

UNIVERSIDAD DE SANTIAGO

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

LABORATORIO DE QUÍMICA FARMACÉUTICA



**BUTIROFENONAS DE CONFORMACIÓN RESTRINGIDA:  
APROXIMACIONES A LA SÍNTESIS DE ANÁLOGOS  
HETEROCÍCLICOS QUIRALES COMO AGENTES  
ANTIPSICÓTICOS POTENCIALES.**

Memoria que para optar al grado de  
Doctora en Farmacia presenta  
D<sup>a</sup>. Karen Villalba Rodríguez

Santiago de Compostela, Septiembre 2010.



**D. Enrique Raviña Rubira**, Catedrático del área de Química Orgánica, y **D. J Christian Fernández Masaguer**, Profesor Titular de Química Orgánica de la Universidad de Santiago de Compostela,

CERTIFICAN:

Que la presente memoria titulada, **“BUTIROFENONAS DE CONFORMACIÓN RESTRINGIDA: APROXIMACIONES A LA SÍNTESIS DE ANÁLOGOS HETEROCÍCLICOS QUIRALES COMO AGENTES ANTIPSICÓTICOS POTENCIALES”** que para optar al grado de Doctora en Farmacia presenta D<sup>a</sup>. **Karen Villalba Rodríguez**, ha sido realizada bajo nuestra dirección en el Laboratorio de Química Farmacéutica del Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Santiago de Compostela.

Y considerando que constituye el trabajo cumple con los requisitos exigidos para una Tesis Doctoral, autorizamos su presentación en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Santiago de Compostela.

Para que así conste, expiden y firman el presente trabajo certificado en Santiago de Compostela a día de mes de dos mil diez.

Fdo. D. Enrique Raviña Rubira,

Fdo.D. J Christian Fernández Masaguer





**“BUTIROFENONAS DE CONFORMACIÓN RESTRINGIDA:  
APROXIMACIONES A LA SÍNTESIS DE ANÁLOGOS  
HETEROCÍCLICOS QUIRALES COMO AGENTES  
ANTIPSICÓTICOS POTENCIALES”**

Memoria para optar al Grado de Doctor

Fdo. D<sup>a</sup>. Karen Villalba Rodríguez



Parte de los estudios descritos en esta memoria han sido publicados en el artículo:

Aranda, R., Villalba, K., Raviña, E., Masaguer, C. F., Brea, J., Areias, F., Domínguez, E., Selent, Jana., López, L., Sanz, F., Pastor, M., Loza, M. I., "**Synthesis, Binding Affinity, and Molecular Docking Analysis of New Benzofuranone Derivatives as Potential Antipsychotics**". *J. Med. Chem.*, **2008**, 51, 6085.



## RELACION DE ABREVIATURAS EMPLEADAS EN LA PRESENTE MEMORIA

AC	Adenilato ciclasa
AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
Ac <sub>2</sub> O	Anhídrido acético
AMPc	Adenosina monofosfato cíclico
ATP	Adenosina trifosfato cíclico
AS-H	
OAc	Acetato
BH <sub>3</sub> SMe	Complejo borano dimetil sulfuro
Bn	Bencilo
$[\alpha]_D^{25}$	Rotación óptica
CLR	<i>Candida rugosa</i>
CHO	Chinese Hamster Ovary (ovario de Hamster Chino)
col.	Colaboradores
cm	Centímetro
c	Concentración
c	Conversión
CCF	Cromatografía de capa fina
d	Doblete
dd	Doble doblete
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano

DMF	Dimetilformamida
DMFDMA	Dimetilformamida dimetil acetal
DMSO	Dimetilsulfóxido
EM	Espectro de Masas
ed.	Editor
edn.	Edición
ee <sub>p</sub>	exceso enantiomérico del producto
ee <sub>s</sub>	exceso enantiomérico del sustrato
EPS	Efectos extrapiramidales
EM	Espectro de masas
E	Factor de enantioselectividad
<i>et al.</i>	Y colaboradores
FB	4-(4-fluorobenzoil)piperidin-1-ilo
g	Gramo
GPCR	Receptores acoplados a la proteína G
h	Hora
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
Hz	Hertzio
Hex	Hexano
HMPA	Hexametifosforamida
IE	Impacto electrónico
IQ	Ionización química
IR	Infrarrojo
BI	4-(6-fluorobenzod[ <i>d</i> ]isoxazol-3-il)piperidin-1-ilo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento

LDA	Diisopropil amiduro de litio
lit.	Literatura
$\lambda$	Longitud de onda
m	Multiplete
Máx.:	Máximo
MeOH	Metanol
mg	miligrano
M	Molar
mmol	Milimol
mL	Mililitro
min.	Minuto
m/z	Relación masa/carga
NMP	N-metilpirrolidona
<i>o</i>	Orto
<i>p</i>	Para
pág.	Página
Pd-C	Paladio sobre carbono
PLC	<i>Pseudomonas cepacia</i>
p.ej.	Por ejemplo
P.F.	Punto de fusión
PPh <sub>3</sub>	Trifenilfosfina
PPA	Ácido polifosfórico
ppm	Partes por millón
<i>i</i> -PrOH	Isopropanol
ITMS	Ioduro de trimetilsilano

Ps.	<i>Pseudomona</i>
<i>i</i> -PrOH	Isopropanol
R <sub>f</sub>	Factor de retención
RMN	Resonancia magnética nuclear
Rto.	Rendimiento
s	Singlete
SNC	Sistema nervioso central
S <sub>N</sub> 1	Sustitución nucleofílica monomolecular
S <sub>N</sub> 2	Sustitución nucleofílica bimolecular
t	Triplete
<i>t</i> -BuOH	Terc-butanol
t.a	Temperatura ambiente
t <sub>R</sub> :	Tiempo de retención
TEA o Et <sub>3</sub> N	Trietilamina
THF	Tetrahidrofurano
TMEDA	Tetrametiletilendiamina
TMSCl	Cloruro de trimetilsilano
TMSOTf	Trimetilsililtrifluorometanosulfonato
TsCl	Cloruro de <i>p</i> -toluensulfonilo
<i>p</i> -TsOH o ATS	Ácido <i>p</i> -toluenosulfónico
UV	Ultravioleta
v:v	Relación volumen: volumen
y col.	Y colaboradores
δ	Desplazamiento químico
μL	Microlitro





## **ÍNDICE**



# ÍNDICE

<b>RELACIÓN DE COMPUESTOS DESCRITOS</b>	1
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	10
<b>1.1.- <u>ESQUIZOFRENIA.</u></b>	10
1.1.1.- INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.	10
1.1.2.- HIPÓTESIS NEUROQUÍMICAS DE LA ESQUIZOFRENIA.	15
1.1.2.1.- Hipótesis dopaminérgica	15
1.1.2.2.- Hipótesis serotoninérgica.	19
1.1.2.3.- Hipótesis glutamatérgica.	21
1.1.2.4.- Otras hipótesis.	24
1.1.3.- POSIBLES RECEPTORES IMPLICADOS EN LA ESQUIZOFRENIA	27
1.1.3.1.- Receptores de dopamina.	27
1.1.3.2.-Receptores de serotonina.	31
1.1.3.3.- Receptores de glutamato.	34
1.1.3.4.- Receptores de GABA.	37
1.1.4.- TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA.	39
1.1.4.1.- Antipsicóticos de primera generación o Antipsicóticos Típicos (APG).	39
1.1.4.2.- Antipsicóticos de segunda generación o Antipsicóticos Atípicos (ASG).	40
1.1.4.3.- Agonistas parciales de DA..	42
1.1.5.- NUEVAS DIANAS FARMACOLÓGICAS EN ESQUIZOFRENIA.	44
1.1.5.1.- Receptores muscarínicos y colinérgicos	46
1.1.5.2.- Receptores nicotínicos neuronales.	47
1.1.5.3.- Receptor H <sub>3</sub> de histamina.	48
1.1.5.4.- Receptores de glutamato.	49
1.1.5.5.- Receptores de DA.	52
1.1.5.6.- Receptores de serotonina.	55
1.1.5.7.- Otras dianas.	57

1.2.- CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIPSICÓTICOS.	58
1.2.1.- ANTIPSICÓTICOS TRICÍCLICOS.	59
1.2.1.1.- Derivados de la fenotiazina.	59
1.2.1.2.- Tioxantenos.	62
1.2.1.3.- Antipsicóticos tricíclicos con el anillo central de siete miembros.	63
1.2.2.- DERIVADOS INDÓLICOS.	65
1.2.3.- BENZAMIDAS.	66
1.2.4.- BUTIROFENONAS Y COMPUESTOS RELACIONADOS.	68
1.2.5.- 4-(BENCISOXAZOLIL)PIPERIDINAS.	73
1.2.6. OTROS NEUROLÉPTICOS.	75
1.3.- QUIRALIDAD Y ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA.	77
1.3.1.- INTRODUCCIÓN.	77
1.3.2.- MODELO DE ‘TRES PUNTOS DE CONTACTO’	80
1.3.3.- REGLA DE PFEIFFER	82
1.3.4.- IMPORTANCIA EN LA SÍNTESIS DE COMPUESTOS ENANTIOMÉRICAMENTE PUROS.	83
1.3.4.1.- Enantioselectividad	84
1.3.4.1.a.- El distómero no presenta serios efectos colaterales.	84
1.3.4.1.b.- El distómero presenta efectos colaterales indeseados	86
1.3.4.1.c.- Ambos isómeros presentan diferentes efectos terapéuticos.	88
1.3.4.1.d.- La combinación de enantiómeros conlleva ventajas terapéuticas.	88
1.3.4.1.e.- Inversión metabólica quiral:	89
1.3.4.1.f.- Fármacos sintéticos actuales:	91
1.3.4.1.g.- “ <u>Chiral Switch</u> ”.	93
<b>2. OBJETIVO DEL TRABAJO</b>	<b>98</b>
2.1.- ANTECEDENTES.	98
2.1.1. Análogos carbocíclicos de conformación restringida.	98
2.1.2. Análogos heterocíclicos de conformación restringida.	101
2.2.- OBJETIVOS.	109
<b>3. QUÍMICA: PARTE TEÓRICA Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS</b>	<b>116</b>

3.1.- PREPARACIÓN DE ANÁLOGOS BUTIROFENÓNICOS EN SERIES HETEROCÍCLICAS	116
3.1.1. PLANTEAMIENTO SINTÉTICO GENERAL	116
3.1.2.- PROCEDIMIENTOS SINTÉTICOS: RESÚMEN GENERAL	120
3.1.2.1.- Preparación de las 6-(Aminometil)-6,7-dihidrobenzo[b] furan -4(5 <i>H</i> )-onas <b>17, 18 y 19.</b>	120
3.1.2.2.- Preparación de las 3-Etil-6-(aminometil)-2-metil-6,7-dihidroindol -4(5 <i>H</i> )-onas 24, 25 y 26.	123
3.1.2.3.- Preparación de las 2-(Aminometil)-1,2-dihidrocarbazol-4(3 <i>H</i> ) -onas, <b>35, 36 y 37.</b>	126
3.1.3.- PREPARACIÓN DEL “SINTÓN” COMÚN A LOS SISTEMAS HETEROCÍCLICOS.	129
3.1.4.- PROTECCIÓN DEL GRUPO HIDROXILO DEL ALCOHOL 1,4-DIHIDRO-3,5-DIMETOXIBENCÍLICO, <b>3.</b>	130
3.1.4.1.- FORMACIÓN DEL METILÉTER: Obtención del 1,5-Dimetoxi-3- (metoximetil)-1,4-ciclohexadieno, <b>27a.</b>	130
3.1.4.2.- FORMACIÓN DEL BENCILÉTER: Obtención del 1,5-Dimetoxi-3-(benciloximetil)-1,4-ciclohexadieno, <b>27b.</b>	132
3.1.5.- HIDRÓLISIS DE LOS ÉTERES ENÓLICOS <b>3, 27a y 27b.</b>	134
3.1.6.- CICLACIÓN Y OBTENCIÓN DE LOS TRES SISTEMAS HETEROCÍCLICOS.	138
3.1.6.1.- “ <u>FUROANULACIÓN</u> ” DEL ALCOHOL 1,4-DIHIDRO-3,5- <u>DIMETOXIBENCÍLICO.</u> Preparación de 6-(Hidroximetil)-6,7- dihidrobenzo[b]furan-4(5 <i>H</i> )-ona, <b>5.</b>	138
3.1.6.2.- <u>CONDENSACIÓN DE KNORR.</u> Síntesis de la 6-(hidroximetil)-3- etil- 2-metil-6,7-dihidroindol-4(5 <i>H</i> )-ona, <b>20</b> y la 6-(acetoximetil)-3- etil-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5 <i>H</i> )-ona, <b>21.</b> <b>¡Error! Marcador no definido.</b>	141
3.1.6.3.- <u>CICLACIÓN Y OBTENCIÓN DEL SISTEMA CARBAZOL.</u>	147
Síntesis de 5-(Metoximetil)-1,2,dihidrocarbazol-4(3 <i>H</i> )-ona, <b>30a</b> y 5- (Benciloximetil)-1,2-dihidrocarbazol-4(3 <i>H</i> )-ona, <b>30b.</b>	

3.1.6.3.a.- <u>MÉTODO A: SÍNTESIS DE FISCHER DE INDOLES.</u>	148
3.1.6.3.b.- <u>MÉTODO B: CICLACIÓN CATALIZADA POR Cu<sup>+</sup>.</u>	151
3.1.6.3.c.- <u>MÉTODO C: CICLACIÓN CATALIZADA POR Pd.</u>	155
3.1.6.3.c.1.- Preparación de los intermedios 5-(Metoximetil) -3-[(2-iodofenil)amino-2-ciclohexen-1-ona ( <b>29a</b> ) y 5-(Benciloximetil)-3-[(2-iodofenil)amino-2- ciclohexen-1-ona ( <b>29b</b> ).	155
3.1.6.3.c.2.- Obtención de las carbazolonas <b>30a</b> y <b>30b</b> .	157
3.1.7.- ELIMINACIÓN DE GRUPOS PROTECTORES: SÍNTESIS DE LA 2- (HIDROXIMETIL)-1,2-DIHIDROCARBAZOL-4(3 <i>H</i> )-ONA, <b>31</b> .	163
3.1.7.1.- <u>SÍNTESIS DEL ALCOHOL 31</u> : desmetilación de <b>30a</b> .	163
3.1.7.2.- <u>SÍNTESIS DEL ALCOHOL 31</u> : desbencilación de <b>30b</b> .	168
3.1.8.- FORMACIÓN DE LOS TOSILATOS: OBTENCIÓN DE <b>16</b> , <b>22</b> Y <b>33</b> .	
• 6-( <i>p</i> -Tolilsulfoniloxi)-6,7-dihidrobenzo[ <i>b</i> ]furan-4(5 <i>H</i> )-ona, <b>16</b> .	
• 3-etil-6-( <i>p</i> -tolilsulfoniloxi)-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5 <i>H</i> )-ona, <b>22</b> .	
• 2-( <i>p</i> -Tolilsulfoniloxi)-1,2-dihidrocarbazol-4(3 <i>H</i> )-ona, <b>33</b> .	173
3.1.9.- OBTENCIÓN DE LAS AMINAS FINALES:	
• 6-(Aminometil)-6,7-dihidrobenzo[ <i>b</i> ]furan-4(5 <i>H</i> )-onas, <b>17</b> , <b>18</b> y <b>19</b> .	
• 3-Etil-6-(aminometil)-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5 <i>H</i> )-onas, <b>24</b> , <b>25</b> y <b>26</b> .	
• 2-(Aminometil)-1,2-dihidrocarbazol-4(3 <i>H</i> )-onas, <b>35</b> , <b>36</b> , <b>37</b> .	178
3.1.9.1.- <u>VÍA TOSILATO</u>	178
3.1.9.2.- <u>VÍA BROMURO</u> : Obtención de la 6-[4-(4-Fluorobenzoil)piperidin- 1-il)metil]-6,7-dihidrobenzo[ <i>b</i> ]furan-4(5 <i>H</i> )-ona, <b>17</b> .	184
3.1.9.3.- <u>OBTENCIÓN DIRECTA DESDE EL ALCOHOL. SÍNTESIS DE:</u>	
• 6-[4-(6-Fluoroindol-3-il)piperidin-1-il)metil]-6,7-dihidrobenzofuran- 4(5 <i>H</i> )-ona, <b>19</b> .	
• 3-Etil-6-[4-(4-fluorobenzoil)piperidin-1-il)metil]-2-metil-6,7- dihidroindol-4(5 <i>H</i> ) -ona, <b>24</b> .	
• 3-Etil-6-[4-(6-fluoroindol-3-il)piperidin-1-il)metil]-2-metil-6,7- dihidroindol-4 (5 <i>H</i> )-ona, <b>26</b> .	187
3.1.10.- OBTENCIÓN DE INTERMEDIOS ENANTIOMÉRICAMENTE PUROS	192

3.1.10.1- <u>ESTRATEGIAS EMPLEADAS PARA OBTENER</u>	192
<u>COMPUESTOS ENANTIOMÉRICAMENTE PUROS</u>	
3.1.10.2.-RESOLUCIONES.	194
3.1.10.2.a.- <u>Resoluciones clásicas.</u>	194
3.1.10.2.b.- <u>Resoluciones Cromatográficas</u>	196
3.1.10.2.c.- <u>Resoluciones Cinéticas.</u>	196
3.1.11.- SÍNTESIS ASIMÉTRICA O ESTEREOSELECTIVA: Síntesis	198
enantioselectiva de (S)-6-(bromometil)-6,7-dihidrobenzo[b]furan-4(5H)- ona, (+)-7.	
3.1.11.1.- <u>DISCUSIÓN DEL PLANTEAMIENTO GENERAL.</u>	200
3.1.11.1.a.- Obtención del ácido 3-(2-furil)propanoico, <b>9</b> .	206
3.1.11.1.b.- Obtención de la (4R,5S)-3-[3-(2-furil)propionil]-4-metil-5- fenil-oxazolidin-2-ona, <b>10</b> .	208
3.1.11.1.c.- Reacción de alquilación estereoselectiva	211
3.1.11.1.d.- Ruptura del auxiliar quiral y obtención del hemiéster, <b>12</b> .	
3.1.11.1.e.- Reacción de reducción y obtención del hidroxieéster, <b>13</b> .	222
3.1.11.1.f.- Reacción de lactonización y obtención de la butirolactona, <b>14</b> .	226
3.1.11.1.g.- Apertura de la lactona y obtención del bromoácido, <b>15</b> .	230
3.1.11.1.h.- Reacción de ciclación y obtención de la bromocetona, (+)-7.	233
3.1.12.- RESOLUCIÓN ENZIMÁTICA DE LAS HIDROXICETONAS.	
Obtención de intermedios enantioméricamente puros para las tres series.	236
3.1.12.1- <u>RESOLUCIONES ENZIMÁTICAS.</u>	236
3.1.12.1.a.- Las Enzimas.	236
3.1.12.1.a.1.- <i>Lipasas</i> .	238
3.1.12.1.b.- Enantioselectividad de las lipasas.	243
3.1.12.1.c.- Enantiopreferencia de las lipasas.	246
3.1.12.2.- <u>IMPORTANCIA DE LA INMOVILIZACIÓN DE ENZIMAS.</u>	247
3.1.12.2.a.- Aspectos Generales sobre la Inmovilización de Enzimas.	248
3.1.12.2.b.- Efectos de la Inmovilización.	255
3.1.12.3.- <u>DISCUSIÓN DEL PLANTEAMIENTO SINTÉTICO DE LA</u>	257
<u>RESOLUCIÓN ENZIMÁTICA.</u>	
3.1.12.3.a.- <u>RESOLUCIÓN ENZIMÁTICA EN SISTEMAS</u>	259



<u>BENZOFURANOS</u> . Obtención de (+)- y (-)-6-(hidroximetil)-6,7-dihidrobenzo[b]furan-4(5 <i>H</i> )-onas, (+)- <b>5</b> y (-)- <b>5</b> .	
3.1.12.3.b.- <u>RESOLUCIÓN ENZIMÁTICA EN SISTEMAS INDOL</u> . Obtención de (+)- y (-)-3-etil-6-(hidroximetil)-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5 <i>H</i> )-ona, (+)- <b>20</b> y (-)- <b>20</b> .	267
3.1.12.3.c.- <u>RESOLUCIÓN ENZIMÁTICA EN SISTEMAS CARBAZOL</u> . Obtención de (+)- y (-)-2-(hidroximetil)-1,2-dihidrohidro carbazol-4(3 <i>H</i> )-ona, (+)- <b>31</b> y (-)- <b>31</b> .	275
3.1.13.- <u>OBTENCIÓN LOS TOSILATOS ENANTIOMÉRICAMENTE PUROS</u> :	
• 6-( <i>p</i> -Tolilsulfoniloxi)-6,7-dihidrobenzo[b]furan-4(5 <i>H</i> )-onas, (+)- <b>16</b> y (-)- <b>16</b> .	
• 3-Etil-6-( <i>p</i> -tolilsulfoniloxi)-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5 <i>H</i> )-onas, (+)- <b>22</b> y (-)- <b>22</b> .	
• 2-( <i>p</i> - Tolilsulfoniloxil)-1,2-dihidrocarbazol-4(3 <i>H</i> )-onas, (+)- <b>33</b> y (-)- <b>33</b> .	281
3.1.14.- <u>OBTENCIÓN DE LAS AMINOMETILHETEROCICLOALCANONAS FINALES ENANTIOMÉRICAMENTE PURAS</u> :	283
3.1.14.1.- Preparación de las 6-(Aminometil)-6,7-dihidrobenzo[b]furan-4(5 <i>H</i> )-onas, (+)- <b>17</b> y (-)- <b>17</b> ; (+)- <b>18</b> y (-)- <b>18</b> ; (+)- <b>19</b> y (-)- <b>19</b> .	283
3.1.14.2.- Preparación de las 3-Etil-6-(aminometil)-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5 <i>H</i> )-onas, (+)- <b>24</b> y (-)- <b>24</b> ; (+)- <b>25</b> y (-)- <b>25</b> ; (+)- <b>26</b> y (-)- <b>26</b> .	286
3.1.14.3.- Preparación de las 2-(Aminometil)-1,2-dihidrocarbazol-4(3 <i>H</i> )-onas, (+)- <b>35</b> y (-)- <b>35</b> ; (+)- <b>36</b> y (-)- <b>36</b> ; (+)- <b>37</b> y (-)- <b>37</b> .	288
3.1.15.- <u>DETERMINACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN ABSOLUTA</u> .	290
<u>3.1.15.1.- SERIE BENZOFURANO</u>	290
<u>3.1.15.2.- SERIE INDOL</u>	294
<u>3.1.15.3.- SERIE CARBAZOL</u>	297
<b>4. PARTE EXPERIMENTAL</b>	303
4.1.- ASPECTOS GENERALES.	303
4.2.- PREPARACIÓN DEL SINTON COMÚN A TODOS LOS HETEROCICLOS:	305

Obtención del alcohol 1,4-Dihidro-3,5-dimetoxibencilico, <b>3</b> .	
4.3.- PROTECCIÓN DEL GRUPO HIDROXILO DEL ALCOHOL 1,4-DIHIDRO -3,5-DIMETOXI BENCÍLICO, <b>3</b> .	308
4.3.1.- Formación del metiléter. Obtención del 1,5-Dimetoxi-3-(metoximetil)-1,4-ciclohexadieno, <b>27a</b> .	308
4.3.2.- Formación del benciléter. Obtención del 1,5-Dimetoxi-3-(benciloximetil)-1,4-ciclohexadieno, <b>27b</b> .	310
4.4.- HIDRÓLISIS DE LOS ÉTERES ENÓLICOS <b>3, 27a, 27b</b> .	313
4.4.1.- Preparación de 5-(Hidroximetil)ciclohexano-1,3-diona a partir del alcohol, <b>3</b> .	313
4.4.2.- Preparación de 5-(Metoximetil)ciclohexano-1,3-diona a partir del éter, <b>27a</b> .	313
4.4.3.- Preparación de 5-(Benciloximetil)ciclohexano-1,3-diona a partir del éter, <b>27b</b> .	314
4.5.- CICLACIÓN Y OBTENCIÓN DE LOS TRES SISTEMAS HETEROCÍCLICOS.	317
4.5.1.- Preparación de la 6-(Hidroximetil)-6,7-dihidrobenzo[b]furan-4(5H)-ona, <b>5</b> .	317
4.5.2.1. Obtención de la 3-Etil-6-(hidroximetil)-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5H)-ona, <b>20</b> .	322
4.5.2.2.- Obtención de la 3-Etil-6-(acetoximetil)-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5H)-ona, <b>21</b> .	325
4.5.2.2.a.- Desacetilación de la 3-Etil-6-(acetoximetil)-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5H)-ona, <b>21</b> : Obtención del alcohol, <b>20</b> .	328
4.5.3.- CICLACIÓN Y OBTENCIÓN DEL SISTEMA CARBAZOL.	
Síntesis de 2-(Metoximetil)-1,2-dihidrocarbazol-4(3H)-ona ( <b>30a</b> ) y 2-(Benciloximetil)-1,2-dihidro carbazol-4(3H)-ona ( <b>30b</b> ).	329
4.5.3.1.- <u>MÉTODO A: SÍNTESIS DE FISCHER DE INDOLES</u>	329
4.5.3.2.- <u>MÉTODO B: CICLACIÓN CATALIZADA POR Cu<sup>+</sup></u> .	330
4.5.3.2.a.- Obtención de la 2-(Metoximetil)-1,2-dihidro-carbazol-4(3H)-ona, <b>30a</b> .	330

4.5.3.3.- <u>MÉTODO C: SÍNTESIS DE CARBAZOLES POR CICLACIÓN CATALÍTICA O REACCIÓN INTRAMOLECULAR DE HECK.</u>	330
4.5.3.3.a.- Obtención del compuesto <b>29a</b> y <b>29b</b> .	330
4.5.3.3.a.1.- 5-(Metoximetil)-3-(2-iodofenilamino)-ciclohex-2-enona, <b>29a</b> .	330
4.5.3.3.a.2.- 5-(Benciloximetil)-3-(2-iodofenilamino)ciclohexen-2-ona, <b>29b</b>	335
4.5.3.3.b.- Obtención del compuesto <b>30a</b> y <b>30b</b> .	338
4.5.3.3.b.1.- Obtención de la 2-(Metoximetil)-1,2-dihidrocarbazol-4(3 <i>H</i> )-ona, <b>30a</b> .	338
4.5.3.3.b.2.- Obtención de la 2-(Benciloximetil)-1,2-dihidrocarbazol-4(3 <i>H</i> )-ona, <b>30b</b> .	341
4.6.- ELIMINACIÓN DE GRUPOS PROTECTORES: SÍNTESIS 2-(HIDROXIMETIL)-1,2-DIHIDROCARBAZOL-4(3 <i>H</i> )-ONA, <b>31</b> .	344
4.6.1.- Síntesis del alcohol, <b>31</b> : desmetilación con BBr <sub>3</sub> .	344
4.6.2.- Síntesis del alcohol, <b>31</b> : desbencilación vía hidrogenación catalítica	347
4.6.2.1.- Desbencilación por hidrogenación con 10% Pd/C, H <sub>2</sub> en EtOH, THF, CHCl <sub>3</sub> y 20% Pd/C, H <sub>2</sub> en THF y CHCl <sub>3</sub>	347
4.6.2.2.- Desbencilación por hidrogenación con 20% Pd(OH) <sub>2</sub> /C, H <sub>2</sub> en THF/MeOH 9:1 y con CHCl <sub>3</sub>	348
4.6.3.- Desbencilación de <b>30b</b> con ITMS CHCl <sub>3</sub>	348
4.6.4.- Desbencilación de <b>30b</b> con I <sub>2</sub> en Ac <sub>2</sub> O. Obtención de la 2-(Acetoximetil)-1,2-dihidrocarbazol-4(3 <i>H</i> )-ona, <b>32</b> .	349
4.7.- FORMACIÓN DE LOS TOSILATOS:	
• 6-( <i>p</i> -Tolilsulfonilo)-6,7-dihidrobenczo [b]furan-4(5 <i>H</i> )-ona, <b>16</b> .	
• 3-Etil-6-( <i>p</i> -tolilsulfonilo)-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5 <i>H</i> )-ona, <b>22</b> .	
• 2-( <i>p</i> -Tolilsulfonilo)-1,2-dihidrocarbazol-4(3 <i>H</i> )-ona, <b>33</b> .	352
4.7.1.- Obtención del 6-( <i>p</i> -Tolilsulfonilo)-6,7-dihidrobenczo [b]furan-4(5 <i>H</i> )-ona, <b>16</b> .	353
4.7.2.- Obtención del 3-Etil-6-( <i>p</i> -tolilsulfonilo)-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5 <i>H</i> )-ona, <b>22</b> .	356

4.7.3.- Obtención del 2-( <i>p</i> -Tolilsulfoniloxi)-1,2-dihidro carbazol-4(3 <i>H</i> )-ona, <b>33</b> .	359
4.8.- OBTENCIÓN DE LAS AMINAS FINALES:	
• 6-(Aminometil)-6,7-dihidrobenzo[b]furan-4(5 <i>H</i> )-onas, <b>17, 18 y 19</b> .	
• 3-Etil-6-(aminometil)-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5 <i>H</i> )-onas, <b>24, 25 y 26</b> .	
• 2-(Aminometil)-1,2-dihidrocarbazol-4(3 <i>H</i> )-onas, <b>35, 36, 37</b> .	362
4.8.1.- <u>VÍA TOSILATO</u> :	362
4.8.1.1.- SÍNTESIS DE 6-(AMINOMETIL)-6,7-DIHIDROBENZO [B]FURAN-4(5 <i>H</i> )-ONAS, <b>17, 18 Y 19</b> .	363
4.8.1.1.a.- Obtención de la 6-[(4-(4-Fluorobenzoil)piperidin-1-il) metil]-6,7-dihidro benzo[b]furan-4(5 <i>H</i> )-ona, <b>17</b> .	363
4.8.1.1.b.- Obtención de la 6-[(4-(6-Fluorobencisoxazol-3-il)piperidin-1- il)metil]-6,7-dihidrobenzo[b]furan-4-(5 <i>H</i> )-ona, <b>18</b> .	367
4.8.1.1.c.- Obtención de la 6-[(4-(6-Fluoroindol-3-il)piperidin-1-il)metil]- 6,7-dihidrobenzo[b]furan-4-(5 <i>H</i> )-ona, <b>19</b> .	370
4.8.1.2.- SÍNTESIS DE LAS 3-ETIL-6-(AMINOMETIL)-2-METIL -6,7-DIHIDRO INDOL-4(5 <i>H</i> )-ONAS, <b>24, 25 Y 26</b> .	374
4.8.1.2.a.- Obtención de la 3-Etil-6-[(4-(4-fluorobenzoil)piperidin-1- il)metil]-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5 <i>H</i> )-ona, <b>24</b> .	374
4.8.1.2.b.- Obtención de la 3-Etil-6-[(4-(6-fluorobenzod]isoxazol -3-il)piperidin-1-il)metil]-2-metil-6,7-dihidroindol -4(5 <i>H</i> )-ona, <b>25</b> .	378
4.8.1.2.c.- Obtención del 3-Etil-6-[(4-(6-fluoroindol-3-il)piperidin-1- il)metil]-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5 <i>H</i> )-ona, <b>26</b> .	382
4.8.1.3.- SÍNTESIS DE 2-(AMINOMETIL)-1,2-DIHIDRO CARBAZOL-4(3 <i>H</i> )-ONAS, <b>35, 36 y 37</b> .	386
4.8.1.3.a.- Obtención de 2-[(4-(4-Fluorobenzoil)piperidin-1-il) metil]-1,2-dihidro carbazol -4(3 <i>H</i> )-ona, <b>35</b> .	386
4.8.1.3.b.- Obtención de 2-[(4-(6-Fluorobenzod]isoxazol-3-il) piperidin-1-il)metil]-1,2-dihidrocarbazol-4(3 <i>H</i> )-ona, <b>36</b> .	390
4.8.1.3.c.- Obtención de 2-[(4-(6-Fluoro-indol-3-il)piperidin-1-il) metil]-1,2-dihidro carbazol-4(3 <i>H</i> )-ona, <b>37</b> .	394
4.8.2.- <u>VÍA BROMO</u> : Obtención de la 6-[(4-(4-Fluorobenzoil)piperidin-1-	

il)metil]-6,7-dihidrobenzo[b]furan-4(5 <i>H</i> )-ona, <b>17</b> .	398
4.8.3. - <u>VÍA DIRECTA</u> , desde el alcohol: Obtención de:	
• 6-[(4-(6-Fluoroindol-3-il)piperidin-1-il)metil]-6,7-dihidrobenzo [b]furan-4(5 <i>H</i> )-ona, <b>19</b> .	
• 3-Etil-6-[(4-(4-fluorobenzoil)piperidin-1-il) metil]-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5 <i>H</i> )-ona, <b>24</b> .	
• 3-etil-6-[( <i>p</i> -Fluoroindolacil)piperidin-1-il) metil]-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5 <i>H</i> )-ona, <b>26</b> .	399
4.8.3.1.- Formación del ioduro de (cianometil)trimetilfosfonio.	399
4.8.3.2.- Obtención de las aminoheterocicloalcanonas <b>19</b> , <b>24</b> y <b>26</b> .	400
4.9.- <u>SÍNTESIS ASIMÉTRICA O ESTEREOSELECTIVA</u> : Síntesis enantioselectiva de ( <i>S</i> )-6-(Bromometil)-6,7-dihidrobenzo[b]furan -4(5 <i>H</i> )-ona, (+)- <b>7</b> .	401
4.9.1.- Obtención del ácido 3-(Furan-2-il)propanoico, <b>9</b> .	401
4.9.2.- Obtención de la (4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-3-[3-(Furan-2-il)propionil]-4-metil- 5-feniloxazolidin-2-ona, <b>10</b> .	404
4.9.3.- Reacción de alquilación estereoselectiva	409
4.9.4.- Ruptura del auxiliar quiral y obtención del hemiéster, <b>12</b>	413
4.9.5.- Reacción de reducción y obtención del hidroxieéster, <b>13</b> .	416
4.9.6.- Reacción de lactonización y obtención de la butirolactona, <b>14</b> .	419
4.9.7.- Apertura de la lactona y obtención del bromo ácido, <b>15</b> .	422
4.9.8.- Reacción de ciclación y obtención de la bromocetona, (+)- <b>7</b> .	424
4.10.- <u>RESOLUCIÓN ENZIMÁTICA DE LAS HIDROXICETONAS</u> . Obtención de intermedios enantioméricamente puros para las tres series.	428
4.10.1.- <u>RESOLUCIÓN ENZIMÁTICA EN SISTEMAS BENZOFURANOS</u> . Obtención de (+)- y (-)- 6-(Hidroximetil)-6,7-dihidrobenzo[b]furan -4(5 <i>H</i> )-ona, (+)- <b>5</b> y (-)- <b>5</b> .	428
4.10.1.1.- Resolución enzimática vía acetilación	428
4.10.1.1.a- Reacción de desacetilación química.	433
4.10.2.- <u>RESOLUCIÓN ENZIMÁTICA EN SISTEMAS INDOL</u> . Obtención de (+)- y (-)-3-Etil-6-(hidroximetil)-2-metil-6,7-dihidroindol -4(5 <i>H</i> )-ona, (+)- <b>20</b> y (-)- <b>20</b> .	434

4.10.2.1.- Resolución enzimática vía desacetilación.	434
4.10.2.1.a.- Reacción de desacetilación química: del 3-Etil-6-(acetoximetil)-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5H)-ona, (-)- <b>21</b> : Obtención del alcohol, (-)- <b>20</b> .	436
4.10.2.1.b.- Reacción de acetilación química.	437
4.10.3.- <u>RESOLUCIÓN ENZIMÁTICA EN SISTEMAS CARBAZOL</u>	
. Obtención de (+)- y (-)-2-(Hidroximetil)-1,2-dihidrohidrocarbazol-4(3H)-ona, (+)- <b>31</b> y (-)- <b>31</b> .	438
4.10.3.1.- Resolución enzimática vía acetilación	438
4.10.3.1.a.- Reacción de desacetilación química.	440
4.10.3.1.b.- Reacción de acetilación química.	441
4.11.- <u>OBTENCIÓN LOS TOSILATOS ENANTIOMERICAMENTE PUROS:</u>	
• 6-( <i>p</i> -Tolilsulfoniloxi)-6,7-dihidrobenczo[b]furan-4(5H)-onas, (+)- <b>16</b> y (-)- <b>16</b> .	
• 3-Etil-6-( <i>p</i> -tolilsulfoniloxi)-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5H)-onas, (+)- <b>22</b> y (-)- <b>22</b> .	
• 2-( <i>p</i> -Tolilsulfoniloxi)-1,2-dihidrocarbazol-4(3H)-onas, (+)- <b>33</b> y (-)- <b>33</b> .	442
4.11.1.- <u>6-(<i>p</i>-Tolilsulfoniloxi)-6,7-dihidrobenczo[b]furan-4(5H)-onas, (+)-<b>16</b> y (-)-<b>16</b>.</u>	443
4.11.1.a.- (+)-6-( <i>p</i> -Tolilsulfoniloximetil)-6,7-dihidrobenczo[b]furan-4(5H)-ona, (+)- <b>16</b> .	443
4.11.1.b.- (-)-6-( <i>p</i> -Tolilsulfoniloxi)-6,7-dihidrobenczo[b]furan-4(5H)-ona, (-)- <b>16</b> .	443
4.11.2.- <u>3-Etil-6-(<i>p</i>-tolilsulfoniloxi)-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5H)-onas, (+)-<b>22</b> y (-)-<b>22</b>.</u>	444
4.11.2.a.- (+)-3-Etil-6-( <i>p</i> -tolilsulfoniloxi)-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5H)-ona, (+)- <b>22</b> .	444
4.11.2.b.- (-)-3-Etil-6-( <i>p</i> -tolilsulfoniloxi)-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5H)-ona, (-)- <b>22</b> .	444
4.11.3.- <u>2-(<i>p</i>-Tolilsulfoniloxi)-1,2-dihidrocarbazol-4(3H)-onas, (+)-<b>33</b> y (-)-<b>33</b>.</u>	445
4.11.3.a.- (+)-2-( <i>p</i> -Tolilsulfoniloxi)-1,2-dihidrocarbazol-4(3H)-ona, (+)- <b>33</b> .	445
4.11.3.b.- (-)-2-( <i>p</i> -Tolilsulfoniloxi)-1,2-dihidrocarbazol-4(3H)-ona,	445

(-)-33.

4.12.- OBTENCIÓN DE LAS AMINOMETILHETEROCICLO

ALCANONAS FINALES ENANTIOMÉRICAMENTE PURAS: 446

4.12.1.- Preparación de las 6-(Aminometil)-6,7-dihidrobenzo[b]furan-4(5H)-  
onas, (+)-17 y (-)-17; (+)-18, (-)-18; (+)-19 y (-)-19. 446

4.12.1.a.1.- (+)-6-[(4-(4-Fluorobenzoil)piperidin-1-il)metil] -6,7-  
dihidrobenzo[b]furan-4(5H)-ona, (+)-17, (+)-**QF1003B.** 447

4.12.1.a.2.- (-)-6-[(4-(4-Fluorobenzoil)piperidin-1-il)metil] -6,7-  
dihidrobenzo[b]furan-4(5H)-ona, (-)-17, (-)-**QF1003B.** 447

4.12.1.b.1.- (+)-6-[(4-(6-Fluorobenzo[d]isoxazol-3-il) piperidin-1-  
il)metil]-6,7-dihidrobenzo[b]furan-4-(5H)-ona, (+)-18, (+)-  
**QF1004B.** 448

4.12.1.b.2.- (-)-6-[(4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il) piperidin-1-  
il)metil]-6,7- dihidro benzo[b] furan-4-(5H)-ona, (-)-18,  
**(-)-QF1004B.** 448

4.12.1.c.1.- (+)-6-[(4-(6-Fluoroindol-3-il)piperidin-1-il)metil]  
-6,7-dihidrobenzo[b] furan-4-(5H) -ona, (+)-19, (+)-  
**QF1002B.** 449

4.12.1.c.2.- (-)-6-[(4-(6-Fluoroindol-3-il)piperidin-1-il)metil]  
-6,7-dihidrobenzo[b] furan-4-(5H) -ona, (-)-19, (-)-  
**QF1002B.** 449

4.12.2.- Preparación de las 3-Etil-6-(aminometil)-2-metil -6,7-dihidroindol  
-4(5H)-onas, (+)-24 y (-)-24; (+)-25 y (-)-25; (+)-26 y (-)-26. 450

4.12.2.a.1.- (+)-3-Etil-6-[(4-(4-fluorobenzoil)piperidin-1-il)metil]  
-2-metil-6,7-dihidro indol-4(5H) -ona, (+)-24, (+)-**QF408B.** 451

4.12.2.a.2.- (-)-3-Etil-6-[(4-(4-fluorobenzoil)piperidin-1-il)metil]  
-2-metil-6,7-dihidro indol-4(5H)-ona, (-)-24, (-)- **QF408B.** 451

4.12.2.b.1.- (+)-3-Etil-6-[(4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)  
piperidin-1-il)metil]-2-metil-6,7-dihidroindol  
-4(5H)-ona, (+)-25, (+)-**QF409B.** 452

4.12.2.b.2.- (-)-3-Etil-6-[(4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il) 452

piperidin-1-il)metil]-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5 <i>H</i> )-ona, <b>(-)-25, (-)-QF409B.</b>	
4.12.2.c.1.- (+)-3-Etil-6-[(4-(6-fluoroindol-3-il)piperidin-1-il) metil]-2-metil-6,7-dihidroindol -4(5 <i>H</i> )-ona, <b>(+)-26, (+)-QF406B.</b>	453
4.12.2.c.2.- (-)-3-Etil-6-[(4-(6-fluoroindol-3-il)piperidin-1-il) metil]-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5 <i>H</i> )-ona, <b>(-)-26, (-)-QF406B.</b>	453
4.12.3.- <u>Preparación de las 2-(Aminometil)-1,2-dihidrocarbazol-4(3<i>H</i>)-onas,</u> <u><b>(+)-35, (-)-35; (+)-36, (-)-36 y (+)-37, (-)-37.</b></u>	454
4.12.3.1.a.- (+)-2-[(4-(4-Fluorobenzoil)piperidin-1-il)metil]-1,2- dihidrocarbazol-4(3 <i>H</i> )-ona, <b>(+)-35, (+)-QF2003B.</b>	455
4.12.3.1.b.- (-)-2-[(4-(4-Fluorobenzoil)piperidin-1-il)metil]-1,2- dihidrocarbazol-4(3 <i>H</i> )-ona, <b>(-)-35, (-)-QF2003B</b>	455
4.12.3.2.a.- (+)-2-[(4-(6-Fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)piperidin-1-il) metil]-1,2-dihidrocarbazol-4(3 <i>H</i> )-ona, <b>(+)-36, (+)- QF2004B.</b>	456
4.12.3.2.b.- (-)-2-[(4-(6-Fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)piperidin-1-il) metil]-1,2-dihidrocarbazol-4(3 <i>H</i> )-ona, <b>(-)-36, (-)- QF2004B.</b>	456
4.12.3.3.a.- (+)-2-[(4-(6-Fluoroindol-3-il)piperidin-1-il) metil]-1,2-dihidrocarbazol-4(3 <i>H</i> )-ona, <b>(+)-37, (+)- QF2005B.</b>	457
4.12.3.3.b.- (-)-2-[(4-(6-Fluoroindol-3-il)piperidin-1-il) metil]-1,2-dihidrocarbazol-4(3 <i>H</i> )-ona, <b>(-)-35 , (-)-QF2005B.</b>	457
4.13.- <b>OBTENCIÓN DE LOS BROMODERIVADOS DE LAS SERIES</b>	
<b>BENZOFURANO E INDOL:</b>	458
4.13.1.- <u>VÍA ALCOHOL</u>	458
4.13.1.a.- Síntesis de la 6-(Bromometil)-6,7-dihidrobenczo [b]furan-4(5 <i>H</i> )-ona, <b>(±)-7.</b>	458
4.13.1.b.- Síntesis de la 3-Etil-6-(bromometil)-2-metil-6,7-dihidro	458



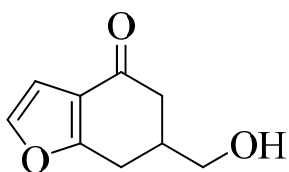
indol-4(5 <i>H</i> )-ona, (±)- <b>23</b> .	
4.13.2.- <u>VÍA TOSILATO</u>	459
4.13.2.a.- Preparación de la (-)-6-(Bromometil)-6,7-dihidrobenczo [b]furan-4(5 <i>H</i> )-ona, (-)- <b>7</b> .	459
4.13.2.b.- Preparación del (+)-3-Etil-6-(bromometil)-2-metil-6,7- dihidroindol-4-(5 <i>H</i> )-ona, (+)- <b>23</b> .	462
4.13.2.c.- Preparación de la (+)-2-(Bromometil)-1,2-dihidro carbazol-4(3 <i>H</i> )-ona, (+)- <b>34</b> .	466
<b>5. ANÁLISIS CRISTALOGRÁFICO</b>	472
5.1.- ( <i>R</i> )-(-)-6- (BROMOMETIL)-6,7-DIHIROBENZO[b] FURAN- 4(5 <i>H</i> ) - ONA, ( <i>R</i> )-(-)- <b>7</b> .	472
5.2.- ( <i>S</i> )-(+)-6-[(4-(6-FLUOROBENZO[d]ISOXAZOL-3-IL) PIPERIDIN- 1-IL) METIL]-6,7-DIHIROBENZO[b]FURAN-4(5 <i>H</i> )-ONA; ( <i>S</i> )-(+)- <b>18</b> , (+)- <b>QF1004B</b> .	480
5.3.- ( <i>S</i> )-(+)-3-ETIL-6-(BROMOMETIL)-2-METIL-6,7-DIHIROINDOL -4(5 <i>H</i> )-ONAS, ( <i>S</i> )-(+)- <b>23</b> .	490
<b>6. FARMACOLOGÍA</b>	502
6.1.- MATERIAL Y MÉTODOS.	502
6.2.-RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	503
<b>7.- CONCLUSIONES</b>	519



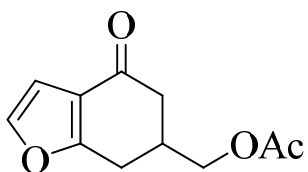
## **RELACIÓN DE COMPUESTOS DESCRITOS**



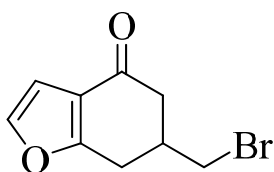
**SERIE BENZOFURANO**



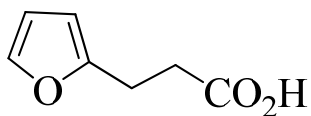
**5**  
6-(Hidroximetil)-6,7-dihidrobenzo[b] furan-4(5*H*)-ona



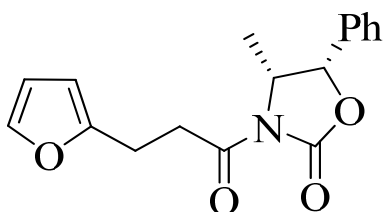
**6**  
6-(Acetoximetil)-6,7-dihidrobenzo[b]furan-4(5*H*)-ona



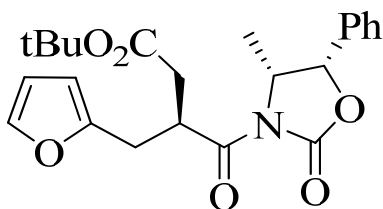
**7**  
6-(Bromometil)-6,7-dihidrobenzo[b]furan-4(5*H*)-ona



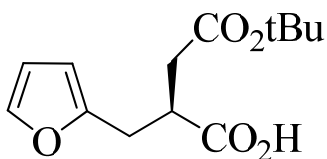
**9**  
Ácido 3-(Furan-2-il)propanoico



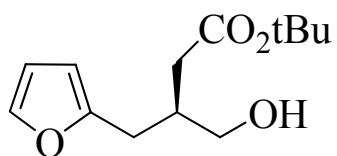
**10**  
(+)-(4*R*,5*S*)-3-[3-(Furan-2-il)propanoil]-4-metil-5-feniloxazolidin-2-ona



**11**  
(*S*)-3-(furan-2-il)metil-4-[(4*R*,5*S*)-4-metil-2-oxo-5-feniloxazolidin-3-il]-4-oxobutanoato de terbutilo

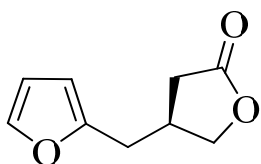


**12**  
Ácido-(*S*)- 4-tert-butoxi-2-(furan-2-il-metil)-4-oxobutanoico.



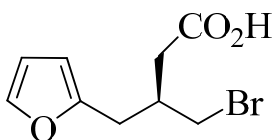
13

(*S*)-4-(furan-2-il)-3-hidroximetil-butanoato de terbutilo



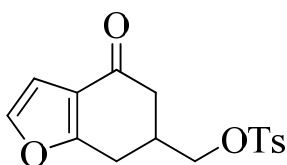
14

(*S*)-4-(furan-2-il)metil-dihidrofuran-2(3*H*)-ona.



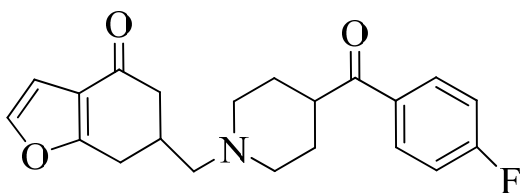
15

Ácido (*S*)-4-bromo-3-(furan-2-il)metil butanoico



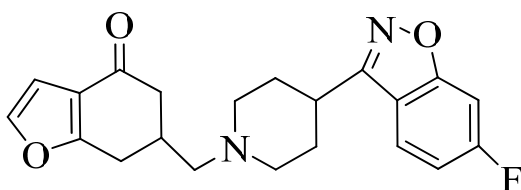
16

6-(*p*-Tolilsulfoniloxi)-6,7-dihidrobenzo[*b*]furan-4(5*H*)-ona



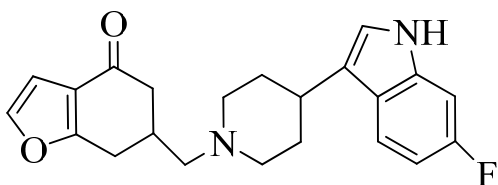
17

6-[(4-(4-Fluorobenzoil)piperidin-1-il)metil]-6,7-dihidro benzofuran-4(5*H*)-ona



18

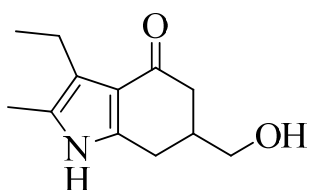
6-[(4-(6-Fluorobencisoxazol-3-il)piperidin-1-il)metil]-6,7-dihidrobenzofuran-4-(5*H*)-ona



19

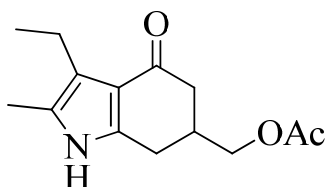
6-[(4-(6-Fluoroindol-3-il)piperidin-1-il)metil]-6,7-dihidrobenzofuran-4-(5*H*)-ona

**SERIE INDOL**



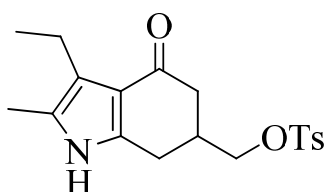
**20**

3-Etil-6-(hidroximetil)-2-metil-6,7-dihidro indol-4(5*H*)-ona



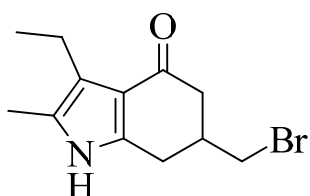
**21**

3-Etil-6-(acetoximetil)-2-metil-6,7-dihidro indol-4(5*H*)-ona.



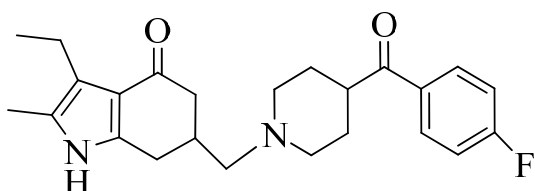
**22**

3-Etil-6-(*p*-tolilsulfoniloxi)-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5*H*)-ona.



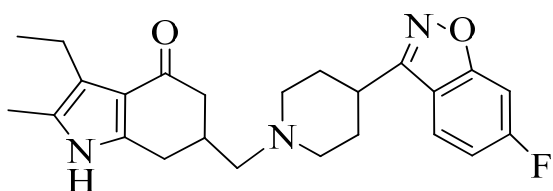
**23**

3-Etil-6-(bromometil)-2-metil-6,7-dihidro indol-4(5*H*)-ona.



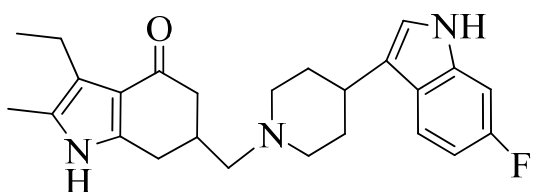
**24**

3-Etil-6-[(4-(4-fluorobenzoil)piperidin-1-il)metil]-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5*H*)-ona.



**25**

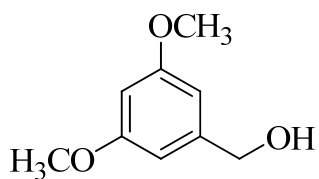
3-Etil-6-[(4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)piperidin-1-il)metil]-2-metil-6,7-dihidro indol-4(5*H*)-ona.



**26**

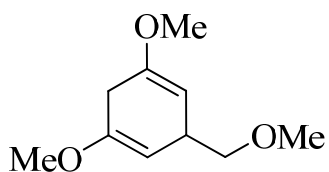
3-Etil-6-[(4-(6-fluoroindol-3-il)piperidin-1-il)metil]-2-metil-6,7-dihidroindol-4 (5*H*)-ona.

**SERIE CARBAZOL**



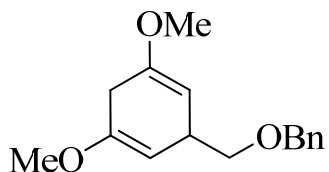
**3**

Alcohol 1,4-Dihidro-3,5-dimetoxi bencílico.



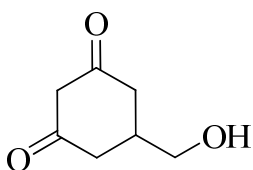
**27a**

1,5-Dimetoxi-3-(metoximetil)-1,4-ciclo hexadieno.



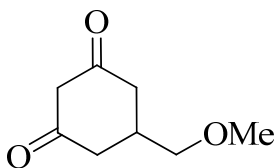
**27b**

1,5-Dimetoxi-3-(benciloximetil)-1,4-ciclo hexadieno



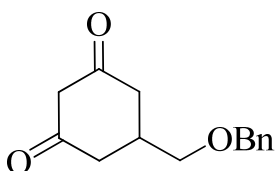
**4**

5-(Hidroximetil)ciclohexano-1,3-diona.



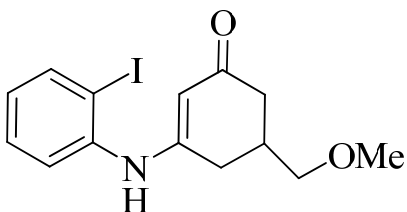
**28a**

5-(Metoximetil)ciclohexano-1,3-diona.



**28b**

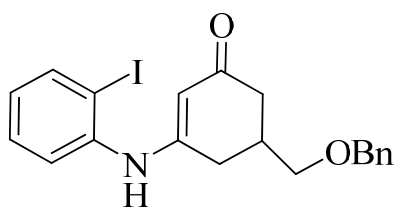
5-(Benciloximetil)ciclohexano-1,3-diona.



**29a**

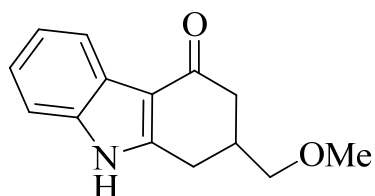
5-(Metoximetil)-3-(2-iodofenilamino)-ciclohex-2-enona.





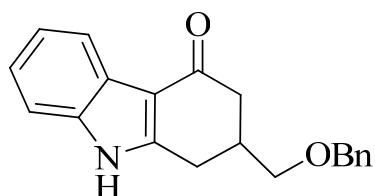
**29b**

5-(Benciloximetil)-3-(2-iodofenilamino)  
ciclohexen-2-ona



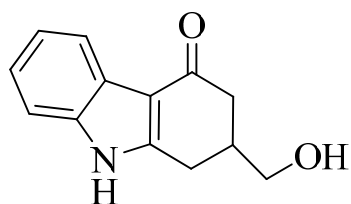
**30a**

2-(Metoximetil)-1,2-dihidrocarbazol-4(3H)  
-ona



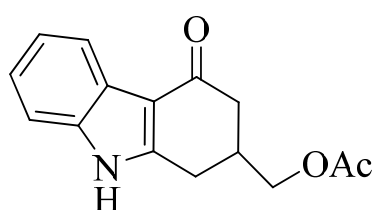
**30b**

2-(Benciloximetil)-1,2-dihidrocarbazol-  
4(3H)-ona



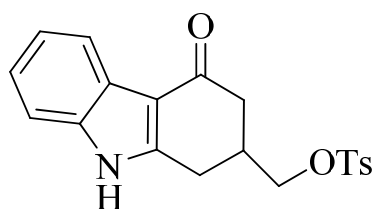
**31**

2-(Hidroximetil)-1,2-dihidrocarbazol-  
4(3H)-ona



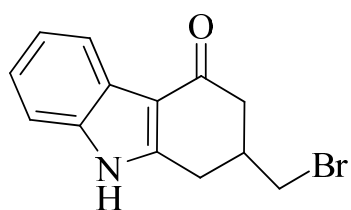
**32**

2-(Acetoximetil)-1,2-dihidrocarbazol-  
4(3H)-ona



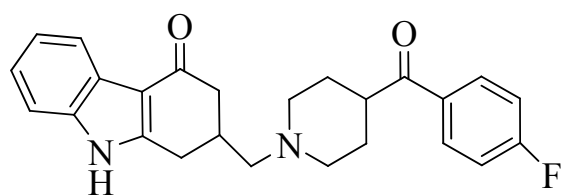
**33**

2-(*p*-Tolilsulfoniloxi)-1,2-dihidrocarbazol-  
4(3H)-ona



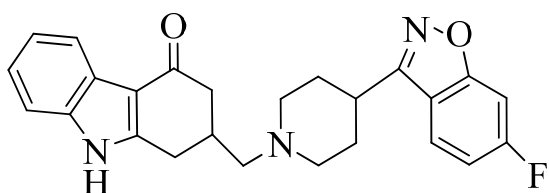
**34**

2-(Bromometil)-1,2-dihidrocarbazol-4(3H)  
-ona



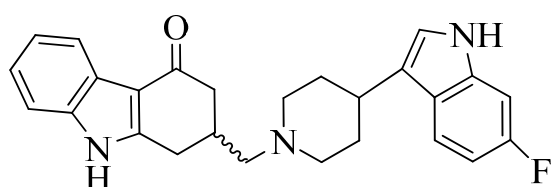
**35**

2-[(4-(4-Fluorobenzoyl)piperidin-1-il)metil]-1,2-dihidro carbazol -4(3*H*)-ona



**36**

2-[(4-(6-Fluorobenzo[d]isoxazol-3-il) piperidin-1-il)metil]-1,2-dihidrocarbazol-4(3*H*)-ona



**37**

2-[(4-(6-Fluoro-indol-3-il)piperidin-1-il)metil]-1,2-dihidro carbazol-4(3*H*)-ona



## **1.- INTRODUCCIÓN**



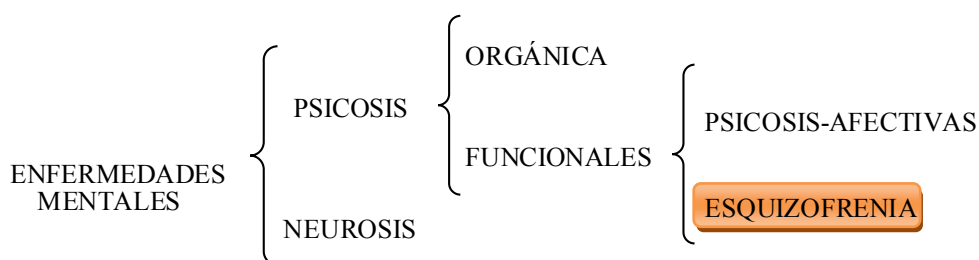
## 1.1.- ESQUIZOFRENIA

### 1.1.1.- INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

Es un desorden neuropsiquiátrico o neurológico con déficit cognoscitivo como componente importante<sup>1</sup>. Considerado un trastorno mental grave caracterizado por una pérdida de contacto o distorsión con la realidad (psicosis), alucinaciones, delirios (creencias falsas), pensamiento anormal, alteración del funcionamiento social, laboral y causa principal de la inhabilidad<sup>2</sup>.

Esta enfermedad se encuentra englobada dentro de las conocidas como *psicosis*, caracterizadas por la no percepción por parte del paciente de la naturaleza de su enfermedad, y por lo cual se diferencian del otro gran grupo de enfermedades conocidas como *neurosis*. Las *psicosis* a su vez pueden ser *orgánicas*, donde una enfermedad física es la causante del trastorno (ej. Arteriosclerosis cerebral), o *funcionales*, que suelen ir unidas a cambios bioquímicos en diversos neurotransmisores en el SNC.

Se diferenciarían dos grupos: las psicosis afectivas y las esquizofrenias (**figura 1.1**). Las primeras se caracterizan porque los sentimientos se expresan de un modo excesivo, fuera de proporción con las circunstancias. Por el contrario, en las esquizofrenias los pacientes se caracterizan por una tendencia a la indiferencia ante situaciones reales o ilusorias que en un sujeto normal conllevarían a una respuesta incesante del trastorno<sup>3</sup>.



**Figura 1.1.-** Clasificación de las enfermedades mentales

<sup>1</sup> Robbins, T., *Schizophrenia Bulletin*, **2005**, 31, 854.

<sup>2</sup> a) Murray, C., Lopez, A., *Lancet*, **1997**, 349, 1436. b) Lieberman J. A., Perkins, D., Belger, A., Chakos, M., et al., *Biological Psychiatry*, **2001**, 50, 884.

<sup>3</sup> Jablensky, A., Sartorius, N., Korten, A., Ernberg, G., Ander, M., et al. *British J. Psychiatry*, **1994**, 165, 434.

La esquizofrenia es un problema de salud pública de primera magnitud en todo el mundo. Afecta aproximadamente al 1% de la población mundial<sup>3,4</sup>, independientemente de sus características étnicas, económicas o culturales. Características que sugieren que este desorden no es causado por un simple factor<sup>5</sup>.

Muchos estudios realizados en pacientes esquizofrénicos, han detectado anormalidades morfológicas y estructurales en varias regiones particularmente en la zona cortical y límbica. Anormalidades que pueden en parte, originar disturbios en el neurodesarrollo, sugiriendo pues, que en esta patología se encuentran implicadas causas orgánicas. Estas alteraciones pudieran ser el evento principal en la esquizofrenia y ser responsables de alteraciones no solo dopaminérgicas, sino de la neurotransmisión en esta región<sup>6</sup>.

Así mismo, se piensa generalmente que la esquizofrenia es un desorden que ocurre en la gestación más que por un proceso neurodegenerativo, haciendo suponer que cambios estructurales y precipitados probablemente durante la vida pre o perinatal<sup>7</sup>, por la convergencia de factores externos y genéticos predominantes pero no únicos, afectan el lóbulo medio temporal. Esta región del cerebro es crucial, ya que está implicada en el procesamiento e integración de información por la asociación al córtex. Esta disfunción puede relacionarse a muchos de los síntomas clínicos observados que no son generalmente evidentes hasta la adolescencia<sup>5,8</sup>.

Es una enfermedad que afecta a la gente joven y generalmente se manifiesta en la última etapa de la adolescencia o antes de los 20 años<sup>4</sup>. La esquizofrenia se inicia frecuentemente entre los 18 y 25 años en hombres y entre los 26 y 45 en mujeres<sup>9</sup>. Sin embargo, no es infrecuente que comience en la niñez o en la adolescencia<sup>10,11</sup>. La

---

<sup>4</sup> a) Andreasen, N. C., *Lancet*, **1995**, 346, 477. b) Jablensky, A., Sartorius, N., Ernberg, G., Anker, M., Korten, A., *Biol. Psychiatry*. **2001**, 50, 884.

<sup>5</sup> Rowley, M., Bristow, L. J., Hutson, P. H., *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 477.

<sup>6</sup> Brunello, N., et al., *Neuropsychopharmacology*, **1995**, 13, 177.

<sup>7</sup> Norton, N., Williams, H., Owen, M., *Curr. Opin. Psychiatr.*, **2006**, 19, 158.

<sup>8</sup> Andreasen, N. C., *Brain Res. Rev.*, **2000**, 31, 106.

<sup>9</sup> Leung, A., Cheu, P., *Acta Psychiatr Scand*, **2000**, 101, 3.

<sup>10</sup> Hafner, H., Rossler, R. H., Heiden, W., Mauer, K., Fatkenheuer, B., Löffler, W., *Psychol Med.* **1993**, 23, 925.

<sup>11</sup> a) Murthy, G. V., Janakiramaiah, N., Gangadhar, B. N., Subbakrishna, D. K., *Acta Psychiatr Scand.* **1998**, 97, 321. b) Rowley, M., Bristow, L., Hutson, P., *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 477. c) Snyder, S. H., Banerjee, S., Yamamura, H., Greenberg, D., *Science*, **1974**, 184, 1243. d) Creese, I., Buró, D. R., Snyder, S. H., *Science*, **1976**, 192, 481. e) Sawa, A., Snyder, S. H., *Science*, **2002**, 296, 692.

instalación puede ser súbita, en el curso de días o semanas, o lenta e insidiosa, a lo largo de los años.

Estudios familiares han demostrado que el riesgo de desarrollar esquizofrenia es mayor en individuos de una misma familia que en la población en general y este es incluso más alto en gemelos monocigotos de un individuo afectado<sup>12</sup>. Sin embargo, estudios posteriores han sugerido que, efectivamente aunque existe un fuerte componente genético<sup>13</sup> para la esquizofrenia, hay factores no genéticos, como los medioambientales<sup>14</sup>, socioeconómicos, las infecciones<sup>15</sup> y enfermedades autoinmunes<sup>16</sup>, que desempeñan un papel importante.

Las personas con esquizofrenia pueden tener una variedad de síntomas. Inicialmente, los síntomas pueden ser imperceptibles y suelen clasificarse en tres amplias categorías:

*Síntomas Positivos o psicóticos:* distinguidos por manifestaciones en las que se incluye alucinaciones, desilusiones, comunicación y/o pensamientos desorganizados, agitación, delirios, descontrol emocional. Estando asociado a una hiperactividad del sistema dopaminérgico.

*Síntomas Negativo:* se ve afectada directamente la motivación, carencia de iniciativa, apatía, aislamiento social, falta de reacciones emocionales (el llamado aplanamiento afectivo), empobrecimiento del lenguaje, desprendimiento del sujeto de su ambiente, anhedonia (incapacidad para experimentar placer), falta de energía, retardo psicomotor. Estos síntomas son más agudos y menos fluctuantes en un período de tiempo que los síntomas positivos<sup>17,18,19,20</sup>.

---

<sup>12</sup> a) McGuffin, P., Owen, M. J., Farmer, A. E., *Lancet*, **1995**, 346, 678. b) Moldin, S. O., Gottesman, I., *Schizophr. Bull.*, **1997**, 23, 547.

<sup>13</sup> a) Petronis, A., *Biol. Psychiatry*, **2004**, 55, 965. b) Sullivan, P. F., *PLoS Med.*, **2005**, 2, 614. c) Crow, T. J., *Am. J. Psychiatry*, **2007**, 164, 13.

<sup>14</sup> a) Morgan, C., Fisher, H., *Schizophr. Bull.*, **2007**, 33, 3. b) Krabbendam, L., Van, O. J., *Schizophr. Bull.*, **2005**, 31, 795.

<sup>15</sup> Torrey, E. F., Bartko, J., Lun, Z. R., Yolken, R. H., *Schizophr. Bull.*, **2007**, 33, 729.

<sup>16</sup> Eaton, W.W., Byrne, M., Ewald, H., Mors, O., Chen, C. Y., Agerbo, E., Mortensen, P. B., *Am. J. Psychiatry*, **2006**, 163, 521.

<sup>17</sup> a) Fenton, W. S., McGlashan, T. H., *Arch Gen Psychiatry*, **1991**, 48, 978. b) Crow, T. J., *Br. Med. J.*, **1980**, 280, 66. c) Marino, M. J., Knutsen, L. J. S., Williams, M., *J. Med. Chem.*, **2008**, 51, 1077.

<sup>18</sup> Andreasen, N. C., *Arch. Gen. Psychiatry*, **1982**, 39, 784.



*Síntomas cognitivos*: la discapacidad o deterioro de estos en la esquizofrenia incluye problemas en la atención, concentración, velocidad psicomotora, en el aprendizaje y en la memoria a su vez en funciones tales como, pensamiento abstracto y resolución de problemas<sup>21</sup>.

Como los síntomas negativos, la pérdida cognoscitiva está fuertemente asociada a un descaecimiento funcional, incluyendo desenvolvimiento social y laboral<sup>22</sup>. El déficit cognoscitivo puede ser difícil de reconocer como parte de este desorden pero es mucho más inhabilitante en términos de llevar una vida normal.

A nivel terapéutico los síntomas positivos son fáciles de tratar, no así los síntomas negativos. No obstante, los nuevos neurolépticos *atípicos* representan una esperanza importante para los pacientes esquizofrénicos que sufren fundamentalmente síntomas negativos.

Según estas distintas manifestaciones clínicas, podemos clasificar a los pacientes esquizofrénicos en dos grandes grupos: Tipo I (pronóstico bueno) y Tipo II (pronóstico malo) cuyas características respectivas aparecen recogidas a continuación (**tabla 1.1**):

---

<sup>19</sup> a) Greenwood, K. E., Landau, S., Wykes, T., *Schizophr. Bull.*, **2005**, 31, 910. b) Buchanan, R. W., *Schizophr. Bull.*, **2007**, 33, 1013.

<sup>20</sup> a) Crow, T. J., *Br. Med. J.*, **1980**, 280, 66. b) Fenton, W. S., McGlashan, T. H., *Arch. Gen. Psychiatry*, **1991**, 48, 978. c) Coffey, Y., *CNS Drugs*, **1994**, 1, 107. d) Andreasen, N. C., Arndt, S., Alliger, R., Miller, D., Flaum, M., *Archives of General Psychiatry*, **1995**, 52, 341. e) Andreasen, N. C., *N Engl. J. Med.*, **1999**, 340, 645. f) Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L., Mintz, J., *Schizophr. Bull.*, **2000**, 26, 119. g) Capuano, B., Crosby, I. T., Lloyd, E., *Current Medicinal Chemistry*, **2002**, 9, 521. h) Mueser, K., McGurk, S., *The Lancet*, **2004**, 363, 2063.

<sup>21</sup> a) Borison, R., *Acta Psychiatr Scand Suppl.*, **1996**, 389, 5. b) Pradhan, B. K., Chakrabarti, S., et al., *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, **2008**, 62, 515.

<sup>22</sup> Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L., Mintz, J., *Schizophr. Bull.*, **2000**, 26, 119.

**Tabla 1.1.-** Clasificación de pacientes esquizofrénicos

<b>Características del trastorno</b>	<b>Tipo I</b>	<b>Tipo II</b>
Síntomas	Positivos	Negativos
Ataque	Agudo	Insidioso
Historia pre-psicótica	Buena	Mala
Curso de la enfermedad	Exacerbaciones/remisiones	Crónica y deteriorante
Trato social	Intacto ante la remisión	Malo
Estructuras cerebrales anormales	No evidentes	Presentes
Área cerebral	Temporolímbica	Prefrontal
Respuesta a fármacos antipsicóticos	Buena	Mala

Con la actual terapia farmacológica, aproximadamente un 25% de los pacientes se recupera parcialmente tras cinco años de tratamiento y en un 65% los problemas se reproducen al cabo de los años. El restante 10-15% de los pacientes desarrollan una incapacidad permanente y alrededor del 15% llegan a suicidarse.

La principal dificultad en el desarrollo de la farmacología de este trastorno psicótico es el desconocimiento de su etiología, actualmente objetivo de numerosos estudios con los que se pretende explicar la causa de esta enfermedad. De esta manera, estudios recientes han demostrado la existencia de un alargamiento ventricular y adicionalmente, una disminución del volumen de determinadas regiones cerebrales que incluyen el tálamo y algunas regiones del lóbulo temporal en los pacientes esquizofrénicos. Estas modificaciones en la estructura y función del cerebro han sido detectadas mediante el análisis del tejido cerebral tras la muerte, así como por medio de las nuevas técnicas de neuroimagen que se utilizan para examinar el cerebro en vida. Estas anomalías reflejan fenómenos que tuvieron lugar durante el desarrollo precoz del cerebro<sup>23, 24</sup>.

<sup>23</sup> Andreasen, N. C., Arndt, S., Swayze, V., Cizadlo, T., Flaum, M., O'Leary, D., Ehrhardt, J. C., Yuh, W. T. C., *Science*, **1994**, 266, 294.

<sup>24</sup> a) Nelson, M. D., Saykin, A. J., Flashman, L. A., Riordan, H. J., *Arch. Gen. Psychiatry*, **1998**, 55, 433. b) Lawrie, S. M., Abukmeil, S. S., *Br. J. Psychiatry*, **1998**, 172, 110.

### 1.1.2.- HIPÓTESIS NEUROQUÍMICAS DE LA ESQUIZOFRENIA

Fuertes evidencias sugieren que en la esquizofrenia, debido al desconocimiento de las causas y de su naturaleza, es difícil y de gran complejidad el diseñar un tratamiento paliativo o restaurador enfocado en una base racional. Pese a toda la diversidad de aparentes cambios sufridos<sup>25</sup>. Son numerosas las teorías que surgen tras el origen de la enfermedad, basadas en evidencias adquiridas a partir de diversas fuentes tales como bioquímicas, farmacológicas, electrofisiológicas y estudios de comportamiento<sup>26</sup>. Teorías avasalladas por muchos años por la neurofarmacología, planteando una perturbación en el sistema de neurotransmisión en especial en los sistemas dopaminérgico, serotoninérgico y glutaminérgico que actualmente no está del todo claro, sin embargo, ¿En qué medida cualquier resultado neuroquímico pudiera manifestarse como una patología primaria más que secundaria, mecanismos compensatorios o influencias ambientales?. Estas interrogantes actualmente tienden a estar en el tapete y actualmente están surgiendo otras, existiendo tres hipótesis principales:

#### 1.1.2.1.- Hipótesis Dopaminérgica

El descubrimiento de que la clorpromazina (1) y el haloperidol (2), conocidos por su eficacia clínica en el tratamiento de la esquizofrenia, poseían una elevada afinidad por los receptores D<sub>2</sub> de dopamina, sugirió que la esquizofrenia podría ser un trastorno hiperdopaminérgico<sup>27</sup>, cuyos estados de principal manifestación en esta enfermedad mental son el resultado de un incremento de la actividad dopaminérgica en ciertas áreas del cerebro<sup>25,28</sup>. Esta teoría, propuesta en 1965, es una de las más aceptadas<sup>29</sup> y postula

---

<sup>25</sup> Brunello, N., Masotto, C., Steardo, L., Markstein, R., Racagni, G., *Neuropsychopharmacology*, **1995**, 13, 177.

<sup>26</sup> a) Rowley, M., Bristow, L., Hutson, P. J., *Med. Chem.*, **2001**, 44, 477. b) Meltzer, H. Y., Matsubara, S., Lee, J. C., *Psychopharmacol. Bull.*, **1989**, 25, 390. c) Roth, B. L., Tandra, S., Burgess, L. H., Sibley, D. R., Meltzer, H. Y., *Psychopharmacology*, **1995**, 120, 365. d) Roth, B. L., Meltzer, H. Y., Khan, N., *Adv. Pharmacol.*, **1998**, 42, 482.

<sup>27</sup> a) Snyder, S. H., Banerjee, S. P., Yamamura, H. I., Greenberg, D., *Science*, **1974**, 184, 1243. b) Creese, I., Buró, D. R., Zinder, S. H., *Science*, **1976**, 192, 481. c) Sawa, A., Snyder, S. H., *Science*, **2002**, 296, 692.

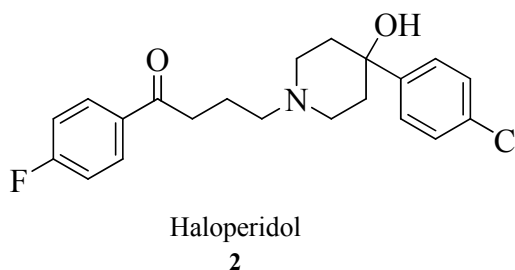
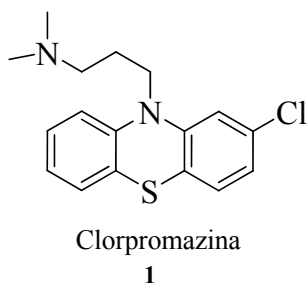
<sup>28</sup> Carlsson, A., *Neuropsychopharmacol.*, **1988**, 1, 179.

<sup>29</sup> a) Horn, A. S., Korf, J., Westering, B. H. C., (ed) *The neurobiology of dopamine*, Academic Press, London, **1979**. b) Kaiser, C., Setter, P. E., Wolf, M. E., (ed) *Burger's Medicinal Chemistry*, Wiley-Interscience, New York, Part III, 5th ed, **1994**, 195. c) Seeman, P., *Pharmacol. Rev.*, **1980**, 32, 229. d) Iversen, L. L., *Science*, **1975**, 188, 1084. e) Meltzer, H. Y., *Schizophr. Bull.*, **1980**, 6, 456. f) Horn, A. S., Snyder, S. H., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1971**, 68, 2325. f) Abu-Akel, A., *Medical Hypotheses*, **2003**, 60, 382.

que los fármacos neurolépticos consiguen su efecto antipsicótico por un bloqueo de los receptores de dopamina.

Existen varias líneas que soportan evidencias farmacológicas ilativas así como innumerables estudios<sup>30</sup> que sugieren que la hiperactividad dopaminérgica pudiera ser la responsable de este desorden neurológico<sup>31</sup>, entre los que cabe destacar:

- Bowers en 1987 propuso que las drogas que incrementan la actividad dopaminérgica tales como L-DOPA (precursor dopaminérgico) y las anfetaminas (disparadores dopaminérgicos)<sup>32</sup>, tienden a exacerbar los síntomas psicóticos o positivos en la esquizofrenia o inducen a la psicosis indistinguible de episodios agudos esquizofrénicos.
- En 1976 Meltzer and Stalh proponen que muchos agentes usados en el tratamiento de la esquizofrenia, como la clorpromazina (1) y el haloperidol (2) bloquean la familia de receptores post-sináptico D<sub>2</sub> en el sistema mesolímbico y su potencia clínica está correlacionada con la afinidad a dicho receptor.



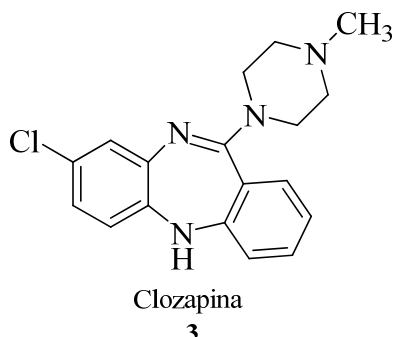
- Asimismo, el hallazgo de la clozapina (3), un antipsicótico eficaz a pesar de ser un débil antagonista de receptores D<sub>2</sub> dopaminérgicos, dejó claro que la hipótesis

<sup>30</sup> a) Seeman, P., *Synapse*, **1987**, 1, 133. b) Batey, S. R., (Di Piro, J. T., Talbert, R. L., Hayes, P. E., Yee, G. C., Posey, L. M., eds) *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach*, Elsevier, **1989**, 714.

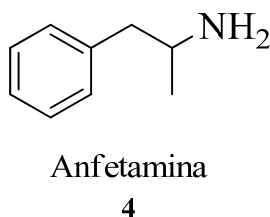
<sup>31</sup> Creese, I., Buró, D. R., Snyder, S. H., *Science*, **1976**, 192, 481.

<sup>32</sup> a) Janowsky, D. S., Risch, C., *Psychopharmacology (Berl.)*, **1979**, 65, 73. b) Laurelle, M., Abi-Dargham, A., Van Dyck, C. H., Gil, R., D'Souza, E. J., McCance, E., Rosenblatt, W., Fingado, C., Zoghbi, S. S., Baldwin, R. M., Seibyl, J. P., Krystal, J. H., Charney, D. S., Innis, R. B., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **1996**, 93, 9235. c) Laurelle, M., Abi-Dargham, A., Gil, R., Kegeles, L., Innis, R., *Biol. Psychiat.*, **1999**, 46, 56. d) Peleg-Raibstein, D., Knuesel, I., Feldon, J., *Behav. Brain Res.*, **2008**, 191, 190. e) Tomiyama, G., *J. Psychiatry Neurol.*, **1990**, 44, 531.

dopaminérgica, aunque desempeña un papel importante, no es suficiente para explicar totalmente este complejo desorden<sup>33,34</sup>.



- Diferentes estudios realizados con anfetamina (4), agonista dopaminérgico indirecto<sup>35</sup>, demuestran que administraciones repetidas en humanos producen la aparición de síntomas muy similares a los aparecidos en algunos esquizofrénicos. En roedores, se comprobó que la anfetamina aumenta potencialmente los niveles de dopamina y noradrenalina en el cerebro.



- Estudios post-mortem, que han demostrado el aumento en la densidad de receptores dopaminérgicos en el cerebro de pacientes esquizofrénicos no tratados<sup>36</sup>.
- Técnicas de PET (tomografía de emisión de positrones), que han confirmado un incremento en la densidad de receptores de dopamina en pacientes

<sup>33</sup> Seeman, P., Lee, T., Chau-Wong, M., Wong, K., *Nature*, **1976**, 261, 717.

<sup>34</sup> a) Wooley, D. W., Shaw, E., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **1934**, 40, 228. b) Gaddum, J. H., Hammed, K. A., *Br. J. Pharmacol. Chemother.* **1954**, 9, 240. c) Meltzer, H. Y., *Neuropsychopharmacology*, **1999**, 21, 106S.

<sup>35</sup> a) Laurelle, M., Abi-Dargham, A., Van Dyck, C. H., Gil, R., D'Souza, C. D., Erdos, J., McCance, E., Rosenblatt, W., Fingado, C., Zoghbi, S. S., Baldwin, R. M., Seibyl, J. P., Krystal, J. H., Charney, D. S., Innis, R. B., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **1996**, 93, 9235. b) Laurelle, M., Abi-Dargham, A., Gil, R., Kegeles, L., Innis, R., *Biol. Psychiat.*, **1999**, 46, 56. c) Peleg-Raibstein, D., Knuesel, I., Feldon, J., *Behav. Brain Res.*, **2008**, 191, 190.

<sup>36</sup> Wong, D. F., Wagner, H. N. J., Tune, L. E., Dannals, R. F., Pearlson, G. D., Links, J. M., Tamminga, C. A., Broussolle, E. P., Ravert, H. T., Wilson, A. A., Toung, J. K., Malat, J., Williams, J. A., O'Tuama, L. A., Snyder, S. H., Kuhar, M. J., Gjedde, A., *Science*, **1986**, 234, 1558.

esquizofrénicos tanto tratados como no tratados, en comparación con los grupos control<sup>37</sup>.

- Estudios de imagen RMN han confirmado la hipoactividad del córtex prefrontal en pacientes esquizofrénicos y tras el tratamiento con antipsicóticos, una mejoría en las funciones prefrontales y subcorticales indicando un aumento en la actividad dopaminérgica<sup>38</sup>.
- La aplicación de estudios de PET o SPECT (tomografía computarizada de emisión de fotones) con ligandos D<sub>2</sub> marcados para analizar la liberación de dopamina en cerebro humano vivo ha mostrado que, en la esquizofrenia, particularmente durante un episodio psicótico, existe un incremento en la liberación de dopamina en el estriado<sup>39</sup>.

La hipótesis dopaminérgica ha proporcionado una incursión significativa en la importancia del neurotransmisor de Dopamina en lo referente a la eficacia y al perfil de los efectos secundarios de drogas usadas para el tratamiento de la esquizofrenia.

Sin embargo, la hipótesis dopaminérgica no es suficiente para explicar totalmente este trastorno ya que, en general, los antipsicóticos antagonistas de dopamina actuales no son eficaces en el tratamiento de los síntomas negativos y cognitivos de la enfermedad. Además, la eficacia clínica de estos antipsicóticos aparece mucho más lentamente de lo que cabe esperar, lo cual sugiere que la eficacia clínica de los antagonistas D<sub>2</sub> no es una consecuencia inmediata del bloqueo del receptor D<sub>2</sub> sino que depende de efectos adicionales (p. ej. expresión génica, neurogénesis) que sólo ocurren en tratamientos crónicos<sup>40</sup>.

---

<sup>37</sup> Farde, L., Wisel, F. A., Nordstrom, A. L., Sedwal, G., *Psychopharmacol*, **1989**, 99, S28.

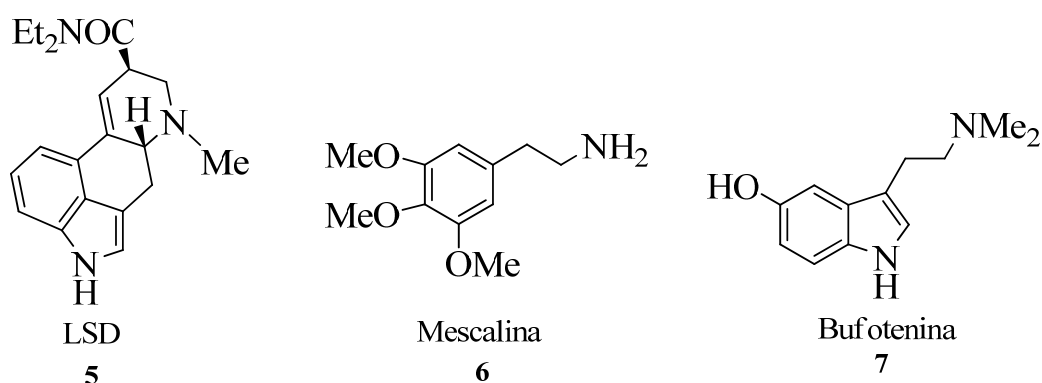
<sup>38</sup> a) Da Silva Alves, F., Figue, M., van Vamelsvoort, T., Veltman, D., de Haan, L., *Psychopharmacol. Bull.*, **2008**, 41, 121. b) Abi-Dargham, A., Rodenhiser, J., Printz, D., Zea-Ponce, Y., Gil, R., Kegeles, L. S., Weiss, R., Cooper, T. B., Mann, J. J., Van Heertum, R. L., Gorman, J. M., Laruelle, M., *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **2000**, 97, 8104.

<sup>39</sup> Abi-Dargham, A., Rodenhiser, J., Printz, D., Zea-Ponce, Y., Gil, R., Kegeles, L.S., Weiss, R., Cooper, T. B., Mann, J. J., Van Heertum, R. L., Gorman, J. M., Laruelle, M., *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **2000**, 97, 8104.

<sup>40</sup> a) Newton, S. S., Duman, R. S., *CNS Drugs*, **2007**, 21, 715. b) Lewis, D. A., Lieberman, J. A., *Neuron.*, **2000**, 28, 325.

### 1.1.2.2.- Hipótesis Serotoninérgica

Una hipótesis alternativa desarrollada para describir la base bioquímica de la esquizofrenia es la “hipótesis serotoninérgica”, esta teoría fue desarrollada por la necesidad de entender el comportamiento del ácido dietilamida lisérgico (LSD, **5**), que producía síntomas semejantes a los positivos de la esquizofrenia tales como la alucinación<sup>41</sup>. El LSD exhibe propiedades antagonistas de los receptores 5-HT periféricos, por lo que se pensó que la patogénesis de la enfermedad pudiera venir sucedida por un déficit serotoninérgico. Más adelante se descubrió que el LSD poseía propiedades agonistas de los receptores 5-HT centrales<sup>42</sup>, así como la Mescalina (**6**) y bufotenina (**7**), suscitando una hipótesis que abarca un exceso y/o déficit de serotonina que explicaría los síntomas psicóticos de esta enfermedad.<sup>34d</sup>



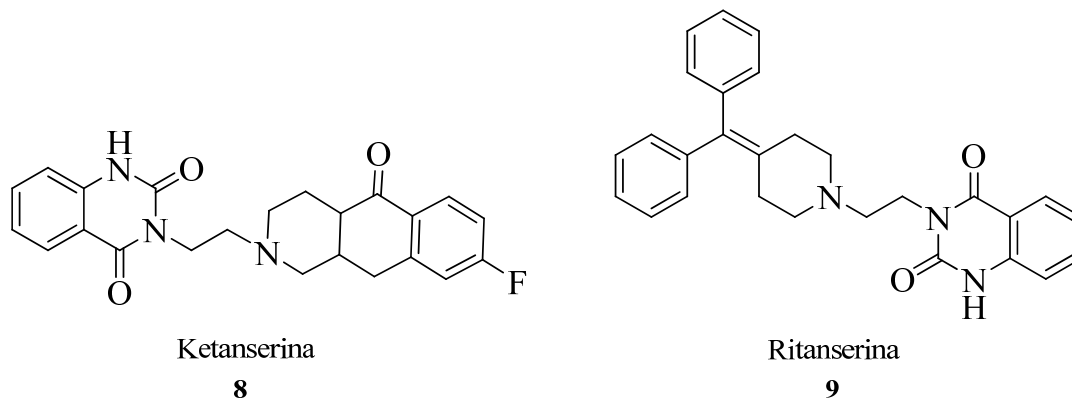
En años recientes, ha cobrado un gran interés el posible papel de la serotonina en la patogénesis de la esquizofrenia, esto debido al hecho de que muchos de los estudios recientes como los de Kahn y Davidson en el 1993, proveen evidencias que soportan su participación en esta enfermedad. La eficacia de nuevos agentes antipsicóticos con prominente afinidad por los receptores 5-HT disminuyen los efectos extrapiramidales demostrado en 1989 por Gelders, fomentados principalmente por su eficacia clínica contra los síntomas negativos de la esquizofrenia<sup>43</sup>, como la ritanserina (**8**) (antagonista

<sup>41</sup> a) Wooley, D., Shaw, E., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **1954**, 40, 228. b) Wooley, D., Shaw, E., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1957**, 66, 649.

<sup>42</sup> a) Aghajanian, G., *Annu. Rev. Pharmacol.*, **1972**, 12, 157. b) Berridge, M., Prince, W., *Br. J. Pharmacol.*, **1974**, 51, 269.

<sup>43</sup> a) Wiesel, F., Nordström, A. L., Farde, L., Eriksson, B., *Psychopharmacology (Berl.)*, **1994**, 114, 31. b) Duinkerke, S., Botter, P., Jansen, A., van Dongen, P. A., van Haafden, A. J., Boom, A. J., van Laarhoven, J. H., Busard, H. L., *Br. J. Psychiatry*, **1993**, 163, 451. c) Cools, A., Prinssen, E., Ellenbrock, B., *Clin. Neuropharmacol.*, **1992**, 15, 618A.

no selectivo 5-HT<sub>A</sub>) y ketanserina (**9**) (antagonista selectivo 5-HT<sub>2A</sub>) al administrarse junto con el Haloperidol.



Las observaciones por Leysen y colaboradores en el 1993, indican un posible papel de los receptores 5-HT en los síntomas negativos de la esquizofrenia y una disminución de los efectos extrapiramidales inducidos por el bloqueo de los receptores de dopamina.

A finales de la década de los noventa, las investigaciones implicaron al receptor 5-HT<sub>2A</sub> en la etiología, patofisiología y farmacoterapia de la esquizofrenia<sup>44</sup>. A partir de innumerables investigaciones como autoradiografía cuantitativa<sup>45</sup>, asociación genética<sup>46</sup>, entre otras muchas observaciones el receptor 5-HT<sub>2A</sub> ha emergido como un prominente blanco biológico en el tratamiento de la sintomatología negativa asociada a la esquizofrenia.

---

<sup>44</sup> Harrison, P., Burneo, P., *J. Psychopharmacol*, **1997**, 11, 18.

<sup>45</sup> a) Kouzmenko, A., Hayes, W., Pereira, A., Dean, B., *Lancet*, **1997**, 349, 1815. b) Dean, B., Hayes, W., *Schizophr. Res.*, **1996**, 21, 133.

<sup>46</sup> Williams, J., Spurlock, G., McGuffin, P., Mallet, J., Nöthen, M. M., Gill, M., Aschauer, H., Nylander, P. O., Macciardi, F., Owen, M. J., *Lancet*, **1996**, 347, 1294.



### 1.1.2.3.- Hipótesis Glutaminérgica

El glutamato es el neurotransmisor con mayor poder de excitación en el SNC. La *hipótesis glutaminérgica*, sugiere que una hipofunción de las neuronas del glutamato en el sistema nervioso central está asociada con la patofisiología de la esquizofrenia.

A la luz de la posible presencia de una alteración en la neurotransmisión glutaminérgica en la esquizofrenia, se ha enfocado gran interés en el posible papel de aminoácidos excitatorios, en particular el glutamato. En la hipótesis glutaminérgica de la esquizofrenia, se postula por Kim y colaboradores en 1980, una deficiencia en la neurotransmisión glutaminérgica conduciendo a un desequilibrio entre el sistema dopaminérgico y el glutaminérgico en el striatum y el núcleo accumbens, demostrado por Carlsson y Carlsson en 1990.

La hipótesis glutaminérgica planteada por Anis y colaboradores en 1983, sugiere que la hipofunción de las neuronas de glutamato en el sistema nervioso central se encuentra asociada con la patofisiología de la esquizofrenia<sup>47</sup>. Basándose inicialmente en las bajas concentraciones de glutamato en el líquido cerebroespinal de los pacientes con esquizofrenia<sup>48</sup>, siendo esta observación recientemente respaldada por estudios que demuestran una correlación inversa entre las concentraciones de glutamato en el líquido cerebroespinal y la severidad de los síntomas positivos<sup>49</sup>.

El sistema glutaminérgico es altamente complejo, de allí que un gran número de evidencias para su implicación en una amplia variedad de síntomas observados en desórdenes neuropsiquiátricos y para el potencial clínico de agentes glutaminérgicos. Se apoya en varias líneas de evidencia:

- La primera evidencia planteada por Grotta y colaboradores en 1995 es la más directa, ya que viene respaldada por estudios farmacológicos, donde las drogas como fenilciclidina (PCP, **11**) y sus congéneres tipo ketamina (**10**), son antagonistas del subtipo de receptor glutaminérgico *N*-metil-D-aspartato

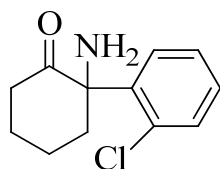
---

<sup>47</sup> a) Tamminga, C. A., *Crit. Rev. Neurobiol.*, **1998**, 12, 21. b) Javitt, D. C., *Mol. Psychiatry*, **1996**, 1, 16. c) D'Souza, D. C., Charney, D., Krystal, J., *CNS Drug Rev.*, **1995**, 1, 227.

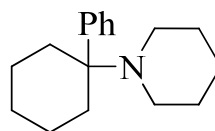
<sup>48</sup> Kim, J. S., Kornhuber, H. H., Schmid-Burgk, W., Holzmüller, B., *Neurosci. Lett.*, **1980**, 20, 379.

<sup>49</sup> Faustman, W. O., Bardgett, M., Faull, K. F., Pfefferbaum, A., Csernansky, J. G., *Biol. Psychiatry*, **1999**, 45, 68.

(NMDA) y por tanto psicotomiméticos<sup>50</sup>, actúan bloqueando el subtipo de receptor ionotrópico glutaminérgico NMDA, pudiendo precipitar un estado semejante al psicótico en humanos. Esta hipofunción del sistema de receptor de NMDA puede propiciar síntomas esquizofrénicos exacerbados<sup>51</sup>.



Ketamina  
10



PCP  
11

- La segunda evidencia, viene dada quizás por un aumento de la actividad en algunos de los sistemas glutaminérgicos no-NMDA y/o por efecto directo sobre la neurotransmisión dopaminérgica. Esta hiperfunción en sistemas no-NMDA pudiera ser la base de algunos de los síntomas positivos.
- Y la tercera evidencia, hace suponer que receptores metabotrópicos de glutamato, los cuales presentan características estructurales similares a los receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos juegan un papel importante en desordenes de ansiedad.

Recientemente, diversos estudios<sup>52,53</sup> han reforzado aún más esta teoría hipoglutaminérgica por la observación de que los antagonistas del receptor NMDA pueden reproducir no sólo los síntomas positivos de la esquizofrenia en pacientes sanos,

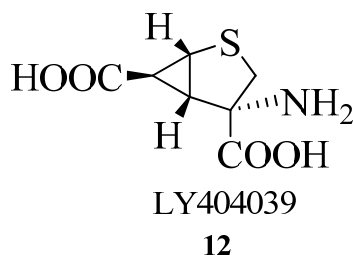
<sup>50</sup> Coyle, J. T., Tsai, G., Goff, D., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **2003**, 1003, 318. b) Collier, D. A., Li, T., *Eur. J. Pharmacol.*, **2003**, 480, 177. c) Millan, M. J., *Psychopharmacology*, **2005**, 179, 30.

<sup>51</sup> a) Olney, J., Newcomer, J., Faber, N., *J. Psychiatr. Res.*, **1999**, 33, 523. b) Abi-Saab, W., D'Sousa, D., Moghaddam, B., Krystal, J., *Pharmacopsychiatry*, **1998**, 31, 104. c) Duncan, G. E., Miyamoto, S., Snouwaert, J. N., Gu, H., Lieberman, J. A., Koller, B. H., *Brain Res.*, **2002**, 951, 166.

<sup>52</sup> a) Andreasen, N. C., Arndt, S., Alliger, R., Miller, D., Flaum, M., *Archives of General Psychiatry*, **1995**, 52, 341. b) Anand, A., Charney, D. S., Oren, D. A., Berman, R. M., Hu, X. S., Cappiello, A., Krystal, J. H., *Archives of General Psychiatry*, **2000**, 57, 270. c) Aghajanian, G. K., Marek, G. J., *Brain Research Reviews*, **2000**, 31, 302. d) Tsapakis, E., Travis, M., *Advances in Psychiatric Treatment*, **2000**, 8, 189. e) Duncan, G. E., Moy, S. S., Lieberman, J. A., Koller, B. H., *Psychopharmacology*, **2006**, 184, 190. f) Duncan, G. E., Moy, S. S., Lieberman, J. A., Koller, B. H., *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **2006**, 85, 481.

<sup>53</sup> a) Morris, B. J., Cochran, S. M., Pratt, J. A., *Curr. Opin. Pharmacol.*, **2005**, 5, 101. b) Lane, H. Y., Huang, C. L., Lin, C. Y., Chang, W. H., *Curr. Topics Pharmacol.*, **2004**, 8, 305. c) Lameh, J., Burstein, E. S., Taylor, E., Weiner, D. M., Vanover, K. E., Bonhaus, D. W., *Pharmacol. Ther.*, **2007**, 115, 223. d) Natesan, S., Reckless, G. E., Barlow, K. B., Nobrega, J. N., Kapur, S., *Neuropsychopharmacol.*, **2007**, 32, 1540.

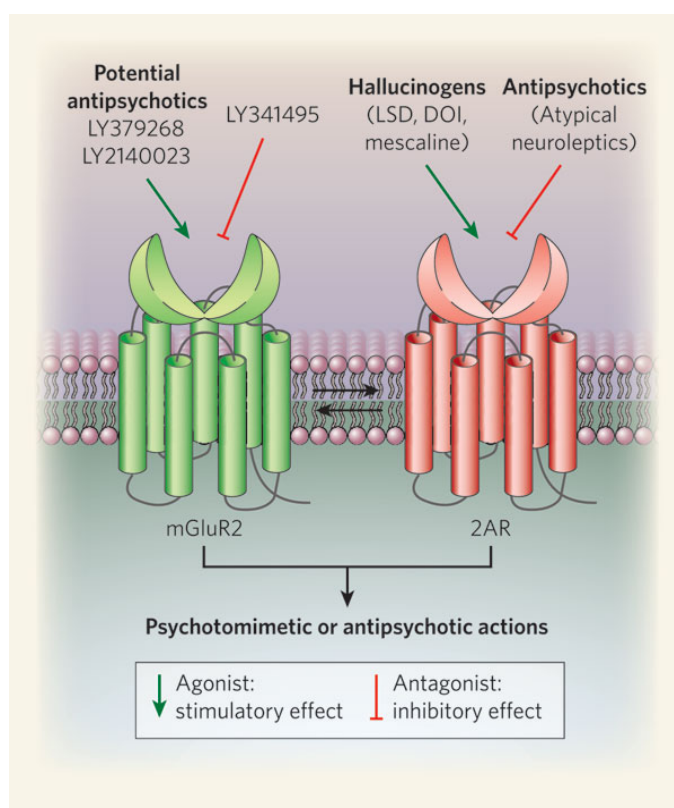
sino también los negativos y cognitivos, a la vez de que estos se ven aumentados en pacientes esquizofrénicos. Por otra parte, el compuesto LY404039 (**12**)<sup>54</sup>, un agonista selectivo de los receptores metabotrópicos de glutamato 2/3 (mGlu2/3), ha mostrado actividad antipsicótica en estudios animales.



González-Maeso y col. han demostrado que el receptor de glutamato mGluR2 y el de serotonina 5-HT<sub>2A</sub> se encuentran fisiológicamente unidos uno al otro (**figura 1.2**), lo que produce una regulación recíproca de sus funciones<sup>55</sup>. Así, agonistas que estimulan los receptores mGluR2 son antipsicóticos, mientras que los agonistas 5-HT<sub>2A</sub>, como por ejemplo los alucinógenos, tienen el efecto contrario. Es por tanto posible que los efectos anti-esquizofrénicos del LY404039 (**12**) deriven de la reducción excesiva y por tanto alucinógena en la actividad de los receptores 5-HT<sub>2A</sub>.

<sup>54</sup> Monn, J. A., Massey, S. M., Valli, M. J., Henry, S. S., Stephenson, G. A., Bures, M., Herin, M., Catlow, J., Giera, D., Wright, R. A., Johnson, B. G., Andis, S. L., Kingston, A., Schoepp, D. D., *J. Med. Chem.*, **2007**, 50, 233.

<sup>55</sup> González-Maeso, J., Ang, R. L., Yuen, T., Chan, P., Weisstaub, N. V., López-Giménez, F. F., Zhou, M., Okawa, Y., Callado, L. F., Milligan, G., Gingrich, J. A., Filizola, M., Meana, J. J., Sealfon, S. C., *Nature*, **2008**, 452, 93.



**Figura 1.2.-** Interacción entre receptores (González-Maeso *et al.* 2008)<sup>55</sup>

#### 1.1.2.4.- Otras Hipótesis

Adicionalmente a las hipótesis antes mencionadas, se presume que existen otro número de sistemas de neurotransmisión que están implicados eventualmente en la patofisiología de la esquizofrenia<sup>56</sup>. Entre los cuales podemos nombrar receptores GABA (ácido  $\gamma$ - aminobutírico), receptores muscarínicos (acetilcolina) y otros en menor grado como los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos (noradrenalina).

Se ha especulado que el ácido gamma aminobutírico (GABA) juegue un papel en la patofisiología de la esquizofrenia, partiendo de que el GABA es un neurotransmisor inhibitor, y en la esquizofrenia se observa una alteración significativa en la neurotransmisión de GABA en el cortex prefrontal en pacientes con esquizofrenia<sup>57</sup>.

El GABA es el mayor transmisor de inhibición en el SNC, siendo muchos de sus efectos opuestos a los del glutamato, incluyendo la inhibición GABAérgica de la función

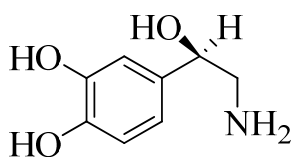
<sup>56</sup> a) Vinick, F., Kozlowski, M., *Annu. Rep. Med. Chem.*, **1986**, 21, 1. b) Rowley, M., Bristol, L., Hutson, P., *J. Med. Chem.*, **2001**, 44, 477.

<sup>57</sup> Lewis, D., Pierri, J., Volk, D., Melchitzky, D. S., Woo, T., *Biol. Psychiatry*, **1999**, 46, 616.

del glutamato. El posible papel del glutamato en la etiología de la esquizofrenia se comenzó a plantear en los años 70, basándose en la regulación GABAérgica de la función neuronal de la DA, especialmente en el contexto del papel que desempeña el GABA en la memoria<sup>58</sup>.

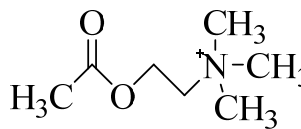
Se ha podido demostrar la disminución de GABA en determinadas zonas como el hipocampo y la amígdala y además, recientemente, se han encontrado evidencias genéticas que explican determinadas alteraciones de la función GABAérgica en la etiología de la esquizofrenia<sup>59</sup>.

La noradrenalina (**13**) es una catecolamina relacionada estructuralmente con la dopamina, por lo que pudiera estar implicada en la neurobiología de la esquizofrenia, se presume por investigaciones realizada en tejido cerebral de pacientes esquizofrénicos, altas concentraciones de noradrenalina en la región límbica, conduciendo la hipótesis que pudiera indicar una hiperactividad noradrenérgica como posible mecanismo subyacente en la esquizofrenia<sup>60</sup>.



Noradrenalina

**13**



Acetilcolina

**14**

La acetilcolina (**14**) pudiera estar también implicada en el desarrollo y manifestación de síntomas psicóticos asociados a la esquizofrenia. La hiperactividad colinérgica cortical está postulada por la disfunción cognitiva y el sucesivo surgimiento de síntomas tales como alucinación y delirios<sup>61</sup>. Esta hipótesis está claramente definida

<sup>58</sup> Wassef, A., Baker, J., Kochan, L. D., *J. Clin. Psychopharmacol.*, **2003**, 23, 601.

<sup>59</sup> a) Akbarian, S., Huang, H. S., *Brain Res. Rev.*, **2006**, 52, 293. b) Benes, F. M., Lim, B., Matzilevich, D., Walsh, J. P., Subburaju, S., Minns, M., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2007**, 104, 10164. c) Zhao, X., Qin, S., Shi, Y., Zhang, A., Zhang, J., Bian, L., Wan, C., Feng, G., Gu, N., Zhang, G., He, G., He, L., *Schizophr. Res.*, **2007**, 93, 374.

<sup>60</sup> Hornykiewicz O., *Nature*. **1982**; 299: 484-486.

<sup>61</sup> Tandon, R., *Br. J. Psychiatry*, **1999**, 37, 71. b) Sarter, M., Bruno, J., *Brain Cogn.*, **1998**, 38, 297.

por innumerables investigaciones las cuales aseveran que algunos antipsicóticos poseen actividad intrínseca anticolinérgica<sup>62</sup>.

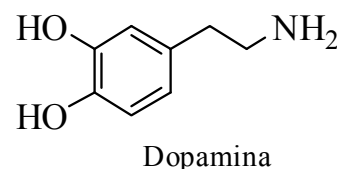
---

<sup>62</sup> Chakrabarti, J., Hotten, T., Morgan, S., Pullar, I., Rackham, D., Risius, F., Wedley, S., Chaney, M., Jones, N., *J. Med. Chem.*, **1982**, 25, 1133.

### 1.1.3.- POSIBLES RECEPTORES IMPLICADOS EN LA ESQUIZOFRENIA

#### 1.1.3.1.- Receptores de Dopamina.

La dopamina es un neurotransmisor del grupo de las catecolaminas y que es sintetizado a partir del aminoácido L-Tirosina, principalmente en la sustancia negra<sup>63</sup>. En el cerebro existen cuatro vías principales de transmisión dopaminérgica (**Figura 1.3**)<sup>64</sup>.



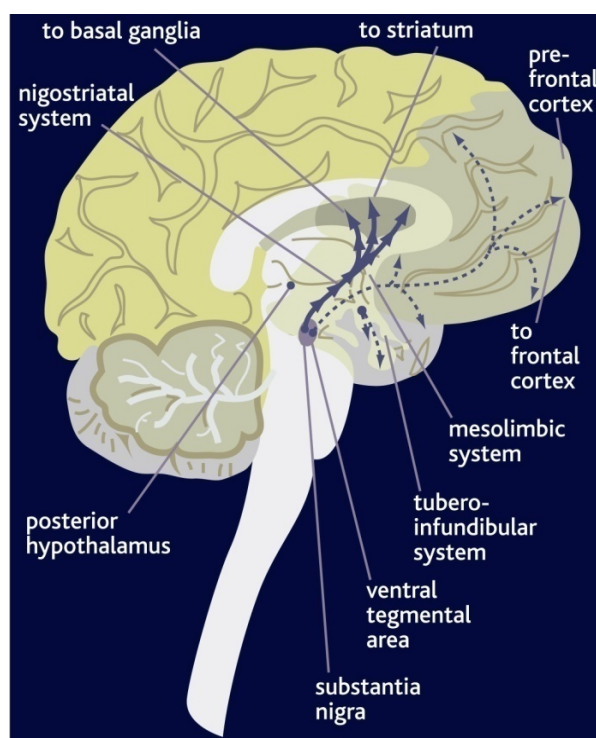
1.- El sistema negro-estriatal, donde las células A9 se proyectan desde la sustancia negra al ganglio basal. Anormalidades en este sistema provocan desordenes devastadores en lo que a movimiento se refiere, tal y como ocurre con la enfermedad del Parkinson.

2.- El sistema mesolímbico, con sus células A10 localizadas en el área ventral tegmental (VTA) y proyectándose al núcleo acumbens, tubérculo olfativo, hipocampo y amígdala. Se sabe que el sistema límbico desempeña un papel importante en la memoria y emociones.

---

<sup>63</sup> Kruk, Z. L., Pycock, C. J., *Dopamine; Neurotransmitters and Drugs* 2nd ed., Croom Helm Ltd.: Kent. **1983**, 81.

<sup>64</sup> Stahl, S. M., *Psychosis and Schizophrenia; Essential Psychopharmacol.: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. Cambridge University Press, Cambridge. **1996**, 254.



**Figura 1.3.-** Vías de transmisión dopaminérgica: sistemas nigroestriatal y mesocorticolímbico, reguladores de las emociones y memoria<sup>65</sup>.

3.- El sistema mesocortical, cuyas células A10 están localizadas en el área ventral tegmental y proyectan sus axones al núcleo acumbens, tubérculo olfativo, neocórtex y predominantemente al córtex prefrontal. Las regiones corticales determinan el comportamiento y pensamiento, en particular, la motivación, el juicio, el razonamiento y el control emocional.

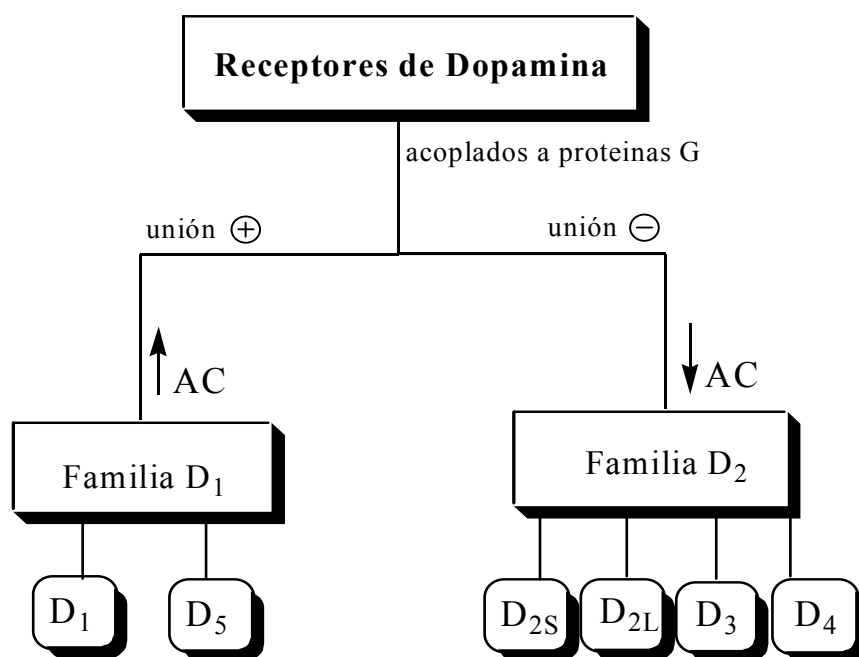
4.- El sistema tuberoinfundibular, con sus neuronas A12 proyectándose desde el núcleo del hipotálamo a la glándula pituitaria y regulando la función neuroendocrinal, particularmente la liberación de prolactina.

Existen cinco tipos de receptores de dopamina pertenecientes todos ellos a la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G (GPCRs)<sup>66</sup>. Tal y como se muestra (**figura 1.4**), se dividen en dos subfamilias en función de su efecto estimulador o inhibidor de la enzima adenilato ciclasa (AC).

<sup>65</sup> Slaughter, M., *The nigrostriatal and mesolimbic dopamine tracts*. In: Basic concepts in Neuroscience, international edition. London, McGraw-Hill Medical Publishing Division. **2002**, 187.

<sup>66</sup> Seeman, P., Van Tol, H. H. M., *Trends Pharmacol. Sci.*, **1994**, 15, 264.





**Figura 1.4.-** Tipos de receptores de dopamina

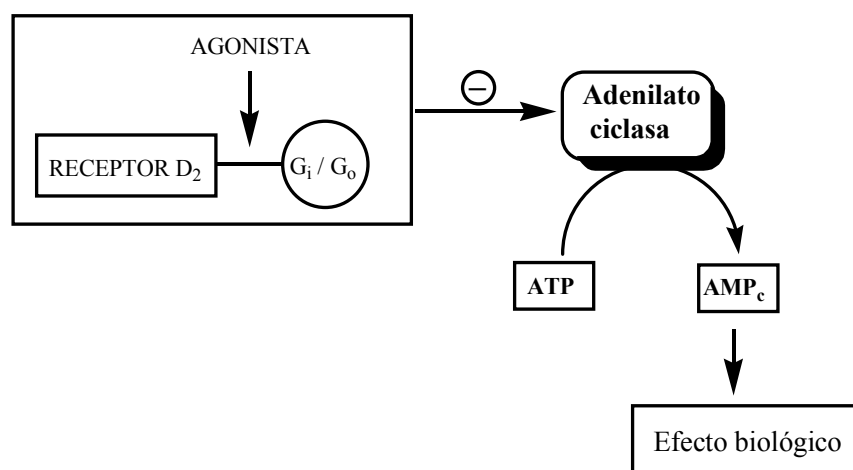
La familia de receptores  $D_1$  consiste en el tradicional receptor  $D_1$  y el más recientemente clonado (1991)  $D_5$ <sup>67</sup>. Ambos subtipos están unidos a proteínas Gs y estimulan la adenilato ciclasa. Se localizan en el ganglio basal y en las regiones neocortical y límbica del cerebro humano<sup>68</sup>.

La familia de receptores  $D_2$ , integrada por  $D_2$  (que incluye  $D_2$ Long y  $D_2$ Short),  $D_3$  y  $D_4$ , están acoplados negativamente a proteínas  $G_i/G_o$  (**figura 1.5**). La estimulación agonista de estos receptores inhibe la acción de la Adenilato ciclasa (AC) y por consiguiente se produce una disminución en la formación del AMPc que a su vez implicará un descenso del efecto biológico como consecuencia de reacciones bioquímicas vía proteína kinasa C<sup>69</sup>.

<sup>67</sup> Sunahara, R. K., Guan, H. C., O'Dowd, B. F., Seeman, P., Laurier, L. G., George, S.R., Torchia, J., Van Tol, H. H. M., Niznik, H. B., *Nature*, **1991**, 350, 614.

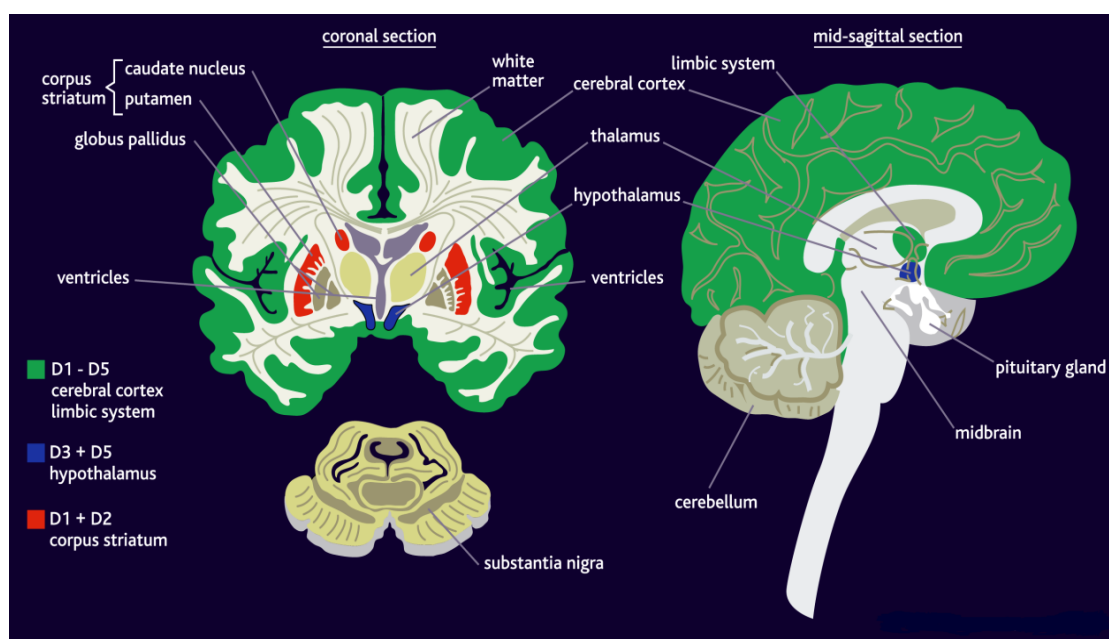
<sup>68</sup> a) Sedvall, G., Farde, L., *Lancet*, **1995**, 346, 743. b) Crocker, A. D., *Aust. Prescriber*, **1994**, 17, 17.

<sup>69</sup> Lullmann, H., Mohr, K., Ziegler, A., Bieger, D., *Colours Atlas of Pharmacology*, Thieme Publishers, New York. **1993**; 99.



**Figura 1.5.-** Mecanismo de estimulación agonista de receptores D<sub>2</sub> inhibiendo AC.

Los receptores de dopamina están ampliamente distribuidos en la corteza cerebral y en el sistema límbico (**figura 1.6**). Algunos sub-tipos se encuentran también en otras áreas específicas del cerebro, por ejemplo los receptores D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub> están expresados en el cuerpo estriado.

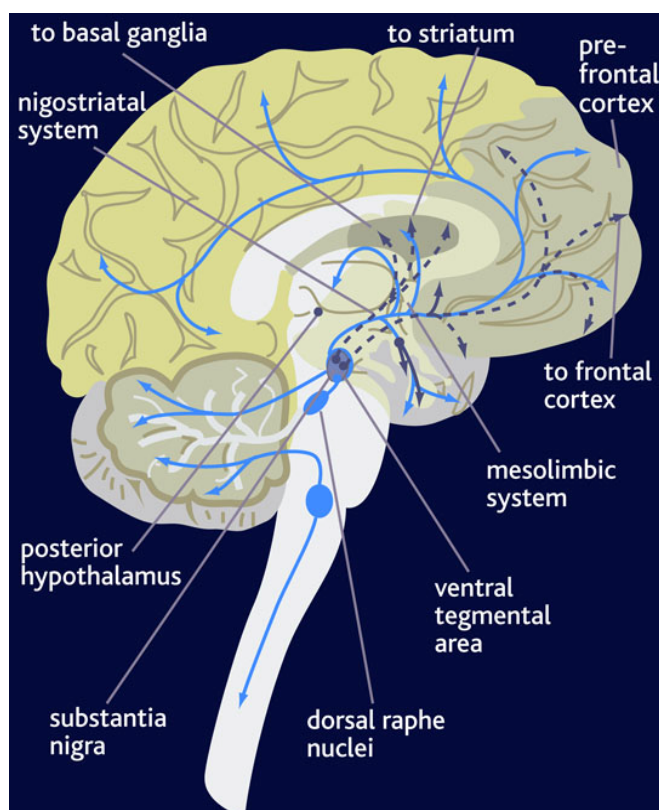
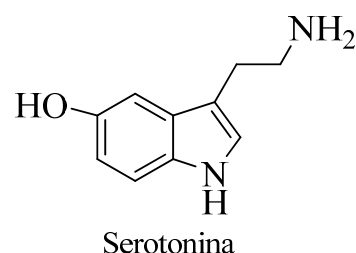


**Figura 1.6.-** Distribución de los receptores de dopamina en la corteza cerebral y en el sistema límbico<sup>70</sup>.

<sup>70</sup> Dopamine receptors. *Encontrado en:* [www.tocris.com/dopamine.htm](http://www.tocris.com/dopamine.htm) Accessed on 28th May 2002. *Other transmitters and modulators. In: Pharmacology*, 4th edition. Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., Edinburgh, UK: Harcourt Publishers Ltd, 2001, 483.

### 1.1.3.2.- Receptores de Serotonina.

La serotonina es un neurotransmisor biosintetizado a partir del aminoácido esencial triptófano. Existen dos principales vías serotoninérgicas en el cerebro (**figura 1.7**) que están implicadas en la acción de los fármacos antipsicóticos. Las originadas en el núcleo Raphe y que se proyectan al ganglio basal parecen estar implicadas en desordenes relacionados con una reducción de movimientos asociados a la medicación de algunos antipsicóticos vía desinhibición del sistema dopaminérgico<sup>71</sup>. Las células que proyectan sus axones a la corteza prefrontal están implicadas en la sintomatología de la esquizofrenia<sup>72,73</sup>.



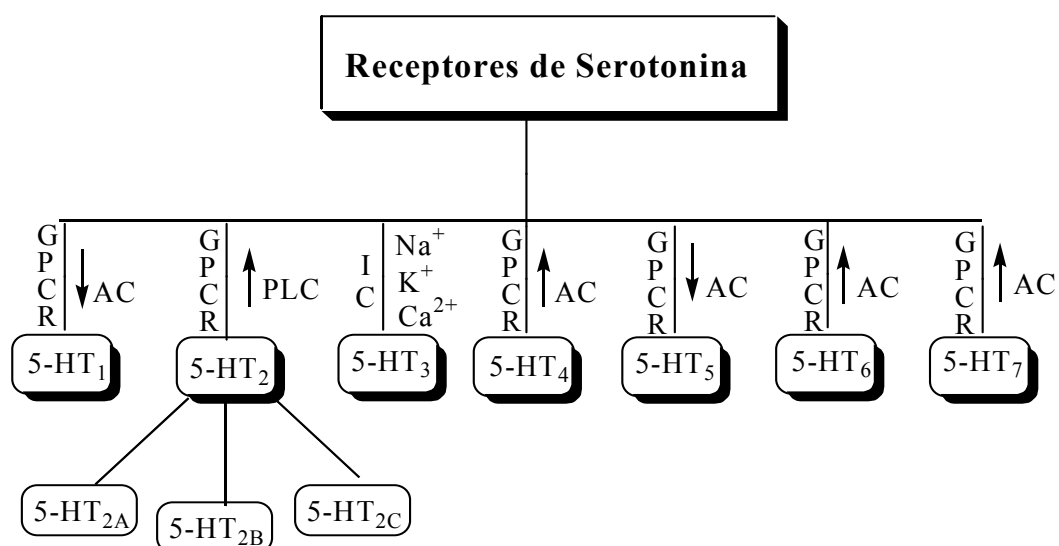
**Figura 1.7.-** Vías de transmisión serotoninérgica.<sup>65</sup>

<sup>71</sup> a) Kapur, S., Remington, G., *Am. J. Psychiatry*, **1996**, 153, 466. b) Kapur, S., *Psychopharmacol.*, **1996**, 124, 35.

<sup>72</sup> Abi-Dargham, A., Laurelle, M., Aghajanian, G. K., Charney, D., Krystal, J., *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, **1997**, 9, 1.

<sup>73</sup> a) The role of serotonin in schizophrenia. The American college of neuropsychopharmacology. encontrado en: [www.acnp.org/g4/GN401000117/CH115.html](http://www.acnp.org/g4/GN401000117/CH115.html). Accessed on 21 March **2003**. b) The neurophysiology of schizophrenia. The law-library.net. <http://www.uplink.com.au/lawlibrary/Documents/Docs/Doc25.html>. Accessed on 24 March **2003**.

Hay siete familias de receptores de serotonina asignados como 5-HT<sub>1-7</sub> (**figura 1.8**)<sup>74</sup>. La familia de receptores 5-HT<sub>2</sub> se divide en tres subtipos: 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> y 5-HT<sub>2C</sub>, todos ellos acoplados positivamente a proteínas G.

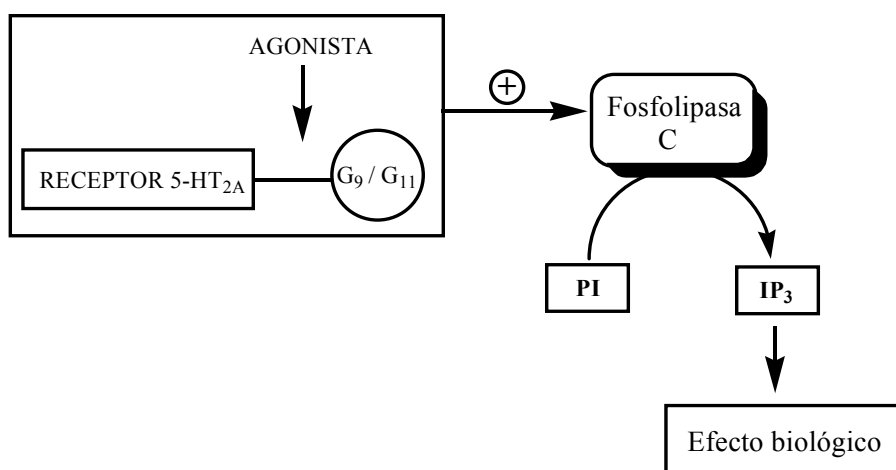


**Figura 1.8.-** Tipos de receptores serotoninérgicos.<sup>74</sup>

Los receptores 5-HT<sub>2</sub> han sido asociados con una activación de la fosfolipasa C (PLC) vía proteína G<sub>q</sub>, de modo que su estimulación conllevaría la hidrólisis de fosfoinositol (PI), generando así, 1,4,5-trifosfato inositol (IP<sub>3</sub>) que conduciría a un aumento de la acumulación de Ca<sup>2+</sup> y por lo tanto, a una eventual respuesta biológica (**figura 1.9**)<sup>75</sup>.

<sup>74</sup> Barnes, N. M., Sharp, T., *Neuropharmacol.*, **1999**, 38, 1083.

<sup>75</sup> Roth, B. L., Willins, D. L., Kristiansen, K., Kroeze, W. K., *Pharmacol. Ther.*, **1998**, 79, 231.



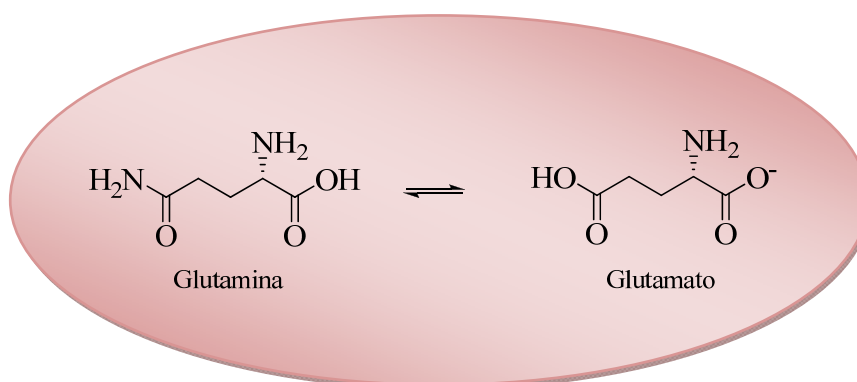
**Figura 1.9.-** Mecanismo de estimulación agonista de receptores 5HT<sub>2A</sub> activando la PLC.<sup>75</sup>

Adicionalmente, en el caso de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> y los receptores 5-HT<sub>2C</sub> se ha descrito un segundo mecanismo por el cual se produciría una disminución de los niveles de ácido araquidónico como consecuencia de una estimulación de la fosfolipasa A<sub>2</sub><sup>76</sup>.

<sup>76</sup> a) Földes, C. C., Kanterman, R. Y., Ma A. L., Axdord, J., *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, **1990**, 87,2187. b) Kaufman, M. J., Harting, P. R., Hoffman, B. J., *Neurochem.*, **1995**, 64, 199.

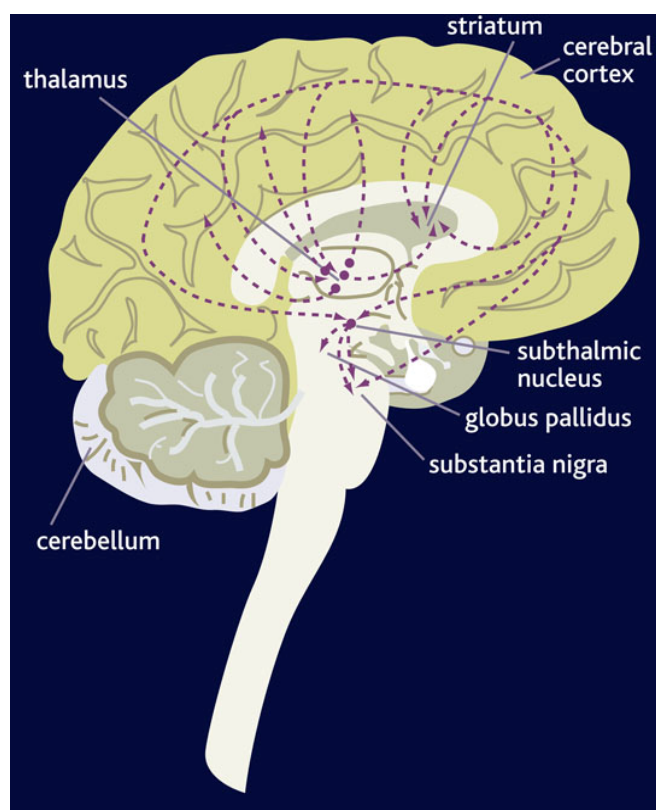
### 1.1.3.3.- Receptores de glutamato

El glutamato o anión carboxilato del ácido glutámico (**figura 1.10**), es un aminoácido clave en el metabolismo celular, y además el neurotransmisor excitatorio más importante en el sistema nervioso de los mamíferos.



**Figura 1.10.-** Equilibrio del glutamato y el anión carboxilato del ácido glutámico

En el cerebro normal las vías glutamatérgicas destacadas son: la vía cortico-cortical, las vías entre el tálamo y la corteza y la vía extrapiramidal (las proyecciones entre la corteza y el striatum). Otras proyecciones de glutamato existen entre la corteza, sustancia nigra, núcleo subtalámico y pallidum. Las vías glutamatérgicos hipoactivadas en los cerebros de personas con diagnóstico de esquizofrenia es la causante de la confusión y psicosis asociadas con la enfermedad (**Figura 1.11**).



**Figura 1.11.-** Vías de transmisión Glutaminérgica.<sup>65</sup>

En las sinapsis el glutamato se almacena en vesículas. La neurona libera glutamato y bajo condiciones determinadas éste activa receptores y debe ser retomado de vuelta a la célula de dos formas (**figura 1.12**): directamente por recaptación presináptica o recaptación a través de la célula glial que lo transforma en glutamina. La glutamina puede atravesar la membrana para llegar a la neurona y ser tomada por la mitocondria de la neurona presináptica para volver a transformarse en glutamato; con la edad, las neuronas comienzan a morir, pero las células gliales se mantienen en un determinado índice mitótico, lo que altera la concentración de glutamato y por lo tanto lleva a un estado de excitabilidad alterada<sup>77</sup>.

<sup>77</sup> a) Carlsson, A., *Int Clin Psychopharmacol.*, **1995**, 10, 21. b) Tamminga, C. A., Holcomb, H. H., Gao, X., Lahti, A. C., *Int Clin Psychopharmacol.*, **1995**, 10, 29.

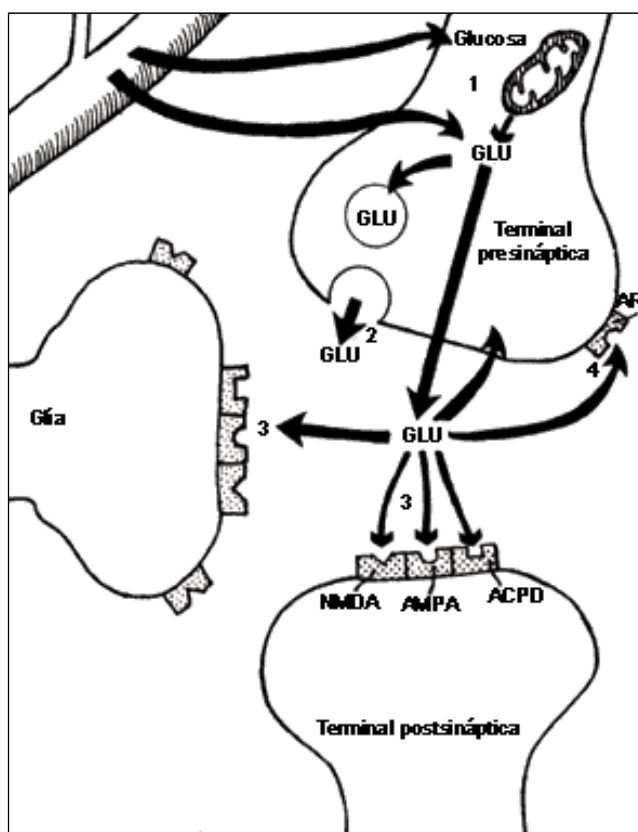


Figura 1.12.- Sinapsis glutaminérgica.<sup>76c</sup>

Los receptores de glutamato (GluRs) se clasifican en dos grandes superfamilias:

**A. Receptores ionotrópicos (iGluRs)<sup>78</sup>:** canales iónicos activados por la unión de un ligando, permeables a  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ . Estos se han clasificado en tres familias en base a datos farmacológicos y electrofisiológicos:

- Receptores de  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propionato (AMPA)
- Receptores de kainato (KA)
- Receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA).

**B. Receptores metabotrópicos (mGluRs)<sup>79</sup>:** receptores acoplados a segundos mensajeros (inositol 3-fosfato, diacilglicerol y AMP cíclico).

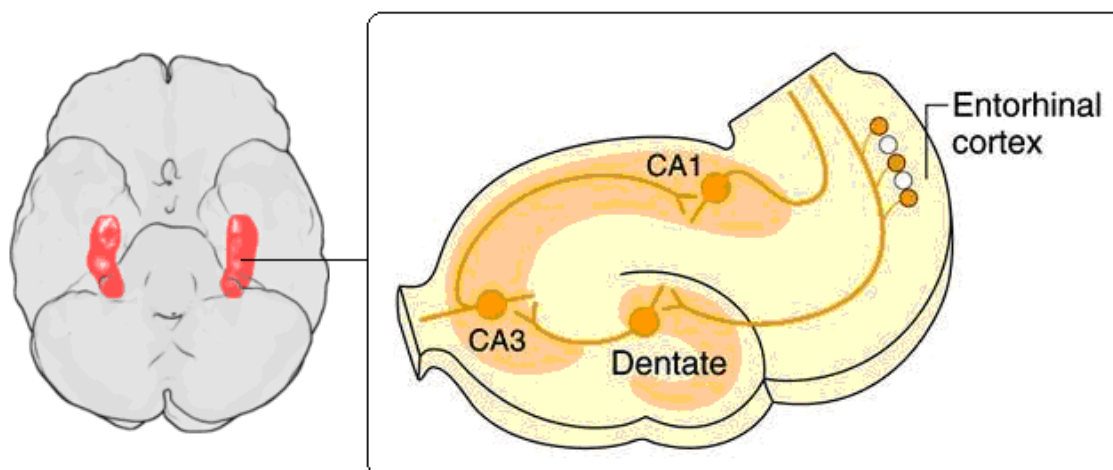
Los receptores NMDA son particularmente prominentes en el área CA1 del hipocampo y en las capas superficiales del neocórtex. Los AMPA presentan esa misma

<sup>78</sup> Qian, A., Johnson, J.W., *Physiol. Behav.*, **2002**, 77, 577.

<sup>79</sup> Conn, P. J., Desai, M. A., *Drug Dev. Res.*, **1991**, 24, 207.



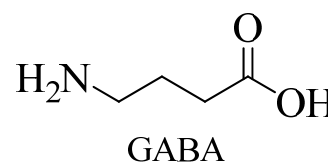
localización, mientras que los receptores de kainato tienen predilección especial por las capas profundas del neocórtex y por el área CA3 del hipocampo (**figura 1.13**).



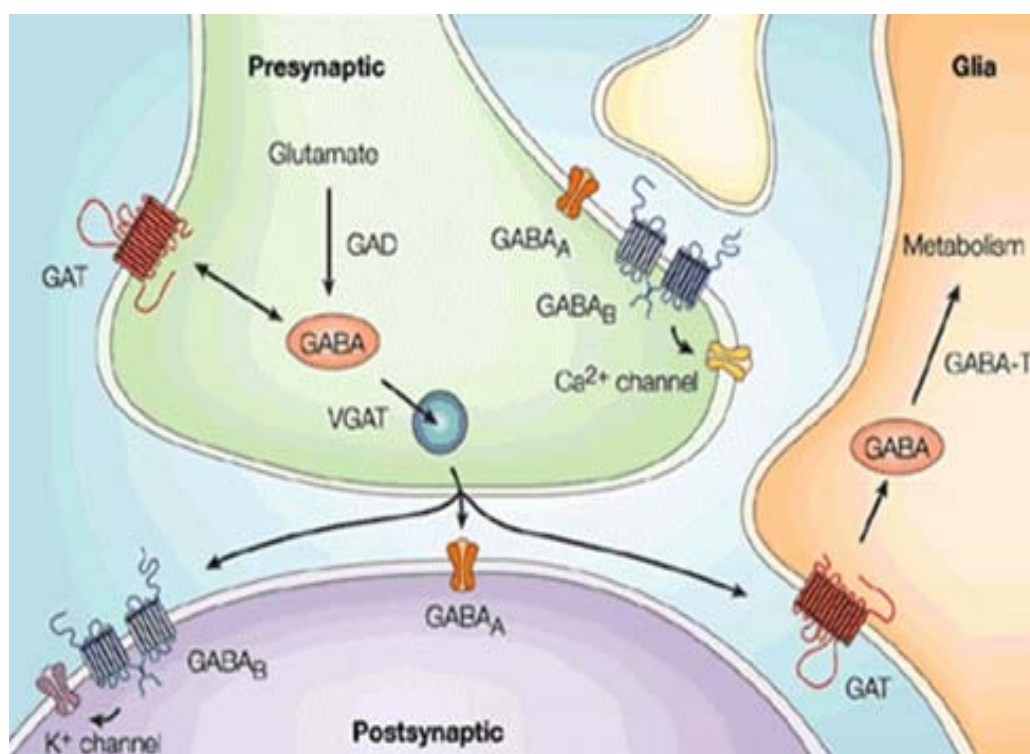
**Figura 1.13.-** Distribución de los receptores metabotrópicos

#### 1.1.3.4.- Receptores de GABA

El GABA (ácido  $\gamma$ -aminobutírico) es un neurotransmisor que regula la excitabilidad de las neuronas junto con el glutamato por ser un inhibidor de la misma. Las neuronas GABAérgicas están localizadas en la corteza, hipocampo y las estructuras límbicas.



El GABA es sintetizado por descarboxilación del glutamato, mediante la enzima Glutamato Descarboxilasa (GAD). Una vez sintetizado, el GABA es introducido en vesículas y está listo para salir de la neurona presináptica. Cuando se produce el estímulo nervioso, el GABA es liberado de la neurona presináptica y llega hasta la neurona postsináptica donde es reconocido por sus receptores. El GABA que no interacciona con los receptores es recaptado bien sea por la célula presináptica o por las células gliales (**figura 1.14**).



**Figura 1.14.-** Componentes de la vía de transmisión gabaminérgica<sup>80</sup>.

Se conocen dos tipos de receptores para GABA<sup>81</sup>:

- *Receptores ionotrópicos (GABA<sub>A</sub> y GABA<sub>C</sub>)*. Estos receptores enlazan el GABA en la parte extracelular del receptor disparando la apertura de un canal de Cl<sup>-</sup>. El receptor GABA<sub>A</sub>, postsináptico, contiene además lugares de unión para una gran variedad de ligandos como benzodiazepinas, barbitúricos o esteroides. Son inhibidores de la conducción del impulso nervioso. Los receptores GABA<sub>C</sub><sup>82</sup>, ubicados en la membrana plasmática de los terminales pre y post sinápticos, están también asociados a un canal de cloruro pero no tienen relación con los receptores benzodiazepínicos.
- *Receptores metabotrópicos (GABA<sub>B</sub>)*: receptores transmembrana unidos vía proteína G a canales de potasio<sup>83</sup>. Se encuentran en el sistema nervioso autónomo central y periférico. Son considerados receptores inhibitorios.

<sup>80</sup> Owens, D., Kriegstein, A., *Nature Reviews Neuroscience*, **2002**, 3, 715.

<sup>81</sup> a) Matsumoto, R. R., *Brain Res. Rev.*, **1989**, 14, 203. b) Semyanov, A. V., *Neurophysiol.*, **2002**, 34, 71.

<sup>82</sup> Enz, R., *Biol. Chem.*, **2001**, 382, 1111.

<sup>83</sup> Chen, K., Li, H., Ye, N., Zhang, J., Wang, J., *Brain Res. Bull.*, **2005**, 67, 310.

#### 1.1.4.- TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA.

Actualmente, los antipsicóticos pueden estructurarse en tres grandes grupos:

- Antipsicóticos *típicos* o de primera generación (APG),
- Antipsicóticos *atípicos* o de segunda generación (ASG),
- Antipsicóticos moduladores o agonistas parciales del receptor de DA.

##### 1.1.4.1.- Antipsicóticos de Primera Generación o Antipsicóticos Típicos (APG)

El descubrimiento de que la clorpromazina tenía propiedades antagonistas al unirse al receptor de dopamina, dio lugar al descubrimiento de un gran número de compuestos con un mecanismo de acción similar (antagonistas de los receptores D<sub>2</sub> de dopamina)<sup>84</sup>. Forman parte de este grupo fenotiazinas (perfenazina, flufenazina,), tioxantenos (flupentixol), butirofenonas (haloperidol, pimozida), benzamidas sustituidas (sulpirida, amisulprida), dihidroindolonas (molindona) y dibenzoxazepinas (loxapina). El tratamiento con APG estuvo asociado con el desarrollo de los efectos extrapiramidales (EPS) y con discinesia tardía en aproximadamente un 20% de los pacientes. Además de otros efectos adversos que fueron incrementados por estos APG como la hipotensión o la secreción de prolactina<sup>85</sup>.

Así, mientras efectivamente todos los APG controlaban los síntomas positivos de la esquizofrenia, no trataban, e incluso en algún caso empeoraban, los síntomas negativos y cognitivos de la enfermedad. De esta forma, los APG no son fármacos de primera elección en el tratamiento de la esquizofrenia y debido a su limitada eficacia, se abrió una nueva ventana para desarrollar nuevos agentes más eficaces y tolerables.

---

<sup>84</sup> Richtand, N. M., Welge, J. A., Logue, A. D., Keck, P. E., Strakowski, S. M., McNamara, R. K., *Neuropsychopharmacol.*, **2007**, 32, 1715.

<sup>85</sup> Hamner, M. B., Arana, G.W., *CNS Drugs.*, **1998**, 10, 209.

### 1.1.4.2.- Antipsicóticos de Segunda Generación o Antipsicóticos Atípicos (ASG)

Debido a la evidencia de que la reducción en la neurotransmisión de DA llevada a cabo por los antipsicóticos era beneficiosa en el tratamiento de la esquizofrenia, se realizaron numerosos estudios<sup>86</sup>, con el fin de desarrollar nuevos fármacos que disminuyesen el nivel de DA pero causando menos EPS.

Los antipsicóticos atípicos, por definición, se diferencian de los antipsicóticos típicos en que producen significativamente menos síntomas extrapiramidales y tienen riesgo de producir discinesia tardía en poblaciones clínicamente vulnerables produciendo un control similar de la psicosis<sup>87</sup>. Asimismo, los antipsicóticos atípicos se diferencian de los clásicos o típicos en sus mecanismos de acción, aunque no todos comparten el mismo mecanismo. Estos agentes aumentan la liberación de dopamina y acetilcolina corticales, así como presentan una amplia variedad de efectos sobre el sistema glutamatérgico no compartidos por los antipsicóticos típicos. Muchos ASG, pero no todos, mejoran la función cognitiva, lo que puede ser su mayor ventaja con respecto a la eficacia<sup>88</sup>.

La clozapina, el prototipo de estos ASG, mejora las ilusiones y alucinaciones en pacientes que no responden a la terapia con otros antipsicóticos, y reduce el riesgo de suicidio. El uso de la clozapina, sin embargo, está limitado por su toxicidad, ya que produce agranulocitosis<sup>89</sup>, por lo que es necesaria el monitoreo de los pacientes. Los antipsicóticos atípicos posteriores a ella, como la risperidona<sup>90</sup>, ziprasidona (15)<sup>91</sup>, zotepina (16)<sup>92</sup>, sertindol (17)<sup>93</sup>, loxapina (18), olanzapina (19), asenapina (20) y presentan la ventaja de no producir agranulocitosis a dosis terapéuticas, pero sí producen otros efectos secundarios probablemente debido a su afinidad por otros receptores<sup>94</sup>.

---

<sup>86</sup> Talkovski, M. E., Bamne, M., Mansour, H., Nimgaonkar, V. L., *Schizophr. Bull.*, **2007**, 33, 1071.

<sup>87</sup> Wagstaff, A. J., Bryson, H. M., *CNS Drugs*, **1995**, 4, 370.

<sup>88</sup> McGurk, S. R., *J. Clin. Psychiatry*, **1999**, 60, 24.

<sup>89</sup> Krupp, P., Barnes, P., *Br. J. Psychiatry*, **1992**, 160, 38.

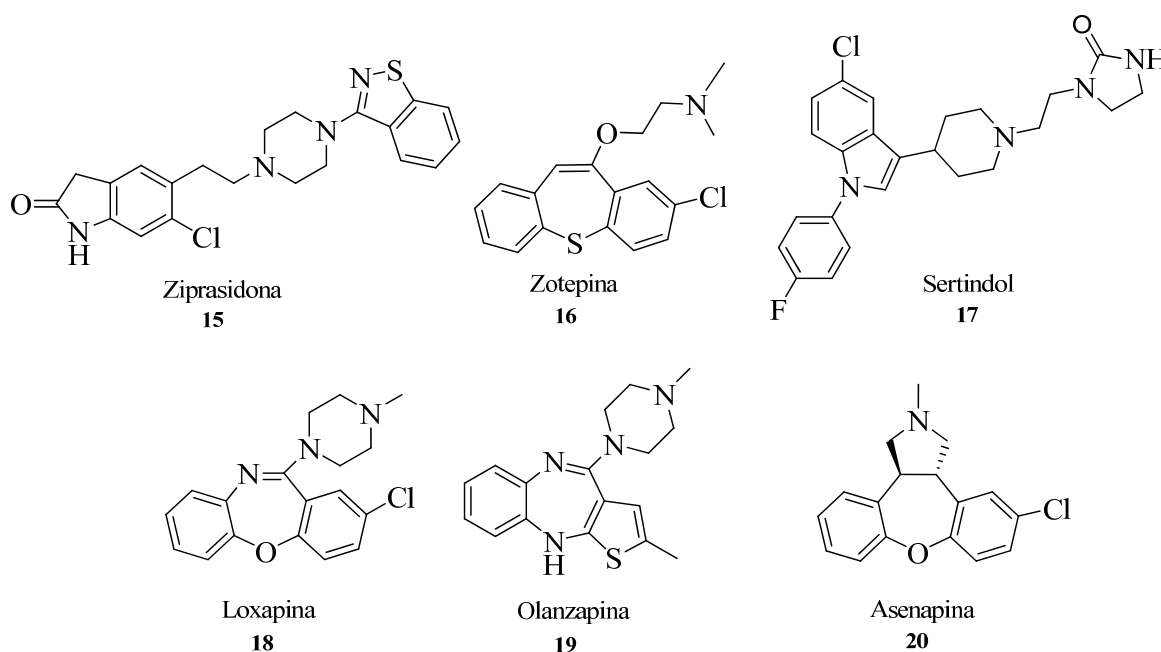
<sup>90</sup> Janssen, P. A., Niemegeers, C. J., Awouters, F., Schellekens, K. H., Megens, A. A., Meert, T. F., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1988**, 244, 685.

<sup>91</sup> Davis, R., Markham, A., *CNS Drugs*, **1997**, 8, 153.

<sup>92</sup> Prakash, A., Lamb, H. M., *CNS Drugs*, **1998**, 9, 153.

<sup>93</sup> a) Fritze, J., Bandelow, B., *J. Psychiatry Clin. Pract.*, **1998**, 2, 265. b) Rampe, D., Murawsky, M. K., Grau, J., Lewis, E.W., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1999**, 286, 788.

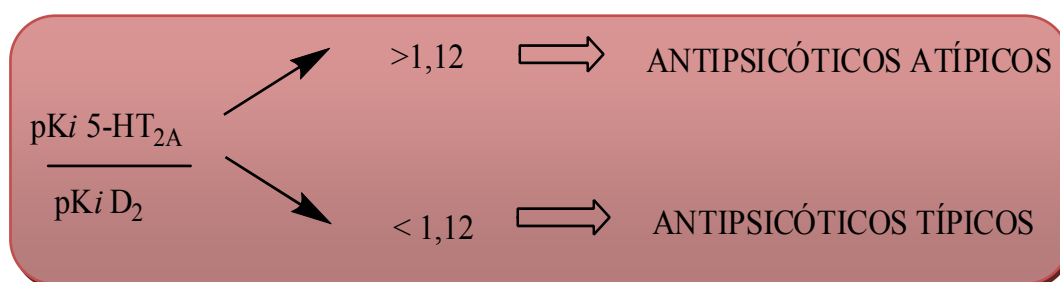
<sup>94</sup> a) Cunningham-Owens, D. G., *Drugs*, **1996**, 51, 895. b) Wirshing, D. A., Wirshing, W. C., Kysar, L., Berisford, M. A., Goldsteing, D., Pahsdag, J., Mintz, J., Marder, S. R., *J. Clin. Psychiatry*, **1999**, 60, 358.



Dichos efectos colaterales van desde un aumento de peso (por bloqueo de los receptores 5-HT<sub>2C</sub>), hipotensión postural y vértigo (por bloqueo de los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$ ), sequedad bucal (por bloqueo de los receptores muscarínicos M<sub>1</sub>) y sedación (por bloqueo de los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$  y de los histamínicos H<sub>1</sub>).

Los antipsicóticos atípicos combinan su afinidad por los receptores D<sub>2</sub> con la afinidad por los receptores de serotonina 5-HT<sub>2A</sub>, y se caracterizan por no inducir EPS y por su mayor afinidad por los receptores 5-HT<sub>2A</sub> que por los D<sub>2</sub><sup>95</sup>. Así, Meltzer y colaboradores han propuesto la relación de  $pK_i$  5-HT<sub>2A</sub>/D<sub>2</sub> (*índice de Meltzer*) (**figura 1.15**) como valor predictivo de la potencial inducción de EPS, considerando que un valor de esta relación >1.12 permite asignar al compuesto un perfil de antipsicótico atípico; el haloperidol, un antipsicótico atípico clásico, tiene un valor del índice de Meltzer de 0.93.<sup>26</sup>

<sup>95</sup> Lowe III, J. A., *Curr. Med. Chem.*, **1994**, 1, 50.



**Figura 1.15.-** Índice de Meltzer (relación de pKi 5-HT<sub>2a</sub>/D<sub>2</sub>)<sup>26</sup>

Un efecto que está siendo evaluado actualmente es la influencia negativa de los antagonistas dopaminérgicos en el síndrome de las piernas inquietas (SPI), ya que, por estudios recientes, se demostró que éste es más severo y persistente en pacientes tratados con estos antipsicóticos<sup>96</sup>.

#### 1.1.4.3.- Agonistas parciales de DA

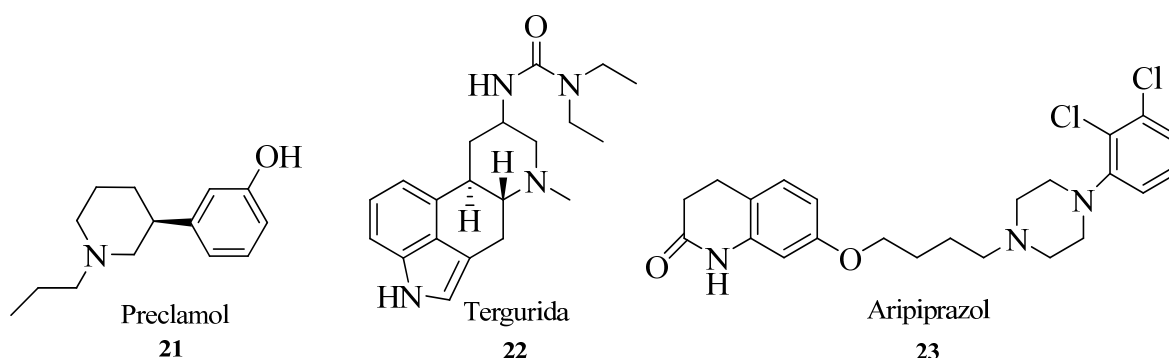
Un agonista parcial de dopamina puede, teóricamente, modular la neurotransmisión dopaminérgica, ya que puede actuar como antagonista sobre receptores de DA postsinápticos del sistema mesolímbico y como agonista sobre los receptores presinápticos de DA.

El primer agonista parcial ensayado clínicamente fue el preclamol (**21**)<sup>97</sup>, el cual produjo una mejora en el tratamiento de la esquizofrenia, en relación al placebo, durante la primera semana de terapia. Sin embargo, su eficacia fue disminuyendo a medida que se iba prolongando el tratamiento. Otros agonistas parciales de DA, como la tergurida (**22**)<sup>98</sup>, tienen eficacia antipsicótica aunque limitada en ensayos clínicos.

<sup>96</sup> Kang, S. G., Lee, H. J., Jung, S. W., Cho, S. N., Han, C., Kim, Y. K., Kim, S. H., Lee, M. S., Joe, S. H., Jung, I. K., Kim, L., *Biol. Psychiatry*, **2007**, 31, 1078.

<sup>97</sup> Tamminga, CA., *J. Neural Transm.*, **2002**, 109, 411.

<sup>98</sup> Benkert O, Muller-Siecheneder, F., Wetzels, H., *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **1995**, 5, 43.



El descubrimiento del aripiprazol (**23**)<sup>99</sup> fue un punto de inflexión en el tratamiento con antipsicóticos desde la aparición de la clozapina. Este compuesto es estructuralmente único, con un mecanismo de acción que parece reflejar sus propiedades como agonista parcial D<sub>2</sub> de dopamina<sup>100</sup>.

Tal y como se esperaba, el aripiprazol parece estabilizar la neurotransmisión dopaminérgica por actuar como un antagonista sobre los receptores D<sub>2</sub> funcionalmente hiperdopaminérgicos y como agonista D<sub>2</sub> en los estados hipodopaminérgicos. Las interacciones adicionales con otros receptores dopaminérgicos, serotoninérgicos, adrenérgicos e histamínicos pueden contribuir en la eficacia de este nuevo ASG<sup>101, 100</sup>.

Los agonistas parciales de dopamina, como el aripiprazol, representan una nueva generación de antipsicóticos potenciales cuya eficacia pone en duda que el antagonismo del receptor 5-HT<sub>2A</sub> (hipótesis neuroquímica de la serotonina) sea un punto crítico en la eficacia de los ASG.

<sup>99</sup> Kikuchi, T., Tottori, K., Uwahodo, Y., Hirose, T., Miwa, T., Oshiro, Y., Morita, S., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1995**, 274, 329.

<sup>100</sup> Buckley, P. F., *Drugs Today*, **2005**, 41, 5.

<sup>101</sup> Davies, M. A., Sheffler, D. J., Roth, B. L., *CNS Drug Rev.*, **2004**, 10, 317.

### 1.1.5.- NUEVAS DIANAS FARMACOLÓGICAS EN LA ESQUIZOFRENIA

El mercado de fármacos para la esquizofrenia se ha multiplicado por 10 en la pasada década. En 2006, Risperdal<sup>®</sup> (risperidona) y Ziprexa<sup>®</sup> (olanzapina) lideraron el mercado mundial con unas ventas de aproximadamente 3.000 millones de euros cada uno (**tabla 1.2**)<sup>102</sup>. En el caso de Ziprexa, las ventas han crecido alcanzando los 3.400 millones de euros en 2007, a pesar de la continua preocupación por los efectos secundarios.

Además de la necesidad de nuevos antipsicóticos con mejores perfiles de seguridad y eficacia, la aproximación de la expiración de patentes de importantes antipsicóticos supone un reto para la industria farmacéutica. Datos recientes indican que diversos agentes que actúan sobre nuevas dianas farmacológicas, como los receptores de glutamato metabotrópicos<sup>103</sup> o los receptores de neuroquininas<sup>104</sup>, podrían representar nuevas clases prometedoras de antipsicóticos, y están siendo actualmente desarrollados por varias compañías.

---

<sup>102</sup> Snyder, E. M., Murphy, M. R., *Nature Rev. Drug Discov.*, **2008**, 7, 471.

<sup>103</sup> Patil, S. T., Zhang, L., Martenyi, F., Lowe, S.L., Jackson, K. A., Andreev, B.V., Avedisova, A. S., Bardenstein, L. M., Gurovich, I. Y., Morozova, M. A., Mosolov, S. N., Neznanov, N. G., Reznik, A. M., Smulevich, A. B., Tochilov, V. A., Johnson, B. G., Monn, J. A., Schoepp, D. D., *Nature Medicine*, **2007**, 13, 1102.

<sup>104</sup> Spooren, W., Riemer, C., Meltzer, H., *Nature Rev. Drug Discov.*, **2005**, 4, 967.



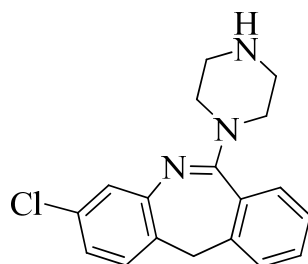
**Tabla 1.2.-** Algunos antipsicóticos actualmente comercializados

Antipsicótico	Compañía	Mecanismo de acción	Ventas mundiales 2006 (millones de €)	Vencimiento de la patente
Risperidona (Risperdal®)	Jonson&Johnson	Antagonista D <sub>2</sub> , 5-HT, α <sub>2A</sub>	2.900	2008
Olanzapina (Ziprexa®)	Eli Lilly	Antagonista D <sub>2</sub> , 5-HT <sub>2</sub> , M <sub>1-4</sub> , H <sub>1</sub>	3.000	2011
Quetiapina (Seroquel®)	AstraZeneca	Antagonista D <sub>2</sub> , 5-HT <sub>2</sub> , 5-HT <sub>6</sub> , H <sub>1</sub>	2.500	2012
Aripiprazol (Abilify®)	Bristol-Myers Squibb	Agonista parcial D <sub>2</sub>	800	2014
Ziprasidona (Geodon®)	Pfizer	Antagonista D <sub>2</sub> , 5-HT <sub>2</sub>	500	2012

### 1.1.5.1.- Receptores muscarínicos y colinérgicos

Los pacientes de demencia con cuerpos de Lewy (DLB)<sup>105</sup>, tienen déficit en los niveles colinérgicos que conllevan la aparición de alucinaciones visuales, apatía y agitación, todos aspectos fenotípicos de la esquizofrenia. El tratamiento de estos pacientes con inhibidores de colinesterasa puede disminuir estos síntomas, lo que conllevaría a una buena actividad antipsicótica.

Como otros ASG, el metabolito desmetilado de la clozapina, la ACP-104 o *N*-desmetilclozapina (**24**), tiene una actividad agonista parcial de los receptores D<sub>2</sub> de DA y una potente actividad como agonista inverso sobre los receptores de serotonina 5-HT<sub>2A</sub><sup>106</sup>. También tiene una actividad agonista/alostérica parcial sobre los receptores M<sub>1</sub> y M<sub>5</sub> y es un antagonista competitivo de receptores muscarínicos M<sub>3</sub>. Los estudios clínicos en Fase II, sin embargo, han mostrado la falta de efectividad antipsicótica de este compuesto.



ACP-104  
**24**

Tras el descubrimiento de que las características terapéuticas de la clozapina podían deberse a las propiedades de agonista muscarínico de ACP-104, se comenzaron a realizar numerosos estudios para desarrollar nuevos antipsicóticos que fuesen agonistas selectivos de los receptores muscarínicos<sup>107</sup>.

<sup>105</sup> Simard, M., van Reekum, R., *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, **2004**, 16, 409.

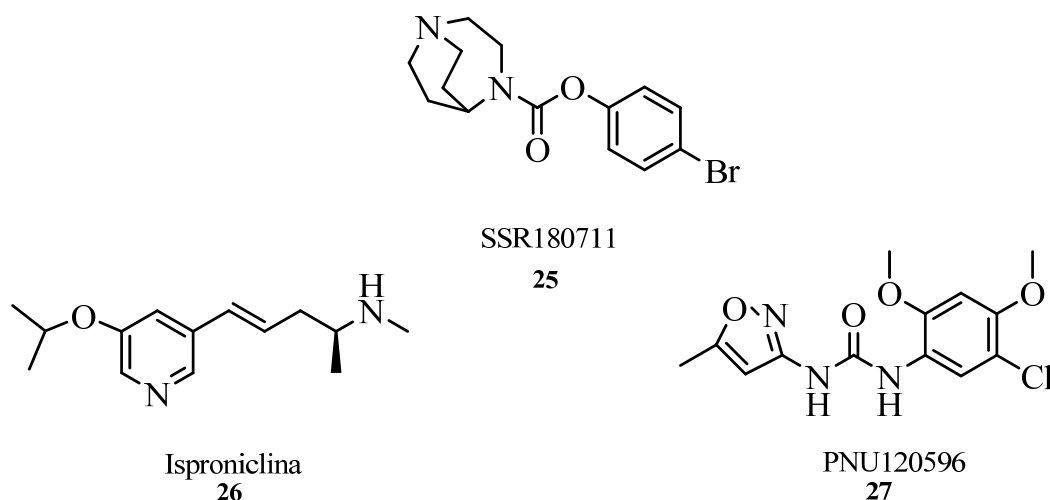
<sup>106</sup> Laméh, J., Burstein, E. S., Taylor, E., Weiner, D. M., Vanover, K. E., Bonhaus, D. W., *Pharmacol. Ther.*, **2007**, 115, 223.

<sup>107</sup> Raedler, T. J., Bymaster, F. P., Tandon, R., Copolov, D., Dean, B., *Molecular Psychiatry*. **2007**, 12, 232.

### 1.1.5.2.- Receptores nicotínicos neuronales

La nicotina puede producir modestas mejoras en los síntomas cognitivos y sensoriales de los pacientes esquizofrénicos, mientras que se observó que la clozapina podía inducir mejoras cognitivas mediante vía receptor nicotínico  $\alpha 7$ <sup>108</sup>, hay en la actualidad diversos agonistas selectivos del receptor  $\alpha 7$  que están siendo estudiados para el tratamiento de los déficits cognitivos en la esquizofrenia<sup>109</sup>. Por ejemplo, el compuesto SSR180711<sup>110</sup> (**25**) puede mejorar los síntomas cognitivos inducidos por PCP en ratones y actualmente está en fase II de los ensayos clínicos.

Otro compuesto en investigación es la isproniclina (**26**), agonista total de los receptores  $\alpha 7$ <sup>111</sup>, que mejora los episodios de memoria, la atención, la velocidad de respuesta y está participando en los estudios para tratar los síntomas cognitivos de la esquizofrenia<sup>112</sup>. Los moduladores alostéricos de la función de los receptores nicotínicos, como el PNU120596 (**27**) también pueden tener una actividad potencial sobre los síntomas cognitivos de la enfermedad<sup>113</sup>.



<sup>108</sup> Singhal, S. K., Zhang, L., Morales, M., Oz, M., *Neuropharmacol.*, **2007**, 52, 387.

<sup>109</sup> Olincy, A., Stevens, K. E., *Biochem. Pharmacol.*, **2007**, 74, 1192.

<sup>110</sup> Pichat, P., Bergis, O. E., Terranova, J. P., Urani, A., Duarte, C., Santucci, V., Guedet, C., Voltz, C., Steinberg, R., Stemmelin, J., Oury-Donat, F., Avenet, P., Griebel, G., Scatton, B., *Neuropsychopharmacology*, **2007**, 32, 17.

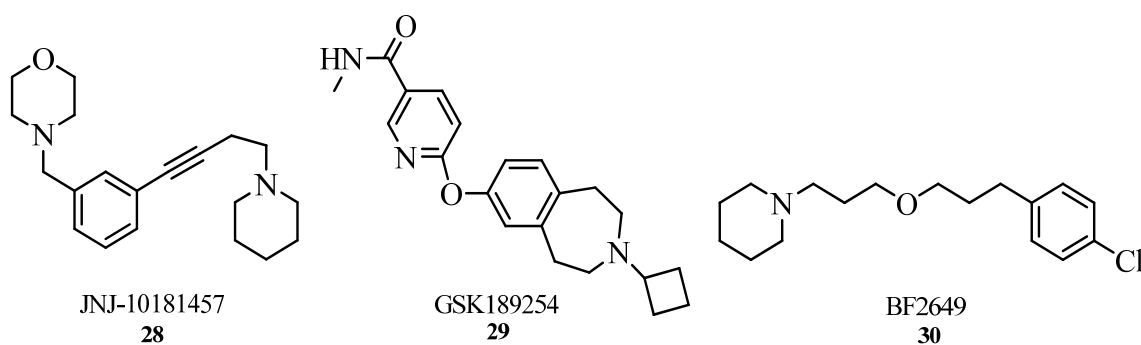
<sup>111</sup> Gatto, G. J., Bohme, G. A., Caldwell, W. S., Letchworth, S. R., Traina, V. M., Obinu, M. C., Laville, M., Reibaud, M., Pradier, L., Dunbar, G., Bencherif, M., *CNS Drug Reviews*, **2004**, 10, 147.

<sup>112</sup> a) Dunbar, G. C., Inglis, F., Kuchibhatla, R., Sharma, T., Tomlinson, M., Wamsley, J., *J. Psychopharmacol.*, **2007**, 21, 171. b) Owen, R. T., Serradell, N., Rosa, E., *Drugs Fut.*, **2008**, 33, 197.

<sup>113</sup> Arneric, S. P., Holladay, M., Williams, M., *Biochem. Pharmacol.*, **2007**, 74, 1092.

### 1.1.5.3.- Receptor H<sub>3</sub> de histamina

El estudio de la utilidad terapéutica de la histamina en el tratamiento de la esquizofrenia se remonta a los años 30 con resultados poco concluyentes<sup>114</sup>. Con el descubrimiento del receptor de histamina H<sub>3</sub><sup>115</sup> y el desarrollo de antagonistas selectivos de estos receptores unidos a proteínas G, se ha establecido mediante modelos animales que nuevos compuestos como JNJ-10181457 (**28**), GSK189254 (**29**)<sup>116</sup> y BF2649 (**30**)<sup>117</sup> pueden ser fármacos potenciales en el tratamiento de la disfunción cognitiva relacionada a la esquizofrenia, aunque por el momento no hay ningún ensayo clínico que lo verifique.



<sup>114</sup> Hoffer, A., Parsons, S., *Can. Med. Assoc. J.*, **1955**, 72, 352.

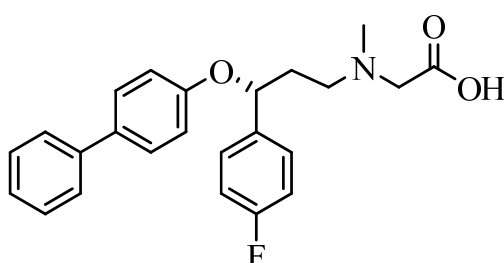
<sup>115</sup> Bonaventure, P., Letavic, M., Dugovic, C., Wilson, S., Aluisio, L., Pudiak, C., Lord, B., Mazur, C., Kamme, F., Nishino, S., Carruthers, N., Lovenberg, T., *Biochem. Pharmacol.*, **2007**, 73, 1084.

<sup>116</sup> Medhurst, A. D., Atkins, A. R., Beresford, I. J., Brackenborough, K., Briggs, M. A., Calver, A. R., Cilia, J., Cluderay, J. E., Crook, B., Davis, J. B., Davis, R. K., Davis, R. P., Dawson, L. A., Foley, A. G., Gartlon, J., Gonzalez, M. I., Heslop, T., Hirst, W. D., Jennings, C., Jones, D. N., Lacroix, L. P., Martyn, A., Ociepka, S., Ray, A., Regan, C. M., Roberts, J. C., Schogger, J., Southam, E., Stean, T. O., Trail, B. K., Upton, N., Wadsworth, G., Wald, J. A., White, T., Witherington, J., Woolley, M. L., Worby, A., Wilson, D. M., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2007**, 321, 1032.

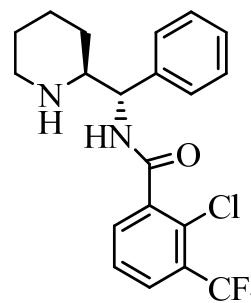
<sup>117</sup> Ligneau, X., Landais, L., Perrin, D., Piriou, J., Uguen, M., Denis, E., Robert, P., Parmentier, R., Anaclet, C., Lin, J. S., Burban, A., Arrang, J. M., Schwartz, J. C., *Biochem. Pharmacol.*, **2007**, 73, 1215.

### 1.1.5.4.- Receptores de glutamato

La hipótesis de la esquizofrenia que se basa en una hipofunción del glutamato ha sido estudiada desde el aspecto clínico y genético. El balance entre el antagonismo de D<sub>2</sub> y la modulación del receptor NMDA<sup>118</sup>, puede generar una mejora de los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia. Mientras las nuevas moléculas que activan directamente a los receptores NMDA podrían ser utilizadas en el tratamiento de la esquizofrenia, aquellas que activan indirectamente a los receptores de glutamato pueden generar neurotoxinas y convulsiones. Como ejemplo están los compuestos ALX-5407 (**31**)<sup>119</sup> y SSR504734 (**32**)<sup>120</sup>



ALX-5407  
**31**



SSR504734  
**32**

También se han realizado un gran número de estudios<sup>121</sup>, en relación a los receptores metabotrópicos de glutamato, los cuales son dianas viables farmacológicas para el tratamiento de la esquizofrenia<sup>122</sup> (p. ej. LY354740 (**33**) y MGS 0039 (**34**)).

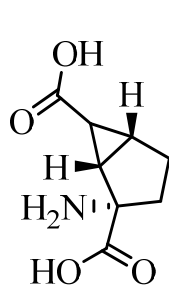
<sup>118</sup> a) Duncan, G. E., Moy, S. S., Lieberman, J. A., Koller, B. H., *Psychopharmacol.*, **2006**, 184, 190. b) Coyle, J. T., *Celular and Molecular Neurobiology*, **2006**, 26, 365. c) Kato, T., Monji, A., Hashioka, S., Kanba, S., *Schizophrenia research*, **2007**, 92, 108.

<sup>119</sup> Harsing, L. G., Juranyi, Z., Gacsalyi, I., Tapolcsanyi, P., Czompa, A., Matyus, P., Harsing, L. G., Juranyi, Z., Gacsalyi, I., Tapolcsanyi, P., Czompa, A., Matyus, P., *Curr. Med. Chem.*, **2006**, 13, 1017.

<sup>120</sup> Leonetti, M., Desvignes, C., Bougault, I., Souilhac, J., Oury-Donat, F., Steinberg, R., *Neuroscience*, **2006**, 137, 555.

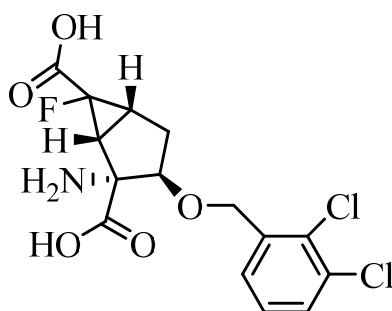
<sup>121</sup> a) Rorick-Kehn, L. M., Johnson, B. G., Knitowski, K. M., Salhoff, C. R., Witkin, J. M., Perry, K.W., Griffey, K. I., Tizzano, J. P., Monn, J. A., McKinzie, D. L., Schoepp, D. D., *Psychopharmacology*, **2007**, 193, 121. b) Pinkerton, A. B., Cube, R. V., Hutchinson, J. H., James, J. K., Gardner, M. F., Rowe, B. A., Schaffhauser, H., Rodriguez, D. E., Campbell, U. C., Daggett, L. P., Vernier, J. M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, 15, 1565. c) Jones, C. K., Eberle, E. L., Peters, S. C., Monn, J. A., Hannon, H. E., *Neuropharmacology*, **2005**, 49, 206. d) Brody, S. A., Dulawa, S. C., Conquet, F., Geyer, M. A., *Mol. Psychiatry*, **2004**, 9, 35.

<sup>122</sup> Chavez-Noriega, L. E., Schaffhauser, H., Campbell, U. C., *Curr. Drug Targets & CNS Neurol. Disord.*, **2002**, 1, 261.



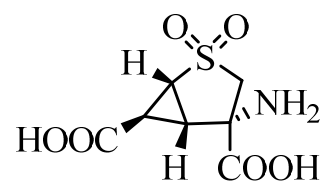
LY354740

33



MGS 0039

34

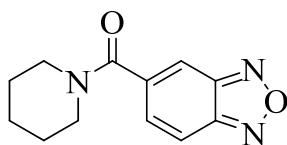


LY404039

35

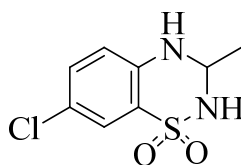
Por otra parte, el LY404039 (**35**), un agonista selectivo de los receptores metabotrópicos de glutamato 2/3 (mGlu2/3), ha mostrado actividad antipsicótica en estudios animales. Actualmente se encuentra en Fase II de estudios clínicos donde ha probado ser seguro y bien tolerado, produciendo mejoras en los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia. Además, no se diferencia del placebo en el incremento de la prolactina, síntomas extrapiramidales o ganancia de peso.

La administración conjunta de ampakinas (se unen a receptores AMPA<sup>123</sup>) con clozapina o con otros SGAs, mejora algunos síntomas de la esquizofrenia, sin embargo, la monoterapia con ampakinas es inactiva en el tratamiento de los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia. En la actualidad hay un número de ampakinas que están siendo evaluadas en ensayos clínicos, como ORG 24448/CX-691, IDRA-21 y LY404187.



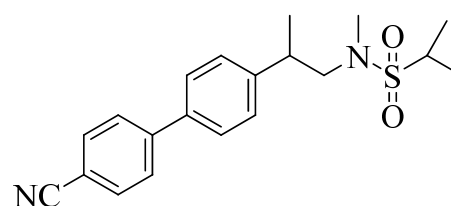
ORG 24448/CX-691

36



IDRA-21

37



LY404187

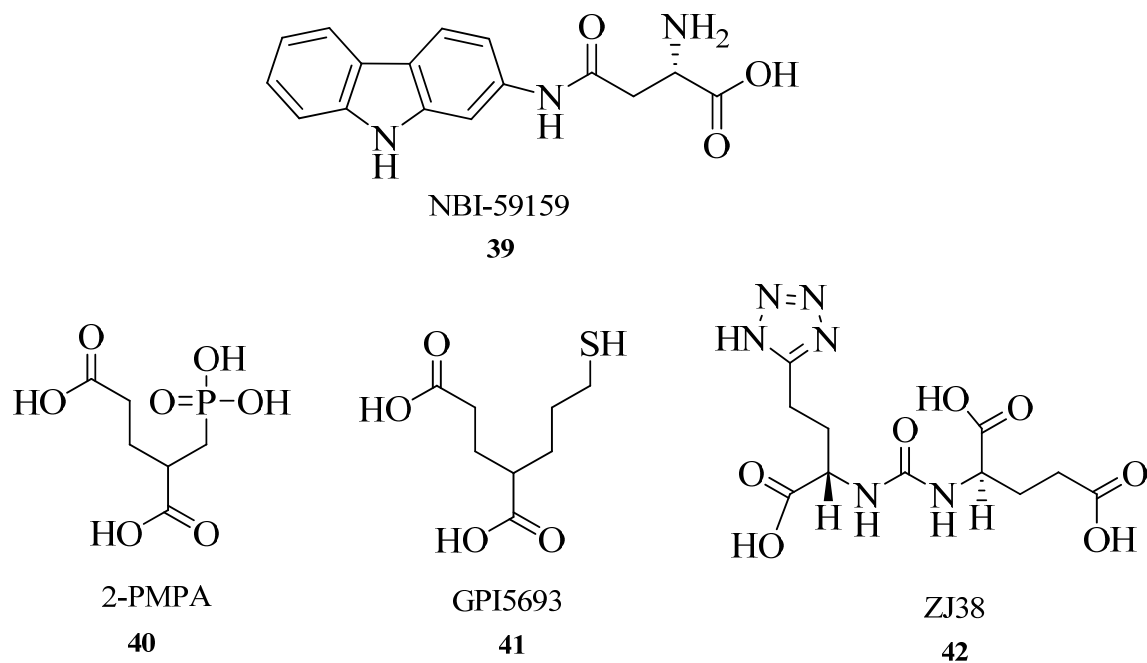
38

Otra posibilidad a la hora de la búsqueda de nuevas dianas es la de intervenir en la neurotransmisión glutaminérgica ya sea a través del péptido NAAG<sup>124</sup> (como los 2-

<sup>123</sup> Arai, A. C., Kessler, M., *Curr. Drug Targets*, **2007**, 8, 583.

<sup>124</sup> Zhou, J., Neale, J. H., Pomper, M. G., Kozikowski, A. P., *Nat. Rev. Drug Discovery*, **2005**, 4, 1015.

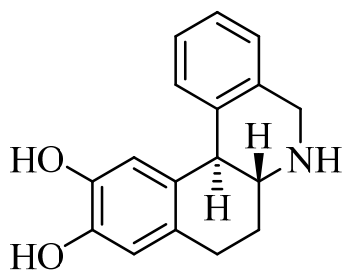
PMPA (**40**), GPI5693(**41**) y ZJ38(**42**), figura 1.30) o por inhibición de los transportadores<sup>125</sup> (como el NBI-59159 (**39**)).



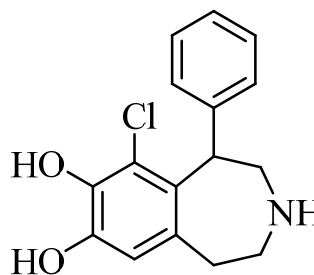
<sup>125</sup> Dunlop, J., Marquis, K., *Drug Discovery Today: Ther. Strategies*, **2006**, 3, 533.

### 1.1.5.5.- Receptores de DA

Agonistas del receptor D<sub>1</sub> de DA, como la dihidrexidina (**43**) y el SKF-81297 (**44**) tienen efectos procognitivos en modelos de animales<sup>126</sup>.



Dihidrexidina  
**43**



SKF-81297  
**44**

Aunque los agonistas D<sub>1</sub>/D<sub>5</sub> de DA induzcan a un déficit en la memoria (en estudios con ratas) y su potencia esté limitada por su mecanismo, parece que continúan siendo interesantes para combatir los síntomas cognitivos<sup>127</sup>.

El receptor de dopamina D<sub>3</sub> fue identificado y clonado por primera vez por Sokoloff y colaboradores en 1990<sup>128</sup> y ha demostrado ser una diana interesante en diferentes patologías del SNC. Aunque su estructura y farmacología es muy similar a la de los receptores D<sub>2</sub>, existen diferencias significativas en cuanto al número y localización; en general, el receptor D<sub>3</sub> es menos abundante que el D<sub>2</sub>, particularmente en el putamen, donde los receptores D<sub>2</sub> son particularmente abundantes mientras que los D<sub>3</sub> están pobremente representados<sup>129</sup>. Además, los lugares de unión D<sub>3</sub> y el ARNm que codifica estos receptores están concentrados en áreas límbicas del cerebro asociadas con funciones cognitivas y emocionales<sup>130</sup>. Debido a esto el receptor D<sub>3</sub> posee un gran interés en el potencial tratamiento de trastornos neurológicos como la esquizofrenia<sup>131</sup>.

En un intento por probar dicha hipótesis se ha hecho un gran esfuerzo en la búsqueda de ligandos selectivos para los receptores D<sub>3</sub>, constituyendo un importante reto

<sup>126</sup> Salmi, P., Isacson, R., Kull, B., *CNS Drug Rev.*, **2004**, 10, 230

<sup>127</sup> Goldman-Rakic, P. S., Castner, S. A., Svensson, T. H., Siever, L. J., Williams, G. V., *Psychopharmacol.*, **2004**, 174, 3.

<sup>128</sup> Sokoloff, P., Giros, B., Martres, M. P., Bouthenet, M. L., Schwartz, J. C., *Nature*, **1990**, 347, 146.

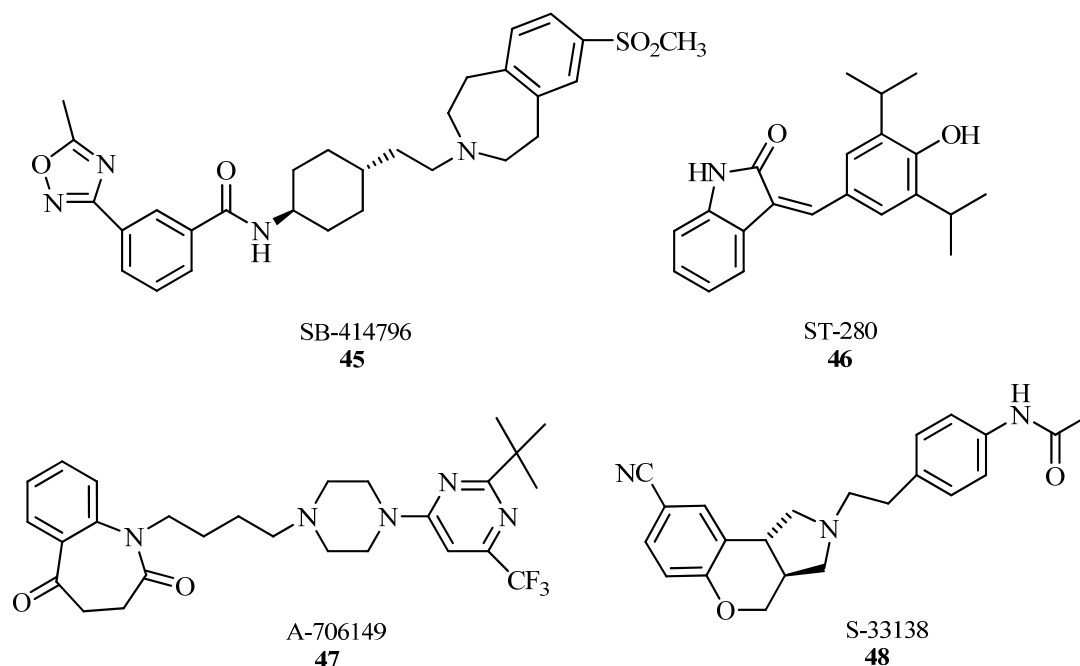
<sup>129</sup> Levant, B., *Pharmacol. Rev.*, **1997**, 49, 231.

<sup>130</sup> a) Joyce, J. N., Miador-Woodruff, J. H., *Neuropsychopharmacology*, **1997**, 16, 375. b) Shafer RA, Levant, B., *Psychopharmacology*, **1998**, 135, 1. c) Joyce, J. N., *Pharmacol. Ther.*, **2001**, 90, 231.

<sup>131</sup> Joyce, J. N., Millan, M. J., *Drug Discov. Today*, **2005**, 10, 917.



en el descubrimiento de fármacos<sup>132</sup>. Algunos de estos nuevos compuestos se encuentran en fase clínica o pre-clínica, como por ejemplo el S33138 (**48**), que se encuentra actualmente en ensayos de Fase clínica II para la esquizofrenia<sup>133</sup>. De la misma forma encontramos otros compuestos de ensayos recientes que incluyen la tetrahydrobenzazepina SB-414796 (**44**), la arilalquilpiperazina ST-280 (**46**) y las benzazepinonas como A-706149 (**47**).



El pasado interés por los antagonistas  $D_4$  como antipsicóticos fue debido a la alta afinidad de la clozapina por este receptor, más que por el  $D_2$ <sup>134</sup>. Los receptores  $D_4$  parecen estar implicados en la memoria<sup>135</sup> y pueden prevenir los déficits cognitivos en monos<sup>136</sup>. Un número de antagonistas selectivos  $D_4$  han sido identificados como L-

<sup>132</sup> a) Boeckler, F., Gmeiner, P., *Pharmacol. Ther.*, **2006**, 112, 281. b) Luedtkea, R. R., Mach, R. H., *Curr. Pharm. Des.*, **2003**, 9, 643. c) Crider, A. M., Scheideler, M. A., *Mini Rev. Med. Chem.*, **2001**, 1, 89.

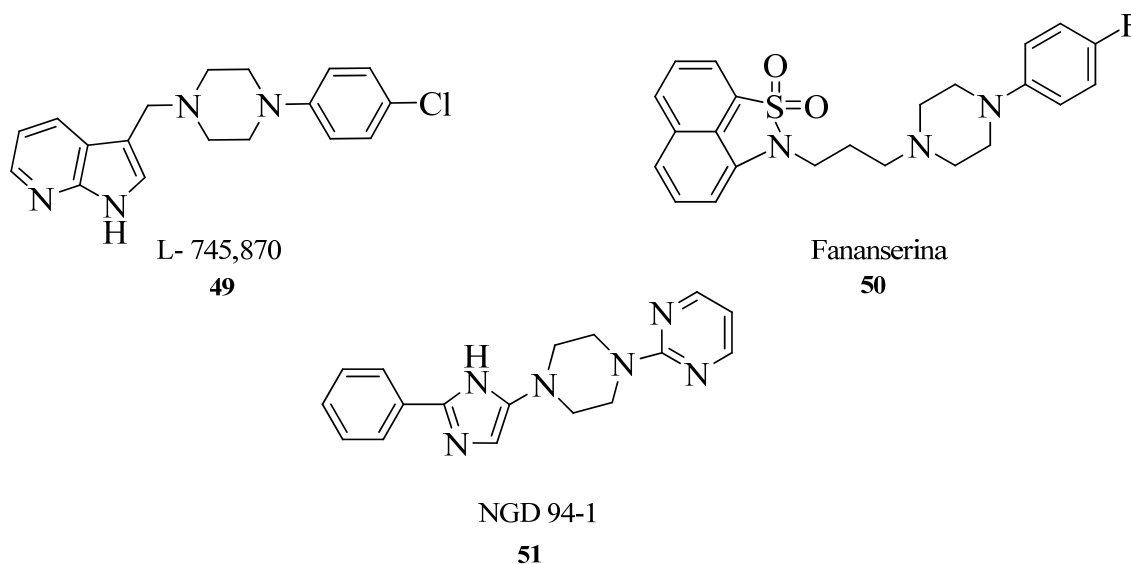
<sup>133</sup> a) Millan, M., Loiseau, F., Dekeyne, A., Gobert, A., Flik, G., Cremers, T., Rivet, J., Sicard, D., Billiras, R., Brocco, M., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2008**, 324, 1212. b) Millan, M. J., Mannoury, I. C., Novi, F., Maggio, R., Audinot, V., Newman-Tancredi, A., Cussac, D., Pasteau, V., Boutin, J. A., Dubuffet, T., Lavielle, G., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2008**, 324, 600.

<sup>134</sup> Van Tol, H. H., Bunzow, J. R., Guan, H. C., Sunahara, R. K., Seeman, P., Niznik, H. B., Civelli, O., *Nature*, **1991**, 350, 610.

<sup>135</sup> Zhang, K., Grady, C. J., Tsapakis, E. M., Andersen, S. L., Tarazi, F. I., Baldessarini, R. J., *Neuropsychopharmacol.*, **2004**, 29, 1648.

<sup>136</sup> Arnsten, A. F., Murphy, B., Merchant, K., *Neuropsychopharmacol.*, **2000**, 23, 405.

745,870 (**49**), fananserina (**50**), NGD 94-1(**51**). En los estudios preclínicos<sup>137</sup> y clínicos<sup>138</sup> de L-745,870 se observó que realmente su perfil antipsicótico no era el de ser antagonista D<sub>4</sub> sino agonista parcial al igual que NGD 94-1<sup>139</sup>.



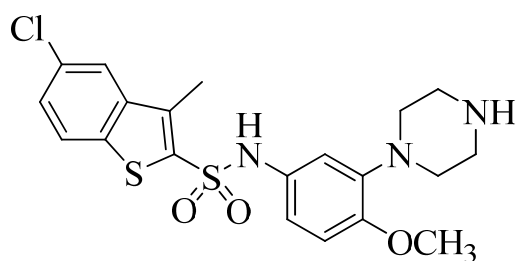
<sup>137</sup> Bristow, L. J., Collinson, N., Cook, G. P., Curtis, N., Freedman, S. B., Kulagowski, J. J., Leeson, P. D., Patel, S., Ragan, C. I., Ridgill, M., Saywell, K. L., Tricklebank, M. D., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1997**, 283, 1256.

<sup>138</sup> Bristow, L. J., Kramer, M. S., Kulagowski, J., Patel, S., Ragan, C. I., Seabrook, G. R., *Trends Pharmacol. Sci.*, **1997**, 18, 186.

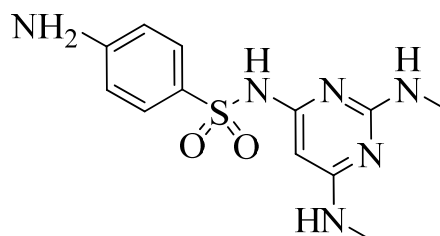
<sup>139</sup> Gazi, L., Sommer, B., Nozulak, J., Schoeffter, P., *Eur. J. Pharmacol.*, **1999**, 372, R9.

### 1.1.5.6.- Receptores de serotonina

El interés en los antagonistas del receptor 5-HT<sub>6</sub> surgió debido a la alta afinidad de la clozapina por este receptor así como por la capacidad de la clozapina para regular (disminuyendo) el receptor 5-HT<sub>6</sub><sup>140</sup>, lo que ha desembocado en un elevado número de patentes en el área de los antagonistas 5-HT<sub>6</sub>. Mientras estos antagonistas han estado implicados en mejorar los síntomas cognitivos con una potencial utilidad en la enfermedad de Alzheimer y en la esquizofrenia<sup>141</sup>, nuevos ligandos como SB-271046 (**52**) y Ro 04-6790 (**53**) tienen la propiedad de mejorar los síntomas cognitivos, un efecto sensible al antagonismo del receptor NMDA.



SB-271046  
**52**



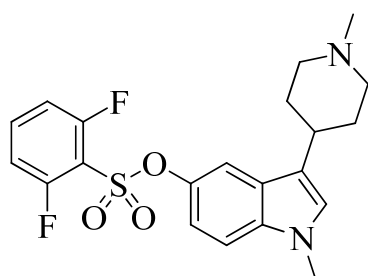
Ro 04-6790  
**53**

Actualmente existen algunos antagonistas 5-HT<sub>6</sub> en fase clínica para el tratamiento de déficit cognitivo asociado con esquizofrenia. Así el compuesto de Lilly LY-482318 (**54**) se encuentra en Fase II, mientras que el antagonista PRX-07034 (**55**), desarrollado por Predix Pharmaceuticals, completó en 2007 los ensayos de Fase Ib<sup>142</sup>.

<sup>140</sup> Mitchell, E. S., Neumaier, J. F., *Pharmacol. Ther.*, **2005**, 108, 320.

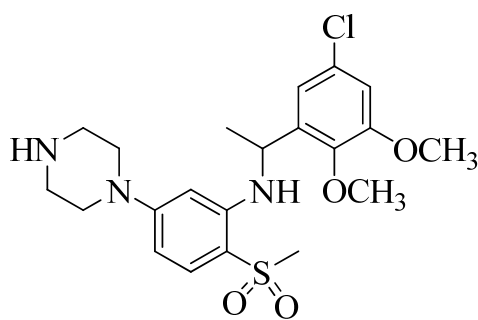
<sup>141</sup> Holenz, J., Pauwels, P. J., Diaz, J. L., Merce, R., Codony, X., Buschmann, H., *Drug Discov. Today*, **2006**, 11, 283.

<sup>142</sup> Halford, J. C. G., Harrold, J. A., Boyland, E. J., Lawton, C. L., Blundell, J. E., *Drugs*, **2007**, 67, 27.



LY-482318

54



PRX-07034

55

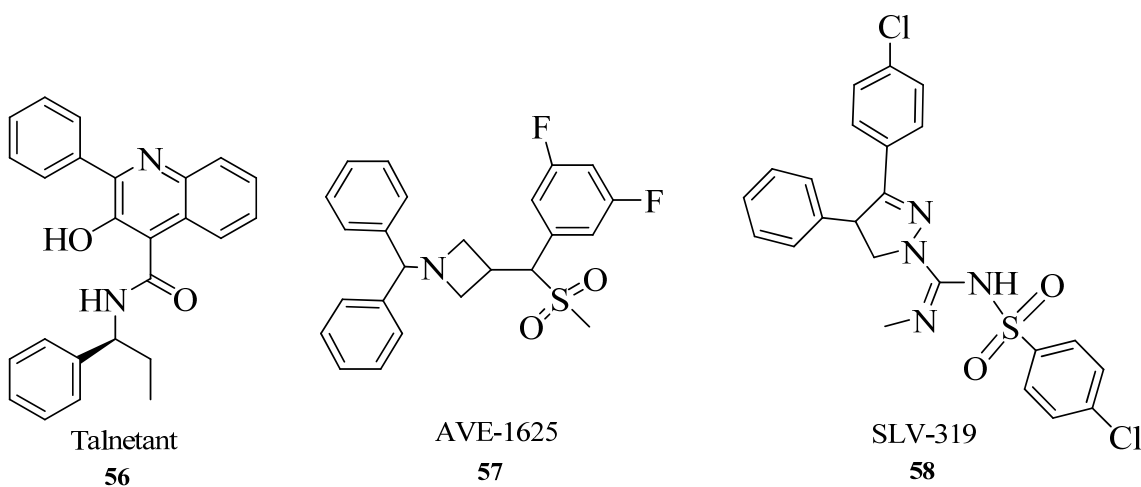
A pesar de todo, la utilidad de los antagonistas 5-HT<sub>6</sub> como compuestos que mejoran la actividad cognitiva es todavía objeto de debate<sup>143</sup>.

---

<sup>143</sup> a) Lindner, M. D., Hodges, D. B., Hogan, J. B., Orié, A. F., Corsa, J. A., Barten, D. M., Polson, C., Robertson, B. J., Guss, V. L., Gillman, K. W., Starrett, J. E., Gribkoff, V. K., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2003**, 307, 682. b) Pouzet, B., Didriksen, M., Arnt, J., *J. Pharmacol. Biochem. Behav.*, **2002**, 71, 635.

### 1.1.5.7.- Otras dianas

En la actualidad también se están estudiando compuestos antagonistas del receptor de neurokininas NK<sub>3</sub><sup>144</sup> y compuestos cannabinoides<sup>145</sup> para el tratamiento de la esquizofrenia, sobresaliendo el talnetant (antagonista NK<sub>3</sub>, **56**), que se encuentra actualmente en ensayos de fase II para su uso en esta enfermedad, y los cannabinoides AVE-1625 (**57**) y SLV-319 (**58**) que también están investigándose.



<sup>144</sup> Meltzer H, Prus A., *Drug Discov. Today: Ther. Strategies*, **2006**; 3: 555-560.

<sup>145</sup> a) Smesny, S., Rosburg, T., Baur, K., Rudolph, N., Sauer, H., *Neuropsychopharmacol.*, **2007**, 32, 2067. b) Koethe, D., Llenos, I. C., Dulay, J. R., Hoyer, C., Torrey, E. F., Leweke, F. M., Weis, S., *J. Neural Transm.*, **2007**, 114, 1055. c) Zavitsanou, K., Garrick, T., Huang, X. F., *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **2004**, 28, 355. d) Emrich, H. M., Leweke, F. M., Schneider, U., *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **1997**, 56, 803. e) Poncelet, M., Barnouin, M. C., Breliere, J. C., Le Fur, G., Soubrie, P., *Psychopharmacol.*, **1999**, 144, 144.

## 1.2.- CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIPSICÓTICOS

La gran variedad de los trastornos psiquiátricos y de los medicamentos empleados en su tratamiento, ha dado lugar a diversas clasificaciones. Una de las más clásicas es la desarrollada por los profesores Delay y Deniker que diferencian cuatro tipos de fármacos psicótrpos:

➤ *Psicolépticos*: son sedantes y depresores psíquicos que reducen el psiquismo y la actividad mental. Se encuentran en este grupo:

- Hipnóticos
- Neurolépticos (antipsicóticos)
- Tranquilizantes (ansiolíticos)

➤ *Estimulantes psíquicos*

- Antidepresores
- Timoanalépticos (estimulan el humor deprimido)
- Timeréticos (excitan el humor)
- Psicoestimulantes

➤ *Psicodislépticos*

➤ *Psicoreguladores*

La clasificación de los antipsicóticos se basa fundamentalmente en su estructura química, ya que existen pocas diferencias en sus efectos farmacológicos. De este modo, se pueden englobar en seis grupos bien diferenciados:

- Derivados tricíclicos
- Derivados indólicos
- Benzamidas
- Butirofenonas y compuestos relacionados
- $\beta$ -aminocetonas
- Otros.

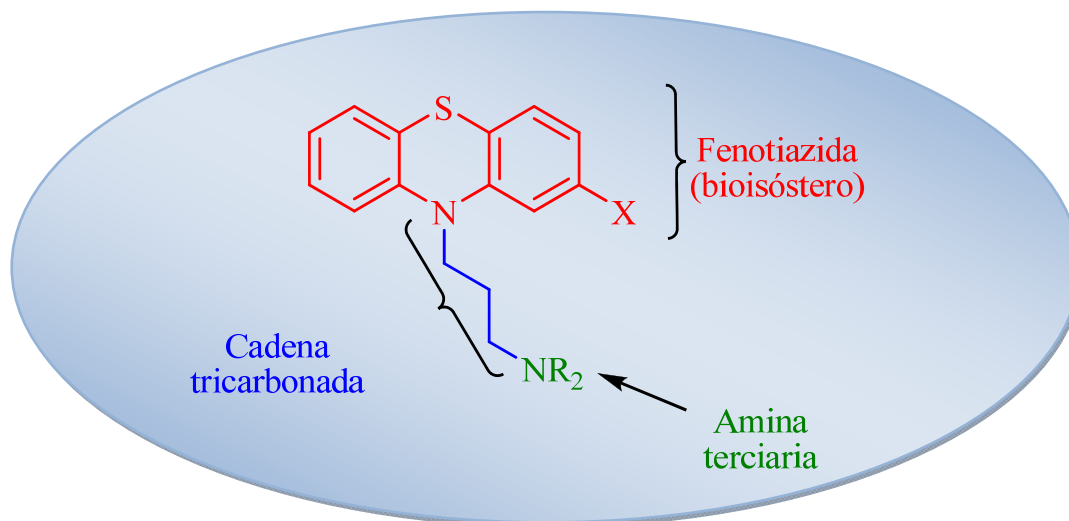
### 1.2.1.- ANTIPSICÓTICOS TRICÍCLICOS.

Su estructura química está formada por un sistema tricíclico fusionado linealmente, con un sustituyente aminoalquílico en su anillo central. Dicho anillo suele estar constituido por seis o siete átomos, y un aumento o disminución en dicho número de átomos hace que su actividad disminuya o incluso desaparezca por completo. Dependiendo de cuál sea el sistema tricíclico tendremos varias clases distintas:

#### 1.2.1.1.- Derivados de la fenotiazina

El prototipo de este grupo es la clorpromazina (**1**), primer fármaco empleado (1951) como agente eficaz en el tratamiento de trastornos psíquicos. Este grupo de fármacos no son antagonistas selectivos de los receptores de la dopamina sino que actúan también a nivel de otros receptores.

