



TÍTULO DE PATENTE No. 418038

Titular(es): UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO

Domicilio: Lascuráin de Retana No. 5, Col. Centro, Guanajuato, Guanajuato, 36000, MÉXICO

Denominación: SÍNTESIS TOTAL DEL ALCALOIDE MARINO KEALIIQUINONA, ANÁLOGOS ESTRUCTURALES Y EVALUACIÓN BIOLÓGICA DE SU ACTIVIDAD EN CÉLULAS CANCERÍGENAS.

Clasificación: **CIP:** C07D235/02; A61P35/00; A61P35/04; C07C50/34; C07D235/04;
C07D235/26; A61K31/4184
CPC: C07D235/02; A61P35/00; A61P35/04; C07C50/34; C07D235/04;
C07D235/26; A61K31/4184

Inventor(es): CÉSAR ROGELIO SOLORIO ALVARADO; VELAYUDHAM RAMADOSS; ÁNGEL JOSABAD ALONSO CASTRO

SOLICITUD

Número:
MX/a/2018/015273

Fecha de Presentación:
07 de diciembre de 2018

Hora:
14:30

Vigencia: Veinte años

Fecha de Vencimiento: 07 de diciembre de 2038

Fecha de Expedición: 11 de octubre de 2024

La patente de referencia se otorga con fundamento en los artículos 1º, 2º fracción V, 6º fracción III, y 59 de la Ley de la Propiedad Industrial.

De conformidad con el artículo 23 de la Ley de la Propiedad Industrial, la presente patente tiene una vigencia de veinte años improrrogables, contada a partir de la fecha de presentación de la solicitud y estará sujeta al pago de la tarifa para mantener vigentes los derechos.

Quien suscribe el presente título lo hace con fundamento en lo dispuesto por los artículos 5º fracción I, 9, 10 y 119 de la Ley Federal de Protección a la Propiedad Industrial; artículos 1º, 3º fracción V inciso a), sub inciso ii), 4º y 12º fracciones I y III del Reglamento del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial; artículos 1º, 3º, 4º, 5º fracción V inciso a), sub inciso ii), 16 fracciones I y III y 30 del Estatuto Orgánico del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial; 1º, 3º y 5º fracción I y antepenúltimo párrafo del Acuerdo Delegatorio de Facultades del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial.

El presente documento electrónico ha sido firmado mediante el uso de la firma electrónica avanzada por el servidor público competente, amparada por un certificado digital vigente a la fecha de su elaboración, y es válido de conformidad con lo dispuesto en los artículos 7 y 9 fracción I de la Ley de Firma Electrónica Avanzada y artículo 12 de su Reglamento. Su integridad y autenticidad, se podrá comprobar en www.gob.mx/imp. Asimismo, se emitió conforme lo previsto por los artículos 1º fracción III; 2º fracción VI; 37, 38 y 39 del Acuerdo por el que se establecen lineamientos en materia de Servicios Electrónicos del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial.

SUBDIRECTORA DIVISIONAL DE EXAMEN DE FONDO DE PATENTES ÁREAS BIOTECNOLÓGICA, FARMACÉUTICA Y QUÍMICA

EMELIA HERNÁNDEZ PRIEGO



Cadena Original:
EMELIA HERNANDEZ PRIEGO|00001000000506482277|SERVICIO DE ADMINISTRACION
TRIBUTARIA|56||MX/2024/108879|MX/a/2018/015273|Título de patente normal|1223|GAGV|Pág(s)
1|LgMRC5fysvXiF+dpUMXiYAcMOI=

Sello Digital:
FQ8MjKtLeekVrBBvkR9w5CkL2jYPOYUST0IWpGn+JiRMrKRf4MyAjkTcUmUomjcdHhQEu02SamzUoXTuZrM2vQ1Le
nlhkWAUJLFT9Tmac/ubh+XCjmcSLJLJ1DU1SJqkOYOBIfZI0Y92jdfcLuWrN2zWunfVlrQr6cpgWfWQ5n3Dx5HvtC
SrfEQDDuXYBN+9gpz5LaCC1R9B0Rzdg9EDYF/IloDvBwayUmPTIFoleWSONAC6bBNq8o+Km5icqzZzBPaaAaW3+udMI
21x1k1TXrtxfDpDP+8BnjONxgi+Pszqz9hdnj0omYxmwwqHECeMNEv80QxHxmoNhAtbgUHA==



MX/2024/108879

SÍNTESIS TOTAL DEL ALCALOIDE MARINO KEALIIQUINONA, ANÁLOGOS ESTRUCTURALES Y EVALUACIÓN BIOLÓGICA DE SU ACTIVIDAD EN CÉLULAS CANCERÍGENAS

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere al campo de la síntesis orgánica de productos naturales. Este campo es identificada con mayor precisión como síntesis total. Específicamente la invención describe un método para la síntesis total del alcaloide marino kealiiquinona. Este método nos permite también sintetizar análogos estructurales de la kealiiquinona.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los metabolitos secundarios naturales obtenidos de esponjas marinas, han sido una fuente extensa de nuevos medicamentos farmacológicamente activos (Molecules, 2017, 22, 781). Algunos ejemplos representativos de estos metabolitos que fueron obtenidos de la esponja marina *Leucetta chagosensis* incluyen a la clatridina, las naamidinas A, G, H (Aust. J. Chem. 1993, 46, 1229-1234) y (-)-spiroleucettadina (Angew. Chem. Int. Ed. 2017, 56, 14663-14666). En 1990, Scheuer y Clardy aislaron dos nuevos alcaloides imidazólicos de la esponja *Leucetta sp.*, la pironaamidina y la kealiiquinona (J. Org. Chem. 1990, 55, 1944-1946). La kealiiquinona es un complejo producto natural el cual contiene un anillo 1,4-quinoide fusionado a una *N*-methyl-4-arilbencimidazolona regiodiferenciada con los grupos arilo y metilo en hemisferios opuestos del alcaloide. Debido a su atractiva arquitectura molecular y a su modesta actividad biológica, dos síntesis totales de la kealiiquinona han sido descritas a la fecha.

La primera síntesis total de la kealiiquinona fue descrita por Ohta (Tetrahedron Lett. 1995, 36, 8251-8254). Esta estrategia se basó principalmente en la formación del anillo central de la kealiiquinona mediante una condensación tipo Friedel-Crafts. El procedimiento es eficiente de manera general, sin embargo el uso de un imidazol funcionalizado, así como el uso de al menos cuatro grupos protectores, podrían ser señalados como limitantes para escalar el proceso. La segunda síntesis total de la kealiiquinona fue descrita por Lovely (Bioorg. Med. Chem. Lett, 2013, 23, 6183-6187). En este enfoque podemos encontrar las mismas dos características principales respecto al uso de un imidazol funcionalizado, así como a la condensación tipo Friedel-Crafts en medio ácido para construir igualmente el anillo central de la kealiiquinona. No obstante que muchas similitudes pueden ser identificadas, la síntesis se completó; sin embargo varias fluctuaciones orgánicas de óxido reducción tales como oxidación-reducción-oxidación estuvieron presentes en esta síntesis de la kealiiquinona.

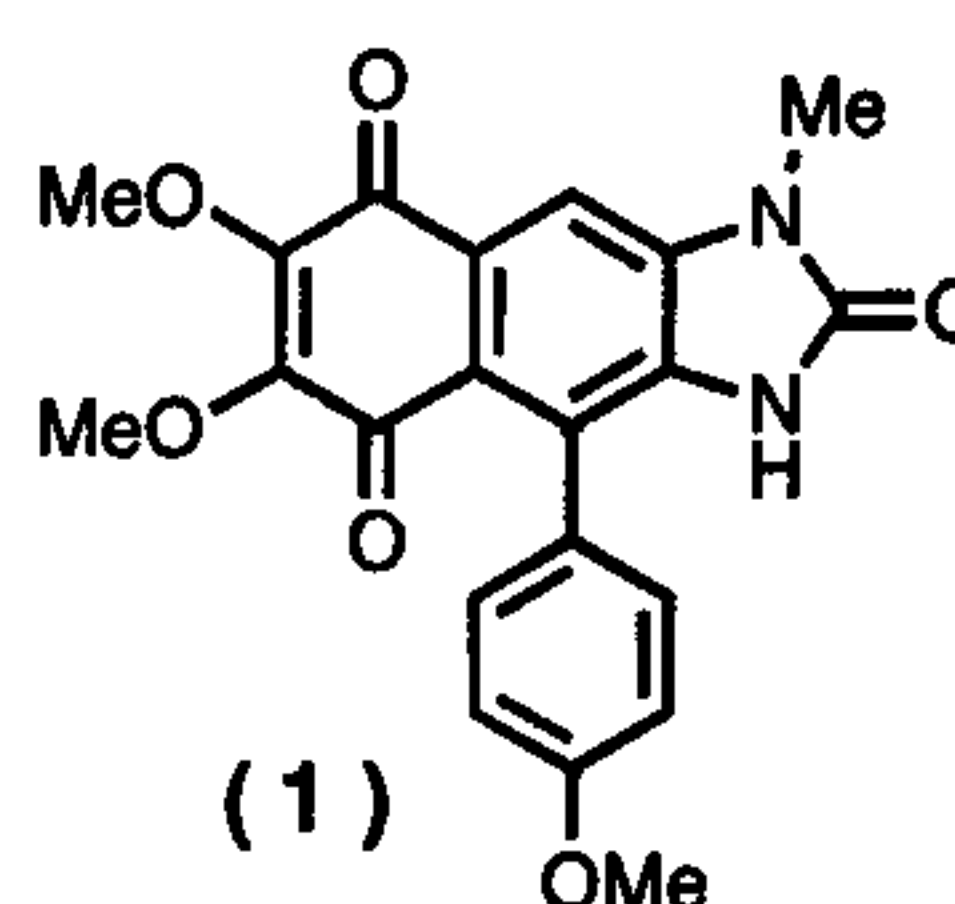
Por otro lado, un reto sintético perfectamente bien identificado en la síntesis total de la kealiiquinona es la *N*-metilación regioselectiva en el nitrógeno de la posición número uno del anillo de la imidazolona. A fin de puntualizar la relevancia de la diferenciación molecular antes mencionada es importante mencionar los esfuerzos hechos principalmente por el grupo de Lovely (Org. Lett. 2012, 14, 2274-2277; J. Org. Chem. 2014, 79, 2481-2490) y el nuestro en la síntesis de la 3-metilkealiiquinona (J. Org. Chem. 2018, 83, 10627-10635) en ruta hacia la síntesis total de la kealiiquinona.

Los dos métodos anteriormente descritos presentan en general desventajas importantes. De manera puntual, ambos implican el uso de imidazol como materia prima necesaria, esto limita fuertemente la escalabilidad del proceso. En referencia a la síntesis de Ohta la secuencia de metalación-sulfinilación-oxidación en el carbono dos del imidazol, genera pasos adicionales, lo que encarece de manera general su método y potencialmente limita el escalado de la ruta de manera global. En referencia

al procedimiento de Lovely, podemos señalar desventajas importantes como el uso de al menos dos grupos protectores cuya remoción tiene lugar en condiciones drásticas de reacción. Finalmente es relevante señalar como desventaja en ambos métodos que son rutas de síntesis lineales. Esto como es conocido (Chem. Soc. Rev. 2009, 39, 3010-3021) limita de manera muy importante el rendimiento global del procesos.

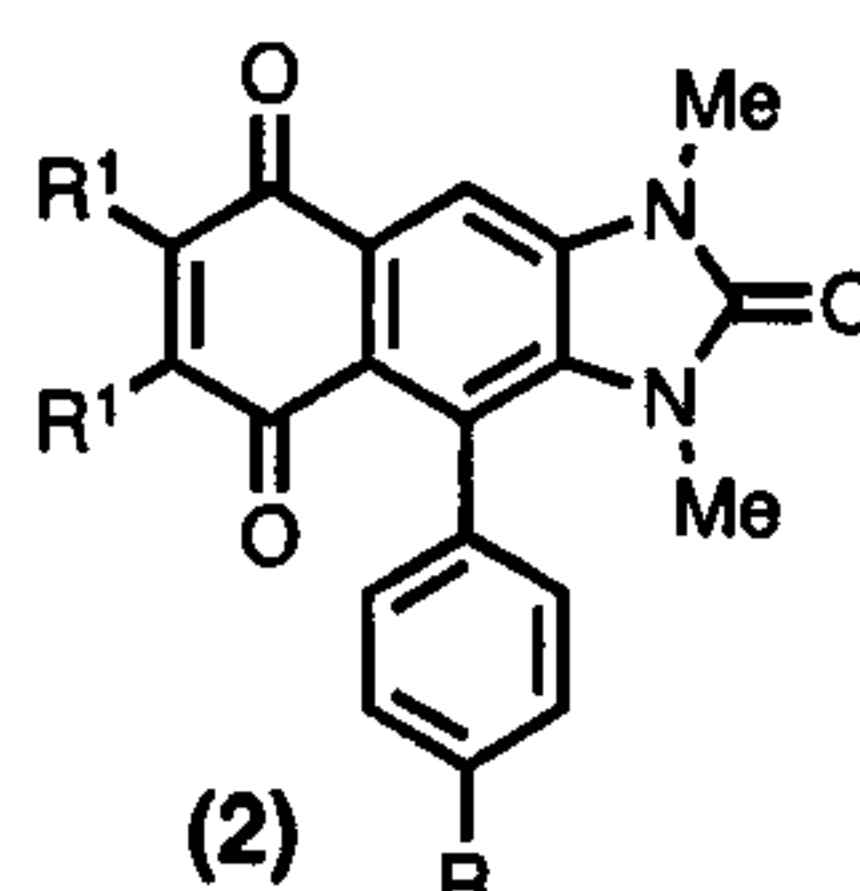
DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

A la luz del estado de la técnica antes descrito, esta invención proporciona un procedimiento eficiente, directo, modular y con el uso de un solo grupo protector para la obtención sintética del alcaloide natural marino kealiquinona de fórmula (1).



Quedando definido OMe como grupo metoxilo y Me como un grupo metilo.

Así también otros ejemplos de esta invención que fueron sintetizados están representados por el compuesto de fórmula (2).



Donde:

R = H, Cl, OMe

R1 = OMe, *i*Pr

Quedando definido H como hidrógeno, Cl como cloro e *i*Pr como grupo isopropilo.

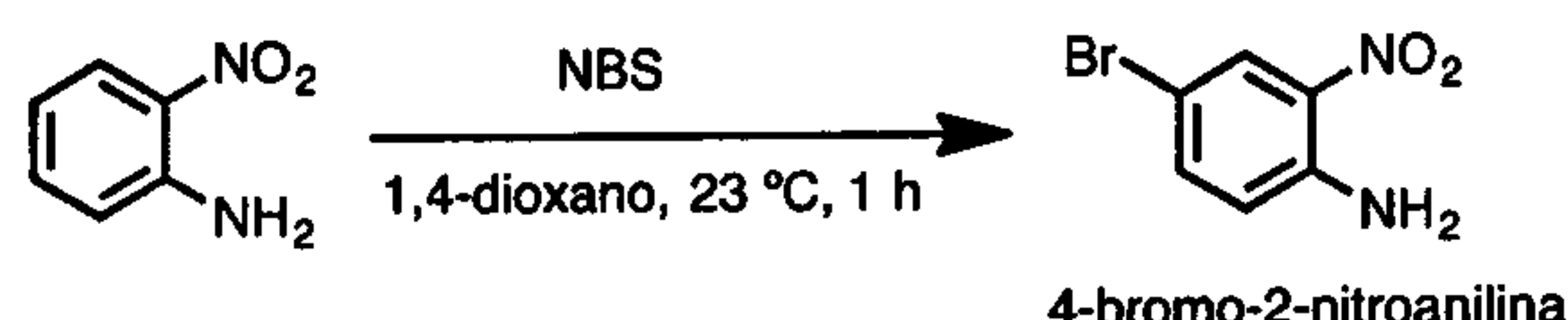
El procedimiento aquí descrito nos permite sintetizar el producto natural kealiquinona (1), teniendo como pasos clave 1) la formación regioselectiva del fragmento 1-metil-4-anisilbencimidazolona de la kealiquinona, funcionalizando de manera secuencial y planificada el anillo de benceno; y 2) la formación del anillo 1,4-quinoide a través de la secuencia de reacciones pericíclicas que inicia con la apertura de anillo 4 π -conrotatoria, seguida del cierre de anillo 6 π -conrotatorio. Estos pasos clave diferencian perfectamente la actividad inventiva respecto de los dos procedimientos previos para la obtención de la kealiquinona descritos por Ohta y Lovely. Ambos presentan la formación del anillo central de benceno de la kealiquinona como paso clave, mientras que la regioselectividad en el anillo de bencimidazol proviene de la diferenciación inicial realizando derivatizaciones en el anillo de imidazol. Así, nuestro procedimiento se basa en el uso de la química del benceno, mientras que los procedimientos anteriores se desarrollan en torno a la química del imidazol. Este aspecto restringe fuertemente la escalabilidad del procedimiento dada la poca compatibilidad del núcleo imidazólico con sustratos o reactivos ácidos. Por otro lado la presente invención muestra una ventaja sustancial ya que el benceno

es compatible con medios y reactivos ácidos permitiendo así la escalabilidad de la ruta de síntesis en general.

Es importante señalar que mediante este procedimiento desarrollado podemos acceder de manera modular a compuestos químicos análogos al utilizar materiales de partida distintos bajo las mismas técnicas de reacción.

El método aquí descrito tiene doce etapas de reacción y nos permite sintetizar el alcaloide marino kealiiquinona. Por otro lado al utilizar solamente ocho de estas doce etapas, fue posible sintetizar seis compuestos análogos estructurales de la kealiiquinona. Las doce etapas de la ruta desarrollada se describen a continuación.

Etapas 1. En la primera etapa se lleva a cabo la bromación de la 2-nitrofenilamina utilizando *N*-bromosuccinimida (NBS) como agente bromante, así se obtiene la 4-bromo-2-nitroanilina. Como lo mencionamos, es posible escalar este procedimiento y llevarlo a cabo en escala de 28 gramos (ver esquema 1).



Esquema 1

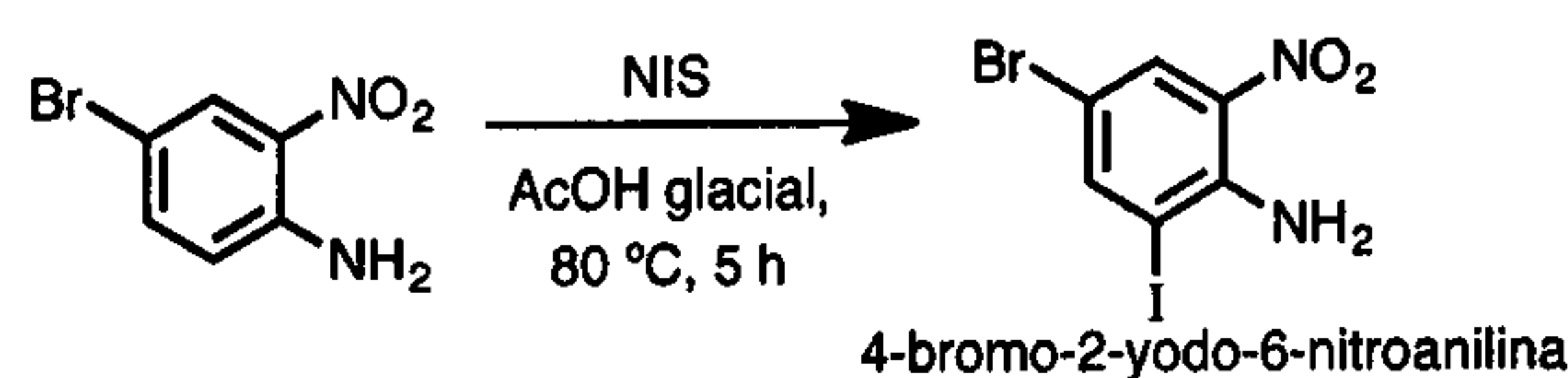
Quedando definido NBS como *N*-bromosuccinimida.

Las siguientes abreviaciones y símbolos serán utilizados en el apartado de pruebas de pureza e identidad molecular. Estas son definidas a continuación: m.p. significa punto de fusión, R_f significa factor de retención, IR (cm^{-1}) significa espectroscopía infrarroja en unidades de centímetros exponente menos uno, ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) significa espectroscopía de resonancia magnética nuclear de hidrógeno adquirida en cloroformo deuterado con una sonda magnética de 500 megahertz, ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) significa espectroscopía de resonancia magnética nuclear de carbono trece adquirida en cloroformo deuterado con una sonda magnética de 126 megahertz, ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) significa espectroscopía de resonancia magnética nuclear de hidrógeno adquirida en dimetil sulfóxido deuterado con una sonda magnética de 500 megahertz, ^{13}C RMN (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) significa espectroscopía de resonancia magnética nuclear de carbono trece adquirida en dimetil sulfóxido deuterado con una sonda magnética de 126 megahertz, δ significa desplazamiento químico en unidades de partes por millón, HRMS (ESI) significa espectroscopía de masas de alta resolución obtenida por ionización de electrospray.

