

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE QUÍMICA



“COMPUESTOS CON POTENCIAL ACTIVIDAD ANTIMITÓTICA Y
ANTIANGIOGÉNICA. SÍNTESIS DE 5, 6, 7-TRIMETOXIISOQUINOLINAS,
SUSTITUIDAS EN LA POSICIÓN 1 CON ANILLOS FENÍLICOS DISUSTITUIDOS.”

Trabajo Especial de Grado
Presentado ante la Ilustre
Universidad Central de Venezuela
por la Br. Angie Yulimar Briceño
Landazábal, para optar al título de
Licenciado en Química.

Caracas, Octubre del 2010.

Yo Profesor(a) Carlos Márquez, Investigador(a) del Laboratorio de Química Medicinal de Síntesis Orgánica de la Escuela de Química de la Universidad Central de Venezuela y el Profesor(a) Wilmer Guzmán Investigador(a) de la Cátedra de Química. Escuela de Bioanálisis de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela.

Certificamos que, el presente Trabajo Especial de Grado, titulado:

“COMPUESTOS CON POTENCIAL ACTIVIDAD ANTIMITÓTICA Y ANTIANGIOGÉNICA. SÍNTESIS DE 5, 6, 7-TRIMETOXIISOQUINOLINAS, SUSTITUIDAS EN LA POSICIÓN 1 CON ANILLOS FENILICOS DISUSTITUIDOS.”

Que presenta la Br. Angie Yulimar Briceño Landazábal, para aspirar al título de Licenciada en Química, ha sido realizado en el Laboratorio de Química Medicinal de Síntesis Orgánica de la Escuela de Química de la Universidad Central de Venezuela, bajo nuestra dirección, durante los años 2009 y 2010, y con esta fecha autorizamos su presentación.

Caracas, Octubre del 2010

(Tutor)

(Tutor)

Los abajo firmantes asignados por la Universidad Central de Venezuela, como integrantes del jurado examinador del trabajo Especial de Grado titulado: "COMPUESTOS CON POTENCIAL ACTIVIDAD ANTIMITÓTICA Y ANTIANGIOGÉNICA. SÍNTESIS DE 5, 6, 7-TRIMETOXIISOQUINOLINAS, SUSTITUIDAS EN LA POSICIÓN 1 CON ANILLOS FENILICOS DISUSTITUIDOS." Presentado por la Br. Angie Yulimar Briceño Landazábal, certificamos que este trabajo cumple con los requisitos exigidos por nuestra Magna Casa de Estudios para optar por el título de Licenciada en Química.

Nombres y Apellidos

(Director)

Nombres y Apellidos

(Jurado)

Nombres y Apellidos

(Jurado)

RESUMEN

Se hizo el estudio sobre la síntesis de 1-fenilisoquinolinas, las cuales presentan en común un anillo trimetóxi-benceno y dos sustituyentes oxigenados en el anillo fenílico. Dichas características le podrían conferir actividad antimicrobiana y / o antitumoral, pues estudios previos así lo sugieren.

La vía sintética escogida consistió en primer lugar en la síntesis de la 2,3,4-trimetóxi-fenilamina a partir de la reducción del nitroestireno correspondiente, obtenido por una condensación nitroaldólica entre el 2,3,4-trimetóxi-benzaldehído y nitrometano. Seguidamente se procedió a activar la fenilamina empleando cloruro de tosilo en trietilamina para luego hacerla reaccionar con los benzaldehídos disustituídos basada en la reacción Pictet-Spengler y así obtener luego de la remoción del grupo activante las tetrahydroisoquinolinas correspondiente. En éste último paso se utilizó KOH en DMSO. Al elucidar los productos obtenidos mediante éste ensayo se observó que no correspondían a las tetrahydroisoquinolinas sino a las isoquinolinas.

Los productos obtenidos en éste trabajo de investigación fueron:

- 5,6,7-trimetóxi-1-(3,4'-dimetóxi-fenil)-isoquinolina.
- 5,6,7-trimetóxi-1-(3',4'-metilendioxi-fenil)-isoquinolina.
- 5,6,7-trimetóxi-1-(3'-hidróxi-4'-metóxi-fenil)-2-p-toluensulfonil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina.

AGRADECIMIENTOS

Primeramente quiero agradecer a Dios por haberme brindado la oportunidad de estudiar ésta carrera tan maravillosa, por darme fuerza, vida y salud, por estar conmigo y ayudarme en todo momento. Para mi señor, esto es para ti.

A mis padres Ángel y Gladys por darme vida y ayudarme en éste camino, gracias por ayudarme a seguir mi desarrollo profesional. Agradezco a mis hermanos Rubén y Yuli, hermana gracias por tus consejos, tu honestidad y ayuda, te adoro demasiado.

A la Universidad Central de Venezuela, La casa que vence las Sombras.

A mis tutores Dr. Carlos Márquez, gracias por su paciencia y por enseñarme sobre éste mundo de la Síntesis Orgánica; al Dr. Wilmer Guzmán; a mis compañeros de laboratorio Ronald y Samuel; agradezco en especial a Angelita por ser una tutora mas en éste trabajo, te admiro por tu gran conocimiento, gracias por tu paciencia.

A Manuel Matos, gracias por existir, siempre te lo he dicho, gracias por estar allí en esos momentos difíciles, por tus consejos, por ser un ejemplo de paciencia y alegría, por ayudarme en entender muchas cosas de la vida y de la carrera, te amo.

A mis amigos: Alexandra García, Karla Lima, Andreina Ron, Gabriela Natali, Andreina Herrera, Aracelis Pamphile; Seila Rodríguez; Luis Castillo, Sacha Oropeza, Jennifer Rojas; Rafael Cardozo; Milagros Peña; Nomar Alfonzo; Jesús Romero (mi prepa); Daniel Manaure; Jhon Carrera.

A los profesores: José Mora y Carlos Chinaa, gracias por brindarme la oportunidad y ayudarme a desenvolverme en el área de la educación; Gustavo Pérez por brindarme su ayuda, su alegría y entusiasmo; Luis Gómez; José Daniel Martínez; Andrés Pérez; Julio Osuna; Héctor Franco; Clara Hernández.

A mis queridos y lindos alumnos de las preparadurias del Laboratorio de Orgánica I, cada persona es un mundo; disfrute mucho el haber trabajado con ustedes.

“Dios Conceda la Victoria a la Constancia”

Simón Bolívar.

Introducción

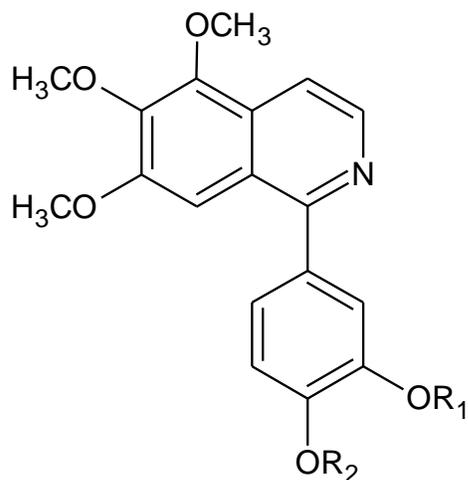
En el año 2007 se reportaron 7,9 millones de defunciones a causa del cáncer, lo que constituye aproximadamente el 13 % de las muertes en el mundo, razón por la cual el cáncer es la principal causa de mortalidad a nivel mundial ^[1].

El cáncer es un crecimiento tisular incontrolado debido a la proliferación continua de células anormales con capacidad de invasión y destrucción de otros tejidos. Se puede originar a partir de cualquier tipo de célula en cualquier tejido corporal, afectando todo el cuerpo. No es una sola enfermedad sino un conjunto de más de 100 enfermedades que se clasifican en función del tejido y célula de origen ^{[2], [3]}.

Una de las modalidades más utilizadas en el tratamiento contra el cáncer es la quimioterapia debido a que no se ve limitada por la formación de metástasis, además, los fármacos destruyen la células malignas interfiriendo el crecimiento celular así como en la biosíntesis de los ácidos nucleicos, entre otros ^{[4], [5]}.

Una de las vías en las que se ha enfocado últimamente las investigaciones es la síntesis de los fármacos con características antimetabólicas los cuales inhiben la división celular uniéndose a la tubulina.

En vista de ello el presente Trabajo Especial de Grado está dirigido a la síntesis de la 5,6,7-trimetóxiisoquinolinas, sustituidas en la posición 1 con anillos fenílicos disustituidos, cuya estructura es la siguiente:



1. R₁= -H; R₂= -CH₃.
2. R₁= -CH₃; R₂= - CH₃.
3. R₁, R₂ = -CH₂-.

Tales estructuras presentan cierta similitud con la combretastatina A-4, un fármaco con actividad antimitótica y antiangiogénica, por lo que los compuestos sintetizados en el presente proyecto podrían mostrar dicha actividad.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

El Cáncer.

El término cáncer proviene de la palabra latina para cangrejo, *cáncer*, posiblemente por la manera en la que dicha patología se adhiere a cualquier sitio al que se aferra tenazmente, al igual que un cangrejo ^[6].

El cáncer es un conjunto de más de 100 enfermedades que consiste en el crecimiento desmesurado de células anormales debido a una alteración de los genes que controlan el crecimiento así como de las proteínas y demás sistemas involucrados en dicho proceso ^[7].

Los términos “cáncer” y “tumor” se refieren a neoplasias, lo que significa crecimiento tisular autónomo o “crecimiento nuevo”. La definición más aceptada es la propuesta por el Dr. Willis, la cual establece: “una neoplasia es una masa anormal de tejido cuyo crecimiento excede y no está coordinado con el de los tejidos normales, y persiste de la misma manera en exceso tras cesar el estímulo que suscitó el cambio” ^{[4], [6]}.

Las neoplasias pueden ser malignas o benignas, la diferencia entre ambas radica en que una posee la capacidad de realizar metástasis y la otra no, respectivamente. Las neoplasias benignas no constituyen una amenaza para la vida.

La metástasis es la capacidad que poseen las células cancerosas de desprenderse de la neoplasia original, la cual alcanza un tamaño crítico y desprende células que se desplazan a otro punto del cuerpo, a través de varios mecanismos. Las vías por las cuales pueden circular las células metastásicas son: el torrente sanguíneo y el sistema

linfático. Se tiene que menos del 0,01 % de las células tumorales dan lugar a un crecimiento metastático. En el sistema linfático es muy frecuente el crecimiento secundario en glándulas linfáticas próximas al tumor primario ^[4].

A continuación se muestra una tabla comparativa entre las neoplasias benignas y malignas:

Tabla 1. Comparación de neoplasias benignas y malignas ^[8].

Característica	Benigno	Maligno
Diferenciación	Las células tumorales se asemejan a las células maduras originales	Las células tumorales no se asemejan a las células maduras originales
Tasa de crecimiento	Lenta; puede interrumpirse o retroceder	Rápida, autónoma; generalmente no se interrumpe o retrocede
Tipo de crecimiento	Se expande y desplaza	Invade, destruye y reemplaza
Metástasis	No	Sí
Efecto en la salud	Generalmente no ocasiona la muerte	Puede ocasionar la muerte si no se diagnostica y suministra tratamiento

Tipos de Cáncer.

Actualmente, no se ha establecido una clasificación exacta de los tipos de tumores que sea aceptada universalmente, sólo son nombrados de acuerdo al investigador que los descubrió como por ejemplo, el tumor óseo de Edwing, la enfermedad de Paget y la

enfermedad de Hodgkin. Otros son denominados según el tejido en que se desarrollan, como los tumores papilares, císticos o foliculares.

Además de indicar el tejido originario los tipos de cáncer se dividen según su procedencia embriológica en sarcomas y carcinomas ^[4].

- **Sarcomas:** Los cuales derivan del tejido mesenquimatoso, es decir el tejido conjuntivo y de apoyo (tejidos blandos), como por ejemplo en los tejidos óseo, muscular y cartilaginoso.
- **Carcinoma:** Derivan del tejido epitelial (mesodérmico y endodérmico), que es el que recubre las células de los órganos, las cavidades, entre otros. Los carcinomas más comunes en el cuerpo humano son en la piel, pulmones, senos, útero, estómago y colón ^{[4], [8]}.

Causas que originan el cáncer.

El cáncer, una de las principales causas de muerte en el mundo, aumentó con la era industrial y tecnológica; mientras más aumenta la industrialización más aumentan las causas sospechosas de inducir cáncer. Se ha encontrado que las personas desarrollan cáncer como resultado del contacto prolongado y constante con uno o varios agentes denominados carcinógenos. Estas sustancias para actuar de esa manera deben penetrar a través de la piel, como los rayos solares, o por la boca al estómago, o por el aire al pulmón, de ahí pasar a la sangre y luego a los tejidos y a las células o actuar directamente por contacto en un tejido específico ^{[9], [10]}.

Los factores que intervienen en la formación del cáncer se dividen en dos grupos, los endógenos y exógenos.

***Factores endógenos:** Están relacionados con la predisposición de las personas a sufrir alguna mutación o cambio en la estructura de su ADN.

- **Genéticos:** Involucran la alteración de los genes encargados de la proliferación y migración de las células ^[11].

Ciertos tipos de cáncer ocurren con más frecuencia en algunas familias que en otras, lo cual indica cierta predisposición hereditaria a la aparición del cáncer. Sin embargo, incluso en estos casos, el medio ambiente desempeña una función en el desarrollo del cáncer ^[9].

- **Mutaciones somáticas:** Comprenden los cambios que sufre el ADN de las células somáticas, los cuales representan un peligro cuando no pueden ser reparados por los mecanismos fisiológicos respectivos. Tales mutaciones somáticas pueden ser producidas por factores exógenos como la radiación, virus, agentes químicos, sin embargo no se descarta la idea de que son generadas de forma espontánea por errores en los procesos de replicación del material genético.
- **Factores hormonales e inmunológicos:** El sistema inmunológico es capaz de reconocer una célula anormal produciendo otro tipo de células que destruyen las cancerosas. Si este falla o no es del todo eficiente se formarían tumores malignos ^[11].

*Factores exógenos.

- **Radiación:** Existen diferentes radiaciones como las ultravioleta y las radioactivas, que pueden producir un cambio en el ADN ^[8].

Las radiaciones ionizantes, las cuales provienen de la corteza terráquea de forma natural como las partículas alfa, beta, rayos gamma o rayos X, así como de sustancias radioactivas, intervienen en la aparición del cáncer.

Estas radiaciones son lo suficientemente fuertes como para ionizar la materia, extrayendo los electrones de sus estados ligados al átomo, causando grandes efectos biológicos, cambios en el ADN, roturas o trasposiciones cromosómicas en las que los cabos rotos de dos cromosomas pueden intercambiarse ^{[13], [14]}.

- **Virus oncogénicos:** Hace unos pocos años, no sólo se demostró que los parásitos, virus y bacterias intervenían en la formación de un cáncer sino que también producen el 15 % de las muertes de origen canceroso. ^[9]

Los virus se involucran en el desarrollo de neoplasias puesto que pueden llevar una copia de alguno de los genes que intervienen en el desarrollo de la célula así como los genes supresores y reguladores, o pueden alterar la expresión de las copias que posee la célula huésped de dichos genes cambiando sus funciones biológicas, en donde tal transformación implica pérdida del control de la proliferación, capacidad de invasión a la matriz extracelular y diferenciación ^[14].

- **Carcinógenos químicos:** Si las sustancias logran penetrar la membrana celular, saltándose las defensas de las personas y se ponen en contacto con el ADN

pueden afectar diversos genes, modificando la secuencia de las bases en áreas en donde tales genes controlan el crecimiento normal de las células ^[13].

Asbesto, níquel, cadmio, uranio, radón, cloruro de vinilo, bencidina y benceno son ejemplos de carcinógenos conocidos. Por ejemplo, la inhalación de fibras de asbesto aumenta el riesgo de enfermedades pulmonares, incluido el cáncer y el riesgo de cáncer es especialmente alto para las personas que trabajan con asbesto y fuman ^[8].

Este factor está estrechamente ligado a los factores ambientales. El más importante es el tabaco, ya que incrementa de forma sustancial el riesgo de desarrollar cánceres de pulmón, boca, laringe y vejiga, causando 1,4 millones de defunciones a nivel mundial ^[2], ^[15].

El envejecimiento es otro factor fundamental en el desarrollo de cáncer. La incidencia de cáncer aumenta espectacularmente con la edad, muy probablemente porque con la edad aumenta la acumulación de factores de riesgo de tipos específicos de cáncer. La acumulación general de factores de riesgo se combina con la tendencia de los mecanismos de reparación celular a perder eficacia con la edad ^[2].

Genes y el Cáncer.

El cáncer se inicia porque una célula rompe con la norma establecida en su desarrollo ignorando los controles normales de proliferación y comienza a multiplicarse descontroladamente hasta formar un tumor. Estas células luego se desprenderán e invadirán otros tejidos dando lugar a la formación de nuevos tumores.

Es claro que las causas residen en la información genética, cuyas transformaciones malignas en las células viene dada por una acumulación de mutaciones en unos genes específicos. En nuestro genoma existe una serie de genes los cuales desempeñan un papel importante en la formación del cáncer, ellos son los protooncogenes, cuya función es la de promover el crecimiento celular; se incluyen también los genes supresores de tumores, los genes que regulan la muerte celular programada o apoptosis y los genes que regulan la reparación del ADN.

Cuando los protooncogenes son alterados pueden transformarse en oncogenes carcinogénicos. Las mutaciones pueden hacer que el protooncogen produzca un exceso de proteínas de crecimiento y que por las mismas mutaciones los genes que controlan tal crecimiento sean silenciados ^{[16]. [17]}.

Ciclo celular y mitosis.

La división celular es el proceso por el cual el material celular se divide entre dos nuevas células hijas El ciclo celular consiste en tres fases: interfase, mitosis, y citocinesis ^[18].

Interfase: Es el periodo comprendido entre divisiones celulares, es la fase más larga del ciclo. Esta consta a su vez de varias fases:

***Fase G1 o período postmitótico:** Es el tiempo que transcurre desde que termina la mitosis hasta que tiene lugar la síntesis de ARN, proteínas, además de sintetizar diversas sustancias y organelos que incrementan el material citoplasmático. Esta fase dura desde unas pocas horas a días ^{[5]. [18]}.

***Fase S o síntesis:** Se duplica el ADN cromosómico y las histonas (proteínas asociadas al ADN), tanto en las células normales como en las tumorales. Dura de 8 a 30 horas.

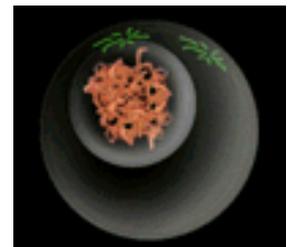
***Fase G2 o premitótico:** Abarca desde que se completa la síntesis de ADN, hasta que se inicia la mitosis, comienza la condensación de los cromosomas y el ensamblaje de las estructuras especiales requeridas para la mitosis y la citocinesis ^{[5], [19]}.

El presente trabajo se centró en la mitosis, ya que gran parte de los fármacos utilizados en el tratamiento del cáncer actúan sobre esta etapa del ciclo celular.

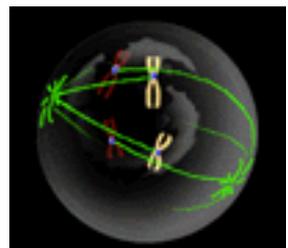
Mitosis.

Es el proceso de división celular en la que las dos células resultantes obtienen exactamente la misma información genética de la célula progenitora. Consta de las siguientes fases:

- **Profase:** Durante esta fase el centriolo de la célula se duplica y cada uno se dirige a uno de los polos de la célula, la membrana nuclear se desintegra, los cromosomas aparecen y se condensan y hacen visibles sus estructuras dobles. Se comienza a formar el huso mitótico.

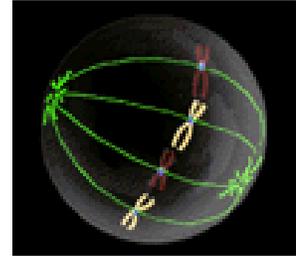


- **Prometafase:** La membrana nuclear se disuelve, marcando el comienzo de la prometafase. Las proteínas

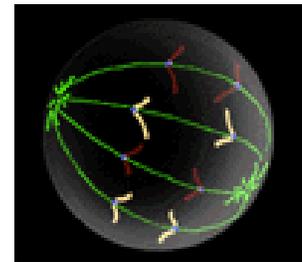


se adhieren a los centrómeros creando los cinetocoros. Los microtúbulos se adhieren a los cinetocoros y los cromosomas comienzan a moverse.

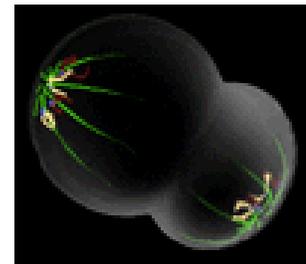
- **Metafase:** Fibras del huso alinean los cromosomas a lo largo del medio del núcleo celular. Esta organización ayuda a asegurar que en la próxima fase, cuando los cromosomas se separen, cada nuevo núcleo recibirá una copia de cada cromosoma.



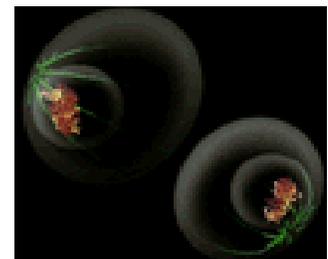
- **Anafase:** Es la etapa más rápida de la mitosis, los centrómeros se separan simultáneamente en todos los pares de cromátidas. Luego se separan las cromátidas de cada par y cada una se transforma en un cromosoma separado, siendo ambas atraídas hacia polos opuestos por las fibras del cinetocoro.



- **Telofase:** Las cromátidas llegan a los polos opuestos de la célula, y nuevas membranas se forman alrededor de los núcleos hijos. Los cromosomas se dispersan y ya no son visibles bajo el microscopio óptico. Las fibras del huso se dispersan, y la citocinesis o la partición de la célula puede comenzar también durante esta etapa.



Citocinesis.



La consideran un período más del ciclo celular, el material citoplasmático de la célula se divide de forma igual entre las células hijas, la membrana celular se divide y resultan dos. El proceso visible de citocinesis comienza generalmente durante la telofase de la mitosis. En las células vegetales el citoplasma se divide por la confluencia de vesículas para formar la placa celular, dentro de la cual se forma posteriormente la pared celular. En ambos casos, el resultado es la producción de dos células nuevas, separadas. Como resultado de la mitosis, cada una ha recibido una copia exacta del material genético de la célula materna y, después de la citocinesis, aproximadamente la mitad del citoplasma y de los orgánulos (mitocondrias, aparato de golgi, ribosomas, entre otros) [18], [19], [20].

A continuación se muestra el ciclo celular descrito anteriormente:

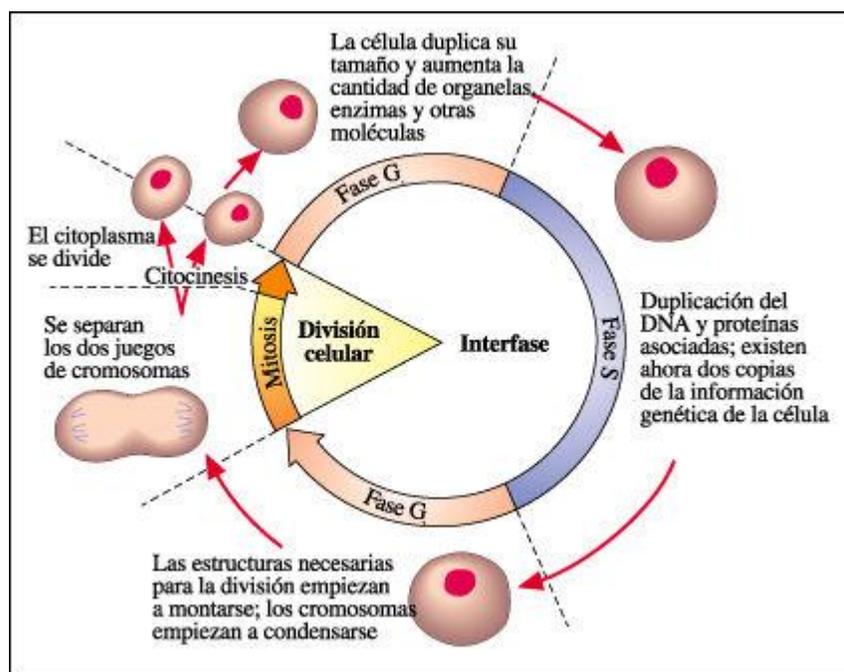


Figura 1. Ciclo Celular.

Incidencia del cáncer en Venezuela.

El cáncer constituye en Venezuela una de las más frecuentes causas de enfermedad o muerte, ocupando la segunda posición en la mortalidad general detrás de las Enfermedades del Corazón. La proporción indica que una de cada cuatro personas, si alcanza la edad de 74 años, será afectada por algún tipo de cáncer y una de cada siete tiene el riesgo de fallecer por el mismo motivo.

En la Tabla 2, se presentan las primeras cinco causas de mortalidad en ambos géneros en el país para el año 2005, de acuerdo a lo publicado en el Anuario de Mortalidad del Ministerio de Sanidad (MS). Al observar los porcentajes se tiene que el cáncer ocupa el segundo puesto entre las diversas causas de muerte representado el 15 % de mortalidad diagnosticada en el país.

Causas de muerte	Mortalidad	%
1 Enfermedades del corazón.	24 353	20,71
2 Cáncer.	18 155	14,93
3 Enferm. cerebrovasculares.	8 695	7,40
4 Suicidios y Homicidios.	8 614	7,31
5 Accidentes de todo tipo.	8 471	7,19
Otras causas	49 543	42,05
Total	117 831	100,00

Fuente: anuario de mortalidad 2005. MSDS

Nota: En los últimos años, el porcentaje de algunas de estas causas pueden haber cambiado.

En la Tabla 3 se presentan las cinco primeras causas de mortalidad general en hombres y mujeres respectivamente. Tal como puede apreciarse, tanto en varones como en mujeres, el cáncer es superado solo por las enfermedades del corazón; sin embargo, es de interés resaltar, que el porcentaje en mujeres alcanza al 19,4 % y sólo es el 12,7 % en varones.

Tabla3	Las siete mayores causas de mortalidad general según género. Venezuela 2005			
	Varones		Hembras	
	Defunciones	%	Defunciones	%
Enfermedades del corazón	14 032	19,720	10 321	22,112
Cáncer	9 085	12,768	9 070	19,432
Suicidios y homicidios	8 003	11,247	611	1,309
Accidentes	6 536	9,186	1 935	4,146
Enfermedades cerebrovasculares	4 302	6,046	4 393	9,412
Diabetes	3 570	5,017	3 742	8,017
Ciertas afecciones período perinatal	3 186	4,478	2 271	4,865
Otras causas	22 441	31,538	14 333	30,707
Total	71 155	100,00	46 676	100,00
Fuente: anuario de mortalidad. MSDS 2005				

En la tabla 4 se muestra los diez primeros tipos de cáncer que se presentan en los varones y en las mujeres y en ambos géneros. El cáncer de pulmón domina la mortalidad por su magnitud en ambos géneros; sin embargo, la causa líder en varones es próstata y en mujeres es el cuello uterino.

Tabla4. Las diez primeras causas de mortalidad por cáncer. Venezuela 2005					
Varones		Mujeres		Ambos géneros	
Próstata	1 766	Cuello uterino y ut. N.E.	1 612	Bronquios y pulmones	2 668
Bronquios y pulmones	1 647	Glándula mamaria	1 425	Próstata	1 766
Estómago	1 076	Bronquios y pulmones	1 021	Estomago	1 744
Colon, recto y ano	578	Estómago	668	Cuello uterino y ut. N.E	1 612
Leucemias	422	Colon, recto y ano	592	Glándula mamaria	1 425
Hígado	356	Ovario	362	Colon, recto y ano	1 170
Páncreas	335	Leucemias	352	Leucemias	774
Linfomas no Hodgkin	299	Páncreas	351	Hígado	705
Laringe	274	Hígado	349	Páncreas	686
Encéfalo y otros (S.N.C.)	208	Linfomas no Hodgkin	237	Linfomas no Hodgkin	530
Total	9 085	Total	9 070	Total	18 155

Fuente: Registro Central de Cáncer MSDS. 2006

La incidencia anual de casos de cáncer en niños y jóvenes menores de 15 años es dominada por las leucemias (más de 600 casos anuales), representando el 40%, seguido de los tumores malignos del Sistema Nervioso Central con un 11% y los linfomas cerca del 10%. El pronóstico de los tumores malignos en niños ha mejorado notablemente gracias a los efectos favorables de la quimioterapia.

Enfrentar los riesgos y consecuencias del cáncer es un reto no sólo para la Salud Pública, sino igualmente para las personas que podemos vernos afectadas. Las posibilidades de éxito son buenas, si tomamos en cuenta que el arma más efectiva es el conocimiento apropiado del problema y un comportamiento y prácticas saludables, congruentes con hábitos preventivos ^[21].

Prevención del cáncer.

Aunque la causa del cáncer es desconocida en muchos casos y multifactorial en otros, se conocen varios factores de riesgo: clínicos y biológicos, que aumentan la probabilidad de padecer cáncer y que deberían evitarse, como por ejemplo el

tabaquismo. Lamentablemente también existen factores de riesgo geográficos de grupos sociales que no pueden ser eludidos, por ejemplo, estadísticamente las mujeres de raza negra con menos de 40 años tienen una gran incidencia de cáncer de mama.

Se estima que hasta un 50% de los cánceres podrían ser evitables y existen otros métodos para prevenir la aparición del cáncer en su cuerpo:

Prevención primaria del cáncer:

1. Educación y hábitos saludables:

- Dejar de fumar prolongará su vida, más que cualquier actividad física.

- Una dieta balanceada y saludable.

- Evitar la excesiva exposición al sol que puede causar melanomas.

2. Realizar ejercicios periódicos.

3. Obtenga períodos de descanso adecuados, coherentes (al menos 6 a 8 horas por noche).

4. Elimine o reduzca la tensión y aumente la capacidad para enfrentarla de manera eficaz ^{[22], [23]}.

5. Quimioprevención: Es la utilización de determinados agentes químicos, naturales o sintéticos, para revertir, suprimir o impedir la carcinogénesis antes del desarrollo de una neoplasia maligna. La carcinogénesis abarca una larga acumulación de lesiones en diversos niveles biológicos; las células van

experimentando cambios genéticos y bioquímicos. Ello significa que es posible intervenir en cada nivel y, así, evitar, retardar o incluso detener el avance gradual de las células sanas hacia su transformación cancerosa ^{[22], [24]}.

6. Quimioevitación: Evitar el contacto con determinados agentes químicos cancerígenos o de los que no se tiene la seguridad de que no provocan cáncer.

7. Vacunación: Las vacunas para determinados virus, pueden prevenir determinados tipos de cáncer. Por ejemplo la vacunación universal contra la hepatitis B, puede reducir la incidencia de hepatoma.

Prevención secundaria:

Se trata de una **detección precoz** (a tiempo) del cáncer en individuos asintomáticos, con el objetivo de disminuir la morbilidad y la mortalidad. Con un diagnóstico a tiempo es mucho más factible lograr buenos resultados con los tratamientos que actualmente existen contra el cáncer ^[22].

Las técnicas de detección precoz pueden realizarse para el cáncer de cérvix (cuello uterino), mama, colon, recto y próstata.

Aprender a realizarse el autoexamen de mamas y testículos es importante.

Tratamientos contra el cáncer.

El tratamiento del cáncer incluye una serie de procedimientos terapéuticos encaminados a conseguir el control de la enfermedad neoplásica, mediante una

reducción de la masa tumoral, lo que se traduce en la curación del proceso o en un significativo aumento de la supervivencia.

Entre los tratamientos se encuentran por orden de aparición cronológica, la Cirugía, Radioterapia, Quimioterapia, Hormonoterapia, entre otros.

Estas medidas terapéuticas capaces de detener el crecimiento tumoral y erradicarlo en mayor o menor medida, son obviamente de variada naturaleza y su aplicación depende del tipo de tumor, su localización, tamaño, etapa evolutiva y otras condiciones biológicas del huésped ^[25].

Cirugía.

Consiste en la extirpación quirúrgica del tumor. Lamentablemente esta forma de tratamiento presenta varias limitaciones importantes. La extracción quirúrgica de la masa tumoral visible no garantiza la eliminación de las expansiones microscópicas que con frecuencia se presentan en el cáncer ^[26].

Radioterapia.

La radioterapia, llamada también tratamiento con radiación, es un tratamiento contra el cáncer y otras enfermedades por medio de la radiación ionizante. Ésta deposita energía que lesiona o destruye a las células en el área de tratamiento (el tejido blanco u objetivo) al dañar el material genético (ADN) de células individuales, imposibilitándoles el seguir creciendo. ^[27].

Quimioterapia:

Es uno de los tres métodos más importantes utilizados para tratar el cáncer y consiste en usar sustancias químicas para destruir células cancerosas; actúa interfiriendo la capacidad de la célula cancerosa para crecer y multiplicarse, con el fin de lograr reducir la enfermedad, pero su finalidad puede variar en función del tipo de tumor, de la fase en la que se encuentre, y del estado general del paciente, empleando una gran variedad de fármacos. A los fármacos empleados en este tipo de tratamiento se les denomina fármacos **antineoplásicos o quimioterápicos** ^{[28], [29]}.

Hormonoterapia.

Consiste en la administración, generalmente por vía oral, de hormonas que bloquean la producción así como la acción de los estrógenos o de las testosteronas sobre las células malignas, impidiendo su proliferación, por lo que el tumor puede disminuir de tamaño o incluso desaparecer ^{[30], [31]}.

Inmunoterapia.

Consiste en estimular las defensas del organismo mediante sustancias biológicas, destruyendo así las células que no pudieron ser eliminadas en la radioterapia y en la quimioterapia.

Terapia fotodinámica.

Se inyecta un compuesto (ej.: el ácido d-aminolevulínico (ALA)) que es relativamente inocuo (fotosensible) en tanto no se haya expuesto a los rayos láser. El producto químico aplicado por vía tópica atraviesa la epidermis y al ser iluminado se

desencadena una reacción fisicoquímica que provoca la inactivación de proteínas, enzimas y lípidos intracelulares. Como la radiación es no térmica, el tejido sano no es lastimado ^{[32], [33]}.

Terapia génica.

Consiste en la inserción de genes con el fin de corregir un defecto genético hereditario que origina una enfermedad, para contrarrestar los efectos de una mutación genética, o incluso para programar una función o propiedad totalmente nueva en una célula ^[34].

Viroterapia.

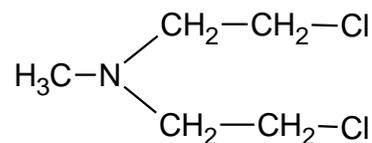
Consiste en la modificación genética de los virus para convertirlos en vectores que infecten y maten, de modo selectivo, las células malignas sin alterar las células sanas o mediante la incorporación en el genoma celular de genes que aumentan su sensibilidad a las quimioterapias tradicionales. Los movimientos de los agentes víricos en el paciente pueden ser monitoreados por marcadores fluorescentes o radiactivos ^[35].

Fármacos quimioterapéuticos importantes y su forma de Acción.

En vista de que el presente trabajo se basó en la síntesis de compuestos cuyas características estructurales podrían conferirles actividad antineoplásica, es de gran importancia conocer los mecanismos de acción de algunos de los fármacos empleados en la quimioterapia del cáncer:

1. Fármacos que interaccionan con el ADN: La interacción directa con el ADN es un blanco perfecto tanto para los fármacos antibacteriales y antivirales, como para los agentes anticancerígenos y antimutagénicos y se clasifican en:

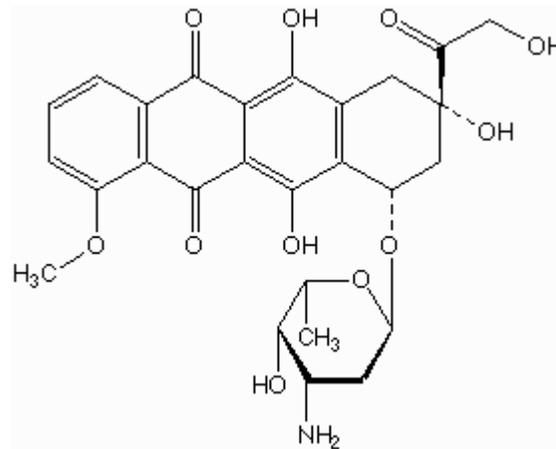
1.1. Fármacos que forman enlaces covalentes con el ADN: Son compuestos que funcionan como especies electrofílicas que provienen tanto del propio compuesto o de su activación metabólica. Atacan preferentemente a un mismo tipo de base constituyente de ADN, generalmente una base púrica. Un ejemplo es la mecloretamina, la cual es una mostaza nitrogenada de toxicidad selectiva, especialmente en el tejido linfoide. Reacciona en la posición 7 de la guanina.



Mecloretamina.

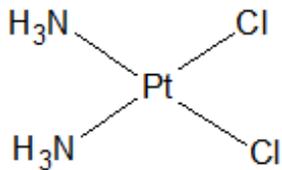
1.2 Fármacos intercalantes: Se denominan así porque se disponen intercalados entre las bases apareadas de ADN, con o sin selectividad de secuencia, y sus grupos cromóforos pueden incluirse en el surco mayor, en el menor, o en ambos. La formación de complejos por intercalación es reversible, y la fuerza impulsora para su unión es generalmente una combinación de interacciones electrostáticas, de enlace de hidrógeno, de Van der Waals e hidrofóbicas. La intercalación se traduce generalmente en cambios conformacionales del ADN y modifica las propiedades químicas y espectroscópicas del agente intercalante.

Entre los agentes intercalantes destacan por su número, potencia y actividad quimioterápica, las antraciclinas, compuestos derivados de la antraquinona siendo los más destacados la doxorrubicina y la daunorrubicina ^[36].

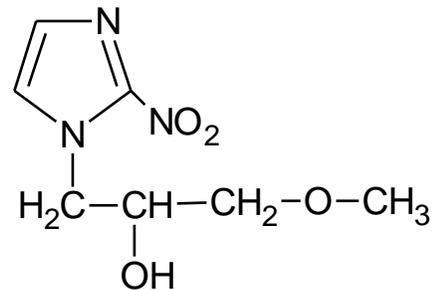


Doxorrubicina.

1.3 Fármacos que se unen de forma no intercalante: Estos compuestos producen la ruptura de las hebras del ADN como consecuencia de su interacción, y se clasifican en dos grupos: los encontrados con aplicación como antibacterianos o antiprotozoarios y los que actúan como agentes antitumorales; entre estos últimos se encuentran los 2-nitroimidazoles y los cis-platino ^[5].

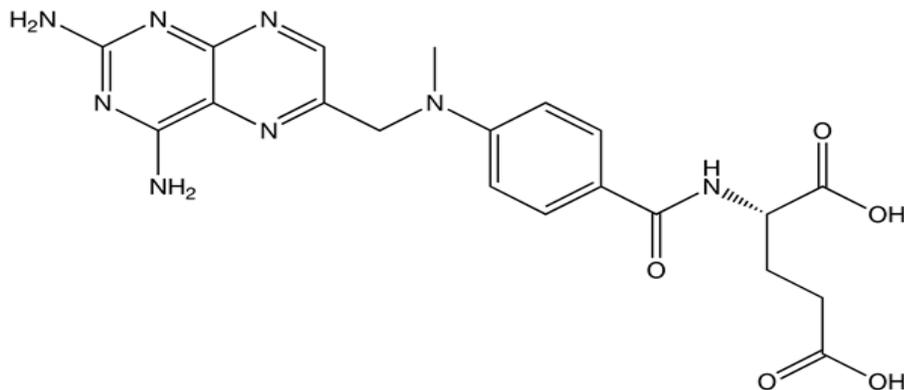


Misonidazol.



Cis- Platino.

2. Antimetabolitos: Son compuestos que inhiben una vía metabólica esencial para la supervivencia o reproducción de las células cancerosas, a través del bloqueo de los mecanismos del folato, purina, pirimidina o nucleósidos de pirimidina, necesarios para la síntesis del ADN. Un ejemplo de este tipo de compuesto esta el metotrexato, el cual se une de forma casi irreversible con la enzima dihidrofolato reductasa para evitar así la formación del ácido tetrahidrofólico, coenzima esencial para la síntesis del ADN ^[4].



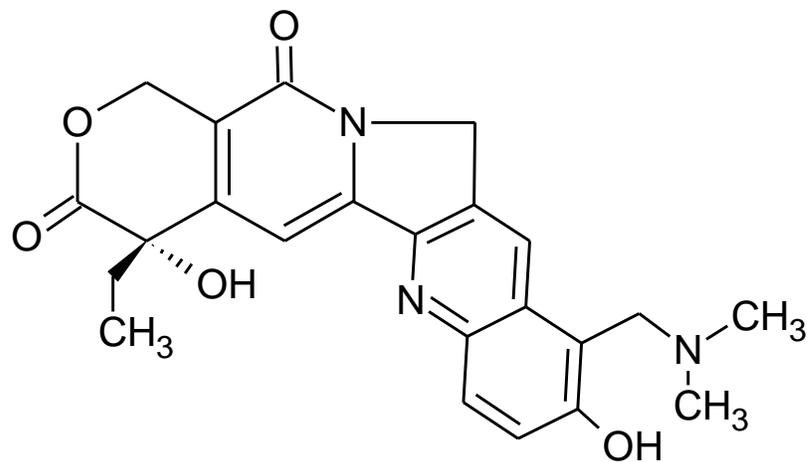
Metotrexato.

3. Inhibidores de la topoisomerasa: Las topoisomerasas I y II son enzimas nucleares que dividen una (Top I) o las dos (Top II) hebras del ADN para permitir el paso a una cadena de ADN desenrollada y así liberar el estrés de la torsión y separar los

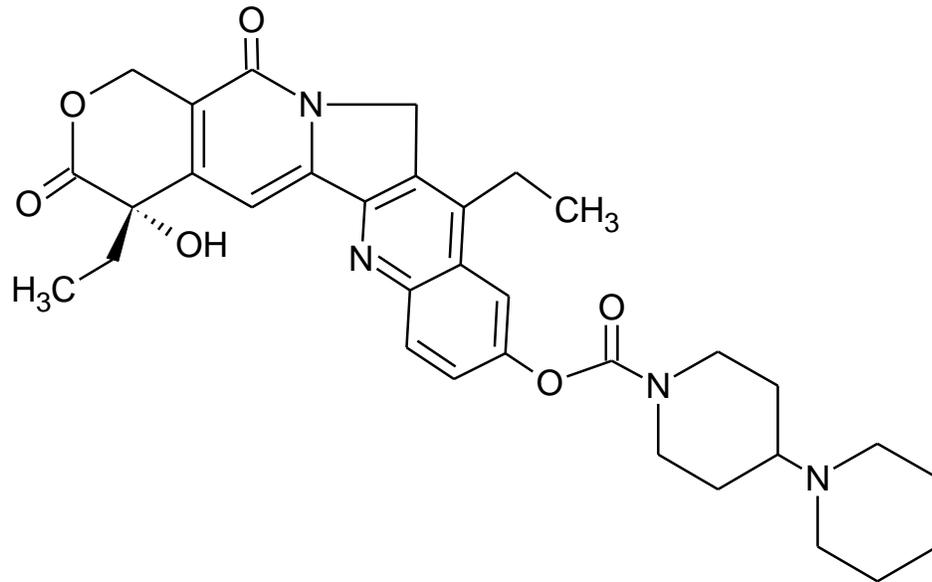
segmentos entrelazados del ADN (Top II). Ambas enzimas son necesarias para la replicación del ADN y la transcripción del ARN. Top II es necesaria para completar la mitosis ^[37].

Las sustancias que inhiben la capacidad que tienen las enzimas topoisomerasas de acoplar los segmentos cortados posibilitan la fracturación generalizada de las cadenas de ADN en las células en división, provocando la muerte celular ^[26].

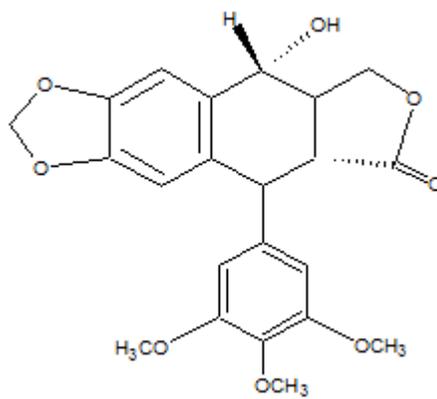
Son inhibidores de la topoisomerasa I el **irinotecán** (CPT-11, Campto) y el **topotecán** (Hycamtin). La reacción adversa más limitante es la leucopenia (disminución del número de glóbulos rojos en la sangre). Son inhibidores de la topoisomerasa II el **etopósido** (VP-16, Vepesid, Eposin) y el **tenipósido** (VM-26, Vumon), glucósidos semisintéticos de la **podofilotoxina**, extraída del *Podophyllum peltatum*. También inhiben la topoisomerasa II los antibióticos antraciclínicos y las **mitoxantronas** ^[37].



Topotecán.



Irinotecán.



Podofilotoxina.

4. Agentes inmunomoduladores: Facilitan la respuesta inmune frente a las células tumorales.

✓ **Productos obtenidos de microorganismos y hongos:**

- ✓ **Compuestos sintéticos: Levamisol.** Es un producto con actividad antiparasitaria que normaliza la función de linfocitos T, fagocitos mononucleares y leucocitos polimorfonucleares. Se utiliza con el 5-fluoruracilo para mejorar su actividad contra el cáncer de colon ^[38].

5. Citocinas: Productos liberados por una célula que ejercen actividad biológica sobre otras células o sobre sí misma y son producidos en respuesta a varios estímulos endógenos o exógenos. Estos son:

- **Interferones:** Identificados inicialmente como un mecanismo de defensa contra las infecciones virales. En el transcurso de los últimos 50 años se ha definido que los interferones forman parte de la extensa familia de las citocinas, sustancias indispensables para el funcionamiento del sistema inmunológico.

