



Universidad Autónoma del Estado de México

Facultad de Química

Programa de
Maestría en Ciencias Químicas

“Síntesis de nuevos alcaloides derivados
de Indolizinas análogos de moléculas
inhibidoras de microtúbulos en células
cancerígenas”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
Maestro en Ciencias Químicas

Presenta:

Q.F.B JULIO CESAR GONZÁLEZ
RODRÍGUEZ

Dirigida por:

Dr. en C. David Corona Becerril
Dr. en C.Q.B. Carlos González Romero
Dr. en C. Erick Cuevas Yáñez



Toluca, Edo. De México, 2020

Agradecimientos

A Vicky, Avril y Vero, por todos los hermosos momentos que me han regalado, son y siempre serán mi mayor tesoro, muchas gracias por apoyarme siempre y por motivarme para seguir superándome, las amo mucho.

A mis padres por todo el apoyo que me han brindado, por siempre confiar en mí y en mis hermanos, por nunca dejarnos renunciar y ayudarnos a cumplir todas nuestras metas, los quiero mucho.

A mis hermanos, Toño, Diana, Fer y Pepe por estar siempre a mi lado en las buenas y en las malas, son los mejores hermanos del mundo siempre podrán contar conmigo así como yo sé que siempre podré contar con ustedes.

A Juanjo y Javi gracias por apoyarme y ayudarme en todo momento durante la maestría, pero sobre todo gracias por ser mis amigos.

Agradezco al Dr. David Corona Becerril, a la M. en C. Janneth Cruz de la Cruz, por confiar en mí y permitirme realizar este proyecto con su apoyo, guía y consejos. Muchas gracias.

Un agradecimiento especial, a M. en C. María de las Nieves Zavala Sergovia, M. en C. Alejandra Núñez Pineda y M. en C. Lizbeth Triana Cruz; por su apoyo en las técnicas analíticas realizadas para este trabajo de investigación.

El trabajo de investigación fue financiado por la Secretaria de Investigación y Estudios Avanzados de la UAEMex, bajo el proyecto No. 4734/2019CIB.

A CONACyT por la beca otorgada para llevar a cabo la realización de este trabajo.

El desarrollo de la parte experimental fue llevado a cabo en el Laboratorio de Química Orgánica del Centro Conjunto de Investigación de Química Sustentable (CCIQS) UAEM-UNAM; bajo la dirección del Dr. David Corona Becerril, Dr. Carlos González Romero, Dr. Erick Cuevas Yáñez y asesoría de la M. en C. Janneth Cruz de la Cruz.

INDICE

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	IX
ABSTRACT	X
RESUMEN	XI
INTRODUCCIÓN	XII
JUSTIFICACION	XIII
CAPITULO 1	1
1. ANTECEDENTES	2
1.1. Alcaloides de Indolizinas	2
1.2. Química de Indolizinas	4
1.2.1 Estructura y propiedades físicas y químicas	4
1.3. Reacciones sobre el anillo de Indolizina	5
1.3.1 Reacciones con electrófilos	5
1.3.1.1 Protonación	5
1.3.1.2 Nitración	6
1.3.1.3 Nitrosación	6
1.3.1.4 Halogenación	7
1.3.1.5 Acilación	7
1.3.1.6 Reacciones con electrófilos de diazonio	8
1.3.1.7 Oxidaciones	8
1.3.1.8 Reducciones	9
1.3.2 Reacciones con Nucleófilos y bases	10
1.4. Métodos de Síntesis de Indolizinas	11
1.4.1 Síntesis de Indolizinas por reacciones de condensación	11
1.4.1.1 Reacción de Scholtz	11
1.4.1.2 Reacción de Tshitschibabin	12
1.4.1.3 Síntesis de Indolizinas mediante cierre del anillo de 3-(2-piridil)-1-propanol y sus análogos	13
1.4.1.4 Síntesis de Indolizinas mediante reacciones de condensación de compuestos heterocíclicos nitrogenados con olefinas y compuestos acetilénicos.	14
1.4.1.5 Síntesis de Indolizinas utilizando diversas reacciones de condensación	19
1.4.1.6 Síntesis de Indolizinas mediante cicloadiciones 1,3-dipolar	20
1.4.1.7 Síntesis de Indolizinas mediante cicloadiciones 1,5-dipolar	23
1.5. Propiedades farmacológicas de Indolizinas	24
1.5.1. Actividad como depresores de SNC	25
1.5.2. Actividad como analgésico y anti-inflamatorio	26
1.5.3. Actividad anticancerígena	27
1.5.4. Actividad anti-oxidante	29
	v

1.5.5.	Actividad anti-bacteriana	29
1.5.6.	Actividad larvícida	30
1.5.7.	Actividad anti-VIH	30
1.6.	Cáncer y su impacto en México	31
1.6.1	Definición de cáncer	31
1.6.2	Tasa de morbilidad y mortalidad por cáncer	31
1.7.	División celular mitótica	35
1.7.1	Fases de la mitosis	37
1.7.1.1	Profase	37
1.7.1.2	Metafase	38
1.7.1.3	Anafase	38
1.7.1.4	Telofase	39
1.8.	Inhibición de microtúbulos celulares	40
1.8.1	Microtúbulos	40
1.8.2	Fármacos Inhibidores de microtúbulos	41
CAPÍTULO 2		44
2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS		45
2.1.	Objetivos	45
2.1.1.	<i>Objetivo general</i>	45
2.1.2.	<i>Objetivos particulares</i>	45
2.2.	Hipótesis	45
CAPÍTULO 3		46
3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS		47
3.1.	Síntesis de los compuestos azido-acrilatos de etilo	48
3.1.1.	<i>Síntesis del compuesto (Z)-2-azido-3-(4-bromotiofen-2-il) acrilato de etilo</i>	50
3.1.2.	<i>Síntesis del compuesto (Z)-2-azido-3-(4-metiltiofen-2-il) acrilato de etilo</i>	52
3.1.3.	<i>Síntesis del compuesto (Z)-2-azido-3-(4-feniltiofen-2-il) acrilato de etilo</i>	53
3.1.4.	<i>Síntesis del compuesto (Z)-2-azido-3-(5-feniltiofen-2-il) acrilato de etilo</i>	55
3.1.5.	<i>Síntesis del compuesto (Z)-2-azido-3-(furan-2-il) acrilato de etilo</i>	57
3.1.6.	<i>Síntesis del compuesto (Z)-2-azido-3-(5-fenilfuran-2-il) acrilato de etilo</i>	59
3.1.7.	<i>Síntesis del compuesto (Z)-2-azido-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il) acrilato de etilo</i>	61
3.2.	Síntesis de los compuestos Imino-fosforanos	63
3.2.1.	<i>Síntesis del compuesto (Z)-3-(4-bromotiofen-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato de etilo</i>	64

3.2.2. Síntesis del compuesto (Z)-3-(4-metiltiofen-2-il)-2- ((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato de etilo	66
3.2.3. Síntesis del compuesto (Z)-3-(4-feniltiofen-2-il)-2- ((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato de etilo	68
3.2.4. Síntesis del compuesto (Z)-3-(5-feniltiofen-2-il)-2- ((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato de etilo	70
3.2.5. Síntesis del compuesto (Z)-3-(furan-2-il)-2- ((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato de etilo	72
3.2.6. Síntesis del compuesto (Z)-3-(5-fenilfuran-2-il)-2- ((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato de etilo	74
3.2.7. Síntesis del compuesto (Z)-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-2- ((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato de etilo	76
3.3 Síntesis de los compuestos derivados de Indolizina	78
3.3.1 Síntesis del compuesto 1-bromoditieno[3,2-a: 2',3'-g]indolizina- 5-carboxilato de etilo	79
3.3.2 Síntesis del compuesto 1-metilditieno[3,2-a: 2',3'-g]indolizina- 5-carboxilato de etilo	85
3.3.3 Síntesis del compuesto 1-fenilditieno[3,2-a: 2',3'-g]indolizina-5- carboxilato de etilo	87
3.3.4 Síntesis del compuesto 2-fenilditieno[3,2-a: 2',3'-g]indolizina-5- carboxilato de etilo	89
3.3.5 Síntesis del compuesto Furo[2,3-g]tieno[3,2-a]indolizina-5- carboxilato de etilo	91
3.3.6 Síntesis del compuesto 2-fenil furo[2,3-g]tieno[3,2-a] indolizina-5-carboxilato de etilo	93
3.3.7 Síntesis del compuesto 3-metil-3H-pirrolo[2,3-g]tieno [3,2- a]indolizina-5-carboxilato de etilo	95
CAPITULO 4	97
4. PARTE EXPERIMENTAL	98
4.1 Materias Primas	98
4.2 Métodos de identificación	98
4.3 Síntesis de los compuestos azido-acrilatos de etilo	99
4.3.1 Síntesis de (Z)-2-azido-3-(4-bromotiofen-2-il) acrilato de etilo	99
4.3.2 Síntesis del compuesto (Z)-2-azido-3-(4-metiltiofen-2-il) acrilato de etilo	100
4.3.3 Síntesis del compuesto (Z)-2-azido-3-(4-feniltiofen-2-il) acrilato de etilo	101
4.3.4 Síntesis del compuesto (Z)-2-azido-3-(5-feniltiofen-2-il) acrilato de etilo	102
4.3.5 Síntesis del compuesto (Z)-2-azido-3-(furan-2-il) acrilato de etilo	103
4.3.6 Síntesis del compuesto (Z)-2-azido-3-(5-fenilfuran-2-il) acrilato de etilo	104

4.3.7	<i>Síntesis del compuesto (Z)-2-azido-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il) acrilato de etilo</i>	105
4.4	Síntesis de los compuestos Imino-fosforanos	106
4.4.1	<i>Síntesis del compuesto (Z)-3-(4-bromotiofen-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato de etilo</i>	106
4.4.2	<i>Síntesis del compuesto (Z)-3-(4-metiltiofen-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato de etilo</i>	107
4.4.3	<i>Síntesis del compuesto (Z)-3-(4-feniltiofen-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato de etilo</i>	108
4.4.4	<i>Síntesis del compuesto (Z)-3-(5-feniltiofen-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato de etilo</i>	109
4.4.5	<i>Síntesis del compuesto (Z)-3-(furan-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato de etilo</i>	110
4.4.6	<i>Síntesis del compuesto (Z)-3-(5-fenilfuran-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato de etilo</i>	111
4.4.7	<i>Síntesis del compuesto (Z)-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato de etilo</i>	112
4.5	Síntesis de los compuestos derivados de Indolizina	113
4.5.1	<i>Síntesis del compuesto 1-bromoditieno[3,2-a: 2',3'-g]indolizina-5-carboxilato de etilo</i>	113
4.5.2	<i>Síntesis del compuesto 1-metilditieno[3,2-a: 2',3'-g]indolizina-5-carboxilato de etilo</i>	114
4.5.3	<i>Síntesis del compuesto 1-fenilditieno[3,2-a: 2',3'-g]indolizina-5-carboxilato de etilo</i>	115
4.5.4	<i>Síntesis del compuesto 2-fenilditieno[3,2-a: 2',3'-g]indolizina-5-carboxilato de etilo</i>	116
4.5.5	<i>Síntesis del compuesto Furo[2,3-g]tieno[3,2-a]indolizina-5-carboxilato de etilo</i>	117
4.5.6	<i>Síntesis del compuesto 2-fenil furo[2,3-g]tieno[3,2-a] indolizina-5-carboxilato de etilo</i>	118
4.5.7	<i>Síntesis del compuesto 3-metil-3H-pirrolo[2,3-g]tieno [3,2-a]indolizina-5-carboxilato de etilo</i>	119
5.	CONCLUSIONES	120
6.	ANEXOS	122
	BIBLIOGRAFIA	207

Abreviaturas y Acrónimos

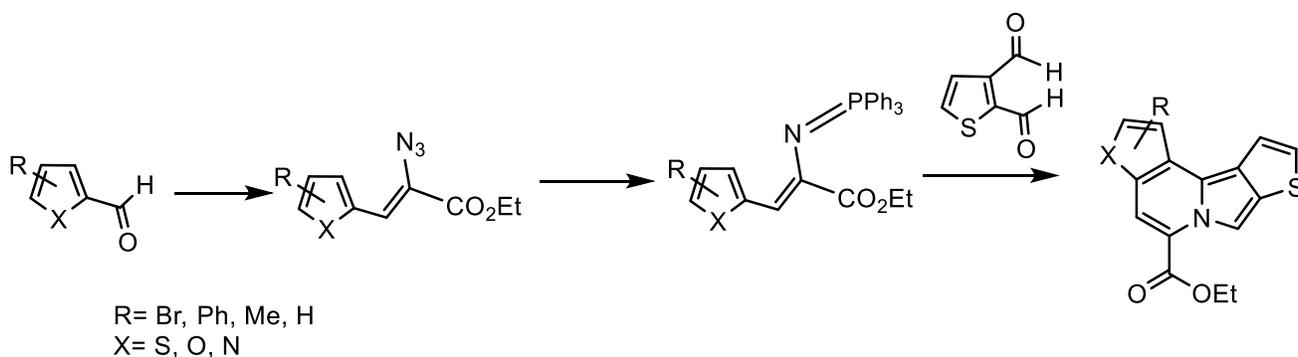
°C	Grados Celsius
g	Gramos
IR	Espectroscopia de Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
MDR	Multi Drug Resistance (Multiresistencia a fármacos)
MHz	Mega Hertz
mL	Mililitros
mmol	Milimol
OM	Orbital Molecular
MS	Espectrometría de masas
<i>m/z</i>	Masa/carga
pH	Potencial de Hidrógeno
ppm	Partes por millón
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RMN ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
SE _{Ar}	Sustitución Electrofilica Aromática
t-ButOH	terbutanol
δ	Desplazamiento químico
λ _{max}	Longitud de onda máxima

Summary

This research paper presents the synthesis of new alkaloid molecules derived from indolizines analogous to microtubule inhibitor molecules in cancer cells, such indolizine derivatives were obtained and identified as a pair of structural isomers in an equimolar relationship.

The indolizine core synthesis process was carried out through a novel aza-Wittig tandem process with electrocyclic closure and aromatic electrophilic substitution, based on the use of iminophosphorus intermediates and their reaction with heteroaryl dialdehydes such as 2,3- thiophendicarboxaldehyde. On the other hand, the iminophosphorus derivatives were obtained from the Staudinger reaction of the corresponding organic azide and its reaction with triphenylphosphine. Finally, organic azides (starting materials) were obtained by an aldol condensation reaction between ethyl azidoacetate and heteroaryl aldehydes such as 3-thiophenecarboxaldehyde, 2-furancarboxaldehyde, 4-bromothiophene-2-carboxaldehyde, 4-methylthiophene-2-carboxaldehyde, 4-phenylthiophene-2-carboxaldehyde, 5-phenylthiophene-2-carboxaldehyde, 5-phenylfuran-2-carboxaldehyde and 1-methylpyrrol-2-carboxyaldehyde (Scheme 1).

Because there are no reports of this indolizine nucleus formation strategy, a transformation mechanism is proposed based on the previously reported mechanistic evidence for the reaction of this type of organic ylides, in which a tandem mechanism initiated by the aza-Wittig reaction between the phosphorus ylide with one of the aldehyde portions on the thiophene, followed by a condensation reaction and finally a ring closure promoted by an aromatic electrophilic substitution reaction to result in the indolizine nuclei.



Scheme 1. General scheme for the synthesis of indolizines

Resumen

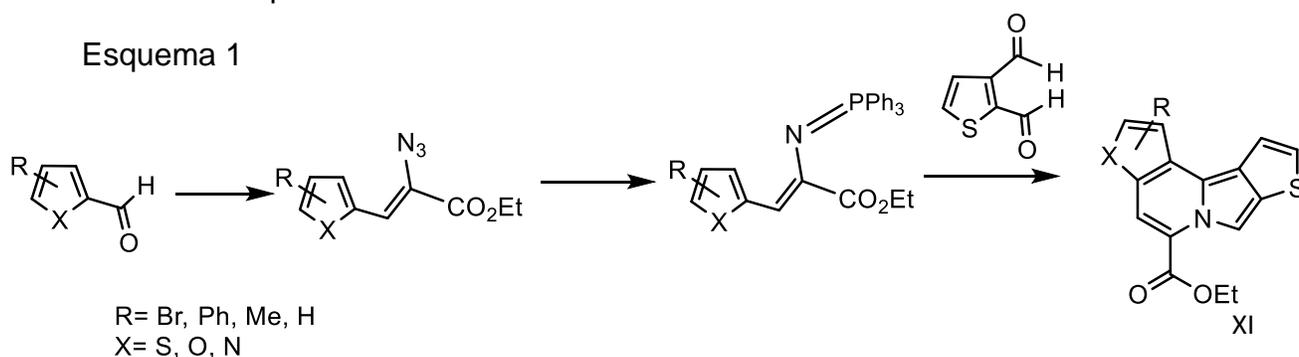
El presente trabajo de investigación presenta la síntesis de nuevas moléculas alcaloides derivadas de indolizinas análogas de moléculas inhibitoras de microtúbulos en células cancerígenas, dichos derivados de indolizina fueron obtenidos e identificados como un par de isómeros estructurales en una relación equimolar.

El proceso de síntesis del núcleo de la indolizina se llevó a cabo a través de un novedoso proceso tándem aza-Wittig con cierre electrocíclico y sustitución electrofílica aromática, a partir del uso de intermediarios iminofosforanos y su reacción con dialdehídos heteroarílicos como el 2,3-tiofendicarboxaldehído. Por su parte, los derivados iminofosforanos fueron obtenidos a partir de la reacción de Staudinger de la correspondiente azida orgánica y su reacción con trifenilfosfina. Finalmente, las azidas orgánicas (materiales de partida), se obtuvieron por una reacción de condensación aldólica entre el azidoacetato de etilo y aldehídos heteroarílicos como el 3-tiofencarboxaldehído, 2-furanocarboxaldehído, 4-bromotiofen-2-carboxaldehído, 4-metiltiofen-2-carboxaldehído, 4-feniltiofen-2-carboxaldehído, 5-feniltiofen-2-carboxaldehído, 5-fenilfuran-2-carboxaldehído y 1-metilpirrol-2-carboxaldehído (**Esquema 1**).

Debido a que no existen informes de esta estrategia de formación de núcleos de indolizinas, se propone un mecanismo de transformación en función de las evidencias mecanísticas anteriormente reportadas para la reacción de este tipo de iluros orgánicos, en el cual se propone un mecanismo tándem iniciado por la reacción aza-Wittig entre el iluro de fósforo con una de las porciones aldehídicas sobre el tiofeno, seguido por una reacción de condensación y finalmente un cierre de anillo promovido por una reacción de sustitución electrofílica aromática para dar como resultado los núcleos de indolizinas.

El par de isómeros derivados de indolizinas, así como los intermediarios iminofosforanos y azidas orgánicas, fueron caracterizados tanto por técnicas espectroscópicas de infrarrojo (IR) y resonancia magnética nuclear (^1H RMN ^{13}C RMN), y espectrometría de masas (MS). Para los isómeros derivados de indolizinas se realizó un estudio bidimensional de resonancia magnética nuclear para identificar de forma inequívoca a cada isómero.

Esquema 1



Esquema general de la ruta sintética para la síntesis de Indolizinas

Introducción

Las estructuras microtubulares de las células eucariotas son fundamentales en el proceso de división mitótica de las mismas, dichos microtúbulos hacen que las fibras del huso mitótico sean formadas por cadenas largas de subunidades más pequeñas de proteínas llamadas tubulinas y son las encargadas de unirse a los cromosomas replicados durante la anafase del proceso de división y de atraerlos hacia los polos de la célula para llegar a la siguiente fase conocida como telofase y con ella a la división del citoplasma, con lo cual se obtienen la división de dos células hijas concluyendo en el proceso de división conocido como citoquinésis.

Recientemente se ha llevado a cabo el estudio de distintas estructuras moleculares con actividad anticancerígena, las cuales inhiben este tipo de estructuras celulares, “los microtúbulos”, debido a la alta resistencia que existe de líneas celulares a este tipo de compuestos y a la agresividad y efectos secundarios no deseables que conllevan las quimioterapias. Entre las moléculas más destacadas en este tipo de estudios se encuentran las indolizinas, ya que, además de que presentan actividad anti-inflamatoria, analgésica, antimicrobial, antimicótica y antitubercular, presentan una importante actividad anti-tumoral para ser utilizadas en el tratamiento farmacoterapéutico contra diferentes tipos de células cancerígenas.

Uno de los factores más importantes que influyen en que exista alta resistencia a este tipo de tratamientos es que los mismos fármacos promueven que se genere este efecto conocido como “multi-resistencia a fármacos” o MDR por sus siglas en inglés, causado por los distintos transportadores celulares tal como la P-glicoproteína (P-gp), o la proteína de resistencia de cáncer de mama, las cuales están envueltas en la expulsión de varios xenobióticos, como lo son los fármacos anticancerígenos, de la región intracelular a la región extracelular. Por esta razón se han propuesto dos formas de combatir este efecto MDR, una es con moduladores de MDR pero pueden ser poco selectivos a P-gp y poseen alta toxicidad y la otra forma es incrementando la acumulación celular de agentes anticancerígenos tomando ventaja de los transportadores intracelulares.

Justificación

En México en el año 2013 fallecieron 78 mil 582 personas como consecuencia del padecimiento de alguno de los 100 tipos de cáncer que se conocen. De acuerdo con las estadísticas de mortalidad del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), el número absoluto de defunciones por cáncer se incrementó, entre los años 2004 y 2013, en casi 20%, al haber pasado de 64 mil 333 en el primer año de referencia, a una suma de 78 mil 582 en 2013, en el que se llegó al récord histórico en el número absoluto de defunciones anuales por tumores (neoplasias). Esta “sobre-mortalidad” se debe, en parte, a que las mujeres son mayoría demográfica en el país, pero también a la carga de la mortalidad que tienen en particular dos tipos de cáncer: en primer lugar el cáncer de mama, el cual en más de 95% de los casos de defunciones corresponde a mujeres, y el cáncer de cérvix.

Por esta razón y sabiendo que, aún cuando el cáncer es detectado a tiempo, en el tratamiento del mismo no siempre se obtienen los resultados esperados, ya que, aunque existen distintos fármacos para combatir este tipo de enfermedades, la quimioterapia es, en la mayoría de los casos, el método más empleado y demandado en el tratamiento de distintos tipos de neoplasias, pero al mismo tiempo es una herramienta que presenta efectos secundarios muy graves en el paciente al ser tan agresivo con las células sanas del organismo además de que se aumenta gradualmente la intensidad del tratamiento.

Es igualmente importante mencionar que el fenómeno multi-resistencia a fármacos (MDR) se debe a los transportadores intra y extracelulares los cuales en ocasiones expulsan a las moléculas anticancerígenas al exterior de la célula.

Debido a esto y en conocimiento de que una célula, la cual ha detenido su ciclo de muerte programada y continúa reproduciéndose por medio de mitosis, necesita una mayor cantidad de nutrientes para continuar con su proceso ininterrumpido de división, en el presente trabajo de investigación se sintetizaron moléculas análogas de indolizinas (agentes anticancerígenos) que han presentado potente actividad como inhibidoras de la subestructura de los microtúbulos conocida como tubulina evitando así la replicación celular.

CAPÍTULO 1
ANTECEDENTES

1. ANTECEDENTES

1.1 Alcaloides de Indolizinas

Los alcaloides son aquellos metabolitos secundarios sintetizados de las plantas, generalmente, a partir de aminoácidos, que tienen en común su hidrosolubilidad a pH ácido y su solubilidad en disolventes orgánicos a pH alcalino. Los alcaloides en plantas derivan de un aminoácido; por lo tanto son nitrogenados. Todos los que presentan el grupo funcional amina o imina son básicos. La mayoría de los alcaloides poseen acción fisiológica intensa incluso a bajas dosis con efectos psicoactivos, por lo que se emplean mucho para tratar problemas a nivel de sistema nervioso y para calmar el dolor. Ejemplos conocidos son la cocaína, la morfina, la atropina, la quinina, la cafeína, la estricnina y la nicotina.

Actualmente muchos de los compuestos de gran interés dentro del campo de la química medicinal y química de materiales son las estructuras de moléculas heterocíclicas nitrogenadas y uno de los compuestos que recientemente ha tenido mayor interés dentro del estudio de estos campos es la molécula de indolizina (**1**) (Fig. 1), la cual ha demostrado poseer distintas actividades farmacológicas como: analgésico, depresor del sistema nervioso central, anti-inflamatorio, anti-cancerígeno, anti-VIH, entre otras¹.

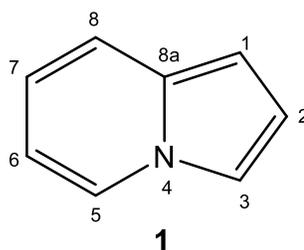


Fig. 1 Estructura y sistema de numeración del esqueleto de Indolizina

La historia de las indolizinas se remonta al año de 1890 cuando el químico Italiano Angeli, reportó la preparación del anhídrido-imina del ácido pirrolipirúvico (**2**) sugiriendo el nombre de pirindol (Fig. 2). En el año de 1912 Scholtz¹ reportó la primer síntesis de la indolizina (**1**). En un principio se creía que dicho compuesto podría ser un derivado de piridina, sin embargo presentaba reacciones características de pirroles e indoles y la misma fórmula empírica (C₈H₇N) que el indol e isoindol. La validez de la formulación de Scholtz para estos compuestos fue confirmada por Diels y Alder quienes establecieron la presencia de cuatro dobles enlaces por reducción catalítica de pirrocolina al derivado (**3**) (Fig. 2). El cual al ser

tratado con bromuro de cianuro genera un producto poseedor de aspectos idénticos a (+/-) conina (4). Este compuesto conocido anteriormente como pirrocolina o pirindol es ahora conocido como indolizina².

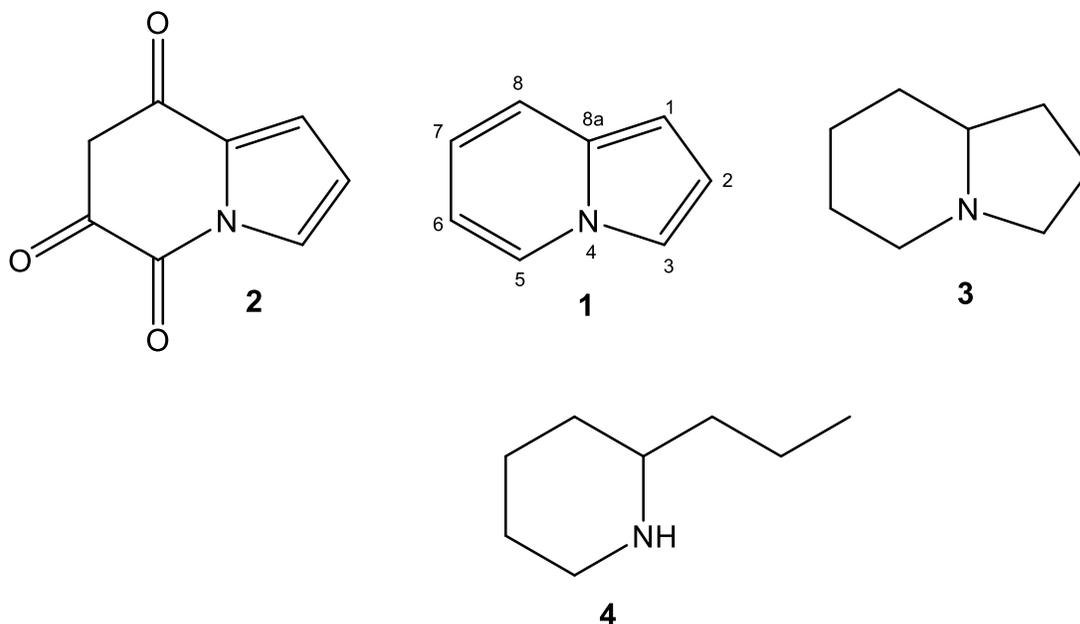


Fig. 2. Estructuras de las moléculas de Scholtz, Diels y Alder de la preparación de Indolizinas

Este anillo heterocíclico es un isómero del indol y se considera como un sistema aromático ya que posee cuatro pares de electrones en la nube aromática pi además de poseer planaridad, siendo una molécula muy estable que cumple con la regla de Hückel para sistemas aromáticos. Dentro de su estructura química se encuentran fusionados dos anillos cíclicos uno de 6 miembros derivado de piridina y uno de 5 miembros derivado de pirrol.³

En la naturaleza este anillo se encuentra en su forma completamente reducida (saturado) como se muestra en la figura 3, la estructura de octahidroindolizina (3) también conocido como indolizidina.

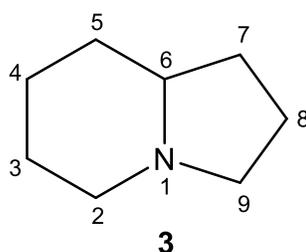


Fig.3. Estructura y numeración de octahidroindolizina
Azabicyclo[4.3.0]nonano

Las indolizidinas son anillos heterocíclicos que principalmente se encuentran en plantas, la mayoría han sido aisladas del género *Dendrobium*, *Tylophora Leguminosae* y de animales como las hormigas del género *Monomorium*, o ranas *Dendrobates*. De los cuales dos de los metabolitos más importantes aislados son las pumilitoxinas y las polihidroxi-indolizidinas³.

Dentro de estos metabolitos aislados de la rana de la familia *Dendrobatidae*, (de la cual se han aislado 300 compuestos orgánicos), las pumilitoxinas A y B así como la 251D fueron los principales metabolitos aislados y los cuales poseen potentes efectos tóxicos y son utilizados como venenos, la figura 4 muestra las estructuras de dichas moléculas.

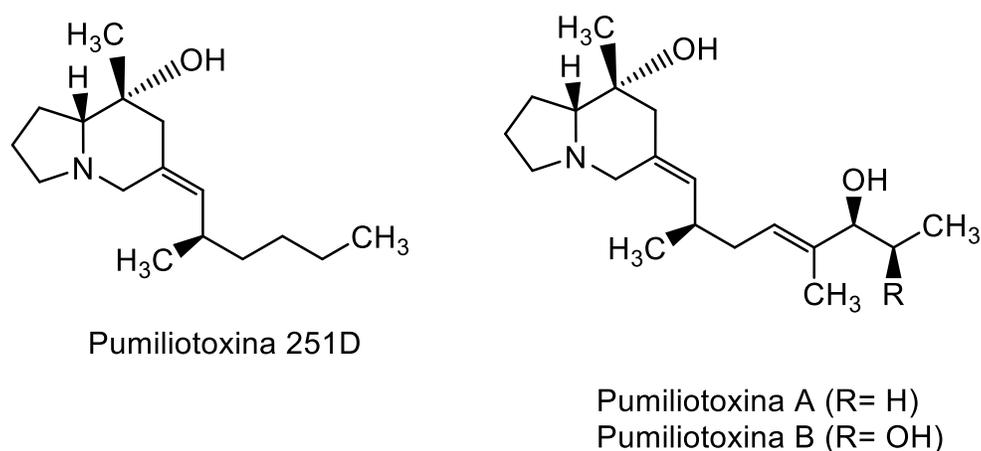


Fig. 4. Estructuras de Pumiliotoxina

1.2 Química de Indolizinas

1.2.1. Estructura y propiedades físicas y químicas de Indolizinas

El anillo de indolizina (1) en un principio se creía que la mejor forma de representarlo es como se muestra en la Figura 1. Sin embargo la energía de resonancia calculada para este anillo heterocíclico se encontró que era 0.29 kcal/mol la cual es mayor que la energía del pirrol (0.23 kcal/mol). Además mediante estudios de RMN se pudo establecer que existe deslocalización de electrones en ambos anillos del sistema conjugado. De esta manera ahora se considera que la mejor forma de representarse el anillo de indolizina es mediante un híbrido de resonancia como se muestra en la Figura 5.

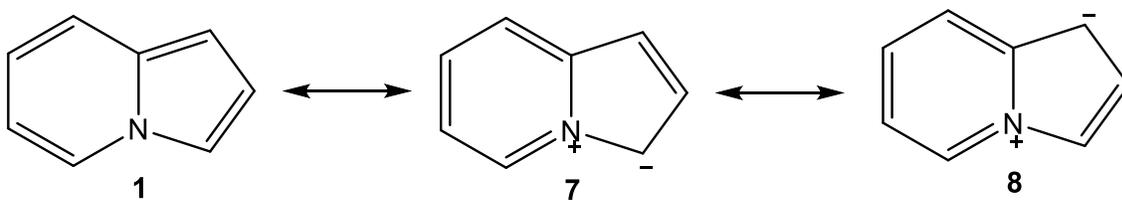


Fig.5. Estructuras de resonancia del anillo de Indolizina

Mediante cálculos de orbitales moleculares (HMO) se pudo obtener de forma descendente la densidad electrónica en el anillo de la siguiente manera: $3 > 1 > 8^a > 5 > 2 > 7 > 6$ en los átomos de carbono³.

Debido a la estructura de las indolizinas y sobre todo a la deslocalización de electrones en el anillo, estos sistemas llevan a cabo de manera rápida reacciones de sustitución electrofílica y muestran resistencia a ataques nucleofílicos. En cuanto a reactividad química estos anillos tienen similitud a pirrol, indol e isoindol.

En cuanto a propiedades físicas, las indolizinas son sensibles al aire, luz y volátiles en vapor, la mayoría son fluorescentes y presentan propiedad básica.

1.3 Reacciones sobre el anillo de indolizina

1.3.1 Reacciones con electrófilos

La sustitución electrofílica en indolizinas ocurre preferentemente en la posición 3 y luego en la posición 1 pero a veces en 3 y 1 simultáneamente. La susceptibilidad de que ocurra un ataque electrofílico en C-3 y C-1 es consistente con los cálculos de orbitales moleculares (MO), que indican que el C-3 es el sitio más reactivo para el ataque electrofílico, seguido de C-1.

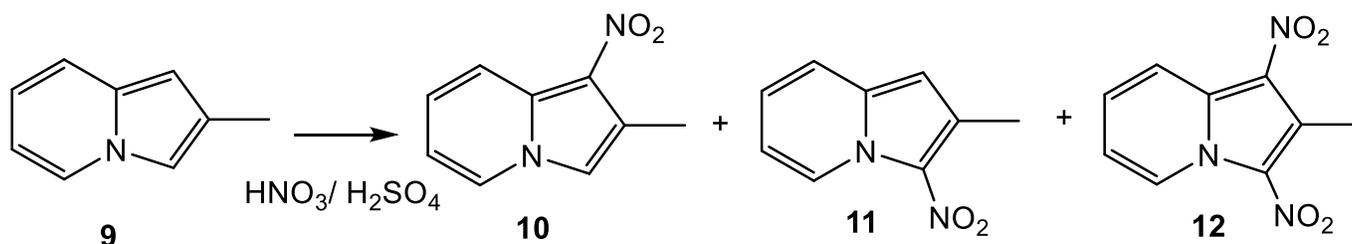
1.3.1.1 Protonación

Fraser¹ estudió la protonación de indolizinas usando espectroscopía de RMN. La protonación de indolizinas ocurre preferentemente en la posición 3. En indolizinas con tres sustituciones, se encontró que el sitio de protonación era dependiente de la naturaleza del sustituyente en el C-3 así como del sustituyente en las posiciones 1, 2 y 5. Las Indolizinas que tienen los mismos sustituyentes en la posición 1 y 3 son protonados exclusivamente en la posición 3. De manera similar,

la protonación de indolizinas 3,5-disustituidas ocurre preferentemente en posición 3. Fraser argumentó que en las indolizinas 3,5-disustituidas, la sobrepoblación intramolecular estimula la protonación en la posición 3.⁴

1.3.1.2 Nitración

La reacción de nitración en el anillo de indolizina usualmente resulta en la oxidación del sustrato con poca evidencia de nitración. La primer reacción de nitración de indolizina exitosa se llevó a cabo en 1964 por Borrows⁵, quien demostró que aunque la acción del ácido nítrico sobre 2-metil y 2-fenilindolizinas a temperaturas moderadas resultó principalmente en la oxidación, la reacción rápida a temperaturas más altas dio las 1,3-dinitroindolizinas respectivas con bajos rendimientos. Además, se ha demostrado que la nitración de 2-metilindolizina (**9**) en ácido sulfúrico proporciona la 1-nitro-2-metilindolizina (**10**) como producto principal, acompañada de pequeñas cantidades del derivado 3-nitro (**11**) y el derivado 1, 3-dinitro (**12**) (Esquema 2).



Esquema 2: Reaccion de nitración de 2-metil idolizina (9)

1.3.1.3 Nitrosación

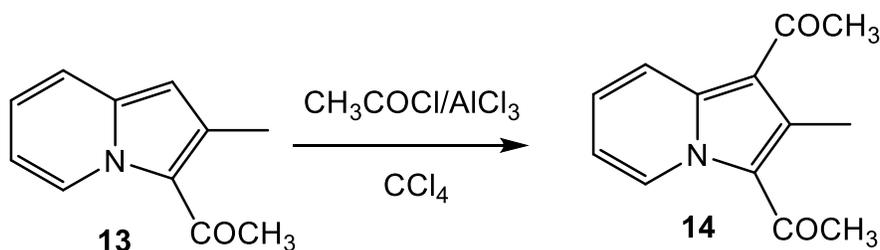
La nitrosación directa del núcleo indolizina se logró por primera vez por Konde y Nischizawa, en 1937, cuando trataron 3-acetil-2-metilindolizina con ácido nitroso para dar el derivado 1-nitroso. En indolizinas, que tienen su posición 3 sin sustituir, la nitrosación se lleva a cabo sobre ese átomo de carbono.

1.3.1.4 Halogenación

No se ha realizado mucho en cuanto a investigación de halogenación de indolizinas ya que las reacciones que se han llevado a cabo al bromar este heterociclo no da productos muy estables sin embargo con yodo se han preparado algunos productos estables por ejemplo la yodación del compuesto 3-acetilindolizina en etanol procede rápidamente para generar el derivado 1,3-diyodo y en presencia de acetato de sodio genera el derivado 1-yodoindolizina.²

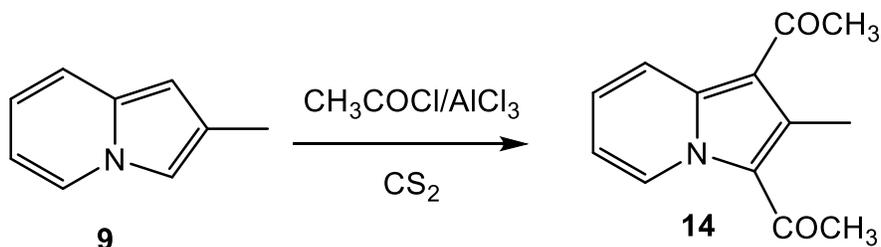
1.3.1.5 Acilación

Las reacciones de acilación se llevan a cabo sobre el átomo de carbono 3 preferentemente y con menor porcentaje sobre la posición 1. Estas reacciones pueden llevarse a cabo fácilmente tratando indolizinas con cloruros de ácido, anhídridos e incluso con ésteres. Uno de los métodos más convenientes es por medio de calentamiento con anhídridos de ácido en presencia de sales de sodio del correspondiente ácido. En 1912 Scholtz sintetizó por primera vez el derivado 3-acetil y la 7-metilindolizina.⁶ Chichibabin en 1929 y Borrows en 1946 prepararon los derivados 3-acetil de 2-metil y 2-fenilindolizinas. En 1940 Ochai, un investigador Japonés reportó la preparación de 1,3-diacetil-2-metilindolizina (**14**) mediante una reacción de Friedel-Crafts en **3-acetil-2-metilindolizina (13)** utilizando cloruro de acetilo y un gran exceso de cloruro de amonio como catalizador (Esquema 3).



Esquema 3: Reacción de acilación de Indolizina 13

La acilación de 2-metilindolizina (**9**) bajo condiciones similares usando disulfuro de carbono como disolvente generó el derivado di-acetilado **14** con un rendimiento muy bajo (esquema 4).



Esquema 4: Reacción de acetilación de Indolizina 9

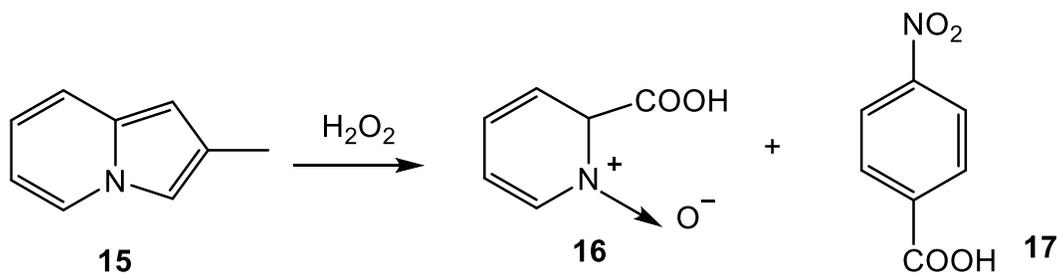
Se encontró además que el cloruro de acetilo o bromuro, no generan los productos esperados si no hay un catalizador. Al tratar el anillo de indolizina con cloruro de benzoilo la reacción de benzoilación procede de manera fácil incluso sin la presencia de catalizador.

1.3.1.6 Electrófilos de diazonio

La formación de azo-derivados se puede realizar de manera factible utilizando un ion areno-diazonio como electrófilo. El acoplamiento con el diazo compuesto ocurre en la posición 3 del anillo de indolizina, si se encuentra ocupada esta posición la sustitución ocurre en la posición 1. En 1913 Scholtz y Fraude realizaron la primer síntesis de indolizinas 3-azo derivados¹.

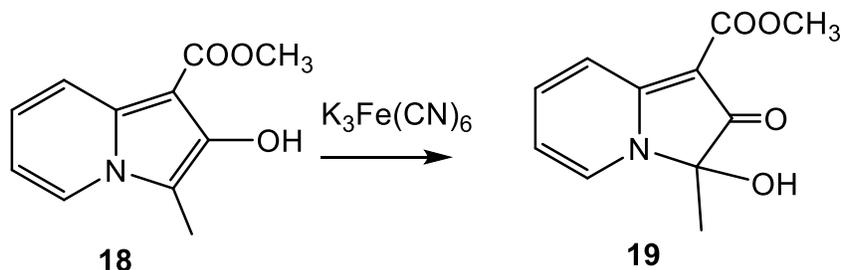
1.3.1.7 Oxidaciones

Las indolizinas se oxidan de manera muy rápida y fácil. En el pasado esta reacción era utilizada como método de elucidación⁷, un ejemplo típico es con el uso de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) como se muestra en el esquema 5.



Esquema 5: Reacción de oxidación de Indolizina 15

De igual manera, se han reportado reacciones de oxidación en las que no existe ruptura del anillo, como ejemplo de esto se muestra en el Esquema 6 la reacción de la indolizina **18** con ferrocianuro de potasio el cual generó el producto **19**.



Esquema 6: Reacción de oxidación de Indolizina 18

1.3.1.8 Reducciones

La reducción del núcleo de indolizina fue reportado por primera vez por Scholtz cuando trató este anillo con sodio y etanol. Proponiendo la estructura **20** como producto de la reacción como lo muestra la Figura 6. En 1946 Borrowes y Holland propusieron que el producto de esta reacción de reducción sería la estructura **21** (Figura 6).

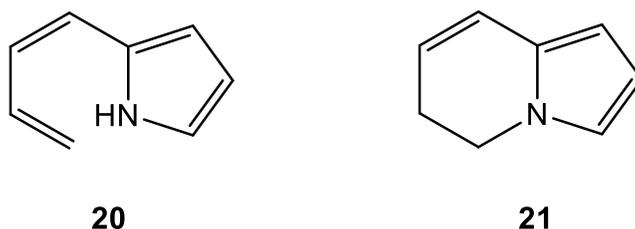
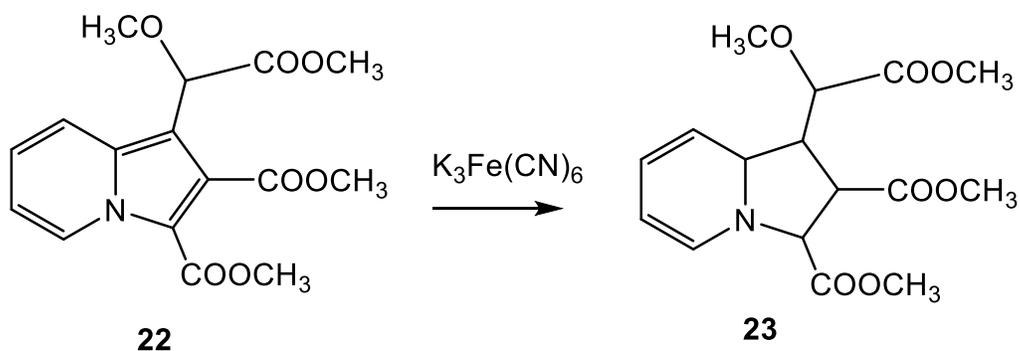


Fig. 6. Estructuras propuestas por Scholtz, Borrowes y Holland para la molécula del producto de reacción de reducción de Indolizina

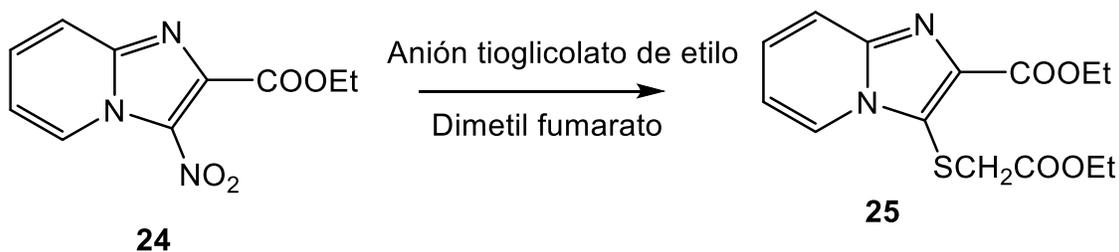
Aun cuando los resultados de las propuestas anteriores indican que la reducción se llevó a cabo sobre el anillo de seis miembros, Diels y Meyer reportaron la hidrogenación del anillo de cinco miembros en la reacción de reducción de 2,3-dicarboxilato de dimetilo-1-(metoxi-carbometoximetil)-indolizina (**22**), en presencia de óxido de platino y el producto obtenido fue el compuesto tetra-hidrogenado (**23**) (Esquema 7)². Bajo condiciones más drásticas, usando Nickel-Raney a alta temperatura y presión se reduce por completo el núcleo de indolizina.



Esquema 7: Reacción de oxidación parcial de Indolizina 22 usando PtO_2

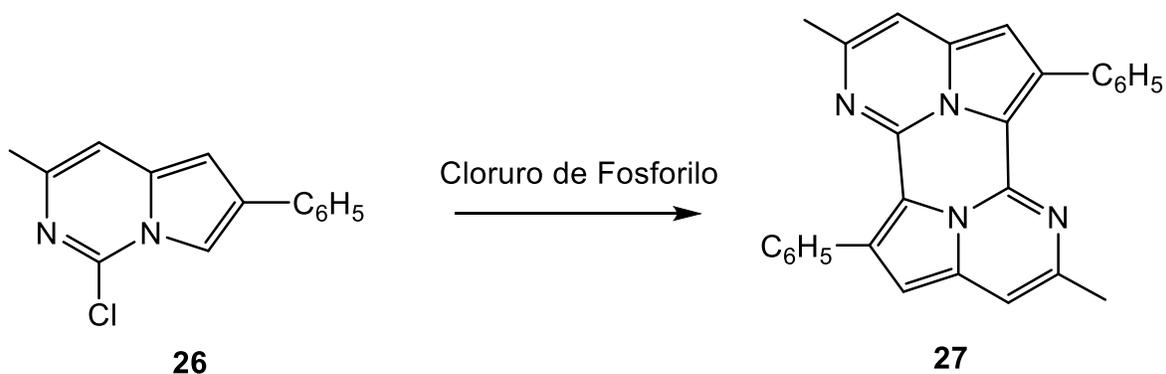
1.3.2 Reacciones con Nucleófilos y Bases

Las indolizinas y aza-indolizinas que poseen grupos electro-atractores pueden llevar a cabo reacciones de sustitución nucleofílica. El tratamiento de 8-nitro-indolizinas con aminas secundarias y oxígeno genera el producto 5-amino-8-nitroindolizinas, de manera similar el compuesto 1-aza-indolizina (**24**) al ser tratado con el anión tioglicolato de etilo en DMF generó el derivado **25** como se muestra en el Esquema 8.



Esquema 8: Sustitución nucleofílica de 1-aza-indolizina 24

El compuesto 6-aza-indolizina (**26**) al ser tratado con cloruro de fosforilo generó el anuleno bis-nitrogenado **27** (Esquema 9)⁸.



Esquema 9: Dimerización nucleofílica de 6-aza-indolizina 26

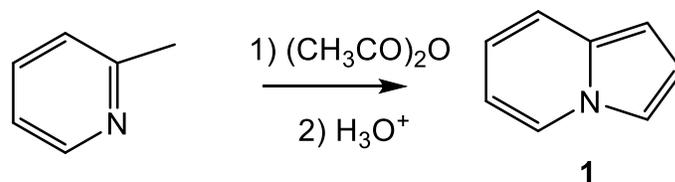
1.4 Métodos de Síntesis de Indolizinas

Generalmente existen 3 métodos que han sido los más utilizados para la obtención del anillo de indolizina; 1) Reacciones de condensación, 2) Ciclo-adiciones 1,3-dipolares y 3) Ciclo-adiciones 1,5-dipolares².

1.4.1 Síntesis de Indolizinas por reacciones de condensación

1.4.1.1 Reacción de Scholtz; Síntesis de Indolizinas mediante reacciones de 2-metilpiridina y sus derivados con anhídrido acético

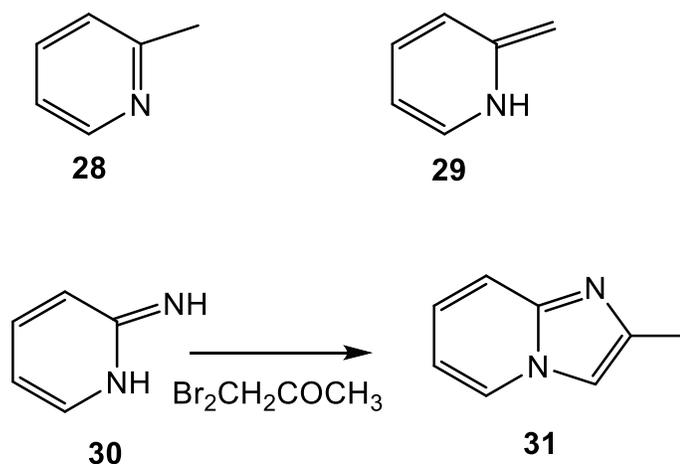
La síntesis de Scholtz¹ de la primer indolizina fue realizada utilizando simplemente 2-metilpiridina con anhídrido acético a una temperatura muy alta para obtener un compuesto cristalino, al que llamó "picolido" y el cual mediante hidrólisis generó la indolizina (1) (Esquema 10). Desde 1929 esta reacción ha ganado gran popularidad y ha sido adoptado como una ruta general para sintetizar Indolizinas.



Esquema 10: Síntesis de Scholtz para la preparación del anillo de indolizina (1)

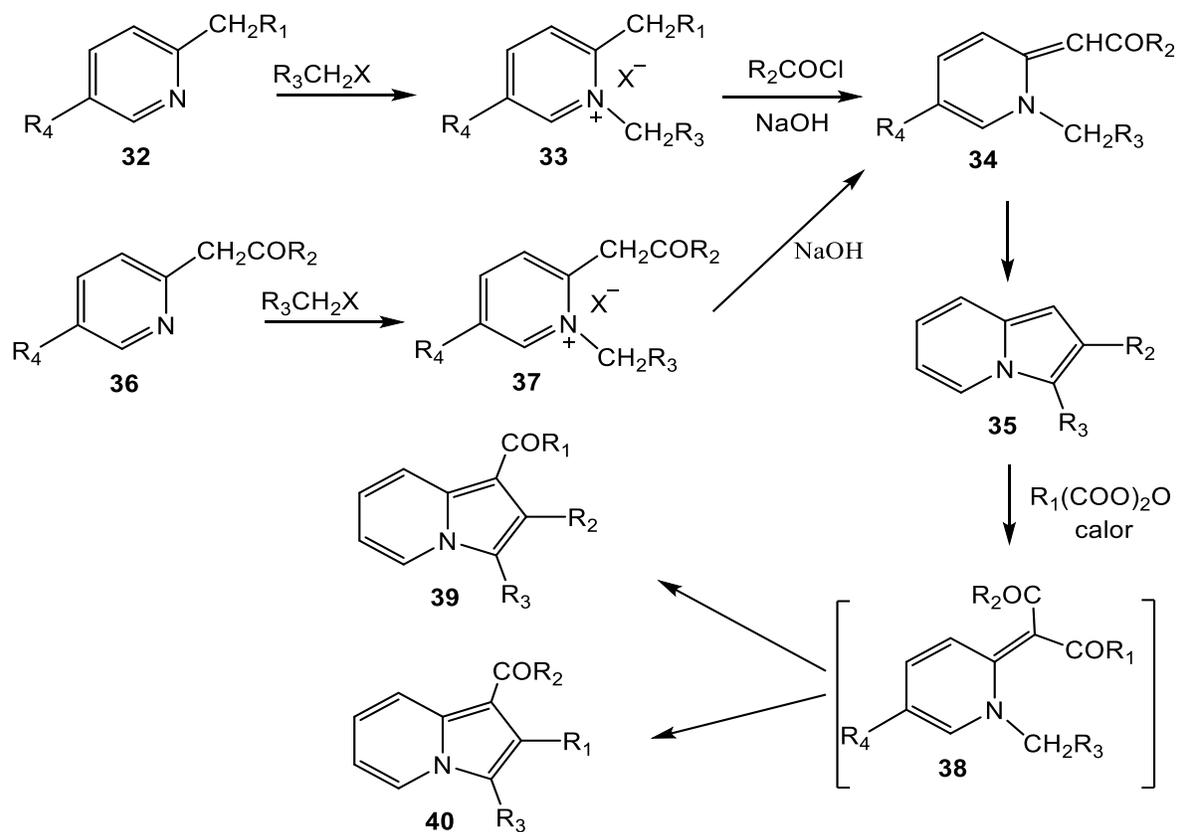
1.4.1.2. Reacción de Chichibabin; Síntesis de Indolizinas mediante cierre del anillo de sales de piridinio

Una nueva estrategia de obtención de Indolizinas 2-substituidas fue desarrollada en 1927 por Chichibabin¹ en sus estrategia sugería la existencia de tautomerismo en piridinas α y β -alquiladas, y sugirió que la 2-metilpiridina (**28**) y un α -halogeno-cetona, de esta manera la 2-metilpiridina podía reaccionar como anillo aromático o como su tautómero (**29**), análogo a lo observado en el compuesto **30** (Esquema 11).



Esquema 11: Síntesis de Chichibabin para la preparación del anillo de indolizina 30 y estructuras de 2-metil piridina (**28**) y su tautómero (**29**)

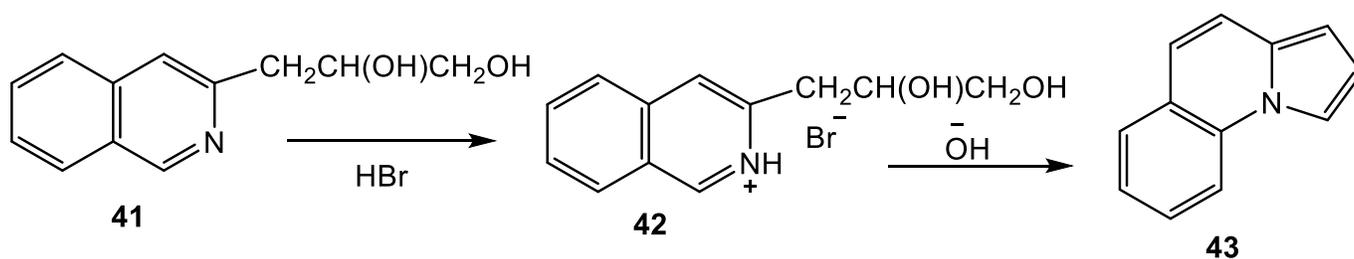
Con base en lo anterior se lograron obtener exitosamente indolizinas 2-substituidas a través de la ciclación de sales de piridinio cuaternarias, para, de esta manera, sintetizar derivados de 2-alkil y 2-aril indolizinas. Krohnke⁹ demostró que en esta reacción las sales cuaternarias reaccionan con bases de suficiente fuerza para generar intermediarios “enol-betaina” las cuales bajo medio ácido perderían un grupo acilo, teniendo como intermediario principal en la reacción a la betaina formada (Esquema 12).



Esquema 12: Síntesis de Krohnke para obtener las indolizinas 39 y 40

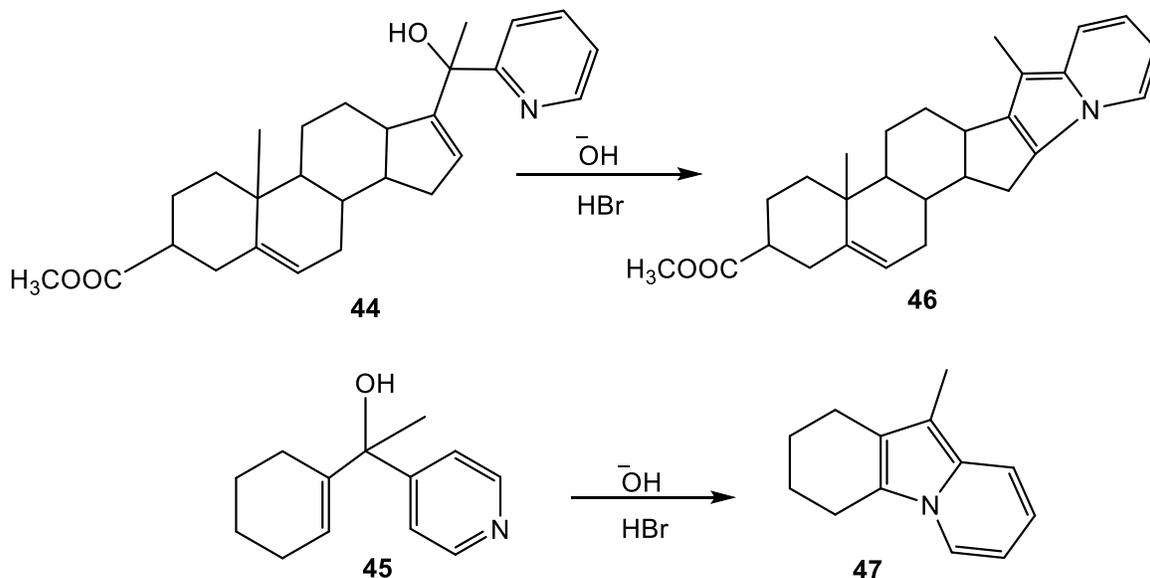
1.4.1.3 Síntesis de indolizinas mediante cierre del anillo de 3-(2-piridil)-1-propanol y sus análogos

En el año de 1955 Roberts¹⁰ trató 3-(2-quinolil)-1,2-propanodiol (**41**) con ácido bromhídrico generando el compuesto **42** para ser tratado mediante destilación de vapor alcalina y generar el producto 5,6-benzoindolizina (**43**) con un rendimiento muy alto (Esquema 13).



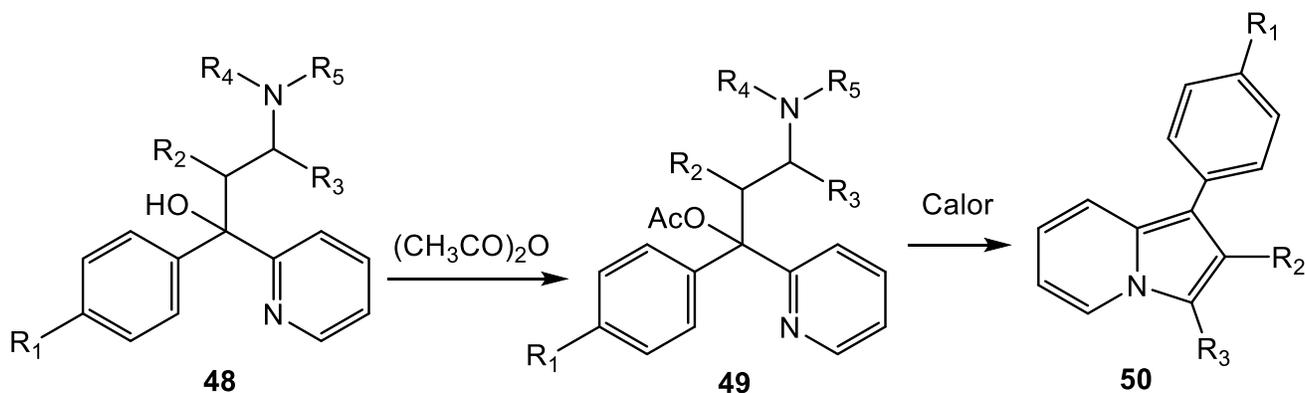
Esquema 13: Síntesis de Roberts para obtener las indolizinas 43

Un año después dos químicos alemanes¹¹ lograron extender esta estrategia de síntesis para obtener Indolizinas altamente sustituidas a partir de los alcoholes insaturados **44** y **45** como se muestra en el Esquema 14.



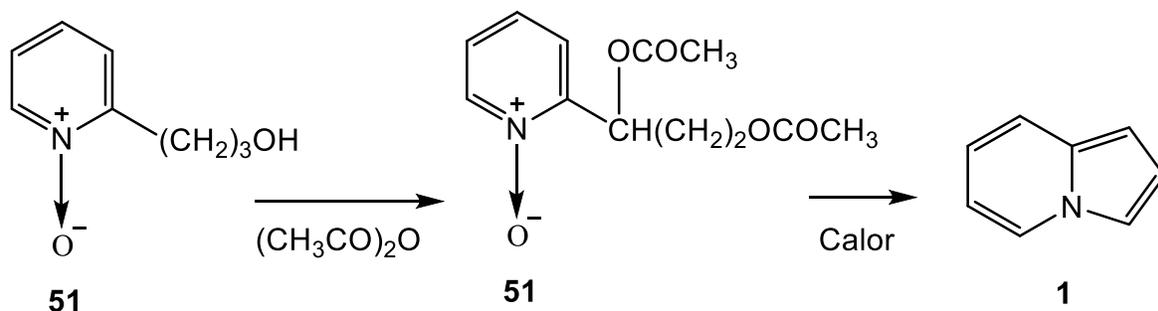
Esquema 14: Síntesis de las indolizinas 46 y 47

Durante los dos años siguientes Barrett y Chambers¹² establecieron la reactividad de los grupos amino para funcionar como grupos salientes al llevar a cabo a temperatura de reflujo el tratamiento del compuesto 3-amino-1-aryl-1-(2-piridil)-alcan-1-ol (**48**) con anhídrido acético formándose el compuesto **49**, el cual mediante un proceso de ciclación, con la eliminación de los grupos amino y acetilo generó el compuesto 1-aryl-indolizina (**50**) (Esquema 15).



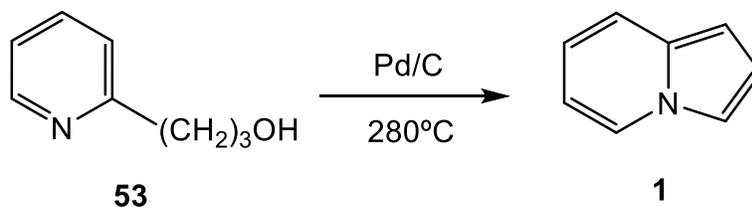
Esquema 15: Síntesis de la indolizina 50

Utilizando esta estrategia de síntesis se lograron sintetizar distintas indolizinas incluyendo aza-indolizinas con altos rendimientos^{13, 14}. Antes de 1957 muchos químicos entre ellos Scholtz, Borrows y Holland, Diels y Alder, por mencionar algunos, reportaron la síntesis del anillo de indolizinas pero no con rendimientos deseables. Boekelheide y Windgassen sintetizaron este anillo heterocíclico con un rendimiento de 35% a partir de n-óxido de-2-(3-hidroxiopropil)-piridina (**51**) (Esquema 16).



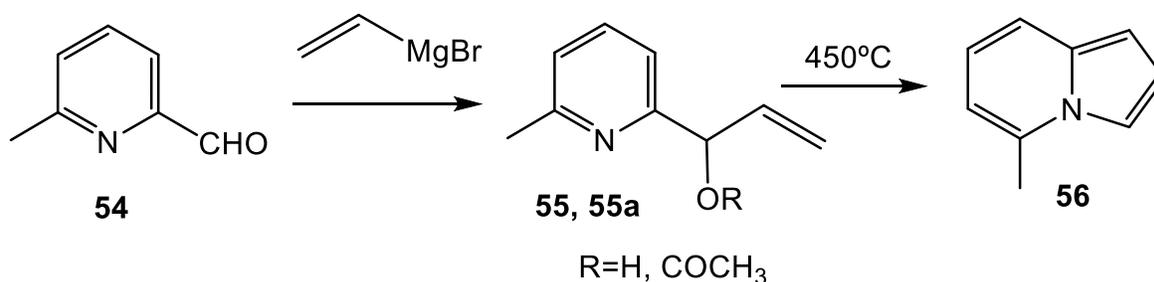
Esquema 16: Síntesis de Boekelheide y Windgassen para la obtención de la indolizina 1

Posteriormente mejoraron este rendimiento¹⁵ al encontrar que por medio de una pirólisis del compuesto fácilmente disponible 3-(2-piridil)-1-propanol (**53**) a 280°C en presencia de Pd/C generó la indolizina **1** con un rendimiento de 50% (Esquema 17).



Esquema 17: Síntesis de la indolizina 1 por medio de pirólisis del compuesto 53

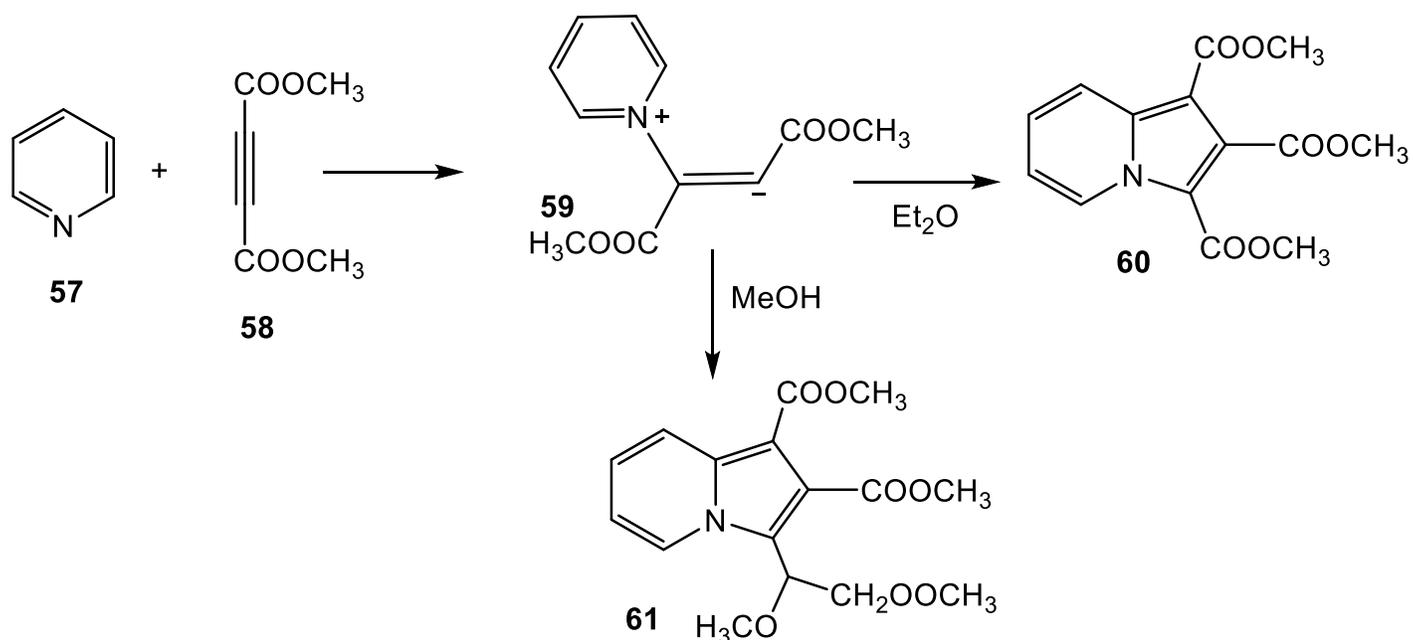
De igual manera realizaron estrategias sintéticas que permitieran la obtención de Indolizinas sin sustituyentes en el anillo de cinco miembros del sistema aromático. Por ejemplo el tratamiento de 6-metilpiridina-2-carboxaldehído (**54**) con bromuro de vinil magnesio para generar (68% de rendimiento) el alcohol vinílico (**55** R=H, **55a** R=COCH₃) cuya acetilación y posterior pirólisis a 450°C generó la 5-metilindolizina (**56**) (Esquema 18).



Esquema 18: Síntesis de 5-metil indolizina (56)

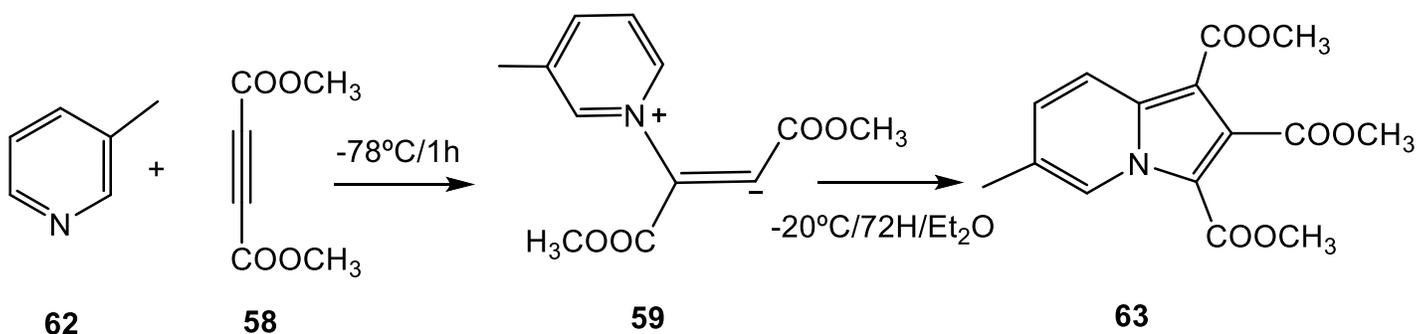
1.4.1.4 Síntesis de Indolizinas mediante reacciones de condensación de compuestos heterocíclicos nitrogenados con olefinas y compuestos acetilénicos.

Esta metodología fue introducida por Diels en 1932. Aislaron las indolizinas **60** y **61** a partir de una condensación intermolecular de piridina y el dicarboxilato de acetileno **58** (Esquema 19).



Esquema 19: Síntesis de Diels para la obtención de las indolizinas 60 y 61

Basándose en esta metodología Wiley y Knabeschuh¹⁶ sintetizaron en el año de 1953 el derivado de indolizina **63** con 29% de rendimiento a partir de 3-metilpiridina (**62**) y dicarboxilato de acetileno (**58**) (Esquema 20). Siete años después Acheson y Plunkett¹⁷ intentaron la misma reacción bajo condiciones distintas obteniendo el derivado **64** con solo 6% (Esquema 21).

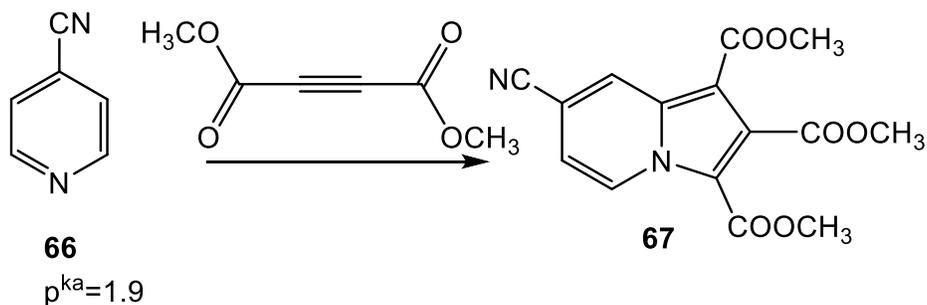
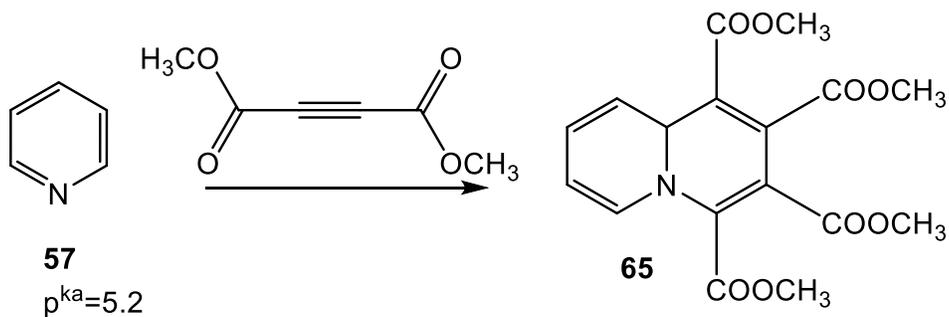


Esquema 20: Síntesis de Wiley para la obtención de la indolizina 63



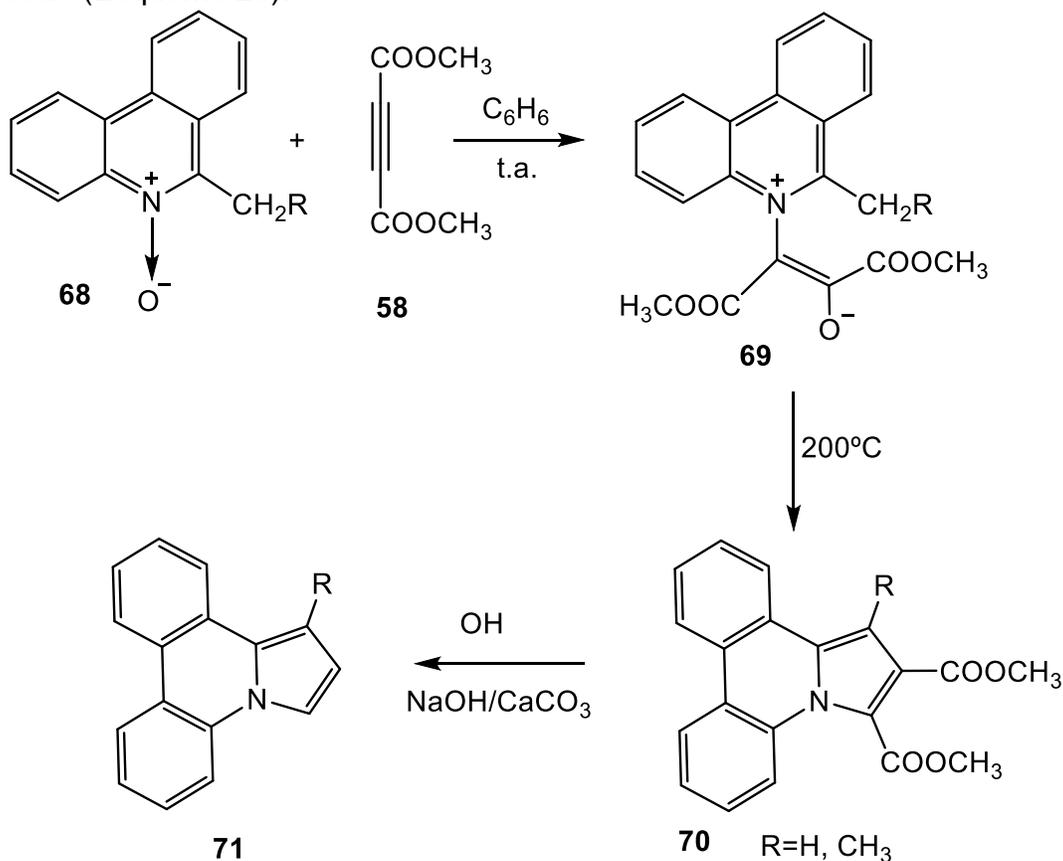
Esquema 21: Síntesis de Acheson para la obtención de la indolizina 64

Una publicación muy relevante para la síntesis de estos compuestos, fue realizada en el año de 1968 por Acheson y Robinson¹⁷ en la cual relacionan la basicidad de las piridinas con su reactividad con el dicarboxilato de dimetil-acetileno. Se encontró que cuando el valor de pKa es 5.2 se forma el derivado de indolizina **65**; sin embargo cuando se utiliza 4-cianopiridina **66** (el cual tiene un pKa mucho menor 1.90) se genera el compuesto 1,2,3-tricarboxilato de trimetil-7-ciano- indolizina **67** (Esquema 22). Cuando piridinas con un pKa con un valor menor a 1.45 no se observa producto de reacción.



Esquema 22: Obtención de las indolizinas 65 y 67 utilizando piridina y 4-ciano piridina con acetileno dicarboxilato de dimetilo

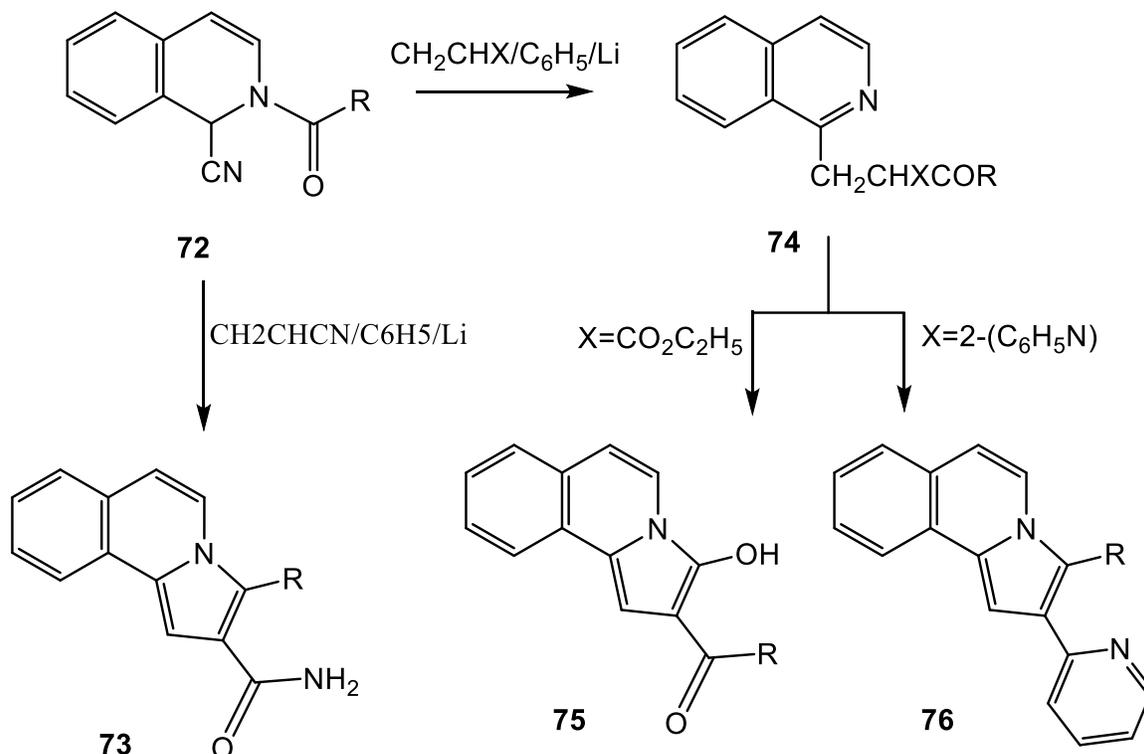
En el año de 1966 Acheson¹⁸ sintetizó el compuesto dibenzo-indolizina-2,3-dicarboxilato de metilo **71** a partir de la reacción de condensación entre el compuesto 5-óxido fenantridina (**68**) y acetilendicarboxilato de dimetilo (**58**) en el que el intermediario **69** lleva a cabo una ciclación para generar el compuesto deseado (Esquema 23).



Esquema 23: Síntesis de la indolizina 71 a partir de N-óxidos

1.4.1.5 Síntesis de Indolizinas utilizando diversas reacciones de condensación

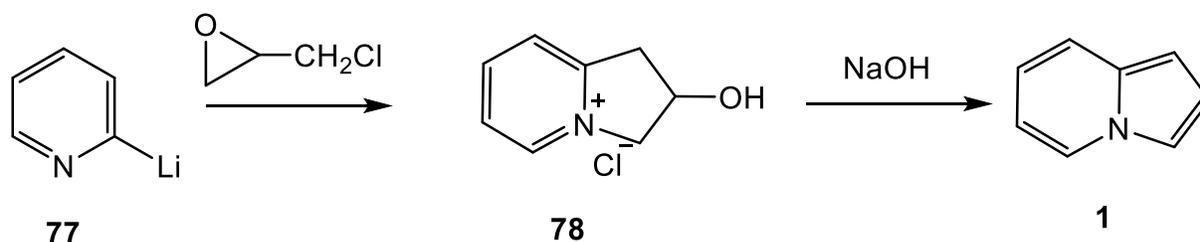
La reacción de condensación tipo Michael de compuestos derivados de **72** con compuestos α,β -insaturados provee otra ruta general para la obtención de indolizinas. Este método fue introducido por Boekelheide y Godfrey¹⁹ en 1953, observando que, cuando es utilizado acrilonitrilo, se obtiene el compuesto 2-amino-carbonil-benzoindolizina sustituido en la posición 3 (**73**) (Esquema 24).



Esquema 24: Síntesis de las indolizinas **73**, **75** y **76** reportadas por Godfrey

Por otra parte cuando 2-vinilpiridina o acrilato de etilo fueron utilizados, se obtuvieron cetonas derivadas del compuesto **74**, las cuales mediante calentamiento o tratamiento con ácido fosfórico 100% se llevó a cabo el cierre del anillo para generar las correspondientes benzoindolizinas **75** y **76**, como se muestra en el Esquema 24.

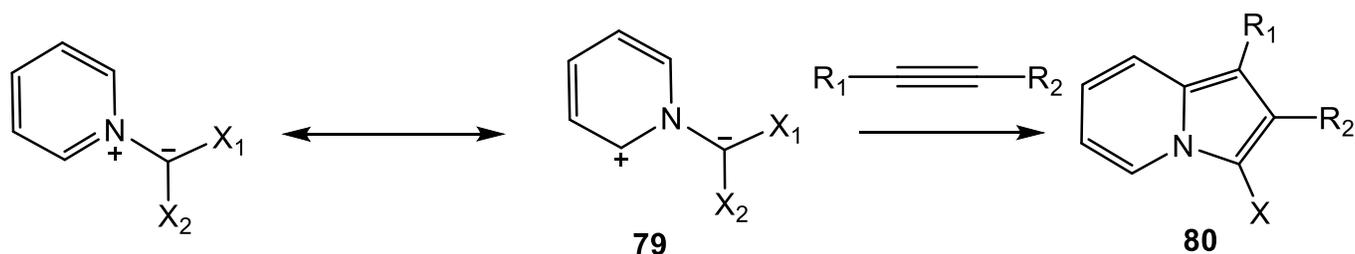
Otra estrategia de síntesis reportada por químicos alemanes²⁰ de uno de los principales métodos de obtención del anillo de Indolizina es por la reacción de 2-piridil-litio (**77**) con 2-cloro-metiloxirano generó el compuesto cloruro de 2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indolizino (**78**), el cual al ser tratado con hidróxido de sodio 30% genera la Indolizina **1** (Esquema 25).



Esquema 25: Síntesis de indolizina 1

1.4.1.6 Síntesis de Indolizinas mediante cicloadiciones 1,3-dipolar

Las cicloadiciones 1,3-dipolares son usualmente utilizadas en síntesis de compuestos heterocíclicos, particularmente anillos de cinco miembros². Se ha establecido que los iluros de piridinio (**79**), incluso en ausencia de un catalizador, combinado con acetilen-dicarboxilato de dimetilo, acetilen-dicarboxilato de dietilo, propionato de metilo, propionato de etilo y dicianoacetileno, pueden formar las indolizinas derivadas del compuesto **80** (Esquema 26)^{21, 22}.

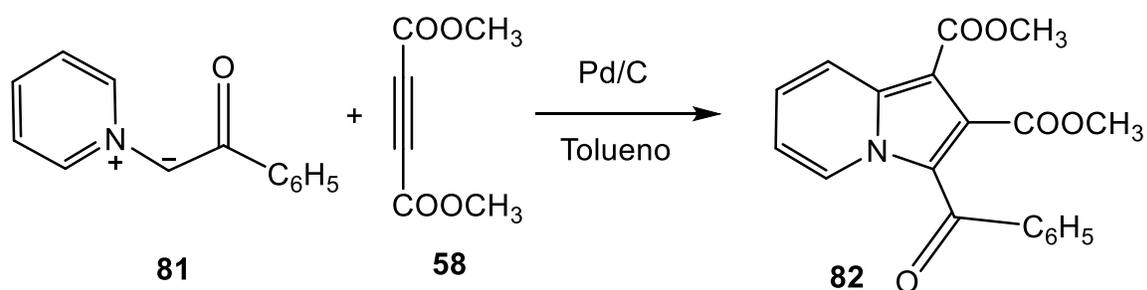


X_1 y X_2 = H, alquilo, arilo, acilo, alcóxido, carbonilo, nitrilo

Esquema 26: Síntesis de indolizinas mediante cicloadiciones 1-3 dipolares

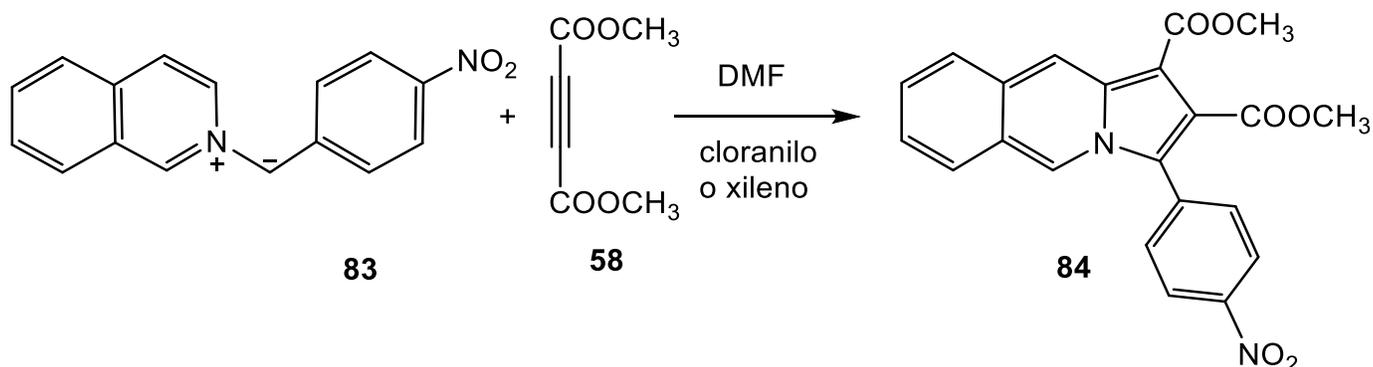
Cuando el dipolarófilo es un compuesto eténico la reacción usualmente no genera la indolizina directamente, pero se obtienen los anillo de tetrahidro-indolizina y dihidro indolizina, los cuales en presencia de un catalizador como Pd/C o 1,4-benzoquinona, generan la respectiva indolizina. Los resultados obtenidos en cuanto a cantidad adicionada de iluro dependen en los sustituyentes X_1 y X_2 (Esquema 26).

Una de las principales ventajas de obtención de Indolizinas mediante estas reacciones 1,3-dipolares, es que los procedimientos son generalmente simples y solo se requieren dos pasos de reacción. En 1961 Boekelheide y Fahrenholtz²¹ utilizaron esta metodología para obtener el derivado **82** a partir del iluro de 1-metilfenacil-piridinio (**81**) bajo condiciones de deshidrogenación (Esquema 27).



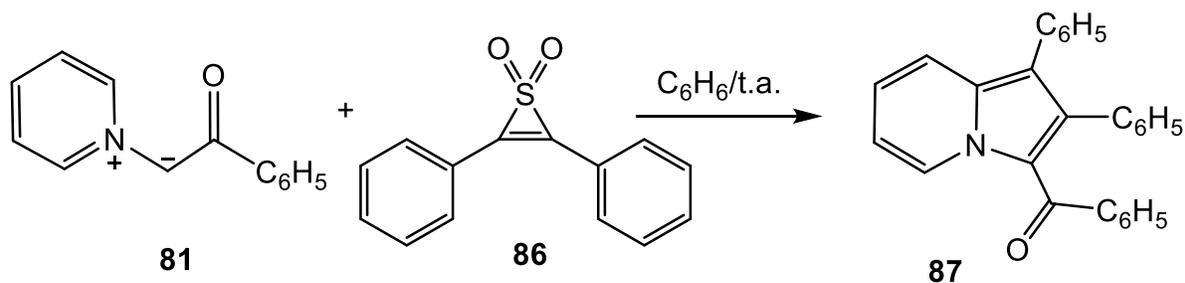
Esquema 27: Síntesis de indolizinas mediante el método de Boekelheide

Posteriormente Huisgen²³ utilizó esta estrategia para obtener el derivado **84** a partir de la reacción de azometino (**83**) y fumarato de dimetilo (DMF) (Esquema 28).



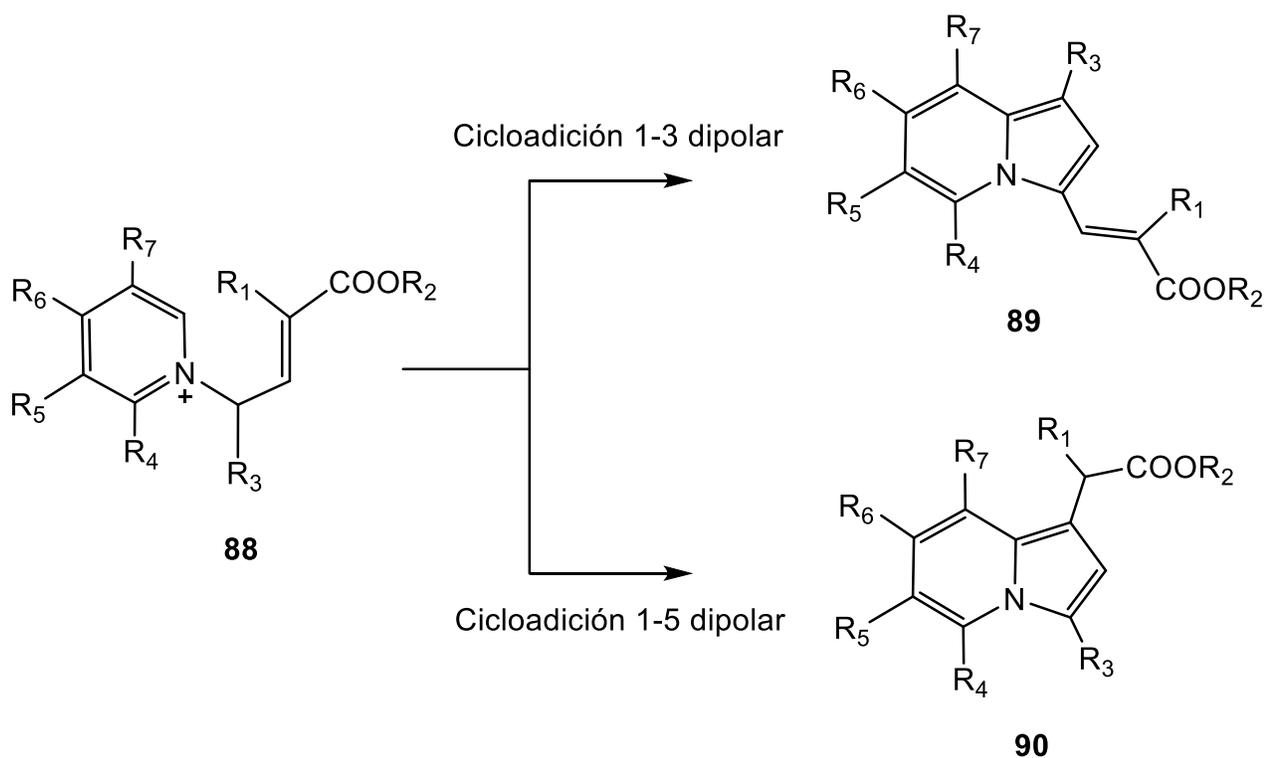
Esquema 28: Síntesis de indolizinas mediante el método de Huisgen

Un artículo de interés publicado en 1973²⁴ menciona que el compuesto sulfónico derivado de estilbeno **86** se comporta como los compuestos acetilénicos y reaccionan con iluro de metil piridinio para generar con rendimiento de 34% la indolizina **85** (Esquema 29).



