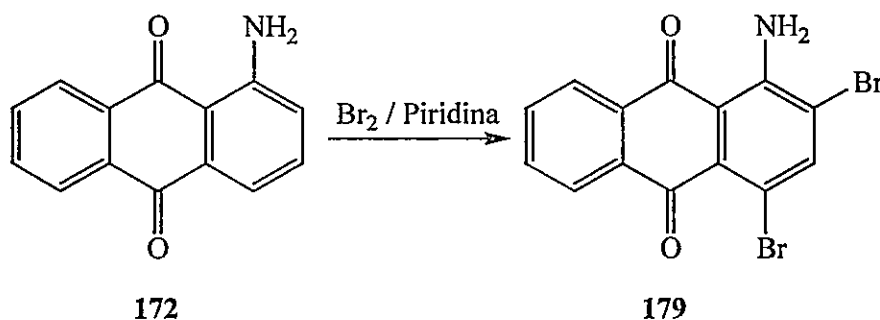
5.2.3.- SINTESIS DE ANTRAQUINONAS

41.- 1-Amino-4-bromoantraquinona (178).



Sobre una disolución de 172 (3,0 g, 13 mmol) en AcOH (6,0 mL) se añadió gota a gota una solución de Br₂ 4 M en AcOH (6,7 mL, 27 mmol) con agitación constante por 1 hora y a temperatura ambiente (25°C). Posteriormente, el precipitado formado fue separado por filtración obteniéndose como único producto 1-amino-4-bromoantraquinona (178) (3,95 g, 97%, agujas en MeOH). P.f. 172-174°C, RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,57 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, ArH), 7,82 (m, 2H, ArH), 7,86 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, ArH), 8,30 (dd, *J*₁ = 1,5 Hz, *J*₂ = 7,6 Hz, 1H, ArH), 8,34 (dd, *J*₁ = 1,8 Hz, *J*₂ = 7,6 Hz, 1H, ArH).

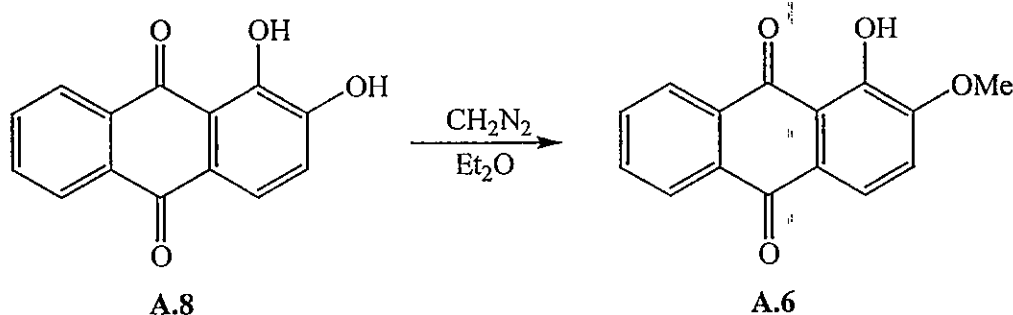
42.- 1-Amino-2,4-dibromoantraquinona (179).



Sobre una disolución de 172 (3,0 g, 13 mmol) en piridina (10 mL) se añadió gota a gota una solución de Br₂ 4 M en piridina (6,7 mL, 27 mmol) con agitación constante por 1 hora y a temperatura ambiente (25°C). Posteriormente, el precipitado formado fue separado por filtración obteniéndose como único producto 1-amino-2,4-dibromoantraquinona (179) (4,9 g, 96% rendimiento, agujas en MeOH). P.f. 221°C

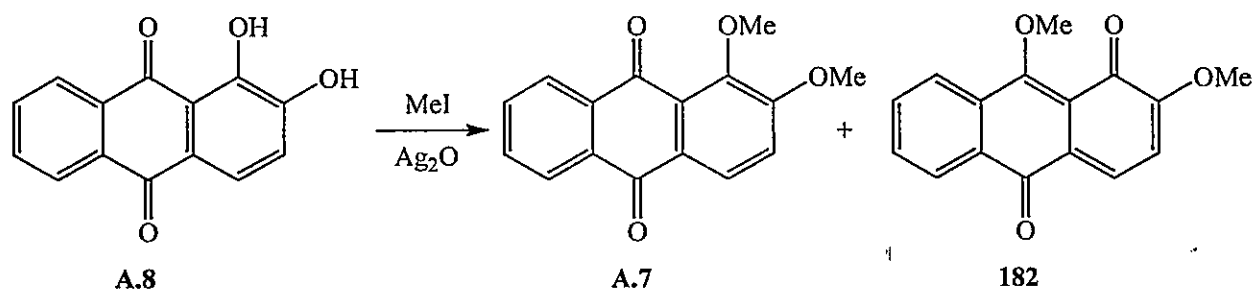
(lit.¹³¹ p.f. 223°C), RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,89 (m, 2H, ArH), 8,11 (m, 1H, ArH), 8,17 (m, 1H, ArH), 8,22 (s, 1H, ArH).

43.- 1-Hidroxi-2-metoxiantraquinona (A.6).



Sobre una disolución de A.8 (1,0 g, 4,16 mmol) en Et₂O (8,0 mL) se agregó un exceso de CH₂N₂ / Et₂O y fue dejada a temperatura ambiente durante 24 horas. Posteriormente, el exceso de reactivo y el solvente fueron removidos al vacío, para dar A.6 como agujas parduscas en MeOH (0,93 g, 88%). P.f. 233.7°C; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,04 (s, 3H, OCH₃) 7,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, ArH), 7,81 (m, 2H, ArH), 7,89 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, ArH), 8,32 (m, 2H, ArH), 13,05 (s, 1H, OH).

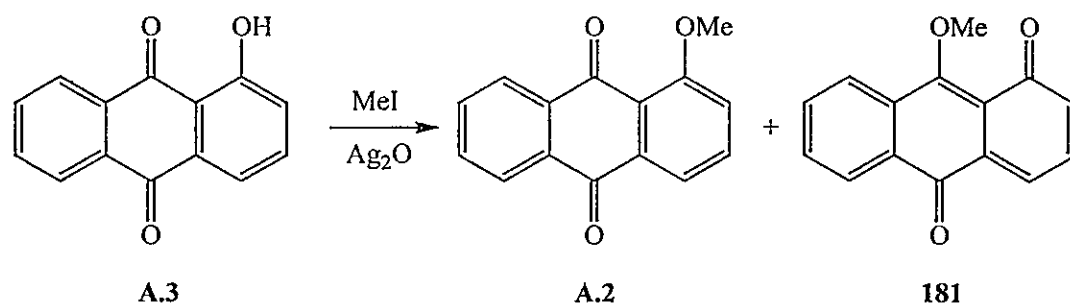
44.- 1,2-Dimetoxiantraquinona (A.7).



Sobre una disolución de A.8 (1,0 g, 4,16 mmol) en MeOH (8,0 mL) y DCM (12,0 mL) se añadió Ag₂O (8,0 g) y MeI (5 mL, 80,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C por 24 horas con agitación. Posteriormente, el precipitado formado fue separado por filtración, lavado con CH₂Cl₂. El solvente fue evaporado al vacío, para dar un residuo que fue separado por cromatografía en gel de sílice (AcOEt), obteniéndose 1,2-dimetoxiantraquinona (A.7) (402 mg, 36%, agujas amarillas en MeOH) y su isómero 2,9-dimetoxiantracén-1,10-diona (592 mg, 53%, agujas amarillas en MeOH). P.f. (A.7) 218-219°C; RMN-¹H, (A.7) (400 MHz, CDCl₃): δ 4,03 (s, 6H, OCH₃) 7,29

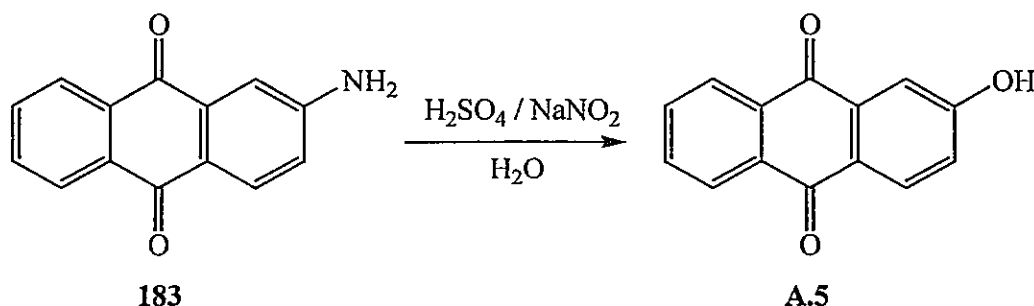
(d, $J = 8,7$ Hz, 1H, ArH), 7,78 (m, 2H, ArH), 8,19 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, ArH), 8,28 (m, 2H, ArH). P.f. (182) 197-198°C; RMN-¹H (182) (400 MHz, CDCl₃): δ 4,03 (s, 3H, OCH₃), 4,12 (s, 3H, OCH₃) 6,79 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, CH), 6,98 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, CH), 7,54 (m, 2H, ArH), 8,15 (m, 2H, ArH).

45.- 1-Metoxiantraquinona (A.2).



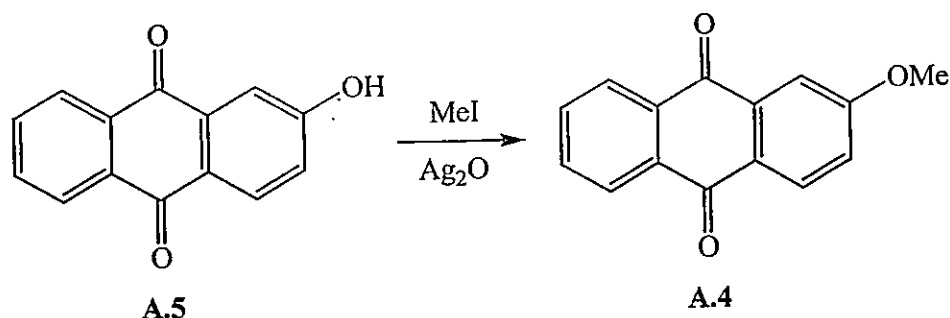
Siguiendo el mismo procedimiento para obtener O.7, se obtuvo un residuo que fue purificado por cromatografía en gel de sílice (AcOEt / DCM 9:1) para dar A.2 (33%, cristales amarillos en MeOH) y 181 (47%, cristales amarillo oscuro en MeOH) .P.f. (A.2) 254-256°C; RMN-¹H (A.2) (400 MHz, CDCl₃): δ 4,03 (s, 3H, OCH₃), 7,32 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, ArH), 7,64 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H, ArH), 7,86 (m, 3H, ArH), 8,27 (m, 2H, ArH). P.f. (181) 216-117°C; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,09 (s, 3H, OCH₃), 6,47 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H, CH), 6,76 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, CH), 7,02 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, CH), 7,71 (m, 2H, ArH), 8,19 (m, 2H, ArH).

46.- 2-Hidroxiantraquinona (A.5).



Sobre una solución de 2-aminoantraquinona (1,0 g, 4,5 mmol) en 5,0 ml de H₂SO₄ al 98% mantenida sobre un baño de agua-hielo a una temperatura entre 0 y 5°C, con agitación constante, se adicionó lentamente una solución de NaNO₂ (0,5 g, 7,2 mmol) en 2,0 ml de agua. Durante la adición de nitrito de sodio la temperatura se mantuvo a no más de 10°C. Una vez finalizada la adición de NaNO₂, se agregaron 30 mL de H₂O y se calentó a 80°C por 4 h. La mezcla se llevó a temperatura ambiente y se diluyó en agua (30 mL). El precipitado formado fue separado por filtración y lavado con H₂O para dar un sólido café oscuro que fue purificado por cromatografía en gel de sílice (AcOEt) para dar A.5 (89%, sólido amarillento). P.f. (A.5) 235-236°C; RMN-¹H (A.5) (400 MHz, CDCl₃): δ 7,22 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, ArH), 7,67 (s, 1H, ArH), 7,78 (m, 2H, ArH), 8,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, ArH), 8,26 (m, 2H, ArH), 10,30 (s, 1H, OH).

47.- 2-Metoxiantraquinona (A.4).



Siguiendo el mismo procedimiento para obtener O.7, se obtuvo como único producto A.4 (92%, Agujas amarillas en MeOH). P.f. (A.4) 221-222°C; RMN-¹H (A.4) (400 MHz, CDCl₃): δ 3,99 (s, 3H, OCH₃), 7,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, ArH), 7,74 (s, 1H, ArH), 7,78 (m, 2H, ArH), 8,26 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, ArH), 8,30 (m, 2H, ArH).

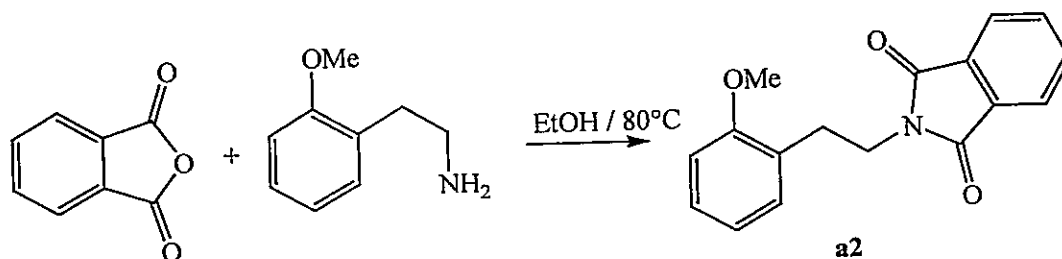
5.2.3.- SINTESIS DE ISOINDOLOISOQUINOLINONAS

Procedimiento general de preparación de 5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2-a]isoquinolin-8-onas.

Una solución de anhídrido ftálico en etanol fue tratada con la feniletilamina correspondiente y se dejó con agitación constante a una temperatura de 80°C por una hora. El precipitado generado fue filtrado al vacío y lavado con pequeñas cantidades de EtOH frío, obteniéndose (**a2-a12**) con altos rendimientos.

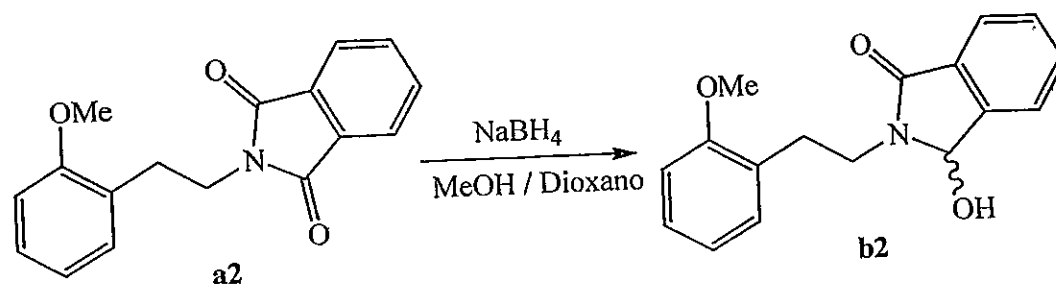
Sobre una disolución de las ftalimidas generadas, en una mezcla de dioxano-MeOH (1:1), y puesta en un baño de hielo-agua, se adicionó cuidadosamente NaBH₄ (en una relación molar de 1,5:1) y se agitó constantemente por 30 minutos. Posteriormente la mezcla fue calentada a reflujo por 3 horas al cabo de las cuales fue concentrada y diluida con agua. Después de enfriar, el precipitado resultante fue filtrado, lavado repetidamente con agua y secado al vacío para obtener los productos sólidos (**b2-b12**), con altos-rendimientos.

Una disolución de cada una de las diversas 3-hidroxi-2-feniletilisoindolin-1-onas (**b2-b12**), en HCl 37% se calentó a reflujo con agitación constante por 1 h. La solución resultante fue enfriada y diluida con agua-hielo (100 mL), generando un precipitado amorfo el cual fue filtrado y lavado repetidamente con pequeñas cantidades de agua fría, generando **I.2-I.12** con rendimientos diversos.

48.- 2-(2-Metoxifeniletil)isoindolin-1,3-diona (**a2**).

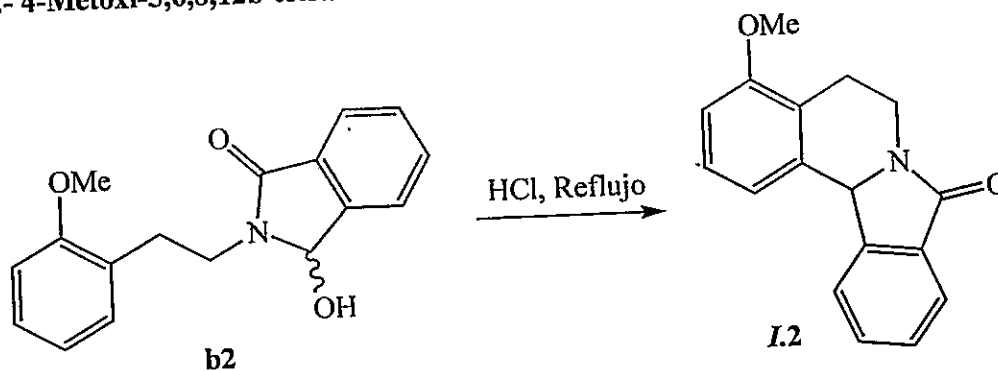
Cristales incoloros en EtOH (84%). P.f. 124°C; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,00 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH₂), 3,74 (s, 3H, OCH₃), 3,94 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H, CH₂), 6,81 (m, 2H, ArH), 7,09 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H, ArH), 7,17 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, ArH), 7,67 (m, 2H, ArH), 7,79 (m, 2H, ArH).

49.- 2-(2-Metoxifeniletil)-3-hidroxiisoindolin-1-ona (b2).



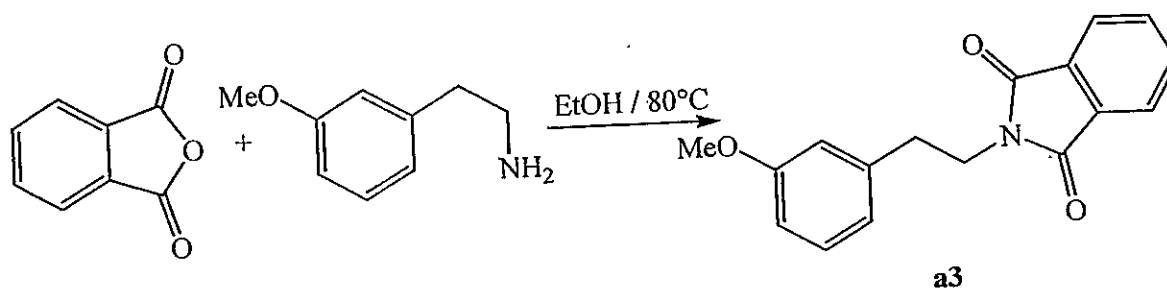
Cristales incoloros en MeOH (81%). P.f. 106°C; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,98 (m, 2H, CH₂), 3,75 (s, 3H, OCH₃), 3,92 (m, 2H, CH₂), 5,61 (s, 1H, CH), 6,13 (s, 1H, OH), 6,79 (m, 2H, ArH), 7,06 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H, ArH), 7,13 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH), 7,32 (m, 2H, ArH), 7,48 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H, ArH), 7,82 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H, ArH).

50.- 4-Metoxi-5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-ona (I.2).



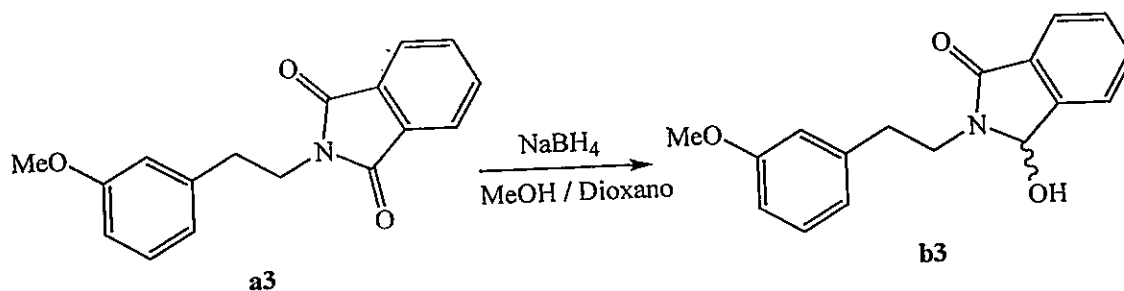
Cristales incoloros en MeOH (66%). P.f. 150-151°C; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,89 (m, 2H, CH₂), 3,37 (m, 1H, CH₂), 3,81 (s, 3H, OCH₃), 4,54 (m, 1H, CH₂), 5,68 (s, 1H, CH), 7,77 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H, ArH), 7,27 (m, 2H, ArH), 7,48 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, ArH), 7,59 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H, ArH), 7,86 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, ArH).

51.- 2-(3-Metoxifeniletíl)isoindolin-1,3-diona (a3).



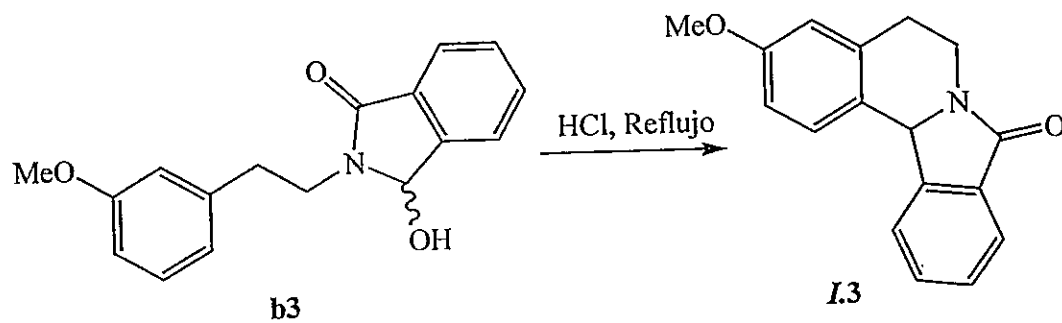
Cristales incoloros en MeOH (84%). P.f. 86-87°C; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,96 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H, CH₂), 3,76 (s, 3H, OCH₃), 3,92 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H, CH₂), 6,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, ArH), 6,79 (s, 1H, ArH), 6,83 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H, ArH), 7,19 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H, ArH), 7,70 (m, 2H, ArH), 7,83 (m, 2H, ArH).

52.- 2-(3-Metoxifeniletíl)-3-hidroxiisoindolin-1-ona (b3).



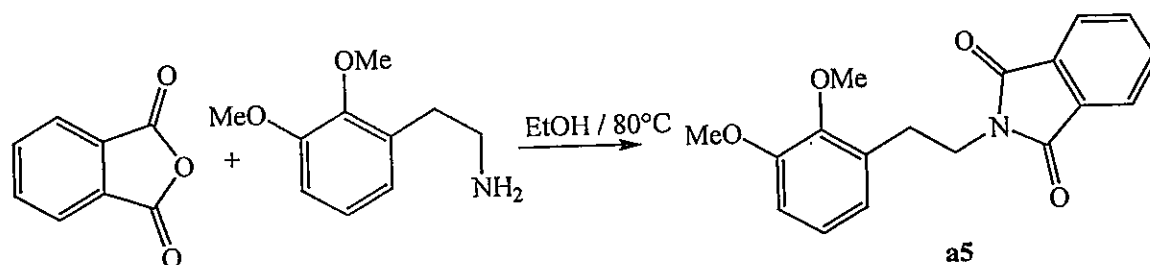
Cristales incoloros en EtOH (81%). P.f. 132-133°C; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,02 (m, 2H, CH₂), 3,75 (s, 3H, OCH₃), 3,95 (m, 2H, CH₂), 5,66 (s, 1H, CH), 6,22 (s, 1H, OH), 6,78 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, ArH), 6,80 (s, 1H, ArH), 6,89 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, ArH), 7,18 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH), 7,29 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH), 7,34 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H, ArH), 7,52 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H, ArH), 7,76 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H, ArH).

53.- 3-Metoxi-5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2-a]isoquinolin-8-ona (I.3).



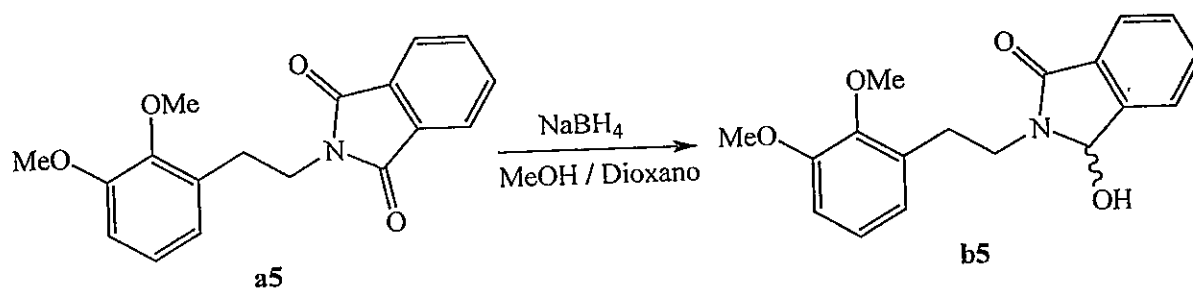
Aceite amarillento (66%), RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,83 (m, 1H, CH₂), 3,02 (m, 1H, CH₂), 3,45 (m, 1H, CH₂), 3,76 (s, 3H, OCH₃), 4,39 (m, 1H, CH₂), 5,58 (s, 1H, CH), 6,70 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H, ArH), 6,81 (dd, *J*₁ = 2,5 Hz, *J*₂ = 8,6 Hz, 1H, ArH), 7,46 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H, ArH), 7,50 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, ArH), 7,58 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH), 7,81 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH), 7,86 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH).

54.- 2-(2,3-Dimetoxifeniletil)isoindolin-1,3-diona (a5).

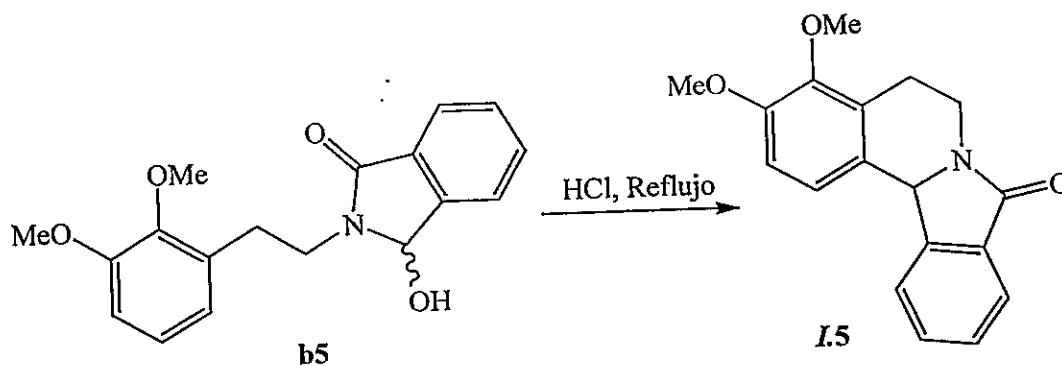


Cristales incoloros en MeOH (61%). P.f. 121-122°C; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,05 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH₂), 3,87 (s, 3H, OCH₃), 3,93 (s, 3H, OCH₃), 3,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH₂), 6,83 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H, ArH), 6,97 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH), 7,73 (m, 2H, ArH), 7,85 (m, 2H, ArH).

55.- 2-(2,3-Dimetoxifeniletíl)-3-hidroxiisoindolin-1-ona (b5).

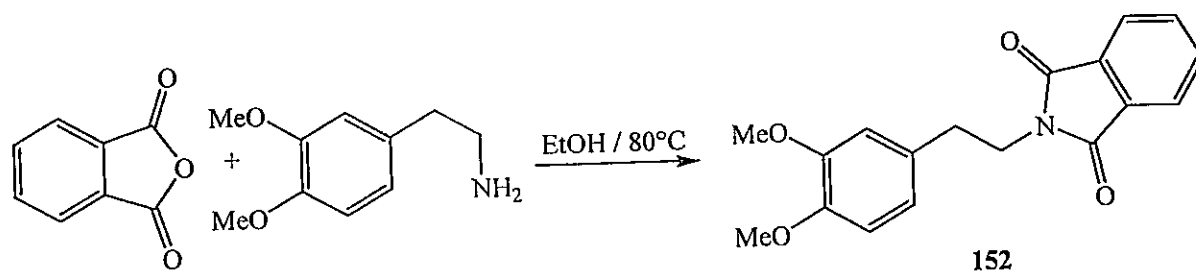


Cristales incoloros en MeOH (89%). P.f. 168-170°C; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,99 (m, 2H, CH₂), 3,77 (m, 2H, CH₂), 3,88 (s, 3H, OCH₃), 3,95 (s, 3H, OCH₃), 5,26 (s, 1H, CH), 6,39 (s, 1H, OH), 6,73 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H, ArH), 6,89 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH), 7,20 (m, 2H, ArH), 7,56 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, ArH), 7,70 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H, ArH).

56.- 3,4-Dimetoxi-5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-ona (I.5).

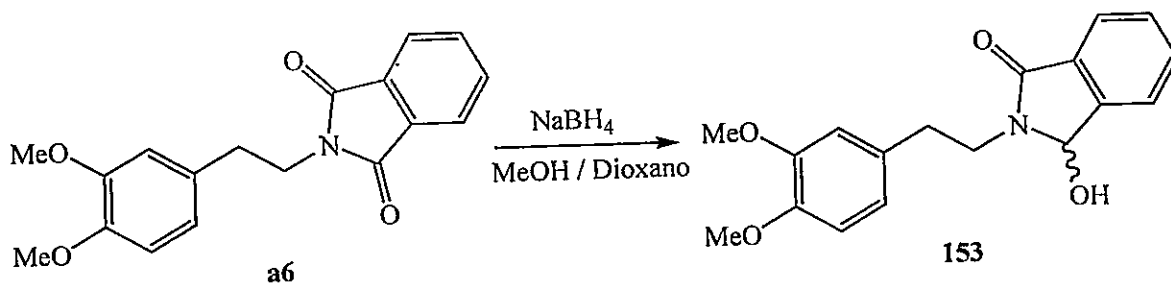
Cristales incoloros en MeOH (62%). P.f. 130-131°C (descomposición); RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,01 (m, 2H, CH₂), 3,43 (m, 1H, CH₂), 3,78 (s, 3H, OCH₃), 3,85 (s, 3H, OCH₃), 4,44 (m, 1H, CH₂), 5,62 (s, 1H, CH), 6,67 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H, ArH), 7,33 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, ArH), 7,49 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, ArH), 7,60 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H, ArH), 7,83 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, ArH), 7,87 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, ArH).

57.- 2-(3,4-Dimetoxifeniletíl)isoindolin-1,3-diona (152).



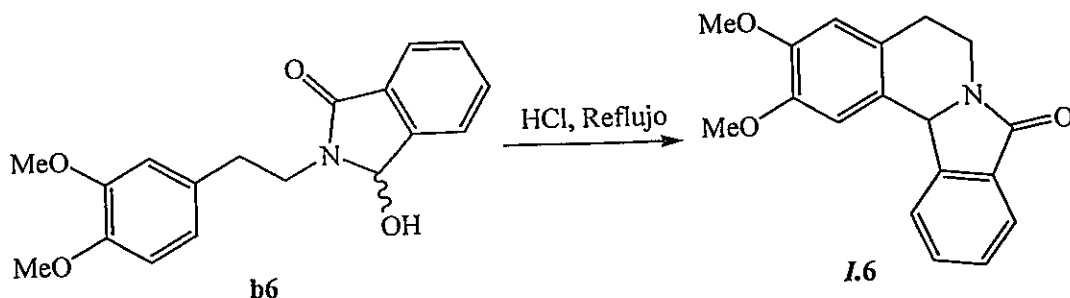
Cristales incoloros en MeOH (93%). P.f. 171-172°C (lit.⁶⁷ p.f. 172-174°C); lit.²² pf 169-170°C), RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,89 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H, CH₂), 3,76 (s, 3H, OCH₃), 3,78 (s, 3H, OCH₃), 3,85 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H, CH₂), 6,69 (s, 1H, ArH), 6,73 (s, 2H, ArH), 7,64 (m, 2H, ArH), 7,76 (m, 2H, ArH).

58.- 2-(3,4-Dimetoxifeniletíl)-3-hidroxiisoindolin-1-ona (153).



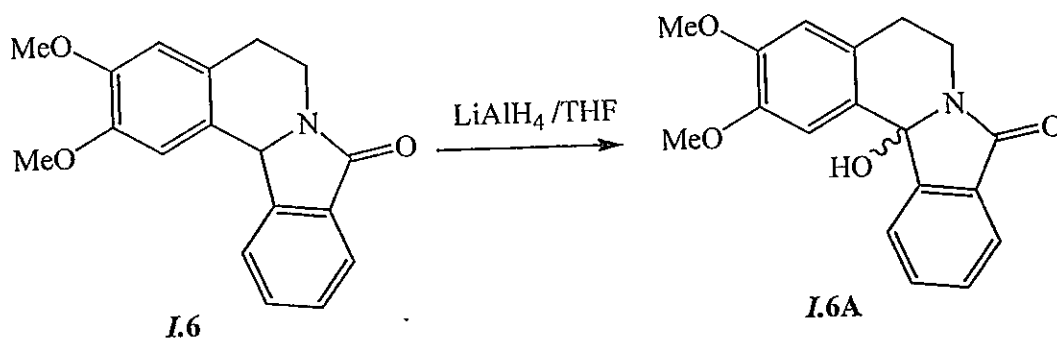
Cristales incoloros en MeOH (95%). P.f. 141 °C (lit.⁶⁷ p.f. 142-144°C, lit.⁸⁶ p.f. 138-140°C); RMN-¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,85 (m, 2H, CH₂), 3,68 (s, 3H, OCH₃), 3,70 (s, 3H, OCH₃), 3,80 (m, 2H, CH₂), 5,72 (s, 1H, CH), 6,76 (m, 3H, ArH), 7,59 (m, 4H, ArH).

59.- 2,3-Dimetoxi-5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-ona (I.6).

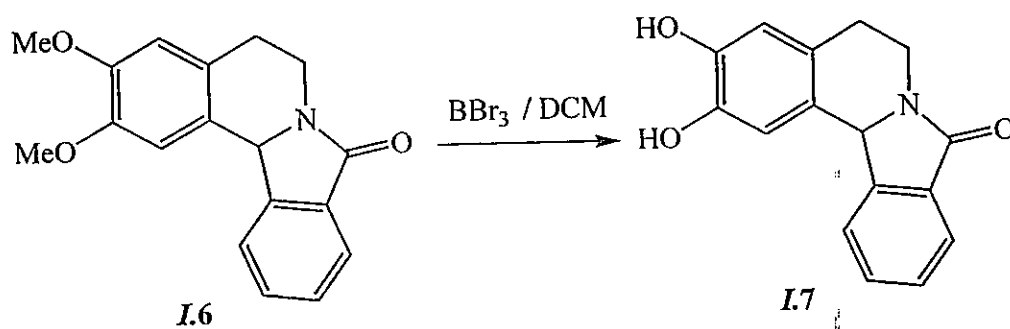


Cristales incoloros en MeOH (63%). P.f. 165°C (lit.^{67,86} p.f. 166-168°C); RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,76 (m, 1H, CH₂), 3,01 (m, 1H, CH₂), 3,43 (m, 1H, CH₂), 3,85 (s, 3H, OCH₃), 3,93 (s, 3H, OCH₃), 4,50 (m, 1H, CH₂), 5,62 (s, 1H, CH), 6,67 (s, 1H, ArH), 7,13 (s, 1H, ArH), 7,50 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH), 7,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH), 7,83 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, ArH), 7,88 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH).

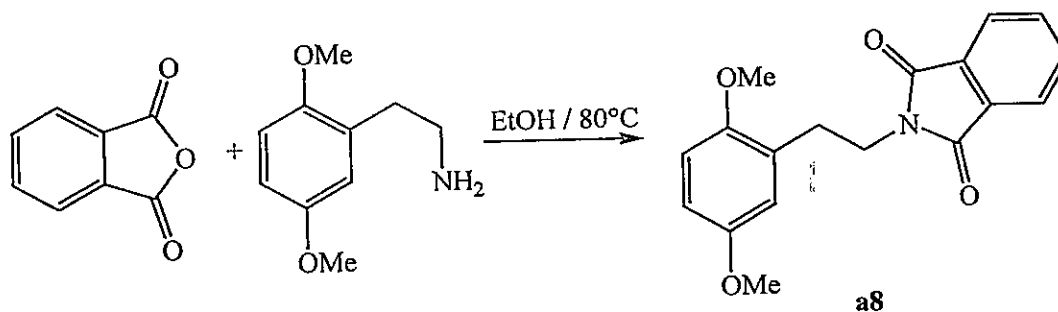
60.- 12b-Hidroxi-2,3-dimetoxi-5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2-a]isoquinolin-8-ona (I.6A).



Sobre una suspensión de LiAlH₄ (1,0 g, 26 mmol) en THF, fue agregada gota a gota una disolución de I.6 (1,0 g, 3,4 mmol) en THF, a temperatura ambiente y con agitación constante. Una vez completada la adición, se calentó la mezcla de reacción a reflujo por 48 h. Una vez fría, la mezcla de reacción se vertió en un matraz de Erlenmeyer, se agregó poco a poco una mezcla THF/H₂O (8:2) y posteriormente una disolución acuosa de NaOH al 40%. Finalmente se filtró al vacío y se concentró dando un óleo café que fue purificado por cromatografía en gel de sílice (AcOEt) para dar I.6A (0,59 g, 56%). P.f. 156°C (descomposición) (lit.⁶⁷ p.f. 141-142°C); RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,66 (m, 1H, CH₂), 2,88 (m, 1H, CH₂), 3,37 (m, 1H, CH₂), 3,79 (s, 3H, OCH₃), 3,91 (s, 3H, OCH₃), 4,14 (m, 1H, CH₂), 4,69 (s, 1H, OH), 6,53 (s, 1H, ArH), 7,37 (s, 1H, ArH), 7,42 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH), 7,59 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH), 7,63 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH), 7,64 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH).

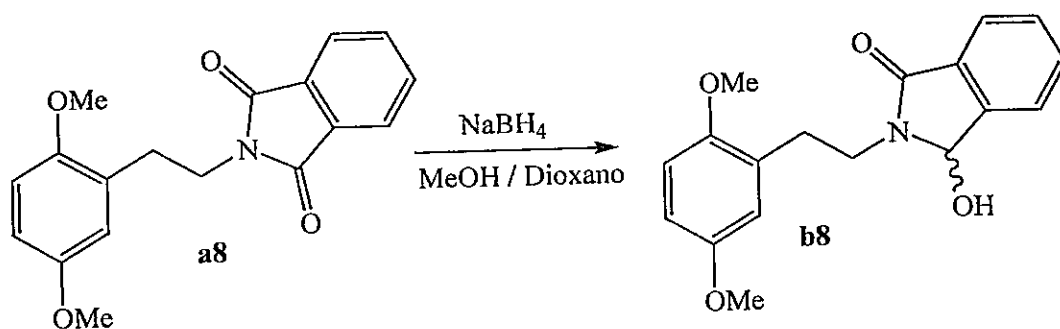
61.- 2,3-Dihidroxi-5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2-a]isoquinolin-8-ona (*I.7*).