El principal papel biológico de los interferones radica en su potente y amplia actividad antiviral, inmunomoduladora y antitumoral. Estos aumentan la actividad de los macrófagos y de las células NK (células naturales asesinas), destruyendo las células cancerosas. Se utiliza con mayor frecuencia en el tratamiento de tumores malignos o cánceres hematológicos.

- **Interleucinas:** Son proteínas solubles que son liberadas por los linfocitos activados, especialmente de las células T y de las células NK. La interleucina básica que se utiliza comúnmente en la práctica clínica es la interleucina 2, producida por las células T activadas en respuesta a los antígenos “procesados” por el macrófago y la interleucina I.

Su acción sobre el sistema inmunológico produce múltiples efectos y acciones, uno de los cuales es la acción beneficiosa antitumoral, en donde la interleucina 2 se une a los receptores sobre ciertos leucocitos llamados células T, haciendo que se multipliquen.

Un tipo de célula que resulta de esta multiplicación es la célula supresora activada por linfocina (LAK), éstas al reconocer una célula cancerosa entran en contacto y las destruye, ignorando a las células normales (evitando los efectos tóxicos de los antineoplásicos) ^[39].

6. Anticuerpos monoclonales, cuya aplicación depende de la existencia de antígenos asociados a células tumorales. Pueden ser útiles como elementos efectores contra células tumorales, como vectores selectivos de fármacos citotóxicos contra células específicas y como agentes inmunomoduladores o reguladores del crecimiento ^[40].

7. Inhibidores de la mitosis que interaccionan con la tubulina.

La tubulina es una proteína globular heterodimérica que consiste en dos subunidades: α y β tubulina fuertemente unidas, cada una constituida por 450 residuos de aminoácidos y enlazada a un nucleótido guanina. Cuando la tubulina α se encuentra unida al nucleótido se le llama sitio-N y cuando está unido a la tubulina β se le denomina sitio-E.

La tubulina forma los microtúbulos, que son estructuras tubulares de aproximadamente 300 Å de diámetro y están implicados en la formación del huso mitótico, el movimiento celular, y se encargan del desplazamiento de los cromosomas por un proceso de polimerización y despolimerización de las unidades de tubulina que los componen ^[41, 42, 43].

Los microtúbulos tienen un papel organizador crucial en todas las células eucariotas. Las subunidades de tubulina que los forman se unen unas con otras formando la pared de un cilindro alargado en filas longitudinales que se denominan protofilamentos. Los microtúbulos están formados por 13 protofilamentos paralelos alrededor de un núcleo central hueco. Son tubos de proteína largos y relativamente rígidos que pueden desensamblarse y reensamblarse fácilmente. En una célula animal típica, los microtúbulos crecen a partir de una pequeña estructura próxima al centro de la célula llamada **centrosoma** ^[44].

El extremo que crece más rápidamente se conoce como extremo (+) y el otro extremo (-). Así todos los microtúbulos tienen una polaridad definida: los dos extremos no son equivalentes. Todas las propiedades de los microtúbulos están relacionadas con su polaridad estructural. La adición o pérdida de subunidades (heterodímero) tienen lugar preferentemente en los extremos (+). El crecimiento o reducción no tienen lugar normalmente en los extremos (-) de los microtúbulos ^[41, 45, 46].

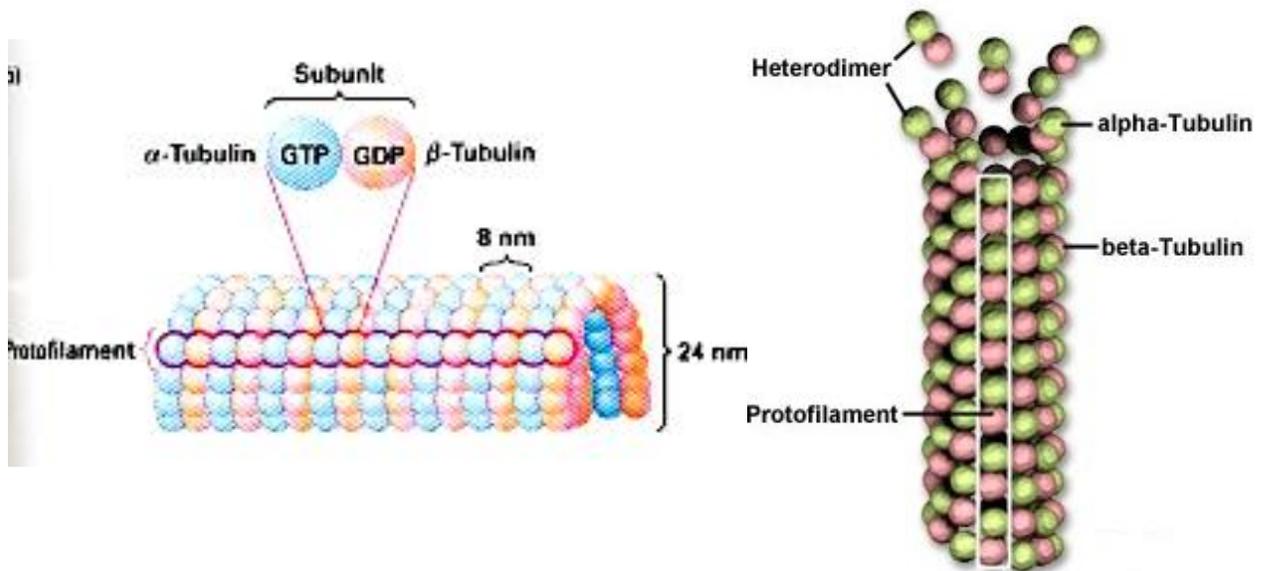


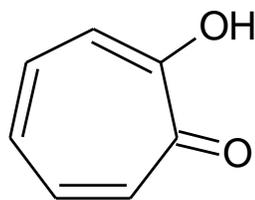
Figura 2. Estructura de los microtúbulos.

El modelo de inestabilidad dinámica explica el crecimiento y reducción simultánea de los microtúbulos. La característica esencial de este modelo es que los extremos de los microtúbulos en crecimiento y en reducción son diferentes. Dicho modelo explica lo siguiente:

- Cada subunidad dimérica de tubulina está unida a dos moléculas de GTP (guanosina trifosfato), en donde una de ellas es hidrolizada a GDP (guanosina difosfato) durante o justo después de la incorporación de una subunidad de tubulina en el extremo del microtúbulo.
- Si, como resultado, todas (o casi todas) las tubulinas de cualquiera de los extremos de un microtúbulo están unidas a un GDP, el microtúbulo es inestable y se despolimeriza rápidamente a partir de este extremo. Si, por el contrario, se añaden a este extremo a otras tubulinas unidas a GTP antes de la hidrólisis del GTP, aquel extremo del microtúbulo es no solo estable sino que sigue creciendo. De este modo, un parámetro que determina la estabilidad de un microtúbulo es la concentración de la tubulina libre: una alta concentración favorece el crecimiento continuo y una baja concentración provoca la formación de una capucha de GDP en el extremo, provocando la despolimerización del microtúbulo.
- Otro parámetro que afecta la estabilidad es la velocidad de hidrólisis de GTP a GDP: un ritmo lento favorece el crecimiento microtubular continuo, y un ritmo rápido favorece la reducción. Los factores específicos que catalizan y regulan la hidrólisis del GTP en los microtúbulos no se conocen con exactitud. Aparentemente variaciones locales tanto en la concentración de tubulina libre como en la velocidad de hidrólisis del GTP permiten que algunos microtúbulos crezcan mientras que otros adyacentes se reducen ^[46].

Existen una gran cantidad de drogas capaces de unirse a la tubulina, modular su estado de activación y de este modo interferir con la dinámica microtubular a concentraciones intracelulares, mucho más bajas que la de tubulina. De este modo detienen las células en el estado de mitosis y causan apoptosis. Los compuestos que modulan la actividad de tubulina pueden dividirse de forma general en dos grandes grupos. En primer lugar están los inhibidores de la tubulina como la colchicina y los alcaloides de vinca, que se unen a ésta impidiendo que forme microtúbulos ^[47].

La colchicina es un alcaloide extraído de la hierba cólquico (*Colchicum autumnale*). Posee un anillo tropolónico que sugiere ser el sitio de enlace a la tubulina, puesto que la tropolona inhibe competitivamente el enlace de la colchicina a la tubulina.

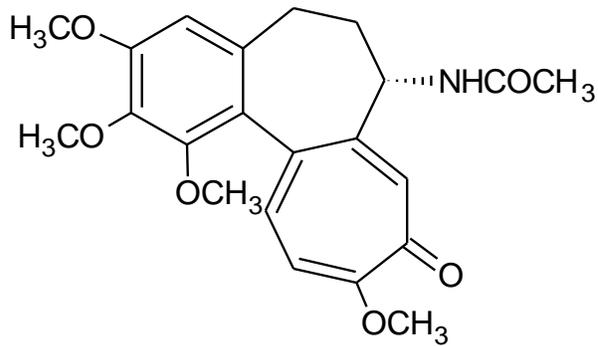


Tropolona.

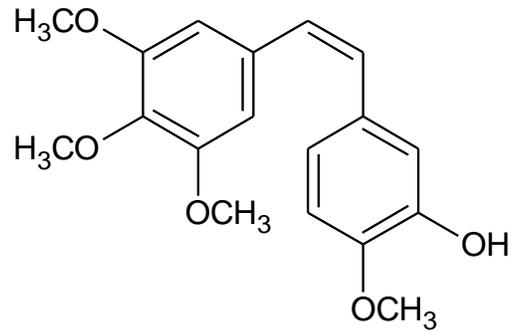
Se une a la tubulina β y trae como consecuencia la despolimerización del microtúbulo ya que la concentración de tubulina libre disminuye ^[27].

Además de la colchicina, también se encuentran la podofilotoxina, la esteganacina, las combretastatinas, en particular la A-4. Todas estas interaccionan con la tubulina en un sitio conocido como “sitio de la colchicina”.

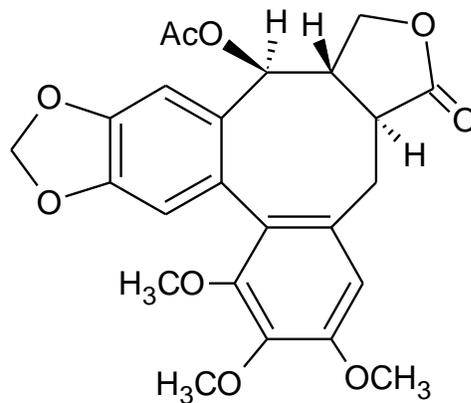
Las estructuras de estos compuestos poseen un anillo trimetoxibencénico, el cual se ha observado que es determinante en la unión a la tubulina ^[34].



Colchicina



Combretastatina A-4



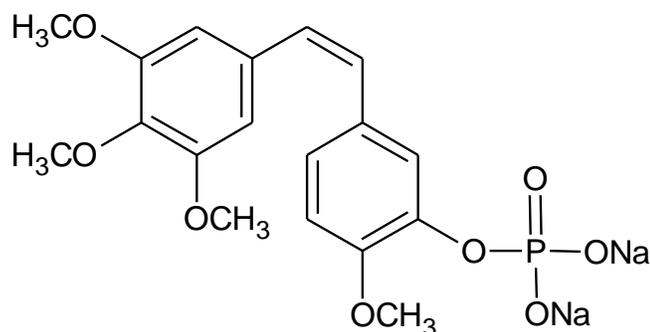
Esteganacina.

La vinca (*Vinca rosea* Linn.) es una especie de arbusto. Luego de una serie de investigaciones se encontraron cuatro alcaloides: vinblastina, vincristina, vinleurosina y vinrosidina; siendo los mas importantes la vinblastina y vincristina con actividad antitumoral. Estos alcaloides son compuestos diméricos asimétricos, cuya diferencia de estructura ocasiona cambios extraordinarios en la toxicidad y espectro antitumoral en los alcaloides de la Vinca. Presentan cierta especificidad en cada fase del ciclo celular, al igual que otros fármacos, como la colchicina y podofilotoxina ^[48].

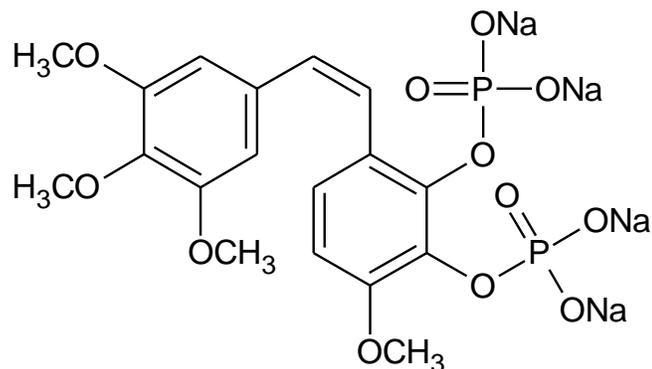
La combretastatina A-4 (CA-4) y A-1 son agentes enlazantes de la tubulina que se relacionan estructuralmente con la colchicina; contienen dos fenilos unidos mediante un puente de dos carbonos con muchos sustituyentes metóxilo en los anillos. Las combretastatinas A-1 y la A-4 son unos de los compuestos más activos de los 17 que han sido aislados de fuentes naturales (la combretastatina fue aislada de un sauce africano llamado *Combretum caffrum*). Además, se ha demostrado que la configuración cis posee mayor actividad citotóxica que la configuración trans^[49].

En función de sus efectos en las células tumorales in vitro y de su interacción con la tubulina, la CA-4 se ha convertido en uno de los antitumorales más activos; ésta interacciona con la tubulina en o cerca del sitio de la colchicina, una acción no compartida con los alcaloides de vinca.

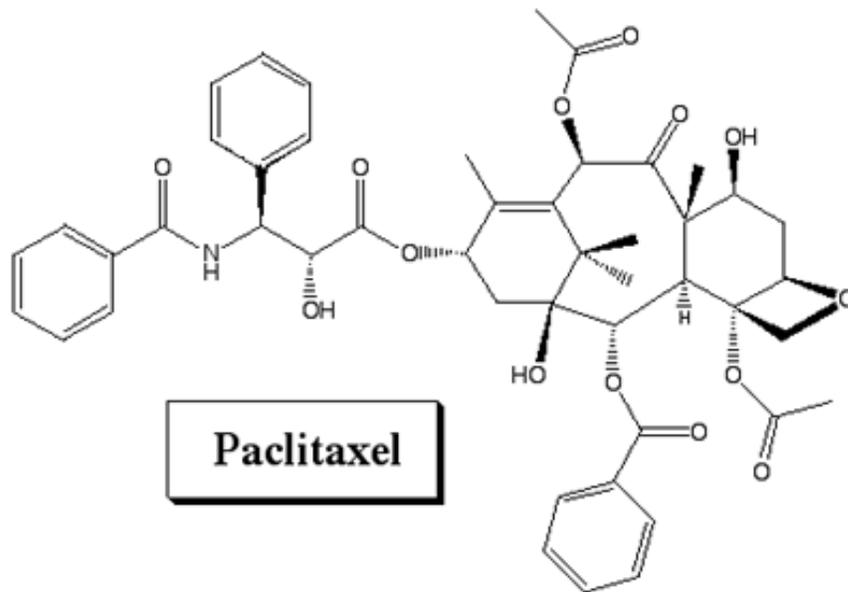
La combretastatina A-4-3-O-fosfato (CA-4-P) que no es más que la CA-4 fosforilada, es más fácil de asimilar por el organismo y una vez que está dentro del tumor las enzimas fosfatasas no específicas liberan la droga (CA-4).



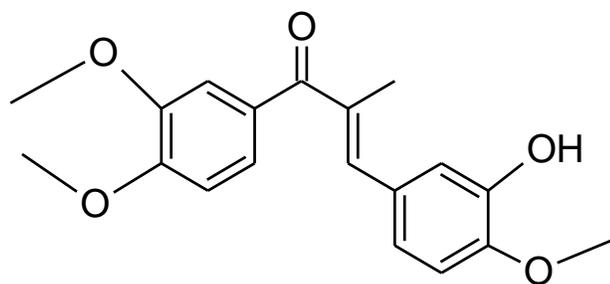
Otra pro-droga desarrollada es la CA-1-P, en la cual el efecto antivascolar in vivo se observa aparentemente muy por debajo de la máxima dosis tolerada, ofreciendo una amplia ventaja terapéutica^[50].



Por otro lado, están los agentes estabilizantes de microtúbulos, como el paclitaxel o taxol. Este compuesto se aisló originalmente de la corteza del tejo en 1971. Se une preferentemente a la tubulina ensamblada, minimizando la disociación de la tubulina-GDP de los extremos de los microtúbulos e induciendo el ensamblaje de la tubulina-GDP normalmente inactiva. Los fármacos moduladores de la polimerización de microtúbulos han sido muy usados en la terapia antitumoral. Presenta la limitación de su significativa toxicidad, pudiendo ejercer una acción supresora sobre el sistema inmunológico. Por ello se han sintetizado una variedad de compuestos análogos como los taxoides con mejores opciones terapéuticas. Un ejemplo de dichos fármacos es el taxotere el cual posee un alto nivel citotóxico en cánceres avanzados ^{[34], [47]}.



Recientemente se demostró que las chalconas actúan como agentes antivascuales. Son drogas con características similares a la CA-4 y la colchicina ya que se unen de manera similar a la tubulina. Un ejemplo de éste tipo es la α -metil-chalcona.



α -metil-chalcona.

8. Inhibidores de la angiogénesis.

La angiogénesis o neovascularización es la proliferación de nuevos vasos sanguíneos que en condiciones normales no se multiplican y no aumentan de tamaño, sólo durante la menstruación o daño en algún tejido, además de contribuir en el desarrollo de la placenta después de la fecundación.

Pero la neovascularización puede darse también en situaciones anormales: las células tumorales pueden iniciar la angiogénesis, suministrando nutrientes y algunas proteínas.

El desarrollo de los vasos sanguíneos está controlado por una serie de factores naturales en equilibrio. Los proangiogénicos estimulan la angiogénesis y los antiangiogénicos las inhiben. Así, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) pertenece a los primeros, mientras que la trombospondina inhibe la angiogénesis. Si se altera la regulación de este equilibrio, como ocurre durante el desarrollo de los tumores, los vasos se forman en el sitio equivocado.

Para comprender este proceso de generación de nuevos capilares sanguíneos es importante conocer su mecanismo de formación:

1.- En capilares que no están en crecimiento la pared del vaso sanguíneo está compuesta de una capa de células endoteliales, una membrana basal, y una capa de células llamadas pericitos, los cuales rodean parcialmente el endotelio. Los pericitos están contenidos dentro de la misma membrana basal como las células endoteliales y ocasionalmente hacen contacto entre ellas.

2.- Ciertos factores angiogénicos se unen a los receptores de las células endoteliales e inician la secuencia de la angiogénesis. Cuando las células endoteliales son estimuladas a crecer, secretan proteasas las cuales digieren la membrana basal alrededor del vaso. La unión entre células endoteliales se altera. Las células pasan a través de los espacios creados en la membrana, se dividen y las células recientemente formadas crecen hacia la fuente del estímulo ^[51].

Esto se muestra a continuación:

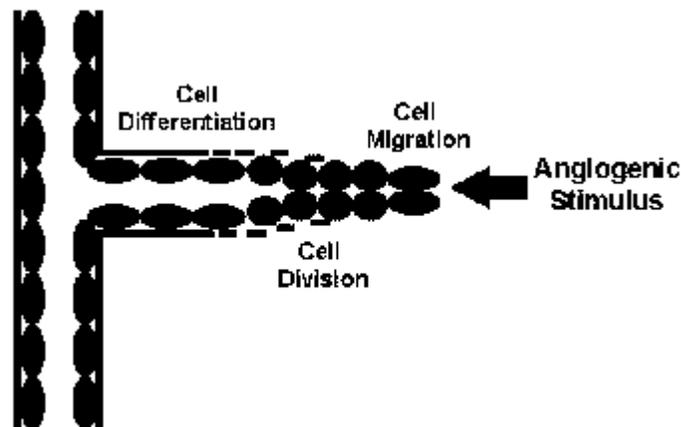


Figura 3. Mecanismo de la angiogénesis.

Existen diferentes mecanismos por los cuales se inhibe el proceso de la angiogénesis y que por lo tanto pueden ser empleados como anticancerígenos:

A.- Drogas que inhiben directamente las células endoteliales:

El primer fármaco antiangiogénico fue el TNP-470 (un análogo de fumagilina) el cual inhibe selectivamente la proliferación y la migración de células endoteliales.

Entre estas drogas encontramos la Combretastatina A-4 cuyo mecanismo es la inducción o iniciación de apoptosis de las células endoteliales.

La angiostatina descubierta en 1994, es un fragmento del plasminógeno generado por la acción de la metaloproteasa de matriz y por metaloelastasas; es uno de los inhibidores más potentes de la angiogénesis conocidos. Posee una alta especificidad e interrumpe la multiplicación de las células endoteliales inducida por el VEGF o el bFGF (factor de crecimiento fibroblástico básico).^[52]

La endostatina fue descubierta en 1996 y caracterizada como un fragmento del colágeno XVII generado por la elastasa. Se observó que in vitro inhibe la migración y proliferación de células endoteliales, pero no la de tumorales. La administración repetida y subcutánea de endostatina recombinante a ratones hace que tumores ya establecidos regresen para permanecer en un estado microscópico de “tumor dormido”. Sin embargo, ese efecto no ha podido ser confirmado. Por lo tanto se requiere de mayor información así como de experimentos que ratifiquen tal observación^[53].

El 2-metoxiestradiol (2-Me) es un metabolito fisiológico del estradiol que se excreta por la orina. Estos metabolitos inhiben el crecimiento tumoral mediante distintos mecanismos, como la inhibición de la proliferación de las células endoteliales, la inducción de la apoptosis mediante acciones dependientes e independientes de p53 y la detención del ciclo celular en la fase G2/M. Recientemente se ha demostrado que el 2-Me bloquea eficientemente la angiogénesis de los tumores malignos^[54].

B- Fármacos que bloquean la integrina: La integrina es una molécula que abunda en la superficie de las células endoteliales en crecimiento.

La cilengitida es un péptido cíclico constituido por arginina, glicina, ácido aspártico con potencial actividad antineoplásica. Este se enlaza e inhibe las actividades de las alfa

(v), beta(3) y alfa(v)beta(5) integrinas, inhibiendo las interacciones de las células endoteliales con la matriz celular, y la angiogénesis ^[55].

Otros compuestos utilizados para tal fin son el vitaxin y el LM-609.

Las desintegrinas se están utilizando como antagonista de las integrinas en el estudio de la biología y angiogénesis del tumor maligno. Cuatro desintegrinas: eristostatina, albolabrina, barbourina y echistatina del veneno de serpiente inhibieron la formación de metástasis experimentales del pulmón en ratones C57BL/6 y en células murinas del melanoma B16F10 ^[56].

C.- Inhibidores de las metaloproteinasas de la matriz: La degradación de la matriz extracelular que rodea las células es un proceso importante en la formación de nuevos vasos sanguíneos. Las células de los vasos sanguíneos en crecimiento secretan enzimas llamadas metaloproteinasas de la matriz (MPM) que son capaces de digerir la matriz extracelular y permitir que vasos sanguíneos invadan el área para proveerle nutrientes al tumor. La inhibición de este proceso es el objetivo de varios fármacos. Ejemplo el marimastato y el neovastato.

D.- Inhibidores de la activación angiogénica: Los fármacos en esta clase de los inhibidores de la angiogénesis funcionan al bloquear la cascada de eventos que hacen que los vasos sanguíneos sean formados ^[57].

Entre ellos se encuentra el interferón alfa, el cual inhibe la producción de bFGF y VEGF, y el Anti VEGF.

E.- Inhibidores de la angiogénesis por mecanismos inespecíficos: En este grupo se incluye el fármaco carboxiamidotriazol (CAI), el cual inhibe la entrada de calcio dentro de la célula suprimiendo la proliferación de células endoteliales.

La interleucina-12 (IL-12) fue inicialmente descubierta en 1989 por su capacidad de estimular la actividad de las células naturales asesinas (NK), pero después se han ido conociendo sus múltiples efectos sobre las diferentes poblaciones de linfocitos responsables de la inmunidad celular de nuestro organismo.

La interleucina-12 que se produce en el laboratorio se usa en el tratamiento del cáncer como modificador de la respuesta biológica para estimular el sistema inmunitario ^{[58], [59], [60]}.

Problemas para la quimioterapia de tumores sólidos.

Son bien conocidos los problemas que se presentan en la administración de fármacos o drogas en la quimioterapia del cáncer: su falta de selectividad y su toxicidad. Con respecto a la primera, la acción de los fármacos no está limitada únicamente a células cancerosas sino también a células sanas, con la aparición de indeseables efectos secundarios. Y la toxicidad plantea el problema de cuál es la dosis que debe ser administrada al paciente.

Tras la administración de los fármacos, ya sea por vía oral o intravenosa, estos viajan por la sangre hasta la célula tumoral. Para erradicar los tumores, los agentes deben dispersarse por las células malignas en concentraciones lo suficientemente elevadas para eliminarlas por completo, ya que su eficacia dependerá de la acumulación óptima de los medicamentos. Los tumores sólidos presentan a menudo barreras que se

oponen a esa dispersión y que son difíciles de atravesar, como por ejemplo el conjunto de vasos sanguíneos que se abren paso en la masa tumoral. El sistema vascular de los tumores puede estar muy desorganizado, tanto en su estructura como en funcionamiento. Esta desorganización, a su vez, puede constituir una barrera importante para la penetración del fármaco.

Aunque los tumores se abastecen esencialmente con la sangre de los vasos ya existentes en la región, acaban produciendo nuevos vasos pequeños, que se ramifican excesivamente, adquieren formas retorcidas y crecen en direcciones difíciles de predecir, cambiantes de un día a otro.

Ahora bien, el riego sanguíneo no es el único obstáculo para que el fármaco penetre un tumor. Un segundo impedimento se debe a la presión anormalmente elevada que reina en la matriz intersticial (medida como la fuerza que la matriz ejerce sobre una sonda insertada en ella). Esta presión retarda el paso de las moléculas grandes a través de la pared de los vasos sanguíneos hacia la matriz intersticial.

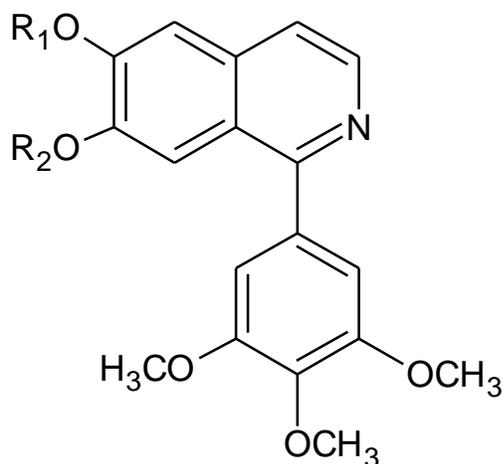
Una forma de tratamiento ideado para evitar el problema de la presión en tumores confinados en una región es la introducción directa del fármaco al tumor. Para ello se mezcla un fármaco con una gran cantidad de líquido y se inyecta directamente en el centro del tumor, aumentando así la presión en relación con el tejido circundante, por lo cual el fármaco se distribuirá por convección según el gradiente de la presión inducida, desde el centro hacia la periferia del tumor ^[32].

Antecedentes Sintéticos.

En el 2005, Hevia E. y colaboradores sintetizaron un grupo de 1-fenilisoquinolinas, las cuales presentaron en su estructura un anillo trimetóxicibenceno y dos sustituyentes oxigenados adyacentes en un anillo aromático.

La ruta sintética consistió primeramente en la obtención de las fenetilaminas a partir de la reducción de los nitroestirenos obtenidos por condensación de nitrometano y los benzaldehídos correspondientes; seguidamente se hizo reaccionar las fenetilaminas con el cloruro de trimetoxibenzoilo para obtener las amidas. Posteriormente se realizó una ciclación basada en la reacción de Bischler- Napieralski para obtener las dihidroisoquinolinas, las cuales se llevaron a las 1-fenilisoquinolinas mediante una deshidrogenación ^[34].

Los compuestos obtenidos fueron:



* R1= -CH₃; R2= - CH₃.

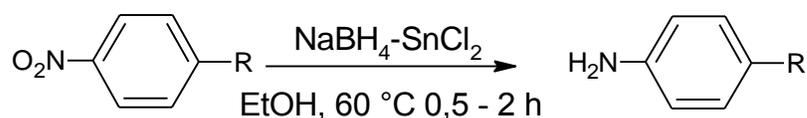
* R1, R2 = -CH₂-.

En el 2003, Sajay B. y colaboradores sintetizaron un grupo de dihidroisoquinolinas e isoquinolinas trisustituidas en las posiciones 1,6,7; utilizando como ruta sintética la formación de los nitroalquenos a partir de los benzaldehídos correspondientes mediante la “reacción de Henry”. Seguidamente los nitroalquenos fueron reducidos a fenetilaminas utilizando Hidruro de Aluminio-Litio. Posteriormente se hicieron reaccionar con cloruros de arilos trisustituídos para luego ciclar mediante la reacción de Bischler-Napieralski y formar la dihidroisoquinolina correspondiente. Se realizó una deshidrogenación en presencia de Pd-C para aromatizar el anillo y obtener la isoquinolina ^[61].

En el 2001, Capilla A. S. y colaboradores sintetizaron isoquinolinas y tetrahidroisoquinolinas a partir de la 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, mediante la reacción de Bischler-Napieralski ^[62].

En 1980, Satoh. y colaboradores, realizaron un estudio sobre la reducción selectiva de nitro compuestos aromáticos con Borohidruro de Sodio-Cloruro Estañoso en etanol en presencia de otros grupos funcionales reducibles tales como ceto, ésteres, ciano, oximas y enlaces olefínicos, obteniéndose buenos rendimientos.

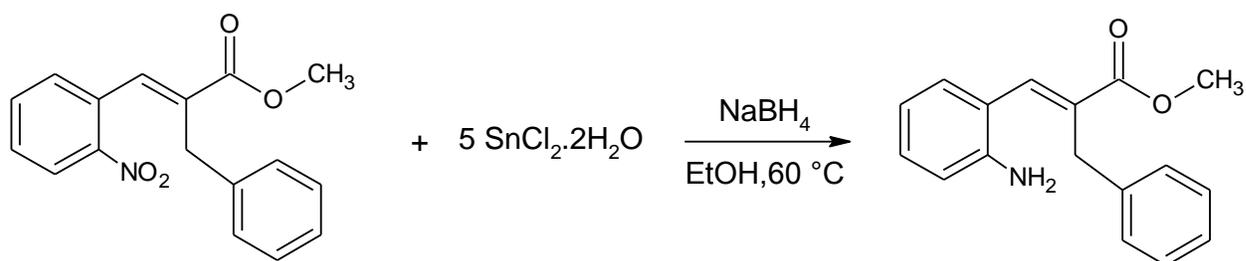
A continuación se muestran cada uno de los sustratos sustituidos utilizados, así como la reacción general ^[63].



R = -COOC₂H₅, -Cl, -H, -CH₃, -OC₂H₅, -CN, -COCH₃, -HC=CHCOOC₂H₅, -OCOCH₃.

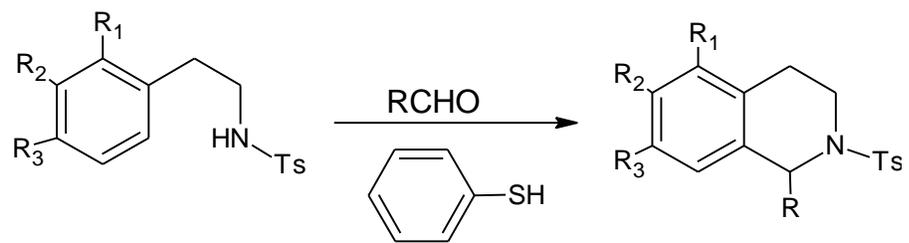
Rendimientos: (65-98) %

En 1992, Díaz B. y colaboradores realizaron la síntesis de la 3-carbometoxi-2-fenilquinolina, cuya síntesis involucró una reducción del grupo nitro a la correspondiente amina, utilizando para tal fin cloruro estañoso dihidratado y Borohidruro de sodio en etanol a una temperatura de 60 °C, obteniéndose una conversión del 99 %. A continuación se muestra la reacción correspondiente, observándose que el sustrato a reducir presenta un doble enlace y un éster conjugados con el grupo nitro y que luego de ocurrida la reacción éstos permanecen inalterados ^[64].



En 1969, Satoh. y colaboradores, realizaron un estudio sobre la reducción de compuestos aromáticos especialmente con sustituyentes nitrilo, nitro y amidas en aminas primarias, utilizando Borohidruro de Sodio-Sistema de sales de metales de transición como el Cloruro de Cobalto; además de observar los rendimientos obtenidos en la reducción del benzonitrilo con otra sales como: cloruro de níquel, cloruro de platino, entre otros ^[65].

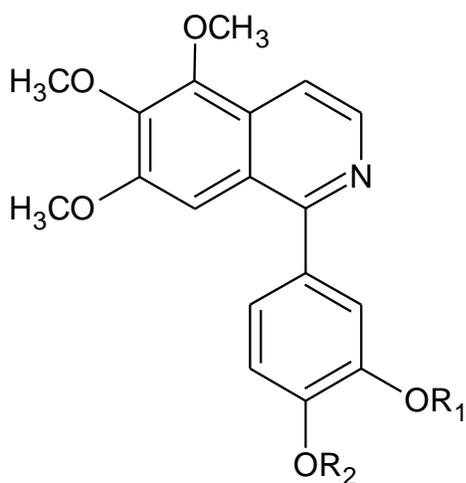
En el 2006, Silveira, C. y colaboradores sintetizaron una serie de N-tosil-1, 2, 3, 4-tetrahidroisoquinolinas a partir de N-tosil-β-fenetilaminas sustituidas, haciéndolas reaccionar con diferentes sustratos del tipo R-CHO, adicionando a las condiciones de reacción tiofenol. Se encontró que la adición del tiofenol al medio mejoró la formación de la tetrahidroisoquinolina aumentando sus porcentajes de rendimiento ^[66].



OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Sintetizar un grupo de compuestos cuyas características estructurales, de acuerdo con lo citado anteriormente, podrían conferirles actividad antimetabólica y antiangiogénica. Dichos compuestos son isoquinolinas sustituidas con las siguientes estructuras:



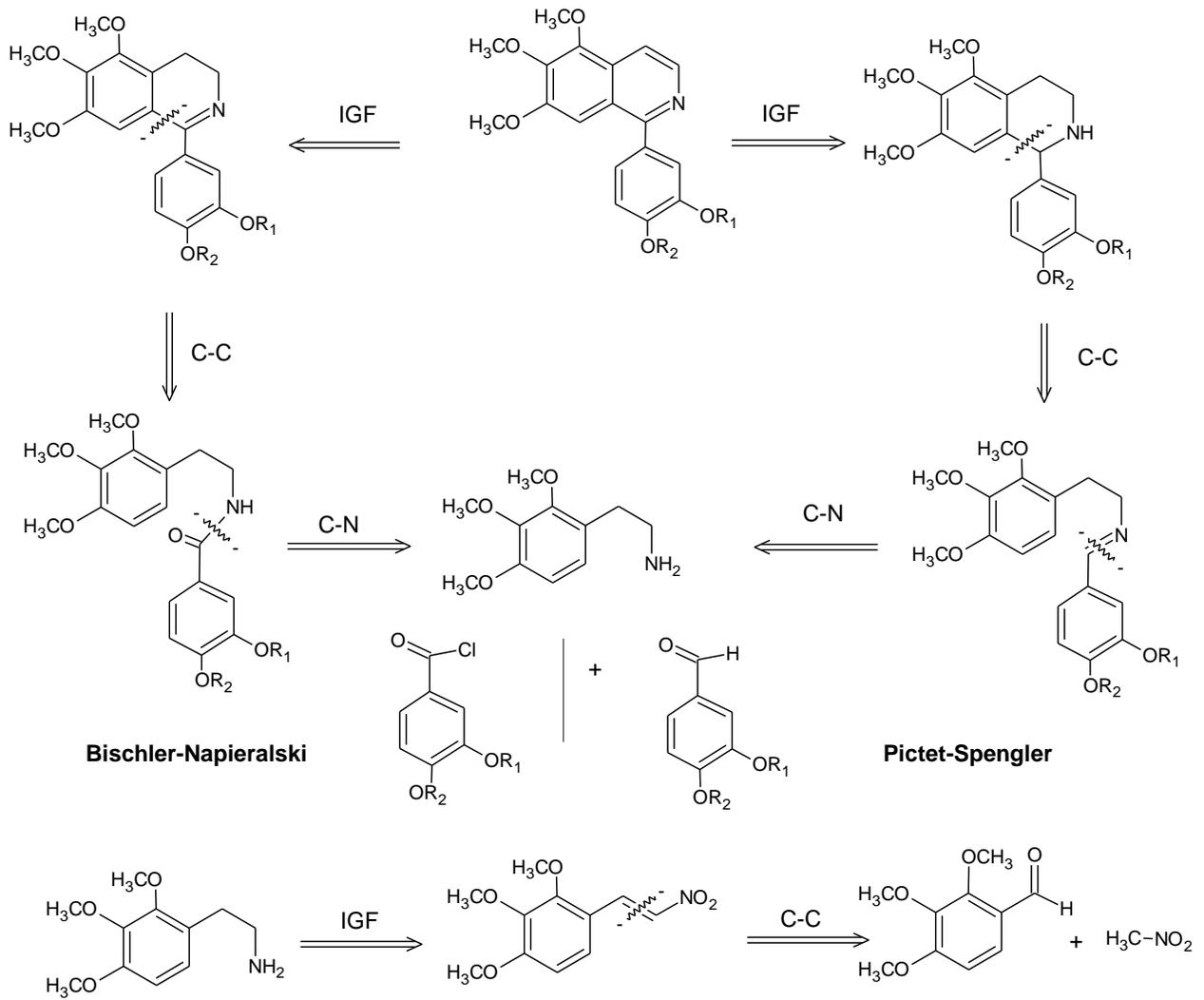
1. R1= -H; R2= -CH₃.
2. R1= -CH₃; R2= - CH₃.
3. R1, R2 = -CH₂-.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar la 2,3,4-trimetóxfenetilamina a partir del 2,3,4-trimetóxi-benzaldehído y nitrometano.
- La 2,3,4-trimetóxfenetilamina se hará reaccionar con tres benzaldehídos disustituidos mediante tratamiento con ácido, para obtener las tetrahidroisoquinolinas correspondientes.
- Aromatizar las tetrahidroisoquinolinas para obtener las isoquinolinas deseadas.
- Analizar mediante las técnicas de Infrarrojo, Resonancia Magnética Nuclear y Espectrometría de Masas, los intermediarios de la síntesis y los productos finales.

La actividad biológica de los productos obtenidos será estudiada por el grupo del Dr. Peter Taylor, del Laboratorio de Patología Celular y Molecular del Centro de Medicina Experimental del IVIC.

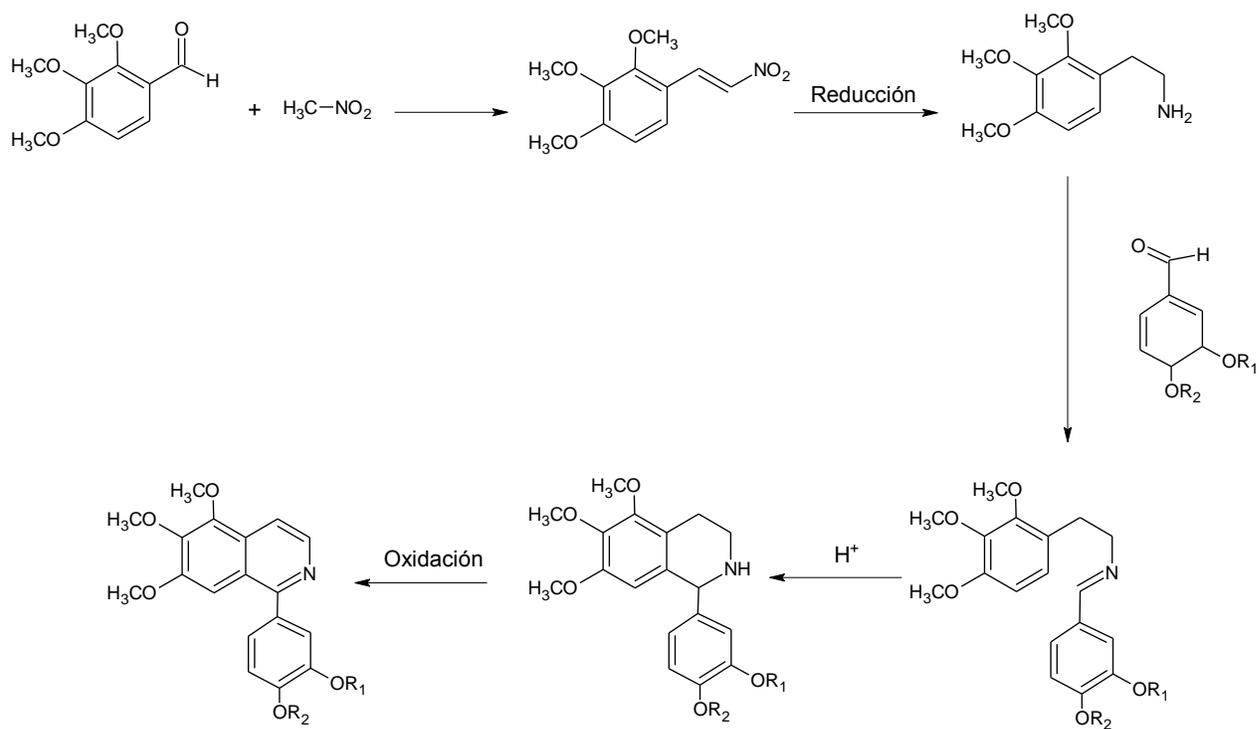
RETROSÍNTES



SÍNTESIS PREVIAS

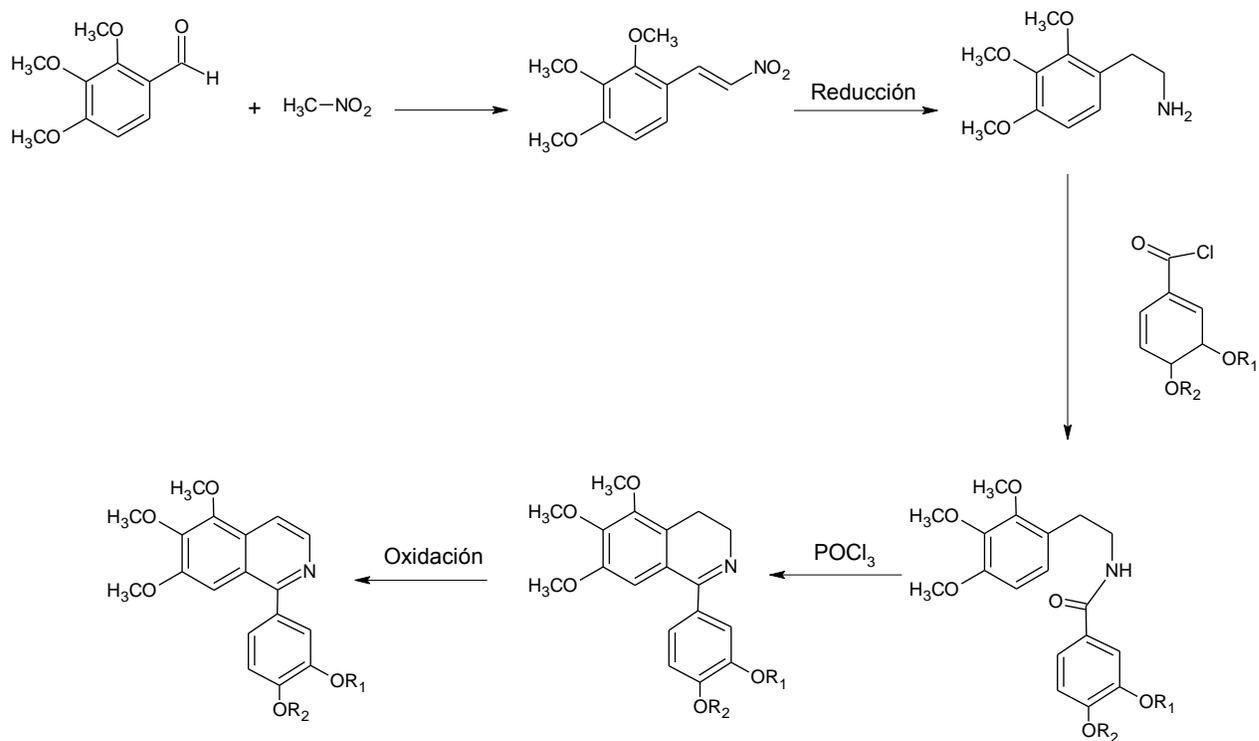
SÍNTESIS # 1

Síntesis de Pictet-Spengler



SÍNTESIS # 2

Síntesis de Bischler-Napieralski

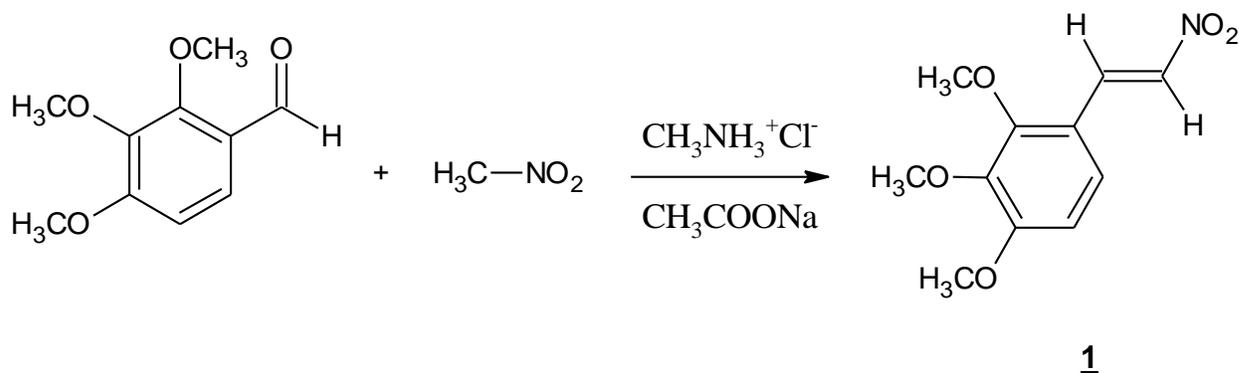


Se escogió la Síntesis de Pictet-Spengler como la vía a seguir en este trabajo.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Para la obtención de la 2,3,4-trimetóxfenetilamina se realizó la secuencia de reacciones utilizada por Hevia, E. ^[34] ya que la misma proporcionó buenos rendimientos en los dos pasos que involucra la obtención del compuesto anteriormente mencionado.