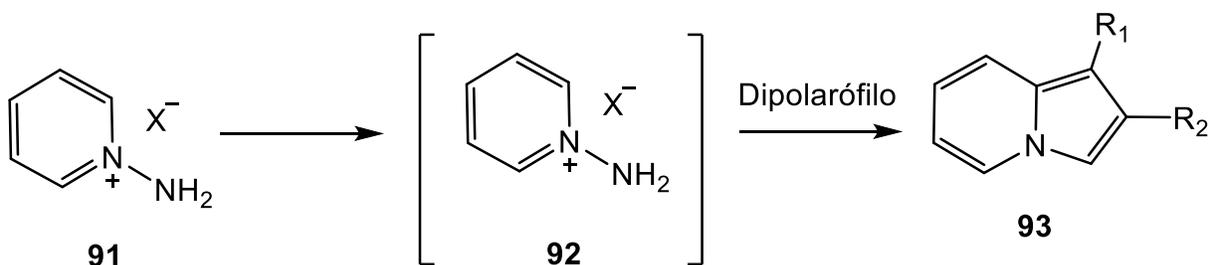
Esquema 29: Síntesis de la indolizina 87

En el mismo año se realizó investigación con iluros de N-alil-piridinio por dos grupos de investigación japoneses^{25, 26} quienes establecieron que en algunos casos este tipo de moléculas se comportan, no sólo como 1,3-dipolos y generar las indolizinas, sino como 1,5-dipolos, los cuales mediante cierre del anillo también pueden generar estos anillos heterocíclicos (Esquema 30).



Esquema 30: Cicloadiciones 1-3 y 1-5 dipolares para la obtención de las indolizinas 89 y 90

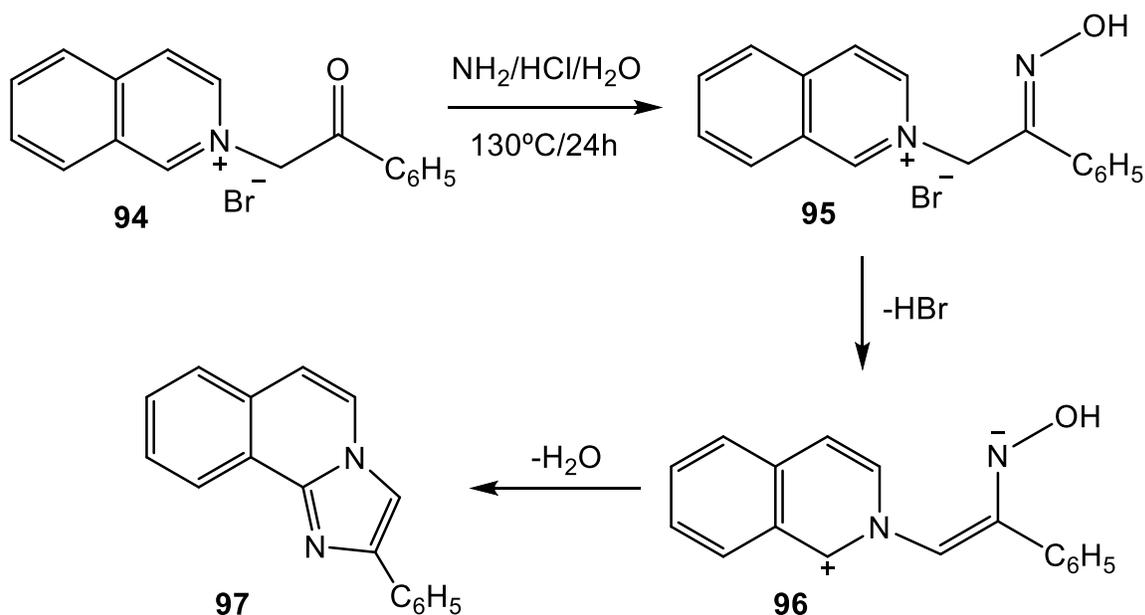
La preparación de 3-azaindolizinas (**93**) pueden obtenerse por cicloadición 1,3-dipolar a partir de iluro N-iminopiridinio **91** con compuestos acetilénicos o eténicos (Esquema 31).



Esquema 31: Obtención de 3-aza-indolizinas por cicloadición 1-3 dipolar

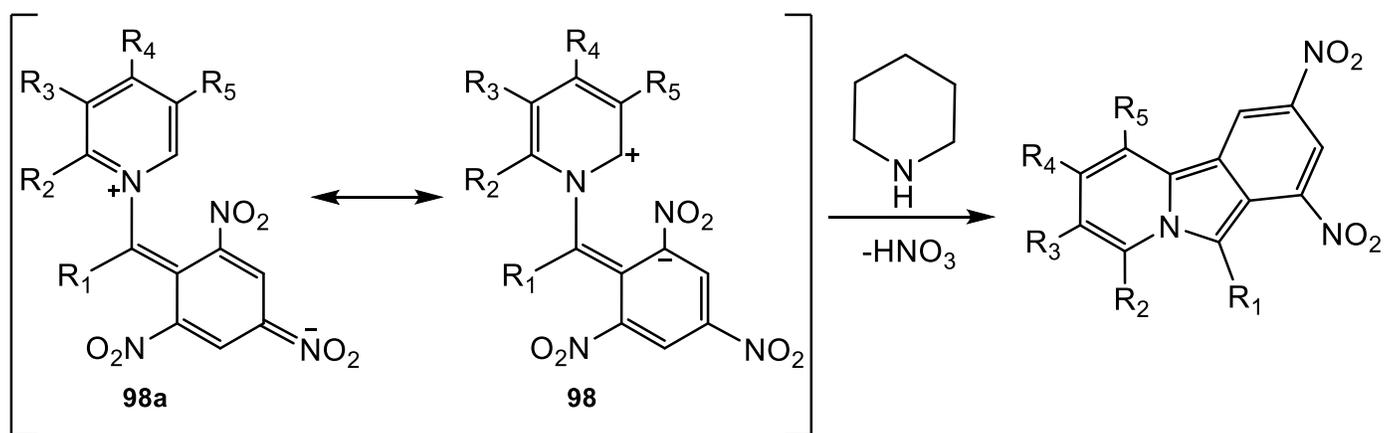
1.4.1.7 Síntesis de Indolizinas mediante cicloadiciones 1,5-dipolar

La cicloadición 1,5-dipolar es una de las rutas más versátiles para obtener moléculas heterocíclicas. Debido a su utilidad Huisgen² estudió esta estrategia a fondo. En 1962 Krohnke y Zecher llevaron a cabo satisfactoriamente la síntesis de la aza-indolizina **97** a partir del ion bromuro de fenacilisoquinolinio (**94**) a través del intermediario 1,5-dipolar (**96**) (Esquema 32).



Esquema 32: Síntesis de Krohnke para obtener la indolizina **97**

Los autores también reportaron la síntesis de derivados de benzoindolizinas (**99**) tratando los iluros de imonio (**98**) con una base (Esquema 33).



Esquema 33: Síntesis de la indolizina 99

1.5 Propiedades farmacológicas de Indolizinas

En el año de 1960 James M. Price^{27, 28} sugirió la posibilidad de preparar Indolizinas farmacológicamente activas reemplazando el anillo de indol, de moléculas biológicamente activas, con el anillo heterocíclico de indolizina, debido a la gran similitud que presentan ambos anillos heterocíclicos. La mayoría de las moléculas derivadas de indol que presentan actividad farmacológica, como la reserpina (**100**), la dietil-amina del ácido lisérgico (**101**), y psilocina (**102**), tienen el átomo de nitrógeno de indol y un átomo extra de nitrógeno separado por cuatro carbonos²⁹ (Figura 7). Las investigaciones sobre estos compuestos sugieren que su actividad biológica se debe a la separación que existe entre los átomos de nitrógeno.

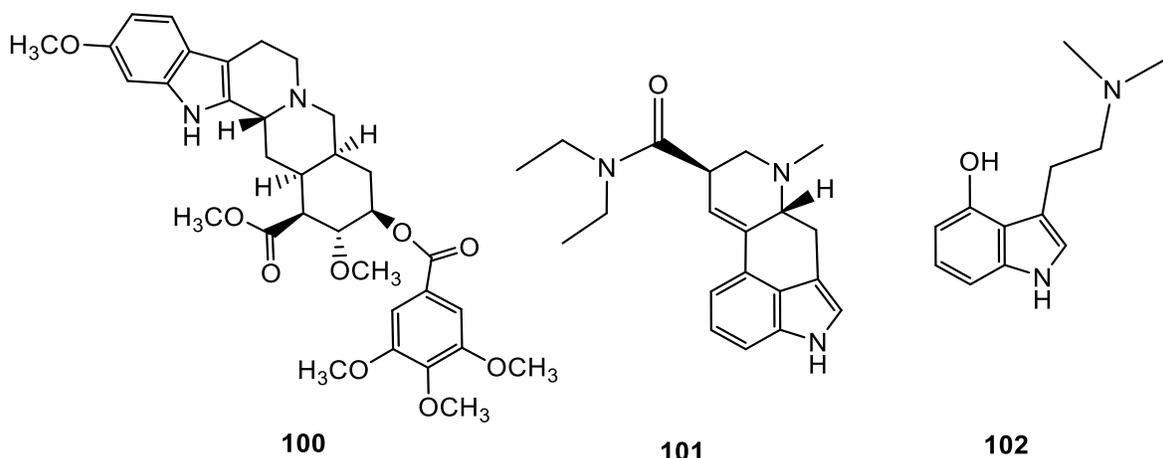


Fig. 7: Estructuras derivados de indol biologicamente activos

La hipótesis de esta actividad biológica es de utilidad para generar indolizinas análogas de moléculas biológicamente activas de indol.

En 1961 Carbon y Jones^{30, 31} prepararon el compuesto β -(1-indolizil) alanina (**104**) como análogo del aminoácido esencial presente en proteínas; triptófano (**103**) el cual es precursor de distintos metabolitos con una gran importancia a nivel psicológico, pero que es destruido durante la hidrólisis ácida de proteínas, el compuesto **104** es considerado un potencial anti-metabolito de triptófano (Figura 8).

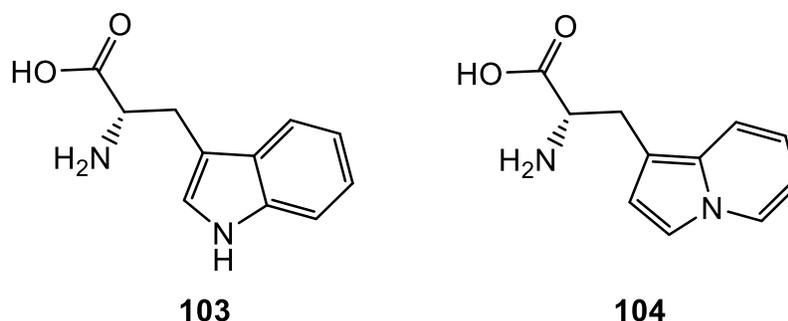


Fig. 8: Estructuras de triptófano y su análogo derivado de Indolizina

1.5.1 Actividad como depresor de sistema nervioso central

Para final de los años 60, distintos químicos medicinales de distintos laboratorios reconocieron la importancia de preparar amino-alkil indolizinas para estudios farmacológicos. En el año de 1966 el derivado 1-(Dietilaminometil)-3-metil-2-fenilindolizina (**105**) (Figura 9) mostró actividad como depresor de SNC³². La dosis letal media (LD_{50}) se encontró en un rango de 70-100 mg/Kg. Un año después se prepararon distintos derivados de este compuesto (**105 a-m**) como se muestra en la Tabla 1, se realizaron estudios en ratones mostrando potente actividad a altas dosis como depresor.

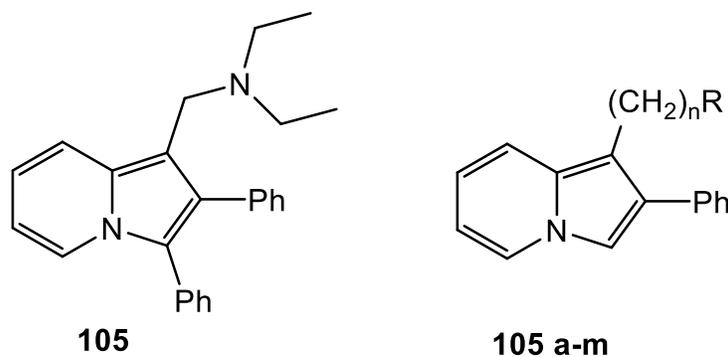


Fig. 9: Estructuras de moléculas depresores de SNC

Tabla 1: Compuestos (105 a-m) probados como depresores de sistema nervioso central

	<i>N</i>	<i>R</i>
a	1	$\text{NCH}_3(\text{COOC}_2\text{H}_5)$
b	1	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$
c	2	$\text{NHCOOC}_2\text{H}_5$
d	2	NHCH_3
e	2	$\text{NCH}_3(\text{COOC}_2\text{H}_5)$
f	2	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$
g	2	$\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
h	3	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$
i	2	$\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{BR}$
j	2	$\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I}$
k	2	$\text{NHCOOC}_2\text{H}_5$
l	2	NHCH_3HCL
m	2	$\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{HCL}$

1.5.2 Actividad como analgésico y anti-inflamatorio

En 1971 se obtuvieron distintos derivados de indolizinas sustituidas con un grupo funcional de ácido carboxílico en la posición 1, los cuales mostraron actividad analgésica y anti-inflamatoria **107**^{33, 34, 35} (Figura 10). Estos derivados fueron sintetizados con base en la analogía existente entre los distintos derivados y la molécula de indometacina (**108**) (un potente fármaco anti-inflamatorio obtenido en el año de 1963), lo que demostró que el cambio del anillo heterocíclico central no afectó las propiedades anti-inflamatorias, generando de esta manera una gran variedad de compuestos derivados de indolizina con dicha actividad farmacológica.

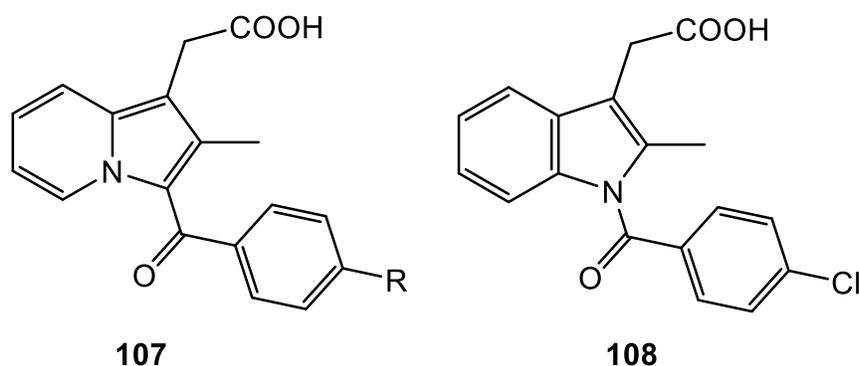


Fig. 10: Estructuras de indometacina y análogos derivados de indolizina

1.5.3 Actividad anticancerígena

Al igual que se mencionó con anterioridad el anillo de Indolizina no se encuentra de manera común en la naturaleza, sin embargo alcaloides del grupo "vinca" como lo son: vincamicina (**109**), vindolina (**110**) y vindolinina (**111**) (Figura 11), poseen varios anillos en el sistema, incluido el anillo de indolizina³⁶. Varios derivados de estos alcaloides del grupo "vinca" han mostrado potente actividad anti-neoplásica como: vincristina (**112**) y vinblastina (**113**) (utilizados en quimioterapias) lo que dio la pauta para sintetizar moléculas de indolizinas con actividad anti-cancerígena.

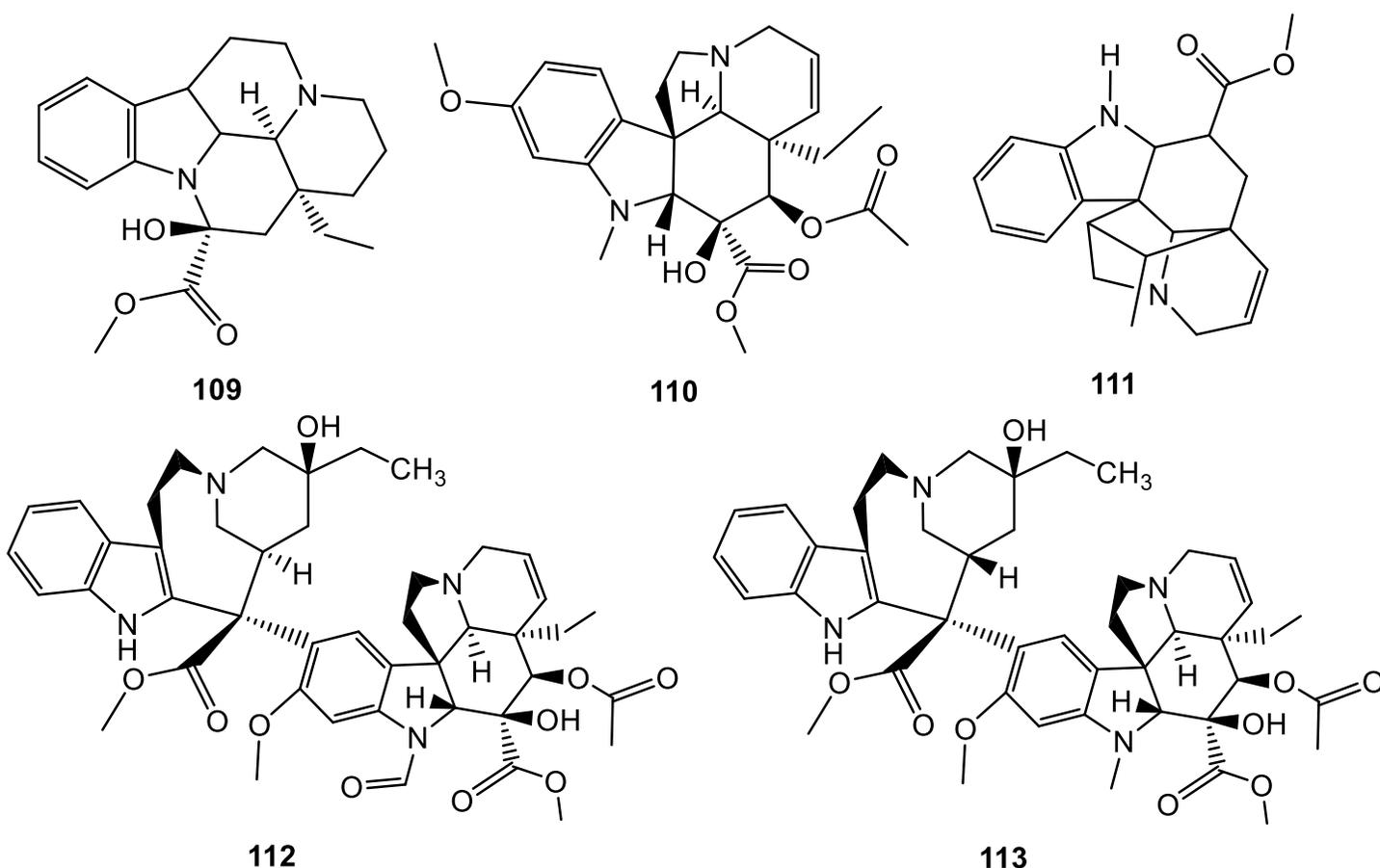


Fig. 11: Estructuras de derivados alcaloides del grupo "vinca"

Sandeep³⁶ reportó la dosis de los análogos de indolizina **114-116** contra células cancerígenas de cérvix de la línea celular SiHa, a dosis de 10, 20, 30, 40 y 80 $\mu\text{g}/\text{mL}$. De igual manera se han realizado estudios de agentes más potentes contra distintos tipos de cáncer y de manera más específica a un sitio de acción, como es el caso de inhibidores de la enzima aromatasas lo que generó la obtención de los compuestos MR 20494 (**117**) y MR 20492 (**118**) los cuales se encuentran en desarrollo clínico (Figura 12)³⁷.

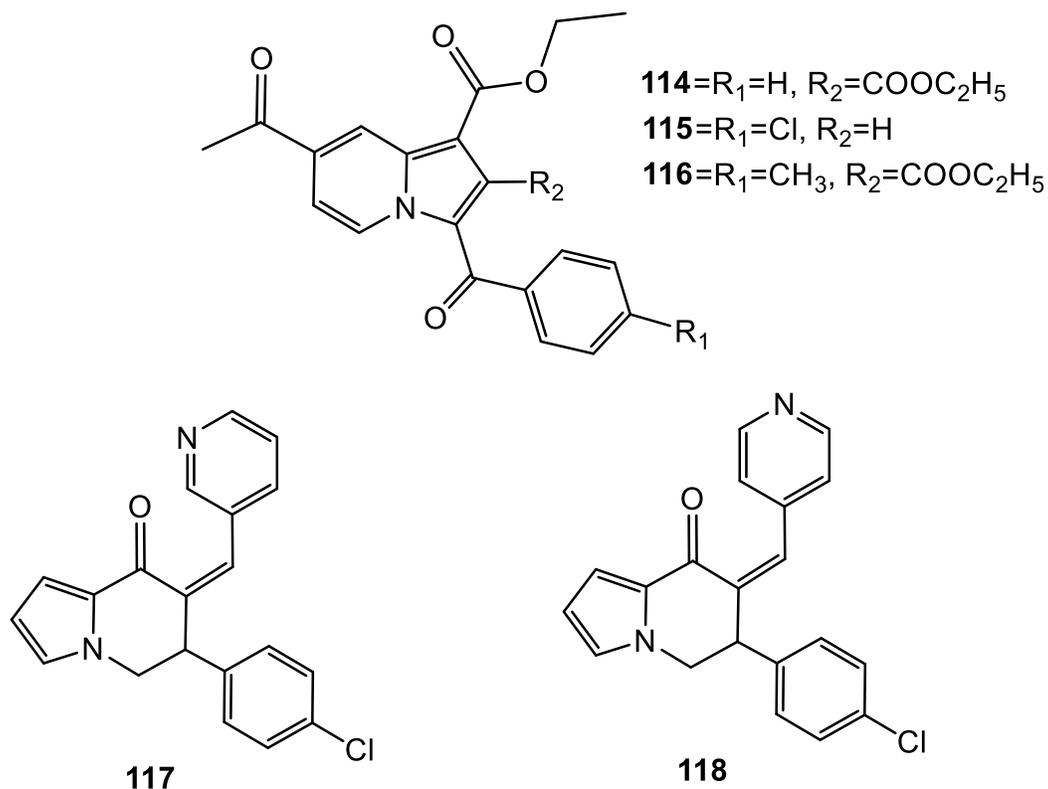


Fig. 12: Estructuras de indolizinas con efecto anti-cancerígeno

Recientemente y debido al problema que se ha presentado del efecto conocido como multi-resistencia a fármacos, se han sintetizado distintas moléculas con potente actividad anticancerígena y siendo más específicas para un sitio de acción, inhibiendo las estructuras microtubulares de las células. De esta manera Hao Li ¹ ha obtenido el derivado STA-5312 (**119**), el cual presentó potente actividad anticancerígena y fue seleccionado como candidato para tratamiento clínico (Figura 13).

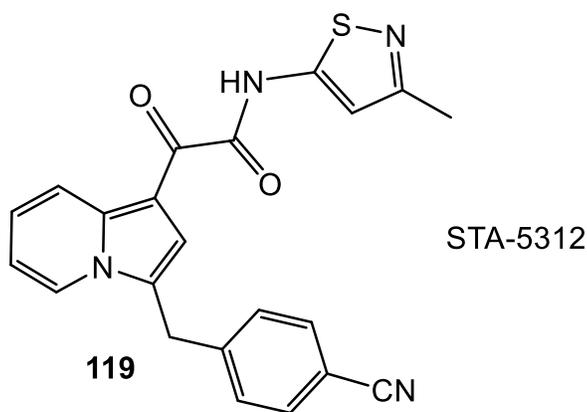


Fig. 12: Potente inhibidor de microtúbulos

1.5.4 Actividad anti-oxidante

Narajji³⁸ sintetizó distintas series de indolizinas y reportó el compuesto 3,3'-diselanedilbis-(5-metil-N-nitro-N-fenil-indolizin-1-carboxamida) (**120**) el cual presentó actividad anti-oxidante con un IC₅₀ de 4.11 ± 0.05 mmol L⁻¹ (Figura 14).

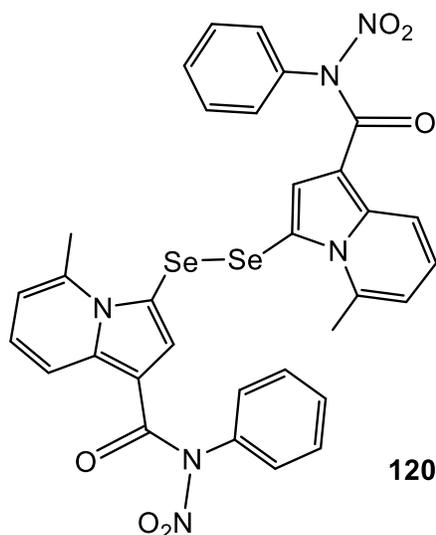


Fig. 14: Estructura de indolizina anti-oxidante

1.5.5 Actividad anti-bacteriana

Existen alrededor del mundo 1.6 millones de muertes anuales causadas por tuberculosis (TB), el tratamiento de esta enfermedad es entre 6 y 9 meses, y es por esta razón que muchos pacientes dejan el tratamiento generando resistencia al fármaco, es por esto que se han sintetizado distintos fármacos para tratar esta enfermedad. Gundersen³⁹ estudió las propiedades de las indolizinas y descubrió la propiedad anti-micobacteriana del compuesto (±)-1-(hidroxi-fenilmetil)-2,3-difenilindolizin-7-carbonitrilo (**121**) (Figura 15). El cual fue tratado contra *M. tuberculosis H37Rv* mostrando excelentes resultados *in vitro* y seleccionado como un potente agente anti-micobacteriano.

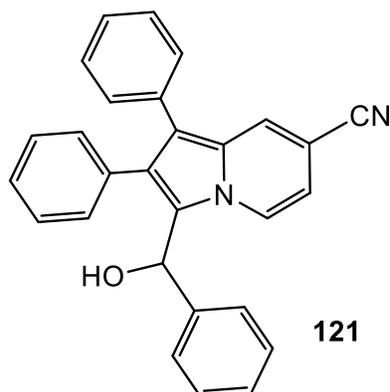


Fig. 15: Estructura de indolizina anti-micobacteriano

1.5.6 Actividad larvicida

Sandeep⁴⁰ reportó la obtención de una serie de análogos de indolizinas utilizando la ciclización de iluros de amonio aromáticos con alquinos deficientes de electrones en presencia de agua como base y solvente a 80°C, los caracterizó y evaluó como larvicidas contra *Anopheles arabiensis* mediante el ensayo larvicida de la OMS. Los compuestos **122**, **123** y **124** mostraron potente actividad a 93%, 81% y 95% respectivamente como larvicidas (Figura 16).

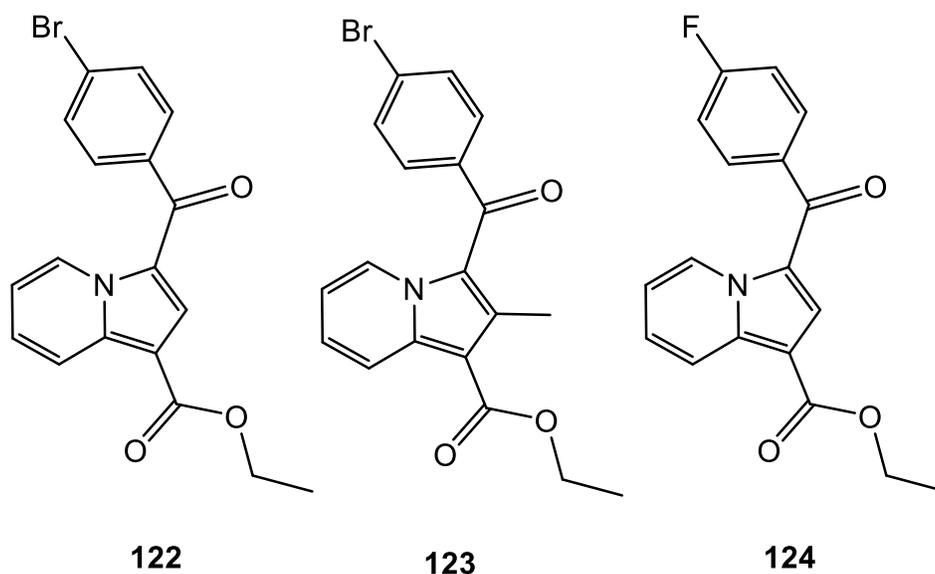


Fig. 16: Indolizinas con actividad larvicida

1.5.7 Actividad anti-VIH

Huang⁴¹ reportó el compuesto **125** el cual presentó una potente actividad anti-VIH-1 con una IC₅₀ de 11µM, lo cual promueve la síntesis de nuevas moléculas con potente actividad anti-viral (Figura 17).

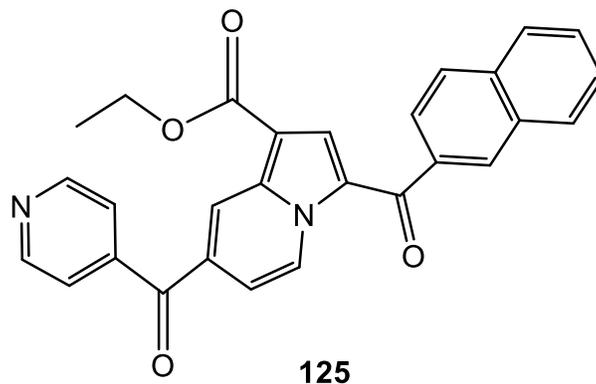


Fig. 17: Indolizina anti-VIH

1.6 Cáncer y su impacto en México

1.6.1 Definición de Cáncer

El Cáncer es definido como un crecimiento anormal de células causado por múltiples cambios en la expresión genética que conduce al desequilibrio de la proliferación y muerte celular y, finalmente, evolucionando a una población de células que puede invadir tejidos y causar metástasis a sitios distantes, lo que causa una morbilidad significativa, y, si no es tratado, la muerte del huésped. También esta enfermedad es descrita como un grupo de enfermedades de organismos multicelulares superiores, caracterizado por la alteración en la expresión de múltiples genes conllevando a una mala regulación de la división y diferenciación normales de la célula. Esto resulta en un desbalance de la replicación y muerte celular⁴².

1.6.2 Tasa de morbilidad y mortalidad por cáncer

Durante el lapso de 2011 a 2016, dos de cada 100 000 habitantes de 0 a 17 años fallecen anualmente por un tumor en órganos hematopoyéticos (conformado entre otros, por la leucemia). Entre los jóvenes de 18 a 29 años, mueren tres de cada 100000 hombres contra dos de cada 100000 mujeres por esta causa⁴⁷.

Tres de cada 10 muertes por cáncer en la población de 30 a 59 años, son consecuencia del cáncer en órganos digestivos. Para la población de 60 y más años, de 2011 a 2016, cuatro de cada 10 defunciones por cáncer en mujeres se deben a un tumor en órganos digestivos, contra tres de cada 10 en varones, por la misma causa

Respecto al cáncer de mama, en 2016 se observan 16 defunciones por cada 100000 mujeres de 20 años y más.

El cáncer es la principal causa de muerte a nivel mundial; en 2015 se calcula que provocó 8.8 millones de defunciones, y se identifican cinco tipos de cáncer responsables del mayor número de fallecimientos: cáncer pulmonar (1,69 millones de muertes), cáncer hepático (788 000 defunciones), cáncer colorrectal (774 000 muertes), cáncer gástrico (754 000 defunciones) y de mama (571 000 muertes) (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2017).

Con información proveniente de estadísticas vitales, hay evidencia de que en México durante el periodo de 2011 a 2016, aproximadamente 50% de las muertes observadas por tumores malignos en la población de 0 a 17 años se deben a cáncer

de órganos hematopoyéticos (conformado entre otros por la leucemia); aunque por sexo, este tipo de cáncer también concentra los mayores porcentajes de mortalidad, se observan diferencias entre mujeres y hombres, siendo ellas quienes tienen porcentajes ligeramente más altos, con excepción de los años 2013 y 2016, cuando los fallecimientos de los niños y los adolescentes por esta causa superan las defunciones de las mujeres en 0.6 y 1.6 puntos porcentuales, respectivamente.

Tasa de mortalidad observada de los cinco principales tumores malignos en la población de 0 a 17 años por sexo
Serie anual de 2011 a 2016
 Por cada 100 000 habitantes

Principales tumores malignos	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Órganos hematopoyéticos (C88-C95)	2.52	2.43	2.49	2.57	2.51	2.41
Hombres	2.59	2.78	2.75	2.89	2.77	2.66
Mujeres	2.45	2.07	2.22	2.23	2.24	2.15
Encéfalo y otras partes del sistema nervioso central (C70-C72)	0.66	0.66	0.67	0.65	0.71	0.71
Hombres	0.71	0.75	0.76	0.70	0.84	0.75
Mujeres	0.61	0.57	0.58	0.60	0.57	0.66
Huesos y de los cartílagos articulares (C40-C41)	0.31	0.33	0.31	0.35	0.40	0.33
Hombres	0.26	0.40	0.29	0.35	0.45	0.36
Mujeres	0.37	0.26	0.33	0.35	0.34	0.30
Tejido linfático (C81-C86)	0.29	0.29	0.26	0.29	0.26	0.23
Hombres	0.29	0.41	0.33	0.40	0.33	0.31
Mujeres	0.29	0.16	0.19	0.17	0.19	0.15
Tejidos mesoteliales y de los tejidos blandos (C45-C49)	0.18	0.14	0.17	0.16	0.17	0.17
Hombres	0.21	0.17	0.16	0.16	0.21	0.14
Mujeres	0.15	0.12	0.18	0.16	0.13	0.20

Nota: Se utilizó la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-10).
 Excluye defunciones con residencia habitual en el extranjero y edad no especificada.
 Fuente: INEGI. *Estadísticas de Mortalidad. Cubos dinámicos*; y CONAPO. *Proyecciones de la Población 2010-2050*.

En México para la población de 18 a 29 años, el cáncer de órganos hematopoyéticos es el que causa el mayor porcentaje de muertes por tumores malignos en el período de 2011 a 2016, con un rango de 27.1 a 30.9 por ciento, se aprecia una disminución en comparación con los porcentajes que se presentan en los infantes y adolescentes para esta enfermedad.

El cáncer de testículo u ovario es la segunda de las principales causas de fallecimiento por tumores malignos en la población mexicana de 18 a 29 años, y a diferencia del de órganos hematopoyéticos, se observan contrastes amplios por sexo, siendo los varones quienes presentan un mayor porcentaje de muertes por este tipo de cáncer, aproximadamente en una proporción dos a uno.

Tasa de mortalidad observada de los cinco principales tumores malignos en la población de 18 a 29 años por sexo
Serie anual de 2011 a 2016
 Por cada 100 000 habitantes

Principales tumores malignos	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Órganos hematopoyéticos (C88-C95)	2.46	2.50	2.24	2.62	2.34	2.48
Hombres	2.85	2.94	2.80	3.31	2.86	3.08
Mujeres	2.09	2.07	1.70	1.94	1.83	1.90
Testículo u ovario (C56; C62)	1.14	1.17	1.26	1.28	1.24	1.35
Hombres	1.84	1.93	2.14	2.26	1.94	2.19
Mujeres	0.48	0.44	0.42	0.34	0.56	0.53
Órganos digestivos (C15-C26)	1.07	0.89	0.98	0.90	0.91	1.15
Hombres	1.24	1.07	1.14	1.15	1.05	1.35
Mujeres	0.91	0.71	0.82	0.66	0.77	0.96
Tejido linfático (C81-C86)	0.79	0.72	0.78	0.78	0.73	0.76
Hombres	1.04	0.92	1.03	1.02	0.97	0.85
Mujeres	0.55	0.53	0.55	0.55	0.50	0.68
Encéfalo y otras partes del sistema nervioso central (C70-C72)	0.51	0.45	0.60	0.51	0.60	0.57
Hombres	0.72	0.53	0.76	0.63	0.69	0.71
Mujeres	0.32	0.36	0.45	0.39	0.51	0.45

Nota: Se utilizó la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-10).
 Excluye defunciones con residencia habitual en el extranjero y edad no especificada.
 Fuente: INEGI. *Estadísticas de Mortalidad. Cubos dinámicos*; y CONAPO. *Proyecciones de la Población 2010-2050*.

En México durante el período de 2011 a 2016, los cinco principales tipos de cáncer que sobresalen como causa de mortalidad en la población de 30 a 59 años son: los tumores malignos de los órganos digestivos, el cáncer de órganos genitales femeninos, el tumor maligno de mama, el de órganos hematopoyéticos y los tumores malignos de los órganos respiratorios e intratorácicos.

Se observa que tres de cada 10 muertes por cáncer en la población de 30 a 59 años, se deben a cáncer en órganos digestivos; en cada uno de los años analizados, los porcentajes de defunciones por esta causa en los varones superan en más de 13 puntos porcentuales a los de las mujeres, aunque también para ellas, es la principal causa de muerte por tumores malignos; con el último dato disponible, se observa una diferencia entre hombres y mujeres de 15.7 puntos porcentuales (39.0 contra 23.3 por ciento).

Para la población de este grupo de edad, el cáncer de órganos genitales femeninos (categoría que incluye al de tipo cérvicouterino y al de ovario) se ubica como la segunda causa de muerte por neoplasias malignas; al considerar su proporción únicamente entre las mujeres, se constituye como su principal causa de muerte por tumores malignos de tal forma que en 2016 tres de cada 10 fallecimientos femeninos por cáncer se deben a este padecimiento.

Tasa de mortalidad observada de los cinco principales tumores malignos en la población de 30 a 59 años por sexo
Serie anual de 2011 a 2016
 Por cada 100 000 habitantes

Principales tumores malignos	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Órganos digestivos (C15-C26)	14.64	14.71	15.38	15.77	16.07	15.68
Hombres	15.29	16.14	16.29	16.85	17.40	16.99
Mujeres	14.06	13.42	14.57	14.80	14.87	14.51
Órganos genitales femeninos (C51-C58)	8.04	7.99	7.95	8.30	8.26	8.52
Hombres	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Mujeres	15.32	15.21	15.12	15.76	15.67	16.15
Mama (C50)	6.83	7.29	6.84	7.37	7.36	7.61
Hombres	0.07	0.08	0.05	0.10	0.06	0.07
Mujeres	12.96	13.81	12.97	13.90	13.90	14.36
Órganos hematopoyéticos (C88-C95)	3.63	3.72	3.88	3.87	3.88	3.96
Hombres	3.75	3.96	4.06	4.20	4.23	4.06
Mujeres	3.52	3.51	3.73	3.58	3.56	3.87
Órganos respiratorios e intratorácicos (C30-C39)	4.03	3.63	4.00	3.72	3.81	3.65
Hombres	5.05	4.81	4.99	4.69	4.63	4.51
Mujeres	3.10	2.57	3.11	2.84	3.07	2.88

Nota: Se utilizó la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-10).
 Excluye defunciones con residencia habitual en el extranjero y edad no especificada.

Fuente: INEGI. *Estadísticas de Mortalidad. Cubos dinámicos*; y CONAPO. *Proyecciones de la Población 2010-2050*.

México de 2011 a 2016, el porcentaje más alto de muertes observadas por cáncer, se debe a los tumores malignos de los órganos digestivos; a diferencia de los adultos de 30 a 59 años, en los de 60 años y más años, son las mujeres quienes presentan los porcentajes más altos de fallecimientos por dicha causa, en comparación con los varones: en ellas, cuatro de cada 10 fallecimientos por cáncer se deben a este tipo de tumor, mientras que en ellos, son tres de cada 10.

Finalmente, las tasas de mortalidad para las principales causas de defunción por cáncer identificadas, hacen de este grupo poblacional el más vulnerable frente a los tumores malignos, principalmente para el de órganos digestivos, siendo el año 2016 en el que se reporta la tasa de mortalidad más alta para esta enfermedad: representó 153 fallecimientos por cada 100 000 habitantes de 60 y más años. Las tasas de mortalidad para esta neoplasia maligna son más altas en los varones respecto a las mujeres, aunque también para ellas constituye la principal causa de muertes por tumores malignos en el periodo analizado, incluso superando las tasas de mortalidad por cáncer de órganos genitales femeninos y por cáncer de mama.

Tasa de mortalidad observada de los cinco principales tumores malignos en la población de 60 años y más por sexo

Serie anual de 2011 a 2016

Por cada 100 000 habitantes

Principales tumores malignos	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Órganos digestivos (C15-C26)	148.15	151.86	150.95	150.63	151.39	152.56
Hombres	157.23	162.19	161.21	161.80	163.80	167.16
Mujeres	140.25	142.92	142.08	141.01	140.73	140.06
Órganos genitales masculinos (C60-C63)	51.90	52.04	52.06	51.76	51.53	53.53
Hombres	111.63	112.10	112.30	111.82	111.49	115.99
Mujeres	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Órganos respiratorios e intratorácicos (C30-C39)	56.37	53.32	52.72	51.50	50.68	50.39
Hombres	82.19	78.86	77.53	74.94	73.74	71.19
Mujeres	33.94	31.18	31.26	31.30	30.86	32.57
Órganos genitales femeninos (C51-C58)	32.41	30.81	31.41	32.06	31.32	31.56
Hombres	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Mujeres	60.56	57.50	58.56	59.69	58.23	58.61
Mama (C50)	22.60	23.05	22.98	23.53	24.48	25.35
Hombres	0.45	0.65	0.71	0.57	0.32	0.48
Mujeres	41.85	42.46	42.22	43.32	45.23	46.66

Nota: Se utilizó la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-10).

Excluye defunciones con residencia habitual en el extranjero y edad no especificada.

Fuente: INEGI. *Estadísticas de Mortalidad. Cubos dinámicos*; y CONAPO. *Proyecciones de la Población 2010-2050*.

1.7 División celular mitótica

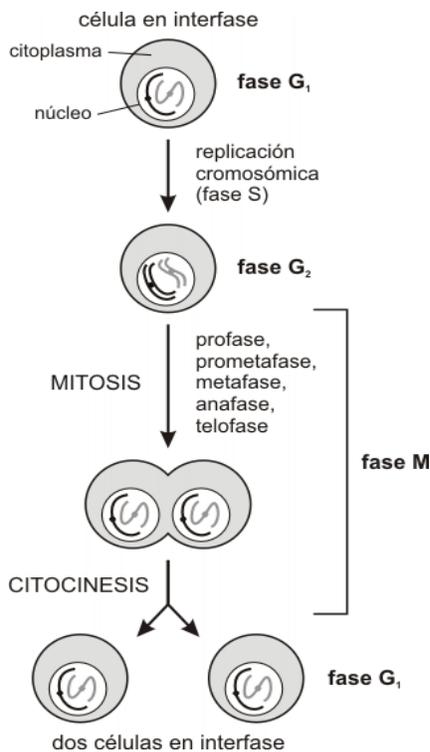
La división celular es un fenómeno complejo por el que los materiales celulares se dividen en partes iguales entre las dos células hijas. En una serie de pasos, que en conjunto se llaman mitosis, se asigna a cada célula hija un juego completo de cromosomas. Hacia el final de este proceso, se produce la división del citoplasma (citocinesis) y las dos células hijas se separan, de modo que cada una no sólo contiene un complemento cromosómico completo, sino también más o menos la mitad del citoplasma y de los orgánulos de la célula madre⁴³.

Fase G1 (del inglés Growth o Gap 1): Es la primera fase del ciclo celular, es el período que transcurre entre el fin de una mitosis o nacimiento de la célula y el inicio de la síntesis de DNA, durante este periodo la célula con su carga cromosómica 2n, duplica su tamaño y masa debido a la continua síntesis de RNA, proteínas y todos sus componentes, como resultado de la expresión de los genes que codifican las proteínas responsables de su fenotipo particular. Esta fase suele dividirse en temprana y tardía por el punto de restricción R (punto de control G1), en el que la célula comprueba que ha generado la masa necesaria y que las condiciones ambientales son favorables. Tiene una duración de entre 6 y 12 horas.

Fase S (del inglés Synthesis): Es la segunda fase del ciclo, en la que se produce la replicación o síntesis del DNA, la dotación cromosómica de $2n$ al comienzo pasa a $4n$ al final de la fase; cada cromosoma se duplica y queda formado por dos cromátidas idénticas unidas por un centrómero. Con la duplicación del DNA, el núcleo contiene el doble de proteínas nucleares y de DNA que al principio. Tiene una duración de unos 6 a 8 horas.

Fase G₂ (del inglés Growth o Gap 2): Esta fase empieza cuando todo el DNA se ha duplicado, y la célula presenta dos juegos diploides completos de cromosomas ($4n$) y finaliza cuando comienza la mitosis. En este periodo existe el punto de control G₂/M, en donde la célula comprueba si se ha duplicado la masa, para generarse las dos células hijas, y que ha completado la replicación del DNA, solo una vez y sin errores. Tiene una duración entre 3 a 4 horas.

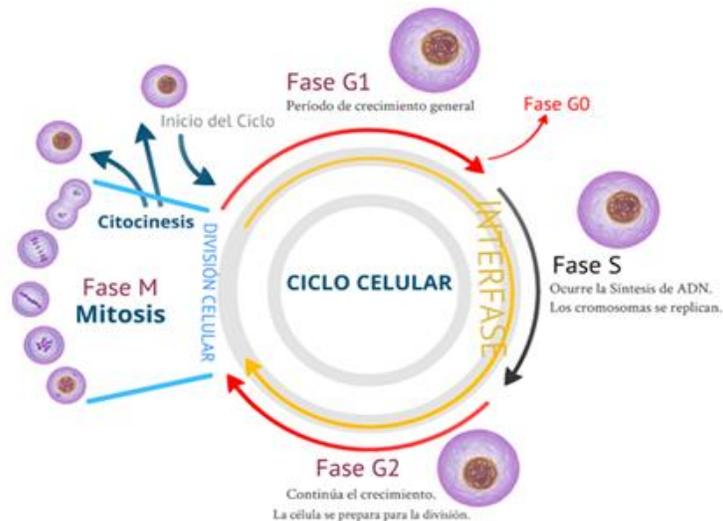
Fase M (mitosis y citocinesis): En esta fase ocurre la división nuclear, y esta incluye 4 subfases: profase, metafase, anafase, telofase. La mitosis finaliza con la citocinesis, que se inicia en la telofase; en donde se segmenta el citoplasma dando lugar a dos células nuevas. En esta fase existe el punto de control M, que comprueba la correcta alineación de todos los cromosomas. Este proceso dura aproximadamente 1 hora. En el Esquema 34 se muestran las etapas del ciclo celular.



Esquema 34: etapas del ciclo celular

Mitosis⁴²

La serie de fenómenos que constituyen el ciclo mitótico comienza al finalizar el período G2 de la interfase y termina al iniciarse el período G1 de una nueva interfase. Las principales fases de la mitosis son: Profase, Metafase, Anafase y Telofase; de éstas la de mayor duración suele ser la profase, Esquema 35.



Esquema 35: Fases de la mitosis.

1.7.1 Fases de la mitosis

1.7.1.1 Profase

Al comienzo de la profase la cromatina empieza a condensarse visualizándose los cromosomas individuales. Cada cromosoma consta de dos cromátidas duplicadas conectadas a nivel del centrómero. Al mismo tiempo, la célula adopta una forma esferoidal y se hace más refringente y viscosa.

Por fuera de la envoltura nuclear se encuentran dos pares de centriolos. Cada par consiste en un centriolo maduro y un centriolo recién formado. Los pares de centriolos comienzan a separarse, un par migra hacia el polo apical o superior de la célula y el otro lo hace hacia el polo basal o inferior. A medida que se separan, se organiza entre ambos pares un sistema de microtúbulos que constituyen el huso acromático o huso mitótico. La envoltura nuclear se desintegra a medida que se condensan los cromosomas.

Al final de la profase, la envoltura nuclear desaparece, los cromosomas se han condensado por completo y ya no están separados del citoplasma. Al término de esta fase, el aparato mitótico está totalmente organizado.

(Figura 18).

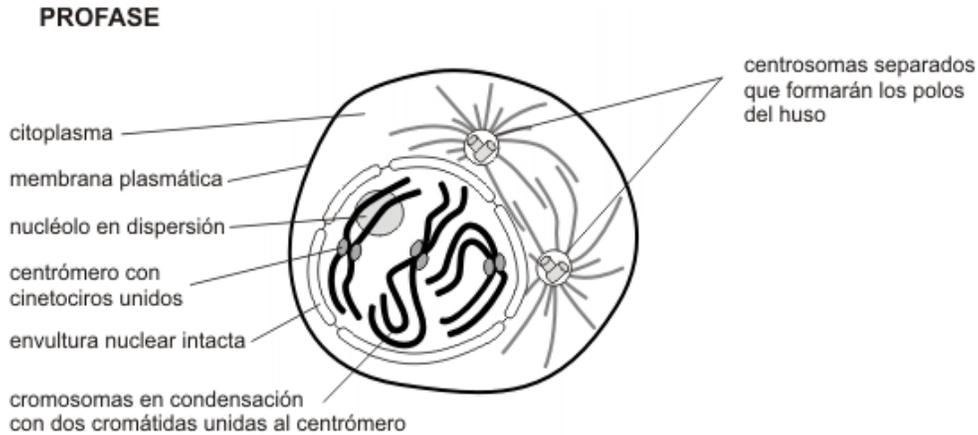


Fig. 18: Profase.

1.7.1.2 Metafase

En la metafase, los cromosomas unidos a las fibras del huso por sus cinetocoros; sufren movimientos oscilatorios hasta que se ordenan en el plano central o ecuatorial, formando la placa ecuatorial. Figura 19.

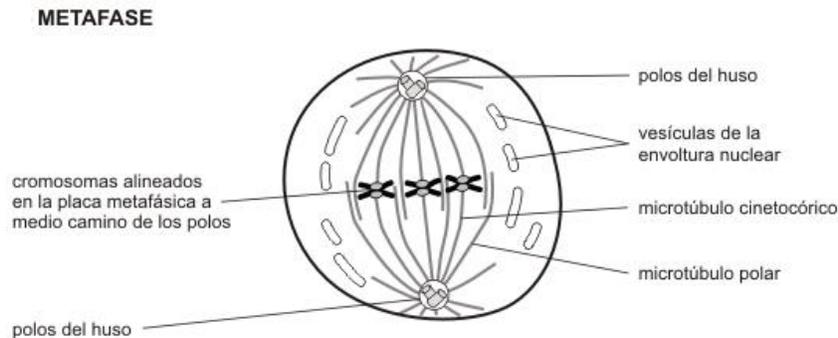


Fig. 19: Metafase

1.7.1.3 Anafase

Al comienzo de la anafase, los centrómeros se separan simultáneamente en todos los pares de cromátidas. Los cinetócoros y las cromátidas se separan y comienzan su migración hacia los polos. El cinetócoro siempre precede al resto de la cromátida, como si éste fuera traccionado por las fibras cromosómicas del huso.

Durante la anafase, los microtúbulos de las fibras cromosómicas se acortan a un tercio o a un quinto de su longitud original. Simultáneamente, aumenta la longitud de los microtúbulos de las fibras continuas. Figura 20.

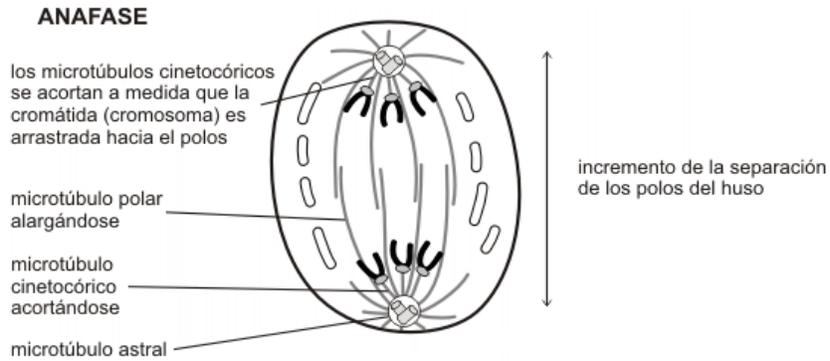


Fig. 20: Anafase

1.7.1.4 Telofase

El final de la migración de los cromosomas hijos indica el principio de la telofase. Los cromosomas comienzan a desenrollarse y se vuelven cada vez menos condensados, mediante un proceso que en cierta forma es inverso a la profase. El huso se dispersa en subunidades de tubulina y se desintegra. Los cromosomas se agrupan en masas de cromatina rodeadas de segmentos discontinuos de envoltura nuclear provenientes del REG (retículo endoplásmico rugoso), hasta que la envoltura nuclear queda reconstituida, en cada grupo cromosómico. Los nucléolos aparecen en las etapas finales a nivel de los organizadores nucleolares de algunos cromosomas. Figura 21.

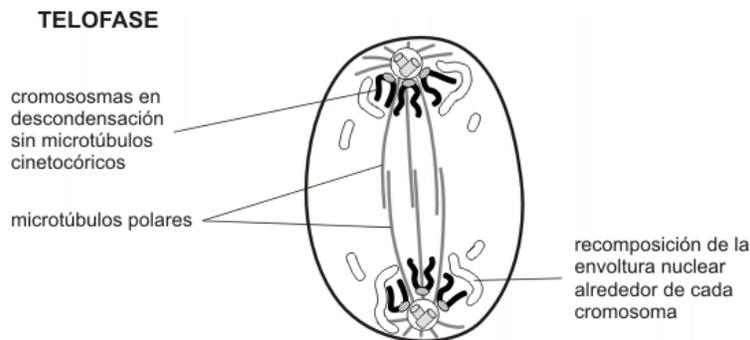
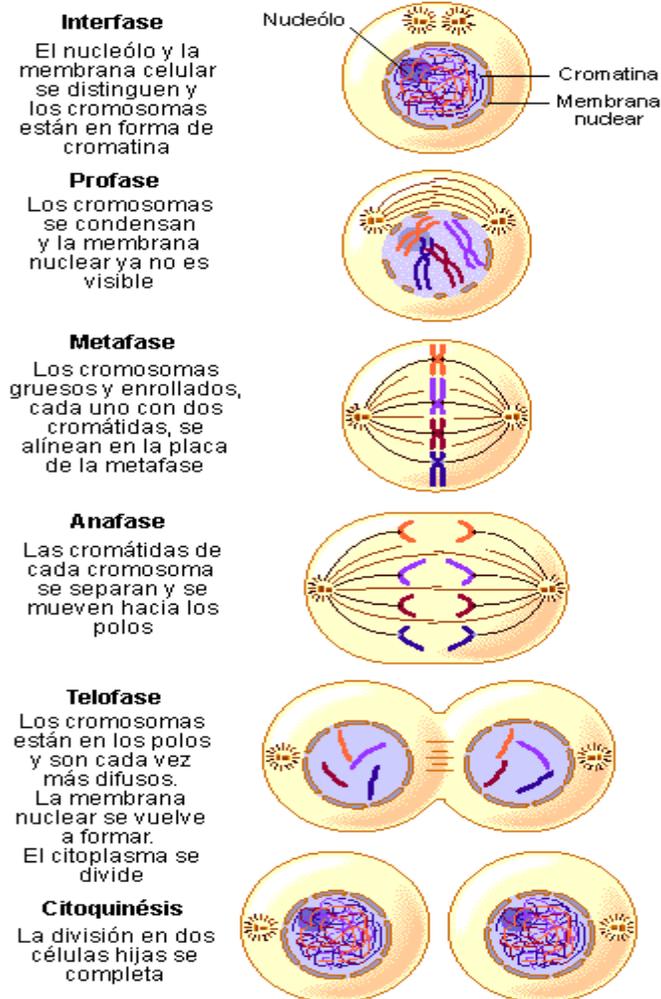


Fig. 21: Telofase

En el esquema 36 se muestran las etapas de la mitosis.



Esquema 36: Etapas de mitosis

1.8 Inhibición de microtúbulos celulares

1.8.1 Microtúbulos

Los microtúbulos celulares al igual que los microfilamentos participan en ciertos movimientos celulares, como los de los cilios y flagelos, y en el transporte de vesículas en el citoplasma. Estos movimientos son resultado de la polimerización y despolimerización de microtúbulos o de los efectos de proteínas motoras de estos. Para algunos otros movimientos celulares como la alineación y separación de los cromosomas en la mitosis y meiosis se necesitan ambos procesos⁴⁴.

Además de contribuir con la motilidad los microtúbulos tienen un papel importante en la organización de la célula por medio de una estructura especial denominada centro de organización de microtúbulos (MTOC) localizado cerca del núcleo el cual dirige el ensamblaje y orientación de los microtúbulos y la orientación de los orgánulos. Debido a que los orgánulos y las vesículas se transportan a lo largo de los microtúbulos, el MTOC es responsable de establecer la polaridad de la célula y la dirección de los procesos citoplasmáticos de las células en interfase y en mitosis. En la Figura 22 se muestra la estructura de una célula eucariota y sus componentes.

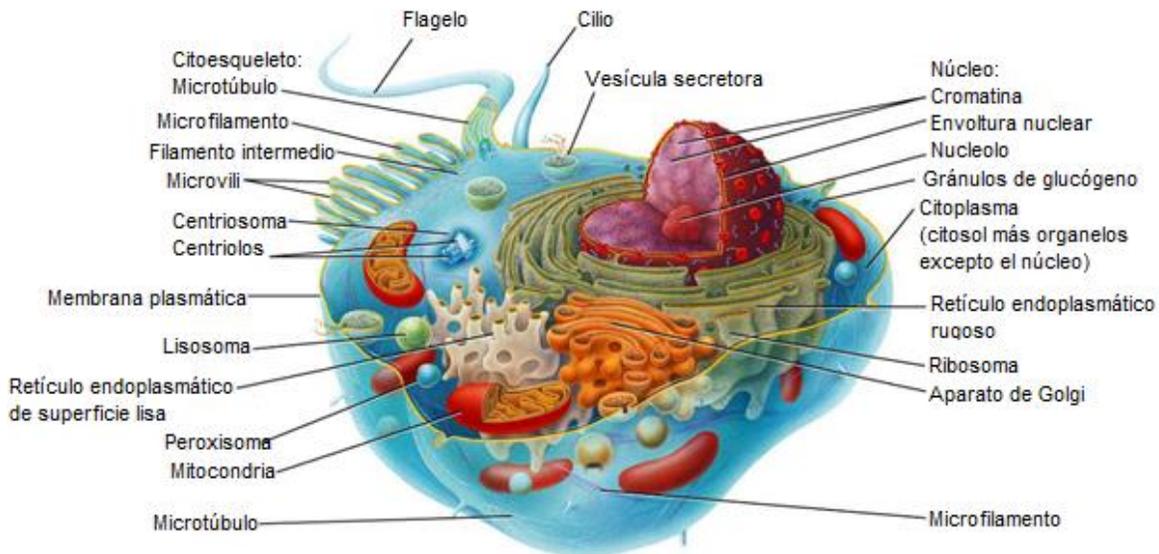


Fig. 22: Célula eucariota

1.8.2 *Fármacos Inhibidores de microtúbulos*

Durante la mitosis, el ADN de la célula es replicado y luego dividido entre dos células nuevas. El proceso de separar los cromosomas que acaban de ser replicados en dos células formantes necesita de las fibras de huso. Estas fibras están construidas de microtúbulos. Estos microtúbulos del huso se unen a los cromosomas replicados y atraen una copia para cada lado de la célula en división. Sin fibras del huso funcionales, la célula no puede dividirse y muere. Los agentes inhibidores del huso funcionan de una manera dependiente del ciclo celular, parando la división durante la mitosis temprana.

Los microtúbulos que hacen las fibras del huso son formados por cadenas largas de subunidades más pequeñas de proteínas llamadas tubulinas. Ciertos tipos de inhibidores del huso se unen a los monómeros de tubulina y paran la formación de los microtúbulos. Al formar un complejo con los monómeros de tubulina, el paro de la formación de los microtúbulos hace que los cromosomas no puedan moverse durante la mitosis. La mayoría de los inhibidores del huso afectan ambas las células cancerosas y normales y pueden causar efectos secundarios no deseados.

Como ejemplo de algunos inhibidores de microtúbulos tenemos a paclitaxel **126** y docetaxel **127**, en la Figura 23 se muestran las estructuras de estos fármacos.

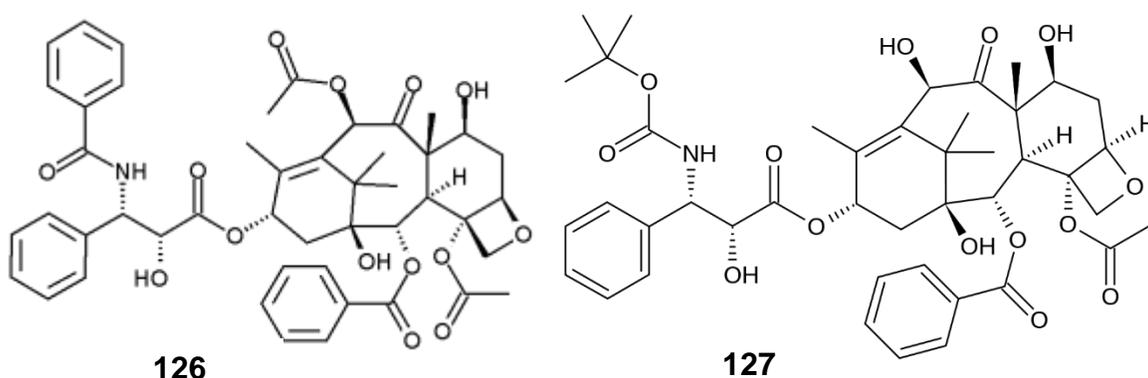


Fig. 23: Paclitaxel (izquierda) y docetaxel (derecha)

El reciente estudio de las indolizinas como agentes anticancerígenos, se debe al estudio de nuevos análogos del fármaco Fenstatina **128** con una unidad de 3-indolizininil, como sustituyente del anillo B **129**, del cual se obtuvo el derivado **130** estructura que demostró funcionar como un agente inhibidor de microtúbulos celulares. En la Figura 24 se muestra la estructura del fármaco Fenstatina⁴⁵.

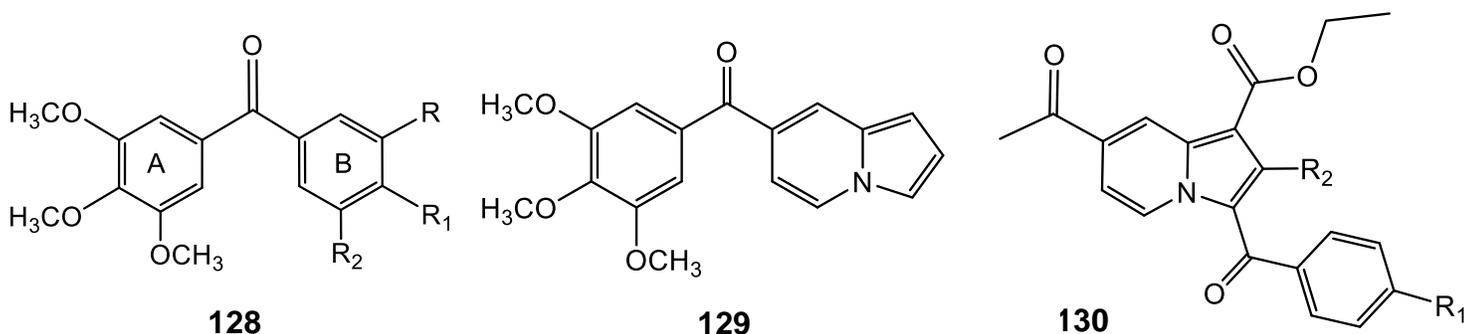
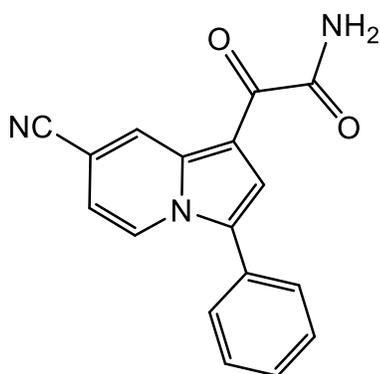
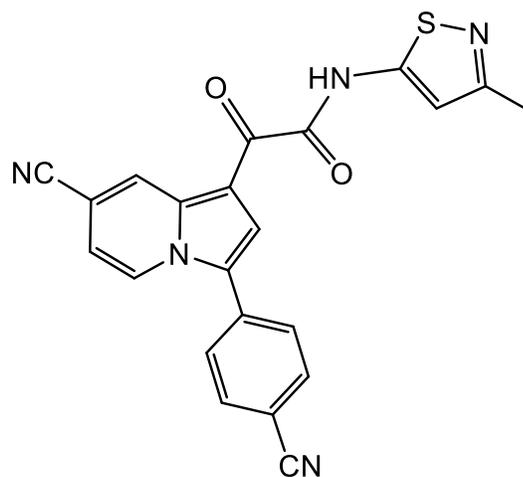


Fig. 24: Estructura de Fenstatina

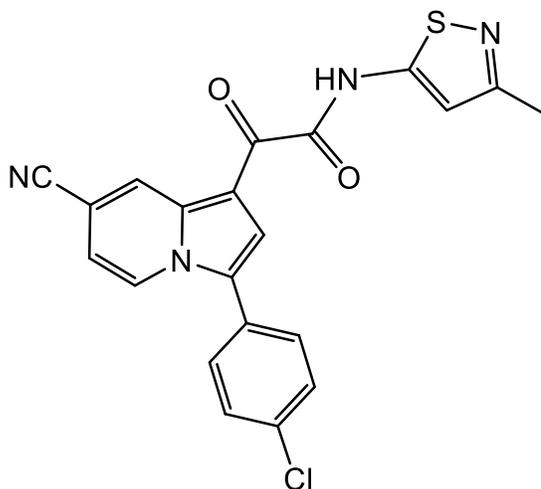
Posteriormente, y como se mencionó con anterioridad, se estudió la efectividad de distintos componentes derivados de indolizinas como agentes inhibidores de estas estructuras celulares, los cuales presentaron efectos anticancerígenos *in vitro* en distintos tipos de líneas celulares así como en fenotipos de multi-resistencia a fármacos.¹ En la figura 25 se muestra las estructuras de tres derivados de indolizinas con efecto anticancerígeno.



2-(7-ciano-3-fenilindolizin-1-il)-2-oxoacetamida



2-(7-ciano-3-(4-cianofenil)indolizin-1-il)-N-(3-metilisotiazol-5-il)-2-oxoacetamida



2-(3-(4-clorofenil)-7-cianoindolizin-1-il)-N-(3-metilisotiazol-5-il)-2-oxoacetamide

Fig. 25: Derivados de indolizinas con efecto anticancerígeno

CAPÍTULO 2
OBJETIVOS E HIPÓTESIS

2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

2.1 Objetivos

2.1.1. *Objetivo general*

Llevar a cabo un estudio hacia la síntesis de nuevos derivados de moléculas análogas de inhibidores de microtúbulos en células cancerígenas, conteniendo el núcleo de la indolizina como parte central, a través de una metodología tándem aza-Wittig con cierre electrocíclico y sustitución electrofílica aromática.

2.1.2. *Objetivos Particulares*

- Obtener mediante una reacción de condensación de Knoevenagel los derivados azido-acrilatos de etilo, partiendo de los correspondientes aldehídos heteroaromáticos.
- Llevar a cabo la formación de iminofosforanos derivados de los azido-acrilatos antes obtenidos.
- Sintetizar diferentes derivados análogos de indolizinas utilizando los distintos imino-fosforanos y un di-aldehído aromático.
- Establecer una metodología para la reacción de aza-wittig con cierre electrocíclico para la formación de Indolizinas.
- Llevar a cabo la elucidación tanto espectroscópica como espectrométrica de todos los compuestos intermediarios y productos finales del proceso de síntesis.
- Optimizar y estandarizar las condiciones de reacción en cada una de las etapas de la ruta sintética.

2.2 Hipótesis

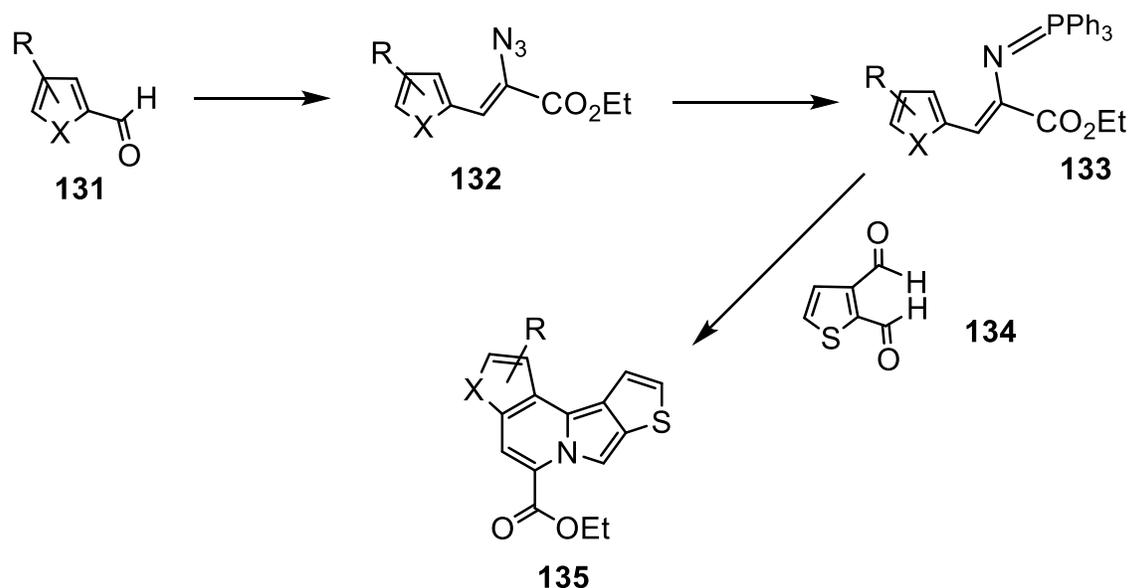
Es posible obtener análogos de moléculas inhibidoras de microtúbulos, que posean al núcleo de la indolizina como su parte fundamental, a partir de una estrategia metodológica aza-Wittig con cierre electrocíclico y sustitución electrofílica aromática, como el paso importante de la síntesis.

CAPÍTULO 3
DISCUSIÓN DE RESULTADOS

3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En el presente trabajo de investigación se informa el estudio metodológico sobre la formación de análogos de moléculas inhibidoras de microtúbulos, los cuales presentan como parte fundamental de su estructura al núcleo de la indolizina; adecuadamente funcionalizada con anillos heteroarílicos de tiofeno, pirrol y furano. Durante el transcurso del estudio se observó que la reacción final hacia la formación del núcleo de indolizinas dio como resultado la formación de dos isómero estructurales en una relación equimolar, es decir, en porcentajes semejantes del 50% para cada uno de ellos, los cuales fueron identificados por la espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de hidrógeno uni y bidimensional.

El Esquema 37 muestra la ruta sintética utilizada para la obtención de los derivados de indolizina análogos de moléculas inhibidoras de microtúbulos. La estrategia de síntesis inició con el uso de los aldehídos heteroarílicos 131 que se transformaron a la correspondiente azida orgánica 132, a través de su reacción con azidoacetato de etilo en un proceso de condensación aldólica; estos derivados reaccionaron con trifenilfosfina para formar los intermediarios iminofosforanos. Finalmente, los núcleos de las indolizinas se constituyeron a través de la reacción de los correspondientes iminofosforanos con derivados dialdehídos heteroarílicos. Cada una de estas etapas se encuentran descritas a continuación.



Esquema 37: Esquema general de la ruta sintética para la síntesis de Indolizinas

Como se mencionó con anterioridad, una vez formada la primer indolizina derivada de tiofeno, se llevó a cabo la obtención de seis derivados más, mostrados en la Figura 27.

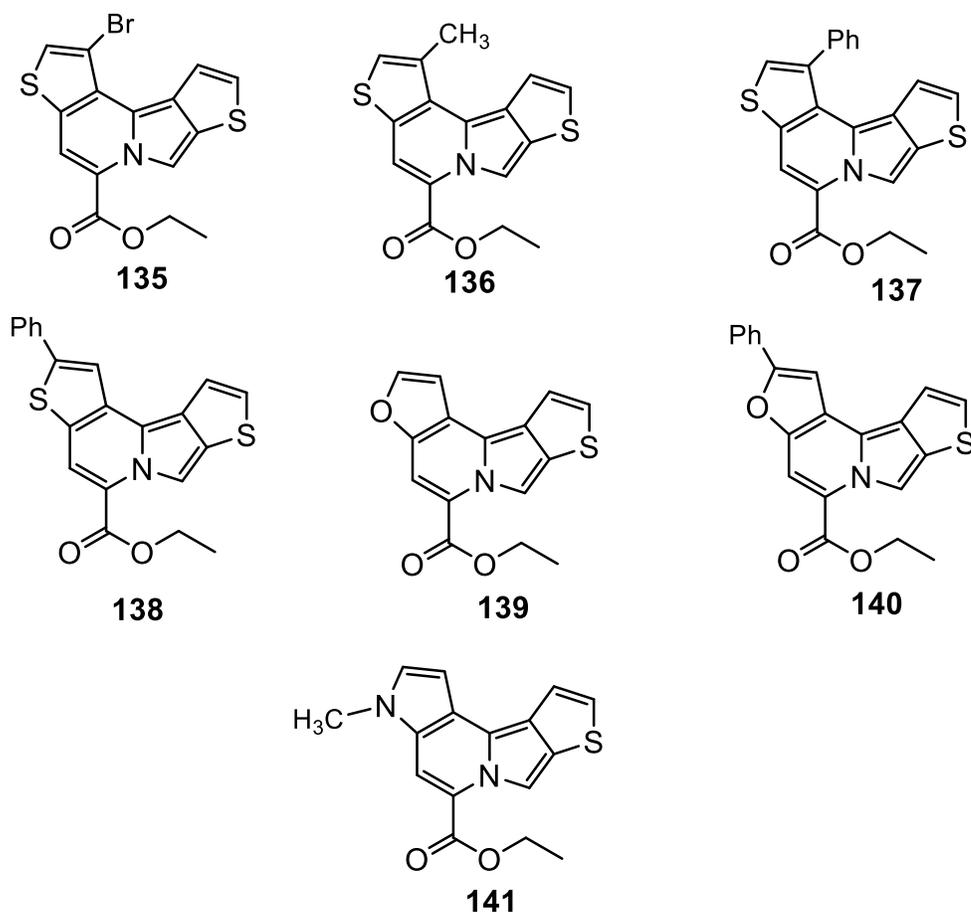


Fig. 27 Estructuras de Indolizinas obtenidas mediante la reacción aza-wittig con cierre electrocíclico

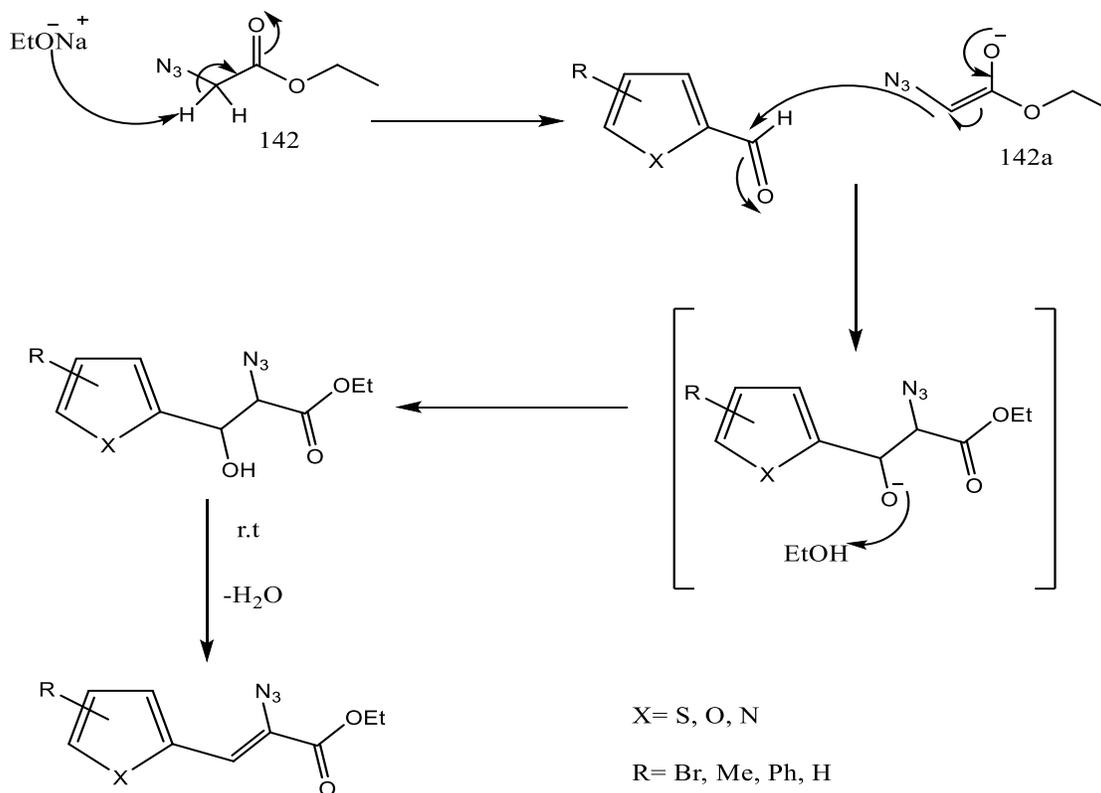
3.1 Síntesis de los compuestos azido-acrilatos de etilo

La formación de los derivados azidoacrilatos heteroarílicos fue la primera reacción incluida en la estrategia de síntesis, la cual se realizó mediante un proceso de una condensación aldohólica tipo Knoevenagel⁴⁸, la cual es una reacción química que involucra la adición nucleofílica del anión del azidoacetato de etilo, formado en medio básico; que como característica principal es la de ser un carbanión estabilizado por resonancia con dos grupos aceptores de electrones; sobre el grupo carbonilo del aldehído heteroarílico, dando de esta manera la formación del sistema α,β -insaturado deseado. Esta reacción se llevó a cabo utilizando aldehídos

derivados de pirrol, tiofeno y furano que, como característica importante el grupo aldehído, se encuentra situado en la posición del Carbono 2 del correspondiente heterociclo. Las condiciones de reacción utilizadas en todos los casos fueron: 1 equivalente del aldehído heteroaromático, 6 equivalentes tanto del etóxido de sodio, como del azidoacetato de etilo, utilizando como disolvente etanol a una temperatura de -10°C . Todos los compuestos obtenidos fueron caracterizados por espectroscopia de Infrarrojo (IR), Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (^1H RMN) y carbono-13 (^{13}C -RMN) y Espectrometría de Masas (MS).

El mecanismo mediante el cual se obtienen los azido-acrilatos se muestra en el Esquema 39, en el cual se puede observar una desprotonación por parte de la base (etóxido de sodio) al hidrógeno ácido del azidoacetato de etilo, generando una carga negativa sobre el átomo de carbono que se encuentra entre el grupo funcional azida y el carbonilo **142a**, para posteriormente realizar un ataque nucleofílico al carbonilo de aldehído del compuesto aromático heterociclístico, finalmente el átomo de oxígeno del aldehído se protona para eliminar agua en la reacción y formar el doble enlace carbono-carbono del acrilato, obteniéndose así el compuesto α,β -insaturado.

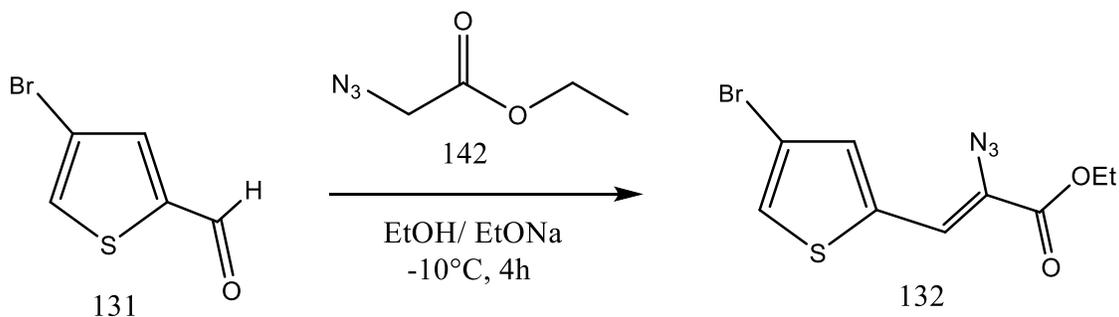
En dicho esquema se muestra de manera general la obtención de los siete derivados distintos utilizados para la obtención posterior de las indolizinas, por lo que se representa el heteroátomo con una letra X y los diferentes sustituyentes con una letra R.



Esquema 39: Mecanismo de reacción general de la condensación aldólica para la obtención de los azido-acrilatos de etilo

3.1.1 Síntesis del compuesto (Z)-2-azido-3-(4-bromotiofen-2-il) acrilato de etilo

La reacción de obtención del compuesto (Z)-2-azido-3-(4-bromotiofen-2-il) acrilato de etilo se llevó a cabo como se muestra en el Esquema 38, mediante el tratamiento del compuesto 4-bromotiofen-2-carboxaldehido (**131**) con azidoacetato de etilo (**142**).



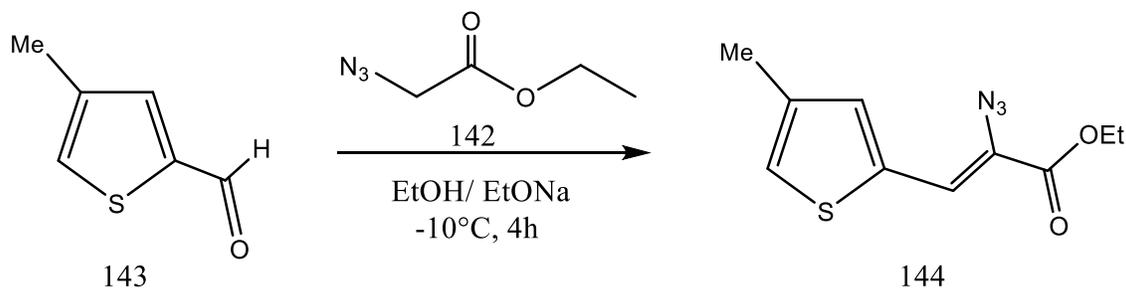
Esquema 38: Síntesis de (Z)-2-azido-3-(4-bromotiofen-2-il)acrilato de etilo

La caracterización del compuesto azido-acrilato **132** se llevó a cabo mediante la elucidación por las técnicas espectroscópicas y espectrométricas antes mencionadas. El compuesto obtenido muestra en el espectro de infrarrojo (IR) una banda característica del grupo azida en 2110 cm⁻¹, además de señales en 1713 cm⁻¹ característica de carbonilo de ésteres y en la región de 2854 a 3099 cm⁻¹ bandas de enlaces carbono-carbono (**Anexo 1**), el espectro de masas (MS) muestra una señal en 303 m/z correspondiente al ion molecular (M⁺ + 1) ya que es el peso molecular del compuesto +1, además de mostrar un pico en 202 m/z correspondiente al pico base (**Anexo 2**), para corroborar por completo la estructura del compuesto se realizaron los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de hidrógeno (¹H RMN) y de Carbono-13 (¹³C RMN), primeramente el espectro de RMN de ¹H (**Anexo 3**), muestra una señal triple en 1.3 ppm que integra para tres hidrógenos y que corresponde al metilo del grupo éster y en 4.3 ppm aparece una señal cuádruple que integra para dos hidrógenos correspondiente al metileno del mismo grupo funcional unido al carbonilo, además de una señal doble en 7.2 ppm que integra para un hidrógeno correspondiente al hidrógeno del carbono de la posición 3 del anillo de tiofeno y una señal doble en 7.3 ppm, que integra para un hidrógeno de la posición 5 del anillo aromático, de igual forma puede observarse una señal simple que integra para un hidrógeno en 7.2 ppm correspondiente al metino del doble enlace alfa al carbono que soporta al grupo azida. En el espectro

de RMN ^{13}C (**Anexo 4**) se muestra una señal en 12.8 ppm correspondiente al metilo del grupo éster y una señal en 62.5 ppm que corresponde al metileno del mismo grupo funcional unido al carbonilo, las señales de los carbonos restantes de la parte alifática de la estructura se encuentran en 161.4 ppm, correspondiente al carbono de carbonilo del éster, en 116.1 ppm la señal mostrada corresponde al carbono del metino del doble enlace y en 132 ppm la señal mostrada corresponde al carbono que soporta al grupo azida, en cuanto a los carbonos del sistema aromático las señales se muestran de la siguiente manera: 108.8 ppm corresponde al carbono cuaternario de la posición 2 del heterociclo, en 121 ppm al carbono de la posición 3, en 125.8 ppm al carbono que soporta al átomo de bromo y en 127.2 ppm al carbono de la posición 5 alfa al heteroátomo.

3.1.2 Síntesis del compuesto (Z)-2-azido-3-(4-metiltiofen-2-il) acrilato de etilo

La reacción de obtención del compuesto (Z)-2-azido-3-(4-metiltiofen-2-il) acrilato de etilo se llevó a cabo como se muestra en el Esquema 40, mediante el tratamiento del compuesto 4-metiltiofen-2-carboxaldehído (**143**) con azidoacetato de etilo (**142**).



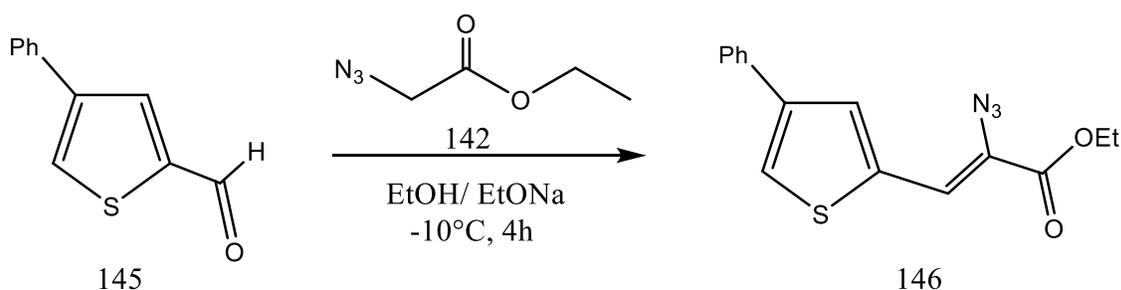
Esquema 40: Síntesis de (Z)-2-azido-3-(4-metiltiofen-2-il)acrilato de etilo

El compuesto **144** fue obtenido y caracterizado de igual manera por IR, MS y RMN (^1H RMN) y de Carbono-13 (^{13}C RMN), el espectro de infrarrojo (**Anexo 5**) muestra la banda característica del grupo azida en 2104 cm^{-1} , además de mostrar la banda del carbonilo de éster en 1744 cm^{-1} , y en la región de 2872 a 2984 cm^{-1} bandas de enlaces carbono-carbono, el espectro de masas (MS) (**Anexo 6**), muestra la señal del ion molecular correspondiente al peso molecular del compuesto en 237 m/z y el pico base en 137 m/z , para corroborar la estructura del compuesto se elucidaron los espectros de RMN, en los cuales podemos observar lo siguiente: en el espectro de hidrógeno (**Anexo 7**) en 1.3 ppm una señal que integra para tres hidrógenos y que corresponde al metilo del grupo éster, en 4.3 ppm aparece una señal cuádruple que integra para dos hidrógenos correspondiente al metileno del mismo grupo funcional unido al carbonilo, además de una señal simple que integra para tres hidrógenos correspondiente al grupo metilo sustituyente del anillo heterocíclico, puede observarse también una señal simple en 7.08 ppm que integra para un hidrógeno correspondiente al hidrogeno del carbono de la posición 3 del anillo de tiofeno y una señal simple en 7.14 ppm que integra para un hidrógeno de la posición 5 del anillo aromático, de igual forma puede observarse una señal simple que integra para un hidrógeno en 7.09 ppm correspondiente al metino del doble enlace alfa al carbono que soporta al grupo azida. En el espectro de RMN ^{13}C (**Anexo 8**) se muestra una señal en 13.97 ppm correspondiente al metilo del grupo éster y una señal en 61.7 ppm que corresponde al metileno del mismo grupo funcional unido al carbonilo, también se encuentra en esta región, en 50.2 ppm , la señal del metilo del anillo aromático que se encuentra como sustituyente en la posición 4. Las señales de los

carbonos restantes de la parte alifática de la estructura se encuentran en 168.1 ppm correspondiente al carbono de carbonilo del éster, en 107.9 ppm la señal mostrada corresponde al carbono del metino del doble enlace y en 133.9 ppm la señal mostrada corresponde al carbono que soporta al grupo funcional azida, en cuanto a los carbonos del sistema aromático las señales se muestran de la siguiente manera: 124.5 ppm corresponde al carbono cuaternario de la posición 2 del heterociclo, en 126.2 ppm al carbono de la posición 3, en 137.6 ppm al carbono que soporta al grupo metilo y en 119.2 ppm al carbono de la posición 5 alfa al heteroátomo.

3.1.3 Síntesis del compuesto (Z)-2-azido-3-(4-feniltiofen-2-il) acrilato de etilo

La reacción de obtención del compuesto (Z)-2-azido-3-(4-feniltiofen-2-il) acrilato de etilo se llevó a cabo como se muestra en el Esquema 41, mediante el tratamiento del compuesto 4-feniltiofen-2-carboxaldehído (**145**) con azidoacetato de etilo (**142**).



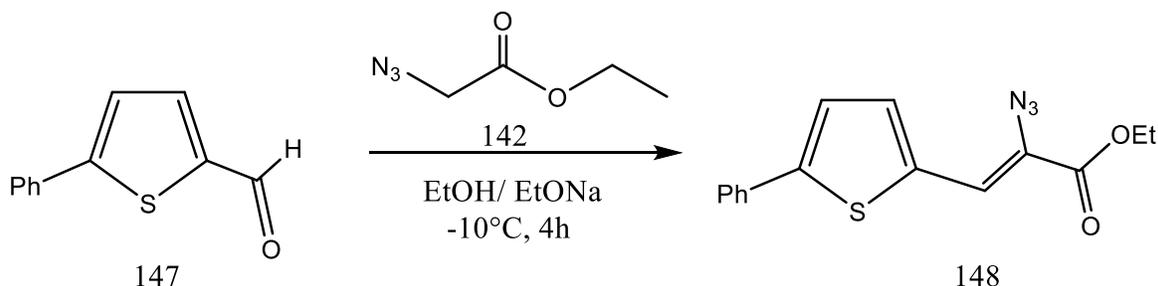
Esquema 41: Síntesis de (Z)-2-azido-3-(4-feniltiofen-2-il)acrilato de etilo

El compuesto **146** fue obtenido y caracterizado de igual manera por IR, MS y RMN (^1H RMN) y de Carbono-13 (^{13}C RMN), el espectro de infrarrojo (**Anexo 9**) muestra la banda característica del enlace nitrógeno-nitrógeno del grupo azida en 2128 cm^{-1} , en 1708 cm^{-1} se observa la banda del carbonilo de éster, y en la región de 2930 a 3092 cm^{-1} bandas de enlaces carbono-carbono, el espectro de masas (MS) (**Anexo 10**) muestra la señal del ion molecular correspondiente al peso molecular del compuesto en 299 m/z y el pico base en 225 m/z , para corroborar la estructura del compuesto se elucidaron los espectros de RMN, en los cuales podemos observar lo siguiente: en el espectro de hidrógeno (**Anexo 11**) en 1.4 ppm una señal que integra para tres hidrógenos y que corresponde al metilo del grupo éster, en 4.3 ppm aparece una señal cuádruple que integra para dos hidrógenos correspondiente al metileno del mismo grupo funcional unido al carbonilo, puede observarse también

una señal doble en 7.18 ppm que integra para un hidrógeno correspondiente al hidrogeno del carbono de la posición 3 del anillo de tiofeno y una señal doble en 7.26 ppm que integra para un hidrógeno de la posición 5 del anillo aromático, de igual forma puede observarse una señal simple que integra para un hidrógeno en 7.6 ppm correspondiente al metino del doble enlace alfa al carbono que soporta al grupo azida, de igual manera a campos bajos pueden observarse las señales de los hidrógenos del anillo de benceno sustituyente, entre 7.3 y 7.4 ppm se observa un multiplete que integra para tres hidrógenos correspondientes a los carbonos representados con el número 13, 14 y 15, así como en 7.57 y 7.61 ppm aparecen las señales que integran para dos hidrógenos de las posiciones 12 y 16. En el espectro de RMN ^{13}C (**Anexo 12**) se muestra una señal en 14.47 ppm correspondiente al metilo del grupo éster y una señal en 60.78 ppm que corresponde al metileno del mismo grupo funcional unido al carbonilo. Las señales de los carbonos restantes de la parte alifática de la estructura se encuentran en 161.56 ppm correspondiente al carbono de carbonilo del éster, en 108.04 ppm la señal mostrada corresponde al carbono del metino del doble enlace y en 129.63 ppm la señal mostrada corresponde al carbono que soporta al grupo funcional azida, en cuanto a los carbonos del sistema aromático las señales se muestran de la siguiente manera: 134.24 ppm corresponde al carbono cuaternario de la posición 2 del heterociclo, en 126.2 ppm al carbono de la posición 3, en 134.72 ppm al carbono que soporta al grupo fenilo, en 129.10 ppm al carbono de la posición 5 alfa al heteroátomo, las señales del grupo fenilo sustituyente se muestran de la siguiente manera: en 127.79 ppm la señal corresponde al carbono de la posición 14, en 128.91 ppm la señal corresponde al carbono de la posición 11 (carbono unido al heterociclo), en 126.57 ppm la señal mostrada corresponde a los carbonos química y magnéticamente equivalentes de las posiciones 12 y 16 y en 129.28 ppm a los carbonos de las posiciones 13 y 15.