Sobre una disolución de *I.6* (1,0 g, 3,4 mmol) en CH_2Cl_2 (30 mL) se agregó lentamente y con agitación constante BBr_3 (0,8 mL, 8,4 mmol) a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla fue vertida sobre agua, extraída con CH_2Cl_2 y concentrada para dar un sólido anaranjado (*I.7*) cristalizable en MeOH como plaquetas rojizas (0,722 g, 80%). P.f. 180°C (descomposición); RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,73 (m, 1H, CH_2), 2,86 (m, 1H, CH_2), 3,41 (m, 1H, CH_2), 4,33 (m, 1H, CH_2), 5,59 (s, 1H, CH), 6,63 (s, 1H, ArH), 7,13 (s, 1H, ArH), 7,49 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, ArH), 7,62 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, ArH), 7,77 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H, ArH), 7,90 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, ArH), 8,41 (s, 1H, OH), 8,50 (s, 1H, OH).

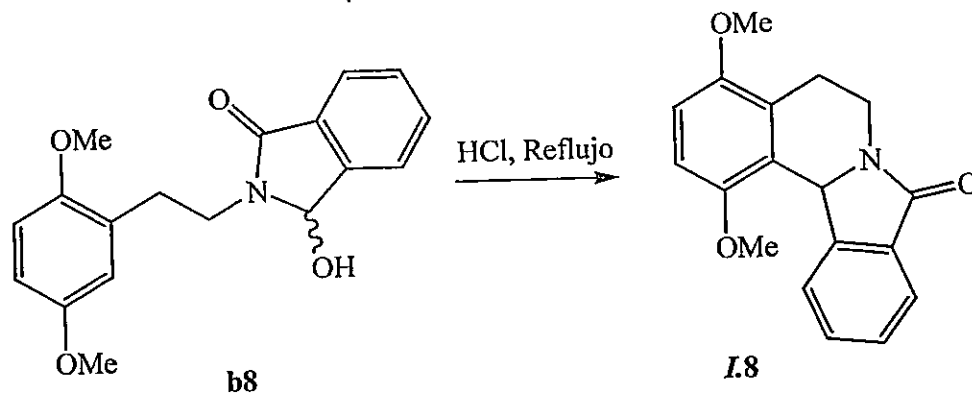
62.- 2-(2,5-Dimetoxifeniletil)isoindolin-1,3-diona (*a8*).

Cristales amarillos en MeOH (93%). P.f. $102\text{-}103^\circ\text{C}$; RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,96 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H, CH_2), 3,65 (s, 3H, OCH_3), 3,69 (s, 3H, OCH_3), 3,93 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H, CH_2), 6,68 (m, 3H, ArH), 7,67 (m, 2H, ArH), 7,78 (m, 2H, ArH).

63.- 2-(2,5-Dimetoxifeniletil)-3-hidroxiisoindolin-1-ona (b8).

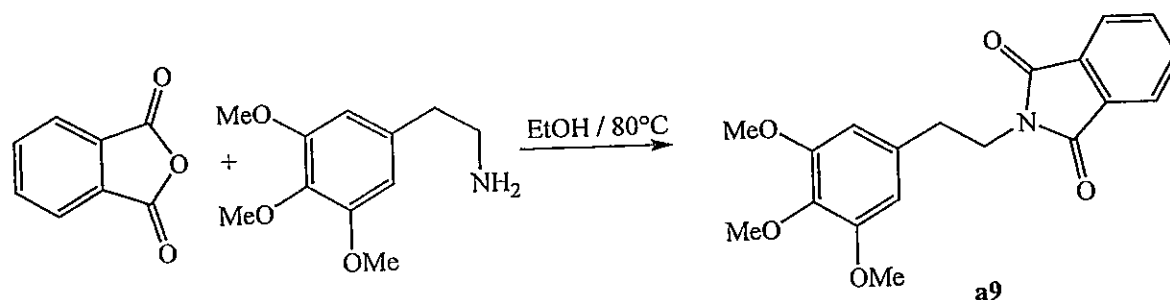


Cristales incoloros en MeOH (87%). P.f. 178°C; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,97 (m, 2H, CH₂), 3,67 (m, 2H, CH₂), 3,66 (s, 3H, OCH₃), 3,70 (s, 3H, OCH₃), 5,30 (s, 1H, CH), 6,40 (s, 1H, OH), 6,70 (m, 3H, ArH), 7,22 (m, 2H, ArH), 7,57 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH), 7,70 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH).

64.- 1,4-Dimetoxi-5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-ona (I.8).

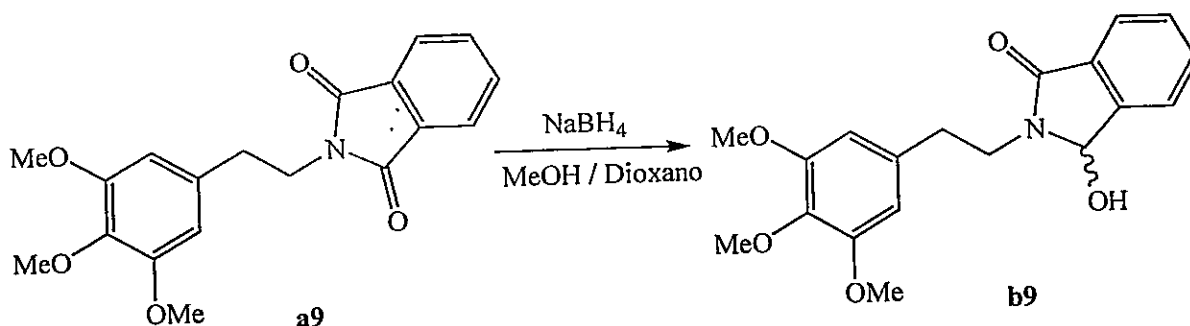
Cristales incoloros en MeOH (61%). P.f. 140-141°C; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,57 (m, 1H, CH₂), 2,98 (m, 2H, CH₂), 3,73 (s, 3H, OCH₃), 3,99 (s, 3H, OCH₃), 4,70 (m, 1H, CH₂), 6,02 (s, 1H, CH), 6,70 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, ArH), 6,79 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, ArH), 7,41 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H, ArH), 7,48 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H, ArH), 7,83 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H, ArH), 8,08 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH).

65.- 2-(3,4,5-Trimetoxifeniletíl)isoindolin-1,3-diona (a9).



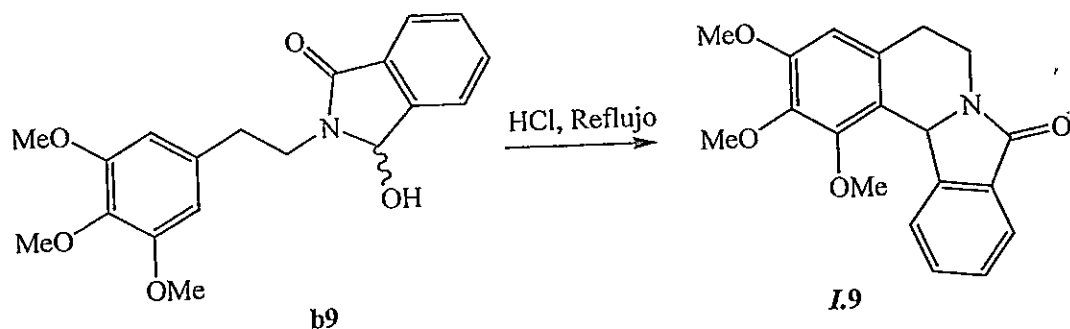
Cristales amarillos en MeOH (89%). P.f. 168°C; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,93 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H, CH₂), 3,80 (s, 9H, OCH₃), 3,92 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H, CH₂), 6,45 (s, 2H, ArH), 7,70 (m, 2H, ArH), 7,82 (m, 2H, ArH).

66.- 3-Hidroxi-2-(3,4,5-trimetoxifeniletíl)isoindolin-1-ona (b9).



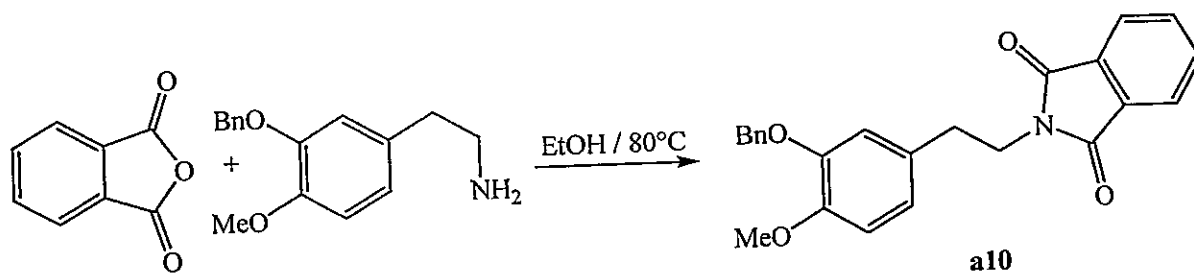
Cristales incoloros en MeOH (80%). P.f. 154°C; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,91 (m, 2H, CH₂), 3,72 (m, 2H, CH₂), 3,79 (s, 9H, OCH₃), 5,31 (s, 1H, CH), 6,38 (s, 1H, OH), 6,39 (s, 2H, ArH), 7,20 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H, ArH), 7,53 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, ArH), 7,66 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H, ArH).

67.- 1,2,3-Trimetoxi-5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2-a]isoquinolin-8-ona (I.9).



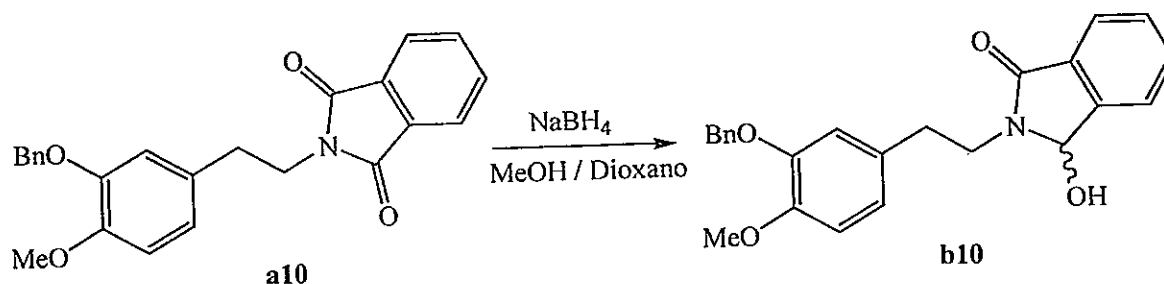
Cristales incoloros en MeOH (80%). P.f. 173°C (descomposición); RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,59 (m, 1H, CH₂), 2,86 (m, 1H, CH₂), 3,13 (m, 1H, CH₂), 3,82 (s, 3H, OCH₃), 3,90 (s, 3H, OCH₃), 4,08 (s, 3H, OCH₃), 4,69 (m, 1H, CH₂), 5,91 (s, 1H, CH), 6,42 (s, 1H, ArH), 7,42 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H, ArH), 7,41 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H, ArH), 7,83 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H, ArH), 8,26 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH).

68.- 2-(3-Benciloxi-4-metoxifenilet)isoindolin-1,3-diona (a10).



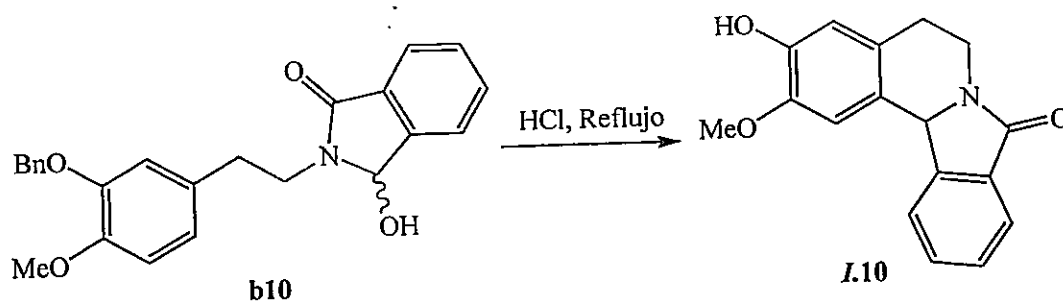
Cristales anaranjados en MeOH (91%). P.f. 128-129°C; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,89 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H, CH₂), 3,84 (s, 3H, OCH₃), 3,86 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H, CH₂), 5,06 (s, 2H, OCH₂), 6,81 (s, 3H, ArH), 7,29 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H, ArH), 7,35 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H, ArH), 7,42 (s, 1H, ArH), 7,43 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H, ArH), 7,70 (m, 2H, ArH), 7,82 (m, 2H, ArH).

69.- 2-(3-Benciloxi-4-metoxifeniletíl)-3-hidroxiisindolin-1-ona (b10).



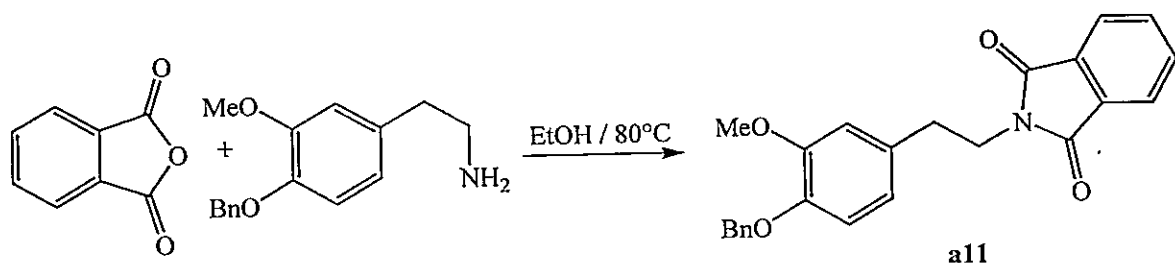
Cristales incoloros en MeOH (87%). P.f. 97°C; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,78 (m, 2H, CH₂), 3,66 (m, 2H, CH₂), 3,83 (s, 3H, OCH₃), 5,03 (s, 2H, CH₂), 5,28 (s, 1H, CH), 6,32 (s, 1H, OH), 6,73 (s, 4H, ArH), 7,30 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H, ArH), 7,42 (m, 4H, ArH), 7,58 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, ArH), 7,70 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H, ArH).

70.- 3-Hidroxi-2-metoxi-5,6,8,12b-tetrahidroisindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-ona (I.10).



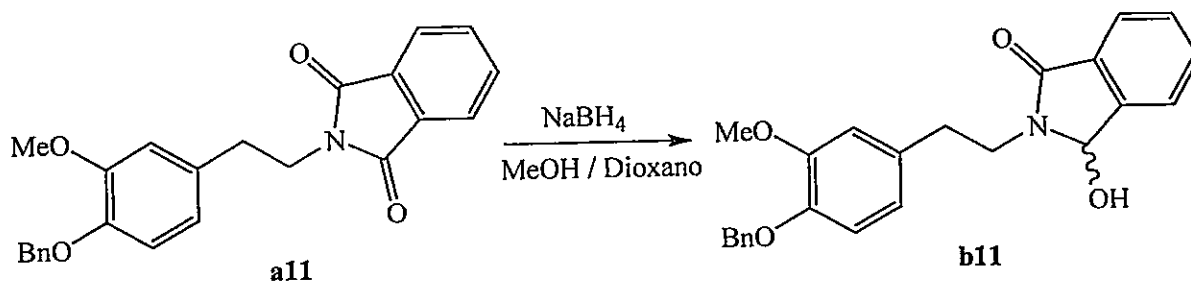
Cristales amarillos en MeOH (42%). P.f. 186°C (descomposición); RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,77 (m, 1H, CH₂), 2,98 (m, 1H, CH₂), 3,44 (m, 1H, CH₂), 3,93 (s, 3H, OCH₃), 4,41 (m, 1H, CH₂), 5,61 (s, 1H, CH), 6,75 (s, 1H, ArH), 7,08 (s, 1H, ArH), 7,50 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, ArH), 7,62 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H, ArH), 7,81 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H, ArH), 7,89 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H, ArH).

71.- 2-(4-Benciloxi-3-metoxifeniletil)isoindolin-1,3-diona (a11).



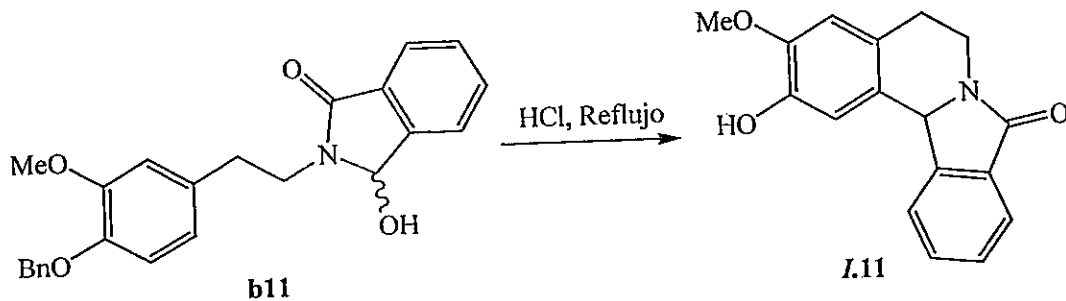
Cristales incoloros en MeOH (81%). P.f. 132°C; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,93 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H, CH₂), 3,83 (s, 3H, OCH₃), 3,90 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH₂), 5,11 (s, 2H, OCH₂), 6,72 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, ArH), 6,78 (m, 2H, ArH), 7,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H, ArH), 7,35 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, ArH), 7,41 (s, 1H, ArH), 7,42 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H, ArH), 7,71 (m, 2H, ArH), 7,82 (m, 2H, ArH).

72.- 2-(4-Benciloxi-3-metoxifeniletil)-3-hidroxiisoindolin-1-ona (b11).



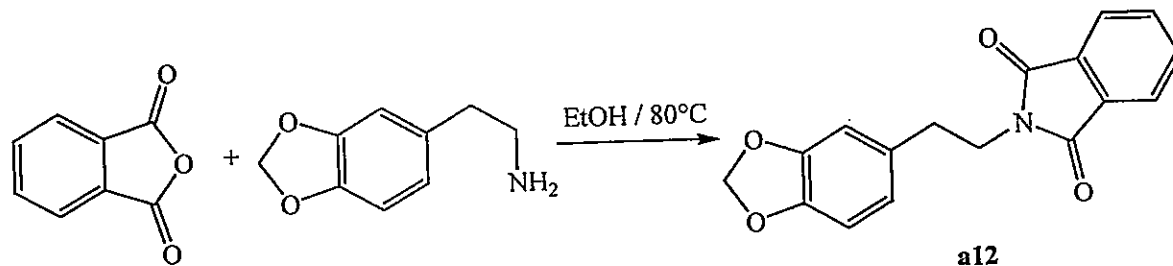
Cristales incoloros en MeOH (88%). P.f. 109°C; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,77 (m, 2H, CH₂), 3,65 (m, 2H, CH₂), 3,83 (s, 3H, OCH₃), 5,03 (s, 2H, CH₂), 5,26 (s, 1H, CH), 6,31 (s, 1H, OH), 6,72 (m, 4H, ArH), 7,27 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H, ArH), 7,44 (m, 4H, ArH), 7,58 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH), 7,70 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H, ArH).

73.- 2-Hidroxi-3-metoxi-5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2-a]isoquinolin-8-ona (I.11).



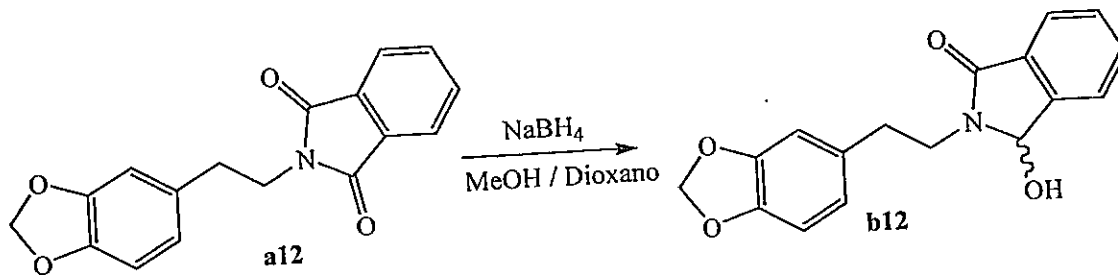
Cristales incoloros en MeOH (51%). P.f. 189°C (descomposición); RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,69 (m, 1H, CH₂), 2,86 (m, 1H, CH₂), 3,34 (m, 1H, CH₂), 3,74 (s, 3H, OCH₃), 4,32 (m, 1H, CH₂), 5,53 (s, 1H, CH), 6,58 (s, 1H, ArH), 7,12 (s, 1H, ArH), 7,41 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, ArH), 7,54 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, ArH), 7,70 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, ArH), 7,81 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH), 8,40 (s, 1H, OH).

74.- 2-(3,4-Metilendioxfeniletí)isoindolin-1,3-diona (a12).



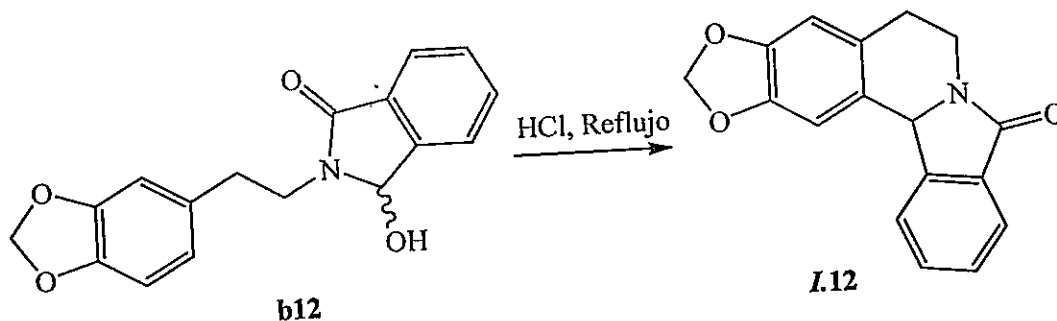
Cristales incoloros en MeOH (69%). P.f. 142°C; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,89 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H, CH₂), 3,87 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H, CH₂), 5,90 (s, 2H, O-CH₂-O), 6,68 (dd, *J*₁ = 8,1 Hz, *J*₂ = 6,6 Hz, 2H, ArH), 6,74 (s, 1H, ArH), 7,70 (m, 2H, ArH), 7,82 (m, 2H, ArH).

75.- 3-Hidroxi-2-(3,4-metilendioxfeniletíl)isoindolin-1-ona (b12).



Cristales incoloros en MeOH (93%). P.f. 163°C; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,87 (m, 2H, CH₂), 3,62 (m, 2H, CH₂), 5,89 (s, 2H, O-CH₂-O), 5,48 (s, 1H, CH), 6,32 (s, 1H, OH), 6,60 (m, 2H, ArH), 6,66 (s, 1H, ArH), 7,18 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H, ArH), 7,56 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH), 7,66 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H, ArH).

76.- 2,3-Metilendioxi-5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-ona (I.12).



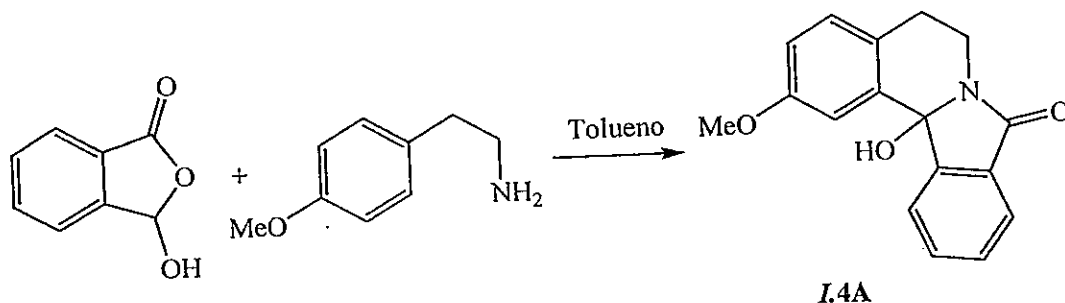
Cristales incoloros en MeOH (54%). P.f. 205°C (descomposición) (lit.¹⁴⁴ p.f. 179-180°C); RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,76 (m, 2H, CH₂), 3,34 (m, 1H, CH₂), 4,21 (m, 1H, CH₂), 5,75 (s, 1H, CH), 5,93 (s, 1H, O-CH₂-O), 6,02 (s, 1H, O-CH₂-O), 6,78 (s, 1H, ArH), 7,35 (s, 1H, ArH), 7,53 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH), 7,69 (m, 2H, ArH), 8,13 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH).

77.- Procedimiento experimental para la síntesis de 12b-hidroxi y 2,12b-dimetoxi-5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-ona (I.4A, I.4B).

Una solución de AF (5,1 g, 34,1 mmol) en tolueno (50 mL) fue tratada con 4-metoxifeniletilamina (5,0 mL, 34,1 mmol) y calentada a reflujo con agitación bajo una trampa de Dean-Stark por 2 h. La mezcla fue concentrada al vacío para luego ser

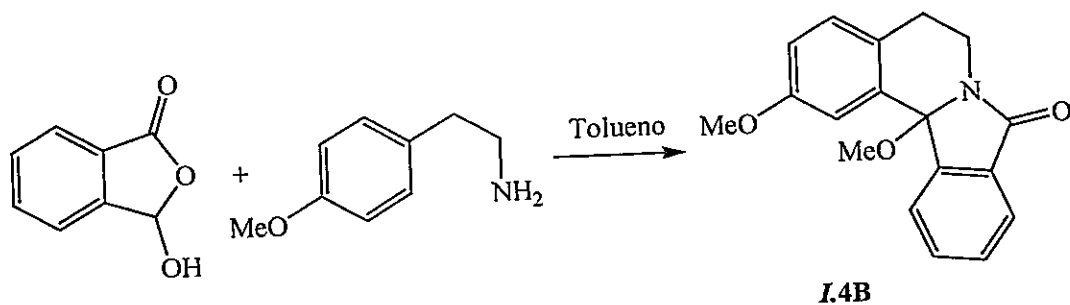
volcada sobre APF (20,0 g) y calentada con agitación constante a 100°C por 20 minutos. Posteriormente el producto de reacción fue diluido en agua (250 mL) y su pH fue ajustado con una solución acuosa de NH₄OH a 8-9, siendo luego extraída con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos fueron secados con Na₂SO₄ y purificados mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc), obteniendo 1,2 g de **I.4A** (13%, cristales beige en MeOH) y 1,1 g de **I.4B** (12%, cristales amarillentos en MeOH).

12b-Hidroxi-2-metoxi-5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2-a]isoquinolin-8-ona (I.4A).



P.f. 184-185°C (descomposición); RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,79 (m, 1H, CH₂), 2,94 (m, 1H, CH₂), 3,46 (m, 1H, CH₂), 3,84 (s, 3H, OCH₃), 4,30 (m, 1H, CH₂), 6,83 (dd, $J_1 = 2,5$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, 1H, ArH), 7,07 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, ArH), 7,47 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H, ArH), 7,50 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, ArH), 7,64 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, ArH), 7,73 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, ArH), 8,02 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, ArH).

2,12b-Dimetoxi-5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2-a]isoquinolin-8-ona (I.4B).

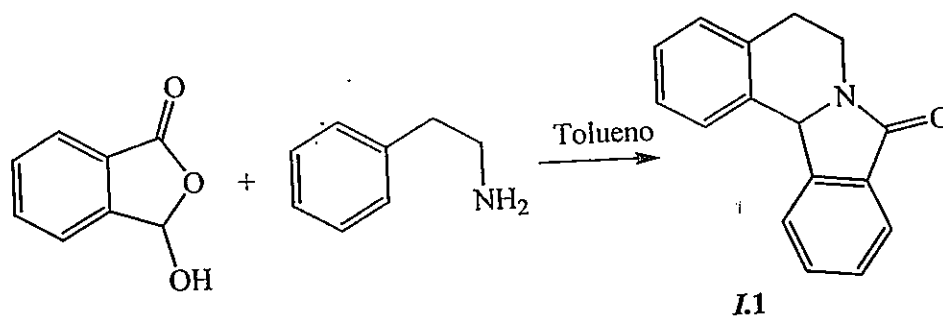


P.f. 169-170°C; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,82 (m, 1H, CH₂), 2,98 (s, 3H, OCH₃), 3,01 (m, 1H, CH₂), 3,39 (m, 1H, CH₂), 3,82 (s, 3H, OCH₃), 4,41 (m, 1H, CH₂), 6,82 (dd, $J_1 = 2,5$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, 1H, ArH), 7,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, ArH), 7,38 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, ArH), 7,52 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, ArH), 7,64 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, ArH), 7,84 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H, ArH), 7,91 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, ArH).

78.- Procedimiento experimental para la síntesis de 5,6,8,12b-tetrahidroisindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-ona (I.1)

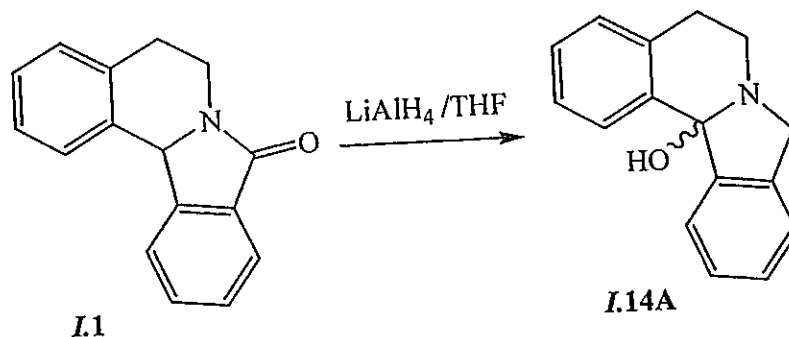
Una solución de AF (5,90 g, 39,7 mmol) en tolueno (50 mL) fue tratada con feniletilamina (5,0 mL, 39,7 mmol) y calentada a reflujo con agitación bajo una trampa de Dean-Stark por 2 h. La mezcla fue concentrada al vacío para luego ser volcada sobre APF (20,0 g) y calentada con agitación constante a 100°C por 20 minutos. Posteriormente el producto de reacción fue diluido en agua (250 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 (EtOAc), obteniendo 1,9 g de I.1 (20%, cristales incoloros en AcOEt).

5,6,8,12b-Tetrahidroisindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-ona (I.1).



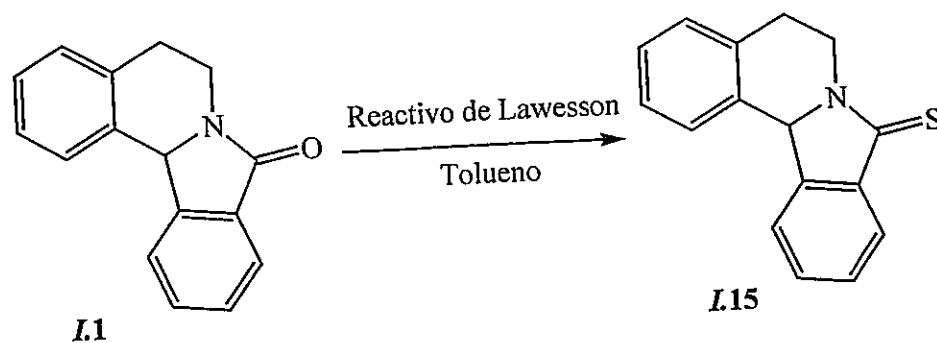
P.f. 115-117°C (lit^{67,100} pf 116-118°C), RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,87 (m, 1H, CH₂), 3,05 (m, 1H, CH₂), 3,48 (m, 1H, CH₂), 4,42 (m, 1H, CH₂), 5,65 (s, 1H, CH), 7,18 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H, ArH), 7,22 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H, ArH), 7,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H, ArH), 7,48 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH), 7,61 (m, 2H, ArH), 7,86 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH), 7,87 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H, ArH).

79.- 12b-Hidroxi-2,3-dimetoxi-5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2-a]isoquinolina (I.14A).



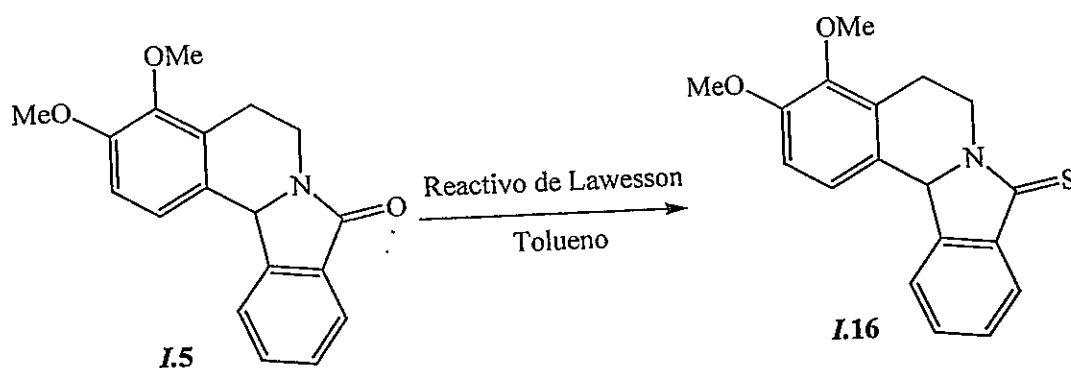
Sobre una suspensión de LiAlH_4 (5,0 g, 0,13 mol) en THF, fue agregada gota a gota una disolución de I.1 (5,0 g, 21 mmol) en THF, a temperatura ambiente y con agitación constante. Una vez completada la adición, se calentó la mezcla de reacción a reflujo por 48 h. Una vez fría, la mezcla de reacción se vertió en un matraz de Erlenmeyer, se agregó poco a poco una mezcla de THF/ H_2O (8:2) y posteriormente una disolución acuosa de NaOH al 40%. Finalmente se filtró al vacío y se concentró dando un óleo café que fue purificado por cromatografía en gel de sílice (AcOEt) para dar I.14A (154 mg, 3%). P.f. (clorhidrato) 178°C ; RMN- ^1H (400 MHz, D_2O , clorhidrato): δ 3.18 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, CH_2), 3.95 (s, 2H, CH_2), 4.42 (s, 2H, CH_2), 7.17 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, ArH), 7.28 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, ArH), 7.42 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, ArH), 7.46 (m, 3H, ArH), 7.61 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, ArH), 7.66 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, ArH). RMN- ^{13}C (400 MHz, D_2O , clorhidrato): δ 24.54 (CH_2), 41.81 (CH_2), 61.96 (CH_2), 125.89 (C), 128.22 (CH), 128.40 (CH), 128.64 (C), 128.74 (CH), 128.95 (CH), 129.54 (CH), 132.65 (CH), 132.78 (CH), 137.72 (CH), 138.47 (C), 139.82 (C), 177.39 (C).

80.- 5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2-a]isoquinolin-8-tiona (I.15).



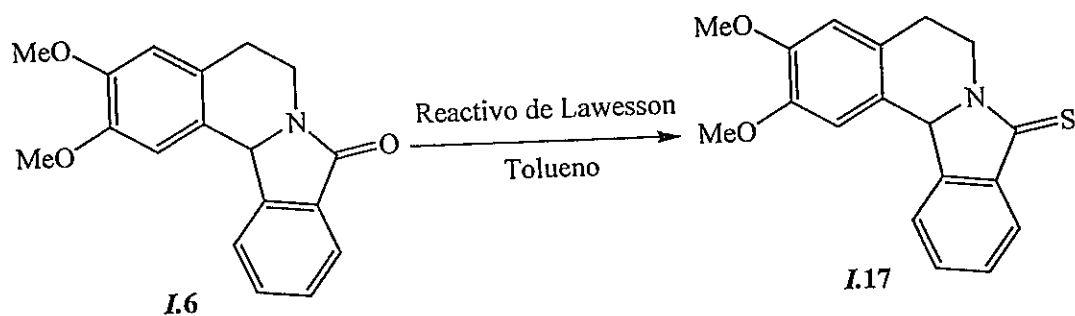
A una disolución de **I.1** (1.0 g, 4,2 mmol) en tolueno (10 mL) se agregó reactivo de Lawesson (1,6 g, 4,2 mmol) y se calentó a reflujo con agitación constante por 1 h. La solución resultante fue concentrada al vacío generando un residuo oleoso que fue purificado por cromatografía en gel de sílice (DCM) generando **I.15** (0,81 g, 76%, cristales café en AcOEt). P.f. 134-135°C; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,12 (m, 1H, CH₂), 3,24 (m, 1H, CH₂), 3,97 (m, 1H, CH₂), 4,59 (m, 1H, CH₂), 5,84 (s, 1H, CH), 7,28 (m, 3H, ArH), 7,55 (m, 2H, ArH), 7,66 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, ArH), 7,86 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH), 8,13 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, ArH).

81.- 3,4-Dimetoxi-5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-tiona (**I.16**).



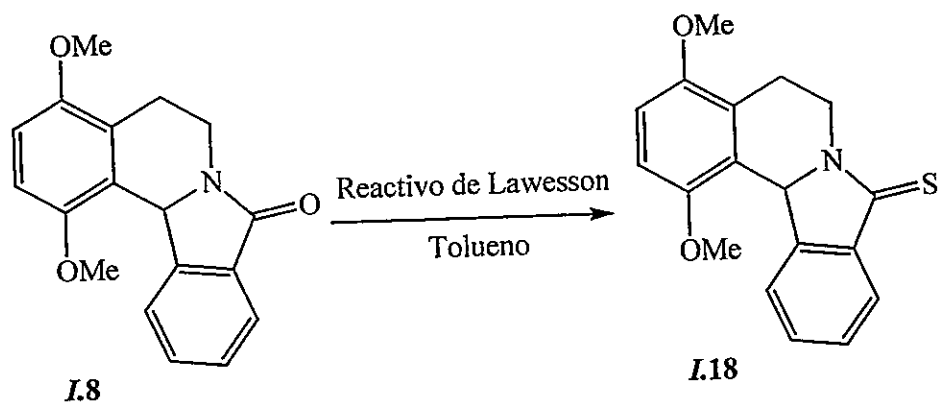
Siguiendo el mismo procedimiento para obtener **I.15**, se obtuvo **I.16**. Cristales café claro en AcOEt (81%). P.f. 146°C; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,19 (m, 1H, CH₂), 3,23 (m, 1H, CH₂), 3,81 (s, 3H, OCH₃), 3,86 (s, 3H, OCH₃), 3,98 (m, 1H, CH₂), 4,61 (m, 1H, CH₂), 5,89 (s, 1H, CH), 6,93 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H, ArH), 7,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, ArH), 7,63 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH), 7,67 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH), 7,84 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, ArH), 8,09 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH).

82.- 2,3-Dimetoxi-5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2-a]isoquinolin-8-tiona (I.17).

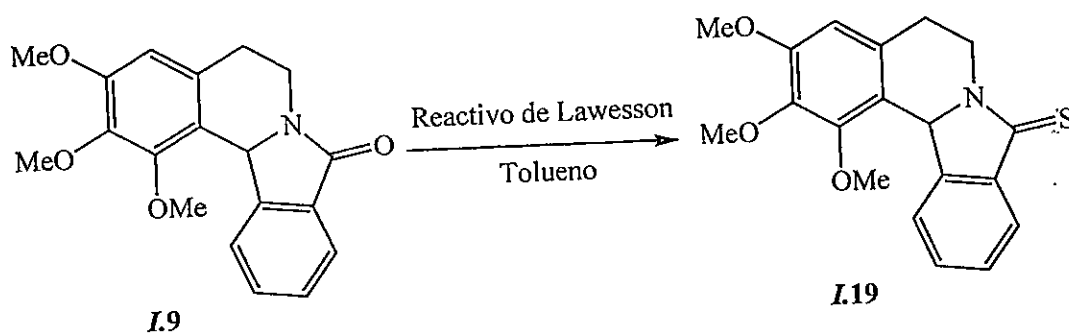


Siguiendo el mismo procedimiento para obtener I.15, se obtuvo I.17. Cristales verdosos en AcOEt (72%). P.f. 182-184°C; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,06 (m, 1H, CH₂), 3,11 (m, 1H, CH₂), 3,85 (s, 3H, OCH₃), 3,92 (s, 3H, OCH₃), 3,97 (m, 1H, CH₂), 4,65 (m, 1H, CH₂), 5,81 (s, 1H, CH), 6,72 (s, 1H, ArH), 7,15 (s, 1H, ArH), 7,62 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH), 7,84 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH), 7,85 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, ArH), 8,13 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH).