El primer paso de la síntesis consistió en la reacción entre el 2,3,4-trimetóxbenzaldehído y el nitrometano en presencia de clorhidrato de metilamina y acetato de sodio como catalizadores, pues estas reacciones son favorecidas tanto por catálisis ácida como básica. Tales reacciones son denominadas “condensaciones nitroaldólicas” o reacción de Henry.



Las condiciones bajo las cuales se llevó a cabo ésta reacción fueron las siguientes:

Tabla N° 1

# Reacción	Relación molar aldehído/nitrometano/ CMA/AcONa	Solvente	Tiempo (horas/min)	% Rendimiento
1	1:1:1:1	-----	16	38,41
4	1:1:1:1	2-propanol	18:19'	46,92 ^(*)
16	1:1:1:1	2-propanol	8	47,75 ^(*)
43	1:20:1:1	-----	5:15'	83

CMA: Clorhidrato de metilamina.

AcONa: Acetato de sodio.

(*) Los productos obtenidos presentaron impurezas por lo que el rendimiento es menor al mostrado.

En un primer intento se realizó la reacción a temperatura ambiente y en ausencia de solvente (Reacción 1) obteniéndose un rendimiento de 38,41%.

Posteriormente se realizó a una temperatura de (60-70) °C para mejorar el rendimiento, obteniéndose un aumento considerable en el mismo (85,38%), pero que luego de analizar el producto por diferentes técnicas espectroscópicas corresponde totalmente a otro compuesto, el cual se discutirá más adelante.

Debido a lo observado se decidió cambiar otro parámetro, el solvente, utilizando 2-propanol, pensando en que la dilución con un solvente podría evitar la formación del producto colateral. Sin embargo, esto no se observó.

Finalmente, se cambió la relación molar del nitrometano agregándolo en exceso, observando un aumento en el rendimiento, obteniéndose de esta manera productos más puros y disminuyendo los productos colaterales. Es importante recalcar que si se utiliza exceso de nitrometano y se le añade al medio 2-propanol como solvente no se obtiene el nitroestireno sino el compuesto colateral.

La reacción 43 fue monitoreada por CCF, observándose la disminución de la mancha correspondiente al benzaldehído y la formación de una mancha amarilla, acompañada de la formación de un sólido del mismo color. La mezcla de reacción fue disuelta en cierta cantidad de agua y el producto extraído con CH_2Cl_2 . El nitrometano fue evaporado a presión reducida. Luego se purificó el producto por Cromatografía en Columna. El producto obtenido fue un aceite amarillo que dependiendo de su grado de pureza tiende a solidificar. El mismo fue recristalizado en una mezcla etanol-agua.

El espectro de IR (Espectro N° 1) mostró una banda en 1510 cm^{-1} correspondiente a la vibración de estiramiento asimétrico de los enlaces N-O del grupo NO_2 . También se observa una banda en 1340 cm^{-1} para el estiramiento simétrico del grupo nitro conjugado.

Se evidencia que la reacción ocurrió en su totalidad debido a que no se observan las bandas correspondientes al grupo carbonilo del benzaldehído, situadas en 1679 y 1590 cm^{-1} , lo cual quiere decir que este grupo ha sido transformado completamente.

El espectro de RMN-¹H evidenció la obtención del nitroestireno (Espectro N° 2). Se observan dos dobletes en 8,06 ppm (H-α) y 7,71 ppm (H-β), correspondientes a los protones olefínicos, con una constante de acoplamiento de 13,60 Hz, la cual indica una isomería trans del doble enlace. Los protones aromáticos están representados por dos dobletes en 6,70 ppm y 7,18 ppm con una J= 8,67 Hz y 8,64 Hz, respectivamente.

En el espectro de RMN-¹³C (Espectro N° 3) se observan dos señales en 135,37 y 136,61 ppm, correspondientes a los carbonos α y β al grupo -NO₂, respectivamente.

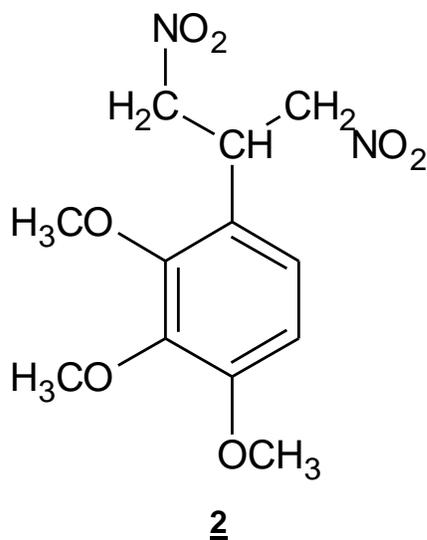
El producto colateral obtenido fue analizado mediante las mismas técnicas espectroscópicas. En el espectro de IR (Espectro N° 4) se observó una banda correspondiente al grupo nitro en 1558 cm⁻¹, además de la banda correspondiente a los grupos metóxi en 1284 cm⁻¹.

En el espectro de RMN-¹H (Espectro N° 5) se observan los protones aromáticos representados por dos dobletes en 6,78 ppm y 6,57 ppm los cuales poseen una J= 8,64 Hz. Se observa un doblete que integra para cuatro protones en 4,77 ppm y un quintuplete en δ= 4,40 ppm que integra para un solo protón.

En el espectro de RMN-¹³C (Espectro N° 6) se observa que los carbonos del sistema aromático no sufrieron algún cambio apreciable. Si se compara con el espectro del nitroestireno (Espectro N° 3) los carbonos olefínicos que se encuentran a 136,61 ppm y 135,37 ppm en aquel, no se observan en éste. En su lugar se observa una señal en 76,18 ppm, de mayor intensidad que las otras señales alquílicas, lo que parece indicar que corresponde a dos carbonos equivalentes. Además se observa otra señal adicional en 38,55 ppm.

En un espectro de correlación carbono-protón (HETCOR) (Espectro N° 7) se observan las siguientes correlaciones: señal de carbono en 38,55 ppm con el quintuplete en 4,39 ppm en el espectro de protones. El doblete en 4,77 ppm en el espectro de protones con la señal en 76,18 ppm en el de carbono. Finalmente los protones en 6,18 ppm y 6,57 ppm corresponden a los carbonos ubicados en 107,30 ppm y 123,59 ppm.

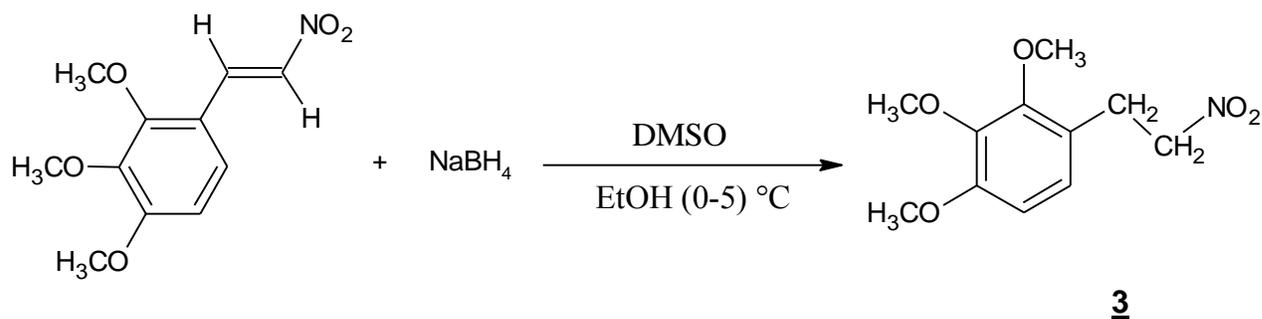
Toda esta evidencia espectroscópica indica que el compuesto obtenido es el 2-(2,3,4-trimetóxifenil)-1,3-dinitropropano, originado por una adición de Michael del anión del nitrometano al doble enlace del nitroestireno ^[67,68,69].



Con el propósito de confirmar dicha estructura se le realizó un Espectro de Masas (Espectro N° 8). Se observa un pico a 300 m/z correspondiente al ión molecular del compuesto citado. El pico Base (192 m/z) es obtenido por pérdida sucesiva de HONO y CH₂NO₂.

Para el segundo paso, o sea la reducción del doble enlace del nitroestireno se utilizó Borohidruro de sodio en etanol, en presencia de DMSO.

La reacción es la siguiente:



Las proporciones se muestran en la siguiente tabla:

Tabla N° 2

# Reacción	Relación molar Nitroestireno/ NaBH_4 /DMSO	Solvente	Tiempo (horas/min)	% Rendimiento
8	1:2:3	Etanol	1:10´	35,50
9	1:3:3	Etanol	1:20´	38,08
15	1:2:6	Etanol	1:30´	21,26
27	1:2:3	Etanol	1:35´	45,00

En la Tabla 2 se observa que se variaron las proporciones del NaBH_4 y DMSO. Al aumentar la proporción del borohidruro de sodio se observa un ligero aumento en el porcentaje de rendimiento, pero al duplicar la cantidad de DMSO, el rendimiento disminuye.

En vista de estos bajos rendimientos se decidió ensayar un método reportado por Satoh^[63,65] para reducir grupos nitro sin afectar otros grupos funcionales, en este caso, el doble enlace. Tal método consiste en hacer reaccionar el sustrato con NaBH_4 y $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en etanol.

Las condiciones empleadas en esta reacción fueron las siguientes:

Tabla N° 3

# Reacción	Relación molar nitroestireno/ $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ / NaBH_4	% Rendimiento
12	1:5:0,5	39,57

Se observó en la CCF una mancha que revela con yodo de un color marrón oscuro, característico de grupos $-\text{NH}_2$.

Se realizó un espectro de IR observándose una banda en 3500 cm^{-1} correspondiente al estiramiento de enlaces N-H. En los espectros de RMN- ^1H y ^{13}C se observan señales correspondientes al fenetilnitro, fenetilamina y nitroestireno, lo que permite concluir que

la reacción no fue completa, además de afectar el doble enlace. Se procedió a purificar el producto mediante CCP, obteniéndose una cantidad muy pequeña y aún impura.

Debido a los resultados anteriores se decidió usar nuevamente las condiciones anteriores, con una relación molar 1:2:3 Nitroestireno, NaBH₄, DMSO.

Al producto obtenido se le realizó un espectro de RMN-¹H (Espectro N° 10), evidenciando la obtención del fenetilnitro por la presencia de dos tripletes correspondientes a los protones de los grupos -CH₂, resultado de la reducción selectiva del doble enlace. Sus desplazamientos químicos son los siguientes: 3,21 ppm y 4,55 ppm, correspondiendo éste último desplazamiento a campo bajo a los protones unidos al carbono vecino (α) al grupo nitro, fuertemente atractor de electrones. El otro triplete corresponde a los protones β al grupo nitro.

Al realizar una comparación con el espectro RMN-¹H (Espectro N° 1) correspondiente al nitroestireno, se observa que las señales de los protones olefínicos no están presentes, confirmando la reducción del doble enlace.

Los protones aromáticos se desplazaron ligeramente a campo alto debido a que el sistema perdió conjugación, disminuyendo así el efecto del grupo nitro. Se observa además que los desplazamientos correspondientes a los grupos -OCH₃ sufrieron un ligero corrimiento a campo alto, producto de dicho cambio en el sistema.

Si se compara el espectro de RMN-¹³C (Espectro N° 11) con el compuesto anterior, se notará la ausencia de las señales de los carbonos olefínicos y la presencia de dos nuevas señales a 75,56 ppm y 28,72 ppm, que corresponden a los carbonos α y β al grupo nitro respectivamente. Nuevamente la diferencia entre desplazamientos es tan marcada debido al grupo nitro.

Luego de la obtención del fenetilnitro se procedió a la reducción del grupo -NO₂, aplicando un método ensayado en el laboratorio que arroja buenos rendimientos. El fenetilnitro es disuelto en etanol y se añade 10 % p/p de PtO₂, como catalizador y luego se introduce en el Hidrogenador Parr. La reacción general se muestra a continuación así como las condiciones utilizadas:

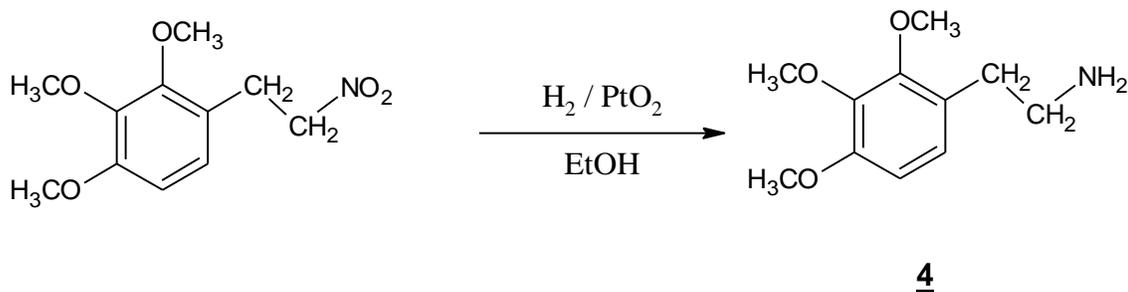


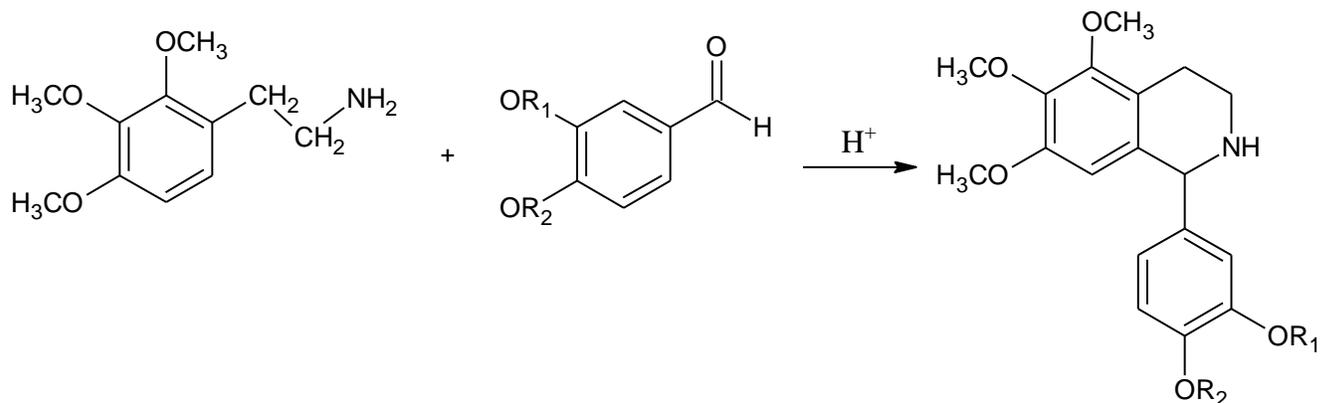
Tabla N° 4

# Reacción	% Catalizador	Presión (lb/pulg ²)	Tiempo (horas)	% Rendimiento
17	10	47	1	37
38	10	49	4	87

Al producto se le realizó un espectro de IR (Espectro N° 12) mostrando la ausencia de las bandas en 1553 y 1344 cm^{-1} correspondientes al grupo $-\text{NO}_2$ indicando que dicho grupo fue transformado; además de la presencia de dos bandas en y 3378 cm^{-1} característica de aminas.

El espectro de RMN-¹H (Espectro N° 13), evidenció la obtención de la fenetilamina por la presencia de un singlete en 1,84 ppm, correspondiente a los protones del grupo $-\text{NH}_2$, producto de la reducción del grupo $-\text{NO}_2$. Los protones metilénicos se desplazaron a campo más alto debido a que el grupo $-\text{NH}_2$ no ejerce el mismo efecto atractor de electrones del grupo $-\text{NO}_2$; siendo los desplazamientos: 2,66 ppm para los protones bencílicos y 2,86 ppm para los protones vecinos al grupo amino. Los protones aromáticos y los de los grupos metóxi permanecieron sin alteración apreciable.

El siguiente paso involucró la reacción de Pictet-Spengler entre la fenetilamina y los benzaldehídos correspondientes la cual se llevó a cabo en condiciones ácidas (AcOH/TFA) ^[70]. A continuación se muestra la reacción general. Se uso un exceso del benzaldehído y una temperatura de 65°C por 17 horas.



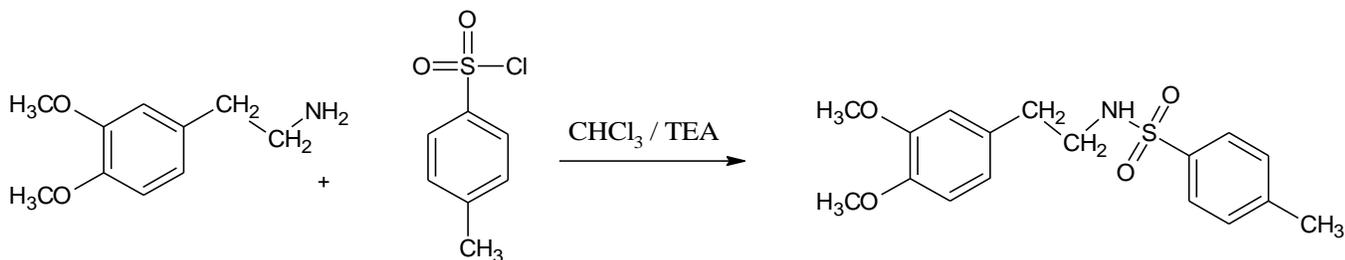
5

5a. $\text{R}_1 = -\text{CH}_3$; $\text{R}_2 = -\text{CH}_3$.

5b. $\text{R}_1 = -\text{H}$; $\text{R}_2 = -\text{CH}_3$.

5c. $\text{R}_1, \text{R}_2 = -\text{CH}_2-$.

Debido a que no se obtuvo producto se decidió activar la fenetilamina mediante la formación de la sulfonamida, que según lo reportado en diferentes trabajos favorece las reacciones tipo Pictet-Spengler al incrementar el carácter electrofílico del ión iminio ^[71]. Los grupos activantes utilizados fueron: Cloruro de metanosulfonilo y Cloruro de p-toluenosulfonilo. Para tal fin se utilizó como compuesto modelo la 3,4-dimetóxfenetilamina, aplicando las siguientes condiciones:



6

7

Tabla N° 5

# Reacción	Relación molar fenetilamina/TEA/TosCl	Tiempo (h)	% Rendimiento
69	1:1,2:1,2	16	83

TosCl: Cloruro de p-toluenosulfonilo.

Solvente: CHCl₃ (seco).

El producto fue caracterizado por las siguientes técnicas:

En el espectro de IR (Espectro N° 15) se observan unas bandas en 1517, 1331 y 1159 cm⁻¹, las cuales corresponden al estiramiento de los dobles enlaces aromáticos conjugados con los pares de electrones de los grupos metóxi y al estiramiento asimétrico y simétrico del grupo –SO₂, respectivamente. Se observa en 3397 cm⁻¹ una banda ancha el cual corresponde al estiramiento –NH.

En el espectro de RMN-¹H (Espectro N° 16) se observan: dos dobletes ubicados en 7,65 y 7,25 ppm, cuyas constantes de acoplamiento son 8,66 y 7,83 Hz, respectivamente, correspondientes a los protones aromáticos del grupo activante, los cuales se encuentran a campo más bajo que los protones correspondientes a la fenetilamina debido al efecto atractor que ejerce el grupo –SO₂; una señal en 2,40 ppm la cual corresponde al grupo -CH₃; un cuarteto en 3,16 ppm con una J= 6,61 Hz., correspondiente a los protones metilénicos que se encuentran enlazados al nitrógeno de la amina, los cuales presentan tal desdoblamiento debido a que se acoplan con los protones metilénicos vecinos y con el protón del grupo –NH. Por su parte se observa un triplete en 4,44 ppm que corresponde al protón del grupo amino.

En el espectro de RMN-¹³C (Espectro N° 17) se observan un conjunto de señales en 21,52; 127,13; 129,69 y 143,42 ppm los cuales corresponden a los desplazamientos químicos de los carbonos del grupo tosilo.

La N-metil-β-(3,4-dimetóxi)fenetil) amina se obtuvo de trabajos anteriores realizados en el laboratorio.

Se ha reportado otro método de activación de fenetilaminas con el cloruro de p-toluenosulfonilo en donde el medio de reacción es agua ^[72]. Para ello se disolvió la fenetilamina en cierta cantidad de agua destilada y se dejó en agitación por 5 minutos, luego se añadió el cloruro de p-toluenosulfonilo y se dejó reaccionar a temperatura ambiente. La reacción fue monitoreada por CCF. Al finalizar la misma fue extraída con CH₂Cl₂.

Debido al bajo rendimiento obtenido se decidió añadir TEA. La mezcla de reacción fue tratada de igual manera. A continuación se muestran las condiciones utilizadas en ambas reacciones:

Tabla N° 6

# Reacción	Relación molar fenetilamina/TosCl	Tiempo (h)	% Rendimiento
55	1:1,2	4	43,90

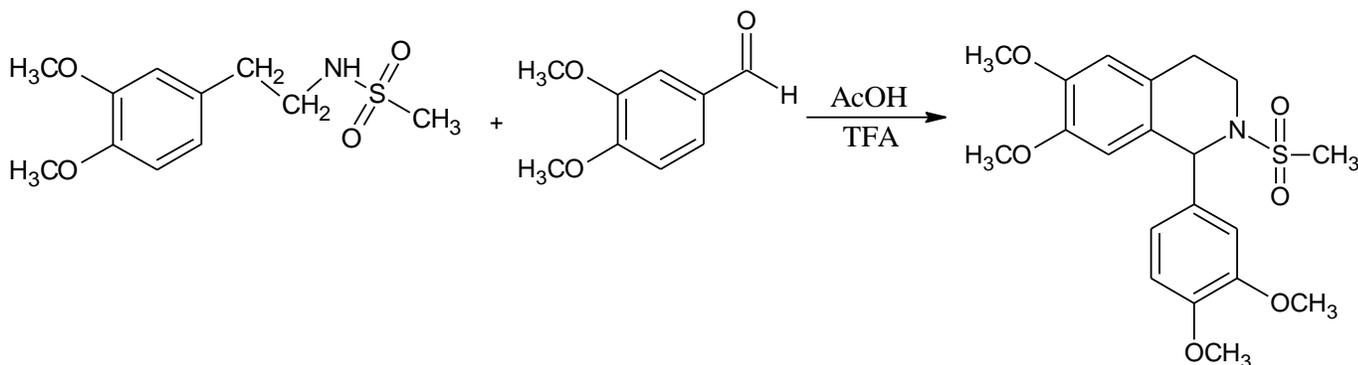
Tabla N° 7

# Reacción	Relación molar fenetilamina/TEA/TosCl	Tiempo (h)	% Rendimiento
57	1:1,2:1,2	4	83,29(*)

(*) Sin purificar.

El producto obtenido fue un sólido de color blanco. La estructura fue verificada por comparación de su espectro infrarrojo con los obtenidos previamente.

Seguidamente se procedió a hacer reaccionar la N-metil-β-(3,4-dimetóxfenetil) amina con el 3,4-dimetóxi-benzaldehído mediante un tratamiento ácido cuyas condiciones se muestran a continuación ^[70]:



8

9

Tabla N° 8

# Reacción	Relación molar N-Mesil-β-(3,4-dimetóxiifenetil) amina/ 3,4-dimetóxi benzaldehído	Tiempo (h)	Temperatura (°C)	% Rendimiento
48	1:2	17	70	100

Se le realizó un espectro de IR (Espectro N°18) el cual muestra unas bandas en 1515, 1335, 1151 cm^{-1} , correspondientes a los estiramientos de los enlaces C=C del anillo y S-O; se observa además que la banda en 1264 cm^{-1} correspondiente a los enlaces C-O simples de los grupos metóxi se acentuó.

En el espectro de RMN- ^1H (Espectro N° 19) se evidenció la obtención de la N-mesil-tetrahidroisoquinolina **9** por la presencia de dos singletes en 6,65 ppm y 6,43 ppm correspondientes a los protones 8 y 5 de la tetrahidroisoquinolina, respectivamente. Se observan un conjunto de señales correspondientes a los protones aromáticos del anillo 3,4-dimetóxi benceno las cuales son: un doblete de dobletes a 6,58 ppm cuyas constantes de acoplamiento son: 8,64 y 1,97 ppm; un doblete a 6,72 ppm con una J = 8,39 Hz; un doblete en 6,92 ppm con una constante de acoplamiento de 1,97 Hz.

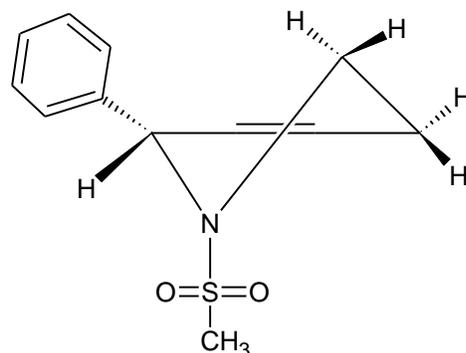
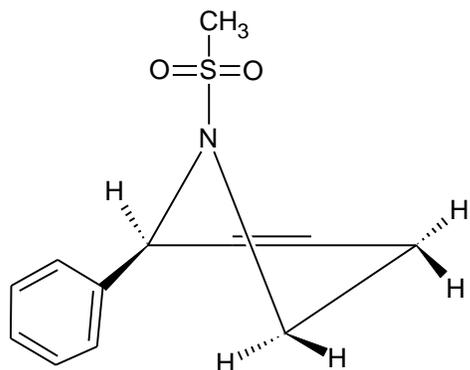
Se observa además cuatro señales que integran para 12 protones correspondientes a los grupos $-\text{OCH}_3$ a 3,73; 3,81; 3,82; 3,89 ppm.

Se observa un singlete en 5,90 ppm correspondiente al protón metínico y otro en 2,60 ppm para el grupo $-\text{CH}_3$.

Aunque se esperaba la formación de una mezcla enantiomérica y de las dos posibles formas de media silla del anillo nitrogenado, lo cual podría resultar en una señal compleja para el protón metínico, en ambas, el grupo mesilo y el anillo 3,4-dimetóxicbenzo deberían colocarse hacia lados opuestos, por razones estéricas. Si es así, dicho protón tendrá el mismo ambiente magnético en ambas formas del anillo. Esto explicaría por qué su señal es un singlete.

Finalmente entre 3,25 y 3,18 ppm se observan un conjunto de señales multipletes que corresponden a los protones metilénicos, los cuales presentan dicha multiplicidad debido a que en las dos formas de media silla, estos sí tendrán diferentes ambientes magnéticos, resultando en dos desplazamientos químicos para cada protón y también ángulos diedros diferentes entre sus enlaces, lo cual significa al menos dos acoplamientos diferentes para cada protón.

A continuación se muestran las posibles configuraciones:



Para la formación de la tetrahidrosoquinolina mediante la reacción de Pictet-Spengler de la N-Tosil- β -(3,4-dimetóxifenetil) amina con el 3,4-dimetoxibenzaldehído se ensayaron varios métodos debido a que en las condiciones anteriormente expuestas se obtuvo muy bajo rendimiento. Según la literatura las reacciones tipo Pictet-Spengler pueden ser realizadas a un pH ~ 6 ^[73,74], por lo que se decidió ensayar tal metodología; para ello se preparó un Buffer de Ácido acético de pH 6. La N-Tosil- β -(3,4-dimetóxifenetil) amina fue colocada en agitación junto con cierta cantidad de buffer por 5 minutos, luego se procedió a añadir el 3,4-dimetóxibenzaldehído y se dejó reaccionar a temperatura ambiente. La reacción fue monitoreada por CCF en donde no se observó cambio, por lo que se decidió subir la temperatura y se agregó etanol para homogeneizar. El resumen de las condiciones se muestra en la siguiente tabla:

Tabla N° 9

# Reacción	Relación molar N-Tosil-β- (3,4-dimetóxifenetil) amina/ 3,4-dimetóxibenzaldehído	Tiempo (h/min)	Temperatura (°C)	% Rendimiento
60	1:2	5:38´	54	---

Cabe recalcar que la reacción se ensayó con la amina sin activar bajo las mismas condiciones y no se obtuvo producto.

Debido a los resultados obtenidos se ensayó un método propuesto por Cuny G. ^[75] en donde utiliza solamente TFA a 70 °C. La reacción fue monitoreada por CCF.

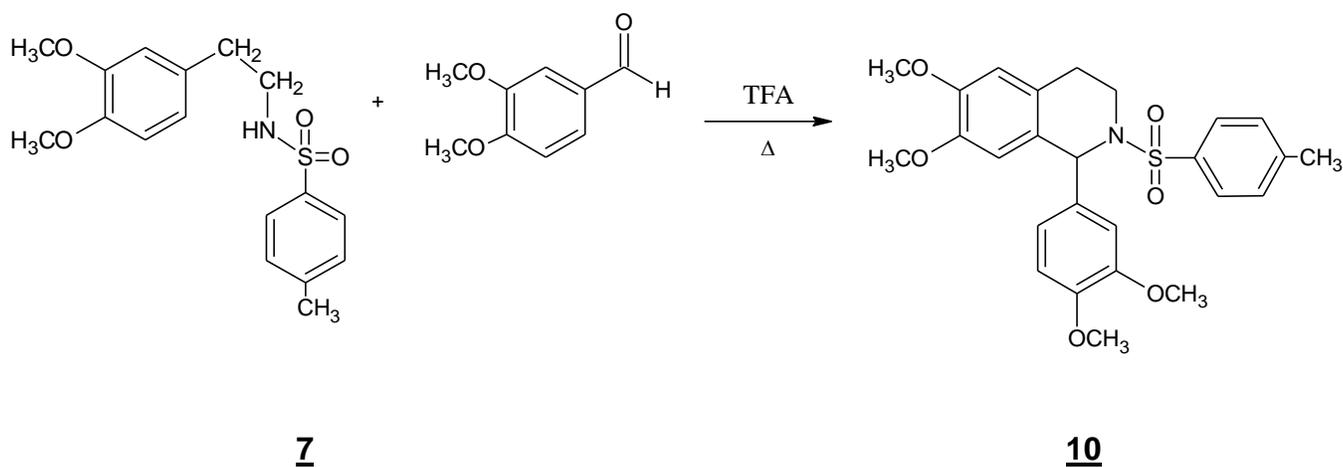
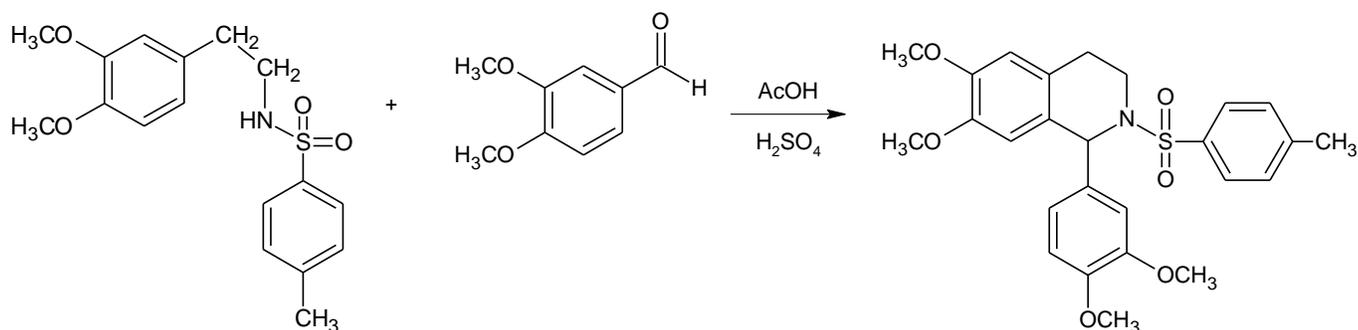


Tabla N° 10

# Reacción	Relación molar N-Tosil-β-(3,4-dimetóxfenetil) amina/ 3,4-dimetóxi-benzaldehído	Tiempo (h)	Temperatura (°C)	% Rendimiento
63	1:2	19	70	23,44

Al obtenerse tan bajo rendimiento se descartó dicho método.

Se procedió a ensayar un método propuesto por Liu J. col., en donde utilizan AcOH y H₂SO₄, en una relación de 4:1^[76]. Dicho método muestra buenos rendimientos para sustratos de este tipo. Las condiciones utilizadas fueron las siguientes:



7

10

Tabla N° 11

# Reacción	Relación molar N-Tosil-β-(3,4-dimetóxfenetil) amina/ 3,4-dimetóxi benzaldehído	Tiempo (h)	% Rendimiento
64	1:3	1	33,33
70	1:3	3	53

En el espectro de infrarrojo (Espectro N° 21) se observan las bandas en 1515, 1338 y 1157 cm^{-1} , observadas en las tetrahydroisoquinolinas anteriores.

En el espectro de RMN- ^1H (Espectro N° 22) se puede observar los dobletes correspondientes a los protones aromáticos del grupo tosilo los cuales se encuentran en 7,56 ppm y 7,09 ppm; además se observa un singlete a 2,31 ppm que integra para 3, el cual corresponde a los protones del grupo $-\text{CH}_3$.

Se observa un singlete a 6,07 ppm que integra para 1 el cual corresponde al protón metínico.

En vista de los resultados obtenidos se procedió a activar la 2,3,4-trimetóxfenetilamina con Cloruro de Mesilo ó Cloruro de Tosilo en TEA. La fenetilamina **4** fue disuelta en CHCl_3 (secado sobre Na_2SO_4) y se le añadió trietilamina, se colocó en un baño de hielo y se dejó en agitación por 10 minutos. Luego se añadió poco a poco el Cloruro de Mesilo o Tosilo disuelto en CHCl_3 seco. A continuación se muestra las condiciones y el rendimiento obtenido:

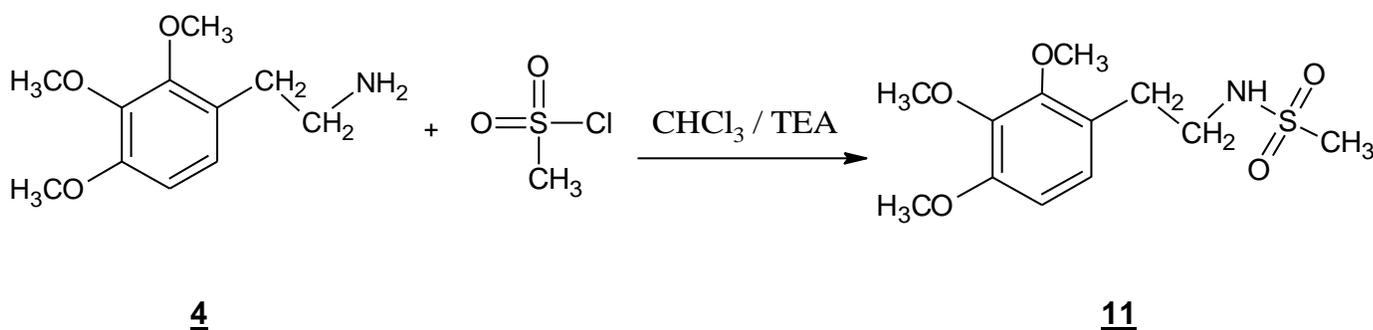


Tabla N° 12

# Reacción	Relación molar 2,3,4-trimetóxfenetilamina/ Cloruro de Mesilo/TEA	Tiempo (h)	% Rendimiento
46	1:1,2:1,2	18	64,29

En el espectro de IR (Espectro N° 24) se observan dos bandas en 1326 y 1149 cm^{-1} las cuales corresponden a los estiramientos del grupo $-\text{SO}_2$ asimétrico y simétrico, respectivamente.

En el espectro RMN- ^1H (Espectro N° 25) se observa un triplete en $4,60\text{ ppm}$ el cual corresponde al grupo $-\text{NH}$ siendo tal desdoblamiento debido a que se acopla con los

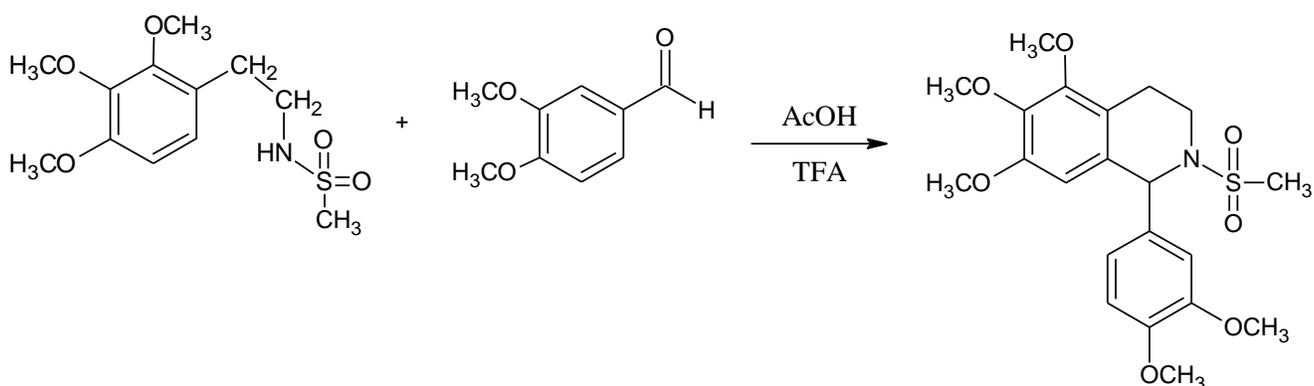
protones del grupo metilénico adyacente, además de encontrarse desplazado a campo bajo debido al efecto que ejerce el grupo $-\text{SO}_2$.

Se observa un cuarteto a 3,30 ppm el cual representa a los protones del grupo metilénico adyacente al grupo amino.

A 2,78 ppm se observa un singlete que integra para 3 el cual corresponde al grupo $-\text{CH}_3$ del grupo mesilo.

Finalmente entre 2,78 y 2,73 ppm se observan las señales de los protones bencílicos superpuestas con la del grupo $-\text{CH}_3$.

Luego se procedió a intentar la reacción Pictet-Spengler con la N-Mesil- β -(2,3,4-trimetóxiifenil) amina ensayando las condiciones: AcOH, TFA, 70 °C ^[70]. La N-Mesil- β -(2,3,4-trimetóxiifenil) amina fue disuelta en 2,5 mL AcOH, en un baño de hielo y agitada por 5 minutos, luego fue añadido el 3,4-dimetóxi benzaldehído y se dejó en agitación por 5 minutos, tiempo en el cual la mezcla de reacción fue solidificando y tomando un color marrón oscuro. Posteriormente se añadió 1,5 mL TFA y fue calentada a reflujo:



11

12

Tabla N° 13

# Reacción	Relación molar N-Mesil- β - (2,3,4-trimetóxifenetil) amina/ 3,4- dimetóxibenzaldehído	Tiempo (h)	Temperatura (°C)	% Rendimiento
71	1:2	17	85	19,03

El compuesto obtenido fue un aceite marrón claro.

En el espectro de IR (Espectro N° 27) se observan unas bandas en 1514, 1335 y 1150 cm^{-1} mencionadas en las tetrahydroisoquinolinas anteriores. Se observa además que la banda de los enlaces simples C-O de los grupos metóxi (1267 cm^{-1}) pasó de ser débil a fuerte.

En el espectro de RMN- ^1H (Espectro N° 28) se observan dos dobletes en 6,93 y 6,73 ppm, cuyas constantes de acoplamiento son 1,97 y 8,39 Hz, los cuales corresponden a los protones 2' y 5' del grupo 1-(3,4-dimetóxifenil), así como un doblete de dobletes a 6,56 ppm para el protón 6'.

Se observan dos singletes en 6,26 y 5,89 ppm, los cuales corresponden al protón 8 del anillo aromático de la tetrahydroisoquinolina y al protón metínico, respectivamente.

A 2,60 ppm se observa un singlete el cual corresponde a los protones del grupo $-\text{CH}_3$.

Alrededor de los 3,23 y 2,65 ppm se observa un conjunto de señales las cuales se le atribuyen a los protones metilénicos.

Debido al rendimiento tan bajo se decidió activar la fenetilamina con cloruro de tosilo y realizar la reacción Pictet-Spengler con los reactivos utilizados para este tipo de compuestos. A continuación se muestran las reacciones y las condiciones utilizadas en cada caso:

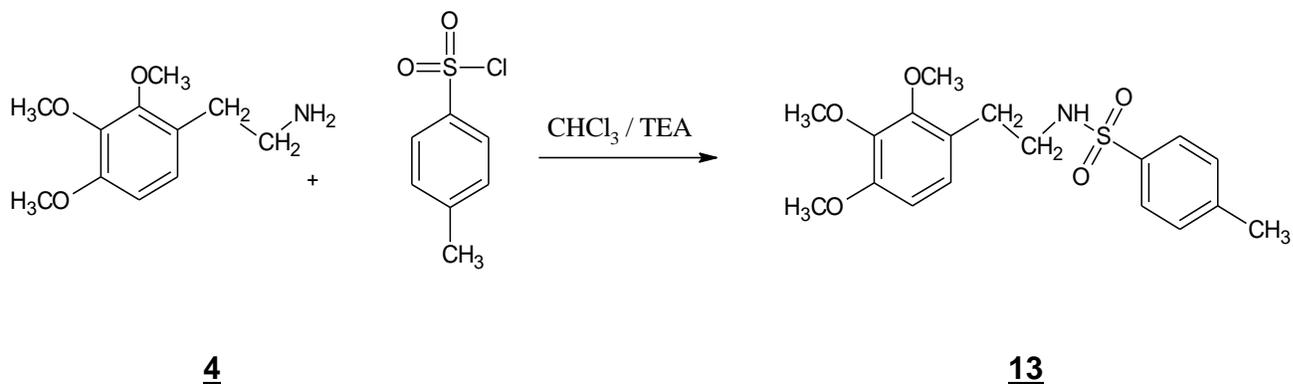


Tabla N° 14

# Reacción	Relación molar 2,3,4-trimetóxfenetilamina/ Cloruro de tosilo/TEA	Tiempo (h)	% Rendimiento
89	1:1,2:1,2	19	78,89

En el espectro de I.R (Espectro N° 30) se observan unas bandas en 3364 cm^{-1} correspondiente al estiramiento N-H; 1329 y 1159 cm^{-1} las cuales representan los estiramientos asimétrico y simétrico del grupo $-\text{SO}_2$, respectivamente.

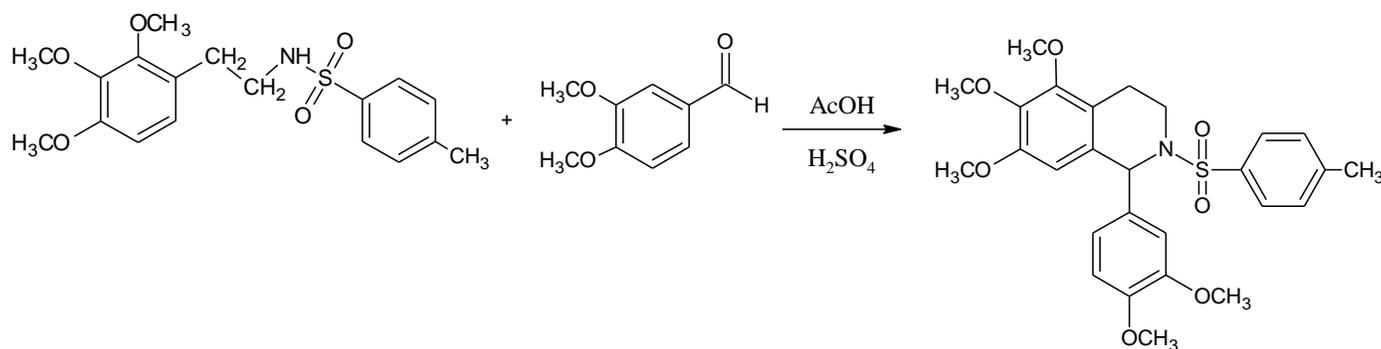
En el espectro de RMN^{-1}H (Espectro N° 31) se observan dos dobletes en 7,64 y 7,22 ppm, cuyas constantes de acoplamiento son 8,42 y 7,91 Hz, respectivamente, los cuales corresponden a los protones del grupo tosilo.

Se observa un cuarteto en 3,12 ppm que corresponde a los protones metilénicos adyacentes al grupo amino, como se observa en las sulfonamidas anteriores.

Se observa un triplete en 4,77 ppm el cual corresponde al protón del grupo $-\text{NH}$, presentando tal desdoblamiento debido a que se acopla con los protones metilénicos adyacentes.

A 2,38 ppm se observa un singlete correspondiente a los protones del grupo $-\text{CH}_3$.

Luego se procedió a realizar la reacción Pictet-Spengler utilizando las condiciones utilizadas en la reacción 70 [76].