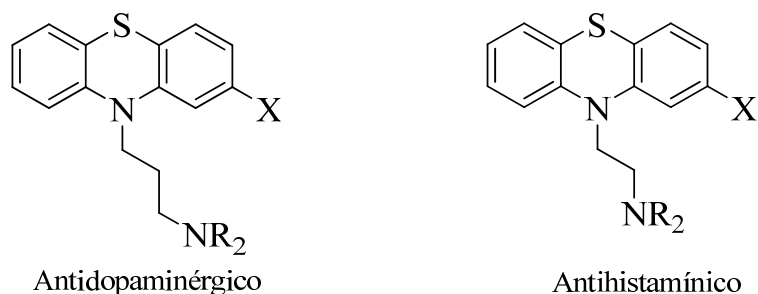
El farmacóforo (**figura 1.16**) de este grupo está constituido por el heterociclo de fenotiazina, una amina terciaria y una cadena de tres átomos de carbono que conecte ésta con el nitrógeno del anillo fenotiazínico necesario también para la actividad.



**Figura 1.16.-** Farmacóforo prototipo del grupo fenotiazínico.

La presencia de un sustituyente electronegativo en posición 2 del anillo de la fenotiazina, potencia la actividad antipsicótica:  $X = \text{SO}_2\text{NR}_2 > \text{CF}_3 > \text{COCH}_3 > \text{Cl}$ . Tres carbonos es el tamaño óptimo de la cadena carbonada para el bloqueo de receptores de

dopamina y la actividad antipsicótica (**figura 1.17**). Si se acorta dicha cadena a dos carbonos, aumenta la afinidad por receptores histamínicos del SNC.



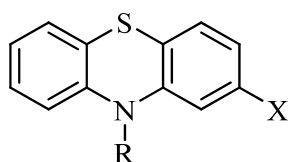
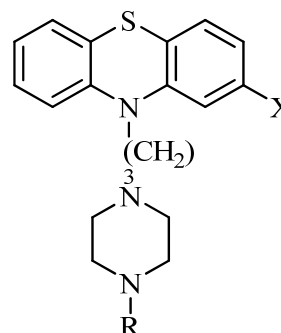
**Figura 1.17.-** Diferencia en el tamaño de la cadena carbonada y su perfil farmacológico.

La amina terciaria nos permite hablar de tres subclases de fenotiazinas: alifáticas, piperidínicas y piperazínicas, con diferencias marcadas en lo que a perfil terapéutico se refiere:

- Potencia antipsicótica y frecuencia de EPS:  
Piperazinas > Piperidinas > Alifáticas
- Sedación:  
Alifáticas = Piperidinas > Piperazinas
- Hipotensión:  
Alifáticas > Piperidinas > Piperazinas

En la terapia antipsicótica actual existen fármacos de las tres subclases (**tabla 1.3**):



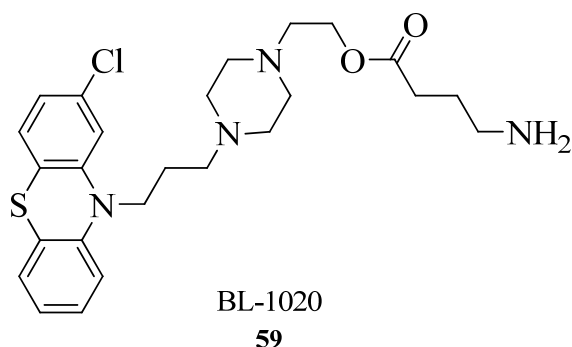
**Tabla 1.3.-** Fármacos fenotiazínicos de las tres subclases: alifáticos, piperidínicos y piperazínicos.Fenotiazinas  
alifáticas y piperidínicasFenotiazinas  
piperazínicas

Compuesto	R	X	Compuesto	R	X
CLORPROMAZINA	$(\text{CH}_3)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$	Cl	PROCLORPERAZINA	$\text{CH}_3$	Cl
TRIFLUPROMAZINA	$(\text{CH}_3)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$	F	FLUFENAZINA	$(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	$\text{CF}_3$
TIORIDAZINA MESORIDAZINA		$\text{SCH}_3$ $\text{SOCH}_3$	TRIFLUOPERAZINA	$\text{CH}_3$	$\text{CF}_3$
PIPERACTAZINA PIPOTIAZINA		$\text{COCH}_3$ $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	ACETOFENAZIDA	$(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	$\text{COCH}_3$
PERICIAZINA		CN	TRIETILPERAZINA	$(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	$\text{SCH}_2\text{CH}_3$
			TIOPROPERAZINA	$\text{CH}_3$	$\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
			PERFENAZINA	$(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	Cl

En general, los neurolépticos fenotiazínicos se comportan como clásicos o típicos, produciendo EPS, sedación y ganancia de peso. Un derivado de la perfenazina, el 4-aminobutirato de perfenazina BL-1020 (**59**)<sup>146</sup> se encuentra en la actualidad en ensayos clínicos Fase II para el tratamiento de la esquizofrenia. Presenta afinidad por los receptores de dopamina, 5-HT<sub>2A</sub> y muscarínicos, y también exhibe una afinidad por los receptores GABA<sub>A</sub> única, sin afinidad por GABA<sub>B</sub> o por receptores de benzodiazepinas. En modelos animales, BL-1020 exhibe una disminución significativa de la catalepsia y de la sedación en comparación con la perfenazina, representando un nuevo prototipo de neurolépticos con actividad GABAérgica y con efectos sedantes y EPS reducidos<sup>147</sup>.

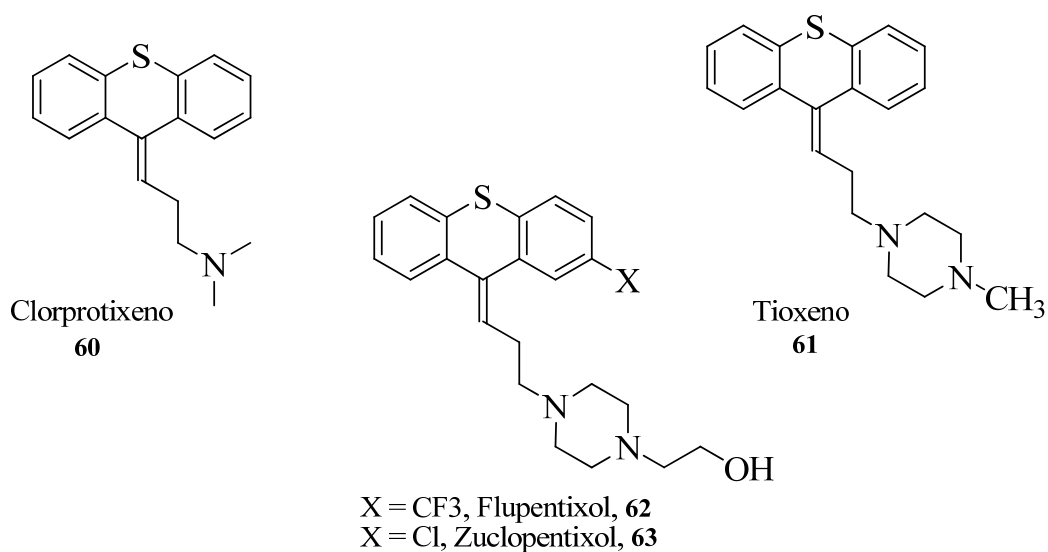
<sup>146</sup> Nudelman, A., Rephaeli, A., Gil-Ad, I., Weizman, A., Halachmi, S., Benjamin, E. J., *World Intellectual Property Organization*. **2006.**, WO2006131993A2.

<sup>147</sup> Nudelman, A., Gil-Ad, I., Shpaisman, N., Terasenko, I., Ron, H., Savitsky, K., Geffen, Y., Weizman, A., Rephaeli, A., *J. Med. Chem.*, **2008**, 51, 2858.



### 1.2.1.2.- Tioxantenos

Son isómeros de las fenotiazinas por sustitución del nitrógeno 10 por un átomo de carbono que se une mediante un doble enlace a la cadena aminoalquílica. Los representantes más característicos de esta serie usados en clínica son el clorprotixeno (análogo de la clorpromazina) (**60**), el tioxeno (**61**), el flupentixol (**62**) y el zuclopentixol (**63**).

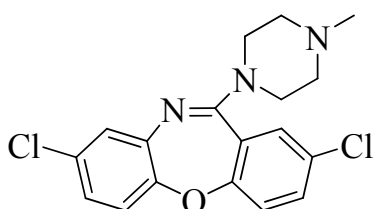


En general, estos fármacos son menos potentes que las fenotiazinas, pero modificaciones en los sustituyentes del anillo y en la cadena lateral pueden incrementar su potencia.

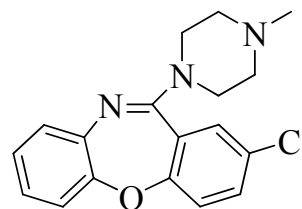
### 1.2.1.3.- Antipsicóticos tricíclicos con el anillo central de siete miembros

Este grupo de fármacos incorpora en su estructura un anillo de siete miembros que puede ser una diazepina (clozapina, **64**), una oxazepina (loxapina, **65**), una tiazepina (quetiapina, **66**) o un tiepino (zotepina, **68**). Desde el punto de vista terapéutico se caracterizan por su perfil de antipsicóticos atípicos.

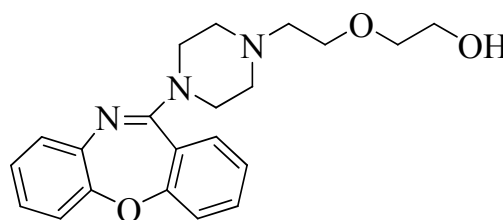
La clozapina fue el primer neuroléptico que no producía EPS por lo que es considerado como el prototipo de la serie de antipsicóticos atípicos. Los antipsicóticos atípicos no causan catalepsia en animales, tienen un efecto pequeño sobre las concentraciones plasmáticas de prolactina y son eficaces en el tratamiento de pacientes que no responden a otros antipsicóticos.



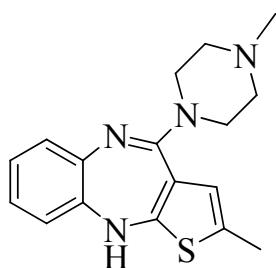
Clozapina  
**64**



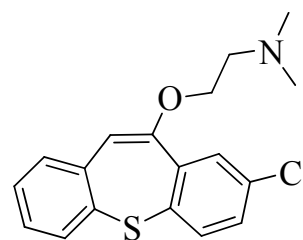
Loxapina  
**65**



Quetiapina  
**66**



Olanzapina  
**67**



Zotepina  
**68**

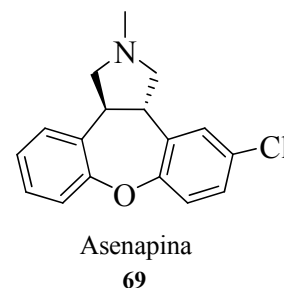
La utilización clínica de la clozapina se ha visto restringida por su capacidad de producir agranulocitosis. Sin embargo, la investigación en este campo sigue siendo muy intensa, apareciendo numerosos compuestos de estructura química diferente pero con

perfiles farmacológicos coincidentes. Un ejemplo es la olanzapina (**67**), introducida en el mercado en 1996, donde uno de los anillos de benceno de la clozapina se ha sustituido por un tiofeno.

La quetiapina es al menos tan eficaz como la clorpromazina y el haloperidol, siendo también efectiva en el tratamiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia<sup>148</sup>. Además, a diferencia de la mayoría de los antipsicóticos atípicos, presenta una baja tendencia a causar convulsiones. Los efectos adversos más comunes asociados a este fármaco, son la sedación, somnolencia y vértigo<sup>149</sup>, efectos, también presentes en el caso de otro tricíclico, la zotepina, la cual ha demostrado tener efectividad como antipsicótico atípico<sup>150</sup>.

Además de esta estructura tricíclica general, se consideran otros compuestos con un cuarto anillo fusionado como es el caso del dibenzoxepino[4,5-c]pirrol asenapina.

La asenapina (**69**) (Schering-Plough) es un nuevo antagonista D<sub>2</sub>/5-HT<sub>2A</sub> en desarrollo para el tratamiento de la esquizofrenia. Se encuentra desde finales de 2007 en Fase III y los datos preliminares indican efectos secundarios cardiovasculares y anticolinérgicos mínimos, así como una mínima ganancia de peso.



<sup>148</sup> a) Peuskens, J., Link, C. G., *Acta Psychiatr. Scand.*, **1997**, 96, 265. b) Meats, P., *Int. Psych. Clin. Pract.*, **1997**, 1, 231. c) Copolov, D. L., Link, C. G., Kowalczyk, B., *Psychol. Med.*, **2000**, 30, 95.

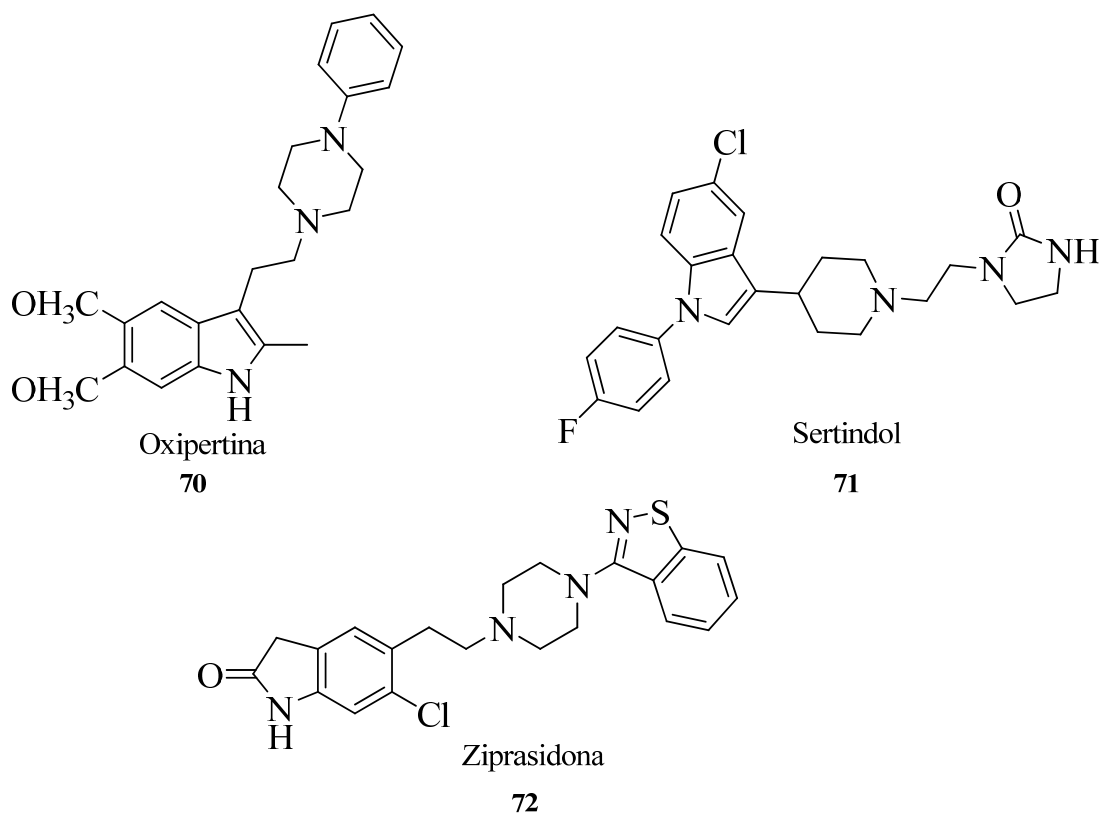
<sup>149</sup> Green B., *Curr. Med. Res. Opin.*, **1999**; 15: 145..

<sup>150</sup> Cooper SJ, Tweed J, Raniwalla J, Butler A, Welch C., *Acta Psychiatr. Scand.*, **2000**; 101: 218.

### 1.2.2.- DERIVADOS INDÓLICOS.

Existe un gran número de neurolépticos que incorporan en su estructura el anillo indólico. Así tenemos a la oxipertina (**70**), un potente depresor del SNC, que resulta ser unas tres veces más potente que la clorpromazina<sup>151</sup>.

La Ziprasidona (**72**), desarrollada por Pfizer y aprobada por la FDA en agosto del 2000, es efectiva contra los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia, y además, los efectos anticolinérgicos y extrapiramidales que produce son mínimos<sup>152</sup>. Sin embargo, parece llevar asociado el “*síndrome del sertindol*”, con el consecuente riesgo de provocar arritmias ventriculares.



Se han desarrollado otros antipsicóticos atípicos conteniendo un anillo indólico tales como el sertindol (**71**)<sup>153</sup>. Fue aprobado en el 1996 por la FDA y ha demostrado en numerosos ensayos ser efectivo contra síntomas positivos y negativos con una baja tendencia a producir EPS.

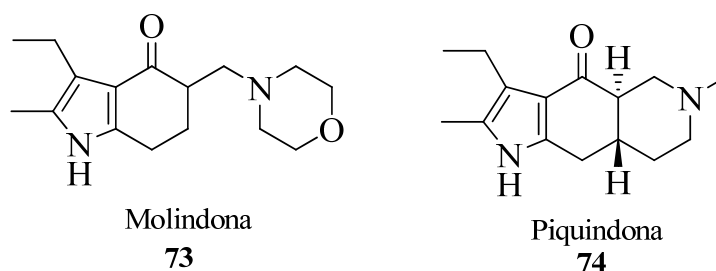
<sup>151</sup> Wylie, D. W., Archer, S., *J. Med. Pharm. Chem.*, **1962**, 5, 932.

<sup>152</sup> a) Keck, P. E. J., Reeves, K. R., Harrigan, E. P., *J. Clin. Psychopharmacol.*, **2001**, 21, 27. b) Daniel, D. G., Copeland, L. F., *Expert Opin. Investig. Drugs*. **2000**, 9, 819.

<sup>153</sup> Arnt, J., Skarsfeld, T., Hyttel, J., Perregaard, J., Sánchez, C., *Soc. Neurosci. Abst.*, **1990**, 16, 248.

En contraste con otros antipsicóticos, el sertindol no produce sedación y parece mejorar los procesos cognitivos elementales, ventaja que puede estar ligada a su alta afinidad por los receptores 5-HT<sub>6</sub>.

Otros compuestos con actividad neuroléptica son la molindona (**73**)<sup>154</sup> y la piquindona<sup>155</sup> (**74**), ambos antagonistas selectivos de los receptores D<sub>2</sub>.



La molindona (base de Manich de la morfolina con el 3-etil-2-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol), está indicada en el tratamiento de la esquizofrenia y posee unas acciones farmacológicas similares a las de las fenotiazinas piperazínicas aunque también puede originar reacciones extrapiramidales<sup>156</sup>. Al contrario de la mayoría de los antipsicóticos, la molindona produce pérdida de peso<sup>157</sup>.

### 1.2.3.- BENZAMIDAS.

La sulpirida, derivado de la *o*-anisamida con un anillo de pirrolidina, es el cabeza de grupo de este grupo de neurolépticos. Es un antagonista selectivo de los receptores D<sub>2</sub> postsinápticos, con una potencia antipsicótica de aproximadamente 1/5 de la clorpromazina. Produce menos EPS que la mayoría de los antipsicóticos clásicos, siendo su mayor efecto secundario la fuerte estimulación de la secreción de prolactina.

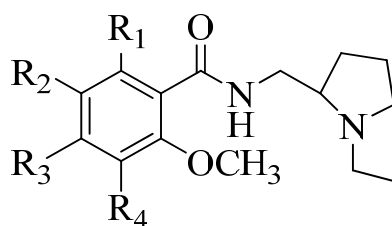
Las relaciones estructura-actividad en esta serie indicaron que un grupo metoxilo en la posición 2 del anillo bencénico es imprescindible para una actividad antagonista dopaminérgica y que además se necesita un sustituyente lipofílico en posición *para* con respecto al grupo metoxilo para una actividad dopaminérgica *in vivo* (**tabla 1.4**).

<sup>154</sup> Rubin, A. A., Yen, H. C., Pfeffer M., *Nature.*, **1971**, 216, 578.

<sup>155</sup> Olson, G. L., Cheung, H. C., Morgan, K. D., Blount, J. F., Todazo, L., Davison, A. B., Boff, E., *J. Med. Chem.*, **1981**, 24, 1026.

<sup>156</sup> Ayd, F., *J. Dis. Nerv. Sys.*, **1974**, 35, 447.

<sup>157</sup> Allison, D. B., Mentore, J. L., Heo, M., Chandler, L. P., Cappelleri, J. C., Infante, M. C., Weiden, P. J., *Am. J. Psychiatry.*, **1999**, 156, 1686.

**Tabla 1.4.-** Compuestos más representativos de las benzamidas

Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
AMISULPRIDA	H	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	H
SULPIRIDA	H	H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub>	H	H
REMOXIPRIDA	O	H	H	Br

La introducción de un segundo grupo metoxilo en *orto* con respecto a la función carboxamida disminuye el bloqueo del receptor dopaminérgico, tanto *in vivo* como *in vitro*<sup>158</sup>. Otra característica de esta serie es la presencia de una amina terciaria sencilla, sustituida con cadenas alquílicas de bajo número de carbonos y una distancia de dos o tres átomos de carbono de la función amida. La mayor actividad se consigue cuando el átomo de nitrógeno terciario se encuentra formando parte de un anillo de pirrolidina o de piperidina<sup>159</sup>.

Otros representantes de esta serie son la remoxiprida, introducida en Europa pero retirada en los años 90 por producir anemia aplásica en 1 de cada 10.000 casos, y la amisulprida (**tabla 1.4**), antipsicótico comercializado por Sanofi-Aventis en algunos países europeos. Su baja incidencia de EPS es característica de los antipsicóticos atípicos.

Las benzamidas neurolépticas parecen activar a concentraciones terapéuticas los receptores endógenos de gamma-hidroxiubutirato *in vivo*<sup>160</sup>. El gamma-hidroxiubutirato posee propiedades neurolépticas y se cree que la unión a sus receptores puede contribuir al efecto de estos neurolépticos.

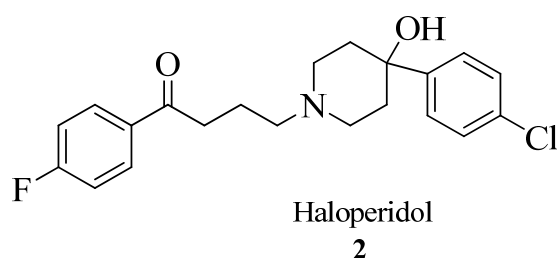
<sup>158</sup> Kumar, Y., De Paulis, T., Bengtsson, S., Hall, H., Saellemark, M., Aangeby, K., Oegren, S. O., *Eur. J. Med. Chem.*, **1986**, 21, 1.

<sup>159</sup> Van Vijngaarden, I., Kruse, C. G., Van Hes, R., Van der Heyden, J. A. M., Tulp, M. T. M., *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 2099.

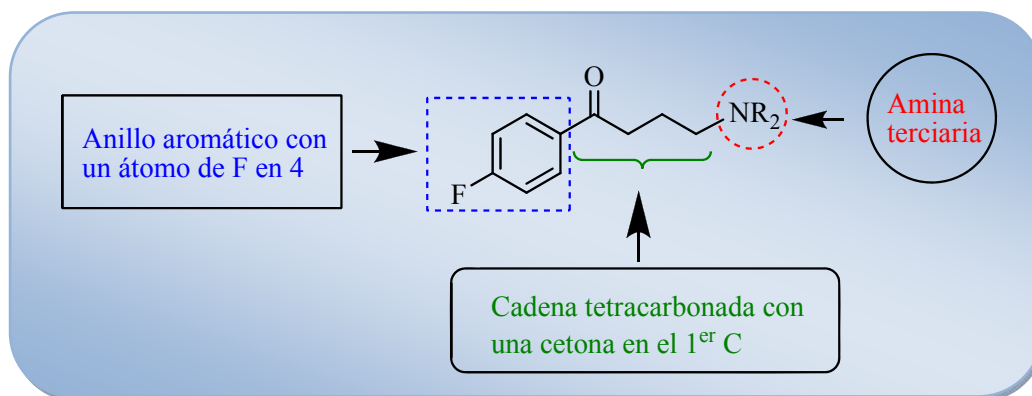
<sup>160</sup> Maitre, M., Ratomponirina, C., Gobaille, S., Hodé, Y., Hechler, V., *Eur. J. Pharmacol.*, **1994**, 256, 211.

### 1.2.4.- BUTIROFENONAS Y COMPUESTOS RELACIONADOS.

Esta serie posee una elevada actividad antipsicótica con toxicidad relativamente baja, lo que las convierte en el grupo más importante de antipsicóticos no tricíclicos. Su prototipo es el haloperidol (**2**), compuesto desarrollado por Janssen<sup>161</sup> en los años 60, que después de medio siglo, continúa siendo el más importante de la serie.



Estudios químicos y farmacológicos realizados sobre la estructura del haloperidol y otras butirofenonas permitieron a Janssen<sup>162</sup> establecer el farmacóforo responsable de la actividad de estos fármacos, representados por la estructura general 4-aminobutirofenona (**figura 1.18**):



**Figura 1.18.-** Farmacóforo responsable de la actividad en derivados de aminobutirofenonas.

<sup>161</sup> a) Janssen, P. A. J., Van de Westering, C., Jagenau, A. H. M., Demon, P. J. A., Hermans, B. K. F., Van Daele, G. H. P., Schellekens, K. H. L., Van der Eyken, C. A. M., Miemegeers, C. J. E., *J. Med. Pharm. Chem.*, **1959**, 1, 281. b) Janssen, P. A. J., Miemegeers, C. J. E., Schellekens, K. H. L., *Arzneim. Forsch.*, **1965**, 15, 104.

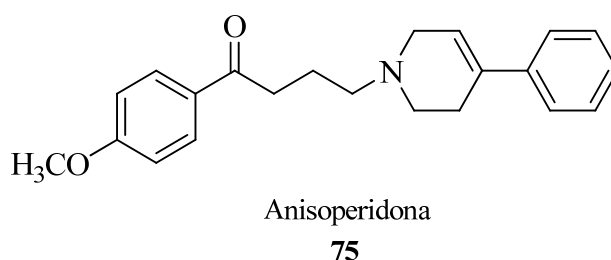
<sup>162</sup> Janssen, P. A. J., *Butyrophenones and Diphenylbutylpiperidines; Psychopharmacological Agents*, vol. III (Gordon, M., ed.) Academic Press, New York, **1974**, 129.



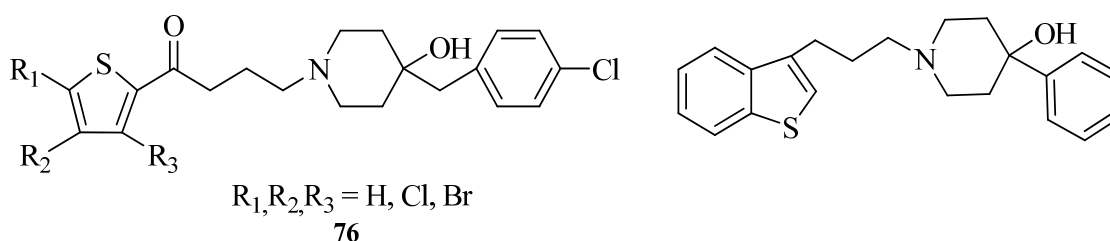
Sobre esta estructura se han realizado con posterioridad diversos programas de farmacomodulación que inciden sobre los tres puntos del farmacóforo butirofenónico:

- Modificaciones en el anillo aromático:

La mayor actividad se observa cuando el fenilo presenta un halógeno en posición 4. Una excepción la constituye la anisoperidona (**75**) que es uno de los pocos compuestos pertenecientes a esta clase que no posee en su estructura un átomo de flúor en *para* y que ha sido evaluado en clínica como fármaco antipsicótico<sup>163</sup>.

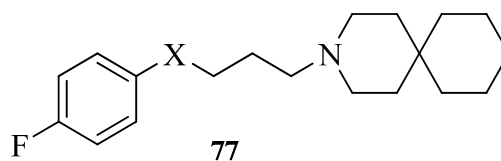


También se han descrito variantes bioisostéricas como la sustitución del anillo del fenilo por uno de tiofeno (**76**)<sup>164</sup>.



- Modificaciones en la cadena tetracarbonada:

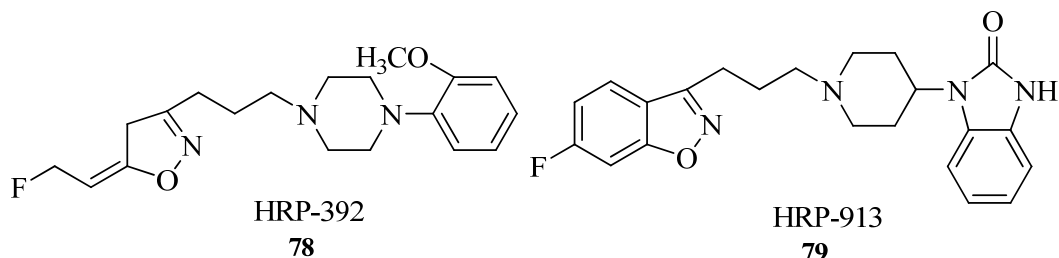
Las variaciones efectuadas sobre el grupo carbonilo original provocan, en general, una disminución marcada de la actividad neuroléptica. Así, por ejemplo en la azaespiranobutirofenona (**77**), la sustitución del grupo carbonilo X por CHO, O, S o SO<sub>2</sub> supone una disminución de la actividad o incluso su pérdida total.



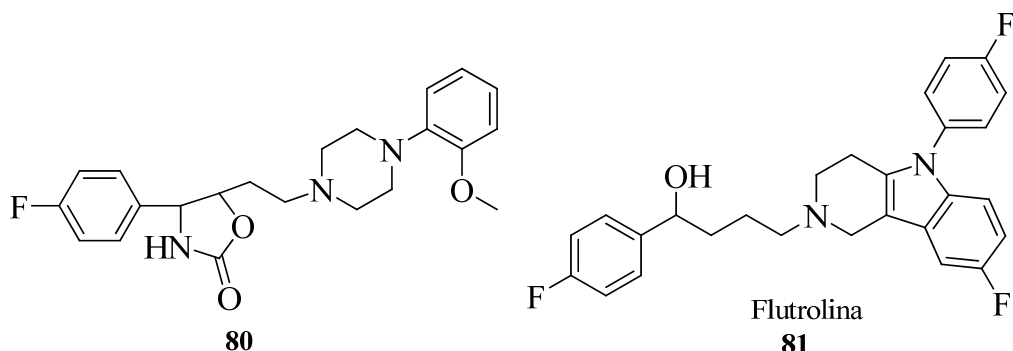
<sup>163</sup> Wikström, H., Anderson, B., Sánchez, D., Lindberg, P., Arvidson, L., Johanson, A., Nilsson, J., Svenson, K., Hjorth, S., Carlsson, A., *J. Med. Chem.*, **1985**, 28, 215.

<sup>164</sup> Del Agua, M., Álvarez-Insua, A., *An. Quim.*, **1983**, 79, 169.

Sin embargo si el grupo carbonilo es reemplazado por un heterociclo con doble enlace como el tianafteno<sup>165</sup> o el bencisoxazol (HRP-392, **78**<sup>166</sup> y HRP-913, **79**<sup>167</sup>), se mantiene la actividad neuroléptica:



Es posible incorporar el grupo carbonilo en un anillo de oxazol reteniéndose así la actividad neuroléptica<sup>168</sup> o también, otra modificación a nivel del carbonilo, sería reducirlo a alcohol. Un ejemplo claro de esta última modificación es la flutrolina (**81**)<sup>169</sup>.



Sin embargo, de todas las modificaciones realizadas a nivel del grupo carbonilo, la sustitución de éste por un fenilo es la más adecuada para mantener la actividad neuroléptica que presenta el farmacóforo butirofenónico. Éste, es el caso de las difenilbutilaminas, en las que la pimozida, con un resto bencimidazolona en el C<sub>4</sub> pirimidínico es la cabeza de serie. Han sido utilizadas durante años, siendo propuestas en la terapia de mantenimiento (**tabla1.5**).

<sup>165</sup> Grol, C., Janssen, L., Rollema, H., *J. Med. Chem.*, **1985**, 28, 679.

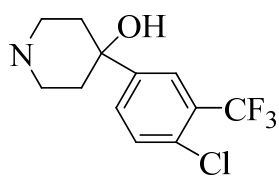
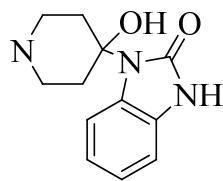
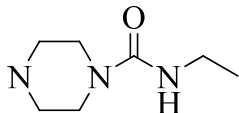
<sup>166</sup> Davis, L., Effland, R., Klein, J., Dunn, R., Geyer, H., Petko, W. W., *Drug Desing Discov.*, **1992**, 8, 225.

<sup>167</sup> Fielding, S., Novik, Jr., W., Geyer, H., Petko, W., Wilker, J., Davis, L., Klein, J., Cornfeldt, M., *Drug Dev. Res.*, **1983**, 3, 233.

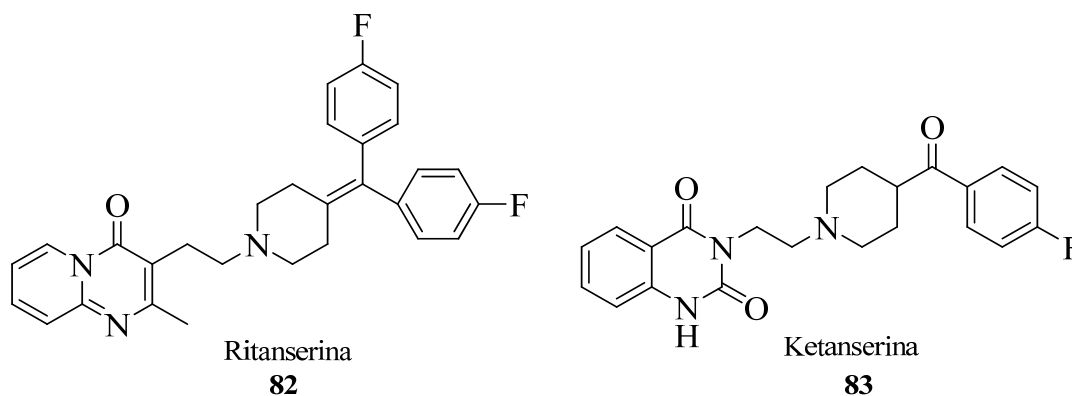
<sup>168</sup> Johansson, A., Karlen, A., Grol, C., Sundell, S., Kenne, L., Hackell, V., *Mol. Pharmacol.*, **1986**, 30, 258.

<sup>169</sup> Welch, W., Herbert, C., Weissman, A., Koe, B., *J. Med. Chem.*, **1986**, 29, 2093.

**Tabla 1.5.-** Compuestos con modificaciones a nivel del grupo carbonilo de la cadena carbonada por un fenilo

Compuesto	R
PENFLURIDOL	
PIMOZIDA	
AMPEROZIDA	

En cuanto a la longitud de la cadena se establece como regla general que el acortamiento, alargamiento o ramificación de la cadena propílica produce una disminución de la potencia neuroléptica<sup>170</sup>. La presencia de insaturaciones incluidas en la cadena propílica provoca la total desaparición de esta actividad<sup>171</sup>.



Cuando la cadena forma parte de un anillo de piperidina se obtiene el fragmento benzoilpiperidina, que puede considerarse como un farmacóforo neuroléptico, y por tanto, comparable con el butirofenónico en cuanto a actividad. El grupo *p*-

<sup>170</sup> Janssen, P., *Haloperidol and Related Butyrophenones; Psychopharmacological Agents*, vol.II (Gordon, M. ed.), Academic Press, New York, **1967**, 199.

<sup>171</sup> Paugam-Dreves, R., Baboulene, M., Sturtz, G., *Eur. J. Med. Chem.*, **1977**, 12, 333.

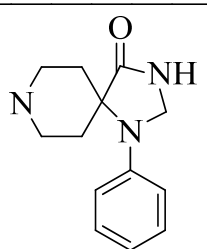
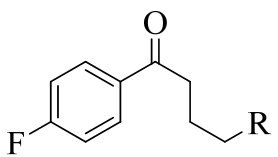
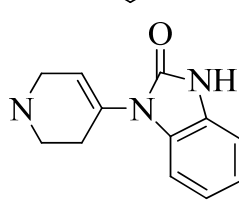
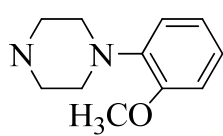
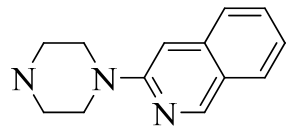
fluorobenzoilpiperidina constituye un importante fragmento en moléculas con actividad antagonista 5-HT<sub>2A</sub> específica como la ritanserina (**82**) o antagonista mixto 5-HT<sub>2A</sub>/D<sub>2</sub> como la ketanserina (**83**).

- Modificaciones en la fracción amínica:

Este punto del farmacóforo butirofenónico es el que ha sufrido mayor número de modificaciones en la búsqueda de mejores fármacos.

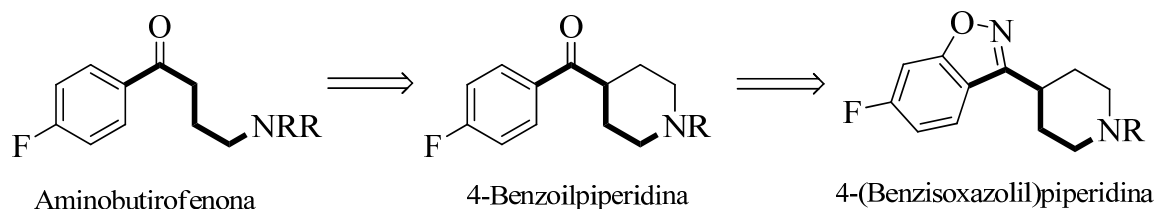
En general se puede decir que la incorporación del N en un anillo de seis miembros (piperazinil-4-substituido, 1,2,3,6-tetrahidropiridil o piperidinil) es óptima para la actividad neuroléptica (**tabla 1.6**). Por el contrario, la sustitución por aminas no cíclicas o por anillos de otro tamaño produce una disminución de la potencia neuroléptica.

**Tabla 1.6.-** Compuestos con modificaciones a nivel de la fracción amínica

Compuesto	R
ESPIROPERIDOL	
 DROPERIDOL	
FLUANISONE	
CINUPERONA	

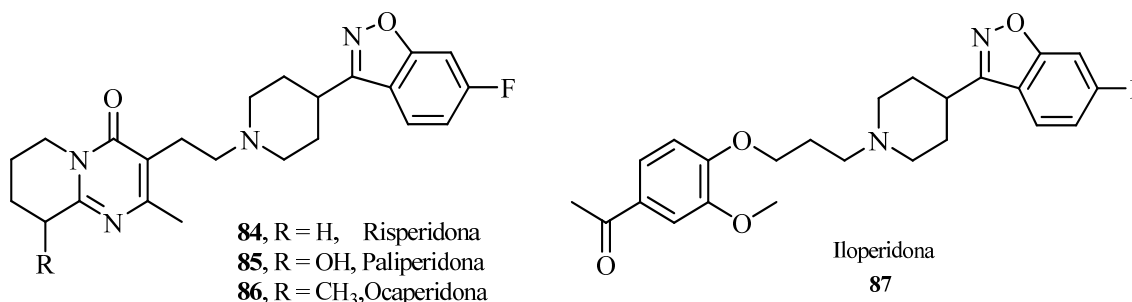
### 1.2.5.- 4-(BENCISOXAZOLIL) PIPERIDINAS.

Estos fármacos han sido desarrollados mediante la aplicación de la relación bioisostérica entre los fragmentos benzoil y 1,2-bencisoxazol<sup>172</sup> (**figura 1.19**).



**Figura 1.19** Relación bioisostérica entre los fragmentos benzoil y 1,2 bencisoxazol.

Tanto la risperidona (**84**) utilizada en clínica como un antipsicótico atípico con actividad antagonista mixta 5-HT<sub>2A</sub>/D<sub>2</sub>, como la ocaperidona (**86**), desarrollada por la compañía Evotec y actualmente en Fase clínica III, tienen un grupo 6-fluorobencisoxazol<sup>173</sup> que reemplaza al 4-fluorobenzoilo.



La risperidona forma parte de la terapia en el tratamiento de la esquizofrenia desde 1993. Es más efectiva que el haloperidol, y eficaz tanto en el caso de los síntomas positivos como negativos, con una baja incidencia de EPS a dosis terapéuticas<sup>174</sup>. Sin embargo, a dosis superiores de 6 mg/día aparecen importantes EPS, que podrían ser debidos a una mayor afinidad por los receptores D<sub>2</sub> que D<sub>4</sub>; lo que podría llevar a

<sup>172</sup> a) Shustke, G., Setescak, L., Allen, R., Davis, L., Effand, R., Ranbom, K., Kitzen, J., Wilker, J., Novic, W., *J. Med. Chem.*, **1982**, 25, 36. b) Strupezewski, J., Allen, R., Gardenr, B., Schmidt, B., Stache, U., Glinkowski, E., Jones, M., Ellis, D., Hurger, F., Dunn, R., *J. Med. Chem.*, **1985**, 28, 761.

<sup>173</sup> Wise, L., Heffner, T., *Antipsychotics; Annual Reports en Medicinal Chemistry*, vol. 27, Bristol, J.A., ed., Academic Press, New York, **1992**, 49.

<sup>174</sup> a) Marder, S., Meibach, R., *Am. J. Psychiatry.*, **1994**, 151, 825. b) Chouinard, G., Jones, B., Remington, G., Bloom, D., Addington, D., Labelle, A., Beauclair, L., Arnott, W., *J. Clin. Psychopharmacol.*, **1993**, 13, 25.

cuestionar si se debe o no incluir dentro de los antipsicóticos atípicos<sup>175</sup>. Los efectos colaterales asociados a este fármaco incluyen problemas cardiovasculares y en el caso de los hombres, problemas de atrofia testicular e impotencia eréctil. Debido a que la risperidona presenta afinidad por los receptores  $\alpha_1$ , su utilización, a diferencia de la clozapina, no conlleva efectos a nivel del sistema nervioso autónomo (severas bajadas de presión sanguínea).

La paliperidona (Invega<sup>®</sup>,**85**) es un antipsicótico atípico desarrollado por la industria farmacéutica Janssen y que fue aprobado por la FDA en diciembre de 2006. Químicamente, la paliperidona es un metabolito primario activo de la risperidona (9-hidroxisperidona). Este fármaco fue aprobado en un principio sólo para el tratamiento de la esquizofrenia pero posteriormente se autorizó su uso en el trastorno bipolar. Reduce significativamente los efectos adversos presentes en otros antipsicóticos utilizados en el tratamiento de estas enfermedades. Se cree que la paliperidona y la risperidona actúan a través de un mecanismo de acción muy similar si no idéntico; los efectos terapéuticos pueden deberse a la combinación de un antagonismo tanto del receptor D<sub>2</sub> como 5-HT<sub>2A</sub>. Además la paliperidona produce efectos antagonistas sobre los receptores  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  adrenérgicos y sobre los receptores H<sub>1</sub> de histamina<sup>176</sup>.

La iloperidona<sup>177</sup>(**87**) es un antipsicótico atípico que está siendo investigado principalmente para el tratamiento de la esquizofrenia por causar muchos menos efectos adversos en los pacientes al compararlo con los tratamientos tradicionales. La actuación de este fármaco es a nivel de los receptores de dopamina y de serotonina. En 2007 la FDA aceptó los informes sobre la iloperidona y comenzó el estudio para su comercialización<sup>178</sup>.

---

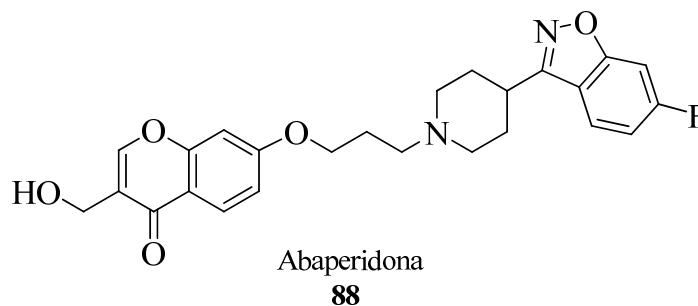
<sup>175</sup> a) Leucht, S., Pitschel-Walz, G., Abraham, D., Kissling, W., *Schizophr. Res.*, **1999**, 35, 51. b) Miller, C. H., Mohr, F., Unbricht, D., Woerner, M., Fleischhacker, W., Lieberman, J., *J. Clin. Psychiatry.*, **1998**, 59, 69.

<sup>176</sup> Owen, R. T., *Drugs Today*, **2007**, 43, 249.

<sup>177</sup> Sainati, S., Hubbard, J., Chi, E., Grasing, K., Brecher, M., *J. Clinical Pharmacol.*, **1995**, 35, 713.

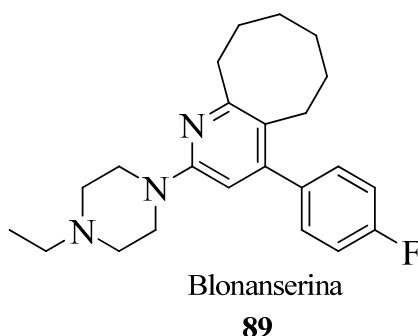
<sup>178</sup> a) Albers, L., Musenga, A., Raggi, M., *Expert Opin. Inv. Drugs*, **2008**, 17, 61. b) GW Pharmaceuticals and Japan's Otsuka Pharmaceutical, *FDA News*, **2007**, 5, 232.

Otro representante de esta familia de antipsicóticos es la abaperidona<sup>179</sup> (**88**), desarrollada por el Grupo Ferrer, y actualmente en Fase I. Se trata de un antagonista de los receptores D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>,  $\alpha_1$  y H<sub>1</sub>.



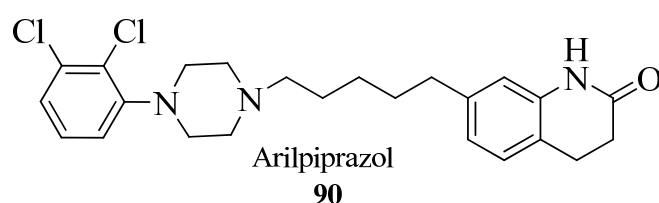
### 1.2.6.- OTROS NEUROLÉPTICOS.

Algunos de los últimos compuestos sintetizados con perfil antipsicótico atípico no pueden englobarse en los grupos descritos hasta ahora. Este es el caso de la blonanserina (Lonasen<sup>®</sup>, **89**), un nuevo antipsicótico desarrollado por Daiippon Sumitomo Pharma y comercializado en Japón en 2008. Su acción viene caracterizada por su fuerte bloqueo sobre los receptores de dopamina D<sub>2</sub> y de serotonina al igual que por su alta selectividad por los mismos. Concretamente este fármaco causa un mayor antagonismo sobre los receptores de dopamina que sobre los de serotonina y en estudios clínicos se ha podido observar que es eficaz no solo sobre los síntomas positivos sino también sobre los síntomas negativos de la esquizofrenia. Además, este fármaco causa un menor número de efectos adversos y de efectos extrapiramidales al compararlo con otros antipsicóticos ya comercializados.



<sup>179</sup> Bolos, J., Anglada, L., Gubert, S., Planas, J., Agut, J., Princep, M., De la Fuente, A., Sacristan, A., Ortiz, J. A., *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 5402.

Otro ejemplo es el aripiprazol<sup>180</sup>(Abilify<sup>®</sup>, **90**), el último antipsicótico comercializado en España para el tratamiento de la esquizofrenia. Su descubrimiento fue el resultado de una búsqueda de nuevos antipsicóticos que fuesen agonistas de los autorreceptores de dopamina y a la vez potentes antagonistas de los receptores postsinápticos de dopamina, con la intención de mejorar el tratamiento de los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia, y con un menor índice de efectos extrapiramidales que los agentes estándar.



El aripiprazol es, por tanto, un fármaco antipsicótico que reúne las propiedades de ser un agonista parcial de los receptores D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub> de dopamina y 5-HT<sub>1A</sub> de serotonina, y un antagonista de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> de serotonina. Cabe destacar su modesta afinidad por los receptores D<sub>4</sub> de dopamina, 5-HT<sub>7</sub> de serotonina, α<sub>1</sub>-adrenérgicos y H<sub>1</sub> de la histamina<sup>181</sup>.

Este compuesto posee las actividades deseadas sobre los receptores de DA, muestra un menor potencial para inducir catalepsia que los agentes estándar y no tiene actividad antagonista sobre los adrenergicos α<sub>1</sub>. Es un potente agente en el tratamiento de los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia y produce menos efectos adversos que el resto de antipsicóticos comercializados.

<sup>180</sup> Oshiro, Y., Sato, S., Kurahashi, N., Tanaka, T., Kikuchi, T., Tottori, K., Uwahodo, Y., Nishi, T., *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 658.

<sup>181</sup> Joyce, J., Millan, M., *J. Drug Discov. Today*, **2005**, 10, 917.



### 1.3.- QUIRALIDAD Y ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA.

#### 1.3.1.- INTRODUCCIÓN

Las moléculas quirales han intrigado a los científicos desde hace más de 150 años, cuando un biólogo, Louis Pasteur, tras considerar las teorías estructurales que habían formulado Kekulé<sup>182</sup>, Van't Hoff<sup>183</sup> y Le Bel<sup>184</sup>, fue el primero en resolver una mezcla racémica (D- y L- ácido tartárico)<sup>185,186</sup>. Desde entonces y actualmente se inquiera incesantemente en la obtención de enantiómeros aislados, ya sea por resolución de racematos o por otros procedimientos como la síntesis asimétrica. Estos isómeros presentan propiedades físicas y químicas idénticas, de modo que en un entorno aquiral no presentan diferencias. Sin embargo, tan pronto como la quiralidad pasa a formar parte del entorno de una molécula quiral, los dos enantiómeros son bien diferenciados. Esto es exactamente lo que ocurre cuando un fármaco quiral interacciona con una enzima o un receptor, consideradas biomoléculas quirales.

La quiralidad es un factor determinante en la eficacia de muchos fármacos, agroquímicos y aditivos para alimentos, ya que de ello depende su actividad biológica, por ello la producción de un solo enantiómero de estos compuestos quirales es de gran importancia<sup>187</sup>. Gracias a una amplia gama de nuevas tecnologías para la separación quiral, la Administración para alimentos y fármacos de los EE.UU. (FDA) recientemente recomienda que se evalúe la actividad en el cuerpo de cada enantiómero de una droga racémica y promueve el desarrollo de nuevos fármacos quirales como único enantiómero<sup>188</sup>.

La quiralidad es un fenómeno de gran importancia en el campo farmacéutico pues los enantiómeros de un fármaco pueden exhibir propiedades farmacológicas y

---

<sup>182</sup> Kekule, A., *Annales*, **1858**, 106, 154.

<sup>183</sup> Van't Hoff, J. H., *Bull. Soc. Chim. France*, **1875**, 2, 295.

<sup>184</sup> Le Bel, J. A., *Bull. soc. chim. France*, **1874**, 2, 337.

<sup>185</sup> Pasteur, L., *Two lectures delivered to the Societe Chimique de Paris*, **1860**, Jan. 20 & Feb. 3.

<sup>186</sup> a) Challener, C. A., *Overview of chirality. In: Chiral Drugs*. 1st ed. Aldershot (England), Ashgate Publisher. **2001**, 3. b) Drayer, D. E., *The early history of stereochemistry. In: Drug stereochemistry. Analytical methods and pharmacology*. 2nd ed., Wainer IW, editor. New York, Marcel Dekker Publisher, **1993**, 1.

<sup>187</sup> a) Food & Drug Administration, *Chirality*, **1992**, 4, 338. b) Huisman, G., Gray, D., *Current Opinión in Biotechnology*, **2002**, 13, 352. c) Pantel, R., *Current Opinión in Biotechnology*, **2002**, 13, 352. d) Collins, A., Sheldrake, G. J., Crosby (Eds.) *Chirality in industry*, Wiley, Chichester, **1992**.

<sup>188</sup> Liu, J., Liu, R., *J. Biochem. Biophys. Methods.*, **2002**, 54, 115.

toxicológicas distintas<sup>189</sup>. El *Eutómero*, es el enantiómero que posee actividad farmacológica deseada mientras que el *Distómero*, puede ser inactivo o tóxico.

Muchos fármacos sintéticos se emplean como mezclas racémicas, aunque el efecto terapéutico sólo resida en uno de los enantiómeros. Un ejemplo lo encontramos en los antiinflamatorios no esteroideos de la familia de ácidos 2-aril propiónicos, donde sólo el isómero *S*(+) es activo y se puede observar que un innumerable grupo de fármacos racémicos que poseen un comportamiento similar en la **tabla 1.7**, en la que se relacionan algunos fármacos racémicos y su potencia isómerica.

---

<sup>189</sup> Lehmann, P., Rodrigues de Miranda, J., Ariéns, E., *Prog. Drug Res.*, **1976**, 20, 101.

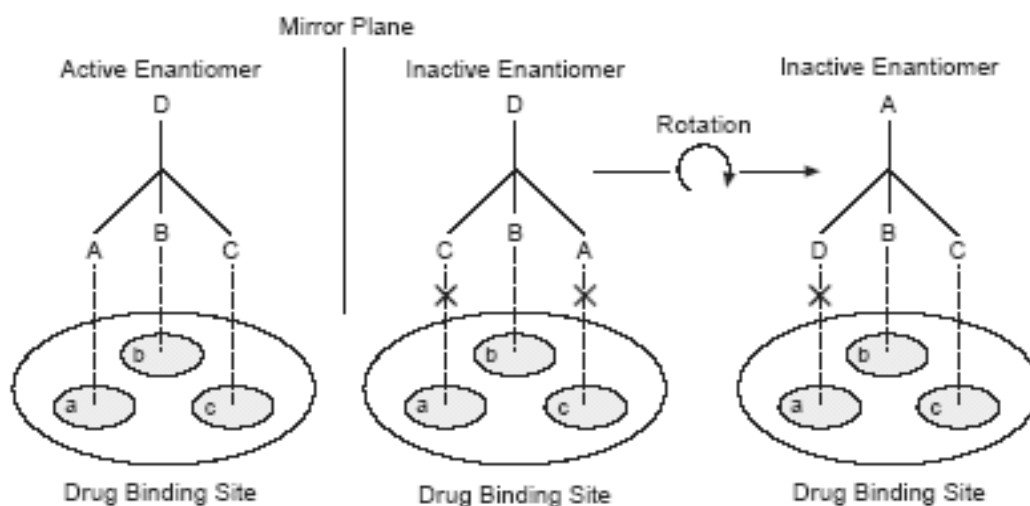
**Tabla 1.7.-** Comparación de potencia isómerica de algunos fármacos racémicos (l= levorotario, d = dextrorotario) (Nguyen & Pham 2006)<sup>190</sup>.

Principales efectos Farmacológicos de las Drogas	Potencia Isómerica
<b>β-Bloqueantes:</b> Propranolol, Acebutolol, Atenolol, Alprenolol, Betaxolol, Carvedilol, Metoprolol, Labetalol, Pindolol, Sotalol, etc,	l > d (d = inactivo) Ej: S(-)-propranolol > R(+)-propranolol
<b>Antagonistas de los canales de calcio:</b> Verapamil, Nicardipine, Nimodipine, Nisoldipine, Felodipine, Mandipine etc,	l > d Ej: S(-)-verapamil > R(+)-verapamil
<b>Agonistas β<sub>2</sub> : Broncodilatadores:</b> Albuterol (Salbutamol), Salmeterol And Terbutaline	l > d (d = inactivo) Ej: R(-)-albuterol > S(+)-albuterol
<b>Hipnoticos, Sedantes:</b> Hexobarbital, Secobarbital, Mephobarbital, Pentobarbital, Tiopental, Tiohexital	l > d Ej: S(-)-secobarbital > R(+)-secobarbital
<b>Anestésicos:</b> Ketamina, isoflurano	d > l (l = inactivo) Ej: S(+)-ketamina > R(-)-ketamina S(+)-isoflurano > R(-)-isoflurano
<b>Analgésicos a nivel central (receptors μ-opiodes):</b> Metadona	Ej: R(-)-methadona > S(+)-methadona
<b>Analgésicos, Anti-inflamatorios (NSAID):</b> Ibuprofeno, Ketoprofeno, Benoxaprofeno, Fenprofeno, etc.	d > l Ej: S(+)-ibuprofeno > R(-)-ibuprofeno
<b>Tranquilizantes : 3-hidroxy-benzodiazepinas:</b> Oxazepam, Lorazepam, Temazepam	d > l (l = inactivo) Ej: S(+)-oxazepam > R(-)-oxazepam

<sup>190</sup> Nguyena, L., Heb, H., Pham-Huyc, C., *Int J Biomed Sci.*, 2006, 2, 85.

### 1.3.2.- MODELO DE “TRES PUNTOS DE CONTACTO”.

La idea de enantioselectividad en la interacción fármaco-receptor data de 1933 cuando Easson y Stedman elaboraron el ampliamente aceptado modelo de tres puntos de contacto (**figura 1.20**).



**Figura 1.20.-** Modelo de tres puntos de contacto desarrollado por Easson y Stedman.<sup>182c</sup>

Donde el enantiómero más activo se une estrechamente ya que su secuencia de tres grupos alrededor del átomo de carbono asimétrico, ABC, forma la cara triangular de un tetraedro que resulta ser complementaria al sitio de unión del receptor quiral a'b'c'. El enantiómero menos activo, no se une tan eficazmente ya que posee la imagen especular, DBC, como triada de unión<sup>191,192</sup>.

Esta hipótesis de *Easson-Stedman* es una inmejorable base para entender el importante papel que ejerce la enantioselectividad en las interacciones fármaco-receptor<sup>193</sup>, tal y como ocurre, por ejemplo, en el caso de los receptores adrenérgicos y sus bloqueantes o estimulantes<sup>194</sup>. Así, la hormona noradrenalina endógena, sintetizada en el cerebro mediante una serie de reacciones catalizadas por enzimas a partir de la L-

<sup>191</sup> Easson, L., Stedman, E., *Biochem. J.*, **1933**, 27, 1257.

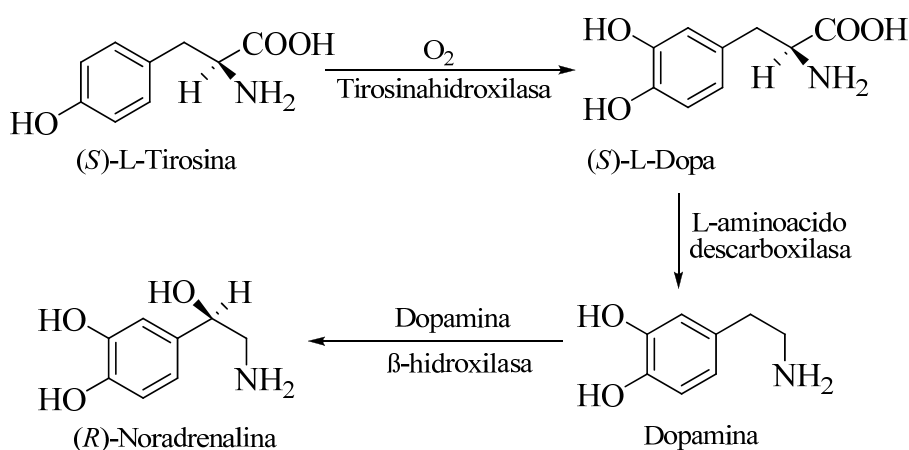
<sup>192</sup> a) Bentley, R., (Gamm, C. T., Editor), *Chemical methods for the investigation of stereochemical problems in biology*. In: *Stereochemistry*, New York, Elsevier Biomedical Press, **1982**, 49. b) Burke, D., Henderson, D., *British Journal of Anaesthesia*. **2002**, 88, 563. c) McConalhy, J., Owens, M., *Journal of Clinical Psychiatry – Primary Care Companion*. **2003**, 5, 70.

<sup>193</sup> Pfeiffer, C. C., *Science.*, **1956**, 124, 29.

<sup>194</sup> Ruffolo, R. R., (Ariëns, E.J.; Soudijn, W.; Timmermans, P.B.M.W.M. eds.). *Stereochemistry and Biological Activity of Drugs*, Blackwell, Oxford, **1983**.

tirosina, tiene la configuración (*R*) (**figura 1.21**). Es sólo este isómero (*R*), el que posee la configuración estereoquímica adecuada para unirse eficazmente al receptor adrenérgico. En el isómero (*S*) la orientación del grupo hidroxilo es incorrecta para interactuar con el sitio de unión de la proteína lo que explicaría su baja actividad.

Este modelo, fue redescubierto por Ogston en 1948 cuando se aplicó para el entendimiento de la enantioespecificidad de las enzimas<sup>195</sup>. Además, sirvió de base para el desarrollo y comprensión de los métodos de separación cromatográfica de enantiómeros mediante columnas quirales.

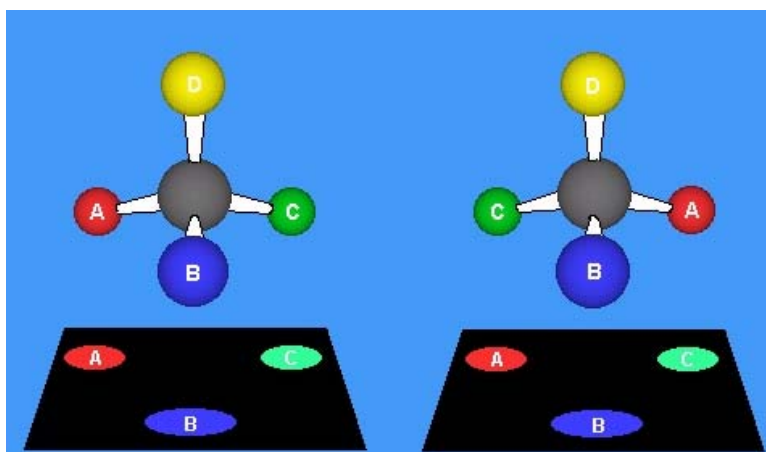


**Figura 1.21.-** Síntesis de la noradrenalina endógena

<sup>195</sup> Ogston, A. G., *Nature*, **1948**, 162, 963.

### 1.3.3.- REGLA DE PFEIFFER.

Un estudio más profundo de la importancia de la enantioselectividad en la interacción fármaco-receptor llevó a Pfeiffer en 1956, a postular que ‘a menor dosis efectiva del fármaco, mayor diferencia en el efecto farmacológico de los isómeros ópticos.’<sup>183</sup> Esta ley reafirmaría la idea de que la interacción fármaco-receptor sea un tipo de unión ‘llave-cerradura’, donde sólo la molécula con la configuración correcta encaja perfectamente en el sitio de unión del receptor (**figura 1.22**). En caso de que ambos enantiómeros pudieran unirse de forma similar al receptor, probablemente no sería una unión totalmente eficaz.



**Figura 1.22.-** La interacción fármaco-receptor es una unión tipo llave-cerradura. (Pfeiffer,1956).

Para describir esta ley de Pfeiffer, Lehmann y col. introdujeron el término cociente eudísmico que se define como el cociente entre las actividades del enantiómero activo (eutómero) y el menos activo (distómero) (**Tabla 1.8**)<sup>179</sup>.

**Tabla 1.8.-** Nomenclatura de estereoespecificidad en la actividad biológica

*Eutómero*: isómero con mayor afinidad ( $aff_{eu}$ )

*Distómero*: isómero con menor afinidad ( $aff_{dis}$ )

*Cociente eudísmico* (ER):  $aff_{eu}/aff_{dis}$

*Índice eudísmico* (EI):  $\log aff_{eu}/aff_{dis}$

ER y EI son medidas de estereoespecificidad

Hay una relación directa entre el cociente eudísmico y la efectividad de un fármaco: a mayor cociente eudísmico, mayor efectividad o menor dosis efectiva del fármaco.

#### 1.3.4.- IMPORTANCIA EN LA SÍNTESIS DE COMPUESTOS ENANTIOMÉRICAMENTE PUROS

El interés por la síntesis de compuestos enantioméricamente puros ha crecido enormemente durante las últimas décadas, sobre todo en moléculas biológicamente activas. Debido a la asimetría que presentan las macromoléculas de nuestro organismo tales como enzimas, receptores acoplados a proteína G, canales iónicos y ácidos nucleicos, la unión a ligandos y sustratos quirales ocurre estereoselectivamente. De ahí la importancia de sintetizar los fármacos como enantiómeros puros. Así mismo, se suman otras razones propias de los fármacos sintetizados como las siguientes<sup>196</sup>:

- La actividad farmacológica se suele asociar a un enantiómero
- Los enantiómeros pueden presentar distinto tipo de actividad: favorable o tóxica, lo que permite la obtención de enantiómeros con diferentes efectos.
- Para algunos países el enantiómero indeseado es considerado una impureza.
- El *Chiral Switch*, es decir, la obtención de un fármaco enantioméricamente puro a partir de una mezcla racémica ya comercializada, permite facilitar el proceso industrial de obtención de ese fármaco.

<sup>196</sup> Núñez, M. C., García-Rubiño, M. E., Conejo-García, A., Cruz-López, O., Kimatrai, M., Gallo, M. A., Espinosa, A., Campos, J. M., *Curr. Med. Chem.*, **2009**, 16, 2064.

- Las diferentes características físicas de los enantiómeros frente a los racematos tiene como ventaja facilitar el procesado y formulación del fármaco.

#### 1.3.4.1.- Enantioselectividad

La enantioselectividad ejerce un papel importante no sólo en la farmacodinamia, sino también en la farmacocinética y son ambas fases las que influyen en el efecto farmacológico global de un fármaco.

De forma tal, la utilización de un solo enantiómero como medida terapéutica permite<sup>197</sup>:

- Reducir la dosis del fármaco que se administra.
- Reducir la variabilidad en la farmacocinética y farmacodinamia de un fármaco entre distintos pacientes.
- Simplificar la relación dosis-respuesta de un fármaco.
- Evitando la administración del distómero, se puede reducir la toxicidad y otros efectos secundarios del fármaco.

Es por ello que tal y como se muestra a continuación, las diferencias en la farmacodinamia y farmacocinética entre el eutómero y distómero de un fármaco racémico conducen a diversas situaciones en lo que a actividad farmacológica se refiere:

##### 1.3.4.1.a.- El distómero no presenta serios efectos colaterales:

1)  $\alpha$ -Metildopa: Toda la actividad antihipertensiva de este fármaco reside en el enantiómero (*S*) mientras que el enantiómero (*R*), resulta ser una impureza que sólo contribuye a la toxicidad del fármaco. Este agente antihipertensivo es uno de los primeros y clásicos ejemplos de síntesis enantioselectiva de fármacos<sup>198</sup>. La  $\alpha$ -metildopa impide la formación de noradrenalina inhibiendo la descarboxilación enzimática de la L-dopa. De este modo es ella la que sufre la descarboxilación dando lugar a la  $\alpha$ -metildopamina y, consecuentemente a la  $\alpha$ -metilnoradrenalina (**figura 1.23**). Sólo es el

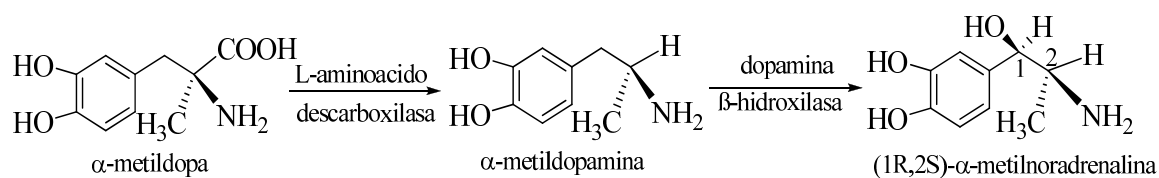
---

<sup>197</sup> Caldwell, J., *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.*, **2001**, 16, S67.

<sup>198</sup> a) Baldwin, J., Abrams, W., (Wainer, I; Drayer, D; eds.). *Drug Stereochemistry. Analytical Methods and Pharmacology*, Marcel Dekker, New York, **1988**, 311. b) Powell, J. R., Ambre, J. J., Tsuen, I. R., (Wainer, I., Drayer, D., eds.) *Drug Stereochemistry. Analytical Methods and Pharmacology*, Marcel Dekker, New York. **1988**, 245.

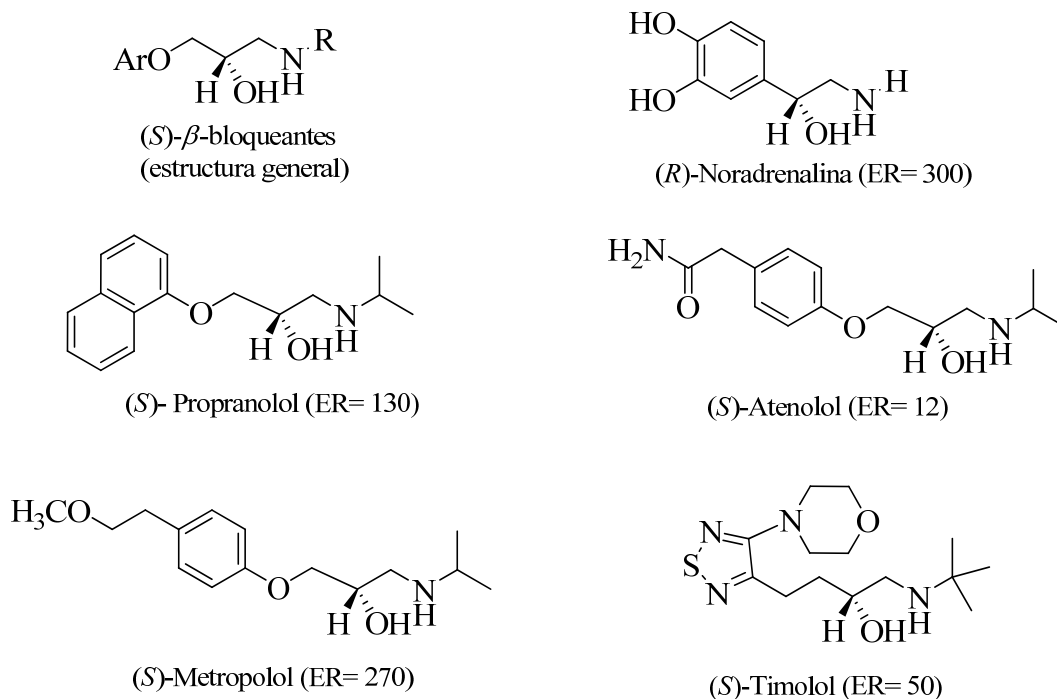


enantiómero (*S*) de la  $\alpha$ -metildopa que actúa como sustrato de la aminoácidoscarboxilasa y por lo tanto, el que produce el efecto antihipertensivo. El distómero sólo contribuye a la toxicidad global del fármaco. Por ello, desde el principio, la  $\alpha$ -metildopa se ha comercializado como un sólo enantiómero.



**Figura 1.23.-** Mecanismo de acción de  $\alpha$ -metildopa como agente antihipertensivo

2)  $\beta$ -bloqueantes: Estos fármacos suelen administrarse como racematos ya que el distómero a pesar de no ser muy activo tampoco produce importantes efectos colaterales (o no más que el eutómero). Los  $\beta$  bloqueantes producen un efecto antihipertensivo al bloquear los receptores adrenérgicos. Son ariloxipropanolaminas quirales cuya estructura general se muestra en la **figura 1.24**. Su efecto terapéutico es debido mayoritariamente al enantiómero (*S*) el cual presenta una estructura análoga a la de la hormona adrenérgica, noradrenalina. En el caso del (*S*)-propranolol, resulta ser 130 veces más activo que el enantiómero (*R*), lo que en términos efectivos indica que este último es prácticamente inactivo.



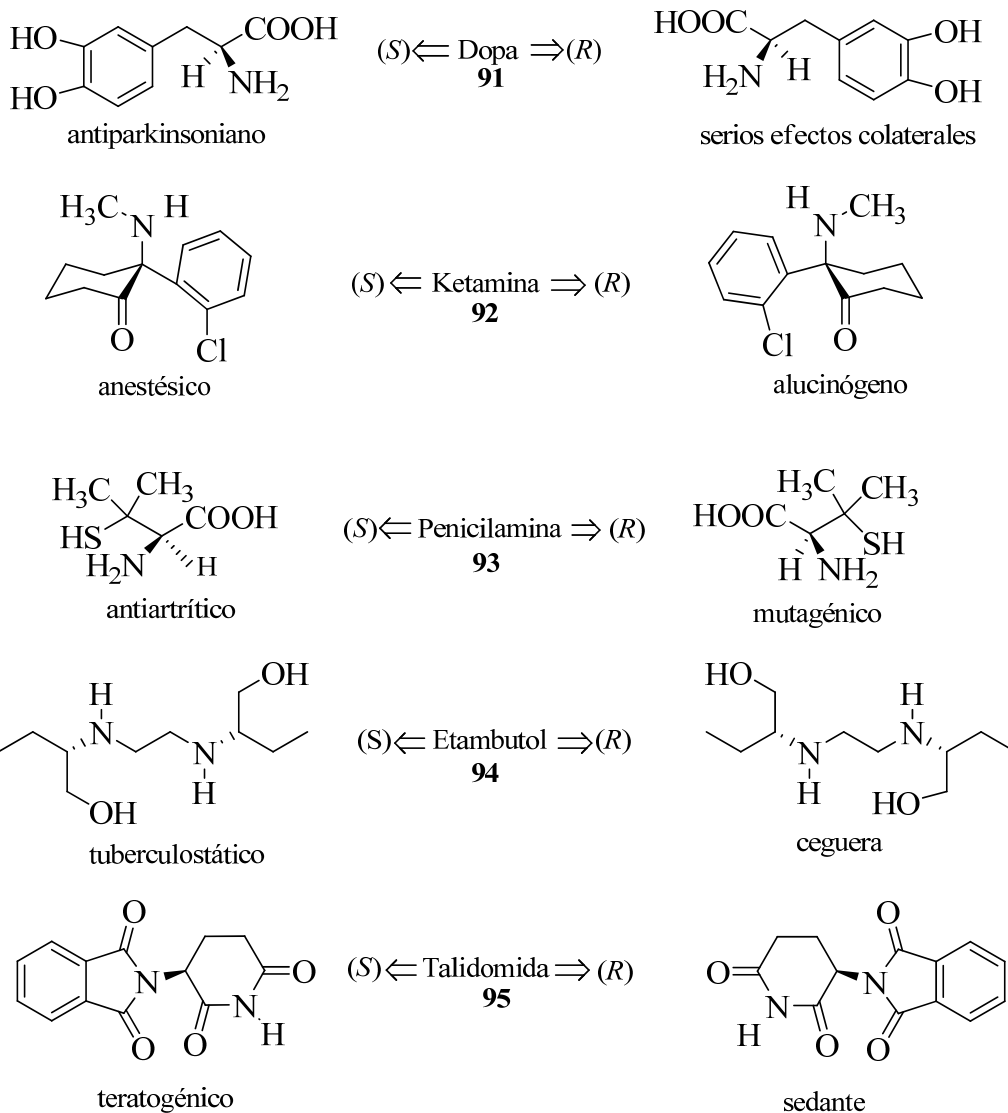
**Figura 1.24.-** Ariloxipropanolaminas quirales con efecto antihipertensivo.

#### 1.3.4.1.b.- El distómero presenta efectos colaterales indeseados.

En algunos casos el isómero produce efectos no deseados tales como una elevada toxicidad que en cambio, no son característicos del eutómero. Este sería un claro caso en el cual interesaría que sólo se comercializara el eutómero como tal. Por ejemplo, la ketamina (**92**) es un analgésico y anestésico ampliamente utilizado como racemato, a pesar de que se ha comprobado que el isómero activo es el (*S*), mientras que los efectos indeseados que incluyen alucinación y agitación se asocian con el distómero (*R*)<sup>199</sup>.

Otros dos ejemplos donde el distómero presenta efectos tóxicos graves son los del agente antiartrítico penicilamina y el antituberculoso etambutol. El enantiómero (*S*) de la penicilamina es el eutómero mientras que el (*R*) es extremadamente tóxico. En el caso del etambutol, es el isómero (*S,S*) el que resulta ser un potente tuberculostático con un cociente eudísmico de 200.

<sup>199</sup> Hynes, M., Dent, J., Hook, J., Brown, C., (ed.) *Chirality in Drug Design and Synthesis*, Academic Press, New York, 1990, 1.

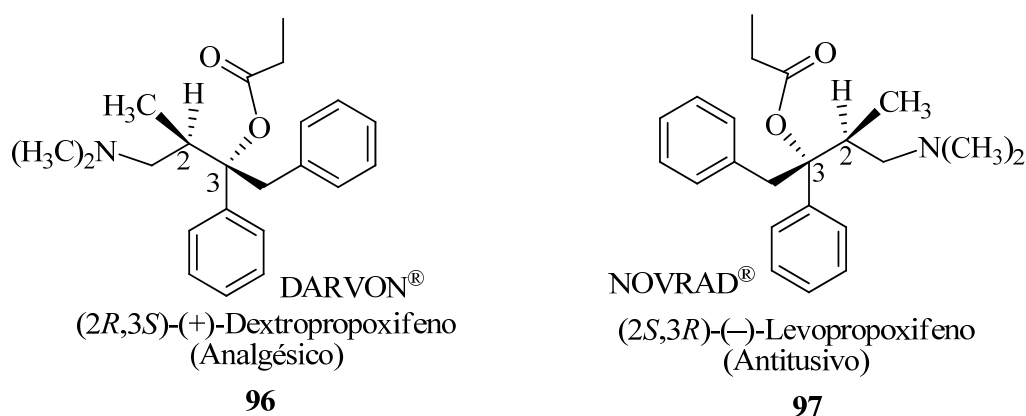


Probablemente el caso más trágico y conocido es el de la talidomida (**95**), un fármaco que se comercializó en los años 60 como racemato. Desgraciadamente, en su momento no se supo que, aunque el enantiómero (*R*) es un efectivo sedante, el (*S*) es teratogénico y causa anomalías fetales<sup>200</sup>. Obviamente, en casos donde únicamente el distómero es responsable de los efectos colaterales, el fármaco debería sin ninguna duda, comercializarse con un sólo enantiómero.

<sup>200</sup> De Camp, W., *Chirality*, **1989**, 1, 2.

### 1.3.4.1.c.- Ambos isómeros presentan diferentes efectos terapéuticos.

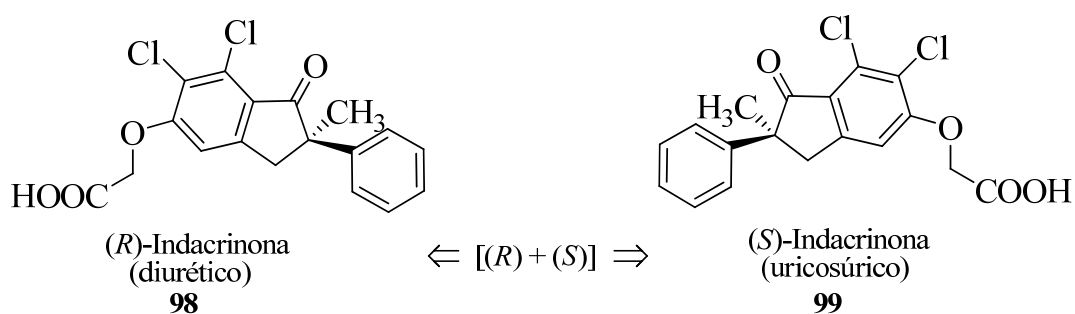
Ocurriendo tanto en productos naturales (tales como el antiarrítmico quinidina y el antimalárico quinina) como en productos sintéticos. Un ejemplo de este último caso es el del propoxifeno: el dextropropoxifeno (**96**) es un agente analgésico mientras que su isómero levo (**97**) apenas presenta propiedades analgésicas y en cambio resulta ser un efectivo antitusivo<sup>201</sup>.



### 1.3.4.1.d.- La combinación de enantiómeros conlleva ventajas terapéuticas.

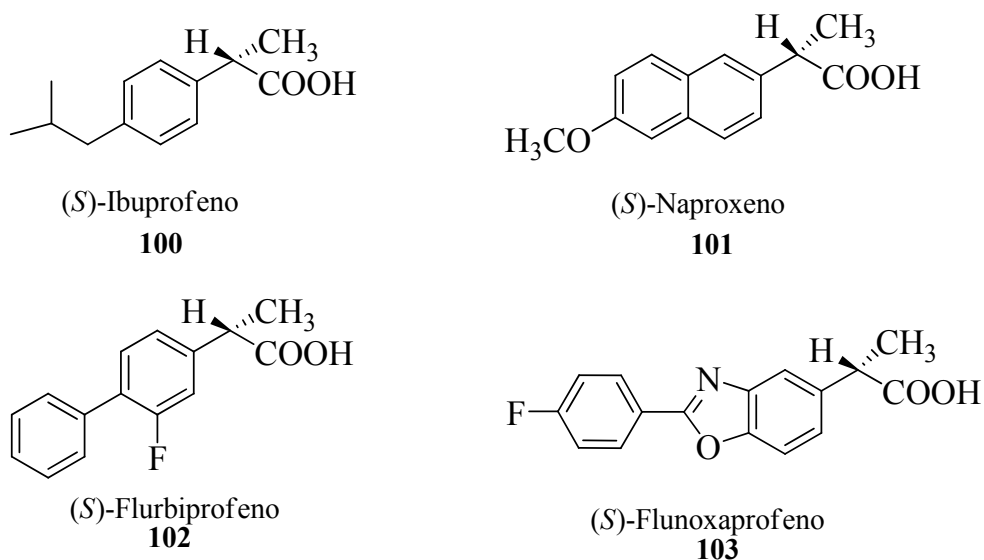
Existen varios casos de fármacos quirales en los que el efecto farmacológico global se ve mejorado por la acción conjunta de ambos enantiómeros. Ocurre cuando por ejemplo, el distómero actúa como antagonista de los indeseados efectos colaterales producidos por el eutómero. El diurético indacrinona es un buen ejemplo de este fenómeno. El enantiómero (*R*)-(+) **(98)** es un eficaz diurético y al igual que la mayoría de ellos provoca la retención de ácido úrico. El enantiómero (*S*) **(99)** actúa como un uricosúrico de modo que promueve la secreción de ácido úrico y así, antagoniza el efecto colateral producido por el isómero (*R*). Este hecho proporciona un buen argumento para que el fármaco llegue al mercado como racemato.

<sup>201</sup> Drayer, D. E., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1986**, 40, 125.



#### 1.3.4.1.e.- Inversión metabólica quiral:

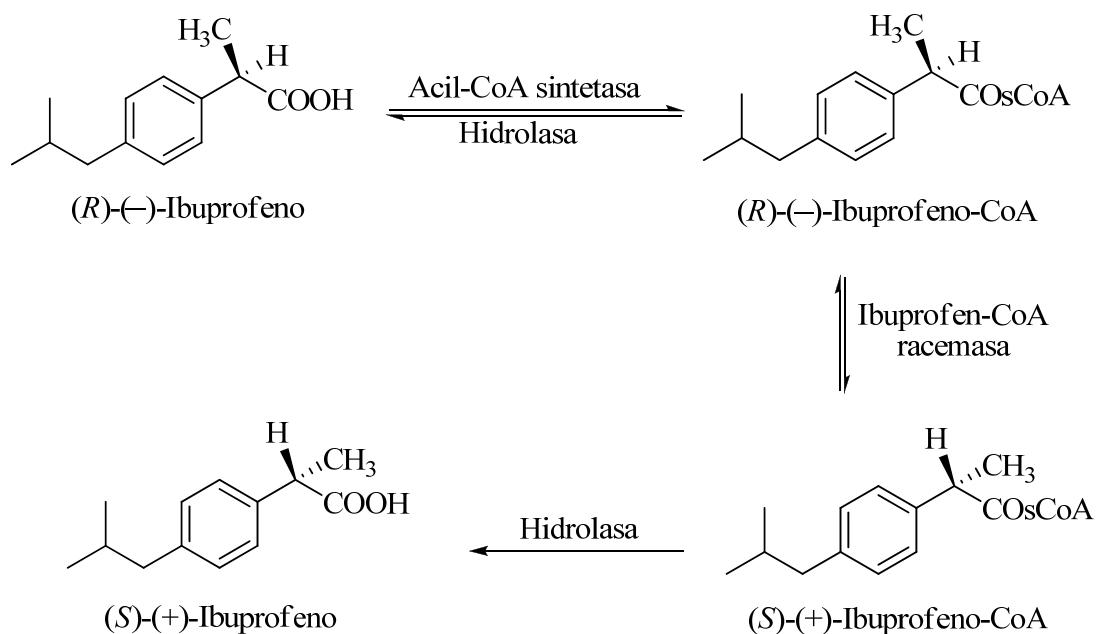
Como ya hemos comentado anteriormente, la enantioselectividad desempeña un papel importante no sólo en la fase farmacodinámica; es por ello por lo que las diferencias cualitativas y cuantitativas de la actividad de los enantiómeros pueden resultar de las diferencias farmacocinéticas que ambos enantiómeros presenten. Éste es el caso de los ácidos  $\alpha$ -arilpropiónicos (**Figura 1.25**), encabezados por el ibuprofeno (**100**) y naproxeno (**101**), que constituyen un grupo de fármacos utilizados como analgésicos generales y en el tratamiento de la artritis reumatoide.



**Figura 1.25.-** Ácidos  $\alpha$ -arilpropionicos quirales

Todas son moléculas quirales y es el enantiómero (*S*) el responsable del efecto terapéutico (p.ej. el naproxeno presenta un ER de 30). El enantiómero inactivo (*R*) sufre

una inversión metabólica para dar lugar finalmente al enantiómero (*S*)<sup>202</sup> (**figura 1.26**), en otras palabras, cuando el fármaco es administrado como racemato el distómero se convierte *in vivo* en el eutómero, mientras que éste no se ve afectado. Es por ello, por lo que exceptuando el caso del naproxeno, la mayoría de estos ácidos se administran como racematos.



**Figura 1.26.-** Inversión metabólica de la configuración del enantiómero (*R*) del ibuprofeno.

<sup>202</sup> Williams, K. M., Simonyi, M., (ed.) *Problems and Wonders of Chiral Molecules Akademiai, Kiado, Budapest, 1990*, 181.

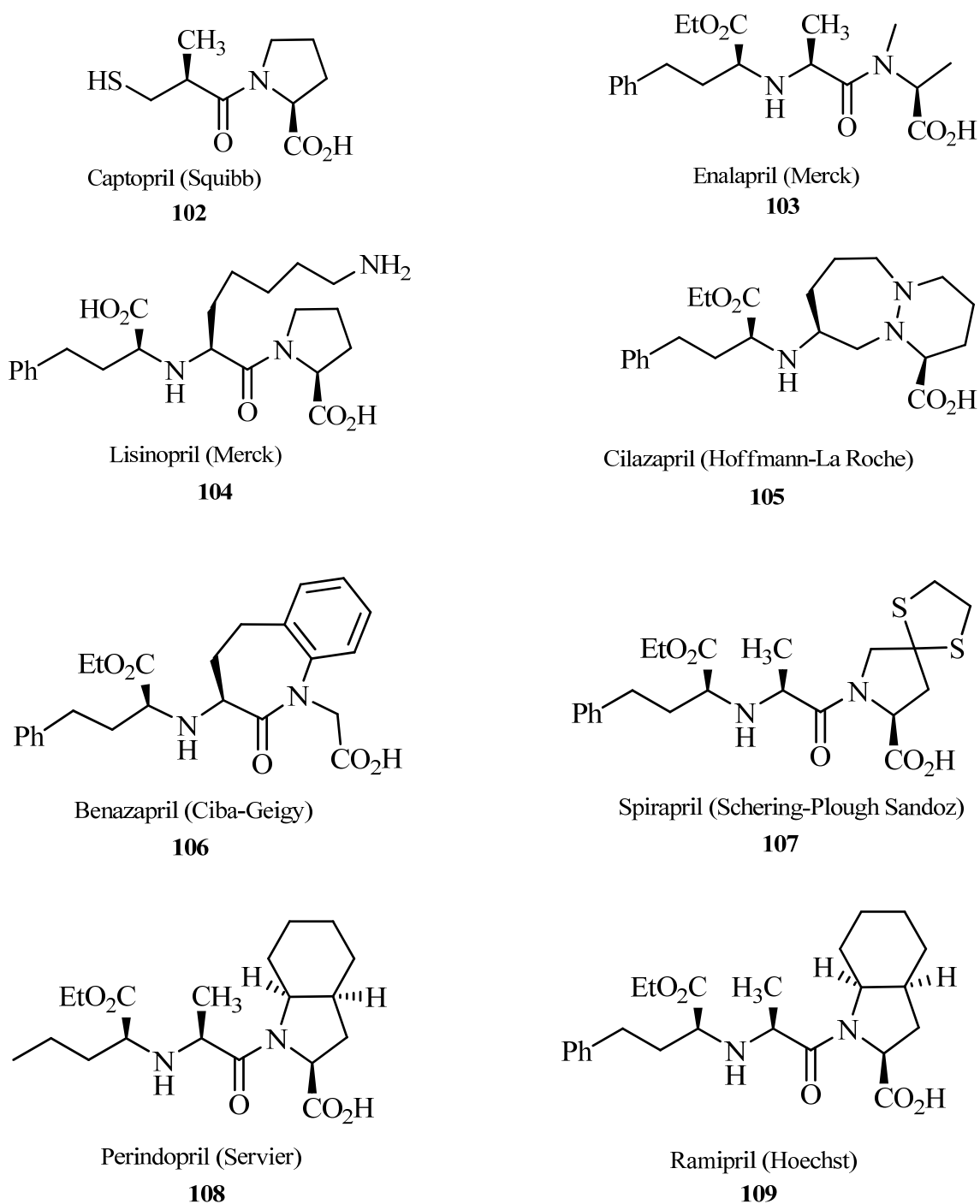
#### **1.3.4.1.f.- Fármacos sintéticos actuales:**

##### ***Inhibidores de la ECA (enzima convertidora de angiotensina).***

Una perfecta muestra de la tendencia actual en el desarrollo de fármacos la constituyen los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (**figura 1.27**). Todos estos fármacos antihipertensivos son sintéticos, sustancias quirales, con uno o dos centros asimétricos y que han sido, sin excepción, sintetizados y comercializados como isómeros ópticos puros. Tal y como su nombre sugiere, estos inhibidores impiden la formación de la angiotensina II, un poderoso vasoconstrictor, mediante la unión a la enzima responsable de su formación.

Considerando el modelo de tres puntos de contacto anteriormente mencionado para la unión estereoselectiva, es obvio que en el caso del captopril, sólo uno de los cuatro posibles isómeros ópticos tendría la configuración estereoquímica correcta que admitiera una unión eficaz al sitio activo. Por lo tanto, el desarrollo de estos fármacos enantioméricamente puros no hace más que reafirmar las implicaciones de la quiralidad en la actividad biológica.

Estos fármacos han revolucionado el tratamiento de la hipertensión. A pesar de ello, todavía más del 80% de los fármacos son administrados como racematos aunque al menos un 30% de ellos poseen uno o más centros asimétricos.



**Figura 1.27.-** Fármacos antihipertensivos comercializados como isómeros ópticos puros.



#### 1.3.4.1.g.- “Chiral Switch”.

Procedimiento de resolución de fármacos racémicos utilizados actualmente como enantiómeros puros: Levofloxacino (Ofloxacino), Levalbuterol (Albuterol), Escitalopram (Citalopram), Esomeprazol (Omeprazol), Dexketoprofeno (Ketoprofeno)<sup>203</sup>. Para que este tipo de procedimiento “*Chiral Switch*” se aplique a un fármaco racémico, este debe cumplir con ciertas características las cuales se detallan a continuación:<sup>204</sup>:

- Que el racemato presente problemas con su eficacia y toxicidad.
- La actividad deseada se centre en un solo enantiómero.
- La farmacología y el mecanismo de acción sea responsable del enantiómero que interesa y conlleve a un beneficio terapéutico.
- La producción química debe ser práctica y comercialmente asequible.
- La protección de patentes debe aplicarse a los enantiómeros puros obtenidos.
- El racemato de partida debe poseer una base de datos completa (farmacología, toxicología, farmacocinética, clínica, etc.,).

Sin embargo, el “Chiral Switch” no es siempre aplicable a todos los racematos:

- No puede existir una conversión quiral entre enantiómeros
- No es aplicable en el caso de que ambos enantiómeros contribuyan al efecto terapéutico.
- El uso de un solo enantiómero debe justificar una gran ventaja frente a la mezcla racémica para poder evidenciar el coste en su desarrollo y precio (elevada eficacia, eliminación de efectos adversos y mejora de las propiedades farmacológicas).

---

<sup>203</sup> Hutt, A. J., Valentová, J., *Acta Facult. Pharm. Univ. Comeniana*, **2003**, 50, 7.

<sup>204</sup> (ver ref. 197, Caldwell, **2001**)

Dentro de los fármacos encontramos:

La *levobupivacaína* es un exitoso “*Chiral Switch*”. La bupivacaína es el fármaco más usado como anestésico local de larga duración. Su enantiómero, la levobupivacaína aumenta el margen de seguridad produciendo menos cardiotoxicidad que la mezcla racémica de origen sin dejar comprometida su eficacia farmacológica<sup>205</sup>.

*Asi mismo, el escitalopram*, el enantiómero (S) del citalopram es el activo y actúa como antidepresivo inhibiendo la recaptación de serotonina.

*El levalbuterol*, el (R)-(-)-salbutamol es el que produce los efectos broncodilatadores mientras que el enantiómero (S)-(+) es el responsable de los efectos inflamatorios.

*Esomeprazol*, el enantiómero (S) del omeprazol se empezó a comercializar en Europa en el año 2000 bajo el nombre comercial Nexium®. Es el primer inhibidor de la bomba de protones desarrollado como enantiómero puro, su actividad antiácida se mejora mediante una inhibición de la secreción basal y estimulada<sup>206</sup>.

Sin embargo, no todos los *Chiral Switch* fueron exitosos tal es el caso del (+)-nefopam y la dexfenfluramina, analgésicos no narcóticos que fueron retirados del mercado.

Bien sea a través de “*Chiral Switch*” o por síntesis directa de enantiómeros, desde los años 80 se ha producido un aumento del interés por la síntesis de fármacos enantioméricamente puros. De esta manera, de todos los fármacos aprobados por la FDA en el 2003, el 64% fueron enantiómeros puros, el 14% racematos y el 22% sustancias aquirales, y de todos los compuestos enantioméricamente puros, el 82% presenta más de un centro quiral<sup>207</sup>. Esto conlleva a un incremento en el desarrollo y búsqueda de nuevos métodos y/o tecnologías que permitan sintetizar compuestos enantioméricamente puros.

---

<sup>205</sup> Hindmarch, I., *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.*, **2001**, 16, S101.

<sup>206</sup> Tonini, M., Vigneri, S., Savarino, V., Scarpignato, C., *Digest Liver Dis.*, **2001**, 33, 600.

<sup>207</sup> Caner, H., Groner, E., Levy, L., *Drug Discov. Today*, **2004**, 9, 105.

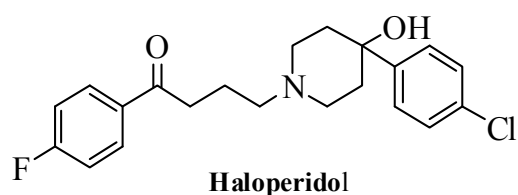


## **2.- OBJETIVOS DEL TRABAJO**



## 2.1.- ANTECEDENTES

Desde hace años, en nuestro Laboratorio se viene trabajando en la búsqueda de nuevas estructuras con actividad neuroléptica derivadas del farmacóforo

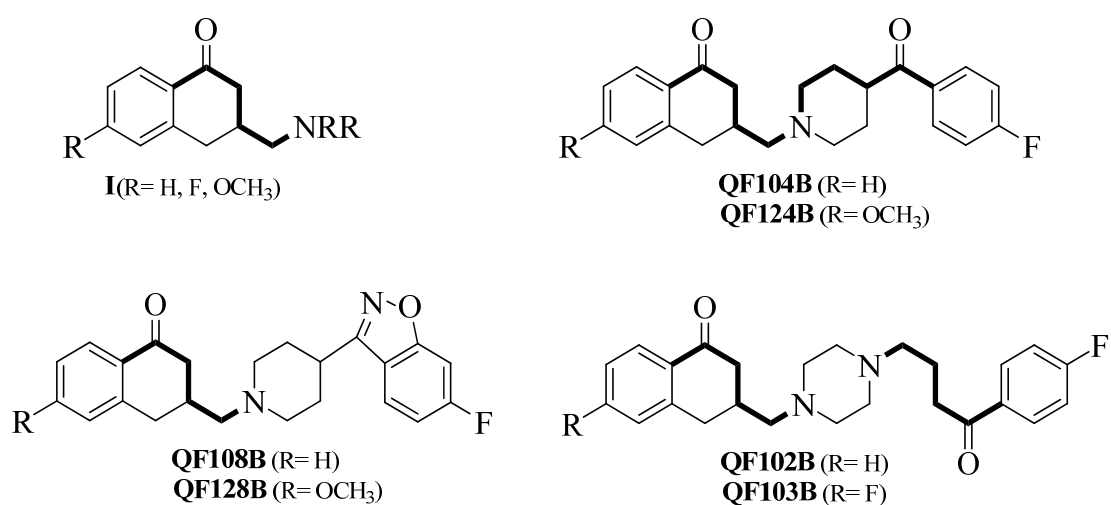


butirofenónico presente en el haloperidol. Sobre este farmacóforo hemos llevado a cabo una estrategia de rigidificación estructural con el fin de buscar la conformación activa, mediante la inclusión de 2 ó 3 carbonos de la cadena butírica en un ciclo. Asimismo, la sustitución bioisostérica del anillo de benceno por heterociclos ha sido otras de las estrategias de farmacomodulación que han sido aplicadas en nuestro grupo de investigación. Así, podemos clasificar los diferentes compuestos sintetizados y evaluados farmacológicamente en dos grupos en base a su estructura:

- 1) Análogos carbocíclicos
- 2) Análogos heterocíclicos

### 2.1.1.- Análogos carbocíclicos de conformación restringida

Se han sintetizado compuestos butirofenónicos análogos cíclicos del haloperidol, referibles a la estructura de 3-aminometiltetralonas (**I**) (**figura 2.1**), variantes semirígidas de la estructura general butirofenónica Ar-C<sub>4</sub>-NRR.



**Figura 2.1**

A partir del estudio farmacológico de estos compuestos ha quedado patente la importancia de la amina terciaria sobre la actividad farmacológica, de modo que si ésta

es heterocíclica y sencilla (tipo morfolina o piperidina) la actividad neuroléptica es baja y dicha actividad se incrementa, al aumentar el tamaño de la amina<sup>208</sup>.

Ensayos *in vivo* de varios de estos compuestos mostraron un actividad antipsicótica comparable a la del haloperidol no indujeron catalepsia a dosis altas (8 mg/Kg), lo cual es realmente importante ya que la inducción de catalepsia en animales de laboratorio es considerada como criterio para predecir riesgos extrapiramidales en humanos. Además, muestran un fuerte antagonismo de los receptores 5-HT<sub>2A</sub>, siendo su actividad comparable a la de antiserotoninérgicos clásicos como la ketanserina o la metirsegida<sup>209</sup>.

Algunas de estas 3-aminometiltetralonas se han obtenido enantioméricamente puras por resolución enzimática del intermedio racémico 3-hidroximetiltetralona, usando la lipasa de *Pseudomonas fluorescens* (PF). El estudio farmacológico de esta nueva familia de aminobutirofenonas ha revelado compuestos con una excelente afinidad por receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> y Dopaminérgicos D<sub>2</sub>. Merece una especial mención el compuesto **(+)-QF0128B (figura 2.1)** por su alta afinidad por los receptores 5-HT<sub>2A</sub> y su perfil de potencial antipsicótico atípico como muestra su elevado índice de Meltzer (1,41)<sup>210</sup>.

Asimismo, como parte de este estudio de análogos conformacionalmente restringidos portadores del anillo de tetralona se sintetizaron diversas 3-aminoetiltetralonas (aminovalerofenonas), homólogos superiores de las butirofenonas con estructura **II (figura 2.2)**<sup>211</sup>. Nuevamente cabe destacar los compuestos portadores de un fragmento de 6-fluorobencisoxazolilpiperidina como los de mayor afinidad por los receptores D<sub>2</sub> y 5-HT<sub>2A</sub>. y los que obtuvieron un mayor índice de Meltzer (**QF128V**: 1,38 y **QF148V**: 1,17).

<sup>208</sup> Cortizo, L., Santana, L., Raviña, E., Orallo, F., Fontenla, J., Castro, E., Calleja, J., de Ceballos, M., *J. Med. Chem.*, **1991**, 34, 2242.

<sup>209</sup> Loza, M., Verde, I., Castro, M., Orallo, F., Fontenla, J., Calleja, J., Raviña, E., Cortizo, L., de Ceballos, M., *Bioorg. Med. Chem. Letters.*, **1991**, 1, 717.

<sup>210</sup> a) Caro, Y., Masaguer, C., Raviña, E., *Tetrahedron Asymetry*, **2001**, 12, 1723. b) Caro, Y., Masaguer, C., Raviña, E., *Tetrahedron Asymetry*, **2003**, 14, 381. c) Caro, Y., Torrado, M., Masaguer, C., Raviña, E., *Tetrahedron Asymetry*, **2003**, 14, 3689.

<sup>211</sup> Alvarado, M., Coelho, A., Masaguer, C. F., Raviña, E., Brea, J., Padín, J. F., Loza, M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, 15, 3063.

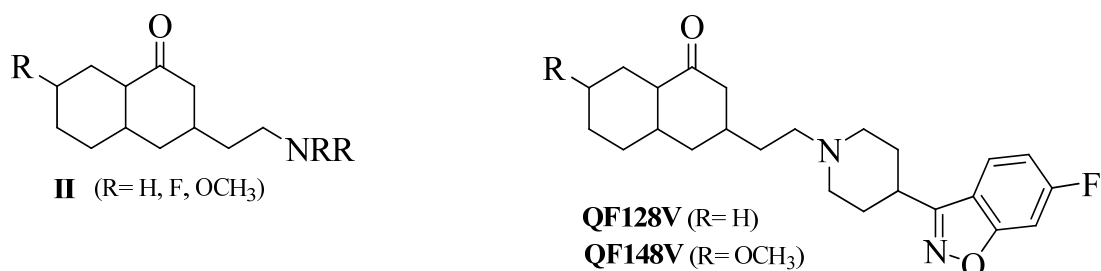


Figura 2.2

Con este estudio también se demostró que, para estos compuestos, la extensión del puente entre la piperidina y la tetralona, de metilo a etileno, no provoca una disminución apreciable en la afinidad por los receptores probados.

La rigidificación de tres átomos de carbono de la cadena butirofenónica se ha llevado a cabo también mediante la inclusión en anillos de cinco miembros como la indanona (**figura 2.3**). En esta serie destacan compuestos como el **QF501B**, como potente antagonista de los receptores D<sub>2</sub> y 5-HT<sub>2A</sub>, con bajo poder cataleptogénico, o el **QF504B**, compuesto que ha mostrado una discreta afinidad por los receptores 5-HT<sub>2C</sub> (pK<sub>i</sub>= 6,0), pero cuya afinidad por los receptores 5-HT<sub>2A</sub> es nula, por lo que puede considerarse un ligando selectivo 5-HT<sub>2A</sub>/5-HT<sub>2C</sub><sup>212</sup>.

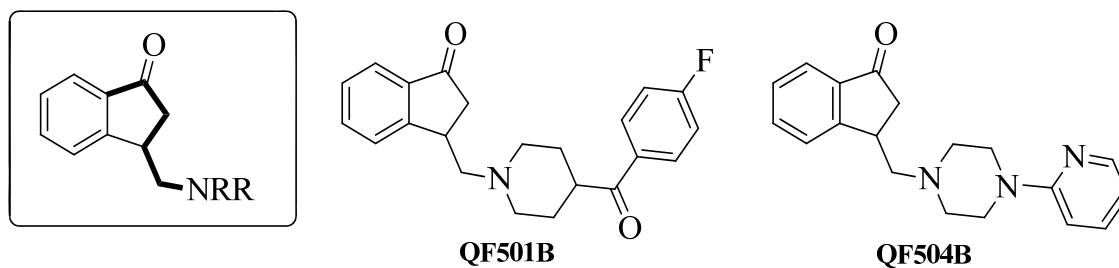


Figura 2.3

La mayor flexibilidad conformacional la presentan aquellos derivados que incorporan los carbonos 1 y 2 de la cadena butirofenónica en estructuras conformacionalmente restringidas tipo indanona, tetralona y benzosuberona (**figura 2.4**). Así, nuestro grupo ha preparado diversos derivados referibles a la estructura 2-aminoetilbenzocicloalcanona (**II**).

<sup>212</sup> Raviña, E., Fueyo, J., Masaguer, C. F., Negreira, J., Cid, J., Loza, I., Honrubia, A., Tristan, H., Ferreiro, T., Fontenla, J. A., Rosa, E., Calleja, J. M., de Ceballos, M. L., *Chem.Pharm. Bull.* **1996**, 44, 534.



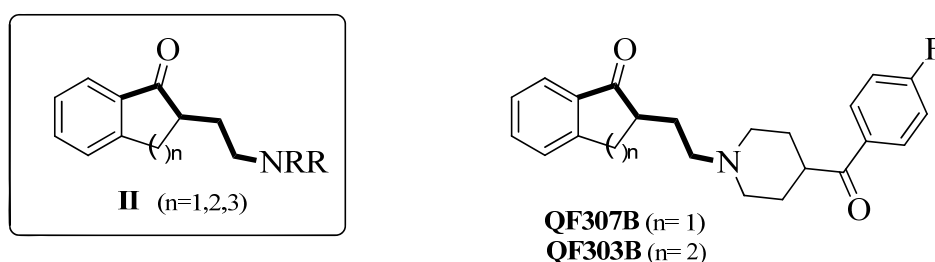


Figura 2.4

Los compuestos más activos de esta serie resultaron ser **QF307B** y **QF303B**, con índices de Meltzer 1,20 y 1,11 respectivamente, como potentes antagonistas de los receptores D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> y 5-HT<sub>2A</sub>, Con bajo poder cataleptogénico<sup>213</sup>.

### 2.1.2.- Análogos heterocíclicos de conformación restringida

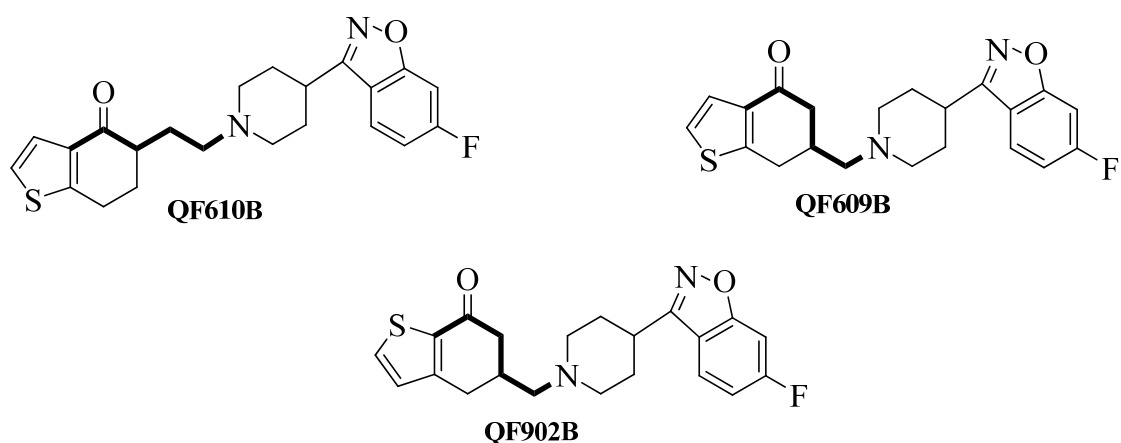
La sustitución de  $-C=$  por  $-N=$  o de  $-CH=CH-$  por  $-S-$  en anillos aromáticos conduce al concepto de anillos equivalentes y ha sido una de las aplicaciones de mayor éxito del isosterismo clásico<sup>214</sup>. También, el reemplazamiento bioisostérico de benceno por tiofeno es muy utilizado en Química Farmacéutica. En términos de diseños de fármacos, esta variación conduce, frecuentemente, a derivados donde tanto la potencia como la selectividad están mejoradas<sup>215</sup>. Teniendo en cuenta esto, nuestro grupo de investigación desarrolló las series 5-aminoetil-, 6-aminoetil y 6-aminometil- tiatetralonas cuyos compuestos más activos resultaron ser **QF610B**, **QF902B** y **(+)-QF609** (figura 2.5), este último obtenido por resolución de uno de los intermedios mediante HPLC quiral<sup>216</sup>.

<sup>213</sup> a) Fontenla, J., Osuna, J., Rosa, E., Castro, M., Ferreiro, T., Loza, M., Calleja, J., Sanz, F., Rodríguez, J., Raviña, E., Fueyo, J., Masaguer, C., Vidal, A., de Ceballos, M., *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 2564. b) Loza, M., Ferreiro, T., Sanz, F., Lozoya, E., Rodríguez, J., Manaut, F., Verde, I., Castro, M., Fontenla, J., Cadavid, I., Honrubia, M., Fueyo, J., Raviña, E., *J. Pharm. Sci.*, **1993**, 82, 513.

<sup>214</sup> Wermuth, C., *The Practice of Medicinal Chemistry*, (2<sup>nd</sup> edn.), Academic Press. **2003**; 189.

<sup>215</sup> Press, J., Russell, D., Mc Nally, J., Rampulda, D., Falótico, R, Scott, C., Moore, J., Offord, S., Tobia, J., *Eur. J. Med. Chem.*, **1991**, 26, 807.

<sup>216</sup> Raviña, E., Negreira, J., Cid, J., Masaguer, C., Rosa, E., Rivas, M., Fontenla, J., Loza, M., Cadavid, M., Sanz, F., Carotti, A., Carrieri, A., *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 2774.

**Figura 2.5**

Sobre estos compuestos se han llevado a cabo estudios de 3D-QSAR mediante análisis GRID/ GOLPE, que han mostrado que grupos hidroxilos de algunos residuos de serina presentes en la tercera hélice transmembrana de la familia de receptores de serotonina pueden establecer importantes puentes de H con los ligandos. La representación gráfica de los coeficientes PLS en la **figura 2.6** muestra regiones alrededor del ligando donde diferentes sustituyentes en nuestro compuesto puede generar interacciones favorables (verde) o desfavorables (rojo) con grupos hidroxilos<sup>217</sup>.

<sup>217</sup> Brea, J., Rodrigo, J., Carrieri, A., Sanz, F., Cadavid, M. I., Enguix, M., Villazón, M., Mengod, G., Caro, Y., Masaguer, C. F., Raviña, E., Centeno, N. B., Carotti, A., Loza, M. I., *J. Med.Chem.*, 2002, 45, 54.

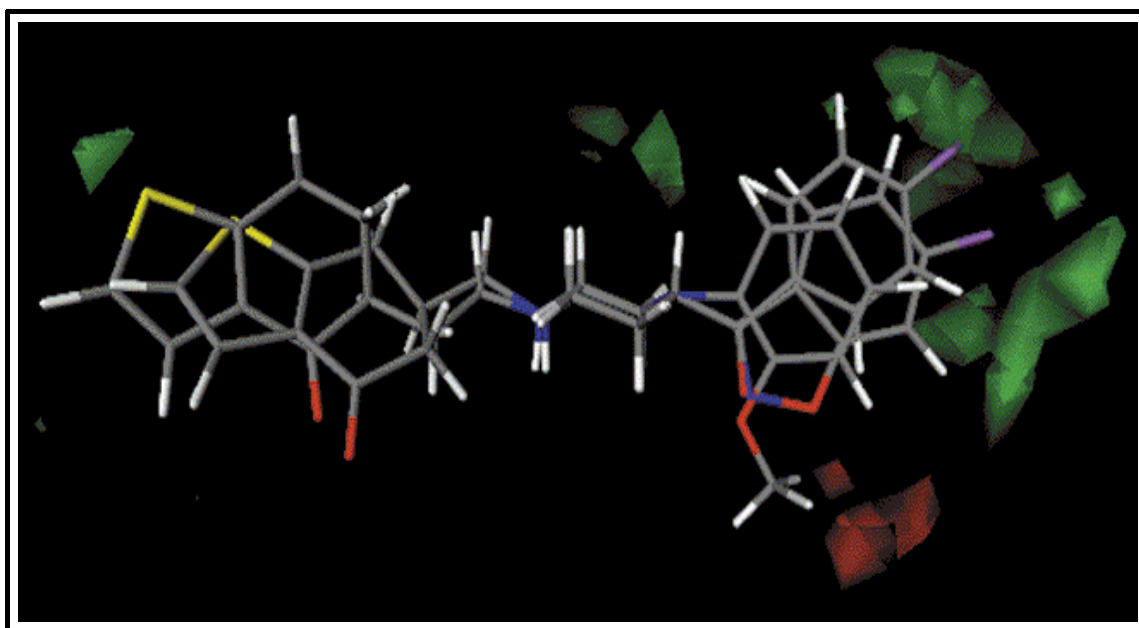


Figura 2.6

En nuestro laboratorio también se ha preparado isómeros pirrólicos, análogos butirofenónicos de la  $\beta$ -aminocetona molindona, neuroléptico comercializado en los Estados Unidos como Moban® (**figura 2.7**). Así, se prepararon series de 5-aminoetil-6,7-dihidroindol-4(5H)-onas (**V**), como butirofenonas cíclicas de conformación restringida<sup>218</sup>. Dentro de esta serie del pirrol, también se sintetizaron las 6-aminometil-3-etil-2-metil-6,7 dihidroindol-4(5H)-onas **VI** donde se observó que las aminas más activas son aquellas cuyo fragmento básico es p-fluorobenzoilpiperidina (**QF408B**) o bencioxazolpiperidina (**QF409B**)<sup>219</sup>.

<sup>218</sup> a) Raviña, E., Masaguer, C., Cid, J., Casariego, I., Fontenla, J., Ferreiro, T., *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1995**, 5, 579. b) Masaguer, C., Casariego, I., Raviña, E., *Chem. Pharm. Bull.*, **1999**; 47, 621.

<sup>219</sup> Casariego, I., "Síntesis y estudio de la interacción frente a receptores de dopamina y serotonina de 5-aminoetil, 6-aminometil-4,5,6,7-tetrahydrobenzofuran-4-onas y 6-aminometil-4,5,6,7-tetraindol-4-onas como antipsicóticos análogos de butirofenona". Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia. Universidad de Santiago de Compostela, **1999**.

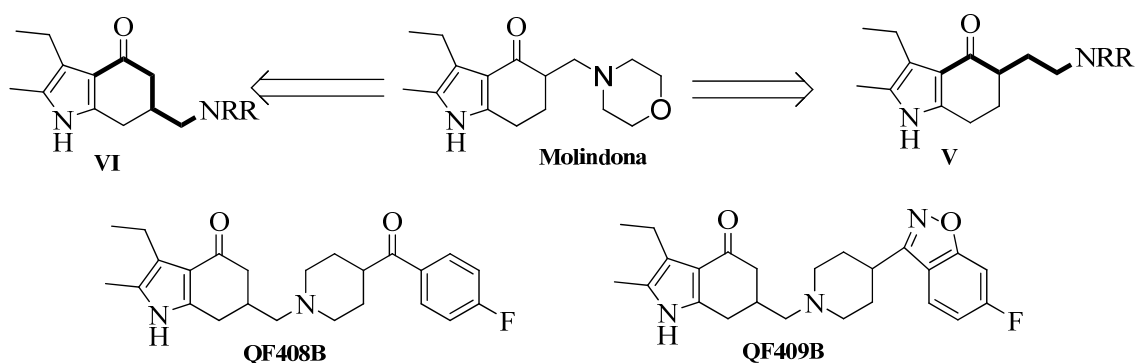
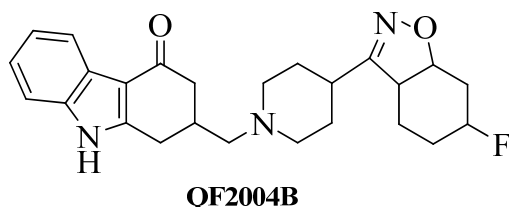


Figura 2.7

Algunos compuestos pertenecientes a estas series presentan unos valores de la relación de  $pK_i$   $5HT_{2A}/D_2$  en el rango de 1,10- 1,32 lo cual, atendiendo al índice de Meltzer, representa unos resultados esperanzadores como posibles antipsicóticos atípico.

Si en estos sistemas fusionamos al pirrol un anillo de benceno tendremos un sistema carbazolona, serie en la que destaca especialmente el compuesto **QF2004**<sup>220</sup>, por tener un perfil farmacológico similar al de la clozapina pero con una estructura completamente diferente<sup>221</sup>.



QF2004B

La estructura de **QF 2004B** ha sido modelizada y anclada en modelos de homología virtuales obtenidos para dos de los receptores más relevantes para el efecto antipsicótico: los  $5HT_{2A}$  y  $5HT_{2C}$  (**figura 2.8**)<sup>14</sup>, mostrando las interacciones más importantes con residuos de aminoácidos del lugar de unión de los receptores por lo que respecta al receptor  $5HT_{2A}$ , el nitrógeno del anillo de piperidina (cargado positivamente a pH fisiológico) interacciona con el aspartato 3.32 cargado negativamente. El nitrógeno y

<sup>220</sup> Masaguer, C., Formoso, E., Raviña, E., Tristán, H., Loza, I., Rivas, E., Fontenla, J., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1998**, 8, 3571.

<sup>221</sup> Brea, j., Castro, M., Loza, M., Masaguer, C. F., Raviña, E., Dezi, C., Pastor, M., Sanz, F., Cabrero-Castel, A., Galán-Rodríguez, B., Fernández-Espejo, E., Maldonado, R., Roblado, P., *Neuropharmacology*, **2006**, 51, 251.

el oxígeno del anillo de bencisoxazol forman puentes de H con el N del triptófano 6.48 y la cadena lateral de la serina 3.34. Además, el anillo de carbazol interacciona con la cadena lateral del triptófano 3.28 que su carbonilo forma un puente de H con la tirosina 7.43. En relación al receptor 5HT<sub>2A</sub>, las mejores soluciones de los modelos computacionales muestran un patrón de interacciones similar, siendo la principal diferencia la ausencia del puente de H entre el ligando y el triptófano 6.48 localizado en el fondo del bolsillo de unión.

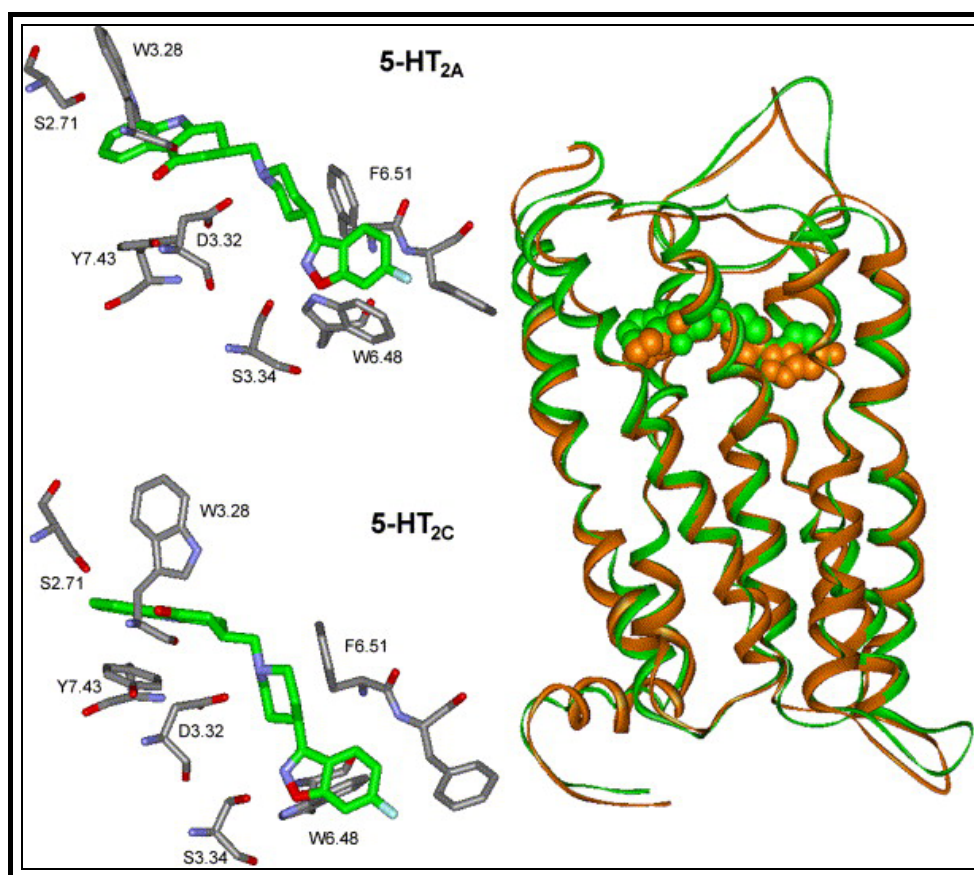
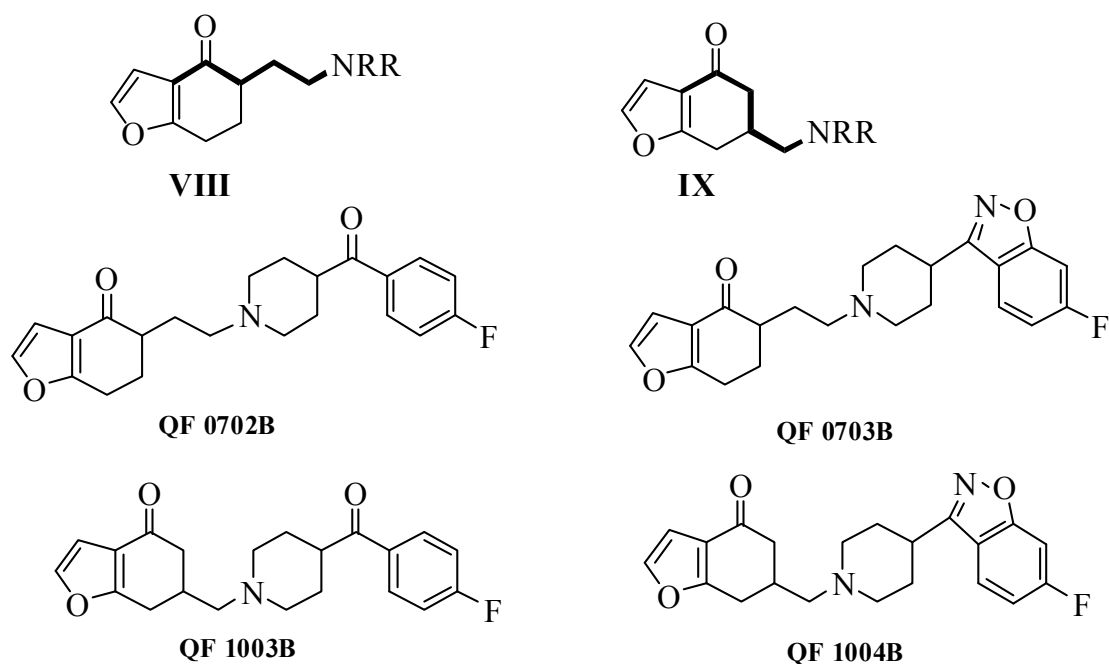


Figura 2.8

También se han sintetizado y estudiado farmacológicamente isómeros furánicos (figura 2.9) derivados de la 5-aminoetil- y 6-aminoetil-6,7-dihidrobenzofuran-4(5H)-onas (IX)<sup>222</sup>, donde los compuestos QF702B, QF703B, QF1003B, QF1004B (figura 2.9) resultaron ser lo de mayor afinidad por los receptores D<sub>2</sub> y 5HT<sub>2A</sub>. La importancia de

<sup>222</sup> a) Alvarado, M., “Síntesis y estudio de la interacción frente a receptores de dopamina y serotonina de aminovalerofenonas y aminobutirofenonas heterocíclicas de conformación restringida, como agentes antipsicóticos”. Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia. Universidad de Santiago de Compostela, 2005.  
b) Raviña, E., Casariego, I., Masaguer, C. F., Fontela, J. A., Montenegro, G. Y., Rivas, M. E., Loza, M. I., Enguix, M. J., Villazón, M., Cadavid, M. I., Demontis, G. C., *J. Med. Chem.*, 2000, 43, 4678.

la presencia de una cetona y no de una amida al igual que un anillo de piperidina y no el de piperazina, se pudo confirmar al comparar **QF712B** con **QF702B**, donde se observó una pérdida de afinidad por el receptor 5HT<sub>2A</sub>. Es interesante resaltar la diferencia de perfil farmacológico existente entre **QF703** y **QF1004**, dos productos estructuralmente muy similares pero con diferente selectividad por los subtipos de receptores 5-HT<sub>2</sub>, diferentes índices de Meltzer y diferente comportamiento funcional en los receptores 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub><sup>223</sup>.



**Figura 2.9**

Asimismo, se hace referencia a la serie de azabutiropfenonas, conjuntos de isómeros butiropfenónicos en los que se ha remplazado el anillo de benceno por una azina o una diazina (**figura 2.10**) conduciendo a las series de la quinolina<sup>224</sup> (**X**), cinolina<sup>225</sup> (**XI**), y quinazolina<sup>226</sup> (**XII**).

<sup>223</sup> Brea, j., Masaguer, C. F., Villazón, M., Cadavid, M. I., Raviña, E., Fontaine, F., Dezi, C., Pastor, M., Sanz, F., Loza, M. I., *Eur. J. Med.*, **2003**, 38, 433.

<sup>224</sup> Pita, B., Masaguer, C., Raviña, E., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 9829.

<sup>225</sup> Barceló, M., Alvarado, M., Carro, L., Masaguer, J. C., Raviña, E., *Chem. Biodiv.*, **2006**, 3, 106.

<sup>226</sup> Heck, R. F., Nolley, J. P. Jr., *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 2320.

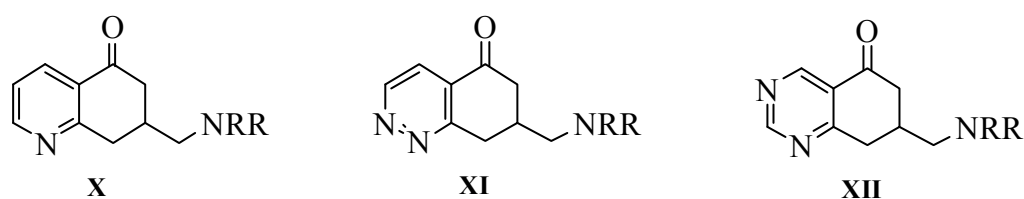


Figura 2.10

Trabajos posteriores de este laboratorio han conducido al estudio de nuevas variantes bioisotéricas semirrígidas de la estructura butirofenónica que incorporan anillos heterocíclicos pentagonales que presentan dos heteroátomos, así se prepararon derivados de los anillos pirazol, isoxazol, tiazol y oxazol<sup>227</sup>. Donde los compuestos **QF4216B**, **QF4416B**, **QF4516B** portadores de una 4-(fluorindolil)piperidina, mostraron una afinidad por el receptor de serotonina 5-HT<sub>2A</sub> similar al de la clozapina (pK<sub>i</sub>= 8,04). El derivado benzisoxazolilpiperidínico **QF4108B**, con un pK<sub>i</sub>= 8,67 fue el compuesto que presento una mayor afinidad por este receptor.

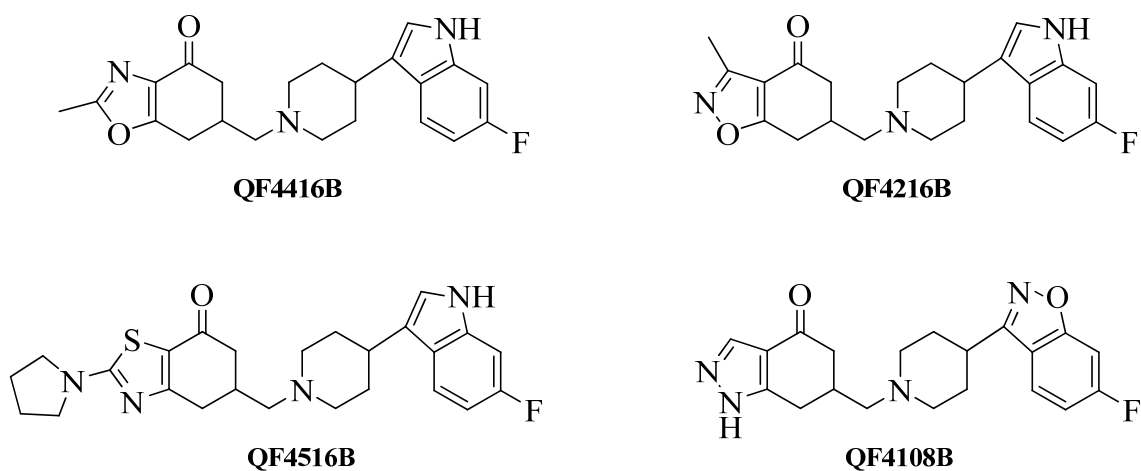
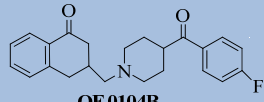
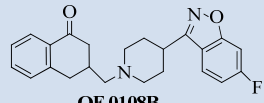
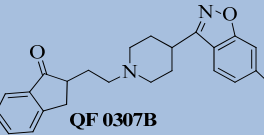
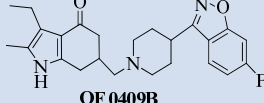
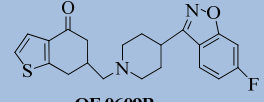
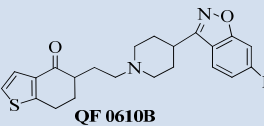
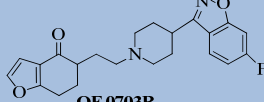
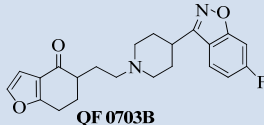
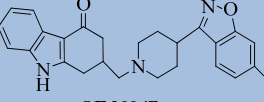
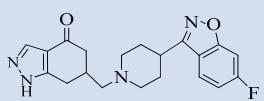


Figura 2.11

En resumen, podemos afirmar que dentro de las series heterocíclicas, aquellas portadoras de anillos pentagonales  $\pi$  excedentes nos han aportado los compuestos con mejores perfiles farmacológicos *in vitro* como observamos en la **tabla 2.1**.

<sup>227</sup> Barceló, M.; "Nuevas aportaciones en la búsqueda de antipsicóticos atípicos de estructura referible a butirofenona. Preparación de aminobutirofenonas de conformación restringida en las series del pirazol, isoxazol, oxazol y tiazol" Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia. Universidad de Santiago de Compostela, **2009**.

**Tabla 2.1.-** resultados de los ensayos de unión a receptores [pKi] de algunos compuestos sintetizados en nuestro laboratorio<sup>a</sup>.

Compuesto	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	5HT <sub>2A</sub>	5HT <sub>2B</sub>	5HT <sub>2C</sub>	Climbing	Catalepsia
 <b>QF 0104B</b>	6,49	6,65	7,88	7,20	6,30	2,0	8,0
 <b>QF 0108B</b>	7,24	7,24	8,67	6,67	6,98	n.e.	n.e.
 <b>QF 0307B</b>	5,55	7,15	8,60	6,43	6,55	5,6	16,0
 <b>QF 0409B</b>	n.e.	7,04	8,37	n.e.	6,42	n.e.	n.e.
 <b>QF 0609B</b>	6,89	7,26	8,33	6,24	6,69	1,46	8,0
 <b>QF 0610B</b>	6,53	7,34	8,56	6,23	6,90	0,79	2,0
 <b>QF 0703B</b>	7,11	7,34	9,14	6,30	7,46	0,06	n.e.
 <b>QF 0703B</b>	6,20	8,02	8,26	6,61	6,47	0,34	3,84
 <b>QF 2004B</b>	6,92	6,85	8,93	6,35	7,56	1,19	n.e.
 <b>QF 4108B</b>	n.e.	6,75	8,67	n.e.	6,91	n.e.	n.e.

<sup>a</sup> Todos los valores son medias de dos o tres experimentos. Los datos del receptor 5HT<sub>2B</sub> están medidos en órgano aislado. Los valores de climbing y catalepsia se refieren a mg/ Kg.; n.e. = no ensayado



## 2.2.- OBJETIVO

Las butirofenonas constituyen uno de los grupos de fármacos más utilizados en el tratamiento de la esquizofrenia. Este grupo terapéutico está implicado en la actividad de varios grupos de receptores del SNC, por lo que su estudio resulta de gran utilidad para su posible aplicación en otras alteraciones a este nivel. Por ello, nuestro grupo de investigación viene realizando un amplio y continuo estudio sobre la relación existente entre diversas butirofenonas homocíclicas y heterocíclicas de conformación restringida y su actividad neuroléptica, con especial interés en la influencia que las nuevas moléculas pudieran tener sobre la transmisión dopaminérgica y serotoninérgica<sup>228</sup>.

Se han sintetizado compuestos con alta afinidades por receptores 5HT<sub>2A</sub> y D<sub>2</sub> que han mostrado un buen perfil de antipsicótico atípico con índice de Meltzer en algunos casos similares o superiores al de la clozapina. Estos buenos resultados nos han animado a continuar el estudio de esta familia de compuestos a fin de profundizar en el conocimiento de las relaciones entre su estructura y la afinidad por diferentes receptores implicados en los procesos psicóticos.

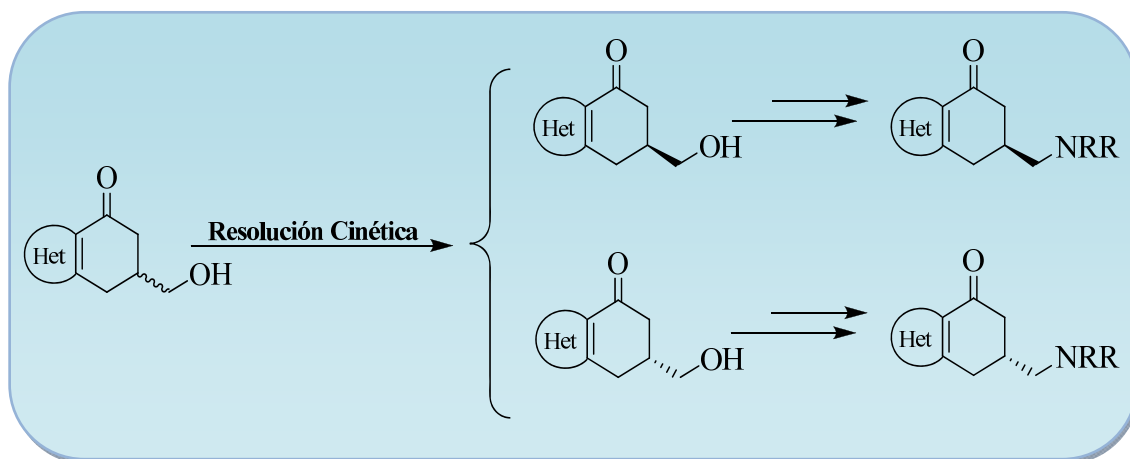
En vista de los excelentes resultados obtenidos en el programa de modelización del farmacóforo butirofenónico, tanto en la serie carbocíclica como en la heterocíclica, es nuestra intención extender el presente proyecto al estudio de la quiralidad a la serie heterocíclica utilizando técnicas de resolución puestas ya a punto en la serie carbocíclica<sup>229</sup>.

---

<sup>228</sup> a) Thornber, C. W.; *Chem. Soc. Rev.*, **1979**, 8, 563. b) Burger, A.; *Prog. Drug Res.*, **1991**, 37, 287. c) Patani, G. A.; La Voie, E. J.; *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 3147.

<sup>229</sup> a) Fontenla, J.; Osuna, J.; Rosa, E.; Castro, M.; Ferreiro, T.; Loza, M.; Calleja, J.; Sanz, F.; Rodríguez, J.; Raviña, E.; Fueyo, J.; Masaguer, C.; Vidal, A.; de Ceballos, M.; *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 2564. b) Loza, M.; Ferreiro, T.; Sanz, F.; Lozoya, E.; Rodríguez, J.; Manaut, F.; Verde, I.; Castro, M.; Fontenla, J.; Cadavid, I.; Honrubia, M.; Fueyo, J.; Raviña, E.; *J. Pharm. Sci.* **1993**, 82, 513. c) Eirin, A.; Santana L.; Ravina, E.; Fernandez, F.; Sanchez-Abarca, E.; Calleja J.; *European Journal of Medicinal Chemistry* **1978**, 13, 533-537. d) Lozoya, E.; Rodríguez, J.; Sanz, F.; Loza, M. I.; Raviña, E.; *QSAR and Molecular Modelling: Concepts, Computational Tools and Biological Applications*, (Sanz F, Giraldo J, Manaut F. eds.) Prous Science, Publishers. **1995**, 400. e) Raviña, E.; Fueyo, J.; Masaguer, C.; Negreira, J.; Cid, J.; Loza, I.; Honrubia, A.; Tristán, H.; Ferreiro, T.; Fontenla, J.; Rosa, E.; Calleja, J.; de Ceballos, M.; *Chem. Pharm. Bull.* **1996**; 44, 534.

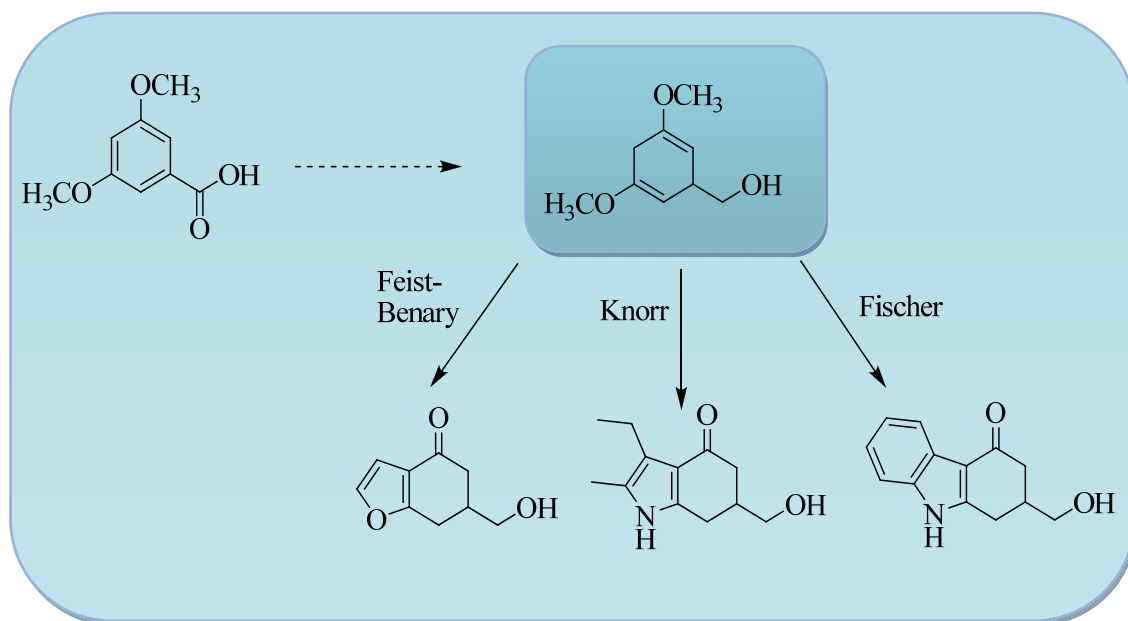
Con este fin, nos planteamos como objetivo principal de la presente Tesis, el estudio de la **resolución enzimática** de intermedios de la ruta sintética aminobutirofenonas heterocíclicas quirales de conformación restringida, provistos de un grupo hidroxilo cercano al centro quiral, lo que nos permitirá la obtención de enantiómeros puros, precursores inmediatos de las aminobutirofenonas finales para posteriormente evaluar su actividad antipsicótica (**esquema 2.1**).



**Esquema 2.1**

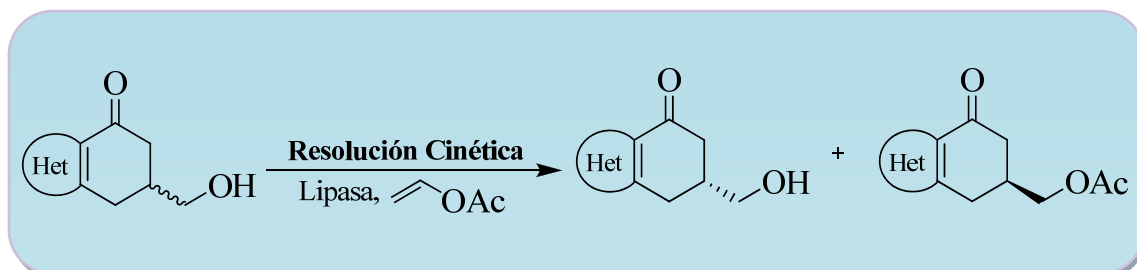
Con este propósito, se persigue en el presente trabajo seis objetivos generales establecidos para cada una de las series:

**2.2.1.- Sintetizar intermedios racémicos** portadores de un grupo hidroxilo: en las series del benzofurano, indol y carbazol (**esquema 2.2**).



**Esquema 2.2**

**2.2.2.- Realizar la resolución enzimática** de los intermedios de series heterocíclicas portadores de un grupo hidroxilo en presencia de acetato de vinilo y catalizada por una enzima (lipasa) (**esquema 2.3**).



**Esquema 2.3**

**2.2.3.- Determinar la riqueza enantiomérica** de los productos resultantes de la resolución enzimática.

**2.2.4.- Determinar la configuración absoluta** de algunos de los intermedios o productos de cada una de las series.

**2.2.5.- Obtener las aminas finales enantioméricamente puras** en cada una de las series correspondientes.

**2.2.6.-** Someter a cada una de las aminas finales enantiomericamente puras a **ensayos farmacológicos *in vitro*** con líneas celulares tranfectadas con el gen que codifica los receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub> y serotoninérgicos 5HT<sub>2A</sub> y 5HT<sub>2C</sub>.



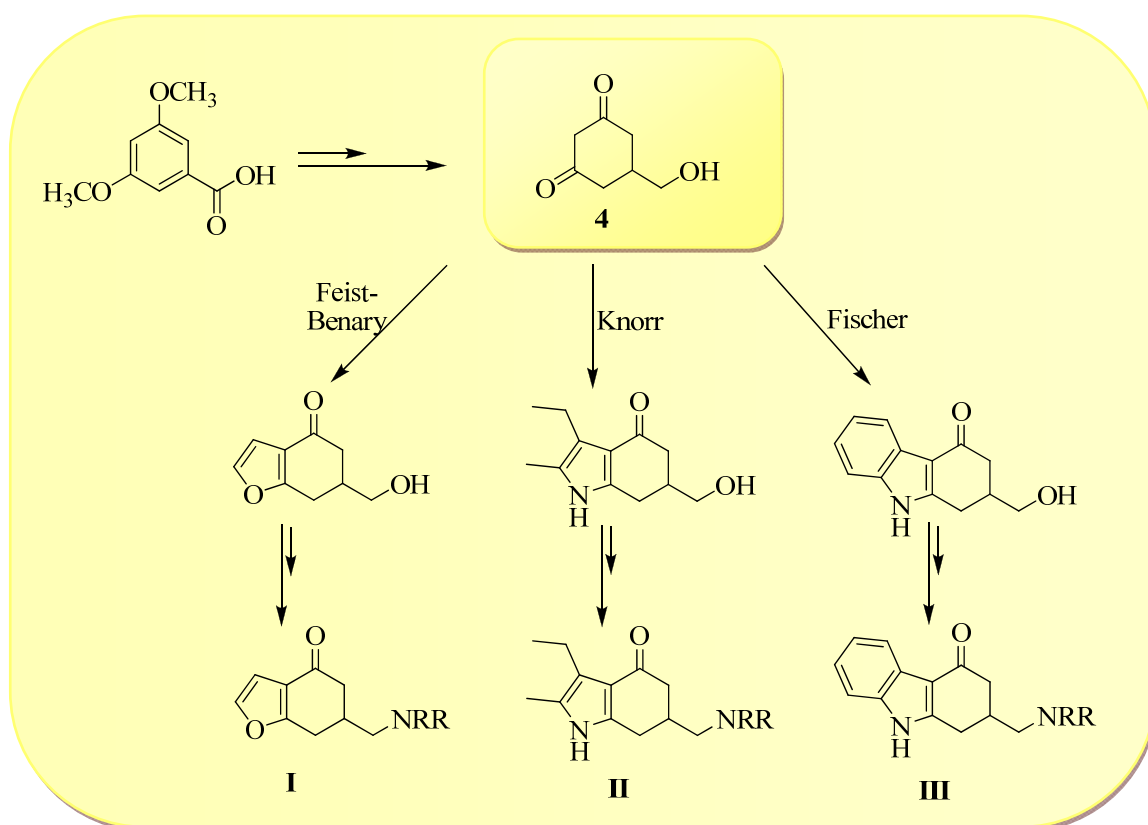
### **3.- QUÍMICA: PARTE TEÓRICA Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS**



### 3.1.- PREPARACIÓN DE ANÁLOGOS BUTIROFENÓNICOS EN SERIES HETEROCÍCLICAS

#### 3.1.1.- PLANTEAMIENTO SINTÉTICO GENERAL

En los últimos años nuestro grupo de investigación ha venido empleando la 5-(hidroximetil)-1,3-ciclohexanodiona en la preparación de análogos butirofenónicos con actividad a nivel del sistema nervioso central<sup>230</sup>. En el presente trabajo nos hemos planteado su utilización como precursor para la síntesis (**esquema 3.1**) de diferentes intermedios y análogos butirofenónicos de conformación restringida donde el anillo bencénico del farmacóforo butirofenónico se encontraría sustituido por un anillo de furano (**I**), pirrol (**II**) o un sistema indólico (**III**).



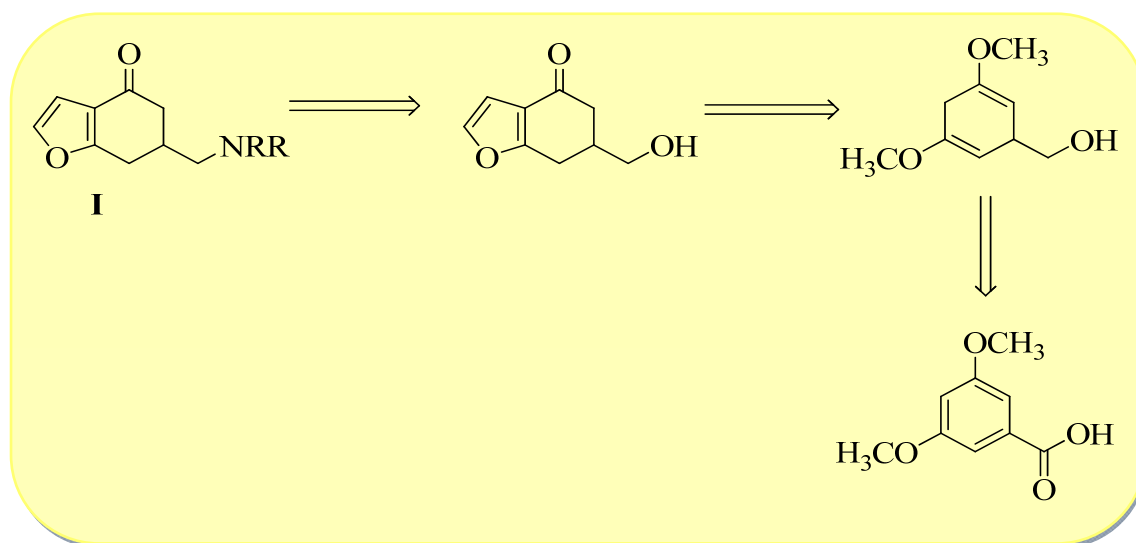
**Esquema 3.1**

<sup>230</sup> Dezi, C.; Brea, J.; Alvarado, M.; Raviña, E.; Masaguer, C. F.; Loza, M. I.; Sanz, F.; Pastor, M.; *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 3242.



La obtención del compuesto de partida se llevaría a cabo siguiendo una ruta sintética previamente desarrollada en nuestro grupo de investigación<sup>231</sup>, y se emplearía en la obtención de las tres series heterocíclicas descritas que componen la presente memoria.

Para la preparación de las 6-(aminometil)-6,7-dihidrobenzo[b]furan-4(5H)-onas (**I**) se utilizaría el método diseñado en trabajos anteriores<sup>232</sup>. Según se muestra en el **esquema 3.2**, el planteamiento retrosintético consistiría en la construcción del anillo furánico sobre una ciclohexanona convenientemente sustituida. Así, la reducción de Birch del ácido 3,5-dimetoxibenzoico seguida de la reducción del grupo carboxilo con un hidruro conduciría al alcohol 1,4-dihidro-3,5-dimetoxibencílico, que seguidamente por hidrólisis ácida de los grupos enoléter y subsiguiente condensación con cloroacetaldehído, permitiría obtener la benzofuranona sustituida en posición 6. La conversión del hidroxilo en un buen grupo saliente y su sustitución por una amina secundaria daría lugar a los compuestos de tipo (**I**).



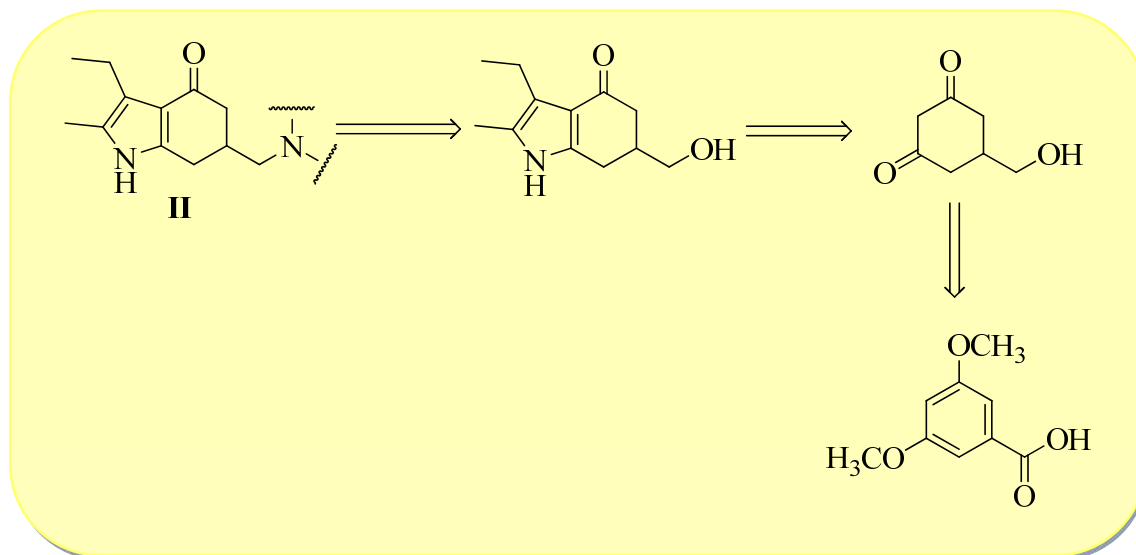
**Esquema 3.2**

La preparación de las 3-etil-6-(aminometil)-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5H)-ona (**II**) se llevaría a cabo siguiendo el esquema retrosintético 3.3. A partir de la 5-

<sup>231</sup> a) Masaguer, C. F., Casariego, I., Raviña, E., *Chem. Pharm. Bull.*, **1999**, 47, 621. b) Casariego, I., Masaguer, C. F., Raviña, E., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 31, 5555.

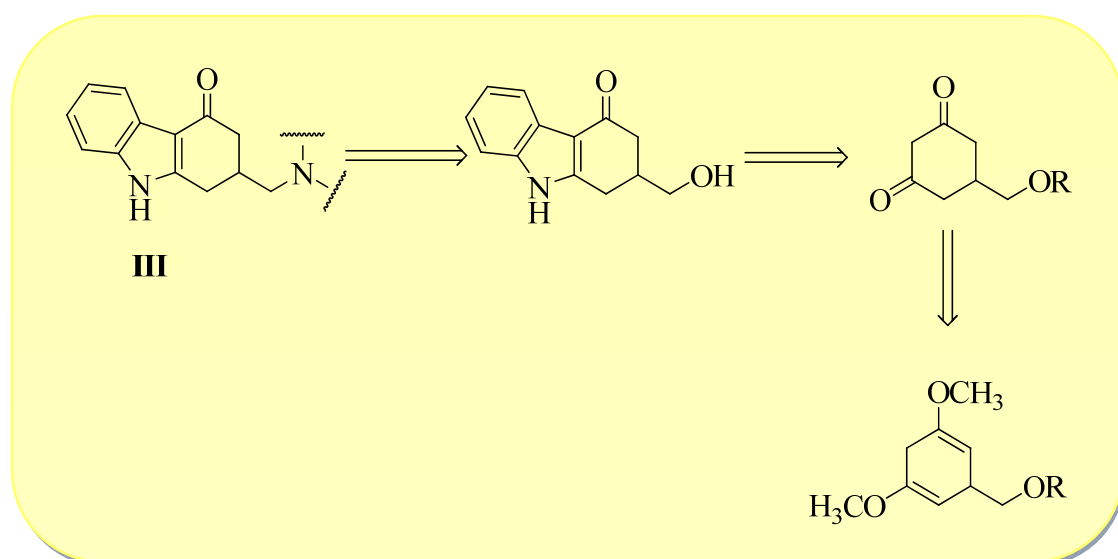
<sup>232</sup> Casariego, I., "Síntesis y estudio de la interacción frente a receptores de dopamina y serotonina de 5-aminoetil, 6-aminometil-4,5,6,7-tetrahydrobenzofuran-4-onas y 6-aminometil-4,5,6,7-tetrahydroindol-4-onas como antipsicóticos análogos de butirofenona". Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia. Universidad de Santiago de Compostela, **1999**.

(hidroximetil)-1,3-ciclohexanodiona se construiría el anillo pirrólico por síntesis de Knorr y seguidamente se obtendrían las aminas finales vía tosilación del grupo hidroxilo y posterior desplazamiento nucleofílico del grupo tosilo por las correspondientes aminas secundarias.



**Esquema 3.3**

Por último, el planteamiento para la preparación de las 2-(aminometil)-1,2-dihidrocarbazol-4(3*H*)-onas (**III**) se ilustra en el esquema retrosintético señalado para la serie del carbazol (**esquema 3.4**). A partir del alcohol 1,4-dihidro-3,5-dimetoxibencílico se construiría el anillo indólico siguiendo la metodología de Fischer para finalmente obtener las aminas finales vía tosilación del grupo hidroxilo y su posterior desplazamiento nucleofílico por las respectivas aminas secundarias.

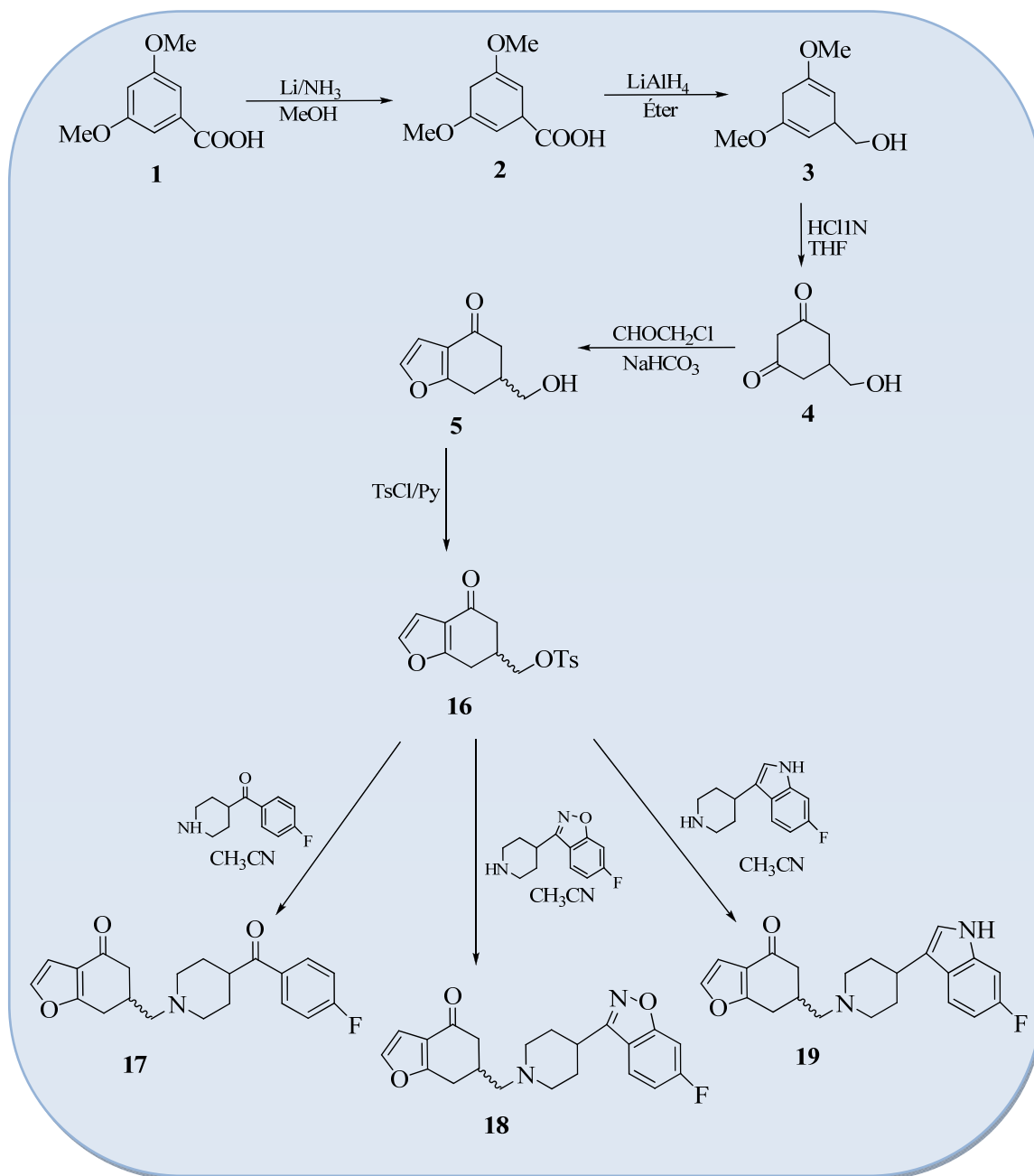


Esquema 3.4

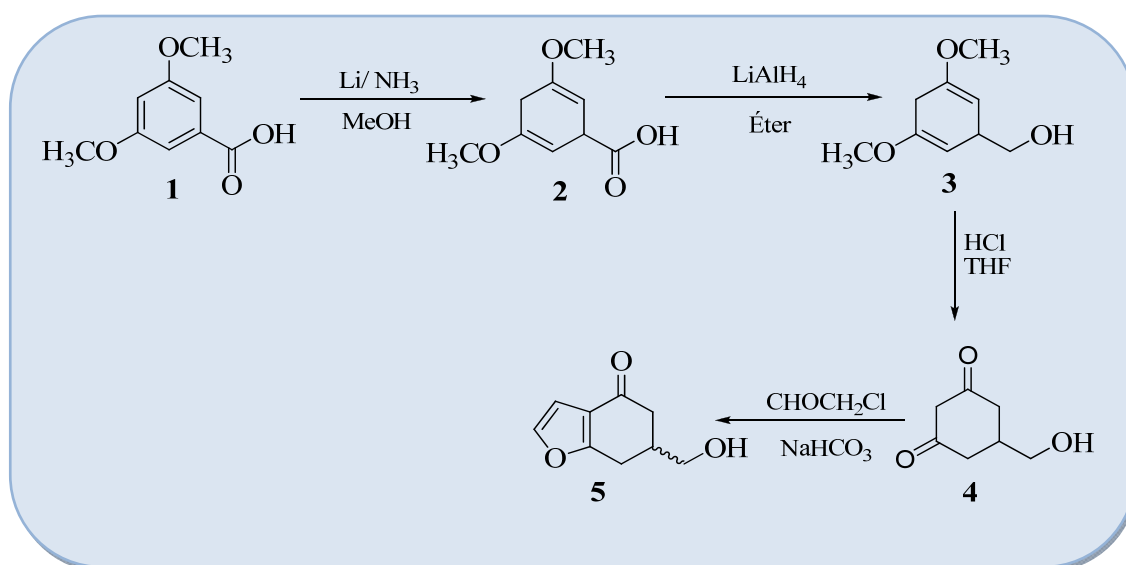
### 3.1.2.- PROCEDIMIENTOS SINTÉTICOS: RESÚMEN GENERAL

#### 3.1.2.1.- Preparación de las 6-(Aminometil)-6,7-dihidrobenczo[b]furan-4(5H)-onas 17, 18 y 19.

Para la preparación de las 6-(aminometil)-6,7-dihidrobenczo[b]furan-4(5H)-onas; se siguió la ruta sintética recogida en el **esquema 3.5**.

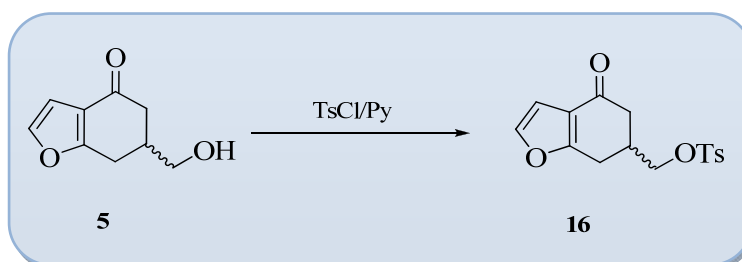


La síntesis de la 6-(aminometil)-6,7-dihidrobenzo[b]furan-4(5*H*)-ona **5**, como se muestra en el **esquema 3.6**, se llevó a cabo mediante hidrólisis ácida de los grupos enoléter del alcohol **3** con HCl 1N en tetrahidrofurano, concentración a vacío y posterior condensación con cloroacetaldehído en presencia de una base (NaHCO<sub>3</sub>), seguida de deshidratación en medio ácido, para dar la 6-(hidroximetil)-6,7-dihidrobenzo[b]furan-4(5*H*)-onas **5** con un rendimiento global del 60%.



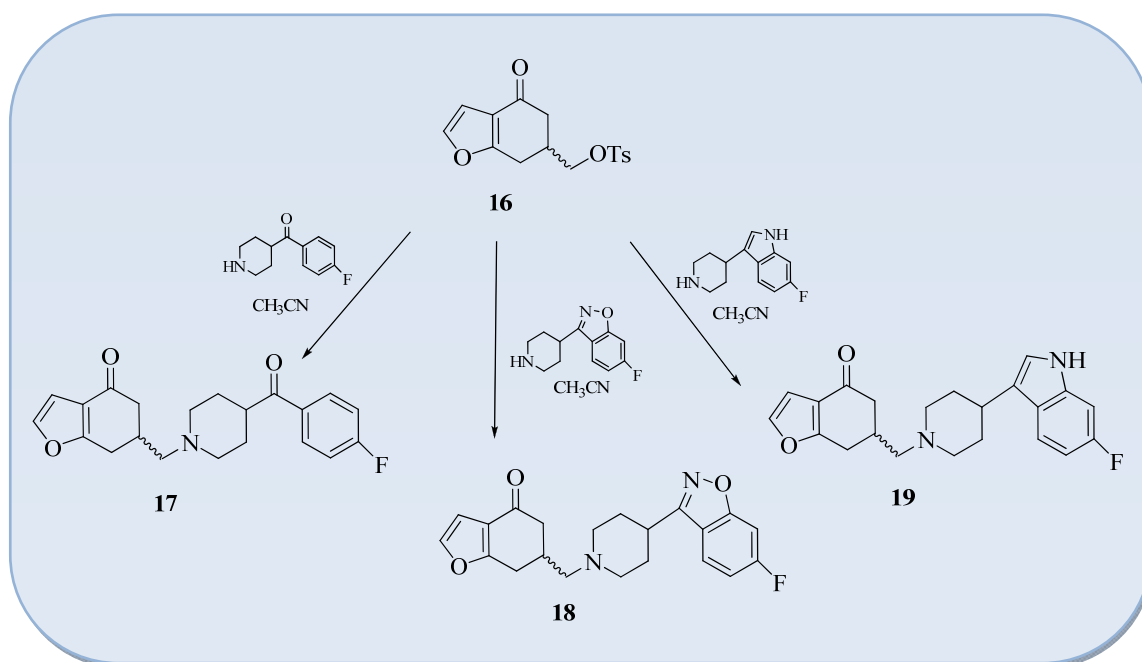
**Esquema 3.6**

La tosilación del alcohol **5** con cloruro de *p*-toluensulfonilo en piridina anhidra proporcionó la 6-(*p*-tolilsulfonilo)-6,7-dihidrobenzo[b]furan-4(5*H*)-ona **16**, con un rendimiento del 60% (**esquema 3.7**).



**Esquema 3.7**

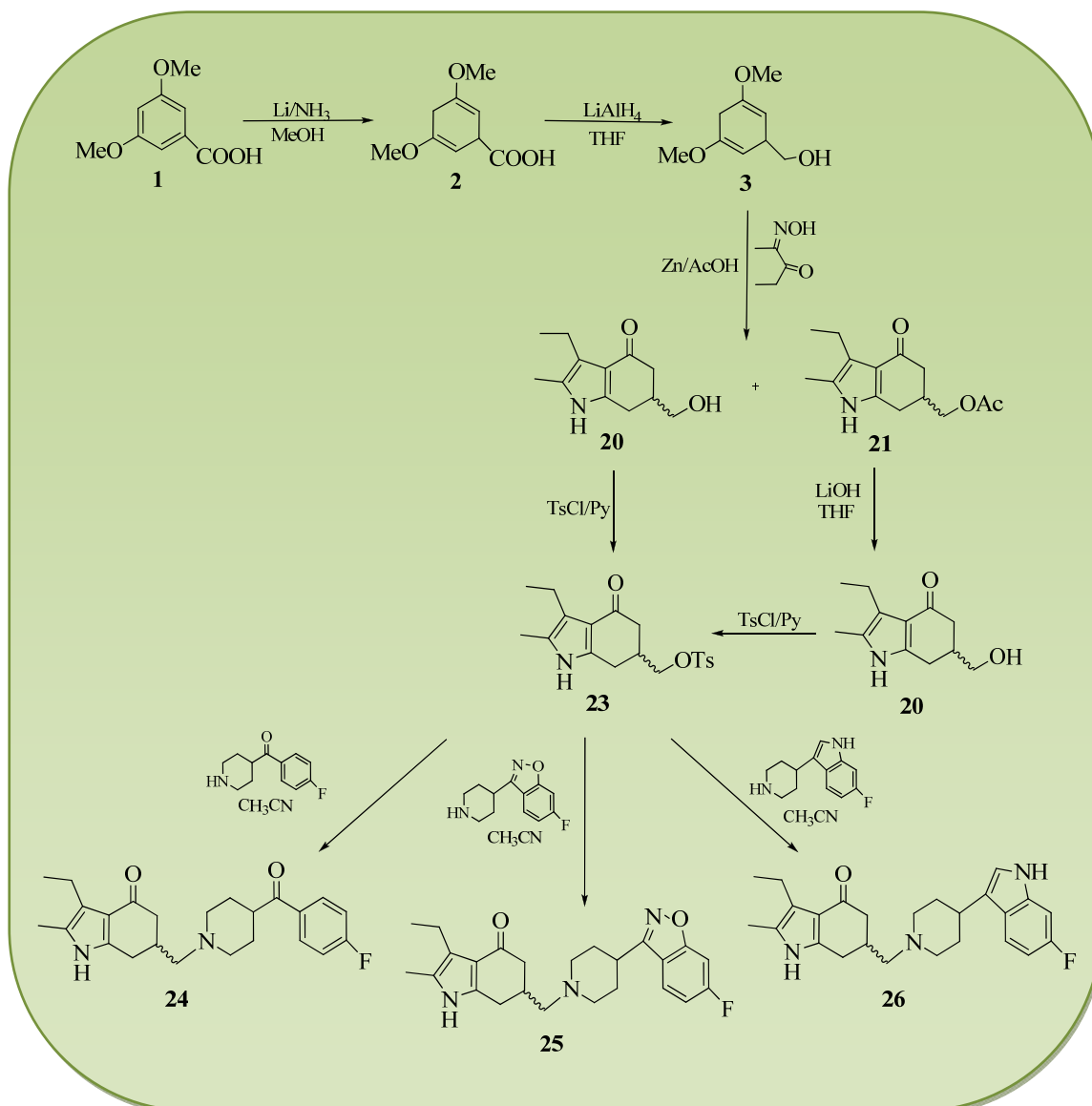
Por desplazamiento nucleofílico del grupo tosilo de **16**, por las diferentes aminas [4-(*p*-fluorobenzoyl)piperidina], [4-(6-fluorobencisoxazol-3-il)piperidina] y [4-(6-fluoroindolil) piperidina], se obtuvieron las aminoheterocicloalcanonas **17**, **18** y **19**, con rendimientos que oscilaron de un 50 a un 85% (**esquema 3.8**).



Esquema 3.8

### 3.1.2.2.- Preparación de las 3-Etil-6-(aminometil)-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5H)-onas 24, 25 y 26.

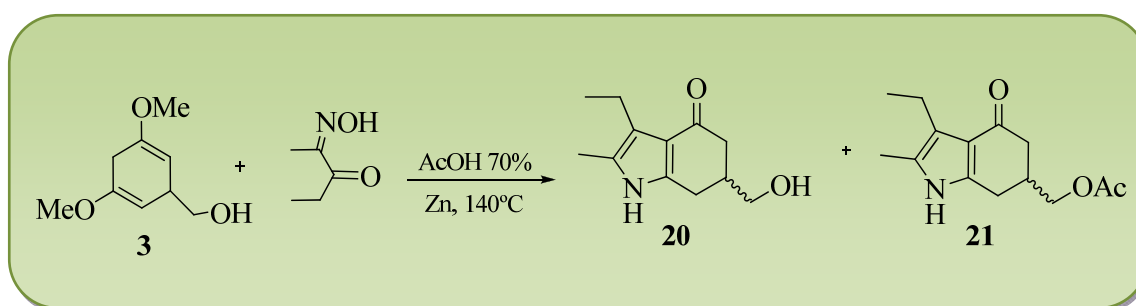
Para la preparación de las 3-etil-6-(aminometil)-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5H)-onas **24**, **25** y **26** se ha seguido la ruta sintética planteada en el **esquema 3.9**, estrategia empleada en trabajos anteriores de nuestro laboratorio<sup>233</sup>.



**Esquema 3.9**

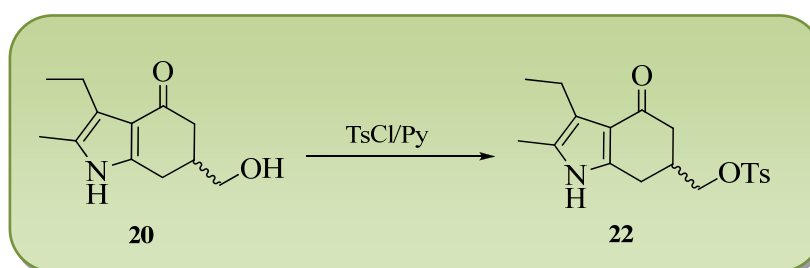
<sup>233</sup> a) Raviña, E., Masaguer, C., Cid, J., Casariego, I., Fontenla, J., Ferreiro, T., *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1995**, 5, 579. b) Masaguer, C., Casariego, I., Raviña, E., *Chem. Pharm. Bull.*, **1999**, 47, 621.

Como punto de partida para la síntesis de los compuestos finales **24**, **25** y **26** se utilizó el alcohol 1,4-dihidro-3,5-dimetoxibencílico (**3**), obtenido tal y como se indica en el **esquema 3.9**. La aplicación de la metodología de condensación de Knorr de dicho alcohol con 2-isonitroso-3-pentanona en ácido acético 70% en presencia de zinc, condujo a una mezcla del alcohol **20** (30%) y el acetato **21** (30%) (**esquema 3.10**). Después de separar por cromatografía, el éster **21** se trató con una solución hidróxido de litio 1N en DME, rindiendo el hidroximetil derivado **20** en forma de sólido cristalino con un rendimiento del 70%.



**Esquema 3.10**

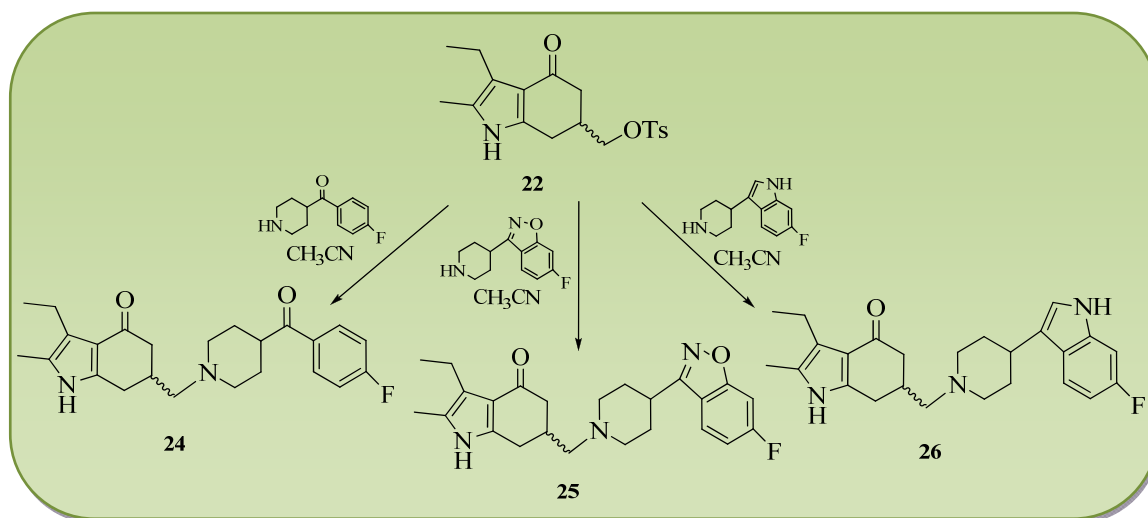
Mediante tosilación del alcohol **20** con cloruro de *p*-toluensulfonilo en piridina anhidra obtuvimos la 3-etil-6-(*p*-tolilsulfoniloxi)-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5*H*)-ona **22**, con un rendimiento del 50% (**esquema 3.11**).



**Esquema 3.11**

Finalmente, por desplazamiento nucleofílico del grupo tosilo de **22** por las aminas [4-(*p*-fluorobenzoyl)piperidina], [4-(6-fluorobencisoxazol-3-il)piperidina] y [4-(6-fluoroindolil)piperidina], se obtuvieron las aminoheterociloalcanonas **24**, **25** y **26** con rendimientos que oscilaron de un 40 a un 80% (**esquema 3.12**).

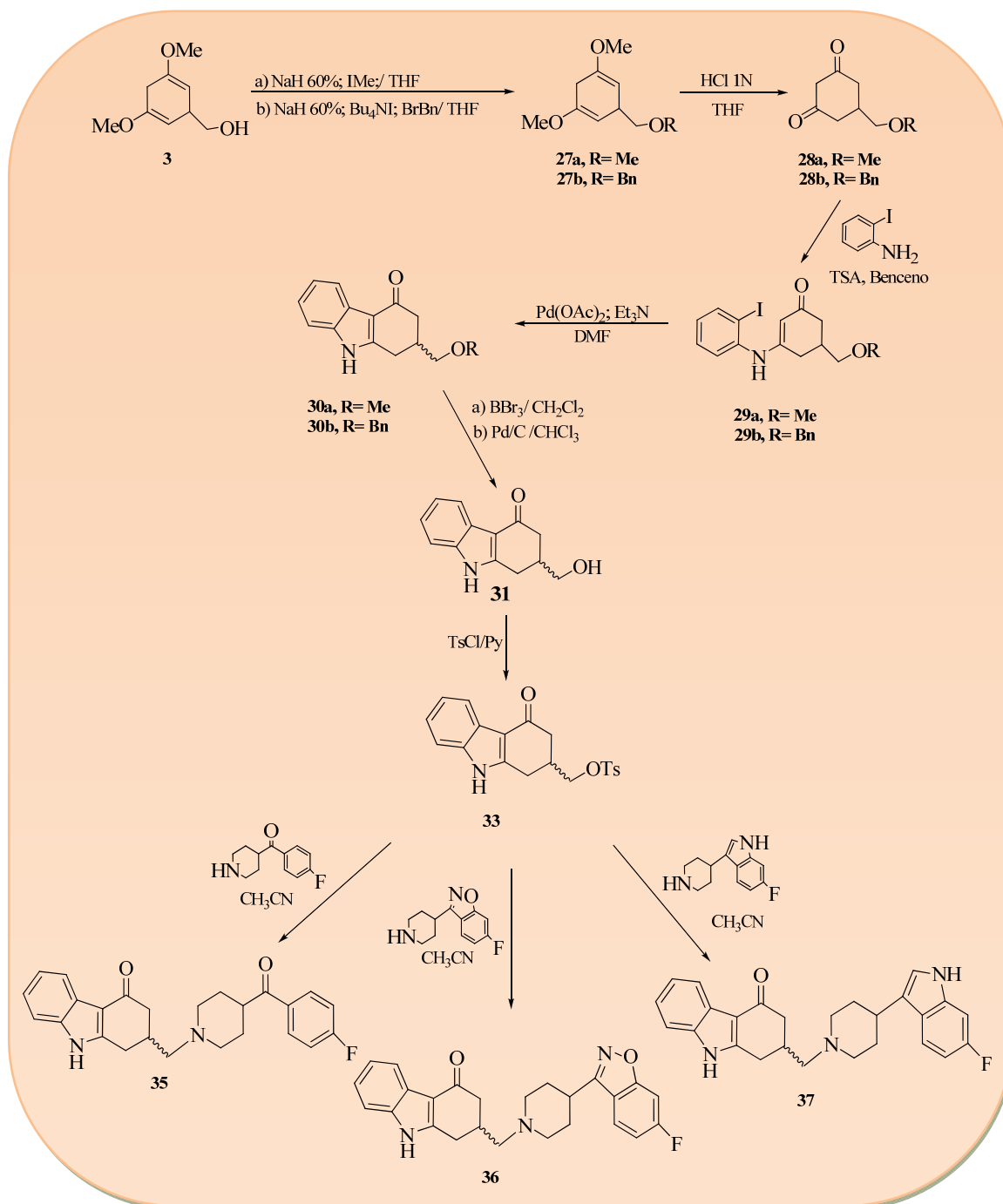




Esquema 3.12

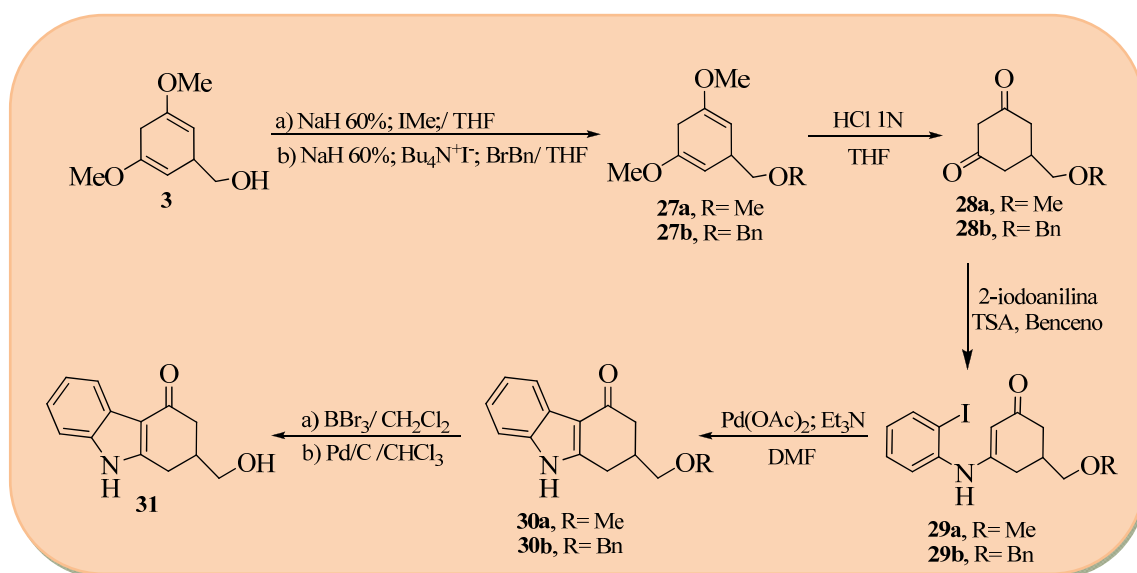
### 3.1.2.3.- Preparación de las 2-(Aminometil)-1,2-dihidrocarbazol-4(3H)-onas, 35, 36 y 37.

La síntesis de las diferentes 2-(aminometil)-1,2-dihidrocarbazol-4(3H)-onas 35, 36 y 37 se llevó a cabo siguiendo la ruta sintética planteada en el esquema 3.13.



Esquema 3.13

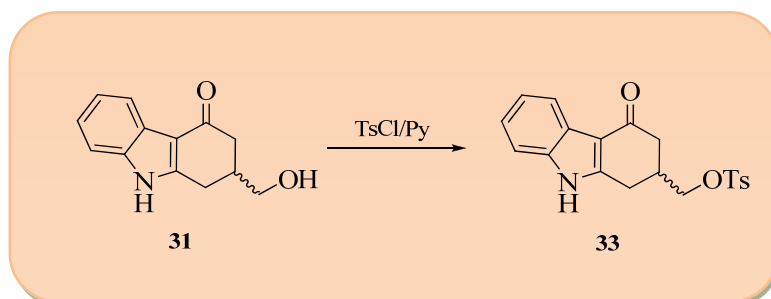
La alquilación del alcohol **3** con MeI en presencia de NaH condujo al éter **27a**, y con BrBn y Bu<sub>4</sub>NI, al compuesto **27b**, que por hidrólisis ácida de sus grupos enol-éter con HCl 1N en THF generaron la 5-(metoximetil)-1,3-ciclohexanodiona **28a** con un rendimiento de 84%, y la 5-(benciloximetil)-1,3-ciclohexanodiona, con un 82% de rendimiento (**esquema 3.14**). Seguidamente, la condensación de la dicetona **28a** con 2-iodoanilina en benceno originó el 5-(metoximetil)-3-[*N*-(2-iodofenil)amino]-2-ciclohexen-1-ona **29a** con un 72% de rendimiento, mientras que la reacción con el derivado bencilado **28b** originó la 5-(benciloximetil)-3-[*N*-(2-iodofenil)amino]-2-ciclohexen-1-ona **29a**, con un 70% de rendimiento.



**Esquema 3.14**

Posteriormente, la ciclación intramolecular catalizada con paladio, llevada a cabo con Pd(AcO)<sub>2</sub> en DMF permitió obtener, a partir de **29a** la 2-(metoximetil)-1,2-dihidrocarbazol-4(3*H*)-ona **30a** con un 89% de rendimiento; por otro lado la misma reacción con el derivado **29b** condujo a la 2-(benciloximetil)-1,2-dihidrocarbazol-4(3*H*)-ona **30b** con un 80%. Seguidamente se realizó la eliminación del grupo metilo de **30a** así como el grupo bencilo de **30b**, Para el caso del compuesto **30a**, se desmetiló con BBr<sub>3</sub> en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para obtener así la 2-(hidroximetil)-1,2-dihidrocarbazol-4(3*H*)-ona (**31**) con 62% de rendimiento. El compuesto **30b** fue desbencilado por hidrogenación catalítica con Pd/C al 20% obteniéndose el compuesto **31** con un 90% de rendimiento.

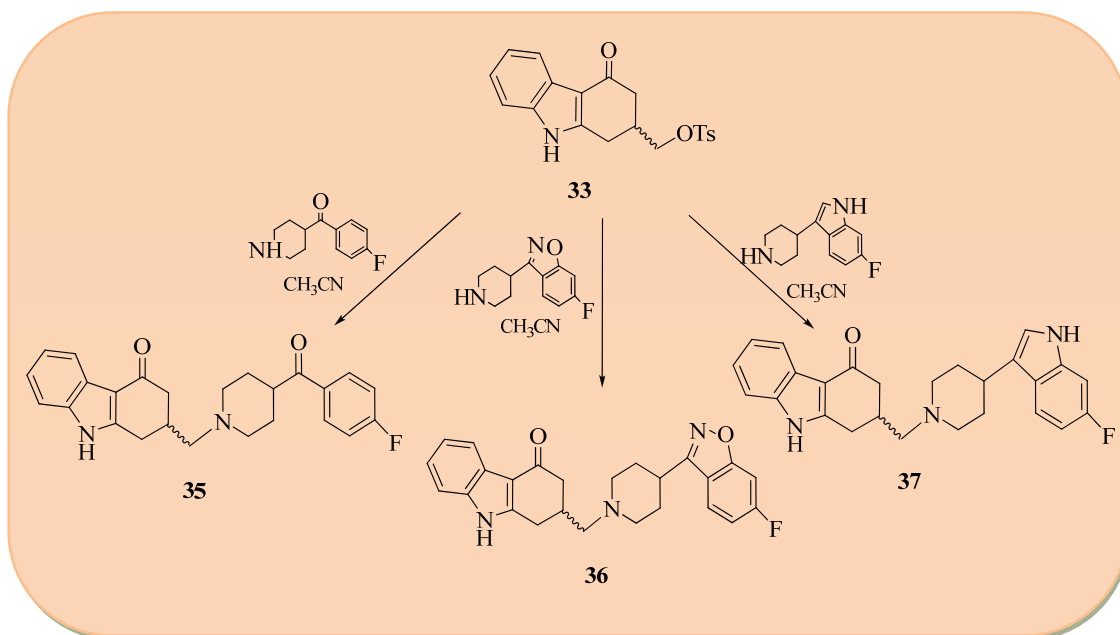
La conversión del grupo hidroxilo de la carbazolona en un buen grupo saliente como el tosilato se llevó a cabo con cloruro de tosilato en piridina seca obteniéndose así la 2-[(*p*-tolilsulfonilo)-1,2-dihidrocarbazol-4(3*H*)-ona **33** (esquema 3.15).



Esquema 3.15

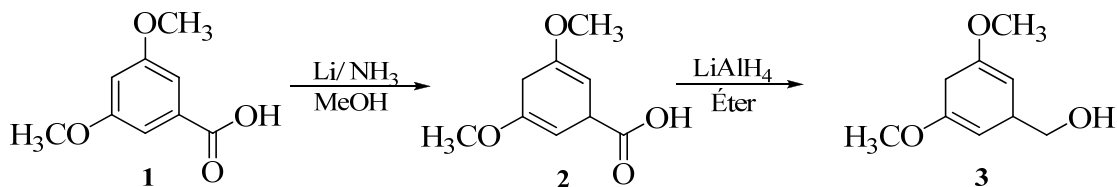
Por desplazamiento nucleofílico del grupo tosilato por las aminas [4-(*p*-fluorobenzoil)piperidina], [4-(6-fluorobenzioxazol-3-il)piperidina] y [4-(6-fluoroindolil)piperidina], se obtuvieron **35**, **36** y **37** respectivamente, como se muestra en el esquema

3.16.



Esquema 3.16

### 3.1.3.- PREPARACIÓN DEL “SINTÓN” COMÚN A LOS SISTEMAS HETEROCÍCLICOS.

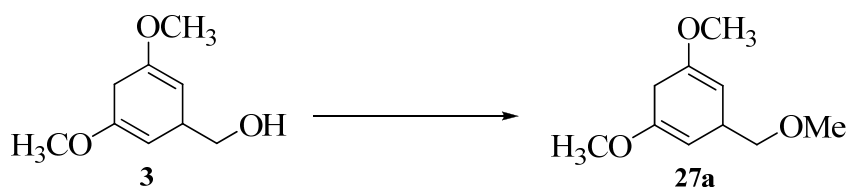


La preparación del “sinton” **3** se llevó a cabo mediante una ruta sintética desarrollada en anteriores trabajos por nuestro grupo de investigación, y es una de las metodologías seguidas actualmente en nuestro laboratorio. Primeramente partimos del ácido 3,5-dimetoxibenzoico **1**, disponible comercialmente y que es reducido empleando amoniaco líquido y litio a  $-50^\circ\text{C}$  en  $\text{MeOH}$  (*reducción de Birch*) obteniéndose así el ácido 1,4-dihidro-3,5-dimetoxibenzoico **2** con rendimiento del 80%.

La posterior reducción del ácido **2** se realizó empleando un hidruro metálico como el hidruro de litio y aluminio en éter para dar el alcohol 1,4-dihidro-3,5-dimetoxibencílico **3** con 80% de rendimiento. El rendimiento global de la ruta se sitúa en torno al 64% tras dos pasos de reacción, con estos pasos de reacción pudimos obtener nuestro sintón común a las tres series descritas en esta memoria.

### 3.1.4.- PROTECCIÓN DEL GRUPO HIDROXILO DEL ALCOHOL 1,4-DIHIDRO-3,5-DIMETOXIBENCÍLICO, 3.

#### 3.1.4.1.- FORMACIÓN DEL METILÉTER: Obtención del 1,5-Dimetoxi-3-(metoximetil)-1,4-ciclohexadieno, 27a.



#### Antecedentes

Para eliminar la presencia potencialmente problemática de grupos funcionales reactivos se utilizan los grupos protectores. Es decir, un grupo funcional es convertido de forma temporal en una forma no reactiva o *protegida* con el fin de evitar su interferencia en transformaciones en otros puntos de la molécula. Al final se regenera la unidad inicial o *desprotegida*.

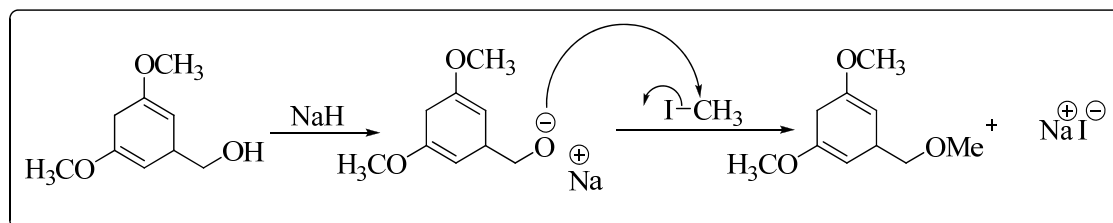
Los éteres son uno de los grupos protectores más usados en síntesis orgánica. Existen múltiples variantes, desde los más simples y enérgicos como el metiléter hasta los más complejos y sustituidos tritiléteres, desarrollados para ser usados en la síntesis de nucleótidos. Todos ellos se forman y se hidrolizan a través de la aplicación de múltiples condiciones<sup>234</sup>.

#### Mecanismo de reacción

La forma más sencilla para realizar la protección del alcohol y generar un éter es haciendo reaccionar un alcóxido con un haloalcano primario o un éster de sulfonato en condiciones  $S_N2$  (esquema 3.17). Esta aproximación se conoce como “*Síntesis de éteres de Williamson*”. El alcohol del que se deriva el alcóxido se puede usar como disolvente (si es de bajo costo) siendo mejores moléculas más polares como DMSO o el THF.

<sup>234</sup> Green, T. W., Wuts, P. G. M., *Protective groups in organic synthesis*, Wiley-Interscience, New York , 1999, 76.

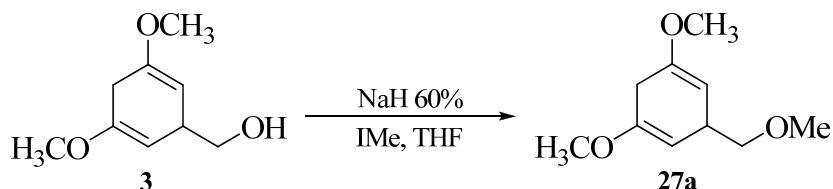
Como los alcóxidos son bases fuertes, su empleo en síntesis de éteres está restringido solo para agentes alquilantes primarios y no impedidos; de otro modo se formaría una importante cantidad de producto de E<sub>2</sub>.



**Esquema 3.17**

### Resultados propios:

La obtención del producto metilado **27a** se realizó vía *Síntesis de éteres de Williamson* empleando hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral) con IMe en el seno de THF (**esquema 3.18**), obteniéndolo como un aceite ligeramente amarillo y poco viscoso, que fue caracterizado por métodos físicos y espectroscópicos, siendo utilizado sin mayor purificación en la siguiente etapa en la ruta sintética.

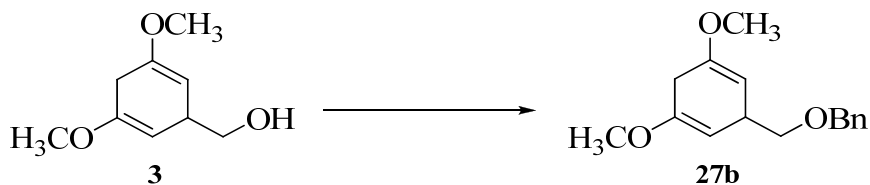


**Esquema 3.18**

Lo más característico en el espectro de <sup>1</sup>H-RMN es la aparición de un singlete a 3,37 ppm que integra para los tres protones pertenecientes al metoxilo primario. Se produce además, desplazamiento a campo alto de la señal de metileno unido al oxígeno, de 3,54-3,59 ppm a 3,38-3,48 ppm.

En el espectro de IR destaca la desaparición de la banda del hidroxilo primario a 3151cm<sup>-1</sup>.

### 3.1.4.2.- FORMACIÓN DEL BENCILÉTER: Obtención del 1,5-Dimetoxi-3-(benciloximetil)-1,4-ciclohexadieno, **27b**.



#### Antecedentes

El bencilo es uno de los grupos más utilizados en la protección de alcoholes debido a la facilidad de introducción y eliminación. Fue descrito por primera vez por Kuhn *et al.* (1957)<sup>235</sup>. Posteriormente en el año 1976, Czernecki *et al.*<sup>236</sup> pusieron a punto la reacción de formación del éter bencílico empleando NaH, BnBr y Bu<sub>4</sub>NI.

#### Mecanismo de reacción

El mecanismo de reacción de la protección para dar lugar al benciléter es semejante al que se describe por Czernecki *et al.* en el apartado anterior, con la salvedad de que en este caso se utiliza como haloalcano el bromuro de bencilo en lugar de yoduro de metilo.

#### Resultados propios

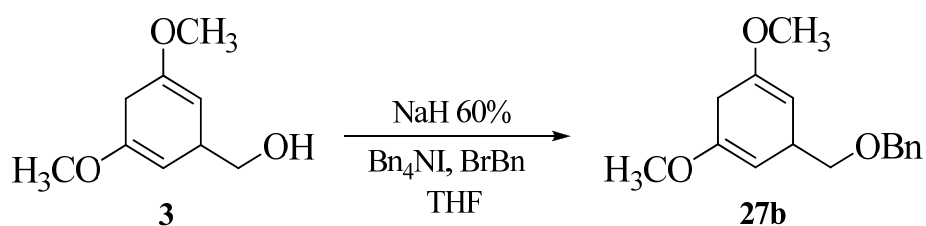
La obtención del producto bencilado **27b** se realizó vía *Síntesis de éteres de Williamson*, de la misma forma que el derivado metilado **27a** empleando como haloalcano el bromuro de bencilo, Bu<sub>4</sub>NI y NaH en THF anhidro (**esquema 3.19**), obteniéndolo como un aceite ligeramente amarillo y poco viscoso, que fue caracterizado por métodos físicos y espectroscópicos<sup>237</sup>.

<sup>235</sup> Kuhn, R., Löw, I., Trishmann, H., *Chem. Ber.*, **1957**, 90, 203.

<sup>236</sup> Czernecki, S., Georgoulis, C., Provelenghiou, C., *Tetrahedron.*, **1976**, 17, 3535.

<sup>237</sup> Masaguer, C.F., Raviña, E., Fontela, J. A., Brea, J., Tristán, H., Loza, M.I., *Eur. J. Med. Chem.*, **2000**, 35, 83.





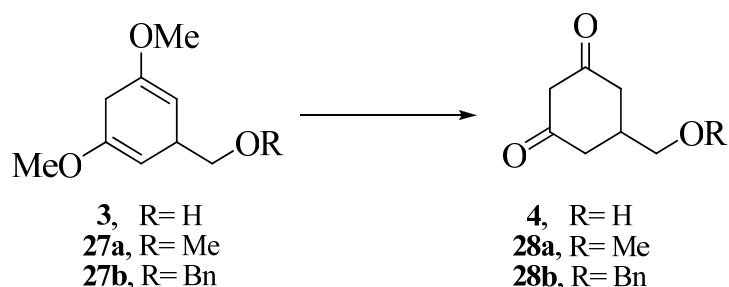
**Esquema 3.19**

En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN se observa el desplazamiento a campo más alto de la señal de metileno unido al oxígeno de 3,54-3,59 ppm a 3,35- 3,51 ppm.

En el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN lo más significativo es el desplazamiento a campos más bajos del carbono de metileno unido al oxígeno de 68,2 ppm a 72,6 ppm.

En el espectro de IR destaca la desaparición de la banda del hidroxilo primario a  $3151\text{cm}^{-1}$ .

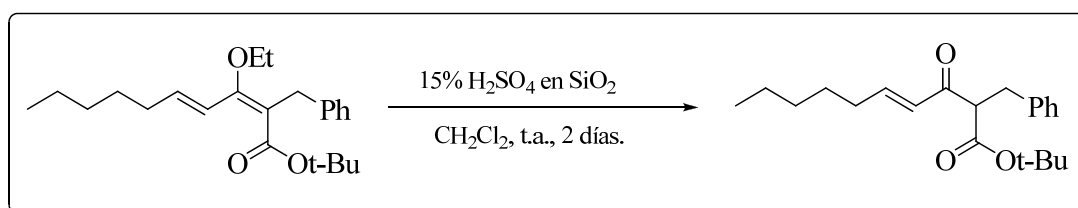
### 3.1.5.- HIDRÓLISIS DE LOS ÉTERES ENÓLICOS 3, 27a y 27b.



#### Antecedentes

Existen diferentes procedimientos descritos en la literatura que favorecen la hidrólisis de enol éteres hacia sus correspondientes derivados carbonílicos. Medios ácidos acuosos o medio ácidos generados por resinas de intercambio iónico son los métodos más usuales.

Por ejemplo, Hatanaka *et al.*<sup>238</sup> han descrito la síntesis del 2-bencil-3-oxo-4-decaenoato de *tert*-butilo a partir de la hidrólisis de su correspondiente enol éter, 2-bencil-3-etoxi-2,4-decadienoato de *tert*-butilo, en solución acuosa de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 15% y gel de sílice en diclorometano por agitación durante dos días a temperatura ambiente (**esquema 3.20**).

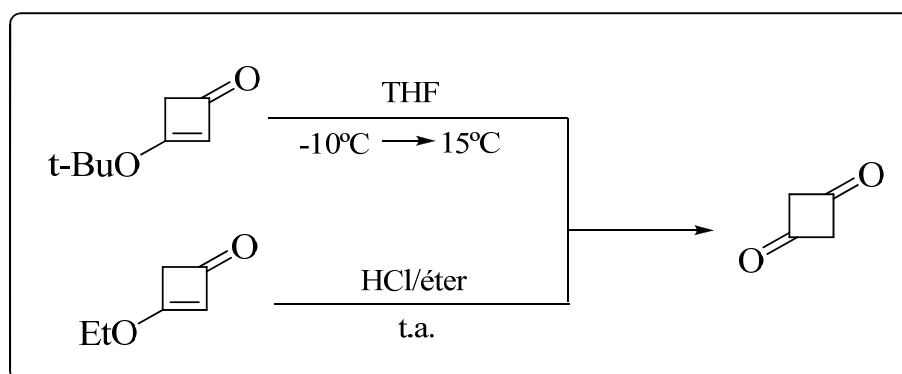


**Esquema 3.20**

Por otra parte, Pericàs *et al.*<sup>239</sup> obtuvieron la 1,3-ciclobutanodiona a partir de sus correspondientes enol éteres 3-*tert*-butoxi- y 3-etoxi-ciclobutenona por hidrólisis en presencia de ácido trifluoroacético y de ácido clorhídrico en éter con un 88% y 64% de rendimiento respectivamente (**esquema 3.21**).