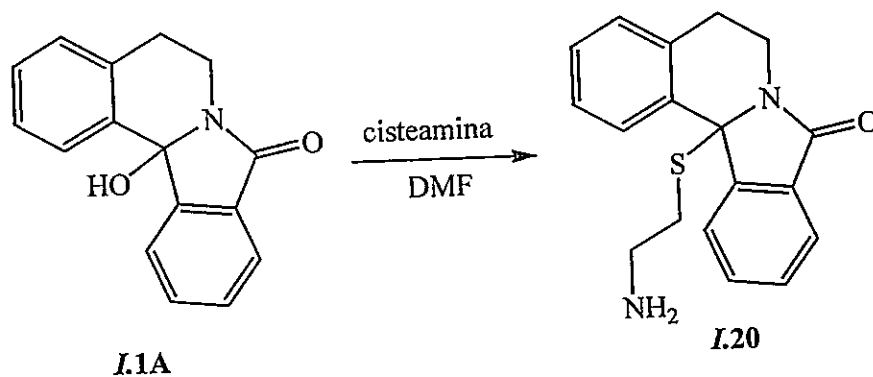
83.- 1,4-Dimetoxi-5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2-a]isoquinolin-8-ona (I.18).



Siguiendo el mismo procedimiento para obtener I.15, se obtuvo I.18. Cristales rojizos en AcOEt (69%). P.f. 157°C; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,92 (m, 1H, CH₂), 3,12 (m, 1H, CH₂), 3,73 (s, 3H, OCH₃), 3,97 (s, 3H, OCH₃), 4,09 (m, 1H, CH₂), 4,82 (m, 1H, CH₂), 6,28 (s, 1H, CH), 6,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, ArH), 6,81 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, ArH), 7,47 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H, ArH), 7,72 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH), 7,85 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH), 8,31 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH).

84.- 1,2,3-Trimetoxi-5,6,8,12b-tetrahidroisindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-ona (*I.19*).

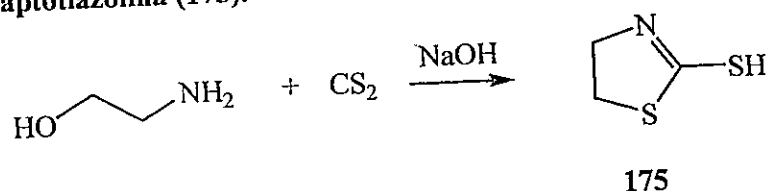
Siguiendo el mismo procedimiento para obtener *I.15*, se obtuvo *I.19*. Cristales café en AcOEt (86%). P.f. 189°C; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,01 (m, 1H, CH₂), 3,19 (m, 1H, CH₂), 3,67 (m, 1H, CH₂), 3,81 (s, 3H, OCH₃), 3,90 (s, 3H, OCH₃), 4,08 (s, 3H, OCH₃), 4,82 (m, 1H, CH₂), 6,16 (s, 1H, CH), 6,46 (s, 1H, ArH), 7,53 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H, ArH), 7,76 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH), 7,83 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H, ArH), 8,46 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH).

85.- 12b-(2-aminoetiltilio)-5,6,8,12b-tetrahidroisindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-ona (*I.20*).

A una disolución de *I.1A* (1,0 g, 3,97 mmol) en DMF (10 mL) fue adicionado clorhidrato de 2-aminoetanotiol (clorhidrato de cisteamina, 0,45 g, 3,97 mmol) y calentado a reflujo por 2,5 horas al cabo de las cuales fue concentrada a un volumen de 5 mL. Después de enfriar, el precipitado resultante fue filtrado, lavado con DMF y secado al vacío para obtener (*I.20*) como clorhidrato cristalizable en 2-propanol (1,09 g, 79%). P.f. (clorhidrato) 194°C; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, clorhidrato): δ 2,16 (m, 2H, CH₂), 2,47 (m, 1H, CH₂), 2,55 (m, 1H, CH₂), 2,93 (m, 2H, CH₂), 3,05 (m, 1H, CH₂), 3,53 (m, 1H, CH₂), 4,33 (s, 3H, NH₃⁺), 7,18 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H, ArH), 7,28

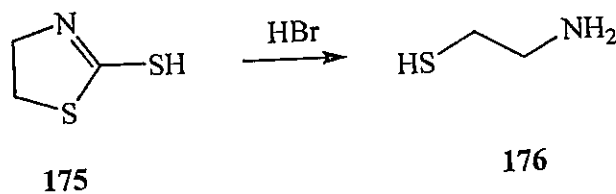
(m, 2H, ArH), 7,60 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, ArH), 7,77 (m, 2H, ArH), 7,97 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H, ArH), 8,32 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, ArH).

86.- 2-Mercaptotiazolina (175).



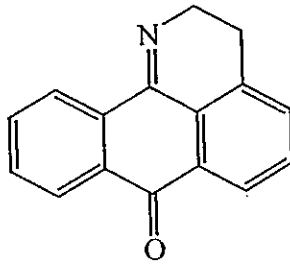
Sobre una disolución de 2-aminoetanol (10 g, 0,16 mol) en H₂O (70 mL) se adicionó NaOH (26 g, 0,65 mol) y la mezcla se llevó a 35°C. Posteriormente, la mezcla fue enfriada en un baño de agua y hielo, y con agitación constante se agregó CS₂ (33 g, 0,43 mol). Después de 1 hora de agitación en estas condiciones, la mezcla fue calentada a 45°C por 7 horas. Después de este tiempo, la temperatura se elevó a 100°C y se mantuvo esta condición por 3 horas más. Finalmente, se llevó a temperatura ambiente, el precipitado formado se separó por filtración, se lavó repetidamente con agua y secó al vacío para obtener un sólido blanco (175) cristizable como agujas blancas en H₂O (14 g, 71%). P.f. 114°C; RMN-¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,51 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H, CH₂), 3,87 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H, CH₂), 10,09 (s, 1H, SH).

87.- 2-Aminoetanotiol (176).

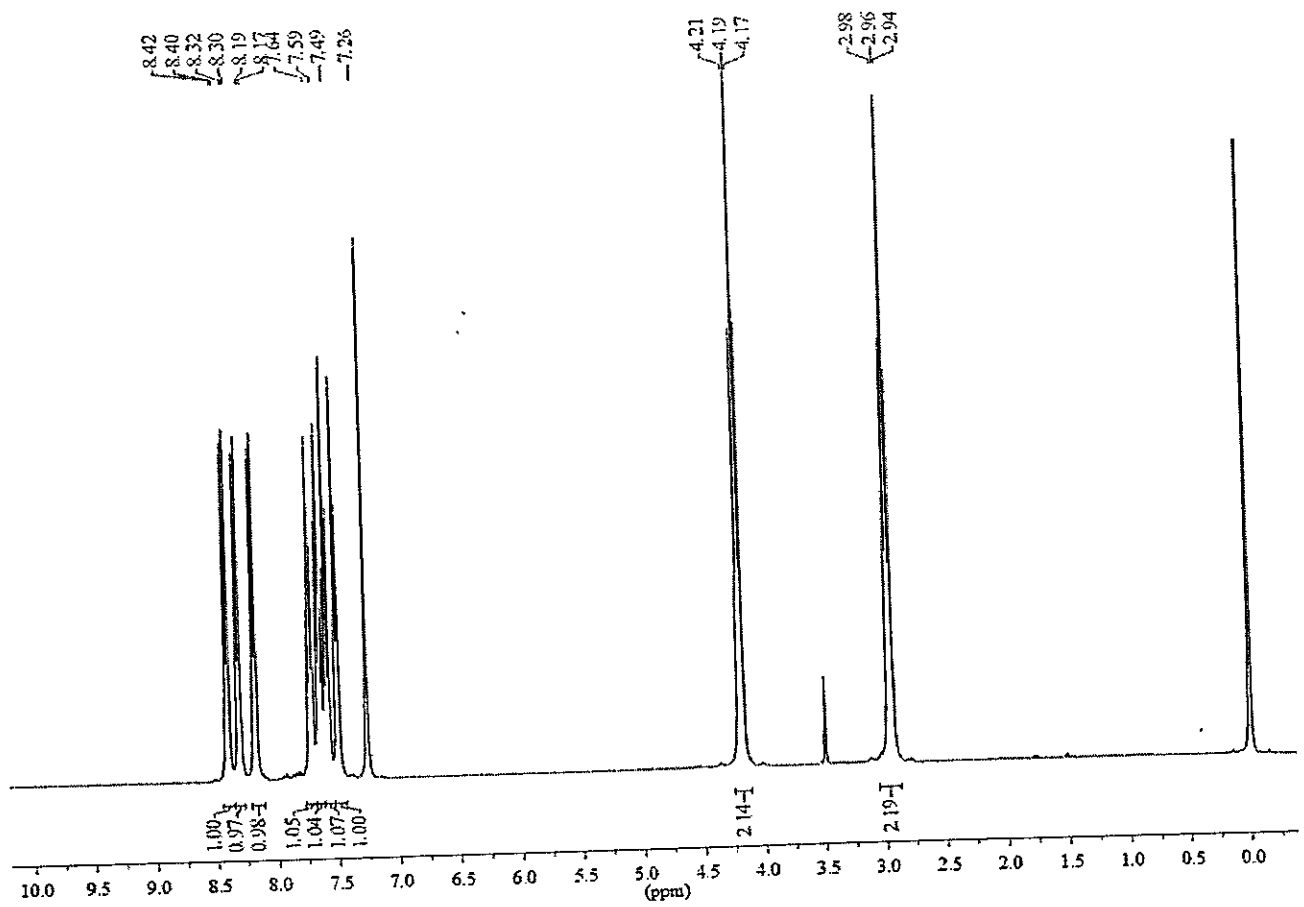


Una disolución de 175 (10 g, 0,084 mol) en HBr al 48% (50 mL) se calentó a reflujo con agitación constante por 24 horas. La solución resultante fue concentrada al vacío, generando un aceite café claro del cual se obtuvo el bromhidrato de 176 (12,1 g de bromhidrato, 92%). P.f. (bromhidrato) 104°C; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, bromhidrato): δ 2,78 (m, 2H, CH₂), 2,93 (m, 2H, CH₂), 3,61, (s, 1H, SH), 7,93 (s, 3H, NH₃⁺).

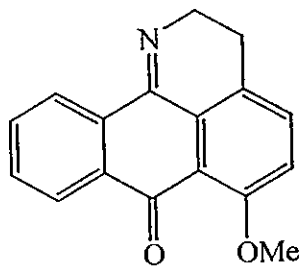
2,3-Dihidro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.1A)



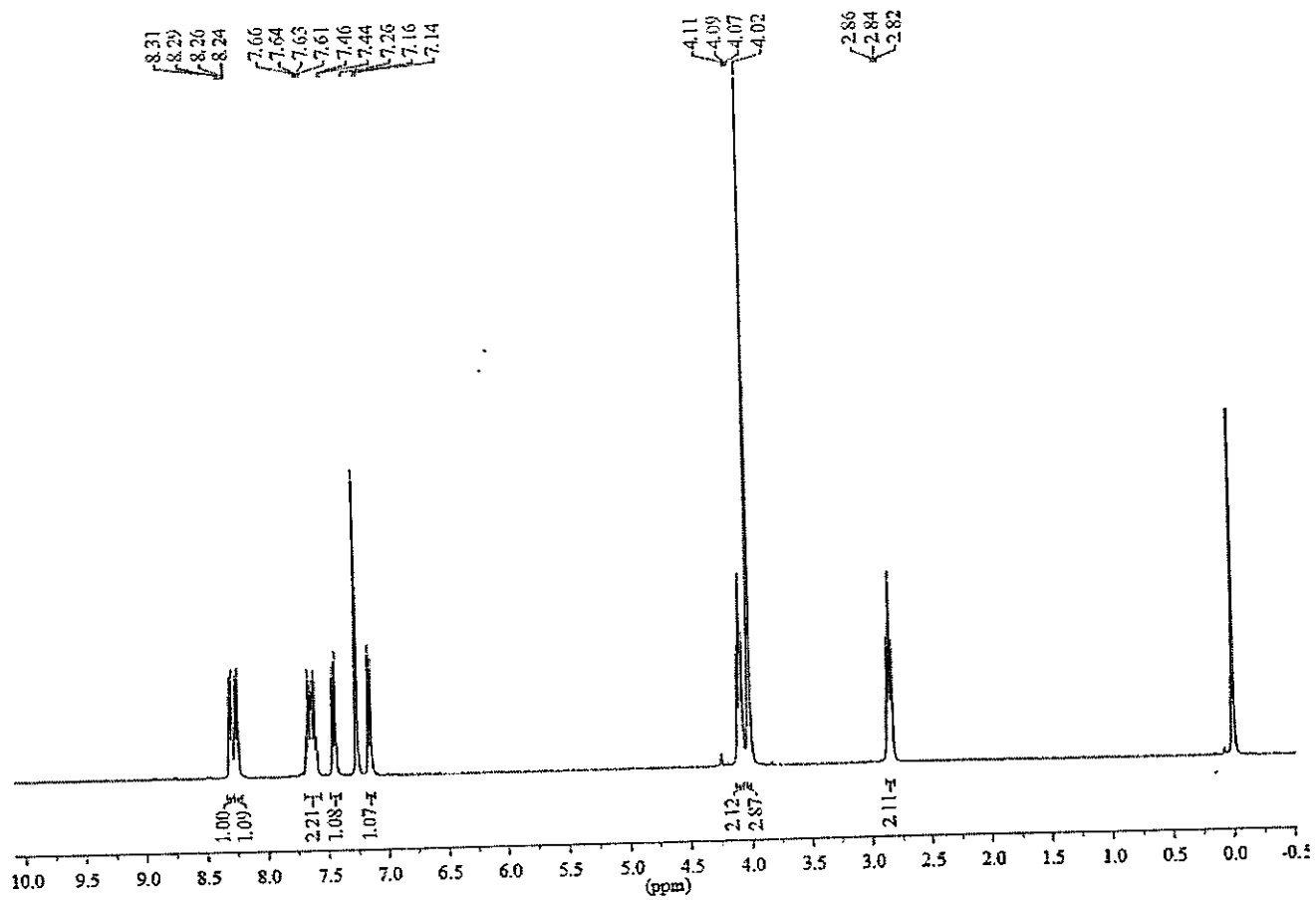
O.1A



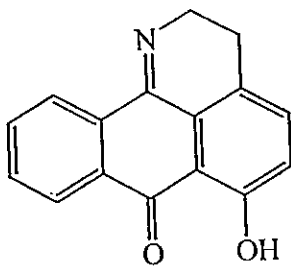
6-Metoxi-2,3-dihidro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.2A)



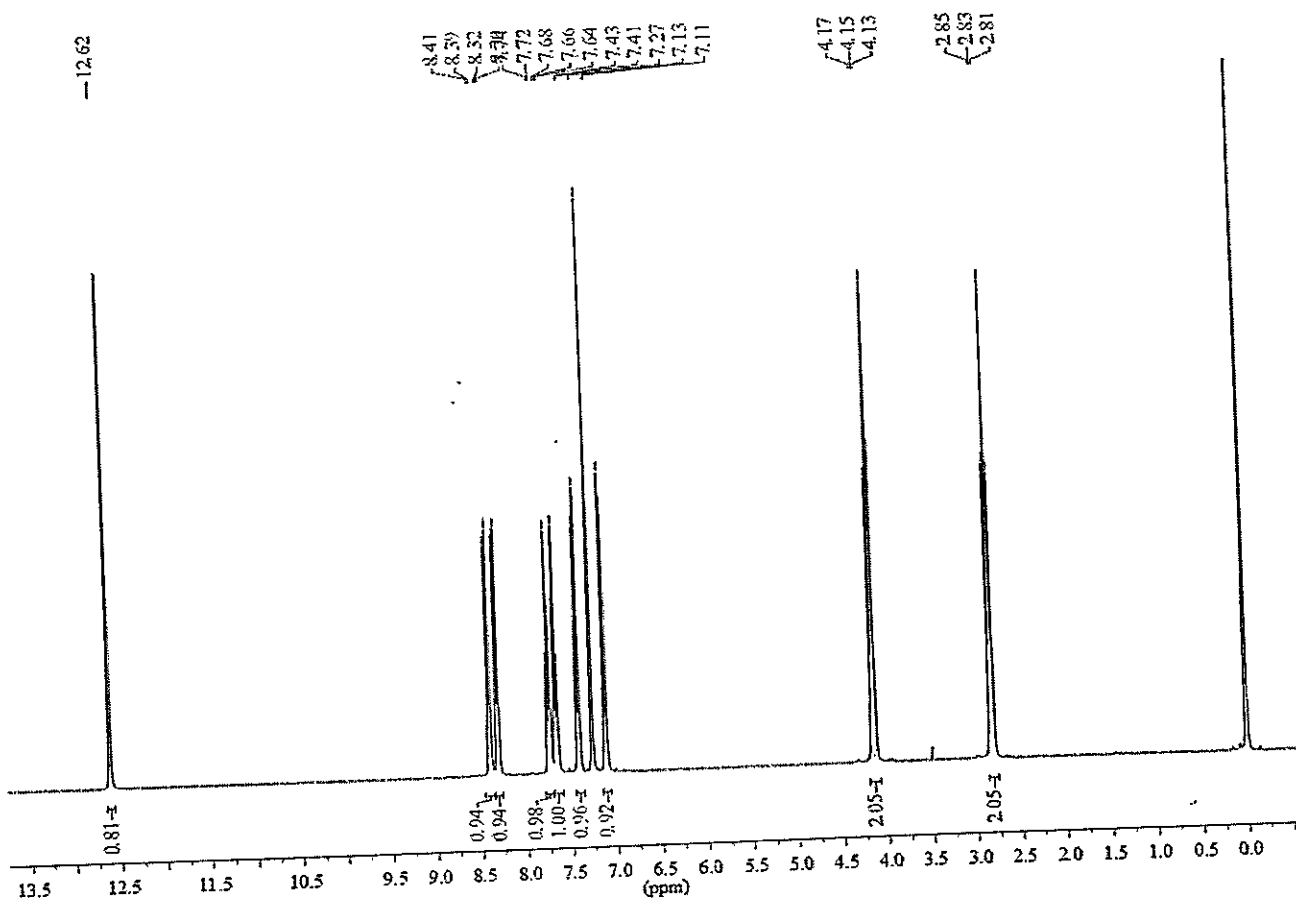
O.2A



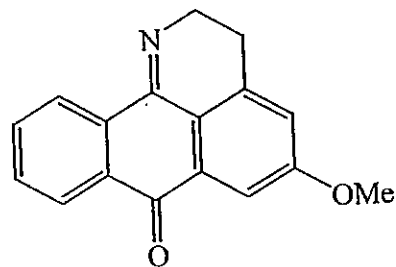
6-Hidroxi-2,3-dihidro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.3A).



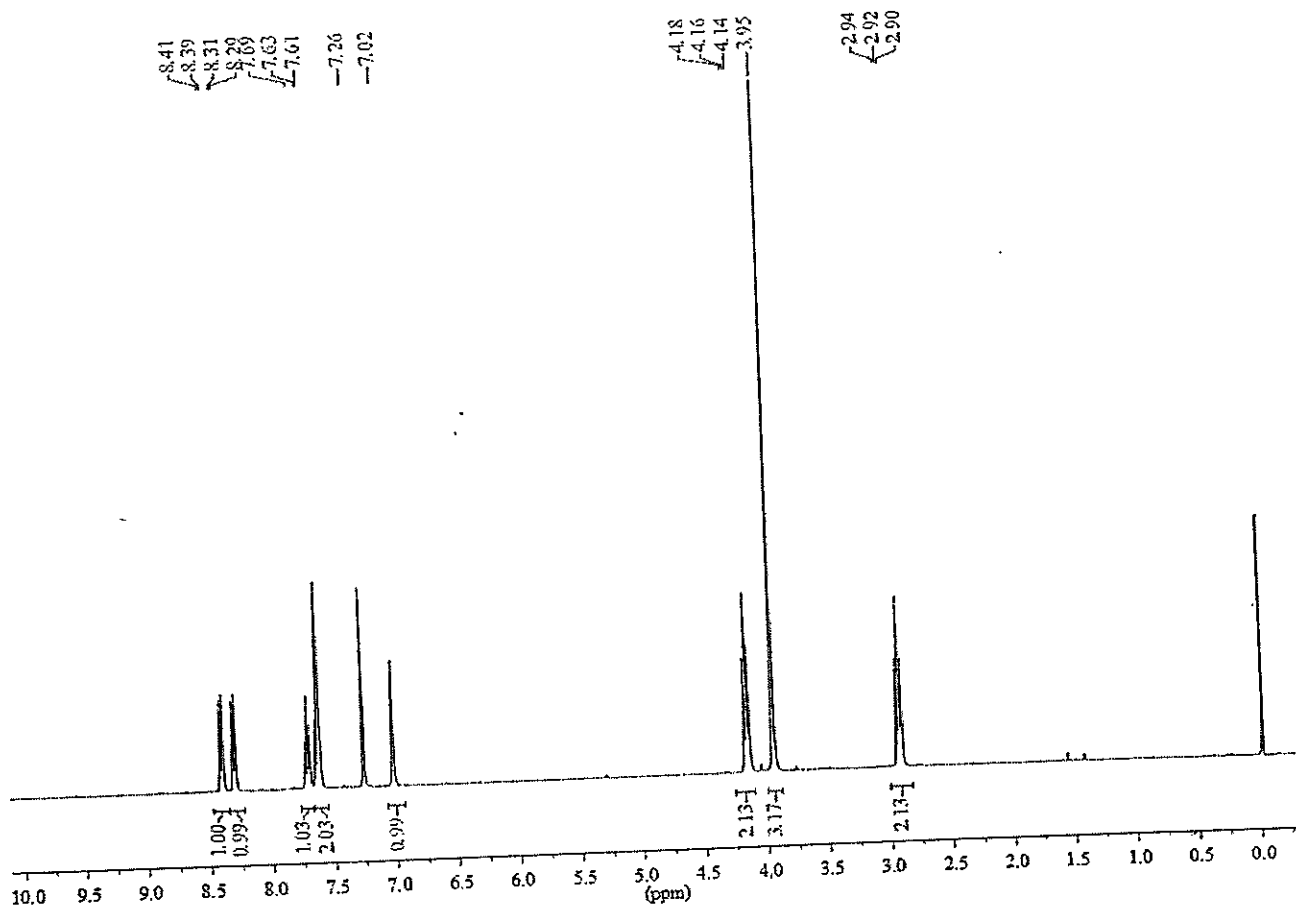
O.3A



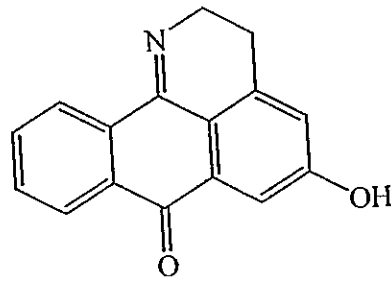
2,3-Dihidro-5-metoxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.4A)



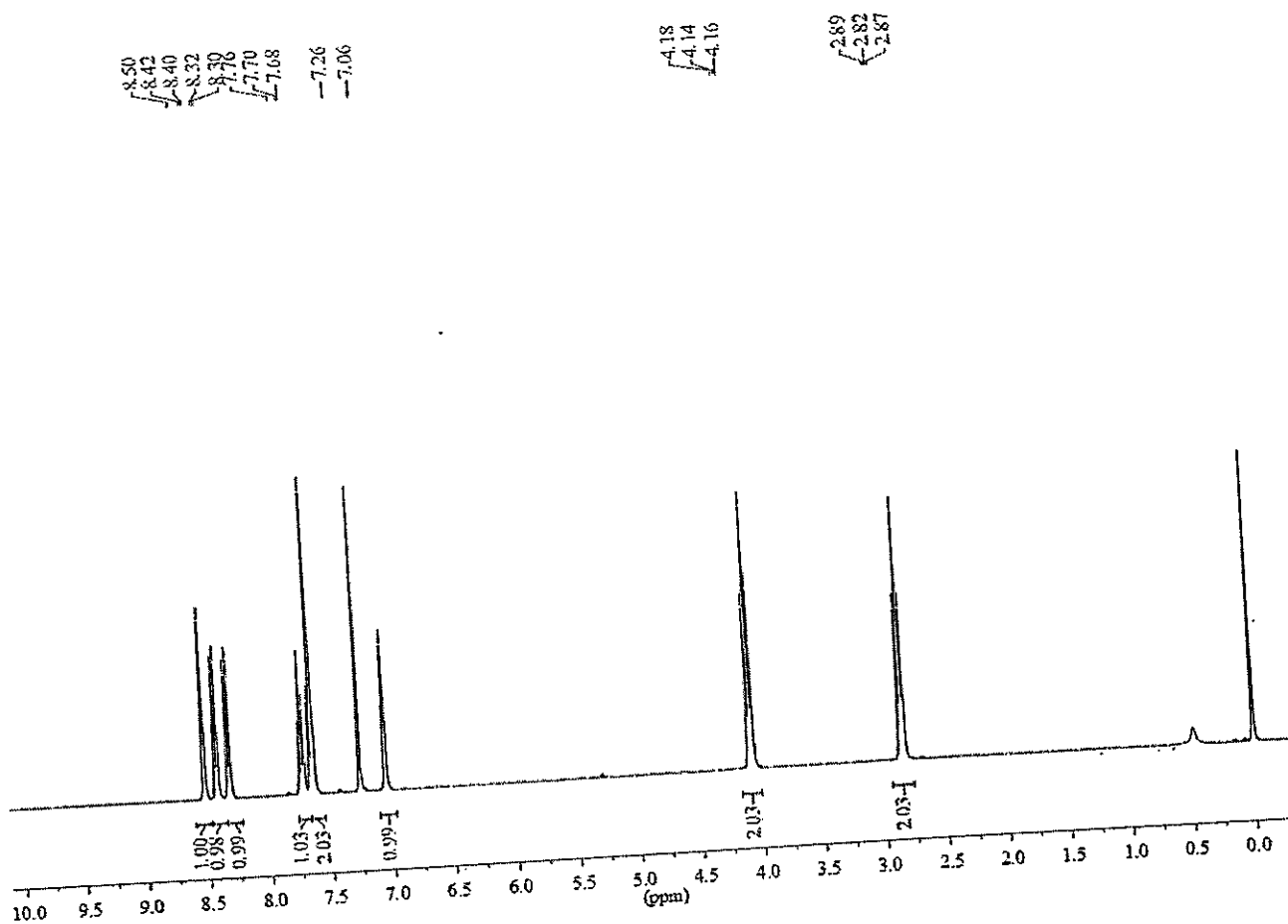
O.4A



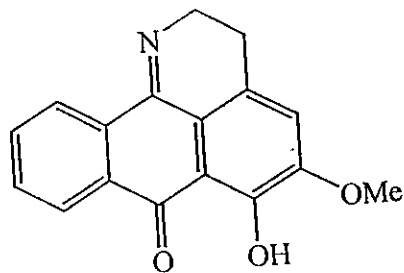
2,3-Dihidro-5-hidroxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.5A)



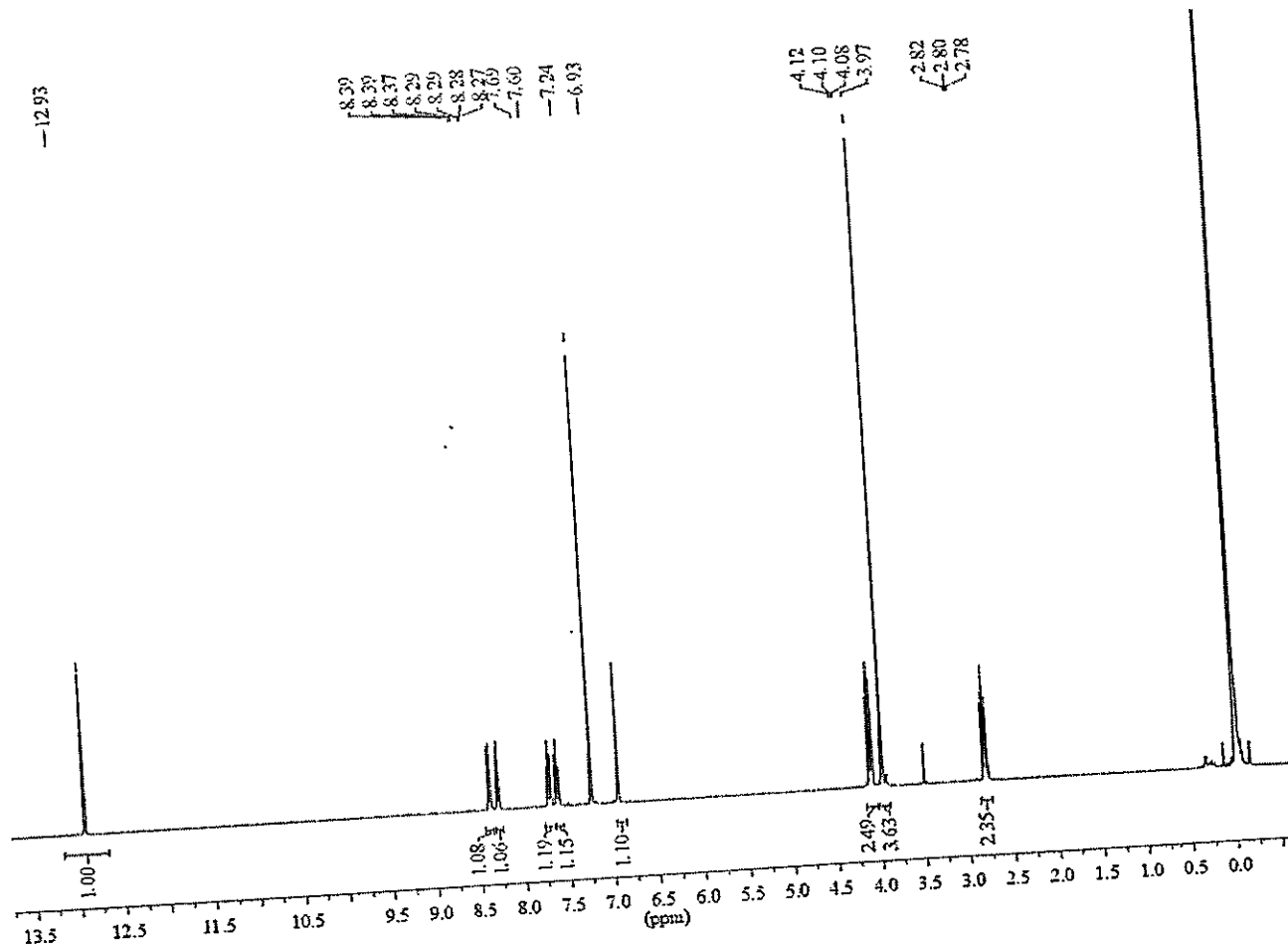
O.5A



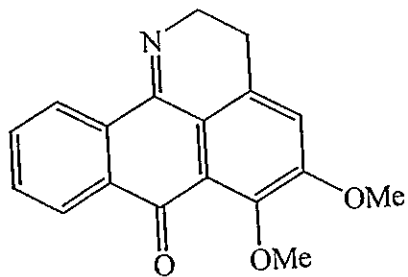
2,3-Dihidro-5-metoxi-6-hidroxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.6A)



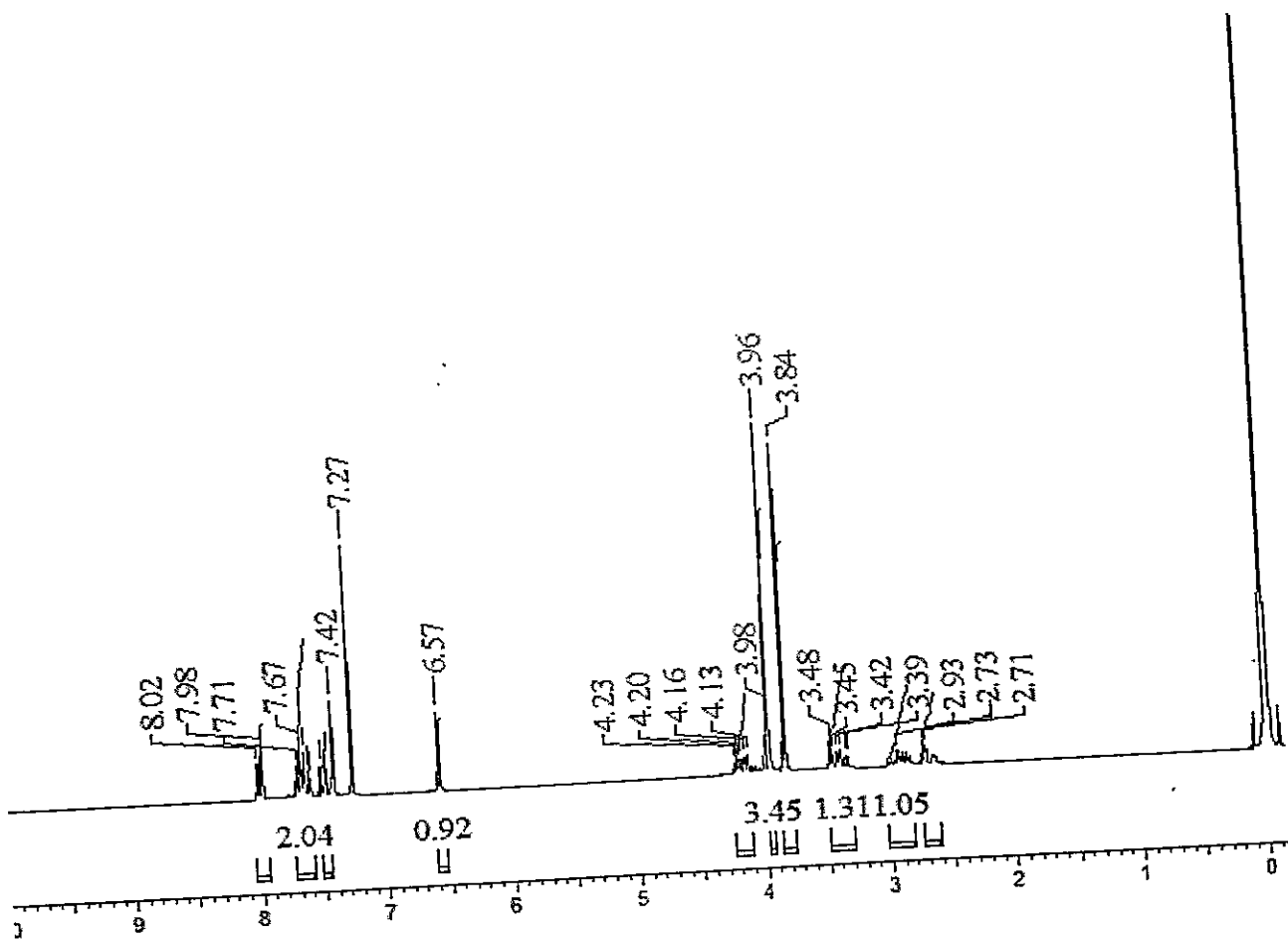
O.6A



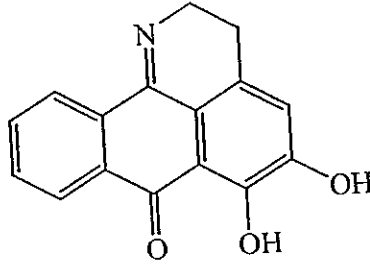
2,3-Dihidro-5,6-dimetoxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.7A)



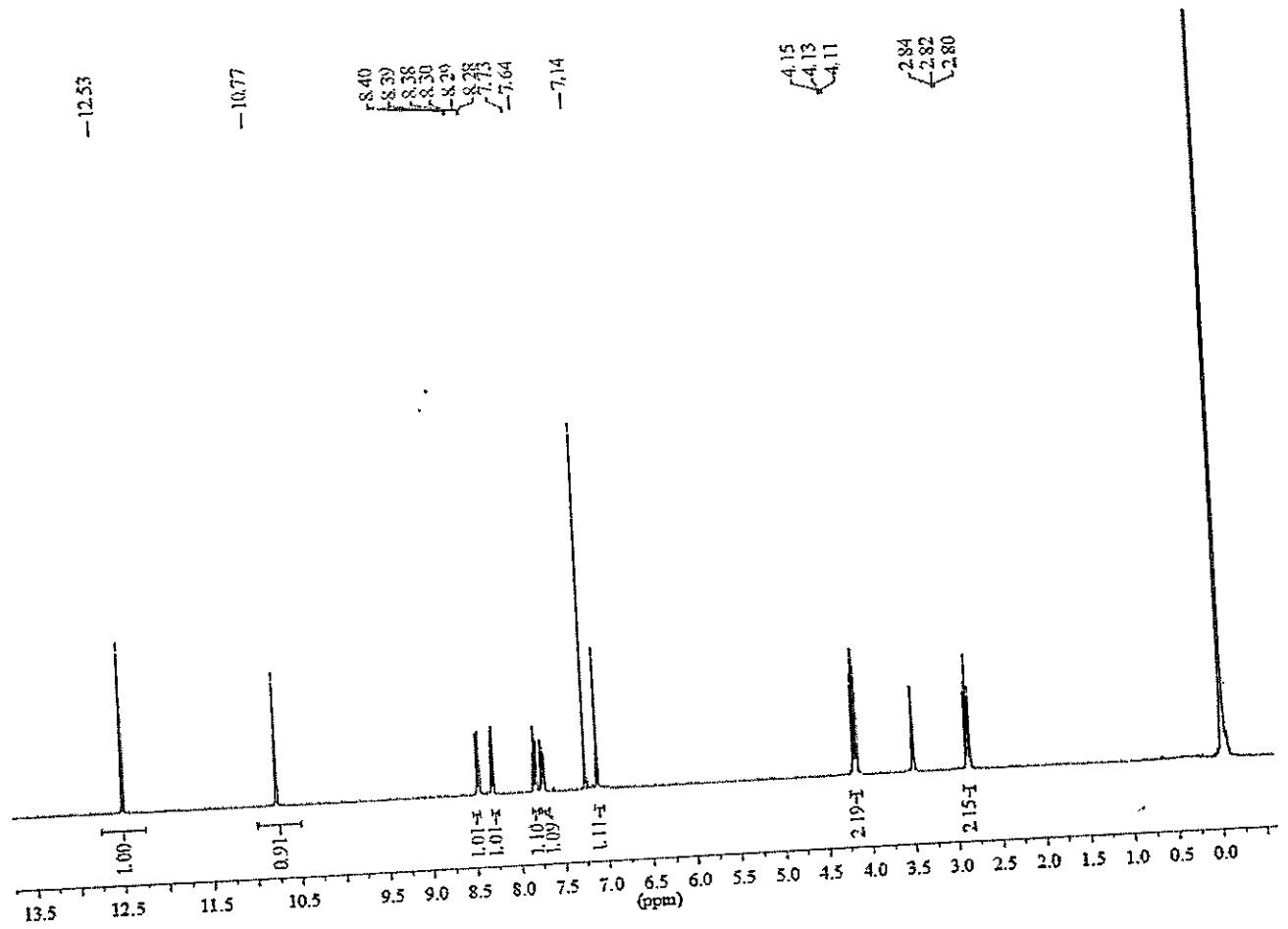
O.7A



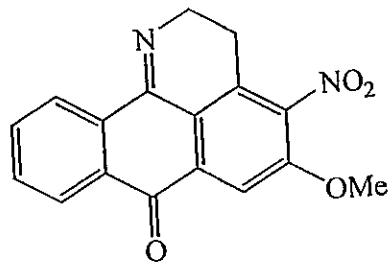
2,3-Dihidro-5,6-dihidroxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.8A)