3.1.4 Síntesis del compuesto (Z)-2-azido-3-(5-feniltiofen-2-il) acrilato de etilo

La reacción de obtención del compuesto (Z)-2-azido-3-(5-feniltiofen-2-il) acrilato de etilo se llevó a cabo como se muestra en el esquema 42, mediante el tratamiento del compuesto 5-feniltiofen-2-carboxaldehído (**147**) con azidoacetato de etilo (**142**).



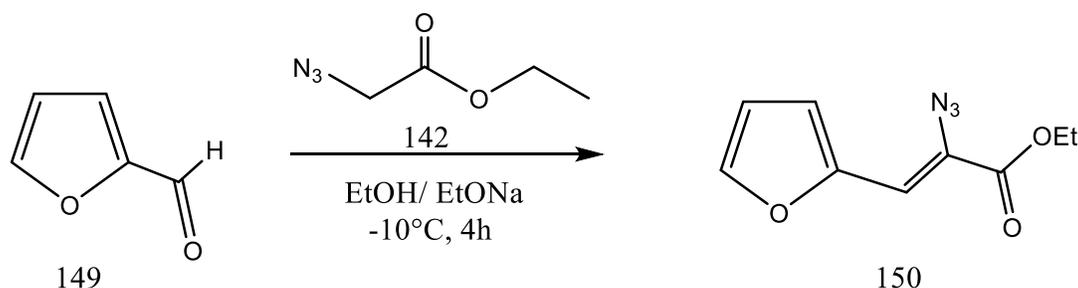
Esquema 42: Síntesis de (Z)-2-azido-3-(5-feniltiofen-2-il)acrilato de etilo

El compuesto **148** fue obtenido y caracterizado al igual que los anteriores mediante IR, MS y RMN (^1H RMN) y de Carbono-13 (^{13}C RMN), en el espectro de infrarrojo (**Anexo 13**) se muestra la banda característica del enlace nitrógeno-nitrógeno del grupo azida en 2090 cm^{-1} , en 1699 cm^{-1} se observa la banda del carbonilo de éster, y en la región de 2854 a 3077 cm^{-1} bandas de enlaces carbono-carbono, el espectro de masas (MS) (**Anexo 14**) muestra la señal del ion molecular correspondiente al peso molecular del compuesto en 299 m/z y el pico base en 225 m/z , para corroborar la estructura del compuesto se elucidaron los espectros de RMN, en los cuales podemos observar lo siguiente: en el espectro de hidrógeno (**Anexo 15**) en 1.5 ppm una señal que integra para tres hidrógenos y que corresponde al metilo del grupo éster, en 4.4 ppm aparece una señal cuádruple que integra para dos hidrógenos correspondiente al metileno del mismo grupo funcional unido al carbonilo, puede observarse también una señal doble en 7.75 ppm que integra para un hidrógeno correspondiente al hidrogeno del carbono de la posición 3 del anillo de tiofeno y una señal doble en 7.77 ppm que integra para un hidrógeno de la posición 4 del anillo aromático, de igual forma puede observarse una señal simple que integra para un hidrógeno en 7.36 ppm correspondiente al metino del doble enlace alfa al carbono que soporta al grupo azida, dentro de la misma región del espectro campos bajos pueden observarse las señales de los hidrógenos del anillo de benceno sustituyente, entre 7.43 y 7.44 ppm se observa un multiplete que integra para un hidrógeno correspondiente a la posición 14, así como en 7.50 ppm aparece la señal

que integra para dos hidrógenos de las posiciones 13 y 15 y en 7.52 ppm la señal que integra para dos hidrógenos corresponde a los de las posiciones 12 y 16 los cuales son química y magnéticamente equivalentes. En el espectro de RMN ^{13}C (**Anexo 16**) se muestra una señal en 12.04 ppm correspondiente al metilo del grupo éster y una señal en 59.80 ppm que corresponde al metileno del mismo grupo funcional unido al carbonilo. Las señales de los carbonos restantes de la parte alifática de la estructura se encuentran en 166.23 ppm correspondiente al carbono de carbonilo del éster, en 104.88 ppm la señal mostrada corresponde al carbono del metino del doble enlace y en 146.02 ppm la señal mostrada corresponde al carbono que soporta al grupo funcional azida, en cuanto a los carbonos del sistema aromático las señales se muestran de la siguiente manera: 139.40 ppm corresponde al carbono cuaternario de la posición 2 del heterociclo, en 124.49 ppm al carbono de la posición 3, en 159.52 ppm al carbono que soporta al grupo fenilo, en 105.7 ppm al carbono de la posición 4, las señales del grupo fenilo sustituyente se muestran de la siguiente manera: en 125.87 ppm la señal corresponde al carbono de la posición 14, en 132.90 ppm la señal corresponde al carbono de la posición 11 (carbono unido al heterociclo), en 123.71 ppm la señal mostrada corresponde a los carbonos química y magnéticamente equivalentes de las posiciones 12 y 16 y en 126.86 ppm a los carbonos de las posiciones 13 y 15.

3.1.5 Síntesis del compuesto (Z)-2-azido-3-(furan-2-il) acrilato de etilo

La reacción de obtención del compuesto (Z)-2-azido-3-(furan-2-il) acrilato de etilo se llevó a cabo como se muestra en el esquema 43, mediante el tratamiento del compuesto furan-2-carboxaldehído (**149**) con azidoacetato de etilo (**142**).



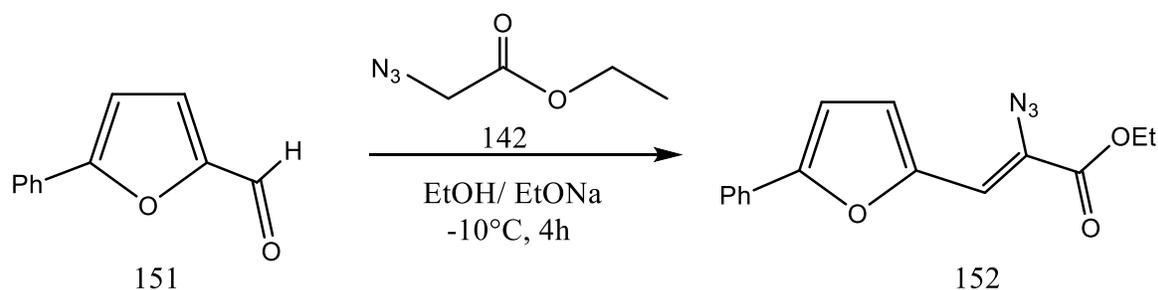
Esquema 43: Síntesis de (Z)-2-azido-3-(furan-2-il)acrilato de etilo

El compuesto **150** fue obtenido y caracterizado al igual que los anteriores mediante IR, MS y RMN (¹H RMN) y de Carbono-13 (¹³C RMN), en el espectro de infrarrojo (**Anexo 17**) se muestra la banda característica del grupo azida en 2103 cm⁻¹, en 1708 cm⁻¹ se observa la banda del carbonilo de éster, y en la región de 2909 a 2985 cm⁻¹ bandas de enlaces carbono-carbono, el espectro de masas (MS) (**Anexo 18**) muestra la señal del ion molecular correspondiente al peso molecular del compuesto en 207 m/z y el pico base en 107 m/z, para corroborar la estructura del compuesto se elucidaron los espectros de RMN, en los cuales podemos observar lo siguiente: en el espectro de hidrógeno (**Anexo 19**) en 1.3 ppm una señal que integra para tres hidrógenos y que corresponde al metilo del grupo éster, en 4.3 ppm aparece una señal cuádruple que integra para dos hidrógenos correspondiente al metileno del mismo grupo funcional unido al carbonilo, puede observarse también una señal simple en 6.5 ppm que integra para un hidrógeno correspondiente al hidrogeno del metino del doble enlace alfa al carbono que soporta al grupo azida, una señal doble en 6.8 ppm que integra para un hidrógeno correspondiente al carbono de la posición 3 del anillo aromático, en 7.1 ppm se observa una señal doble que integra para un hidrógeno correspondiente al carbono de la posición 4 del anillo aromático, de igual forma puede observarse una señal doble que integra para un hidrógeno en 7.5 ppm correspondiente al carbono de la posición 5 del anillo de furano. En el espectro de RMN ¹³C (**Anexo 20**) se muestra una señal en 14.18 ppm correspondiente al metilo del grupo éster y una señal en 62.16 ppm que corresponde al metileno del mismo grupo funcional unido al carbonilo. Las señales de los carbonos restantes de la parte alifática de la estructura se encuentran en 163.15 ppm correspondiente al carbono

de carbonilo del éster, en 113.43 ppm la señal mostrada corresponde al carbono del metino del doble enlace y en 122.93 ppm la señal mostrada corresponde al carbono que soporta al grupo funcional azida, en cuanto a los carbonos del sistema aromático las señales se muestran de la siguiente manera: 149.54 ppm corresponde al carbono cuaternario de la posición 2 del heterociclo, en 112.57 ppm al carbono de la posición 3, en 115.16 ppm al carbono de la posición 4 y por último la señal correspondiente al carbono de la posición 5 se encuentra en 143.85 ppm.

3.1.6 Síntesis del compuesto (Z)-2-azido-3-(5-fenilfuran-2-il) acrilato de etilo

La reacción de obtención del compuesto (Z)-2-azido-3-(5-fenilfuran-2-il) acrilato de etilo se llevó a cabo como se muestra en el esquema 44, mediante el tratamiento del compuesto 5-fenilfuran-2-carboxaldehído (**151**) con azidoacetato de etilo (**142**).



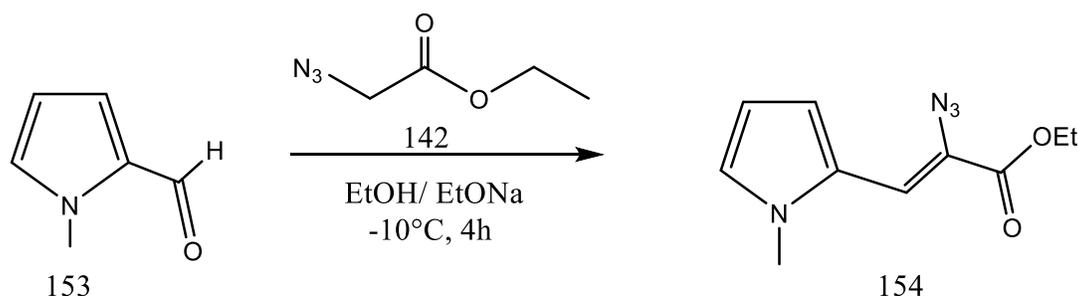
Esquema 44: Síntesis de (Z)-2-azido-3-(5-fenilfuran-2-il)acrilato de etilo

El compuesto **152** fue obtenido y caracterizado al igual que los anteriores mediante IR, MS y RMN (^1H RMN) y de Carbono-13 (^{13}C RMN), en el espectro de infrarrojo (**Anexo 21**) se muestra la banda característica del enlace nitrógeno-nitrógeno del grupo azida en 2106 cm^{-1} , en 1703 cm^{-1} se observa la banda del carbonilo de éster, y en la región de 2934 a 3116 cm^{-1} bandas de enlaces carbono-carbono, el espectro de masas (MS) (**Anexo 22**) muestra la señal del ion molecular correspondiente al peso molecular del compuesto en 283 m/z y el pico base en 182 m/z . Para corroborar la estructura del compuesto se elucidaron los espectros de RMN, en los cuales podemos observar lo siguiente: en el espectro de hidrógeno (**Anexo 23**) en 1.4 ppm una señal que integra para tres hidrógenos y que corresponde al metilo del grupo éster, en 4.3 ppm aparece una señal cuádruple que integra para dos hidrógenos correspondiente al metileno del mismo grupo funcional unido al carbonilo, puede observarse también una señal simple en 7.05 ppm que integra para un hidrógeno correspondiente al hidrogeno del metino del doble enlace alfa al carbono que soporta al grupo azida, una señal doble en 6.9 ppm que integra para un hidrógeno correspondiente al carbono de la posición 3 del anillo aromático, en 7.4 ppm se observa una señal doble que integra para un hidrógeno correspondiente al carbono de la posición 4 del anillo aromático, para los hidrógenos del sistema de benceno sustituyente las señales se muestran de la siguiente manera: en 7.5 ppm se observa una señal doble de doble de doble que integra para un hidrógeno correspondiente al carbono 14, en 7.81 ppm la señal doble de doble que integra

para dos hidrógenos corresponde a las posiciones 13 y 15 y la señal mostrada en 7.84 ppm de igual manera señal doble de doble que integra para dos hidrógenos corresponde a las posiciones 12 y 16. En el espectro de RMN ^{13}C (**Anexo 24**) se muestra una señal en 14.19 ppm correspondiente al metilo del grupo éster y una señal en 62.26 ppm que corresponde al metileno del mismo grupo funcional unido al carbonilo. Las señales de los carbonos restantes de la parte alifática de la estructura se encuentran en 168.64 ppm correspondiente al carbono de carbonilo del éster, en 146.74 ppm la señal mostrada corresponde al carbono del metino del doble enlace y en 148.27 ppm la señal mostrada corresponde al carbono que soporta al grupo funcional azida, en cuanto a los carbonos del sistema aromático las señales se muestran de la siguiente manera: 137.96 ppm corresponde al carbono cuaternario de la posición 2 del heterociclo, en 111.06 ppm al carbono de la posición 3, en 113.74 ppm al carbono de la posición 4 y por último la señal correspondiente al carbono de la posición 5 se encuentra en 161.34 ppm, las señales del anillo sustituyente se muestran de la siguiente manera: en 129.14 ppm la señal corresponde al carbono de la posición 11 unido al anillo heterocíclico, en 126.02 ppm la señal mostrada corresponde a los carbonos química y magnéticamente equivalentes de las posiciones 12 y 16, así como la señal 134.09 ppm corresponde a las posiciones 13 y 15.

3.1.7 Síntesis del compuesto (Z)-2-azido-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il) acrilato de etilo

La reacción de obtención del compuesto (Z)-2-azido-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il) acrilato de etilo se llevó a cabo como se muestra en el esquema 45, mediante el tratamiento del compuesto 1-metilpirrol-2-carboxaldehido (**153**) con azidoacetato de etilo (**142**).



Esquema 45: Síntesis de (Z)-2-azido-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)acrilato de etilo

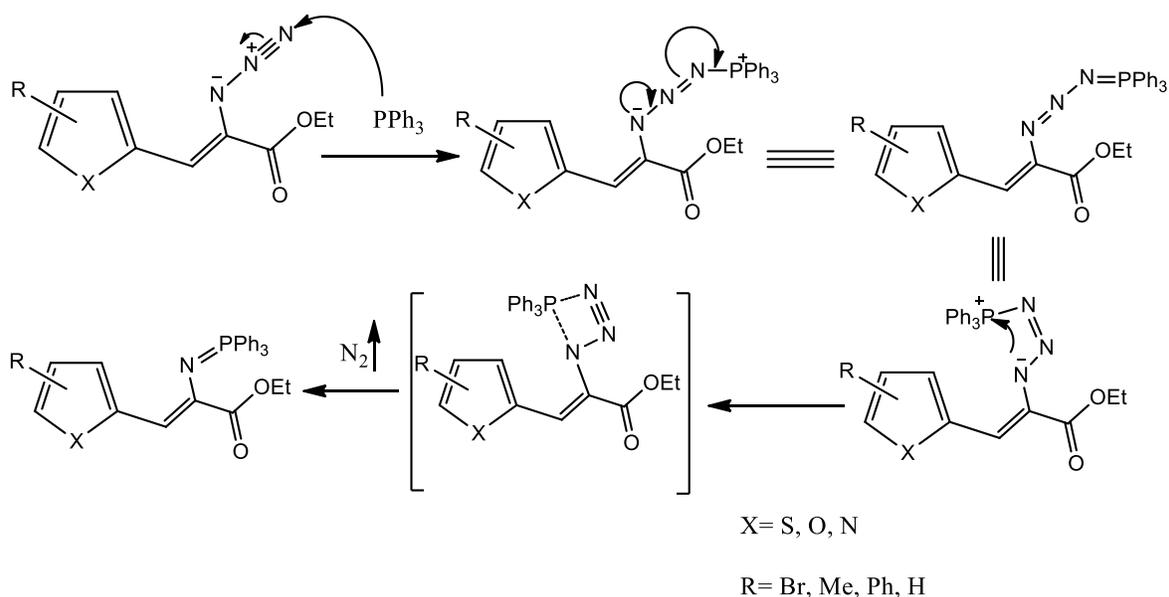
El compuesto **154** fue obtenido y caracterizado al igual que los anteriores mediante IR, MS y RMN (^1H RMN) y de Carbono-13 (^{13}C RMN), en el espectro de infrarrojo (**Anexo 25**) se muestra la banda característica del grupo azida en 2106 cm^{-1} , en 1743 cm^{-1} se observa la banda del carbonilo de éster, y en la región de 2823 a 2983 cm^{-1} bandas de enlaces carbono-carbono, el espectro de masas (MS) (**Anexo 26**) muestra la señal del ion molecular correspondiente al peso molecular del compuesto en 220 m/z y el pico base en 149 m/z . Para corroborar la estructura del compuesto se elucidaron los espectros de RMN, en los cuales podemos observar lo siguiente: en el espectro de hidrógeno (**Anexo 27**) en 1.3 ppm una señal que integra para tres hidrógenos y que corresponde al metilo del grupo éster, en 4.3 ppm aparece una señal cuádruple que integra para dos hidrógenos correspondiente al metileno del mismo grupo funcional unido al carbonilo, en esta misma región en 3.96 ppm aparece una señal simple que integra para tres hidrógenos que corresponden al carbono unido al átomo de nitrógenos del anillo de pirrol, además puede observarse también una señal simple en 7.57 ppm que integra para un hidrógeno correspondiente al hidrogeno del metino del doble enlace alfa al carbono que soporta al grupo azida, una señal doble en 6.8 ppm que integra para un hidrógeno correspondiente al carbono de la posición 3 del anillo aromático, en 6.2 ppm se observa una señal doble que integra para un hidrógeno correspondiente al carbono

de la posición 4 del anillo aromático y en 6.9 ppm la señal doble mostrada que integra para un hidrógeno corresponde a la posición 5 del anillo de pirrol. En el espectro de RMN ^{13}C (**Anexo 28**) se muestra una señal en 14.12 ppm correspondiente al metilo del grupo éster y una señal en 61.87 ppm que corresponde al metileno del mismo grupo funcional unido al carbonilo, además de encontrar una señal en 36.4 ppm del metilo unido al átomo de nitrógeno. Las señales de los carbonos restantes de la parte alifática de la estructura se encuentran en 168.29 ppm correspondiente al carbono de carbonilo del éster, en 114.45 ppm la señal mostrada corresponde al carbono del metino del doble enlace y en 137.07 ppm la señal mostrada corresponde al carbono que soporta al grupo funcional azida, en cuanto a los carbonos del sistema aromático las señales se muestran de la siguiente manera: 141.29 ppm corresponde al carbono cuaternario de la posición 2 del heterociclo, en 124.12 ppm al carbono de la posición 3, en 109.49 ppm al carbono de la posición 4 y por último la señal correspondiente al carbono de la posición 5 se encuentra en 132.03 ppm.

3.2 Síntesis de los compuestos Iminofosforanos

La segunda reacción de la ruta sintética es mediante una reacción de Staudinger⁴⁹, la cual es una reacción química en la que una azida se combina con una fosfina o un fosfito para producir un iminofosforano como producto. Para realizar esta reacción los diferentes azido-acrilatos de etilo antes obtenidos derivados de tiofeno, furano y pirrol, se hicieron reaccionar con trifenilfosfina, utilizando diclorometano como disolvente, a temperatura ambiente de 30 minutos a una hora, todos los compuestos obtenidos fueron caracterizados por espectroscopia de Infrarrojo (IR), Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (¹H RMN) y carbono-13 (¹³C-RMN) y espectrometría de masas (MS).

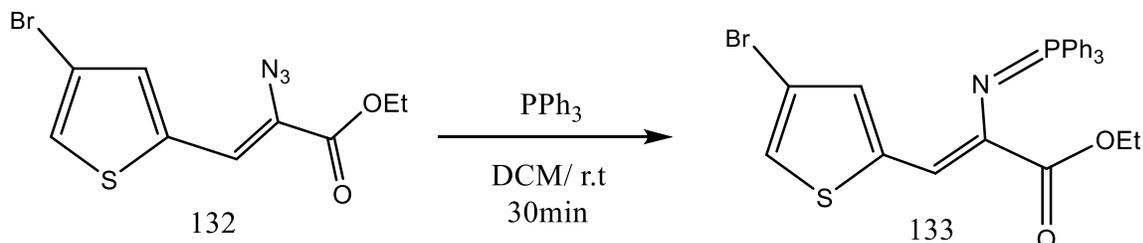
El mecanismo general de la reacción se muestra en el esquema 47 en el cual puede observarse que la reacción comienza cuando una estructura resonante del grupo funcional azida es atacado por la trifenilfosfina formando así una fosforazida, que forma un estado de transición cíclico de 4 miembros para posteriormente descomponerse en nitrógeno gaseoso y un iminofosforano.



Esquema 47: Mecanismo de reacción general de la reacción de Staudinger

3.2.1 Síntesis del compuesto (Z)-3-(4-bromotiofen-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato de etilo

La reacción para la obtención del compuesto (Z)-3-(4-bromotiofen-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato de etilo (**133**) se llevó a cabo como se muestra en el esquema 46, mediante el tratamiento del compuesto (Z)-2-azido-3-(4-bromotiofen-2-il) acrilato de etilo (**132**) con trifenilfosfina.



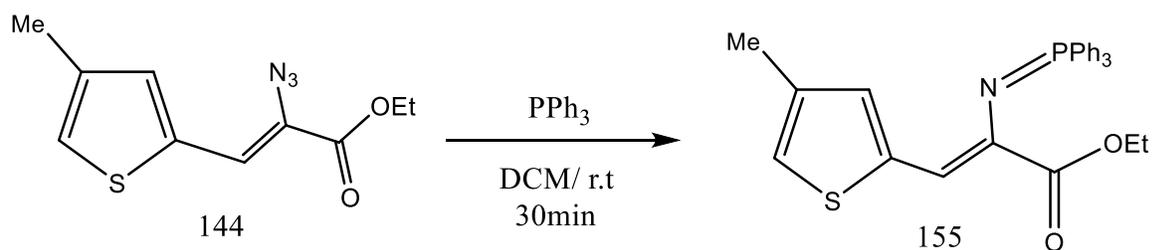
Esquema 46: Síntesis de (Z)-3-(4-bromotiofen-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato de etilo

La caracterización del compuesto iminofosforano **133** se llevó a cabo mediante la elucidación por las técnicas espectroscópicas y espectrométricas antes mencionadas. El compuesto obtenido muestra en el espectro de infrarrojo (IR) una desaparición de la banda característica del grupo azida en 2110 cm⁻¹, además de se conserva la señal en 1697 cm⁻¹ característica de carbonilo de ésteres y en la región de 2854 a 3054 cm⁻¹ bandas de enlaces carbono-carbono (**Anexo 29**), el espectro de masas (MS) muestra una señal en 537 m/z correspondiente al ion molecular (M⁺ + 1) ya que es el peso molecular del compuesto +1, además de mostrar un pico en 183 m/z correspondiente al pico base (**Anexo 30**), para corroborar por completo la estructura del compuesto se realizaron los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de Hidrógeno (¹H RMN) y de Carbono-13 (¹³C RMN), en el espectro de hidrógeno se observa (**Anexo 31**), una señal triple en 1.1 ppm que integra para tres hidrógenos y que corresponde al metilo del grupo éster y en 3.8 ppm aparece una señal cuádruple que integra para dos hidrógenos correspondiente al metileno del mismo grupo funcional unido al carbonilo, además de una señal doble en 6.97 ppm que integra para un hidrógeno correspondiente al hidrogeno del carbono de la posición 3 del anillo de tiofeno y una señal doble en 7.0 ppm que integra para un hidrógeno de la posición 5 del anillo aromático, de igual forma puede observarse una señal simple que integra para un hidrógeno en 7.2 ppm correspondiente al metino del doble enlace alfa al carbono que soporta al grupo azida, los hidrógenos de los anillos aromáticos de la trifenilfosfina, los cuales son química y magnéticamente equivalentes se muestran en 7.4 ppm un multiplete que integra para 9 hidrógenos correspondientes a las posiciones 13, 14, 15, 19, 20, 21

25, 26 y 27 y en 7.7 ppm el multiplete mostrado que integra para 6 hidrógenos corresponde a las posiciones 12, 16, 18, 22, 24 y 28. En el espectro de RMN ^{13}C (**Anexo 32**) se muestra una señal en 14.03 ppm correspondiente al metilo del grupo éster y una señal en 60.81 ppm que corresponde al metileno del mismo grupo funcional unido al carbonilo, las señales de los carbonos restantes de la parte alifática de la estructura se encuentran en 166.58 ppm correspondiente al carbono de carbonilo del éster, en 110.77 ppm la señal mostrada corresponde al carbono del metino del doble enlace y en 136.01 ppm la señal mostrada corresponde al carbono que soporta al grupo azida, en cuanto a los carbonos del sistema aromático las señales se muestran de la siguiente manera: 142.73 ppm corresponde al carbono cuaternario de la posición 2 del heterociclo, en 121.77 ppm al carbono de la posición 3, en 109.41 ppm al carbono que soporta al átomo de bromo y en 126.8 ppm al carbono de la posición 5 alfa al heteroátomo. Los carbonos química y magnéticamente equivalentes de la trifenilfosfina se muestran de la siguiente manera: en 128.09 ppm la señal corresponde a las posiciones 13, 15, 19, 21, 25 y 17, en 131.14 ppm corresponde a las posiciones 14, 20 y 26, en 132.55 ppm corresponde a las posiciones 12, 16, 18, 22, 24 y 28 y en 132.86 ppm corresponde a las posiciones 11, 17 y 23.

3.2.2 Síntesis del compuesto (Z)-3-(4-metiltiofen-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato de etilo

La reacción para la obtención del compuesto (Z)-3-(4-metiltiofen-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato de etilo se llevó a cabo como se muestra en el esquema 48, mediante el tratamiento del compuesto (Z)-2-azido-3-(4-metiltiofen-2-il) acrilato de etilo (**144**) con trifenilfosfina.



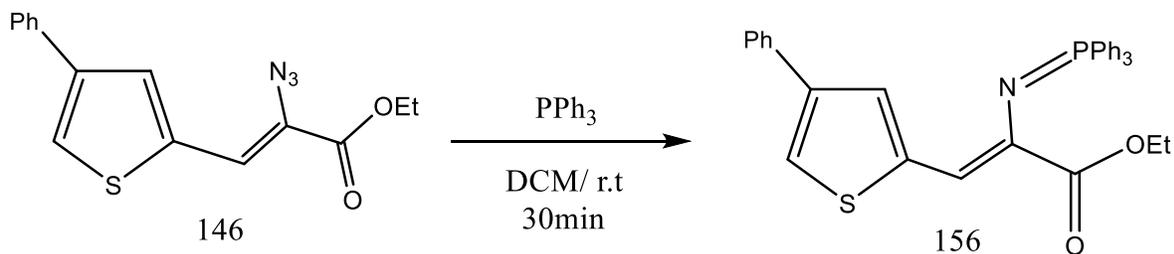
Esquema 48: Síntesis de (Z)-3-(4-metiltiofen-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato de etilo

La caracterización del compuesto iminofosforano **155** se llevó a cabo mediante la elucidación por las técnicas espectroscópicas y espectrométricas antes mencionadas. El compuesto obtenido muestra en el espectro de infrarrojo (IR) una desaparición de la banda característica del grupo azida (**Anexo 33**), además de observarse una banda en 1690 cm^{-1} característica de carbonilo de ésteres y en la región de 2856 a 3074 cm^{-1} bandas de enlaces carbono-carbono. El espectro de masas (MS) muestra una señal en 471 m/z correspondiente al peso molecular del compuesto, además de mostrar un pico en 183 m/z correspondiente al pico base (**Anexo 34**). Para corroborar la estructura del compuesto se llevó a cabo la elucidación de los espectros de RMN. En el espectro de hidrógeno se observa (**Anexo 35**), una señal triple en 1.0 ppm que integra para tres hidrógenos y que corresponde al metilo del grupo éster y en 3.8 ppm aparece una señal cuádruple que integra para dos hidrógenos correspondiente al metileno del mismo grupo funcional unido al carbonilo, se observa también la señal correspondiente al grupo metilo que se encuentra como sustituyente en el anillo de tiofeno, la cual se encuentra en 2.22 ppm integrando para 3 hidrógenos, además de una señal doble en 6.7 ppm que integra para un hidrógeno correspondiente al hidrógeno del carbono de la posición 5 del anillo de tiofeno y una señal doble en 7.0 ppm que integra para un hidrógeno de la posición 3 del anillo aromático, de igual forma puede observarse una señal simple que integra para un hidrógeno en 7.2 ppm correspondiente al

metino del doble enlace alfa al carbono que soporta al grupo azida, los hidrógenos de los anillos aromáticos de la trifenilfosfina, los cuales son química y magnéticamente equivalentes se muestran en 7.4 ppm un multiplete que integra para 9 hidrógenos correspondientes a las posiciones 14, 15, 16, 20, 21, 22, 26, 27 y 28 y en 7.7 ppm el multiplete el cual integra para 6 hidrógenos corresponde a las posiciones 13, 17, 19, 23, 25 y 29. En el espectro de RMN ^{13}C (**Anexo 36**) se muestra una señal en 14.07 ppm correspondiente al metilo del grupo éster y una señal en 60.56 ppm que corresponde al metileno del mismo grupo funcional unido al carbonilo, de igual forma puede observarse una señal 16.6 ppm que corresponde al metilo unido al anillo de tiofeno en la posición 4. Las señales de los carbonos restantes de la parte alifática de la estructura se encuentran en 170.4 ppm correspondiente al carbono de carbonilo del éster, en 112.4 ppm la señal mostrada corresponde al carbono del metino del doble enlace y en 120.9 ppm la señal mostrada corresponde al carbono que soporta al grupo azida. En cuanto a los carbonos del sistema aromático las señales se muestran de la siguiente manera: 132.02 ppm corresponde al carbono cuaternario de la posición 2 del heterociclo, en 136.35 ppm al carbono de la posición 3, en 133.39 ppm al carbono que soporta al metilo sustituyente y en 112.8 ppm al carbono de la posición 5 alfa al heteroátomo. Los carbonos química y magnéticamente equivalentes de la trifenilfosfina se muestran de la siguiente manera: en 127.97 ppm la señal corresponde a las posiciones 14, 16, 20, 22, 26 y 28, en 128.13 ppm corresponde a las posiciones 15, 21 y 27, en 132.43 ppm corresponde a las posiciones 13, 17, 19, 23, 25 y 29 y en 130.9 ppm corresponde a las posiciones 12, 18 y 24.

3.2.3 Síntesis del compuesto (Z)-3-(4-feniltiofen-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato de etilo

La reacción para la obtención del compuesto (Z)-3-(4-feniltiofen-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato de etilo se llevó a cabo como se muestra en el esquema 49, mediante el tratamiento del compuesto (Z)-2-azido-3-(4-feniltiofen-2-il) acrilato de etilo (**146**) con trifenilfosfina.



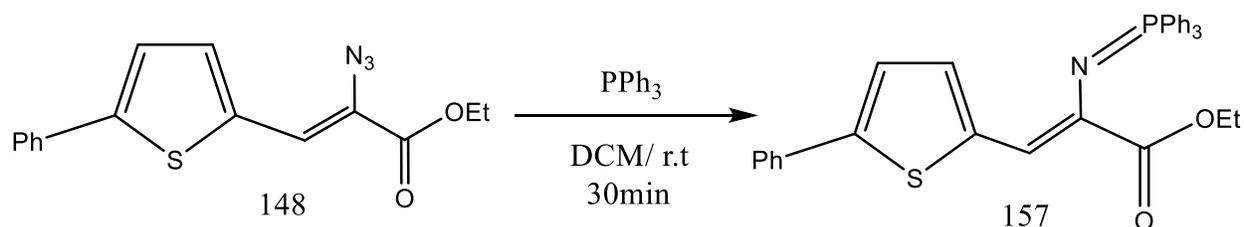
Esquema 49: Síntesis de (Z)-3-(4-feniltiofen-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato de etilo

La caracterización del compuesto iminofosforano **156** se llevó a cabo mediante la elucidación por las técnicas espectroscópicas y espectrométricas antes mencionadas. El compuesto obtenido muestra en el espectro de infrarrojo (IR) una desaparición de la banda característica del grupo azida (**Anexo 37**), además de observarse una banda en 1692 cm^{-1} característica de carbonilo de ésteres y en la región de 2871 a 3465 cm^{-1} bandas de enlaces carbono-carbono. El espectro de masas (MS) muestra una señal en 533 m/z correspondiente al peso molecular del compuesto, además de mostrar un pico en 43 m/z correspondiente al pico base (**Anexo 38**). Para corroborar la estructura del compuesto se llevó a cabo la elucidación de los espectros de RMN. En el espectro de hidrógeno se observa (**Anexo 39**), una señal triple en 1.0 ppm que integra para tres hidrógenos y que corresponde al metilo del grupo éster y en 3.8 ppm aparece una señal cuádruple que integra para dos hidrógenos correspondiente al metileno del mismo grupo funcional unido al carbonilo, además de una señal doble en 7.43 ppm que integra para un hidrógeno correspondiente al hidrogeno del carbono de la posición 5 del anillo de tiofeno y una señal doble en 7.14 ppm que integra para un hidrógeno de la posición 3 del anillo aromático, de igual forma puede observarse una señal simple que integra para un hidrógeno en 7.36 ppm correspondiente al metino del doble enlace alfa al carbono que soporta al grupo azida. Los hidrógenos del grupo fenilo sustituyente del anillo de tiofeno se encuentran en la región de 7.53 a 7.59 ppm mostrados en señales dobles de doble que integran para los 5 hidrógenos

correspondientes, los hidrógenos de los anillos aromáticos de la trifenilfosfina, los cuales son química y magnéticamente equivalentes se muestran en una región de 7.43 a 7.49 ppm un multiplete que integra para 9 hidrógenos correspondientes a las posiciones 19, 21, 25, 27, 31, 33, 20, 26 y 32 y en la región entre 7.71 y 7.79 ppm se observan señales dobles de dobles las cuales integran para 6 hidrógenos corresponde a las posiciones 18, 22, 24, 28, 30 y 34. En el espectro de RMN ^{13}C (**Anexo 40**) se muestra una señal en 14.08 ppm correspondiente al metilo del grupo éster y una señal en 60.69 ppm que corresponde al metileno del mismo grupo funcional unido al carbonilo. Las señales de los carbonos restantes de la parte alifática de la estructura se encuentran en 168.87 ppm correspondiente al carbono de carbonilo del éster, en 99.99 ppm la señal mostrada corresponde al carbono del metino del doble enlace y en 133.20 ppm la señal mostrada corresponde al carbono que soporta al grupo azida. Los carbonos del grupo fenilo sustituyente en el anillo de tiofeno se muestran de la siguiente manera: en 140.92 ppm la señal mostrada corresponde al carbono metino unido al anillo heterocíclico, la señal de 126.28 ppm corresponde a los carbono química y magnéticamente equivalentes de las posiciones 12 y 16, en 130.97 ppm la señal que se muestra corresponde a los carbonos de las posiciones 13 y 15 y la señal del carbono de la posición 14 se encuentra en 133.33 ppm. En cuanto a los carbonos del sistema aromático las señales se muestran de la siguiente manera: 136.50 ppm corresponde al carbono cuaternario de la posición 2 del heterociclo, en 120.24 ppm al carbono de la posición 3, en 124.37 ppm al carbono que soporta al metilo sustituyente y en 129.68 ppm al carbono de la posición 5 alfa al heteroátomo. Los carbonos química y magnéticamente equivalentes de la trifenilfosfina se muestran de la siguiente manera: en 128.05 ppm la señal corresponde a las posiciones 19, 21, 25, 27, 31 y 33, en 132.18 ppm corresponde a las posiciones 17, 23 y 29, en 132.60 ppm corresponde a las posiciones 18, 22, 24, 28, 30 y 34 y en 128.62 ppm corresponde a las posiciones 20, 26 y 32.

3.2.4 Síntesis del compuesto (Z)-3-(5-feniltiofen-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato de etilo

La reacción para la obtención del compuesto (Z)-3-(5-feniltiofen-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato de etilo se llevó a cabo como se muestra en el esquema 50, mediante el tratamiento del compuesto (Z)-2-azido-3-(5-feniltiofen-2-il) acrilato de etilo (**148**) con trifenilfosfina.



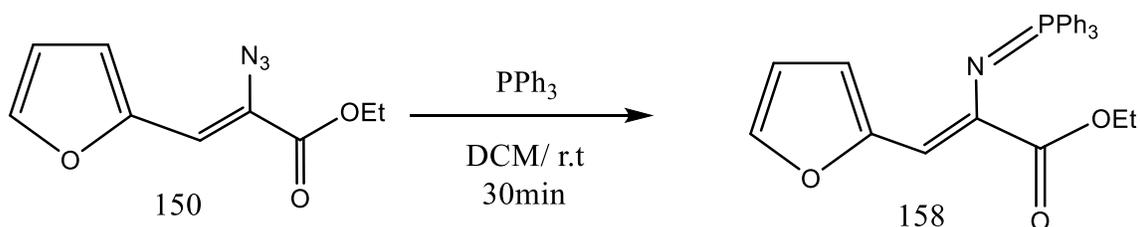
Esquema 50: Síntesis de (Z)-3-(5-feniltiofen-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato de etilo

La caracterización del compuesto iminofosforano **157** se llevó a cabo mediante la elucidación por las técnicas espectroscópicas y espectrométricas antes mencionadas. El compuesto obtenido muestra en el espectro de infrarrojo (IR) una desaparición de la banda característica del grupo azida (**Anexo 41**), además de observarse una banda en 1690 cm⁻¹ característica de carbonilo de ésteres y en la región de 2851 a 3055 cm⁻¹ bandas de enlaces carbono-carbono. El espectro de masas (MS) muestra una señal en 533 m/z correspondiente al peso molecular del compuesto, además de mostrar un pico en 198 m/z correspondiente al pico base (**Anexo 42**). Para corroborar la estructura del compuesto se llevó a cabo la elucidación de los espectros de RMN. En el espectro de hidrógeno se observa (**Anexo 43**), una señal triple en 0.99 ppm que integra para tres hidrógenos y que corresponde al metilo del grupo éster y en 3.8 ppm aparece una señal cuádruple que integra para dos hidrógenos correspondiente al metileno del mismo grupo funcional unido al carbonilo, además de una señal doble en 7.09 ppm que integra para un hidrógeno correspondiente al hidrógeno del carbono de la posición 3 del anillo de tiofeno y una señal doble en 7.16 ppm que integra para un hidrógeno de la posición 4 del anillo aromático, de igual forma puede observarse una señal simple que integra para un hidrógeno en 7.26 ppm correspondiente al metino del doble enlace alfa al carbono que soporta al grupo azida. Los hidrógenos del grupo fenilo sustituyente del anillo de tiofeno se encuentran en la región de 7.18 a 7.38 ppm mostrados en señales dobles de doble que integran para los 5 hidrógenos correspondientes. Los hidrógenos de los anillos aromáticos de la trifenilfosfina, los

cuales son química y magnéticamente equivalentes, se muestran en una región de 7.44 a 7.52 ppm un multiplete que integra para 9 hidrógenos correspondientes a las posiciones 19, 20, 21, 25, 26, 27, 31, 32 y 33 y en la región entre 7.84 y 7.86 ppm se observan señales dobles de dobles las cuales integran para 6 hidrógenos corresponde a las posiciones 18, 22, 24, 28, 30 y 34. En el espectro de RMN ^{13}C (**Anexo 44**) se muestra una señal en 14.15 ppm correspondiente al metilo del grupo éster y una señal en 61.66 ppm que corresponde al metileno del mismo grupo funcional unido al carbonilo. Las señales de los carbonos restantes de la parte alifática de la estructura se encuentran en 182.8 ppm correspondiente al carbono de carbonilo del éster, en 120.72 ppm la señal mostrada corresponde al carbono del metino del doble enlace y en 124.12 ppm la señal mostrada corresponde al carbono que soporta al grupo azida. Los carbonos del grupo fenilo sustituyente en el anillo de tiofeno se muestran de la siguiente manera: en 141.31 ppm la señal mostrada corresponde al carbono metino unido al anillo heterocíclico, la señal de 128.07 ppm corresponde a los carbonos química y magnéticamente equivalentes de las posiciones 12 y 16, en 129.48 ppm la señal que se muestra corresponde a los carbonos de las posiciones 13 y 15 y la señal del carbono de la posición 14 se encuentra en 124.12 ppm. En cuanto a los carbonos del sistema aromático las señales se muestran de la siguiente manera: 137.47 ppm corresponde al carbono cuaternario de la posición 2 del heterociclo, en 131.02 ppm al carbono de la posición 3, en 141.31 ppm al carbono que soporta al metilo sustituyente y en 122.02 ppm al carbono de la posición 4. Los carbonos química y magnéticamente equivalentes de la trifenilfosfina se muestran de la siguiente manera: en 128.45 ppm la señal corresponde a las posiciones 19, 21, 25, 27, 31 y 33, en 126.47 ppm corresponde a las posiciones 17, 23 y 29, en 132.70 ppm corresponde a las posiciones 18, 22, 24, 28, 30, 34 y en 128.96 ppm corresponde a las posiciones 20, 26 y 32.

3.2.5 Síntesis del compuesto (Z)-3-(furan-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato de etilo

La reacción para la obtención del compuesto (Z)-3-(furan-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato de etilo se llevó a cabo como se muestra en el esquema 51, mediante el tratamiento del compuesto (Z)-2-azido-3-(furan-2-il) acrilato de etilo (**150**) con trifenilfosfina.



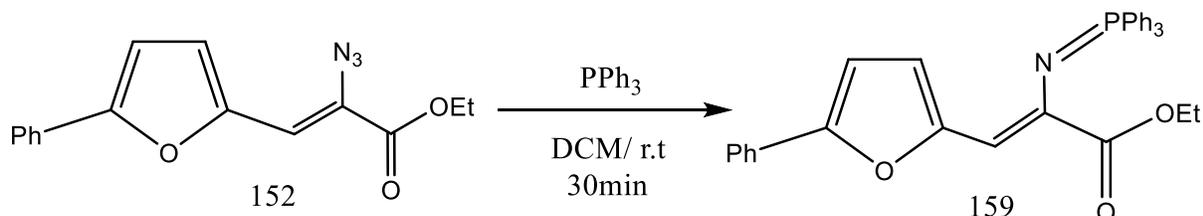
Esquema 51: Síntesis de (Z)-3-(furan-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato de etilo

La caracterización del compuesto iminofosforano **158** se llevó a cabo mediante la elucidación por las técnicas espectroscópicas y espectrométricas antes mencionadas. El compuesto obtenido muestra en el espectro de infrarrojo (IR) una desaparición de la banda característica del grupo azida (**Anexo 45**), además de observarse una banda en 1689 cm⁻¹ característica de carbonilo de ésteres y en la región de 2956 a 3055 cm⁻¹ bandas de enlaces carbono-carbono. El espectro de masas (MS) muestra una señal en 442 m/z correspondiente al peso molecular del compuesto, correspondiente también al pico base (**Anexo 46**). Para corroborar la estructura del compuesto se llevó a cabo la elucidación de los espectros de RMN. En el espectro de hidrógeno se observa (**Anexo 47**), una señal triple en 1.0 ppm que integra para tres hidrógenos y que corresponde al metilo del grupo éster y en 3.8 ppm aparece una señal cuádruple que integra para dos hidrógenos correspondiente al metileno del mismo grupo funcional unido al carbonilo, además de una señal doble en 6.78 ppm que integra para un hidrógeno correspondiente al hidrogeno del carbono de la posición 3 del anillo de tiofeno y una señal doble en 7.10 ppm que integra para un hidrógeno de la posición 4, así como una señal doble que integra para un hidrógeno que se observa en 7.6 ppm correspondientes al carbono de la posición 5 del anillo aromático, de igual forma puede observarse una señal simple que integra para un hidrógeno en 7.26 ppm correspondiente al metino del doble enlace alfa al carbono que soporta al grupo azida. Los hidrógenos de los anillos aromáticos de la trifenilfosfina, los cuales son química y magnéticamente equivalentes, se muestran en una región de 7.43 a 7.52 ppm un multiplete que

integra para 9 hidrógenos correspondientes a las posiciones 13, 14, 15, 19, 20, 21, 25, 26 y 27 y en la región entre 7.67 y 7.2 ppm se observan señales dobles de dobles las cuales integran para 6 hidrógenos corresponde a las posiciones 12, 16, 18, 22, 24 y 28. En el espectro de RMN ^{13}C (**Anexo 48**) se muestra una señal en 14.06 ppm correspondiente al metilo del grupo éster y una señal en 60.74 ppm que corresponde al metileno del mismo grupo funcional unido al carbonilo. Las señales de los carbonos restantes de la parte alifática de la estructura se encuentran en 174.34 ppm correspondiente al carbono de carbonilo del éster, en 120.72 ppm la señal mostrada corresponde al carbono del metino del doble enlace y en 130.97 ppm la señal mostrada corresponde al carbono que soporta al grupo azida. En cuanto a los carbonos del sistema aromático las señales se muestran de la siguiente manera: 154.58 ppm corresponde al carbono cuaternario de la posición 2 del heterociclo, en 109.59 ppm al carbono de la posición 3, en 140.15 ppm al carbono alfa al heteroátomo y en 107.03 ppm al carbono de la posición 4. Los carbonos química y magnéticamente equivalentes de la trifenilfosfina se muestran de la siguiente manera: en 131.94 ppm la señal corresponde a las posiciones 11, 17, 23, en 128.44 ppm corresponde a las posiciones 12, 16, 18, 22, 24 y 28, en 132.18 ppm corresponde a las posiciones 13, 15, 19, 21, 25, 27 y en 128.11 ppm corresponde a las posiciones 14, 20 y 26.

3.2.6 Síntesis del compuesto (Z)-3-(5-fenilfuran-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato de etilo

La reacción para la obtención del compuesto (Z)-3-(5-fenilfuran-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato de etilo se llevó a cabo como se muestra en el esquema 52, mediante el tratamiento del compuesto (Z)-2-azido-3-(5-fenilfuran-2-il) acrilato de etilo (**152**) con trifenilfosfina.



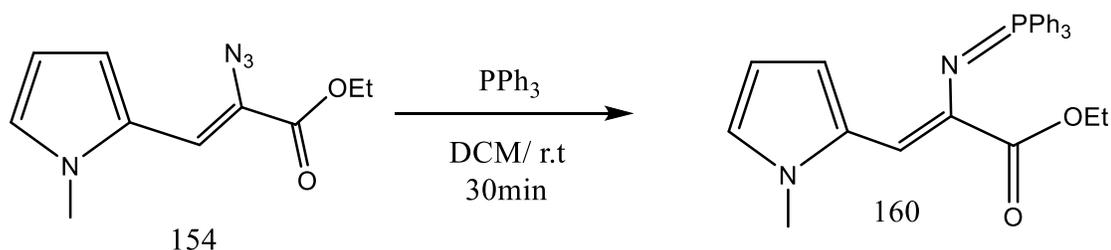
Esquema 52: Síntesis de (Z)-3-(5-fenilfuran-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato de etilo

La caracterización del compuesto iminofosforano **159** se llevó a cabo mediante la elucidación por las técnicas espectroscópicas y espectrométricas antes mencionadas. El compuesto obtenido muestra en el espectro de infrarrojo (IR) una desaparición de la banda característica del grupo azida (**Anexo 49**), además de observarse una banda en 1688 cm⁻¹ característica de carbonilo de ésteres y en la región de 2863 a 3052 cm⁻¹ bandas de enlaces carbono-carbono. El espectro de masas (MS) muestra una señal en 517 m/z correspondiente al peso molecular del compuesto, además de mostrar un pico en 43 m/z correspondiente al pico base (**Anexo 50**). Para corroborar la estructura del compuesto se llevó a cabo la elucidación de los espectros de RMN. En el espectro de hidrógeno se observa (**Anexo 51**), una señal triple en 1.00 ppm que integra para tres hidrógenos y que corresponde al metilo del grupo éster y en 3.8 ppm aparece una señal cuádruple que integra para dos hidrógenos correspondiente al metileno del mismo grupo funcional unido al carbonilo, además de una señal doble en 6.69 ppm que integra para un hidrógeno correspondiente al hidrógeno del carbono de la posición 3 del anillo de furano y una señal doble en 6.88 ppm que integra para un hidrógeno de la posición 4 del anillo aromático, de igual forma puede observarse una señal simple que integra para un hidrógeno en 7.25 ppm correspondiente al metino del doble enlace alfa al carbono que soporta al grupo azida. Los hidrógenos del grupo fenilo sustituyente del anillo de furano se encuentran en la región de 7.19 a 7.39 ppm mostrados en señales dobles de doble que integran para los 5 hidrógenos correspondientes. Los hidrógenos de los anillos aromáticos de la trifenilfosfina, los

cuales son química y magnéticamente equivalentes, se muestran en una región de 7.42 a 7.48 ppm un multiplete que integra para 9 hidrógenos correspondientes a las posiciones 19, 20, 21, 25, 26, 27, 31, 32 y 33 y en la región entre 7.66 y 7.75 ppm se observan señales dobles de dobles las cuales integran para 6 hidrógenos corresponde a las posiciones 18, 22, 24, 28, 30 y 34. En el espectro de RMN ^{13}C (**Anexo 52**) se muestra una señal en 14.11 ppm correspondiente al metilo del grupo éster y una señal en 60.79 ppm que corresponde al metileno del mismo grupo funcional unido al carbonilo. Las señales de los carbonos restantes de la parte alifática de la estructura se encuentran en 169.95 ppm correspondiente al carbono de carbonilo del éster, en 107.92 ppm la señal mostrada corresponde al carbono del metino del doble enlace y en 126.63 ppm la señal mostrada corresponde al carbono que soporta al grupo azida. Los carbonos del grupo fenilo sustituyente en el anillo de furano se muestran de la siguiente manera: en 129.88 ppm la señal mostrada corresponde al carbono metino unido al anillo heterocíclico, la señal de 133.52 ppm corresponde a los carbonos química y magnéticamente equivalentes de las posiciones 12 y 16, en 132.05 ppm la señal que se muestra corresponde a los carbonos de las posiciones 13 y 15 y la señal del carbono de la posición 14 se encuentra en 133.06 ppm. En cuanto a los carbonos del sistema aromático las señales se muestran de la siguiente manera: 151.30 ppm corresponde al carbono cuaternario de la posición 2 del heterociclo, en 112.24 ppm al carbono de la posición 3, en 154.45 ppm al carbono que soporta al metilo sustituyente y en 131.03 ppm al carbono de la posición 4. Los carbonos química y magnéticamente equivalentes de la trifenilfosfina se muestran de la siguiente manera: en 128.31 ppm la señal corresponde a las posiciones 19, 21, 25, 27, 31 y 33, en 123.55 ppm corresponde a las posiciones 17, 23 y 29, en 132.43 ppm corresponde a las posiciones 18, 22, 24, 28, 30, 34 y en 128.59 ppm corresponde a las posiciones 20, 26 y 32.

3.2.7 Síntesis del compuesto (Z)-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato de etilo

La reacción para la obtención del compuesto (Z)-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato de etilo se llevó a cabo como se muestra en el esquema 53, mediante el tratamiento del compuesto (Z)-2-azido-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il) acrilato de etilo (**154**) con trifenilfosfina.



Esquema 53: Síntesis de (Z)-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato de etilo

La caracterización del compuesto iminofosforano **160** se llevó a cabo mediante la elucidación por las técnicas espectroscópicas y espectrométricas antes mencionadas. El compuesto obtenido muestra en el espectro de infrarrojo (IR) una desaparición de la banda característica del grupo azida (**Anexo 53**), además de observarse una banda en 1733 cm⁻¹ característica de carbonilo de ésteres y en la región de 2920 a 3056 cm⁻¹ bandas de enlaces carbono-carbono. El espectro de masas (MS) muestra una señal en 454 m/z correspondiente al peso molecular del compuesto, y en 278 m/z una señal correspondiente al pico base (**Anexo 54**). Para corroborar la estructura del compuesto se llevó a cabo la elucidación de los espectros de RMN. En el espectro de hidrógeno se observa (**Anexo 55**), una señal triple en 1.29 ppm que integra para tres hidrógenos y que corresponde al metilo del grupo éster y en 4.22 ppm aparece una señal cuádruple que integra para dos hidrógenos correspondiente al metileno del mismo grupo funcional unido al carbonilo, se observa una señal en 3.95 ppm que integra para un hidrógeno y corresponde al grupo metilo del anillo de pirrol, además de una señal doble en 6.14 ppm que integra para un hidrógeno correspondiente al hidrogeno del carbono de la posición 4 del anillo de pirrol y una señal doble en 6.8 ppm que integra para un hidrógeno de la posición 5, así como una señal triple que integra para un hidrógeno que se observa en 6.5 ppm correspondientes al carbono de la posición 4 del anillo aromático, de igual forma puede observarse una señal simple que integra para un hidrógeno en 7.46 ppm correspondiente al metino del doble enlace alfa al carbono que soporta al grupo azida, la cual se encuentra entre el multiplete de los hidrógenos de la trifenil fosfina. Los hidrógenos de los anillos aromáticos de la trifenilfosfina, los

cuales son química y magnéticamente equivalentes, se muestran en una región de 7.43 a 7.52 ppm un multiplete que integra para 6 hidrógenos correspondientes a las posiciones 14, 16, 20, 22, 20, 26, 28, los 3 hidrógenos correspondientes a las posiciones 15, 21, 27 se encuentran en la región entre 7.47 y 7.53, y en la región entre 7.63 y 7.70 ppm se observan señales dobles de dobles las cuales integran para 6 hidrógenos corresponde a las posiciones 13, 17, 19, 23, 25 y 29. En el espectro de RMN ^{13}C (**Anexo 56**) se muestra una señal en 14.04 ppm correspondiente al metilo del grupo éster y una señal en 60.71 ppm que corresponde al metileno del mismo grupo funcional unido al carbonilo, además de una señal en 36.30 ppm correspondiente al grupo metilo del anillo de pirrol. Las señales de los carbonos restantes de la parte alifática de la estructura se encuentran en 179.46 ppm correspondiente al carbono de carbonilo del éster, en 128.71 ppm la señal mostrada corresponde al carbono del metino del doble enlace y en 123.97 ppm la señal mostrada corresponde al carbono que soporta al grupo azida. En cuanto a los carbonos del sistema aromático las señales se muestran de la siguiente manera: 133.01 ppm corresponde al carbono cuaternario de la posición 2 del heterociclo, en 117.08 ppm al carbono de la posición 3, en 131.63 ppm al carbono alfa al heteroátomo y en 109.31 ppm al carbono de la posición 4. Los carbonos química y magnéticamente equivalentes de la trifenilfosfina se muestran de la siguiente manera: en 131.74 ppm la señal corresponde a las posiciones 12, 18, 24, en 131.84 ppm corresponde a las posiciones 14, 16, 20, 22, 26 y 28, en 131.77 ppm corresponde a las posiciones 13, 17, 19, 23, 25, 29 y en 131.74 ppm corresponde a las posiciones 15, 21 y 27.

3.3 Síntesis de los compuestos derivados de Indolizina

Finalmente, los derivados iminofosforanos sintetizados y caracterizados, se utilizaron para llevar a cabo el estudio sistemático hacia la formación de los derivados análogos de moléculas inhibidoras de microtúbulos, que contengan al núcleo de la indolizina como la parte fundamental de su estructura.

Los reportes de estudios previos relacionados con la reactividad de los iminofosforanos y su reacción con derivados de aldehídos, nos indican que son materiales importantes para la formación de dobles enlaces carbono-nitrógeno, los cuales se encuentran presentes en moléculas con probada actividad biológica.

Informes previos realizados por nuestro grupo de investigación mostraron que la reacción de este tipo de iminofosforanos con dialdehidos aromáticos da como producto a los derivados de la isoindolonas. Sin embargo, cuando realizamos esta misma reacción pero utilizando una combinación del dialdehido 1,2-tiofendicarboxaldehido y el iminofosforano derivado de tiofeno, el producto obtenido de esta reacción fue la molécula conteniendo el núcleo de la indolizina como la parte principal de esta reacción.

En base a estas observaciones decidimos llevar a cabo el estudio sistemático para verificar este tipo de observación.

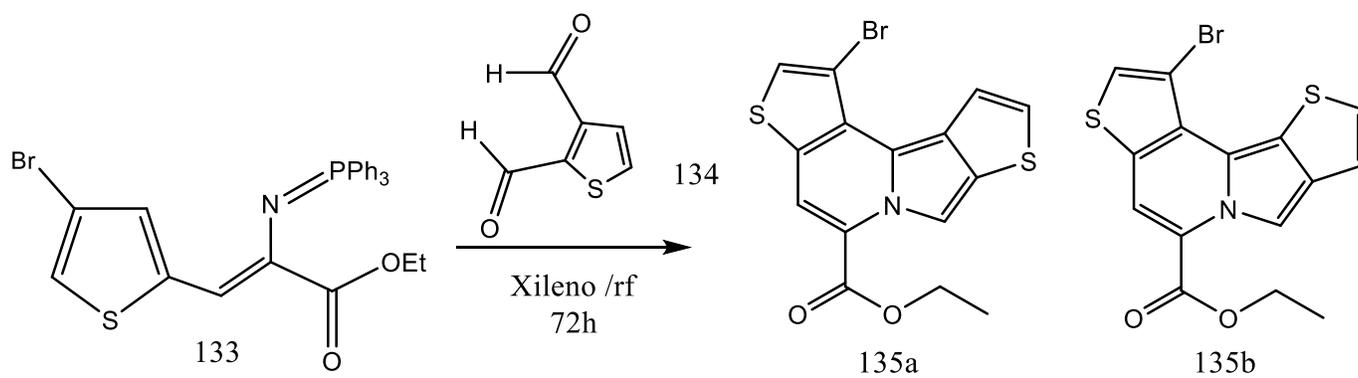
Así la reacción del compuesto 133 con tiofendicarboxaldehído a reflujo de Xileno dio como resultado la formación de una mezcla de dos isómeros conformacionales 135a y 135b (Esquema 54), los cuales no fue posible separar por ninguna técnica de cromatografía. Sin embargo, la presencia de los dos isómeros es observable en la Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno.

En los siguientes párrafos se muestran los experimentos en los cuales la formación del núcleo de la indolizina es obtenido, como se observará en su discusión, en todos los casos se obtuvo una mezcla inseparable de dos isómeros, los cuales se identificaron por RMN ^1H . En función a los resultados obtenidos, se plantea un mecanismo probable de formación.

Todos los compuestos obtenidos fueron caracterizados por espectroscopia de Infrarrojo (IR), Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (^1H RMN) y carbono-13 (^{13}C -RMN) y espectrometría de masas (MS).

3.3.1 Síntesis del compuesto 1-bromoditieno[3,2-a:2',3'-g]indolizina-5-carboxilato de etilo y 1-bromoditieno[2,3-a:2',3'-g]indolizina-5-carboxilato de etilo

La reacción para la obtención del compuesto 1-bromoditieno[3,2-a:2',3'-g]indolizina-5-carboxilato de etilo (**135a**) y 1-bromoditieno[2,3-a:2',3'-g]indolizina-5-carboxilato de etilo (**135b**) se llevó a cabo como se muestra en el esquema 54, mediante el tratamiento del compuesto (Z)-3-(4-bromotiofen-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato de etilo (**133**) con el compuesto 2,3-tiofen-dicarboxaldehído (**134**).

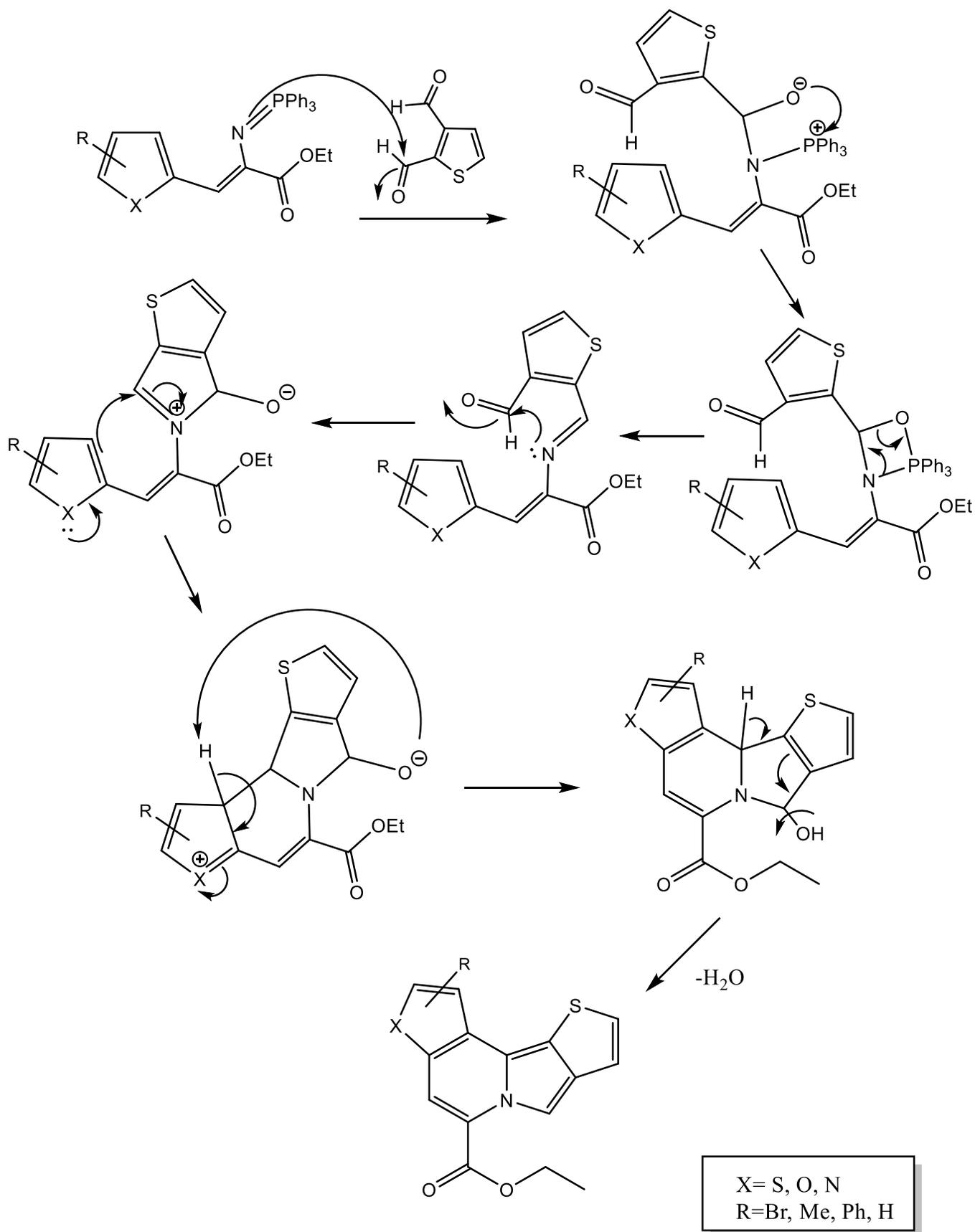


Esquema 54: Síntesis de 1-bromoditieno[3,2-a:2',3'-g]indolizina-5-carboxilato de etilo (**135a**) y 1-bromoditieno[2,3-a:2',3'-g]indolizina-5-carboxilato de etilo (**135b**)

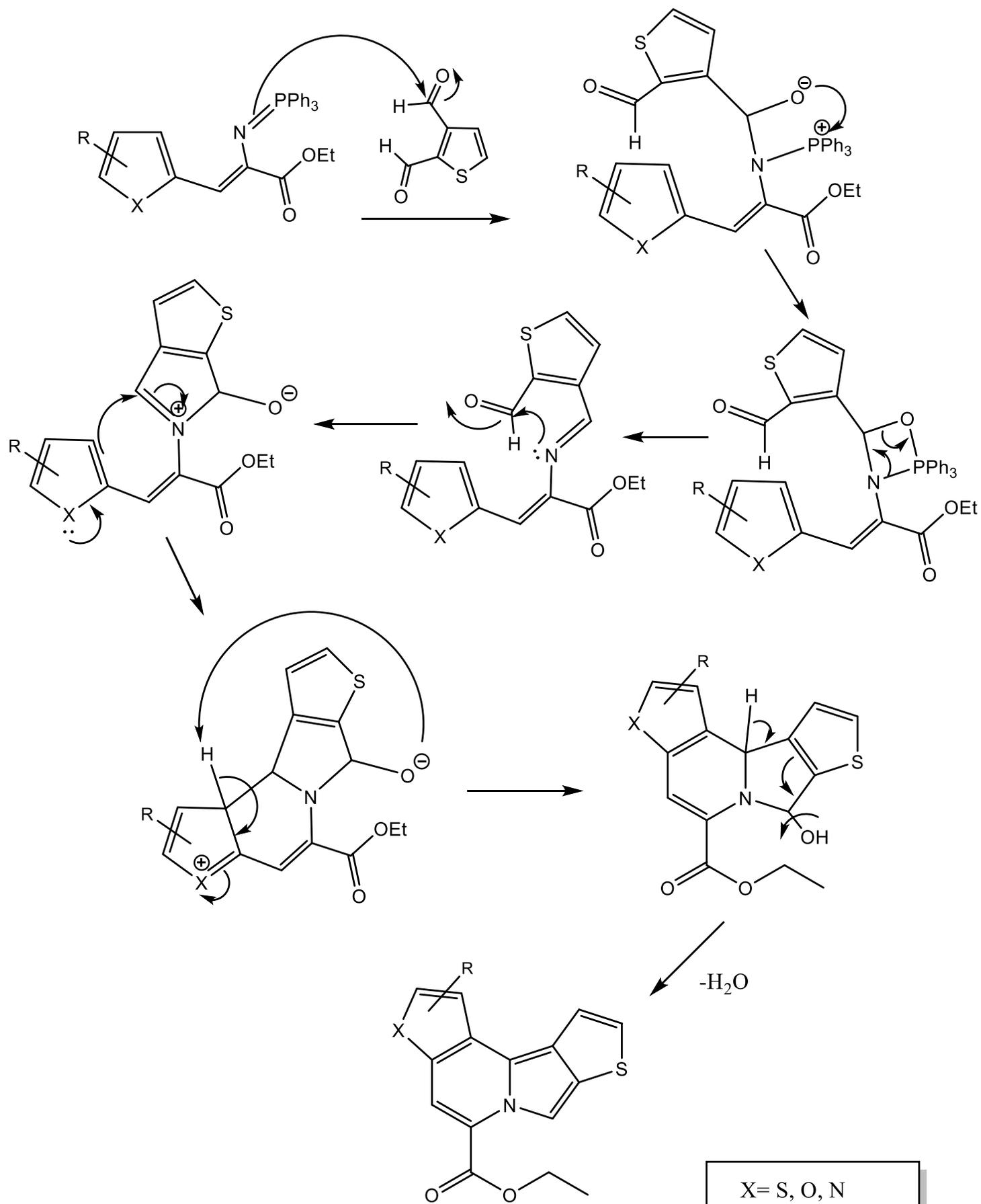
En los Esquemas 55a y 55b se muestra un mecanismo de reacción propuesto para la formación de las indolizinas, ya que como se mencionó anteriormente dicha reacción no se encuentra informada en la literatura. En el mecanismo 55a se propone que la reacción comience cuando la estructura resonante del grupo imino realiza un ataque al grupo carbonilo de aldehído de la posición 2 del anillo de tiofeno, polarizando la carga al átomo de oxígeno la cual atacará al átomo de fósforo formando un fosfetano que se rompe para generar como grupo saliente al óxido de trifenil fosfina, al igual que las reacciones tipo Wittig. Una vez formado el nuevo doble enlace sobre el átomo de nitrógeno, su par de electrones libre ataca al aldehído restante del tiofeno, polarizando nuevamente la carga sobre el átomo de oxígeno, cerrando un nuevo heterociclo; es aquí en donde se propone que suceda la reacción de sustitución electrofílica aromática, ya que la temperatura de reflujo del xileno es muy importante para que se deslocalicen los electrones del heteroátomo sustituido y pueda dicho anillo heterocíclico atacar al doble enlace que se encuentra sobre el átomo de nitrógeno. De esta manera regresa un par de electrones a dicho átomo y se estabiliza la carga positiva que soportaba. Seguido

de esto, el átomo de oxígeno que tiene aún una carga negativa extrae un hidrógeno del anillo heterocíclico para que regrese la aromaticidad al compuesto. Como paso final en la reacción, el grupo hidroxilo nuevamente se protona tomando un hidrógeno del sistema policíclico formado para generar un excelente grupo saliente, liberándose agua en la reacción y generando un compuesto aromático muy estable, el anillo de indolizina.

En el Esquema 55b se propone que la formación de la indolizina se lleve a cabo mediante un ataque por parte del grupo imino al carbono del aldehído de la posición 3 del anillo de tiofeno, seguido de los mismos pasos antes descritos en el esquema anterior, obteniendo de esta manera ambos isómeros en la reacción.



Esquema 55a: ^aMecanismo de reacción propuesto para llevar a cabo la formación de Indolizinas



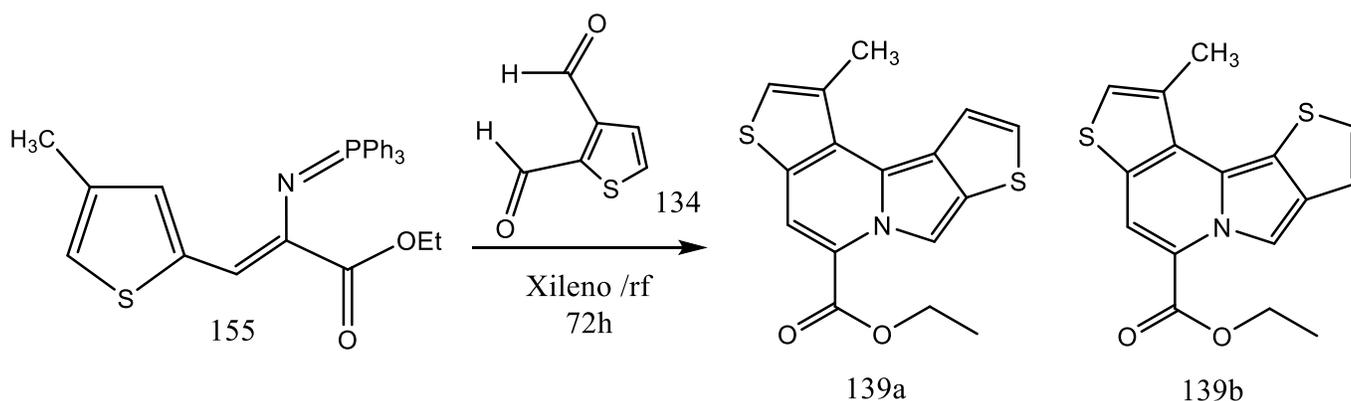
Esquema 55a: ^aMecanismo de reacción propuesto para llevar a cabo la formación de Indolizinas 82

La caracterización de los compuestos derivados de indolizina **135a y 135b** se llevó a cabo mediante la elucidación por las técnicas espectroscópicas y espectrométricas antes mencionadas. El compuesto obtenido muestra en el espectro de infrarrojo (IR) se conserva la señal en 1706 cm^{-1} característica de carbonilo de ésteres y en la región de 2855 a 3171 cm^{-1} bandas de enlaces carbono-carbono (**Anexo 57**), el espectro de masas (MS) muestra una señal en 381 m/z correspondiente al ion molecular ($M^+ + 1$) ya que es el peso molecular del compuesto +1, además de mostrar un pico en 43 m/z correspondiente al pico base (**Anexo 58**), para corroborar por completo la estructura del compuesto se realizaron los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de hidrógeno (^1H RMN) y de Carbono-13 (^{13}C RMN), en el espectro de hidrógeno se observa (**Anexo 59**), una señal triple en 1.4 ppm que integra para seis hidrógenos y que corresponde al metilo del grupo éster y en 4.4 ppm aparece una señal cuádruple que integra para cuatro hidrógenos correspondientes al metileno del mismo grupo funcional unido al carbonilo, señales que corresponden a ambos isómeros, además se observa una señal doble en 7.18 ppm que integra para un hidrógeno correspondiente al hidrogeno del carbono de la posición 6 del anillo de tiofeno no sustituido y una señal doble en 7.3 ppm que integra para un hidrógeno de la posición 6 del mismo anillo aromático; ambas señales de los isómeros correspondientes, de igual forma puede observarse doble en 7.5 ppm que integra para un hidrógeno de la posición 5 del mismo anillo aromático y una señal doble que integra para un hidrógenos en 7.54 del hidrógenos del carbono de la posición 5, se observa también una señal simple que integra para un hidrógeno en 7.69 ppm y 7.71 ppm de ambos isómeros correspondientes al hidrógeno del anillo central de indolizina alfa al átomo de nitrógeno, seguido de dos señales simples en 8.09 ppm que integra para un hidrógeno y en 8.11 ppm correspondes al hidrógeno del átomo de carbono de la posición 12 correspondientes a los hidrógenos del anillo de tiofeno de la molécula que se encuentra sustituido. Por último, pueden observarse dos señales simples que se muestra en 9.19 ppm y 9.20 las cuales integran para un hidrógeno cada una y corresponden al hidrógeno del carbono de la posición 15 en el anillo de indolizina. En el espectro de RMN ^{13}C (**Anexo 60**) se muestra dos señales en 13.45 ppm y 13.73 ppm correspondientes al metilo del grupo éster y dos señales en 61.24 ppm y 61.31 ppm que correspondes al metileno del mismo grupo funcional unido al carbonilo en ambos isómeros, la señal del carbono restante de la parte alifática de la estructura se encuentra en 161.84 ppm correspondiente al carbono del grupo carbonilo del éster, en cuanto a los carbonos del sistema aromático las señales se muestran de la siguiente manera: 106.82 ppm y 106.86 corresponden al carbono de la posición 7 del anillo de indolizina, en 113.85 ppm y 114.01 ppm la señal que se muestra pertenece al carbono de la posición 4 y 6 respectivamente de ambos isómeros, en 114.98 ppm la señal mostrada es del metileno alfa al átomo de nitrógeno de la posición 2 del anillo de Indolizina, en 120.61 ppm la señal mostrada

pertenece al carbono de la posición 10, en 121.37 ppm la señal corresponde al carbono de la posición 12 del anillo heterocíclico de tiofeno sustituido, en 122.18 ppm la señal pertenece al carbono cuaternario de la posición 9, en 124.20 ppm la señal mostrada es del carbono de la posición 3, en 127.45 ppm es del carbono cuaternario de la posición 16 que soporta al grupo funcional éster, en 128.19 ppm pertenece al metileno del anillo de indolizina de la posición 15, en 130.05 ppm y en 130.28 las señales que se muestra pertenece al carbono de la posición 5 de ambos isómeros, en 131.83 ppm pertenece al carbono cuaternario de la posición 14 del anillo de indolizina y en 135.30 ppm pertenece al carbono de la posición 8.

3.3.2 Síntesis del compuesto 1-metilditieno[3,2-a: 2',3'-g]indolizina-5-carboxilato de etilo y 1-metilditieno[2,3-a: 2',3'-g]indolizina-5-carboxilato de etilo

La reacción para la obtención del compuesto 1-metilditieno[3,2-a:2',3'-g]indolizina-5-carboxilato de etilo (**139a**) y 1-metilditieno[2,3-a:2',3'-g]indolizina-5-carboxilato de etilo (**139b**) se llevó a cabo como se muestra en el esquema 56, mediante el tratamiento del compuesto (Z)-3-(4-metiltiofen-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato de etilo (**158**) con el compuesto 2,3-tiofen-dicarboxaldehído (**134**).



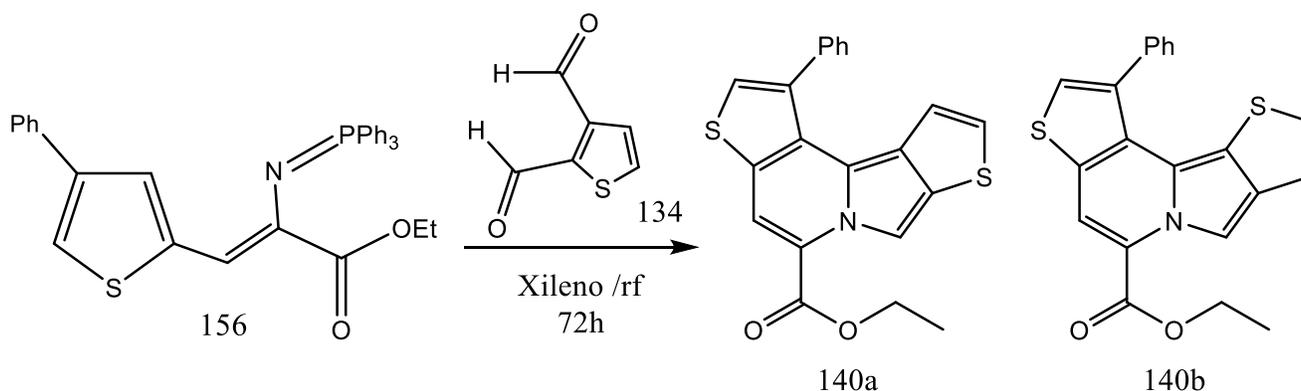
Esquema 56: Síntesis de 1-metilditieno[3,2-a:2',3'-g]indolizina-5-carboxilato de etilo y 1-metilditieno[2,3-a:2',3'-g]indolizina-5-carboxilato de etilo

La caracterización del compuesto derivado de indolizina **139a** y **139b** se llevó a cabo mediante la elucidación por las técnicas espectroscópicas y espectrométricas antes mencionadas. El compuesto obtenido muestra en el espectro de infrarrojo (IR) se observa la señal en 1690 cm^{-1} característica de carbonilo de ésteres y en la región de 2856 a 3074 cm^{-1} bandas de enlaces carbono-carbono (**Anexo 61**), el espectro de masas (MS) muestra una señal en 315 m/z correspondiente al ion molecular ($M^+ + 1$) ya que es el peso molecular del compuesto +1, además de mostrar un pico en 243 m/z correspondiente al pico base (**Anexo 62**), para corroborar por completo la estructura del compuesto se realizaron los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de hidrógeno (^1H RMN) y de Carbono-13 (^{13}C RMN), en el espectro de hidrógeno se observa (**Anexo 63**), una señal triple en 1.37 ppm que integra para seis hidrógenos y que corresponde al metilo del grupo éster y en 4.3 ppm aparece una señal cuádruple que integra para cuatro hidrógenos correspondiente al metileno del mismo grupo funcional unido al carbonilo, además se observa una señal simple que aparece en 2.37 ppm correspondiente al grupo funcional metilo sustituyente del anillo de tiofeno, ya que dicha señal integra para seis hidrógenos correspondientes a ambos isómeros, puede observarse también dos señales simples muy cercanas en 7.05 ppm y 7.06 ppm que integra para un hidrógeno cada una correspondiente

al hidrógeno del carbono de la posición 12 del anillo de tiofeno sustituido, de igual manera las señales en 7.18 ppm y 7.26 ppm corresponden a los hidrógenos 24 del carbono de la posición 2 en el anillo de indolizina ambos integrando para un hidrógeno, la última señal simple del espectro corresponde al hidrógeno de la posición 23 del carbono 15, señal que integra para 2 hidrógenos correspondiente a ambos isómeros. Puede observarse además señales dobles en 7.32 ppm y 7.71 ppm las cuales integran para un hidrógeno y pertenecen a los hidrógenos de los carbonos 5 y 6 respectivamente en las estructuras de los isómeros, por último pueden observarse dos señales dobles que integran cada una para un hidrógeno en 7.41 ppm y 7.94 ppm correspondientes a los hidrógenos de los carbonos 4 y 5 respectivamente. En el espectro de RMN ^{13}C (**Anexo 64**) se muestra una señal en 14.13 ppm correspondiente al metilo del grupo éster y una señal en 61.45 ppm que corresponde al metileno del mismo grupo funcional unido al carbonilo, puede observarse también una señal en 16.45 correspondiente al grupo metilo sustituyente del anillo de tiofeno, la señal del carbono restante de la parte alifática de la estructura se encuentra en 159.97 ppm correspondiente al carbono del grupo carbonilo del éster, en cuanto a los carbonos del sistema aromático las señales se muestran de la siguiente manera: en 111.5 ppm corresponde al carbono de la posición 15 del anillo central, en 118.99 ppm la señal que se muestra pertenece al carbono de la posición 4, en 119.13 ppm se encuentra la señal perteneciente al carbono de la posición 6 del anillo de tiofeno de uno de los isómeros, en 120.73 ppm la señal mostrada es del metileno alfa al átomo de nitrógeno de la posición 2 del heterociclo, en 123.92 ppm la señal pertenece al carbono cuaternario de la posición 16, en 124.07 ppm la señal mostrada es del carbono de la posición 12, en 125.03 ppm es del carbono cuaternario de la posición 3, en 128.05 ppm pertenece al metino de la posición 8, en 128.74 ppm la señal que se muestra pertenece al carbono de la posición 7, y en 128.78 ppm la señal corresponde al metino de la posición 9, en 129.83 ppm la señal pertenece al carbono de la posición 14, en 134.63 ppm la señal corresponde al carbono metileno del anillo de tiofeno no sustituido de la posición 5. Por último en 139.84 ppm la señal pertenece al carbono cuaternario que soporta al grupo metilo sustituyente de la posición 10.

3.3.3 Síntesis del compuesto 1-fenilditieno[3,2-a: 2',3'-g]indolizina-5-carboxilato de etilo y 1-fenilditieno[2,3-a: 2',3'-g]indolizina-5-carboxilato de etilo

La reacción para la obtención del compuesto etil-1-fenilditieno[3,2-a:2',3'-g]indolizina-5-carboxilato de etilo (**140a**) y 1-fenilditieno[2,3-a:2',3'-g]indolizina-5-carboxilato de etilo (**140b**) se llevó a cabo como se muestra en el esquema 57, mediante el tratamiento del compuesto (Z)-3-(4-feniltiofen-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato de etilo (**159**) con el compuesto 2,3-tiofen-dicarboxaldehído (**134**).



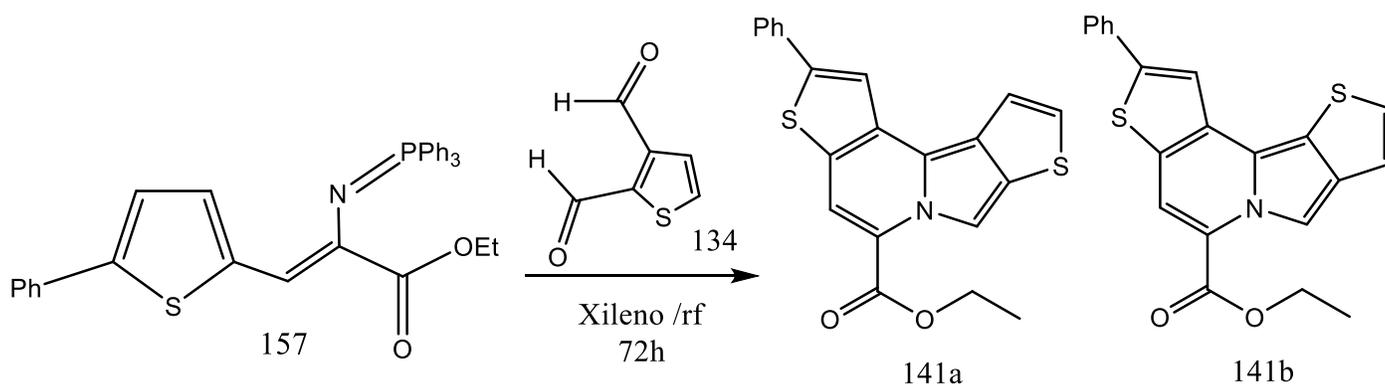
Esquema 57: Síntesis de 1-fenilditieno[3,2-a:2',3'-g]indolizina-5-carboxilato de etilo y 1-fenilditieno[2,3-a:2',3'-g]indolizina-5-carboxilato de etilo

La caracterización del compuesto derivado de indolizina **140a** y **140b** se llevó a cabo mediante la elucidación por las técnicas espectroscópicas y espectrométricas antes mencionadas. El compuesto obtenido muestra en el espectro de infrarrojo (IR) se conserva la señal en 1692 cm^{-1} característica de carbonilo de ésteres y en la región de 2871 a 3055 cm^{-1} bandas de enlaces carbono-carbono (**Anexo 65**), el espectro de masas (MS) muestra una señal en 377 m/z correspondiente al ion molecular ($M^+ + 1$) ya que es el peso molecular del compuesto +1, además de mostrar un pico en 43 m/z correspondiente al pico base (**Anexo 66**), para corroborar por completo la estructura del compuesto se realizaron los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de hidrógeno (^1H RMN) y de Carbono-13 (^{13}C RMN), en el espectro de hidrógeno se observa (**Anexo 67**), una señal triple en 1.3 ppm que integra para seis hidrógenos y que corresponde al metilo del grupo éster y en 4.2 ppm aparece una señal cuádruple que integra para cuatro hidrógenos correspondiente al metileno del mismo grupo funcional unido al carbonilo, además se observa un multiplete en la región entre 7.34 ppm y 7.38 ppm que integra para seis hidrógenos correspondiente a los hidrógenos de los carbonos de las

posiciones; 2, 14 y 17, las cuales deberían ser señales simples para 2 y 17 y señal doble de doble para la posición 14 que es hidrógeno del anillo de fenilo sustituyente en la molécula, además de encontrarse la señal del hidrógeno de la posición 4 de un isómero, en la región continua entre 7.45 ppm y 7.50 ppm se observa un multiplete el cual integra para once hidrógenos correspondientes a las posiciones 20 el cual es una señal simple y señales dobles de dobles de 12, 13, 15 y 16 correspondientes a los hidrógenos del anillo homocíclico de fenilo de ambos isómeros. En 7.57 ppm puede observarse una señal doble que integra para un hidrógeno que corresponde al de la posición 6 en uno de los isómeros del anillo de tiofeno no sustituido, en 7.73 ppm se observa una señal doble que integra para un hidrógeno al igual que en 8.01 ppm ambas correspondientes a los hidrógenos de las posiciones 5 de ambos isómeros en el mismo anillo heterocíclico no sustituido. En el espectro de RMN ^{13}C (**Anexo 68**) se muestra una señal en 14.13 ppm correspondiente al metilo del grupo éster y una señal en 61.45 ppm que corresponde al metileno del mismo grupo funcional unido al carbonilo, la señal del carbono restante de la parte alifática de la estructura se encuentra en 159.97 ppm correspondiente al carbono de carbonilo del éster, en cuanto a los carbonos del sistema aromático las señales se muestran de la siguiente manera: en 111.78 ppm corresponde al carbono de la posición 20, en 117.89 ppm la señal que se muestra pertenece al carbono de la posición 17, en 118.23 ppm la señal mostrada es del carbono de la posición 6 del anillo de tiofeno no sustituido, en 119.45 ppm la señal corresponde al carbono de la posición 9, en 120.98 ppm la señal corresponde al metileno alfa al átomo de nitrógeno de la posición 2 del heterociclo, en 123.92 ppm la señal pertenece al carbono cuaternario de la posición 21 que soporta al grupo éster, en 125.23 ppm la señal mostrada es del carbono cuaternario de la posición 3, en 127.83 ppm la señal mostrada corresponde al carbono metino de la posición 19, en 130.70 ppm la señal corresponde al carbono cuaternario de la posición 8, en 131.66 ppm pertenece al metileno de la posición 4 en uno de los isómeros del anillo de tiofeno y en 131.77 ppm se encuentra el metino de la posición 7, en 133.20 ppm la señal mostrada pertenece al metino de la posición 5 de un isómero del anillo de tiofeno y en 133.65 ppm se encuentra el carbono metileno de la posición 5 del otro isómero del anillo de tiofeno no sustituido, en cuanto a los hidrógenos del anillo de fenilo sustituyente las señales se encuentran de la siguiente manera: en 126.93 ppm se encuentra la señal correspondiente a los carbonos de las posiciones 12 y 16, en 128.63 ppm la señal pertenece a los carbonos de las posiciones 13 y 15, entre estas señales se observa en 127.83 ppm la señal correspondiente al carbono de la posición 14 y por último en 134.63 ppm la señal corresponde al carbono cuaternario unido al anillo de tiofeno.

3.3.4 Síntesis del compuesto 2-fenilditieno[3,2-a: 2',3'-g]indolizina-5-carboxilato de etilo y 2-fenilditieno[2,3-a: 2',3'-g]indolizina-5-carboxilato de etilo

La reacción para la obtención del compuesto 2-fenilditieno[3,2-a:2',3'-g]indolizina-5-carboxilato de etilo (**141a**) y 2-fenilditieno[2,3-a:2',3'-g]indolizina-5-carboxilato de etilo (**141b**) se llevó a cabo como se muestra en el esquema 58, mediante el tratamiento del compuesto (Z)-3-(5-feniltiofen-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato de etilo (**160**) con el compuesto 2,3-tiofen-dicarboxaldehído (**134**).



