



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

“Estudio sobre la síntesis de análogos del carbazol
Elipticina”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS QUÍMICAS

PRESENTA:

M. en C. Q. Carlos Augusto González González

Dirigido por:

Dra. María Paulina Aydee Gracia Fuentes Benítes

Dr. Carlos González Romero

Dr. Joaquín Tamaríz Mascarúa



Toluca, Estado de México

18 de Junio de 2019

El presente trabajo fue desarrollado en los laboratorios del Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Química de la Universidad Autónoma del Estado de México, y en el laboratorio número 5 del Departamento de Química Orgánica de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del IPN, bajo la dirección de la Dra. en Ciencias Químico-biológicas María Paulina Aydeé Gracia Fuentes Benítez, y del Dr. en Ciencias Químico-biológicas Carlos González Romero y la asesoría del Dr. en Ciencias Joaquín Tamariz Mascarúa.

NOTA PARA EL LECTOR

Los resultados que se encuentran en el presente escrito han sido publicados o se encuentran en revisión para su publicación en revistas científicas internacionales indizadas. Dichos resultados están representados por un artículo publicado y un artículo enviado para su publicación. Para facilitar la lectura de la tesis nos referiremos a ellos como **Proyecto uno** y **Proyecto dos**.

En el apartado de discusión de resultados se adjuntan cada uno de estos trabajos y además es importante mencionar que cada uno de los compuestos sintetizados fueron identificados por Resonancia Magnética Nuclear (^1H , ^{13}C , y experimentos bidimensionales), espectrometría de masas de baja resolución (MS) y/o alta resolución (HRMS). Las copias de dichos análisis no se adjuntan en este trabajo y se pueden consultar directamente en los sitios/ligas web abajo mencionados en los apartados de la información de soporte.

A continuación se describe la liga URL así como el Digital Object Identifier (DOI) para el **Proyecto 1**:



A Novel and Chemoselective Process of *N*-Alkylation of Aromatic Nitrogen Compounds Using Quaternary Ammonium Salts as Starting Material. Journal of Chemistry 2017, Article ID 4586463.

<https://doi.org/10.1155/2017/4586463>

<https://www.hindawi.com/journals/jchem/2017/4586463/>



Los resultados del Proyecto 2 han sido enviados a la revista European Journal of Medicinal Chemistry con los siguientes datos:

A novel synthesis of carbazole-ellipticine analogues from oxazolin-2-ones and their evaluation as antifungal agents

Los trabajos descritos en este documento se llevaron a cabo en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Química de la UAEM, bajo la dirección de la Dra. María Paulina Aydee Gracia Fuentes Benites y el Dr. Carlos González Romero. Los

análisis microbiológicos se llevaron a cabo en el Departamento de Microbiología de la misma Facultad con el apoyo de la Dra. Alejandra Ramírez Villalva. Los resultados derivados de este trabajo de tesis fueron presentados en el 51° Congreso Mexicano de Química, Pachuca, 2016.

- Síntesis de análogos del carbazol elipticina. Cartel profesional QORG-P17-C. En el 51° Congreso Mexicano de Química. 2016. Pachuca
- El uso de bromuro de tetradecil trimetil amonio como agente alquilante de heterociclos nitrogenados aromáticos. Cartel profesional QORG-P18-C. En el 51° Congreso Mexicano de Química. 2016. Pachuca

ÍNDICE

	Página
Dedicatorias	III
Agradecimientos	IV
Abreviaturas y acrónimos	XII
1. RESUMEN	1
2. ANTECEDENTES	6
2.1 El carbazol Elipticina	7
2.2 Síntesis Total de Ihsikura de Elipticina	12
2.3 Síntesis Total de Husson de Guatambuina	13
2.4 Síntesis Total de Knochel de Elipticina y 9-Metoxielipticina	14
2.5 Síntesis Total de Bo Li de análogos de Elipticina	17
2.6 Síntesis de Asche de Benzocarbazoles	17
2.7 Síntesis de Yu Quin de Benzocarbazoles	18
2.8 Síntesis de Sha Beng de Benzocarbazoles	19
2.9 Síntesis de Rozovsky de Benzocarbazoles	20
2.10 Síntesis de Cachi de Dibenzocarbazoles	20
2.11 Reacciones de acoplamiento HC-CH con catalizadores de Paladio.	21
2.12 Olefinación de enlaces C-H (sp^2): catálisis Pd^{II} / Pd^0	23

3. EXPECTATIVAS	25
3.1 Objetivo General	26
3.2 Objetivos particulares.	26
3.3 Hipótesis	26
3.4 Justificación	26
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	28
5. OTROS RESULTADOS	32
5.1. Discusión de la síntesis de los análogos de elipticina	34
6. DESARROLLO EXPERIMENTAL	51
7. CONCLUSIONES	53
8. BIBLIOGRAFIA	55
9. ANEXOS	64
Articulos	65
FIGURAS	
Figura 1. La elipticina, sus derivados y sus respectivos análogos	2
Figura 2. Estructura básica de los carbazoles	7
Figura 3. Estructura de la Murrayanina	8

Figura 4. Análogo de elipticina que presentan una potente actividad anticancerígena	16
Figura 5. Ejemplos clásicos de acoplamiento con paladio	22
Figura 6. Moléculas propuestas, análogas de elipticina 4 , 5 y 6 .	33
Figura 7. Materias primas empleadas, fenilisocianato y 3-hidroxi-2-butanona.	33

ESQUEMAS

Esquema 1. Esquema sintético para la obtención de los análogos 4 , 5 y 6 de la Elipticina	3
Esquema 2. Formación de carbazol a partir de la prenilación de la 4-hidroxi-2-quinolona.	8
Esquema 3. Síntesis de 1, 2, 3, 4 tetrahidrocarbazoles de Borsche-Drechsel.	8
Esquema 4. Método de obtención de carbazoles por el método de Graebe–Ullmann	9
Esquema 5. Método de obtención de carbazoles y α -carbolinas por el método de lawki.	9
Esquema 6. Carbazoles que presentan alta actividad biológica	9
Esquema 7. Síntesis de Tamariz para la obtención de Murrayanina y Murrayafolina A.	10
Esquema 8. Piridocarbazoles que presentan alta actividad anticancerígena.	11
Esquema 9. Síntesis de Ishikura para la obtención de Elipticina (1).	13
Esquema 10. Síntesis de Husson para la obtención de Guatambuina.	14
Esquema 11. Esquema retro sintético de Knochel para la obtención de	15

Elíptica (1)	
Esquema 12. Síntesis de Bo Li para la obtención de pirido[3,2-a]carbazol.	17
Esquema 13. Síntesis de Asche para la obtención de benzo[b]carbazoles	18
Esquema 14. Síntesis de Yu Quin para la obtención de benzo[b]carbazoles	19
Esquema 15. Síntesis de Sha Beng para la obtención de benzo[b]carbazoles.	19
Esquema 16. Síntesis de Rozovsky para la obtención de benzo[c]carbazoles.	20
Esquema 17. Síntesis de Cachi para la obtención de Dibenzo[a,c]carbazoles.	21
Esquema 18. Funcionalización de enlaces C-H catalizada por Paladio.	23
Esquema 19. Olefinación de Árenos catalizada por Paladio II.	24
Esquema 20. Esquema sintético para la obtención del análogo 4, 5 y 6 de la Elíptica.	34
Esquema 21. Obtención de la oxazolin-2-ona 9	35
Esquema 22. Obtención de la benzoxazolidin-2-ona 13	36
Esquema 23. Obtención de la diarilamina 20	37
Esquema 24. Obtención de naftoxazolonas.	38
Esquema 25. Obtención de diarilaminas 19 .	39
Esquema 26. Obtención general de moléculas objetivo 4 y 5	40
Esquema 27. Tosilación y obtención general de moléculas objetivo 4 y 5	41
Esquema 28. Tosilación y bencilación de diaril amina 19	41
Esquema 29. Bencilación de heterociclos nitrogenados.	42

Esquema 30. Obtención de los análogos de elipticina 4 y 5.	44
Esquema 31. Obtención del análogo de elipticina 6.	45
Esquema 32. Obtención de carbamato 32 e indol 34.	47

TABLAS

Tabla 1. Rendimientos de la oxazolin-2-ona 9.	35
Tabla 2. Rendimientos de la benzoxazolón-2-ona 13	36
Tabla 3. Rendimientos de la naftoxazolón-2-ona 18	39
Tabla 4. Rendimientos de la diarilamina 19	40
Tabla 5. Rendimientos de las moléculas objetivo 4 y 5	41
Tabla 6. Rendimientos de las N-alquilaciones.	43
Tabla 7. Obtención de los análogos de elipticina 4 y 5.	44
Tabla 8. Obtención del análogo de elipticina 6.	45
Tabla 9. Resultados de las pruebas antifungicas.	46
Tabla 10. Rendimientos de carbamato 32 e indol 34.	47
Tabla 11. Rendimientos de carbamatos e índoles.	49

ABREVIATURAS Y ACRONIMOS

AcOEt	Acetato de etilo
APT	Attached Proton Test (Prueba de protón acoplado)
Ccf	Cromatografía en capa fina
Cc	Cromatografía en columna
COSY	Correlated Spectroscopy (espectroscopía correlacionada).
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer (Mejoramiento sin distorsión por transferencia de polarización).
DMF	Dimetilformamida.
FM	Fórmula Molecular.
GP	Grupo Protector.
HETCOR	Heteronuclear Correlation (Correlación Heteronuclear)
Hex	Hexano.
IR	Infrarrojo.
MeOH	Metanol.
MeONa	Metóxido de sodio.
PM	Peso Molecular.
Py	Piridina.
OTs	Tosilato.
RMN ¹³C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13.
RMN ¹H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno.
Ts	Tosilo.
TsCl	Cloruro de Tosilo.
TsOH	Ácido <i>p</i> -Toluensulfónico.
Cbz	Carbobenciloxi
Boc	t-butoxicarbonilo
UV	Ultravioleta
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute (Instituto de estándares clínicos y de laboratorio)
RPMI	Medio celular Roswell Park Memorial Institute
MOPS	3-(<i>N</i> -morpholino)propanesulfonic acid (Acido 3-(<i>N</i> -morfolino) propanosulfónico)
CMI	Concentración mínima inhibitoria
Bn	Bencilo

NR No reacciono
EM Espectrometría de Masas

I. RESUMEN

I. RESUMEN

Desde la antigua Grecia donde Hipócrates fue el primer médico en describir el cáncer, hasta nuestra era moderna, la humanidad ha buscado y desarrollado incontables métodos y nuevos fármacos para poder combatirlo, entre ellos tenemos un profármaco conocido como Elipticina (**1**) y algunos de sus derivados 9-Metoxielipticina (**2**) y la 9-Hidroxielipticina (**3**) quienes son integrantes de la familia de los carbazoles, los cuales presentan gran actividad antitumoral y son empleados en terapéutica clínica para el tratamiento de leucemia mieloblástica, cáncer de mama y otros tumores sólidos.

Debido a esto, en los últimos 50 años se han desarrollado innumerables síntesis de estos carbazoles, partiendo de diferentes materias primas y a través de distintos métodos, siendo los benzo[c]carbazoles otra molécula reportada con una actividad biológica similar y donde la principal diferencia entre ellos es que poseen un anillo bencénico en lugar de uno piridinico

En este trabajo de investigación se realizó una metodología sintética para la obtención de tres benzo[c]carbazoles **4**, **5** y **6** los cuales son los análogos de Elipticina (**1**), la 9-metoxielipticina (**2**) y la 9-hidroxielipticina (**3**) respectivamente, a partir de dos reactivos tan simples como los aril isocianatos **7** y 3-hidroxiбутanona (**8**), empleando energías alternativas como el ultrasonido, la radiación de microondas y la energía u.v.; en donde el paso clave fue la obtención de la naftoxazolona (**18**), que se llevó a cabo en los pasos previos a la obtención de la diarilamina (**19**) y posteriormente los productos finales **4**, **5** y **6**.

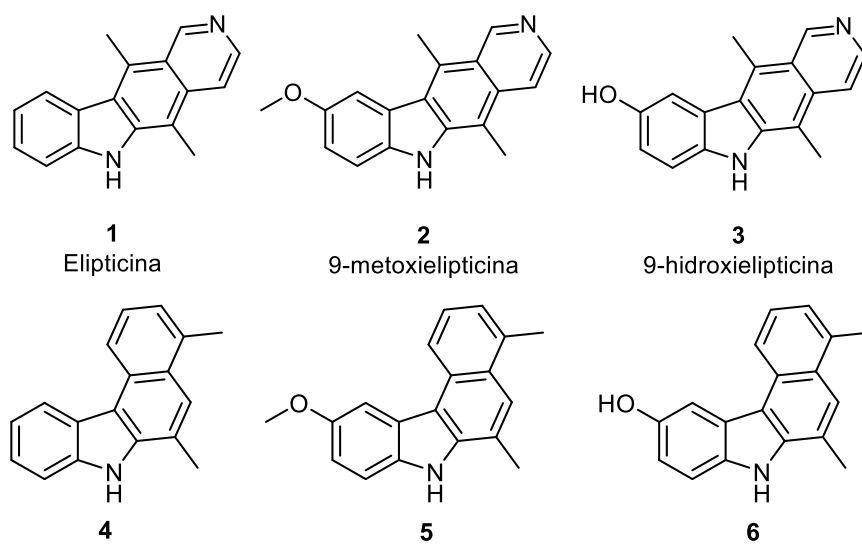
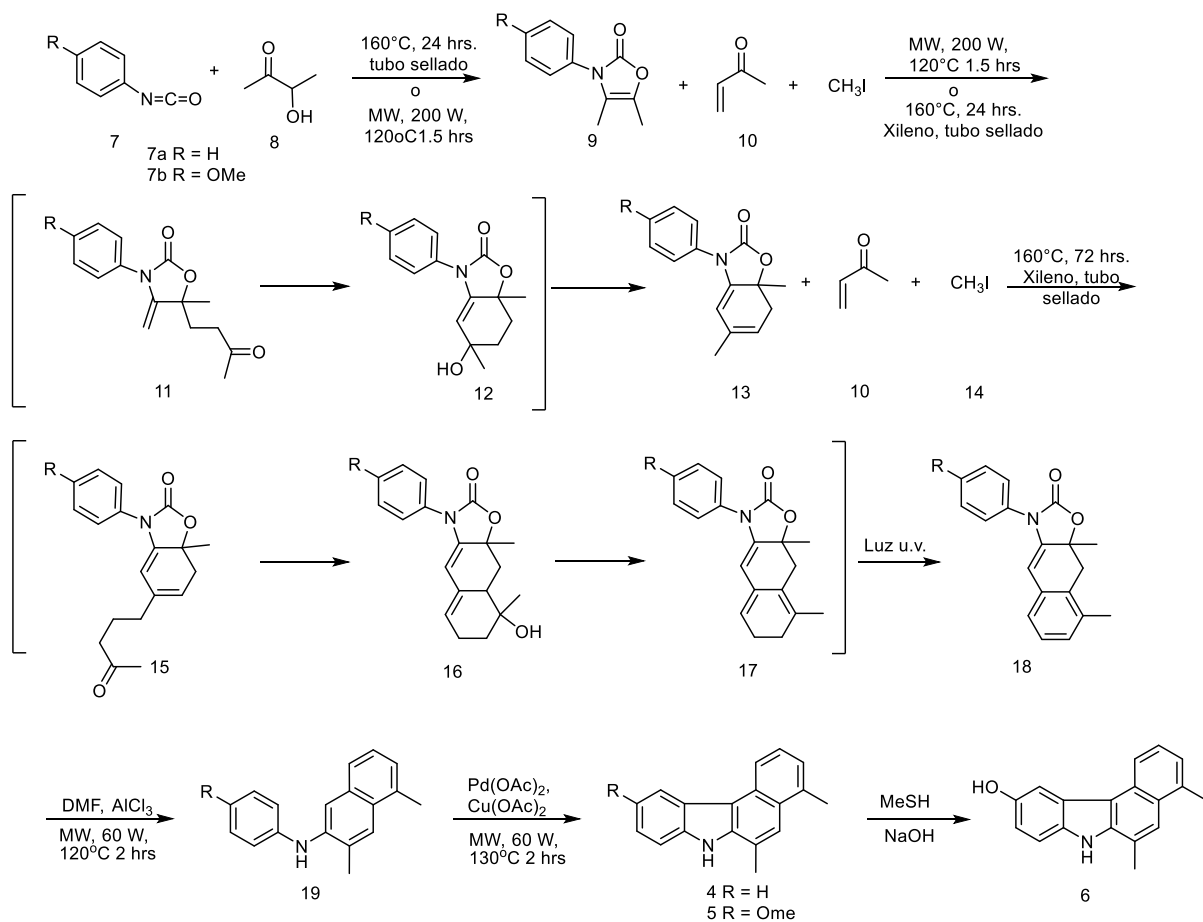


Figura 1. La elipticina, sus derivados y sus respectivos análogos.



Esquema 1. Esquema sintético para la obtención de los análogos 4, 5 y 6 de la Elipticina

ABSTRACT

Since ancient Greece, where Hippocrates was the first doctor to describe cancer, until our modern era, humanity has sought and developed countless methods and new drugs to fight it, among them we have a pro drug known as Ellipticina (**1**) and some of its derivatives 9-methoxyelopticin (**2**) and 9-hydroxyelopticin (**3**) which are members of the family of carbazole, which present great antitumor activity and are used in clinical therapeutics for the treatment of myeloblastic leukemia, breast cancer and others solid tumors.

Due to this, in the last 50 years, innumerable syntheses of these carbazoles have been developed, starting from different raw materials and through different methods, being the benzo [c] carbazoles a molecule reported with a similar biological activity and where the main difference between them is that they have a benzene ring instead of a pyridinic ring

In this research work, a synthetic methodology was developed to obtain three benzo[c]carbazoles, **4**, **5** and **6**, which are the analogues of Ellipticine (**1**), 9-methoxyelopticin (**2**) and 9-hydroxyelopticin (**3**) respectively, starting with two reagents as simple as the aryl isocyanates **7** and 3-hydroxybutanone (**8**), using alternative energies such as ultrasound, microwave radiation and uv energy; where the key step was obtaining naphthoxazolone (**18**), which was carried out in the steps prior to obtaining the diarylamine (**19**) and then the final products **4**, **5** and **6**.