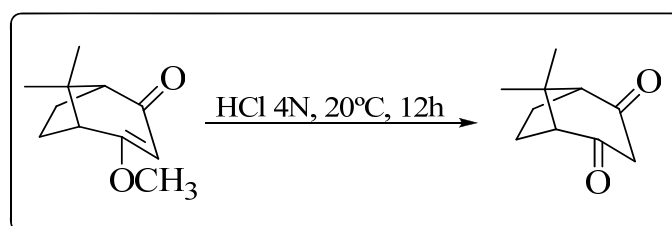
<sup>238</sup> Hatanaka, M., Imashiro, R., Ueda, I., *Chem. Lett.*, **1992**, 11, 2253.

<sup>239</sup> Pericàs, M., Serratos F., Valenti E., *Synthesis*, **1985**, 1118.



**Esquema 3.21**

De igual manera, Cervantes *et al.*<sup>240</sup> obtuvieron la 8,8-dimetilbicyclo[3.2.1]octano-2,4-diona mediante la hidrólisis de su correspondiente enol éter, 4-metoxi-8,8-dimetilbicyclo[3.2.1]oct-3-en-2-ona, empleando una solución de ácido clorhídrico 4N por agitación durante 12 h a 20 °C (esquema 3.22).



**Esquema 3.22**

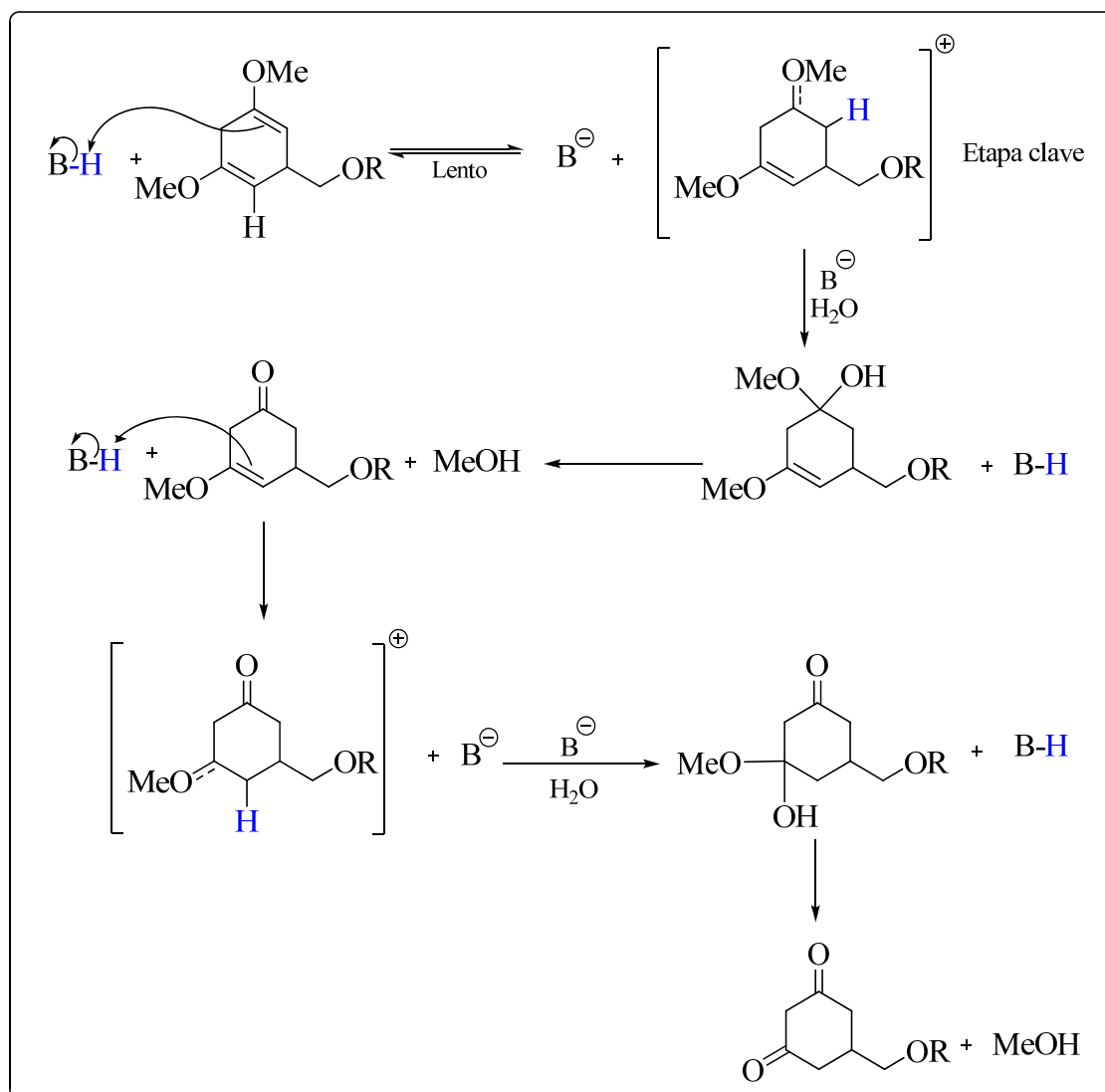
### Mecanismo de reacción

La hidrólisis de enol éteres se lleva a cabo en presencia de catalizadores ácidos. El mecanismo de reacción transcurre a través de la transferencia de un protón desde el ácido al carbono  $\beta$  del enol éter rindiendo un ión alcoxycarbonio, el cual rápidamente va hacia el aldehído o cetona a través del hemiacetal o hemicetal<sup>241</sup>. La estabilidad del ión hidronio se incrementa de acuerdo a la donación electrónica inductiva que proporciona el grupo sustituyente R ( $t\text{Bu} > i\text{Pr} > \text{Et} > i\text{Bu} > \text{Me} > 2\text{-cloroetil}$ ) sobre el carbocatión, incrementando así su velocidad de hidrólisis (esquema 3.23).

<sup>240</sup> Cervantes, H., Do Khac, D., Fetizon, M., Guir, F., Beloeil, J., Lallemand, J., Prange, T., *Tetrahedron*, **1986**, 42, 3491.

<sup>241</sup> Lienhard, G. E., Wang, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 1146.

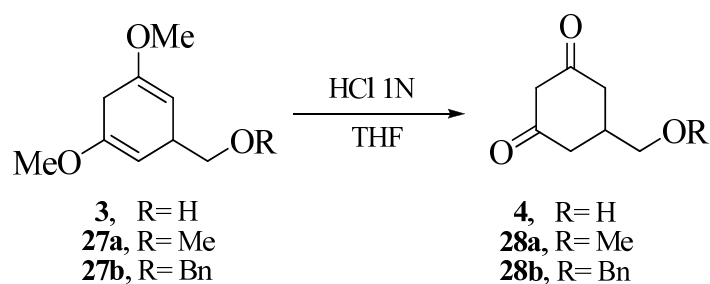
Mecanismo:



Esquema 3.23

### Resultados propios.

La hidrólisis de los enoléteres **3**, **27a** y **27b**, se llevó a cabo mediante reacción con HCl 1N en el seno de THF durante 4 horas a temperatura ambiente (esquema 3.24).



**Esquema 3.24**

Por este método hemos obtenido la dicetona **4** como un aceite ligeramente amarillo con un 99% de rendimiento; de igual forma se obtuvieron las dicetonas **28a**, como un sólido ligeramente amarillo con un rendimiento del 68%, y **28b**, como un sólido blanco cristalino con 78% de rendimiento, y que fueron identificados por sus datos físicos y espectroscópicos.

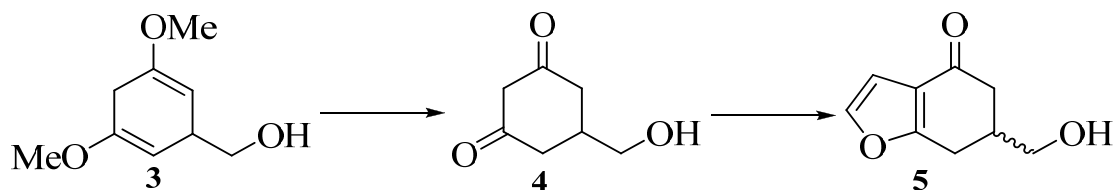
Para los compuestos **28a** y **28b**, en el espectro de IR se observó una banda ancha perteneciente a los grupos carbonílicos a  $1590\text{ cm}^{-1}$ .

Los grupos carbonilos fueron identificados en el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN por la aparición de una señal a  $203,4\text{ ppm}$ . De igual forma, se observó la desaparición de la señal perteneciente a los grupos metoxilo en posición 3 y 5 a  $54,2\text{ ppm}$ .

En el espectro  $^1\text{H}$ -RMN se observó la desaparición de la señal de 6H de los grupos metoxilos en posición 3 y 5 a  $3,56\text{ ppm}$ . Del mismo modo destaca la desaparición de las señales del protón olefínico H-2 y H-6 a  $4,56\text{ ppm}$ .

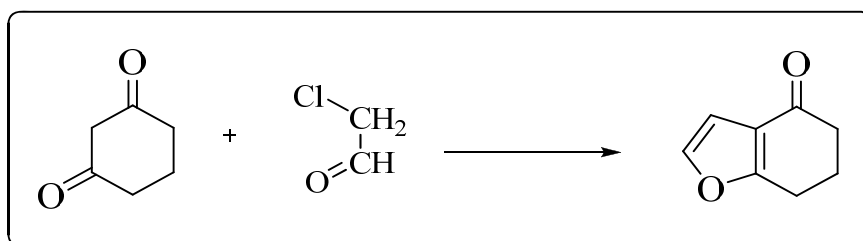
### 3.1.6.- CICLACIÓN Y OBTENCIÓN DE LOS TRES SISTEMAS HETEROCÍCLICOS.

#### 3.1.6.1.- “FUROANULACIÓN” DEL ALCOHOL 1,4-DIHIDRO-3,5-DIMETOXIBENCÍLICO. Preparación de 6-(Hidroximetil)-6,7-dihidrobenzo[b]furan-4(5H)-ona, 5.



#### Antecedentes

La condensación de 1,3-ciclohexanodina con cloroacetaldehído fue descrita por primera vez por Bisagni,<sup>242</sup> con bajos rendimientos (20%), empleando hidróxido sódico o dietilamina como bases. La adición del cloroacetaldehído a la 1,3-ciclohexanodina por el método de Tochmann y Kohn<sup>243</sup> (NaOH, H<sub>2</sub>O, 25°C) conduce a la cetona con un 30-35% de rendimiento. Dicho rendimiento se incrementa hasta un 58% por la adición de un 20% en moles de yoduro potásico a la mezcla de reacción, no estando bien establecido el papel del yoduro en el mecanismo de reacción<sup>244</sup> (esquema 3.25).



Esquema 3.25

Matsumoto y Watanabe<sup>245</sup> obtienen la 6,7-dihidrobenzo[b]furan-4(5H)-ona por furfuroanulación de la 1,3-ciclohexanodiona con cloroacetaldehído, elevan el rendimiento

<sup>242</sup> Bisagni, E., Marquet, J., Bourzat, J., Pepin, J., Andre-Louisfert, J., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1971**, 11, 4041.

<sup>243</sup> Tochmann, W., Kohn, H., *Chem. Ber.*, **1980**, 113, 3249.

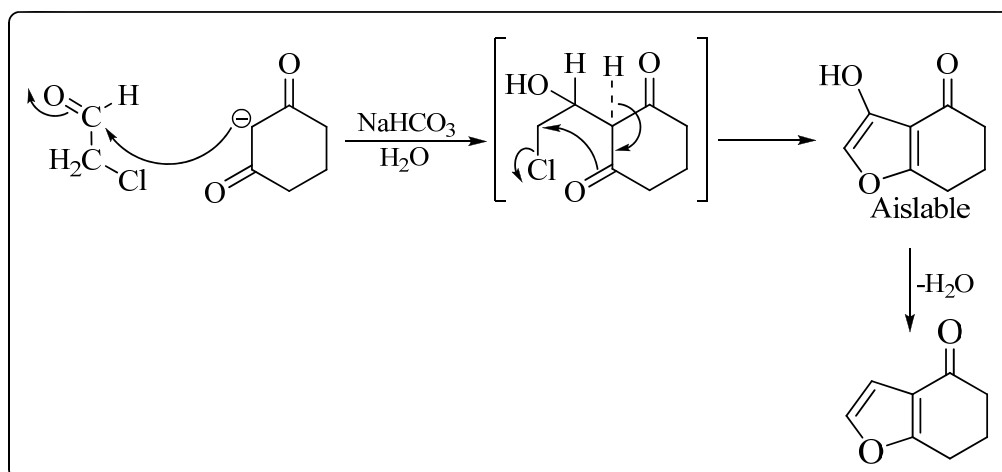
<sup>244</sup> Zambias, R., Caldwell, C., Kopka, I., Hammond, M., *J. Org. Chem.*, **1998**, 53, 4135.

<sup>245</sup> Matsumoto, M., Watanabe, N., *Heterocycles*, **1984**, 22, 2313.

de la obtención de esta cetona hasta un 76% utilizando bicarbonato sódico como base, y realizando un control del pH durante el transcurso de la reacción.

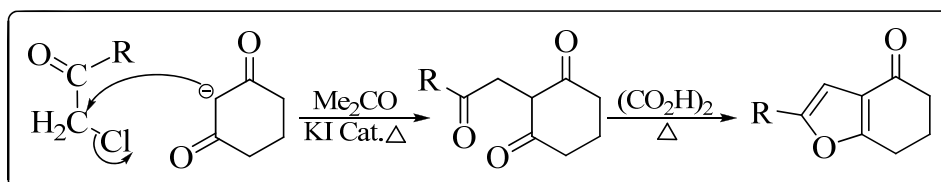
### Mecanismo de Reacción

El mecanismo de la “furoanulación” (**Esquema 3.26**) puede explicarse por aplicación de la síntesis de *Feist-Benary*, que tiene lugar en dos etapas: primero se produce una condensación aldólica en el carbono carbonílico del cloroacetaldehído para a continuación, producirse una ciclación vía desplazamiento intramolecular del halógeno por el oxígeno del enolato con la consiguiente ciclación. En este proceso es posible aislar el intermedio hidroxilado.



**Esquema 3.26**

Es importante distinguir esta reacción de alquilación de la 1,3-ciclohexanodiona con una  $\alpha$ -halocetona, donde la alquilación se produce por un desplazamiento del halógeno por un ataque del enolato de la cetona para dar un compuesto 1,4-dicarbonílico que posteriormente cicla para obtener el anillo furánico<sup>246</sup> (**esquema 3.27**).



**Esquema 3.27**

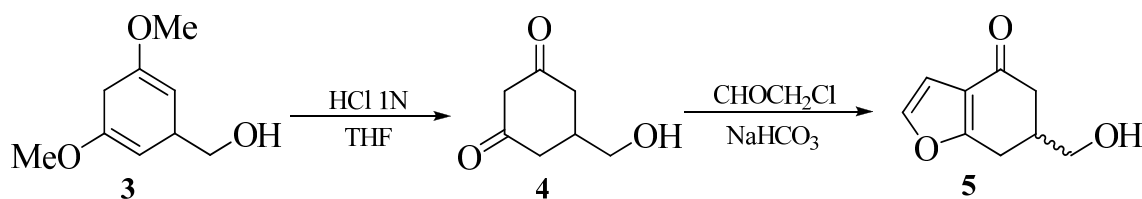
<sup>246</sup> Dann, O., Distler, H., Merkel, H., *Chem. Ber.*, **1952**, 85, 457.

La diferencia entre los dos procesos radica probablemente en la mayor reactividad del aldehído en la anterior secuencia.

### Resultados propios

Se realizaron ensayos de “furoanulación” con la 1,3-ciclohexanodiona con el fin de estandarizar un método eficaz, con alto rendimiento para, posteriormente emplear el método en la síntesis de la 6-(hidroximetil)-6,7-dihidrobenzo[b]furan-4(5*H*)-ona (**5**).

La obtención de **5** se realizó por “furoanulación” de 5-hidroximetil-1,3-ciclohexadiona (**4**) (obtenida por hidrólisis del enoléter **3** con HCl 1N en THF, con cloroacetaldehído en una solución acuosa de bicarbonato sódico, según el procedimiento descrito por Matsumoto y Watanabe (**esquema 3.28**). Después de la purificación cromatográfica los rendimientos fueron del orden del 60%.



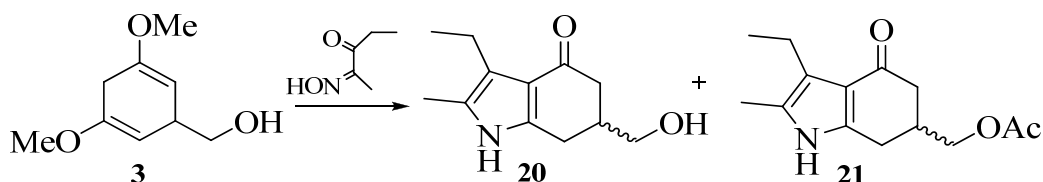
**Esquema 3.28**

La hidroxicetona **5** fue identificada por sus datos espectroscópicos. En el espectro de IR correspondiente al producto formado, se observó la aparición de la banda de cetona a 1658 cm<sup>-1</sup>.

En el espectro de <sup>1</sup>H-RMN, lo más significativo es la aparición de los dos dobletes correspondientes a los dos protones aromáticos del anillo a 6,63 y 7,31 ppm.



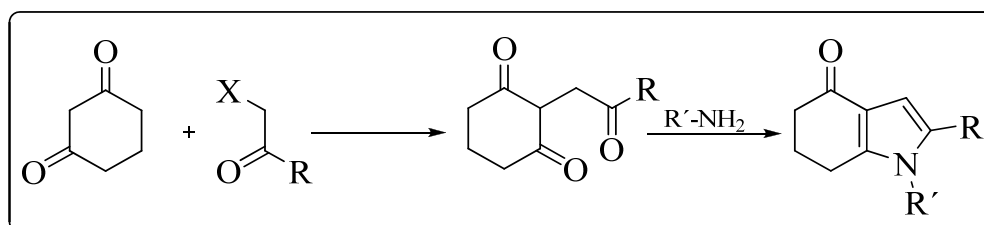
**3.1.6.2.- CONDENSACIÓN DE KNORR. Síntesis de la 6-(hidroximetil)-3-etil-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5H)-ona, 20 y la 6-(acetoximetil)-3-etil-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5H)-ona, 21.**



**Antecedentes.**

Existen diversos procedimientos descritos en la literatura para la síntesis del sistema 6,7-dihidroindol-4(5H)-ona.

Stetter y Siechnhold<sup>247</sup> describen por primera vez su síntesis en 1955 partiendo de la 1,3-ciclohexanodiona: alquilación con una  $\alpha$ -haloacetona y posterior condensación de la triona resultante con amoníaco o aminas primarias da los correspondientes 4-oxotetrahidroindoles (**esquema 3.29**), con una amplia variedad de grupos alquilo en posiciones 1 y 2 con rendimientos del 76 al 95% .

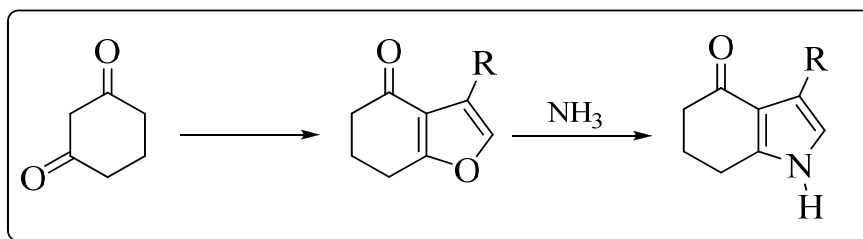


**Esquema 3.29**

Una variante útil de este proceso se basa en la alquilación de la 1,3-ciclohexanodiona con bromopiruvato de etilo. El tratamiento del ácido 4-oxotetrahidrobenzofuran-3-carboxílico resultante con amoníaco a 150°C proporciona el correspondiente 4-oxotetrahidroindol<sup>248</sup> (**esquema 3.30**).

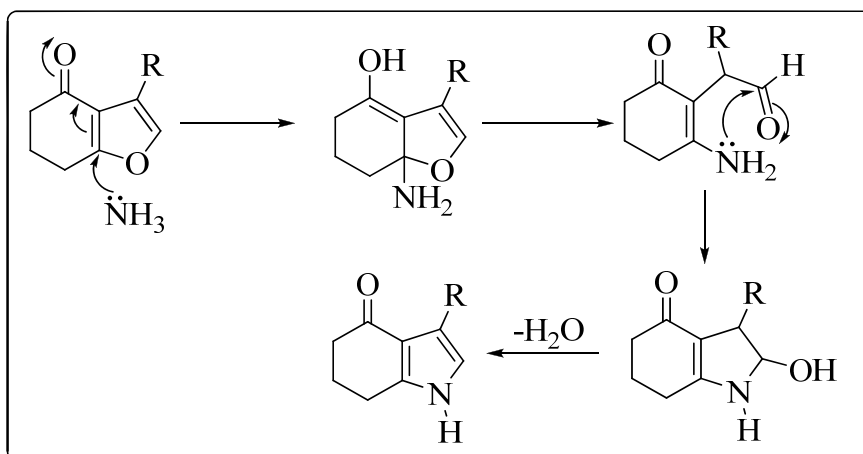
<sup>247</sup> Stetter, H., Siechnhold, E., *Chem. Ber.*, **1955**, 88, 1223.

<sup>248</sup> Stetter, H., Lauterbach, R., *et al.*, *Liebigs Ann. Chem.*, **1962**, 555, 20.



**Esquema 3.30**

Esta transformación debe tener lugar a través del mecanismo que se ilustra a continuación (**esquema 3.31**): ataque nucleofílico 1,4 del amoníaco sobre la cetona  $\alpha,\beta$  insaturada, posterior apertura del anillo furánico por rotura del enlace C-O y desplazamiento del par electrónico para formar un aldehído como intermediario más estable. A continuación tiene lugar un ataque intramolecular de la amina sobre el aldehído seguida de una etapa de deshidratación apoyada por el par electrónico del nitrógeno.

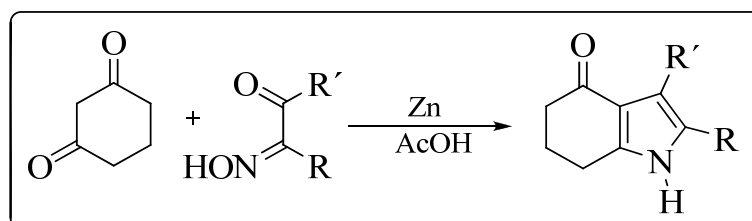


**Esquema 3.31**

En la misma línea se encuentra el trabajo de Matsumoto y Watanabe<sup>249</sup>, en el que el 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobenzofurano es obtenido de una forma fácil, económica, y convertido cuantitativamente en el 4-oxo-tetrahidroindol sin una activación especial del anillo.

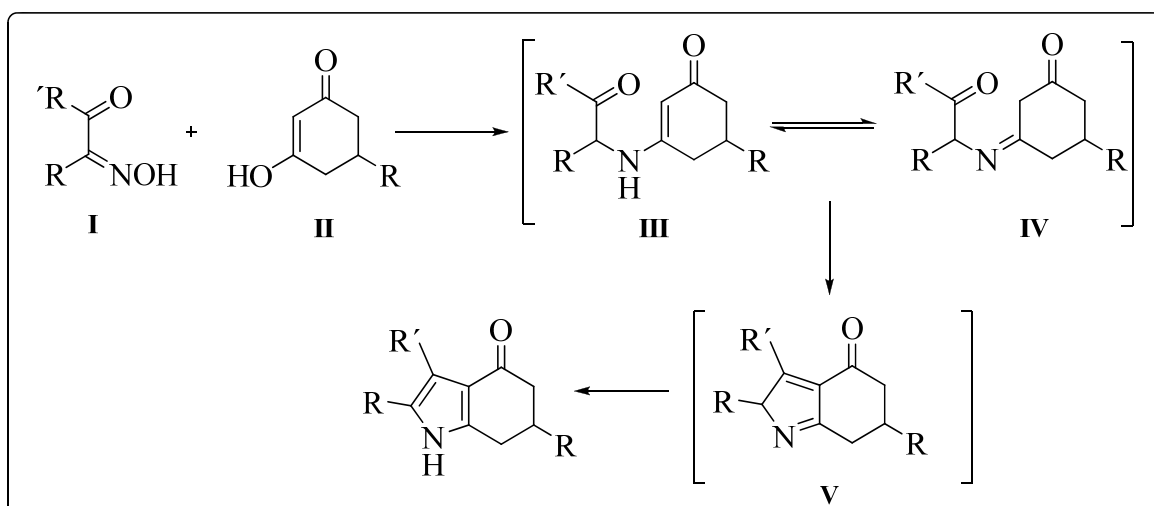
<sup>249</sup> Ver referencia 245 (Matsumoto y Watanabe, 1984).

Otro método (**esquema 3.32**) conocido para la síntesis de este anillo es el propuesto por Hauptmann<sup>250</sup>, que constituye una variante de la clásica síntesis de Knorr de pirroles. Consiste en hacer reaccionar la 1,3-ciclohexanodiona con una  $\alpha$ -oximinocetona en presencia de Zn y ácido acético.



**Esquema 3.32**

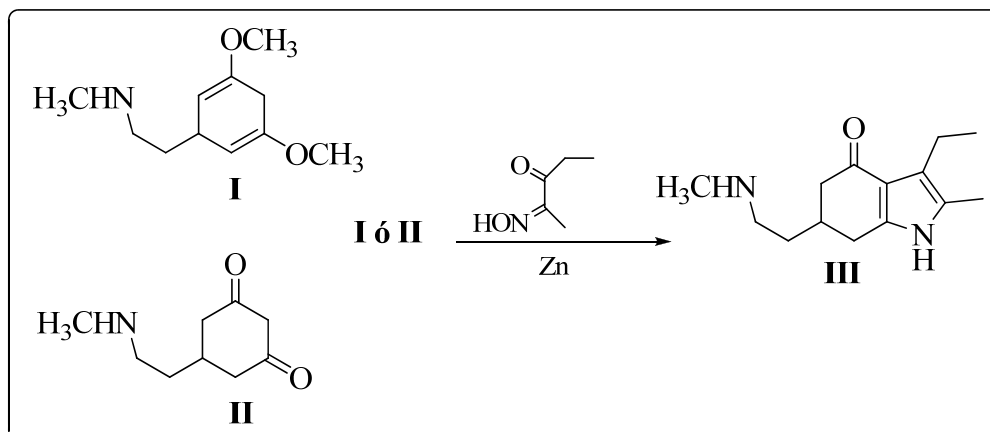
**[4-(*p*-Fluorobenzoil)piperidina]**, La transformación puede explicarse asumiendo en una primera etapa la reducción de **I** a la correspondiente  $\alpha$ -aminocetona. La adición conjugada de la  $\alpha$ -aminocetona **I** al compuesto **II**, seguida de eliminación de hidróxido (como agua) daría la enamínona **III**, que estaría en equilibrio tautomérico con el intermedio **IV**. La condensación aldólica del grupo carbonilo de la cadena lateral con el metileno del anillo doblemente activado, produciría la ciclación para dar el pirrol **V** el cual, por simple transformación tautomérica daría el 4-oxotetrahidroindol (**esquema 3.33**).



**Esquema 3.33**

<sup>250</sup> Hauptmann, S., Blume, H., Hartmann, G., Haendel, D., Franke, P., *Z. Chem.*, **1966**, 6, 107 (*Chem. Abstr.*, **1966**, 64, 17521f).

Esta misma metodología es empleada por Olson<sup>251</sup> para la síntesis del neuroléptico piquindona (**esquema 3.34**).

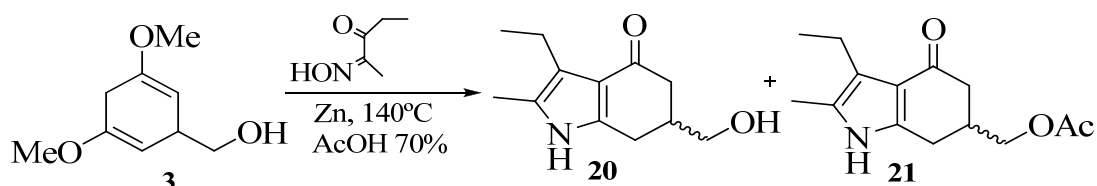


**Esquema 3.34**

De todos los métodos descritos en la literatura hemos escogido este último debido a su sencillez, semejanza a nuestro producto y buenos rendimientos.

### Resultados propios

Por reacción del alcohol 1,4-dihidro-3,5-dimetoxibencílico **3** con  $\alpha$ -oximino-metil-etil cetona en presencia de zinc y ácido acético obtuvimos el 6-(hidroximetil)-3-etil-2-metil-5,6-dihidroindol-4(5H)-ona **20** (30%) y un derivado de éste el 6-(acetoximetil)-3-etil-2-metil-5,6-dihidroindol-4(5H)-ona **21** (30%) que se desacetila posteriormente al compuesto **20** (**Esquema 3.35**).



**Esquema 3.35**

Ambos compuestos fueron identificados por sus datos físicos (análisis elemental y P.F.) y espectroscópicos (IR y RMN).

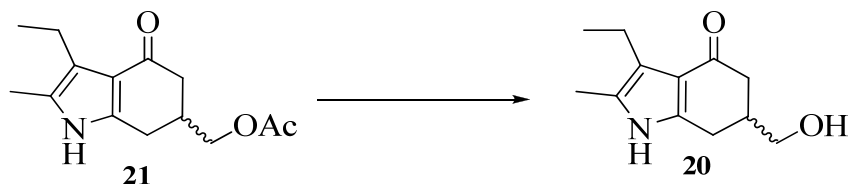
En el IR de ambos compuestos son de destacar las siguientes bandas:

<sup>251</sup> Olson, G., Cheung, H., Morgan, K., Blount, J., Todaro, L., Berger, L., Davidson, A., Boff, E., *J. Med. Chem.*, **1981**, 24, 1026.

En el compuesto **20**:  $3420\text{ cm}^{-1}$  banda debida al grupo -OH; a  $3234\text{ cm}^{-1}$  originada por la vibración de tensión del N-H y a  $1625\text{ cm}^{-1}$  la banda correspondiente al carbonilo cetónico.

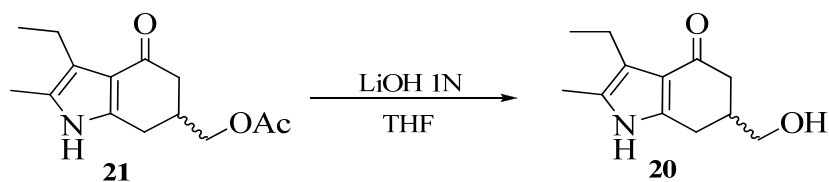
En el compuesto **21**:  $3235\text{ cm}^{-1}$  originada por la vibración de tensión del N-H; a  $1735\text{ cm}^{-1}$  una banda correspondiente al éster y a  $1624\text{ cm}^{-1}$  una banda correspondiente al carbonilo cetónico.

**Desacetilación de la 3-Etil-6-(acetoximetil)-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5H)-ona, 21:  
Obtención del alcohol, 20.**



**Resultados propios.**

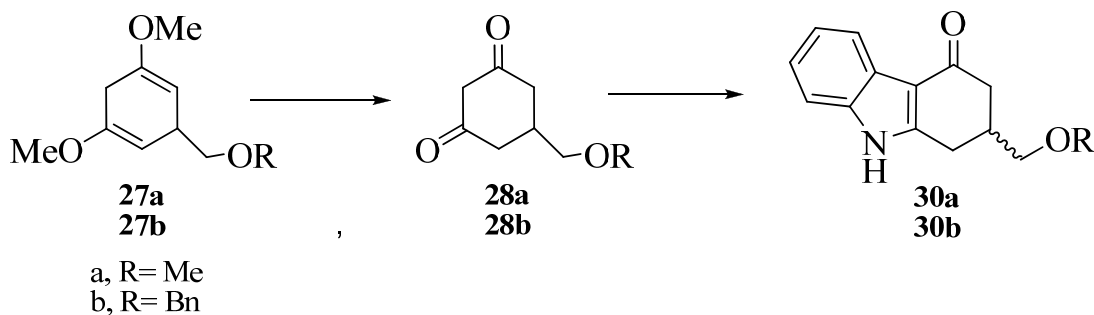
La obtención del alcohol **20** a partir del acetato **21** se realizó mediante hidrólisis básica con LiOH: disuelto el derivado acetilado **21** en THF, sobre él se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio 1N (**esquema 3.36**); tras 12 horas a temperatura de ambiente se obtuvo el alcohol **20** con un rendimiento del 82%.



**Esquema 3.36**

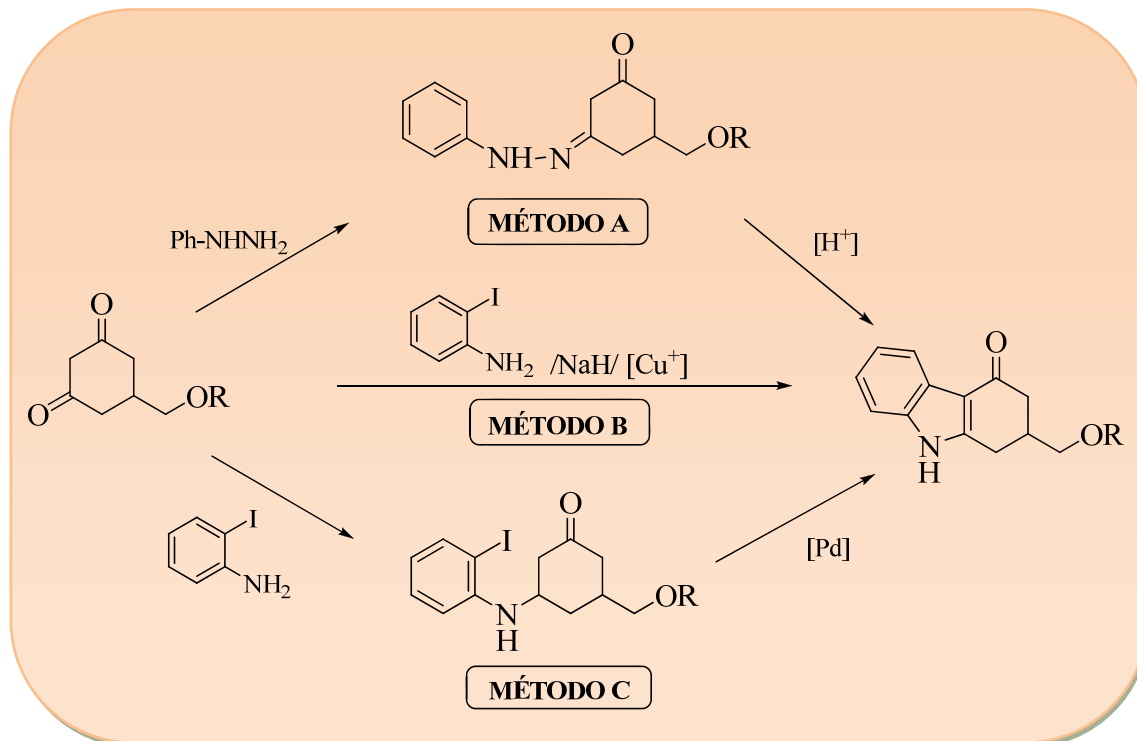
El alcohol **20** fue identificado por sus datos físicos y espectroscópicos coincidentes con los citados en el apartado anterior.

**3.1.6.3.- CICLACIÓN Y OBTENCIÓN DEL SISTEMA CARBAZOL.** Síntesis de 5-(Metoximetil)-1,2,dihidrocarbazol-4(3H)-ona, **30a** y 5-(Benciloximetil)-1,2-dihidrocarbazol-4(3H)-ona, **30b**.



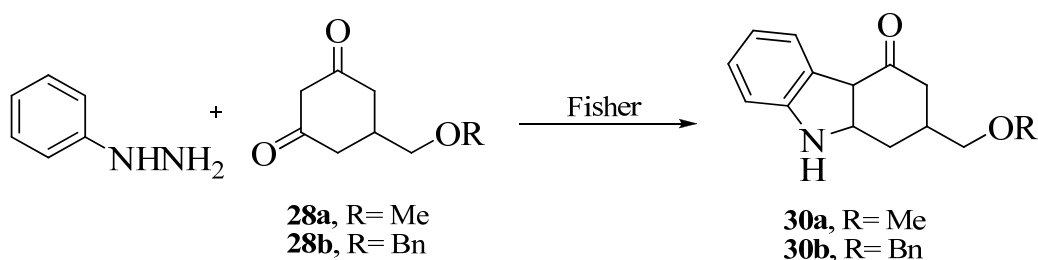
Para la obtención del anillo carbazol a partir de nuestro “sintón” **28**, hemos ensayado tres metodologías diferentes (**Esquema 3.37**):

- Síntesis de Fischer de índoles (método A).
- Ciclación directa (*one pot*) en presencia de sales de cobre (método B).
- Ciclación vía Heck (método C).



**Esquema 3.37.**

### 3.1.6.3.a.- MÉTODO A: SÍNTESIS DE FISCHER DE INDOLES



#### Antecedentes

La forma más generales de obtener índoles es empleando *la síntesis de índoles de Fischer*. Esta ciclación ha demostrado ser una reacción muy versátil capaz de tolerar un gran número de sustituyentes en las posiciones 2 y 3 del anillo aromático. Desde un punto de vista práctico el parámetro crucial de la reacción es la elección de un medio de reacción adecuado. Para hidrazonas de cetonas asimétricas que puedan conducir a dos regioisómeros, la elección de las condiciones de reacción puede determinar el producto obtenido<sup>252</sup>.

#### Mecanismo de reacción y catálisis

La ciclación de Fischer convierte arilhidrazonas de aldehídos o cetonas en índoles por un proceso que conlleva una transposición sigmatrópica. La transposición da lugar a una imina de una cetona *o*-aminobencílica que cicla y se aromatiza por pérdida de amoníaco.

La ciclación de Fischer se lleva a cabo normalmente con un ácido prótico o de Lewis que facilita la formación de en-hidrazinas por tautomerización y también asiste a la rotura del enlace N-N<sup>253</sup>.

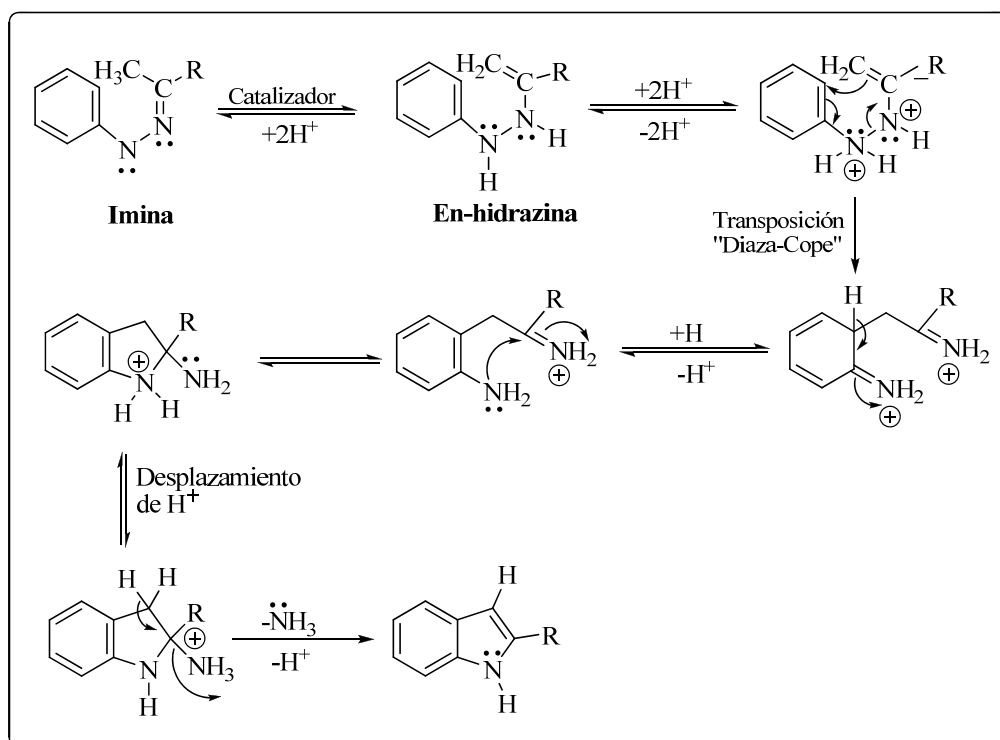
Los dos átomos básicos de nitrógeno probablemente se protonan en el medio fuertemente ácido para formar un sistema activado que experimenta la reacción diaza análoga de la transposición de Cope, que afecta a uno de los enlaces  $\pi$  aromáticos y al doble enlace de la enamina. La desprotonación posterior da una bencenamida (anilina)

<sup>252</sup> Illy, H., Funderburk, L., *J. Org. Chem.*, **1968**, 33, 4283.

<sup>253</sup> Robinson, B., *Chem. Rev.*, **1969**, 69, 227



que puede seguidamente efectuar un ataque nucleófilo intramolecular sobre el grupo imino que lleva unido. Esta ciclación está seguida por pérdida de amoníaco y un protón para dar el núcleo aromático del indol<sup>24,254</sup> (**Esquema 3.38**).



**Esquema 3.38**

Las transposiciones sigmatrópicas se clasifican normalmente como procesos concertados con estados de transición relativamente apolares. Sin embargo, la ciclación de Fischer implica la transposición de intermediarios cargados por lo que los sustituyentes del anillo tienen un efecto significativo en el resultado de la transposición: la velocidad de la ciclación global se acelera mediante sustituyentes activantes en el anillo bencénico.

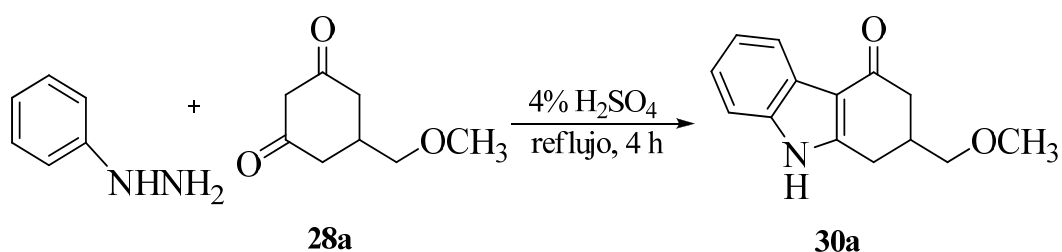
Se han empleado numerosos ácidos próticos y ácidos de Lewis para llevar a cabo la ciclación de Fischer. Con frecuencia son usados el ácido clorhídrico o el sulfúrico en agua, alcohol o disoluciones de ácido acético. La indolización de Fischer puede llevarse

<sup>254</sup> Robinson, G. M., Robinson, R., *J. Chem. Soc.*, **1924**, 125, 827.

a cabo en caliente sin catalizador y usando disolventes como el etilenglicol, dietilenglicol, sulfolanos o piridinas (con la hidrazona al estado del clorhidrato)<sup>255</sup>.

### Resultados propios

Siguiendo la metodología de Fischer para la síntesis de las carbazolonas<sup>256</sup>, se hizo reaccionar la dicetona **28a** con fenilhidrazina en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 4% a reflujo y bajo atmósfera de argón durante 4 horas, obteniendo el correspondiente carbazol **30a** como un sólido blanco con un 45% de rendimiento respectivamente (**esquema 3.39**). Este compuesto fue caracterizado por sus datos físicos y espectroscópicos<sup>257</sup>.



**Esquema 3.39**

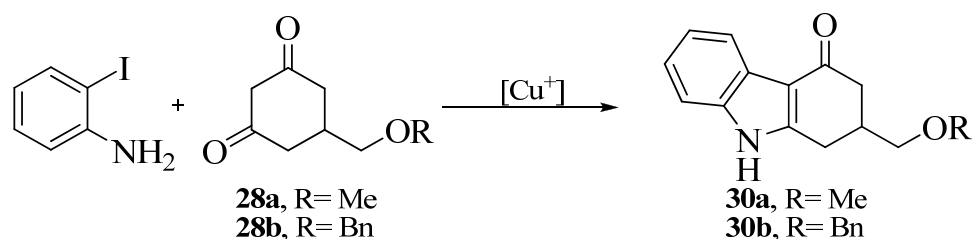
En el espectro de <sup>13</sup>C-RMN se observó la aparición de un carbono cuaternario C<sub>4a</sub> con desplazamientos de 113,10 ppm. Asimismo, en el espectro de masas se encontró la presencia del ión molecular en 229.

<sup>255</sup> Sundberg, R. J., *Indoles*. Academic Press., **1996**, 61.

<sup>256</sup> Masaguer, C. F., et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1998**, 8, 3571.

<sup>257</sup> Brea, J., Castro, M., Loza, M. I., Masaguer, C.F., Ravina, E., Dezi, C., et al., *Neuropharmacology*, **2006**, 51, 251.

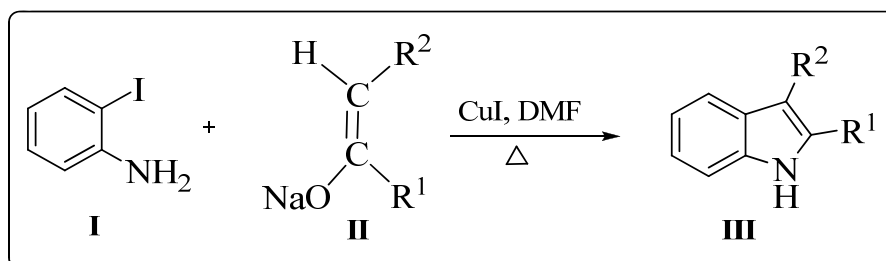
### 3.1.6.3.b.- MÉTODO B: CICLACIÓN CATALIZADA POR Cu<sup>+</sup>.



#### Antecedentes

Los primeros usos del Cu(I) en combinación con NaH para llevar a cabo la ciclación de arilos *o*-halogenados, β-ciano- y β-oxoaminas a indoles fueron descritos por Kametani<sup>258</sup> y Suzuki<sup>259</sup>.

Suzuki y Thiruvikraman<sup>260</sup> desarrollaron un procedimiento “*one-pot*” (en un sólo matraz) para la síntesis de indoles 2,3-disustituídos (**III**), basado en la arilación promovida por ioduro de cobre(I) de enolatos estables (**II**) con 2-iodoanilina (**I**) (esquema 3.40).



Esquema 3.40

Los enolatos **II**, obtenidos de β-dicarbonilos y compuestos relacionados, reaccionan con la 2-iodoanilina **I** en presencia de ioduro de cobre en el seno de dimetilformamida para originar el indol 2,3-disustituído (**III**) con rendimientos moderados.

Algunas de las principales ventajas de este procedimiento “*one-pot*” son el empleo de condiciones suaves, la fácil disponibilidad de los materiales de partida, la posibilidad

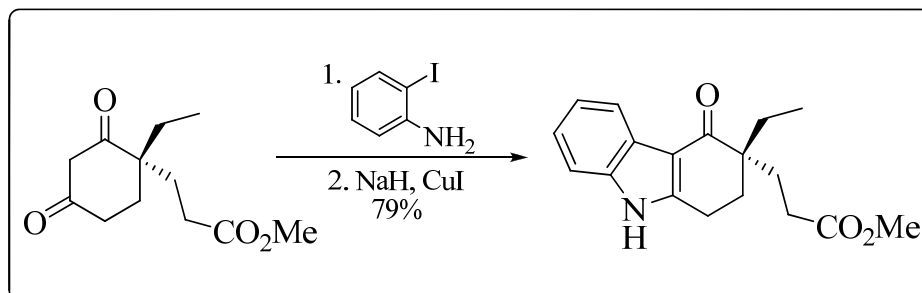
<sup>258</sup> Kametani, T., Takahashi, K., Ihara, M., Fukumoto, K., *Heterocycles*, **1975**, 3, 691.

<sup>259</sup> Osuka, A., Mori, Y., Suzuki, H., *Chem. Lett.*, **1982**, 2031.

<sup>260</sup> Suzuki, H., Thiruvikraman, S. V., Osuka, A., *Synthesis*, **1984**, 616.

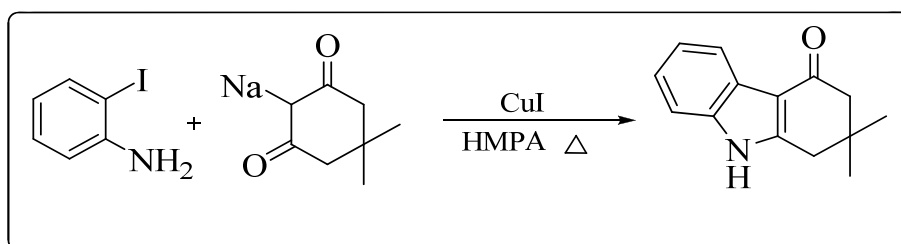
de emplear una gran variedad de enolatos en esta reacción, y generalmente 1,5 equivalentes del enolato son suficientes para que la reacción ocurra sin problemas.

Esta metodología ha sido usada para la síntesis de carbazoles (**esquema 3.41**)<sup>261</sup> y alcaloides carbarzol quinonas<sup>262</sup>.



**Esquema 3.41**

Suzuki *et al.*<sup>263</sup>, realizaron la síntesis “one-pot” de compuestos derivados del carbazol empleando la dimedona sódica con 2-iodoanilina en HMPA y CuI originando el correspondiente carbazol con 65% de rendimiento (**esquema 3.42**).



**Esquema 3.42**

La reacción no se ve afectada por los efectos estéricos de los sustituyentes orto o la presencia de grupos amino libres en halogenuros de arilo.

### Mecanismo

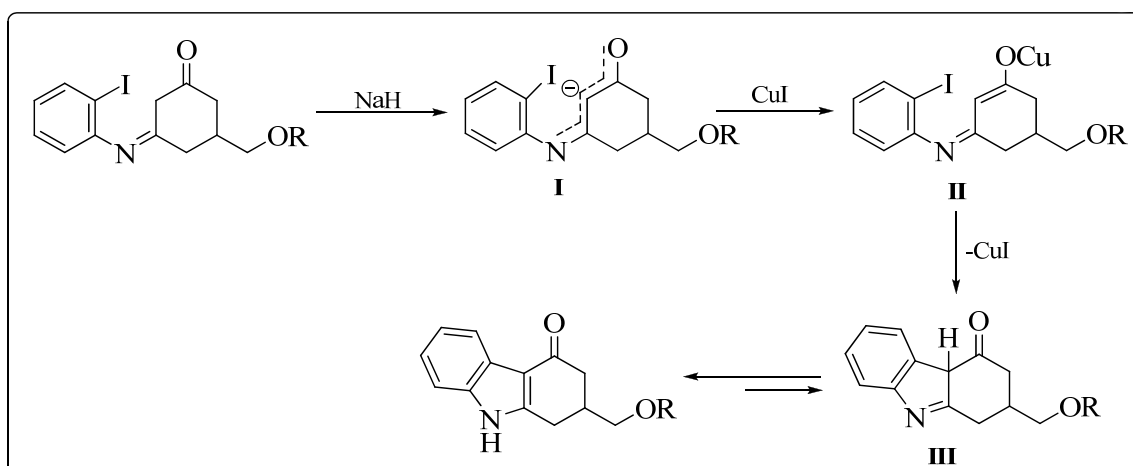
El mecanismo del Cu(I) para la ciclación de enaminonas no se encuentra establecido sin embargo, se piensa que el intermedio enolato-cobre (**II**) puede tener un papel crucial (**esquema 3.43**)<sup>264</sup>.

<sup>261</sup> Desmaële, D., d'Angelo, J., *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 2292.

<sup>262</sup> Murphy, W. S., Bertrand, M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1998**, 4115.

<sup>263</sup> Suzuki, H., Thiruvikraman, S. V., Osuka, A., *Heterocycles*, **1994**, 21, 675.

<sup>264</sup> Osuka, A., Mori, Y., Suzuki, H., *Chem. Lett.*, **1982**, 2031.



**Esquema 3.43**

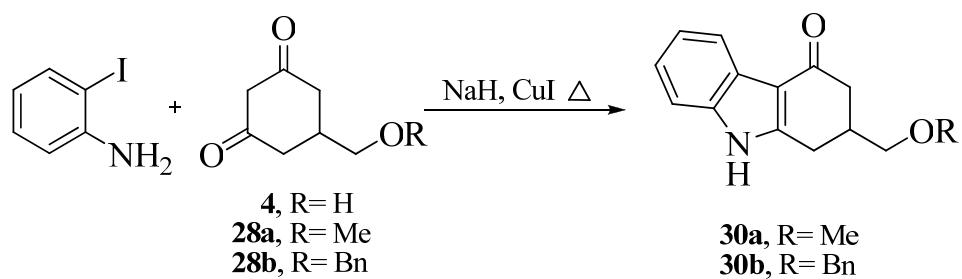
En la activación del enolato por sustitución nucleofílica aromática<sup>265</sup>, como es bien sabido las sales de cobre(I) reaccionan con nucleófilos que presentan heteroátomos, bajo condiciones relativamente suaves se inactivan los haluros de arilo para que ocurra la sustitución.

Según Sernmelhack *et al.* consideran que el ión cobre ejerce un efecto activante en la ciclación. Es decir, el Cobre(I) activa al carbanión acoplado con haluro de arilo.

### Resultados Propios

Esta metodología “*one pot*” se aplicó en tres compuestos dicarbonílicos que diferían en el sustituyente, como muestra el **esquema 3.44**. A partir de una disolución de la dicetona con NaH 60% en el seno de DMF y bajo atmósfera de argón, se añadió CuI y la 2-iodoanilina a 125 °C la reacción se dejó por 6 horas. En la **tabla 3.1** resume, el tiempo de reacción y los rendimientos obtenidos para cada una de los derivados.

<sup>265</sup> Sernmelhack, M. F., Chong, B. P., Stauffer, R. D., Rogerson, T. D., Chong, A., Jones, L. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 2507.



Esquema 3.44

Tabla 3.1

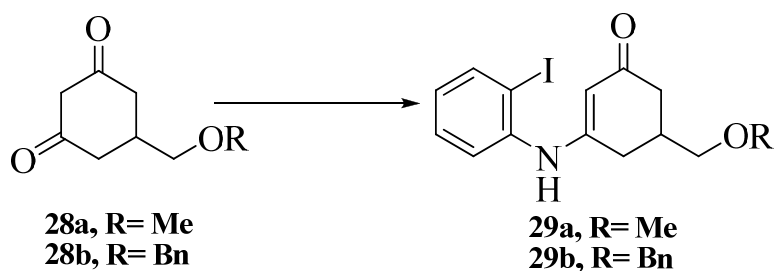
Compuesto	Tiempo de reacción (horas)	Rto. (%)
<b>4</b>	48*	-
<b>28a</b>	6	51
<b>28b</b>	6	45

(\*) La reacción no evolucionó, recuperando el producto de partida.

Los compuestos **28a** y **28b** fueron identificados y caracterizados por métodos físicos y espectroscópicos, coincidentes con el método anterior.

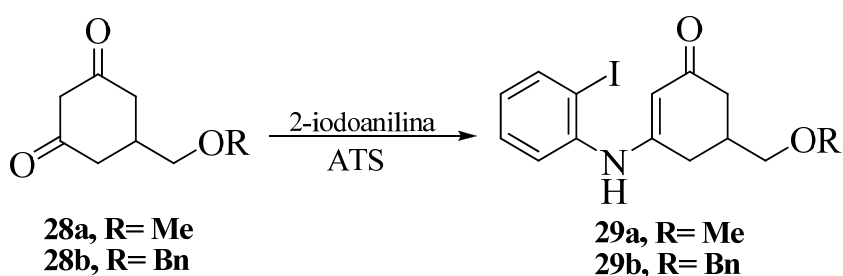
### 3.1.6.3.c.- MÉTODO C: CICLACIÓN CATALIZADA POR Pd.

3.1.6.3.c.1.- Preparación de los intermedios 5-(Metoximetil)-3-[(2-iodofenil)amino]-2-ciclohexen-1-ona (**29a**) y 5-(Benciloximetil)-3-[(2-iodofenil)amino]-2-ciclohexen-1-ona (**29b**).



### Resultados propios

La 5-(metoximetil)-3-[(2-(iodofenil)amino]-2-ciclohexen-1-ona (**29a**) y la 5-(benciloximetil)-3-[(2-iodofenil)amino]-2-ciclohexen-1-ona (**29b**), fueron obtenidas por la condensación de la 2-iodoanilina con la ciclohexanodiona correspondiente [5-(metoximetil)-1,3-ciclohexanodiona (**28a**) o la 5-(benciloximetil)-1,3-ciclohexanodiona (**28b**)] en presencia de cantidades catalíticas de ácido *p*-toluensulfónico en el seno de benceno empleando el *Dean-Stark*, con un 72 y 70% de rendimiento, respectivamente (esquema 3.45).



Esquema 3.45

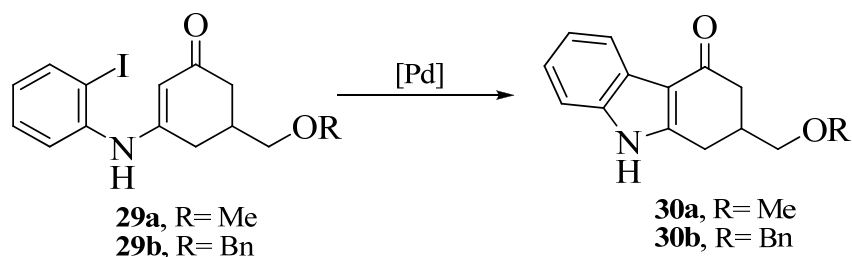
Los compuestos **29a** y **29b** fueron caracterizados por sus datos físicos y espectroscópicos; los datos más relevantes se encuentran resumidos en la **tabla 3.2**.

**Tabla 3.2.-** Características físicas y espectroscópicas más relevantes

<b>Compuesto</b>	<b>Rto. (%)</b>	<b>P.F (°C)</b>	<b>IR (C=O) (cm<sup>-1</sup>)</b>	<b>EM (m/z)</b>	<b><sup>1</sup>H-RMN (H<sub>2</sub>) (ppm)</b>	<b><sup>13</sup>C-RMN (H<sub>2</sub>) (ppm)</b>
<b>29a</b>	72	147-148	1589	357	5,37	100,3
<b>29b</b>	70	35-37	1588	433	5,40	100,4



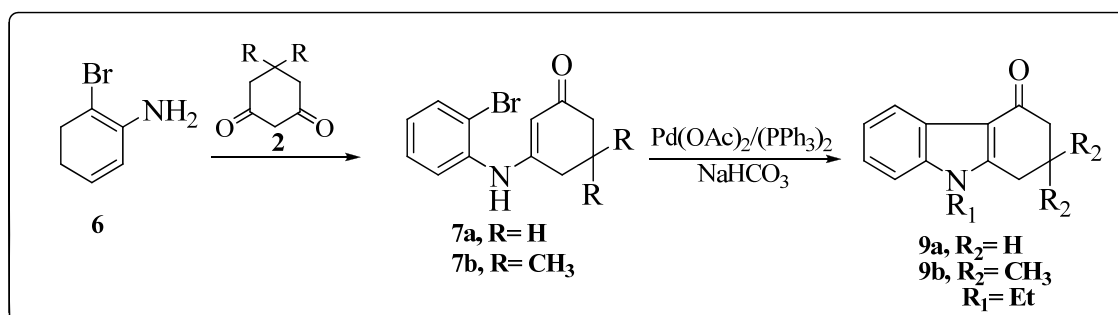
### 3.1.6.3.c.2.- Obtención de las carbazolonas 30a y 30b.



#### Antecedentes

La reacción intramolecular de Heck ha demostrado ser un método eficaz para la construcción de sistemas de anillos heterocíclicos y carbocíclicos. La catálisis con paladio ha alcanzado un estatus como herramienta indispensable para la práctica frecuente y aplicable a muchas reacciones en síntesis orgánica<sup>266</sup>.

En 1980 Iida *et al.*<sup>267</sup> describieron una metodología para obtener el sistema carbazol mediante una ciclación intramolecular del intermedio *N*-(2-bromofenil)enaminona *catalizada por paladio*, para dar una tetrahidrocarbazolona con bajos rendimientos (**esquema 3.46**). Sin embargo, esta ciclación fue realizada por Sakamoto *et al.* en 1990<sup>268</sup> usando la *N*-(2-iodofenil)enaminona y Pd(OAc)<sub>2</sub> como catalizador. La aplicación de esta metodología para el alcohol del éter *O*-bencílico permitió obtener los derivados tetrahidrocarbazolona con muy buenos rendimientos.



**Esquema 3.46**

<sup>266</sup> a) Beletskaya, I., Cheprakov, A., *Chem. Rev.*, **2000**, 100, 3009. b) Heck, R. F., Nolley, J. P., Jr., *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 2320.

<sup>267</sup> Iida, H., Yuasa, Y., Kibayashi, C., *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 2938.

<sup>268</sup> Sakamoto, T., Nagano, T., Kondo, Y., Yamanaka, H., *Synthesis*, **1990**, 3, 215.

## Mecanismo de reacción

La sustitución de olefinas aromáticas a través de especies aril-paladio ha sido ampliamente estudiado durante las últimas décadas<sup>269</sup>. Estas reacciones se han llevado a cabo en presencia tanto de cantidades catalíticas como estequiométricas de compuestos de paladio. La necesidad de utilizar estas reacciones como una eficiente herramienta de síntesis se ha incrementado significativamente en el área de la química organometálica.

Ambas arilaciones olefinicas, tanto en las arilaciones estequiométricas como en las catalíticas, van vía complejo  $\sigma$  aril-paladio<sup>270</sup>.

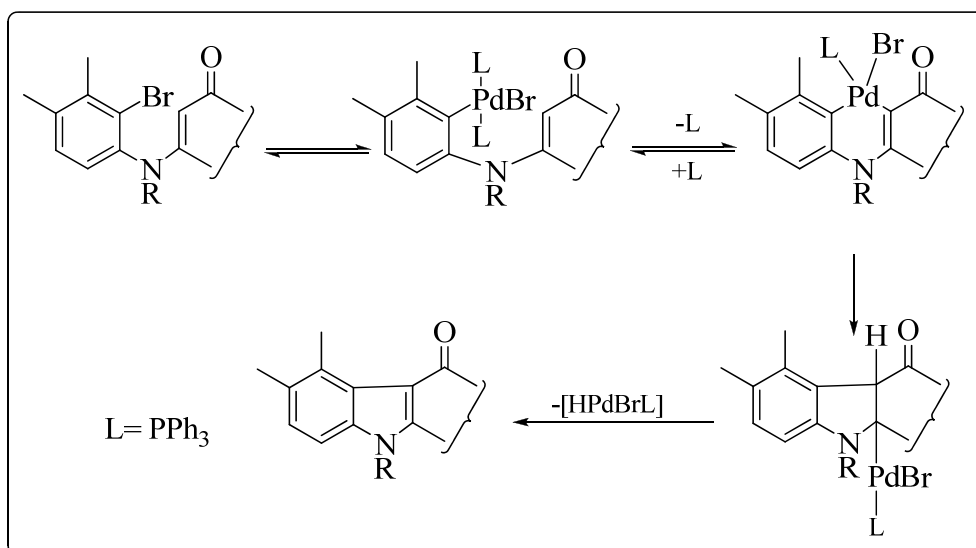
### *Ciclación Catalítica*

Aunque no existe un consenso completo sobre cuál es el mecanismo de la reacción de Heck, el curso probable de la reacción de ciclación se relaciona con la sustitución aromática catalizada por paladio. Como se ilustra en el **esquema 3.47**, presumiblemente, la reacción se produce por adición oxidativa del haluro de arilo a una especie de paladio(0) producida *in situ*, seguida por la inserción del doble enlace del sistema enamínona en el enlace  $\sigma$  aril-paladio y la pérdida de una especie de hidruro de paladio por  $\beta$ -eliminación. La especie hidruro de paladio se colapsa, con el empleo de una base (bicarbonato de sodio) para regenerar el catalizador paladio(0).

---

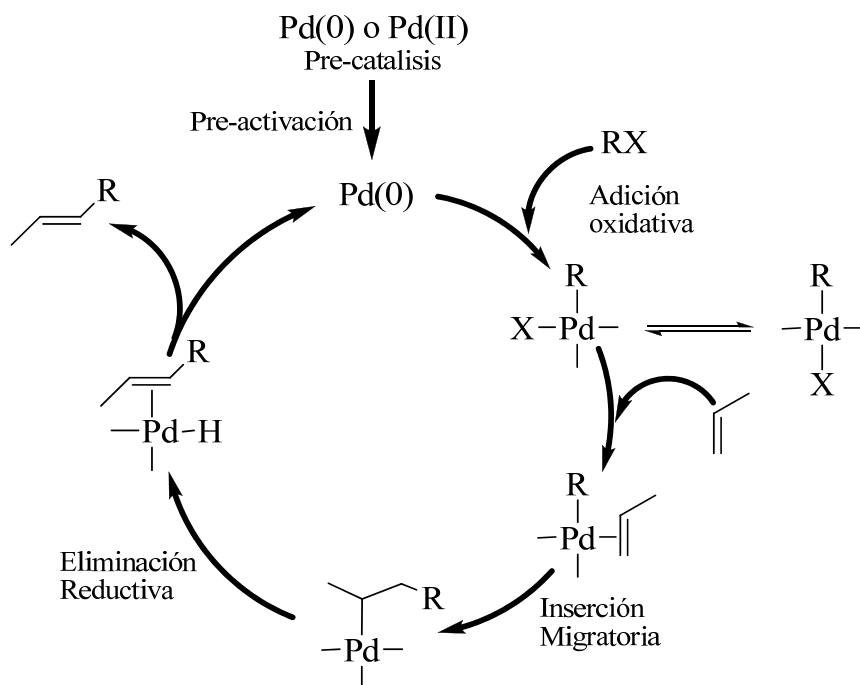
<sup>269</sup> a) Trost, B., *Tetrahedron*, **1977**, *33*, 2615; b) Heck, R. F., *Acc. Chem. Res.*, **1979**, *12*, 146; c) Ziegler, C., Heck, R., *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 2949.

<sup>270</sup> Heck, R. F., *Acc. Chem. Res.*, **1979**, *12*, 146.



**Esquema 3.47.** Mecanismo de Ciclación Catalítica

El empleo de Pd en cantidades catalíticas es posible debido a un ciclo catalítico, el ciclo catalítico de la reacción de Heck, en donde el paladio(0) es generado *in situ* a partir de su precursor el paladio(II). Este ciclo comprende una serie de pasos, como se observa en el **esquema 3.48**.



**Esquema 3.48.** Ciclo catalítico del paladio.

- a. *Pre-activación*: En muchos casos descritos el catalizador inicial consiste en complejos de Pd(II) mientras que el mecanismo requiere especies de Pd(0). En estos casos se admite que el complejo de Pd inicial es en realidad un precatalizador, que durante las etapas iniciales de calentamiento genera las especies de Pd(0) que serían los auténticos centros catalíticos<sup>271</sup>.
- b. *Adición oxidativa*: Es un proceso concertado en el cual la ruptura del enlace Carbono-Halógeno es perfectamente sincronizada con la formación del enlace Carbono-Metal y Metal-Halógeno. La adición oxidativa es mucho menos sensible a los sustituyentes en sistemas insaturados, pero mucho más sensible a la naturaleza del nucleófilo y a la fuerza de los enlaces Carbono-Halógeno y Metal-Halógeno. El orden de reactividad  $I \gg OTf \gg Br \gg Cl$ <sup>272</sup>.
- c. *Inserción migratoria*: Consiste en la migración de un hidruro (ligando) y la inserción de un doble enlace (en este caso enaminona) coordinado para formar un ligando alquílico con el Pd.
- d. *Eliminación reductiva*: Es el proceso contrario a la adición oxidativa e implica formalmente la transformación de un compuesto de Pd(II) en Pd(0) acompañado de un proceso de acoplamiento de los ligandos unidos al Pd. El Pd(0) generado puede implicarse en un nuevo proceso de adición oxidativa cerrando un ciclo catalítico.

El aumento de la eficiencia catalítica del paladio sobre la adición de ligandos débiles, aplicados en exceso con respecto al paladio puede ser un caso general. Por ejemplo, existen evidencias que describen que la piridina puede servir como un ligando de apoyo relativamente eficaz; de igual forma, el efecto podría ser parcialmente atribuido a disolventes bipolares apróticos como la DMF, o próticos como el agua, que son capaces de crear un complejo débil con el paladio pudiendo incrementar su eficiencia catalítica.

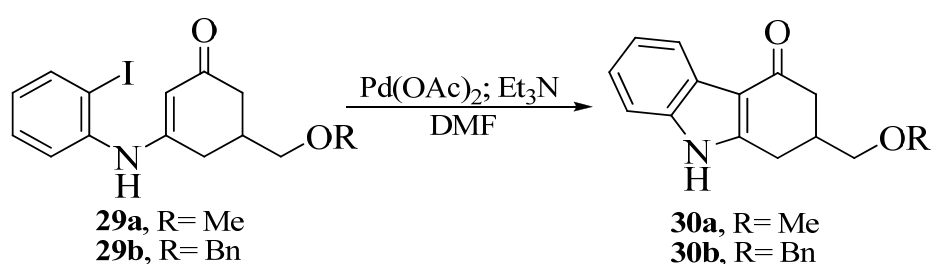
---

<sup>271</sup> Phan, N. T. S., Van Der Sluys, M., Jones, C. W., *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, 348, 609.

<sup>272</sup> Jutand, A., Mosleh, A., *Organometallics*, **1995**, 14, 1810.

## Resultados propios.

La obtención de las carbazolonas **30a** y **30b** se llevó a cabo mediante ciclación catalítica de Heck a partir de los derivados 5-(metoximetil)-3-[(2-iodofenil)amino]-2-ciclohexen-1-ona y 5-(benciloximetil)-3-[(2-iodofenil)amino]-2-ciclohexen-1-ona, respectivamente, empleando cantidades catalíticas de acetato de paladio y como base Et<sub>3</sub>N en el seno de DMF en un tubo sellado durante 24 horas (**esquema 3.49**) con rendimientos del 89 y 80%.



**Esquema 3.49**

Los productos obtenidos **30a** y **30b** fueron identificados por métodos espectroscópicos siendo los más resaltantes para confirmar su presencia:

En el espectros de <sup>1</sup>H-RMN se observó la desaparición del singlete de H<sub>2</sub> (R-NH-CCHC=O) del derivado **29a** en 5,37 ppm y en 5,40 ppm para **29b**.

En el espectro de <sup>13</sup>C-RMN se observó la aparición de un carbono cuaternario C<sub>4a</sub> con desplazamientos de 113,1 y 112,0 ppm para **30a** y **30b**, respectivamente.

Asimismo, en el espectro de masas se encontró la presencia del ión molecular en 229 para el compuesto **30a** y a 305 para **30b**, como se ilustra en la **tabla 3.3**.

**Tabla 3.3.** Características físicas y espectroscópicas más relevantes

Compuesto	P.F (°C)	IR (C=O) (cm <sup>-1</sup> )	EM (m/z)	<sup>1</sup> H-RMN (-CH <sub>2</sub> OR) (ppm)	<sup>13</sup> C-RMN (-CH <sub>2</sub> OR) (ppm)
<b>30a</b>	211,9-213,5	1625	229	3,38-3,49	75,7
<b>30b</b>	186-188	1626	305	4,44-4,51	72,6

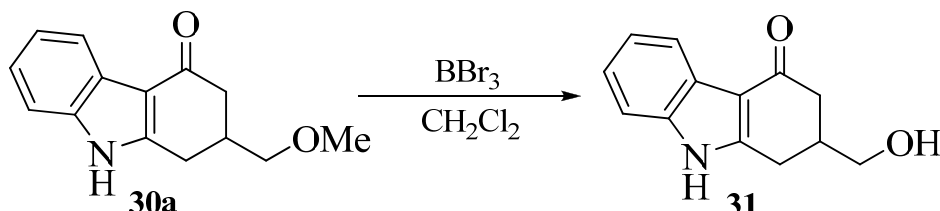
Como se puede observar **tabla 3.4** se realiza un resumen comparativo de los rendimientos obtenidos en las tres metodologías ensayadas a partir de la dicetona correspondiente. Una de las mejores metodologías fue la ciclación catalítica con [Pd] (reacción intramolecular de Heck) cuyos rendimientos para ambos derivados **30a** y **30b** osciló entre 80-89%. En el método B (ciclación catalítica con [Cu<sup>+</sup>]) los rendimientos fueron de 45% para **30b** y de 51% para **30a** y en el método A (Fischer) se obtuvo 45% de rendimiento para **30b**.

**Tabla 3.4.**

Compuesto	Rendimientos (%)		
	Método A [H <sup>+</sup> ]	Método B [Cu <sup>+</sup> ]	Método C [Pd]
<b>30a</b>	45	51	89
<b>30b</b>	-	45	80

### 3.1.7.- ELIMINACIÓN DE GRUPOS PROTECTORES: SÍNTESIS DE LA 2-(HIDROXIMETIL)-1,2-DIHIIDROCARBAZOL-4(3H)-ONA, 31.

#### 3.1.7.1.- SÍNTESIS DEL ALCOHOL 31: desmetilación de 30a.



#### Antecedentes:

La hidrólisis de éteres es una reacción muy utilizada en síntesis orgánica, particularmente en la degradación o transformación de productos naturales y en la síntesis de moléculas polifuncionales. Además, la transformación de alcoholes o fenoles en éteres y su posterior hidrólisis es un importante método para la protección de grupos hidroxilos<sup>273</sup>.

Muchos reactivos (ITMS<sup>274</sup>, NaI<sup>275</sup>, AlCl<sub>3</sub> con Bu<sub>4</sub>NI<sup>276</sup>) son capaces de hidrolizar éteres, y una de las metodologías más utilizadas para lograr la hidrólisis de éteres, ha sido el empleo de ácidos de Lewis y de Brønsted que forman compuestos de adición del tipo ácido-base con la mayoría de los éteres. Entre estos agentes se encuentran haluros metálicos como el tribromuro de boro<sup>277</sup>, reactivo muy empleado debido a su marcada capacidad para formar complejos con éteres permitiendo así su ruptura bajo condiciones suaves, sin afectar otros grupos funcionales tales como doble enlaces o ésteres presentes en la molécula.

La preparación de alcoholes por hidrólisis de éteres utilizando tribromuro de boro (BBr<sub>3</sub>) fue dada a conocer por Benton y Dillon<sup>278</sup> en 1942 y reintroducida para su

<sup>273</sup> Bhatt, M. V., Kulkarni, S. U., *Synthesis*, **1983**, 249.

<sup>274</sup> Jung, M. E., Lyster, M. A., *J. Org. Chem.*, **1977**, 42, 3761

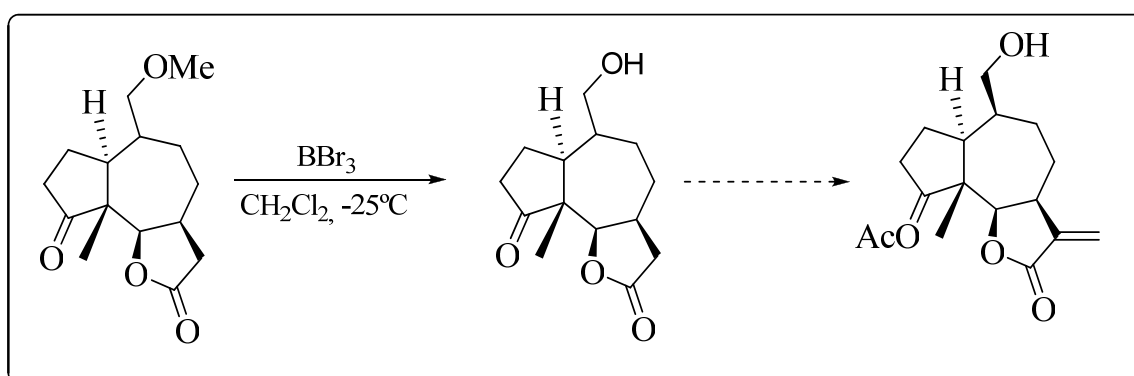
<sup>275</sup> Bhatt, M. V., El-Morey, S. S., *Synthesis*, **1982**, 1048.

<sup>276</sup> a) Akiyama, T., Shima, H., Ozaki, S., *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 5593. b) Moher, E. D., Collins, J. L., Greco, P. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 2764.

<sup>277</sup> Grieco, P. A., Nishizawa, M., Oguri, T., Burke, S. D., Marinovic, N., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 99, 5773.

<sup>278</sup> Benton, F. L., Dillon, T. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1942**, 64, 1128.

estudio por McOmie y Watts<sup>279</sup> en 1963. Estos últimos autores recomendaban el uso de al menos un mol de  $\text{BBr}_3$  por cada grupo éter más un mol extra del agente por cada nitrógeno u oxígeno potencialmente básico presente en la molécula ( $-\text{CHO}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ). Hoy en día, el uso del  $\text{BBr}_3$  para la hidrólisis de éteres metílicos está ampliamente descrito en la bibliografía. Así, Vandewalle *et al.*<sup>280</sup> describen la síntesis total de la ( $\pm$ )-Histerina, a través de la O-desmetilación del sustituyente metoximetilo del anillo de siete miembros de una de sus estructuras intermedias empleando 3 equivalentes de  $\text{BBr}_3$  a baja temperatura por agitación durante 1 hora (**esquema 3.50**).



**Esquema 3.50**

### Mecanismo

La reacción de ruptura de un éter metílico transcurre, en el caso de alcoholes primarios, a través de la formación de un complejo de Lewis entre el haluro metálico y el átomo de oxígeno del éter al atacar dicho átomo de oxígeno al boro. El complejo sufre un ataque en uno de los carbonos contiguos al oxígeno por el bromuro: mediante un mecanismo de tipo  $\text{S}_{\text{N}}2$  el bromuro ataca preferentemente al carbono menos impedido, es decir el metilo (**esquema 3.51**), produciendo la hidrólisis del éter para dar el bromuro de alquilo y el dibromoboronato de alquilo que al tratarlo con agua rinde el correspondiente alcohol<sup>281,282</sup>.

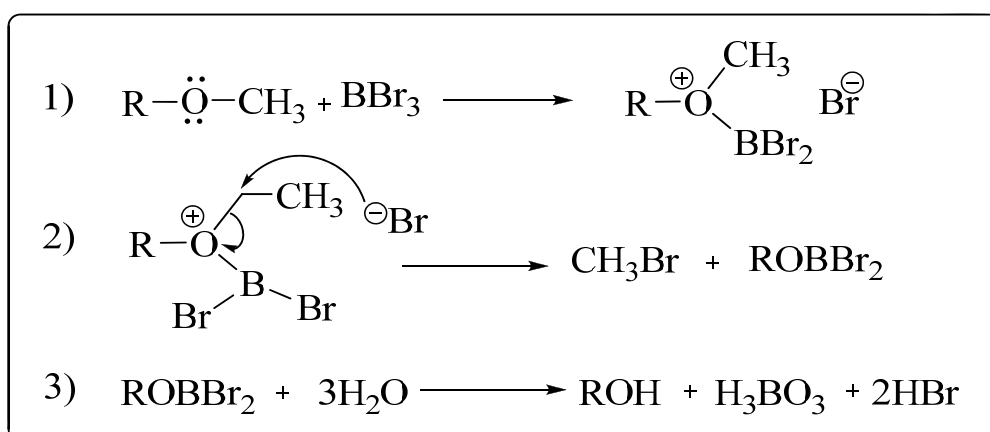
<sup>279</sup> a) McOmie, J. F. W., Watts M. L., *Chem. Ind., (London)*, **1963**, 1658; b) McOmie, J. F. W., Watts, M. L., West, D. E., *Tetrahedron*, **1969**, 24, 2289.

<sup>280</sup> Demuynck, M., De Clercq, P., Vandewalle, M., *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 4863.

<sup>281</sup> a) Stehle, V., Brini, M., Pousse, A., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1966**, 3, 1100; b) Stehle, V., Brini, M., Pousse, A., *ibid*, **1969**, 6, 2171; c) Egly, J., Pousse, A., Brini, M., *ibid*, **1972**, 4, 1357.

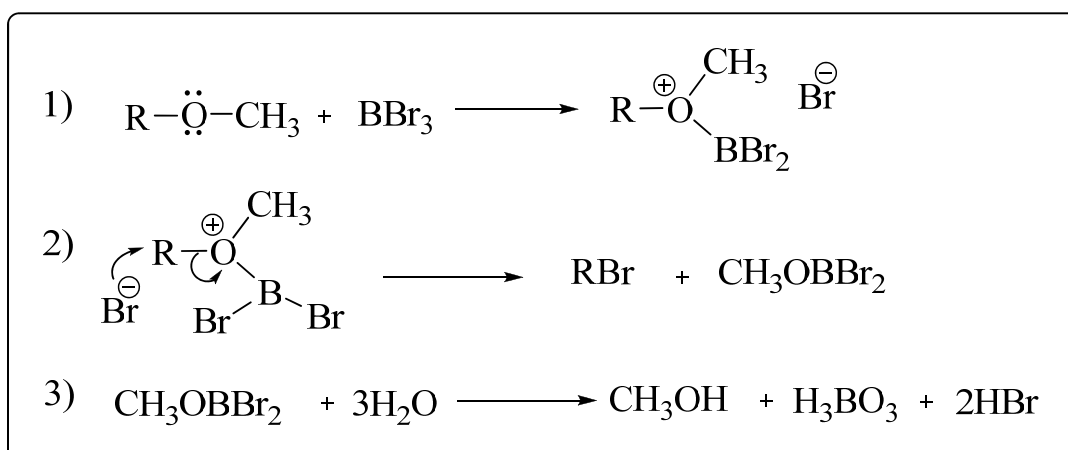
<sup>282</sup> Robert, L., Burwell, J. R., *Chem. Rev.*, **1954**, 54, 654.





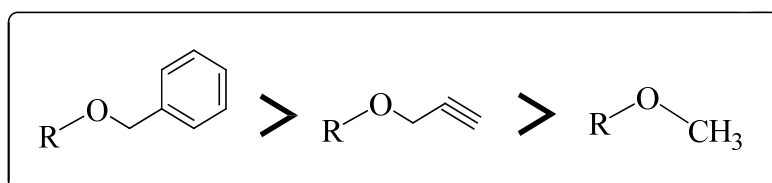
Esquema 3.51

En algunas ocasiones se obtiene, como subproducto en estas reacciones de hidrólisis, metanol y el correspondiente bromuro de alquilo, resultado del ataque del bromuro sobre el carbono más impedido (**esquema 3.52**).



Esquema 3.52

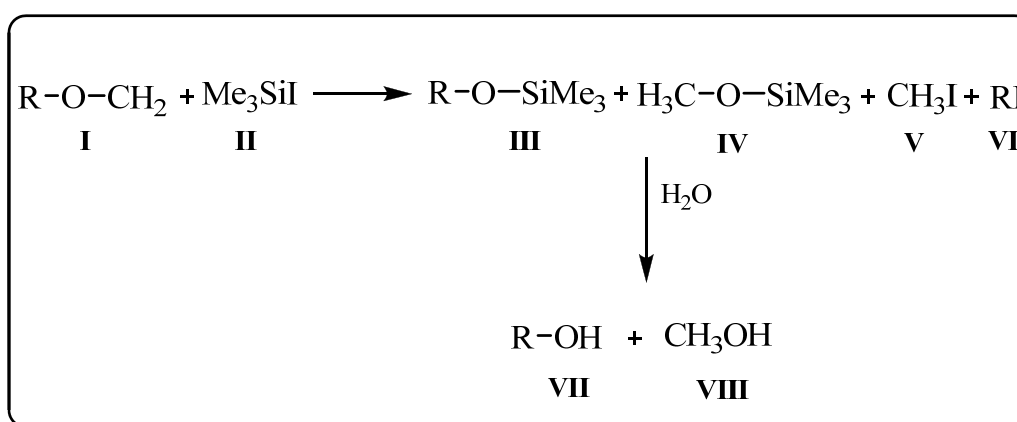
El orden de reactividad de los éteres frente al  $\text{BBr}_3$ , se observa en el **esquema 3.53**.



Esquema 3.53

Los haluros de boro han sido utilizados en el caso de éteres alifáticos, si bien los rendimientos son menores que en el caso de derivados aromáticos. Por otra parte, no se

soluciona el problema de la limpieza y de la selectividad de la desmetilación de los alquil metiléteres ya que con frecuencia se obtienen mezclas de productos. Por ello se han desarrollado otros agentes desmetilantes como el *ioduro de trimetilsilano* (ITMS), con el que los aril metiléteres **I** se hidrolizan unidireccionalmente cuando se tratan con ioduro de trimetilsililo para generar los trimetilsilil éteres **III** y **IV** y los ioduros de alquilo **V** y **VI** con elevados rendimientos (**esquema 3.54**). En todos los casos, los sililéteres **III** y **IV** se convierten fácilmente en los alcoholes o fenoles **VII** y **VIII** con una sencilla hidrólisis.



Esquema 3.54

### Resultados propios

La desmetilación del grupo éter del compuesto **30a** se produjo mediante hidrólisis con  $\text{BBr}_3$  y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro como disolvente. La reacción se llevó a cabo por adición a  $-70\text{ }^\circ\text{C}$  de 1.3 equivalentes de una disolución comercial 1.0 M de  $\text{BBr}_3$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bajo agitación dejando, a continuación, que la mezcla de reacción alcanzara gradualmente la temperatura ambiente. La agitación se continuó a temperatura ambiente durante 8-10 días, obteniéndose el alcohol **31** con un 52% de rendimiento. A pesar de recuperarse el material de partida sin reaccionar, mayores tiempos de reacción no incrementaron el rendimiento.

Alternativamente se probó la ruptura del éter empleando ITMS, si bien los rendimientos fueron menores y, la mezcla de reacción, más difícil de purificar. La baja solubilidad que presentan estos compuestos, pudiera ser otro de los factores que justificaría los bajos rendimientos de estas metodologías.

El alcohol **31** fue identificado por datos físicos y espectroscópicos.

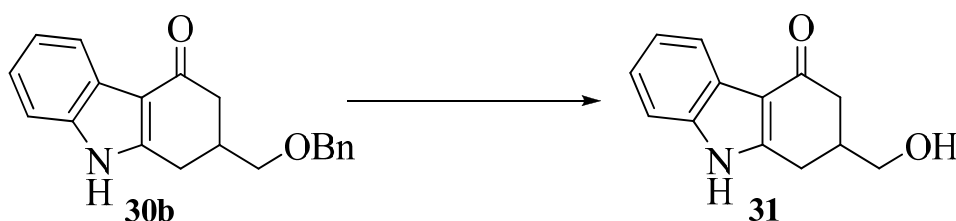
El espectro de IR mostró una banda  $3151\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al OH a y dos bandas muy intensas a  $1610\text{ cm}^{-1}$  correspondientes al grupo carbonilo y a  $1629\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al doble enlace C=C.

En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN destacó la desaparición de la señal del grupo metoxilo a 3,37 ppm y el subsiguiente desplazamiento a campo bajo de la señal del grupo metileno unido al hidroxilo, desde 3,43 hasta 3,51 ppm.

En el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN se apreció la señal perteneciente al carbono del grupo  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OH}$  a 65,1 ppm, valor muy diferenciado del resto de los grupos metilenos. Se observó el desplazamiento de la señal del metileno  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OMe}$ , así como la desaparición de la correspondiente señal del grupo metoxilo a 58,97 ppm.

En el espectro de masas lo más característico es la presencia del ion molecular a 216, correspondiente a la carbazolona **31**.

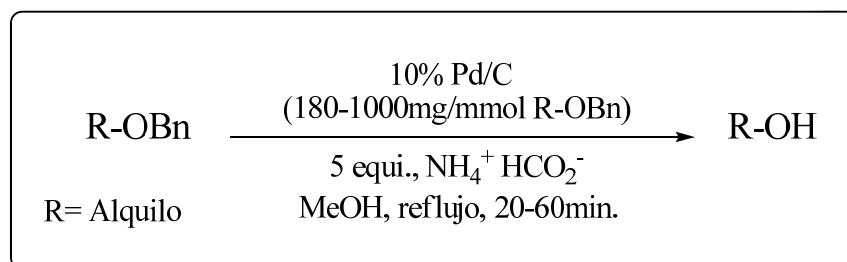
### 3.1.7.2.- SÍNTESIS DEL ALCOHOL 31: desbencilación de 30b.



#### Antecedentes

En la literatura se encuentran descritos numerosas metodologías de desbencilación, siendo la hidrogenación catalizada por Pd/C la más empleada<sup>283</sup>.

En el caso de éteres alifáticos, la desbencilación por hidrogenación catalítica también está ampliamente descrita. Así, Bieg y Szeja<sup>284</sup> dan cuenta de esta hidrogenación utilizando paladio /carbono y formiato amónico proporcionando una eliminación rápida y simple de los grupos *O*-bencilo en derivados de carbohidratos. Sin embargo, cuando el ácido fórmico es el donante de hidrógeno, se tiende a emplear una gran cantidad de paladio (**esquema 3.55**).



**Esquema 3.55**

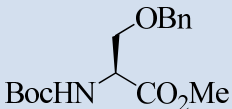
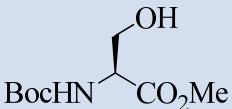
Mandal y McMurray<sup>285</sup> describen desbencilaciones con cantidades de paladio del 20% obteniendo muy buenos rendimientos, como se observa en la **tabla 3.5**.

<sup>283</sup> a) Weissman, S. A., Zewge, D., *Tetrahedron*, **2005**, 61, 7833. b) Greene, T. W., Wuts, P. G. M., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> edn, Wiley, New York, **1999**.

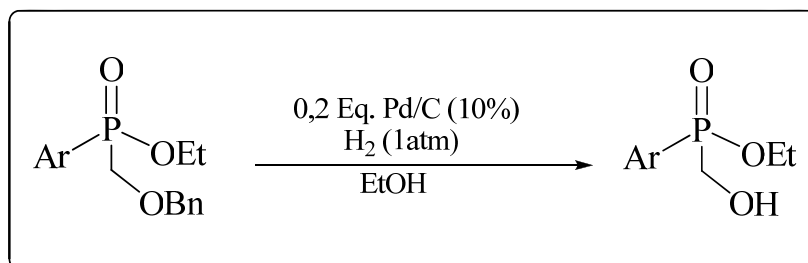
<sup>284</sup> Bieg, T., Szeja, W., *Synthesis*, **1985**, 76.

<sup>285</sup> Mandal, P., McMurray, J., *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 6556

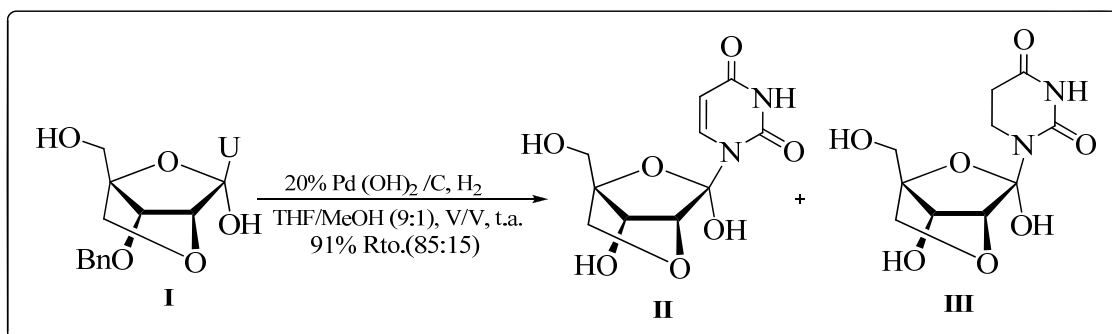
**Tabla 3.5**

Sustrato	Producto	Pd/C (wt-%)	T (min)	Rdto. (%)
		20	60	91

También Cristau *et al.*<sup>286</sup> detallan la preparación de derivados del ácido aril-hidroxi metil fosfinico, donde se describe la hidrogenólisis catalizada por Pd/C del grupo protector bencilo (**esquema 3.56**).


**Esquema 3.56**

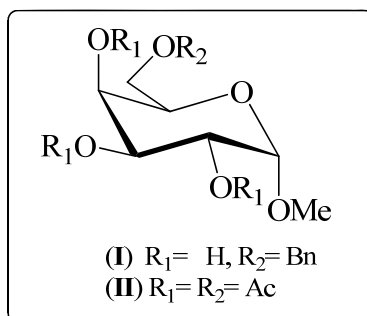
Por otra parte, Kumar, T. *et al.*<sup>287</sup> describen el proceso de desbencilación empleando el catalizador de Pearlman (20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C), que ofrece una relación notablemente mejorada en favor del diol deseado (**II**) sobre el producto reducido (**III**) (**esquema 3.57**).


**Esquema 3.57**

<sup>286</sup> Cristau, H., Hervé, A., Loiseau, F., Virieux, D., *Synthesis*, **2003**, 2216.

<sup>287</sup> Kumar, T. S., Kumar, P., Sharma, P. K., Hrdlicka, P., *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 7168.

Otro de los métodos que podemos citar es el descrito por Kartha y Field<sup>288</sup> en 1997, que emplean yodo para promover la desbencilación por acetólisis en la 6-*O*-bencilgalactosa (**I**) (esquema 3.58) como se observa en el en la tabla 3.6.



Esquema 3.58

Tabla 3.6

Compuesto	Tiempo de reacción	Rto.	Producto
<b>I</b>	24 h	>95%	<b>II</b>

El yoduro es conocido por ser un efectivo ácido de Lewis, por lo que con una alta concentración y amplio tiempo de reacción, puede efectuar una acetólisis selectiva de éteres bencilicos provenientes de alcoholes primarios, dando excelentes rendimientos; además de su sencillo manejo, puede disponerse fácilmente debido a su bajo costo.

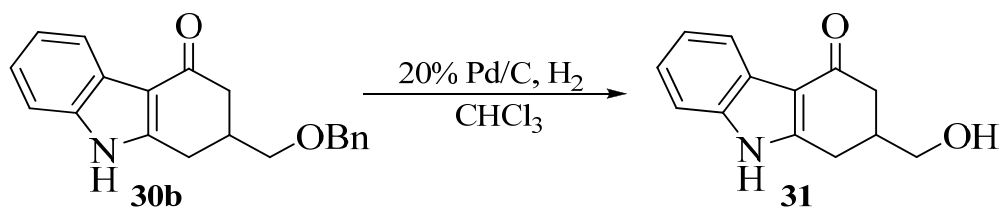
### Resultados propios

Para la desbencilación de **30b** se ensayaron básicamente tres procedimientos: la hidrogenación con Pd/C y Pd(OH)<sub>2</sub>/C, la ruptura con TMSI y la reacción con I<sub>2</sub>.

Para la desbencilación por hidrogenación catalítica se ensayaron varias condiciones experimentales, entre ellas variando el agente catalítico, con el uso de Pd/C y Pd(OH)<sub>2</sub>/C. Asimismo, también se llevaron a cabo modificaciones en la concentración del catalizador Pd/C empleándose entre 10 y 20%, y en el disolvente, con el uso de CHCl<sub>3</sub>, THF, EtOH.

<sup>288</sup> Kartha, R. K. P., Field, R. A., *Tetrahedron*, **1997**, 53, 11753.

Los mejores resultados se obtuvieron empleando 20% de Pd/C en CHCl<sub>3</sub> a reflujo, durante 48 horas; tras una sencilla purificación se obtuvo el producto **31** con un rendimiento de 84% (**esquema 3.59**).



**Esquema 3.59**

Considerando el disolvente, los mejores resultados se obtuvieron empleando CHCl<sub>3</sub> como se puede observar en la **tabla 3.7**, independientemente de la concentración de paladio los rendimientos bajaron en 20% aproximadamente con el empleo de THF. Tanto para el caso de Pd/C como para Pd(OH)<sub>2</sub>.

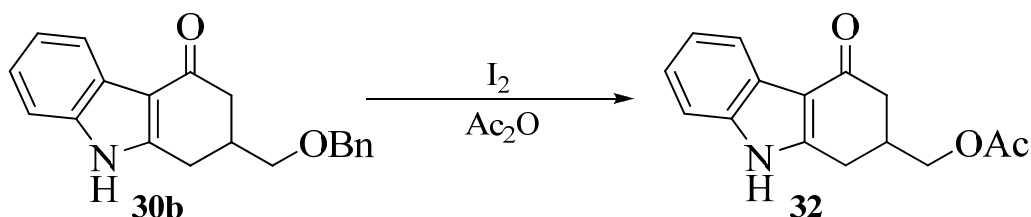
**Tabla 3.7**

Reactivo	Disolvente	T(°C)	Tiempo (horas)	Rto.(%)
10% Pd/C, H <sub>2</sub>	EtOH	35	120	-
	THF	35	120	-
	CHCl <sub>3</sub>	35	96	21
20% Pd/C, H <sub>2</sub>	THF	35	60	70
	CHCl <sub>3</sub>	35	48	84
20% Pd(OH) <sub>2</sub> /C, H <sub>2</sub>	THF/MeOH 9:1	35	36	49
	CHCl <sub>3</sub>	35	36	63
ITMS	CHCl <sub>3</sub>	25	48	31
I <sub>2</sub>	Ac <sub>2</sub> O	25	36	51

Otro de los procedimientos ensayados para la desbencilación de compuesto **30b**, fue el tratamiento con yoduro de trimetilsililo en CHCl<sub>3</sub> a temperatura ambiente (**tabla 3.6**), originando el compuesto **31** con 31% de rendimiento. Es una metodología algo

desfavorable principalmente por la difícil y compleja purificación, hecho que igualmente nos ocurrió en el caso de la desmetilación.

Igualmente se realizó el ensayo para la desbencilación por acetilación con  $I_2$  en anhídrido acético (**esquema 3.60**), en este caso obtuvimos el derivado acetilado **32** con un 51% de rendimiento, procedimiento que fue de fácil elaboración y purificación.



**Esquema 3.60**

El acetato **32** fue identificado por datos físicos y espectroscópicos.

El espectro de IR mostró una banda  $3072\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al NH y una banda muy intensas a  $1735\text{ cm}^{-1}$  correspondientes al grupo carbonilo del acetato.

En el espectro de  $^1\text{H-RMN}$  destacó la aparición del multiplete perteneciente al grupo metileno unido al acetato a 4,15-4,18 ppm ( $-\text{CH}_2\text{-OCOCH}_3$ ).

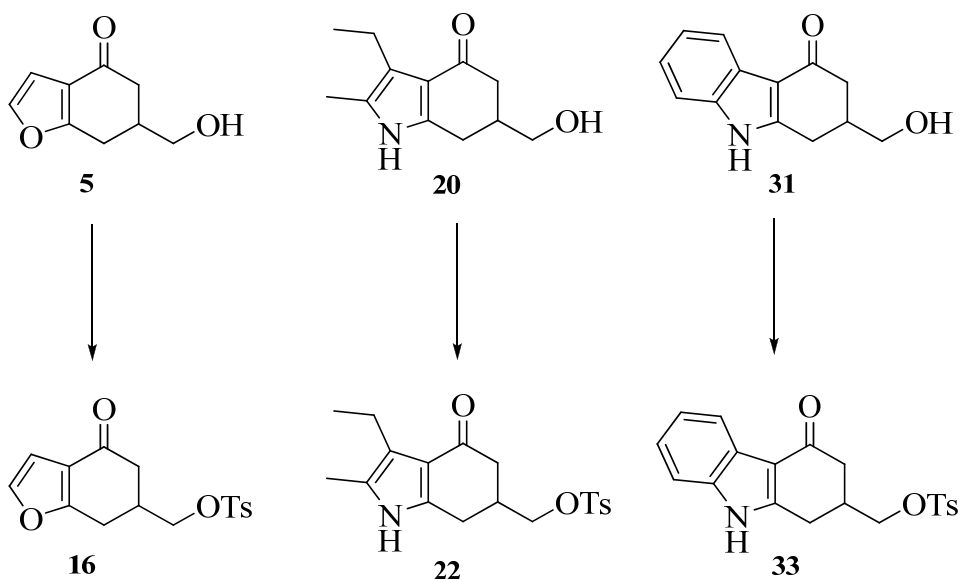
En el espectro de  $^{13}\text{C-RMN}$  se apreció la señal perteneciente al metileno ( $-\text{CH}_2\text{OAc}$ ) desplazada a campo más alto a 66,8 ppm, con respecto al metileno ( $-\text{CH}_2\text{OBn}$ ) en **30b** (72,6 ppm).

En el espectro de masas lo más característico es la presencia del ion molecular a 257, correspondiente a **32**.



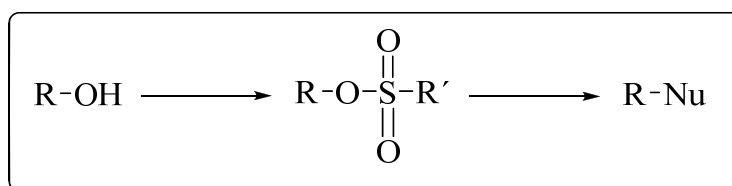
### 3.1.8.- FORMACIÓN DE LOS TOSILATOS: OBTENCIÓN DE

- 6-(*p*-Tolilsulfonilo)-6,7-dihidrobenzo[*b*]furan-4(5*H*)-ona, 16.
- 3-etil-6-(*p*-tolilsulfonilo)-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5*H*)-ona, 22.
- 2-(*p*-Tolilsulfonilo)-1,2-dihidrocabazol-4(3*H*)-ona, 33.



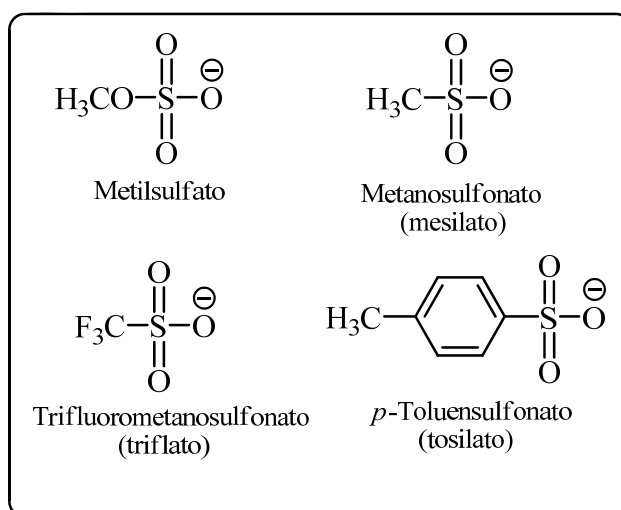
#### Antecedentes

Las sustituciones nucleofílicas de alcoholes requieren de la transformación previa de la función hidroxilo en un grupo saliente (**esquema 3.61**). Un ‘buen’ grupo saliente debe formar un enlace C-X débil y altamente polarizado, de modo que cuando éste se rompa, X<sup>-</sup> sea un ión estable. Por ello, la aptitud de los grupos salientes en las reacciones de sustitución nucleofílica tipo S<sub>N</sub>2 está relacionada con la fuerza de la base: cuanto más débil sea X<sup>-</sup> como base, por lo tanto más fuerte su ácido conjugado HX, mejor funcionará X<sup>-</sup> como grupo saliente. Los haluros son los más empleados con este fin, sin embargo, algunos derivados de azufre, iones sulfonato y sulfato son también buenos grupos salientes.



**Esquema 3.61** Sulfonatos como intermedios en la sustitución nucleofílica del grupo hidroxilo de los alcoholes.

En ocasiones, cuando conviene que los grupos salientes no sean buenos nucleófilos, el empleo de los tosilatos y mesilatos resulta ser una buena alternativa frente a los típicos haluros (**esquema 3.62**). Los aniones sulfonatos están estabilizados por resonancia, y su carga difusa hace que no sean buenos nucleófilos. Sin embargo, son poseedores de diversas cualidades que los convierten en buenos grupos salientes: 1) son bases débiles, 2) estables debido a la resonancia del ión desplazado y 3) el enlace sulfonato es relativamente débil.



**Esquema 3.62**

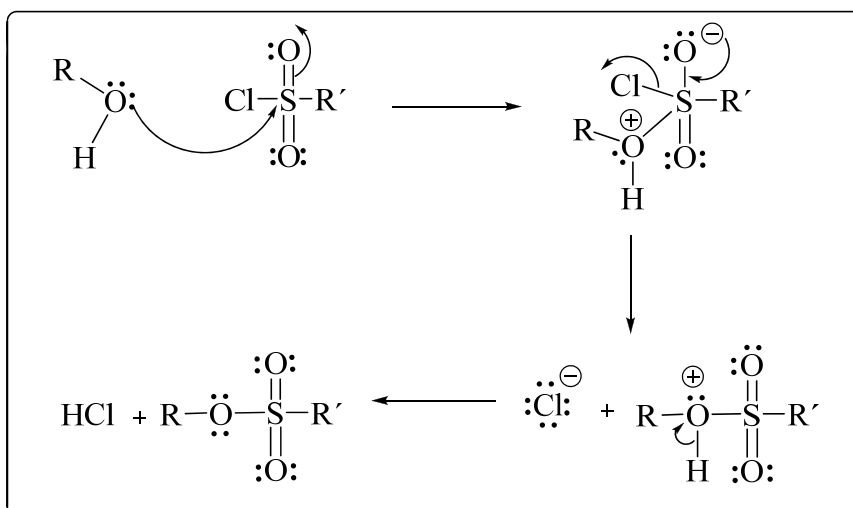
Los sulfonatos de alquilo tales como mesilato o tosilato, contienen grupos salientes excelentes y pueden ser preparados fácilmente a partir de sus correspondientes cloruros de sulfonilo y un alcohol. Además, se acostumbra al añadir una base débil como piridina u otra amina terciaria para retirar del medio el HCl formado.

A diferencia de otros compuestos como los éteres derivados del tribromuro de fósforo o del cloruro de tionilo, los sulfonatos de alquilo suelen ser sólidos cristalinos que pueden aislarse y purificarse antes de posteriores etapas de reacción. Otra ventaja es

que pueden usarse con gran cantidad de nucleófilos para dar los correspondientes productos de sustitución.

### Mecanismo de reacción

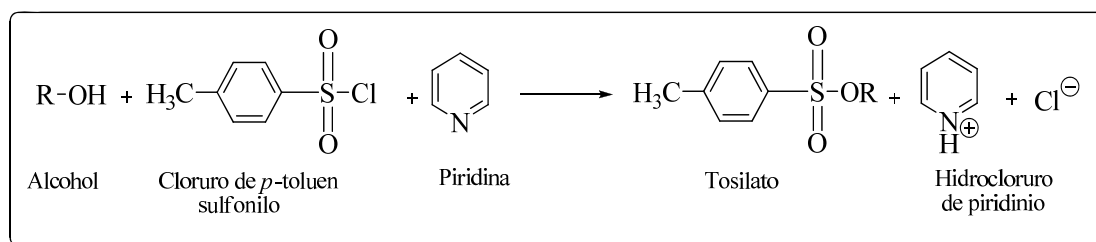
Los alcoholes se transforman en sulfonatos mediante la reacción con un cloruro de sulfonilo en una disolución de piridina, ejerciendo esta base una doble función: disolvente de reacción y un agente neutralizador de HCl formado en el seno de la reacción. De esta manera, el mecanismo de reacción se resume en el siguiente esquema (**esquema 3.63**):



**Esquema 3.63**

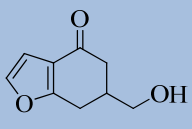
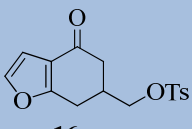
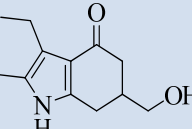
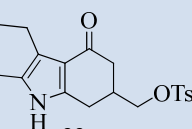
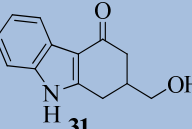
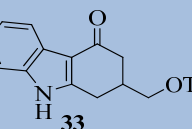
Los tosilatos se preparan directamente por reacción del alcohol con cloruro de *p*-toluensulfonilo en piridina seca y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina (DMAP). Sólo el enlace O-H del alcohol se rompe, el enlace C-O queda intacto (**esquema 3.64**)<sup>289</sup>.

<sup>289</sup> a) Fieser, L. F., Fieser, M., *Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 1, Wiley, New York, **1967**, p. 1179.  
 b) Kabalka, G., Varma, M., Varma, R., Srivastava, P., Knapp, F. F. Jr., *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 2386.  
 c) Fürst, A., Koller, F., *Helv. Chim. Acta*, **1947**, 30, 1454. b) Caamaño, O., Gómez, G., Fernández, F., García, M. D., García-Mera, X., De Clercq, E., *Synthesis*, **2004**, 17, 2855.


**Esquema 3.64**
**Resultados propios.**

Los tosilatos de los alcoholes **5**, **20** y **31** fueron obtenidos por reacción con cloruro de *p*-toluensulfonilo en piridina a 0°C durante 24 horas. Los tosilatos **16**, **22** y **33** fueron obtenidos con rendimientos que van de 67 a 89% respectivamente, según se resume en la siguiente tabla:

**Tabla. 3.8.(\*)**

Alcohol	Tosilato	Rto. (%)	P.F. (°C) (sol. recr.)	Fórmula molecular A.E.c/A.E. e
 <b>5</b>	 <b>16</b>	72	104-105 Isopropanol	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> O <sub>5</sub> S C:59,98; H:5,03; S: 10,00 C:59,76; H:4,96; S: 9,08
 <b>20</b>	 <b>22</b>	67	153-154 Tolueno	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> S C:63,14; H:6,41; N: 3,88 C:62,90; H:6,60; N: 3,98
 <b>31</b>	 <b>33</b>	89	215-216 EtOH	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub> S C:65,02; H:5,18; N: 3,79 C:65,26; H:4,98; N: 3,97

(\*)(sol. recr): solvente de recristalización; A.E. calculado /A.E. encontrado;

Todos los tosilatos fueron caracterizados e identificados por sus datos físicos y espectroscópicos (IR, RMN, masas).

En los espectros de IR se observa en los tres casos la desaparición de la banda del alcohol O-H alrededor de  $3400\text{ cm}^{-1}$  y la aparición de las bandas de vibración de tensión del grupo  $\text{SO}_2$ . La aparición de los picos correspondientes al grupo tosilato en el espectro RMN confirmó en todos los casos la introducción del grupo saliente. En el espectro de  $^{13}\text{C}$  se produce un desplazamiento a campo bajo de aproximadamente 6 ppm en la señal correspondiente al grupo metileno enlazado al tosilato debido a un menor efecto apantallante del TsO- respecto al grupo HO-. Los datos espectroscópicos más relevantes se encuentran recogidos en la siguiente **tabla 3.9**:

**Tabla 3.9.** Datos espectroscópicos relevantes

Alcohol	$\delta(\text{ppm})$ -CH <sub>2</sub> - OH	Tosilato	$\delta(\text{ppm})$ -CH <sub>2</sub> -OTs	$\nu (\text{cm}^{-1})^{(*)}$			EM ( <i>m/z</i> )
				SO <sub>2</sub> st as	SO <sub>2</sub> st sim	S-O st	
<b>5</b>	65,8	<b>16</b>	71,9	1372	1175	965	166 (IE)
<b>20</b>	66,9	<b>22</b>	72,9	1371	1173	970	361 (IE)
<b>31</b>	65,1	<b>33</b>	73,3	1357	1175	946	370 (IQ)

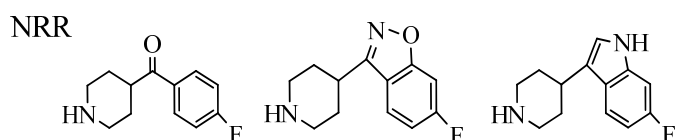
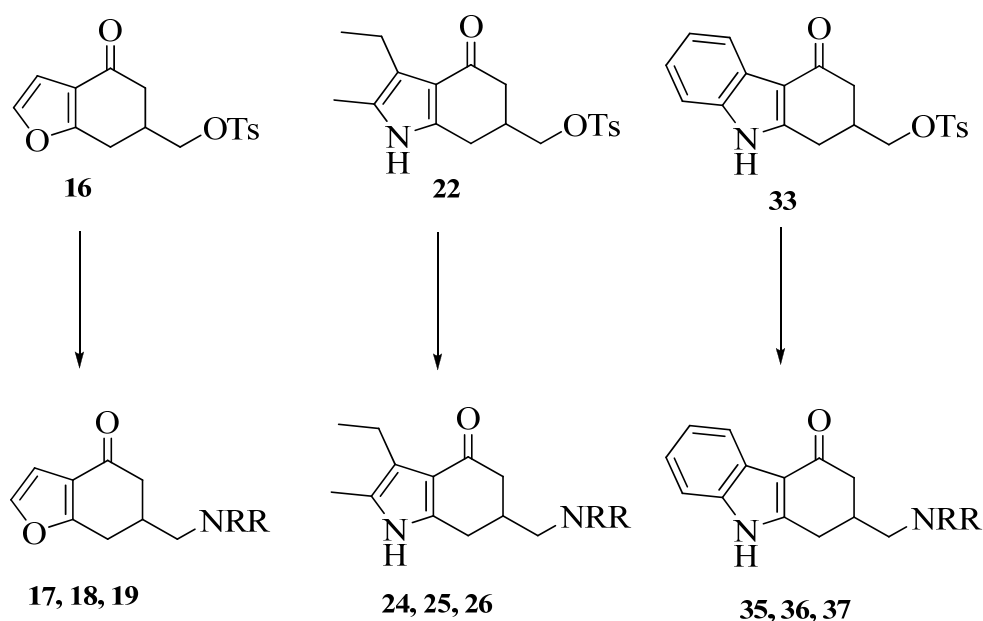
(\*) st as: vibración de tensión asimétrica; st sim: vibración de tensión simétrica

En los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN lo más significativo es la aparición para las tres series de productos, los protones correspondientes al fenilo del grupo tosilato a 7,35 y 7,78 ppm (serie furano); 7,36 y 7,78 ppm (serie pirrol); 7,48 y 7,81 ppm (serie carbazol).

### 3.1.9.- OBTENCIÓN DE LAS AMINAS FINALES:

- 6-(Aminometil)-6,7-dihidrobenzo[b]furan-4(5H)-onas, 17, 18 y 19.
- 3-Etil-6-(aminometil)-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5H)-onas, 24, 25 y 26.
- 2-(Aminometil)-1,2-dihidrocarbazol-4(3H)-onas, 35, 36, 37.

#### 3.1.9.1.- VÍA TOSILATO:



#### Antecedentes.

La sustitución nucleófila de sulfonatos por aminas es un método clásico ampliamente empleado en el campo de la química orgánica sintética por los excelentes resultados que proporciona.<sup>290</sup>

La aptitud de los grupos salientes en las reacciones de sustitución nucleofílica de tipo S<sub>N</sub>2 está relacionada con la fuerza de la base: cuanto más débil sea X<sup>-</sup> como base, y

<sup>290</sup> Sekera, V. C., Marvel, C. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1933**, 55, 345.

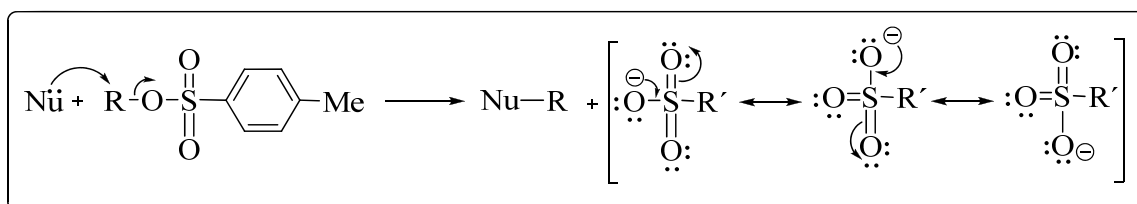
por lo tanto más fuerte su ácido conjugado HX, mejor funcionara  $X^-$  como grupo saliente.

Otras entidades que actúan como bases débiles son también buenos grupos salientes. Ejemplos típicos son derivados del azufre del tipo  $ROSO_3^-$ , tales como el ion metilsulfato ( $CH_3OSO_3^-$ ), y varios iones sulfonatos. Sus ácidos conjugados son muy fuertes, comparables a los ácidos metanosulfónico y sulfúrico, debido principalmente a la estabilización por resonancia de los correspondientes aniones.

Estas reacciones resultan útiles para convertir un alcohol en un nuevo derivado en el cual un nucleófilo ha desplazado al grupo hidroxilo. Esto es muy importante porque, en contraste con los haluros de hidrógeno y los ácidos sulfónicos, el agua tiene un  $pK_a$  muy alto y, por consiguiente, el hidróxido es un grupo saliente muy pobre. Sin embargo su conversión en sulfonato permite la formación directa de productos de sustitución nucleófila.<sup>291</sup>

### Mecanismo

En el caso de los sulfonatos de alquilo primarios, la reacción transcurre a través de un mecanismo clásico de sustitución nucleofílica bimolecular  $S_N2$  (**esquema 3.65**). El nucleófilo en nuestro caso concreto son las diferentes aminas secundarias.



**Esquema 3.65**

Las formas resonantes del anión tosilato ponen de manifiesto la eficiente deslocalización de la carga negativa, y por tanto su carácter de buen grupo saliente.

<sup>291</sup> Vollhardt, K. P. C., Schore, N. E., "Química Orgánica", 5ª Edición. Ed. Omega., Barcelona. 2007, 243.

### **Resultados propios.**

La obtención de las aminas finales **17**, **18** y **19** de la serie benzofurano, **24**, **25** y **26** del indol y **35**, **36** y **37** de la serie carbazol, se realizó vía desplazamiento del grupo tosilo con las correspondientes aminas.

La reacción se efectuó en el seno de acetonitrilo, a reflujo, empleando cantidades molares dobles de amina que de tosilo obteniéndose de esta forma como sólidos cristalinos los productos finales **17**, **18** y **19**, a partir del tosilo **16**, y los compuestos **24**, **25** y **26**, a partir del tosilo **22**.

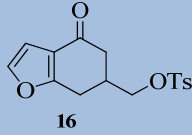
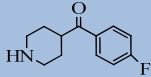
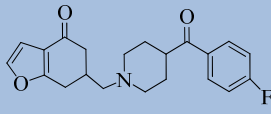
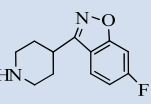
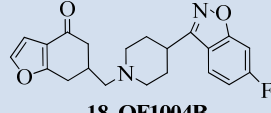
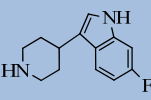
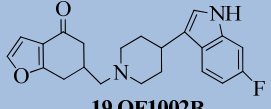
En el caso del sistema carbazol (tosilo **33**), la reacción se llevo a cabo en el seno de *N*-metil-2-pirrolidona (NMP) empleando como en todas las reacciones 2 equivalentes de la amina secundaria por mol de tosilo **33**, dando los diferentes productos finales **35**, **36** y **37** como sólidos cristalinos.

Las aminocetonas **17**, **18** y **19**, de la serie de furano, se disolvieron en éter anhidro y sobre la disolución resultante se añadió una disolución de éter seco saturado de cloruro de hidrógeno seco, hasta pH ligeramente ácido. Rápidamente precipitó un sólido blanco correspondiente al hidrocloreuro formado, el cual se recogió por filtración (el filtrado se lavó numerosas veces con éter anhidro) y se recristalizó con el disolvente adecuado. Los hidrocloreuros son productos sólidos cristalinos, blancos y estables que se emplearon como tales en las determinaciones analíticas y en las valoraciones de las afinidades a receptores y/o actividades farmacológicas.



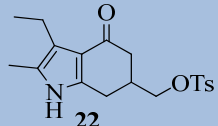
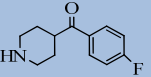
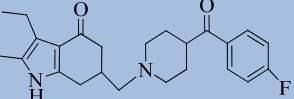
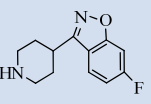
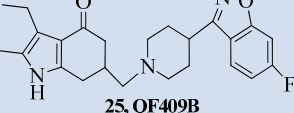
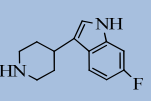
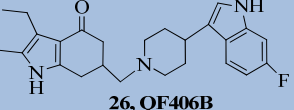
En las siguientes tablas se muestran las condiciones de reacción para cada uno de los compuestos pertenecientes a las diferentes series (benzofurano, indol y carbazol).

**Tabla 3.10.- Serie benzofurano**

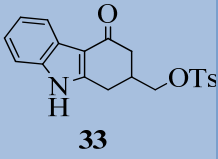
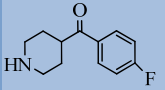
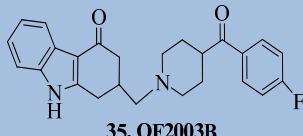
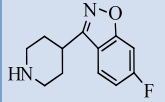
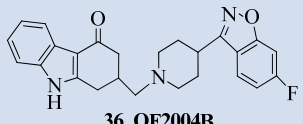
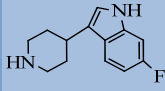
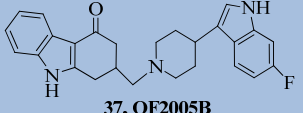
Tosilato	Amina	Disolvente	Amina final	Rto.(%)	P.F.(°C)
 16		CH <sub>3</sub> CN	 17, QF1003B	75	112-113 257-258*
		CH <sub>3</sub> CN	 18, QF1004B	85	122-125 275-276*
		CH <sub>3</sub> CN	 19, QF1002B	68	181-183 247-248*

\*Punto de fusión correspondiente al clorhidrato

**Tabla 3.11.- Serie indol**

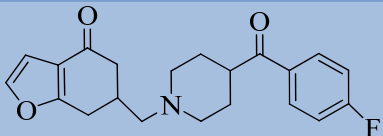
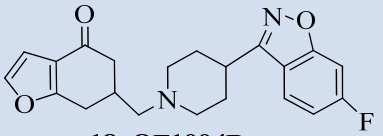
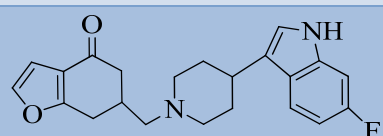
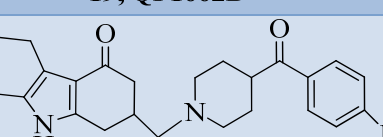
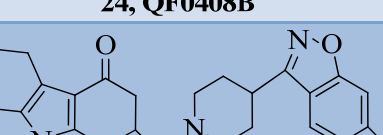
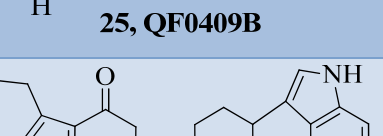
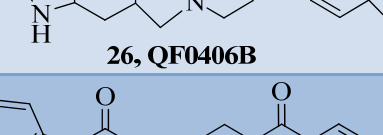
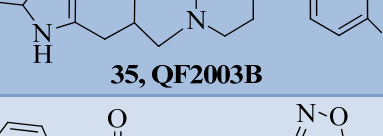
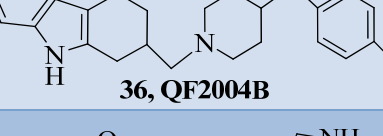
Tosilato	Amina	Disolvente	Amina final	Rto.(%)	P.F.(°C)
 22		CH <sub>3</sub> CN	 24, QF408B	40	162-164
		CH <sub>3</sub> CN	 25, QF409B	65	203-205
		CH <sub>3</sub> CN	 26, QF406B	67	126-128

**Tabla 3.12.- Serie carbazol**

Tosilato	Amina	Disolvente	Amina final	Rto.(%)	P.F.(°C)
 <b>33</b>		NMP	 <b>35, QF2003B</b>	55	217-219
		NMP	 <b>36, QF2004B</b>	57	228-229
		NMP	 <b>37, QF2005B</b>	72	201-203

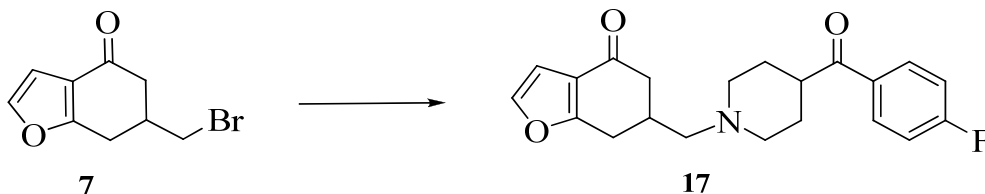
Todas las aminas fueron caracterizadas por sus datos físicos y espectroscópicos, demostrando en todos los casos que los espectros correspondían a las aminas deseadas mostrándose los datos más característicos resumidos en la siguiente tabla:

**Tabla 3.13**

Amina	$\delta(\text{ppm})$ -CH <sub>2</sub> -NRR	EM (m/z)	Fórmula molecular A.E.c/A.E.e (*)
 <b>17, QF1003B</b>	62,97	356 (IE)	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> ·HCl·0,3H <sub>2</sub> O C:64,49; H:5,99; N:3,53 C:63,56; H:6,15; N:3,52
 <b>18, QF1004B</b>	63,05	368 (IE)	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ·HCl·0,1H <sub>2</sub> O C:62,02; H:5,50; N:6,89 C:62,16; H:5,77; N:6,77
 <b>19, QF1002B</b>	63,06	366 (IE)	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ·HCl·1,55H <sub>2</sub> O C:61,33; H:6,34; N:6,50 C:61,67; H:6,73; N:6,27
 <b>24, QF0408B</b>	63,86	396 (IE)	C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ·0,7H <sub>2</sub> O·0,1CHCl <sub>3</sub> C:68,75; H:7,30; N:6,65 C:68,80; H:7,33; N:6,60
 <b>25, QF0409B</b>	63,51	409 (IE)	C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ·0,15H <sub>2</sub> O C:70,09; H:6,91; N:10,22 C:70,24; H:6,91; N:10,08
 <b>26, QF0406B</b>	65,04	407 (IE)	C <sub>25</sub> H <sub>30</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ·0,55H <sub>2</sub> O·0,2C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> C:72,40; H:7,86; N:9,67 C:72,20; H:8,08; N:9,90
 <b>35, QF2003B</b>	63,27	404 (IQ)	C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> C:74,24; H:6,23; N:6,93 C:74,41; H:5,97; N:6,81
 <b>36, QF2004B</b>	63,11	417 (IE)	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ·0,7H <sub>2</sub> O C:68,38; H:6,06; N:9,57 C:68,05; H:5,67; N:9,53
 <b>37, QF2005B</b>	61,74	415 (IE)	C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ·1,55H <sub>2</sub> O·0,45CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> C:63,14; H:6,41; N:3,88 C:62,90; H:6,60; N:3,98

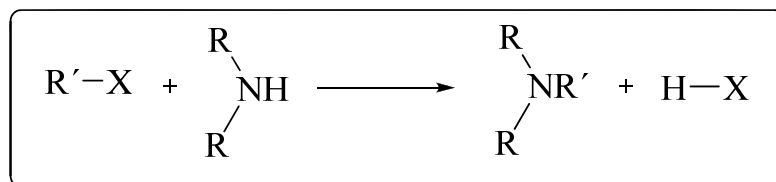
(\*)A.E.c: análisis elemental calculado; A.E.e: análisis elemental experimental.

### 3.1.9.2.- VÍA BROMURO: Obtención de la 6-[4-(4-Fluorobenzoyl)piperidin-1-il]metil]-6,7-dihidrobenzo[b]furan-4(5H)-ona, 17.



#### Antecedentes

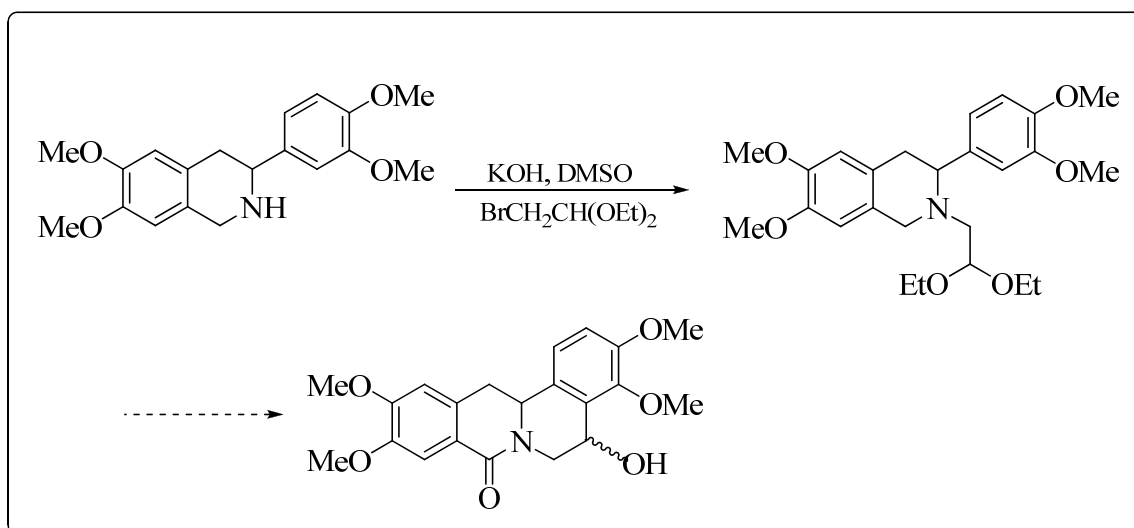
La sustitución nucleofílica de haluros por aminas es un método ampliamente utilizado en el campo de la química orgánica sintética. Los haluros son, en general, los más empleados como grupos salientes y la reacción entre haluros de alquilo y aminas secundarias es un método muy útil para la preparación de aminas terciarias (**esquema 3.66**). La velocidad de reacción puede ser incrementada mediante la adición de una base no nucleofílica que sirve para eliminar el protón de la forma  $R_2NH_2^+$  o  $R_3NH^+$ , liberando así la amina, que atacará a otra molécula de  $RX$ .



**Esquema.3.66**

Se encuentran recogidos en la literatura numerosísimos ejemplos de esta reacción. Así, para el caso de una amina secundaria, por ejemplo, Domínguez y colaboradores<sup>292</sup> describen la síntesis de la *N*-(2,2-dietoxietil)-6,7-dimetoxi-3-(3,4-dimetoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, con un rendimiento del 88%, vía alquilación de una isoquinolina con bromoacetaldehído dietilacetal empleando una solución de KOH en dimetilsulfóxido (DMSO) y calentando la mezcla de reacción a 80 °C por espacio de 4 horas, como uno de los pasos empleados en el desarrollo de una nueva ruta para la obtención de 5-hidroxi-8-oxoprotuberberina (**esquema 3.67**).

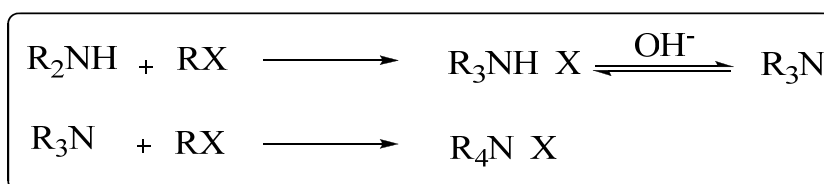
<sup>292</sup> Domínguez, E., Vicente, T., Martínez de Marigorta, E., Carrillo, L., Badía, D., *Heterocycles*, **1993**, 36, 2067.



Esquema 3.67

### Mecanismo

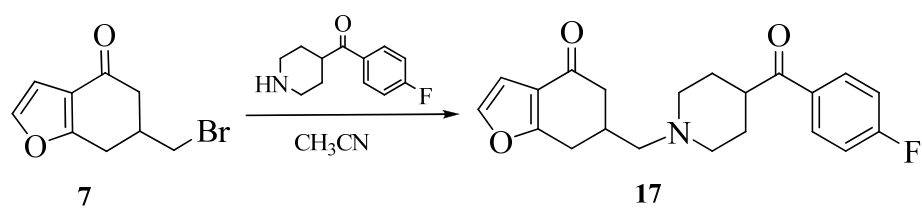
Cuando se trata de la alquilación de una amina secundaria con un halogenuro de alquilo primario, el proceso transcurre a través de una sustitución nucleofílica bimolecular  $S_N2$  que consta de dos etapas: el primer paso involucra un ataque  $S_N2$ , cuyo producto de reacción inmediato es la amina terciaria protonada, y un segundo paso en el que la sal cede el protón a una base fuerte obteniéndose la amina libre (**esquema 3.68**), la utilización de esta base es necesaria en el caso de aminas secundarias o terciarias ya que éstas no son suficientemente básicas.



Esquema 3.68

### Resultados propios

Hemos realizado la síntesis de la amina **17** a partir de la reacción del bromoderivado **16** y 2 equivalentes de la 4-(6-fluorobenzisoxazol-3-il)piperidina en el seno de acetonitrilo a reflujo, obteniendo la correspondiente amina **17** con rendimientos de un 35% (**esquema 3.69**).

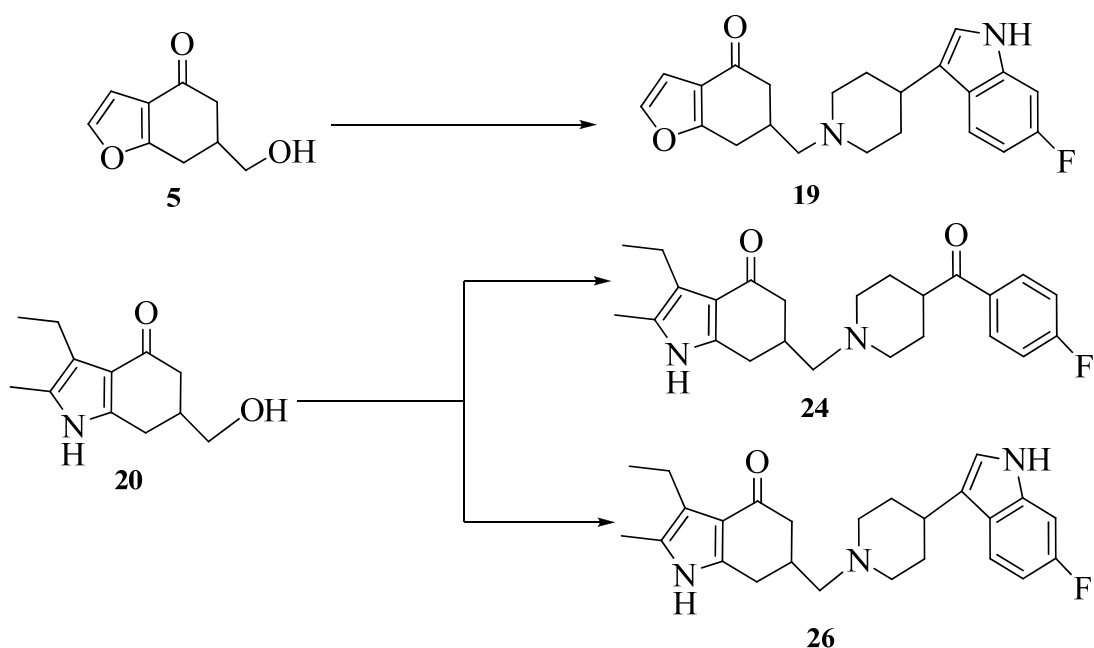


**Esquema 3.69**

El compuesto fue caracterizado e identificado por sus datos físicos y espectroscópicos, que fueron coincidentes con los obtenidos a partir del tosilato **16**.

### 3.1.9.3.- OBTENCIÓN DIRECTA DESDE EL ALCOHOL. SÍNTESIS DE:

- 6-[(4-(6-Fluoroindol-3-il)piperidin-1-il)metil]-6,7-dihidrobenzofuran-4(5H)-ona, 19.
- 3-Etil-6-[(4-(4-fluorobenzoil)piperidin-1-il)metil]-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5H)-ona, 24.
- 3-Etil-6-[(4-(6-fluoroindol-3-il)piperidin-1-il)metil]-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5H)-ona, 26.



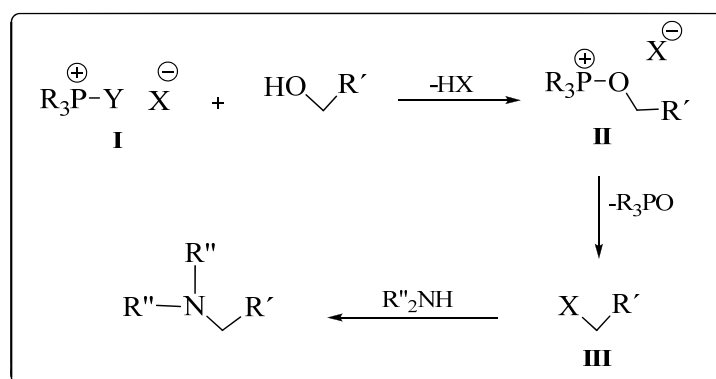
#### Antecedentes

Unos de los procedimientos más frecuentes para la preparación de aminas terciarias es la *N*-alquilación de aminas secundarias por tratamiento con agentes alquilantes (haluros de alquilo, sulfonatos, oxiranos, etc.) o alquilación reductiva con aldehídos o cetonas. Pocos agentes alquilantes con grupos farmacofóricos interesantes son, sin embargo comercialmente disponibles y muchos de ellos son tóxicos. Por otra parte, los aldehídos son a menudo inestables y no pueden ser almacenados durante un largo tiempo.

Si bien, en general, las sustituciones nucleofílicas de alcoholes requieren de la transformación previa de la función hidroxilo en haluro o sulfonato, se encuentran

recogidos en la literatura algunos procedimientos que llevan a cabo la alquilación de aminas con alcoholes mediante la generación *in situ* de intermedios reactivos.

Zaragoza y Stephensen<sup>293</sup> encontraron que las sales de fosfonio (**I**) son excelentes mediadores en la alquilación directa de aminas a alcoholes, debido a la fuerza de enlace fósforo-oxígeno (P-O). Las sales de fosfonio (**I**) reaccionan selectivamente con alcoholes, incluso en presencia de aminas secundarias originando una sal de alcoxfosfonio (**II**), la cual reacciona rápidamente con nucleófilos aniónicos o con nucleófilos neutros y por lo general no reaccionan con las aminas, pero que se convierte en (**III**). El anión X<sup>-</sup> tiene que ser un buen grupo saliente, de modo que el intermedio (**III**) es suficientemente reactivo para alquilar la amina (**esquema 3.70**).



**Esquema 3.70**

Otras sales de fosfonio  $[\text{Ph}_3\text{P}^+\text{-N(Me)Ph}][\text{I}^-]$ <sup>294</sup> así como el fosforano  $\text{Ph}_3\text{P}(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_2$ <sup>295</sup>, han sido usadas para alquilar aminas a partir de alcoholes, pero estos reactivos son altamente sensibles al agua y llevan a la formación de diversos subproductos ( $\text{Ph}_3\text{PO}$ ,  $\text{PhNHMe}$ ) que son difíciles de separar de las aminas terciarias deseadas.

Dentro de las consideraciones de esta metodología podemos señalar:

- La reacción es específica para alcoholes primarios
- Requiere calor y la presencia de una amina terciaria

<sup>293</sup> Zaragoza, F., Stephensen, H., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 1841.

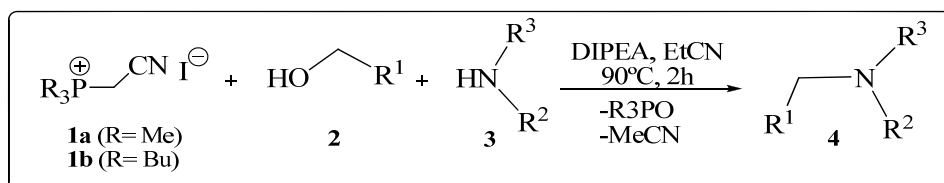
<sup>294</sup> Tanigawa, Y., Murahashi, S., Moritani, I., *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 16, 471.

<sup>295</sup> Kubota, T., Miyashita, S., Kitazume, T., Ishikawa, N., *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 5052.



- Entre los disolventes adecuados para esta reacción, además del propionitrilo, se encuentra el acetonitrilo y dioxano, pero en propionitrilo a 90 °C la reacción es homogénea y transcurre más rápido que en dioxano (90 °C) o que en acetonitrilo (81 °C).
- Las alquilaciones con ioduro de trimetilfosfonio poseen como ventaja particular que el subproducto formado (Me<sub>3</sub>PO) es soluble en agua, pudiendo separarlo fácilmente del producto de interés.
- Para la preparación de la sal de trifenilfosfonio (CH<sub>3</sub>P<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>CN)<sup>-</sup>I<sup>-</sup>, un exceso de iodoacetnitrilo, hace que obtengamos un sólido coloreado y con bajo rendimiento después de la recristalización.

Dentro de los compuestos estudiados por Zaragoza y Stephensen<sup>296</sup>, en la siguiente tabla (**tabla 3.14**) se recogen algunos de los ejemplos de esta *N*-alquilación intramolecular de aminas secundarias con sales de fosfonio.


**Tabla 3.14**

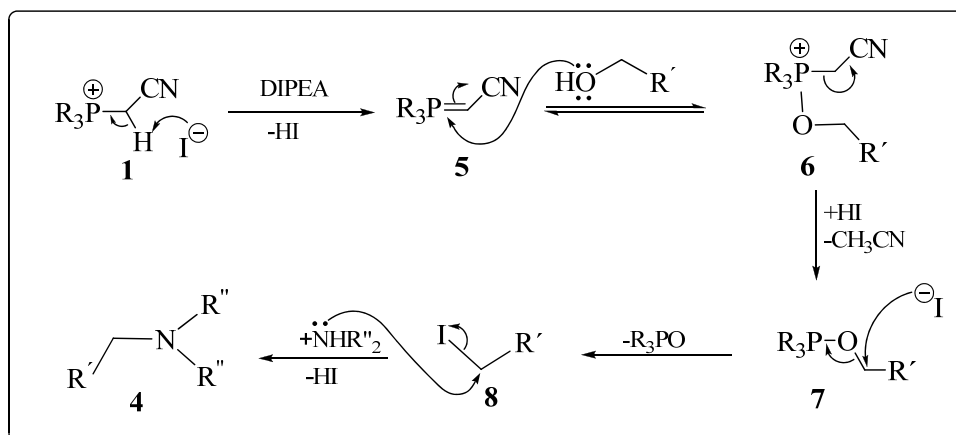
Alcohol (2)	Amina (3)	Producto (4)	Rto. (%)
			74
			83
			70
			68

<sup>296</sup> Zaragoza, F., Stephensen, H., *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 2518.

## Mecanismo

El mecanismo propuesto<sup>297</sup> para la *N*-alquilación de aminas secundarias a partir de alcoholes primarios se muestra en el **esquema 3.71**: las sales de fosfonio promueven directa y eficientemente la *N*-alquilación intermolecular de aminas a partir de alcoholes, donde el alcohol primario es convertido en un agente alquilante que en un segundo paso de reacción alquila a la amina.

Las sales de (cianometil)-fosfonio ( $pK_{HA}$  7) pueden ser desprotonadas por la diisopropiletilamina (DIPEA) y pueden entonces reaccionar con el alcohol para originar el intermedio **6** (**esquema 3.71**). La termólisis posterior de **6** en presencia de yoduro y DIPEA conduce a la ruptura del enlace P-C y la liberación de  $CH_3CN$  para obtener el yoduro alcoxifosfonio **7**, que se descompone fácilmente para originar yoduro de alquilo **8**; éste posteriormente reacciona con la amina para originar aminas terciarias **4** o sales de amonio cuaternario si se emplea un exceso de alcohol y yoduro de fosfonio.

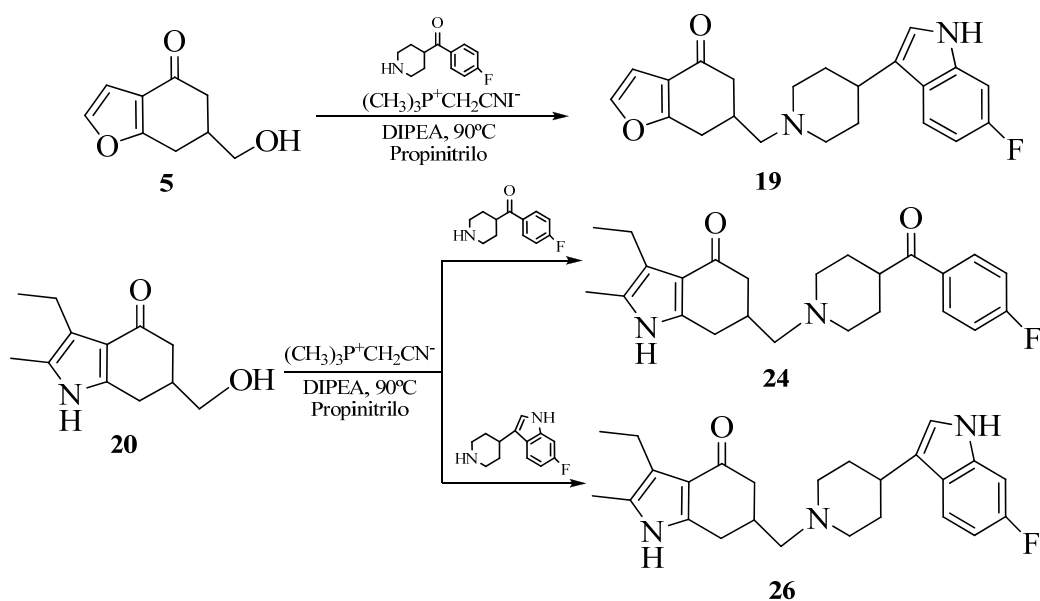


Esquema 3.71

## Resultados propios

La obtención de las aminoheterocicloalcanonas **19**, **24** y **26** se llevó a cabo por la *N*-alquilación de las aminas secundarias [4-(4-fluorobenzoyl)piperidina] y [4-(6-fluoro-1H-indol-3-il)piperidina] con los alcoholes **5** y **20** (**esquema 3.72**).

<sup>297</sup> a) Grayson, M., Keough, P. T., *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 3919. b) Pappas, J. J., Gancher, E., *J. Org. Chem.*, **1966**, 31, 1287.


**Esquema 3.72**

La reacción de *N*-alquilación de la [4-(4-fluorobenzoyl)piperidina] con el alcohol **20** se llevó a cabo en presencia de yoduro de (cianometil)(trifenil)fosfonio y DIPEA en el seno de propionitrilo; pasadas las 16 horas se le añadió 0,6 equivalentes de yoduro de (cianometil)(trifenil)fosfina y 0,65 equivalentes de DIPEA, se dejó a reflujo hasta 28 horas. Se obtuvo el alcohol de partida con un 15% y la correspondiente amina terciaria **24** con 46% de rendimiento.

La reacción de *N*-alquilación se realizó de igual forma para la 4-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)piperidina con los alcoholes **5** y **20**, con las mismas condiciones descritas anteriormente, en el seno de propionitrilo, dando lugar a las aminas **19** y **26** con rendimientos de 22 y 36%, respectivamente.

El yoduro de (cianometil)(trifenil)fosfonio fue preparado por reacción de iodoacetónitrilo y una solución de trifetilfosfina en tolueno, obteniéndolo como un sólido blanco cuyos datos físicos y espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura<sup>298</sup>.

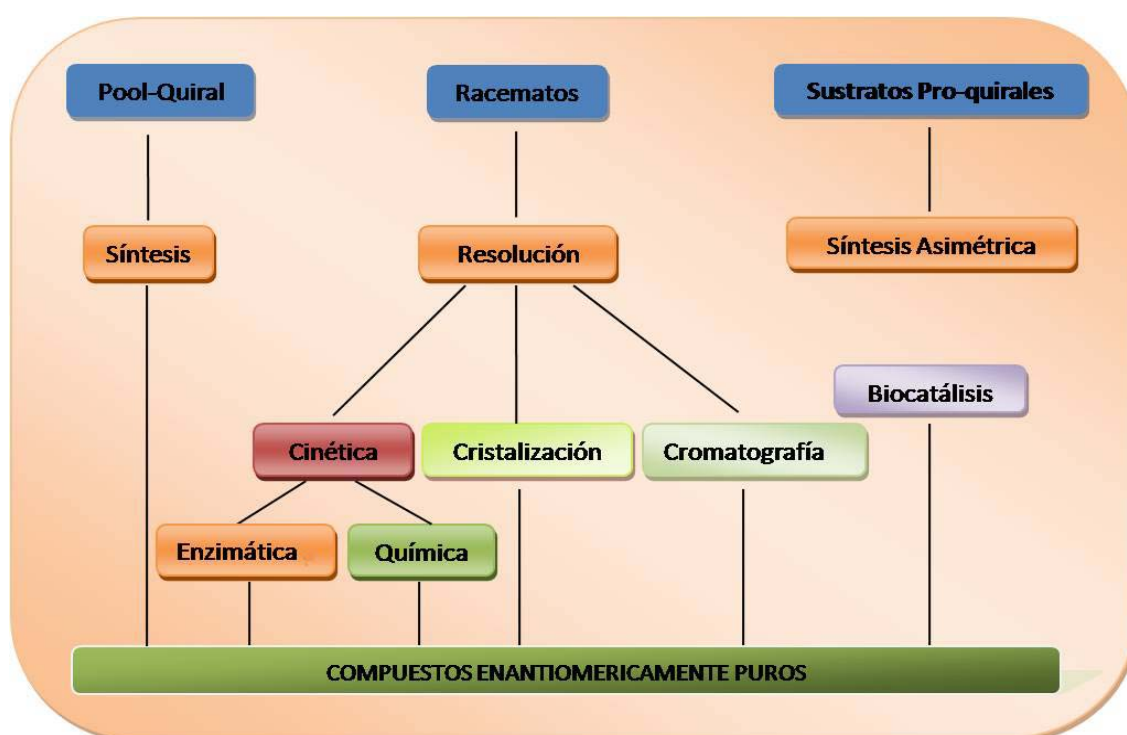
Los productos **19**, **24** y **26**, obtenidos por esta metodología, fueron caracterizados e identificados inequívocamente mediante datos físicos y espectroscópicos, coincidentes con las aminas ya descritas por la anterior metodología.

<sup>298</sup> Ver referencia 296 (Zaragoza y Stephensen, **2001**).

### 3.1.10.- OBTENCIÓN DE INTERMEDIOS ENANTIOMÉRICAMENTE PUROS

#### 3.1.10.1- ESTRATEGIAS EMPLEADAS PARA OBTENER COMPUESTOS ENANTIOMÉRICAMENTE PUROS

En la preparación de compuestos enantioméricamente puros se persigue el empleo de un método eficaz y práctico. Sin embargo, la elección de la estrategia raramente es sencilla ya que son numerosos los factores (rendimiento, reactivos, tiempo, entre otros) que pudieran influir en la efectividad del método. Existen diferentes métodos divididos en tres categorías dependiendo del tipo de material de partida (**Figura 3.1**).



**Figura 3.1.-** Métodos para Obtener Compuestos Enantioméricamente Puros<sup>299</sup>.

Los métodos alternativos para la síntesis de compuestos ópticamente puros pueden dividirse en tres categorías dependiendo del material de partida que dispongamos; así tenemos:

- *Sustratos Quirales*: se utilizan compuestos quirales como productos de partida. Estrategia ventajosa si la sustancia requerida es producida por la naturaleza en

<sup>299</sup> Williams, K. M., Simonyi, M., (ed.) “*Problems and Wonders of Chiral Molecules*”, Budapest-Hungary. 1990, 181.

grandes cantidades; sin embargo, el rango de compuestos aportados por la propia naturaleza es limitado en lo que a estructura y estereoquímica se refiere.

- *Síntesis Enantioselectiva*: se fundamenta en la preparación de compuestos quirales a partir de precursores aquirales mediante el uso de agentes o catalizadores quirales.
- *Resolución*: basada en la separación de enantiómeros por métodos físicos y químicos, donde se pueden distinguir:
  - *Resoluciones Clásicas*: las cuales utilizan una cantidad estequiométrica del agente de resolución quiral para formar un par diastereoisomérico que es separado para luego liberar el agente de resolución,
  - *Resoluciones Cromatográficas*: usan una fase estacionaria quiral que permite separar los enantiómeros que lleva la fase móvil por diferencia de afinidad.
  - *Resoluciones Cinéticas*: basadas en el empleo de un agente auxiliar catalítico que afecta a uno de los enantiómeros del racemato con prioridad sobre el otro. De tal forma, se obtiene una mezcla enantioméricamente pura del material de partida y del producto, separándose así el compuesto deseado.

Es cierto que, en algunos casos, el utilizar sustratos quirales es, sin duda, el mejor método, bien porque la sustancia requerida la produce la naturaleza en grandes cantidades o bien porque al ser una sustancia compleja, su síntesis en el laboratorio es mucho más costosa que aislarla de forma natural. Sin embargo y desafortunadamente, el rango de compuestos aportados por la propia naturaleza es limitado en lo que respecta a estructura y estereoquímica, y por esa razón la resolución y la síntesis asimétrica son las estrategias más empleadas a la hora de sintetizar compuestos enantioméricamente puros.

### 3.1.10.2.-RESOLUCIONES.

Los métodos de resolución han desempeñado siempre un papel central a la hora de sintetizar compuestos ópticamente activos<sup>300</sup>. Sin embargo, recientemente este tipo de métodos ha decaído por ser considerados poco prácticos ya que, exceptuando aquellos casos en los que ambos enantiómeros son empleados de forma productiva, el rendimiento máximo de las resoluciones estándar es del 50%.

#### 3.1.10.2.a.- Resoluciones clásicas.

La resolución clásica consiste en la utilización de una cantidad estequiométrica del agente de resolución quiral.<sup>301</sup> Éste se une covalente o no covalentemente al sustrato para generar un par de diastereoisómeros. Los diastereómeros se separan y a continuación, el sustrato es liberado del agente de resolución.

- *Resolución por formación de sales diastereoméricas.*

Esta técnica es especialmente útil en el caso de resoluciones de aminas<sup>302</sup> o ácidos carboxílicos<sup>303</sup>. Consideremos por ejemplo, la resolución de la adrenalina empleando como agente de resolución el ácido (+)-tartárico, suministrado por la propia naturaleza (**figura 3.2**).

La mezcla racémica se trata con ácido tartárico ópticamente puro, formándose dos sales diastereoisoméricas que presentan propiedades fisicoquímicas diferentes. Por ello, la diferencia de solubilidad en ciertos disolventes permite su separación por cristalización. Para lograr una pureza óptica adecuada se necesitarán normalmente varias recristalizaciones. Una vez conseguida la separación, cada una de las dos sales es tratada con un ácido mineral para liberar los dos enantiómeros y el ácido (+)-tartárico.

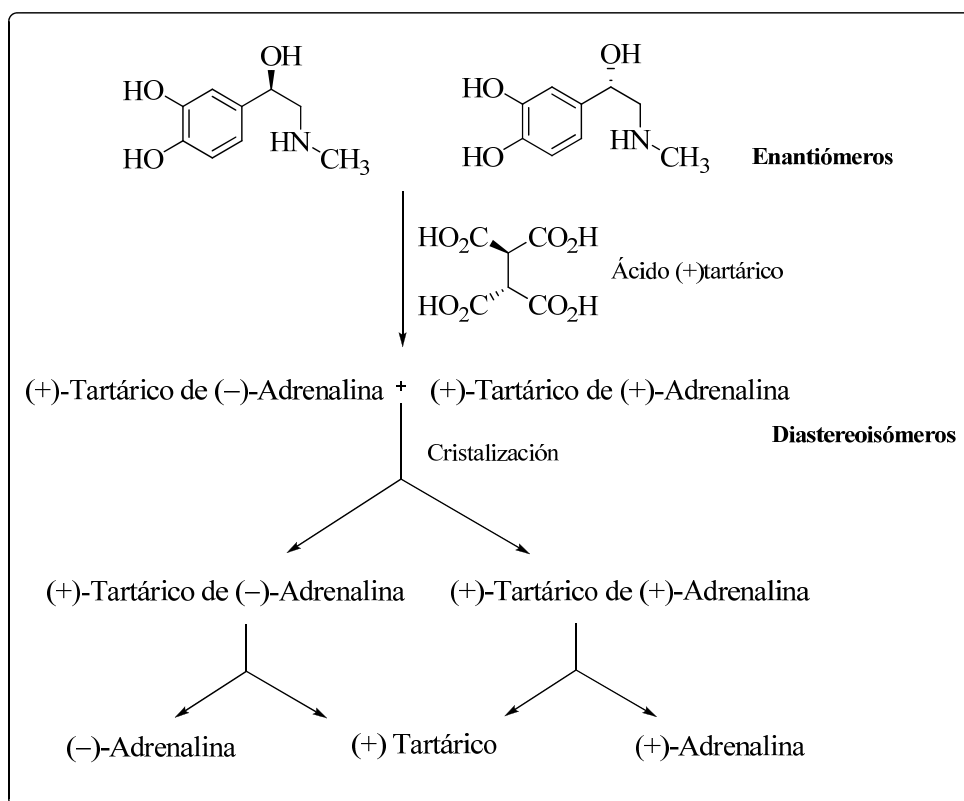
---

<sup>300</sup> a) Wistuba, D., Schurig, V., *J. Chromatogr.*, **2000**, 875, 255. b) Collet, A., *Enantiomer.*, **1999**, 4, 157.

<sup>301</sup> Jacques, J., Collet, A., Wilen, S., *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, Krieger, Malagar, Fl. **1991**.

<sup>302</sup> Larrow, J., Jacobsen, E., *Org. Synth.*, **1998**, 75, 1.

<sup>303</sup> Yamaguchi, T., Yanagi, T., Hokari, H., Mukaiyama, Y., Kamijo, T., Yamamoto, I., *Chem. Pharm. Bull.*, **1998**, 46, 337.



**Figura 3.2.-** Resolución de la adrenalina con el ácido (+)-tartárico por formación de sales diastereoméricas.

Este procedimiento requiere disponer de ácidos enantioméricamente puros, generalmente productos naturales; la selección de uno u otro ácido debe hacerse de forma empírica, puesto que es imposible predecir *a priori* cuál cristalizará adecuadamente con un determinado producto.

Del mismo modo, pueden llevarse a cabo resoluciones de compuestos ácidos empleando esta vez como auxiliar quiral una base ópticamente pura.

- **Otros auxiliares quirales de resolución.**

Los ácidos carboxílicos son sustratos tan habituales en las resoluciones clásicas que a menudo, si la molécula no contiene un grupo de esta naturaleza, se transforma en ácido carboxílico antes de llevar a cabo la resolución. Esto no significa que este tipo de resolución no pueda aplicarse eficazmente sobre otros grupos funcionales: los alcoholes y compuestos carbonílicos, principalmente, pueden resolverse por formación de diastereoisómeros mediante una unión covalente.

Los alcoholes habitualmente se transforman en mezclas diastereoméricas de ésteres mediante el empleo de ácidos quirales (p. ej., ácido mandélico, **107**) y cloruros de ácido (p. ej., cloruro de 10-canfosulfonilo, **108**) (figura 3.3). El ácido mandélico, disponible en forma de sus dos enantiómeros, es empleado en la resolución de alcoholes a partir de las mezclas diastereoméricas de los correspondientes ésteres<sup>304</sup> o éteres<sup>305</sup> formados. Los diastereómeros, en general son sólidos cristalinos separables por recristalización o por cromatografía en columna y la liberación del auxiliar quiral es una simple hidrólisis alcalina. Del mismo modo, el cloruro de (1*S*)-10-canfosulfonilo es otro de los auxiliares empleados habitualmente en la resolución de alcoholes<sup>306</sup>.

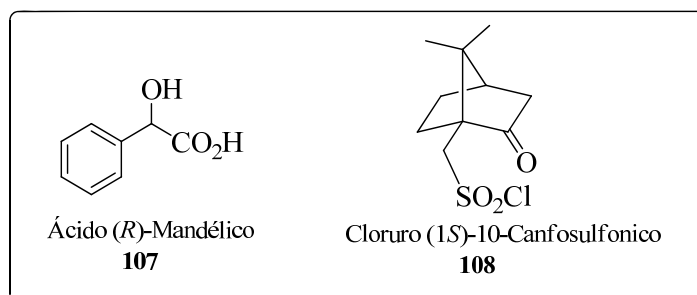


Figura 3.3

### 3.1.10.2.b.- Resoluciones Cromatográficas

Las resoluciones cromatográficas emplean una fase estacionaria quiral que permita separar los enantiómeros que lleva la fase móvil. Aunque en un principio, en el caso de la cromatografía líquida, la resolución puede llevarse a cabo tanto a nivel preparativo como analítico, la resolución a gran escala se ve limitada debido a los elevados costos tanto de los soportes quirales como de las grandes cantidades de disolvente empleadas. Por ello, la resolución cromatográfica es el principal método analítico empleado en la determinación de la pureza enantiomérica.

<sup>304</sup> a) Schmidlin, T., Wallach, D., Tamm, C., *Helv. Chim. Acta.* **1984**, 67, 1998. b) Whitesell, J., Reynolds, D., *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 3548.

<sup>305</sup> Bihovsky, R., Bodepudi, V., *Tetrahedron*, **1990**, 46, 7667.

<sup>306</sup> Kanno, O., Miyauchi, M., Kawamoto, I., *Heterocycles*. **2000**, 53, 173. b) Lin, G., Zhang, A., *Tetrahedron*, **2000**, 56, 7163. c) Dehmlow, E. V., Westerheide, R., *Synthesis*, **1992**, 947.



### 3.1.10.2.c.- Resoluciones Cinéticas.

Emplean un agente o auxiliar catalítico que afecta a uno de los componentes del racemato con prioridad sobre el otro. De este modo se obtiene una mezcla enantioméricamente enriquecida del material de partida y del producto, para posteriormente separar el compuesto deseado<sup>307</sup>.

Como anteriormente mencionamos, los rendimientos teóricos de estas resoluciones generalmente son del 50%. Sin embargo, este rendimiento será mayor cuando el otro enantiómero 'no deseado' de la resolución pueda racemizarse o convertirse en el enantiómero deseado. En algunos casos, es posible racemizar el sustrato bajo la condiciones de resolución. Entonces, estaríamos convirtiendo el 100% del racemato en el isómero deseado. Estos procedimientos constituyen un subtipo especial de reacciones de resolución cinética conocidas como *resoluciones cinéticas dinámicas*.

Sin embargo, en la mayoría de las ocasiones la racemización no es factible y el rendimiento máximo será del 50%. Esto es aplicable, tanto a las resoluciones estándar, como a las llamadas *resoluciones cinéticas paralelas*, una subclase muy particular de resolución cinética. Sin embargo, dado que los racematos son más económicos que los correspondientes enantiómeros, las resoluciones cinéticas catalíticas resultan ser, *a priori*, las más adecuadas debido a la utilización de una mínima cantidad del agente de resolución quiral. Su potencial práctico puede llegar a ser muy significativo en función de que se cumplan las siguientes condiciones:

- El racemato es económico y no existen sustratos quirales o rutas de resolución clásica que permitan obtener el producto.
- El catalizador es altamente enantioselectivo y eficaz.
- El catalizador no es costoso o puede reciclarse eficientemente.
- La reacción es económica y segura (reactivos baratos y estequiométricos, mínima cantidad de residuos generado).
- El material de partida y el producto generado son fácilmente separables.

---

<sup>307</sup> a) Kagan, H., Fiaud, J., (Eliel, E; Fiaud, J; eds.) *Topics in Stereochemistry*, Wiley, NewYork. **1988**, 249. b) Hoveyda, A., Didiuk, M., *Curr. Org. Chem.* **1998**, 2, 537.

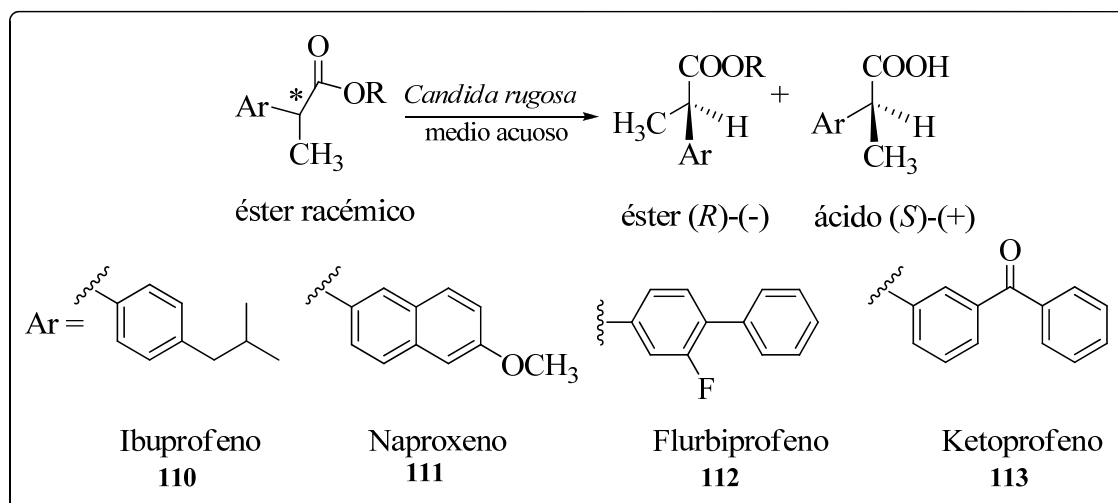
- En el caso ideal, tanto el producto convertido como el sustrato resuelto están altamente enantioenriquecidos.

Del mismo modo que no hay reacciones enantioselectivas perfectas, no existen resoluciones cinéticas perfectas; la elección de uno u otro tipo de estrategia requerirá en cada caso, un estudio pormenorizado de las ventajas y desventajas de cada una de ellas.

- **Resoluciones enzimáticas.**

El empleo de enzimas como biocatalizadores quirales se ha convertido en un importante instrumento a la hora de sintetizar compuestos enantioméricamente puros. En concreto, son las hidrolasas, y más particularmente las lipasas, las enzimas más utilizadas en las resoluciones cinéticas, ya que no necesitan la presencia de coenzimas y pueden reutilizarse.

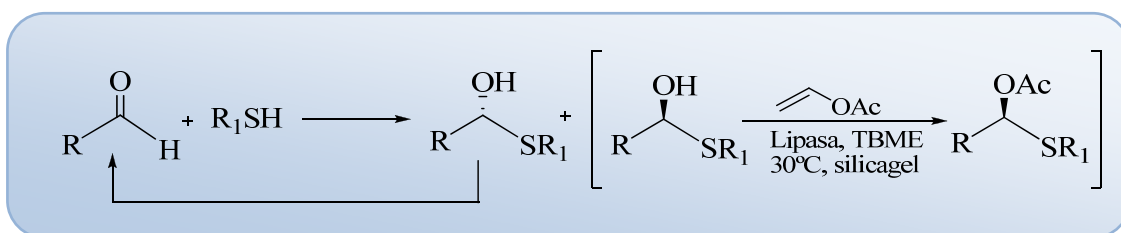
Cada vez son más las moléculas con actividad terapéutica que son sintetizadas con la ayuda de estos biocatalizadores. Por ejemplo, antiinflamatorios no esteroideos (**figura 3.4**) como el ibuprofeno (**110**), naproxeno (**111**), flurbiprofeno (**112**) y ketoprofeno (**113**), cuyo isómero activo es el “S”, han sido resueltos enzimáticamente por hidrólisis de sus ésteres racémicos en medio acuoso. La lipasa de *Candida rugosa* ha resultado muy eficiente en esta aplicación<sup>308</sup>:



**Figura 3.4.-** Resolución de algunos antiinflamatorios no esteroideos con la lipasa de *Candida rugosa*.

<sup>308</sup> Lalonde, J., Govardhan, C., Khalaf, N., Martínez, A., Visuri, K., Margolin, A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 6845.

Se ha demostrado que las lipasas son capaces de llevar a cabo resoluciones cinéticas dinámicas<sup>309</sup>. Un ejemplo es el caso de los hemitioacetales mostrados en la **figura 3.5**, donde fundamentalmente sólo uno de los isómeros es acetilado por la lipasa<sup>310</sup>. El enantiómero no reconocido se racemiza por un proceso de disociación-recombinación catalizado por silicagel. De este modo, en el mejor de los casos, (R= AcOCH<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>= n-octil) se obtuvo el correspondiente (*S*)-hemitioacetal acetilado con un ee >95% y un rendimiento del 85%.



**Figura 3.5.-** Reacción de acetilación de los hemitioacetales por lipasa.

Las razones del enorme potencial de las lipasas son su gran estabilidad en disolventes orgánicos, su disponibilidad comercial, su amplia especificidad de sustrato y su elevada enantioselectividad. Además, las condiciones de reacción de la biocatálisis son suaves (temperatura ambiente, pH neutro) de modo que los problemas de isomerización, racemización y epimerización del producto quedan minimizados; los tiempos de reacción, también se ven disminuidos hasta 10<sup>12</sup> veces como consecuencia de su eficiencia catalítica.

En cuanto a sus limitaciones, hemos de subrayar la baja estabilidad y el laborioso proceso de aislamiento que algunas de ellas presentan. Sin embargo, existen métodos de inmovilización de lipasas que han logrado paliar estos problemas: el atrapamiento en geles de sílice<sup>311</sup>, la formación de cristales reticulados de enzima<sup>312</sup> y el recubrimiento con lípidos<sup>313</sup>.

<sup>309</sup> Inagaki, M., Hiratake, J., Nishioka, T., Oda, J., *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 5643. b) Turner, N., Winterman, J., McCague, R., Parrat, J., Taylor, S., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 1113. c) Um, P., Drueckhammer, D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 5605.

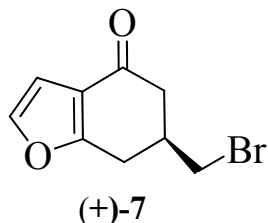
<sup>310</sup> Brand, S., Jones, M., Rayner, C., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 8493.

<sup>311</sup> Jaeger, K., Reetz, M., *Trends Biotechnol.*, **1998**, 16, 396.

<sup>312</sup> Margolin, A., *Trends Biotechnol.*, **1996**, 14, 223.

<sup>313</sup> Okahata, Y., Mori, T., *Trends Biotechnol.*, **1997**, 15, 50.

**3.1.11.- SÍNTESIS ASIMÉTRICA O ESTEREOSELECTIVA: Síntesis enantioselectiva de (S)-6-(bromometil)-6,7-dihidrobencob[furan-4(5H)-ona, (+)-7.**



**3.1.11.1.- DISCUSIÓN DEL PLANTEAMIENTO GENERAL**

**Antecedentes**

Dentro de los métodos modernos para catálisis asimétrica, el empleo de auxiliares quirales parece una técnica anticuada e ineficiente, ya que los pasos de síntesis adicionales y los costos del auxiliar quiral hacen que esta metodología sea poco atractiva. Sin embargo, para muchas transformaciones, los auxiliares quirales representan el único método selectivo disponible. Asimismo, el auxiliar quiral puede ser reutilizable y es una metodología que presenta altos niveles de selectividad, fiabilidad y su amplio conocimiento permiten un alto nivel de predictibilidad, permitiendo la síntesis de una cantidad enorme de compuestos enantioméricamente puros de manera eficiente y rápida<sup>314</sup>

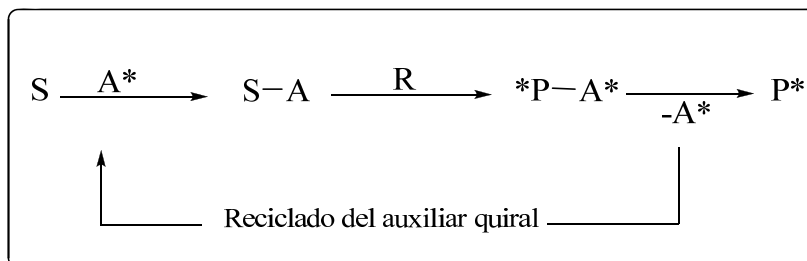
El empleo de la síntesis diastereoselectiva es una estrategia que consiste en modificar el sustrato enlazándole de manera covalente un auxiliar quiral que introduzca asimetría en la molécula y no participe en ninguna de las transformaciones sufridas por el sustrato. Habitualmente, el auxiliar quiral se recupera inalterado al final de la síntesis para reutilizarlo en nuevos ciclos sintéticos. Esta estrategia requiere el empleo de cantidades estequiométricas del inductor quiral.

Los auxiliares quirales actúan uniéndose al sustrato aquiral e induciendo reacciones estereoselectivas (**esquema 3.73**), por lo que, al final de la síntesis, el producto es rico en un compuesto con la estereoquímica deseada en elemento(s)

---

<sup>314</sup> Gnas, Y., Glorius, F., *Synthesis*, **2006**, 12, 1899.

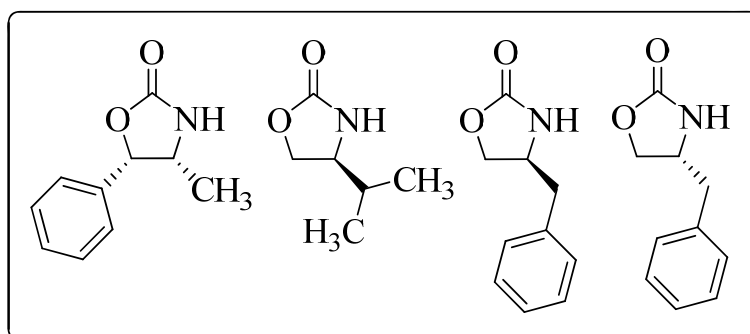
estereogénico(s) considerado(s), como paso final del proceso, el auxiliar debe eliminarse del producto.



**Esquema 3.73**

La principal desventaja de este enfoque sintético, son las dos etapas extras en la ruta sintética, es decir la introducción y posterior eliminación del auxiliar quiral. Además estos dos pasos deben darse con elevado rendimiento y sin afectar la estereoquímica. Si estas condiciones se cumplen, el auxiliar puede recuperarse al final de la secuencia sintética y ser reutilizado, lo que conlleva una disminución del costo de la síntesis.

Algunos de los auxiliares quirales más comúnmente empleado para estas síntesis diastereoselectivas incluyen oxazolidinonas sustituidas en posiciones 4 y 5 (**esquema 3.74**)<sup>315</sup>: son los llamados “*auxiliares de Evans*”<sup>316</sup>. Estos, a través de impedimento estérico, orientan la dirección de la sustitución de varios grupos. El auxiliar es subsecuentemente eliminado por técnicas de separación estándar<sup>317</sup>, por ejemplo, mediante hidrólisis.



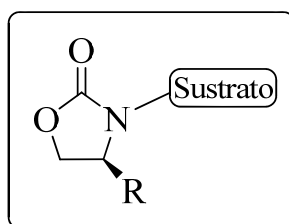
**Esquema 3.74**

<sup>315</sup> Evans, D. A., Shaw, J. T., *Actual. Chim.*, **2003**, 35.

<sup>316</sup> Evans, D. A., Bartroli, J., Shih, T. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 2127.

<sup>317</sup> Mukhtar, T. A., Wright, G. D., *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 529.

Su gran popularidad reside en su fácil disponibilidad, la alta diastereoselectividad en general obtenida por muchas transformaciones, y la disposición de un grupo funcional que permite la fácil introducción y ruptura del auxiliar quiral. Las oxazolidinonas se unen al sustrato a través de su átomo de nitrógeno, más frecuentemente por *N*-acilación (**esquema 3.75**) originando productos *N*-acil-oxazolidinona<sup>318</sup>.



**Esquema 3.75**

La versatilidad de estas oxazolidinonas ha sido ampliamente demostrada en sus numerosas aplicaciones en reacciones de tipo aldólicas asimétricas, alquilaciones y reacciones pericíclicas<sup>319</sup>.

En nuestro caso, nos planteamos la utilización de una de estas oxazolidinonas como auxiliar quiral para la alquilación diastereoselectiva de un intermedio de la ruta sintética de las aminometilbenzofuranonas, aprovechando el trabajo de Vartanian *et al.*<sup>320,321</sup> que describe la obtención del hidroxieéster (**S**)-**13**.

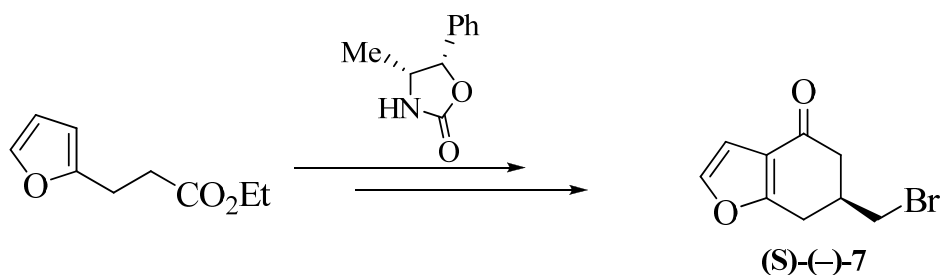
Para la síntesis estereoselectiva del enantiómero (*S*), emplearíamos la (4*R*,5*S*)-(+)-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinona como auxiliar quiral, lo que nos permitiría obtener la (*S*)-6-(bromometil)-6,7-dihidrobenzo[*b*]furan-4(5*H*)-ona, (**S**)-**7**, enantioméricamente pura (**esquema 3.76**).

<sup>318</sup> Prakash, D. J., Schaad, D. R., *Aldrichimica Acta*, **1997**, 30, 3.

<sup>319</sup> a) Gant, T. G., Meyers, A. I., *Tetrahedron*, **1994**, 50, 2297. b) Meyers, A. I., *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6137.

<sup>320</sup> Yuen, P., Kanter, G., Tailor, C., Vartanian, M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, 4, 823

<sup>321</sup> Schelkum, R., Yuen, P., Wustrow, D., Kinsora, J., Su, T., Vartanian, M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16, 2329.



**Esquema 3.76**

### Resumen de Resultados

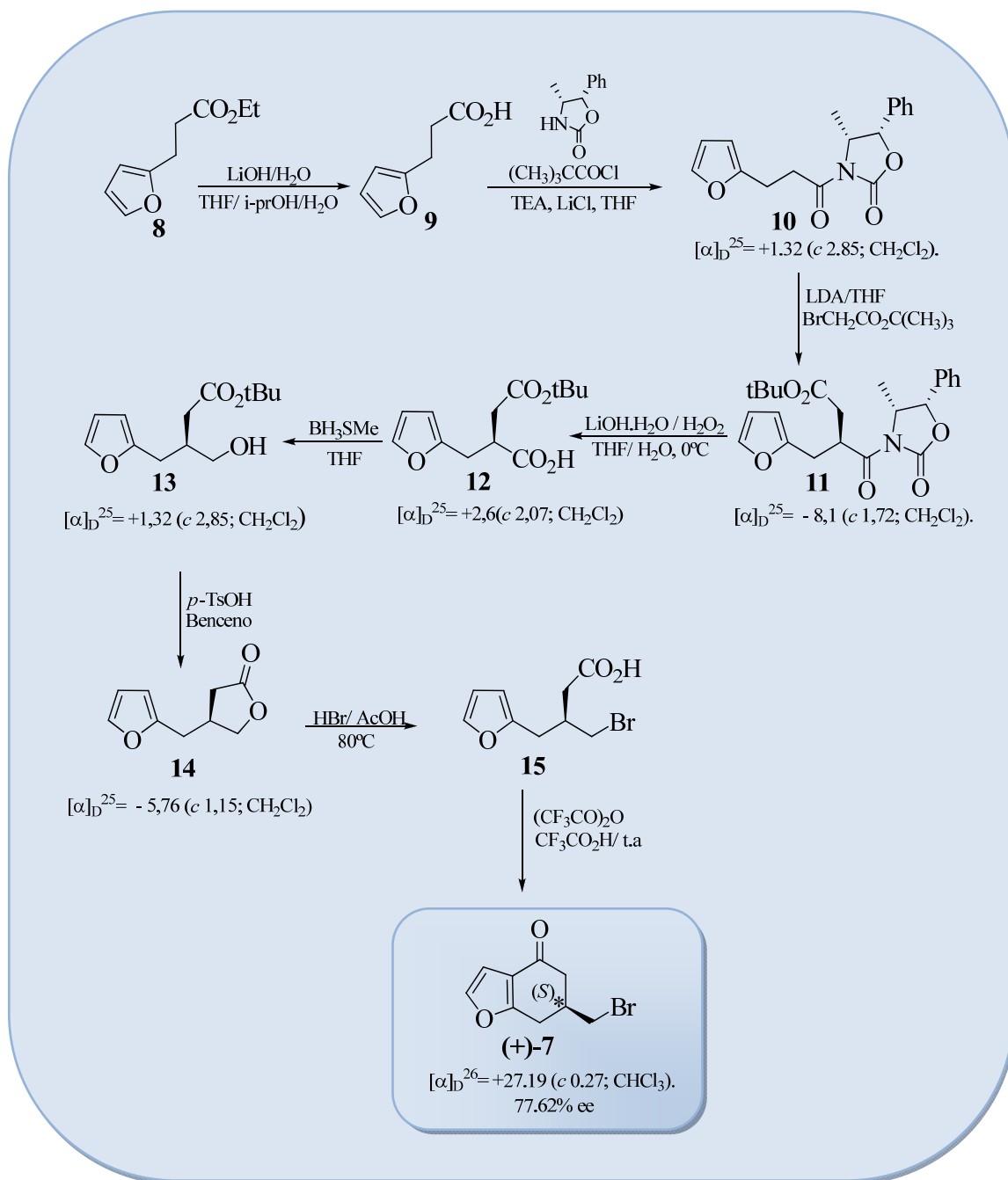
En la ruta sintética que se describe para la bromometilbenzofuranona (**S**)-(+)-**7** (**esquema 3.77**), partimos de un éster comercial (3-(2-furil)propionato de etilo, **8** el cual se hidrolizó con LiOH dando el ácido **9** con un 95% de rendimiento, posteriormente este ácido fue acoplado con el auxiliar quiral, (4*R*,5*S*)-(+)-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinona, empleando cloruro de trimetilacetilo y TEA en THF lo que condujo al compuesto **10** con un 89% de rendimiento.

Esta aciloxazolidinona **10** fue alquilada con bromoacetato de terbutilo en LDA/THF obteniendo el producto  $\alpha$ -alquilado **11** con un 64% de rendimiento como un único diastereómero por RMN. Posteriormente, se realizó la hidrólisis del auxiliar quiral con LiOH 1N/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> generando el hemiéster (**S**)-**12** con un 80% de rendimiento; por reducción de la función ácido con el complejo borano-sulfuro de dimetilo en THF se obtuvo el hidroxieéster (**S**)-**13** con rendimientos del 83%, el cual se sometió a una ciclación catalizada con ácido *p*-TsOH obteniéndose la lactona (**S**)-**14** con 77%. La apertura de **14** con HBr en ácido acético a 80°C generó el bromoácido (**S**)-**15** cuya ciclación con una mezcla de (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O y CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H permitió la obtención de la (*S*)-6-(bromometil)-6,7-dihidrobencob[b]-furan-4(5*H*)-ona (+)-**7** de configuración absoluta “*S*” con un 10% de rendimiento.

La ruta sintética mostrada en el **esquema 3.77**, fue dividida en partes para explicar cada uno de los pasos realizados:

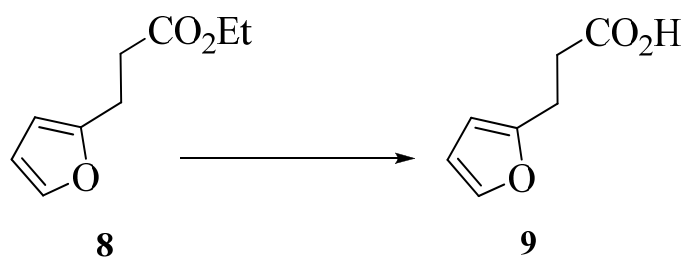
- a. Hidrólisis del éster **8**: Obtención del ácido **9**.
- b. Reacción de acoplamiento de **9** con el auxiliar quiral.
- c. Alquilación estereoselectiva de **10**.
- d. Ruptura del auxiliar quiral y obtención del hemiéster **12**.
- e. Reacción de reducción y obtención del hidroxieéster **13**.
- f. Reacción de lactonización y obtención de la butirolactona **14**
- g. Apertura de la lactona y obtención del bromo ácido **15**
- h. Reacción de ciclación y obtención de la bromocetona **7**.





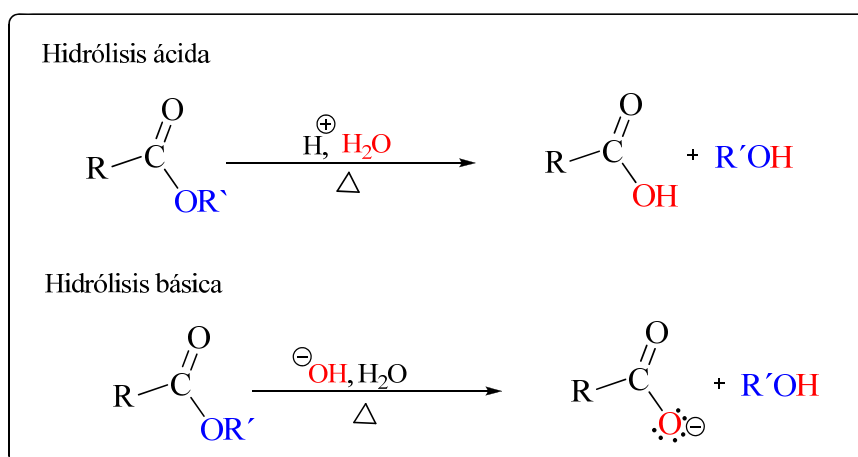
Esquema 3.77

### 3.1.11.1.a.- Obtención del ácido 3-(2-furil)propanoico, 9.



#### Antecedentes

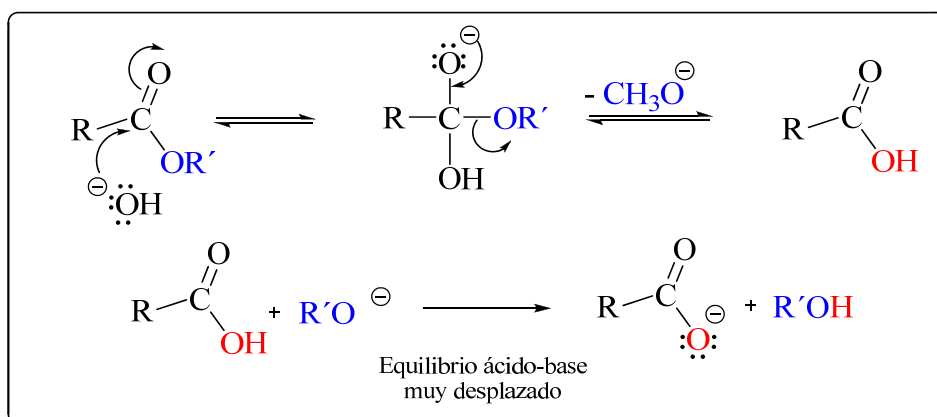
Los ésteres se hidrolizan formando ácidos carboxílicos y alcoholes cuando se les calienta en medios ácidos o básicos. La hidrólisis de los ésteres es la reacción inversa a la esterificación (**esquema 3.78**).



**Esquema 3.78**

#### Mecanismo de la hidrólisis básica

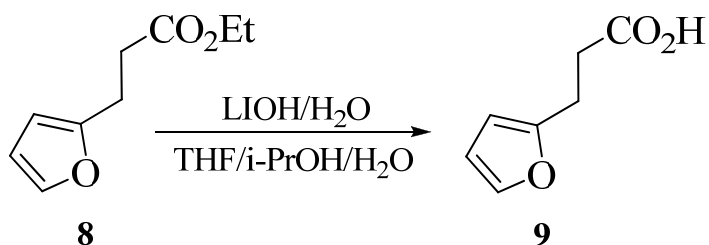
Esta reacción transcurre mediante un mecanismo de adición-eliminación. En una primera etapa se adiciona el grupo hidróxilo al carbonilo del éster, y en la segunda etapa se produce la eliminación del grupo alcoxilo (**esquema 3.79**).



Esquema 3.79

### Resultados propios

La obtención del ácido 3-(2-furil)propanoico, **9**, se realizó por medio de una hidrólisis alcalina del éster comercial **8** en presencia de una disolución LiOH 1N en el seno de una mezcla de THF/*i*-PrOH (**esquema 3.80**), obteniéndose el ácido **9** como un sólido cristalino con rendimientos del 95%.



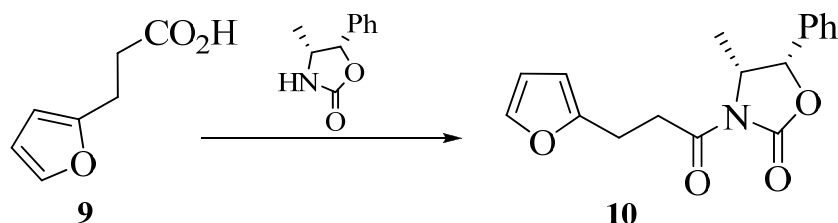
Esquema 3.80

El compuesto **9** fue identificado y caracterizado por sus datos físicos espectroscópicos.

En el espectro de IR se observó la aparición de la banda en  $2965\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al grupo  $\text{-OH}$  del ácido.

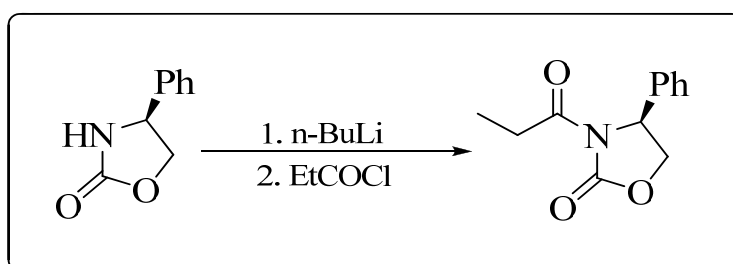
En el espectro de  $^1\text{H-RMN}$  se observó la desaparición de los protones correspondientes al grupo etilo del éster.

**3.1.11.1.b.- Obtención de la (4*R*,5*S*)-3-[3-(2-furil)propionil]-4-metil-5-fenil-oxazolidin-2-ona, 10.**



**Antecedentes**

Tradicionalmente, los derivados de *N*-aciloxazolidinonas se preparaban litiando la oxazolidinona con *n*-butil litio a  $-78^{\circ}\text{C}$  (**esquema 3.81**), seguida por una acilación con un cloruro de acilo o anhídrido ácido. Sin embargo, este procedimiento no siempre resulta efectivo por lo que se han diseñado métodos alternativos que permiten la obtención de *N*-acil y *N*-alquioxazolidinonas en otras condiciones<sup>322</sup>.

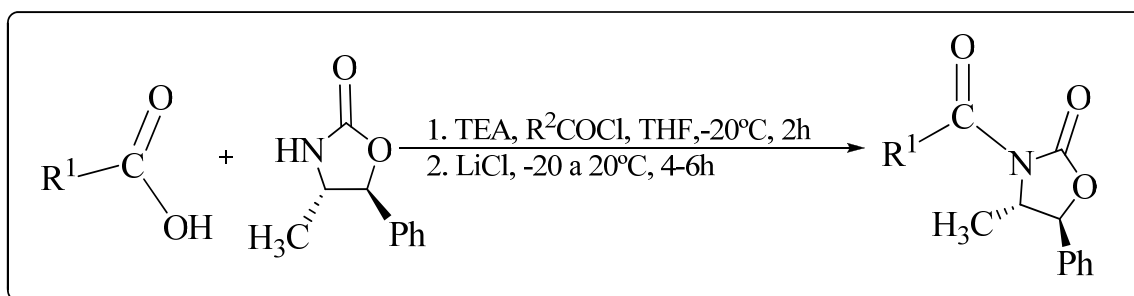


**Esquema 3.81**

Entre otros procedimientos, Ho y Mathre<sup>323</sup> desarrollaron un método simple de *N*-acilación para la preparación de *N*-aciloxazolidinonas con altos rendimientos y bajo condiciones suaves, empleado la oxazolidinona con una variedad de ácidos en presencia de cloruro de litio y trietilamina como base (**esquema 3.82**); esta reacción *one-pot* es altamente eficiente, conveniente y adecuada para la preparación a gran escala.

<sup>322</sup> Evans, D. A., Chapman, K. T., Bisaha, J., *J. A m. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 1238.

<sup>323</sup> Ho, G. J., Mathre, D. J., *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 2271.



**Esquema 3.82**

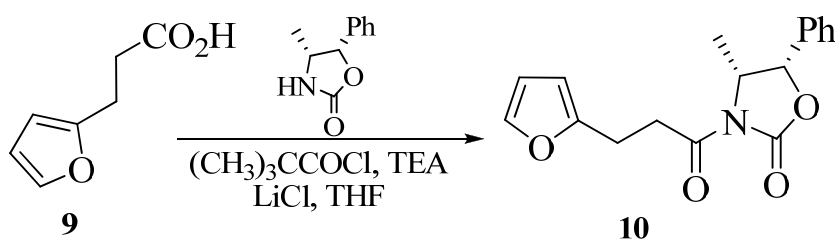
Ghosh y Duong<sup>324</sup> demostraron la generalidad de este procedimiento empleando otras oxazolidinonas, reacción que originó 3-acil-2-oxazolidinonas con buenos rendimientos.

La presencia de cloruro de litio es esencial para que ocurra la acilación, posiblemente debido al quelato del ión litio que se traduce en la activación del anhídrido ácido. Sin embargo, otros haluros metálicos, como el bromuro de magnesio, no ha conseguido iniciar la reacción en condiciones similares.

En resumen este método proporciona una ruta conveniente para la preparación de *N*-aciloxazolidinonas con altos rendimientos y de fácil aislamiento.

### Resultados propios

La *N*-acilación de (4*R*,5*S*)-(+)-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinona con el ácido 3-(2-fenil)propiónico **9** se llevó a cabo en presencia de cloruro de trimetil acetilo, LiCl y TEA en el seno de THF a 0°C (**esquema 3.83**).



**Esquema 3.83**

El compuesto **10** se obtuvo como un sólido cristalino con un rendimiento de 95% y fue caracterizado por sus datos físicos y espectroscópicos.

<sup>324</sup> Ghosh, A. K., Duong, T. T., McKee, S. P., *J. Chem. Soc. Chem Commun.*, **1992**,1673.

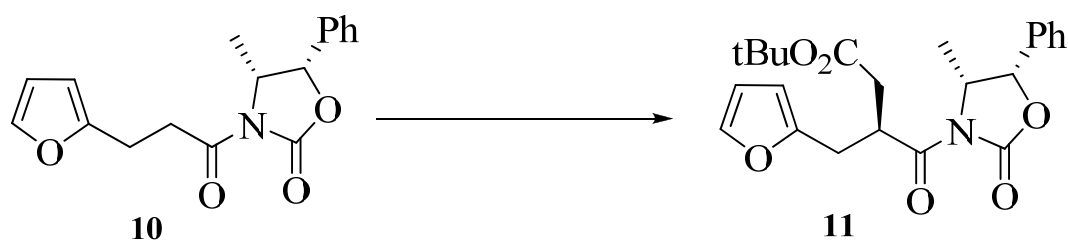
En el espectro de IR se observó la desaparición de la banda del carbonilo de la función ácido a  $1694\text{ cm}^{-1}$  así como la banda de vibración de tensión  $\text{-OH}$  del ácido en  $2965\text{ cm}^{-1}$ .

En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN destacan las señales correspondientes a los protones aromáticos del sustituyente del auxiliar quiral en  $7,39\text{ ppm}$  así como el doblete correspondiente al metilo a  $0,90\text{ ppm}$ .

En el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN desaparece la señal  $177,8$  correspondiente al carbonilo de del ácido y la aparición de las señales del carbonilo a  $155\text{ ppm}$  y  $172\text{ ppm}$ .

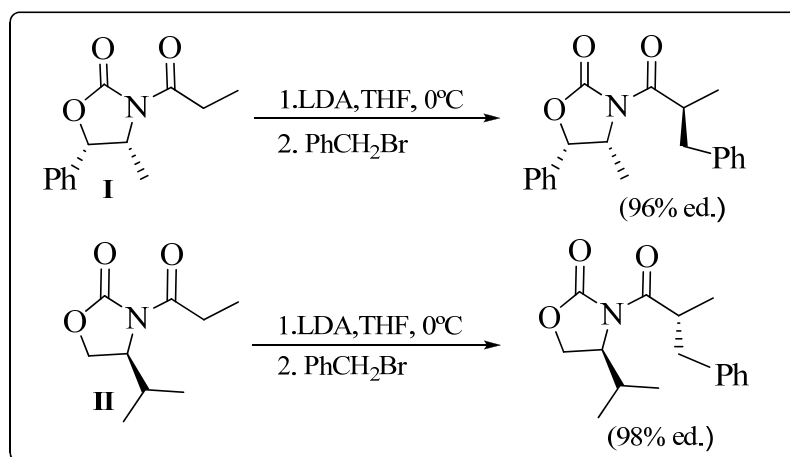
En el espectro de masas se observó el pico del ión molecular a  $140\text{ u.m.a.}$  Asimismo, el compuesto presentó una rotación óptica de  $[\alpha]_D^{25} = +1,32$  ( $c\ 2,85; \text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

### 3.1.11.1.c.- Reacción de alquilación estereoselectiva



#### Antecedentes

Uno de los mayores objetivos en la síntesis orgánica es el desarrollo de nuevas estrategias para la construcción de enlaces estereoselectivamente<sup>325</sup>. No obstante, el objetivo de desarrollar reacciones de construcción de enlaces C-C, en el que las moléculas quirales se obtienen con alta pureza enantiomérica ha sido un reto difícil de alcanzar. Con el desarrollo de los enolatos quirales se ha encontrado que amidas así como enolatos imida (**I**) y (**II**) presentan excelentes niveles de inducción asimétrica para las reacciones de alquilación. (**esquema 3.84**).<sup>326</sup>



**Esquema 3.84**

Parte de la alta selectividad observada en las reacciones de alquilación de las *N*-aciloxazolidinonas puede ser atribuida al alto grado de estereoselectividad observada durante la formación del enolato. Los *Z*-enolatos con alta diastereoselectividad (típicamente >100:1) se obtienen por reacción de las aciloxazolidinonas con LDA<sup>327</sup>,

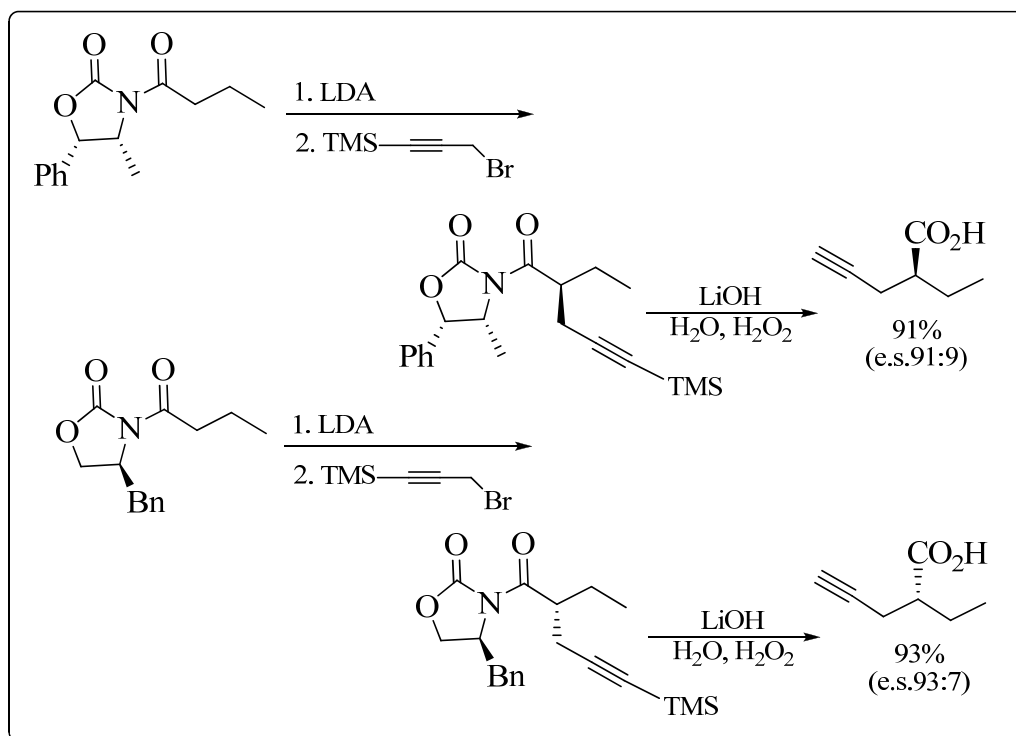
<sup>325</sup> Valentine, D., Scott, J. W., *Synthesis*, **1978**, 329.

<sup>326</sup> Evans, D. A., Ennis, M. D., Mathre, D. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 1737.

<sup>327</sup> Ver referencia 326 (Evans, Ennis, Mathre, **1982**).

litio hexametildisilazida o triflato de dibutilboro en presencia de una amina terciaria<sup>328</sup> o cloruro de titanio(IV) con una amina terciaria y un ácido de Lewis<sup>329</sup>.

Una selectividad complementaria puede obtenerse empleando un auxiliar quiral de configuración contraria, como se ilustra en el **esquema 3.85**<sup>330</sup>.



**Esquema 3.85**

La alquilación diastereoselectiva de la aciloxazolidinona quiral **I** con el 1-iodopentino origina el producto alquilado **II**, usado como intermedio en la síntesis de análogos de prostaciclina (**esquema 3.86**)<sup>331</sup>.