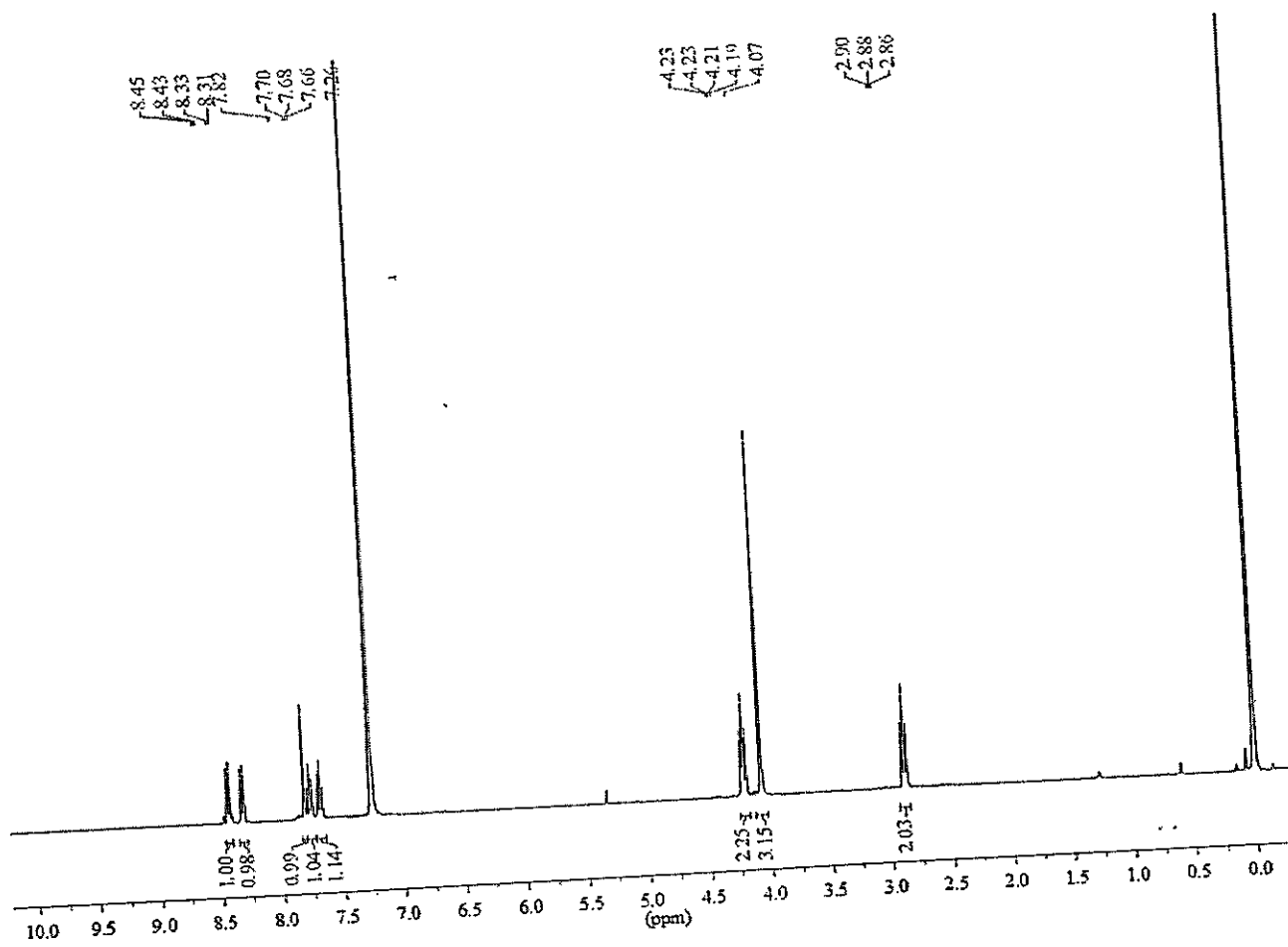
O.8A



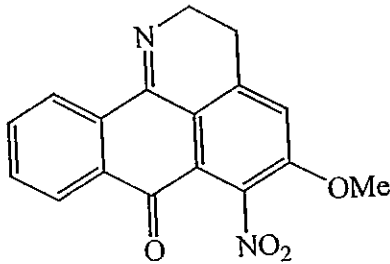
2,3-Dihidro-5-metoxi-4-nitro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.10A)



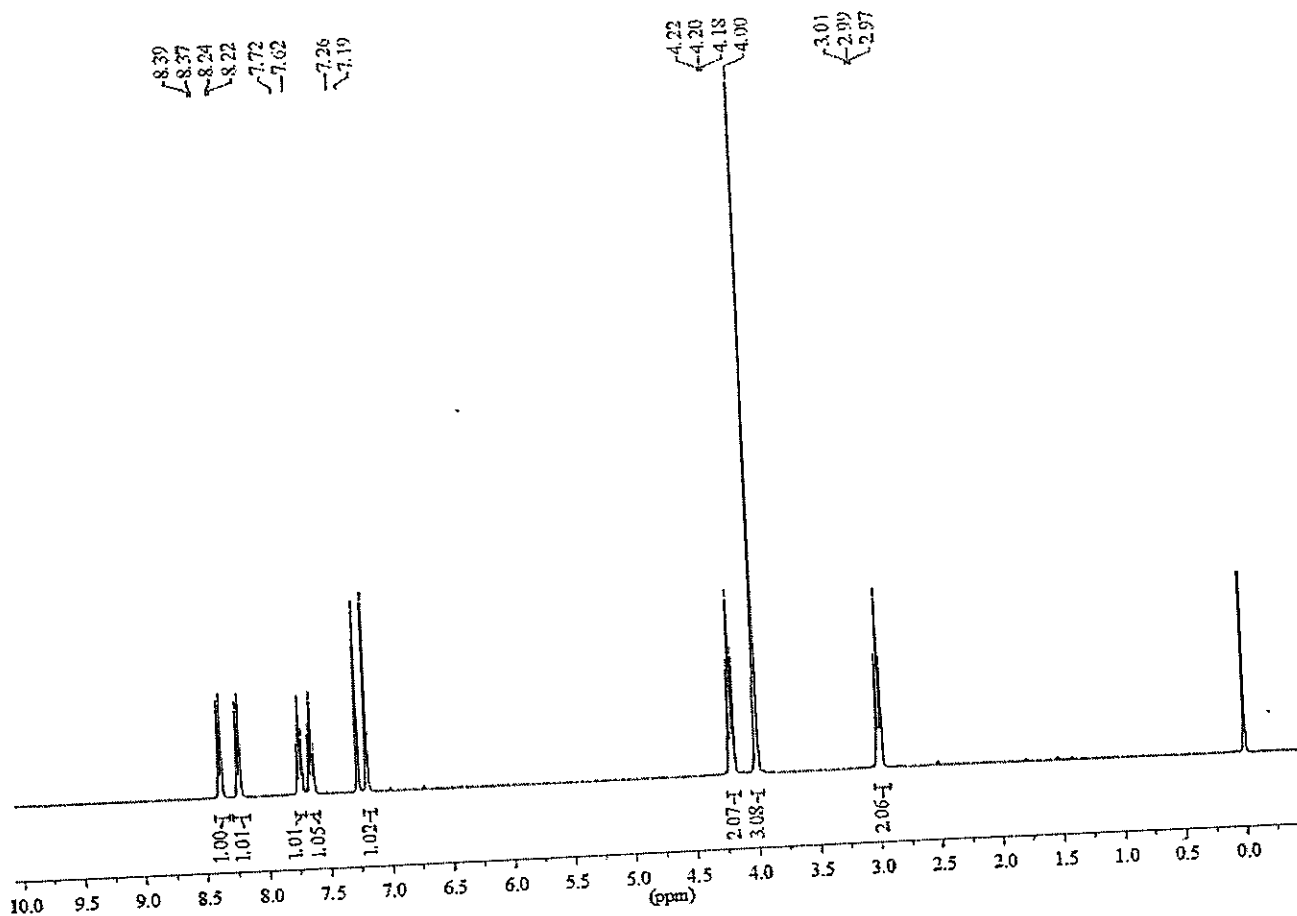
O.10A



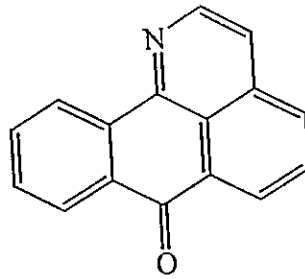
2,3-dihidro-5-metoxi-6-nitro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.11A)



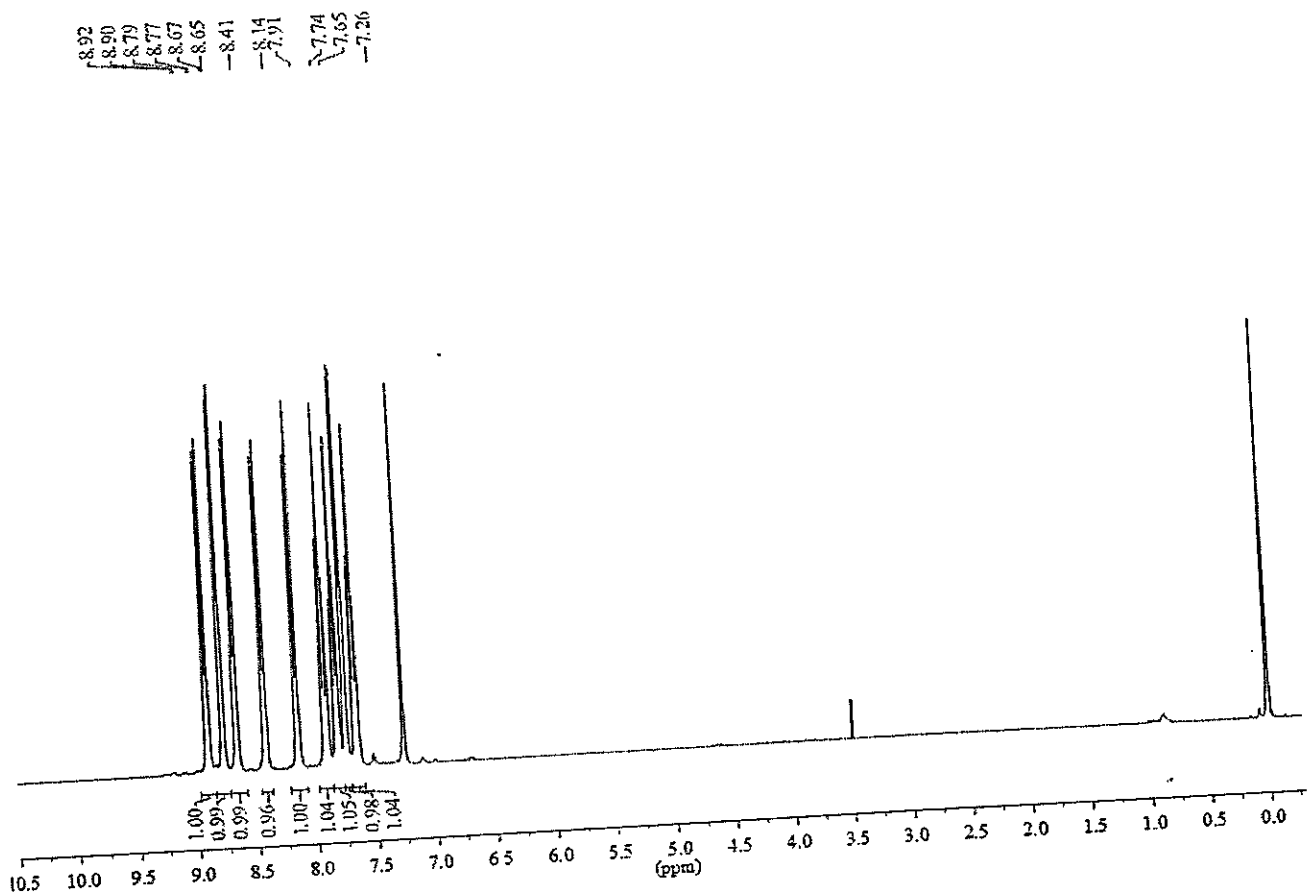
O.11A



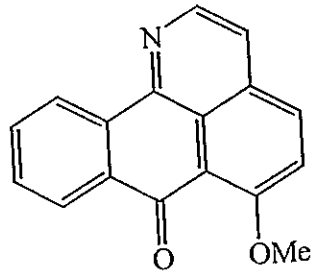
7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.1)



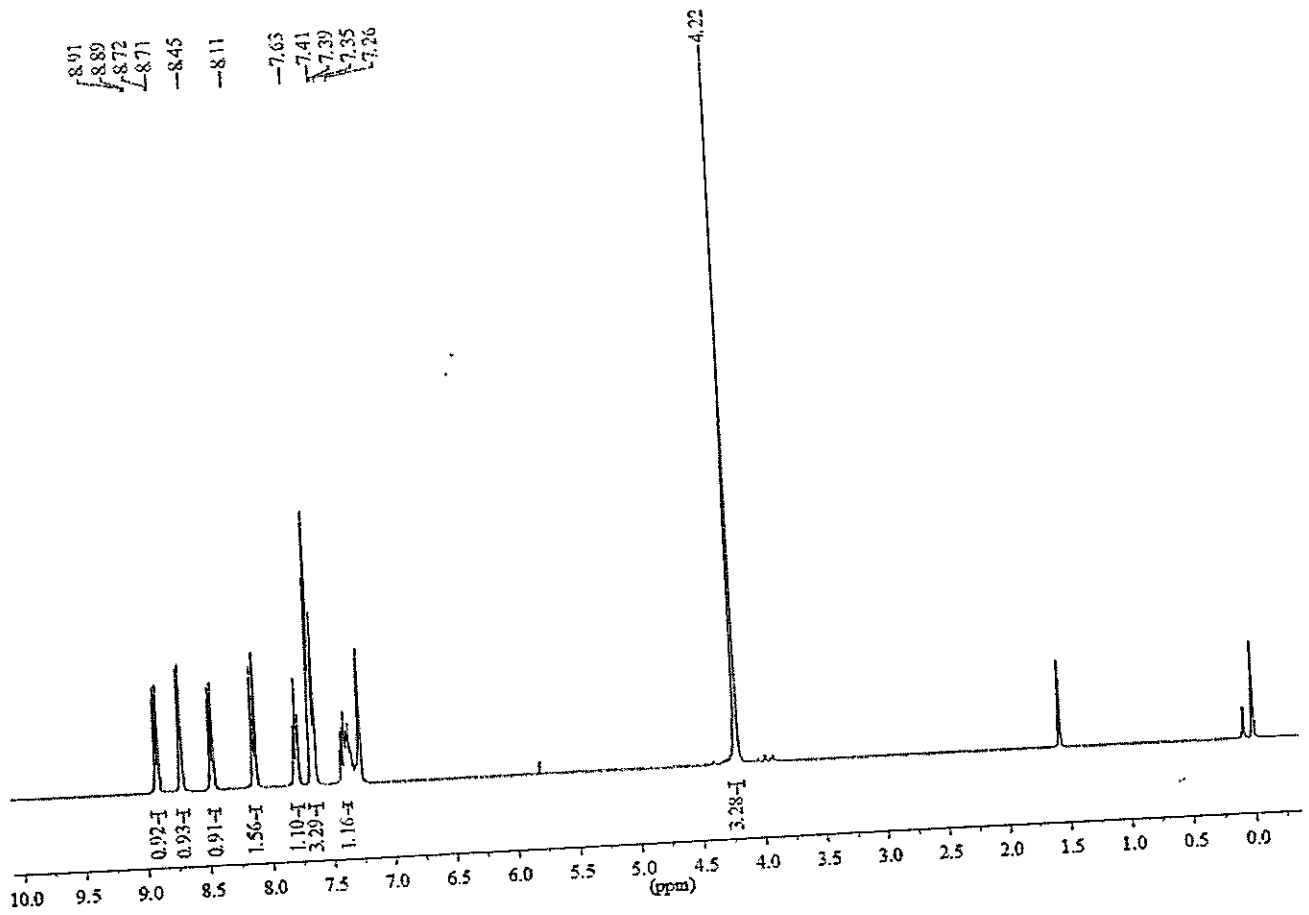
O.1



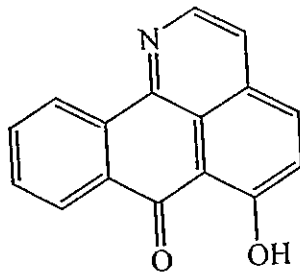
6-Metoxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.2)



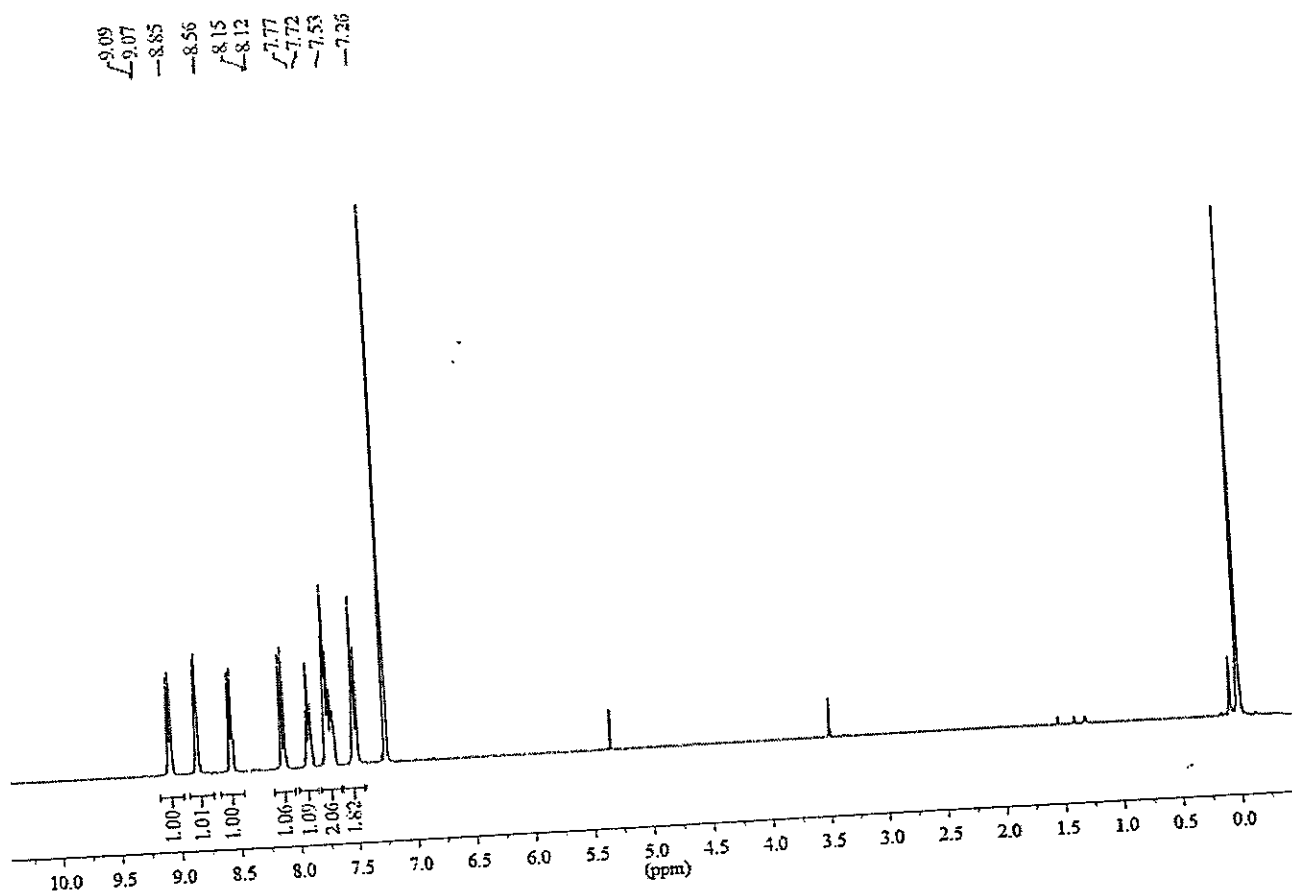
O.3



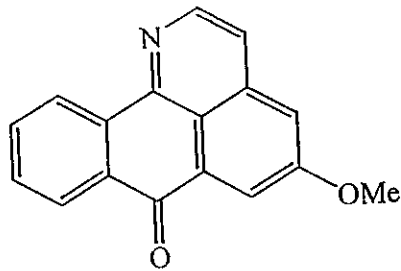
6-Hidroxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.3)



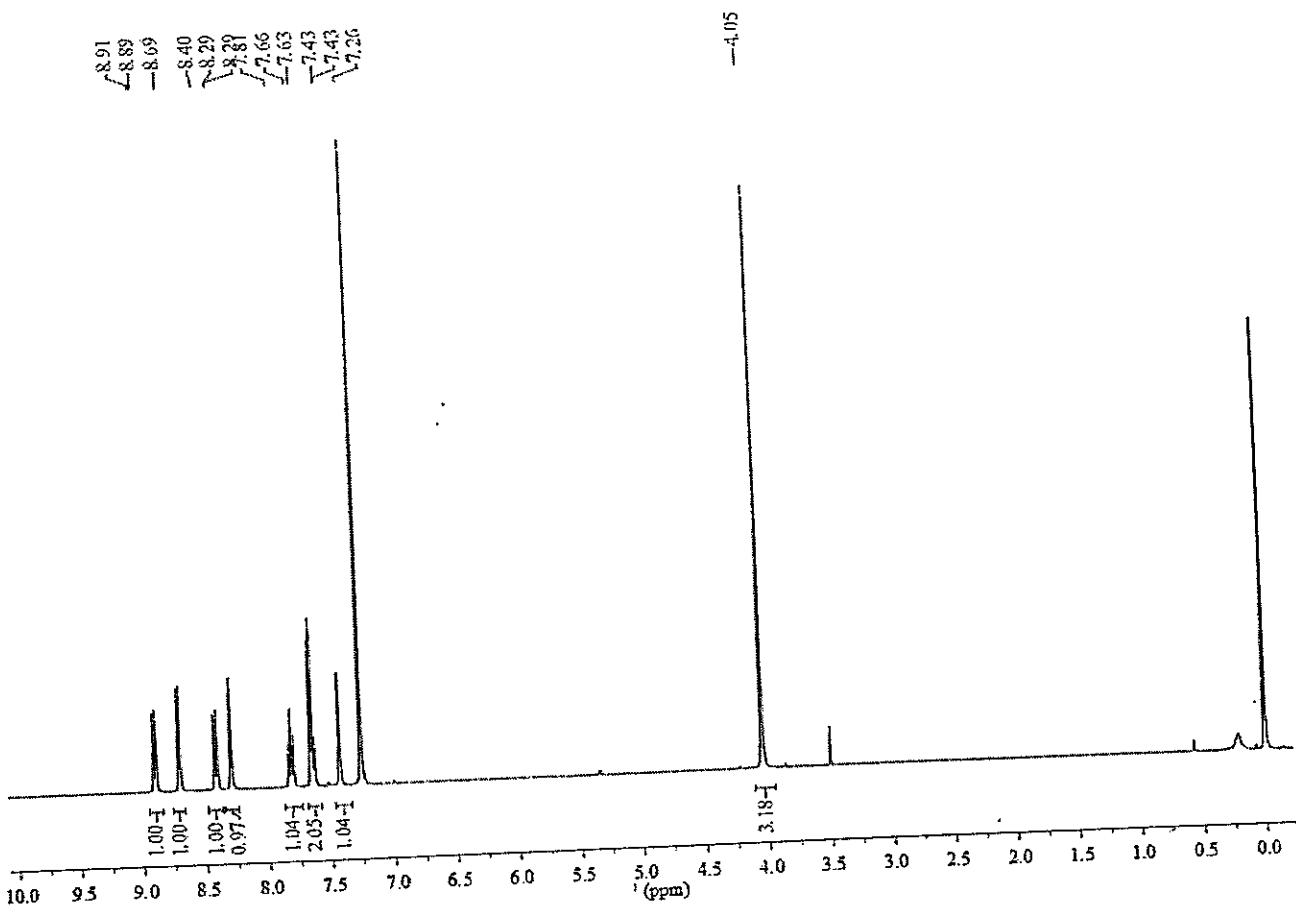
O.3



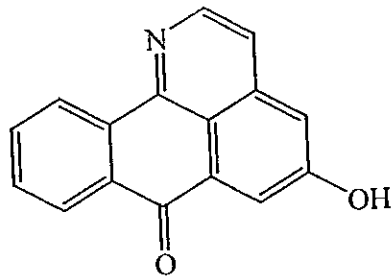
5-Metoxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.4)



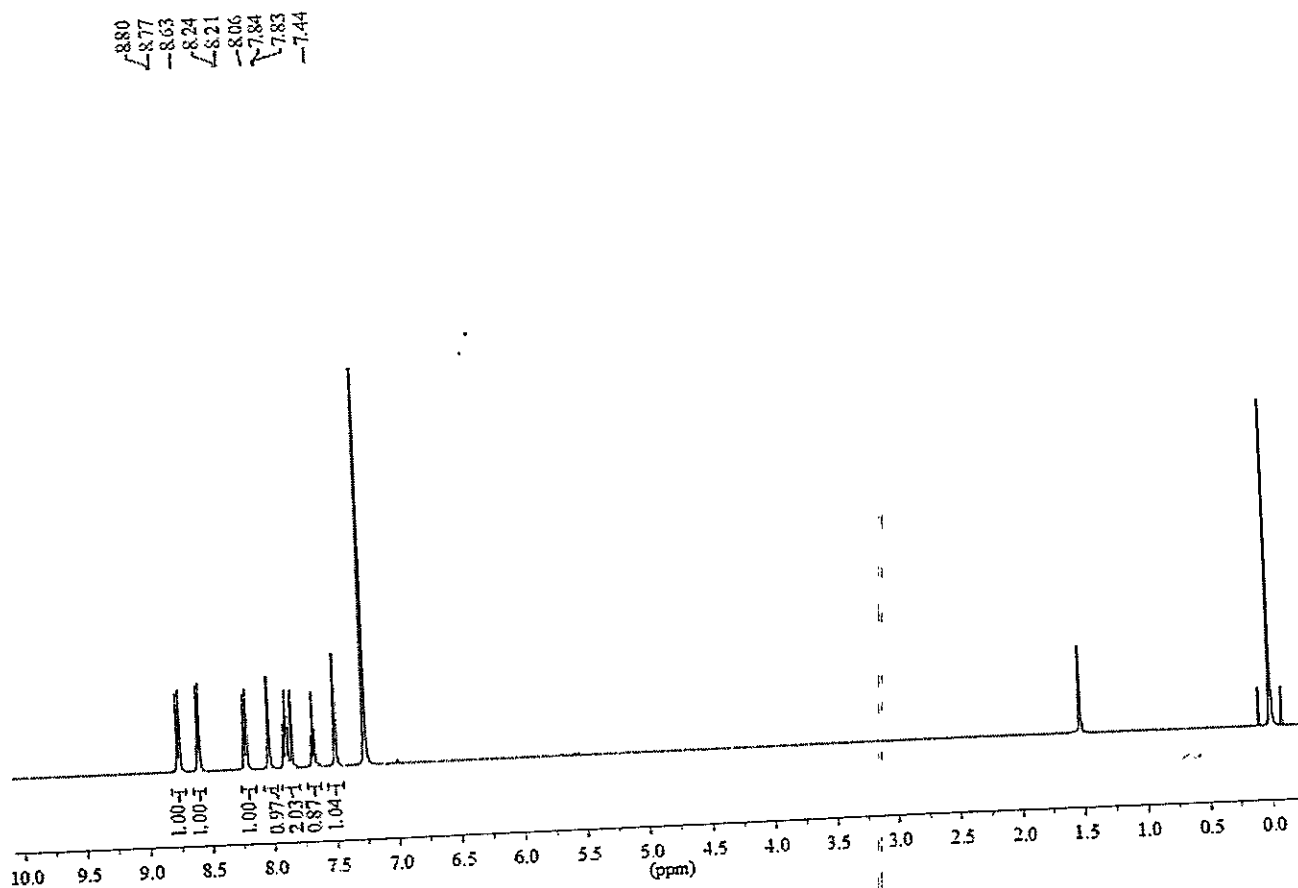
O.4



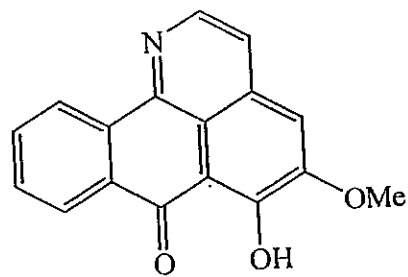
5-Hidroxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.5)



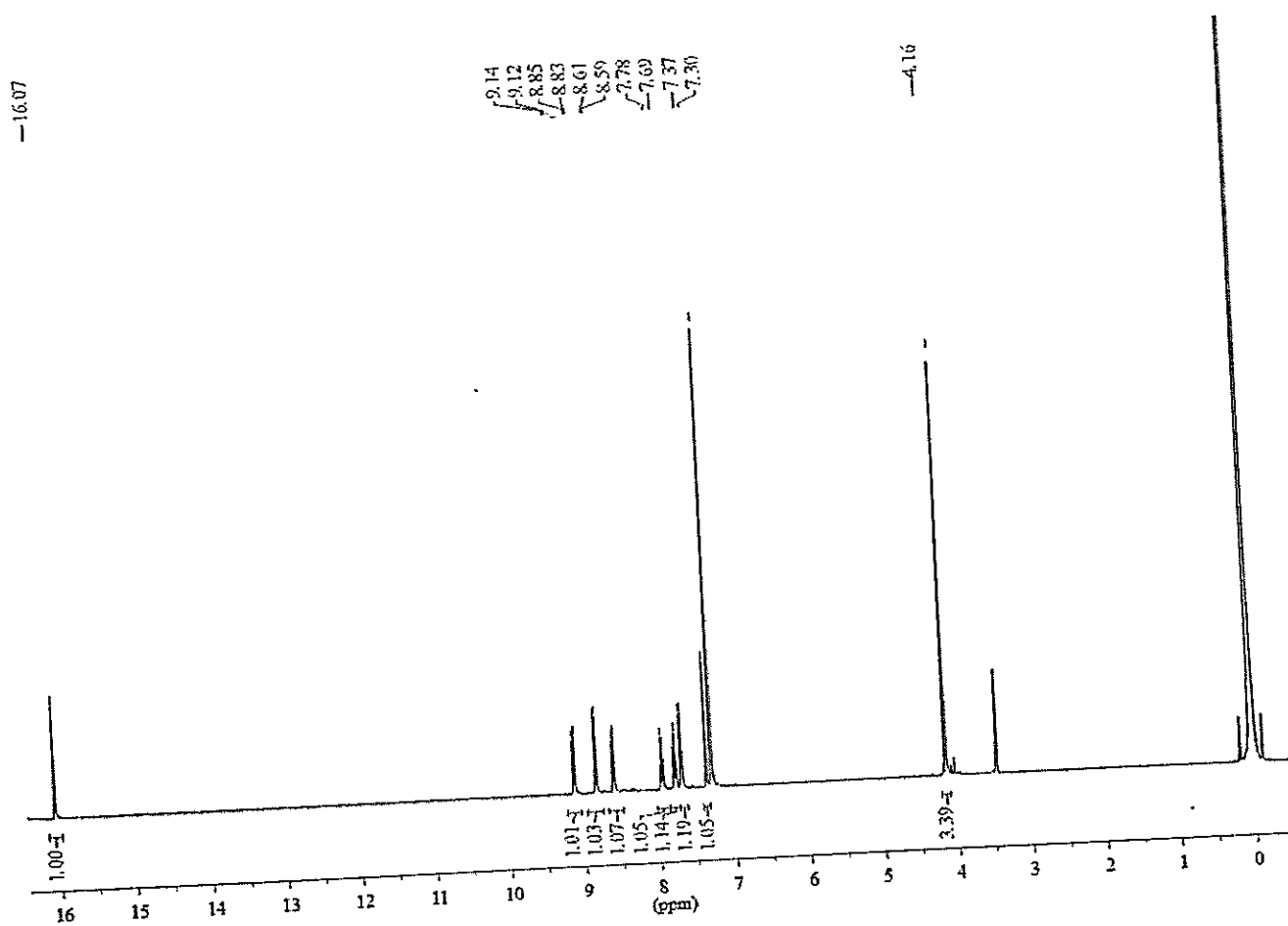
O.5



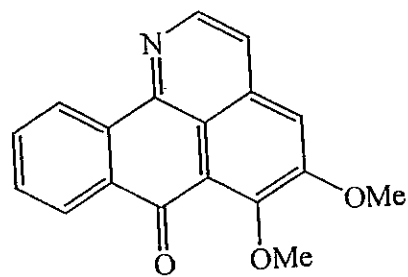
5-Hidroxi-6-metoxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.6)



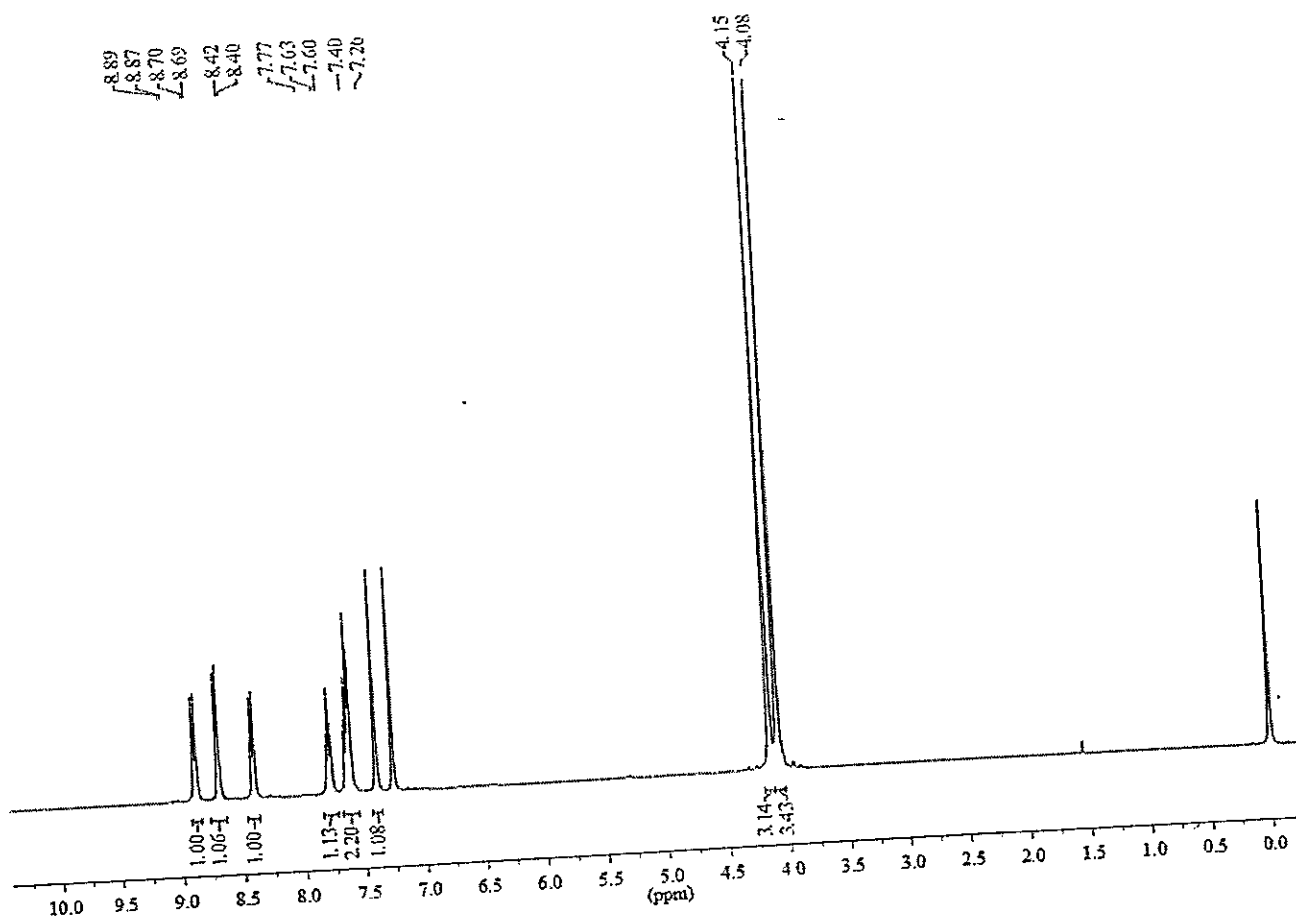
O.6



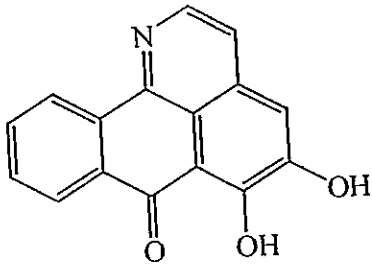
5,6-Dimetoxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.7)



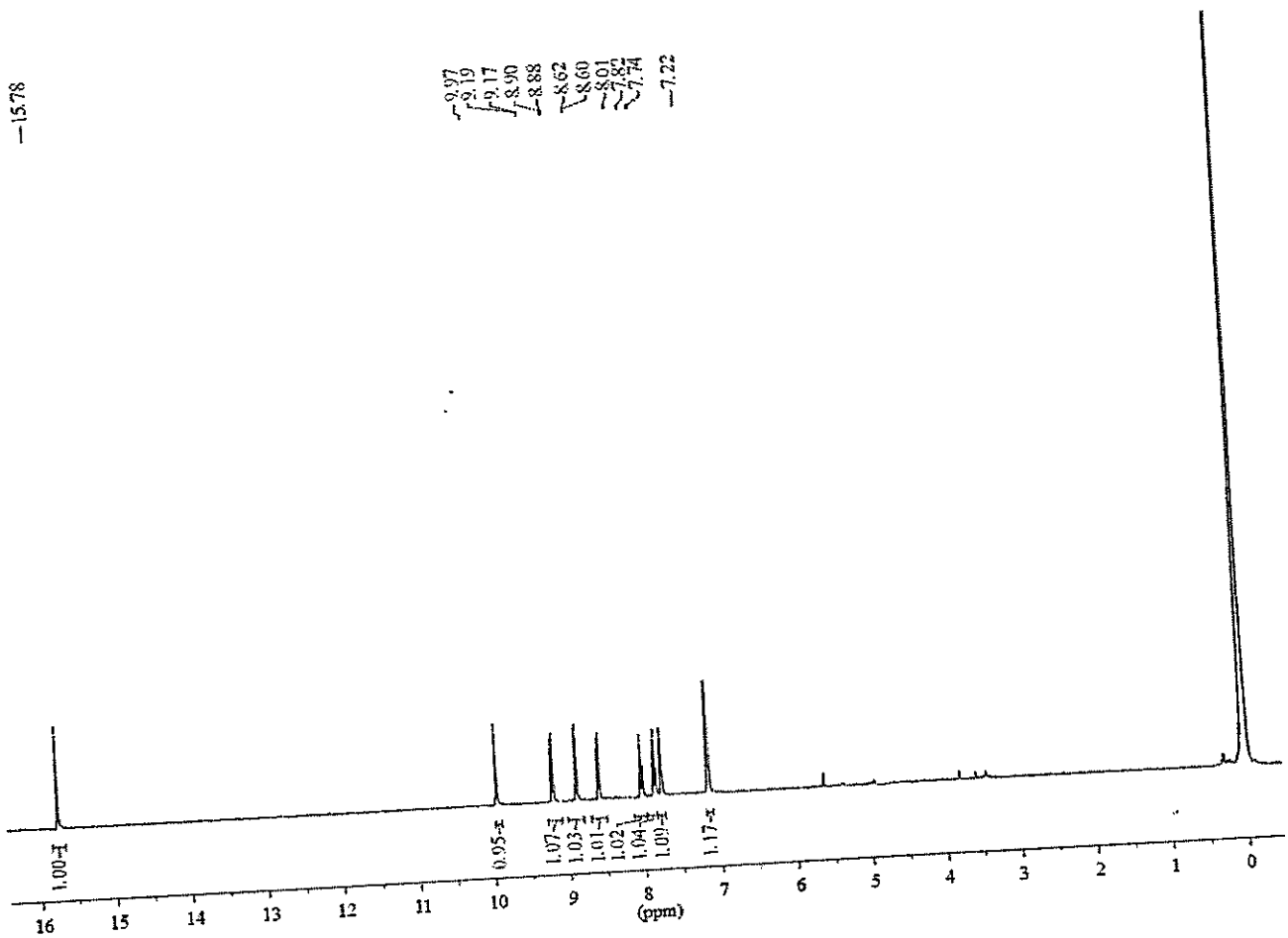
O.7



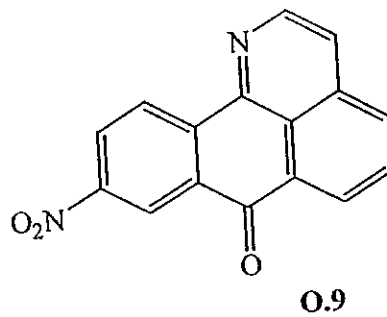
5,6-Dihidroxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.8)