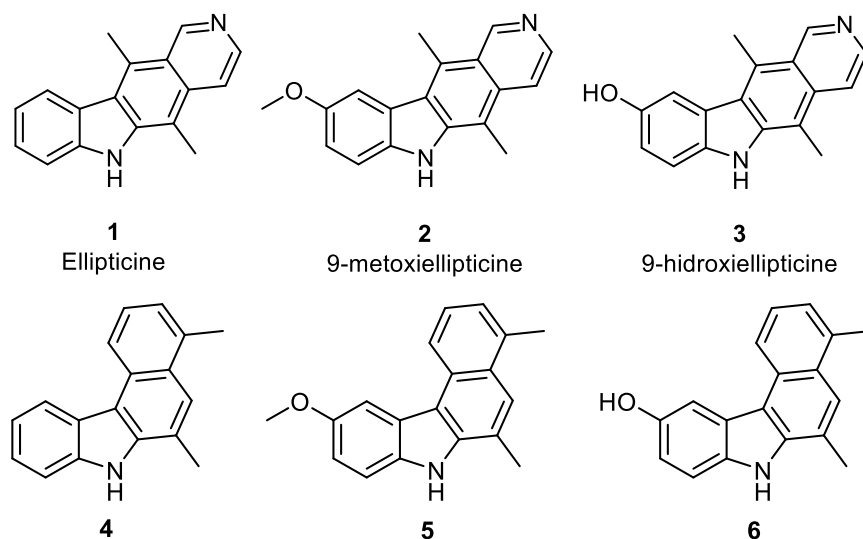
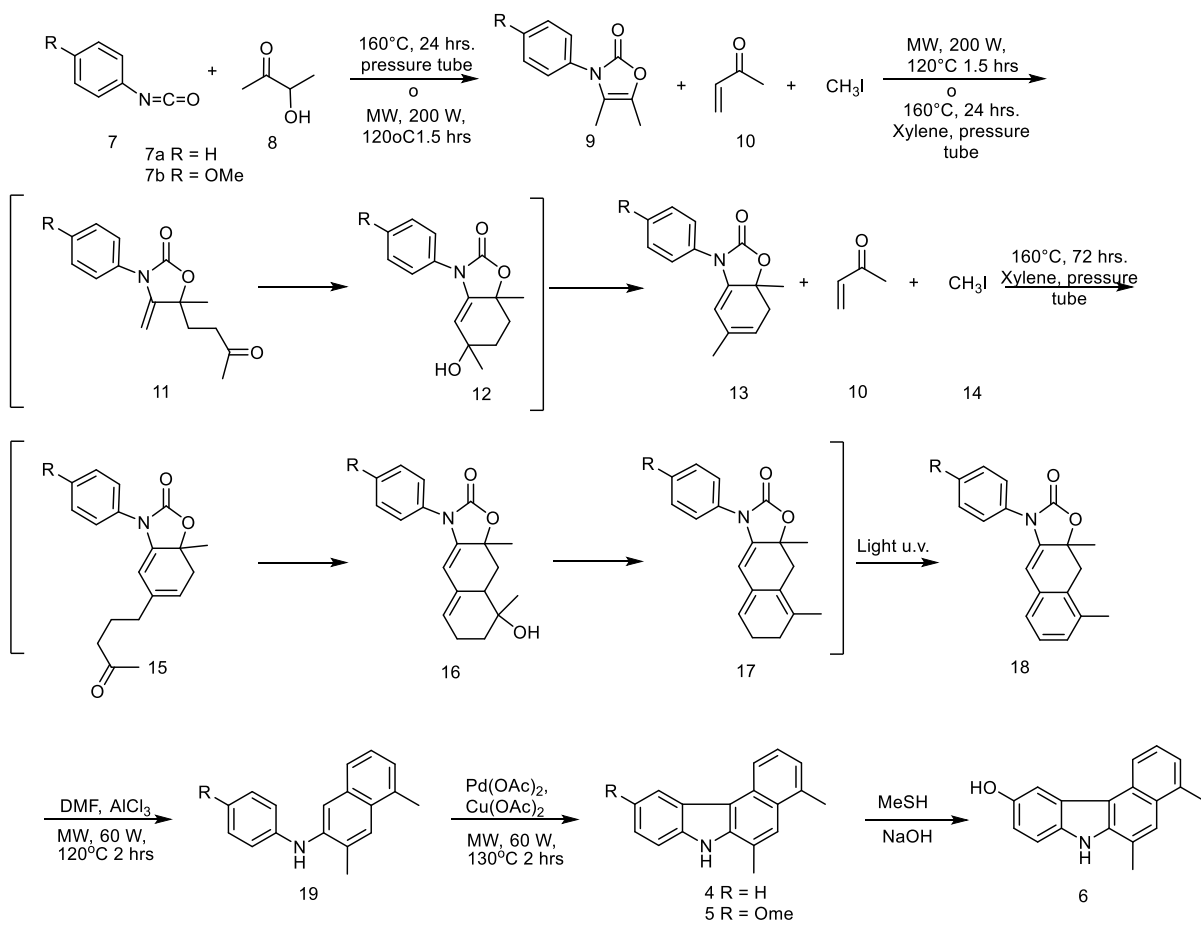


Figure 1. Ellipticine, its derivatives and their respective analogues.



Scheme 1. Synthetic scheme for the obtaining of analogs **4**, **5** and **6** of the Elipticina

2. ANTECEDENTES

2. ANTECEDENTES

IMPORTANTE: Las publicaciones de los trabajos (**Anexos**) que aquí se reportan han involucrado una descripción sustancial y concisa de antecedentes para cada uno de los proyectos expuestos. Con la intención de evitar la redundancia en esta sección se abordarán únicos conceptos que no fueron descritos en dichos artículos.

2.1. El carbazol Elipticina

La elipticina (**1**) y sus derivados son parte de la familia de los carbazoles (**20**) los cuales son productos naturales formados por núcleos heterocíclicos aromáticos con la estructura general mostrada en la Figura 2 y poseen propiedades antibióticas¹, antifúngicas², antitumorales³, antibacterianas⁴, antiinflamatorias⁵, psicotrópicas⁶ y antihistamínicas⁷ y recientemente se emplea en ciencia de materiales como materiales de optoelectrónica⁸, polímeros conductores,⁹ pigmentos sintéticos¹⁰ y materiales básicos para dispositivos emisores de luz orgánica.¹¹

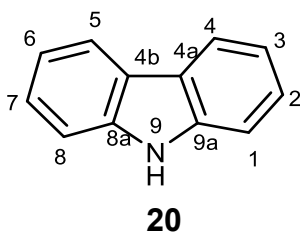


Figura 2. Estructura básica de los carbazoles.

En 1872 Graebe y Glaser fueron los primeros en describir el compuesto padre 9H-carbazol que se obtuvo de la fracción antracénica del destilado de alquitrán de hulla.¹² Noventa años más tarde, la divulgación de las propiedades antimicrobianas de la murrayanina (3-formil-1-metoxicarbazol) que se muestra en la figura **3**, aislado de la planta *Murraya koenigii* despertó un gran interés de los químicos y biólogos.¹³

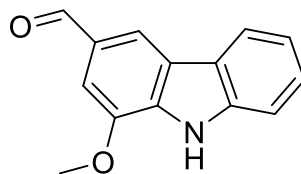
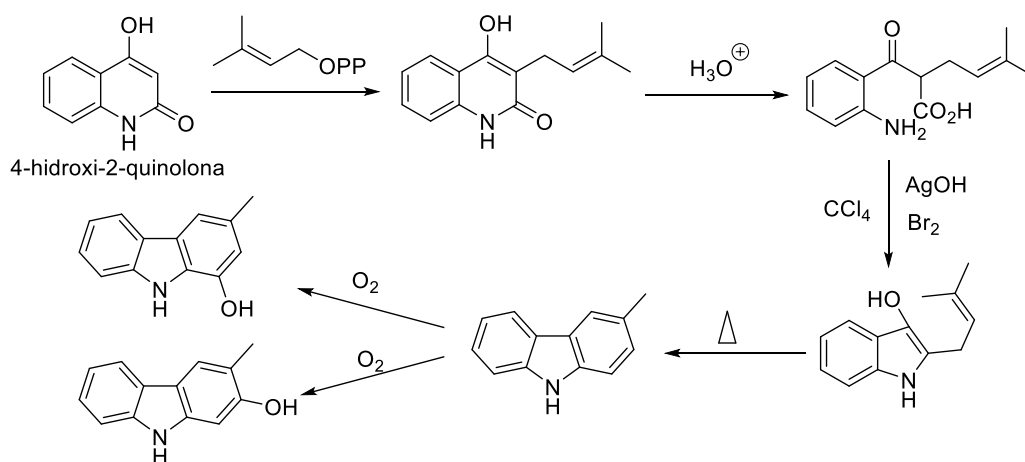


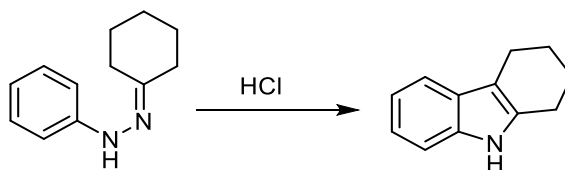
Figura 3: Estructura de la Murrayanina

Por otro lado, se descubrió que los carbazoles tienen como precursor biosintético principal, a los derivados del ácido antranílico: la 4-hidroxi-2-quinolona, teniendo los alcaloides carbazólicos de plantas como precursor al 3-metilcarbazol, el cual procede de la prenilación de la 4-hidroxi-2-quinolona (Esquema 2).



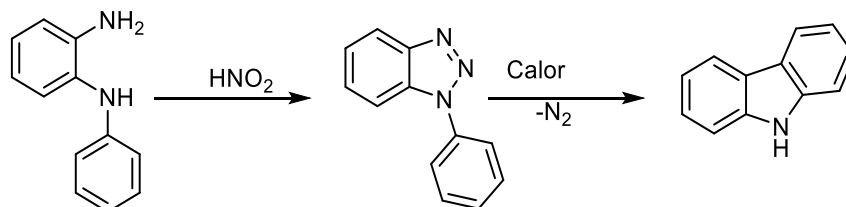
Esquema 2: Formación de carbazol a partir de la prenilación de la 4-hidroxi-2-quinolona.

Debido a que los carbazoles naturales presentan gran actividad biológica, el interés por obtenerlos en forma sintética derivó en la primera síntesis desarrollada a través de la ciclización de Borsche-Drechsel el cual es un método clásico de síntesis de 1,2,3,4 tetrahydrocarbazoles.¹⁴



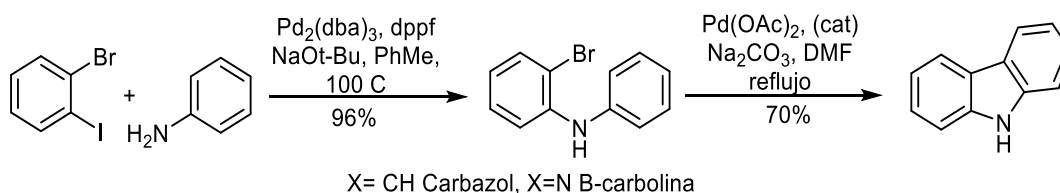
Esquema 3. Síntesis de 1, 2, 3, 4 tetrahydrocarbazoles de Borsche-Drechsel.

Otro método para la síntesis de carbazoles es la reacción de Graebe–Ullmann, en donde se hace reaccionar una fenilbencendiamina con ácido nitroso para formar un triazol, el cual en presencia de calor y pérdida de nitrógeno molecular formara el carbazol deseado que se muestra en el esquema 4.¹⁵



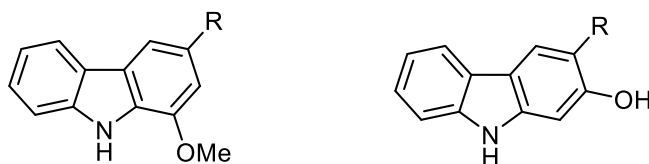
Esquema 4: Método de obtención de carbazoles por el método de Graebe–Ullmann

El grupo del Profesor Iwaki describió un método para sintetizar carbazoles y β -carbolinas, utilizando como paso clave la funcionalización del halogenuro de arilo con paladio II para llevar a cabo la ciclación del carbazol.¹⁶



Esquema 5: Método de obtención de carbazoles y α -carbolinas por el método de lawki.

Además se pueden utilizar métodos de síntesis de indoles (Fisher) para construir carbazoles. A partir de los años 60, hubo un enorme crecimiento en el aislamiento y búsqueda de nuevos carbazoles con poderosas propiedades biológicas (esquema 6), entre los que destacan:



Murrayafolina; R = Me

2-Hidroxi-3-metil carbazol: R = Me

Koenolina; R = CH₂OH

Muconal: R = CHO

Murrayanina; R = CHO

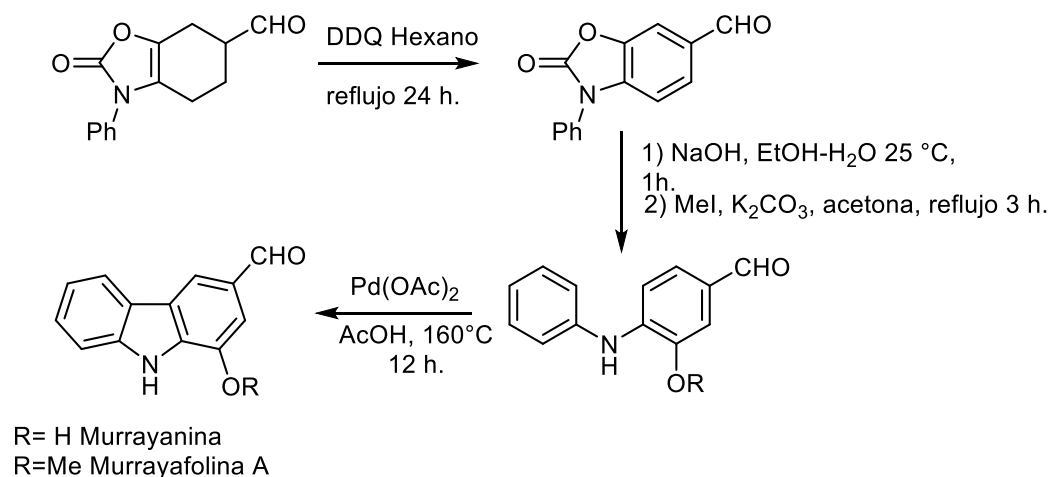
Mucodinina; R = COOMe

Ácido Muélico; R = COOH

Muconina; R = COOMe

Esquema 6: Carbazoles que presentan alta actividad biológica

El grupo de Tamariz y col. ha mostrado un gran interés por sintetizar estos compuestos, un ejemplo es el siguiente trabajo de investigación donde de una manera elegante se obtiene la Murrayafolina A (Esquema 7).¹⁷

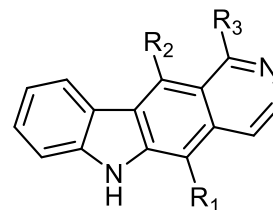
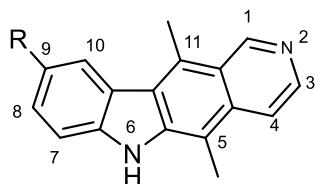


Esquema 7: Síntesis de Tamariz para la obtención de Murrayanina y Murrayafolina A.

El interés de este trabajo se centra en la síntesis de los alcaloides benzo[c]carbazoles, particularmente análogos de la Elipticina (**1**), la 9-metoxielipticina (**2**) y la 9-hidroxielipticina (**3**), quienes constituyen un grupo de compuestos naturales biológicamente activos que han sido conocidos por más de 40 años y que presentan gran actividad antitumoral y algunos derivados son empleados en terapéutica clínica para el tratamiento de leucemia mieloblástica, cáncer de mama y tumores sólidos³.

En 1959, Goodwin y colaboradores describieron el aislamiento de elipticina (**1**) y 9-metoxielipticina (**2**), alcaloides carbazólicos pirido [4,3-b] completamente aromatzados a partir de las hojas de *Ochrosia elliptica* Labill y *Ochrosia sandwicensis* A.D.C. de la familia Apocinaceae.¹⁸

En los siguientes años, otros grupos de investigación, informaron el aislamiento de otros compuestos del mismo tipo (esquema 8).

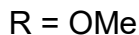


- Elipticina **1**

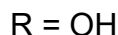


5,11-Dimetil-6H-pirido[4,3-b]carbazol

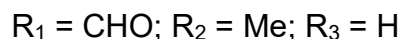
- 9-Metoxielipticina



- 9-Hidroxielipticina

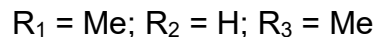


- 13-Oxoelipticina



11-metil--piridocarbazol-5-carbaldeido

- Olivacina



Esquema 8: Piridocarbazoles que presentan alta actividad anticancerígena.

Desde el primer aislamiento de carbazoles de fuentes naturales como la elipticina (**1**) y sus congéneres, y el descubrimiento de su actividad anticáncer en varios sistemas de tumor humano, los alcaloides de tipo carbazol han atraído un interés generalizado en química, biología y farmacología.

