

6
24
00573

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



SÍNTESIS DE LOS SISTEMAS

Benzo[1,2-b:3,4-b']dipirrol y Tieno[2,3-e]indol

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS

CON ESPECIALIDAD EN QUÍMICA ORGÁNICA

P R E S E N T A

Q. JUAN SANDOVAL OLOARTE

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1996



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

El presente trabajo se realizó en el Laboratorio 1-2 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Roberto Martínez y con el apoyo económico de una beca crédito otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

**PORTE DE ESTE TRABAJO FUE PRESENTADO EN EL XXXII CONGRESO MEXICANO
DE QUIMICA CELEBRADO EN LA CIUDAD DE GUANAJUATO GTO. EN AGOSTO DE
1996.**

ESTE TRABAJO ESTA DEDICADO A TI QUE TUVISTE UNA PALABRA DE ALIENTO EN MIS TIEMPOS OSCUROS, A TI QUE DE VEZ EN VEZ PREGUNTASTE COMO IBA EL PROYECTO, A TI QUE REISTE DE MI Y CONMIGO.

GRACIAS POR HABERLO HECHO.

UNO ES LO QUE ES PORQUE SE
ESFUERZA PARA SERLO, PARA
DESARROLLAR SUS VIRTUDES Y
MINIMIZAR SUS DEFECTOS, PERO EL
INICIO DE TODO, RESIDE EN UN
HECHO PASADO.
EN QUE DOS PERSONAS SE HALLAN
CONOCIDO.

GRACIAS PAPA POR HACERLO

**EL INICIO DE UNA VIDA FELIZ ESTA SUSTENTADO EN
ENCONTRAR A LA PERSONA ADECUADA PARA VIVIRLA
JUNTOS.**

GRACIAS PAVIS POR DEJARTE ENCONTRAR.

PRÓLOGO

Estamos haciendo un libro,
testimonio de lo que no decimos.
Rememoro nuestro tiempo, nuestros dolores,
nuestros ojos, las manos que tuvimos,
los corazones que ensayamos;
nos traemos al libro,
y quedamos, no obstante,
más grandes y más miserables que el libro
El lamento no es el dolor.
El canto no es el pájaro.
El libro no soy yo, ni es mi hijo,
ni es la sombra de mi hijo.
El libro es sólo el tiempo,
un tiempo mío entre todos mis tiempos,
un grano en la mazorca,
un pedazo de hidra.

Jaime Sabines

ÍNDICE

ÍNDICE	1
INTRODUCCIÓN	2
ANTECEDENTES	8
Triheterociclos $C_4XC_6C_4Y$	9
Nomenclatura	9
Síntesis de análogos	11
OBJETIVOS	19
DESARROLLO E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS	21
Primera propuesta de síntesis	22
Segunda propuesta de síntesis	25
Datos espectroscópicos	30
CONCLUSIONES	38
EXPERIMENTAL	40
Técnicas	42
BIBLIOGRAFÍA	73
APÉNDICE	76

INTRODUCCIÓN

Los compuestos heterocíclicos son aquellos que tienen una estructura cíclica con uno o más átomos diferentes del carbono en el anillo, aunque nitrógeno, oxígeno y azufre son los más comunes; por lo tanto el tipo de sistemas heterocíclicos posibles es casi ilimitado. Se conoce un gran número de compuestos heterocíclicos, los cuales se incrementan muy rápidamente, por lo que la bibliografía existente de este tema es extremadamente vasta y de las tres divisiones mayores que se pueden hacer de la química orgánica: alifática, carbónica y heterocíclica, la última es la más grande; por ejemplo, cerca de seis millones de compuestos están descritos en el *Chemical Abstracts* y aproximadamente la mitad de estos son heterocíclicos.