Descripción de la síntesis y caracterización de la 4-bromo-2-nitroanilina. En un matraz de 500 mL de fondo redondo y una boca cargado con 2-nitroanilina (20 g, 144.9 mmol) en 1,4-dioxano (100 mL) se agregó NBS (25.6 g, 144.9 mmol) en porciones durante un periodo de 5 minutos. La solución se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla de reacción se colocó en agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo cuatro veces, 100 mL cada extracción. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de carbonato sódico (500 mL) y después con solución saturada de cloruro de sodio (100 mL). Después se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró por destilación hasta sequedad para dar lugar a 28 gramos del producto de bromación regioselectiva deseado, obteniendo un 90% de rendimiento. Las pruebas de pureza e identidad molecular obtenidas fueron las siguientes: factor de retención, punto de fusión, espectro de infrarrojo, espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, espectro de resonancia magnética nuclear de carbono y espectro de masas de alta

resolución. m.p. = 100–102 °C. R_f = 0.35 (20% EtOAc/Hexane). IR (neat, vcm^{-1}): 3470, 3345, 2916, 2850, 1730, 1622, 1557, 1496, 1336, 1242, 1097, 813. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.26 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.10 (bs, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 143.7, 138.6, 132.5, 127.9, 120.4, 107.9. HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_6\text{H}_6\text{BrN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 216.9613, encontrado 216.9632. Tras analizar las propiedades espectrocópicas del sólido obtenido, se determinó que el compuesto posee pureza mayor al 97%, por lo que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2. En la segunda etapa se lleva a cabo la yodación regioselectiva en posición dos de la 4-bromo-2-nitroanilina. Es muy importante señalar que dicha regioselectividad añade un valor importante a la actividad inventiva dado que fue una funcionalización planificada en base a la química conocida del anillo de benceno. Esta transformación es muy importante ya que genera un sustrato con cuatro grupos funcionales distintos unidos al anillo de benceno, los cuales reaccionarán de manera secuencial y ortogonal. Esta secuencia de reacciones fue planeada en el análisis sintético de la ruta en general. En esta etapa se obtuvo la 4-bromo-2-yodo-6-nitroanilina. La reacción se llevó a cabo en escala de 22 gramos (ver esquema 2).

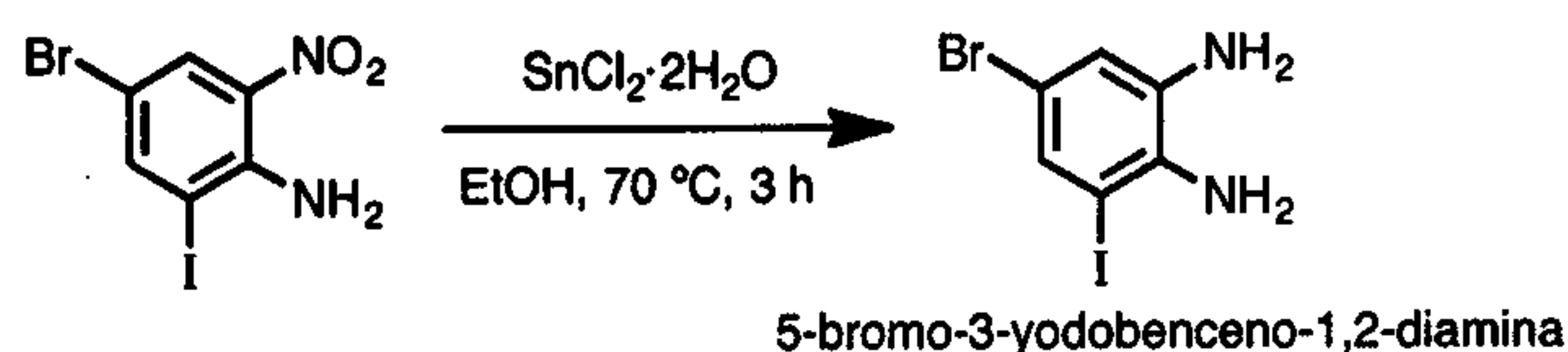


Esquema 2

Quedando definido NIS como *N*-yodosuccinimida.

Descripción de la síntesis y caracterización de la 4-bromo-2-yodo-6-nitroanilina. En un matraz de 500 mL de fondo redondo y dos bocas se cargó con 4-bromo-2-nitroanilina (20 g, 92.16 mmol, 1 equivalente) en ácido acético glacial (120 mL) y se calentó a 80 °C. Entonces se agregó NIS (40.0 g, 184.2 mmol, 2 equivalentes) en porciones durante un periodo de dos horas. La mezcla de reacción se colocó en agua (300 mL) e inmediatamente un precipitado color naranja se formó. El sólido formado se filtró, se recuperó, se lavó con diclorometano (200 mL) y se concentró a sequedad por destilación al vacío. Las fases acuosas se neutralizó con solución saturada de bicarbonato sódico (200 mL) seguido por extracción con acetato de etilo, tres veces, 50 mL cada extracción. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró por destilación hasta sequedad. El producto de precipitación y extracción, dieron lugar a 22 gramos del producto de yodación regioselectiva deseado, obteniendo un 86% de rendimiento. Las pruebas de pureza e identidad molecular obtenidas fueron las siguientes: factor de retención, punto de fusión, espectro de infrarrojo, espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, espectro de resonancia magnética nuclear de carbono y espectro de masas de alta resolución. m.p. = 135–137 °C. R_f = 0.5 (20% EtOAc/Hexane). IR (neat, vcm^{-1}): 3572, 3453, 3101, 1541, 1435, 1346, 1241, 1070, 872, 671. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.31 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.67 (bs, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 147.5, 143.3, 131.9, 129.4, 108.1, 88.0. HRMS (EI): m/z calculado para $\text{C}_6\text{H}_4\text{BrIN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$ = 341.8501, encontrado 341.8504. Tras analizar las propiedades espectrocópicas del sólido obtenido, se determinó que el compuesto posee pureza mayor al 97%, por lo que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3. En la tercera etapa se lleva a cabo la reducción del grupo nitro en la 4-bromo-2-yodo-6-nitroanilina. En esta etapa se obtuvo la 5-bromo-3-yodobenceno-1,2-diamina. La reacción se llevó a cabo en escala de 18.1 gramos (ver esquema 3).

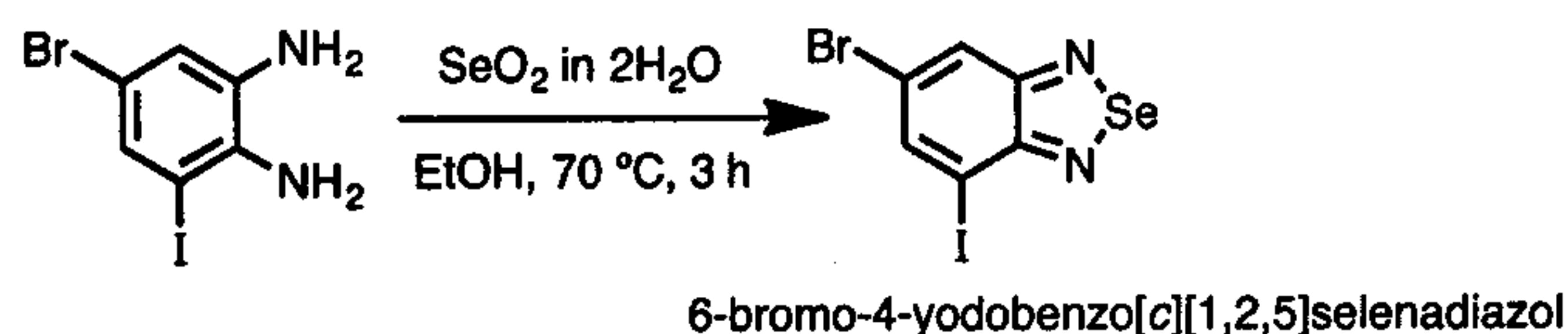


Esquema 3

Quedando definido $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ como cloruro de estaño(II) dihidrato y EtOH como etanol.

Descripción de la síntesis y caracterización de la 5-bromo-3-yodo-1,2-diamina. En un matraz de 500 mL de fondo redondo y una boca se cargó con 4-bromo-2-yodo-6-nitroanilina (20 g, 58.6 mmol, 1 equivalente), se disolvió en etanol (300 mL) y se calentó a 70 °C. A la solución resultante se agregó $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (66 g, 307.9 mmol, 5 equivalentes) en porciones durante un periodo de cinco minutos. La agitación y el calentamiento a 70 °C se mantuvieron por tres horas adicionales. La mezcla de reacción se colocó en agua (200 mL) e inmediatamente se formó un precipitado. El sólido formado se filtró, se recuperó, y se concentró a sequedad por destilación al vacío para dar 18.1 gramos del producto de reducción deseado, obteniendo un 94% de rendimiento. Las pruebas de pureza e identidad molecular obtenidas fueron las siguientes: factor de retención, punto de fusión, espectro de infrarrojo, espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, espectro de resonancia magnética nuclear de carbono y espectro de masas de alta resolución. m.p. = 136–138 °C. R_f = 0.4 (40% EtOAc/Hexane). IR (neat, cm^{-1}): 3493, 3396, 3064, 1640, 1567, 1458, 1080, 765, 705. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.30 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.63 (bs, 4H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 135.3, 135.1, 131.1, 119.1, 111.9, 86.2. HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_6\text{H}_7\text{BrIN}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 312.8863, encontrado 312.8837. Tras analizar las propiedades espectroscópicas del sólido obtenido, se determinó que el compuesto posee pureza mayor al 97%, por lo que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4. La cuarta etapa consiste en la formación del 6-bromo-4-yodobenzo[*c*][1,2,5]selenadiazol por oxidación del 5-bromo-3-yodo-1,2-diamina. La reacción se llevó a cabo en escala de 4.4 gramos (ver esquema 4).



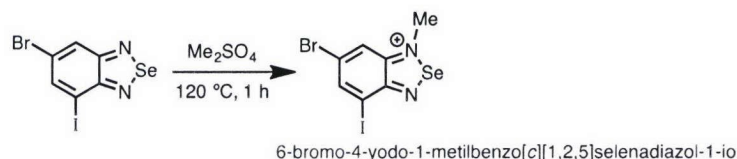
Esquema 4

Quedando definido SeO_2 como óxido de selenio, H_2O como agua y EtOH previamente se había definido.

Descripción de la síntesis y caracterización del 6-bromo-4-yodobenzo[*c*][1,2,5]selenadiazol. En matraz de 100 mL de fondo redondo y una boca que fue cargado con 5-bromo-3-yodo-1,2-diamina (3.8 g, 12.2 mmol, 1 equivalente) disuelto en etanol (60 mL), se agregó SeO_2 (1.9 g, 18.32 mmol, 1.5 equivalentes) en agua. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C por una hora. El sólido formado al término de este tiempo, se filtró y se recuperó. Este precipitado corresponde a 4.4 gramos del producto deseado y corresponde a un 93% de rendimiento. Las pruebas de pureza e identidad molecular obtenidas fueron las siguientes: factor de retención, punto de fusión, espectro de infrarrojo, espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, espectro de resonancia magnética nuclear de carbono y espectro de

masas de alta resolución. m.p.= 168–170 °C. R_f =0.8 (40% EtOAc/ hexane). IR (neat, vcm^{-1}): 3295, 3229, 2955, 2915, 2850, 1738, 1729, 1571, 1469, 1392, 1245, 1195, 1178, 1048, 991, 940, 850, 740, 719. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.11 (d, J =1.7 Hz, 1H), 8.03 (d, J =1.6 Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 158.8, 157.6, 141.9, 125.7, 125.5, 91.1. HRMS (ESI+): m/z calculado para $\text{C}_6\text{H}_3\text{BrIN}_2\text{Se}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ =388.7690, encontrado 388.7676. Tras analizar las propiedades espectrocópicas del sólido obtenido, se determinó que el compuesto posee pureza mayor al 97%, por lo que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 5. La quinta etapa consiste en la metilación del 6-bromo-4-yodobenzo[*c*][1,2,5]selenadiazol utilizando sulfato de dimetilo como disolvente y agente metilante. Así se obtiene el 6-bromo-4-yodo-1-metilbenzo[*c*][1,2,5]selenadiazol-1-io. Esta, es sin duda alguna la etapa más relevante del proceso de síntesis desarrollado. Representa un distintivo único en la actividad inventiva del método ya que podemos metilar regioselectivamente un diazol en la posición deseada del heterociclo. Es importante señalar que el factor más relevante y que dirige la metilación hacia el nitrógeno número uno del heterociclo es el impedimento estérico generado por el yodo. Este átomo bloquea eficientemente el nitrógeno en la posición número dos del selenadiazol, forzando de este modo a que el metilo sea introducido en la posición uno del derivado en cuestión. La reacción se llevó a cabo en escala de 4.5 gramos (ver esquema 5).



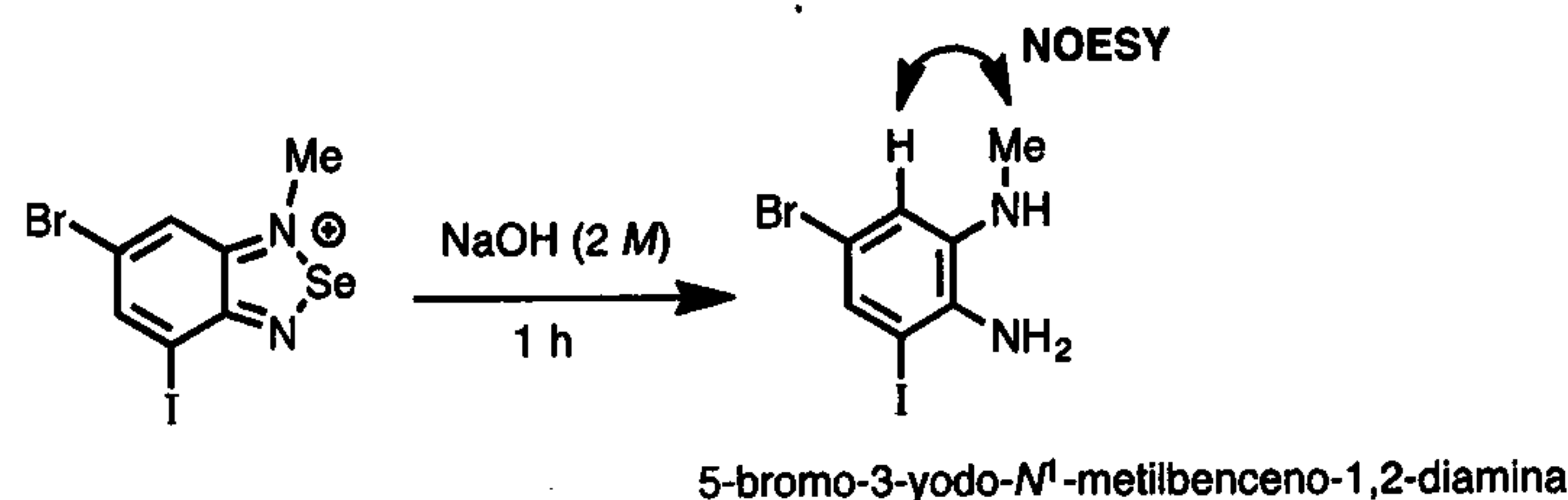
Esquema 5

Quedando definido Me_2SO_4 como sulfato de dimetilo.

Descripción de la síntesis y caracterización del 6-bromo-4-yodo-1-metilbenzo[*c*][1,2,5]selenadiazol-1-io. Un matraz de 100 mL de fondo redondo y dos bocas se cargó con 6-bromo-4-yodobenzo[*c*][1,2,5]selenadiazol (4.3 g, 0.011 mmol, 1 equivalente) y sulfato de dimetilo (22 mL, 0.2216 mmol, 20 equivalentes). La mezcla de reacción se calentó a 130 °C por una hora. Una vez transcurrido el tiempo, la mezcla de reacción se dejó alcanzar temperatura ambiente, se agregó dietil eter y un precipitado naranja se formó. Este sólido obtenido se filtró, se recuperó y se secó al alto vacío dando lugar a 4.5 gramos del producto de metilación regioselectiva deseado, correspondiente a un 97% de rendimiento. Las pruebas de pureza e identidad molecular obtenidas fueron las siguientes: factor de retención, punto de fusión, espectro de infrarrojo, espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, espectro de resonancia magnética nuclear de carbono y espectro de masas de alta resolución. m.p.= 224–226 °C. R_f =0.8 (40% EtOAc/hexane). IR (neat, vcm^{-1}): 3071, 3002, 2863, 2573, 2230, 1572, 1510, 1478, 1441, 1478, 1392, 1311, 1284, 1202, 1157, 1013, 845, 749. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.55 (d, J =1.6 Hz, 1H), 8.39 (d, J =1.6 Hz, 1H), 4.46 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 154.6, 150.2, 141.3, 132.5, 119.1, 97.8, 52.7. HRMS (ESI+): m/z calculado para $\text{C}_7\text{H}_5\text{BrIN}_2\text{Se}^+$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ =402.7841, encontrado 402.7837. Tras analizar las propiedades espectrocópicas del sólido obtenido, se determinó que el compuesto posee pureza mayor al 97%, por lo que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 6. En la sexta etapa se lleva a cabo apertura del anillo 6-bromo-4-yodo-1-metilbenzo[*c*][1,2,5]selenadiazol-1-io en medio básico, removiendo el átomo de selenio y generando el

producto de reducción correspondiente a la 5-bromo-3-yodo-*N*¹-metilbenceno-1,2-diamina. Este es el punto clave del procedimiento sintético ya que permitió regioselectivamente introducir el grupo metilo en el nitrógeno correspondiente a la posición número 1. Dicha regioselectividad fue confirmada por experimentación NOESY. La reacción se llevó acabo en escala de 3.2 gramos (ver esquema 6).

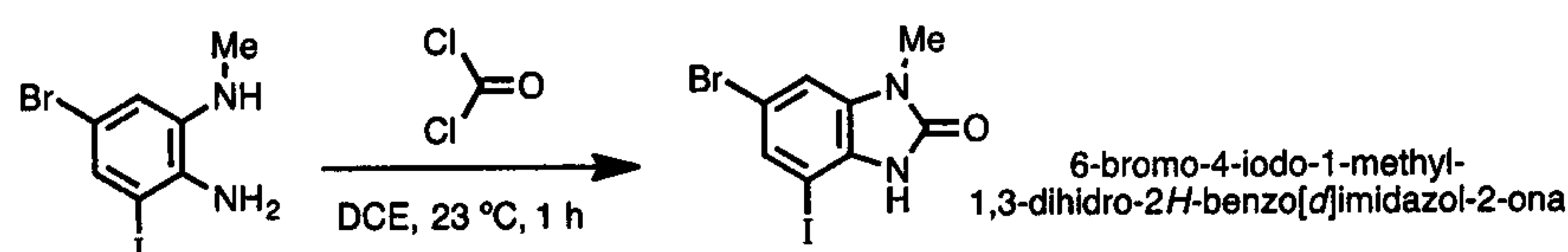


Esquema 6

Quedando definido NaOH como hidróxido de sodio.

Descripción de la síntesis y caracterización de la 5-bromo-3-yodo-*N*¹-metilbenceno-1,2-diamina. Un matraz de 50 mL de fondo redondo y dos bocas se cargó con NaOH (25 mL). A esta solución se agregó 6-bromo-4-yodo-1-metilbenzo[*c*][1,2,5]selenadiazol-1-io (4.5 g, 11.19 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a esta temperatura por una hora. Una vez transcurrido el tiempo, la mezcla de reacción se dejó alcanzar temperatura ambiente, y se extrajo con 100 mL de acetato de etilo y se concentró por destilación. El crudo de reacción así obtenido se purificó por cromatografía en columna por gravedad para dar lugar a 3.2 gramos del producto deseado como un sólido rojo, esto corresponde a un 69% de rendimiento. Las pruebas de pureza e identidad molecular obtenidas fueron las siguientes: factor de retención, punto de fusión, espectro de infrarrojo, espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, espectro de resonancia magnética nuclear de carbono y espectro de masas de alta resolución. m.p.= 61– 63 °C. *R*_f= 0.6 (40% EtOAc/hexane). IR (neat, cm^{-1}): 3363, 3346, 3079, 2975, 2931, 2883, 2847, 2794, 2553, 2457, 1578, 1505, 1470, 1445, 1430, 1399, 1274, 1224, 1058, 833, 822, 774, 674. ¹H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.25 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.57 (bs, 3H), 2.82 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 139.7, 134.3, 129.0, 113.7, 113.3, 86.4, 31.1. HRMS (ESI⁺): *m/z* calculado para $\text{C}_7\text{H}_9\text{BrN}_2$ [*M* + *H*]⁺ = 326.8994, encontrado 326.8998.

Etapa 7. La etapa siete consiste en la formación del anillo de benzimidazolona de la kealiiquinona por ciclación con fosgeno. Esta reacción se lleva a cabo tratando la 5-bromo-3-yodo-*N*¹-metilbenceno-1,2-diamina con fosgeno. La transformación produce 6-bromo-4-yodo-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-benzo[*d*]imidazol-2-ona. Es importante señalar que este heterociclo es clave en la síntesis de la kealiiquinona ya que posee un núcleo elaborado y perfectamente quimiodiferenciado para las siguientes tres reacciones que tendrán lugar de manera consecutiva y ortogonal o quimioselectiva. La reacción se llevó acabo en escala de 2.7 gramos (ver esquema 7).