La propiedad antineoplásica de elipticina (**1**) se basa principalmente en la intercalación de ADN o inhibición de la topoisomerasa II. Además, se ha demostrado que la elipticina (**1**) se une covalentemente *in vitro* e *in vivo* al ADN después de haberla activado enzimáticamente por el citocromo P450 o la enzima peroxidasa.¹⁹

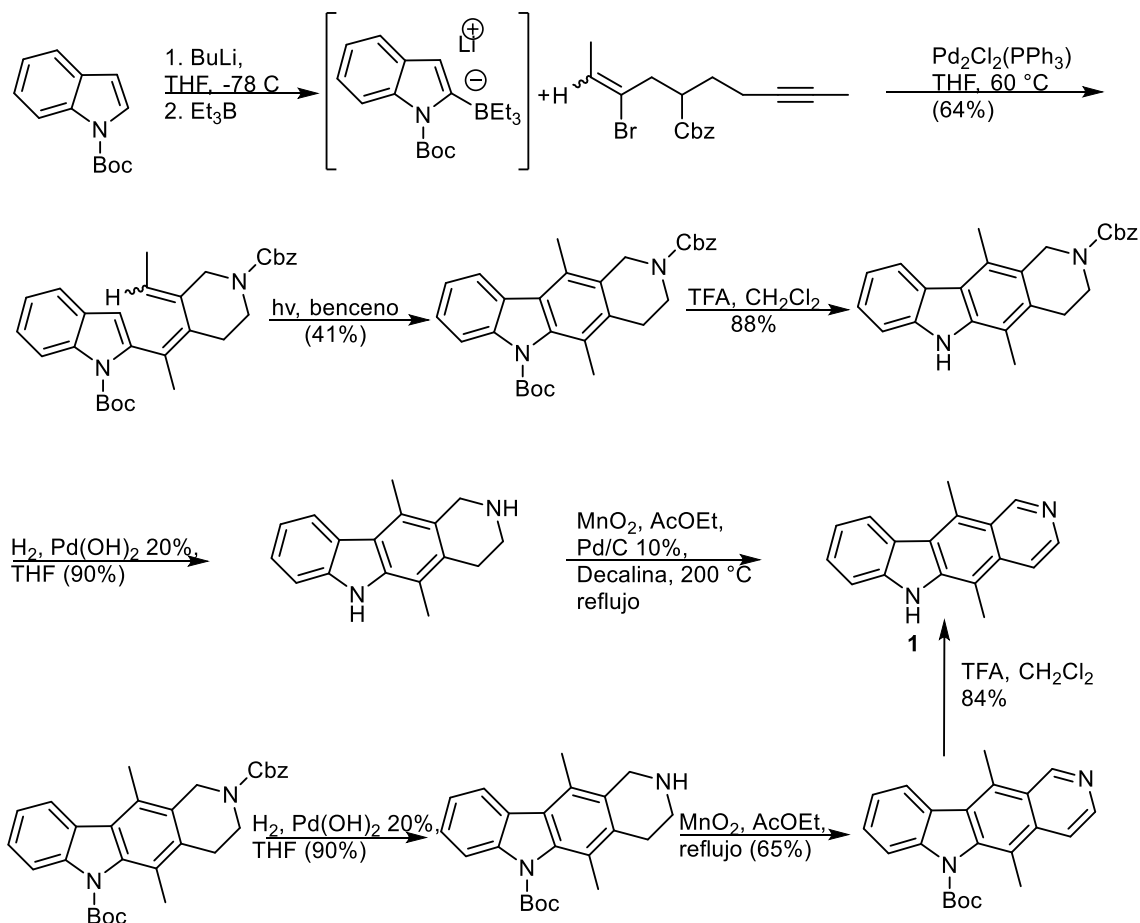
Con la comercialización de la elipticina (**1**) y algunos de sus derivados de uso clínico, utilizados para el tratamiento de la leucemia mieloide, cáncer de mama avanzado y otros tumores,²⁰ la química sintética y la biología de carbazoles ha tenido un tremendo desarrollo.²¹

A continuación se describen síntesis de carbazoles, las cuales han presentado buena actividad biológica:

En 1977, Bergman y Carlsson describieron una ruta de tres pasos muy eficiente para elipticina (**1**) a través de la condensación de 2-etilindol con 3-acetilpiridina seguida de *N*-alquilación y pirólisis (rendimiento total de 65%).²² Un año más tarde, los mismos autores informaron una síntesis análoga para la obtención de olivacina a partir de 2-etilindol y 3-formil-2-metilpiridina.²³

2.2. Síntesis Total de Ihsikura de Elipticina (**1**)

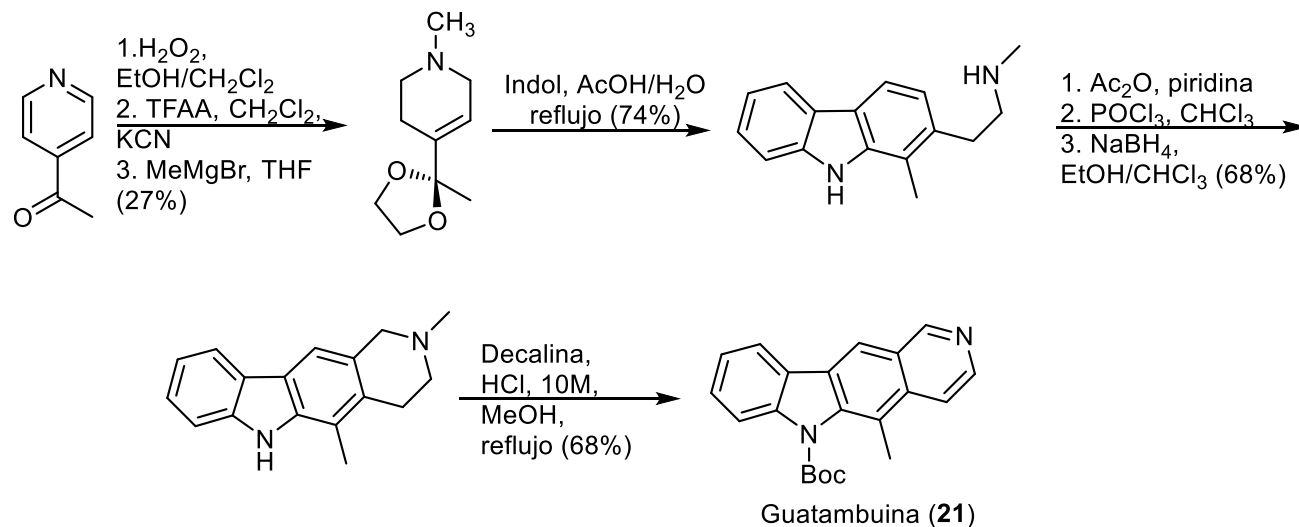
Por otro lado, Ishikura y colaboradores²⁴ reportaron la síntesis total de elipticina (**1**) a través de una reacción *tándem* ciclación-acoplamiento cruzado, catalizada por paladio entre el indolil borato con el bromuro de vinilo como paso clave. El bromuro de vinilo se preparó como una mezcla de *E/Z* a partir de alcohol crotilico *cis* y *trans*. El indolil borato se generó *in situ* a partir de *N*-Boc indol y tert-butillitio, seguido de un tratamiento con trietilborano. Enseguida se efectuó una reacción *tándem* de ciclación-acoplamiento cruzado catalizada por paladio y calentamiento del compuesto con el bromuro de vinilo en presencia de cantidades catalíticas de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) proporcionado el hexatrieno en 64% de rendimiento. La electrociclación fotolítica del hexatrieno condujo al tetrahidropiridocarbazol. Posteriormente, la desprotección por eliminación secuencial de los grupos de benciloxicarbonil (Cbz) y ter-butoxicarbonil (Boc) y posterior deshidrogenación proporcionó la elipticina (**1**) en bajo rendimiento. Este rendimiento fue atribuido a la presencia del enlace N-H del indol. Entonces, se siguió la secuencia de la eliminación quimioselectiva del grupo Cbz, deshidrogenación y desprotección para dar un rendimiento mejorado de elipticina (**1**) sobre los tres pasos (esquema 9).²⁵



Esquema 9: Síntesis de Ishikura para la obtención de Elipticina (**1**).

2.3. Síntesis Total de Husson de Guatambuina (**21**).

En 1981, Besselievre y Husson²⁶ describieron un enfoque elegante para sintetizar elipticina (**1**) y Guatambuina (**21**). La mejor ruta para la obtención de guatambuina fue a partir de 4-acetilpiridina (esquema 10). La formación del etilenacetal fue seguido por *N*-metilación y doble reducción para proporcionar la tetrahidropiridina. Reacción de esta con indol en ácido acético acuoso a reflujo condujo directamente al 2-(2-aminoetil) carbazol. *N*-acetilación del grupo amino secundario del carbazol, seguido por formilación de Vilsmeier-Haack, para formar la imina correspondiente, seguido por reducción de la misma proporcionó el carbazol Guatambuina. Alternativamente, la reacción Pictet–Spengler con acetaldehído en metanol a reflujo bajo condiciones ácidas generó directamente el producto. Así, la Guatambuina se obtuvo en 7 pasos y 29% de rendimiento total o en sólo 5 pasos y 14% total rendimiento.

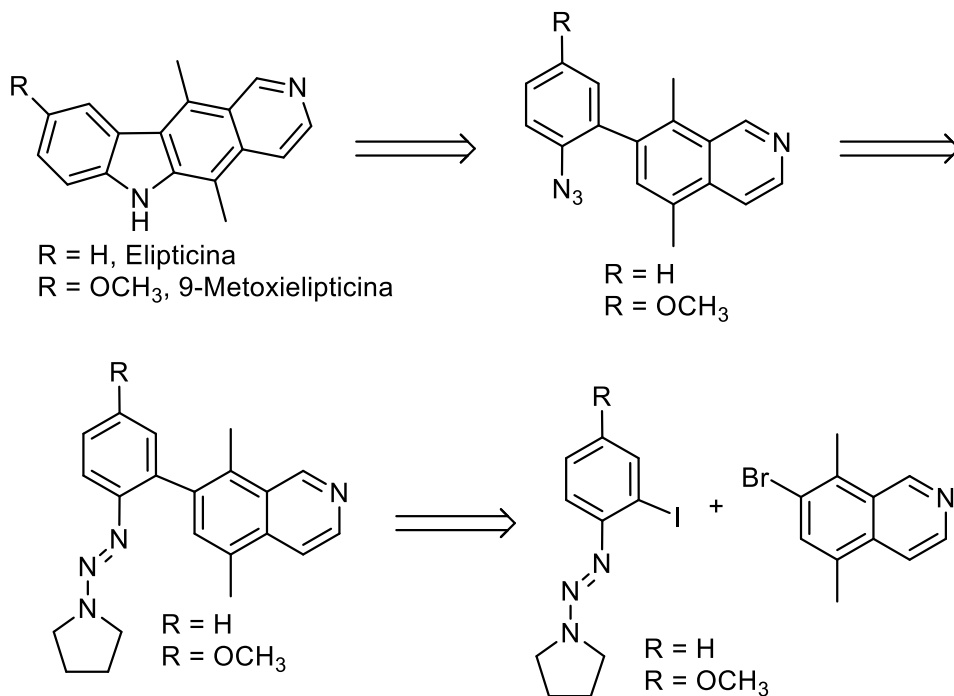


Esquema 10: Síntesis de Husson para la obtención de Guatambuina.

2.4. Síntesis Total de Knochel de Elipticina (**1**) y 9-Metoxielipticina (**2**).

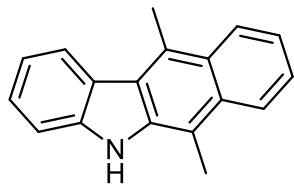
En 2007, Liu y Knochel describieron una síntesis de elipticina (**1**) y 9-metoxielipticina (**2**) mediante una secuencia de tres pasos que fueron: acoplamiento cruzado de Negishi, azidación y ciclación cuyo análisis retrosintético se muestra en el esquema 11.²⁷

Los precursores fueron preparados por la reacción de las especies de zinc de 1-(2-yodofenilazo) pirrolidinas con 7-bromo-5,8-dimetilisoquinolina para dar las triazinas de arilo. Ambas triazinas de arilo se convirtieron en las azidas de arilo. Estas sufrieron ciclación térmica para dar elipticina (**1**) y 9-metoxielipticina (**2**). Las 1-(2-yodofenilazo) pirrolidinas se prepararon de la correspondiente 2-yodoanilina mediante una secuencia de diazotización seguido de un tratamiento de las sales de diazonio con pirrolidina.

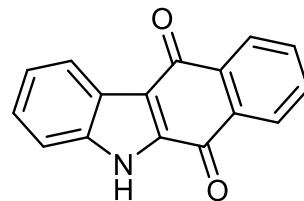


Esquema 11: Esquema retrosintético de Knochel para la obtención de Elipticina (1)

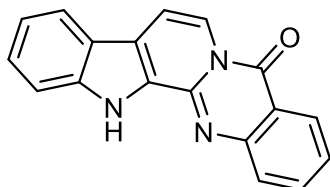
Además de la elipticina, existe una amplia variedad de análogos anticancerígenos que ejercen sus efectos biológicos primarios de forma no covalente y por interacción reversible con ácidos nucleicos. Por lo tanto, estas biomoléculas representan un objetivo principal en las estrategias de desarrollo de fármacos diseñadas para producir la próxima generación de terapias para enfermedades como el cáncer, de los cuales se presentan algunos ejemplos importantes relacionados con la parte química.^{28, 29,30}



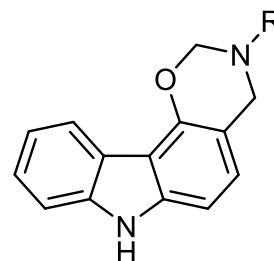
6,11-dimetil-5H-benzo[b]carbazol



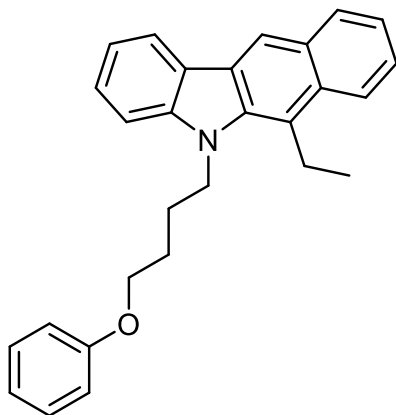
5H-benzo[b]carbazol-6,11-diona



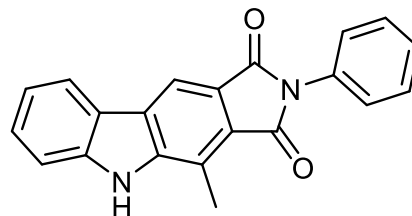
indolopiridoquinazolin-5(13H)-ona



Tetrahidroxazino[5,6-c]carbazol



6-etil-5-(4-fenoxibutil)-5H-benzo[b]carbazol



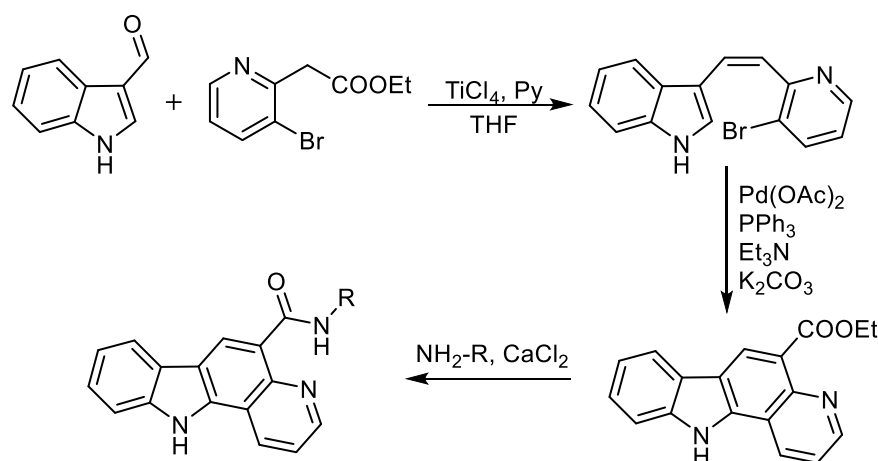
Tetrahidroxazino[5,6-c]carbazol

Figura 4: Análogos de elipticina que presentan una potente actividad anticancerígena.

Por lo que en los últimos años se han descrito en la literatura una gran cantidad de análogos de la elipticina, siendo algunos de los más usados los pirido y benzocarbazoles, de los cuales se han realizado varias síntesis, entre las que destacan:

2.5. Síntesis Total de Bo Li de análogos de Elipticina (1).

En 2013, Bo Li *et al* obtuvieron un análogo de la elipticina que resultó tener una potente actividad antitumoral. Las materias primas, el indol y la piridina, son productos comerciales, los cuales al hacerse reaccionar empleando un sistema de tetracloruro de titanio / piridina, se obtuvieron los intermediarios indolicos de los cuales todos resultaron ser isómeros *trans*. Posteriormente al realizar una reacción intramolecular tipo Heck catalizada por Pd (II) en atmósfera de nitrógeno se llegó a los compuestos carbazolicos. Cabe destacar que este procedimiento proporcionó un método nuevo y rápido para sintetizar derivados de pirido[3,2-a]carbazol. Por último se trataron los compuestos carbazolicos con varias aminas alifáticas y cloruro de calcio anhidro catalítico en microondas para dar los compuestos objetivo correspondientes (esquema 12).³¹

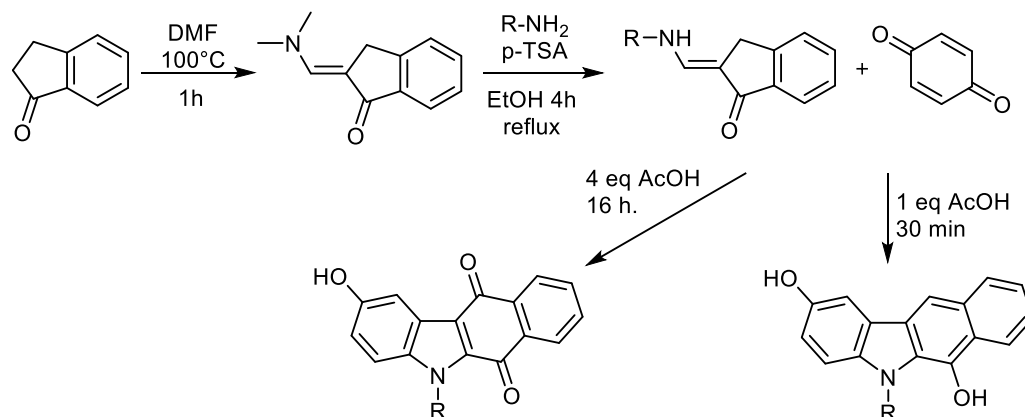


Esquema 12: Síntesis de Bo Li para la obtención de pirido[3,2-a]carbazol.

2.6. Síntesis de Asche de Benzocarbazoles.³²

Un procedimiento valioso para la preparación de hidroxibenzocarbazoles es por medio de una reacción de 1-indanona con dimetilformamida con un rendimiento de 75%. Después, la 2-dimetilaminometilen-1-indanona resultante se calentó con la amina primaria apropiada y el ácido p-toluenosulfónico como catalizador en etanol para dar las enamionas secundarias sintetizadas por Martin *et al* con un rendimiento del 49-81% de rendimiento. Las quinonoides 2-hidroxi-5H-benzo[b]carbazol-6,11-dionas se obtuvieron con rendimientos entre 20% y 35% empleando un exceso de quinona y agitando durante 16 h a temperatura ambiente, mientras que el aislamiento de los correspondientes no quinonoides 2,6-dioles sólo tuvo éxito después de agitar la mezcla de reacción durante 30

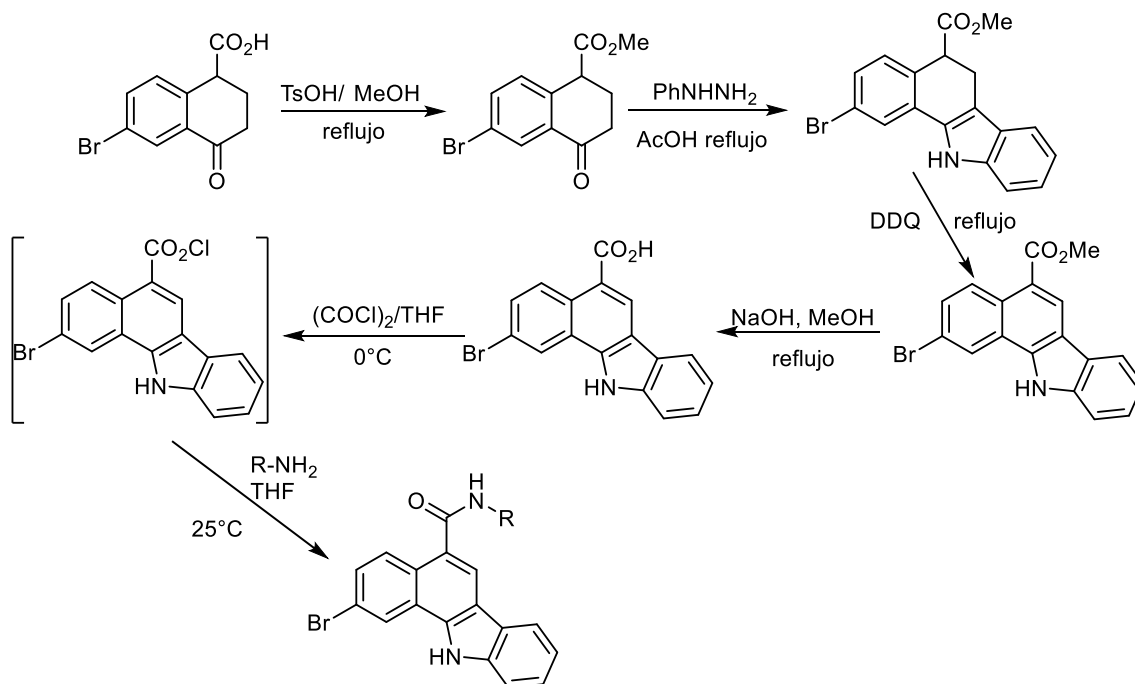
minutos bajo atmósfera de argón y utilizando cantidades estequiométricas de enaminonas (esquema 13).