Los compuestos heterocíclicos están ampliamente distribuidos en la naturaleza y muchos de ellos son esenciales para la vida. Así por ejemplo, la pirimidina y purina son bases del material genético del ADN; los aminoácidos esenciales prolina, histidina y triptófano; las vitaminas y coenzimas precursoras tiamina, riboflavina, piridoxina, ácido fólico y biotina; las familias de vitaminas B₁₂ y E; el pigmento fotosintetizador, la clorofila; el pigmento transportador de oxígeno, la hemoglobina; las hormonas cinefina, heteroauxina, serotina e histamina; junto con muchos de los azúcares. Existe también una vasta cantidad de compuestos heterocíclicos con actividad farmacológica¹ muchos de los cuales tienen uso clínico regular. Algunos de estos son productos naturales, por ejemplo antibióticos tales como la penicilina y cefalosporina, alcaloides tales como vinblastina, elipticina, morfina y reserpina, y glicósidos cardíacos. Sin embargo, la gran mayoría de compuestos heterocíclicos sintéticos son los que han encontrado amplios campos de uso, por ejemplo como agentes anticancerígenos, analépticos, analgésicos, hipnóticos y modificadores de la vasopresión, y como pesticidas, insecticidas, plaguicidas y rodenticidas entre otros.

Otro gran número de compuestos heterocíclicos sintéticos, con otro tipo de aplicaciones prácticas importantes, son los colorantes, copolímeros, disolventes, sensibilizadores fotográficos y reveladores, oxidantes y aceleradores de la vulcanización en la industria del hule, y muchos otros son invaluable intermediarios en síntesis orgánica.

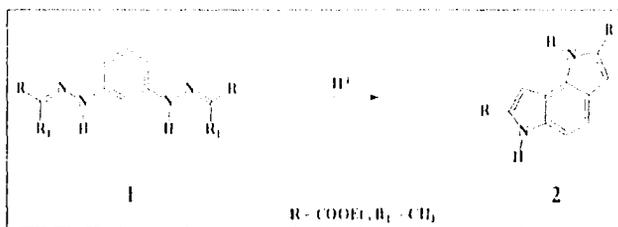
Por lo anterior, la aplicación de compuestos heterocíclicos y su atracción como intermediarios en síntesis orgánica, hacen de este tipo de compuestos una gran veta de estructuras, con un gran rango de propiedades físicas, químicas y biológicas.

Un punto aparte de esta amplia gama de compuestos está representado por los triheterociclos, compuestos formados por tres ciclos fusionados entre sí, de diferente manera, cada uno de los cuales pueden contener, ninguno, uno o más heteroátomos en el anillo. Lo interesante de estas estructuras es que al variar el tipo, la posición o la cantidad de heteroátomos en cada anillo presente, se obtienen compuestos muchas de las veces extremadamente diferentes en sus propiedades físicas, químicas o biológicas, lo que constituye un reto para la síntesis orgánica.

Algunos ejemplos de compuestos triheterocíclicos que se han descrito se comentan a continuación:

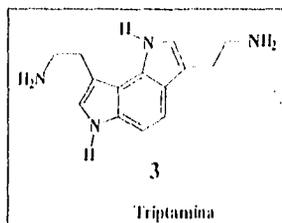
El sistema benzo[1,2-b:3,4-b']dipirrólico ha sido sintetizado solamente por medio de la reacción de Fisher para la obtención de indoles². Figura 1. Claramente se puede observar que esta ruta no tiene versatilidad hacia la formación de otros análogos puesto que no permite la introducción de otro tipo de heteroátomos

Figura 1. Benzo[1,2-b:3,4-b']dipirrol.



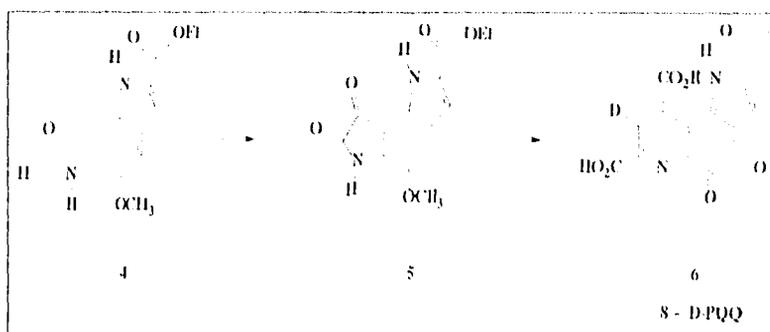
Este método ha sido utilizado por Samsoniya y colaboradores para la obtención de análogos de la Triptamina³.