13

14

Tabla N° 15

# Reacción	Relación molar N-Tosil-β-(2,3,4-trimetóxi-fenil) amina/ 3,4-dimetóxi-benzaldehído	Tiempo (h)	% Rendimiento
79	1:3	7	21
95	1:3	23	46,05

En el espectro de IR (Espectro N° 33) se observan unas bandas en 1514, 1339 y 1158 cm^{-1} como en las tetrahydroisoquinolinas anteriores. Se observa además que la banda de los enlaces simples C-O de los grupos metóxi (1267 cm^{-1}) pasó de ser débil a mediana intensidad.

En el espectro de RMN-¹H (Espectro N° 34) se observan dos dobletes en 7,55 y 7,06 ppm, cuyas constantes de acoplamiento son 8,18 y 8,15 Hz, respectivamente, los cuales corresponden a los protones del grupo tosilo.

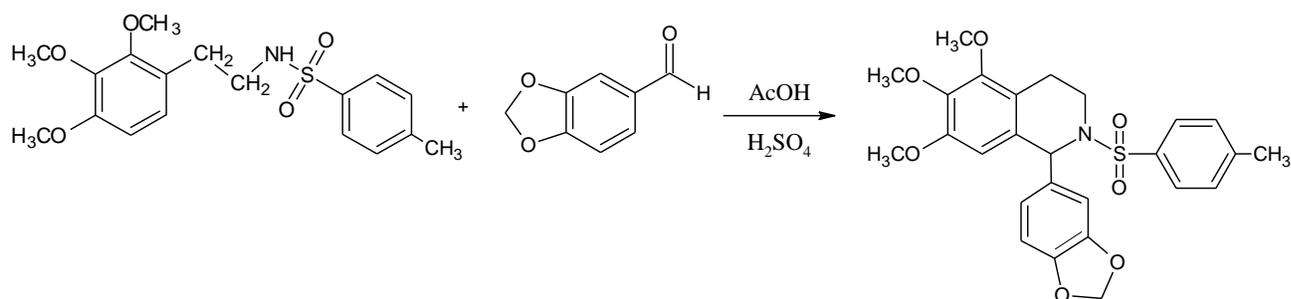
Se observan dos dobletes en 6,89 y 6,68 ppm, cuyas constantes de acoplamiento son 1,99 y 8,42 Hz, los cuales corresponden a los protones 2' y 5' del grupo 1-(3,4-dimetóxifenil), así como un doblete de dobletes a 6,45 ppm para el protón 6'.

Se observan dos singletes en 6,28 y 6,07 ppm, los cuales corresponden al protón 8 del anillo aromático de la tetrahydroisoquinolina y al protón metínico, respectivamente.

A 2,30 ppm se observa un singlete el cual corresponde a los protones del grupo -CH₃.

Alrededor de los 3,18 y 2,33 ppm se observan un conjunto de señales las cuales corresponden a los protones metilénicos.

Para obtener la tetrahydroisoquinolina a partir del 3,4-metilendioxibenzaldehido se utilizó la misma condición de la reacción 70 ^[76] pero se dejó por más tiempo para asegurar que no quede producto de partida. A continuación se muestra la reacción y las condiciones utilizadas:



13

15

Tabla N° 16

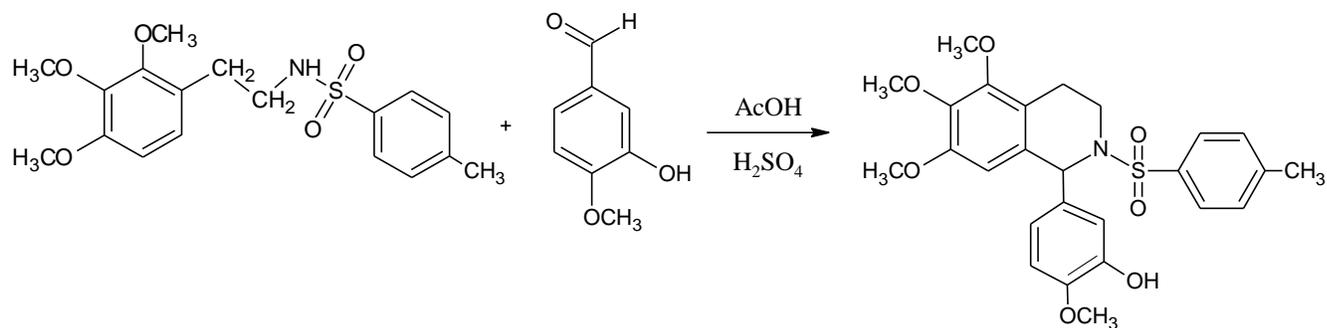
# Reacción	Relación molar N-Tosil- β - (2,3,4-trimetóxifenil) amina/ 3,4-metilendioxi benzaldehído	Tiempo (h)	% Rendimiento
102	1:3	23	27,70

En el espectro de IR (Espectro N° 37) se observan unas bandas en 1350 y 1159 cm^{-1} correspondientes a los estiramientos asimétricos y simétricos del grupo S-O, respectivamente.

En el espectro de RMN- ^1H (Espectro N° 38) se observan dos dobletes en 7,53 y 7,06 ppm los cuales corresponden a los protones del grupo tosilo cuyas J = 8,16 y 8,16 Hz, respectivamente. Entre 6,59 y 6,71 se encuentran las señales para los protones 2', 5' y 6' con el patrón de acoplamiento esperado.

Se observan tres singletes en 6,67; 6,25 y 5,91 ppm, los cuales corresponden a los protones 8, 1 y -O-CH₂-O-, respectivamente. Las señales entre: 3,08-3,19 y 2,30-2,42 corresponden a los protones metilénicos 3 y 4.

La tetrahydroisoquinolina a partir del 3-hidróxi-4-metóxi benzaldehído fue obtenida de la misma manera que las otras. A continuación se muestra la reacción y las condiciones empleadas:



13

16

Tabla N° 17

# Reacción	Relación molar N-Tosil-β-(2,3,4-trimetóxi-fenetil) amina/ 3-hidróxi-4-metóxi-benzadehído	Tiempo (h/min)	% Rendimiento
92	1:3	21:40´	65,12

En el espectro de IR (Espectro N° 40) se observan unas bandas en 1511, 1350 y 1158 cm^{-1} , las cuales como se observan en las tetrahydroisoquinolinas anteriores.

En 3545 cm^{-1} se observa una banda intensa y aguda la cual corresponde al estiramiento del grupo hidroxilo sin enlazar. Se observa una banda en 1274 cm^{-1} correspondiente al estiramiento C-O-C del grupo metóxi.

En el espectro de RMN- ^1H (Espectro N° 41) se observan dos dobletes en 7,53 y 7,05 ppm, los cuales corresponden a los protones del grupo activante, cuyas constantes son $J = 8,15$ y $7,91$ Hz, respectivamente.

Se observan dos singletes en 6,77 y 6,76 ppm, los cuales corresponden a los protones 5' y 6' del grupo 1-(3-hidroxi-4-metóxi-fenil), así como un doblete en 6,66 ppm correspondiente al protón 2' cuya constante de acoplamiento es $J = 1,24$ Hz.

Se observan tres singletes en 6,26; 6,06 y 5,60 ppm, los cuales corresponden a los protones 8 del anillo aromático de la tetrahydroisoquinolina, al protón metínico y al grupo hidroxilo, respectivamente.

A 2,27 ppm se observa un singlete el cual corresponde a los protones del grupo $-CH_3$. Alrededor de los 3,20 y 2,30 ppm se observan un conjunto de señales las cuales corresponden a los protones metilénicos.

Luego de obtener las N-tosil-tetrahydroisoquinolinas se procedió a remover el grupo activante. Según lo reportado en la literatura estos grupos son estables en hidrólisis básica y en reducciones catalíticas [77].

Se ensayaron métodos ácidos, básicos y de oxidación (éste último se utilizó sólo en la N-mesil-tetrahydroisoquinolina **9**). A continuación se muestran las condiciones usadas en donde se observara que no se obtuvo el producto esperado. Cabe recalcar que estos ensayos también fueron realizados en la N-tosil-tetrahydroisoquinolina **10**.

Tabla N° 18

N-grupo activante	Pd/C en $C_6H_5NO_2^{(a)}$	5 % aq. NaOH ^(b)	6 N- HCl ^(c)
Mesilo	---	---	---

a) A 170 °C por 18 h. b) A 100 °C por 4 h. c) A temperatura ambiente por 4:15' (h/min)

Tabla N° 19

N-grupo activante	HCl (c) en EtOH ^(a)	1 N-NaOH en EtOH ^(b)	5 N-NaOH en Dioxano ^(c)	DBU en $C_7H_8^{(d)}$	KOH en DMSO ^(e)
Tosil	---	---	---	---	28,57 %

a) A 72 °C por 17:20' (h/min) ^[78].

b) A 65 °C por 24 h.

c) A temperatura ambiente por 5 h.

d) A 112 °C por 17:35' (h/min)^[71].

e) A 130 °C por 3:30' (h/min)^[79].

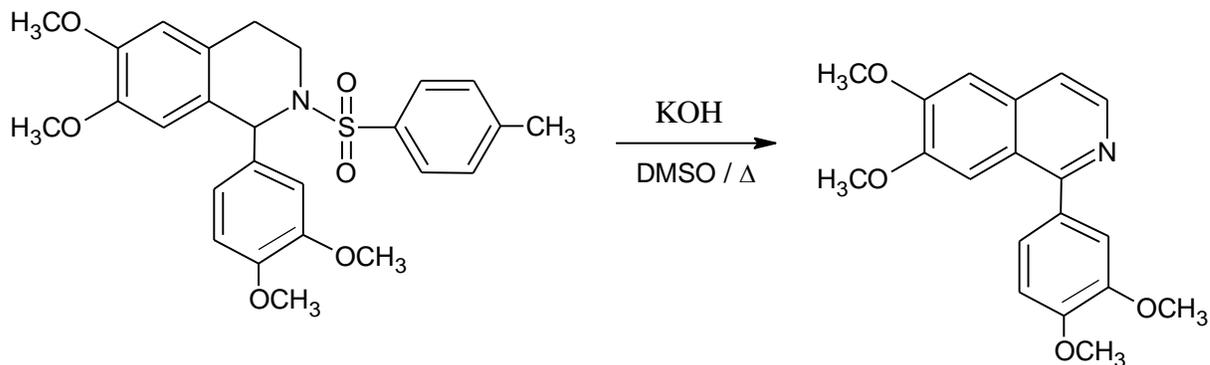
Se analizó el producto obtenido observándose en el espectro de IR (Espectro N° 43) la ausencia de las bandas en 1515, 1338 y 1157 cm^{-1} y a su vez se observan unas bandas en 1623, 1604, 1560 cm^{-1} que corresponden a los alargamientos tipo C=C de enlaces y aromáticos. En 1254 cm^{-1} se observan las banda correspondiente a los grupos $-\text{OCH}_3$. En el espectro de RMN- ^1H (Espectro N° 44) Se observan dos dobletes en 8,43 y 7,45 ppm con una constante de acoplamiento de 5,69 Hz, típica de los protones 3 y 4 de isoquinolinas.

Se observan también, dos singletes en 7,42 y 7,09 ppm los cuales corresponden a los protones 8 y 5 de la isoquinolina, respectivamente.

El resto de las señales corresponden a la isoquinolina sustituida.

En el espectro de RMN- ^{13}C (Espectro N° 45) no se observan las señales a campo alto correspondientes a los carbonos metilénicos 3 y 4. Se observan, en cambio, quince carbonos en la zona aromática, confirmándose así la formación de la isoquinolina.

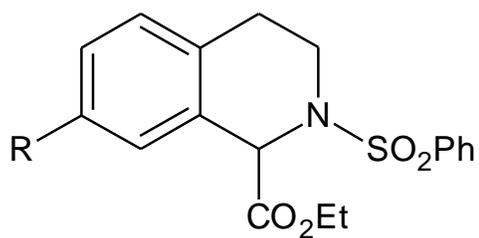
Se puede concluir que el grupo activante fue removido en su totalidad y que a su vez ocurrió la aromatización para dar la isoquinolina correspondiente cuyo rendimiento fue de: 28,95 %.



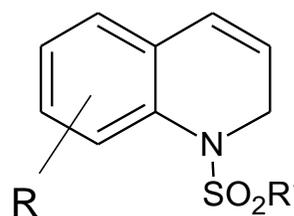
17

Este mismo resultado ha sido observado en un intento de desulfonilación de 1-etóxicarbonil-2-bencenosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas sustituidas en posición 7 **18**, las cuales fueron tratadas con DBU en Tolueno a temperatura ambiente. Dicho tratamiento condujo a la desulfonilación y a la obtención de mezclas de las 3,4-dihidroisoquinolinas e isoquinolinas. No se observó una tendencia definida en función del efecto electrónico de los sustituyentes.

También se ha encontrado que el tratamiento con KOH en DMSO, a altas temperaturas, produce aromatización de las 1-metanosulfonil y 1-p-toluenosulfonil-1,2-dihidroquinolinas sustituidas **19**.



18



19

R = H, CO₂Me, NO₂.

R' = Me, p-Tol.

Aunque se trata de sustratos y condiciones diferentes, nuestros resultados están, en cierta forma relacionados con ambos.

En el caso del DBU, la formación del doble enlace C1-N, podría explicarse por la salida del grupo bencenosulfonilo por una β -eliminación. En presencia de KOH, podría ocurrir una hidrólisis básica de la sulfonamida y una subsiguiente oxidación por aire a la quinolina; o una β -eliminación del grupo sulfonilo.

Ahora bien, es la formación del doble enlace C3-C4, con DBU y con KOH, la que hasta el momento no hemos podido explicar. En el laboratorio se está planificando una serie de reacciones de sustratos de diferentes características con KOH/DMSO, para en base a los resultados de las mismas, ver si es posible proponer un posible mecanismo para la formación de ese doble enlace. Se comenzará por estudios que permitan confirmar o descartar la oxidación por aire.

Debido a que se logró eliminar el grupo tosilo y a la vez aromatizar, utilizando KOH en DMSO, la misma condición fue utilizada con las N-tosil-tetrahidroisoquinolinas **14**, **15** y **16**.

La N-tosil-tetrahidroisoquinolina fue disuelta en DMSO y luego se le añadió una granalla de KOH y una pequeña cantidad de agua destilada para que se disuelva la misma. Fue calentada a reflujo por cierto tiempo. Luego de transcurrido el tiempo la mezcla de reacción fue extraída con una mezcla 1:1 de AcOEt-C₆H₁₄. A continuación se muestran las reacciones generales así como las condiciones empleadas en cada una de las N-tosil-tetrahidroisoquinolinas.

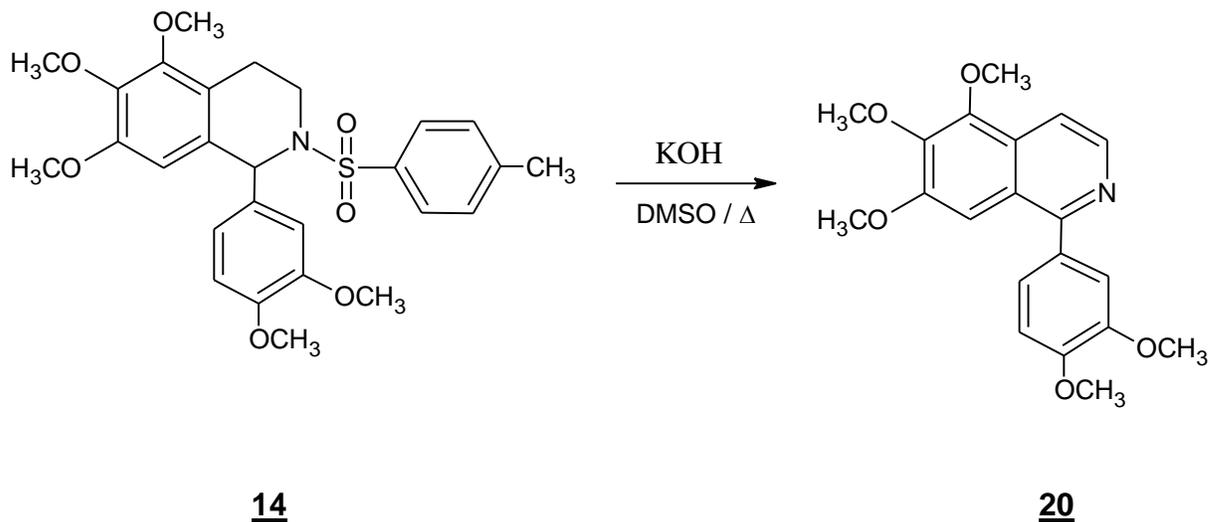


Tabla N° 20

# Reacción	Relación N-tosil- tetrahidroisoquinolina/ KOH	Tiempo (h)	Temperatura (°C)	% Rendimiento
98	1:4	4	130	73,97

En el Espectro de IR (Espectro N° 46) se observan unas bandas en 3005 cm^{-1} correspondiente a alargamientos de enlaces C-H alifáticos, en 1604 , 1586 , 1558 cm^{-1} , bandas que corresponden a los alargamientos de enlaces C=C y aromáticos.

En el espectro de RMN- ^1H (Espectro N° 47) Se observan en $8,45$ y $7,80$ ppm, los dobletes con $J = 5,94$ Hz, correspondientes a los protones 3 y 4 de la isoquinolina.

Entre $7,25$ y $7,22$ ppm se observan una conjunto de señales las cuales corresponden a los protones 8, 2' y 6' las cuales se encuentran superpuestas.

Se observa un doblete en $6,99$ ppm el cual corresponde al protón 5' cuya $J = 8,88$ Hz.

En el espectro de RMN-¹³C (Espectro N° 48), igual que en la isoquinolina anterior, el número de carbonos en la zona aromática coincide con lo esperado para el compuesto totalmente aromatizado. No se observan señales para los carbonos metilénicos.

Seguidamente se muestra la reacción de la tetrahydroisoquinolina tosilada **15**, las condiciones usadas y el rendimiento de la misma.

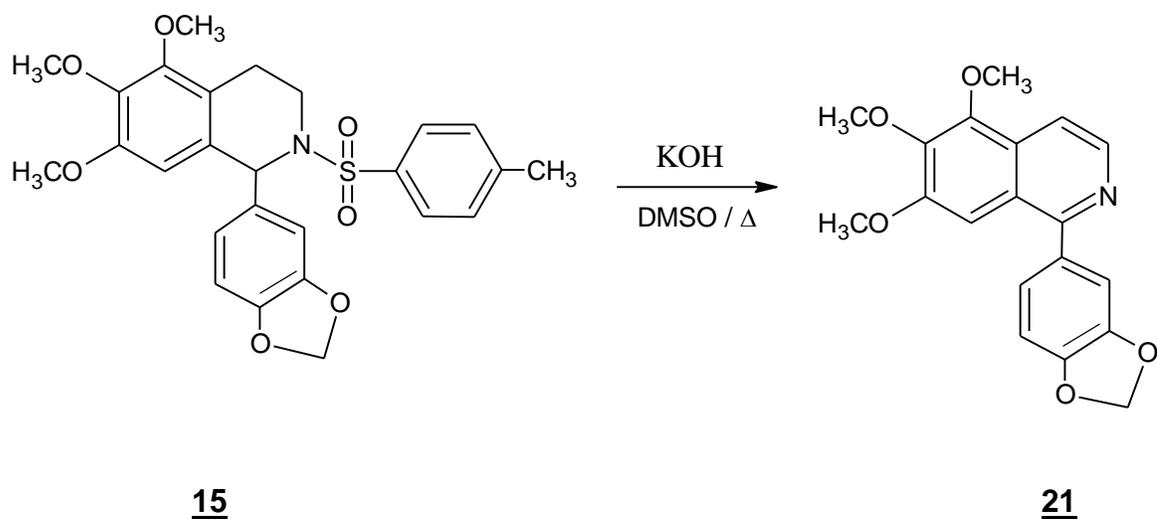


Tabla N° 21

# Reacción	Relación N-tosil- tetrahydroisoquinolina/ KOH	Tiempo (h)	Temperatura (°C)	% Rendimiento
93	1:4	3	118	78,18

En el Espectro de IR (Espectro N° 49) se observan unas bandas en 1614, 1586, 1559 cm⁻¹ que corresponden a los alargamientos de los enlaces C=C y aromáticos. Una

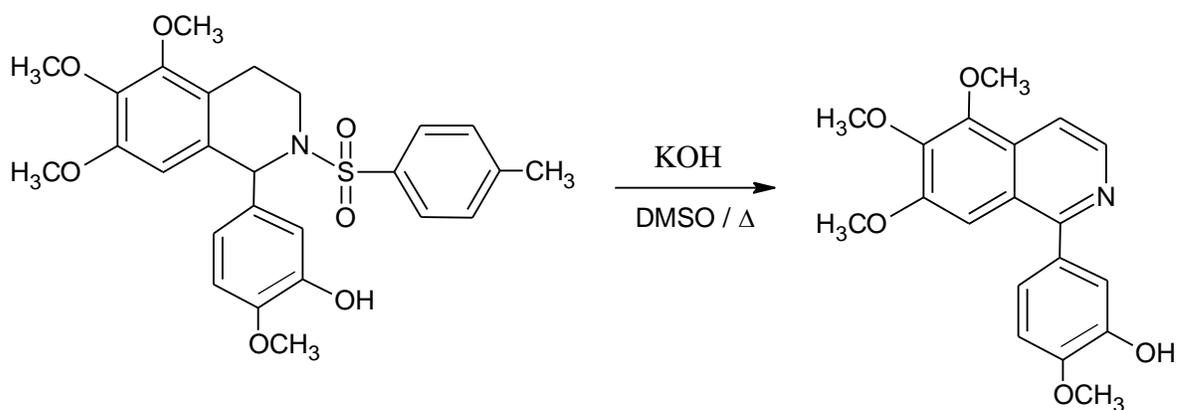
banda ancha en 1244 cm^{-1} correspondiente a los estiramientos de los enlaces C-O simples del grupo O-CH₂-O.

En el espectro de RMN-¹H (Espectro N° 50) se observan dos dobletes en 8,43 y 7,78 ppm los cuales corresponden a los protones 3 y 4, respectivamente, cuya constante de acoplamiento es $J = 5,67\text{ Hz}$.

Entre 7,21 y 7,13 ppm se observan un conjunto de señales en las que se incluye un doblete en 7,13 ppm cuya $J = 1,72\text{ Hz}$, correspondiendo a los protones aromáticos 8, 2', 6'.

Se observa un doblete en 6,93 ppm con una constante de acoplamiento $J = 8,18\text{ Hz}$, el cual corresponde al protón 5' y un singlete en 6,02 el cual corresponde a los protones -CH₂ del grupo 3',4'-metilendioxi.

En el espectro de RMN-¹³C (Espectro N° 51) se observan las señales para los carbonos de los tres grupos metoxi en 61,63; 61,27 y 56,06 ppm; también, el carbono del metilendioxi en 101,34 ppm y los carbonos 3 y 4 de la isoquinolina en 140,83 y 123,59 ppm, respectivamente. Están también el resto de los carbonos esperados.



16

22

Tabla N° 22

# Reacción	Relación N-tosil- tetrahydroisoquinolina/ KOH	Tiempo (h)	Temperatura (°C)	% Rendimiento
96	1:4	3	104	---
101	1:4	6	115	---

Se observó que no se logró remover el grupo activante de la N-tosiltetrahydroisoquinolina **16**. Esto pudo ser debido a que primero ocurre una reacción ácido-base entre el grupo hidroxilo de la tetrahydroisoquinolina y la base, generando una carga negativa que se deslocaliza en todo el sistema, lo cual impide el subsiguiente acercamiento del anión hidroxílico.

PARTE EXPERIMENTAL

Se emplearon reactivos de las marcas Aldrich, Merck y Riedel – de Haën. La pureza de los mismos fue verificada por espectroscopia de Infrarrojo, Cromatografía de Capa Fina y/o Punto de fusión. En los casos necesarios, estos fueron purificados mediante las técnicas adecuadas.

Solventes

- * Etanol Absoluto y/o Destilado.
- * Acetato de etilo, Destilado.
- * Diclorometano, Destilado.
- * Hexano, Destilado.
- * Metanol, Destilado.
- * 2- propanol.
- * Tolueno, Destilado
- * DMSO

Determinación de datos físicos.

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato **Electrothermal®** y no fueron corregidos.

Espectro de Infrarrojo.

Los espectros de Infrarrojo fueron tomados en solución de CHCl_3 y registrados en un espectrofotómetro modelo Perkin Elmer Spectrum RX I.

Los números de ondas son expresados en cm^{-1} , seguidos de una abreviatura que describe las características de la absorción, las cuales se muestran continuación:

a: Ancha.	i: intensa.
d: Débil.	m: media.

Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C .

Se empleó cloroformo deuterado como solvente. Se tomaron en un instrumento JEOL, modelo Eclipse de 270 Mz para protones y 67 Mz para carbonos. Los desplazamientos

químicos (δ) vienen dados en ppm y se emplean las siguientes abreviaturas para describir las señales:

s: singlete d: doblete t: triplete q: cuadruplete m: multiplete

J: Constante de acoplamiento Hz.

Cromatografía.

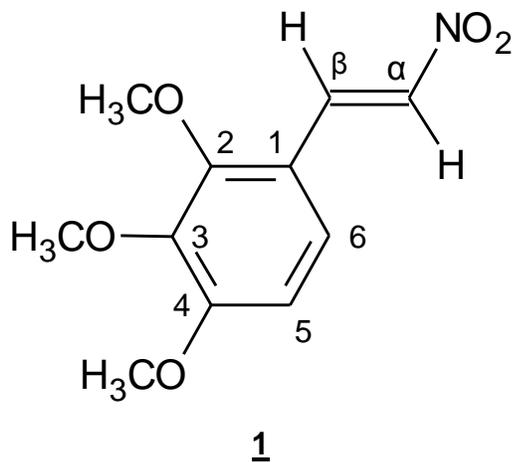
* **Cromatografía de Capa Fina:** Se utilizó como absorbente una mezcla 4 a 1 de Silica Gel D y Silica Gel DGF (UV-254nm) de Riedel de Haën, en capas de 0,50 mm de espesor sobre placas de vidrio de dimensiones 20 x 5 cm.

* **Cromatografía de Capa Preparativa:** Se empleo como absorbente una mezcla 4 a 1 de Silica Gel D y Silica Gel DGF (UV-254nm) de Riedel de Haën, en capas de 1,00 mm de espesor sobre placas de vidrio de dimensiones 20 x 20 cm.

* **Cromatografía en Columna:** El absorbente utilizado fue Silica Gel de Riedel de Haën, con tamaño de partícula de 70-210 mesh, ASTM (0,05-0,2) nm.

METODOLOGÍA

Síntesis del 2,3,4-trimetóxnitroestireno.



Peso molecular: 239,22 g / mol

Se hizo reaccionar 6,004 g (31 mmoles) de 2,3,4-trimetóxialdehído con 33,6 mL (620 mmoles) de nitrometano; 2,138 g (32 mmoles) de clorhidrato de metilamina y 2,586 g (32 mmoles) de Acetato de sodio. Se dejó en agitación por 6 horas a temperatura ambiente. Luego se añadió una pequeña cantidad de agua y el producto fue extraído con CH₂Cl₂. La fase orgánica fue secada con MgSO₄ anhidro y el solvente fue rotaevaporado. La mezcla de reacción fue fraccionada por Cromatografía de Columna usando mezclas de hexano- diclorometano. El producto fue un líquido de color amarillo, que dependiendo del grado de pureza tiende a solidificar.

Rendimiento: 83%

P. f.: (76-78) °C

Espectro N° 1

I.R (CHCl₃) $v_{m\acute{a}x}$: 1628 m, 1594 i, 1510 i, 1494 i, 1466 i, 1340 i, 1284 i. cm⁻¹

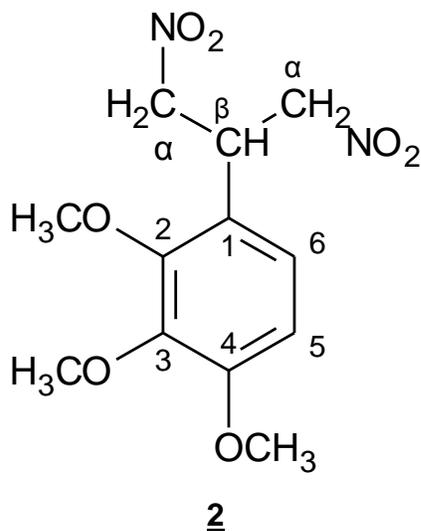
Espectro N° 2

RMN-¹H (CDCl₃) δ = 8,06 (d, 1H, J = 13,60 Hz, H-α); 7,71 (d, 1H, J = 13,60 Hz, H-β); 7,18 (d, 1H, J = 8,64 Hz, H-6); 6,70 (d, 1H, J = 8,67 Hz, H-5); 3,96 (s, 3H, 2-OCH₃); 3,90 (s, 3H, 4-OCH₃); 3,85 (s, 3H, 3-OCH₃) ppm.

Espectro N° 3

RMN-¹³C (CDCl₃) δ = 157,41 (C-4); 154,33 (C-2); 142,00 (C-3); 136,61 (C-β); 135,37 (C-α); 126,65 (C-1); 117,11 (C-6); 107,76 (C-5); 61,24 (2-OCH₃); 60,99 (4-OCH₃); 56,25 (3-OCH₃) ppm.

2-(2,3,4-trimetóxifenil)-1,3-dinitropropano



PM: 300,26 g / mol

Espectro N° 4

I. R (CHCl₃) $\nu_{m\acute{a}x}$: 1595 d, 1558 i, 1284 m. cm⁻¹

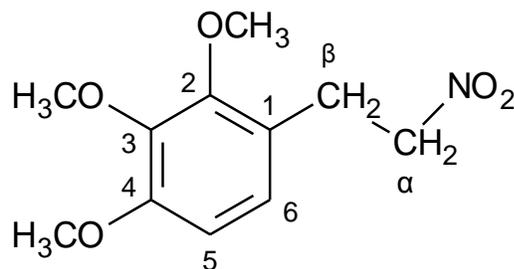
Espectro N° 5

RMN-¹H (CDCl₃) δ = 6,78 (d, 1H, J = 8,64Hz, H-6); 6,57 (d, 1H, J = 8,64Hz, H-5); 4,77 (d, 4H, J = 7,18 Hz, H- α); 4,39 (q, 1H, J = 7,26 Hz, H- β); 3,99 (s, 3H, 3-OCH₃); 3,82 (s, 3H, 2-OCH₃); 3,82 (s, 3H, 4-OCH₃) ppm.

Espectro N° 6

RMN-¹³C (CDCl₃) δ = 154,64 (C-2); 151,79 (C-4); 142,22(C-3); 123,59 (C-5); 119,06 (C-1); 107,30 (C-6); 76,18 (C- α); 61,20 (2-OCH₃); 60,80 (4-OCH₃); 56,03 (3-OCH₃); 38,55 (C- β) ppm.

Síntesis del β -(2,3,4-trimetóxi)- α -nitrofenetilo.



3

Peso molecular: 241,24 g / mol

El nitroestireno **1** (0,296 g; 1,24 mmoles) se colocó en un balón y éste en un baño de hielo; fue disuelto en 18,5 mL de etanol, luego se añadió 0,29 mL (4,08 mmoles) de DMSO y finalmente 0,107 g (2,83 mmoles) de NaBH₄, el cual se añadió en pequeñas fracciones cada 5 minutos durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó en agitación por 35 minutos más. El etanol fue rotaevaporado, la mezcla de reacción se disolvió en 1:1 C₆H₁₄-AcOEt y se lavó varias veces con agua destilada. Luego se secó la fase orgánica con MgSO₄ anh. El solvente fue rotaevaporado. El producto obtenido fue purificado por Cromatografía de Capa Preparativa utilizando una mezcla de solvente de 1:1 C₆H₁₄-CH₂Cl₂, eluyéndose 3 veces en dicha mezcla. Se obtuvo un aceite de color amarillo claro.

Rendimiento: 45 %.

Espectro N° 9

I.R (CHCl₃) $\nu_{m\acute{a}x}$: 1602 d, 1553 f, 1496 m, 1469 m, 1102 i. cm⁻¹

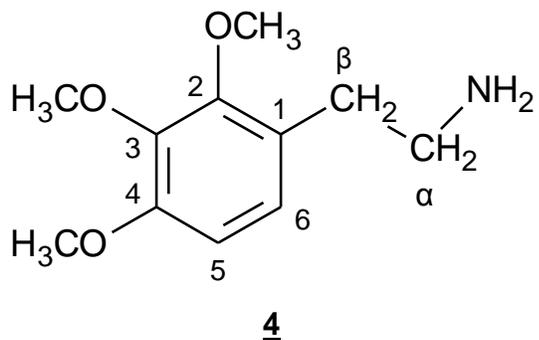
Espectro N° 10

RMN- ¹H (CDCl₃) δ = 6,80 (d, 1H, J = 8,26 Hz, H-6); 6,56 (d, 1H, J = 8,58 Hz, H-5); 4,55 (t, 2H, J= 7,26 Hz, H- α); 3,91 (s, 3H, 3-OCH₃); 3,83 (s, 3H, 2-OCH₃); 3,81 (s, 3H, 4-OCH₃); 3,21 (t, 2H, J= 7,58 Hz, H- β) ppm.

Espectro N° 11

RMN-¹³C (CDCl₃) δ = 153,55 (C-2); 152,00 (C-4); 142,27 (C-3); 124,52 (C-5); 121,32 (C-1); 107,29 (C-6); 75,56 (C- α); 60,95 (2-OCH₃); 60,77 (4-OCH₃); 56,05 (3-OCH₃); 28,72 (C- β) ppm.

Síntesis de la 2,3,4- trimetóxi-fenetilamina.



Peso molecular: 211,26 g / mol

Se disolvió el fenetilnitro **3** (0,126g; 0,6 mmoles) en 10 mL de etanol y se agregó en el recipiente del hidrogenador Parr, seguidamente se añadió 0,014 g de PtO₂. Se dejó 4 horas en agitación a una presión de 49 psi. La mezcla de reacción fue filtrada y se evaporó el solvente a presión reducida. Se obtuvo un aceite de color marrón claro (0,096 g).

Rendimiento: 87%

Espectro N° 12

I.R (CHCl₃) $\nu_{m\acute{a}x}$: 3378 d, 3010 m, 2941 i, 2839 d, 1601 m, 1494 i, 1467 i, 1276 m, 1099 i. cm⁻¹

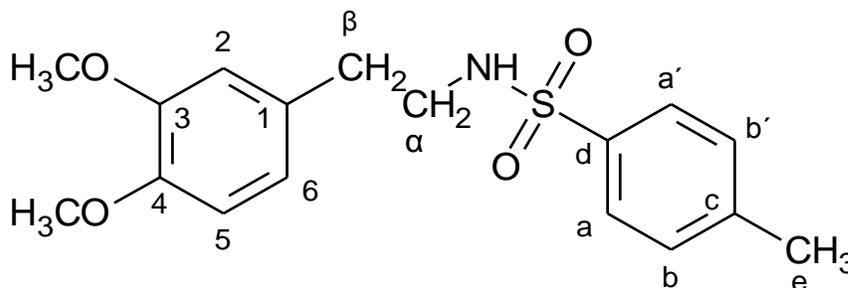
Espectro N° 13

RMN- ¹H (CDCl₃) δ = 6,80 (d, 1H, J = 8,66 Hz, H-5); 6,57 (d, 1H, J = 8,39 Hz, H-6); 3,85 (s, 3H, 3-OCH₃); 3,83 (s, 3H, 2-OCH₃); 3,80 (s, 3H, 4-OCH₃); 2,86 (t, 2H, J = 6,15 Hz, H- α); 2,66 (t, 2H, J = 6,91 Hz, H- β); 1,84 (s, 2H, N-H) ppm.

Espectro N° 14

RMN- ¹³C (CDCl₃) δ = 152,38 (C-2); 152,17 (C-4); 142,40 (C-3); 125,62 (C-1); 124,41 (C-6); 107,27 (C-5); 61,00 (2-OCH₃); 60,77(4-OCH₃); 56,07 (3-OCH₃); 42,99 (C- α); 34,07 (C- β) ppm.

Síntesis de la 3,4-dimetóxi-N-p-toluenosulfonil-β-fenetilamina



7

Peso molecular: 335,42 g / mol

La 3,4-dimetóxiβ-fenetilamina 0,290 g (1,60 mmoles) fue colocada en un balón de reacción y éste en un baño de hielo y fue disuelta en 10 mL de CHCl_3 (secado sobre Na_2SO_4). Se le adicionó 0,26 mL (1,92 mmoles) de Trietilamina y luego se agregó poco a poco 0,392 g (2,06 mmoles) de Cloruro de Tosilo. Se dejó reaccionar por 16 horas a temperatura ambiente. Luego de transcurrido el tiempo establecido se extrajo una vez con 4 mL de HCl (concentrado) y la fase orgánica fue lavada varias veces con agua destilada. Se secó con MgSO_4 anh. El solvente fue rotaevaporado. Se obtuvo un aceite de color marrón claro (0,445 g).

Rendimiento fue de 83 %.

Espectro N° 15

I.R (CHCl₃) $\nu_{m\acute{a}x}$: 3397 d, 1517 m, 1331 m, 1262 m, 1159 i. cm⁻¹

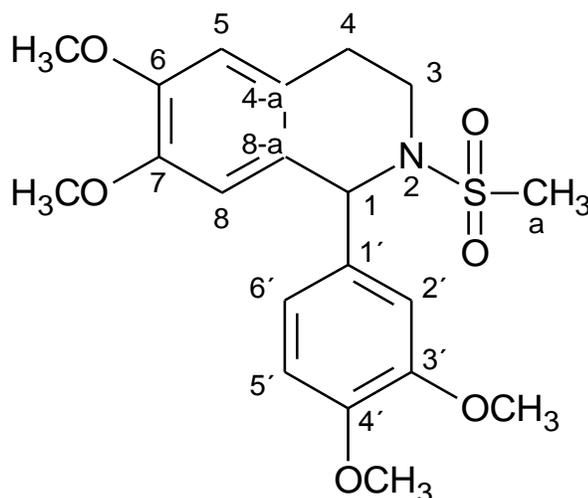
Espectro N° 16

RMN-¹H (CDCl₃) δ = 7,65 (d, 2H, J = 8,66 Hz, H-a); 7,25 (d, 2H, J = 7,83 Hz, H-b); 6,74 (d, 1H, J = 7,83 Hz, H-5); 6,60 (dd, 1H, J = 8,26 Hz; J = 2,05 Hz, H-6); 6,55 (d, 1H, J = 2,07 Hz, H-2); 4,44 (t, 1H, N-H); 3,82 (s, 3H, 3-OCH₃); 3,78 (s, 3H, 4-OCH₃); 3,16 (q, 2H, J = 6,61, H- α); 2,68 (t, 2H, J = 6,58 Hz, H- β); 2,40 (s, 1H, N-H) ppm.

Espectro N° 17

RMN-¹³C (CDCl₃) δ = 149,29 (C-3); 148,09 (C-4); 143,42 (C-c); 137,09 (C-d); 130,23 (C-1); 129,69 (C-a); 127,13 (C-b); 120,83 (C-6); 111,99 (C-5); 111,64 (C-2); 56,02 (3-OCH₃); 55,89 (4-OCH₃); 44,35 (C- α); 35,41 (C- β); 21,52 (C-e) ppm.

Síntesis de 6,7-dimetóxi-1-(3',4'-dimetóxi-fenil)-2-metilsulfonil-1,2,3,4-Tetrahidroisoquinolina



9

Peso molecular: 407,48 g / mol

La 3,4-dimetóxi-N-mesil-β-fenetilamina (0,171 g; 0,66 mmoles) se colocó en un balón de reacción y éste en un baño de hielo. Se añadió 2,5 mL de ácido acético y se dejó en agitación por 5 minutos. Luego de transcurrido el tiempo se agregó 0,221 g (1,33 mmoles) de 3,4-dimetóxi-benzaldehído y se dejó reaccionar por 5 minutos. Seguidamente se añadió poco a poco 1,5 mL de TFA y se dejó por 5 minutos en baño de hielo. Posteriormente se sometió la reacción a una temperatura de 70 °C y se dejó reaccionar por 17 horas. Luego de transcurrido el tiempo estipulado la mezcla de reacción fue vertida sobre hielo y llevada a pH 6. La mezcla cambió de un color verde oscuro a color amarillo. El producto fue extraído con CH₂Cl₂ y secado con MgSO₄. El solvente fue evaporado a presión reducida. El producto fue purificado por CCP utilizando una mezcla CH₂Cl₂-C₆H₁₄, obteniéndose un sólido cristalino de color beige (0,278 g).

P. f.: (117-120) °C.

Rendimiento: 100%

Espectro N° 18

I.R (CHCl₃) $\nu_{m\acute{a}x}$: 1515 i, 1335 m, 1264 m, 1251 m, 1151 i. cm⁻¹

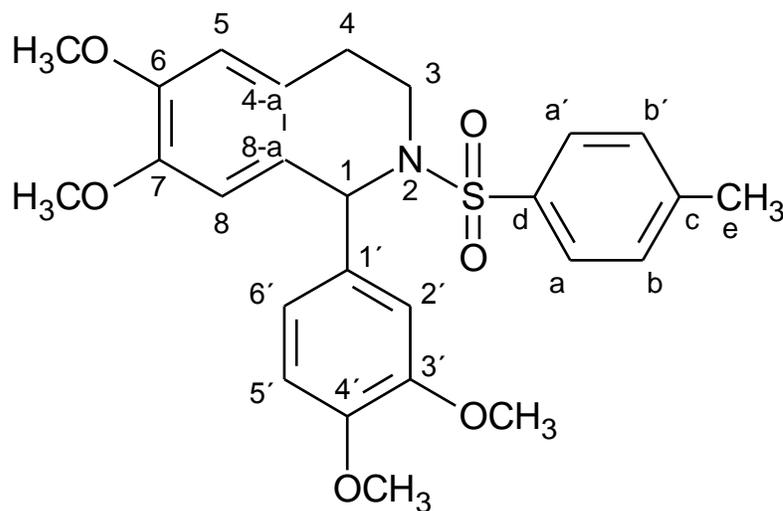
Espectro N° 19

RMN-¹H (CDCl₃) δ = 6,92 (d, 1H, J = 1,97 Hz, H-2'); 6,72 (d, 1H, J = 8,39 Hz, H-5'); 6,65 (s, 1H, H-8); 6,58 (dd, J = 8,64 Hz; J = 1,97 Hz, H-6'); 6,43 (s, 1H, H-5); 5,90 (s, 1H, H-1); 3,89 (s, 3H, 3'-OCH₃); 3,82 (s, 3H, 6-OCH₃); 3,81 (s, 3H, 4'-OCH₃); 3,73 (s, 3H, 7-OCH₃); 3,24; 3,30; 2,70 (m, 4H, H-3,4); 2,60 (s, 3H, H-a) ppm.

Espectro N° 20

RMN-¹³C (CDCl₃) δ = 149,03 (C-3'); 148,83 (C-4'); 148,46 (C-6); 147,76 (C-7); 133,47 (C-4a); 125,90 (C-1'); 125,68 (C-8a); 121,37 (C-6'); 112,19 (C-2'); 111,37 (C-8); 110,93 (C-5); 110,53 (C-5'); 58,54 (C-1); 56,02- 55,94 (OCH₃); 39,69 (C-3); 38,47 (C-4); 27,06 (C-a) ppm.

Síntesis de 6,7-dimetóxi-1-(3',4'-dimetóxiifenil)-2-p-toluenosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



10

Peso molecular: 483,58 g / mol

La 3,4-dimetóxi-N-Tosil-β-fenetilamina (0,445 g, 1,33 mmoles) se colocó en un balón de reacción y éste a su vez en un baño de hielo. Se agregó 7,1 mL de Ácido acético y 0,668 g (4,02 mmoles) de 3,4-dimetóxi-benzaldehído. Luego se añadió gota a gota 2 mL de H₂SO₄. Se dejó reaccionar por 3 horas a temperatura ambiente. Posteriormente se colocó el balón en un baño de hielo y se llevo la mezcla a pH 5-6 con NaOH 5N. El producto fue extraído con CH₂Cl₂ y se secó con MgSO₄. El solvente fue evaporado a presión reducida. El producto fue purificado por CCP utilizando una mezcla CH₂Cl₂-C₆H₁₄, obteniéndose un aceite incoloro (0,410 g).

Rendimiento: 53 %

Espectro N° 21

I.R (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$: 1515 i, 1338 m, 1265 m, 1157 i. cm⁻¹

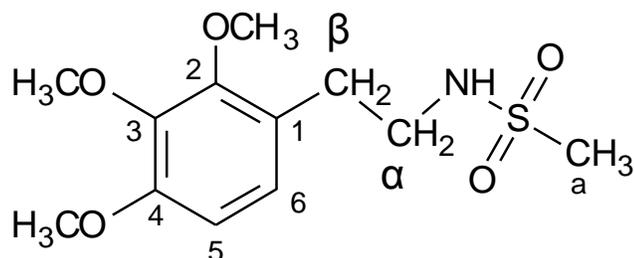
Espectro N° 22

RMN-¹H (CDCl₃) δ = 7,56 (d, 1H, J = 8,15 Hz, H-a); 7,09 (d, 1H, J = 8,15 Hz, H-b); 6,85 (d, 1H, J = 1,97 Hz, H-2'); 6,67 (d, 1H, J = 8,39 Hz, H-5'); 6,48 (dd, 1H, J = 8,15 Hz; J = 1,72 Hz, H-6'); 6,42 (s, 1H, H-8); 6,41 (s, 1H, H-5); 6,07 (s, 1H, H-1); 3,81 (s, 3H, 3'-OCH₃); 3,80 (s, 3H, 4'-OCH₃); 3,76 (s, 3H, 7-OCH₃); 3,74 (s, 3H, 6-OCH₃); 3,20; 2,55; 2,42 (m, 4H, H-3,4); 2,31 (s, 3H, H-e) ppm.