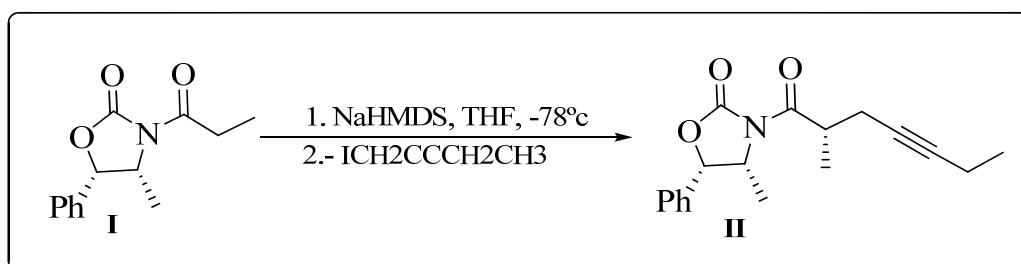
<sup>328</sup> a) Evans, D. A., Bilodeau, M. T., Somers, T. C., Clardy, J., Cherry, D., Kato, Y., *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 5750. b) Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 2127. c) Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Taber, T. R. *Top. Stereochem.*, **1982**, 13, 1.

<sup>329</sup> Evans, D. A., Urpi, F., Somers, T. C., Clark, J. S., Bilodeau, M. T., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 8215.

<sup>330</sup> a) Hauck, R. S., Nau, H., *Pharm. Res.*, **1992**, 9, 850. b) Ver referencia 326 (Evans, Ennis, Mathre, **1982**).

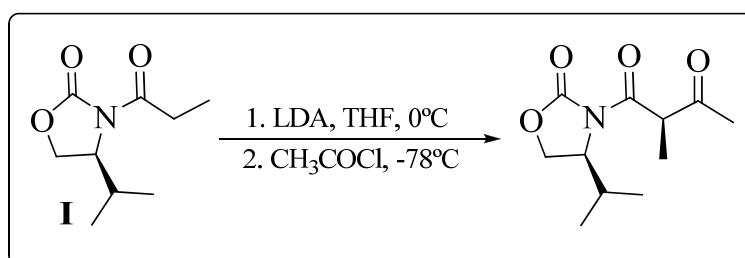
<sup>331</sup> Harre, M., Trabandt, J., Westermann, J., *Liebigs Ann. Chem.*, **1989**, 1081.





Esquema 3.86

Estos enolatos quirales también pueden experimentar reacciones de acilación altamente diastereoselectivas que dan lugar a sintones quirales β-dicarbonílicos (esquema 3.87)<sup>332</sup>.



Esquema 3.87

El enfoque de alquilación se ha utilizado en la síntesis de aminoácidos tales como β-metilriptófano, β-metiltirosina<sup>333,334,335</sup> y derivados homofenilalanina.<sup>336</sup> En general, el cloruro de titanio proporciona los mejores resultados en estas reacciones de alquilación; la imida puede ser enolizada selectivamente en presencia de otro grupo carbonilo (Esquema 3.88)<sup>337</sup>.

<sup>332</sup> a) Evans, D. A., Ennis, M. D., Le, T., Mandel, N., Mandel, G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 1154. b) Ver referencia 329 (Evans, *et al.* **1990**).

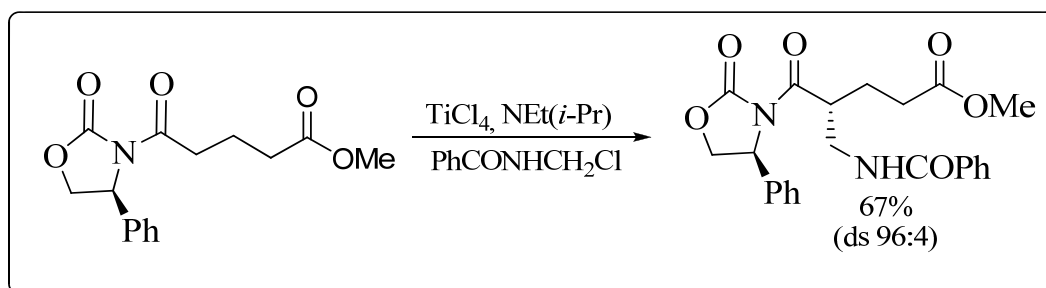
<sup>333</sup> Boteju, L. W., Wegner, K., Hruby, V. J., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 7491.

<sup>334</sup> Boteju, L. W.; Wegner, K., Qian, X., Hruby, V. J. *Tetrahedron*, **1994**, 50, 2391.

<sup>335</sup> Nicolas, E., Russell, K. C., Knollenberg, J., Hruby, V. J., *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 7565.

<sup>336</sup> Mavunkel, B. J., Lu, Z., Kyle, D. J., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 2255.

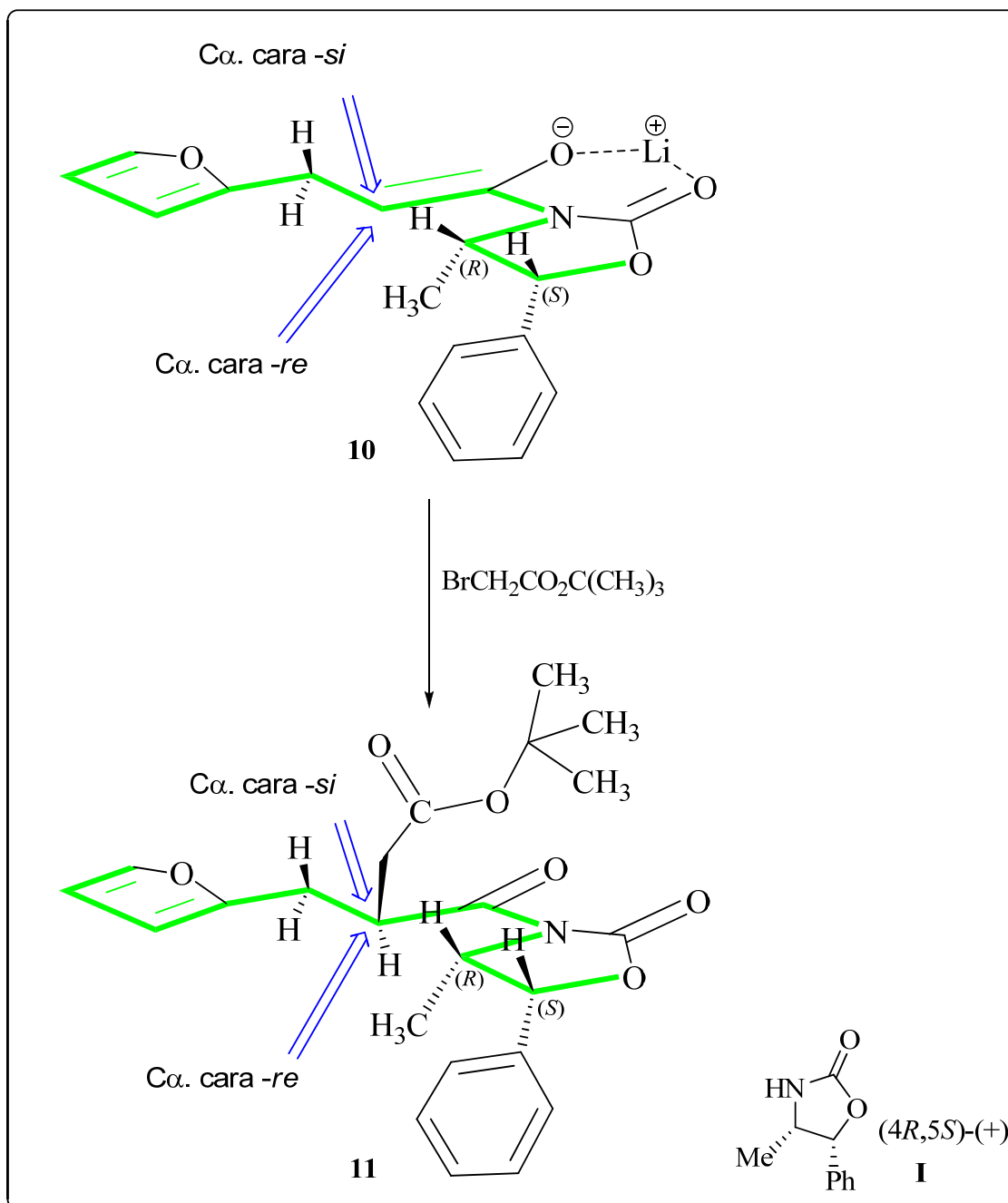
<sup>337</sup> Ver referencia 329 (Evans, *et al.* **1990**).



**Esquema 3.88**

### Mecanismo

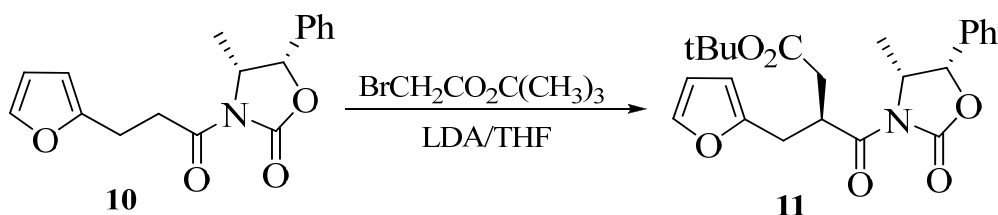
Cuando empleamos como auxiliar quiral la (4*R*,5*S*)-(+)-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinona (**I**) (**figura 3.6**) la cara que se ve favorecida a la  $\alpha$ -alquilación es la cara *si*, por tener menos impedimento estérico. Caso contrario, lo observamos en la cara *re* que presenta gran impedimento estérico debido a los sustituyentes metilo y fenilo presentes en la oxazolidinona, hecho que hace que esta cara sea la menos favorecida a la  $\alpha$ -alquilación. Con la (4*R*,5*S*)-(+)-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinona (**I**), estamos generando un centro quiral de configuración (*S*) para el compuesto **11** con un alto porcentaje de estereoselectividad.



**Figura 3.6.-** Representación tridimensional de la alquilación estereoselectiva de la *N*-aciloxazolidinona **10**.

## Resultados propios

La síntesis del compuesto **11** se realizó empleando LDA y, como agente alquilante, bromoacetato de *t*-butilo en el seno de THF y a  $-78^{\circ}\text{C}$  (esquema 3.89). El compuesto **11** fue aislado como un sólido blanco con un rendimiento de 68%.



Esquema 3.89

Los datos espectroscópicos nos confirmaron la presencia de este único diastereómero. En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN lo más característico es la aparición del singlete en 1,40 ppm de los 9H del *t*-butilo; asimismo, la desaparición del triplete del  $\text{C}\alpha$  ( $\text{CH}_2$ ) al carbonilo de 3,30 ppm y la aparición de una señal de multiplete para 1H en 2,82 ppm para este carbono  $\alpha$  alquilado, son aspectos a destacar en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN.

En  $^{13}\text{C}$ -RMN se pudo observar la desaparición de la señal de carbono  $\text{CH}_2$  en 34,64 ppm y la aparición de una señal en 39,5 ppm del  $\text{C}\alpha$  ( $\text{CH}$ ) alquilado. Asimismo, la aparición de la señal del  $\text{C}=\text{O}$  correspondiente al éster en 79,2 ppm y la correspondiente a los 3 grupos ( $-\text{CH}_3$ ) *t*-butilo del sustituyente en 28.4 ppm.

Se determinó la rotación óptica del producto **11**, que presentó un ángulo de rotación de  $[\alpha]_D^{25} = -8,1$  ( $c$  1,72;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

### 3.1.11.1.d.- Ruptura del auxiliar quiral y obtención del hemiéster, 12

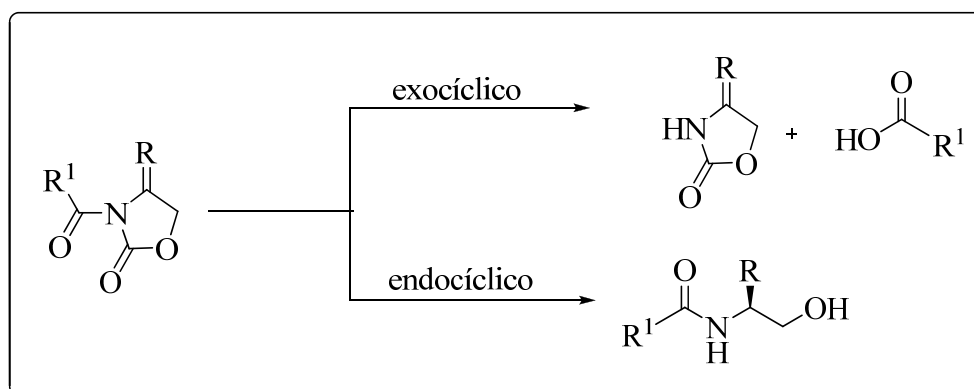


#### Antecedentes

Después de la reacción de alquilación estereoespecífica con el auxiliar quiral, el producto debe de ser separado de la oxazolidinona quiral, quedando este auxiliar libre con posibilidad de reciclarse.

La ruptura o *cleavage* del auxiliar quiral de oxazolidinona se produce generalmente mediante una simple hidrólisis por catálisis ácida o básica, conduciendo a la formación del correspondiente ácido carboxílico.

La ruptura puede ser *exo* o *endocíclica* (**esquema 3.90**)<sup>338</sup>, y esto depende de la voluminosidad del grupo R<sup>1</sup>: cuanto mayor o más voluminoso sea R<sup>1</sup>, es más probable que el procedimiento que ocurra con los reactivos básicos sea endocíclico.

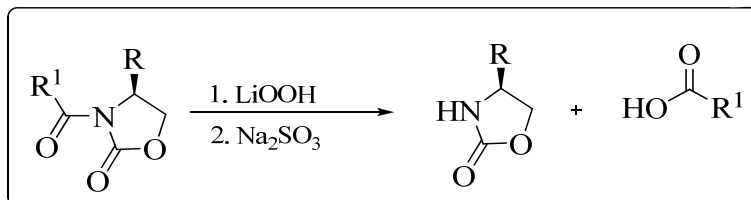


**Esquema 3.90**

La ruptura endocíclica de la oxazolidinona puede eludirse mediante el empleo de hidroperóxido de litio en lugar de su hidróxido (**esquema 3.91**)<sup>339</sup>. La ruptura exocíclica

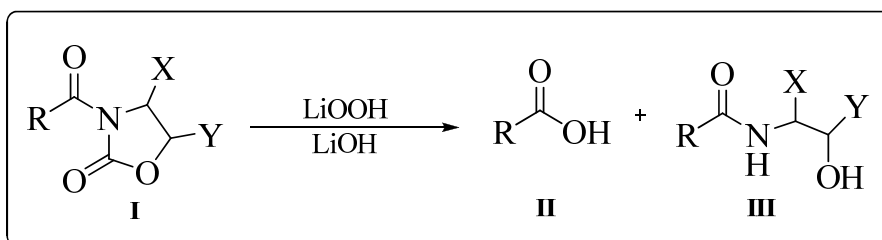
<sup>338</sup> Davies, S. G., Doisneau, G. J. M., Prodger, J. C., Sangane, H. J., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 2369.

regioselectiva se produce en todas las clases de oxazolidinonas de derivados carbodiimidas, incluso con grupos R<sup>1</sup> voluminosos, cuando se emplean peróxidos.



**Esquema 3.91**

Evans *et al.*<sup>340</sup> realizaron varios ensayos empleando LiOOH e LiOH para la hidrólisis de la oxazolidinona en varios derivados, obteniendo los mejores resultados cuando se empleaba el LiOOH se favorecía casi en su totalidad la ruptura exocíclica (**II**), por el contrario, cuando se empleaba el LiOH se favorecía la ruptura endocíclica (**III**) (Esquema 3.92 y Tabla 3.15).



**Esquema 3.92**

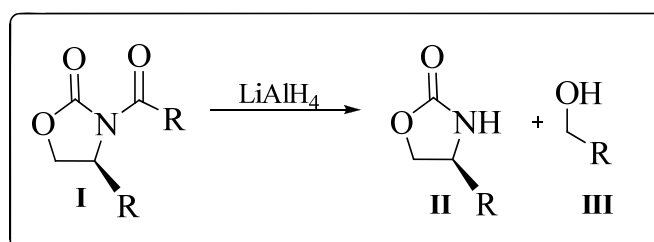
**Tabla 3.15.-** Hidrólisis de N-aciloxazolidinona (**I**)

Sustrato	Reactivo	Rto. II (%)	Rto. III (%)
	LiOOH	98	>1
	LiOH	43	30
	LiOOH	76	8
	LiOH	2	98

<sup>339</sup> a) Evans, D. A., Britton, T. C., Ellman, J. A., *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 6141. b) Savrda, J., Descoins, C., *Synth. Commun.*, **1987**, 17, 1901.

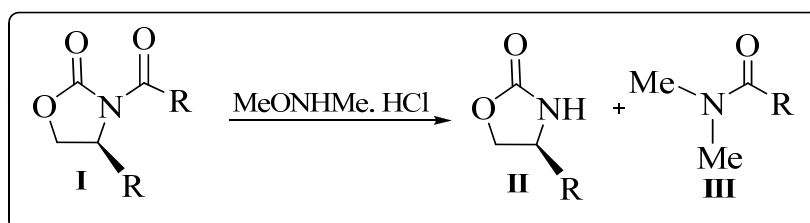
<sup>340</sup> Ver referencia 339a (Evans *et al.*, **1987**).

Cuando se quieren obtener otros compuestos con la función ácido modificada, puede emplearse otros procedimientos para la ruptura de este auxiliar quiral (oxazolidinona) tales como ruptura reductiva con  $\text{NaBH}_4$  o  $\text{LiBH}_4$  conduciendo al correspondiente alcohol **III** (esquema 3.93)<sup>341</sup>.



Esquema 3.93

Otra de las transformaciones que se suelen realizar es la transamidación de aciloxazolidinona alquilada **I** para obtener la amida de Weinreb **III** (esquema 3.94)<sup>342</sup>



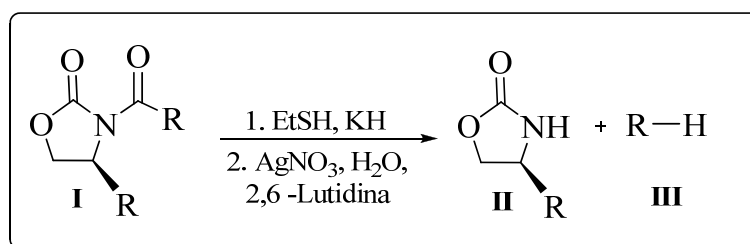
Esquema 3.94

Dentro de este conjunto de alternativas, está la de producir una descarboxilación del compuesto aciloxazolidinona alquilada obteniendo el producto **III**<sup>343</sup>, tal y como lo muestra el **esquema 3.95**.

<sup>341</sup> a) Crimmins, M. T., Brown, B. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 10264. b) Crimmins, M. T., She, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 12790. c) Crimmins, M. T., Powell, M. T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 7592. d) Ver referencia 296 (Evans, Ennis, Mathre, **1982**).

<sup>342</sup> a) Evans, D. A., Bender, S. L., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 799. b) Evans, D. A., Bender, S. L., Morris, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 2506.

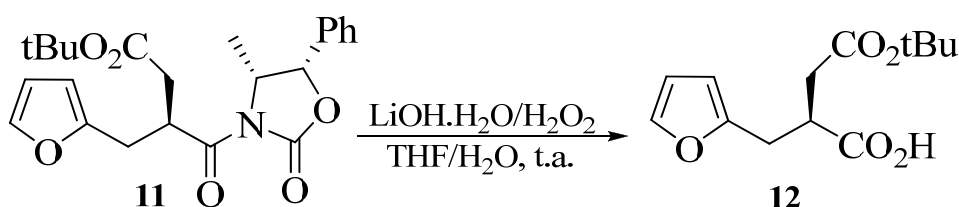
<sup>343</sup> Evans, D. A., Rinpin, D. H. B., Johnson, J. O., Shaughnessy, E. A., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, 36, 2119.



Esquema 3.95

### Resultados propios

Para la preparación del hemiéster **12**, se realizó una hidrólisis de la aciloxazolidinona **11** bajo condiciones básicas, con LiOOH formado *in situ* con LiOH y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en el seno de THF a temperatura ambiente (esquema 3.96).



Esquema 3.96

De esta forma se obtuvo el hemiéster **12** como un aceite transparente con un rendimiento de 82%, el cual se identificó por métodos físicos y espectroscópicos.

En el espectro IR se encontraron la banda ancha correspondiente al grupo hidroxilo del ácido a 2917- 3266 cm<sup>-1</sup>.

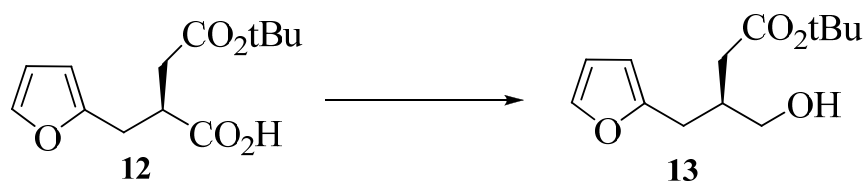
El espectro de <sup>1</sup>H-RMN, lo más significativo fue la desaparición de la señal de singlete de 3H, para el grupo metilo de la oxazolidinona a 0,85 ppm y los protones aromáticos del sustituyente fenilo de este auxiliar 7,32-7,42 ppm.

En el espectro de <sup>13</sup>C-RMN, se observó la desaparición de los C-5' de la oxazolidinona 77,84 ppm, así como los C fenilo en 126,07, 129,08 y 133,66 ppm. De igual forma, desaparecieron las señales del C-4' de la oxazolidinona a 55,55 ppm y del grupo -CH<sub>3</sub> a 14,94 ppm; otro dato importante es la aparición de la señal del carbonilo del ácido a 180,39 ppm y la desaparición del carbonilo de la oxazolidinona en 153 ppm.



Se determinó la rotación óptica del producto **12** que presentó un valor de  $[\alpha]_D^{25} = +2,6$  ( $c$  2,07;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

## 3.1.11.1.e.- Reacción de reducción y obtención del hidroxiéster, 13.



## Antecedentes

La reducción de un ácido carboxílico al correspondiente alcohol puede llevarse a cabo con una variedad de hidruros metálicos tales como el hidruro de litio aluminio, hidruro de aluminio y mezclas de hidruros; sin embargo, el complejo borano-sulfuro de dimetilo (DMSB) es muy conocido por ser es un agente reductor selectivo que promueve la conversión de un ácido carboxílico al correspondiente alcohol de forma eficiente en presencia de otros grupos funcionales<sup>344</sup>.

Las reducciones de ácidos carboxílicos mediadas por boranos ofrecen excelentes rendimientos del alcohol deseado y son flexibles ante una serie de grupos funcionales en la misma estructura<sup>345</sup>. Los grupos funcionales como el ácido carboxílico son reducidos más rápidamente por complejos de borano que otros grupos funcionales<sup>346</sup>, considerándose una reacción quimioselectiva en presencia de grupos nitro, ésteres, lactonas y haluros que a menudo se reducen por otros métodos como el empleo de metales de transición o hidrogenación catalizada con hidruro de litio y aluminio.

Por ejemplo, Cai *et al.*<sup>347</sup> emplearon el DMSB en la reducción del ácido (*S*)-(+)-butirolactoncarboxílico (**I**) a la correspondiente (*S*)-5-(hidroximetil)-dihidrofuran-2(3*H*)-ona (**II**) a temperatura ambiente rindiendo un 83% (**esquema 3.97**)<sup>45</sup>. El compuesto (**II**) se transformó con posteriores pasos de reacciones al compuesto CMI-997b (**III**), un potente inhibidor de la 5-lipooxigenasa para el tratamiento de asma. La (*S*)-5-

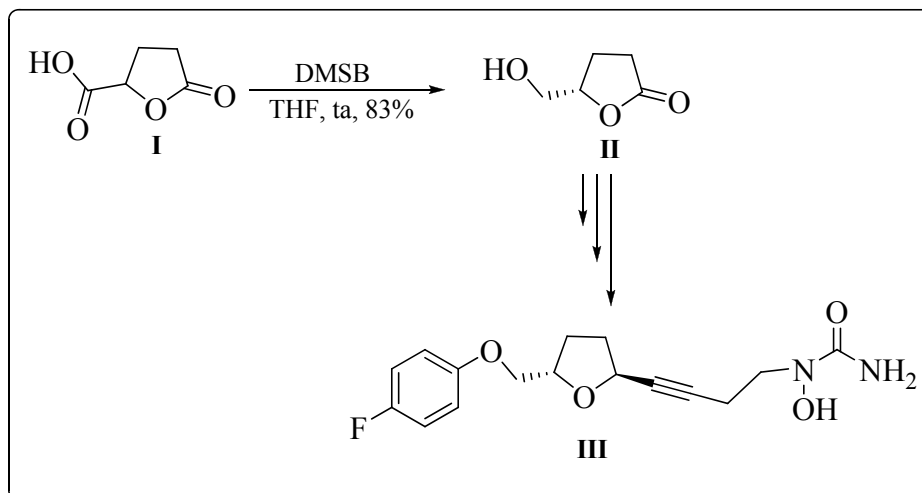
<sup>344</sup> Saito, S., Hasegawa, T., Inaba, M., Nishida, R., Fujii, T., Nomizu, S., Moriwake, T., *Chem. Lett.*, **1984**, 13, 1389.

<sup>345</sup> Burkhardt, E. R., Matos, K., *Chem. Rev.*, **2006**, 106, 2617.

<sup>346</sup> Kabalka, G. W., Bierer, D., *Organometallics*, **1989**, 8, 655.

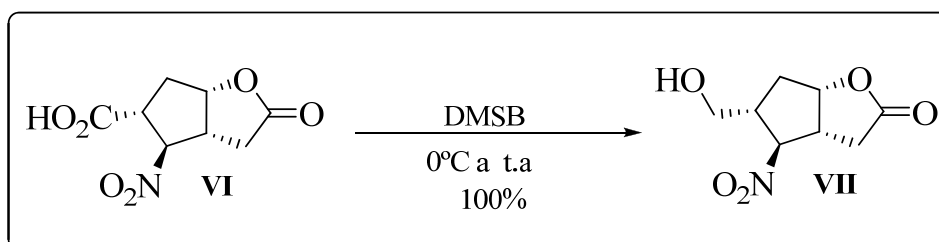
<sup>347</sup> Cai, X., Chorghade, M. S., Fura, A., Grewal, G. S., Jauregui, K. A., Lounsbury, H. A., Scannell, R. T., Yeh, C. G., Young, M. A., Yu, S., Guo, L., Moriarty, R. M., Penmasta, R., Rao, M. S., Singhal, R. K., Song, Z., Staszewski, J. P., Tuladhar, S. M., Yang, S., *Org. Process Res. Dev.*, **1999**, 3, 73.

(hidroximetil)-dihidrofuran-2(3*H*)-ona (**II**) fue un intermedio en la síntesis de Epolitona B<sup>348</sup>.



**Esquema 3.97**

También, Holland y Jernow<sup>349</sup> emplean el DMSB como agente reductor del ácido carboxílico del compuesto (**VI**), correspondiente a la ruta sintética del Trimoprostilo. La reducción de este ácido (**VI**), que presenta en su estructura grupos funcionales como el nitro y lactona, con el complejo de borano resultó selectiva y limpia, generando con excelentes rendimientos el correspondiente alcohol (**VII**) (**esquema 3.98**).



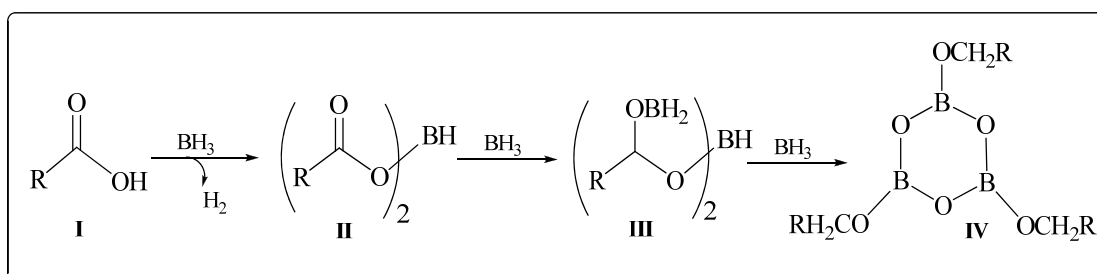
**Esquema 3.98**

<sup>348</sup> Mulzer, J., Mantoulidis, A., Öhler, E., *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 7456.

<sup>349</sup> Holland, G. W., Jernow, J. L., Rosen, P., Hoffman-LaRoche Inc. U.S. Patent 4,112,225, **1978**.

### Mecanismo de reacción

El mecanismo de la reducción de ácidos carboxílicos es gradual. Inicialmente, el ácido reacciona dando un intermedio diaciloxiborano (**II**) y desprendiendo hidrógeno (**esquema 3.99**). El grupo carbonilo en (**II**) se reduce con dos hidruros del borano libre en solución. La redistribución se produce de manera que el intermedio antes de protonarse es un trialcoxiboroxin (**IV**). Tres son los equivalentes de hidruro requerido para la reducción del ácido carboxílico, ya que en el proceso de redistribución el borano es liberado de los intermedios. La cantidad de borano requerida puede ser disminuida por la adición de  $\text{BF}_3$  a la mezcla de reacción.

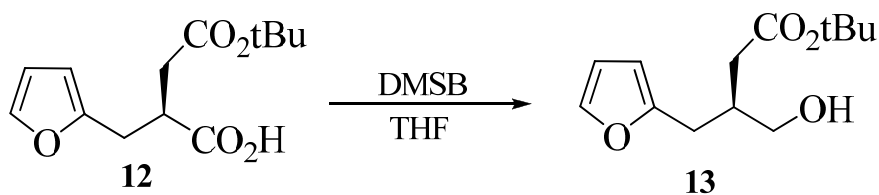


Esquema 3.99

### Resultados propios

Siendo el complejo borano (DMSB) un agente reductor quimioselectivo fue elegido para este paso en la ruta sintética, donde el ácido carboxílico de **12** es reducido al correspondiente alcohol permaneciendo intacto el grupo éster.

La reducción del compuesto **12** se realizó con el complejo DMSB en el seno de THF anhidro y a temperatura ambiente durante 2 h, obteniéndose el correspondiente hidroxiéster **13** como un aceite transparente con un rendimiento de 83% (**esquema 3.100**).



Esquema 3.100

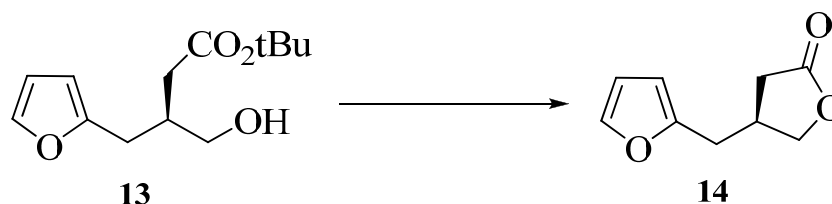
El hidroxíéster **13** fue caracterizado e identificado por métodos físicos y espectroscópicos teniendo como datos más destacables:

En el  $^1\text{H}$ -RMN, se observó la aparición de las señales procedentes de los protones del grupo  $\text{CH}_2$  -OH, que aparecen como doblete en  $\sim 3,53$  ppm,  $J=10,99$  y  $5,42$  Hz y la otra señal de dd en  $\sim 3,62$  ppm,  $J= 11,13$  y  $4,69$  Hz.

En el  $^{13}\text{C}$ -RMN, se observó la desaparición de la señal correspondiente al grupo carbonilo CO del ácido en  $180,4$  ppm. Así como, la aparición del carbono  $\text{CH}_2$  -OH en  $65,4$  ppm.

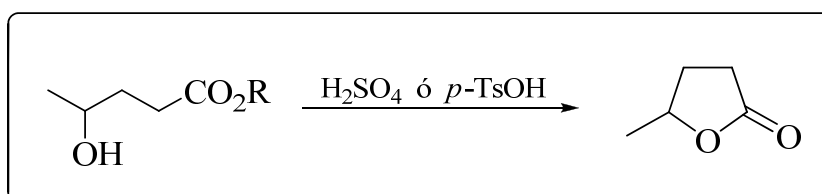
Se determinó la rotación óptica del producto **13** que presentó un valor de  $[\alpha]_D^{25} = +1,32$  ( $c$  2,85;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

### 3.1.11.1.f.- Reacción de lactonización y obtención de la butirolactona, 14.



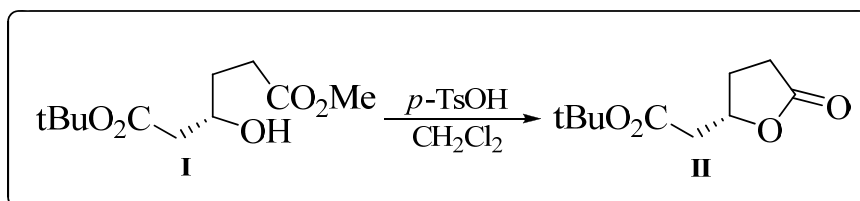
#### Antecedentes

El método más corriente de lactonización, especialmente en  $\gamma$  y  $\delta$ -hidroxiácidos e hidroxiésteres es el tratamiento con ácidos (**esquema 3.101**), ya que da lugar a lactonas de 5 y 6 miembros muy estables. Sin embargo, lactonas menores o mayores se obtienen difícilmente por este método, al disminuir enormemente la velocidad de formación. El proceso de transformación en lactona está en equilibrio con el proceso de apertura a hidroxiácido. Sólo cuando la lactona presenta un anillo de 5 ó 6 miembros, existe una cantidad sustancial de la misma presente en las condiciones de equilibrio.



**Esquema 3.101**

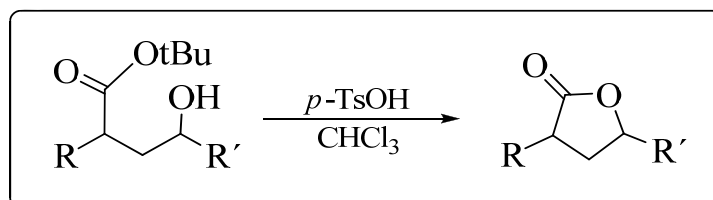
Sibi y Gaboury<sup>350</sup> realizaron la lactonización del (*S*)-hidroxiéster (**I**) empleando el *p*-TsOH en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  originando la correspondiente (*S*)-lactona (**II**) con 98% de rendimiento (**esquema 3.102**).



**Esquema 3.102**

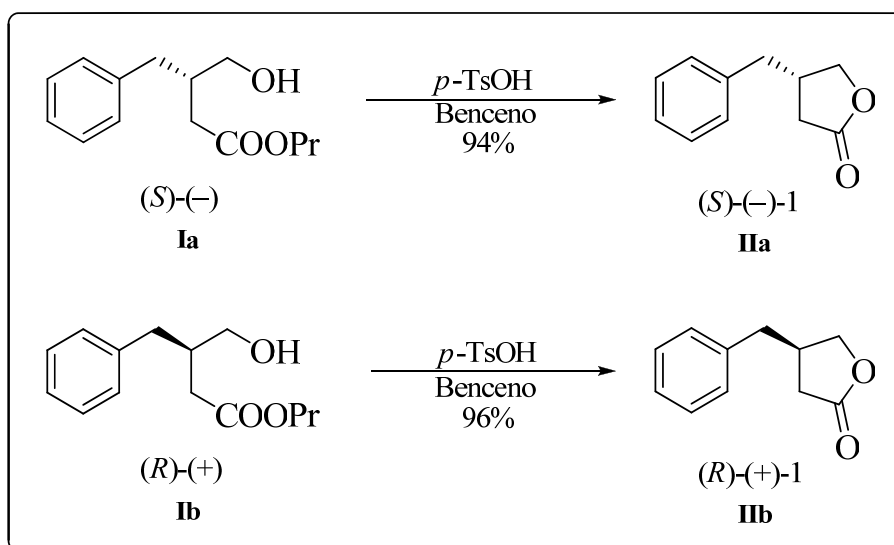
<sup>350</sup> Sibi, M. P., Gaboury, J. A., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 5681.

Así mismo, Taylor *et al.*<sup>351</sup> describen la ciclación de la (*S*)-*t*-butil-4-hidroxipentanoato para originar la lactona (*S*)-4-metil- $\gamma$ -butirolactona con un rendimiento de 98%, este compuesto es un precursor importante en la síntesis del (*S*)-(+)-sucatol (**esquema 3.103**).



**Esquema 3.103**

Caro *et al.*<sup>352</sup> describen la síntesis de los intermedios (*R*) y (*S*)-bencil-butiro lactona (**IIa** y **IIb**) a partir de la ciclación de los  $\gamma$ -hidroxiésteres ópticamente activos (*R*) y (*S*) (**Ia** y **Ib**) empleando cantidades catalíticas de *p*-TsOH en benceno y a reflujo por 3 horas obteniendo 94% de rendimiento (**esquema 3.104**).

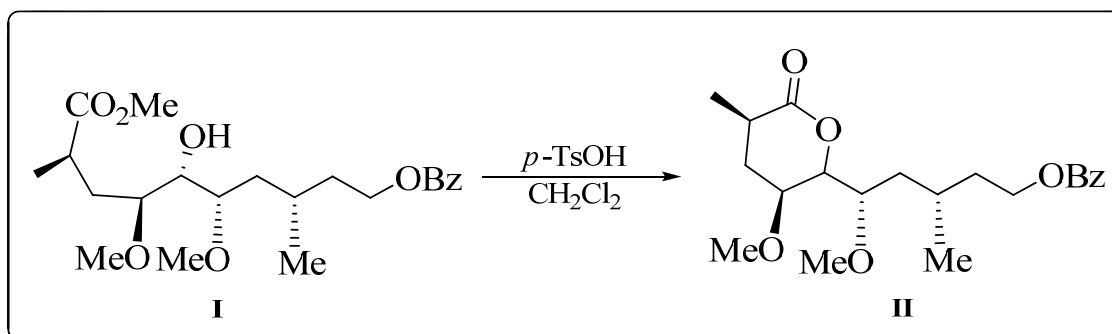


**Esquema 3.104**

<sup>351</sup> Taylor, S. K., Fried, J. A., Grassi, Y. N., Marolewski, A. E., Pelton, E. A., Poel, T.-J., Rezanka, D. S., Whittaker, M. R., *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 7304.

<sup>352</sup> Caro, Y., Masaguer, C. F., Raviña, E., *Tetrahedron:Asymmetry*, **2001**, 12, 1723.

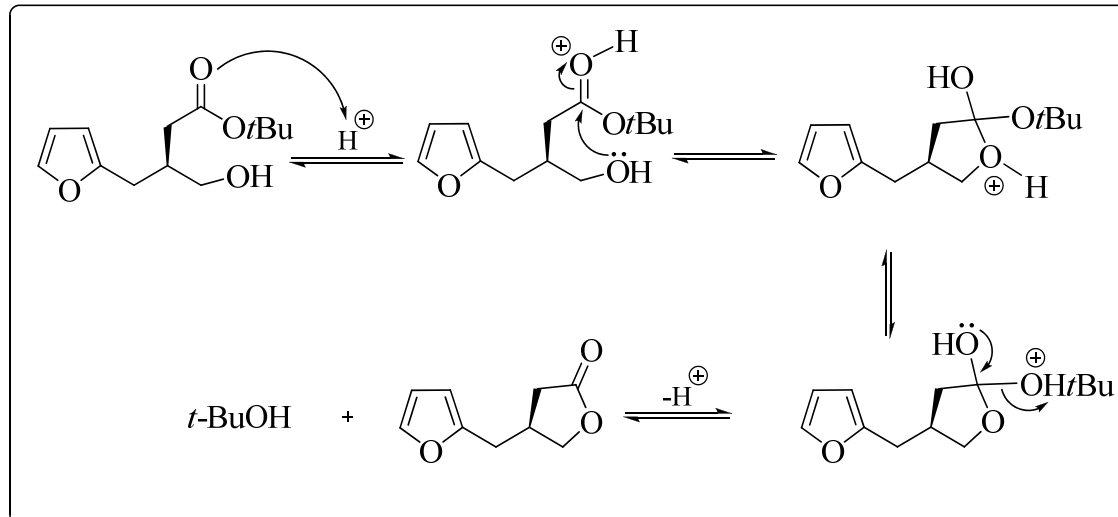
Por su parte, Villalobos y Danishefsky<sup>353</sup>, consiguen la lactonización del  $\delta$ -hidroxiéster (**I**) empleando ácido *p*-toluensulfónico en diclorometano obteniendo la  $\delta$ -lactona (**II**) con un rendimiento de 93% (**esquema 3.105**).



**Esquema 3.105**

### Mecanismo de reacción

El mecanismo de esta reacción transcurre por una ciclación intramolecular del hidroxiéster en medio ácido como se observa en el **esquema 3.106**.



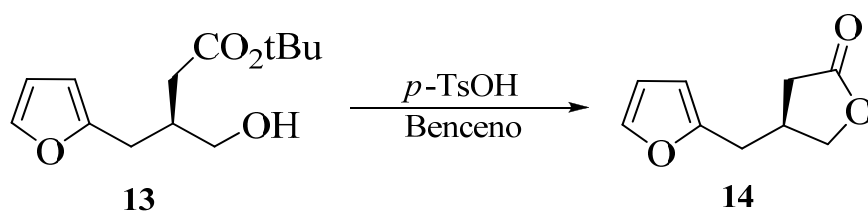
**Esquema 3.106**

<sup>353</sup> Villalobos, A., Danishefsky, S. J., *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 2776.



### Resultados propios

La síntesis de la  $\gamma$ -lactona **14** se llevó a cabo de acuerdo a la metodología simple de lactonización de hidroxiácidos en medio ácido, la cual consistió en el tratamiento del hidroxiácido **13** con cantidad catalítica de *p*-TsOH en benceno a reflujo durante 3 horas (esquema 3.107), obteniéndose un aceite ligeramente amarillo con rendimiento de 77%. La butirolactona fue identificada por sus datos físicos y espectroscópicos.



Esquema 3.107

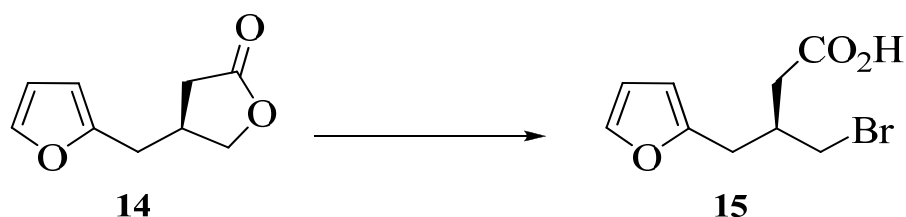
El IR muestra el desplazamiento de la banda de absorción del grupo carbonilo a menor longitud de onda (energía más alta) probablemente debido a la tensión del anillo: de  $1723\text{ cm}^{-1}$  en el hidroxiéster **13** pasa a  $1775\text{ cm}^{-1}$  en la lactona **14**, así como la desaparición del carbonilo del éster en el compuesto **13** a  $1723\text{ cm}^{-1}$  y la correspondiente al grupo hidroxilo a  $3424\text{ cm}^{-1}$ .

En el  $^1\text{H}$ -RMN, lo más característico es la desaparición de las señales correspondientes al éster, la señal de singlete para los 9H en 1,44 ppm.

En el  $^{13}\text{C}$ -RMN, se observó la desaparición de la señal correspondiente a los 3 metilos del éster en 28,48 ppm, así como la señal del carbonilo CO del éster en 173,05 y la aparición del CO lactónico en 176,61 ppm.

Se determinó la rotación óptica del producto **14**, que presentó un valor de  $[\alpha]_D^{25} = -5,76$  ( $c$  1,15;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

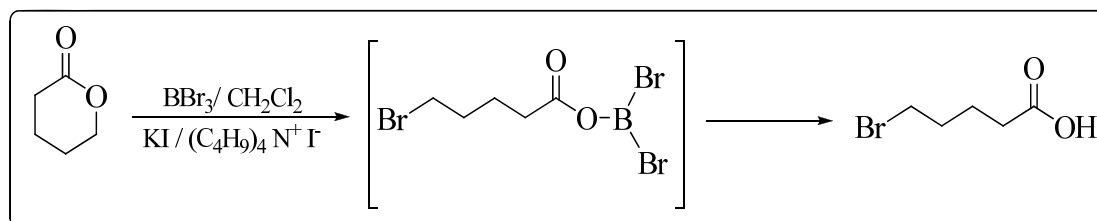
## 3.1.11.1.g.- Apertura de la lactona y obtención del bromoácido, 15.



## Antecedentes

Los ácidos  $\omega$ -haloalquilcarboxílicos son importantes sintones bifuncionales que pueden actuar como agentes alquilantes. Existen diferentes metodologías que emplean la ruptura de lactonas con haluros para obtener ácidos  $\omega$ -haloalquilcarboxílicos, entre las que podemos citar:

Olah *et al.*<sup>354</sup> describieron la ruptura de la  $\delta$ -valerolactona de con  $\text{BBr}_3$  en diclorometano en presencia KI y ioduro de tetra-*n*-butilamonio a temperatura ambiente vía el intermediario de reacción  $\delta$ -aciloxiborano, para dar el correspondiente ácido  $\delta$ -bromopentanoico con 88% de rendimiento (**esquema 3. 108**).

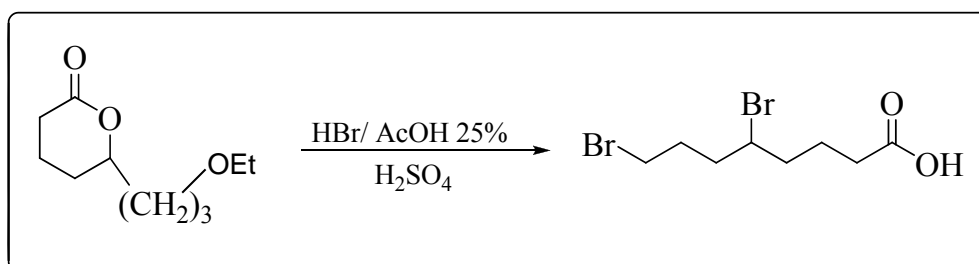


Esquema 3.108

Por otra parte, Campbell<sup>355</sup> describió la síntesis del ácido 5,8-dibromooctanoico con un 77% de rendimiento por tratamiento de la 6-(3-etoxipropil)tetrahidropiran-2-ona con ácido bromhídrico en ácido acético glacial al 25% en presencia de ácido sulfúrico concentrado a temperatura ambiente durante 18 horas, y posterior reflujo de la solución a 80°C durante 8 horas (**esquema 3.109**).

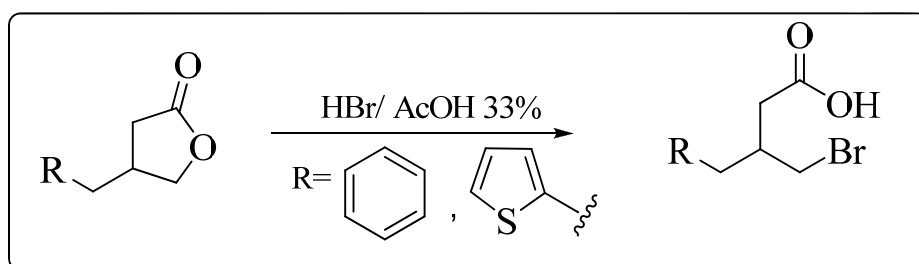
<sup>354</sup> Olah, G., Karpeles, R., Narang, S., *Synthesis*, **1982**, 963.

<sup>355</sup> Campbell, A., *J. Chem. Soc.*, **1955**, 4218.



**Esquema 3.109**

La misma apertura fue empleada por Raviña *et al.*<sup>110,117b</sup> para obtener ácidos  $\beta$ -bromometil- $\gamma$ -fenilbutírico y  $\beta$ -bromometil- $\gamma$ -(2-tienil)butírico con rendimientos del 94 y 75%, respectivamente, a partir de  $\beta$ -bencil- $\gamma$ -butirolactona y  $\beta$ -(2-tienil)- $\gamma$ -butirolactona por tratamiento de éstas con una disolución de ácido bromhídrico en ácido acético al 33% (**esquema 3.110**).

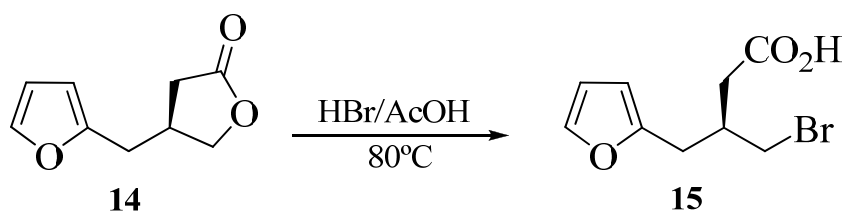


**Esquema 3.110**

### Resultados Propios

Como se refleja en el **esquema 3.111**, la obtención del  $\gamma$ -bromoácidos **15** se llevó a cabo por tratamiento de la lactona **14** con una solución de ácido bromhídrico en ácido acético al 33%.

Esta reacción transcurrió en dos etapas: en una primera etapa ocurre la apertura de la lactona con ácido bromhídrico en ácido acético al 33% originando el correspondiente  $\gamma$ -hidroxiácido, y posteriormente, en una segunda etapa, se da la sustitución del hidroxilo por un átomo de bromo.

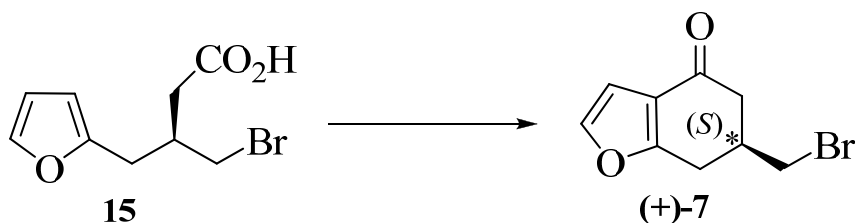


**Esquema 3.111**

Por este método obtuvimos el  $\gamma$ -bromoácido **15** como un aceite ligeramente amarillo identificado por sus datos físicos y espectroscópicos, y que fue empleado directamente sin mayor purificación.

En los espectros de IR se observaron las bandas de absorción a  $1710\text{ cm}^{-1}$  debidas al grupo CO del ácido y banda ancha a  $2924\text{ cm}^{-1}$  proveniente del hidroxilo, así como la desaparición de la banda de absorción a  $1775\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al grupo CO lactónico en el compuesto **14**.

### 3.1.11.1.h.- Reacción de ciclación y obtención de la bromocetona, (+)-7.



#### Antecedentes

La obtención de cetonas cíclicas por acilación intramolecular puede llevarse a cabo por diferentes métodos. Uno de los más utilizados es el descrito por Fieser y Kenelly que consiste en la formación del cloruro de ácido por tratamiento con cloruro de tionilo y posterior acilación de Friedel-Crafts, en presencia de ácidos de Lewis (cloruro de aluminio, cloruro de estaño) obteniéndose así el producto de ciclación.<sup>356</sup>

Otra vía consiste en la ciclación directa del ácido, sin previa formación del cloruro de ácido. Para ello se emplean reactivos como el pentóxido de fósforo,<sup>357</sup> pentóxido de fósforo-ácido metanosulfónico,<sup>358</sup> cloruro de aluminio-cloruro sódico,<sup>359</sup> etc., o ácidos tanto próticos como apróticos tales como ácido sulfúrico,<sup>360</sup> ácido metanosulfónico,<sup>361</sup> ácido polifosfórico,<sup>362</sup> ácido trifluoracético-anhídrido trifluoracético<sup>363</sup>.

En trabajos anteriores de nuestro Laboratorio, N. García y E. Raviña<sup>364</sup> obtuvieron la 6,7-dihidrobenzo[b]tiofen-4(5*H*)-ona por ciclación del ácido  $\gamma$ -( $\alpha$ -tienil)butírico con un 75% de rendimiento, de acuerdo con el procedimiento descrito por Nishimura y

<sup>356</sup> Fieser, L. H., Kenelly, R. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1935**, 57, 1611.

<sup>357</sup> Perkin, G. D., Robinson, C. F., *J. Chem. Soc.*, **1967**, 91, 1073.

<sup>358</sup> Eaton, M. A., Carlson, G. R., Lee J. F., *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 4071.

<sup>359</sup> a) Wade, L. G., Acker, K. T. Jr., Earl, R. A., Osteryoung, R. A., *J. Org. Chem.*, **1979**, 44. b) Welch, W. M., Harbert, C. A., Sarges, R., Straften, W. P., Weissman, A., *J. Med. Chem.*, **1977**, 20, 699.

<sup>360</sup> a) Carter, R. H., Garson, M. J., Hill, R. A., Staunton, J., Sunter, D. C., *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1981**, 471. b) Carter, R. H., Coyler, R. M., Hill, R. A., Staunton, J., *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1976**, 1438.

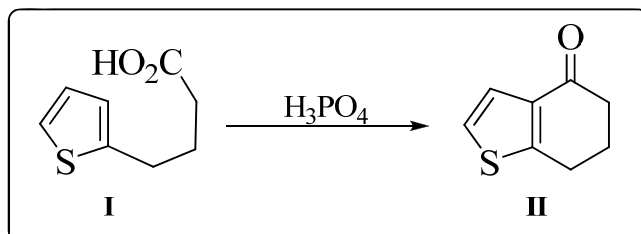
<sup>361</sup> a) Stanetty, P., Kremslehner, M., Müllner, M., *J. Heterocyclic Chem.*, **1996**, 33, 1759. b) Premasagar, V., Palaniswamy, V. A., Einserbraun, E. J., *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 2974.

<sup>362</sup> Snyder H.R., Weber F.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, 72, 2965.

<sup>363</sup> Bös, M., Stadler, H., Wichmann, J., Jenck, F., Martin, J. R., Moreau, J., Sleight, A. J., *Helv. Chim. Acta*, **1998**, 81, 525.

<sup>364</sup> García-Dominguez, N., Raviña, E., Santana, L., Terán, M. C., García-Mera, G., Orallo, F., Crespo, M., Fontenla, J. A., *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **1988**, 321, 735.

col.<sup>365</sup> el cual consiste en calentar a 120-130°C una solución del ácido en anhídrido acético utilizando ácido fosfórico al 85% en proporciones catalíticas (**esquema 3.112**).



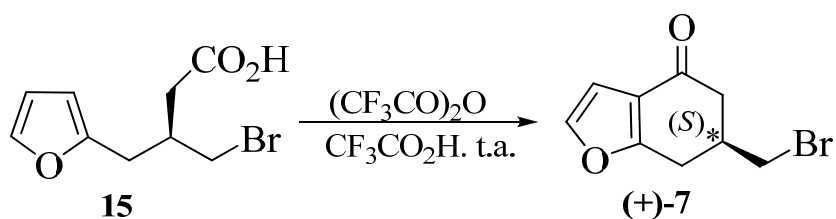
**Esquema 3.112**

El ácido polifosfórico (PPA) es uno de los reactivos más utilizados tanto para la ciclación de ácidos como de ésteres. Horning y Walker<sup>366</sup> llevan a cabo la ciclación de diversos ácidos bencilsuccínicos y sus hemiésteres por tratamiento con ácido sulfúrico y PPA, obteniendo los mejores rendimientos (60-70%) con el empleo de este último.

### Resultados propios.

Para la ciclación del compuesto **15** se ensayaron dos métodos: el primero, con el PPA donde los resultados no fueron satisfactorios para la ciclación del bromoácido **15**, además la reacción fue sucia y difícil de purificar.

En el segundo método para la ciclación del bromoácido empleamos el anhídrido y el ácido trifluoroacético a temperatura ambiente durante 24 horas, obteniendo el producto (*S*)-(+)-**7** con rendimiento de 10% (**esquema 3.113**).



**Esquema 3.113**

El compuesto (+)-**7** se logró caracterizar e identificar por sus datos físicos y espectroscópicos.

<sup>365</sup> Nishimura S., Nakashora M., Suzuki M., Imoto E., *Nippon Kagaku Zasshi*, **1962**, 83, 343. C.A. **1963**, 59, 3862.

<sup>366</sup> Horning, E. C., Walker, G. N., *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 5147.

En el IR se observó la desaparición de la banda correspondiente al carbonilo del ácido a  $1710\text{ cm}^{-1}$  y la banda ancha del OH en  $2924\text{ cm}^{-1}$  y la aparición de la señal correspondiente al carbonilo de la cetona cíclica en  $1680\text{ cm}^{-1}$ .

Se determinó la rotación óptica del producto (+)-7 que presentó un valor de  $[\alpha]_D^{24} = +27,2$  ( $c$  0,27;  $\text{CHCl}_3$ ).

Este producto obtenido por la ruta de síntesis enantioselectiva resultó ser el enantiómero (*S*) por el empleo del auxiliar (4*R*,5*S*)-(+)-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinona. El exceso enantiomérico fue determinado por HPLC, Chiracel<sup>®</sup> OD-H, siendo este de 78% e.e. como se observa en el cromatograma siguiente (figura 3.7).

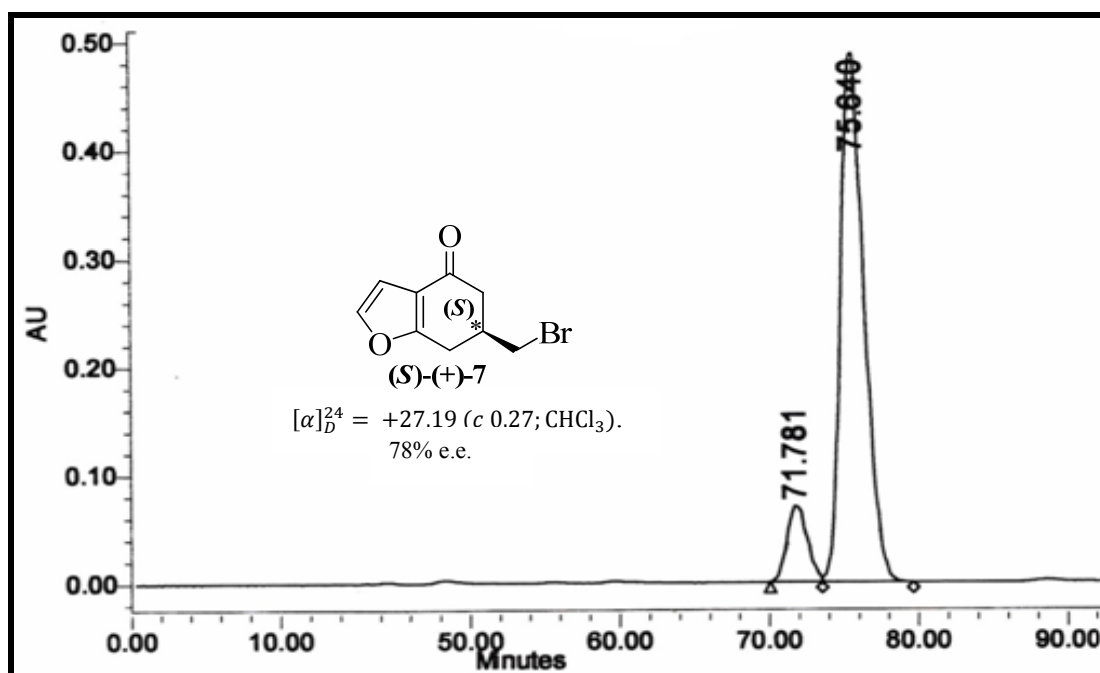


Figura 3.7

### 3.1.12.- RESOLUCIÓN ENZIMÁTICA DE LAS HIDROXICETONAS. Obtención de intermedios enantioméricamente puros para las tres series.

#### Antecedentes

##### 3.1.12.1- RESOLUCIONES ENZIMÁTICAS

Los compuestos enantiopuros pueden producirse por métodos químicos o químico-enzimáticos, siendo los procedimientos catalíticos de ambas metodologías los preferidos. Las ventajas que los procedimientos biocatalíticos tienen sobre los químicos se basan en que las reacciones catalizadas por enzimas son frecuentemente más regio, quimio y estereoselectivas. Aquí sería pertinente definir que las biotransformaciones involucradas en los procesos biocatalíticos son conversiones de sustratos no naturales catalizadas por enzimas, ya sean aisladas o presentes en los microorganismos que las contienen<sup>367</sup>.

Un subtipo de resoluciones cinéticas son las resoluciones enzimáticas, mereciendo una especial mención ya que el empleo de enzimas como biocatalizadores se ha convertido en un importante instrumento a la hora de sintetizar compuestos enantioméricamente puros. Además, los métodos enzimáticos son una alternativa en la síntesis de compuestos lábiles tanto en química orgánica como en química farmacéutica<sup>368</sup>.

##### 3.1.12.1.a.- Las Enzimas

Las enzimas son proteínas desarrolladas por las células de organismos vivos con la función específica de catalizar reacciones químicas *in vivo*<sup>369</sup>, así como capaces de catalizar *in vitro* reacciones en las que intervienen sustratos naturales y sintéticos<sup>370</sup>.

---

<sup>367</sup> Luna, H., *Rev. Soc. Quím. Méx.*, **2004**, 48, 211.

<sup>368</sup> a) Abbot, B., *Adv. Appl. Microbiol.*, **1976**, 20, 203. b) Findeis, M., Whitesides, G., *Annu. Rep. Med. Chem.*, **1984**, 19, 263. c) Whitesides, G., "Enzymes in Organic Synthesis" (Ciba Found. Symp. 111), Pitman, London. **1985**, 76. d) Markussen, J., UK Pat. Appl. 2069502. **1980**. e) Davies, H., Green, R., Kelly, D., "Biotransformations in Preparative Organic Chemistry", Academic Press. **1989**. f) Copping, L., Martin, R., Pickett, J., Bucke, C., (eds.) "Opportunities in Biotransformations" Elsevier Science. **1990**. g) Dordick, J., (ed.) "Biocatalysts for industry", Plenum Press. **1991**. h) Faber, K., "Biotransformations in Chemistry", Springer-Verlag. **1992**. i) Turner, M., *Trends Biotech.*, **1995**, 13, 253.

<sup>369</sup> a) Fersht, A., "Enzyme in Organic Synthesis", Freeman, New York. **1985**. c) Dixon, M., Webb, E., "Enzymes", Academic Press, New York. **1978**.



Se han clasificado sistemáticamente en 6 clases principales, cada una de las cuales se divide a su vez en subclases, según el tipo de reacciones que catalizan (**Tabla 3.16**).

**Tabla 3.16-** Clasificación internacional de las enzimas.

<b>1.- Oxido-reductasas :</b> (Reacciones de oxido-reducción)	1.1- Actúan sobre alcoholes –OH 1.2- Actúan sobre cetonas >C=O 1.3- Actúan sobre alquenos =CH- 1.4- Actúan sobre grupos aminos –NH <sub>2</sub> 1.5- Actúan sobre grupos iminos =NH
<b>2.- Transferasas:</b> (Transferencias de grupos funcionales)	2.1- Grupos de un átomo de C 2.2- Grupos aldehídicos o cetónicos 2.3- Grupos glucosilo 2.4- Grupos fosfato 2.5- Grupos que contienen azufre.
<b>3.- Hidrolasas:</b> (Reacciones de Hidrólisis)	3.1- Ésteres 3.2- Enlaces glucosídicos 3.3- Enlaces peptídicos 3.4- Otros enlaces C-N 3.5- Anhídridos de ácidos
<b>4.- Liasas:</b> (Adición a dobles enlaces)	4.1- >C=C< 4.2- >C=O 4.3- >C=N-
<b>5.- Isomerasas:</b> (Reacciones de isomerización)	5.1- Racemasas
<b>6.- Ligasas:</b> (Formación de enlaces con escisión de ATP)	6.1- Entre átomos de C y O 6.2- Entre átomos de C y S 6.3- Entre átomos de C y N 6.4- Entre átomos de C y C

Cada enzima se designa por un nombre recomendado, generalmente corto y apropiado para su uso habitual, por un nombre sistemático que identifica la reacción que cataliza y por un número de clasificación que identifica a la enzima de forma inequívoca.

<sup>370</sup> a) Yamada, H., Shimizu, S., *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.*, **1988**, 27, 622. b) Wong, C., *Science*, **1989**, 244, 1145. c) Hutchinson, C., *Trends Biotech.*, **1990**, 8, 348. d) Ward, O., Young, C., *Enz. Microb. Technol.*, **1990**, 12, 482.

### 3.1.12.1.a.1.- *Lipasas*

Son biocatalizadores muy usados en Química en la última década ya que actúan en una variedad de reacciones y con un amplio rango de sustratos; asimismo, son específicos y poseen una elevada enantio y regioselectividad<sup>371</sup>.

Las lipasas (glicerol éster hidrolasas EC 3.1.1.3) son un grupo de enzimas que catalizan la hidrólisis reversible de triacilglicéridos de grasas animales y de aceites vegetales para originar ácidos grasos y glicerol. Esta hidrólisis tiene lugar a través de los pasos intermedios de formación de diacilglicéridos y monoacilglicéridos<sup>372</sup>.

Se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza y han sido aisladas de microorganismos, plantas y animales<sup>373</sup>. En concreto, las lipasas microbianas han recibido especial atención debido a sus aplicaciones industriales, médicas y a su gran accesibilidad. Se pueden encontrar en bacterias, levaduras y hongos, siendo la mayoría lipasas exocelulares, es decir atraviesan la membrana celular una vez sintetizadas y pasan al medio externo.

La mayoría de las lipasas de origen microbiano presentan su actividad máxima a intervalos amplios de pH que van de 5,6 a 8,5<sup>374</sup>, y presentan máxima estabilidad a pH neutro. Por otro lado, las lipasas son activas en intervalos amplios de temperatura, que varían de - 20 °C a 45 °C, si bien el intervalo óptimo es de 30-45 °C<sup>375</sup>. Por encima de los 40 °C muchas lipasas microbianas pierden su actividad, a excepción de las producidas por *Aspergillus Níger*, *Rhizopus japonicus*, *Chromobacterium viscosum* y *Geotrichum candidum*, que son estables a temperaturas superiores a 50 °C<sup>376</sup>.

---

<sup>371</sup> a) Kamal, A., Azhar, A., Krishnaji, T., Malik, S., Azeza, S., *Coordination Chemistry Reviews.*, **2008**, 252, 569. b) Reetz, M., *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2002**, 6, 145.

<sup>372</sup> Jensen, M., Jensen, T., Kjaer, K., Bjornholm, T., Mouritsen, O., Peters, G., *Biophysical Journal.*, **2002**, 83, 98.

<sup>373</sup> Sugiera, M., Börgstrom, B., Brockman, H., *Lipasas* (eds.), Elsevier, Amsterdam. **1984**, 505.

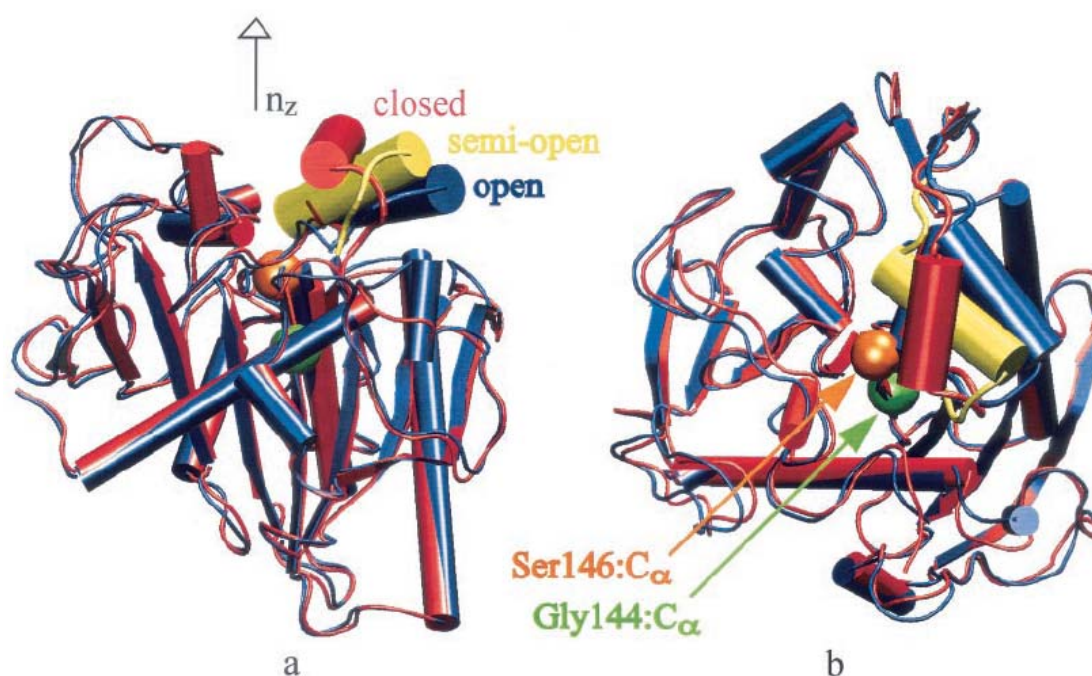
<sup>374</sup> Kilara, A., *Process Biochem.*, **1985**, 20, 35.

<sup>375</sup> Jensen, R., *Lipids*, **1983**, 18, 650.

<sup>376</sup> Macrae, A., Hammond, R., *Biotech. Genet. Eng. Rev.*, **1985**, 3, 193.

Resumiendo, la actividad catalítica de las lipasas comprende dos etapas:

- a) *Activación interfacial*; en solución acuosa, un segmento helicoidal de la cadena proteica denominado “tapadera” cubre el centro activo de la lipasa. En presencia de una interfase o en un medio orgánico la tapadera se abre, lo que se ha comprobado recientemente mediante el análisis del complejo inhibidor-lipasa de *Mucor miehei*<sup>377</sup>. La apertura de la tapadera provoca un cambio total en la superficie de la entrada al centro activo, de manera que se vuelve más hidrofóbica y se favorece la interacción de la enzima con el sustrato (**figura 3.8**).



**Figura 3.8.-** Apertura y cierre de la tapadera que descubre el centro activo de la lipasa de *Mucor miehei* (Jensen *et al* 2002)<sup>378</sup>.

Las lipasas son las únicas enzimas que requieren de activación interfacial para desplegar en su totalidad la actividad catalítica. Se entiende por interfase la superficie imaginaria que separa dos fases físicamente distintas, la cual, en el ámbito molecular, consisten en un juego de dos capas adyacentes de moléculas de diferente carácter hidrofóbico/hidrofílico.

<sup>377</sup> Brzozowski, A. M., Derewenda, U., Derewenda, Z. S., Dodson, G.G., Lawson, D. M., Turkenburg, J. P., Bjorkling, F., Huge-Jensen, B., Patkar, S.A., Thim, L., *Nature*, **1991**, 351, 491.

<sup>378</sup> Ver referencia (Jensen *et al.*, **2002**).

La estructura nativa de las lipasas está constituida por un sistema dinámico de interconversión entre dos estructuras proteicas bien diferentes: la estructura abierta, que es estabilizada por la presencia de interfases hidrofóbicas, y la estructura cerrada, que es predominante en ambientes homogéneos<sup>379</sup>.

b) *Hidrólisis del enlace éster del sustrato*: la hidrólisis sucede mediante un mecanismo similar al de las serín-proteasas<sup>380</sup>, con los siguientes pasos: (**figura 3.9**)

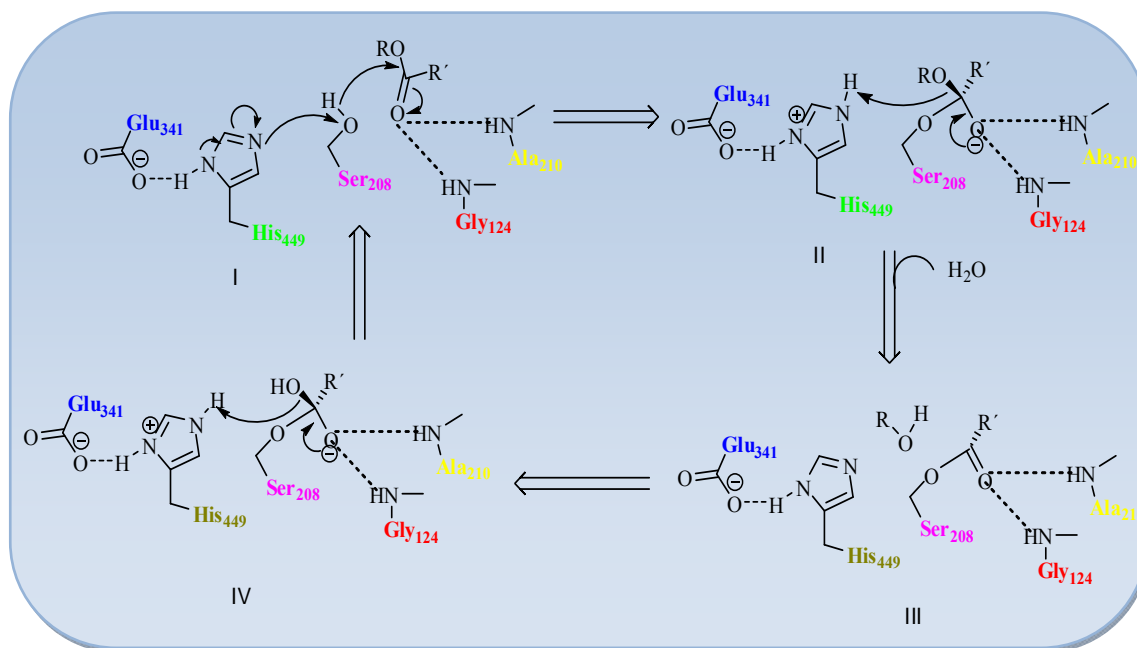
- I. Unión del éster al centro activo.
  - II. Intermedio tetraédrico.
  - III. Complejo acil-enzima.
  - IV. Intermedio tetraédrico.
- I. El sustrato se sitúa en el centro activo de la lipasa de tal manera que el carbono carbonílico entra en contacto con el grupo –OH de la serina. El protón del grupo hidroxilo de la serina se transfiere al nitrógeno (N) de la histidina de la triada catalítica y el oxígeno (O) con carga negativa ataca nucleofílicamente al grupo carbonilo del sustrato con lo que se produce un intermedio tetraédrico (Td1).
  - II. La carga negativa, situada en un principio en el oxígeno (O) de la serina, sufre una translocación hacia el oxígeno del grupo carbonilo, originando un oxianión. Este oxianión encaja en un hueco que se forma tras la apertura de la tapadera interfacial.
  - III. El intermedio tetraédrico se rompe cuando el protón cedido a la histidina se transfiere al oxígeno del alcohol. El alcohol se libera y seguidamente se forma el complejo acil-enzima.
  - IV. Se produce un segundo ataque nucleofílico, esta vez de una molécula de agua sobre el carbono carbonílico del complejo acil-enzima. Se forma un nuevo

---

<sup>379</sup> Fink, A., “*Enzyme Mechanisms*” (Page, M., y Williams, A., eds.), Royal Society of chemistry, Londres. **1987**, 159.

<sup>380</sup> Arroyo, M., “*Síntesis enantioselectivas catalizadas por lipasas microbianas*”. Anales de la real sociedad Española de química. **2000**, 19.

intermedio tetraédrico (Td2) que a continuación se rompe, liberando un ácido graso y regenerando el –OH de la serina.



**Figura 3.9.-** Mecanismo de acción de las lipasas. La numeración de los aminoácidos corresponde a la lipasa de *Candida rugosa*.

La función del ácido glutámico o aspártico, presente en la triada catalítica, es la estabilización de la carga positiva generada sobre la histidina en los intermedios tetraédricos.

La resolución de mezclas de alcoholes racémicos puede obtenerse con el uso de las propiedades de las enzimas hidrolíticas. Los alcoholes óptimamente puros pueden obtenerse en solución acuosa por la hidrólisis estereoselectiva de los ésteres racémicos correspondientes, o en solventes orgánicos por esterificación<sup>381</sup> o transesterificación<sup>382</sup> de los alcoholes racémicos correspondientes.

<sup>381</sup> a) Lagrand, G., Secchi, M., Buono, G., Baratti, J., *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 1857. b) Inagaki, T., Ueda, H., *Agric. Biol. Chem.*, **1987**, 51, 1345. c) Sonnet, P., *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 3477.

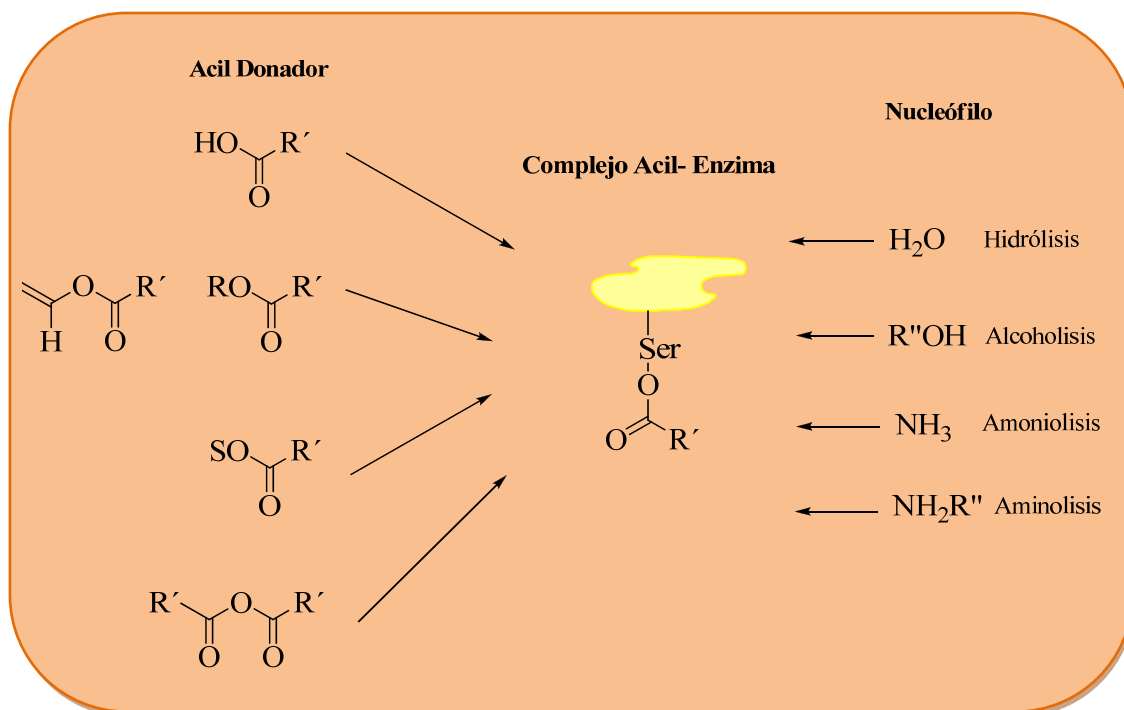
<sup>382</sup> a) Cambou, B., Klibanov, A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 2687. b) Kirchner, G., Scollar, M., Klibanov, A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 7072. c) Ramos, G., Schär, H., Fernandez, X., Ghisalba, O., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 47, 5707. d) Francalanci, F., Cesti, P., Cabri, W., Bianchi, D., Martinengo, T., Foe, M., *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 5079.

La resolución cinética de alcoholes puede obtenerse por esterificaciones catalizadas por enzimas (ecuación 1) o más comúnmente por transesterificaciones (ecuación 2) (**figura 3.10**).



**Figura. 3.10**

Estas enzimas son capaces de hidrolizar ésteres en condiciones suaves y donde otros métodos químicos no resultan. Mientras que la hidrólisis se lleva a cabo en disolución acuosa, los procesos de esterificación o transesterificación se realizan generalmente en el seno de disolventes orgánicos sin o con la mínima cantidad de agua. En ambos casos la reacción ocurre vía formación de un intermediario acil-enzima (**figura 3.11**) que varía en función del acil donador; el desplazamiento de la enzima por un nucleófilo como el agua origina el correspondiente producto de hidrólisis. Si el nucleófilo resulta ser otro, tal como un alcohol (amina), el producto de reacción es un éster (amida).



**Figura 3.11.-** Mecanismo de acción de las lipasas por formación de un complejo acil-enzima.

El empleo de las hidrolasas y específicamente las lipasas presenta un cúmulo de ventajas de enorme potencial, principalmente por su gran estabilidad en disolventes orgánicos, descubrimiento realizado por Klibanov (1986) quien sugirió que las enzimas mantenían su actividad en el seno de disolventes orgánicos, hecho que disparó el interés científico por las mismas<sup>383</sup>. A su vez presentan una amplia especificidad de sustrato y elevada enantioselectividad, las condiciones de reacción de la biocatálisis son suaves (temperatura ambiente, pH neutro) con lo cual los problemas de isomerización, racemización se ven disminuidos como consecuencia de su eficiencia catalítica, sin contar con su disponibilidad comercial<sup>384</sup>.

En cuanto a sus limitaciones, que incluyen la baja estabilidad, uno de los factores que limita el uso es la cantidad de agua formada en el proceso de esterificación que

<sup>383</sup> Klibanov, A., *Chemtech.*, **1986**, 16, 354.

<sup>384</sup> a) Albrycht, M., Kielbansinski, P., Drabowicz, J., Mikołajczyk, M., Matsuda, T., Harada, T., Nakamura, K., *Tetrahedron: asymmetry*, **2005**, 16, 2015. b) Mori, T., Okahata, Y., *Chem. Commun.*, **1998**, 2215. c) Lau, R., Sorgedraeger, M., Carrea, G., van-Rantwijk, F., Secundo, F., Sheldon, R. A., *Green Chem.*, **2004**, 6, 483.

afecta el equilibrio termodinámico, aumentando el tiempo de reacción<sup>385</sup>, así como el laborioso proceso de aislamiento que alguna de ellas presenta. Actualmente existen métodos de inmovilización de lipasas que han logrado aminorar estos problemas como el atrapamiento en geles de sílice y la formación de cristales<sup>386</sup>.

### 3.1.12.1.b.- Enantioselectividad de las lipasas

Las resoluciones cinéticas catalizadas por enzimas se basan en la formación de un complejo diastereomérico entre el sustrato quiral y la enzima. La diferencia de velocidades relativas de formación de cada uno de los diastereoisómeros,  $K_{rel}$ , se representa en el campo de las biocatálisis como *factor de enantioselectividad* (E) y fue propuesto por Sih y colaboradores<sup>387</sup>. Este factor es característico de una lipasa y reacción en condiciones dadas puesto que viene determinado por el exceso enantiomérico del sustrato ( $ee_s$ ) o producto ( $ee_p$ ) y por la conversión (c) de la reacción.

$$E = \frac{\ln [(1-c) (1-ee_s)]}{\ln [(1-c) (1+ee_p)]} \text{ donde } c = \frac{ee_s}{ee_s + ee_p}$$

Así, se dice que una enzima es enantioespecífica si E es superior a 100. Esto ocurrirá en el mejor de los casos cuando exista una conversión del 50% y unos excesos enantioméricos del 100%. Si  $E < 10$ , el proceso biocatalítico pierde interés. Si la enzima es poco enantioespecífica ( $E = 10-20$ ), la selectividad puede aumentarse mediante la aplicación de diversas técnicas que incluyen la modificación de una o varias condiciones de reacción. La más recurrida es la denominada “ingeniería del medio” que incluye la posibilidad de variar la naturaleza del disolvente en el que se lleva a cabo la reacción. Son muchos los casos que confirman esta influencia del disolvente<sup>388</sup>, pero sin duda

<sup>385</sup> a) Chen, C., Wu, S., Girdaukas, G., Shi, C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 2812. b) Bianchi, D., Cesti, P., Battistel, E., *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 5531.

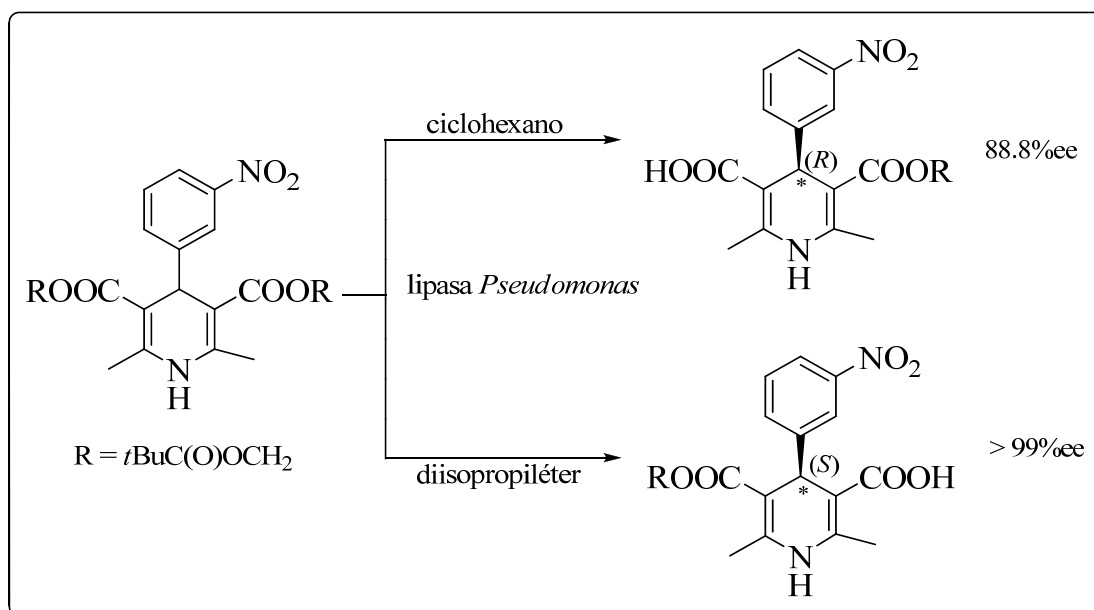
<sup>386</sup> a) Okahata, Y., Mori, T., *Trends Biotechnol.*, **1997**, 15, 50. b) Margolin, A., *Trends Biotechnol.*, **1996**, 14, 223.

<sup>387</sup> Chen, C. S., Sih, C., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1989**, 28, 695.

<sup>388</sup> a) Fitzpatrick, P., Klivanov, A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 3166. b) Terradas, F., Teston-Henry, M., Fitzpatrick, P., Klivanov, A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 390. c) Bovara, R., Carrea, G., Ferrara, L., Riva, S., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1991**, 2, 931. d) Rubio, E., Fernández-Mayorales, A., Klivanov, A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 695.



alguna el ejemplo más llamativo es el estudiado por Hirose<sup>389</sup> para la hidrólisis de dihidropiridino carboxilatos catalizada por especies de *Pseudomonas* (**figura 3.12**). Cuando la reacción se lleva a cabo en diisopropiléter es el (*S*)-hemiéster el que se obtiene con un 99% ee. Por el contrario, si el disolvente escogido es ciclohexano el enantiómero hidrolizado es el (*R*).



**Figura 3.12.-** Hidrólisis de la dihidropiridino carboxilato catalizada por lipasas de *Pseudomonas* en ciclohexano y diisopropiléter.

Se han formulado varias hipótesis para explicar este fenómeno. Por ejemplo, el disolvente, en función de su polaridad, podría modificar la conformación de la enzima y, así, influir en la selectividad al alterar el proceso de reconocimiento molecular entre el sustrato y la enzima<sup>390</sup>. De acuerdo con otra teoría, la selectividad dependería de la energía de solvatación del sustrato<sup>391</sup>; un tercer modelo consistiría en la posibilidad de que algunas moléculas de disolvente se unan al sitio activo de la enzima y dependiendo de su estructura, interfieran en la asociación o transformación de uno de los enantiómeros más que en la del otro<sup>392</sup>.

<sup>389</sup> Hirose, Y., Kariya, K., Ssaki, J., Kurono, Y., Ebike, H., Achiwa, K., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 7157.

<sup>390</sup> Ver referencia 388a (Fitzpatrick y Klivanov, **1991**).

<sup>391</sup> Terradas, F., Teston-Henry, M., Fitzpatrick, P., Klivanov, A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 390.

<sup>392</sup> Nakamura, K., Takebe, J., Kitayama, T., Ohno, A., *Tetrahedron Lett.*, **1991**; 32, 4941-4944. b) Secundo, F., Riva, S., Carrea, G., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1992**, 3, 267.

Sin embargo, ni las dos primeras hipótesis basadas en las propiedades fisicoquímicas del disolvente ni la basada en la estructura del mismo, son satisfactorias desde el punto de vista predictivo. Por lo tanto, a menudo, conocer el disolvente más adecuado para una determinada resolución enzimática implicará realizar antes pequeños ensayos con los diferentes disolventes.

Existen otros métodos más novedosos, basados en técnicas de ingeniería genética que permiten mejorar la enantioselectividad de las lipasas y que incluyen la obtención de microorganismos mutantes productores de enzimas más enantioselectivas<sup>393</sup>.

### 3.1.12.1.c.- Enantiopreferencia de las lipasas

Kazlauskas y col. han propuesto un modelo por el cual es posible conocer la enantiopreferencia de las lipasas *Pseudomonas cepacia* (PCL) y *Candida rugosa* (CLR) en su acción sobre alcoholes secundarios<sup>394</sup>. Este modelo, esquematizado en la **figura 3.13**, predice cuál de los dos enantiómeros reacciona más rápidamente basándose en los tamaños relativos de los sustituyentes del estereocentro. La práctica ha mostrado que es altamente predictivo en el caso de alcoholes secundarios, pero que no resulta igual de fiable para alcoholes primarios que llevan un átomo de oxígeno unido al estereocentro.

Esta regla de Kazlauskas se ha visto reafirmada además de por un sofisticado modelo tridimensional del sitio activo de CLR<sup>395</sup> por cristalografía de rayos X, donde las estructuras de los complejos de transición de esta enzimas con los ésteres del mentol indican la enantiopreferencia de la lipasa por la hidrólisis del éster (*R*)<sup>396</sup>.

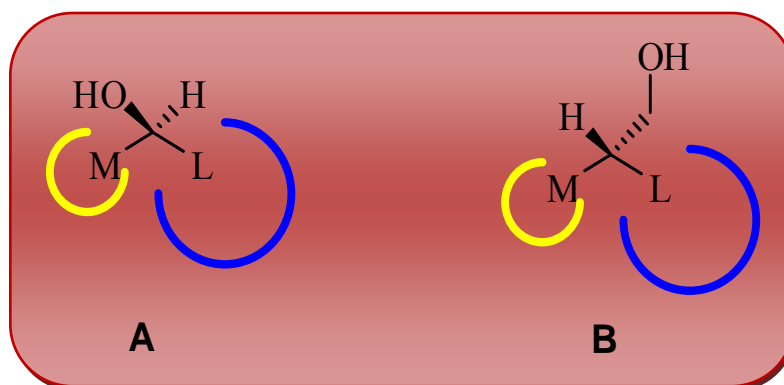
---

<sup>393</sup> Reetz, M., Zonta, A., Schimossek, K., Liebeton, K., Jaeger, K., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, 36, 2830.

<sup>394</sup> Kazlauskas, R., Weissfloch, A., Rappaport, A., *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 2656.

<sup>395</sup> Lemke K, Lemke M, Theil, F., *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6268.

<sup>396</sup> Cygler, M., Grochulski, P., Kazlauskas, R., Schrag, J., Bouthillier, F., Rubin, B., Serreqi, A., Gupta, A., *J Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 3180.



**Figura 3.13.-** “Regla de Kazlauskas” Predice la enantiopreferencia de las lipasas *Pseudomonas cepacia* (PLC) y *Candida rugosa* sobre alcoholes primarios (A) y de PLC sobre alcoholes secundarios (B), cuando no hay un átomo de oxígeno unido al estereocentro.

### 3.1.12.2.- IMPORTANCIA DE LA INMOVILIZACIÓN DE ENZIMAS

A pesar del gran campo de aplicación de las enzimas, su incursión como catalizadores en procesos químicos a gran escala se ha visto condicionada por el difícil control de los procesos de catálisis homogénea: alto costo del extracto enzimático, la pérdida de actividad durante las reacciones, la contaminación del producto final por la presencia del catalizador en solución, la dificultad de su eliminación de la mezcla de reacción y la imposibilidad de su reutilización. Todos estos inconvenientes son debidos a que trabajamos con catalizadores lábiles y solubles en el medio de reacción, en reacciones prolongadas.

Como respuestas a estos problemas, en los años 60 comienzan a desarrollarse las técnicas de inmovilización de enzimas. El confinamiento o localización de las moléculas de enzima en un cierto espacio definido y limitado, de forma que retengan su actividad catalítica y que permita su uso repetido, se conoce bajo el nombre de “*técnicas de inmovilización*”. Las numerosas técnicas de inmovilización desarrolladas (atrapamiento, adsorción, encapsulación, entrecruzamiento, copolimerización, etc.)<sup>397</sup> aportan una gran solución para la recuperación de las enzimas y su posterior reutilización, así como una mejora significativa de su estabilidad, lo que hace posible su empleo en la producción

<sup>397</sup> a) Royer, G., *Catal. Rev. Sci. Eng.*, **1980**, 22, 29. b) Bullock, C., “*Inmobilized Enzymes*” Education in chemistry. **1989**; Nov: 179. c) White, C., Kenedy, J., *Enzyme Microb. Technol.*, **1980**, 2, 82.

industrial de productos químicos, farmacéuticos, alimentos, en el tratamiento de residuos, diagnóstico y tratamiento de enfermedades y otras muchas aplicaciones<sup>398</sup>.

### **3.1.12.2.a.- Aspectos Generales sobre la Inmovilización de Enzimas**

Las enzimas son proteínas con escasa estabilidad, por consiguiente, mantienen únicamente su conformación y actividad enzimática de un limitado rango de condiciones experimentales. A su vez son catalizadores homogéneos, por tanto se disuelven impidiendo su recuperación y reutilización.

La inmovilización de enzimas es un proceso en el que se confina o localiza a la enzima en una región definida del espacio, para dar lugar a formas insolubles que retienen su actividad catalítica y que pueden ser reutilizadas repetidamente<sup>399</sup>. Posteriormente esta definición se ha ampliado a aquel proceso por el cual se restringen, completa o parcialmente, los grados de libertad de movimiento de enzimas, orgánulos, células, etc. por su unión a un soporte<sup>400</sup>.

Cualquier técnica de inmovilización soluciona el problema de recuperación y reutilización. Sin embargo, lo ideal es emplear un método de inmovilización que solucione el primero de los problemas ya que no siempre se trabajará con enzimas muy estables, sino que es posible que las enzimas que utilizemos necesiten de procesos de inmovilización/estabilización.

Un sistema óptimo de inmovilización/estabilización será el que posibilite una intensa unión multipuntual enzima-soporte, sin provocar distorsiones graves en la estructura enzimática. Así, las moléculas enzimáticas “más rígidas” son más resistentes frente a diversos agentes desnaturalizantes que provocan la inactivación por desplegamientos de la estructura proteica.

---

<sup>398</sup> Arroyo, M., *Ars. Pharmaceutica*. **1998**, 39, 23.

<sup>399</sup> Wingard, L., *Enzyme Engineering*, Interscience Publishers, New York. **1972**.

<sup>400</sup> Taylor R. *Protein Immobilization: fundamentals and applications*, Marcel Dekker, New York. **1991**.

Como ventajas del empleo de enzimas inmovilizadas podemos destacar<sup>401</sup>:

1. El aumento de la estabilidad de la enzima.
2. La posible reutilización del derivado, por lo que disminuyen los costes del proceso.
3. La posibilidad de diseñar un reactor enzimático de fácil manejo y control, adaptado a la aplicación de la enzima inmovilizada.

Los principales inconvenientes del proceso de inmovilización son<sup>402</sup>:

1. La alteración de la conformación de la enzima respecto de su estado nativo.
2. La gran heterogeneidad del sistema enzima-soporte donde pueden existir distintas fracciones de proteínas inmovilizadas con un diferente número de uniones al soporte.
3. Siempre suele haber una pérdida de actividad de la enzima durante la movilización.
4. El biocatalizador es más caro que la enzima nativa.

Se debe procurar que la inmovilización incremente la afinidad por el sustrato, disminuya la inhibición, amplíe el intervalo de pH óptimo y reduzca las posibles contaminaciones microbianas. Además el soporte debe tener resistencia mecánica adecuada a las condiciones de operación del reactor y ser fácilmente separable del medio líquido para que pueda ser reutilizado.

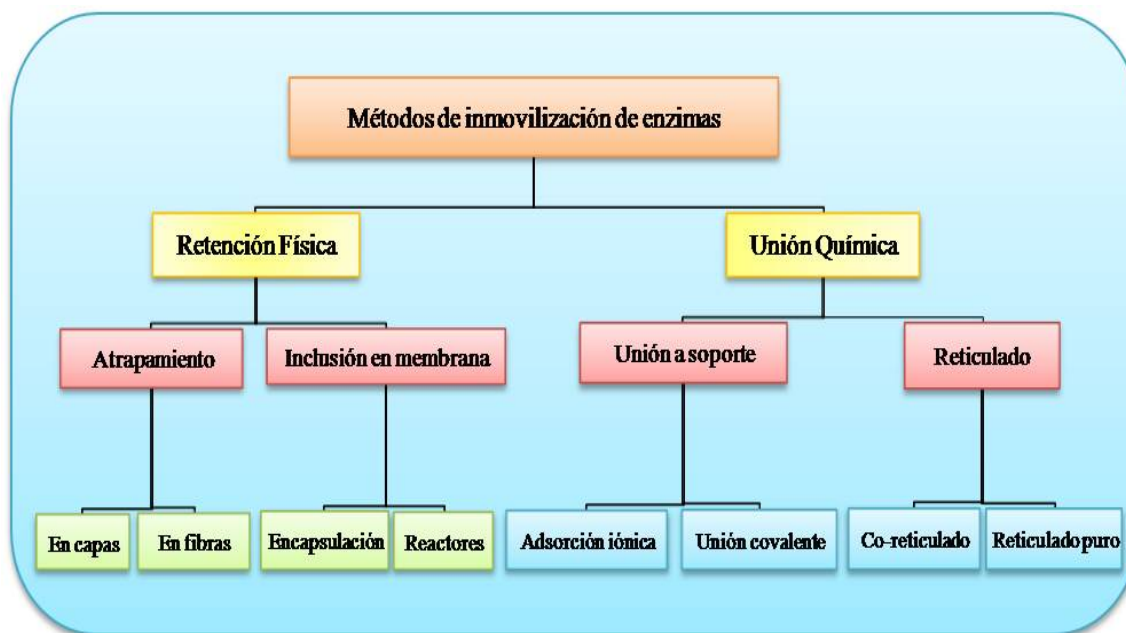
---

<sup>401</sup> Hartmeier, W., *Trends Biotechnol.*, **1985**, 3, 149.

<sup>402</sup> Martinek, K., Mozhaev, V. V., *Adv. Enzymol.*, **1987**, 57, 179.

En general, los métodos de inmovilización<sup>403</sup> se suelen clasificar en dos grandes categorías (**figura 3.14**):

- *Retención física*
- *Unión química*



**Figura 3.14.** Métodos de inmovilización de enzimas

**I. Métodos de inmovilización de enzimas por retención física, puede dividirse en:**

- **Atrapamiento**, que puede ser en capas o en fibras.
- **Inclusión en membranas**: que se subdivide en dos tipos: a) Microencapsulación<sup>404</sup> y b) Reactores de membrana.

<sup>403</sup> Kennedy, J. F., Cabral, J. M. S., *Solid Phase Biochemistry*. Schouten, W.H. (ed.) Wiley Pub., New York. **1983**.

<sup>404</sup> Klei, H., Sundstrom, D., Shim, D., *Immobilization of enzymes by microencapsulation en Immobilized cells and enzymes: a practical approach*, J. Woodward, ed. IRL Press. **1985**, 49.

## II. Métodos de inmovilización de enzimas por unión química

- **Unión a soportes**

Son los métodos de inmovilización más utilizados y de los que se dispone de una mayor información. La elección del soporte y del tipo de enlace resultan determinantes en el comportamiento posterior del biocatalizador. Se han utilizado una gran variedad de materiales como soportes para la inmovilización de numerosas enzimas. Estos materiales difieren en tamaño, densidad, porosidad y forma, aunque generalmente nos los encontramos en forma de cilindro, hojas, fibras y más corrientemente en forma de esferas. Los soportes pueden clasificarse en dos grandes grupos:

- Soportes inorgánicos. Dentro de este grupo tenemos una gran variedad de soportes, que pueden ser *naturales* (arcillas como la bentonita, piedra pómez, sílice, etc.) o *materiales manufacturados* (óxidos de metales y vidrio de tamaño de poro controlado, vidrio no poroso, alúmina, cerámicas, gel de sílice, etc.).
- Soportes orgánicos. Se pueden clasificar en:

*Polímeros naturales*: a su vez divididos en:

- Polisacáridos (celulosa, almidón, dextranos, agar-agar, agarosa, alginatos, quitina, chitosan, etc).
- Proteínas fibrosas (colágeno, queratina, etc).

*Polímeros sintéticos*: divididos en:

- Poliiolefinas (como el poliestireno).
- Polímeros acrílicos (poliacrilatos, poliacrilamidas, polimetacrilatos, etc.).
- Otros tipos (alcohol polivinílico, poliamidas, etc).

Las enzimas se pueden unir a estos soportes mediante adsorción o por unión covalente.

**a) Adsorción**

En la adsorción, la enzima se une a un soporte sin funcionalizar mediante interacciones iónicas, fuerzas de Van der Waals y por puentes de hidrógeno. Los principales factores que influyen en la adsorción, son:

1. *El pH del medio*: controla el número y la naturaleza de las cargas que presenta la superficie de la proteína y del sólido;
2. *La fuerza iónica*: al aumentar la fuerza iónica se produce la desorción de la enzima, ya que los iones inorgánicos se unen con más fuerza al soporte que la proteína;
3. *El diámetro de poro*: debe ser aproximadamente dos veces el tamaño del eje mayor de la enzima;
4. *La presencia de iones* que actúen como cofactores de la enzima, ya que pueden incrementar la carga enzimática del derivado.

Como principales *ventajas* de este método destacan:

1. Su preparación sencilla,
2. Su bajo coste,
3. No hay cambios de especificidad enzimática,
4. Los derivados son estables en medios de trabajo con bajo contenido en agua.

Los *inconvenientes* de la adsorción son principalmente:

1. La optimización de las variables que controlan la adsorción,
2. Los derivados obtenidos son poco estables desde el punto de vista mecánico,
3. La unión al soporte es débil.



Una variante dentro de la técnica de la adsorción consiste en emplear *resinas de intercambio iónico*, las cuales contienen grupos funcionales y contraiones móviles. Estos pueden intercambiarse reversiblemente por otros iones de la misma carga, sin que se produzcan cambios en la matriz insoluble.

**b) Unión covalente**

La unión covalente de una enzima a un soporte es quizá el método de inmovilización más interesante desde el punto de vista industrial. Está basada fundamentalmente en la activación de los grupos químicos del soporte para que reaccionen con nucleófilos de las proteínas. Entre los 20 aminoácidos diferentes que se encuentran en la estructura de las enzimas, los más empleados para la formación de enlaces con el soporte son principalmente la lisina, la cisteína, la tirosina y la histidina, y en menor medida la metionina, el triptófano, la arginina y el ácido aspártico y glutámico. El resto de aminoácidos, debido a su carácter hidrófobo, no se encuentran expuestos hacia el exterior de la superficie proteica, y no pueden intervenir en la unión covalente. Este método presenta las siguientes ventajas:

1. La manipulación de los derivados inmovilizados es sencilla;
2. La carga de enzima permanece constante después de la inmovilización;
3. Los derivados pueden utilizarse en reactores en continuo, empaquetados, de lecho fluidizado o tanque agitado.
4. Una mayor resistencia a la desactivación por el efecto de la temperatura, de los disolventes orgánicos o del pH, al tener estabilizada su estructura terciaria.

En cambio la inmovilización por enlace covalente también presenta una serie de inconvenientes:

1. Es necesario conocer la densidad de grupos activos por unidad de superficie, ya que condiciona el número de uniones enzima-soporte y su geometría, que puede ser distorsionante y conducir a derivados inactivos.
2. El proceso de inmovilización puede alterar la estructura del centro activo. Para evitar esta posible alteración, se realiza la inmovilización en presencia de un inhibidor que bloquee el centro activo.

- **Reticulado**

También denominado entrecruzamiento o *cross-linking*, es una técnica que ha sido ampliamente utilizada en la estabilización de muchas enzimas<sup>405</sup>. El método del reticulado consiste en uso de reactivos bifuncionales que originan uniones intermoleculares entre las moléculas de enzima. Como reactivos bifuncionales se pueden emplear dialdehídos, diiminoésteres, diisocianatos, sales de bisdiazonio e, incluso, diaminas si están activadas con carbodiimida. El resultado del reticulado son enzimas con enlaces intermoleculares irreversibles capaces de resistir condiciones extremas de pH y temperatura.

El aumento de estabilidad se basa en la obtención de un entramado cristalino, donde las moléculas de enzima están rodeadas exclusivamente por otras moléculas de proteína. De esta manera la propia enzima actúa como soporte, y su estructura terciaria se encuentra estabilizada por las uniones covalentes intermoleculares. La estructura cristalina posee canales microscópicos (20-50Å) que permiten el paso de sustratos hasta el centro activo de la enzima donde se cataliza la reacción. Estos cristales pueden soportar temperaturas elevadas y pH extremos, así como la acción de las proteasas<sup>406</sup>.

---

<sup>405</sup> Wong, S., Wong, L., *Enzyme Microb. Technol.*, **1992**, 14, 866.

<sup>406</sup> Margolin, A. L., *Trends Biotechnol.*, **1996**, 14, 223.

### 3.1.12.2.b.- Efectos de la Inmovilización

A menudo, la inmovilización altera significativamente el comportamiento de las enzimas. En primer lugar se producen cambios en su estabilidad. En segundo lugar, la enzima inmovilizada es un sistema heterogéneo en el cual todos los componentes que intervienen en el proceso catalítico (pH, sustratos, productos, inhibidores, cofactores, activadores) se encuentran en interfase: en el medio de reacción y en la fase constituida por el soporte con la enzima. Como consecuencia, la actividad enzimática se ve afectada por efectos de tipo difusional, estérico y del microentorno.

#### *Efectos en la estabilidad*

Generalmente se observa un incremento en la estabilidad de las enzimas después de su inmovilización, que se debe principalmente a las siguientes razones<sup>407</sup>:

1. *Una estabilización conformacional* de la enzima debido a la existencia de uniones multipuntuales enzima-soporte. La estructura terciaria de la enzima adquiere una mayor rigidez y se hace más resistente a la desactivación térmica o química. Este tipo de estabilización se obtiene únicamente en aquellos métodos en los que intervienen enlaces de tipo covalente, como el reticulado o la unión a soportes activados. La inmovilización covalente multipuntual se puede combinar con la adición de reactivos bifuncionales que den mayor rigidez a la estructura de la enzima.
2. *Una protección frente a las proteasas* en el medio. Se ha visto que la unión de proteasas a un soporte elimina su capacidad proteolítica, y evita su autólisis.
3. *Se evita la agregación intermolecular* al mantener las moléculas de enzima retenidas en una determinada región del espacio.
4. Existe una *alteración del microentorno* de la enzima debida a la interacción de la enzima con el soporte. Por ejemplo, si una enzima sensible al oxígeno (como las nitrogenasas, hidrogenasas) se sitúa en la superficie de un soporte cargado, la fuerza iónica efectiva en el microentorno de la enzima será muy alta y como

---

<sup>407</sup> Klibanov. A., *Science*, **1983**, 219, 722.

consecuencia, la concentración de oxígeno disuelto será mucho menor en esa zona que en el medio de reacción. En otros casos el soporte tiene un efecto tamponador de tal manera que mantiene el pH óptimo de la enzima en su microentorno, aunque en la disolución se produzcan cambios importantes de pH. Por otra parte, en aquellas reacciones catalizadas por enzimas inmovilizadas en presencia de disolventes orgánicos, la “acuofilia” del soporte o su capacidad para retener agua, regula la actividad de la enzima<sup>408</sup>. Cuanto mayor es la acuofilia del soporte, más agua adsorbe y la enzima poseerá la cantidad necesaria de agua en su microentorno para mantener su conformación activa.

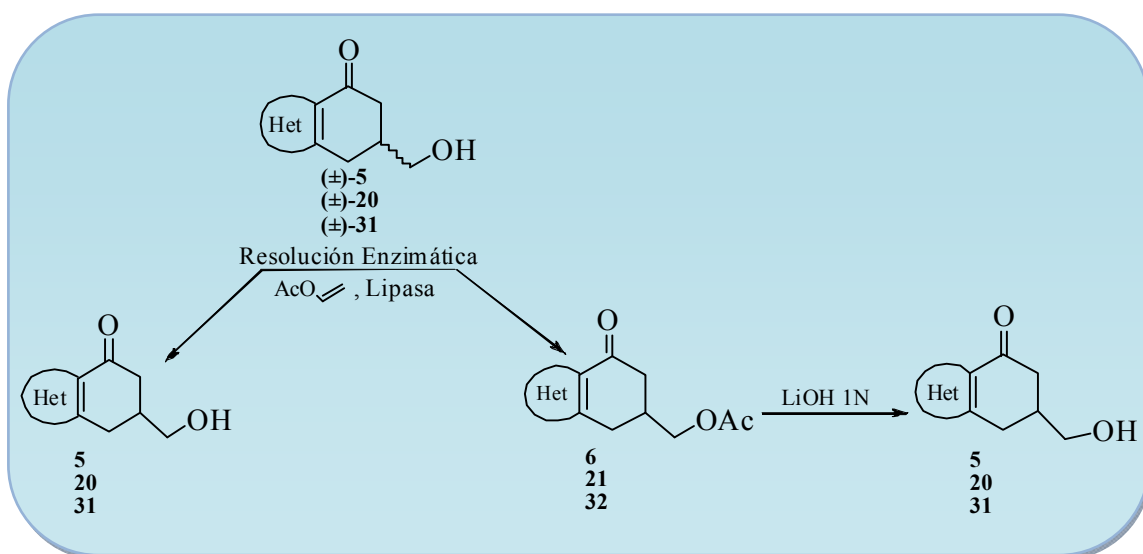
---

<sup>408</sup> Reslow, M., Adlercreutz, P., Mattiasson, B., *Eur. J. Biochem.*, **1988**, 172, 573.

### **3.1.12.3.- DISCUSIÓN DEL PLANTEAMIENTO SINTÉTICO DE LA RESOLUCIÓN ENZIMÁTICA**

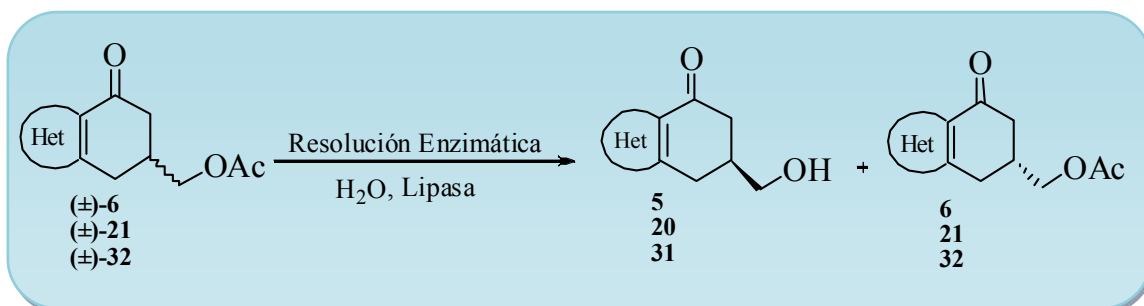
Nos planteamos obtener las aminoheterocicloalcanonas enantioméricamente puras con el fin de estudiar el comportamiento farmacológico *in vitro* de cada uno de los enantiómeros y poder determinar la influencia de la quiralidad sobre la afinidad por los receptores. Para ello, dentro de las alternativas a considerar, como se menciona en el apartado **3.1.10.1** existen varios métodos de resolución de racematos como la resolución enzimática. Sin embargo, resulta mucho más rápido y eficaz realizar esta metodología en uno de los intermedios de la ruta sintética que en cada una de las aminocicloalcanonas finales.

Por esto se decidió emplear la **resolución enzimática** de los intermedios provistos de un grupo hidroxilo cercano al centro quiral: la 6-(hidroximetil)-6,7-dihidrobenzo[b]furan-4(5*H*)-ona ( $\pm$ )-**5**, la 3-etil-6-(hidroximetil)-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5*H*)-ona ( $\pm$ )-**20** y la 2-(hidroximetil)-1,2-dihidrocarbazol-4(3*H*)-ona ( $\pm$ )-**31**, lo que nos permitirá la obtención de enantiómeros precursores de las aminobutirofenonas finales (**esquema 3.114**). Esta metodología está diseñada basándonos en una extensa búsqueda bibliográfica y en los excelentes resultados descritos por nuestro grupo de investigación en la serie carbocíclica, reflejando que es una de las metodologías más eficaces, de fácil manejo, accesible y de bajo costo para resolver mezclas racémicas, y puede aplicarse fácilmente a nuestros compuestos en cuestión.



**Esquema 3.114**

De forma alternativa podría realizarse una resolución enzimática de los acetatos de los alcoholes anteriores obtenidos por una acetilación química. La resolución se llevaría a cabo con una lipasa en presencia de agua (**esquema 3.115**)



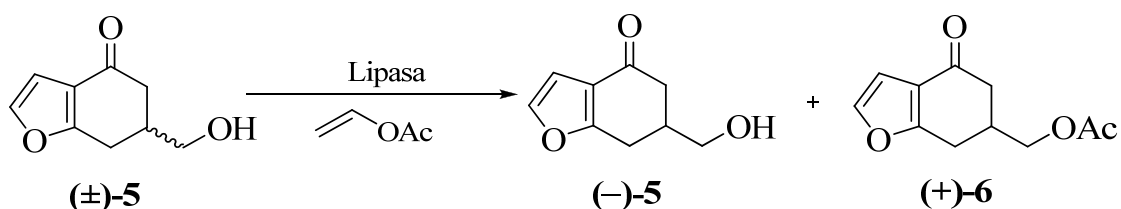
**Esquema 3.115**

**3.1.12.3.a.- RESOLUCIÓN ENZIMÁTICA EN SISTEMAS BENZOFURANOS.**

**Obtención de (+)- y (-)-6-(hidroximetil)-6,7-dihidrobenzo[b]furan-4(5H)-onas, (+)-5 y (-)-5.**

Nos planteamos un proceso de resolución cinética de la hidroxiketona ( $\pm$ )-5 mediante una acetilación catalizada por lipasa. Este método de resolución enzimática es sencillo y se lleva a cabo en condiciones suaves de modo que es menos contaminante que los métodos clásicos puramente químicos. Además, la lipasa es reciclable y los productos de reacción y los sustratos correspondientes son fácilmente separables por cromatografía en columna.

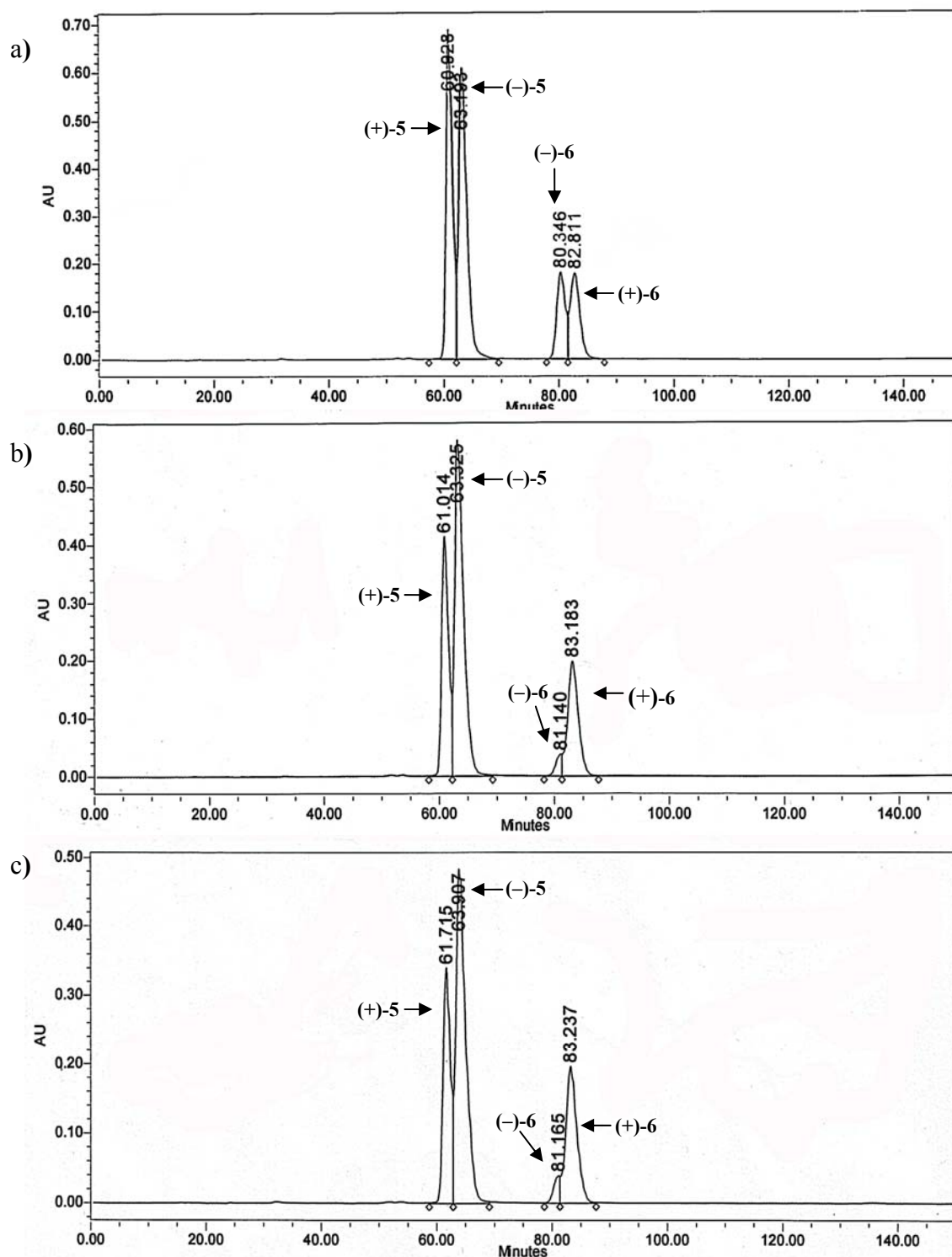
Se realizaron ensayos con diferentes lipasas en benceno utilizando acetato de vinilo como agente donador de acilos, con el fin de determinar cuál de ellas proporcionaba mejores resultados (**tabla 3.17**). Para esto se emplearon 20 mg del sustrato disuelto en benceno (2 mL) para cada una de las lipasas a ensayar previamente soportadas en celita<sup>® 409</sup> de las cuales se añadió 12 mg y seguidamente 0,5 equivalentes de acetato de vinilo a temperatura ambiente (**esquema 3.116**). Las reacciones fueron monitorizadas periódicamente por CCF y detenidas después de observar una relación aproximadamente 1:1 entre el alcohol y el acetato.



**Esquema 3.116**

El bruto de reacción en cada uno de los ensayos se filtró y se examinó por HPLC. En la **figura 3.15** se muestran los cromatogramas de los alcoholes 5 con los acetatos 6 para la reacción de acetilación con *Candida cylindracea* así como con *Pseudomonas fluorescens* y *cepacea*. En el caso de *Candida cylindracea*, la enzima no presentó gran selectividad por ninguno de los enantiómeros como se observa el cromatograma (a), a diferencia de las otras enzimas que tuvieron preferentemente mayor selectividad sobre enantiomero dextrógiro.

<sup>409</sup> Bianchi, D., Cesti, P., Bastistel, E., *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 5531.



**Figura 3.15.-** Cromatogramas de los alcoholes **5** y los acetatos **6** de las reacciones: a) *Candida cylindracea* (“**5**” 6,8% ee y el “**6**” con 7,1% ee); b) *Pseudomonas cepacea* (“**5**” 31% ee y el “**6**” 80% ee); c) *Pseudomonas fluorescens* (“**5**” 28,4% ee y el “**6**” 80,7% ee).



**Tabla 3.17** - Acetilación catalizada por lipasa del alcohol ( $\pm$ )-5, serie benzofuranona.

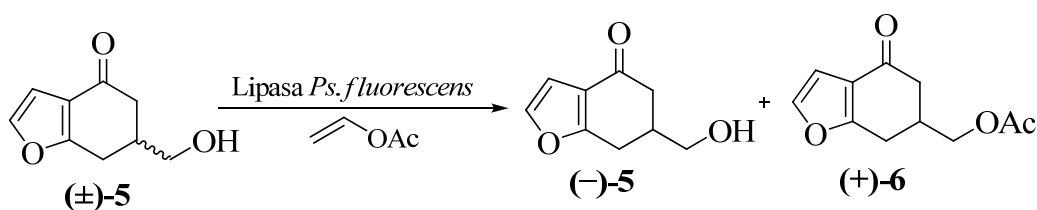
Lipasas	Tpo.(h)	ee <sub>s</sub> * (%)	ee <sub>p</sub> * (%)	Conversión (c)	E <sup>†</sup>
<i>Candida antarctica</i>	48	60,7	63,5	48,9	8,2
<i>Candida cylindracea</i>	96	6,8	7,1	48,8	1,2
<i>Mucor miehei</i>	48	19,2	20,8	47,9	1,8
<i>Pseudomonas cepacea</i>	24	31,1	80,1	27,9	12,5
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	24	28,4	80,7	26,0	12,4
<i>Rhizopus arrhizus</i>	96	26,6	36,1	42,5	1,4

(\*) Los ee. fueron calculados por HPLC quiral

(†) la Enantioselectividad de la reacción (E)

Como se observa en la **tabla 3.17**, las enzimas que dieron mejores resultados en términos de selectividad fueron las lipasas de *Pseudomonas fluorescens* (E= 12,4) y *Pseudomonas cepacea* (E= 12,5) al cabo de 24 horas de reacción. Pasadas las 24 horas ninguna de las otras enzimas ensayadas mostró una mejor resolución exhibiendo valores muy bajos de enantioselectividad.

Tras realizar los *ensayos* con las diferentes lipasas, se decidió emplear la *Pseudomonas fluorescens*, disponible comercialmente (Fluka<sup>®</sup>, 36 U/mg) como se ilustra en el **esquema 3.117**. Asimismo, se realizaron ensayos para tratar de mejorar los resultados de la resolución empleándose diferentes solventes (*ingeniería del medio*), con la lipasa de *Pseudomonas fluorescens* (**tabla 3.18**). Se disolvió la hidroxicetona (THF, *t*-BuOMe, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, acetato de vinilo, acetona, benceno) y se añadió la lipasa soportada en celita y poco a poco el agente acetilante (acetato de vinilo); la reacción fue seguida por CCF y se filtró al observar la aparición del producto como una mancha de igual intensidad (UV) que la mancha del sustrato.

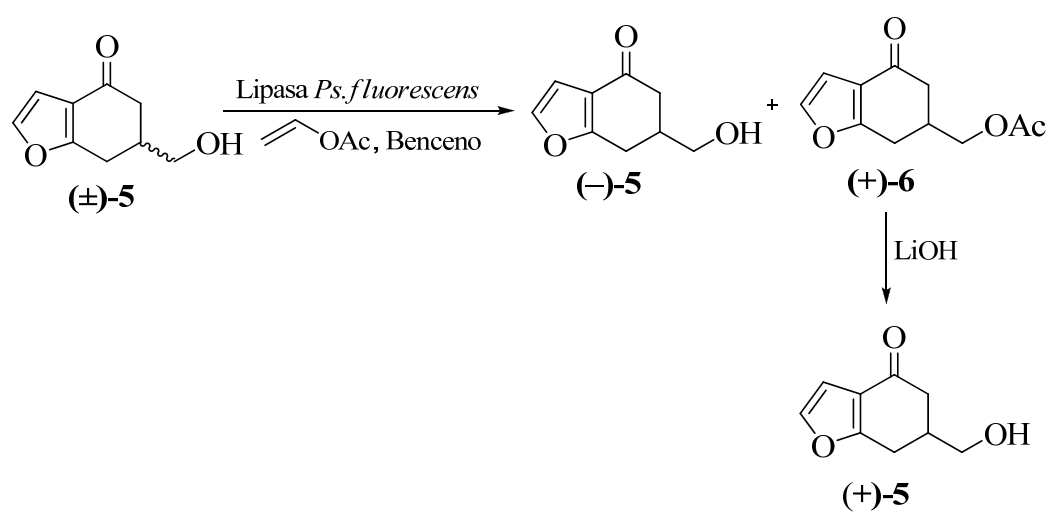
**Esquema 3.117**

**Tabla 3.18.-** Acetilación catalizada por lipasa *Pseudomonas fluorescens* de la hidroxiketona ( $\pm$ )-**5**.

Disolvente	Tpo. (h)	OH		OAc		E
		Rto.(%)	ee <sub>s</sub> (%)	Rto.(%)	ee <sub>p</sub> (%)	
THF	24	52	3	22	11,3	1,3
tBuOMe	1,2	36	24,5	45	12	1,6
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	90	-	-	-	-	-
Acetato de vinilo	90	-	-	-	-	-
Acetona	90	-	-	-	-	-
Benceno	24	41	78,8	58	66,5	12,4

Como se observa en la **tabla 3.18** el mejor resultado lo pudimos observar empleando benceno como disolvente, obteniendo tras 24 horas de reacción, un valor de enantioselectividad de 12,4. Caso contrario lo observamos con el THF, que con el mismo tiempo de reacción se obtuvo un valor de enantioselectividad muy por debajo (E= 1,3). Así mismo, empleando el t-butilmetiléter (tBuOMe) el valor de enantioselectividad fue bajo (E=1,6), a pesar de que esta reacción fue la más rápida no se observó una buena resolución. Con los otros solventes (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, acetato de vinilo, acetona) la reacción no ocurrió tras 90 horas de reacción.

Una vez optimizadas las condiciones a pequeña escala se llevo a cabo la resolución de cantidades mayores de la hidroxiketona **5** racémica siguiendo la ruta planteada en el **esquema 3.118**, y así se obtuvo, tras dos resoluciones consecutivas, la (-)-6-(hidroximetil)-6,7-dihidrobenzo[b]furan-4(5*H*)-ona (-)-**5** con rendimiento de 60% y 99% ee, y la (+)-6-(acetoximetil)-6,7-dihidrobenzo[b]furan-4(5*H*)-ona (+)-**6** con un 44% de rendimiento, que posteriormente fue hidrolizada con LiOH 1N en DME obteniendo así el compuesto (+)-**5** con un exceso enantiomérico 98%. Como se puede observar en sus respectivos cromatogramas (**figura 3.16**).



**Esquema 3.118**

La riqueza enantiomérica de los productos resultantes de la resolución enzimática fue determinada mediante HPLC utilizando una columna quiral de celulosa (Chiralcel<sup>®</sup> OD-H), que permitió la determinación del ee del alcohol **5** y del acetato **6**.

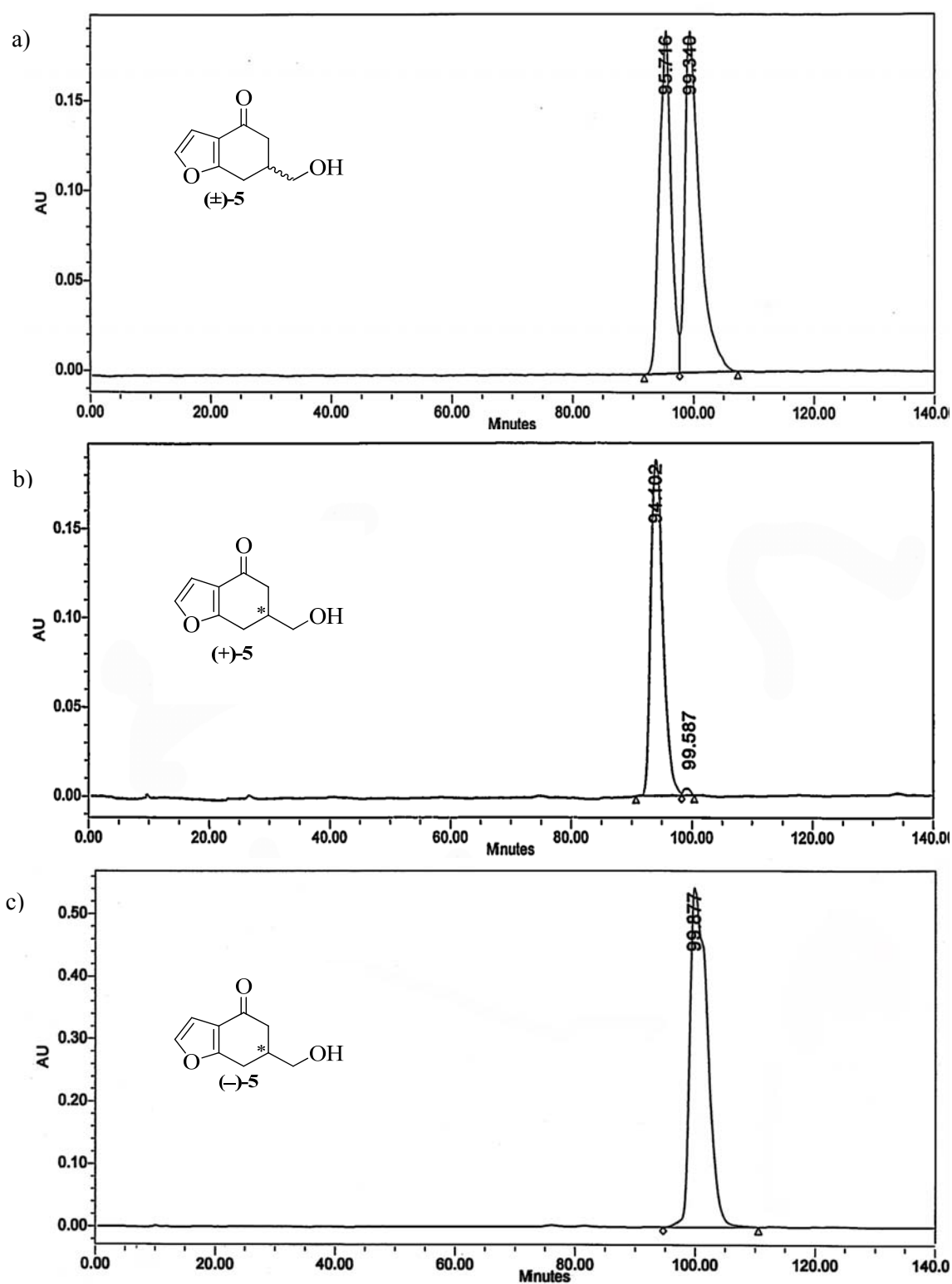
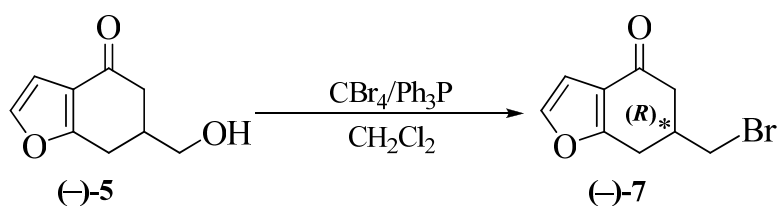
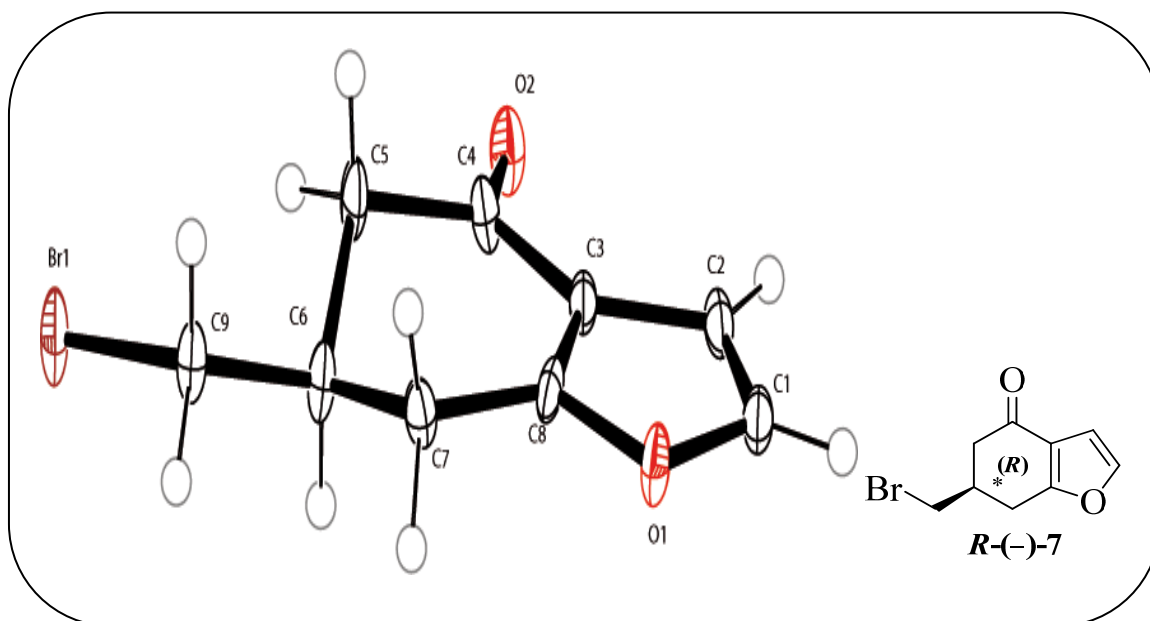


Figura 3.16- Cromatogramas de 6-(hidroximetil)-6,7-dihidrobenczo[b]furan-4(5H)-ona: a) (±)-5, b) (+)-5 con 98 % ee, y c) (-)-5 con ee >99%

A partir, del alcohol (–)-**5** enantioméricamente puro se sintetizó el bromoderivado **7** (**esquema 3.119**) para determinar la configuración absoluta vía rayos X como se discutirá más adelante en el apartado **3.1.15.1** (pág 281), obteniendo la configuración del enantiómero (–)-**7** como (*R*) (**figura 3.17**), estos resultados fueron confirmandos por los obtenidos vía síntesis enantioselectiva donde el enantiómero (+)-**7** presentó la configuración (*S*).



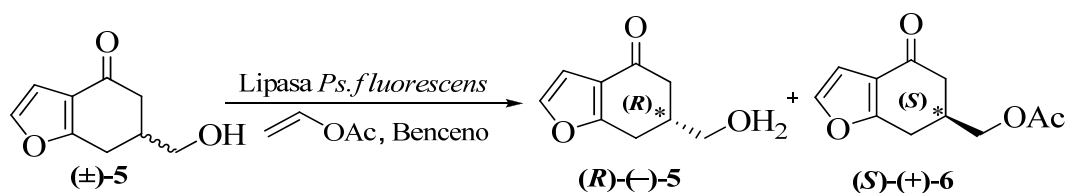
**Esquema 3.119**



**Figura.3.17.-** Diagrama ORTEP del compuesto (–)-**7**

Basándonos en esta asignación de la configuración absoluta (*R*) del alcohol (–)-**5**, pudimos confirmar que la enantioselectividad de la lipasa de *Pseudomonas* por el alcohol **5** se ajustó al modelo propuesto por Weissfloch y Kazlauskas<sup>410</sup> (**figura 3.18**): mayor preferencia del enzima por el enantiómero (*S*), sobre el que se produce la acetilación más rápidamente (**esquema 3.120**).

<sup>410</sup> a) Weissfloch, A. N. E., Kazlauskas, R. J., *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 6959. b) Mahapatra, T., Jana N., Nanda, S., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, 19, 1224.



Esquema 3.120

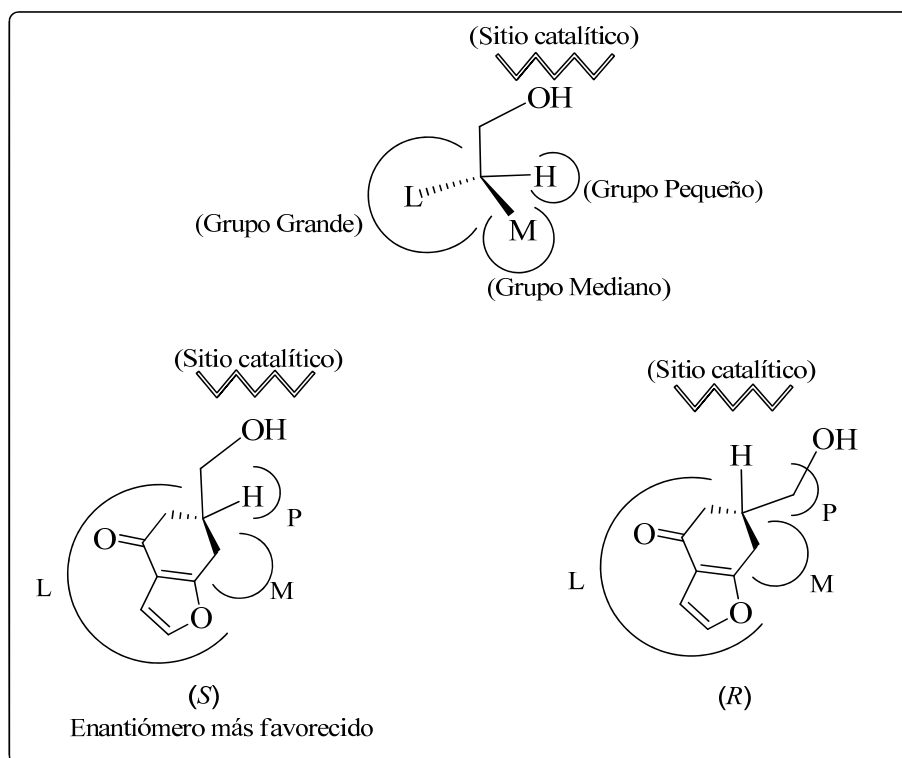
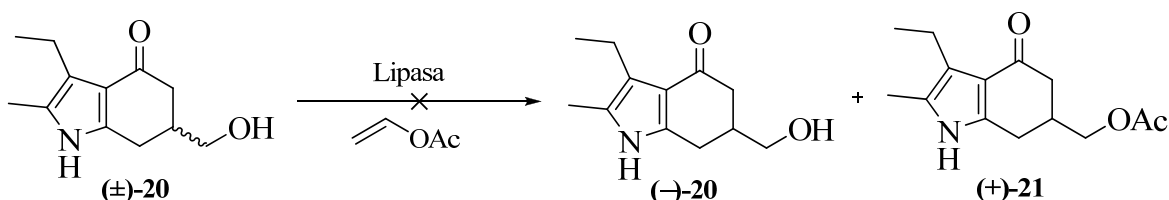


Figura 3.18.- Regla empírica mostrando la enantioselectividad de la lipasa sobre el alcohol primario de la benzofuranona.

### 3.1.12.3.b.- RESOLUCIÓN ENZIMÁTICA EN SISTEMAS INDOL. Obtención de (+)- y (-)-3-etil-6-(hidroximetil)-2-metil-6,7-dihidroindol-4-(5H)-ona, (+)-**20** y (-)-**20**.

Al igual que en la serie anterior (benzofuranona) pensamos realizar la resolución del alcohol ( $\pm$ )-**20** utilizando una lipasa (**esquema 3.121**), y puesto que las lipasas procedentes de *Pseudomonas* proporcionaban buenos resultados decidimos comenzar los ensayos con *Ps. Cepacea*. Sin embargo, la baja solubilidad del alcohol **20** limitó nuestros ensayos a tres disolventes: THF, acetona y *t*-butilmetiléter. Así, se realizaron los primeros ensayos con el alcohol ( $\pm$ )-**20**, la lipasa se *Ps. cepacea* y acetato de vinilo en dichos disolventes, y la reacción fue monitorizada por CCF.



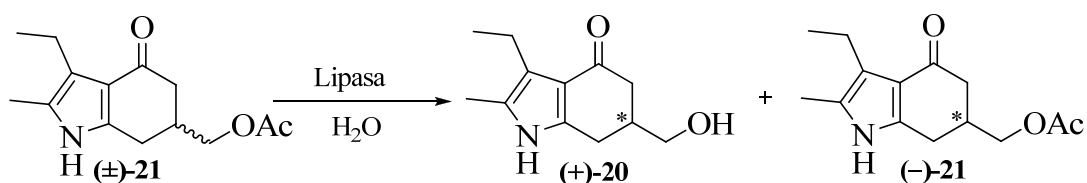
**Esquema 3.121**

Los resultados de estos ensayos se muestran en la **tabla 3.19**: con acetona y *t*BuOMe no se observó acetilación del alcohol **20** tras 6 días de reacción. En este tiempo, sólo se produjo acetilación utilizando THF como medio, aunque el ee obtenido en los productos de resolución fue prácticamente insignificante. Resultados parecidos fueron obtenidos con la lipasa de *Ps. fluorescens* por lo que optamos por intentar la resolución del acetato **21** racémico.

**Tabla 3.19.**- Acetilación catalizada por lipasa *Pseudomonas cepacea* en la serie indol.

Disolvente	Tpo. (h)	OH		OAc		E
		Rdto.(%)	ee <sub>s</sub> (%)	Rdto.(%)	ee <sub>p</sub> (%)	
THF	144	60	4,52	29	3,33	1,09
<i>t</i> BuOMe	144	-	-	-	-	-
Acetona	144	-	-	-	-	-

Para la desacetilación del acetato ( $\pm$ )-**21** se realizaron ensayos con diferentes lipasas en *t*-BuOMe, como se observa en la **tabla 3.20**. Para esto se emplearon 20 mg del acetato racémico ( $\pm$ )-**21** disuelto en *t*-BuOMe (2 mL), 12 mg de cada una de las lipasas a ensayar previamente soportadas en celita, y seguidamente 25  $\mu$ L de H<sub>2</sub>O a temperatura ambiente (**esquema 3.122**). Las reacciones fueron monitorizadas periódicamente por CCF y detenidas después de observar bajo la luz UV una relación aproximadamente 1:1 del alcohol y el acetato.



**Esquema 3.122**

Las mezclas de reacción se filtraron y examinaron por HPLC, determinando el ee para el acetato (**figura 3.19**). Con *Aspergillus*, *Candida antarctica*, *Rhizopus* y *Hog pancreas* se obtuvieron alcoholes de ee muy bajos (< 5%), por lo que fueron desechadas. En el caso de *Candida cylindracea* el acetato remanente también resulto tener un bajo ee (**tabla 3.20**). Con *Mucor miehei*, hay poca selectividad hacia alguno de los enantiómeros (alcohol 9% ee y el acetato 15% ee); caso contrario se observó con la *Pseudomonas cepacea* (alcohol 96% ee y el acetato 89% ee) y la *Pseudomonas fluorescens* (alcohol 56% ee y el acetato 76% ee), en los que se aprecia mayor selectividad de la enzima por el enantiómero dextrógiro.



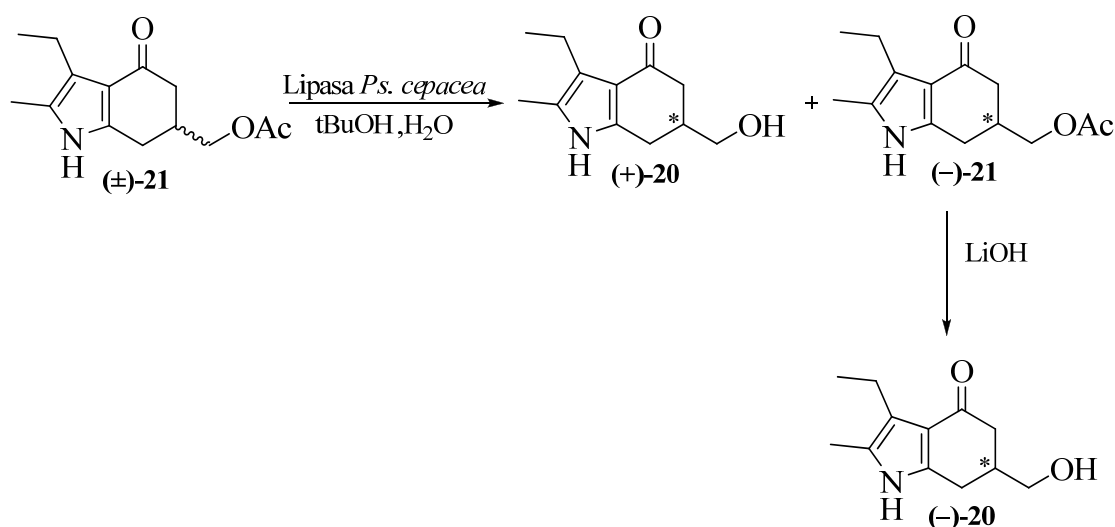
**Tabla 3.20.-** Desacetilación catalizada por lipasa del acetato ( $\pm$ )-**21**.

Lipasas	t (hrs)	ee <sub>s</sub> * (%)	ee <sub>p</sub> * (%)	Conversión (c)	E <sup>†</sup>
<i>Aspergillus</i>	168	0,1	6,9	19,8	1,2
<i>Candida antarctica</i>	84	2,2	22,3	9,1	1,6
<i>Candida cylindracea</i>	72	23,1	2,3	58,5	1,1
<i>Mucor miehei</i>	72	8,9	15,4	36,5	1,5
<b><i>Pseudomonas cepacea</i></b>	<b>48</b>	<b>95,8</b>	<b>89,3</b>	<b>51,8</b>	<b>68,5</b>
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	48	56,1	76,3	42,4	13
<i>Rhizopus arrhizus</i>	72	3,5	14,2	19,6	1,4
<i>Rhizopus niveus</i>	168	0,1	12,1	1,2	1,3
<i>Hog pancreas</i>	168	2,4	5	32,3	1,1

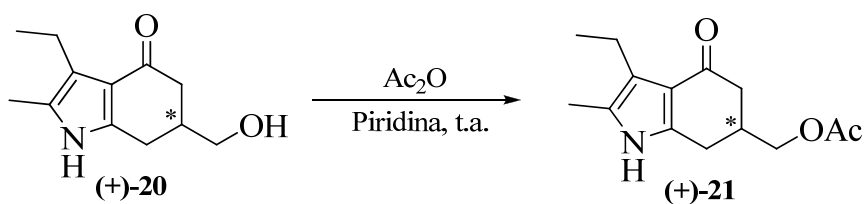
(\*) Los ee (ee<sub>s</sub>: acetato **21**; ee<sub>p</sub>: alcohol **20**) fueron calculados por HPLC quiral (Chiracel<sup>®</sup>, columna quiral OD-H, Hex/iPrOH, 87/13; 0,3 mL/min)

(<sup>†</sup>) E: enantioselectividad de la reacción.

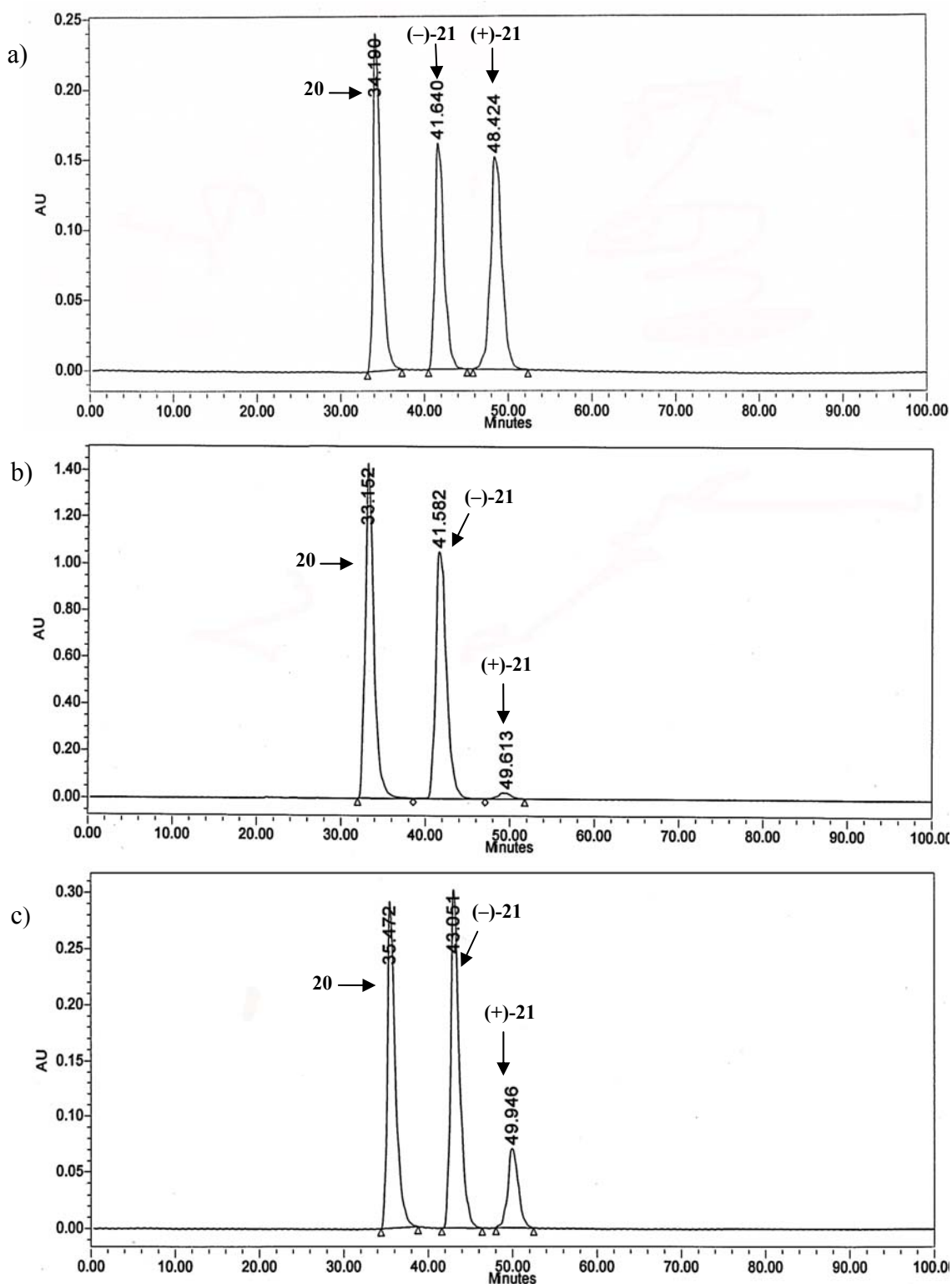
Una vez comprobada la mayor efectividad de la lipasa de *Pseudomonas cepacea* se llevó a cabo la desacetilación enzimática en mayor escala utilizando esta lipasa. Tras dos resoluciones consecutivas se obtuvo la 3-etil-6-(hidroximetil)-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5H)-ona (+)-**20** con rendimiento de 60% (99% ee), y el 3-etil-6-(acetoximetil)-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5H)-ona (-)-**21** con un 41% de rendimiento (98% ee), que posteriormente fue hidrolizado con LiOH 1N en THF obteniendo así el alcohol (-)-**20** (esquema 3.123).

**Esquema 3.123**

La riqueza enantiomérica del acetato (–)-**21** resultante de la resolución enzimática fue determinada mediante HPLC utilizando una columna quiral Chiralcel<sup>®</sup> OD-H (**figura 3.22**). El alcohol **20** no se pudo resolver bajo ninguna de las condiciones de polaridad y velocidad de flujo utilizadas con la columna Chiralcel<sup>®</sup> OD-H ni con la Chiralpak<sup>®</sup> AS-H, por lo que se realizó una acetilación química con anhídrido acético en piridina (**esquema 3.124**) y se midió su exceso enantiomérico bajo la forma de acetato y con las condiciones antes mencionadas.

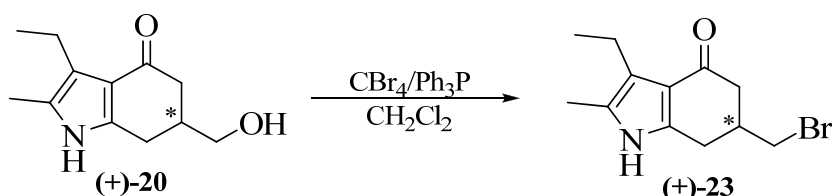


**Esquema 3.124**



**Figura 3.19.-** Cromatogramas de los ensayos del acetato ( $\pm$ )-21 con: a) *Mucor miehei* ( 21: 15% ee); b) *Pseudomonas cepacea* (21: 89% ee); c) *Pseudomonas fluorescens* ( 21: 76% ee).

Del mismo modo, que en el caso de la serie benzofurano, a partir del alcohol (+)-**20** se sintetizó el bromoderivado (+)-**23** (esquema 3.125) para determinar la configuración absoluta por cristalografía de rayos X (véase apartado 3.1.15.2, pág 285), obteniendo la configuración absoluta del enantiómero (+)-**23** como (*S*) (figura 3.20).



Esquema 3.125

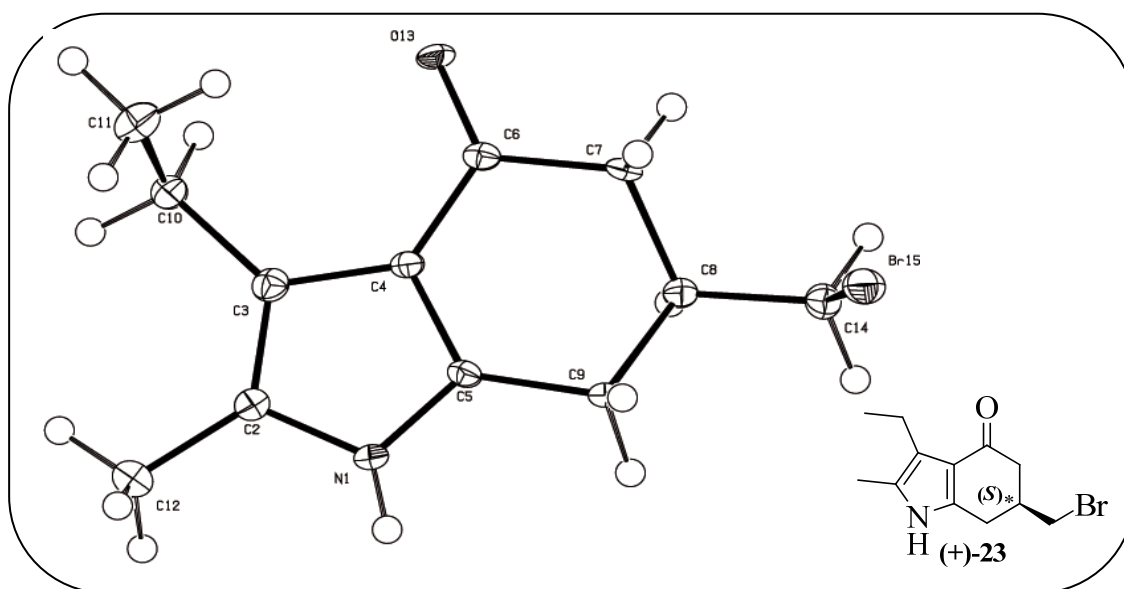
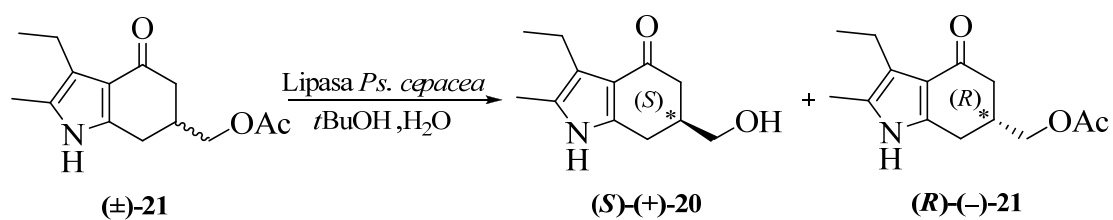


Figura 3.20.- Diagrama ORTEP del compuesto (+)-**23**.

A su vez en la serie indol, la lipasa también se ajustó a la regla empírica de Weissfloch y Kazlauskas, como se muestra en la figura 3.21, donde el enantiómero (*S*) se desacetila más rápidamente que el enantiómero (*R*) (esquema 3.126).



Esquema 3.126

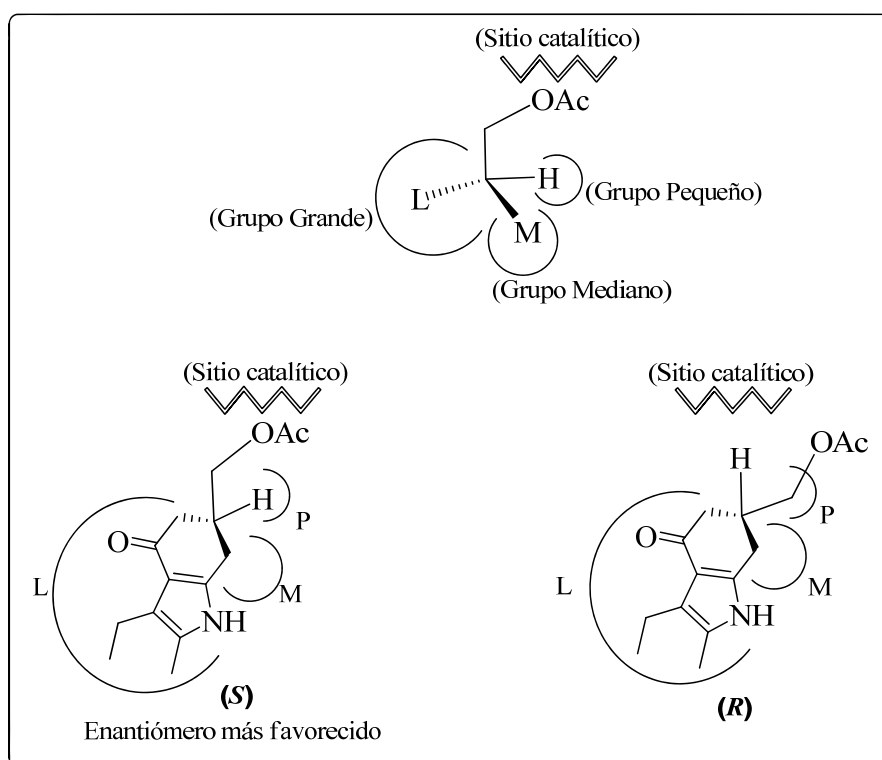
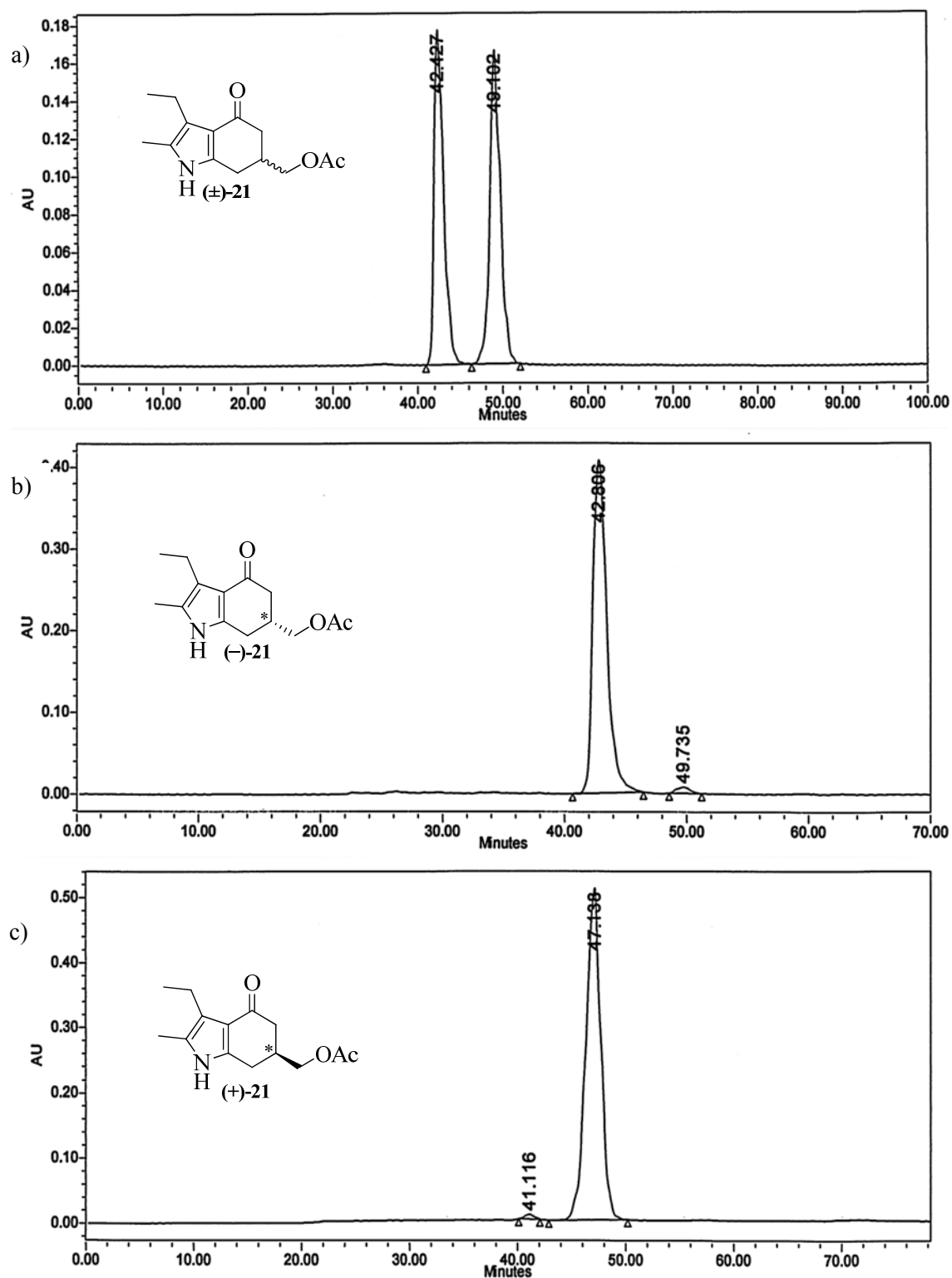


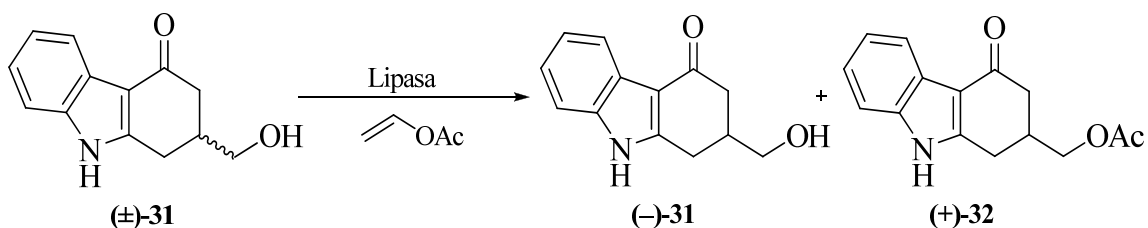
Figura 3.21.- Regla empírica mostrando la enantioselectividad de lipasa sobre el acetato primario de la serie indol.



**Figura 3.22.-** Cromatogramas de 6-acetoximetil-3-etil-2-metil-5,6-dihidroindol-4(5H)-ona, a) ( $\pm$ )-21, b) (+)-21 con 99% ee, y c) (-)-21 con 98% ee.

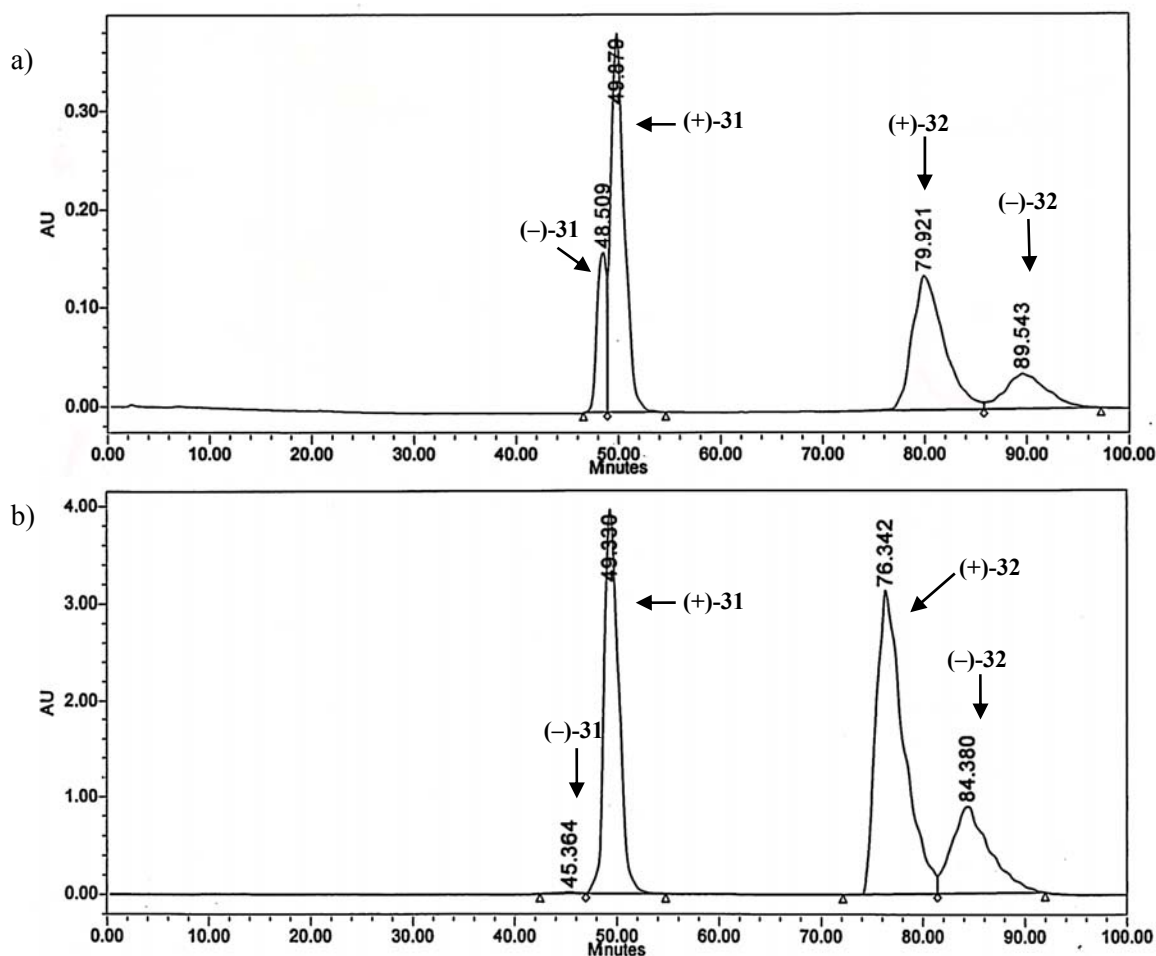
### 3.1.12.3.c.- RESOLUCIÓN ENZIMÁTICA EN SISTEMAS CARBAZOL. Obtención de (+)- y (-)-2-(hidroximetil)-1,2-dihidrohidrocarbazol-4(3H)-ona, (+)-31 y (-)-31.

Al igual que la resolución de las series anteriores, para la serie carbazol se realizó una batería de ensayos con las lipasas de *Pseudomonas fluorescens* y *cepacea* que dieron mejor valor de enantioselectividad en las series anteriores de benzofurano e indol. Para la elección del solvente tuvimos dificultad ya que este compuesto es muy insoluble lo que nos limitó el empleo de una amplia variedad disolventes. Dentro de los disolventes ensayados para la acetilación enzimática empleamos *t*-BuOMe, THF y *t*-BuOH. Se usaron 20 mg de 2-(hidroximetil)-1,2-dihidrohidrocarbazol-4(3H)-ona ( $\pm$ )-31, 12 mg de la lipasa soportada en celita y 0,5 equivalentes de acetato de vinilo (**esquema 3.126**). Las reacciones fueron monitorizadas periódicamente por CCF y detenidas después de observar una relación aproximadamente 1:1 del alcohol y el acetato bajo la luz UV.



**Esquema 3.126**

Los brutos de reacción en los ensayos con la lipasa de *Pseudomonas fluorescens* y *cepacea* se filtraron y examinaron por HPLC utilizando una columna quiral de amilosa (Chiralpak<sup>®</sup> AS-H), determinando el ee para el alcohol y el acetato como se puede observar en la **figura 3.23**.



**Figura 3.23.-** Cromatogramas correspondientes al bruto de reacción en los ensayos de acetilación con las lipasas *Pseudomonas cepacea* con 55% ee “31” y 49% ee de “32” (a), y *Pseudomonas fluorescens* >99% ee “31” y 42% ee de “32” (b)

Bajo estas condiciones el solvente con el que se logró una mejor resolución del alcohol ( $\pm$ )-31 fue el *t*-BuOH (tabla 3.21); con el THF y el *t*-BuOMe no se produjo acetilación a pesar de haber dejado la reacción durante 96 horas. Un incremento de la temperatura a 40°C tampoco produjo acetilación apreciable del alcohol 31.

En cuanto a la enzima que exhibió mejor valor de enantioselectividad fue la de *Pseudomonas fluorescens*, con un valor de E= 49,1 a las 24 horas de reacción, no ocurriendo así con la de *Pseudomonas cepacea*, cuyo valor de enantioselectividad fue diez veces menor.



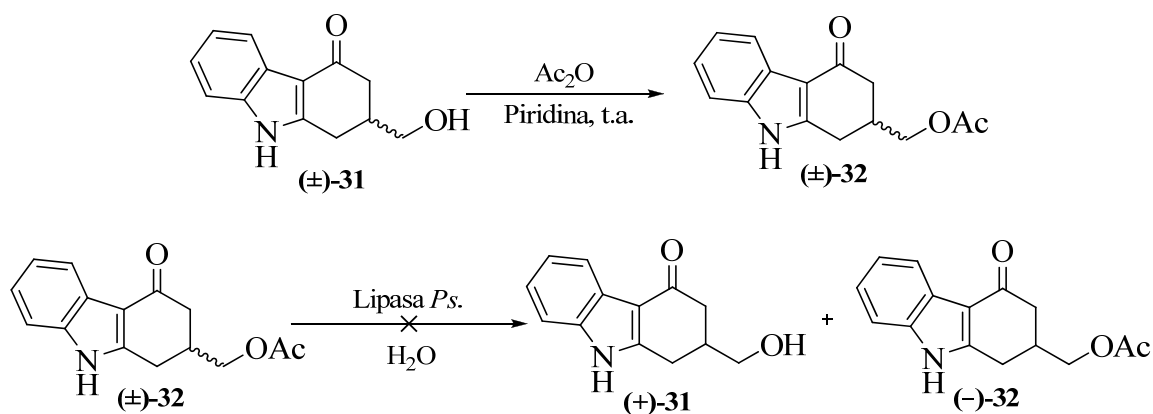
**Tabla 3.21.-** Acetilación catalizada por lipasa compuesto ( $\pm$ )-**31**, en terc-butanol.

Lipasas	t (hrs)	ee <sub>s</sub> * (%)	ee <sub>p</sub> * (%)	Conversión (c)	E <sup>†</sup>
<i>Pseudomonas cepacea</i>	24	55,2	48,6	53,1	4,9
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	24	99,9	41,7	70,6	49,1

(\*) Los ee. Fueron calculados por HPLC quiral (Chiralpak<sup>®</sup> Columna quiral AS-H; Hex/iPrOH, 15/85; 0,2mL/min).

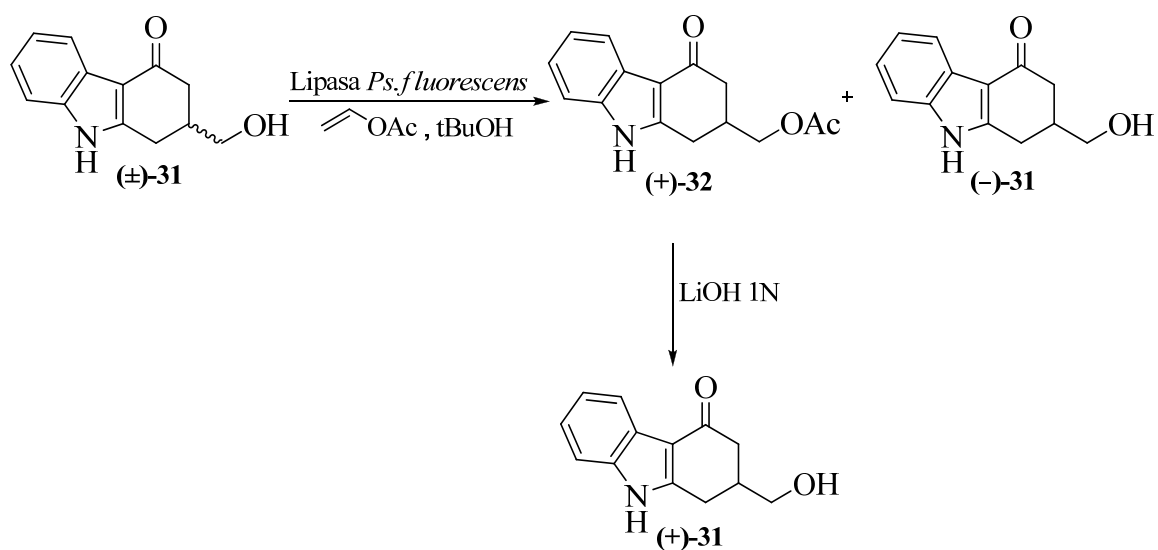
(†) la Enantioselectividad de la reacción (E).

De forma paralela ensayamos la resolución vía desacetilación enzimática del acetato ( $\pm$ )-**32** como se muestra en el **esquema 3.127**. El alcohol ( $\pm$ )-**31** fue acetilado con anhídrido acético en piridina, y el acetato ( $\pm$ )-**32** obtenido fue puesto a resolver con las enzimas (lipasa de *Pseudomonas fluorescens* y *Ps. cepacea*) que dieron mejor valor de enantioselectividad en las series anteriores.

**Esquema 3.127**

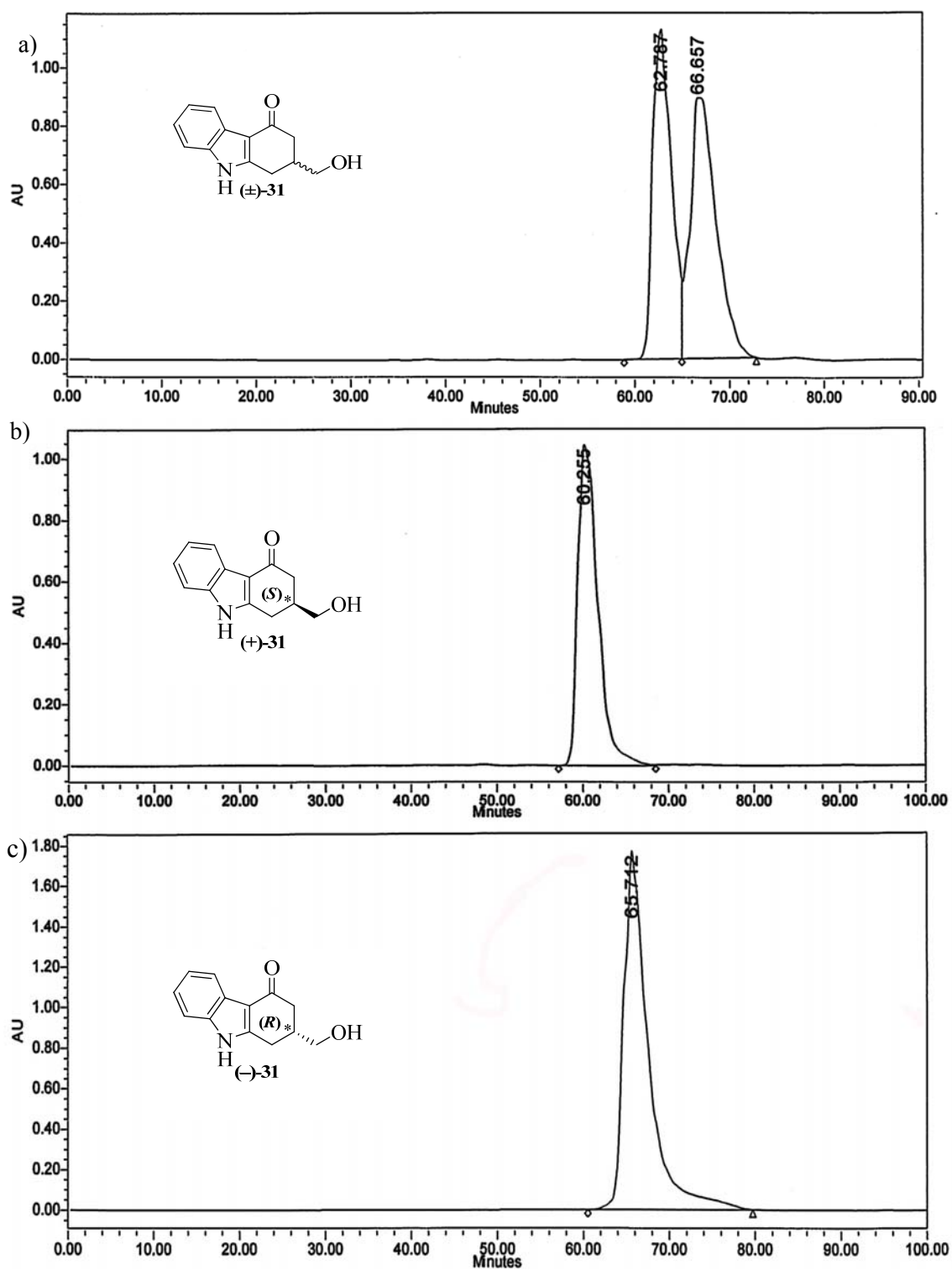
Para estos ensayos se emplearon 20 mg del sustrato disuelto en 2 mL del disolvente (*t*-BuOH, THF, *t*-BuOMe) para cada una de las lipasas a ensayar previamente soportadas en celita de las cuales se añadió 12 mg y seguidamente 25 $\mu$ L de  $\text{H}_2\text{O}$  a temperatura ambiente. La reacción fue seguida por CCF y no se observó Desacetilación en ninguno de los solventes ensayados tras 96 horas de reacción. Un incremento de la temperatura a 40°C durante 24 horas tampoco condujo a resultados significativos.

En vista a estos resultados decidimos realizar la resolución vía acetilación, empleando la lipasa de *Pseudomonas fluorescens* y *t*-BuOH como solvente. Tras optimizar las condiciones de reacción (**esquema 3.128**), conseguimos obtener cada una de las hidroxicetonas de la serie carbazol con excesos enantioméricos > 99%.



**Esquema 3.128**

La riqueza enantiomérica de los productos resultantes de la resolución enzimática fue determinada mediante HPLC utilizando una columna quiral Chiralpak<sup>®</sup> AS-H, determinando el ee para el alcohol y el acetato (**figura 3.24**).

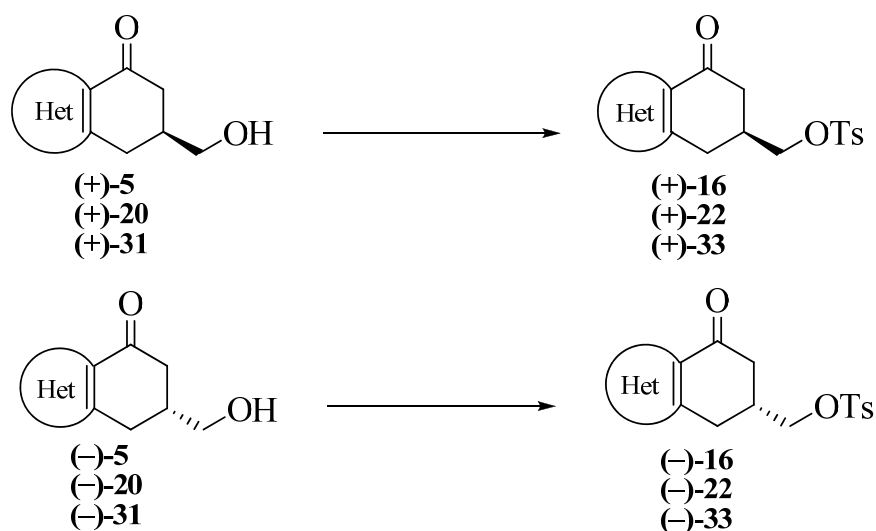


**Figura 3.24.-** Cromatogramas del 2-(hidroximetil)-1,2-dihidrocarbazol-4(3H)-ona: a) (±)-31, b) (+)-31 con >99% ee y c) (-)-31 con >99% ee.

Para la determinación de la configuración absoluta de los productos de la resolución enzimática mediante cristalografía de rayos X, se prepararon diferentes derivados. Desafortunadamente, ninguno de estos derivados sintetizados permitió obtener cristales adecuados para la difracción de rayos X, por lo que, basándonos en la analogía con las series anteriores hemos asignado tentativamente la configuración (*S*) al acetato dextrógiro, mientras que el alcohol levorrotatorio tendría configuración (*R*) (véase apartado **3.1.15.3, pág 288**).

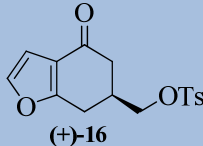
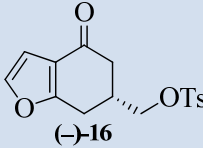
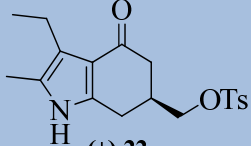
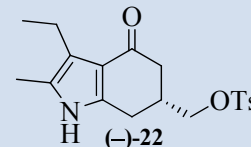
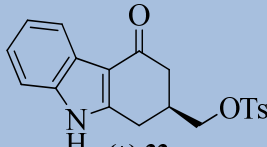
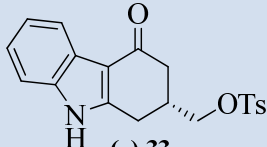
### 3.1.13.- OBTENCIÓN LOS TOSILATOS ENANTIOMÉRICAMENTE PUROS:

- 6-(*p*-Tolilsulfonilo)-6,7-dihidrobenzo[*b*]furan-4(5*H*)-onas, (+)-16 y (-)-16.
- 3-Etil-6-(*p*-tolilsulfonilo)-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5*H*)-onas, (+)-22 y (-)-22.
- 2-(*p*- Tolilsulfoniloxil)-1,2-dihidrocarbazol-4(3*H*)-onas, (+)-33 y (-)-33.



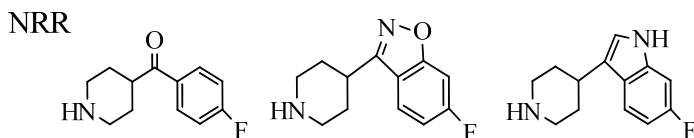
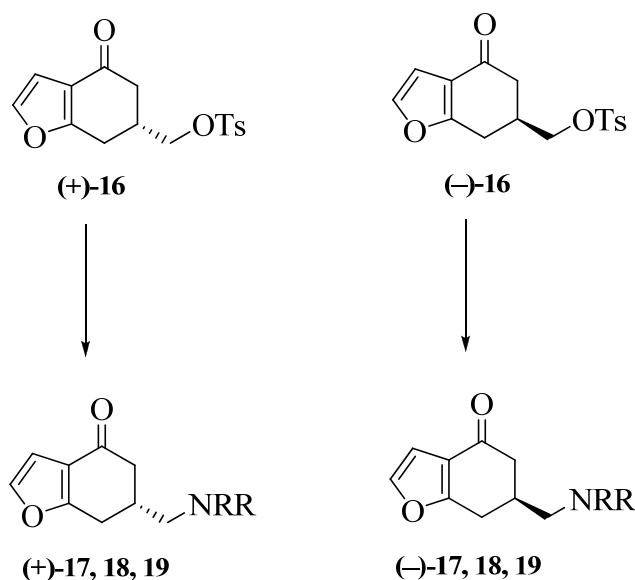
Cada uno de los alcoholes enantioméricamente puros (-) y (+) de las tres series, fue sometido a la formación del tosilato bajo las mismas condiciones que sus alcoholes racémicos. Así, el alcohol se hizo reaccionar con cloruro de *p*-toluensulfonilo en piridina a 0°C durante 24 horas, dando el correspondiente tosilato con un rendimiento que osciló entre 58 y 72% (tabla 3.22).

**Tabla 3.22.-** Datos más relevantes de los tosilatos enantioméricamente puros de las tres series

Compuesto	Rto.(%)	P.F. (°C)	ee. (%)	$[\alpha]_D^t$
 (+)-16	66	103-106	98	$[\alpha]_D^{23} = +28,21$ (c 0,5; AcOEt)
 (-)-16	72	103-105	>99	$[\alpha]_D^{24} = -28,92$ (c 0,5; AcOEt)
 (+)-22	58	152,1- 154,6	99	$[\alpha]_D^{25} = -25,98$ (c 0,5; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
 (-)-22	67	153,8- 155,4	98	$[\alpha]_D^{24} = -25,84$ (c 0,5; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
 (+)-33	71	199-201	>99	$[\alpha]_D^{25} = +18,68$ (c 0,25; THF).
 (-)-33	66	198-200	>99	$[\alpha]_D^{23} = -18,76$ (c 0,25; THF).

### 3.1.14.- OBTENCIÓN DE LAS AMINOMETILHETEROCICLOALCANONAS FINALES ENANTIOMÉRICAMENTE PURAS:

#### 3.1.14.1.- Preparación de las 6-(Aminometil)-6,7-dihidrobenzo[b]furan-4(5H)-onas, (+)-17 y (-)-17; (+)-18 y (-)-18; (+)-19 y (-)-19.



### Resultados propios

La obtención de las aminas finales se realizó vía sustitución del grupo tosilo por las correspondientes aminas.

La reacción se efectuó en el seno de acetonitrilo, a reflujo, empleando cantidades molares dobles de amina que de tosilo, obteniéndose de esta forma como sólidos cristalinos, los productos finales (+)-17, 18, 19 y (-)-17, 18, 19 a partir de los tosيلات enantioméricamente puros (+)-16 y (-)-16.

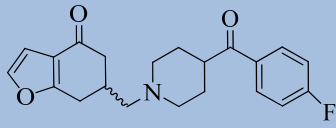
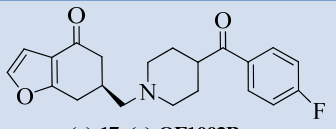
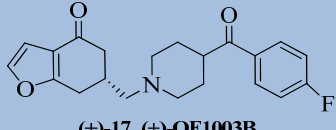
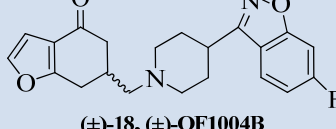
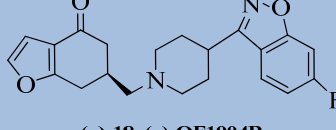
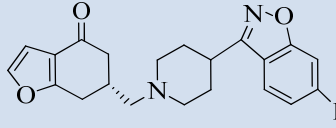
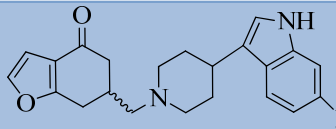
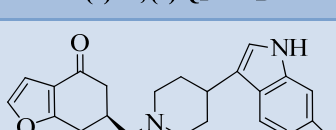
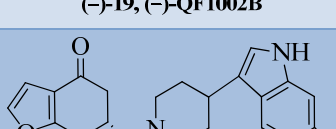
Las heterocicloalcanonas enantioméricamente puras se disolvieron en éter anhidro y sobre la disolución resultante se añadió una disolución de éter seco saturado de cloruro de hidrógeno hasta pH ligeramente ácido. Rápidamente precipitó un sólido blanco correspondiente al clorhidrato formado, el cual se recogió por filtración (el filtrado se lavó varias veces con éter anhidro) y se recrystalizó. Los clorhidratos obtenidos fueron

productos sólidos cristalinos, blancos y estables que se emplearon como tales en las determinaciones analíticas y en las valoraciones de las afinidades a receptores y/o actividades farmacológicas.

Todas las aminoheterocicloalcanonas fueron caracterizadas por sus datos físicos, espectroscópicos y análisis elemental, así como, el ángulo de rotación óptica (**tabla 3.23**).



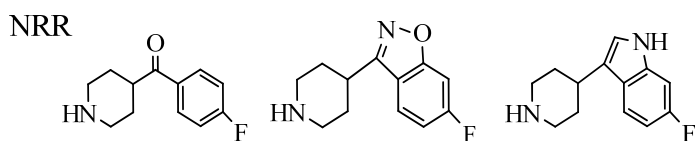
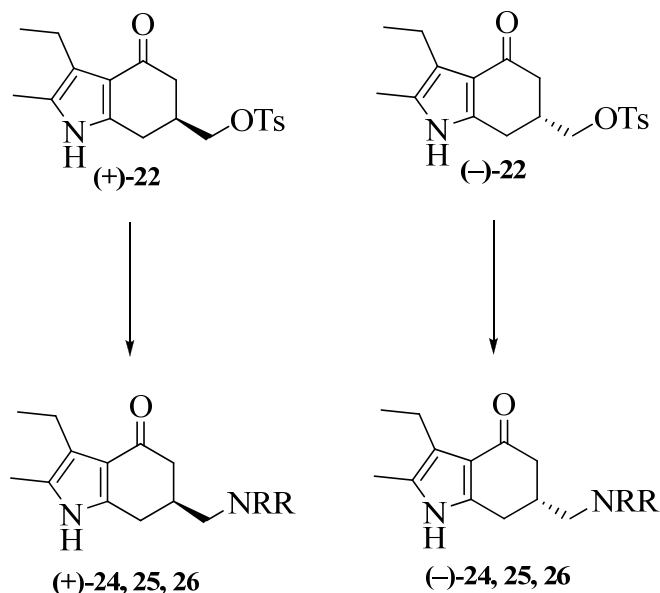
**Tabla 3.23.** Tabla comparativa de las aminoheterocicloalcanonas racémicas y sus correspondientes enantiómeros en la serie benzofurano.

Compuesto	Rto. (%)	P.F. (°C)	ee. (%)	$[\alpha]_D^t$	Fórmula molecular A.E.c/A.E.e (**) AE
 (±)-17, (±)-QF1003B	75	113-114 244-245*	-	-	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> ·HCl· 0,3H <sub>2</sub> O C:63,49; H:5,99; N:3,53 C:63,56; H:6,15; N:3,52
 (-)-17, (-)-QF1003B	53	125-127 260-262*	99	$[\alpha]_D^{25} = -31,87$ (c 0,68; AcOEt)	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> ·HCl· 1,5H <sub>2</sub> O C:63,93; H:5,98; N:3,23 C:64,17; H:6,21; N:3,55
 (+)-17, (+)-QF1003B	75	125-126 261-263*	>99	$[\alpha]_D^{24} = +33,38$ (c 0,4; AcOEt)	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> ·HCl· 0,6H <sub>2</sub> O C:62,24; H:6,06; N:3,48 C:62,58; H:6,11; N:3,48
 (±)-18, (±)-QF1004B	85	131-132 271-272*	-	-	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ·HCl· 0,1H <sub>2</sub> O C:62,02; H:5,50; N:6,89 C:62,16; H:5,77; N:6,77
 (-)-18, (-)-QF1004B	76	157-158 288-290*	>99	$[\alpha]_D^{25} = -31,58$ (c 1,65; AcOEt)	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ·HCl· 0,2H <sub>2</sub> O C:61,61; H:5,54; N:6,84 C:61,80; H:5,82; N:6,79
 (+)-18, (+)-QF1004B	63	157-159 287-289*	99	$[\alpha]_D^{23} = +29,58$ (c 0,46; AcOEt)	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ·HCl· 0,5H <sub>2</sub> O C:56,92; H:5,13; N:6,15 C:56,83; H:5,19; N:6,25
 (±)-19, (±)-QF1002B	68	181-183 247-248*	-	-	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ·HCl· 1,55H <sub>2</sub> O C:61,33; H:6,34; N:6,50 C:61,67; H:6,73; N:6,27
 (-)-19, (-)-QF1002B	59	203-205 262-264*	91	$[\alpha]_D^{25} = -28,92$ (c 0,85; Acetona)	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ·1HCl· 1,45H <sub>2</sub> O C:61,59; H:6,32; N:6,53 C:61,58; H:6,33; N:6,47
 (+)-19, (+)-QF1002B	63	204-206 262-263*	>99	$[\alpha]_D^{23} = +31,76$ (c 0,5; Acetona)	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ·HCl· 0,8H <sub>2</sub> O C:58,23; H:5,91; N:6,17 C:58,52; H:6,19; N:6,00

\*Punto de fusión correspondiente al clorhidrato

(\*\*).A.E.c/A.E. Análisis elemental c: calculado; e: experimental;

**3.1.14.2.- Preparación de las 3-Etil-6-(aminometil)-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5H)-onas, (+)-24 y (-)-24; (+)-25 y (-)-25; (+)-26 y (-)-26.**

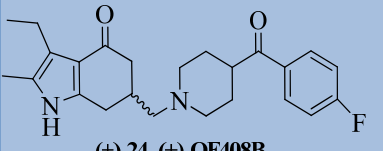
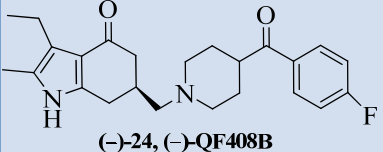
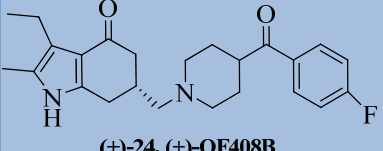
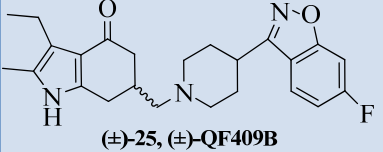
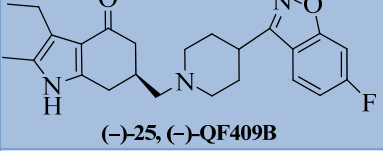
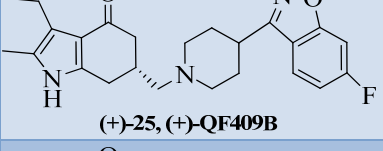
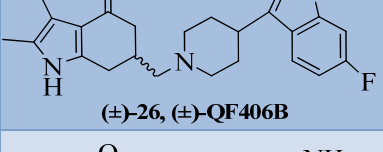
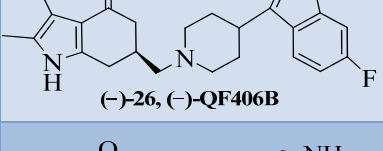
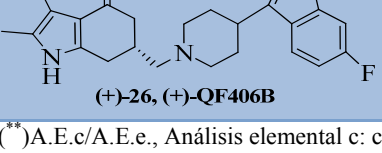


**Resultados propios**

La obtención de las aminas finales se realizó vía sustitución del grupo tosilo con las correspondientes aminas. La reacción se efectuó en el seno de acetonitrilo, a reflujo, empleando cantidades molares dobles de amina que de tosilato, obteniéndose de esta forma como sólidos cristalinos los productos finales (+)-24, 25, 26 y (-)-24, 25, 26 a partir de los tosilatos enantioméricamente puro (+)-22 y (-)-22.

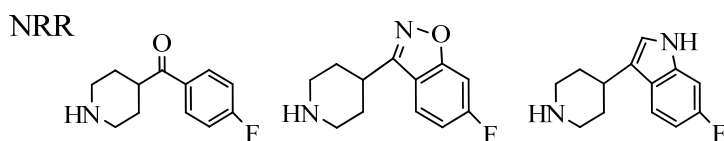
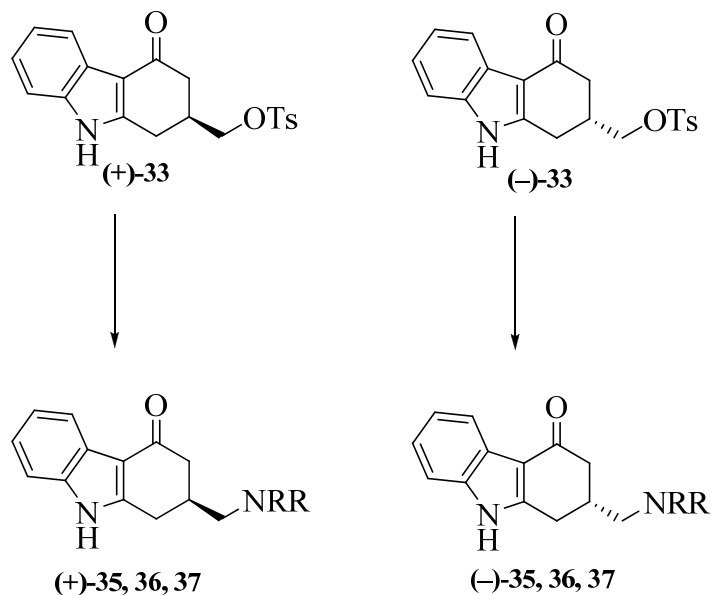
Todas las aminoheterocicloalcanonas fueron caracterizadas por sus datos físicos, espectroscópicos y análisis elemental, así como, el ángulo de rotación óptica como se indica en la **tabla 3.24**.

**Tabla 3.24.** Tabla comparativa de las aminoheterocicloalcanonas racémicas y sus correspondientes enantiómeros en la serie indol.

Compuesto	Rto. (%)	P.F. (°C)	ee. (%)	$[\alpha]_D^{25}$	Fórmula molecular A.E.c/A.E.e (**)AE
 (±)-24, (±)-QF408B	40	185-186	-	-	$C_{24}H_{29}FN_2O_2 \cdot 0,7H_2O \cdot 0,1CHCl_3$ C:68,75; H:6,65; N:7,30 C:68,80; H:6,60; N:7,33
 (-)-24, (-)-QF408B	49	240-242	96	$[\alpha]_D^{25} = -39,26$ (c 0,5; $CH_2Cl_2$ )	$C_{24}H_{29}FN_2O_2 \cdot 1,15H_2O$ C:69,09; H:7,56; N:6,71 C:68,83; H:7,19; N:6,48
 (+)-24, (+)-QF408B	52	240-242	98	$[\alpha]_D^{25} = +39,82$ (c 0,5; $CH_2Cl_2$ )	$C_{24}H_{29}FN_2O_2 \cdot 0,55H_2O$ C:70,93; H:7,47; N:6,89 C:71,31; H:7,97; N:7,01
 (±)-25, (±)-QF409B	65	203-205	-	-	$C_{24}H_{28}FN_3O_2 \cdot 0,15H_2O$ C:69,93; H:6,92; N:10,19 C:69,97; H:7,08; N:10,16
 (-)-25, (-)-QF409B	60	250-253	>99	$[\alpha]_D^{25} = -44,08$ (c 0,25; $CH_2Cl_2$ )	$C_{24}H_{28}FN_3O_2 \cdot 1,05H_2O$ C:67,29; H:7,08; N:9,81 C:66,91; H:6,68; N:9,64
 (+)-25, (+)-QF409B	69	251-252	97	$[\alpha]_D^{23} = +41,45$ (c 0,11; $CH_2Cl_2$ )	$C_{24}H_{28}FN_3O_2 \cdot 1H_2O$ C:67,43; H:7,07; N:9,83 C:67,16; H:6,79; N:9,70
 (±)-26, (±)-QF406B	67	126-128	-	-	$C_{25}H_{30}FN_3O \cdot 0,55H_2O \cdot 0,2C_6H_{14}$ C:72,40; H:7,86; N:9,67 C:72,20; H:8,08; N:9,90
 (-)-26, (-)-QF406B	69	143-144	99	$[\alpha]_D^{22} = -43,72$ (c 0,25; THF)	$C_{25}H_{30}FN_3O \cdot 0,7H_2O \cdot 0,7CH_2Cl_2$ C:64,36; H:6,89; N:8,76 C:64,59; H:7,17; N:8,45
 (+)-26, (+)-QF406B	52	143-145	97	$[\alpha]_D^{23} = +43,12$ (c 0,25; THF)	$C_{22}H_{23}FN_2O_4 \cdot 0,9H_2O \cdot 0,15C_6H_{14}$ C:71,24; H:7,84; N:9,62 C:71,20; H:7,90; N:9,77

(\*\*)A.E.c/A.E.e., Análisis elemental c: calculado; e: experimental;

**3.1.14.3.- Preparación de las 2-(Aminometil)-1,2-dihidrocarbazol-4(3H)-onas, (+)-35 y (-)-35; (+)-36 y (-)-36; (+)-37 y (-)-37.**

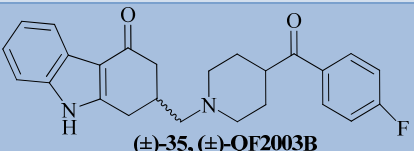
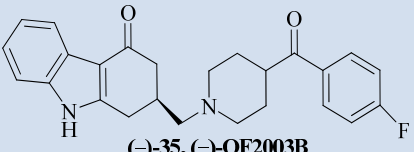
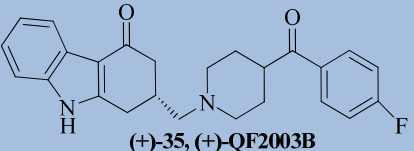
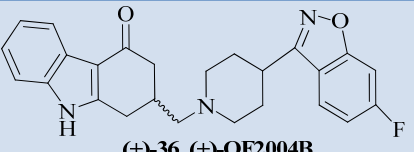
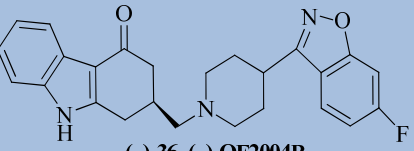
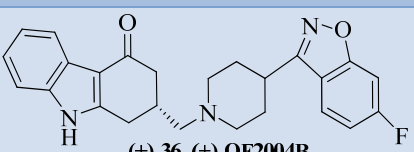
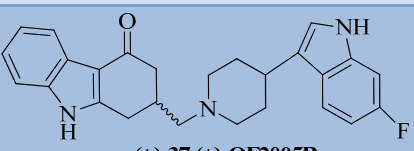
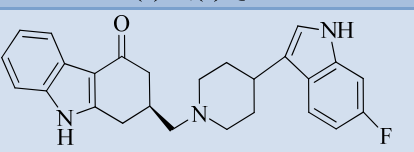
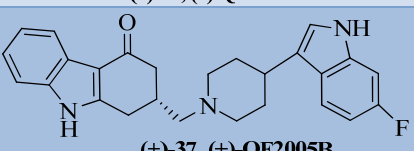


**Resultados propios**

La obtención de las aminas finales se realizó vía sustitución del grupo tosilo con las correspondientes aminas. La reacción se efectuó en el seno de NMP (*N*-metilpirrolidona), empleando dos equivalentes de amina por mol de tosilato, obteniéndose de esta forma como sólidos cristalinos los productos finales (+)-35, 36, 37 y (-)-35, 36, 37 a partir de los tosilatos enantioméricamente puro (+)-33 y (-)-33.