Figura 2. Triptamina.



También Jongejan⁴ ha seguido este tipo de anelación como paso intermedio para la obtención de la PQQ (Piroloquinolinquinona, cofactor de la enzima metanoldeshidrogenasa) marcada con ¹³C y ²H.

Figura 3. Pirroloquinolínquitona, marcada en 8 con Deuterio.

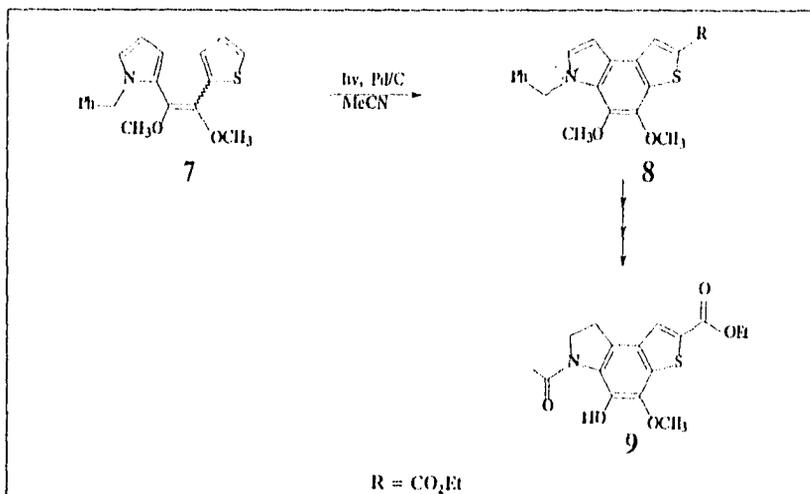


Esta PQQ se ha encontrado en varias enzimas de tipo deshidrogenasa y oxidasa de mamífero y recientemente fue detectada en la dopamina- β -hidroxilasa que se localiza en la medula adrenal⁵, por lo que su versatilidad en catálisis enzimática redox, y su presencia en diferentes especies, sugieren una amplia distribución de este cofactor en la naturaleza.

Por otra parte, el sistema tieno[2,3-*e*]indol no se ha sintetizado aunque su isómero tieno[2,3-*g*]indol ha sido informado en dos trabajos.

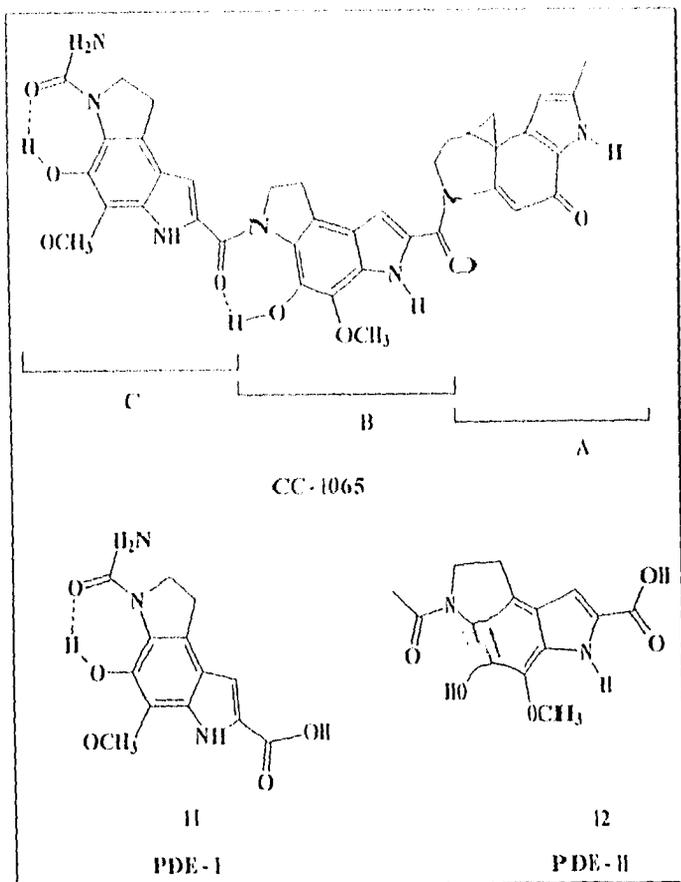
Uno de ellos se refiere a la síntesis por medio de la fotólisis de los estilbenoides heterocíclicos⁶ (7) seguido por una acetilación y reducción para dar el tieno (9), figura 4.