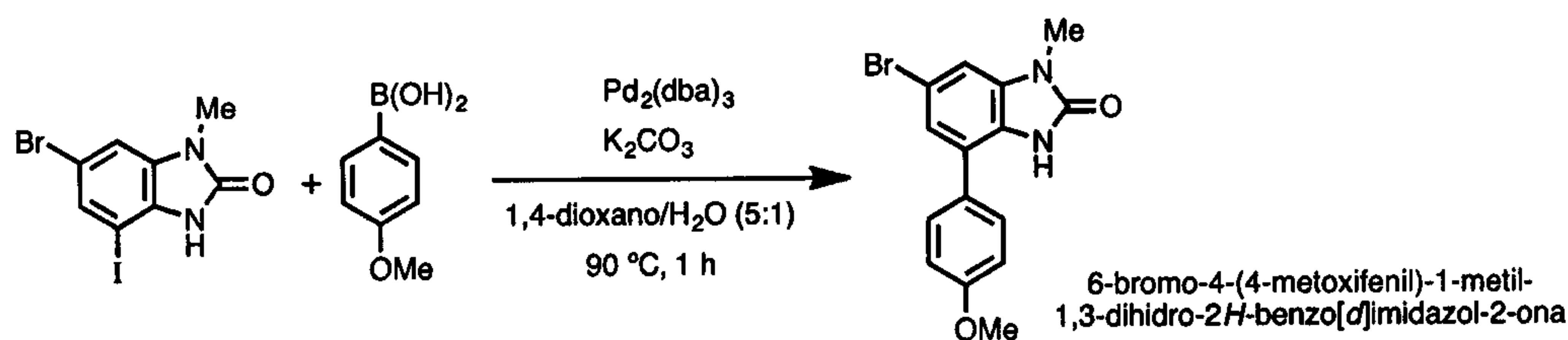
Esquema 7

Quedando definido DCE como 1,2-dicloroetano, el cual es el disolvente de la reacción.

Descripción de la síntesis y caracterización de la 6-bromo-4-yodo-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-benzo[*d*]imidazol-2-ona. En un matraz de 250 mL de fondo redondo y de dos bocas se agregó 5-bromo-3-yodo-*N*¹-metilbenceno-1,2-diamina (3.2 g, 9.82 mmol, 1 equivalente) y se disolvió en 50 mL de DCE a

temperatura ambiente. Entonces, una solución de fosgeno 15% (p/v) en tolueno (8.5 mL, 78.53 mmol, 8 equivalentes) se agregó gota a gota a la mezcla de reacción y se agitó por una hora. Una vez transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se colocó en agua (200 mL) e inmediatamente un sólido blanco se formó. Este precipitado se filtró, se recuperó y se secó al alto vacío produciendo 2.7 gramos del producto deseado, correspondiente a 91% de rendimiento. Las pruebas de pureza e identidad molecular obtenidas fueron las siguientes: factor de retención, punto de fusión, espectro de infrarrojo, espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, espectro de resonancia magnética nuclear de carbono y espectro de masas de alta resolución. m.p.= 136–138 °C. R_f =0.5 (60% EtOAc/hexane). IR (neat, cm^{-1}): 3376, 3113, 3032, 2919, 2850, 2258, 1687, 1616, 1586, 1485, 1440, 1376, 1307, 1240, 1178, 1105, 1074, 959, 879, 826, 736, 718, 670. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.42 (s, 1H), 7.51 (d, J =1.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J =1.0 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 153.9, 131.7, 131.6, 130.2, 114.8, 110.9, 73.0, 27.5. HRMS (ESI+): m/z calculado para $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrIN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 352.8786, encontrado 352.8784. Tras analizar las propiedades espectrocópicas del sólido obtenido, se determinó que el compuesto posee pureza mayor al 97%, por lo que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapla 8. La etapa ocho consiste en un acoplamiento cruzado de Suzuki entre la 6-bromo-4-yodo-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona y el ácido 4-metoxifenilborónico que es comercial. El producto de esta transformación es la 6-bromo-4-(4-metoxifenil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona. Es muy importante señalar que dicho acoplamiento tuvo lugar de manera quimioselectiva pues solo reaccionó la posición donde se encuentra el yodo. Así, quedó la posiciones tres donde se encuentra el nitrógeno secundario y el bromo para las siguientes reacciones (ver esquema 8).



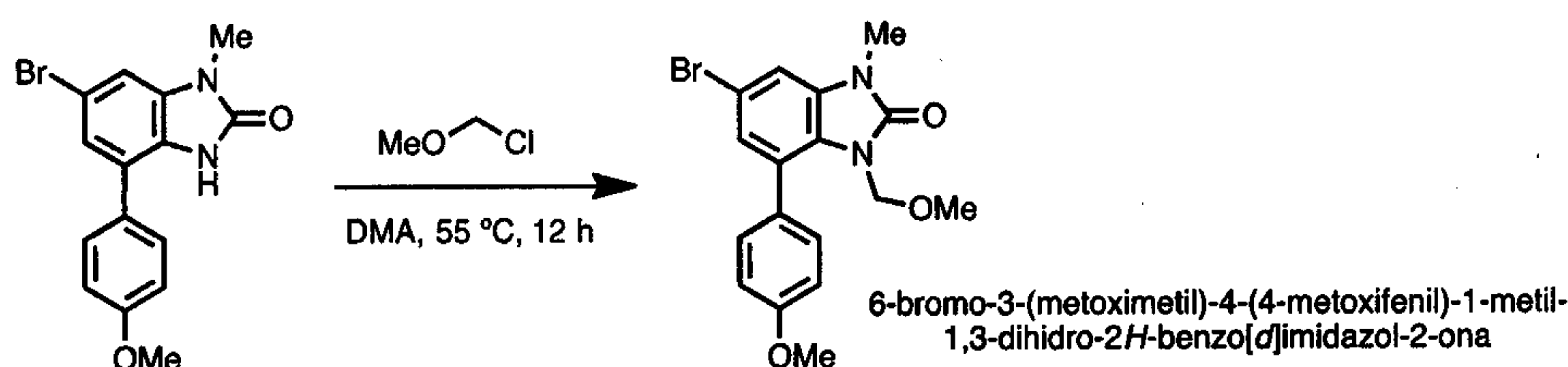
Esquema 8

Quedando definido Pd_2dba_3 como tris(dibencilidenacetona) paladio (0) y K_2CO_3 como carbonato de potasio.

Descripción de la síntesis y caracterización de 6-bromo-4-(4-metoxifenil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona. En un matraz de 250 mL de fondo redondo y de dos bocas se agregó 6-bromo-4-yodo-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (2.5 g, 7.21 mmol, 1 equivalente) y se disolvió en 60 mL de 1,4-dioxano y 5 mL de agua. A continuación se agregó consecutivamente ácido 4-metoxifenilborónico (1.35 g, 8.65 mmol, 1.2 equivalentes), K_2CO_3 (2.48 g, 18.02 mmol, 2.5 equivalentes) y Pd_2dba_3 (0.68 g, 0.721 mmol, 1 mol%). La mezcla de reacción se colocó bajo atmósfera de nitrógeno gaseoso y se agitó a 90 °C por seis horas. Trascurrido este tiempo, a la reacción se agregaron 200 mL de acetato de etilo y se realizó la extracción. Las fases orgánicas se lavaron con 100 mL de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron por destilación hasta sequedad. El curdo de la reacción así obtenido se purificó por cromatografía en columna por gravedad para dar lugar a 1.8 gramos del producto deseado correspondiente a un 75% de rendimiento. Las pruebas de pureza e identidad molecular obtenidas fueron las siguientes: factor de retención, punto de fusión, espectro de infrarrojo, espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, espectro de resonancia magnética

nuclear de carbono y espectro de masas de alta resolución. m.p.= 225–227 °C. R_f =0.55 (60% EtOAc/hexane). IR (neat, ν_{cm}): 3137, 3048, 2953, 2927, 2833, 1703, 1608, 1578, 1517, 1450, 1380, 1339, 1291, 1247, 1178, 962, 823, 767. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.72 (s, 1H), 7.43 (d, J =8.7 Hz, 2H), 7.24(d, J =1.8Hz,1H), 7.06(d, J =1.4Hz,1H), 7.02(d, J =8.7 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ 159.9, 155.0, 132.7, 129.2, 128.5, 125.1, 124.2, 114.9, 114.7, 109.5, 55.5, 27.2. HRMS (ESI+): m/z calculado para $C_{15}H_{14}BrN_2O_2$ $[M + H]^+$ =333.0239, encontrado 333.0218.

Etapas 9. La etapa nueve consiste en la bisustitución por alquilación del fragmento arilbenzimidazolona de la kealiiquinona. Esta reacción tiene lugar entre la 6-bromo-4-(4-metoxifenil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona y el cloruro de metoximetileno en *N,N*-dimetilacetamida como disolvente. La reacción procede regioselectivamente en el nitrógeno secundario de la posición tres del heterociclo generando la bencimidazolona disustituida 6-bromo-3-(metoximetil)-4-(4-metoxifenil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona. De manera relevante, el grupo metoximetileno no se unió al oxígeno del anillo imidazolona. Es importante señalar que esta etapa constituye la única parte del proceso desarrollado donde se utiliza un grupo protector; a diferencia de los reportes previos donde se utiliza al menos dos grupos protectores. Esto implica dos pasos adicionales de síntesis, lo que se traduce como una desventaja frente a nuestro procedimiento. Además es importante señalar que el grupo metoximetileno introducido es resistente a las condiciones fuertemente básicas como aquellas de intercambio metal-halógeno (etapa 10) donde se utiliza *n*-butillitio. Se decidió utilizar este grupo dada su poco pero significativa voluminosidad, ya que al estar presente el grupo 4-anisil en la posición cuatro del heterociclo, podría afectar la conexión de este grupo protector en el nitrógeno deseado de posición tres. Adicionalmente se escogió este grupo debido a que puede ser removido en condiciones moderadamente ácidas tales como utilizando ácido trifluoroacético lo que no afectaría la funcionalización general de la molécula sintetizada hasta este punto del procedimiento (ver esquema 9).



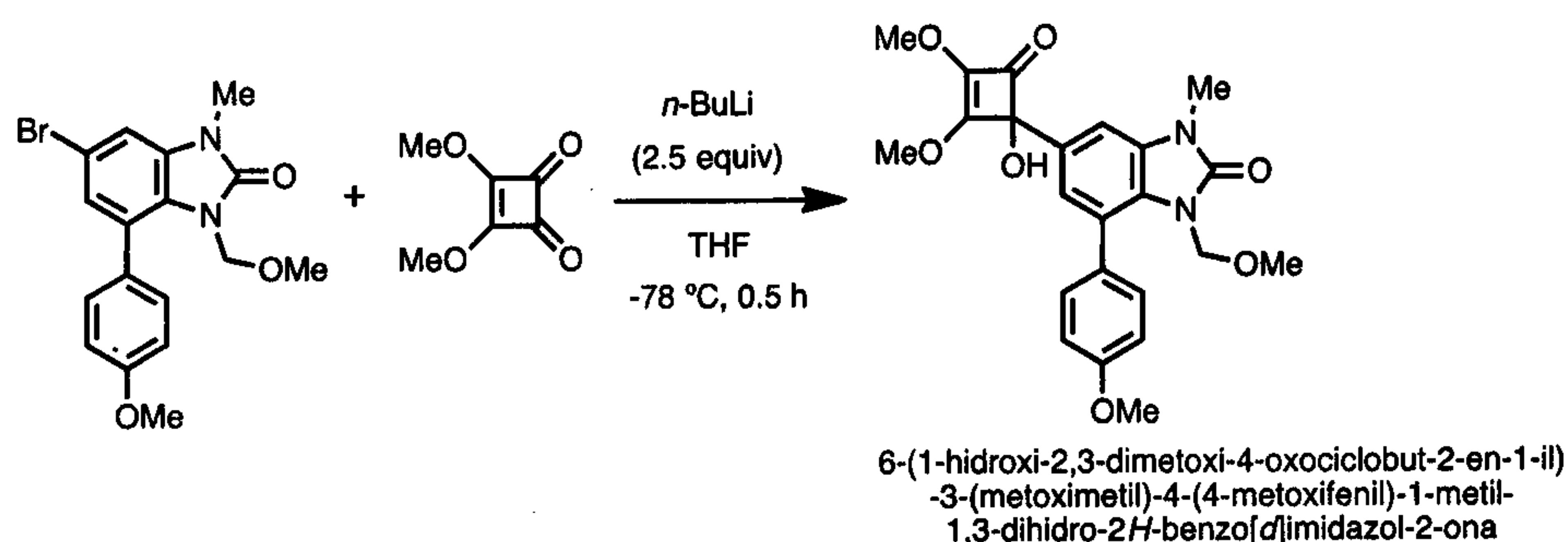
Esquema 9

Quedando definido DMA como *N,N*'-dimetilacetamida.

Descripción de la síntesis y caracterización de 6-bromo-3-(metoximetil)-4-(4-metoxifenil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona. En un matraz de 250 mL de fondo redondo y de dos bocas se agregó 6-bromo-4-(4-metoxifenil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (1.76 g, 5.32 mmol, 1 equivalente) y se disolvió en 50 mL de DMA anhidra. A la mezcla de reacción se agregó Cs_2CO_3 (8.6 g, 26.6 mmol, 5 equivalentes) seguido de la adición gota a gota a temperatura ambiente, de cloruro de metoximetileno (2 mL, 26.6 mmol, 5 equivalentes). La mezcla se dejó agitar a 50 °C por doce horas. La mezcla de reacción se neutralizó con agua y se extrajo con 200 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró hasta sequedad por destilación y el crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna por gravedad. Tras la purificación se obtuvieron 1.44 gramos del producto de protección deseado correspondiente a 72% de rendimiento. Las pruebas de pureza e identidad molecular obtenidas fueron las siguientes: factor de retención, punto de fusión, espectro de infrarrojo, espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, espectro de resonancia magnética

nuclear de carbono y espectro de masas de alta resolución. m.p.= 144–146 °C. R_f =0.5 (50% EtOAc/hexane). IR (neat, cm^{-1}): 3056, 2996, 2938, 2855, 1700, 1604, 1515, 1449, 1372, 1289, 1246, 1172, 1087, 1066, 1021, 955, 910, 826, 753, 696. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J =1.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J =1.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J =8.6 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.03 (s, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 159.7, 155.2, 132.2, 130.7, 129.2, 127.3, 127.1, 125.1, 114.3, 113.6, 109.7, 72.2, 55.9, 55.5, 27.5. HRMS (ESI+): m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{BrN}_2\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ = 377.0501, encontrado 377.0496.

Etapla 10. La etapa diez consiste en la formación de un alcohol terciario constituido por dos fragmentos: el fragmento bencimidazolona disustituida obtenido en la etapa nueve y el escuarilato de dimetilo que es comercial. Esta reacción procede mediante una secuencia de dos reacciones ejecutadas en el mismo matraz. La primera de estas reacciones es un intercambio metal-halógeno entre el *n*-butilitio y la 6-bromo-3-(metoximetil)-4-(4-metoxifenil)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-benzo[*d*]imidazol-2-ona. En esta primera reacción el organometálico de litio reacciona selectivamente con el bromo de la bencimidazolona, esto genera un anión de litio el cual lleva acabo la segunda reacción, que consiste en una adición 1,2 sobre el escuarilato de dimetilo. Esto genera el alcohol terciario 6-(1-hidroxi-2,3-dimetoxi-4-oxociclobut-2-en-1-il)-3-(metoximetil)-4-(4-metoxifenil)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-benzo[*d*]imidazol-2-ona. (ver esquema 10).



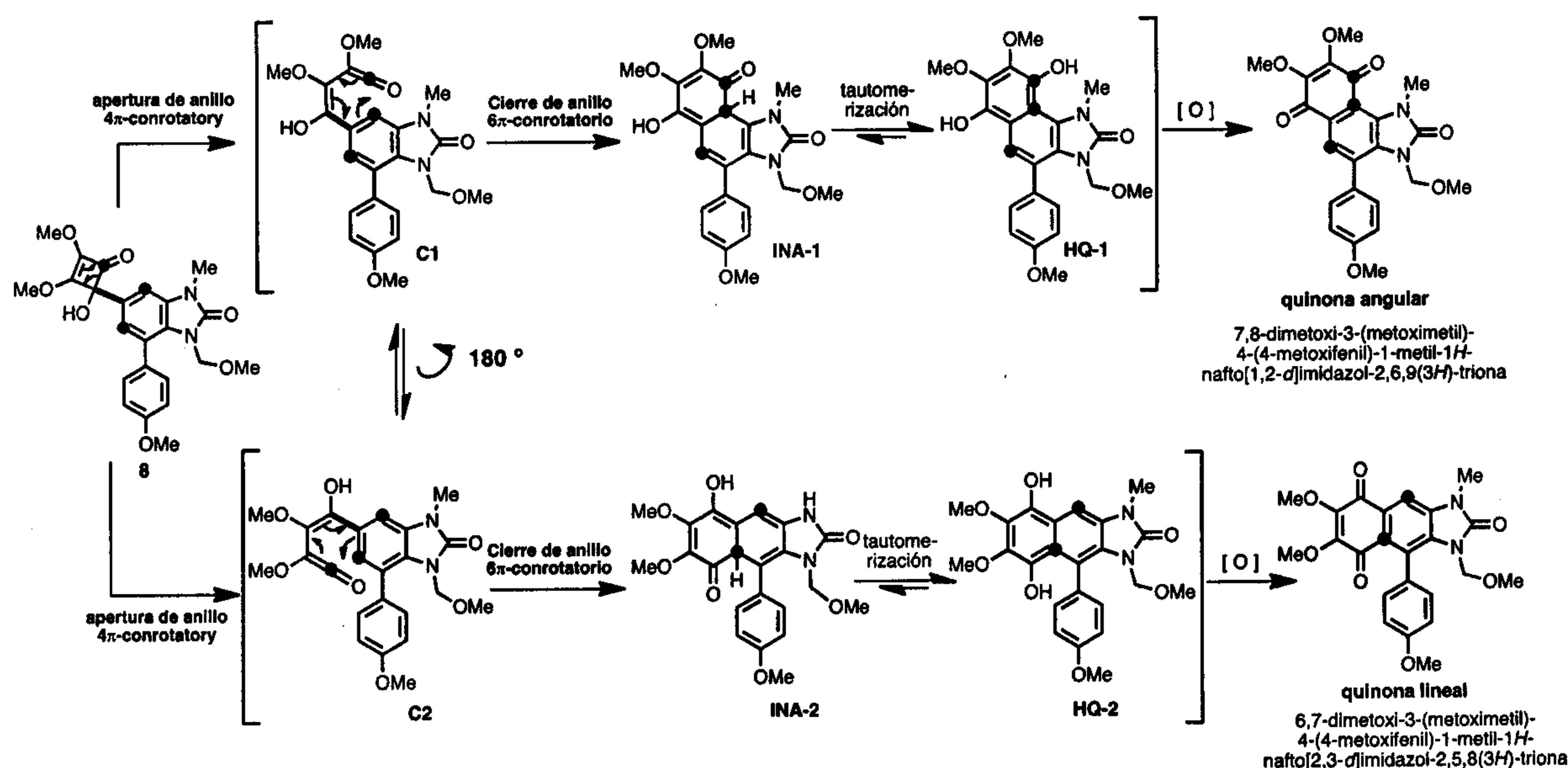
Esquema 10

Quedando definido *n*-BuLi como *n*-butilitio y THF como tetrahidrofurano.

Descripción de la síntesis y caracterización del alcohol terciario 6-(1-hidroxi-2,3-dimetoxi-4-oxociclobut-2-en-1-il)-3-(metoximetil)-4-(4-metoxifenil)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-benzo[*d*]imidazol-2-ona. En un matraz de fondo redondo seco de 250 mL y dos bocas se agregó 6-bromo-3-(metoximetil)-4-(4-metoxifenil)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-benzo[*d*]imidazol-2-ona (330 mg, 0.88 mmol, 1 equivalente), se disolvió en 30 mL de THF anhidro y se enfrió hasta -78 °C con baño de acetona-hielo seco. Después, una solución 1.6 *M* de *n*-BuLi en hexano (1.4 mL, 2.19 mmol, 2.5 equivalentes) se agregó gota a gota. La solución se agitó a -78 °C por quince minutos, entonces una solución de escuarilato de dimetilo (100 mg, 0.71 mmol, 0.6 equivalentes) en 3 mL de THF anhidro se agregó gota a gota a la mezcla de reacción y la agitación continuó a -78 °C por treinta minutos. Transcurrido este tiempo la reacción se neutralizó al adicionar 10 mL de una solución saturada de cloruro de amonio. El baño frío se retiró y se permitió a la reacción alcanzar temperatura ambiente. Una vez a temperatura ambiente, las fases acuosa y orgánica se separaron. La fase acuosa se extrajo con 100 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron por destilación hasta sequedad. De esta forma se obtiene el crudo de la reacción el cual fue purificado por cromatografía en columna por gravedad para dar 150 miligramos del alcohol terciario deseado, correspondiente a 61% de

rendimiento. Las pruebas de pureza e identidad molecular obtenidas fueron las siguientes: factor de retención, punto de fusión, espectro de infrarrojo, espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, espectro de resonancia magnética nuclear de carbono y espectro de masas de alta resolución. m.p.= 60–62 °C. $R_f=0.3$ (75% EtOAc/ hexane). IR (neat, vcm^{-1}): 3308, 2932, 2838, 1771, 1687, 1611, 1514, 1459, 1338, 1242, 1175, 1087, 1053, 1056, 982, 833, 758, 690. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.32 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.39 (s, 1H), 3.03 (s, 3H). HRMS (ESI+): m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_7$ $[\text{M} + \text{H}]^+ = 441.1662$, encontrado 441.1658.

