

Síntesis de *N*-metil-5,6-dihidrobenzo[*c*]fenantridina y su funcionalización mediante acoplamiento cruzado deshidrogenativo con diversos nucleófilos

Adriana Romo-Pérez^a, Luis D. Miranda^b, Abraham García^{a*}

^{a*} División de Estudios de Posgrado, Universidad Autónoma de Nuevo León, Guerrero y Progreso, Col. Treviño, CP 64570, Monterrey N.L.

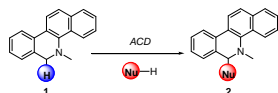
^b Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior S.N., Ciudad Universitaria, Coyacacán, CP 04510, México, D.F..

*E-mail: edgar.garciazp@uanl.edu.mx.

Palabras clave: Acoplamiento cruzado deshidrogenativo, alcaloides benzofenantridínicos, DDQ.

Introducción

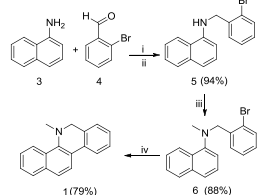
Los alcaloides de tipo benzofenantridina son una clase de sustancias que se encuentran principalmente en las plantas de las familias *Papaveraceae*, *Fumariaceae* y *Rutaceae* y que presentan un amplio espectro de actividades farmacológicas como antimicrobiana, antitumoral, antileucémica, antimalárica, entre otros¹⁻⁴. Diferentes grupos de investigación han reportado la síntesis de diversos alcaloides benzofenantridínicos; sin embargo, se ha avanzado poco en la funcionalización directa del carbono contiguo al nitrógeno endocíclico⁵. En el presente trabajo se reporta la síntesis de la plataforma *N*-metil-5,6-dihidrobenzo[*c*]fenantridina y su posterior funcionalización en el enlace C(6)-H vía acoplamiento cruzado deshidrogenativo (ACD) asistido por DDQ (2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona) (Esquema 1).



Esquema 1. Reacción representativa de ACD entre *N*-metil-5,6-dihidrobenzo[*c*]fenantridina (**1**) y nucleófilos.

Parte Experimental

a) Síntesis de *N*-metil-5,6-dihidrobenzo[*c*]fenantridina.



Esquema 2. Síntesis de *N*-metil-5,6-dihidrobenzo[*c*]fenantridina.

Condiciones de reacción: i) InCl_3 (5mol%, t.a., 1 h, CH_2Cl_2); ii) NaBH_3CN (3.5 eq.), 16 h, 0°C -t.a., MeOH. iii: a) NaH (2 eq.), 1 h, 0°C -t.a., THF; b) CH_3I (10 eq.), 24 h; iv) $\text{C}_5\text{H}_5\text{CO}_2$ (2.5 eq.), $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ (0.3 eq.), $\text{C}_3\text{P}\cdot\text{HBF}_4$ (0.6 eq.), DMA (0.2M).

b) Funcionalización del enlace sp^3 C(6)-H de la *N*-metil-5,6-dihidrobenzo[*c*]fenantridina.

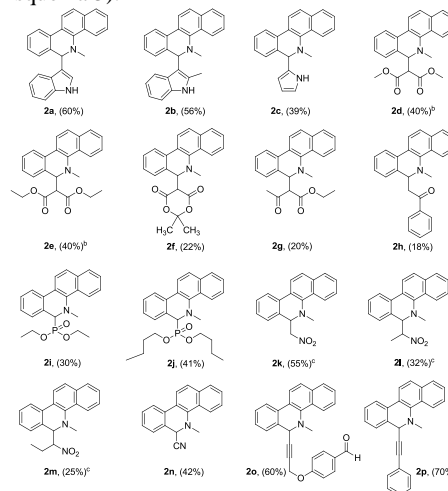
La obtención de los análogos (**2a-n**) se realizó en un matraz bola conteniendo el compuesto **1** disuelto en $\text{CH}_3\text{CN}/\text{PhCH}_3$ (0.2 M), DDQ (1.2 eq.), CuBr (10 mol%) y el nucleófilo (1.2 eq.) a 80°C .

Resultados y discusión

La *N*-metil-5,6-dihidrobenzo[*c*]fenantridina (**1**) se sintetizó en tres etapas con muy buenos rendimientos de reacción (Esquema 2): a) la obtención de la *N*-(2-bromobencil)naftilamina (**5**) por aminación reductiva de la 1-naftilamina (**3**) con el 2-bromobenzaldehído (**4**); a) la *N*-metilación del compuesto **5** para obtener la *N*-metil-(2-bromobencil)naftilamina (**6**); c) la reacción

de acoplamiento tipo Heck del intermediario **6** para obtener la *N*-metil-5,6-dihidrobenzo[*c*]fenantridina (**1**). Así, la plataforma **1** se obtuvo en un rendimiento total de 65%.

Adicionalmente, la reacción de acoplamiento cruzado deshidrogenativo, asistido por DDQ/CuBr, de la plataforma *N*-metil-5,6-dihidrobenzo[*c*]fenantridina (**1**) con diversos nucleófilos (nitroalcanos, malonatos de alquilo, fosfonatos, diferentes compuestos carbonílicos, indoles y pirrol), condujo a la obtención de 16 análogos en rendimientos bajos, moderados y buenos (Esquema 3).



Esquema 3. Productos del ACD de **1** con diversos nucleófilos.

Conclusiones

Se sintetizó la *N*-metil-5,6-dihidrobenzo[*c*]fenantridina (**1**) en un rendimiento total del 65%, mediante una ruta sintética fácil y eficiente.

Este es el primer reporte sobre la activación y funcionalización del enlace C(sp^3)-H de la plataforma **1** mediante acoplamiento cruzado deshidrogenativo, asistido por DDQ/CuBr, con nucleófilos estructuralmente diversos.

Agradecimientos

Agradecemos el financiamiento por parte del CONACYT (Proyecto No. 222152).

Referencias

- Krane, B.; Fagbule, M. Shamma, M. *J. Nat. Prod.* **1984**, *1*, 1-43.
- Fuchino, Hi.; Kawano, M.; Mori, K.; Sekita, S.; Satake, M.; Ishikawa, Kiuchi, F.; Kawahara, N. *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *58* (8), 1047-1050.
- Vrba, J. Dolezel, P.; Vicar, J.; Ulrichova, J. *Toxicology in vitro.* **2009**, *23*, 580-588.
- Parhi, A.; Kelley, C.; Kaul, M.; Pilch, D.; LaVoie, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 7080-7083.
- Kock I, Heber D, Weide M, Wolschendorf U, Clement B. *J. Med. Chem.* **2005**, *48* (8), 2772-2777.