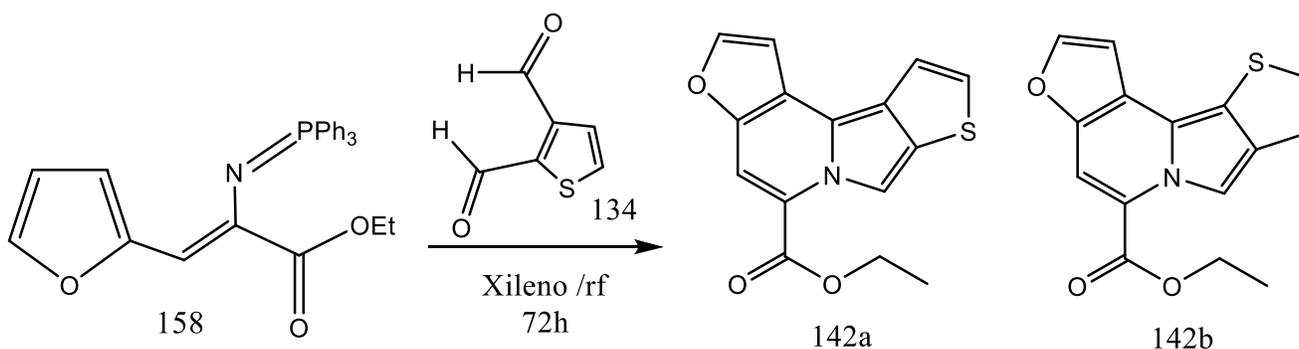
Esquema 58: Síntesis de 2-fenilditieno[3,2-a:2',3'-g]indolizina-5-carboxilato de etilo y 2-fenilditieno[2,3-a:2',3'-g]indolizina-5-carboxilato de etilo

La caracterización del compuesto derivado de indolizina **141a** y **141b** se llevó a cabo mediante la elucidación por las técnicas espectroscópicas y espectrométricas antes mencionadas. El compuesto obtenido muestra en el espectro de infrarrojo (IR) se conserva la señal en 1690 cm^{-1} característica de carbonilo de ésteres y en la región de 2851 a 3055 cm^{-1} bandas de enlaces carbono-carbono (**Anexo 69**), el espectro de masas (MS) muestra una señal en 377 m/z correspondiente al ion molecular ($M^+ + 1$) ya que es el peso molecular del compuesto +1, además de mostrar un pico en 263 m/z correspondiente al pico base (**Anexo 70**), para corroborar por completo la estructura del compuesto se realizaron los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de hidrógeno (^1H RMN) y de Carbono-13 (^{13}C RMN), en el espectro de hidrógeno se observa (**Anexo 71**), una señal triple en 1.3 ppm que integra para seis hidrógenos y que corresponde al metilo del grupo éster y en 4.2 ppm aparece una señal cuádruple que integra para cuatro hidrógenos correspondiente al metileno del mismo grupo funcional unido al carbonilo, además de una señal simple en 7.36 ppm que integra para dos hidrógenos que corresponde al hidrógeno 27 en la posición 2 de carbono, en la región entre 7.41 ppm y 7.49 ppm se observa un multiplete que integra para doce hidrógenos y que corresponde a las señales de los hidrógenos de las posiciones: 10 del anillo de tiofeno sustituido, 14,

15 y 16 del anillo homocíclico sustituyente del anillo de tiofeno y la señal simple del carbono de la posición 20 del anillo central de indolizina, seguido puede observarse en 7.60 ppm una señal doble que integra para un hidrógeno y corresponde a la posición 6 del isómero de anillo de tiofeno, de igual forma se observa un multiplete en la región entre 7.76 ppm y 7.78 ppm que integra para tres hidrógenos y corresponde a las señales de los hidrógenos de las posiciones 13 y 17 del anillo de fenilo sustituyente de la molécula, así como al carbono 4 de un isómero del anillo de tiofeno, por último en 8.0 ppm y 8.38 ppm las señales dobles que integran para un hidrógeno cada una corresponden a los hidrógenos de las posiciones 5 de ambos isómeros del anillo de tiofeno. En el espectro de RMN ^{13}C (**Anexo 72**) se muestra una señal en 14.13 ppm correspondiente al metilo del grupo éster al igual que en 14.16 ppm correspondiente al isómero y una señal en 61.45 ppm y 61.47 ppm que corresponden al metileno del mismo grupo funcional unido al carbonilo, la señal del carbono restante de la parte alifática de la estructura se encuentra en 159.97 ppm correspondiente al carbono de carbonilo del éster, en cuanto a los carbonos del sistema aromático las señales se muestran de la siguiente manera: en 111.85 ppm corresponde al carbono de la posición 20, en 120.25 ppm la señal que se muestra pertenece al carbono de la posición 10 y al carbono de la posición 6 de un isómero del anillo de tiofeno, en 120.24 ppm la señal mostrada es del carbono de la posición 2 del anillo de indolizina, en 121.4 ppm la señal corresponde al metileno de la posición 4 del heterociclo de tiofeno no sustituido, en 124.84 ppm la señal pertenece al carbono cuaternario de la posición 21 que soporta al grupo éster, en 126.84 ppm la señal mostrada es del carbono cuaternario de la posición 3, en 137.63 ppm la señal corresponde al carbono cuaternario de la posición 8, en 135.15 ppm pertenece al metino de la posición 9 y en 131.60 ppm se encuentra el metino de la posición 7, en 130.34 ppm la señal mostrada pertenece al metino de la posición 19 y en 134.63 ppm se encuentra el carbono metileno de la posición 5 del anillo de tiofeno no sustituido, así como en 135.15 ppm que corresponde al mismo átomo de carbono pero esta vez del isómero de la molécula, en cuanto a los hidrógenos del anillo de fenilo sustituyente las señales se encuentran de la siguiente manera: en 126.92 ppm se encuentra la señal correspondiente a los carbonos de las posiciones 13 y 17, en 129.17 ppm la señal pertenece a los carbonos de las posiciones 14 y 16, entre estas señales se observa en 128.60 ppm la señal correspondiente al carbono de la posición 15 y por último en 139.23 ppm la señal corresponde al carbono cuaternario unido al anillo de tiofeno que soporta al grupo funcional fenilo.

3.3.5 Síntesis del compuesto Furo[2,3-g]tieno[3,2-a]indolizina-5-carboxilato de etilo y Furo[2,3-g]tieno[2,3-a]indolizina-5-carboxilato de etilo

La reacción para la obtención del compuesto Furo[2,3-g]tieno[3,2-a]indolizina-5-carboxilato de etilo (**142a**) y Furo[2,3-g]tieno[3,2-a]indolizina-5-carboxilato de etilo (**142b**) se llevó a cabo como se muestra en el esquema 59, mediante el tratamiento del compuesto (Z)-3-(furan-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato de etilo (**161**) con el compuesto 2,3-tiofen-dicarboxaldehído (**134**).



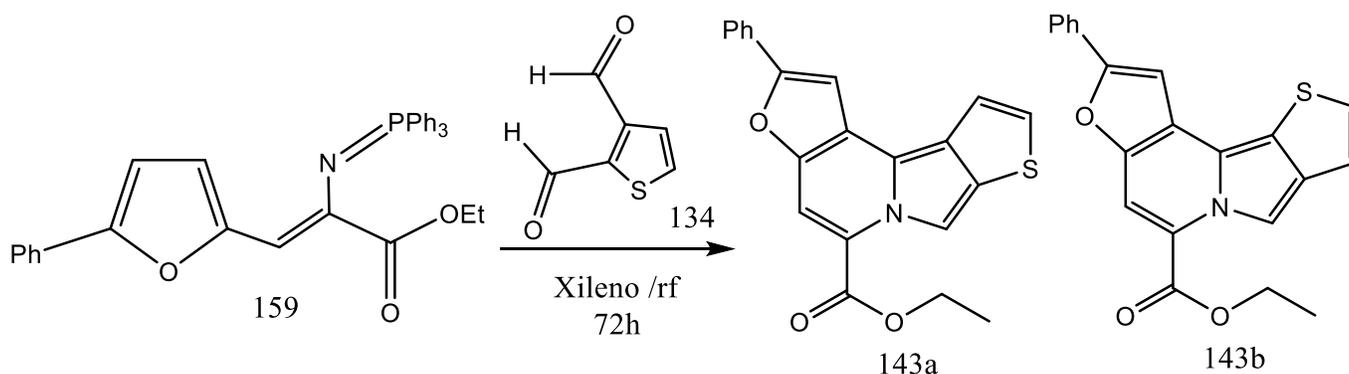
Esquema 59: Síntesis de Furo[2,3-g]tieno[3,2-a]indolizina-5-carboxilato de etilo y Furo[2,3-g]tieno[2,3-a]indolizina-5-carboxilato de etilo

La caracterización del compuesto derivado de indolizina **142a** y **142b** se llevó a cabo mediante la elucidación por las técnicas espectroscópicas y espectrométricas antes mencionadas. El compuesto obtenido muestra en el espectro de infrarrojo (IR) se observa que se conserva la señal en 1690 cm^{-1} característica de carbonilo de ésteres y en la región de 2856 a 3396 cm^{-1} bandas de enlaces carbono-carbono (**Anexo 73**), el espectro de masas (MS) muestra una señal en 285 m/z correspondiente al ion molecular ($M^+ + 1$) ya que es el peso molecular del compuesto +1, además de mostrar un pico en 149 m/z correspondiente al pico base (**Anexo 74**), para corroborar por completo la estructura del compuesto se realizaron los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de hidrógeno (^1H RMN) y de Carbono-13 (^{13}C RMN), en el espectro de hidrógeno se observa (**Anexo 75**), una señal triple en 1.3 ppm que integra para seis hidrógenos y que corresponde al metilo del grupo éster y en 4.2 ppm aparece una señal cuádruple que integra para cuatro hidrógenos correspondiente al metileno del mismo grupo funcional unido al carbonilo, además de una señal doble en 7.04 ppm que integra para un hidrógeno correspondiente al hidrogeno del carbono de la posición 10 del anillo de furano así como en 7.10 ppm la señal que integra para un hidrógeno corresponde al mismo átomo de hidrogeno per resta vez del isómero de la molécula, en 7.16 ppm aparece una señal simple que integra para dos hidrógenos y que corresponde a los

hidrógenos de la posición 14 en el anillo de indolizina, seguido de una señal doble en 7.45 ppm que integra para un hidrógeno correspondiente a la posición 4 de un isómero del anillo de tiofeno, una señal doble en 7.51 ppm que integra de igual forma para un hidrógeno y corresponde a la posición 6 del isómero del anillo de tiofeno, en 7.69 ppm se observa una señal doble que integra para un hidrógeno y corresponde a la posición 5 del carbono metileno del anillo de tiofeno al igual que en 7.80 ppm cuya señal corresponde al mismo átomo de carbono pero esta vez de isómero, a continuación se observa una señal simple en 8.07 ppm que integra para dos hidrógenos correspondiente a la posición 2 del anillo de indolizina y por último las señales dobles en 9.05 ppm y 9.12 ppm, las cuales integran para un hidrógeno cada una, corresponden a la posición 11 en el anillo de ambas estructuras isoméricas. En el espectro de RMN ^{13}C (**Anexo 76**) se muestran dos señales en 14.07 ppm y 14.38 ppm correspondientes al metilo del grupo éster y dos señales en 61.57 ppm y 61.63 ppm que corresponde al metileno del mismo grupo funcional unido al carbonilo, la señal del carbono restante de la parte alifática de la estructura se encuentra en 167.01 ppm correspondiente al carbono de carbonilo del éster, en cuanto a los carbonos del sistema aromático las señales se muestran de la siguiente manera: en 96.11 ppm la señal corresponde al carbono de la posición 14 del anillo de indolizina, en 108.42 ppm y en 109.36 ppm aparecen dos señales que corresponden al carbono metileno del anillo de furano de la posición 10 de ambos isómeros, en 119.53 ppm la señal corresponde al carbono metino de la posición 9, en 120.09 ppm la señal mostrada es del carbono metileno de la posición 6 en uno de los isómeros del anillo de tiofeno seguido de la señal de 121.02 la cual corresponde al carbono de la posición 4 del otro isómero de tiofeno, en 122.82 ppm la señal corresponde al carbono metino que soporta al grupo éster, en 124.48 ppm la señal pertenece al metino de la posición 7, en 125.19 ppm la señal pertenece al metino de la posición 3, seguido de dos señales en 131.32 ppm y 132.47 ppm ambas del metileno de la posición 5 del anillo de tiofeno pero de los distintos isómeros, en 137.81 ppm la señal pertenece al metino de la posición 8 en el anillo heterocíclico central de la molécula, seguido de una señal en 138.24 ppm que corresponde al metileno alfa al heteroátomo de nitrógeno en la posición 2, las señales mostradas en 144.13 ppm y 144.47 ppm corresponden al mismo átomo de carbono metileno en el anillo de furano en la posición 11 de ambos isómeros y por último en 154.09 ppm la señal corresponde al metino alfa al átomo de oxígeno en la posición 13 de la molécula.

3.3.6 Síntesis del compuesto 2-fenilfuro[2,3-g]tieno[3,2-a]indolizina-5-carboxilato de etilo y 2-fenilfuro[2,3-g]tieno[2,3-a]indolizina-5-carboxilato de etilo

La reacción para la obtención del compuesto 2-fenilfuro[2,3-g]tieno[3,2-a]indolizina-5-carboxilato de etilo (**143a**) y 2-fenilfuro[2,3-g]tieno[2,3-a]indolizina-5-carboxilato de etilo (**143b**) se llevó a cabo como se muestra en el esquema 60, mediante el tratamiento del compuesto (Z)-3-(5-fenilfuran-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato de etilo (**162**) con el compuesto 2,3-tiofen-dicarboxaldehído (**134**).



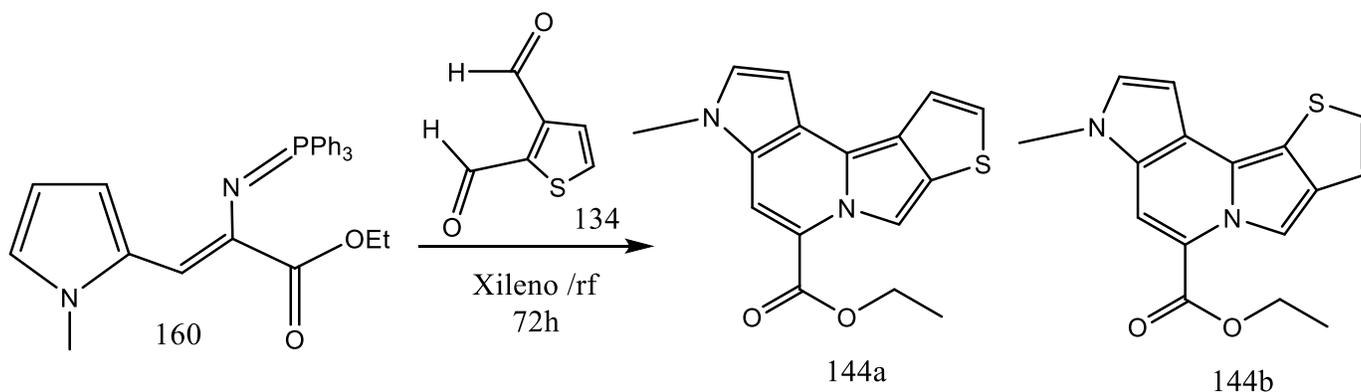
Esquema 60: Síntesis de 2-fenilfuro[2,3-g]tieno[3,2-a]indolizina-5-carboxilato de etilo y 2-fenilfuro[2,3-g]tieno[2,3-a]indolizina-5-carboxilato de etilo

La caracterización del compuesto derivado de indolizina **143a** y **143b** se llevó a cabo mediante la elucidación por las técnicas espectroscópicas y espectrométricas antes mencionadas. El compuesto obtenido muestra en el espectro de infrarrojo (IR) se observa la señal en 1690 cm^{-1} característica de carbonilo de ésteres y en la región de 2856 a 3185 cm^{-1} bandas de enlaces carbono-carbono (**Anexo 77**), el espectro de masas (MS) muestra una señal en 361 m/z correspondiente al ion molecular ($M^+ + 1$) ya que es el peso molecular del compuesto +1, además de mostrar un pico en 149 m/z correspondiente al pico base (**Anexo 78**), para corroborar por completo la estructura del compuesto se realizaron los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de hidrógeno (^1H RMN) y de Carbono-13 (^{13}C RMN), en el espectro de hidrógeno se observa (**Anexo 79**), una señal triple en 1.3 ppm que integra para seis hidrógenos y que corresponde al metilo del grupo éster y en 4.2 ppm aparece una señal cuádruple que integra para cuatro hidrógenos correspondiente al metileno del mismo grupo funcional unido al carbonilo, se muestra una señal simple en 7.33 ppm la cual integra para dos hidrógenos y corresponde a la posición número 2 alfa al heteroátomo de nitrógeno en el anillo central, en la región entre 7.40 ppm y 7.49 ppm se observa un multiplete que integra para doce hidrógenos y que corresponde a las señales de los hidrógenos de las posiciones: 10 del anillo de tiofeno sustituido, 14, 15 y 16 del anillo homocíclico sustituyente del anillo de tiofeno y la señal simple

del carbono de la posición 20 del anillo central de indolizina, seguido puede observarse en 7.60 ppm una señal doble que integra para un hidrógeno y corresponde a la posición 6 del isómero de anillo de tiofeno, de igual forma se observa un multiplete en la región entre 7.76 ppm y 7.78 ppm que integra para tres hidrógenos y corresponde a las señales de los hidrógenos de las posiciones 13 y 17 del anillo de fenilo sustituyente de la molécula, así como al carbono 4 de un isómero del anillo de tiofeno, por último en 8.07 ppm y 8.28 ppm las señales dobles que integran para un hidrógeno cada una corresponden a los hidrógenos de las posiciones 5 de ambos isómeros del anillo de tiofeno. En el espectro de RMN ¹³C (**Anexo 80**) se muestra una señal en 14.13 ppm correspondiente al metilo del grupo éster y una señal en 61.45 ppm que corresponde al metileno del mismo grupo funcional unido al carbonilo, la señal del carbono restante de la parte alifática de la estructura se encuentra en 159.97 ppm correspondiente al carbono de carbonilo del éster, en cuanto a los carbonos del sistema aromático las señales se muestran de la siguiente manera: en 112.45 ppm corresponde al carbono de la posición 20, en 120.60 ppm la señal que se muestra pertenece al carbono de la posición 2, en 121.38 ppm la señal mostrada es del carbono de la posición 10 del anillo de furano, en 121.40 ppm la señal corresponde al metileno de la posición 6 de un isómero del anillo de tiofeno seguido de una señal en 124.84 ppm que corresponde al átomo de carbono de la posición 4 del otro isómero de la molécula, en 126.84 ppm la señal corresponde al carbono cuaternario que soporta al grupo funcional éster, en 126.92 ppm la señal corresponde a los carbonos de las posiciones 12, 13 y 17 del anillo de fenilo sustituyente y en 128.60 ppm la señal pertenece al átomo de carbono de la posición 5 en el anillo de tiofeno de uno de los isómeros, la señal del otro isómero correspondiente al mismo átomo de carbono se encuentra en 134.72 ppm, en 129.17 ppm se encuentra la señal que corresponde a los carbonos 14, 15, 16, en 130.34 ppm la señal corresponde al metino de la posición 19 seguido de la señal en 131.53 ppm que corresponde al metino de la posición 7, en 134.08 ppm la señal corresponde al carbono de la posición 3, en 135.15 ppm la señal corresponde al metino de la posición 9, seguido de la señal en 137.63 ppm que corresponde al carbono de la posición 8 del anillo de indolizina, por último la señal del carbono del anillo de furano que soporta al grupo fenilo sustituyente se encuentra en 139.23 ppm.

3.3.7 Síntesis del compuesto 3-metil-3H-pirrolo[2,3-g]tieno[3,2-a]indolizina-5-carboxilato de etilo y 3-metil-3H-pirrolo[2,3-g]tieno[2,3-a]indolizina-5-carboxilato de etilo

La reacción para la obtención del compuesto 3-metil-3H-pirrolo[2,3-g]tieno[3,2-a]indolizina-5-carboxilato de etilo (**144a**) y 3-metil-3H-pirrolo[2,3-g]tieno[2,3-a]indolizina-5-carboxilato de etilo (**144b**) se llevó a cabo como se muestra en el esquema 61, mediante el tratamiento del compuesto (Z)-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato de etilo (**163**) con el compuesto 2,3-tiofen-dicarboxaldehído (**134**).



Esquema 61: Síntesis de 3-metil-3H-pirrolo[2,3-g]tieno[3,2-a]indolizina-5-carboxilato de etilo y 3-metil-3H-pirrolo[2,3-g]tieno[2,3-a]indolizina-5-carboxilato de etilo

La caracterización del compuesto derivado de indolizina **144a** y **144b** se llevó a cabo mediante la elucidación por las técnicas espectroscópicas y espectrométricas antes mencionadas. El compuesto obtenido muestra en el espectro de infrarrojo (IR) se conserva la señal en 1733 cm^{-1} característica de carbonilo de ésteres y en la región de 2853 a 3056 cm^{-1} bandas de enlaces carbono-carbono (**Anexo 81**), el espectro de masas (MS) muestra una señal en 299 m/z correspondiente al ion molecular ($M^+ + 1$) ya que es el peso molecular del compuesto +1, además de mostrar un pico en 225 m/z correspondiente al pico base (**Anexo 82** para corroborar por completo la estructura del compuesto se realizaron los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de hidrógeno (^1H RMN) y de Carbono-13 (^{13}C RMN), en el espectro de hidrógeno se observa (**Anexo 83**), una señal triple en 1.3 ppm que integra para seis hidrógenos y que corresponde al metilo del grupo éster y en 4.2 ppm aparece una señal cuádruple que integra para cuatro hidrógenos correspondiente al metileno del mismo grupo funcional unido al carbonilo, y una señal simple en 3.62 ppm del grupo metilo del anillo de pirrol, también se observa una señal doble en 6.43 ppm que integra para un hidrógeno correspondiente al hidrogeno del carbono de la posición 10 del anillo heterocíclico de pirrol seguido de

una señal doble en 6.71 ppm del mismo hidrógeno pero del isómero de la molécula, en 6.81 ppm aparece una señal simple que integra para dos hidrógenos correspondiente a los hidrógenos del carbono de la posición 2 de ambos isómeros, en 6.93 ppm se encuentra una señal doble que integra para un hidrógeno y corresponde a la posición 11 en el anillo de pirrol cuya señal doble del isómero se encuentra en 7.39 ppm e integra igualmente para un hidrógeno, en 7.45 ppm la señal simple que se muestra corresponde a los hidrógenos de las posiciones del átomo de carbono 15 en el anillo central de indolizina, ya que dicha señal integra para dos hidrógenos, en 7.56 ppm aparece una señal doble que integra para un hidrógeno correspondiente a la posición 4 en el anillo de tiofeno, en 7.71 ppm la señal doble corresponde a la posición 6 del anillo de tiofeno, por último las dos señales dobles que integran para un hidrógeno cada una en 7.80 ppm y 7.94 ppm corresponden a la posición del carbono 5 en ambas estructuras isoméricas. En el espectro de RMN ^{13}C (**Anexo 84**) se muestra una señal en 14.13 ppm correspondiente al metilo del grupo éster y una señal en 61.45 ppm que corresponde al metileno del mismo grupo funcional unido al carbonilo, la señal de los carbonos restantes de la parte alifática de la estructura se encuentra en 159.97 ppm correspondiente al carbono de carbonilo del éster y en 36.16 la señal pertenece al grupo metilo sustituyente del pirrol, en cuanto a los carbonos del sistema aromático las señales se muestran de la siguiente manera: en 111.50 ppm la señal corresponde al carbono metileno de la posición 15 del anillo de indolizina, en 118.99 ppm se observa una señal de los carbonos de la posición de 10 del anillo de pirrol de ambos isómeros, en 120.73 ppm la señal corresponde al carbono de la posición 4 del anillo de tiofeno en uno de los isómeros, seguido de las señales en 123.92 ppm y 124.07 ppm que corresponden a los carbonos metinos de las posiciones 14 y 9 respectivamente, en 125.03 ppm la señal mostrada corresponde al carbono de la posición 6 en el anillo de tiofeno de la molécula de uno de los isómeros, en 128.05 ppm y 128.74 ppm se muestran las señales de los carbonos metinos de las posiciones 3 y 7, en 129.83 ppm la señal mostrada corresponde al carbono de la posición 5 del anillo de tiofeno de uno de los isómeros, ya que la señal del mismo átomo de carbono pero del otro isómero de la molécula se encuentra en 134.63 ppm, por último la señal del carbono metino del anillo de indolizina de la posición 8 se encuentra en 139.84 ppm.

CAPÍTULO 4
PARTE EXPERIMENTAL

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1 Materias primas

Para el desarrollo de la parte sintética de los diferentes azido-acrilatos de etilo se utilizaron: 4-bromotiofen-2-carboxaldehído, 4-metiltiofen-2-carboxaldehído, 4-feniltiofen-2-carboxaldehído, 5-feniltiofen-2-carboxaldehído, Furan-2-carboxaldehído, 5-fenilfuran-2-carboxaldehído, 1-metilpirrol-2-carboxaldehído y azido acetato de etilo (todas fueron obtenidas de la compañía Aldrich y fueron utilizadas conforme fueron adquiridas a excepción del azido acetato de etilo, el cual se preparó utilizando azida de sodio y bromo acetato de etilo).

Para la formación de los intermediarios iminofosforanos se utilizaron los compuestos antes obtenidos y trifenil fosfina, la cual fue obtenida de la compañía Aldrich y fue utilizada conforme fue adquirida.

Para la formación de las Indolizinas se utilizó el compuesto 2,3-ditiofen-carboxaldehído (obtenido de la compañía Aldrich y utilizado conforme fue adquirido).

Los disolventes utilizados en las reacciones y en la purificación de los compuestos obtenidos fueron: acetonitrilo, agua destilada, etanol, diclorometano, acetato de etilo y xileno (todas fueron obtenidas de la compañía Aldrich y fueron utilizadas conforme fueron adquiridas).

4.2 Métodos de identificación

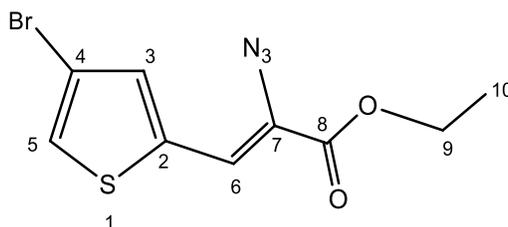
Los espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C se realizaron en los equipos Bruker 300 MHz, utilizando como disolvente cloroformo deuterado, y como referencia interna tetrametilsilano ($\delta=0.0$ ppm); los desplazamientos químicos están dados en ppm y las constantes de acoplamiento en Hertz. Los espectros de Infrarrojo fueron obtenidos en un espectrofotómetro marca Bruker, modelo Tensor 27 con accesorio Platinum ATR. Los espectros de masas fueron obtenidos utilizando un espectrómetro de masas marca JEOLIMS-SX-102-A por impacto electrónico a 70 e.V.

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Melt-Temp y se encuentran reportados en grados Celsius ($^{\circ}\text{C}$).

La cromatografía en capa fina se realizó en cromatofolios de sílica gel ALUGRAM SILG/UV 254 y se revelaron con luz ultravioleta utilizando una lámpara de luz UV Mineralight. La purificación de los compuestos se realizó por cromatografía en columna utilizando como soporte del de sílice malla 230-400 y como sistema eluyente hexano/acetato de etilo en diferentes proporciones.

4.3 Síntesis de los compuestos azido-acrilatos de etilo

4.3.1 Síntesis del compuesto (Z)-2-azido-3-(4-bromotiofen-2-il) acrilato de etilo (132)



132

En un matraz de fondo redondo de 100 mL se colocaron 10 mL de etanol grado reactivo, y se adicionaron 6 equivalentes de sodio metálico (0.579 g, 25.19 mmol), se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente de 20 – 25 °C; por otro lado en un matraz de fondo redondo de 100 mL provisto de agitación magnética se colocaron 0.8g (4.18 mmol) de la materia prima, y se adicionaron 6 equivalentes de azido acetato de etilo (3.2g, 24.8 mmol), dicho matraz se colocó en un baño de hielo y sal hasta alcanzar la temperatura de -10°C, posteriormente se le adicionó la base preparada (etóxido de sodio) gota a gota para evitar una reacción de polimerización, se dejó la reacción a dicha temperatura por 4h y posteriormente alcanzó temperatura ambiente dejándose con agitación constante por 24h. Una vez transcurrido el tiempo de reacción se trató la reacción por decantación utilizando acetato de etilo y agua, se extrajo la fase orgánica, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el acetato de etilo y la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna para obtener un compuesto sólido color amarillo correspondiente al producto deseado con un rendimiento de 70%.

FM= C₉H₈BrN₃O₂S

PM= 302.15 g/mol

PF= 46°C

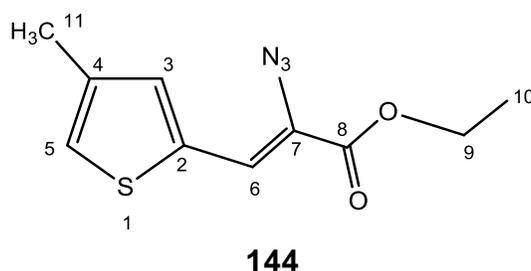
FT-IR ATR λ_{max} (cm⁻¹): 3099, 3068, 2930, 2924, 2854 2110 (N₃), 1713 (C=O) 1260, 739, 584.

RMN ¹H 300MHz (CDCl₃) (ppm) δ: 1.37 (t, 3H, J=6.0 Hz); 4.3 (c, 2H, J=6.0 Hz); 7.2 (d, 1H, J=3 Hz); 7.26 (s, 1H); 7.3 (d, 1H, J=3 Hz).

RMN ¹³C 75 MHz (CDCl₃) (ppm) δ: 12.82 (C10); 62.54 (C9); 108.81 (C2); 116.11 (C6); 121.08 (C3); 125.87 (C4); 127.24 (C5); 132.06 (C7); 161.44 (C8).

MS (IE) m/z: 303 (M⁺+1); 202 (100%); 122; 43.

4.3.2 Síntesis del compuesto (Z)-2-azido-3-(4-metiltiofen-2-il) acrilato de etilo (144)



En un matraz de fondo redondo de 100 mL se colocaron 10 mL de etanol grado reactivo, y se adicionaron 6 equivalentes de sodio metálico (0.273 g, 11.8 mmol), se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente; por otro lado en un matraz de fondo redondo de 100 mL provisto de agitación magnética se colocaron 0.25g (1.98 mmol) de la materia prima, y se adicionaron 6 equivalentes de azido acetato de etilo (1.53g, 11.86 mmol), dicho matraz se colocó en un baño de hielo, acetona y sal, hasta alcanzar la temperatura de -10°C , posteriormente se le adicionó la base preparada (etóxido de sodio) gota a gota para evitar una reacción de polimerización, se dejó la reacción a dicha temperatura por 4h y posteriormente alcanzó temperatura ambiente dejándose con agitación constante por 24h. Una vez transcurrido el tiempo de reacción se trató la reacción por decantación utilizando acetato de etilo y agua, se extrajo la fase orgánica, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el acetato de etilo y la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna para obtener un compuesto liquido color amarillo correspondiente al producto deseado con un rendimiento de 68%.

FM= $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$

PM= 237.28 g/mol

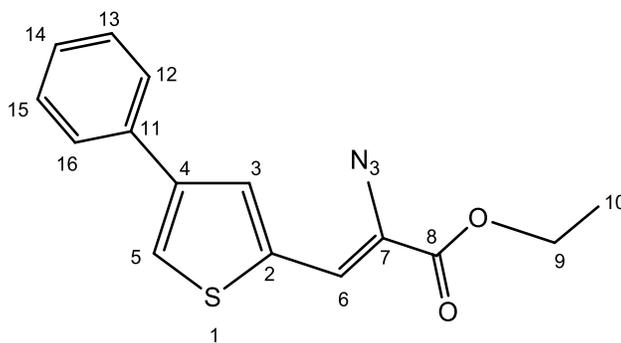
FT-IR ATR λ_{max} (cm^{-1}): 2984, 2928, 2872, 2104 (N_3), 1744 ($\text{C}=\text{O}$) 1189, 1025.

RMN ^1H 300MHz (CDCl_3) (ppm) δ : 1.36 (t, 3H, $J=6.0$ Hz); 4.3 (c, 2H, $J=6.0$ Hz); 2.25 (s, 3H); 7.08 (s, 1H); 7.09 (s, 1H); 7.14 (s, 1H).

RMN ^{13}C 75 MHz (CDCl_3) (ppm) δ : 13.97 (C10); 50.22 (C11); 61.71 (C9); 107.95 (C6); 119.21 (C5); 124.54 (C2); 126.20 (C3); 133.92 (C7); 137.60 (C4); 168.16 (C8).

MS (IE) m/z: 237 (M^++1); 117 (100%); 109; 45.

4.3.3 Síntesis del compuesto (Z)-2-azido-3-(4-feniltiofen-2-il) acrilato de etilo (146)



En un matraz de fondo redondo de 100 mL se colocaron 10 mL de etanol grado reactivo, y se adicionaron 6 equivalentes de sodio metálico (0.183 g, 79.5 mmol), se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente; por otro lado en un matraz de fondo redondo de 100 mL provisto de agitación magnética se colocaron 0.25g (1.32 mmol) de la materia prima, y se adicionaron 6 equivalentes de azido acetato de etilo (1.027g, 79.6 mmol), dicho matraz se colocó en un baño de hielo, acetona y sal hasta alcanzar la temperatura de -10°C , posteriormente se le adicionó la base preparada (etóxido de sodio) gota a gota para evitar una reacción de polimerización, se dejó la reacción a dicha temperatura por 4h y posteriormente alcanzó temperatura ambiente dejándose con agitación constante por 24h. Una vez transcurrido el tiempo de reacción se trató la reacción por decantación utilizando acetato de etilo y agua, se extrajo la fase orgánica, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el acetato de etilo y la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna para obtener un compuesto solido color amarillo correspondiente al producto deseado con un rendimiento de 68%.

FM= $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$

PM= 299.35 g/mol

PF= 78°C

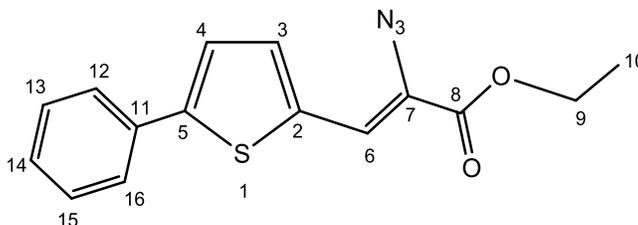
FT-IR ATR λ_{max} (cm^{-1}): 3092, 2976, 2934, 2138 (N_3), 1708 ($\text{C}=\text{O}$) 1224, 743.

RMN ^1H 300MHz (CDCl_3) (ppm) δ : 1.38 (t, 3H, $J=6.0$ Hz); 4.3 (c, 2H, $J=6.0$ Hz); 7.18 (d, 1H, $J=3.0$ Hz); 7.26 (d, 1H, $J=3.0$ Hz); 7.29 – 7.43 (m, 3H); 7.57 (s, 1H); 7.6 (dd, 2H).

RMN ^{13}C 75 MHz (CDCl_3) (ppm) δ : 14.47 (C10); 60.78 (C9); 108.4 (C6); 124.96 (C3); 126.57 (C12, C16); 127.79 (C14); 128.91 (C11); 129.10 (C5); 129.28 (C13, C15); 129.63 (C7); 134.24 (C2); 134.72 (C4); 161.56 (C8).

MS (IE) m/z: 299 (M^{+1}); 225 (100%); 271; 198; 171; 45.

4.3.4 Síntesis del compuesto (Z)-2-azido-3-(5-feniltiofen-2-il) acrilato de etilo (148)



148

En un matraz de fondo redondo de 100 mL se colocaron 10 mL de etanol grado reactivo, y se adicionaron 6 equivalentes de sodio metálico (0.24 g, 10.43 mmol), se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente; por otro lado en un matraz de fondo redondo de 100 mL provisto de agitación magnética se colocaron 0.3g (1.59 mmol) de la materia prima, y se adicionaron 6 equivalentes de azido acetato de etilo (1.23g, 95.3 mmol), dicho matraz se colocó en un baño de hielo, acetona y sal hasta alcanzar la temperatura de -10°C , posteriormente se le adicionó la base preparada (etóxido de sodio) gota a gota para evitar una reacción de polimerización, se dejó la reacción a dicha temperatura por 4h y posteriormente alcanzó temperatura ambiente dejándose con agitación constante por 24h. Una vez transcurrido el tiempo de reacción se trató la reacción por decantación utilizando acetato de etilo y agua, se extrajo la fase orgánica, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el acetato de etilo y la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna para obtener un compuesto sólido color amarillo con un rendimiento de 68%.

FM= $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$

PM= 299.35 g/mol

PF= 78°C

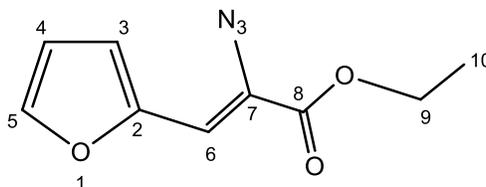
FT-IR ATR λ_{max} (cm^{-1}): 3077, 2985, 2926, 2904, 2854, 2090 (N_3), 1699 ($\text{C}=\text{O}$) 1214, 753.

RMN ^1H 300MHz (CDCl_3) (ppm) δ : 1.5 (t, 3H, $J=6.0$ Hz); 4.4 (c, 2H, $J=6.0$ Hz); 7.36 (s, 1H); 7.38 (d, 2H); 7.75 (d, 1H, $J=3.0$ Hz); 7.77 (d, 1H $J=3.0$ Hz); 7.43 – 7.52 (m, 3H); 7.75 – 7.78 (m, 2H).

RMN ^{13}C 75 MHz (CDCl_3) (ppm) δ : 12.04 (C_{10}); 59.80 (C_9); 104.8 (C_6); 105.70 (C_4); 123.71 (C_{12} , C_{16}); 124.49 (C_3); 125.87 (C_{14}); 126.86 (C_{13} , C_{15}); 132.90 (C_{11}); 139.40 (C_2); 146.02 (C_7); 159.32 (C_5); 166.23 (C_8).

MS (IE) m/z: 299 (M^++1); 225 (100%); 272; 197; 171; 115; 51.

4.3.5 Síntesis del compuesto (Z)-2-azido-3-(furan-2-il) acrilato de etilo (150)



150

En un matraz de fondo redondo de 100 mL se colocaron 10 mL de etanol grado reactivo, y se adicionaron 6 equivalentes de sodio metálico (0.43 g, 18.69 mmol), se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente, por otro lado en un matraz de fondo redondo de 100 mL provisto de agitación magnética se colocaron 0.3g (3.12 mmol) de la materia prima, y se adicionaron 6 equivalentes de azido acetato de etilo (2.41 g, 18.68 mmol), dicho matraz se colocó en un baño de hielo, acetona y sal hasta alcanzar la temperatura de -10°C , posteriormente se le adicionó la base preparada (etóxido de sodio) gota a gota para evitar una reacción de polimerización, se dejó la reacción a dicha temperatura por 4h y posteriormente alcanzó temperatura ambiente dejándose con agitación constante por 24h. Una vez transcurrido el tiempo de reacción se trató la reacción por decantación utilizando acetato de etilo y agua, se extrajo la fase orgánica, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el acetato de etilo y la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna para obtener un compuesto líquido color café correspondiente al producto deseado con un rendimiento de 68%.

FM= $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$

PM= 207.19 g/mol

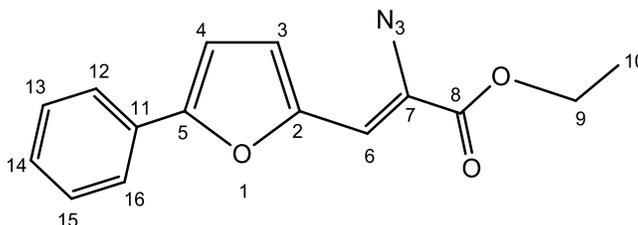
FT-IR ATR λ_{max} (cm^{-1}): 2985, 2940, 2909, 2103 (N_3), 1708 ($\text{C}=\text{O}$) 1182, 746.

RMN ^1H 300MHz (CDCl_3) (ppm) δ : 1.3 (t, 3H, $J=6.0$ Hz); 4.3 (c, 2H, $J=6.0$ Hz); 6.53 (s, 1H); 6.8 (d, 1H, $J=3.0$ Hz); 7.09 (d, 1H, $J=3.0$ Hz); 7.49 (d, 1H $J=3.0$ Hz).

RMN ^{13}C 75 MHz (CDCl_3) (ppm) δ : 14.18 (C10); 62.16 (C9); 112.57 (C3); 113.43 (C6); 115.16 (C4); 122.93 (C7); 143.85 (C5); 149.54 (C2); 163.15 (C8).

MS (IE) m/z: 207 (M^++1); 107 (100%); 180; 153; 79; 51.

4.3.6 Síntesis del compuesto (Z)-2-azido-3-(5-fenilfuran-2-il) acrilato de etilo (152)



152

En un matraz de fondo redondo de 100 mL se colocaron 10 mL de etanol grado reactivo, y se adicionaron 6 equivalentes de sodio metálico (0.24 g, 10.43 mmol), se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente, por otro lado en un matraz de fondo redondo de 100 mL provisto de agitación magnética se colocaron 0.3g (1.74 mmol) de la materia prima, y se adicionaron 6 equivalentes de azido acetato de etilo (1.348g, 10.44 mmol), dicho matraz se colocó en un baño de hielo, acetona y sal hasta alcanzar la temperatura de -10°C , posteriormente se le adicionó la base preparada (etóxido de sodio) gota a gota para evitar una reacción de polimerización, se dejó la reacción a dicha temperatura por 4h y posteriormente alcanzó temperatura ambiente dejándose con agitación constante por 24h. Una vez transcurrido el tiempo de reacción se trató la reacción por decantación utilizando acetato de etilo y agua, se extrajo la fase orgánica, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el acetato de etilo y la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna para obtener un compuesto sólido color amarillo con un rendimiento de 68%.

FM= $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$

PM= 283.28 g/mol

PF= 72°C

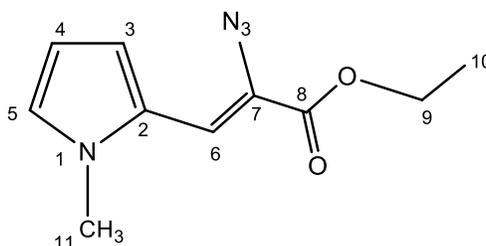
FT-IR ATR λ_{max} (cm^{-1}): 3116, 3088, 2977, 2934, 2106 (N_3), 1703 ($\text{C}=\text{O}$) 1239, 760.

RMN ^1H 300MHz (CDCl_3) (ppm) δ : 1.4 (t, 3H, $J=6.0$ Hz); 4.37 (c, 2H, $J=6.0$ Hz); 6.90 (d, 1H, $J=6.0$ Hz); 7.05 (s, 1H); 7.3 (d, 1H, $J=6.0$ Hz); 7.81 – 7.84 (dd, 2H $J=9.0$ Hz); 7.41 – 7.52 (m, 3H).

RMN ^{13}C 75 MHz (CDCl_3) (ppm) δ : 14.19 (C10); 62.26 (C9); 111.06 (C3); 117.74 (C4); 126.02 (C12, C16); 127.55 (C14); 129.14 (C13, C15); 134.09 (C11); 137.96 (C2); 146.74 (C6); 148.27 (C7); 161.34 (C5); 168.64 (C8).

MS (IE) m/z: 283 ($\text{M}^+ + 1$); 182 (100%); 255; 209; 127; 77; 51.

4.3.7 Síntesis del compuesto (Z)-2-azido-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il) acrilato de etilo (154)



154

En un matraz de fondo redondo de 100 mL se colocaron 10 mL de etanol grado reactivo, y se adicionaron 6 equivalentes de sodio metálico (0.126 g, 54.98 mmol), se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente; por otro lado en un matraz de fondo redondo de 100 mL provisto de agitación magnética se colocaron 0.1g (0.91 mmol) de la materia prima, y se adicionaron 6 equivalentes de azido acetato de etilo (0.709 g, 54.98 mmol), dicho matraz se colocó en un baño de hielo, acetona y sal hasta alcanzar la temperatura de -10°C , posteriormente se le adicionó la base preparada (etóxido de sodio) gota a gota para evitar una reacción de polimerización, se dejó la reacción a dicha temperatura por 4h y posteriormente alcanzó temperatura ambiente dejándose con agitación constante por 24h. Una vez transcurrido el tiempo de reacción se trató la reacción por decantación utilizando acetato de etilo y agua, se extrajo la fase orgánica, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el acetato de etilo y la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna para obtener un compuesto líquido color amarillo con un rendimiento de 78%.

FM= $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$

PM= 220.23 g/mol

FT-IR ATR λ_{max} (cm^{-1}): 2983, 2935, 2823, 2106 (N_3), 1662 ($\text{C}=\text{O}$) 1195, 746.

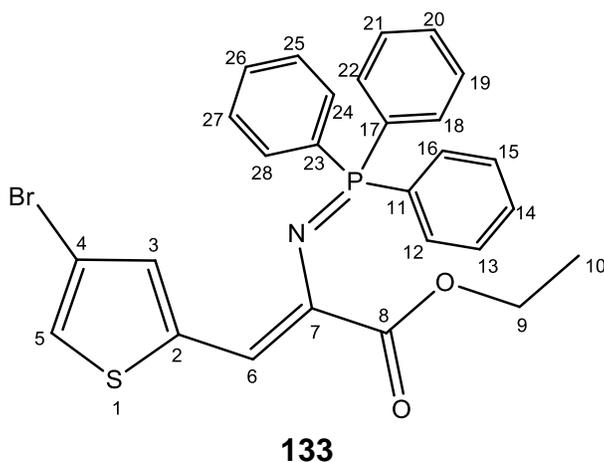
RMN ^1H 300MHz (CDCl_3) (ppm) δ : 1.29 (t, 3H, $J=6.0$ Hz); 4.23 (c, 2H, $J=6.0$ Hz); 3.96 (s, 3H); 6.20 (d, 1H, $J=3.0$ Hz); 6.88 (d, 1H, $J=9.0$ Hz); 6.92 (d, 1H $J=3.0$ Hz); 7.57 (s, 1H).

RMN ^{13}C 75 MHz (CDCl_3) (ppm) δ : 14.12 (C10); 36.44 (C11); 61.87 (C9); 109.49 (C4); 114.45 (C6); 124.12 (C3); 132.03 (C5); 137.07 (C7); 141.29 (C2); 168.29 (C8).

MS (IE) m/z: 221 (M^{+1}); 149 (100%); 212; 167; 57; 43.

4.4 Síntesis de los compuestos imino-fosforanos

4.4.1 Síntesis del compuesto (Z)-3-(4-bromotiofen-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato de etilo (133)



En un matraz de fondo redondo de 100 mL provisto de agitación magnética se colocaron 0.3 g (0.99 mmol) del compuesto azido acrilato antes obtenido y un equivalente de trifenil fosfina (0.26 g, 0.99 mmol) se adicionaron 10 mL de diclorometano como disolvente y se dejó la reacción por 30 min. a temperatura ambiente. Una vez transcurrido el tiempo de reacción se trató la reacción por decantación utilizando acetato de etilo y agua, se extrajo la fase orgánica, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el acetato de etilo y la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna para obtener un compuesto sólido color blanco con un rendimiento de 91%.

FM= C₂₇H₂₃BrNO₂PS

PM= 536.42 g/mol

PF= 138°C

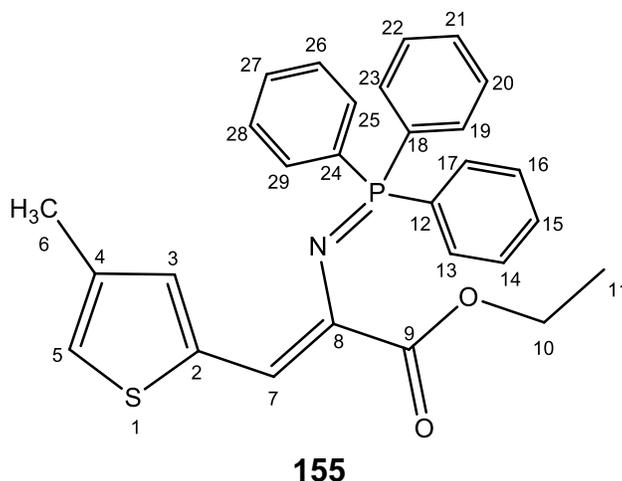
FT-IR ATR λ_{max} (cm⁻¹): 3054, 2958, 2925, 2854, 1697 (C=O) 1207, 713.

RMN ¹H 300MHz (CDCl₃) (ppm) δ: 1.0 (t, 3H, J=9.0 Hz); 3.84 (c, 2H, J=6.0 Hz); 6.97 (d, 1H, J=6.0 Hz); 7.03 (d, 1H, J=6.0 Hz); 7.26 (s, 1H); 7.432 – 7.48 (m, 9H); 7.67 – 7.73 (m, 6H).

RMN ¹³C 75 MHz (CDCl₃) (ppm) δ: 14.03 (C10); 60.81 (C9); 109.41 (C4); 110.17 (C6); 121.77 (C3); 126.80 (C5); 128.09 (C13, C15, C19, C21, C25, C27); 131.14 (C14, C20, C26); 132.55 (C12, C16, C18); 136.01 (C11, C17, C23); 142.73 (C2); 166.58 (C8).

MS (IE) m/z: 537 (M⁺+1); 183 (100%); 262; 201; 149; 108; 57; 43.

4.4.2 Síntesis del compuesto (Z)-3-(4-metiltiofen-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato de etilo (155)



En un matraz de fondo redondo de 100 mL provisto de agitación magnética se colocaron 0.3 g (1.26 mmol) del compuesto azido acrilato antes obtenido y un equivalente de trifenil fosfina (0.3319 g, 1.26 mmol) se adicionaron 10 mL de diclorometano como disolvente y se dejó la reacción por 30 min. a temperatura ambiente. Una vez transcurrido el tiempo de reacción se trató la reacción por decantación utilizando acetato de etilo y agua, se extrajo la fase orgánica, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el acetato de etilo y la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna para obtener un compuesto sólido color blanco con un rendimiento de 95%.

FM= C₂₈H₂₆NO₂PS

PM= 471.55 g/mol

PF= 122°C

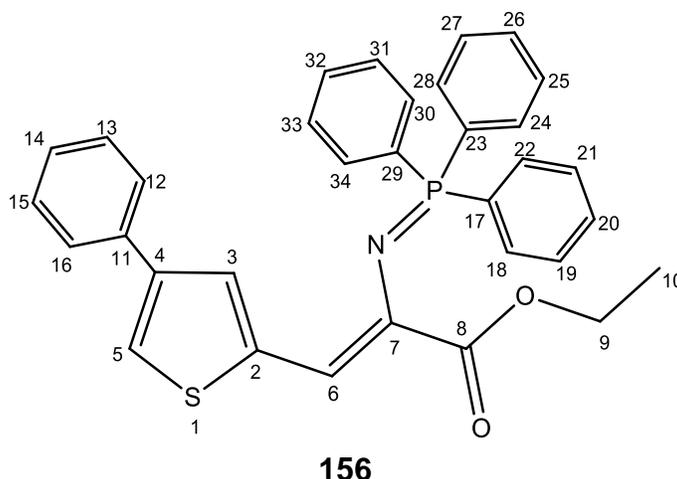
FT-IR ATR λ_{max} (cm⁻¹): 3074, 3056, 3007, 2977, 2924, 2856, 1690 (C=O) 1184, 691.

RMN ¹H 300MHz (CDCl₃) (ppm) δ: 1.0 (t, 3H, J=6.0 Hz); 2.22 (s, 3H); 3.81 (c, 2H, J=6.0 Hz); 6.73 (s, 1H); 7.0 (s, 1H); 7.26 (s, 1H); 7.40 – 7.46 (m, 9H); 7.70 – 7.77 (m, 6H).

RMN ¹³C 75 MHz (CDCl₃) (ppm) δ: 14.07 (C11); 15.6 (C6); 60.56 (C10); 112.4 (C7); 112.8 (C5); 120.9 (C8); 127.97 (C14, C16, C20, C22, C26, C28); 128.13 (C15, C21, C27); 130.91 (C12, C18, C24); 132.02 (C2); 132.48 (C13, C17, C19, C23, C25, C29); 133.39 (C4); 136.35 (C3); 170.4 (C9).

MS (IE) m/z: 471 (M⁺+1); 183 (100%); 398; 262; 201; 136; 108; 57; 43.

4.4.3 Síntesis del compuesto (Z)-3-(4-feniltiofen-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato de etilo (156)



En un matraz de fondo redondo de 100 mL provisto de agitación magnética se colocaron 0.1680 g (5.62 mmol) del compuesto azido acrilato antes obtenido y un equivalente de trifenil fosfina (0.1472 g, 5.62 mmol) se adicionaron 10 mL de diclorometano como disolvente y se dejó la reacción por 30 min. a temperatura ambiente. Una vez transcurrido el tiempo de reacción se trató la reacción por decantación utilizando acetato de etilo y agua, se extrajo la fase orgánica, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el acetato de etilo y la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna para obtener un compuesto sólido color blanco con un rendimiento de 91%.

FM= C₃₃H₂₈NO₂PS

PM= 533.63 g/mol

PF= 164°C

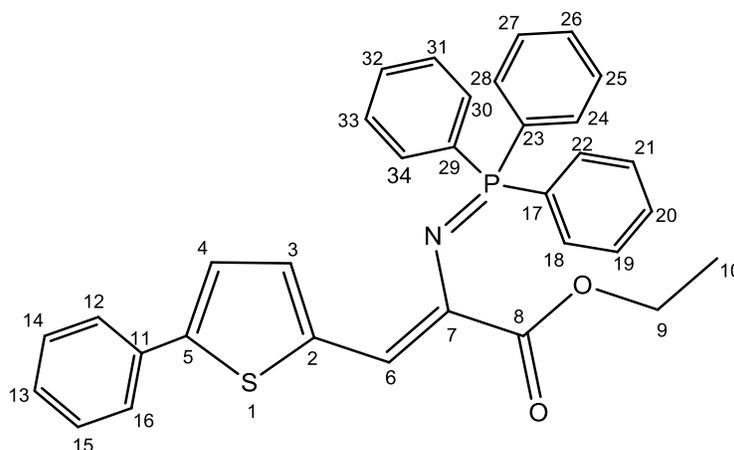
FT-IR ATR λ_{\max} (cm⁻¹): 3074, 3055, 2958, 2926, 2871, 1692 (C=O) 1212, 691.

RMN ¹H 300MHz (CDCl₃) (ppm) δ : 1.0 (t, 3H, *J*=6.0 Hz); 3.82 (c, 2H, *J*=6.0 Hz); 7.14 (d, 1H, *J*=9.0 Hz); 7.28 (s, 1H); 7.33 (s, 1H); 7.42 – 7.47 (m, 3H); 7.48 – 7.53 (m, 6H); 7.56 – 7.59 (m, 4H); 7.71 – 7.79 (m, 6H).

RMN ¹³C 75 MHz (CDCl₃) (ppm) δ : 14.08 (C10); 60.69 (C9); 99.9 (C6); 120.24 (C3); 124.37 (C4); 126.28 (C12, C16); 128.05 (C19, C21, C25, C27, C31, C33); 128.62 (C20, C26, C32); 129.68 (C5); 130.97 (C13, C15); 132.18 (C17, C23, C29); 132.60 (C18, C22, C24, C28, C30, C34); 133.20 (C7); 133.33 (C14); 136.50 (C2); 140.92 (C11); 168.87 (C8).

MS (IE) m/z: 533 (M⁺+1); 43 (100%); 262; 201; 183; 108; 57.

4.4.4 Síntesis del compuesto (Z)-3-(5-feniltiofen-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato de etilo (157)



157

En un matraz de fondo redondo de 100 mL provisto de agitación magnética se colocaron 0.25 g (9.36 mmol) del compuesto azido acrilato antes obtenido y un equivalente de trifenil fosfina (0.24 g, 9.36 mmol) se adicionaron 10 mL de diclorometano como disolvente y se dejó la reacción por 30 min. a temperatura ambiente. Una vez transcurrido el tiempo de reacción se trató la reacción por decantación utilizando acetato de etilo y agua, se extrajo la fase orgánica, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el acetato de etilo y la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna para obtener un compuesto sólido color blanco con un rendimiento de 94%.

FM= C₃₃H₂₈NO₂PS

PM= 533.63 g/mol

PF= 164°C

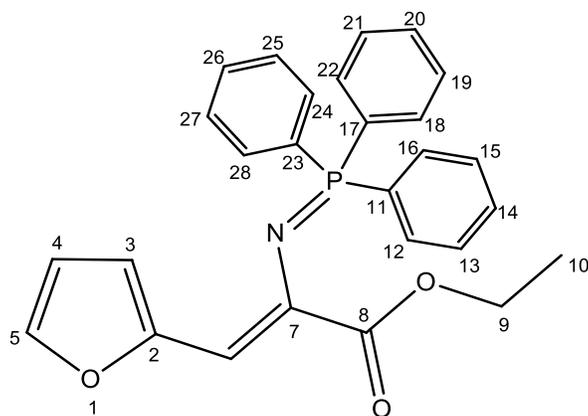
FT-IR ATR λ_{\max} (cm⁻¹): 3055, 2955, 2921, 2851, 1690 (C=O) 1205, 690.

RMN ¹H 300MHz (CDCl₃) (ppm) δ : 0.99 (t, 3H, *J*=6.0 Hz); 3.84 (c, 2H, *J*=9.0 Hz); 7.09 (d, 1H, *J*=6.0 Hz); 7.16 (d, 1H, *J*=6.0 Hz); 7.26 (s, 1H); 7.44 – 7.52 (m, 9H); 7.84 – 7.86 (m, 6H).

RMN ¹³C 75 MHz (CDCl₃) (ppm) δ : 14.15 (C10); 61.66 (C9); 120.72 (C6); 122.02 (C4); 124.12 (C14); 125.18 (C7); 126.47 (C17, C23, C29); 127.25 (C12) 128.07 (C16); 128.45 (C19, C21, C25, C27, C31, C33); 128.96 (C20, C26, C32); 129.43 (C13, C15); 131.02 (C3); 132.70 (C18, C22, C24, C28, C30, C34); 137.47 (C2); 141.31 (C5); 182.83 (C8).

MS (IE) m/z: 533 (M⁺+1); 198 (100%); 460; 262; 249; 183; 108; 77; 51.

4.4.5 Síntesis del compuesto (Z)-3-(furan-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato de etilo (158)



158

En un matraz de fondo redondo de 100 mL provisto de agitación magnética se colocaron 0.4 g (1.93 mmol) del compuesto azido acrilato antes obtenido y un equivalente de trifenil fosfina (0.506 g, 1.93 mmol) se adicionaron 10 mL de diclorometano como disolvente y se dejó la reacción por 30 min. a temperatura ambiente. Una vez transcurrido el tiempo de reacción se trató la reacción por decantación utilizando acetato de etilo y agua, se extrajo la fase orgánica, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el acetato de etilo y la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna para obtener un compuesto sólido color blanco con un rendimiento de 96%.

FM= C₂₇H₂₄NO₃P

PM= 441.47 g/mol

PF= 100°C

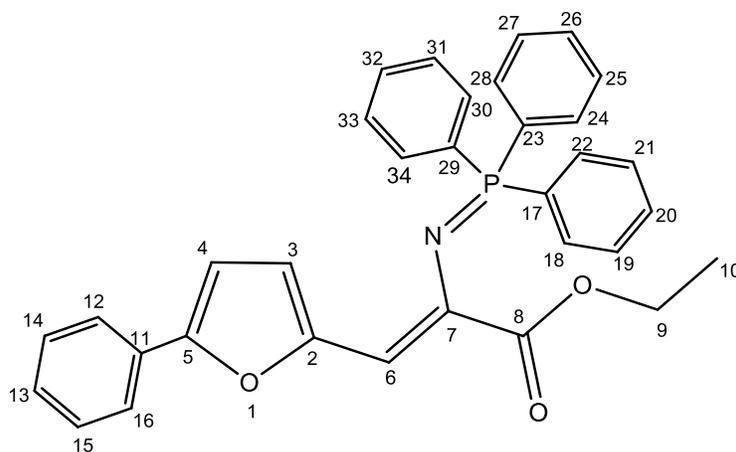
FT-IR ATR λ_{\max} (cm⁻¹): 3055, 2955, 1689 (C=O) 1189, 713, 694.

RMN ¹H 300MHz (CDCl₃) (ppm) δ : 1.0 (t, 3H, *J*=6.0 Hz); 3.82 (c, 2H, *J*=6.0 Hz); 6.78 (d, 1H, *J*=6.0 Hz); 7.08 (d, 1H, *J*=6.0 Hz); 7.26 (s, 1H); 7.64 (d, 1H, *J*=6.0 Hz); 7.45 – 7.50 (m, 9H); 7.67 – 7.72 (m, 6H).

RMN ¹³C 75 MHz (CDCl₃) (ppm) δ : 14.06 (C10); 60.74 (C9); 107.03 (C4); 109.59 (C3); 111.74 (C6); 128.11 (C14, C20, C26); 128.44 (C12, C16, C18, C22, C24, C28); 130.97 (C7); 131.94 (C11, C17, C23); 132.18 (C13, C15, C19, C21, C25, C27); 140.15 (C5); 154.58 (C2); 174.34 (C8).

MS (IE) *m/z*: 443 (M⁺+1); 442 (100%); 441; 279; 261; 199; 152; 106; 78; 50.

4.4.6 Síntesis del compuesto (Z)-3-(5-fenilfuran-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato de etilo (159)



159

En un matraz de fondo redondo de 100 mL provisto de agitación magnética se colocaron 0.3 g (1.06 mmol) del compuesto azido acrilato antes obtenido y un equivalente de trifenil fosfina (0.278 g, 1.06 mmol) se adicionaron 10 mL de diclorometano como disolvente y se dejó la reacción por 30 min. a temperatura ambiente. Una vez transcurrido el tiempo de reacción se trató la reacción por decantación utilizando acetato de etilo y agua, se extrajo la fase orgánica, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el acetato de etilo y la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna para obtener un compuesto sólido color blanco con un rendimiento de 95%.

FM= C₃₃H₂₈NO₃P

PM= 517.56 g/mol

PF= 120°C

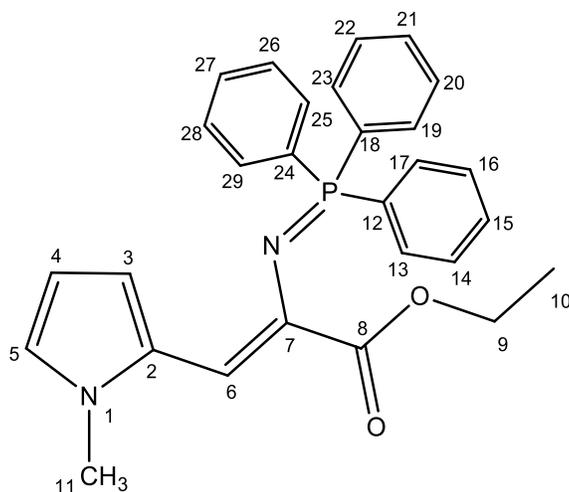
FT-IR ATR λ_{\max} (cm⁻¹): 3052, 2980, 2951, 2924, 2903, 2853, 1688 (C=O) 1199, 693.

RMN ¹H 300MHz (CDCl₃) (ppm) δ : 1.0 (t, 3H, *J*=6.0 Hz); 3.83 (c, 2H, *J*=9.0 Hz); 6.97 (d, 1H, *J*=6.0 Hz); 6.85 (d, 1H, *J*=6.0 Hz); 7.25 (s, 1H); 7.19 – 7.39 (m, 5H); 7.42 – 7.48 (m, 9H); 7.66 – 7.75 (m, 6H).

RMN ¹³C 75 MHz (CDCl₃) (ppm) δ : 14.11 (C10); 60.79 (C9); 107.92 (C6); 112.24 (C3); 123.55 (C17, C23, C29); 126.63 (C7); 128.31 (C19, C21, C25, C27, C31, C33); 128.59 (C20, C26, C32) 129.88 (C11); 131.03 (C4); 132.05 (C14); 132.43 (C18, C22, C24, C28, C30, C34); 133.06 (C13, C15); 133.52 (C12, C16); 151.30 (C2); 154.45 (C5); 169.95 (C8).

MS (IE) m/z: 517 (M⁺+1); 43 (100%); 262; 233; 182; 108; 57.

4.4.7 Síntesis del compuesto (Z)-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato de etilo (160)



160

En un matraz de fondo redondo de 100 mL provisto de agitación magnética se colocaron 0.15 g (0.68 mmol) del compuesto azido acrilato antes obtenido y un equivalente de trifenil fosfina (0.178 g, 0.68 mmol) se adicionaron 10 mL de diclorometano como disolvente y se dejó la reacción por 30 min. a temperatura ambiente. Una vez transcurrido el tiempo de reacción se trató la reacción por decantación utilizando acetato de etilo y agua, se extrajo la fase orgánica, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el acetato de etilo y la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna para obtener un compuesto sólido color blanco con un rendimiento de 96%.

FM= C₂₈H₂₇N₂O₂P

PM= 454.50 g/mol

PF= 96°C

FT-IR ATR λ_{\max} (cm⁻¹): 3056, 2981, 2920, 1733 (C=O) 1182, 694.

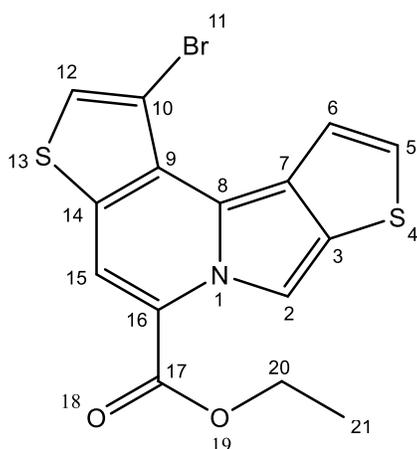
RMN ¹H 300MHz (CDCl₃) (ppm) δ : 1.26 (t, 3H, *J*=6.0 Hz); 3.95 (s, 3H); 4.20 (c, 2H, *J*=9.0 Hz); 6.14 (d, 1H, *J*=6.0 Hz); 6.87 (d, 1H, *J*=6.0 Hz); 6.53 (dd, 1H); 7.53 (s, 1H); 7.46 – 7.54 (m, 6H); 7.64 – 7.68 (m, 3H); 7.69 – 7.75 (m, 6H).

RMN ¹³C 75 MHz (CDCl₃) (ppm) δ : 14.04 (C10); 36.30 (C11); 60.71 (C9); 109.31 (C4); 117.08 (C3); 123.97 (C7); 128.24 (C14, C16, C20, C22, C26, C28); 128.71 (C6); 131.63 (C5); 131.74 (C15, C21, C27); 131.77 (C13, C17, C19, C23, C25, C29); 133.01 (C2); 179.46 (C8).

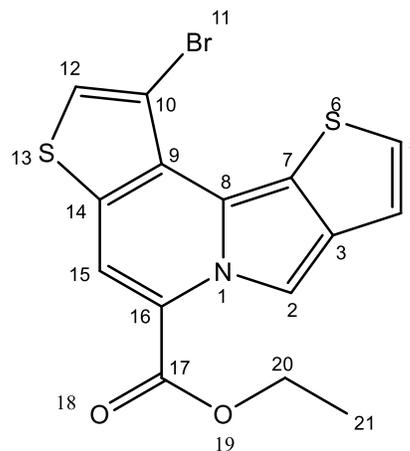
MS (IE) *m/z*: 454 (M⁺+1); 278 (100%); 199; 183; 152; 107; 77; 51.

4.5 Síntesis de los compuestos derivados de Indolizina

4.5.1 Síntesis del compuesto 1-bromoditieno[3,2-a:2',3'-g]indolizina-5-carboxilato de etilo (135a) y 1-bromoditieno[2,3-a:2',3'-g]indolizina-5-carboxilato de etilo (135b)



135a



135b

En un matraz de fondo redondo de 100 mL provisto de agitación magnética y atmósfera inerte, se colocaron 0.10 g (0.18 mmol) del compuesto iminofosforano antes obtenido y un equivalente del compuesto heterocíclico di-aldehído 2,3-ditiofen carboxaldehído (0.026 g, 0.18 mmol) se adicionaron 10 mL de Xileno como disolvente y se dejó la reacción por 24h a temperatura de reflujo. Una vez transcurrido el tiempo de reacción, se purificó por cromatografía en columna, separando el Xileno y obteniéndose un sólido color amarillo con un rendimiento de 82%.

FM= C₁₅H₁₀BrNO₂S

PM= 380.27 g/mol

PF= 98°C

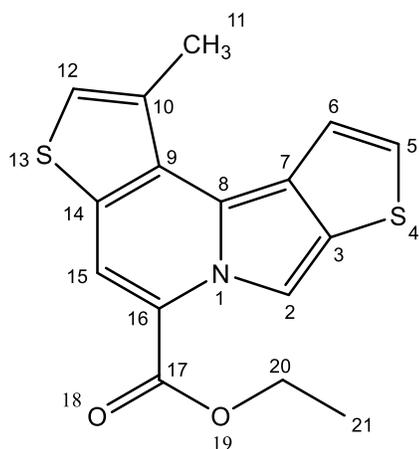
FT-IR ATR λ_{max} (cm⁻¹): 3171, 3092, 2957, 2924, 2855, 1706 (C=O) 1209, 742.

RMN ¹H 300MHz (CDCl₃) (ppm) δ: 1.46 (t, 6H, J=6.0 Hz); 4.46 (c, 4H, J=9.0 Hz); 7.19 (d, 1H, J=3.0 Hz); 7.30 (d, 1H, J=3.0 Hz); 7.52 (d, 1H, J=3.0 Hz); 7.54 (d, 1H, J=3.0 Hz); 7.69 (s, 1H); 7.71 (s, 1H); 8.09 (d, 2H, J=3.0 Hz); 9.19 (s, 1H); 9.20 (s, 1H)

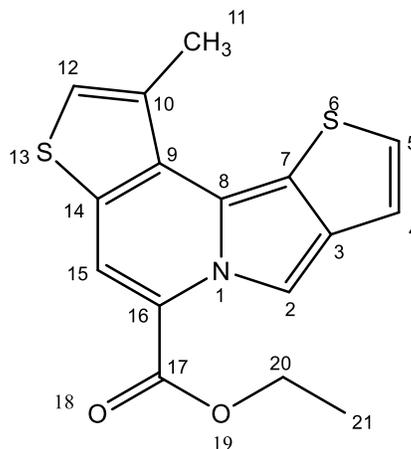
RMN ¹³C 300 MHz (CDCl₃) (ppm) δ: 13.45 [C21 (135b)]; 13.73 [C21 (135a)]; 61.24 C20 (135b)]; 61.31 [C21 (135a)]; 106.82 (C7); 113.85 (C4); 114.01 (C6); 114.98 (C2); 120.61 (C12); 121.37 (C10); 122.18 (C9); 124.20 (C3); 127.45 (C16); 128.19 (C15); 130.05 [C5 (135b)]; 130.28 [C5 (135a)]; 131.83 (C14); 135.30 (C8); 161.84 (C17).

MS (IE) m/z: 381 (M⁺+1); 43 (100%); 307; 279; 183; 167; 149; 71, 57.

4.5.2 Síntesis del compuesto 1-metilditieno[3,2-a:2',3'-g]indolizina-5-carboxilato de etilo (139a) y 1-metilditieno[2,3-a:2',3'-g]indolizina-5-carboxilato de etilo (139b)



139a



139b

En un matraz de fondo redondo de 100 mL provisto de agitación magnética y atmósfera inerte, se colocaron 0.20 g (0.42 mmol) del compuesto iminofosforano antes obtenido y un equivalente del compuesto heterocíclico di-aldehído 2,3-ditiofen carboxaldehído (0.070 g, 0.42 mmol) se adicionaron 10 mL de Xileno como disolvente y se dejó la reacción por 24h provista de agitación magnética y atmósfera inerte a temperatura de reflujo. Una vez transcurrido el tiempo de reacción, se purificó por cromatografía en columna, separando el Xileno y obteniéndose un sólido color amarillo con un rendimiento de 65%.

FM= C₁₆H₁₃NO₂S₂

PM= 315.41 g/mol

PF= 118°C

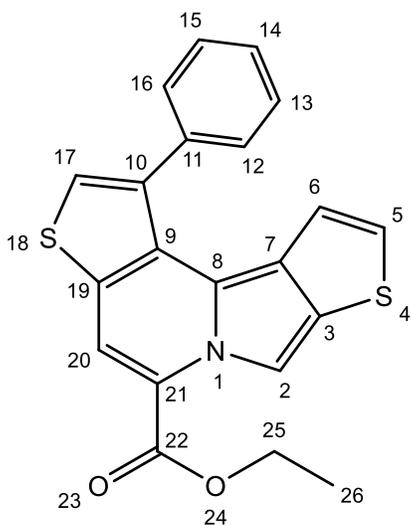
FT-IR ATR λ_{max} (cm⁻¹): 3074, 3056, 2977, 2924, 2856, 1690 (C=O) 1284, 691.

RMN ¹H 300MHz (CDCl₃) (ppm) δ: 1.37 (t, 6H, J=6.0 Hz); 2.40 (s, 6H); 4.30 (c, 4H, J=9.0 Hz); 7.05-7.06 (s, 2H, 135a y 135b); 7.18 (s, 1H); 7.26 (s, 1H); 7.32 (d, 1H, J=6.0 Hz); 7.41 (s, 2H); 7.49 (d, 1H, J=6.0 Hz); 7.71 (d, 1H, J=6.0 Hz); 7.94 (d, 1H, J=6.0 Hz).

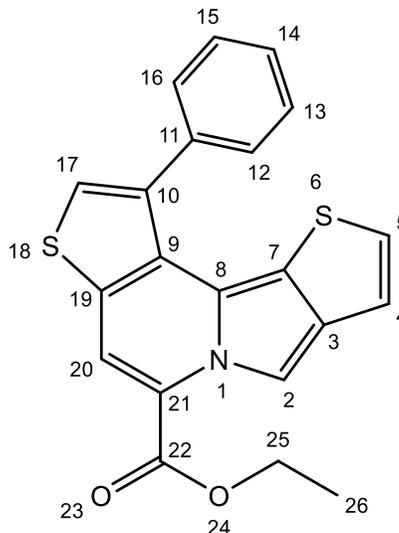
RMN ¹³C 300 MHz (CDCl₃) (ppm) δ: 14.13 (C21); 16.45 (C11); 61.45 (C20); 111.5 (C15); 118.99 (C4); 119.13 (C6); 120.73 (C2); 123.92 (C16); 124.07 (C12); 125.03 (C3); 128.05 (C8); 128.74 (C7); 128.78 (C9); 129.83 (C14); 134.63 [C5 (136a), C5 (136b)]; 139.84 (C10); 159.97 (C17).

MS (IE) m/z: 315 (M⁺+1); 243 (100%); 287; 279; 258; 228; 149; 71, 57, 43.

4.5.3 Síntesis del compuesto 1-fenilditieno[3,2-a:2',3'-g]indolizina-5-carboxilato de etilo (140a) y 1-fenilditieno[2,3-a:2',3'-g]indolizina-5-carboxilato de etilo (140b)



140a



140b

En un matraz de fondo redondo de 100 mL provisto de agitación magnética y atmósfera inerte, se colocaron 0.4 g (0.75 mmol) del compuesto iminofosforano antes obtenido y un equivalente del compuesto heterocíclico di-aldehído 2,3-ditiofen carboxaldehído (0.105 g, 0.75 mmol) se adicionaron 10 mL de Xileno como disolvente y se dejó la reacción por 24h provista de agitación magnética y atmósfera inerte a temperatura de reflujo. Una vez transcurrido el tiempo de reacción, se purificó por cromatografía en columna, separando el Xileno y obteniéndose un sólido color amarillo con un rendimiento de 58%.

FM= C₂₁H₁₅NO₂S₂

PM= 377.48 g/mol

PF= 116°C

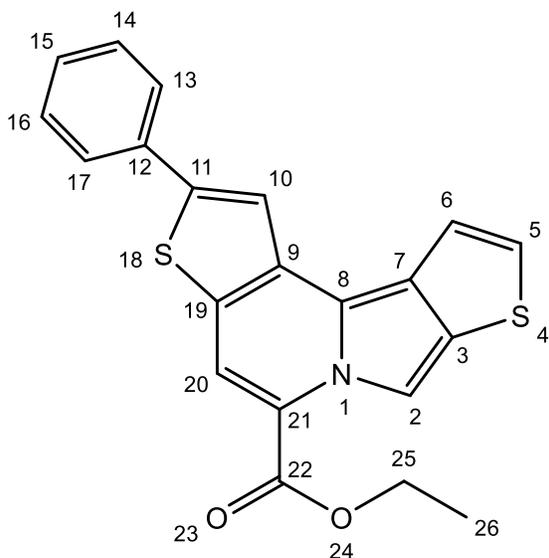
FT-IR ATR λ_{max} (cm⁻¹): 3055, 2958, 2926, 2871, 1692 (C=O) 1212, 691.

RMN ¹H 300MHz (CDCl₃) (ppm) δ: 1.33 (t, 6H, J=6.0 Hz); 4.27 (c, 4H, J=9.0 Hz); 7.34 – 7.38 (m, 6H, 137a y 137b); 7.45 – 7.50 (m, 11H, 137a y 137b); 7.57 (d, 1H, J=6.0 Hz); 7.73 (d, 1H, J=6.0 Hz); 8.01 (d, 1H, J=6.0 Hz).

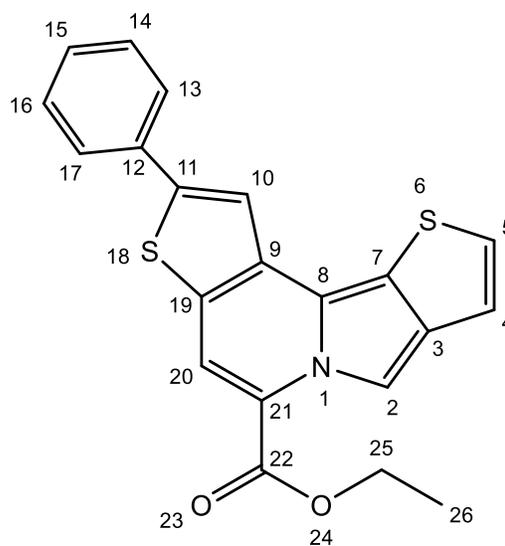
RMN ¹³C 300 MHz (CDCl₃) (ppm) δ: 14.13 (C26); 61.45 (C25); 111.78 (C20); 117.89 (C17); 118.23 (C6); 119.45 (C9); 120.98 (C2); 123.92 (C21); 125.23 (C3); 126.93 (C12, C16); 127.83 (C14); 128.63 (C13, C15); 130.70 (C8); 131.66 (C4); 131.77 (C7); 133.20 (C19); 133.95 [C5 (137b)]; 135.20 [C5 (137a)]; 141.95 (C10); 159.97 (C22).

MS (IE) m/z: 377 (M⁺+1); 43 (100%); 270; 228; 183; 167; 73, 57.

4.5.4 Síntesis del compuesto 2-fenilditieno[3,2-a:2',3'-g]indolizina-5-carboxilato de etilo (141a) y 2-fenilditieno[2,3-a:2',3'-g]indolizina-5-carboxilato de etilo (141b)



141a



141b

En un matraz de fondo redondo de 100 mL provisto de agitación magnética y atmósfera inerte, se colocaron 0.4 g (0.75 mmol) del compuesto iminofosforano antes obtenido y un equivalente del compuesto heterocíclico di-aldehído 2,3-ditiofen carboxaldehído (0.105 g, 0.75 mmol) se adicionaron 10 mL de Xileno como disolvente y se dejó la reacción por 24h provista de agitación magnética y atmósfera inerte a temperatura de reflujo. Una vez transcurrido el tiempo de reacción, se purificó por cromatografía en columna, separando el Xileno y obteniéndose un sólido color amarillo con un rendimiento de 55%.

FM= C₂₁H₁₅NO₂S₂

PM= 377.48 g/mol

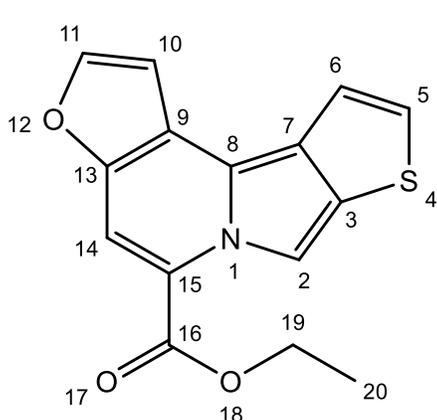
PF= 116°C

FT-IR ATR λ_{max} (cm⁻¹): 3055, 2955, 2921, 2851, 1690 (C=O) 1205, 690.

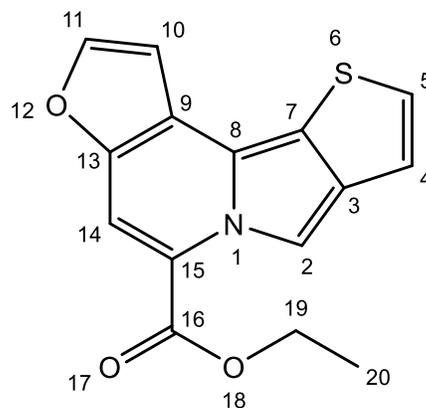
RMN ¹H 300MHz (CDCl₃) (ppm) δ: 1.33 (t, 6H, J=6.0 Hz); 4.27 (c, 4H, J=9.0 Hz); 7.36 (s, 2H, 138a y 138b); 7.41 – 7.49 (m, 12H, 138a y 138b); 7.60 (d, 1H, J=6.0 Hz); 7.76 – 7.78 (m, 3H, 138a y 138b); 8.0 (d, 1H, J=6.0 Hz); 8.38 (d, 1H, J=6.0 Hz).
 RMN ¹³C 300 MHz (CDCl₃) (ppm) δ: 14.13 [C26 (138b)]; 14.16 [C26 (138a)]; 61.45 [C25 (138b)]; 61.47 [C25 (138a)]; 111.85 (C20); 120.24 (C2); 120.25 (C6); 121.40 (C4); 124.84 (C21); 126.84 (C3); 126.92 (C13, C17); 128.60 (C15); 129.17 (C14, C16); 130.34 (C19); 131.60 (C7); 134.08 (C12); 134.63 [C5 (138b)]; 135.15 [C5 (138a)]; 137.63 (C8); 139.23 (C11); 159.97 (C22).

MS (IE) m/z: 377 (M⁺+1); 243 (100%); 315; 287; 228; 149; 71, 57, 43.

4.5.5 Síntesis del compuesto Furo[2,3-g]tieno[3,2-a]indolizina-5-carboxilato de etilo (142a) y Furo[2,3-g]tieno[2,3-a]indolizina-5-carboxilato de etilo (142b)



142a



142b

En un matraz de fondo redondo de 100 mL provisto de agitación magnética y atmósfera inerte, se colocaron 0.6 g (1.36 mmol) del compuesto iminofosforano antes obtenido y un equivalente del compuesto heterocíclico di-aldehído 2,3-ditiofen carboxaldehído (0.190 g, 1.36 mmol) se adicionaron 10 mL de Xileno como disolvente y se dejó la reacción por 24h provista de agitación magnética y atmosfera inerte a temperatura de reflujo. Una vez transcurrido el tiempo de reacción, se purificó por cromatografía en columna, separando el Xileno y obteniéndose un sólido color naranja con un rendimiento de 57%.

FM= C₁₅H₁₁NO₃S

PM= 285.32 g/mol

PF= 112°C

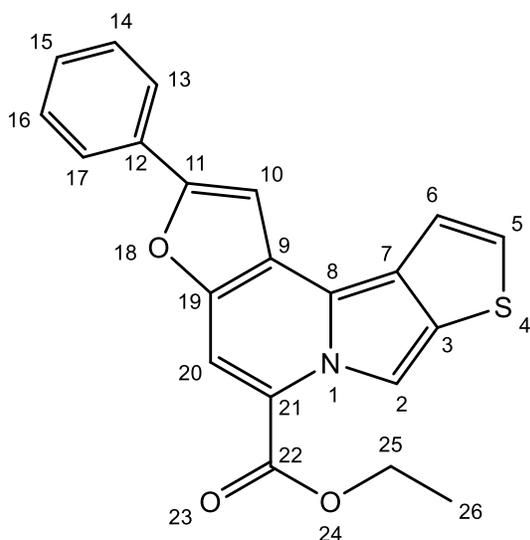
FT-IR ATR λ_{max} (cm⁻¹): 3396, 3185, 3114, 2958, 2826, 2856, 1690 (C=O) 1198, 756.

RMN ¹H 300MHz (CDCl₃) (ppm) δ: 1.33 (t, 6H, J=6.0 Hz); 4.26 (c, 4H, J=9.0 Hz); 7.04 (d, 1H, J=6.0 Hz); 7.10 (d, 1H, J=6.0 Hz); 7.16 (s, 2H, 139a y 139b); 7.45 (d, 1H, J=6.0 Hz); 7.51 (d, 1H, J=6.0 Hz); 7.69 (d, 1H, J=6.0 Hz); 7.80 (d, 1H, J=3.0 Hz); 8.07 (s, 2H, 139a y 139b); 9.05 (d, 1H, J=6.0 Hz); 9.12 (d, 1H, J=6.0 Hz).

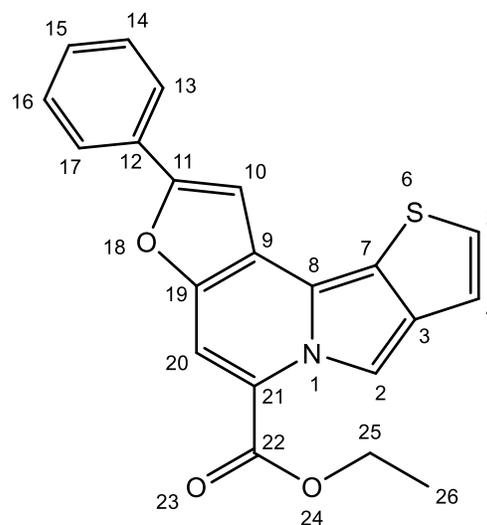
RMN ¹³C 300 MHz (CDCl₃) (ppm) δ: 14.07 [C20 (139b)]; 14.38 [C20 (139a)]; 61.57 [C19 (139b)]; 61.63 [C19 (139a)]; 96.14 (C14); 108.42 [C10 (139b)]; 109.36 [C10 (139a)]; 119.53 (C9); 120.09 (C6); 121.02 (C4); 122.82 (C15); 124.48 (C7); 125.19 (C3); 131.32 [C5 (139b)]; 132.47 [C5 (139a)]; 137.81 (C8); 138.24 (C2); 144.13 [C11 (139b)]; 144.47 [C11 (139a)]; 154.09 (C13); 167.01 (C16).

MS (IE) m/z: 285 (M⁺+1); 149 (100%); 257; 185; 167; 71, 57, 43.

4.5.6 Síntesis del compuesto 2-fenilfuro[2,3-g]tieno[3,2-a]indolizina-5-carboxilato de etilo (143a) y 2-fenilfuro[2,3-g]tieno[2,3-a]indolizina-5-carboxilato de etilo (143b)



143a



143b

En un matraz de fondo redondo de 100 mL provisto de agitación magnética y atmósfera inerte, se colocaron 0.5 g (0.96 mmol) del compuesto iminofosforano antes obtenido y un equivalente del compuesto heterocíclico di-aldehído 2,3-ditiofen carboxaldehído (0.1345 g, 0.96 mmol) se adicionaron 10 mL de Xileno como disolvente y se dejó la reacción por 24h provista de agitación magnética y atmósfera inerte a temperatura de reflujo. Una vez transcurrido el tiempo de reacción, se purificó por cromatografía en columna, separando el Xileno y obteniéndose un sólido color naranja con un rendimiento de 48%.

FM= C₂₁H₁₅NO₃S

PM= 361.42 g/mol

PF= 115°C

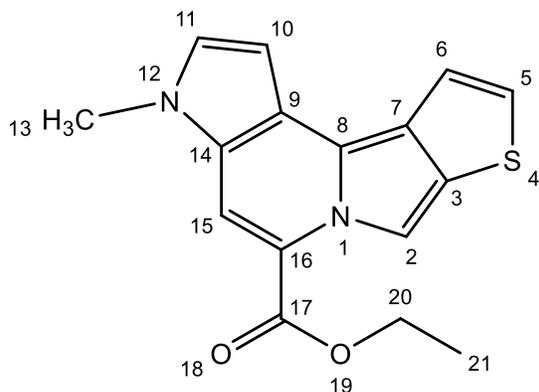
FT-IR ATR λ_{max} (cm⁻¹): 3185, 3114, 3055, 2958, 2926, 2856, 1690 (C=O) 1198, 756.

RMN ¹H 300MHz (CDCl₃) (ppm) δ: 1.33 (t, 6H, J=6.0 Hz); 4.24 (c, 4H, J=9.0 Hz); 7.33 (s, 1H); 7.40 – 7.49 (m, 12H, 140a y 140b); 7.60 (d, 1H, J=6.0 Hz); 7.76 – 7.78 (m, 3H, 140a y 140b); 8.07 (d, 1H, J=3.0 Hz); 8.28 (d, 1H, J=3.0 Hz).

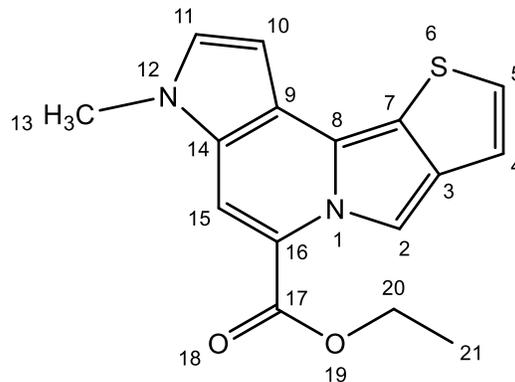
RMN ¹³C 300 MHz (CDCl₃) (ppm) δ: 14.16 (C26); 61.45 (C25); 112.45 (C20); 120.60 (C2); 121.38 (C10); 121.40 (C6); 124.84 (C4); 126.84 (C12); 126.92 (C13, C17); 128.60 [C5 (140b)]; 129.17 (C14, C16); 130.34 (C19); 131.53 (C7); 134.08 (C3); 134.72 [C5 (140a)]; 135.15 (C9); 137.63 (C8); 139.23 (C11); 159.97 (C22).

MS (IE) m/z: 361 (M⁺+1); 149 (100%); 285; 257; 213; 185, 57, 43.

4.5.7 Síntesis del compuesto 3-metil-3H-pirrolo[2,3-g]tieno[3,2-a]indolizina-5-carboxilato de etilo (144a) y 3-metil-3H-pirrolo[2,3-g]tieno[2,3-a]indolizina-5-carboxilato de etilo (144b)



144a



144b

En un matraz de fondo redondo de 100 mL provisto de agitación magnética y atmósfera inerte, se colocaron 0.2 g (0.44 mmol) del compuesto iminofosforano antes obtenido y un equivalente del compuesto heterocíclico di-aldehído 2,3-ditiofen carboxaldehído (0.0617 g, 0.44 mmol) se adicionaron 10 mL de Xileno como disolvente y se dejó la reacción por 24h provista de agitación magnética y atmósfera inerte a temperatura de reflujo. Una vez transcurrido el tiempo de reacción, se purificó por cromatografía en columna, separando el Xileno y obteniéndose un sólido color amarillo con un rendimiento de 53%.

FM= C₁₆H₁₄N₂O₂S

PM= 298.36 g/mol

PF= 112°C

FT-IR ATR λ_{max} (cm⁻¹): 3056, 2980, 2951, 2924, 1733 (C=O) 1182, 719.

RMN ¹H 300MHz (CDCl₃) (ppm) δ: 1.37 (t, 6H, J=6.0 Hz); 3.62 (s, 6H); 4.30 (c, 4H, J=9.0 Hz); 6.43 (d, 1H, J=6.0 Hz); 6.71 (d, 1H, J=6.0 Hz); 6.81 (s, 2H, 141a y 141b); 6.93 (d, 1H, J=6.0 Hz); 7.39 (d, 1H, J=6.0 Hz); 7.45 (s, 2H, 141a y 141b); 7.56 (d, 1H, J=6.0 Hz); 7.71 (d, 1H, J=6.0 Hz); 7.80 (d, 1H, J=6.0 Hz); 7.94 (d, 1H, J=6.0 Hz).
 RMN ¹³C 75 MHz (CDCl₃) (ppm) δ: 14.13 (C21); 36.16 (C13); 61.45 (C20); 111.15 (C15); 118.99 (C10); 120.73 [C4 (141b)]; 123.92 (C14); 124.07 (C9); 125.03 [C6 (141a)]; 128.05 (C16); 128.74 (C3); 128.78 (C7); 129.83 [C5 (141b)]; 130.79 (C7); 134.63 [C5 (141a)]; 139.84 (C8); 159.97 (C17).

MS (IE) m/z: 299 (M⁺+1); 225 (100%); 278; 199; 183; 152, 77, 51.

CAPÍTULO 5
CONCLUSIONES

5. CONCLUSIONES

Se obtuvieron siete nuevos derivados de indolizinas funcionalizados con anillos heteroarílicos de pirrol, tiofeno y furano, en buenos rendimientos en todos los pasos de la ruta sintética a seguir, desde la formación del compuesto azidoacetato de etilo.

Se comprobó la formación del par de isómeros de los derivados de indolizinas a partir del uso de las técnicas espectroscópicas de IR y RMN ^1H y ^{13}C RMN, así como espectrometría de masas. De esta manera se observó un nuevo tipo de reactividad para los derivados iminofosforanos con dialdehídos heteroarílicos que no están informados.

A partir de la observación de la formación de los núcleos de indolizinas, se propusieron los mecanismos de reacción para la formación de los diferentes isómeros, tomando como base la información de la literatura acerca de la reactividad de los iluros de fósforo o iminofosforanos intermediarios.