Etapa 11. Esta etapa consiste en la formación del anillo 1,4-quinoides por expansión térmica de anillo. En esta etapa se generan dos quinonas por homologación del sistema π -aromático. La transformación en esta etapa consiste en calentar a 160 °C el alcohol terciario 6-(1-hidroxi-2,3-dimetoxi-4-oxociclobut-2-en-1-il)-3-(metoximetil)-4-(4-metoxifenil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona durante una hora. Se ha documentado (J. Org. Chem. 1986, 51, 3065-3067; J. Org. Chem. 1988, 53, 2482-2488) que este proceso de homologación del sistema π -aromático, sucede mediante una apertura de anillo 4π -conrotatoria generando para el presente desarrollo en particular, las cetenas **C1** y **C2** (J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 7552-7553; J. Org. Chem. 1996, 61, 6212-6217). Las cetenas mencionadas son rotámeros obtenidos por el giro de 180° sobre el enlace carbono-carbono (resaltado en negro en esquema 11) del anillo de bencimidazolona y el carbono enólico. Ambos rotámeros de las cetenas reaccionan mediante un cierre de anillo 6π -conrotatorio dando lugar a los intermedios no aromáticos **INA-1** e **INA-2** que tautomerizan formando las hidroquinonas **HQ-1** y **HQ-2**. Finalmente, estas hidroquinonas se oxidan con el oxígeno molecular del aire generando el núcleo 1,4-quinoides deseado, sin necesidad de algún agente oxidante externo. Como pudimos determinar mediante experimentación de resonancia magnética nuclear, se formaron dos 1,4-quinonas, una angular y otra lineal. De manera más específica en esta etapa se forman las 1,4-quinonas siguientes: 1) 7,8-dimetoxi-3-(metoximetil)-4-(4-metoxifenil)-1-metil-1H-nafto[1,2-d]imidazol-2,6,9(3H)-triona (1,4-quinona angular) y 2) 6,7-dimetoxi-3-(metoximetil)-4-(4-metoxifenil)-1-metil-1H-nafto[2,3-d]imidazol-2,5,8(3H)-triona (1,4-quinona lineal) esencialmente en proporción 1:1. (ver esquema 10).



Esquema 11

Descripción de la síntesis y caracterización de 7,8-dimetoxi-3-(metoximetil)-4-(4-metoxifenil)-1-metil-1*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-2,6,9(3*H*)-triona (1,4-quinona angular); y de 6,7-dimetoxi-3-(metoximetil)-4-(4-metoxifenil)-1-metil-1*H*-nafto[2,3-*d*]imidazol-2,5,8(3*H*)-triona (1,4-quinona lineal). En un vial seco de 20 mL se agregaron 140 mg del alcohol terciario 6-(1-hidroxi-2,3-dimetoxi-4-oxociclobut-2-en-1-il)-3-(metoximetil)-4-(4-metoxifenil)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-benzo[*d*]imidazol-2-ona. Sin adicionar disolvente al vial, este se colocó en un baño de aceite precalentado a 160 °C y se mantuvo ahí durante una hora. Después de este periodo el sólido cambió de color y se tornó negro. Enseguida el vial se removió del baño caliente y se dejó alcanzar temperatura ambiente. El sólido obtenido se disolvió en 20 mL de diclorometano y se agregaron 5 gramos de sílica gel. El disolvente se evaporó y el sólido quedó adsorbido en la sílica. El crudo así obtenido se purificó por cromatografía en columna por gravedad utilizando sílica gel como fase estacionaria y un sistema de acetato de etilo con hexano al 28%. De la purificación se obtuvieron dos quinonas principales: 1) la primera quinona en ser aislada corresponde a la quinona angular 7,8-dimetoxi-3-(metoximetil)-4-(4-metoxifenil)-1-metil-1*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-2,6,9(3*H*)-triona de la cual se obtuvieron 22 mg, correspondientes a un 18.5% de rendimiento; 2) la segunda quinona aislada corresponde a la quinona lineal 6,7-dimetoxi-3-(metoximetil)-4-(4-metoxifenil)-1-metil-1*H*-nafto[2,3-*d*]imidazol-2,5,8(3*H*)-triona de la cual se obtuvieron 19 mg correspondiente a un 16% de rendimiento. Las pruebas de pureza e identidad molecular obtenidas para cada quinona aislada fueron las siguientes: factor de retención, punto de fusión, espectro de infrarrojo, espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, espectro de resonancia magnética nuclear de carbono y espectro de masas de alta resolución.

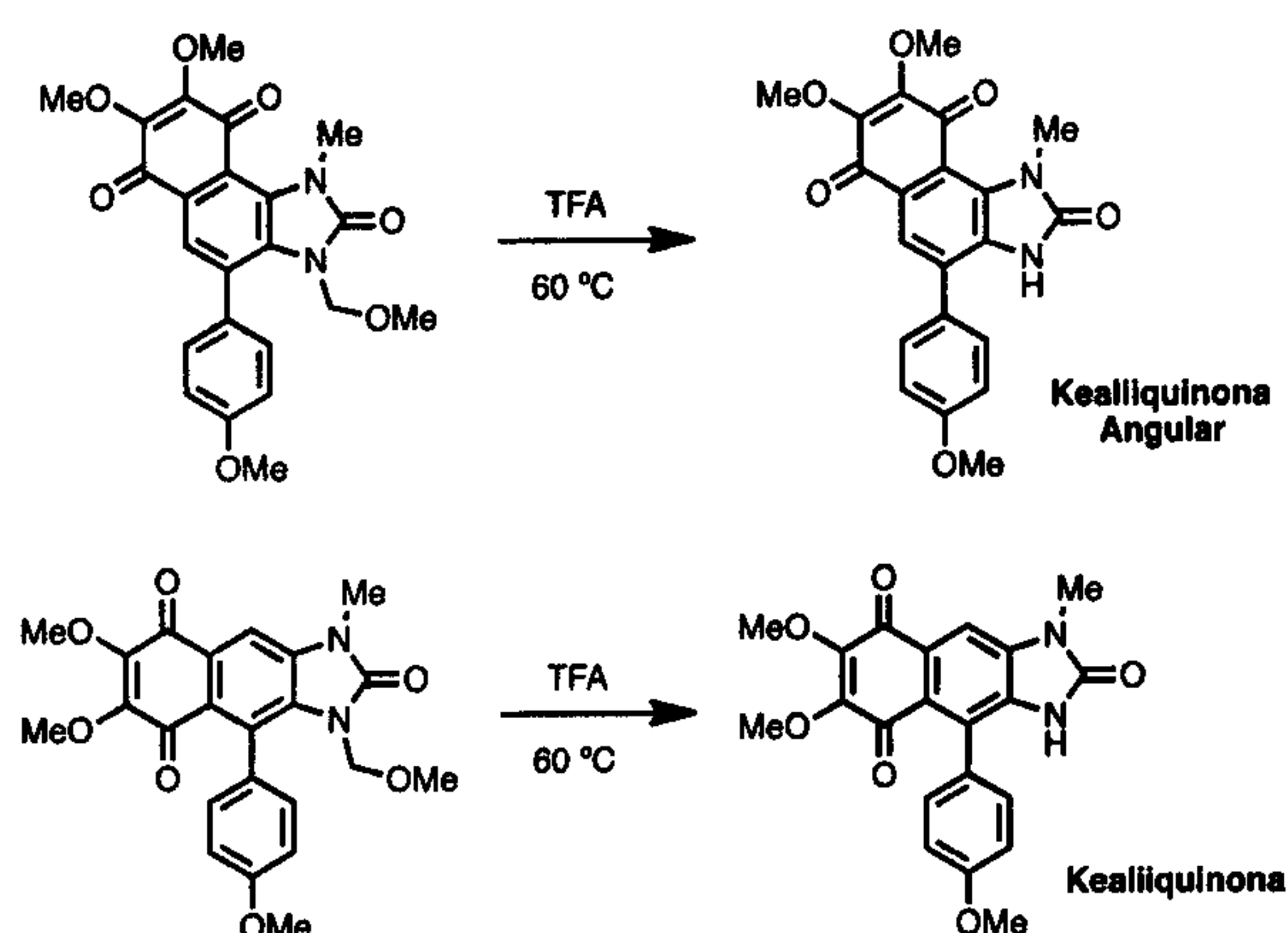
Datos espectroscópicos de 7,8-dimetoxi-3-(metoximetil)-4-(4-metoxifenil)-1-metil-1*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-2,6,9(3*H*)-triona (quinona angular). m.p.= 145–147 °C. *R*_f=0.5 (28% EtOAc/hexane). IR (neat, vcm^{-1}): 2922, 2852, 1720, 1664, 1623, 1611, 1514, 1455, 1379, 1342, 1284, 1242, 1242, 1081, 1047, 1028, 964, 811, 756, 698. ¹H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (s, 1H), 7.30 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 6.98 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.03 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 181.4, 181.0, 160.1, 156.9, 148.3, 146.3, 132.3, 131.3, 130.5, 129.3, 128.8, 125.5, 125.1, 114.5, 113.8, 72.5, 61.5, 61.4, 56.2, 55.5, 34.3. HRMS (ESI⁺): *m/z* calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_7$ [*M*]⁺= 439.1505, encontrado 439.1487.

Datos espectroscópicos de 6,7-dimetoxi-3-(metoximetil)-4-(4-metoxifenil)-1-metil-1*H*-nafto[2,3-*d*]imidazol-2,5,8(3*H*)-triona (quinona lineal). m.p.= 191–193 °C. *R*_f=0.5 (60% EtOAc/hexane). IR (neat, vcm^{-1}): 2939, 2836, 1707, 1664, 1654, 1611, 1600, 1514, 1469, 1454, 1382, 1340, 1282, 1241, 1178, 1123, 1080, 1045, 1027, 958, 908, 828, 812, 755. ¹H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.77 (s, 1H), 7.15 (d, *J*= 8.6 Hz, 2H), 6.98 (d, *J*= 8.6 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.02 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 182.0, 181.6, 159.5, 155.4, 148.3, 145.4, 134.2, 131.4, 130.0, 128.2, 127.4, 126.0, 124.1, 113.8, 105.4, 72.0, 61.4, 61.4, 55.9, 55.4, 27.8. HRMS (ESI⁺): *m/z* calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_7$ [*M*+*H*]⁺=439.1505, encontrado 439.1501.

Etapla 12. Esta es la etapa final del proceso y consiste en la remoción en medio ácido del grupo protector metoximetileno del nitrógeno en posición tres del fragmento arilbencimidazolona. Esta transformación tuvo lugar con cada una de las dos 1,4-quinonas obtenidas en la etapa once. Por lo tanto, la 7,8-dimetoxi-3-(metoximetil)-4-(4-metoxifenil)-1-metil-1*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-2,6,9(3*H*)-triona (derivado angular) así como la 6,7-dimetoxi-3-(metoximetil)-4-(4-metoxifenil)-1-metil-1*H*-nafto[2,3-*d*]imidazol-

2,5,8(3*H*)-triona (derivado lineal) fueron tratadas por separado con ácido trifluoroacético a 60 °C. Este ácido sirvió como disolvente y como reactivo en esta transformación. De esta forma se consiguió remover el grupo protector metoximetileno, dando lugar al alcaloide marino kealiiquinona así como a su análogo angular. Para el mejor de nuestro saber, estas condiciones específicas no antes habían sido

5 utilizadas para remover el grupo metoximetileno (ver esquema 12).



Esquema 12

En este punto completamos el procesos de síntesis y con ello concluimos el desarrollo del proceso de obtención de la kealiiquinona.

- 10 Descripción de la síntesis y caracterización de 7,8-dimetoxi-4-(4-metoxifenil)-1-metil-1*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-2,6,9(3*H*)-triona (kealiiquinona angular). En un matraz de fondo redondo seco de 25 mL y dos bocas se agregó 7,8-dimetoxi-3-(metoximetil)-4-(4-metoxifenil)-1-metil-1*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-2,6,9(3*H*)-triona (9 mg, 0.205 mmol) y se disolvió en 3 mL de ácido trifluoroacético. La disolución se calentó a 60 °C en un baño de aceite por veinte horas. Transcurrido este tiempo la mezcla de reacción se retiró del baño
- 15 de aceite y se dejó enfriar hasta alcanzar temperatura ambiente. Después fue neutralizada con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Después se realizó una extracción con 30 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad por destilación. El crudo de reacción así obtenido se adsorbió en sílica gel y se purificó mediante cromatografía en columna por gravedad utilizando sílica gel como fase estacionaria y una mezcla de acetato de etilo y hexano al
- 20 50%. Tras la purificación se aislaron 6 miligramos de kealiiquinona angular, lo que corresponde a un 82% de rendimiento. Las pruebas de pureza e identidad molecular obtenidas fueron las siguientes: factor de retención, punto de fusión, espectro de infrarrojo, espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, espectro de resonancia magnética nuclear de carbono y espectro de masas de alta resolución. m.p.= > 300 °C. *R_f*= 0.4 (50% EtOAc/hexane). IR (neat, vcm^{-1}): 3159, 2953, 2921, 2851,
- 25 1708, 1665, 1646, 1623, 1515, 1460, 1377, 1330, 1249, 1195, 1104, 1059, 1031, 962, 908, 829, 735. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.16 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.13 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.75 (s, 3H). HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+=$ 395.1243, encontrado 395.1238.

- Síntesis y caracterización de 6,7-dimetoxi-4-(4-metoxifenil)-1-metil-1*H*-nafto[2,3-*d*]imidazol-2,5,8(3*H*)-triona (kealiiquinona lineal). En un matraz de fondo redondo seco de 25 mL y dos bocas se agregó 6,7-
- 30 dimetoxi-3-(metoximetil)-4-(4-metoxifenil)-1-metil-1*H*-nafto[2,3-*d*]imidazol-2,5,8(3*H*)-triona (9 mg, 0.205 mmol) y se disolvió en 3 mL de ácido trifluoroacético. La disolución se calentó a 60 °C en un baño de aceite por veinte horas. Transcurrido este tiempo la mezcla de reacción se retiró del baño de aceite y se

dejó enfriar hasta alcanzar temperatura ambiente. Después fue neutralizada con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Después se realizó una extracción con 30 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad por destilación. El crudo de reacción así obtenido se adsorbió en sílica gel y se purificó mediante cromatografía en columna por gravedad utilizando sílica gel como fase estacionaria y una mezcla de acetato de etilo y hexano al 50%. Tras la purificación se aislaron 6.5 miligramos del alcaloide marino kealiiquinona. La masa obtenida corresponde a un 87% de rendimiento. Las pruebas de pureza e identidad molecular obtenidas fueron las siguientes: factor de retención, punto de fusión, espectro de infrarrojo, espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, espectro de resonancia magnética nuclear de carbono y espectro de masas de alta resolución. m.p.= 291–293 °C. R_f=0.4 (50% EtOAc/ hexane). IR (neat, vcm^{-1}): 3183, 2954, 2921, 2852, 1712, 1665, 1648, 1625, 1611, 1516, 1460, 1333, 1288, 1253, 1198, 1186, 1107, 1060, 1031, 961, 830, 747, 724, 670. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.02 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.12 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 6.97 (d, *J*= 7.9 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.39 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 181.3, 181.2, 158.6, 154.8, 147.8, 145.2, 134.0, 132.6, 129.9, 127.7, 126.5, 123.5, 122.8, 113.9, 104.6, 60.8, 60.8, 55.1, 26.8. HRMS (ESI⁺): *m/z* calculado para C₂₁H₁₉N₂O₆ [M+H]⁺=395.1243, encontrado 395.1242.

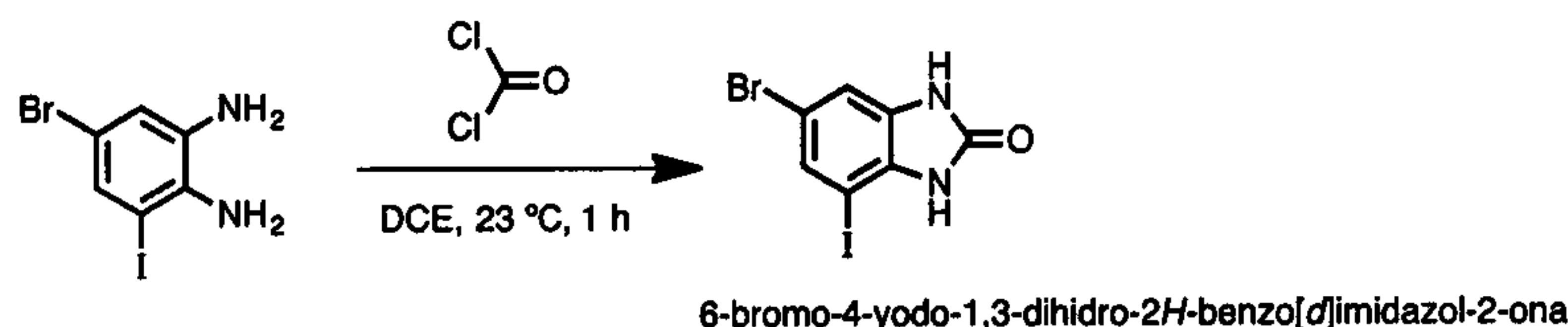
Las ventajas que ofrece el procedimiento de esta invención en comparación con los descritos en el estado del arte son: 1) una ruta de síntesis utilizando el anillo de benceno y sus reacciones características como bloque de construcción principal, 2) el desarrollo de una estrategia sintética que no depende de la química del imidazol como en las rutas de Lovely y Ohta, este aspecto nos permitió escalar todos y cada uno de los intermedios de la síntesis, algunos de ellos en escalas de 20 gramos, 3) Utilizar la formación del anillo 1,4-quinoide como etapa clave de la de la ruta. Esta transformación tiene lugar a través de una expansión térmica de anillo, por lo que podemos en un solo paso obtener de manera directa este núcleo del producto natural, 4) el uso de un solo grupo protector. Pues al comparar con la síntesis de Lovely, este requiere dos grupos protectores o cuatro grupos protectores en la síntesis de Ohta, 5) una menor cantidad de fluctuaciones de oxidoreducción orgánicas, estas consisten en protección-desprotección de grupos funcionales, 6) una ruta de síntesis mas corta.

Como parte del desarrollo tecnológico aquí presentado, se consideró imprescindible sintetizar ejemplos de compuestos análogos a la kealiiquinona con la finalidad de ser ensayados para evaluar su actividad biológica en cuatro líneas celulares cancerígenas y una no cancerígena. Para ello fue necesario utilizar solamente ocho de las doce etapas descritas, dado que los derivados planteados son mas sencillos estructuralmente en virtud de la simetría generada en el anillo imidazólico del alcaloide, al introducir solamente grupos metilo en los nitrógenos. Las siguientes son las etapas necesarias y que fueron utilizadas en el desarrollo de los análogos estructurales: etapa 1, etapa 2, etapa 3, etapa 7, etapa 8, etapa 9, etapa 10 y etapa 11. De esta forma iniciamos el procedimiento desarrollado para la síntesis de los análogos 3-metilados de la kealiiquinona.

La etapa 1, la etapa 2 y la etapa 3 para la obtención de análogos estructurales de la kealiiquinona fueron llevadas a cabo exactamente igual que como se describieron. De tal forma que se obtuvo el compuesto 5-bromo-3-yodobenceno-1,2-diamina como producto de la etapa 3 y este se utilizó para continuar la ruta planteada.

La siguiente etapa ejecutada para la obtención de análogos estructurales de la kealiiquinona fue la etapa 7. Esta etapa consiste en la formación del anillo de benzimidazolona sin sustitución en los

nitrógenos, por reacción de formación de anillo con fosgeno. La transformación produce 6-bromo-4-yodo-1,3-dihidro-2*H*-benzo[*d*]imidazol-2-ona (ver esquema 13).

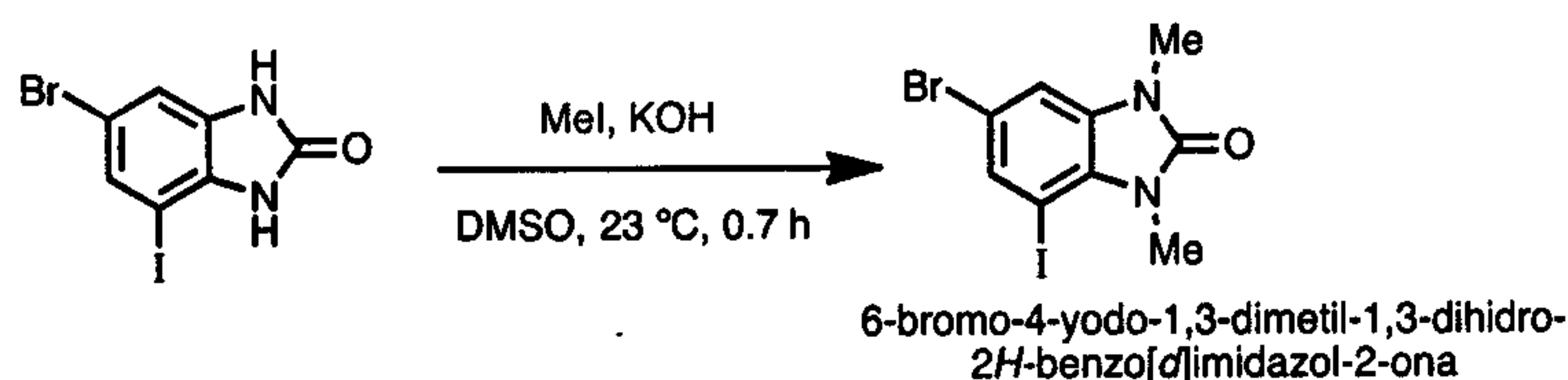


Esquema 13

5 Previamente se había definido DCE.

Descripción de la síntesis y caracterización de 6-bromo-4-yodo-1,3-dihidro-2*H*-benzo[*d*]imidazol-2-ona. En un matraz de 500 mL de fondo redondo y de dos bocas se agregó 5-bromo-3-yodobenceno-1,2-diamina (16.4 g, 52.73 mmol, 1 equivalente) y se disolvió en 200 mL de DCE a temperatura ambiente. Entonces, una solución de fosgeno 15% (p/v) en tolueno (40 mL, 319.13 mmol, 7 equivalentes) se agregó gota a gota a la mezcla de reacción y se agitó por una hora. Una vez transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se colocó en agua (200 mL) e inmediatamente un sólido blanco se formó. Este precipitado se filtró, se recuperó y se secó al alto vacío produciendo 16.3 gramos del producto deseado, correspondiente a 92% de rendimiento. Las pruebas de pureza e identidad molecular obtenidas fueron las siguientes: factor de retención, punto de fusión, espectro de infrarrojo, espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, espectro de resonancia magnética nuclear de carbono y espectro de masas de alta resolución. m.p.= 212– 214 °C. R_f = 0.4 (60% EtOAc/Hexane). IR (neat, vcm^{-1}): 3064, 2944, 1703, 1605, 1572, 1481, 1444, 1247, 1023, 954, 825. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11.06 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 7.42 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 1.7 Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 155.0, 132.9, 131.0, 130.7, 113.3, 111.3, 73.9. HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_7\text{H}_5\text{BrIN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 338.8661, encontrado 338.8630. Tras analizar las propiedades espectrocópicas del sólido obtenido, se determinó que el compuesto posee pureza mayor al 97%, por lo que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

La siguiente etapa es un procedimiento donde se utiliza el principio a la etapa 9 referente a la bisustitución por alquilación del anillo de bencimidazolona. En esta etapa el anillo de bencimidazolona 6-bromo-4-yodo-1,3-dihidro-2*H*-benzo[*d*]imidazol-2-ona obtenido en la etapa anterior se disustituyó con grupos metilo en los nitrógenos. Esta etapa genera 6-bromo-4-yodo-1,3-dimetil-1,3-dihidro-2*H*-benzo[*d*]imidazol-2-ona (ver esquema 14).