Todas las carbazolonas finales fueron caracterizadas por sus datos físicos, espectroscópicos y análisis elemental, así como, el ángulo de rotación óptica como se indica en la **tabla 3.25**.

**Tabla 3.25.** Tabla comparativa de las aminoheterocicloalcanonas racémicas y sus correspondientes enantiómeros en la serie carbazol.

Compuesto	Rto. (%)	P.F. (°C)	ee. (%)	$[\alpha]_D^t$	Fórmula molecular A.E.c/A.E.e (*)AE
 <b>(±)-35, (±)-QF2003B</b>	55	217-219	-	-	C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> C:74,24; H:6,23; N:6,93 C:74,41; H:5,97; N:6,81
 <b>(-)-35, (-)-QF2003B</b>	60	239-242	98	$[\alpha]_D^{25} = -32,72$ (c 0,25; THF)	C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ·0,4 H <sub>2</sub> O C:72,94; H:6,32; N:6,80 C:72,93; H:6,16; N:6,94
 <b>(+)-35, (+)-QF2003B</b>	65	240-242	>99	$[\alpha]_D^{23} = +33,68$ (c 0,25; THF)	C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ·0,15H <sub>2</sub> O· 0,2CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> C:71,36; H:6,11; N:6,60 C:71,33; H:6,01; N:6,77
 <b>(±)-36, (±)-QF2004B</b>	57	228-229	-	-	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ·1,2H <sub>2</sub> O C:68,38; H:6,06; N:9,57 C:68,05; H:5,67; N:9,53
 <b>(-)-36, (-)-QF2004B</b>	41	242-243	96	$[\alpha]_D^{23} = -35,4$ (c 0,25; THF)	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ·0,05H <sub>2</sub> O· 0,25CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> C:68,99; H:5,64; N:9,56 C:69,04; H:5,77; N:9,40
 <b>(+)-36, (+)-QF2004B</b>	48	242-244	>99	$[\alpha]_D^{25} = +36,96$ (c 0,25; THF)	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ·0,35H <sub>2</sub> O· 0,25CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> C:68,15; H:5,71; N:9,44 C:68,05; H:5,67; N:9,53
 <b>(±)-37, (±)-QF2005B</b>	72	201-203	-	-	C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ·1,55H <sub>2</sub> O· 0,45CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> C:63,14; H:6,41; N:3,88 C:62,90; H:6,60; N:3,98
 <b>(-)-37, (-)-QF2005B</b>	60	219-221	96	$[\alpha]_D^{24} = -38,52$ (c 0,25; THF)	C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ·0,8H <sub>2</sub> O· 0,65C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O C:71,85; H:7,19; N:8,79 C:71,78; H:6,80; N:8,41
 <b>(+)-37, (+)-QF2005B</b>	56	220-221	>99	$[\alpha]_D^{25} = +39,88$ (c 0,25; THF)	C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ·0,75H <sub>2</sub> O· 0,15CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> C:71,70; H:6,34; N:9,51 C:70,99; H:6,28; N:9,61

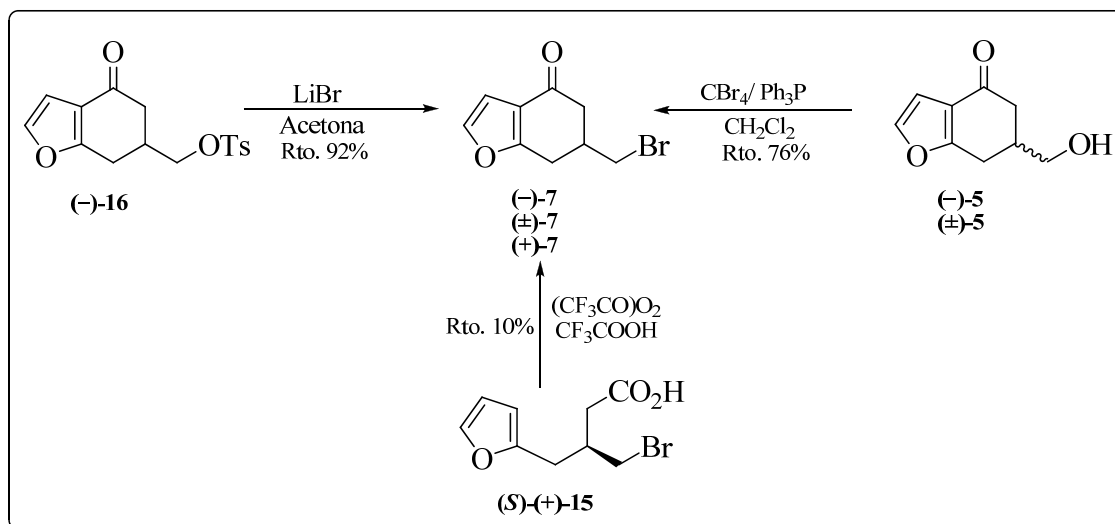
(\*\*)A.E.c/A.E.e., Análisis elemental c: calculado; e: experimental.

### 3.1.15.- DETERMINACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN ABSOLUTA.

#### 3.1.15.1.- SERIE BENZOFURANO

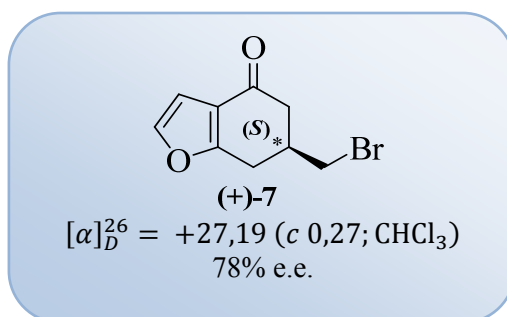
La configuración absoluta del carbono quiral se determinó por análisis cristalográfico de rayos X de los bromoderivados (-)-7, intermedio de las series benzofurano, el cual fue capaz de generar cristales adecuados para el estudio cristalográfico y así determinar su configuración absoluta.

Para obtener unos cristales óptimos para ser analizados por cristalografía de rayos X y determinar su configuración absoluta se utilizaron como productos de partida los alcoholes (-)-5 y los tosilatos (-)-16 de la series benzofurano (**Esquema 3.127**). Asimismo, para la serie benzofurano, también se obtuvo el bromuro 7 por síntesis enantioselectiva con empleo de un auxiliar quiral como se explicó anteriormente.



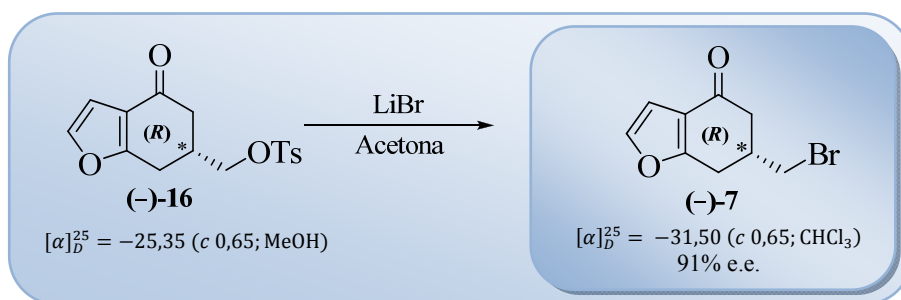
**Esquema 3.127**

Con el empleo de un auxiliar quiral, mediante una síntesis enantioselectiva pudimos obtener el bromoderivado 7 con configuración absoluta “S”, y cuya medida de actividad óptica nos indicó su carácter dextrorrotatorio, permitiéndonos asignar por extrapolación la configuración absoluta a todos los compuestos de la ruta sintética (**esquema 3.128**).

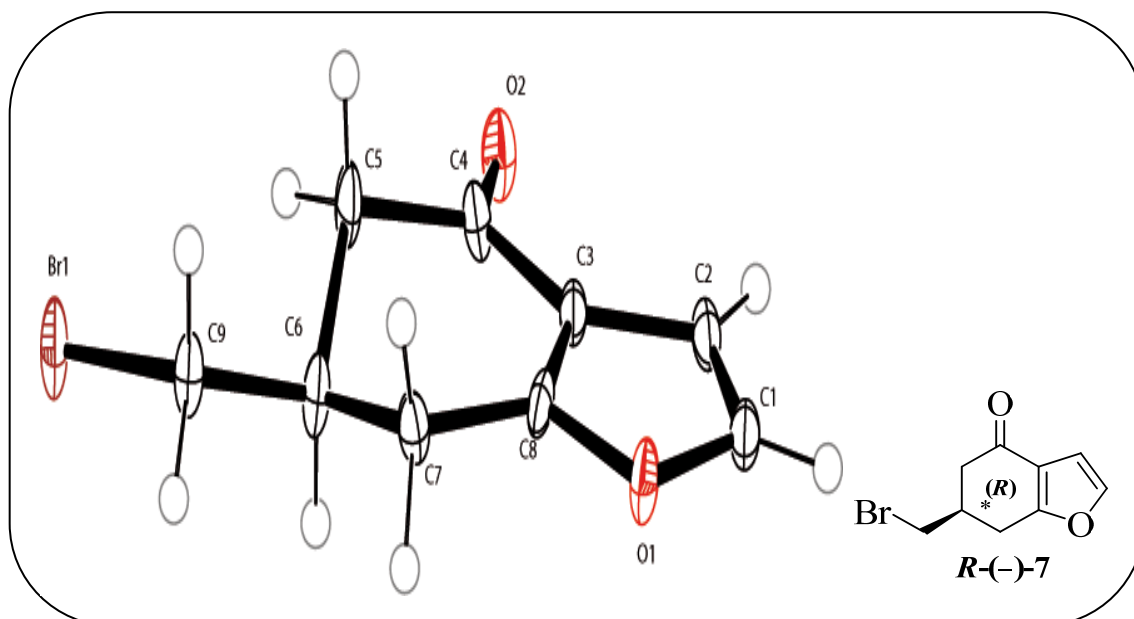


**Esquema 3.128**

Mediante difracción de rayos X de un monocristal del bromuro (-)-7, obtenido por la bromación del tosilato (-)-16 (esquema 3.127 y 3.129), se pudo corroborar la configuración absoluta “*R*” para dicho compuesto, como se observa en su diagrama ORTEP (figura 3.25).

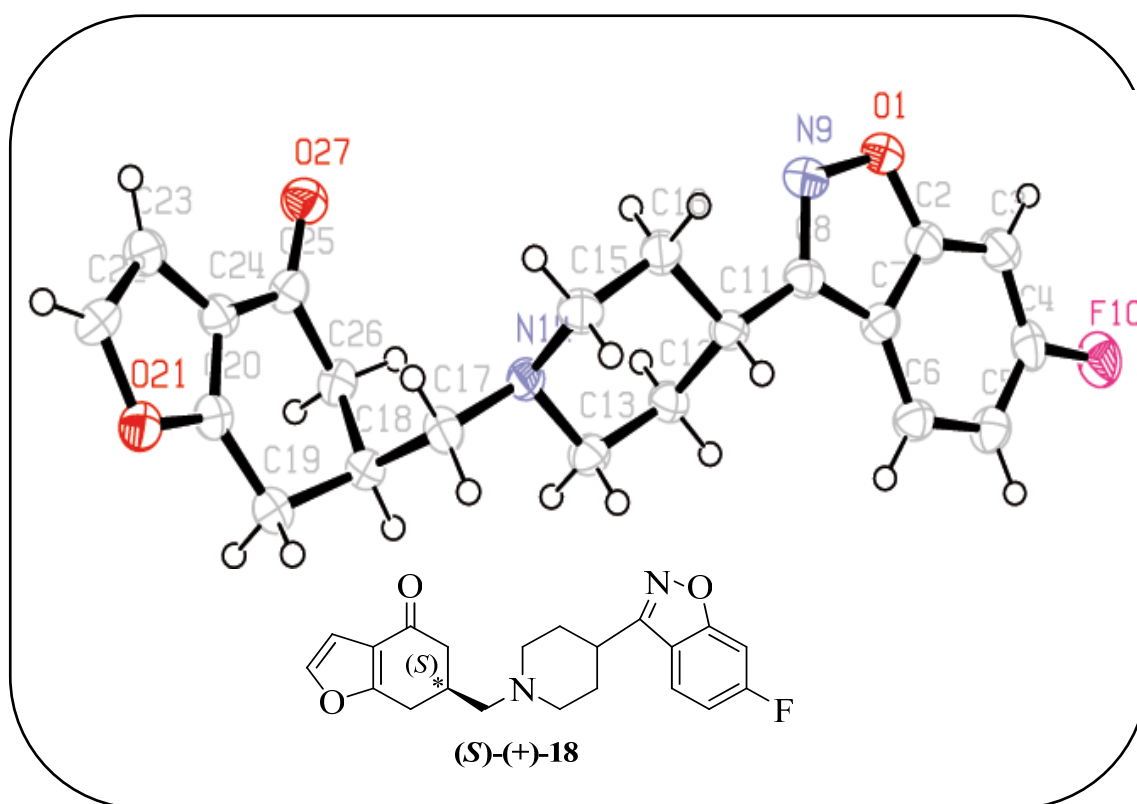


**Esquema 3.129**



**Figura 3.25.-** Diagrama ORTEP del compuesto (-)-7.

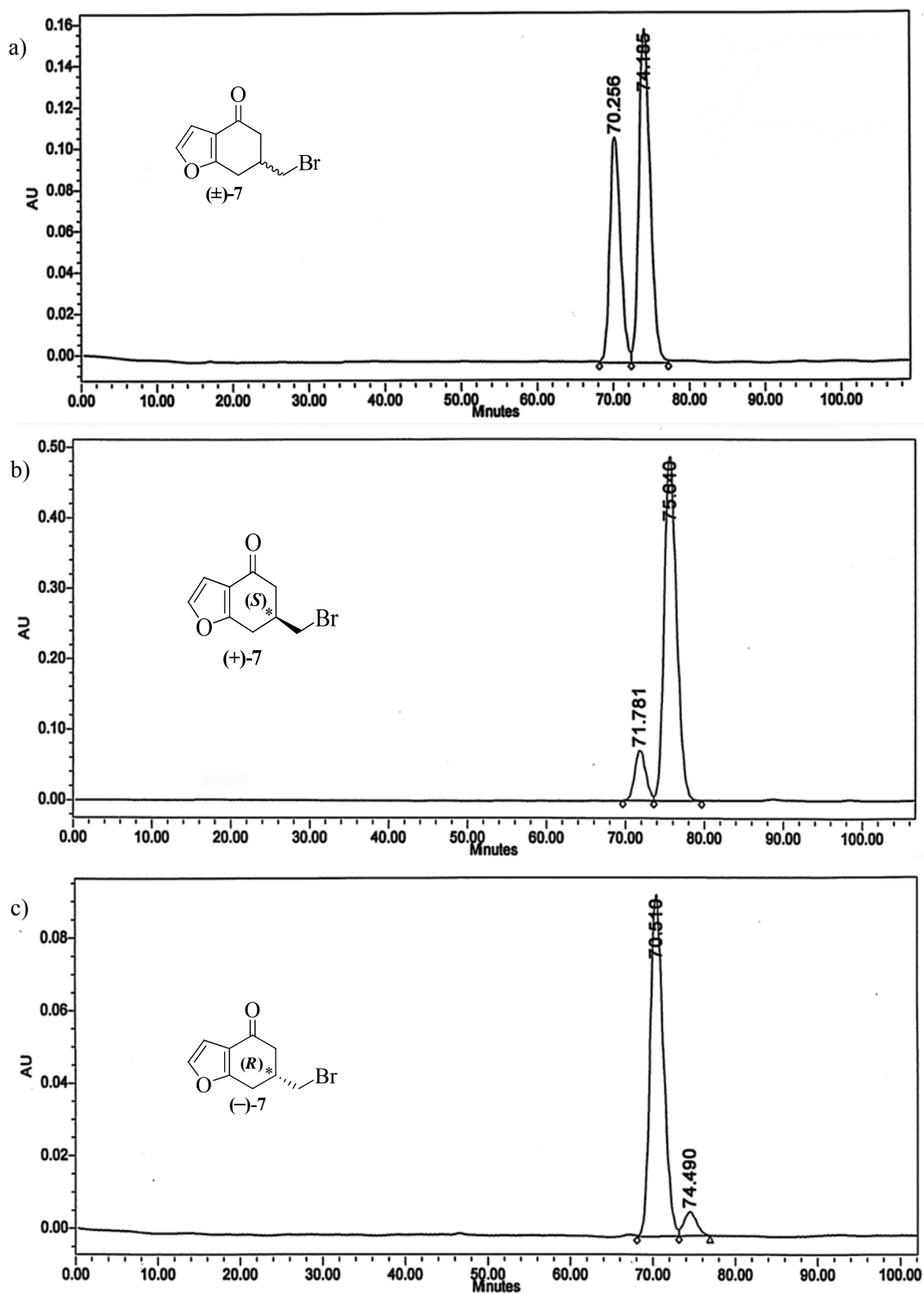
Del mismo modo, se realizó un estudio por difracción de rayos X de un monocristal proveniente de una de las aminoheterocicloalcanona quirales de la serie benzofurano: la (+)-6-[(4-(6-fluorobenzo[d]isoxazolil-3-il)pirridin-1-il)metil]-6,7-dihidrobenzofuran-4(5*H*)-ona (+)-**18** [(+)-**QF409B**], determinando que la configuración del (C(18)) es “*S*” (**figura 3.26**). Por tanto, pudimos corroborar que los derivados quirales provenientes de esta ruta como es el caso de la amina (+)-**18** dextrógira presenta configuración absoluta “*S*”, y el bromoderivado (-)-**7** levógiro presenta configuración contraria o “*R*”.



**Figura 3.26.-** Diagrama ORTEP del compuesto (+)-**18**.

Los excesos enantioméricos de los bromoderivados **7** fueron establecidos por cromatografía HPLC utilizando una columna conteniendo la fase estacionaria quiral tris-(3,5-dimetilfenilcarbamato) de celulosa (Chiracel<sup>®</sup> OD-H). Los cromatogramas se muestran en la **figura 3.2**



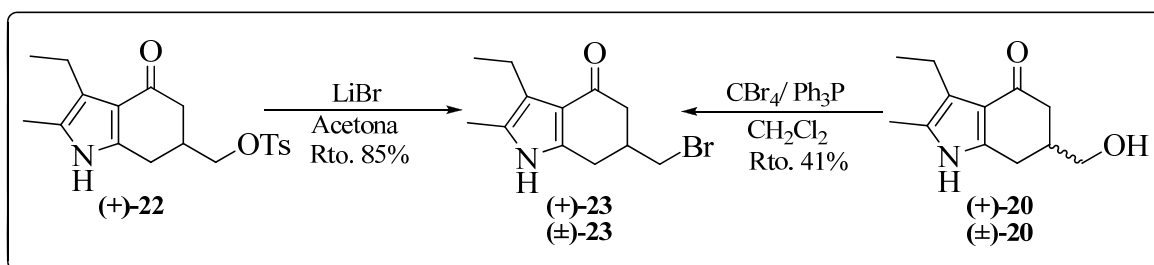


**Figura 3.27.-** Cromatogramas correspondientes al 6-(bromometil)-5,6-dihidrobenzo[b]furan-4(5*H*)-ona: a) ( $\pm$ )-7 racémico; b) (*S*)-(+)-7 con un ee. de 78% (vía síntesis enantioselectiva); y c) (*R*)-(-)-7 con un ee. de 91% (vía resolución enzimática)

### 3.1.15.2.- SERIE INDOL

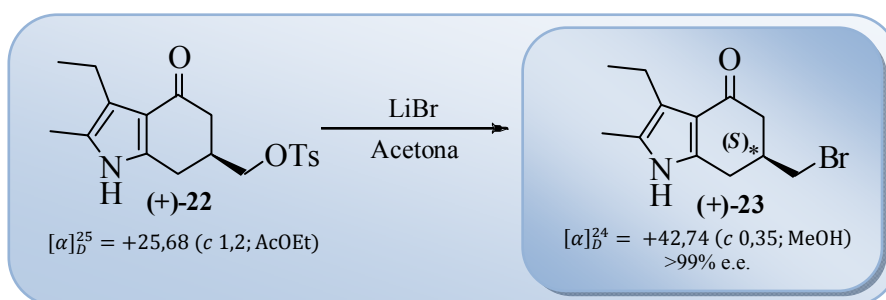
La configuración absoluta del carbono quiral en la serie indol se determinó de igual forma que para la serie benzofurano, por análisis cristalográfico de rayos X empleando el bromoderivados (+)-**23**, el cual fue capaz de generar cristales adecuados para el estudio cristalográfico y así determinar su configuración absoluta.

Para el caso del indol se siguió el mismo procedimiento: la difracción de rayos X de un monocristal del bromoderivado (+)-**23**, se emplearon como productos de partida los alcoholes (+)-**20** y los tosilatos (+)-**22** de la serie indol (**esquema 3.130**).

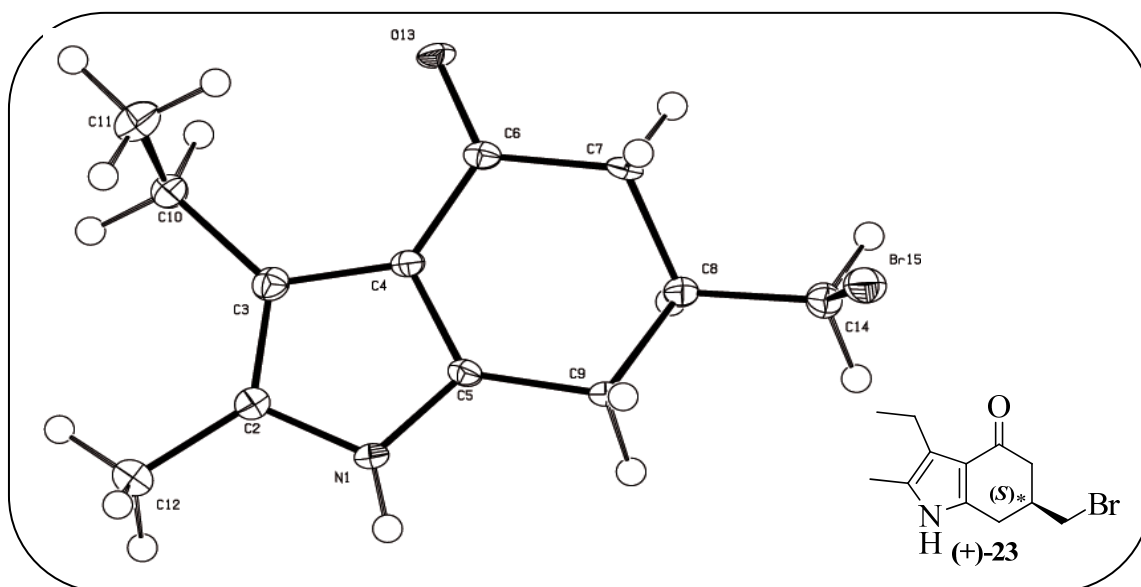


**Esquema 3.130**

El bromoderivado (+)-**23** obtenido por bromación del tosilato (+)-**22** enantioméricamente puro (**esquema 3.130**), permitió asignar la configuración “S” al isómero dextrógiro (+)-**23** (**esquema 3.131**), como se observa en su diagrama ORTEP (**Figura 3.28**).



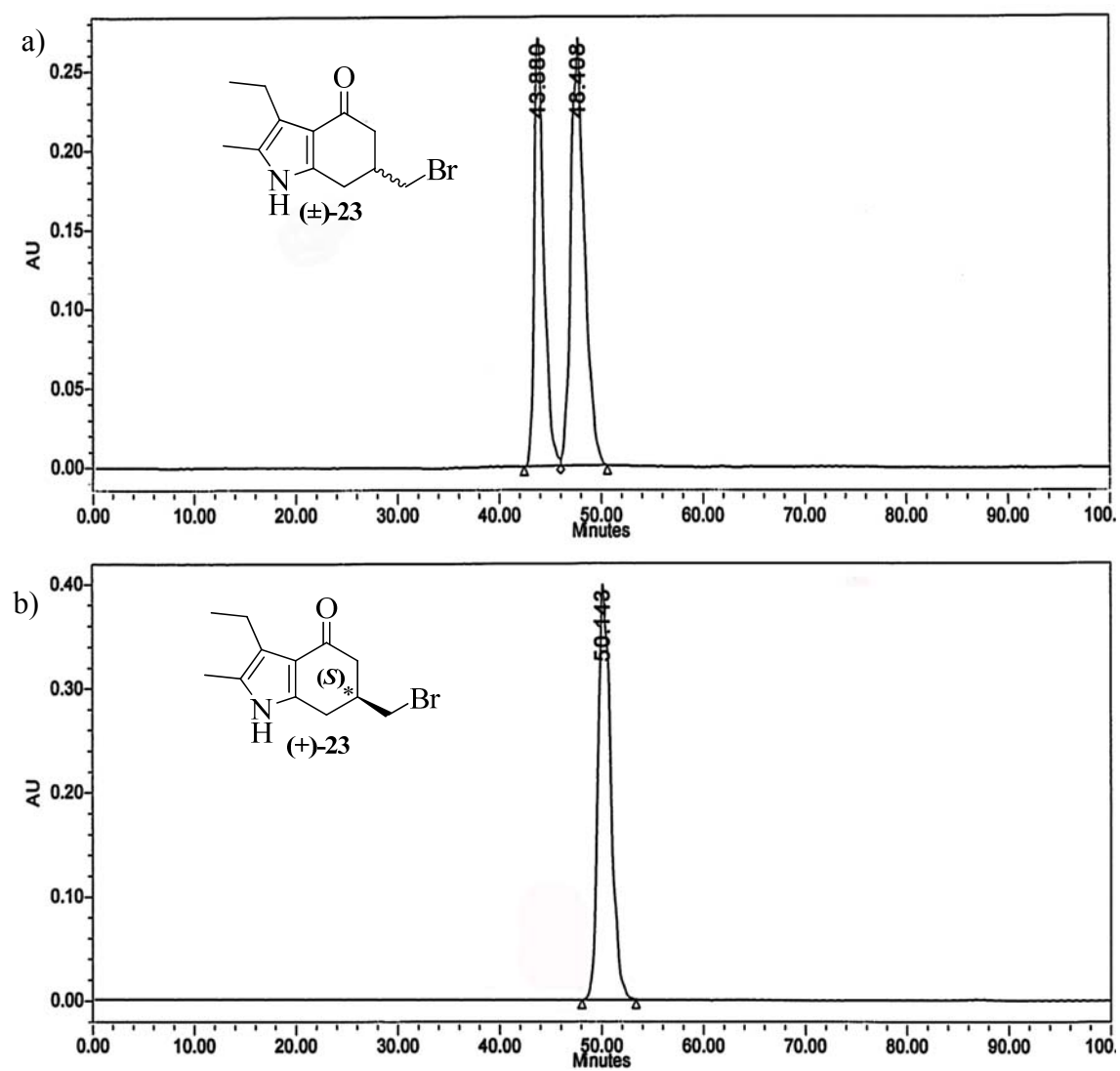
**Esquema 3.131**



**Figura 3.28.-** Diagrama ORTEP del compuesto (+)-23

Se midió la riqueza enantiomérica del bromo derivados **23** por HPLC empleando la columna quiral Chiracel<sup>®</sup> OD-H, y las mismas condiciones de velocidad de flujo y proporción de mezcla eluyente con los que se midió el acetato del indol.

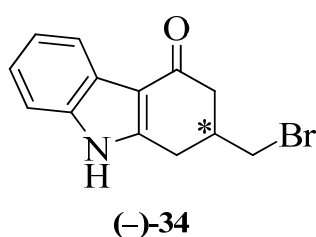
La **figura 3.29** muestra los cromatogramas del bromoderivado del indol ( $\pm$ )-**23** racémico (a) y el (*S*)-(+)-**23** con ee >99% (b).



**Figura 3.29-** Cromatogramas correspondientes al derivado bromado del pirrol a) (±)-23 racémico y b) (S)-(+)-23 con ee. >99%.

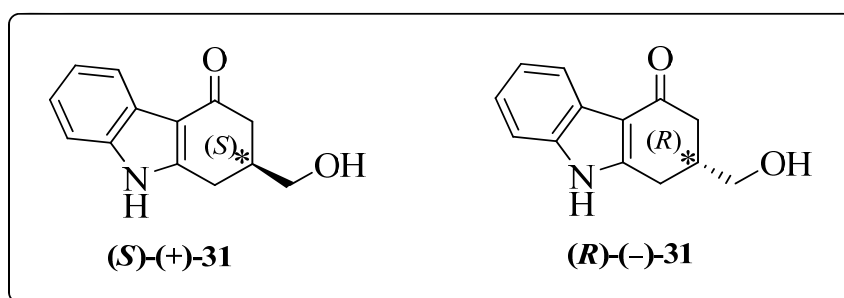
### 3.1.15.3.- SERIE CARBAZOL

Para el bromoderivado (–)-**34** (esquema 3.132) en la serie carbazol se realizaron numerosos ensayos de cristalización con el empleo de un amplio número de disolventes, con el fin de obtener cristales adecuados para su estudio cristalográfico, ensayos que fueron infructuosos ya que no llegamos a obtener cristales apropiados para dicho estudio. También se intentó la cristalización del correspondiente tosilato, mesilato y las aminoheterocicloalcanonas finales, igualmente con resultados negativos.



**Esquema 3.132**

Ya que los distintos intermedios obtenidos así como el producto final en la serie carbazol no generaron un cristal adecuado para poder asignar su configuración absoluta mediante cristalografía de rayos X, hemos asignado tentativamente su configuración por analogía con las otras series estructuralmente relacionadas, tanto por su comportamiento frente a la lipasa de *Pseudomonas fluorescens*, frente a la columna cromatográfica quiral así como por sus rotaciones ópticas. En otras series de análogos heterociclos ensayadas con la lipasa, la enzima acetila preferentemente el enantiómero dextrógiro (*S*) (**figura 3.30**). Asimismo, utilizando en HPLC una columna quiral de amilosa Chiralpak<sup>®</sup> AS-H se observó el mismo comportamiento en los cromatogramas del acetato en la serie carbazol y el de las series benzofurano e indol (**figura 3.31**), comportamiento que fue confirmando con la medición de los valores de rotación óptica. Por lo que podemos, según nuestra hipótesis, asignar la configuración de los intermedios y los productos finales de esta serie como (*S*) al enantiómero dextrógiro y (*R*) al enantiómero levógiro (**esquema 3.129**).



Esquema 3.129

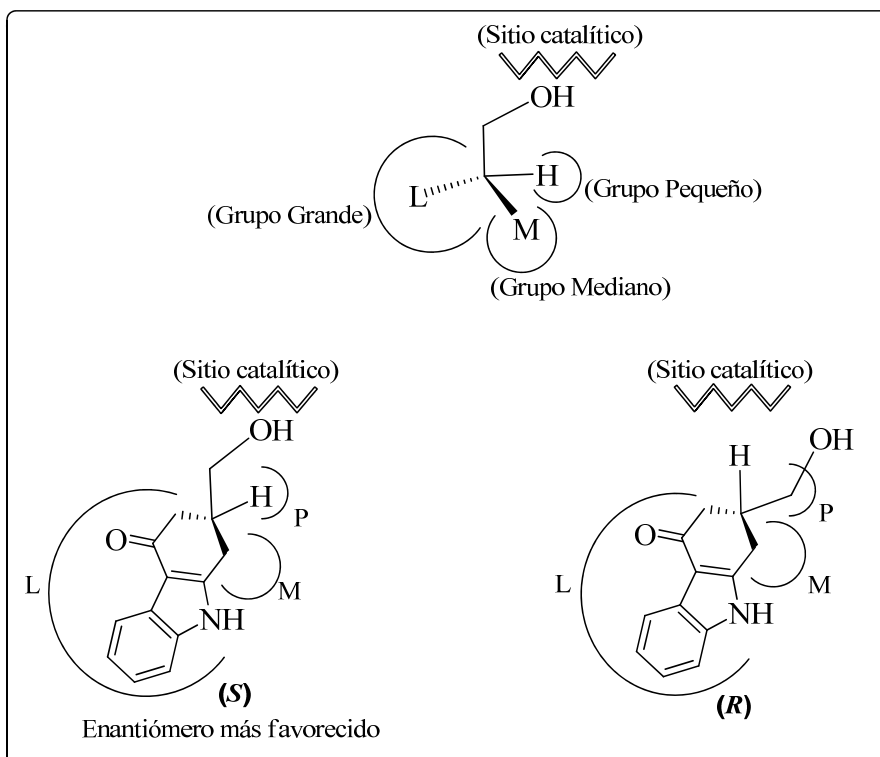
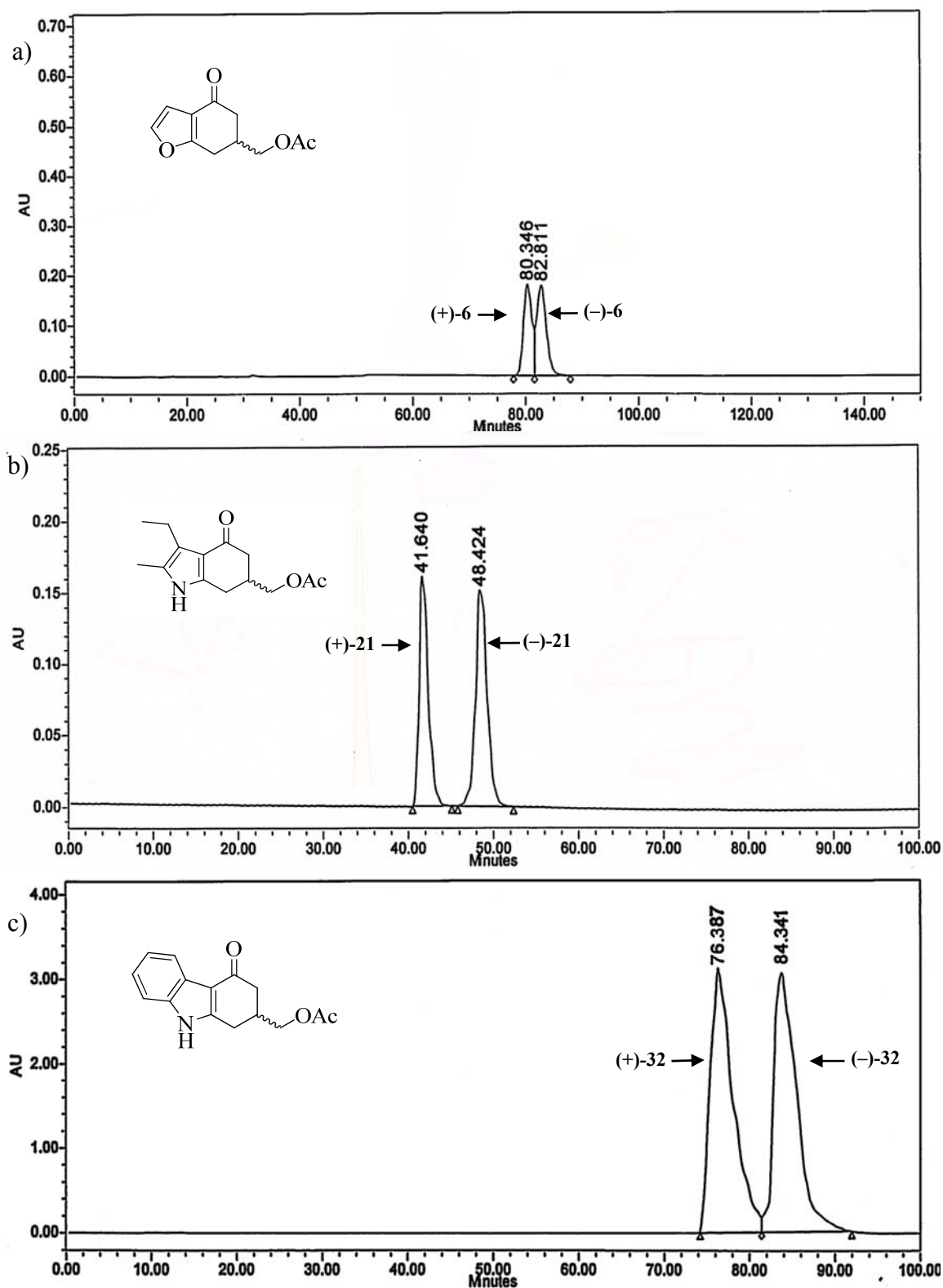


Figura 3.30.- Regla empírica mostrando la enantioselectividad de la lipasa sobre el alcohol primario del carbazol.



**Figura 3.31-** Cromatogramas correspondientes a los racémicos de los compuestos acetilados para las tres series de heterociclos: a) (±)-6, b) (±)-21 y c) (±)-32.





## **4.- QUÍMICA:**

### **PARTE EXPERIMENTAL**



#### 4.1.- ASPECTOS GENERALES.

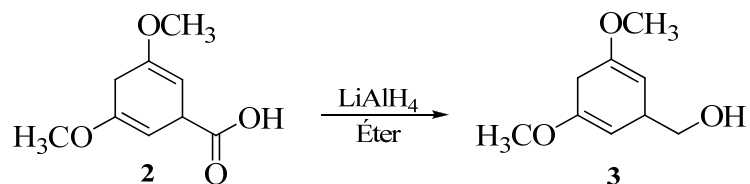
1. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato GALLENKAMP de lectura digital o en una platina KOFLER THERMOPAN REICHERT y no están corregidos.
2. Todos los compuestos han sido objeto de un estudio rutinario por espectrofotometría de infrarrojo (IR) mediante el empleo de un espectrofotómetro PERKIN-ELMER 1640 FTIR y con muestras en película líquida de NaCl o en pastillas de KBr. Se indican las bandas más intensas y características de cada compuesto expresando su número de onda en  $\text{cm}^{-1}$ .
3. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se realizaron en el Centro de Resonancia Magnética Nuclear de Galicia (Universidad de Santiago) y se registraron en un aparato BRUKER AMX 300 (300 MHz para  $^1\text{H}$  y 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ ), a temperatura ambiente en  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO}-d_6$ , acetona- $d_6$  o metanol- $d_4$  según los casos, y utilizando como referencia interna la señal del TMS. Los desplazamientos químicos se indican en ppm, correspondientes a señales individuales bien resueltas o el intervalo en que aparecen cuando corresponden a varias señales y/o multipletes complejos. La multiplicidad de las señales se indica con las abreviaturas s = singulete; d = doblete; t = triplete; c = cuadruplete; m = multiplete; dd = doble doblete; dt = doble triplete, seguido del número de protones (deducido por integración), las constantes de acoplamiento ( $J$ ) en Hertzios (Hz) y la asignación estructural.
4. Los análisis elementales se realizaron en un analizador elemental FISONs modelo EA 1108, en el Servicio de Microanálisis de la Universidad de Santiago de Compostela.
5. Los espectros de masas se hicieron utilizando la técnica de impacto electrónico o la ionización química como sistema de ionización, empleando un espectrómetro HEWLETT PACKARD 5988-A o un TRACE-MS para impacto electrónico, y para ionización química un MICROMASS MODELO AUTOSPEC en el servicio de Espectrometría de Masas de la Universidad de Santiago de Compostela,
6. Las actividades ópticas se determinaron en un polarímetro PERKIN ELMER 241.
7. Los análisis de HPLC se realizaron empleando un equipo consistente en una bomba binaria WATERS 1525, un detector de absorbancia  $\lambda$  dual WATERS 2487 y un procesador de datos BREEZE<sup>®</sup>.

8. Para la resolución de los compuestos racémicos, las enzimas empleadas se soportaron en celita 512 *medium* en una solución tampón de fosfato. La celita se suspendió en una mínima cantidad en tampón fosfato y sobre ella se añadió la lipasa. Finalmente, se dejó a temperatura ambiente hasta la completa evaporación de la solución tampón<sup>411</sup>.
9. Se emplearon las columnas quirales: CHIRACEL<sup>®</sup>OD-H: columna analítica (150x4,6mm D.I.) con relleno de gel de sílice de 5µm recubierto de tris-(3,5-dimetilfenilcarbamato) de celulosa y la CHIRALPAK<sup>®</sup>AS-H: columna analítica (150x4,6mm D.I.) con relleno de gel de sílice de 5µm recubierto de tris-[(S)-α-metilbencilcarbamato] de amilosa.
10. Los datos de difracción de Rayos X se determinaron en un difractómetro automático BRUKER AXS SMART-1000 y el BRUKER KAPPA-APEX II utilizando como tratamiento de datos el programa SMART 5V5.054 (BRUKER AXS Madison 1998.USA) y APEX.
11. Para la separación de compuestos por cromatografía en columna se empleó como adsorbente gel de sílice flash SDS tipo 60 A C.C., tamaño de partícula 35-70 micrones.
12. Las reacciones fueron monitorizadas por cromatografía en capa fina (C.C.F.) sobre cromatofolios de gel de sílice MERCK TLC-60 F 254 de 0.2 mm de espesor de capa y empleando como reveladores luz UV (254 y 360 nm) y/o vapores de yodo.
13. Los disolventes utilizados se purificaron siguiendo los métodos descritos por Vogel<sup>412</sup> y se secaron por destilación sobre un agente desecante adecuado y bajo atmósfera de argón, inmediatamente antes de ser utilizados. Los agentes desecantes utilizados fueron Na/benzofenona para el THF y éter; P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> para CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; KOH para piridina y Et<sub>3</sub>N; Mg/I<sub>2</sub> para MeOH.
14. La formación de clorhidratos se realizó, con enfriamiento, por adición cuidadosa de una disolución saturada de HCl en éter anhidro sobre una disolución de la amina en éter anhidro o en una mezcla de metanol/éter anhidro hasta que cesó la formación de la sal.

---

<sup>411</sup> Ver referencia 409 (Bianchi *et al.*, 1988)

<sup>412</sup> Vogel's, A.I. *Textbook of Practical Organic Chemistry*, Longman Scientific and Technical, 5<sup>th</sup> Ed. London, 1996.

**4.2.- PREPARACIÓN DEL SINTON COMÚN A TODOS LOS HETEROCICLOS:****Obtención del alcohol 1,4-Dihidro-3,5-dimetoxibencílico, 3.**

En un matraz de dos bocas provisto de agitación magnética, atmósfera de argón y embudo de adición compensada, se añadió gota a gota sobre una suspensión de  $\text{LiAlH}_4$  (0,95 g; 2,5 mmol) en éter anhidro (70 mL), una disolución del ácido **2** (5,3 g; 0,029 mol) en éter anhidro (50 mL). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Tras enfriar la reacción con un baño de hielo-agua, se adicionó sobre ella cuidadosamente agua (6,4 mL), NaOH 10 % (6,4 mL) y agua (28 mL), en el orden indicado. Los hidróxidos de aluminio formados se filtraron y lavaron con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . El líquido filtrado se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y el disolvente se eliminó a presión reducida. Se obtuvo un aceite amarillo que fue purificado por cromatografía en columna empleando como eluyente AcOEt, para dar un aceite incoloro que, después de dos horas en nevera, cristalizó en forma de cristales blancos redondos, identificados como el alcohol **3** (3,94 g, 80%). Los datos espectroscópicos fueron coincidentes con los descritos por la literatura.<sup>419</sup>

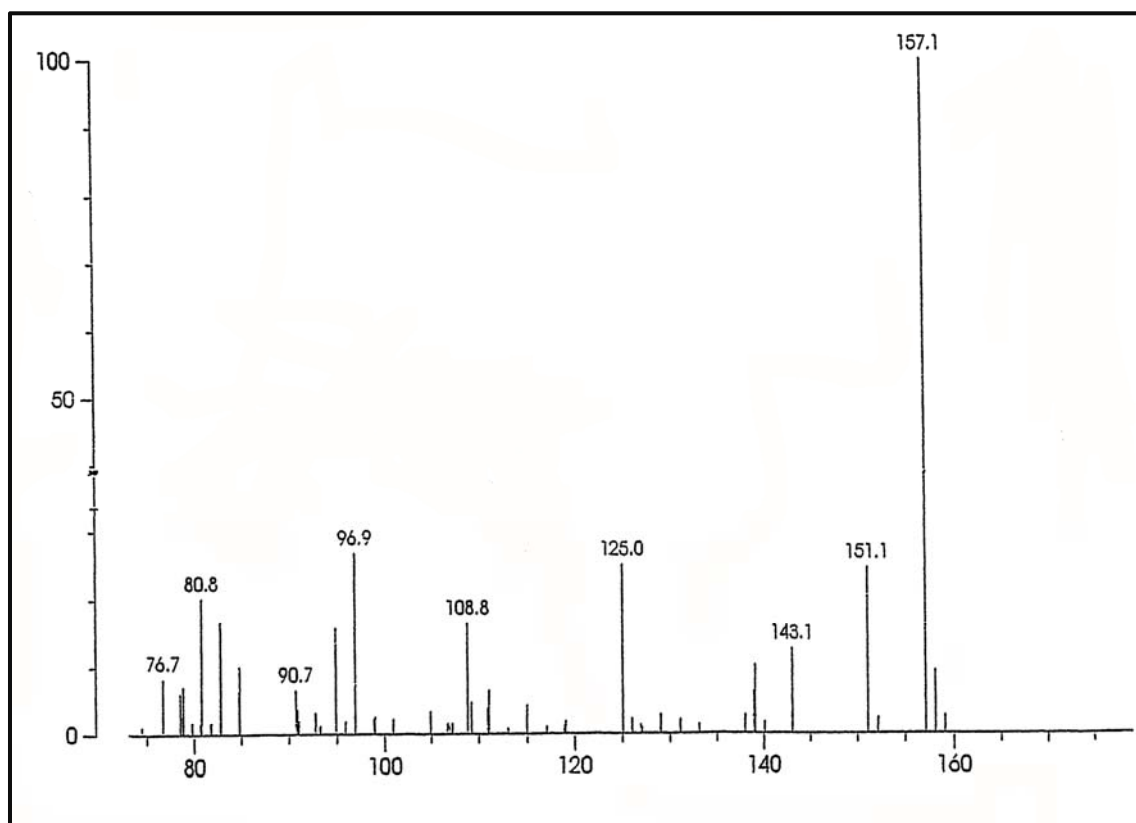
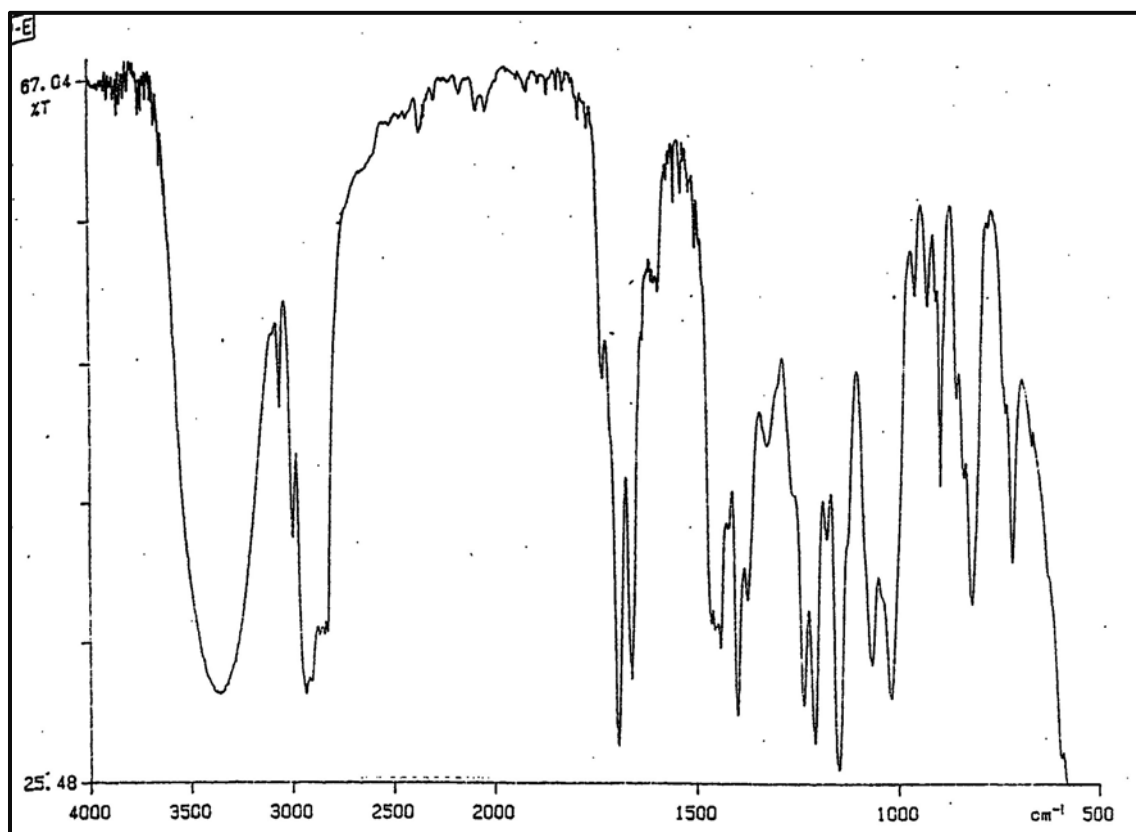
P.F. = 41-43°C (Lit.<sup>419</sup> 41-43°C).

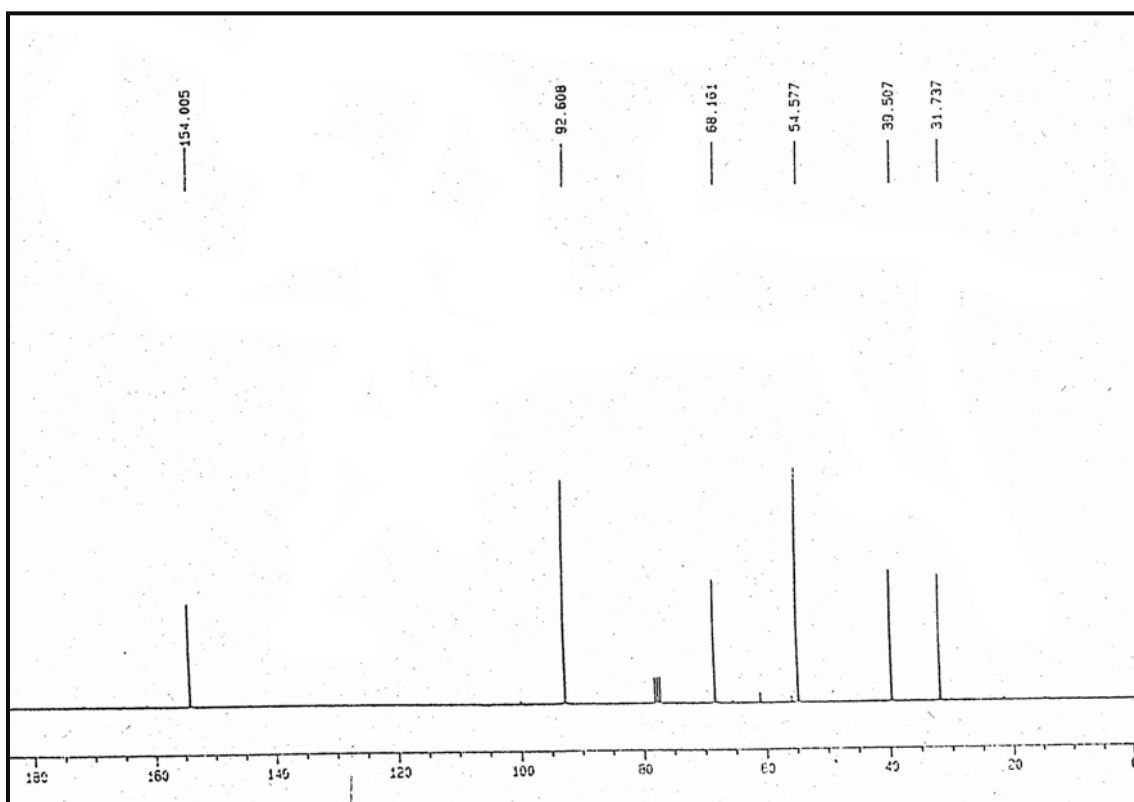
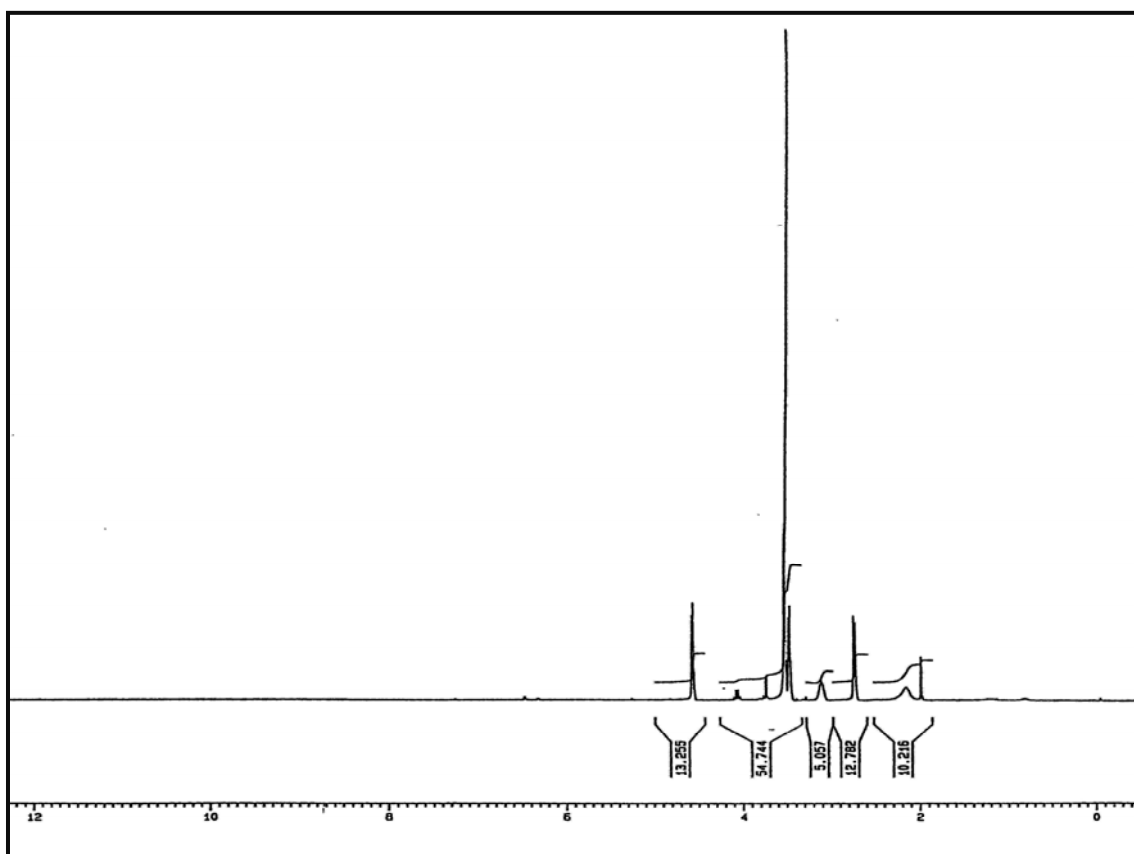
IR (KBr):  $\nu_{\text{máx}} = 3369$  (-OH); 1694 y 1661 (2x -OCH<sub>3</sub>)  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2,81$ - $2,79$  (m, 2H, H<sub>4</sub>); 3,18 (d, 1H,  $J = 3,4$ , H<sub>1</sub>), 3,59-3,54 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>OH), 3,79 (s, 6H, -OCH<sub>3</sub>), 4,60 (dd, 2H,  $J = 1,3$ ,  $J = 3,6$ , H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 31,7$  (C<sub>4</sub>); 39,5 (C<sub>1</sub>); 54,6 (2x -OCH<sub>3</sub>); 68,2 (-CH<sub>2</sub>-OH); 92,6 (2C, C<sub>2</sub> y C<sub>6</sub>), 154,1 (2C, C<sub>3</sub> y C<sub>5</sub>) ppm.

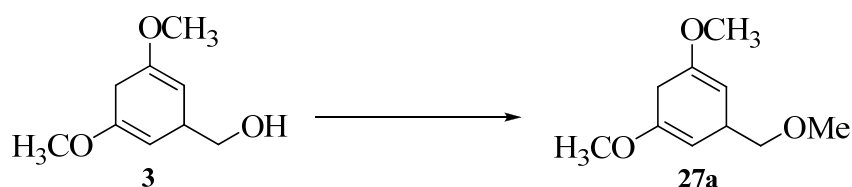
EM (IQ):  $m/z$  (%) = 171 (M+1, 29), 157 (100); 151 (25); 109 (17); 92 (27); 81 (20).





### 4.3.- PROTECCIÓN DEL GRUPO HIDROXILO DEL ALCOHOL 1,4-DIHI-DRO-3,5-DIMETOXI BENCÍLICO, **3**.

#### 4.3.1.- Formación del metiléter. Obtención del 1,5-Dimetoxi-3-(metoximetil)-1,4-ciclohexadieno, **27a**.

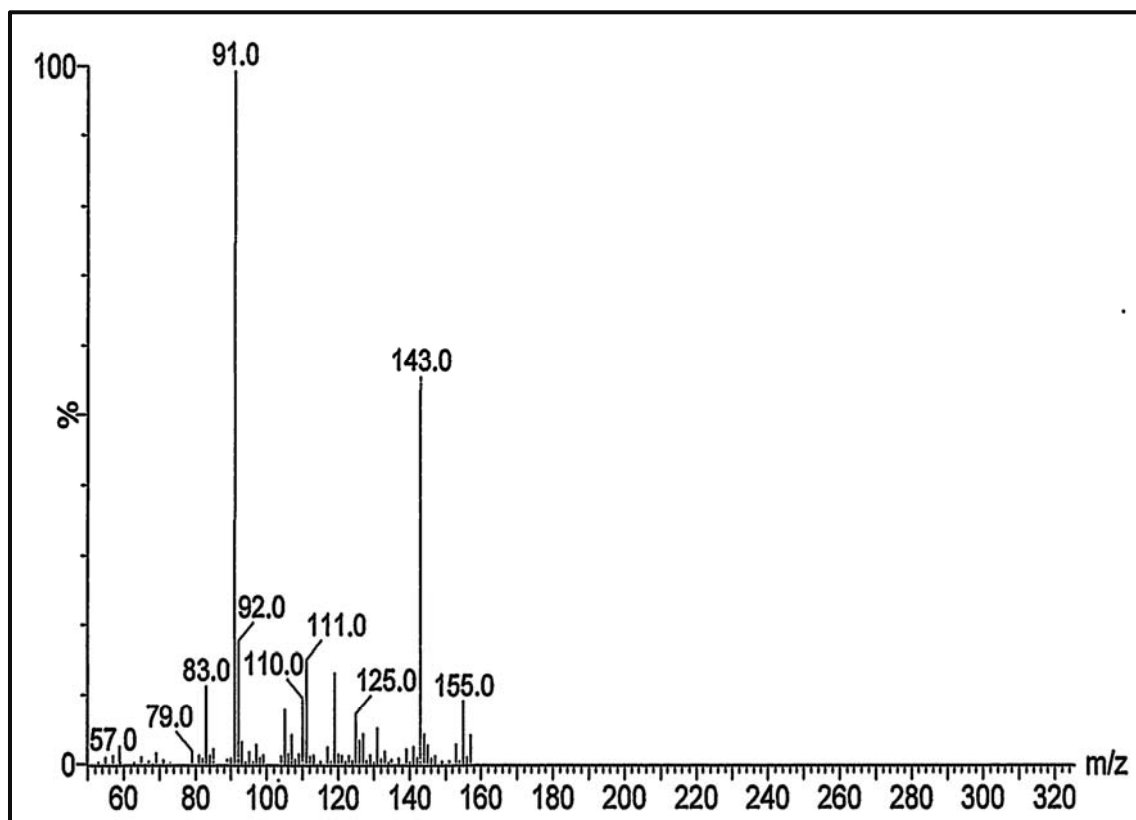
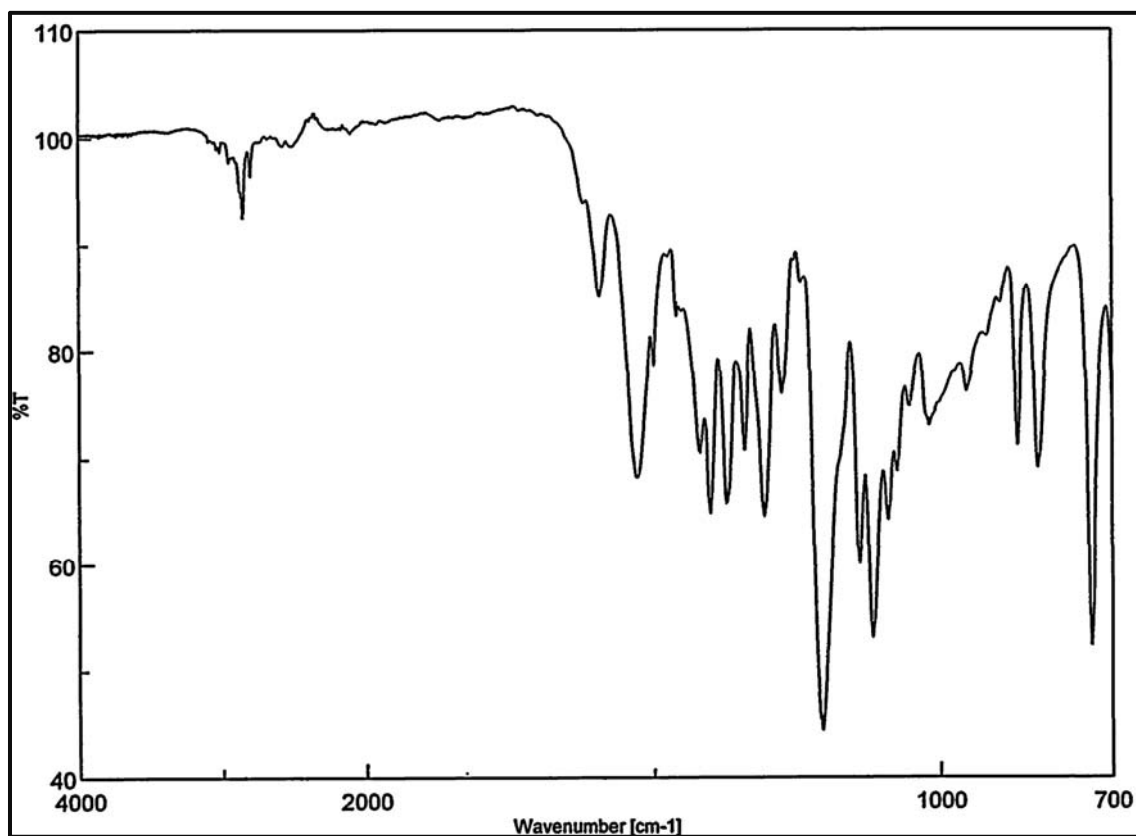


En un balón de dos bocas provisto de agitación se colocó una disolución de THF (6 mL) y NaH al 60% (0,825 g; 20,63 mmoles) y a ésta se añadió lentamente una disolución del alcohol, **3** (1,526 g; 8,97 mmoles) en (10 mL) de THF seco; posteriormente, la mezcla de reacción se sumergió en un baño de hielo y se añadió lentamente MeI (1,3 mL; 20,62 mmoles), finalizada la adición se retiró el baño y la reacción se dejó a temperatura ambiente, bajo argón y protegida de la luz durante 24 horas. Transcurrido este tiempo se observó un precipitado blanco, que se filtró a vacío y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, el filtrado se concentró a sequedad y se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) y H<sub>2</sub>O (10 mL) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x20 mL). Las fases orgánicas se sumaron, secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraron y concentraron a presión reducida obteniendo el metiléter **27a** como un aceite amarillo claro, que se puso a reaccionar directamente sin previa purificación.

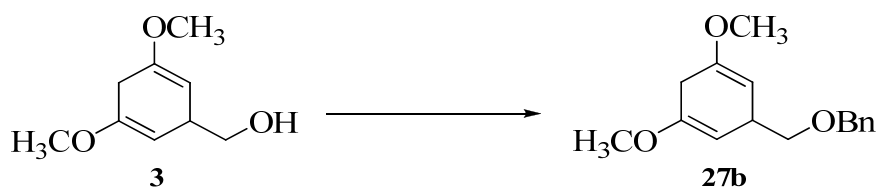
IR (film):  $\nu_{\text{máx}} = 2927; 1591, 1419 \text{ cm}^{-1}$ .

EM (IE):  $m/z$  (%)= 155 (9); 143 (55); 111 (15); 91 (100); 108 (3); 91 (16).





### 4.3.2.- Formación del benciléter. Obtención del 1,5-Dimetoxi-3-(benciloximetil)-1,4-ciclohexadieno, **27b**.



Sobre una disolución de THF (6 mL) y NaH al 60% (1,00 g; 24,79 mmoles) se añadió una disolución del alcohol, **3** (2,11 g; 12,40 mmoles) en (14 mL) de THF anhidro; la mezcla se colocó en un baño de hielo y se añadió lentamente  $\text{Bn}_4\text{NI}$  (cantidad catalítica) y el BrBn (3 mL, 24,79 mmoles), finalizada la adición se retira el baño y la reacción se deja a temperatura ambiente, bajo argón durante 24 horas. Transcurrido este tiempo se añadió MeOH (8 mL) y se agitó a temperatura ambiente por  $\frac{1}{2}$  hora, se concentró eliminando el solvente, se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) y se extrajo con AcOEt (3x20 mL). La fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtró y concentró a presión reducida obteniendo un aceite amarillo que se purificó por cromatografía en columna (Hexano: AcOEt 4:1) obteniendo el benciléter **27b** como un aceite incoloro de 2,52 g y con un rendimiento de 78%.

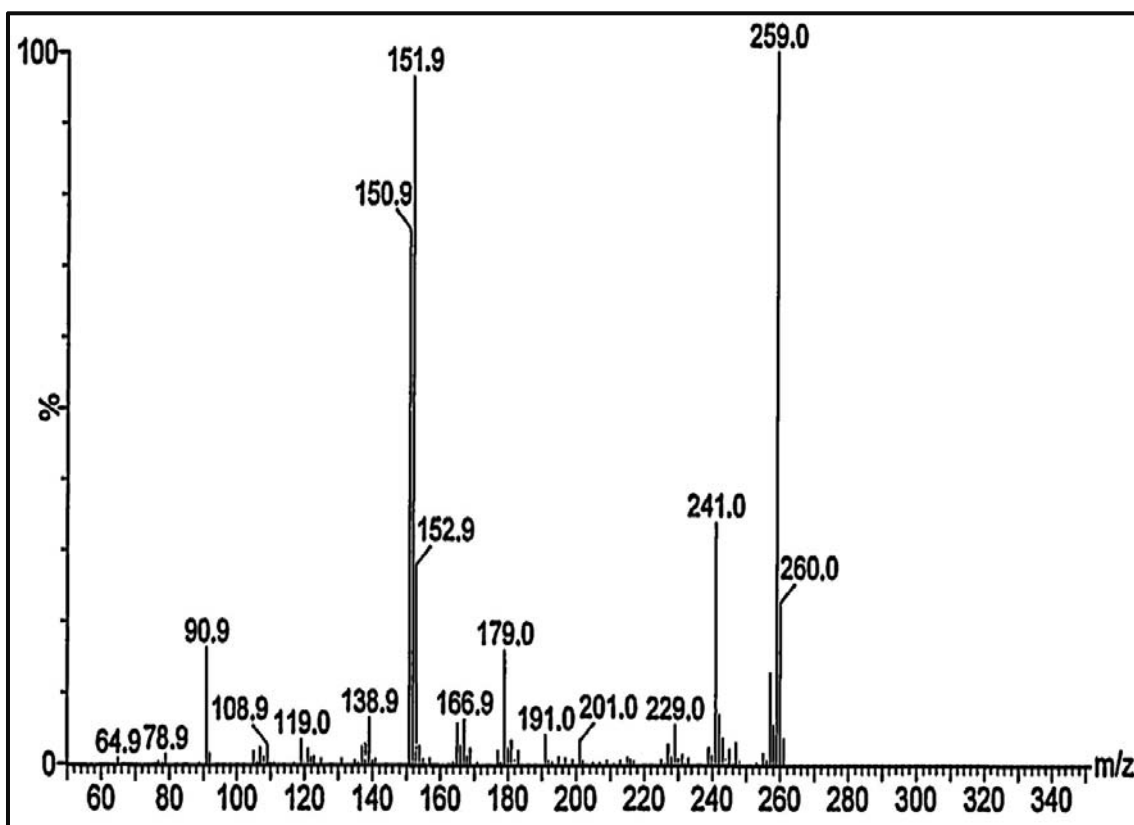
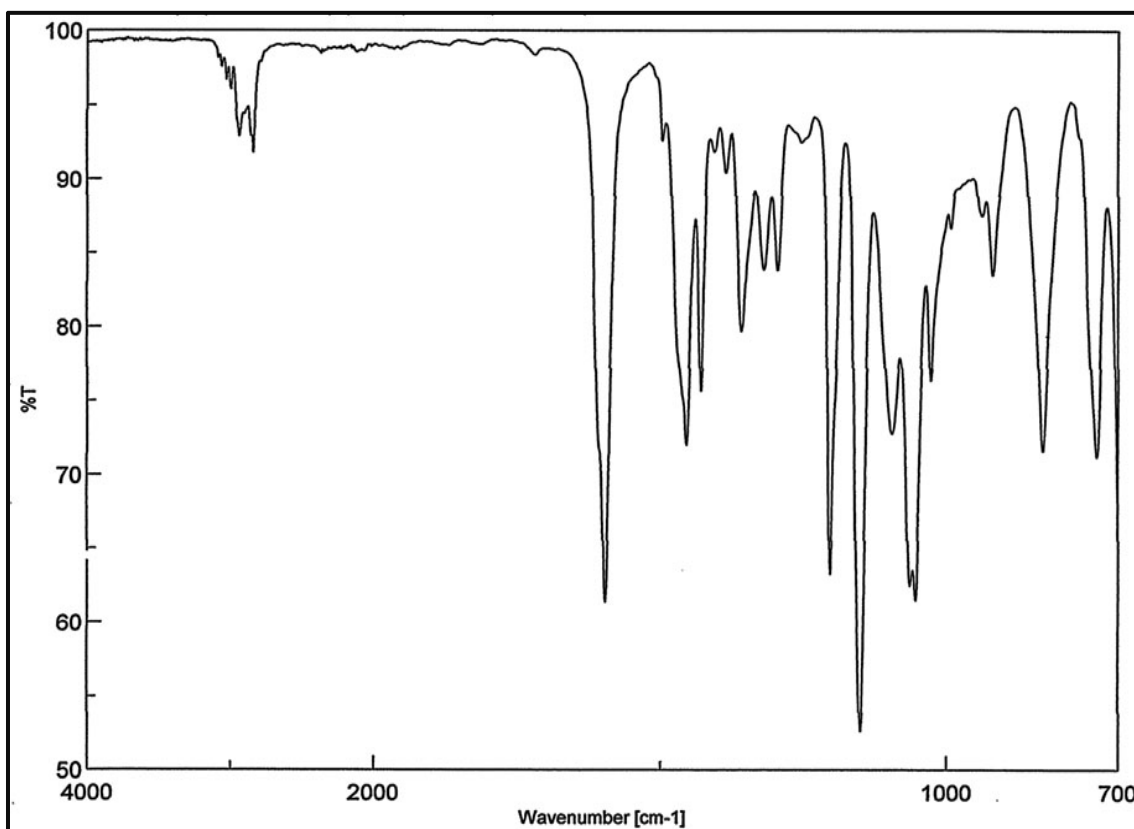
Aceite incoloro

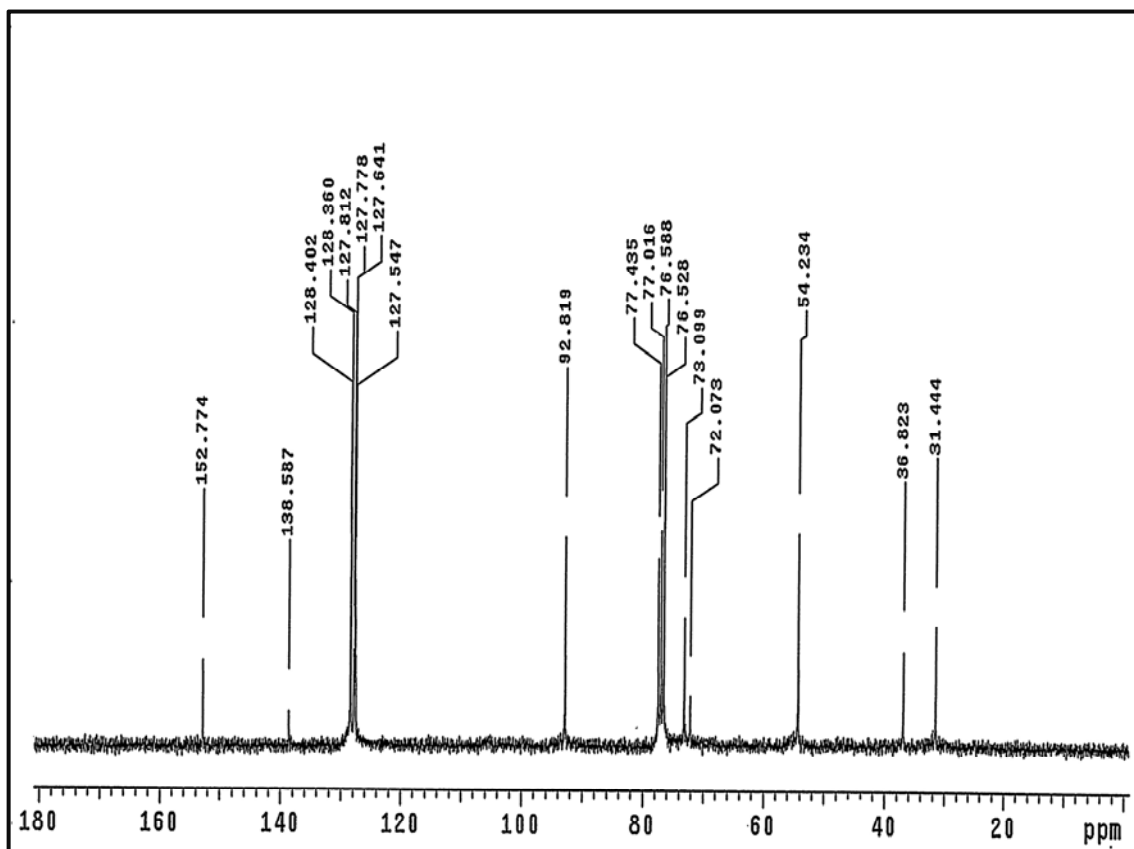
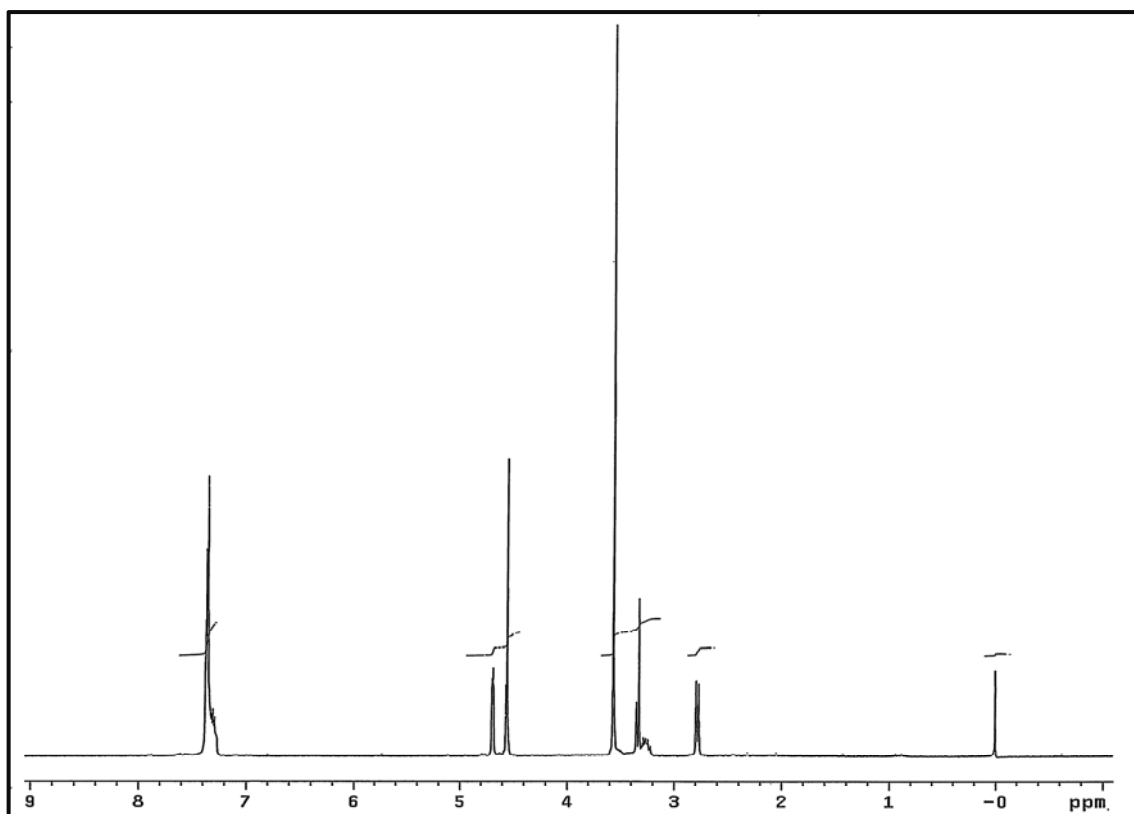
IR:  $\nu_{\text{máx}} = 2936; 2837, 1595, 1428 \text{ cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2,77\text{-}2,79$  (m, 2H,  $\text{H}_6$ );  $3,22\text{-}3,39$  (m, 3H,  $\text{H}_3$  y  $-\text{CH}_2\text{-OBn}$ );  $3,56$  (s, 6H,  $2 \times \text{-OCH}_3$ );  $4,56$  (d, 2H,  $J = 3,71$ ,  $1\text{H}_2$ ,  $\text{H}_4$ );  $4,69\text{-}4,70$  (m, 2H,  $\text{O-CH}_2\text{-Ph}$ );  $7,26\text{-}7,37$  (m, 5H,  $\text{O-CH}_2\text{-Ph}$ ) ppm.

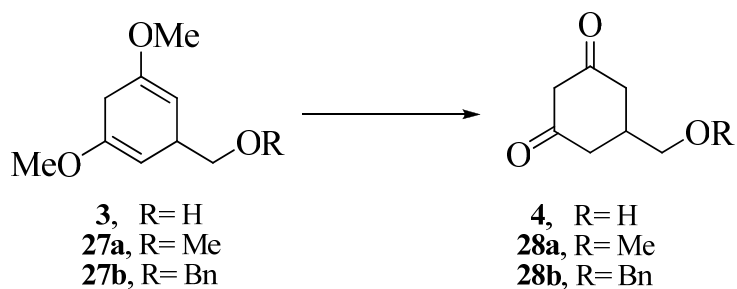
$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 31,4$  ( $\text{C}_6$ );  $36,82$  ( $\text{C}_3$ );  $54,6$  ( $2 \times \text{-OCH}_3$ );  $72,1$  ( $\text{-O-CH}_2\text{-Ph}$ );  $73,0$  ( $-\text{CH}_2\text{-OBn}$ );  $92,8$  ( $2\text{C}$ ,  $\text{C}_2$  y  $\text{C}_4$ );  $127,6$  ( $2\text{C}$ ,  $\text{C}_2$  y  $\text{C}_6$  Ph);  $127,8$  ( $\text{C}_4$  Ph);  $128,4$  ( $\text{C}_3$  y  $\text{C}_5$  Ph);  $138,6$  ( $\text{C}_1$  Ph);  $152,8$  ( $\text{C}_3$  y  $\text{C}_5$ ) ppm.

EM (IQ):  $m/z$  (%) = 260 (22); 259 (100); 241 (34); 151 (97); 108 (3); 91 (16).





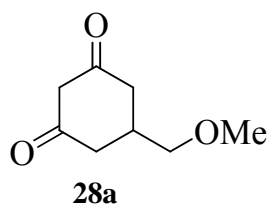
#### 4.4.- HIDRÓLISIS DE LOS ÉTERES ENÓLICOS **3**, **27a**, **27b**.



##### 4.4.1.- Preparación de 5-(Hidroximetil)ciclohexano-1,3-diona a partir del alcohol, **3**.

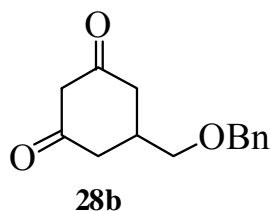
En un matraz provisto de agitación magnética se disolvió el alcohol **3** (1 g; 6,84 mmol) en THF (20 mL) y se le añadió HCl 1N (6 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas tras las cuales se observó por capa fina la total desaparición del producto de partida. Transcurrido este tiempo, se eliminó a vacío a temperatura ambiente el disolvente de reacción, obteniendo 0,827 g de la dicetona **4** como un aceite amarillo, que directamente se puso a reaccionar debido a su inestabilidad.

##### 4.4.2.- Preparación de 5-(Metoximetil)ciclohexano-1,3-diona a partir del éter, **27a**.



A una disolución del éter **27a** (1,92 g; 6,84 mmol) en THF (30 mL) se le añadió HCl 1N (11,6 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas tras las cuales se observó la total desaparición del producto de partida por capa fina. Transcurrido este tiempo, se eliminó a vacío, rindiendo 1,11 g de un sólido ceroso, que se identificó como la dicetona **28a** y que directamente se puso a reaccionar sin mayor purificación.

#### 4.4.3.- Preparación de 5-(Benciloximetil)ciclohexano-1,3-diona a partir del éter, 27b.



La obtención del compuesto **28b** se llevó a cabo siguiendo el mismo procedimiento utilizado para obtener el compuesto **28a**.

Rto.= 78%

P.F.= 97,8-99,5 °C (AcOEt/Hex) (sólido cristalino)

IR:  $\nu_{\text{máx}} = 2854, 1590, 1523 \text{ cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2,29\text{-}2,50$  (m, 1H,  $\text{H}_5$ ); 2,60 (dd, 2H,  $J = 16,12$  y  $J = 5,71$  Hz,  $\text{H}_6$ ) 2,70 ( dd, 2H,  $J = 15,7$  y  $J = 5,6$  Hz,  $\text{H}_4$ ); 3,25 (d, 1H,  $J = 18,0$  Hz,  $\text{H-CH-OBn}$ ); 3,34 (d, 1H,  $J = 18,0$  Hz,  $\text{H-CH-OBn}$ ); 3,48 (d, 2H, d, 1H,  $J = 3,7$  Hz,  $\text{H}_2$ ); 4,44 (s, 2H,  $\text{O-CH}_2\text{-Ph}$ ); 7,22-7,34 (m, 5H,  $\text{O-CH}_2\text{-Ph}$ ) ppm.

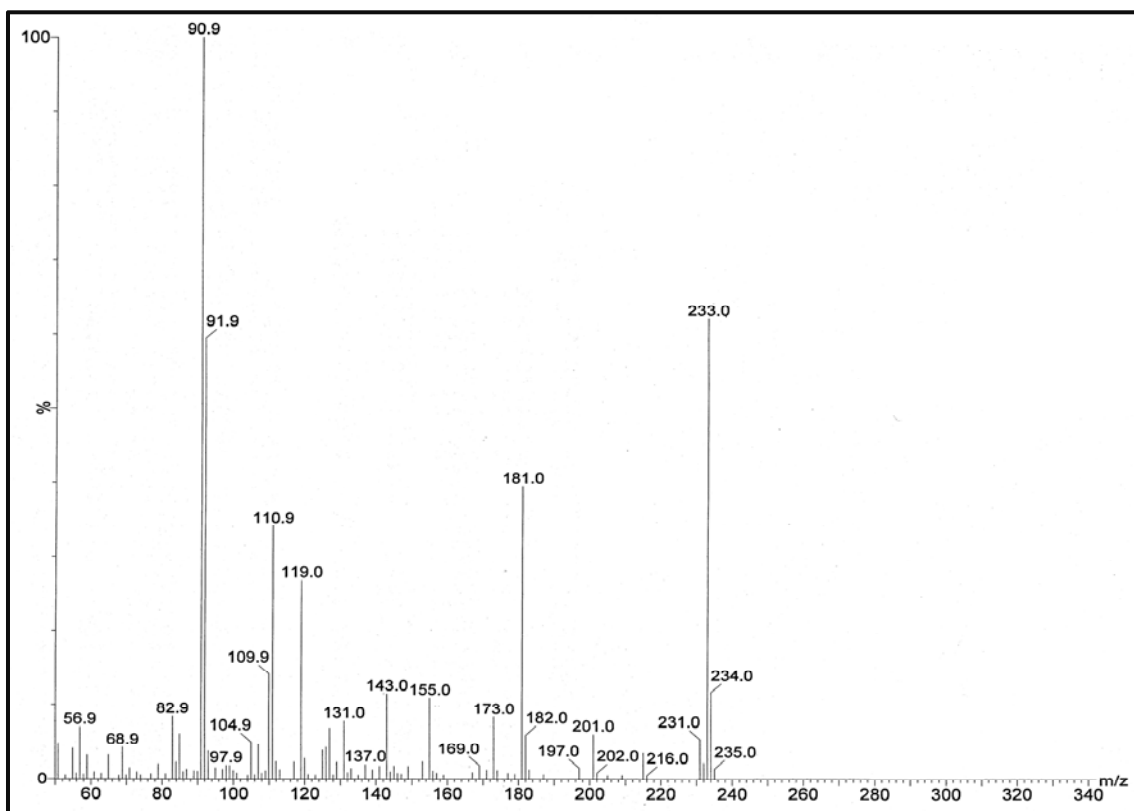
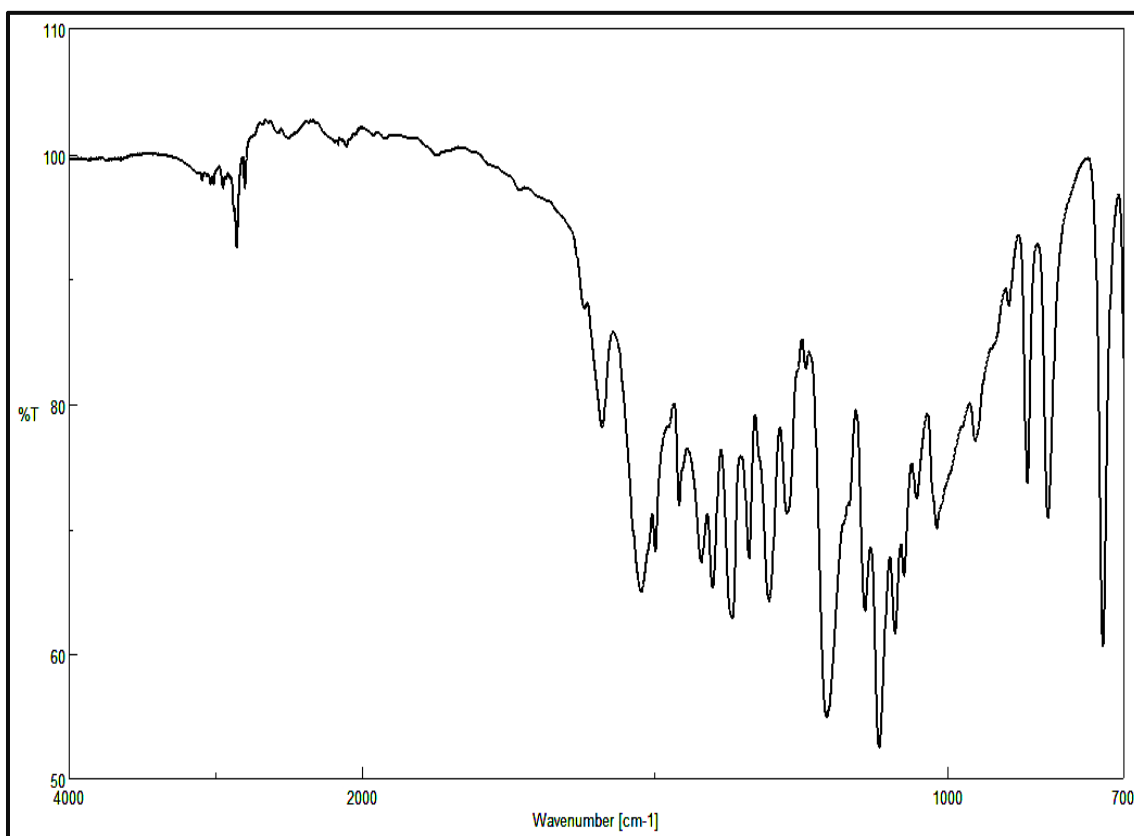
$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 31,4$  ( $\text{C}_5$ ); 43,7 ( $\text{C}_4$  y  $\text{C}_6$ ); 57,3 ( $\text{-O-CH}_2\text{-Ph}$ ); 73,1 ( $\text{-CH}_2\text{-OBn}$ ); 104,8 ( $\text{C}_2$ ); 127,5 (2C,  $\text{C}_2$  y  $\text{C}_6$  Ph); 127,6 ( $\text{C}_4$  Ph); 128,4 ( $\text{C}_3$  y  $\text{C}_5$  Ph); 137,3 ( $\text{C}_1$  Ph); 203,4 (2 x  $>\text{C}=\text{O}$ ) ppm.

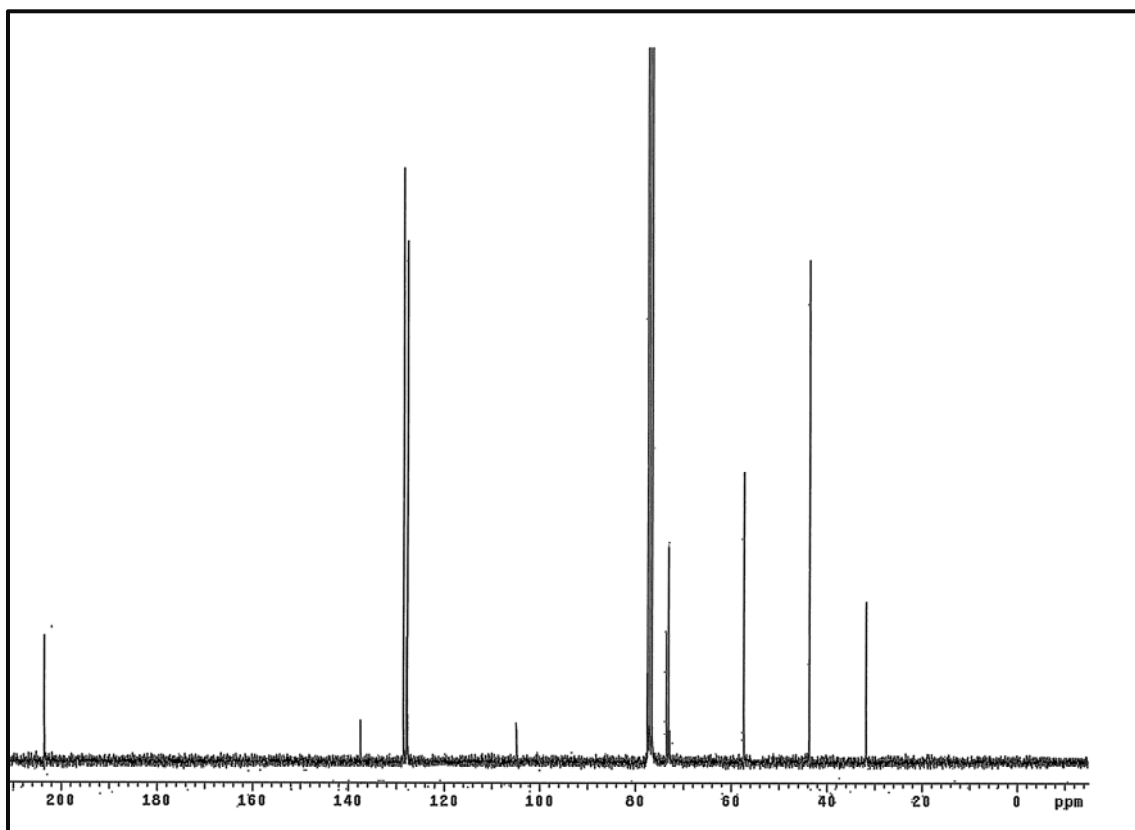
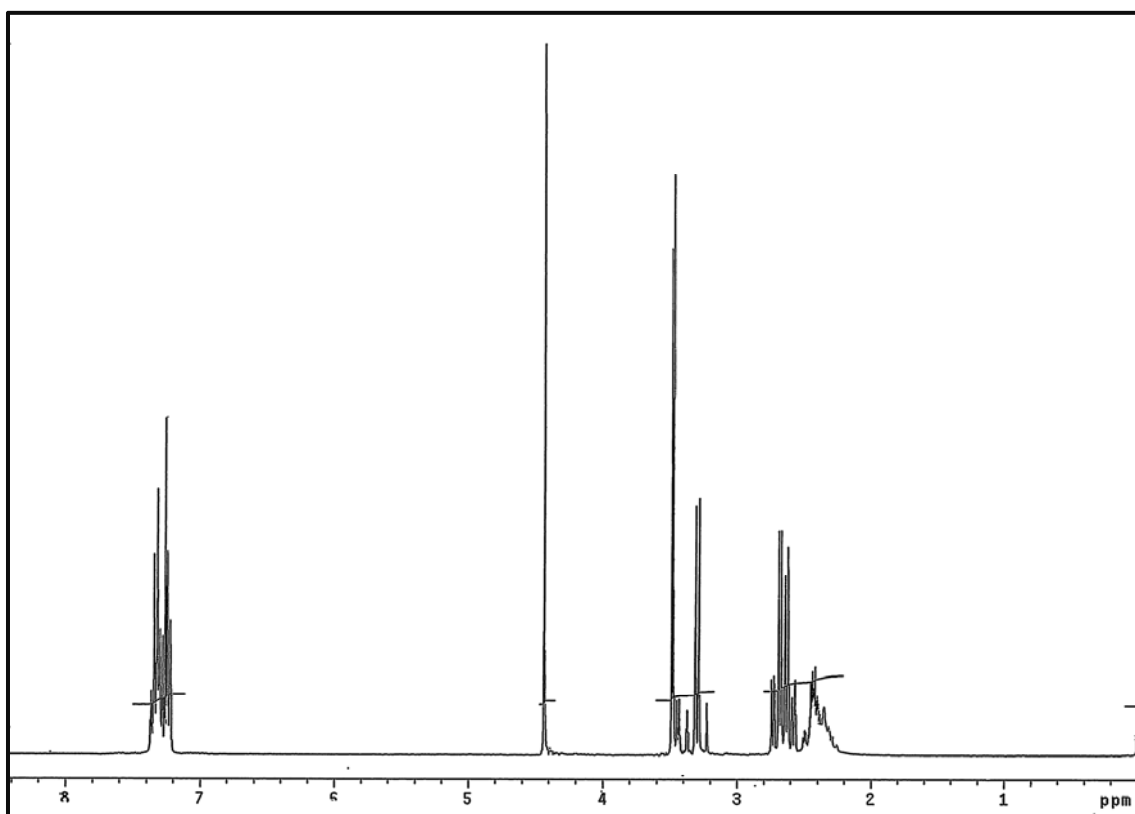
EM (IQ):  $m/z$  (%)= 233 (62); 181 (40); 119 (27); 110 (34); 91 (100).

Análisis Elemental :

Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$  (%): C= 72,11; H= 6,96.

Encontrado: C= 72,15; H= 6,84.

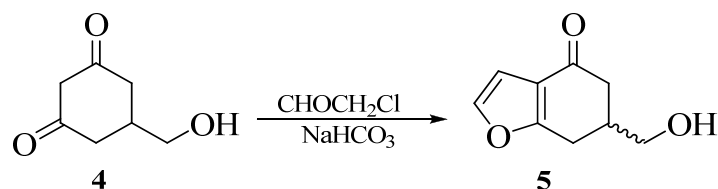






#### 4.5.- CICLACIÓN Y OBTENCIÓN DE LOS TRES SISTEMAS HETEROCÍCLICOS.

##### 4.5.1.- Preparación de la 6-(Hidroximetil)-6,7-dihidrobenzo[b]furan-4(5H)-ona, **5**.



En un matraz de reacción de dos bocas provisto de agitación magnética y embudo de adición se disolvió el cloroacetaldehído (1,01 mL, 50% solución) y  $\text{NaHCO}_3$  (0,63 g, 7,53 mmol) en agua (5 mL) a 0-5°C. Sobre esta mezcla se adicionó una solución acuosa de la dicetona **4** (0,90 g, 6,33 mmol en 6 mL de agua) gota a gota (0,4 mL/minuto) con agitación. A continuación la mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante 12 horas. Transcurrido este tiempo, la acidez de la reacción se encontró entre pH = 6-9. A la mezcla se le añadió AcOEt (5 mL) y la solución resultante se acidificó con HCl 10% hasta pH = 1 y se dejó agitando durante una hora. Pasado este tiempo la capa orgánica se separó y se lavó con solución acuosa de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  10%, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró a sequedad rindiendo 0,73 g de un aceite que se purificó por cromatografía en columna empleando como eluyente AcOEt: Hexano 4:1, obteniéndose 0,61 g de un sólido blanco de características oleosas que se identificó como el compuesto **5**.

P.F. = 37-39 °C

Rto. = 60%

IR:  $\nu_{\text{máx}}$  = 3394 (-OH), 2939, 1658 (-CO-).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2,37-2,43 (m, 1H,  $1\text{H}_5$ ); 2,50-2,60 (m, 2H,  $1\text{H}_5$  y  $1\text{H}_7$ ); 2,75 (dd, 1H,  $J$  = 17,2 y 9,4 Hz,  $1\text{H}_7$ ); 3,01 (dd,  $J$  = 17,2 y 4,8 Hz,  $\text{H}_6$ ); 3,66-3,70 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-OH}$ ); 6,63 (d, 1H,  $J$  = 1,9 Hz,  $\text{H}_2$ ); 7,31 (d, 1H,  $J$  = 1,8 Hz,  $\text{H}_3$ ) ppm.

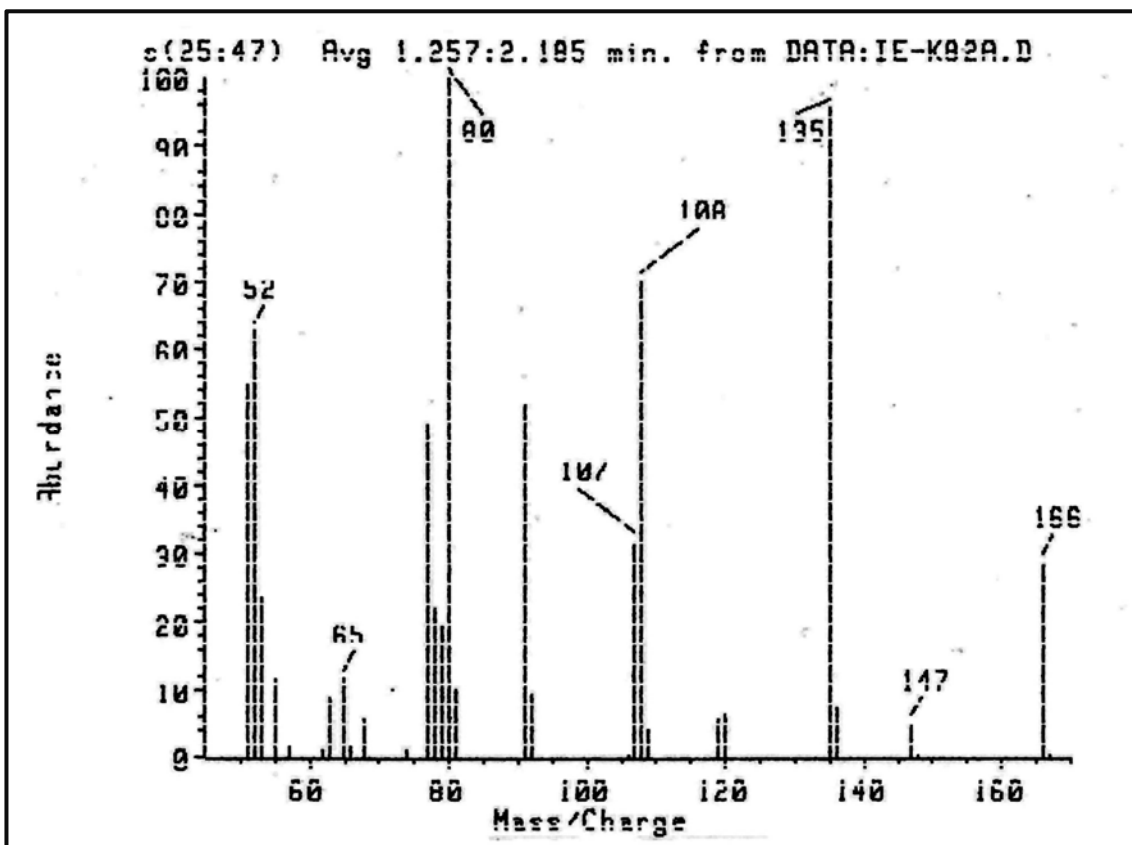
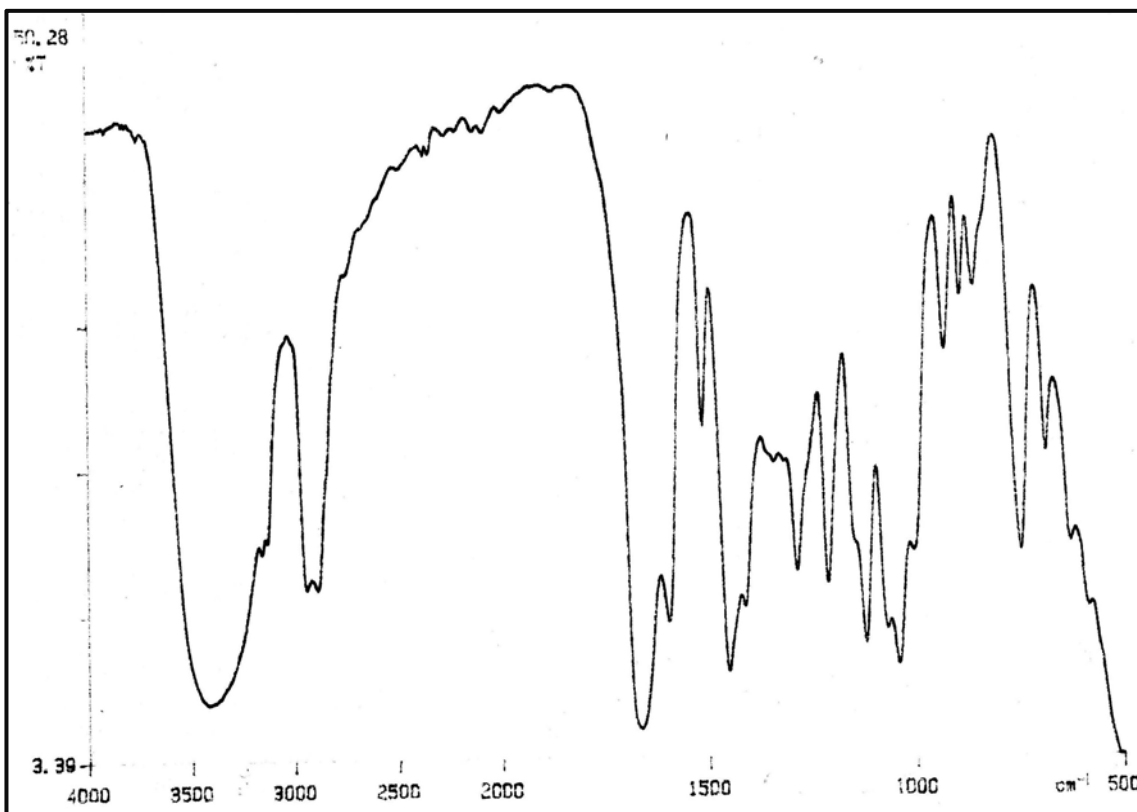
$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 26,6 ( $\text{C}_7$ ); 38,4 ( $\text{C}_6$ ); 40,9 ( $\text{C}_5$ ); 65,8 ( $\text{-CH}_2\text{-OH}$ ); 106,7 ( $\text{C}_3$ ); 121,2 ( $\text{C}_{3a}$ ); 143,6 ( $\text{C}_2$ ); 167,3 ( $\text{C}_{7a}$ ); 194,8 (-CO-) ppm.

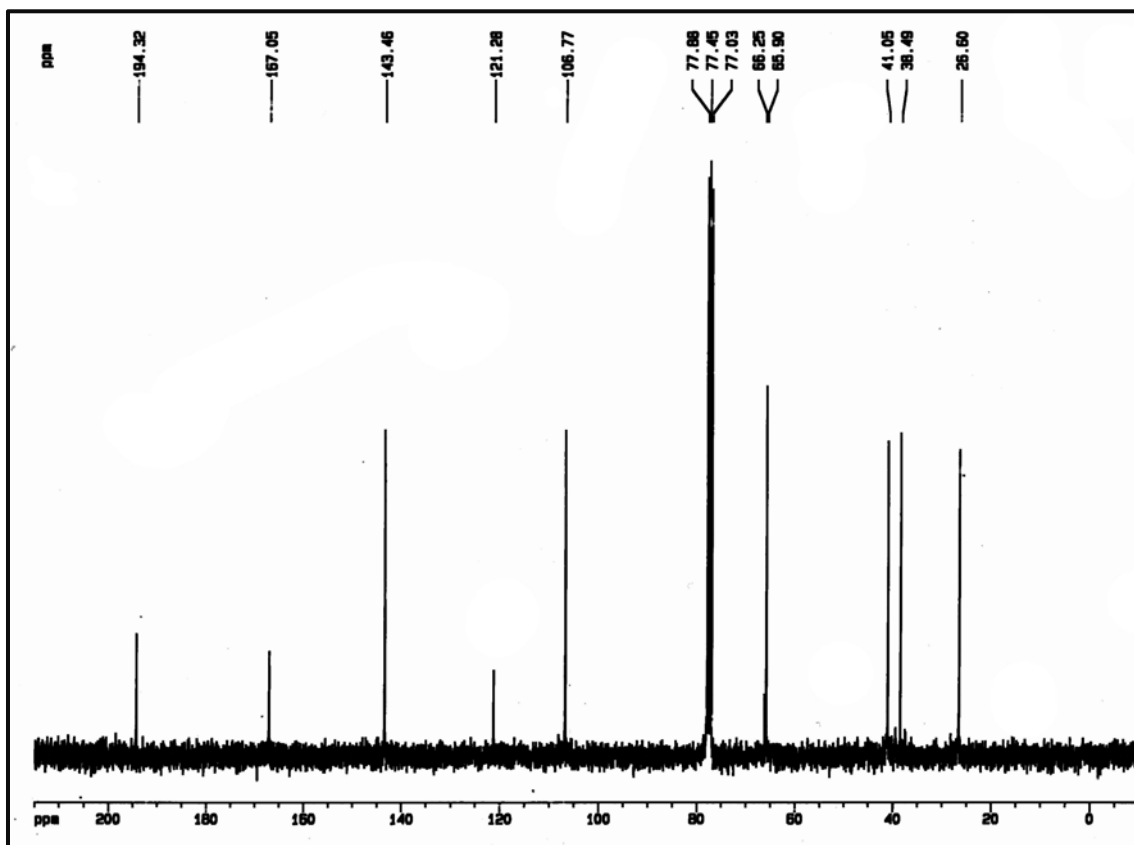
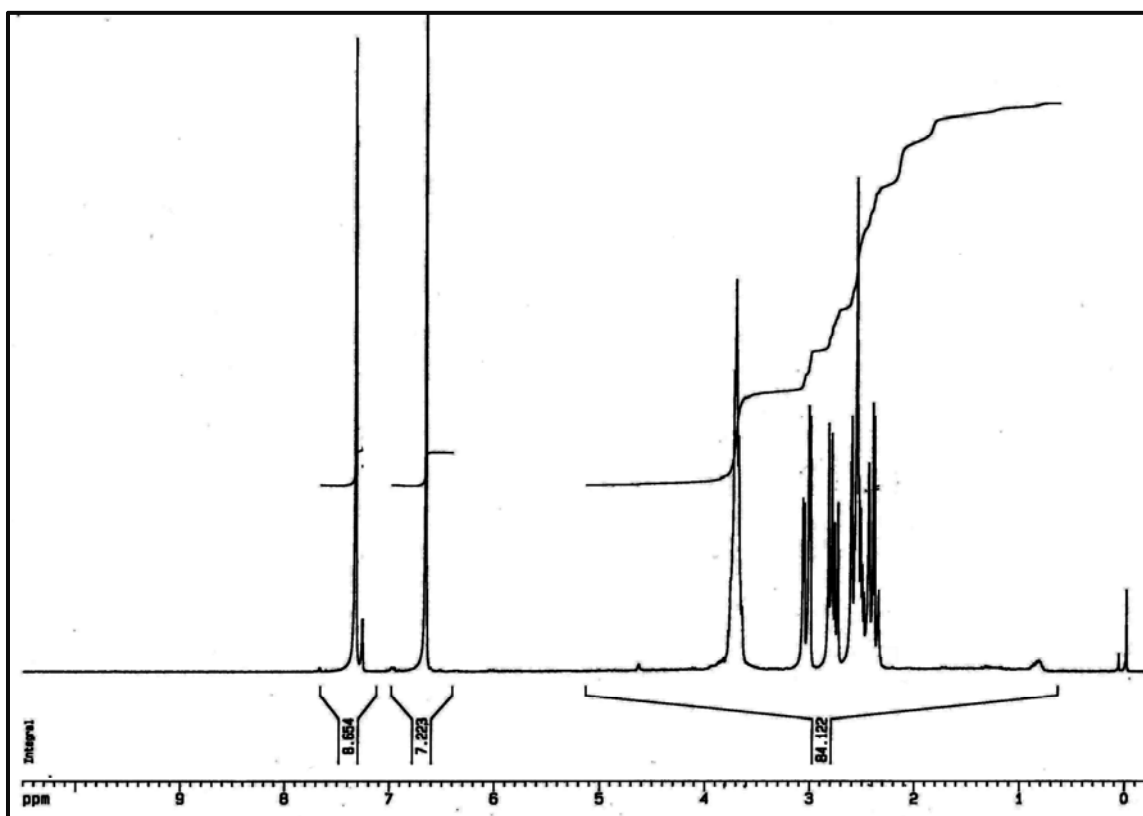
EM (IE):  $m/z$  (%)= 166 (M, 100%), 135 (13%), 108 (12%), 91 (62%), 71(47%), 49 (57%).

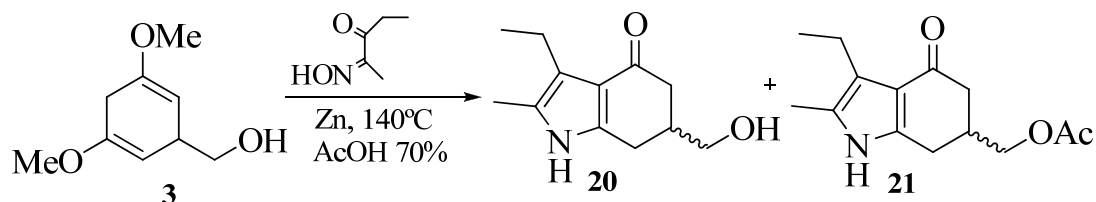
Análisis Elemental:

Calculado para  $C_9H_{10}O_3$  (%): C= 65,05; H= 6,06; O= 28,88.

Encontrado: C= 65,12; H= 6,12; O= 28,76.

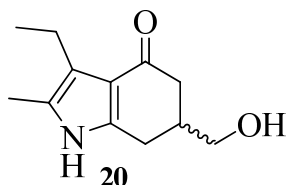




**4.5.2- Síntesis de la 3-Etil-6-(hidroximetil)-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5H)-ona, 20 y la 3-Etil-6-(acetoximetil)-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5H)-ona, 21.**

En un matraz fondo redondo de dos bocas provisto de refrigerante de reflujo y agitación magnética, se calentó a reflujo durante 15 minutos una disolución del enol éter **3** (1,95 g, 1,15 moles) en ácido acético al 70% (23 mL); seguidamente se llevó a temperatura ambiente y se adicionó Zn (2,25 g; 3,44 moles) y una solución de la 2-isonitroso-3-pentanona (1,32 g; 1.15 moles) en ácido acético 70% (12mL). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente y a continuación se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> apareciendo un precipitado correspondiente a Zn(OAc)<sub>2</sub> que se separó por filtración a vacío, el filtrado se rotó y el residuo se disolvió en agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, las capas orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se llevaron a sequedad rindiendo 2,98 g de un sólido amarillo que se purificó por cromatografía en columna empleando como eluyente AcOEt: Hex en proporción 2:3, obteniendo 0,84 g (43%) del alcohol **20** y 0,69 g (35%) del acetato **21**.

**4.5.2.1. Obtención de la 3-Etil-6-(hidroximetil)-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5H)-ona, 20**



P.F.= 181-183°C (Hexano/ AcOEt), sólido blanco;

IR (KBr):  $\nu_{\text{máx}}$  = 3420 (-OH), 3234 (>N-H), 1623 (C=O cetona), 1478  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 1,09 (t, 3H,  $J=7,4$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$ ); 2,13 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-C}<$ ); 2,27-2,55 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ); 2,58-2,69 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$ ); 2,86-2,93 (dd, 1H,  $J=16,1$ ; 4,0 Hz,  $\text{1H}_7$ ); 3,34-3,38 (m, 1H,  $\text{H}_6$ ); 3,59-3,71 (dd, 1H,  $J=16,1$ ; 3,8 Hz,  $\text{1H}_7$ ); 4,86-5,03 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-OH}$ ); 7,93 (s, 1H,  $>\text{NH}$ ) ppm.

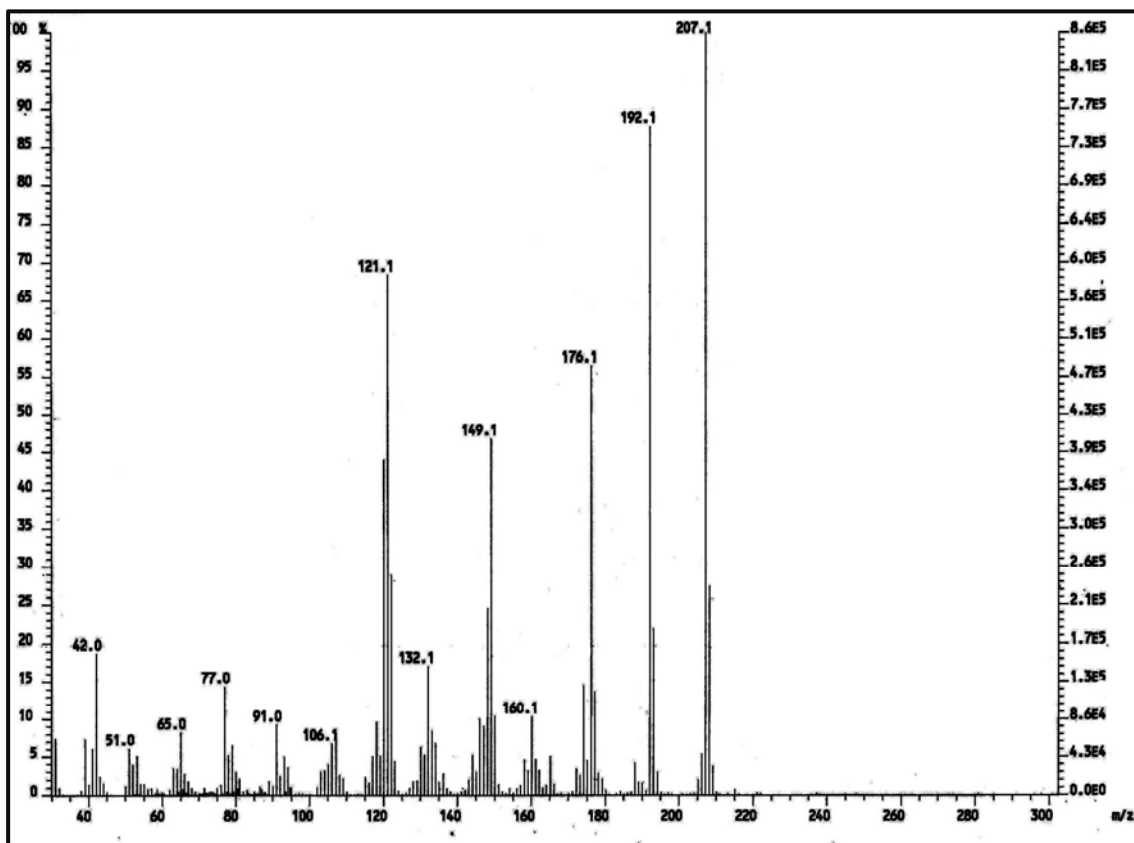
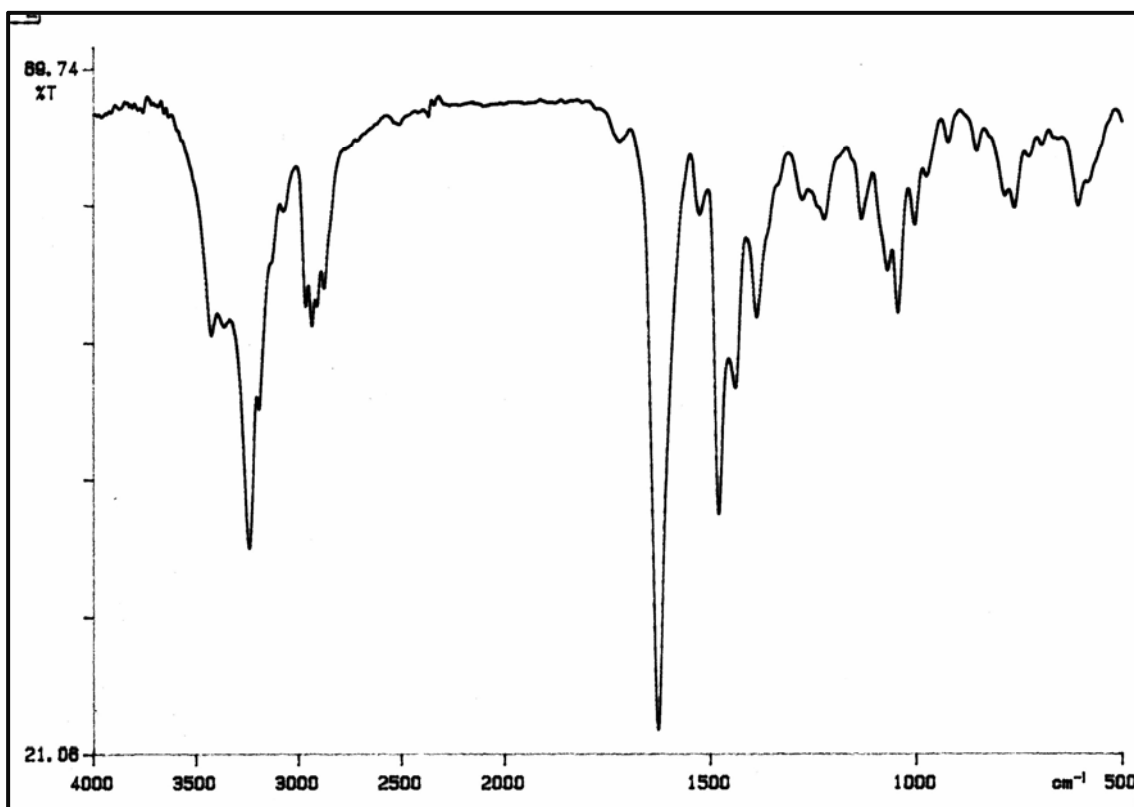
$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 10,5 ( $\text{CH}_3\text{-C}<$ ); 16,4 ( $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$ ); 19,4 ( $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$ ); 27,1 ( $\text{C}_7$ ); 41,4 ( $\text{C}_6$ ); 42,9 ( $\text{C}_5$ ); 66,9 ( $\text{-CH}_2\text{OH}$ ); 119,1 ( $\text{C}_{3a}$ ); 121,7 ( $\text{C}_3$ ); 126,2 ( $\text{C}_2$ ); 144,8 ( $\text{C}_{7a}$ ); 196,9 ( $\text{-CO-}$ ) ppm.

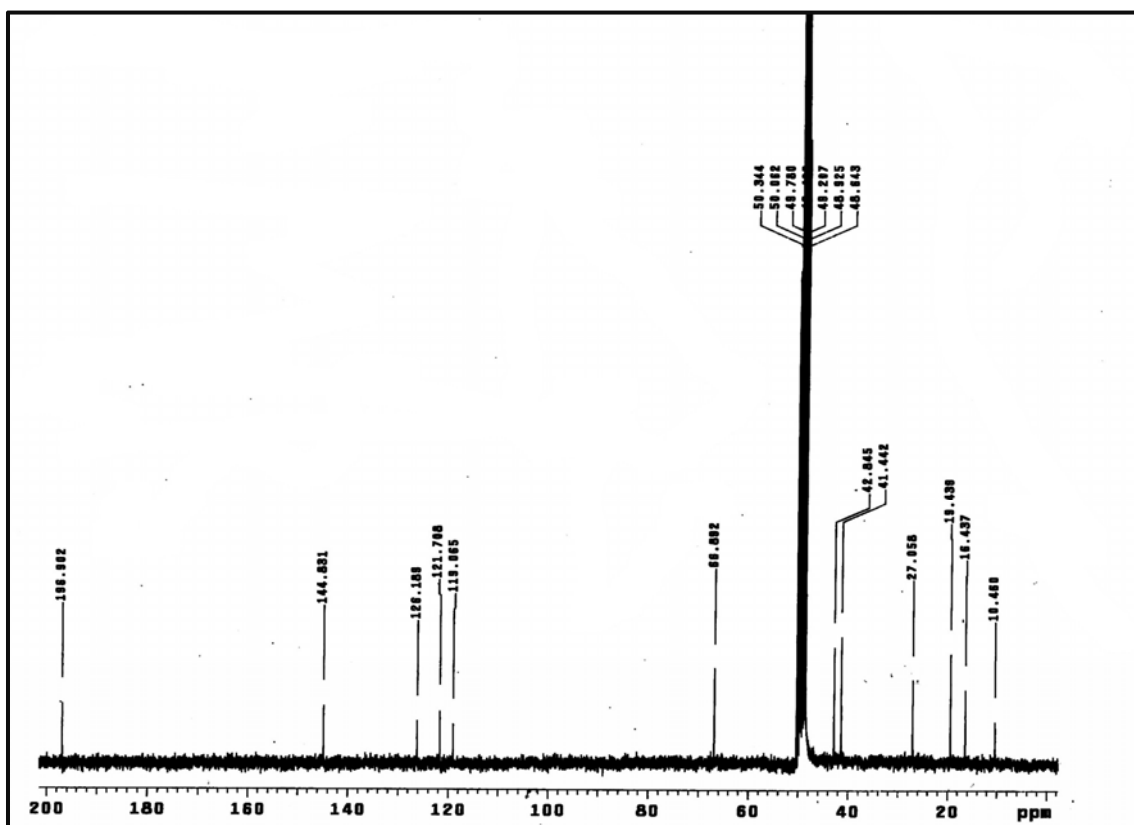
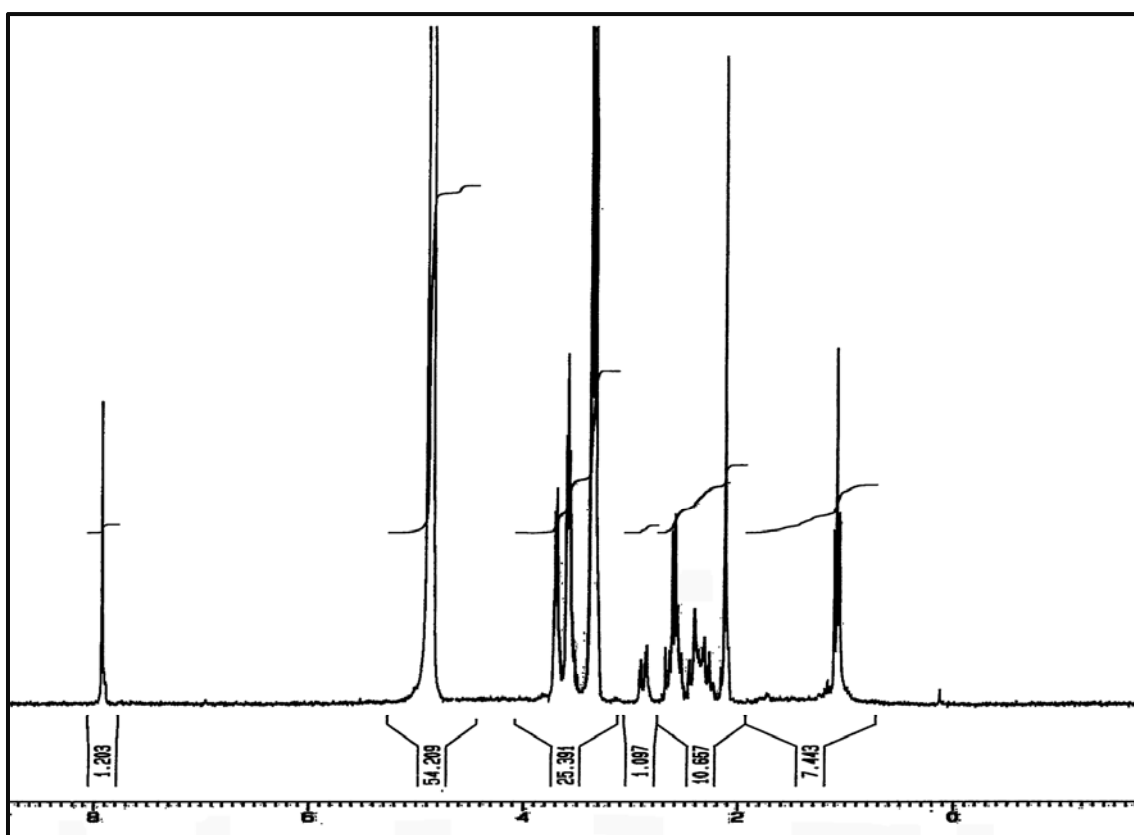
EM (IQ):  $m/z$  (%)= 207 (100), 192 (88), 176 (56), 149 (47), 121 (68), 91 (9), 77 (14).

Análisis Elemental:

Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2$  (%): C= 69,54; H= 8,27; N= 6,76.

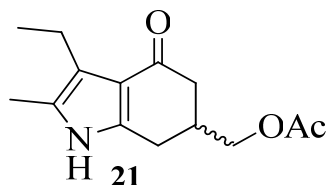
Encontrado: C= 69,91; H= 8,12; N= 6,41.







**4.5.2.2.- Obtención de la 3-Etil-6-(acetoximetil)-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5H)-ona, 21.**



P.F.= 148-151°C (benceno),(Sólido blanco).

IR (KBr):  $\nu_{\text{máx}}$  = 3235 (>N-H), 1735(C=O éster), 1624 (C=O cetona), 1531 (C=C), 1475  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 1,1 (t, 3H,  $J$ = 7,4 Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$ ); 2,06 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-COO-}$ ); 2,14 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-C}<$ ); 2,20-2,35 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ); 2,48-2,67 (m, 4H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$ ,  $\text{H}_6$ , 1 $\text{H}_7$ ); 2,81-2,87 (m, 1H, 1 $\text{H}_7$ ); 4,08 (d, 2H,  $J$ = 5,6 Hz,  $\text{CH}_2\text{-O-CO-}$ ); 8,57 (s, 1H, >NH) ppm.

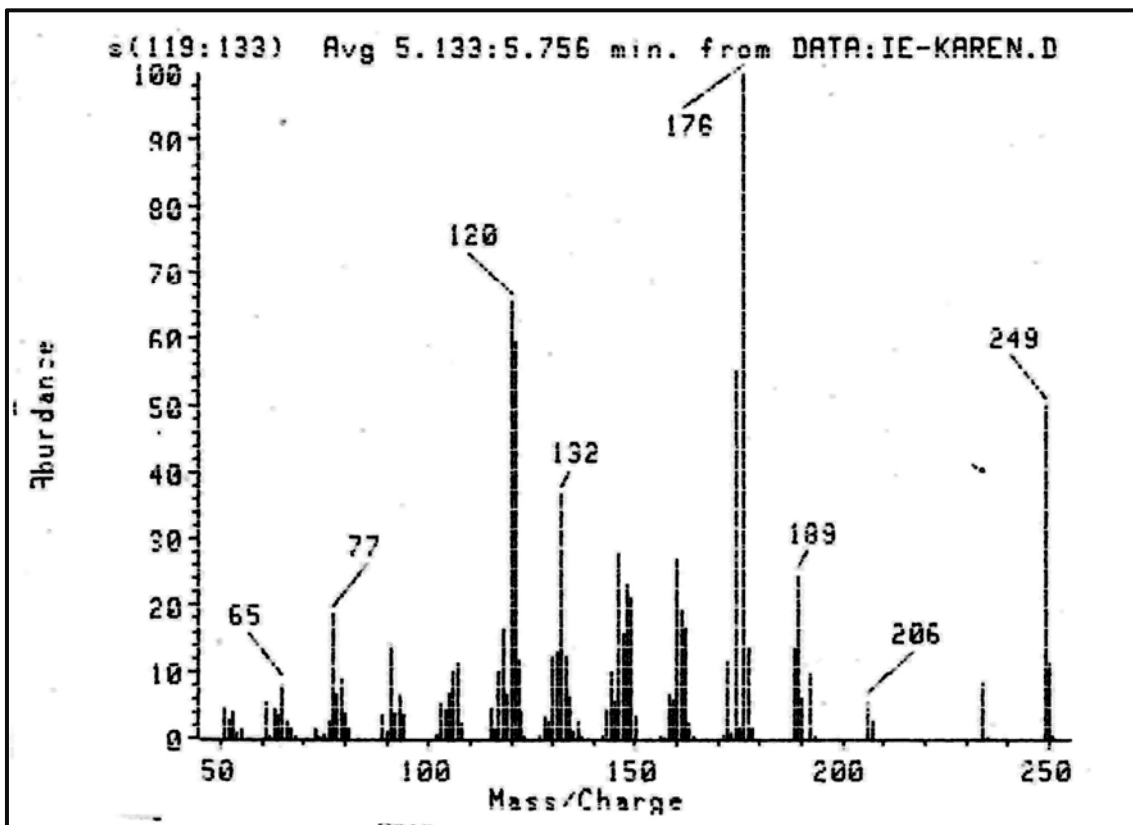
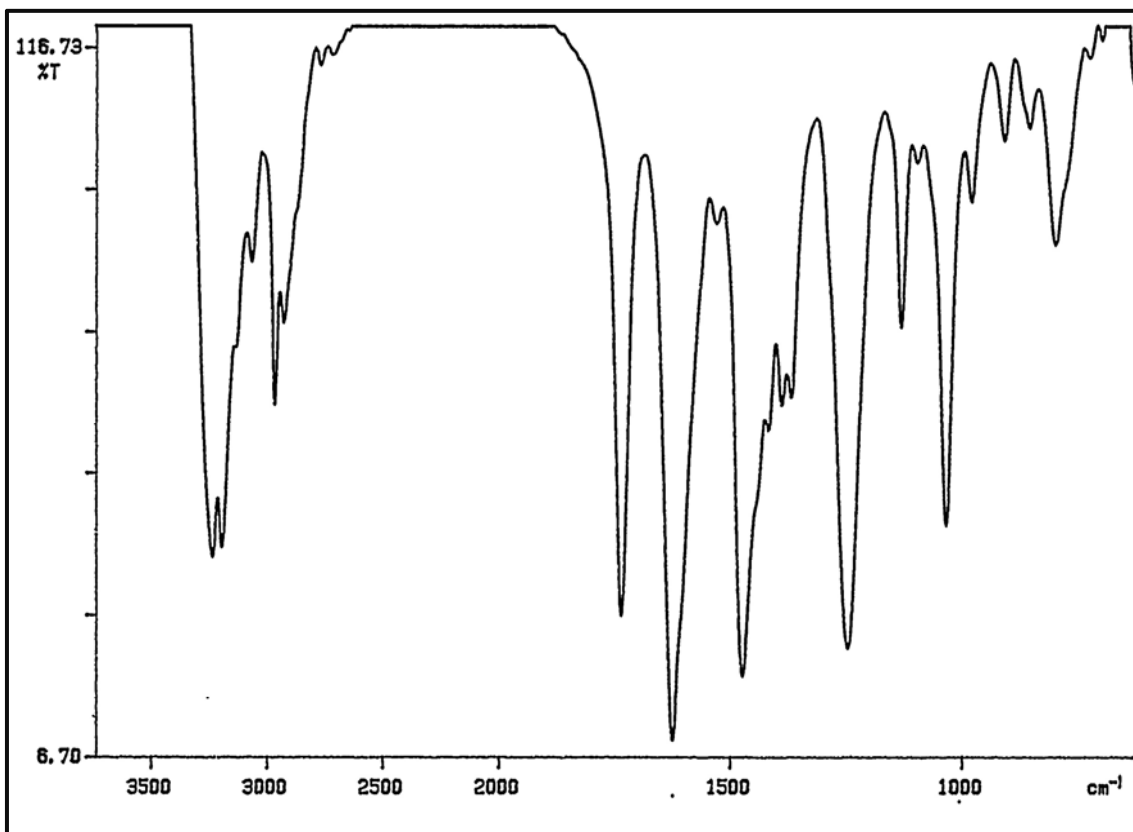
$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 10,7 ( $\text{CH}_3\text{-C}<$ ); 15,8( $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$ ); 18,4 ( $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$ ); 21,2 (-O-CO- $\text{CH}_3$ ); 26,5 ( $\text{C}_7$ ); 36,4 ( $\text{C}_6$ ); 41,9 ( $\text{C}_5$ ); 67,6 ( $\text{CH}_2\text{-O-CO-}$ ); 118,5 ( $\text{C}_{3a}$ ); 121,1 ( $\text{C}_3$ ); 124,7 ( $\text{C}_2$ ); 140,9 ( $\text{C}_{7a}$ ); 171,4 (-O- $\text{CO-CH}_3$ ); 193,2 (- $\text{CO-}$ ), ppm.

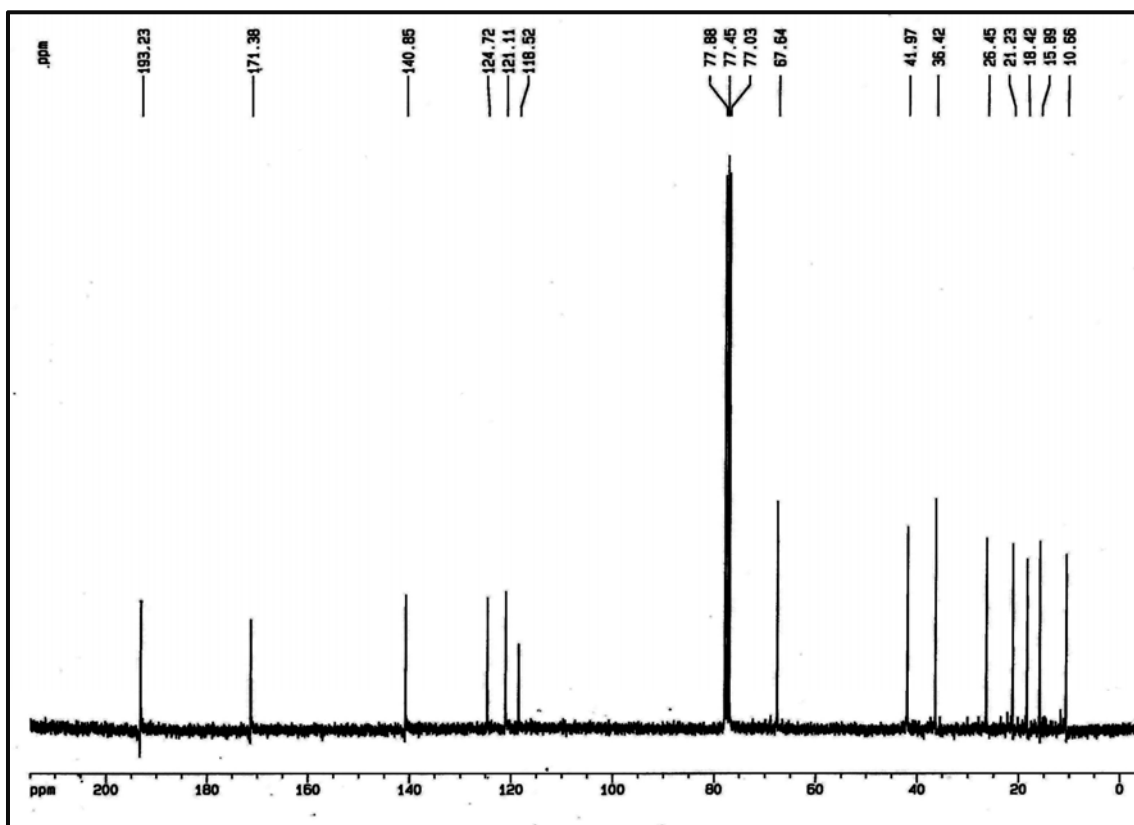
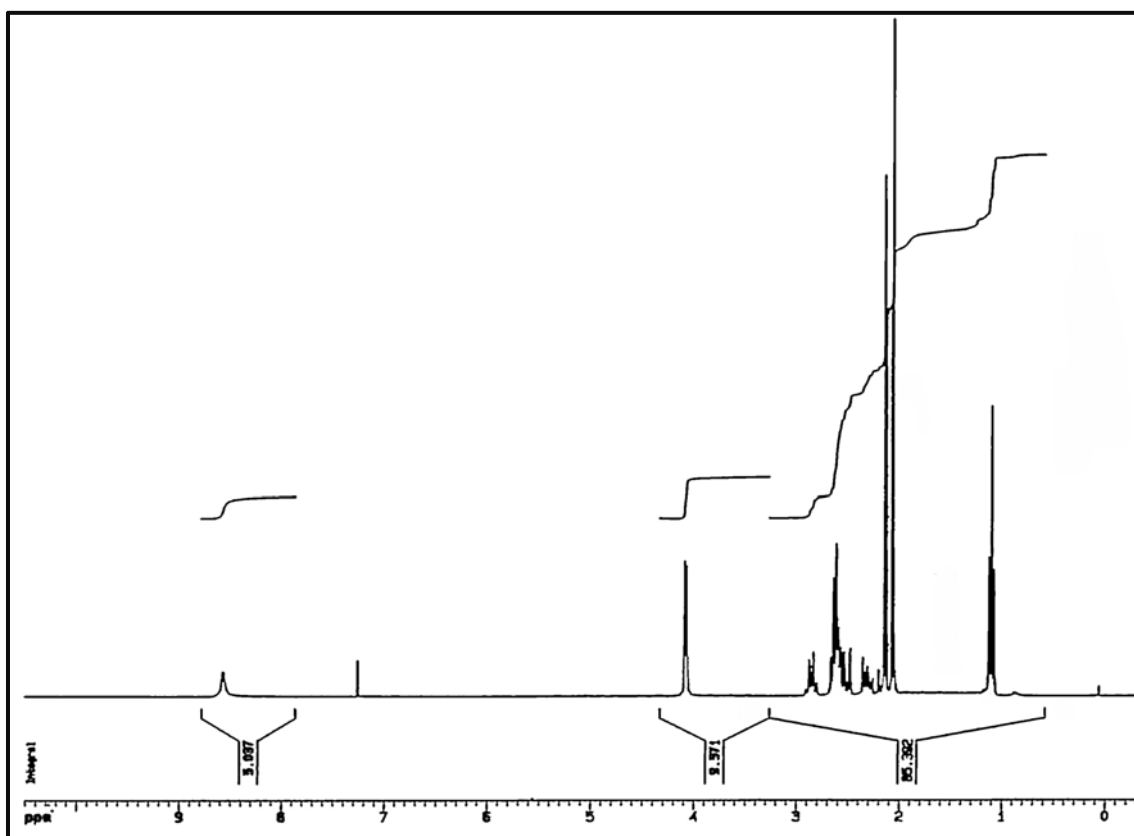
EM (IE):  $m/z$  (%)= 249 (50), 206 (5), 189 (24), 176 (100), 132 (37), 120 (66).

Análisis Elemental:

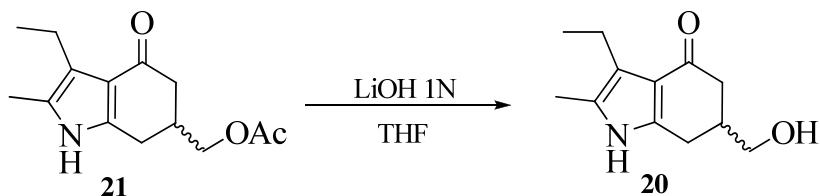
Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$  (%): C= 67,45; H= 7,68; N= 5,62.

Encontrado: C= 67,80; H= 7,60; N= 5,39.



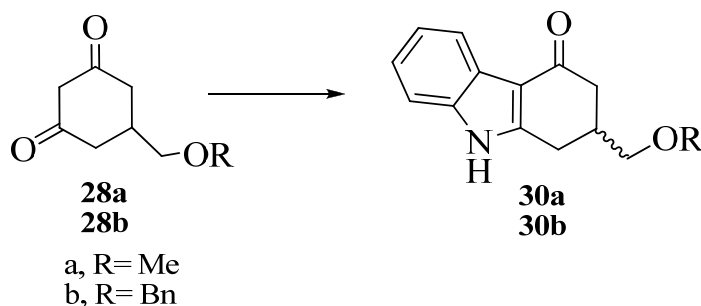


**4.5.2.2.a.- Desacetilación de la 3-Etil-6-(acetoximetil)-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5H)-ona, **21**: Obtención del alcohol, **20**.**

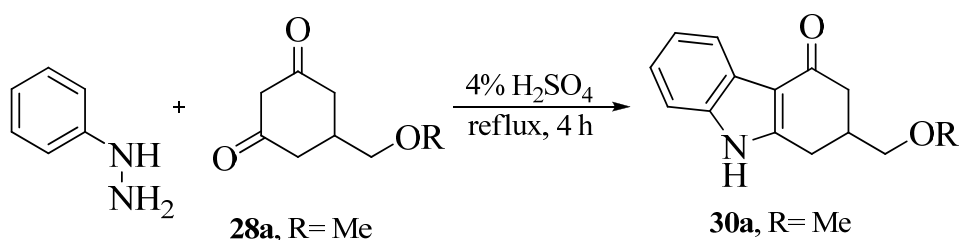


En un matraz fondo redondo se adicionó poco a poco una solución de LiOH 1N (2 mL) sobre una disolución de la 6-(acetoximetil)-3-etil-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5H)-ona, **21** (0,20 g; 0,806 mmol) en DME (30 mL). La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 8 horas y a continuación, una vez a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a vacío rindiendo 0,298 g de un sólido amarillo claro el cual fue purificado por cromatografía en columna empleando como eluyente AcOEt:hexano 4:1, obteniéndose 0,15 g (72%) de un sólido beige claro identificado por sus datos espectroscópicos como el compuesto **20**.

**4.5.3.- CICLACIÓN Y OBTENCIÓN DEL SISTEMA CARBAZOL. Síntesis de 2-(Metoximetil)-1,2-dihidrocarbazol-4(3H)-ona (30a) y 2-(Benciloximetil)-1,2-dihidrocarbazol-4(3H)-ona (30b).**



**4.5.3.1.-MÉTODO A: SÍNTESIS DE FISCHER DE INDOLES**



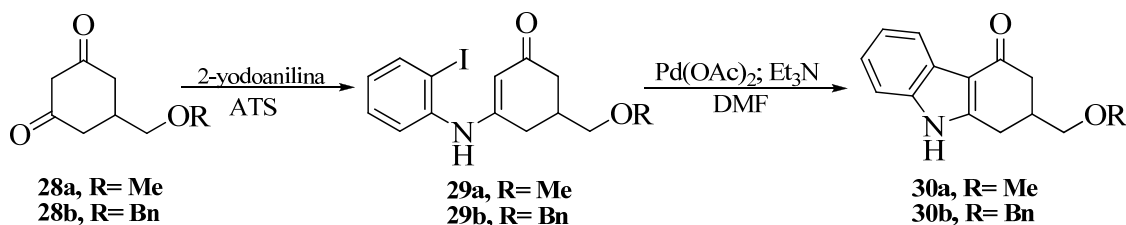
A una solución de fenilhidrazina (5 mL; 3,52 mmol) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 4% de (5 mL) se le añadió gota a gota una disolución de la 5-(Metoximetil)-1,3-ciclohexanodiona **28a** (0,6 g; 2,58 mmol) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 4% (5 mL) a 40 °C. La solución resultante fue refluida bajo atmósfera de argón durante 4 horas, se llevó a temperatura ambiente y la solución se basificó con una solución acuosa al 25% de NH<sub>3</sub> y se extrajo con AcOEt (3x 15 mL). La capa orgánica fue secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada y concentrada para dar un sólido marrón el cual se purificó por cromatografía en columna con AcOEt como eluyente, obteniendo 0,34 g (45%) de un sólido blanco identificado como **30a**.

#### **4.5.3.2.- MÉTODO B: CICLACIÓN CATALIZADA POR Cu<sup>+</sup>.**

##### **4.5.3.2.a.- Obtención de la 2-(Metoximetil)-1,2-dihidro-carbazol-4(3H)-ona, 30a**

A una suspensión del NaH (al 60% en aceite previamente lavado con hexano; 68 mg; 1,7 mmol) en DMF (1 mL) se le añadió gota a gota y bajo atmósfera de argón una solución de la dicetona **28a** (200 mg; 1,3 mmol) en DMF (1 mL), pasados 15 minutos, se añadió CuI (245 mg; 1,3 mmol) observándose una coloración verdosa; la mezcla de reacción se dejó agitando durante 15 minutos más y seguidamente se añadió la 2-iodoanilina (187 mg; 0,85 mmol), la reacción se llevó a 120 °C durante 6 horas finalizado este tiempo se llevó a temperatura ambiente, se añadió agua (5 mL), acidificó hasta pH 6 y se extrajo éter (3 x 7 mL). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 5 mL), secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentró a presión reducida para obtener un aceite marrón que se purificó por cromatografía en columna empleando como mezcla eluyente AcOEt: Acetona (3:1), obteniendo 130 mg (45%) de un sólido blanco identificado como el compuesto **30a**.

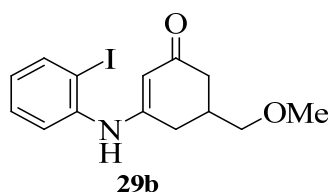
#### 4.5.3.3.- MÉTODO C: SÍNTESIS DE CARBAZOLES POR CICLACIÓN CATALÍTICA O REACCIÓN INTRAMOLECULAR DE HECK.



##### 4.5.3.3.a.- Obtención del compuesto 29a y 29b.

Para ambos compuestos se siguió el mismo procedimiento sintético, utilizando como producto de partida el éter metílico **28a** para obtener **29a**, o el éter bencílico **28b** para obtener **29b**.

##### 4.5.3.3.a.1.- 5-(Metoximetil)-3-(2-iodofenilamino)-ciclohex-2-enona, 29a.



Una mezcla de la dicetona **28a** (1,06 g, 6,77 mmol), 2-iodoanilina (1,56 g, 7,11 mmol) y una cantidad catalítica de ácido *p*-toluensulfónico en benceno (10 mL), fue refluida durante 24 horas empleando para ello un aparato *Dean-Stark*. Pasadas las 24 horas, la reacción se llevó a temperatura ambiente, concentró y al residuo obtenido se le añadió agua (20 mL) y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 x 25 mL); posteriormente se sumaron las fases orgánicas, secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtró y concentró dando 2,62 g de un aceite amarillo oscuro que se purificó por cromatografía en columna empleando como mezcla eluyente  $\text{AcOEt}:\text{Hex}$  en proporción 1:1, obteniéndose 1,75 g (72%) de **29a** como un sólido beige claro.

P.F.= 146,8-148,3 °C.

IR:  $\nu_{\text{máx}}$  = 3213 (>N-H), 1589 (C=O), 1565, 1529, 1429  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 2,14-2,23 (m, 1H, 1H<sub>4</sub>); 2,29-2,60 (m, 4H, 1H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>); 3,27-3,44 (m, 5H,  $\text{CH}_2\text{-OMe}$  y  $\text{-O-CH}_3$ ); 5,37 (s, 1H, H<sub>2</sub>); 6,00 (s, 1H, >NH); 6,89-6,96 (m,

2H, H<sub>4'</sub> y H<sub>6'</sub> del I-Ph-NH-); 7,32-7,35 (t, 1H, *J*= 4,1 Hz, H<sub>5'</sub> del I-Ph-NH-); 7,84 (d, 1H, *J*=8,0 Hz, H<sub>3'</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ= 32,8 (C<sub>5</sub>); 34,4 (C<sub>4</sub>); 39,2 (C<sub>6</sub>); 58,9 (-O-CH<sub>3</sub>); 75,6 (CH<sub>2</sub>-OMe); 95,5 (C<sub>2'</sub> del I-Ph-NH); 100,3 (C<sub>2</sub>); 125,9 (C<sub>6'</sub> del I-Ph-NH); 127,6 (C<sub>4'</sub> del I-Ph-NH); 129,1 (C<sub>5'</sub> del I-Ph-NH); 139,1 (C<sub>1'</sub> del I-Ph-NH); 139,5 (C<sub>3'</sub> del I-Ph-NH); 160,2 (C<sub>3</sub>); 197,3 (C=O) ppm.

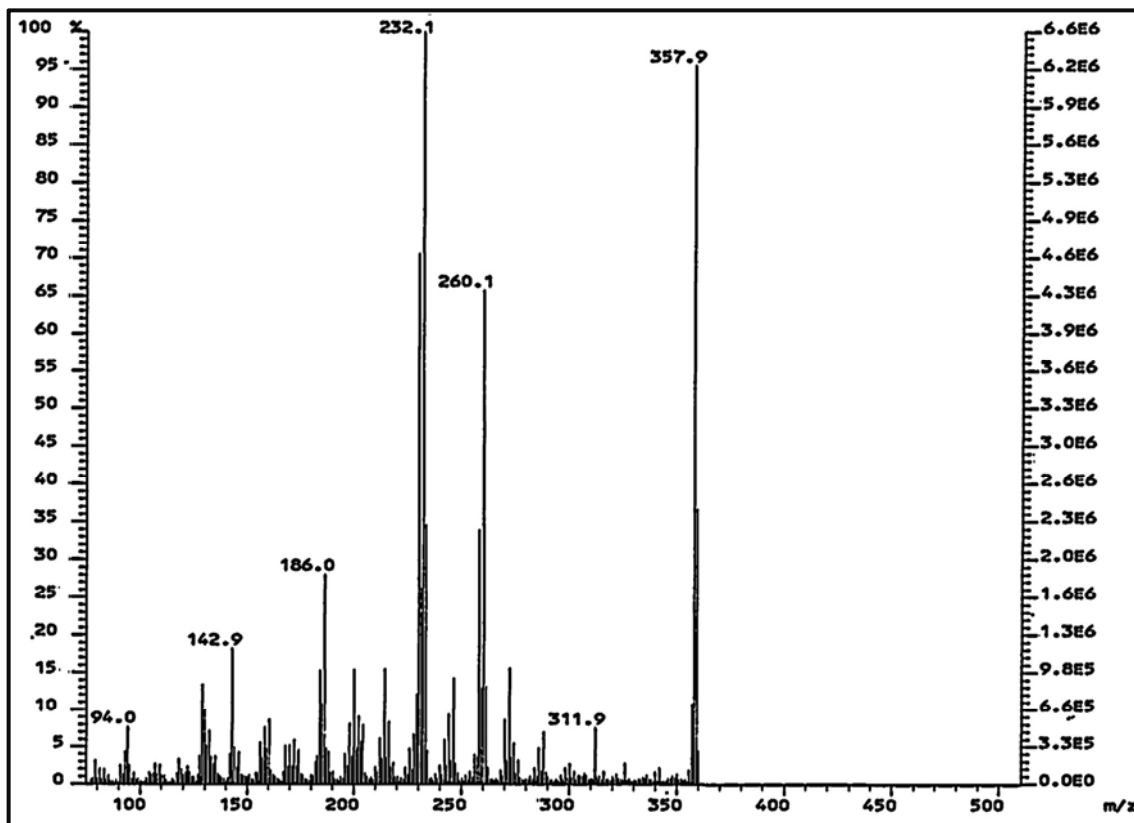
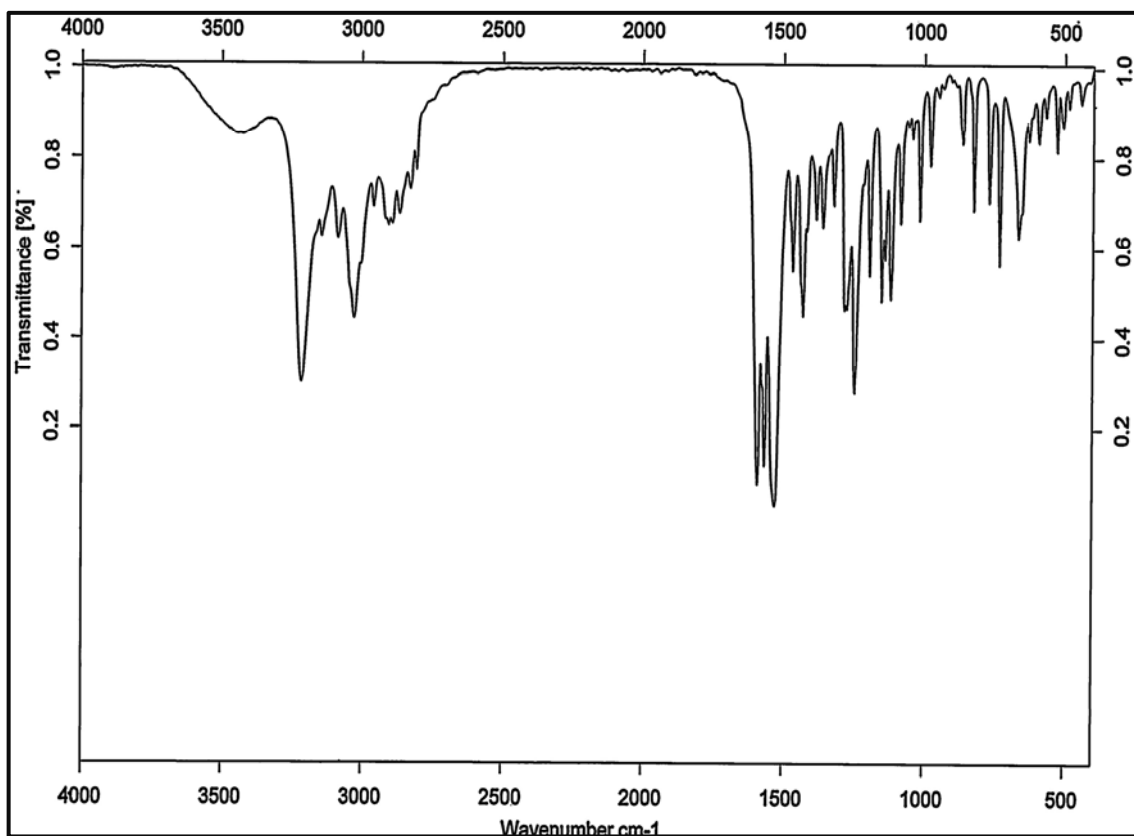
EM (IQ): *m/z* (%)= 357 (96); 311 (8); 232 (100); 186 (28).

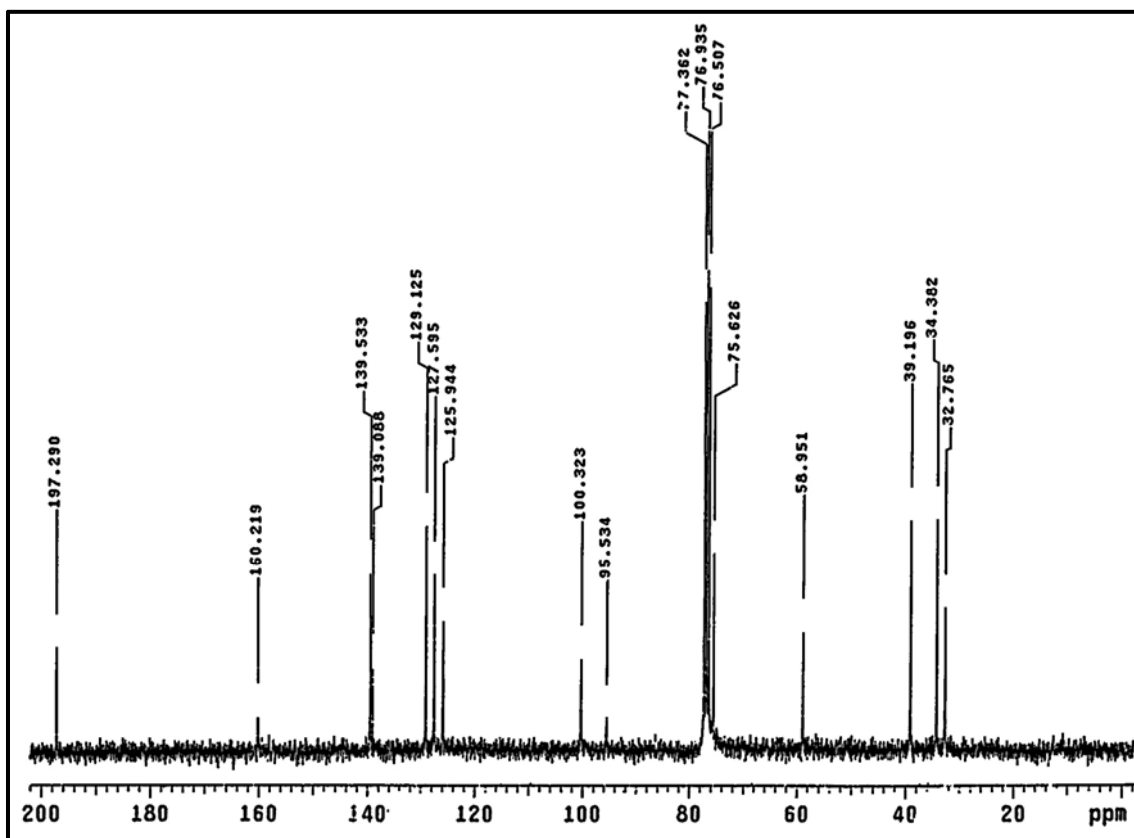
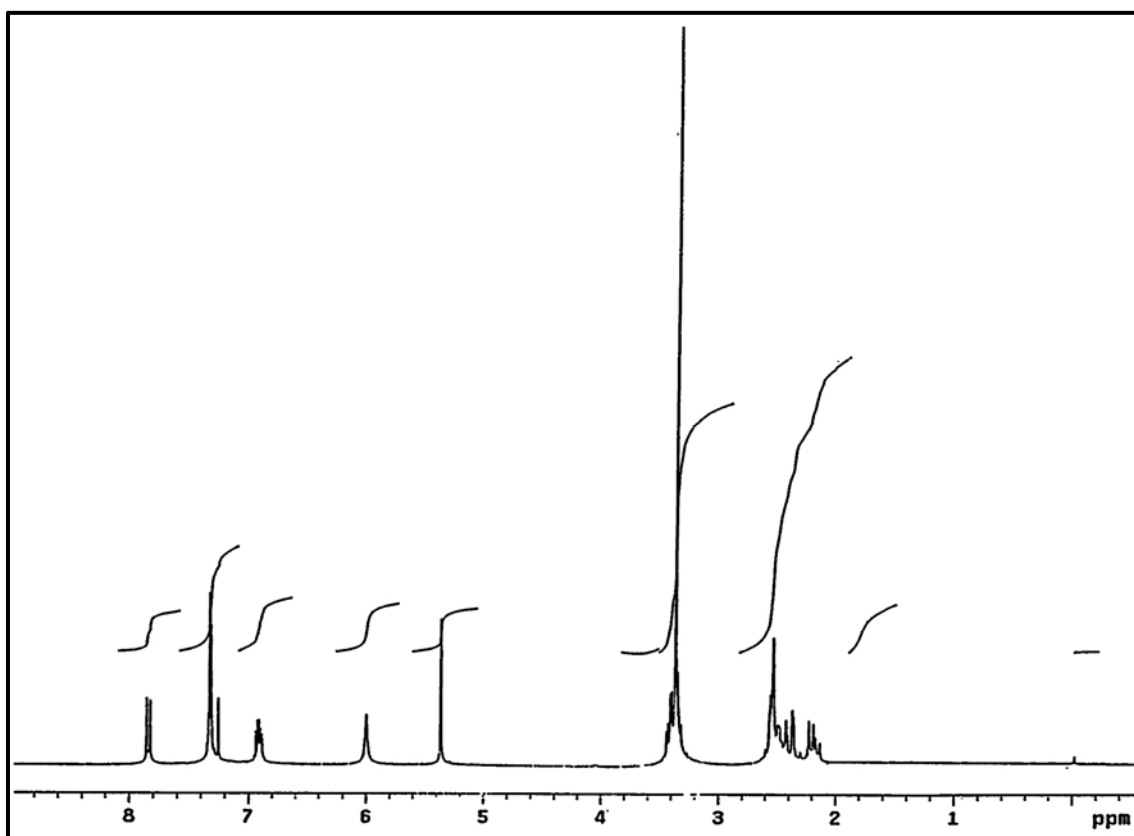
Análisis Elemental:

Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>INO<sub>2</sub> (%): C= 47,08; H=4,52; N= 3,92.

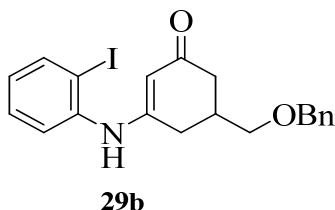
Encontrado: C= 46,97; H= 4,60; N= 3,83.







**4.5.3.3.a.2.- 5-(Benciloximetil)-3-(2-iodofenilamino)ciclohexen-2-ona, 29b.**



Rto.= 70%

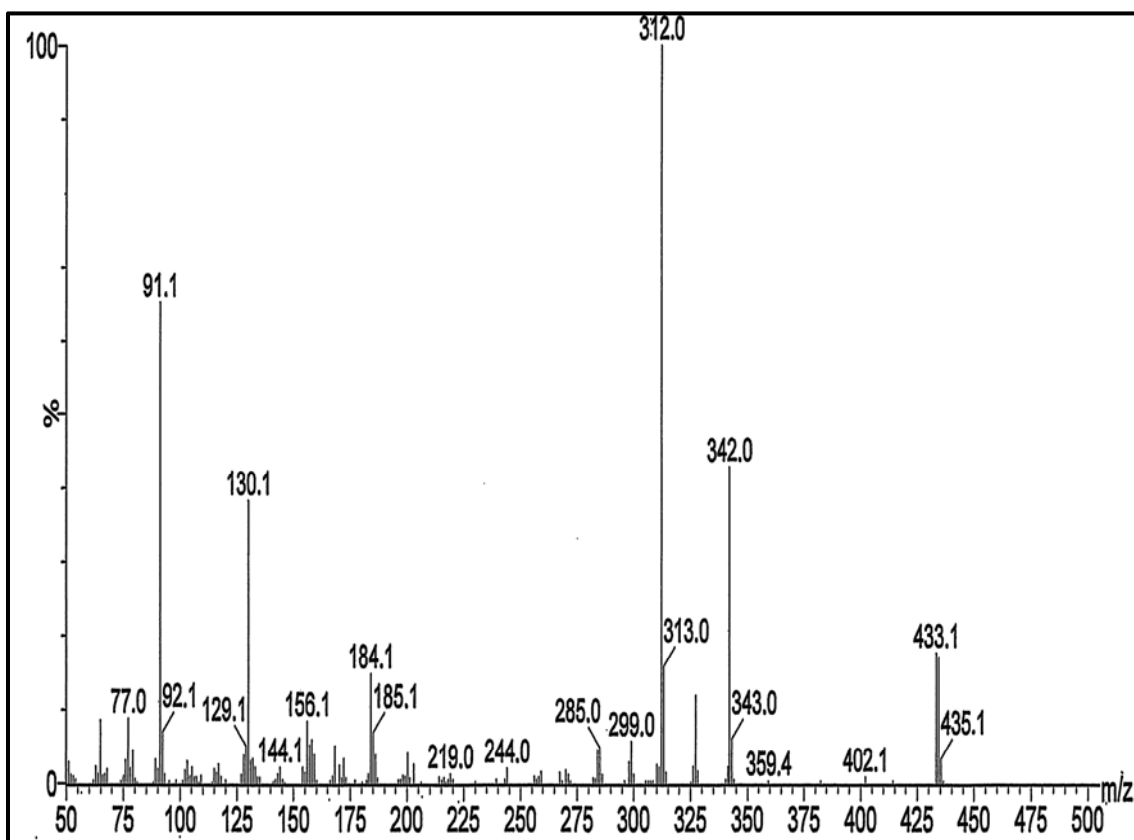
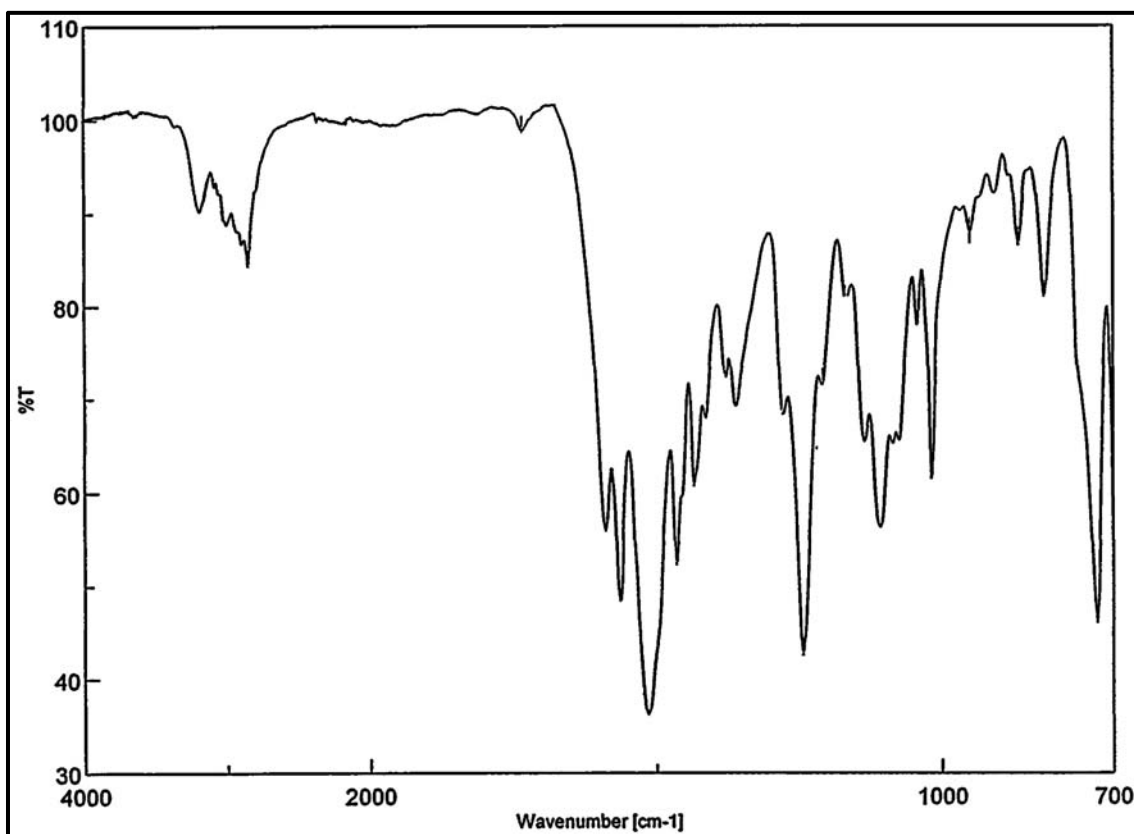
P.F.= Aceite ligeramente amarillo que solidificó con punto de fusión bajo 35-37 °C.

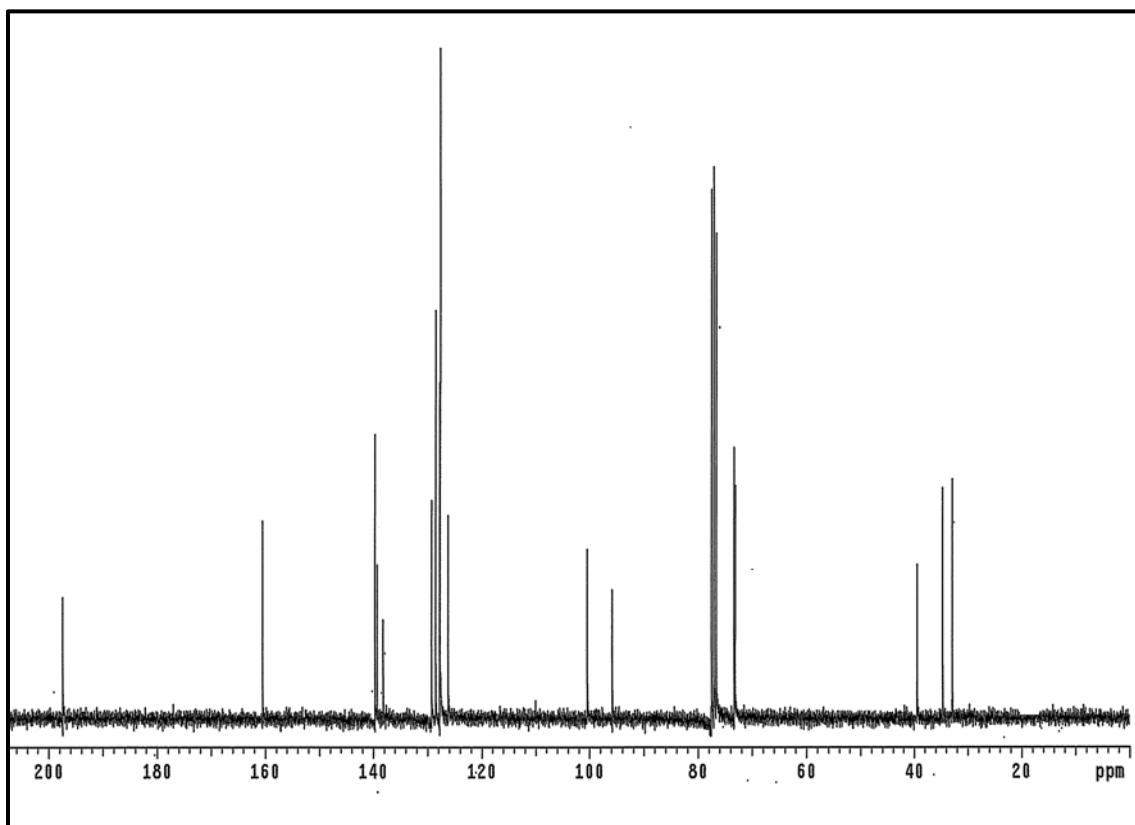
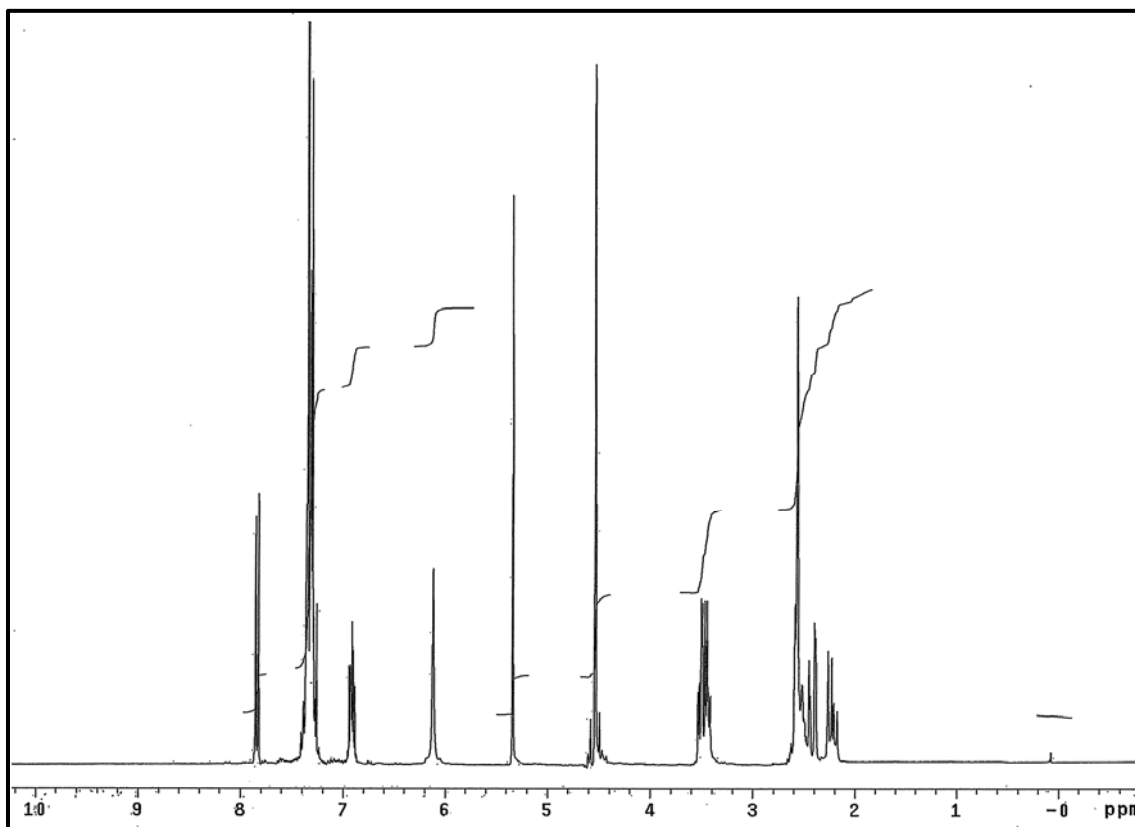
IR (film):  $\nu_{\text{máx}} = 3195$  (>N-H), 2853, 1588 (C=O cetona), 1563, 1464  $\text{cm}^{-1}$ .

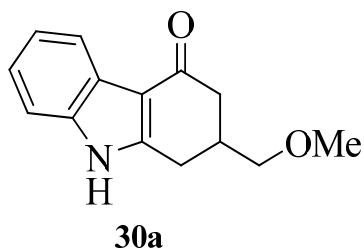
$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2,19$ - $2,28$  (m, 1H,  $\text{H}_5$ );  $2,44$  (d, 1H,  $J = 16,9$  Hz,  $1\text{H}_4$ );  $2,54$ - $2,58$  (m, 3H,  $1\text{H}_9$ ,  $2\text{H}_6$ );  $3,42$ - $3,56$  (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-OBn}$ );  $4,55$  (s, 2H,  $\text{O-CH}_2\text{-Ph}$ );  $5,40$  (s, 1H,  $\text{H}_2$ );  $5,85$  (s, 1H, >NH);  $6,89$ - $6,95$  (m, 2H,  $\text{H}_4'$  y  $\text{H}_6'$ );  $7,26$  (s, 1H,  $\text{H}_5'$ );  $7,33$ - $7,39$  (m, 5H,  $\text{H}_2''$  y  $\text{H}_6''$ ,  $\text{H}_3''$  y  $\text{H}_5''$  y  $\text{H}_4''$  de  $\text{O-CH}_2\text{-Ph}$ );  $7,85$  (d, 1H,  $J = 7,9$  Hz,  $\text{H}_3'$  de  $\text{I-Ph-NH-}$ ) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 32,8$  ( $\text{C}_5$ );  $34,6$  ( $\text{C}_4$ );  $39,4$  ( $\text{C}_6$ );  $73,1$  ( $-\text{O-CH}_2\text{-Ph}$ );  $73,2$  ( $-\text{CH}_2\text{-O-Bn}$ );  $95,8$  ( $\text{C}_2'$  del  $\text{I-Ph-NH}$ );  $100,4$  ( $\text{C}_2$ );  $126,2$  ( $\text{C}_2''$  y  $\text{C}_6''$  del  $-\text{O-CH}_2\text{-Ph}$ );  $127,6$  ( $\text{C}_6'$  del  $\text{I-Ph-NH}$ );  $127,7$  ( $\text{C}_4''$  del  $-\text{O-CH}_2\text{-Ph}$ );  $127,8$  ( $\text{C}_4'$  del  $\text{I-Ph-NH}$ );  $128,5$  ( $\text{C}_5'$  del  $\text{I-Ph-NH}$ );  $129,2$  ( $\text{C}_3''$  y  $\text{C}_5''$   $-\text{O-CH}_2\text{-Ph}$ );  $138,1$  ( $\text{C}_3'$  del  $\text{I-Ph-NH}$ );  $139,3$  ( $\text{C}_9'$  del  $\text{I-Ph-NH}$ );  $139,6$  ( $\text{C}_1''$   $-\text{O-CH}_2\text{-Ph}$ );  $160,5$  ( $\text{C}_3$ );  $197,4$  (C=O) ppm.

EM (IE):  $m/z$  (%)= 433 (18); 342 (43); 312 (100); 184 (15); 130 (38); 91 (65).





**4.5.3.3.b.- Obtención del compuesto 30a y 30b****4.5.3.3.b.1.- Obtención de la 2-(Metoximetil)-1,2-dihidro-carbazol-4(3H)-ona, 30a.**

En un tubo sellado se disolvió una mezcla del iodo derivado **29a** (0,500 g; 1,399 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,016 g; 0,069 mmol) y Et<sub>3</sub>N (244 μL; 1,749 mmol) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente por 30 minutos y posteriormente se llevo a 120 °C durante 16 horas. Se llevo a temperatura ambiente, filtró y concentró obteniéndose un sólido marrón oscuro que se purificó por cromatografía en columna empleando como mezcla eluyente AcOEt: Hex en proporción 2:1 y en gradiente, obteniéndose 0,284 g (89 %) de **30a** como un sólido blanco.

P.F.= 211,9-213,5°C

IR:  $\nu_{\text{máx}}$  = 3213 (>N-H), 1625 (C=O cetona), 1604 (C=C), 1475 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ = 2,49 (dd, 1H,  $J$ = 16,5 y 10,8 Hz, H<sub>1</sub>); 2,59-2,75 (m, 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>); 2,88 (dd, 1H,  $J$ = 16,7 y 9,7 Hz, H<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>); 3,10 (d.d, 1H,  $J$ = 16,3 y 4,5 Hz, H<sub>3</sub>), 3,37 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>); 3,38-3,49 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>); 7,20-7,29 (m, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>); 7,32-7,37 (m, 1H, H<sub>8</sub>); 8,19-8,22 (m, 1H, H<sub>5</sub>); 8,67 (s, 1H, N-H) ppm.

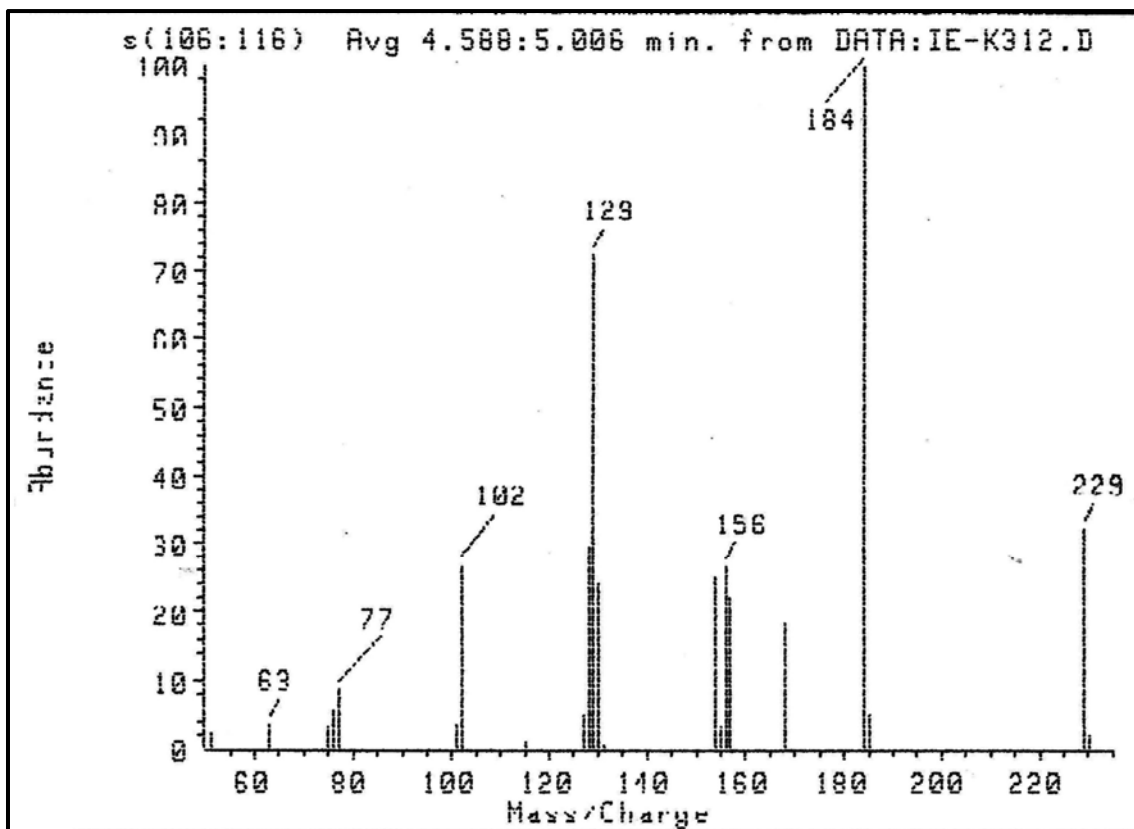
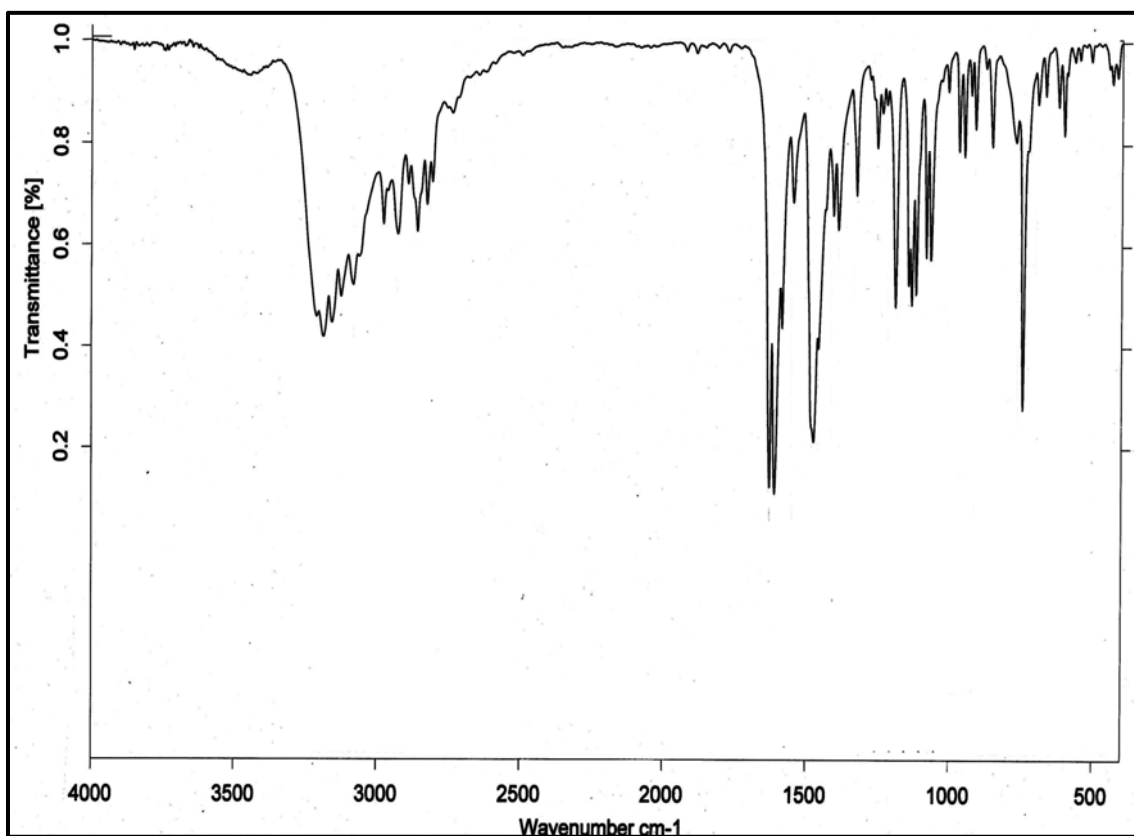
<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ = 26,6 (C<sub>1</sub>); 36,7 (C<sub>2</sub>); 41,1 (C<sub>3</sub>); 59,0 (O-CH<sub>3</sub>); 75,7 (CH<sub>2</sub>-OMe); 111,0 (C<sub>8</sub>); 113,1 (C<sub>4a</sub>); 121,4 (C<sub>5</sub>); 122,6 (C<sub>7</sub>); 123,3 (C<sub>6</sub>); 124,6 (C<sub>4b</sub>); 135,9 (C<sub>8a</sub>); 150,2 (C<sub>9a</sub>); 193,3 (C=O) ppm.

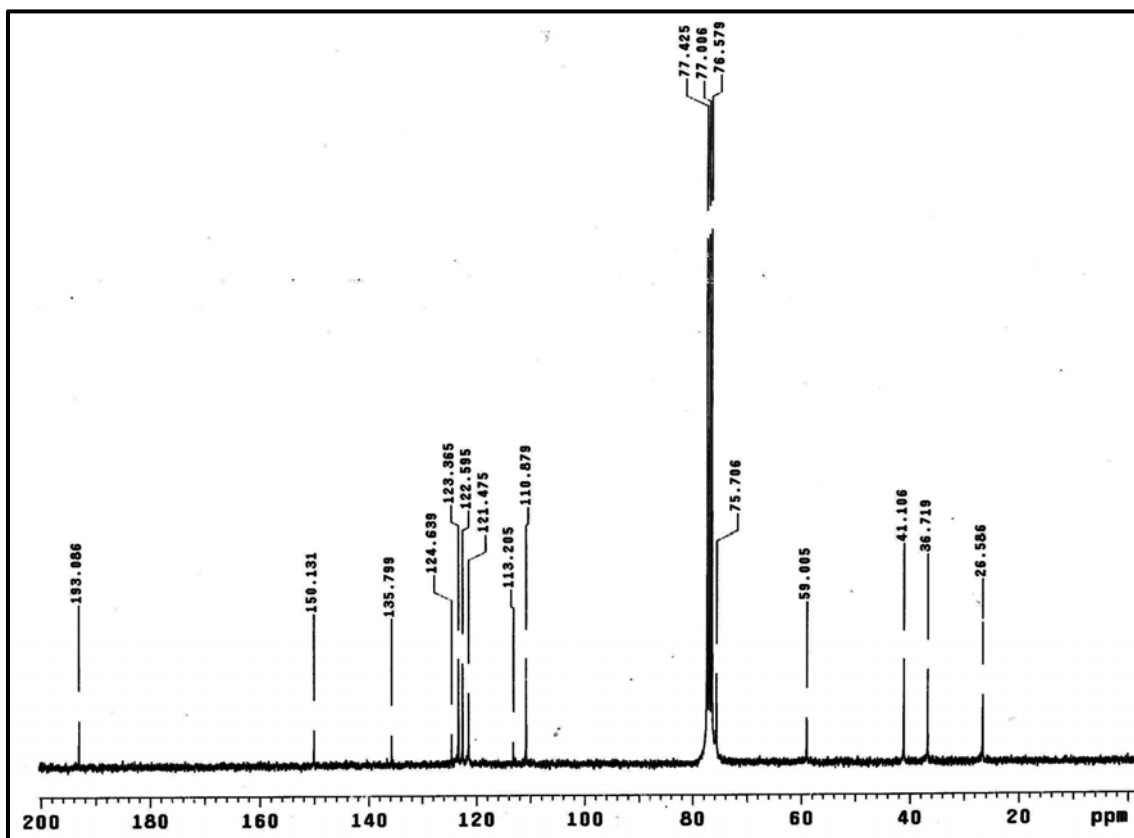
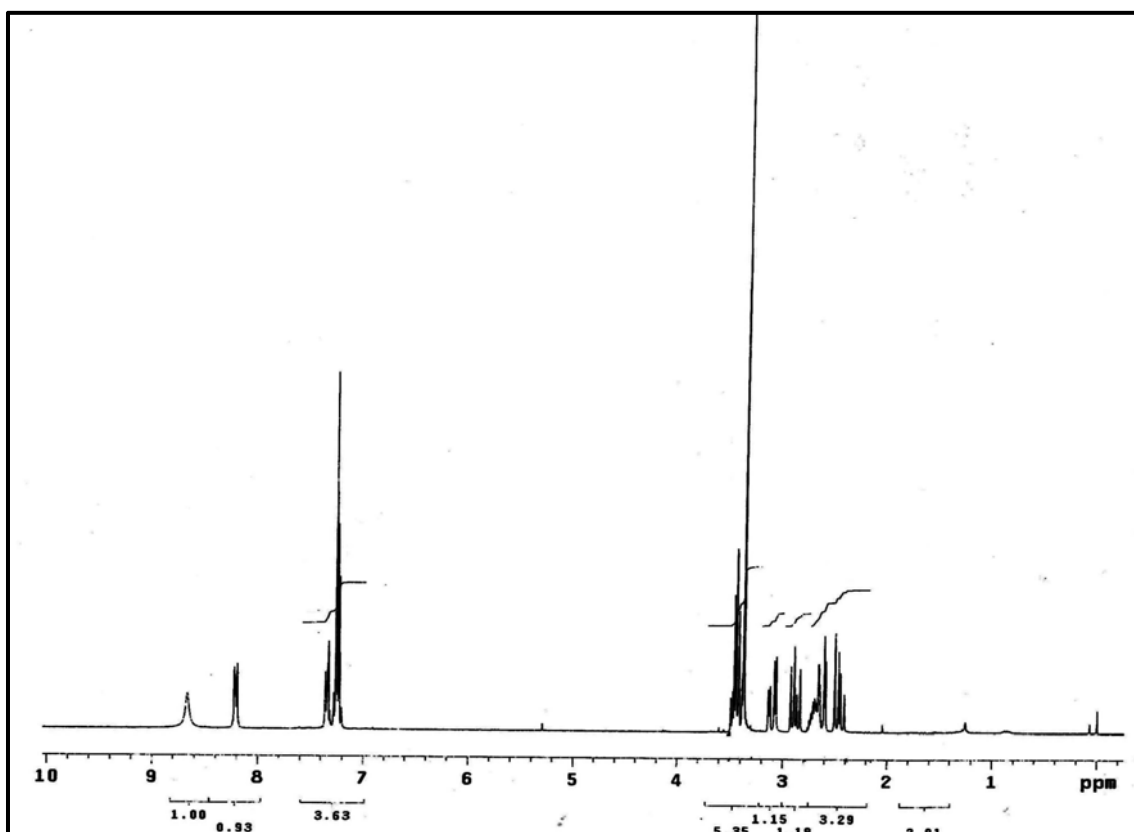
EM (IE):  $m/z$  (%)= 229 (32); 184 (100); 156 (27); 129 (72); 102 (27); 77 (9%); 63 (4%).

Análisis Elemental:

Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> (%): C= 73,34; H= 6,59; N= 6,11.

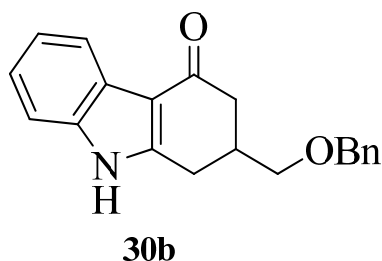
Encontrado: C= 74,01; H = 6,44; N= 6,25.







4.5.3.3.b.2.- Obtención de la 2-(Benciloximetil)-1,2-dihidro-carbazol-4(3H)-ona, 30b.



Rto.= 80%

P.F.= 186-188 °C

IR:  $\nu_{\text{máx}}$  = 3213 (>N-H), 1625 (C=O cetona), 1604 (C=C), 1475  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ = 2,28-2,47 (m, 2H, H<sub>1</sub>); 2,55-2,61 (m, 1H, H<sub>2</sub>); 2,79 (dd, 1H,  $J$ = 16,8 y 10,0 Hz, H<sub>3</sub>); 3,04 (dd, 1H,  $J$ = 16,3 y 4,8 Hz, H<sub>3</sub>); 3,35-3,51(m, 2H, -CH<sub>2</sub>-OBn); 4,44-4,51(m, 2H, -O-CH<sub>2</sub>-Ph); 7,10-7,14 (m, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>); 7,24-7,34 (m, 6H, H<sub>8</sub>, H<sub>2'</sub>-6', H<sub>4'</sub> y H<sub>3'-5'</sub>); 7,88-7,90 (m, 1H, H<sub>5</sub>); 11,82 (s, 1H, N-H) ppm.

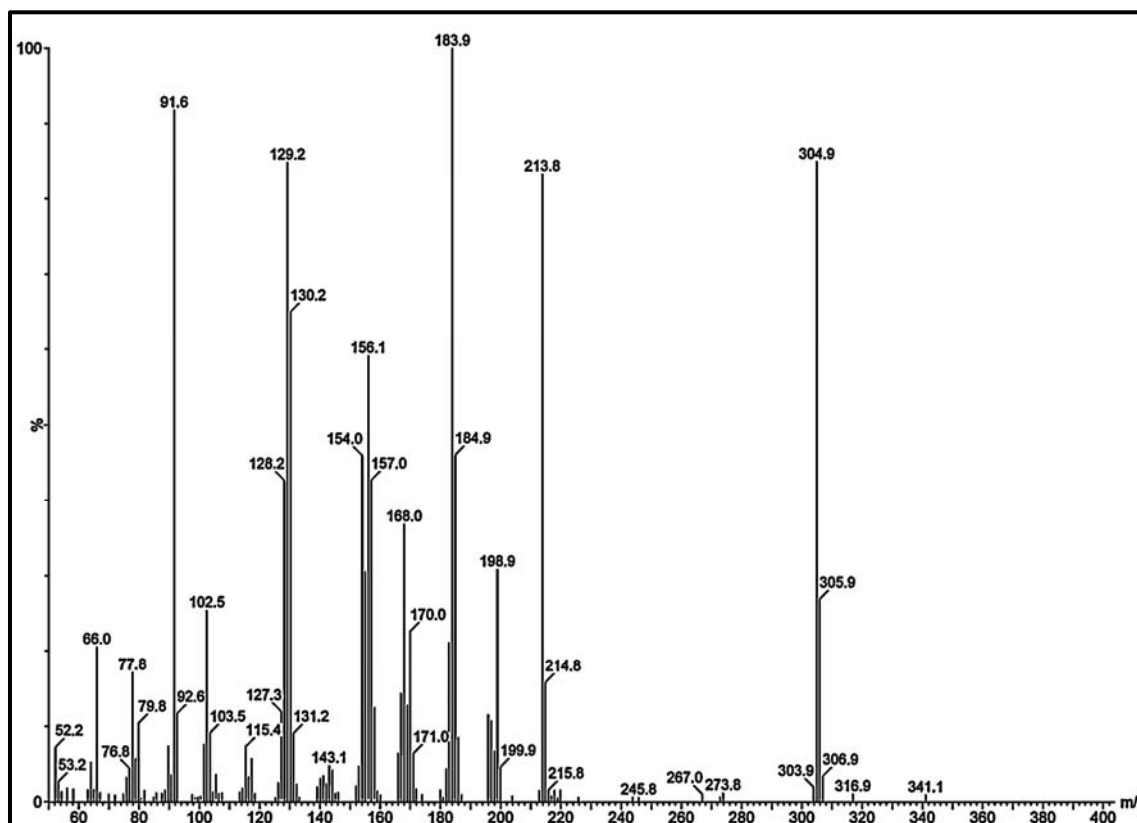
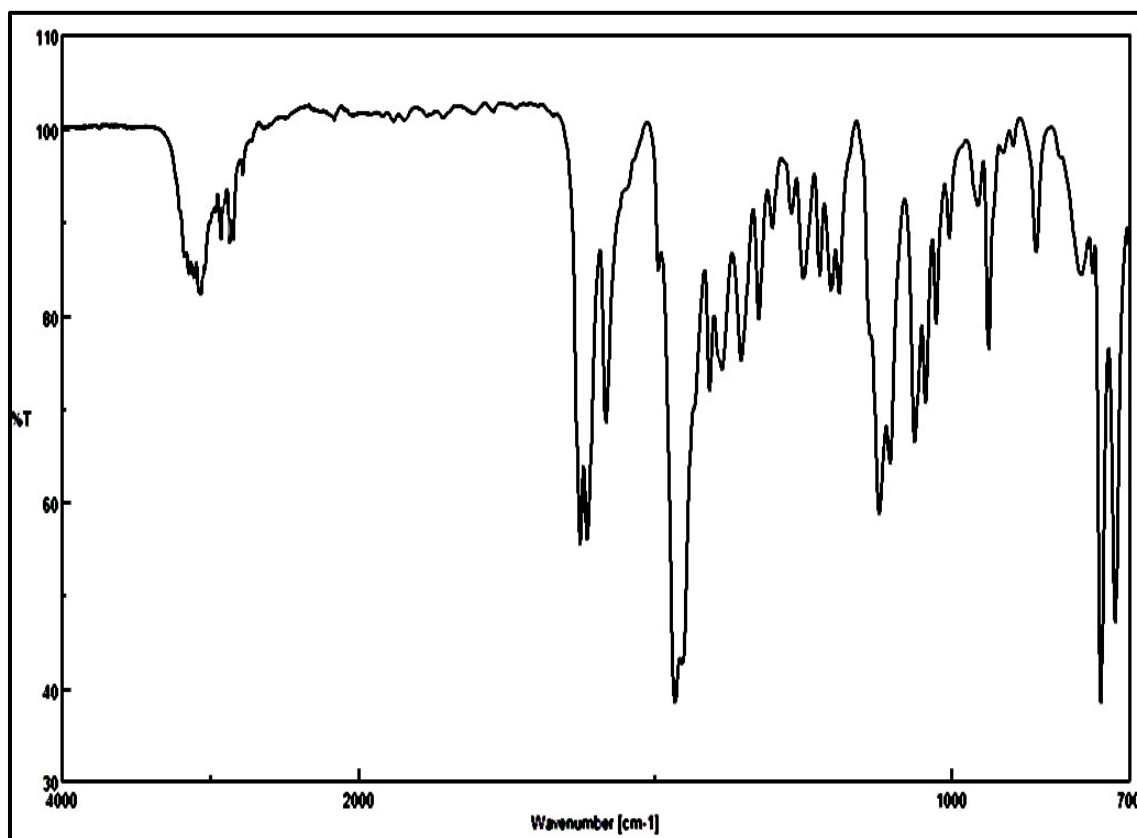
$^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ = 26,3 (C<sub>1</sub>); 36,8 (C<sub>2</sub>); 41,4 (C<sub>3</sub>); 72,6 (CH<sub>2</sub>-O-Bn); 73,4 (-O-CH<sub>2</sub>-Ph); 112,0 (C<sub>8</sub>); 112,0 (C<sub>4b</sub>); 120,5 (C<sub>6</sub>); 121,1 (C<sub>7</sub>); 123,0 (C<sub>5</sub>); 124,8 (C<sub>4a</sub>); 127,8 (C<sub>4'</sub>); 127,9 (C<sub>2'</sub> y C<sub>6'</sub>); 128,7 (C<sub>3'</sub> y C<sub>5'</sub>); 136,5 (C<sub>8b</sub>); 138,9 (C<sub>8a</sub>); 151,8 (C<sub>1'</sub>); 192,3 (C=O) ppm.