Esquema 13: Síntesis de Ashe para la obtención de benzo[b]carbazoles

2.7. Síntesis de Yu Quin de Benzocarbazoles.³³

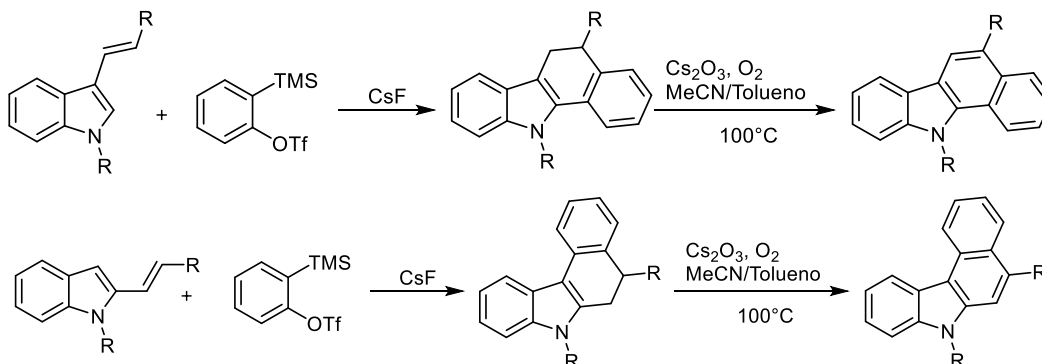
La síntesis inicia teniendo como material de partida, una benzolactona, la cual a su vez se obtuvo a partir del ácido 4-bromofenilacético, este fue fácilmente esterificado bajo condiciones acidas. La reacción del éster intermediario con la fenilhidrazina dio el compuesto carbazólico semiaromático que por oxidación posterior con 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (DDQ) se obtiene la estructura del núcleo carbazol. La hidrólisis del carbazol proporcionó el ácido carboxílico, el cual fue convertido al cloruro de acilo. Por último, este acilo se trató con varias aminas para dar los correspondientes moléculas objetivo (esquema 14).



Esquema 14: Síntesis de Yu Quin para la obtención de benzo[b]carbazoles

2.8. Síntesis de Feng Sha de Benzocarbazoles.³⁴

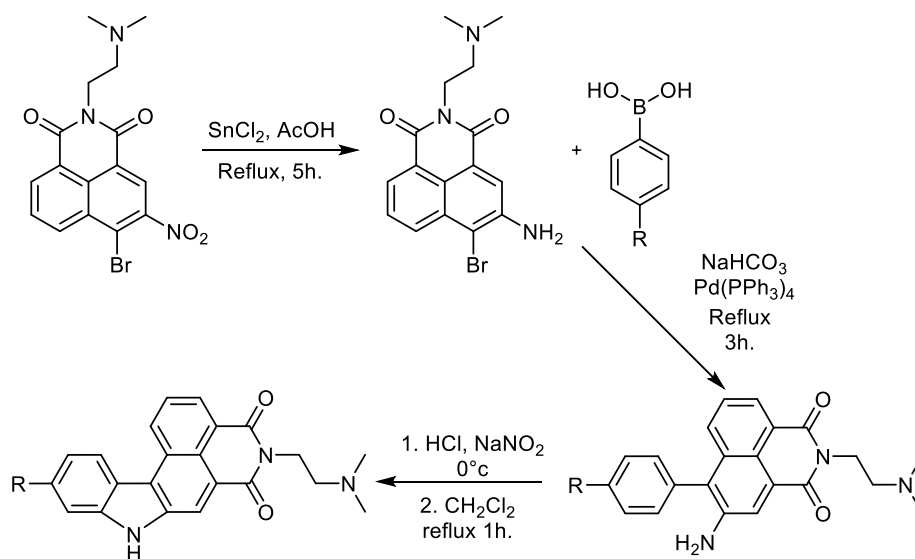
El grupo del profesor Sha se ha enfocado a la obtención de una vasta serie de benzo[a]carbazoles y benzo[c]carbazoles con buena actividad antitumoral. Su grupo inicia la síntesis con el indol materia prima haciéndolo reaccionar con 2-(trimetilsilil) fenil trifluorometanosulfonato en presencia de una fuente de fluoruros, siendo en este caso el CsF, obteniendo de esta manera un benzocarbazol parcialmente aromatizado, por lo que se oxida en presencia de oxígeno molecular para que de esta manera se obtenga el compuesto objetivo como se muestra en el esquema 15.



Esquema 15: Síntesis de Sha Beng para la obtención de benzo[b]carbazoles.

2.9. Síntesis de Rozovsky de Benzocarbazoles. ³⁵

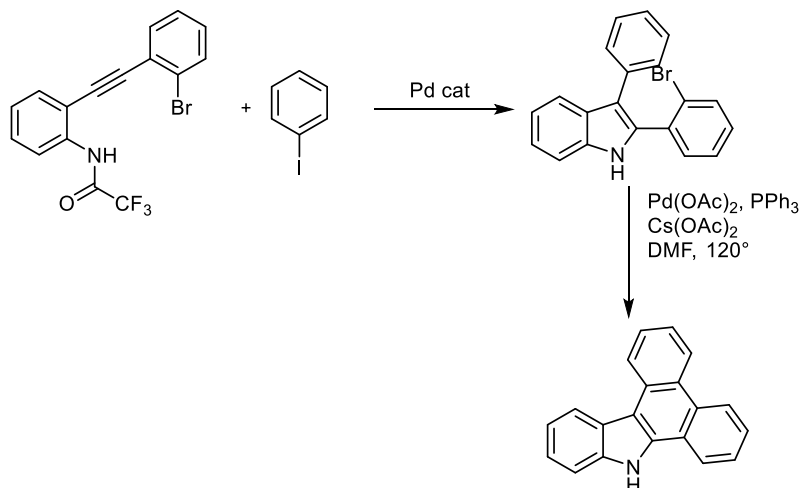
La síntesis que realizó Rozovsky y colaboradores para la síntesis de benzo[b]carbazoles con fuerte actividad anticancerígena, empezó a partir de bromo-mitonaftida, al cual fue reducido el grupo nitro a una amina y posteriormente con un aril borano para la incorporación del anillo al esqueleto de la mitonaftida y por último el cierre del anillo para que de esta manera obtener el benzocarbazol objetivo.



Esquema 16: Síntesis de Rozovsky para la obtención de benzo[c]carbazoles.

2.10. Síntesis de Gachi de Dibenzocarbazoles. ³⁶

Un último ejemplo es la síntesis de benzocarbazoles de Gachi *et al.*, otra de las propiedades de los carbazoles que ha aumentado la atención en ellos, son sus propiedades fotoquímicas y fotorefractivas. Este grupo de investigación comenzó utilizando como materia prima una alquilnitroacetanilida junto a iodobenceno y de esta manera obtener un indol con dos sustituyentes fenilo, para un posterior un acoplamiento entre ellos mismos y así obtener el dicarbazol con excelentes propiedades fotoquímicas.



Esquema 17: Síntesis de Cachi para la obtención de Dibenzo[a,c]carbazoles.

Finalmente, en los últimos cinco años (2014-2019) se han publicados más de trescientos artículos relacionados con la síntesis y usos de la elipticina y sus derivados, de los cuales se anexan las referencias bibliográficas más importantes relacionados con la parte química.³⁷

2.11. Reacciones de acoplamiento HC-CH con catalizadores de Paladio.

Como se observó en la síntesis de Gachi, las reacciones de activación de CH_x catalizadas por paladio para la formación de enlaces carbono-carbono han surgido como nuevas transformaciones catalíticas prometedoras, pues han sido reconocidas como un método confiable para construir moléculas complejas debido a su alta economía de pasos y átomos, así como a los materiales de partida fácilmente disponibles.

En las últimas décadas, los grandes esfuerzos de investigación han llevado al desarrollo de diversas condiciones de reacción para funcionalizar el enlace C – H, entre las cuales, las transformaciones catalizadas por metales de transición posiblemente se consideran hasta ahora la herramienta más valiosa.

La catálisis con paladio domina esta área de investigación para lograr varias formaciones de enlaces químicos entre dos nucleófilos.^{38,39}

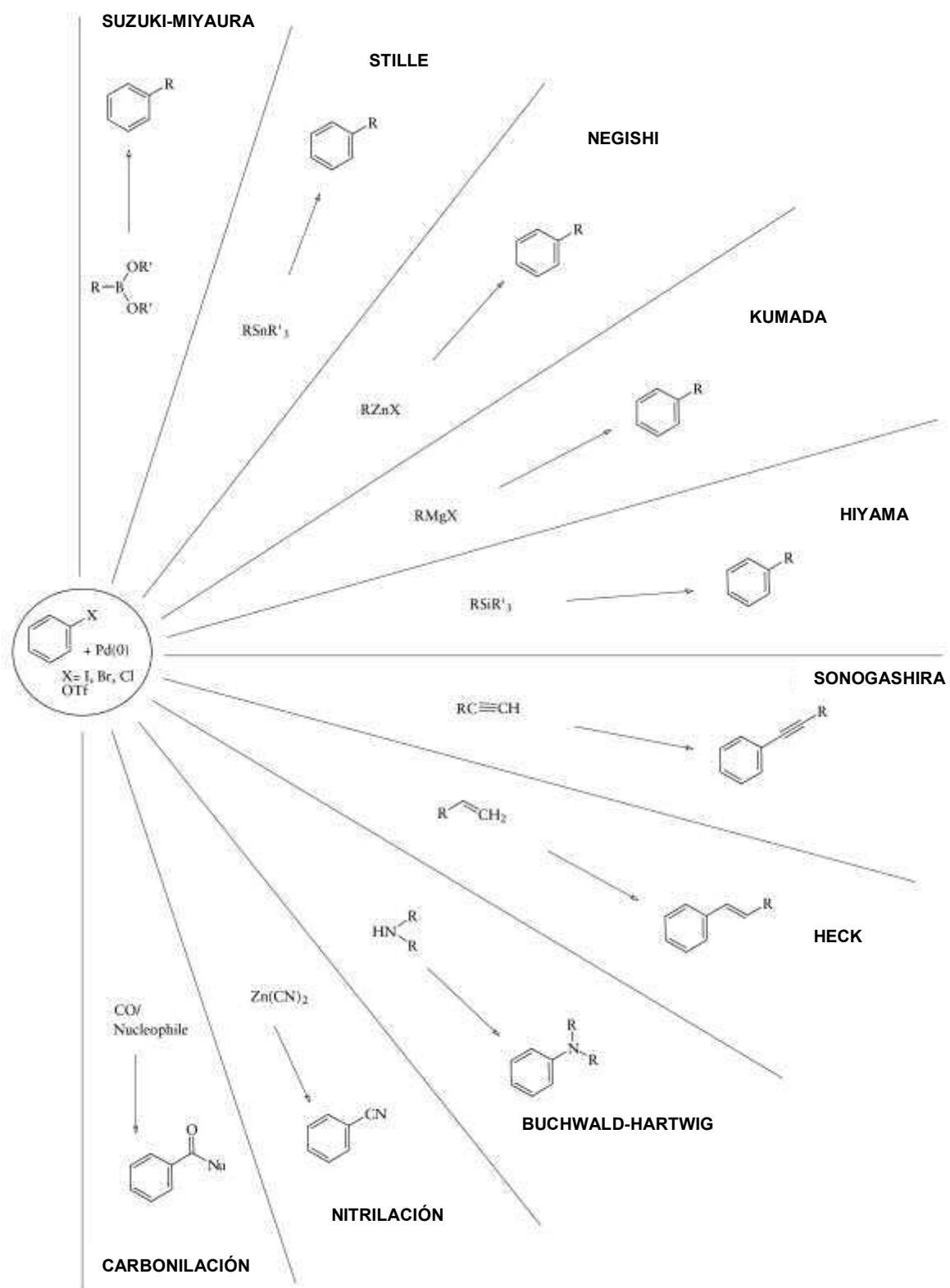
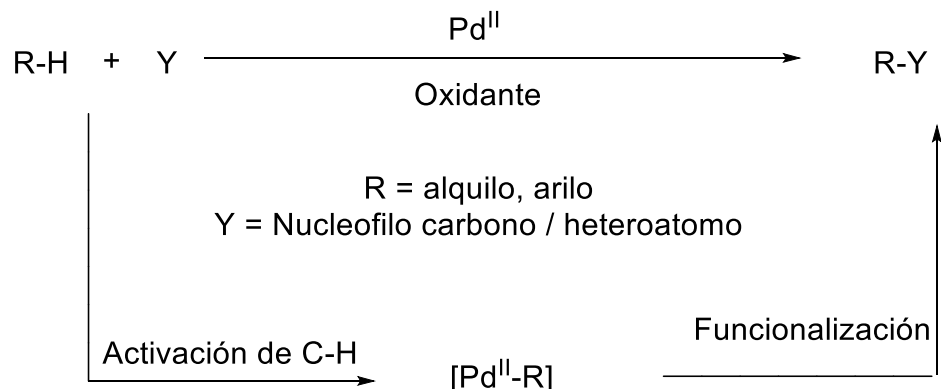


Figura 5. Ejemplos clásicos de acoplamiento con paladio

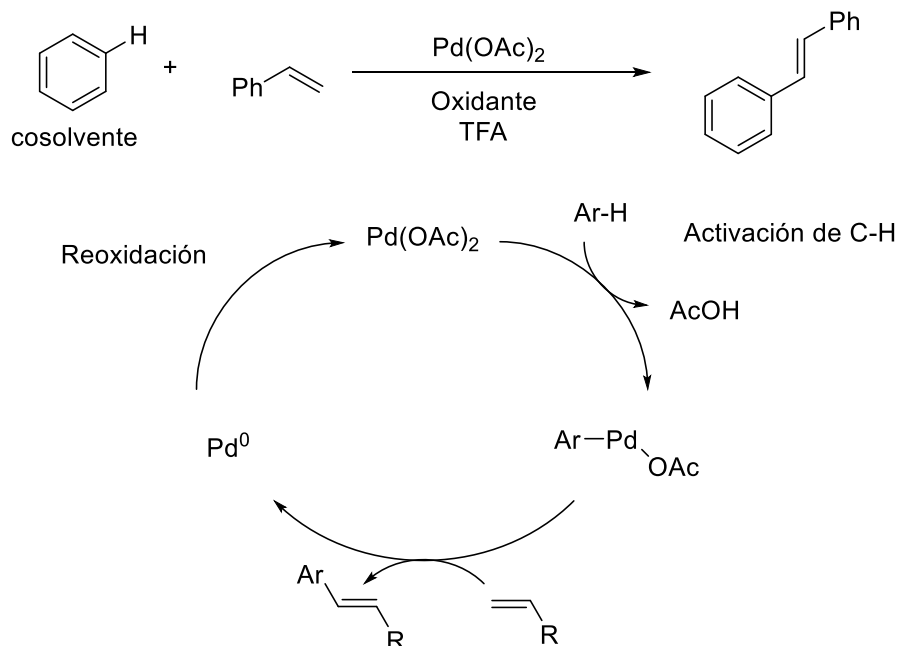
Por otro lado, en términos de los aspectos mecanísticos de la catálisis de paladio en los acoplamientos cruzados oxidativos, se determinó un ciclo catalítico general en el que la eliminación reductiva suele ser el paso clave para la formación del enlace final.



Esquema 18. Funcionalización de enlaces C-H catalizada por Paladio.

2.12. Olefinación de enlaces C-H (sp^2): catálisis $\text{Pd}^{\text{II}} / \text{Pd}^0$

Los últimos años han sido testigos de un progreso notable en el desarrollo de procesos de activación de enlaces C-H para la formación de enlaces C-C catalizados con paladio. La investigación en este campo se ha centrado principalmente en el descubrimiento de nuevos métodos de catálisis y la expansión del alcance del sustrato. Uno de los ejemplos más tempranos se refiere a la activación del C-H benceno por $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, seguido de la carbopaladación y una posterior eliminación β -hidrógeno para proporcionar arenos olefinados (Esquema 19).



Esquema 19. Olefinación de Árenos catalizada por Paladio II.

Un informe inicial de Moritani y Fujiwara⁴⁰ demostró la impresionante reactividad del paladio (II) en la activación de los enlaces arilo C-H; sin embargo, dos grandes inconvenientes dificultaron en gran medida la aplicación de esta reacción catalítica. En primer lugar, se requería un gran exceso de areno (a menudo utilizado como disolvente). Segundo, la falta de control de la regioselectividad cuando se usó benceno monosustituido como sustrato. Se planeó abordar esta última deficiencia, utilizando anilina, la cual proporcionara una alta selectividad orto y permitiera que el areno se utilice como reactivo limitante. En esta reacción, la anilina será crucial para la etapa de formación del enlace C-C, y también se encontró que el uso de TsOH era beneficioso.

Notablemente, el mecanismo de la etapa de escisión de C-H para este areno rico en electrones puede ser distinto al de la reacción con benceno. Entre los tres mecanismos de reacción conocidos, la escisión de los enlaces C-H en el sustrato de anilina es mediante una paladación electrofílica del areno rico en electrones y la subsiguiente pérdida del hidrógeno orto. Este mecanismo es consistente con la naturaleza relativamente rica en electrones de este sustrato y además está respaldado por datos cinéticos recopilados para una serie de anilinas sustituidas.

3. EXPECTATIVAS

3. EXPECTATIVAS

3.1. Objetivo General

Llevar a cabo el estudio sobre la síntesis de tres análogos de la Elipticina a través del intermediario diaril amina, teniendo como pasos clave la formación de la dihidronaftoxazolona y la ciclación de la diarilamina.