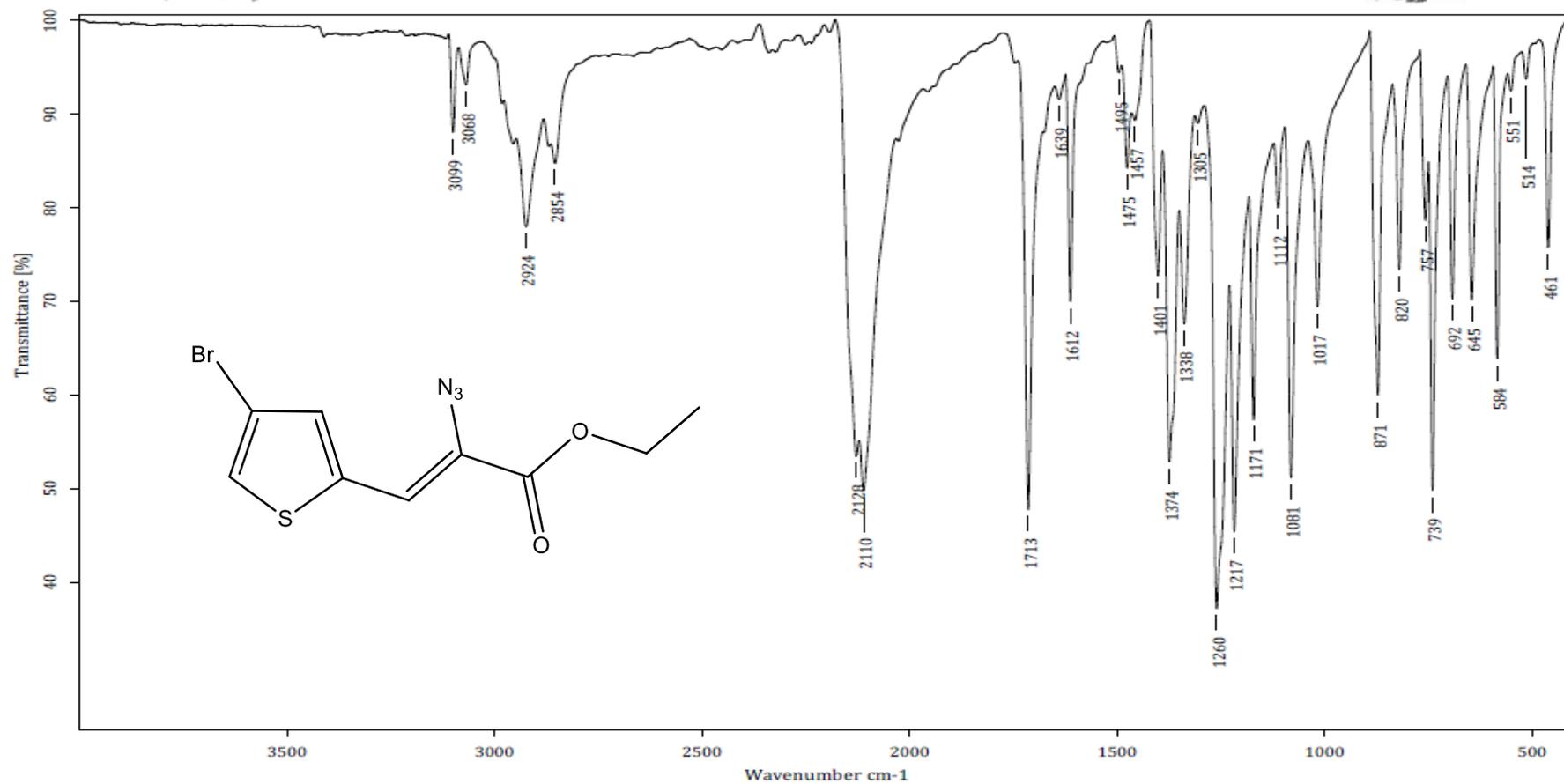
Al llevar a cabo la elucidación de los compuestos finales se corroboró mediante los espectros, sobre todo en los de RMN de ^1H y ^{13}C , que el producto obtenido fue una mezcla de isómeros estructurales de los diferentes derivados de indolizinas, observándose esto por las integrales de las señales, así como las constantes de acoplamiento y los desplazamientos químicos de los mismos, lo cual nos llevó a la propuesta de, no solamente uno, sino dos mecanismos probables de reacción, debido a que en la reacción la molécula de 2,3-tiofen-dicarboxaldehído utilizada presenta una reactividad similar en ambos grupos carbonilo (como su nombre lo indica ambos aldehídos), es por esto que el ataque por parte del grupo imino en la molécula derivada de iminofosforano puede llevar un ataque sobre ambos aldehídos.

Una vez que se lleva a cabo un segundo ataque sobre el aldehído restante y la formación de un ion de iminio en la molécula se lleva a cabo una reacción de SE_{AR} intramolecular para generar un nuevo heterociclo, cuya posterior eliminación de agua en la reacción como paso final, genera los compuestos de indolizinas deseados.

CAPÍTULO 6
ANEXOS

6. ANEXOS

Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM
Laboratorio de Infrarrojo



C:\OPUS_7.0.122\USUARIOS\Dr. Corona\Julio C. González\1739_LTC.0

jcaabr-1

Sólido

24-10-2017

Equipo de Infrarrojo marca Bruker, modelo Tensor 27 con accesorio Platinum ATR

Realizó: M. en C. Lizbeth Triana Cruz

Anexo 1 Espectro de IR del compuesto (Z)-etil-2-azido-3-(4-bromotiofen-2-il) acrilato



Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

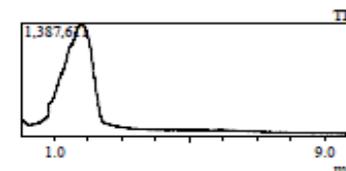


Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus

Información del Análisis

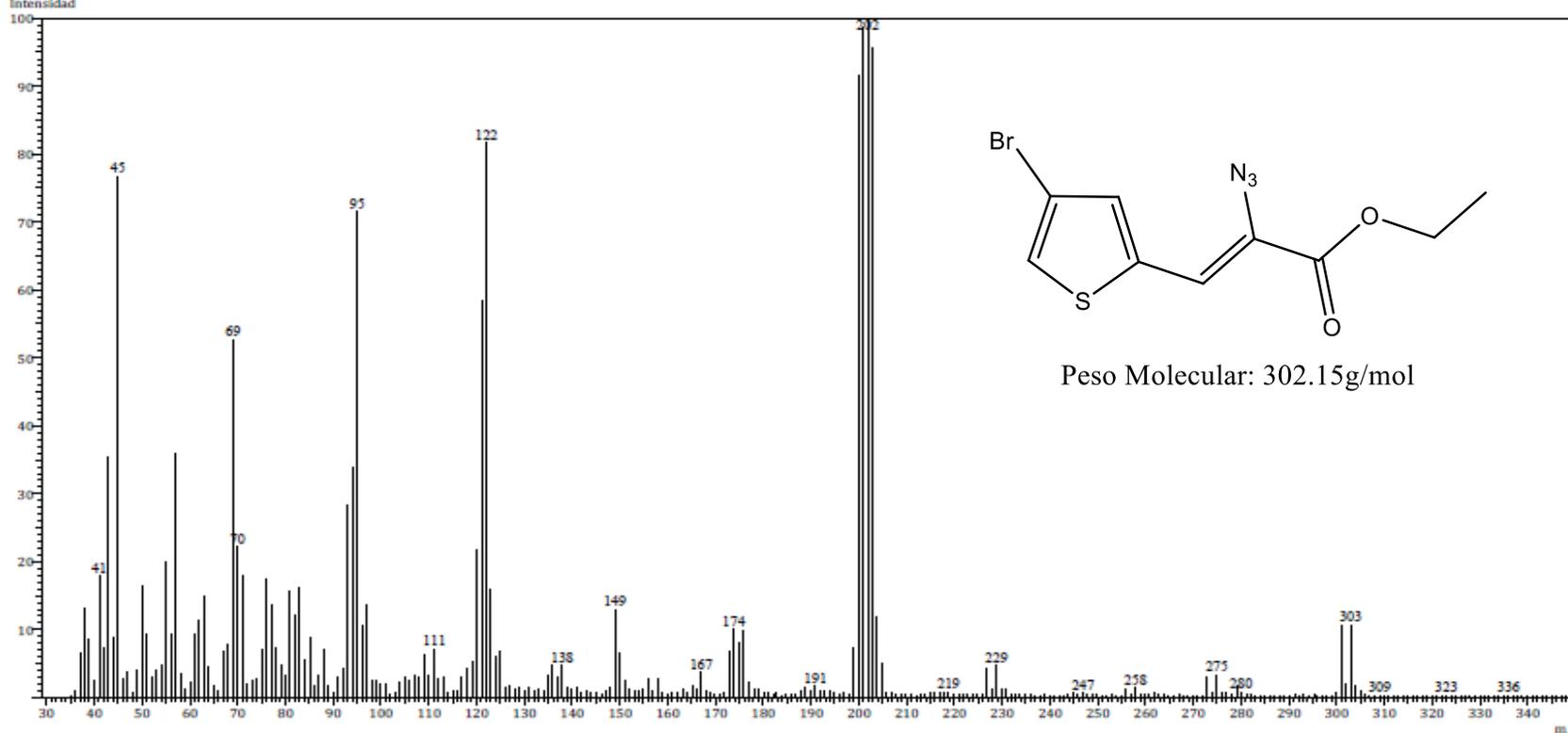
Fecha: 10/23/2017 4:08:54 PM
Número de registro: 2798
Nombre de la muestra: jcaabr-1
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C9H8O2N3SBr, PM. 269 g/mol, P.F.46°C
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI

Investigador: Dr. David Corona
Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Dr. David Corona\Julio C. González\2798_LTC.qgd
Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI_EI_250°C.qgm
Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune1\23102017-Logt
Analizado por: M. en C. Lizbeth Triana Cruz



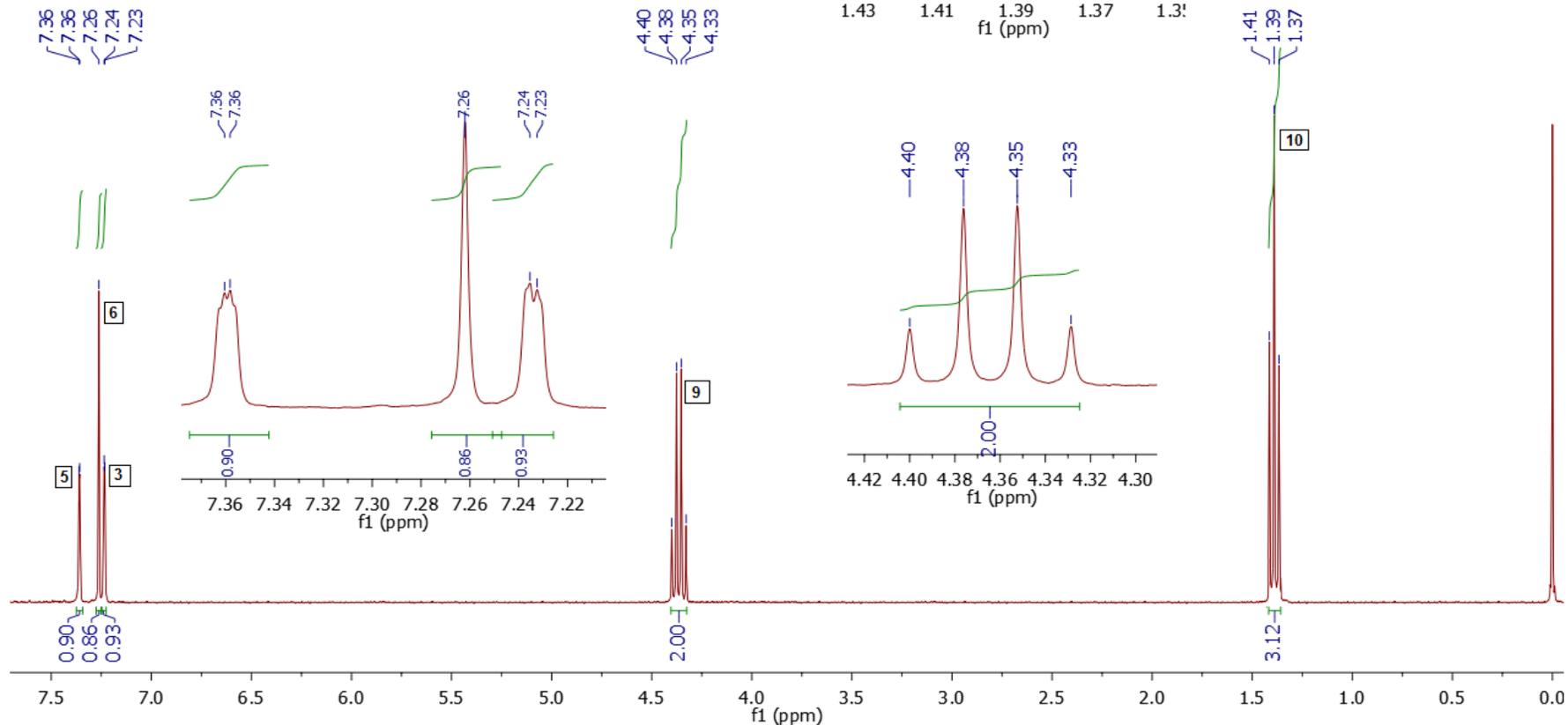
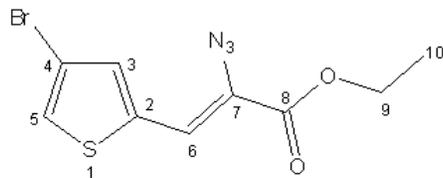
Espectro

Line#:1 RTime:1.810(Scan#:353)



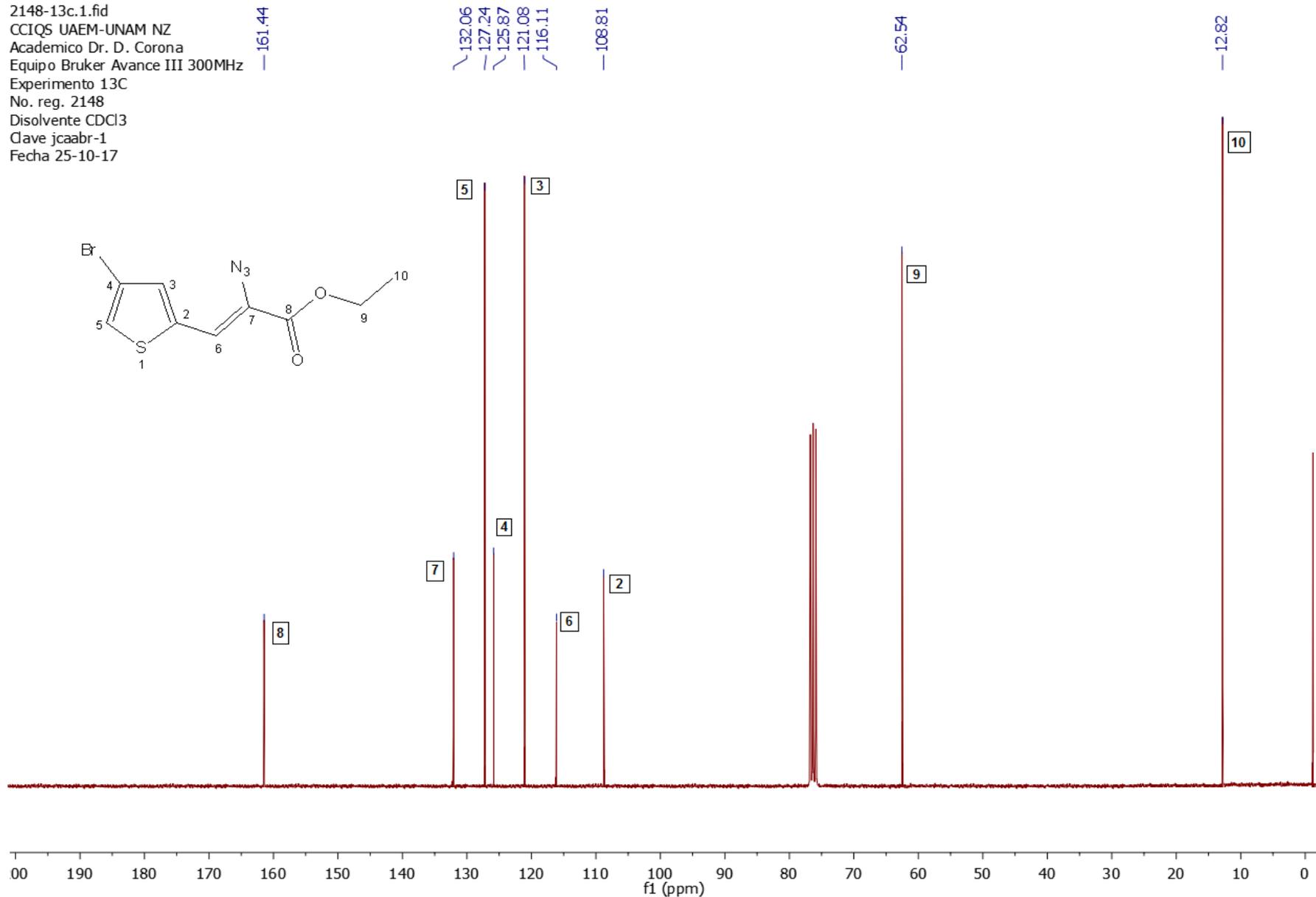
Anexo 2 Espectro de MS del compuesto (Z)-etil-2-azido-3-(4-bromotiofen-2-il) acrilato

2148-1h.1.fid
 CCIQS UAEM-UNAM NZ
 Academico Dr. D. Corona
 Equipo Bruker Avance III 300MHz
 Experimento 1H
 No. reg. 2148
 Disolvente CDCl3
 Clave jcaabr-1
 Fecha 16-10-17

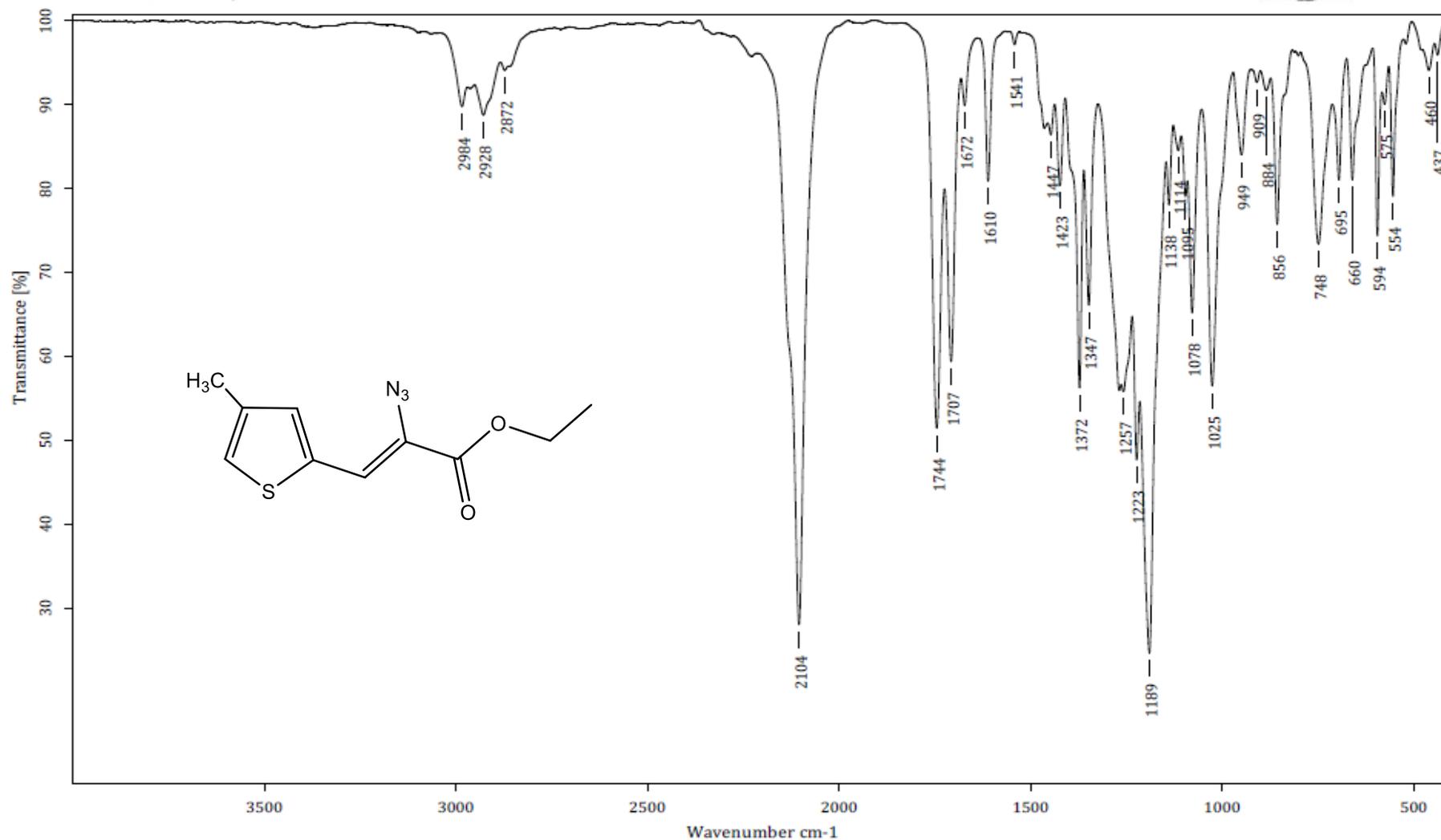


Anexo 3 Espectro de RMN ¹H del compuesto (Z)-etil-2-azido-3-(4-bromotiofen-2-il) acrilato

2148-13c.1.fid
CCIQS UAEM-UNAM NZ
Academico Dr. D. Corona
Equipo Bruker Avance III 300MHz
Experimento 13C
No. reg. 2148
Disolvente CDCl3
Clave jcaabr-1
Fecha 25-10-17



Anexo 4 Espectro de RMN ¹³C del compuesto (Z)-etil-2-azido-3-(4-bromotiofen-2-il) acrilato



C:\OPUS_7.0.122\USUARIOS\Dr. Corona\Julio C. González\1785_LTC.0

jcaame

Líquido

09-11-2017

Equipo de Infrarrojo marca Bruker, modelo Tensor 27 con accesorio Platinum ATR

Realizó: M. en C. Lizbeth Triana Cruz

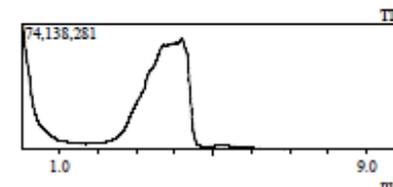
Anexo 5 Espectro de IR del compuesto (Z)-etil-2-azido-3-(4-metiltiofen-2-il) acrilato



Información del Análisis

Fecha: 11/10/2017 12:58:07 PM
Número de registro: 2829
Nombre de la muestra: jcaaMe
Tipo de muestra: Líquido
Descripción de la muestra: C10H11O2N3S, PM. 237 g/mol
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI

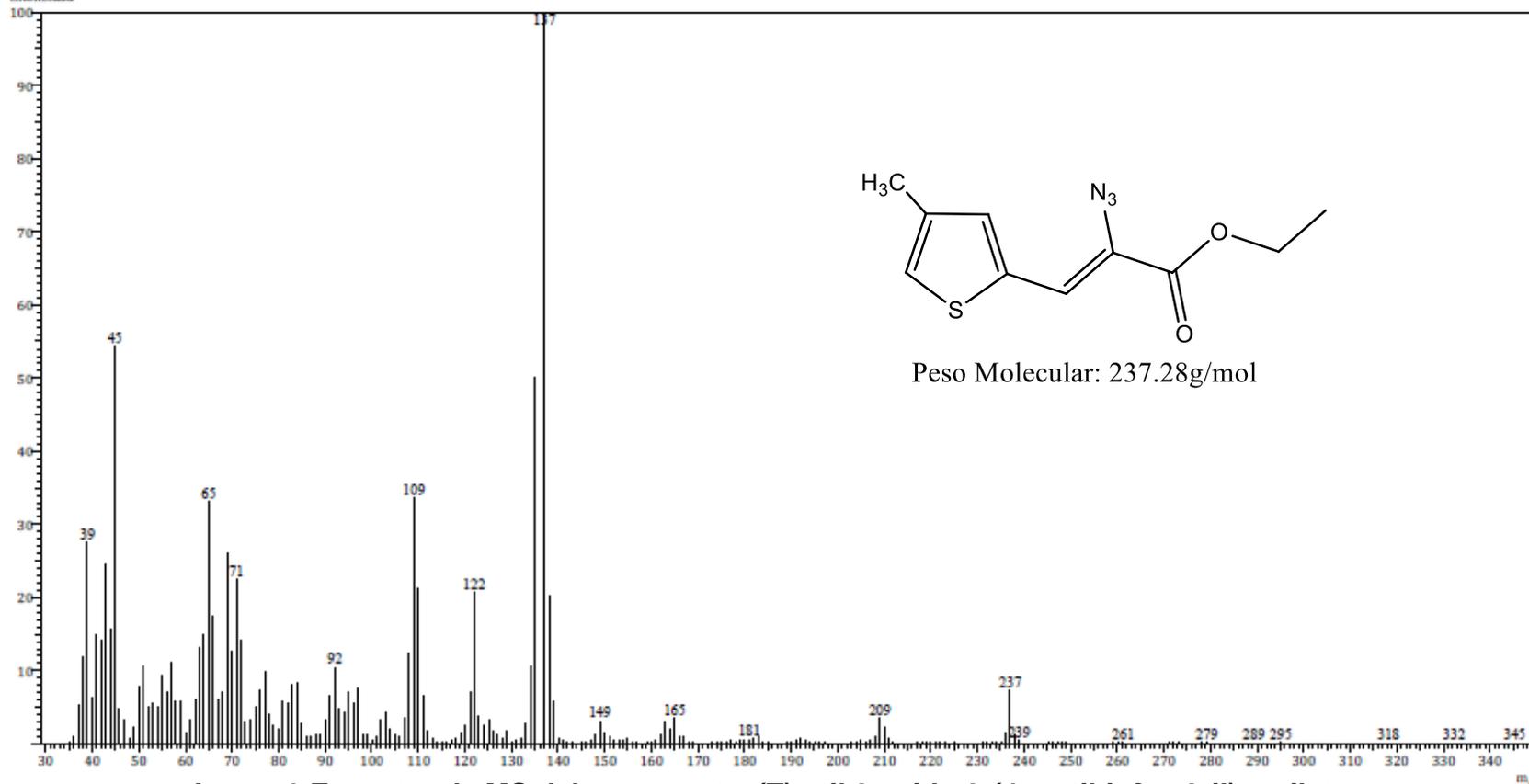
Investigador: Dr. David Corona
Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Dr. David Corona\Julio C. González\2829_LTC.qgd
Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI_EI_250°C.qgm
Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune1\10112017-1.qgt
Analizado por: M. en C. Lizbeth Triana Cruz



Espectro

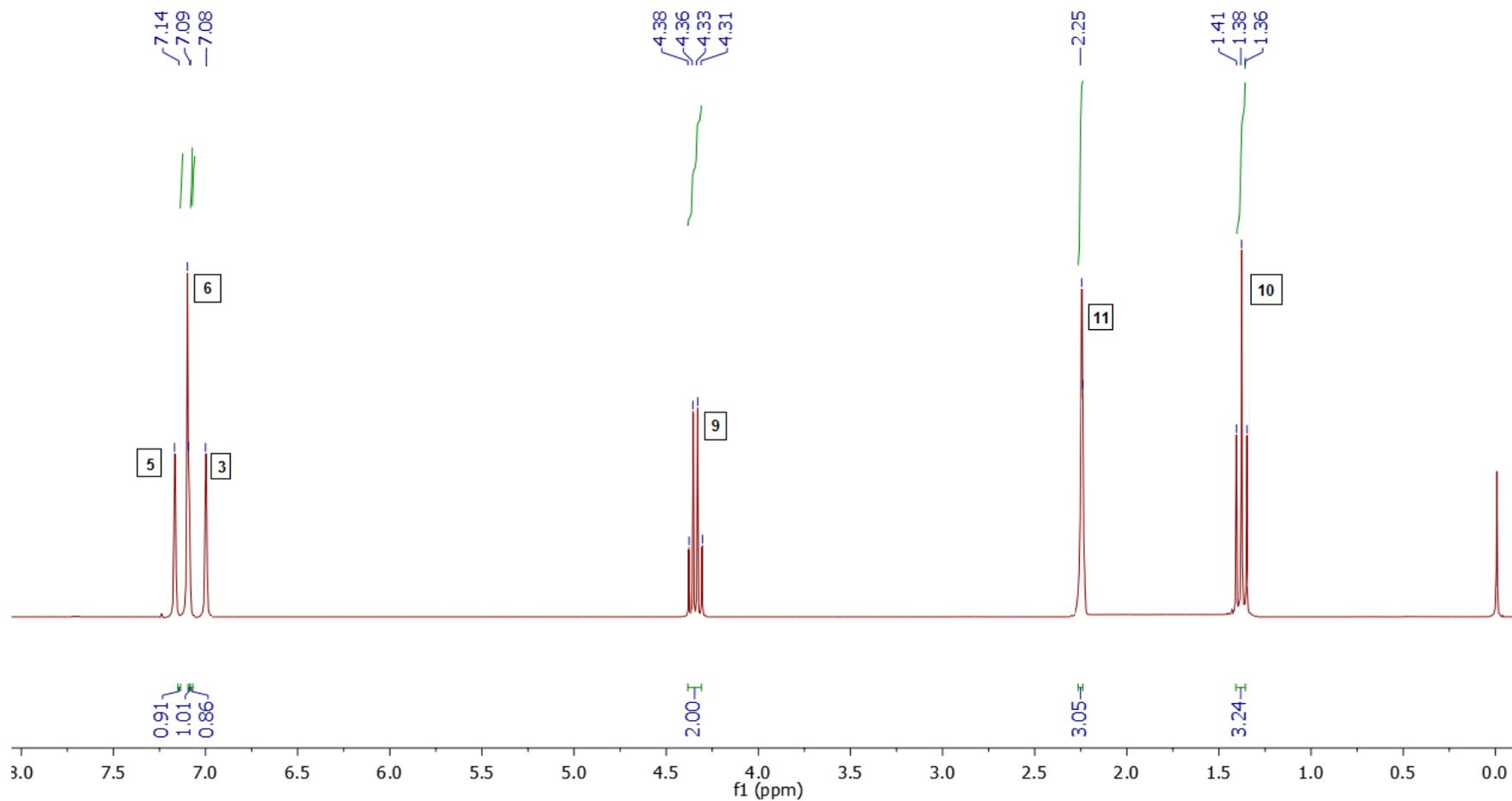
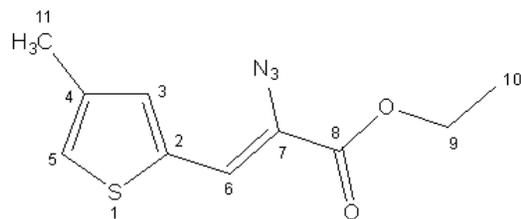
Line#:1 RTime:4.185(Scan#:828)

Intensidad



Anexo 6 Espectro de MS del compuesto (Z)-etil-2-azido-3-(4-metiltiofen-2-il) acrilato

2369-1h.1.fid
CCIQS UAEM-UNAM NZ
Academico Dr. D. Corona
Equipo Bruker Avance III 300MHz
Experimento 1H
No. reg. 2369
Disolvente CDCl3
Clave jcaame
Fecha 09-11-17



Anexo 7 Espectro de RMN ¹H del compuesto (Z)-etil-2-azido-3-(4-metiltiofen-2-il) acrilato

2369-13c.1.fid
CCIQS UAEM-UNAM NZ
Academico Dr. D. Corona
Equipo Bruker Avance III 300MHz
Experimento 13C
No. reg. 2369
Disolvente CDCl3
Clave jcaame
Fecha 22-11-17

—168.16

—137.60

—133.92

—126.20

—124.54

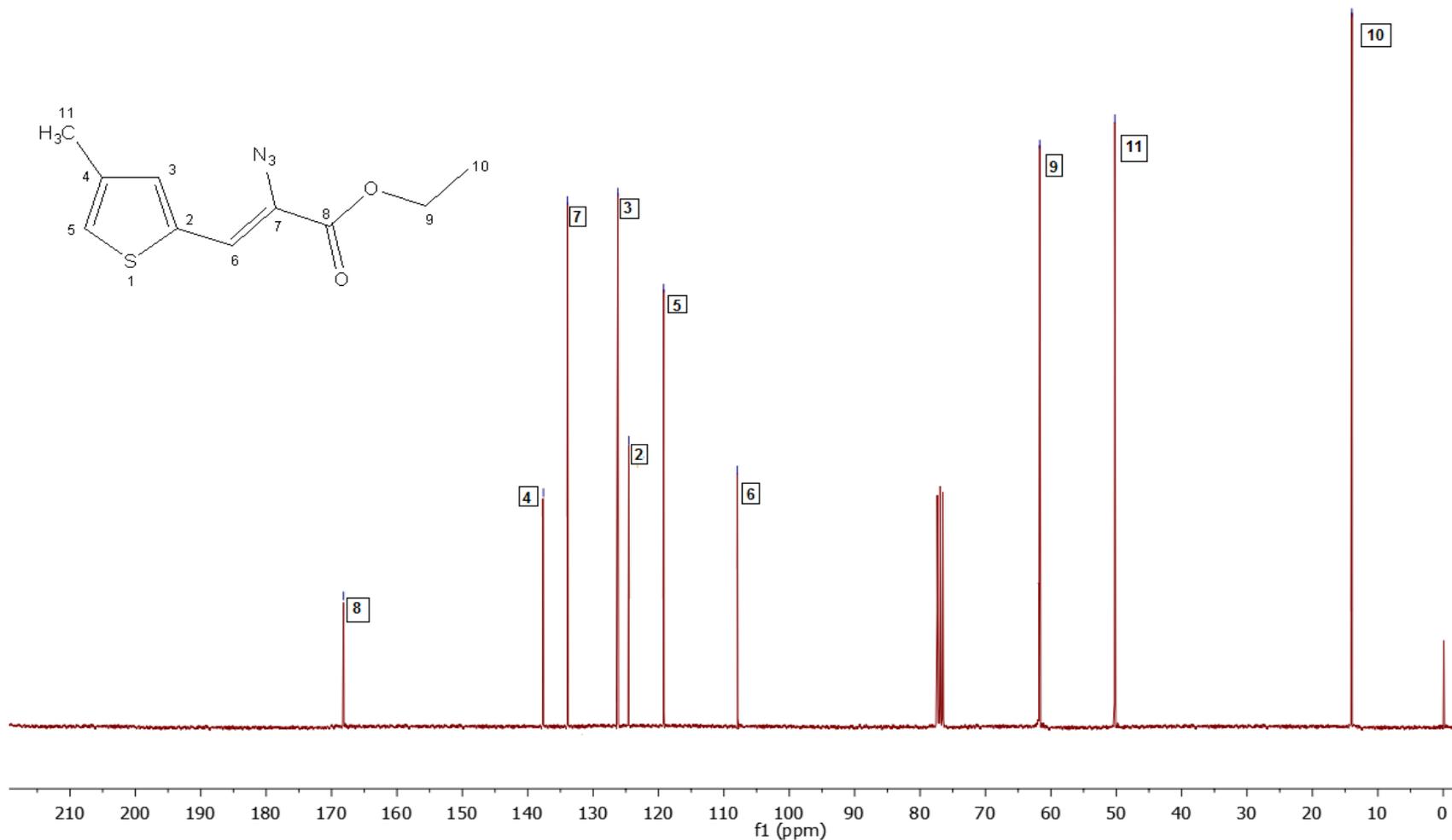
—119.21

—107.95

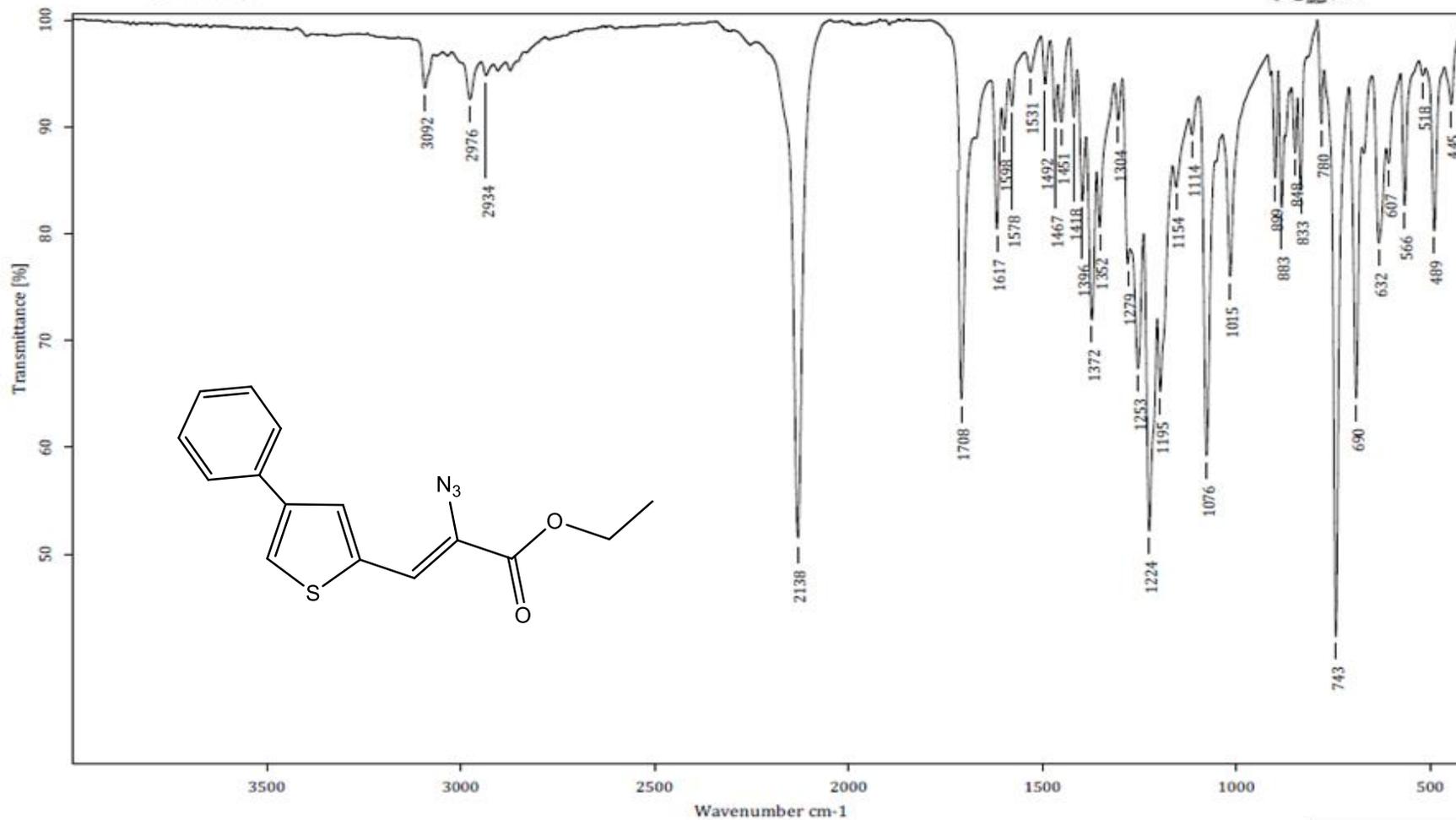
—61.71

—50.22

—13.97



Anexo 8 Espectro de RMN ¹³C del compuesto (Z)-etil-2-azido-3-(4-metilthiofen-2-il) acrilato



C:\OPUS_7.0.122\USUARIOS\Dr. Corona\Julio C. González\1741_LTC.0 jcaaph Sólido

24-10-2017

Equipo de Infrarrojo marca Bruker, modelo Tensor 27 con accesorio Platinum ATR

Realizó: M. en C. Lizbeth Triana Cruz

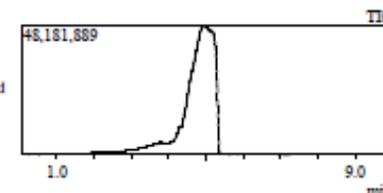
Anexo 9 Espectro de IR del compuesto (Z)-etil-2-azido-3-(4-feniltiofen-2-il) acrilato



Información del Análisis

Fecha: 10/24/2017 2:04:47 PM
Número de registro: 2800
Nombre de la muestra: jcaaph
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C15H13O2N3S, PM. 299 g/mol, P.F.78°C
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI

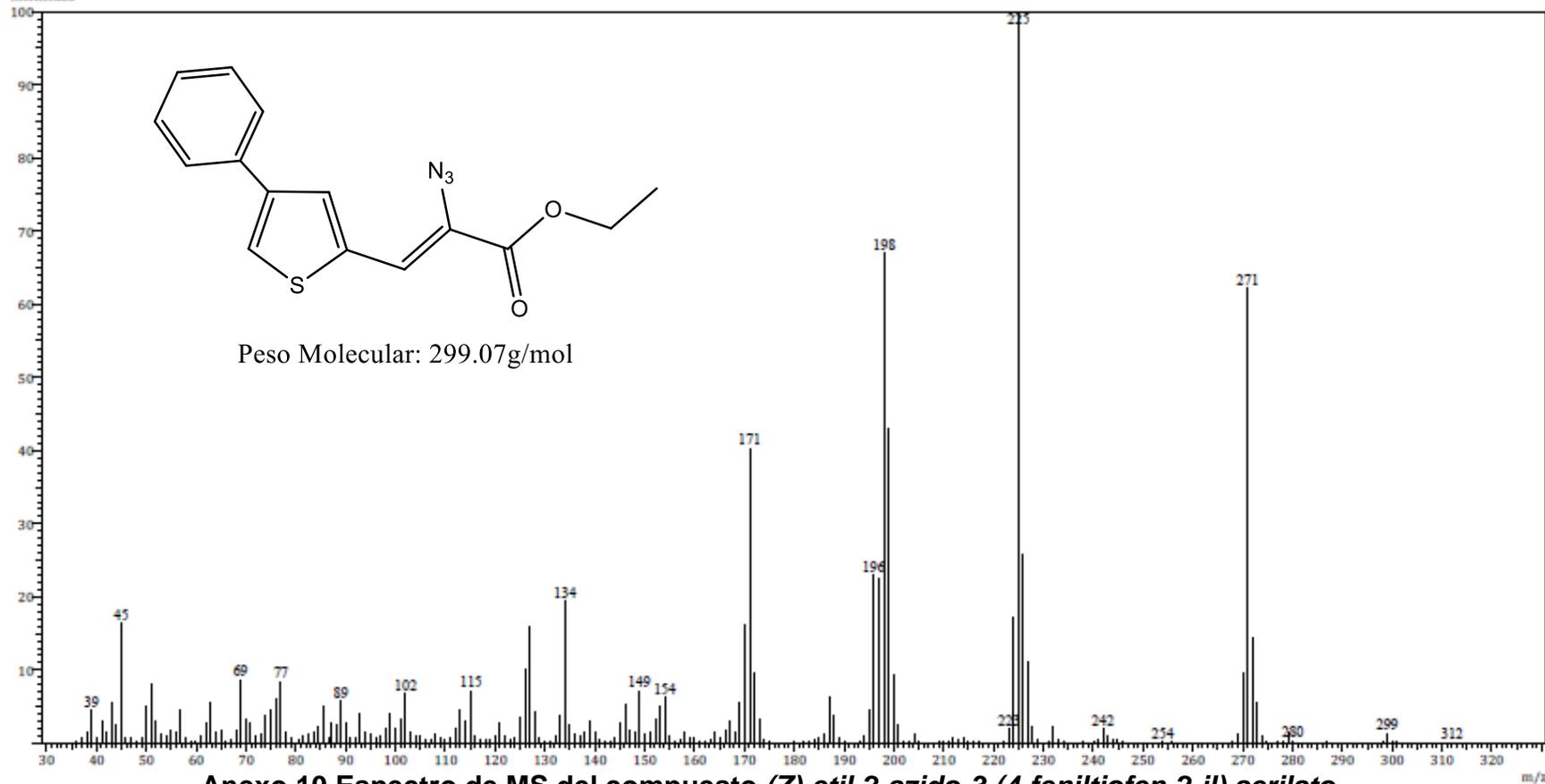
Investigador: Dr. David Corona Becerril
Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Dr. David Corona\Julio C. González\2800_LTC.qgd
Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI_EI_250°C.qgm
Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune1\24102017-L.qgt
Analizado por: M. en C. Lizbeth Triana Cruz



Espectro

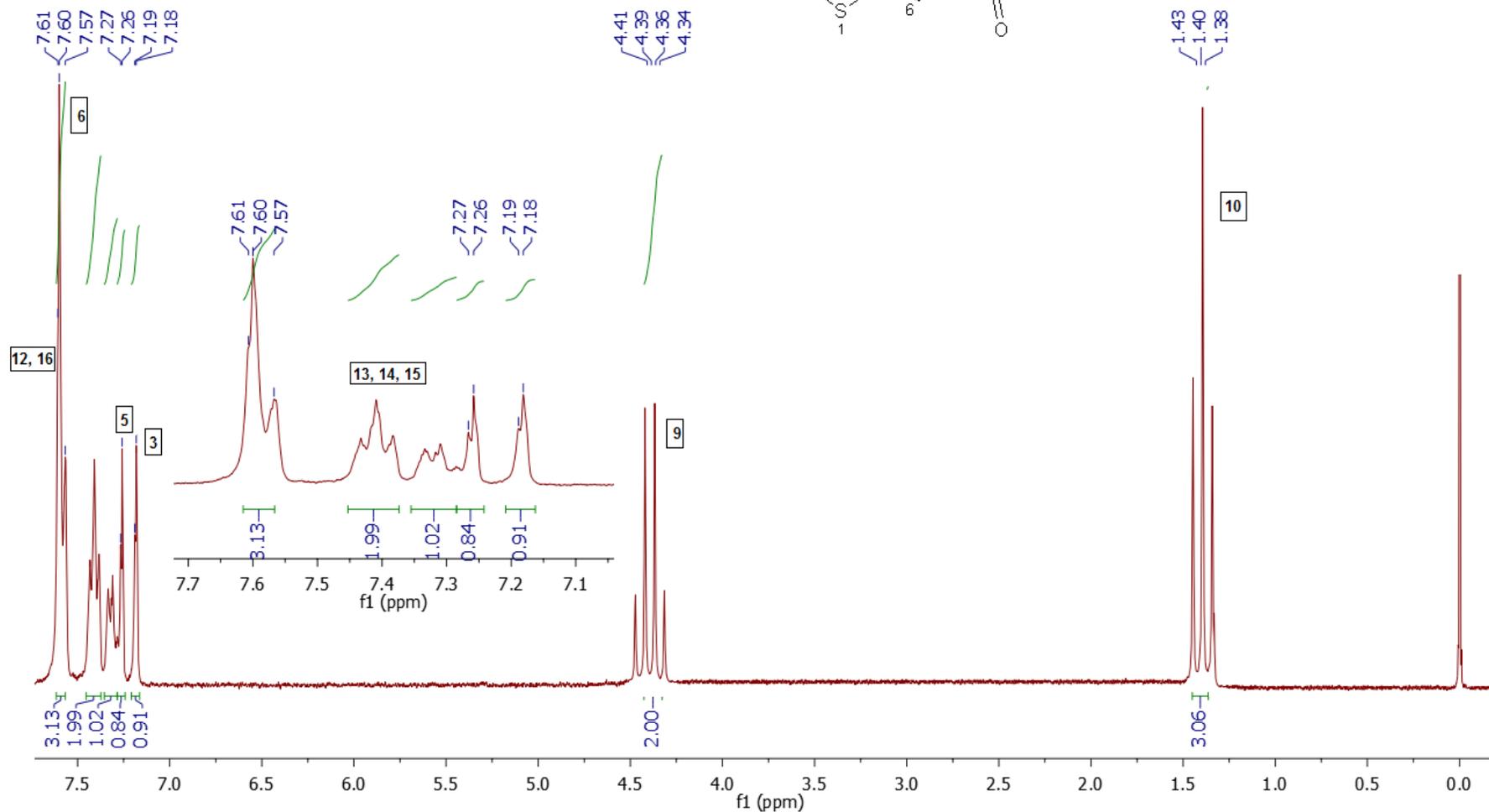
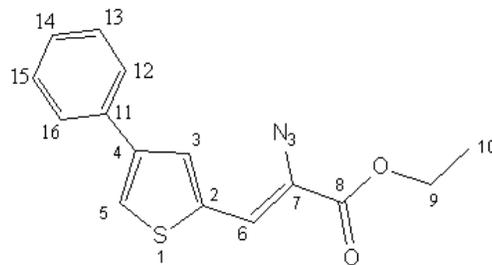
Line#:1 RTime:4.935(Scan#:978)

Intensidad



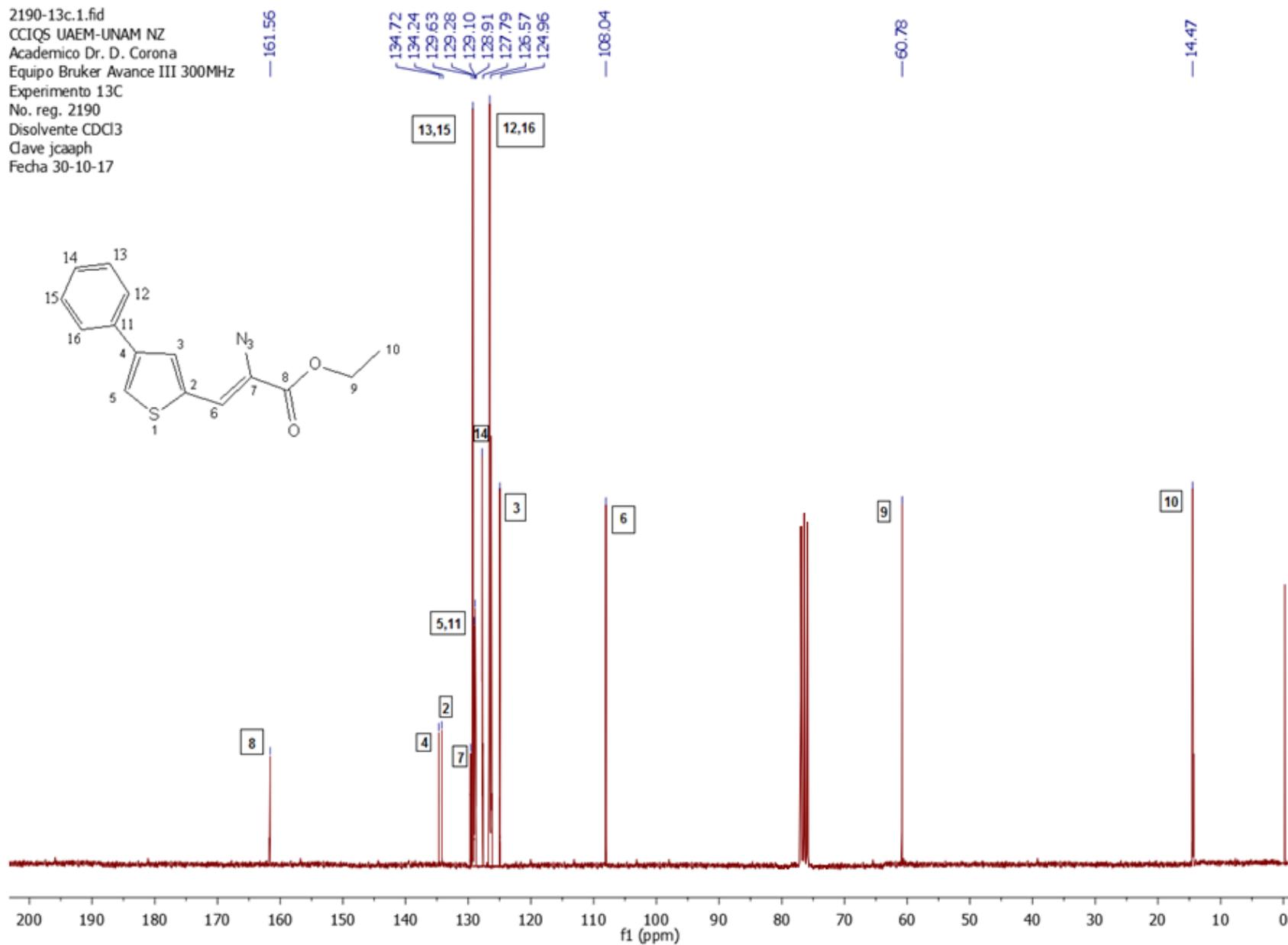
Anexo 10 Espectro de MS del compuesto (Z)-etil-2-azido-3-(4-feniltiofen-2-il) acrilato

2190-1h.1.fid
CCIQS UAEM-UNAM NZ
Academico Dr. D. Corona
Equipo Bruker Avance III 300MHz
Experimento 1H
No. reg. 2190
Disolvente CDCl3
Clave jcaaph
Fecha 19-10-17

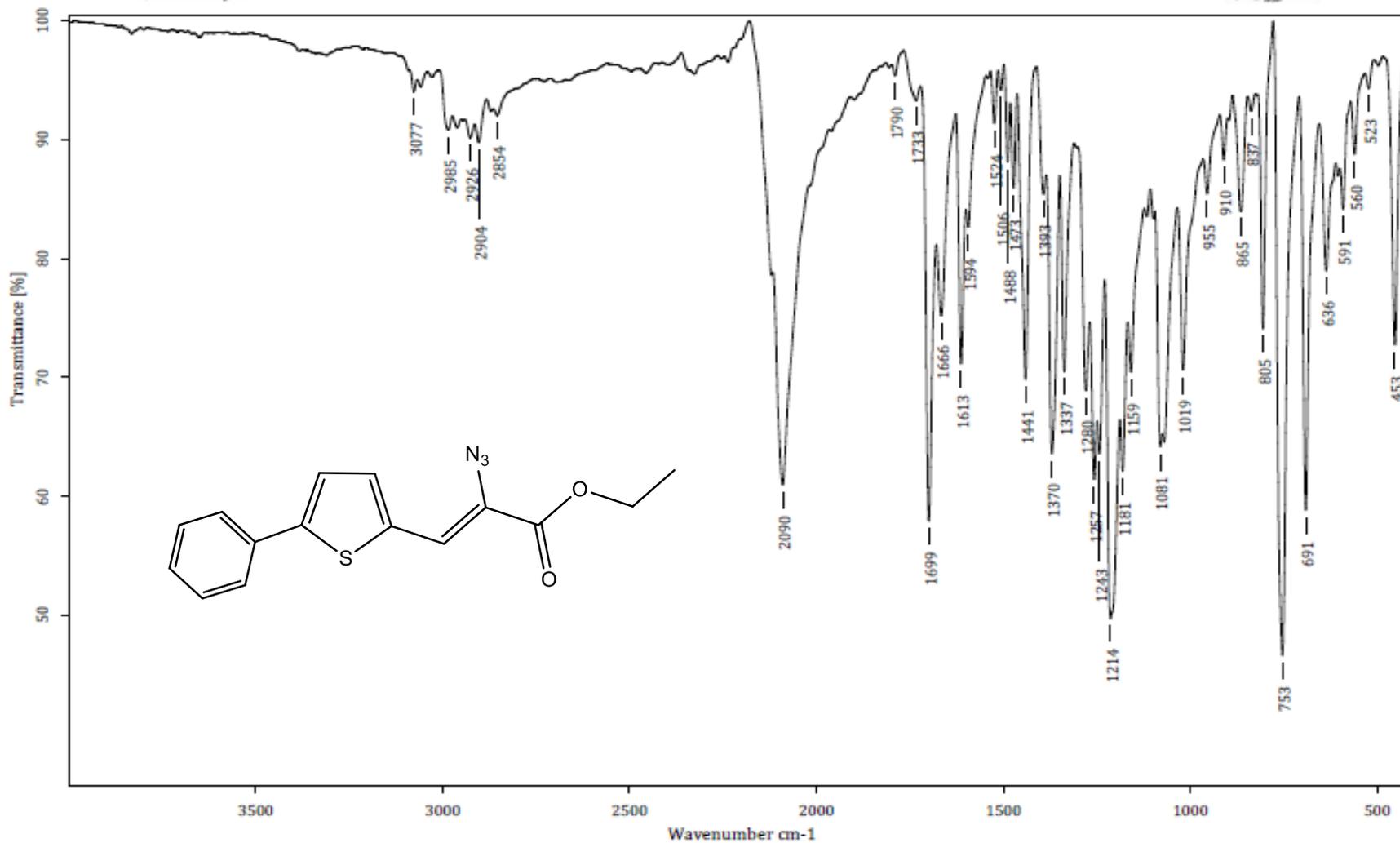


Anexo 11 Espectro de RMN ¹H del compuesto (Z)-etil-2-azido-3-(4-feniltiofen-2-il) acrilato

2190-13c.1.fid
CCIQS UAEM-UNAM NZ
Academico Dr. D. Corona
Equipo Bruker Avance III 300MHz
Experimento 13C
No. reg. 2190
Disolvente CDCl3
Clave jcaaph
Fecha 30-10-17



Anexo 12 Espectro de RMN ¹³C del compuesto (Z)-etil-2-azido-3-(4-feniltiofen-2-il) acrilato



C:\OPUS_7.0.122\USUARIOS\Dr. Corona\Julo C. González\1873_LTC.0

jcaaTph-5

Sólido

19-02-2018

Equipo de Infrarrojo marca Bruker, modelo Tensor 27 con accesorio Platinum ATR

Realizó: M. en C. Lizbeth Triana Cruz

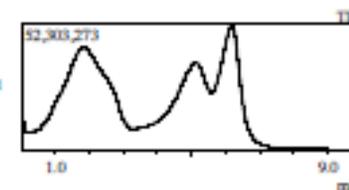
Anexo 13 Espectro de IR del compuesto (Z)-etil-2-azido-3-(5-feniltiofen-2-il) acrilato



Información del Análisis

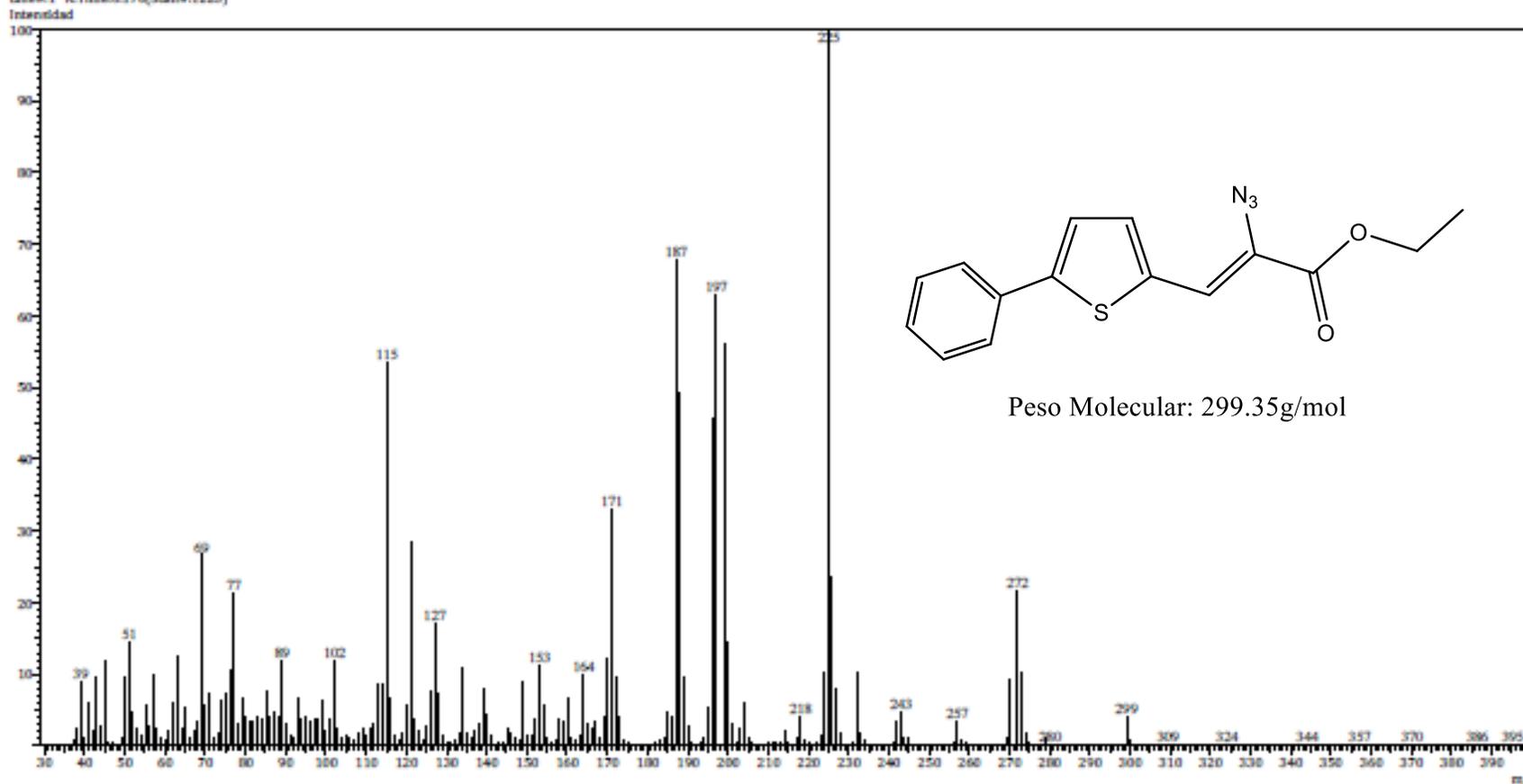
Fecha: 3/8/2018 11:41:08 AM
Número de registro: 2929_LTC
Nombre de la muestra: jcasTpb-5
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C15H13O2N3, PM 299 g/mol, P.F.68-70°C
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI

Investigador: Dr. David Corona
Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Dr. David Corona\Julio C. González\2929_LTC.qgd
Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI_EI_250°C.qgm
Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune1\00032018-L.qgt
Analizado por: M. en C. Lizbeth Triana Cruz



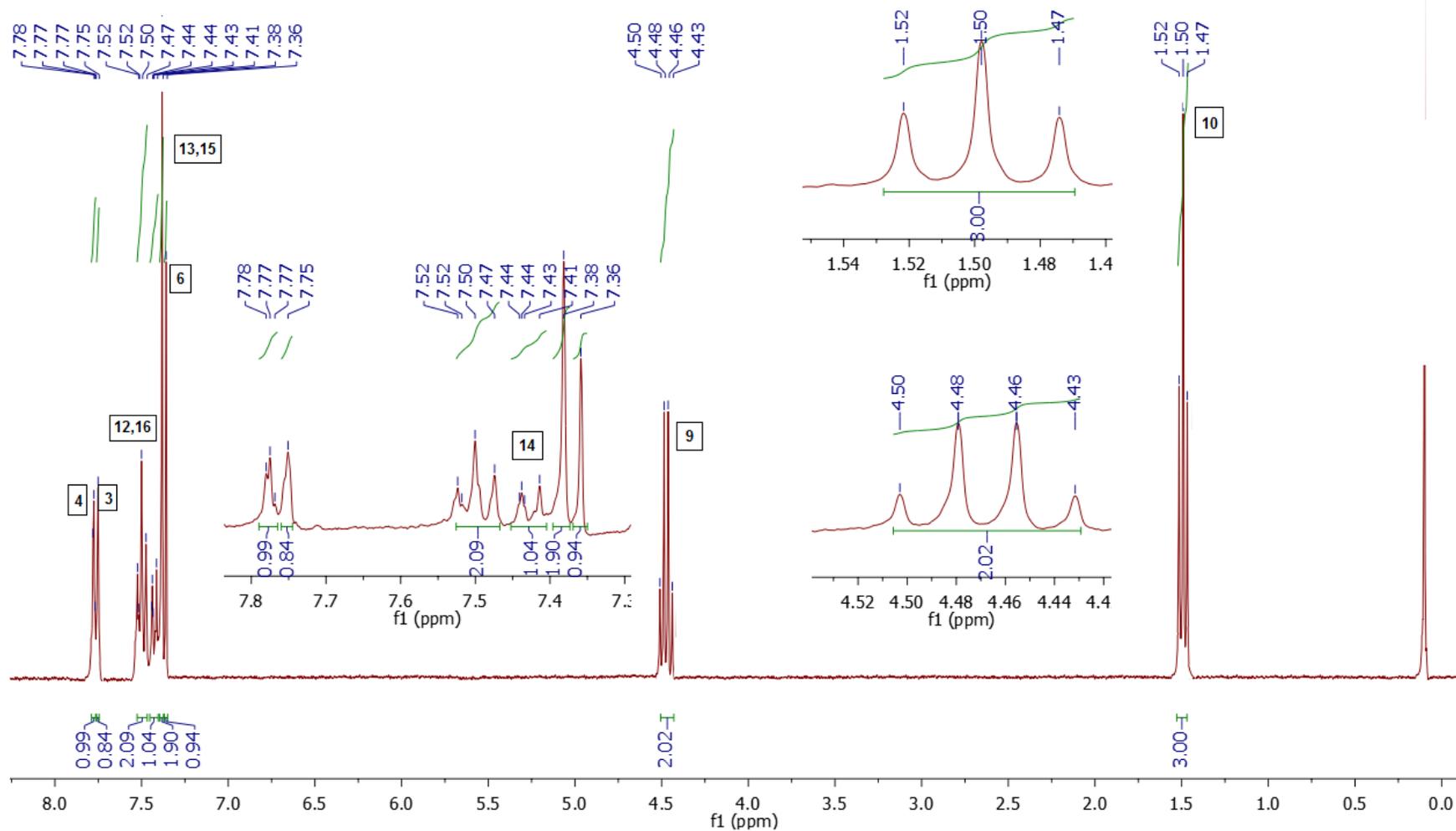
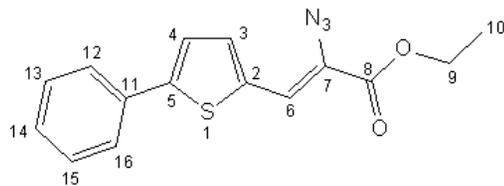
Espectro

Line#1 R.Time:6.170[Scan#:1225]



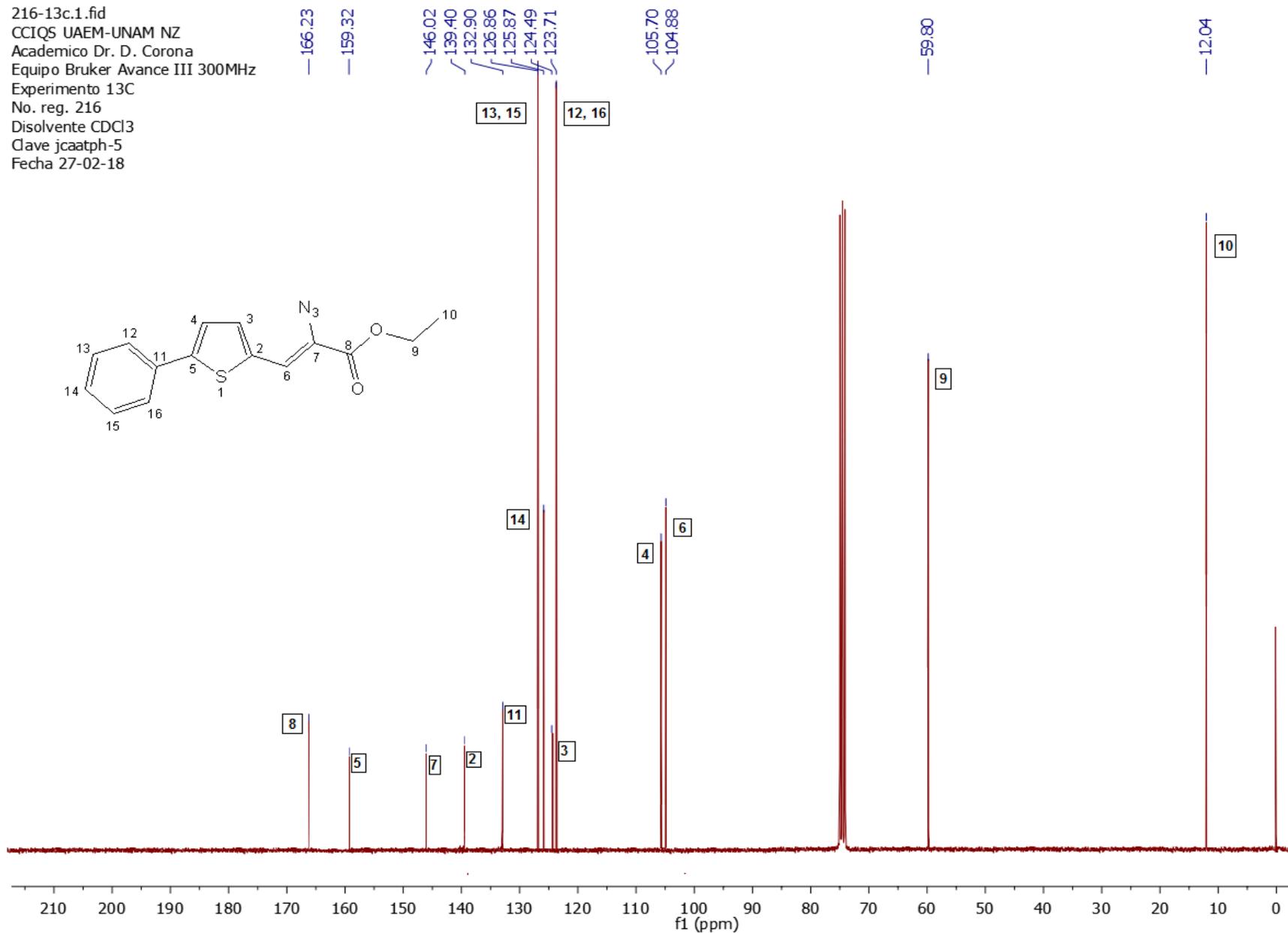
Anexo 14 Espectro de MS del compuesto (Z)-etil-2-azido-3-(5-feniltiofen-2-il) acrilato

216-1h.1.fid
 CCIQS UAEM-UNAM NZ
 Academico Dr. D. Corona
 Equipo Bruker Avance III 300MHz
 Experimento 1H
 No. reg. 216
 Disolvente CDCl3
 Clave jcaatph5
 Fecha 15-02-18

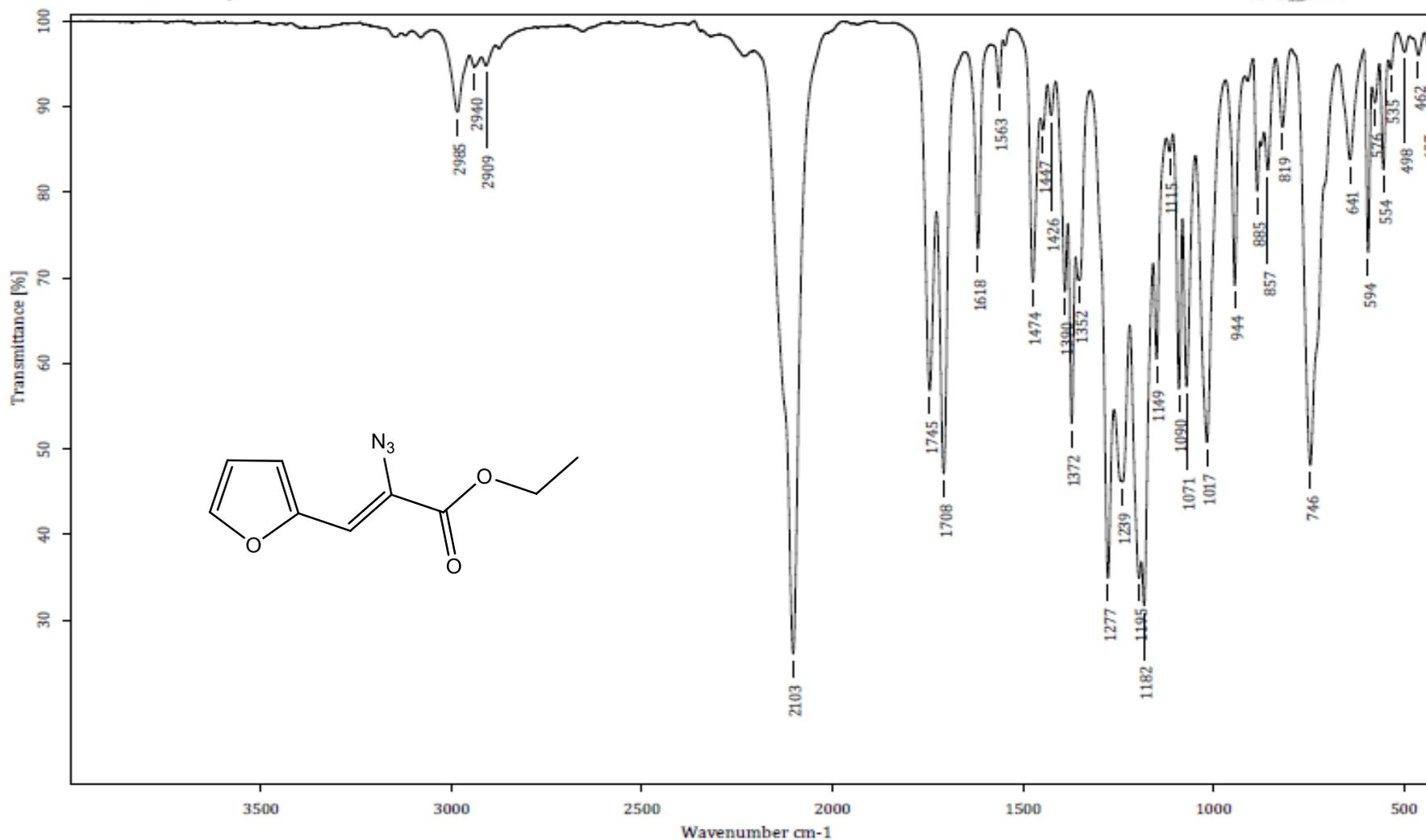


Anexo 15 Espectro de RMN ¹H del compuesto (Z)-etil-2-azido-3-(5-feniltiofen-2-il) acrilato

216-13c.1.fid
CCIQS UAEM-UNAM NZ
Academico Dr. D. Corona
Equipo Bruker Avance III 300MHz
Experimento 13C
No. reg. 216
Disolvente CDCl3
Clave jcaatph-5
Fecha 27-02-18



Anexo 16 Espectro de RMN ¹³C del compuesto (Z)-etil-2-azido-3-(5-feniltiofen-2-il) acrilato



C:\OPUS_7.0.122\USUARIOS\Dr. Corona\Julio C. González\1872_LTC.0

jcaapfurano

Líquido

19-02-2018

Equipo de Infrarrojo marca Bruker, modelo Tensor 27 con accesorio Platinum ATR

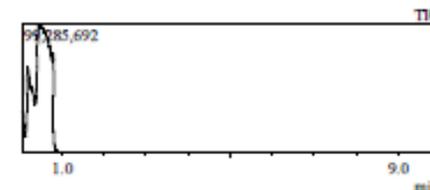
Realizó: M. en C. Lizbeth Triana Cruz

Anexo 17 Espectro de IR del compuesto (Z)-etil-2-azido-3-(furan-2-il) acrilato



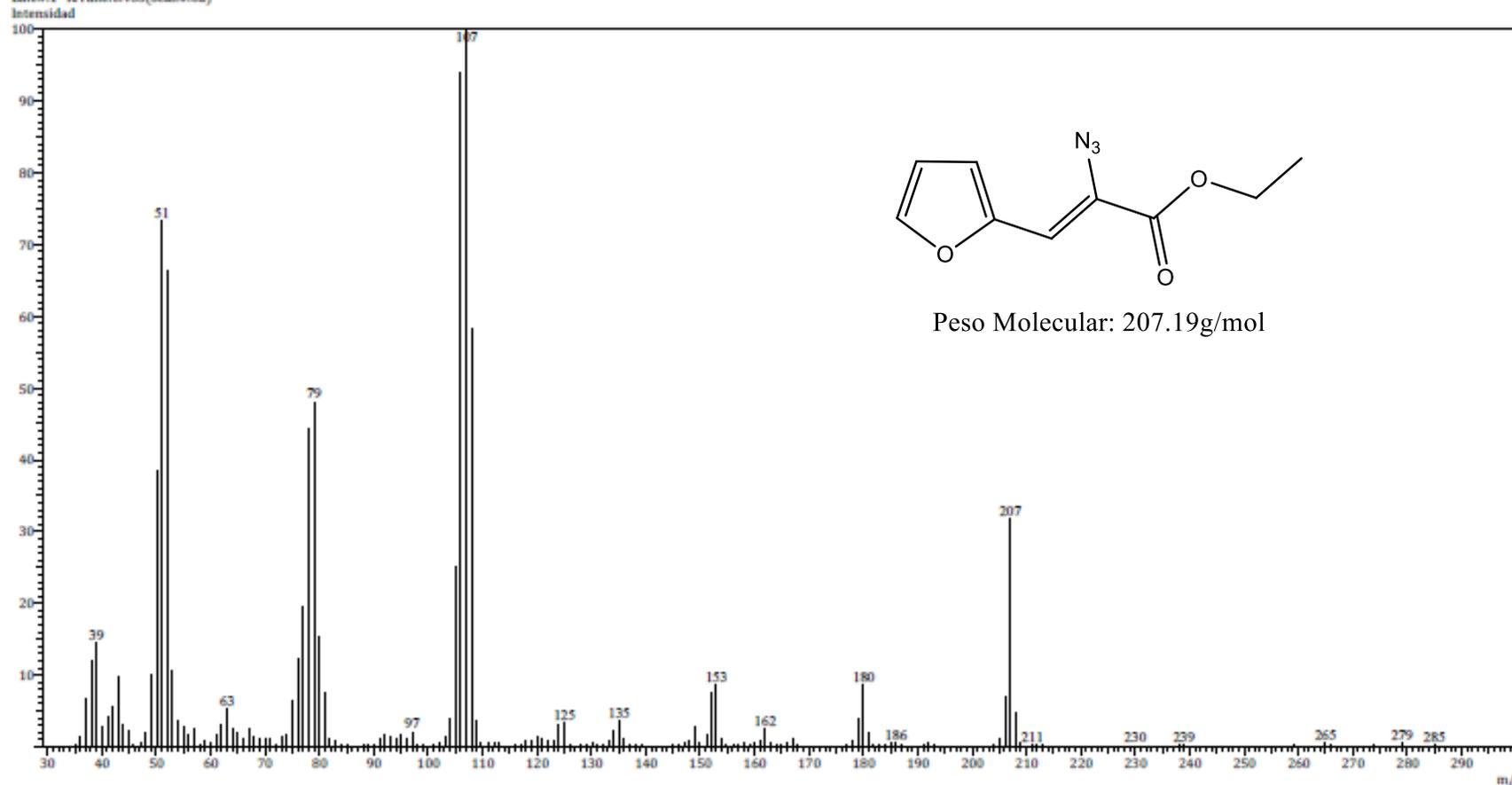
Fecha: 2/23/2018 12:24:16 PM
Número de registro: 2925_LTC
Nombre de la muestra: jcaafurano
Tipo de muestra: Líquido
Descripción de la muestra: C9H9O3N3, PM 207 g/mol
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI

Investigador: Dr. David Corona
Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Dr. David Corona\Julio C. González\2925_LTC.qgd
Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI_EI_250°C.qgm
Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune1\23022018-L.qgt
Analizado por: M. en C. Lizbeth Triana Cruz



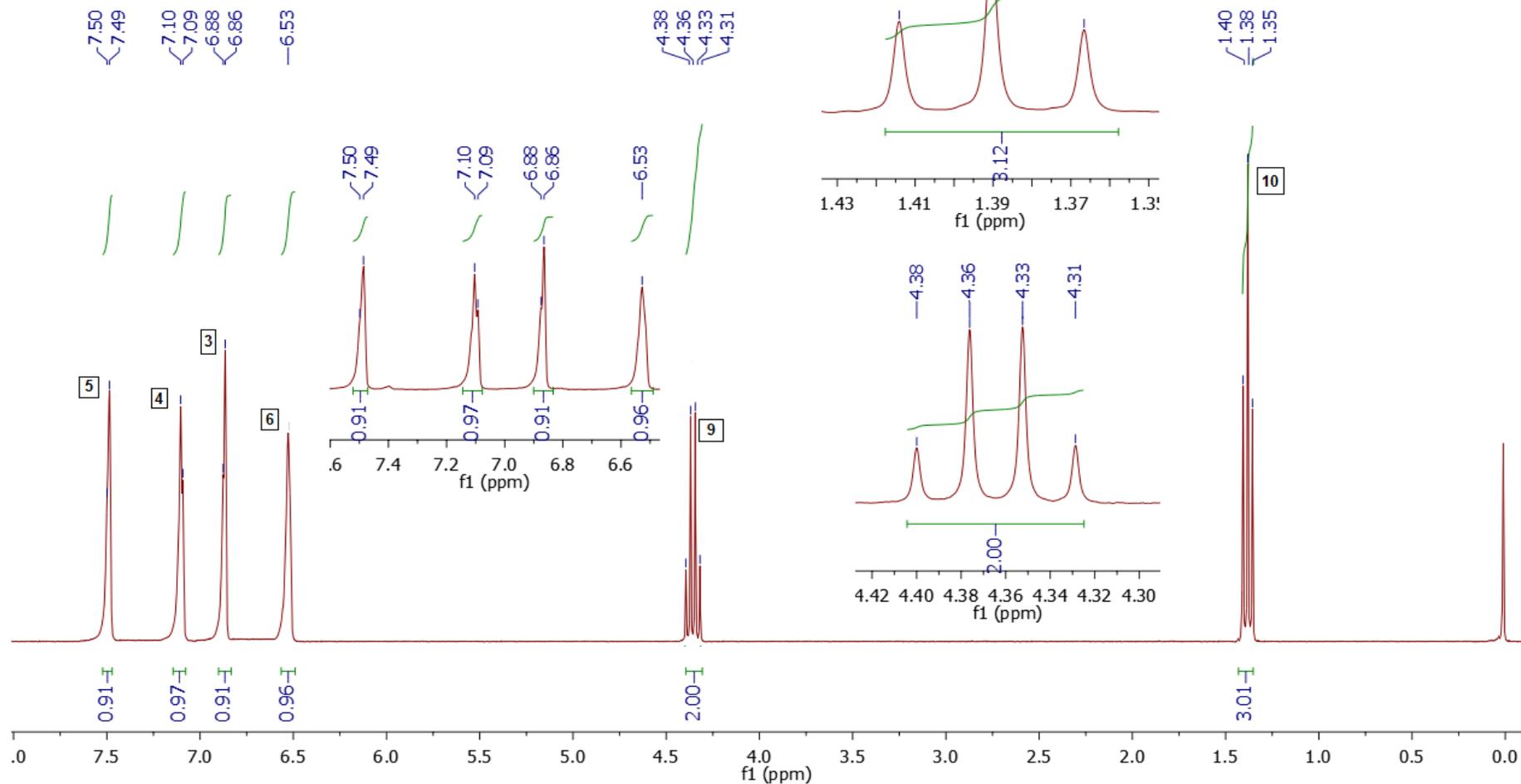
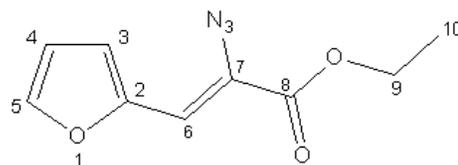
Espectro

Line#-1 RTime:0.455(Scan#:82)



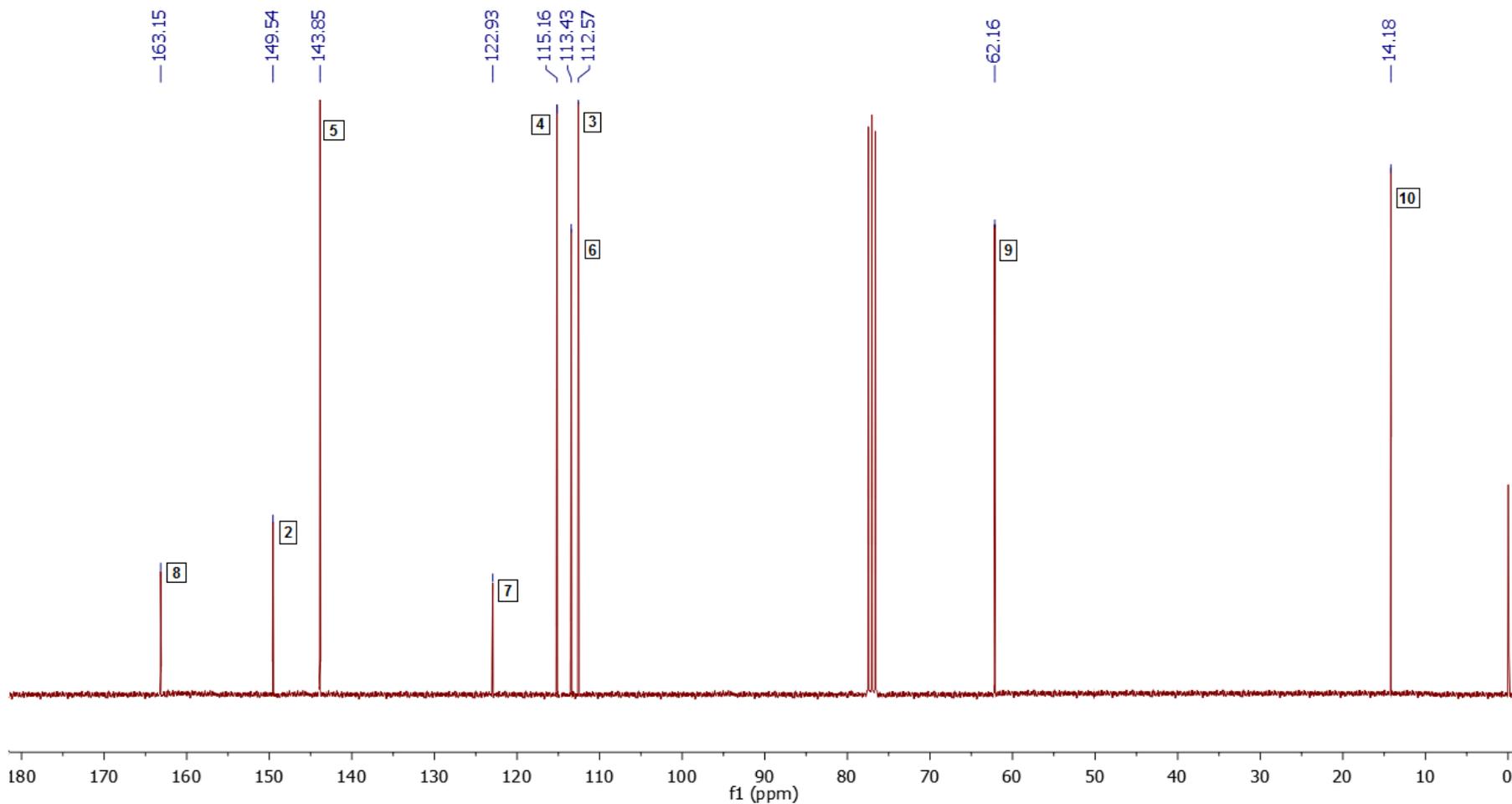
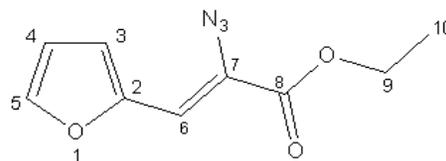
Anexo 18 Espectro de MS del compuesto (Z)-etil-2-azido-3-(furan-2-il) acrilato

193-1h.1.fid
 CCIQS UAEM-UNAM NZ
 Academico Dr. D. Corona
 Equipo Bruker Avance III 300MHz
 Experimento 1H
 No. reg. 193
 Disolvente CDCl3
 Clave jcaafurano
 Fecha 13-02-18

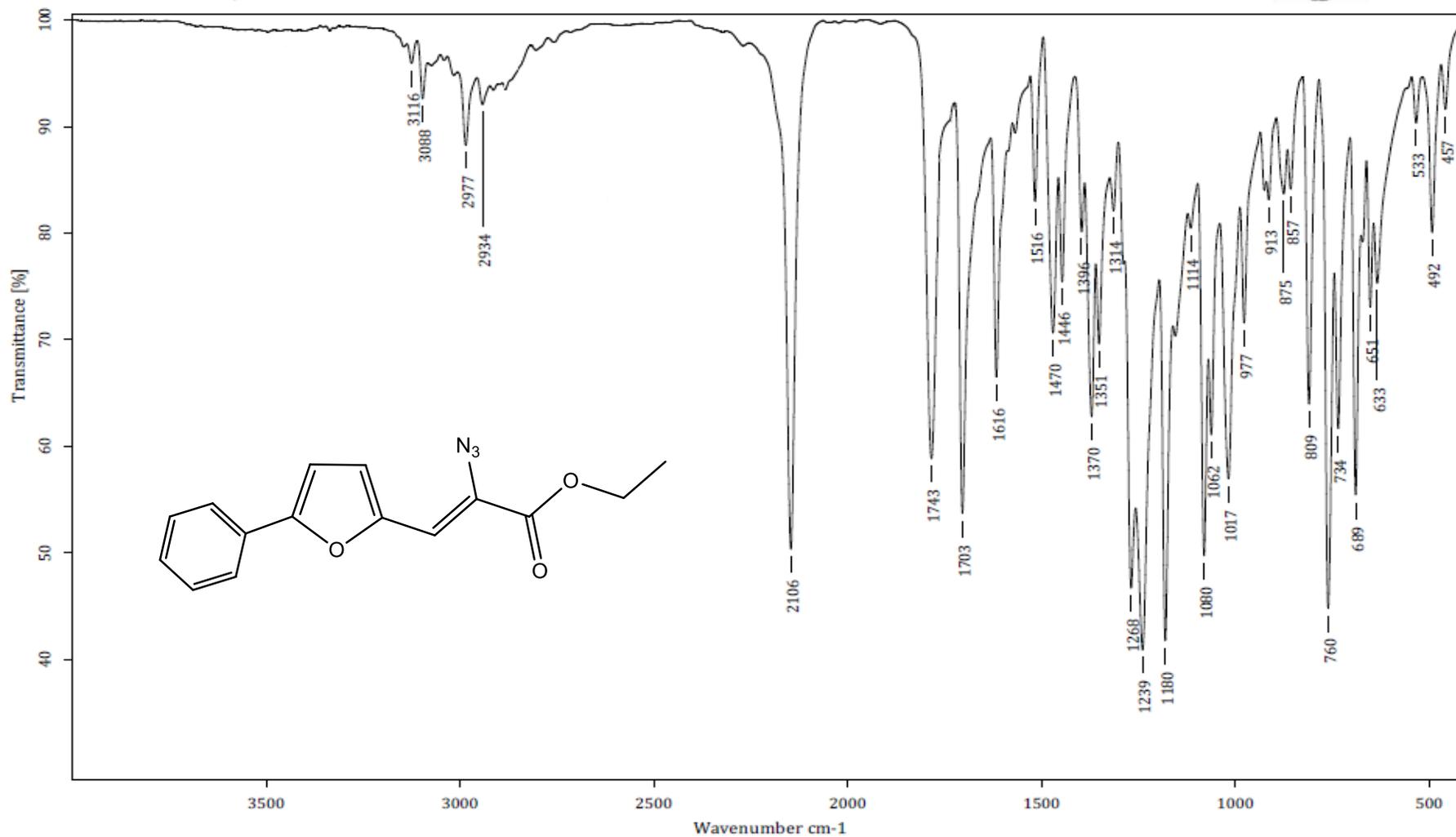


Anexo 19 Espectro de RMN ¹H del compuesto *(Z)*-etil-2-azido-3-(furan-2-il) acrilato

193-13c.1.fid
CCIQS UAEM-UNAM NZ
Academico Dr. D. Corona
Equipo Bruker Avance III 300MHz
Experimento 13C
No. reg. 193
Disolvente CDCl3
Clave jcaafurano
Fecha 13-02-18



Anexo 20 Espectro de RMN ^{13}C del compuesto *(Z)*-etil-2-azido-3-(furan-2-il) acrilato



C:\OPUS_7.0.122\USUARIOS\Dr. Corona\Julio C. González\1874_LTC.0

jcaafuranoph

Sólido

19-02-2018

Equipo de Infrarrojo marca Bruker, modelo Tensor 27 con accesorio Platinum ATR

Realizó: M. en C. Lizbeth Triana Cruz

Anexo 21 Espectro de IR del compuesto (Z)-etil-2-azido-3-(5-fenilfuran-2-il) acrilato



Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

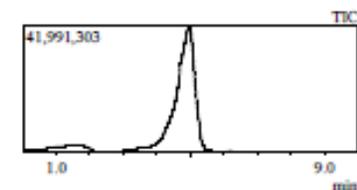


Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus

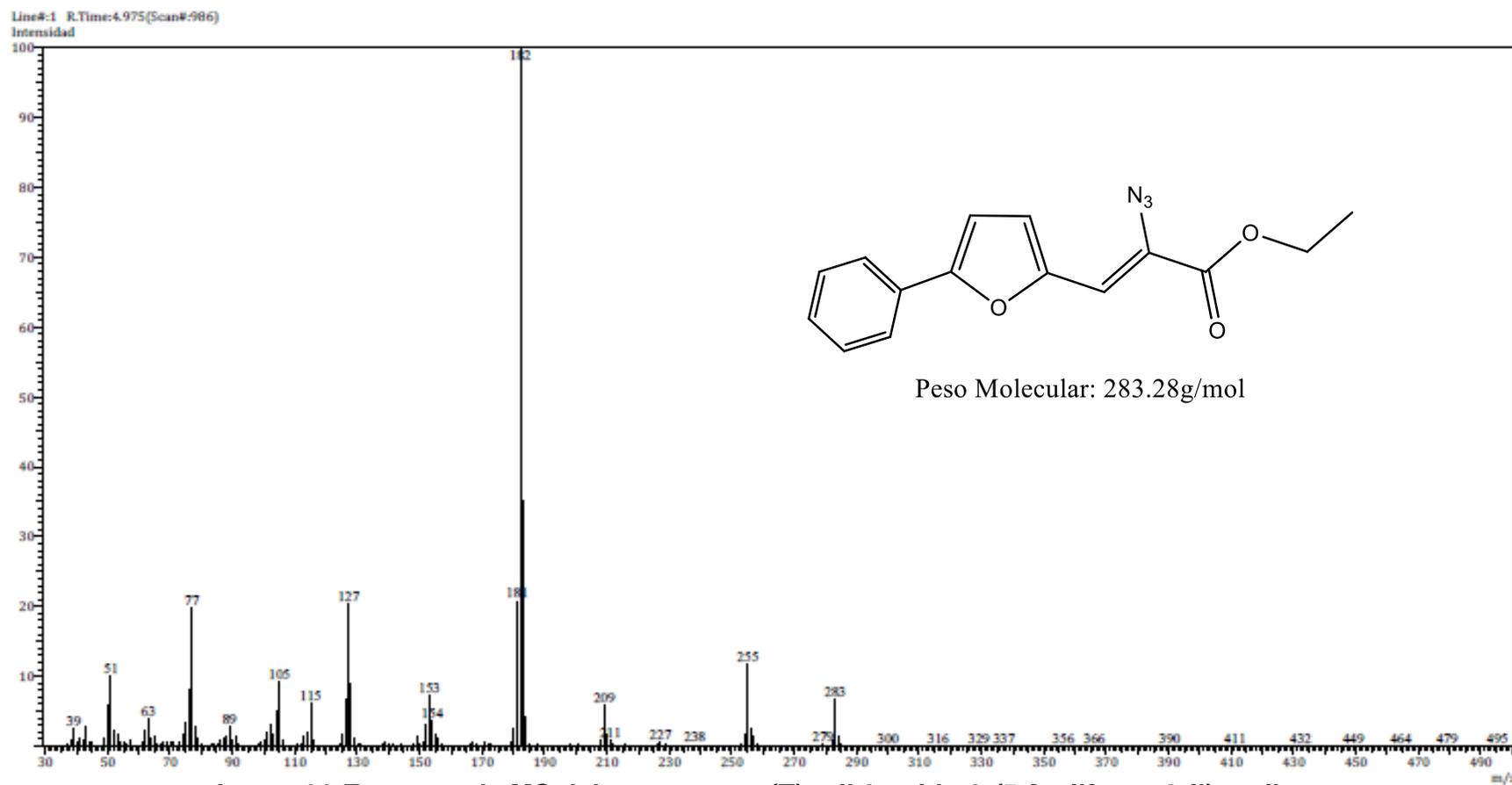
Información del Análisis

Fecha: 2/23/2018 2:15:42 PM
Número de registro: 2928_LTC
Nombre de la muestra: jcaafuranoph
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C₁₅H₁₃O₃N₃, PM 283 g/mol, P.F. 72-74°C
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI

Investigador: Dr. David Corona
Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Dr. David Corona\Julio C. González\2928_LTC.qgd
Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI_EI_250°C.qgm
Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune1\23022018-1.qgt
Analizado por: M. en C. Lizbeth Triana Cruz

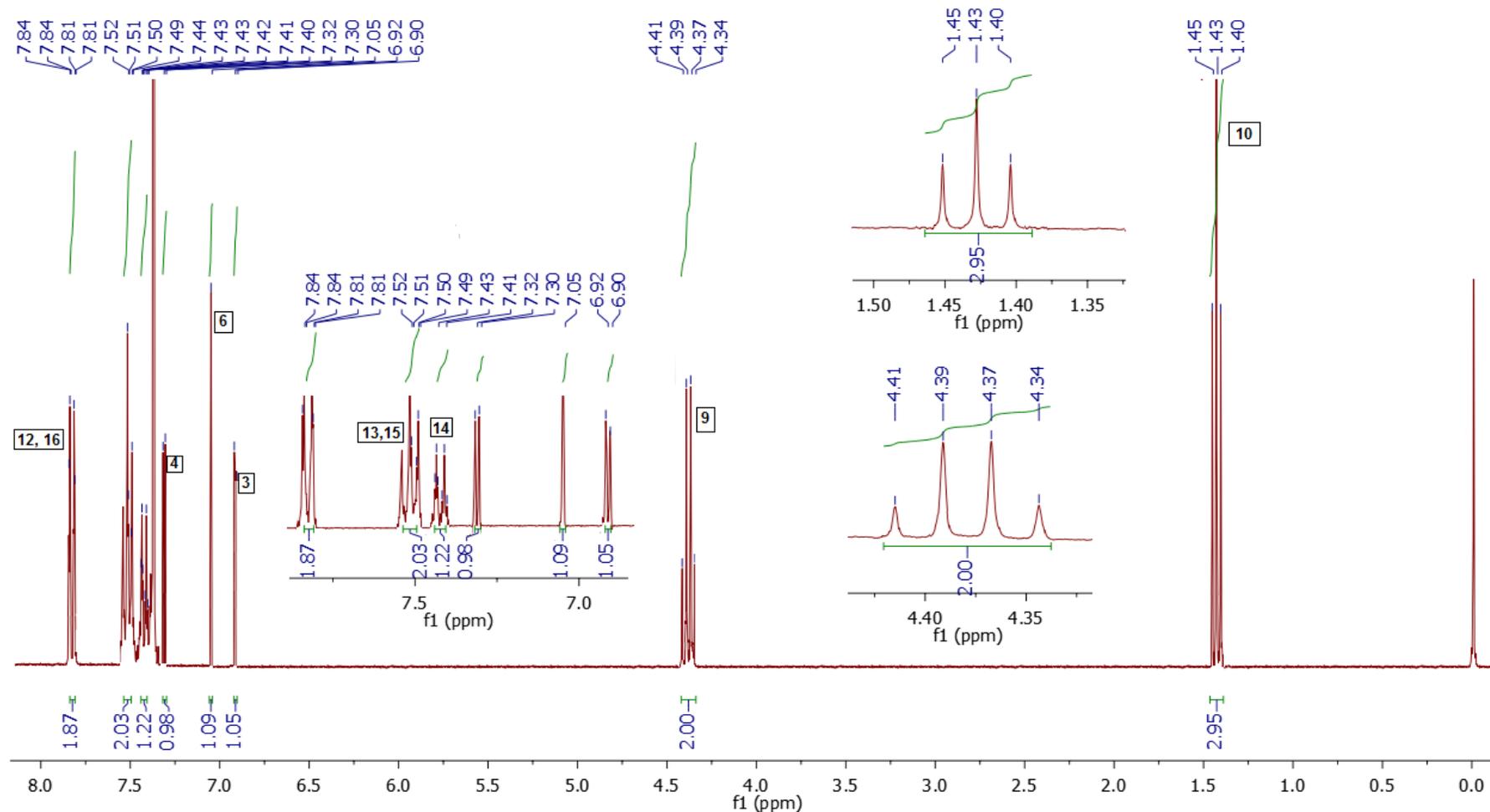
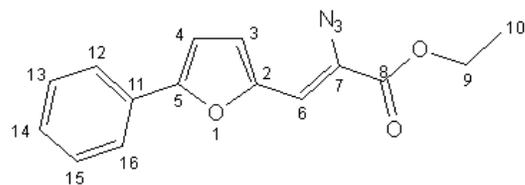


Espectro



Anexo 22 Espectro de MS del compuesto (Z)-etil-2-azido-3-(5-fenilfuran-2-il) acrilato

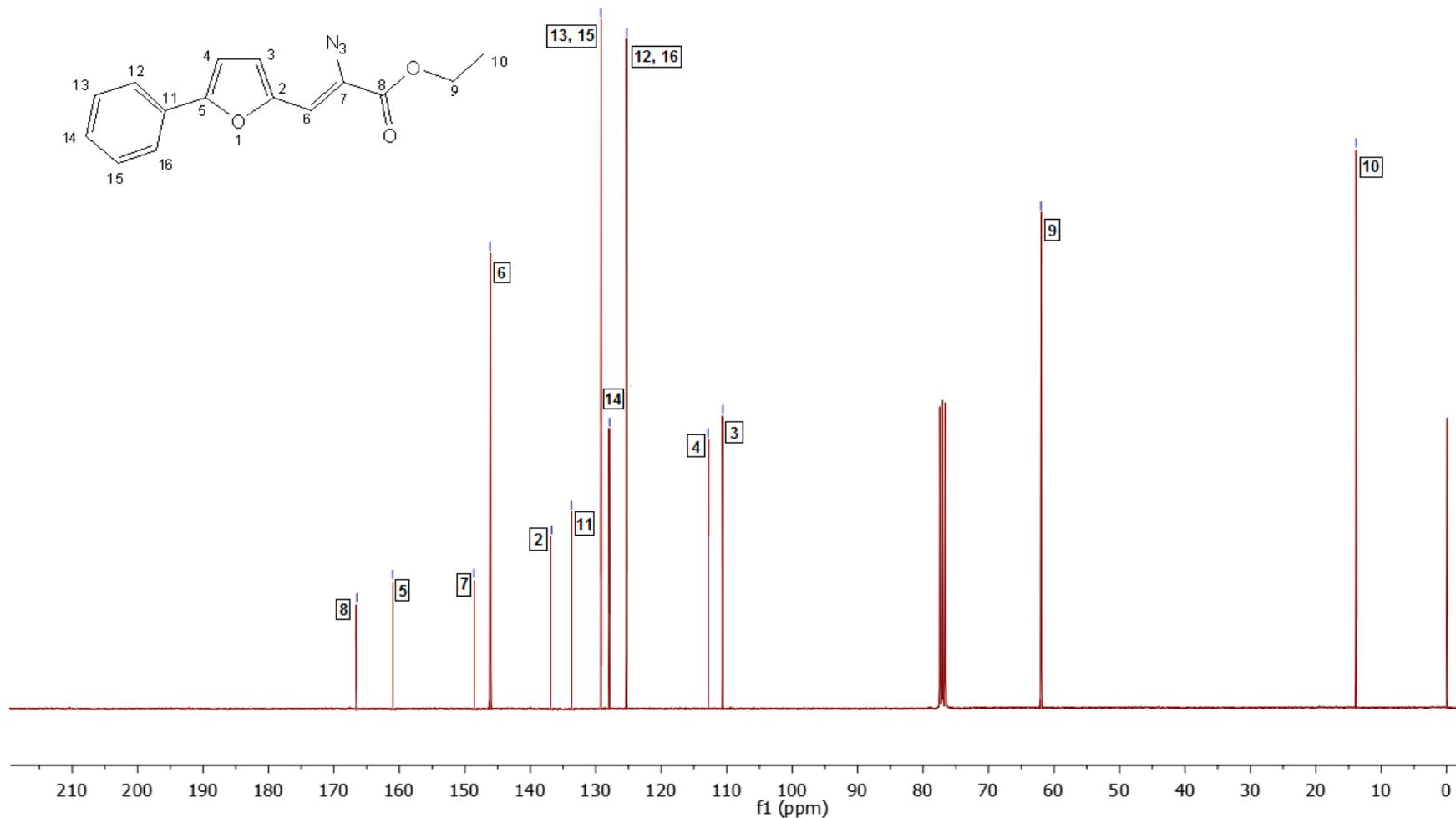
217-1h.1.fid
 CCIQS UAEM-UNAM NZ
 Academico Dr. D. Corona
 Equipo Bruker Avance III 300MHz
 Experimento 1H
 No. reg. 217
 Disolvente CDCl3
 Clave jcaafuranoph
 Fecha 15-02-18



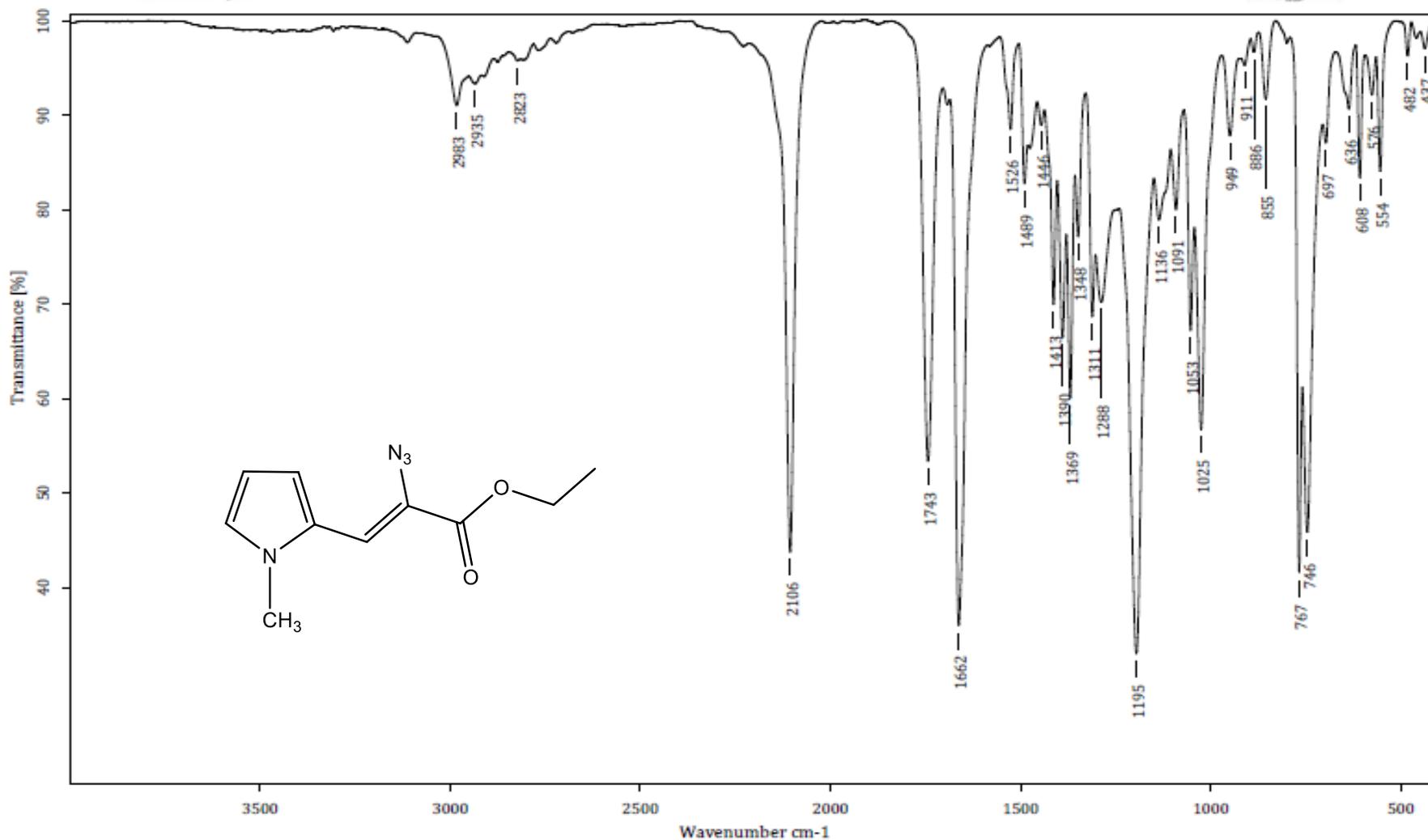
Anexo 23 Espectro de RMN ¹H del compuesto (Z)-etil-2-azido-3-(5-fenilfuran-2-il) acrilato

217-13c.1.fid
CCIQS UAEM-UNAM NZ
Academico Dr. D. Corona
Equipo Bruker Avance III 300MHz
Experimento 13C
No. reg. 217
Disolvente CDCl3
Clave jcaafuranoph
Fecha 27-02-18

— 168.64 — 161.34
— 148.27 — 146.74
— 137.96 — 134.09
— 129.14 — 127.55
— 126.02 — 113.74
— 111.06 — 62.26 — 14.19



Anexo 24 Espectro de RMN ¹³C del compuesto (Z)-etil-2-azido-3-(5-fenilfuran-2-il) acrilato



C:\OPUS_7.0.122\USUARIOS\Dr. Corona\Julio C. González\1871_LTC.0

jcaapirol

Líquido

19-02-2018

Equipo de Infrarrojo marca Bruker, modelo Tensor 27 con accesorio Platinum ATR

Realizó: M. en C. Lizbeth Triana Cruz

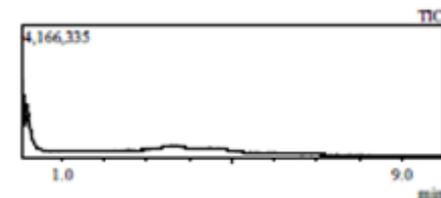
Anexo 25 Espectro de IR del compuesto (Z)-etil-2-azido-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il) acrilato



Información del Análisis

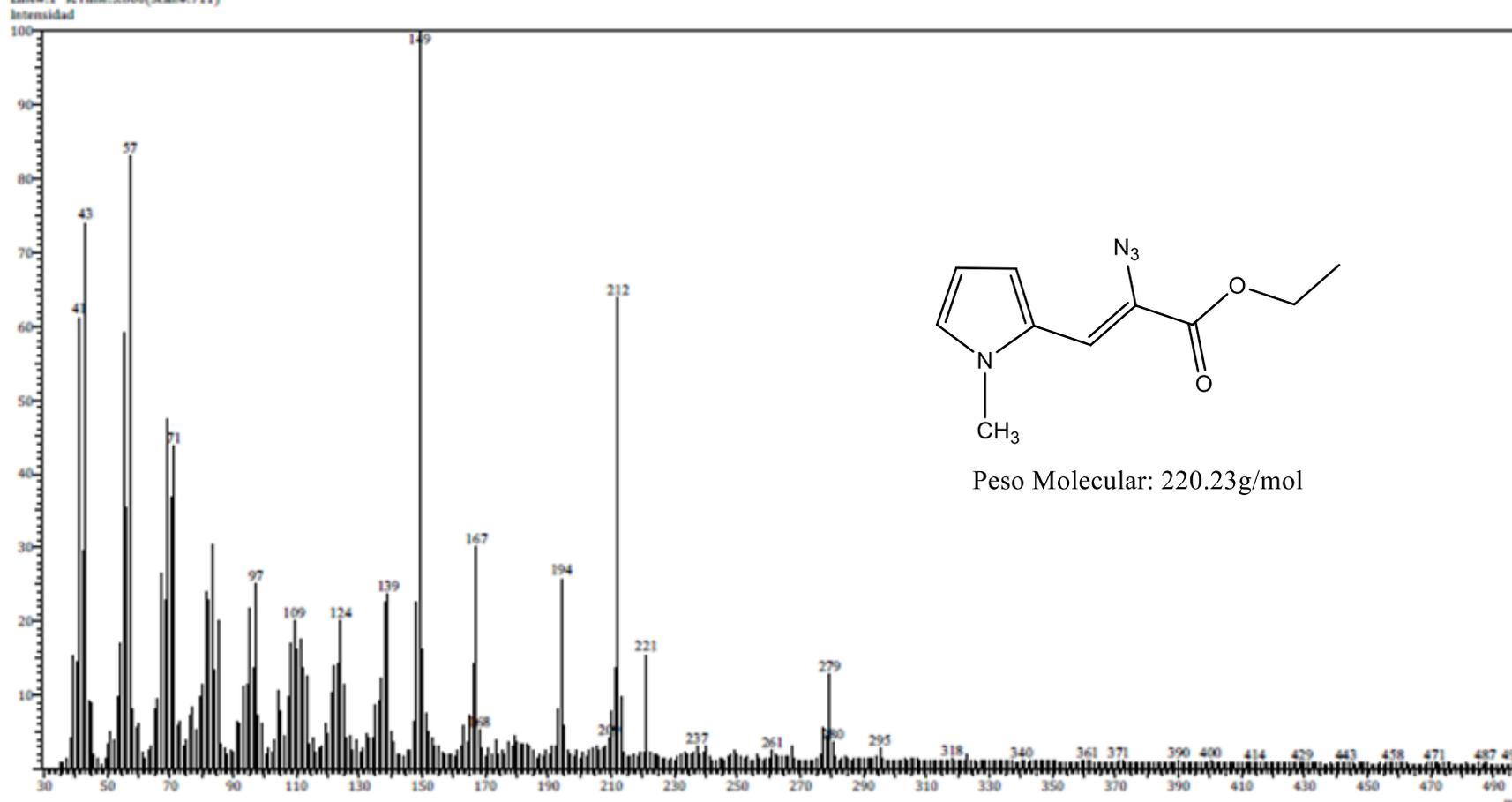
Fecha: 2/23/2018 1:25:34 PM
Número de registro: 2927_LTC
Nombre de la muestra: jcaapirrol
Tipo de muestra: Líquido
Descripción de la muestra: C10H12O2N4, PM 220 g/mol
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI

Investigador: Dr. David Corona
Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Dr. David Corona\Julio C. González\2927_LTC.qgd
Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI_EI_250°C.qgm
Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune1\23022018-1.qgt
Analizado por: M. en C. Lizbeth Triana Cruz



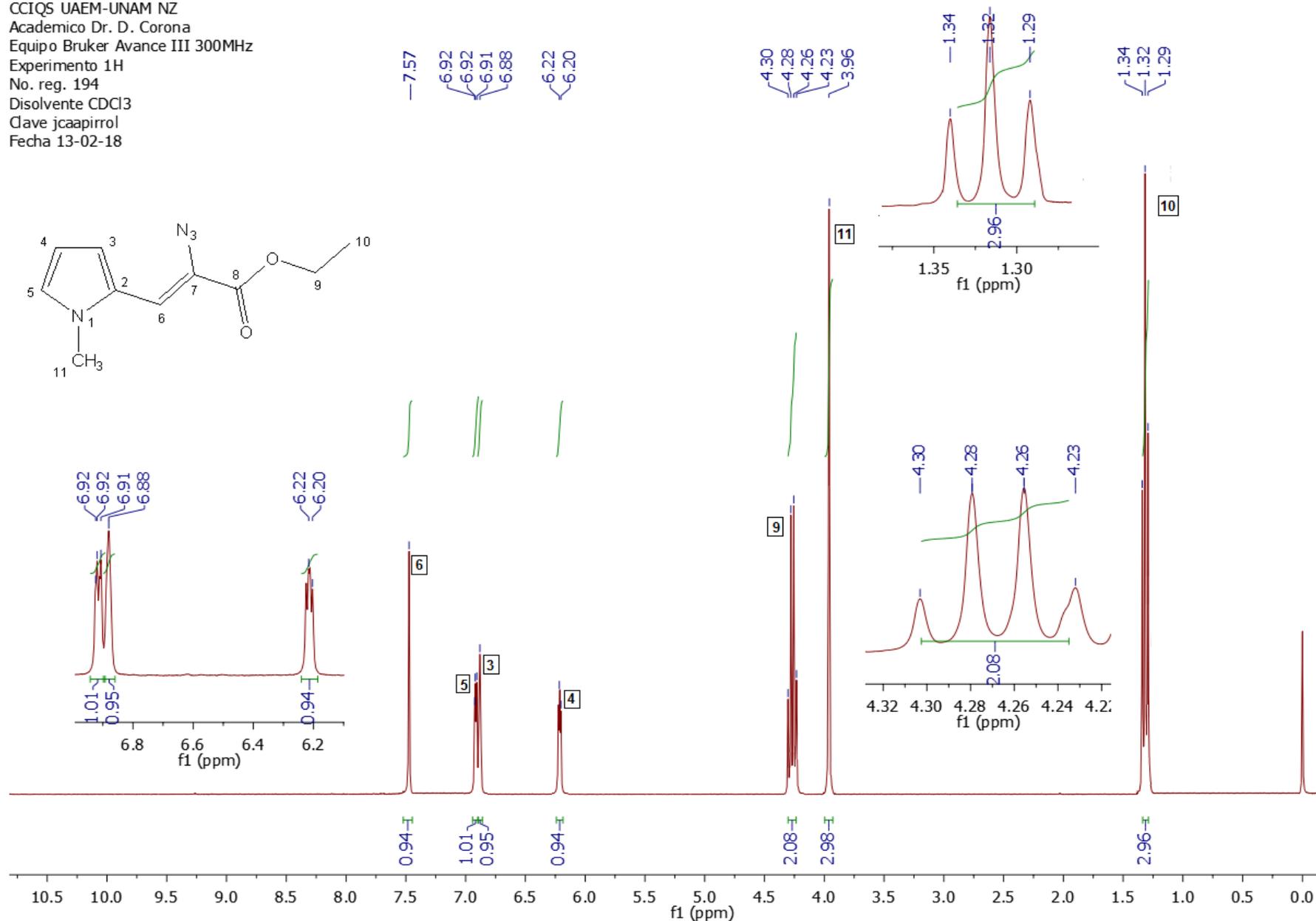
Espectro

Line#1 RTime:3.600(Scan#711)



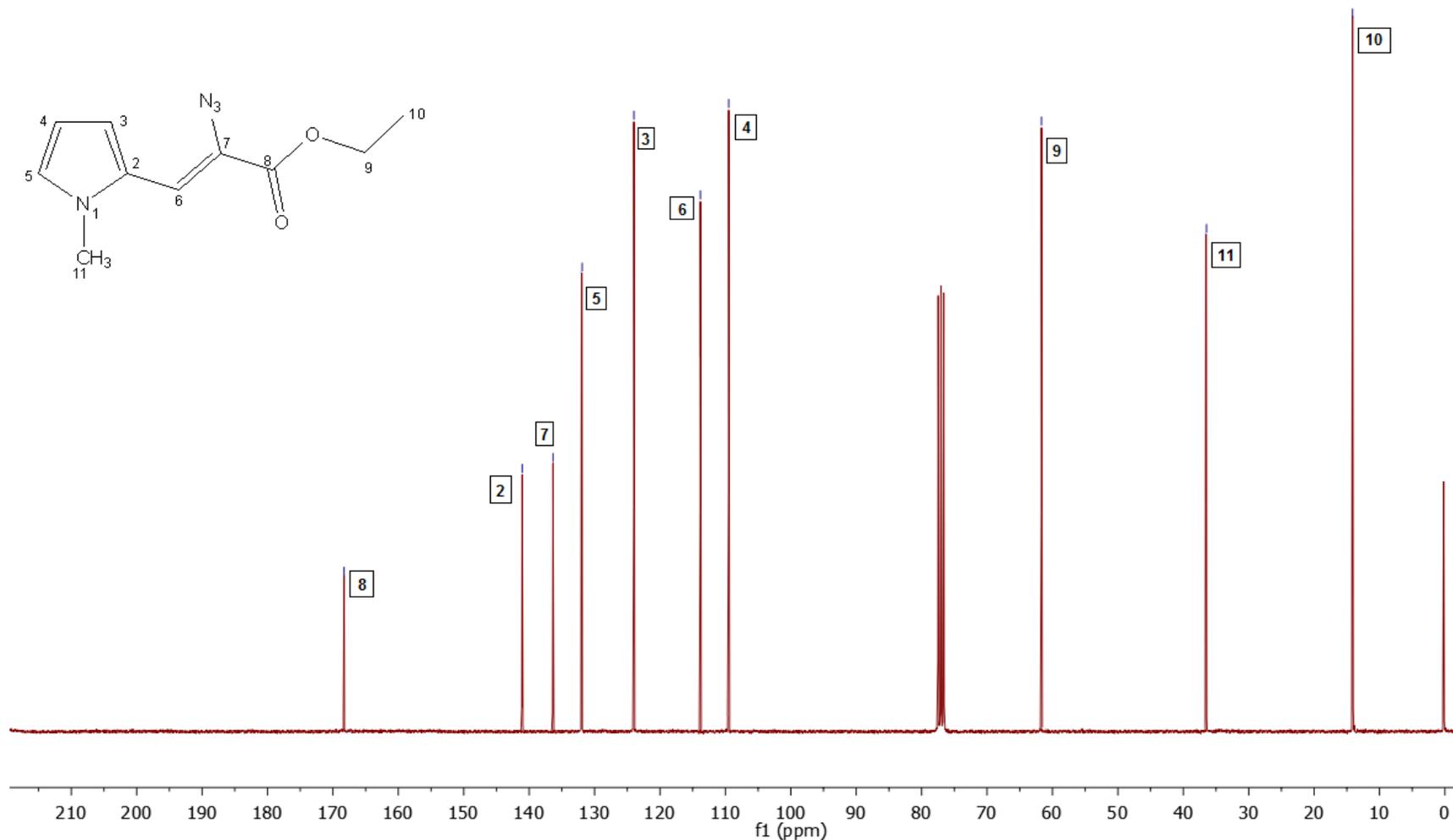
Anexo 26 Espectro de MS del compuesto (Z)-etil-2-azido-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il) acrilato

194-1h.1.fid
 CCIQS UAEM-UNAM NZ
 Academico Dr. D. Corona
 Equipo Bruker Avance III 300MHz
 Experimento 1H
 No. reg. 194
 Disolvente CDCl3
 Clave jcaapirrol
 Fecha 13-02-18

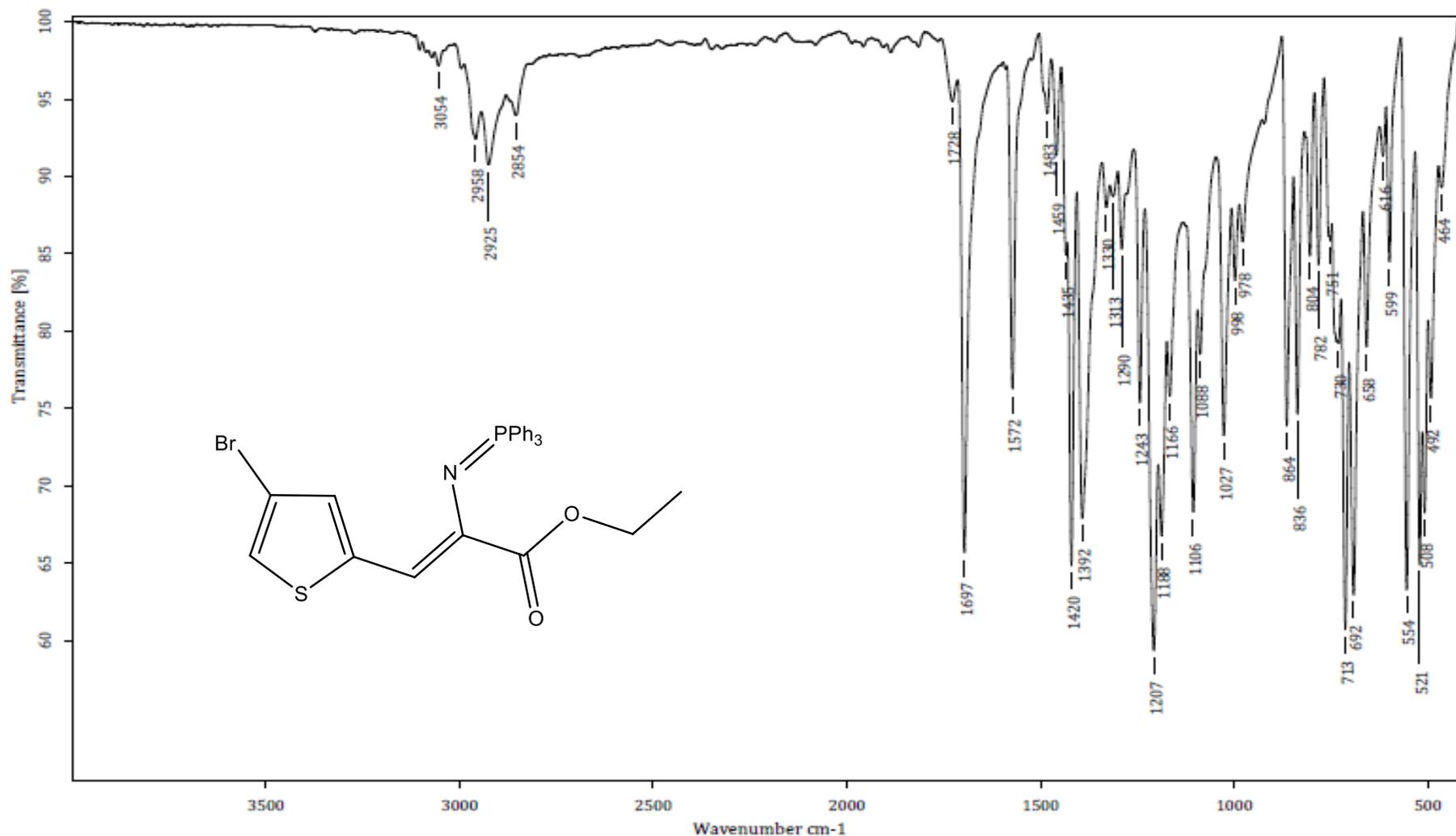


Anexo 27 Espectro de RMN ¹H del compuesto (Z)-etil-2-azido-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il) acrilato

194-13c.1.fid
CCIQS UAEM-UNAM NZ
Academico Dr. D. Corona
Equipo Bruker Avance III 300MHz
Experimento 13C
No. reg. 194
Disolvente CDCl3
Clave jcaapirrol
Fecha 21-02-18



Anexo 28 Espectro de RMN ¹³C del compuesto (Z)-etil-2-azido-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il) acrilato



C:\OPUS_7.0.122\USUARIOS\Dr. Corona\Julo C. González\1742_LTC.0

jcImphbr

Sólido

25-10-2017

Equipo de Infrarrojo marca Bruker, modelo Tensor 27 con accesorio Platinum ATR

Realizó: M. en C. Lizbeth Triana Cruz

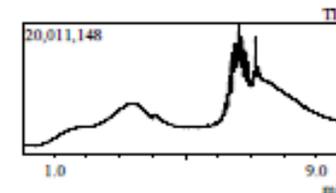
Anexo 29 Espectro de IR del compuesto (Z)-etil-3-(4-bromotiofen-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato



Información del Análisis

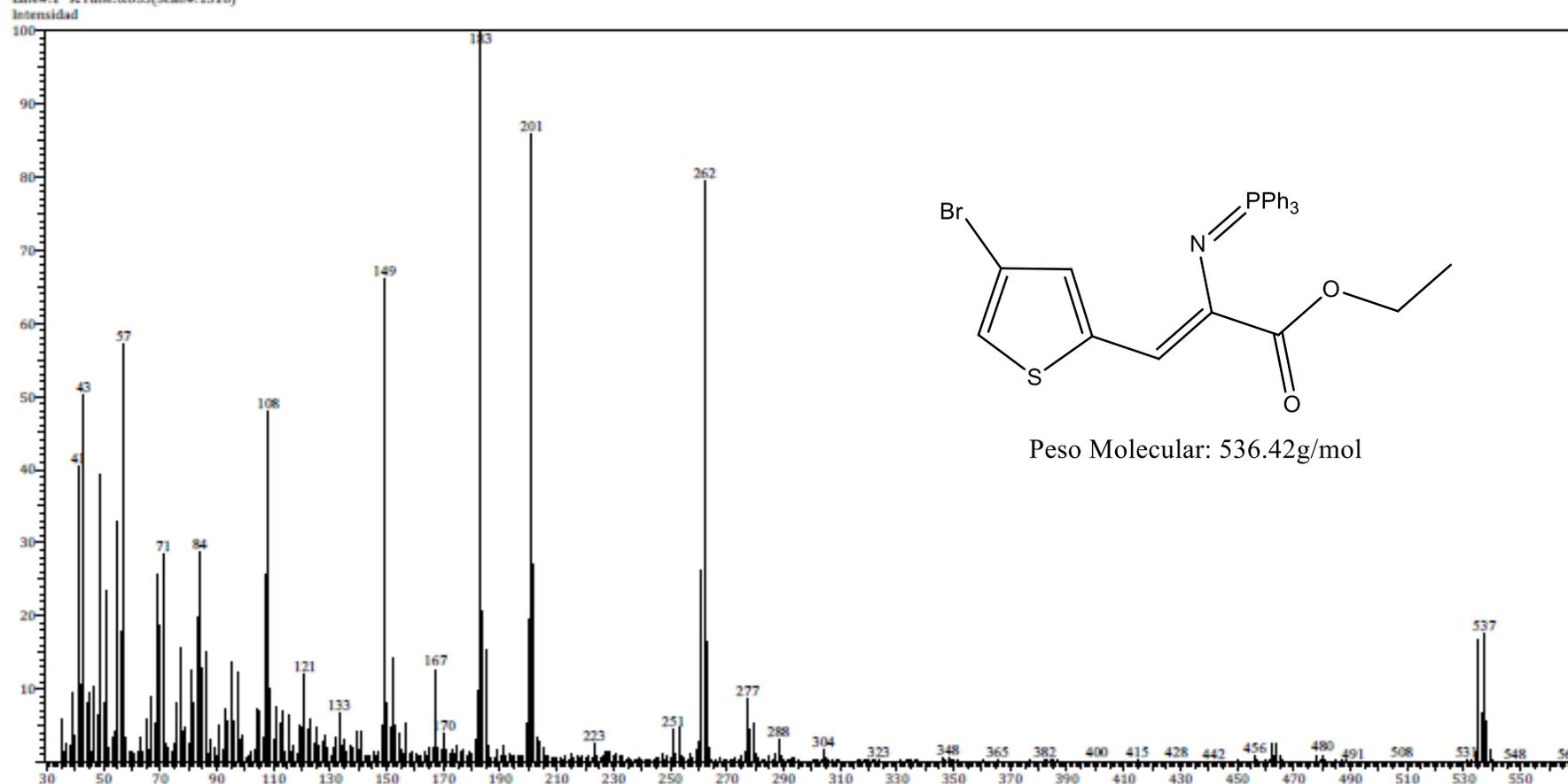
Fecha: 10/26/2017 1:52:58 PM
Número de registro: 2801
Nombre de la muestra: jclmphihr
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C27H23O2NPBrS, PM. 536 g/mol, P.F.138°C
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI

Investigador: Dr. David Corona Becerril
Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Dr. David Corona\Julio C. González\2801_LTC.qgd
Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI_EI_250°C.qgm
Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune1\26102017-1.qgt
Analizado por: M. en C. Lizbeth Triana Cruz



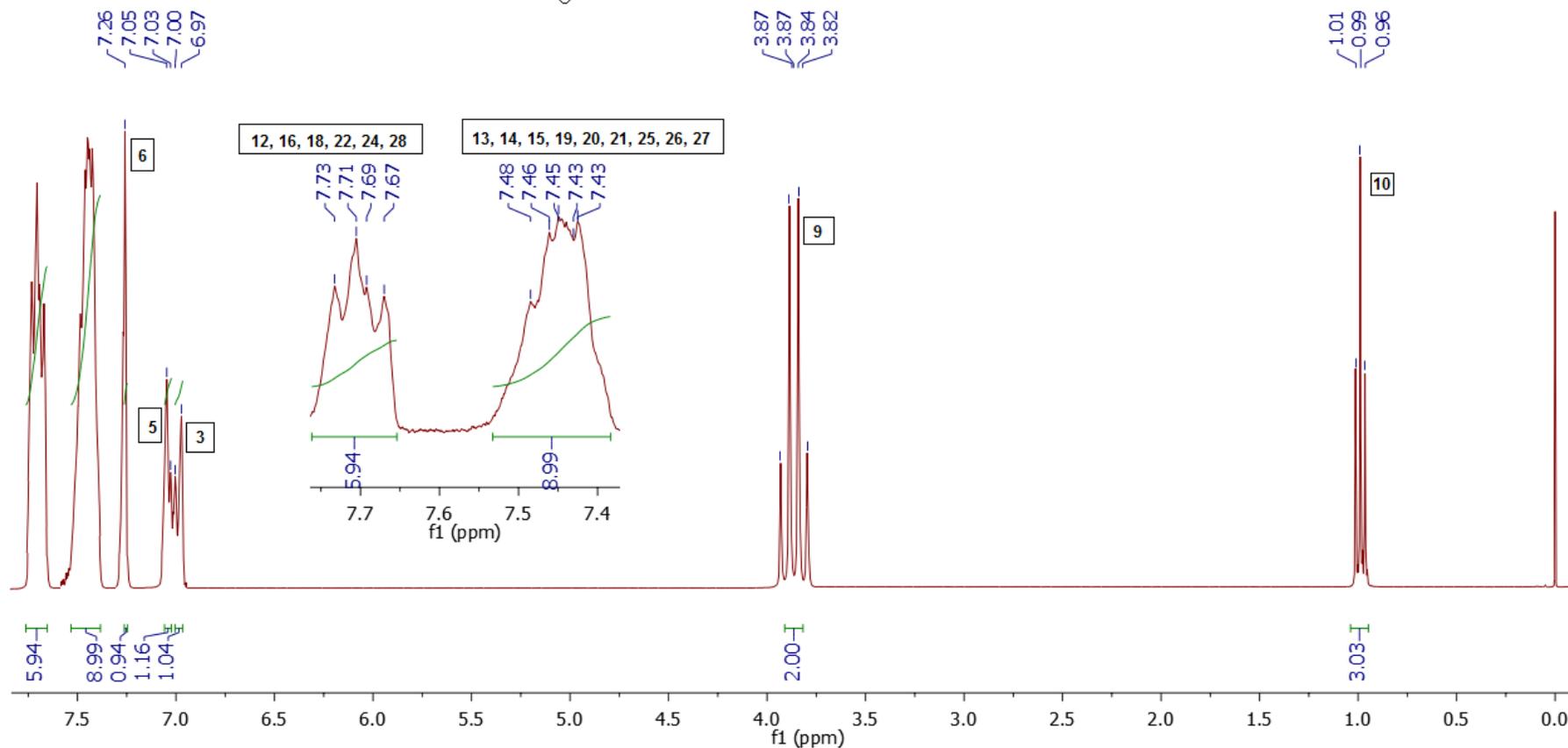
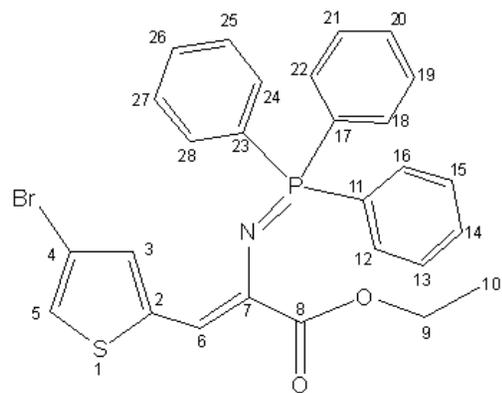
Espectro

Line#1 R.Time:6.635(Scan#1318)



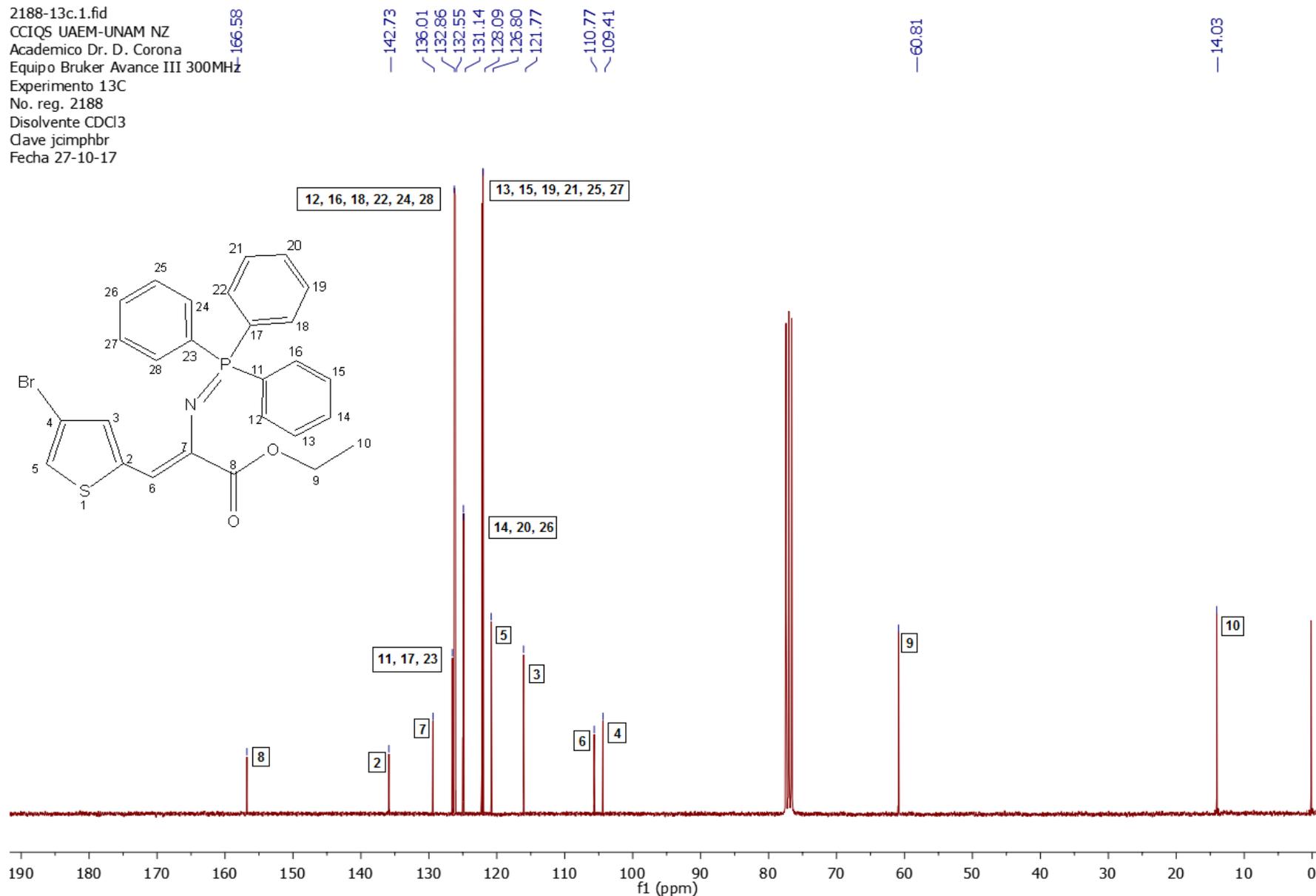
Anexo 30 Espectro de MS del compuesto (Z)-etil-3-(4-bromotiofen-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato

2188-1h.1.fid
 CCIQS UAEM-UNAM NZ
 Academico Dr. D. Corona
 Equipo Bruker Avance III 300MHz
 Experimento 1H
 No. reg. 2188
 Disolvente CDCl3
 Clave jcmphbr
 Fecha 19-10-17

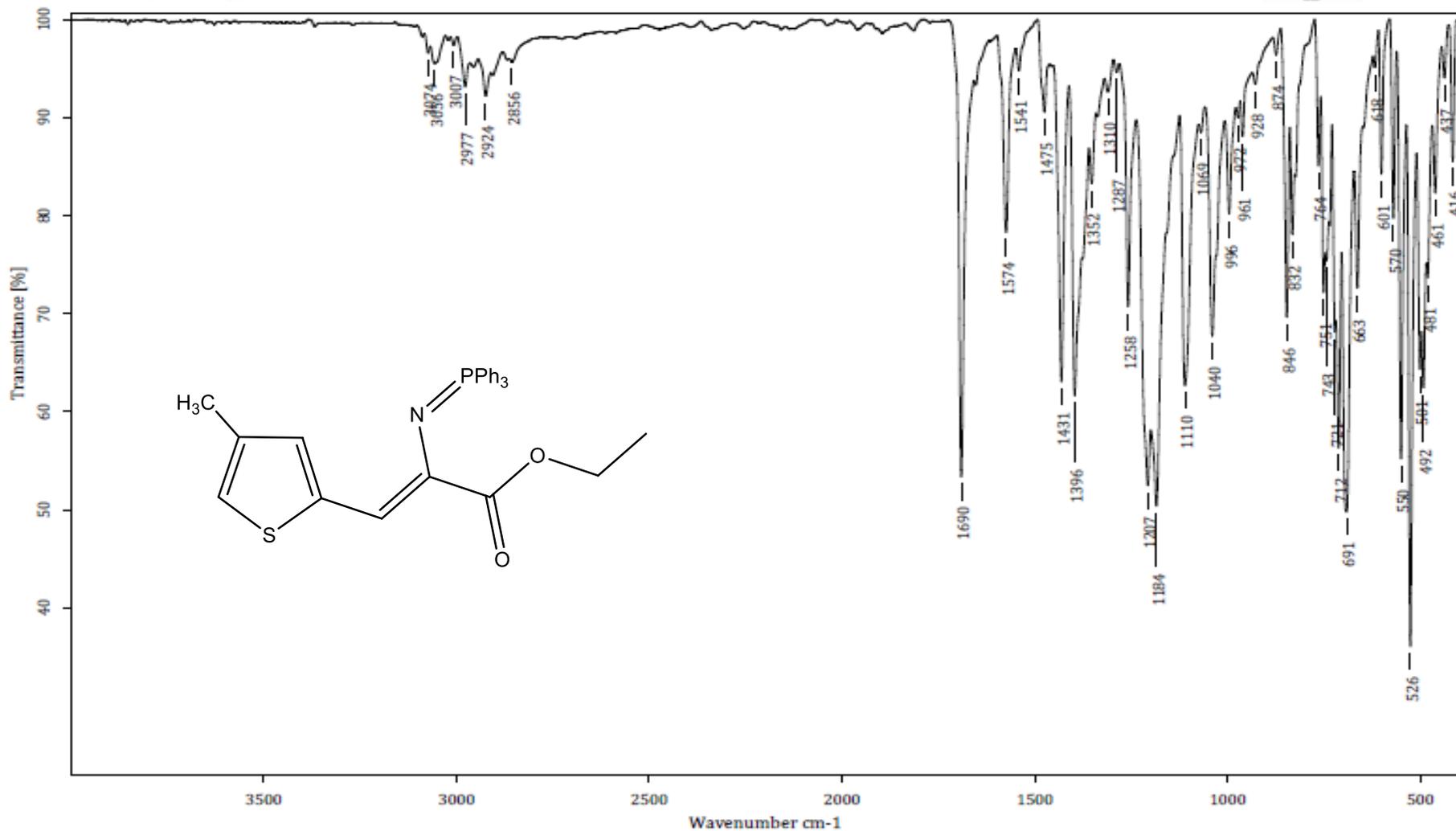


Anexo 31 Espectro de RMN ¹H del compuesto (Z)-etil-3-(4-bromotiofen-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato

2188-13c.1.fid
 CCIQS UAEM-UNAM NZ
 Academico Dr. D. Corona
 Equipo Bruker Avance III 300MHz
 Experimento 13C
 No. reg. 2188
 Disolvente CDCl3
 Clave jcimphbr
 Fecha 27-10-17



Anexo 32 Espectro de RMN ¹³C del compuesto *(Z)*-etil-3-(4-bromotiofen-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden)amino)acrilato



C:\OPUS_7.0.122\USUARIOS\Dr. Corona\Julio C. González\1792_LTC.0

jcImphMe

Sólido

16-11-2017

Equipo de Infrarrojo marca Bruker, modelo Tensor 27 con accesorio Platinum ATR

Realizó: M. en C. Lizbeth Triana Cruz

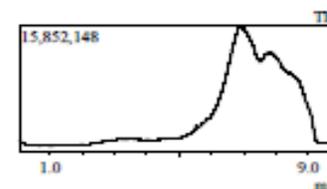
Anexo 33 Espectro de IR del compuesto (Z)-etil-3-(4-metilthiophen-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato



Información del Análisis

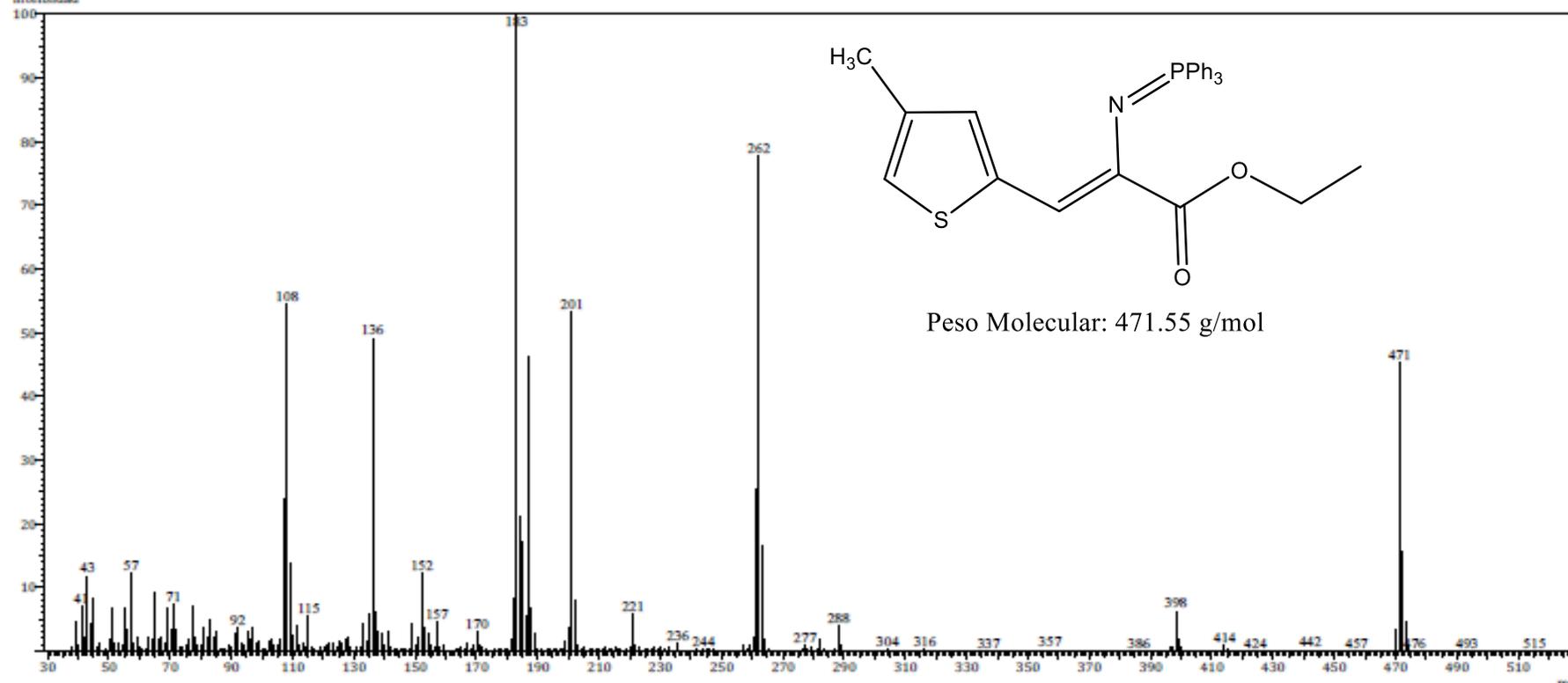
Fecha: 11/17/2017 9:54:17 AM
Número de registro: 2838
Nombre de la muestra: jclmphMe
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C₂₈H₂₉O₂NSP, PM. 474 g/mol, P.F. 122-124°C
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI

Investigador: Dr. David Corona
Data File: C:\GCMSsolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Dr. David Corona\Julio C. González\2838_LTC.qgd
Method File: C:\GCMSsolution\Data\Project1\Métodos\DI_EI_250°C.qgm
Tuning File: C:\GCMSsolution\System\Tune1\17112017-L.qgt
Analizado por: M. en C. Lideth Triana Cruz



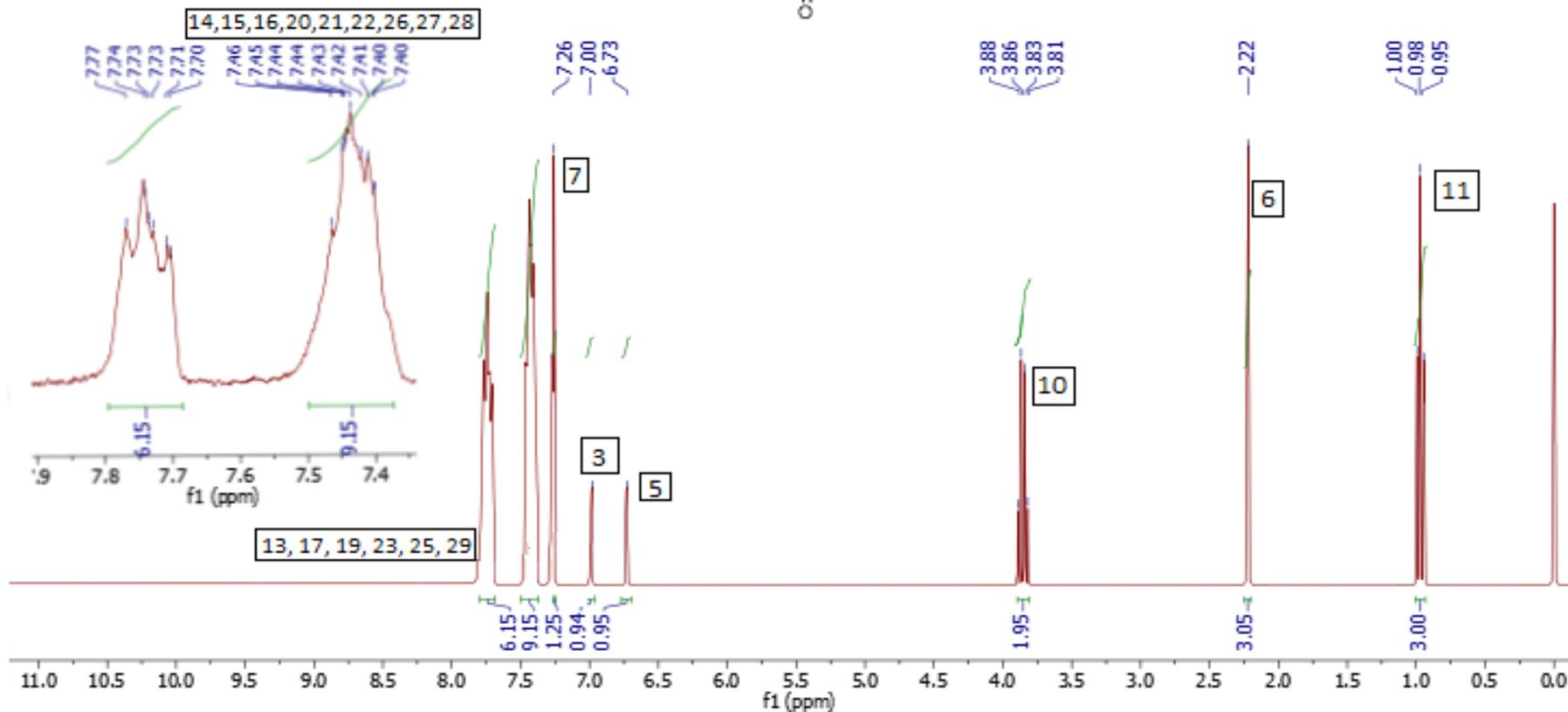
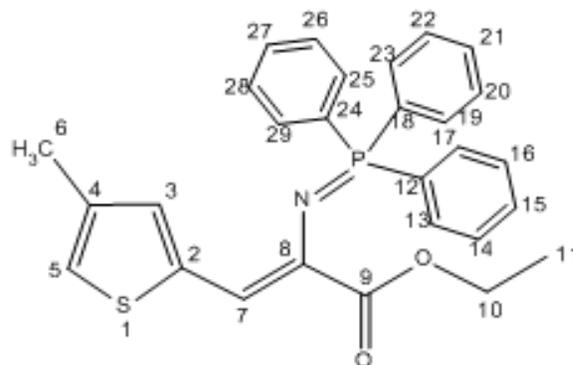
Espectro

Line#:1 R.Time:6.910(Scan#:1373)
MassPeak:1056
RawMode:Averaged 1.170-9.800(225-1951) BasePeak:183(504272)
BG Mode:None Group 1 - Event 1
Intensidad



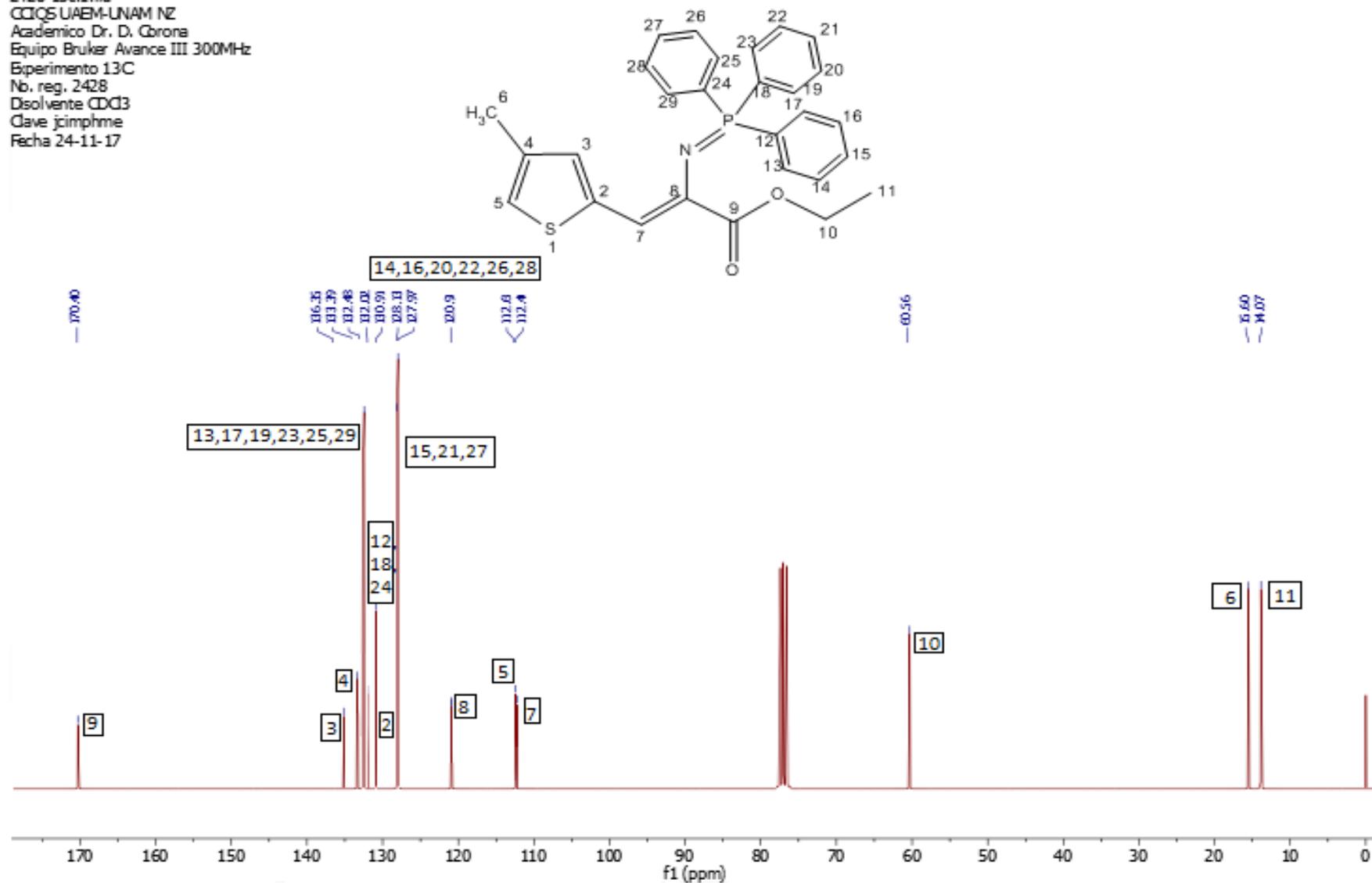
Anexo 34 Espectro de MS del compuesto (Z)-etil-3-(4-metiltiofen-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato

2428-1h.1.fid
 CCIQS UAEM-UNAM NZ
 Academico Dr. D. Corona
 Equipo Bruker Avance III 300MHz
 Experimento 1H
 No. reg. 2428
 Disolvente CDCl3
 Clave jcimphm
 Fecha 16-11-17

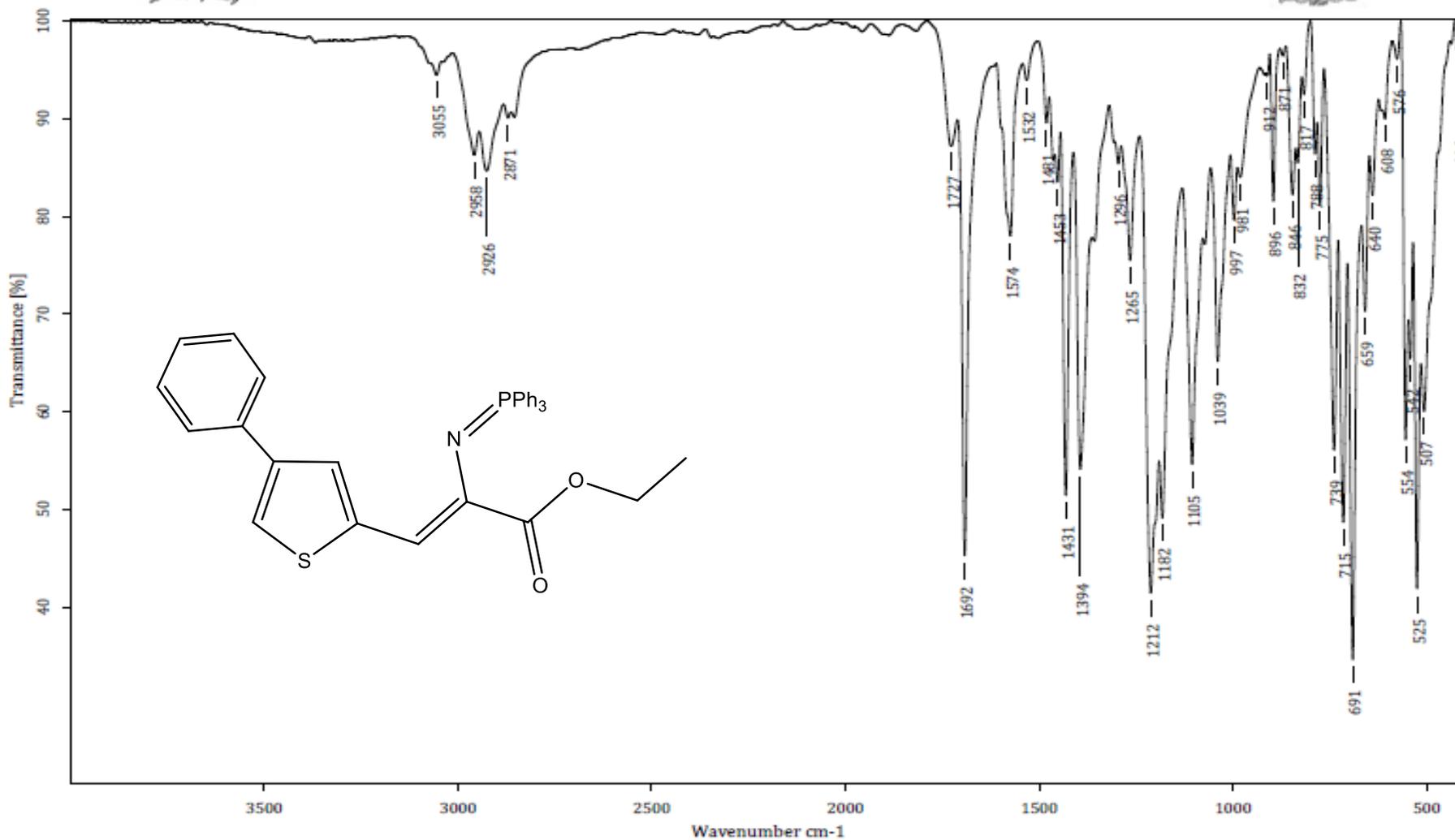


Anexo 35 Espectro de RMN ¹H del compuesto *(Z)*-etil-3-(4-metilfen-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino)acrilato

2428-13c.1.fid
 CCIQS UAEM-UNAM NZ
 Academico Dr. D. Grona
 Equipo Bruker Avance III 300MHz
 Experimento 13C
 No. reg. 2428
 Disolvente CDCl3
 Clave jcimphme
 Fecha 24-11-17



Anexo 36 Espectro de RMN ¹³C del compuesto (Z)-etil-3-(4-metiltiofen-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato



C:\OPUS_7.0.122\USUARIOS\Dr. Corona\Julio C. González\1750_LTC.0

jcImphph

Sólido

25-10-2017

Equipo de Infrarrojo marca Bruker, modelo Tensor 27 con accesorio Platinum ATR

Realizó: M. en C. Lizbeth Triana Cruz

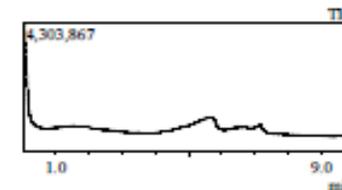
Anexo 37 Espectro de IR del compuesto (Z)-etil-3-(4-feniltiofen-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato



Información del Análisis

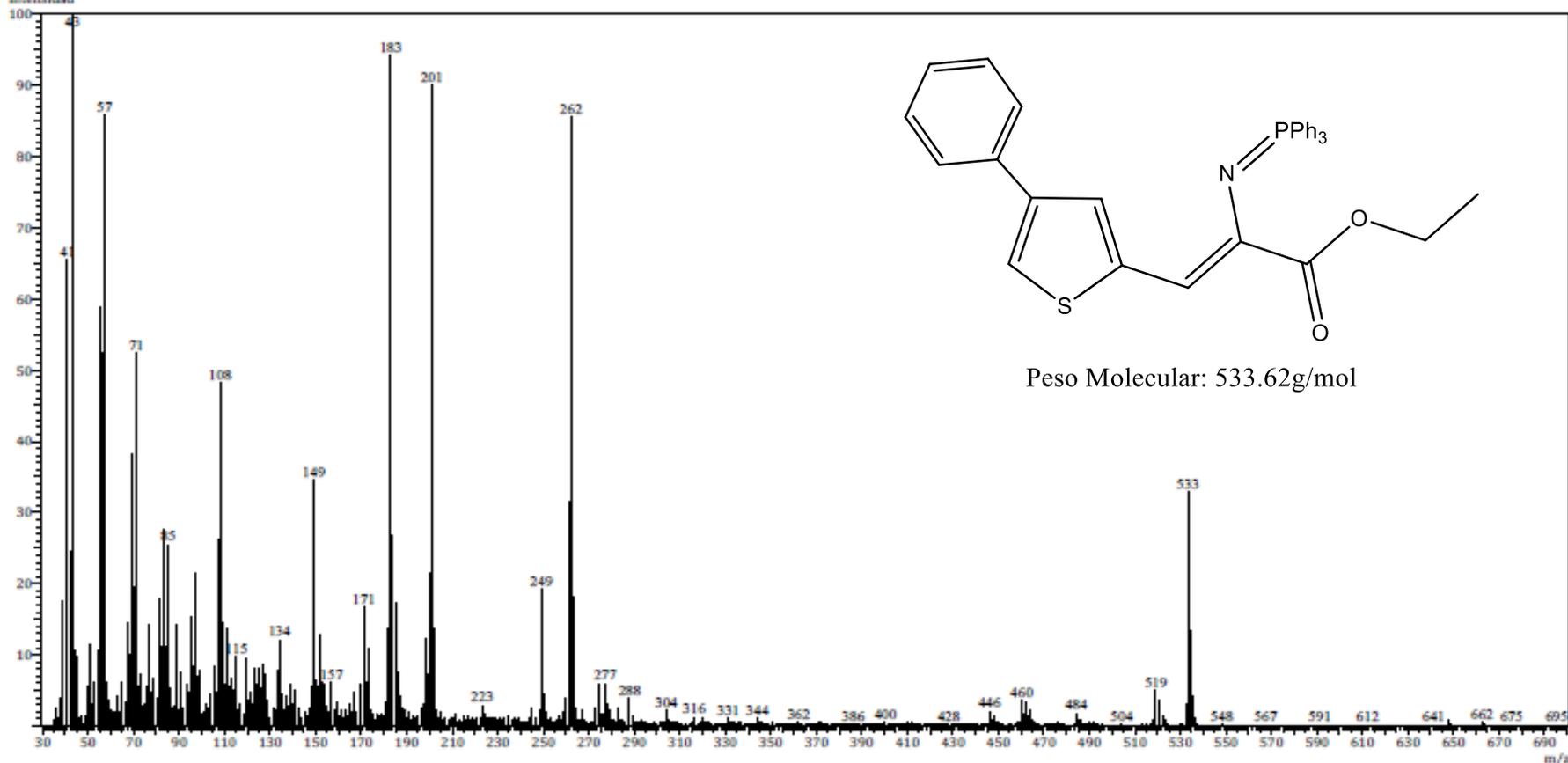
Fecha: 10/30/2017 3:53:49 PM
Número de registro: 2817
Nombre de la muestra: jclmpleph
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C₁₅H₁₃O₂N₃S, P.M. 299 g/mol, P.F.144-146°C
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI

Investigador: Dr. David Corona
Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Dr. David Corona\Julio C. González\2817_LTC.qgd
Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI_EI_250°C.qgm
Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune1\30102017-1.qgt
Analizado por: M. en C. Lizbeth Triana Cruz



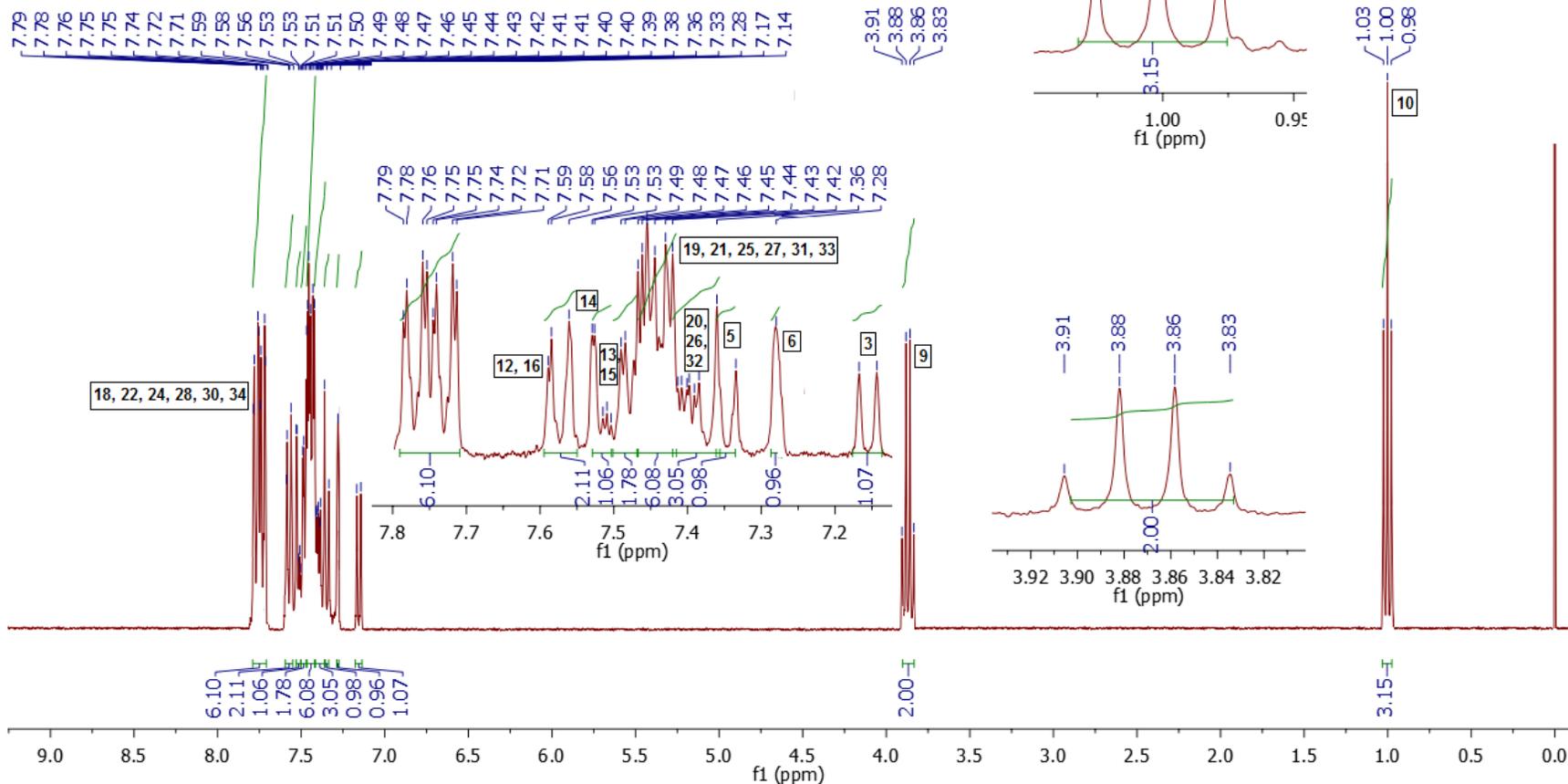
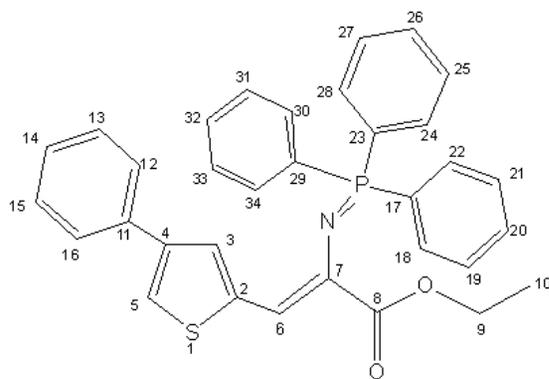
Espectro

Line#:1 R.Time:0.060(Scan#:3)
Intensidad



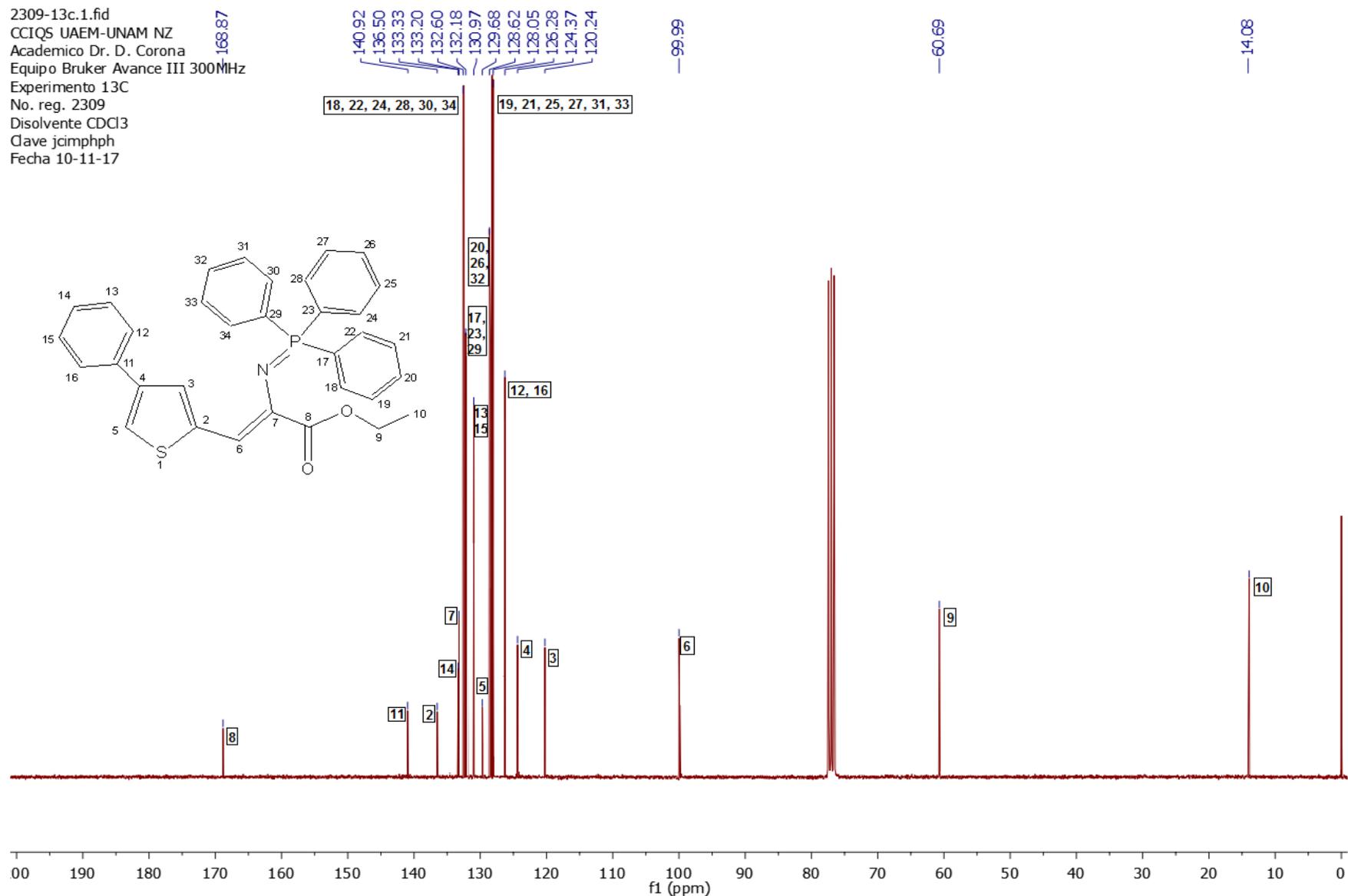
Anexo 38 Espectro de MS del compuesto (Z)-etil-3-(4-feniltiofen-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato

2309-1h.1.fid
 CCIQS UAEM-UNAM NZ
 Academico Dr. D. Corona
 Equipo Bruker Avance III 300MHz
 Experimento 1H
 No. reg. 2309
 Disolvente CDCl3
 Clave jcinphph
 Fecha 31-10-17

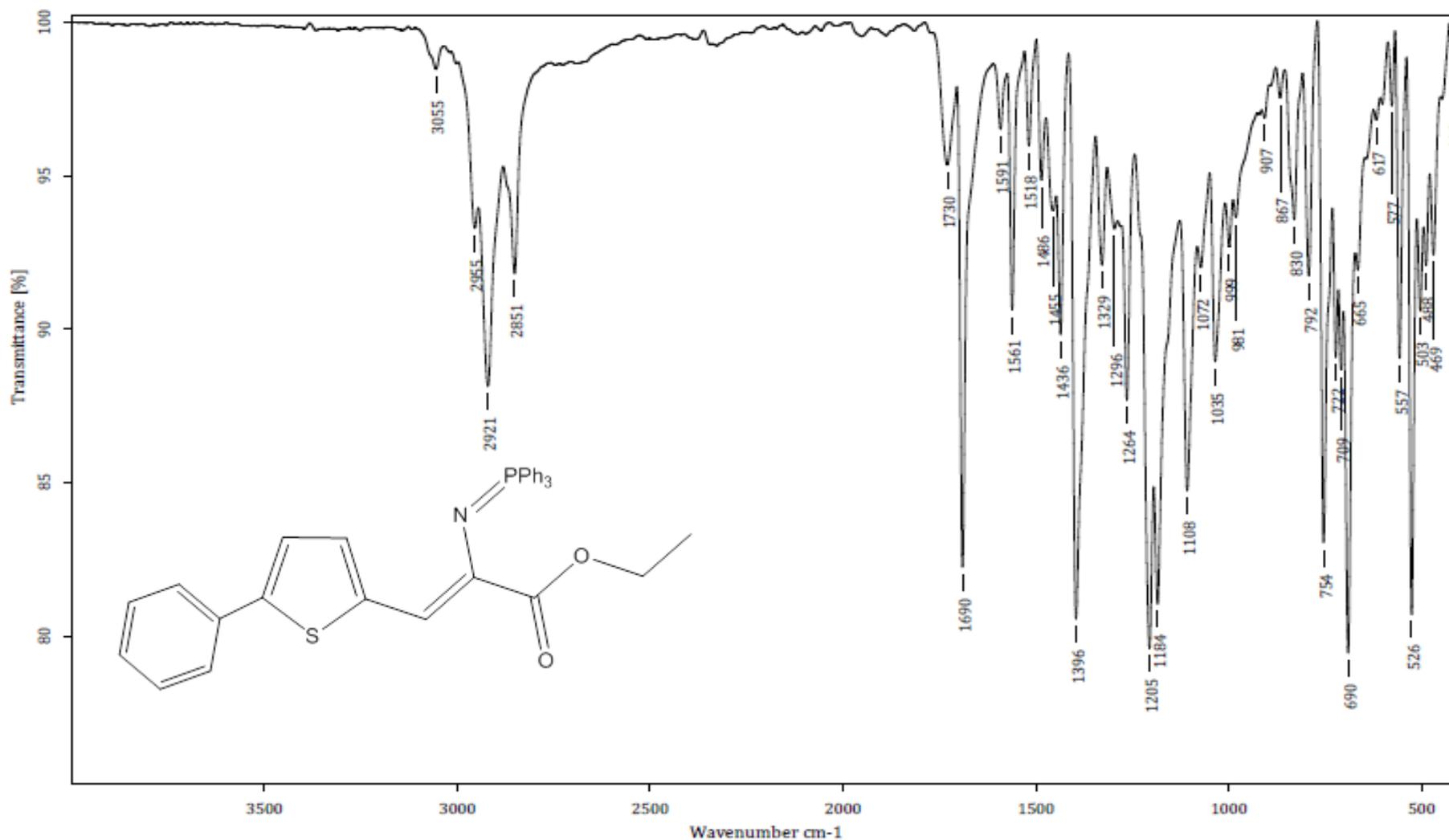


Anexo 39 Espectro de RMN ¹H del compuesto **(Z)-etil-3-(4-feniltiofen-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato**

2309-13c.1.fid
 CCIQS UAEM-UNAM NZ
 Academico Dr. D. Corona
 Equipo Bruker Avance III 300MHz
 Experimento 13C
 No. reg. 2309
 Disolvente CDCl3
 Clave jcmphph
 Fecha 10-11-17



Anexo 40 Espectro de RMN ¹³C del compuesto *(Z)*-etil-3-(4-feniltiofen-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino)acrilato



C:\OPUS_7.0.122\USUARIOS\Dr. Corona\Julio C. González\1879_LTC.0

jcImpH-Sph

Sólido

22-02-2018

Equipo de Infrarrojo marca Bruker, modelo Tensor 27 con accesorio Platinum ATR

Realizó: M. en C. Lizbeth Triana Cruz

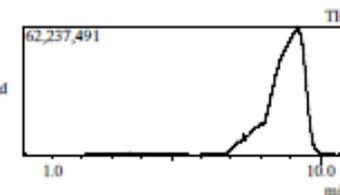
Anexo 41 Espectro de IR del compuesto (Z)-etil-3-(5-feniltiofen-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato



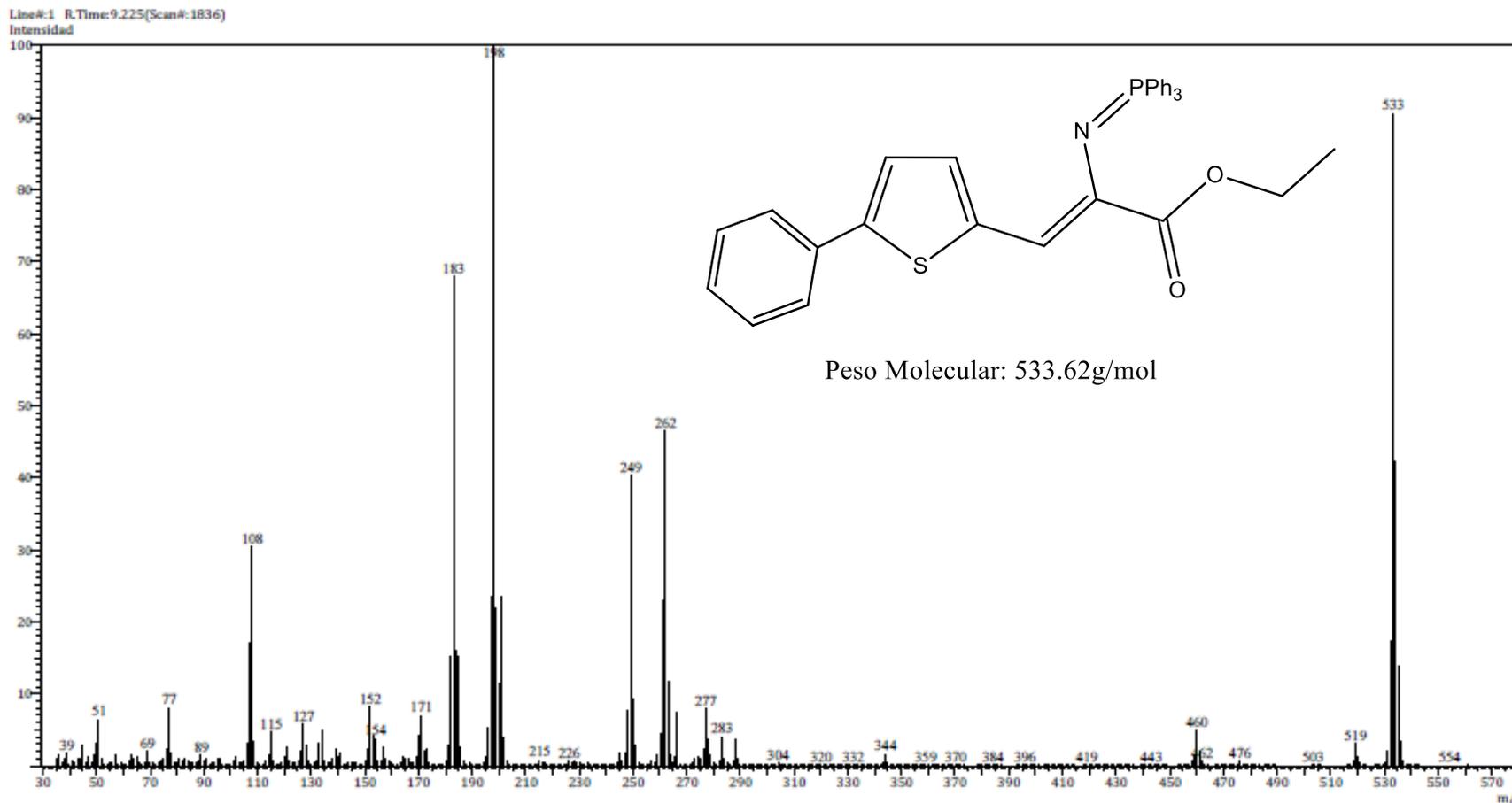
Información del Análisis

Fecha: 3/16/2018 1:10:20 PM
Número de registro: 2935_LTC
Nombre de la muestra: jc-lmph-Sph
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C33H28N02SP, PM 533 g/mol, P.F.164-166°C
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI

Investigador: Dr. David Corona
Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Dr. David Corona\Julio C. González\2935_LTC.qgd
Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI_EI_300°C.qgm
Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune1\16032018-L.qgt
Analizado por: M. en C. Lizbeth Triana Cruz