Figura 4. Tieno[2,3-*g*]indol.



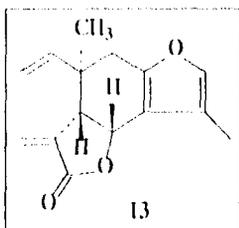
Este último es un análogo de los compuestos PDE-I y PDE-II (Figura 5) los cuales son las unidades B-C del agente antitumor CC-1065 que es uno de los compuestos más citotóxicos aislados hasta la fecha.

Figura 5. Agente antitumor CC-1065



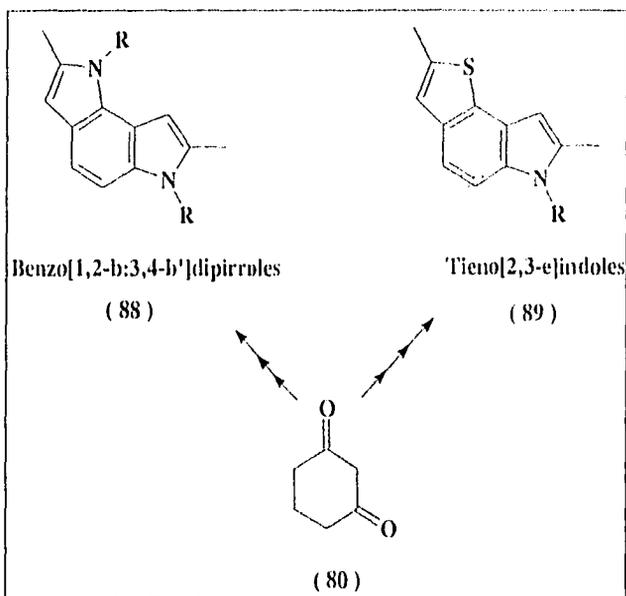
También la disposición de los heteroátomos en este tipo de compuestos triheterocíclicos esta presente en la estructura de la isolinderactona, un sesquiterpeno furánico, aislado de la planta *Neolitsea aciculata koidz*⁷ de la familia *Lauraceae*. Figura 6.

Figura 6. Isolinderalactona.



El presente trabajo describe los resultados cuando se siguió la ruta sintética para la obtención de los benzo[1,2-b:3,4-b']dipirroles y tieno[2,3-e]indoles, a partir de 1,3-ciclohexanodiona.

Figura 7. Benzo[1,2-b:3,4-b']dipirroles y Tieno[2,3-e]indoles.