3.2. Objetivos particulares.

- a. Desarrollar las metodologías necesarias para llevar a cabo cada una de las etapas requeridas para la síntesis.
- b. Optimizar las condiciones de reacción para cada una de las etapas de la síntesis.
- c. Comparar los resultados de cada una de las reacciones, empleando diferentes fuentes de energía como calentamiento tradicional, radiación de microondas, fuente de ultrasonido, ausencia de disolvente, etc.

3.3. Hipótesis.

Partiendo de los arilisocianatos adecuados y 3-hidroxiбутanona y aplicando diferentes tipos de energía convencional y no convencional, se obtendrán las dihidronaftoxazolonas como el intermediario adecuado para generar la diarilamina materia prima y que mediante un cierre de anillo catalizado por paladio se obtendrán los análogos de elipticina.

3.4. Justificación

Son bien conocidas las propiedades que poseen los productos naturales llamados carbazoles, especialmente la Elipticina (**1**) y sus principales derivados: la 9-Metoxielipticina (**2**) y 9-Hidroxielipticina (**3**), que son piridocarbazoles naturales que presentan gran actividad antitumoral y que actualmente son empleados en terapéutica clínica para el tratamiento de leucemia mieloblástica, cáncer de mama y tumores sólidos. El hecho de que en los últimos 10 años se hayan publicado más de 8500 artículos sobre carbazoles y específicamente cerca de 500 sobre elipticina y sus derivados dan una idea muy clara de la importancia de este tipo de compuestos, lo que justifica continuar abordando este tema.

Dentro de los derivados de elipticina con potente actividad antitumoral y que no han sido objeto de estudio tan extenso como la elipticina, se encuentran los benzocarbazoles.

Esto ha motivado a llevar a cabo un estudio extenso sobre su síntesis química y el análisis de sus propiedades biológicas. Pues la tendencia de la química orgánica sintética se basa en el mejoramiento de los métodos descritos utilizando nuevos reactivos o metodologías, evitando el uso, en la medida de lo posible, de disolventes, que es uno de los principios de la química verde.

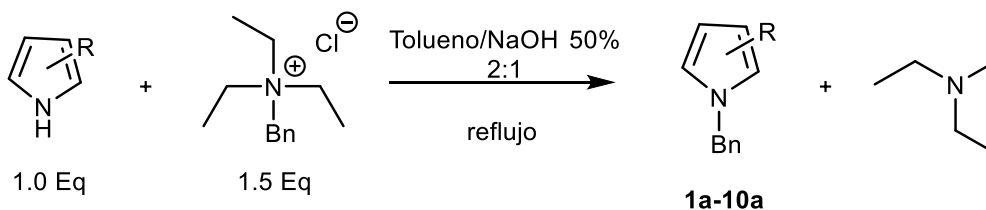
Dentro de este contexto, el diseño de reacciones sin disolvente apoyado con el uso de energías no convencionales como la radiación de microondas o el ultrasonido son alternativas que cada vez son más empleadas en síntesis orgánica. En este trabajo se propone la síntesis de análogos de elipticina, en este caso benzocarbazoles y derivados partiendo de sustratos que hasta el momento no han sido empleados como son los arilisocianatos y las α -hidroxicetonas.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

IMPORTANTE: Las publicaciones de los trabajos (**Anexos**) que aquí se reportan han involucrado una descripción sustancial y concisa de antecedentes para cada uno de los proyectos expuestos. Con la intención de evitar la redundancia en esta sección se abordaran únicos conceptos que no fueron descritos en dichos artículos.

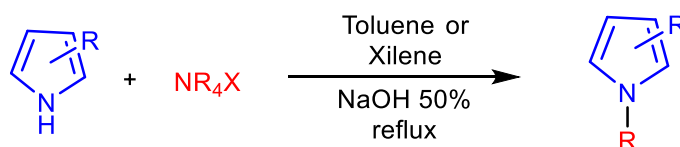
Durante uno de los procesos realizados para llevar a cabo la formación del carbazol, en donde se ocupó diaril aminas, al momento de tosilarla como mencionaba la metodología, se utiliza un catalizador de transferencia de fase (TEBAC), el cual dio una grata sorpresa, pues se obtuvo la alquilación del grupo amino siendo este resultado la base para el otro proyecto en el cual se realizó una serie de alquilaciones con dos sales de amonio diferentes sobre varios heterociclos nitrogenados, siendo un proceso menos tóxico y menos caro en comparación con las alquilaciones tradicionales.



Para una comprensión general de los presentes trabajos, se describen a continuación los Abstracts y Graphical Abstract para cada uno de dichos proyectos, mismos que pueden ser vistos en las versiones electrónicas disponibles en las plataformas web de cada editorial.

PROYECTO 1. A novel and chemoselective process of *N*-alkylation of aromatic nitrogen compounds using quaternary ammonium salts as starting material.

GRAPHICAL ABSTRACT



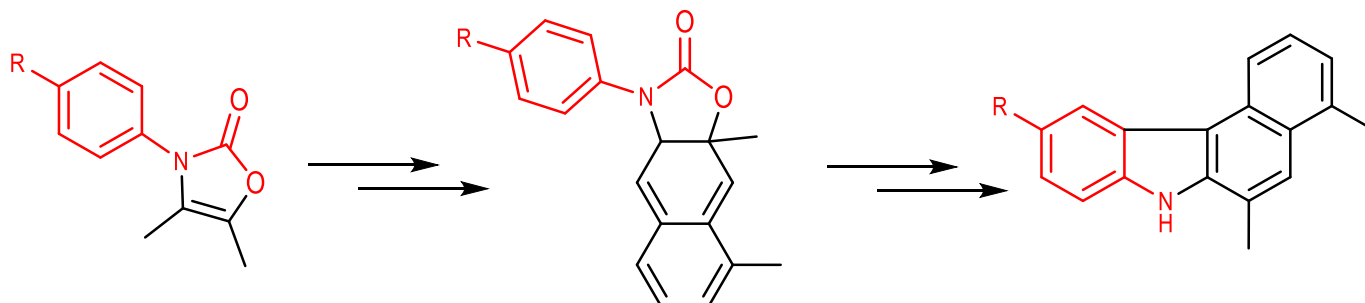
18 examples, 73% - 97% yield

ABSTRACT

The process of *N*-alkylation of several pyrroles, indoles and derivative heterocycles is herein described, using quaternary ammonium salts as the source of an alkylating agent. These reactions were carried out on several heterocyclic rings with triethylbenzylammonium chloride or tetradecyltrimethylammonium bromide and a NaOH solution at 50%, leading to a chemoselective *N*-alkylated product and an average yield of 73%. This is an alternative process to the traditional benzylation and methylation of *N*-heterocycles with direct handling of alkyl halides.

PROYECTO 2. A novel synthesis of carbazole-ellipticine analogues from oxazolin-2-ones and their evaluation as antifungal agents

GRAPHICAL ABSTRACT



ABSTRACT

Three novel benzo[c]carbazoles were synthesized as part of the search for antifungal agents. The starting materials were phenyl isocyanates and α -hydroxy ketones, which underwent a novel ring-forming reaction followed by an oxidation of the ring. The benzo[c]carbazoles were evaluated for activity against four filamentous fungi (*Mucor hiemalis*, *Aspergillus fumigatus*, *Trichosporon cutaneum* and *Rhizopus oryzae*) and six species of *Candida* yeast. Carbazoles **2** and **3** showed very good activity on yeast (MIC 0.112 and 0.163 mg/mL, respectively) compared to the reference compound, itraconazole (MIC 0.067 mg/mL).

5. OTROS RESULTADOS

5. OTROS RESULTADOS

Uno de los objetivos de la Química Orgánica sintética es la búsqueda de nuevos productos orgánicos con actividad biológica; debido a esto, en los últimos años la investigación en este campo se ha enfocado al descubrimiento y desarrollo de compuestos con actividad anticancerígena, a través de materias primas no usadas con anterioridad y de menor costo. En el presente trabajo se diseñó la síntesis para preparar tres compuestos análogos a la elipticina (**1**), el cual es un fármaco anticancerígeno principalmente usado para el tratamiento de leucemia mieloblástica, cáncer de mama y tumores sólidos. Los carbazoles (**4**), (**5**) y (**6**) (figura 6) propuestos cumplen con las funcionalidades mínimas necesarias para convertirse en probables sustancias con actividad biológica.

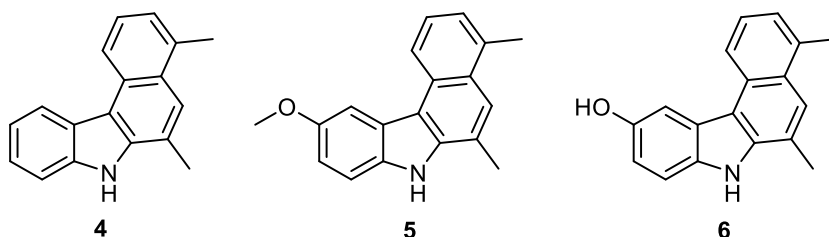


Figura 6. Moléculas propuestas, análogas de elipticina **4**, **5** y **6**.

Estos compuestos son benzo[*c*]carbazoles, que tienen como estructura base al carbazol. En el esquema 20 se presentan las estrategias sintéticas utilizadas para la obtención satisfactoria de los compuesto **4**, **5** y **6** a partir de las sustancias, conocidas como el fenilisocianato (**7a**) y (**7b**) y la 3-hidroxi-2-butanona (**8**) (Figura 7).

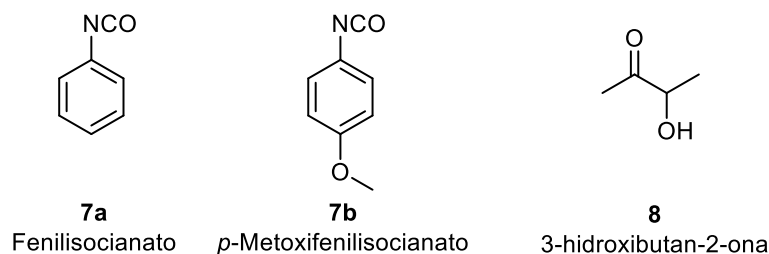
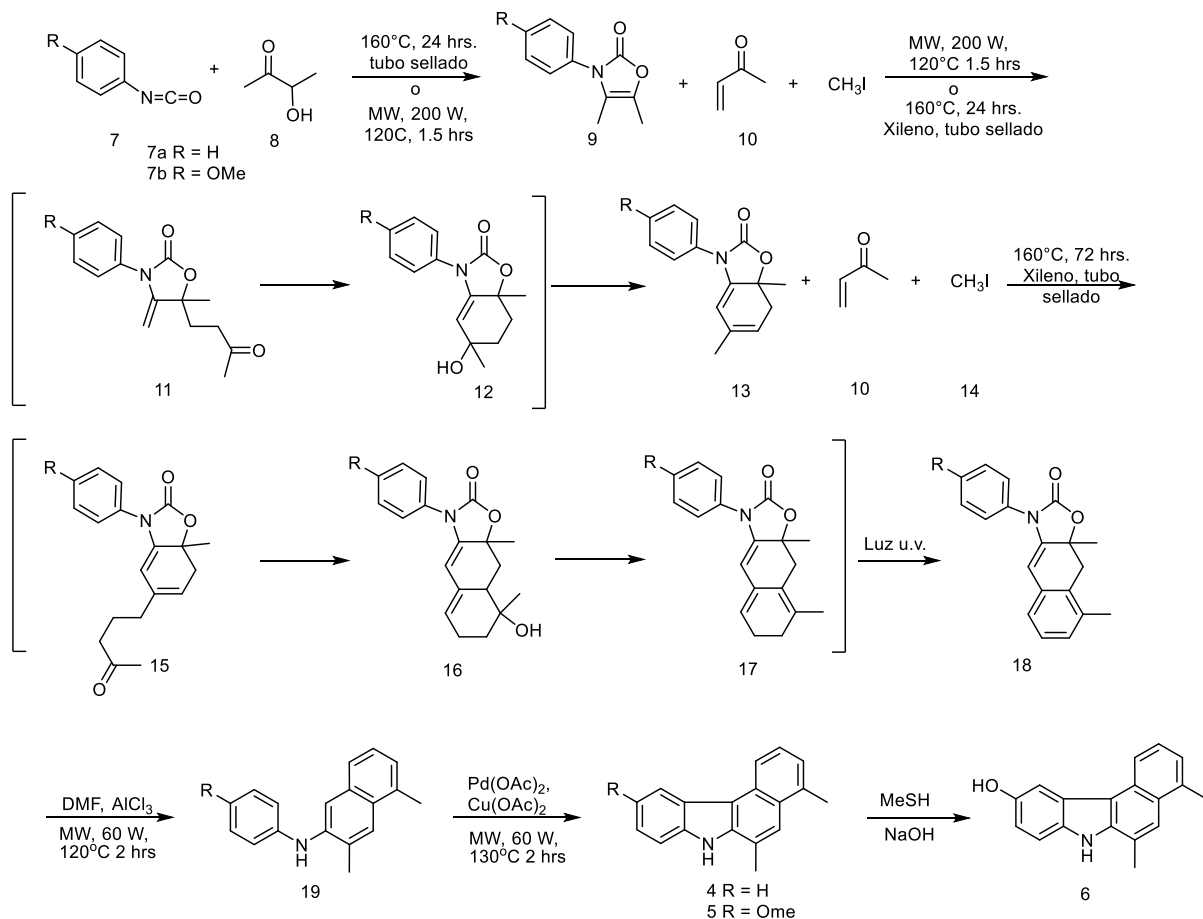


Figura 7. Materias primas empleadas, fenilisocianato y 3-hidroxi-2-butanona.

Se escriben entonces, los reactivos y condiciones de reacción que proporcionara a cada uno de los intermediarios y al producto final.



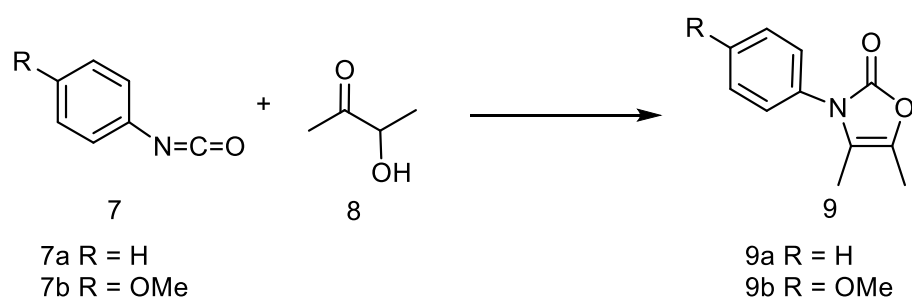
Esquema 20. Esquema sintético para la obtención de los análogos **4**, **5** y **6** de la Elipticina (**1**).

5.1. Discusión de la síntesis de los análogos de elipticina

Las síntesis para la obtención de los benzo[*c*]carbazoles se encuentra descrita a continuación, las materias primas utilizadas se encuentran disponibles comercialmente y fueron adquiridas de la compañía Aldrich Chemical Co. y fueron usados sin purificación previa. Las purificaciones por cromatografía de columna fue realizada en gel de sílice 60 (230-400 mallas). Las cromatoplasas de gel de sílice de 0.20 mm de grosor fueron usadas para la cromatografía en capa fina y revelados con luz U.V. a 254 nm o en cámara de yodo. Los puntos de fusión fueron determinados con un equipo Fischer-Johns. Los espectros de ^1H y ^{13}C RMN fueron obtenidos de un equipo Bruker Avance 300 MHz, y un Varian 500 MHz, Los desplazamientos químicos (δ) se describen en ppm en relación al TMS como estándar interno (0.00). Los espectros de masas se determinaron en un

cromatógrafo de gases acoplado a espectrómetro de masas Shimadzu GCMS-QP2010 Plus.

Este trabajo se inició con la preparación de la oxazolin-2-ona **9**, a través de dos metodologías como son: calentamiento y radiación de microondas del correspondiente isocianato **7** y 3-hidroxiutanona (**8**) en ausencia de disolvente para generar el producto deseado **9a** en altos rendimientos,²⁸ en ambos métodos se obtuvo un sólido blanco con punto de fusión de 73-75°, mientras que el producto **9b** fue un sólido amarillo con punto de fusión de 80-82°, los resultados se pueden observar en la Tabla 1.



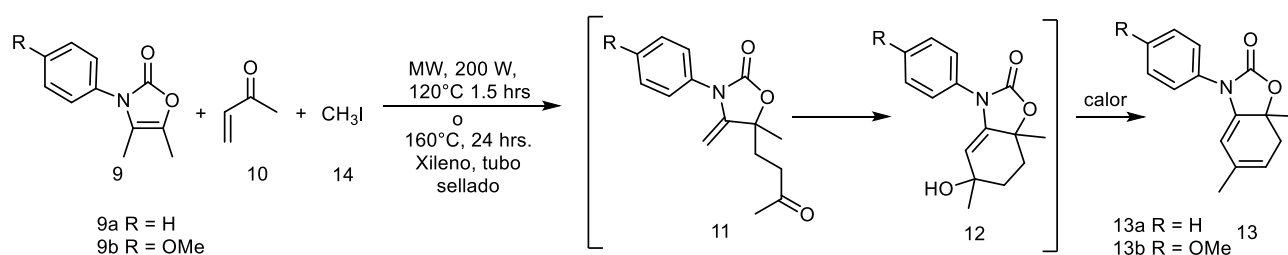
Esquema 21. Obtención de la oxazolin-2-ona **9**

Materia prima	Método	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Producto formado	Rendimiento
7a	Calentamiento en tubo sellado	120	24 hrs	9a	85%
7a	Microondas	100	1 hr	9a	92%
7a	Ultrasonido	T. A.	5 hrs	9a	NR
7b	Microondas	100	1 hrs	9b	93%
7b	Calentamiento en tubo sellado	120	24 hrs	9b	82%
7b	Ultrasonido	T. A.	5 hrs	9b	NR

Tabla 1. Rendimientos de la oxazolin-2-ona **9**.

Al llevar a cabo los estudios de RMN-¹H se observan a simple vista dos singuletes en 2.10 y 1.80 ppm, los metilos correspondientes a la oxazolin-2-ona, sin embargo al llevar a cabo las ampliaciones se observa que en realidad corresponde a señales múltiples, que al revisar en la literatura, son 2 cuartetos los cuales pueden ser explicados por el hecho de ser acoplamientos de hidrógenos alílicos, lo cual corresponde a nuestra molécula **9**. Una

vez obtenida e identificada la oxazolin-2-ona **9** se sometió a una secuencia de reacciones *one pot* en donde reaccionó bajo una adición conjugada con metilvinilcetona **10**, bajo condiciones térmicas, para dar el producto de adición conjugada **11**, seguido por cicloadición para generar **12** y luego con calor, deshidratar para generar el ciclohexadieno **13**, esto representa un gran avance, ya que en reportes previos, se observa que no se forma el ciclo, esto se debe probablemente al usar el CH₃I (el cual su propósito principal era atrapar el enolato formado por el ataque tipo Michael), pues pudo haber servido como un tipo ácido de Lewis, para poder llevar a cabo el ataque del doble enlace a la posición 1,2 del carbonilo **11** (esquema 22, Tabla 2).