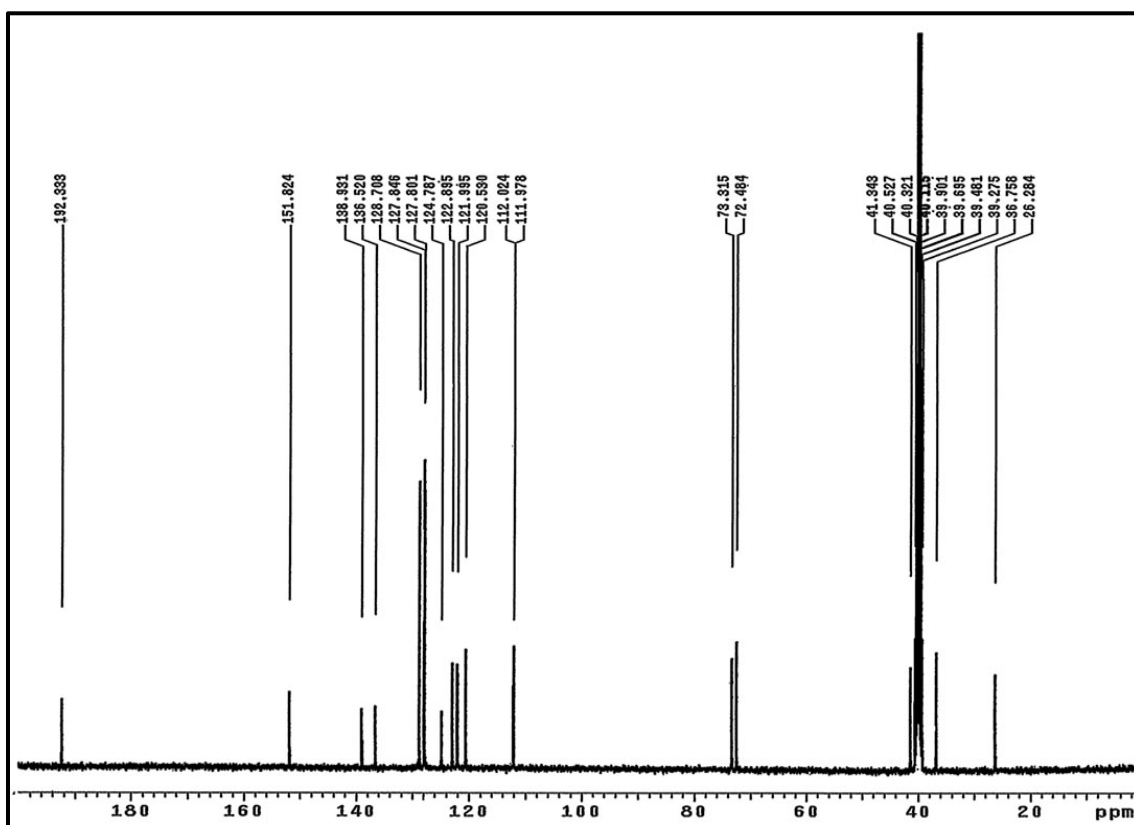
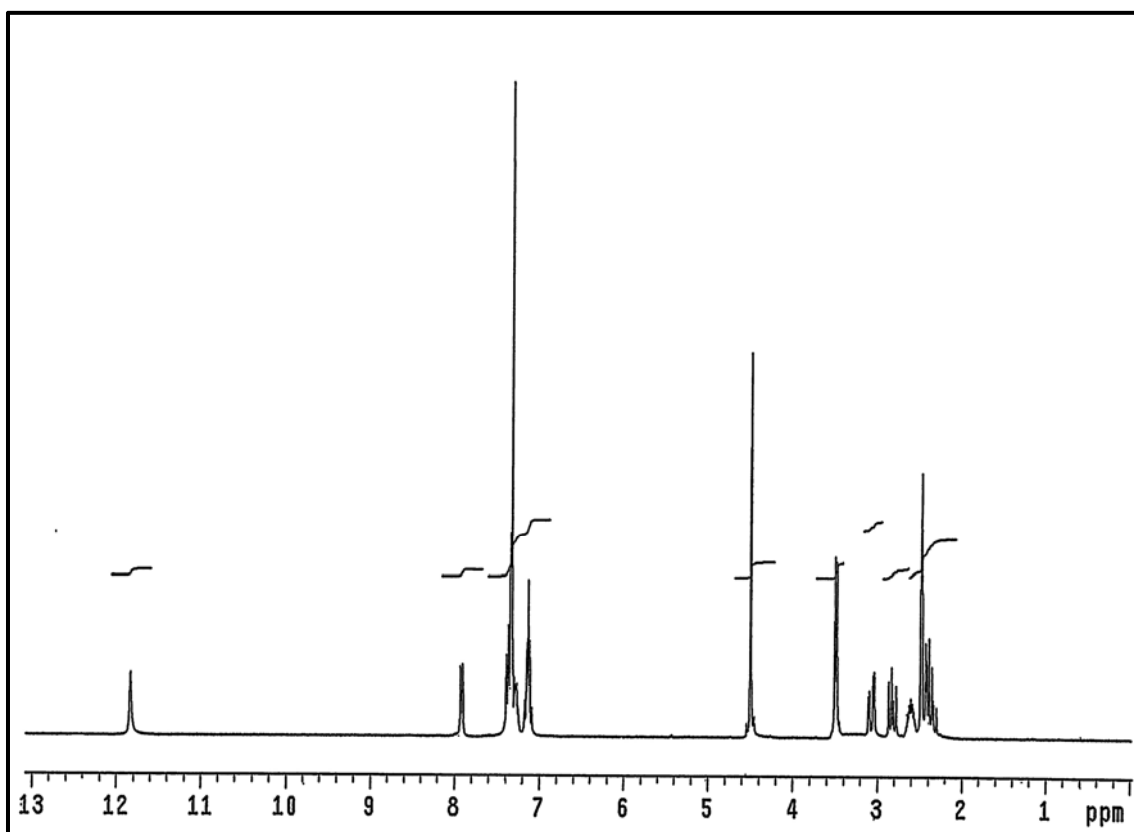
EM (IE):  $m/z$  (%)= 305 (27); 304 (85); 213 (83); 198 (31); 183 (100); 129 (85); 91 (92); 77 (17); 66 (21); 52 (7).

Análisis Elemental:

Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> (%): C= 78,66; H= 6,27; N= 4,59.

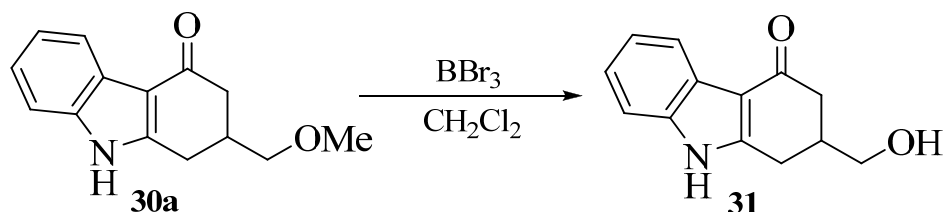
Encontrado: C= 78,81; H = 6,27; N= 4,57.





#### 4.6.- ELIMINACIÓN DE GRUPOS PROTECTORES: SÍNTESIS 2-(HIDROXIMETIL)-1,2-DIHIIDROCARBAZOL-4(3H)-ONA, 31.

##### 4.6.1.- Síntesis del alcohol, 31: desmetilación con BBr<sub>3</sub>.



A una disolución de la carbazolona **30a** (0,101 g; 0,441 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (5 mL) y a -20 °C, se le añadió gota a gota una disolución 1M de BBr<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (520 µL, 0,519 mmol). Finalizada la adición se llevó a temperatura ambiente y se dejó agitando toda la noche. A continuación se añadió agua fría (5 mL) y solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 mL) las fases fueron separadas y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x 10 mL). Las capas orgánicas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron a sequedad. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna empleando como eluyente AcOEt, obteniendo un sólido blanco 0,049 g (52 %) identificado como **31**.

P.F.= 210-211°C

IR:  $\nu_{\text{máx}}$  = 3151 (>N-H), 2933, 1629 (C=O cetona), 1475, 1457, 1189, 743 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ = 2,04-2,09 (m, 1H, H<sub>2</sub>); 2,35-2,40 (m, 1H, H<sub>1</sub>'); 2,51 (d.d, 1H,  $J$ = 13,1 y 3,5 Hz; H<sub>1</sub>); 2,90 (d.d, 1H,  $J$ = 16,4, 9,7 Hz; H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>'); 3,16 (dd, 1H,  $J$ = 16,8 y 4,7 Hz, H<sub>3</sub>), 3,33-3,68 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-OH); 3,96 (br. s, 1H, -OH); 7,13-7,19 (m, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>); 7,39-7,44 (m, 1H, H<sub>8</sub>); 8,07- 8,09 (m; 1H, H<sub>5</sub>); 10,88 (s, 1H, N-H) ppm.

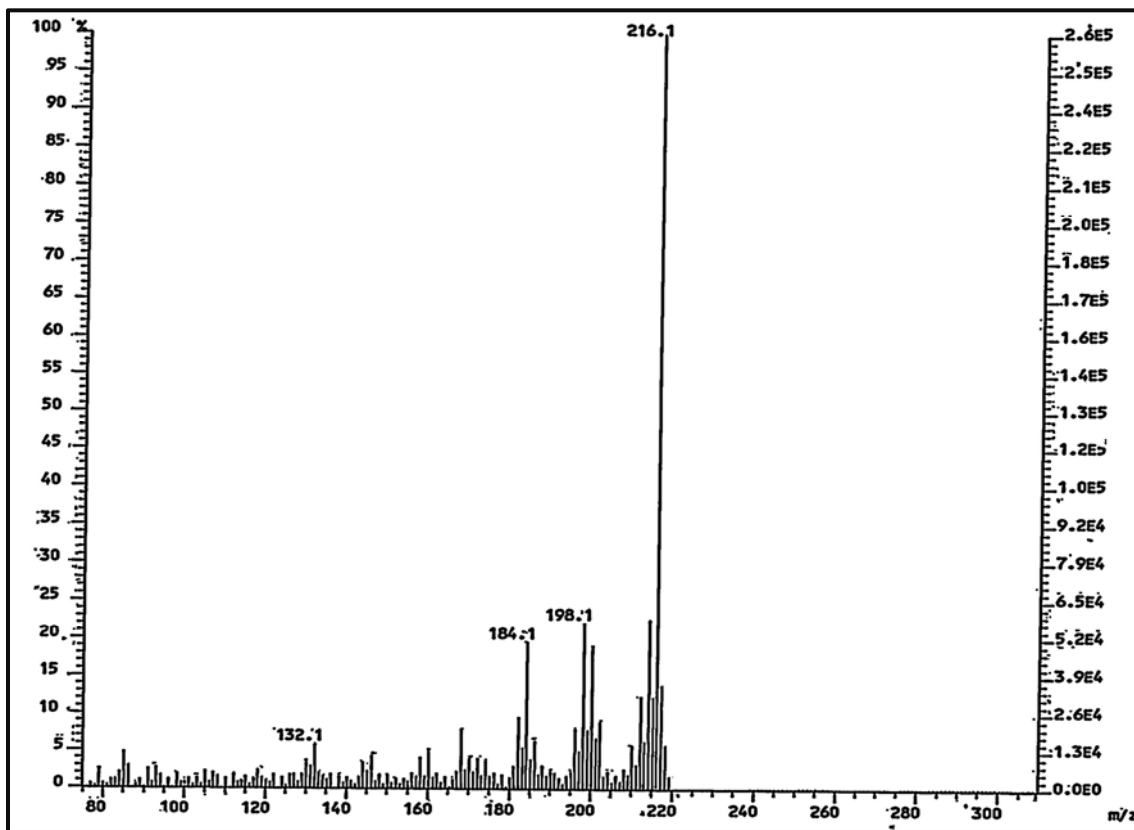
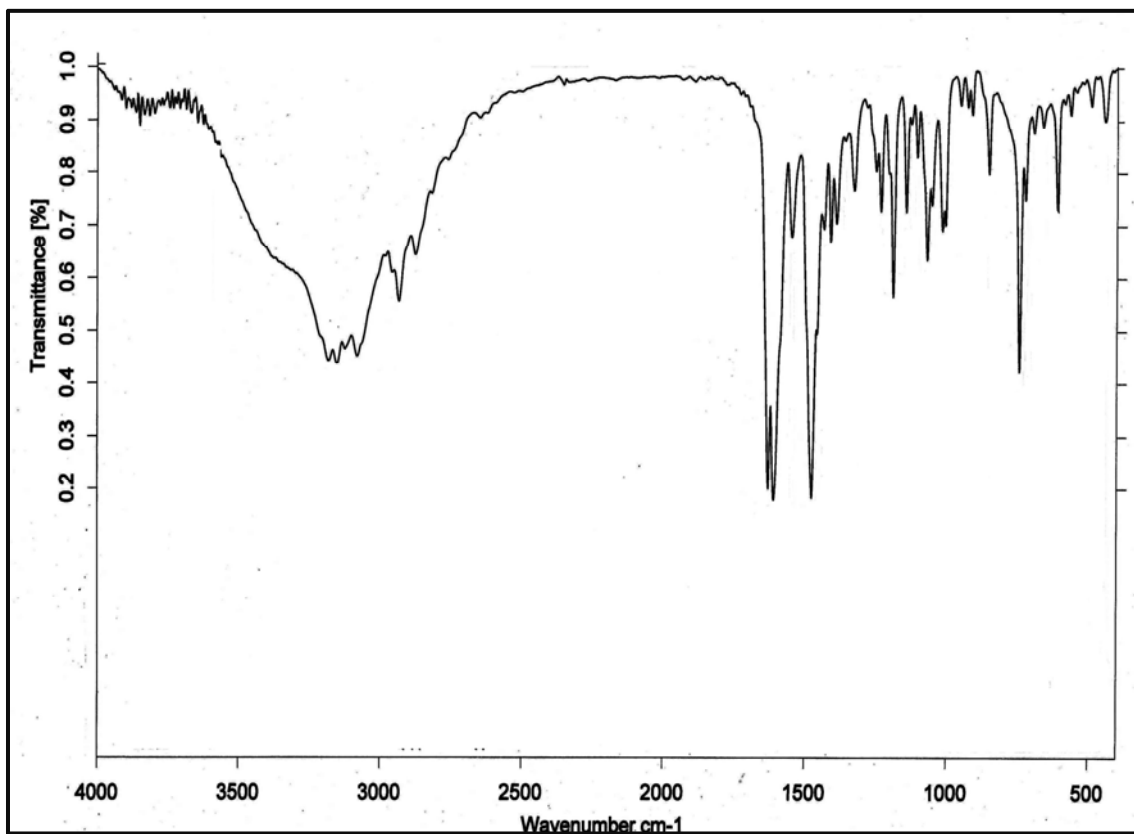
<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ = 25,9 (C<sub>1</sub>); 39,4 (C<sub>2</sub>); 41,1 (C<sub>3</sub>); 65,1 (CH<sub>2</sub>-OH); 111,3 (C<sub>4a</sub>); 111,9 (C<sub>8</sub>); 120,7 (C<sub>6</sub>); 121,5 (C<sub>5</sub>); 122,5 (C<sub>7</sub>); 124,8 (C<sub>4b</sub>); 136,5 (C<sub>8a</sub>); 151,2 (C<sub>9a</sub>); 192,2 (C=O) ppm.

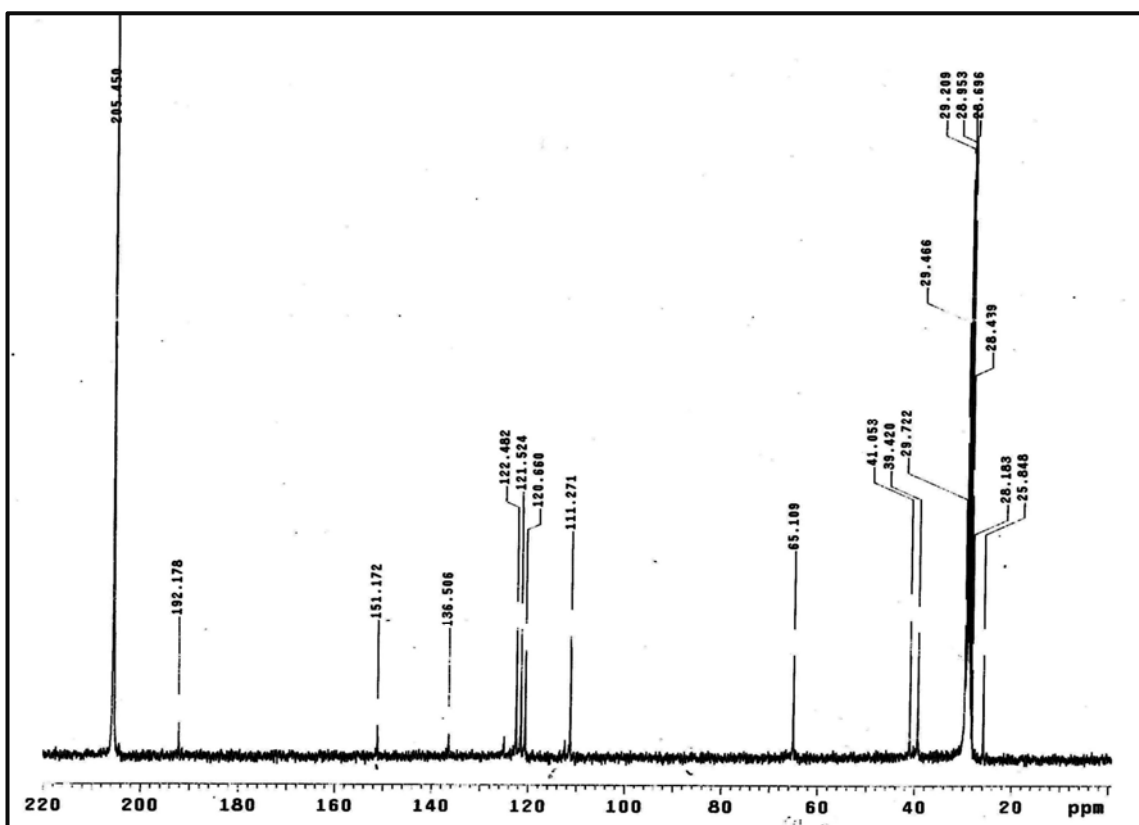
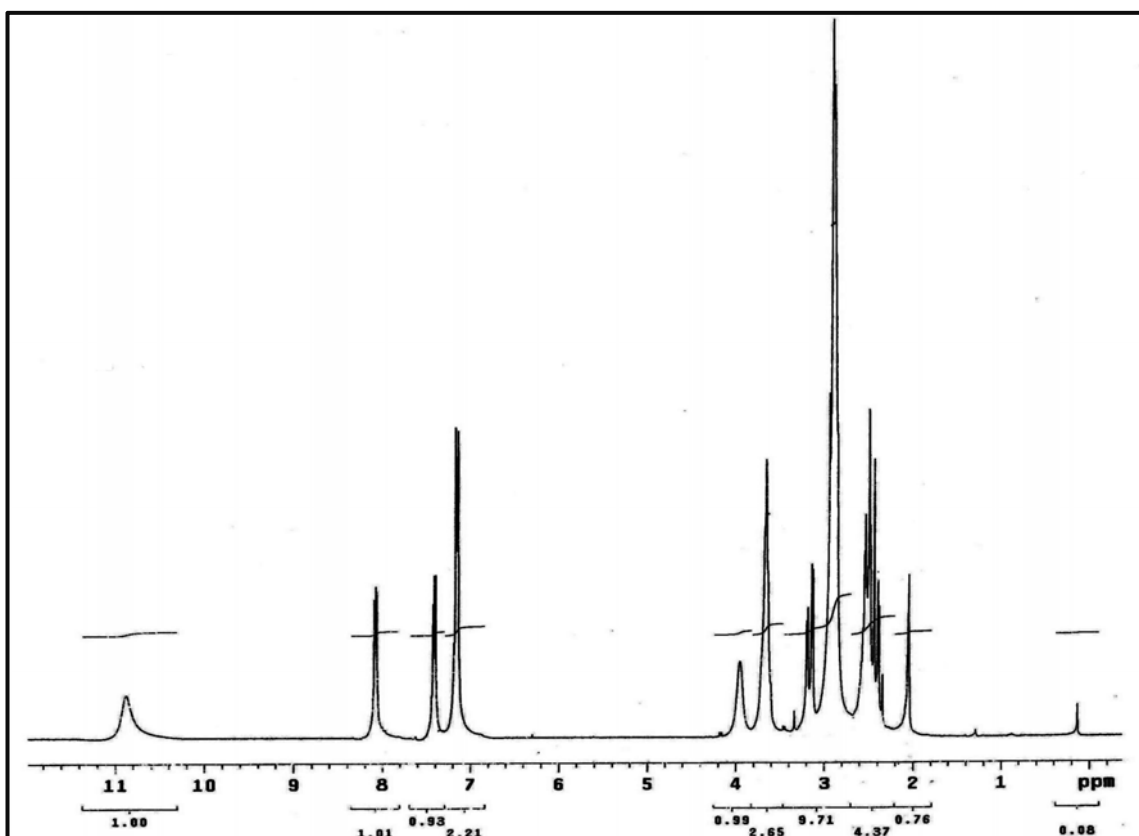
EM (IQ):  $m/z$  (%)= 216 (M+1, 100); 198 (35); 184 (25); 168 (7); 130 (8).

Análisis Elemental :

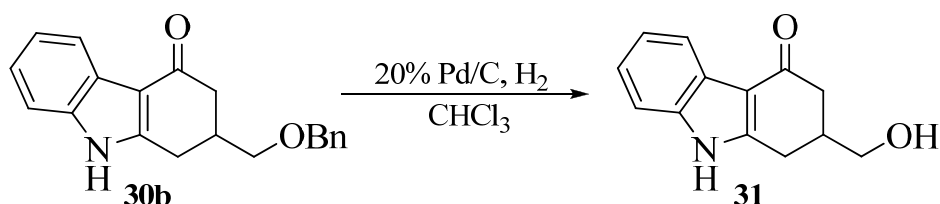
Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> (%): C= 72,54; H= 6,09; N= 6,51.

Encontrado: C= 72,60; H = 6,33; N= 6,27.





#### 4.6.2.- Síntesis del alcohol, 31: desbencilación vía hidrogenación catalítica



##### 4.6.2.1.- Desbencilación por hidrogenación con 10% Pd/C, H<sub>2</sub> en EtOH, THF, CHCl<sub>3</sub> y 20% Pd/C, H<sub>2</sub> en THF y CHCl<sub>3</sub>

Una disolución de la carbazolona **30b** (220 mg; 0,72 mmol) y 10 % Pd/C (25 mg) en CHCl<sub>3</sub> (20 mL), fue agitada bajo atmósfera de argón a 45°C durante 96 horas, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se filtró sobre celita, el solvente se concentró para dar 33 mg (21 %) de **31** como un sólido blanco.

La desbencilación también se realizó con EtOH y con THF, y en ninguno de los dos casos hubo reacción, por lo que se recuperaba el producto de partida.

Este ensayo se realizó de la misma manera con un incremento de la concentración Pd/C al 20% y empleando como medio de solvente el THF y CHCl<sub>3</sub>, obteniendo los mejores resultados con CHCl<sub>3</sub> como se resume en la tabla siguiente:

**Tabla 4.1**

Reactivo	Disolvente	T(°C)	Tiempo (horas)	Rto.(%)
10% Pd/C, H <sub>2</sub>	EtOH	35	120	NR
	THF	35	120	NR
	CHCl <sub>3</sub>	35	96	21
20% Pd/C, H <sub>2</sub>	THF	35	60	70
	CHCl <sub>3</sub>	35	48	84

NR: no reaccionó

#### 4.6.2.2.- Desbencilación por hidrogenación con 20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C, H<sub>2</sub> en THF/MeOH 9:1 y con CHCl<sub>3</sub>

A una suspensión de Pd(OH)<sub>2</sub>/C (20%, 0,500 g) en una mezcla anhidra de THF:MeOH 9:1 (50 mL), se le añadió poco a poco una disolución del producto **30b** (2,5 g; 8,19 mmol) en la misma mezcla (50 mL) y la reacción se dejó agitando bajo atmósfera de H<sub>2</sub> y a 40 °C; pasadas 35 horas, la reacción se llevó a temperatura ambiente y se filtró a través de una placa filtrante con celita, el filtrado se concentró a sequedad. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (AcOEt:Hex 3:2) obteniéndose el compuesto **31** (0,989 g, 49%) como un sólido blanco y recuperándose el 39% del producto de partida.

El mismo procedimiento se realizó con CHCl<sub>3</sub> como disolvente y se obtuvo un 63% de rendimiento. En la siguiente tabla 4.2 se resumen los ensayos realizados:

**Tabla 4.2**

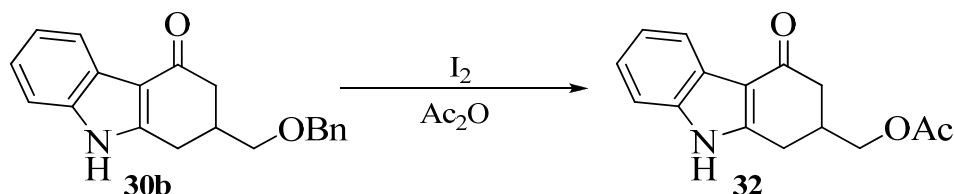
Reactivo	Disolvente	T(°C)	Tiempo (horas)	Rto.(%)
20% Pd(OH) <sub>2</sub> /C, H <sub>2</sub>	THF/MeOH 9:1	35	36	49
	CHCl <sub>3</sub>	35	36	63

#### 4.6.3.- Desbencilación de **30b** con ITMS CHCl<sub>3</sub>

En un matraz provisto de agitación magnética se preparó una disolución de la bencil-carbazolona **30b** (0,380 g; 1,24 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (30 mL), sobre la que se añadió gota a gota ITMS (220 µL; 1,62 mmol). Esta disolución se mantuvo agitando a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón durante 48 horas. Transcurrido este tiempo, se añadió agua (25 mL) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 mL), las fases orgánicas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), concentraron a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna (AcOEt:Hex 1:1) obteniéndose un sólido blanco identificado como el compuesto **31** (83 mg, 31%).



#### 4.6.4.-Desbencilación de **30b** con I<sub>2</sub> en Ac<sub>2</sub>O. Obtención de la 2-(Acetoximetil)-1,2-dihidrocarbazol-4(3H)-ona, **32**.



A una disolución de la bencil-carbazolona **30b** (100 mg; 0,33 mmol) en anhídrido acético (1 mL) se le añadió I<sub>2</sub> (10 mg) y se dejó agitando a temperatura ambiente durante 36 horas. Transcurrido este tiempo, a la mezcla de reacción se le añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) y se lavó con una solución al 10% de tiosulfato de sodio y una solución al 10% de carbonato de sodio. Las fases orgánicas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), concentraron a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna (AcOEt:Hex 1:1) obteniendo un sólido blanco identificado como el compuesto **32** (43 mg, 51%).

P.F.= 189,8-191,9<sup>o</sup>C

IR:  $\nu_{\text{máx}}$  = 3072(>N-H), 1735 (C=O Acetato), 1613, 1583, 1467 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ = 2,46 (dd, 1H,  $J$ = 16,23 y  $J$ = 10,99 Hz, 1H<sub>2</sub>); 2,56 (dd, 1H,  $J$ = 4,5 y  $J$ = 0,83 Hz, 1H<sub>4</sub>); 2,66-2,74 (m, 1H, H<sub>3</sub>); 2,85 (dd, 1H,  $J$ = 16,73 y  $J$ = 10,20 Hz; 1H<sub>2</sub>); 3,10 (dd, 1H,  $J$ = 4,66 y  $J$ = 4,66 Hz, 1H<sub>4</sub>); 4,15-4,18 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-OCOCH<sub>3</sub>); 7,14-7,21 (m, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>); 7,34-7,39 (m, 1H, H<sub>5</sub>); 7,99-8,02 (m; 1H, H<sub>8</sub>) 8,55 (s, 1H, N-H) ppm.

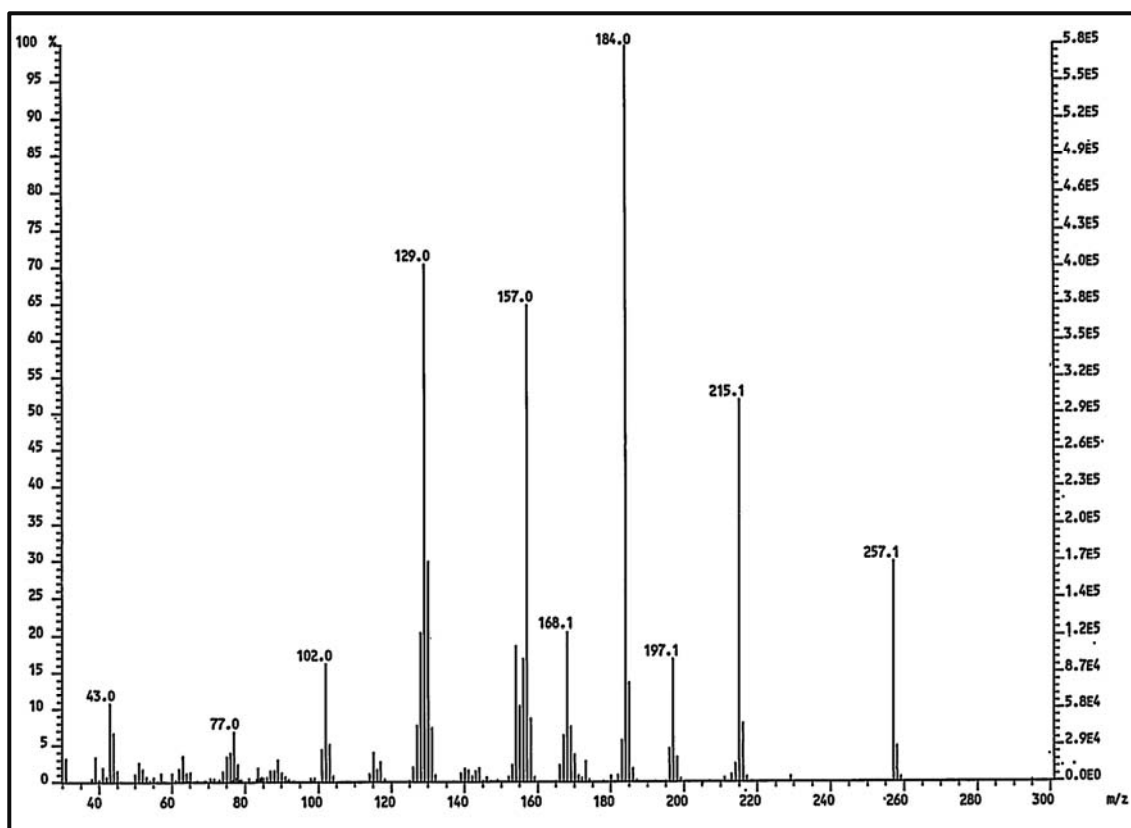
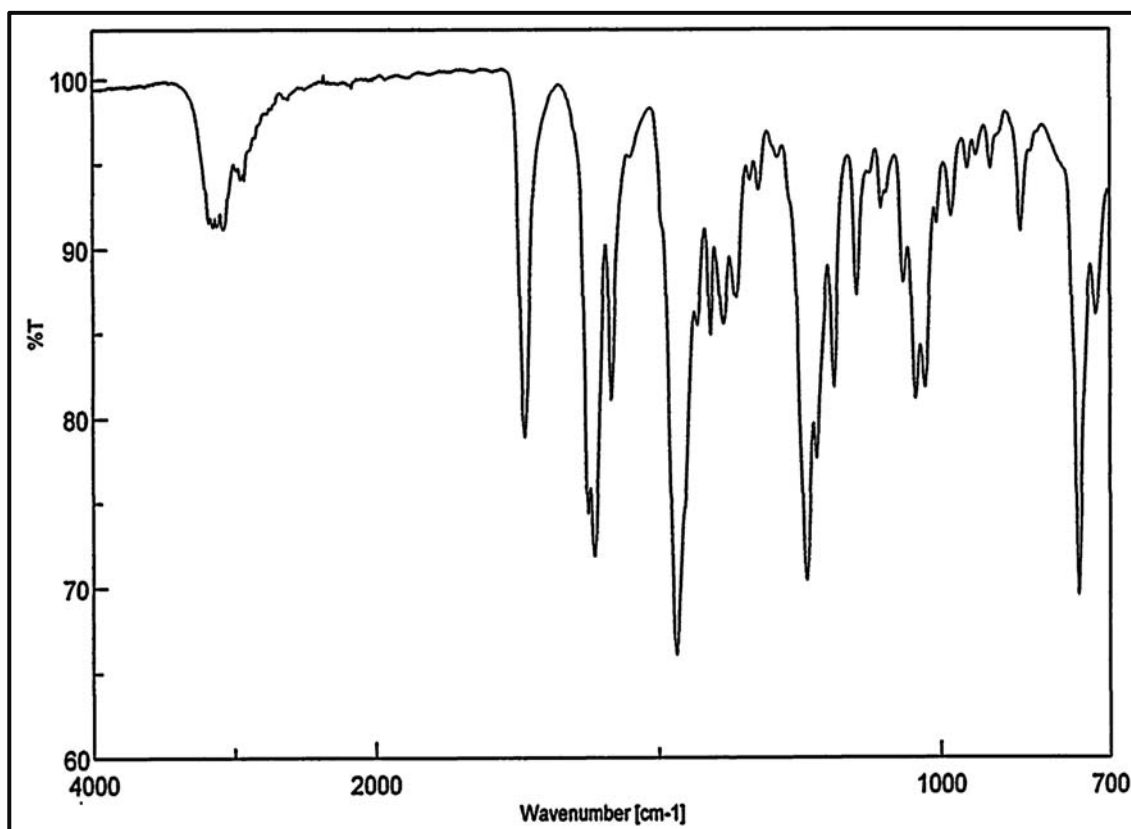
<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ = 19,2 (-OCO-CH<sub>3</sub>); 25,6 (C<sub>2</sub>); 35,9 (C<sub>1</sub>); 40,2 (C<sub>3</sub>); 66,76 (CH<sub>2</sub>-OAc); 111,07 (C<sub>5a</sub>); 111,83 (C<sub>8</sub>); 120,4 (C<sub>6</sub>); 121,8 (C<sub>7</sub>); 122,8 (C<sub>5</sub>); 124,5 (C<sub>5b</sub>); 136,7 (C<sub>9b</sub>); 152,0 (C<sub>9a</sub>); 171,3 (C=O, AcO); 192,8 (C=O) ppm.

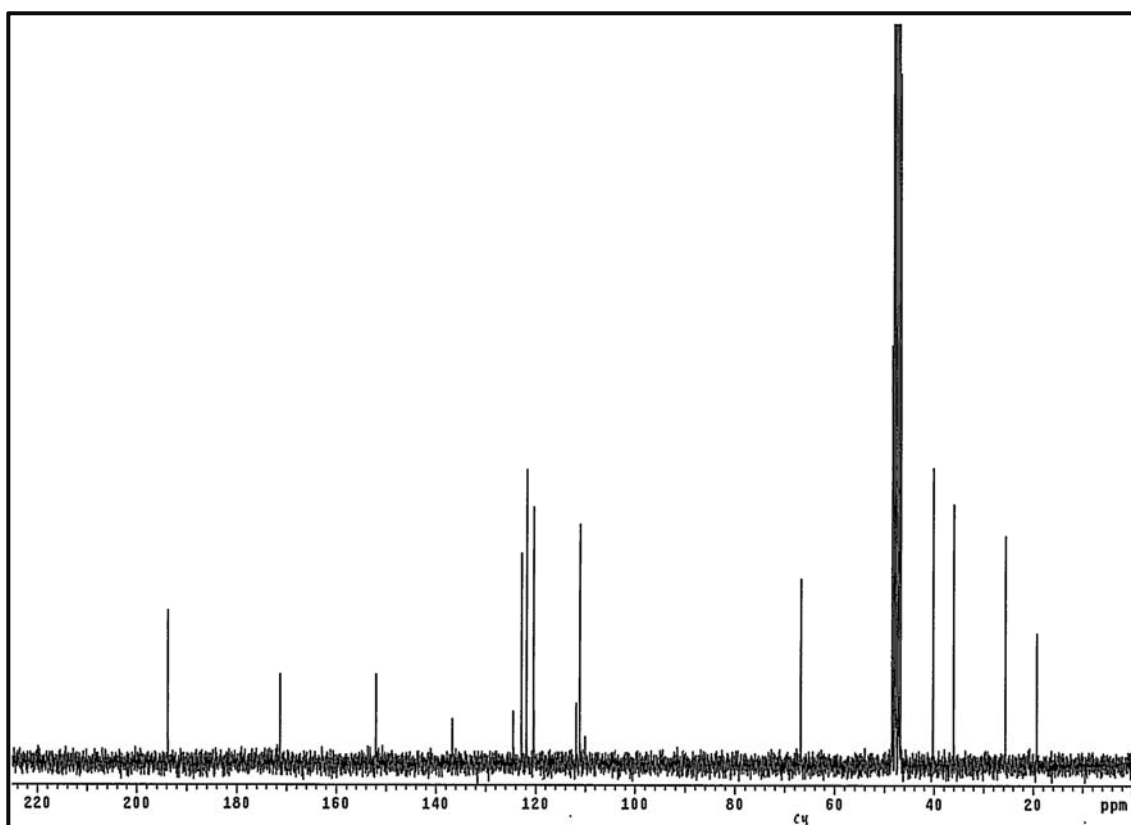
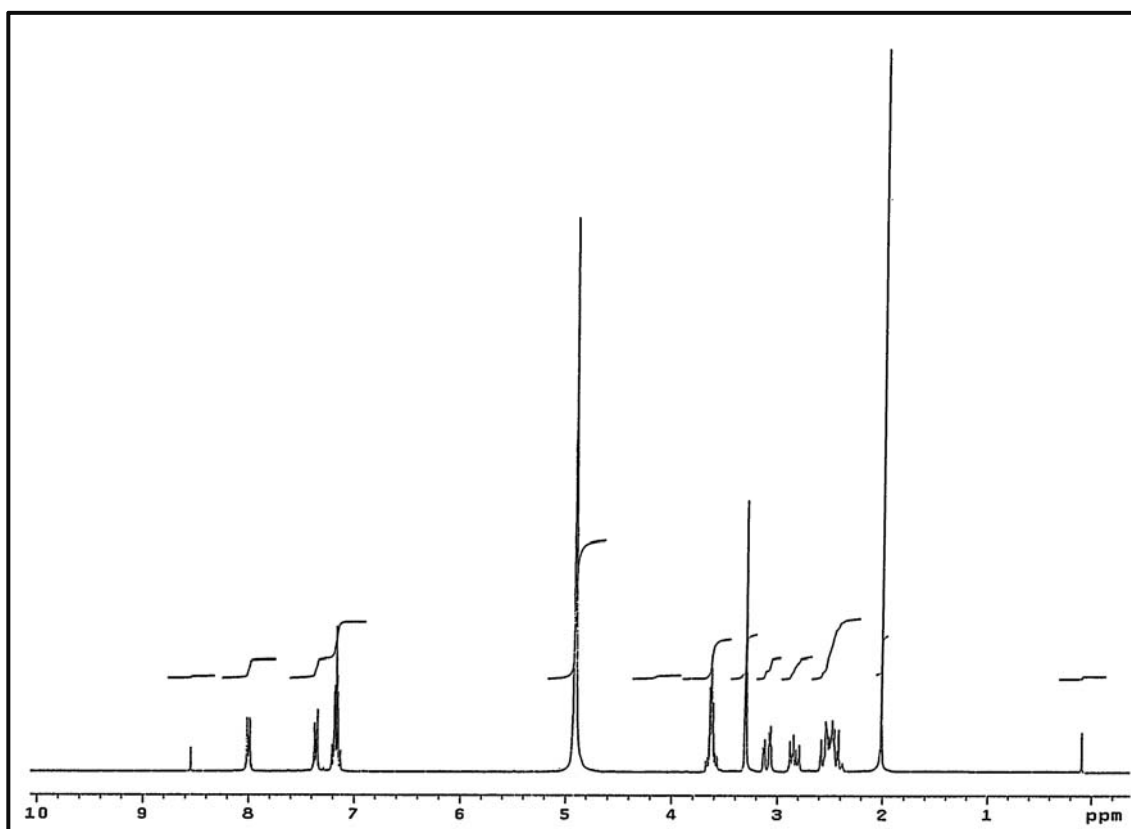
EM (IE):  $m/z$  (%)= 257 (30); 215 (52); 197 (17); 184 (100); 168 (21); 157 (65); 102 (16); 43(11).

Análisis Elemental:

Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>·0,5H<sub>2</sub>O (%): C= 67,66; H= 5,88; N= 5,17.

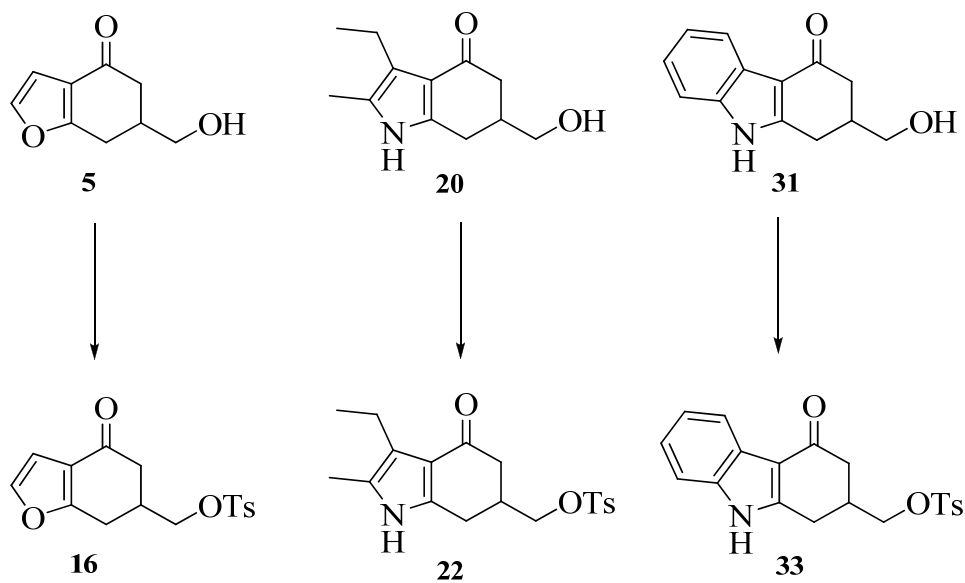
Encontrado: C= 67,66; H = 5,87; N= 5,17.

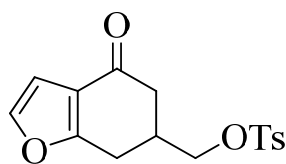




#### 4.7.- FORMACIÓN DE LOS TOSILATOS:

- 6-(*p*-Tolilsulfoniloxi)-6,7-dihidrobenzo[*b*]furan-4(5*H*)-ona, 16.
- 3-Etil-6-(*p*-tolilsulfoniloxi)-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5*H*)-ona, 22.
- 2-(*p*-Tolilsulfoniloxi)-1,2-dihidrocarbazol-4(3*H*)-ona, 33.



**4.7.1.- Obtención del 6-(*p*-Tolilsulfoniloxi)-6,7-dihidrobenzo[*b*]furan-4(5*H*)-ona, 16.****16**

En un matraz de fondo redondo provisto de agitación magnética y baño de agua-hielo, se añadió el cloruro de *p*-toluenesulfonilo (0,504 g; 2,647 mmol) sobre una disolución del alcohol **5** (0,220 g; 1,324 mmol) en piridina anhidra (2,26 mL) manteniendo la temperatura a 0 °C. La disolución se dejó agitando a dicha temperatura y bajo atmósfera de argón durante 24 horas. Transcurrido este tiempo, se añadió agua al contenido de la reacción y se extrajo el producto con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL), la capa orgánica se lavó con solución saturada de NaCl (3 x 15 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a sequedad obteniéndose 0,425 g un aceite marrón que se purificó por cromatografía en columna (AcOEt:Hexano en proporción 1:1), rindiendo un sólido blanco (0,330 g, 72%) identificado como el tosilato **16**.

P.F.= 104-105°C (isopropanol, cristales blancos de forma redondeada).

IR:  $\nu_{\text{máx}} = 2957; 1679 (-\text{CO}-); 1593\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2,27\text{-}3,24$  (m, 1H, 1H<sub>5</sub>); 2,47 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>); 2,50-2,52 (m, 1H, 1H<sub>5</sub>); 2,69-2,78 (m, 2H, 1H<sub>7</sub> y H<sub>6</sub>); 3,01 (dd, 1H,  $J = 15,6$  y  $3,7$  Hz, 1H<sub>7</sub>); 3,99-4,10 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-OTs); 6,62 (d, 1H,  $J = 2,0$  Hz, H<sub>2</sub>); 7,32 (d; 1H,  $J = 1,9$  Hz, H<sub>3</sub>); 7,35 (d, 2H,  $J = 8,2$  Hz, H<sub>3</sub>' del OTs); 7,78 (d, 2H,  $J = 8,3$  Hz, H<sub>2</sub>' del OTs) ppm.

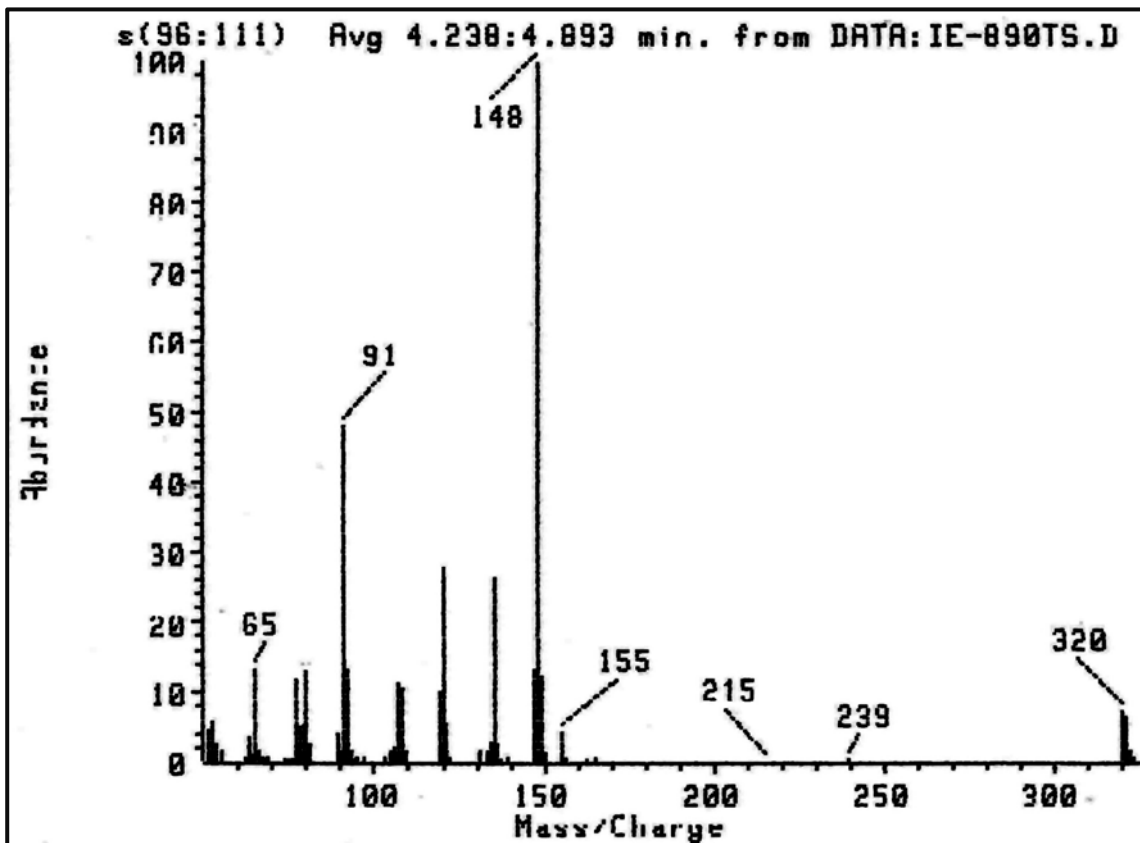
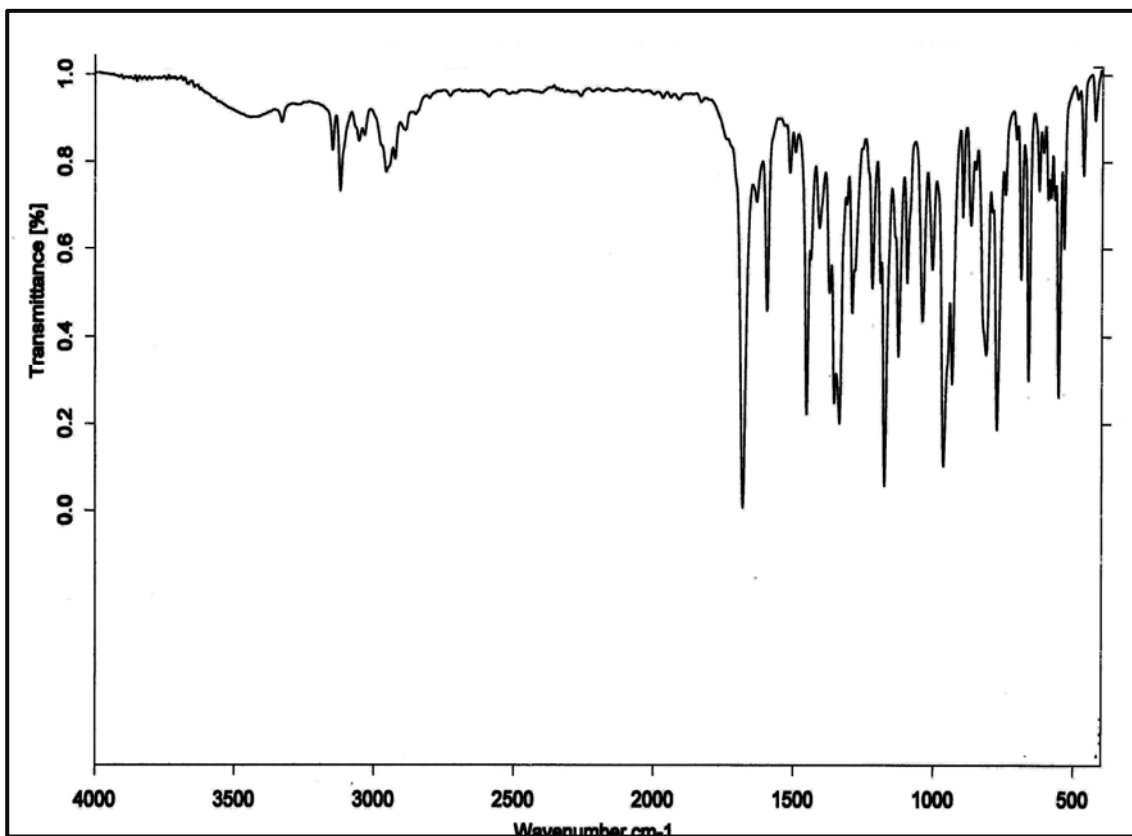
<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 21,9$  (-CH<sub>3</sub>); 26,27 (C<sub>7</sub>); 35,35 (C<sub>6</sub>); 40,23 (C<sub>5</sub>); 71,93 (-CH<sub>2</sub>-OTs); 106,63 (C<sub>3</sub>); 121,18 (C<sub>3a</sub>); 128,13 (C<sub>3</sub>' y C<sub>5</sub>' del OTs); 130,27 (C<sub>2</sub>' y C<sub>6</sub>' del OTs); 132,74 (C<sub>1</sub>' del OTs); 143,6 (C<sub>2</sub>); 145,5 (C<sub>4</sub>' del OTs); 165,38 (C<sub>7a</sub>); 191,95 (-CO-) ppm.

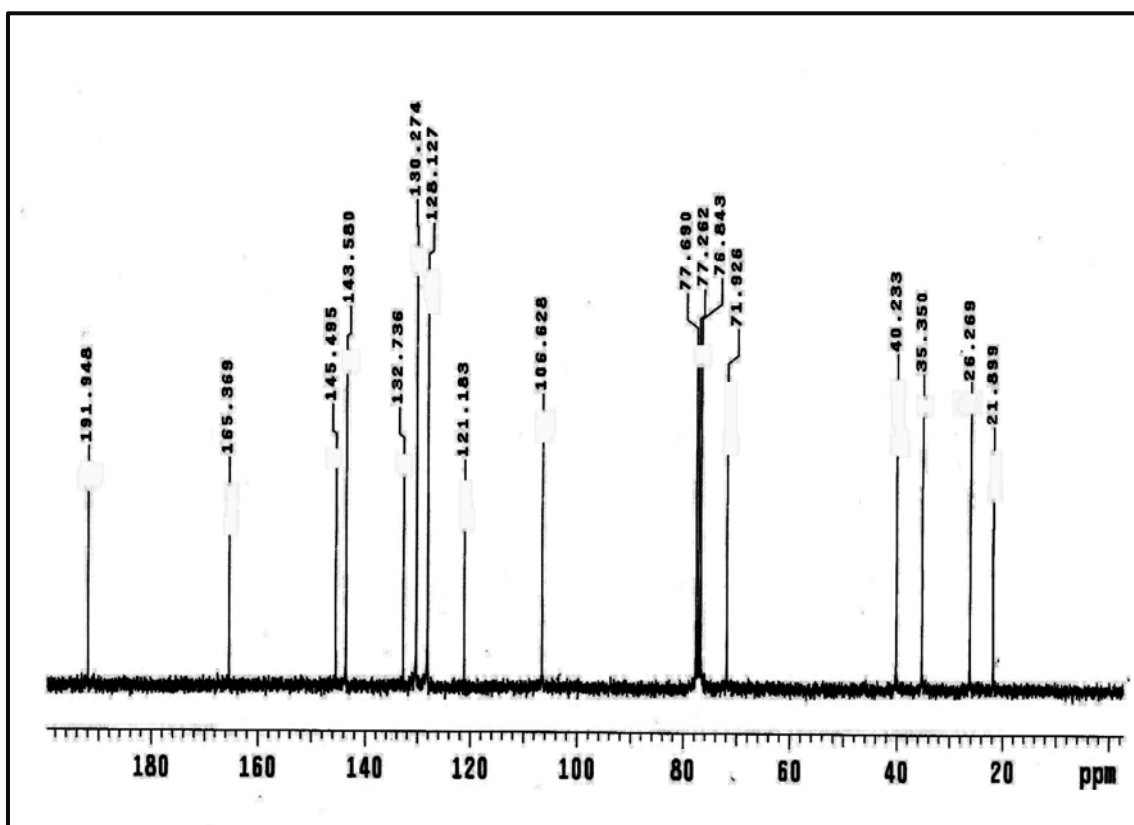
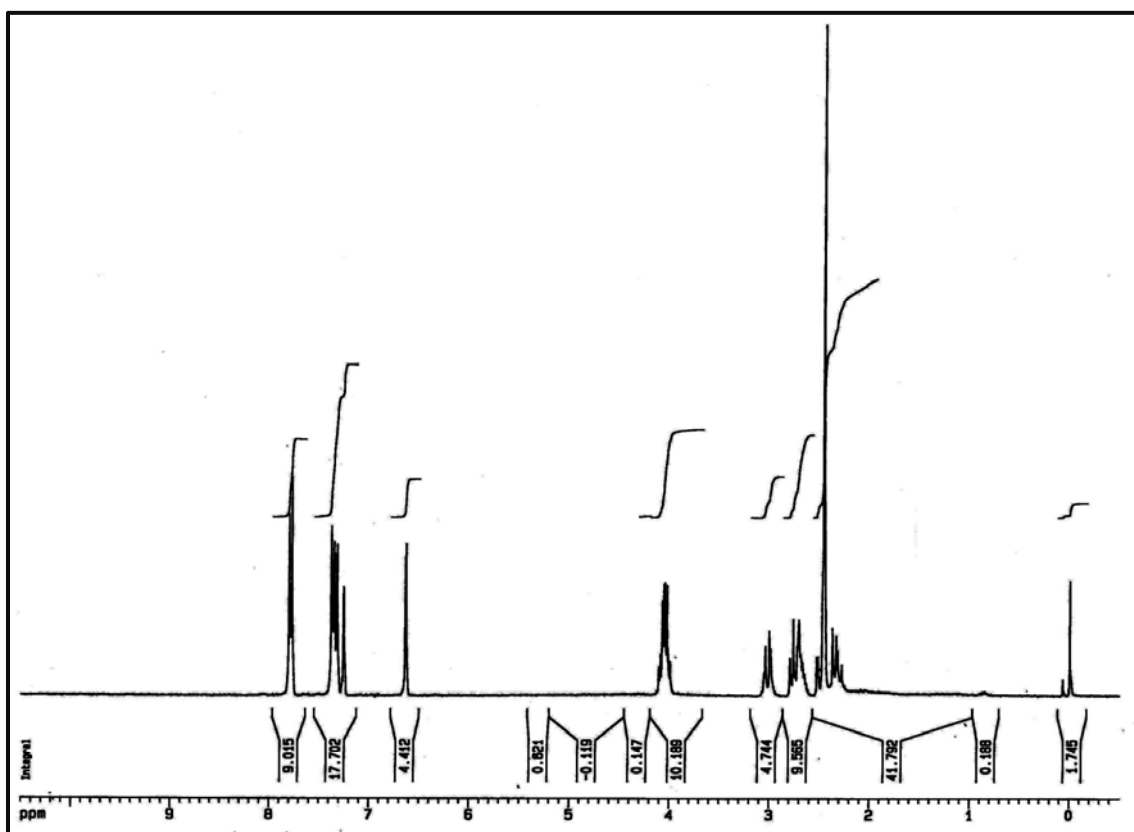
EM (IE):  $m/z$  (%)= 320 (7); 148 (100); 109 (15); 91 (55); 65 (13).

Análisis Elemental:

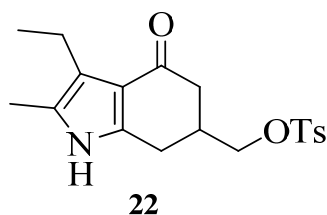
Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>S (%): C: 59,98; H: 5,03; S: 10,00.

Encontrado: C: 59,76; H: 4,96; S: 9,08.





#### 4.7.2.- Obtención del 3-Etil-6-(*p*-tolilsulfonilo)-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5*H*)-ona, **22**.



En un matraz fondo redondo provisto de agitación magnética y baño de agua-hielo, se añadió el cloruro de *p*-toluensulfonilo (260 mg; 1,37 mmol) sobre una disolución del alcohol **20** (142 mg; 0,68 mmol) en piridina anhidra (5 ml) manteniendo la temperatura a 0°C, se dejó agitando a dicha temperatura durante 24 horas. Transcurrido este tiempo, se añadió agua al contenido de la reacción apareciendo un sólido que se recogió por filtración y se lavó con agua, rindiendo un sólido blanco (163 mg, 67%) identificado como el tosilato **22**.

P.F.= 153-154°C (tolueno).

IR:  $\nu_{\text{máx}} = 3225,75$  (>N-H), 1628 (C=O cetona), 1604 (C=C) 1363, 1173 (S=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,08$  (t, 3H,  $J = 7,4$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$ ); 2,13 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-C}<$ ); 2,18-2,26 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ); 2,38-2,40 (dd, 1H,  $J = 15,7$  y 3,6 Hz,  $\text{H}_5$ ); 2,46 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-Ph}$ ); 2,57-2,68 (m, 4H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$ ,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_7$ ); 2,83-2,90 (m, 1H,  $\text{H}_7$ ); 3,49-4,19 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-OTs}$ ); 7,35 (d, 2H,  $J = 8,2$  Hz,  $\text{H}_3$  del OTs); 7,78 (d, 2H,  $J = 8,2$  Hz,  $\text{H}_2$  del OTs); 7,83 (s, 1H, >NH) ppm.

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 10,7$  ( $\text{CH}_3\text{-C}<$ ); 15,8 ( $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$ ); 18,3 ( $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$ ); 22,1 ( $\text{Ph-CH}_3$ ); 26,1 ( $\text{C}_7$ ); 36,4 ( $\text{C}_6$ ); 41,1 ( $\text{C}_5$ ); 72,9 ( $>\text{C-CH}_2\text{-O-}$ ); 118,5 ( $\text{C}_{3a}$ ); 121,3 ( $\text{C}_3$ ); 124,6 ( $\text{C}_2$ ); 128,3 ( $\text{C}_3'$  y  $\text{C}_5'$  del OTs); 130,4 ( $\text{C}_2'$  y  $\text{C}_6'$  del OTs); 133,1 ( $\text{C}_1'$  del OTs); 139,8 ( $\text{C}_{7a}$ ); 149,5 ( $\text{C}_4'$  del OTs); 191,9 ( $-\text{CO-}$ ) ppm.

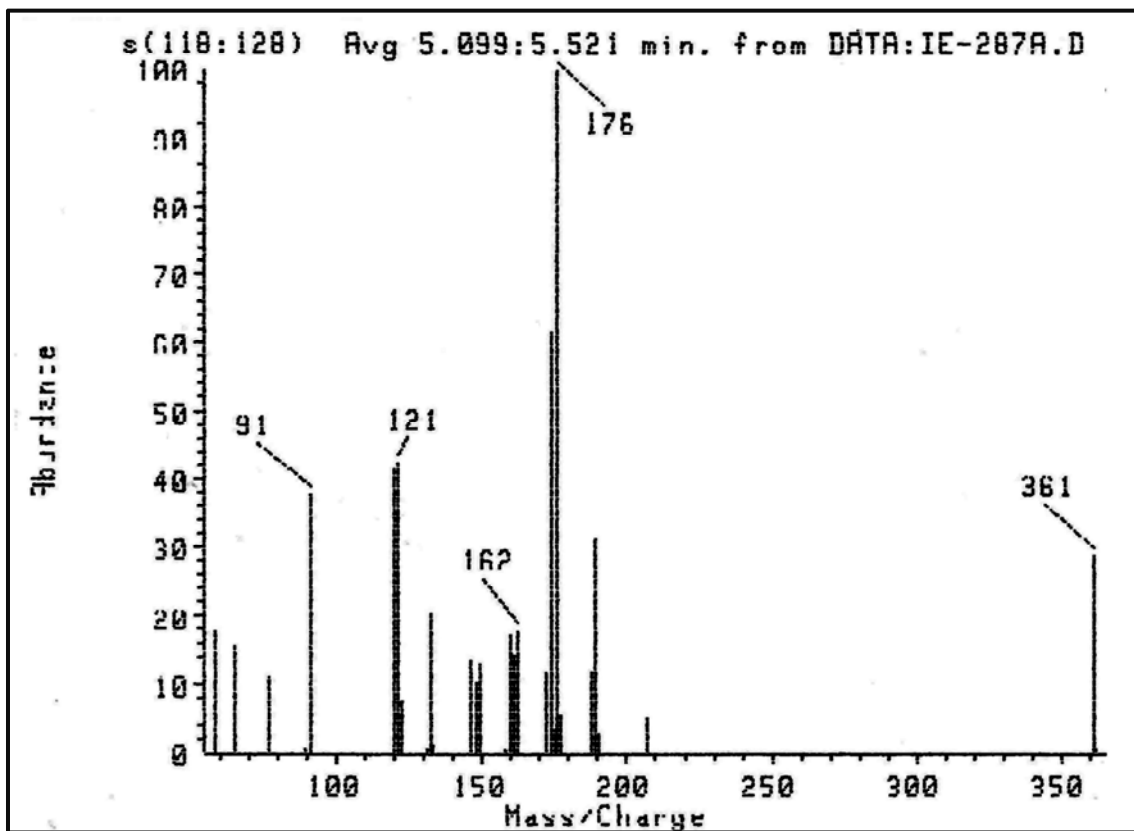
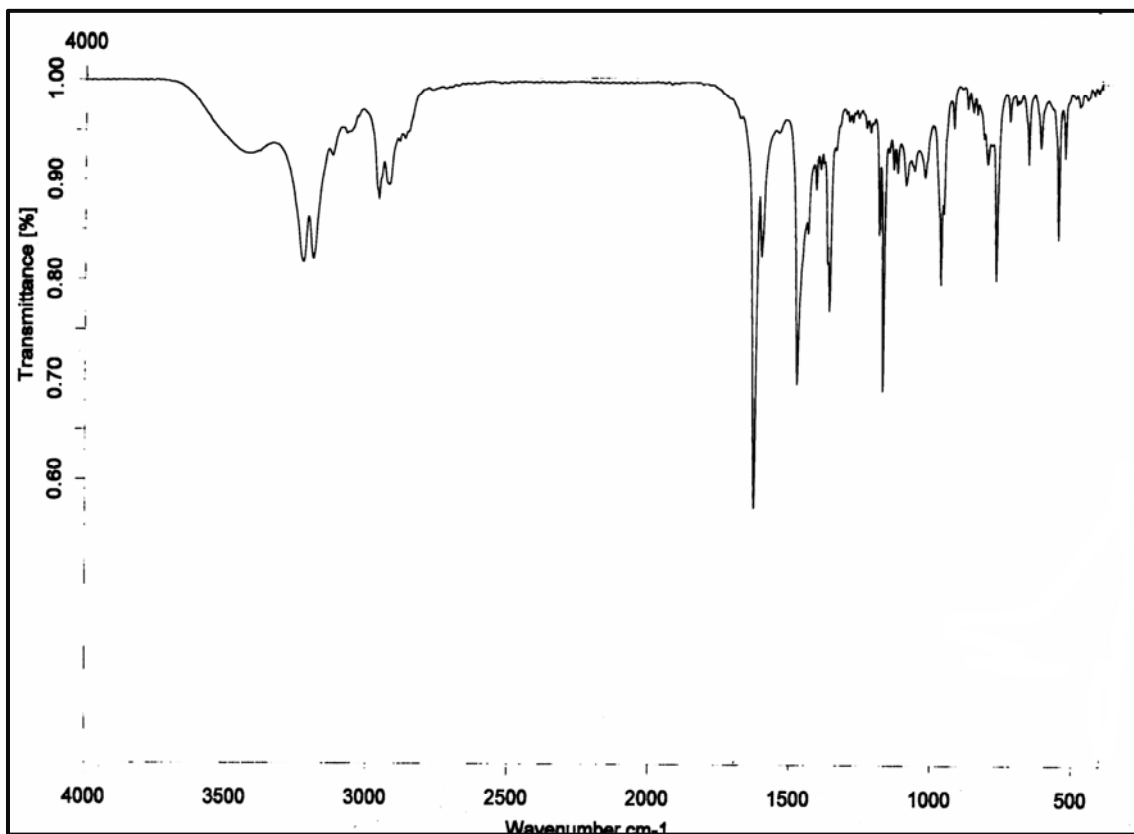
EM (IE):  $m/z$  (%)= 361 (29); 176.1 (100); 162 (18); 121 (42); 91 (38).

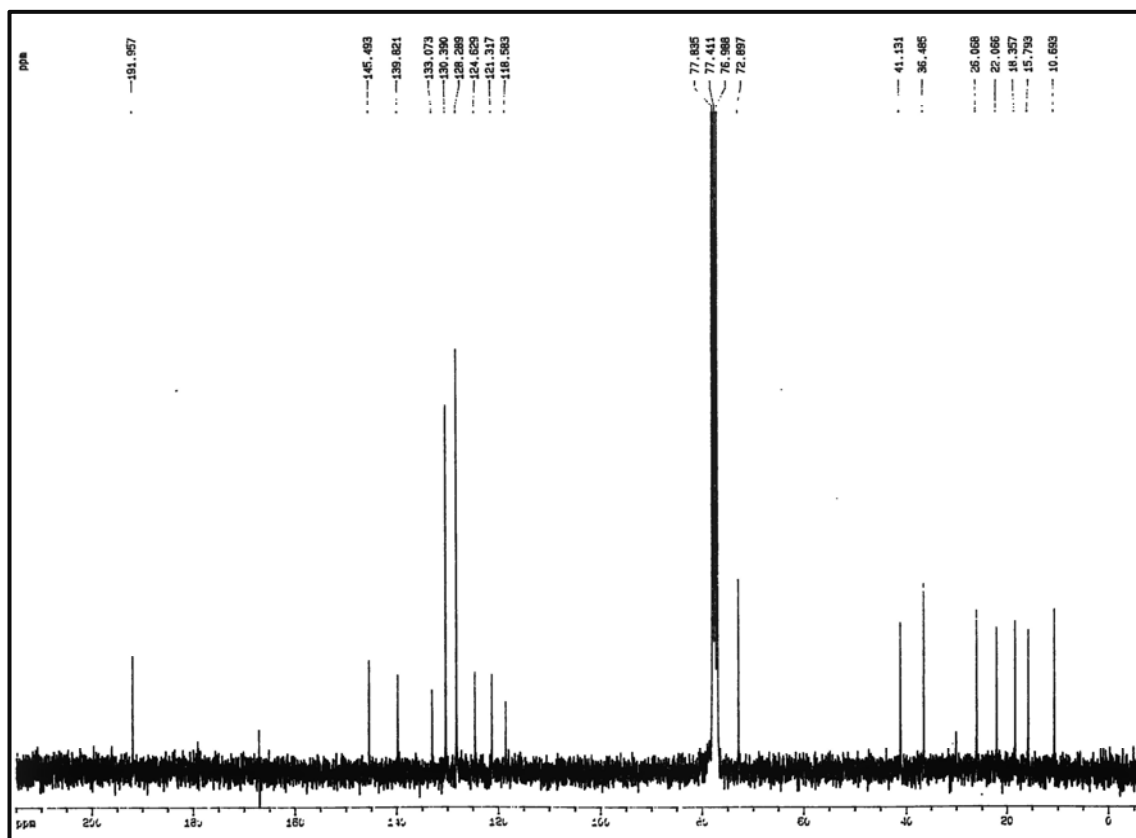
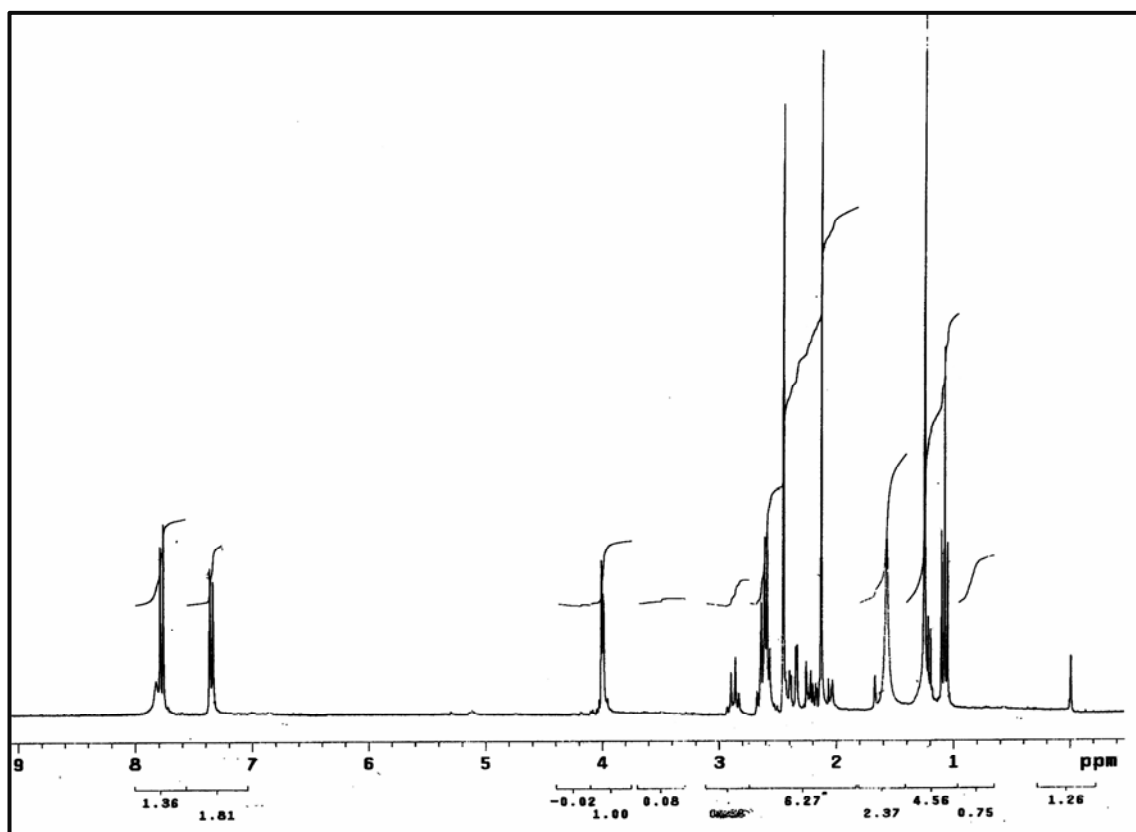
Análisis Elemental :

Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}$  (%): C= 63,14; H= 6,41; N= 3,88.

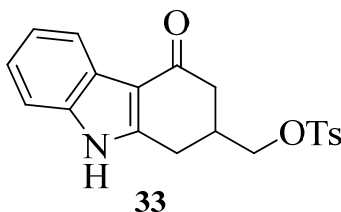
Encontrado: C= 62,90; H= 6,60; N= 3,98.







#### 4.7.3.- Obtención del 2-(*p*-Tolilsulfonilo)-1,2-dihidrocarbazol-4(3*H*)-ona, **33**.



En un matraz provisto de agitación magnética y atmósfera de argón, se disolvió el alcohol **31** (0,35 g; 1,63 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP en piridina seca (7 mL), todo ello sumergido en un baño de agua-hielo. A continuación se añadió cloruro de tosilato (0,56 g; 2,93 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 24 h.

Después de este tiempo, se adicionó agua (20 mL) y el precipitado se recogió por filtración a vacío obteniéndose de un sólido beige claro (0,54 g, 89%) identificado como el tosilato **33**.

P.F.= 215-216 °C (EtOH);

IR:  $\nu_{\text{máx}}$  = 3228 (>N-H), 1625 (C=O cetona), 1610 (C=C) 1359, 1176 (S=O)  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ = 2,25-2,38(m, 2H, H<sub>7</sub>); 2,41(s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ph); 2,59-2,68 (m, 1H, H<sub>8</sub>); 2,78 (dd, 1H,  $J$ = 16,4 y 10,2 Hz, 1H<sub>9</sub>); 3,02 (dd, 1H,  $J$ = 16,4 y 4,3 Hz, 1H<sub>9</sub>) 4,07-4,16 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-OTs); 7,08-7,18 (m, 2H, H<sub>3</sub> y H<sub>4</sub>); 7,37-7,40 (m, 1H, H<sub>5</sub>) 7,48 (dd, 2H,  $J$ = 8,2 Hz, H<sub>3'</sub> y H<sub>5'</sub> del OTs); 7,81 (dd, 2H,  $J$ = 8,3 Hz, H<sub>2'</sub> y H<sub>6'</sub> del OTs) 7,88-7,91 (m, 1H, H<sub>2</sub>); 11,87 (s, 1H, >NH) ppm.

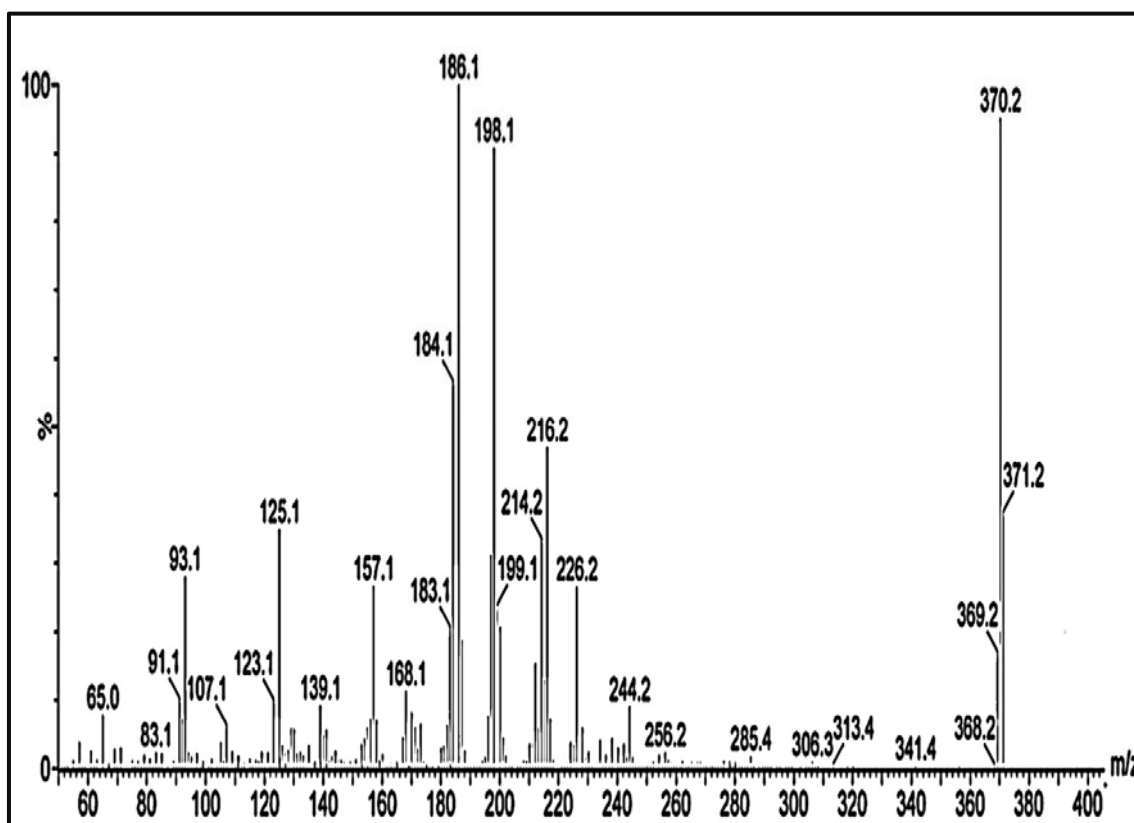
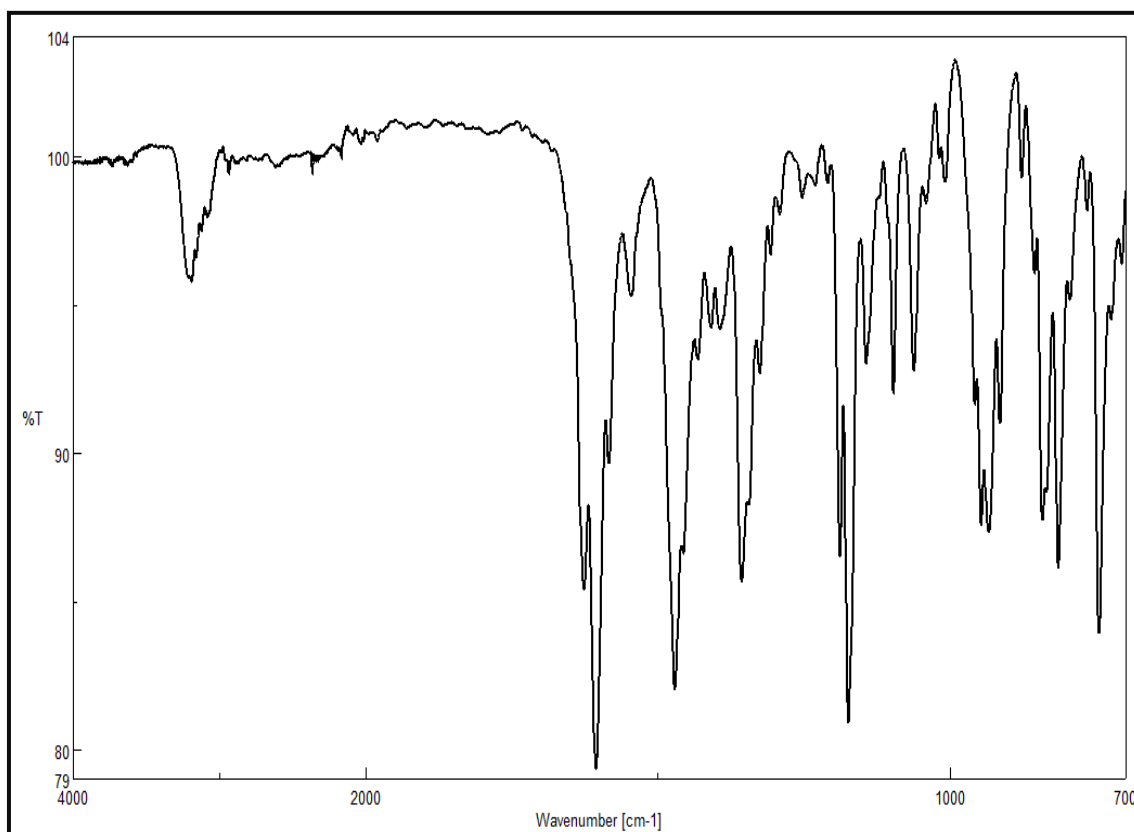
$^{13}\text{C-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ = 21,5 (CH<sub>3</sub>-Ph); 25,4 (C<sub>9</sub>); 35,7 (C<sub>8</sub>); 40,1 (C<sub>7</sub>); 73,3 (>C-CH<sub>2</sub>-O); 111,8 (C<sub>6a</sub>); 112,0 (C<sub>2</sub>); 120,5 (C<sub>4</sub>); 122,0 (C<sub>3</sub>); 123,0 (C<sub>5</sub>); 124,4 (C<sub>6b</sub>); 128,0 (C<sub>3'</sub> y C<sub>5'</sub> del OTs); 130,6 (C<sub>2'</sub> y C<sub>6'</sub> del OTs); 132,6 (C<sub>4'</sub> del OTs); 136,5 (C<sub>9a</sub>); 145,4 (C<sub>1'</sub> del OTs); 150,86 (C<sub>9b</sub>); 191,04 (-CO-) ppm.

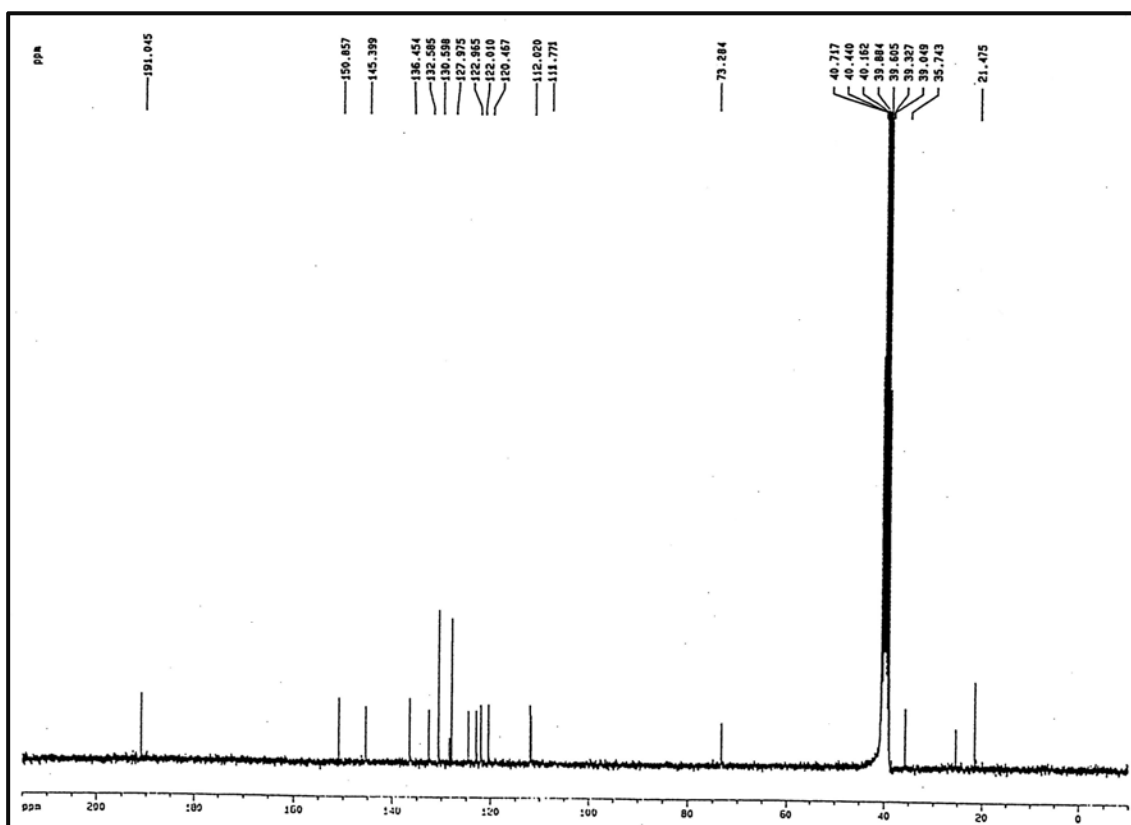
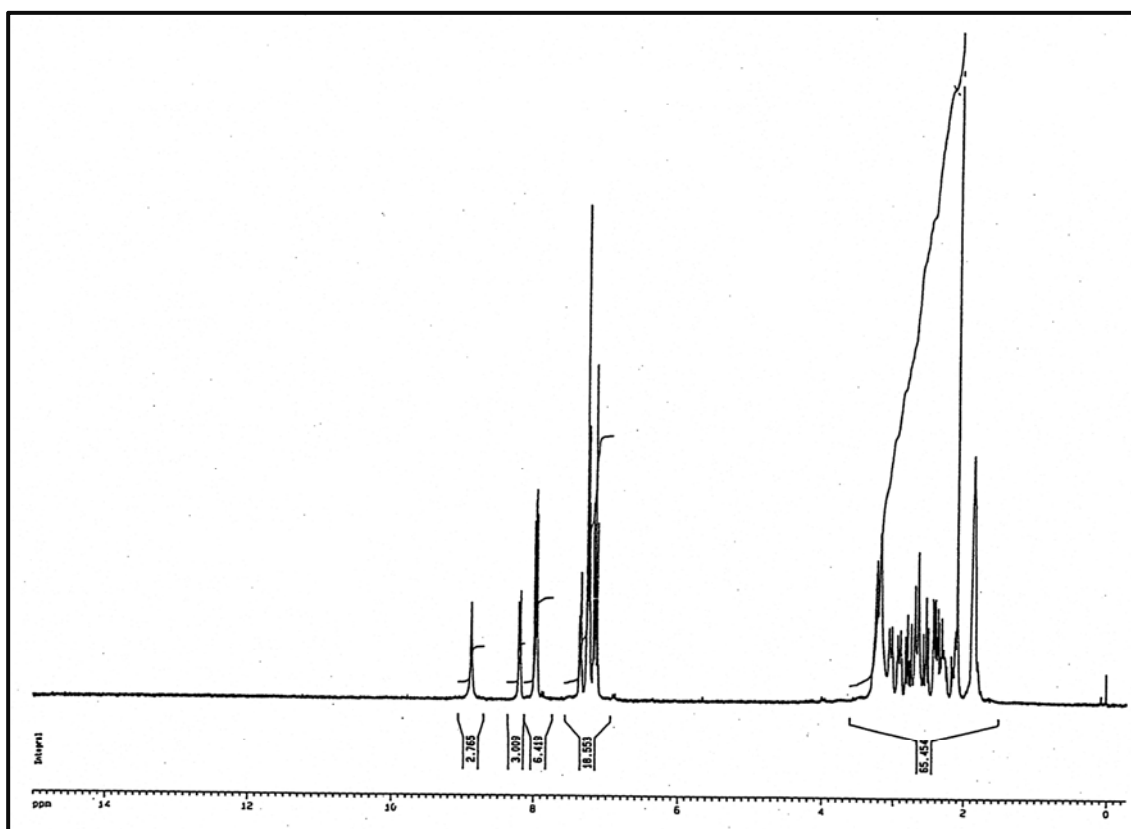
EM (IE):  $m/z$  (%)= 369 (M<sup>+</sup>,11); 184 (100); 168 (36); 129 (47).

Análisis Elemental :

Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>S (%): C= 65,02, H= 5,18, N= 3,79.

Encontrado: C= 65,26, H= 4,98, N= 3,97.

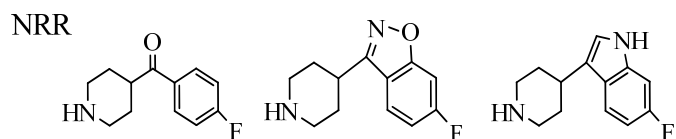
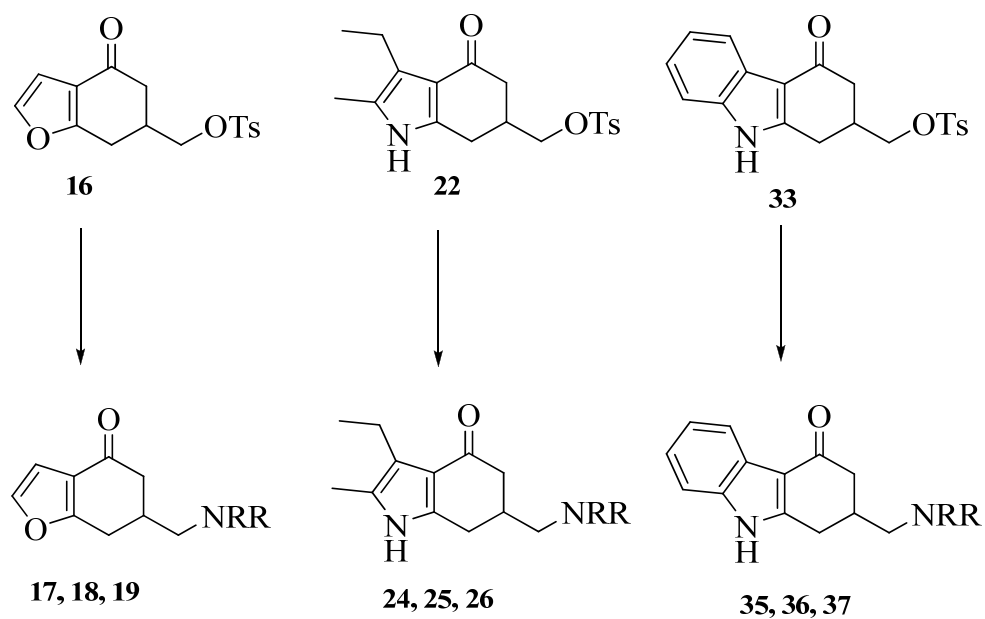




#### 4.8.- OBTENCIÓN DE LAS AMINAS FINALES:

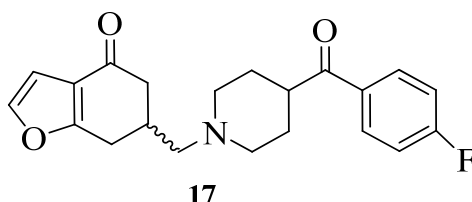
- 6-(Aminometil)-6,7-dihidrobenzo[b]furan-4(5H)-onas, 17, 18 y 19.
- 3-Etil-6-(aminometil)-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5H)-onas, 24, 25 y 26.
- 2-(Aminometil)-1,2-dihidrocarbazol-4(3H)-onas, 35, 36, 37.

##### 4.8.1.- VÍA TOSILATO:



#### 4.8.1.1.- SÍNTESIS DE 6-(AMINOMETIL)-6,7-DIHIROBENZO[B]FURAN-4(5H)-ONAS, **17**, **18** Y **19**.

##### 4.8.1.1.a.- Obtención de la 6-[(4-(4-Fluorobenzoyl)piperidin-1-il)metil]-6,7-dihidrobenzo[b]furan-4(5H)-ona, **17**.



En un matraz fondo redondo provisto de agitación magnética y refrigerante de frío, se introdujo una disolución del tosilato **16** (110 mg; 3,43 mmol) en CH<sub>3</sub>CN seco (3 mL) sobre la que se añadió 4-(4-fluorobenzoyl)piperidina (142 mg; 6,87 mmol). La mezcla de reacción obtenida se calentó a temperatura de reflujo durante 24 horas; se añadió más amina (36 mg; 1,72 mmol) y la mezcla se calentó nuevamente durante 22 horas más. Transcurridas las 46 horas, se eliminó a presión reducida el disolvente originando un sólido marrón oscuro que se purificó por cromatografía de columna (AcOEt:Hexano, 1:1) obteniéndose la amina **17**, (266 mg; 75%) como un sólido blanco..

P.F.= 112-113°C (Isopropanol, cristales incoloros).

IR:  $\nu_{\text{máx}}$  = 1671 (-CO-), 2949, 2768, 1595 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ = 1,81-1,83 (m, 4H, -N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C-); 2,05-2,46 (m, 5H, 1H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-N<, N(HCH-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH-); 2,51-2,99 (m, 5H, 1H<sub>5</sub>, 2H<sub>7</sub>, -N(HCH-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH-); 3,04-3,21 (m, 2H, H<sub>6</sub>, -N(HCH-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH-); 6,4 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz, H<sub>2</sub>); 7,13 (t, 2H, *J*= 6,6 Hz, *o*-F-Ph); 7,3 (d, 1H, *J*= 1,9 Hz, H<sub>3</sub>); 7,96 (dd, 2H, *J*= 5,3 y 2,0 Hz, *m*-F-Ph) ppm.

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ = 28,1 (C<sub>7</sub>); 29,1 (-N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH-); 29,2 (-N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH-); 33,9 (C<sub>6</sub>); 43,1 (C<sub>5</sub>); 43,9 (-N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH-); 53,4 (-N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH-); 63,4 (-CH<sub>2</sub>-N<); 106,8(C<sub>3</sub>); 116,2(d, 2C, *J*= 21,8 Hz, *o*-F-Ph); 121,4 (C<sub>3a</sub>); 131,2 (d,2C, *J*= 9,3 Hz, *m*-F-Ph); 132,1 (*p*-F-Ph); 143,3 (C<sub>2</sub>); 167,2 (C<sub>7a</sub>); 164,5 (d, 1C, *J*=250,7 Hz, C-F); 194,2 (-CO-); 201,4 (-CO-) ppm.

EM (IQ): *m/z* (%) = 356 (M+1; 50), 250 (30), 220 (100), 177 (27), 149 (25), 122 (31), 95 (30), 56 (25).

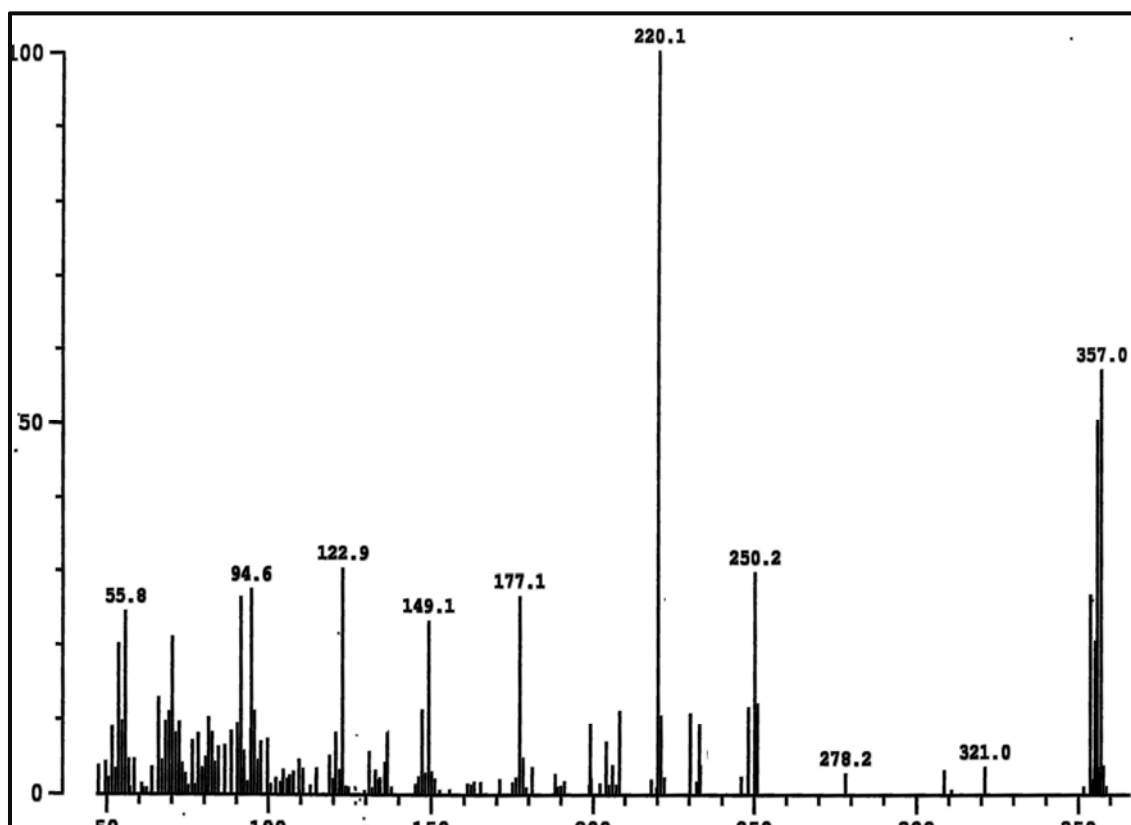
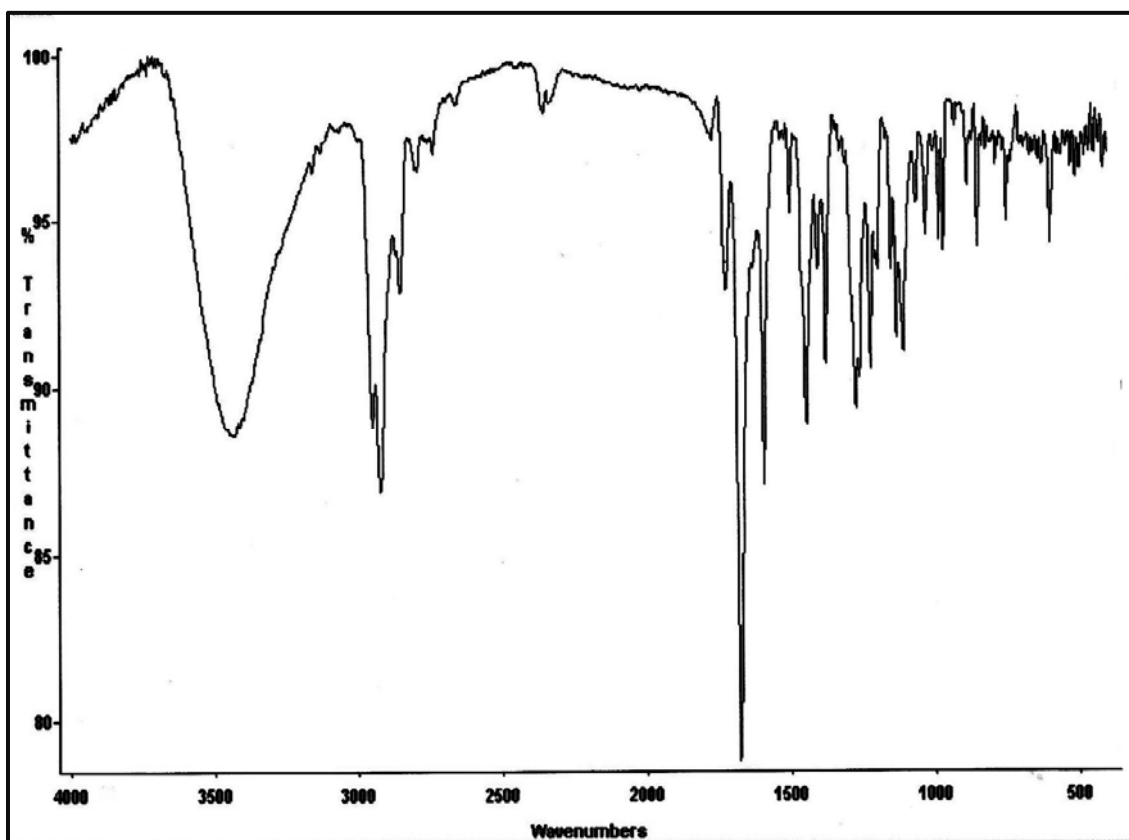
Análisis elemental:

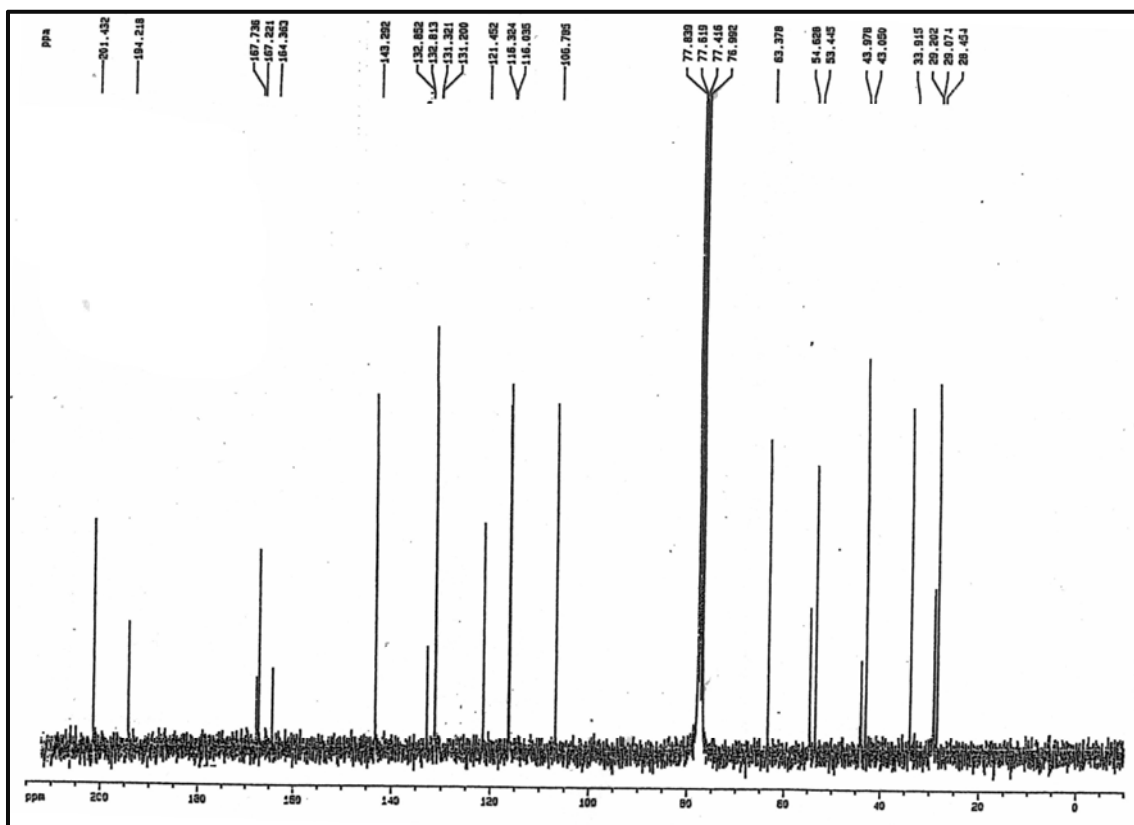
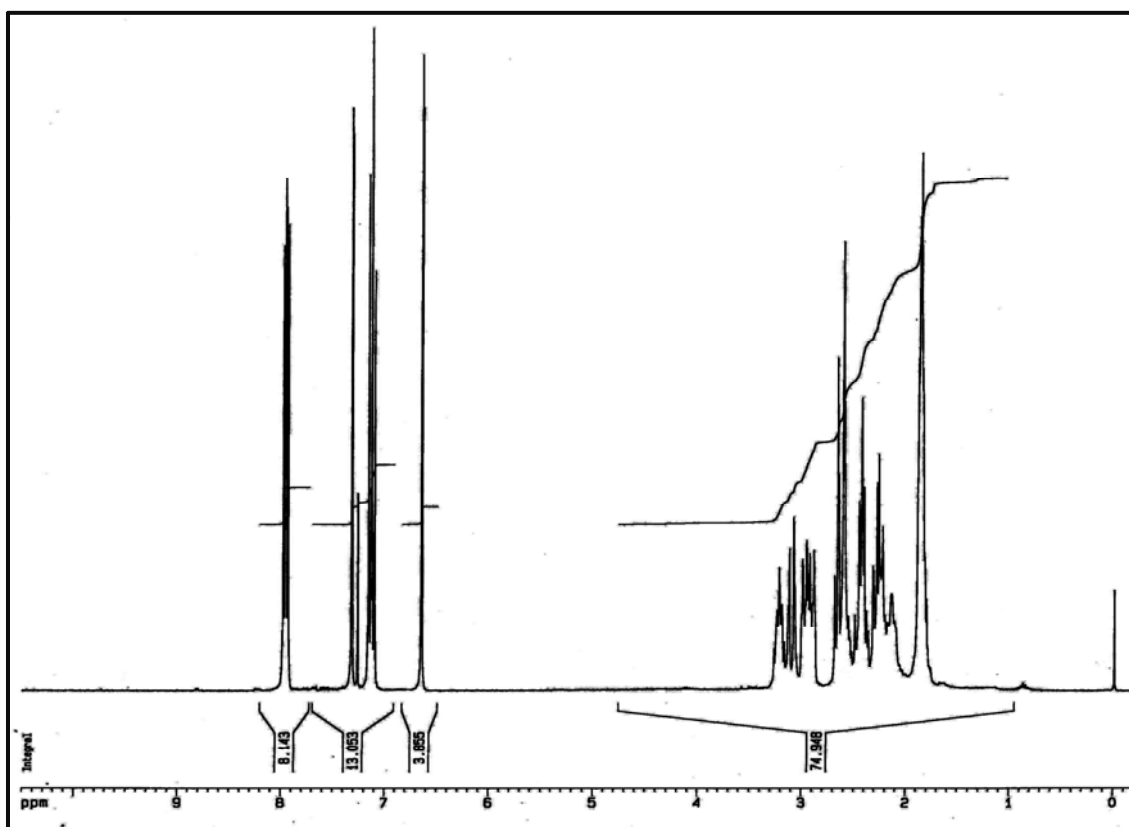
Calculado para  $C_{21}H_{22}FNO_3 \cdot HCl \cdot 0,3H_2O$  (%): C=64,49; H= 5,99; N= 3,53.

Encontrado: C=63,56; H= 6,15; N= 3,52.

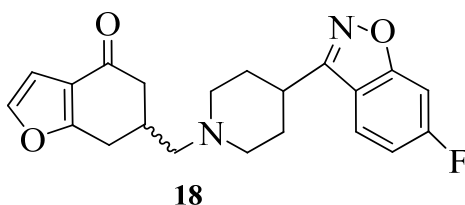
Clorhidrato: P.F.= 244-245°C (AcOEt).







**4.8.1.1.b.- Obtención de la 6-[(4-(6-Fluorobencisoxazol-3-il)piperidin-1-il)metil]-6,7-dihidrobenzo[b]furan-4-(5H)-ona, 18.**



Mediante el mismo procedimiento, a partir del tosilato **16** y la (4-(6-fluorobencisoxazol-3-il)piperidina tras 24 horas de reacción, se obtuvo un residuo oleoso que se purificó por cromatografía en columna (AcOEt:Hex 1:1) se obtuvo la amina **18** (88%) como un sólido blanco.

Rto= 85%

P.F.= 131-132°C (isopropanol, cristales blancos).

IR:  $\nu_{\text{máx}}$  = 2927, 2739, 1665 (C=O), 1610  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 2,03-2,38 (m, 8H,  $-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_2)_2\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{NRR}$ , 1H<sub>7</sub>), H<sub>6</sub>); 2,40-2,59 (m, 1H, 1H<sub>7</sub>); 2,61- 2,99 (m, 3H, 1H<sub>5</sub>,  $-\text{N}(\text{HCH}-\text{CH}_2)_2\text{CH}-$ ); 3,04-3,51 (m, 4H, 1H<sub>5</sub>,  $-\text{N}(\text{HCH}-\text{CH}_2)_2\text{CH}-$ ); 6,67 (d, 1H,  $J_{\text{C-F}}$ = 1,9 Hz, H<sub>2</sub>); 7,11 (dt, 1H,  $J_{\text{C-F}}$ = 8,8 y 2,5 Hz, H<sub>5'</sub>); 7,23-7,26 (m, 1H, 1H<sub>7'</sub>); 7,33 (d, 1H,  $J$ = 1,9 Hz, H<sub>3</sub>); 7,69 (dd, 1H,  $J_{\text{C-F}}$ = 8,7 y 5,1 Hz, H<sub>4'</sub>) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 28,5 (C<sub>7</sub>), 30,9 ( $-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_2)_2\text{CH}-$ ); 31,4 ( $-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_2)_2\text{CH}-$ ); 33,9 (C<sub>6</sub>); 34,9 ( $-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_2)_2\text{CH}-$ ); 43,0 (C<sub>5</sub>); 53,9 ( $-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_2)_2\text{CH}-$ ); 54,7 ( $-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_2)_2\text{CH}-$ ); 63,5 ( $-\text{CH}_2-\text{N}<$ ); 97,8 (d,  $J_{\text{C-F}}$ = 26,8 Hz, C<sub>7'</sub>); 112,7 (d,  $J_{\text{C-F}}$ = 25,3 Hz, C<sub>5'</sub>); 117,7 (C<sub>3a'</sub>); 121,5 (C<sub>3a</sub>); 122,9 (d,  $J_{\text{C-F}}$ = 11,1 Hz, C<sub>4'</sub>); 143,3 (C<sub>2</sub>); 161,5 (C<sub>3'</sub>); 164,5 (d,  $J$ = 250,7 Hz, C<sub>6'</sub>); 164,3 (d,  $J$ = 13,8 Hz, C<sub>7a'</sub>); 167,2 (C<sub>7a</sub>); 194,3 (C=O) ppm.

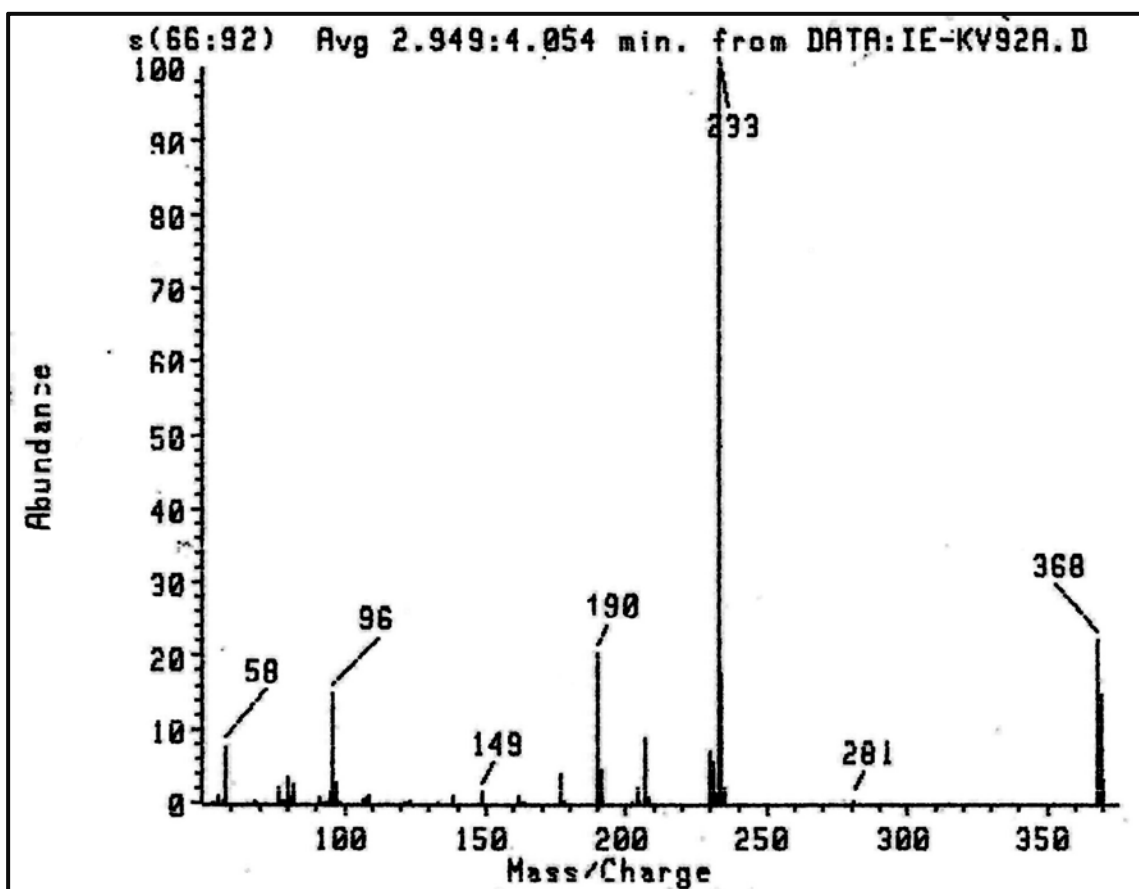
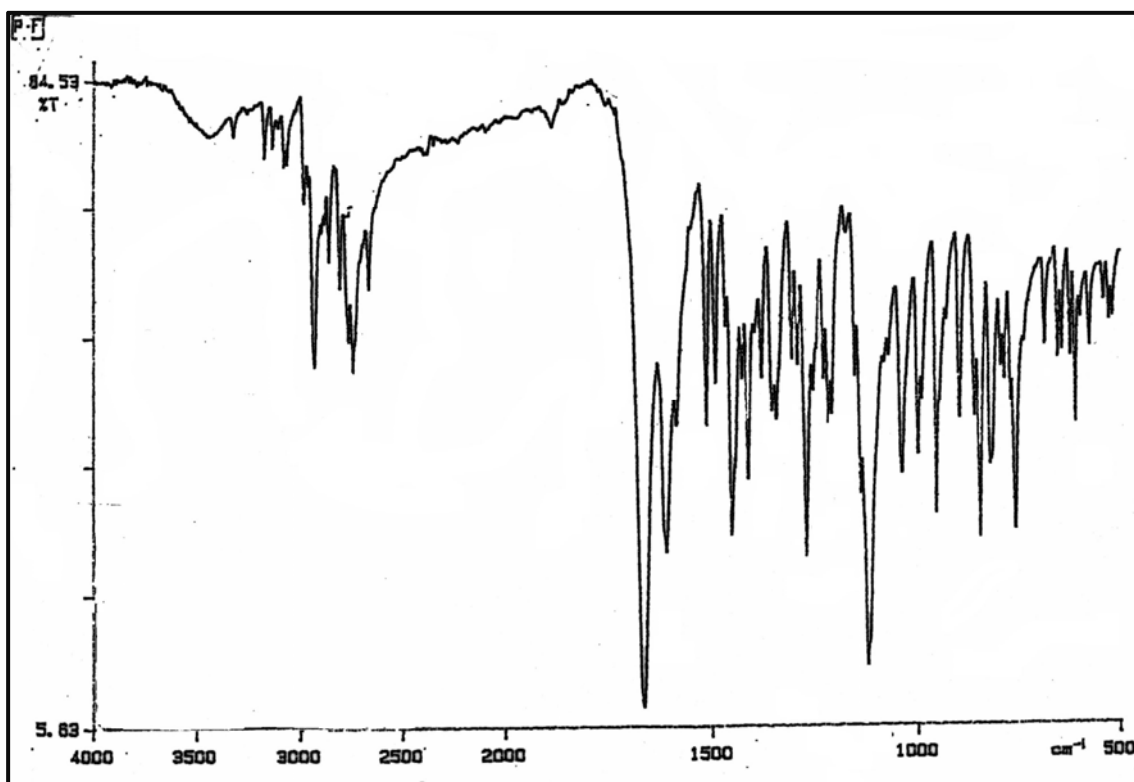
EM (IE):  $m/z$  (%) = 369 (M+1; 12), 368 (22); 281 (1), 233 (100), 190 (20), 149 (2), 96 (15), 58 (8).

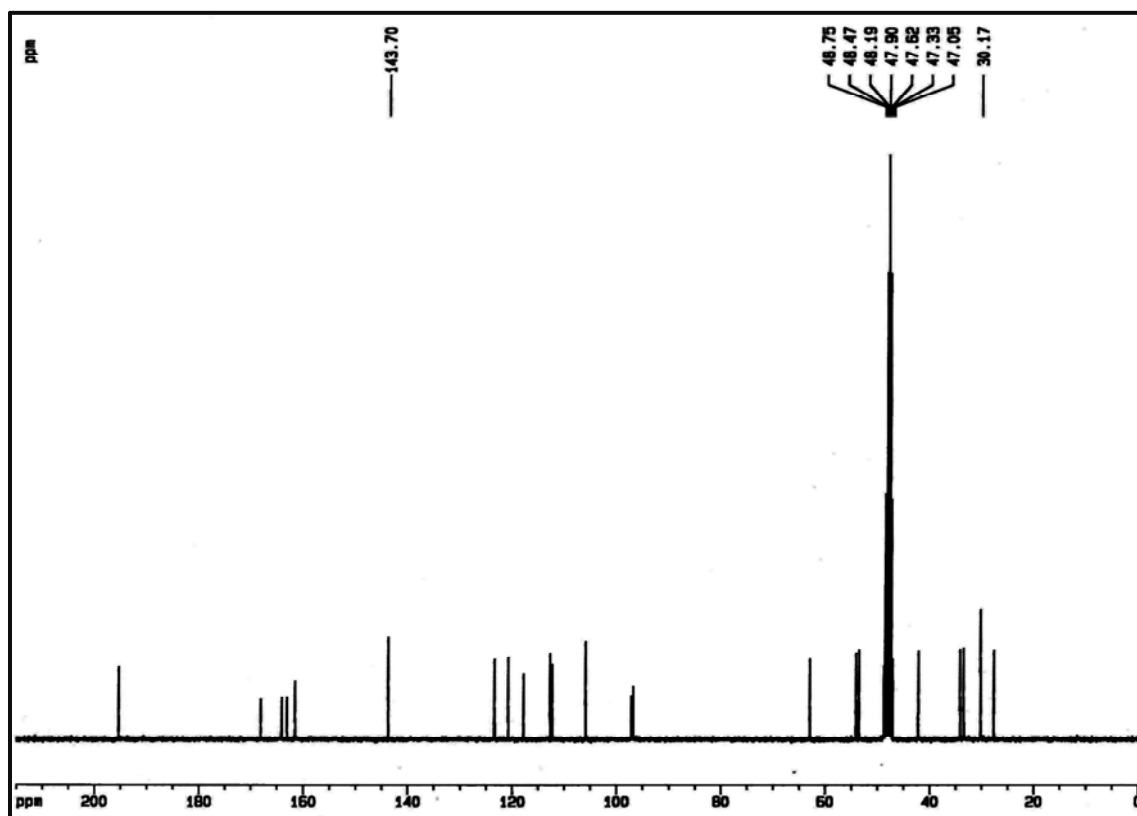
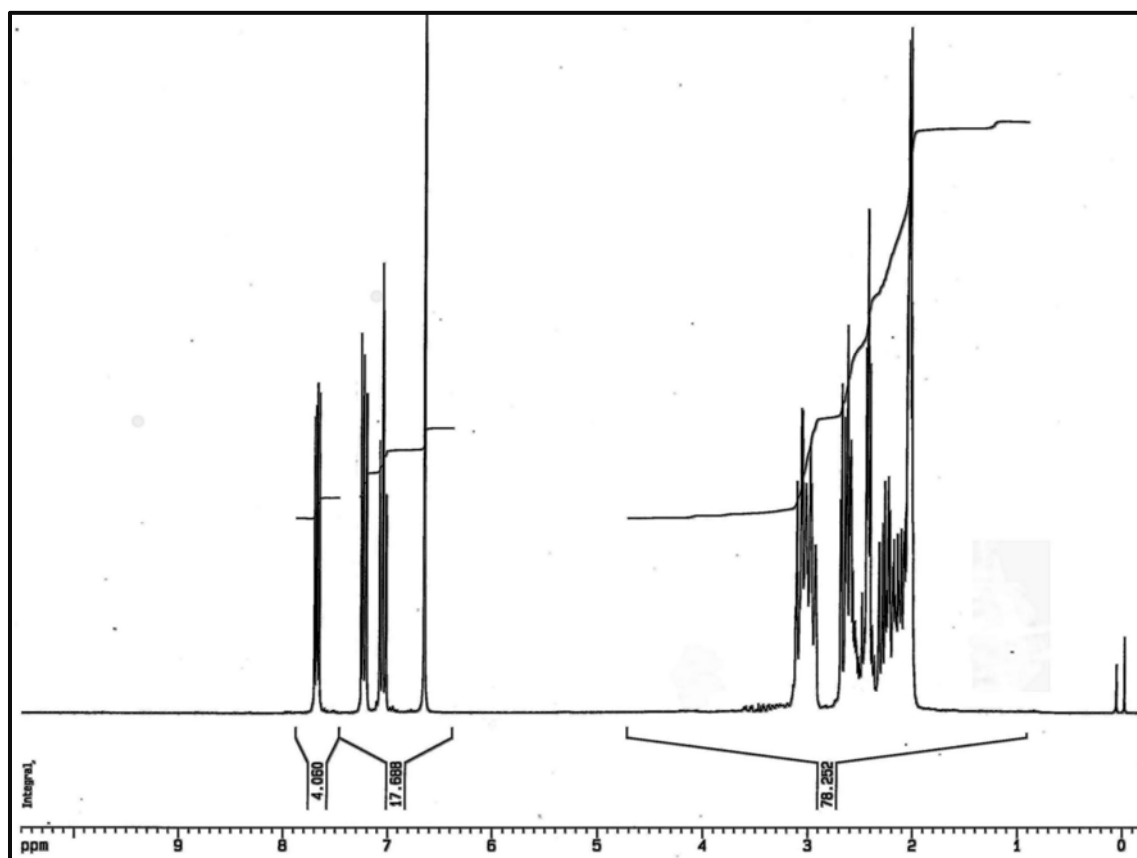
Análisis Elemental:

Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0,1\text{H}_2\text{O}$  (%): C= 62,02; H= 5,50; N= 6,89.

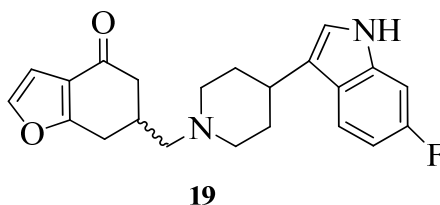
Encontrado: C= 62,16; H= 5,77; N= 6,77.

Clorhidrato : P.F. = 271-272°C (AcOEt).





**4.8.1.1.c.- Obtención de la 6-[(4-(6-Fluoroindol-3-il)piperidin-1-il)metil]-6,7-dihidrobenzo[b]furan-4-(5H)-ona, 19.**



Seguendo el mismo procedimiento, a partir del tosilato **16** y 4-(6-fluoroindol-3-il)piperidina y tras 24 horas de reacción, se obtuvo un residuo oleoso que se purificó por cromatografía en columna (AcOEt:Hex 2:3) obteniéndose un sólido blanco (68%) identificado como la amina **19**.

P.F. = 181-183 °C.

IR:  $\nu_{\text{máx}}$  = 3276, 2928, 1662 (C=O), 1627, 1455  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -RMN (Acetona- $d_6$ ):  $\delta$ = 1,72-1,87 (m, 4H, 2H<sub>3'</sub> y 2H<sub>5'</sub> pip); 1,96-2,77 (m, 5H, 1H<sub>5</sub>, 2H<sub>2'</sub> y 2H<sub>6'</sub> pip); 2,80-3,07 (m, 5H, 2H<sub>7</sub>, H<sub>6</sub>, 1H<sub>5</sub>, H<sub>4</sub> pip); 3,09-3,14 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-N<); 6,61 (d, 1H,  $J$ = 2,0 Hz, H<sub>3</sub>); 6,81 (td, 1H,  $J$ = 8,8 y 2,4 Hz, H<sub>5''</sub> indol); 7,09 (d, 1H,  $J$ = 2,36 Hz, H<sub>2''</sub> indol); 7,11 (dd, 1H,  $J$ = 10,1 y 2,4 Hz, H<sub>7''</sub> indol); 7,54 (d, 1H,  $J$ = 2,02 Hz, H<sub>2</sub>); 7,59 (dd, 2H,  $J$ = 8,8 y  $J$ = 5,4 Hz, H<sub>4''</sub> y H<sub>6''</sub> indol); 10,04 (s, 1H, >NH) ppm.

$^{13}\text{C}$ -RMN (Acetona- $d_6$ ):  $\delta$ = 28,5 (C<sub>7</sub>); 29,7 (-N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH-); 33,2 (-N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH-); 33,4 (C<sub>6</sub>); 33,6 (-N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH-); 42,3 (C<sub>5</sub>); 54,3 (-N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH-); 54,9 (-N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH-); 63,1 (-CH<sub>2</sub>-N<); 97,5 (d,  $J_{\text{C-F}}$ = 26,5 Hz, C<sub>7''</sub> Indol); 106,6 (d,  $J_{\text{C-F}}$ = 24,2 Hz, C<sub>5''</sub> indol); 119,6 (d,  $J_{\text{C-F}}$ = 10,34 Hz, C<sub>4''</sub> indol); 120,6 (C<sub>2''</sub> indol); 120,7 (C<sub>3''</sub> indol); 123,7 (C<sub>3a''</sub> indol); 143,1 (C<sub>2</sub>); 161,1 (C<sub>6''</sub> indol); 166,7 (C<sub>7a</sub>); 192,5 (C=O) ppm.

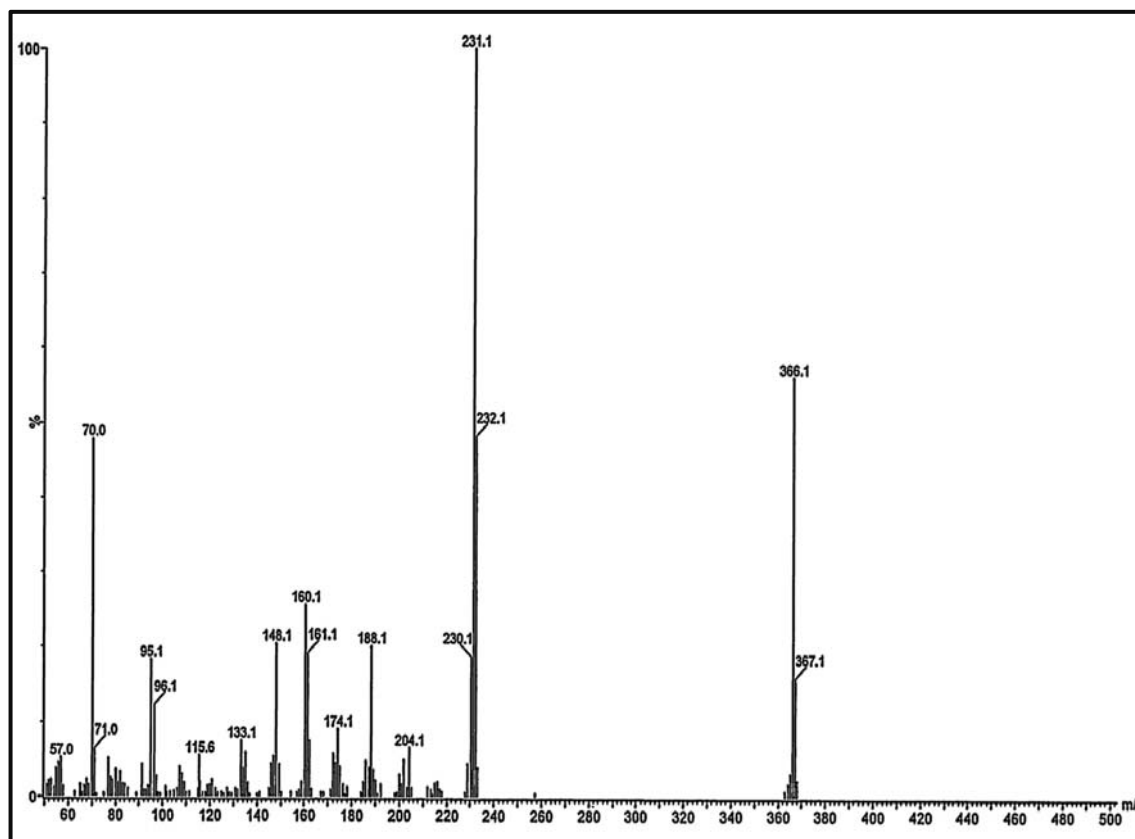
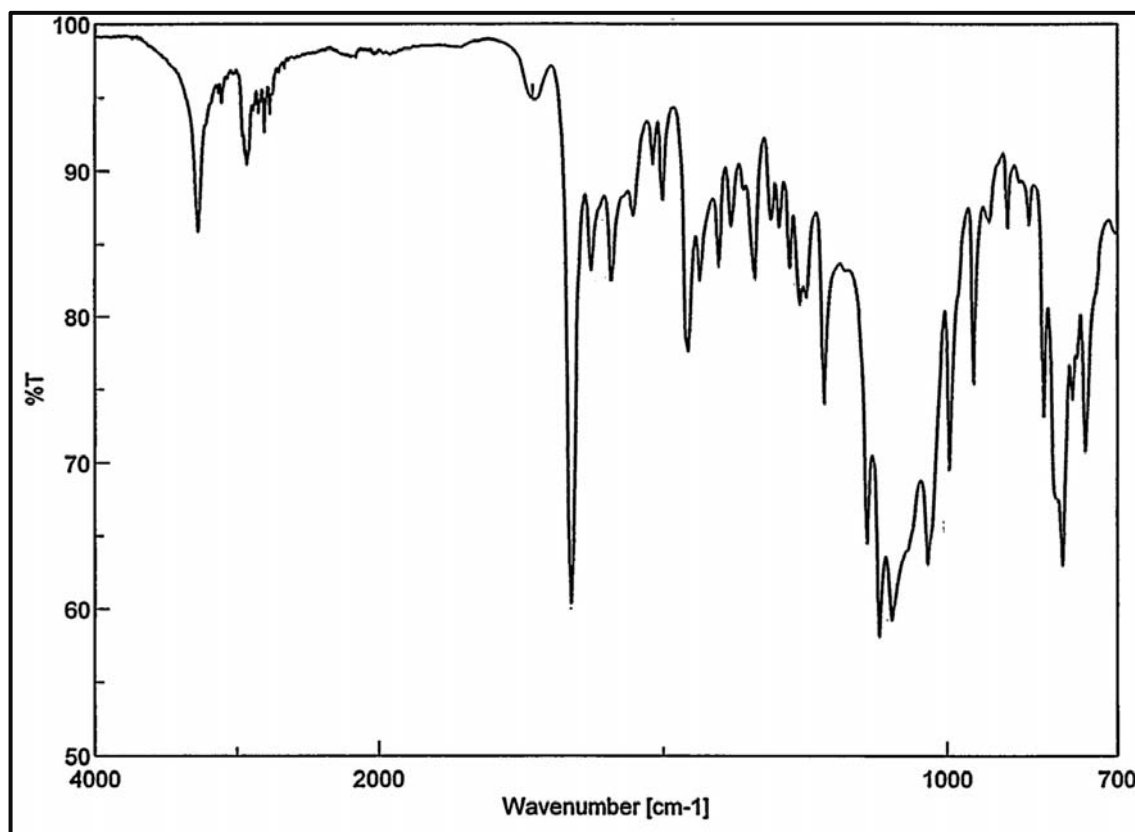
EM (IE):  $m/z$  (%)= 367 (M+1, 2), 366 (9), 231 (100), 204 (1), 188 (3), 160 (4), 95 (3), 70 (7).

Análisis Elemental:

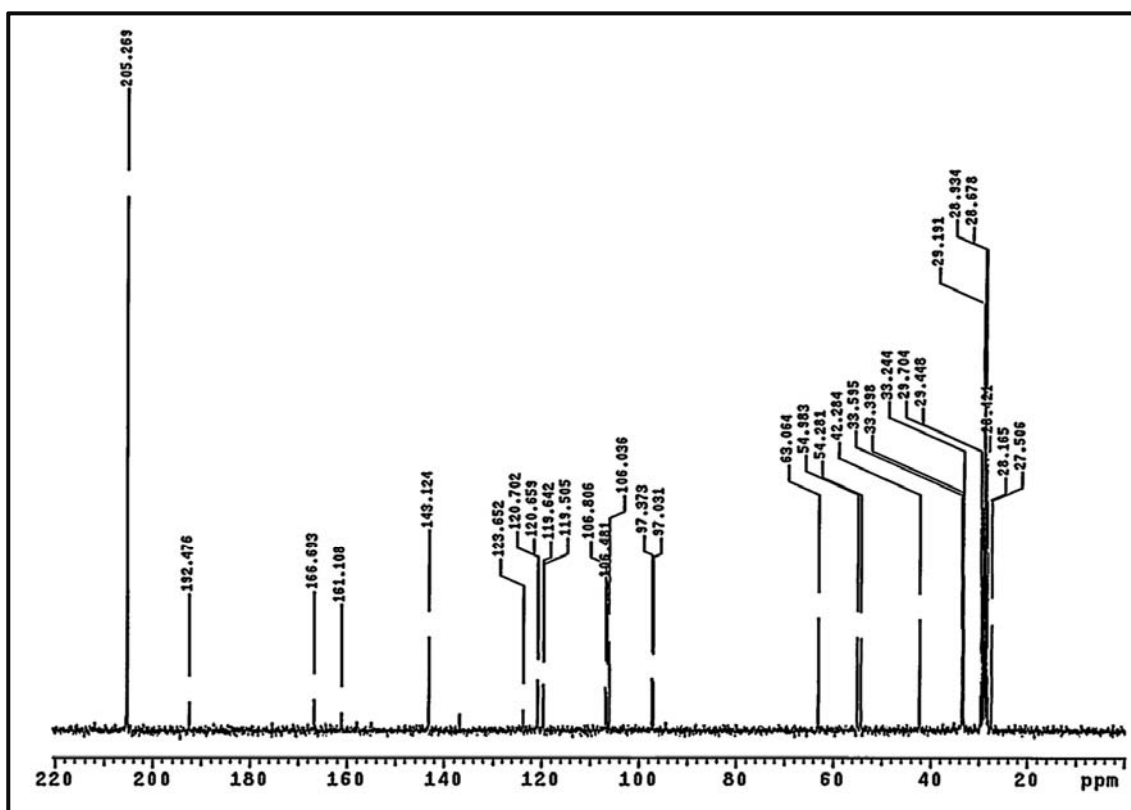
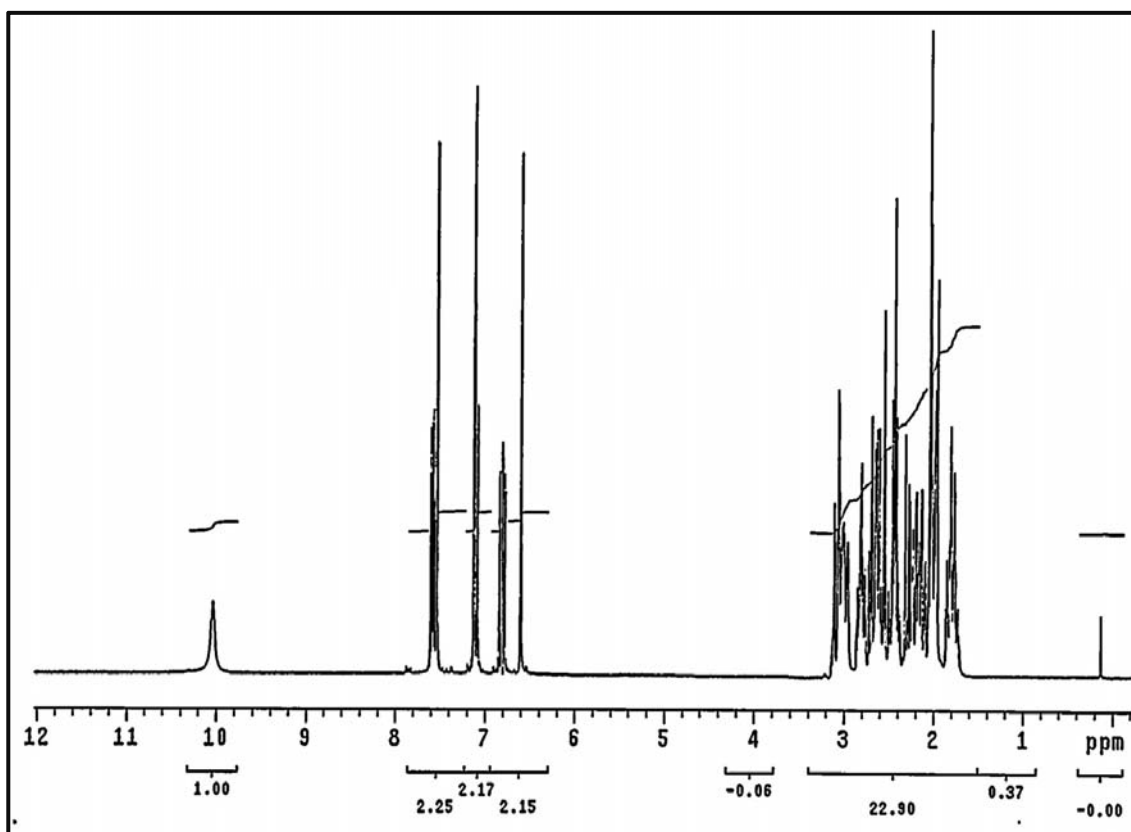
Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · HCl · 1,55H<sub>2</sub>O (%): C:61,33; H:6,34; N:6,50

Encontrado: C:61,67; H:6,73; N:6,27

Clorhidrato : P.F.= 247-248°C.

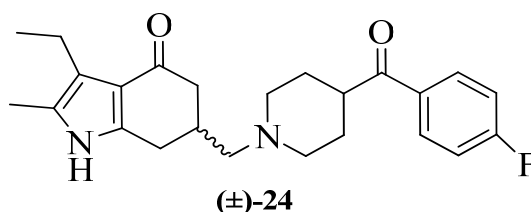






#### 4.8.1.2.- SÍNTESIS DE LAS 3-ETIL-6-(AMINOMETIL)-2-METIL-6,7-DIHI-DROINDOL-4(5H)-ONAS, 24, 25 Y 26.

##### 4.8.1.2.a.- Obtención de la 3-Etil-6-[(4-(4-fluorobenzoyl)piperidin-1-il)metil]-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5H)-ona, 24.



En un matraz fondo redondo provisto de agitación magnética y dedo frío, se agitó a 85°C una disolución del tosilato **22** (100 mg; 0,28 mmol) en acetonitrilo seco (8 mL); sobre esta disolución se añadió lentamente la (4-(4-fluorobenzoyl)piperidina (115 mg; 0,55 mmol) y la mezcla se calentó durante 36 horas. Transcurrido este tiempo, la reacción se llevó a temperatura ambiente y el precipitado se filtró y cristalizó en isopropanol obteniéndose un sólido blanco perlado (57 mg , 40%) identificado como la aminocetona **24**.

P.F.= 162-164 °C (Isopropanol);

IR:  $\nu_{\text{máx}}$  = 3277 (>N-H), 1679 (C=O cetona)  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 1,1 (t, 3H,  $J$ = 7,49 Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$ ); 1,81-1,84 (m, 4H,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2\text{-CH-}$ ); 1,95-2,04 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ); 2,14 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-C}<$ ); 2,17-2,29 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_6$ ); 2,32-2,56 (m, 5H,  $\text{CH}_2\text{-N}(\text{H-CH-CH}_2)_2\text{CH-}$ ,  $\text{H}_7$ ); 2,60-2,66 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$ ); 2,86-2,99 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{-N}(\text{H-CH-CH}_2)_2\text{CH-}$ ,  $\text{H}_7$ ); 3,14-3,24 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{-N}(\text{H-CH-CH}_2)_2\text{CH}$ ); 7,13 (t, 2H,  $J$ = 8.6 Hz,  $\text{H}_3$  del Ph); 7,94-7,99 (m, 3H,  $\text{H}_2$  del Ph,  $>\text{NH}$ ) ppm.

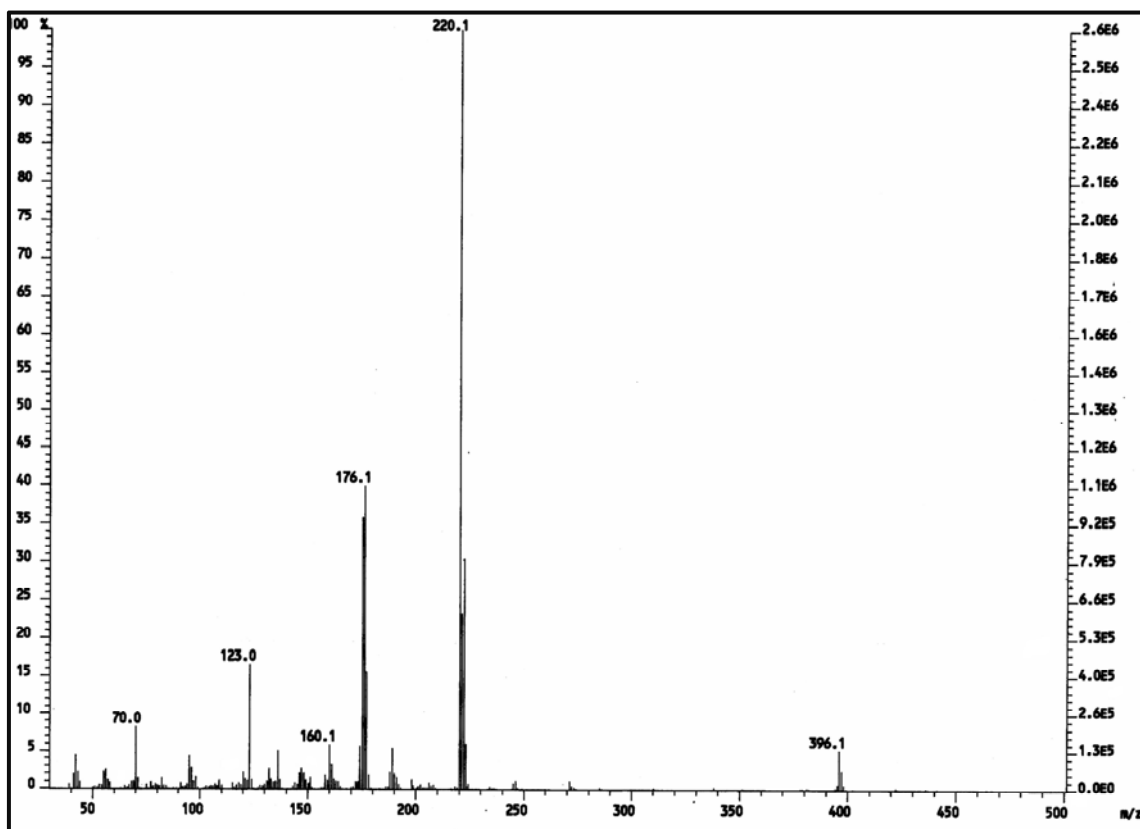
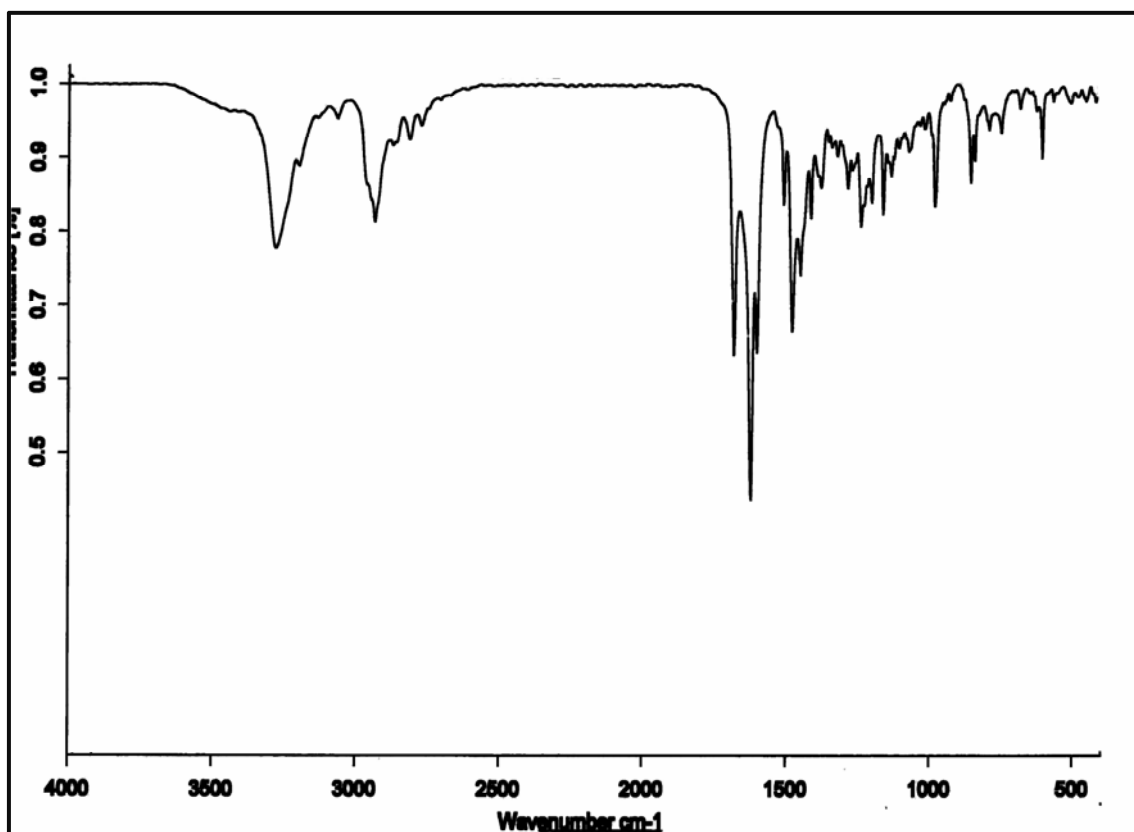
$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 10,7 ( $\text{CH}_3\text{-C}<$ ); 15,9 ( $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$ ); 18,4 ( $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$ ); 28,1 ( $\text{C}_7$ ); 29,1 ( $-\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2\text{C-}$ ); 29,2 ( $-\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2\text{C-}$ ); 34,7 ( $\text{C}_6$ ); 44,1 ( $-\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2\text{C-}$ ); 44,1 ( $\text{C}_5$ ); 53,1 ( $-\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2\text{C-}$ ); 54,9 ( $-\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2\text{C-}$ ); 63,8 ( $>\text{C-CH}_2\text{-N}<$ ); 116,2 (d, 2C,  $J$ = 21,8 Hz,  $o\text{-F-Ph}$ ); 118,1 ( $\text{C}_{3a}$ ); 121,3 ( $\text{C}_3$ ); 124,2 ( $\text{C}_2$ ); 131,2 (d, 2C,  $J$ = 9,1 Hz,  $m\text{-F-Ph}$ ); 133 ( $p\text{-F-Ph}$ ); 141,7 ( $\text{C}_{7a}$ ); 167,3 (d, 1C,  $J$ = 250 Hz, C-F); 194,2 ( $-\text{CO-}$ ,  $\text{C}_4$ ); 201,6 ( $-\text{CO-}$ , Ph) ppm.

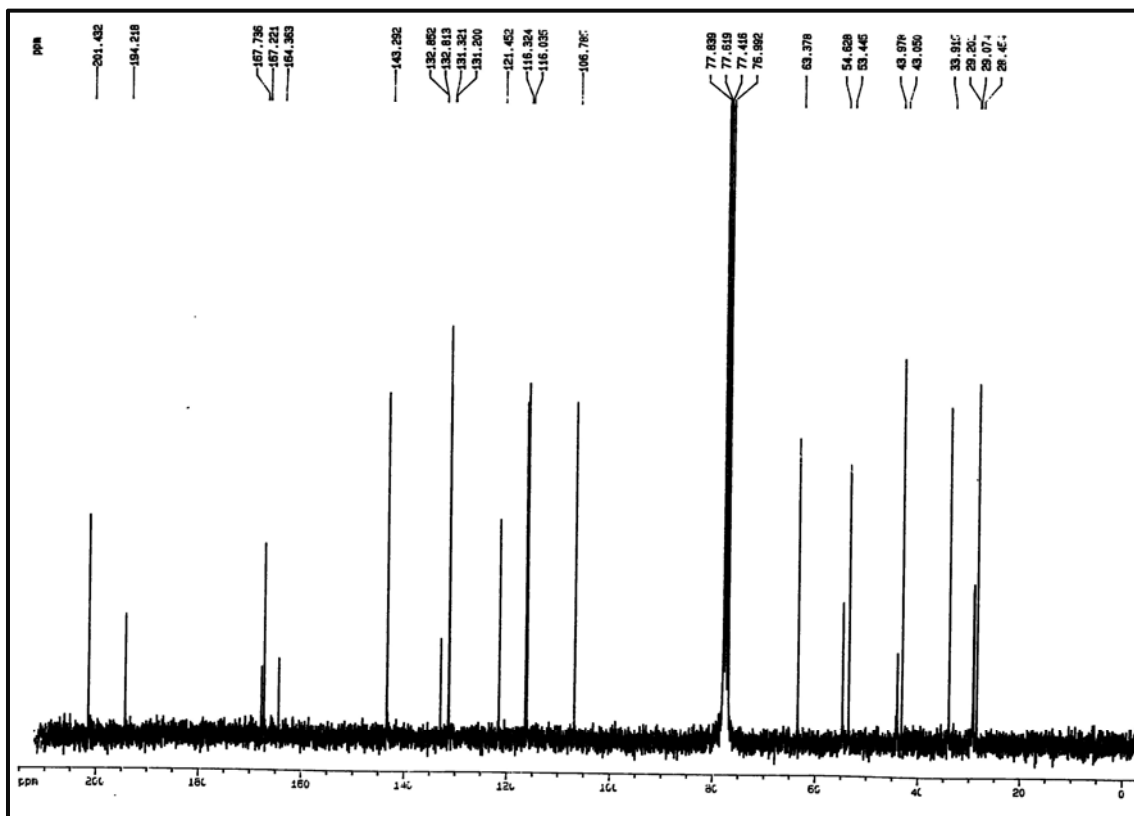
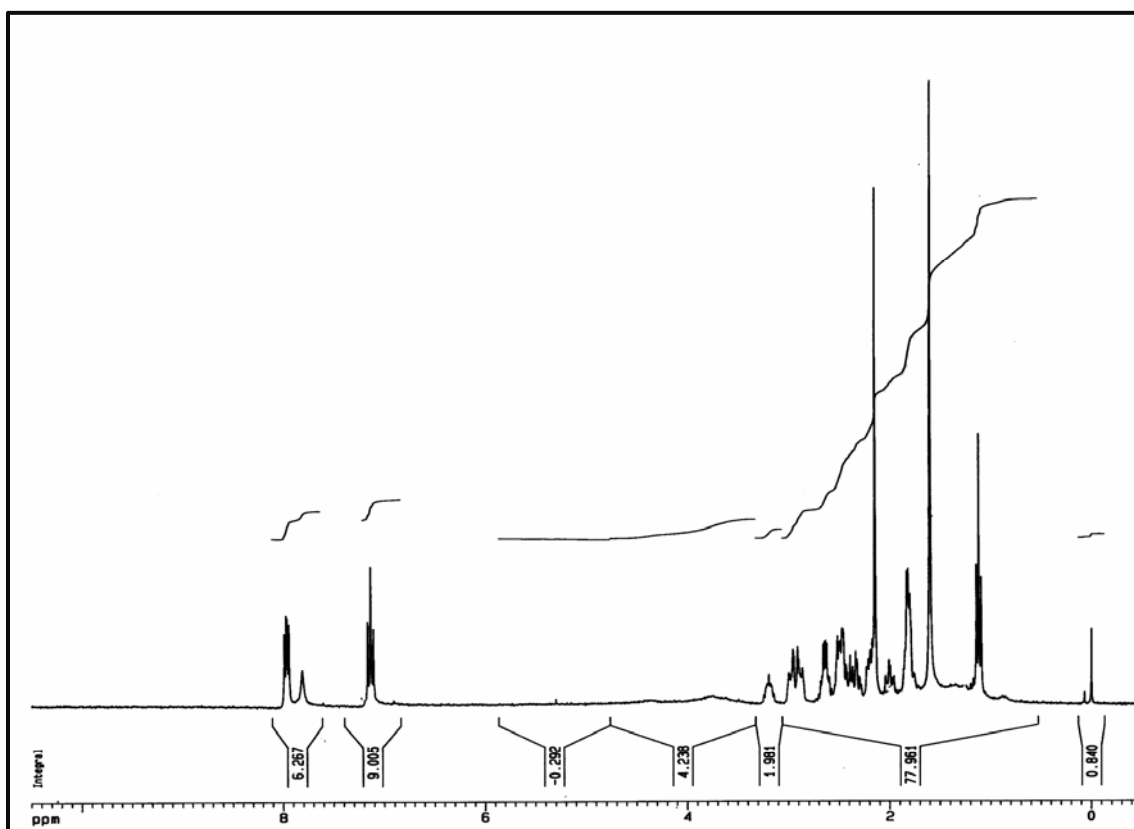
EM (IQ),  $m/z$  (%): 396 (5); 220 (100); 176 (40); 160 (6); 123 (17); 70 (8).

Análisis Elemental:

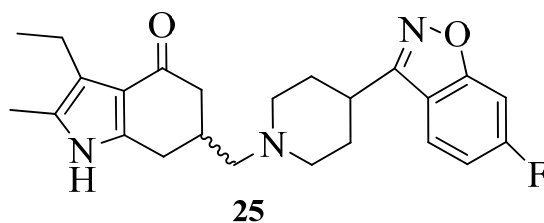
Calculado para  $C_{24}H_{29}FN_2O_2 \cdot 0,7H_2O \cdot 0,1CHCl_3$ (%): C= 68,75; H= 7,30; N= 6,65.

Encontrado: C= 68,80; H= 7,33; N= 6,60.





**4.8.1.2.b.- Obtención de la 3-Etil-6-[(4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)piperidin-1-il)metil]-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5H)-ona, 25.**



Siguiendo el mismo procedimiento, a partir del tosilato **22** y la 4-(6-fluor-3-benzisoxazolil)piperidina y tras 24 horas de reacción, se obtuvo un residuo oleoso que se purificó por cromatografía en columna (AcOEt:Hex 2:3 en gradiente de polaridad) obteniéndose un sólido blanco (65%) identificado como la amina **25**.

P.F.= 203-205°C (*n*-butanol).

IR (KBr):  $\nu_{\text{máx}}$  = 3253 (>N-H), 1619 (C=O), 1474  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ = 1,12 (t, 3H,  $J$ = 7,4 Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$ ); 2,02-2,09 (m, 5H,  $\text{H}_5$ ,  $\text{-N(CH}_2\text{-CH}_2\text{)}_2\text{CH-}$ ); 2,15 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-C<}$ ); 2,17-2,26 (m, 2H,  $\text{-N(HCH-CH}_2\text{)}_2\text{CH-}$ ); 2,33-2,57 (m, 5H,  $\text{-CH}_2\text{-N<}$ ,  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_7$ ); 2,60-2,69 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$ ); 2,89-3,10 (m, 4H,  $\text{H}_7$ ,  $\text{-N(HCH-CH}_2\text{)}_2\text{CH-}$ ); 7,05 (dt, 1H,  $J$ = 8,8 y 2,1 Hz,  $\text{H}_{5''}$  bencisox); 7,24 (dd, 1H,  $J$ = 8,7 y 2,0 Hz,  $\text{H}_{7''}$  bencisox); 7,67 (dd, 1H,  $J$ = 8,7 y 5,1 Hz,  $\text{H}_{4''}$  bencisox); 7,90 (s, 1H, >N-H) ppm.

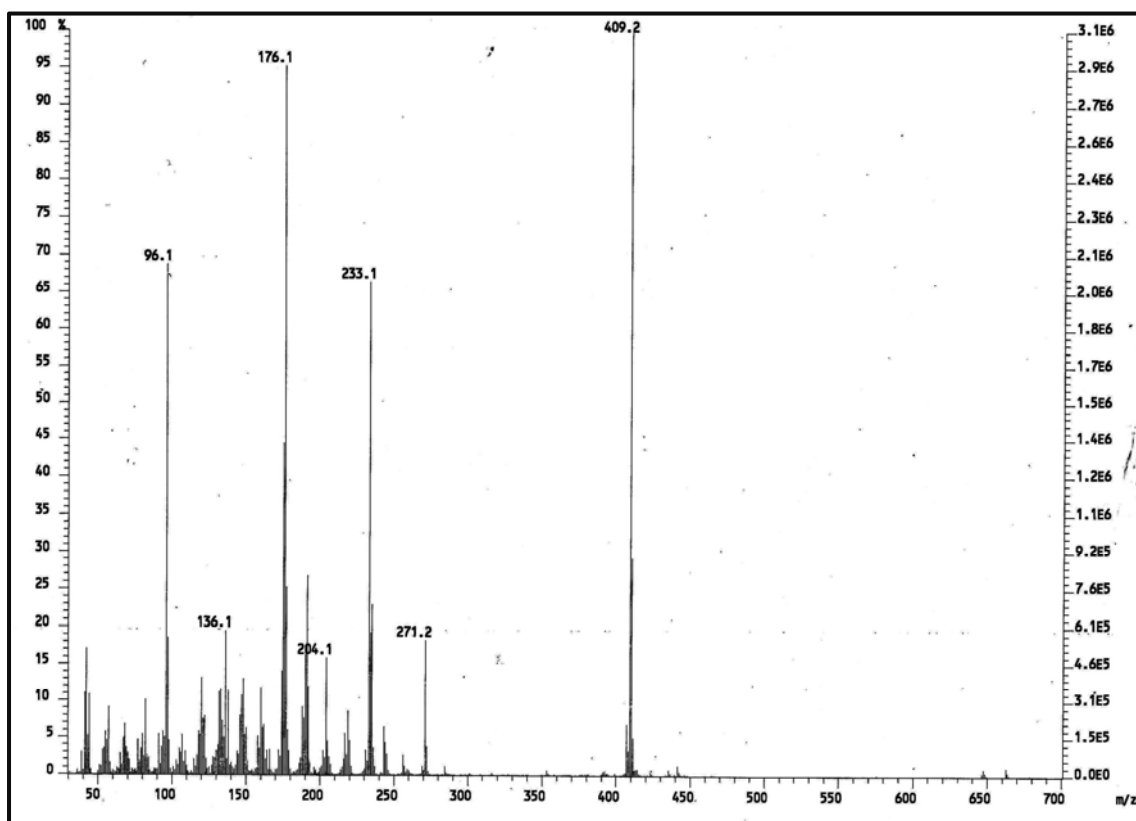
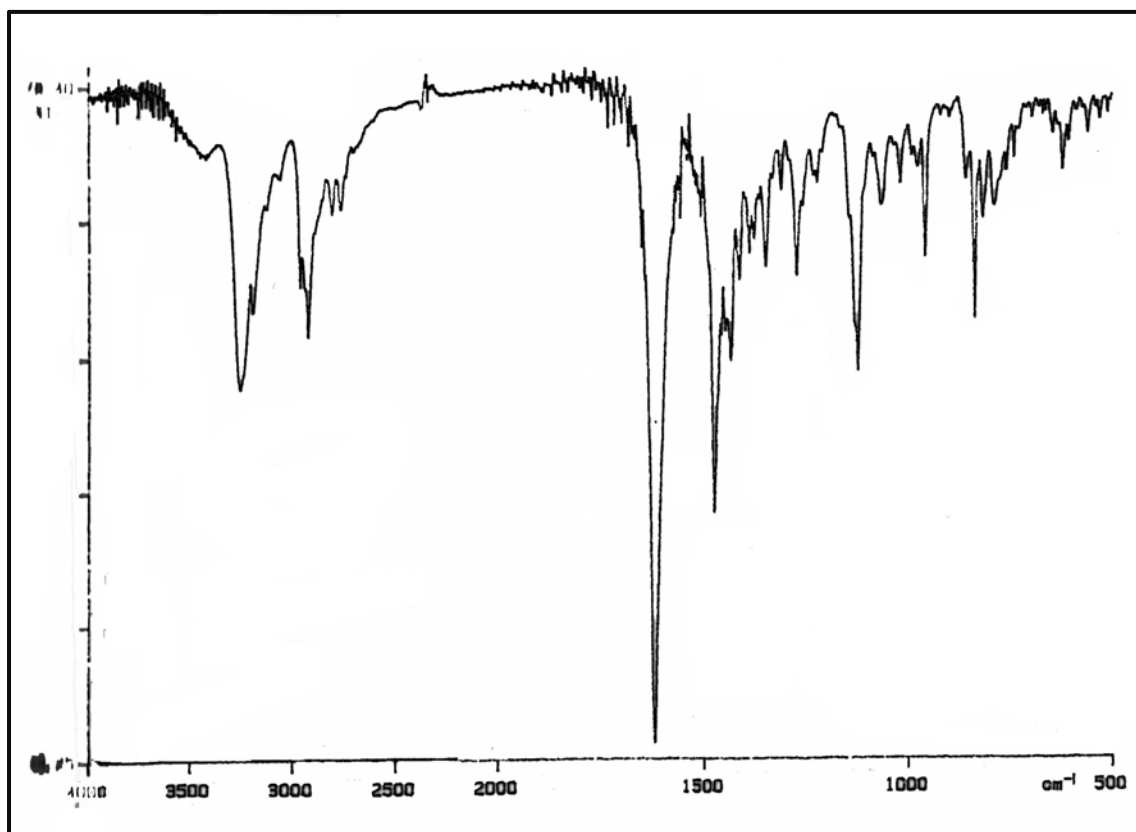
$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ = 10,7 ( $\text{CH}_3\text{-C<}$ ); 15,8 ( $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$ ); 18,4 ( $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$ ); 28,2 ( $\text{C}_7$ ); 30,9 ( $\text{-N(CH}_2\text{-CH}_2\text{)}_2\text{C-}$ ); 31,1 ( $\text{-N(CH}_2\text{-CH}_2\text{)}_2\text{C-}$ ); 34,8 ( $\text{C}_6$ ); 34,9 ( $\text{-N(CH}_2\text{-CH}_2\text{)}_2\text{C-}$ ); 44,1 ( $\text{C}_5$ ); 53,7 ( $\text{-N(CH}_2\text{-CH}_2\text{)}_2\text{C-}$ ); 55,0 ( $\text{-N(CH}_2\text{-CH}_2\text{)}_2\text{C-}$ ); 63,9 ( $\text{>C-CH}_2\text{-N<}$ ); 97,8 (d,  $J_{\text{C-F}}$ = 26,6 Hz,  $\text{C}_7$ ); 112,7 (d,  $J_{\text{C-F}}$ = 25,1 Hz,  $\text{C}_{5''}$  bencisox); 117,7 ( $\text{C}_{3a''}$  bencisox); 118,8 ( $\text{C}_{3a}$ ); 121,2 ( $\text{C}_3$ ); 122,9 (d,  $J_{\text{C-F}}$ = 11,1 Hz,  $\text{C}_{4''}$  bencisox); 124,1 ( $\text{C}_2$ ); 141,6 ( $\text{C}_{7a}$ ); 161,5 ( $\text{C}_3$ ); 164,2 (d,  $J_{\text{C-F}}$ = 13,7 Hz,  $\text{C}_{7a''}$  bencisox); 164,5 (d,  $J_{\text{C-F}}$ = 250 Hz,  $\text{C}_{6''}$  bencisox); 194,2 ( $\text{-CO-}$ ) ppm.

EM (IQ):  $m/z$  (%)= 409 (M, 7); 233 (91); 190 (29); 176 (100).

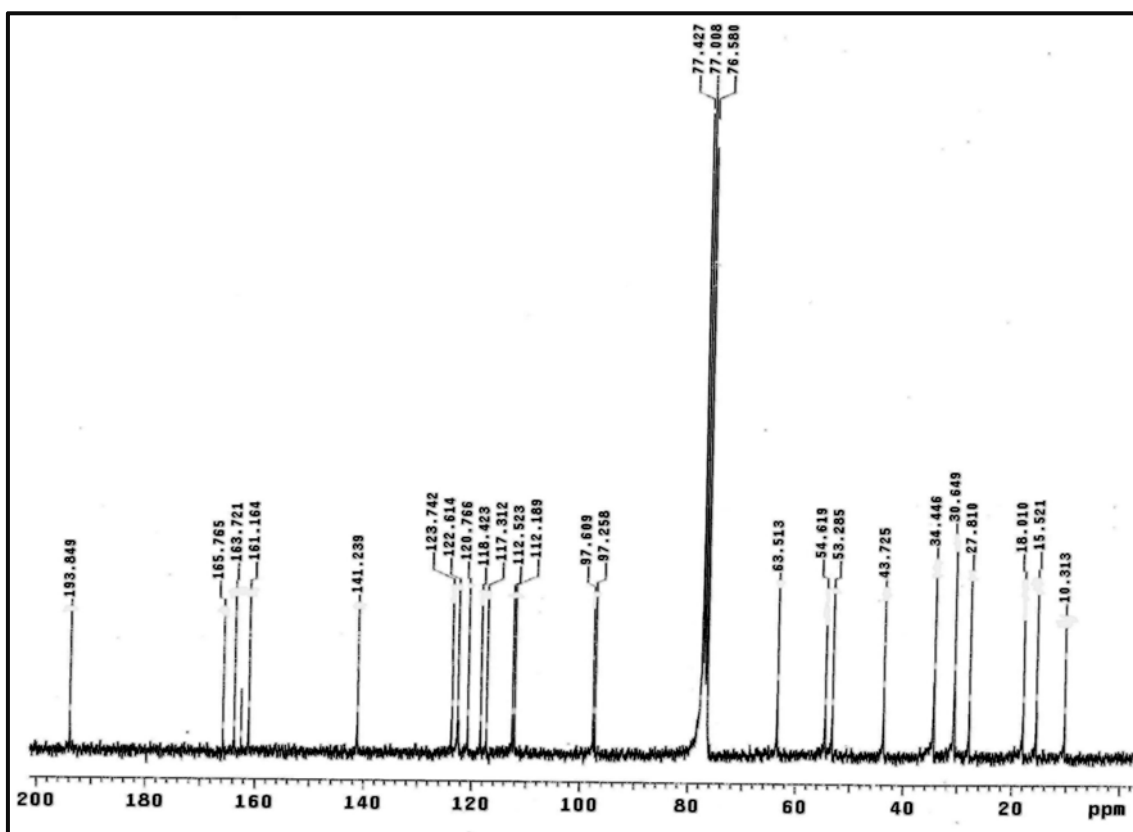
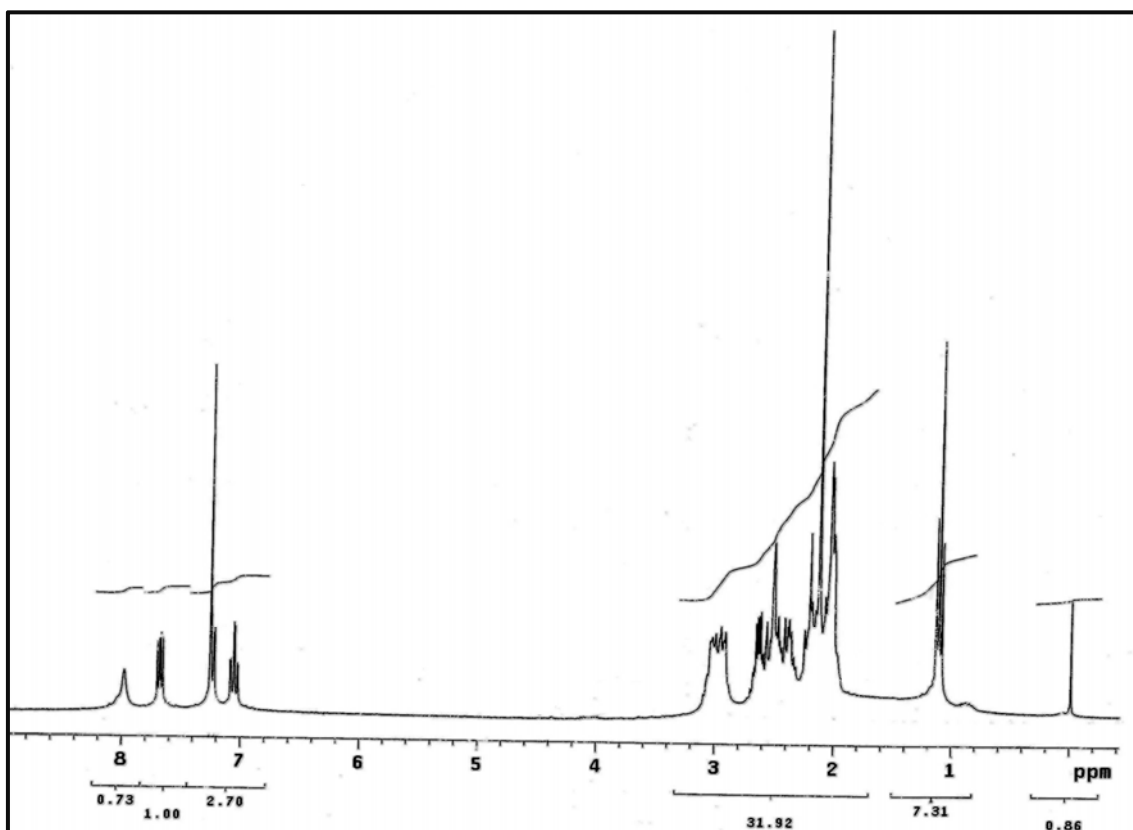
Análisis Elemental:

Calculado para  $C_{24}H_{28}FN_3O_2 \cdot 0,15H_2O$ (%): C= 70,39; H= 6,89; N= 7,81.

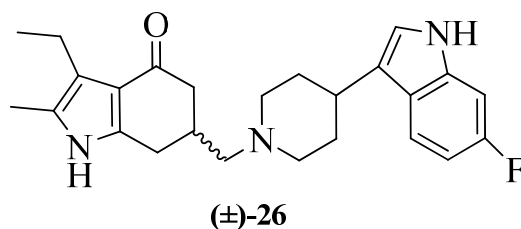
Encontrado: C= 69,97; H= 7,08; N= 7,70







**4.8.1.2.c.- Obtención del 3-Etil-6-[(4-(6-fluoroindol-3-il)piperidin-1-il)metil]-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5H)-ona, 26.**



Seguendo el mismo procedimiento, a partir del tosilato **22** y la (4-(6-fluoroindol-3-il)piperidina y tras 24 horas de reacción, se obtuvo un residuo oleoso que se purificó por cromatografía en columna (AcOEt:Hex 2:3) obteniéndose un sólido blanco (67%) identificado como la amina **26**.

PF.= 126-128 °C (AcOEt:Hex).

IR:  $\nu_{\text{máx}}$  = 3242 (>N-H), 2924, 1623 (C=O), 1600, 1473  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ = 1,12 (t, 3H,  $J$ = 7,5 Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$ ); 1,80 (dd, 1H,  $J$ = 24,2 y 12,1 Hz, 1H<sub>5</sub>); 1,88-2,08 (m, 4H,  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2\text{CH-}$ ); 2,14 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-C}<$ ); 2,17-2,27 (m, 2H,  $-\text{N}(\text{HCH-CH}_2)_2\text{CH-}$ ); 2,35-2,61 (m, 4H,  $-\text{CH}_2\text{-N}<$ , 1H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>); 2,66 (dt, 2H,  $J$ = 7,3 y 3,9 Hz, H<sub>7</sub>); 2,75-2,83 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$ ); 2,93-3,03 (m, 3H,  $-\text{N}(\text{HCH-CH}_2)_2\text{CH-}$ ); 6,86 (dt, 1H,  $J$ = 9,6 y 2,2 Hz, H<sub>5'</sub>); 6,93 (d, 1H,  $J$ = 1,6 Hz, H<sub>2''</sub> indol); 7,03 (dd, 1H,  $J$ = 9,7 y 2,1 Hz, H<sub>7''</sub> indol); 7,53 (dd, 1H,  $J$ = 8,61 y 5,42 Hz, H<sub>4''</sub> indol); 7,97 (s, 1H, >N-H); 8,09 (s, 1H,  $-\text{NH}<$  indol) ppm.

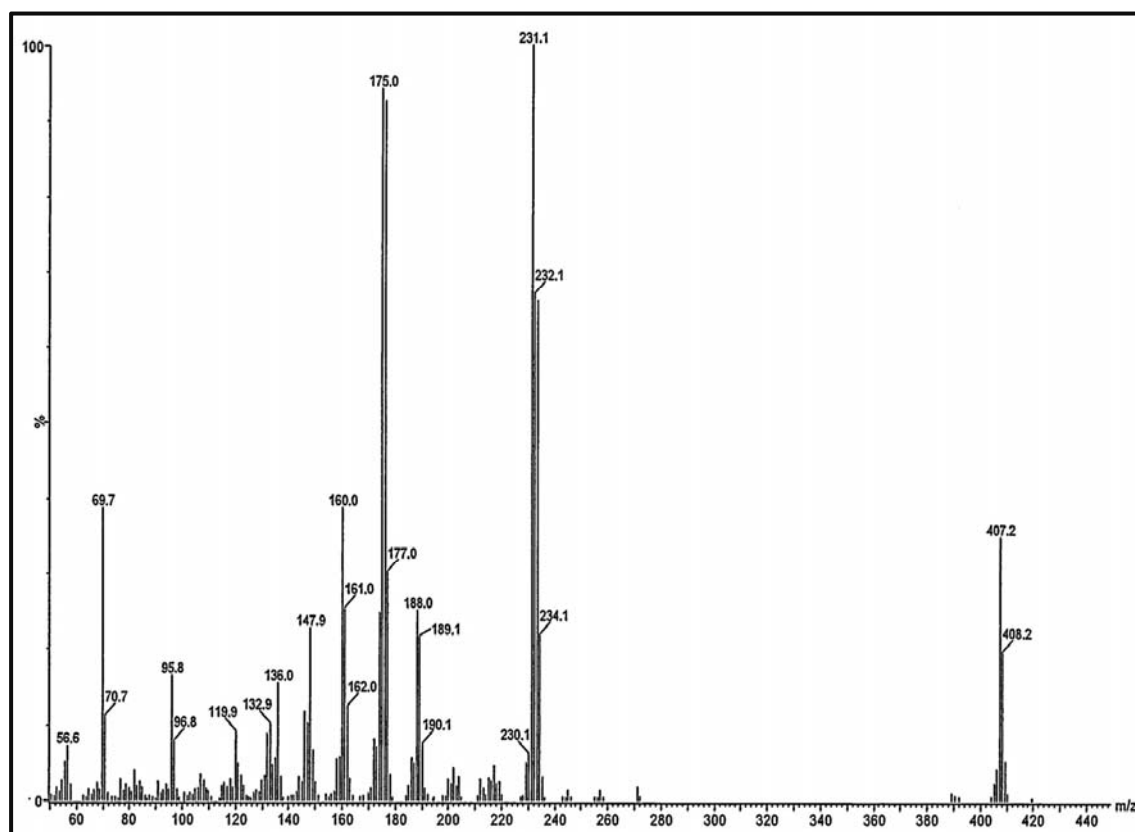
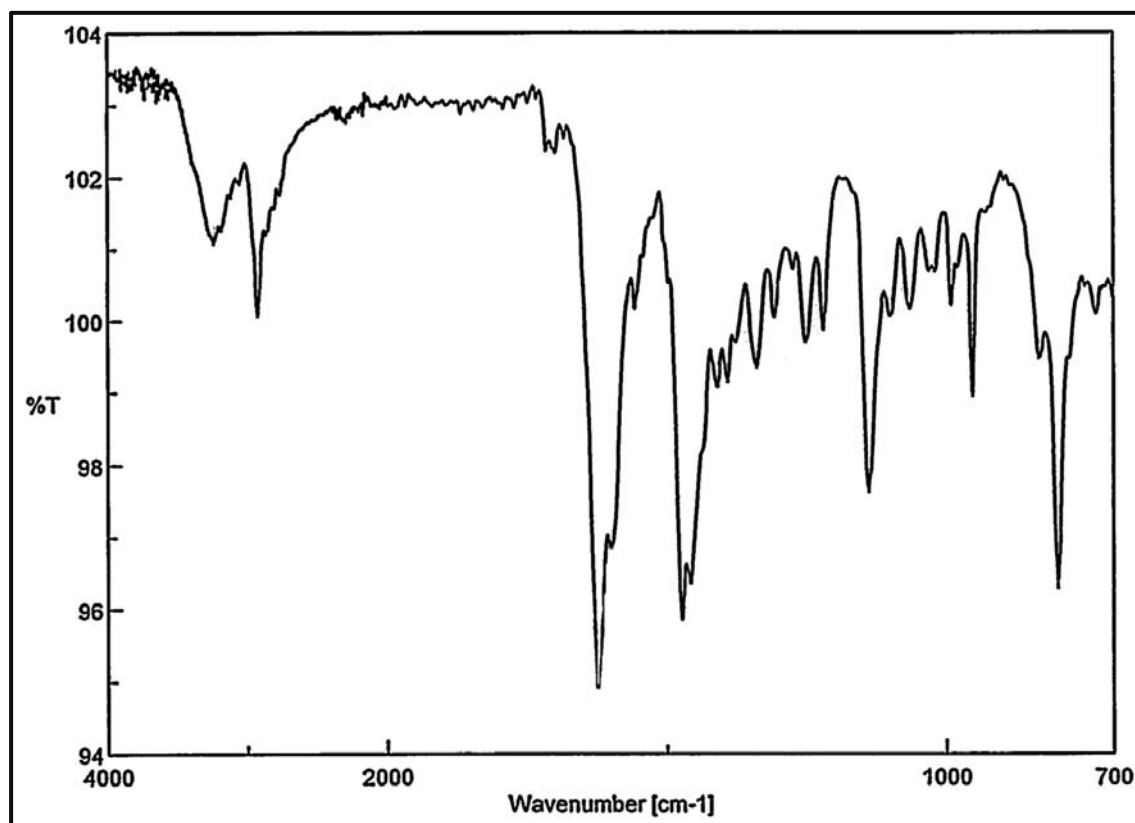
$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ = 9,9 ( $\text{CH}_3\text{-C}<$ ); 15,9 ( $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$ ); 18,9 ( $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$ ); 28,7 (C<sub>7</sub>); 33,8 ( $-\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2\text{C-}$ ); 34,8 ( $-\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2\text{CH-}$ ); 35,7 (C<sub>6</sub>); 44,6 (C<sub>5</sub>); 55,6 ( $-\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2\text{CH-}$ ); 56,3 ( $-\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2\text{CH-}$ ); 65,0 ( $>\text{C-CH}_2\text{-N}<$ ); 97,9 (d,  $J_{\text{C-F}}$ = 26,6 Hz, C<sub>7''</sub> indol); 107,9 (d,  $J_{\text{C-F}}$ = 24,2 Hz, C<sub>5''</sub> indol); 118,7 (d,  $J$ = 10,34, C<sub>4''</sub> indol); 120,5 (C<sub>2''</sub> indol); 121,5 (C<sub>3''</sub> indol); 124,6 (C<sub>3a''</sub> indol); 125,7 (C<sub>2</sub>); 138,2 (C<sub>3a</sub>); 144,5 (C<sub>7a''</sub> indol); 159,4 (d,  $J_{\text{C-F}}$ = 250 Hz, C<sub>6''</sub> indol); 162,5 (C<sub>7a'</sub>); 196,5 ( $-\text{C=O}$ ) ppm.

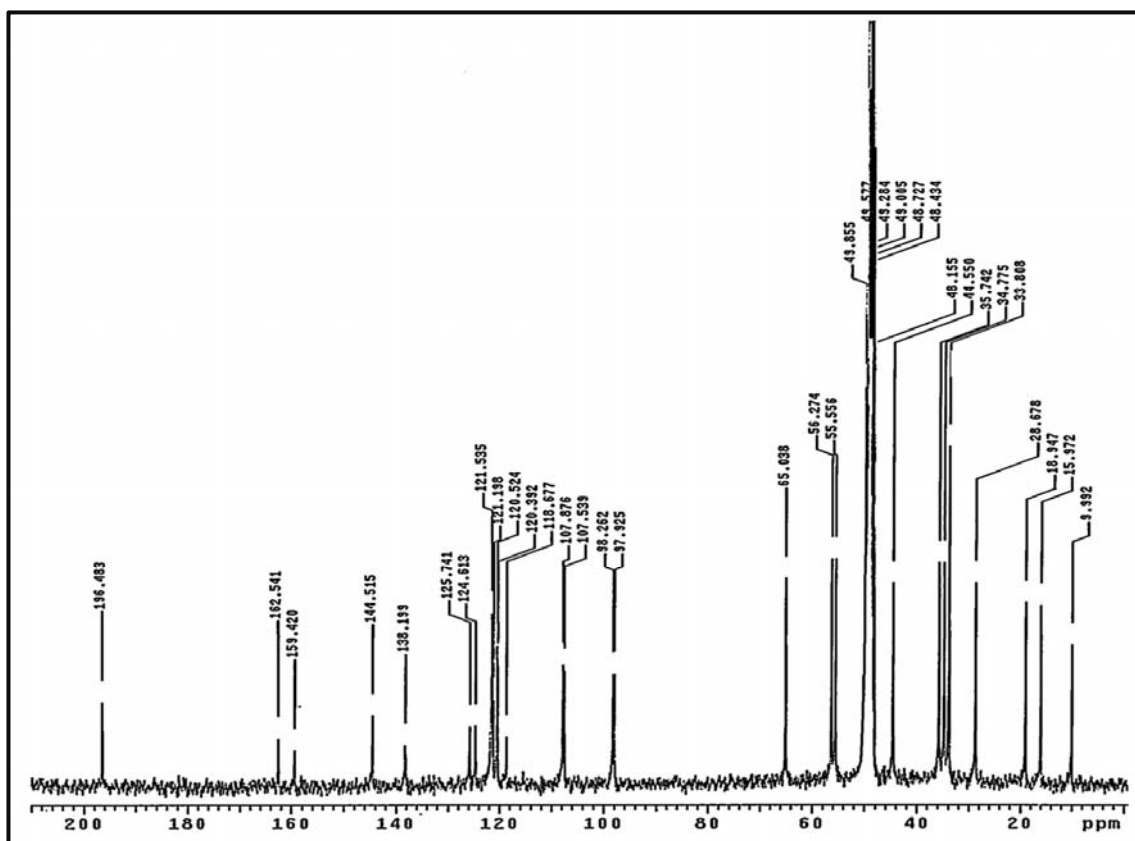
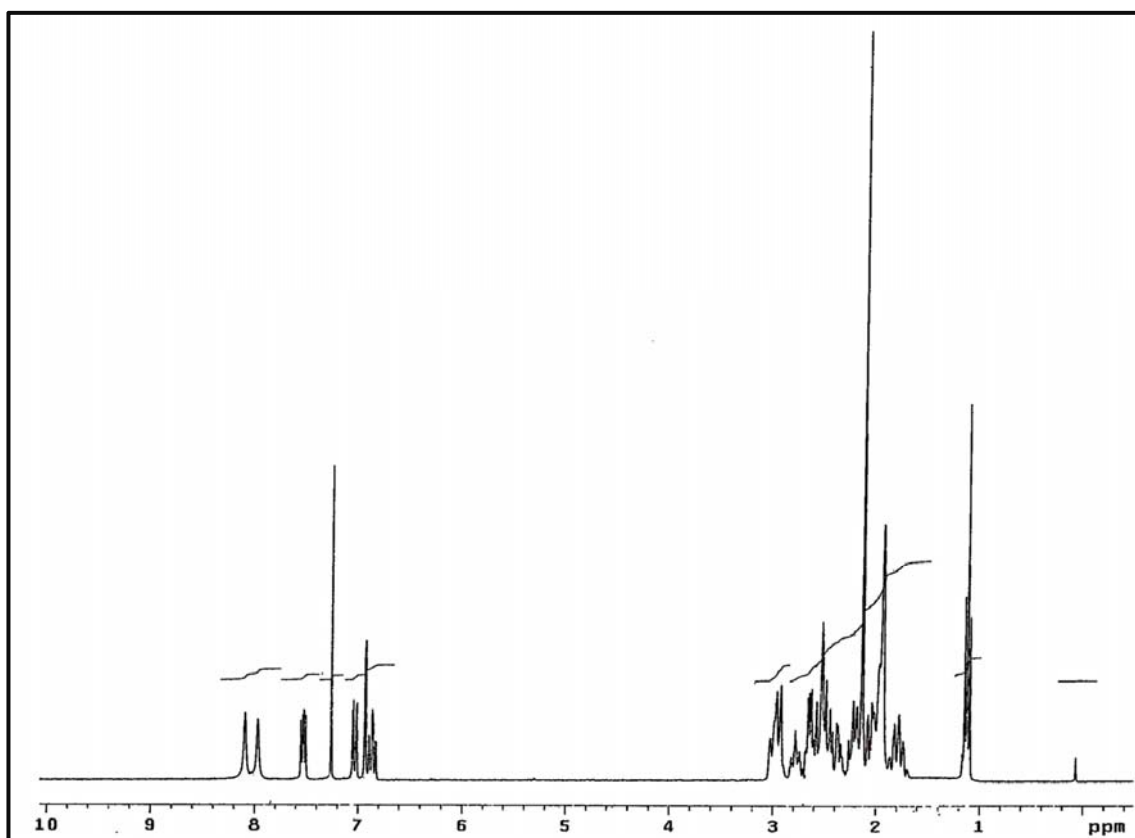
EM (IE):  $m/z$  (%)= 407 (16); 231 (100); 188 (14); 175 (70); 160 (24); 147 (13); 69 (22).

Análisis Elemental:

Calculado para  $C_{25}H_{30}FN_3O \cdot 0,55H_2O \cdot 0,2C_6H_{14}$  (%): C:72,40; H:7,86; N:9,67

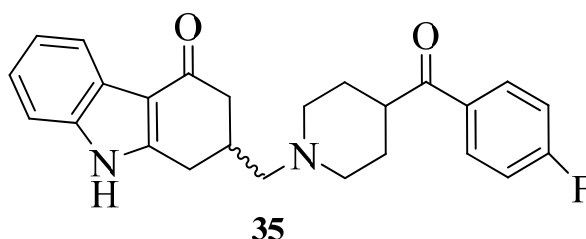
Encontrado: C:72,20; H:8,08; N:9,90





### 4.8.1.3.- SÍNTESIS DE 2-(AMINOMETIL)-1,2-DIHIIDROCARBAZOL-4(3H)-ONAS, 35, 36 y 37.

#### 4.8.1.3.a.- Obtención de 2-[(4-(4-Fluorobenzoyl)piperidin-1-il)metil]-1,2-dihidro carbazol -4(3H)-ona, 35.



En un matraz fondo redondo provisto de agitación magnética, atmósfera de argón y refrigerante se agitó a 85 °C una disolución del tosilato **33** (125 mg; 0,34 mmol) y 4-(4-fluorobenzoyl)piperidina (140 mg; 0,68 mmol) en 1-metil-2-pirrolidona (3 mL) durante 24 horas. El disolvente se eliminó por destilación en horno de bolas (50-55 °C /0,5 mmHg) y el residuo obtenido se purificó por cromatográfica en columna (3:2 Hex: AcOEt) obteniéndose el compuesto **35** (75 mg; 55%) como un sólido blanco.

P.F. = 217-219 °C.

IR:  $\nu_{\text{máx}}$  = 3220 (>N-H), 2930, 1677 (C=O), 1627, 1474  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,75-1,86 (m, 4H, 2H<sub>3</sub> y 2H<sub>5</sub> pip); 1,96-2,17 (m, 2H, H<sub>6</sub> pip); 2,24-2,43 (m, 3H,  $-\text{CH}_2-\text{N}<$  y 1H<sub>7</sub>); 2,50-2,57 (m, 1H, H<sub>8</sub>); 2,60-2,82 (m, 2H, 1H<sub>7</sub>, 1H<sub>9</sub>); 2,89-3,04 (m, 2H, H<sub>2</sub> pip); 3,15-3,28 (m, 2H, 1H<sub>9</sub>,  $>\text{CH}-\text{C}=\text{O}$ ), 7,14 (t, 2H,  $J$  = 8,6 Hz, H<sub>3</sub> y H<sub>5</sub> de Ph); 7,20-7,27 (m, 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>); 7,31-7,37 (m, 1H, H<sub>5</sub>); 7,97 (dd, 2H,  $J$  = 5,4 y  $J$  = 8,8 Hz, H<sub>2</sub> y H<sub>6</sub> de Ph); 8,18-8,21 (m, 1H, H<sub>8</sub>); 8,87 (s, 1H, -NH) ppm.

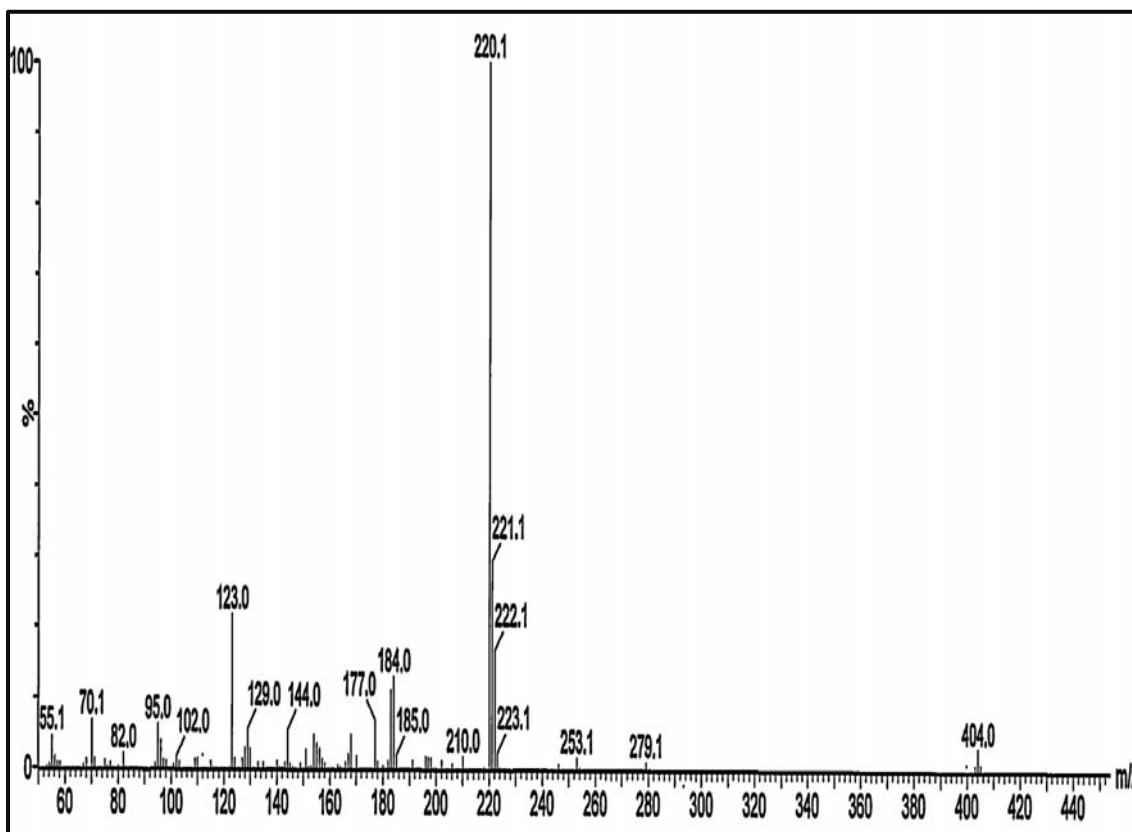
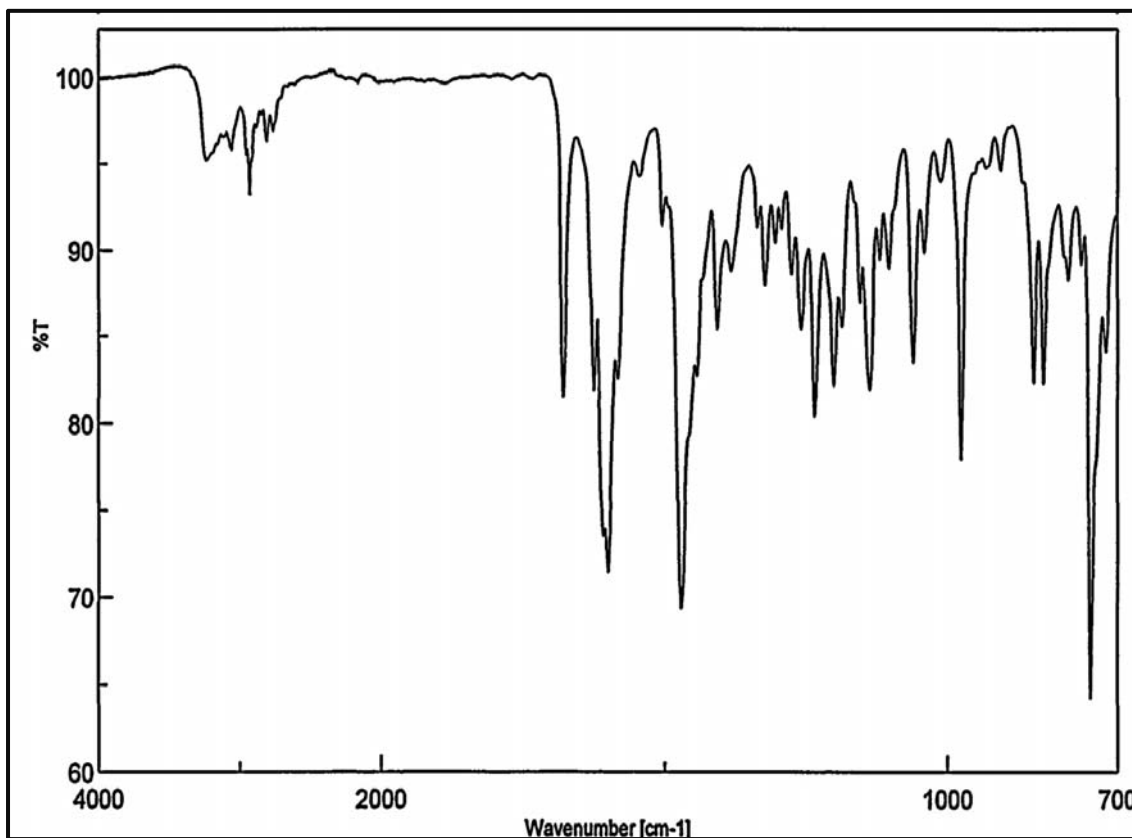
$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 28,14 (C<sub>9</sub>); 28,8 (-N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C-); 28,9 (-N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C-); 34,3 (C<sub>8</sub>); 43,3 (C<sub>7</sub>); 43,6 (-N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH-); 52,9 (-N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C-); 54,7 (-N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C-); 63,3 (>C-CH<sub>2</sub>-N<); 111,5 (C<sub>2</sub>); 113,6 (C<sub>5b</sub>); 116,3 (d, 2C,  $J_{\text{C-F}}$  = 22 Hz, *o*-F-Ph); 121,8 (C<sub>4</sub>); 122,9 (C<sub>5</sub>); 123,7 (C<sub>3</sub>); 125,06(C<sub>5a</sub>); 131,3 (d, 2C,  $J_{\text{C-F}}$  = 9 Hz, *m*-F-Ph); 132,7 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 3 Hz, *p*-F-Ph); 136,4 (C<sub>9b</sub>); 151,1 (C<sub>9a</sub>); 166,1 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 255 Hz, ); 193,7 (Ph-C=O); 201,6 (>C=O) ppm.

EM (IE):  $m/z$  (%) = 404 (M<sup>+</sup>, 1); 220 (100); 184 (13); 177 (11); 123 (25).

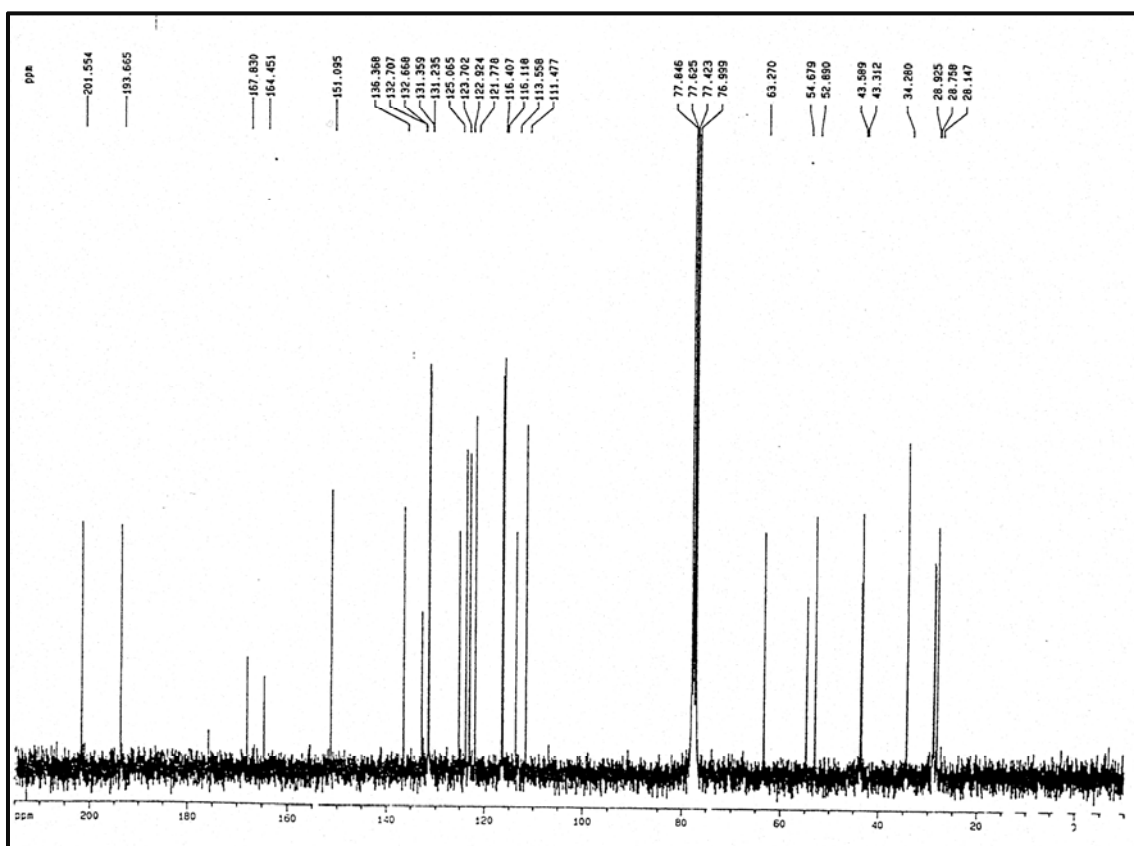
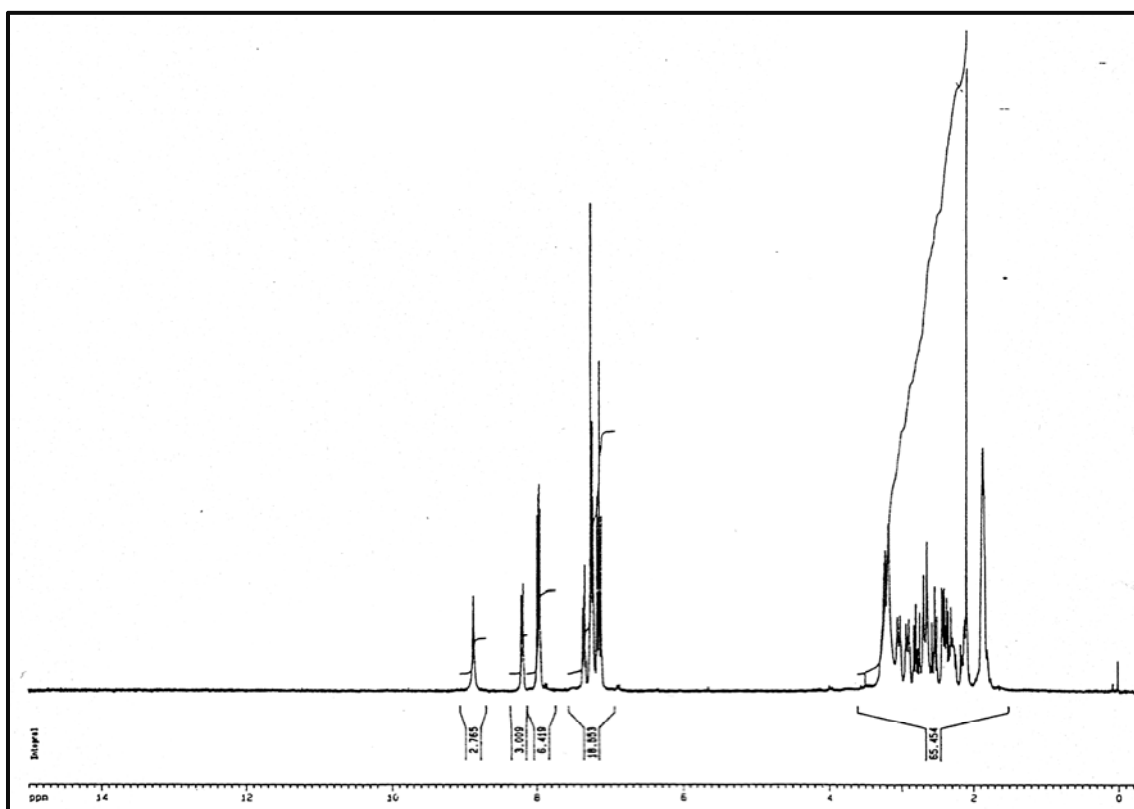
Análisis Elemental:

Calculado para  $C_{25}H_{25}FN_2O_2$  (%): C:74,24; H:6,23; N:6,93

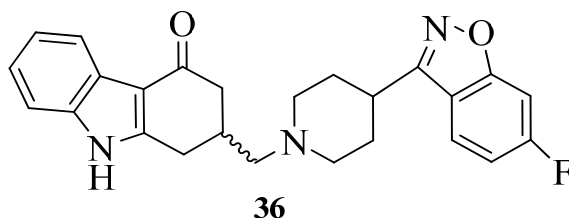
Encontrado: C:74,41; H:5,97; N:6,81







**4.8.1.3.b.- Obtención de 2-[(4-(6-Fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)piperidin-1-il)metil]-1,2-dihidrocarbazol-4(3H)-ona, 36.**



Siguiendo el mismo procedimiento, a partir del tosilato **33** y la [4-(6-fluor-3-bencisoxazolil)piperidina] y tras 24 horas de reacción, se obtuvo un residuo oleoso que se purificó por cromatografía en columna (AcOEt:Hex 2:3 en gradiente de polaridad) obteniéndose un sólido blanco (57%) identificado como la amina **36**.