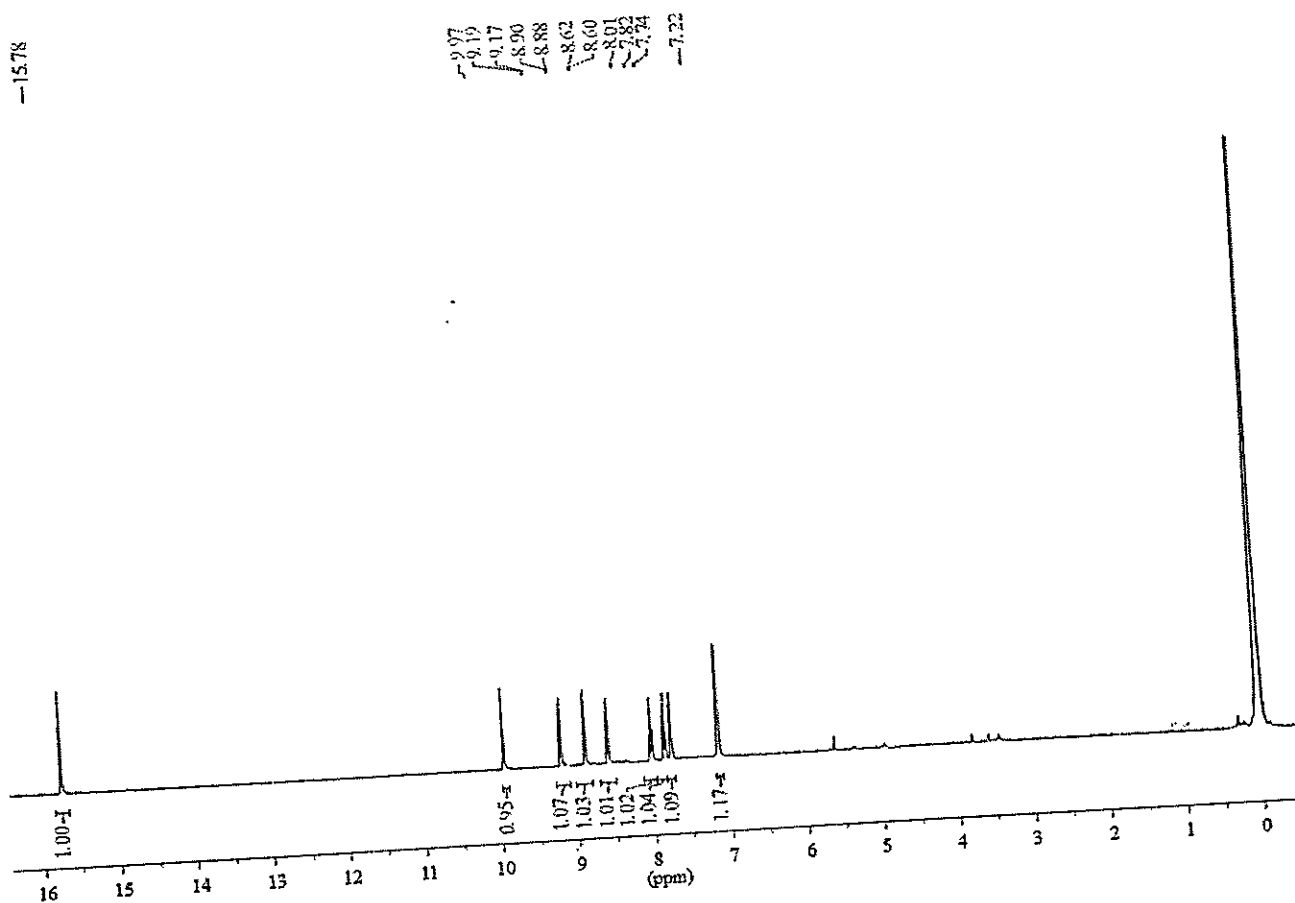
(O.8)



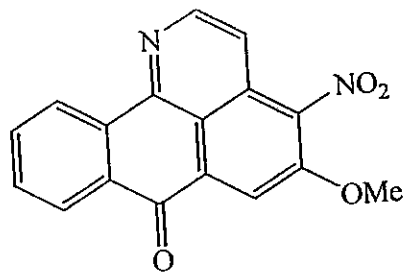
9-Nitro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.9)



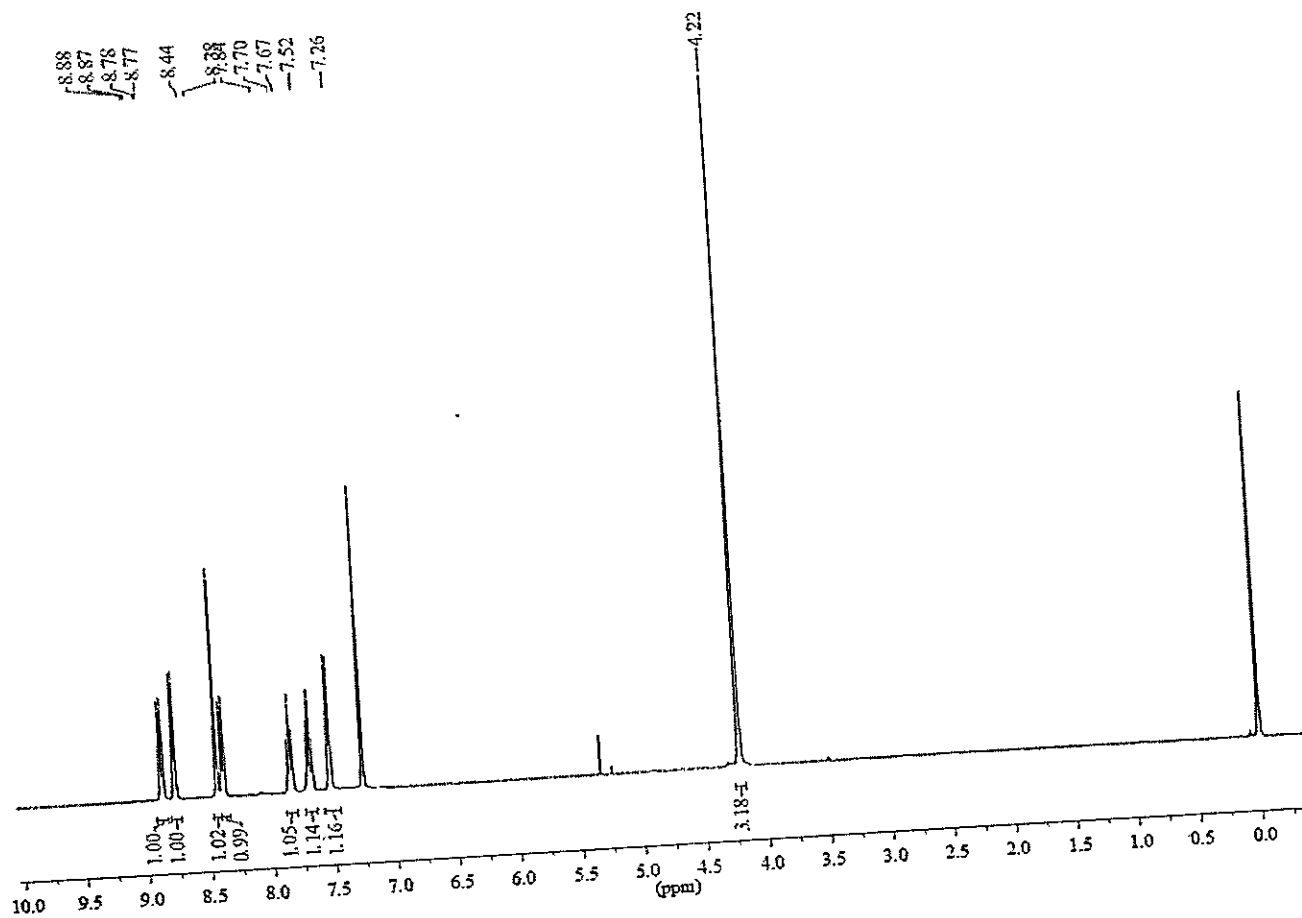
-15.78



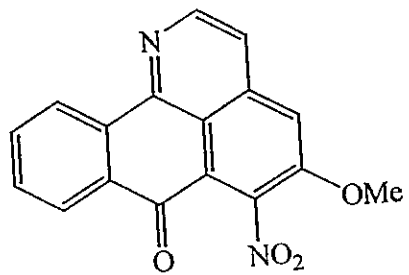
5-Metoxi-4-nitro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.10)



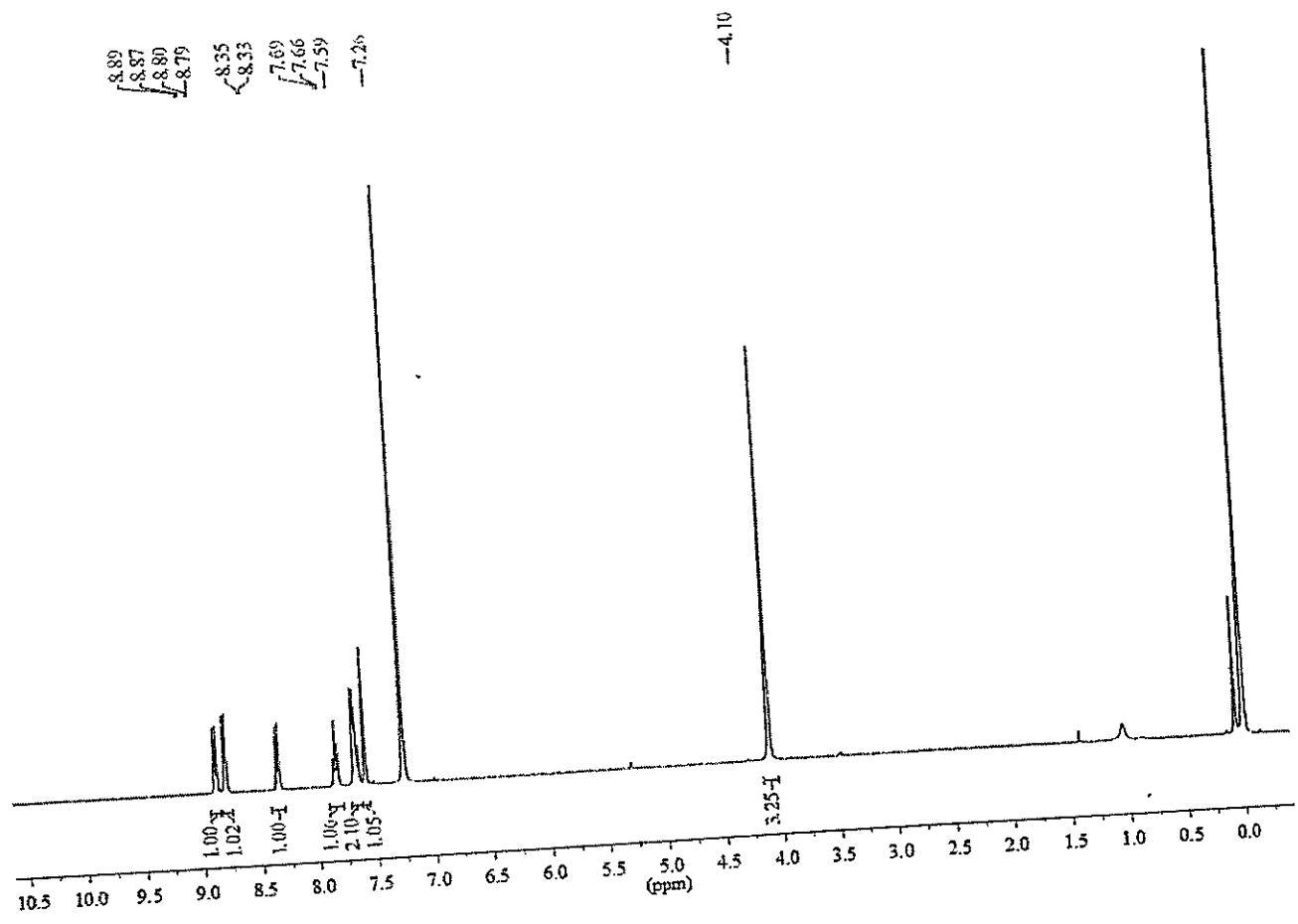
O.10



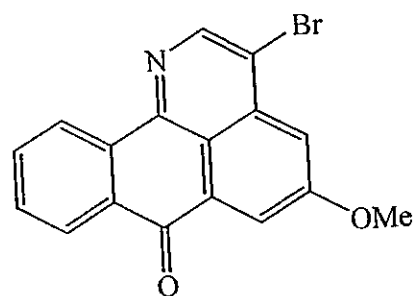
5-Metoxi-6-nitro-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.11)



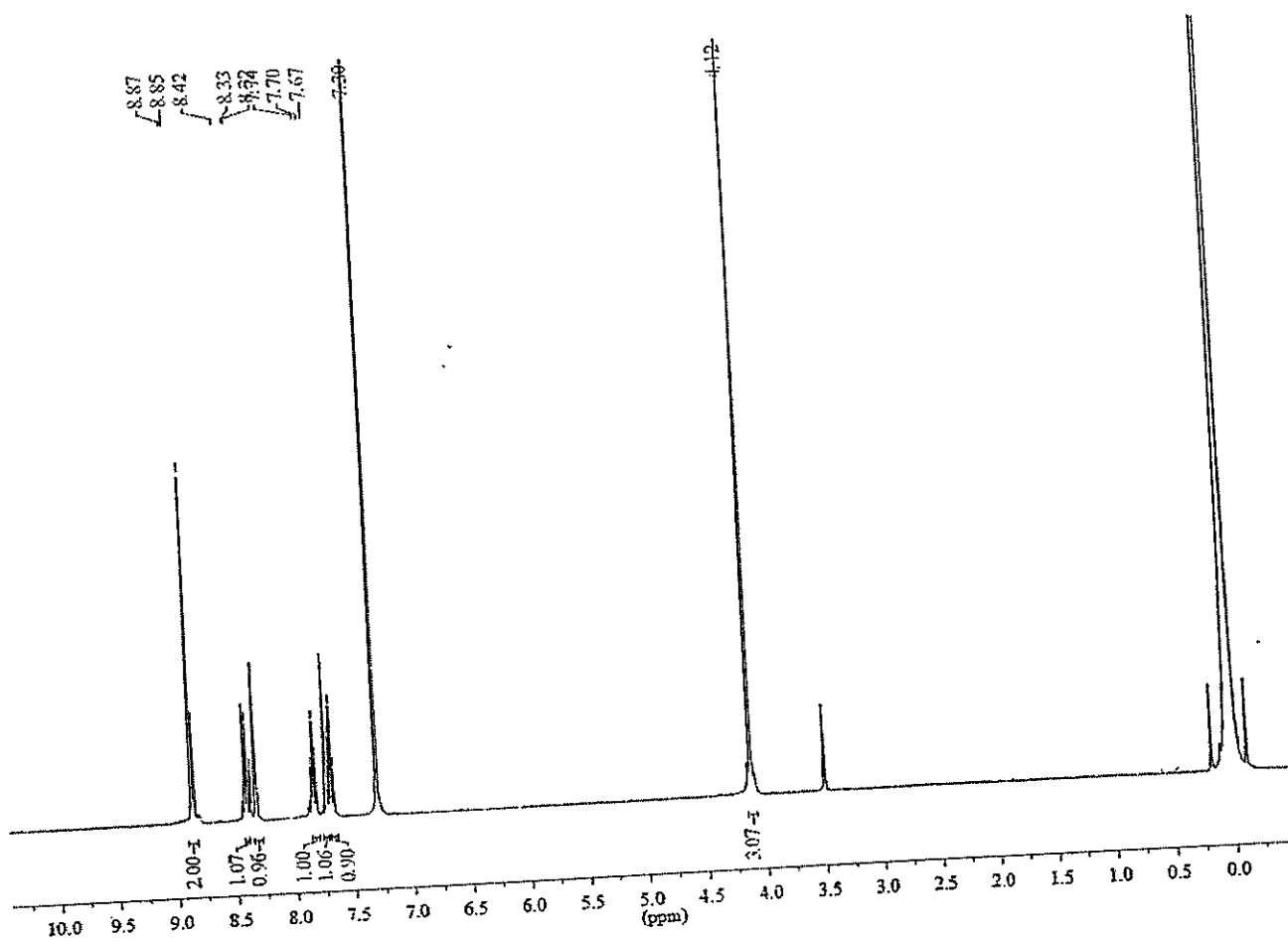
O.11



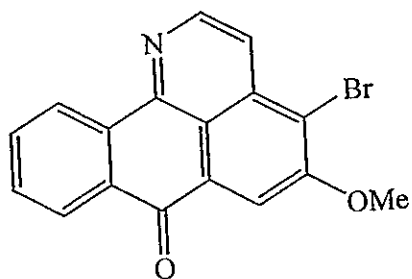
3-Bromo-5-metoxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.12)



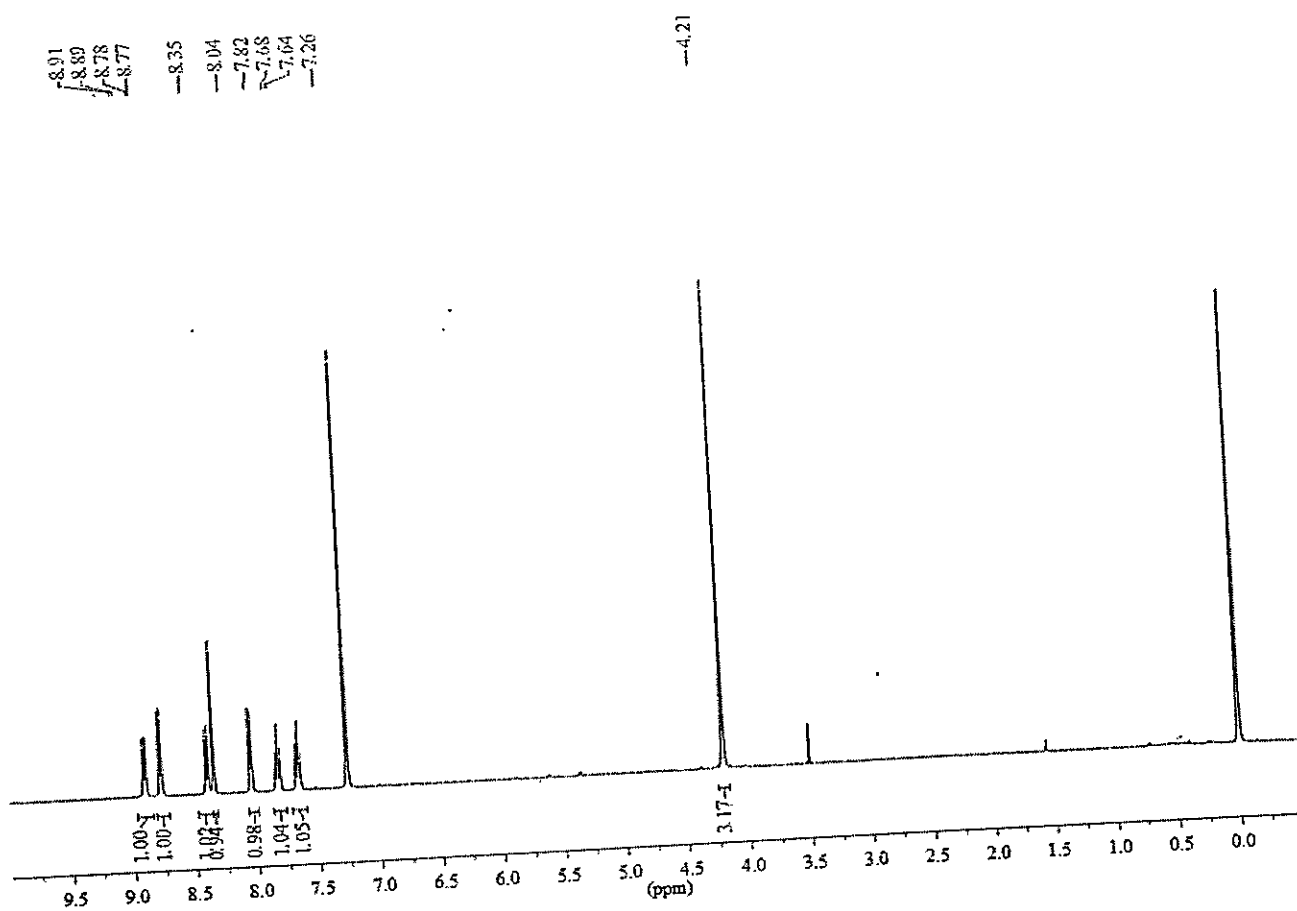
O.12



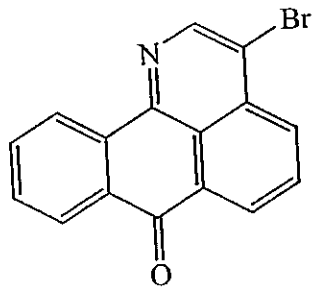
4-bromo-5-metoxi-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.13)



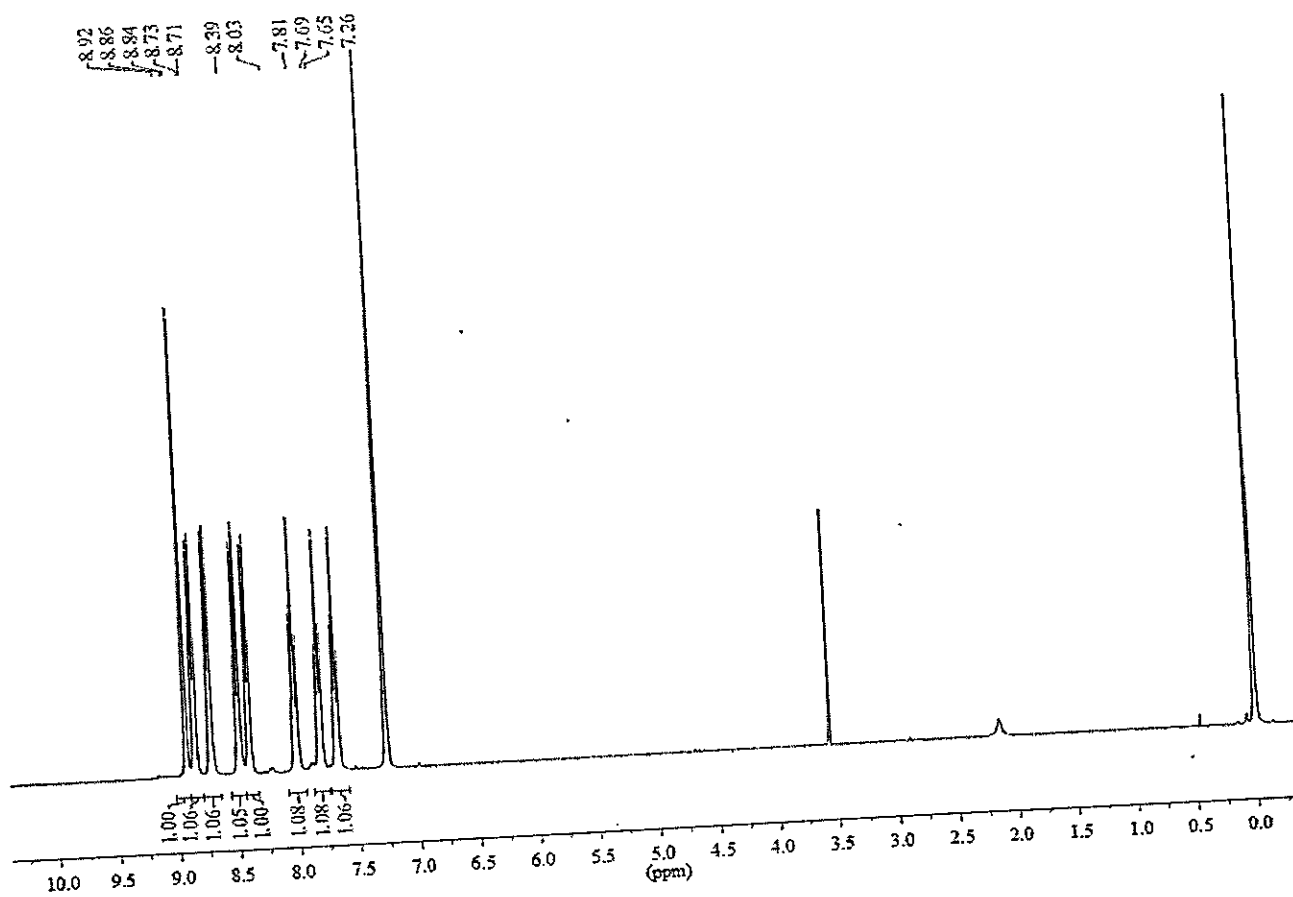
O.13



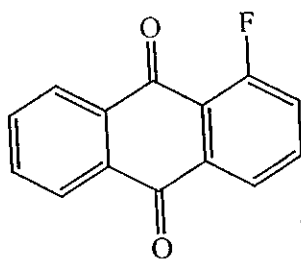
3-Bromo-7H-dibenzo[de,h]quinolin-7-ona (O.14)



O.14

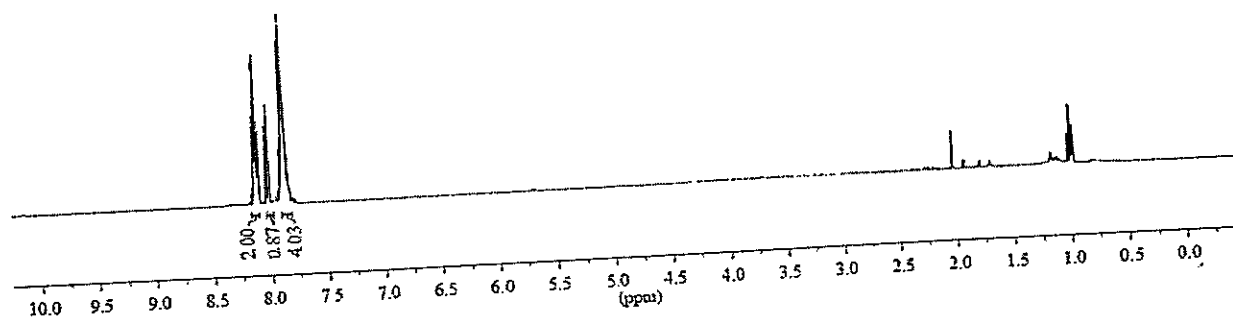


1-Fluoroantraquinona (176)

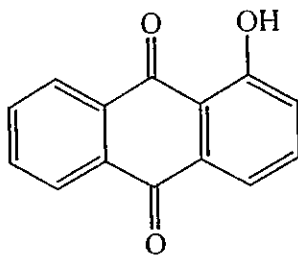


176

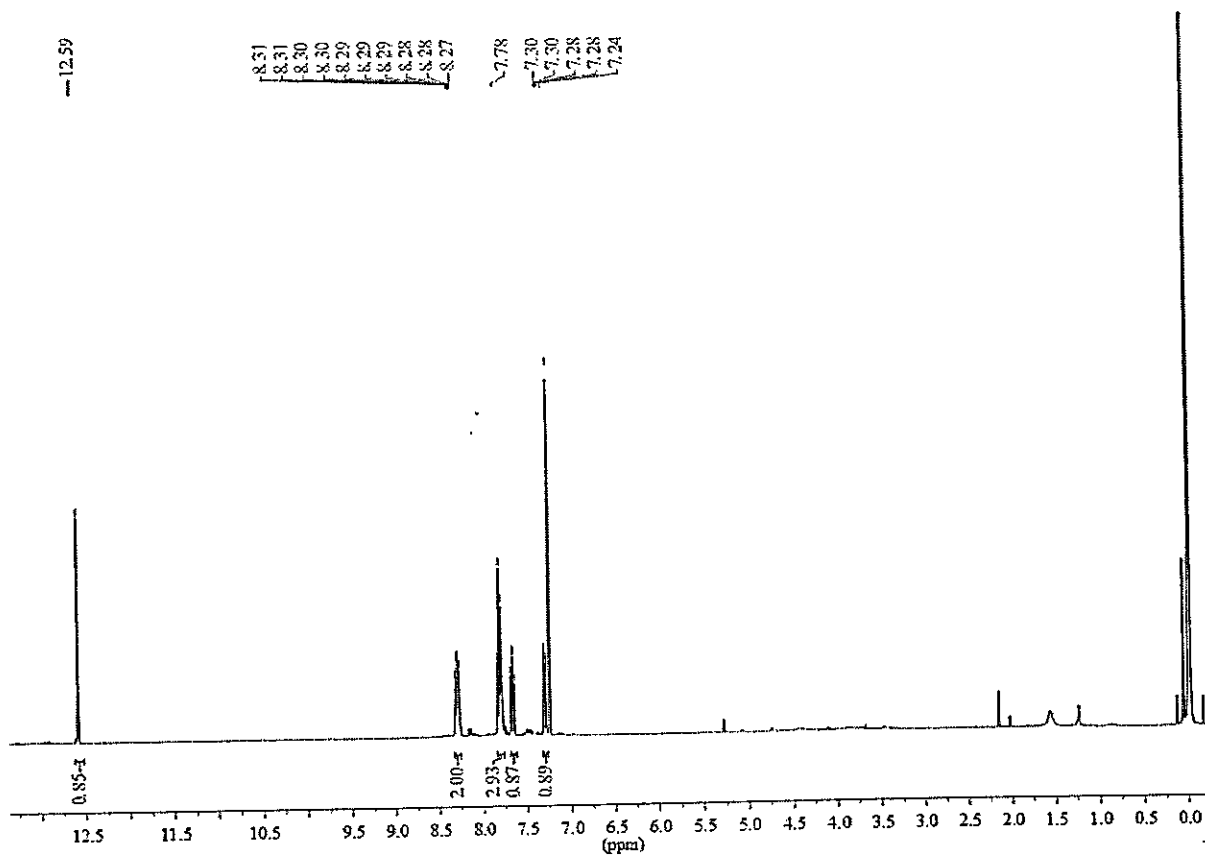
8.14
8.13
8.13
8.12
8.11
8.10
8.10
8.03
8.01
7.91
7.90
7.90
7.89
7.88
7.88
7.87
7.87
7.86
7.85
7.84



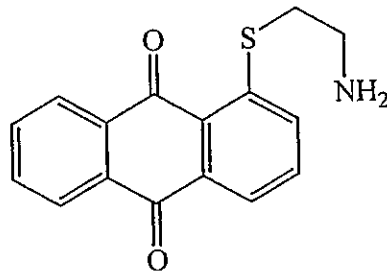
1-Hidroxiantraquinona (A.3)



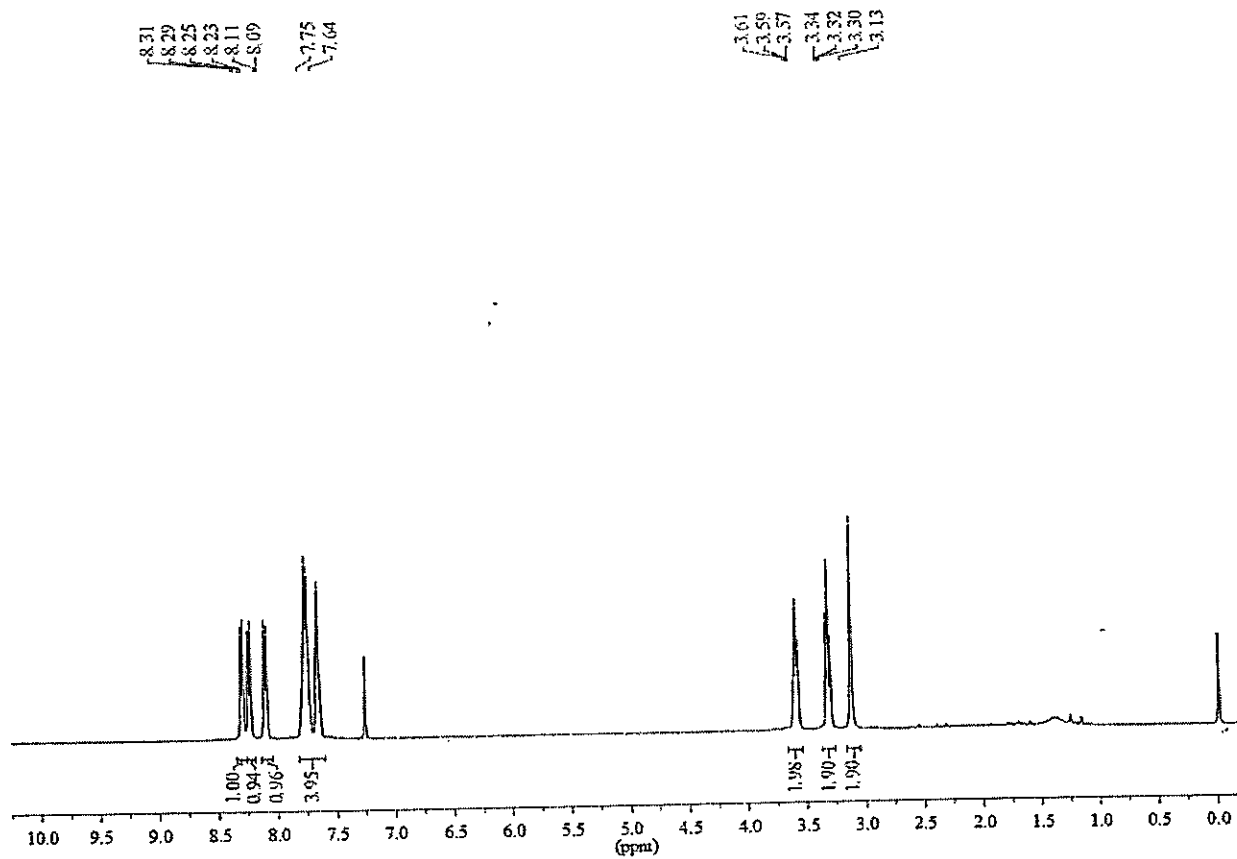
A.3



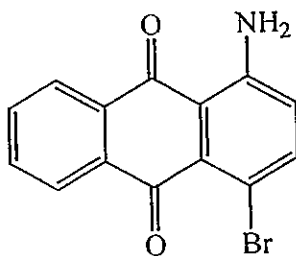
1-(2-Aminoetil)antraquinona (177)



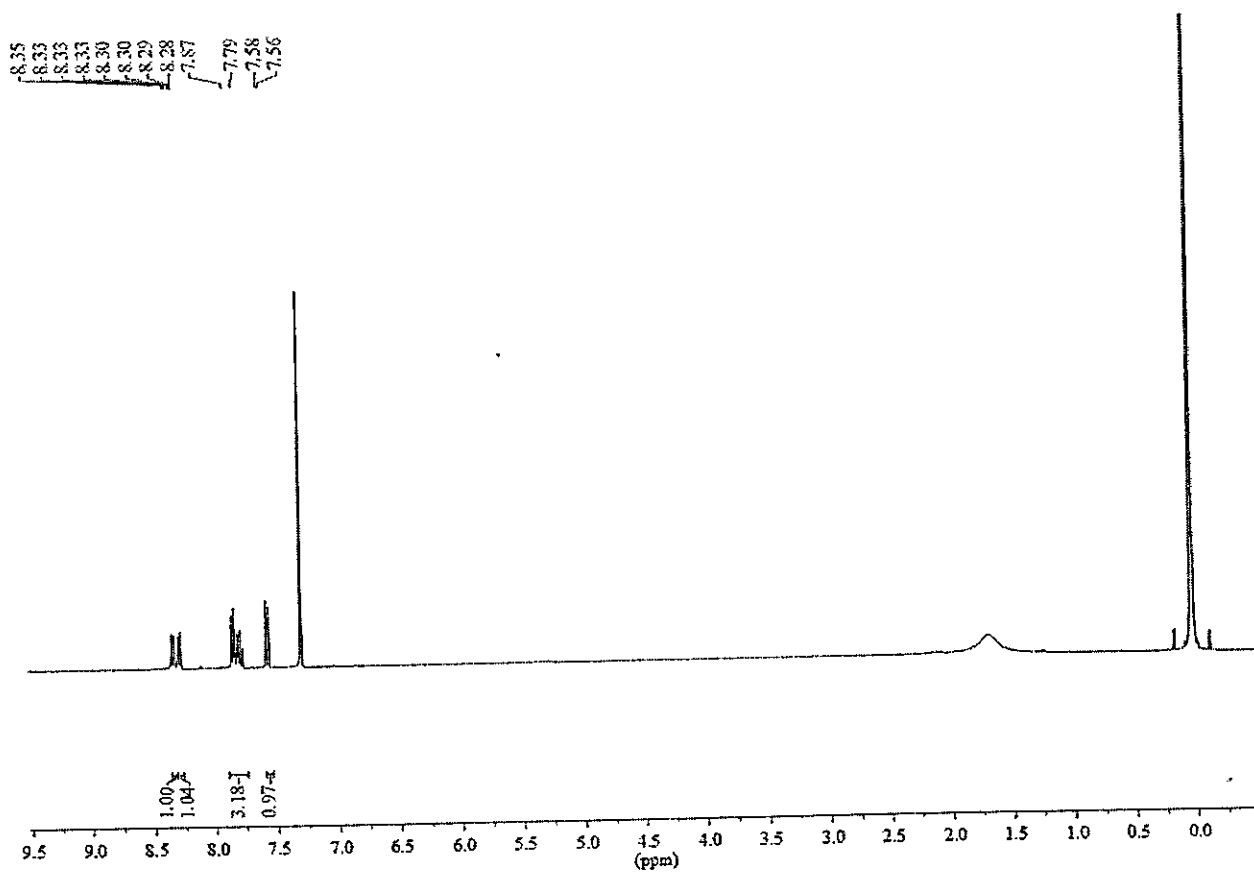
177



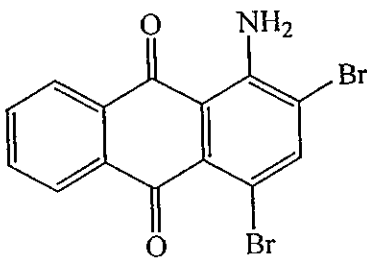
1-Amino-4-bromoantraquinona (181)