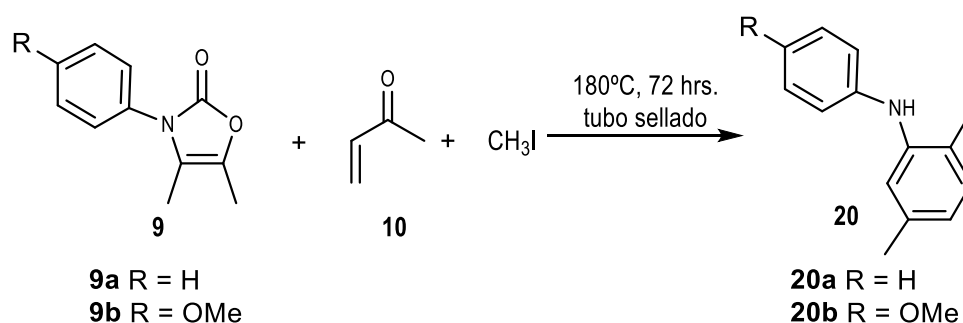
Esquema 22. Obtención de la benzoxazolidin-2-ona **13**

Materia prima	Método	Temperatura	Tiempo	Producto obtenido	Rendimiento
9a	Calentamiento en tubo sellado Ausencia de Disolvente	160°	1 d	NR	-
9a	Calentamiento en tubo sellado	160°	1 d	13a	43%
9a	Calentamiento en tubo sellado	160°	2 d	13a	52%
9a	Calentamiento en tubo sellado	160°	3 d	20a	6%
9a	Microondas	110°	1 d	13a	10%
9b	Calentamiento en tubo sellado	170°	1 d	13b	35%
9b	Calentamiento en tubo sellado	170°	1 d	13b	41%
9b	Calentamiento en tubo sellado	170°	3 d	20b	12%

Tabla 2. Rendimientos de la benzoxazolon-2-ona **13**

Al llevar a cabo los estudios de RMN-¹H se observa una señal en 2.5 ppm que corresponde a los hidrógenos del metileno del anillo recién formado, los cuales aparecen como un doble de doblete, esto se explica al saber que estos son químicamente iguales, pero magnéticamente diferentes, debido a que se encuentran a un lado de un carbono quiral, encontrándose un hidrógeno más cerca del oxígeno y el otro más alejado, dando como resultado dos señales de doblete

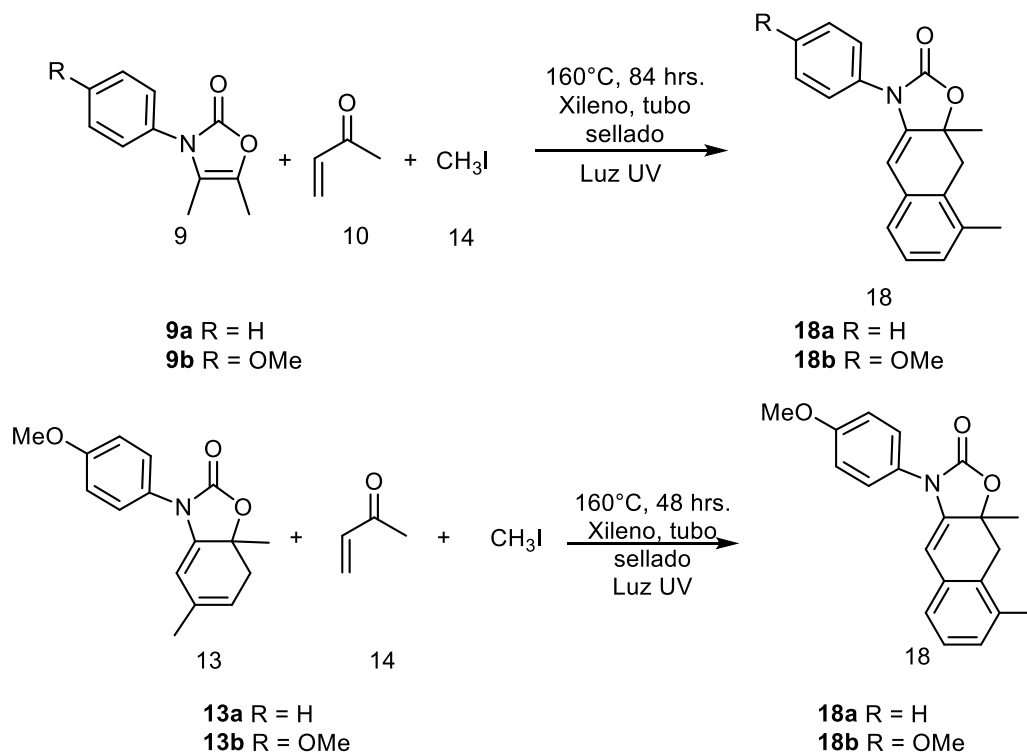
Sin embargo, si se deja reaccionar durante 72 horas, se obtiene también en bajo rendimiento (Esquema 23), una diarilamina, por descarboxilación de la molécula por calor.



Esquema 23. Obtención de la diarilamina **20a**

Al llevar a cabo los estudios de RMN-¹H se observa una señal ancha en 5.29 ppm que corresponde al hidrógeno de la amina, la cual se encuentra presente en la diaril amina **20a** y **20b**, la cual, desaparece al adicionar agua deuterada.

Al obtener estos resultados, se llevó a cabo una reacción muy interesante que es la obtención de la naftoxazolona **18**, como se muestra en el Esquema 20 pues siendo esta la materia prima para llegar a los análogos de la elipticina se propusieron dos estrategias para obtener este compuesto, la primera es una estrategia directa desde la oxazolin-2-ona **9**, en la cual se cumplieron 5 días de calentamiento a 160° C, sin embargo, como se aromatiza el segundo anillo de la naftoxazolona, a través de una oxidación con superóxido⁴¹, lo cual involucra una reacción oxido-reducción con oxígeno y luz UV, se utilizó una lámpara de mercurio de baja presión para suministrar la energía necesaria a la reacción, con lo cual se redujo el tiempo a 84 horas, además de aumentar el rendimiento. La segunda metodología consiste en usar como materia prima la benzoxazolona **13**, bajo las mismas condiciones que en la anterior reacción, sin embargo se obtuvo un rendimiento muy bajo del producto **18**.

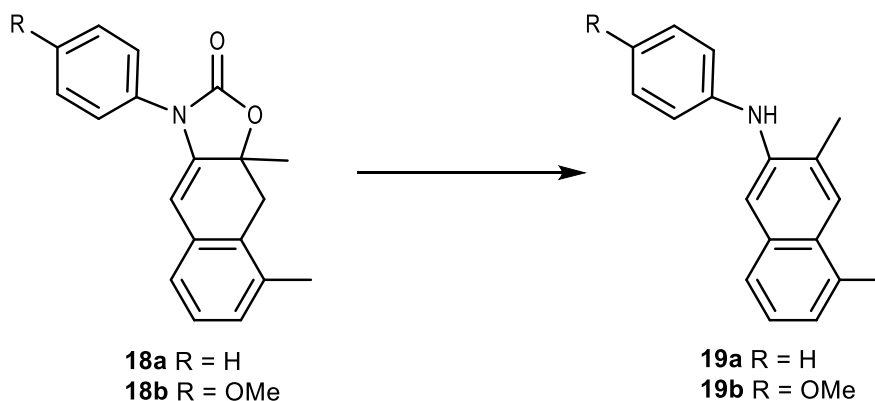


Esquema 24: Obtención de naftoxazolonas.

Materia prima	Método	Tiempo	Producto obtenido	Rendimiento
9a	Calentamiento en tubo sellado 160°C	120 h	18a	20%
9a	Calentamiento en tubo sellado 160°C Luz UV	84 h	18a	48%
9b	Calentamiento en tubo sellado 160°C Luz UV	84 h	18b	52%
13a	Calentamiento en tubo sellado 160°C Luz UV	48 h	18a	16%
13a	Calentamiento en tubo sellado 160°C Luz UV	84 h	18a	50%
13b	Calentamiento en tubo sellado 160°C	120 h	18b	25%
13b	Calentamiento en tubo sellado 160°C Luz UV	84 h	18b	56%
13b	Calentamiento en tubo sellado 160°C Luz UV	48 h	18b	15%

Tabla 3. Rendimientos de la naftoxazon-2-ona **18**.

Posteriormente, para seguir con el análisis de estos resultados, se llevó a cabo lo que sería la descarboxilación de la molécula, por métodos ya probados con otros productos obtenidos a lo largo del trabajo.

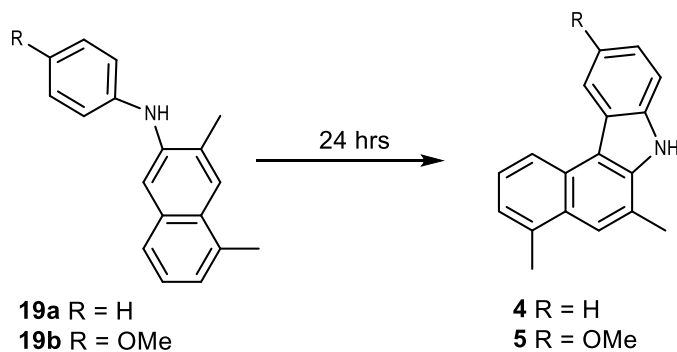


Esquema 25: Obtención de diarilaminas **19**.

Materia prima	Condiciones	Temperatura	Tiempo	Producto obtenido	Rendimiento
18a	MW AlCl ₃ DMF	125°	1 h	19a	cuantitativo
18a	Tubo sellado CF ₃ CO ₂ H	120°	5 h	19a	85%
18a	Reflujo (CH ₃) ₃ COH	reflujo	8 h	19a	83%
18b	MW AlCl ₃ DMF	125°	5 h	19b	cuantitativo
18b	Tubo sellado CF ₃ CO ₂ H	120°	84 h	19b	84%
18b	Reflujo (CH ₃) ₃ COH	reflujo	8 h	19b	84%

Tabla 4. Rendimientos de la diarilamina **19**.

Una vez llegado a este punto, el siguiente paso a seguir fue el acoplamiento de los dos sistemas aromáticos para poder de esta manera obtener el carbazol, para lo cual se llevo a cabo diferentes metodologías, empezando primero por un acoplamiento metálico, usando una técnica ampliamente conocida con acetato de paladio y acetato de cobre, bajo calentamiento térmico y disuelto en dimetil formamida (DMF) como se ve en el esquema 26, se llevó a cabo bajo diferentes condiciones de temperatura (tabla 5), sin embargo fue imposible obtener el producto deseado por calentamiento térmico.

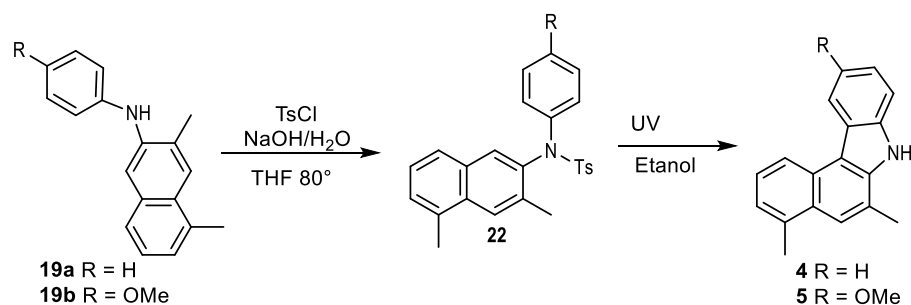


Esquema 26: Obtención general de moléculas objetivo **4** y **5**.

Materia prima	Condiciones	Temperatura	Producto obtenido
19a	Pd(OAc) ₂ Cu(OAc) ₂ DMF	125°	NR
		170°	NR
		200°	Descomposición de la materia prima
19b	Pd(OAc) ₂ Cu(OAc) ₂ DMF	125°	NR
		170°	NR
		200°	Descomposición de la materia prima

Tabla 5. Rendimientos de las moléculas objetivo **4** y **5**.

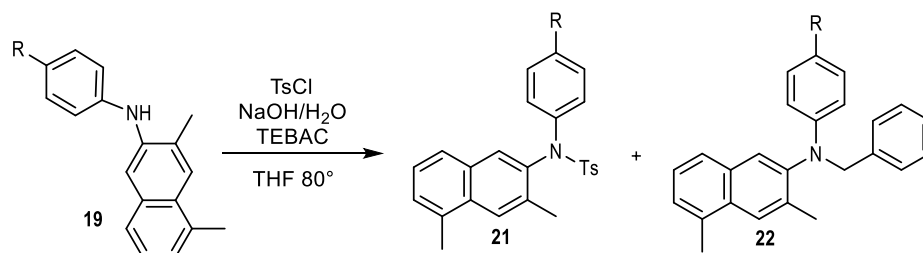
Debido a esto se decidió cambiar la metodología, realizando primero una tosilación sobre la amina secundaria para después llevar a cabo el cierre del anillo con luz UV y calentamiento como se muestra en el esquema 27.⁴²



Esquema 27: Tosilación y obtención general de moléculas objetivo **4** y **5**.

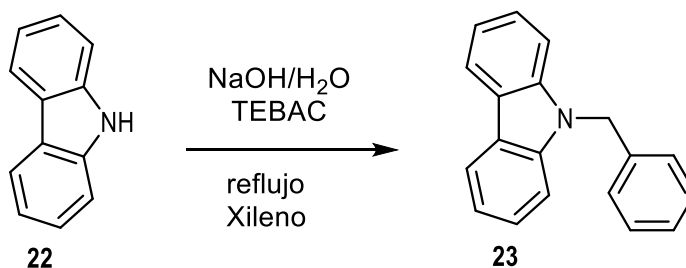
Sin embargo no se pudo obtener los resultados deseados pues la tosilación se llevó en rendimientos muy bajos, por lo que se decidió agregar un catalizador de transferencia de fase (TEBAC) para facilitar la reacción.

Algo interesante fue que se obtuvieron dos productos como se muestra a continuación.



Esquema 28: Tosilación y bencilación de diaril amina **19**.

El producto deseado se obtuvo en rendimientos moderados (40%), el 2° producto, que fue la amina bencilada, se generó en un rendimiento pobre (trazas), este resultado es interesante por lo que se decidió optimizar el método y posteriormente realizar más ejemplos de esta bencilación, donde se comprobó que los mejores rendimientos se llevaban en heterociclos nitrogenados aromáticos, los cuales fueron probados en diferentes solventes como se puede ver en la tabla 6.



Esquema 29: Bencilacion de heterociclos nitrogenados.

Materia prima	Disolvente	Tiempo	Producto obtenido	Rendimiento
 22	THF	16 h	 23 Bn	40%
 22	Tolueno	16 h	 23 Bn	60%
 24	THF	16 h	 25 Bn	12%
 24	Tolueno	16 h	 25 Bn	33%
 26	THF	8 h	 27 Bn	18%
 26	Tolueno	8 h	 27 Bn	37%

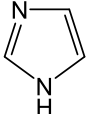
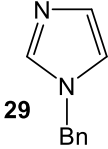
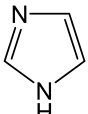
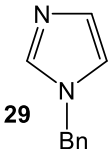
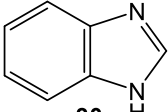
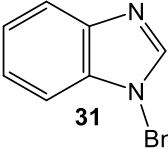
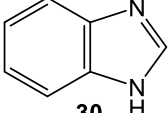
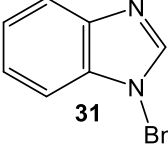
 28	THF	5 h	 29	27%
 28	Tolueno	5 h	 29	41%
 30	THF	12 h	 31	44%
 30	Tolueno	12 h	 31	58%

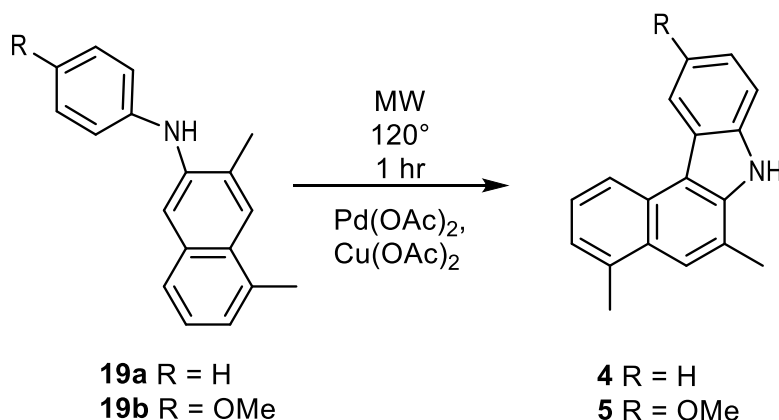
Tabla 6. Rendimientos de las N-alkilaciones.

De estos datos, se llevaron a cabo experimentos adicionales, incluidos en el primer artículo publicado que lleva por título “A novel and chemoselective process of N-alkylation of aromatic nitrogen compounds using quaternary ammonium salts as starting material”, los datos del mismo se pueden encontrar en las primeras páginas de este escrito, es relevante mencionar que se encontraron las condiciones para aumentar el rendimiento de esta reacción, haciéndola una opción viable, de menor costo y toxicidad, para llevar a cabo alkilaciones en el nitrógeno de heterociclos aromáticos,

Regresando al proyecto original, una vez obtenida la diaril amina tosilada, se procedió con la metodología mencionada en el esquema 20, por lo que se trató con luz u.v. en etanol a temperatura ambiente, sin embargo el producto deseado no fue obtenido pues no se pudo llevar a cabo el cierre del anillo.

En este momento se decidió volver a la metodología original y se intentó de nuevo el cierre del anillo a través de un acoplamiento con paladio (II), sin embargo en este caso el calentamiento no fue el convencional sino que se llevó en un equipo de microondas, sin embargo una vez más, los resultados fueron negativos. Revisando en la bibliografía se encontró un detalle interesante, el cual menciona que en este tipo de reacciones la materia prima es usado como un codisolvente, por lo que sí es disuelta la posibilidad de que esta reacción es muy pequeña, por lo que se añadió una segunda variable a esta última reacción, la cual consiste en solamente humedecer con la mínima cantidad posible de

disolvente las materias primas, además de someter a radiación MW por 1 h, como se observa en el esquema 29 y su subsecuente tabla 7.



Esquema 30: Obtención de los análogos de elipticina **4** y **5**.