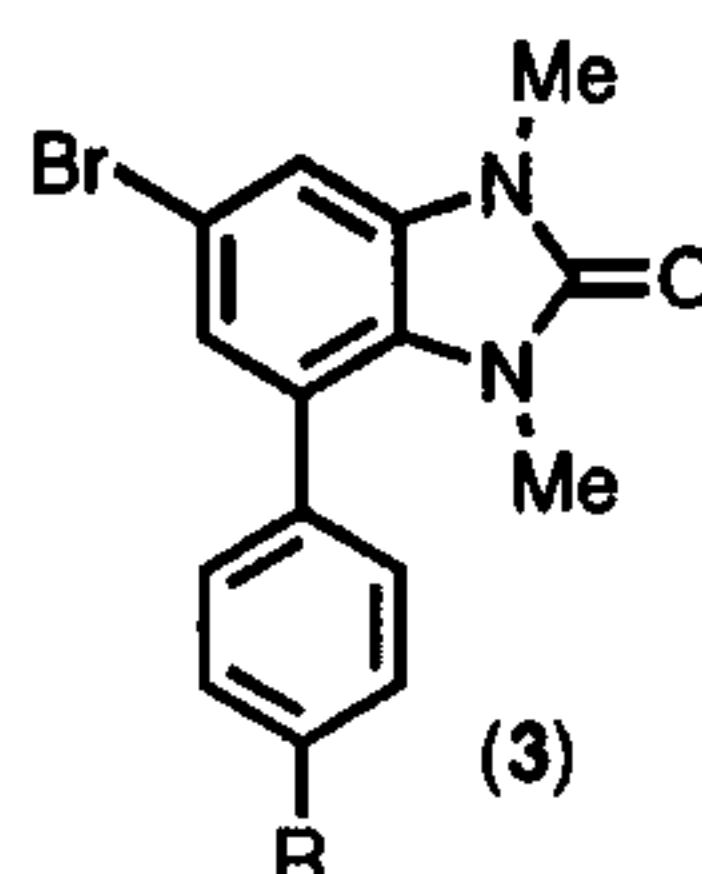
Esquema 14

30 Quedando definido MeI como yodometano, KOH como hidróxido de potasio y DMSO como dimetil sulfóxido.

Descripción de la síntesis y caracterización de 6-bromo-4-yodo-1,3-dimetil-1,3-dihidro-2*H*-benzo[*d*]imidazol-2-ona. Un matraz de 500 mL de fondo redondo y de dos bocas se cargó con 180 mL de dimetil sulfóxido e KOH (14 g, 249.25 mmol, 7 equivalentes) y se agitó por 30 minutos a temperatura ambiente. Entonces, en porciones se agregó 6-bromo-4-yodo-1,3-dihidro-2*H*-benzo[*d*]imidazol-2-ona (12

g, 35.60 mmol, 1 equivalente) seguido de MeI (22 mL, 356.08 mmol, 10 equivalentes) por un periodo de 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por una hora y después se neutralizó por adición de 200 mL de agua observándose la formación de un precipitado blanco. Este se filtró, se lavó con 100 mL adicionales de agua y finalmente se secó al vacío. El sólido así obtenido corresponde al producto de bisustitución por alquilación deseado 6-bromo-4-yodo-1,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona del cual se obtuvieron 12.5 gramos, lo que corresponde a un 96% de rendimiento químico. Las pruebas de pureza e identidad molecular obtenidas fueron las siguientes: factor de retención, punto de fusión, espectro de infrarrojo, espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, espectro de resonancia magnética nuclear de carbono y espectro de masas de alta resolución. m.p.= 163–165 °C. R_f = 0.6 (40% EtOAc/Hexane). IR (neat, cm^{-1}): 3066, 2940, 1699, 1572, 1481, 1444, 1384, 1247, 1097, 1023, 825, 735, 692. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.58 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.36 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 154.8, 134.4, 132.3, 129.9, 114.6, 110.5, 70.6, 30.0, 27.4. HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrIN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 366.8943, encontrado 366.8933. Tras analizar las propiedades espectrocópicas del sólido obtenido, se determinó que el compuesto posee pureza mayor al 97%, por lo que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

La siguiente etapa es un procedimiento donde se utiliza el principio de la etapa 8, referente al acoplamiento cruzado de Suzuki. Para llevar a cabo la etapa, se utiliza la 6-bromo-4-yodo-1,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona obtenida en la etapa anterior como material de partida común y los tres ácidos borónicos siguientes: 1) ácido fenilborónico, 2) ácido 4-clorofenilborónico y 3) ácido 4-metoxifenilborónico. Es importante señalar que se utilizaron los ácidos borónicos antes mencionados en reacciones distintas para dar lugar a tres compuestos de fórmula (3).



Donde:

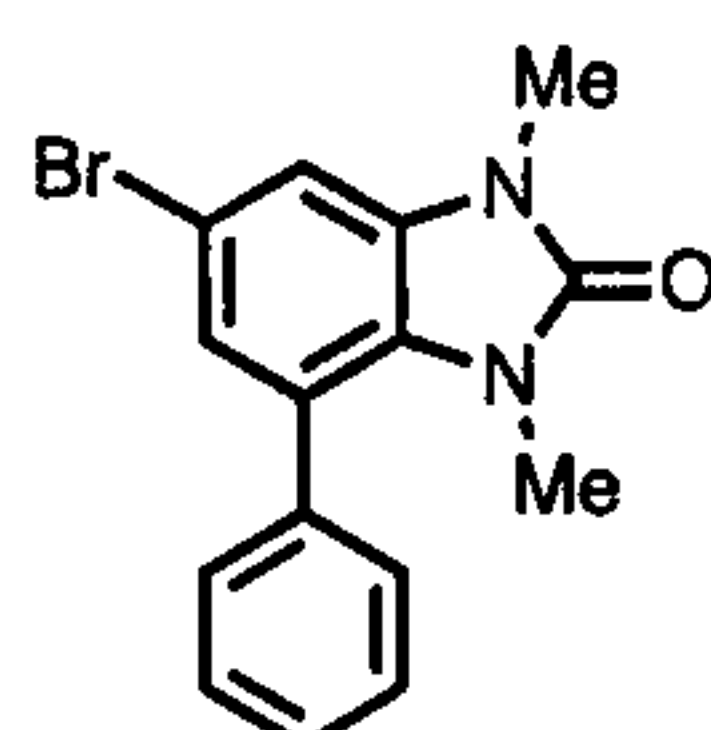
R = H, Cl, OMe. Previamente se definió el significado de estos grupos funcionales.

Ejemplos de síntesis de acoplamiento cruzado de Suzuki:

Los ejemplos siguientes explican con más detalle el procedimiento de acuerdo con la presente invención. Sin embargo no deben interpretarse como limitantes o limitar el procedimiento acorde a la invención.

Ejemplo de Síntesis 1 de acoplamiento cruzado de Suzuki:

6-bromo-1,3-dimetil-4-fenil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona

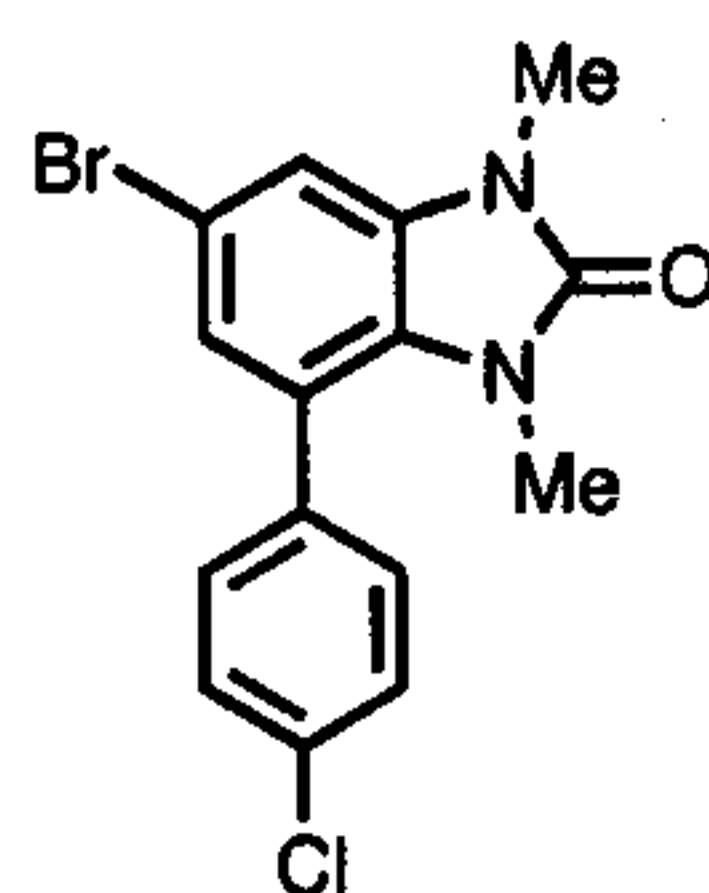


En un matraz de 100 mL de fondo redondo y de dos bocas se agregó 6-bromo-4-yodo-1,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (2.5 g, 6.81 mmol, 1 equivalente) y se disolvió en 20 mL de 1,4-

dioxano y 5 mL de agua. Enseguida se agregaron consecutivamente ácido fenilborónico (2.07 g, 17.11 mmol, 2.5 equivalentes), carbonato de potasio (2.35 g, 17.11 mmol, 2.5 equivalentes) y tetrakis trifenilfosfina paladio (0) cuya fórmula se expresa enseguida $[Pd(PPh_3)_4]$ (629 mg, 0.545 mmol, 8 mol%). La mezcla se purga con nitrógeno gaseoso y se agita a 90 °C por ocho horas. Al término de este tiempo la reacción se neutraliza por adición de 25 mL de agua y se extrae con 40 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con 25 mL de salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a sequedad por destilación. El crudo así obtenido se adsorbe en sílica gel y se purifica por cromatografía en columna por gravedad utilizando sílica gel como fase estacionaria y una mezcla de acetato de etilo y hexano al 15%. Después de la purificación se aislaron 3.7 gramos del producto de acoplamiento cruzado de Suzuki deseado 6-bromo-1,3-dimetil-4-fenil-1,3-dihidro-2*H*-benzo[*d*]imidazol-2-ona, correspondiente a 79% de rendimiento. Las pruebas de pureza e identidad molecular obtenidas fueron las siguientes: factor de retención, punto de fusión, espectro de infrarrojo, espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, espectro de resonancia magnética nuclear de carbono y espectro de masas de alta resolución. 124–126 °C. R_f = 0.5 (40% EtOAc/Hexane). IR (neat, cm^{-1}): 3055, 2917, 1737, 1599, 1469, 1107, 1061, 827, 569. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45–7.40 (m, 3H), 7.35 (dd, J = 6.6, 2.9 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.94 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 155.2, 137.1, 131.9, 129.9, 129.6, 128.3, 128.2, 126.5, 126.4, 113.3, 109.6, 30.5, 27.5. HRMS (ESI): m/z calculado para $C_{15}H_{14}BrN_2O$ $[M+H]^+$ = 317.0290, encontrado 317.0301.

20 Ejemplo de síntesis 2 de acoplamiento cruzado de Suzuki:

6-bromo-4-(4-clorofenil)-1,3-dimetil-1,3-dihidro-2*H*-benzo[*d*]imidazol-2-ona

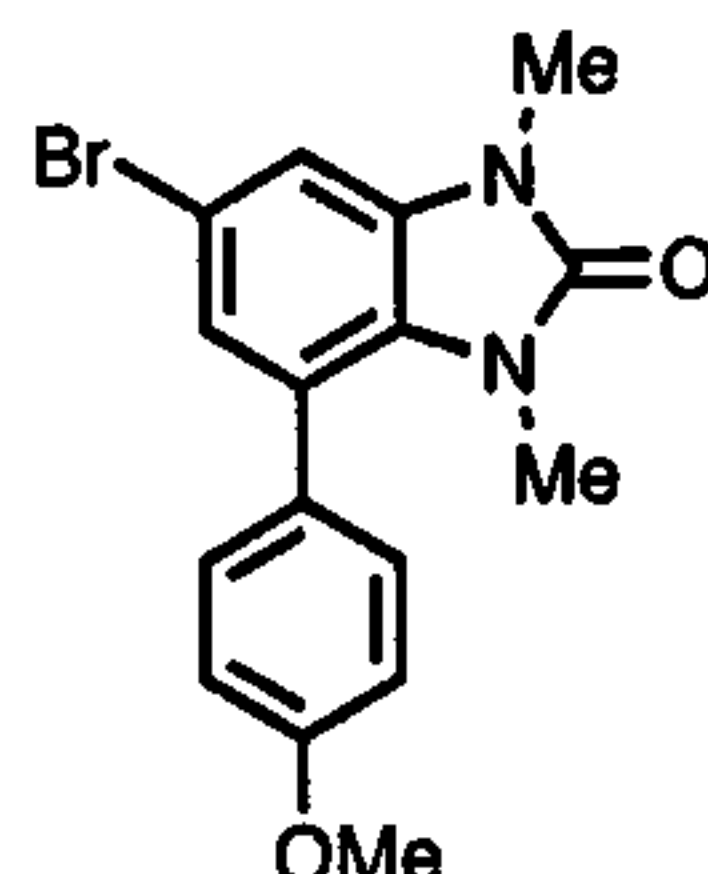


En un matraz de 100 mL de fondo redondo y de dos bocas se agregó 6-bromo-4-yodo-1,3-dimetil-1,3-dihidro-2*H*-benzo[*d*]imidazol-2-ona (2 g, 5.45 mmol, 1 equivalente) y se disolvió en 20 mL de 1,4-dioxano y 5 mL de agua. Enseguida se agregaron consecutivamente ácido 4-clorofenilborónico (2.07 g, 13.62 mmol, 2.5 equivalentes), carbonato de potasio (2.29 g, 13.62 mmol, 2.5 equivalentes) y tetrakis trifenilfosfina paladio (0) cuya fórmula se expresa enseguida $[Pd(PPh_3)_4]$ (504 mg, 0.436 mmol, 8 mol%). La mezcla se purga con nitrógeno gaseoso y se agita a 90 °C por ocho horas. Al término de este tiempo la reacción se neutraliza por adición de 25 mL de agua y se extrae con 40 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con 25 mL de salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a sequedad por destilación. El crudo así obtenido se adsorbe en sílica gel y se purifica por cromatografía en columna por gravedad utilizando sílica gel como fase estacionaria y una mezcla de acetato de etilo y hexano al 15%. Después de la purificación se aislaron 1.83 gramos del producto de acoplamiento cruzado de Suzuki deseado 6-bromo-4-(4-clorofenil)-1,3-dimetil-1,3-dihidro-2*H*-benzo[*d*]imidazol-2-ona, correspondiente a 72% de rendimiento. Las pruebas de pureza e identidad molecular obtenidas fueron las siguientes: factor de retención, punto de fusión, espectro de infrarrojo, espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, espectro de resonancia magnética nuclear de carbono y espectro de masas de alta

resolución. m.p.= 170–172 °C. R_f = 0.5 (30% EtOAc/Hexane). IR (neat, vcm^{-1}): 2999, 2912, 1797, 1617, 1433, 1256, 1073, 735. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.41(d, J = 7.7Hz,2H), 7.29(d, J = 7.7Hz,2H), 7.11(s, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.96 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 155.1, 135.5, 134.6, 132.0, 131.1, 128.5, 126.4, 126.3, 124.9, 113.4, 109.9, 30.6, 27.5. HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrClN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 350.9900, encontrado 350.9917.

Ejemplo de síntesis 3 de acoplamiento cruzado de Suzuki:

6-bromo-4-(4-metoxifenil)-1,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona:

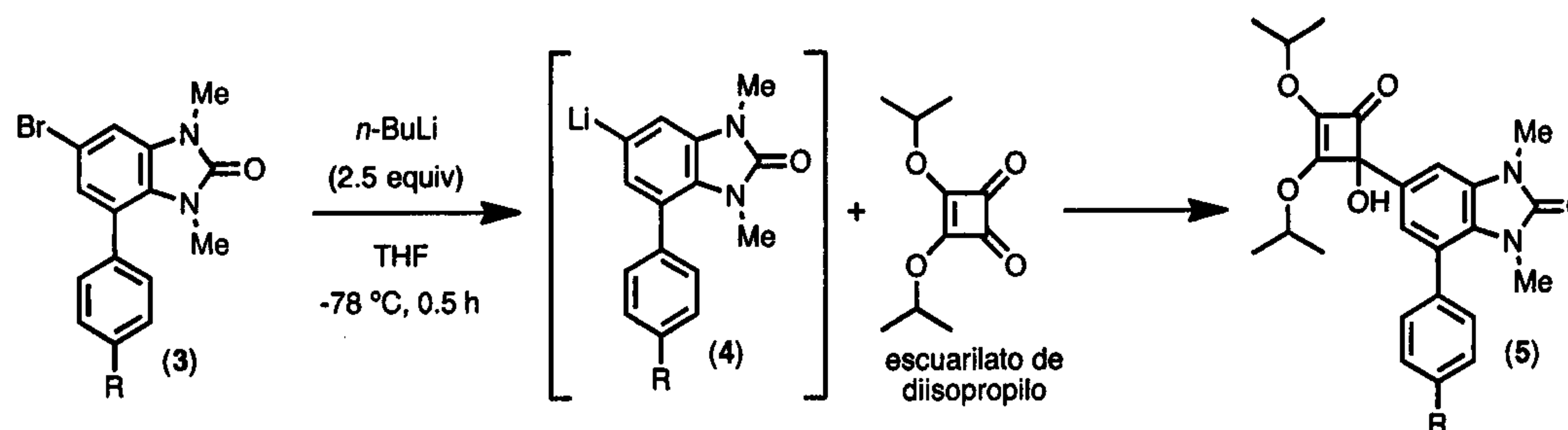


- 10 En un matraz de 100 mL de fondo redondo y de dos bocas se agregó 6-bromo-4-yodo-1,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (5 g, 13.62 mmol, 1 equivalente) y se disolvió en 30 mL de 1,4-dioxano y 10 mL de agua. Enseguida se agregaron consecutivamente ácido 4-metoxifenilborónico (5.17 g, 34.05 mmol, 2.5 equivalentes), carbonato de potasio (4.71 g, 34.05 mmol, 2.5 equivalentes) y tetrakis trifenilfosfina paladio (0) cuya fórmula se expresa enseguida $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (1.26 g, 1.09 mmol, 8 mol%). La
- 15 mezcla se purga con nitrógeno gaseoso y se agita a 90 °C por ocho horas. Al término de este tiempo la reacción se neutraliza por adición de 25 mL de agua y se extrae con 40 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con 25 mL de salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a sequedad por destilación. El crudo así obtenido se adsorbe en sílica gel y se purifica por cromatografía en columna por gravedad utilizando sílica gel como fase estacionaria y una mezcla de acetato de etilo y hexano al 25%.
- 20 Después de la purificación se aislaron 3.7 gramos del producto de acoplamiento cruzado de Suzuki deseado 6-bromo-4-(4-metoxifenil)-1,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona, correspondiente a 79% de rendimiento. Las pruebas de pureza e identidad molecular obtenidas fueron las siguientes: factor de retención, punto de fusión, espectro de infrarrojo, espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, espectro de resonancia magnética nuclear de carbono y espectro de masas de alta
- 25 resolución. m.p.= 154–156 °C. R_f = 0.55 (40% EtOAc/Hexane). IR (neat, vcm^{-1}): 3071, 2945, 1696, 1607, 1481, 1450, 1388, 1241, 1176, 1122, 1025, 832, 741, 692. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.27 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H)(OMe), 3.42 (s, 3H) (NMe1), 2.97 (s, 3H) (NMe3). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 159.6, 155.1, 131.8, 130.9, 129.2, 126.6, 126.5, 126.1, 113.5, 113.2, 109.4, 55.4 (OMe), 30.4 (NMe1), 27.4 (NMe3). HRMS (ESI):
- 30 m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{BrN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 347.0395, encontrado 347.0396.