Espectro N° 23

RMN-¹³C (CDCl₃) δ = 148,95 (C-3'); 148,62 (C-4'); 148,50 (C-7); 147,46 (C-6); 143,02 (C-c); 138,16 (C-d); 134,20 (C-4a); 129,37 (C-a); 127,07 (C-b); 126,05 (C-1'); 125,82 (C-8a); 121,24 (C-6'); 112,10 (C-2'); 111,23 (C-8); 110,82 (C-5); 110,35 (C-5'); 58,68 (C-1); 56,01-55,94-55,90 (OCH₃); 38,68 (C-3); 26,27 (C-4); 21,48 (C-e) ppm.

Síntesis de la 2,3,4-trimetóxi-N-metilsulfonil-β-fenetilamina



11

Peso molecular: 289,35 g / mol $\alpha\beta$

La 2,3,4-trimetóxi-fenetilamina 0,268 g (1,30 mmoles) fue colocada en un balón de reacción y éste en un baño de hielo y fue disuelta en 10 mL de CHCl_3 (secado sobre Na_2SO_4). Se le adicionó 0,22 mL (1,56 mmoles) de Trietilamina y luego se agregó poco a poco 0,12 mL (1,56 mmoles) de Cloruro de Tosilo. Se dejó reaccionar por 16 horas a temperatura ambiente. Luego de transcurrido el tiempo establecido se extrajo una vez con 4 mL de HCl y la fase orgánica fue lavada varias veces con agua destilada. Se secó con MgSO_4 anh. El solvente fue rotaevaporado. Se obtuvo un aceite de color marrón claro.

Rendimiento: 64,29 %.

Espectro N° 24

I.R (CHCl_3) $\nu_{\text{máx}}$: 3396 d, 1326 m, 1149 m. cm^{-1}

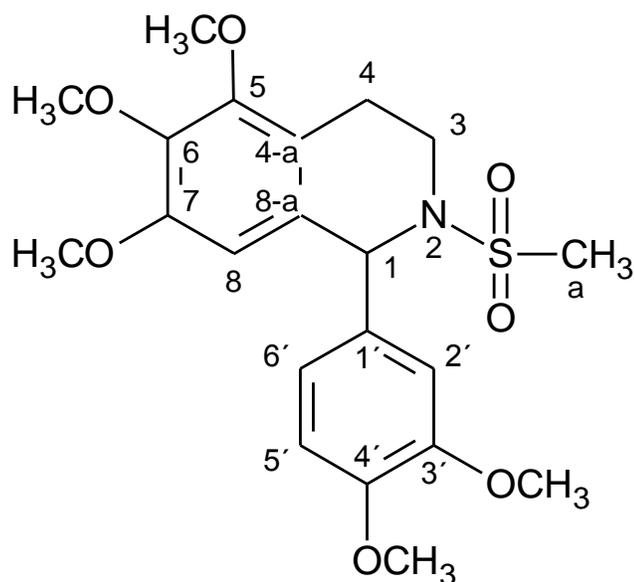
Espectro N° 25

RMN- ^1H (CDCl_3) δ = 6,82 (d, 1H, J = 8,39 Hz, H-5); 6,60 (d, 1H, J = 8,64 Hz, H-6); 4,59 (t, 1H, N-H); 3,88 (s, 3H, 3-OCH₃); 3,83 (s, 3H, 2-OCH₃); 3,82 (s, 3H, 4-OCH₃); 3,30 (q, 2H, H- α); H- β OJO; 2,78 (s, 3H, CH₃) ppm.

Espectro N° 26

RMN- ^{13}C (CDCl_3) δ = 153,04 (C-2); 151,98 (C-4); 142,37 (C-3); 124,73 (C-1); 123,78 (C-6); 107,54 (C-5); 61,07 (2-OCH₃); 60,85 (4-OCH₃); 56,09 (3-OCH₃); 44,18 (C- α); 40,07 (C- β); 30,79 (C-a) ppm.

Síntesis de 6,7-dimetóxi-1-(3',4'-dimetóxiifenil)-2-p-toluenosulfonil-1,2,3,4-Tetrahidroisoquinolina



12

Peso molecular: 437,51 g / mol

La 2,3,4-trimetóxi-N-Mesil-β-fenetilamina (0,191 g; 0,66 mmoles) se colocó en un balón de reacción y éste en un baño de hielo. Se añadió 2,5 mL de ácido acético y se dejó en agitación por 3 minutos. Luego de transcurrido el tiempo se agregó 0,231 g (1,39 mmoles) de 3,4-dimetóxi-benzaldehído y se dejó reaccionar por 5 minutos. Seguidamente se añadió poco a poco 1,5 mL de TFA y se dejó por 5 minutos en baño de hielo. Posteriormente se sometió la reacción a una temperatura de 85 °C y se dejó reaccionar por 17 horas. Luego de transcurrido el tiempo estipulado la mezcla de reacción fue vertida sobre hielo y llevada a pH 6. La mezcla cambió de un color vinotinto a rosado claro. El producto fue extraído con CH₂Cl₂ y secado con MgSO₄. El solvente fue evaporado a presión reducida. El producto fue purificado por CCP utilizando una mezcla CH₂Cl₂-C₆H₁₄, obteniéndose un aceite de color marrón claro (0,055 g).

Rendimiento: 19,03 %.

Espectro N° 27

I.R (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$: 1514 m, 1335 m, 1267 m, 1150 i. cm⁻¹

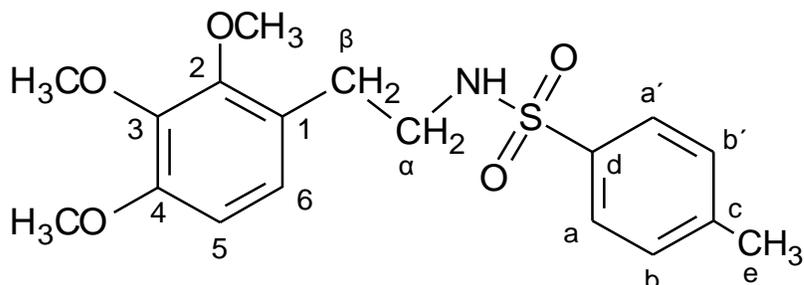
Espectro N° 28

RMN-¹H (CDCl₃) δ = 6,93 (d, 1H, J = 197 Hz, H-2'); 6,73 (d, 1H, J = 8,39Hz, H-5'); 6,56 (dd, 1H, J = 8,39 Hz; J = 1,72 Hz, H-6'); 6,26 (s, 1H, H-8); 5,89 (s, 1H, H-1); 3,89 (s, 3H, 5-OCH₃); 3,86 (s, 3H, 6-OCH₃); 3,82 (s, 6H, 3'-7-OCH₃); 3,71 (s, 3H, 4'-OCH₃); 3,17-2,80 (m, 3H, H-3,4); 2,60 (s, 3H, H-a) ppm.

Espectro N° 29

RMN-¹³C (CDCl₃) δ = 152,17 (C-5); 151,27(C-3'); 149,06 (C-7); 148,87 (C-4'); 141,12 (C-6); 133,26 (C-1'); 129,47 (C-8a); 121,38 (C-6'); 120,20 (C-4a); 112,23 (C-2'); 110,55 (C-5'); 106,96 (C-8); 60,96 (4'-OCH₃); 60,66 (5-OCH₃); 58,61 (C-1); 56,05 (3'-7-OCH₃); 55,93 (6-OCH₃); 39,71 (C-3); 38,12 (C-4); 21,85 (C-a) ppm.

Síntesis de la N-Tosil-β-(2,3,4-trimetóxiifenetil) amina



13

Peso molecular: 365,44 g / mol

La 2,3,4-trimetóxi-fenetilamina 0,115 g (0,544 mmoles) fue colocada en un balón de reacción y éste en un baño de hielo y fue disuelta en 10 mL de CH_2Cl_2 . Se le adicionó 0,10 mL (0,72 mmoles) de Trietilamina y luego se agregó poco a poco 0,135 g (0,71 mmoles) de Cloruro de Tosilo. Se dejó reaccionar por 23 horas a temperatura ambiente. Luego de transcurrido el tiempo establecido se extrajo una vez con 3 mL de HCl y la fase orgánica fue lavada varias veces con agua destilada. Se secó con MgSO_4 anh. El solvente fue rotaevaporado. Se obtuvo un aceite de color naranja claro (0,157 g). Rendimiento: 78,89 %.

Espectro N° 30

I.R (CHCl₃) $\nu_{m\acute{a}x}$: 3672 d, 1329 m, 1275 m, 1159 i. cm⁻¹

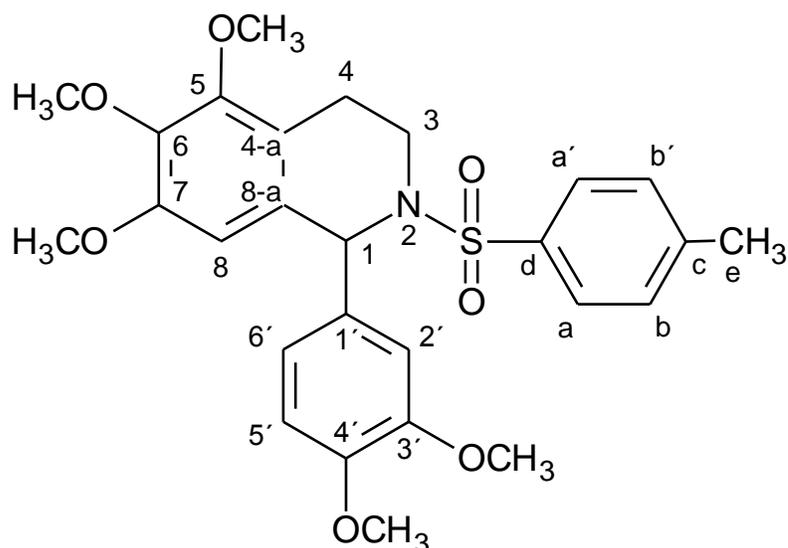
Espectro N° 31

RMN-¹H (CDCl₃) δ = 7,64 (d, 1H, J = 8,42 Hz, H-a); 7,22 (d, 1H, J = 7,91 Hz, H-b); 6,68 (d, 1H, J = 8,39 Hz, H-6); 6,53 (d, 1H, J = 8,39 Hz, H-5); 4,77 (t, 1H, N-H); 3,81 (s, 3H, 2-OCH₃); 3,81 (s, 3H, 4-OCH₃); 3,78 (s, 3H, 3-OCH₃); 3,12 (q, 2H, H- α); 2,66 (t, 2H, H- β); 2,38 (s, 3H, H-e) ppm.

Espectro N° 32

RMN-¹³C (CDCl₃) δ = 152,91 (C-2); 151,87 (C-4); 143,24 (C-c); 142,24 (C-d); 137,04 (C-3); 129,66 (C-a); 127,11 (C-b); 124,61 (C-1); 123,73 (C-6); 107,38 (C-5); 60,97 (C-2-OCH₃); 60,79 (C-4-OCH₃); 56,07 (C-3-OCH₃); 43,94 (C- α); 30,26 (C- β); 21,58 (C-e) ppm.

Síntesis de 5,6,7-trimetóxi-1-(3',4'-dimetóxi-fenil)-2-p-toluenosulfonil-1,2,3,4-Tetrahidroisoquinolina



14

Peso molecular: 513,60 g / mol

La 2,3,4-trimetóxi-N-Tosil-β-fenetilamina (0,162 g, 0,44 mmoles) se colocó en un balón de reacción y éste a su vez en un baño de hielo. Se agregó 0,249 g (1,5 mmoles) de 3,4-dimetóxi-benzaldehído y 1,5 mL de ácido acético. Luego se añadió gota a gota 0,4 mL de H₂SO₄. Se dejó reaccionar por 23 horas a temperatura ambiente. Luego de transcurrido el tiempo estipulado se colocó el balón en un baño de hielo y se llevo a pH 9-10 con NaOH 5N. El producto fue extraído con una mezcla de C₆H₁₄-CH₂Cl₂ y se secó con MgSO₄. El solvente fue evaporado a presión reducida. El producto fue purificado por CCP utilizando una mezcla 1:1 CH₂Cl₂-C₆H₁₄, obteniéndose un sólido de color blanco (0,105 g).

P. f.: (136-140) °C.

Rendimiento: 46,05 %.

Espectro N° 33

I.R (CHCl₃) $\nu_{m\acute{a}x}$: 1514 m, 1339 m, 1267 m, 1158 i. cm⁻¹

Espectro N° 34

RMN-¹H (CDCl₃) δ = 7,55 (d, 1H, J = 8,18 Hz, H-a); 7,06 (d, 1H, J = 8,15 Hz, H-b); 6,89 (d, 1H, J = 1,99 Hz, H-2'); 6,68 (d, 1H, J = 8,42 Hz, H-5'); 6,45 (dd, J = 8,39 Hz; J = 1,97 Hz, H-6'); 6,28 (s, 1H, H-8); 6,07 (s, 1H, H-1); 3,82 (s, 3H, 3'-OCH₃); 3,81 (s, 3H, 7-OCH₃); 3,79 (s, 3H, 5-OCH₃); 3,73 (s, 3H, 4'-OCH₃); 3,65 (s, 3H, 6-OCH₃); 3,12 (m, 1H, H-3); 2,39 (m, 1H, H-4); 2,28(s, 3H, H-e) ppm.

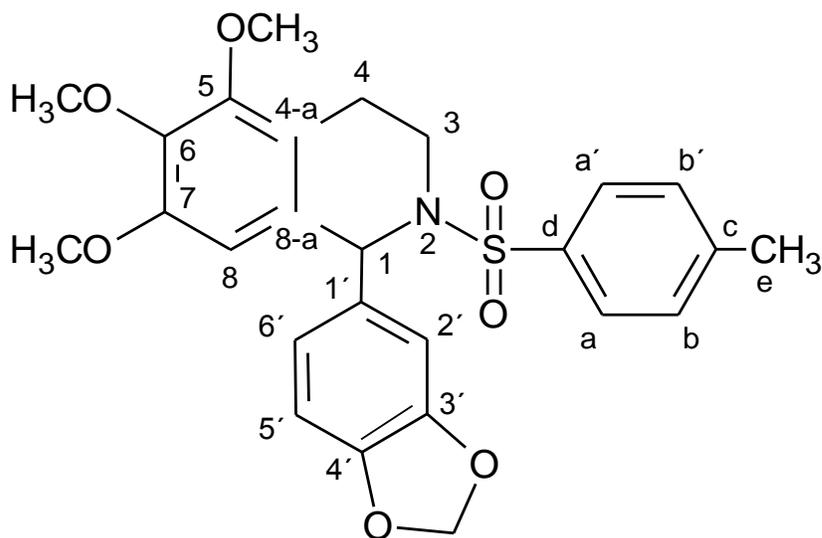
Espectro N° 35

RMN-¹³C (CDCl₃) δ = 151,79 (C-5); 151,13 (C-3'); 149,01 (C-7); 148,67 (C-4'); 143,02 (C-6); 140,99 (C-c); 138,09 (C-d); 133,71 (C-1'); 129,24 (C-a); 129,14 (C-4a); 127,18 (C-b); 121,25 (C-6'); 120,45 (C-8a); 112,02 (C-2'); 110,25 (C-5'); 106,89 (C-8); 60,94 (4'-OCH₃); 60,24 (5-OCH₃); 58,95 (C-1); 56,07 (6-OCH₃); 55,96 (3'-7-OCH₃); 38,18 (C-3); 21,44 (C-4); 20,53 (C-e) ppm.

Espectro N° 36

COSY: δ - δ : 2,39-3,12; 2,39-3,80; 3,12-3,80 ppm.

Síntesis de 5,6,7-trimetóxi-1-(3',4'-metilendioxfenil)-2-p-toluenosulfonil-1,2,3,4-Tetrahidroisoquinolina



15

Peso molecular: 497,56 g / mol

La 2,3,4-trimetóxi-N-Tosil-β-fenetilamina (0,313 g; 0,86 mmoles) se colocó en un balón de reacción y éste a su vez en un baño de hielo. Se agregó 0,407 g (2,71 mmoles) de 3,4-metilendioxibenzaldehído y 15 mL de Ácido acético. Luego se añadió gota a gota 4 mL de H₂SO₄. Se dejó reaccionar por 23 horas a temperatura ambiente. Posteriormente se colocó el balón en un baño de hielo y se llevo a pH 5-6 con NaOH 5N. El producto fue extraído con CH₂Cl₂ y se secó con MgSO₄. El solvente fue evaporado a presión reducida. La mezcla de reacción fue fraccionada por Cromatografía de Columna empleando mezclas de hexano-acetato de etilo. Se obtuvo un sólido incoloro.

P. f.: (135-138) °C.

% Rendimiento: 27,70 %

Espectro N° 37

I.R (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$: 1350 m, 1260 d, 1243 d, 1159 i. cm⁻¹

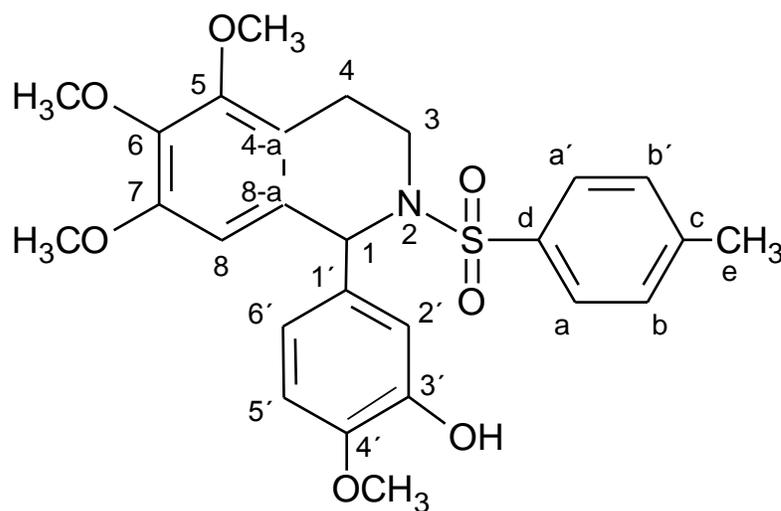
Espectro N° 38

RMN-¹H (CDCl₃) δ = 7,53 (d, 1H, J = 8,15 Hz, H-a); 7,06 (d, 1H, J = 8,18 Hz, H-b); 6,71-6,59 (2H, H-5', H-6'); 6,67 (s, 1H, H-8); 6,25 (s, 1H, H-1); 6,05 (d, 1H, J = 2,21Hz, H-2'); 5,91 (s, 1H, O-CH₂-O); 3,80 (s, 3H, 2-OCH₃); 3,73 (s, 3H, 4-OCH₃); 3,62 (s, 3H, 3-OCH₃) 3,13 ; 2,36 (m, 4H, H- 3-4); 2,28 (s, 3H, H-e) ppm.

Espectro N° 39

RMN-¹³C (CDCl₃) δ = 151,88 (C-5); 151,14 (C-3'); 147,73 (C-7); 147,19 (C-4'); 143,04 (C-6); 141,04 (C-c); 137,96 (C-d); 135,20 (C-1'); 129,23 (C-a); 129,10 (C-4a); 127,18 (c-b); 122,61 (C-6'); 120,39 (C-8a); 109,46 (C-5'); 107,83 (C-2'); 106,81 (C-8); 101,23 (O-CH₂-O); 60,92 (5-OCH₃); 60,21 (C-1); 58,90 (C-6); 56,07 (C-7); 38,09 (C-3); 21,45 (C-4); 20,53 (C-e) ppm.

Síntesis de 5,6,7-trimetóxi-1-(3'-hidróxi-4'-metóxifenil)-2-p-toluensulfonil-1,2,3,4-Tetrahidroisoquinolina



16

Peso molecular: 499,58 g / mol

La 2,3,4-trimetóxi-N-Tosil-β-fenetilamina (0,157 g, 0,43 mmoles) se colocó en un balón de reacción y éste a su vez en un baño de hielo. Se agregó 0,202 g (1,33 mmoles) de 3-hidróxi-4-metóxibenzaldehído y 8,4 mL de ácido acético. Luego se añadió gota a gota 2,2 mL de H₂SO₄. Se dejó reaccionar por 21 horas a temperatura ambiente. Posteriormente se colocó el balón en un baño de hielo y se llevo a pH 5 con NaOH 5N. El producto fue extraído con CH₂Cl₂ y se secó con MgSO₄. El solvente fue evaporado a presión reducida. El producto fue purificado por CCP utilizando una mezcla CH₂Cl₂-C₆H₁₄, obteniéndose un sólido de color beige oscuro.

P. f.: (108-112) °C.

Rendimiento: 65,12 %.

Espectro N° 40

I.R (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$: 3545 i, 1598 i, 1511 i, 1350 i, 1274 i, 1158 i. cm⁻¹

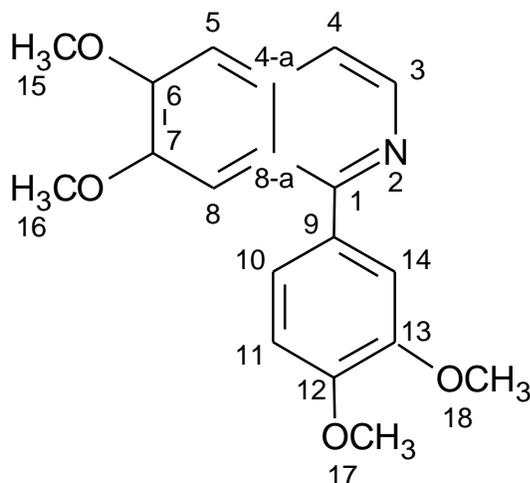
Espectro N° 41

RMN-¹H (CDCl₃) δ = 7,53 (d, 1H, J = 8,15 Hz, H-a); 7,05 (d, 1H, J = 7,91 Hz, H-b); 6,77 (s, 1H, H-5'); 6,76 (s, 1H, H-6'); 6,66 (d, 1H, J = 1,24 Hz, H-2'); 6,26 (s, 1H, H-8); 6,06 (s, 1H, H-1); 5,60 (s, 1H, O-H); 3,85 (s, 3H, 7-OCH₃); 3,80 (s, 3H, 5-OCH₃); 3,72 (s, 3H, 6-OCH₃); 3,61 (s, 3H, 4'-OCH₃); 3,15 (m, 1H, H-3), 2,36 (m, 3H, H-3,4); 2,27 (s, 3H, H-e) ppm.

Espectro N° 42

RMN-¹³C (CDCl₃) δ = 151,82 (C-5); 151,12 (C-3'); 146,11 (C-7); 145,22 (C-4'); 142,98 (C-6); 140,96 (C-c); 137,99 (C-d); 134,44 (C-1'); 129,20 (C-a); 127,20 (C-b); 120,97 (C-6'); 120,35 (C-8a); 115,20 (C-2'); 110,38 (C-5'); 106,83 (C-8); 60,93 (C-4'); 60,21 (C-5); 58,74 (C-1); 56,05 (C-6-7); 38,10 (C-3); 21,45 (C-4); 20,39 (C-e) ppm.

Síntesis de 6,7-dimetóxi-1-(3',4'-dimetóxfenil)-isoquinolina



17

PM: 329,39 g / mol

La 6,7-dimetóxi-1-(3,4-dimetóxfenil)-2-p-toluenosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina **10** (0,113 gr., 0,23 mmoles) fue disuelta en 10 mL de DMSO. Una vez disuelta se le añadió una granalla de KOH (0,098 g, 1,75 mmoles). La mezcla de reacción fue calentada a reflujo. Luego de 3 horas y 30 minutos el producto fue extraído con una mezcla 1:1 de AcOEt-C₆H₁₄ y la fase orgánica lavada varias veces con agua destilada y secada con MgSO₄ anh. El solvente fue evaporado a presión reducida. El producto fue purificado por CCP utilizando una mezcla 1:1 CH₂Cl₂-C₆H₁₄.

Se obtuvo un aceite incoloro.

Rendimiento: 28,57 %

Espectro N° 43

I.R (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$: 3028 d, 2966 d, 1623 d, 1560 d, 1254 i cm⁻¹.

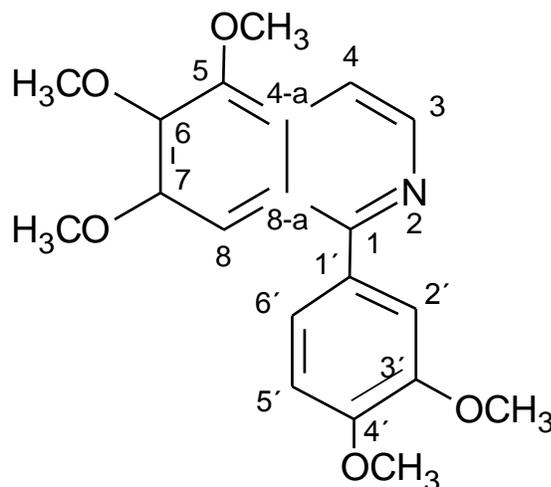
Espectro N° 44

RMN-¹H (CDCl₃) δ = 8,43 (d, 1H, J = 5,67 Hz, H-4); 7,45 (d, 1H, J = 5,69 Hz, H-3); 7,42 (s, 1H, H-8); 7,26-7,23 (2H, H-2', H-6'); 7,09 (s, 1H, H-5); 6,99 (d, 1H, J = 8,88 Hz, H-5'); 4,02 (s, 3H, 3'-OCH₃); 3,95 (s, 3H, 4'-OCH₃); 3,92 (s, 3H, 6-OCH₃); 3,85 (s, 3H, 7-OCH₃) ppm.

Espectro N° 45

RMN-¹³C (CDCl₃) δ = 158,04 (C-1); 152,70 (C-4'); 150,01 (C-3'); 149,36 (C-6); 149,04 (C-7); 141,27 (C-3); 133,92 (C-4a); 132,76 (C-8a); 122,61 (C-1'); 122,30 (C-4); 118,62 (C-6'); 112,89 (C-2'); 110,90 (C-5'); 105,79 (C-8); 105,08 (C-5); 56,16; 56,07; 56,05; 56,00 (C-OCH₃) ppm.

Síntesis de 5,6,7-trimetóxi-1-(3',4'-dimetóxifenil)-isoquinolina



20

Peso molecular: 359,42 g / mol

La 5,6,7-trimetóxi-1-(3',4'-dimetóxifenil)-2-p-toluenosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina **13** (0,105 gr., 0,20 mmoles) fue disuelta en 5 mL de DMSO. Una vez disuelta se le añadió una granalla de KOH (0,079 g, 1,41 mmoles). La mezcla de reacción fue calentada a reflujo. Luego de 4 horas. El producto fue extraído con una mezcla 1:1 de AcOEt-C₆H₁₄ y la fase orgánica lavada varias veces con agua destilada y secada con MgSO₄ anh. El solvente fue evaporado a presión reducida. El producto fue purificado por CCP utilizando una mezcla 1:1 CH₂Cl₂-C₆H₁₄. Se obtuvo un sólido color beige claro (0,054 g).

P. f.: (104-107) °C.

Rendimiento: 73,97 %

Espectro N° 46

I.R (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$: 2964 i, 2940 i, 1604 m, 1586 m, 1558 m, 1251 m-a cm⁻¹.

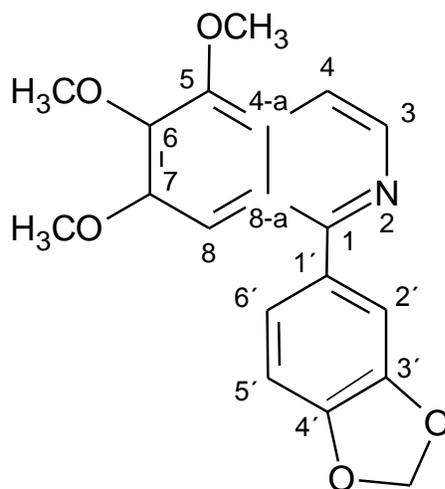
Espectro N° 47

RMN-¹H (CDCl₃) δ : 8,45 (d, 1H, J= 5,94 Hz, H-3); 7,80 (d, 1H, J= 5,94 Hz, H-4); 7,22-7,27 (m, 3H, H-2', 6',8); 6,99 (d, 1H, J= 8,88 Hz, H-5'); 4,04; 4,01; 3,95; 3,92; 3,83 (s, 15H, 5 x OCH₃) ppm.

Espectro N° 48

RMN-¹³C (CDCl₃) δ : 158,30 (C-1); 153,38 (C-4'); 149,38 (C-5); 149,02 (C-7); 146,84 (C-6); 143,86 (C-3'); 140,80 (C-3); 132,72 (C-4a); 129,09 (C-8a); 123,88 (C-1'); 122,30 (C-4); 113,73 (C-6'); 112,87 (C-2'); 110,91 (C-5'); 102,09 (C-8); 61,63; 61,27; 56,06; 56,03 (C-OCH₃) ppm.

Síntesis de 5,6,7-trimetóxi-1-(3',4'-metilendioxfenil)-isoquinolina



21

Peso molecular: 336,34 g / mol.

La N-tosil-tetrahydroisoquinolina **15** (0,093 gr., 0,19 mmoles) fue disuelta en 4 mL de DMSO. Una vez disuelta se le añadió una granalla de KOH (0,097 g, 1,73 mmoles). La mezcla de reacción fue calentada a reflujo. Luego de 2 horas y 30 minutos. El producto fue extraído con una mezcla 1:1 de AcOEt-C₆H₁₄ y la fase orgánica lavada varias veces con agua destilada y secada con MgSO₄ anh. El solvente fue evaporado a presión reducida. El producto fue purificado por CCP utilizando una mezcla 1:1 CH₂Cl₂-C₆H₁₄. Se obtuvo un aceite denso de color beige oscuro (0,043 g).

Rendimiento: 78,18 %

Espectro N° 49

I.R (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$: 2942 i, 1614 m, 1586 m, 1559 m, 1504 m, 1486 i-a, 1457 i.a, 1464 i-a, 1244 m. cm⁻¹

Espectro N° 50

RMN-¹H (CDCl₃) δ = 8,43 (d, 1H, J = 5,67 Hz, H-3); 7,78 (d, 1H, J = 5,67 Hz, H-4); 7,6 (m, 3H, H-8, H-2', H-6'); 6,76 (s, 1H, H-6'); 6,93 (d, 1H, J = 8,18 Hz, H-5'); 6,02 (s, 2H, -CH₂); 4,03 (s, 3H, 5-OCH₃); 4,00 (s, 3H, 7-OCH₃); 3,85 (s, 3H, 6-OCH₃) ppm.

Espectro N° 51

RMN-¹³C (CDCl₃) δ = 158,05 (C-1); 153,41 (C-4'); 147,94 (C-5); 147,88 (C-7); 146,83 (C-6); 143,86 (C-3'); 140,83 (C-3); 134,07 (C-4a); 129,07 (C-8a); 123,82 (C-1'); 123,59 (C-4); 113,82 (C-6'); 110,24 (C-2'); 108,32 (C-5'); 101,93 (C-8); 101,34 (C-OCH₂O); 61,63; 61,27; 56,06 (C-OCH₃) ppm.

CONCLUSIONES

- Se logró la síntesis de 5,6,7-trimetóxi-1-(3,4'-dimetóxiifenil)-isoquinolina; 5,6,7-trimetóxi-1-(3,4'-metilendioxiifenil)-isoquinolina y 5,6,7-trimetóxi-1-(3'-hidróxi-4'-metóxiifenil)-2-p-toluensulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina; mediante una ruta que involucró 6 pasos, en donde fue necesaria la activación de la 2,3,4-trimetóxiifenetilamina.
- Las condiciones reportadas en la literatura para las reacciones tipo Pictet-Spengler: pH 6 y la mezcla AcOH / TFA; no poseen utilidad sintética para los sustratos estudiados.
- La síntesis de la N-tosil-β-(2,3,4-trimetóxiifenetil) amina arrojó mejores rendimientos para la síntesis de las N-tosiltetrahidroisoquinolinas que la N-mesil-β-(2,3,4-trimetóxiifenetil) amina.
- El tratamiento con AcOH/H₂SO₄ a temperatura ambiente resultó ser el más conveniente para la reacción Pictet-Spengler entre la N-tosil-β-(2,3,4-trimetóxiifenetil) amina y los tres benzaldehídos disustituídos.
- El método de desulfonilación empleado (KOH/DMSO) arrojó excelentes resultados debido a que con el mismo se logró la oxidación de las tetrahidroisoquinolinas a sus isoquinolinas correspondientes.

RECOMENDACIONES

- En vista de los bajos rendimientos obtenidos en la síntesis de β -(2,3,4-trimetóxi)- α -nitrofenetilo, se sugiere emplear otro método que reduzca selectivamente el doble enlace del nitroestireno con buen rendimiento, o que lo reduzca directamente a la fenetilamina.
- Optimizar las reacciones de Pictet-Spengler entre la 2,3,4-trimetóxi-N-tosil- β -fenetilamina y: los benzaldehídos sustituidos 3,4-metilendioxi, 3,4-dimetóxi y 3-hidroxi-4-metóxi.
- Optimizar la activación de fenetilaminas empleando agua destilada como solvente, ya que es un método menos tóxico que evita el uso de solventes contaminantes.
- Se sugiere proteger el grupo hidroxilo presente en el 3-hidroxi-4-metóxi-benzaldehído ya que al parecer, interfiere en el proceso de desulfonilación y aromatización de la N-tosiltetrahidroisoquinolina correspondiente.

BIBLIOGRAFÍA

[1] <http://www.who.int/medicacenter/factsheets/fs297/es/index.html> Consultada el: 03-04-2009.

[2] <http://www.Who.int/topics/cancer/en/> Consultada el: 03-04-2009.

[3] <http://gabi-lmb.blogspot.com/2008/03/cncer-disculpe-la-molestia-en.html> Consultada el: 03-04-2009.

[4] Foye. W. O. (1991). *“Principios de Química Farmacéutica”*. Editorial Reverté. Barcelona, 881-907.

[5] Antillón, J. J. (1991). *“El cáncer. Fundamentos de Oncología”*. Tomo 2. Edición 1. (pp. 883-906). Costa Rica: Editorial de la Universidad de Costa Rica.

[6] Kumar, V.; Abbas, A; Fausto, N. *“Robbin & Cotran Patología estructural y funcionalidad”*. (2005). Edición 7. España: Editorial Elsevier.(pp: 1517).

[7] http://kidshealth-org/kid/en_espanol/enfermedades/cancer_esp.html Consultada el: 03-04-2009.

[8] http://www.atsdr.cdc.gov/es/general/cancer/mas_informacion.html Consultada el: 03-04-2009.

[9] Trichopoulos D., Li F. P. (1996). “¿Cuáles son las causas del cáncer?”. *Investigación y Ciencia* (242), 28-35.

[10] Antillón, J. J. (1991). *“El cáncer. Fundamentos de Oncología”*. Tomo 1. Edición 1. (pp: 71-81).Costa Rica. Editorial de la Universidad de Costa Rica.

[11] Pimentel. E. (1975). “*Cáncer al día. Manual de Oncología para médicos generales y estudiantes de medicina*”. Caracas-Venezuela. (pp: 5-9).

[12] http://es.wikipedia.org/wiki/Radiación_ionizante Consultada el: 03-04-2009.

[13] <http://www.juntadeandalucia.es/averroes/~29701428/salud.caucan.htm> Consultada el: 03-04-2009.

[14] <http://pathmicro.med.sc.edu/Spanish-Virology/spanish-chapter6.htm> Consultada el: 03-04-2009.

[15] http://www.msd.es/publicaciones/mmerck_hogar/seccion_15/seccion_15_162.html Consultada el: 03-04-2009.

[16] www.creces.cl/new/index.asp?imat=%20%20%3E%20%2057&tc=3&nc=5&art=466 Consultada el: 03-04-2009.

[17] <http://laguna.fmedic.unam.mx/~evazquez/0403/oncogenes.html> Consultada el: 03-04-2009.

[18] http://mipagina.cantv.net/BIOLOGIA_ELANGEL/apuntes9.htm Consultada el: 03-20-2009.

[19] <http://www.memo.com.co/fenonino/aprenda/biologia/biolog3.html> Consultada el: 03-20-2009.

[20] <http://blogbiologia11.blogspot.com/2009/02/mitosis.html> Consultada el: 03-20-2009

[21] Negrin, L. (2006). “*Aspectos epidemiológicos del cáncer en Venezuela*”. Consultada el: 03-29-2009.

http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S0798-05822006000400011&script=sci_arttext

[22] <http://www.venologia.com/archivos/680> Consultada el: 04-04-2009

[23] <http://www.portalplanetasedna.com.ar/cancer.htm> Consultada el: 04-04-2009

[24] Greenwald, P. (1996). "Quimioprevención del cáncer". *Investigación y Ciencia* (242), 42-46.

[25] Zapata, M. (2007). *Síntesis de 2-fenilnaftalenos con posible actividad antimetabólica, antigénica y antioxidante II*. Tesis de licenciatura no publicada, Universidad Central de Venezuela, Caracas.

[26] Hellman, S.; Vokes, E. (1996). "Avances en el tratamiento habitual del cáncer". *Investigación y ciencia* (242), 70-75.

[27] <http://www.oralcancerfoundation.org/facts/radioterapia.htm> Consultada el: 04-01-2009

[28] <http://www.oralcancerfoundation.org/facts/quimioterapia> Consultada el: 04-01-2009

[29] <http://www.todocancer.com/ESP/Informacion+Cancer/Tratamientos/Quimioterapia> Consultada el: 04-01-2009

[30] <http://www.muchoxvivir.org/index.jsp?seccion=390> Consultada el: 04-04-2009

[31] <http://www.todocancer.com/ESP/Informacion+Cancer/Tratamientos/Hormonoterapia/> Consultada el: 04-01-2009.

[32] Rakesh, J. (1994). "Barreras a la entrada de fármacos en los tumores sólidos". *Investigación y Ciencia*, 38-45.

[33] http://www.amgen.es/es/corporativo2002/Glosario_del_cancer.pd Consultada el: 04-04-2009.

[34] Hevia, E. (2005). *Síntesis de un grupo de 1-fenilisoquinolinas con potencial actividad antimetabólica y/o antigénica*. Tesis de licenciatura no publicada, Universidad Central de Venezuela, Caracas.

[35] Nettelbeck, D.; Curiel, D. (2004). "Vectores Víricos antitumorales". *Investigación y Ciencia*, 76-82.

[36] Avendaño, C. (1993). *"Introducción a la Química Farmacéutica Interamericana"*. Edición 1. Editorial Interamericana Mc Graw Hill. Madrid, España, 525-548.

[37] Page, C.; Curtis, M.; Sutter, M.; Walker, M.; Hoffman, B. (1998). *"Farmacología Integrada"*. Edición: Illustrated. Elsevier, España, 616.

[38] http://www.salud.com/medicamentos/levamisol_oral.asp Consultada el: 04-13-2009

[39] Lilley, L.; Aucker, R.; Lake, R.; Gómez del Campo, R. (1999). *"Farmacología en Enfermería"*. (Libro en línea). Editorial Elsevier. Edición 2. Disponible: http://books.google.co.ve/books?id=XphLYmOuXcC&pg=PA655&lpg=PA665&dq=farma+far+inhibidores+de+la+topoisomerasa&source=bl&ots=BjpJPPJhbs&sig=pFd0la0yCMOyCMOMVHNzxeQfSOa&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=2#PPA680,M1 [Consulta: 2009, Abril 14].

[40] <http://www.boloncol.com/boletin-15/mecanismos-deaccion-antitunoral.html> Consultada el: 04-13-2009.

[41] Bruce, A. (1989). "Molecular Biology of the Cell". Edición 2.

[42] Kenneth H.; Nogales, E. (1998). "Tubulin and microtubule structure". *Current opinion in cell biology*, **10**, 16-22.

[43] Nogales, A.; Wolf, S.; Kenneth, H. (1998). "Structure of $\alpha\beta$ tubulin dimer by electron crystallography". *Nature*, **391**, 12-17.

[44] <http://www.pauta.us.es/pautadatos/publico/personal/pdi/2177/7712/Temas%2011%20y%2012%20citoesqueleto.doc> Consultada el: 04-13-2009.

[45] Voet, D.; Voet J. (1992). *"Bioquímica"*. Editorial Omega. España, 125.

[46] Darnell, J.; Lodish, H. (1993). *"Biología molecular y celular"*. Editorial Omega, España, Cap 21.

[47] <http://www.scribd.com/doc/7062689/MICROTUBULO> Consultada el: 04-13-2009.

[48] Chabner B. A; Allegra, C. J; Curt, G.; Calabresi P. (2003). *"Agentes Antineoplásicos. Goodman & Gilman`s Las bases farmacológicas de la Terapéutica"*. Mexico, D. F. Editorial Mc Graw Hill. Décima edición, (pp: 1433-1435).

[49] Lin, C. et al. (1988). "Interactions of tubulin with potent natural and synthetic analogs of the antimetabolic agent combrestatin: a structure-activity study". *Molecular Pharmacology*, **34**, 200-208.

[50] Lorena, R. (2006). *Síntesis de un grupo de 2-fenil-4-hidroxi-dihidroisoquinolinas con posible actividad antimetabólica y/o anticancerígena*. Tesis de licenciatura no publicada, Universidad Central de Venezuela, Caracas.

[51] Lorenzo, M. (2000). *Síntesis de un grupo de 1-bencil-3-carboetoxi-1, 2-dihidroquinolinas con posible actividad anticancerígena*. Tesis de licenciatura publicada, Universidad Central de Venezuela, Caracas.

[52] <http://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol62-02/6/med6-11.pdf> Consultada el: 04-18-2009.

[53] Folkman, J. (1996). "Cáncer y suministro sanguíneo". *Investigación y Ciencia* (242), 101-104.

[54] Keck C. "Importantes Efectos Antiproliferativos del 2-Metoxiestradiol". *Journal of the Turkish German Gynecological Association* 7(1):11-17. Consultada el: 04-18-2009. <http://www.bago.com/BagoArg/Biblio/ginecoweb345.htm>

[55] <http://www.nci.nih.gov/Templates/drugdictionary.aspx?CdrID=37844>

[56] Sánchez, EE. "Desintegrinas en Veneno de Serpientes: un nuevo enfoque en el tratamiento de las enfermedades Cardiovasculares, Cáncer, Diabetes Consultada el: 04-18-2009. http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-04692004000100002&lng=es&nrm=iso

[57] <http://www.cancerquest.org/index.cfm?page=399&lang=spanish>. Consultada el: 04-18-2009.

[58] http://www.cancer.gov/Templates/db_alpha.aspx?CdrID=45426&lang=spanish. Consultada el: 04-19-2009.

[59] http://bvs.sld.cu/revista/med/vol40_2_01/med06201.pdf Consultada el: 04-19-2009.

[60] http://www.seom.org/seomcms/index.php?option=com_content&task=view&id=157&Itemid=222&limit=1&limitstart=3 Consultada el: 04-18-2009.

[61] Batra, S.; Sabnis, Y.; Rosenthal, P.; Avery M. (2003). "Structure-Based approach to falcipain-2 inhibitors: synthesis and biological evaluation of 1, 6, 7-trisubstituted dihydroisoquinolines and isoquinolines". *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **11** (10), 2293-2299.

[62] Capilla, A.; Romero, M.; Pujol, M.; Caignard, D.; Renard, P. "Synthesis of isoquinolines and tetrahydroisoquinolines as potential antitumour agents". *Tetrahedron*. **57** (39), 8297-8303

[63] Satoh, T.; Mitsuo N.; Nishiki M.; Inoue Y.; Ooi Y. (1981). "Selective reduction of aromatic nitro compounds with sodium borohydride-stannous chloride". *Chem. Pharm. Bull.* **29** (5) pp: 1443-1445.

[64] Díaz, B. (1992). *Síntesis de 3-carbometoxi-2-fenil-quinolina*. Tesis de licenciatura no publicada, Universidad Central de Venezuela, Caracas.

[65] Satoh, T.; Suzuki, S. (1969). Reduction of organic compound with sodium borohydride-transition metal SALT Systems. Reduction of organic nitrile, nitro and amide compounds to primary amines. *Tetrahedron*. (52) pp: 4555-4558.

[66] Silveira, C.; Vieira, A; Kaufman T. (2006) "Thiophenol-mediated improvement of the Pictet-Spengler cyclization of N-tosyl- β -phenethylamines with aldehydes". *Tetrahedron Letters* (47) pp.: 7545-7549.

[67] Niazimbetova Z.; Evans D.; Liable-Sands L.; Rheingold A. (2000) "Electrochemical synthesis of aliphatic 1,3-dinitro compounds". *Journal of the Electrochemical Society*. **147** (1) pp.: 256-259.

[68] Fierro A.; Rezende M.; Sepúlveda-Boza S.; Reyes-Parada M.; Cassels B. (2001) "Heterogeneous catalysts in the preparation of 2-aryl-1,3-dinitropropanes from β -nitrostyrenes or benzaldehydes". *Journal of Chemical Research*. (7) pp.: 294-296.

[69] Alcántara, M.; Escribano F.; Gómez-Sánchez, A.; Diáñez, J.; Estrada, M.; López-Castro, a.; Pérez-Garrido, S. (1996) "Synthesis of aliphatic 1,3-dinitro compounds". *Synthesis*. **64** pp.: 64-69.ojo

[70] Chang, Y.; Sun, T.; Chiang, M.; Lu, P.; Huang, Y.; Liang L.; Ong, C. (2007) "Short synthesis of piperizinohydroisoquinoline ring by selective Pictet-Spengler cyclization and evaluation of antitumor activity". *Tetrahedron*. **63** pp.: 8781-8787.

[71] Kohno, H.; Yamada, K. (1999) "A novel Synthesis of Isoquinolines containing an electron withdrawing substituent". *Heterocycles*. **51** (1) pp.: 103-117.