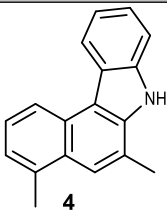
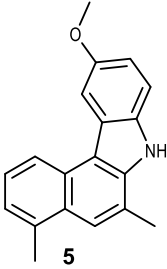
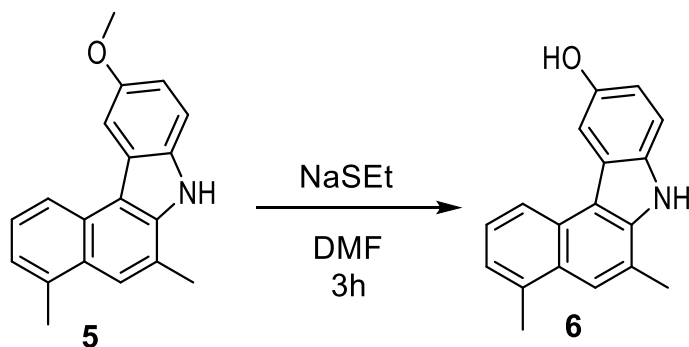
Materia prima	Método	Disolvente	Temperatura	Rendimiento %	Moléculas Objetivo
19a	Pd(OAc) ₂ Cu(OAc) ₂ DMF	DMF (lo suficiente para solo humedecer las MP)	90°	80%	 4
			110°	92%	
			125°	94%	
19b	Pd(OAc) ₂ Cu(OAc) ₂ DMF	DMF (lo suficiente para solo humedecer las MP)	90°	82%	 5
			110°	91%	
			125°	92%	

Tabla 7. Obtención de los análogos de elipticina **4** y **5**.

De esta forma se obtuvo los productos **4** y **5**, para proceder a obtener la última molécula objetivo **6**, y se procedió a llevar a cabo una desmetilación clásica con un nucleófilo fuerte, usando tioetóxido de sodio y disuelto en DMF para llevar a cabo el ataque al éter y poder romper el enlace C-O lo cual nos dio un resultado bastante favorable, en 3 horas, cuyos resultados se observan en la tabla 8.



Esquema 31: Obtención del análogo de elipticina **6**.

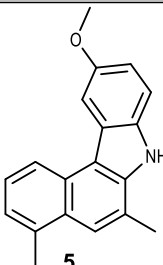
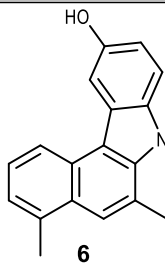
Materia prima	Nucleófilo	Disolvente	Temperatura	Tiempo	Rend %	Producto obtenido
 5	NaSEt	DMF	Calentamiento a reflujo	3h	90%	 6

Tabla 8. Obtención del análogo de elipticina **6**.

Se puede apreciar que se obtuvo el producto, pues en el espectro de RMN-¹H se observa la desaparición del metilo de 4.01 ppm, y la aparición de una señal gruesa que integra para un hidrógeno, el cual representa al hidroxilo formado.

Una vez concluida las síntesis de estas moléculas y por ende la finalización del proyecto se decidió probar estas moléculas como antifúngicos (aunque no se contemplaron estos estudios dentro de los objetivos de este trabajo, los cuales fueron llevados a cabo en el Departamento de Microbiología de esta Facultad por la Dra. Alejandra Ramírez Villalva y se anexan solo como información) en donde se obtuvieron resultados interesantes. Al emplear el método microbiológico estandarizado desarrollado por el **CLSI**, se evaluó la actividad antimicrobiana *in vitro* de los compuestos **4-6** contra cuatro hongos filamentosos (*Mucor hiemalis* ATCC 8690, *Aspergillus fumigatus* ATCC 16907, *Trichosporon cutaneum* ATCC 28592 y *Rhizopus oryzae* ATCC 10329) así como seis especímenes de levadura

(*Candida albicans* ATCC 10231 *Candida tropicalis* ATCC 13803, *Candida utilis* ATCC 9226, *Candida krusei* ATCC 14243, *Candida glabrata* ATCC 34138 y *Candida parapsilosis* ATCC 20019).⁴³ La actividad antifúngica de los compuestos se comparó con la del fármaco estándar, itraconazol. Los valores de concentración inhibitoria mínima (MIC) de los compuestos y el fármaco estándar, expresados en microgramos por mililitro, se determinaron en placas de 96 pocillos utilizando medio RPMI 1640 tamponado con MOPS (ácido 3- [N-morfolino] propano sulfónico; Sigma Aldrich).

Los compuestos **4** y **5** demostraron una buena actividad antifúngica *in vitro* contra *T. cutaneum* y *R. oryzae*. Los efectos del compuesto **4** enfatizan la importancia de no tener sustituyentes en la posición 10 del carbazol, ya que esto incrementó la actividad antifúngica contra *T. cutaneum*. En este caso, la CMI (8 µg / mL) para **1** y el fármaco de referencia fueron los mismos. Con respecto a las levaduras *Candida*, la buena inhibición de *C. utilis* se mostró en **6**. Al comparar este último compuesto con itraconazol, se encontró una CMI inferior para el fármaco de referencia. Sin embargo, una modificación de grupo funcional en **3** posiblemente podría mejorar sus efectos antifúngicos (Tabla 9).

CMI (µg/mL)

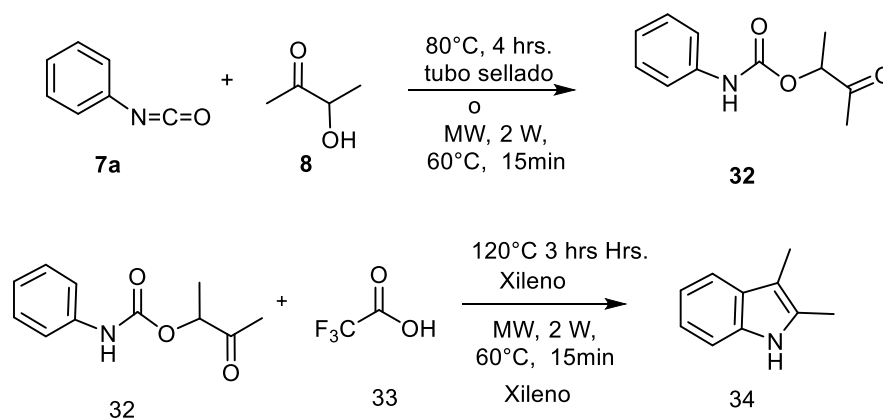
Compuestos	<i>C. alb</i>	<i>C. trop</i>	<i>C. uti</i>	<i>C. kru</i>	<i>C. gla</i>	<i>C. par</i>	<i>M. hie</i>	<i>A. fum</i>	<i>T. cut</i>	<i>R. ory</i>
6	8	16	1	16	16	16	16	16	16	8
5	8	16	16	16	16	16	16	16	16	2
4	16	16	16	16	16	16	16	16	8	16
Referencia	0.03	0.06	0.25	0.25	1	0.06	4	1	8	1

Tabla 9. Resultados de las pruebas antifungicas.

Mientras que los compuestos **4** y **5** demostraron ser los más activos contra los hongos filamentosos (*T. cutaneum* y *R. oryzae*, respectivamente), **6** mostraron una inhibición limitada de las levaduras (solo afectando significativamente a *C. utilis*). Por lo tanto, los compuestos **4** y **5** representan nuevos andamios que pueden optimizarse aún más para buscar nuevos agentes antifúngicos con estructuras significativamente diferentes de las de los antimicrobianos existentes.

Por último y para concluir con este trabajo cabe mencionar que durante la obtención del primer producto, la oxazilin-2-ona **9** obtuvimos trazas de un compuesto que no

esperábamos, un indol, por lo que también intentamos encontrar las condiciones para obtener este compuesto a partir de isocianatos, sin embargo, aunque el ejemplo base, en donde se utilizó el isocianato y la 3-hidroxi-2-butanona para obtener un carbamato y posteriormente tratar a este con ácido trifluoroacético para obtener el indol, nos dio excelentes rendimientos como vemos en el siguiente esquema 31 y su subsecuente tabla 10:



Esquema 32: Obtención de carbamato **32** e indol **34**.

Materia prima	Método	Rendimiento %	Moléculas Objetivo
7a	Calentamiento convencional 80 °C 4 hrs	57 %	32
7a	MW 60°C 15 mins.	95 %	32
32	Calentamiento convencional 120 °C 3 hrs	77 %	34
32	MW 60°C 15 mins.	92%	34

Tabla 10. Rendimientos de carbamato **32** e indol **34**.

Los resultados con los demás ejemplos no fueron consistentes aunque se obtuvo algunos productos como lo veremos a continuación en la tabla 12. (Nota: se usó el método de calentamiento convencional en ausencia de microondas)

Materia prima A	Materia prima B	Tiempo	Producto obtenido	Rendimiento
 7a	 8	2 h	 32	95%
 7b	 8	2 h	 32	91%
 7c	 8	2 h	 35	33%
 7d	 8	2 h	 36	Se descompone en columna
 7e	 8	2 h	 37	Se descompone en columna
 7f	 8	2 h	 38	Se descompone en columna
 7g	 8	2 h	 39	Se descompone en columna
 7h	 8	2 h	 40	Se descompone en columna
 32	CF ₃ CO ₂ H	2h	 33	92 %
	NaOH			Se descompone
 35	CF ₃ CO ₂ H	2h	 37	80%

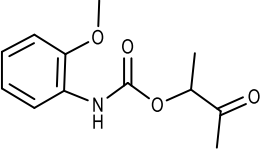
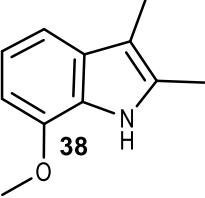
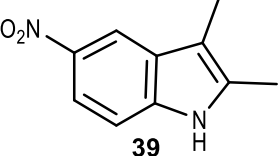
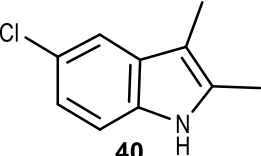
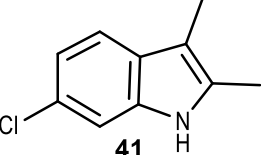
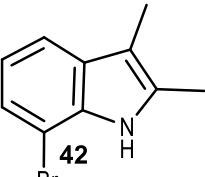
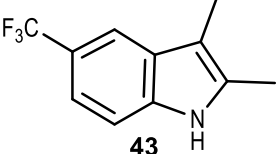
	NaOH			Se descompone
 36	CF ₃ CO ₂ H	2h	 38	22%
	NaOH			
7d + 8	CF ₃ CO ₂ H	4h	 39	12%
	NaOH			Se descompone
7e + 8	CF ₃ CO ₂ H	4h	 40	15%
	NaOH			Se descompone
7f + 8	CF ₃ CO ₂ H	4h	 41	-
	NaOH			Se descompone
7g + 8	CF ₃ CO ₂ H	4h	 42	-
	NaOH			Se descompone
7h + 8	CF ₃ CO ₂ H	4h	 43	-
	NaOH			Se descompone

Tabla 11. Rendimientos de carbamatos e índoles.

Al llevar a cabo los estudios de resonancia magnética nuclear, del carbamato abierto se puede apreciar en el espectro de RMN-¹H un cuarteto que representa al metino base del metilo, mientras que en el espectro de RMN-¹H del indol, se aprecia solamente la zona aromática y las señales de los metilos. Sin embargo no se pudo estandarizar por varias

razones, pues carecíamos de la infraestructura adecuada para continuar con el proyecto, este proyecto se continuará.

6. DESARROLLO EXPERIMENTAL

6. DESARROLLO EXPERIMENTAL

El desarrollo experimental (Generalidades, Metodología General y Metodologías particulares), la caracterización de cada uno de los compuestos (^1H , ^{13}C RMN, espectrometría de masas, puntos de fusión, R_F y aspectos físicos) y rendimientos de reacción han sido descritos para cada uno de los compuestos en los trabajos publicados (**Anexos**) y pueden ser consultados en el artículo principal y/o en su material suplementario, por lo que se prescinde de todo ello en este apartado.

7. CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

- Se realizó de manera eficiente la síntesis lineal de 3 benzo[c]carbazoles, análogos de la elipticina a partir de oxazolin-2-onas a través de un doble cierre de anillos y posterior oxidación del dieno formado con oxígeno atmosférico y luz UV.
- Derivado de una reacción de tosilación de diarilaminas, se pudo desarrollar y estabilizar una metodología alterna, para la alquilación de nitrógenos en anillos heterocíclicos, siendo menos costosa y tóxica que las usadas actualmente, con rendimientos aceptables.
- Se realizaron las pruebas de sensibilidad anti fúngica siendo el método de micro dilución en caldo descrito por el CLSI (M-27-A3 para hongos levaduriformes y M-38-A para hongos filamentosos) en cepas ATCC.
- Los resultados obtenidos de la sensibilidad para 2 de los 3 benzo[c]carbazoles análogos de elipticina, muestran valores de CMI aceptados como válidos de los rangos establecidos por el CLSI

8. BIBLIOGRAFIA.

8. BIBLIOGRAFIA.

1. A. Shok, D., Ravi, S., Ganesh, A., Lakshmi, B.V., Adam, S., Murthy, S.D.S. Microwave-assisted synthesis and biological evaluation of carbazole-based chalcones, aurones and flavones (2016) *Medicinal Chemistry Research*, 25 (5), pp. 909-922. 10.1007/s00044-016-1537-7
2. Liebens, V., Gerits, E., Knapen, W.J., Swings, T., Beullens, S., Steenackers, H.P., Robijns, S., Lippell, A., O'Neill, A.J., Veber, M., Fröhlich, M., Krona, A., Lövenklev, M., Corbau, R., Marchand, A., Chaltin, P., De Brucker, K., Thevissen, K., Cammue, B.P., Fauvart, M., Verstraeten, N., Michiels, J. Identification and characterization of an anti-pseudomonal dichlorocarbazole derivative displaying anti-biofilm activity (2014) *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 24 (23), pp. 5404-5408.
3. Iacopetta, D., Rosano, C., Puoci, F., Parisi, O.I., Saturnino, C., Caruso, A., Longo, P., Ceramella, J., Malzert-Fréon, A., Dallemagne, P., Rault, S., Sinicropi, M.S. Multifaceted properties of 1,4-dimethylcarbazoles: Focus on trimethoxybenzamide and trimethoxyphenylurea derivatives as novel human topoisomerase II inhibitors (2017) *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 96, pp. 263-272.
4. Gerits, E., Kucharíková, S., Van Dijck, P., Erdtmann, M., Krona, A., Lövenklev, M., Fröhlich, M., Dovgan, B., Impellizzeri, F., Braem, A., Vleugels, J., Robijns, S.C.A., Steenackers, H.P., Vanderleyden, J., De Brucker, K., Thevissen, K., Cammue, B.P.A., Fauvart, M., Verstraeten, N., Michiels, J. Antibacterial activity of a new broad-spectrum antibiotic covalently bound to titanium surfaces (2016) *Journal of Orthopaedic Research*, 34 (12), pp. 2191-2198.
5. Lee, W., Kwak, S., Yun, E., Lee, J.H., Na, M.K., Song, G.-Y., Bae, J.-S. Antiseptic Effects of New 3?-N-Substituted Carbazole Derivatives In Vitro and In Vivo (2015) *Inflammation*, 38 (4), pp. 1649-1661.
6. Andreeva, N.I., Glushkov, R.G., Mashkovskii, M.D., Shvedov, V.I. Pyrazinocarbazoles: A new class of tetracyclic pharmacologically active compounds. Part I. Psychotropic activity of pyrazinocarbazole derivatives (1996) *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 30 (7), pp. 432-440.
7. Bharadwaj, P.R., Bates, K.A., Porter, T., Teimouri, E., Perry, G., Steele, J.W., Gandy, S., Groth, D., Martins, R.N., Verdile, G., atrepiridine: Molecular mechanisms

underlying potential therapeutic roles in Alzheimer's and other neurodegenerative diseases (2013) *Translational Psychiatry*, 3, 332.

8. a) Joyeeta R., Amit K. J., Dipakranjan M. Recent trends in the synthesis of carbazoles: an update. *Tetrahedron*. 2012, 68, 6099-6121. b) Peciuraite, V.; Grigalevicius, S.; Simokaitiene, J.; Grazulevicius, J. V. Indolyl-substituted carbazole derivatives as amorphous electroactive materials for optoelectronics *J. Photoch. Photobio. A* 2006, 182, 38;

9. a) Doskocz, J.; Doskocz, M.; Roszak, S.; Soloduchko, J.; Leszczynski, Theoretical studies of symmetric five-membered heterocycle derivatives of carbazole and fluorene: Precursors of conducting polymers *J. J. Phys. Chem. A*, 2006, 110, 13989; b) Zhang, X.-C.; Wang, C.-Y.; Lai, G.-Q.; Zhang, L.; Shen, Y.. Conjugated opto/electroactive ethynylene-carbazole polymers with TTF as pendant group. *J. Polym. Bull.* 2010, 893; c) Is, O. D.; Koyuncu, F. B.; Koyuncu, S.; Ozdemir, E. A novel donor-acceptor polymeric electrochromic material containing carbazole and 1,8-naphthalimide as subunit, *Polymer* 2010, 51, 1663. d) Lengvinaite, S., Grigalevicius, S., Grazulevicius, J.V., Getautis, V., Sangermano, M., Malucelli, G., Priola, A. .Synthesis and cross-linking of bifunctional monomers containing carbazole moieties. *Reactive and Functional Polymers*, 2009, 69(5), 325-329

10. a) Ooyama, Y., Sugiyama, T., Oda, Y., Hagiwara, Y., Yamaguchi, N., Miyazaki, E., Fukuoka, H., Ohshita, J. Synthesis of carbazole-type D- π -A fluorescent dyes possessing solid-state red fluorescence properties. *Eur. J. Org. Chem.* 2012, 25, 4853-4859. b) Tsuchimoto, T.; Matsubayashi, H.; Kaneko, M.; Nagase, Y.; Miyamura, T.; Shirakawa, E. Indium-catalyzed annulation of 2-aryl- and 2-heteroarylindoles with propargyl ethers: Concise synthesis and photophysical properties of diverse aryl- and heteroaryl-annulated[a]carbazoles. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 15823; c) Tselikhovsky, D.; Buchwald, S. L. Synthesis of heterocycles via Pd-ligand controlled cyclization of 2-chloro-N-(2-vinyl)aniline: Preparation of carbazoles, indoles, dibenzazepines, and acridines, *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 14228.

11. Lengvinaite, S., Grazulevicius, J.V., Grigalevicius, S., Gu, R., Dehaen, W., Jankauskas, V., Zhang, B., Xie, Z. Indolo[3,2-b]carbazole-based functional derivatives as materials for light emitting diodes. *Dyes and Pigments*, 2010. 85(3), 183-188

12. Graebe, C.; Glaser, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1872. 5, 12.

13. a) Chakraborty, D. P.; Barman, B. K.; Bose, P. K. "Structure of girinimbine, a pyranocarbazole derivative isolated from *Murraya koenigii* Spreng" *Sci. Cult.* 1964, 30, 445.

b) Popp, F.D., Chakraborty, D. P. Alkaloids of the Bark of *Tecleagrandifolia*. *J. Pharm. Sci.* 1964, 53, 968

14. a) W. Borsche. Ueber Tetra- und Hexahydrocarbazolverbindungen und eine neue Carbazol synthese. (Mitbearbeitet von. A. Witte und W. Bothe). 1908, *Justus Liebig's Annalen der Chemie* 359(1-2), 49–80. b) E. Drechsel. Ueber Elektrolyse des Phenols mit Wechselströmen. *Journal für praktische Chemie*, 1888, 38 (1), 65–74.