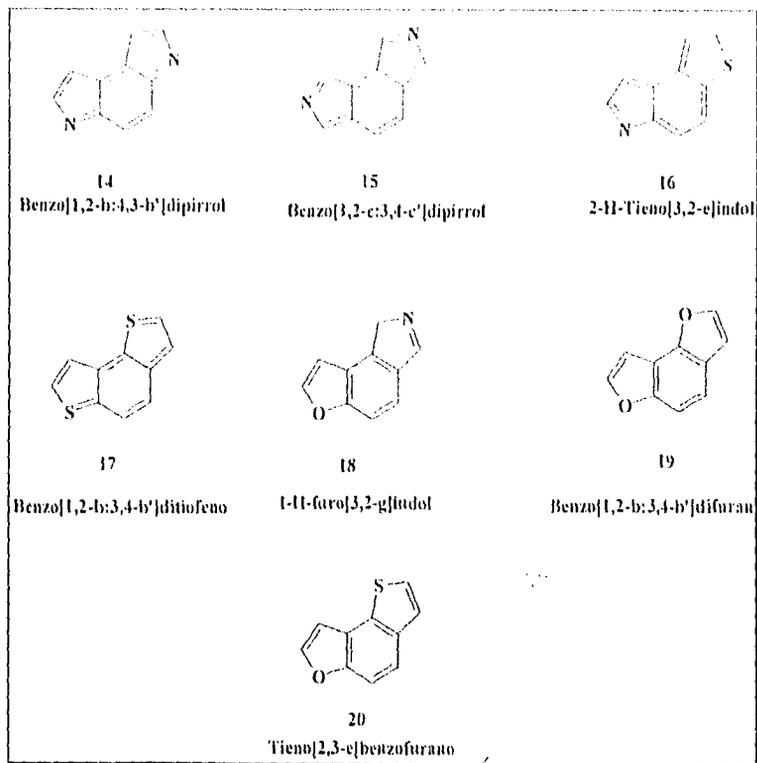


ANTECEDENTES

TRIHETEROCICLOS $C_4X-C_6-C_4Y$.

Los siguientes son algunos de los sistemas triheterocíclicos de este tipo y de los cuales existe una gran cantidad de información concerniente a su síntesis, propiedades físicas, químicas y biológicas, así como a su utilidad fungiendo la mayoría de ellos como copolímeros o como intermediarios sintéticos

Figura 8. Sistemas triheterocíclicos.



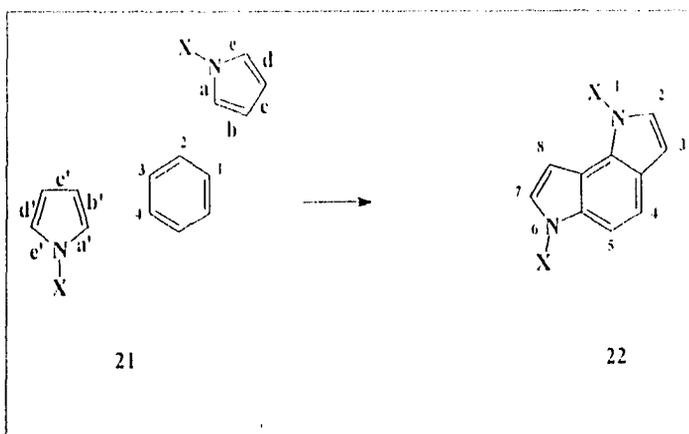
NOMENCLATURA

Para obtener el nombre de un triheterociclo, según el sistema de nomenclatura IUPAC⁸, se debe escoger el núcleo principal de la molécula y nombrar al sistema restante como sustituyente.

Por ejemplo, en la fórmula $C_4X-C_6-C_4Y$, cuando X y Y son nitrógeno el sistema tiene dos posibles pirroles como núcleos principales y por tanto el benceno es el que se considera

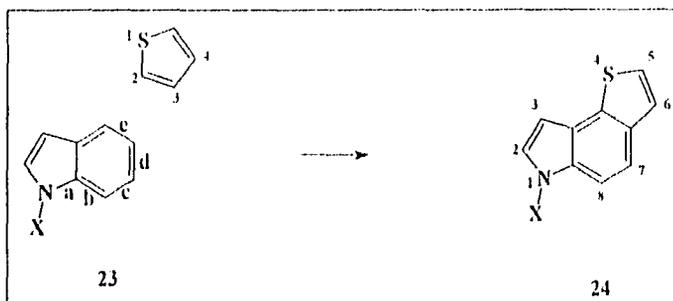
como sustituyente: los anillos pirrólicos se nombran de acuerdo a la cara que entra en contacto con el anillo benzenoide, nombrándose la cara "a" a la que resulta del enlace entre los átomos 1 y 2 del anillo pirrólico, la "b" entre los átomos 2 y 3 etc., mientras que el anillo benzeno se enumera dando el menor número posible a los átomos que se fusionan con los anillos pirrólicos. Por lo tanto, el nombre del sistema es Benzo[1,2-b:3,4-b']dipirrol y siguiendo la numeración mostrada en la figura 9, se pueden localizar los sustituyentes en el triciclo.