[72] Kamal, a.; Surendranadha j.; Vijaya E.; Dastagiri D. (2008) "Base-free monosulfonylation of amines using tosyl or mesyl chloride in water". *Tetrahedron Letters*. **49** pp.: 348-353.

[73] Joule, J.; Mills, K. (2000). "Heterocyclic Chemistry". Editorial Blackwell Science, Estados Unidos de América, 139.

[74]. Smith, M. (1994). "Organic synthesis". Editorial Mc Graw- Hill, Estados Unidos de América, 1340.

[75] Cuny. G. (2004) "Synthesis of (+/-)-aporphine utilizing Pictet-Spengler and intramolecular phenol *ortho*-arylation reactions. *Tetrahedron Letters*. **45** pp.: 5167-5170.

[76] Liu J., Jian T.,Sebhat I., Nargund R. (2006) "Preparation of 2,3-dihydro-1H-spiro[isoquinoline-4,4'-piperidine] via an N-sulfonyl Pictet-Spengler reaction. *Tetrahedron Letters*. **47** (29) pp.: 5115-5117.

[77] Greene, T. (1981) "Protective Groups in Organic Synthesis". Harvard University, Jhon Wiley & Sons, Inc., E.E.U.U, pp.: 284

[78] Gremmen, C.; Wanner, M.; Koomen, G. (2001) "Enantiopure tetrahydroisoquinolines via N-sulfonyl Pictet-Spengler reactions". *Tetrahedron Letters*. (42) pp.: 8885-8888.

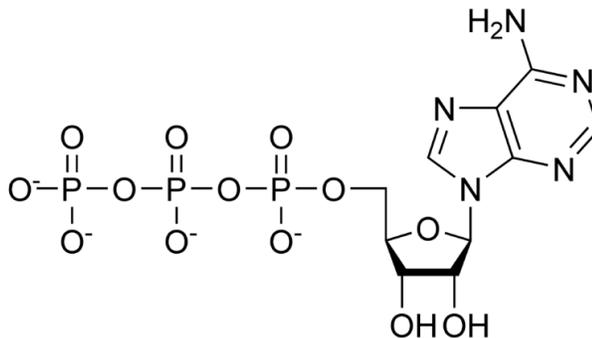
[79] Tokuyama, H.; Sato, M.; Ueda, T.; Fukuyama, T. (2001) "A practical route to quinolines from anilines". *Heterocycles*. **54** (1) pp.: 105-108.

Glosario

A

Ácido tetrahidrofólico (también conocido como Coenzima F, folato H4 o FH4): Es una coenzima derivada del ácido fólico (vitamina B9). Su fórmula molecular es $C_{19}H_{23}N_7O_6$ y tiene una masa molar de 445.43 g/mol. Es un compuesto de particular importancia en el metabolismo de los aminoácidos y la síntesis de purina. Los grupos químicos que transfiere son el metilo, formilo, metileno y formimino. Su escasez en el organismo puede causar anemia.

Adenosin trifosfato (ATP): Es una molécula que se encuentra en todos los seres vivos y constituye la fuente principal de energía utilizable por las células para realizar sus actividades. Es consumida por las mitocondrias para generar energía aprovechable.



Albolabrina: Es un heptapéptido, posee la secuencia RGD (arginina-glisina-aspártico) y está presente en el veneno de las serpientes. Se ha observado que tiene la capacidad de inhibir la metástasis.

Alcaloides: Son moléculas de origen vegetal, aunque existen protoalcaloides de origen animal. Se caracterizan por su estructura molecular compleja a base de átomos de carbón, hidrógeno, nitrógeno y oxígeno.

Antígeno: Sustancia que induce la formación de anticuerpos, debido a que el sistema inmune la reconoce como una amenaza. Esta sustancia puede ser extraña proveniente del ambiente (como químicos) o formada dentro del cuerpo (como toxinas virales o bacterianas).

Aplasia: Desarrollo incompleto o defectuoso de un órgano o tejido

Apoptosis: Es un proceso celular genéticamente controlado por el que las células inducen su propia muerte en respuesta a determinados estímulos.

Atrofia: Consiste en una disminución importante del tamaño de la célula y del órgano del que forma parte, debido a la pérdida de masa celular.

B

bFGF: El factor de crecimiento básico de fibroblastos es una proteína con peso molecular de 18 kD, aunque se han descrito algunas formas de mayor peso. Pertenece al grupo de polipéptidos reguladores de la proliferación y diferenciación de las células mesodérmicas y neuroectodérmicas, y participa en los procesos de desarrollo de tejido embrionario y reparación de heridas.

C

Carcinogénesis: Es la formación de cáncer, de carcinoma o de cualquier otra neoplasia maligna, y consiste en el crecimiento tumoral de los tejidos incoordinados con las necesidades del organismo, de carácter maligno y perturbador de las funciones biológicas normales.

Células diploides: Son las que tienen un número doble de cromosomas, a diferencia de un gameto, es decir, poseen dos series de cromosomas.

Células endoteliales: Es un tipo de célula aplanada que recubre el interior de los vasos sanguíneos y sobre todo de los capilares, formando parte de su pared.

Células T: Pertenecen al grupo de leucocitos que son conocidos como linfocitos, estas células tienen núcleos de forma ovoide que ocupan la mayoría del espacio intracelular.

Células somáticas: Son aquellas que forman el conjunto de tejidos y órganos de un ser vivo, procedentes de células madre originadas durante el desarrollo embrionario y que sufren un proceso de proliferación celular y apoptosis. Son cualquiera de las células del cuerpo, excepto las células reproductoras (germinativas).

Centríolos: Son una pareja de estructuras que forman parte del citoesqueleto semejantes a cilindros huecos; los centriolos son organelas que intervienen en la reproducción celular. Son dos estructuras cilíndricas que, rodeadas de un material proteico denso llamado material pericentriolar forman el centrosoma o COMT (centro organizador de microtúbulos) que permiten la polimerización de microtúbulos de dímeros de tubulina que forman parte del citoesqueleto.

Centrómero: Es la zona por la que el cromosoma interacciona con las fibras del huso acromático desde profase hasta anafase, tanto en mitosis como en meiosis, y es responsable de realizar y regular los movimientos cromosómicos que tienen lugar durante estas fases.

Cinetocoro: Es una estructura proteica donde se anclan los microtúbulos (MTs) del huso mitótico durante los procesos de división celular (meiosis y mitosis). Está localizado en una zona específica del cromosoma, el centrómero.

Citoesqueleto: Red de filamentos proteicos presente en todas las células eucariotas que les da la forma celular, su capacidad para moverse y les permite organizar sus orgánulos y transportarlos de un lado al otro de la célula. Está constituido por tres tipos de filamentos proteicos, los microfilamentos de actina, los microtúbulos de tubulina y los filamentos intermedios.

Cromosomas: Son las estructuras físicas de la célula eucariota que portan los genes. Estos cromosomas solo son visibles durante la división celular. Mostrando a plenitud sus características morfológicas durante la metafase.

Colágeno: Es una molécula proteica que forma fibras, las fibras colágenas. Estas se encuentran en todos los organismos pluricelulares. Son secretadas por las células del tejido conjuntivo como los fibroblastos, así como por otros tipos celulares. Es el componente más abundante de la piel y de los huesos, cubriendo un 25% de la masa total de proteínas en los mamíferos.

E

Elastasa: Es una enzima encargada de la degradación de las fibras elásticas.

Elastina: Proteína que forma las fibras elásticas del organismo. Se encuentra especialmente en la piel, en los ligamentos y en las paredes de las arterias a las que proporciona elasticidad.

Endotelio: Es un tipo de epitelio plano simple (de una sola capa), formado por células endoteliales, que recubre el interior de todos los vasos sanguíneos, incluido el corazón, donde se llama endocardio.

Enzima dihidrofolato reductasa: Cataliza el paso del folato al dihidrofolato y de este al tetrahidrofolato. En ambos casos se requiere NADPH.

Enzima telomerasa: Es una enzima que tiene la función de impedir la unión descontrolada de los cromosomas.

Enzima transcriptasa inversa: Es una enzima multifuncional que sintetiza una molécula de ADN a partir de ARN. El proceso se realiza en tres pasos, de ahí que sea una enzima multifuncional. En primer lugar sintetiza una cadena de ADN a partir del ARN que le sirve de patrón. A continuación destruye ese ARN y por último construye una segunda cadena de ADN.

Epitelio: Tejido que recubre las superficies internas y externas del cuerpo. Está formado por células de diferentes formas geométricas, separadas por muy poca sustancia intercelular. No tiene vasos sanguíneos y se nutre a través de la membrana que lo separa de tejidos más profundos llamados basales.

Estradiol: Es una hormona sexual femenina del grupo de los estrógenos.

El estradiol es una hormona sexual femenina del grupo de los estrógenos. Es sintetizada en los ovarios y responsable del desarrollo sexual normal en las mujeres y de la regulación del ciclo menstrual.

F

Folato: Es un término que se ha utilizado de forma genérica para denominar a los compuestos derivados del **ácido fólico** (o ácido pteroilmonoglutámico) que exhiben la actividad biológica del ácido fólico. Son un grupo de compuestos heterocíclicos basados en el esqueleto de ácido 4-((pteridin-6-metil amino) benzoico) conjugado con uno o más residuos de ácido L-glutámico.

Fumagilina: Es un antibiótico no hidrosoluble derivado del hongo *Aspergillus fumigatus* y es activo contra las criptosporas. Es eficaz cuando se utiliza por vía tópica para tratar infecciones oculares debidas a especies de *Encephalitozoon*.

G

Gen: Unidad hereditaria que ocupa una posición fija en el cromosoma y es capaz de reproducirse a sí mismo en cada división celular y de dirigir la formación de proteínas. Está formado por segmentos de ADN.

Glicoproteínas o glucoproteínas: Son moléculas compuestas por una proteína unida a uno o varios hidratos de carbono, simples o compuestos. Tienen entre otras funciones el reconocimiento celular cuando están presentes en la superficie de las membranas plasmáticas.

H

Hepatoma (carcinoma hepatocelular): Es un cáncer que se origina en las células hepáticas.

Histonas: Son proteínas básicas, de baja masa molecular, muy conservadas evolutivamente entre los eucariotas y en algunos procariotas. Forman la cromatina junto con el ADN, sobre la base de unas unidades conocidas como nucleosomas.

I

Integrinas: Son una superfamilia de glicoproteínas que participan mayormente en la unión de las células con la matriz extracelular. Aunque hay algunas que también participan en la unión célula-célula.

L

Leucemia: Es un cáncer sanguíneo en el que se produce un incremento anormal en el número de leucocitos.

M

Matriz intersticial: Sustancia intercelular de un tejido, p. ej., la matriz ósea o la cartilaginosa. En el lenguaje habitual también se emplea esta palabra para designar al útero.

Metaloproteasas: Son enzimas que participan en el proceso de digestión general de proteínas (degradan proteínas de la matriz extracelular), como por ejemplo las ingeridas

durante la comida o durante la remodelación de tejidos en procesos naturales del organismo. También están implicadas en la hidrólisis o descomposición específica de proteínas, proceso necesario para, entre otras cosas, la activación o desactivación de esas proteínas.

Macrófago: Son células del sistema inmunitario que se localizan en los tejidos procedentes de la emigración desde la sangre a partir de un tipo de leucocito llamado monocito. La función principal es la de fagocitar todos los cuerpos extraños que se introducen en el organismo como las bacterias y sustancias de desecho de los tejidos.

Metabolismo: Conjunto de reacciones químicas que transforman y asimilan sustancias necesarias para todo ser vivo (anabolismo) y las reacciones encargadas de desasimilar las que ya no son válidas, o las usadas para suministrar energía (catabolismo).

Membrana basal: Es una capa acelular de sostén de espesor variable y que se encuentra en la base de los tejidos epiteliales.

O

Orgánulo: Cada uno de los componentes citoplasmáticos diferenciados, constituyentes elementales de las células, dotados de mayor o menor autonomía. Son orgánulos las mitocondrias, el aparato de Golgi, el retículo endoplasmático, los lisosomas y los cloroplastos, en las células fotosintéticas.

P

Patología: Es el estudio de las enfermedades en su amplio sentido, es decir, como procesos o estados anormales de causas conocidas o desconocidas.

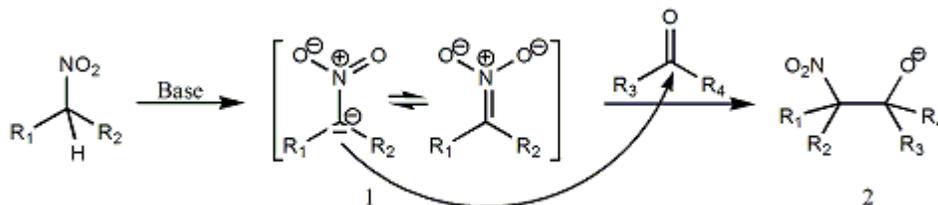
Plasminógeno o profibrinolisin: Es una glicoproteína sintetizada por el hígado, presente en el plasma sanguíneo y la mayor parte del fluido extracelular como el precursor inactivo de una enzima proteasa llamada plasmina.

Proteasa: Enzima que digiere proteínas.

Proteína pRB: Bloquea la transcripción de genes necesarios para la proliferación celular. Su nombre deriva de una enfermedad genética: el RetinoBlastoma, donde su ausencia está relacionada con el desarrollo del tumor.

R

Reacción de Henry o reacción nitroaldólica: es una reacción de tipo aldólica entre un aldehído o una cetona y un nitroalcano primario o secundario (clásicamente nitrometano).



La etapa de adición nucleófila es catalizada por bases, y puede ser seguida de una reacción de eliminación de una molécula de agua si existe en el producto de adición un

hidrógeno ácido en α al grupo nitro, es el caso con nitroalcanos primarios. La deshidratación es especialmente favorable cuando posibilita la conjugación con un grupo arilo en compuestos aromáticos. Así pues, el producto de la reacción es un β -nitroalcohol o un nitroalqueno.

S

Senescencia: Envejecimiento programado de una célula.

Sistema linfático: Es una red de órganos, ganglios linfáticos, conductos y vasos linfáticos que producen y transportan linfa desde los tejidos hasta el torrente sanguíneo. El sistema linfático es uno de los componentes principales del sistema inmunitario del cuerpo.

Serinas: Es un aminoácido no esencial (Son los aminoácidos que nuestro organismo sintetiza a partir diferentes productos del metabolismo intermediario, fundamentalmente, lipídico y glucídico.) cuyo esqueleto carbonado C_3 es sintetizado de manera efectiva por las células animales a partir de ácidos orgánicos procedentes del metabolismo intermediario.

Síndrome de Li Fraumeni: Predisposición hereditaria y poco frecuente de contraer cánceres múltiples; su causa es una alteración del gen de supresión tumoral p53.

T

Tejido: Agrupación de células con una estructura determinada que realizan una función especializada, vital para el organismo.

Tejido cartilaginoso: Es un tipo de tejido conjuntivo altamente especializado, formados por células condrogenas (condrocitos y condroblastos), fibras colágenas y elásticas y matriz extracelular. El tejido cartilaginoso es parte del páncreas embrionario.

Tejido conjuntivo: Es el que se encarga de dar sostén, protección y, como su nombre lo dice, conectar las diferentes estructuras que se encuentran en el cuerpo humano. También interviene en el transporte de sustancias y el drenaje de los órganos.

Tejido epitelial: Este tejido incluye la piel y las membranas que cubren las superficies internas del cuerpo, como las de los pulmones, estómago, intestino y los vasos que transportan la sangre.

Tejido muscular: Tejidos que se contraen y se relajan; comprenden los músculos estriados, lisos y músculos cardiacos.

Tejido óseo: Es un tipo especializado de tejido conectivo constituyente principal de los huesos en los vertebrados. El tejido óseo está compuesto por células y componentes extracelulares calcificados que forman la matriz ósea.

Telómero: Estructura especializada presente en el extremo de los cromosomas alineados. En humanos consiste en una secuencia de seis nucleótidos (TTTAGC) que ha sido añadida al cromosoma por el enzima telomerasa.

Los telómeros constituyen la parte final de los cromosomas, son una especie de reloj que determina, en cierta forma, el número de divisiones que tendrá la célula antes de morir. Podría considerarse como un collar en que las cuentas son los telómeros, en

cada división celular se van reduciendo las cuentas, hasta que se terminan y la célula muere.

Tisular: Se refiere a tejidos.

Treonina: Es uno de los 20 aminoácidos constituyentes de las proteínas, que al igual que la serina tiene una cadena lateral hidroxilada ($\text{CH}_3\text{-CHOH-}$). Pertenece por tanto al grupo de aminoácidos con cadenas laterales polares sin carga, y se encuentra con frecuencia en los centros activos de las enzimas.

Trombospondina: Es una glicoproteína de 450 000 daltons secretada desde los gránulos alfa de las plaquetas al ser estimuladas por la trombina, también la sintetizan las células endoteliales, ciertos tipos de tumores, células musculares lisas, monocitos, macrófagos, etcétera.

Tropolona: Un compuesto aromático en anillo de siete miembros. Se encuentra estructuralmente relacionado a un número de compuestos antifúngicos que se encuentran en la naturaleza.

Tumores císticos: Tumor con cavidades o sacos que contienen material semisólido o líquido.

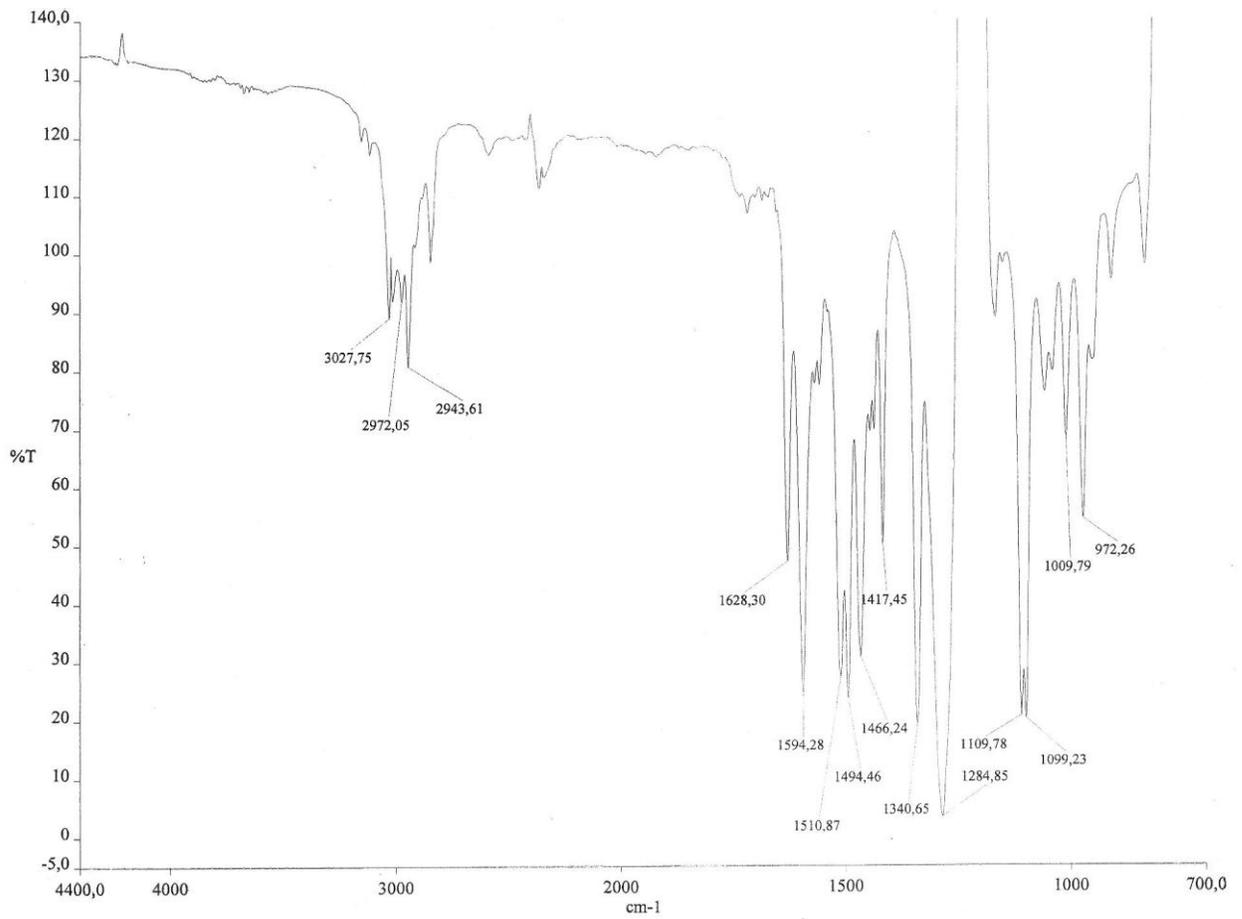
Tumores foliculares o lesión folicular: Es un tumor maligno y una de las formas de cáncer de la glándula tiroides. Por lo general ocurre en mujeres mayores de 50 años de edad.

Tumores papilares: Tumor con forma de hongo pequeño, con su tallo unido a la capa epitelial (revestimiento interior) de un órgano.

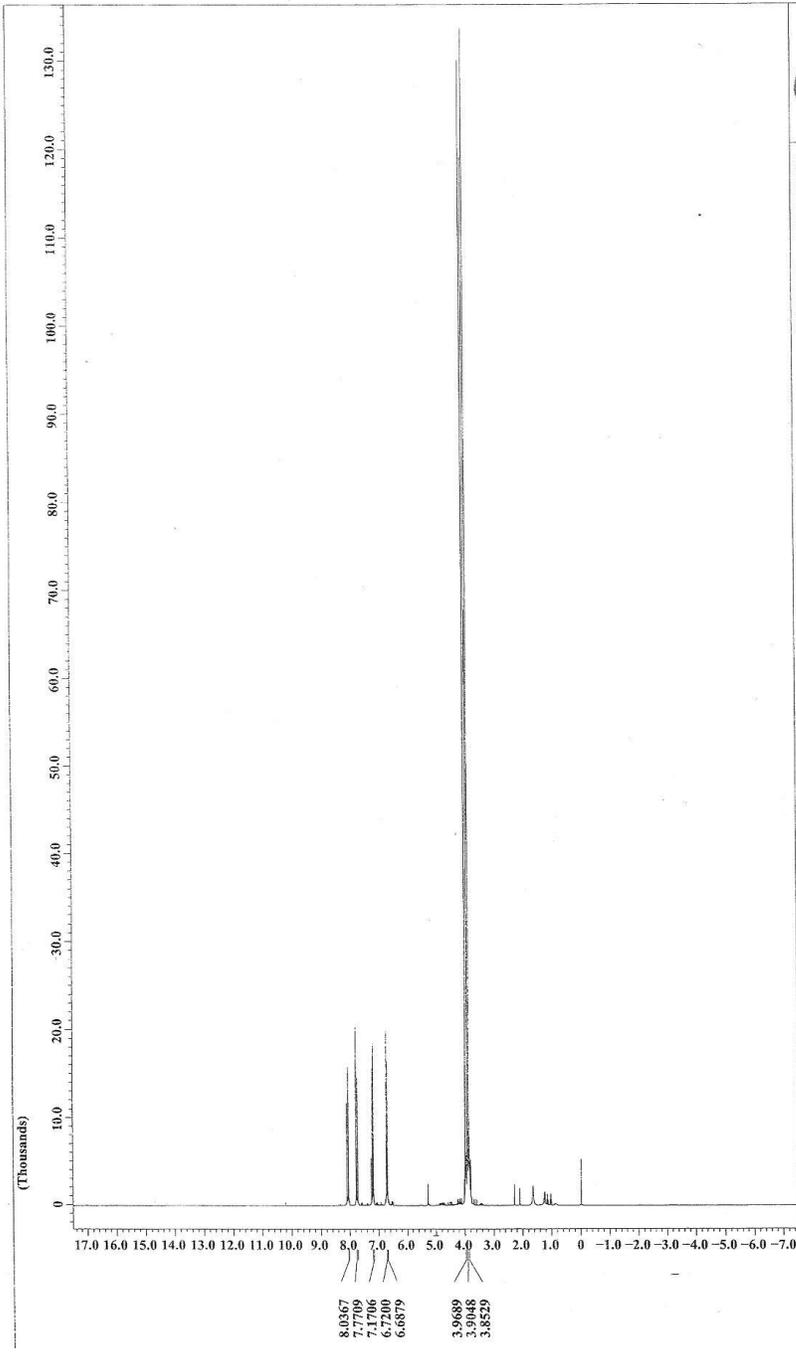
V

Virus (de la palabra latina *virus*, toxina o veneno): Es una entidad biológica que para replicarse necesita de una célula huésped.

VEGF: Es miembro de una familia de proteínas relacionadas estructuralmente que actúan como ligandos de la familia de receptores del VEGF (VEGFR). El VEGF ejerce sus efectos sobre el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) y la supervivencia de los vasos sanguíneos inmaduros (mantenimiento vascular) al unirse y activar dos receptores de membrana tirosin-kinasa relacionados estructuralmente.



c:\documents and settings\peservice\escritorio\1fs.sp



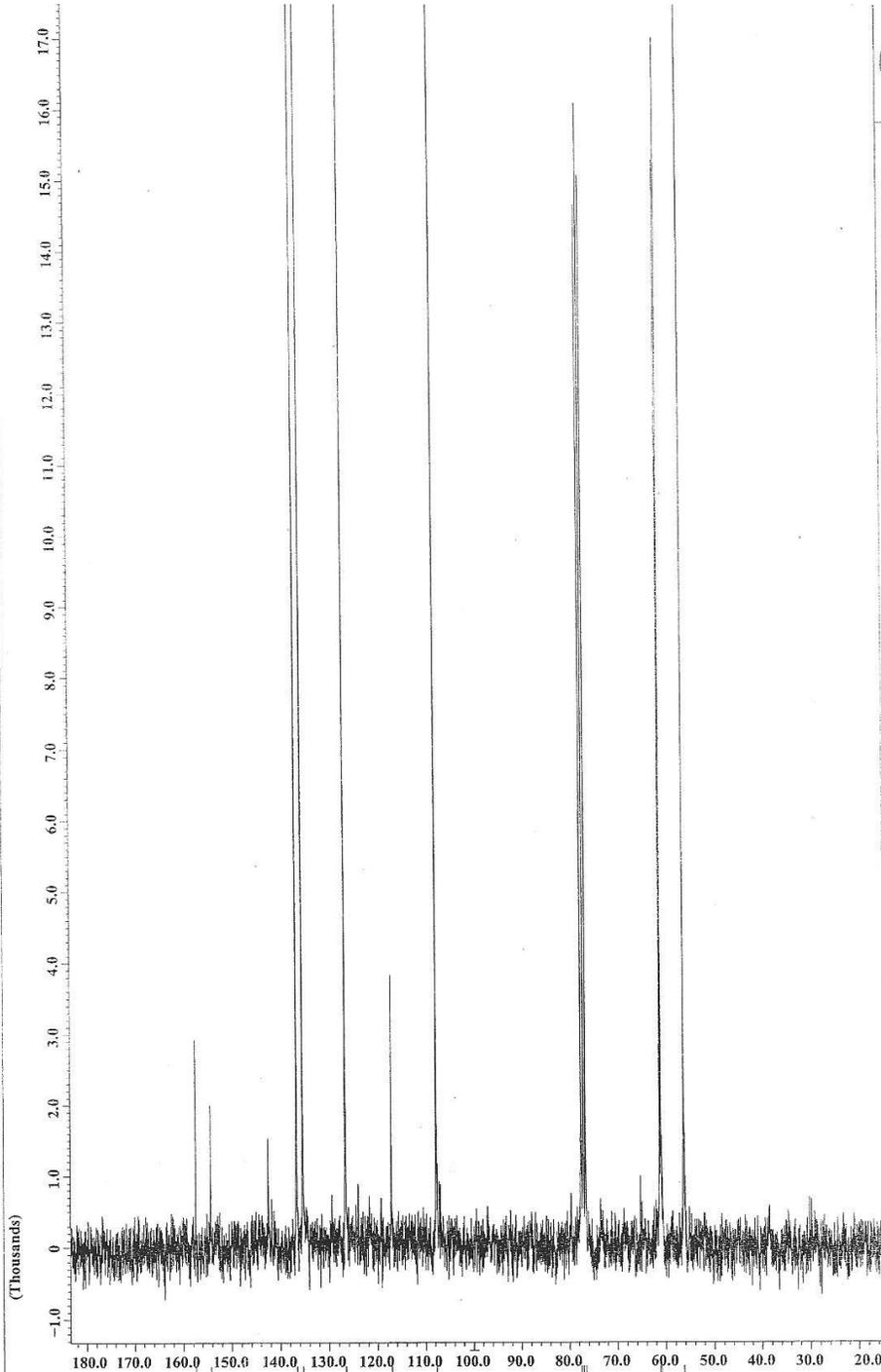
```

Filename      = Marquer_R1_CD
Experiment    = single_pulse.4
Sample id     = Marquer_R1_CD
Solvent       = CHLOROFORM-D
Creation time  = 10-JUL-2006 11
Revision time  = 20-JUL-2009 14
Current time   = 20-JUL-2009 14

Comment       = Single Pulse E
Data format   = 1D COMPLEX
Dim size      = 16384
Dim title     = 1H
Dim units     = [ppm]
Dimensions    = X
Site          = ucvenz2 270 ME
Spectrometer  = DELTA NMR

Field strength = 6.345446 [T] (
X acq duration = 2.4231936 [s]
X domain       = 1H
X freq         = 270.16743928 [
X offset       = 5 [ppm]
X points       = 16384
X prescans     = 0
X resolution   = 0.41270373 [Hz]
X sweep        = 6.76132522 [kHz]
Mod return     = 1
Scans          = 200

X 90 width     = 11 [us]
X acq time     = 2.42576707 [s]
X angle        = 45 [deg]
X pulse        = 5.5 [us]
Initial wait   = 1 [s]
Phase preset   = 2 [us]
Recvr gain     = 17
Relaxation delay = 1 [s]
Temp_get       = 20.1 [dC]
Unblank time   = 2 [us]
  
```



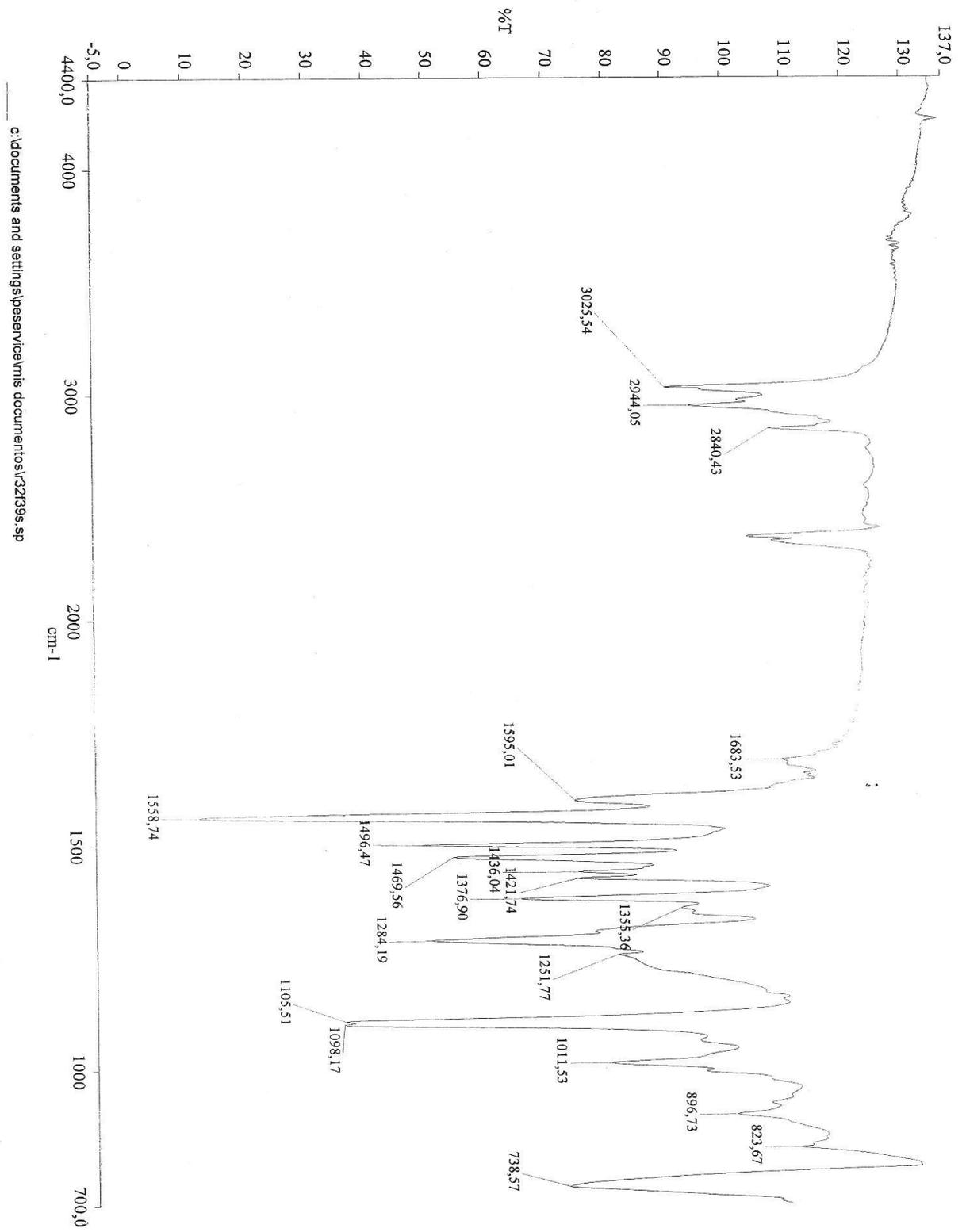
Filename = Marquez_R1_CD
Experiment = single pulse
Sample id = Marquez_R1_CD
Solvent = CHLOROFORM-D
Creation time = 10-JUL-2006 17
Revision time = 20-JUL-2009 14
Current_time = 20-JUL-2009 14

Comment = Single Pulse v
Data_format = 1D COMPLEX
Dim_size = 32768
Dim_title = 13C
Dim_units = [ppm]
Dimensions = X
Site = ucvenz2 270 MR
Spectrometer = DELTA_NMR

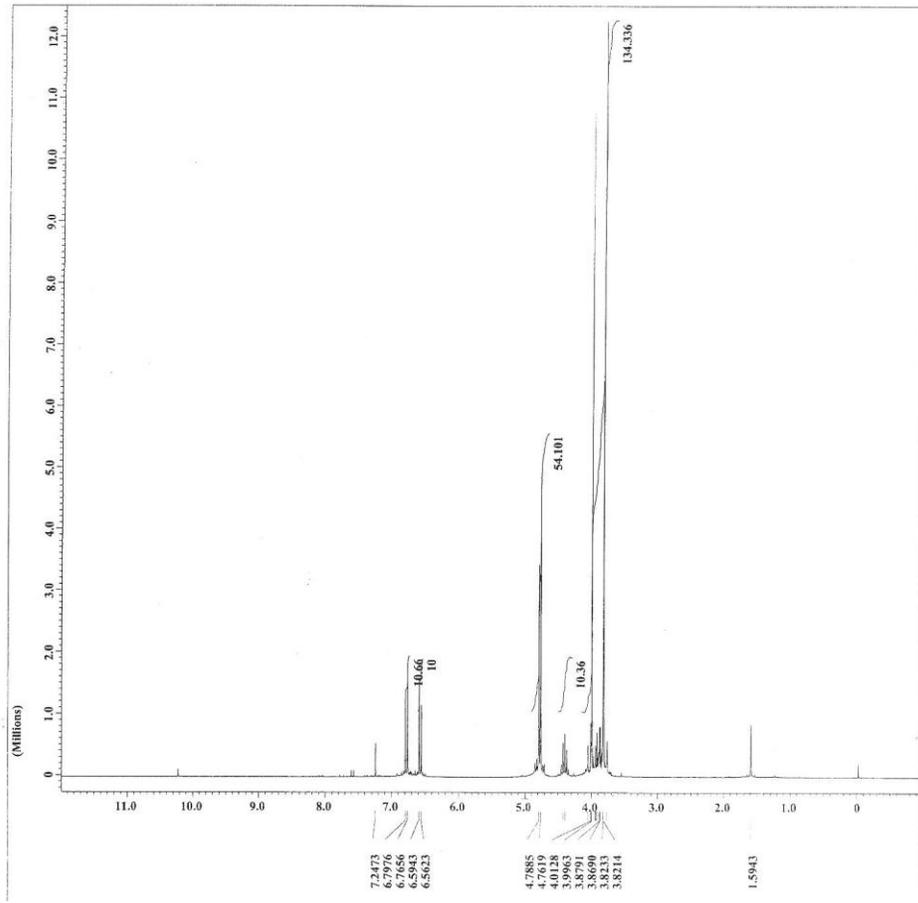
Field_strength = 6.345446 [T] (2
X_acq_duration = 1.6023552 [s]
X_domain = 13C
X_freq = 67.94010394 [MR
X_offset = 100 [ppm]
X_points = 32768
X_prescans = 4
X_resolution = 0.6241004 [Hz]
X_sweep = 20.44989775 [k
Irr_domain = 1H
Irr_freq = 270.16743928 [k
Irr_offset = 5.0 [ppm]
Mod_return = 1
Scans = 800

X_90_width = 8.8 [us]
X_acq_time = 1.60785139 [s]
X_angle = 90 [deg]
X_pulse = 8.8 [us]
Initial_wait = 1 [s]
Phase_preset = 2 [us]
Recvr_gain = 27
Relaxation_delay = 2 [s]
Temp_get = 23.8 [dC]
Unblank_time = 2 [us]

X : parts per Million : 13C



c:\documents and settings\pser\ice\m\is documents\32\39s.sp



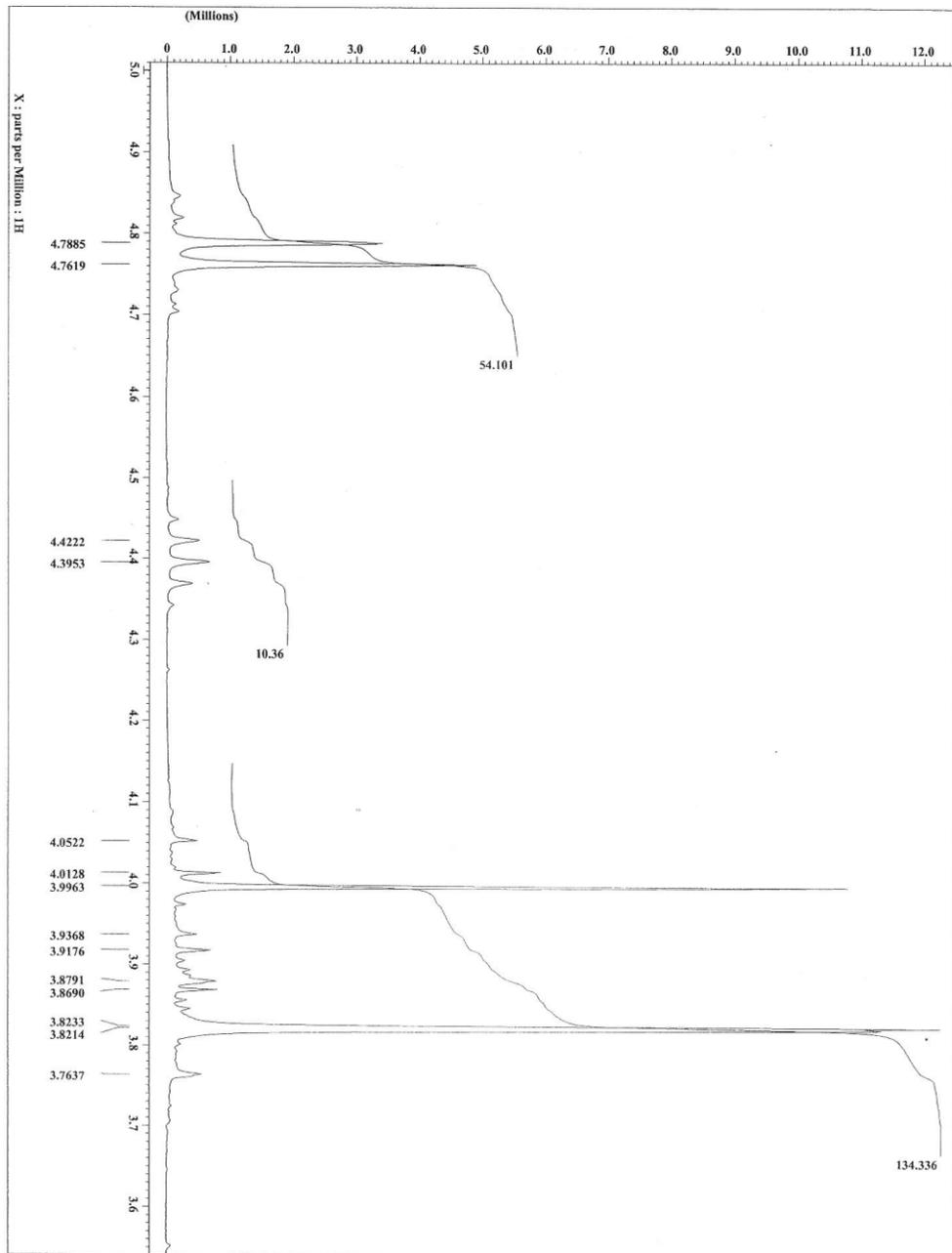
```

Filename      = ABR32_F39 proton-3.jd
Author       = alirica
Experiment   = single pulse.exp
Sample id    = ABR32_F39 proton
Solvent      = CHLOROFORM-D
Creation time = 22-MAR-2009 13:34:05
Revision time = 19-MAR-2010 11:46:00
Current time  = 19-MAR-2010 11:46:22

Content      = Single Pulse Experime
Data format  = 1D COMPLEX
Dim size     = 16384
Dim title    = 1H
Dim units    = [ppm]
Dimensions   = X
Site         = Eclipse- 400
Spectrometer = DELTA NMR

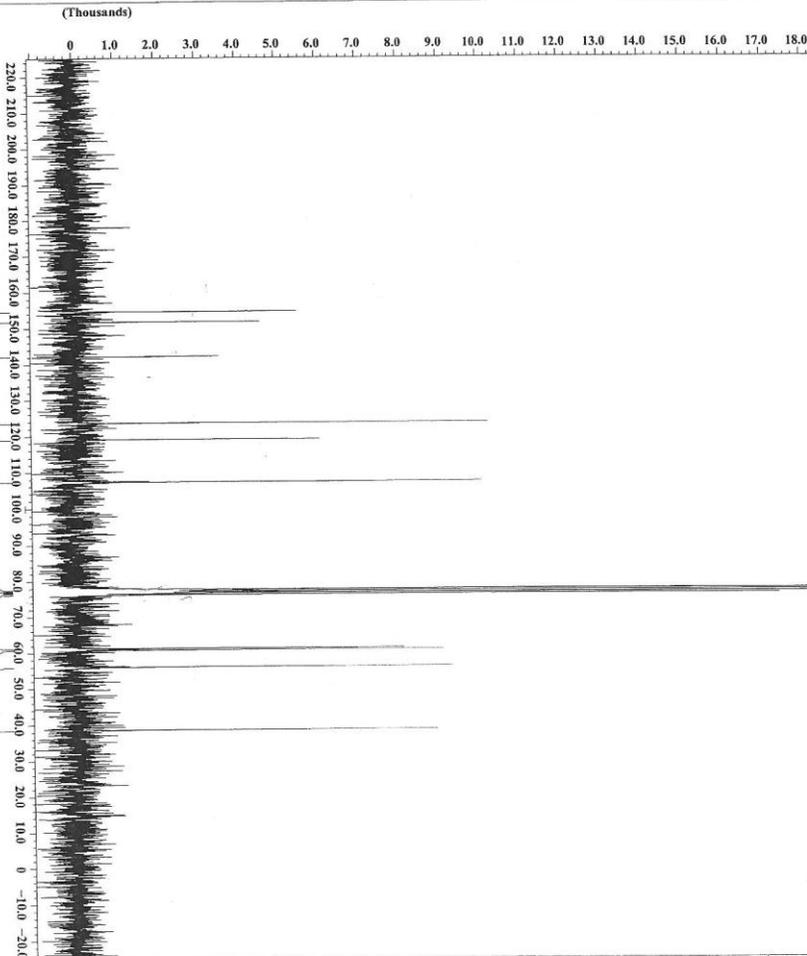
Field strength = 6.345446 [T] (270 [MHz])
X_acq_duration = 4.0419328 [s]
X_domain       = 1H
X_freq         = 270.16608844 [MHz]
X_offset       = 5 [ppm]
X_points       = 16384
X_prescans     = 0
X_resolution   = 0.24740639 [Hz]
X_sweep        = 4.05350628 [kHz]
Clipped       = FALSE
Mod_return     = 1
Scans         = 8
Total_scans    = 8

X_90_width    = 11.7 [us]
X_acq_time     = 4.0419328 [s]
X_angle       = 45 [deg]
X_pulse       = 5.85 [us]
Initial_wait  = 1 [s]
Phase_preset  = 3 [us]
Recvr_gain    = 15
Relaxation_delay = 4 [s]
Temp_get      = 22.2 [dC]
Unblank_time  = 2 [us]
  