15. a) Graebe, C. and Ullmann, F. Ueber eine neue Carbazolsynthese. *Justus Liebig's Annalen der Chemie*. 1896, 291(1), 16–17. b) O. Bremer. Über die Bedeutung der Graebe-Ullmannschen Carbazolsynthese und deren Übertragung auf N-substituierte Pyridinotriazole. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 1934, 514, 279–291.

16. Iwaki, T., Yasuhara, A., and Sakamoto, T., Novel synthetic strategy of carbolines via palladium-catalyzed amination and arylation reaction. *J. Chem. Soc, Perkin Trans. 1*, 1999, 1505-1510.

17. a) Benavides, A., Peralta, J., Delgado, F., Tamariz, J. Total synthesis of the natural carbazoles Murrayanine and Murrayafoline A, based on the regioselective Diels-Alder addition of exo-2-oxazolidinone dienes (2004) *Synthesis*, (15), pp. 2499-2504. b) Bernal, P., Benavides, A., Bautista, R., Tamariz, J. exo-2-oxazolidinone dienes in the total synthesis of the natural carbazoles, 6-methoxymurrayanine and clausenine (2007) *Synthesis*, (13), pp. 1943-1948. c) Hernández-Benitez, R.I., Zárate-Zárate, D., Delgado, F., Tamariz, J. Palladium-Catalyzed Synthesis of Diarylamines and 1- and 2-Oxygenated Carbazoles: Total Syntheses of Natural Alkaloids Clauraila A, Clausenal, Clausine P, and 7-Methoxy- O-methylmukonal (2017) *Synthesis (Germany)*, 49 (18), pp. 4357-4371.

18. Goodwin, S., Smith, A.F., Horning, E.C. Alkaloids of *Ochrosia elliptica* Labill. *J. Am. Chem. Soc.* 1959, 81(8), 1903-1908.

19. a) Stiborová, M., Bieler, C.A., Wiessler, M., Frei, E. The anticancer agent Ellipticine on activation by cytochrome P450 forms covalent DNA adducts. *Biochemical Pharmacology* 2001, 62(12), 1675-1684. b) Stiborová, M., Sejbál, J., Bořek-Dohalská, L., Aimová, D., Poljaková, J., Forsterová, K., Rupertová, M., Frei, E. The anticancer drug Ellipticine forms covalent DNA adducts, mediated by human cytochromes P450, through metabolism to 13-hydroxyellipticine and Ellipticine N2-oxide. *Cancer Research*, 2004, 64(22), 8374-8380.

20. a) Juret, P., Tanguy, A., Girard, A.; Le Talaer, J. Y.; Abbatucci, J. S.; Dat-Xuong, N.; Le Pecq, J. B.; Paoletti, C. Preliminary trial of 9-hydroxy-2-methyl ellipticinium (NSC 264-

137) in advanced human cancers. *E. J. Cancer Clin. Onc.* 1978, 14(2), 205-206. b) Clarysse, A., Brugarolas, A., Siegenthaler, P.; Abele, R.; Cavalli, F.; de Jager, R.; Renard, G.; Rozenzweig, M.; Hansen, H. H. Phase II study of 9-hydroxy-2N-methylellipticinium acetate. *E. J. Cancer Clin. Onc.* 1984, 20(2), 243-247.

21. a) Knölker, H. J.; Reddy, K. R. In *The Alkaloids*; Cordell, G. A., Ed.; Academic Press: Amsterdam, 2008; Vol. 65, p 1. b) Kansal, V. K.; Potier, P. The biogenetic, synthetic and biochemical aspects of Ellipticine, antitumor alkaloid. *Tetrahedron*, 1986, 42, 2389. c) Sainsbury, M., Uttley, N.L. Regio specific cyclisation of 1,2,3,4-tetrahydro-1-methylene-2-nicotinoyl- β -carbolines: A synthesis of nauclefine. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1977(9), 319-320. d) Gribble, G. W. Chapter 7: Synthesis and Antitumor Activity of Ellipticine Alkaloids and Related Compounds. *Alkaloids: Chemistry and Pharmacology* 1991, 39 (C), 239-352. e) Hewlins, M. J. E., Oliveira-Campos, A. M., Shannon, P. V. R. Synthetic approaches to Ellipticines and other derivatives and analogues of 6 H-pyrido[4,3-b]carbazole, *Synthesis* 1984, 4, 289-302 f) Suffness, M.; Cordell, G. A. In *The Alkaloids*; Brossi, A., Ed.; Academic Press: New York, 1985; Vol. 25, p 89. g) Suffness, M.; Cordell, G. A. In *The Alkaloids*; Brossi, A., Ed. Academic Press: New York, 1985; Vol. 25, p 304. h) Gribble, G. W. In *Advances in Heterocyclic Natural Product Synthesis*; Pearson, W. H., Ed.; JAI Press: Greenwich, C. T, 1990; Vol. 1, p 43. i) Gribble, G. W. In *The Alkaloids*; Brossi, A., Ed. Academic Press: New York, 1990; Vol. 39, p 239. j) Álvarez, M.; Joule, J. A. In *The Alkaloids*; Cordell, G. A., Ed. Academic Press: New York, 2001; Vol. 57, p 235.

22. Bergman, J., Carlsson, R. Synthesis of the indole alkaloid Ellipticine. *Tetrahedron Letters* 1977, 18(52). 4663-4666

23. Bergman, J.; Carlsson, R. Conversion of diindolyl methanes to 3-vinylindoles. A simple synthesis of the indole alkaloid Olivacine. *Tetrahedron Letters* 1978, 19(42), 4055-4058.

24. a) Ishikura, M., Hino, A., Katagiri, N. An efficient total synthesis of Ellipticine. *Heterocycles*, 2000, 53(1), 11-14. b) Ishikura, M., Hino, A., Yaginuma, T., Agata, I., Katagiri, N. A novel entry to pyrido[4,3-b]carbazoles: An efficient synthesis of Ellipticine. *Tetrahedron*, 2000, 56 (2), 193-207

25. a) Ishikura, M.; Hino, A.; Katagiri, N. An efficient total synthesis of Ellipticine 2000, *Heterocycles*, 53(1), 11-14. b) Ishikura, M.; Hino, A.; Yaginuma, T.; Agata, I.; Katagiri, N. A novel entry to pyrido[4,3-b]carbazoles: An efficient synthesis of Ellipticine. *Tetrahedron*, 2000, 56, 193-207.

-
26. Besselièvre, R.; Husson, H.-P. Synthesis in the Ellipticine-Olivacine series. A possible biogenetic model. *Tetrahedron* 1981, 37, 241-246.
 27. Liu, C.; Knochel, P. Preparation of polyfunctional aryl azides from aryl triazenes. A new synthesis of Ellipticine; 9-methoxyEllipticine; isoEllipticine; and 7-carbethoxyisoEllipticine. *J. Org Chem*, 2007, 72 (19). 7106-7115.
 28. Carlos González Romero, Tesis Doctoral, 2006, Escuela Nacional De Ciencias Biológicas, IPN.
 29. Shahin Ahmadi • Mohammad Reza Khazaei •Azize Abdolmaleki. Quantitative structure–property relationship study on the intercalation of anticancer drugs with ct-DNA. *Med Chem Res* (2014) 23:1148–1161
 30. Samar Issa, Nadia Walchshofer, Issam Kassab, Hussein Termoss, Soulaima Chamat, Aziz Geahchan, Zouhair Bouaziz, Synthesis and antiproliferative activity of oxazinocarbazole and N,N-bis(carbazolymethyl)amine derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2010, 45, 2567 - 2577
 31. Bo Li, Zhi-Zhou Yue, Jian-Ming Feng, Qian He, Ze-Hong Miao, Chun-Hao Yang. Design and synthesis of pyrido[3,2-a]carbazole derivatives and their analogues as potent antitumour agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2013, 66, 531 – 539
 32. Christian Asche, Walter Frank, Antje Albertb and Uwe Kucklaenderc Synthesis, antitumour activity and structure–activity relationships of 5H-benzo[b]carbazoles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2005, 13, 819–837
 33. Yu-Qin Wang, Xiao-Hua Li, Qian He, Yi Chen, Yu-Yuan Xie, Jian Ding, Ze-Hong Miao, Chun-Hao Yang. Design, synthesis and biological evaluation of substituted 11H-benzo[a]carbazole-5-carboxamides as novel antitumor agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2011 46 5878 - 5884
 34. Feng Sha, Yuan Tao, Chen-Yu Tang, Fei Zhang, and Xin-Yan Wu. Construction of Benzo[c]carbazoles and Their Antitumor Derivatives through the Diels–Alder Reaction of 2-Alkenylindoles and Arynes. *J. Org. Chem.*, 2015, 80 (16), pp 8122–8133
 35. Alex Rozovsky, Elena Regozin, Mor Oron Herman, Amnon Albeck, Gary Gellerman. Synthesis of Antitumor Carbazole Amonafide Structural Hybrids. 2015, 8, 1811-1818
 36. Sandro Cacchi, Giancarlo Fabrizi, Antonella Goggiamani, Antonia Iazzetta. Dibenzo[a,c]carbazoles from 2-(2-bromoaryl)-3-arylindoles via a palladium-catalyzed

intramolecular C–H functionalization/C–C bond formation process. *Org. Biomol. Chem.*, 2012,10, 9142-9147

37. a) Ferlin; M. G.; Gia O; DallaVia; L. Synthesis and antiproliferative activity of some Ellipticine-like 11H-pyrido[a]carbazole derivatives. *ChemMedChem*; 2011; 6(10); 1872-1883. b) Chaitanya; T. K.; Prakash K. S.; Nagarajan; R. Metal-free synthesis of benzimidazo[2;1-a]Ellipticines via tandem inter and intramolecular cyclization. *Tetrahedron*; 2011; 67(36); 6934-6938. c) Deane; F. M.; Miller; C. M.; Maguire; A. R.; McCarthy, F. O. Modifications to the Vilsmeier-Haack formylation of 1;4-dimethylcarbazole and its application to the synthesis of Ellipticines. *J Heterocycl Chem*, 2011, 48(4), 814-823. d) Chaitanya, T. K.; Nagarajan, R. Synthesis of functionalized ellipticinium and Ellipticine derivatives via electrophilic cyclization. *Org. Biomol. Chem.* 2011, 9(12), 4662-4670. e) Bouclé, S.; Guillard, J. Synthesis of a new pyrido[3;2- b]carbazole as an Ellipticine-makaluvamine hybrid. *Synthesis*, 2011, 10, 1616-1620. f) Sampath. N; Mathews. R; Ponnuswamy M, N. Selective synthesis and X-ray structural analysis of a pyridocarbazole derivative. *J. Chem. Cryst*, 2010, 40(12), 1094-1098. g) Ergün, Y.; Gülle, S.; Bilici, A. C.; Göçmentürk, M.; Okay, G. Synthesis of tricyclic derivatives of antitumor alkaloid Ellipticine. *Asian J. Chem.* 2010, 22(3):1853-1858. h) Mousset, D.; Rabot, R.; Bouyssou, P.; Coudert, G.; Gillaizeau, I. Synthesis and biological evaluation of novel benzoxazinic analogues of Ellipticine. *Tetrahedron Lett*, 2010, 51(30), 3987-3990. i) Gaddam, V.; Ramesh, S.; Nagarajan, R. CuI/La(OTf)₃ catalyzed; one-pot synthesis of isomeric Ellipticine derivatives in ionic liquid. *Tetrahedron*, 2010, 66(23), 4218-4222. j) Konakahara, T.; Kiran, Y. B.; Okuno, Y.; Ikeda, R.; Sakai, N. An expedient synthesis of Ellipticine via Suzuki-Miyaura coupling. *Tetrahedron Lett.* 2010;51(17):2335-2338. k) Lee, H.; Chen, G. S.; Chen, C.; Cherna, J.. Efficient microwave-assisted synthesis of Ellipticine through N-(1;4-dimethyl-9h-carbazol-3-ylmethyl)-n-tosylaminoacetaldehyde diethyl acetal. *J. Heterocycl. Chem*, 2010, 47(2), 454-458. l) Chen Y; Yang C; Xie Y. Synthesis of 4-azachromeno[2;3-b]indol-11(6H)-one and its derivatives as analogues of Ellipticine. *Heterocycles* 2010;80(1):251-258. m)Caruso, A.; Lancelot, J.; El-Kashef, H.; Sinicropi, M, S.; Legay, R; Lesnard, A.; Rault, S. A rapid and versatile synthesis of novel pyrimido[5;4-b]carbazoles. *Tetrahedron*, 2009, 65(50), 10400-10405. n) Lemster, T.; Pindur, U.; Lenglet, G.; Depauw, S.; Dassi, C.; David-Cordonnier, M.. Photochemical electrocyclisation of 3-vinylindoles to pyrido[2;3-a]; pyrido[4;3-a]- and thieno[2;3-a]-carbazoles: Design; synthesis; DNA binding and antitumor cell cytotoxicity. *Eur. J. Med. Chem.* 2009, 44(8), 3235-3252. o) Budén, M. E.; Vaillard, V. A.; Martin, S. E.; Rossi, R. A. Synthesis of carbazoles by intramolecular arylation of diarylamide anions. *J. Org. Chem*, 2009, 74(12), 4490-4498. p) Gaddam, V.; Nagarajan, R.

A one-pot synthetic approach to the functionalized isomeric Ellipticine derivatives through an imino diels-alder reaction. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50(11), 1243-1248. q) Ferlin, M. G.; Marzano, C.; Gandin, V.; Dall'Acqua, S.; Dalla Via, L. DNA binding Ellipticine analogues: Synthesis; biological evaluation; and structure-activity relationships. *ChemMedChem*, 2009, 4(3), 363-377. r) Surendiran, T.; Balasubramanian, S.; Sivara, J. D. Microwave synthesis of Ellipticine analogues via doebner-miller synthesis and their biological behaviour. *Res. J. Chem. Environ.* 2009, 13(1), 81-84. s) Tylińska, B.; Jasztold-Howorko, R.; Mastalarz, H.; Szczauńska-Nowak, K.; Wietrzyk, J. Synthesis and anticancer activity of new 1-substituted-6H-pyrido[4;3-b]carbazole derivatives. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 2008, 341(6), 351-356. t) Caruso, A.; Voisin-Chiret, A. S.; Lancelot, J.; Sinicropi, M. S.; Garofalo, A.; Rault, S. Efficient and simple synthesis of 6-aryl-1,4-dimethyl-9H-carbazoles. *Molecules*, 2008, 13(6), 1312-1320. u) Gaddam, V.; Nagarajan, R.. An efficient; one-pot synthesis of isomeric Ellipticine derivatives through intramolecular imino-diels-alder reaction. *Org Lett*, 2008, 10(10), 1975-1978. v) Dračínský, M; Sejbál, J.; Rygerová, B.; Stiborová, M.. An efficient modification of Ellipticine synthesis and preparation of 13-hydroxyEllipticine. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48(39), 6893-6895. x) Yarovenko, V. N.; Polushina, A. V.; Levchenko, K. S.; Zavarzin, I. V.; Krayushkin, M. M.; Kotovskaya, S. K.; Charushin, V. N. Synthesis of fluorine-containing analogs of Ellipticine and other heterocycles from 2-nitro-and 2-amino-4;5-difluoroanilines. *Russ. J. Org. Chem*, 2007, 43(9), 1387-1392. y) Aragon, P.; Yapi, A.; Pinguet, F.; Chezal, J.; Teulade, J.; Blache, Y. Synthesis and biological evaluation of indoloquinolines and pyridocarbazoles: A new example of unexpected photoreduction accompanying photocyclization. *Chem. Pharm. Bull.* 2007, 55(9), 1349-1355. z) Mal, D.; Senapati, B. K.; Pahari, P. Anionic [4+2] cycloaddition strategy in the regioselective synthesis of carbazoles: Formal synthesis of Ellipticine and murrayquinone A. *Tetrahedron*, 2007, 63(18), 3768-3781. aa) Moody, D. L.; Dyba, M.; Kosakowska-Cholody, T.; Tarasova, N. I.; Michejda, C. J. Synthesis and biological activity of 5-aza-Ellipticine derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Letters*, 2007, 17(8), 2380-2384. ab) Dufour, F.; Kirsch, G. Efficient synthesis of 1;2;3;4-tetrahydro-11H-benzo[a]carbazole and its regioselective oxidation. *Synlett*, 2006, (7), 1021-1022. ac) Ho, T.; Hsieh, S. Regioselective synthesis of Ellipticine. *Helv. Chim. Acta.* 2006, 89(1), 111-116. ad) Haider, N.. Diazine analogues of the pyridocarbazole alkaloids. *Curr. Org. Chem.* 2006, 10(3), 363-375.

38. Xiao Chen, Keary M. Engle, Dong Hui Wang, Jin Quan Yu. Palladium(II) Catalyzed C-H Activation/C-C Cross Coupling Reactions: Versatility and Practicality. 2009, 48, 5094-5115

-
39. Jorge García-Fortanet, Florian Kessler and Stephen L. Buchwald, Palladium-Catalyzed Asymmetric Dearomatization of Naphthalene Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, 131 (19), pp 6676–6677
 40. Takashi Nishikata, Bruce H. Lipshutz “Cationic Pd(II)-Catalyzed Fujiwara-Moritani Reactions at Room Temperature in Water” *Org Lett.* 2010 May 7; 12(9): 1972–1975
 41. Olave Rosas Nazly. Estudio Cinético de la Oxidación del 1,4-ciclohexadieno con oxígeno singulete generado fotoquímicamente por TcPPh₂. Universidad Industrial de Santander. Facultad de ciencias, 2008
 42. Govindasamy Sathiyana, E.K.T.Sivakumarb, Ramasamy Ganesamoorthy, Rangasamy, Thangamuthuc, Pachagoundar, Sakthivela. Review of carbazole based conjugated molecules for highly efficient organic solar cell application. *Tetrahedron Letters* Volume 57, Issue 3, 20 January 2016, Pages 243-252
 43. Ramírez-Villalva, A., González-Calderón, D., González-Romero, C., Morales-Rodríguez, M., Jauregui-Rodríguez, B., Cuevas-Yáñez, E., Fuentes-Benítes, A. A facile synthesis of novel miconazole analogues and the evaluation of their antifungal activity (2015) *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97, pp. 275-279.

9. ANEXOS