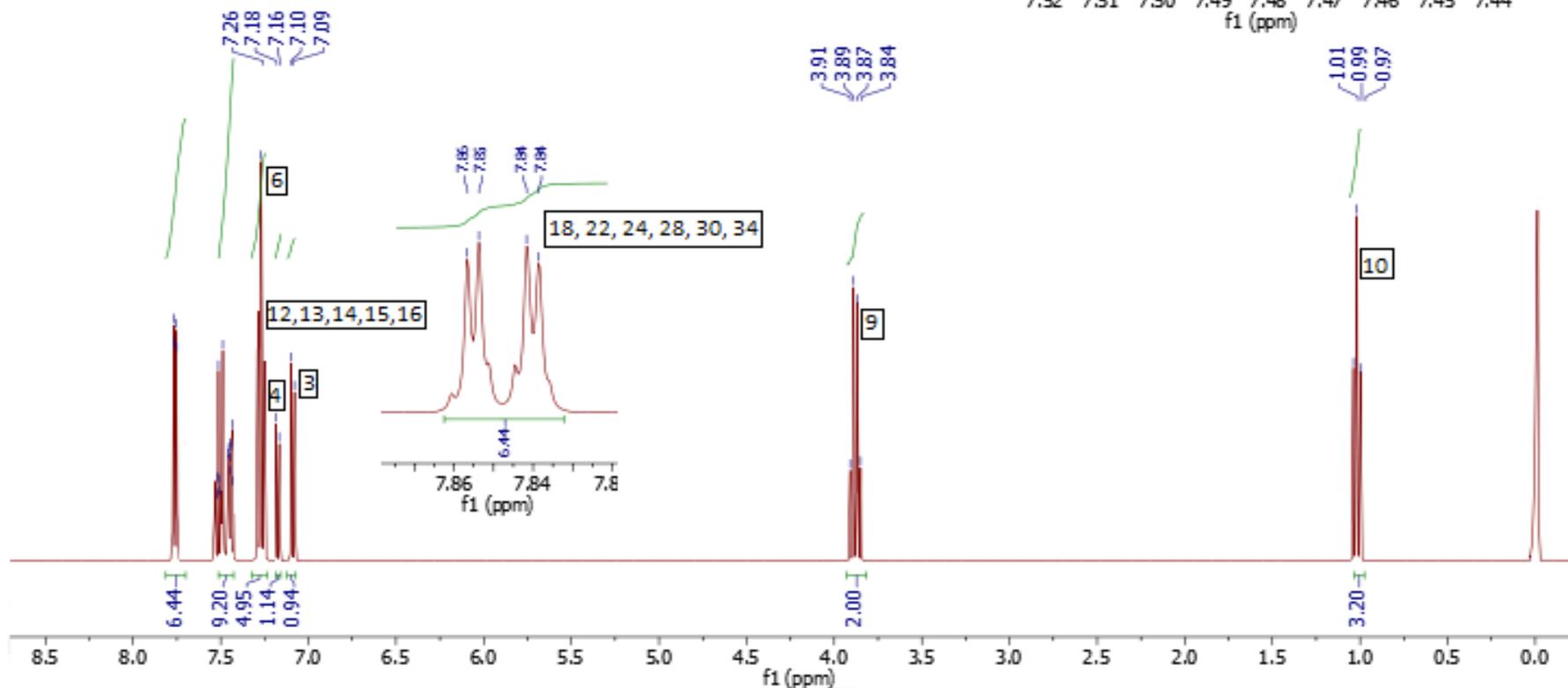
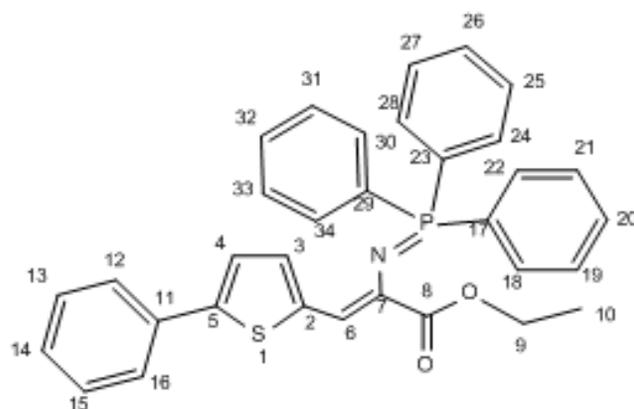


Espectro



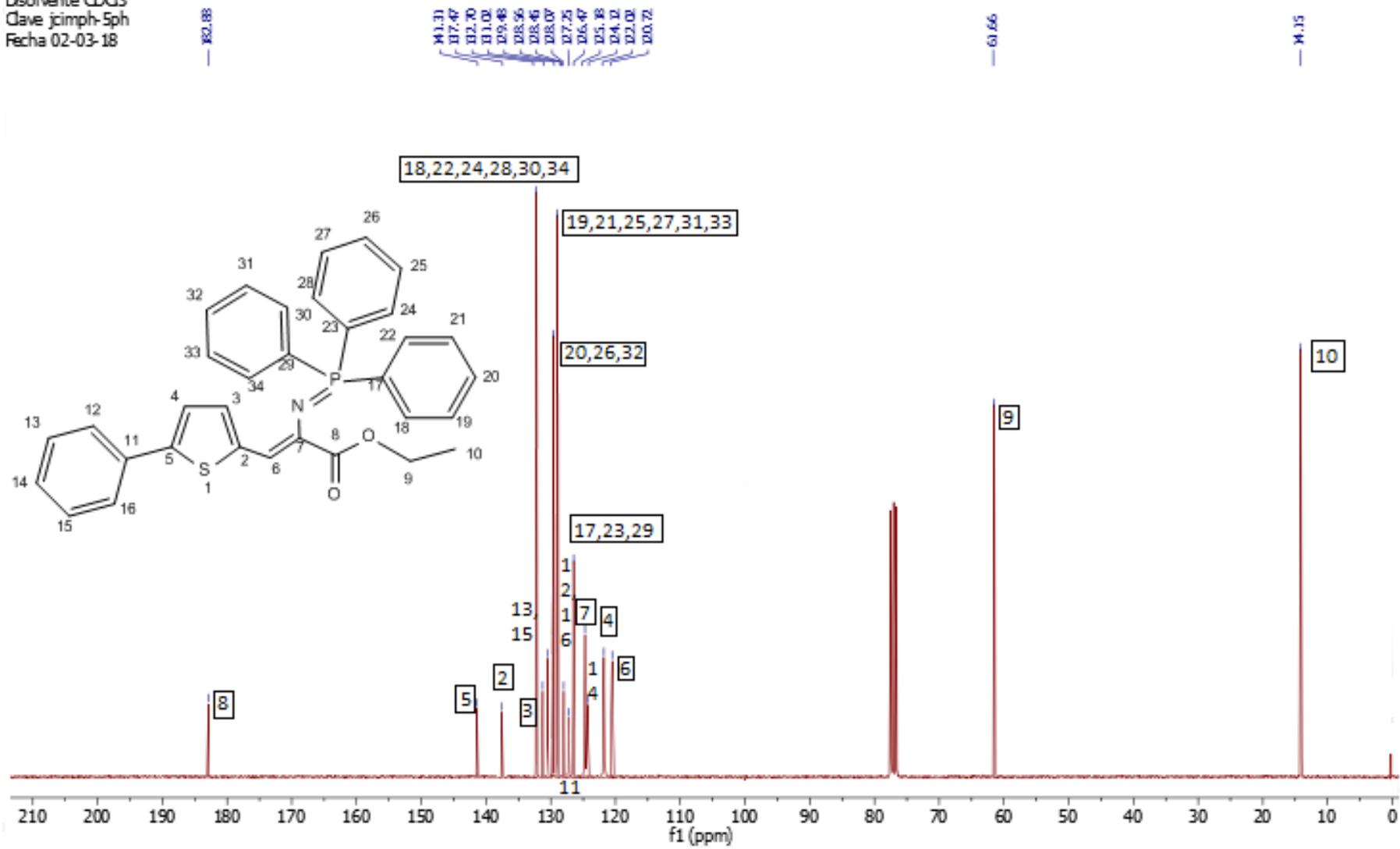
Anexo 42 Espectro de MS del compuesto (Z)-etil-3-(5-feniltiofen-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato

248-1h.1.fid
 CCIQS UAEM-UNAM NZ
 Academico Dr. D. Corona
 Equipo Bruker Avance III 300MHz
 Experimento 1H
 No. reg. 248
 Disolvente CDCl3
 Clave jcimph5ph
 Fecha 20-02-18

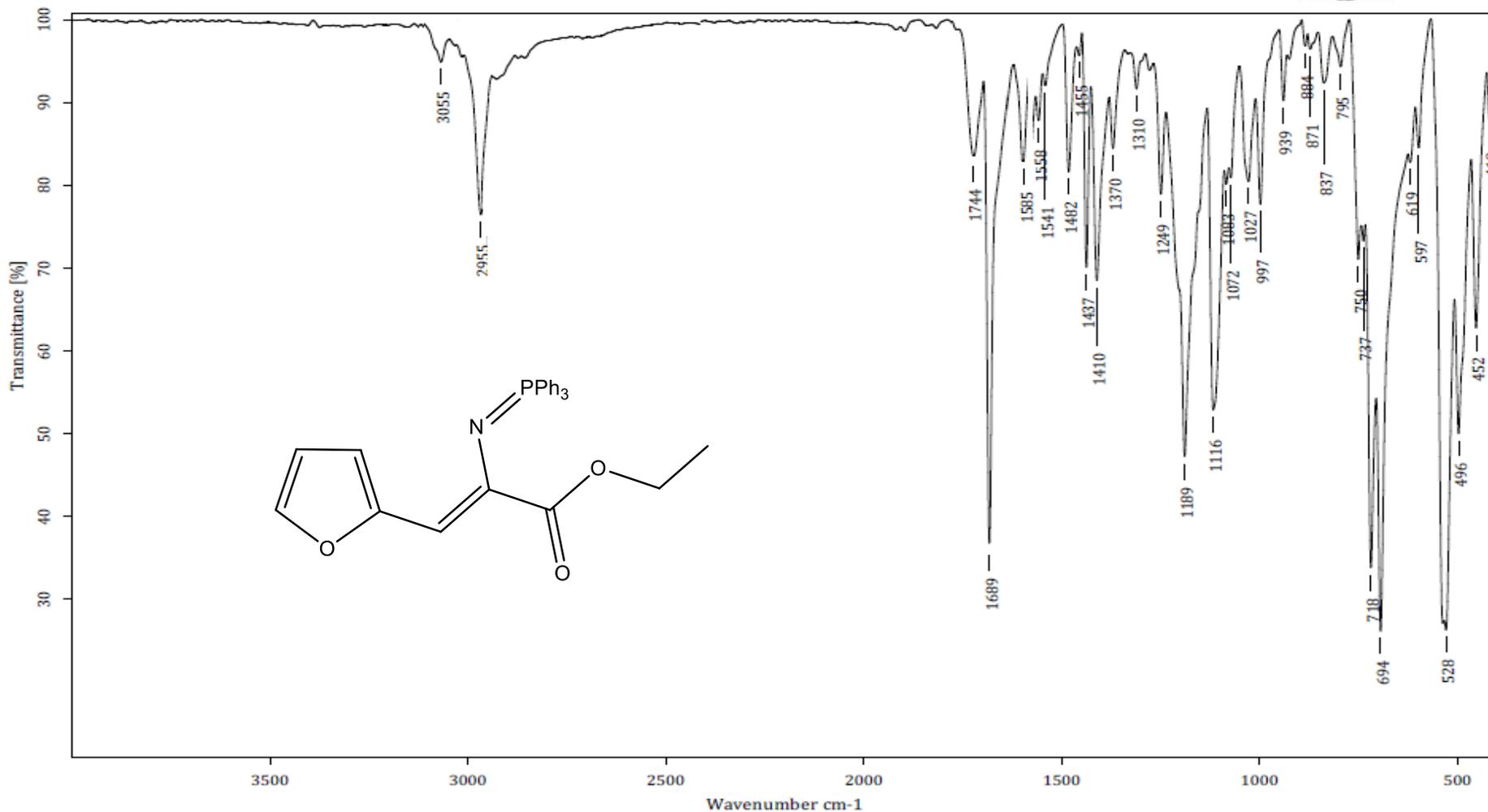


Anexo 43 Espectro de RMN ^1H del compuesto *(Z)*-etil-3-(5-feniltiofen-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato

248-13c.1.fid
 CCIQS UAEM-UNAM NZ
 Academico Dr. D. Gbrona
 Equipo Bruker Avance III 300MHz
 Experimento 13C
 Nb. reg. 248
 Disolvente CDCl3
 Clave jcimph-5ph
 Fecha 02-03-18



Anexo 44 Espectro de RMN ¹³C del compuesto (Z)-etil-3-(5-feniltiofen-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato



C:\OPUS_7.0.122\USUARIOS\Dr. Corona\Julio C. González\1881_LTC.0

jcImphfurano

Sólido

22-02-2018

Equipo de Infrarrojo marca Bruker, modelo Tensor 27 con accesorio Platinum ATR

Realizó: M. en C. Lizbeth Triana Cruz

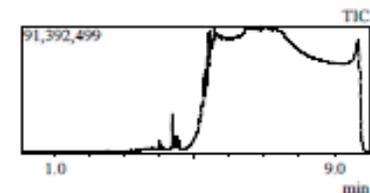
Anexo 45 Espectro de IR del compuesto (Z)-etil-3-(Furan-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato



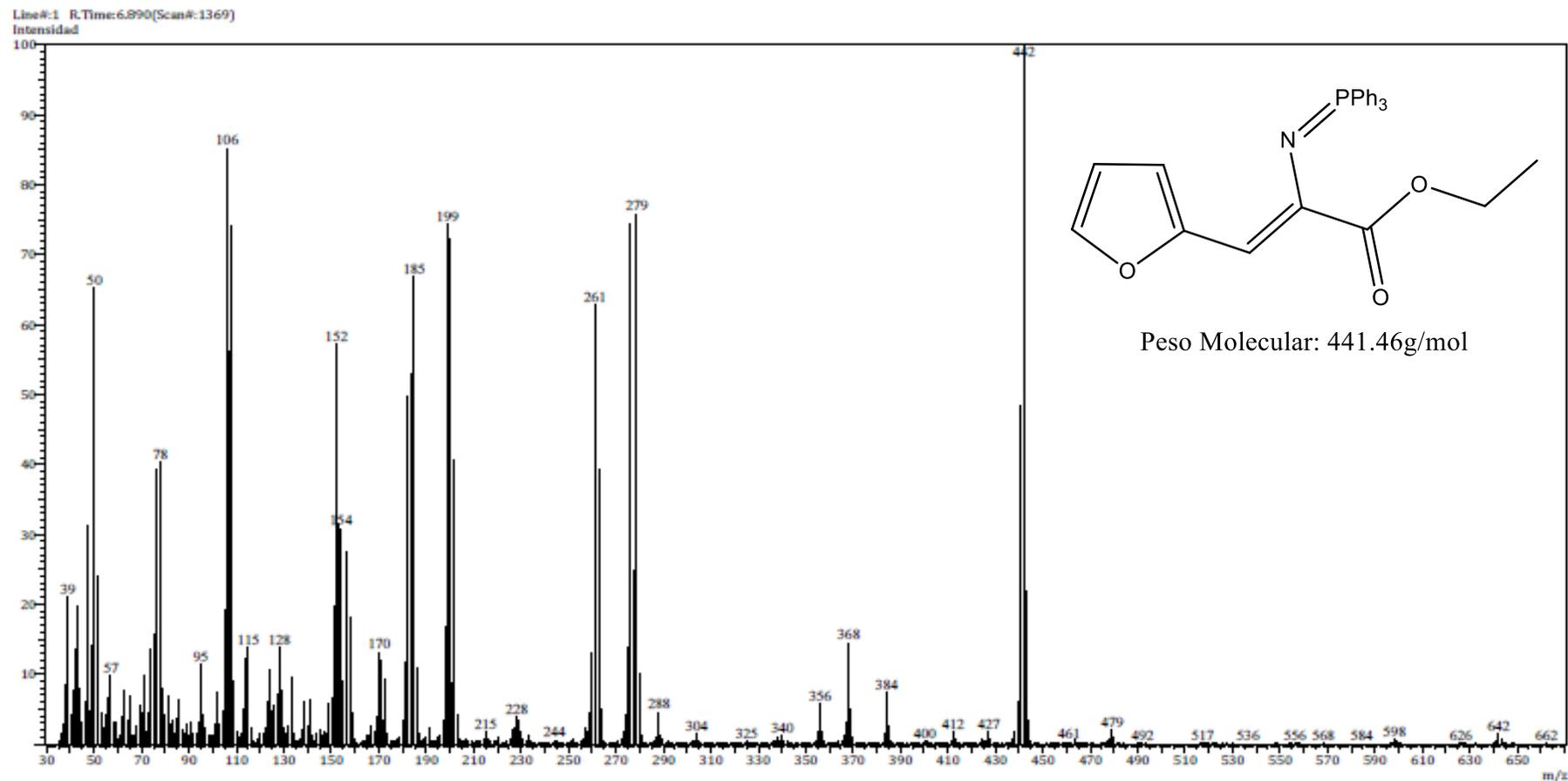
Información del Análisis

Fecha: 3/16/2018 12:44:54 PM
Número de registro: 2934_LTC
Nombre de la muestra: jc-Insphurano
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C27H24NO3P, PM 441 g/mol, P.F.88-90°C
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI

Investigador: Dr. David Corona B.
Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Dr. David Corona\Julio C. González\2934_LTC.qgd
Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI_EI_250°C.qgm
Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune1\16032018-1.qgt
Analizado por: M. en C. Lizbeth Triana Cruz

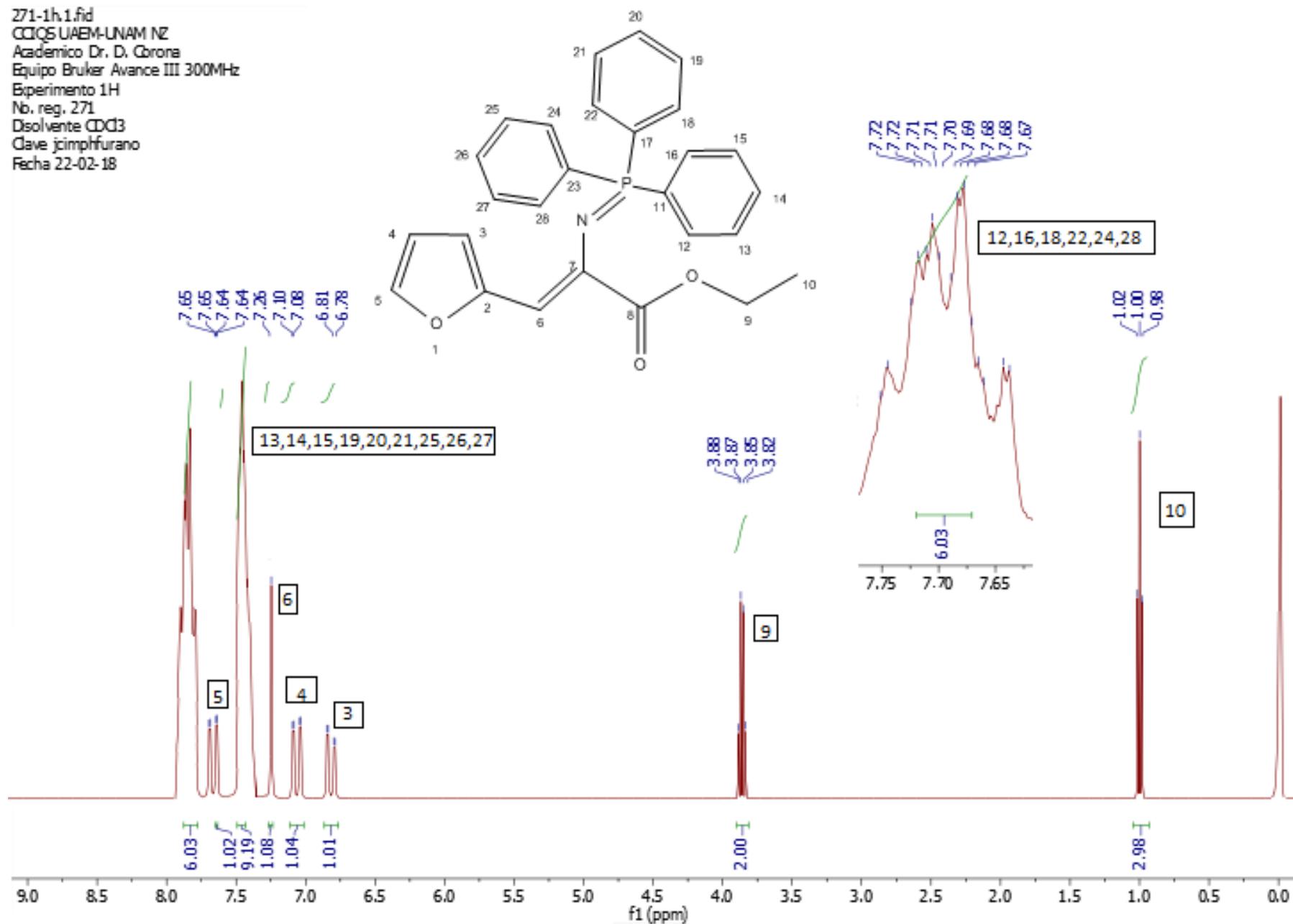


Espectro



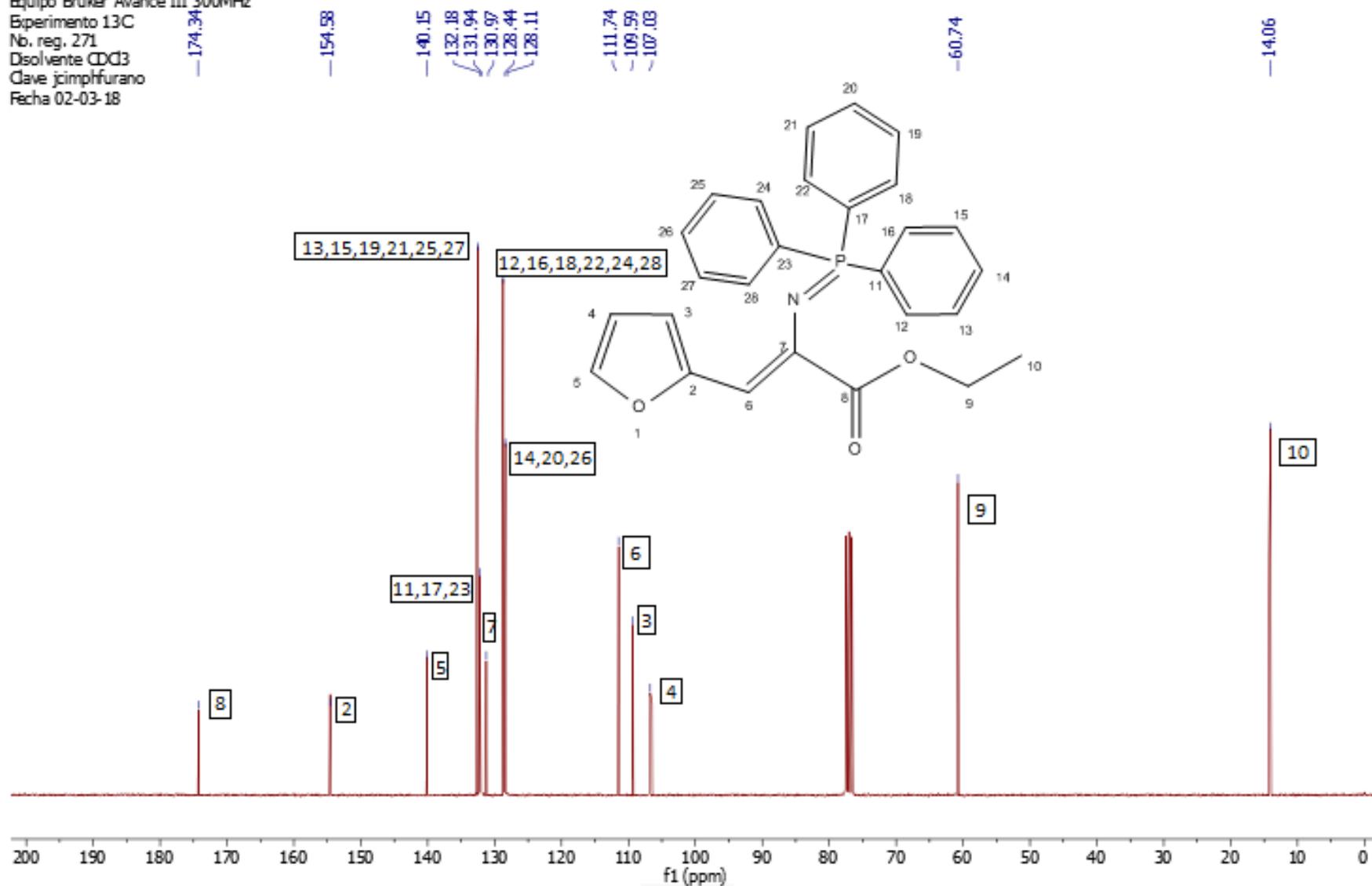
Anexo 46 Espectro de MS del compuesto (Z)-etil-3-(Furan-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato

271-1h.1.fid
 CCIQS UAEM-UNAM NZ
 Academico Dr. D. Corona
 Equipo Bruker Avance III 300MHz
 Experimento 1H
 Nb. reg. 271
 Disolvente CDCl3
 Clave jcmphfurano
 Fecha 22-02-18

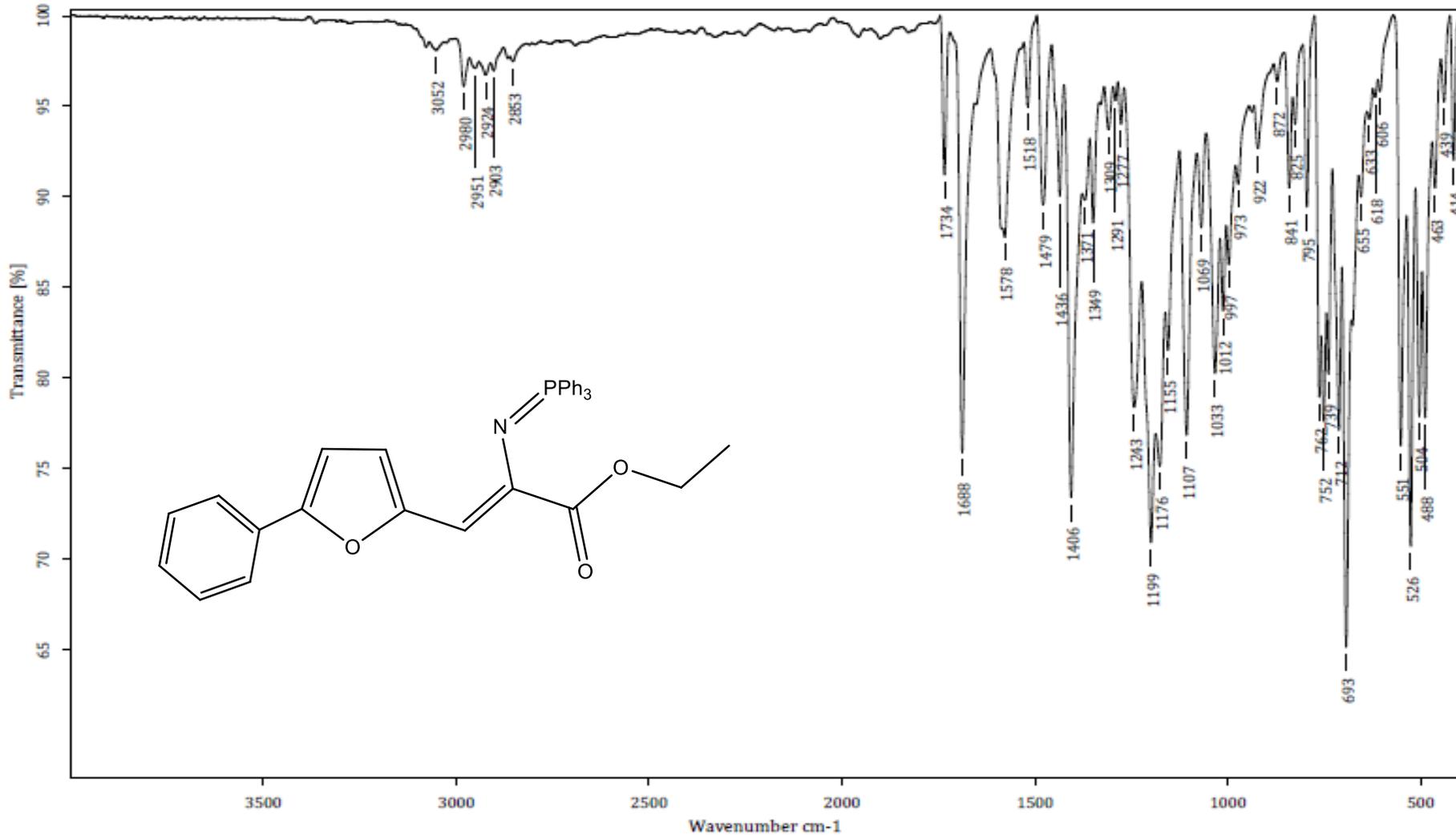


Anexo 47 Espectro de RMN ¹H del compuesto (Z)-etil-3-(Furan-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato

271-13c.1.fid
 CCIQS UAEM-LNAM NZ
 Academico Dr. D. Corona
 Equipo Bruker Avance III 300MHz
 Experimento 13C
 No. reg. 271
 Disolvente CDCl3
 Clave jcmphfurano
 Fecha 02-03-18



Anexo 48 Espectro de RMN ^{13}C del compuesto *(Z)*-etil-3-(Furan-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato



C:\OPUS_7.0.122\USUARIOS\Dr. Corona\Julio C. González\1882_LTC.0

jcImphf-Sph

Sólido

22-02-2018

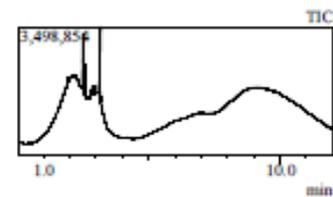
Equipo de Infrarrojo marca Bruker, modelo Tensor 27 con accesorio Platinum ATR
Realizó: M. en C. Lizbeth Triana Cruz
Anexo 49 Espectro de IR del compuesto (Z)-etil-3-(5-fenilfuran-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato



Información del Análisis

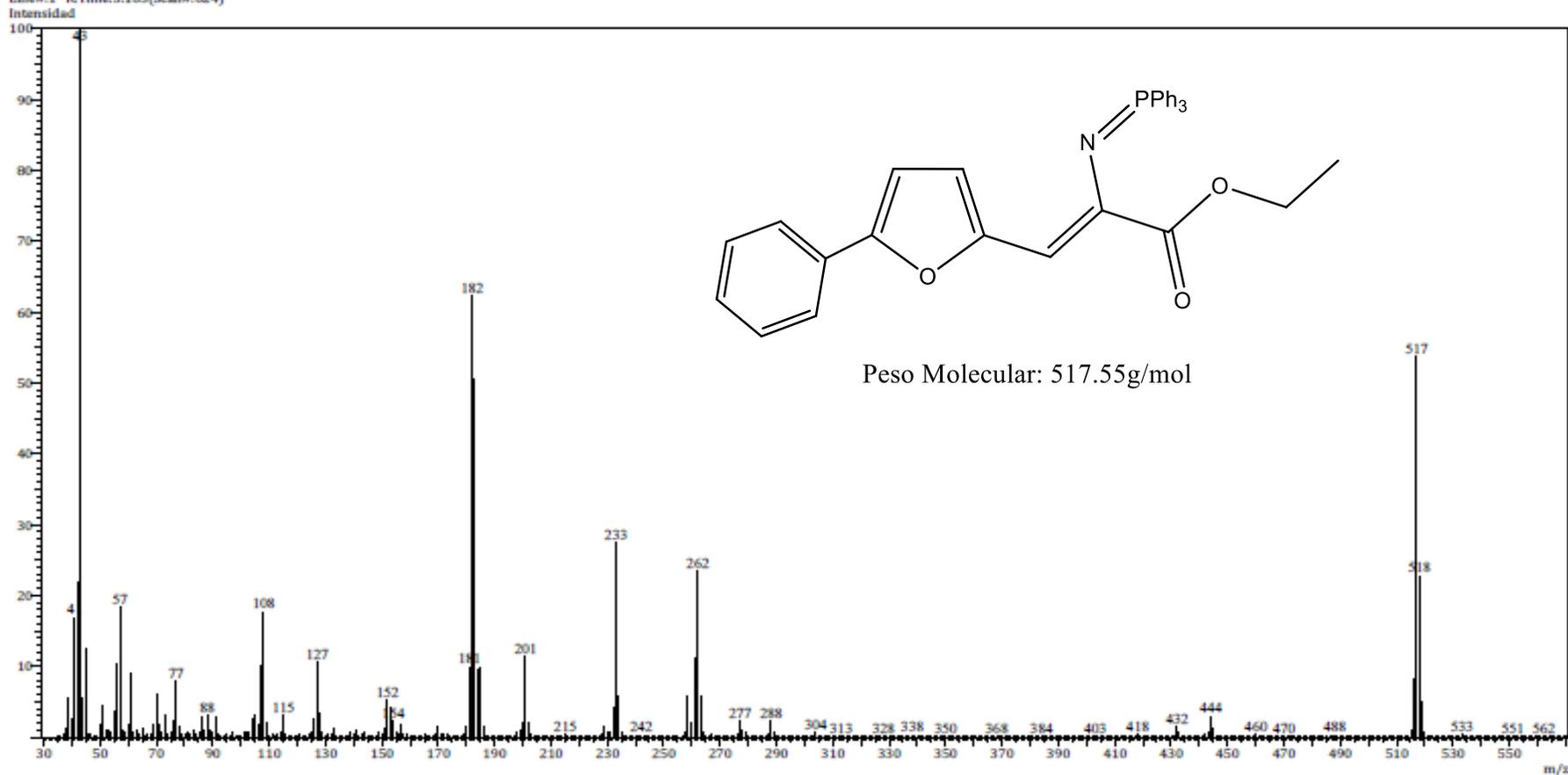
Fecha: 3/21/2018 7:06:03 PM
Número de registro: 2936_LTC
Nombre de la muestra: jclmpfh-Sph
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C33H28N03P, PM 517, P.F.118-120°C g/mol
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI

Investigador: Dr. David Corona
Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Dr. David Corona\Julio C. González\2936_LTC.qgd
Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI_EI_250°C.qgm
Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune1\21032018-3.qgt
Analizado por: M. en C. Lizbeth Triana Cruz



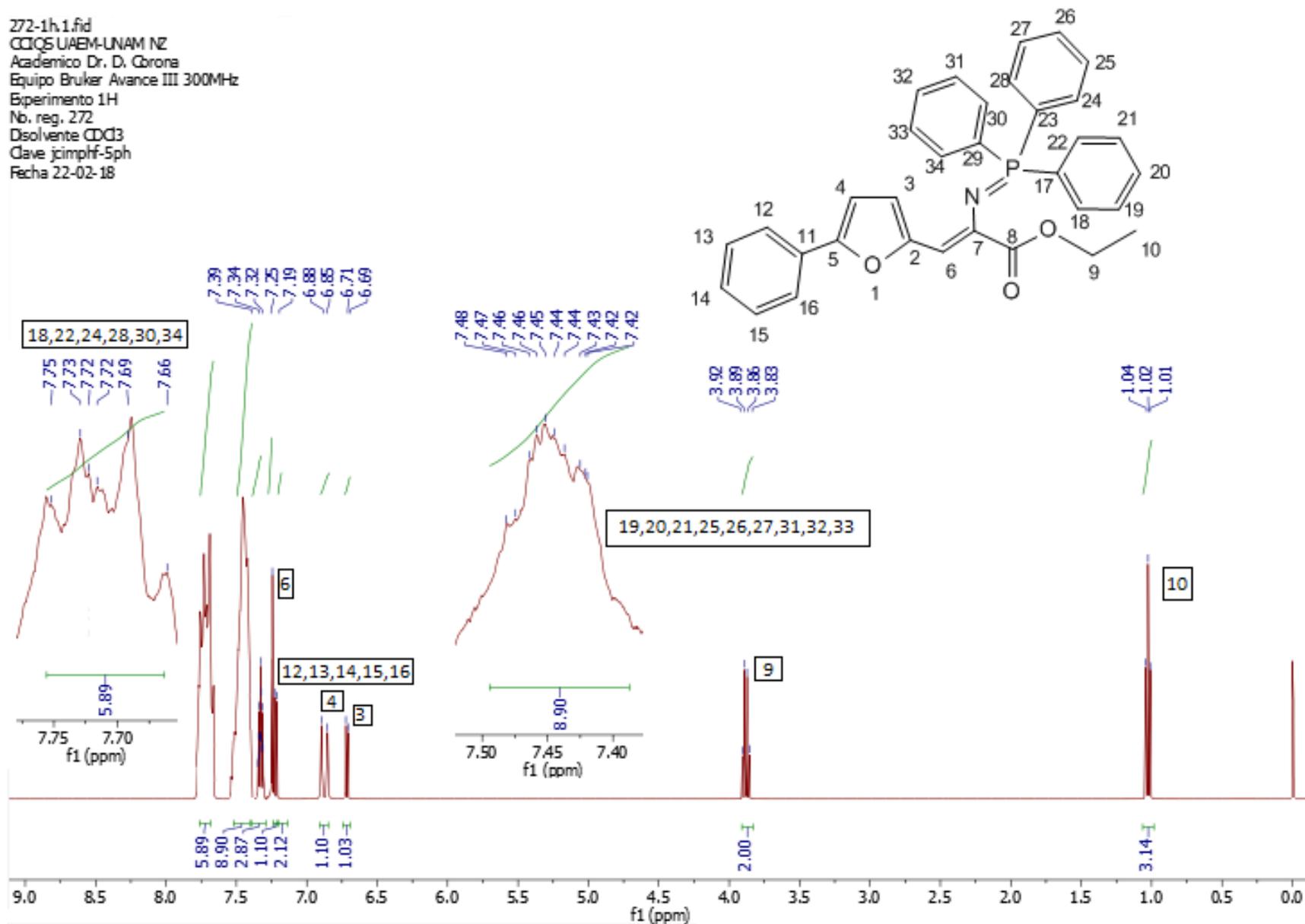
Espectro

Line#:1 RTime:3.165(Scan#:624)



Anexo 50 Espectro de MS del compuesto (Z)-etil-3-(5-fenilfuran-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato

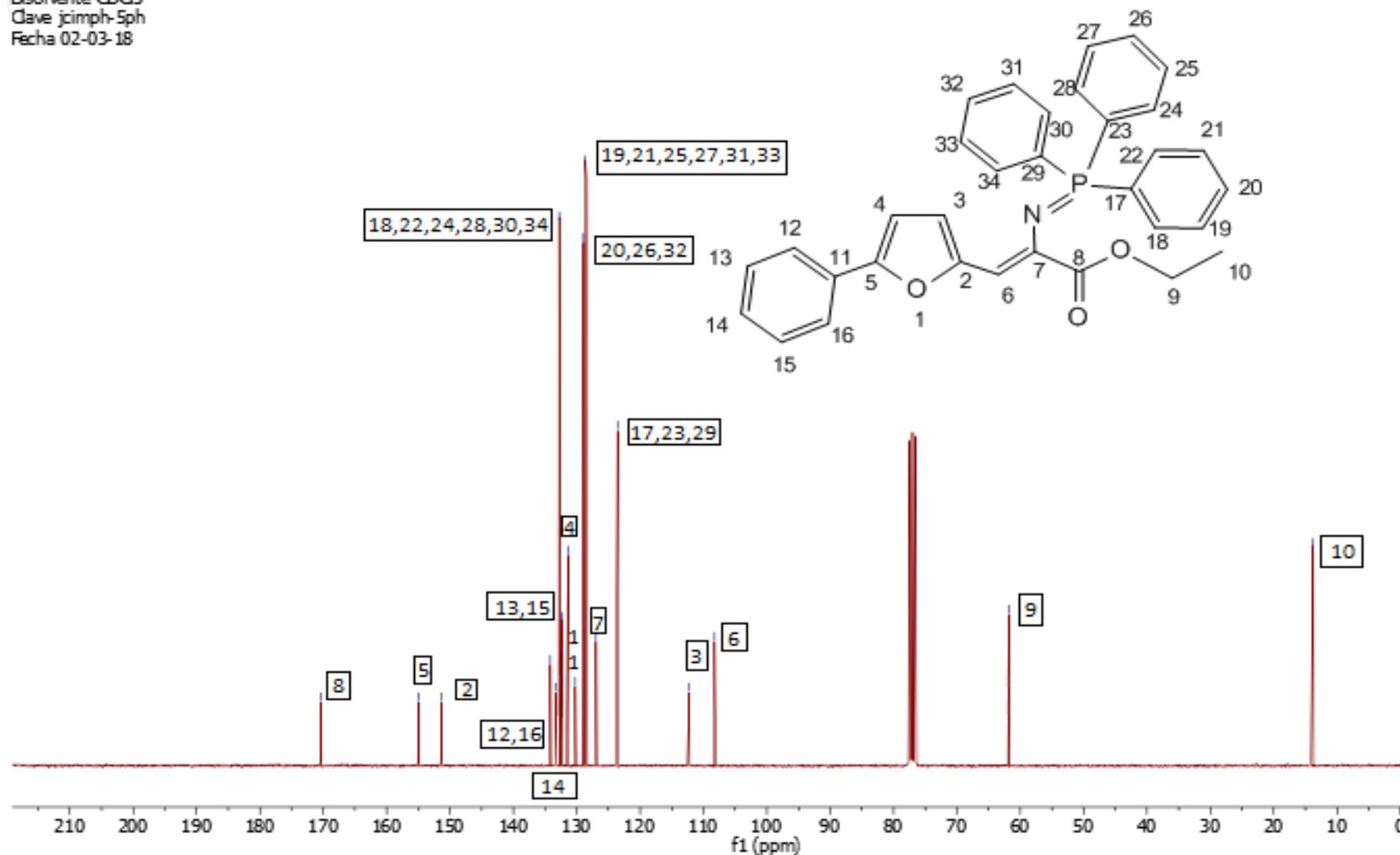
272-1h.1.fid
 CCIQS UAEM-UNAM NZ
 Academico Dr. D. Corona
 Equipo Bruker Avance III 300MHz
 Experimento 1H
 No. reg. 272
 Disolvente CDCl3
 Clave jcimphf-5ph
 Fecha 22-02-18



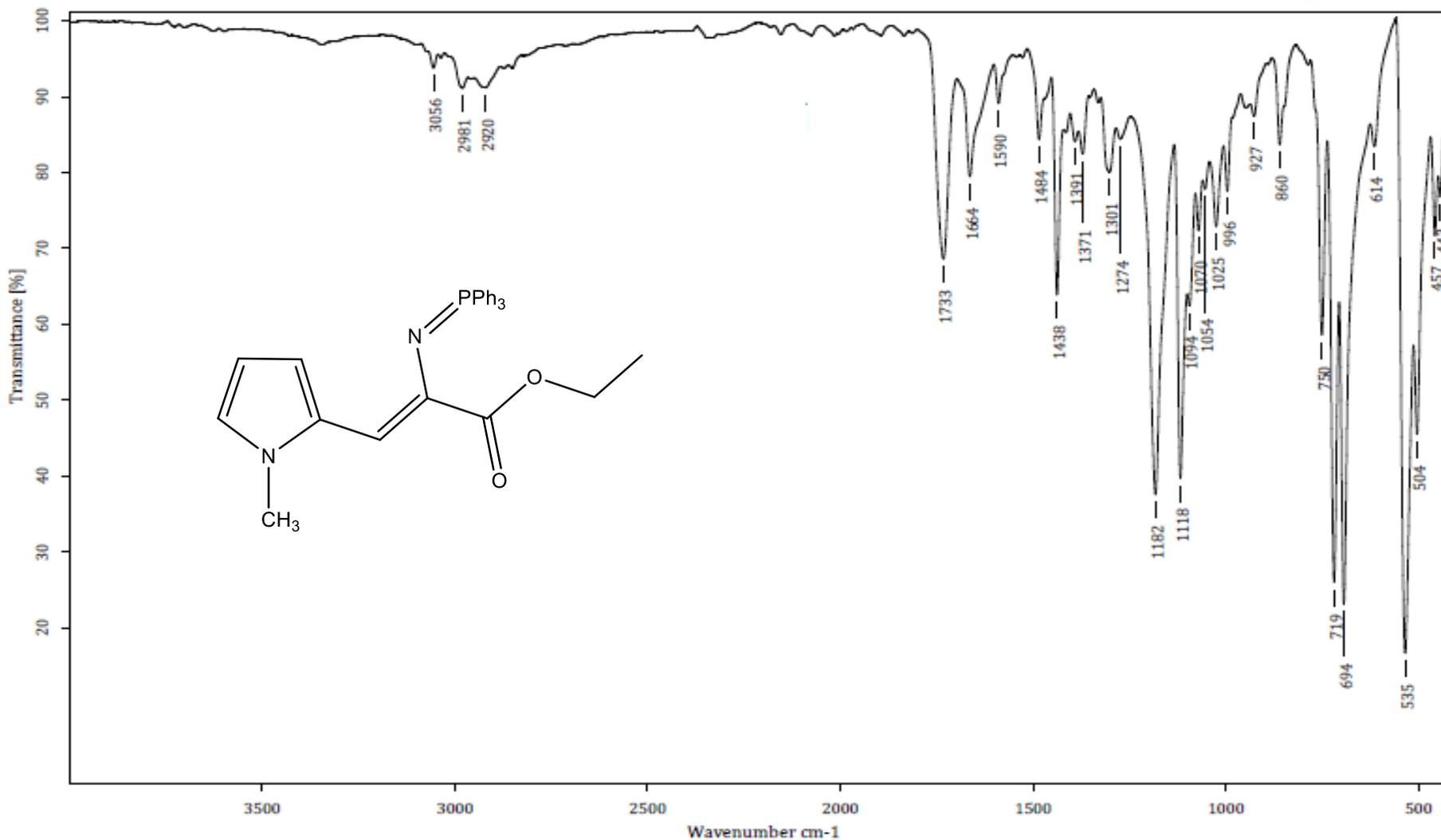
Anexo 51 Espectro de RMN ¹H del compuesto (Z)-etil-3-(5-fenilfuran-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino) acrilato

272-13c.1.fid
 CCIQS UAEM-UNAM NZ
 Academico Dr. D. Corona
 Equipo Bruker Avance III 300MHz
 Experimento 13C
 Nb. reg. 272
 Disolvente CDCl3
 Clave jcimph-5ph
 Fecha 02-03-18

169.95
 154.45
 151.30
 133.52
 133.06
 132.43
 132.05
 131.03
 129.88
 128.59
 128.31
 126.63
 123.55
 112.24
 107.92
 60.79
 14.11



Anexo 52 Espectro de RMN ¹³C del compuesto (Z)-etil-3-(5-fenilfuran-2-il)-2-((trifenilfosforaniliden) amino)acrilato



C:\OPUS_7.0.122\USUARIOS\Dr. Corona\Julio C. González\1878_LTC.0 jcImphipinol Sólido

22-02-2018

Equipo de Infrarrojo marca Bruker, modelo Tensor 27 con accesorio Platinum ATR Realizó: M. en C. Lizbeth Triana Cruz
Anexo 53 Espectro de IR del compuesto (Z)-etil-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-((trifenilfoforaniliden) amino) acrilato



Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

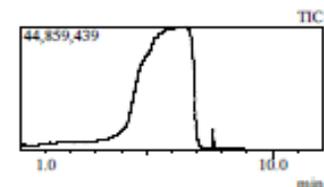
Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus



Información del Análisis

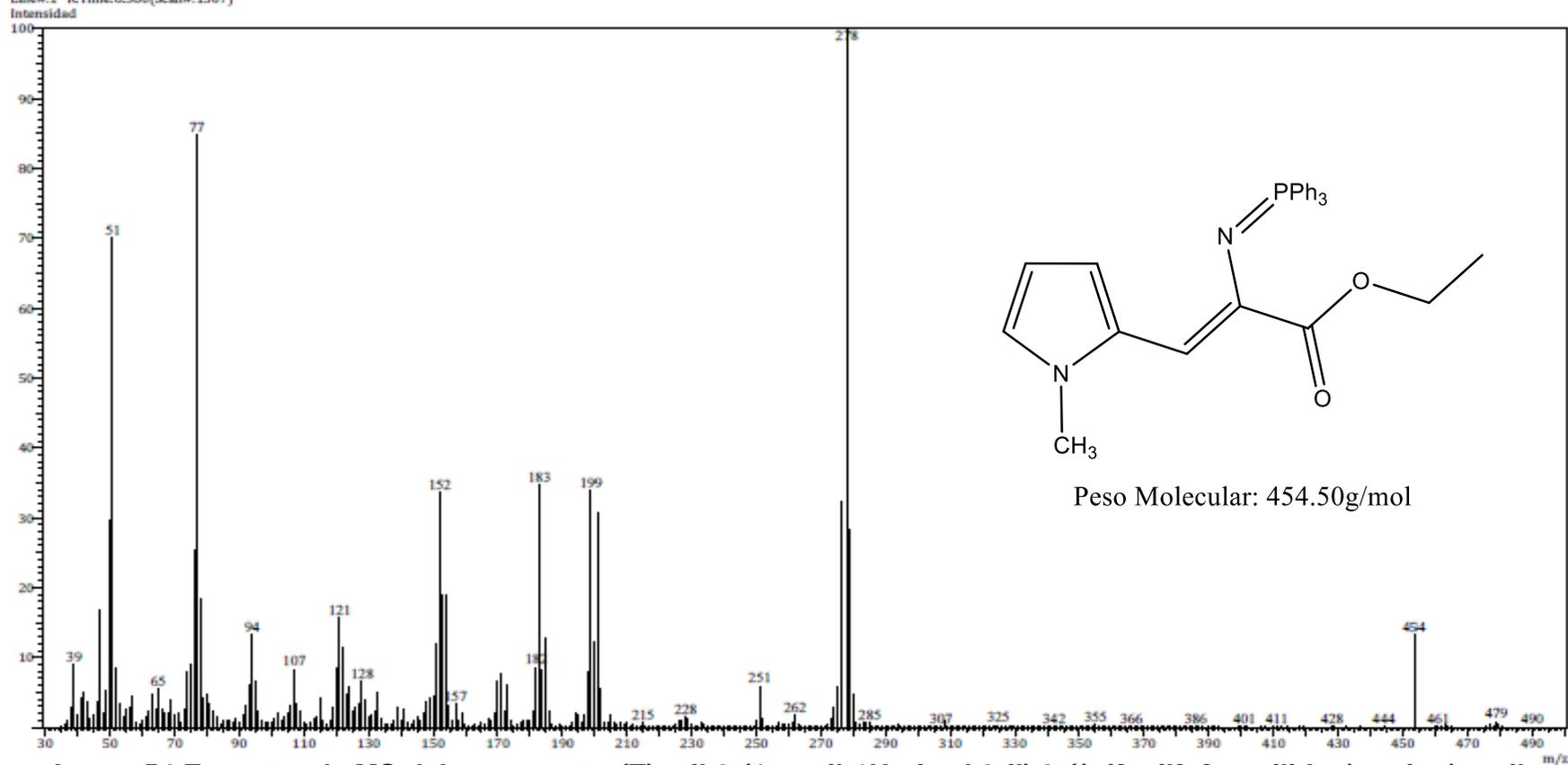
Fecha: 3/21/2018 7:33:16 PM
Número de registro: 2937_LTC
Nombre de la muestra: jclmpirrol
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C28H27N2O2P, PM 454, P.F.94-96°C g/mol
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI

Investigador: Dr. David Corona
Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Dr. David Corona\Julio C. González\2937_LTC.qgd
Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI_EI_250°C.qgm
Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune1\21032018-3.qgt
Analizado por: M. en C. Lizbeth Triana Cruz



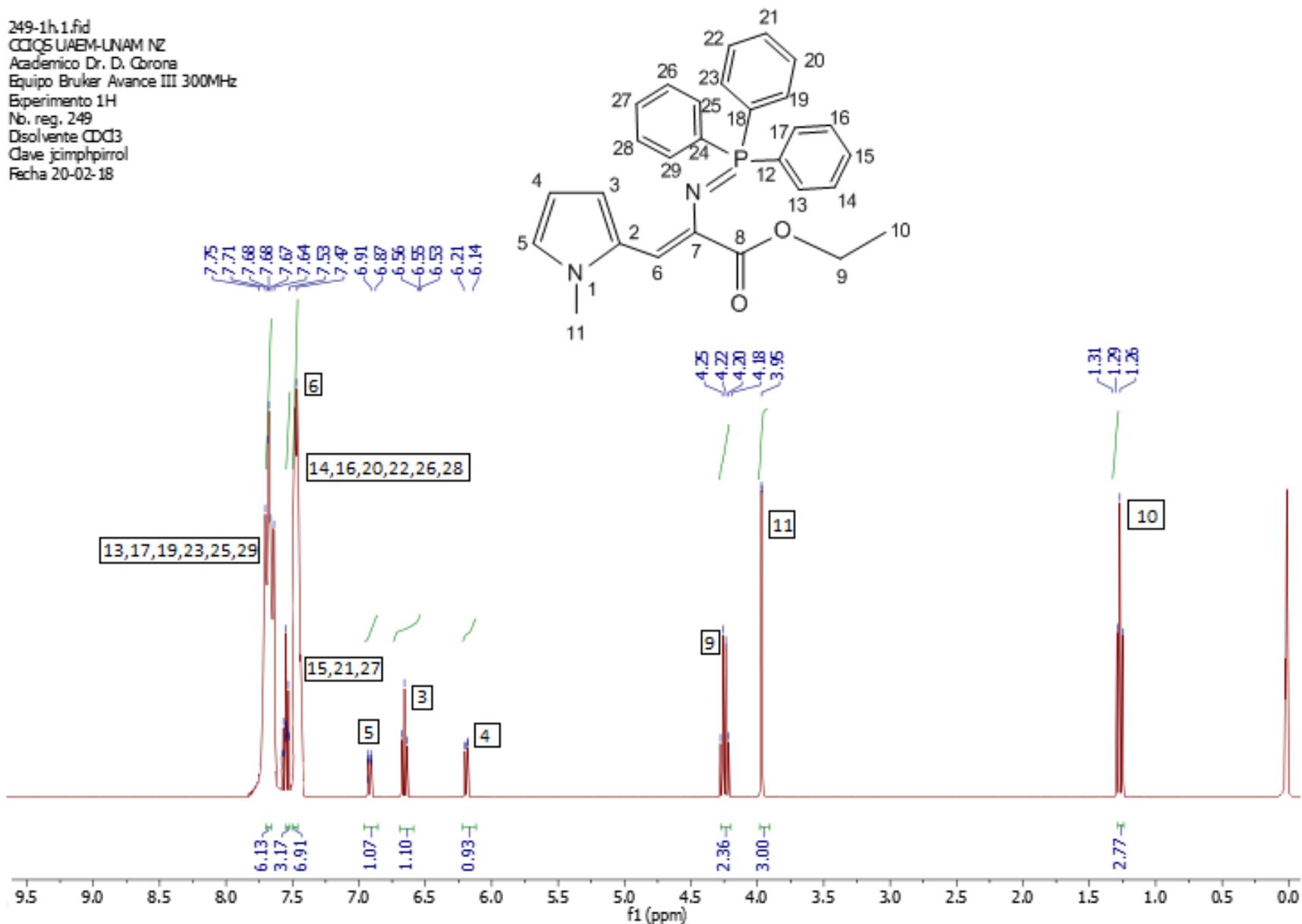
Espectro

Line#1 R.Time:6.580(Scan#:1307)



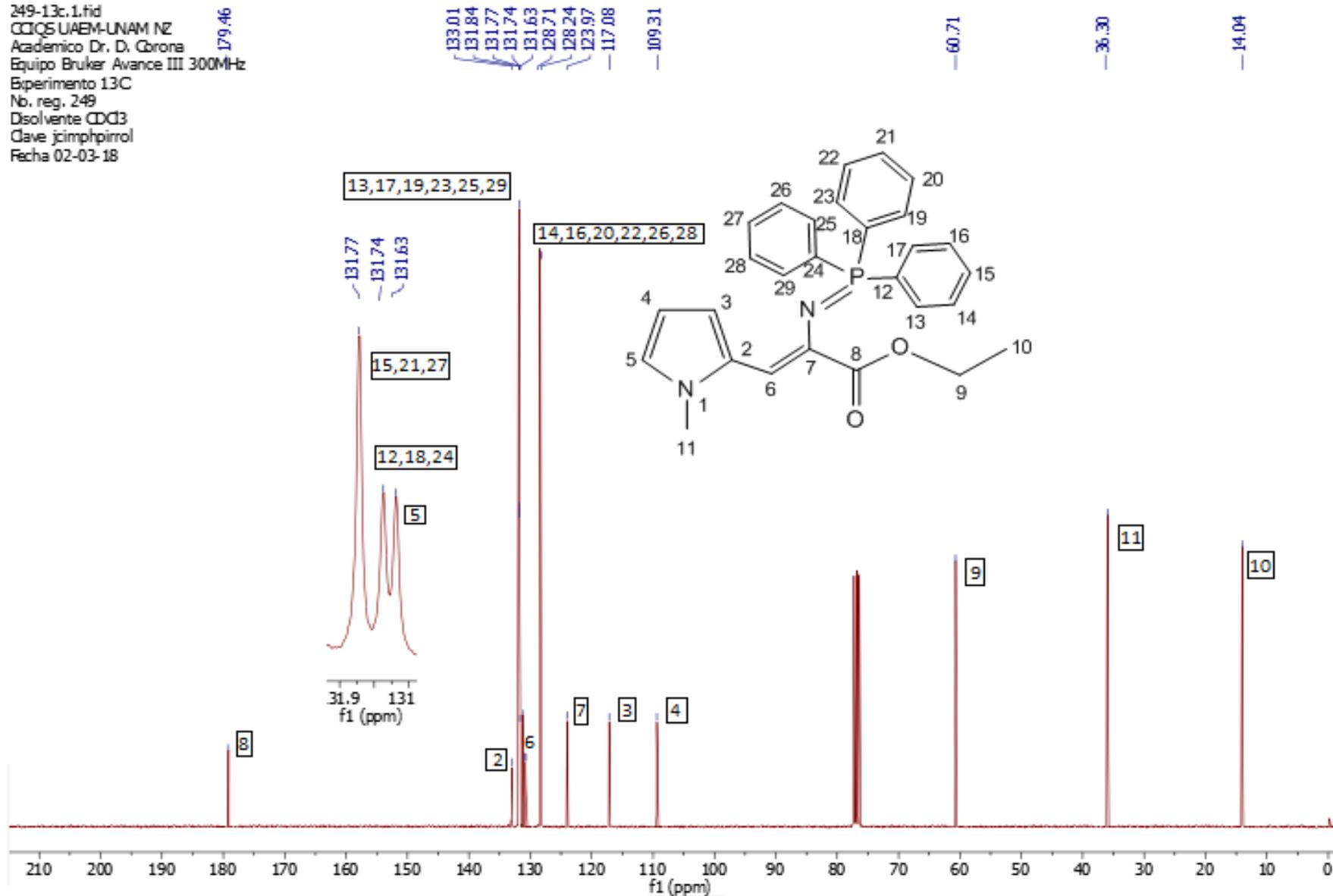
Anexo 54 Espectro de MS del compuesto (Z)-etil-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-((trifenilfoforaniliden) amino) acrilato

249-1h.1.fid
 CCIQS UAEM-UNAM NZ
 Academico Dr. D. Grana
 Equipo Bruker Avance III 300MHz
 Experimento 1H
 No. reg. 249
 Disolvente CDCl3
 Clave jcmphirrol
 Fecha 20-02-18

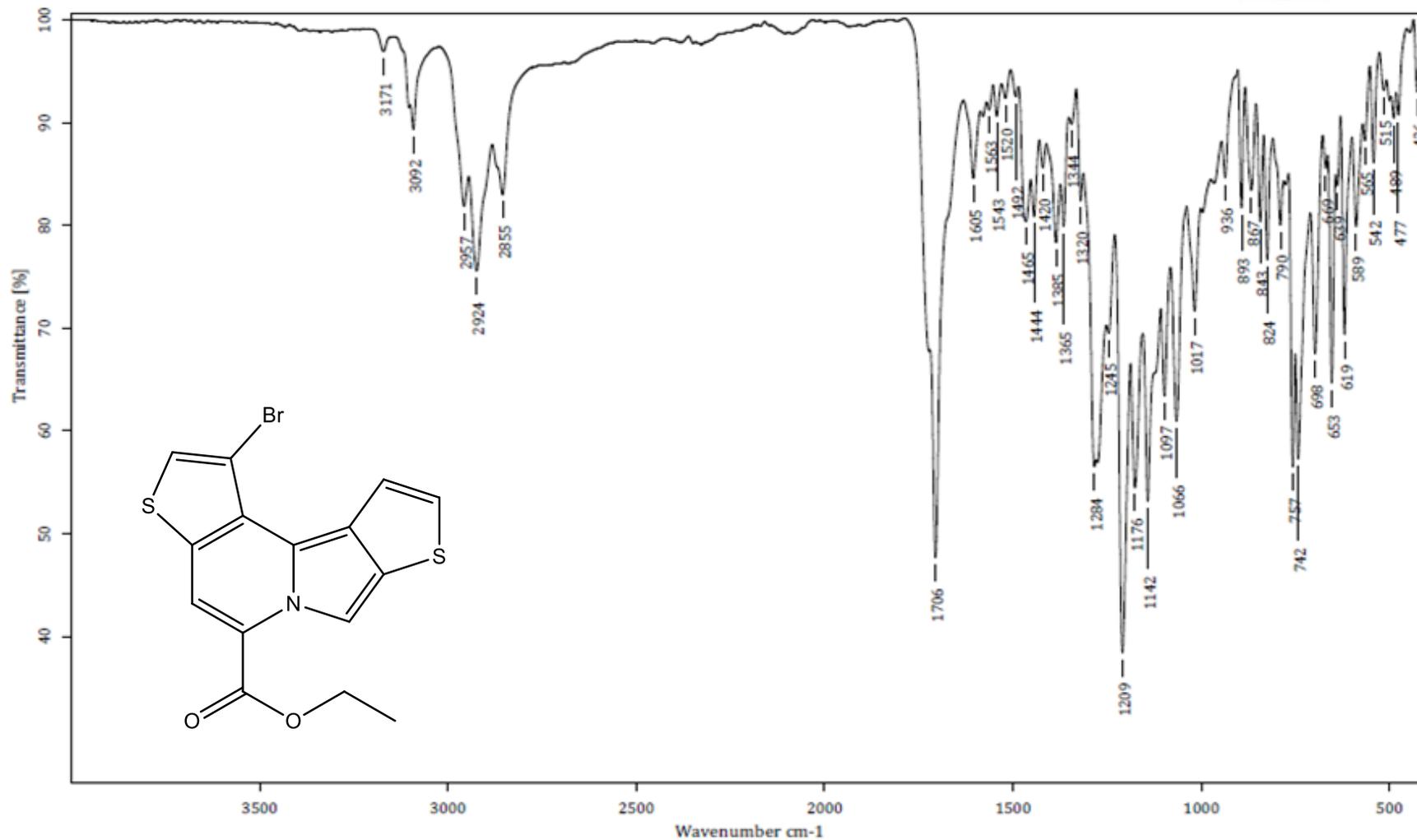


Anexo 55 Espectro de RMN ¹H del compuesto (Z)-etil-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-((trifenilfoforaniliden) amino) acrilato

249-13c.1.fid
 CCIQS UAEM-UNAM NZ
 Academico Dr. D. Girona
 Equipo Bruker Avance III 300MHz
 Experimento 13C
 Nb. reg. 249
 Disolvente CDCl3
 Clave jcinphipirrol
 Fecha 02-03-18



Anexo 56 Espectro de RMN ¹³C del compuesto (Z)-etil-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-((trifenilfoforaniliden) amino)acrilato



C:\OPUS_7.0.122\USUARIOS\Dr. Corona\Julo C. González\1940_LTC.0 jcIndbr Sólido

05-04-2018

Equipo de Infrarrojo marca Bruker, modelo Tensor 27 con accesorio Platinum ATR

Realizó: M. en C. Lizbeth Triana Cruz

Anexo 57 Espectro de IR del compuesto 135



Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

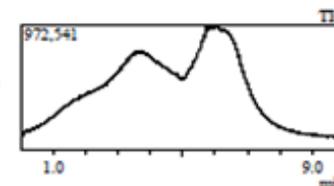
Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus



Información del Análisis

Fecha: 4/11/2018 1:44:21 PM
Número de registro: 2981_LTC
Nombre de la muestra: jctndbr
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C15H10O2NS2Br, PM 380 g/mol, P.F.96-98°C
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI

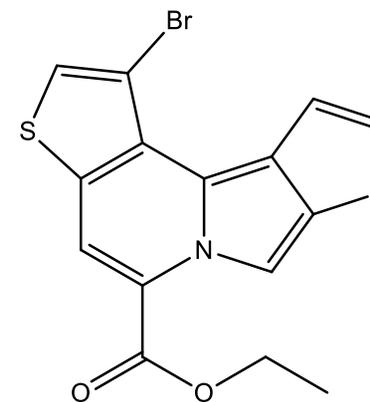
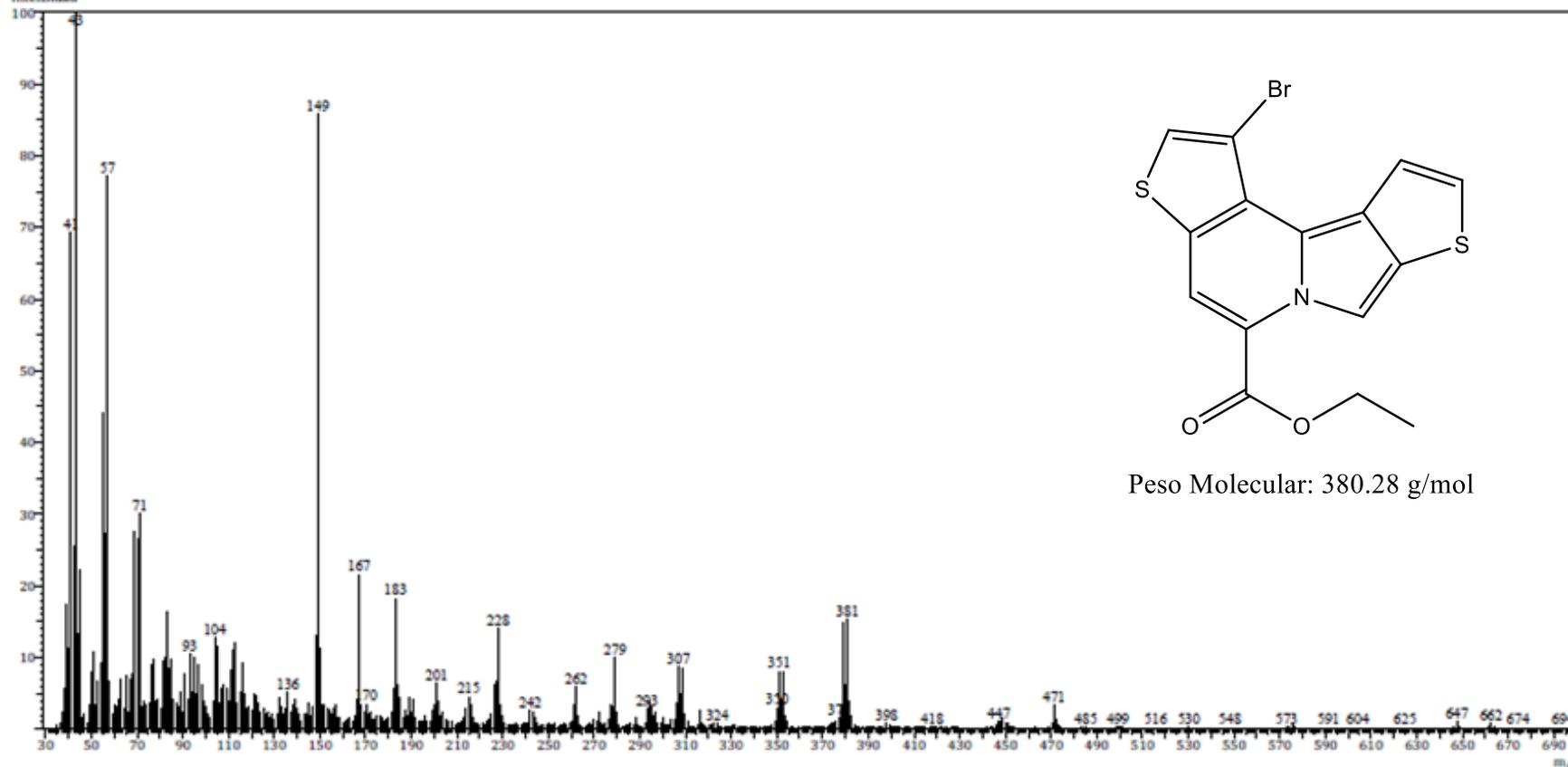
Investigador: Dr. David Corona
Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Dr. David Corona\Julio C. Gonzalez\2981_LTC.qgd
Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI_EI_250°C.qgm
Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune1\11042018-1.qgt
Analizado por: M. en C. Lizbeth Triana Cruz



Espectro

Line#1 RTime:6.085(Scan#:1208)

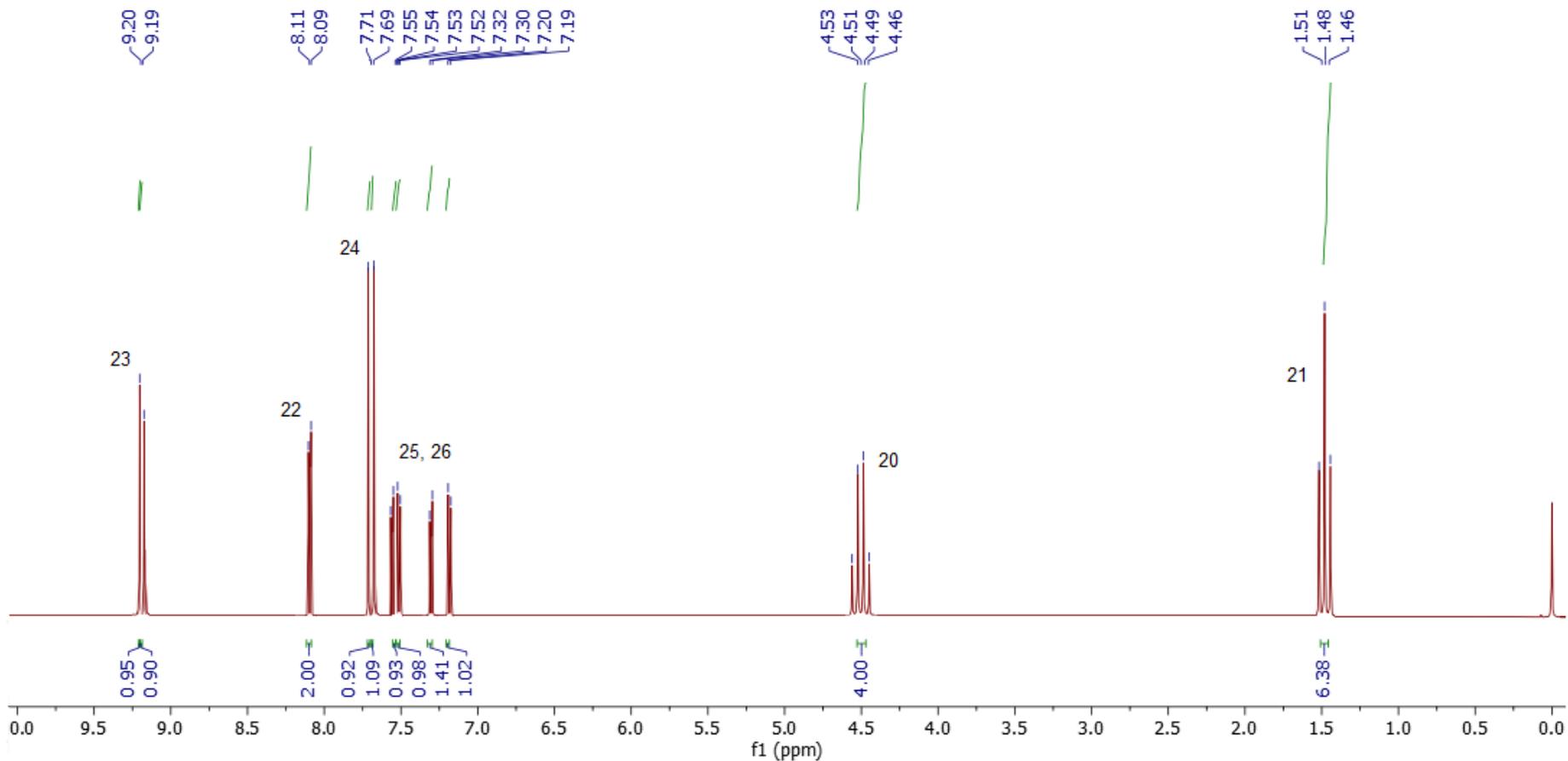
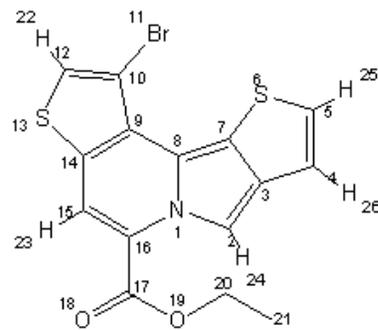
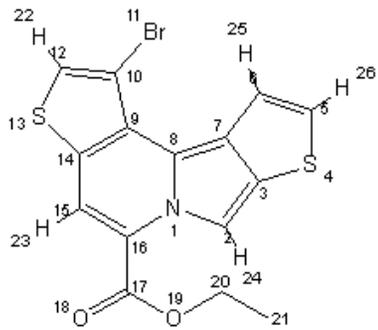
Intensidad



Peso Molecular: 380.28 g/mol

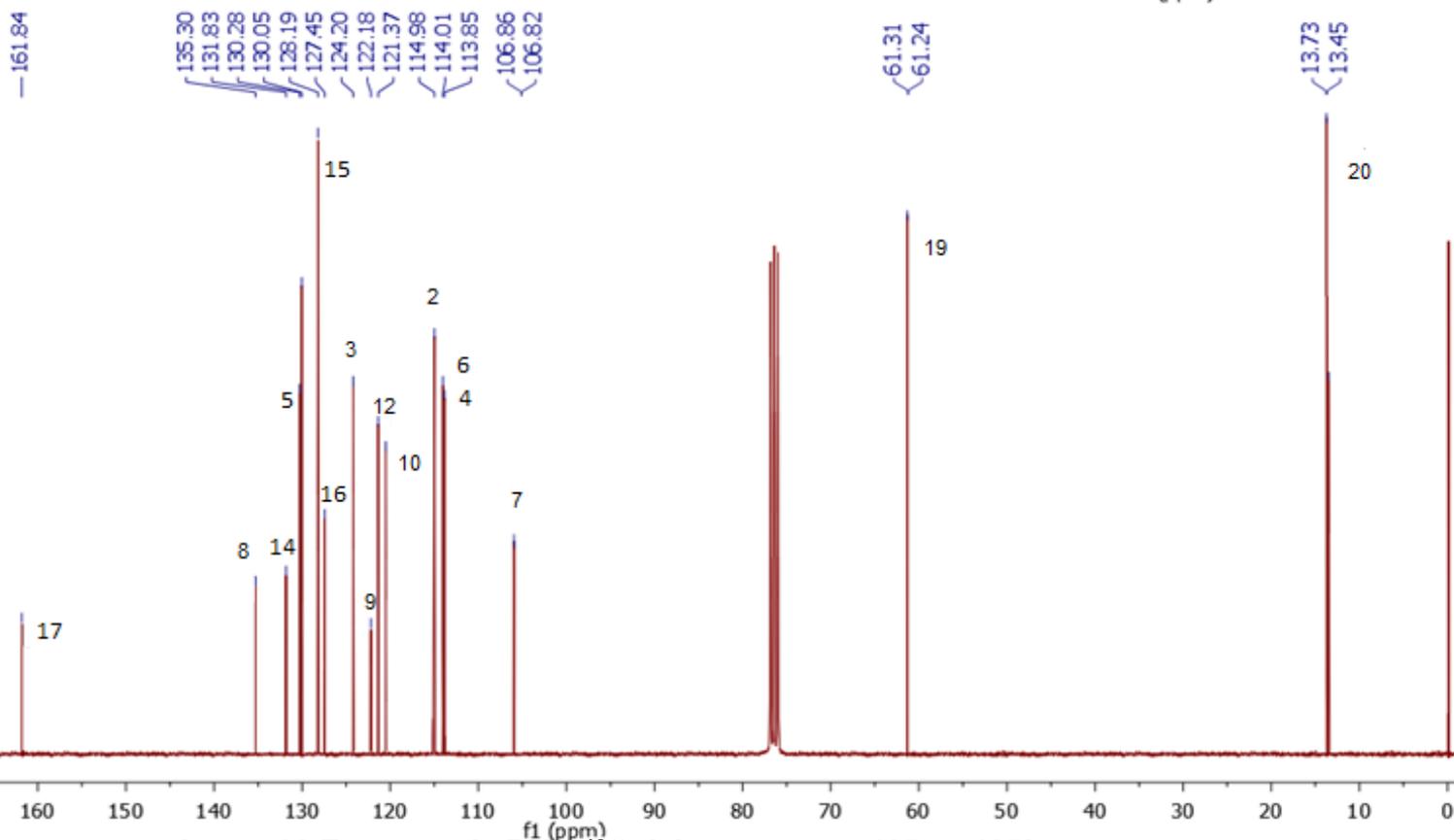
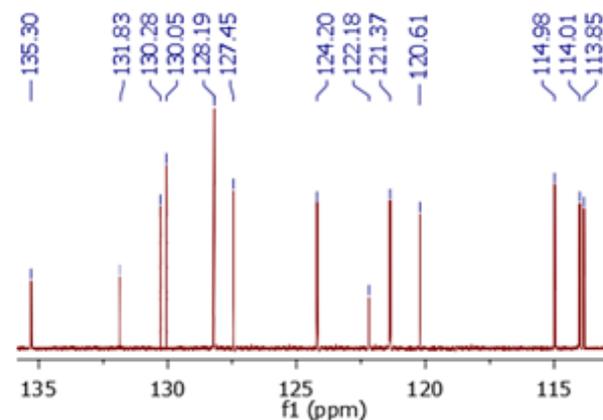
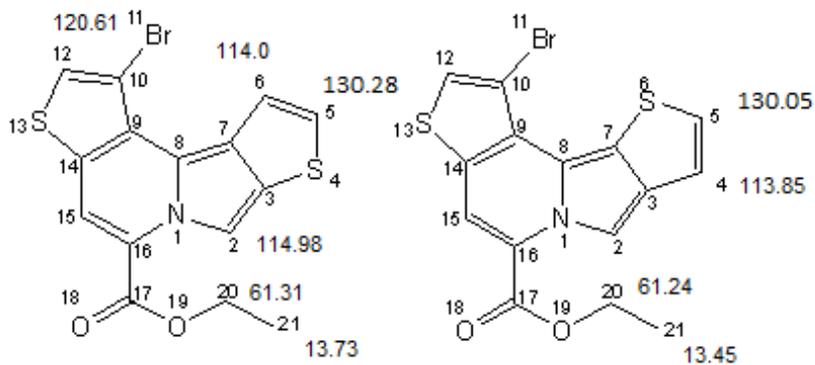
Anexo 58 Espectro de MS del compuesto 135

550-1h.1.fid
 CCIQS UAEM-UNAM NZ
 Academico Dr. D. Corona
 Equipo Bruker Avance III 300MHz
 Experimento 1H
 No. reg. 550
 Disolvente CDCl3
 Clave jcindbr
 Fecha 03-04-18

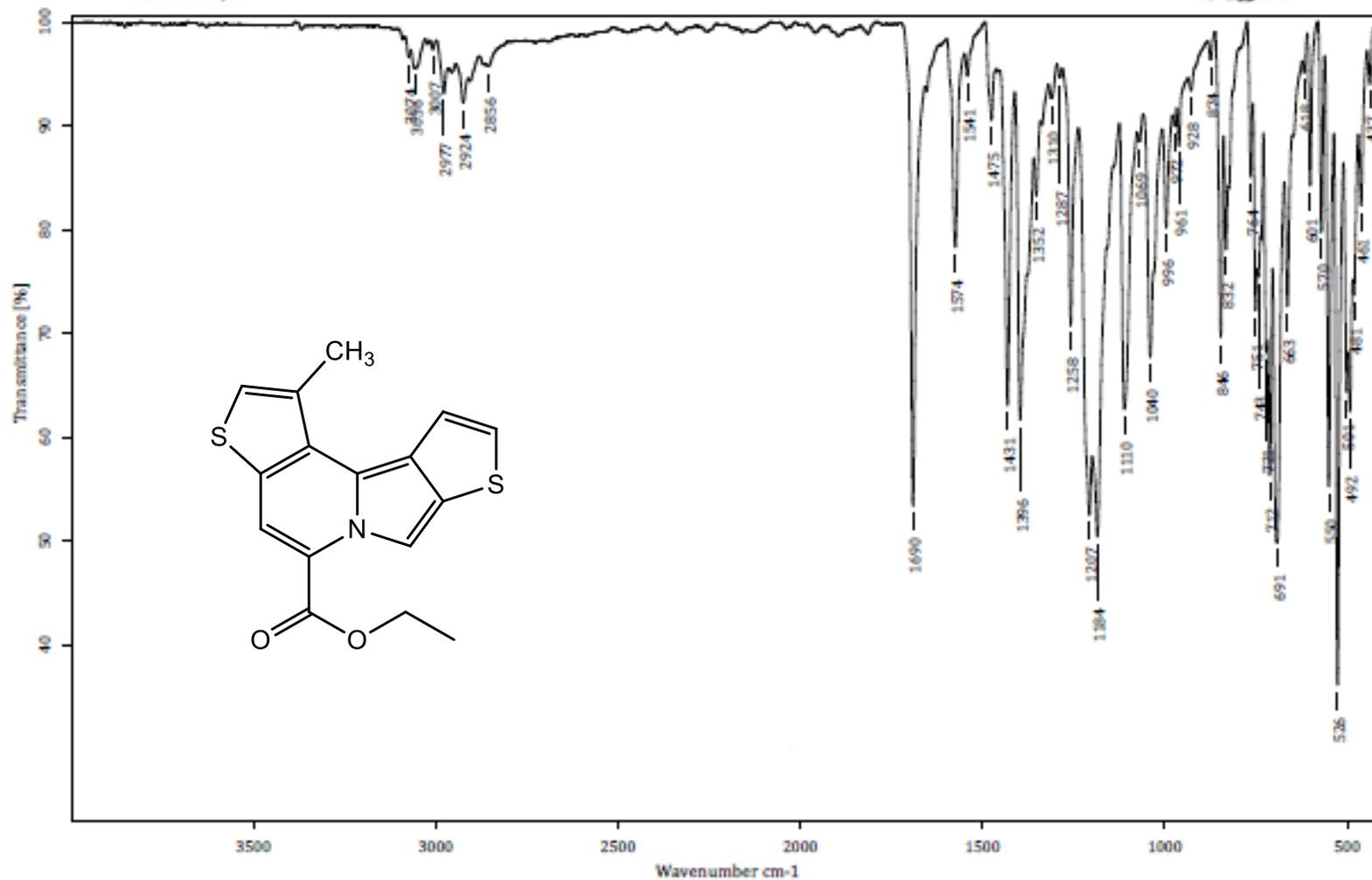


Anexo 59 Espectro de RMN ¹H del compuesto 135a y 135b

550-13c.1.fid
 CCIQS UAEM-UNAM NZ
 Academico Dr. D. Corona
 Equipo Bruker Avance III 300MHz
 Experimento 13C
 No. reg. 550
 Disolvente CDCl3
 Clave jcindbr
 Fecha 03-04-18



Anexo 60 Espectro de RMN ¹³C del compuesto 135a y 135b



C:\OPUS_7.0.122\USUARIOS\Dr. Corona\Julio C. González\1792_LTC.0 jcInMe Sólido

05-04-2018

Equipo de Infrarrojo marca Bruker, modelo Tensor 27 con accesorio Platinum ATR

Realizó: M. en C. Lizbeth Triana Cruz

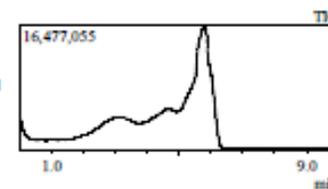
Anexo 61 Espectro de IR del compuesto 136



Información del Análisis

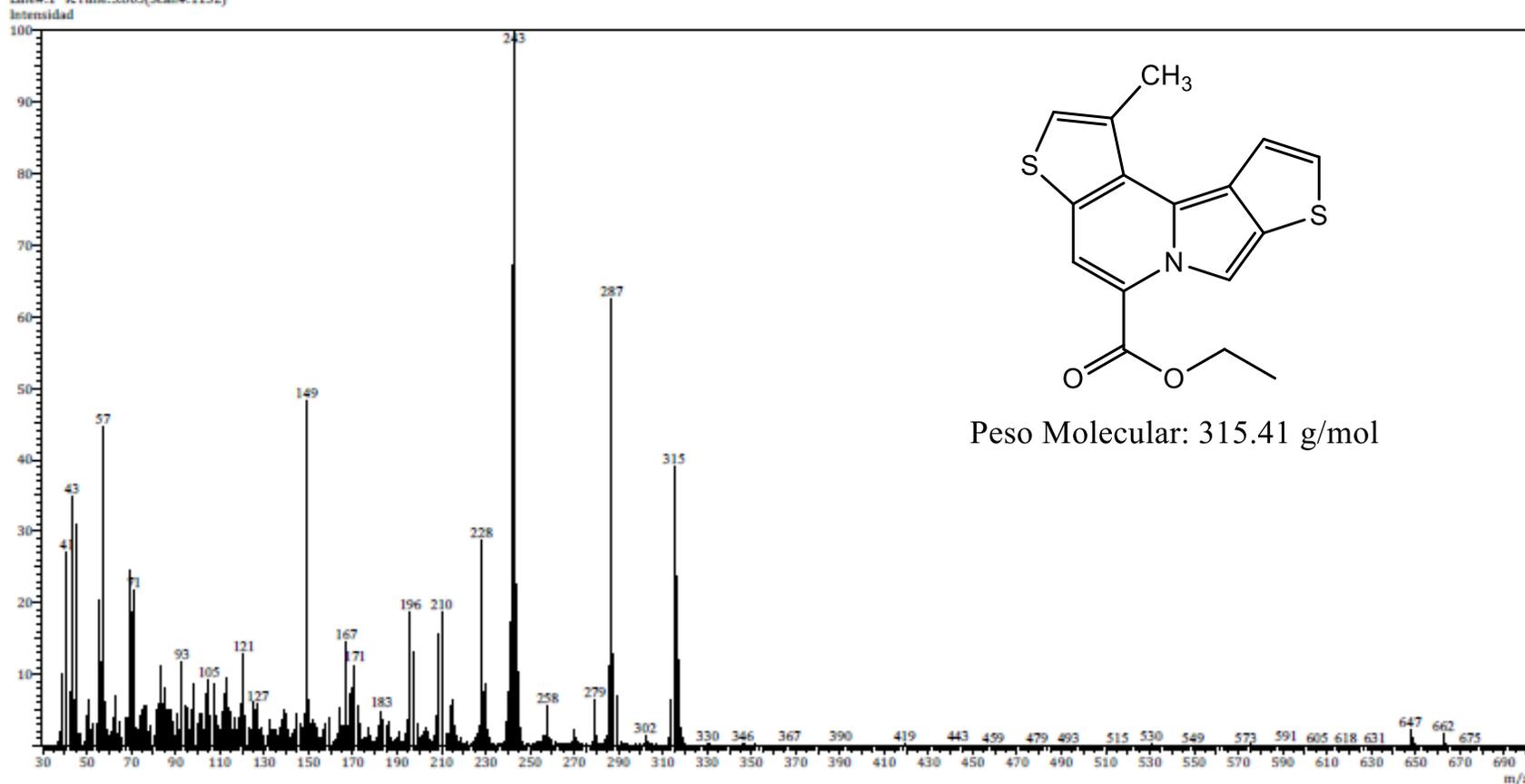
Fecha: 12/1/2017 12:11:33 PM
Número de registro: 2865
Nombre de la muestra: jcindMe
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C16H13O2NS, PM.315 g/mol, P.F. 116-118°C
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI

Investigador: Dr. David Corona B.
Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Dr. David Corona\Julio C. González\2865_LTC.qgd
Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI_EI_250°C.qgm
Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune1\01122017-1.qgt
Analizado por: M. en C. Lizbeth Triana Cruz



Espectro

Line#:1 RTime:5.805(Scan#:1152)



Anexo 62 Espectro de MS del compuesto 136

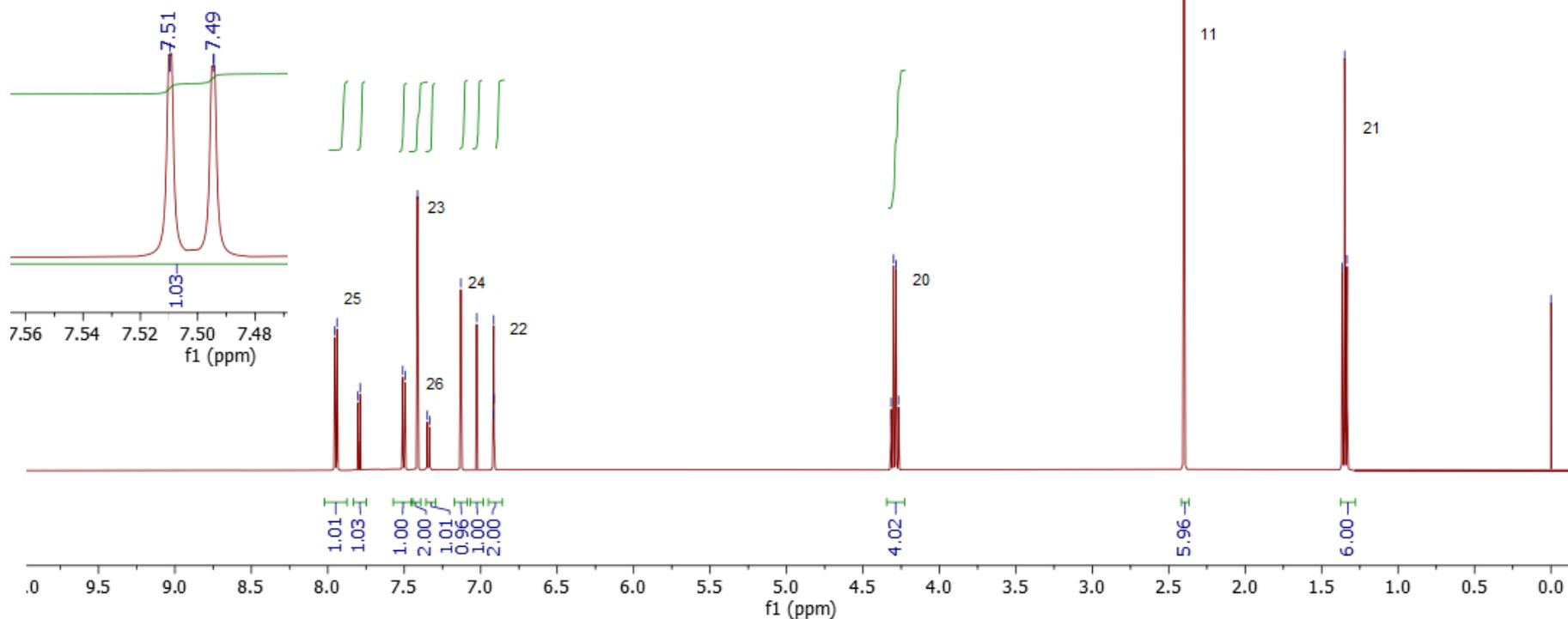
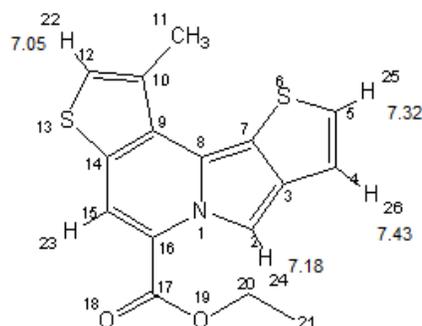
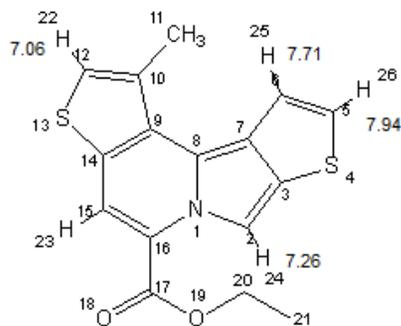
2525-1h.1.fid
 CCIQS UAEM-UNAM NZ
 Academico Dr. D. Corona
 Equipo Bruker Avance III 300MHz
 Experimento 1H
 No. reg. 2525
 Disolvente CDCl3
 Clave jcindme-3
 Fecha 30-11-17