Figura 9. Benzo[1,2-b:3,4-b']dipirrol



Por otro lado, si X es igual a nitrógeno y Y es igual a azufre, el núcleo mas importante es el indol que tiene preferencia sobre el tiofeno; ahora el indol aporta la cara "e" al nombre mientras que el tiofeno aporta los átomos 2 y 3 de su anillo, por lo que el nombre del heterociclo es Tieno[2,3-e]indol, con la numeración que se indica en la figura 10 y con esta se pueden localizar los sustituyentes presentes en el sistema.

Figura 10. Tieno[2,3-e]indol

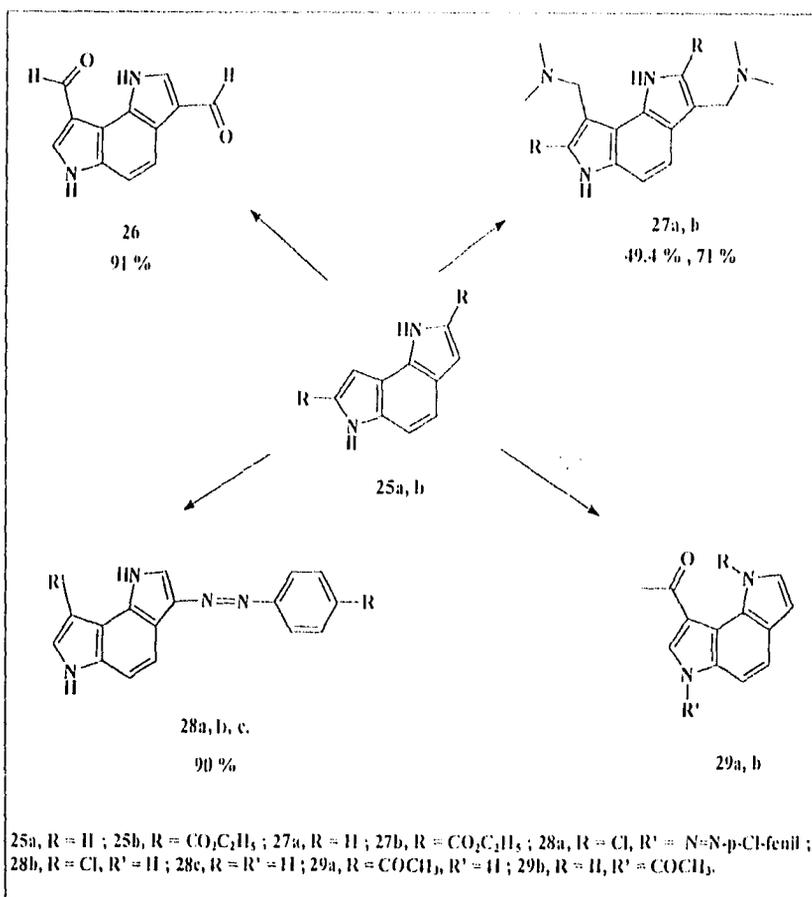


SÍNTESIS DE ANÁLOGOS

Sistema benzodipirrólico

La única síntesis descrita de este sistema es la realizada por Samsoniya y colaboradores² por medio de la reacción de ciclización de Fischer, con rendimiento del 40 %. El mismo investigador estudió la reactividad del sistema en condiciones de sustitución electrofílica⁹, obteniendo los productos ilustrados en la figura 11.

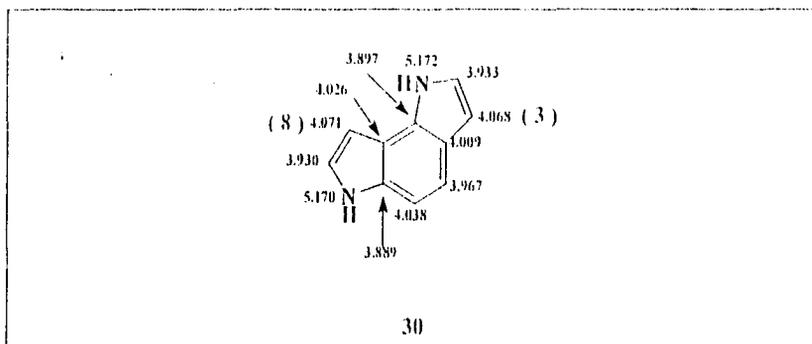
Figura 11.