```

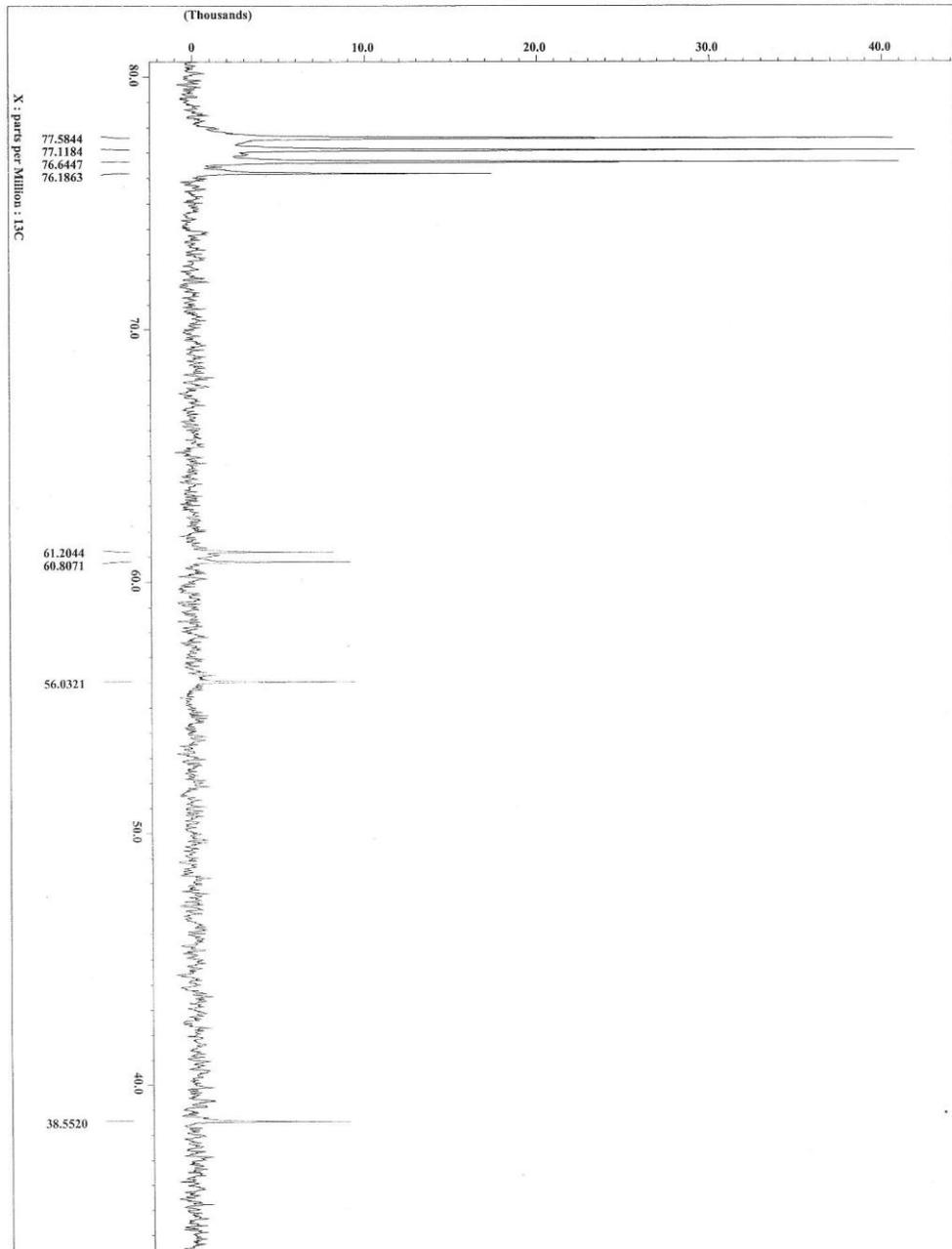


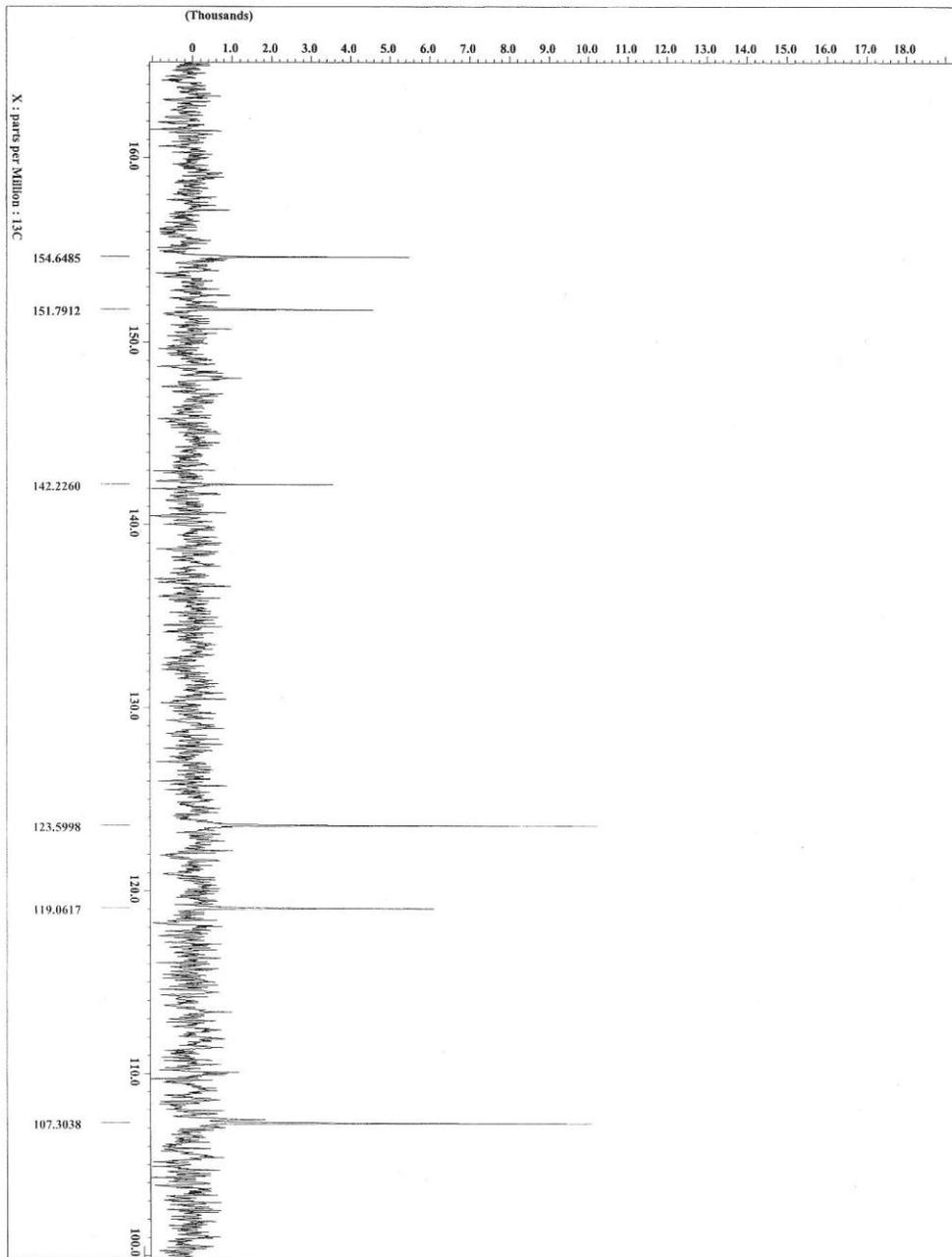


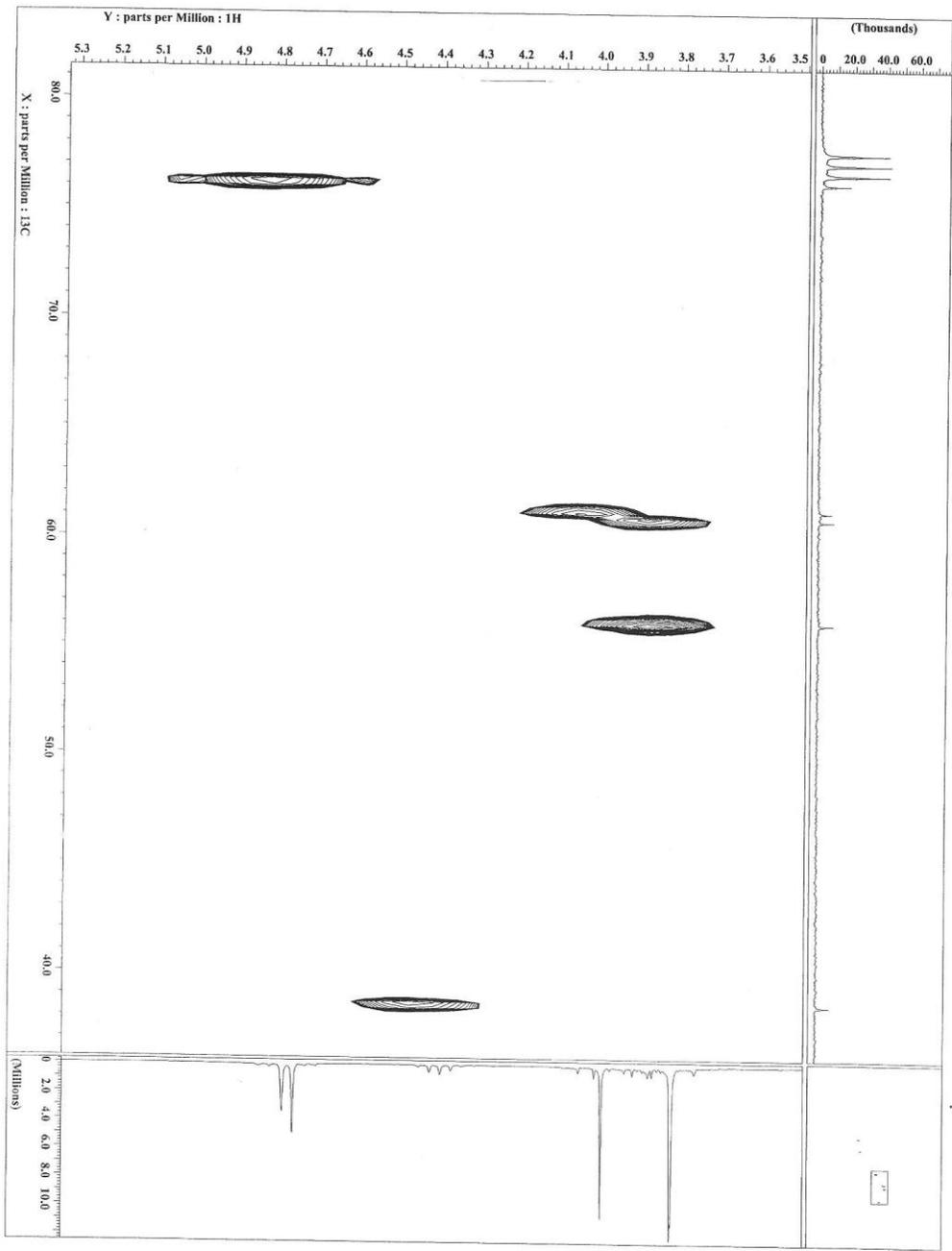
```
Filename = AN33_P35_carbono-1-f
Instrum = Avance
Experiment = single_pulse_dec
Sample_id = AN33_P35_carbono
Solvent = CDCl3
Date_1 = 19-MAR-2010 13:58:20
Date_2 = 19-MAR-2010 12:04:24
Revision_time = 19-MAR-2010 12:04:41
Current_time =
Content = Single Pulse with Bpc
Data format = ID COMPLEX
Dim_size = 32768
Dim_title = 13C
Dimensions = X
Site =
Spectrometer = Eclipse_400
Field strength = 6.34548 [T] (270.0MHz)
X_acq_duration = 1.9267584 [s]
X_domain = 120.91310993 [MHz]
X_offset = 100.1 [ppm]
X_points = 32768
X_programs = 4. 5190643 [Hz]
X_sweep = 17.0088272 [kHz]
Irr_domain = 1H
Irr_freq = 270.1608844 [MHz]
Crtaped = FALSE
Mod_return = 1
Total_scans = 371
X_90_width = 7.8 [us]
X_acq_time = 1.9267584 [s]
X_echo = 2.0 [us]
Initial_wait = 1 [s]
Phase_preset = 1 [us]
Revz_scan = 1 [s]
Temp_get_delay = 1 [s]
Temp_get = 23 [C]
Undlank_time = 2 [us]
```

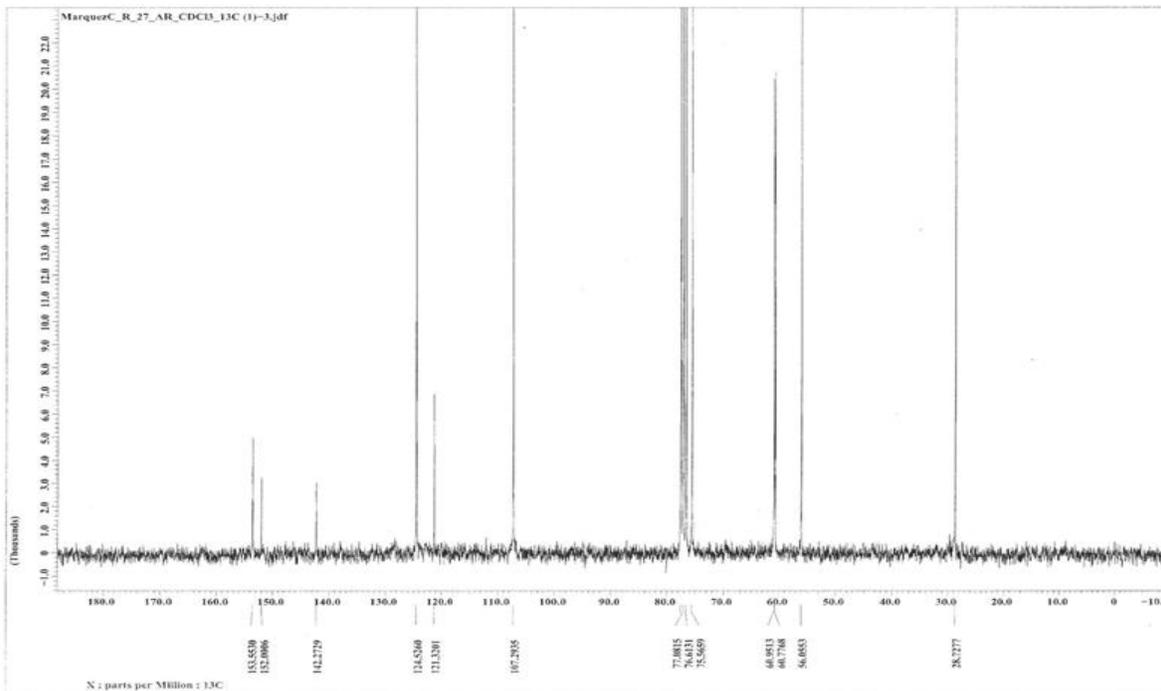
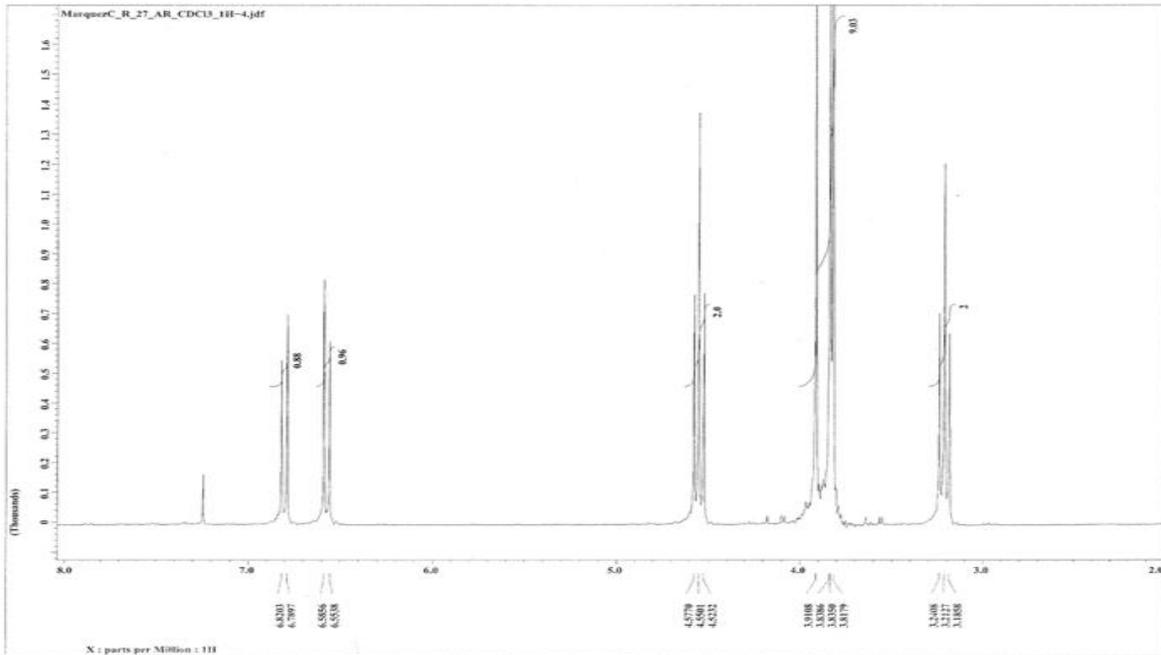


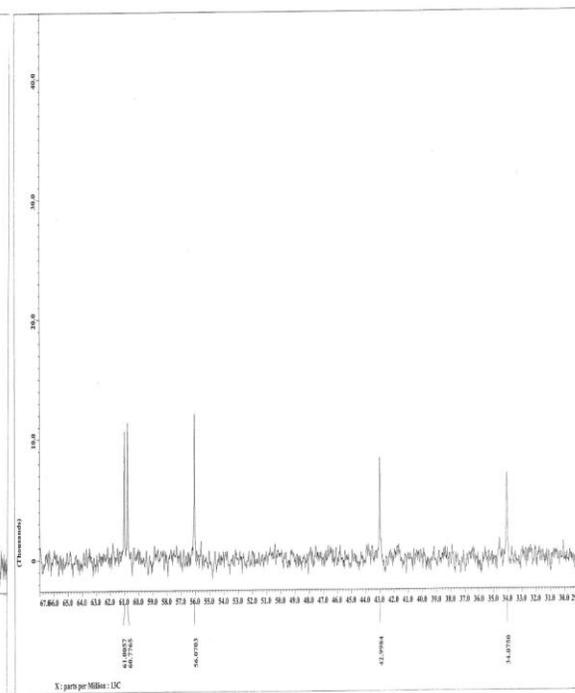
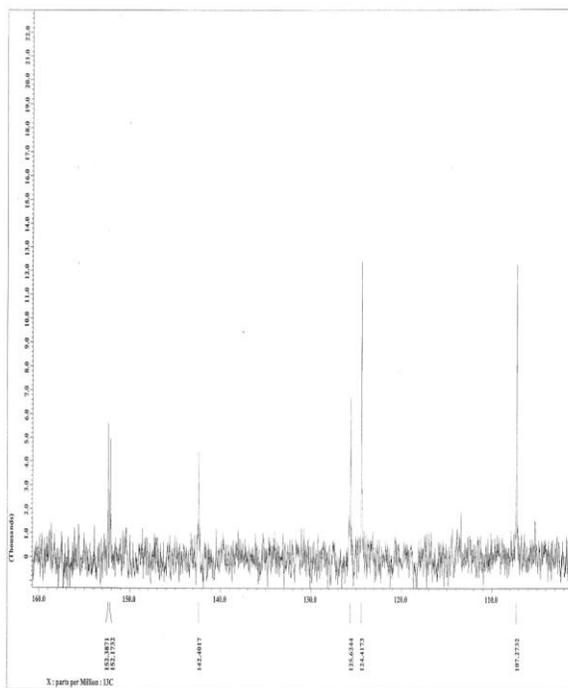
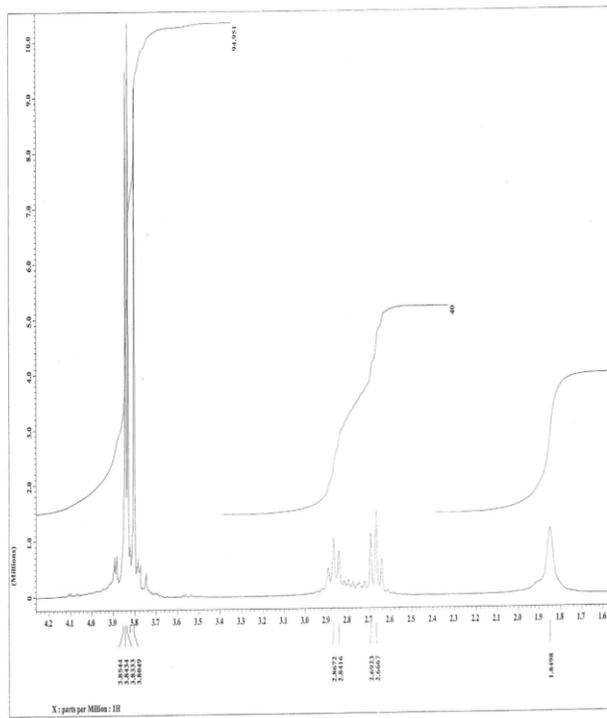
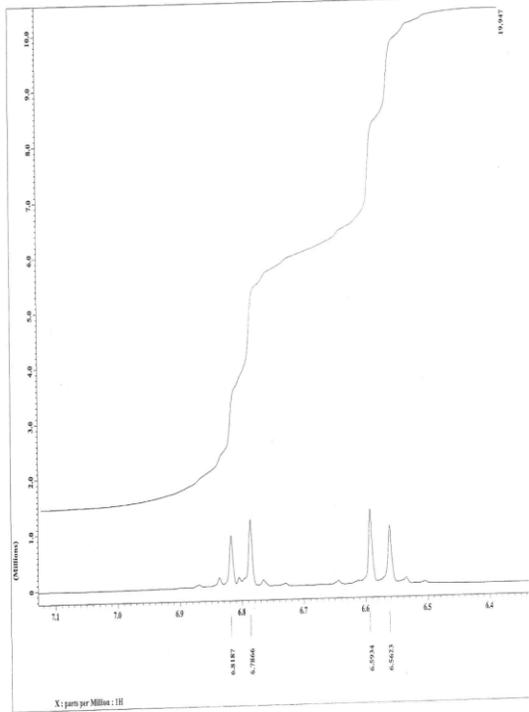
X : parts per Million : 13C

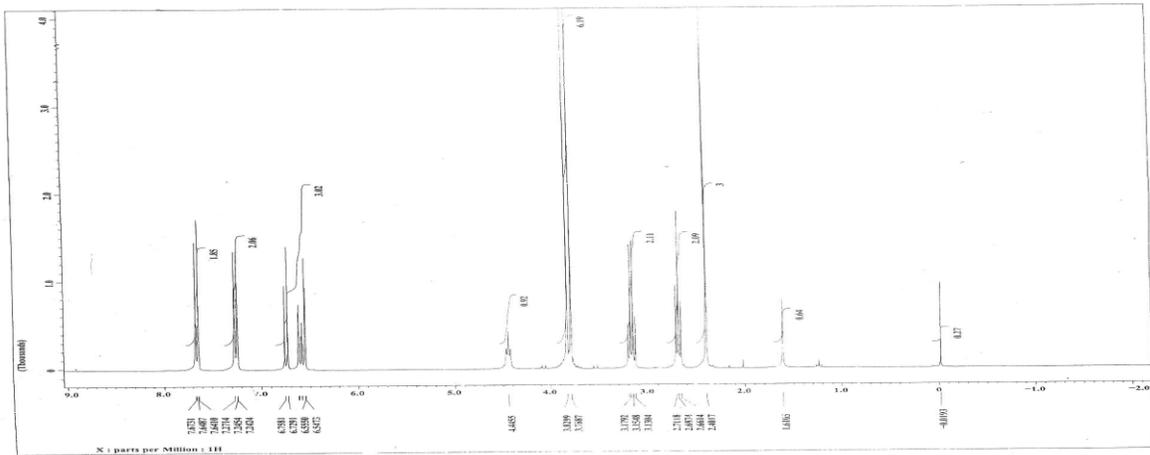


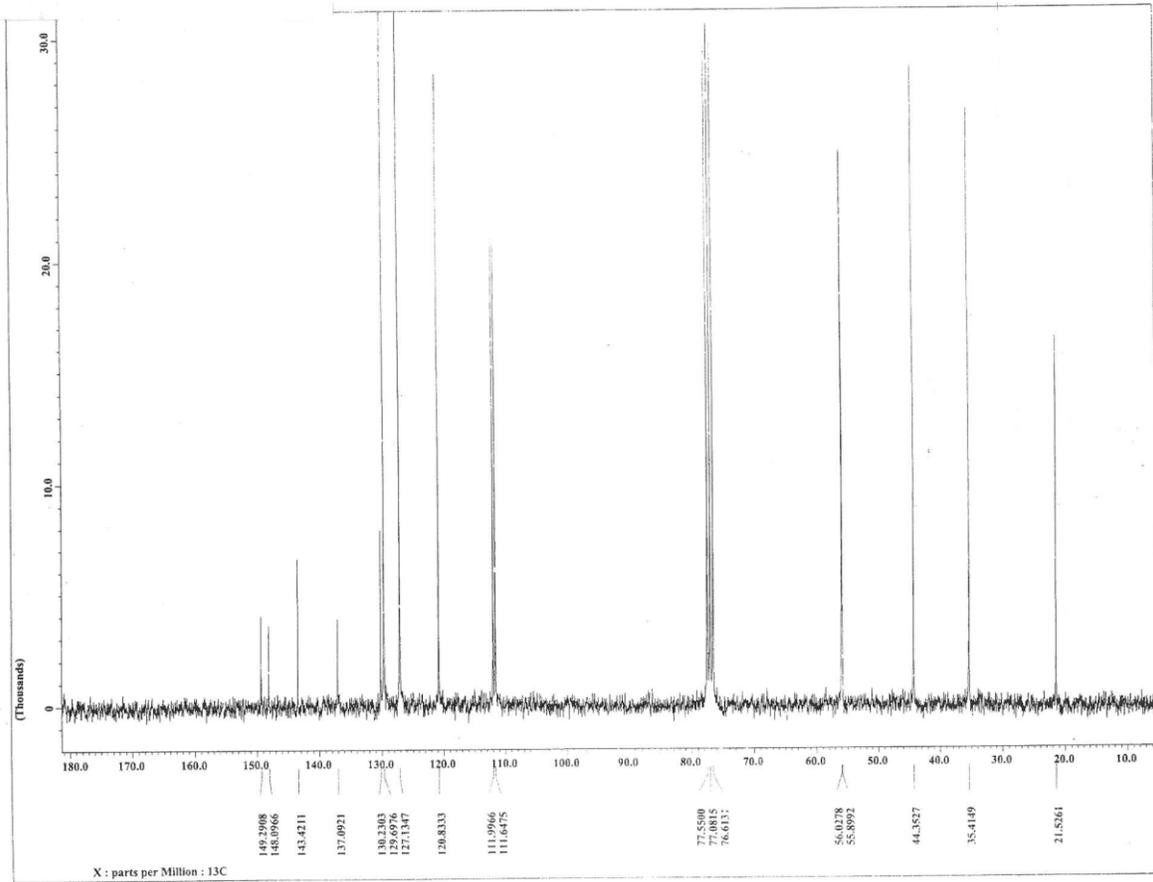


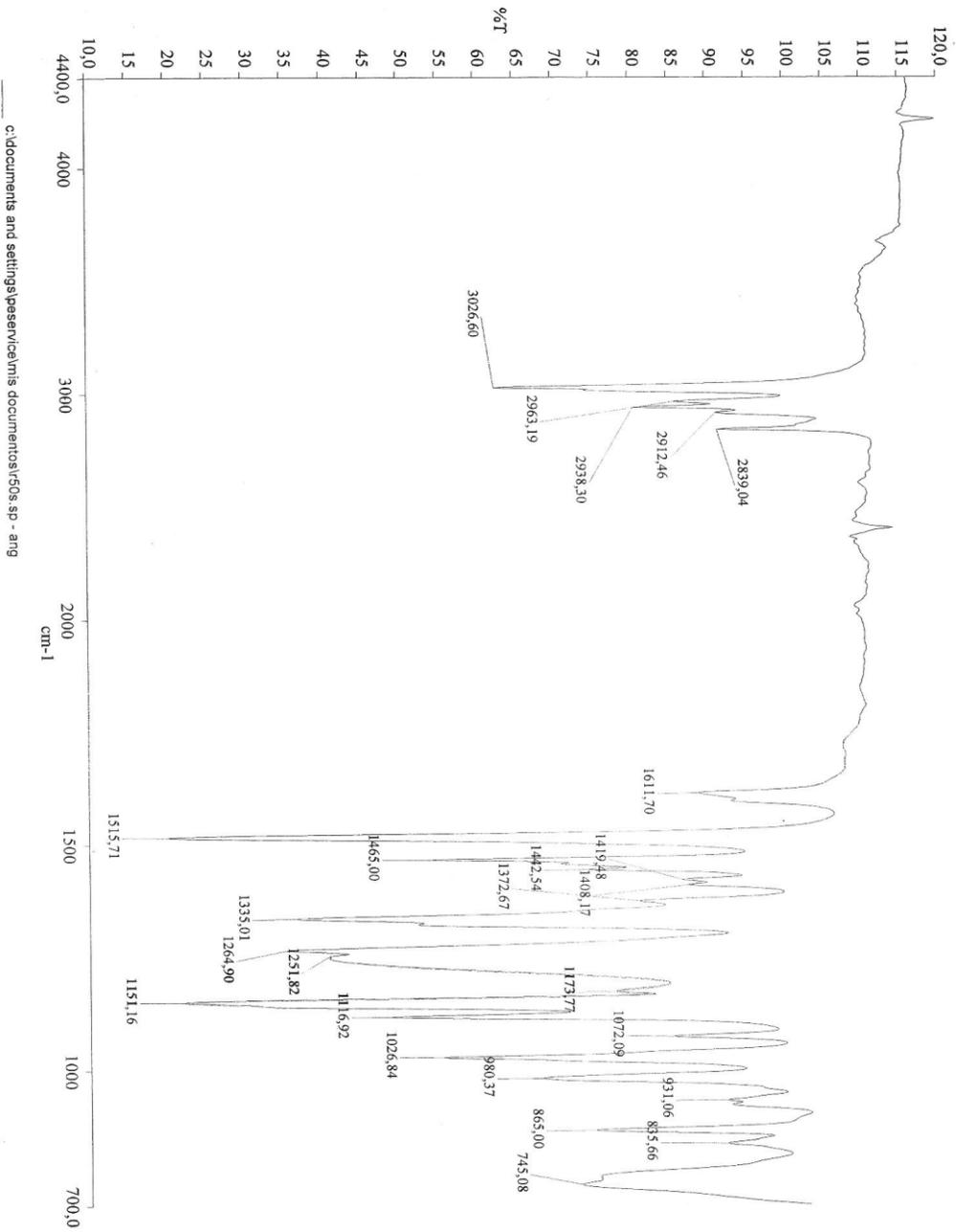


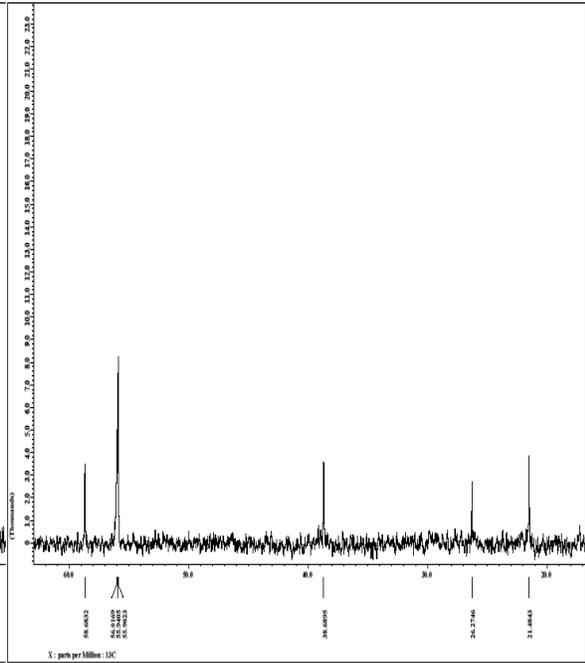
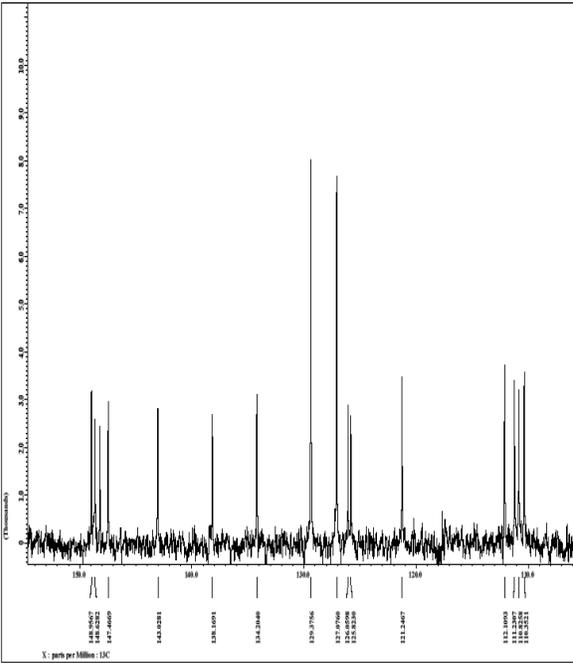
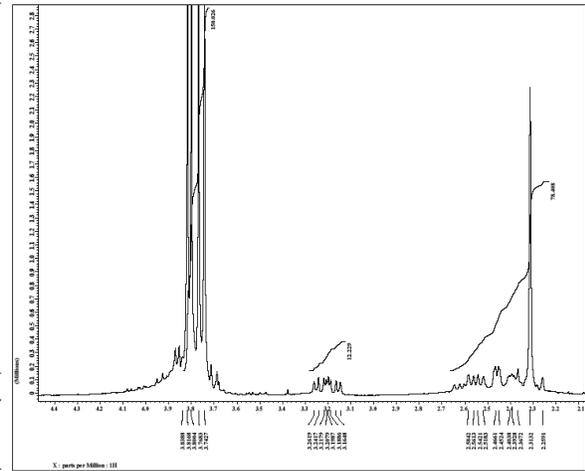
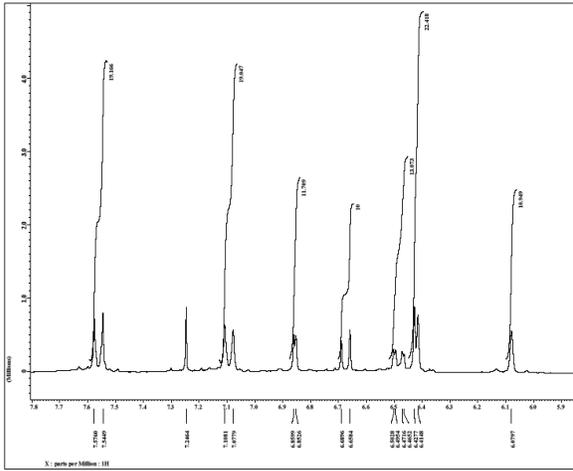