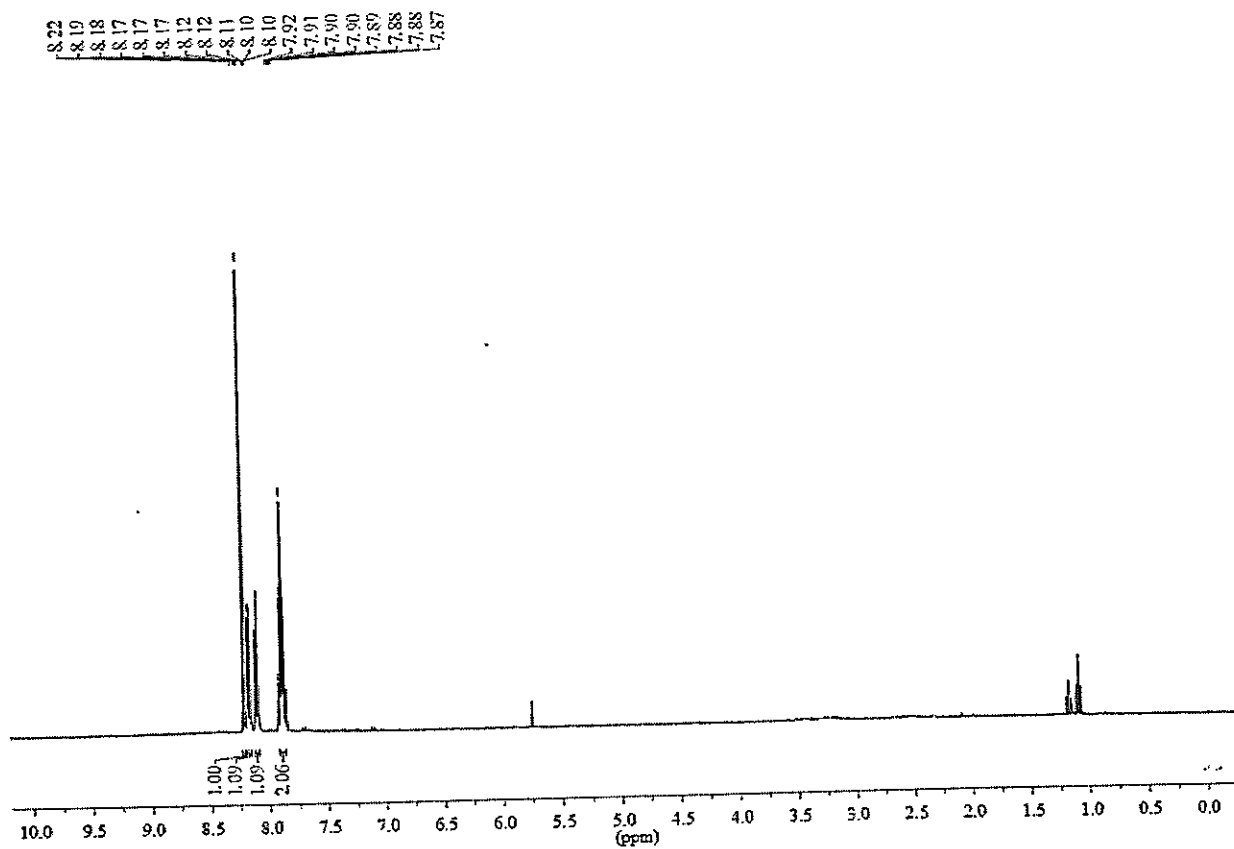
181



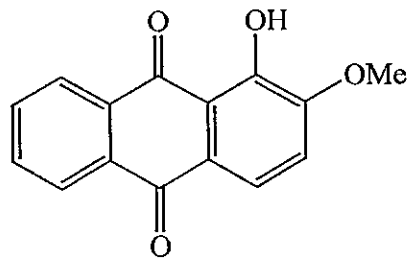
1-Amino-2,4-dibromoantraquinona (182)



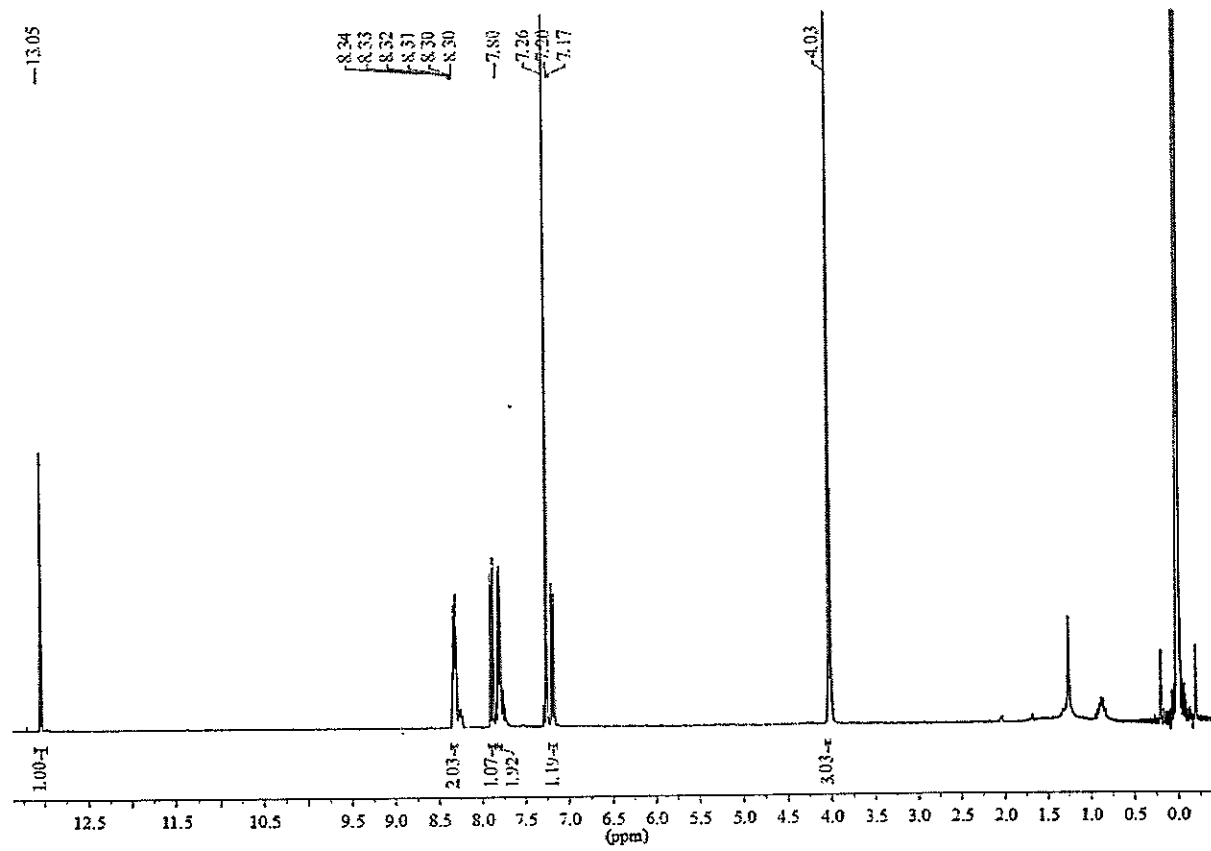
182



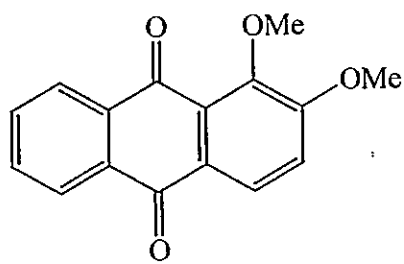
1-Hidroxi-2-metoxiantraquinona (A.6)



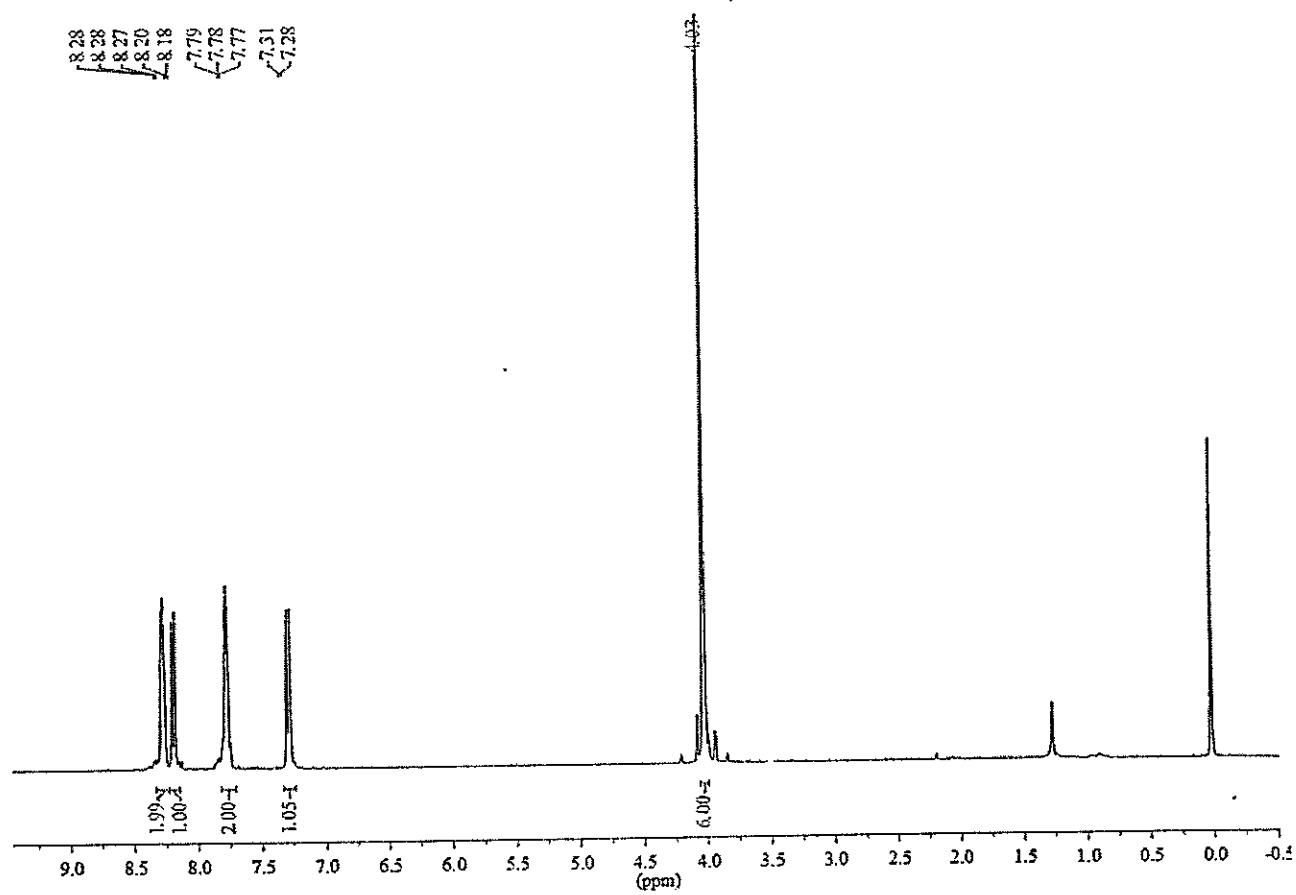
A.6



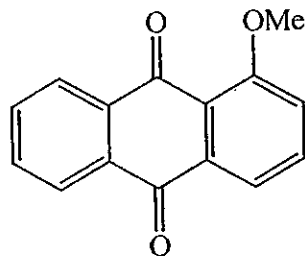
1,2-Dimetoxiantraquinona (A.7)



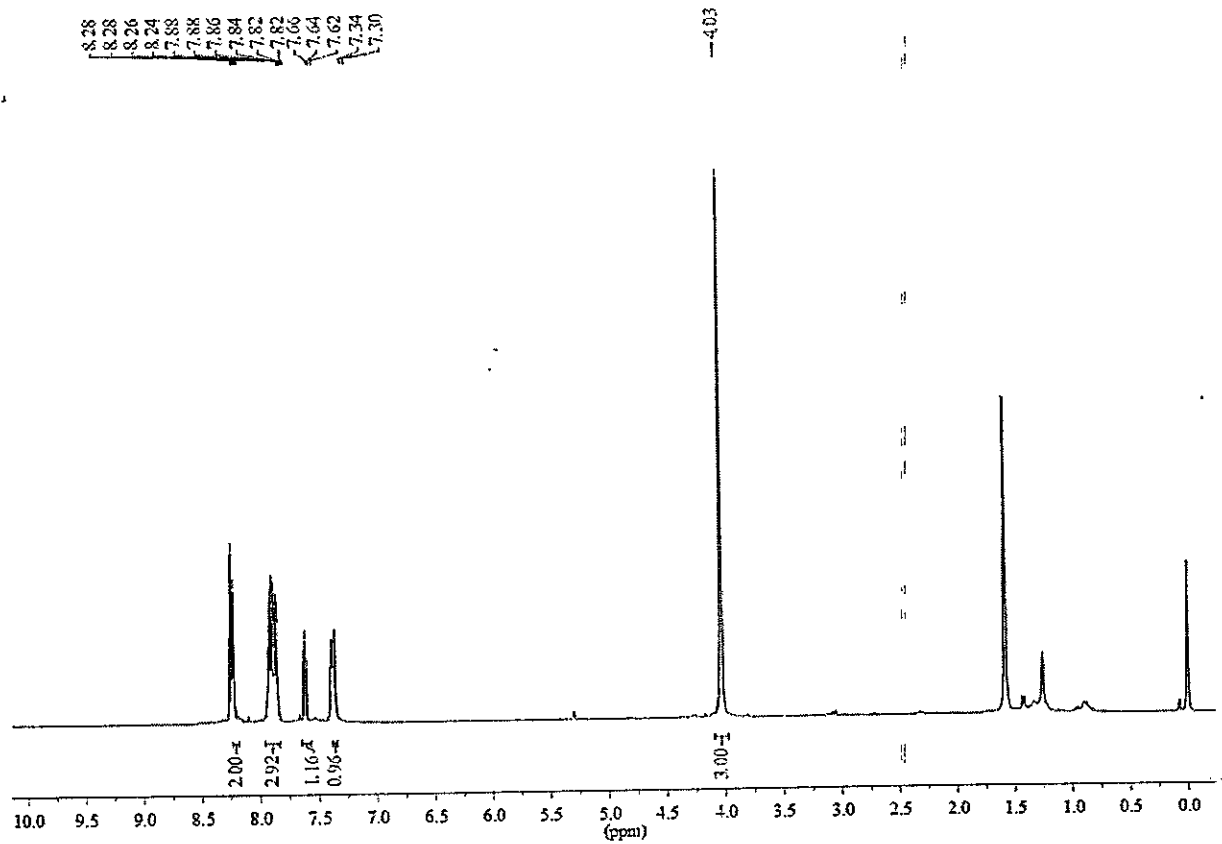
(A.7)



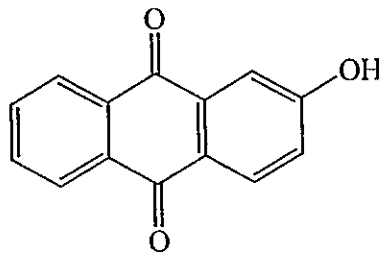
1-Metoxiantraquinona (A.2)



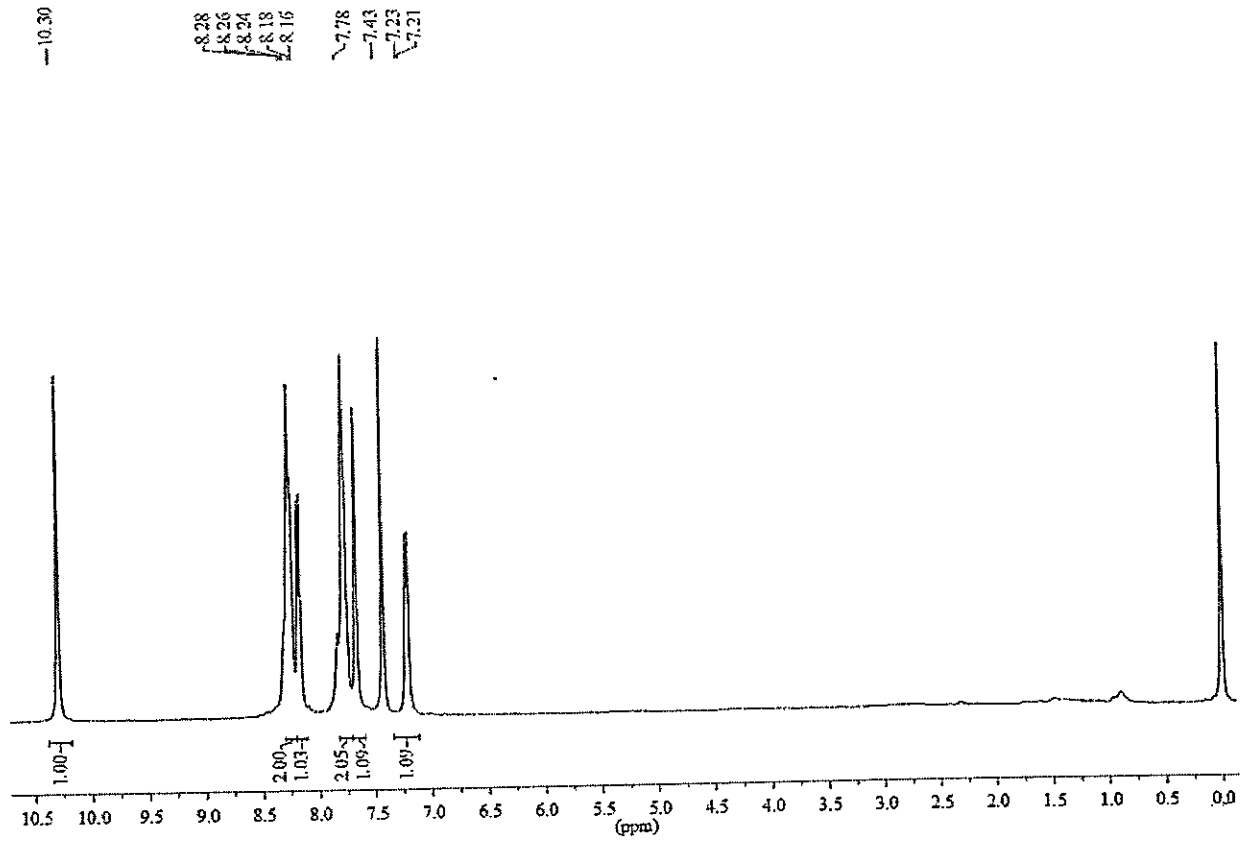
A.2



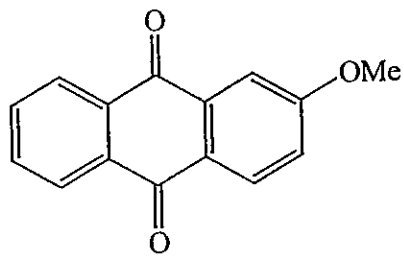
2-Hidroxiantraquinona (A.5)



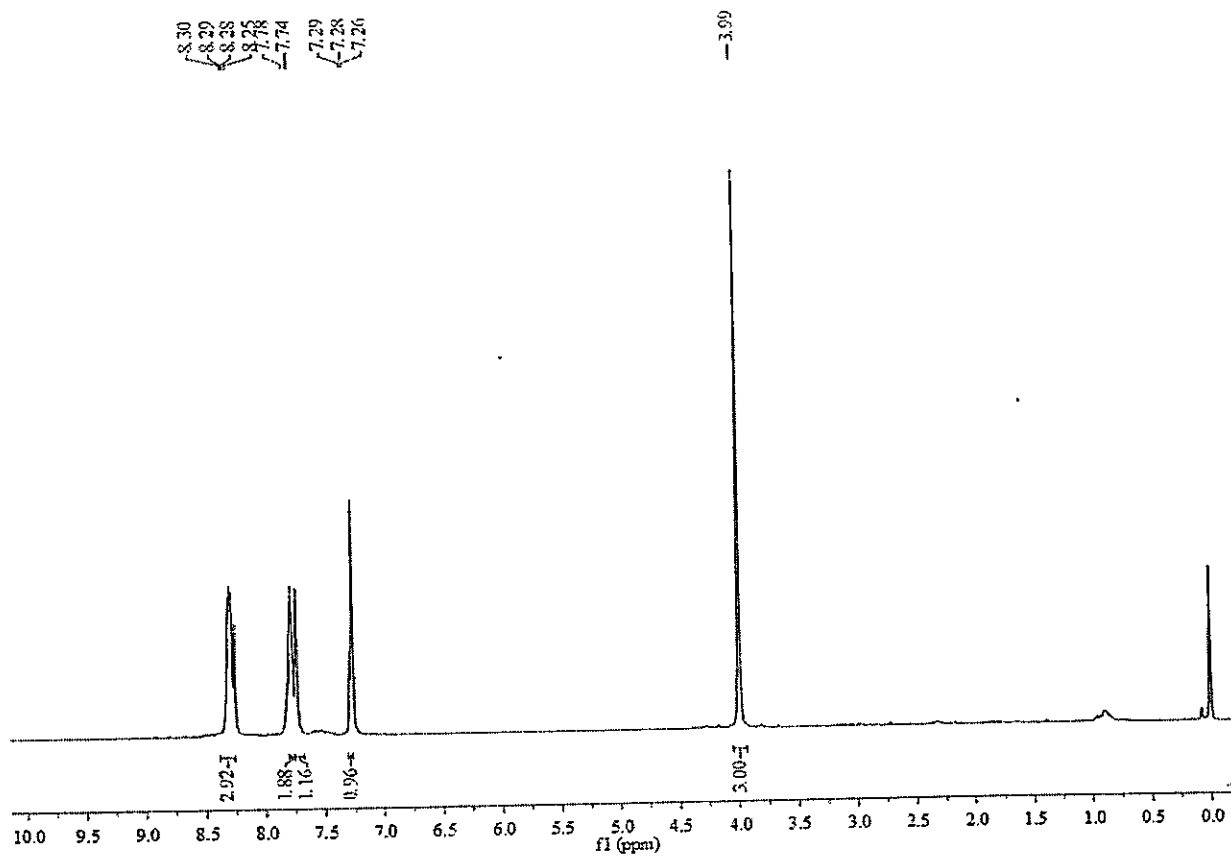
A.5



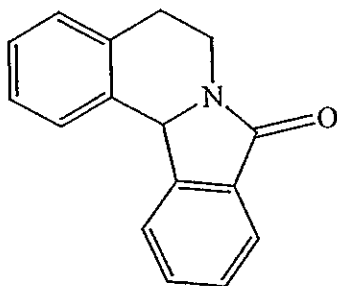
2-Metoxiantraquinona (A.4)



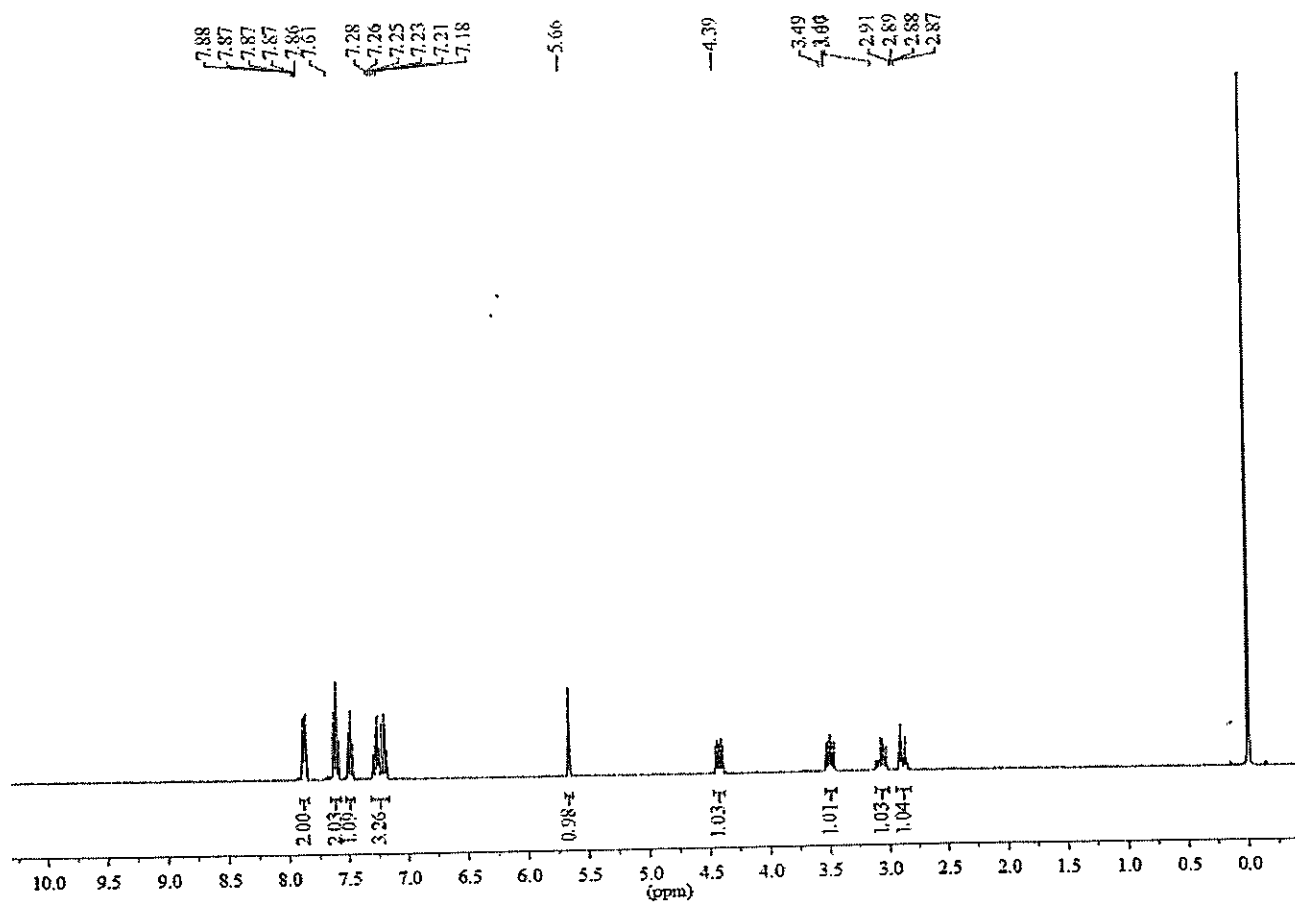
A.4



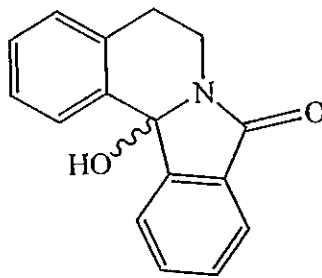
5,6,8,12b-Tetrahidroisindolo[1,2-a]isoquinolin-8-ona (I.1)



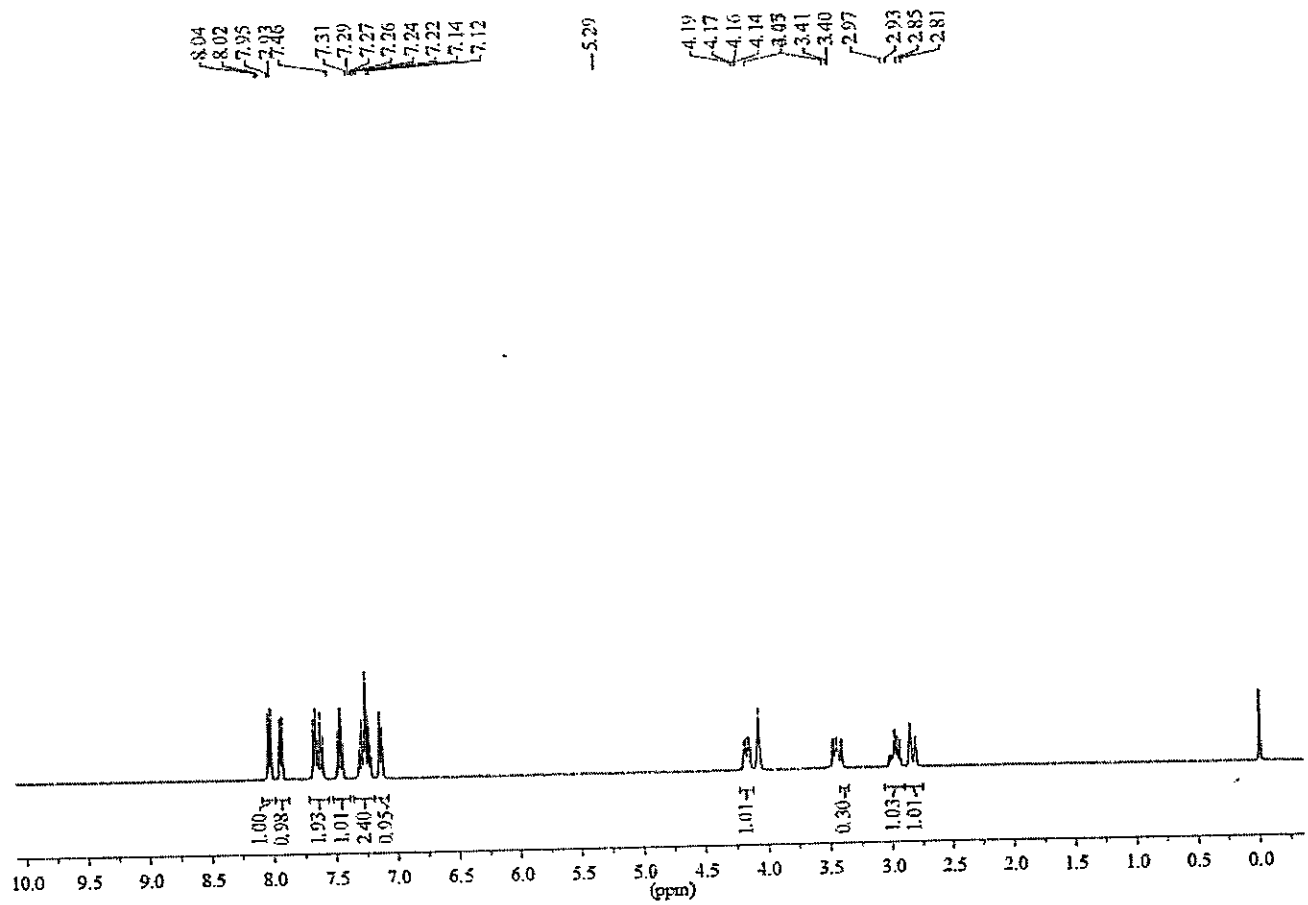
I.1



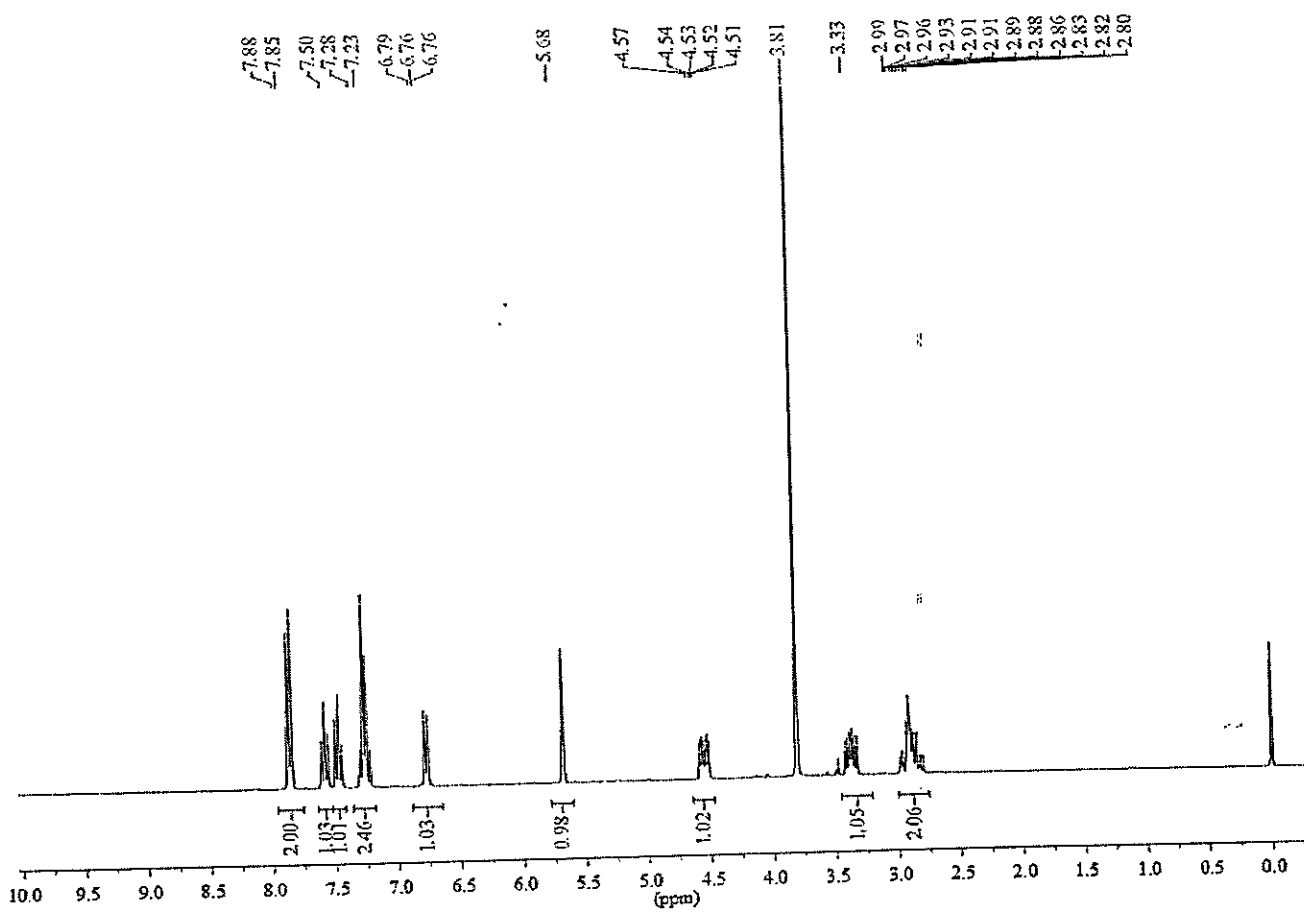
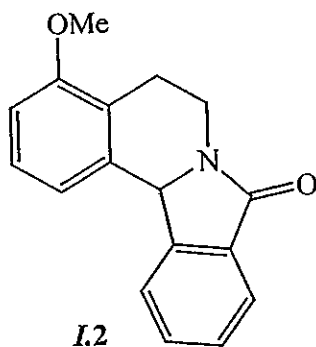
12b-Hidroxi-5,6,8,12b-tetrahidroisindolo[1,2-a]isoquinolin-8-ona (I.1A)



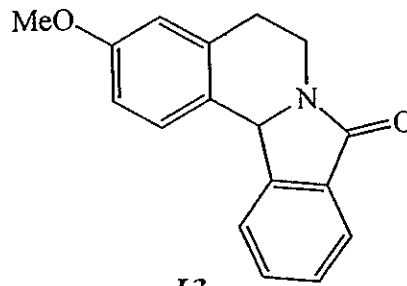
I.1A



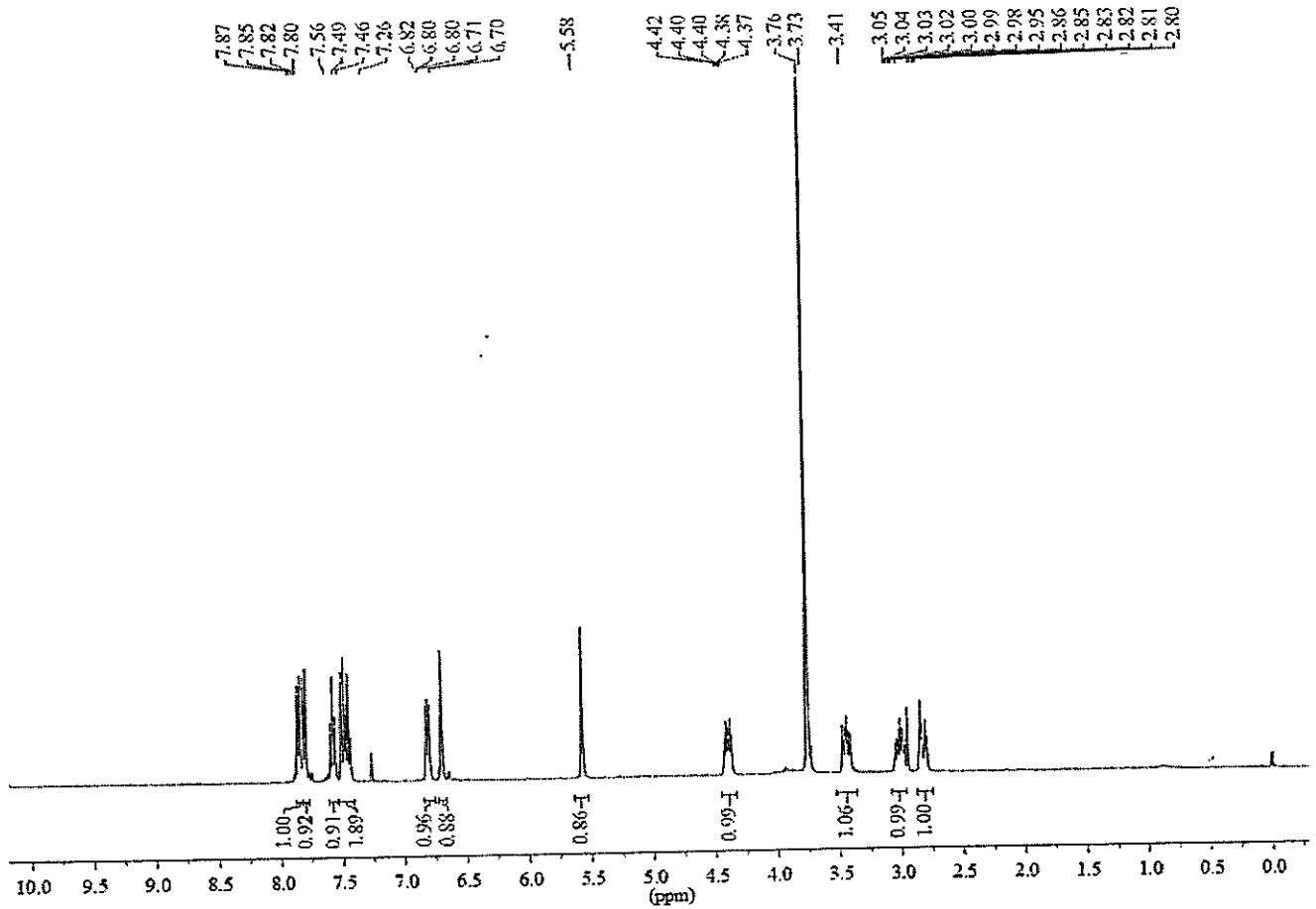
4-Metoxi-5,6,8,12b-tetrahidroisindolo[1,2-a]isoquinolin-8-ona (I.2)



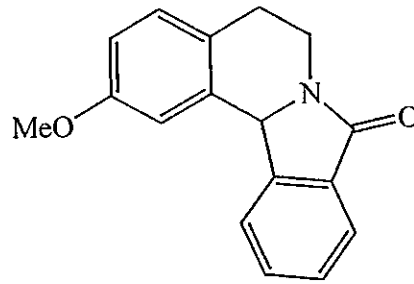
3-Metoxi-5,6,8,12b-tetrahidroisindolo[1,2-a]isoquinolin-8-ona (I.3)