De los productos obtenidos de la reacción de sustitución electrofílica aromática se concluyó que las posiciones 3 y 8 son las más reactivas con cada uno de los electrófilos utilizados, siendo los rendimientos para los productos **26** y **28e** del 90 y 91 %, respectivamente, y para los productos **27a** y **27b** del 49.4 y 71 %. El bajo rendimiento de estos últimos se explica por el efecto estérico de los grupos 2,7-dicarbetoxi adyacentes a los centros de reacción, mientras que para los productos **28a**, **28b** y **29a** y **b** no informan el rendimiento.

En este mismo trabajo se informan los cálculos moleculares que hicieron de este sistema, por el método CNDO, los cuales están de acuerdo con los resultados experimentales obtenidos, ya que la densidad electrónica se concentra mayormente en los átomos de carbono 3 y 8 (figura 12).

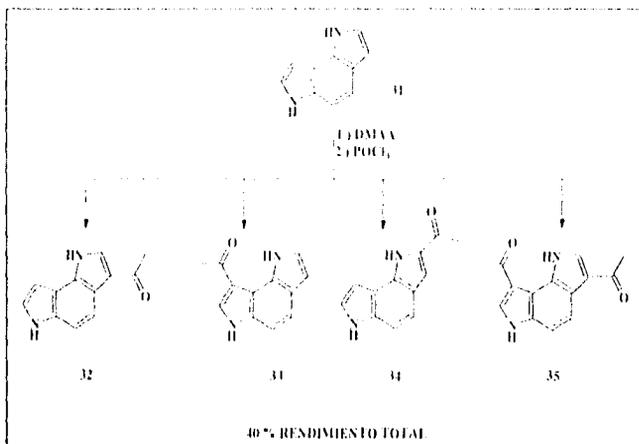
Figura 12. Cálculos moleculares de densidad electrónica para benzodipirrol.



El incremento en la reactividad de la posición 3 con respecto a la posición 8 se debe, según los autores, al efecto estérico del segundo anillo pirrólico, además de que estas posiciones reaccionan mejor con electrófilos débiles debido a que se hacen más selectivos.

El mismo investigador estudió la acetilación de este sistema por medio de la reacción de Vilsmeier-Haack¹⁰, obteniendo los productos mostrados en la figura 12. El rendimiento total fue del 40 % y se observó que el producto **32** se obtuvo inmediatamente, a temperatura ambiente, y los productos **33** y **34** al calentar la reacción. El producto **35** se obtuvo después de cierto tiempo de calentamiento. La formación del producto **34** se explica por la migración del grupo acetilo de la posición 3 a la 2, teniendo en cuenta que este tipo de reordenamientos ya han sido descritos¹¹. Estos datos confirman que las posiciones 3 y 8 son las más reactivas en este sistema.