7.96
7.94
7.73
7.71
7.41
7.34
7.32
7.26
7.18
7.06
7.05

4.36
4.35
4.33
4.30

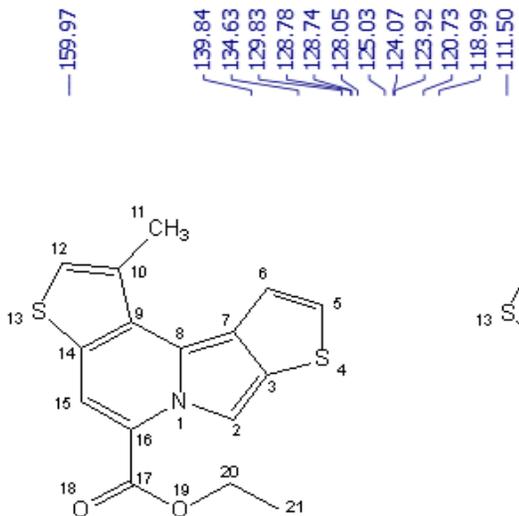
2.40
2.37

1.41
1.40
1.37



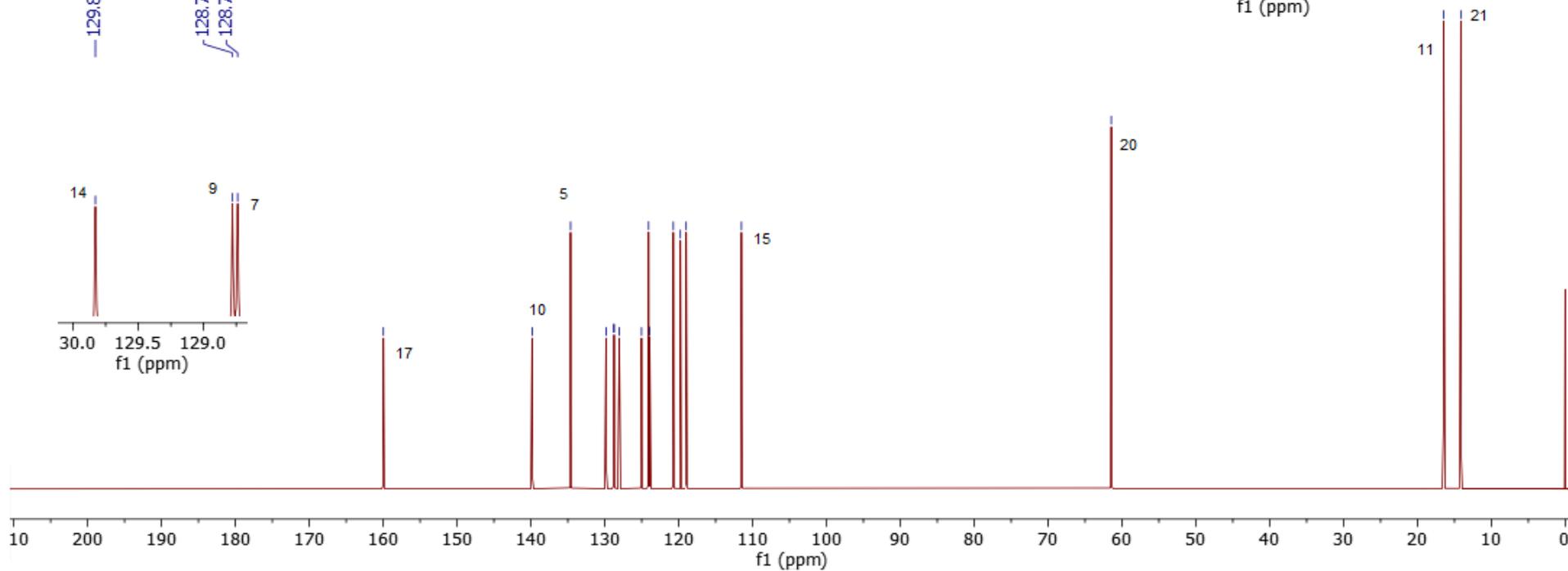
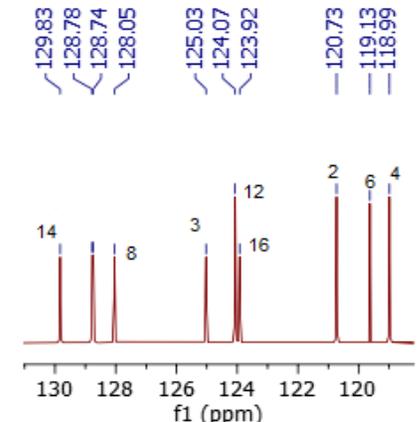
Anexo 63 Espectro de RMN ¹H del compuesto 136a y 136b

2525-13C.1.fid
 CCIQS UAEM-UNAM NZ
 Academico Dr. D. Corona
 Equipo Bruker Avance III 300MHz
 Experimento 13C
 No. reg. 2525
 Disolvente CDCl₃
 Clave jcindme-3
 Fecha 30-11-17

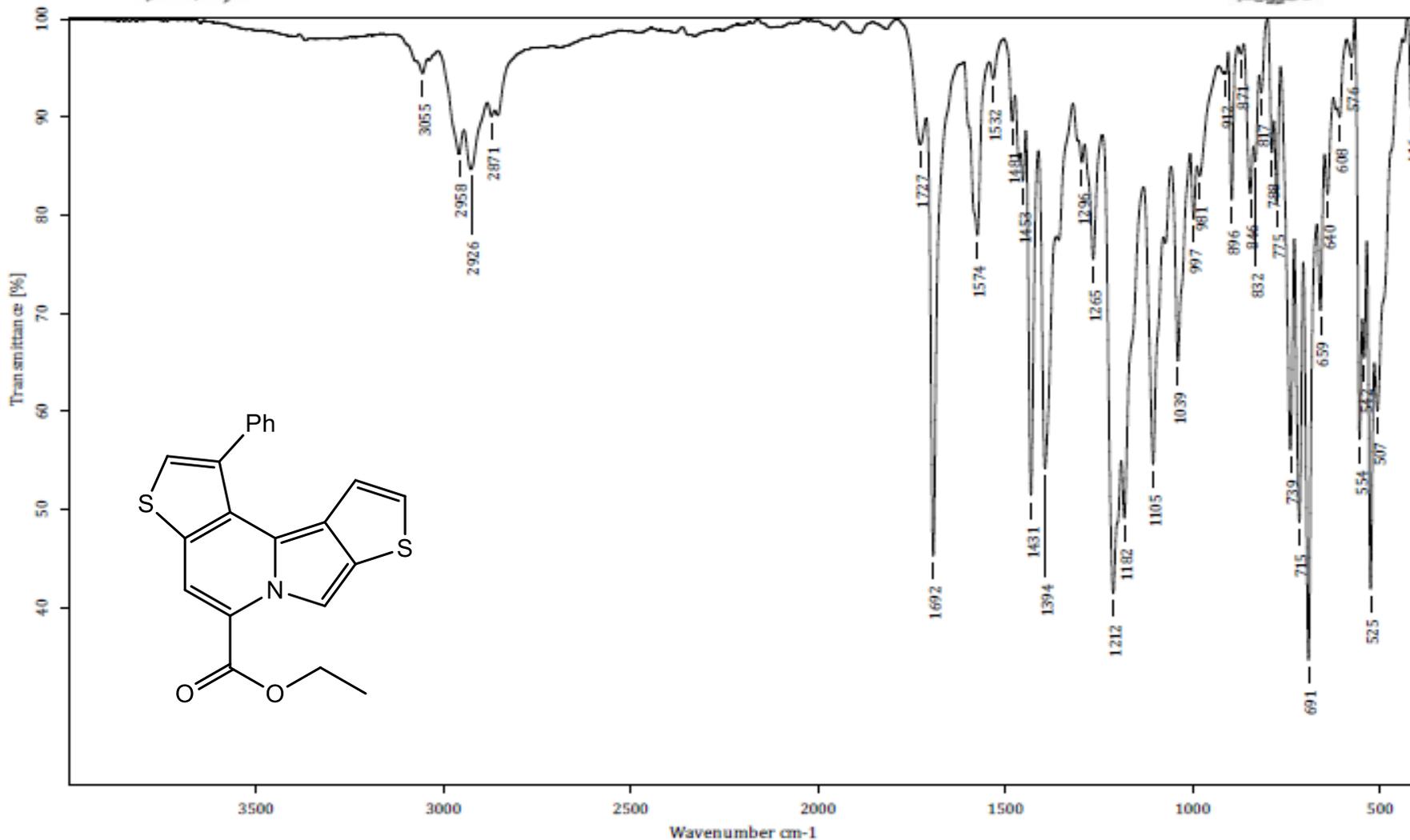


159.97
 139.84
 134.63
 129.83
 128.78
 128.74
 128.05
 125.03
 124.07
 123.92
 120.73
 118.99
 111.50

61.45
 129.83
 128.78
 128.74
 128.05
 125.03
 124.07
 123.92
 120.73
 119.13
 118.99
 16.45
 14.13



Anexo 64 Espectro de RMN ¹³C del compuesto 136a y 136b



C:\OPUS_7.0.122\USUARIOS\Dr. Corona\Julo C. González\1750_LTC.0

jcIndph

Sólido

22-02-2018

Equipo de Infrarrojo marca Bruker, modelo Tensor 27 con accesorio Platinum ATR

Realizó: M. en C. Lizbeth Triana Cruz

Anexo 65 Espectro de IR del compuesto 137



Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

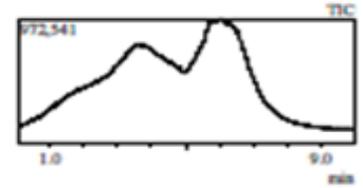
Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus



Información del Análisis

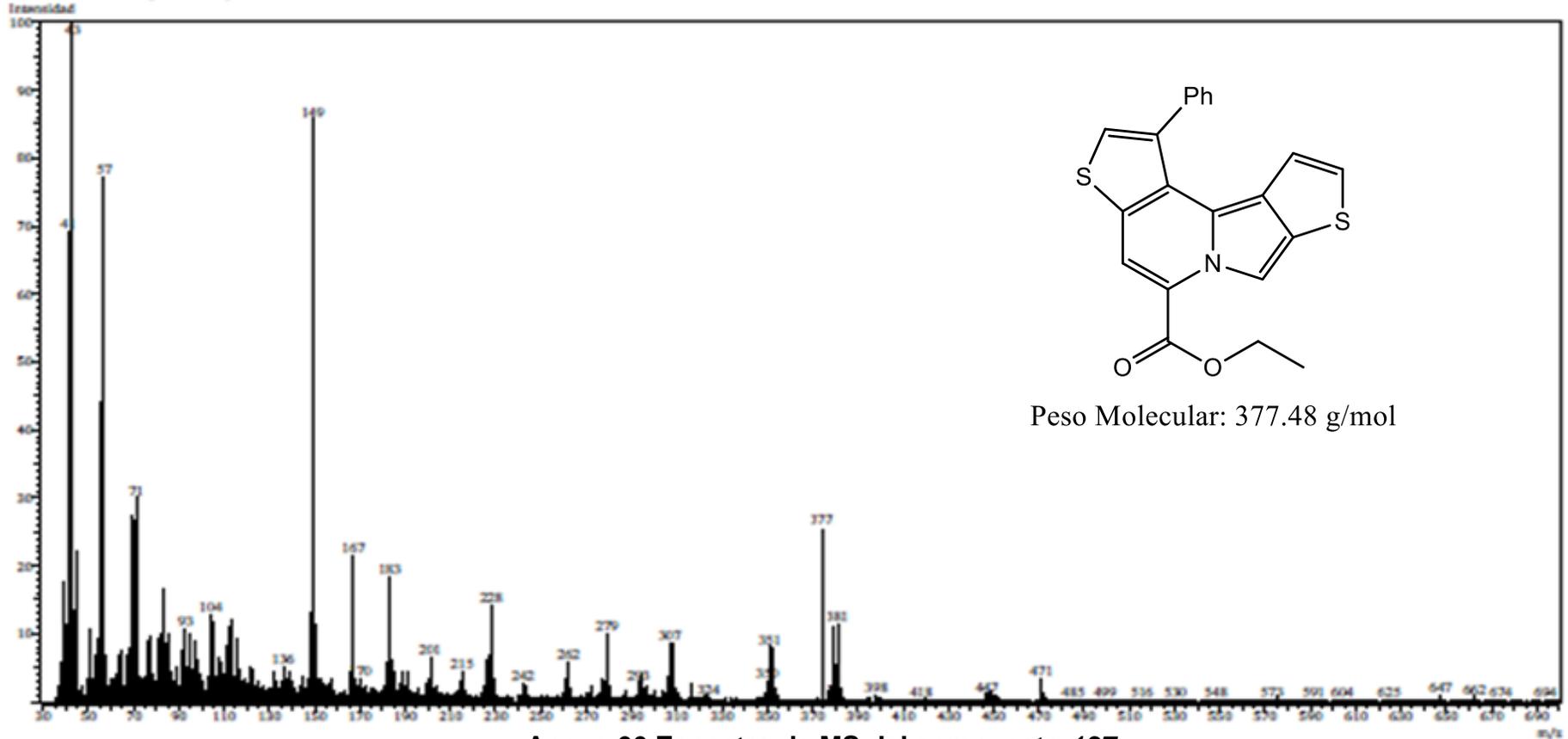
Fecha: 4/11/2018 1:44:21 PM
Número de registro: 2901_LTC
Nombre de la muestra: jcidsp
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C21 H15 O2 N2 S2 PM 377 g/mol, P.F. 114-118 °C
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI

Investigador: Dr. David Corona
Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Dr. David Corona\Julio C. González\2901_LTC.gdf
Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Metodos\DI_EI_250°C.gcm
Tuning File: C:\GCMSolution\System1\Tune1\11042018-1.gct
Analizado por: M. en C. Lisseth Triana Cruz



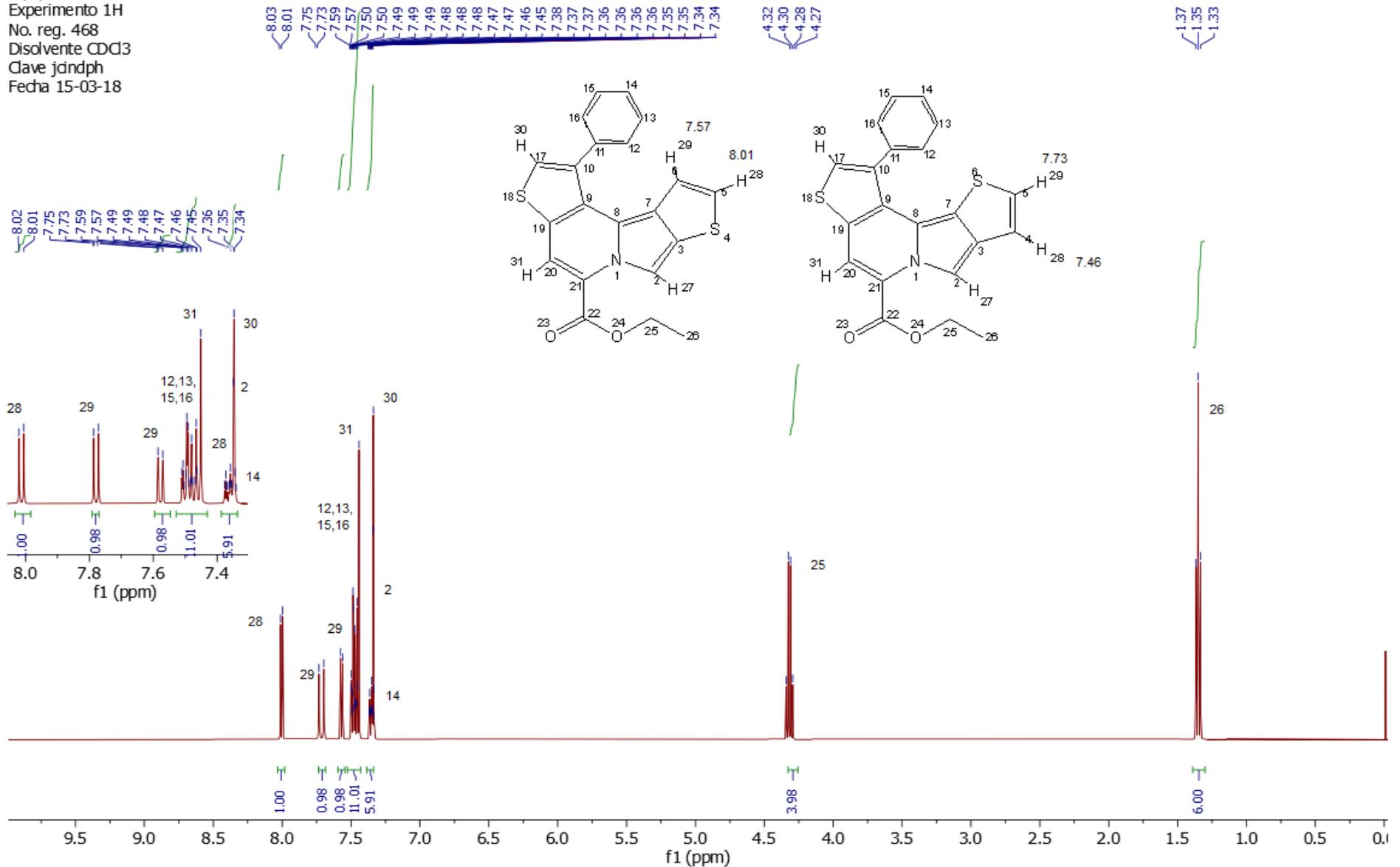
Espectro

Line#1 RTime:6.005(Scan#:1200)

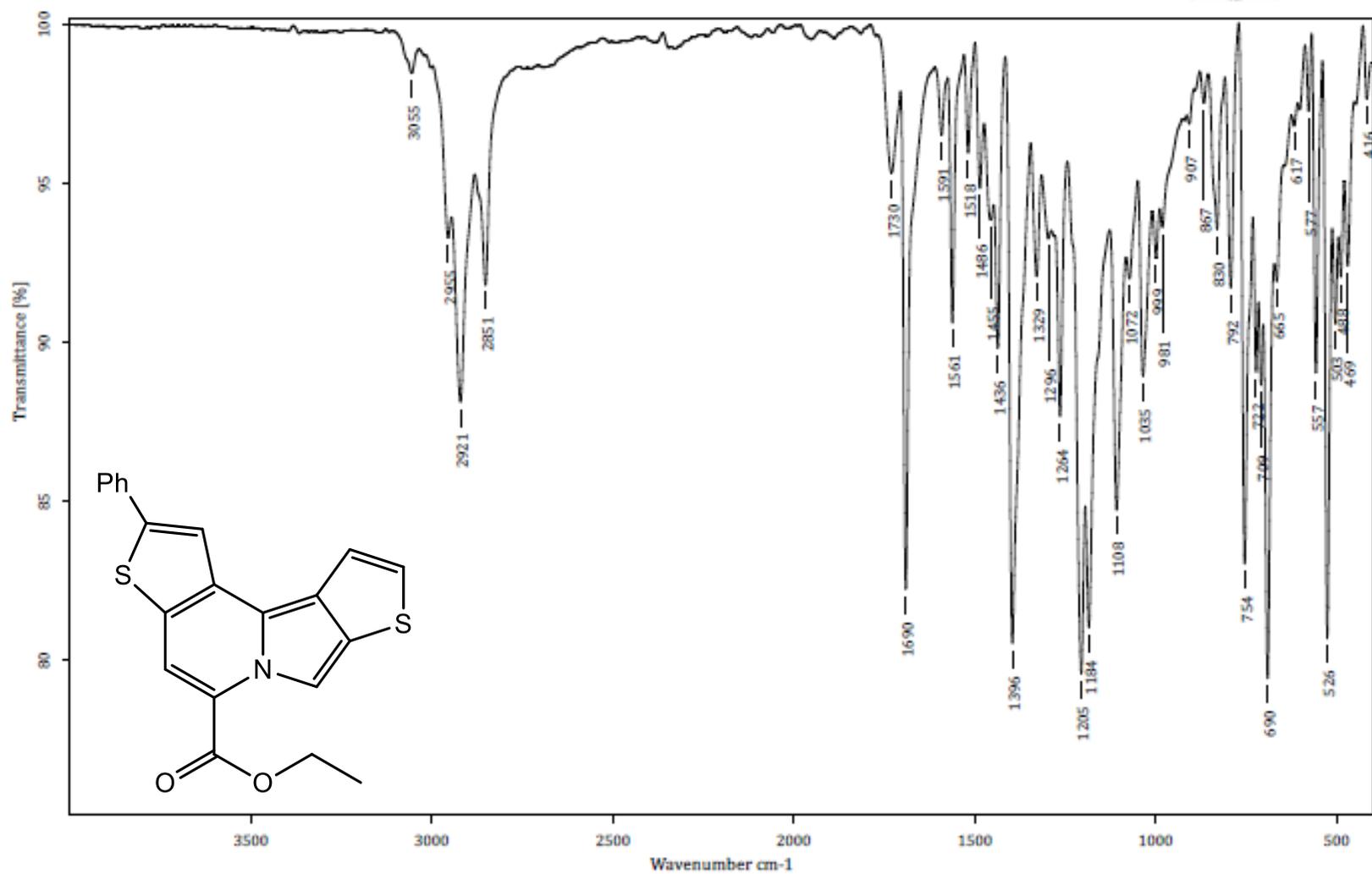


Anexo 66 Espectro de MS del compuesto 137

468-1h.1.fid
 CCIQS UAEM-UNAM NZ
 Academico Dr. D. Corona
 Equipo Bruker Avance III 300MHz
 Experimento 1H
 No. reg. 468
 Disolvente CDCl3
 Clave jindph
 Fecha 15-03-18



Anexo 67 Espectro de RMN ¹H del compuesto 137a y 137b



C:\OPUS_7.0.122\USUARIOS\Dr. Corona\Julio C. González\1879_LTC.0

jcIndph-Sph

Sólido

22-02-2018

Equipo de Infrarrojo marca Bruker, modelo Tensor 27 con accesorio Platinum ATR

Realizó: M. en C. Lizbeth Triana Cruz

Anexo 69 Espectro de IR del compuesto 138



Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

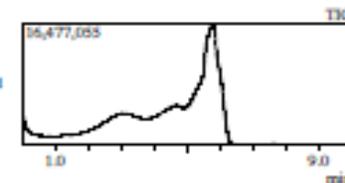


Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus

Información del Análisis

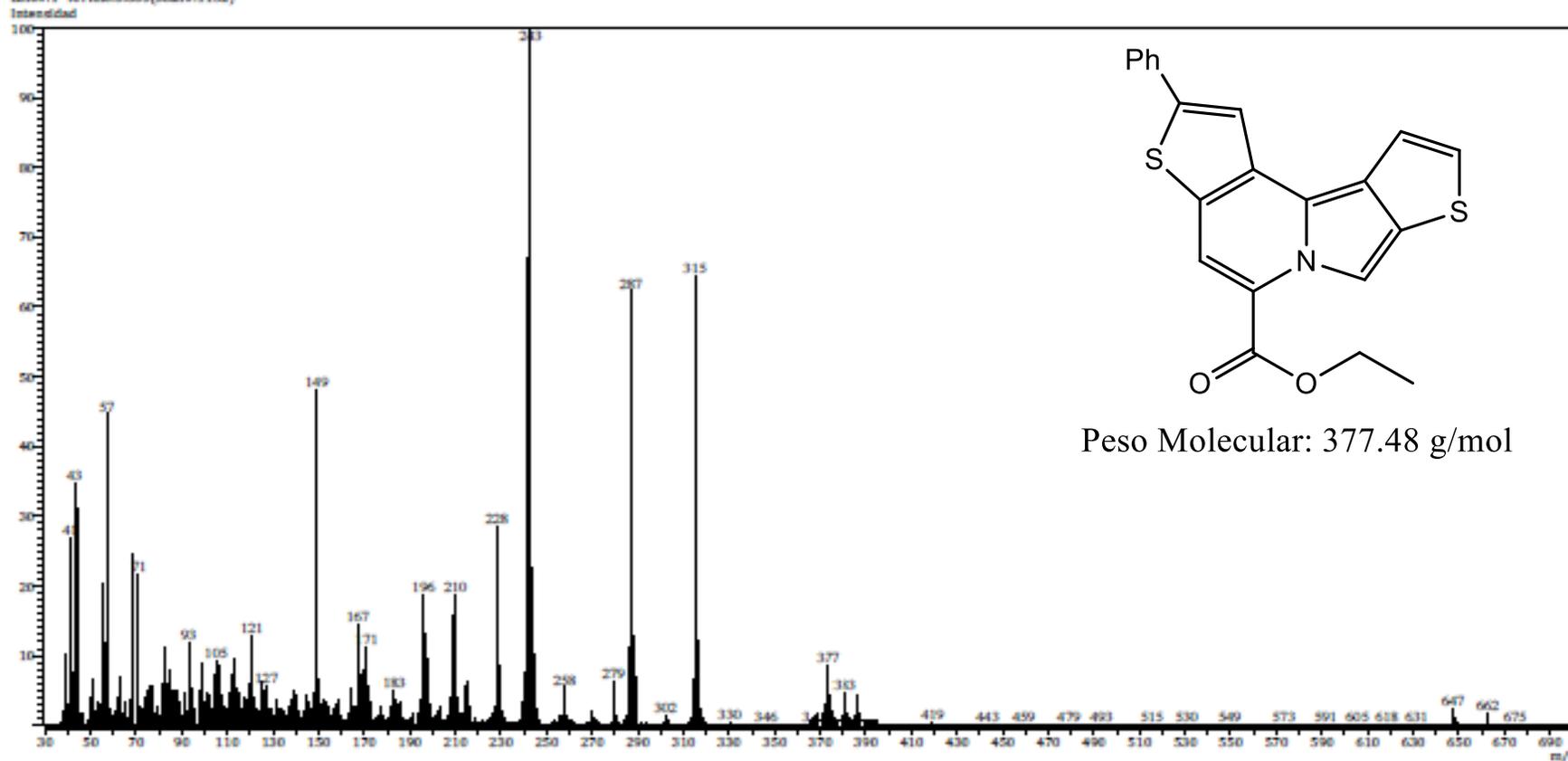
Fecha: 3/16/2018 11:21:33 PM
Número de registro: 2065
Nombre de la muestra: jcindbb-Sph
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C21H15N02S2PM, 377 g/mol, P.F. 116-118°C
Modo de Inyección: DI
Modo de Ionización: EI

Investigador: Dr. David Corona B.
Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Dr. David Corona\Julio C. González\2065_LTC.qgd
Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI_EI_250°C.gcm
Tuning File: C:\GCMSolution\System1\Tune1\011122017-1.gct
Analizado por: M. en C. Libeth Triana Cruz



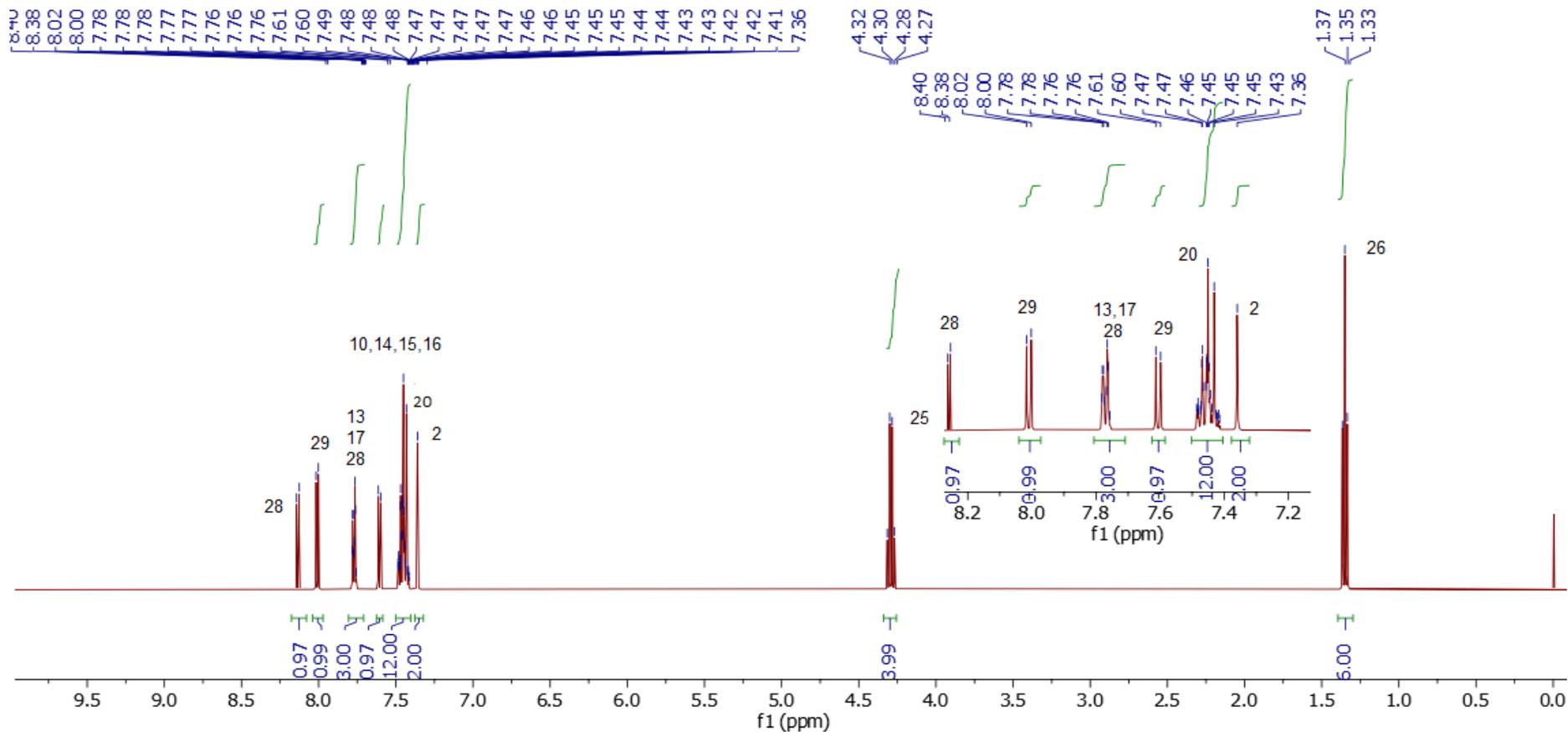
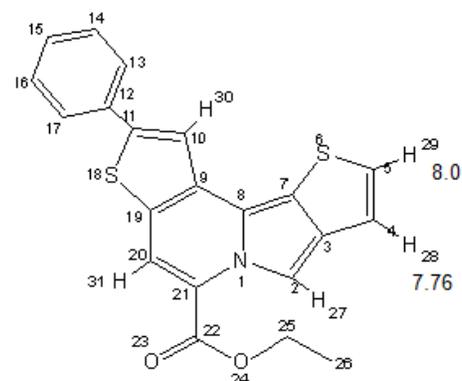
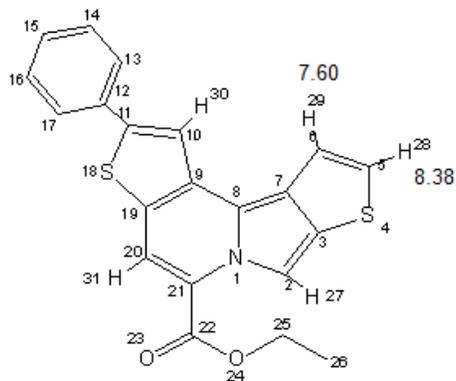
Espectro

Línea#1 R.Time:5.005(Scan#:1152)



Anexo 70 Espectro de MS del compuesto 138

473-1h.1.fid
 CCIQS UAEM-UNAM NZ
 Academico Dr. D. Corona
 Equipo Bruker Avance III 300MHz
 Experimento 1H
 No. reg. 473
 Disolvente CDCl3
 Clave jandph-5ph
 Fecha 15-03-18



Anexo 71 Espectro de RMN ¹H del compuesto 138a y 138b

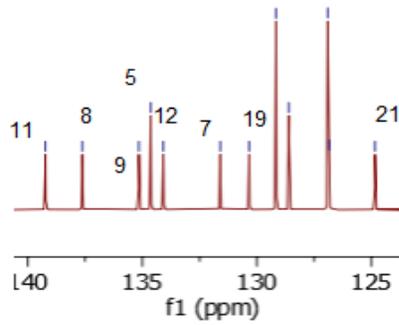
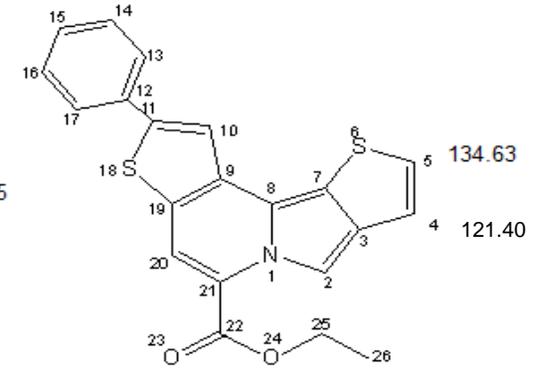
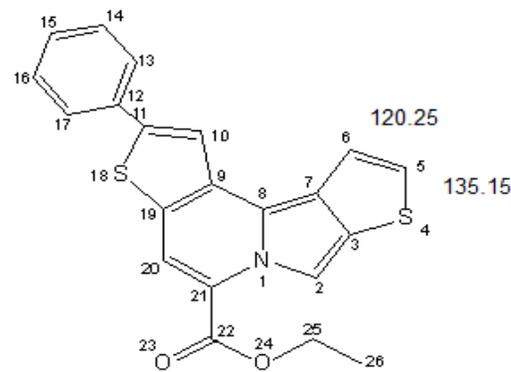
473-13C.1.fid
 CCIQS UAEM-UNAM NZ
 Academico Dr. D. Corona
 Equipo Bruker Avance III 300MHz
 Experimento 13C
 No. reg. 473
 Disolvente CDCl3
 Clave jcindph-5ph
 Fecha 15-03-18

159.97
 139.23
 137.63
 135.15
 134.63
 134.08
 131.60
 130.34
 129.17
 128.60
 126.92
 126.84
 124.84
 121.40
 120.25
 120.24
 111.85

61.47
 61.45

14.16
 14.13

139.23
 137.63
 135.15
 134.63
 134.08
 131.60
 130.34
 129.17
 128.60
 126.92
 126.84
 124.84

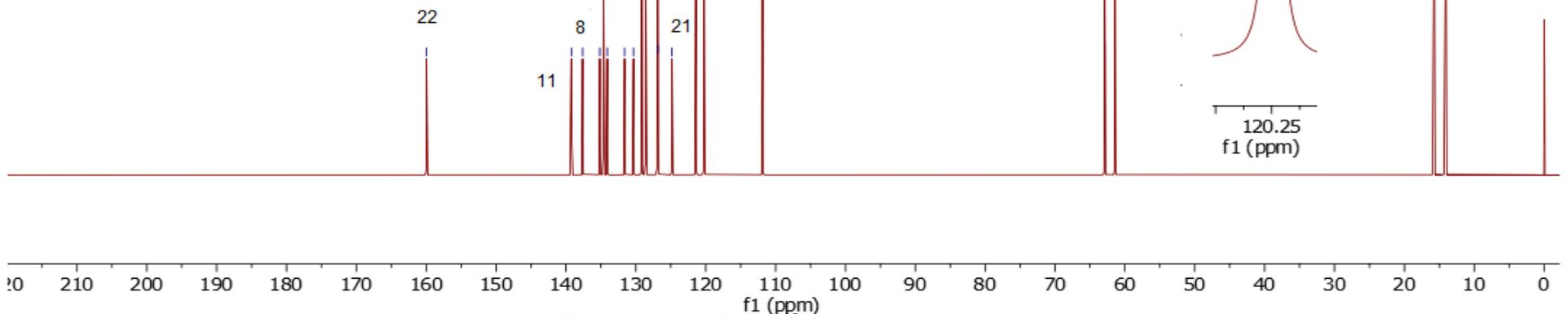


14, 15, 16, 19
 3, 13, 17

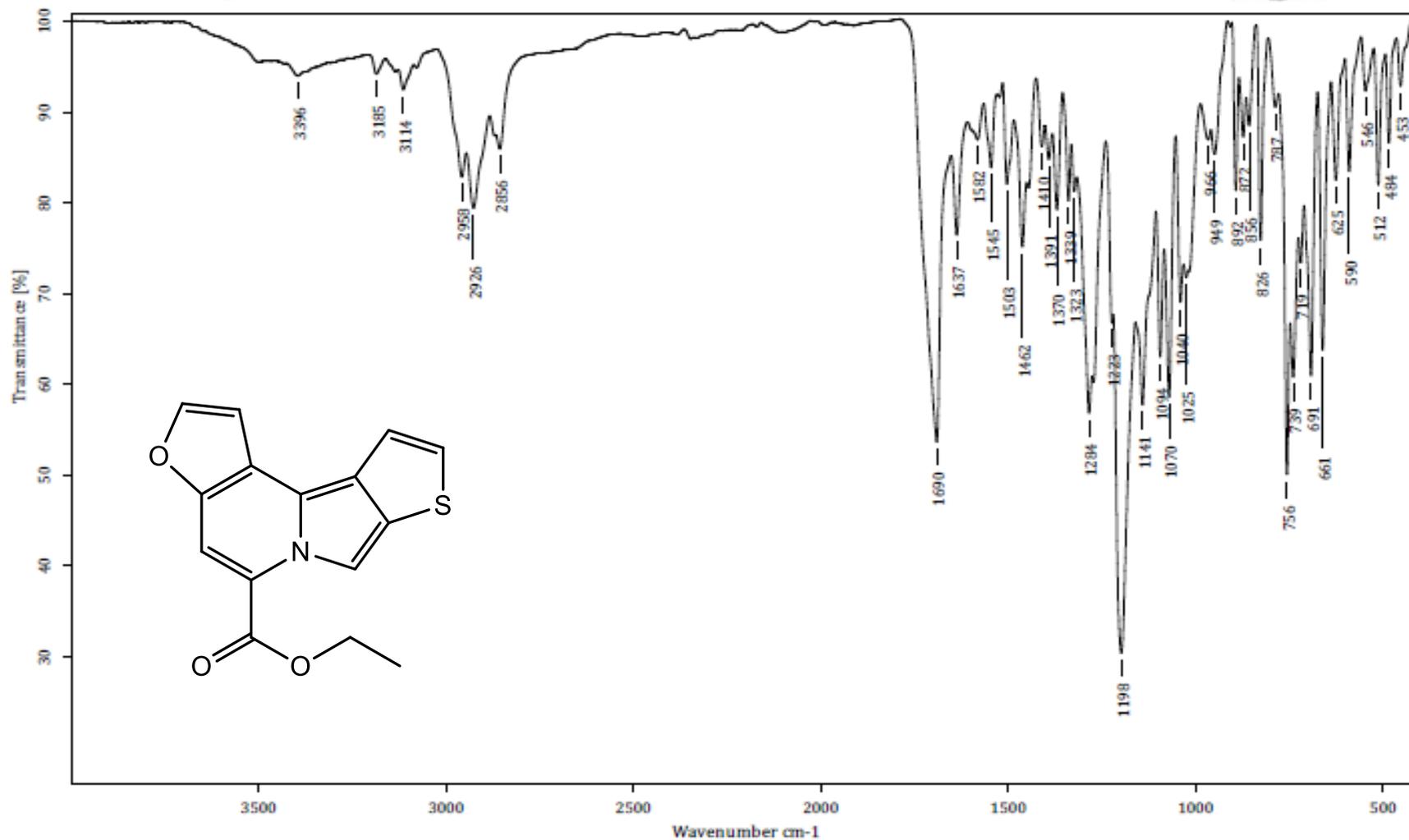
4, 6, 10
 2

120.25
 120.24

120.25
 f1 (ppm)



Anexo 72 Espectro de RMN ¹³C del compuesto 138a y 138b



C:\OPUS_7.0.122\USUARIOS\Dr. Corona\Julio C. González\1974_LTC.0

jcIndfurano

Sólido

19-04-2018

Equipo de Infrarrojo marca Bruker, modelo Tensor 27 con accesorio Platinum ATR

Realizó: M. en C. Lizbeth Triana Cruz

Anexo 73 Espectro de IR del compuesto 139



Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

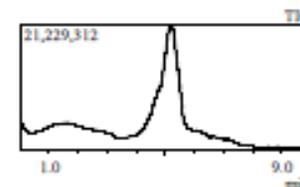
Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus



Información del Análisis

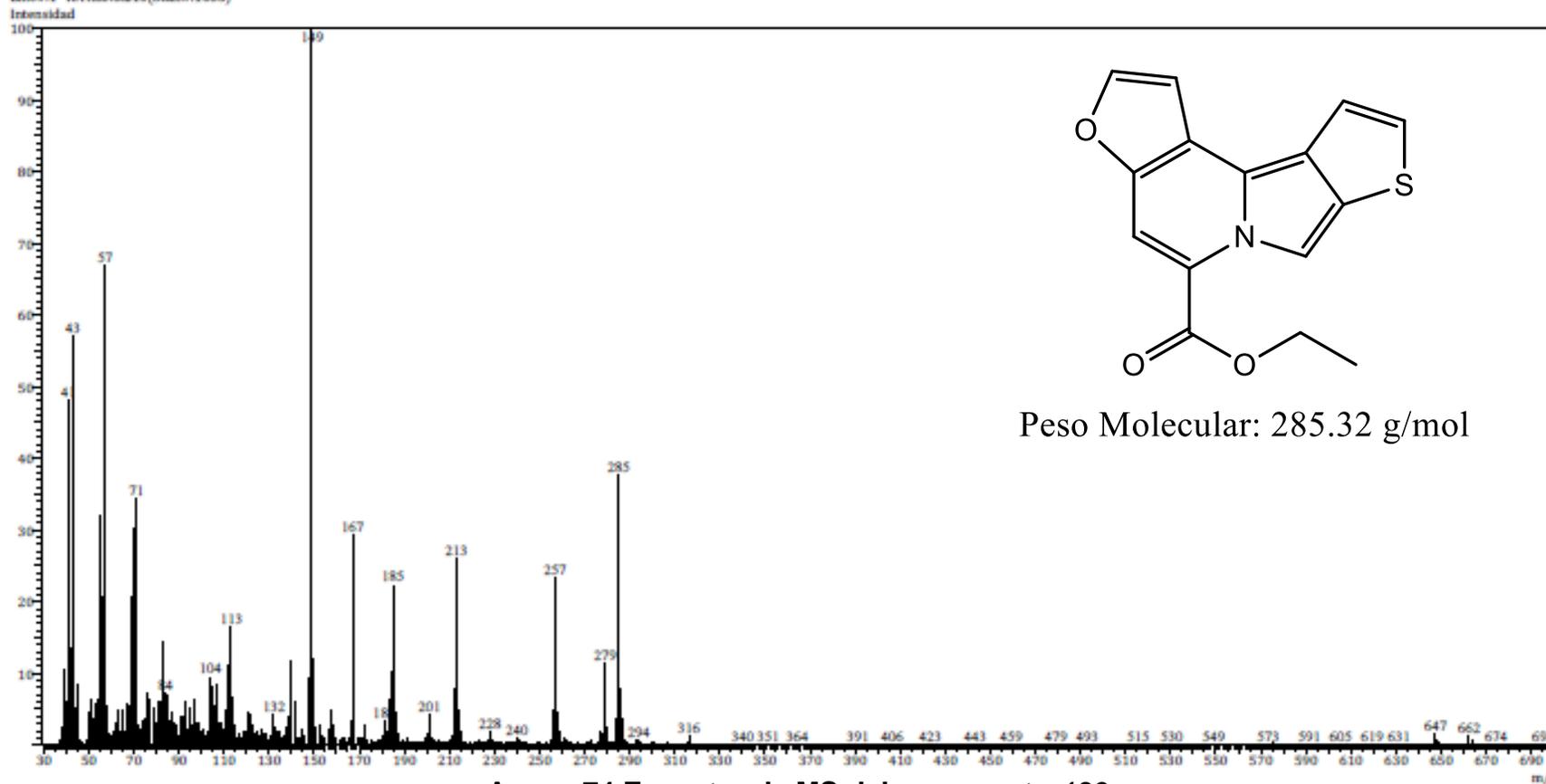
Fecha: 5/7/2018 4:14:39 PM
Número de registro: 3029_LTC
Nombre de la muestra: jclnd furano
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C15H11NO3S, PM 285 g/mol, P.F.110-112°C
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI

Investigador: Dr. David Corona
Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Dr. David Corona\Julio C. González\3029_LTC.agd
Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI_EI_250°C.agm
Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune1\07052018-1.agt
Analizado por: M. en C. Lizbeth Triana Cruz



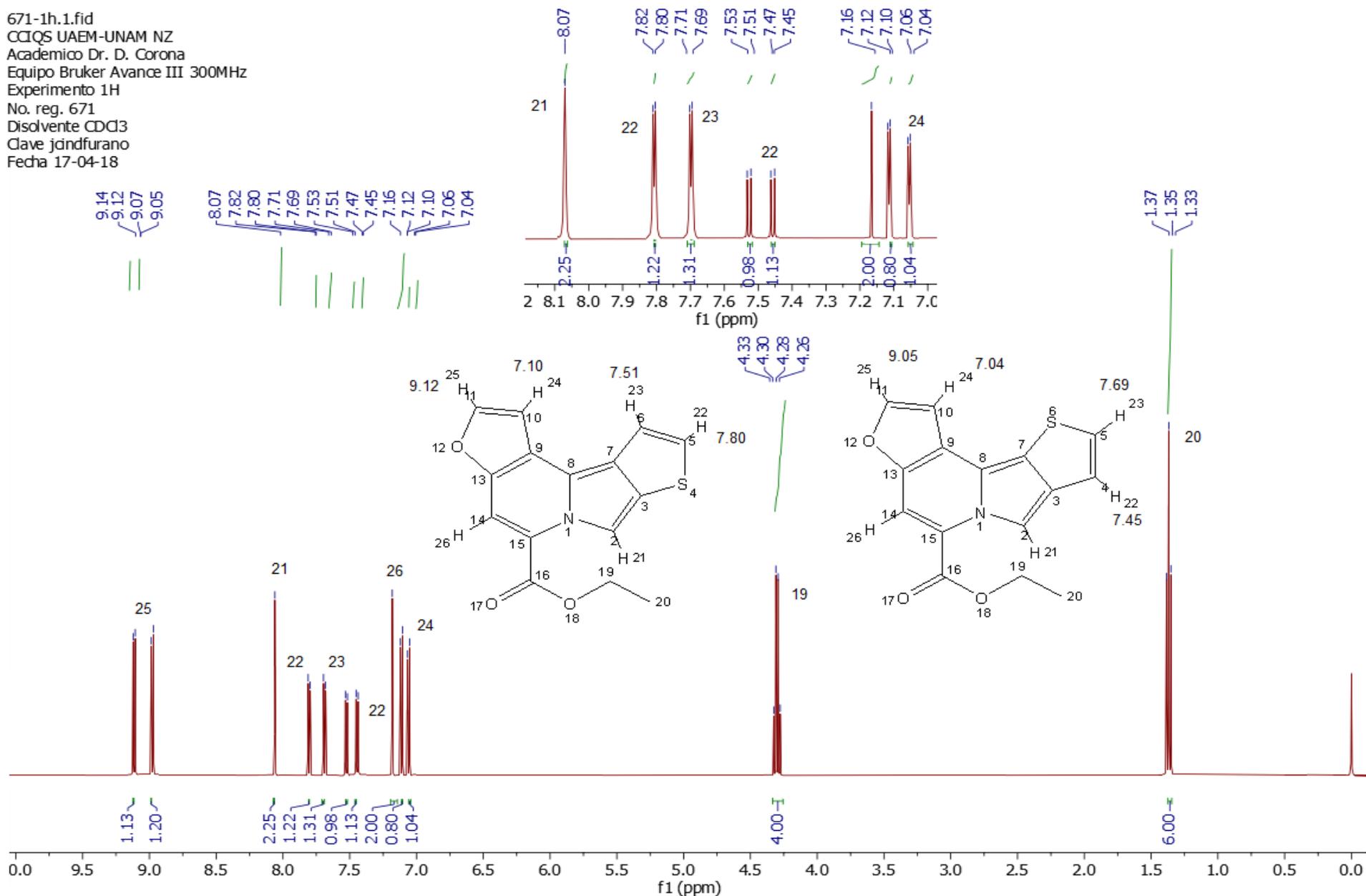
Espectro

Line#1 RTime:5.210(Scan#:1033)



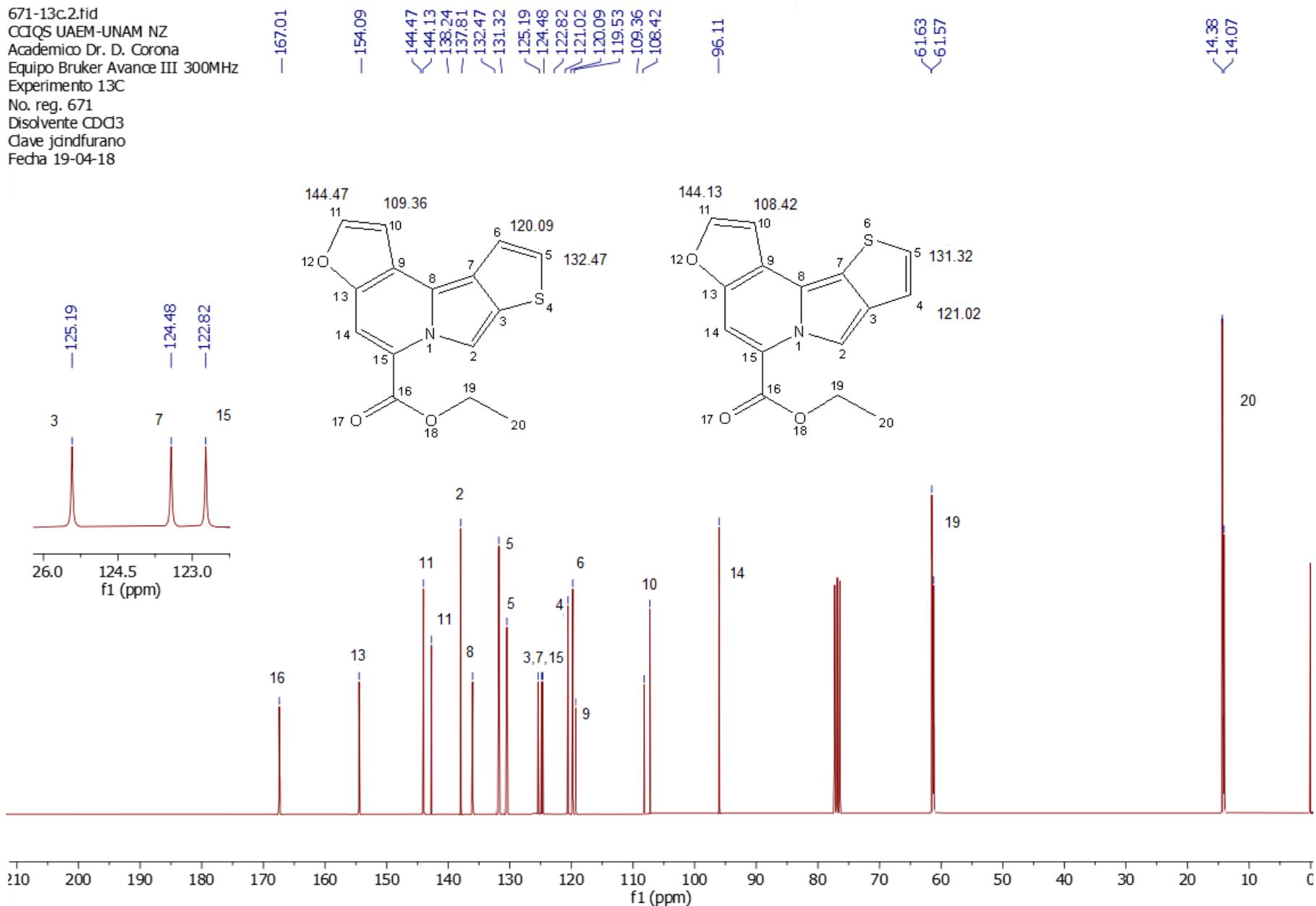
Anexo 74 Espectro de MS del compuesto 139

671-1h.1.fid
 CCIQS UAEM-UNAM NZ
 Academico Dr. D. Corona
 Equipo Bruker Avance III 300MHz
 Experimento 1H
 No. reg. 671
 Disolvente CDCl3
 Clave jindfurano
 Fecha 17-04-18

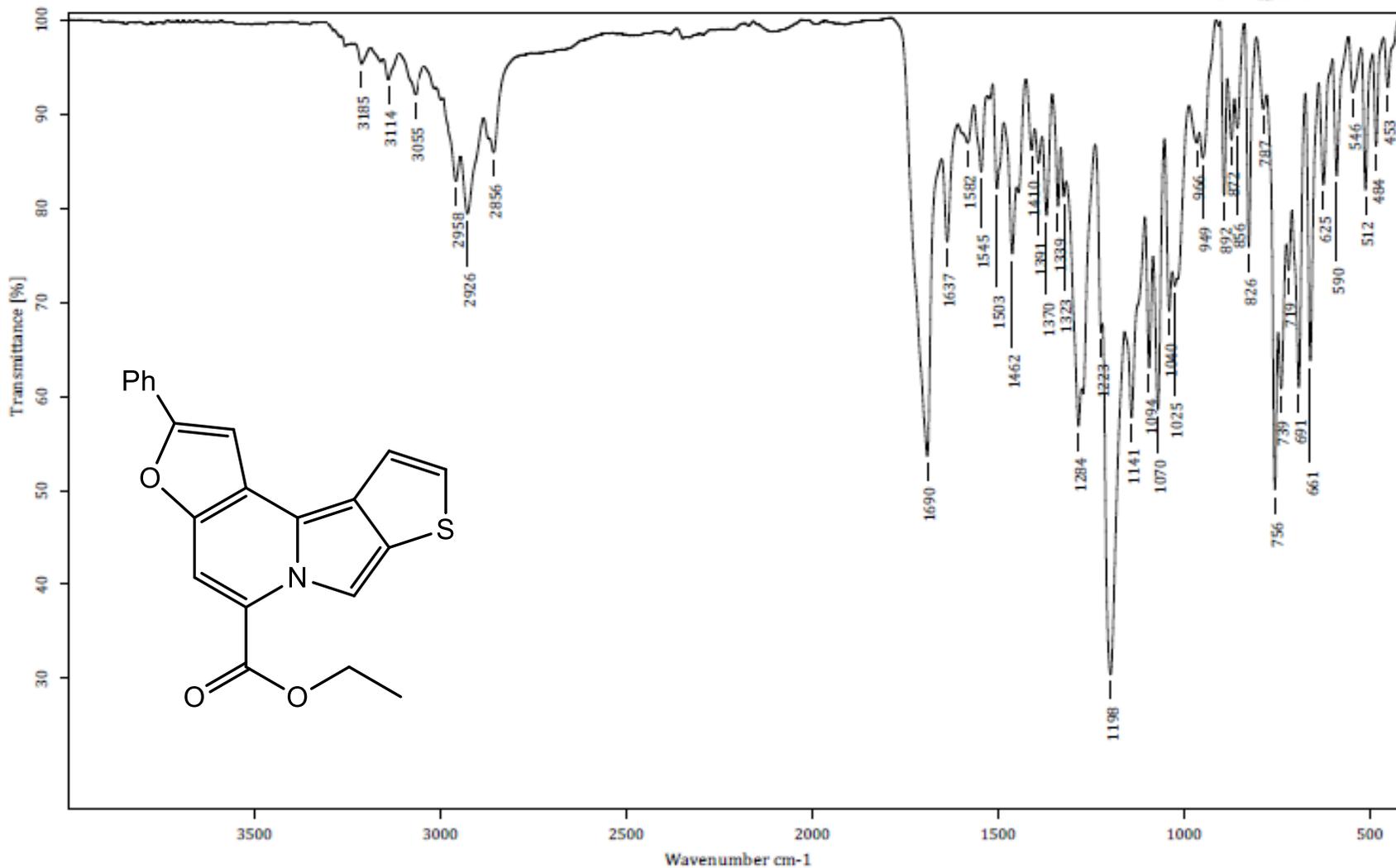


Anexo 75 Espectro de RMN ^1H del compuesto 139a y 139b

671-13c.2.fid
 CCIQS UAEM-UNAM NZ
 Academico Dr. D. Corona
 Equipo Bruker Avance III 300MHz
 Experimento 13C
 No. reg. 671
 Disolvente CDCl3
 Clave jcindfurano
 Fecha 19-04-18



Anexo 76 Espectro de RMN ¹³C del compuesto 139a y 139b



C:\OPUS_7.0.122\USUARIOS\Dr. Corona\Julo C. González\1974_LTC.0 jcIndfurano-Sph Sólido

19-04-2018

Equipo de Infrarrojo marca Bruker, modelo Tensor 27 con accesorio Platinum ATR

Realizó: M. en C. Lizbeth Triana Cruz

Anexo 77 Espectro de IR del compuesto 140



Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

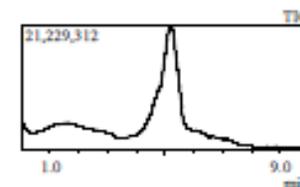


Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus

Información del Análisis

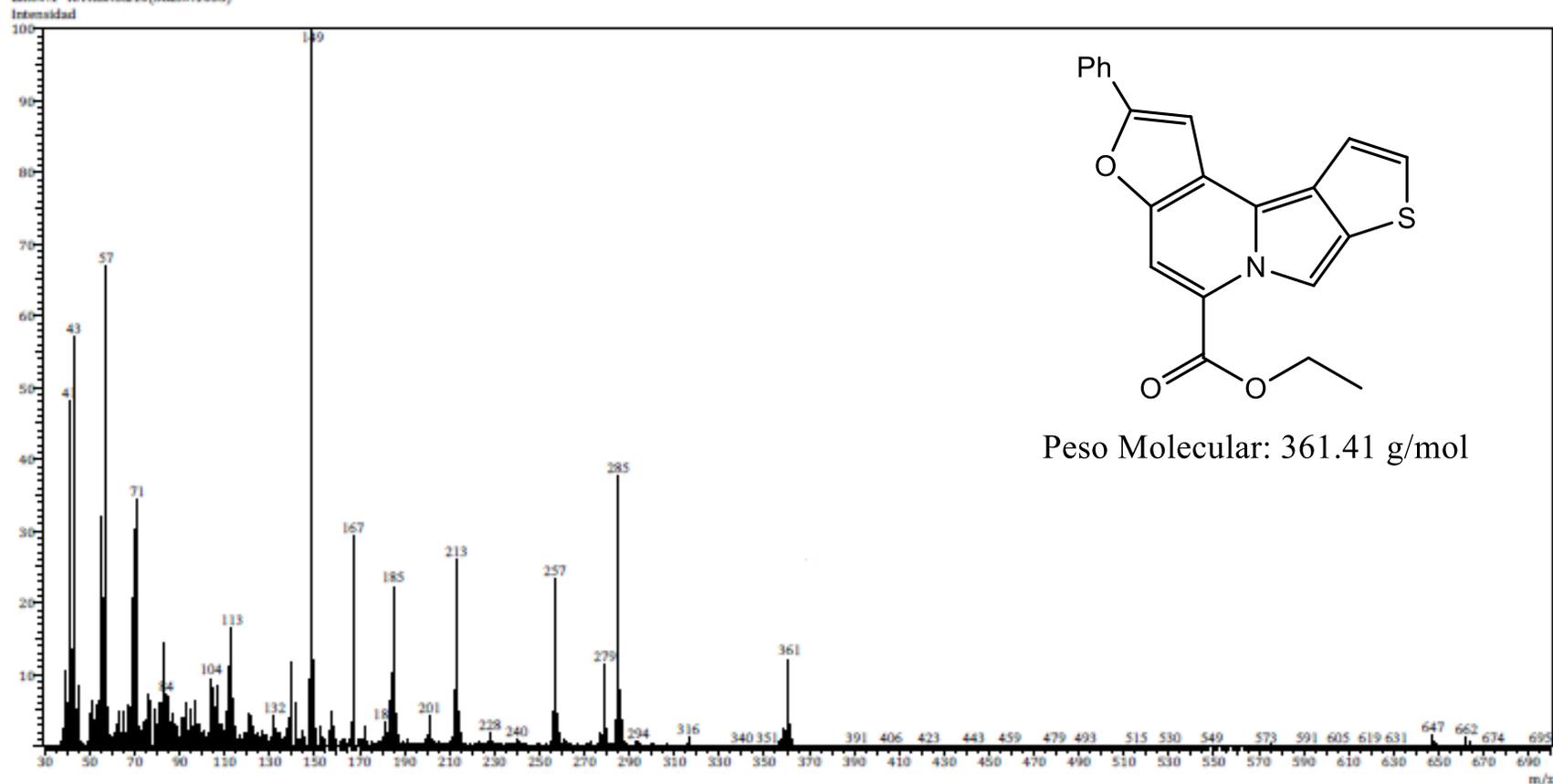
Fecha: 5/7/2018 4:14:39 PM
Número de registro: 3029_LTC
Nombre de la muestra: jclnd furano Sph
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C₂₁H₁₅N₀S₃, PM 361 g/mol, P.F. 113-115 °C
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI

Investigador: Dr. David Corona
Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Dr. David Corona\Julio C. González\3029_LTC.qgd
Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI_EI_250°C.qgm
Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune1\07052018-1.qgt
Analizado por: M. en C. Lizbeth Triana Cruz



Espectro

Line#1 RTime:5.210(Scan#:1033)



Anexo 78 Espectro de MS del compuesto 140

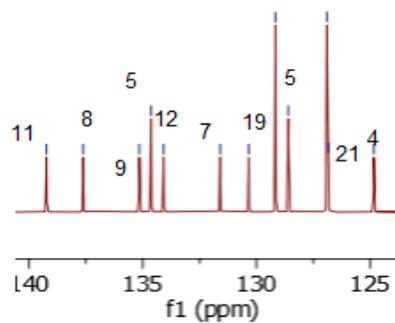
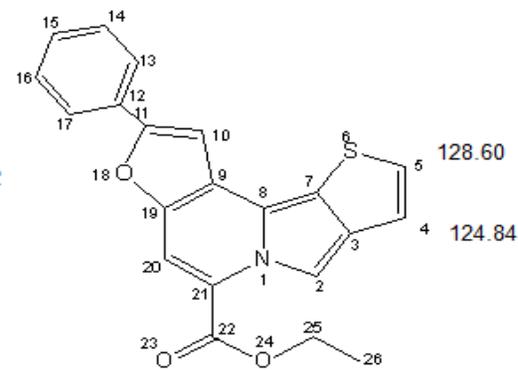
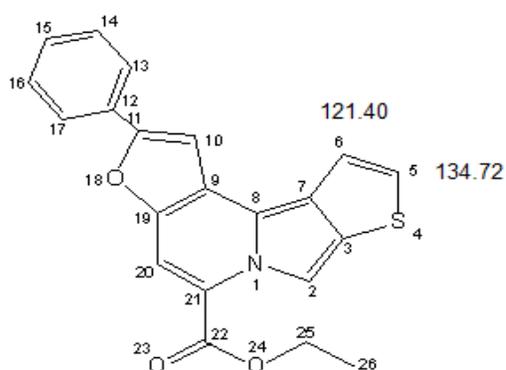
414-13C.1.fid
 CCIQS UAEM-UNAM NZ
 Academico Dr. D. Corona
 Equipo Bruker Avance III 300MHz
 Experimento 13C
 No. reg. 414
 Disolvente CDCl3
 Clave jndfph
 Fecha 13-03-18

159.97
 139.23
 137.63
 135.15
 134.72
 134.08
 131.53
 130.34
 129.17
 128.60
 126.92
 126.84
 124.84
 121.40
 121.38
 120.60
 112.45

61.47
 61.45

14.16

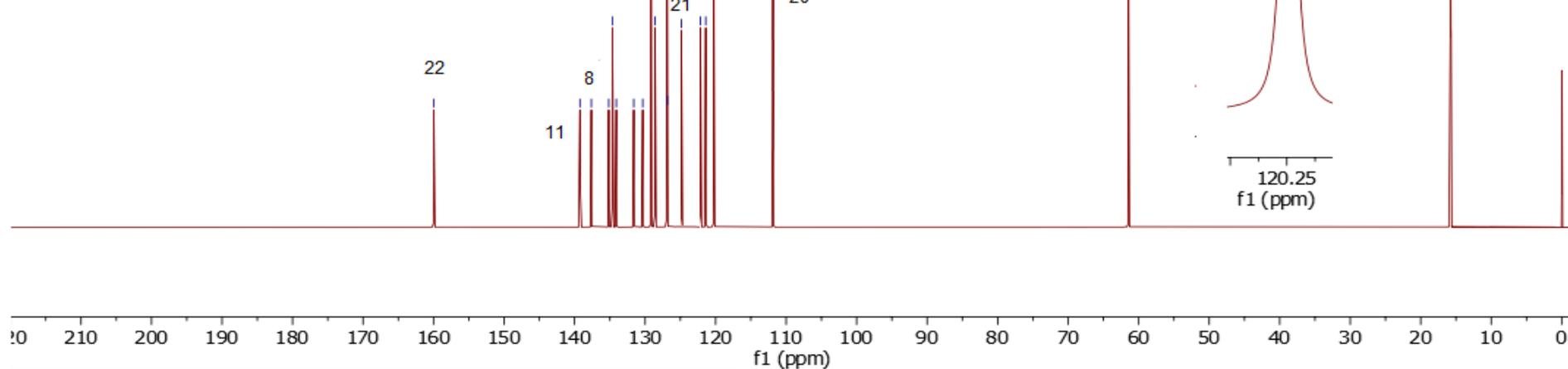
139.23
 137.63
 135.15
 134.72
 134.08
 131.53
 130.34
 129.17
 128.60
 126.92
 126.84
 124.84



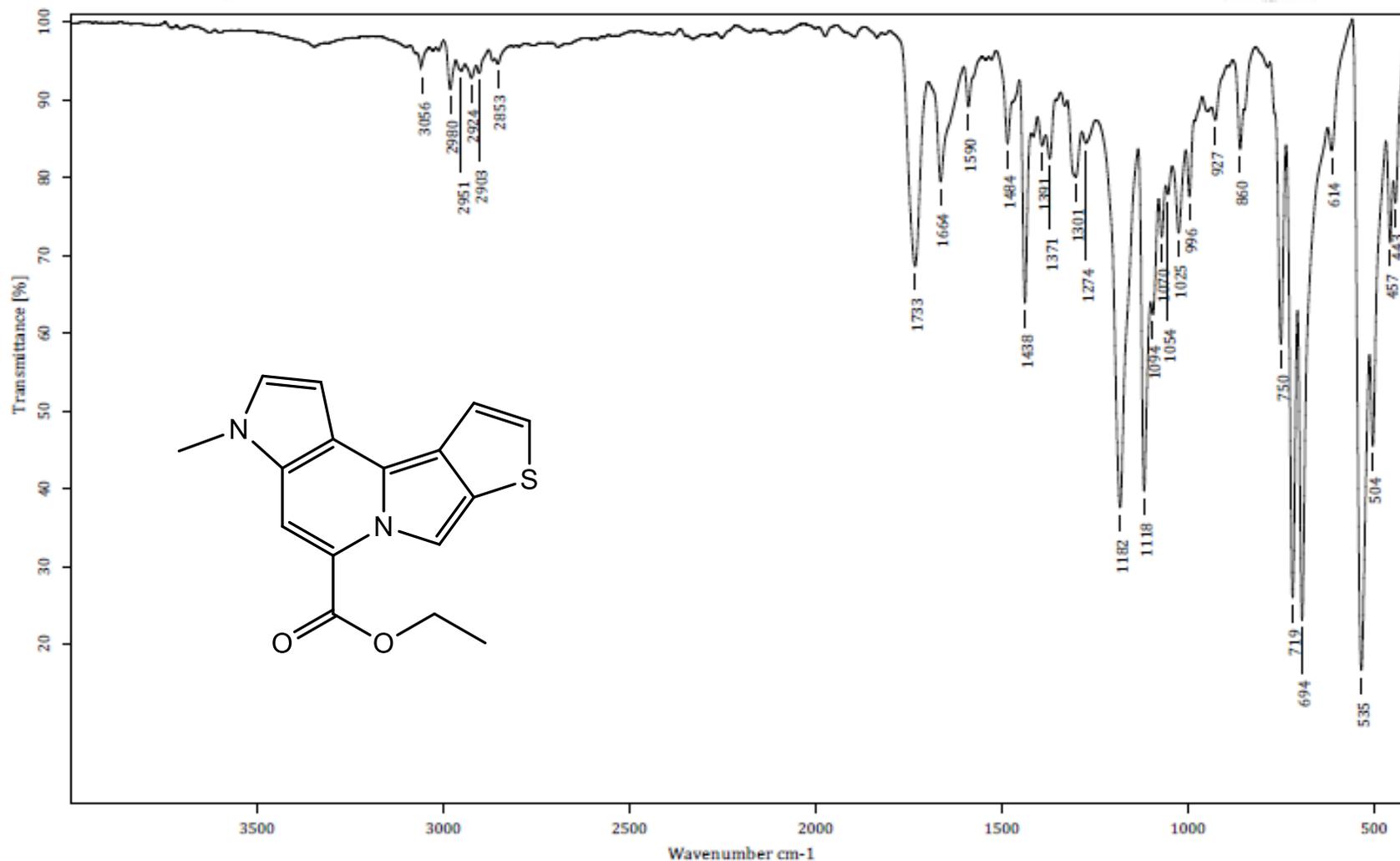
14, 15, 16, 19
 3, 13, 17

121.40
 121.38

26



Anexo 80 Espectro de RMN ¹³C del compuesto 140a y 140b



C:\OPUS_7.0.122\USUARIOS\Dr. Corona\Julo C. González\1878_LTC.0 jcIndpirol Sólido

05-04-2018

Equipo de Infrarrojo marca Bruker, modelo Tensor 27 con accesorio Platinum ATR

Realizó: M. en C. Lizbeth Triana Cruz

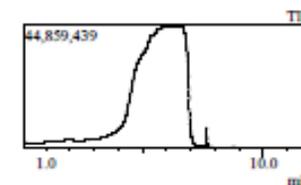
Anexo 81 Espectro de IR del compuesto 141



Información del Análisis

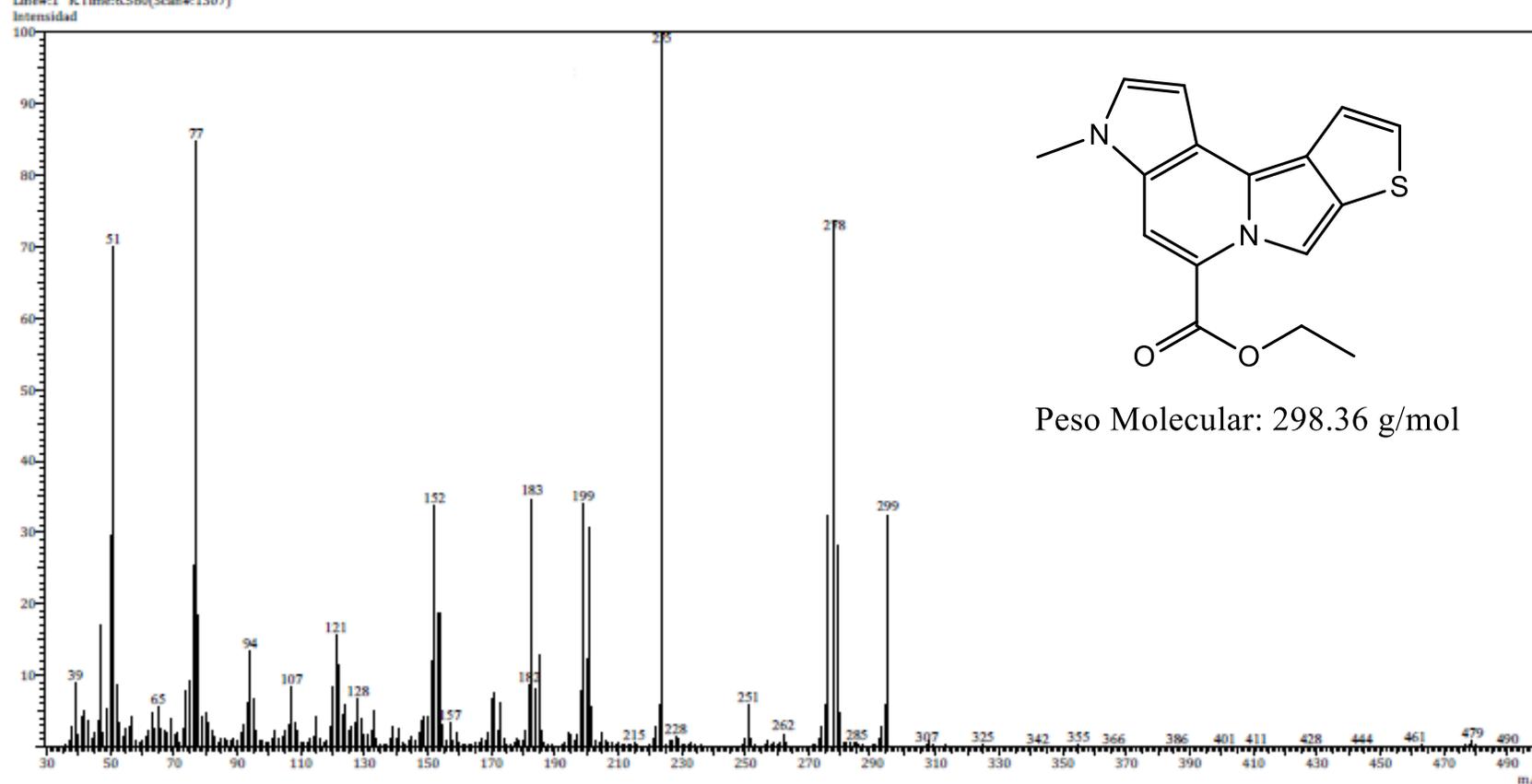
Fecha: 3/21/2018 7:33:16 PM
Número de registro: 2937_LTC
Nombre de la muestra: jclndpírrrol
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C16H34N2O2S, PM 298. P.F.110-112°C
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI

Investigador: Dr. David Corona
Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Dr. David Corona\Julio C. González\2937_LTC.qgd
Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI_EI_250°C.qgm
Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune1\21032018-3.qgt
Analizado por: M. en C. Lizabeth Triana Cruz



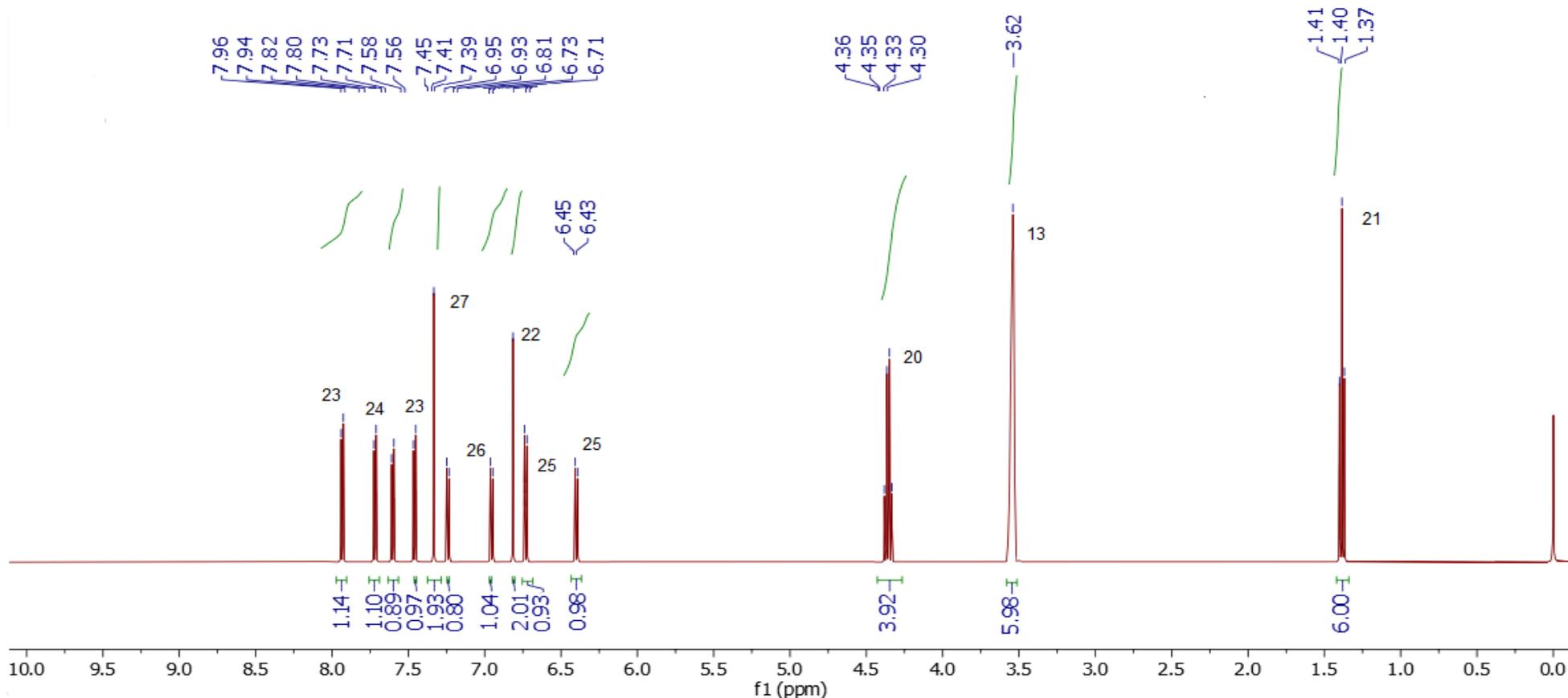
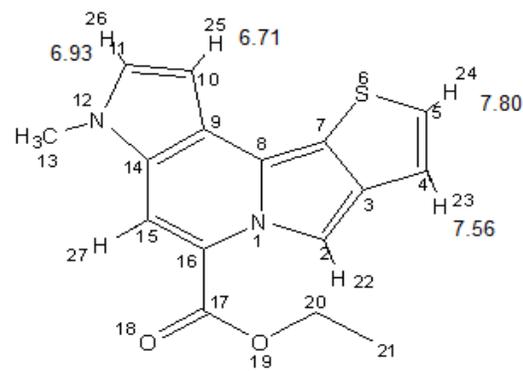
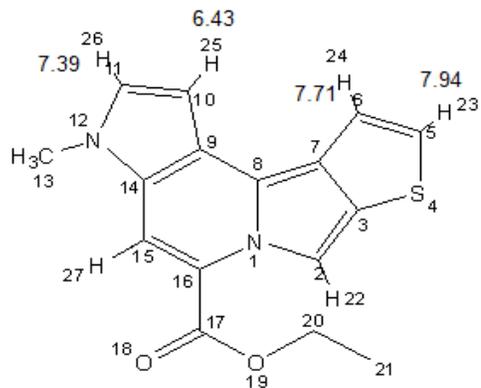
Espectro

Line#1 RTime:6.580(Scan#:1307)



Anexo 82 Espectro de MS del compuesto 141

467-1h.1.fid
 CCIQS UAEM-UNAM NZ
 Academico Dr. D. Corona
 Equipo Bruker Avance III 300MHz
 Experimento 1H
 No. reg. 467
 Disolvente CDCl3
 Clave jindpirrol
 Fecha 15-03-18



Anexo 83 Espectro de RMN ¹H del compuesto 141a y 141b

467-13C .1.fid
 CCIQS UAEM-UNAM NZ
 Academico Dr. D. Corona
 Equipo Bruker Avance III 300MHz
 Experimento 13C
 No. reg. 467
 Disolvente CDCl3
 Clave jndpirrol
 Fecha 15-03-18

—159.97

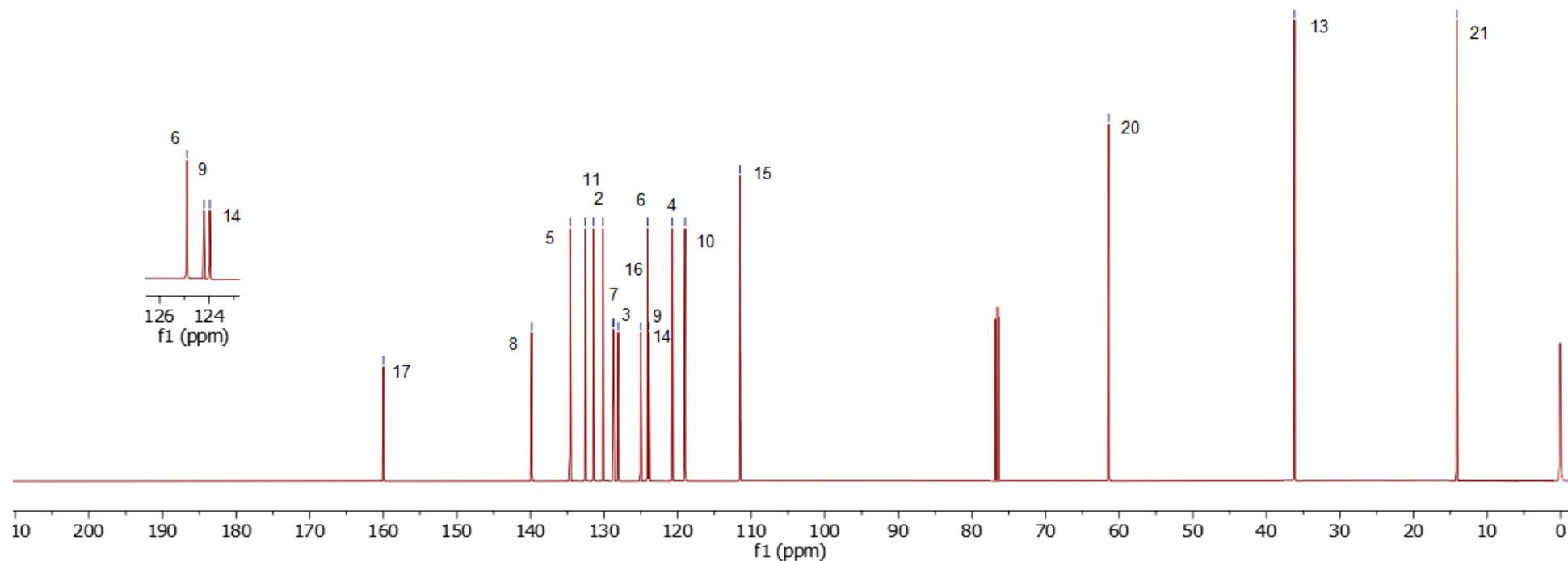
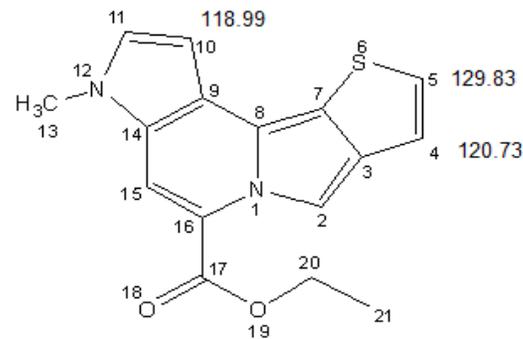
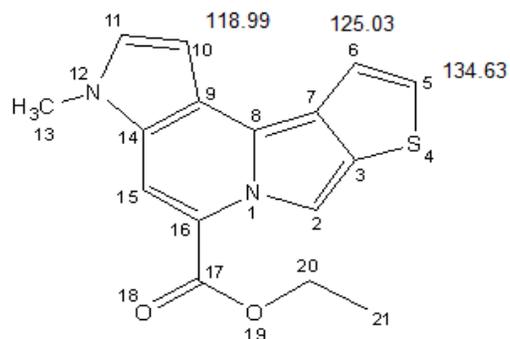
139.64
 134.63
 129.83
 128.78
 128.74
 128.05
 125.03
 124.07
 123.92
 120.73
 118.99
 111.50

—61.45

—36.16

—14.13

125.03
 124.07
 123.92



Anexo 84 Espectro de RMN ¹³C del compuesto 141a y 141b

Referencias bibliográficas

- 1- Varun Raj, V., Sridhar V., (2011), Derivados de indolizinas: avances recientes y potentes actividades farmacológicas, International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research, 159-163.
- 2- Indolizidine Alkaloids. Gellert, E.J. Nat. Prod. (1982) v.45:p.50.
- 3- BARTHELEMY GONZÁLEZ C , CORNAGO RAMÍREZ P , ESTEBAN SANTOS S. Química heterocíclica, Universidad Nacional de Educación a distancia, Madrid, 2015
- 4- Fraser M. Azaindolizines. I. Protonation of 5-azaindolizine. J Org Chem 1971;36:3087-91.
- 5- Borrows ET, Holland DO, Kenyon J. 238. The chemistry of the pyrrocolines. Part III. Nitration. J Chem Soc (Resumed) 1946:1077-83.
- 6- Borrows ET, Holland DO. The chemistry of the pyrrocolines and the octahydropyrrocolines. Chem Rev 1948;42:611-43.
- 7- Jones G, Sidgwick V, Millar IT, Springall HD. The Organic Chemistry of Nitrogen. 3 ed. Oxford: Springall Clarendon Press; 1966. p. 752.
- 8- Flitsch W, Katritzky AR, Rees CW. Comprehensive Heterocyclic Chemistry-I. Vol. 4. Pergamon, Oxford:1984. p. 443-56.
- 9- Borrows ET, Holland DO. The chemistry of the pyrrocolines and the octahydropyrrocolines. Chem Rev 1948;42:611-43.
- 10- Roberts EM, Gates M, Boekelheide V. A synthesis of 5,6-benzopyrrocoline. J Org Chem 1955;20:1443-7.
- 11- Hurst J, Melton T, Wibberley DG. 529. Indolizines. Part III. J Chem Soc (Resumed) 1965;8:2948-55.
- 12- Barrett PA, Chambers KA. 63. Aminoalkyl tertiary carbinols and derived products. Part VIII. Some 1-alkyl- and 1: 2-cycloalkano-pyrrocolines. J Chem Soc (Resumed) 1958:338-49
- 13- Adamson DW, Barrett PA, Billingham JW, Jones TS. 445. Aminoalkyl tertiary carbinols and derived products. Part V. Antihistamines. The stereochemistry of cis- and trans-3-phenyl-3-pyridylallylamines. J Chem Soc (Resumed) 1957:2315-26.
- 14- Glover EE, Vaughan KD, Bishop DC. Synthesis and quaternization of some heterocyclic mono- and disulphides. J Chem Soc Perkin Trans 1 1973:2595-9.
- 15- Boekelheide V, Windgassen RJ. Syntheses of pyrrocolines unsubstituted in the five-membered ring 1. J Am Chem Soc 1959;81:1456-9.
- 16- Wiley R, Knabeschuh L. Pyrrocolines from the diene synthesis with some pyridine bases and dimethyl acetylenedicarboxylate. J Org Chem 1953;18:836-41.

- Acheson RM, Robinson DA. Addition reactions of heterocyclic compounds. Part XXXVII. Dimethyl acetylenedicarboxylate with some substituted pyridines. *J Chem Soc C Org* 1968:1629-33.
- 18- Acheson RM, Bailey AS, Selby IA. Phenanthridine 5-oxides with acetylenic ester and the preparation of dibenzo [e, g] indolizine. *Chem Commun London* 1966:835a.
- 19- Boekelheide V, Godfrey JC. Syntheses of 7,8-benzopyrrocoline derivatives. A novel reaction of reissert compounds. *J Am Chem Soc* 1953;75:3679-85.
- 20- Hurst J, Melton T, Wibberley DG. 529. Indolizines. Part III. *J Chem Soc (Resumed)* 1965;8:2948-55.
- 21-Boekelheide V, Fahrenholtz K. The formation of pyrrocolines by the reaction of dimethyl acetylenedicarboxylate with heterocyclic zwitterions 1. *J Am Chem Soc* 1961;83:458-62.
- 22- Farnum DG, Alaimo RJ, Dunston JM. Synthesis of azaindenes. The benzo[c] pyrazolo[1,2-a] cinnolinium cation, a novel heteroaromatic cation. *J Org Chem* 1967;32:1130-4.
- 23- Huisgen R, Grashey R, Steingruber E. Azomethin-ylide und ihre 1.3-dipolaren cycloadditionen. *Tetrahedron Lett* 1963;4:1441-5.
- 24- Hurst J, Melton T, Wibberley DG. 529. Indolizines. Part III. *J Chem Soc (Resumed)* 1965;8:2948-55.
- 25- Sasaki T, Kanematsu K, Kakehi A, Ito GI. Molecular design by cycloaddition reactions. Part IX. Further investigation of the cycloaddition reactions of pyridinium allylides [1-(1-pyridinio) prop-2-enides] to give indolizines. *J Chem Soc Perkin Trans 1* 1973:2089-91.
- 26- Tamura Y, Sumida Y, Ikeda M. Synthesis and thermal reaction of pyridinium 3,3-diacyl-1-benzoylallylides [3,3-diacyl-1-benzoyl-1-(1-pyridinio) prop-2-enides]: Formation of indolizine derivatives. *J Chem Soc Perkin Trans 1* 1973:2091-5.
- 27- Flitsch W, Katrizky AR, Rees CW, Scriven EF. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*. Vol. 8. Pergamon, Oxford; 1996. p. 459.
- 28- Armarego WL. Ionization and ultraviolet spectra of indolizines. *J Chem Soc (Resumed)*1964:4226-33.
- 29- Harrell WB, Doerge RF. Mannich bases from 2-phenylindolizines 3. 1,3-bis (dialkylaminomethyl)-2-phenylindolizines. *J Pharm Sci* 1968;57:1989-91.
- 30- Carbon JA, Brehm S. 1-Indolizinealanine – A possible tryptophan antimetabolite. *J Org Chem* 1961;26:3376-9.
- 31- Jones G, Stanyer J. The mass spectra of indolizines. *Org Mass Spectrom* 1970;3:1489-98.
- 32- Harrell WB, Doerge RF. Mannich bases from 2-phenylindolizines. I. 3-Alkyl-1-dialkylaminomethyl derivatives. *J Pharm Sci* 1967;56:225-8.

- 33-Black P, Heffernan M, Jackman L, Porter Q, Underwood G. Proton magnetic resonance spectra of indolizine and its methyl derivatives and aza analogue. *Aust J Chem* 1964;17:1128-37.
- 34- Pugmire RJ, Smith JC, Grant DM, Stanovnik B, Tišler M, Verček B. Correlation of ring nitrogen substituents with carbon-13 nuclear magnetic resonance data in azoloazines. *J Heterocycl Chem* 1987;24:805-9.
- 35- Grant DM, Pugmire RJ, Robins MJ, Robins RK. Carbon-13 magnetic resonance. XX. 4-Azaindene (pyrrocoline) and related bridgehead nitrogen heterocycles. *J Am Chem Soc* 1971;93:1887-93.
- 36- Sandeep C, Basavaraj P, Venugopala KN, Rashmi SK, Rashmi V, Odhav B. Efficient synthesis and characterization of ethyl 7-acetyl-2-substituted-3-(substitutedbenzoyl) indolizine-1-carboxylates for in-vitro anticancer activity. *Asian J Chem* 2016;28:1043-8.
- 37- Sonnet P, Dallemagne P, Guillon J, Enguehard C, Stiebing S, Tanguy J, et al. New aromatase inhibitors. Synthesis and biological activity of aryl-substituted pyrrolizine and indolizine derivatives. *Bioorg Med Chem* 2000;8:945-55.
- 38- Narajji C, Karvekar MD, Das AK. Synthesis and antioxidant activity of 3,3'-diselanediybis (N, N-disubstituted indolizine-1-carboxamide) and derivatives. *S Afr J Chem* 2008;61:53-5.
- 39- Gundersen LL, Charnock C, Negussie AH, Rise F, Teklu S. Synthesis of indolizine derivatives with selective antibacterial activity against *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur J Pharm Sci* 2007;30:26-35.
- 40- Sandeep C, Venugopala KN, Gleiser RM, Chetram A, Padmashali B, Kulkarni RS, et al. Greener synthesis of indolizine analogue using water as a base and solvent: Study for larvicidal activity against *Anopheles arabiensis*. *Chem Biol Drug Des* 2016;899-904.
- 41- Huang W, Zuo T, Luo X, Jin H, Liu Z, Yang Z, et al. Indolizine derivatives as HIV-1 VIF-ElonginC interaction inhibitors. *Chem Biol Drug Des* 2013;81:730-41.
- 42- Raymond, W., (Ed. 4a), (2007), *Cancer Biology*, Oxford University Press, Michigan USA.
- 43- Lodish, H., Berk, A., (Ed. 5a), (2009), *Biología Celular y Molecular*, Médica Panamericana, New York, USA.
- 44- Jiménez, L., Merchant, H., (Ed. 1a), (2003), *Biología Celular y Molecular*, Pearson educación, México.
- 45- Varun Raj, V., Sridhar V., (2011), *Derivados de indolizinas: avances recientes y potentes actividades farmacológicas*, *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 159-163.
- 46- Maeng H-J, Kim E-S, Chough C, Joung M, Lim JW, Shim C-K, et al. (2014), Addition of amino acid moieties to lapatinib increases the anti-cancer effect via

amino acid transporters: ENHANCED ANTI-CANCER EFFECT OF VAL- AND TYR-LAPATINIB. *Biopharmaceutics and Drug Disposition*. Jan; 35(1):60–9.

47- Comunicado de prensa núm. 61/18 2 de febrero de 2018, “Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer (4 de febrero)” INEGI.

48- E. Knoevenagel, (1898) "Condensation von Malondiure mit Aromatischen Aldehyden durch Ammoniak und Amine", *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 31(3), 2596-2619.

49-Staudinger, H.; Meyer, J. (1919), «Über neue organische Phosphorverbindungen III. Phosphinmethylderivate und Phosphinimine», *Helv. Chim. Acta* 2 (1): 635.