La siguiente, fue la etapa diez. Esta consistió en la formación de un alcohol terciario de fórmula (5) el cual está constituido por dos fragmentos: 1) el fragmento bencimidazolona 1,3-dimetilado obtenido en la etapa anterior y 2) el escuarilato de diisopropilo que es comercial. Es importante puntualizar que se utilizaron los tres derivados 1,3-dimetilados de bencimidazolona obtenidos, y con ellos se obtuvieron tres

35 distintos derivados de alcoholes terciarios. Esta etapa procede mediante una secuencia de dos reacciones ejecutadas en el mismo matraz (ver esquema 15).

19



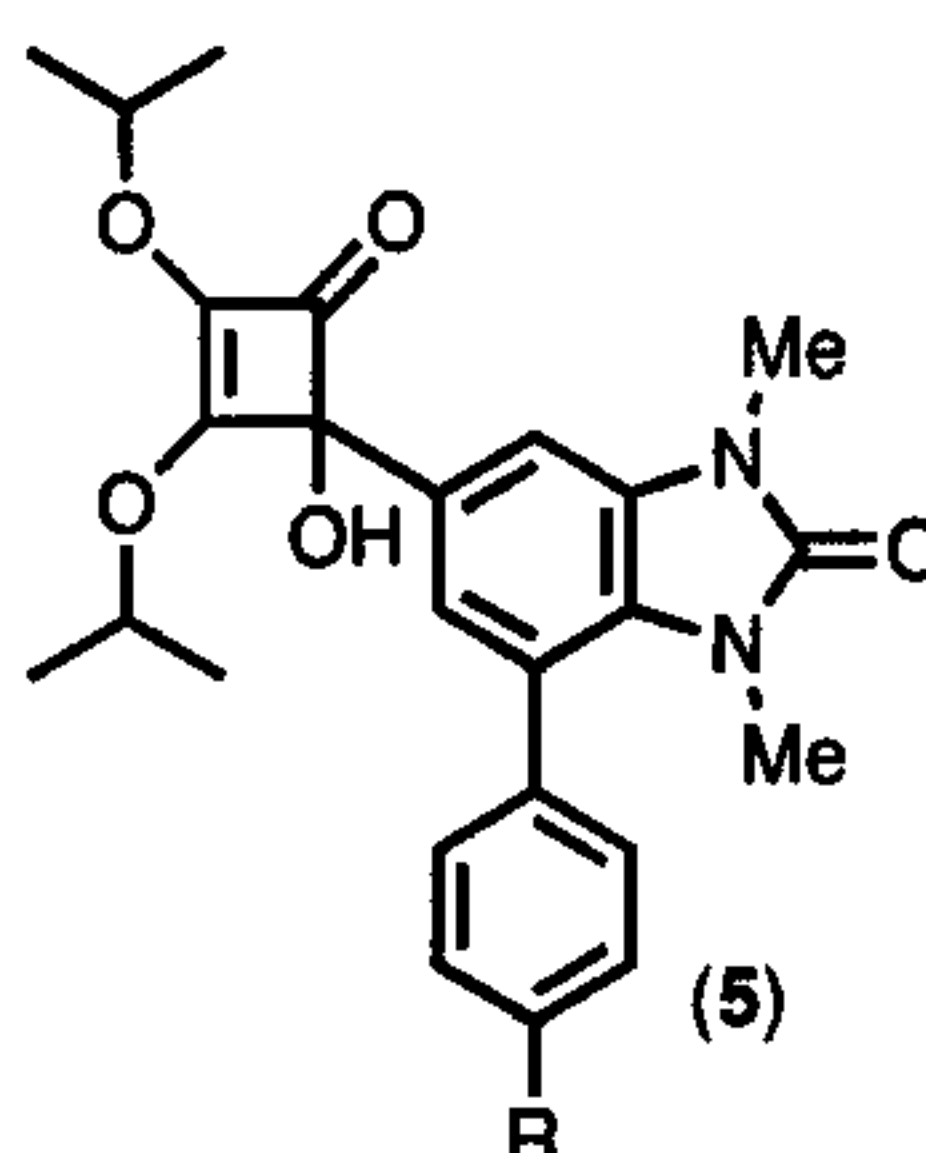
Esquema 15

Donde:

R = H, Cl, OMe. Previamente se definió el significado de estos grupos funcionales.

5 La primera de estas reacciones es un intercambio metal-halógeno utilizando el *n*-butilio y: 1) 6-bromo-1,3-dimetil-4-fenil-1,3-dihidro-2*H*-benzo[*d*]imidazol-2-ona, 2) 6-bromo-4-(4-clorofenil)-1,3-dimetil-1,3-dihidro-2*H*-benzo[*d*]imidazol-2-ona y 3) 6-bromo-4-(4-metoxifenil)-1,3-dimetil-1,3-dihidro-2*H*-benzo[*d*]imidazol-2-ona respectivamente. Es importante señalar que se utilizaron las 1,3-dimetilbencimidazolonas antes mencionados en reacciones distintas para dar lugar a tres ejemplos de síntesis de formación de alcohol terciario. En esta primera reacción el organometálico de litio reacciona selectivamente con el bromo de la bencimidazolona, lo que genera un anión de lito de fórmula (4). Este intermedio no es aislado debido a que descompone a temperatura ambiente, por lo que lleva acabo la segunda reacción de manera secuencial en el mismo matraz.

15 La segunda reacción de esta secuencia consiste en la adición 1,2 de los derivados organolitio de las 1,3-dimetilbencimidazolonas sobre el escuarilato de diisopropilo. Esto genera tres ejemplos de síntesis de alcohol terciario de fórmula (5).



Donde:

R = H, Cl, OMe. Previamente se definió el significado de estos grupos funcionales.

20

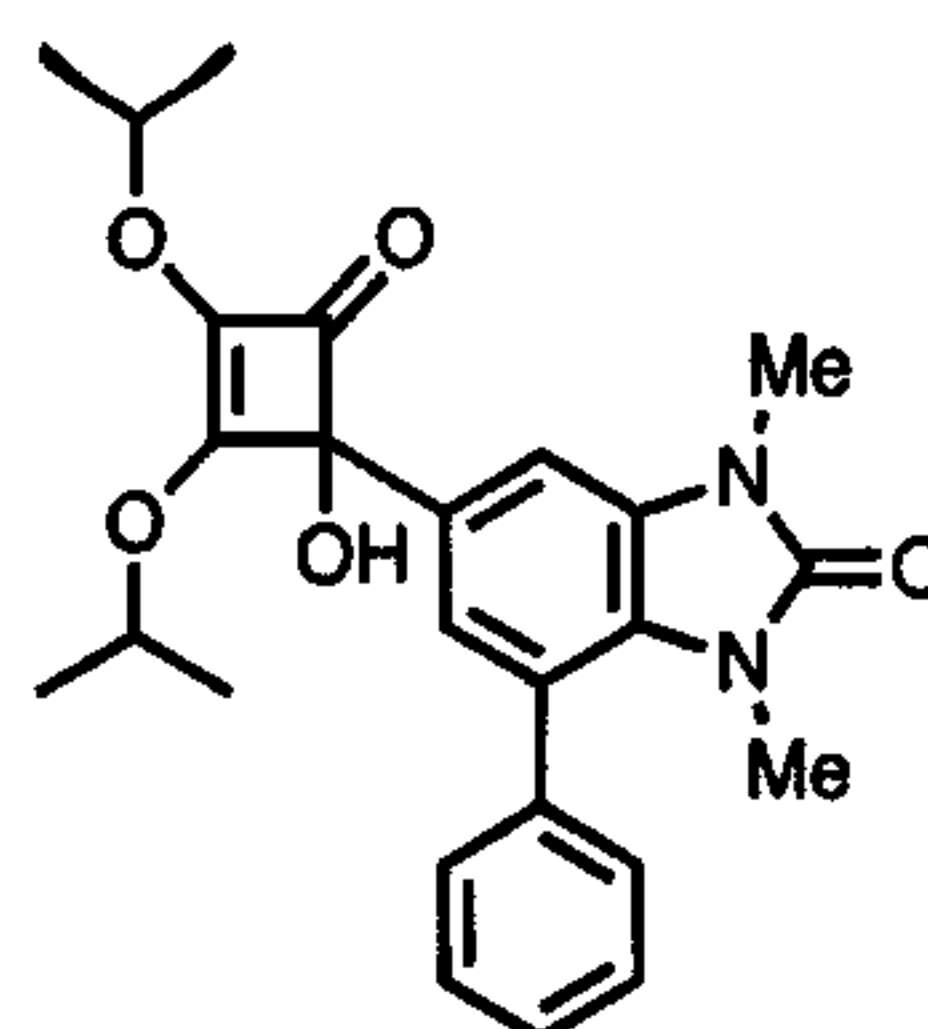
Ejemplos de síntesis para formación de alcoholes terciarios.

Los ejemplos siguientes explican con más detalle el procedimiento de acuerdo con la presente invención. Sin embargo no deben interpretarse como limitantes o limitar el procedimiento acorde a la invención.

25

Ejemplo de síntesis 1 para formación de alcoholes terciarios:

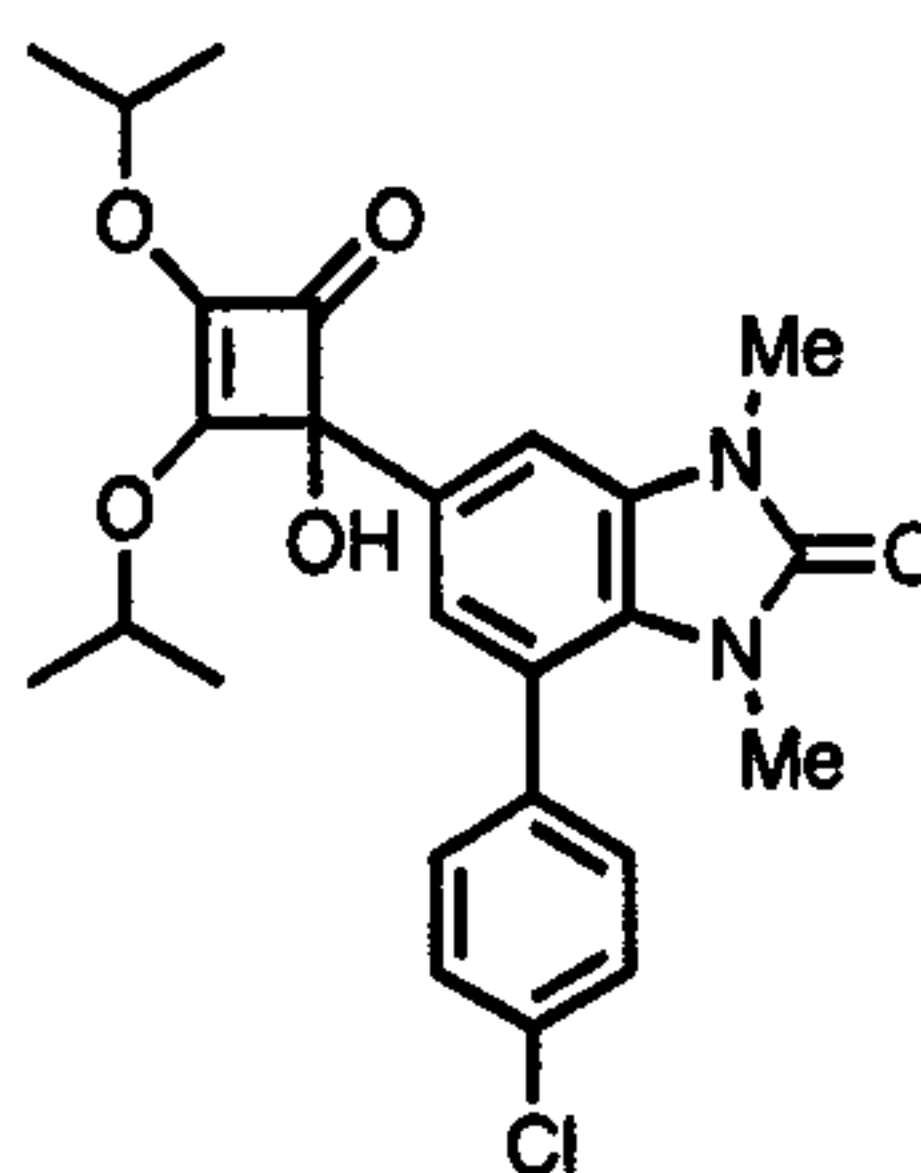
6-(1-hidroxi-2,3-diisopropoxi-4-oxociclobut-2-en-1-il)-1,3-dimetil-4-fenil-1,3-dihidro-2*H*-benzo[*d*]imidazol-2-ona.



Descripción de la síntesis y caracterización del alcohol terciario 6-(1-hidroxi-2,3-diisopropoxi-4-oxociclobut-2-en-1-il)-1,3-dimetil-4-fenil-1,3-dihidro-2*H*-benzo[d]imidazol-2-ona. En un matraz de fondo redondo seco de 250 mL y dos bocas se agregó 6-bromo-1,3-dimetil-4-fenil-1,3-dihidro-2*H*-benzo[d]imidazol-2-ona (500 mg, 1.14 mmol, 1 equivalente), se disolvió en 30 mL de THF anhidro y se enfrió hasta -78 °C con baño de acetona-hielo seco. Después, una solución 1.6 *M* de *n*-BuLi en hexano (0.85 mL, 1.37 mmol, 1.2 equivalentes) se agregó gota a gota. La solución se agitó a -78 °C por quince minutos, entonces una solución de escuarilato de diisopropilo (138 mg, 0.70 mmol, 0.6 equivalentes) en 3 mL de THF anhidro se agregó gota a gota a la mezcla de reacción y la agitación continuó a -78 °C por treinta minutos. Transcurrido este tiempo la reacción se neutralizó al adicionar 10 mL de una solución saturada de cloruro de amonio. El baño frío se retiró y se permitió a la reacción alcanzar temperatura ambiente. Una vez a temperatura ambiente, las fases acuosa y orgánica se separaron. La fase acuosa se extrajo con 100 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron por destilación hasta sequedad. De esta forma se obtiene el crudo de la reacción el cual fue purificado por cromatografía en columna por gravedad utilizando sílica gel como fase estacionaria y un sistema de acetato de etilo con hexano al 60% conteniendo 1% de trietilamina. Tras la purificación se aislaron 300 miligramos del alcohol terciario deseado 6-(1-hidroxi-2,3-diisopropoxi-4-oxociclobut-2-en-1-il)-1,3-dimetil-4-fenil-1,3-dihidro-2*H*-benzo[d]imidazol-2-ona, correspondiente a un 43% de rendimiento. Las pruebas de pureza e identidad molecular obtenidas fueron las siguientes: factor de retención, punto de fusión, espectro de infrarrojo, espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, espectro de resonancia magnética nuclear de carbono y espectro de masas de alta resolución. *m.p.* = 180–182 °C. *R_f* = 0.2 (60% EtOAc/Hexane). IR (neat, *ν*_{cm⁻¹}): 3287, 2981, 1766, 1683, 1622, 1469, 1384, 1371, 1311, 1251, 1093, 1044, 945, 864, 704. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.43–7.41 (m, 3H), 7.37–7.34 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.93 (hept, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.74 (s, 1H), 1.39 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.37 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.29 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 183.7, 165.5, 155.5, 138.1, 133.7, 131.0, 130.4, 130.0, 128.1, 128.0, 127.3, 124.9, 121.5, 104.5, 87.4, 77.6, 74.0, 30.5, 27.5, 22.9, 22.9, 22.7, 22.5. HRMS (ESI): *m/z* calculado para C₂₅H₂₉N₂O₅ [M+H]⁺ = 437.2076, encontrado 437.2056.

Ejemplo de síntesis 2 para formación de alcoholes terciarios:

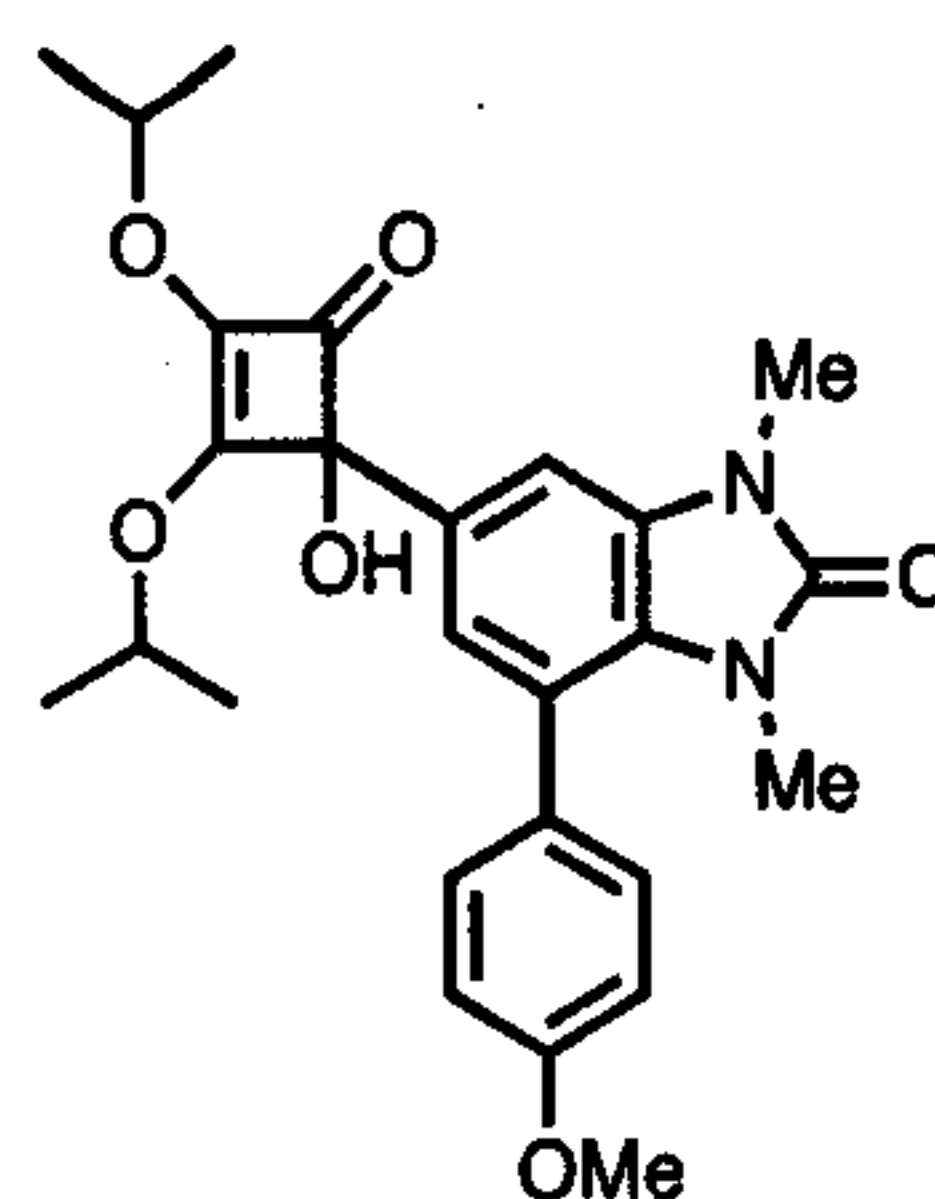
4-(4-chlorofenil)-6-(1-hidroxi-2,3-diisopropoxi-4-oxociclobut-2-en-1-il)-1,3-dimetil-1,3-dihidro-2*H*-benzo[d]imidazol-2-ona.



Descripción de la síntesis y caracterización del alcohol terciario 4-(4-clorofenil)-6-(1-hidroxi-2,3-diisopropoxi-4-oxociclobut-2-en-1-il)-1,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona. En un matraz de fondo redondo seco de 250 mL y dos bocas se agregó 6-bromo-4-(4-clorofenil)-1,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (500 mg, 1.06 mmol, 1 equivalente), se disolvió en 30 mL de THF anhidro y se enfrió hasta -78 °C con baño de acetona-hielo seco. Después, una solución 1.6 M de *n*-BuLi en hexano (0.78 mL, 1.27 mmol, 1.2 equivalentes) se agregó gota a gota. La solución se agitó a -78 °C por quince minutos, entonces una solución de escuarilato de diisopropilo (126 mg, 0.64 mmol, 0.6 equivalentes) en 3 mL de THF anhidro se agregó gota a gota a la mezcla de reacción y la agitación continuó a -78 °C por treinta minutos. Transcurrido este tiempo la reacción se neutralizó al adicionar 10 mL de una solución saturada de cloruro de amonio. El baño frío se retiró y se permitió a la reacción alcanzar temperatura ambiente. Una vez a temperatura ambiente, las fases acuosa y orgánica se separaron. La fase acuosa se extrajo con 100 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron por destilación hasta sequedad. De esta forma se obtiene el crudo de la reacción el cual fue purificado por cromatografía en columna por gravedad utilizando sílica gel como fase estacionaria y un sistema de acetato de etilo con hexano al 60% conteniendo 1% de trietilamina. Tras la purificación se aislaron 280 miligramos del alcohol terciario deseado 4-(4-chlorofenil)-6-(1-hidroxi-2,3-diisopropoxi-4-oxociclobut-2-en-1-il)-1,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona, correspondiente a un 41% de rendimiento. Las pruebas de pureza e identidad molecular obtenidas fueron las siguientes: factor de retención, punto de fusión, espectro de infrarrojo, espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, espectro de resonancia magnética nuclear de carbono y espectro de masas de alta resolución. m.p.= 100–102 °C. R_f = 0.2 (60% EtOAc/Hexane). IR (neat, cm^{-1}): 3287, 2978, 2900, 1768, 1682, 1620, 1464, 1383, 1313, 1156, 1047, 1014, 942, 828, 743. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.41(d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.30 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.22 (d, $J=1.7\text{ Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J = 1.7\text{ Hz}$, 1H), 4.93 (hept, $J = 6.1\text{ Hz}$, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.63 (s, 1H), 1.39 (d, $J = 6.2\text{ Hz}$, 3H), 1.37 (d, $J = 6.2\text{Hz}$, 3H), 1.34 (d, $J=6.2\text{ Hz}$, 3H), 1.29 (d, $J=6.2\text{ Hz}$, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 183.6, 178.4, 165.4, 155.5, 136.6, 134.2, 133.7, 131.2, 130.6, 128.3, 127.3, 123.5, 121.4, 104.8, 87.3, 77.7, 74.1, 30.6, 27.6, 22.93, 22.90, 22.7, 22.5. HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{ClN}_2\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+ = 471.1687$, encontrado 471.1661.