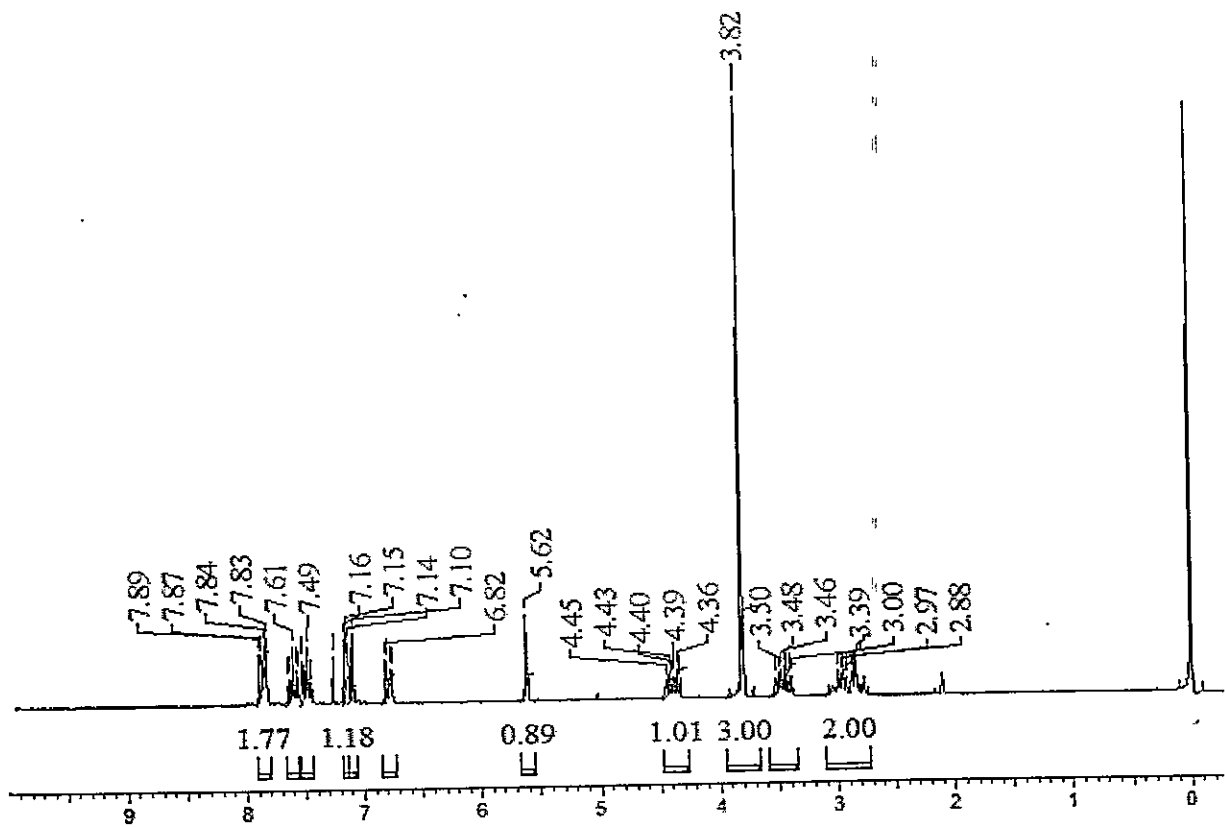
I.3



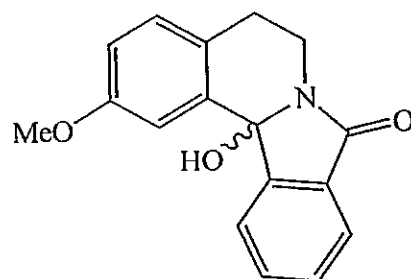
2-Metoxi-5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2-a]isoquinolin-8-ona (I.4)



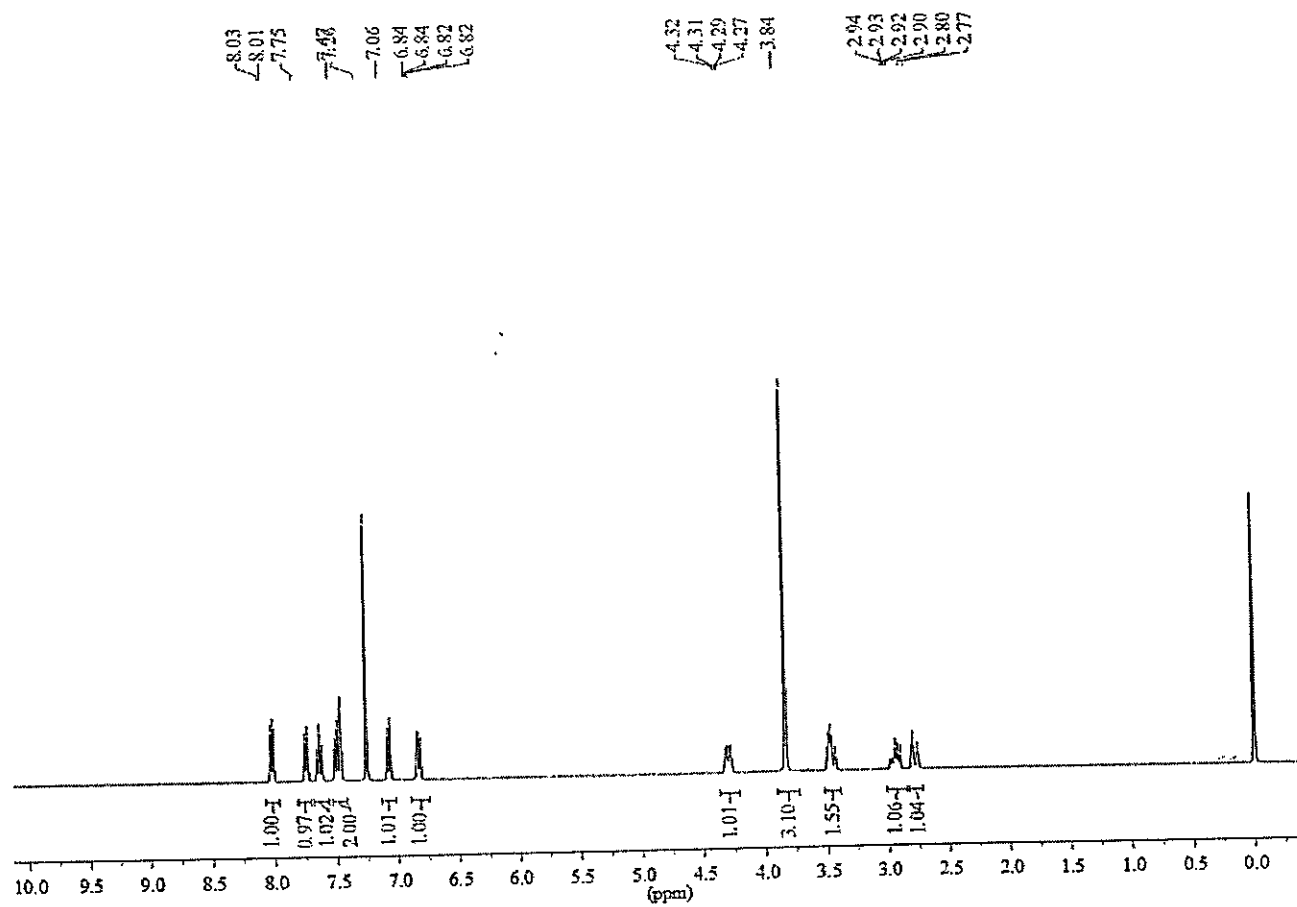
I.4



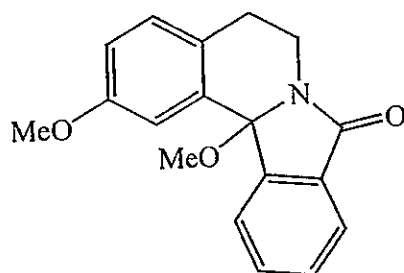
12b-Hidroxi-2-metoxi-5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2-a]isoquinolin-8-ona (I.4A)



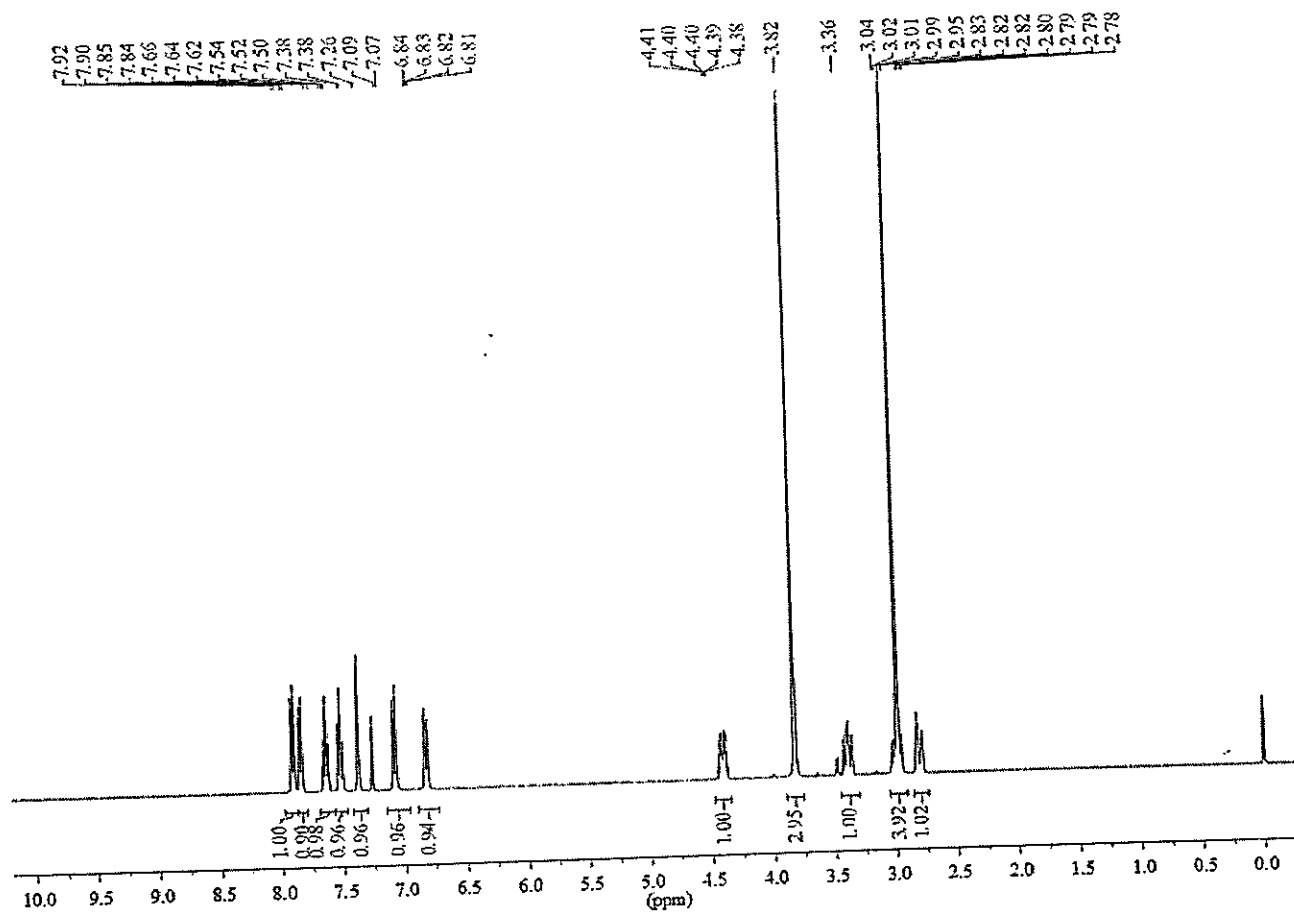
I.4A



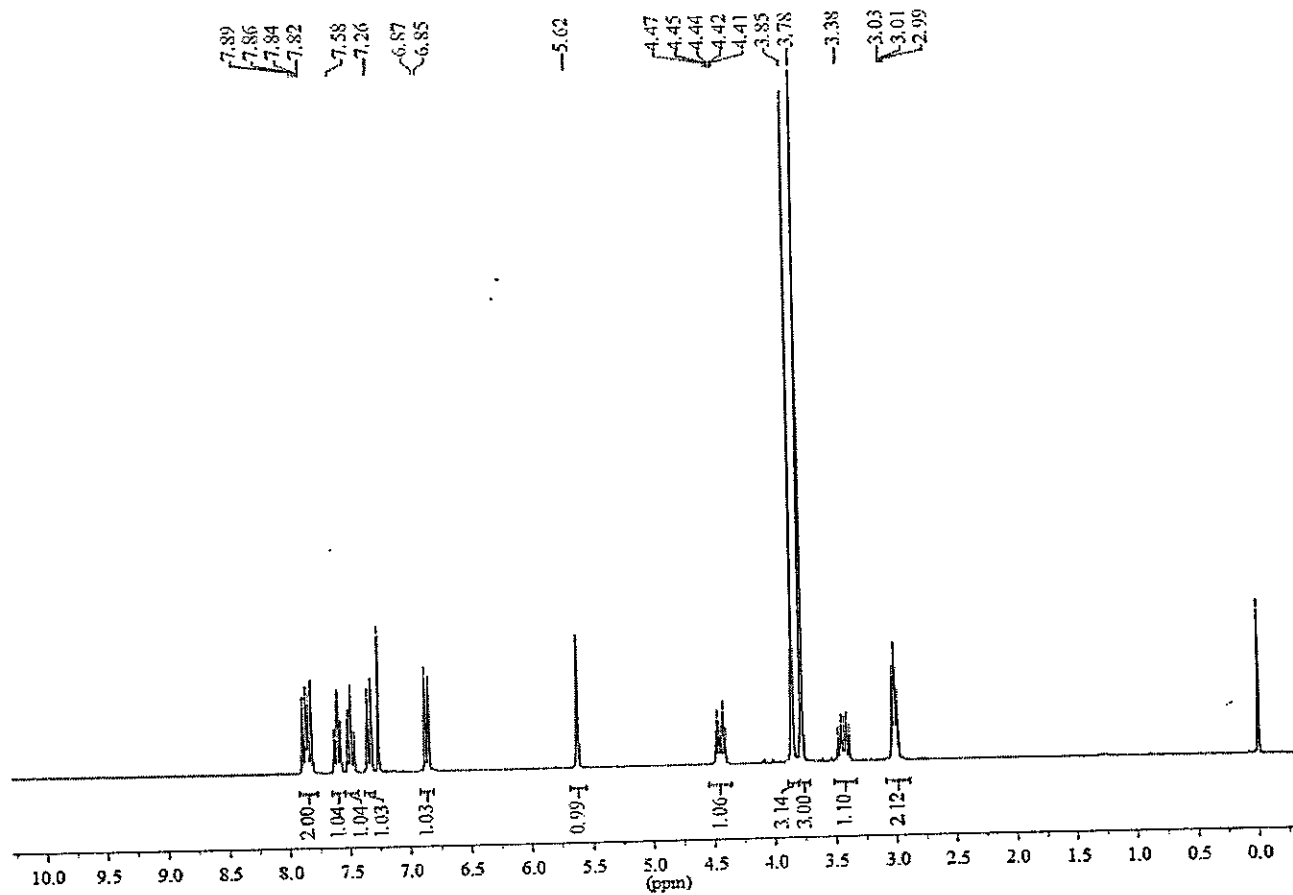
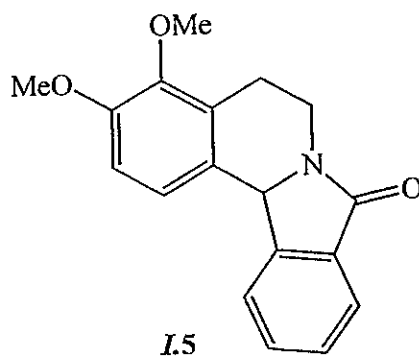
2,12b-Dimetoxi-5,6,8,12b-tetrahidroisindolo[1,2-a]isoquinolin-8-ona (I.4B)



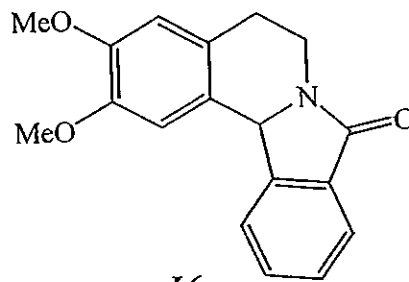
I.4B



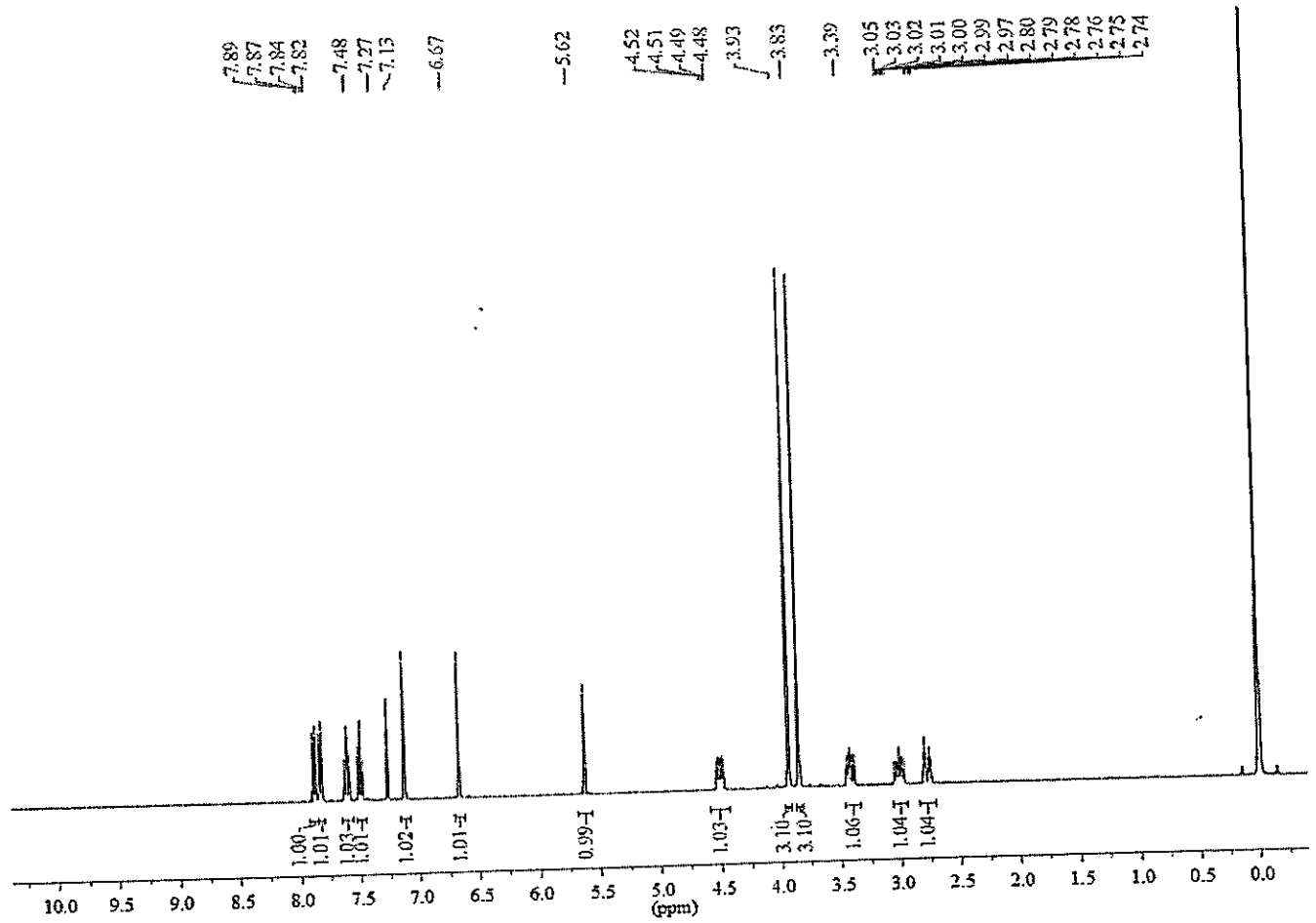
3,4-Dimetoxi-5,6,8,12b-tetrahydroisoindolo[1,2-a]isoquinolin-8-ona (*I.5*)



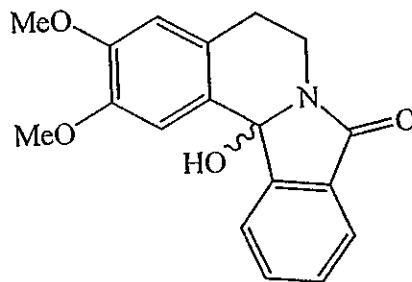
2,3-Dimetoxi-5,6,8,12b-tetrahydroisoindolo[1,2-a]isoquinolin-8-ona (I.6)



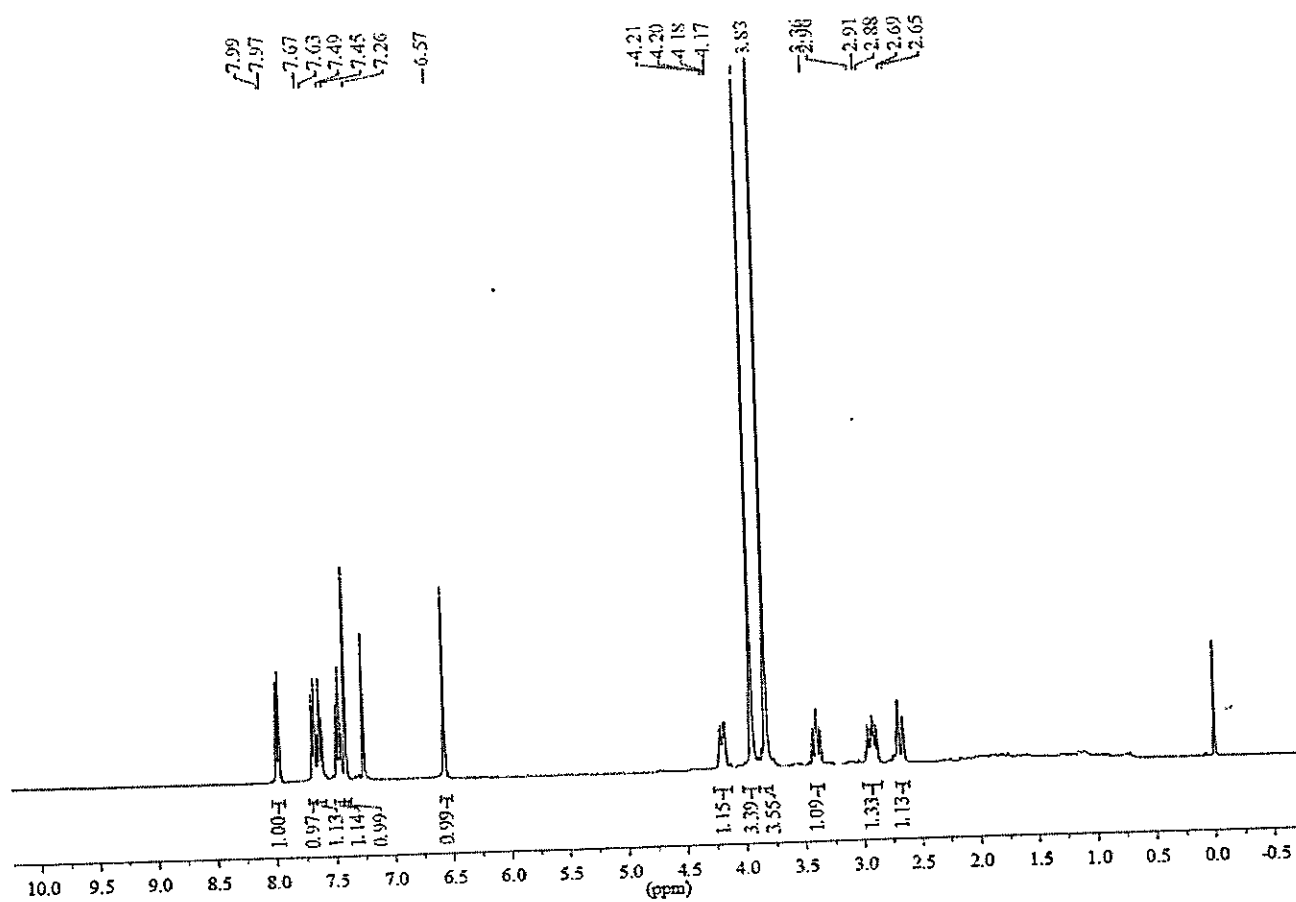
I.6



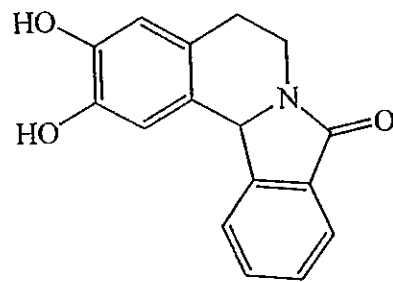
12b-Hidroxi-2,3-dimetoxi-5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2-a]isoquinolin-8-ona
(I.6A)



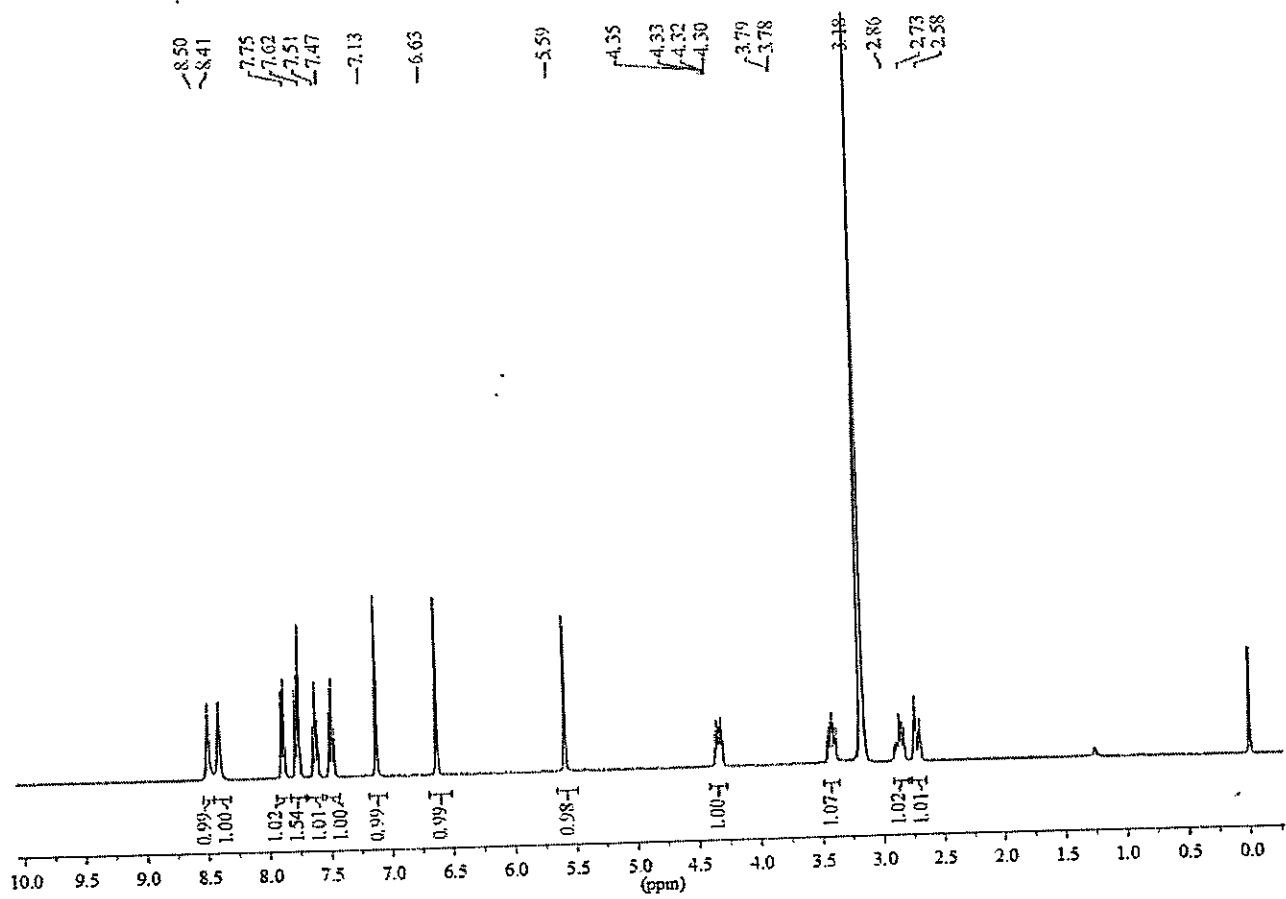
I.6A



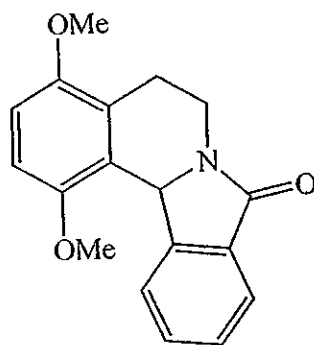
2,3-Dihidroxi-5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2-a]isoquinolin-8-ona (I.7)



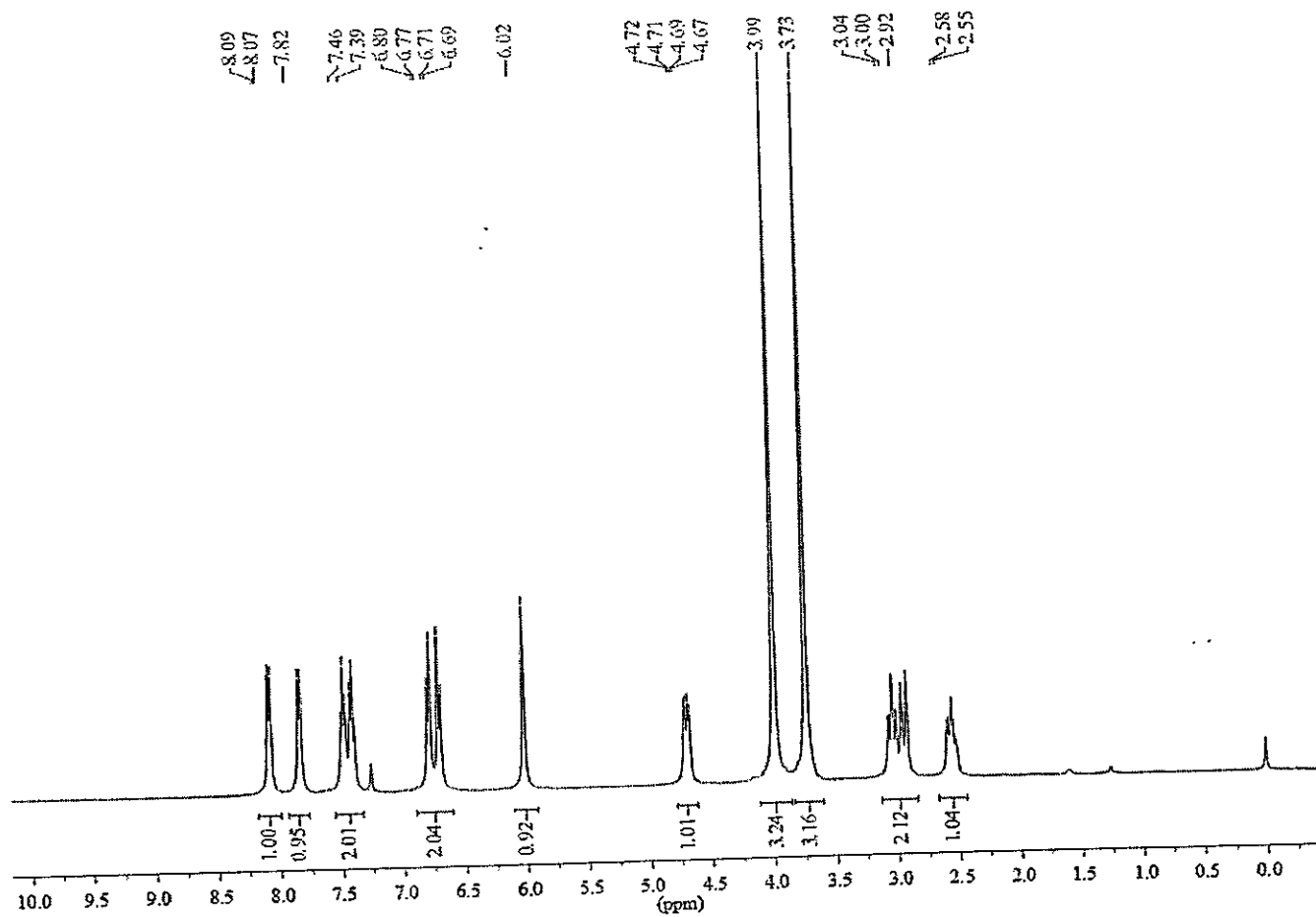
I.7



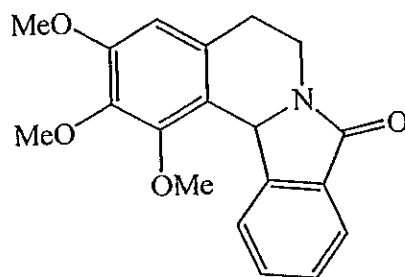
1,4-Dimetoxi-5,6,8,12b-tetrahidroisindolo[1,2-a]isoquinolin-8-ona (I.8)



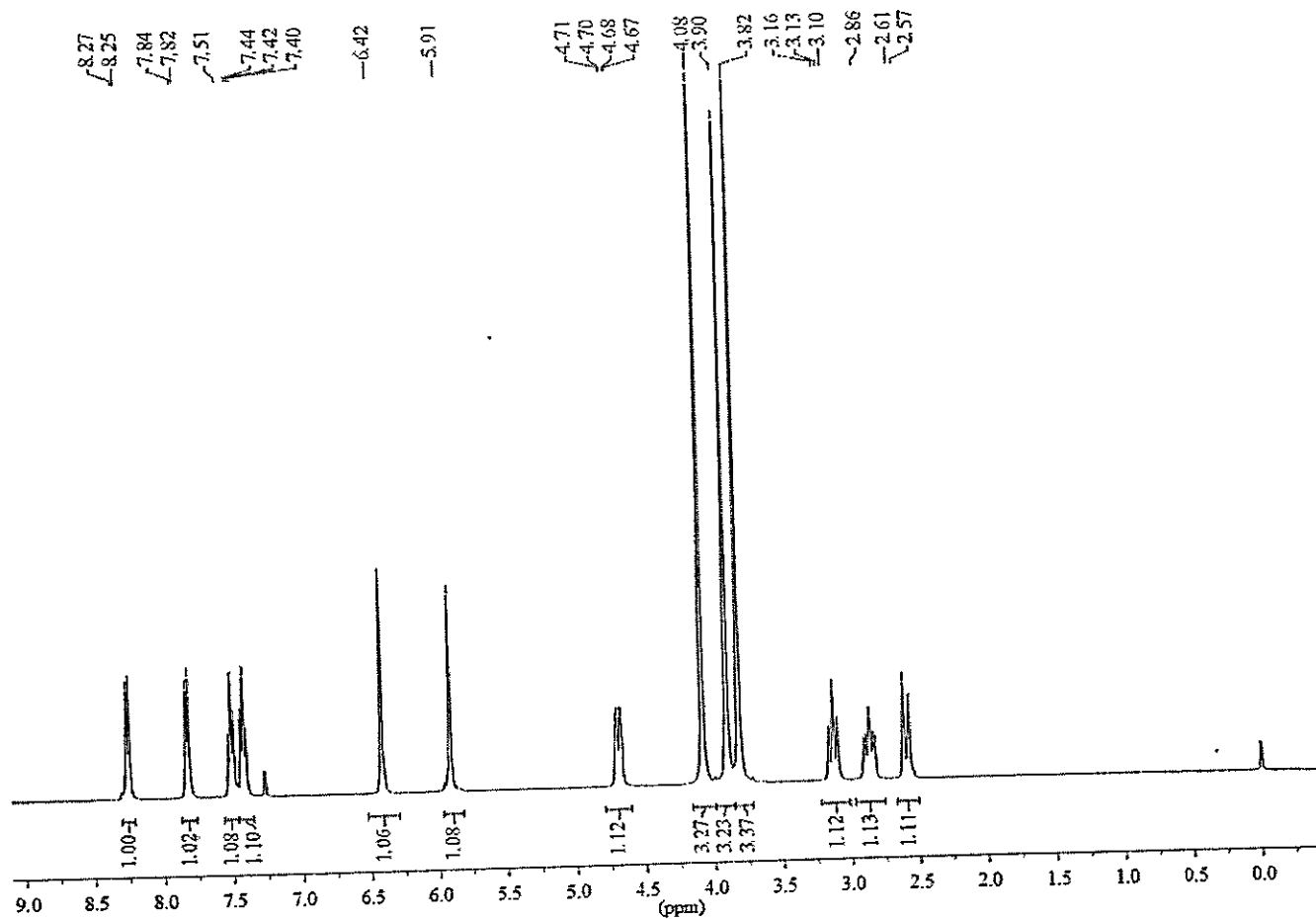
I.8



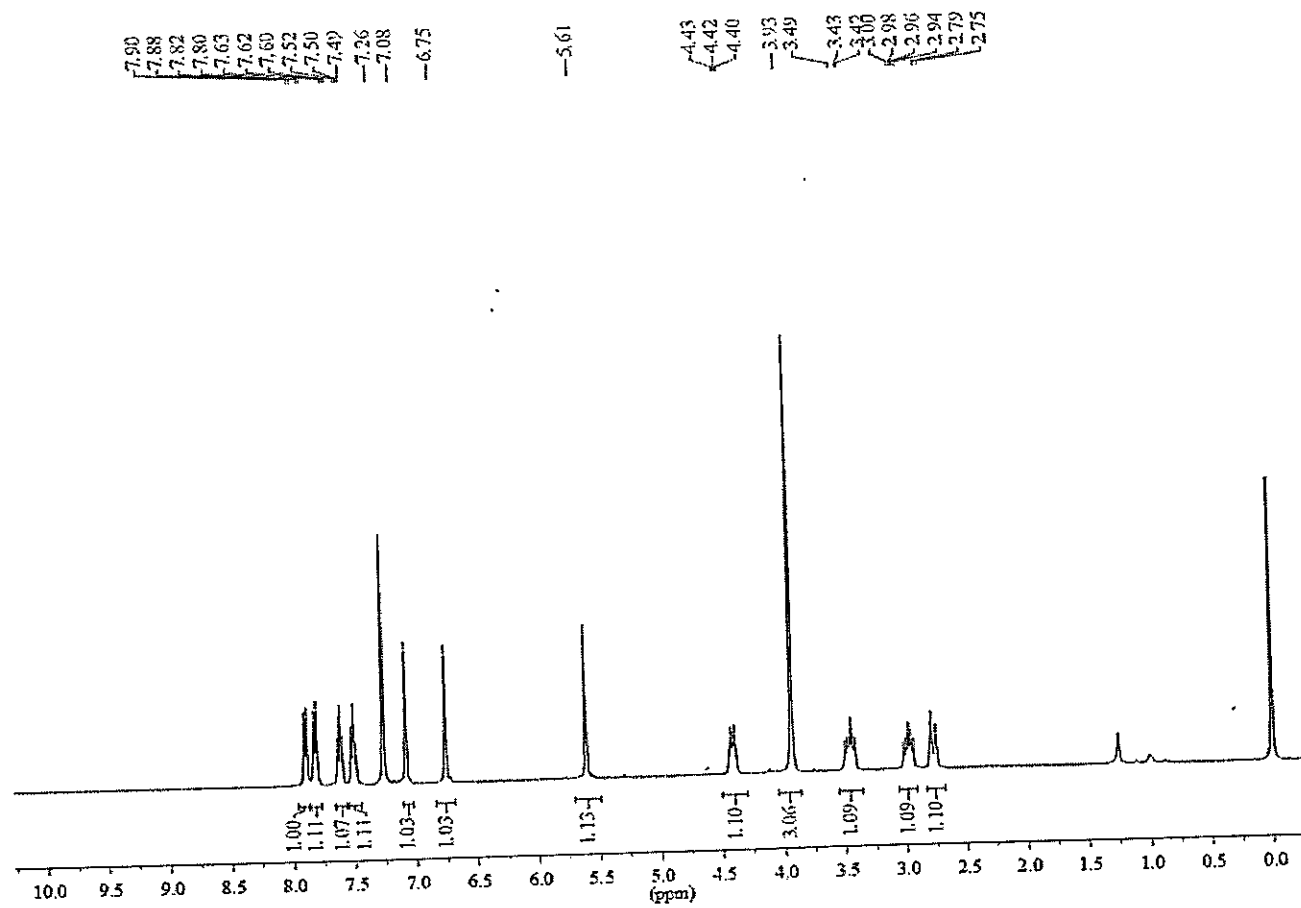
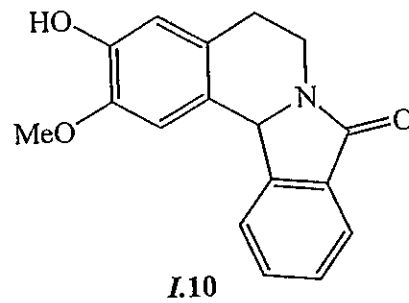
1,2,3-Trimetoxi-5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2-a]isoquinolin-8-ona (I.9)