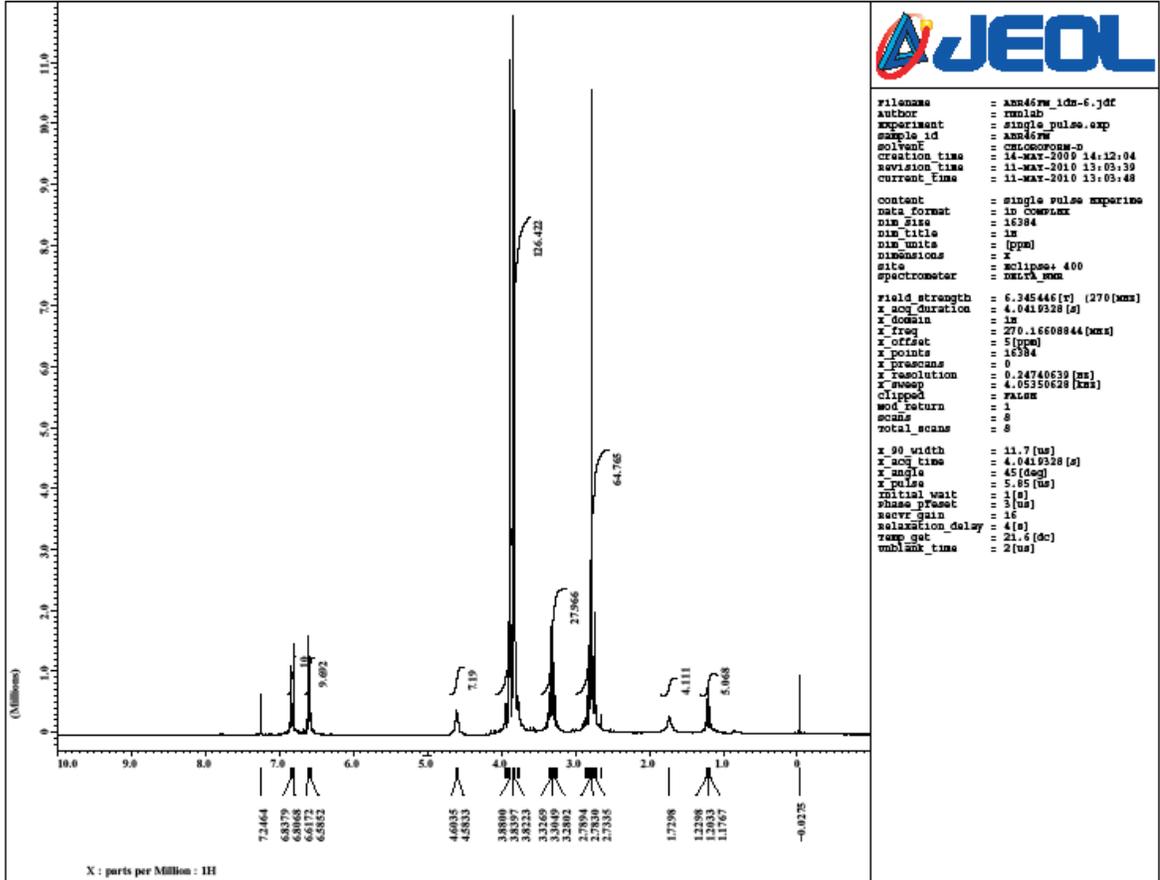


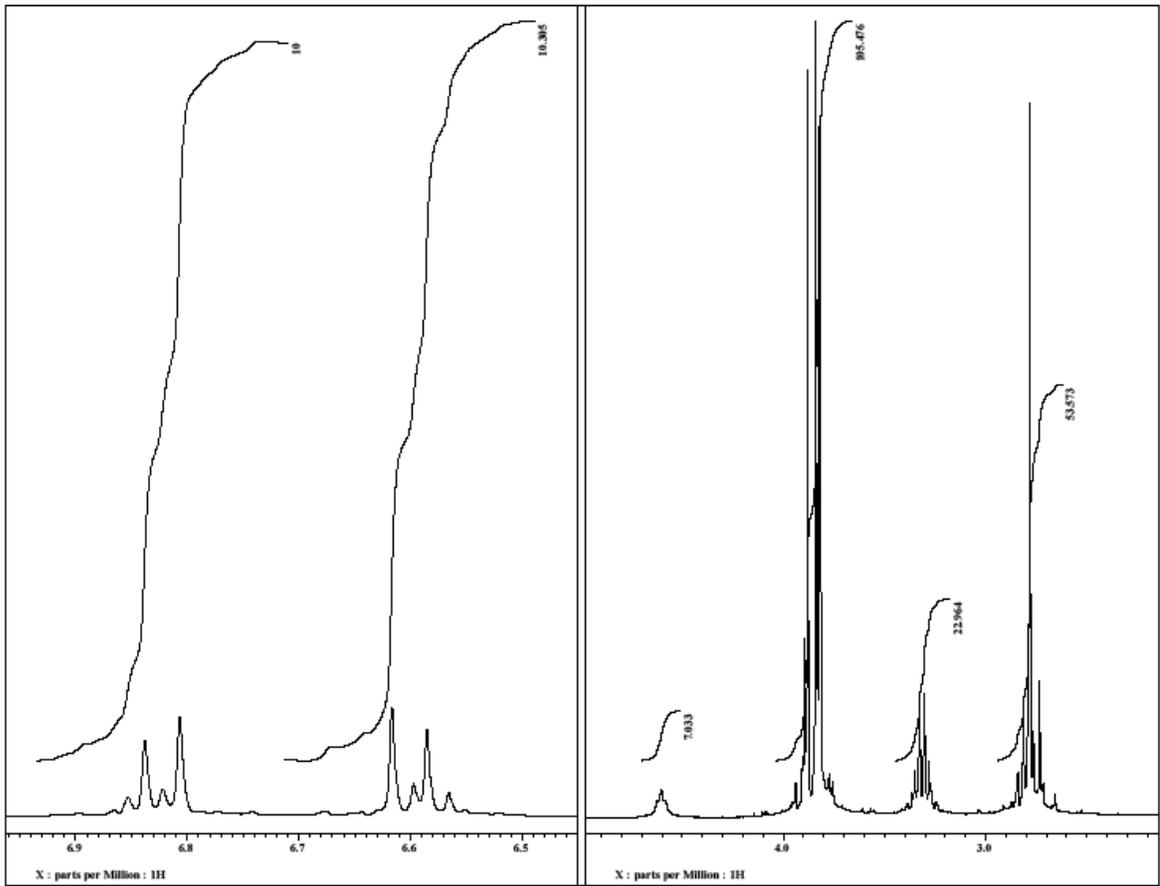


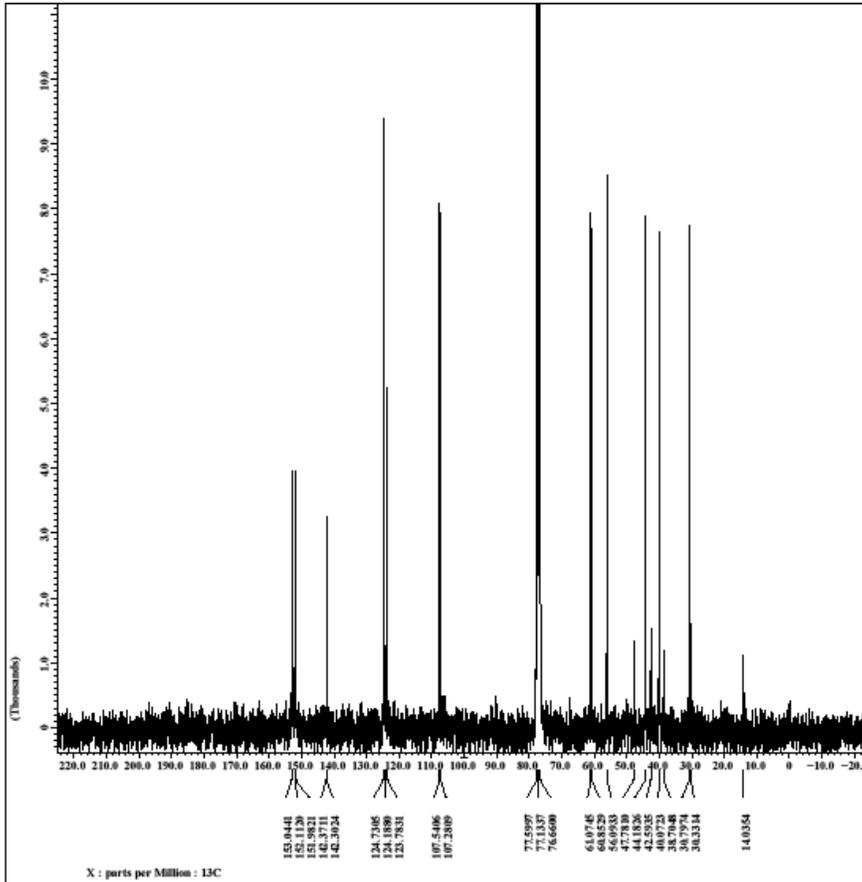












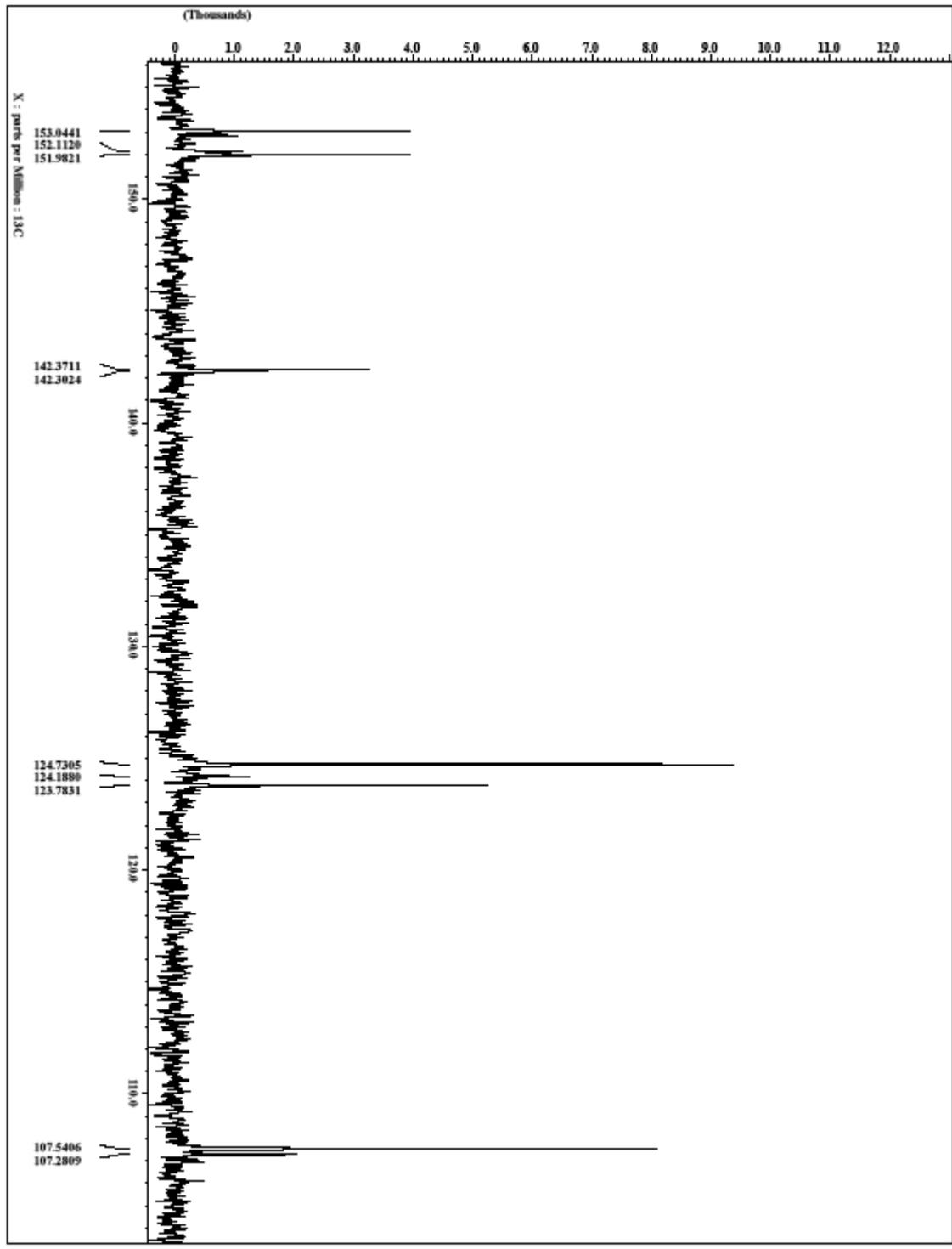
```
filename = am46rw_idc-3.jdf
author = rmlab
experiment = single_pulse_dec
sample id = am46rw
solvent = CHLOROFORM-D
creation time = 14-MAY-2009 15:50:11
revision time = 11-MAY-2010 15:13:00
current time = 11-MAY-2010 15:18:55

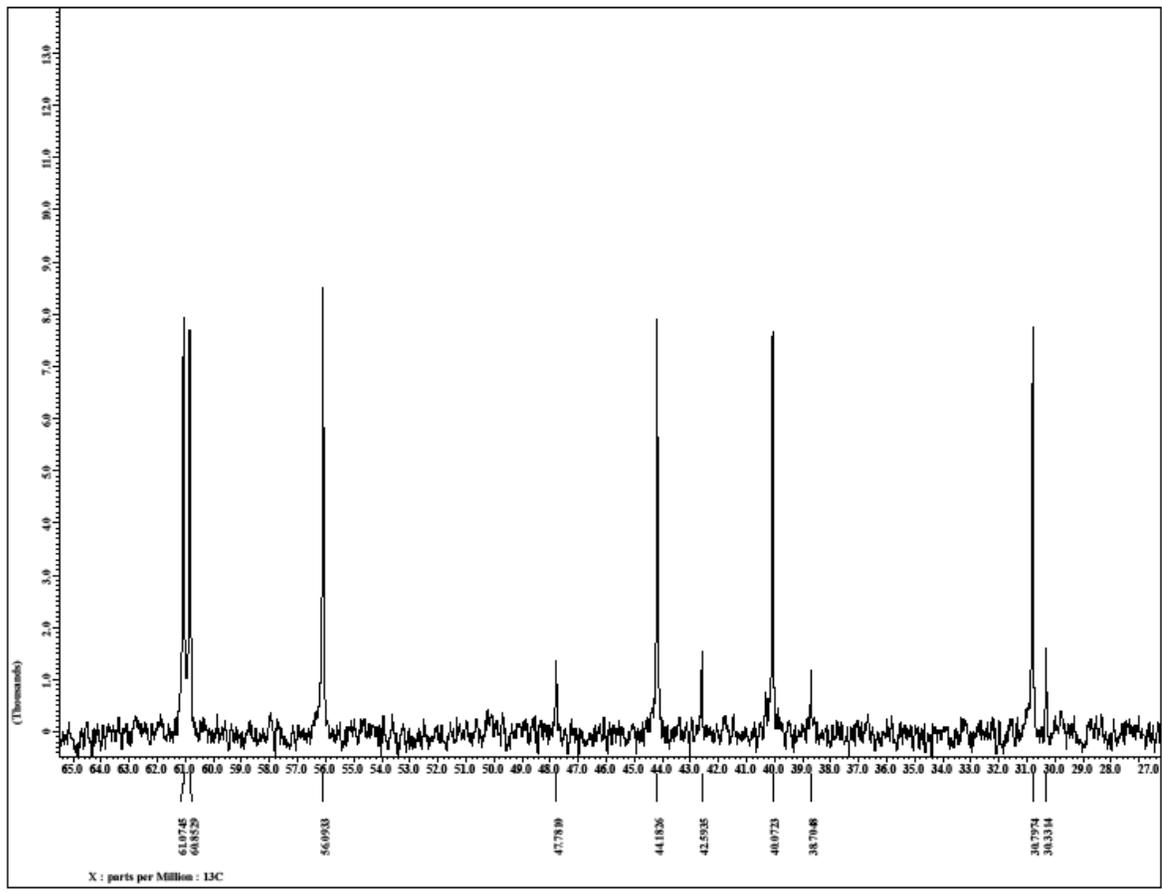
content = single pulse with sro
data format = 1D COMPLEX
nmr size = 32768
nmr title = 13c
nmr units = [ppm]
dimensions = X
site = Eclipse+ 400
spectrometer = mxtva_msm

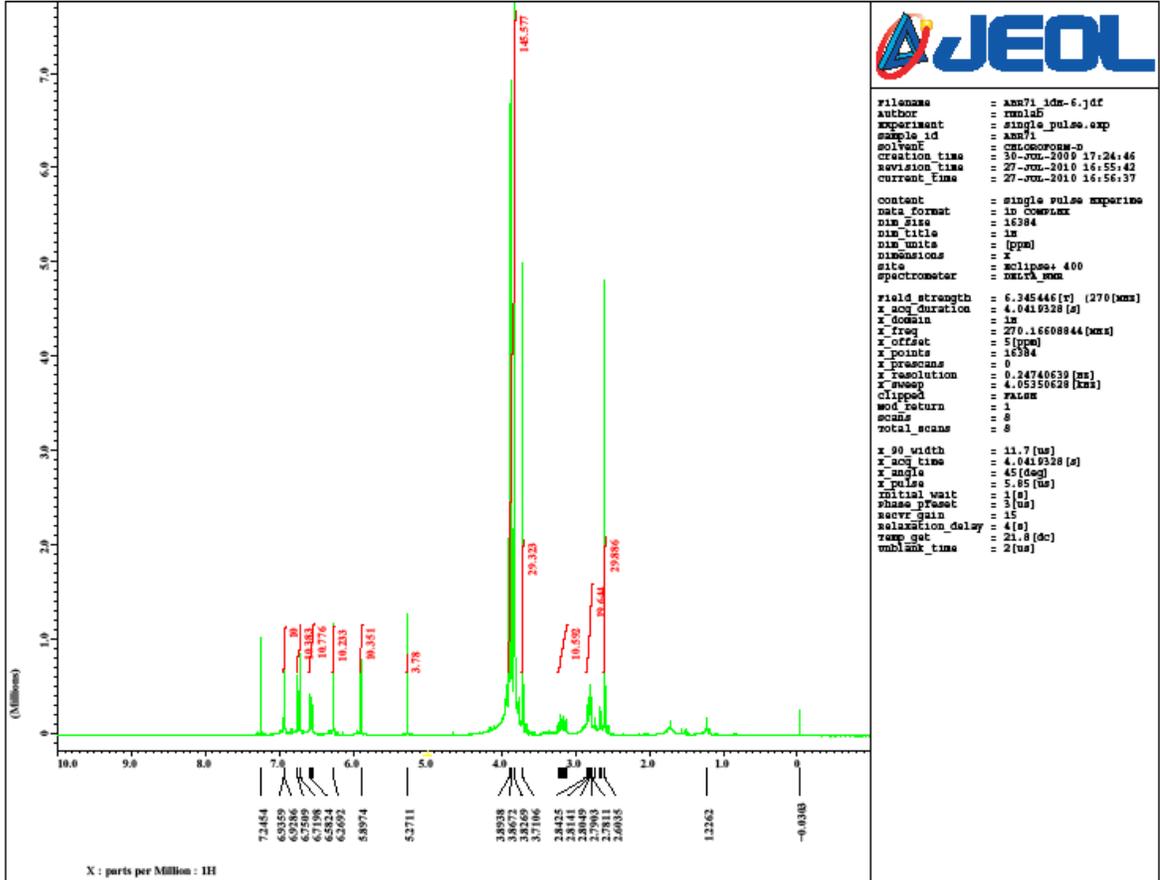
field strength = 6.345446 [T] (270 [kHz])
x_acq duration = 1.9267584 [s]
x_domain = 13c
x_freq = 67.93330993 [kHz]
x_offset = 100 [ppm]
x_points = 32768
x_prescans = 4
x_resolution = 0.51980643 [Hz]
x_sweep = 17.00680272 [kHz]
xrr_down = 10
xrr_freq = 270.16608844 [kHz]
xrr_offset = 5 [ppm]
clipped = FALSE
mod return = 1
scans = 2000
total scans = 2000

x_90 width = 7.8 [us]
x_acq time = 1.9267584 [s]
x_angle = 30 [deg]
x_pulse = 2.5 [us]
initial wait = 1 [s]
phase preset = 3 [us]
recvr gain = 15
relaxation delay = 1 [s]
temp_get = 21.6 [deg]
unblank time = 2 [us]
```

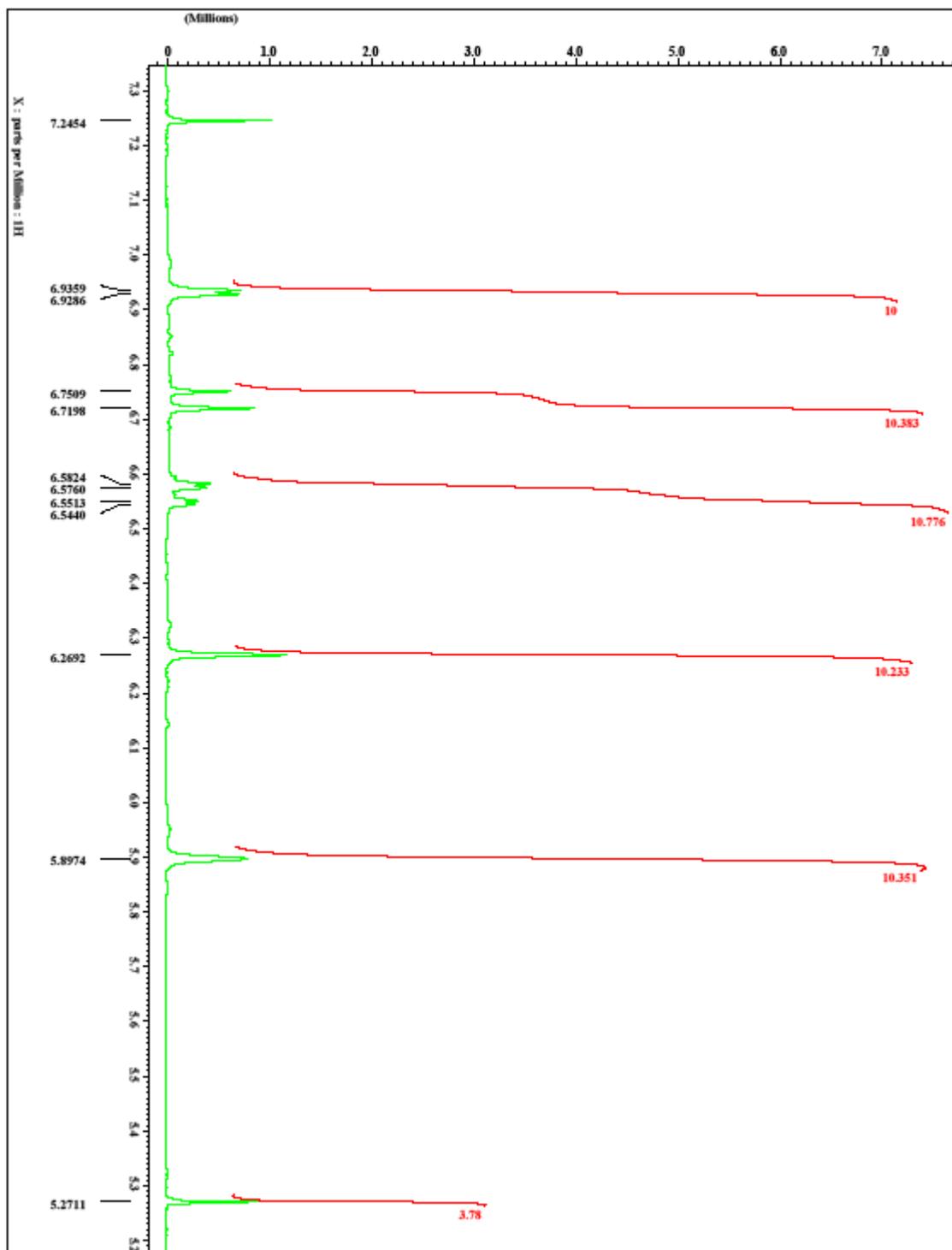
X : parts per Million : 13C

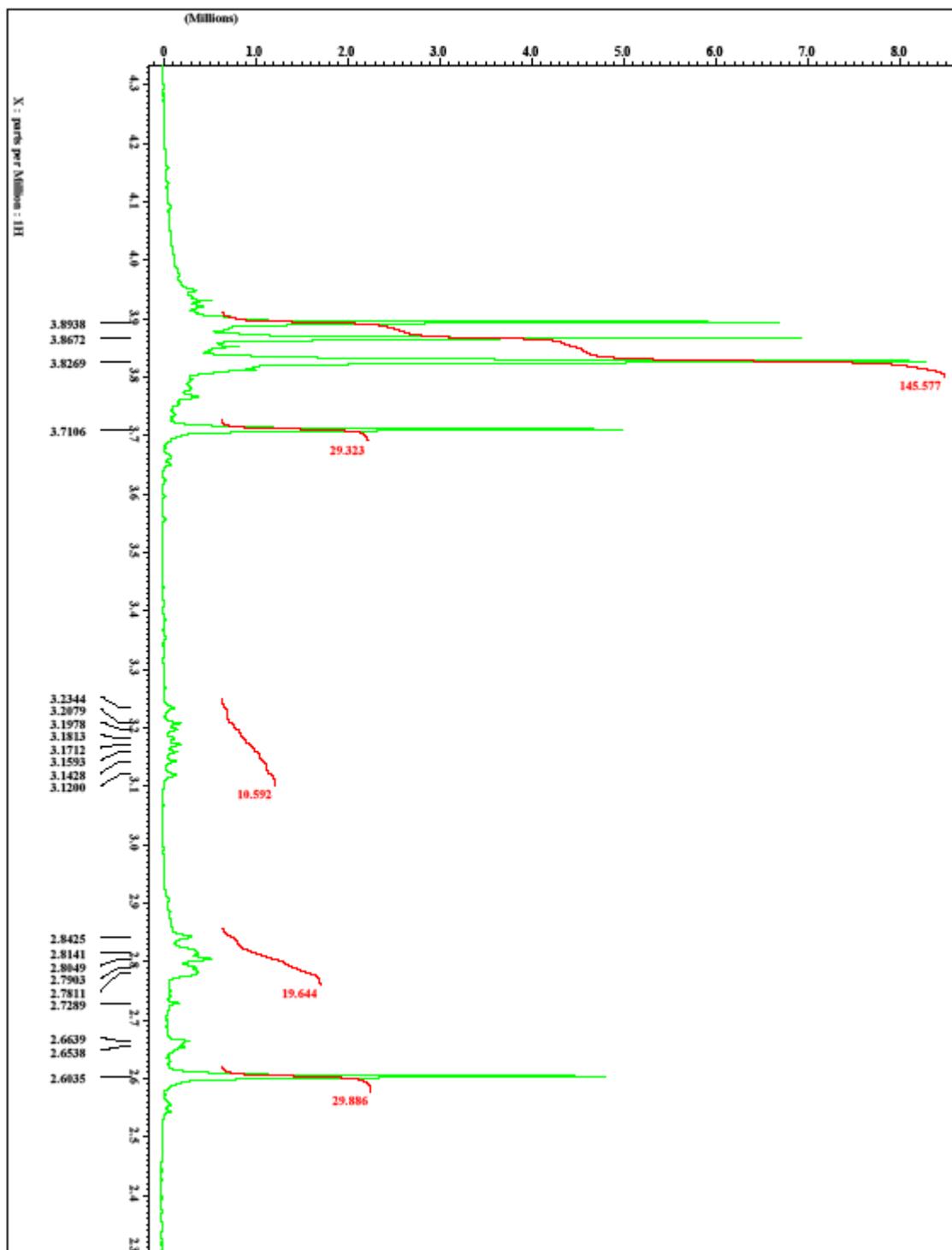


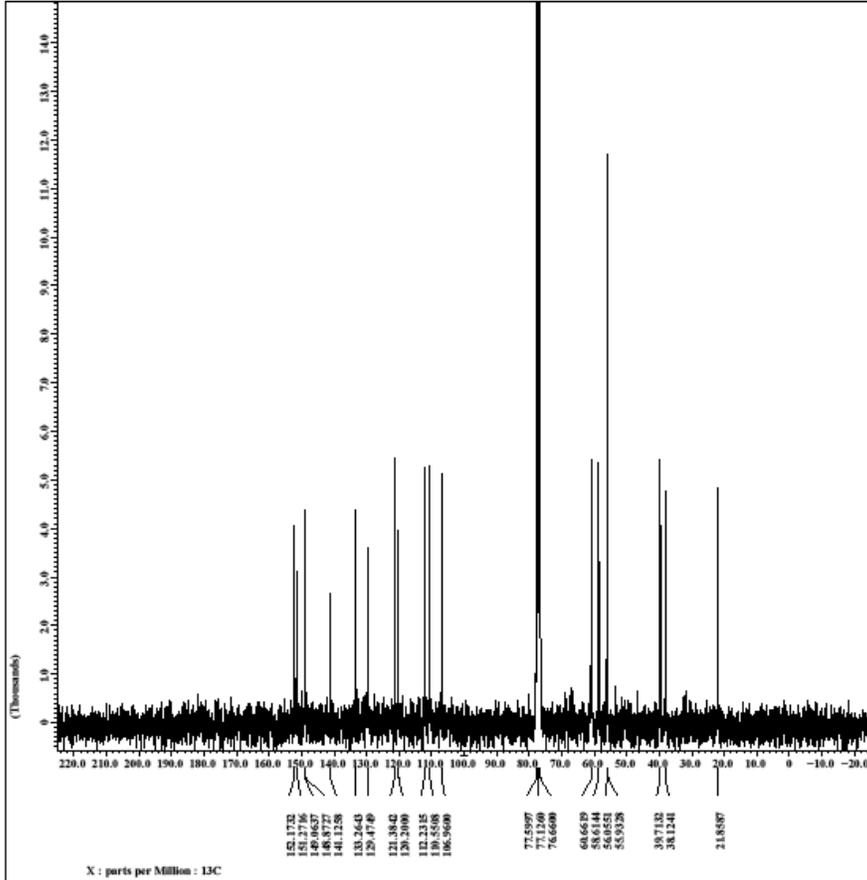




X : parts per Million : 1H







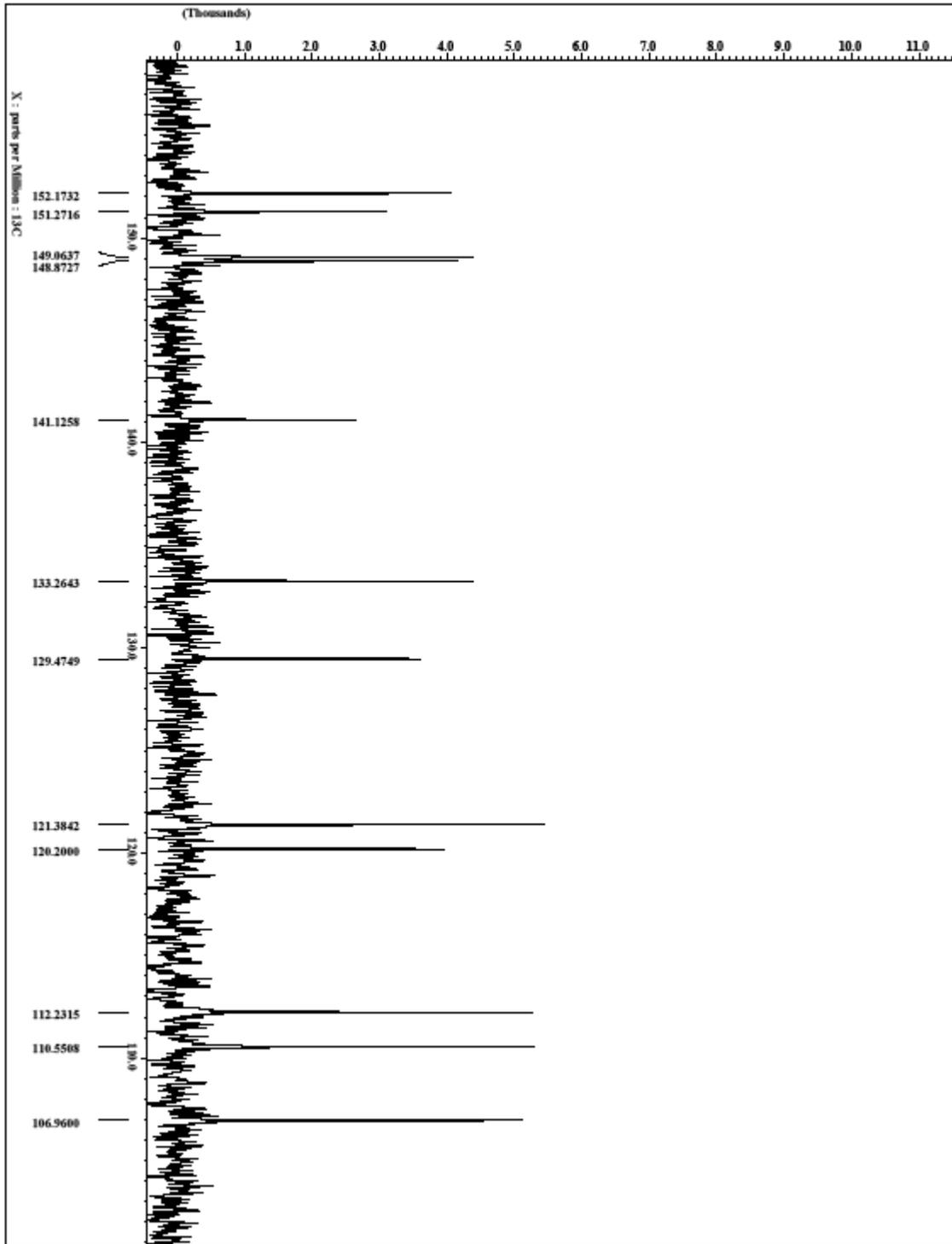
```

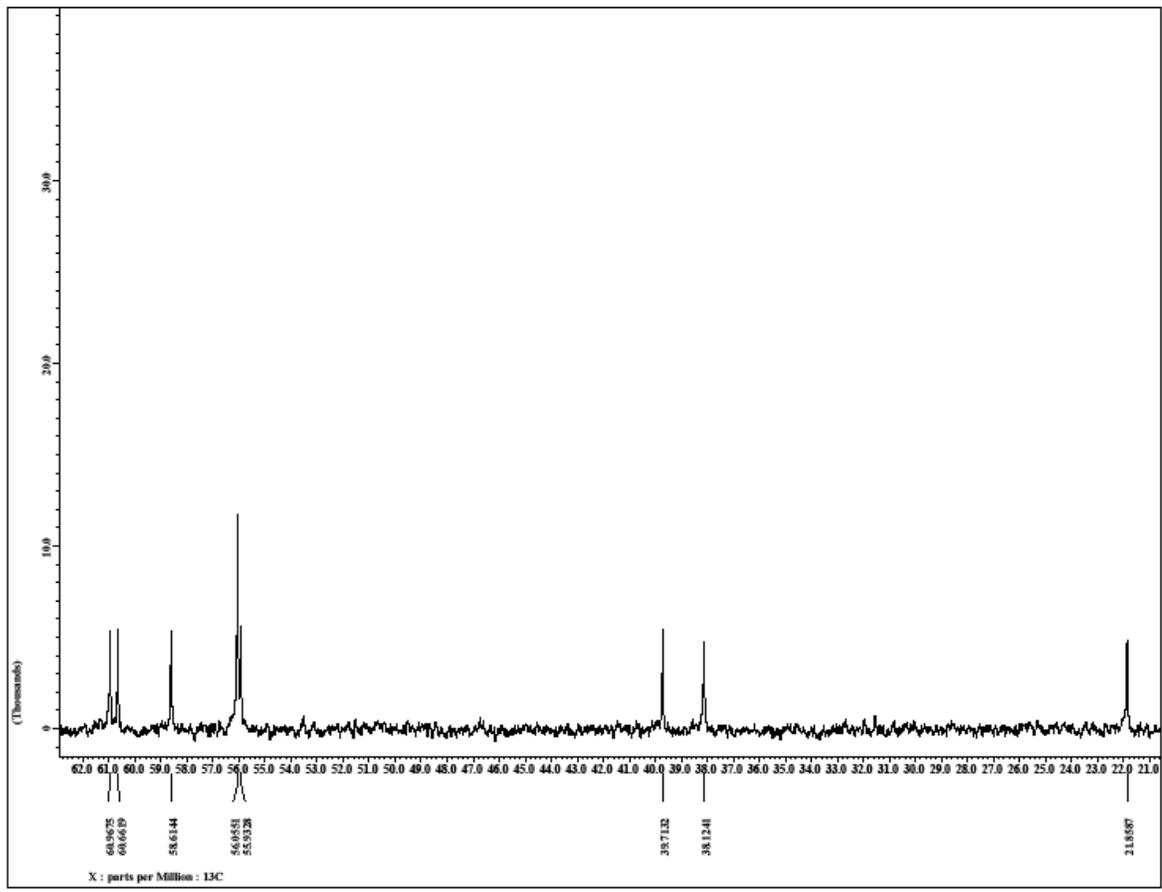
filename      = amn71_1dc-3.jdf
author        = rmlab
experiment    = single_pulse_dec
sample id     = amn71
solvent       = CHLOROFORM-D
creation time = 30-JUL-2009 18:14:06
revision time = 27-JUL-2010 16:59:31
current time  = 27-JUL-2010 17:01:49

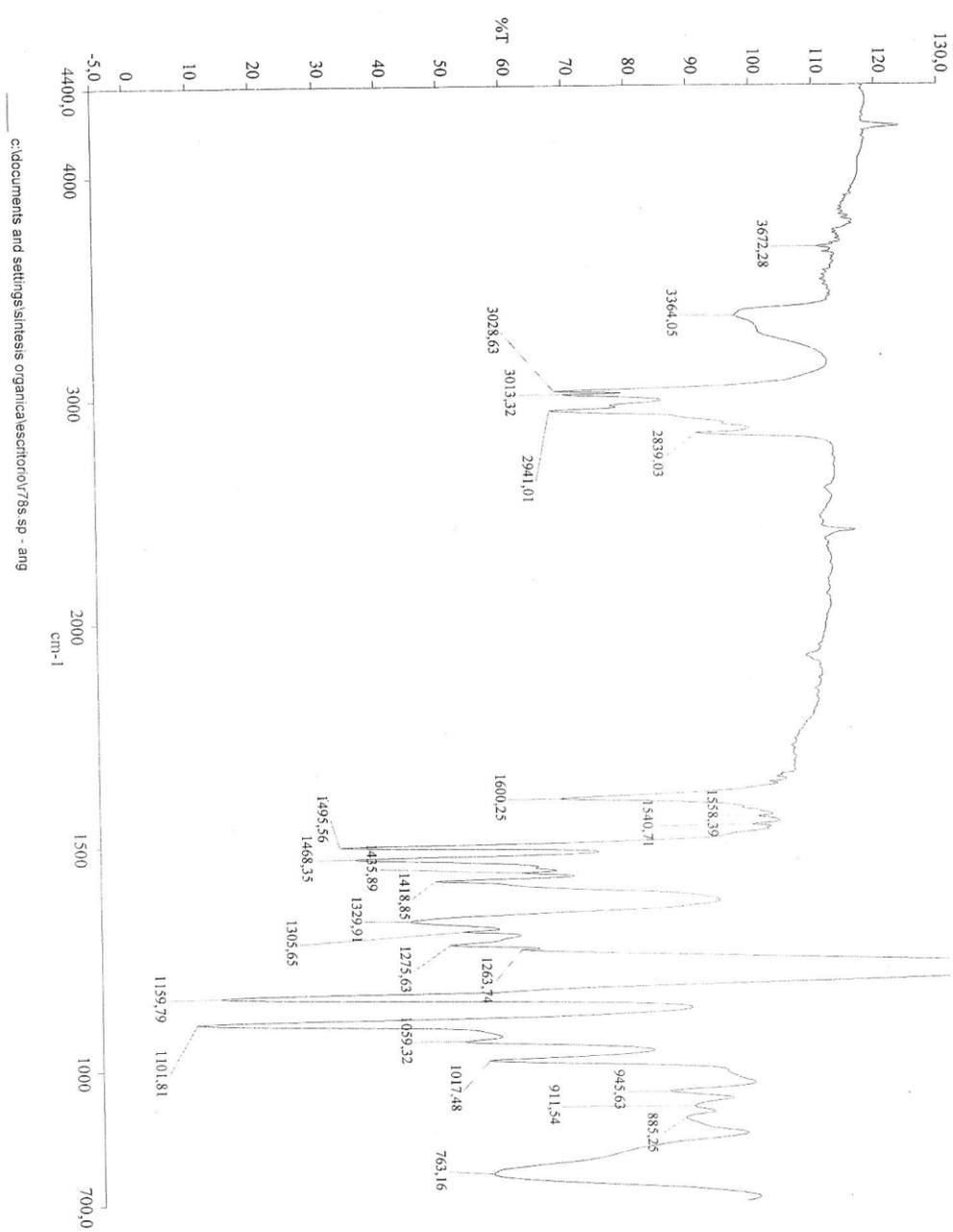
content       = single pulse with sro
data format   = 1D COMPLEX
num files     = 32768
num title     = 13c
num units     = [ppm]
dimensions    = X
site          = Eclipse+ 400
spectrometer  = mxtva_msm

field strength = 6.345446 [v] (270 [kHz])
x_acq duration = 1.9267584 [s]
x_domain       = 13c
x_freq         = 67.93330993 [kHz]
x_offset       = 100 [ppm]
x_points       = 32768
x_prescans     = 4
x_resolution   = 0.51980643 [Hz]
x_sweep        = 17.00680272 [kHz]
xrf_domain     = 13c
xrf_freq       = 270.16608844 [kHz]
xrf_offset     = 5 [ppm]
clipped        = FALSE
mod return     = 1
scans          = 1000
total scans    = 1000

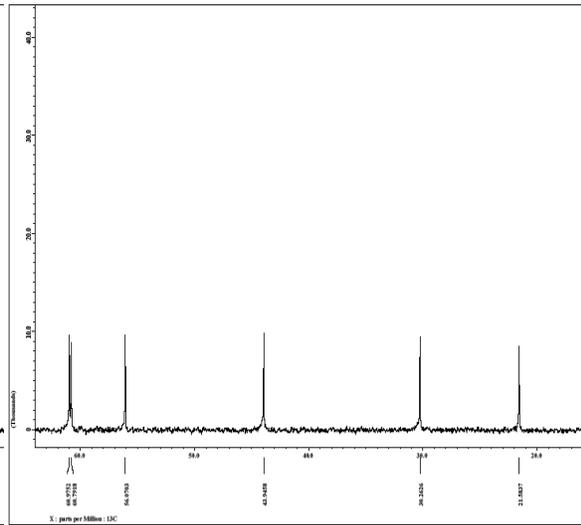
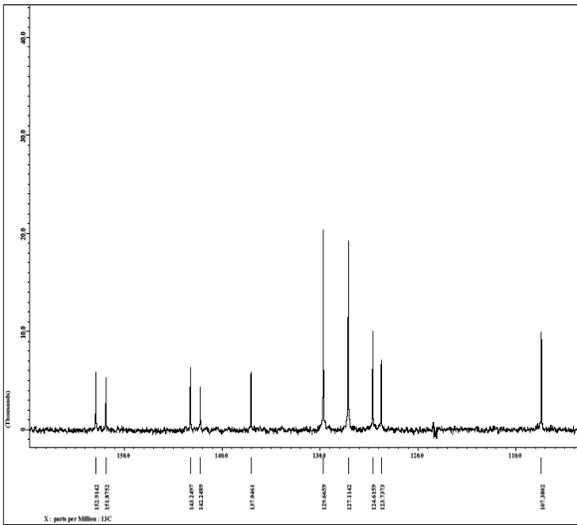
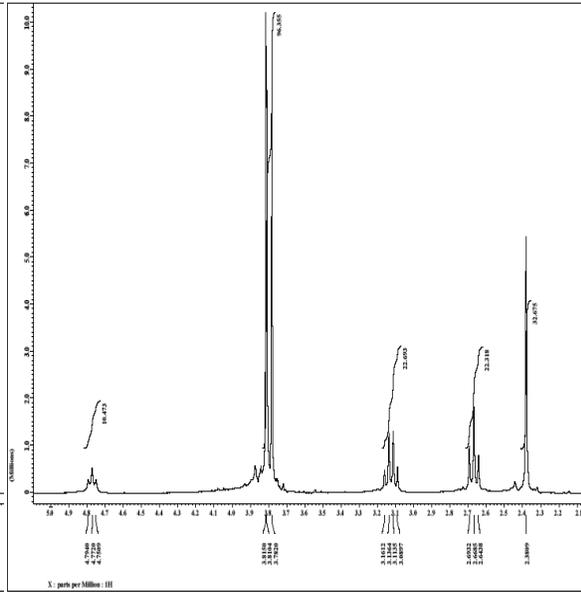
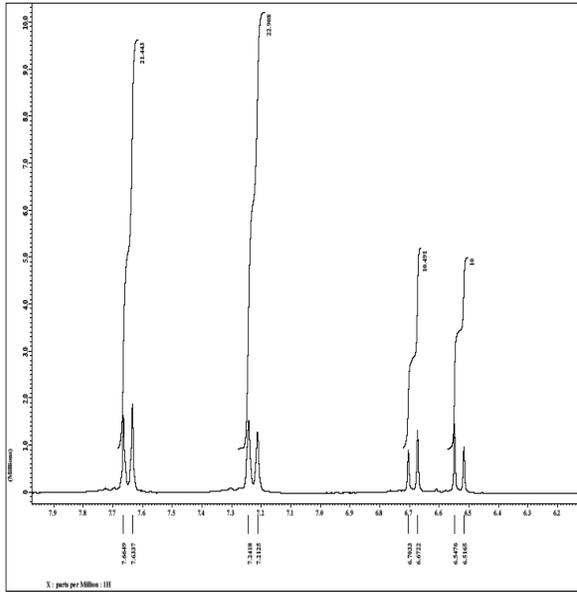
x_90 width     = 7.8 [us]
x_acq time     = 1.9267584 [s]
x_angle        = 30 [deg]
x_pulse        = 2.5 [us]
initial wait   = 1 [s]
phase preset   = 3 [us]
pwr_gain       = 15
relaxation delay = 1 [s]
temp_get       = 22.6 [dc]
unblank time   = 2 [us]
  
```

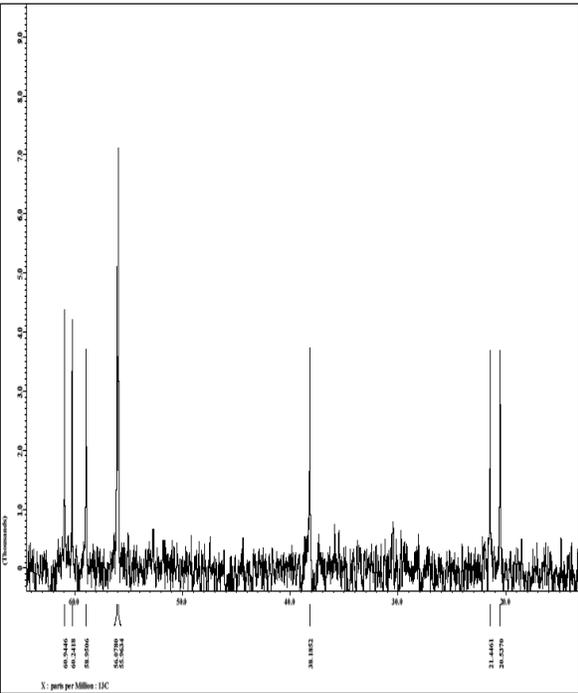
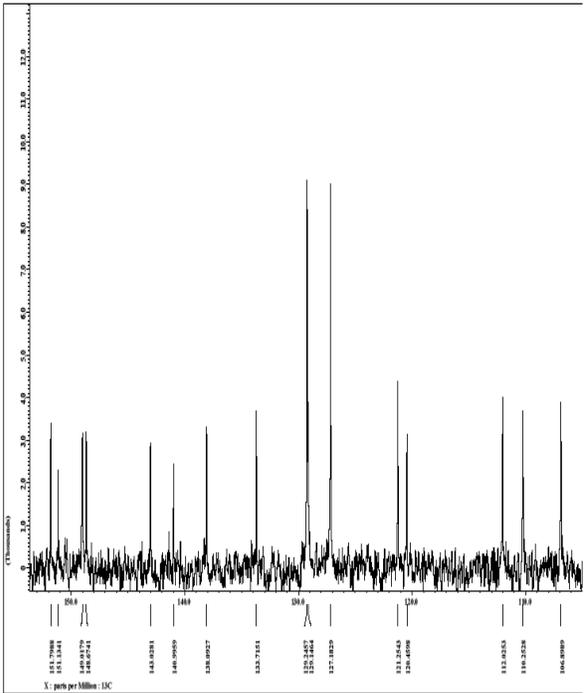
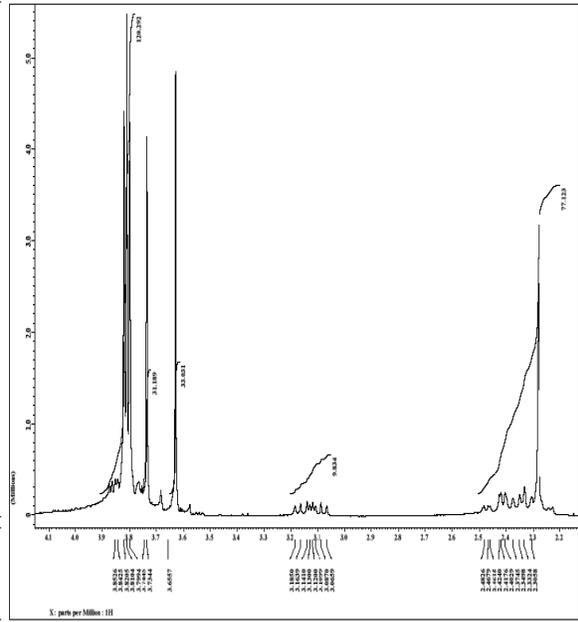
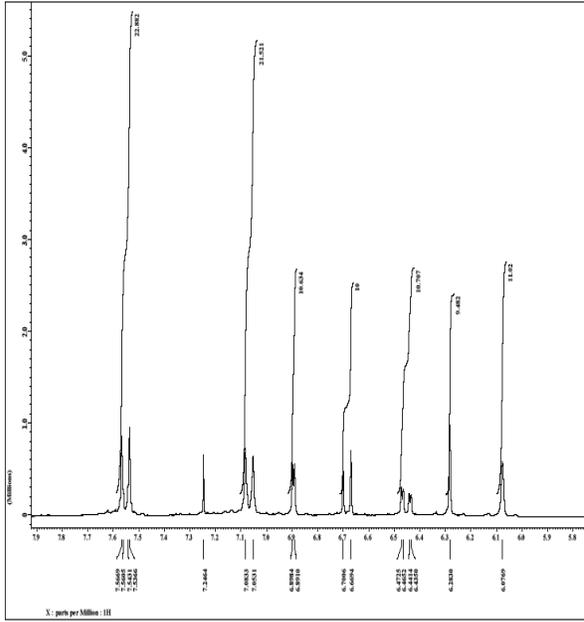


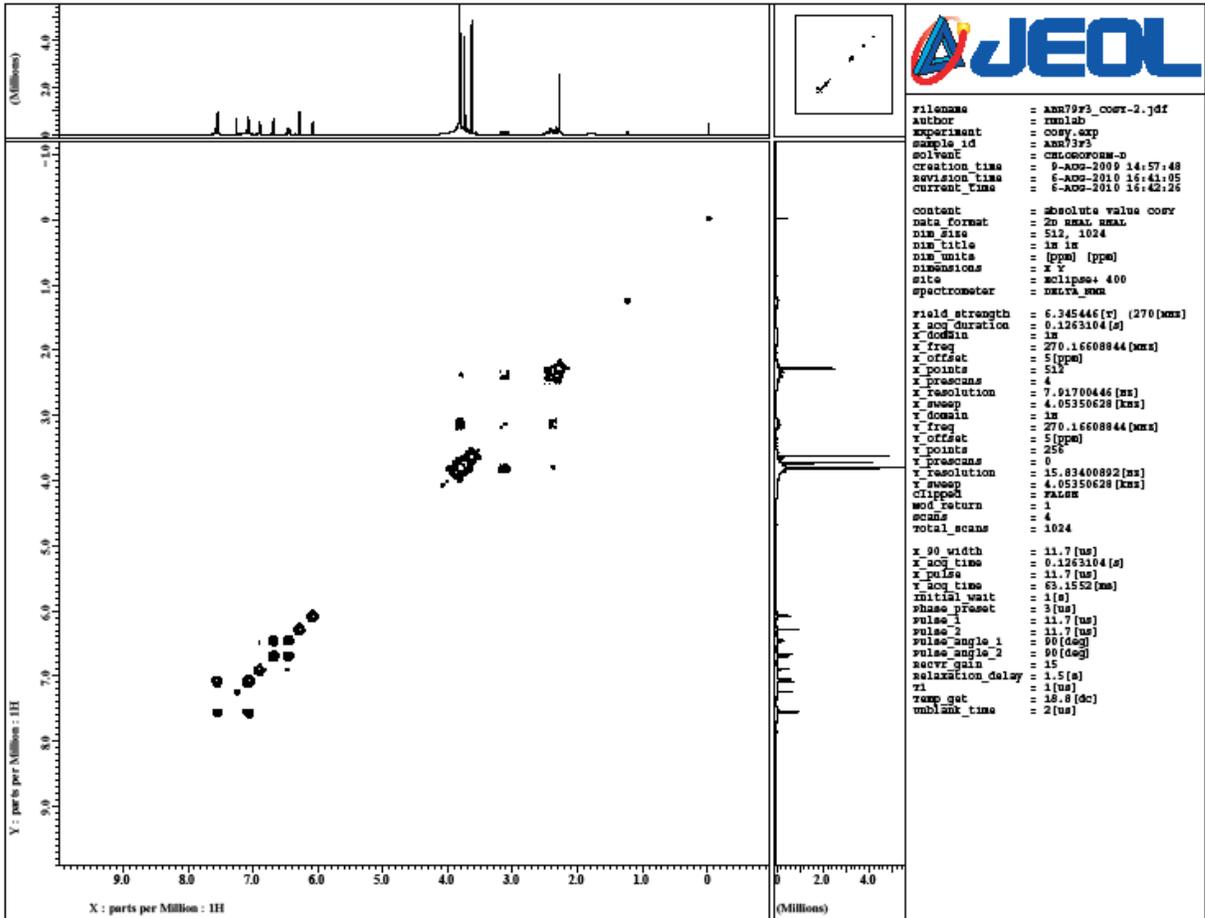




c:\documents and settings\sintesis\organica\escribo\1785.sp - ang







```

filename = amn70r3_coor-2.jdf
author   = rmlab
experiment = cosy_exp
sample_id = amn73r3
solvent  = cmlcclorom-d
creation_time = 9-AUG-2009 14:57:48
revision_time = 6-AUG-2010 18:41:05
current_time = 6-AUG-2010 18:42:36

```

```

content = absolute value conv
data_format = 2d max_max
dim_xsize = 512, 1024
dim_ytitle = 1h 1h
dim_units = [ppm] [ppm]
dimensional = 2 2
site = mslcpso+ 400
spectrometer = mxrva_mxn

```

```

field_strength = 6.345446 [T] (270 [kHz])
x_acq_duration = 0.1263104 [s]
x_domain = 1h
x_freq = 270.16608844 [kHz]
x_offset = 5 [ppm]
x_points = 512
x_prescans = 4
x_resolution = 7.9170046 [Hz]
x_sweep = 4.05350628 [kHz]
y_domain = 1h
y_freq = 270.16608844 [kHz]
y_offset = 5 [ppm]
y_points = 256
y_prescans = 0
y_resolution = 15.83400892 [Hz]
y_sweep = 4.05350628 [kHz]
clipped = false
mod_return = 1
pcsa = 4
total_scans = 1024

```

```

x_90_width = 11.7 [us]
x_acq_time = 0.1263104 [s]
x_pulse = 11.7 [us]
y_acq_time = 63.1552 [ms]
initial_wait = 1 [s]
phase_preset = 3 [us]
pulse_1 = 11.7 [us]
pulse_2 = 11.7 [us]
pulse_angle_1 = 90 [deg]
pulse_angle_2 = 90 [deg]
recvr_gain = 15
relaxation_delay = 1.5 [s]
r1 = 1 [us]
temp_get = 18.8 [deg]
unblank_time = 2 [us]

```