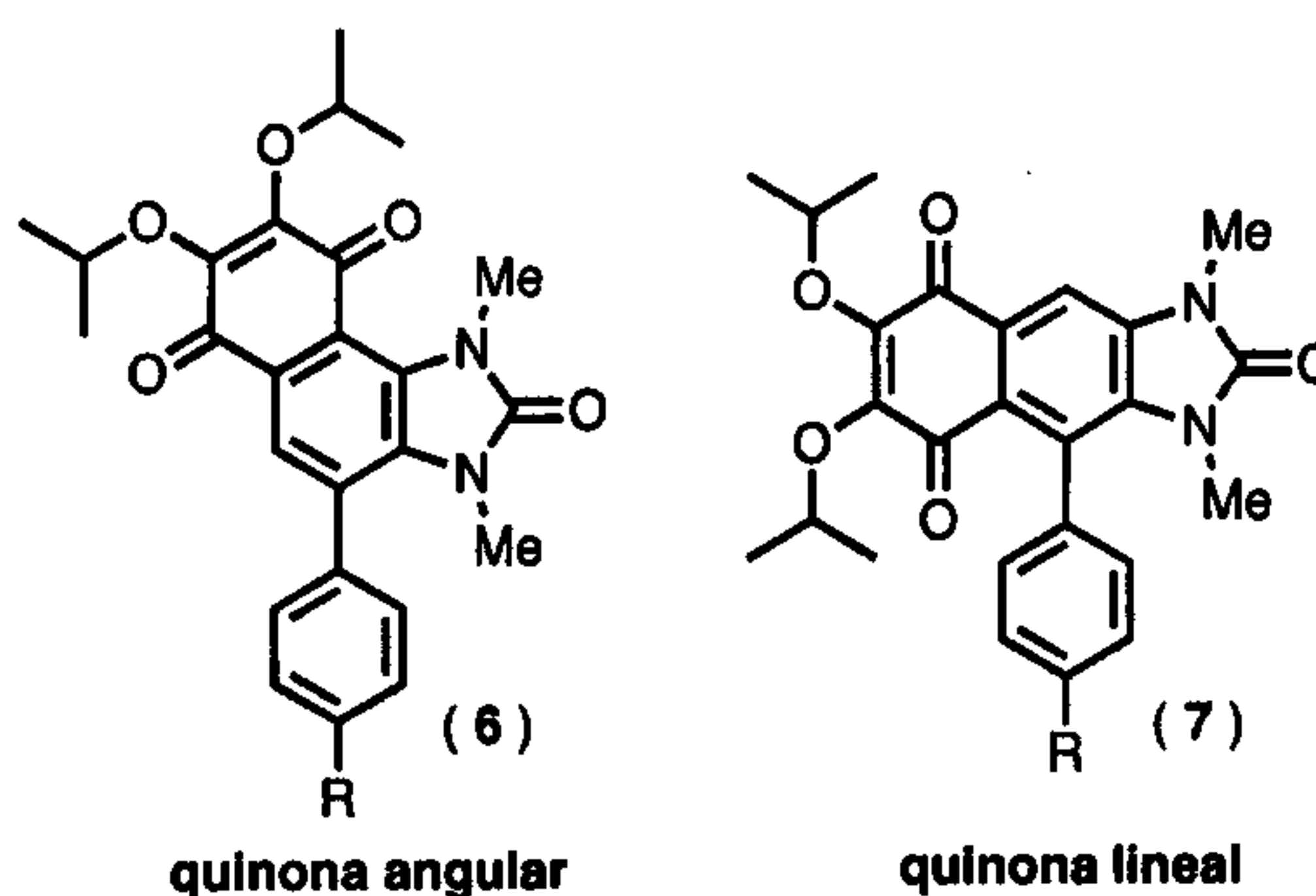
Ejemplo de síntesis 3 para formación de alcoholes terciarios:

6-(1-hidroxi-2,3-diisopropoxi-4-oxociclobut-2-en-1-il)-4-(4-metoxifenil)-1,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona



Descripción de la síntesis y caracterización del alcohol terciario 6-(1-hidroxi-2,3-diisopropoxi-4-oxociclobut-2-en-1-il)-4-(4-metoxifenil)-1,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona. En un matraz de fondo redondo seco de 250 mL y dos bocas se agregó 6-bromo-4-(4-metoxifenil)-1,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (500 mg, 1.07 mmol, 1 equivalente), se disolvió en 30 mL de THF anhidro y se enfrió hasta -78 °C con baño de acetona-hielo seco. Después, una solución 1.6 M de *n*-BuLi en hexano (0.80 mL, 1.28 mmol, 1.2 equivalentes) se agregó gota a gota. La solución se agitó a -78 °C por quince minutos, entonces una solución de escuarilato de diisopropilo (126 mg, 0.64 mmol, 0.6 equivalentes) en 3 mL de THF anhidro se agregó gota a gota a la mezcla de reacción y la agitación continuó a -78 °C por treinta minutos. Transcurrido este tiempo la reacción se neutralizó al adicionar 10 mL de una solución saturada de cloruro de amonio. El baño frío se retiró y se permitió a la reacción alcanzar temperatura ambiente. Una vez a temperatura ambiente, las fases acuosa y orgánica se separaron. La fase acuosa se extrajo con 100 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron por destilación hasta sequedad. De esta forma se obtiene el crudo de la reacción el cual fue purificado por cromatografía en columna por gravedad utilizando sílica gel como fase estacionaria y un sistema de acetato de etilo con hexano al 60% conteniendo 1% de trietilamina. Tras la purificación se aislaron 280 miligramos del alcohol terciario deseado 6-(1-hidroxi-2,3-diisopropoxi-4-oxociclobut-2-en-1-il)-4-(4-metoxifenil)-1,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona, correspondiente a un 41% de rendimiento. Las pruebas de pureza e identidad molecular obtenidas fueron las siguientes: factor de retención, punto de fusión, espectro de infrarrojo, espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, espectro de resonancia magnética nuclear de carbono y espectro de masas de alta resolución. m.p.= R_f = 0.2 (60% EtOAc/Hexane). IR (neat, cm^{-1}): 3288, 2980, 2800, 1619, 1609, 1420, 1328, 1286, 985, 838, 763, 690. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.70 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.62 (hept, J = 6.2 Hz, 1H), 4.01 (hept, J = 6.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.54 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.20 (d, J = 6.2 Hz, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 193.3, 193.2, 191.6, 173.9, 159.8, 155.3, 131.1, 131.05, 131.02, 129.2, 125.2, 124.7, 120.8, 113.7, 105.0, 80.1, 64.5, 55.5, 30.6, 27.7, 25.5, 23.1. HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+ = 467.2182$, encontrado 467.2169.

La siguiente, es la etapa 11 del procedimiento y constituye la última etapa en la síntesis de los análogos estructurales de la 3-metilkealiquinona. Esta etapa tal como fue desarrollada y explicada en el procedimiento, genera dos quinonas de cada alcohol terciario sintetizado: 1) una quinona angular de fórmula (6) y 2) una quinona lineal de fórmula (7) (ver esquema 16). Estas seis quinonas obtenidas son análogos estructurales de la 3-metilkealiquinona. La transformación aquí mencionada procede vía una expansión térmica de anillo (ver esquema 11, para detalles mecanísticos).


Esquema 16

Donde:

R = H, Cl, OMe. Previamente se definió el significado de estos grupos funcionales.

5

La transformación en esta etapa consiste en calentar (termolizar) a 160 °C cada uno de los tres alcoholes terciarios obtenidos en la etapa anterior durante un tiempo que oscila entre 45 minutos a una hora. Dado que cada alcohol termolizado genera dos tipos de quinonas, fuimos capaces de sintetizar seis ejemplos de quinonas diferentes utilizando esta etapa del procedimiento. Estas quinonas son análogos estructurales de la 3-metilkealiquinona.

10

Ejemplos de síntesis para la formación de quinonas lineales y angulares análogos estructurales de la 3-metilkealiquinona.

Los ejemplos siguientes explican con más detalle el procedimiento de acuerdo con la presente invención. Sin embargo no deben interpretarse como limitantes o limitar el procedimiento acorde a la invención.

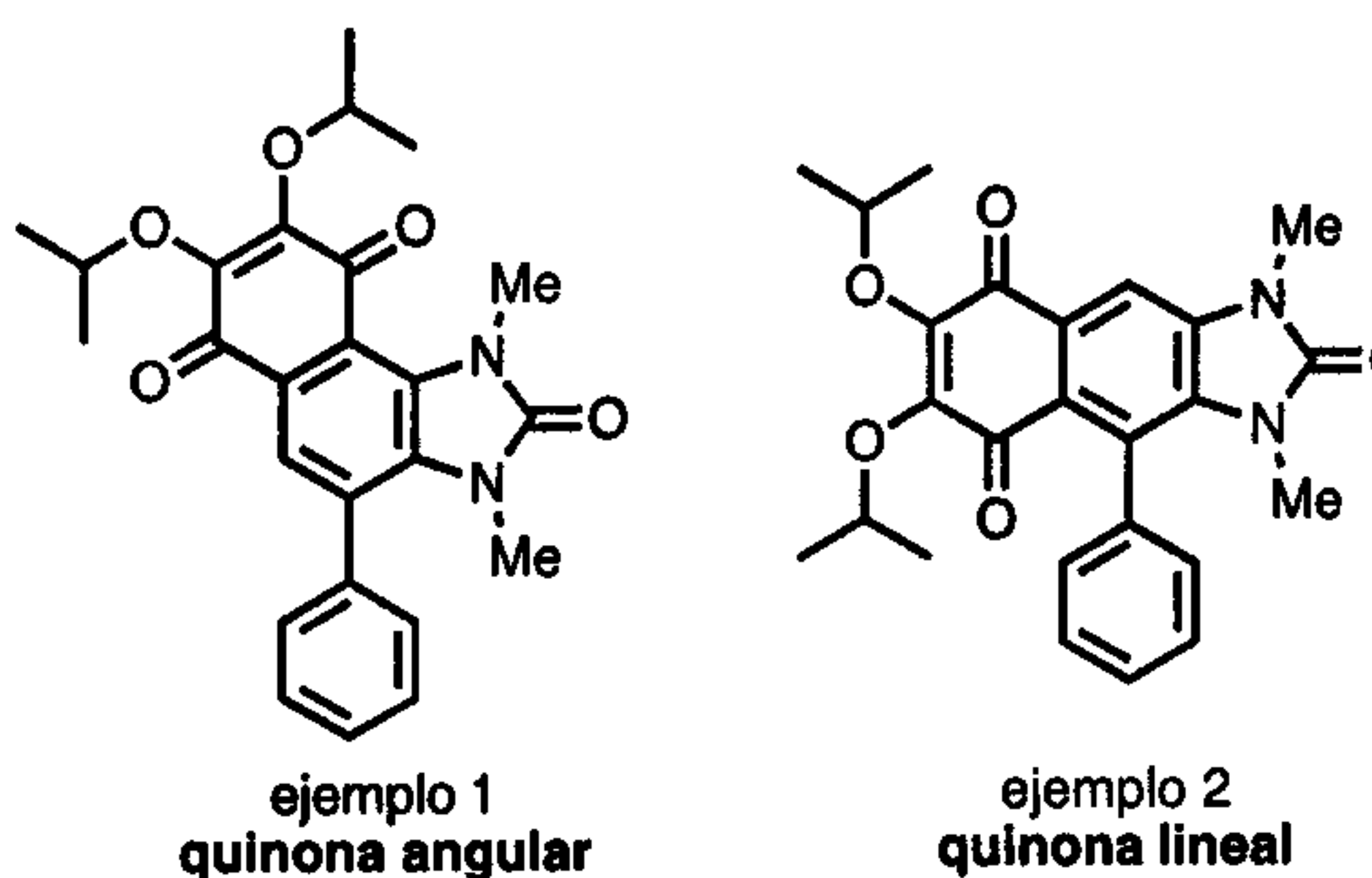
15

Ejemplos de síntesis 1 y 2. Formación de las siguientes quinonas angular y lineal:

7,8-diisopropoxi-1,3-dimetil-4-fenil-1*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-2,6,9(3*H*)-triona (quinona angular)

6,7-diisopropoxi-1,3-dimetil-4-fenil-1*H*-nafto[2,3-*d*]imidazol-2,5,8(3*H*)-triona (quinona lineal)

20



Procedimiento de síntesis. La quinonas mencionas fueron obtenidas por termólisis del alcohol 6-(1-hidroxi-2,3-diisopropoxi-4-oxociclobut-2-en-1-il)-1,3-dimetil-4-fenil-1,3-dihidro-2*H*-benzo[*d*]imidazol-2-ona.

25

En un vial seco de 20 mL se agregaron 300 mg del alcohol terciario 6-(1-hidroxi-2,3-diisopropoxi-4-oxociclobut-2-en-1-il)-1,3-dimetil-4-fenil-1,3-dihidro-2*H*-benzo[*d*]imidazol-2-ona. Sin adicionar disolvente al vial, este se colocó en un baño de aceite precalentado a 160 °C y se mantuvo ahí durante una hora. Después de este periodo el sólido cambió de color y se tornó negro. Enseguida el vial se removió del baño caliente y se dejó alcanzar temperatura ambiente. El sólido obtenido se disolvió en 20 mL de

diclorometano y se agregaron 2 gramos de sílica gel. El disolvente se evaporó y el sólido quedó adsorbido en la sílica. El crudo así obtenido se purificó por cromatografía en columna por gravedad utilizando sílica gel como fase estacionaria y un sistema de acetato de etilo con hexano al 18%. De la purificación se obtuvieron dos quinonas principales: 1) la primera quinona en ser aislada corresponde a la quinona angular 7,8-diisopropoxi-1,3-dimetil-4-fenil-1*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-2,6,9(3*H*)-triona de la cual se obtuvieron 55 mg, correspondientes a un 20% de rendimiento; 2) la segunda quinona aislada corresponde a la quinona lineal 6,7-diisopropoxi-1,3-dimetil-4-fenil-1*H*-nafto[2,3-*d*]imidazol-2,5,8(3*H*)-triona de la cual se obtuvieron 56 mg correspondiente a un 21% de rendimiento. Las pruebas de pureza e identidad molecular obtenidas para cada quinona aislada fueron las siguientes: factor de retención, punto de fusión, espectro de infrarrojo, espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, espectro de resonancia magnética nuclear de carbono y espectro de masas de alta resolución.

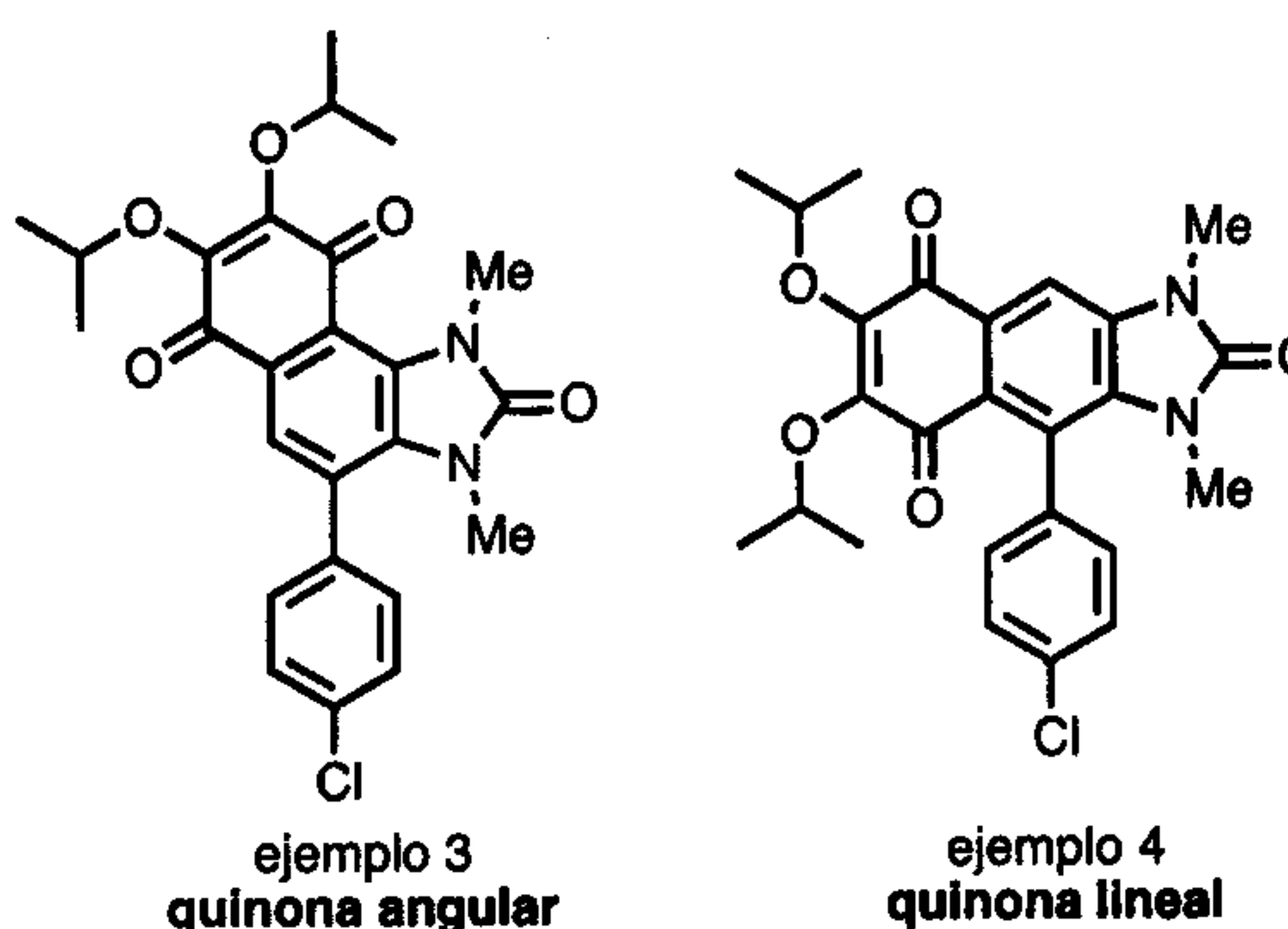
Datos espectroscópicos de 7,8-dimetoxi-3-(metoximetil)-4-(4-metoxifenil)-1-metil-1*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-2,6,9(3*H*)-triona (quinona angular). m.p.= 141–143 °C. R_f = 0.6 (40% EtOAc/Hexane). IR (neat, vcm^{-1}): 2953, 2919, 2838, 1725, 1651, 1593, 1473, 1376, 1288, 1196, 1129, 1101, 1059, 944, 708. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.78 (s, 1H), 7.45 (bs, 3H), 7.34 (bs, 2H), 4.96 (hept, J = 6.2 Hz, 1H), 4.90 (hept, J = 6.2 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 1.37 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.35 (d, J = 6.2 Hz, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): 181.93, 181.90, 156.9, 148.7, 146.8, 136.9, 133.5, 130.7, 129.6, 128.8, 128.4, 128.1, 125.1, 124.2, 114.8, 76.1, 76.0, 34.2, 31.2, 22.9, 22.8. HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}]^+ = 435.1920$, encontrado 435.1947.

Datos espectroscópicos de 6,7-diisopropoxi-1,3-dimetil-4-fenil-1*H*-nafto[2,3-*d*]imidazol-2,5,8(3*H*)-triona (quinona lineal). m.p.= 154–156 °C. R_f = 0.55 (40% EtOAc/Hexane). IR (neat, vcm^{-1}): 2977, 2934, 2247, 1713, 1652, 1595, 1479, 1444, 1346, 1267, 1178, 1095, 1036, 949, 743. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.77 (s, 1H), 7.47–7.40 (m, 3H), 7.28–7.22 (m, 2H), 4.88 (hept, J = 6.2 Hz, 1H), 4.82 (hept, J = 6.2 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.24 (d, J = 6.2 Hz, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 182.6, 182.3, 155.3, 148.6, 145.7, 136.3, 133.5, 132.1, 129.4, 128.1, 128.0, 127.4, 125.0, 123.9, 105.3, 76.0, 75.7, 29.8, 27.8, 22.8, 22.7. HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 435.1920$, encontrado 435.1948.