P.F. = 228-229 °C.

IR:  $\nu_{\text{máx}}$  = 3159 (>N-H), 2946, 1627, 1608, 1477  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ = 1,78-2,05 (m, 4H, 2H<sub>3</sub> y 2H<sub>5</sub> pip); 2,09-2,20 (m, 2H, H<sub>6</sub> pip); 2,26 (dd, 1H,  $J$ = 10,5 y 16,3 Hz, 1H<sub>7</sub>); 2,34-2,53 (m, 5H, -CH<sub>2</sub>-N<, 1H<sub>7</sub>, H<sub>2</sub> y H<sub>8</sub>); 2,72 (dd, 1H,  $J$ = 16,6 y 9,5 Hz, 1H<sub>9</sub>); 2,90-3,00 (m, 2H, H<sub>2</sub> pip); 3,07-3,16 (m, 2H, 1H<sub>9</sub>, >CH-Ar); 7,09-7,17 (m, 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>); 7,25 (dd,  $J$ = 2,1 y 9,1 Hz, H<sub>5</sub>· benciox); 7,65 (dd, 1H,  $J$ = 9,1 y 2,1 Hz, H<sub>7</sub>· benciox); 7,91-8,00 (m, 2H, H<sub>5</sub>, H<sub>7</sub>· benciox); 11,81 (s, 1H, -NH) ppm.

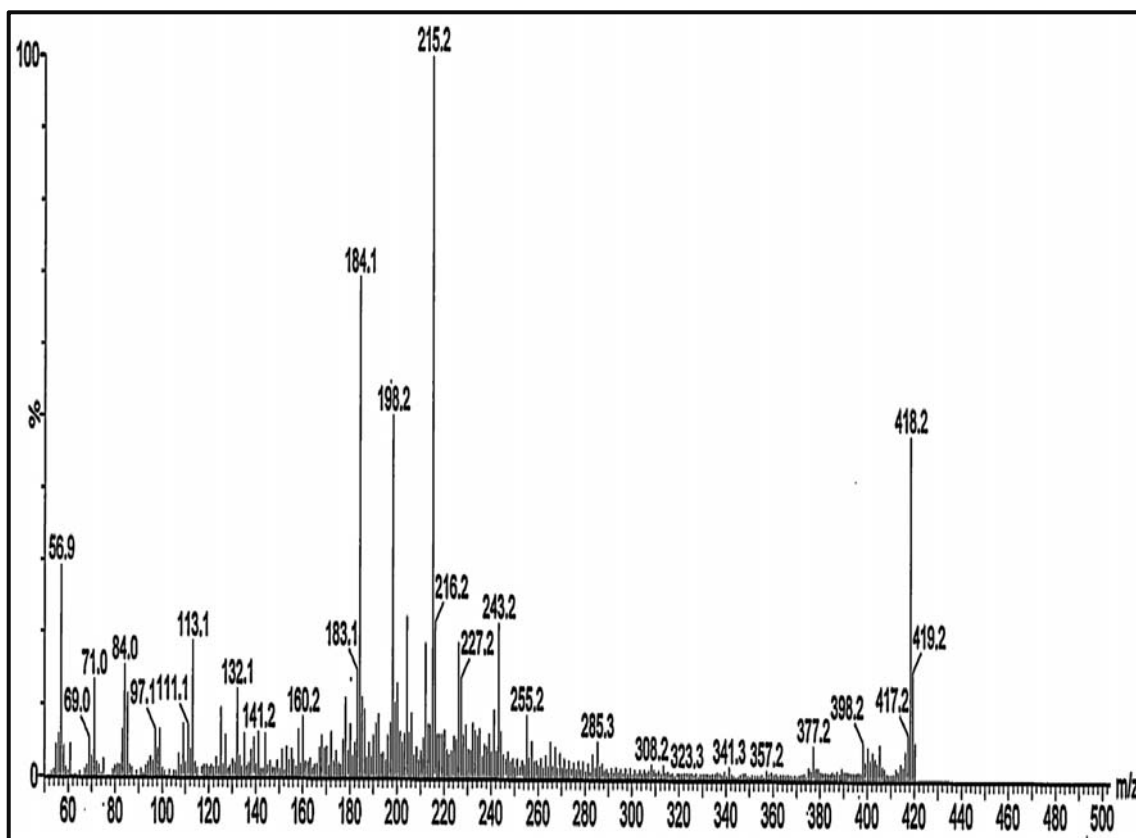
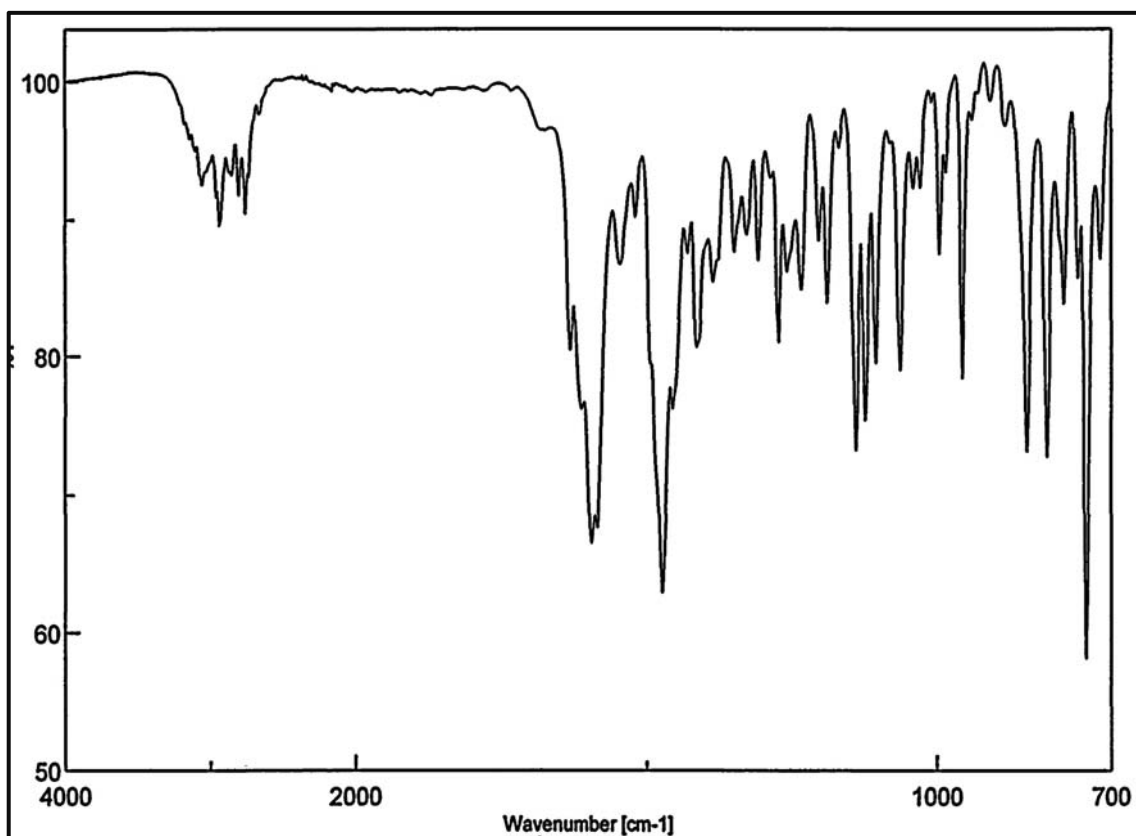
$^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ = 27,6 (C<sub>9</sub>); 28,8 (-N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C-); 28,9 (-N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C-); 34,0 (C<sub>8</sub>); 42,9 (C<sub>7</sub>); 43,6 (-N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH-); 53,4 (-N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C-); 54,1 (-N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C-); 63,1 (>C-CH<sub>2</sub>-N<); 111,5 (C<sub>2</sub>); 113,6 (C<sub>5b</sub>); 116,3 (d,  $J_{\text{C-F}}$ = 26,5 Hz, C<sub>7</sub>); 121,8 (C<sub>4</sub>); 122,9 (C<sub>5</sub>); 123,7 (C<sub>3</sub>); 125,1 (C<sub>5a</sub>); 131,3 (d,  $J_{\text{C-F}}$ = 25,3 Hz, C<sub>5</sub>); 132,7 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 11,1 Hz, C<sub>4</sub>); 136,4 (C<sub>9b</sub>); 151,1 (C<sub>9a</sub>); 166,1 (d,  $J_{\text{C-F}}$ = 255 Hz, C<sub>6</sub>); 193,7 (Ph-C=O); 201,6 (>C=O) ppm.

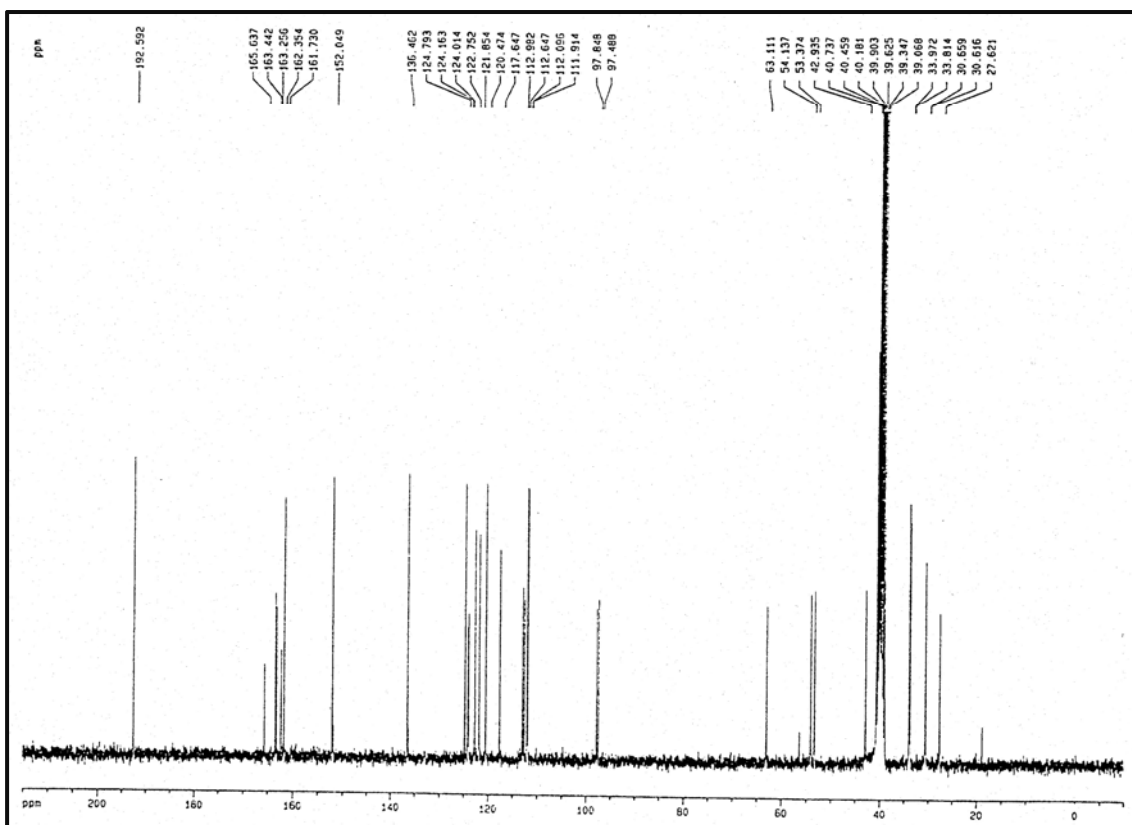
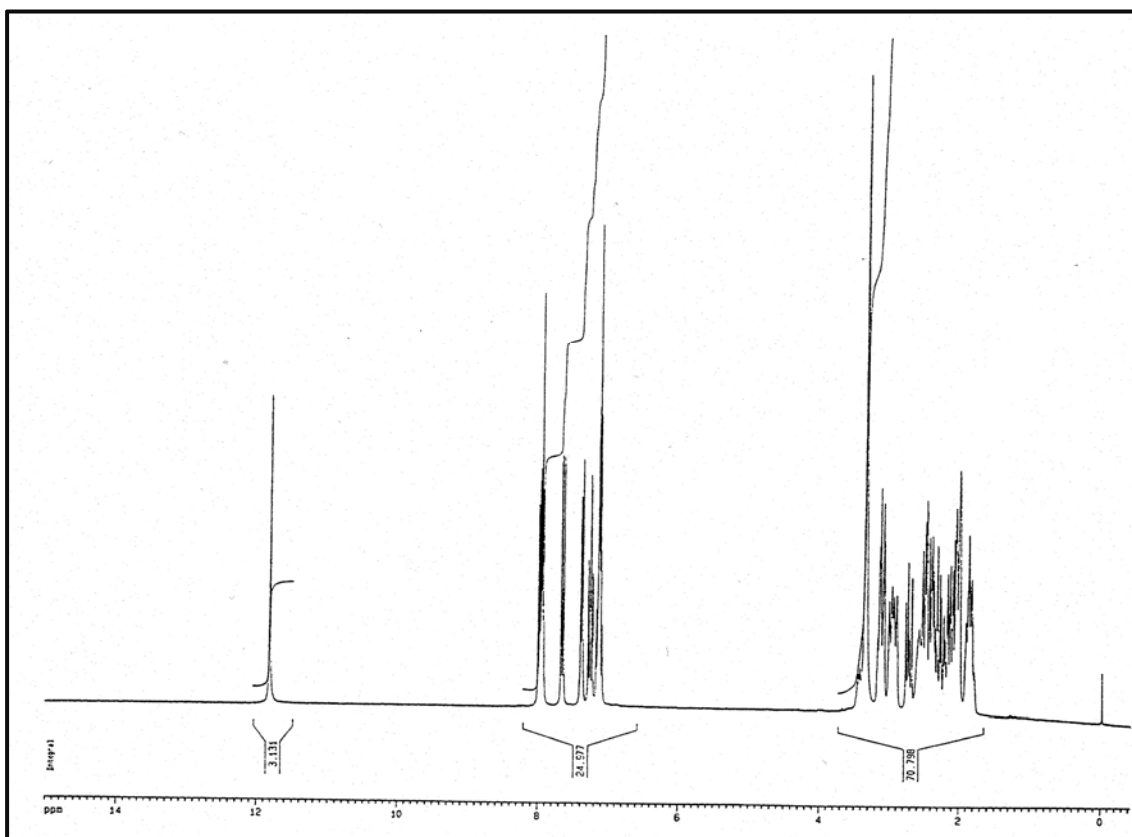
EM (IE):  $m/z$  (%)= 417 (M<sup>+</sup>, 1); 233 (10); 184 (13); 97(11); 58 (100).

Análisis Elemental:

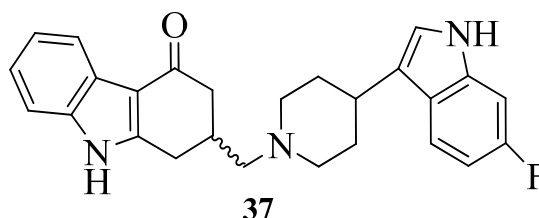
Calculado para  $C_{25}H_{24}FN_3O_2 \cdot 0,7H_2O$  (%): C:68,38; H:6,06; N:9,57

Encontrado: C:68,05; H:5,67; N:9,53





**4.8.1.3.c.- Obtención de 2-[(4-(6-Fluoro-indol-3-il)piperidin-1-il)metil]-1,2-dihidro carbazol-4(3H)-ona, 37.**



Siguiendo el mismo procedimiento a partir del tosilato **33** y la [4-(6-fluoro-indol-3-il)piperidina], tras 48 horas de reacción se obtuvo un residuo oleoso que se purificó por columna (AcOEt:Hex 4:1 en gradiente de polaridad) obteniendo un sólido blanco (72%) que fue identificado como el compuesto **37**.

PF.= 201-203 °C.

IR:  $\nu_{\text{máx}}$  = 3235 (>N-H), 2923, 1625, 1583, 1468  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -RMN (Acetona- $d_6$ ):  $\delta$ = 1,96-1,99 (m, 4H, 2H<sub>3'</sub> y 2H<sub>5'</sub> pip); 2,02-2,82 (m, 9H, -CH<sub>2</sub>-N< 2H<sub>6'</sub> pip, 2H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub>, 2H<sub>9</sub>); 2,83-3,09 (m, 2H, H<sub>2'</sub> pip); 3,25 (d, 1H,  $J$ = 16,2 y 4,0 Hz, -N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH-); 6,78-6,85 (m, 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>); 7,09-7,20 ( m, 2H, H<sub>2''</sub> y H<sub>5''</sub> indol); 7,41-7,44 (m, 1H, H<sub>2</sub>); 7,56-7,61 (m, 2H, H<sub>5</sub>, H<sub>7''</sub> indol); 8,07-8,10 (m, 1H, H<sub>4''</sub> indol); 10,10 (s, 1H, >NH indol); 10,80 (s, 1H, -NH carbazol) ppm.

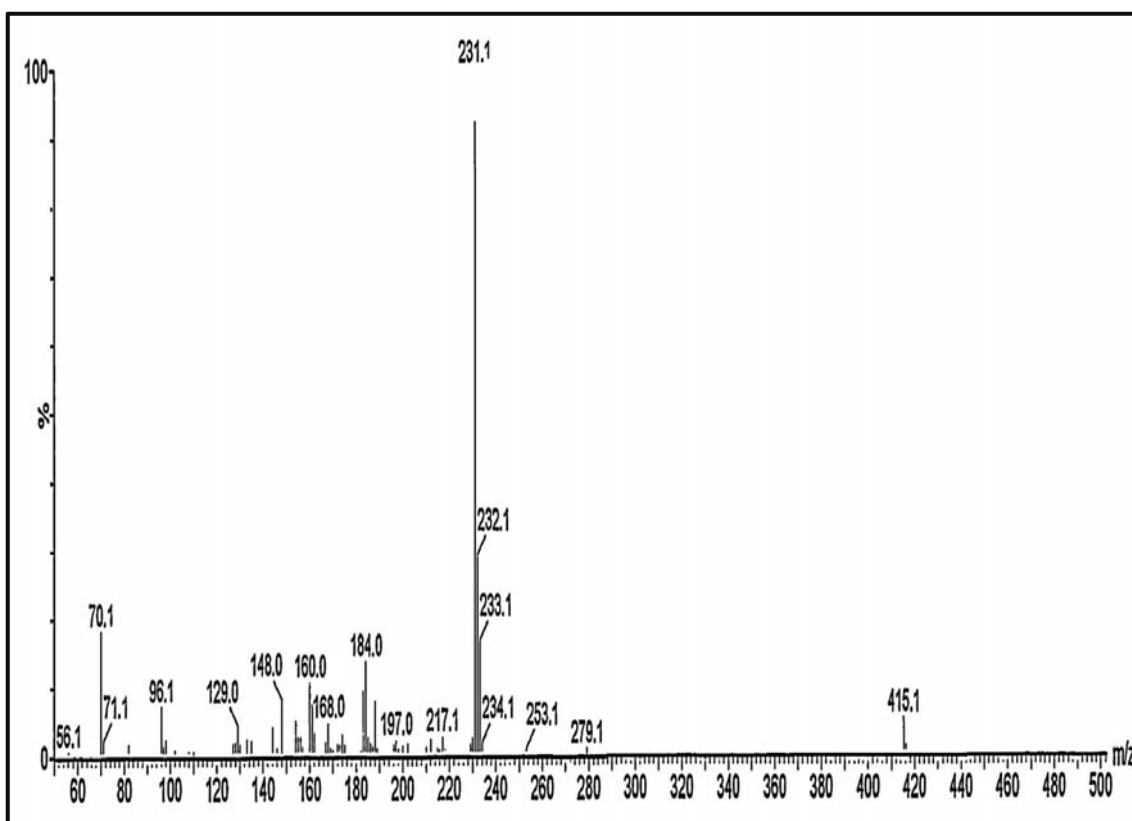
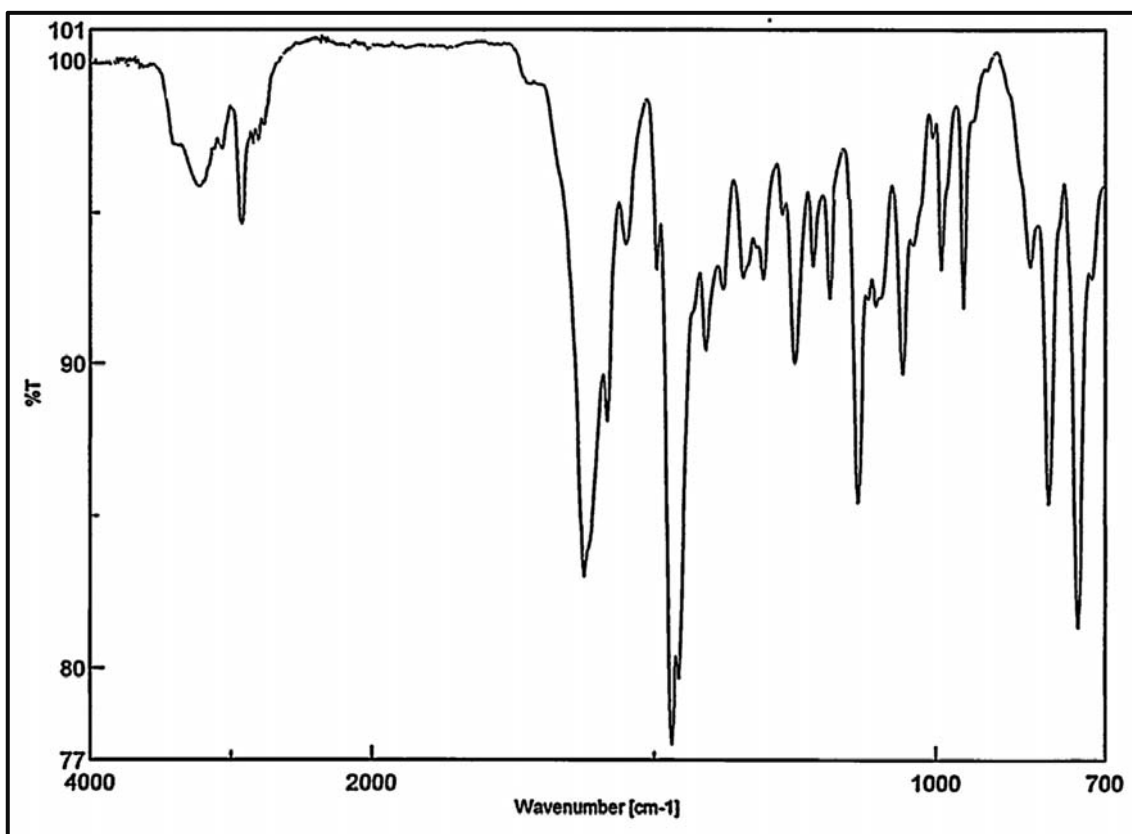
$^{13}\text{C}$ -RMN (Acetona- $d_6$ ):  $\delta$ = 25,9 (C<sub>7</sub>); 30,8 (-N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C-); 31,7 (-N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH-); 32,4 (C<sub>6</sub>); 40,9 (C<sub>5</sub>); 52,6 (-N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C-); 53,3 (-N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C-); 61,7 (>C-CH<sub>2</sub>-N<); 104,8 (C<sub>5''</sub> indol); 109,5 (C<sub>5a</sub>); 110,5 (C<sub>2</sub>); 117,6 (d,  $J_{\text{C-F}}$ = 10,3 Hz, C<sub>7''</sub> indol); 118,6 (d,  $J_{\text{C-F}}$ = 10,3 Hz, C<sub>5''</sub> indol); 118,9 (d,  $J_{\text{C-F}}$ = 20,8 Hz, C<sub>4''</sub> indol); 120,3 (C<sub>2''</sub> indol); 121,2 (C<sub>3''</sub> indol); 121,7 (C<sub>3a''</sub> indol); 123,0 (C<sub>2</sub>); 135,3 (d,  $J$ = 1,6 Hz, C<sub>3a</sub>); 151,7 ( C<sub>7a''</sub> indol); 156,0 (C<sub>6''</sub> indol); 159,7 (C<sub>7a</sub>); 151,1 (C<sub>9a</sub>); 193,0 (>C=O) ppm.

EM (IE): m/z (%)= 415 (2); 279 (1); 253 (1); 231 (100); 184 (14); 160 (11); 148 (8); 96 (7); 70 (18); 56 (1).

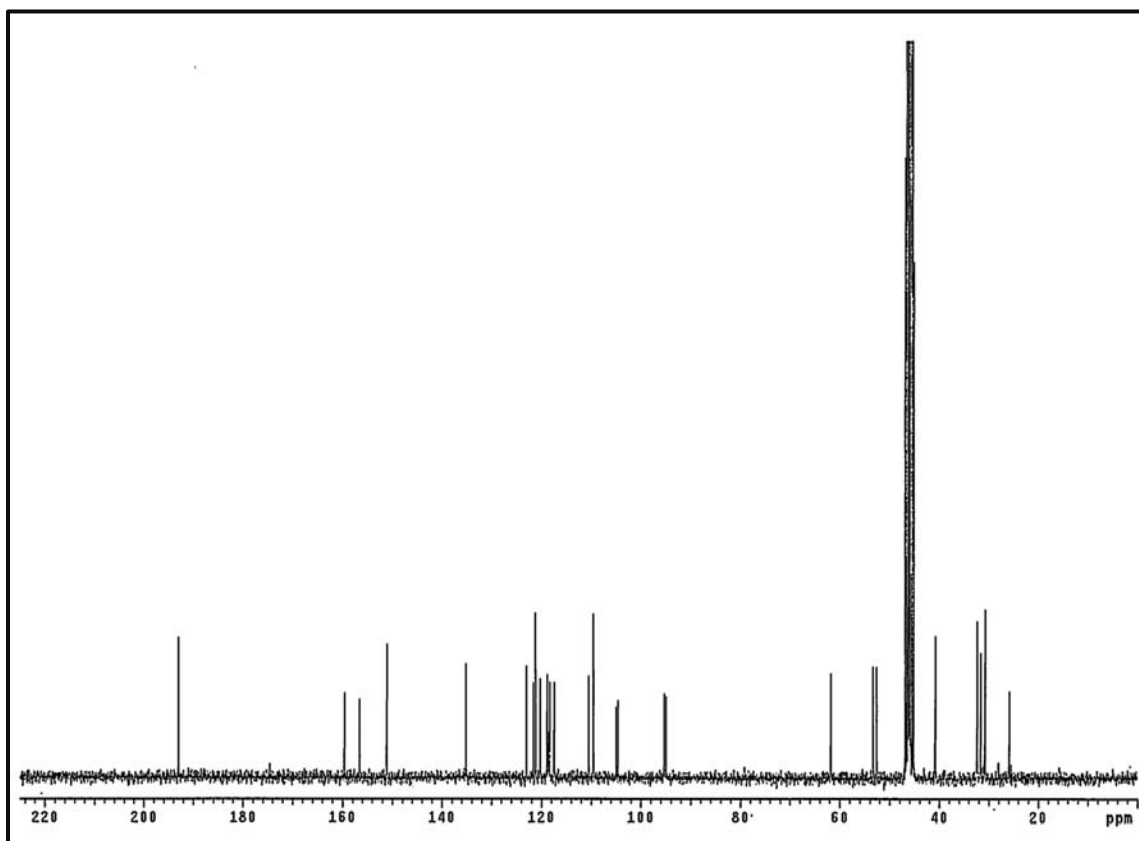
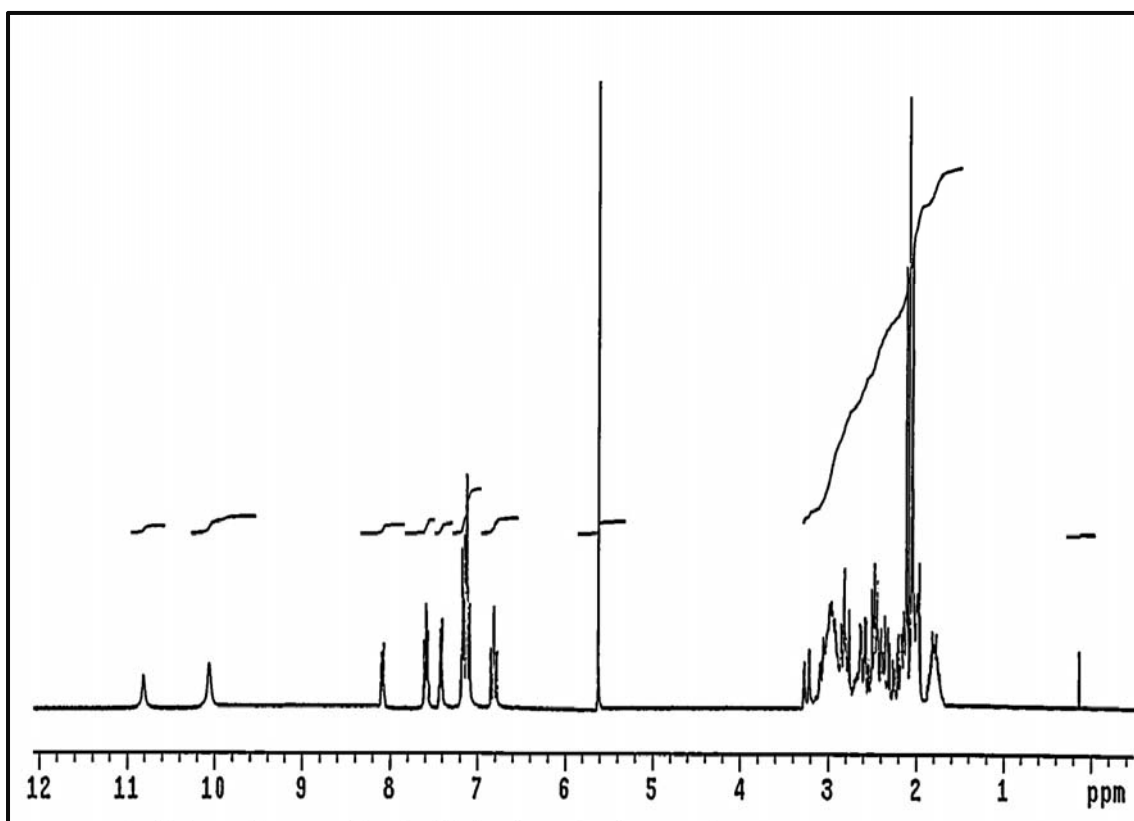
Análisis Elemental:

Calculado para  $C_{26}H_{26}FN_3O_2 \cdot 1,55H_2O \cdot 0,45CH_2Cl_2$  (%): C:63,14; H:6,41; N:3,88

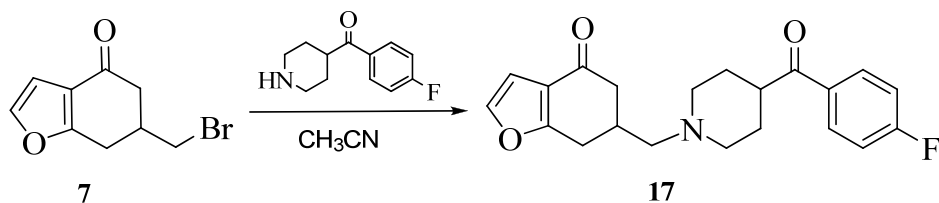
Encontrado: C:62,90; H:6,60; N:3,98







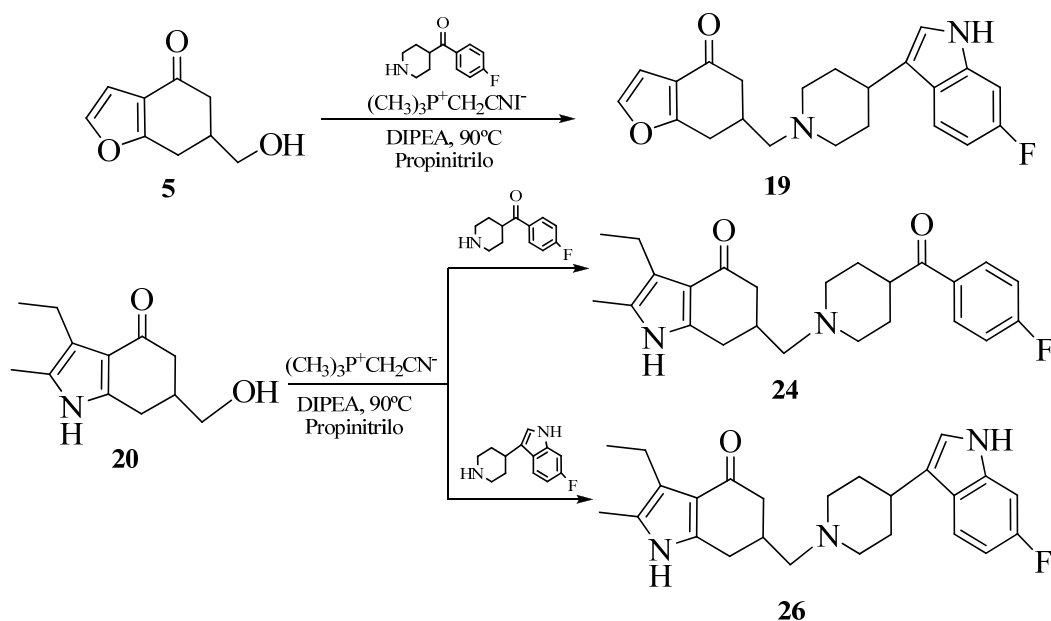
**4.8.2.- VÍA BROMO: Obtención de la 6-[(4-(4-Fluorobenzoyl)piperidin-1-il)metil]-6,7-dihidrobenzo[b]furan-4(5H)-ona, 17.**



A una disolución del bromoderivado **7** (105 mg; 4,58 mmol) en acetonitrilo anhidro (3 mL) se le añadió la [4-(*p*-Fluorobenzoyl)piperidina] (190 mg; 9,17 mmol) y la mezcla se calentó a 65°C durante 23 horas. Una vez a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue filtrada a vacío y el disolvente eliminado bajo presión reducida. El sólido resultante fue purificado por cromatografía en columna con una mezcla de elución 1:1 Hexano/AcOEt. El compuesto **17** (57 mg; 35%) fue aislado como un sólido color beige claro, cuyos datos espectroscópicos fueron coincidentes con los descritos en el apartado **4.8.1.a.1**.

#### 4.8.3. - VÍA DIRECTA, desde el alcohol: Obtención de:

- 6-[(4-(6-Fluorindol-3-il)piperidin-1-il)metil]-6,7-dihidrobenzo[b]furan-4(5H)-ona, **19**.
- 3-Etil-6-[(4-(4-fluorobenzoil)piperidin-1-il)metil]-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5H)-ona, **24**.
- 3-etil-6-[(*p*-Fluorindolacil)piperidin-1-il)metil]-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5H)-ona, **26**.



##### 4.8.3.1.- Formación del ioduro de (cianometil)trimetilfosfonio.

A una disolución de la trimetilfosfina en una mezcla de tolueno (0,6 mL) y THF (0,6 mL) (1M, 13,14 mL; 13,14 mmol) a  $0^\circ\text{C}$  y bajo agitación enérgica, se le añadió gota a gota iodoacetnitrilo (0,9 mL; 12,73 mmol); observando un precipitado incoloro en una solución amarillenta, finalizada la adición se eliminó el baño de hielo y se dejó agitando a temperatura ambiente por 40 horas. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavo en tolueno y secado bajo presión reducida obteniendo un sólido beige claro (3,23 g) que posteriormente fue recrystalizado en  $\text{CH}_3\text{CN}$  como un sólido blanco (1,95 g, 61%).

P.F. =  $258,9\text{-}260,1^\circ\text{C}$  (Acetonitrilo).

**4.8.3.2.- Obtención de las aminoheterocicloalcanonas 19, 24 y 26.****Procedimiento general:**

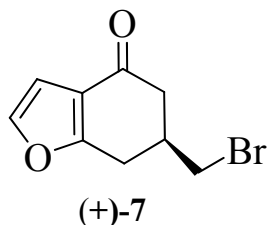
A una mezcla del alcohol **20** (100 g; 4,82 mmol), la amina (4,83 mmol), DIPEA (160  $\mu$ L; 9,41 mmol) en propionitrilo (8 mL) se añadió poco a poco ioduro de (cianometil)trimetilfosfonio; finalizada la adición esta mezcla se dejó agitando a 90 °C por espacio de 28 horas. Transcurrido este tiempo la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se le añadió una solución de  $K_2CO_3$  (2,1 g en 30 mL  $H_2O$ ) y se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (3x20 mL). Las fases orgánicas se sumaron y secaron con  $Na_2SO_4$ , se filtraron y el solvente se eliminó a presión reducida obteniéndose un aceite que fue purificado por cromatografía en columna con una mezcla de elución 3:2 Hexano/ AcOEt obteniendo **24** como un sólido beige de 0,89g y con 46% de rendimiento.

Los rendimientos obtenidos se muestran en la siguiente tabla:

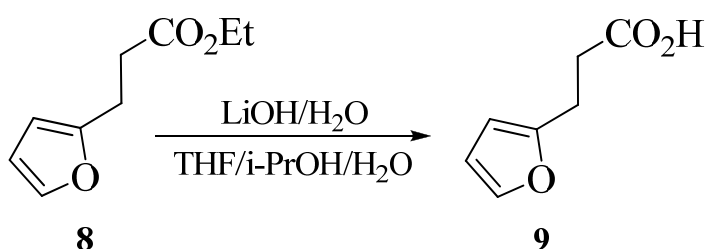
**Tabla 4.1.**

Alcohol	Producto	Rto. (%)	Alcohol recuperado (%)
<b>5</b>	<b>19</b>	22	57
<b>20</b>	<b>24</b>	46	23
<b>20</b>	<b>26</b>	36	51

**4.9.- SÍNTESIS ASIMÉTRICA O ESTEREOSELECTIVA: Síntesis enantioselectiva de (S)-6-(Bromometil)-6,7-dihidrobenzo[b]furan-4(5H)-ona, (+)-7.**



**4.9.1.- Obtención del ácido 3-(Furan-2-il)propanoico, 9.**



A una solución del éter **8** (2,0 g; 11,9 mmol) in THF (15 mL), *i*-PrOH (3 mL), y H<sub>2</sub>O (15 mL) a 0°C se le añadió LiOH (1,5 g; 35,7 mmol). Después de la adición la mezcla se llevó a temperatura ambiente durante 12 horas; finalizado este tiempo se acidificó pH=2 con HCl concentrado y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (4 x 25 mL). Las fases orgánicas se sumaron y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtró y se eliminó el solvente a presión reducida. El producto obtenido fue purificado por cromatografía en columna con una mezcla de elución 8:1 Hexano/AcOEt obteniendo un sólido blanco (1,56 g, 93%) identificado como el ácido **9**.

P.F.= 54-56°C (cristales blancos nacarados).

IR (KBr):  $\nu_{\text{máx}}$  = 2965, 1694 (C=O), 1610 cm<sup>-1</sup>.

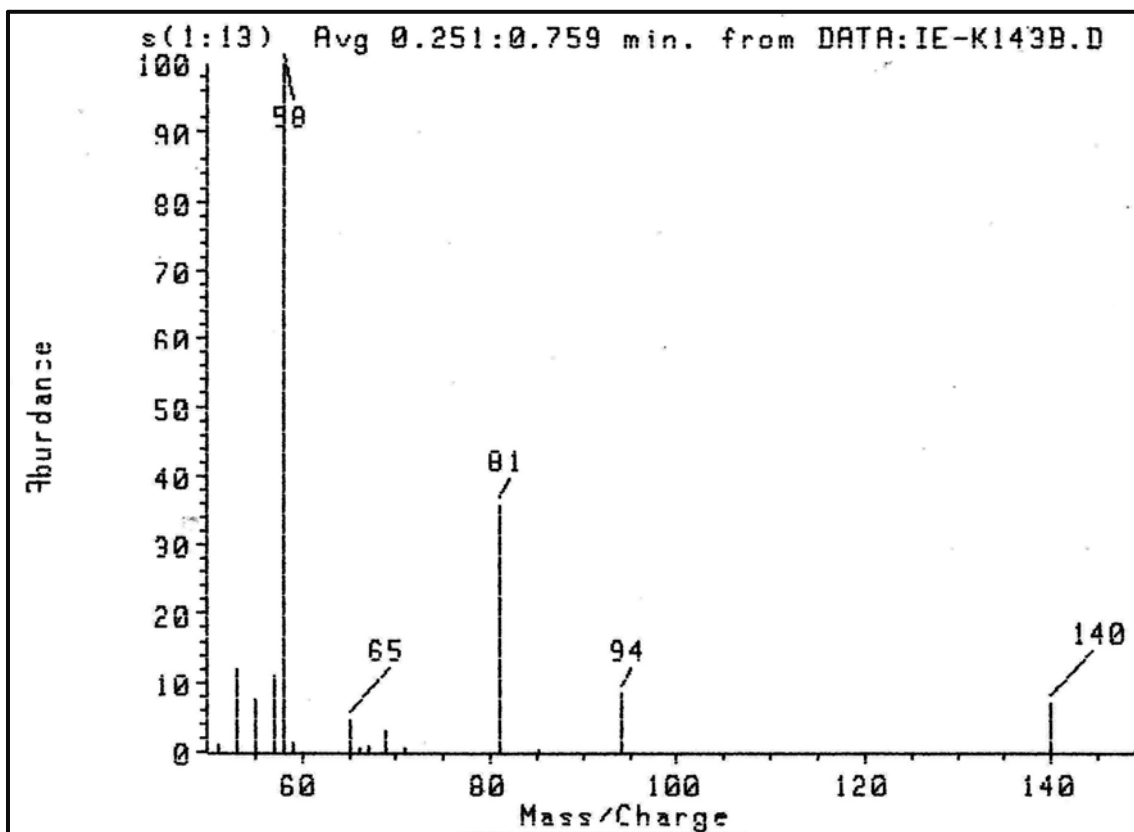
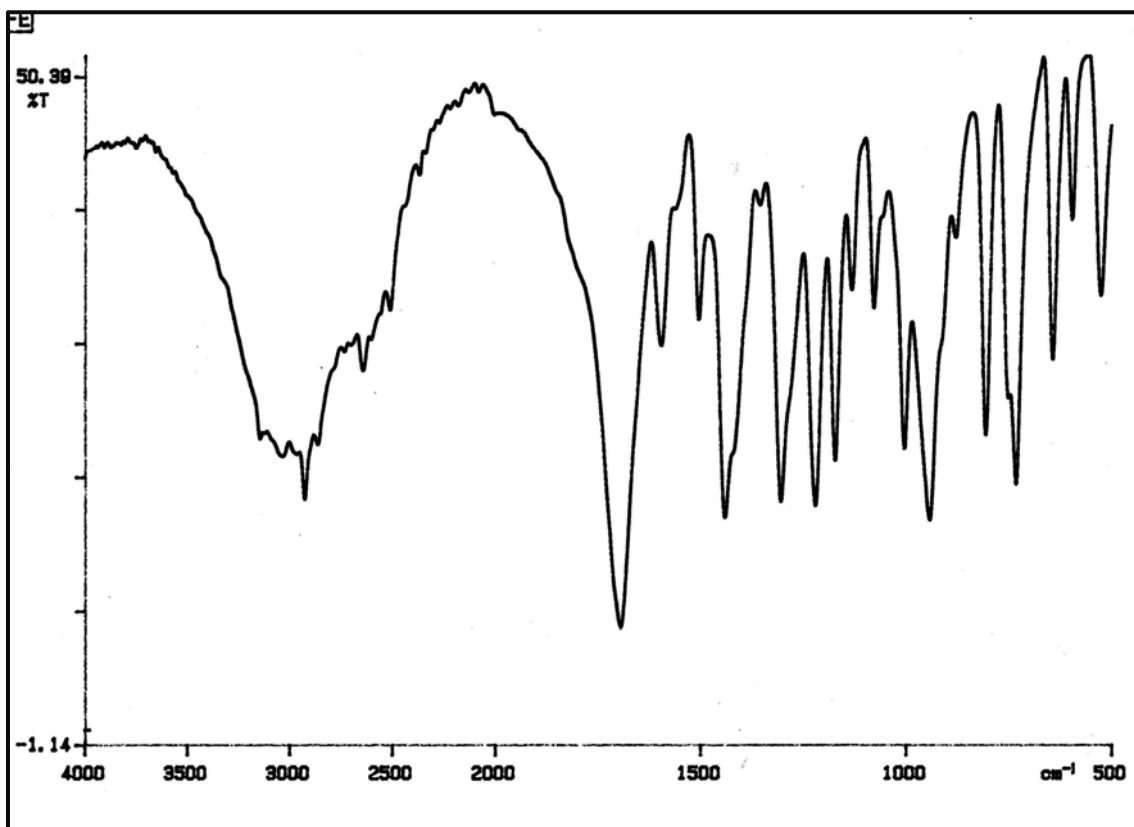
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ = 2,69-2,74 (t, 2H,  $J$ = 7,6 Hz, -CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H); 2,95-3,00 (t, 2H,  $J$ = 7,5 Hz, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H); 6,04 (d, 1H,  $J$ = 2,6 Hz, H<sub>3</sub>); 6,27-6,28 (t, 1H,  $J$ = 1,5 Hz, 1H<sub>4</sub>); 7,31 (d, 1H,  $J$ = 1,3 Hz, H<sub>5</sub>) ppm.

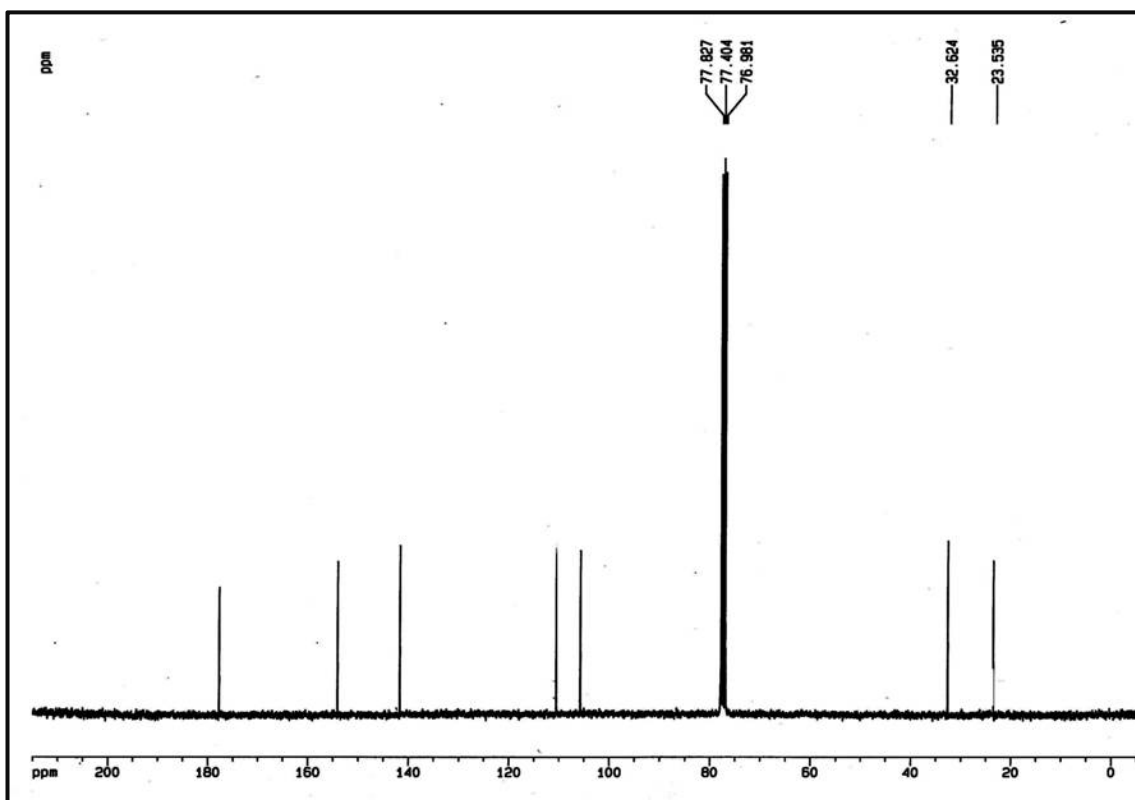
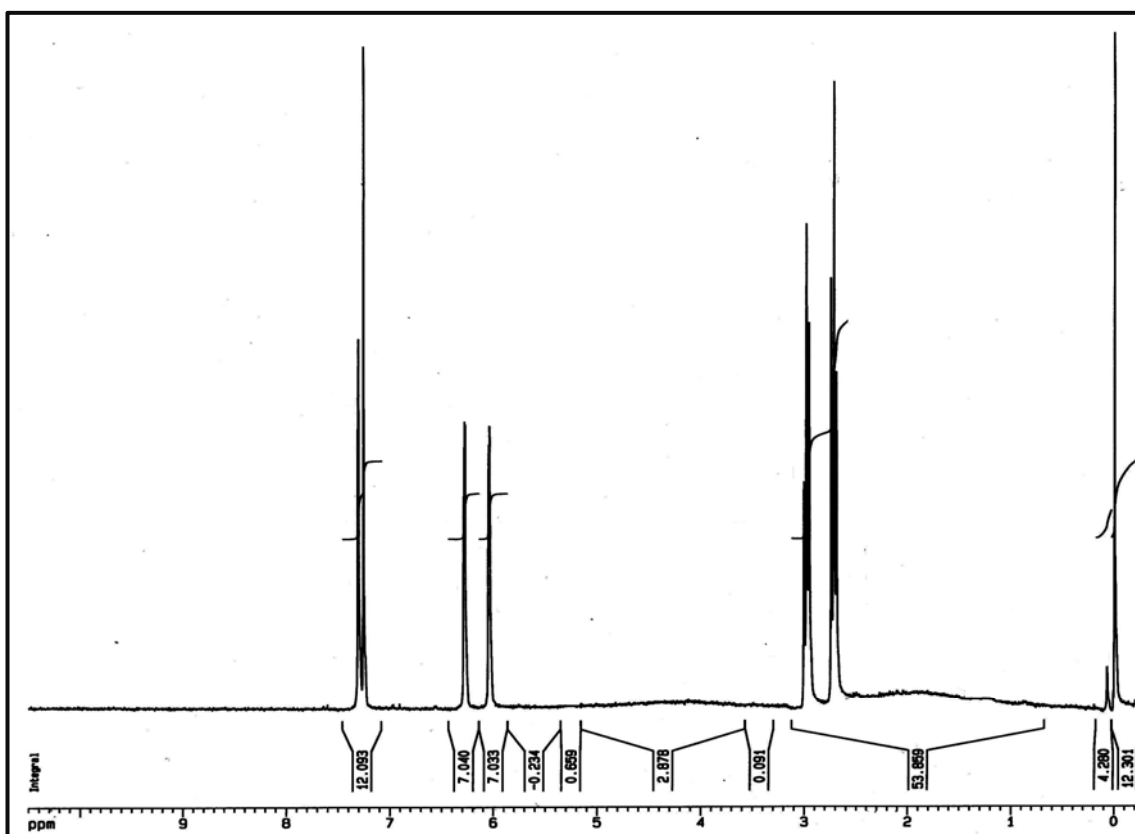
<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ = 23,6 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO); 32,7 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO); 105,9 (C<sub>3</sub>); 110,6 (C<sub>4</sub>); 141,8 (C<sub>5</sub>); 154,2 (C<sub>2</sub>); 177,8 (CH<sub>2</sub>-OC-OH) ppm.

EM (I.E):  $m/z$  (%)= 140 (7), 81 (36), 58 (100), 59 (1), 94 (8).

Análisis Elemental: Calculado  $C_7H_8O_4$  (%): C = 59,99; H= 5,75; O= 34,25.

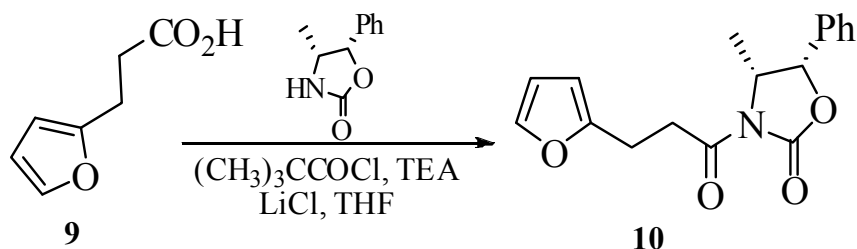
Encontrado: C = 59,81; H= 5,76; O= 34,42.







#### 4.9.2.- Obtención de la (4*R*,5*S*)-3-[3-(Furan-2-il)propionil]-4-metil-5-feniloxazolidin-2-ona, **10**.



El compuesto **9** (0,350 g; 2,49 mmol) se disolvió en THF (9,3 mL) y se enfrió en un baño de hielo; luego se añadió trietilamina (1,3 mL; 9,36 mmol) y seguidamente cloruro de trimetil acetilo (0,46 mL; 3,74 mmol). La reacción se dejó agitando a 0°C durante 90 minutos y finalizado este tiempo se añadió (4*R*,5*S*)-(+)-4-metil-5-fenil-oxazolidin-2-ona (0,452 g; 2,55 mmol), y THF (9,3 mL). La reacción se llevó a temperatura ambiente y se dejó agitando toda la noche; el sólido obtenido fue filtrado y lavado con AcOEt, y el filtrado fue concentrado dando un aceite marrón, que se purificó por cromatografía en columna (10% OAcEt/ hexano) para dar el compuesto **10** (0,711 g, 95%) como un sólido blanco.

P.F.= 76-77°C (Cristales blancos, isopropanol).

IR (KBr):  $\nu_{\text{máx}}$  = 1778(C=O), 1701  $\text{cm}^{-1}$ . Desaparece banda 2965  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 0,90 (d, 3H,  $J$ = 6,6 Hz, -CH<sub>3</sub>); 3,01-3,06 (t, 2H,  $J$ = 7,4 Hz, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO); 3,28-3,33 (t, 2H,  $J$ = 7,3 Hz, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO); 4,72-4,81 (m, 1H, H<sub>4'</sub>); 5,67 (d, 1H,  $J$ = 7,31 Hz, 1H<sub>5'</sub>); 6,07 (d, 1H,  $J$ = 3,14 Hz, H<sub>3</sub>); 6,28 (d, 1H,  $J$ = 1,89 Hz, H<sub>4</sub>); 7,29 (d, 1H,  $J$ = 4,4 Hz, H<sub>5</sub>); 7,39 (m, 5H, -CH-Ph) ppm.

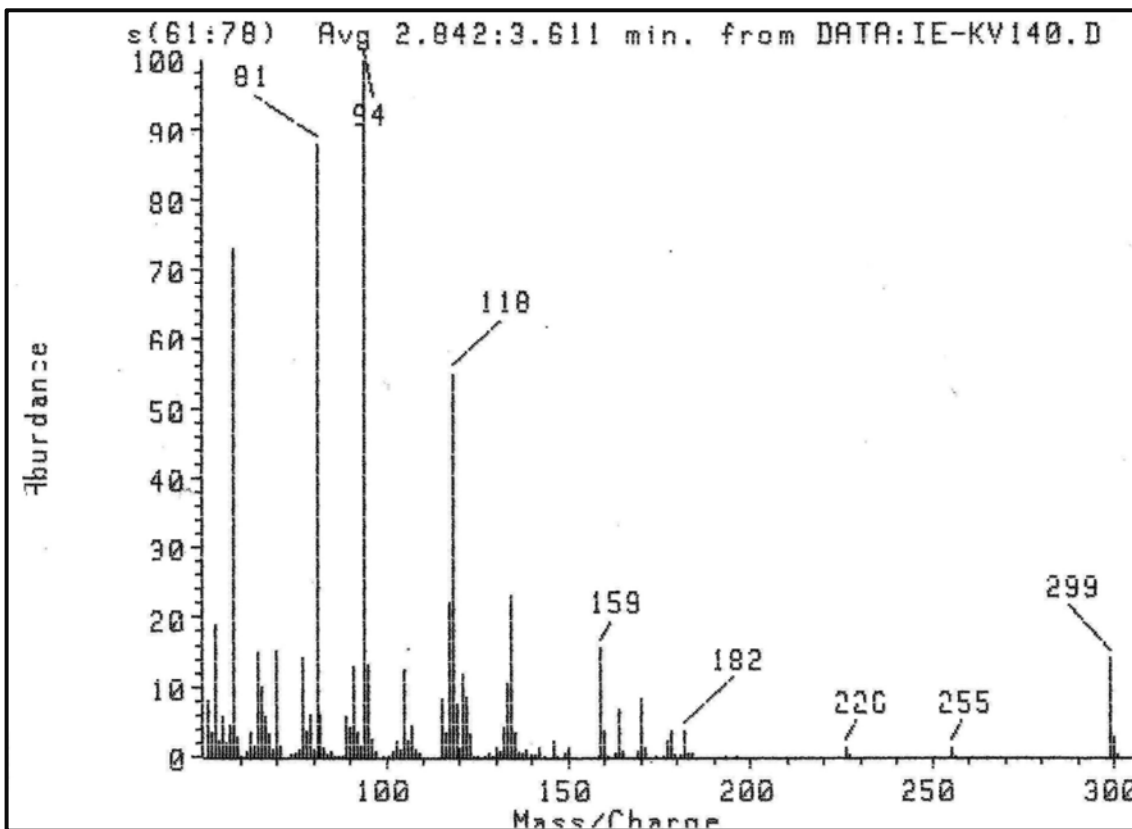
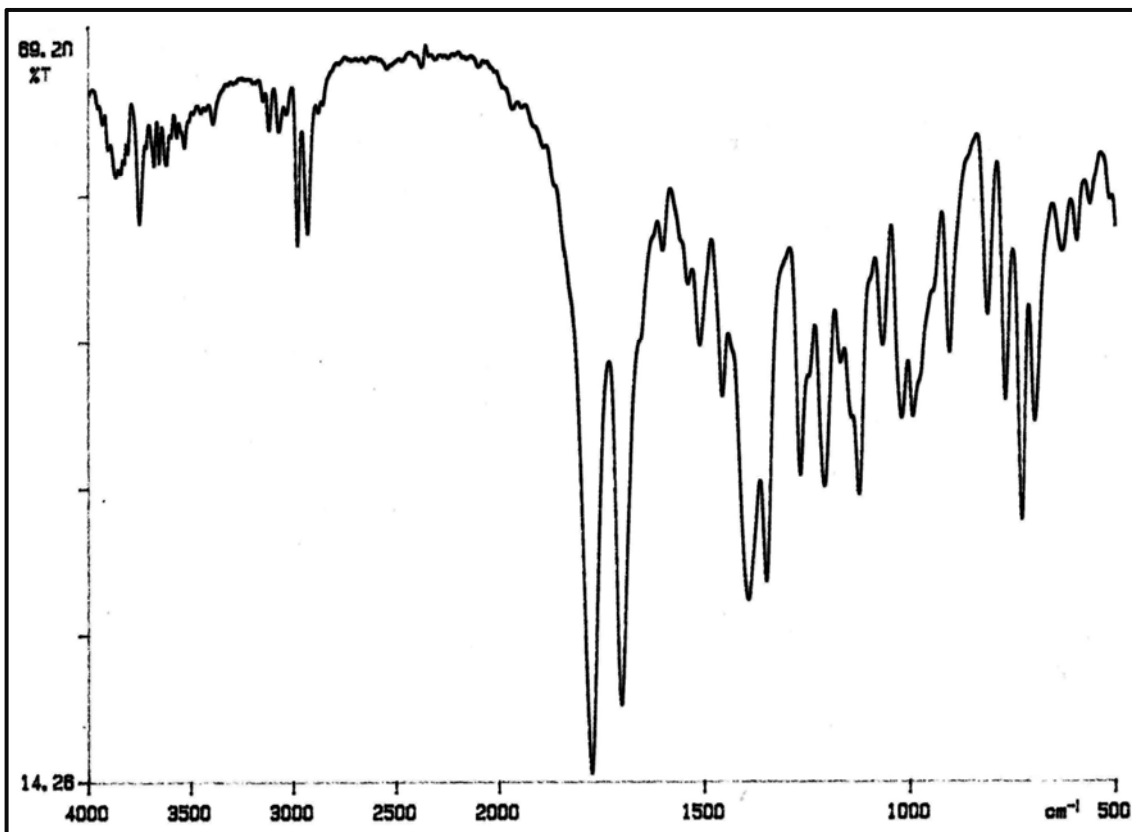
$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 15,0 (CH<sub>3</sub>); 23,0 (-CH<sub>2</sub>-CO); 34,6 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO); 55,2 (C<sub>4'</sub>); 79,5 (C<sub>5'</sub>); 105,9 (C<sub>3</sub>); 110,6 (C<sub>4</sub>); 126,1 (C<sub>a</sub>, Ph); 129,2 (C<sub>b</sub>, Ph); 133,7 (C<sub>c</sub>, Ph); 141,6 (C<sub>5</sub>); 154,0 (C<sub>2</sub>); 155,0 (N-CO-O-); 172,2 (-CH<sub>2</sub>-CO-N=) ppm.

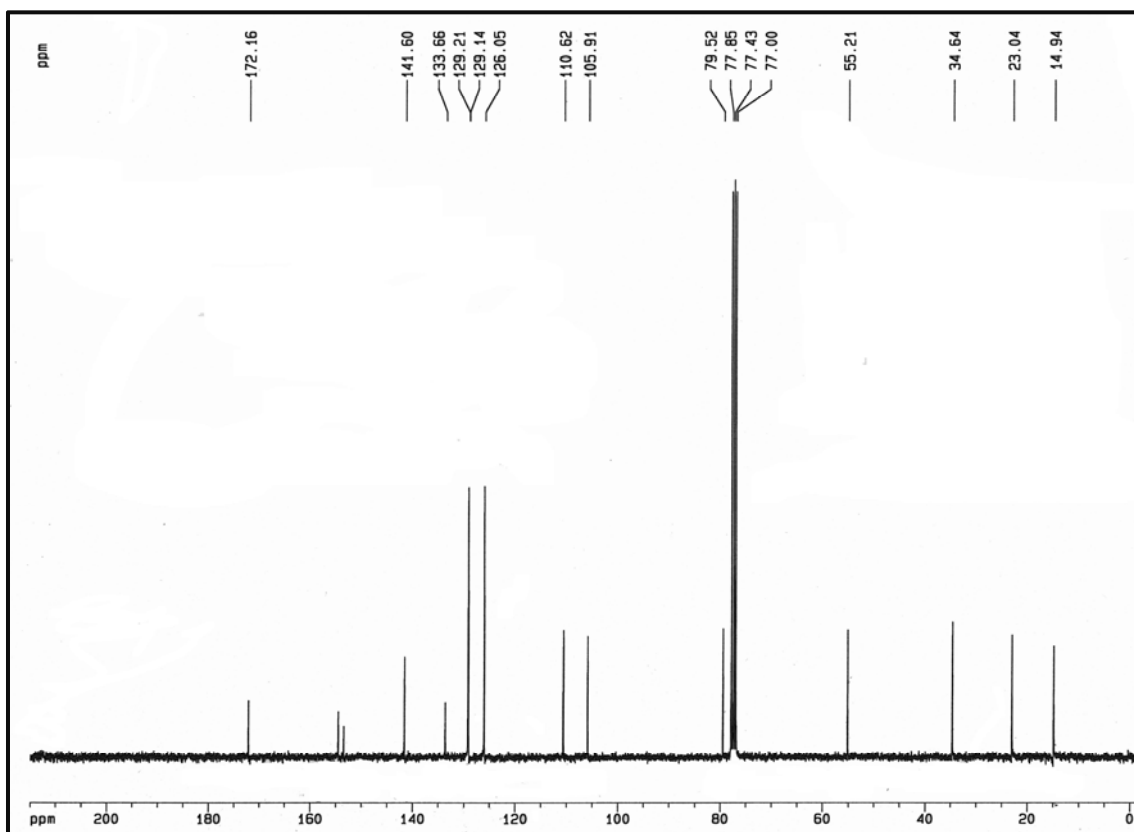
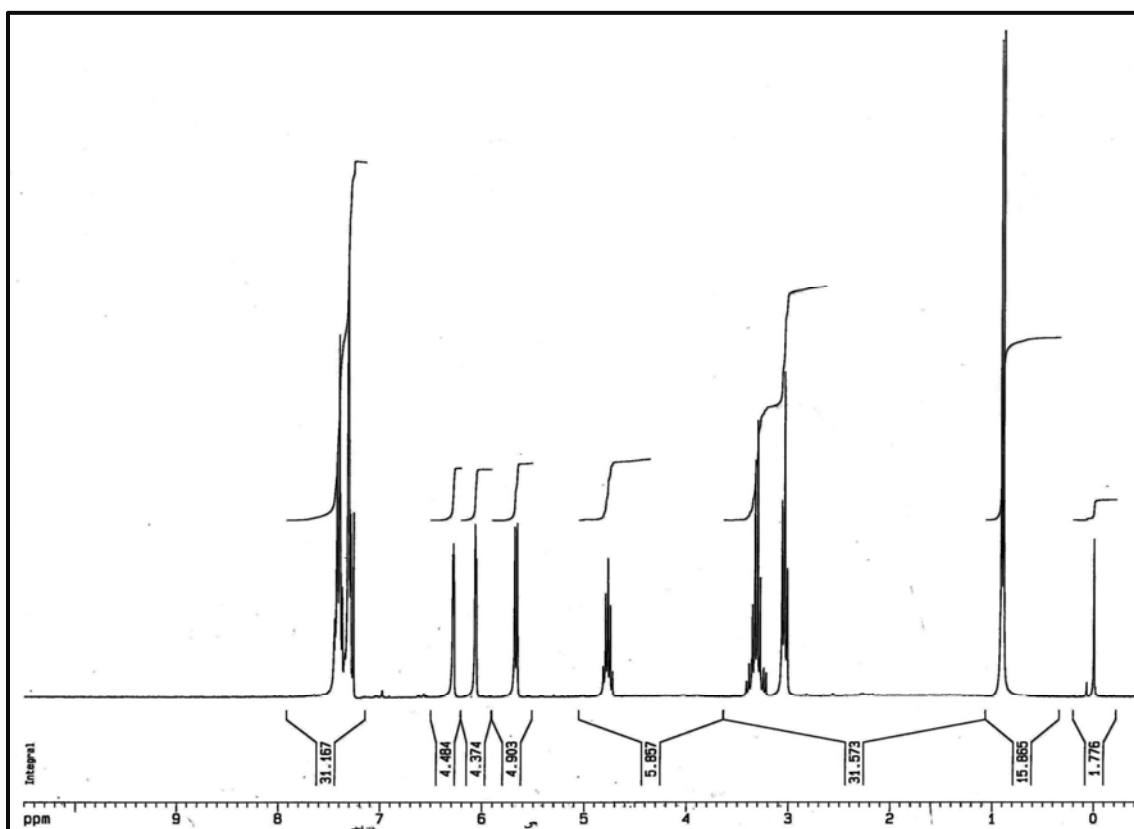
EM (IE):  $m/z$  (%)= 299 (14), 81 (88), 94 (100), 255 (1), 118 (52).

Análisis Elemental: Calculado  $C_{17}H_{17}NO_4$  (%): C = 68,21; H= 5,72; N= 4,68.

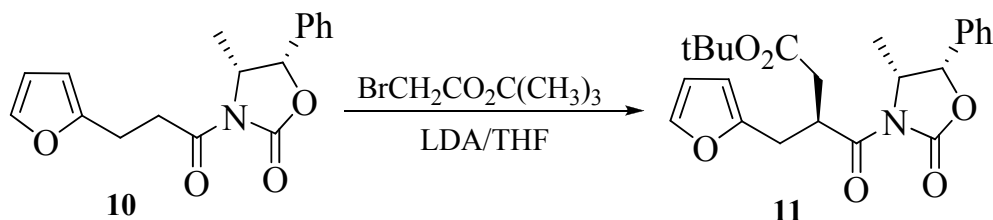
Encontrado: C = 67,57; H= 5,57; N= 4,62.

$[\alpha]_D^{25} = +25,7$  (*c* 1,5;  $CH_2Cl_2$ ).





## 4.9.3.- Reacción de alquilación estereoselectiva



A una disolución del compuesto **10** (0,500 g; 1,67 mmol) en THF (10 mL) a  $-78^\circ\text{C}$ . se añadió una solución 1M /THF de diisopropil-amiduro de litio (LDA) (1,12 mL; 1,12 mmol). Después de 30 minutos se añadió el bromoacetato de ter-butilo (0,652 g; 3,34 mmol) la solución se dejó agitando durante 4 horas a  $-78^\circ\text{C}$ , finalizado este tiempo se llevó a temperatura ambiente y se dejó agitando durante 16 horas. A continuación se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio observándose la separación de fases: la fase acuosa se extrajo con éter (3 x 15 mL) y se sumaron las fases orgánicas, secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y concentraron a presión reducida; el residuo se purificó por cromatografía en (8:1 Hexano/ AcOEt) para dar el compuesto **11** como un sólido blanco (0,469 g; 68%).

P.F.=  $81-83^\circ\text{C}$  (Sólido blanco, isopropanol).

IR (KBr):  $\nu_{\text{máx}} = 1776,1$  (OC=O),  $1705,2$  (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,85$  (d, 3H,  $J = 6,7$  Hz,  $-\text{CH}_3$ );  $1,40$  (s, 9H,  $-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ );  $2,41-2,48$  (dd, 1H,  $J = 16,7$  y  $4,6$  Hz, fur- $\underline{\text{H}}-\text{CH}-\text{CHCO}-$ );  $2,78-2,86$  (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}\text{CO}-\text{CH}_2-$ );  $2,88-2,99$  (dd, 1H,  $J = 23,7$  y  $7,1$  Hz, fur- $\text{H}-\underline{\text{CH}}-\text{CHCO}-$ );  $4,53-4,55$  (q, 1H,  $J = 6,8$  Hz,  $-\underline{\text{CH}}-\text{CH}_3-$ );  $5,55$  (d, 1H,  $J = 7,2$  Hz,  $\underline{\text{CH}}-\text{Ph}$ );  $6,12$  (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ );  $6,29$  (d, 1H,  $J = 1,9$  Hz,  $\text{H}_4$ );  $7,30$  (d, 1H,  $J = 6,1$  Hz,  $\text{H}_5$ );  $7,32-7,42$  (m, 5H,  $\underline{\text{Ph}}$ ) ppm.

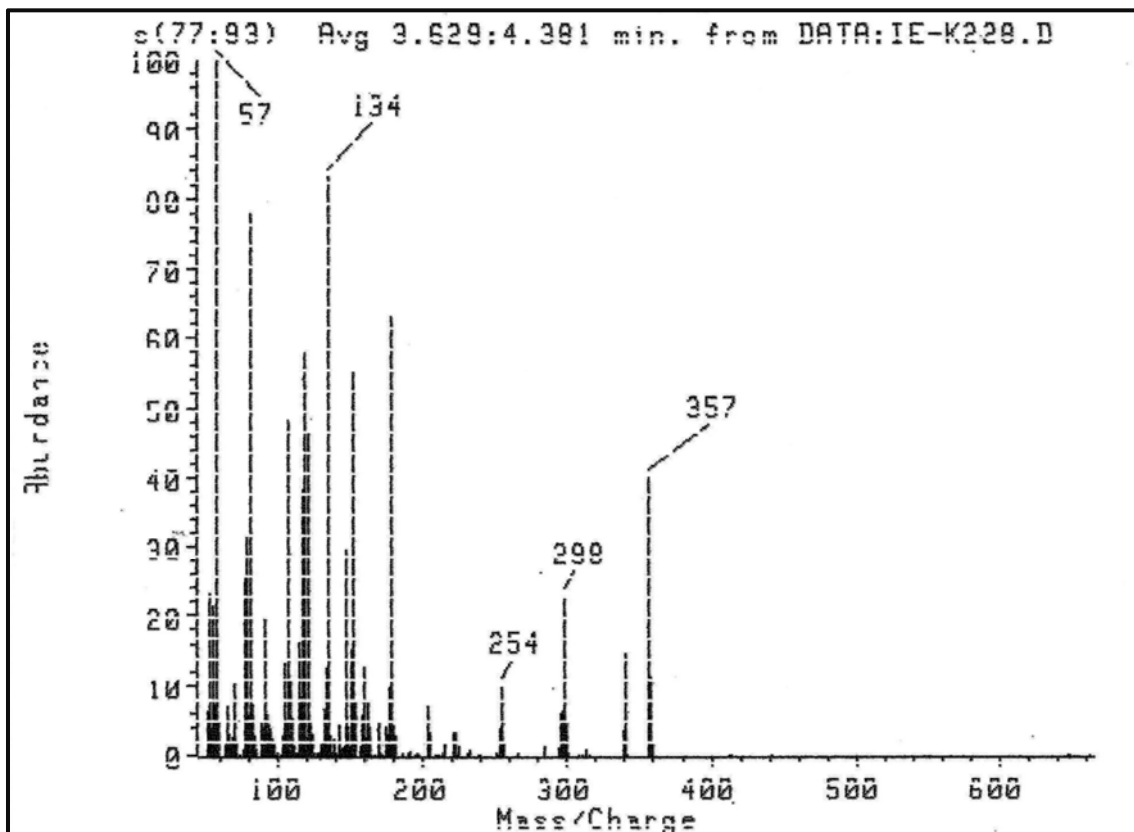
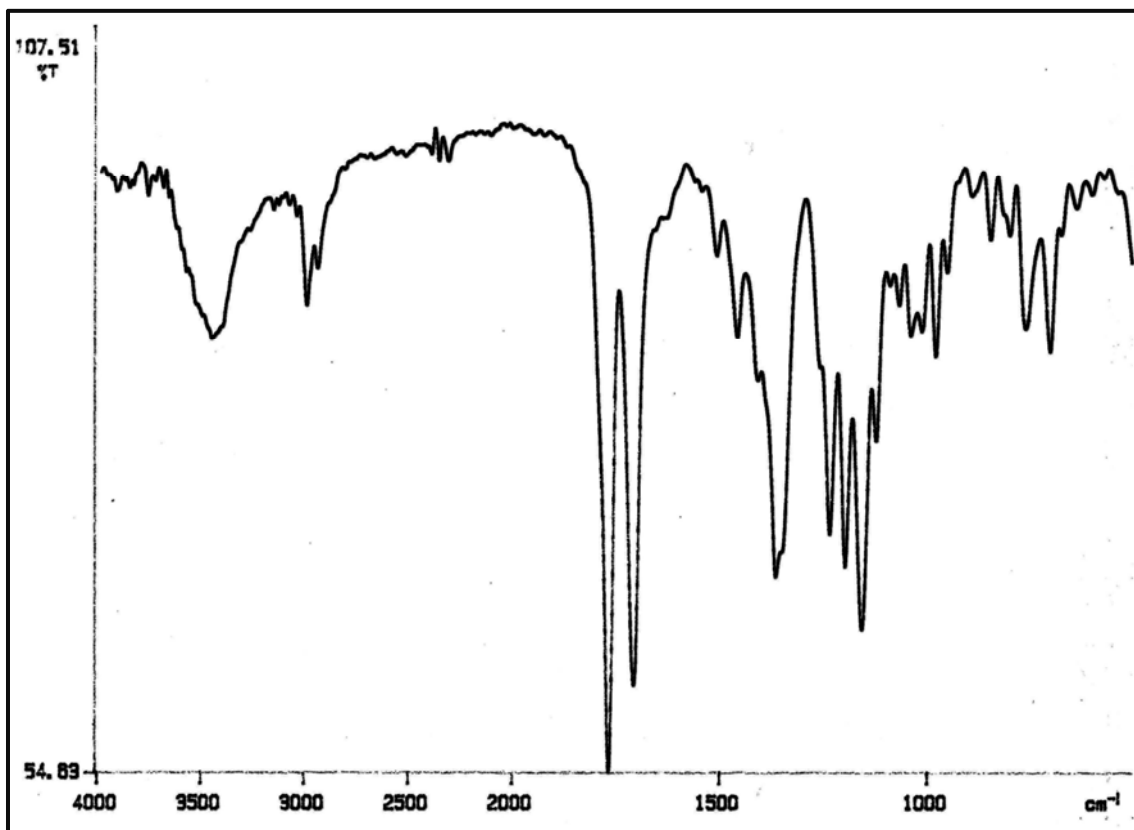
$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14,9$  ( $\text{CH}_3$ );  $28,4$  ( $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ );  $30,1$  ( $-\underline{\text{CH}}_2\text{CHCO}-\text{CH}_2-$ );  $37,1$  ( $-\text{CH}_2-\text{CHCO}-\underline{\text{CH}}_2$ );  $39,5$  ( $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}\text{CO}-\text{CH}_2$ );  $55,6$  ( $-\underline{\text{CH}}-\text{CH}_3$ );  $77,8$  ( $-\underline{\text{CH}}-\text{Ph}$ );  $79,2$  ( $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ );  $105,9$  ( $-\text{CH}, \text{C}_3$ );  $110,6$  ( $-\text{CH}, \text{C}_4$ );  $126,1$  ( $-\text{CH}_a, \text{Ph}$ );  $129,1$  ( $-\text{CH}_b, \text{Ph}$ );  $133,66$  ( $-\text{CH}_c, \text{Ph}$ );  $142,15$  ( $-\text{CH}, \text{C}_5$ );  $152$  ( $-\text{C}, \text{C}_2$ );  $153$  ( $\text{N}-\underline{\text{CO}}-\text{O}$ );  $172,16$  ( $-\text{CH}_2-\underline{\text{CO}}-\text{N}=\text{O}$ ) ppm.

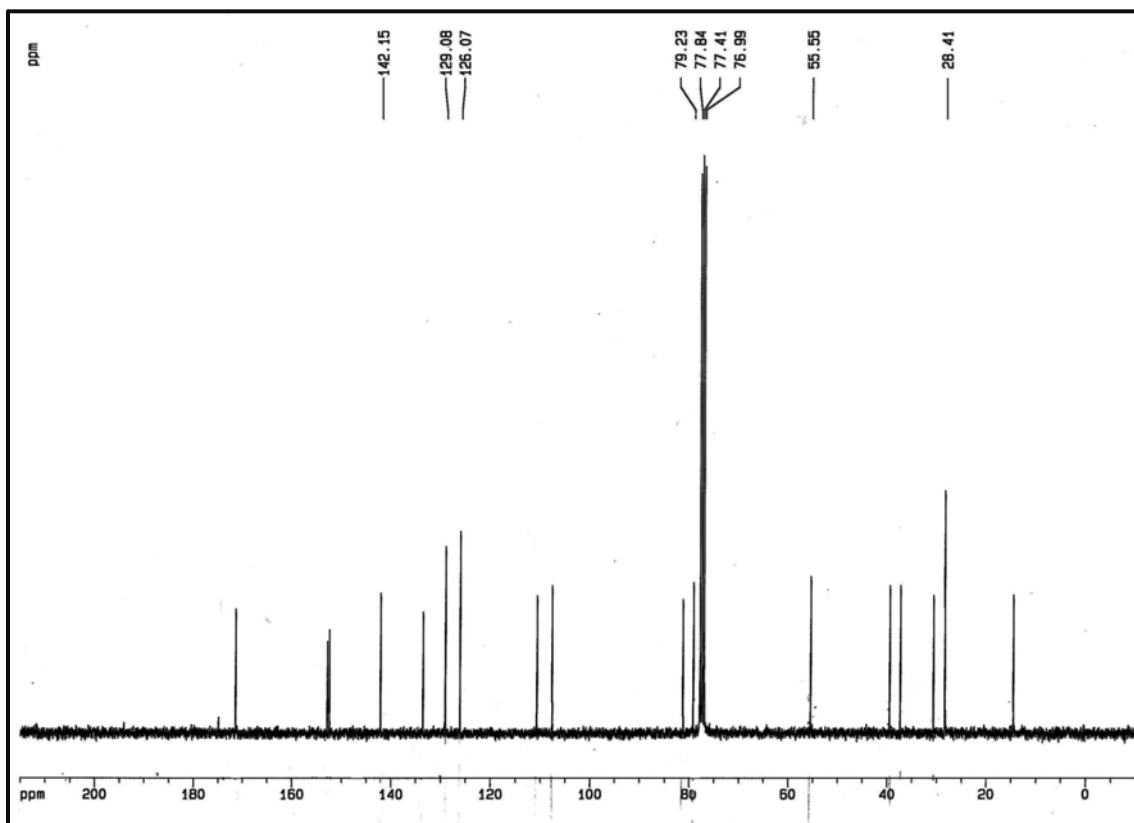
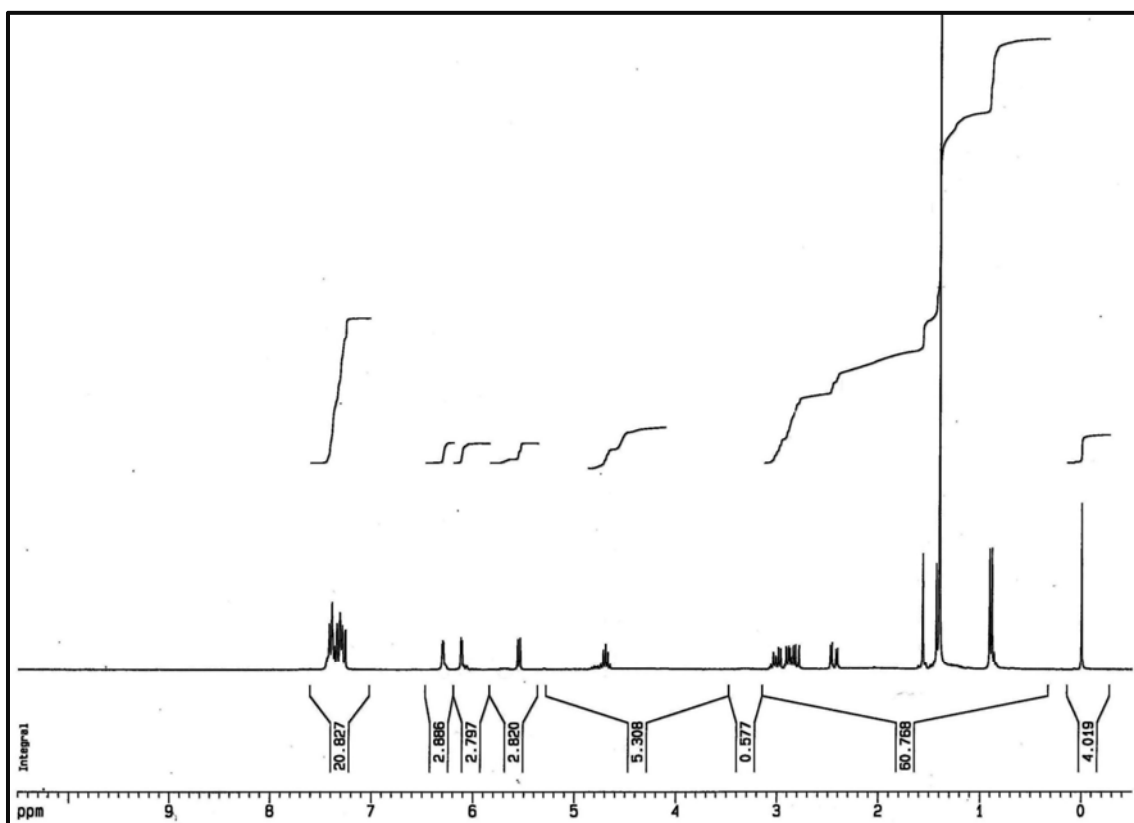
EM (IE):  $m/z$  (%) = 57 (100); 134 (93); 81 (78); 119 (58); 254 (10).

Análisis Elemental: Calculado  $C_{23}H_{27}NO_6$  (%): C= 66,81; H= 6,58; N= 3,39.

Encontrado: C= 67,01; H= 6,33.; N= 3,21.

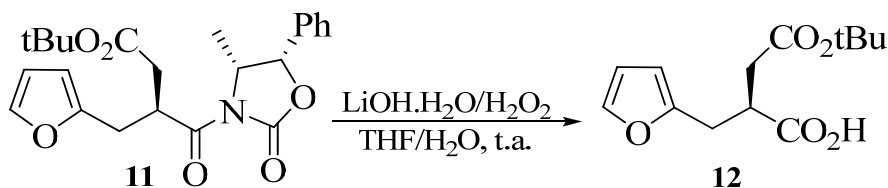
$[\alpha]_D^{25} = -8,1$  ( $c$  1,72;  $CH_2Cl_2$ ).







## 4.9.4.- Ruptura del auxiliar quiral y obtención del hemiéster, 12



A una disolución del éster **11** (0,550 g; 1,33 mmol) en THF (6,6 mL)/H<sub>2</sub>O (1,7 mL) en baño de hielo, se le añadió gota a gota una mezcla de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0,24 mL, 33%V/V, 2,66 mmol) y LiOH (1N; 2,7 mL). La reacción se agitó a 0°C durante 4 horas, se añadió NaHSO<sub>3</sub> (1,5 g) y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Al día siguiente el THF fue eliminado quedando un residuo al que se añadió agua (20 mL) y se llevó a pH=3 con HCl 3N. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (4 x 25 mL), las fases orgánicas se sumaron, secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraron y concentraron, obteniendo un aceite que se disolvió con una mínima cantidad de AcOEt (1 mL) y se añadió heptano (10 mL) observando un precipitado de la oxazolidinona que luego de 1 hora de agitación, se filtró y el filtrado fue lavado con agua (15 mL) 60°C. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtró y concentró a presión reducida; el residuo se purificó por columna (8:1 Hexano/AcOEt para dar el ácido **12** (0,227 g, 82%) como un aceite transparente.

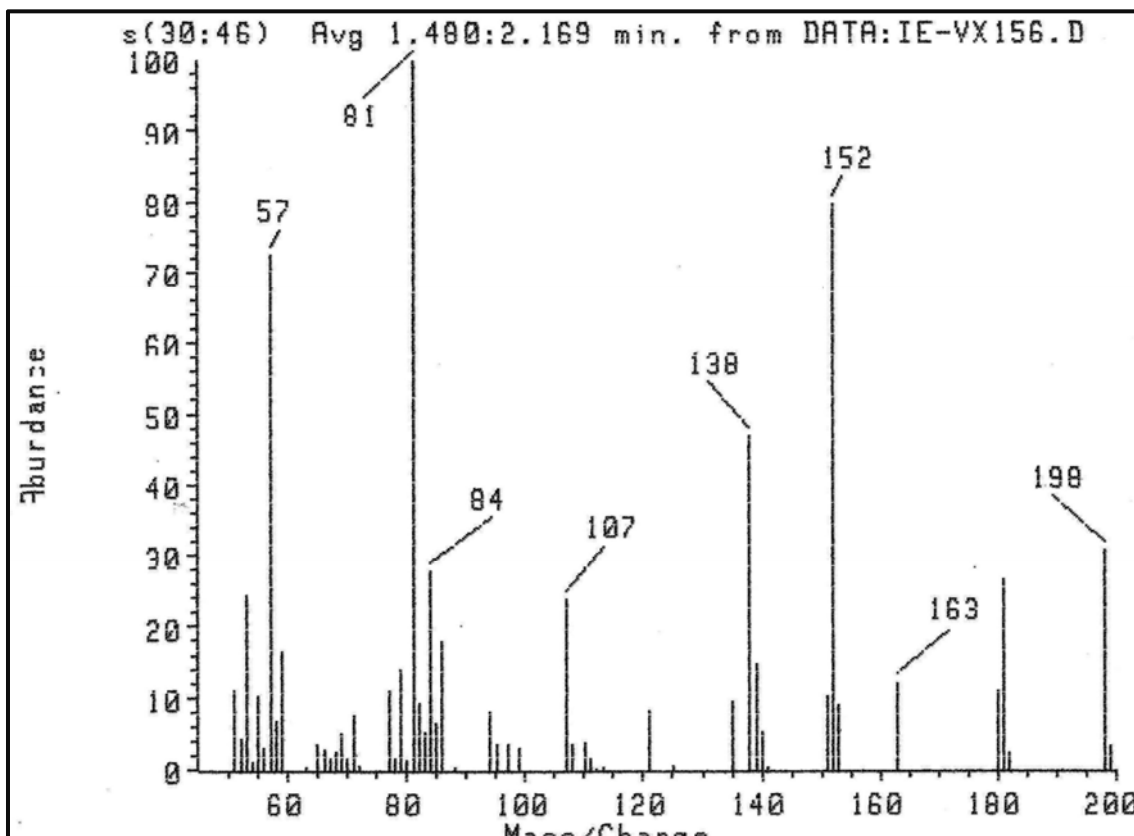
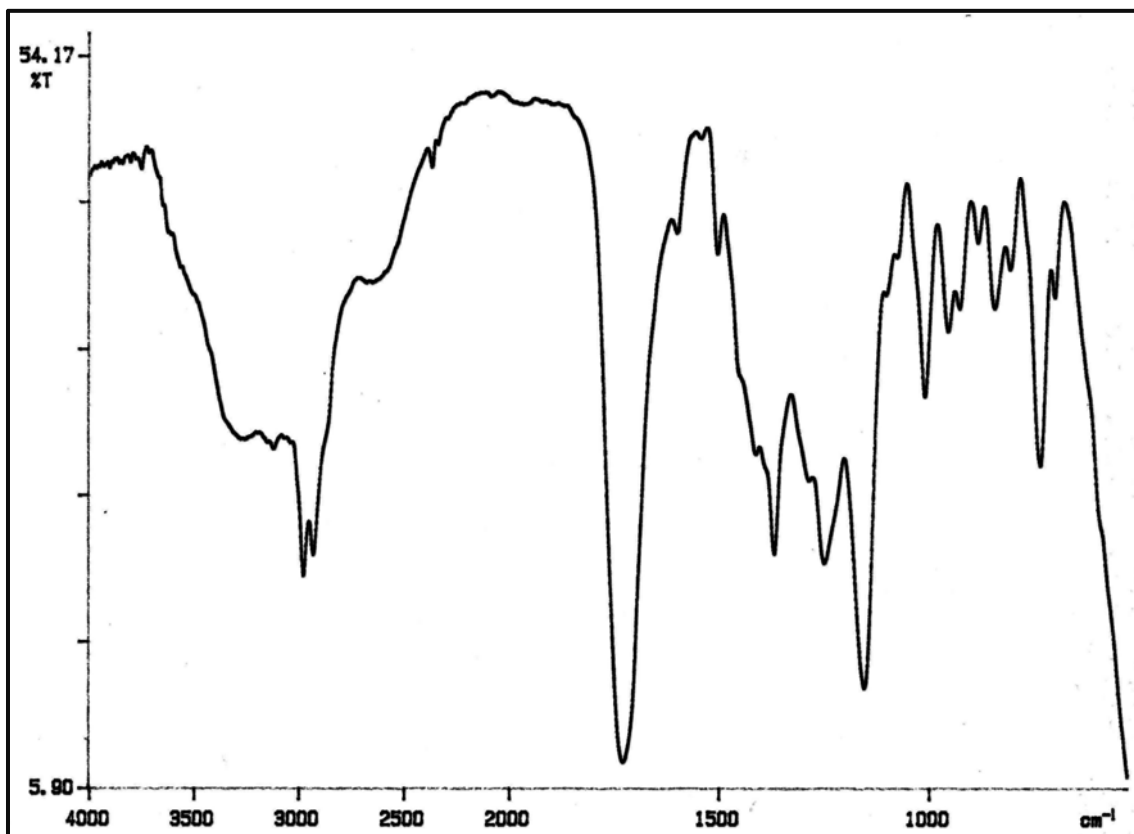
IR (film):  $\nu_{\text{máx}} = 1723(\text{C}=\text{O})$ , banda ancha 2917- 3266  $\text{cm}^{-1}$

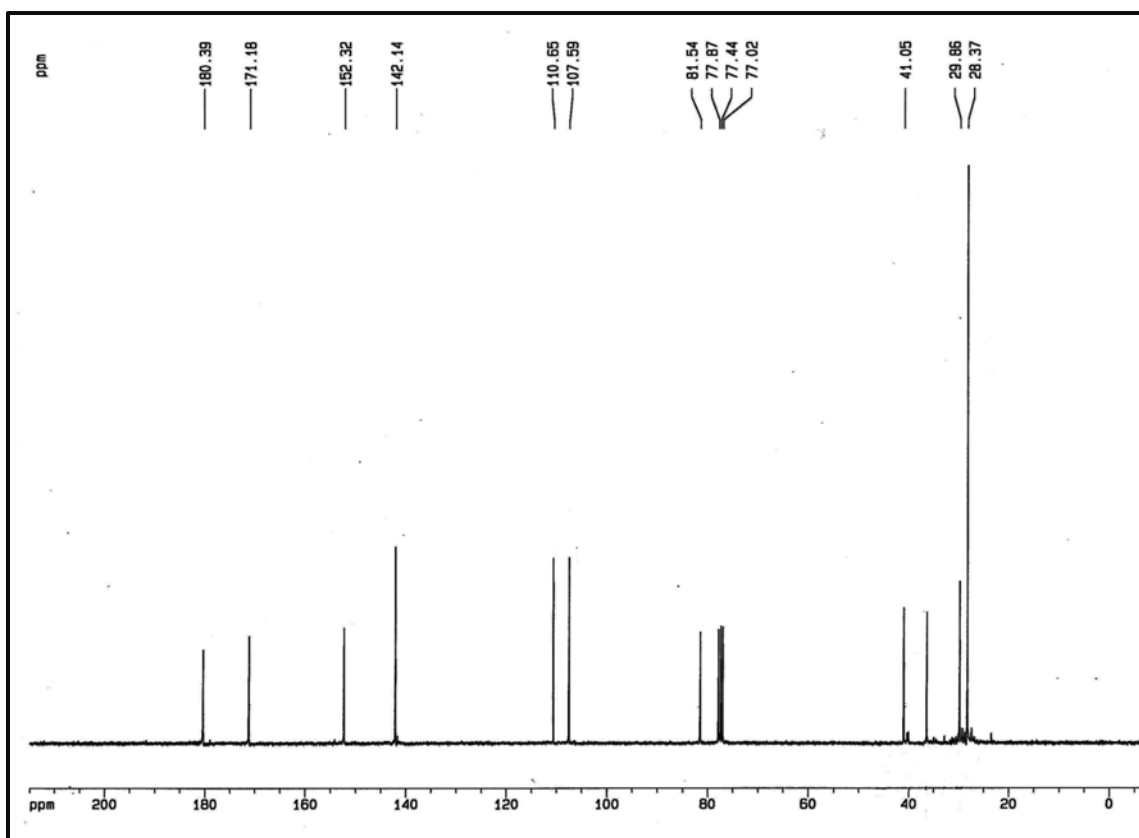
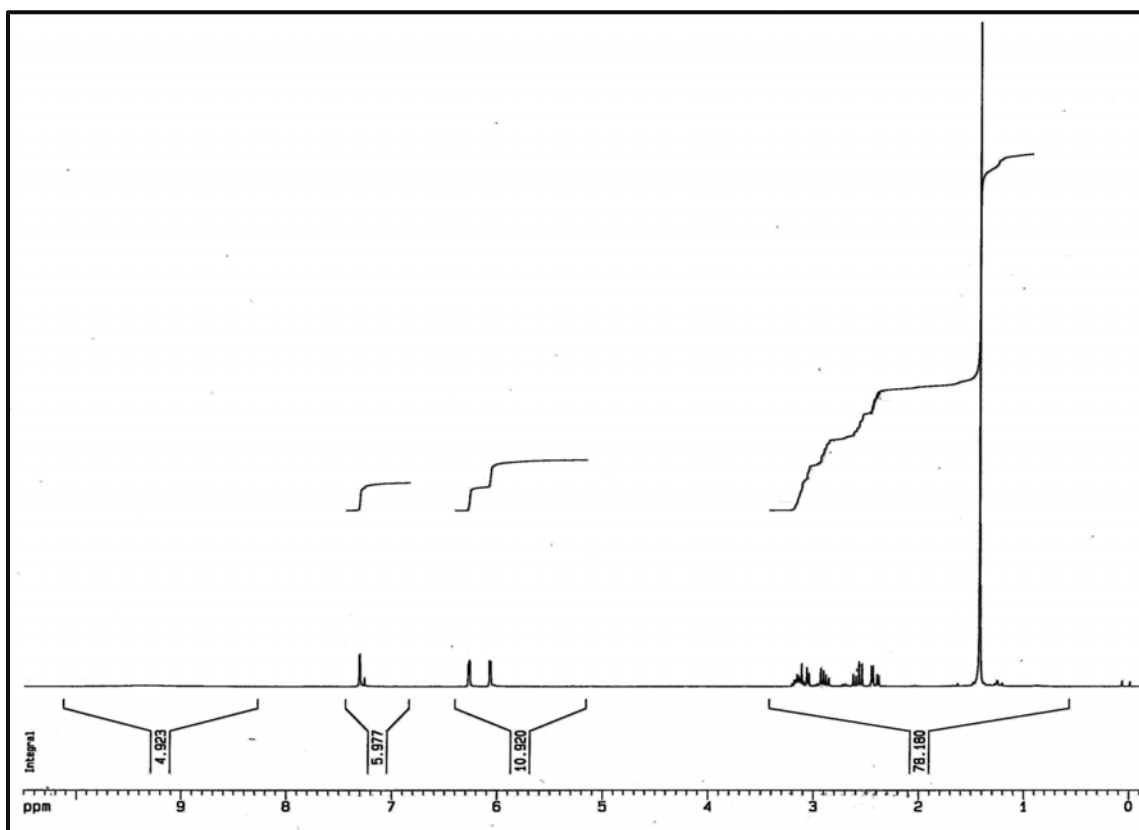
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1,42$  (s, 9H, (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)); 2,38-2,45 (dd, 2H,  $J = 16,8$  y  $5,01$  Hz, fur-CH<sub>2</sub>-CHCO); 2,54-2,63 (dd, 2H,  $J = 16,7$  y  $8,4$  Hz, -CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>tBu); 2,88-3,16 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>-CHCO-CH<sub>2</sub>); 6,07 (d, 1H,  $J = 3,0$  Hz, H<sub>3</sub>); 6,27 (d, 1H,  $J = 1,6$  Hz, H<sub>4</sub>); 7,31 (d, 1H,  $J = 1,6$  Hz, H<sub>5</sub>) ppm.

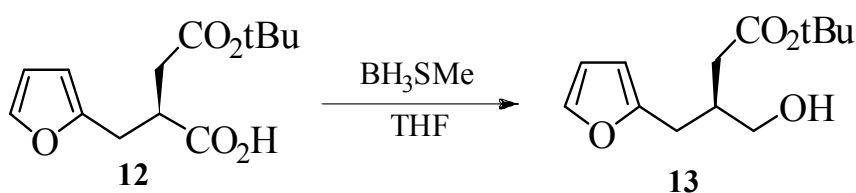
<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 28,4$  (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 30,0 (-CH<sub>2</sub>CHCO<sub>2</sub>H-CH<sub>2</sub>-); 36,5 (-CH<sub>2</sub>-CHCO<sub>2</sub>H-CH<sub>2</sub>); 41,1 (-CH<sub>2</sub>-CHCO<sub>2</sub>H-CH<sub>2</sub>); 81,5 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 107,6 (-CH, C<sub>3</sub>); 110,7 (-CH, C<sub>4</sub>); 142,1 (-CH, C<sub>5</sub>); 152,3 (-C, C<sub>2</sub>); 171,2 (-COO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 180,4 (-COOH) ppm.

EM (IE):  $m/z$  (%) = 57 (72); 81 (100), 139 (12), 152 (80), 138 (17).

$[\alpha]_D^{25} = +2,6$  ( $c$  2,07; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).





4.9.5.- Reacción de reducción y obtención del hidroxíéster, **13**.

A una disolución del hemiéster **12** (102 mg; 0,40 mmol) disuelto en THF anhidro (5 mL) y enfriada en un baño de hielo se añadió gota a gota el complejo de borano dimetil sulfuro (46 mg; 58  $\mu$ L; 0,61 mmol). La reacción se dejó agitando a 0°C durante 15 minutos luego a temperatura ambiente durante 2 horas. Finalizado el tiempo se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota MeOH hasta el cese de la efervescencia y se dejó agitando por espacio de 1 hora a temperatura ambiente. El solvente fue eliminado a presión reducida y el residuo oleoso se purificó por cromatografía en columna (8:1 Hexano/ AcOEt) obteniéndose el alcohol **13** (84 mg, 86%) como un aceite transparente.

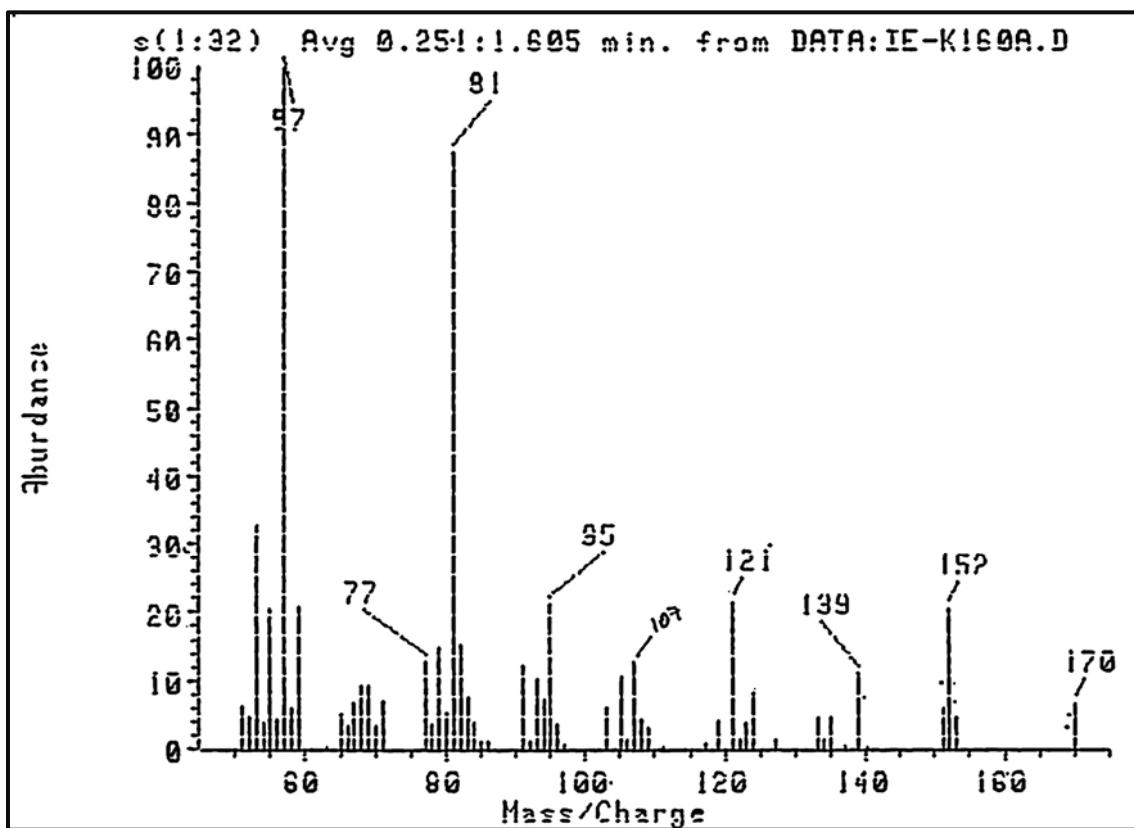
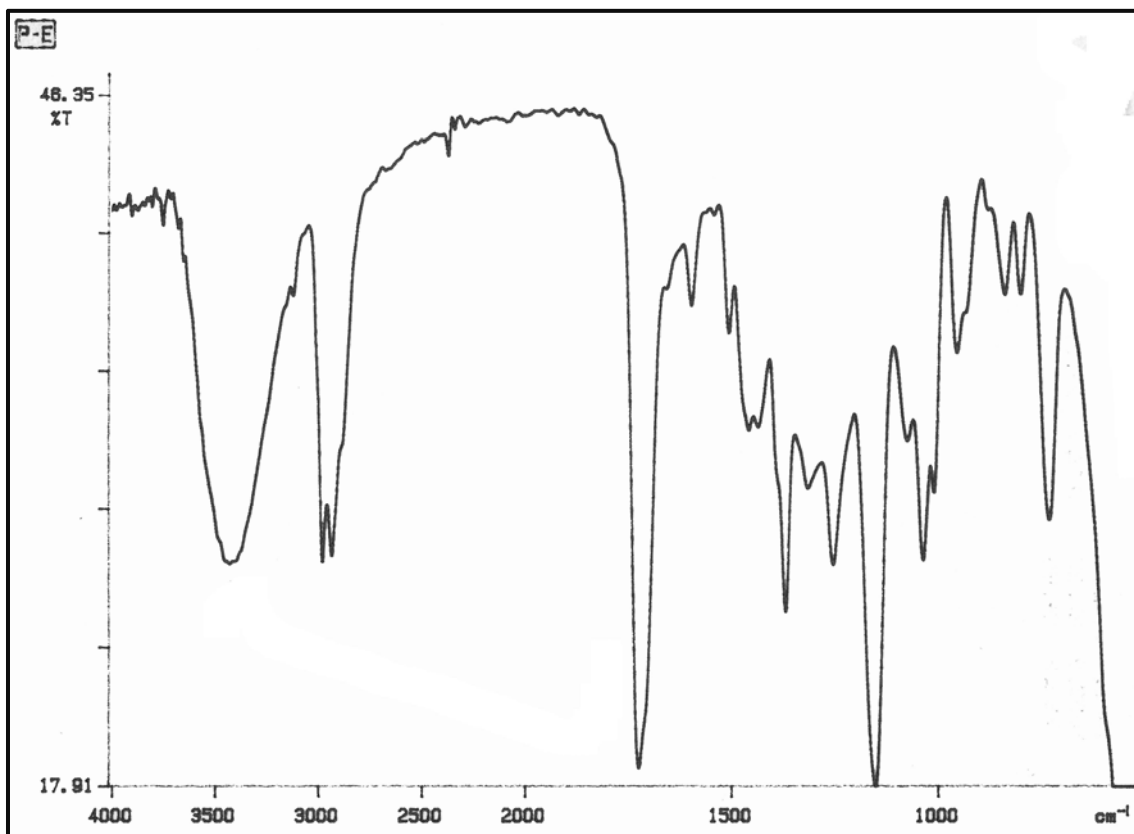
IR (film):  $\nu_{\text{máx}} = 1724$  (C=O), banda ancha  $3424 \text{ cm}^{-1}$

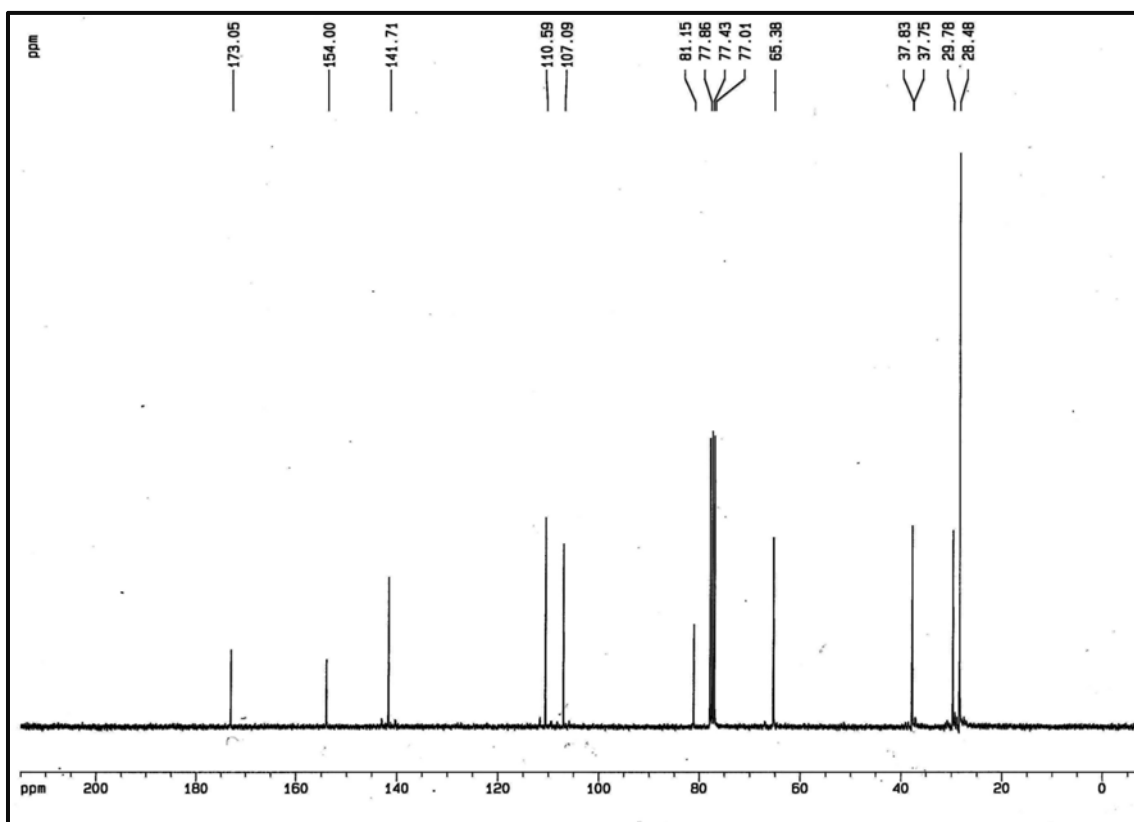
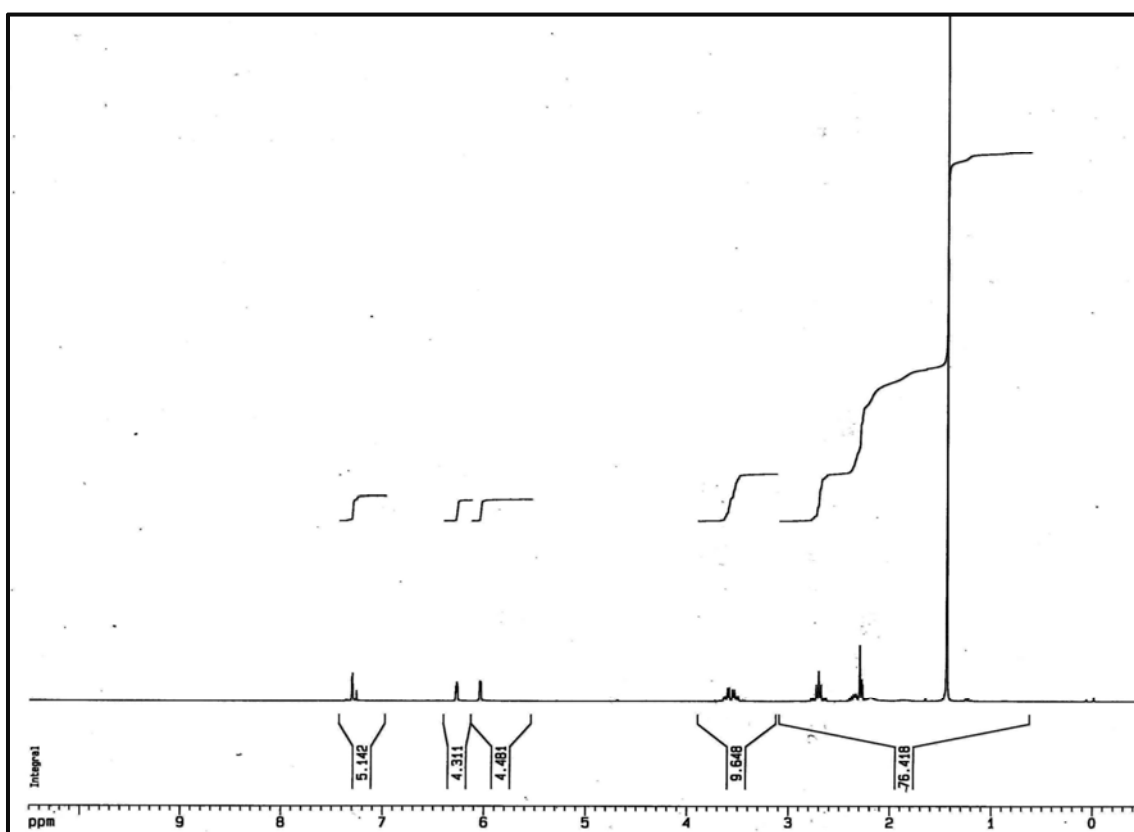
$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,44$  (s, 9H,  $(\text{OC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3)$ );  $2,29$ (t, 2H,  $J = 5,7$  Hz,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}_2(\text{C}\underline{\text{H}}_3)_3$ );  $2,68$ - $2,71$  (m, 1H,  $\underline{\text{C}}\text{H}-(\text{C}\underline{\text{H}}_2)_3$ );  $3,50$ - $3,55$  (dd, 1H,  $J = 11,0$  y  $5,4$  Hz, fur- $\underline{\text{H}}$ -CH-CHCO);  $3,59$ - $3,64$  (dd, 2H,  $J = 11,1$  y  $4,7$  Hz, fur-H- $\underline{\text{C}}\text{H}$ -CHCO -);  $6,04$  (d, 1H,  $J = 2,6$  Hz,  $\text{H}_3$ );  $6,28$  (d, 1H,  $J = 2,0$  Hz,  $\text{H}_4$ );  $7,30$  (d, 1H,  $J = 0,7$  Hz,  $\text{H}_5$ ); ppm.

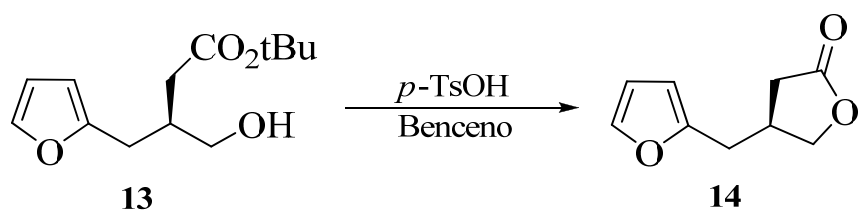
$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 28,5$  ( $\text{OC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ );  $29,8$  (fur- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CHCO}_2\text{H}$ -);  $37,8$  ( $-\text{C}\underline{\text{H}}_2-\text{CHCO}_2\text{H}-\underline{\text{C}}\text{H}_2$ );  $37,8$  ( $-\text{C}\underline{\text{H}}_2-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{OH}$ );  $81,2$  ( $\text{OC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ );  $107,6$  ( $-\underline{\text{C}}\text{H}$ ,  $\text{C}_3$ );  $110,6$  ( $-\text{C}\underline{\text{H}}$ ,  $\text{C}_4$ );  $141,7$  ( $-\text{C}\underline{\text{H}}$ ,  $\text{C}_5$ );  $154,0$  ( $-\text{C}$ ,  $\text{C}_2$ );  $173,1$  ( $-\underline{\text{C}}\text{OO}-\text{C}(\text{C}\underline{\text{H}}_3)_3$ ); ppm.

EM (IE):  $m/z$  (%) = 57 (100); 81 (87); 107 (12), 121 (21), 139 (11).

$[\alpha]_D^{25} = +1,32$  ( $c$  2,85;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).





4.9.6.- Reacción de lactonización y obtención de la butirolactona, **14**.

A una disolución del hidroxiéster **13** (1,0 g; 4,16 mmol) y *p*-TsOH (cantidad catalítica) en benceno (25 mL) fue agitada a reflujo bajo Ar durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y H<sub>2</sub>O. Las fases acuosas se extrajeron con AcOEt y los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a vacío. Tras purificar el residuo por cromatografía en columna (5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), se obtuvo la correspondiente lactona **14** (0,532 g, 77%) como un aceite amarillo claro.

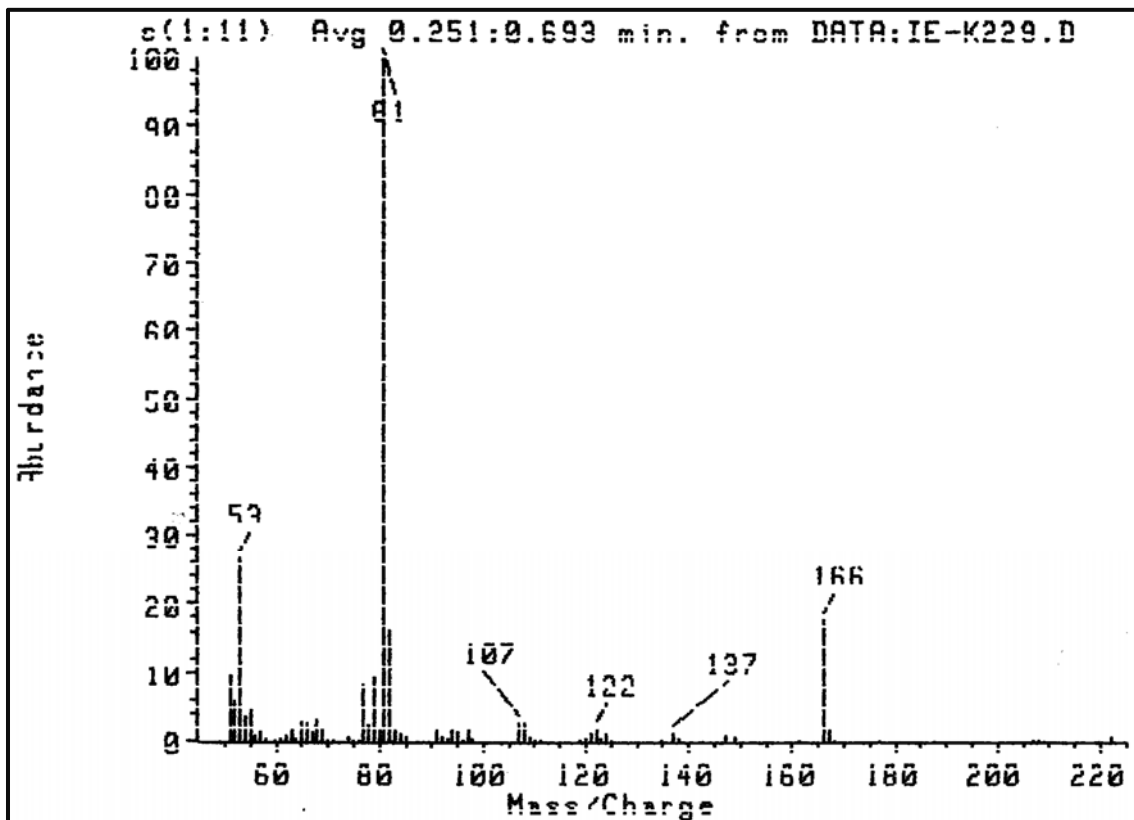
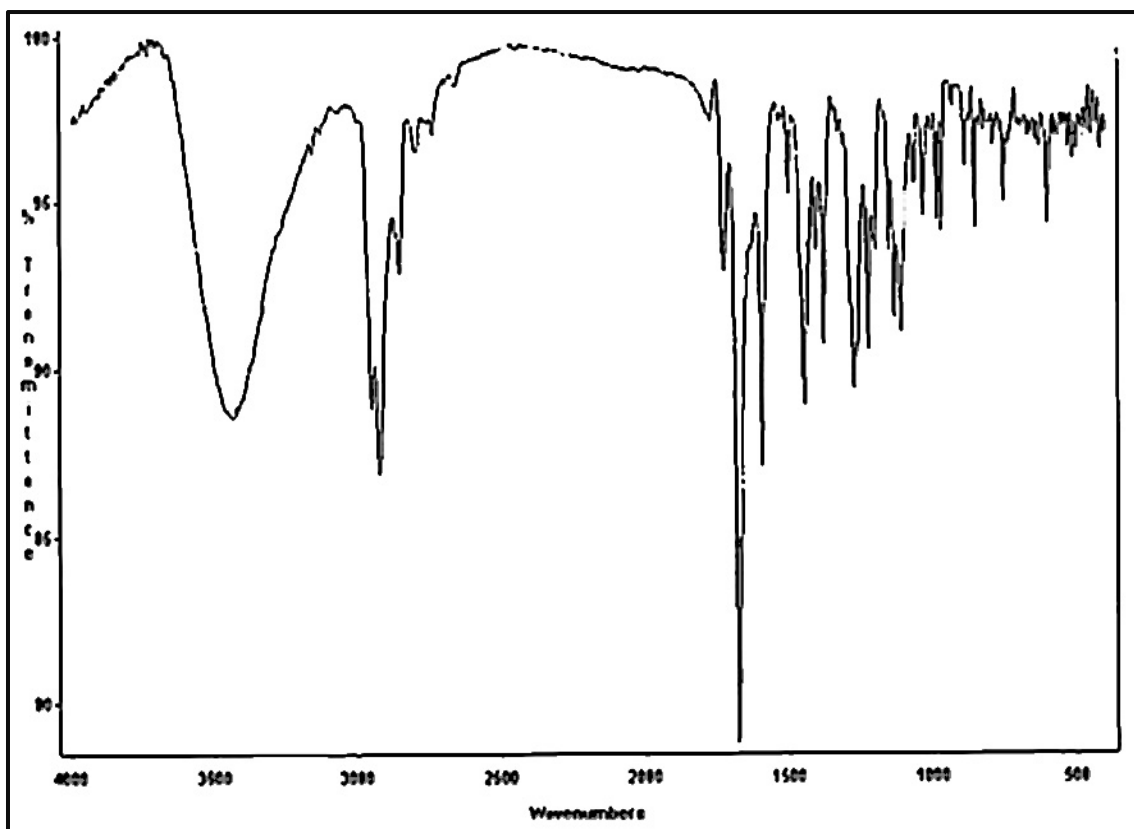
IR (film):  $\nu_{\text{máx}} = 1775(\text{C}=\text{O}) \text{ cm}^{-1}$

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2,31$  (dd, 1H,  $J = 17,6$  y  $6,9$  Hz, H-CH-CO);  $2,65$  (dd, 1H,  $J = 17,6$  y  $8,2$  Hz, H-CH-CO);  $2,79$  (d, 2H,  $J = 7,3$  Hz, fur-CH<sub>2</sub>-CH<);  $2,84$ - $2,96$  (m, 1H, fur-CH<sub>2</sub>-CH<);  $4,07$  (dd, 1H,  $J = 9,2$  y  $6,0$  Hz, H-CH-OCO);  $4,4$  (dd, 1H,  $J = 9,2$  y  $7,1$  Hz, H-CH-OCO);  $6,06$  (d, 1H,  $J = 3,3$  Hz, H<sub>3</sub>);  $6,29$  (d, 1H,  $J = 1,9$  Hz, H<sub>4</sub>);  $7,32$  (d, 1H,  $J = 1,7$  Hz, H<sub>5</sub>) ppm.

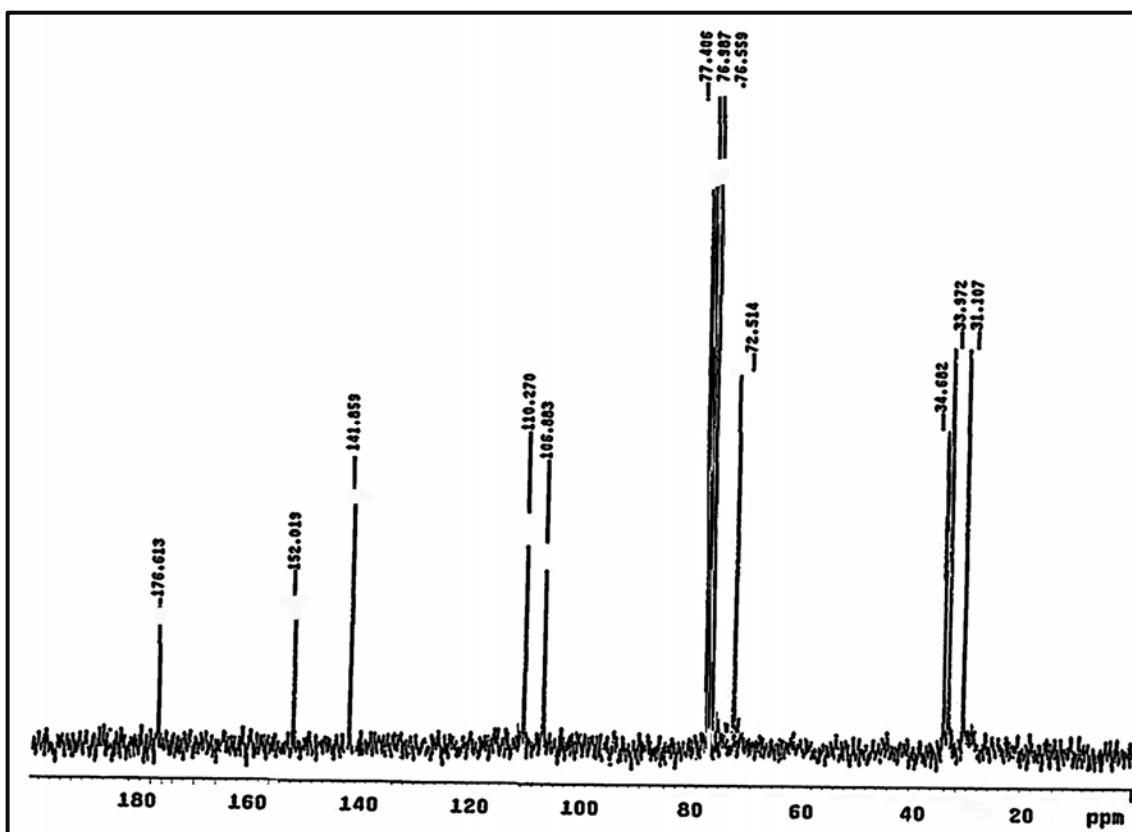
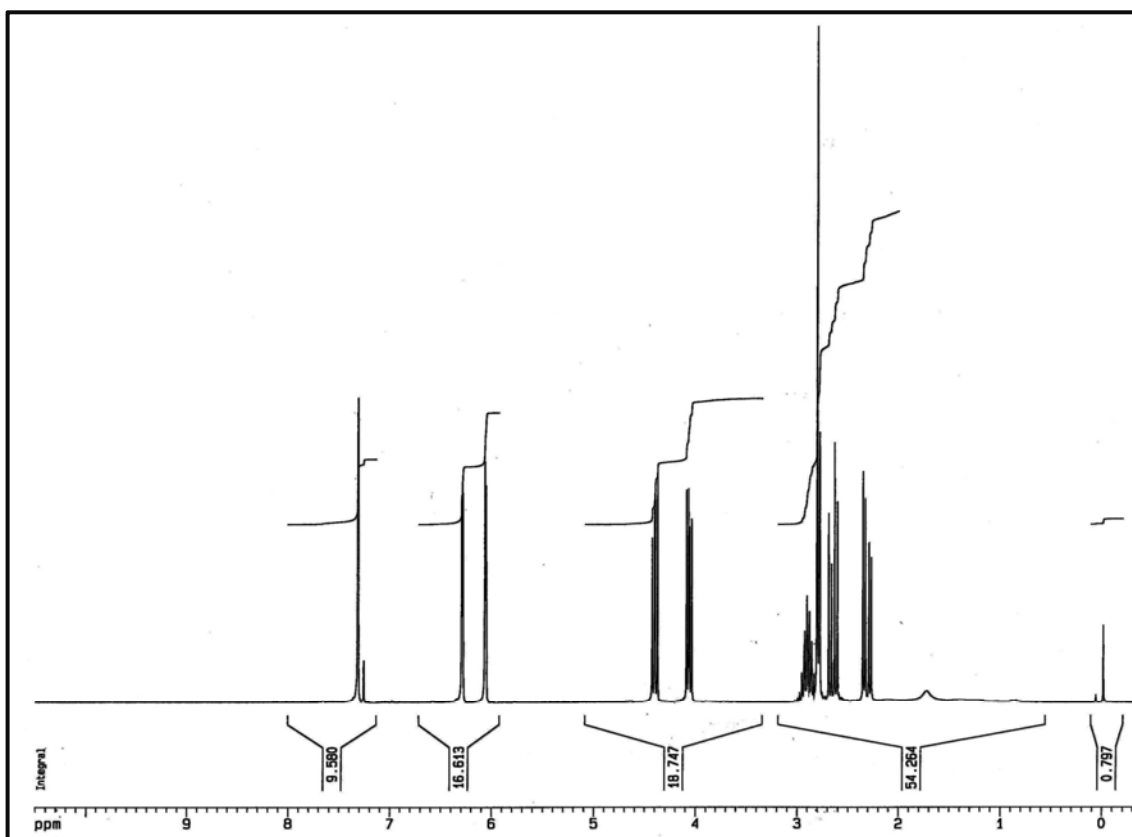
<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 176,6$  (CO-C);  $152,0$  (C<sub>2</sub>);  $141,9$  (C<sub>5</sub>);  $110,3$  (C<sub>4</sub>);  $106,9$  (C<sub>3</sub>);  $72,5$  (CH<sub>2</sub>-O-CO);  $34,9$  (CH<sub>2</sub>-CO);  $34,2$  (CH<sub>2</sub>-CH-);  $31,4$  (CH<sub>2</sub>-CH-) ppm.

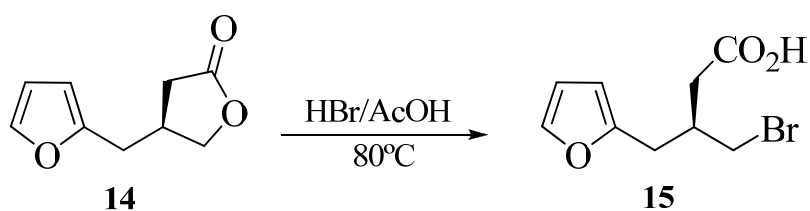
EM (IE):  $m/z$  (%) = 166 (18), 81 (100); 53 (27).

$[\alpha]_D^{24} = -5,76$  ( $c$  1,15; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).







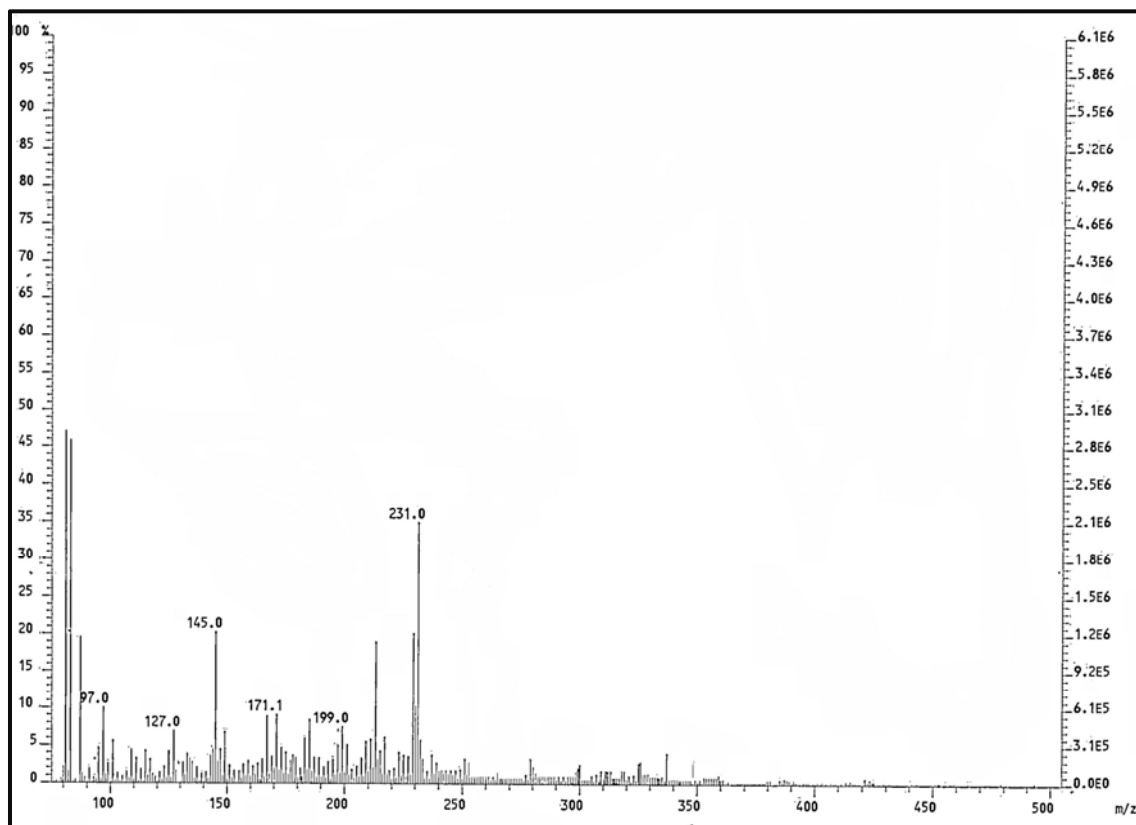
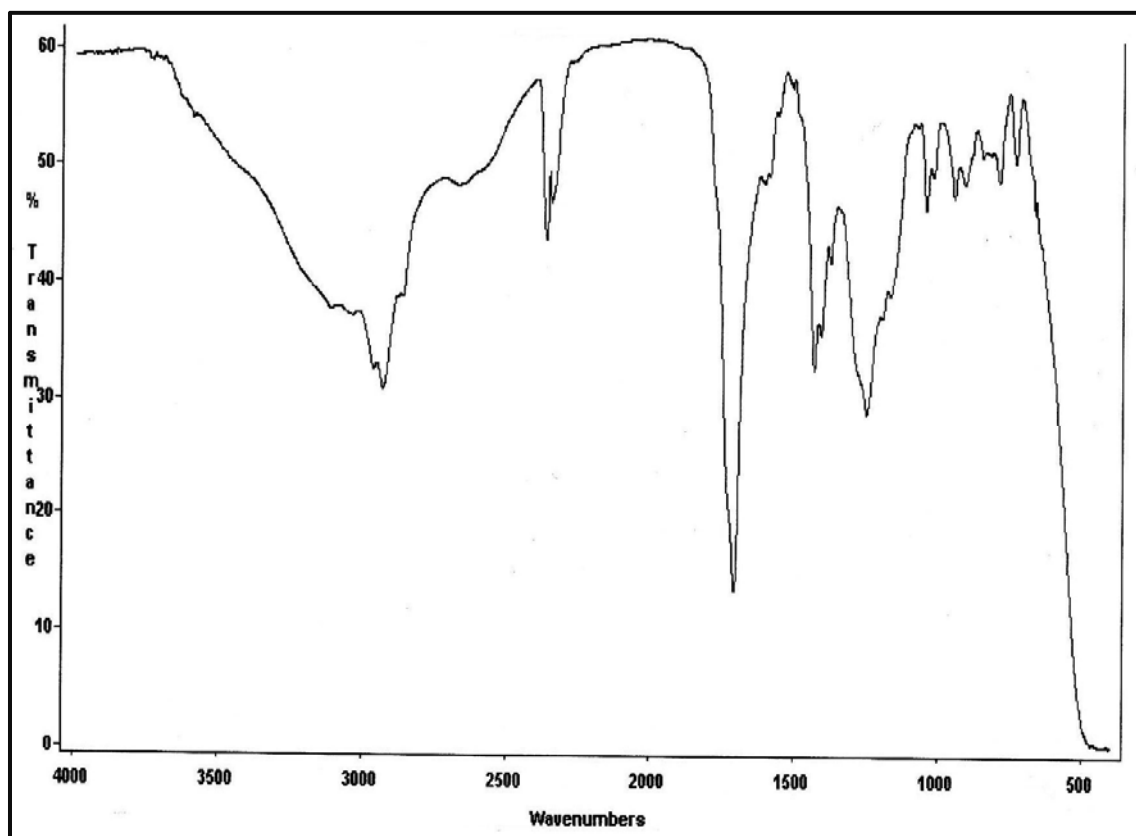
**4.9.7.- Apertura de la lactona y obtención del bromo ácido, 15.**

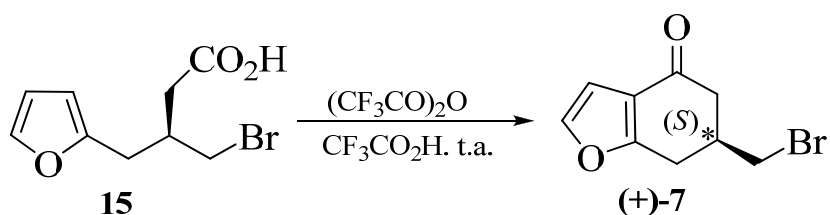
A una disolución del compuesto **14** (0,587 g, 3,05 mmol) en ácido acético glacial (7,5 mL) en baño de hielo, se añadió con agitación, ácido bromhídrico en ácido acético al 33% (1 mL; 4,57 mmol). A continuación se calentó lentamente a 80°C, y se mantuvo a esa temperatura durante 6 horas al cabo de las cuales se vertió sobre agua-hielo. Se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 15 mL), se lavó con H<sub>2</sub>O (2 x 10 mL), se secó Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, el disolvente se eliminó a presión reducida, se obtuvo 0,772 g de producto bruto **15** que sin mayor purificación se llevó directamente a la siguiente reacción.

Aceite amarillo claro

IR (film):  $\nu_{\text{máx}} = 1711$  (C=O), 2924 cm<sup>-1</sup>.

EM (I.E):  $m/z$  (%) = 247 (M<sup>+</sup>, 3); 246 ([M-1]<sup>+</sup>, 1); 248 ([M+1]<sup>+</sup>, 11); 231 (75); 199 (17); 171 (19); 145 (43); 127 (15); 97 (21); 82 (96), 80 (100).



**4.9.8.- Reacción de ciclación y obtención de la bromocetona, (+)-7.**

Una disolución del bromoácido **15** (0,380 g, 1,53 mmol) en anhídrido trifluoro acético (8,3 mL), y ácido trifluoro acético (1,6 mL) fue agitada toda la noche a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón. La mezcla de color marrón se vertió sobre hielo triturado y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica fue lavada con una solución fría de hidróxido de sodio 5% y solución saturada de NaCl, secada con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtró y concentró a presión reducida obteniéndose un residuo marrón que se procedió a purificar por columna cromatográfica (2:1 Hexano/ AcOEt), obteniendo el compuesto **(+)-7** como un sólido beige y con rendimiento del 10%.

P.F. = 58.3-59.6 °C. (Sólido beige claro).

IR:  $\nu_{\text{máx}} = 1673, 1642, 1447 \text{ cm}^{-1}$

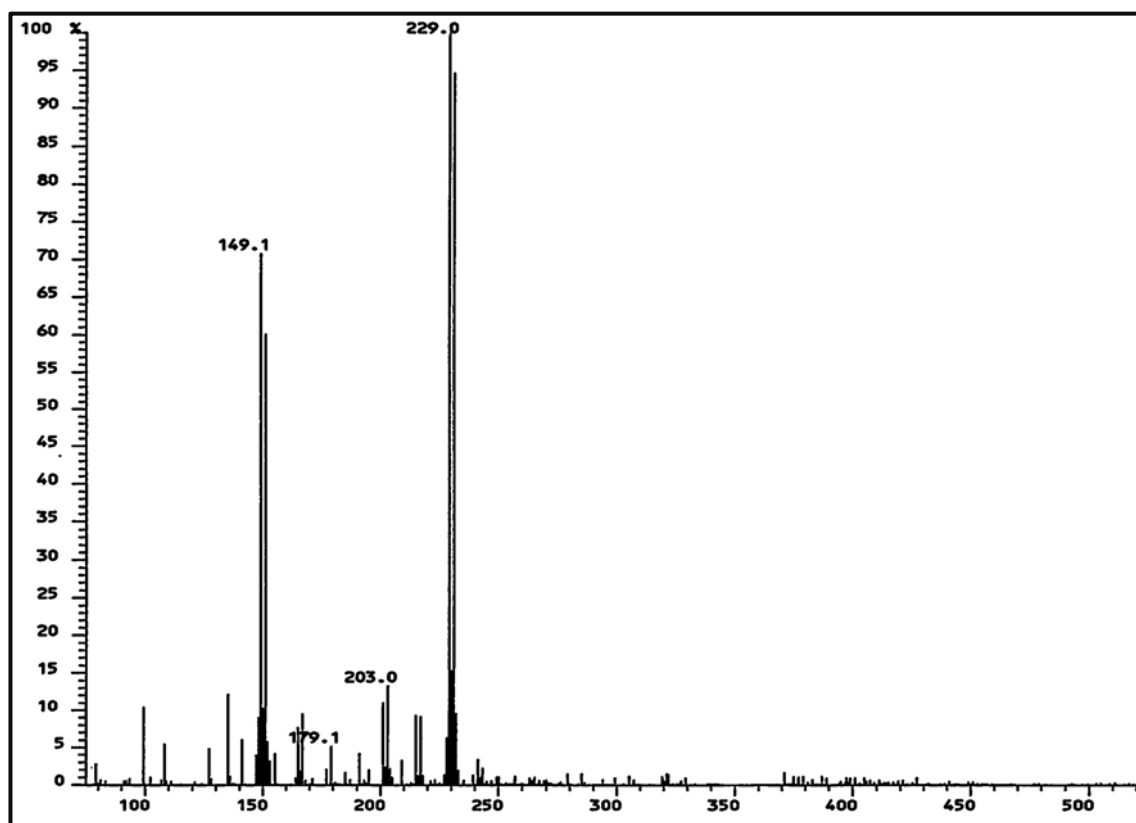
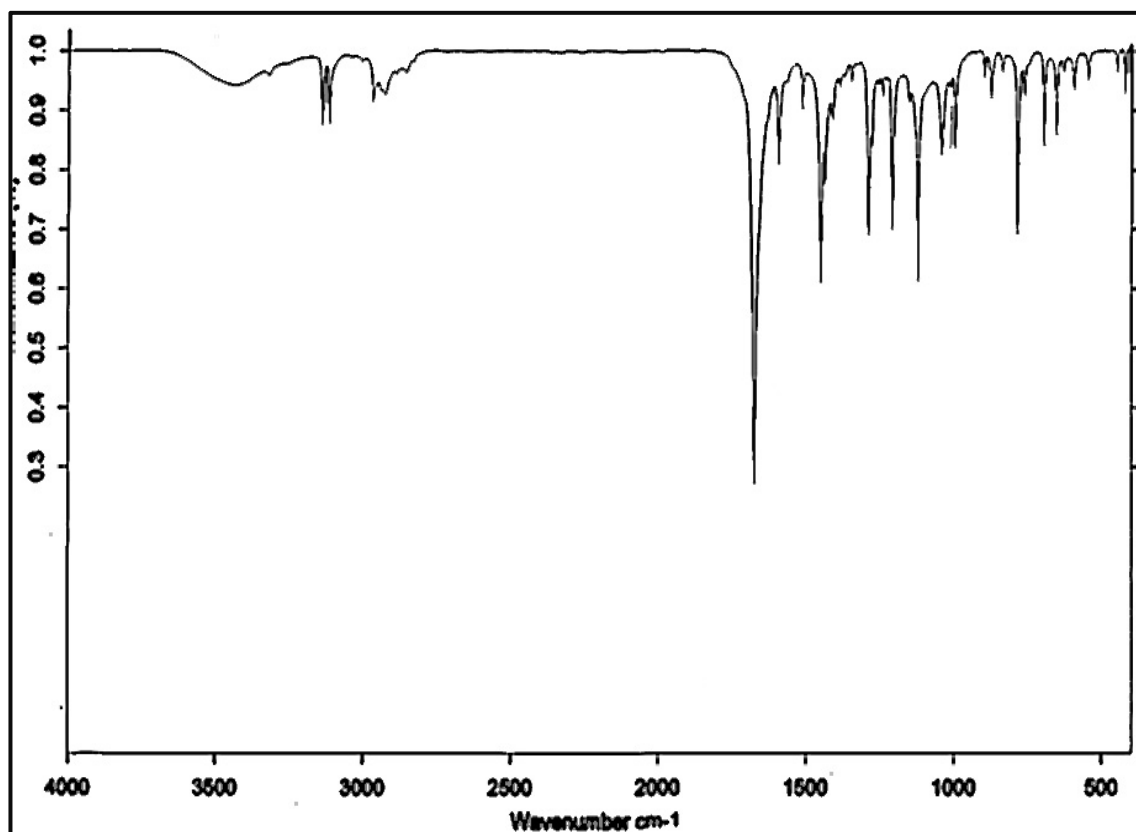
$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.44\text{-}2.54$  (m, 2H,  $\text{H}_5$ );  $2.61\text{-}2.73$  (m, 1H,  $\text{H}_6$ );  $2.80\text{-}2.89$  (dd, 1H,  $J = 16,9$  y  $9,8$  Hz,  $\text{H}_7$ );  $3.10\text{-}3.17$  (dd, 1H,  $J = 16,7$  y  $5,0$  Hz,  $\text{H}_7$ );  $3.45\text{-}3.57$  (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Br}$ );  $6.67$  (d, 1H,  $J = 2,1$  Hz,  $\text{H}_3$ );  $7.35$  (d, 1H,  $J = 2,1$  Hz,  $\text{H}_2$ ) ppm.

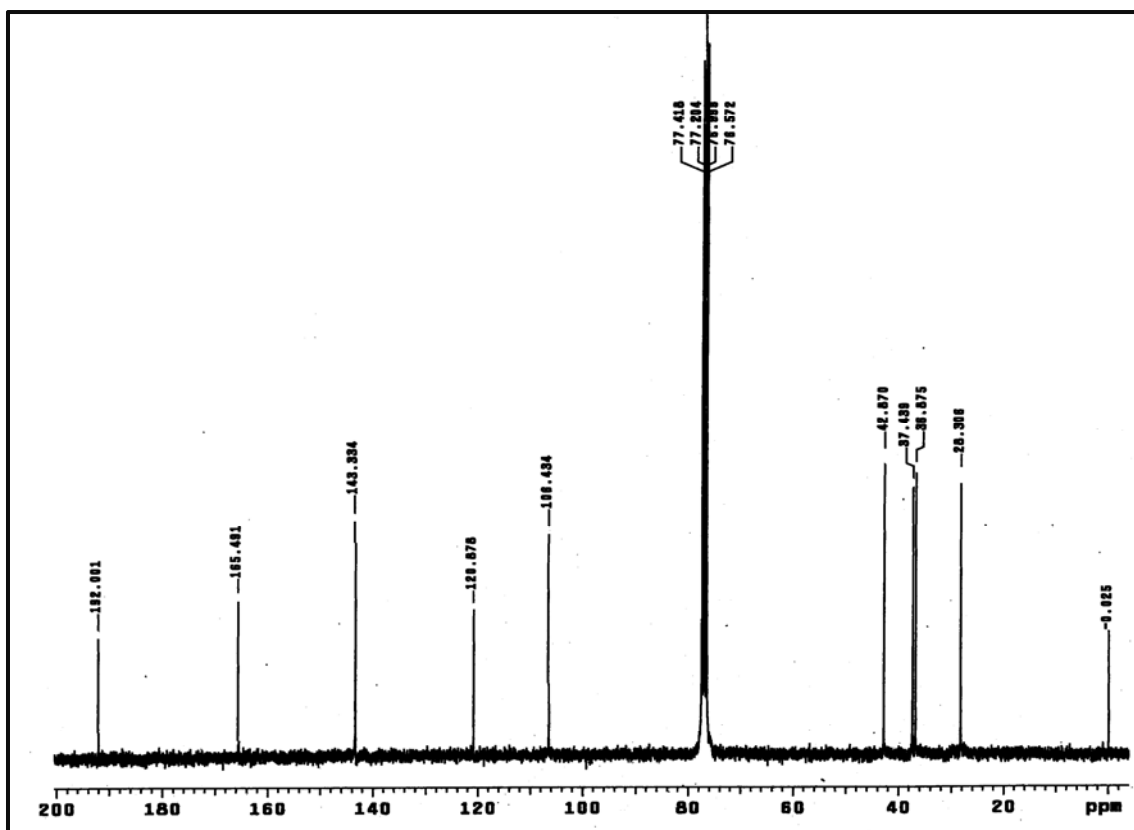
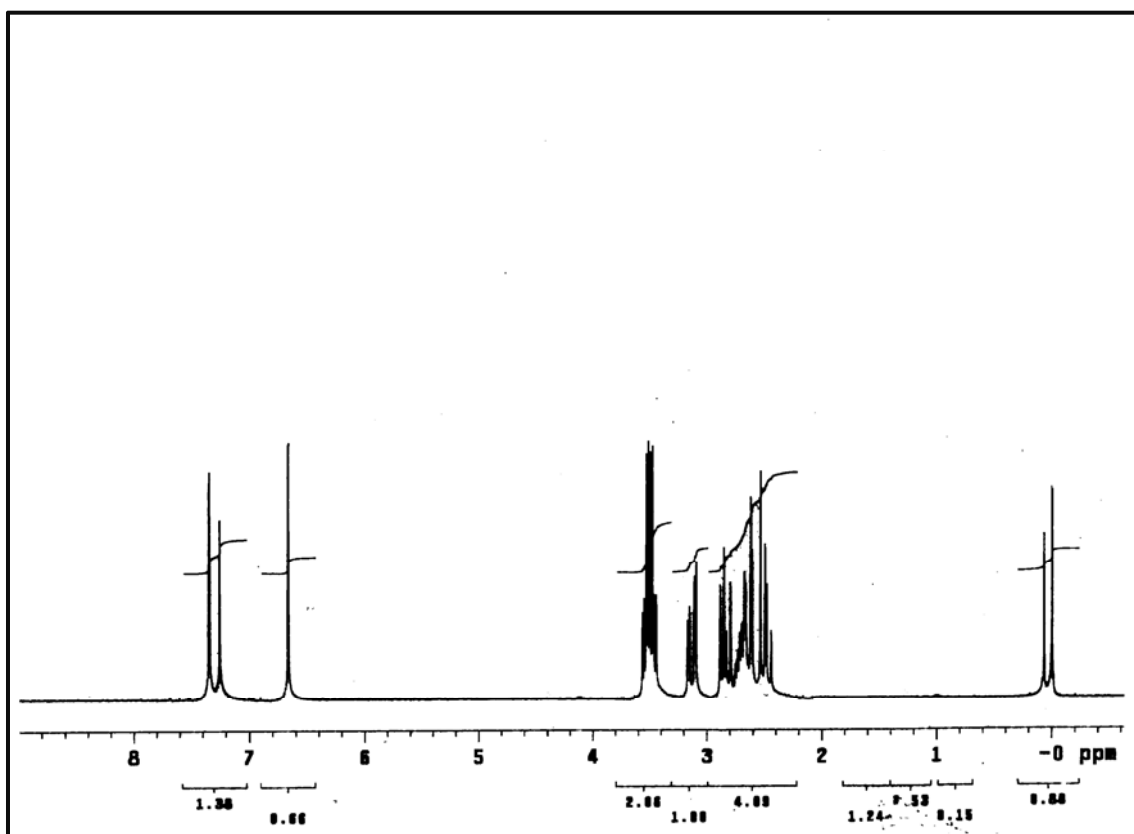
EM(I.E):  $m/z$  (%) = 229 (100); 149 (71); 203 (13).

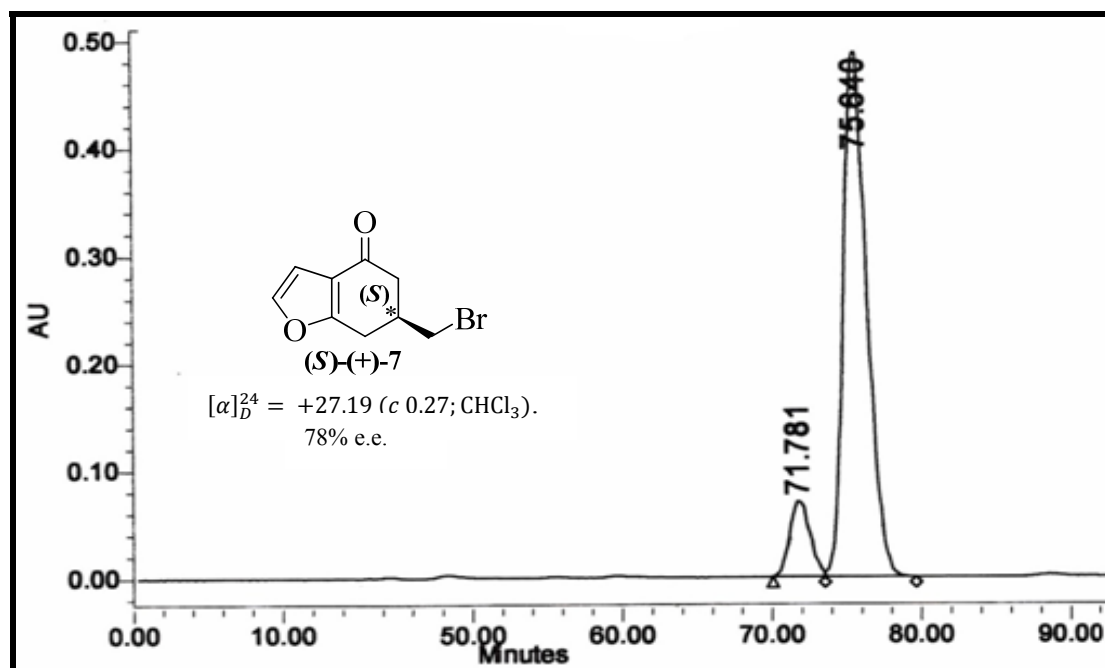
Análisis Elemental: Calculado  $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}_2$  (%): C = 47,19; H = 3,96.

Encontrado: C = 48,33; H = 4,27.

$[\alpha]_D^{24} = +27,19$  ( $c$  0,27;  $\text{CHCl}_3$ ). 77 % ee.; Chiracel<sup>®</sup> OD-H, Hexano:Isopropanol 93:7; flujo: 0,4 mL/min;  $\lambda = 254$  nm,  $t_R = 71,78$  min.







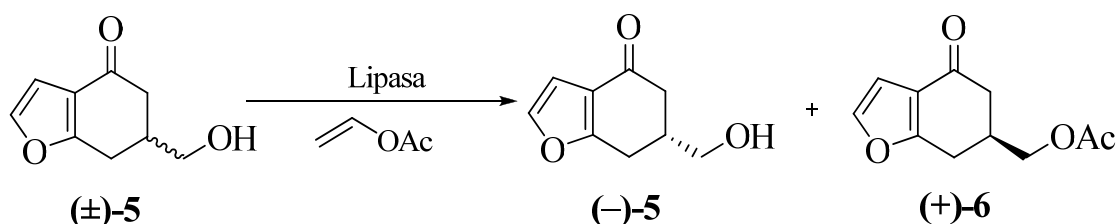
Cromatogramas de (S)-(+)-6-(bromometil)-6,7-dihidrobencob[f]furan-4(5H)-ona: (S)- (+)-7 con 78 % ee.

#### 4.10.- RESOLUCIÓN ENZIMÁTICA DE LAS HIDROXICETONAS. Obtención de intermedios enantioméricamente puros para las tres series.

##### 4.10.1.- RESOLUCIÓN ENZIMÁTICA EN SISTEMAS BENZOFURANOS.

Obtención de (+)- y (-)- 6-(Hidroximetil)-6,7-dihidrobencob[furan-4(5H)-ona, (+)-5 y (-)-5.

##### 4.10.1.1.- Resolución enzimática vía acetilación



Sobre una disolución de la hidroxiketona **5** (226 mg; 1,35 mmol) en benceno (12 mL), se añadió acetato de vinilo (82  $\mu\text{L}$ , 0,84 mmol) y la lipasa de *Pseudomonas fluorescens* (Fluka<sup>®</sup>, 36 U/mg) adsorbida en Celita<sup>®</sup> (0,136 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por un período de 70 horas. Se filtró y se concentró a vacío; el residuo se purificó por cromatografía en columna (Hexano:AcOEt, 4:1) obteniendo 30% del alcohol (-)-**5** y 22% del acetato (+)-**6**.

Los excesos enantioméricos de los alcoholes (-)-**5** y acetatos (+)-**6**, se determinaron por HPLC empleando las siguientes condiciones:

Alcohol (-)-**5** =  $[\alpha]_D^{25} = -44,98$  (*c* 2,49; AcOEt); >99% ee, Chiracel<sup>®</sup> OD-H, Hexano:Isopropanol 93:7; flujo: 0,4 mL/min;  $\lambda = 254$  nm,  $t_R = 99,6$  min.

Acetato (+)-**6** =  $[\alpha]_D^{25} = +41,70$  (*c* 2,6; AcOEt); >99% ee, Chiracel<sup>®</sup> OD-H, Hexano:Isopropanol 93:7; flujo: 0,4 mL/min;  $\lambda = 254$  nm,  $t_R = 78,1$  min.

El acetato (+)-**6** se obtuvo como un líquido oleoso de color amarillo que fue identificado por datos espectroscópicos.

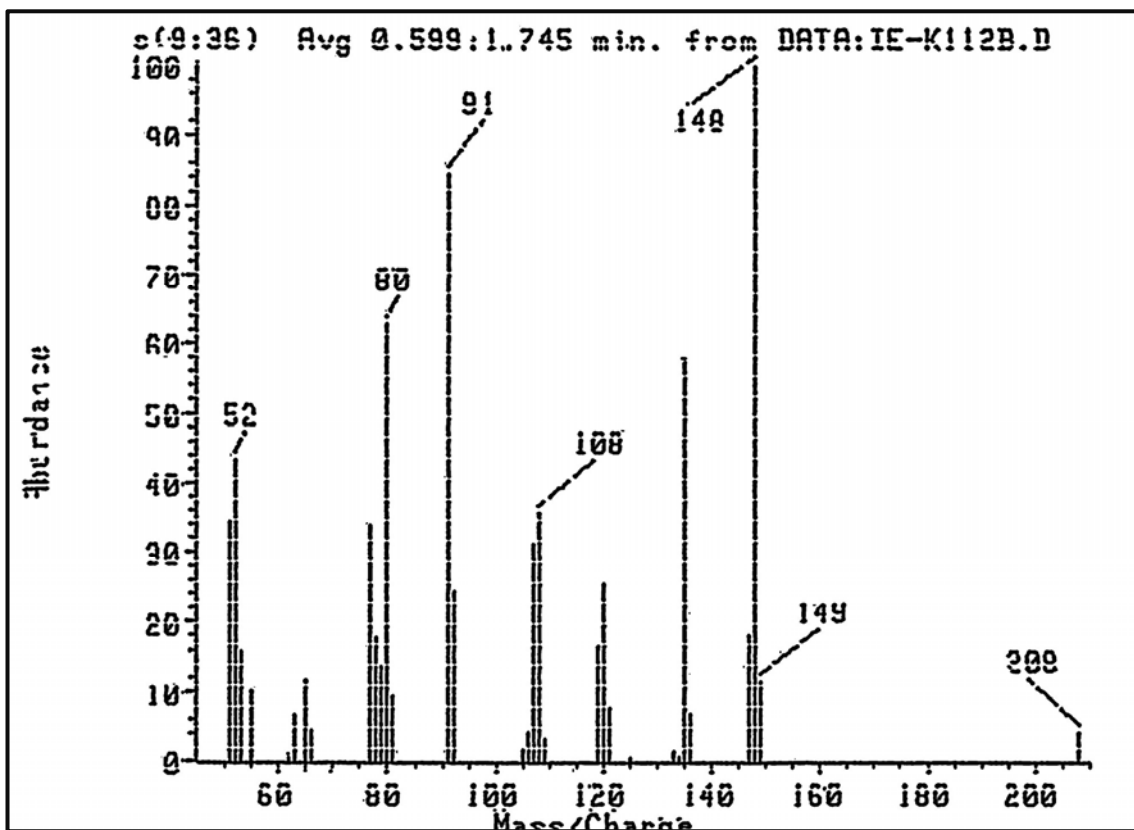
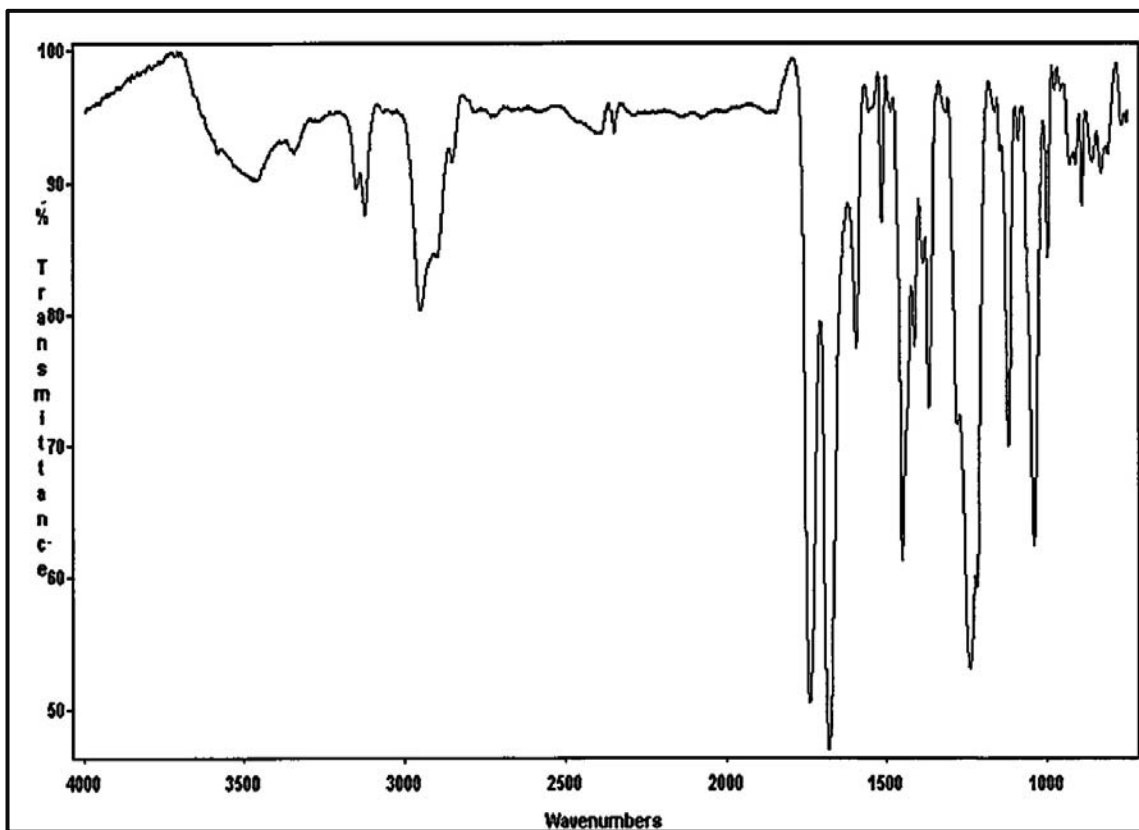
IR (film):  $\nu_{\text{máx}} = 3434, 1733$  ( $\text{C}=\text{O}$ ),  $1414$   $\text{cm}^{-1}$

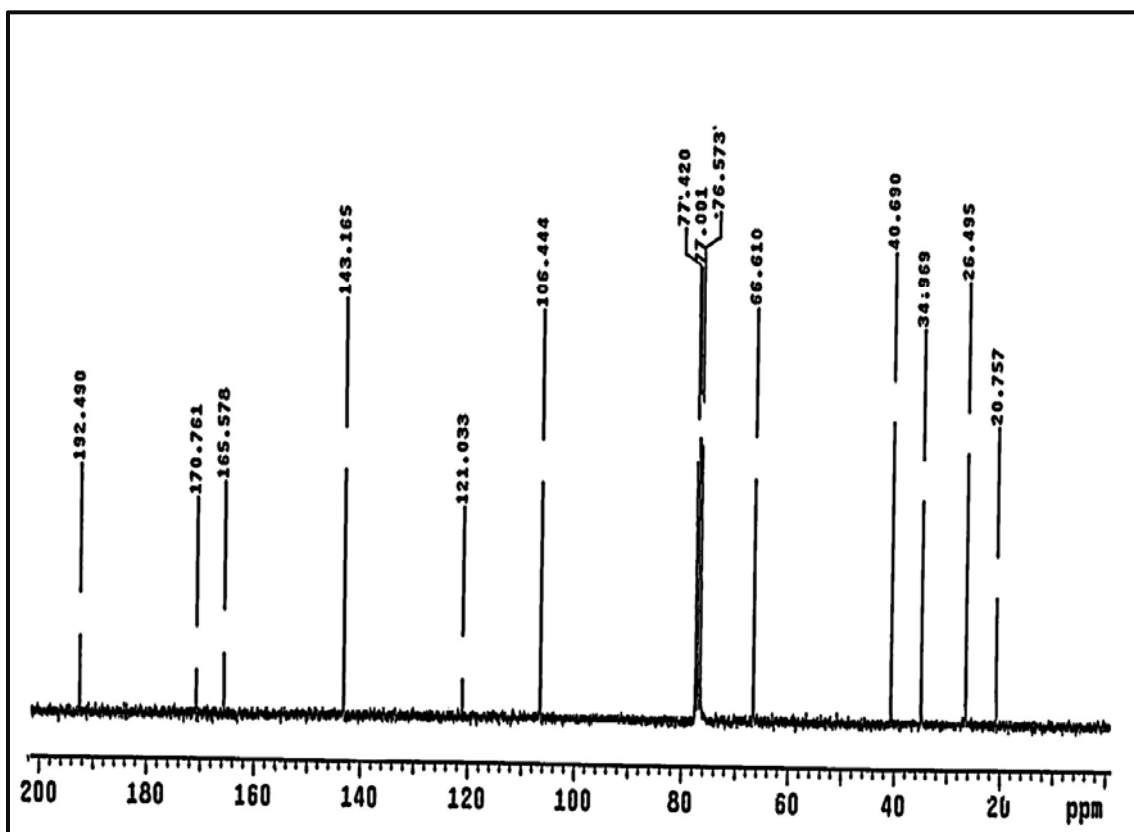
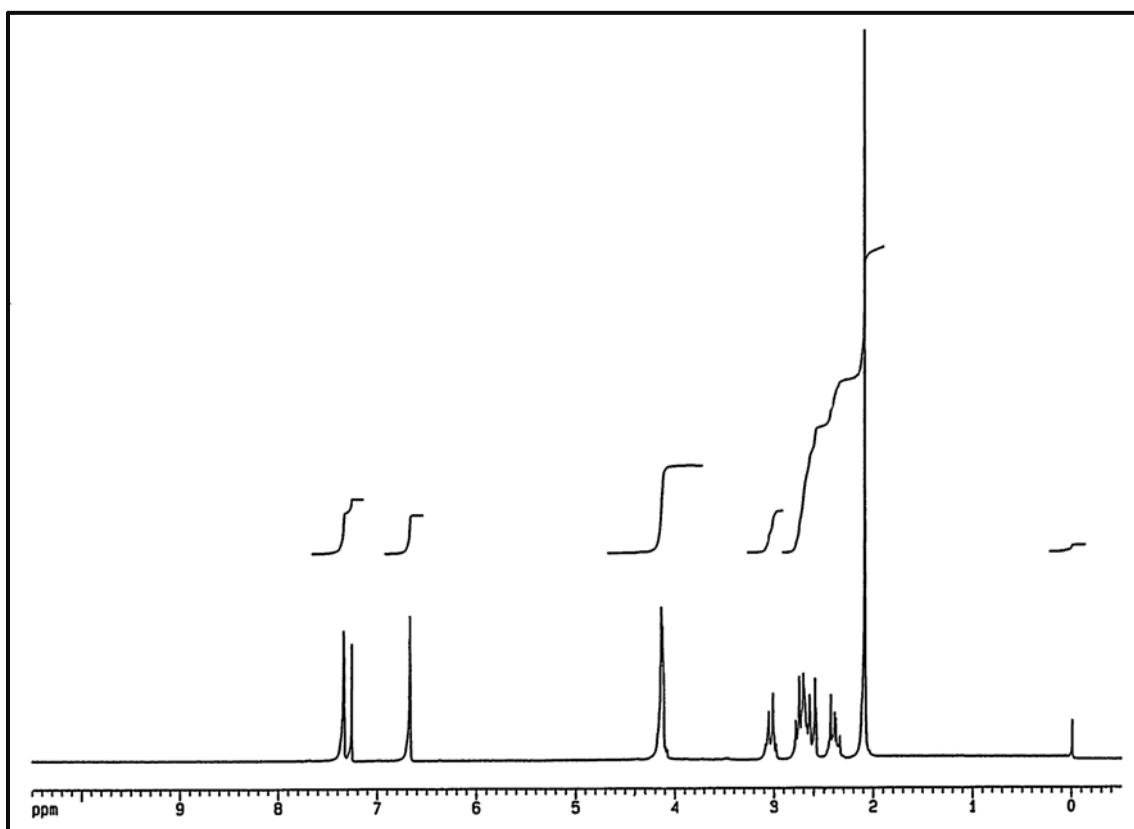


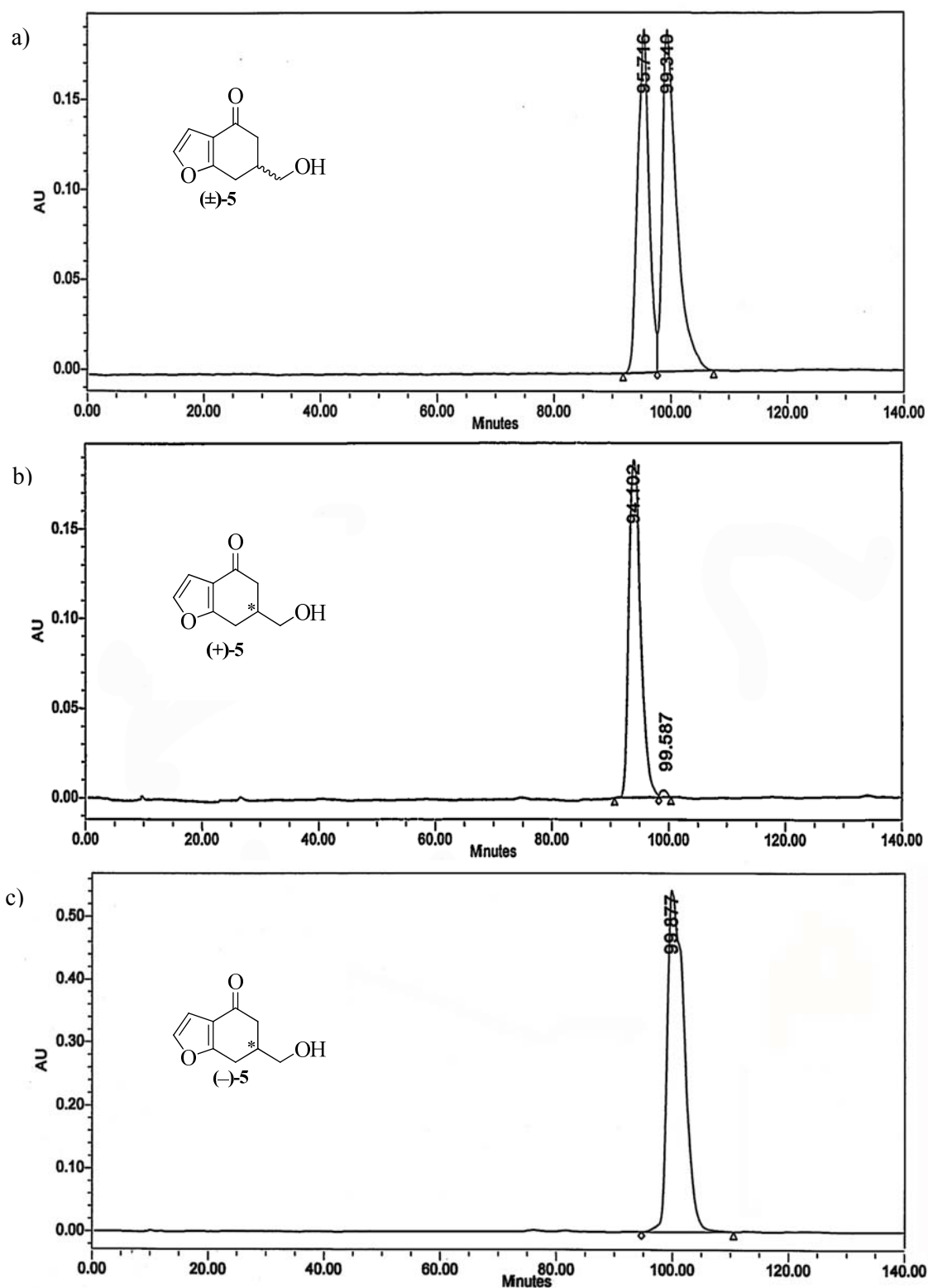
$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2,1$  (s, 3H,  $\text{O}=\text{C}-\underline{\text{CH}}_3$ ); 2,59-2,71 (m, 1H, 1H<sub>5</sub>); 2,60-2,70 (m, 2H, 1H<sub>5</sub> y 1H<sub>7</sub>) 4,12 (m, 2H,  $\underline{\text{CH}}_2\text{-OAc}$ ); 6,67 (d, 1H,  $J = 2,1$  Hz, H<sub>2</sub>); 7,34 (d, 1H,  $J = 2,1$  Hz, H<sub>3</sub>) ppm.

$^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO):  $\delta = 20,8$  ( $-\text{CO}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ); 26,5 (C<sub>7</sub>); 35,0 (C<sub>6</sub>); 40,7 (C<sub>5</sub>); 66,1 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-OAc}$ ); 106,4 (C<sub>3</sub>); 121,0 (C<sub>3a</sub>); 143,2 (C<sub>2</sub>); 165,6 (C<sub>7a</sub>); 170,8 ( $\text{O}-\underline{\text{C}}\text{O}-\text{CH}_3$ ); 192,5 ( $-\text{CO}-$ ) ppm.

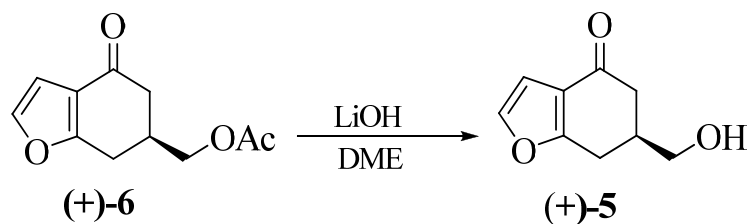
EM (IE):  $m/z$  (%) = 208 ( $\text{M}^+$ , 4); 148 (100); 149 (11); 108 (36); 91 (94); 80 (63); 52 (16).







Cromatogramas de 6-(hidroximetil)-6,7-dihidrobenzo[b]furan-4(5H)-ona: a) ( $\pm$ )-5, b) (+)-5 con 98 % ee, y c) (-)-5 con ee >99%

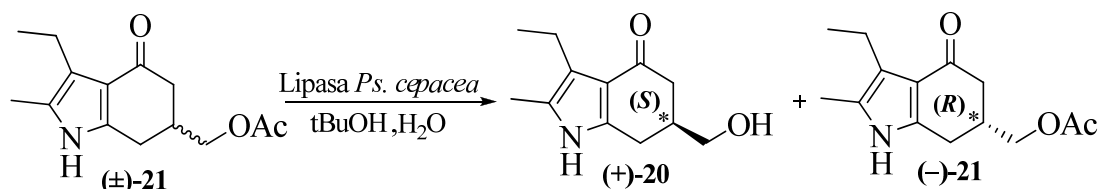
**4.10.1.2.- Reacción de desacetilación química.**

En un matraz de fondo redondo provisto de agitación magnética y refrigerante se disolvió (+)-6 (188 mg; 9,03 mmol) en DME (9,8 mL) y se añadió una disolución de LiOH 1N (2,26 mL; 2,26 mmol). La mezcla de reacción obtenida se calentó a temperatura de reflujo durante 13 horas; posteriormente se añadió 1,5 meq (1,36 mL, 1,354 mmol) de la disolución de LiOH 1N, la mezcla se calentó nuevamente durante 4 horas más. Transcurridas las 17 horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió HCl 1N hasta pH  $\approx$ 1 y posteriormente se extrajo el producto con éter (3 x 20 mL), la capa orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó a sequedad obteniendo 163 mg de un aceite amarillo oscuro que se purificó por cromatografía en columna (AcOEt:Hexano, 4:1), rindiendo 117 mg (78%) de un aceite amarillo identificado como el alcohol (+) 5.

$[\alpha]_D^{25} = + 45,08$  (*c* 2.4; AcOEt); > 99 % ee, Chiracel ® OD-H, Hexano:Isopropanol, 93:7; flujo: 0,4 mL/min;  $\lambda = 254$  nm,  $t_R = 94,102$  min.

**4.10.2.- RESOLUCIÓN ENZIMÁTICA EN SISTEMAS INDOL.** Obtención de (+)- y (-)-3-Etil-6-(hidroximetil)-2-metil-6,7-dihidroindol-4-(5*H*)-ona, (+)-**20** y (-)-**20**.

**4.10.2.1.- Resolución enzimática vía desacetilación.**

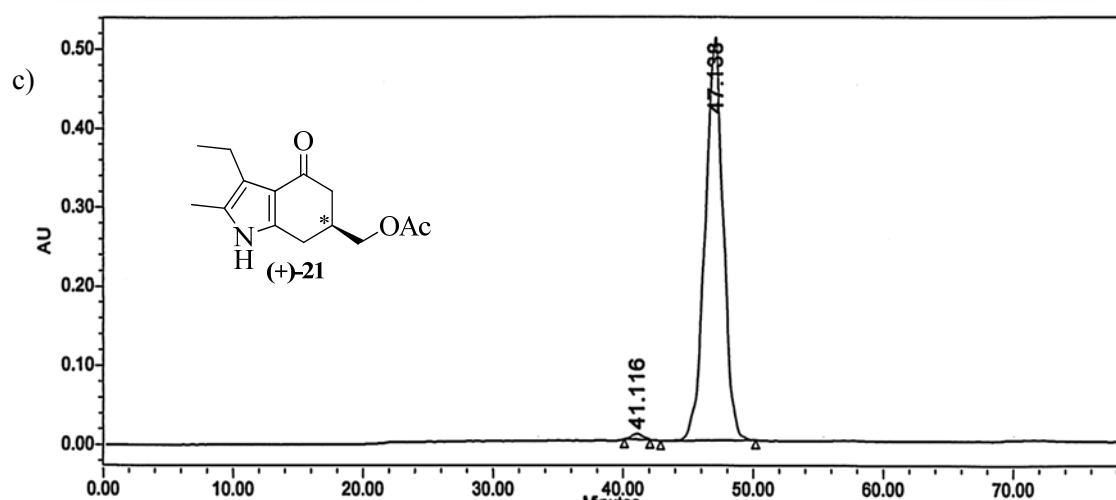
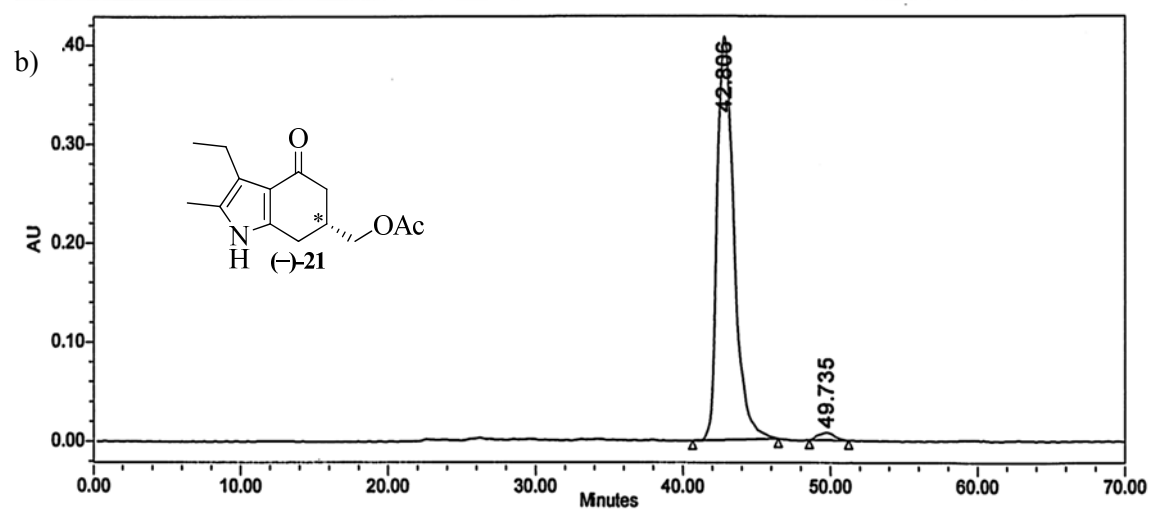
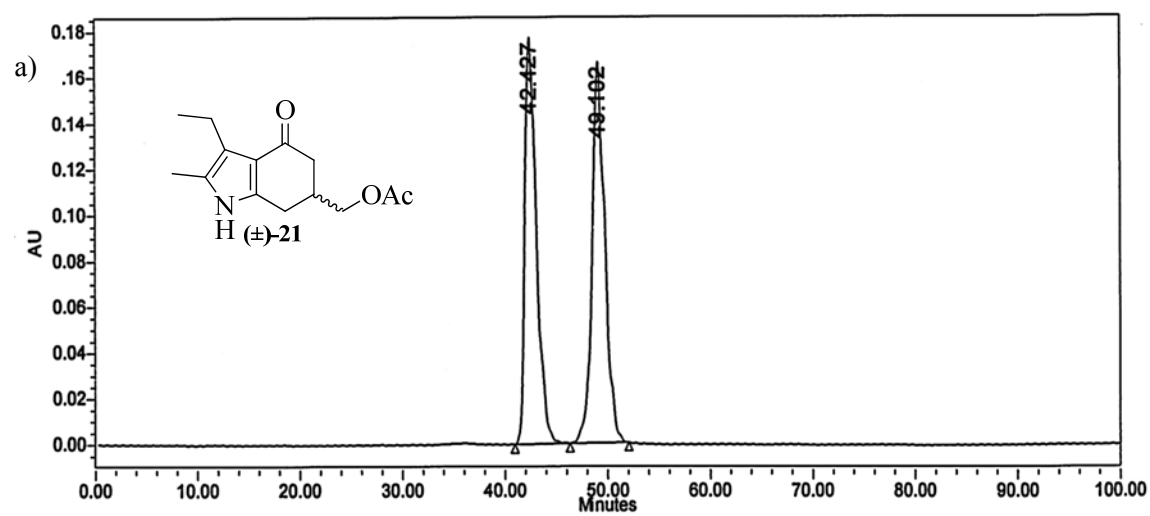


Sobre una disolución del compuesto **21** (270 mg; 1,08 mmol) en *t*-BuOH (12 mL), se añadió la lipasa de *Pseudomonas cepacea* (Fluka<sup>®</sup>, 36 U/mg) adsorbida en Celita<sup>®</sup> (162 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por un período de 70 horas. Se filtró y se concentró a vacío; el residuo se purificó por cromatografía en columna (Hexano:AcOEt, 4:1) obteniendo 39% del alcohol (+)-**20** y 41% del acetato (-)-**21**.

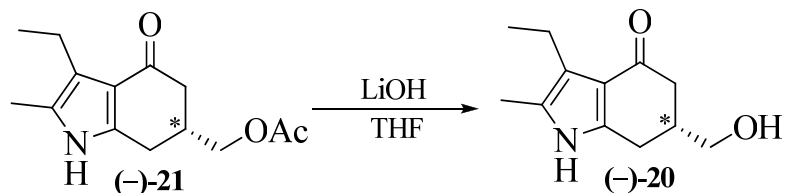
Los excesos enantioméricos de los alcoholes (+)-**20** y acetatos (-)-**21**, se determinaron por HPLC empleando las siguientes condiciones:

*Alcohol (+)-20* =  $[\alpha]_D^{24} = + 46,20$  (*c* 0,5; MeOH); 99% ee y 39% de rendimiento.

*Acetato (-)-21* =  $[\alpha]_D^{23} = - 42,96$  (*c* 0,85; MeOH); 98% ee, [Chiracel<sup>®</sup> OD-H, Hex:*i*-PrOH 87:13; flujo: 0,3 mL/min;  $\lambda = 254$  nm,  $t_R = 42,81$  min] y 41% de rendimiento.



Cromatogramas de 6-acetoximetil-3-etil-2-metil-5,6-dihidroindol-4(5H)-ona, a) ( $\pm$ )-21, b) (+)-21 con 99% ee, y c) (-)-21 con 98% ee.

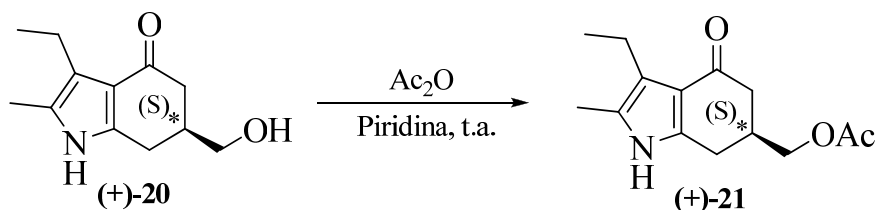
**4.10.2.1.a.- Reacción de desacetilación química: del 3-Etil-6-(acetoximetil)-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5H)-ona, (-)-21: Obtención del alcohol, (-)-20.**

En un matraz fondo redondo se adicionó poco a poco una solución de LiOH 1N (2 mL) sobre una disolución del 3-etil-6-(acetoximetil)-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5H)-ona, **21** (201 mg; 0,81 mmol) en THF (30 mL). La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 8 horas y a continuación una vez a temperatura ambiente el disolvente se eliminó a vacío rindiendo 298 mg de un sólido amarillo claro el cual fue purificado por cromatografía en columna empleando como eluyente AcOEt:hexano (4:1), obteniendo 151 mg de un sólido beige claro identificado por sus datos espectroscópicos como el compuesto **20**.

Rto.= 72%.

*Alcohol* (-)-**20**=  $[\alpha]_D^{25} = -45,75$  (c 0,5; MeOH); 98% ee.



**4.10.2.1.b.- Reacción de acetilación química.**

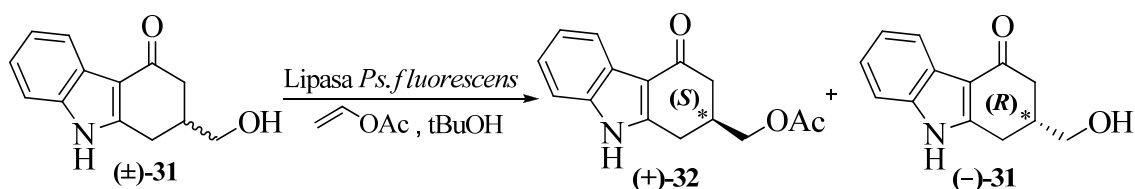
En un matraz de fondo redondo provisto de agitación magnética se disolvió **(+)-20** (50 mg; 0,24 mmol) en (3 mL) y se añadió anhídrido acético (0,2 mL; 0,22 mmol). La mezcla de reacción obtenida se dejó agitando a temperatura ambiente durante 4 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se eliminó a sequedad obteniendo un sólido rojizo (65 mg) que se purificó por cromatografía en columna (AcOEt:Hexano, 4:1) rindiendo 51 mg (85%) de un sólido blanco identificado como el acetato **(+)-21**.

Rto.= 85%

*Acetato (+)-21* =  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +43,28$  (*c* 0,48; MeOH); 99% ee, [Chiracel<sup>®</sup> OD-H, Hex:i-PrOH 87:13 ; flujo: 0,3 mL/min;  $\lambda = 254$  nm,  $t_{\text{R}} = 47,14$  min].

### 4.10.3.- RESOLUCIÓN ENZIMÁTICA EN SISTEMAS CARBAZOL. Obtención de (+)- y (-)-2-(Hidroximetil)-1,2-dihidrohidrocarbazol-4(3H)-ona, (+)-**31** y (-)-**31**.

#### 4.10.3.1.- Resolución enzimática vía acetilación

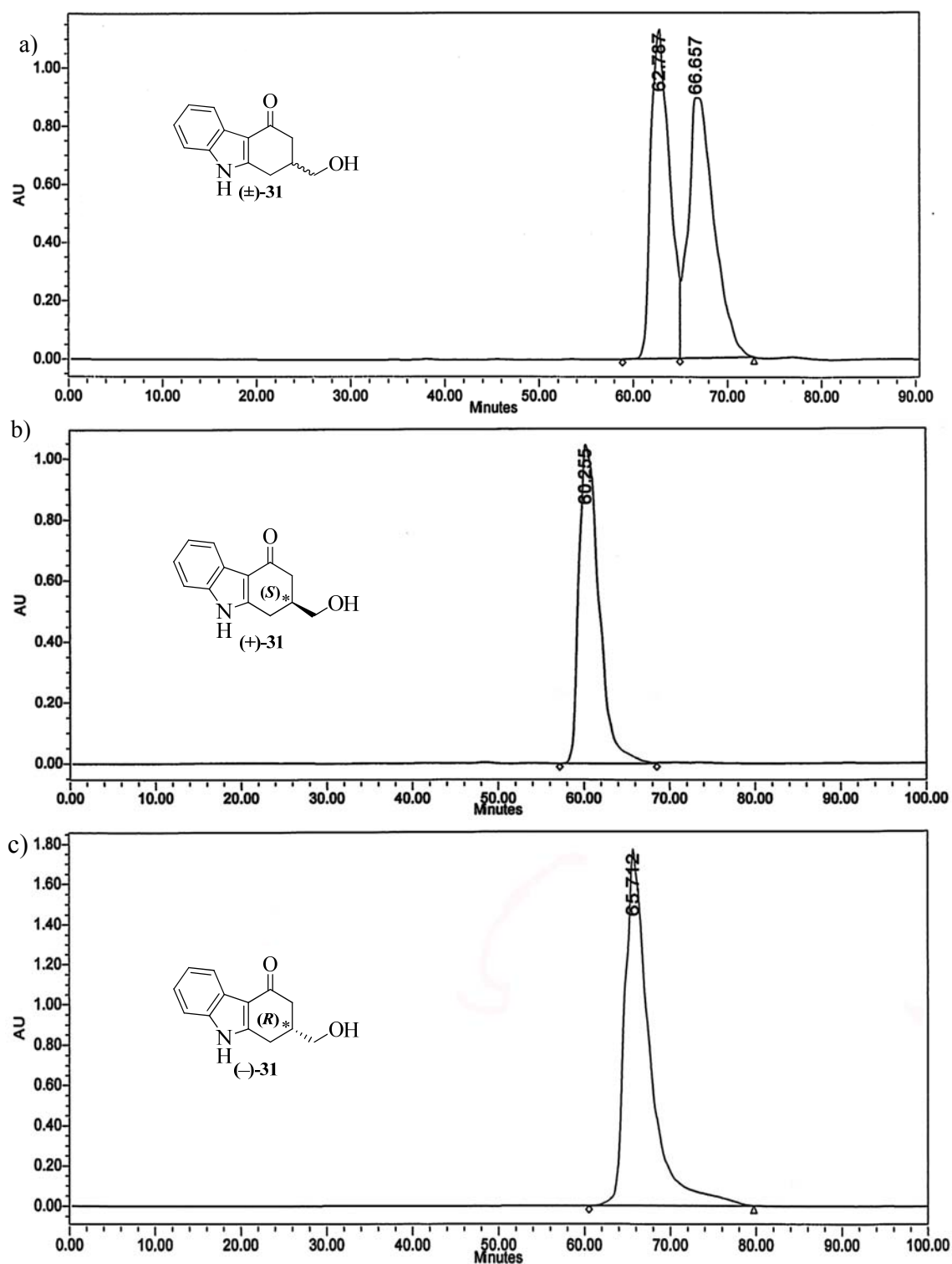


Sobre una disolución de la carbazolona **31** (216 mg; 1,00 mmol) en *t*-BuOH (31 mL), se añadió acetato de vinilo (46  $\mu$ L, 0,50 mmol) y la lipasa de *Pseudomonas fluorescens* (Fluka<sup>®</sup>,  $\geq$  40U/g) inmovilizada en Sol-Gel-AK<sup>®</sup> (0,130 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Se filtró y se concentró a vacío; el residuo se purificó por cromatografía en columna (Hexano:AcOEt, 3:2 y en gradiente de polaridad) obteniendo el alcohol (-)-**31** (37%) y el acetato (+)-**32** (42%).

Los excesos enantioméricos de los alcoholes (-)-**31** y acetatos (+)-**32**, se determinaron por HPLC empleando las siguientes condiciones:

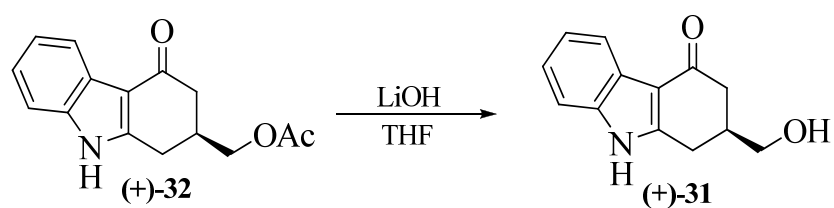
*Alcohol* (-)-**31** =  $[\alpha]_D^{23} = -50,68$  (*c* 0,5; THF); >99% ee, [Chiralpak<sup>®</sup> AS-H, Hex:i-PrOH 85:15; flujo: 0,2 mL/min;  $\lambda = 254$  nm,  $t_R = 65,71$  min] y 37% de rendimiento.

*Acetato* (+)-**32** =  $[\alpha]_D^{24} = +46,20$  (*c* 0,5; MeOH); >99 % ee y 42% de rendimiento, compuesto que fue hidrolizado obteniendo el alcohol (+)-**31**



Cromatogramas del 2-(hidroximetil)-1,2-dihidrocarbazol-4(3H)-ona: a) (±)-31, b) (+)-31 con >99% ee y c) (-)-31 con >99% ee.

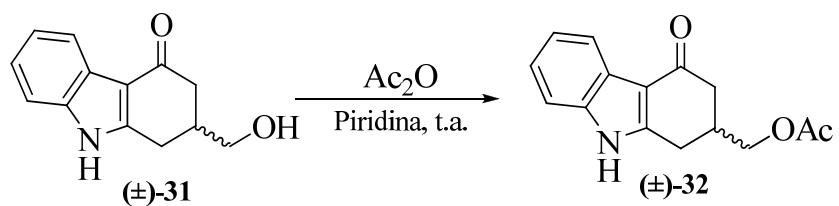
#### 4.10.3.1.a.- Reacción de desacetilación química.



Se siguió el mismo procedimiento descrito para los acetatos en la serie de los índoles, con LiOH en THF empleando de 4 a 5 horas de reacción, tras elaborar y purificar por cromatografía en columna (AcOEt:Hexano, 4:1) obteniendo 93% del alcohol (+)-**31**.

*Alcohol (+)-31* =  $[\alpha]_D^{26} = + 50,64$  (*c* 0,5; THF); >99% ee, [Chiralpak<sup>®</sup> AS-H, Hex: *i*-PrOH 85:15; flujo: 0,2 mL/min;  $\lambda = 254$  nm,  $t_R = 60,26$  min].

#### 4.10.3.1.b.- Reacción de acetilación química.

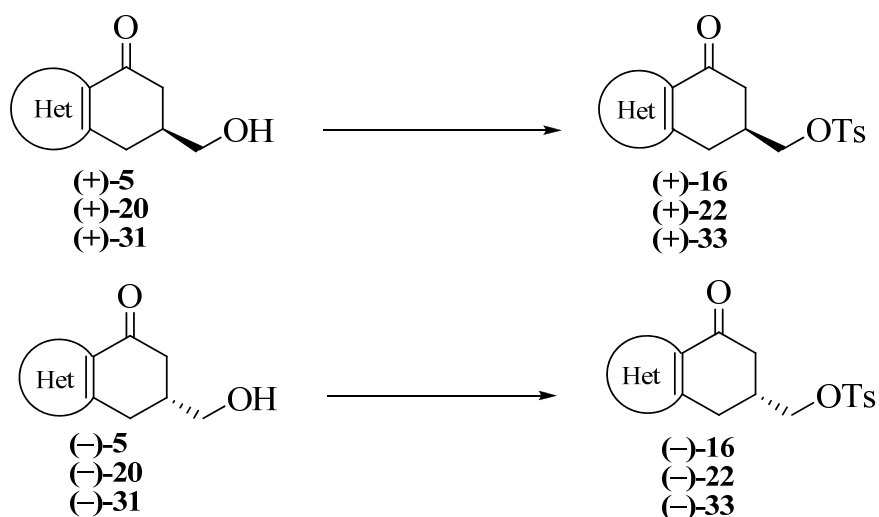


Se siguió el mismo procedimiento descrito para los alcoholes en la serie de los índoles, empleando de 12 horas de reacción, tras elaborar y purificar por cromatografía en columna (AcOEt:Hexano, 2:3 y en gradiente de polaridad) se obtuvo 56% del acetato (±)-32.

Rto.= 56%

#### 4.11.- OBTENCIÓN LOS TOSILATOS ENANTIOMERICAMENTE PUROS:

- 6-(*p*-Tolilsulfonilo)-6,7-dihidrobenzo[*b*]furan-4-(5*H*)-onas, (+)-16 y (-)-16.
- 3-Etil-6-(*p*-tolilsulfonilo)-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5*H*)-onas, (+)-22 y (-)-22.
- 2-(*p*-Tolilsulfonilo)-1,2-dihidrocarbazol-4(3*H*)-onas, (+)-33 y (-)-33.