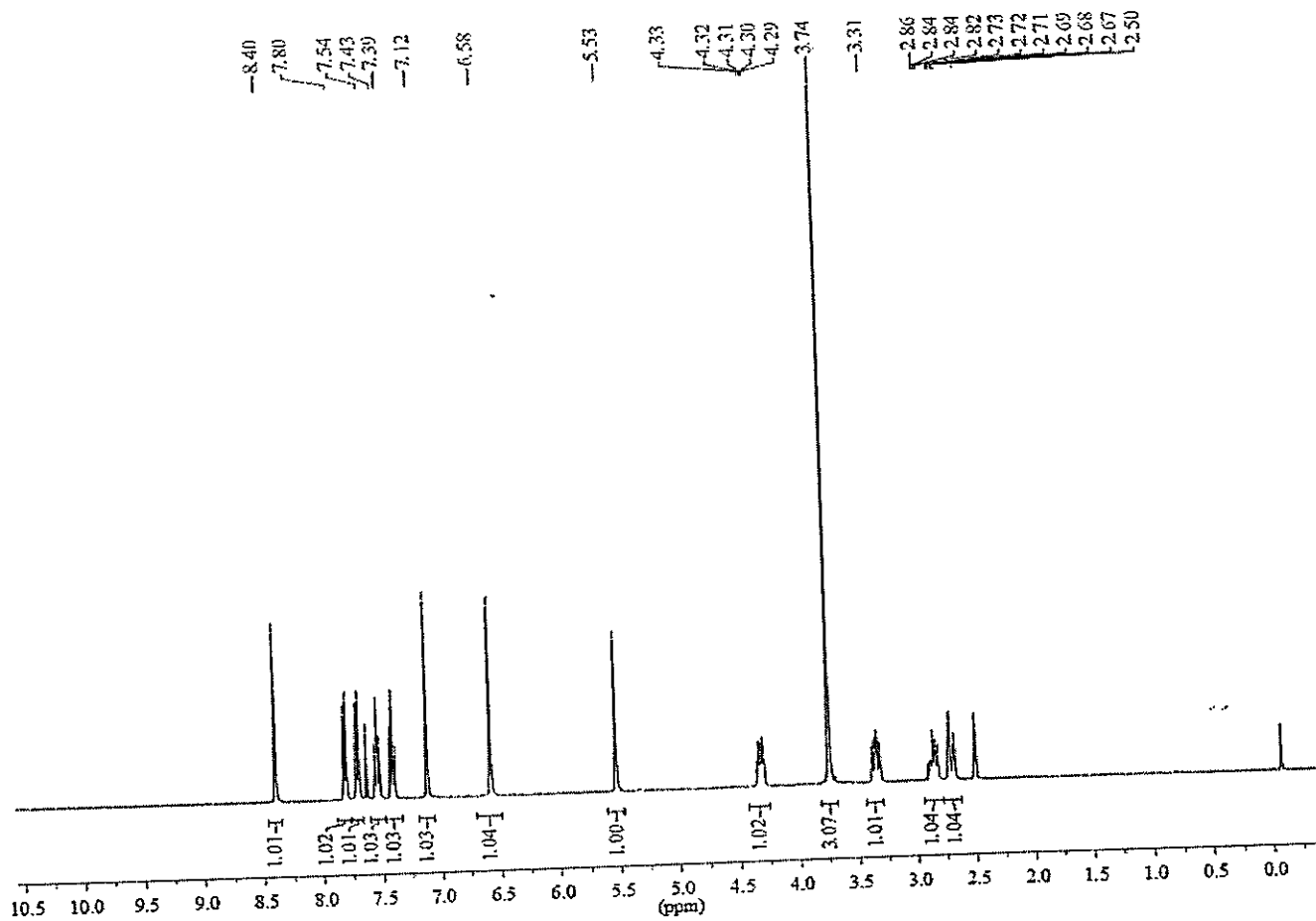
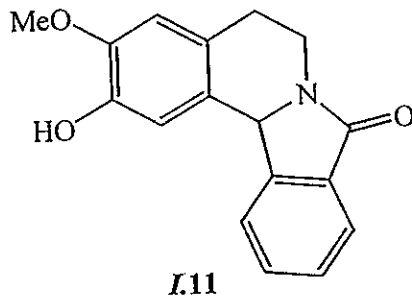
I.9



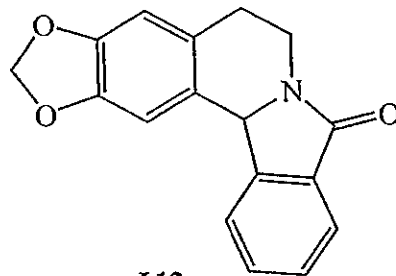
3-Hidroxi-2-metoxi-5,6,8,12b-tetrahidroisindolo[1,2-a]isoquinolin-8-ona (I.10)



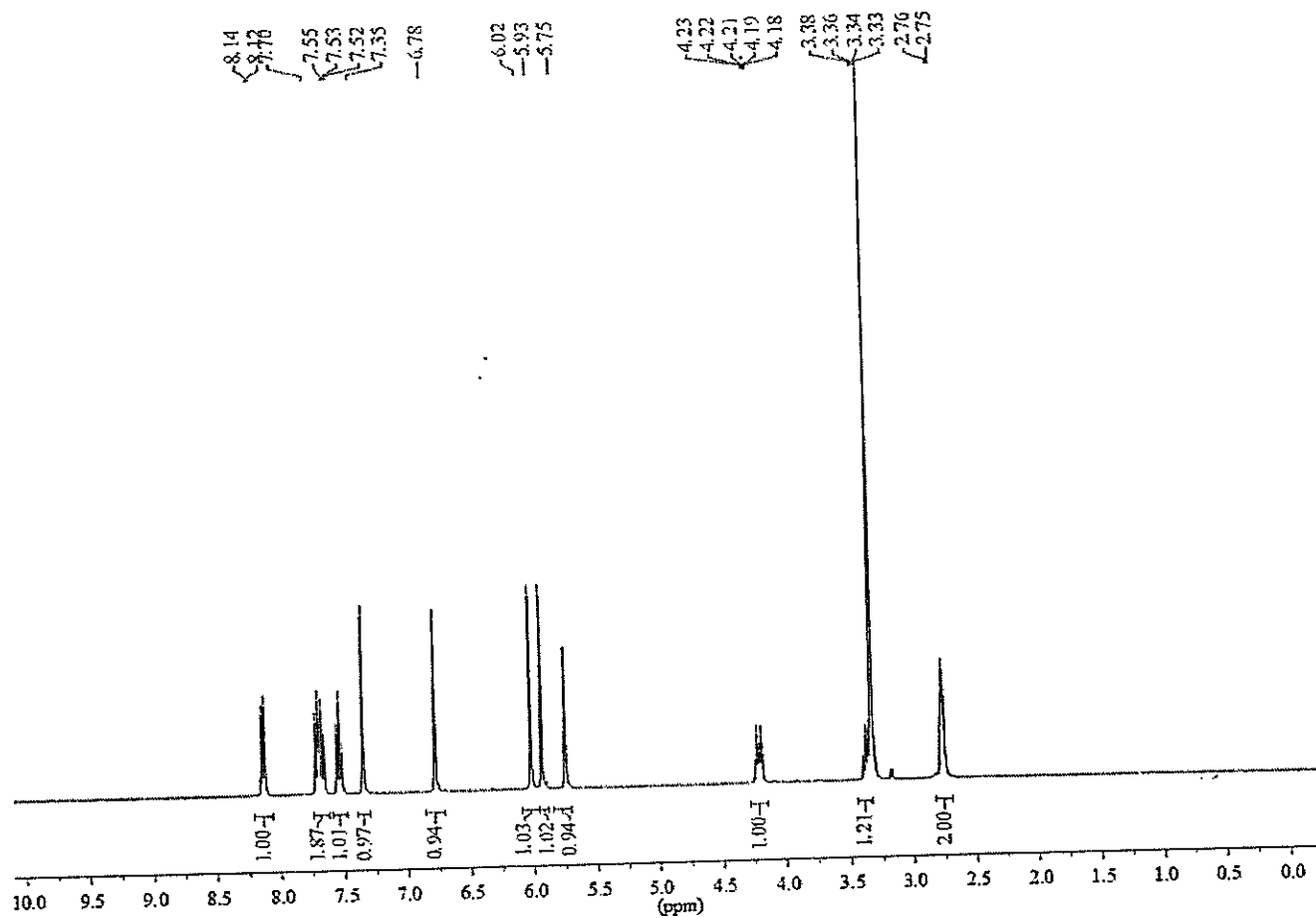
2-Hidroxi-3-metoxi-5,6,8,12b-tetrahidroisoidolo[1,2-a]isoquinolin-8-ona (I.11)



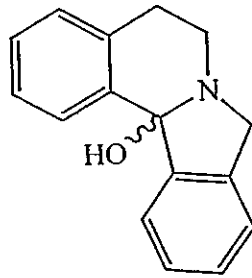
2,3-Metilendioxi-5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2-a]isoquinolin-8-ona (I.12)



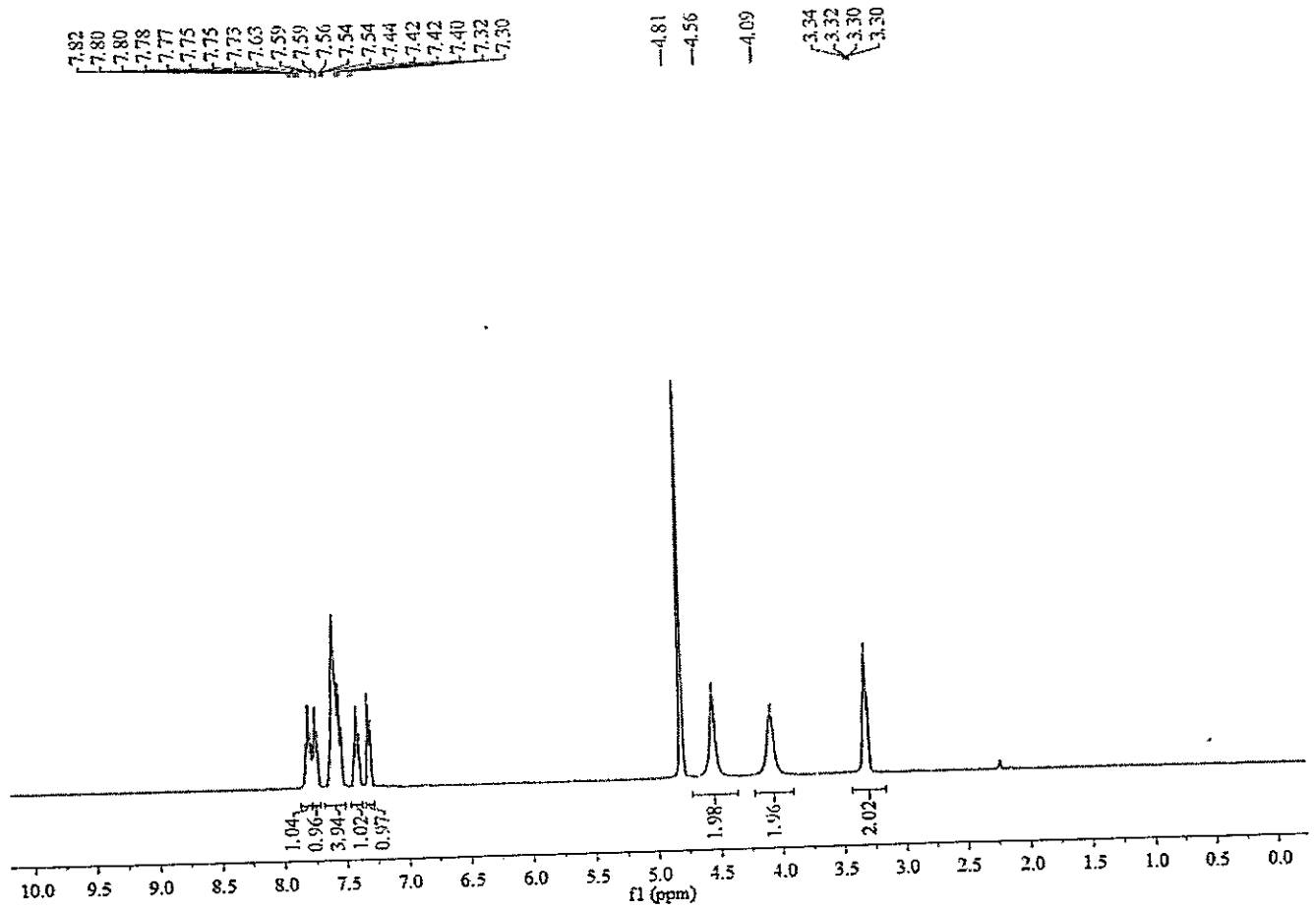
I.12



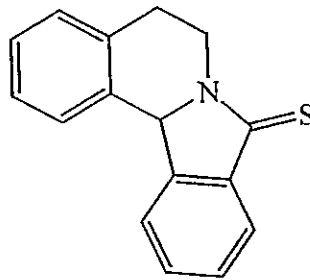
12b-Hidroxi-2,3-dimetoxi-5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2-*a*]isoquinolina (*I.14A*)



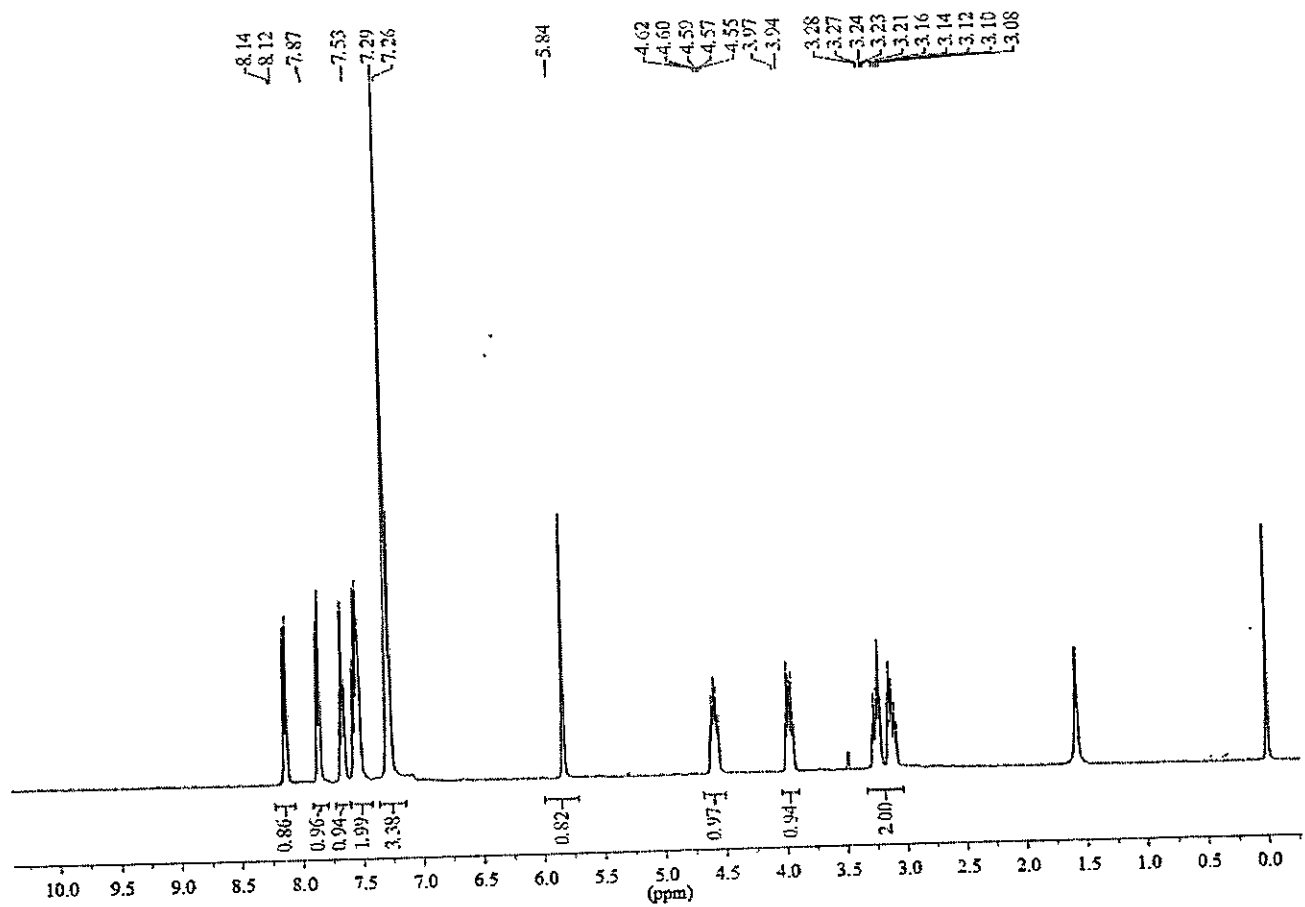
I.14A



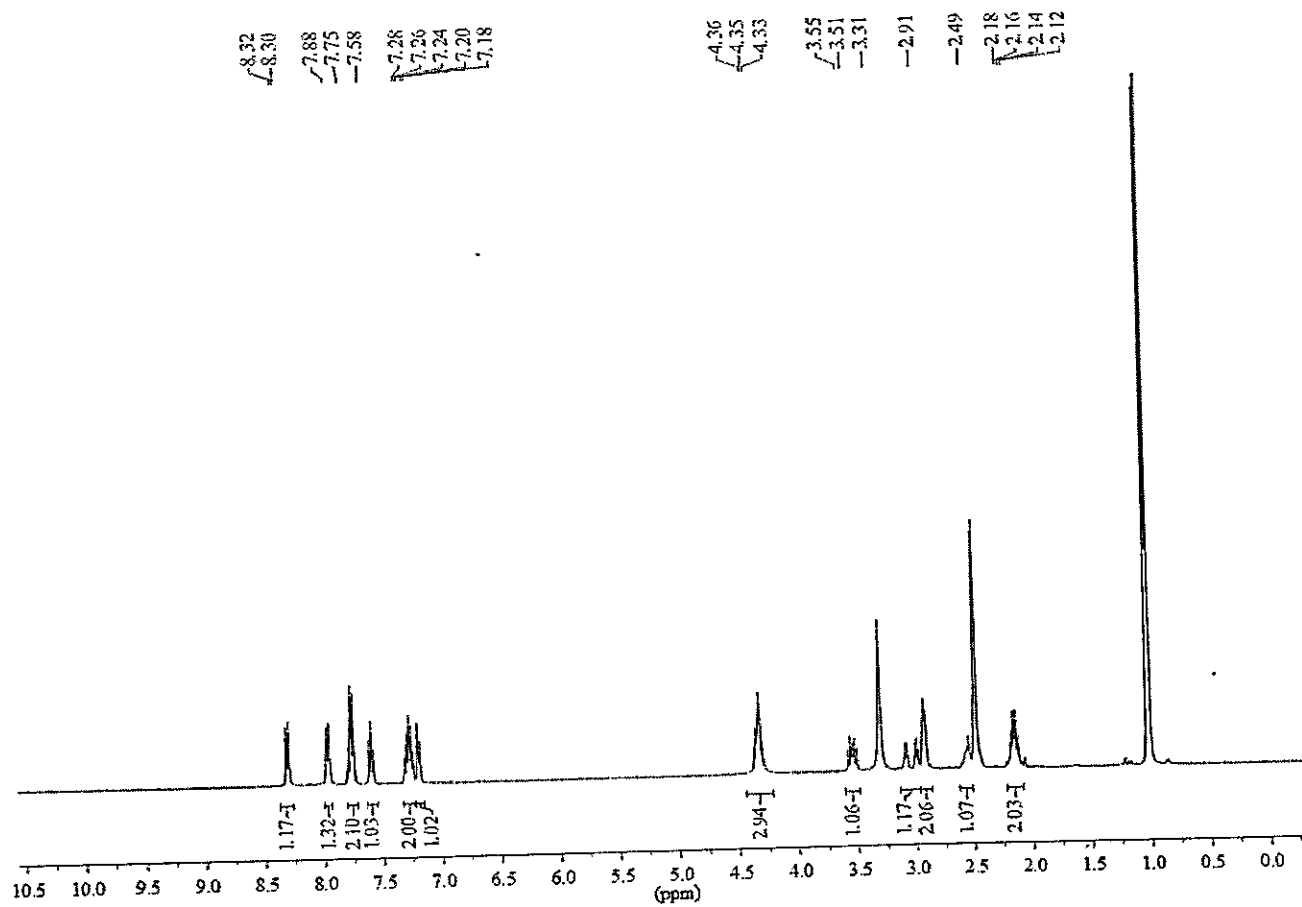
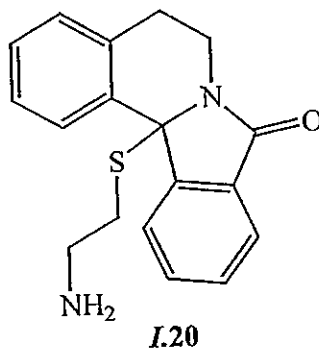
5,6,8,12b-tetrahidroisindolo[1,2-a]isoquinolin-8-tiona (I.15A)



I.15



12b-(2-aminoetil)-5,6,8,12b-tetrahidroisindolo[1,2-a]isoquinolin-8-ona (I.20)



REFERENCIAS

- (1) Flores, J. "Farmacología Humana", Tercera Edición, Masson S. A., Barcelona, Cap. 61-62 (1997).
- (2) Avendaño, C. "Introducción a la Química Farmacéutica", Segunda Edición, Mc Graw-Hill, Madrid; Cap. 18 (2001).
- (3) Merino, V.; Jiménez-Torres, N.V.; Merino-Sanjuán, M. *Current Drug Delivery.*, **1**, 203 (2004).
- (4) Kartner, N.; Evernden-Porelle, D.; Bradley, G.; Ling, V. *Nature*, **316**, 820 (1985).
- (5) Riordan, J.R.; Deuchars, K.; Kartner, N.; Alon, N.; Trent, J.; Ling, V. *Nature*, **316**, 817 (1985).
- (6) Roninson, I.B.; Chin, J.E.; Choi, K.; Gros, P.; Housman, D.E.; Fojo, A.; Shen, D.; Gottesman, M.M.; Pastan, I. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **83**, 4538 (1986).
- (7) Nielsen, D.; Maare, C.; Skovsgaard, T. *Biochem. Pharmacol.*, **50**, 443 (1995).
- (8) Deeley, R.G.; Cole, S.P.C. *Cancer Biol.*, **8**, 193 (1997).
- (9) Ross, D.D.; Yang, W.; Abruzzo, L.V.; Dalton, W.S.; Schneider, E.; Lage, H.; Dietel, M.; Greenberger, L.; Cole, S.P.C.; Doyle, L.A. *J. Nat. Cancer Inst.*, **91**, 429 (1999).
- (10) Doyle, L.A.; Yang, W.; Abruzzo, L.V.; Krogmann, T.; Gao, Y.; Rishi, A.K.; Ross, D.D. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **95**, 15665 (1998).
- (11) Borst, P.; Zelcer, N.; van Helvoort, A. *Biochim. Biophys. Acta*, **1486**, 128 (2000).
- (12) Childs, S.; Yeh, R.L.; Hui, D.; Ling, V. *Cancer Res.*, **58**, 4160 (1998).
- (13) Laing, N.M.; Belinsky, M.G.; Kruh, G.D.; Bell, D.W.; Boyd, J.T.; Barone, L.; Testa, J.R.; Tew, K.D. *Cancer Res.*, **58**, 1332 (1998).
- (14) Aszalos, A.; Ross, D.D. *Anticancer Res.*, **18**, 2937 (1998).
- (15) Borst, P.; Evers, R.; Kool, M.; Wijnholds, J. *J. Natl. Cancer Inst.*, **92**, 1295 (2000).
- (16) Rao, V.V.; Dahlheimer, J.L.; Bardgett, M.E.; Snyder, A.Z.; Finch, R.A.; Sartorelli, A.C.; Piwnica-Worms, D. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**, 3900 (1999).
- (17) Thiebaut, F.; Tsuruo, T.; Hamada, H.; Gottesman, M.M.; Pastan, I.; Willingham, M.C. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **84**, 7735 (1987).
- (18) Goldstein, L.J.; Galski, H.; Fojo, A.; Willingham, M.; Lai, S.L.; Gazdar, A.; Pirker, R.; Green, A.; Crist, W.; Brodeur, G.M.; Lieber M.; Cossman, J.; Gottesman, M.M.; Pastan, I. *J. Natl. Cancer Inst.*, **81**, 116 (1989).
- (19) Abolhoda, A.; Wilson, A.E.; Ross, H.; Danenberg, P.V.; Burt, M.; Scotto, K.W. *Clinical Cancer Res.*, **5**, 3352 (1999).

- (20) Sonneveld, P. *J. Intern. Med.*, **247**, 521 (2000).
- (21) Vos, T.A.; Hooiveld, G.J.; Koning, H.; Childs, S.; Meijer, D.K.; Moshage, H.; Jansen, P.L.; Müller, M. *Hepatology*, **28**, 1637 (1998).
- (22) Vos, T.A.; Ros, J.E.; Havinga, R.; Moshage, H.; Kuipers, F.; Jansen, P.L.; Müller, M. *Hepatology*, **29**, 1833 (1999).
- (23) Frézard, F.; Pereira, E.; Quidu, P.; Priebe, W.; Garnier-Suillerot, A. *Eur. J. Biochem.*, **268**, 1561 (2001).
- (24) Schinkel, A.H.; Jonker, J.W. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **55**, 3 (2003).
- (25) Schröder, J.K.; Kasimir-Bauer, S.; Seeber, S.; Scheulen, M.E. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **126**, 111 (2000).
- (26) Rappa, G.; Lorico, A.; Flavell, R.A.; Sartorelli, A.C. *Cancer Res.*, **57**, 5232 (1997).
- (27) Loe, D.W.; Deeley, R.G.; Cole, S.P.C. *Cancer Res.*, **58**, 5130 (1998).
- (28) Hooijberg, J.H.; Broxterman, H.J.; Kool, M.; Assaraf, Y.G.; Peters, G.J.; Noordhuis, P.; Scheper, R.J.; Borst, P.; Pinedo, H.M.; Jansen, G. *Cancer Res.*, **59**, 2532 (1999).
- (29) Wall, M.E.; Wani, M.C.; Cook, C.E.; Palmer, K.H.; McPhail, A.T.; Sim, G.A. *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 3888 (1966).
- (30) (a) Moertel, C.G.; Schutt, A.J.; Reitemeier, R.J.; Han, R.G. *Cancer Chemother. Rep.*, **56**, 95 (1972) (b) Gottlieb, J.A.; Luce, J.K. *Cancer Chemother. Rep.*, **56**, 103 (1972).
- (31) Mross, K. *Eur. J. Cancer*, **27**, 1542 (1991).
- (32) Zuckerman, K.S.; LoBuglio, A.F.; Reeves, J.A. *J. Clin. Oncol.*, **8**, 248 (1990).
- (33) (a) Arcamone, F. En *Doxorubicin Anticancer Antibiotics*; Academic Press New York, 1981; pp 1-47. (b) Wiernik, P.H. Current Status of Adriamycin and Daunorubicin in Cancer Treatment. En *Anthracyclines. Current Status and Development*; Crooke, S.T., Reich, S.D., Eds.; Academic Press, New York, 1980; pp 273-294.
- (34) Young, R.C.; Ozols, R.F.; Myers, C.E. *N. Engl. J. Med.*, **305**, 139 (1981).
- (35) (a) Murdock, K.C.; Child, R.G.; Fabio, P.F.; Angier, R.B. *J. Med. Chem.*, **22**, 1024 (1979). (b) Wallace, R.E.; Murdock, K.C.; Angier, R.B.; Durr, F.E. *Cancer Res.*, **39**, 1570 (1979). (c) Cheng, C.; Zee-Cheng, R.K.Y. *Prog. Med. Chem.*, **20**, 95 (1983). (d) Zee-Cheng, R.K.Y.; Cheng, C.C. *J. Med. Chem.*, **21**, 291 (1978).
- (36) (a) Tumminello, F.M.; Leto, G.; Gebbia, N.; Gebbia, V.; Russo, A.; Rauaa, L. *Cancer Treat. Rep.*, **71**, 529 (1987). (b) Perkins, W.E.; Schroeder, R.L.; Carrano, R.A.;

- Smondi, A.R. *Cancer Treat. Rep.*, **68**, 841 (1984). (c) Tham, P.; Dougherty, W.; Iatropoulos, M.J.; Gordon, G.; James, V.C.; Hall, C.; Noble, J.F. *Am. J. Pathol.*, **128**, 121 (1987).
- (37) Tarasiuk, J.; Garnier-Suillerot, A.; Stefańska, B.; Borowski, E. *Anti-Cancer Drug Design.*, **7**, 329 (1992).
- (38) (a) Acton, E.M.; Tong, G.L. *J. Med. Chem.*, **24**, 669 (1981). (b) Tong, G.L.; Henry, D.W.; Acton, E.M. *J. Med. Chem.*, **22**, 36 (1979).
- (39) (a) Showalter, H.D.H.; Johnson, J.L.; Hoftiezer, J.M.; Turner, W.R.; Werbel, L.M.; Leopold, W.R.; Shillis, J.L.; Jackson, R.C.; Elslager, E.F. *J. Med. Chem.*, **30**, 121 (1987). (b) Showalter, H.D.H.; Fry, D.W.; Leopold, W.R.; Lown, J.W.; Plambeck, J.A.; Reszka, K. *Anti-Cancer Drug Design*, **1**, 73 (1986). (c) Leopold, W.R.; Nelson, J.M.; Plowman, J.; Jackson, R.C. *Cancer Res.*, **45**, 5532 (1985).
- (40) Tarasiuk, J.; Liwo, A.; Wojtkowiak, S.; Dzieduszycka, M.; Tempczyk, A.; Garnier-Suillerot, A.; Martelli, S.; Borowski, E. *Anti-Cancer Drug Design*, **6**, 399 (1991).
- (41) Stefańska, B.; Dzieduszycka, M.; Martelli, S.; Tarasiuk, J.; Bontemps-Gracz, M.; Borowski, E. *J. Med. Chem.*, **36**, 38 (1993).
- (42) Tarasiuk, J.; Stefańska, B.; Plodzich, I.; Tkaczyk-Gobis, K.; Seksek, O.; Martelli, S.; Garnier-Suillerot, A.; Borowski, E. *Brit. J. Pharmacol.*, **135**, 1513 (2002).
- (43) Stefańska, B.; Dzieduszycka, M.; Bontemps-Gracz, M.; Borowski, E.; Martelli, S.; Supino, R.; Pratesi, G.; Di Cesare, A.; Zunino, F.; Kusnierczyk, H.; Radzikowski, C.Z. *J. Med. Chem.*, **42**, 3494 (1999).
- (44) Tkaczyk-Gobis, K.; Tarasiuk, J.; Seksek, O.; Stefańska, B.; Borowski, E.; Garnier-Suillerot, A. *Eur. J. Pharmacol.*, **413**, 131 (2001).
- (45) Antonini, I.; Cola, D.; Polucci, P.; Bontemps-Gracz, M.; Borowski, E.; Martelli, S. *J. Med. Chem.*, **38**, 3282 (1995).
- (46) Stefańska, B.; Arciemiuk, M.; Bontemps-Gracz, M.; Dzieduszycka, M.; Kupiec, A.; Martelli, S.; Borowski, E. *Bioorg., Med. Chem.*, **11**, 561 (2003).
- (47) Dzieduszycka, M.; Bontemps-Gracz, M.; Stefańska, B.; Martelli, S.; Piwkowska, A.; Arciemiuk, M.; Borowski, E. *Bioorg., Med. Chem.*, **14**, 2880 (2006).
- (48) Okamoto, Y.; Tanaka, S.; Kitayama, K.; Isomoto, M.; Yanagawa, H.; Kunitomo, J. *Yakugaku Zasshi*, **91**, 684 (1971). Citado en referencia 53.
- (49) Cuiying, H.; Hong, X. *Yaoxue Xuebao*, **20** (2), 112 (1985). Citado en referencia 67.
- (50) Cuiying, H.; Hong, X. *Yaoxue Xuebao*, **19** (2), 471 (1984). Citado en referencia 67.
- (51) Chen, C.-F. *Zhonghua Yaoxue Zazhi*, **44**, 381 (1992). Citado en referencia 60.

- (52) Kunitomo, J.; Satoh, M. *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 2659 (1982).
- (53) Takani, M.; Takasu, Y.; Takahashi, K. *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 3091 (1983).
- (54) Kunitomo, J.; Satoh, M.; Shingu, T. *Tetrahedron*, **39**, 3261 (1983).
- (55) Hu, S.M.; Xu, S.X.; Yao, X.S.; Cui, C.B.; Tezuka, T.; Kikuchi, K. *Chem. Pharm. Bull.*, **41**, 1866 (1993).
- (56) Kunitomo, J., Kaede, S.; Satoh, M. *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 2778 (1985).
- (57) Sugimoto, Y.; Babiker, H.A.A.; Inanaga, S.; Kato, M.; Isogai, A. *Phytochemistry*, **52**, 1431 (1999).
- (58) Kunitomo, J.-I.; Miyata, Y.; *Heterocycles*, **24**, 437 (1986).
- (59) Zhao, S.; Ye, W.; Tan, N.; Zhao, H. *Zhongguo Yaoke Daxue Xuebao*, **20**, 312 (1989). Citado en referencia 61.
- (60) 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**, 968 (2001).
- (61) Kilmer, L.; Vogt, F.G.; Freyer, A.J.; Menachery, M.D.; Adelman, C.M. *J. Nat. Prod.*, **66**, 115 (2003).
- (62) Yu, B.-W.; Meng, L.-H.; Chen, J.-Y.; Zhou, T.-X.; Cheng, K.-F.; Ding, J.; Qin, G.-W. *J. Nat. Prod.*, **64**, 968 (2001).
- (63) Wang, J. C. *Annu. Rev. Biochem.* **65**, 635 (1996).
- (64) Liu, L. F., *Annu. Rev. Biochem.*, **58**, 351 (1989).
- (65) Sobarzo-Sánchez, E.; Olea-Azar, C.; Alarcón, J.; Opazo, L.; Cassels, B.K. *J. Chil. Chem. Soc.*, **48**, 79 (2003).
- (66) a) King, J.; Ramage, G.R. *J. Chem. Soc.*, 936 (1954). b) I. G. Farbenindustrie Akt.-Ges., D.R.P. 627, 258 (1936).
- (67) Sobarzo-Sánchez, E. Síntesis y reactividad en el ámbito de las 7H-dibenzo[de,h]quinolinas. Tesis para optar al grado de Doctor en Química, Facultad de Ciencias, Universidad de Chile (2003).
- (68) Wheler, D.D.; Young, D.C.; Erley, D.S. *J. Org. Chem.*, **22**, 547 (1957).
- (69) Walker, G.N.; Kempton, R.J. *J. Org. Chem.*, **36**, 1413 (1971).
- (70) Shvartsberg, M.S.; Ivanchikova, I.D.; Vasilevsky, S.F. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 2077 (1994).
- (71) Shvartsberg, M.S.; Ivanchikova, I.D.; Vasilevsky, S.F. *Russ. Chem. Bull.*, **47**, 1972 (1998). Citado en referencia 39.
- (72) Ivanchikova, I.D.; Myasnikova, R.N.; Shvartsberg, M.S. *Russ. Chem. Bull.*, **47**, 1975 (1998). Citado en referencia 39.

- (73) Zee-Cheng, R.K.Y.; Pobrebarac, E.G.; Menon, C.S.; Cheng, C.C.J. *J. Med. Chem.*, **22**, 501 (1979).
- (74) Valkanas, G.; Hopff, H. *J. Org. Chem.*, **27**, 3680 (1962).
- (75) Solodar, W.E.; Simon, M. S. *J. Org. Chem.*, **27**, 689 (1962).
- (76) Krapcho, A.P.; Petry, M.E. *J. Heterocycl. Chem.*, **26**, 1509 (1989).
- (77) Tabatskaya, A.A.; Kutasheva, E.F.; Vlasov, V.M. *Mendeleev Commun.*, **163** (1993). Citado en referencia 67.
- (78) Krapcho, A. P.; Shaw, K.J. *J. Org. Chem.*, **48**, 3341 (1983).
- (79) Fabre, J.-L.; Farge, D.; James, C. U.S. Patent N° 4,128,650 (1978).
- (80) Ebel, F. U.S. Patent N° 2,086,704 (1937).
- (81) Boffa, G.; Chiusoli, G. P. U.S. Patent N° 3,912,739 (1975).
- (82) Ribaldone, G. U.S. Patent N° 3,943,136 (1976).
- (83) Boffa, G.; Crotti, A.; Pieri, G.; Mangini, A. U.S. Patent N° 3,678,053 (1972).
- (84) Pieri, G. U.S. Patent N° 4,031,096 (1977).
- (85) Carlini, F.; Paffoni, C.; Boffa, G. *Dyes Pigm.*, **3**, 59 (1982).
- (86) Houlihan W.J.; Manning, R.E. US Pat. 3686207; *Chem. Abstr.*, **77**, 152006 (1972).
- (87) Ahmad, V.U.; Iqbal, S. *Phytochemistry*, **33**, 735 (1993).
- (88) Ahmad, V.U.; Rahman, A.; Rasheed, T.; Rehman, R. *Heterocycles*, **26**, 1251 (1987).
- (89) Rasheed, T.; Khan, M. N. I.; Zhadi, S.S.A.; Durrani, S. *J. Nat. Prod.*, **54**, 582 (1991).
- (90) Ahmad, V.U.; Iqbal, S. *Nat. Prod. Lett.*, **2**, 105 (1993); *Chem. Abstr.*, **120**, 265790 (1994).
- (91) a) Valencia, E.; Freyer, A.J.; Shamma, M.; Fajardo, V. *Tetrahedron Lett.*, **25**, 599 (1984), b) Alonso, R.; Castedo, L.; Dominguez, D. *Tetrahedron Lett.*, **26**, 2925 (1985).
- (92) Manikumar, G.; Shamma, M. *Heterocycles*, **14**, 827 (1980).
- (93) Moniot, J.L.; Hindenlang, D.M.; Shamma, M. *J. Org. Chem.*, **44**, 4347 (1979).
- (94) Winn, M.; Zaugg, H.E. *J. Org. Chem.*, **33**, 3779 (1968).
- (95) Alonso, R.; Castedo, L.; Dominguez, D. *Tetrahedron Lett.*, **26**, 2925 (1985).
- (96) Hitchings, G.J.; Helliwell, M.; Vernon, J.M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **83** (1990).
- (97) Hitchings, G.J.; Vernon, J.M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1757 (1990).
- (98) Heaney H., Shuhaibar, K.F. *Synlett*, 47 (1995).
- (99) El Gihani, N.T.; Heaney, H.; Shuhaibar, K.F. *Synlett*, 871 (1996).