Ejemplos de síntesis 3 y 4. Formación de las siguiente quinonas angular y lineal:

4-(4-clorofenil)-7,8-diisopropoxi-1,3-dimetil-1*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-2,6,9(3*H*)-triona (quinona angular)

4-(4-clorofenil)-6,7-diisopropoxi-1,3-dimetil-1*H*-nafto[2,3-*d*]imidazol-2,5,8(3*H*)-triona (quinona lineal)



Procedimiento de síntesis y caracterización. La quinonas mencionas fueron obtenidas por termólisis del alcohol 4-(4-clorofenil)-6-(1-hidroxi-2,3-diisopropoxi-4-oxociclobut-2-en-1-il)-1,3-dimetil-1,3-dihidro-2*H*

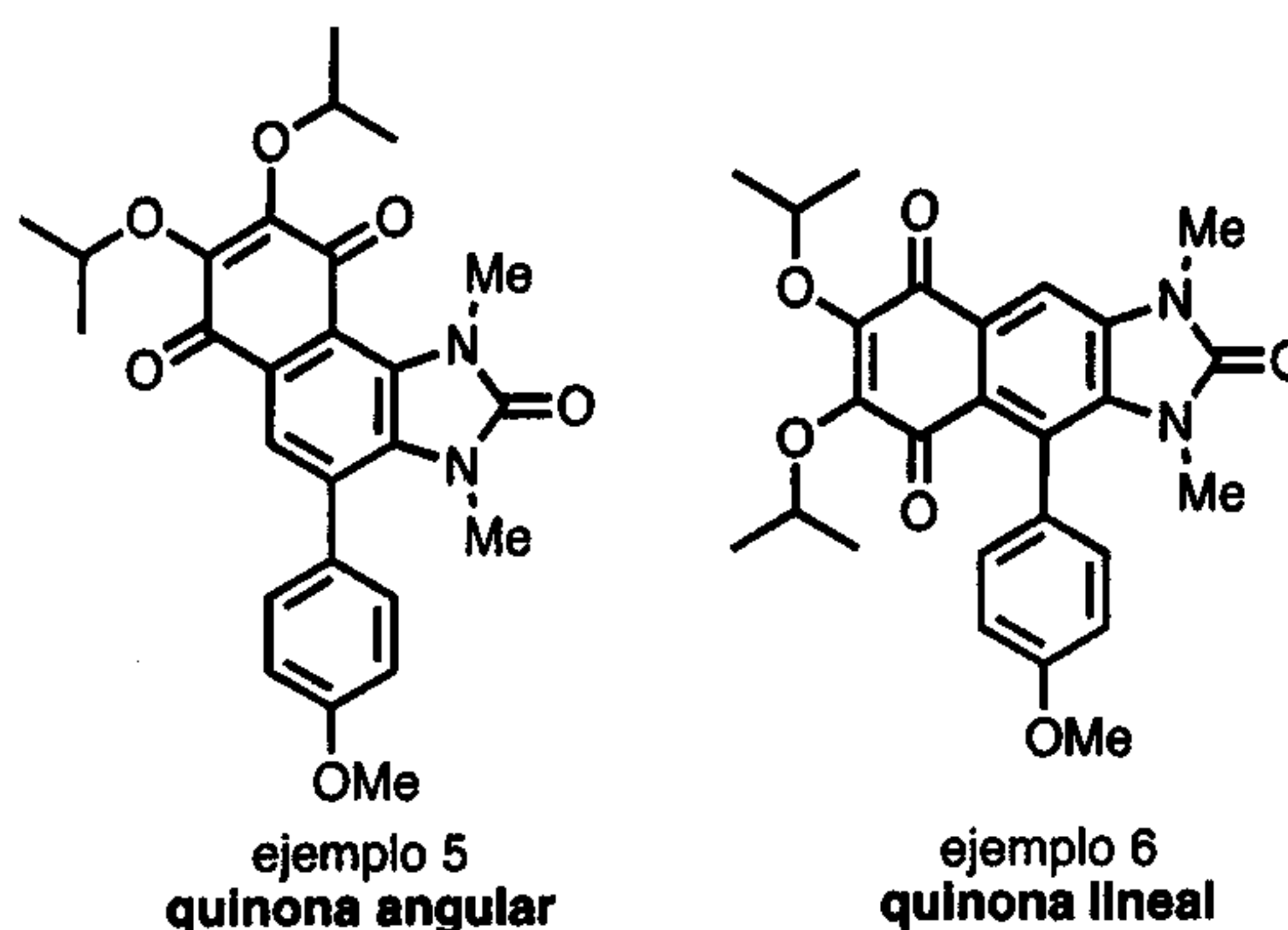
benzo[d]imidazol-2-ona. En un vial seco de 20 mL se agregaron 280 mg del alcohol terciario 4-(4-chlorofenil)-6-(1-hidroxi-2,3-diisopropoxi-4-oxociclobut-2-en-1-il)-1,3-dimetil-1,3-dihidro-2*H*-benzo[d]imidazol-2-ona. Sin adicionar disolvente al vial, este se colocó en un baño de aceite precalentado a 160 °C y se mantuvo ahí durante una hora. Después de este periodo el sólido cambió de color y se tornó negro.

- 5 Enseguida el vial se removió del baño caliente y se dejó alcanzar temperatura ambiente. El sólido obtenido se disolvió en 20 mL de diclorometano y se agregaron 2 gramos de sílica gel. El disolvente se evaporó y el sólido quedó adsorbido en la sílica. El crudo así obtenido se purificó por cromatografía en columna por gravedad utilizando sílica gel como fase estacionaria y un sistema de acetato de etilo con hexano al 17%. De la purificación se obtuvieron dos quinonas principales: 1) la primera quinona en ser
- 10 aislada corresponde a la quinona angular 4-(4-clorofenil)-7,8-diisopropoxi-1,3-dimetil-1*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-2,6,9(3*H*)-triona de la cual se obtuvieron 58 mg, correspondientes a un 21% de rendimiento; 2) la segunda quinona aislada corresponde a la quinona lineal 4-(4-clorofenil)-6,7-diisopropoxi-1,3-dimetil-1*H*-nafto[2,3-*d*]imidazol-2,5,8(3*H*)-triona de la cual se obtuvieron 55 mg correspondientes a un 20% de rendimiento. Las pruebas de pureza e identidad molecular obtenidas para cada quinona aisla
- 15 fueron las siguientes: factor de retención, punto de fusión, espectro de infrarrojo, espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, espectro de resonancia magnética nuclear de carbono y espectro de masas de alta resolución.

- Datos espectroscópicos de 4-(4-clorofenil)-7,8-diisopropoxi-1,3-dimetil-1*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-2,6,9(3*H*)-triona (quinona angular). m.p.= 185–187 °C. *R_f* = 0.6 (40% EtOAc/Hexane). IR (neat, vcm^{-1}): 2957, 2925,
- 20 1714, 1646, 1588, 1470, 1378, 1197, 1127, 1056, 945, 748. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.74 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.96 (hept, J = 6.2 Hz, 1H), 4.90 (hept, J = 6.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 1.37 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.35 (d, J = 6.2 Hz, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 181.82, 181.81, 156.8, 148.8, 146.8, 135.3, 135.1, 133.5, 130.9, 130.8, 128.7, 126.6, 125.2, 124.0, 115.0, 76.2, 76.1, 34.3, 31.4, 22.9, 22.8. HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClN}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+ =$
- 25 469.1530, encontrado 469.1567.

- Datos espectroscópicos de 4-(4-clorofenil)-6,7-diisopropoxi-1,3-dimetil-1*H*-nafto[2,3-*d*]imidazol-2,5,8(3*H*)-triona (quinona lineal). m.p.= 146–148 °C. *R_f* = 0.55 (40% EtOAc/Hex). IR (neat, vcm^{-1}): 2971, 2926,
- 30 2870, 1720, 1650, 1613, 1484, 1348, 1259, 1179, 1088, 1034, 950, 735. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.76 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.86 (hept, J = 6.2 Hz, 1H), 4.82 (hept, J = 6.2 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.24 (d, J = 6.2 Hz, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 182.4, 182.3, 155.2, 148.6, 145.7, 134.8, 134.1, 133.6, 132.1, 130.8, 128.5, 127.5, 123.8, 123.5, 105.4, 76.1, 75.9, 30.0, 27.8, 22.8, 22.7. HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClN}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+ =$
- 469.1530, encontrado 469.1561.

- 35 Ejemplos de síntesis 5 y 6. Formación de las siguiente quinonas angular y lineal:
- 7,8-diisopropoxi-4-(4-metoxifenil)-1,3-dimetil-1*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-2,6,9(3*H*)-triona (quinona angular)
- 6,7-diisopropoxi-4-(4-metoxifenil)-1,3-dimetil-1*H*-nafto[2,3-*d*]imidazol-2,5,8(3*H*)-triona (quinona lineal)



Procedimiento de síntesis y caracterización. La quinonas mencionas fueron obtenidas por termólisis del alcohol 6-(1-hidroxi-2,3-diisopropoxi-4-oxociclobut-2-en-1-il)-4-(4-metoxifenil)-1,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona. En un vial seco de 20 mL se agregaron 280 mg del alcohol 6-(1-hidroxi-2,3-diisopropoxi-4-oxociclobut-2-en-1-il)-4-(4-metoxifenil)-1,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona.

Sin adicionar disolvente al vial, este se colocó en un baño de aceite precalentado a 160 °C y se mantuvo ahí durante una hora. Después de este periodo el sólido cambió de color y se tornó negro. Enseguida el vial se removió del baño caliente y se dejó alcanzar temperatura ambiente. El sólido obtenido se disolvió en 20 mL de diclorometano y se agregaron 2 gramos de sílica gel. El disolvente se evaporó y el sólido quedó adsorbido en la sílica. El crudo así obtenido se purificó por cromatografía en columna por gravedad utilizando sílica gel como fase estacionaria y un sistema de acetato de etilo con hexano al 18%. De la purificación se obtuvieron dos quinonas principales: 1) la primera quinona en ser aislada corresponde a la quinona angular 7,8-diisopropoxi-4-(4-metoxifenil)-1,3-dimetil-1H-nafto[1,2-d]imidazol-2,6,9(3H)-triona de la cual se obtuvieron 49 mg, correspondientes a un 18% de rendimiento; 2) 6,7-diisopropoxi-4-(4-metoxifenil)-1,3-dimetil-1H-nafto[2,3-d]imidazol-2,5,8(3H)-triona de la cual se obtuvieron 69 mg correspondientes a un 24% de rendimiento. Las pruebas de pureza e identidad molecular obtenidas para cada quinona aisalda fueron las siguientes: factor de retención, punto de fusión, espectro de infrarrojo, espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, espectro de resonancia magnética nuclear de carbono y espectro de masas de alta resolución.

Datos espectroscópicos de 7,8-diisopropoxi-4-(4-metoxifenil)-1,3-dimetil-1H-nafto[1,2-d]imidazol-2,6,9(3H)-triona (quinona angular). m.p.= 192–194 °C. R_f = 0.55 (40% EtOAc/Hexane). IR (neat, vcm^{-1}): 2955, 2924, 2851, 1711, 1655, 1608, 1466, 1379, 1245, 1200, 1129, 1059, 939, 750. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.76 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.96 (hept, J = 6.3 Hz, 1H), 4.89 (hept, J = 6.3 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 1.36 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 1.34 (d, J = 6.3 Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 182.0, 181.9, 160.0, 156.9, 148.8, 146.8, 133.7, 130.7, 128.9, 128.0, 125.1, 124.5, 114.7, 113.9, 113.8, 76.1, 76.0, 55.5, 34.2, 31.3, 22.9, 22.8. HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 465.2026, encontrado 465.2048.

Datos espectroscópicos de 6,7-diisopropoxi-4-(4-metoxifenil)-1,3-dimetil-1H-nafto[2,3-d]imidazol-2,5,8(3H)-triona (quinona lineal). m.p.= 186–188 °C. R_f = 0.5 (40% EtOAc/Hexane). IR (neat, vcm^{-1}): 2960, 2924, 2853, 1720, 1611, 1514, 1344, 1245, 1185, 1031, 949, 747. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.75 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.89 (hept, J = 6.2 Hz, 1H), 4.82 (hept, J = 6.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.25 (d, J = 6.1 Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 182.7, 182.4, 159.4, 155.3, 148.7, 145.6, 133.4, 132.5, 130.5, 128.1, 127.5,

124.9, 124.1, 113.6, 105.2, 76.0, 75.7, 55.3, 30.0, 27.7, 22.8, 22.7. HRMS (ESI): m/z calculado para $C_{26}H_{29}N_2O_6$ $[M+H]^+ = 465.2026$, encontrado 465.2042.

ENSAYOS BIOLÓGICOS DE ACTIVIDAD

5 Una vez sintetizadas las ocho quinonas incluido el alcaloide marino kealiiquinona y sus seis derivados 3-metilados, estos se evaluaron respecto de su actividad biológica sobre líneas celulares de cáncer de cervix (HELA), cáncer de pulmón (A549), cáncer de colon (SW620), cáncer de mama (MDA-MB231) y una línea celular no carcinogénica de keratinocitos (HaCaT). Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 1.

10

Tabla 1

Compuesto	LÍNEA CELULAR				
	IC ₅₀ (μM)				
	HELA	A549	SW620	HaCaT	MDA-MB231
6,7-dimetoxi-4-(4-metoxifenil)-1-metil-1 <i>H</i> -nafto[2,3- <i>d</i>]imidazol-2,5,8(3 <i>H</i>)-triona. (Kealiiquinona)	> 100	> 100	> 100	> 100	> 200
7,8-dimetoxi-4-(4-metoxifenil)-1-metil-1 <i>H</i> -nafto[1,2- <i>d</i>]imidazol-2,6,9(3 <i>H</i>)-triona	> 100	> 100	> 100	> 100	196.9±18.9
6,7-diisopropoxi-4-(4-metoxifenil)-1,3-dimetil-1 <i>H</i> -nafto[2,3- <i>d</i>]imidazol-2,5,8(3 <i>H</i>)-triona	76.9±8.2	57.2±5.6	57.3±6.9	> 100	153.4±19.2
7,8-diisopropoxi-4-(4-metoxifenil)-1,3-dimetil-1 <i>H</i> -nafto[1,2- <i>d</i>]imidazol-2,6,9(3 <i>H</i>)-trione	> 100	> 100	> 100	> 100	> 200
4-(4-clorofenil)-6,7-diisopropoxi-1,3-dimetil-1 <i>H</i> -nafto[2,3- <i>d</i>]imidazol-2,5,8-(3 <i>H</i>)-triona	> 100	> 100	> 100	> 100	> 200
4-(4-clorofenil)-7,8-diisopropoxi-1,3-dimetil-1 <i>H</i> -nafto[1,2- <i>d</i>]imidazol-2,6,9(3 <i>H</i>)-triona	> 100	> 100	> 100	> 100	> 200
6,7-diisopropoxi-1,3-dimetil-4-fenil-1 <i>H</i> -nafto[2,3- <i>d</i>]imidazol-2,5,8(3 <i>H</i>)-triona	76.5±7.6	64.3±4.3	61.3±3.7	> 100	142.5±17.7
7,8-diisopropoxi-1,3-dimetil-4-fenil-1 <i>H</i> -nafto[1,2- <i>d</i>]imidazol-2,6,9(3 <i>H</i>)-triona	> 100	> 100	> 100	> 100	> 200

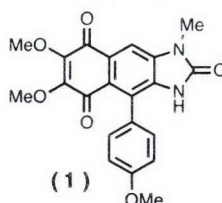
Podemos observar de manera general que las quinonas sintetizadas muestran una actividad biológica moderada, pues sus rangos de IC₅₀ oscilan entre los 57.2 μM hasta 196.9 μM. Adicionalmente un aspecto muy importante es el hecho de que muestran muy poca toxicidad sobre las células de keratinocitos las cuales no son cancerígenas, ya que sus valores de IC₅₀ resultaron > 100 μM. Esto indica que existe selectividad sobre las células afectadas con cáncer. Este aspecto es una contribución muy importante en el presente desarrollo.

15

20

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la síntesis total del alcaloide natural marino kealiiquinona con estructura 6,7-dimetoxi-4-(4-metoxifenil)-1-metil-1*H*-nafto[2,3-*d*]imidazol-2,5,8(3*H*)-triona de fórmula (1),



- 5 caracterizado porque comprende las siguientes doce etapas: 1) bromación de la 2-nitrofenilnilina, 2) yodación regioselectiva en posición dos de la 4-bromo-2-anilina, 3) reducción del grupo nitro presente en la 4-bromo-2-yodo-6-nitroanilina, 4) formación del 6-bromo-4-yodobenzo[*c*][1,2,5]selenadiazol por oxidación del 5-bromo-3-yodobenceno-1,2-diamina, 5) metilación del 6-bromo-4-yodobenzo[*c*][1,2,5]selenadiazol, 6) apertura del anillo 6-bromo-4-yodo-1-metilbenzo[*c*][1,2,5]selenadiazol-1-io, 7) formación del anillo de benzimidazolona por ciclación con fosgeno, 8) acoplamiento cruzado de Suzuki entre la 6-bromo-4-yodo-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-benzo[*d*]imidazol-2-ona y el ácido 4-metoxifenilborónico, 9) bisustitución por alquilación del fragmento arilbenzimidazolona de la kealiiquinona, donde uno de estos grupos alquilo tiene la función de ser un grupo protector 10) formación de un alcohol terciario constituido por dos fragmentos: el fragmento benzimidazolona disustituida obtenido en la etapa nueve y el escuarilato de dimetilo, 11) formación del anillo 1,4-quinoide por expansión térmica de anillo y 12) remoción en medio ácido del grupo protector metoximetileno del nitrógeno en posición tres del fragmento arilbenzimidazolona.
- 20 2. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado por que en la etapa 9 se utiliza el grupo metoximetileno como único grupo protector del proceso.
3. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en la etapa 4 la oxidación de la 5-bromo-3-yodo-1,2-diamina con óxido de selenio genera el 6-bromo-4-yodobenzo[*c*][1,2,5]selenadiazol.
- 25 4. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en la etapa 5 para la metilación se utiliza sulfato de metilo como disolvente y agente metilante obteniendo el 6-bromo-4-yodo-1-metilbenzo[*c*][1,2,5]selenadiazol-1-io.
5. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado por que en la etapa 6 se realiza la apertura en medio básico por tratamiento con hidróxido de sodio del 6-bromo-4-yodo-1-metilbenzo[*c*][1,2,5]selenadiazol-1-io genera de manera regioselectiva la 5-bromo-3-yodo-*N*¹-metilbenceno-1,2-diamina.
- 30 6. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado por que en la etapa 7 se realiza la formación del fragmento arilbenzimidazolona de la kealiiquinona, al reaccionar la 5-bromo-3-yodo-*N*¹-metilbenceno-1,2-diamina con fosgeno para dar lugar a la 6-bromo-4-yodo-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-benzo[*d*]imidazol-2-ona.
- 35 7. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en la etapa 8 se realiza un acoplamiento cruzado de Suzuki entre la 6-bromo-4-yodo-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-benzo[*d*]imidazol-2-ona y el ácido 4-metoxifenilborónico para dar lugar a la 6-bromo-4-(4-metoxifenil)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-benzo[*d*]imidazol-2-ona.

8. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en la etapa 9 se realiza la bisustitución por alquilación del fragmento arilbenzimidazolona de la kealiiquinona, en donde la reacción se realiza entre la 6-bromo-4-(4-metoxifenil)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-benzo[*d*]imidazol-2-ona y el cloruro de metoximetileno y en donde el grupo metoximetileno se une quimiosselectivamente al nitrógeno de la posición 3 del fragmento arilbenzimidazolona.
9. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en la etapa 10 se realiza la formación de un alcohol terciario, en donde la reacción se realiza entre la 6-bromo-3-(metoximetil)-4-(4-metoxifenil)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-benzo[*d*]imidazol-2-ona y el *n*-butil litio, generando por intercambio metal-halógeno, el correspondiente organolitio que es agregado al escuarilato de metilo para generar la 6-(1-hidroxi-2,3-dimetoxi-4-oxociclobut-2-en-1-il)-3-(metoximetil)-4-(4-metoxifenil)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-benzo[*d*]imidazol-2-ona.
10. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en la etapa 11 se realiza la formación del anillo 1,4-quinoide de la kealiiquinona, mediante una expansión térmica de anillo del alcohol 6-(1-hidroxi-2,3-dimetoxi-4-oxociclobut-2-en-1-il)-3-(metoximetil)-4-(4-metoxifenil)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-benzo[*d*]imidazol-2-ona.
11. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en la etapa 12 la desprotección del grupo metoximetileno se realiza en ácido trifluoroacético a 60 °C.



RESUMEN

La presente invención se refiere a un método para la síntesis total del alcaloide natural marino kealiiquinona y seis análogos estructurales utilizando derivados de benceno como bloque de construcción principal. Los ensayos biológicos de actividad sobre cuatro líneas celulares cancerígenas y una no carcinogénica fueron efectuados observándose actividad biológica moderada sobre las células cancerígenas y baja toxicidad en la célula no carcinogénica. Utilizar derivados de benceno en lugar del imidazol como clásicamente se ha descrito, presenta grandes ventajas tales como 1) escalar todos los bloques de construcción utilizados en este procedimiento, 2) formar en un solo paso el anillo 1,4-quinoide como etapa clave de la reacción mediante una expansión térmica de anillo, 3) utilizar un solo grupo protector, ya que en comparación con las dos rutas previas se utilizan cuatro y dos grupos protectores respectivamente, 4) menor cantidad de etapas sintéticas, haciéndolo un procedimiento mas corto respecto de los anteriores y finalmente 5) una menor cantidad de fluctuaciones de óxidoreducción orgánica se presentan en el procedimiento aquí descrito ya que se evita la protección y desprotección de grupos funcionales en mas de una ocasión.