Cada uno de los alcoholes enantioméricamente puros (-) y (+) de las tres series, fueron sometidos a la formación del tosilato bajo las mismas condiciones que sus alcoholes racémicos. Así, el alcohol enantioméricamente puro se hizo reaccionar con cloruro de *p*-toluensulfónico en piridina a 0°C durante 24 horas, obteniéndose los tosilatos con rendimientos que oscilaron entre 58 y 72 % de rendimiento

**4.11.1.- 6-(*p*-Tolilsulfoniloxi)-6,7-dihidrobenzo[b]furan-4-(5*H*)-onas, (+)-16 v (-)-16.**

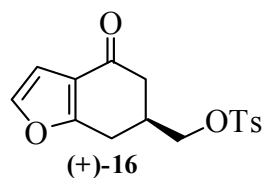
**4.11.1.a.- (+)-6-(*p*-Tolilsulfoniloximetil)-6,7-dihidrobenzo[b]furan-4-(5*H*)-ona, (+)-16.**

Rto.= 66%

PF.= 103-106°C

$[\alpha]_D^{23} = +28,21$  (*c* 0,5; AcOEt)

ee 98%



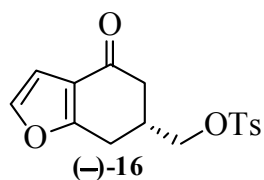
**4.11.1.b.- (-)-6-(*p*-Tolilsulfoniloxi)-6,7-dihidrobenzo[b]furan-4-(5*H*)-ona, (-)-16.**

Rto.= 72%

PF.= 103-105 °C

$[\alpha]_D^{24} = -28,92$  (*c* 0,5; AcOEt)

ee >99%



**4.11.2.- 3-Etil-6-(*p*-tolilsulfoniloxi)-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5*H*)-onas, (+)-22 v (-)-22.**

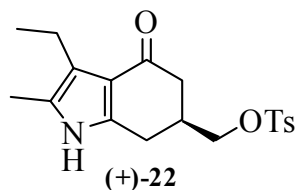
**4.11.2.a.- (+)-3-Etil-6-(*p*-tolilsulfoniloxi)-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5*H*)-ona, (+)-22.**

Rto.=58 %

PF.= 152,1-154,6 °C

$[\alpha]_D^{25} = +25,98$  (c 0,5; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

ee 99%



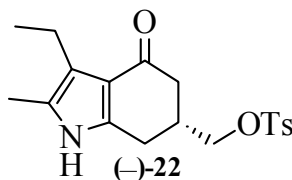
**4.11.2.b.- (-)-3-Etil-6-(*p*-tolilsulfoniloxi)-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5*H*)-ona, (-)-22.**

Rto.= 67%

PF.= 153,8-155,4 °C

$[\alpha]_D^{25} = -25,84$  (c 0,5; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

ee 98 %





**4.11.3.- 2-(*p*-Tolilsulfoniloxi)-1,2-dihidrocarbazol-4(3*H*)-onas, (+)-33 y (-)-33.**

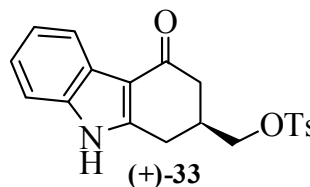
**4.11.3.a.- (+)-2-(*p*-Tolilsulfoniloxi)-1,2-dihidrocarbazol-4(3*H*)-ona, (+)-33.**

Rto.= 71%

PF.= 199-201 °C

$[\alpha]_D^{25} = +18,68$  (c 0,25; THF)

ee >99%



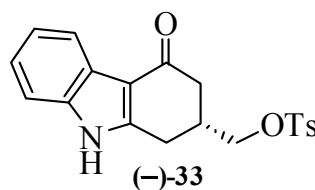
**4.11.3.b.- (-)-2-(*p*-Tolilsulfoniloxi)-1,2-dihidrocarbazol-4(3*H*)-ona, (-)-33.**

Rto.= 66%

PF.= 198-200 °C

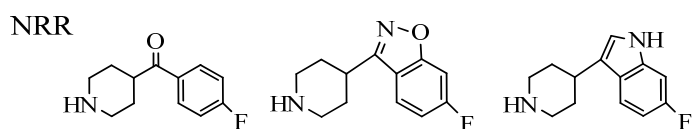
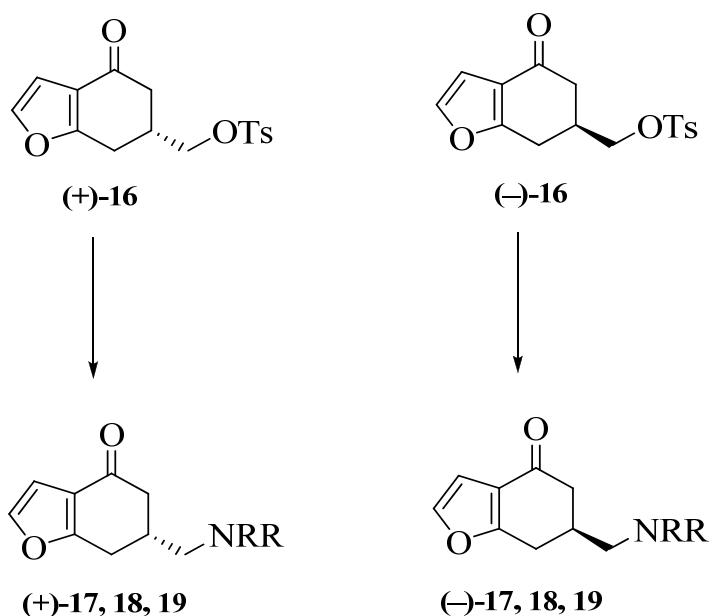
$[\alpha]_D^{25} = -18,76$  (c 0,25; THF)

ee >99%



## 4.12.- OBTENCIÓN DE LAS AMINOMETILHETEROCICLOALCANONAS FINALES ENANTIOMÉRICAMENTE PURAS:

### 4.12.1.- Preparación de las 6-(Aminometil)-6,7-dihidrobenczo[b]furan-4(5H)-onas, (+)-17 y (-)-17; (+)-18 y (-)-18; (+)-19 y (-)-19.



La reacción se efectuó en el seno de acetonitrilo, a reflujo, empleando cantidades molares dobles de amina que de tosilato, obteniéndose de esta forma como sólidos cristalinos los productos finales (+)-17, 18, 19 y (-)-17, 18, 19 a partir de los tosilatos enantioméricamente puros (+)-16 y (-)-16.

**4.12.1.a.1- (+)-6-[(4-(4-Fluorobenzoyl)piperidin-1-il)metil]-6,7-dihidrobenzo[b]furan-4(5H)-ona, (+)-17, (+)-QF1003B.**

Rto.= 75 %

PF. = 125-126 °C

$[\alpha]_D^{24} = +33,38$  (c 0,4; AcOEt)

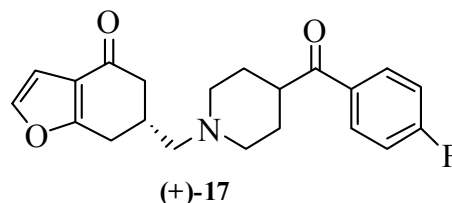
ee >99%

Clorhidrato: PF. = 261-263 °C

Análisis Elemental:

Calculado  $C_{21}H_{22}FNO_3 \cdot HCl \cdot 0,6H_2O$  (%): C:62,24; H:6,06; N:3,48

Encontrado: C:62,58; H:6,11; N:3,48



**4.12.1.a.2.- (-)-6-[(4-(4-Fluorobenzoyl)piperidin-1-il)metil]-6,7-dihidrobenzo[b]furan-4(5H)-ona, (-)-17, (-)-QF1003B.**

Rto.= 53 %

PF.= 125-127 °C

$[\alpha]_D^{25} = -31,87$  (c 0,68; AcOEt)

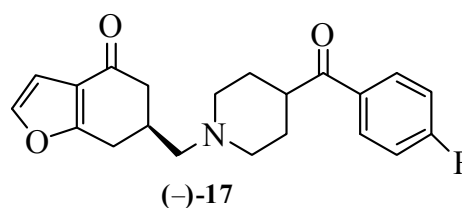
ee 99%

Clorhidrato: PF. = 260-262 °C

Análisis Elemental:

Calculado  $C_{21}H_{22}FNO_3 \cdot HCl \cdot 1,5H_2O$  (%): C:63,93; H:5,98; N:3,23

Encontrado: C:64,17; H:6,21; N:3,55



**4.12.1.b.1- (+)-6-[(4-(6-Fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)piperidin-1-il)metil]-6,7-dihidro benzo[b]furan-4-(5H)-ona, (+)-18, (+)-QF1004B.**

Rto.= 63 %

PF.= 157-159 °C

$[\alpha]_D^{23} = +29,58$  (c 0,46; AcOEt)

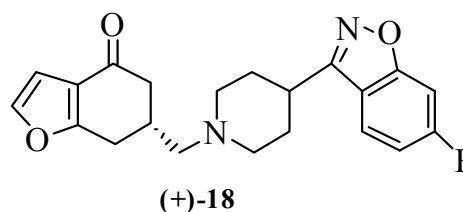
ee 99%

Clorhidrato: PF. = 287-289 °C

Análisis Elemental:

Calculado  $C_{21}H_{21}FN_2O_3 \cdot HCl \cdot 0,5H_2O$  (%): C:56,92; H:5,13; N:6,15

Encontrado: C:56,83; H:5,19; N:6,25



**4.12.1.b.2.- (-)-6-[(4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)piperidin-1-il)metil]-6,7-dihidro benzo[b]furan-4-(5H)-ona, (-)-18, (-)-QF1004B.**

Rto.= 76 %

PF.= 157-158 °C

$[\alpha]_D^{25} = -31,58$  (c 1,65; AcOEt)

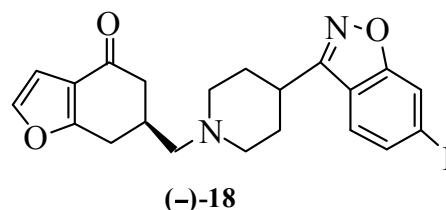
ee >99%

Clorhidrato: PF. = 288-290 °C

Análisis Elemental:

Calculado  $C_{21}H_{21}FN_2O_3 \cdot HCl \cdot 0,2H_2O$  (%): C:61,61; H:5,54; N:6,84

Encontrado: C:61,80; H:5,82; N:6,79



**4.12.1.c.1.- (+)-6-[(4-(6-Fluoroindol-3-il)piperidin-1-il)metil]-6,7-dihidrobenzo[b]furan-4-(5H)-ona, (+)-19, (+)-QF1002B.**

Rto.= 63 %

PF.= 204-206 °C

$[\alpha]_D^{23} = +31,76$  (c 0,5; Acetona)

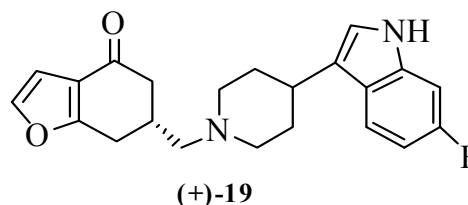
ee >99%

Clorhidrato: PF.= 262-263 °C

Análisis Elemental:

Calculado  $C_{22}H_{23}FN_2O_4 \cdot HCl \cdot 0,8H_2O$  (%): C:58,23; H:5,91; N:6,17

Encontrado: C:58,52; H:6,19; N:6,00



**4.12.1.c.2.- (-)-6-[(4-(6-Fluoroindol-3-il)piperidin-1-il)metil]-6,7-dihidrobenzo[b]furan-4-(5H)-ona, (-)-19, (-)-QF1002B.**

Rto.= 59 %

PF.= 203-205 °C

$[\alpha]_D^{25} = -28,92$  (c 0,85; Acetona)

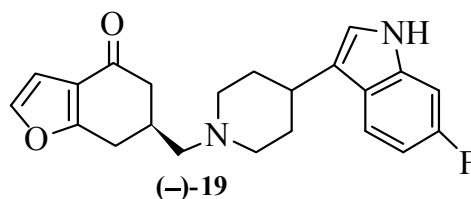
ee 91%

Clorhidrato: PF.= 262-264 °C

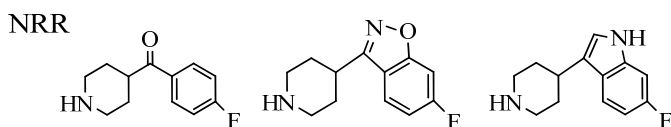
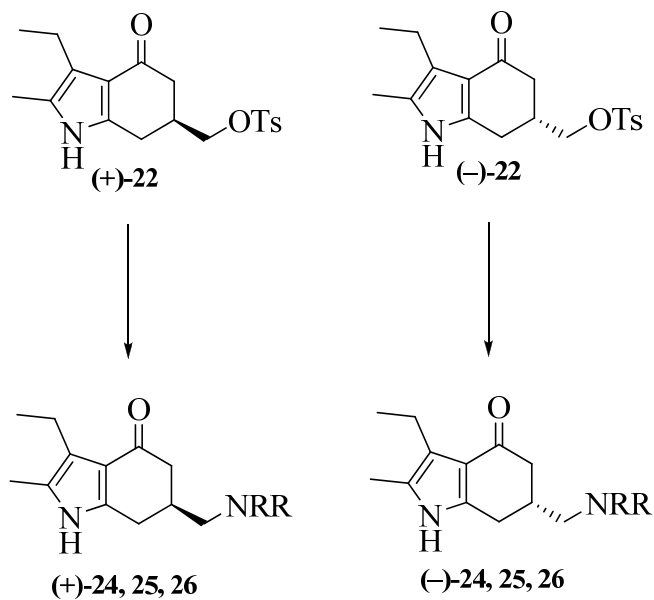
Análisis Elemental:

Calculado  $C_{22}H_{23}FN_2O_2 \cdot 1HCl \cdot 1,45H_2O$  (%): C:61,59; H:6,32; N:6,53

Encontrado: C:61,58; H:6,33; N:6,47



**4.12.2.- Preparación de las 3-Etil-6-(aminometil)-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5H)-onas, (+)-24 y (-)-24; (+)-25 y (-)-25; (+)-26 y (-)-26.**



La reacción se efectuó como en los racémicos en el seno de acetonitrilo, a reflujo, empleando cantidades molares dobles de amina que de tosilato, obteniéndose de esta forma como sólidos cristalinos los productos finales (+)-24, 25, 26 y (-)-24, 25, 26 a partir de los tosilatos enantioméricamente puro (+)-22 y (-)-22.

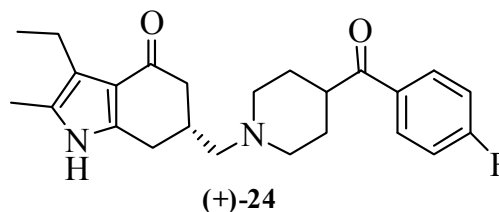
**4.12.2.a.1.- (+)-3-Etil-6-[(4-(4-fluorobenzoyl)piperidin-1-il)metil]-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5H)-ona, (+)-24, (+)-QF408B.**

Rto.= 52 %

PF.= 240-242 °C

$[\alpha]_D^{25} = +39,82$  (c 0,5; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

ee 98%



Análisis Elemental:

Calculado C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·0,55H<sub>2</sub>O (%): C:70,93; H:7,47; N:6,89

Encontrado: C:71,31; H:7,97; N:7,01

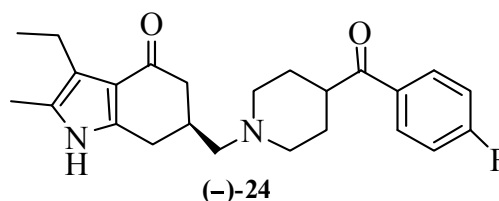
**4.12.2.a.2.- (-)-3-Etil-6-[(4-(4-fluorobenzoyl)piperidin-1-il)metil]-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5H)-ona, (-)-24, (-)-QF408B.**

Rto.= 49 %

PF.= 240-242 °C

$[\alpha]_D^{25} = -39,26$  (c 0,5; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

ee 96%



Análisis Elemental:

Calculado C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·1,15H<sub>2</sub>O (%): C:69,09; H:7,56; N:6,71

Encontrado: C:68,83; H:7,19; N:6,48.

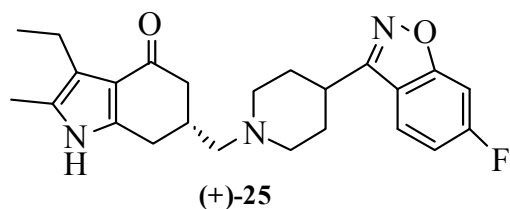
**4.12.2.b.1.- (+)-3-Etil-6-[(4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)piperidin-1-il)metil]-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5H)-ona, (+)-25, (+)-QF409B.**

Rto.= 69 %

PF.b= 251-252°C

$[\alpha]_D^{23} = +41,45$  (c 0,11; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

ee 97%



Análisis Elemental:

Calculado C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·1H<sub>2</sub>O (%): C:67,43; H:7,07; N:9,83

Encontrado: C:67,16; H:6,79; N:9,70

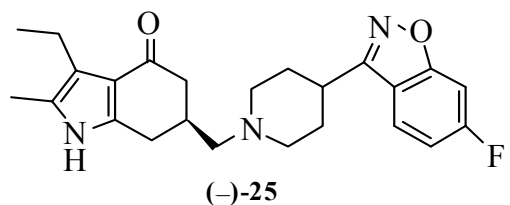
**4.12.2.b.2.- (-)-3-Etil-6-[(4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)piperidin-1-il)metil]-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5H)-ona, (-)-25, (-)-QF409B.**

Rto.= 60 %

PF.b= 250-253 °C

$[\alpha]_D^t = [\alpha]_D^{25} = -44,08$  (c 0,25; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

ee = >99%



Análisis Elemental:

Calculado C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·1,05H<sub>2</sub>O (%): C:67,29; H:7,08; N:9,81

Encontrado: C:66,91; H:6,68; N:9,64.



**4.12.2.c.1.- (+)-3-Etil-6-[(4-(6-fluoroindol-3-il)piperidin-1-il)metil]-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5H)-ona, (+)-26, (+)-QF406B.**

Rto.= 52 %

PF.= 143-145 °C

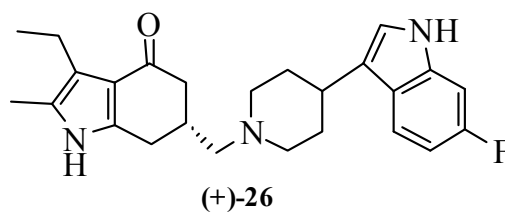
$[\alpha]_D^{23} = +43,12$  (c 0,25; THF)

ee 97%

Análisis Elemental:

Calculado  $C_{22}H_{23}FN_2O_4 \cdot 0,9H_2O \cdot 0,15C_6H_{14}$  (%): C:71,24; H:7,84; N:9,62

Encontrado: C:71,20; H:7,90; N:9,77



**4.12.2.c.2.- (-)-3-Etil-6-[(4-(6-fluoroindol-3-il)piperidin-1-il)metil]-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5H)-ona, (-)-26, (-)-QF406B.**

Rto.= 69 %

PF.= 143-144 °C

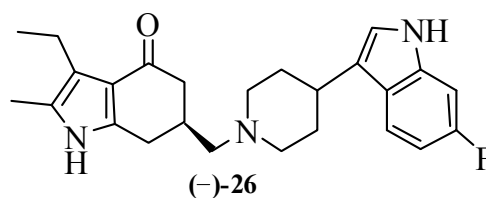
$[\alpha]_D^t = [\alpha]_D^{22} = -43,72$  (c 0,25; THF)

ee = 99%

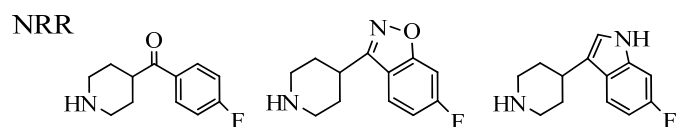
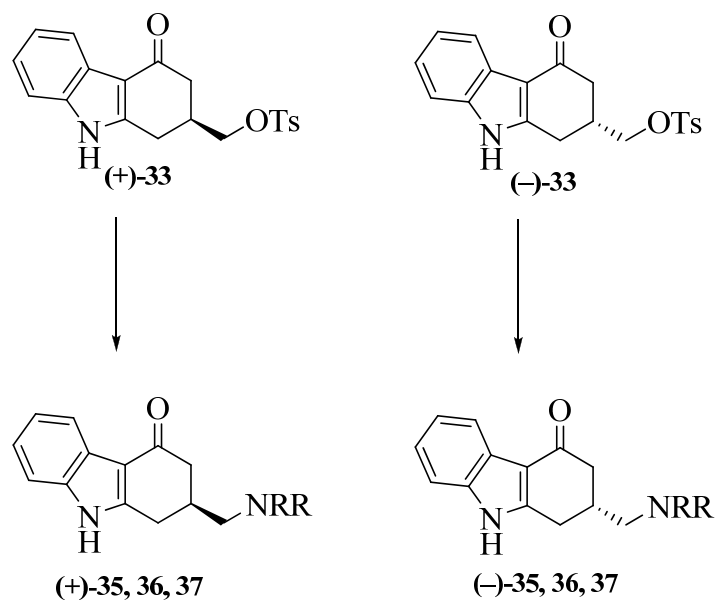
Análisis Elemental:

Calculado  $C_{25}H_{30}FN_3O \cdot 0,7H_2O \cdot 0,7CH_2Cl_2$  (%): C:64,36; H:6,89; N:8,76

Encontrado: C:64,59; H:7,17; N:8,45



**4.12.3.- Preparación de las 2-(Aminometil)-1,2-dihidrocarbazol-4(3H)-onas, (+)-35 y (-)-35; (+)-36 y (-)-36; (+)-37 y (-)-37.**



La reacción se efectuó en el seno de NMP (*N*-metil-pirrolidona), a reflujo, empleando dos equivalentes de amina por mol de tosilato, obteniéndose de esta forma como sólidos cristalinos los productos finales (+)-35, 36, 37 y (-)-35, 36, 37 a partir de los tosilatos enantioméricamente puro (+)-33 y (-)-33.

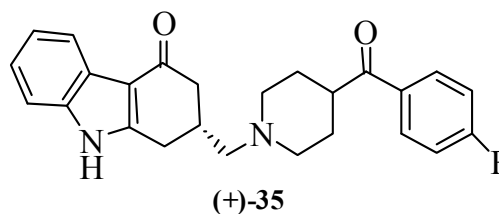
**4.12.3.1.a.- (+)-2-[(4-(4-Fluorobenzoyl)piperidin-1-il)metil]-1,2-dihidrocarbazol-4 (3H)-ona, (+)-35, (+)-QF2003B.**

Rto.= 65 %

PF.b= 240-242 °C

$[\alpha]_D^{23} = +33,68$  (c 0,25; THF)

ee >99%



Análisis Elemental:

Calculado  $C_{25}H_{25}FN_2O_2 \cdot 0,15H_2O \cdot 0,2CH_2Cl_2$  (%): C:71,36; H:6,11; N:6,60

Encontrado: C:71,33; H:6,01; N:6,77

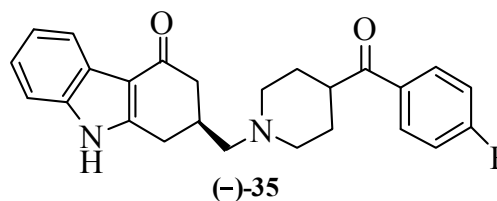
**4.12.3.1.b.- (-)-2-[(4-(4-Fluorobenzoyl)piperidin-1-il)metil]-1,2-dihidrocarbazol-4 (3H)-ona, (-)-35, (-)-QF2003B.**

Rto.= 60 %

PF.b= 239-242 °C

$[\alpha]_D^{25} = -32,72$  (c 0,25; THF)

ee 98%



Análisis Elemental:

Calculado  $C_{25}H_{25}FN_2O_3 \cdot 0,4 H_2O$  (%): C:72,94; H:6,32; N:6,80

Encontrado: C:72,93; H:6,16; N:6,94

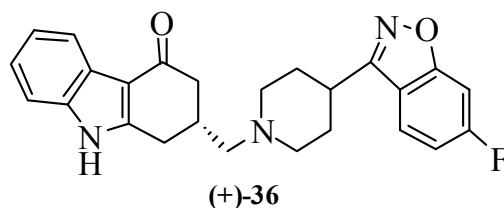
**4.12.3.2.a.- (+)-2-[(4-(6-Fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)piperidin-1-il)metil]-1,2-dihidro carbazol-4(3H)-ona, (+)-36, (+)-QF2004B.**

Rto.= 48 %

PF.b= 242-242 °C

$[\alpha]_D^{25} = +36,96$  (c 0,25; THF)

ee >99%



Análisis Elemental:

Calculado  $C_{25}H_{24}FN_3O_2 \cdot 0,35H_2O \cdot 0,25CH_2Cl_2$  (%): C:68,15; H:5,71; N:9,44

Encontrado: C:68,05; H:5,67; N:9,53

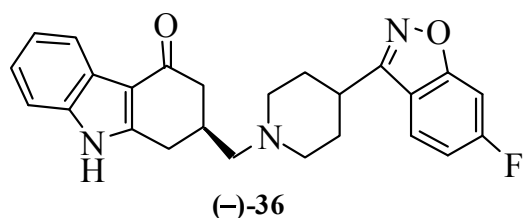
**4.12.3.2.b.- (-)-2-[(4-(6-Fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)piperidin-1-il)metil]-1,2-dihidro carbazol-4(3H)-ona, (-)-36, (-)-QF2004B.**

Rto.= 41 %

PF.= 242-243 °C

$[\alpha]_D^{23} = -35,40$  (c 0,25; THF)

ee 96%



Análisis Elemental:

Calculado  $C_{25}H_{24}FN_3O_2 \cdot 0,05H_2O \cdot 0,25CH_2Cl_2$  (%): C:68,99; H:5,64; N:9,56

Encontrado: C:69,04; H:5,77; N:9,40

**4.12.3.3.a.- (+)-2-[(4-(6-Fluoroindol-3-il)piperidin-1-il)metil]-1,2-dihidrocarbazol-4 (3H)-ona, (+)-37, (+)-QF2005B.**

Rto.= 56 %

PF.= 220-221 °C

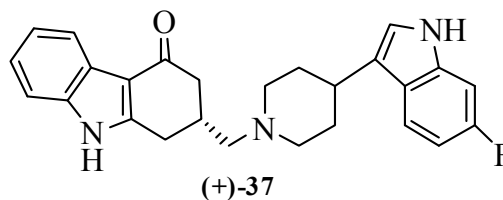
$[\alpha]_D^{25} = +39,88$  (c 0,25; THF)

ee >99%

Análisis Elemental:

Calculado  $C_{26}H_{26}FN_3O_2 \cdot 0,75H_2O \cdot 0,15CH_2Cl_2$  (%): C:71,70; H:6,34; N:9,51

Encontrado: C:70,99; H:6,28; N:9,61



**4.12.3.3.b.- (-)-2-[(4-(6-Fluoroindol-3-il)piperidin-1-il)metil]-1,2-dihidrocarbazol-4 (3H)-ona, (-)-35, (-)-QF2005B.**

Rto.= 60 %

PF.b= 219-221 °C

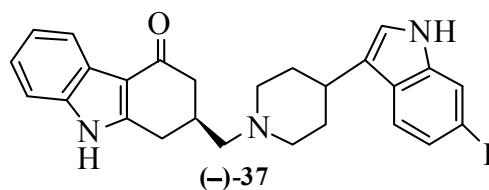
$[\alpha]_D^{24} = -38,52$  (c 0,25; THF)

ee 96%

Análisis Elemental:

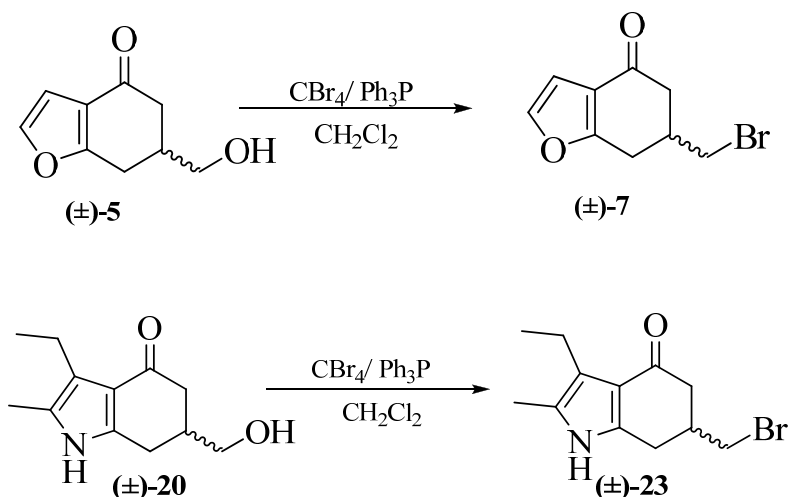
Calculado  $C_{26}H_{26}FN_3O_2 \cdot 0,8H_2O \cdot 0,65C_4H_8O$  (%): C:71,85; H:7,19; N:8,79

Encontrado: C:71,78; H:6,80; N:8,41



### 4.13.- OBTENCIÓN DE LOS BROMODERIVADOS DE LAS SERIES BENZOFURANO E INDOL:

#### 4.13.1.- VÍA ALCOHOL



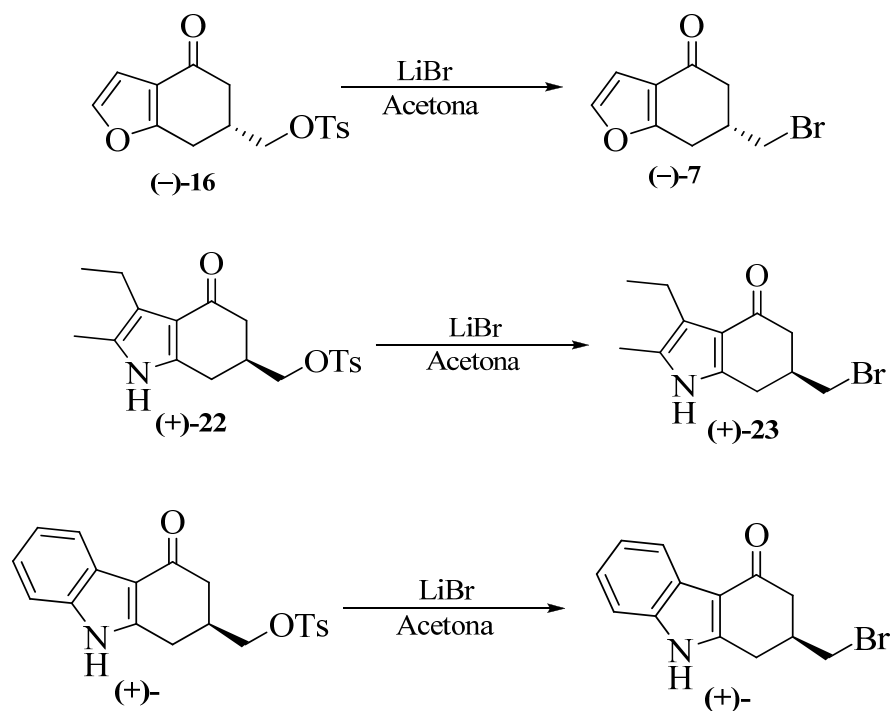
#### 4.13.1.a.- Síntesis de la 6-(Bromometil)-6,7-dihidrobenczo[b]furan-4(5H)-ona, (±)-7.

En un matraz fondo redondo provisto de agitación magnética, atmosfera inerte y refrigerante se disolvió el alcohol **5** (160 mg; 9,63 mmol), el CBr<sub>4</sub> (0,40 g; 12,03 mmol) y Ph<sub>3</sub>P (380 mg; 14,44 mmol) en el seno de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (6 mL), la reacción se dejó agitando durante 28 horas a reflujo. Transcurrido este tiempo se llevó a temperatura ambiente y se lavó con una solución de NaHCO<sub>3</sub> al 5%, la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtró y el disolvente se eliminó a vacío, obteniendo un sólido amarillo 0,88 g que se procedió a purificar por cromatografía en columna (Hexano:AcOEt, 3:2) obteniendo el bromoderivado (±)-**7** (170 mg; 76% ) como un sólido blanco.

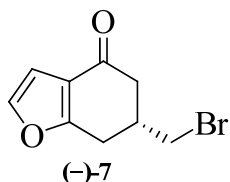
#### 4.13.1.b.- Síntesis de la 3-Etil-6-(bromometil)-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5H)-ona, (±)-23.

Se empleo el mismo procedimiento que el anterior apartado, obteniendo el bromoderivado (±)-**23** como un sólido beige claro con 41% de rendimiento.

### 4.13.2.- VÍA TOSILATO



#### 4.13.2.a.- Preparación de la (-)-6-(Bromometil)-6,7-dihidrobenzo[b]furan-4(5H)-ona, (-)-7.



En un matraz fondo redondo provisto de agitación magnética y refrigerante, se introdujo una disolución del tosilato (-)-16 (103 mg; 0,32 mmol) en acetona (10 mL) sobre la que se añadió una disolución del LiBr (112 mg, 1,29 mmol) en acetona (5 mL). La mezcla de reacción obtenida se calentó a temperatura de reflujo durante 24 horas y a la oscuridad. Transcurridas este tiempo, la reacción se llevó a temperatura ambiente, se añadió sobre agua y se extrajo con AcOEt (4 x 25 mL), se unieron las fases orgánicas y estas se lavaron con 10 mL de HCl 10% y seguidamente 10 mL de solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y 5 mL de solución saturada de NaCl, la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtró y eliminó a presión reducida el disolvente originando un sólido beige oscuro (198 mg) el cual fue purificado por cromatografía en columna empleando como eluyente

AcOEt:Hex 1:2, obteniéndose un sólido beige claro identificado como el derivado bromado (-)-7 (68 mg ; 92%).

P.F.= 57,9-59,3°C (CHCl<sub>3</sub>, cristales incoloros).

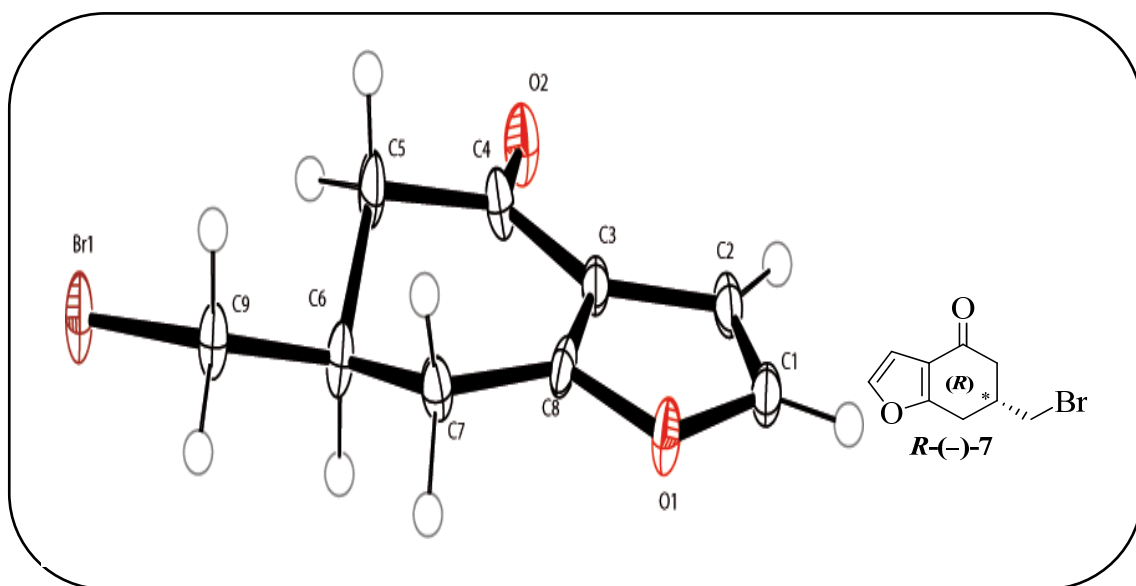
IR:  $\nu_{\text{máx}}$  = 1674 (-CO), 1592 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ = 2,44-2,54 (m, 2H, H<sub>5</sub>); 2,61-2,73 (m, 1H, H<sub>6</sub>); 2,80-2,89 (dd, 1H,  $J$ = 16,9 y 9,8 Hz, H<sub>7</sub>); 3,10-3,17 (dd, 1H,  $J$ = 16,7 y 5,0 Hz, H<sub>7</sub>); 3,45-3,57 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Br); 6,67 (d, 1H,  $J$ = 2,1 Hz, H<sub>3</sub>); 7,35 (d, 1H,  $J$ = 2,1 Hz, H<sub>2</sub>) ppm.

EM (IE):  $m/z$  (%)= 229 (100); 149 (71); 203 (13).

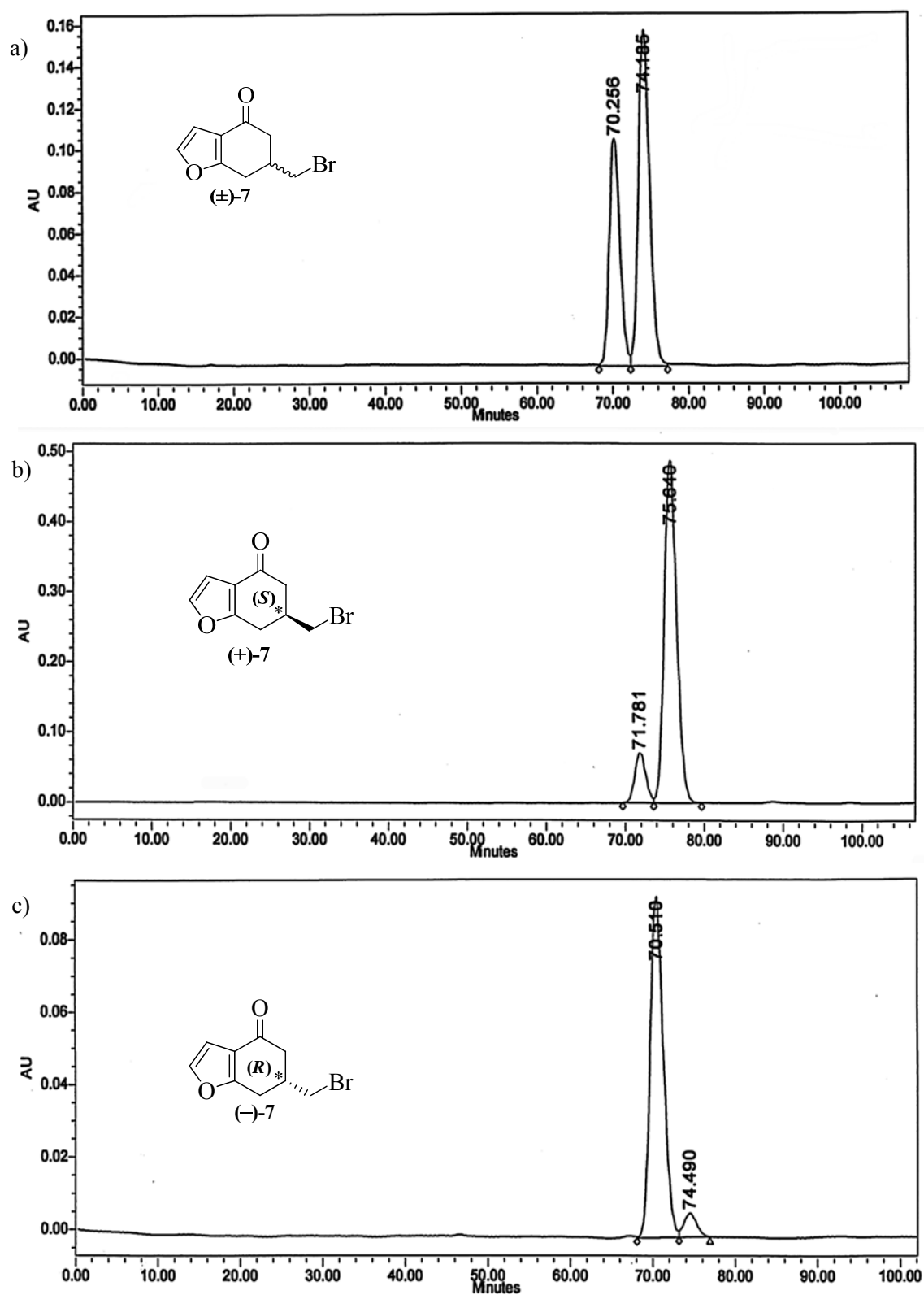
$[\alpha]_D^{24}$ = + 31,50 ( $c$  0,65; CHCl<sub>3</sub>). 91% ee; Chiracel<sup>®</sup> OD-H, Hexano:Isopropanol 93:7; flujo: 0,4 mL/min;  $\lambda$ = 254 nm,  $t_R$ =70,51 min.

Se obtuvo un cristal adecuado para cristalografía de rayos X y con este producto determinar la configuración absoluta (**figura 4.1**).



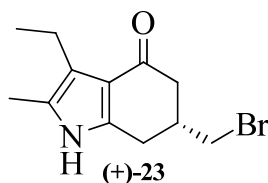
**Figura 4.1.-** Diagrama ORTEP del compuesto (-)-7.





Cromatogramas correspondientes al 6-(bromometil)-5,6-dihidrobenczo[b]furan-4(5H)-ona: a) (±)-7 racémico; b) (S)-(+)-7 con un ee. de 78% (vía síntesis enantioselectiva); y c) (R)-(-)-7 con un ee. de 91% (vía resolución enzimática)

**4.13.2.b.- Preparación del (+)-3-Etil-6-(bromometil)-2-metil-6,7-dihidroindol-4-(5H)-ona, (+)-23.**



Con el tosilato se llevó a cabo el mismo procedimiento antes descrito para obtener el bromoderivado (+)-23.

Rto. = 85%

P.F. = 203-204°C (CHCl<sub>3</sub>, cristales incoloros).

IR:  $\nu_{\text{máx}}$  = 3247 (>N-H), 1620 (-CO-), 1516 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1,05 (t, 2H,  $J$  = 7,5 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-); 2,12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C<); 2,44-2,54 (m, 2H, H<sub>5</sub>); 2,61-2,73 (m, 1H, H<sub>6</sub>); 2,80-2,89 (dd, 1H,  $J$  = 16,9 y 9,8 Hz, H<sub>7</sub>); 3,10-3,17 (dd, 1H,  $J$  = 16,7 y 5,0 Hz, H<sub>7</sub>); 3,85-3,93 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>Br) ppm.

EM(I.E):  $m/z$  (%) = 298(18); 270 (100); 190 (91); 176 (17).

Análisis Elemental: Calculado C<sub>12</sub>H<sub>16</sub> BrNO (%): C:53,35; H:5,97; N:5,18

Encontrado: C:52,84; H:5,97; N:4,71

$[\alpha]_D^{24}$  = +42,74 ( $c$  0,35; MeOH). 92% ee; Chiracel<sup>®</sup> OD-H, Hex:*i*-PrOH 87:13; flujo: 0,3 mL/min;  $\lambda$  = 254nm,  $t_R$  = 50,14 min.

Se obtuvo un cristal adecuado para cristalografía de rayos X y con este producto determinar la configuración absoluta como se observa en la **figura 4.2**.

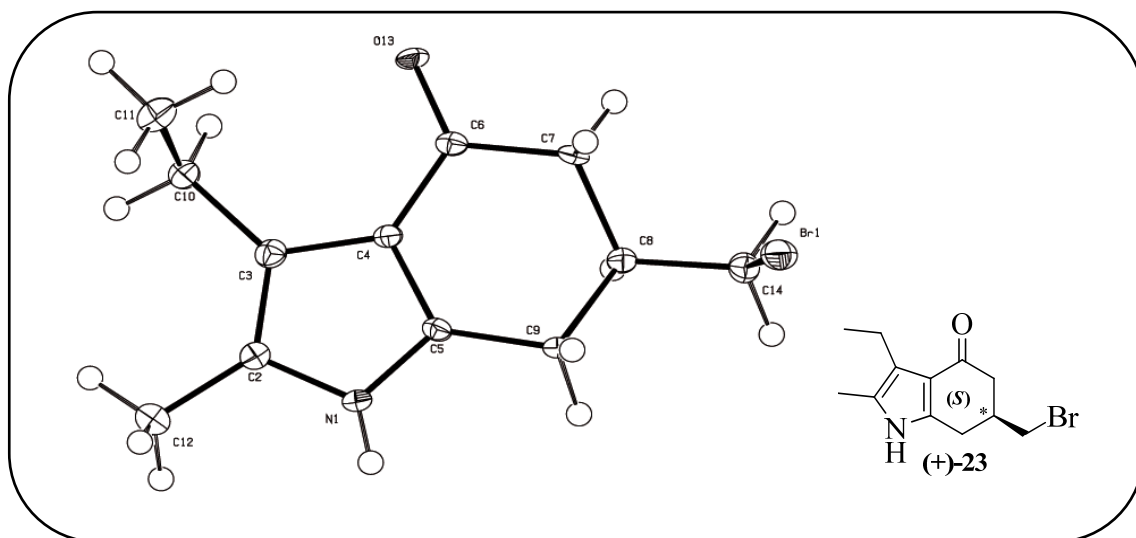
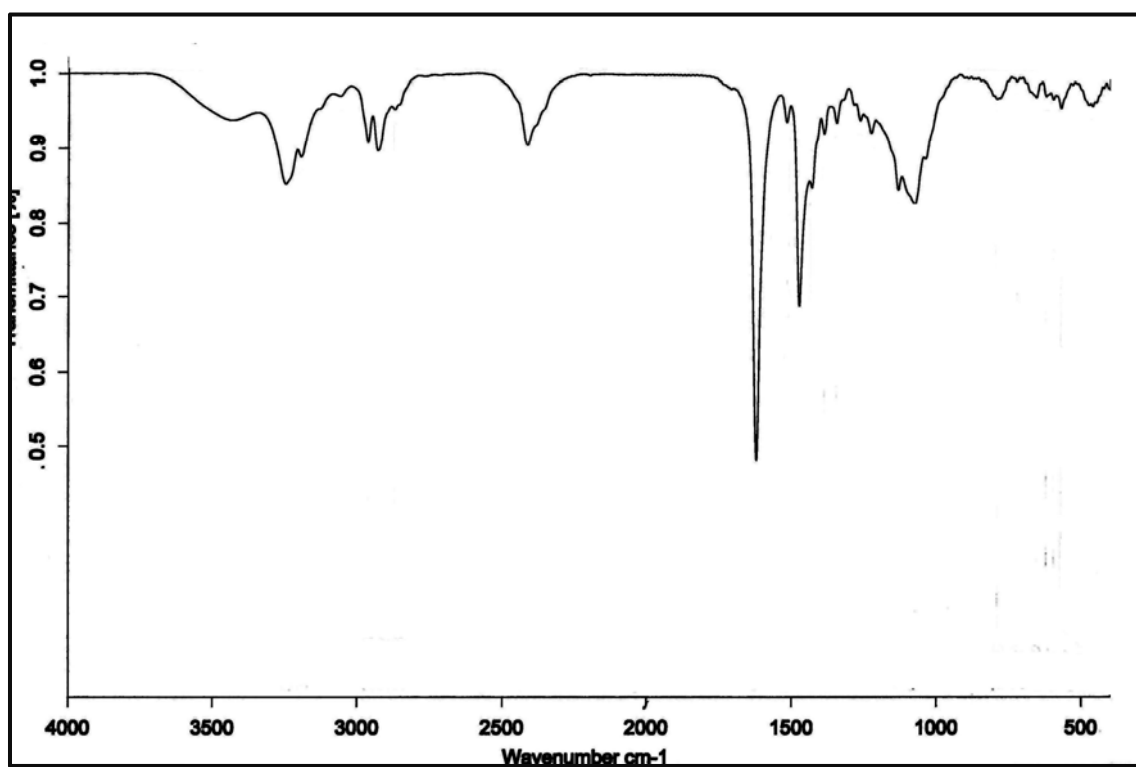
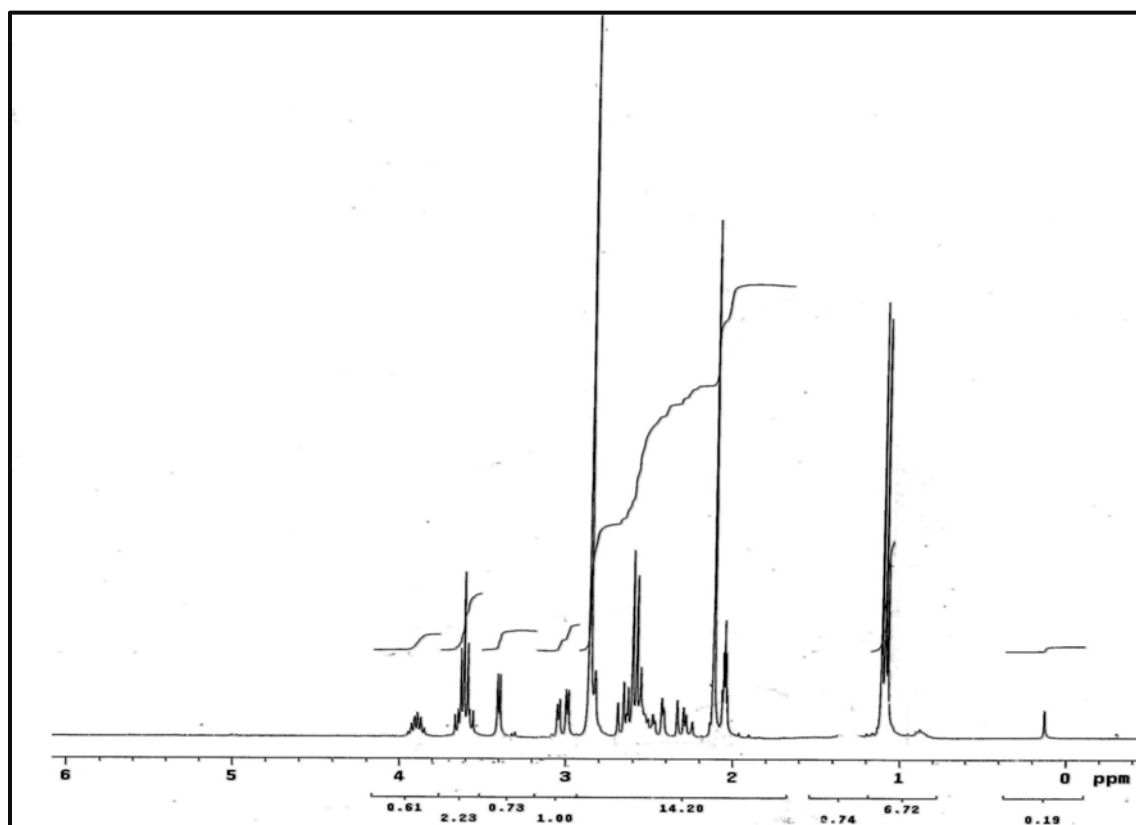
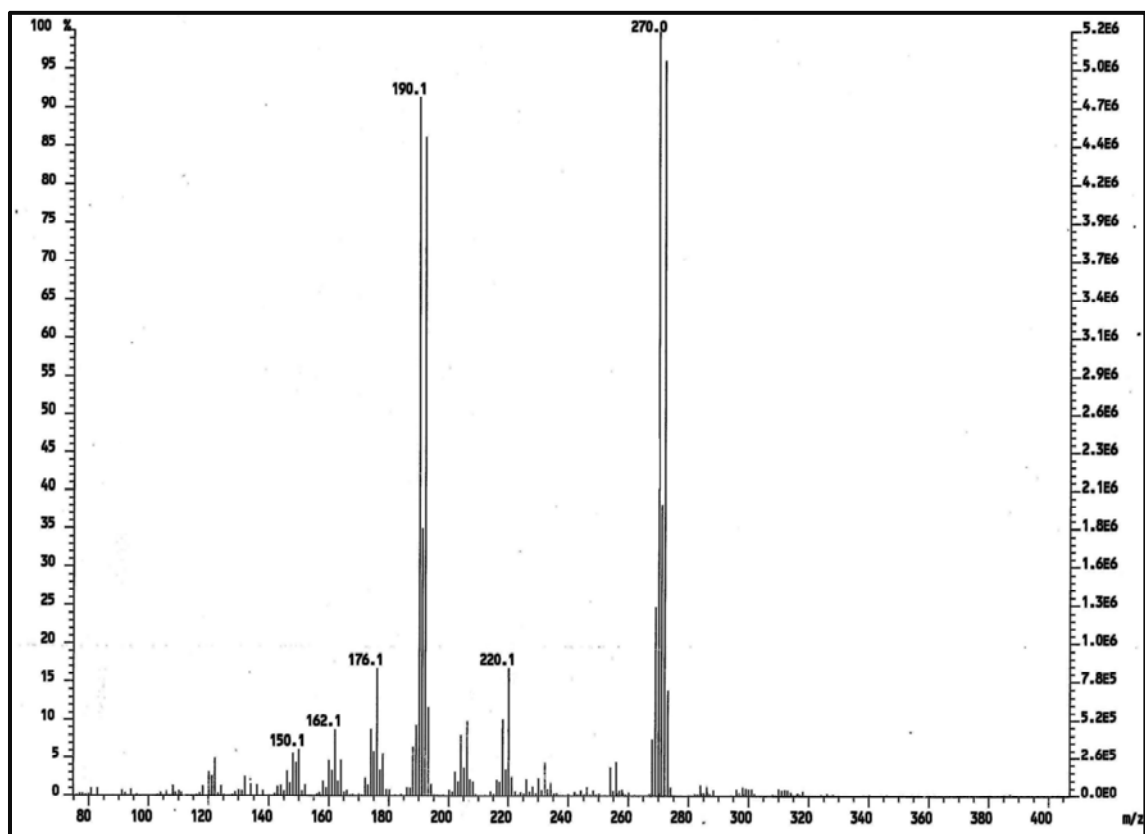
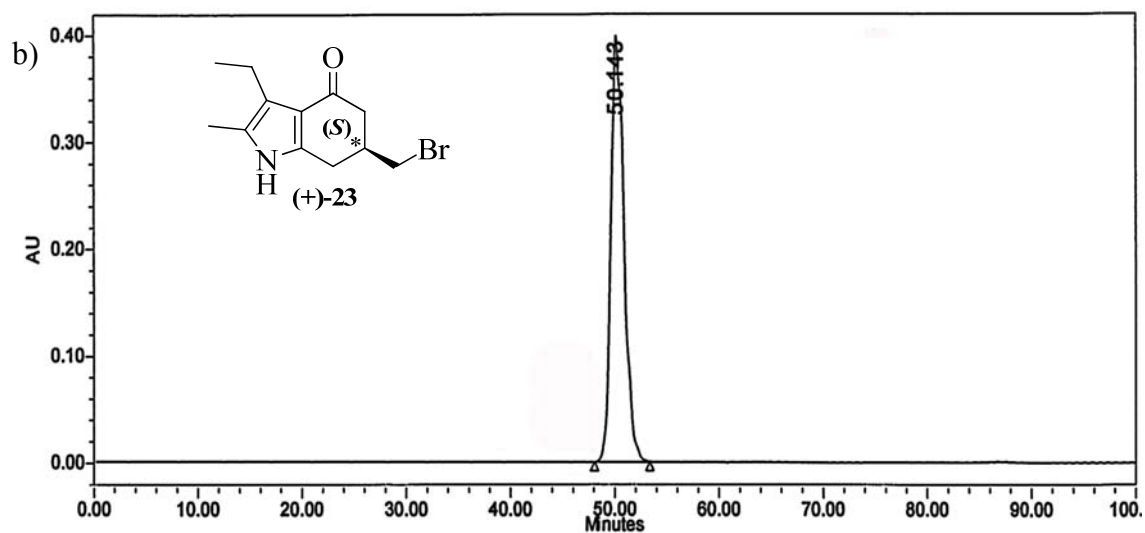
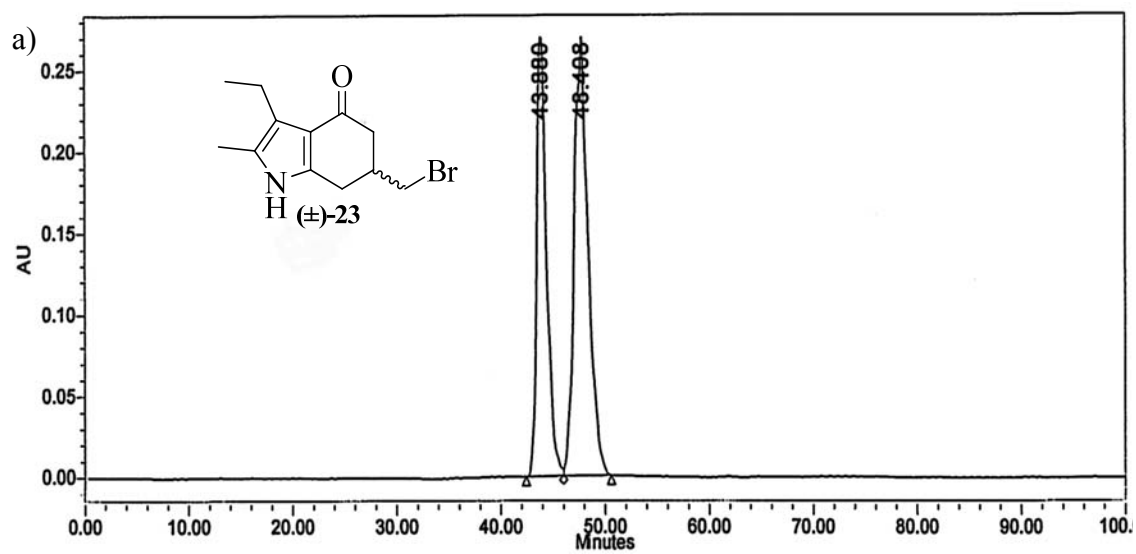


Figura 4.2.- Diagrama ORTEP del compuesto (+)-23

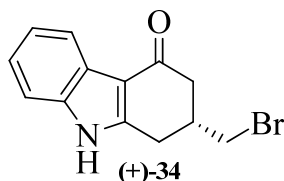






Cromatogramas correspondientes al derivado bromado del pirrol a)  $(\pm)$ -23 racémico y b)  $(S)$ -(+)-23 con ee. >99%.

**4.13.2.c.- Preparación de la (+)-2-(Bromometil)-1,2-dihidrocarbazol-4(3H)-ona, (+)-34.**



Con el tosilato (+)-33 se llevó a cabo el mismo procedimiento para obtener el bromoderivado (+)-34.

Rto. = 76%

P.F. = 203-204°C.

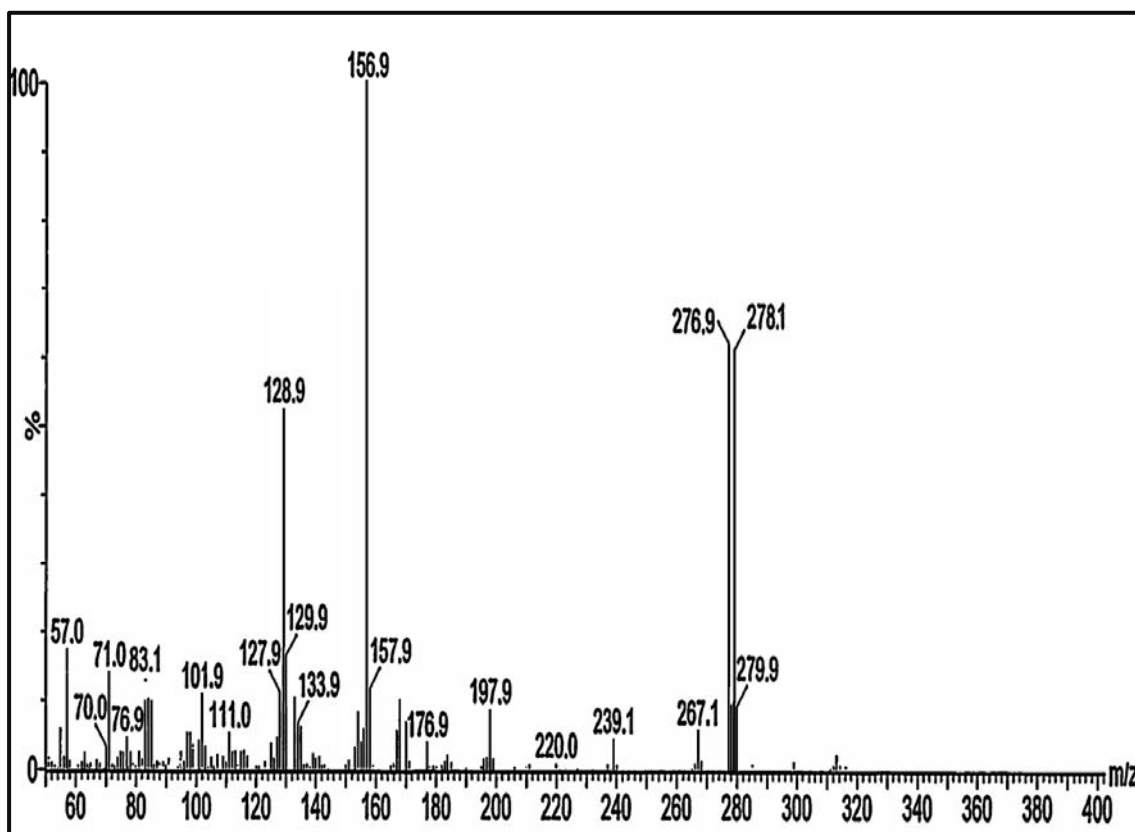
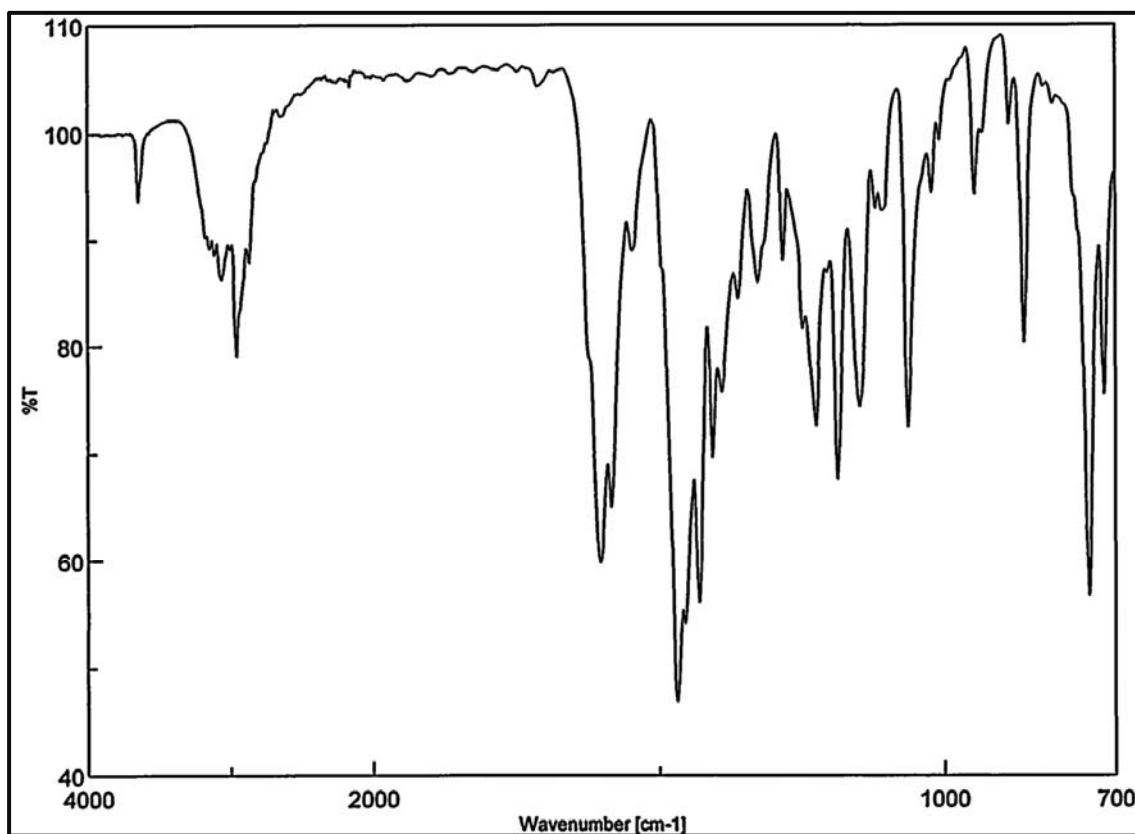
IR:  $\nu_{\text{máx}} = 3061, 2955, 1602 (>\text{C}=\text{O}), 1583 \text{ cm}^{-1}$ .

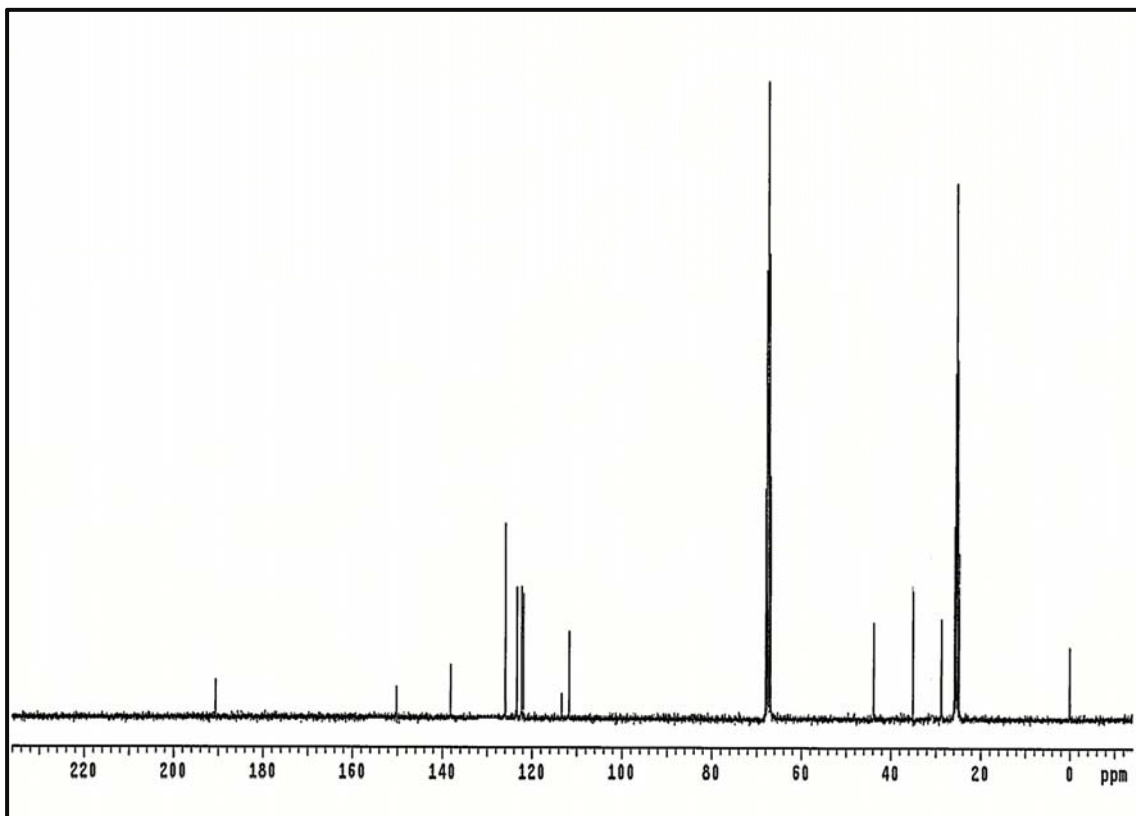
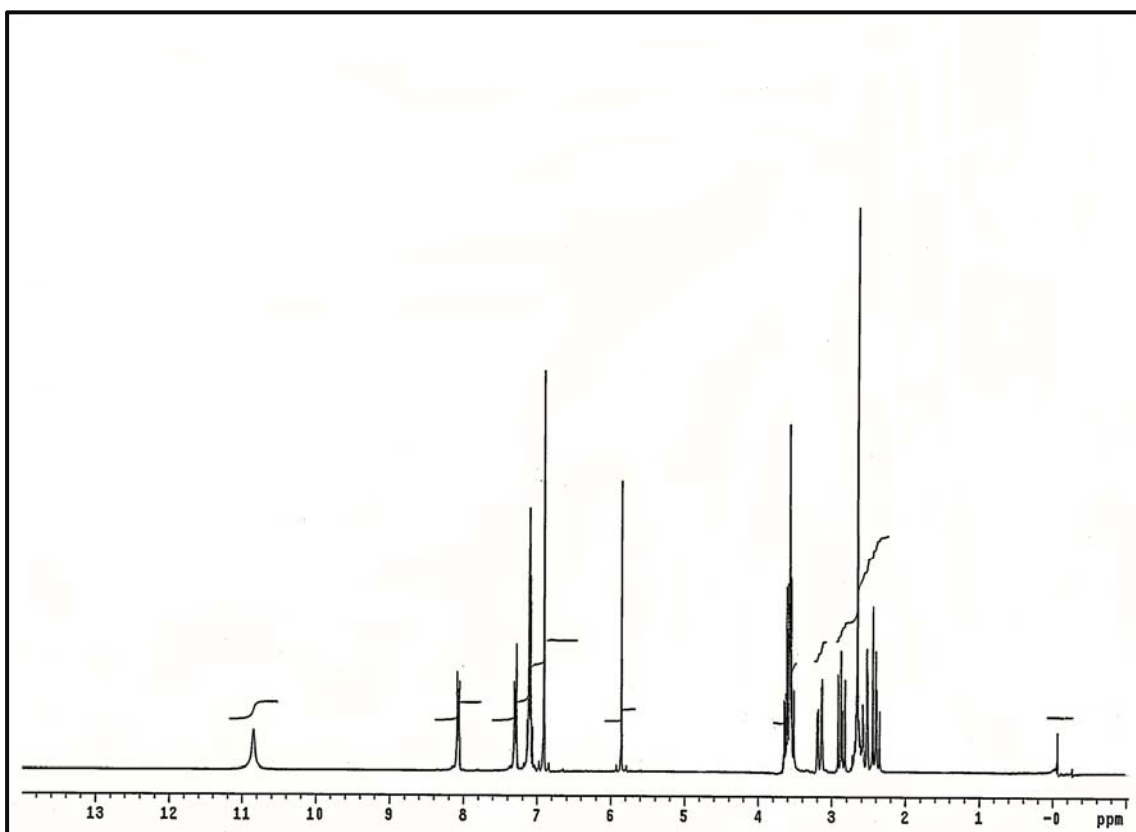
$^1\text{H}$ -RMN (THF- $d_6$ ):  $\delta = 2,36\text{-}2,45$  (m, 2H, H<sub>1</sub>); 2,51-2,69 (m, 1H, H<sub>2</sub>); 2,87 (dd, 1H,  $J = 16,4$  y 10,3 Hz, H<sub>2</sub>); 3,14 (dd, 1H,  $J = 4,6$  y 1,0 Hz, H<sub>3</sub>); 3,19 (dd, 1H,  $J = 4,6$  y 1,0 Hz, H<sub>3</sub>); 3,52-3,61 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-Br); 7,07-7,14 (m, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>); 7,28-7,31 (m, 1H, H<sub>8</sub>); 8,06-8,09 (m, 1H, H<sub>5</sub>); 10,84 (s, 1H, N-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -RMN (THF- $d_6$ ):  $\delta = 28,7$  (C<sub>1</sub>); 35,1 (C<sub>2</sub>); 66,8 (CH<sub>2</sub>-Br); 111,7 (C<sub>8</sub>); 113,3 (C<sub>4a</sub>); 121,9 (C<sub>5</sub>); 122,3 (C<sub>7</sub>); 123,3 (C<sub>6</sub>); 125,9 (C<sub>4b</sub>); 138,1 (C<sub>8a</sub>); 150,1 (C<sub>8b</sub>); 190,5 (C=O) ppm.

EM (IE):  $m/z$  (%) = 279(M<sup>+</sup>, 9); 278 ([M-1]<sup>+</sup>, 61); 276 (62); 156 (100); 128 (52); 71(14); 57 (17).

$[\alpha]_D^{24} = + 47,21$  ( $c$  0,5; THF). 96% ee (ee asignado a partir de su correspondiente alcohol).







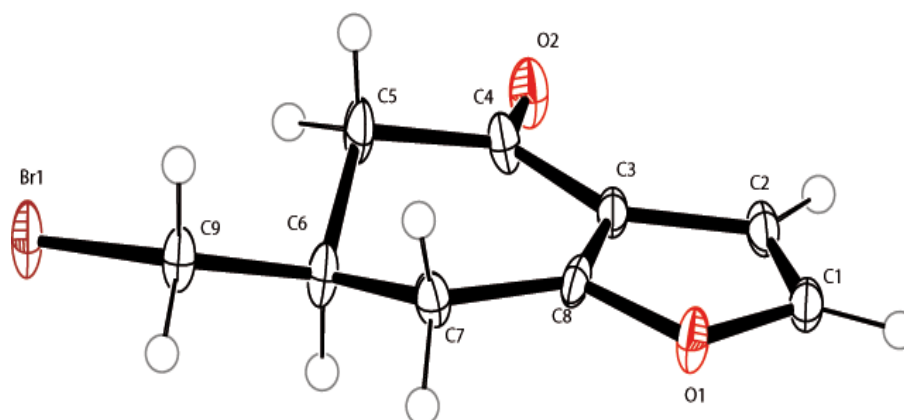


## **5.- ANÁLISIS CRISTALOGRÁFICO**



**5.1.- (R)-(-)-6- (BROMOMETIL)-6,7-DIHIROBENZO[b]FURAN- 4(5H)- ONA, (R)-(-)-7.**

Los resultados obtenidos del estudio por difracción de rayos X realizados al compuesto (-)-7, determinó que la configuración absoluta del carbono C(8) es “**R**” por tanto los derivados provenientes de la ruta de los furanos enantioméricamente puros y de signo negativo de rotación óptica se les designa con esta configuración.



**Figura 5.1.** Diagrama ORTEP del compuesto (-)-7

Este estudio también nos permitió conocer los ángulos de torsión de la molécula, como se puede observar en el diagrama ORTEP (**figura 5.1**) que muestra la numeración empleada para los átomos:

**Torsion angles (degrees) for (+)-23.**

C(2) C(1) O(1) C(8)	-0,9(3)	C(4) C(3) C(8) C(7)	0,5(5)
O(1) C(1) C(2) C(3)	1,1(3)	O(2) C(4) C(5) C(6)	144,0(3)
C(1) C(2) C(3) C(4)	-179,6(3)	C(3) C(4) C(5) C(6)	-38,3(3)
C(1) C(2) C(3) C(8)	-0,9(3)	C(4) C(5) C(6) C(7)	57,3(3)
C(2) C(3) C(4) O(2)	6,0(5)	C(4) C(5) C(6) C(9)	178,3(3)
C(2) C(3) C(4) C(5)	-171,8(3)	C(5) C(6) C(7) C(8)	-44,5(3)
C(8) C(3) C(4) O(2)	-172,6(3)	C(9) C(6) C(7) C(8)	-168,3(3)
C(8) C(3) C(4) C(5)	9,7(4)	C(5) C(6) C(9) Br(1)	59,9(3)

C(2) C(3) C(8) O(1)	0,3(3)	C(7) C(6) C(9) Br(1)	-176,8(2)
C(2) C(3) C(8) C(7)	-178,5(3)	C(6) C(7) C(8) O(1)	-161,1(3)
C(4) C(3) C(8) O(1)	179,3(2)		

El empaquetamiento cristalino viene determinado por los enlaces de hidrógeno débiles de tipo C-H...O, que dan lugar a una red tridimensional de interacciones entre moléculas. Las más importantes basándonos en un criterio geométrico se encuentran resumidas en la siguientes tablas

#### Bond Lengths (Angstrom).

Br(1) - C(9)	1,962(3)	C(6) - C(9)	1,523(4)
<Br(1B)- C(9)	1.962(6)	C(7) - C(8)	1,486(4)
O(1) - C(1)	1,386(4)	C(1) - H(1)	0,950
O(1) - C(8)	1,364(3)	C(2) - H(2)	0,950
O(2) - C(4)	1,225(4)	C(5) - H(5A)	0,990
C(1) - C(2)	1,344(4)	C(5) - H(5B)	0,990
C(2) - C(3)	1,435(4)	C(6) - H(6)	1,000
C(3) > C(4)	1,461(4)	C(7) - H(7A)	0,990
C(3) - C(8)	1,358(3)	C(7) - H(7B)	0,990
C(4) - C(5)	1,517(5)	C(9) - H(9A)	0,990
C(5) - C(6)	1,529(4)	C(9) - H(9B)	0,900
C(6) - C(7)	1,535(4)		

**Bond/Valence Angles (Degrees)**

C(1) - O(1) - C(8)	106,1(2)	<Br(1B)- C(9) - H(9B)	126
O(1) - C(1) - C(2)	110,9(3)	C(6) - C(9) - H(9B)	109
C(1) - C(2) - C(3)	105,8(2)	H(9A) - C(9) - H(9B)	108
C(2) - C(3) - C(4)	132,8(2)	C(8) - C(7) - H(7A)	110
C(2) - C(3) - C(8)	107,1(2)	C(8) - C(7) - H(7B)	110
C(4) - C(3) - C(8)	120,1(2)	H(7A) - C(7) - H(7B)	108
O(2) - C(4) - C(3)	123,1(3)	>Br(1) - C(9) - H(9A)	109
O(2) - C(4) - C(5)	122,3(3)	>Br(1) - C(9) - H(9B)	109
C(3) - C(4) - C(5)	114,5(3)	C(5) - C(6) - C(7)	111,6(2)
C(4) - C(5) - C(6)	113,2(2)	C(5) - C(6) - C(9)	112,5(2)
C(3) - C(2) - H(2)	127	C(7) - C(6) - C(9)	107,6(2)
C(4) - C(5) - H(5A)	109	C(6) - C(7) - C(8)	108,6(19)
C(4) - C(5) - H(5B)	109	O(1) - C(8) - C(3)	110,1(2)
C(6) - C(5) - H(5A)	109	O(1) - C(8) - C(7)	121,6(2)
C(6) - C(5) - H(5B)	109	C(3) - C(8) - C(7)	128,3(2)
H(5A) - C(5) - H(5B)	108	>Br(1) - C(9) - C(6)	111,9(16)
C(5) - C(6) - H(6)	108	<Br(1B)- C(9) - C(6)	117,0(2)
C(7) - C(6) - H(6)	108	O(1) - C(1) - H(1)	125
C(9) - C(6) - H(6)	108	C(2) - C(1) - H(1)	125
C(6) - C(7) - H(7A)	110	C(1) - C(2) - H(2)	127

C(6) - C(7) - H(7B)	110	H(9A) - C(9) - H(9B)	108
C(6) - C(9) - H(9A)	109	C(8) - C(7) - H(7A)	110

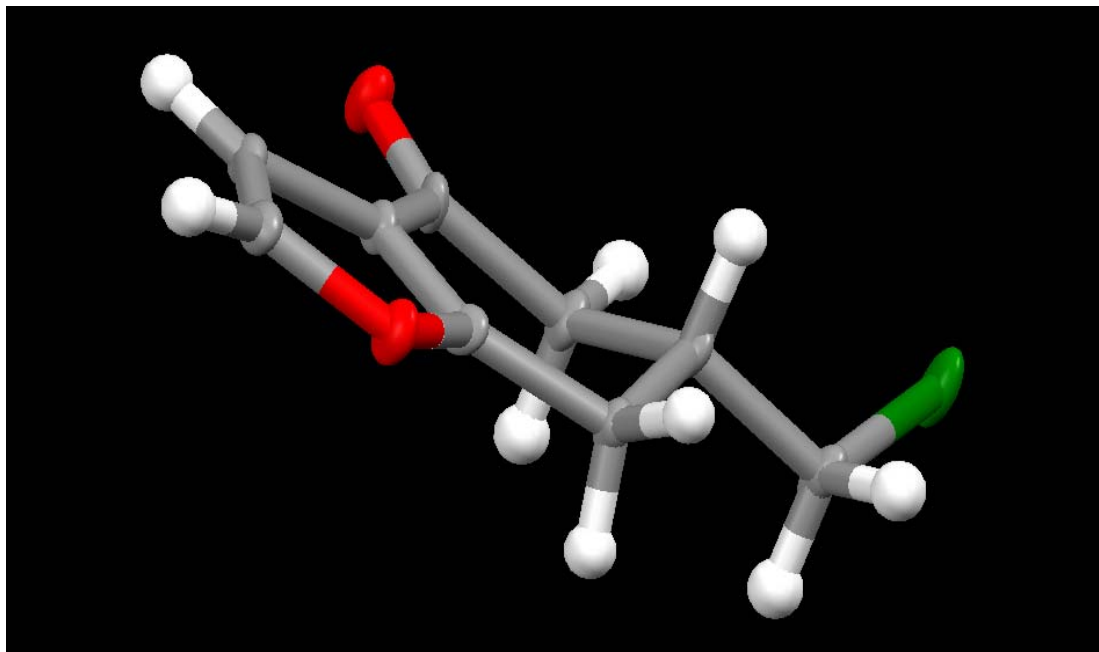


Figura 5.2

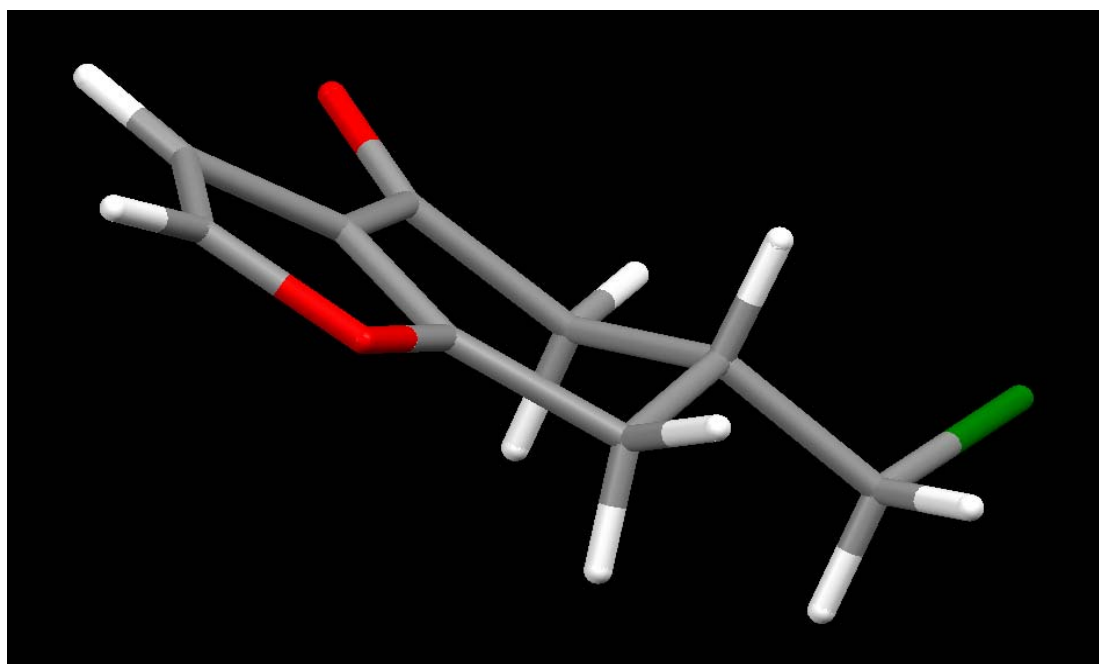
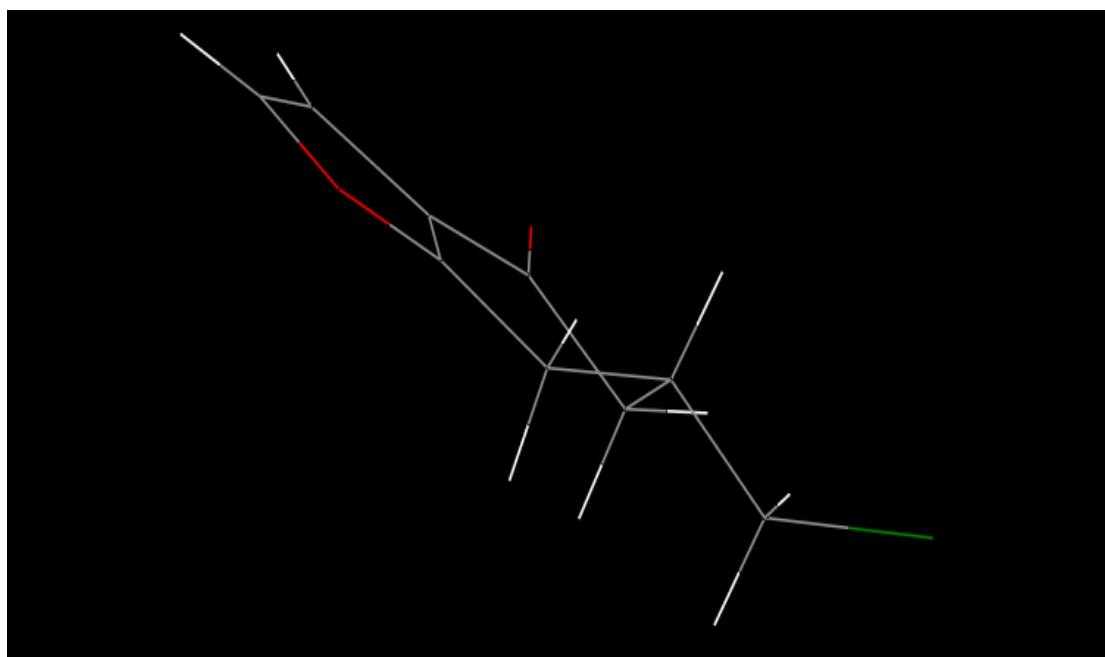


Figura 5.3



**Figura 5.4**

Symmetry Operation(s)

- (1) X, Y, Z
- (2)  $1/2 - X, -Y, 1/2 + Z$
- (3)  $1/2 + X, 1/2 - Y, -Z$
- (4)  $-X, 1/2 + Y, 1/2 - Z$

Análisis de los valores de la distancia de enlace y sus ángulos, identificación del centro quiral y su configuración (*R/S*) (*Cahn-Ingold-Prelog*), como se muestra en las **tablas 5.1 y 5.2**.



Tabla 5.1

Flag label	Connected to	Ángulos				Bonds					
		Nra	min	max	Aver	min	max	nrb	tnr	Hyb	RS
>Br(1)	- C(9)	0	0	0	0,0	1,962	1,962	1	24	-	-
O(1)	- C(1) C(8)	1	106	106	106,1	1,364	1,386	2	21	sp3	
O(2)	- C(4)	0	0	0	0,0	1,225	1,225	1	23	sp2	
C(1)	- O(1) C(2) H(1)	3	111	125	120,0	0,950	1,386	3	16	sp2	
C(2)	- C(1) C(3) H(2)	3	106	127	120,0	0,950	1,435	3	10	sp2	
C(3)	- C(2) C(4) C(8)	3	107	133	120,0	1,358	1,461	3	14	sp2	
C(4)	- O(2) C(3) C(5)	3	115	123	120,0	1,225	1,517	3	19	sp2	
C(5)	- C(4) C(6) H(5A) H(5B)	6	108	113	109,5	0,990	1,529	4	13	sp3	
C(6)	- C(5) C(7) C(9) H(6)	6	108	112	109,5	1,000	1,535	4	15	sp3	<b>R</b>
C(7)	- C(6) C(8) H(7A) H(7B)	6	108	110	109,5	0,990	1,535	4	12	sp3	
C(8)	- O(1) C(3)C(7)	3	110	128	120,0	1,358	1,486	3	17	sp2	
C(9)	>Br(1)<Br(1B) C(6) H(9A) H(9B)	3	108	109	108,8	0,990	1,962	4	20	sp3	

Tabla 5.2

Flag label	Connected to	Ángulos				Bonds			
		Nra	min	max	Aver	min	max	nrb	tnr
H(1)	- C(1)	0	0	0	0,0	0,950	0,950	1	5
H(2)	- C(2)	0	0	0	0,0	0,950	0,950	1	1
H(5A)	- C(5)	0	0	0	0,0	0,990	0,990	1	3
H(5B)	- C(5)	0	0	0	0,0	1,368	0,990	1	3
H(6)	- C(6)	0	0	0	0,0	1,000	1,000	1	4
H(7A)	- C(7)	0	0	0	0,0	0,990	0,990	1	2
H(7B)	- C(7)	0	0	0	0,0	0,990	0,990	1	2

## Crystal data and structure refinement for compound (-)-7:

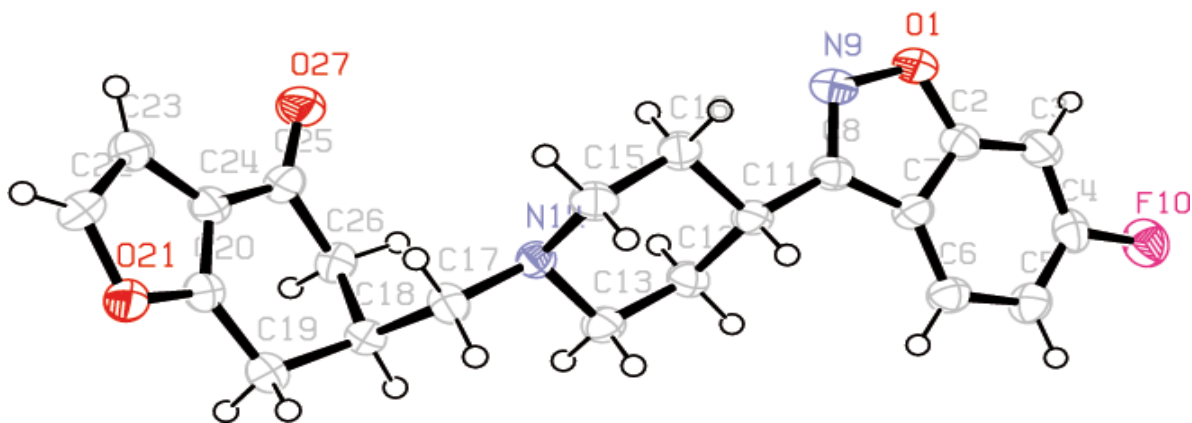
Identification code	(-)-7
Empirical formula	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> BrO <sub>2</sub>
Formula weight	229,07
Calculated Analysis (%)	C(47,2); H(6,0); Br(34,9); O (14,0)
Crystal colour	colourless
Crystal description	prism
Cell setting	Orthorhombic
Temperature	100 (2) K
Wavelength	0,71073 Å
Space group	P212121
Unit cell dimensions	a = 7,0663(8) Å α = 90° b = 10,6344(12) Å β = 90°(2) c = 11,4727(14) Å γ = 90°
Volume	862,13 (17) Å <sup>3</sup>
Formula-Z	4
Space group-Z	4 => Z' = 4 / 4 = 1.000
Density (calculated)	1,765(3) g /cm <sup>3</sup> [= Mg /m <sup>3</sup> ]
Absorption coefficient	47,20 cm <sup>-1</sup> = 4720 mm <sup>-1</sup>
F(000)	456,0 [455,09]
Crystal size	0,27 x 0,23 x 0,33 mm <sup>3</sup>
Measurement device	BRUKER APPEX-II CCD
Measurement method	ω and φ scans
Theta range for data collection	2,6 to 29,1°

---

Index ranges	$-9 \leq h \leq 9, 0 \leq k \leq 14, 0 \leq l \leq 15$
Reflections collected	8389
Independent reflections	2131 [R (int) = 0,046]
Completeness to theta	56,55°
Absorption process details	BRUKER SADABS (Bruker, 1996)
Computing structure solution	SIR97 (Giacovazzo et al, 1997)
Structure refinement	SHELXS-97 (Sheldrick, 1997)
Computing molecular graphics	Ortep-3 for Windows (Farrugia, 1997)
Max. and min. transmission	0,337 and 0.259
Refinement method	WinGX version routine-INITIALISE
Data / restraints / parameters	2131/ 0 / 114
Goodness-of-fit on F2	1.070
Final R indices [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0,0409; wR2 = 0,0746
R indices (all data)	R1 = 0,0324; wR2 = 0.0715
Absolute structure parameter	-0,001(12) Flack H D (1983)
Largest diff. peak and hole	0,001 and 0,000 e.Å <sup>-3</sup>

**5.2.- (S)-(+)-6-[(4-(6-FLUOROBENZO[d]ISOXAZOL-3-IL)PIPERIDIN-1-IL)METIL]-6,7-DIHI-DROBENZO[b]FURAN-4(5H)-ONA; (S)-(+)-18, (+)-QF1004B.**

Los resultados obtenidos del estudio por difracción de rayos X realizados al compuesto (+)-18, determinó que la configuración absoluta del carbono (C(18)) es “S”. Por tanto, se pudo corroborar que los derivados enantioméricamente puros provenientes de la ruta del benzofurano como es el caso de esta amina final, (+)-6-[(4-(6-fluorobenzod]isoxazolil-3-il)piperidin-1-il)metil]-6,7-dihidrobenzofuran-4(5H)-ona (+)-18 dextrógira se le designa con esta configuración.



**FIGURA 5.5.** Diagrama ORTEP de una de las moléculas de la amina (+)-18

Este estudio también nos permitió conocer los ángulos de torsión de la molécula, como se puede observar en el siguiente apartado. El diagrama ORTEP (**figura 5.5**) muestra la numeración empleada para los átomos:

**Torsion angles (degrees) for (+)-18.**

N(9) - O(1) - C(2) - C(3)	-178,46 (0,45)	N(14) - C(15) - C(16) - C(11)	-58,85 (0,51)
N(9) - O(1) - C(2) - C(7)	0,36 (0,50)	C(8) - C(11) - C(16) - C(15)	179,20 (0,39)
O(1) - C(2) - C(3) - C(4)	178,34 (0,45)	C(12) - C(11) - C(16) - C(15)	55,16 (0,49)
C(7) - C(2) - C(3) - C(4)	-0,31 (0,75)	C(13) - N(14) - C(17) - C(18)	-76,44 (0,48)
C(2) - C(3) - C(4) - F(10)	178,92 (0,40)	C(15) - N(14) - C(17) - C(18)	160,20 (0,38)
C(2) - C(3) - C(4) - C(5)	-0,11 (0,76)	N(14) - C(17) - C(18) - C(26)	-50,49 (0,52)

F(10) - C(4) - C(5)- C(6)	-178,70 (0,42)	N14 - C(17) - C(18) - C(19)	-173,09 (0,37)
C(3) - C(4) - C(5) - C(6)	0,34 (0,79)	C(17) - C(18) - C(19) - C(20)	78,23 (0,47)
C(4) - C(5) - C(6) - C(7)	-0,16 (0,73)	C(26) - C(18) - C(19) - C(20)	-44,64 (0,52)
O(1) - C(2) - C(7) - C(6)	-178,36 (0,42)	C(18) - C(19) - C(20) - C(24)	18,21 (0,69)
C(3) - C(2) - C(7) - C(6)	0,47 (0,77)	C(18) - C(19) - C(20)- O(21)	-160,76 (0,42)
O(1) - C(2) - C(7) - C(8)	0,58 (0,52)	C(24) - C(20) - O(21) - C(22)	-0,40 (0,52)
C(3) - C(2) - C(7) - C(8)	179,41 (0,47)	C(19) - C(20) - O(21) - C(22)	178,73 (0,41)
C(5) - C(6) - C(7) - C(2)	-0,21 (0,72)	C(20)- O(21) - C(22) - C(23)	0,15 (0,53)
C(5) - C(6) - C(7) - C(8)	-178,72 (0,49)	O(21) - C(22) - C(23) - C(24)	0,13 (0,55)
C(2) - C(7) - C(8) - N(9)	-1,42 (0,54)	O(21) - C(20) - C(24) - C(25)	178,76 (0,41)
C(6) - C(7) - C(8) - N(9)	177,23 (0,53)	C(19) - C(20) - C(24) - C(25)	-0,28 (0,77)
C(2) - C(7) - C(8) - C(11)	179,82 (0,45)	O(21) - C(20) - C(24) - C(23)	0,48 (0,53)
C(6) - C(7) - C(8) - C(11)	-1,53 (0,89)	C(19) - C(20) - C(24) - C(23)	-178,55 (0,47)
C(7) - C(8) - N(9) - O(1)	1,65 (0,51)	C(22) - C(23) - C(24) - C(20)	-0,37 (0,54)
C(3) - C(4) - C(5) - C(6)	0,34 (0,79)	C(22) - C(23) - C(24) - C(25)	-178,33 (0,51)
N(9) - C(8) - C(11) - C(12)	119,52 (0,47)	C(20) - C(24) - C(25) - O(27)	-170,94 (0,47)
C(7) - C(8) - C(11) - C(16)	175,96 (0,44)	C(23) - C(24) - C(25) - O(27)	6,79 (0,83)
N(9) - C(8) - C(11) - C(16)	-2,70 (0,61)	C(20) - C(24) - C(25) - C(26)	10,65 (0,64)
C(2) - O(1) - N(9) - C(8)	-125 (0,48)	C(23) - C(24) - C(25) - C(26)	-171,61 (0,47)
C(11) - C(8) - N(9) - O(1)	-79,47 (0,37)	O(27) - C(25) - C(26) - C(18)	142,15 (0,45)
C(7) - C(8) - C(11) - C(12)	-61,82 (0,60)	C(24) - C(25) - C(26) - C(18)	-39,43 (0,55)
C(8) - C(11) - C(12) - C(13)	-178,89 (0,38)	N(14) - C(15) - C(16) - C(11)	-58,85 (0,51)
C(16) - C(11) - C(12) -C(13)	-54,20 (0,51)	C(8) - C(11) - C(16) - C(15)	179,20 (0,39)
C(11) - C(12) - C(13) - N(14)	56,54 (0,51)	C(12) - C(11) - C(16) - C(15)	55,16 (0,49)
C(12) - C(13) - N(14) - C(15)	-58,49 (0,50)	C(13) - N(14) - C(17) - C(18)	-76,44 (0,48)
C(12) - C(13) - N(14) - C(17)	178,91 (0,38)	C(15) - N(14) - C(17) - C(18)	160,20 (0,38)
C(13) - N(14) - C(15) - C(16)	59,70 (0,50)	C(17) - C(18) - C(26) - C(25)	-64,02 (0,49)
C(17) -N(14) - C(15) - C(16)	-176,24(0,37)	C(19) - C(18) - C(26) - C(25)	57,88 (0,50)

El empaquetamiento cristalino viene determinado por los enlaces de hidrógeno débiles de tipo C-H...O, que dan lugar a una red tridimensional de interacciones entre moléculas. Las más importantes basádonos en un criterio geométrico se encuentran resumidas en la siguientes tablas:

**Bond Lengths (Å) for compound (+)-18**

F(10) - C(4)	1,362(6)	C(11) - C(12)	1,538(6)	C(12) - H(12B)	0,990
O(1) - N(9)	1,436(6)	C(11) - C(16)	1,525(6)	C(13) - H(13A)	0,990
O(1) - C(2)	1,376(6)	C(12) - C(13)	1,523(6)	C(13) - H(13B)	0,990
O(21) - C(20)	1,364(5)	C(15) - C(16)	1,523(7)	C(15) - H(15A)	0,990
O(21) - C(22)	1,396(6)	C(17) - C(18)	1,540(6)	C(15) - H(15B)	0,990
O(27) - C(25)	1,244(6)	C(18) - C(19)	1,553(6)	C(16) - H(16A)	0,990
N(9) - C(8)	1,308(6)	C(18) - C(26)	1,547(6)	C(16) - H(16B)	0,990
N(14) - C(13)	1,454(6)	C(19) - C(20)	1,482(6)	C(17) - H(17A)	0,990
N(14) - C(15)	1,459(6)	C(20) - C(24)	1,352(6)	C(17) - H(17B)	0,990
N(14) - C(17)	1,465(6)	C(22) - C(23)	1,358(7)	C(18) - H(18)	1,000
C(2) - C(3)	1,384(7)	C(23) > C(24)	1,450(6)	C(19) - H(19A)	0,990
C(2) - C(7)	1,390(6)	C(24) > C(25)	1,447(6)	C(19) - H(19B)	0,990
C(3) - C(4)	1,373(7)	C(25) - C(26)	1,511(6)	C(22) - H(22)	0,950
C(4) - C(5)	1,388(7)	C(3) - H(3)	0,950	C(23) - H(23)	0,950
C(5) - C(6)	1,389(7)	C(5) - H(5)	0,950	C(26) - H(26A)	0,990
C(6) - C(7)	1,396(7)	C(6) - H(6)	0,950	C(26) - H(26B)	0,990
C(7) > C(8)	1,443(6)	C(11) - H(11)	1,000		
C(8) - C(11)	1,492(6)	C(12) -H(12A)	0,990		

**Bond/Valence Angles (Degrees; °) for compounds (+)-18**

N(9)- O(1)- C(2)	107.3(3)	N(14)- C(13)- C(12)	111.5(4)
C(20)- O(21)- C(22)	105.8(3)	N(14)- C(15)- C(16)	111.3(4)
O(1)- N(9)- C(8)	107.5(3)	C(11)- C(16)- C(15))	110.5(4)
C(13)- N(14)- C(15)	110.8(4)	N(14)- C(17)- C(18)	112.9(3)
C(13)- N(14)- C(17)	112.0(4)	C(17)- C(18)- C(19)	109.5(4)
C(15)- N(14)- C(17)	109.5(4)	C(17)- C(18)- C(26)	111.1(4)
O(1)- C(2)- C(3)	125.5(4)	C(19)- C(18)- C(26)	110.7(4)
O(1)- C(2)- C(7)	109.6(4)	C(18)- C(19)- C(20)	108.0(4)
C(3)- C(2)- C(7)	124.9(4)	O(21)- C(20)- C(19)	119.8(4)
C(2)- C(3)- C(4)	113.2(5)	O(21)- C(20)- C(24)	111.5(4)
F(10)- C(4)- C(3)	117.7(5)	C(19)- C(20)- C(24)	128.8(4)
F(10)- C(4)- C(5)	116.7(4)	O(21)- C(22)- C(23)	110.5(4)
C(3)- C(4)- C(5)	125.6(5)	C(22)- C(23)- C(24)	105.8(4)
C(4)- C(5)- C(6)	119.0(5)	C(20)- C(24)- C(23)	106.4(4)
C(5)- C(6)- C(7)	118.3(5)	C(20)- C(24)- C(25)	120.4(4)
C(2)- C(7)- C(6)	119.1(4)	C(23)- C(24)- C(25)	133.1(4)
C(2)- C(7)- C(8)	104.5(4)	O(27)- C(25)- C(24)	123.2(4)
C(6)- C(7)- C(8)	136.4(4)	O(27)- C(25)- C(26)	122.1(4)
N(9)- C(8)- C(7)	111.1(4)	C(24)- C(25)- C(26)	114.6(4)
N(9)- C(8)- C(11)	120.3(4)	C(18)- C(26)- C(25)	112.8(3)
C(7)- C(8)- C(11)	128.6(4)	C(2)- C(3) - H(3)	123
C(8)- C(11)- C(12)	111.7(3)	C(4)- C(3) - H(3)	123
C(8)- C(11)- C(16)	112.8(4)	C(4)- C(5) - H(5)	121
C(12)- C(11)- C(16)	108.4(3)	C(6)- C(5) - H(5)	120
C(11)- C(12)- C(13)	111.1(3)	C(5)- C(6) - H(6)	121
C(7)- C(6)- H(6)	121	H(12A)-C(12)H(12B)	108
C(8)- C(11)- H(11)	108	N(14)- C(13)-H(13A)	109

C(12)- C(11)- H(11)	108	N(14)- C(13)-H(13B)	109
C(16)- C(11)- H(11)	108	C(12)- C(13)-H(13A)	109
C(11)- C(12)-H(12A)	109	C(12)- C(13)-H(13B)	109
C(11)- C(12)-H(12B)	109	H(13A)-C(13)-H(13B)	108
C(13)- C(12)-H(12A)	109	N(14)- C(15)- H(15A)	109
C(13)- C(12)-H(12B)	109	N(14)- C(15)- H(15B)	109
C(16)- C(15) - H(15A)	109	C(15)- C(16)- H(16A)	110
C(16)- C(15) - H(15B)	109	C(15) - C(16)- H(16B)	109
H(15A)- C(15)- H(15B)	108	H(16A)- C(16)- H(16B)	108
C(11)- C(16)- H(16A)	110	N(14)- C(17)- H(17A)	109
C(11)- C(16)- H(16B)	110		

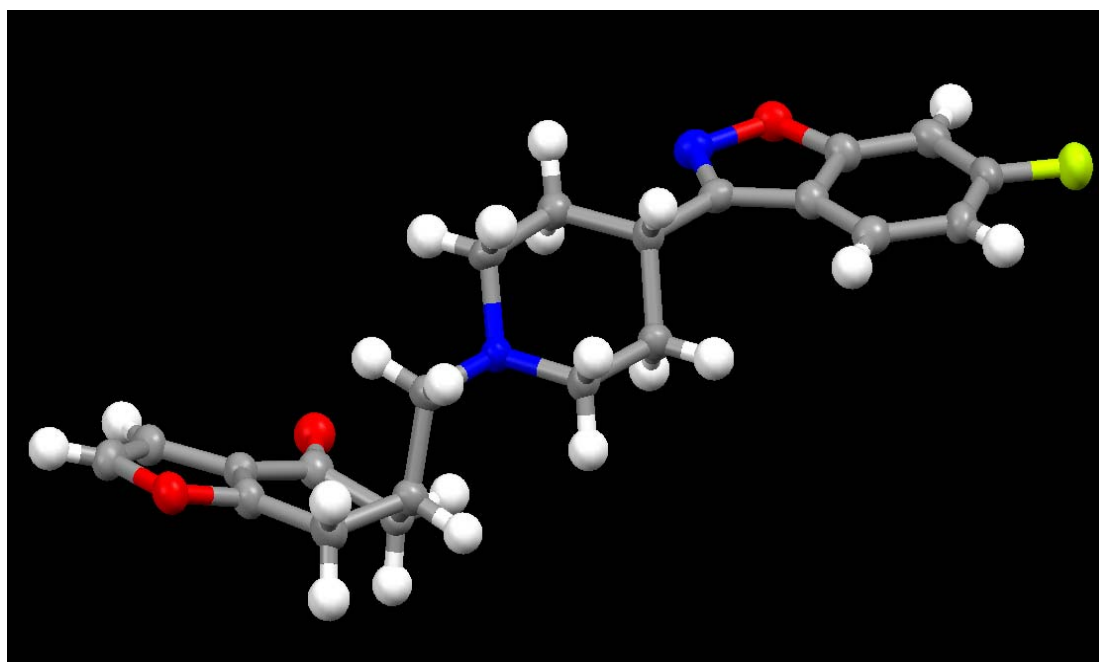
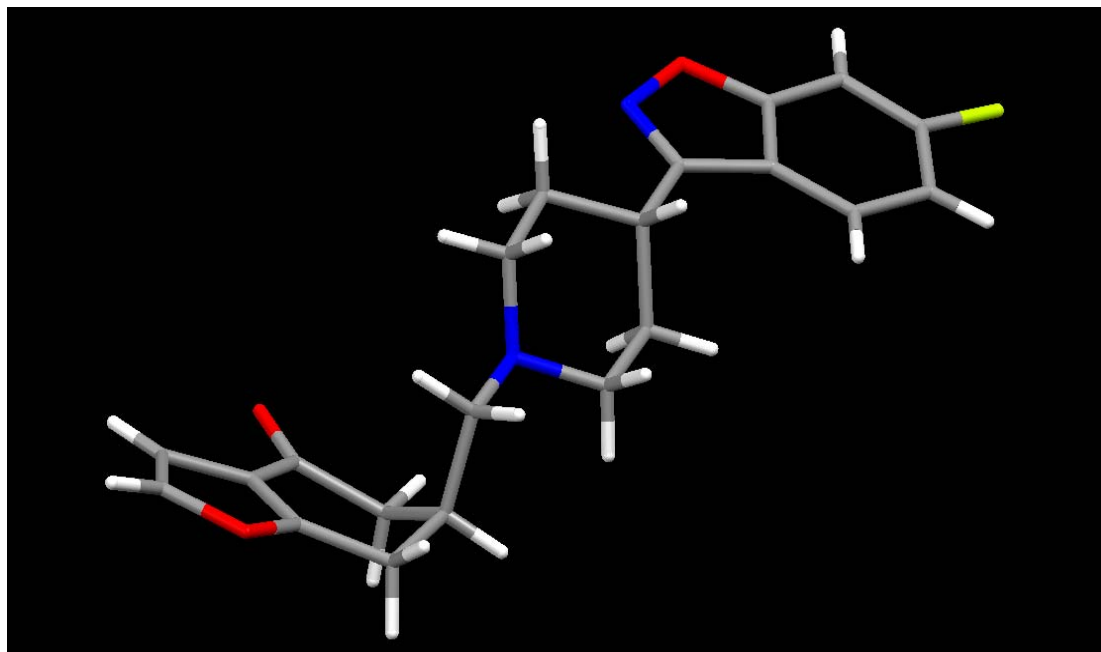
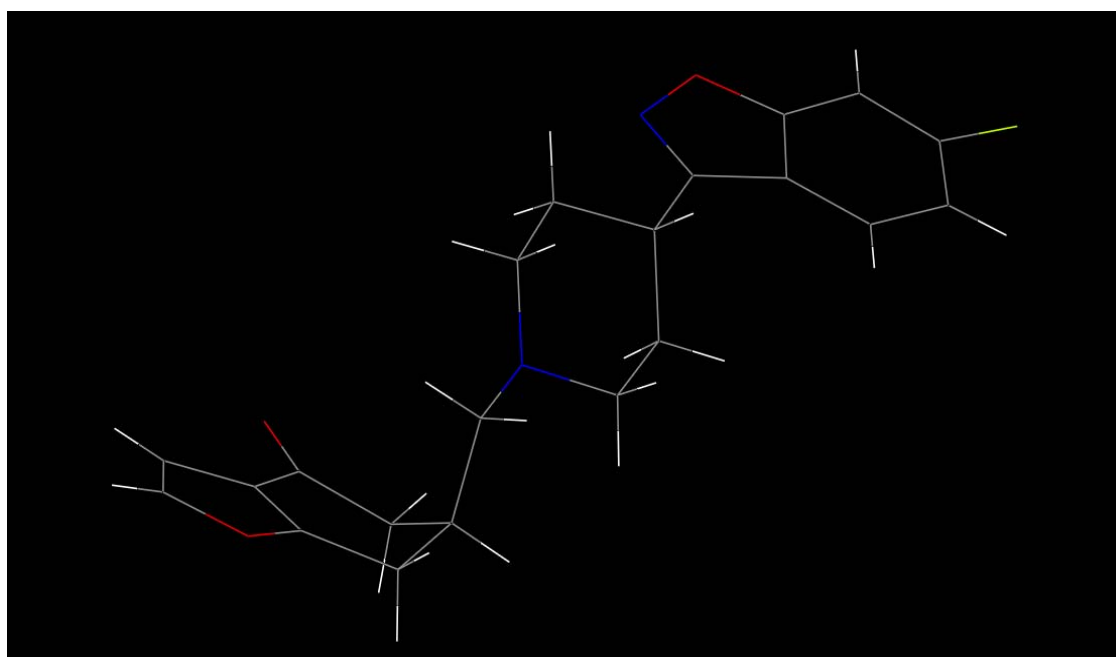


Figura 5.6





**Figura 5.7**



**Figura 5.8**

## Symmetry Operation(s)

- (1) X, Y, Z
- (2)  $1/2 - X, -Y, 1/2 + Z$
- (3)  $1/2 + X, 1/2 - Y, -Z$
- (4)  $-X, 1/2 + Y, 1/2 - Z$

Analysis of bond distance and angle values - Identification of chiral center(s) and their (*R/S*)-configuration (Cahn-Ingold-Prelog), como se muestra en las tablas 5.3 y 5.4.

Tabla 5.3

Flag label	Connected to	Angles				Bonds					
		Nra	min	max	Aver	min	max	nrb	tnr	Hyb	RS
F(10)	- C(4)	0	0	0	0,0	1,362	1,362	1	50	-	-
O(1)	- N(9) C(2)	1	107	107	107,3	1,376	1,436	2	49	sp3	
O(21)	- C(20) C(22)	1	106	106	105,8	1,364	1,396	2	46	sp3	
O(27)	- C(25)	0	0	0	0,0	1,244	1,244	1	48	sp2	
N(9)	- O(1) C(8)	1	107	107	107,5	1,308	1,436	2	45	-	
N(14)	- C(13) C(15) C(17)	3	110	112	110,8	1,454	1,465	3	44	sp3	
C(2)	- O(1) C(3) C(7)	3	110	126	120,0	1,376	1,390	3	42	sp2	
C(3)	- C(2) C(4) H(3)	3	113	123	120,0	0,950	1,384	3	34	sp2	
C(4)	- F(10) C(3) C(5)	3	117	126	120,0	1,362	1,388	3	43	sp2	
C(5)	- C(4) C(6) H(5)	3	119	121	120,0	0,950	1,389	3	33	sp2	
C(6)	- C(5) C(7) H(6)	3	118	121	120,0	0,950	1,396	3	18	sp2	
C(7)	- C(2) C(6) C(8)	3	105	136	120,0	1,390	1,443	3	31	sp2	
C(8)	- N(9) C(7)C(11)	3	111	129	120,0	1,308	1,492	3	37	sp2	
C(11)	- C(8) C(12) C(16) H(11)	6	108	113	109,4	1,001	1,538	4	23	sp3	
C(12)	- C(11) C(13) H(12A) H(12B)	6	108	111	109,5	0,990	1,538	4	21	sp3	
C(13)	- N(14) C(12) H(13A) H(13B)	6	108	112	109,5	0,990	1,523	4	35	sp3	
C(15)	- N(14) C(16) H(15A) H(15B)	6	108	111	109,5	0,990	1,523	4	35	sp3	
C(16)	- C(11) C(15) H(16A)H(16B)	6	108	111	109,5	0,990	1,525	4	21	sp3	
C(17)	- N(14) C(18) H(17A) H(17B)	6	108	113	109,5	0,990	1,540	4	36	sp3	<b>S</b>
C(18)	- C(17) C(19) C(26) H(18)	6	108	111	109,5	1,000	1,553	4	20	sp3	
C(19)	- C(18) C(20) H(19A) H(19B)	6	108	110	109,5	0,990	1,553	4	27	sp3	
C(20)	- O(21) C(19) C(24)	3	111	129	120,0	1,352	1,482	3	39	sp2	
C(22)	- O(21) C(23) H(22)	3	111	125	120,0	0,950	1,396	3	38	sp3	
C(23)	- C(22) C(24) H(23)	3	106	127	120,0	0,949	1,450	3	25	sp3	
C(24)	- C(20) C(23) C(25)	3	106	133	120,0	1,352	1,450	3	29	sp2	
C(25)	- O(27) C(24) C(26)	3	115	123	120,0	1,244	1,511	3	41	sp2	
C(26)	- C(18) C(25) H(26A) H(26B)	6	108	113	109,5	0,990	1,547	4	28	sp3	

Tabla 5.4

Flag label	Connected to	Angles			Bonds				
		Nra	min	max	Aver	min	max	nrb	tnr
H(3)	- C(3)	0	0	0	0,0	0,950	0,950	1	9
H(5)	- C(5)	0	0	0	0,0	0,950	0,950	1	8
H(6)	- C(6)	0	0	0	0,0	0,950	0,950	1	1
H(11)	- C(11)	0	0	0	0,0	1,001	1,001	1	4
H(12A)	- C(12)	0	0	0	0,0	0,991	0,991	1	2
H(12B)	- C(12)	0	0	0	0,0	0,990	0,990	1	2
H(13A)	- C(13)	0	0	0	0,0	0,990	0,990	1	11
H(13B)	- C(13)	0	0	0	0,0	0,990	0,990	1	11
H(15A)	- C(15)	0	0	0	0,0	0,991	0,991	1	11
H(15B)	- C(15)	0	0	0	0,0	0,990	0,990	1	11
H(16A)	- C(16)	0	0	0	0,0	0,990	0,990	1	2
H(16B)	- C(16)	0	0	0	0,0	0,991	0,991	1	2
H(17A)	- C(17)	0	0	0	0,0	0,990	0,990	1	10
H(17B)	- C(17)	0	0	0	0,0	0,991	0,991	1	10
H(18)	- C(18)	0	0	0	0,0	1,000	1,000	1	3
H(19A)	- C(19)	0	0	0	0,0	0,990	0,990	1	6
H(19B)	- C(19)	0	0	0	0,0	0,991	0,991	1	6
H(22)	- C(22)	0	0	0	0,0	0,950	0,950	1	12
H(23)	- C(23)	0	0	0	0,0	0,949	0,949	1	5
H(26A)	- C(26)	0	0	0	0,0	0,990	0,990	1	7
H(26B)	- C(26)	0	0	0	0,0	0,990	0,990	1	7

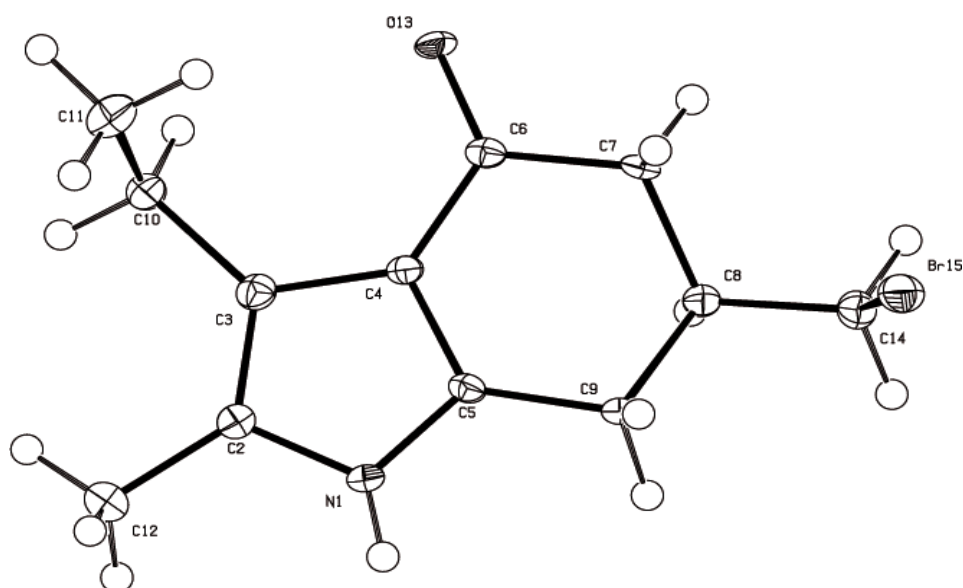
## Crystal data and structure refinement for compound [(+)-18, (+)-QF1004B]:

Identification code	<b>(+)-18</b>
Empirical formula	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
Formula weight	368,40
Calculated Analysis (%)	C(68,5); H(5,7); F(5,2); N(7,6); O (13,0)
Crystal colour	yellow
Crystal description	needle
Cell setting	Orthorhombic
Temperature	100(2) K
Wavelength	0,71073 Å
Space group	P212121
Unit cell dimensions	a = 6,467(13) Å $\alpha = 90^\circ$ b = 13,099 (3) Å $\beta = 90^\circ$ c = 20,877(4) Å $\gamma = 90^\circ$
Volume	1768,6 (6) Å <sup>3</sup>
Formula-Z	4
Space group-Z	4 => Z' = 4 / 4 = 1.000
Density (calculated)	1,3836 (5) g /cm <sup>3</sup> [= Mg /m <sup>3</sup> ]
Absorption coefficient	1,00 cm <sup>-1</sup> = 0,100 mm <sup>-1</sup>
F(000)	776,0 [776,40]
Crystal size	0,51 x 0,05 x 0,05 mm <sup>3</sup>
Measurement device	Smart-CCD-1000 BRUKER diffractometr
Measurement method	$\omega$ scans
Theta range for data collection	2,49 to 26,13°

Index ranges	$-9 \leq h \leq 9, 0 \leq k \leq 10, 0 \leq l \leq 24$
Reflections collected	3624
Independent reflections	2132 [R (int) = 0,1020]
Completeness to theta	26,42°
Absorption process details	SADABS (Bruker, 1996)
Computing structure solution	SHELXL-86 (Sheldrick, 1986)
Computing_molecular_graphics	Ortep-3 for Windows (Farrugia, 1997)
Max. and min. transmission	0,9950 and 0,9507
Refinement method	Crystal structure refinement -wingx-version
Data / restraints / parameters	3624 / 0 / 246
Goodness-of-fit on F2	0,971
Final R indices [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0,0797; wR2 = 0,2163
R indices (all data)	R1 = 0,0797; wR2 = 0,1845
Absolute structure parameter	-0,001(8) Flack H D (1983)
Largest diff. peak and hole	0,491 and -0,451 e.Å <sup>-3</sup>

### 5.3.- (S)-(+)-3-ETIL-6-(BROMOMETIL)-2-METIL-6,7-DIHIDROINDOL-4(5H)-ONAS, (S)-(+)-23.

Los resultados obtenidos del estudio por difracción de rayos X realizados al compuesto (+)-23, determinó que la configuración absoluta del carbono (C(8)) es “S” por tanto los derivados provenientes de la ruta de los pirroles enantioméricamente puros y de signo positivo de rotación óptica se les designa con esta configuración.



**Figura 5.9.** Diagrama ORTEP del compuesto (+)-23

Este estudio también nos permitió conocer los ángulos de torsión de la molécula, como se puede observar el diagrama ORTEP (**figura 5.9**) muestra la numeración empleada para los átomos:

#### Torsion angles (degrees) for (+)-23.

C(5) - N(1) - C(2) - C(3)	0.18 (0.28)	C(5) - C(4) - C(6) - O(13)	-179.73 (0.22)
C(5)-N(1) -C(2) -C(12)	-179.57 (0.21)	C(3) - C(4) - C(6) - O(13)	-3.18 (0.36)
N(1) - C(2) - C(3) - C(4)	-0.52 (0.26)	C(5) - C(4) - C(6) - C(7)	-2.71 (0.28)
C(12) - C(2) - C(3) - C(4)	179.19 (0.24)	C(3) - C(4) - C(6) - C(7)	173.84 (0.21)

N(1)- C(2)- C(3)- C(10)	-176.11 (0.21)	O(13) - C(6) - C(7) - C(8)	-153.02 (0.20)
C(12) - C(2) - C(3) - C(10)	3.60 (0.44)	C(2) - C(3) - C(10) - C(11)	96.96 (0.29)
C(2) - C(3) - C(4) - C(5)	0.68 (0.25)	C(6) - C(7) - C(8) - C(14)	178.26 (0.17)
C(10) - C(3) - C(4) - C(5)	176.28 (0.22)	C(6) - C(7) - C(8) - C(9)	-53.60 (0.23)
C(2) - C(3) - C(4) - C(6)	-176.23 (0.22)	N(1) - C(5)- C(9)- C(8)	160.74 (0.21)
C(10) - C(3) - C(4) - C(6)	-0.63 (0.37)	C(4) - C(5) - C(9)- C(8)	-22.30 (0.30)
C(2) - N(1) - C(5) - C(4)	0.26 (0.26)	C(4) - C(6) - C(7) - C(8)	29.85 (0.27)
C(2) - N(1) - C(5) - C(9)	177.68 (0.20)	C(14)- C(8)- C(9) - C(5)	175.52 (0.17)
C(6) - C(4) - C(5) - N(1)	176.71 (0.19)	C(7) - C(8)- C(9) - C(5)	47.17 (0.22)
C(3) - C(4) - C(5) - N(1)	-0.57 (0.24)	C(4) - C(3) - C(10) - C(11)	-77.76 (0.29)
C(6) - C(4) - C(5) - C(9)	-0.70 (0.32)	C(9)- C(8) - C(14) - Br15	-63.23 (0.23)
C(3) - C(4) - C(5) - C(9)	-177.98 (0.20)	C(7) - C(8) - C(14) - Br15	64.52 (0.23)

El empaquetamiento cristalino viene determinado por los enlaces de hidrógeno débiles de tipo C-H...O, que dan lugar a una red tridimensional de interacciones entre moléculas. Las más importantes basándonos en un criterio geométrico se encuentran resumidas en la siguientes tablas

#### Bond Lengths (Å) for (+)-23

C(5)- N(1)- C(2)- C(3)	0,18 (0,28)	C(5)- C(4)- C(6)- O(13)	-179,73 (0,22)
C(5)- N(1)- C(2)- C(12)	-179,57 (0,21)	C(3)- C(4)- C(6)- O(13)	-3,18 (0,36)
N(1)- C(2)- C(3)- C(4)	-0,52 (0,26)	C(5)- C(4)- C(6)- C(7)	-2,71 (0,28)
C(12)- C(2)- C(3)- C(4)	179,19 (0,24)	C(3)- C(4)- C(6)- C(7)	173,84 (0,21)
N(1)- C(2)- C(3)- C(10)	-176,11 (0,21)	O(13)- C(6)- C(7)- C(8)	-153,02 (0,20)
C(12)- C(2)- C(3)- C(10)	3,60 (0,44)	C(4)- C(6)- C(7)- C(8)	29,85 (0,27)

C(2)- C(3)- C(4)- C(5)	0,68 (0,25)	C(6)- C(7)- C(8)- C(14)	178,26 (0,17)
C(10)- C(3)- C(4)- C(5)	176,28 (0,22)	C(6)- C(7)- C(8)- C(9)	-53,60 (0,23)
C(2)- C(3)- C(4)- C(6)-	176,23 (0,22)	N(1)- C(5)- C(9)- C(8)	160,74 (0,21)
C(10)- C(3)- C(4)- C(6)	-0,63 (0,37)	C(4)- C(5)- C(9)- C(8)	-22,30 (0,30)
C(2)- N(1)- C(5)- C(4)	0,26 (0,26)	C(14)- C(8)- C(9)- C(5)	175,52 (0,17)
C(2)- N(1)- C(5)- C(9)	177,68 (0,20)	C(7)- C(8)- C(9)- C(5)	47,17 (0,22)
C(6)- C(4)- C(5)- N(1)	176,71 (0,19)	C(2)- C(3)- C(10)- C(11)	96,96 (0,29)
C(3)- C(4)- C(5)- N(1)	-0,57 (0,24)	C(4)- C(3)- C(10)- C(11)	-77,76 (0,29)
C(6)- C(4)- C(5)- C(9)	-0,70 (0,32)	C(9)- C(8)- C(14)- Br(15)	-63,23 (0,23)
C(3)- C(4)- C(5)- C(9)	-177,98 (0,20)	C(7)- C(8)- C(14)- Br(15)	64,52 (0,23)

**Bond angles (degrees) for (+)-23**

C(2)- N(1)- C(5)	110.2(2)	C(9)- C(8)- C(14)	112.5(2)
C(2)- N(1)- H(1)	127.6(16)	C(5)- C(9)- C(8)	108.7(2)
C(5)- N(1)- H(1)	122.2(16)	C(5)- C(9)- H(9A)	109.9(2)
N(1)- C(2)- C(3)	108.2(2)	C(5)- C(9)- H(9B)	109.9(3)
N(1)- C(2)- C(12)	120.3(3)	C(8)- C(9)- H(9A)	110.0(3)
C(3)- C(2)- C(12)	131.5(3)	C(8)- C(9)- H(9B)	109.9(2)
C(2)- C(3)- C(4)	106.2(2)	H(9A)- C(9)- H(9B)	108.3(3)
C(2)- C(3)- C(10)	126.9(3)	C(3)- C(10)- H(10A)	109.0(2)
C(4)- C(3)- C(10)	126.8(3)	C(3)- C(10)- H(10B)	109.0(3)
C(3)- C(4)- C(5)	107.6(2)	C(3)- C(10)- C(11)	113.0(2)
C(3)- C(4)- C(6)	131.3(2)	H(10A)- C(10)- H(10B)	107.8(3)



---

C(5)- C(4)- C(6)	121.1(2)	H(10A)- C(10)- C(11)	109.0(3)
N(1)- C(5)- C(4)	107.8(2)	H(10B)- C(10)- C(11)	109.0(3)
N(1)- C(5)- C(9)	125.9(2)	C(10)- C(11)- H(11A)	109.5(3)
C(4)- C(5)- C(9)	126.2(2)	C(10)- C(11)- H(11B)	109.5(3)
C(4)- C(6)- C(7)	115.8(2)	C(10)- C(11)- H(11C)	109.5(3)
C(4)- C(6)- O(13)	123.9(2)	H(11A)-C(11)-H(11B)	109.5(3)
C(7)- C(6)- O(13)	120.3(2)	H(11A)-C(11)-H(11C)	109.5(3)
C(6)- C(7)- H(7A)	108.7(3)	H(11B)-C(11)-H(11C)	109.5(3)
C(6)- C(7)- H(7B)	108.6(2)	C(2)-C(12)-H(12A)	109.5(3)
C(6)- C(7)- C(8)	114.4(2)	C(2)-C(12)-H(12B)	109.5(3)
H(7A)- C(7)- H(7B)	107.6(2)	C(2)-C(12)-H(12C)	109.5(3)
H(7A)- C(7)- C(8)	108.7(2)	H(12A)-C(12)-H(12B)	109.5(3)
H(7B)- C(7)- C(8)	108.6(2)	H(12A)-C(12)-H(12C)	109.5(3)
C(7)-C(8)-H(8)	106.3(2)	H(12B)-C(12)-H(12C)	109.5(3)
C(7)-C(8)-C(9)	111.8(2)	C(8)-C(14)-H(14A)	109.1(2)
C(7)-C(8)-C(14)	112.9(2)	C(8)-C(14)-H(14B)	109.1(2)
H(8)-C(8)-C(9)	106.3(2)	H(14A)-C(14)-H(14B)	107.8(2)
H(8)-C(8)-C(14)	106.3(2)		

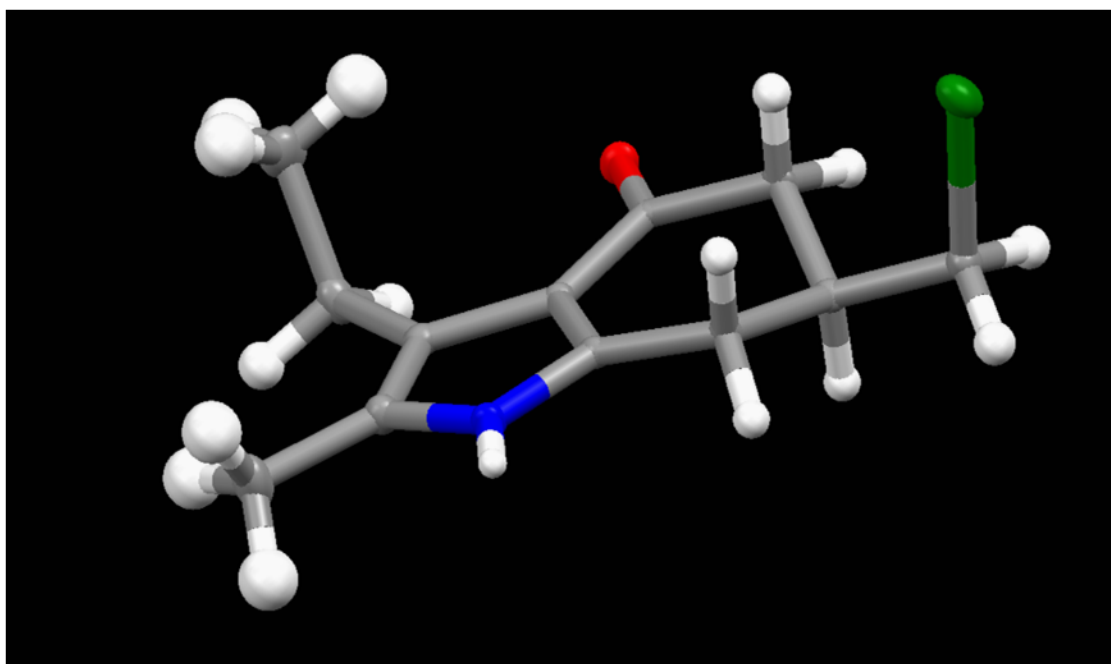


Figura 5.10

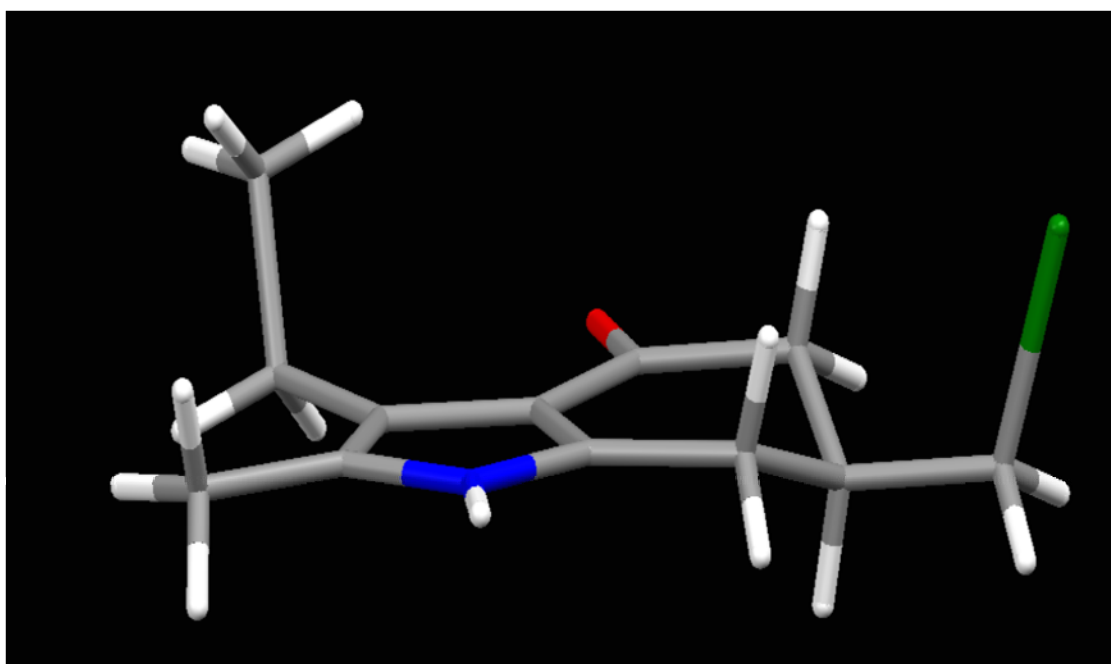


Figura 5.11

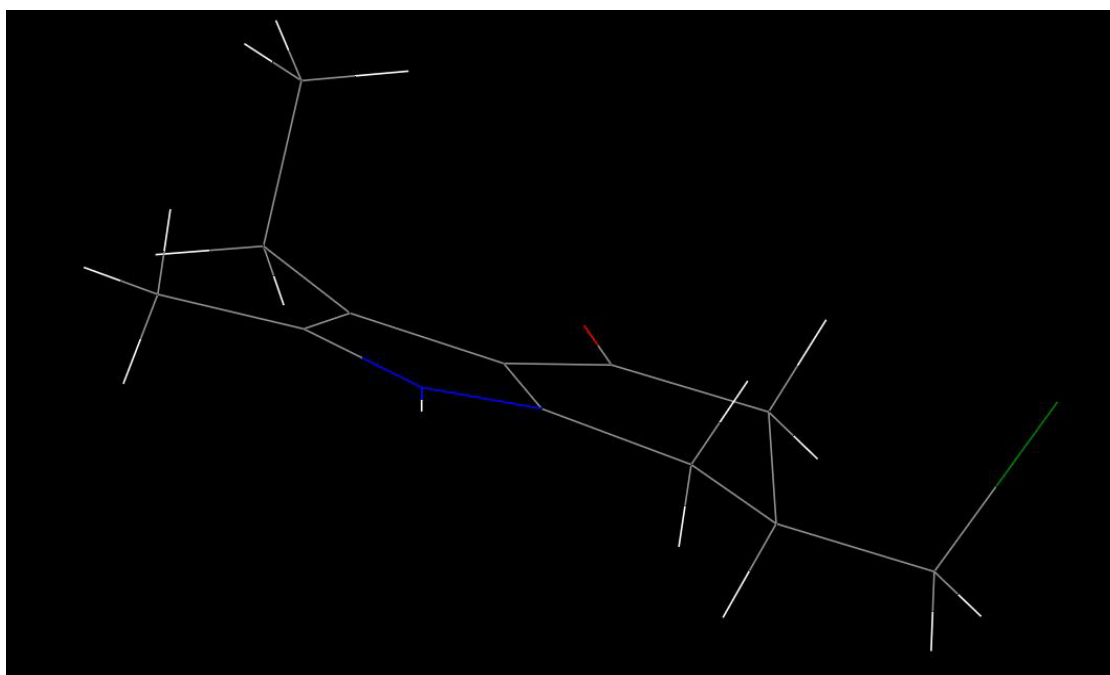


Figura 5.12

Symmetry Operation(s)

- (1) X, Y, Z
- (2)  $1/2 - X, -Y, 1/2 + Z$
- (3)  $1/2 + X, 1/2 - Y, -Z$
- (4)  $-X, 1/2 + Y, 1/2 Z$

Análisis de los valores de la distancia de enlace y sus ángulos, identificación del centro quiral y su configuración (**R/S**) (*Cahn-Ingold-Prelog*), como se muestra en las **tablas 5.5 y 5.6**.

Tabla 5.5

Flag label	Connected to	Angles				Bonds					
		Nra	min	max	Aver	min	max	nrb	tnr	Hyb	RS
Br(15)	- C(14)	0	0	0	0,0	1,964	1,964	1	29	-	-
O(13)	- C(6)	0	0	0	0,0	1,235	1,235	1	28	sp2	
N(1)	- C(2) C(5) H(1)	3	110	128	120,0	0,836	1,391	3	26	-	
C(2)	- N(1) C(3) C(12)	3	108	131	120,0	1,368	1,494	3	21	sp2	
C(3)	- C(2) C(4) C(10)	3	106	127	119,0	1,368	1,492	3	15	sp2	
C(4)	- C(3) C(5) C(6)	3	108	131	120,0	1,385	1,445	3	19	sp2	
C(5)	- N(1) C(4) C(9)	3	108	126	120,0	1,347	1,494	3	22	sp2	
C(6)	- O(13) C(4) C(7)	3	116	124	120,0	1,235	1,518	3	24	sp2	
C(7)	- C(6) C(8) H(7A) H(7B)	6	108	114	109,4	0,990	1,537	4	18	sp3	
C(8)	- C(7) C(9) C(14) H(8)	6	106	113	109,4	1,000	1,537	4	20	sp3	S
C(9)	- C(5) C(8) H(9A) H(9B)	6	108	110	109,5	0,990	1,528	4	17	sp3	
C(10)	- C(3) C(11) H(10A) H(10B)	6	108	113	109,5	0,990	1,518	4	11	sp3	
C(11)	- C(10) H(11A) H(11B) H(11C)	6	109	109	109,5	0,980	1,518	4	9	sp3	
C(12)	- C(2) H(12A) H(12B) H(12C)	6	109	109	109,5	0,980	1,494	4	14	sp3	
C(14)	- Br(15) C(8) H(14A) H(14B)	6	108	113	109,5	0,990	1,964	4	25	sp3	

Tabla 5.6

Flag label	Connected to	Angles				Bonds			
		Nra	min	max	Aver	min	max	nrb	tnr
H(1)	- N(1)	0	0	0	0,0	0,836	0,836	1	8
H(7A)	- C(7)	0	0	0	0,0	1,235	0,990	1	5
H(7B)	- C(7)	0	0	0	0,0	0,836	0,990	1	5
H(8)	- C(8)	0	0	0	0,0	1,368	1,000	1	6
H(9A)	- C(9)	0	0	0	0,0	1,368	0,990	1	4
H(9B)	- C(9)	0	0	0	0,0	1,385	0,990	1	4
H(10A)	- C(10)	0	0	0	0,0	1,347	0,990	1	2
H(10B)	- C(10)	0	0	0	0,0	1,235	0,990	1	2
H(11A)	- C(11)	0	0	0	0,0	0,990	0,980	1	1
H(11B)	- C(11)	0	0	0	0,0	1,000	0,980	1	1
H(11C)	- C(11)	0	0	0	0,0	0,990	0,980	1	1
H(12A)	- C(12)	0	0	0	0,0	0,990	0,980	1	3
H(12B)	- C(12)	0	0	0	0,0	0,980	0,980	1	3
H(12C)	- C(12)	0	0	0	0,0	0,980	0,980	1	3
H(14A)	- C(14)	0	0	0	0,0	0,990	0,990	1	7
H(14B)	- C(14)	0	0	0	0,0	0,990	0,990	1	7

Crystal data and structure refinement for compound (+)-**23**:

Identification code	(+)- <b>23</b>
Empirical formula	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> BrNO
Formula weight	270,16
Calculated Analysis (%)	C(53,3); H(6,0); Br(29,6); N(5,2); O (5,9)
Crystal colour	colourless
Crystal description	prism
Cell setting	Orthorhombic
Temperature	-173,00 K
Wavelength	0,71073 Å
Space group	P212121
Unit cell dimensions	a = 7,3989(3) Å      α = 90° b = 8,1577(4) Å      β = 90°(2) c = 19,5117(9) Å      γ = 90°
Volume	1177,69(9) Å <sup>3</sup>
Formula-Z	4
Space group-Z	4 => Z' = 4 / 4 = 1.000
Density (calculated)	1,5237(1) g /cm <sup>3</sup> [= Mg /m <sup>3</sup> ]
Absorption coefficient	34,64 cm <sup>-1</sup> = 3,464 mm <sup>-1</sup>
F(000)	552,0 [551,06]
Crystal size	0,08 x 0,27 x 0,33 mm <sup>3</sup>
Measurement device	BRUKER APPEX-II CCD

Measurement method	$\omega$ and $\varphi$ scans
Theta range for data collection	2,75 to 25,57°
Index ranges	$-9 \leq h \leq 9, 0 \leq k \leq 10, 0 \leq l \leq 24$
Reflections collected	26068
Independent reflections	2432 [R (int) = 0,0326]
Completeness to theta	26,39°
Absorption process details	SADABS (Bruker, 1996)
Computing structure solution	SHELXS-86 (Sheldrick, 1986)
Computing_molecular_graphics	Ortep-3 for Windows (Farrugia, 1997)
Max. and min. transmission	0,7690 and 0.3944
Refinement method	Crystal structure refinement - wingx version
Data / restraints / parameters	2410 / 0 / 143
Goodness-of-fit on $F^2$	1.048
Final R indices [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0,0217; wR2 = 0,0475
R indices (all data)	R1 = 0,0244; wR2 = 0.0480
Absolute structure parameter	-0,001(8) Flack H D (1983)
Largest diff. peak and hole	0,334 and -0,22 e.Å <sup>-3</sup>



**6.- FARMACOLOGÍA:  
RESULTADOS Y DISCUSIÓN**





## 6.1.- MATERIAL Y MÉTODOS

Los ensayos farmacológicos fueron realizados en el Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Santiago de Compostela bajo la dirección de la Dra. Dña. Isabel Loza García.

El material y los métodos empleados para la realización de los ensayos de unión a los receptores D<sub>2</sub> de dopamina, así como 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub> de serotonina, se encuentran recogidos en publicaciones anteriores de nuestro grupo de investigación coordinado con el del Departamento de Farmacología<sup>413</sup>.

Los estudios de fijación a los diferentes receptores se realizaron para todos los compuestos finales sintetizados. Así, para el estudio de fijación a receptores D<sub>2</sub> de dopamina, los ensayos se llevaron a cabo con receptores humanos en células de Hamster Chino (Chinese Hamster Ovary, CHO) utilizando como radioligando la [<sup>3</sup>H]-espiperona.

En el caso de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> humanos, se midieron los valores de afinidad (expresados como el  $-\log$ aritmo de su constante de inhibición, p*K*<sub>i</sub>) mediante estudios de competición de la unión del radioligando [<sup>3</sup>H]-ketanserina a membranas de células CHO transfectadas con el gen que codifica la proteína receptora humana 5-HT<sub>2A</sub>, y, para el estudio sobre los receptores 5-HT<sub>2C</sub>, se empleó como radioligando la [<sup>3</sup>H]-mesulergina, y se midieron para todas las aminas su afinidad (expresada como p*K*<sub>i</sub>) por los receptores 5-HT<sub>2C</sub> humanos transfectados en la línea celular CHO.

Todos los resultados farmacológicos fueron medias de dos o tres experimentos

---

<sup>413</sup> a) Brea, J., Rodrigo, J., Carrieri, A., Sanz, F., Cadavid, M. I., Enguix, M. J., Villazón, M., Mengod, G., Caro, Y., Masaguer, J. C., Raviña, E., Centeno, N. B., Carotti, A., Loza, M. I., *J. Med. Chem.*, **2002**, 42, 54. b) Brea, J., Castro, M., Loza, M. I., Masaguer, J. C., Raviña, E., Dezi, C., Pastor, M., Sanz, F., Cabrero-Castel, A., Galán-Rodríguez, B., Fernández-Espejo, E., Maldonado, R., Robledo, P., A., *Neuropharmacol.*, **2006**, 51, 251.

## 6.2.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la **tabla 6.3, 6.4 y 6.5** se muestran las afinidades de las distintas aminos finales racémicas y sus correspondientes enantiómeros puros en las tres series ensayadas, frente a receptores de dopamina D<sub>2</sub> y serotonina 5HT<sub>2A</sub> y 5HT<sub>2C</sub>.

La mayoría de las aminoheterocicloalcanonas racémicas como sus enantiómeros en las tres series estudiadas mostraron una afinidad similar inhibiendo la unión [<sup>3</sup>H]-espiperona sobre los receptores D<sub>2</sub> con valores de pK<sub>i</sub> comprendidos entre 6,62- 7,80 aunque con menor afinidad que el haloperidol (pK<sub>i</sub> = 9,22) y la risperidona (pK<sub>i</sub> = 8,21). Estos valores de afinidad por el receptor D<sub>2</sub> fueron ligeramente superiores al mostrado por la clozapina (pK<sub>i</sub> = 6,65) o incluso algunos ni presentaban afinidad como ocurre con los compuestos: [(±)-**24**, (±)-**QF408B**] y sus enantiómeros, el [(±)-**25**, (±)-**QF409B**], el compuestos [(±)-**35**, (±)-**QF2003B**] con sus correspondientes enantiómeros y para el compuesto [(±)-**36**, (±)-**QF2004B**] y [(+)-**36**, (+)-**QF2004B**] respectivamente.

Entre los compuestos racémicos y sus correspondiente enantiómeros para las tres series ensayadas: benzofurano, indol y carbazol; no hubo diferencia marcada entre sus afinidades (pK<sub>i</sub>) para los receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub>, discerniendo que el receptor no diferencia entre sus enantiómeros y su correspondiente racemato ya que sus valores de pK<sub>i</sub> son muy similares.

Así mismo, en la serie del furano cuyo fragmento básico de [4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)piperidin-1-il-)], tanto su racémico como sus enantiómeros presentaron el valor más alto de pK<sub>i</sub> sobre los receptores D<sub>2</sub> en las series estudiadas con [(±)-**18**, (±)-**QF1004B**] (pK<sub>i</sub>=7,79), [**18**(-), (-)-**QF1004B**] (pK<sub>i</sub>=7,80) y [(+)-**18**, (+)-**QF1004B**] con pK<sub>i</sub> = 7,38 respectivamente, mostrando una ligera diferencia con el otro fragmento básico de [4-(4-fluorobenzoil)piperidin-1-il-)], para esta misma serie del furano [(±)-**17**, (±)-**QF1003B**] (pK<sub>i</sub> = 6,90), [(-)-**17**, (-)-**QF-1003B**] (pK<sub>i</sub> = 7,22) y [(+)-**17**, (+)-**QF1003B**] (pK<sub>i</sub> = 6,44).

En la **tabla 6.3** se muestra las afinidades hacia los receptores D<sub>2</sub>, 5HT<sub>2A</sub> y 5HT<sub>2C</sub> de todos los aminos finales racémicas, así como sus correspondientes enantiómeros en la serie benzofurano. La afinidad hacia estos tres receptores de las aminos que presentan la

fracción 4-(4-fluorobenzoil)piperidin-1-ilo son sistemáticamente inferiores a los de los compuestos que presentan la fracción 4-(6-fluorobenzol[d]isoxazol-3-il)piperidin-1-ilo.

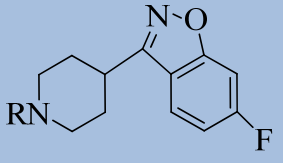
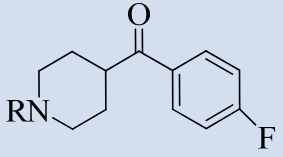
Para los receptores 5-HT<sub>2A</sub> la diferencia en las afinidades de estos fragmentos: 4-(6-fluorobenzol[d]isoxazol-3-il)piperidin-1-ilo y 4-(4-fluorobenzoil)piperidin-1-ilo es de aproximadamente 1 orden de magnitud, y el efecto es similar para el receptor D<sub>2</sub>. Estos resultados están apoyados por estudios de modelaje en los compuestos obtenidos, el cual sugiere una interesante explicación de su unión, como se muestra en la **figura 6.1**, donde el principal polo interacciones entre el ligando y el receptor se establecen entre el átomo aceptor de puentes de H de la fracción 4-(4-fluorobenzoil)piperidin-1-ilo (**FB**) o la 4-(6-fluorobenzol[d]isoxazol-3-il)piperidin-1-ilo (**BI**) y los residuos de aminoácido donadores de enlace de H (S 3.36 y S5.46) en el receptor 5HT<sub>2A</sub>

La fracción (**BI**) contiene dos aceptores de enlace de H por lo que puede establecer dos interacciones con el receptor 5-HT<sub>2A</sub> (con los residuos S3.36 y S5.46); esta doble interacción propuesta por este fragmento es mediada simultáneamente por los átomos de nitrógeno y oxígeno. En el receptor D<sub>2</sub>, sin embargo, la serina 3.36 se sustituye por una cisteína, y el ligando sólo puede establecer una interacción fuerte de tipo enlace de H.

Los compuestos que poseen el fragmento (**FB**) al tener un solo grupo aceptor de enlace de H que se orienta hacia el residuo 3.36, establecen una sola interacción de puente de H con el receptor 5-HT<sub>2A</sub> y no establecen interacciones fuertes de tipo puente de H con el receptor D<sub>2</sub>. Además, el costo entrópico de la fijación de la fracción (**FB**) que es más flexible, probablemente contribuirá a una mayor reducción de las afinidades de todos los compuestos de esta serie.

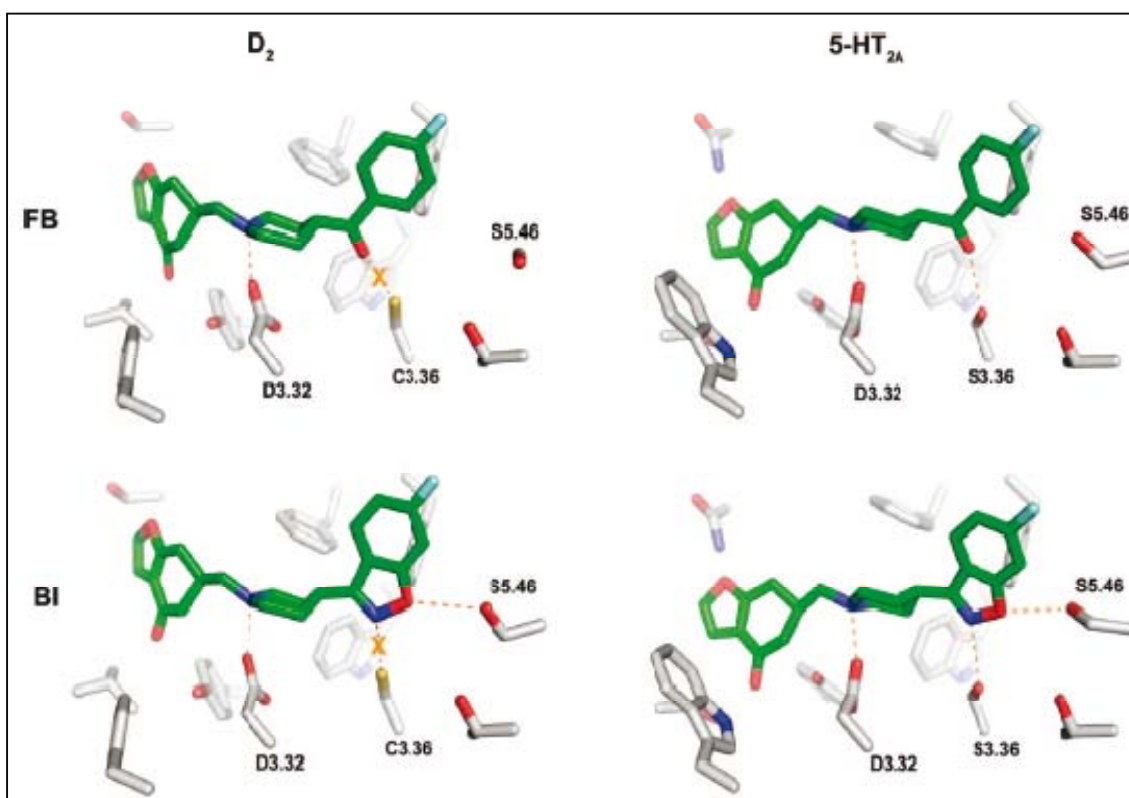
En general, estas diferencias en las interacciones de enlace de hidrógeno pueden explicar la ya mencionada diferencia de afinidades de los compuestos portadores de dichas fracciones básicas en la mencionada serie (**tabla 6.1**):

**Tabla 6.1.-** Tipos de interacciones en cada una de las fracciones básicas en los receptores 5-HT<sub>2A</sub> y D<sub>2</sub>

Fracción básica	5-HT <sub>2A</sub>	D <sub>2</sub>
 <b>BI</b>	2 puentes de H	1 puente de H
 <b>FB</b>	1 puente de H	-

FB= 4-(4-fluorobenzoyl)piperidin-1-ilo.

BI= 4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)piperidin-1-ilo



**Figura 6.1.-** Estructuras de los complejos entre receptores D<sub>2</sub> y 5-HT<sub>2A</sub> con los compuestos [(±)-17, (±)-QF1003B] con fracción 4-(4-fluorobenzoyl)piperidin-1-ilo (FB) y [(±)-18, (±)-QF1004B] con fracción 4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)piperidin-1-ilo (BI).

En el caso de la serie del indol que presenta el fragmento (**FB**), se observó que el compuesto racémico [(±)-**24**, (±)-**QF408B**] y sus correspondientes enantiómeros [(+)-**24**, (+)-**QF408B**] y [(-)-**24**, (-)-**QF408B**] están exentos o carecen de afinidad apreciable frente a estos receptores dopaminérgico D<sub>2</sub>, por lo que no poseen un interés como antipsicóticos potenciales, aunque poseen una afinidad considerable para los receptores 5HT<sub>2A</sub> y 5HT<sub>2C</sub> con valores significativos y similares al mostrado por la clozapina cuyo pK<sub>i</sub> = 8,04 y superiores al haloperidol pK<sub>i</sub> = 6.78.

No ocurriendo esto con otros de los compuestos de la misma serie indol pero con el fragmento (**IB**), donde los enantiómeros [(+)-**25**, (+)-**QF409B**] (pK<sub>i</sub> = 6,62) y [(-)-**23**, (-)-**QF409B**] (pK<sub>i</sub> = 6,90) así como su racémico [(±)-**25**, (±)-**QF409B**] (pK<sub>i</sub> = 7,04) exhibieron afinidades similares frente a este receptor D<sub>2</sub>. Así mismo, cuando esta serie presentaba el fragmento [4-(6-fluoro-indol-3-il)piperidin-1-ilo se pudo observar una afinidad muy similar a la presentada por los compuestos con el fragmento (**IB**) aunque se vio una diferencia considerable en el enantiómero [(-)-**26**, (-)-**QF406B**] con un pK<sub>i</sub> = 7,45 con respecto a su racémico [(±)-**26**, (±)-**QF-406B**] (pK<sub>i</sub> = 6,77) y a el enantiómero [(+)-**26**, (+)-**QF406B**] (pK<sub>i</sub> = 6,84).

Así mismo, todos los compuestos de las tres series tanto los enantiómeros como el racemato con sus correspondientes fragmentos 4-(4-fluorobenzoil)piperidin-1-ilo (**FB**), 4-(6-fluorobenzod]isoxazol-3-il)piperidin-1-ilo (**IB**) y la 4-(6-fluoro-indol-3-il)piperidin-1-ilo, muestran una mayor afinidad hacia los receptores serotoninérgicos 5HT<sub>2A</sub> con valores de afinidad (entre pK<sub>i</sub> = 7,18 y 8,87) similares a la clozapina, pero superiores al observado en el haloperidol.

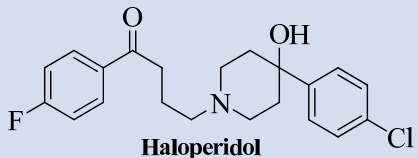
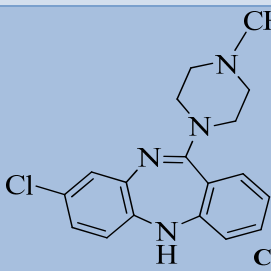
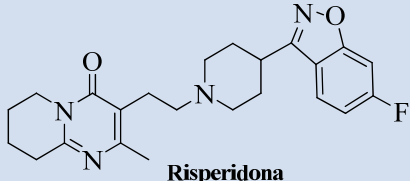
Cabe destacar que los compuestos que exhiben mayor afinidad, incluso con valores superiores a los observados en la clozapina, hacia los receptores serotoninérgicos 5HT<sub>2A</sub>, son los compuestos que presentan los fragmentos: (**IB**) y [4-(6-fluoro-indol-3-il)piperidin-1-il] en las tres series, tanto en la serie del indol: [(±)-**25**, (±)-**QF409B**] de pK<sub>i</sub> = 8,02; [(+)-**25**, (+)-**QF409B**] y [(-)-**25**, (-)-**QF409B**] de pK<sub>i</sub> = 8,74 y 8,76, en la benzofurano: [(±)-**18**, (±)-**QF1004B**] con pK<sub>i</sub> = 8,26 y [(+)-**18**, (+)-**QF1004B**], [(-)-**18**, (-)-**QF1004B**] con pK<sub>i</sub> = 8,60 y 8,29 respectivamente, así como, en los carbazoles: [(+)-**35**, (+)-**QF2004B**] y [(-)-**35**, (-)-**QF2004B**] de pK<sub>i</sub> = 7,18 y 8,25 y [(+)-**37**, (+)-**QF2005B**] y [(-)-**37**, (-)-**QF2005B**] de pK<sub>i</sub> = 8,16 y 8,43. Podemos decir, en vista de los

resultados obtenidos que los compuestos de la serie indol son ligeramente más afines que los compuestos de la serie carbazolónica y que los benzofuranos.

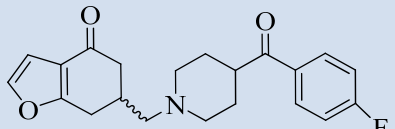
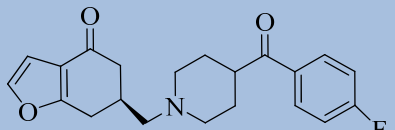
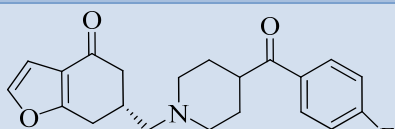
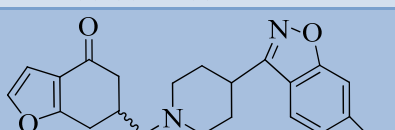
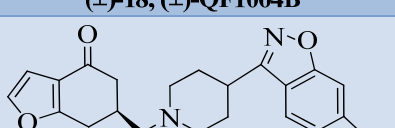
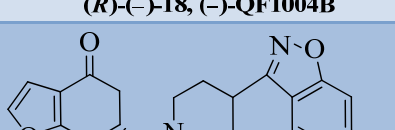
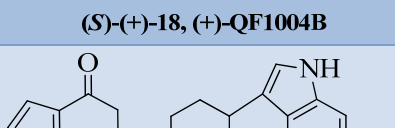
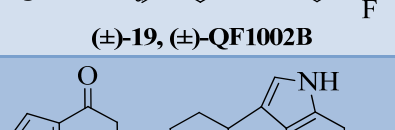
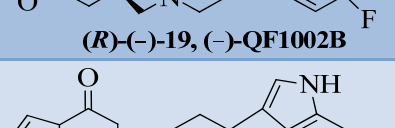
Considerando que los valores de la relación de  $pK_i$   $5HT_{2A}/D_2$  mayor a 1,12 (índice de Meltzer) son predictivos de un perfil antipsicótico atípico, los compuestos: [(+)-17, (+)-QF1003B], [(+)-18, (+)-QF1004B], [(±)-19, (±)-QF1002B], [(+)-19, (+)-QF-1002B], [(-)-25, (-)-QF409B], [(+)-25, (+)-QF-409B], [(±)-26, (±)-QF406B], [(+)-26, (+)-QF406B], [(-)-36, (-)-QF2004B], [(±)-37, (±)-QF2005B], [(+)-37, (+)-QF2005B], [(-)-36, (-)-QF2005B]; cuyos valores se encuentran entre 1,13 y 1,32; presentan unos valores de relación de Índice de Meltzer superiores a 1,12 pudiendo ser considerados potenciales antipsicóticos atípicos.

Las afinidades de los compuestos de la serie benzofurano, indol y carbazol hacia los receptores  $5HT_{2A}$ ,  $5HT_{2C}$  y  $D_2$  se resumen en las **tablas 6.3, 6.4 y 6.5**; Las afinidades de los compuestos comerciales (fármacos de referencia) se recogen en la **tabla 6.2**.

**Tabla 6.2.-** Afinidades de los compuestos comerciales hacia los receptores  $5HT_{2A}$ ,  $5HT_{2C}$ ,  $D_2$ .

Compuesto	pKi			Relación pKi 5-HT <sub>2A</sub> / D <sub>2</sub>
	5-HT <sub>2A</sub>	5-HT <sub>2C</sub>	D <sub>2</sub>	
 <b>Haloperidol</b>	6,78	5,14	9,22	0,74
 <b>Clozapina</b>	8,04	7,98	6,65	1,21
 <b>Risperidona</b>	9,30	8,13	8,21	1,13

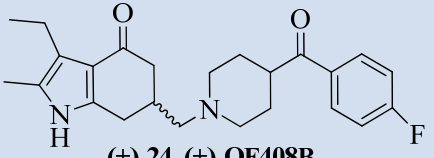
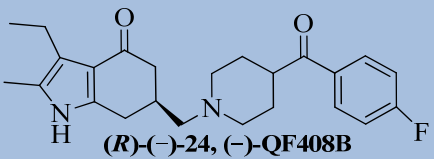
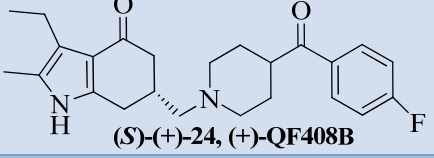
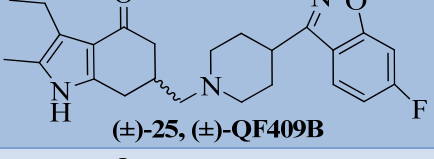
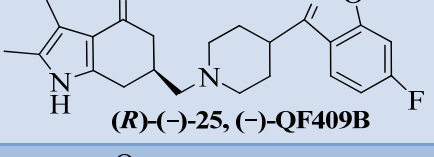
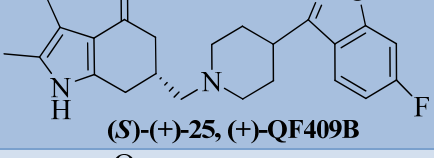
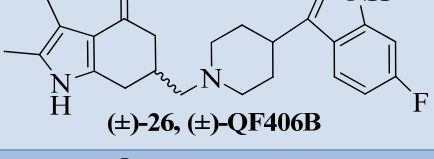
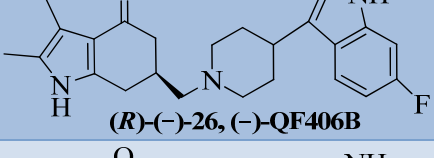
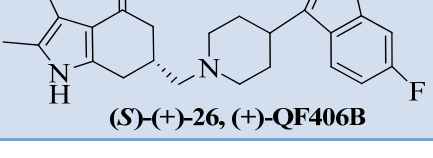
**Tabla 6.3.-** Afinidades de los compuestos de la serie del furano racémicos y enantiómeros puros hacia los receptores 5HT<sub>2A</sub>, 5HT<sub>2C</sub>, D<sub>2</sub>.

Compuesto	pKi			Relación pKi 5-HT <sub>2A</sub> / D <sub>2</sub>
	5-HT <sub>2A</sub>	5-HT <sub>2C</sub>	D <sub>2</sub>	
 <b>(±)-17, (±)-QF1003B</b>	7,30 ± 0,20	5,81 ± 0,21	6,90 ± 0,10	1,06
 <b>(R)-(-)-17, (-)-QF1003B</b>	7,45 ± 0,10	<5	7,22 ± 0,01	1,06
 <b>(S)-(+)-17, (+)-QF1003B</b>	7,77 ± 0,10	<5	6,44 ± 0,01	1,17
 <b>(±)-18, (±)-QF1004B</b>	8,26 ± 0,12	6,47 ± 0,26	7,79 ± 0,18	1,06
 <b>(R)-(-)-18, (-)-QF1004B</b>	8,29 ± 0,15	6,43 ± 0,22	7,80 ± 0,10	1,03
 <b>(S)-(+)-18, (+)-QF1004B</b>	8,60 ± 0,22	6,61 ± 0,15	7,38 ± 0,15	1,21
 <b>(±)-19, (±)-QF1002B</b>	8,64	NE	7,43	1,16
 <b>(R)-(-)-19, (-)-QF1002B</b>	8,34	NE	7,65	1,10
 <b>(S)-(+)-19, (+)-QF1002B</b>	8,52	NE	6,78	1,26

NE= no ensayo

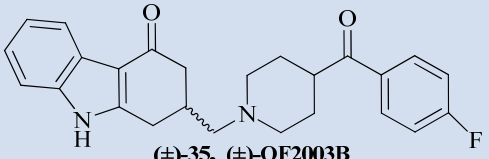
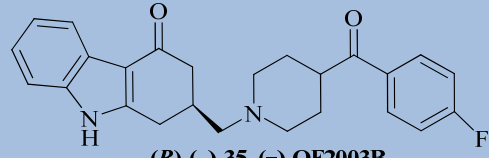
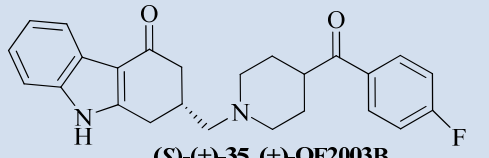
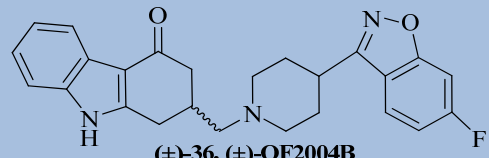
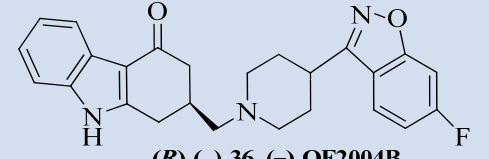
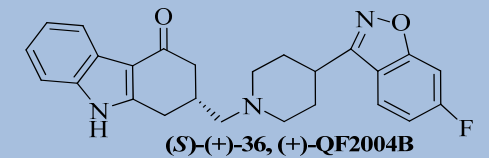
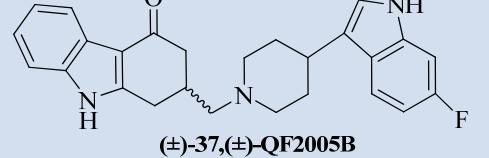
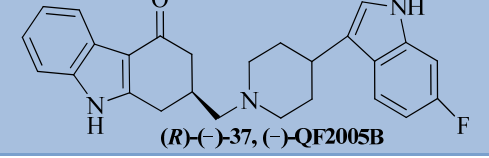


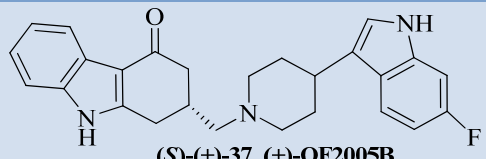
**Tabla 6.4.-** Afinidades de los compuestos de la serie del indol racémico y sus enantiómeros puros hacia los receptores 5HT<sub>2A</sub>, 5HT<sub>2C</sub>, D<sub>2</sub>.

Compuesto	pKi			Relación pKi 5-HT <sub>2A</sub> / D <sub>2</sub>
	5-HT <sub>2A</sub>	5-HT <sub>2C</sub>	D <sub>2</sub>	
 <b>(±)-24, (±)-QF408B</b>	8,13	7,45 ± 0,01	<5	-
 <b>(R)-(-)-24, (-)-QF408B</b>	8,38 ± 0,07	7,26 ± 0,10	<5	-
 <b>(S)-(+)-24, (+)-QF408B</b>	8,10 ± 0,07	7,35 ± 0,06	<5	-
 <b>(±)-25, (±)-QF409B</b>	8,02	6,42 ± 0,02	7,04	-
 <b>(R)-(-)-25, (-)-QF409B</b>	8,76 ± 0,09	7,64 ± 0,07	6,90 ± 0,07	1,32
 <b>(S)-(+)-25, (+)-QF409B</b>	8,74 ± 0,10	8,16 ± 0,20	6,62 ± 0,20	1,14
 <b>(±)-26, (±)-QF406B</b>	8,87	NE	6,77	1,31
 <b>(R)-(-)-26, (-)-QF406B</b>	8,13	NE	7,45	1,10
 <b>(S)-(+)-26, (+)-QF406B</b>	8,79	NE	6,84	1,29

NE= no ensayado

**Tabla 6.5.-** Afinidades de los compuestos de la serie del carbazol racémico y sus enantiómeros puros hacia los receptores 5HT<sub>2A</sub>, 5HT<sub>2C</sub>, D<sub>2</sub>.

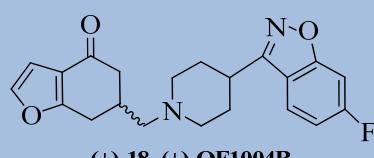
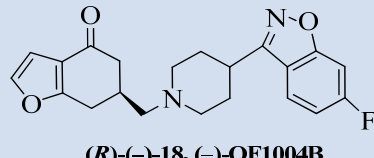
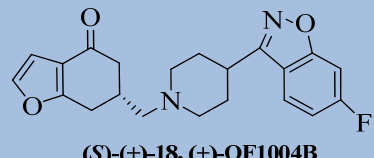
Compuesto	pKi		Relación pKi 5-HT <sub>2A</sub> / D <sub>2</sub>
	5-HT <sub>2A</sub>	D <sub>2</sub>	
 (±)-35, (±)-QF2003B	8,04	<5	-
 (R)-(-)-35, (-)-QF2003B	7,95	<5	-
 (S)-(+)-35, (+)-QF2003B	7,14	<5	-
 (±)-36, (±)-QF2004B	8,93	6,85	-
 (R)-(-)-36, (-)-QF2004B	8,25	7,28	1,13
 (S)-(+)-36, (+)-QF2004B	7,18	<5	-
 (±)-37, (±)-QF2005B	8,10	7,17	1,13
 (R)-(-)-37, (-)-QF2005B	8,43	7,28	1,16

 <p>(S)-(+)-37, (+)-QF2005B</p>	8,16	6,87	1,19
--	------	------	------

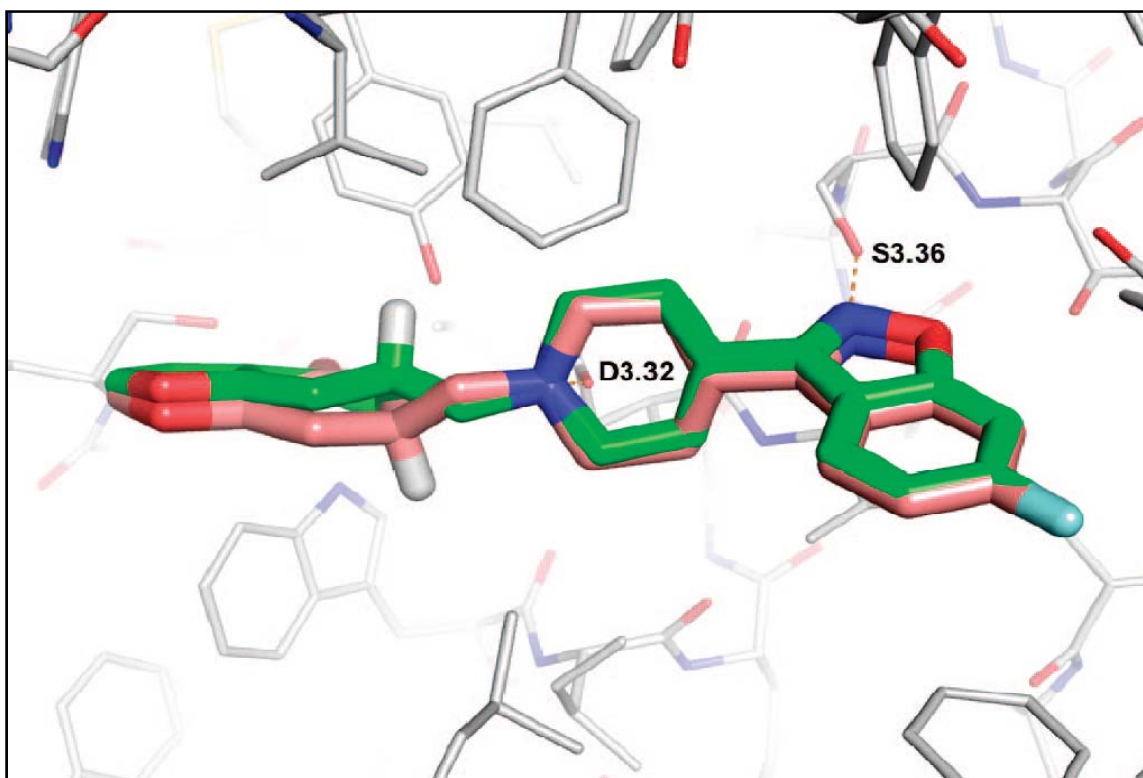
El estudio farmacológico de los enantiómeros de las aminoheterocicloalcanonas en la serie benzofurano, indicó que la quiralidad de los compuestos no influye significativamente en la afinidad o la selectividad en los receptores estudiados<sup>414</sup>. Esta conclusión es apoyada por estudios de Docking a receptores serotoninérgicos 5HT<sub>2A</sub> como se puede apreciar en la **figura 6.2**.

El estudio de unión a receptor mostró que ambos enantiómeros [(+)-18, (+)-QF1004B] y [(-)-18, (-)-QF1004B] pueden establecer las mismas interacciones polares (S: 3,36 y D: 3,32) en el sitio de unión del receptor donde no se observó ninguna diferencia apreciable (**tabla 6.6**)

**Table 6.6.** Afinidades de los compuestos 18 racémico y sus enantiómeros puros hacia los receptores 5HT<sub>2A</sub> y D<sub>2</sub>.

Compuesto	pKi 5HT <sub>2A</sub>	pKi D <sub>2</sub>
 <p>(±)-18, (±)-QF1004B</p>	8,26 ± 0,12	7,79 ± 0,18
 <p>(R)-(-)-18, (-)-QF1004B</p>	8,29 ± 0,15	7,80 ± 0,10
 <p>(S)-(+)-18, (+)-QF1004B</p>	8,60 ± 0,22	7,38 ± 0,15

<sup>414</sup> Aranda, R.; Villalba, K.; Raviña, E.; Masaguer, C. F.; Brea, J.; Areias, F.; Dominguez, E.; Selent, J.; López, L.; Sanz, F.; Pastor, M.; Loza, M. I. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 6085.



**Figura 6.2.-** Superposición de los Docking para los enantiómeros *R* y *S* de los compuestos (+)-18 y (-)-18 sobre el sitio de unión en los receptores 5HT<sub>2A</sub>.

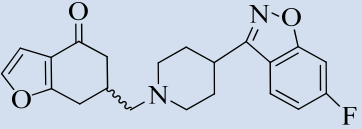
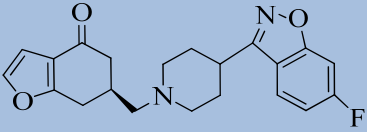
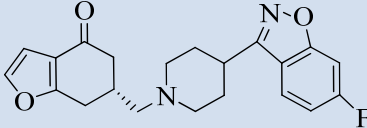
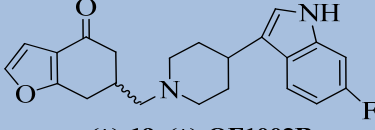
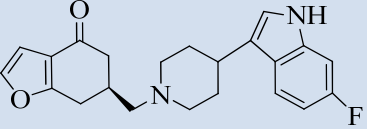
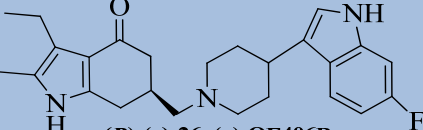
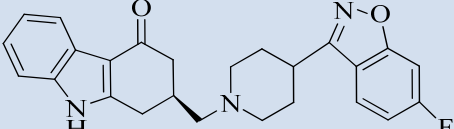
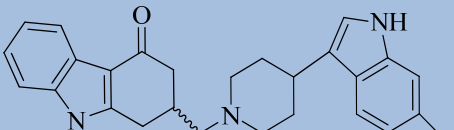
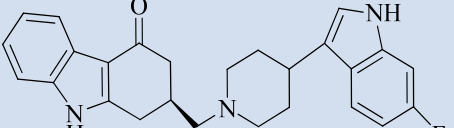
Del estudio de los compuestos racémicos y sus correspondientes enantiómeros obtenidos para cada una de las series en los tres receptores se puede extraerse conclusiones similares:

- En los ensayos de afinidad por el *receptor de dopamina D<sub>2</sub>* los compuestos portadores del sistema indolilpiperidínico poseen similar afinidad con los que contienen el fragmento bencisoxazolilpiperidínico (**BI**). En cuanto al heterociclo fusionado a la ciclohexanona, el furano conduce a los compuestos con mayor afinidad. Cuando hablamos de estereoquímica, los compuestos de configuración (*R*), levógiros, poseen ligeramente más afinidad por este receptor que sus enantiómeros dextrógiros o de configuración (*S*).
- Para el *receptor 5HT<sub>2A</sub>* se observa que los compuestos con mayor afinidad son los portadores del sistema indolilpiperidínico, seguidos y con muy ligera diferencia por los que contienen el fragmento bencisoxazolilpiperidínico. En lo que respecta al heterociclo fusionado a la ciclohexanona, el pirrol conduce a los compuestos con mayor afinidad. En cuanto a la estereoquímica, resulta difícil

incurrir en una jerarquización de afinidades ya que los enantiómeros de las distintas aminoheterocicloalcanonas no siguen un comportamiento patrón de afinidad hacia dicho receptor.

Los datos farmacológicos aquí presentados, obtenidos en el grupo de investigación de la Dra. María Isabel Loza, pueden considerarse como preliminares en cuanto a su predicción de efecto antipsicótico, pero sólo una evaluación farmacológica en modelos animales podrá darnos una idea más aproximada de su potencialidad. Para esta evaluación *in vivo*, serán seleccionadas aquellos compuestos que muestren afinidad por lo receptores D<sub>2</sub> (pK<sub>i</sub> > 6) y 5HT<sub>2A</sub> (pK<sub>i</sub> > 8), (**tabla 6.7**): [(±)-**18**, (±)-**QF1004B**] y sus enantiómeros [(+)-**18**, (+)-**QF1004B**] y [(-)-**18**, (-)-**QF1004B**], [(±)-**19**, (±)-**QF1002B**] y [(-)-**19**, (-)-**QF1002B**], [(-)-**26**, (-)-**QF406B**], [(-)-**36**, (-)-**QF2004B**], [(±)-**37**, (±)-**QF2005B**] y [(-)-**37**, (-)-**QF2005B**].

**Tabla 6.7.-** Compuestos con los mejores valores de afinidad hacia los receptores 5HT<sub>2A</sub> y D<sub>2</sub> de las tres series estudiadas.

Compuesto	pKi		Relación pKi 5-HT <sub>2A</sub> / D <sub>2</sub>
	5-HT <sub>2A</sub>	D <sub>2</sub>	
 <b>(±)-18, (±)-QF1004B</b>	8,26 ± 0,12	7,79 ± 0,18	1,06
 <b>(R)-(-)-18, (-)-QF1004B</b>	8,29 ± 0,15	7,80 ± 0,10	1,06
 <b>(S)-(+)-18, (+)-QF1004B</b>	8,60 ± 0,22	7,38 ± 0,15	1,17
 <b>(±)-19, (±)-QF1002B</b>	8,64	7,43	1,16
 <b>(R)-(-)-19, (-)-QF1002B</b>	8,34	7,65	1,10
 <b>(R)-(-)-26, (-)-QF406B</b>	8,13	7,45	1,09
 <b>(R)-(-)-36, (-)-QF2004B</b>	8,25	7,28	1,13
 <b>(±)-37, (±)-QF2005B</b>	8,10	7,17	1,13
 <b>(R)-(-)-37, (-)-QF2005B</b>	8,43	7,28	1,16

Por otra parte, el presente estudio nos ha permitido avanzar en el conocimiento de los requisitos estructurales necesarios así, como la importancia e influencia en el estudio de sus enantiómeros para la interacción de esta familia de aminobutirofenonas conformacionalmente restringidas por los receptores aquí evaluados. Tarea que en colaboración con el grupo de los profesores F. Sanz y M. Pastor de la universidad Pompeu Fabra llevamos realizando fructíferamente desde hace varios años.

Algunas de las moléculas obtenidas en el presente trabajo podrían tener utilidad como herramientas farmacológicas para un mejor conocimiento del sitio de unión de los receptores  $D_2$ ,  $5HT_{2A}$  y  $5HT_{2C}$  o de su respuesta funcional, y por lo tanto contribuir al desarrollo de esta interesante área de investigación.





## **7. - CONCLUSIONES**



- 1.- Por reducción de Birch del ácido 3,5 dimetoxibenzoico **1**, con Amoniac y Litio, se ha obtenido el ácido 1,4-dihidro-3,5-dimetoxibenzoico **2**, con rendimientos del 80%.
- 2.- La reducción del ácido **2**, con  $\text{LiAlH}_4$  en éter condujo a la obtención del alcohol 1,4-dihidro-3,5-dimetoxibencílico **3**, con rendimientos del 80%.
- 3.- Se obtuvo el 1,5-dimetoxi-3-(metoximetil)-1,4-ciclohexadieno, **27a**, como un aceite amarillo claro, tras la protección del alcohol 1,4-dihidro-3,5-dimetoxibencílico **3**. Con  $\text{MeI}$  y  $\text{NaH}$  al 60%.
- 4.- Se obtuvo el 1,5-dimetoxi-3-(benciloximetil)-1,4-ciclohexadieno, **27b** tras la protección del alcohol **3**, con  $\text{BrBn}$ ,  $\text{Bn}_4\text{NI}$  y  $\text{NaH}$  al 60% con 78% de rendimiento respectivamente.
5. Por hidrólisis ácida de los grupos enoléteres del compuesto **27a** y **27b** con  $\text{HCl}$  1N en THF se obtuvieron las dicetonas **28a** y **28b** con 78% rendimiento.
- 6.- Por hidrólisis ácida de los grupos enoléteres del alcohol **3** y posterior condensación con cloroacetaldehído en medio básico, seguida por una deshidratación por catálisis ácida, ha permitido obtener la 6-(hidroximetil)-6,7-dihidrobenzo[b]furano-4(5H)-ona **5**, con rendimientos del 60%.
- 7.- Por condensación de Knorr del alcohol **3**, con 2-isonitroso-3-pentanona en ácido acético y zinc, se ha obtenido una mezcla de la 3-etil-(6-hidroximetil)-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5H)-ona, **20** (43%) y de 3-etil-6-(acetoximetil)-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5H)-ona **21** (35%).
- 8.- Se realizó la desacetilación de la 3-etil-6-(acetoximetil)-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5H)-ona **21** empleando una solución acuosa de  $\text{LiOH}$  1N en DMF a reflujo durante 8 horas, obteniendo 72% del alcohol **20**.
- 9.- Por el empleo del método A: *Síntesis de Fischer de índoles*, aplicado en la 5-(Metoximetil)-1,3-ciclohexanodiona **28a** en presencia de fenihidrazina y  $\text{H}_2\text{SO}_4$  al 4%, se obtuvo la 2-(Metoximetil)-1,2-dihidrocarbazol-4(3H)-ona **30a** (45%).

10.- Por el empleo del método B: *Ciclación catalizada por Cu<sup>+</sup>*, aplicado en la 5-(Metoximetil)-1,3-ciclohexanodiona **28a** en presencia NaH, 2-iodoanilina, CuI en DMF se obtuvo la 2-(Metoximetil)-1,2-dihidrocarbazol-4(3*H*)-ona **30a** (45%).

11.- Se obtuvo el intermedio 5-(metoximetil)-3-(2-iodofenilamino)-ciclohex-2-enona, **29a** (72%) y 5-(benciloximetil)-3-(2-iodofenilamino)-ciclohex-2-enona, **29b** (72%) empleando 2-iodoanilina y cantidad catalítica de ácido *p*-toluensulfónico en benceno a partir de la en la 5-(Metoximetil)-1,3-ciclohexanodiona **28a** y en la 5-(benciloximetil)-1,3-ciclohexanodiona **28b** respectivamente.

12.- Por el empleo del método C: *Ciclación catalítica con Pd* o reacción intramolecular de Heck aplicada en la 5-(metoximetil)-3-(2-iodofenilamino)-ciclohex-2-enona, **29a** y en la 5-(benciloximetil)-3-(2-iodofenilamino)-ciclohex-2-enona, **29b** en presencia de Pd(OAc)<sub>2</sub>, ET<sub>3</sub>N en DMF, se obtuvo las correspondientes carbazonas 2-(metoximetil)-1,2-dihidro-carbazol-4(3*H*)-ona, **30a** (89%) y 2-(benciloximetil)-1,2-dihidrocarbazol-4(3*H*)-ona, **30b** (80%).

13.- Con la desprotección de la 2-(metoximetil)-1,2-dihidrocarbazol-4(3*H*)-ona **30a** con BBr<sub>3</sub> se obtuvo el alcohol 2-(hidroximetil)-1,2-dihidrocarbazol-4(3*H*)-ona, **31** con 52% de rendimiento.

14.- Para la desprotección del éter bencílico **30b** por hidrogenación catalítica se emplearon varios métodos:

- Se obtuvo el alcohol 2-(hidroximetil)-1,2-dihidrocarbazol-4(3*H*)-ona **31** con 21% de rendimiento tras la desprotección de la 2-(benciloximetil)-1,2-dihidrocarbazol-4(3*H*)-ona, **30b** con 10% Pd/C H<sub>2</sub> en CHCl<sub>3</sub>.
- Se obtuvo el alcohol 2-(hidroximetil)-1,2-dihidrocarbazol-4(3*H*)-ona **31** tras la desprotección de la 2-(benciloximetil)-1,2-dihidrocarbazol-4(3*H*)-ona **30b** con 20% Pd/C H<sub>2</sub> en THF con rendimientos del 70% y cuando empleamos 20% Pd/C H<sub>2</sub> en CHCl<sub>3</sub> 84% de rendimiento respectivamente.
- Se obtuvo el alcohol 2-(hidroximetil)-1,2-dihidrocarbazol-4(3*H*)-ona **31** tras la desprotección de la 2-(benciloximetil)-1,2-dihidrocarbazol-4(3*H*)-ona, **30b** empleando 20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C, H<sub>2</sub> en THF/MeOH 9:1 con 49% de rendimiento y con 20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C, H<sub>2</sub> en CHCl<sub>3</sub> obtuvimos 63%.

15.- Se realizó la desprotección del 2-(benciloximetil)-1,2-dihidrocarbazol-4(3*H*)-ona, **30b** empleando el ITMS en CHCl<sub>3</sub> obteniendo 31% de rendimiento.

16.- Tras las desprotección del 2-(benciloximetil)-1,2-dihidrocarbazol-4(3*H*)-ona, **30b** empleando con I<sub>2</sub> en Ac<sub>2</sub>O se obtuvo la 2-(Acetoximetil)-1,2-dihidrocarbazol-4(3*H*)-ona, **32** con 51% de rendimiento.

17.- Se obtuvieron los tosilatos racémicos (±)-**16**, (±)-**22** y (±)-**33** para todas las series: benzofurano, indol y carbazol mediante reacción con cloruro de tosilo en piridina anhidra a 0°C a partir de los alcoholes correspondientes (±)-**5**, (±)-**20**, (±)-**31** con rendimientos del 67 al 89%.

18.- Se obtuvieron las aminas con la fracción 4-(4-fluorobenzoil)piperidin-1-ilo para las tres series: benzofurano, indol y carbazol [(±)-**17**, (±)-**QF1003B**], [(±)-**24**, (±)-**QF408B**] y [(±)-**35**, (±)-**QF2003B**] a partir del tosilato (±)-**16**, (±)-**22** y (±)-**33** con rendimientos del 55 al 75%.

19.- Se obtuvieron las aminas con la fracción 4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)piperidin-1-ilo para las tres series: benzofurano, indol y carbazol (±)-**18** [(±)-**QF1004B**], (±)-**25** [(±)-**QF409B**] y (±)-**36** [(±)-**QF2004B**] con rendimientos del 57 al 85%.

20.- Se obtuvieron las aminas con la fracción 4-(6-fluoro-indol-3-il)piperidin-1-ilo para las tres series: benzofurano, indol y carbazol [(±)-**19**, (±)-**QF1002B**], [(±)-**26**, (±)-**QF406B**] y [(±)-**37**, (±)-**QF2005B**] con rendimientos del 67 al 72%.

21.- Se obtuvo la (±)-6-[(4-(4-Fluorobenzoil)piperidin-1-il)metil]-6,7-dihidrobenzo[b]furan-4(5*H*)-ona, [(±)-**17**, (±)-**QF1003B**], a partir de bromoderivado **7** con 35% de rendimiento.

22.- Se obtuvo las aminas [(±)-**19**, (±)-**QF1002B**], [(±)-**24**, (±)-**QF408B**] y [(±)-**26**, (±)-**QF406B**] por vía directa a partir de su correspondiente alcohol (±)-**5** y (±)-**20** con yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio, DIPEA en propionitrilo con rendimientos del 22 a 46%.

23.- Se realizó la síntesis asimétrica o estereoselectiva de (*S*)-6-(Bromometil)-6,7-dihidrobenzo[b]furan-4(5*H*)-ona, (+)-**7** con un rendimiento del 10%, producto que nos ayudo en la asignación de la configuración absoluta en la serie benzofurano.

24.- Se obtuvo el ácido 3-(Furan-2-il)propanoico, **9** a partir del éster **8** en presencia de una solución al 4,5% LiOH/H<sub>2</sub>O en THF/i-PrOH/ H<sub>2</sub>O con un rendimiento de 93%.

25.- Se obtuvo (4*R*,5*S*)-3-[3-(Furan-2-il)propionil]-4-metil-5-feniloxazolidin-2-ona, **10** a partir del ácido **9** con la oxazolidinona, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CCOCl, TEA, LiCl en THF con un rendimiento de 95%.

26.- Se obtuvo el compuesto **11** a partir de la (4*R*,5*S*)-3-[3-(Furan-2-il)propionil]-4-metil-5-feniloxazolidin-2-ona **10**, mediante una alquilación estereoselectiva empleando bromoacetato de ter-butilo, LDA en THF con un rendimiento del 68%.

27.- Se realizó la ruptura del auxiliar quiral en el compuesto **11** con una mezcla de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (33%V/V) y una solución acuosa de LiOH 1N obteniendo el hemiéster **12** con un 82% de rendimiento.

28.- Se obtuvo el hidroxieéster **13** a partir de una reducción con BH<sub>3</sub>SMe en THF del hemiéster **12** con un rendimiento del 86%.

29.- Mediante la reacción de lactonización del hidroxieéster **13** con cantidades catalíticas de *p*-TsOH en benceno obtuvimos la butirolactona **14** con 77% de rendimiento.

30.- Obtuvimos el bromoácido **15** por la apertura de la butirolactona **14** mediante el empleo de ácido bromhídrico en ácido acético al 33%.

31.- Se sintetizó la bromocetona (S)-(+)-6-(bromometil)-6,7-dihidrobenzo[b]furano-4(5*H*)-ona, (+)-**7**, en anhídrido trifluoro acético y ácido trifluoro acético con rendimientos de 10%.

32.- Tras la resolución de los alcoholes y acetatos racémicos se obtuvieron los alcoholes de las distintas series benzofurano, indol y carbazol:

- Se obtuvieron los alcoholes enantioméricamente puros (-)-**5**, por un proceso de biocatálisis enzimática con excesos enantioméricos superiores al 90% y con rendimiento de 30 % respectivamente, utilizando para la reacción de acetilación la lipasa de *Pseudomonas fluorescens*.
- Se obtuvieron los alcoholes enantioméricamente puros (+)-**20**, por un proceso de biocatálisis enzimática con excesos enantioméricos superiores al 90% y con

rendimiento de 39% respectivamente, utilizando para la reacción de desacetilación la lipasa de *Pseudomonas cepacea*.

- Se obtuvieron los alcoholes enantioméricamente puros **(-)-31**, por un proceso de biocatálisis enzimática con excesos enantioméricos superiores al 90% y con rendimiento de 37% respectivamente, utilizando para la reacción de acetilación la lipasa de *Pseudomonas fluorescens*.

33.- Tras la resolución de los alcoholes y acetatos racémicos se obtuvieron los acetatos de las distintas series benzofurano, indol y carbazol:

- Se obtuvieron los acetatos enantioméricamente puros **(+)-6**, por un proceso de biocatálisis enzimática con excesos enantioméricos superiores al 90% y con rendimiento de 22 % respectivamente.
- Se obtuvieron los acetatos enantioméricamente puros **(-)-21**, por un proceso de biocatálisis enzimática con excesos enantioméricos superiores al 90% producto de una reacción de desacetilación enzimática y con rendimiento de 41%.
- Se obtuvieron los acetatos enantioméricamente puros **(+)-32**, por un proceso de biocatálisis enzimática con excesos enantioméricos superiores al 90% producto de una reacción de acetilación enzimática y con rendimiento de 42%.

34.- Tras la hidrólisis con LiOH 1N de los correspondientes acetatos enantioméricamente puros con excesos superiores a 90% se obtuvo:

- El alcohol de la serie benzofurano **(+)-5** con un exceso enantiomérico > 99% a partir del acetato **(+)-6** y con un 78% de rendimiento
- El alcohol de la serie indol **(-)-20** con un exceso enantiomérico de 98% a partir del acetato **(-)-21** con un rendimiento de 72%.
- El alcohol de la serie carbazol **(+)-31** con un exceso enantiomérico > 99% a partir del acetato **(+)-32** con un 93% de rendimiento.

35.- Se obtuvieron los tosilatos enantiomericamente puro **(-)-16** y **(+)-16** de la serie benzofurano a partir del alcoholes enantiomericamente puros **(-)-5** y **(+)-5** con excesos enantioméricos > de 90% y con rendimientos del 66 al 72%.

36.- Se obtuvieron los tosilatos enantiomericamente puro (-)-**22** y (+)-**22** de la serie indol a partir del alcoholes enantiomericamente puros (-)-**20** y (+)-**20** con excesos enantioméricos > de 90% y con rendimientos del 58 al 67%.

37.- Se obtuvieron los tosilatos enantiomericamente puro (-)-**33** y (+)-**33** de la serie carbazol partir del alcoholes enantiomericamente puros (-)-**31** y (+)-**31** con excesos enantioméricos > de 90% y con rendimientos del 66 al 71%.

38.- Se obtuvieron los bromoderivados enantiomericamente puro (-)-**7**, (+)-**23** y (+)-**33** de las tres serie ensayadas a partir de los tosilatos (-)-**16**, (+)-**22** y (+)-**33** con rendimientos del 76 al 92%.

39.- Se obtuvieron los bromoderivados racémicos (±)-**7**, (±)-**23** y (±) **33** a partir de los alcoholes racémicos (±)-**5**, (±)-**20** y (±) **31** con rendimientos del 41 al 76%.

40.- Se determinó la configuración absoluta por rayos X de un monocristal de la (-)-6-(Bromometil)-6,7-dihidrobenzo[b]furan-4(5*H*)-ona, (-)-**7** obtenido a partir de un tosilato (-)-6-(*p*-Tolilsulfoniloxi)-6,7-dihidrobenzo[b]furan-4-(5*H*)-onas, (-)-**16** , mostrando una configuración absoluta “**R**”.

41.- Se determinó la configuración absoluta por rayos X de un monocristal del (+)-6-[(4-(6-Fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)piperidin-1-il)metil]-6,7-dihidrobenzo[b]furan-4(5*H*)-ona; [(+)-**18**, (+)-**QF 10 04B**], mostrando una configuración absoluta “**S**”.

42.- Se determinó la configuración absoluta por rayos X de un monocristal de la (+)-3-Etil-6-(bromometil)-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5*H*)-ona, (+)-**23** obtenido a partir de un tosilato 3-Etil-6-(*p*-tolilsulfoniloxi)-2-metil-6,7-dihidroindol-4(5*H*)-onas, (+)-**22**, mostrando una configuración absoluta “**S**”.

43.- Se obtuvieron las aminas con la fracción 4-(4-fluorobenzoil)piperidin-1-ilo para las tres series: benzofurano, indol y carbazol enantiomericamente puras [(-)-**17**, (-)-**QF1003B**], [(+)-**17**, (+)-**QF1003B**], [(-)-**24**, (-)-**QF408B**], [(+)-**24**, (+)-**QF408B**], [(-)-**35**, (-)-**QF2003B**], y [(+)-**35**, (+)-**QF2003B**] a partir de los tosilatos (-)-**16**, (+)-**16** (-)-**22**, (+)-**22**, (-)-**33** y (+)-**33** con rendimientos del 49 al 75%.

44.- Se obtuvieron las aminas con la fracción 4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)piperidin-1-ilo para las tres series: benzofurano, indol y carbazol [(-)-**18**, (-)-**QF1004B**], [(+)-**18** (+)-**QF1004B**], [(-)-**25**, (-)-**QF409B**], [(+)-**25**, (+)-**QF409B**], [(-)-**36**, (-)-**QF2004B**] y



[(+)-36, (+)-QF2004B] a partir de los tosilatos (-)-16, (+)-16 (-)-22, (+)-22, (-)-33 y (+)-33 con rendimientos del 41 al 76%.

45.- Se obtuvieron las aminas con la fracción 4-(6-fluoro-indol-3-il)piperidin-1-ilo para las tres series: benzofurano, indol y carbazol [(-)-19, (-)-QF1002B], [(+)-19, (+)-QF1002B], [(-)-26, (-)-QF406B], [(+)-26, (+)-QF406B], [(-)-37, (-)-QF2005B] y [(+)-37, (+)-QF2005B] a partir de los tosilatos (-)-16, (+)-16 (-)-22, (+)-22, (-)-33 y (+)-33 con rendimientos del 52 al 69%.

46.- La mayoría de las aminoheterocicloalcanonas racémicas como sus enantiómeros en las tres series estudiadas mostraron una afinidad similar inhibiendo la unión [<sup>3</sup>H]-espiperona sobre los receptores D<sub>2</sub> con valores de pK<sub>i</sub> comprendidos entre 6,62 y 7,80 aunque con menor afinidad que el haloperidol (pK<sub>i</sub> = 9,22) y la Risperidona (pK<sub>i</sub> = 8,21). Estos valores de afinidad por el receptor D<sub>2</sub> fueron ligeramente superiores al mostrado por la clozapina (pK<sub>i</sub> = 6,65) o incluso algunos ni presentaban afinidad como ocurre con los compuestos: [(±)-24, (±)-QF408B] y sus enantiómeros, el [(±)-25, (±)-QF409B], el compuestos [(±)-35, (±)-QF2003B] con sus correspondientes enantiómeros y para el compuesto [(±)-36, (±)-QF2004B] y [(+)-36, (+)-QF2004B] respectivamente.

47.- El estudio farmacológico de los enantiómeros de las aminoheterocicloalcanonas en la serie benzofurano, indicó que la quiralidad de los compuestos no influye en la afinidad o la selectividad en los receptores estudiados. Esta conclusión es apoyada por estudios de Docking a receptores serotoninérgicos 5HT<sub>2A</sub>.

48.- El estudio de unión a receptor mostró que ambos enantiómeros [(+)-18, (+)-QF1004B] y [(-)-18, (-)-QF1004B], establecen las mismas interacciones polares (con los residuos S: 3.36 y D: 3.32) en el sitio de unión del receptor 5HT<sub>2A</sub>.

49.- La serie del indol, el compuesto que presenta el fragmento 4-(4-fluorobenzoil)piperidin-1-ilo, tanto el racémico [(±)-24, (±)-QF408B] como sus correspondientes enantiómeros [(+)-24, (+)-QF408B] y [(-)-24, (-)-QF408B] carecen de afinidad apreciable frente a estos receptores dopaminérgico D<sub>2</sub>, por lo que no poseen un interés como antipsicóticos potenciales, aunque poseen una afinidad considerable para los receptores 5HT<sub>2A</sub> y 5HT<sub>2C</sub> con valores significativos y similares al mostrado por la clozapina cuyo pK<sub>i</sub> = 8,04 y superiores al Haloperidol pK<sub>i</sub> = 6.78.

50.- En los ensayos de afinidad por el *receptor de dopamina D<sub>2</sub>* los compuestos portadores del sistema 4-(6-fluoro-indol-3-il)piperidin-1-ilo poseen similar afinidad con los que contienen el fragmento 4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)piperidin-1-ilo y superior a los que contienen el fragmento 4-(4-fluorobenzoil)piperidin-1-ilo. En cuanto al heterociclo fusionado a la ciclohexanona, el furano conduce a los compuestos con mayor afinidad. Cuando hablamos de estereoquímica, los compuestos de configuración (*R*), levógiros, poseen ligeramente más afinidad por este receptor que los enantiómeros dextrógiros de configuración (*S*).

51.- Para el *receptor 5HT<sub>2A</sub>* se observa que los compuestos con mayor afinidad son los portadores del sistema 4-(6-fluoro-indol-3-il)piperidin-1-ilo, seguidos y con muy ligera diferencia por los que contienen el fragmento 4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)piperidin-1-ilo. En lo que respecta al heterociclo fusionado a la ciclohexanona, el pirrol conduce a los compuestos con mayor afinidad. Sin embargo, desde el punto de vista estereoquímico, resulta difícil incurrir en una jerarquización de afinidades ya que los enantiómeros de las distintas aminoheterocicloalcanonas no siguen un comportamiento patrón de afinidad hacia dicho receptor.

52.- Los compuestos que mostraron una mejor afinidad fueron aquellos compuestos que exhibieron los mejores valores de afinidad por los receptores D<sub>2</sub> (pK<sub>i</sub> > 6) y 5HT<sub>2A</sub> (pK<sub>i</sub> > 8): **(±)-18 [(±)-QF1004B]** y sus enantiómeros **[(+)-18, (+)-QF1004B]** y **[(-)-18, (-)-QF1004B]**, **[(±)-19, (±)-QF1002B]** y **[(-)-19, (-)-QF1002B]**, **[(-)-26, (-)-QF406B]**, **[(-)-36, (-)-QF2004B]**, **[(±)-37, (±)-QF2005B]** y **[(-)-37, (-)-QF2005B]**.