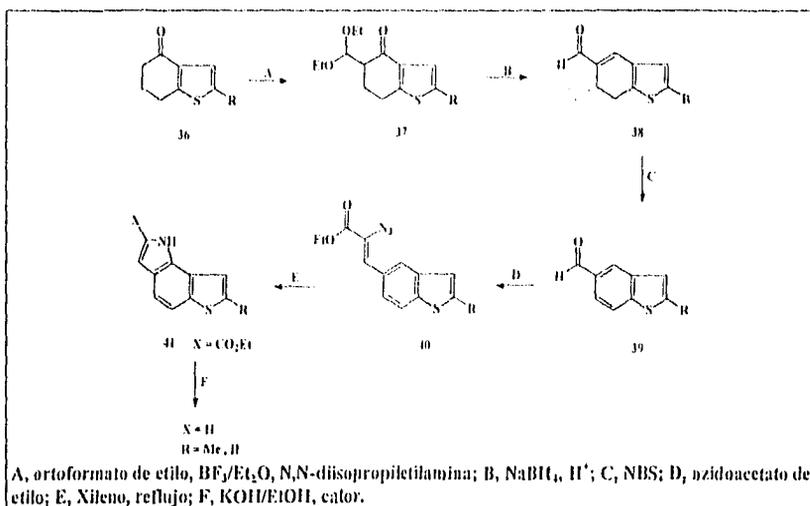
Figura 13



Sistema Tienoindólico

Después de una exhaustiva revisión bibliográfica no se encontró descrita la síntesis del sistema tieno[2,3-e]indol. Únicamente se encuentra la síntesis del isómero tieno[2,3-g]indol¹². La síntesis de este sistema consiste de una secuencia de cinco pasos como se muestra en la figura 14.

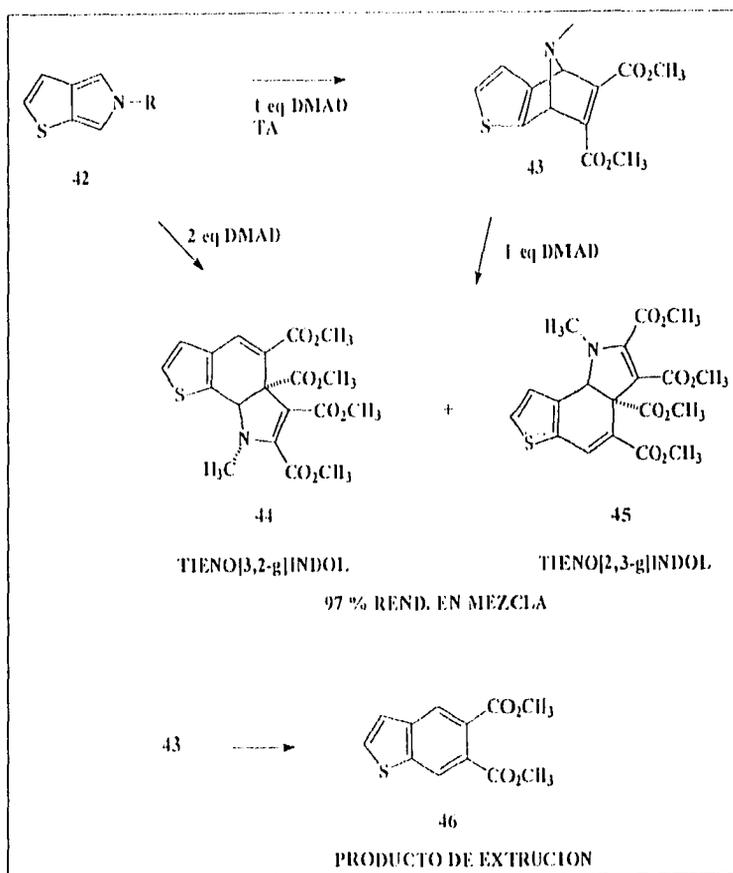
Figura 14. Síntesis de benzo[2,3-g]indol



De esta secuencia de síntesis se observa que la aromatización del sistema se logra a través del aldehído intermediario 39, el cual lleva a cabo una condensación, catalizada por medio básico, con azidoacetato de etilo para obtener el azidocinnamato 40 el cual es el precursor del sistema tieno[2,3-g]indol. Cabe mencionar que, a partir de este precursor azidocinnamato 40 solo puede obtenerse un anillo de tipo pirrólico en el sistema o de algún otro que contenga nitrógeno y, tentativamente, con otro heteroátomo pero desplazando previamente el grupo azido y funcionalizando la molécula de manera adecuada, aunque esta ruta sintética formaría un solo tipo de producto.

Otra síntesis del sistema tieno[2,3-g]indol fue realizada por Chin-Kang-Sha y Chiu-Peng Tsou¹³ que lo obtienen como subproducto en una reacción de extrusión de nitrógeno, junto con su análogo tieno[3,2-g]indol según se muestra en la figura 15.

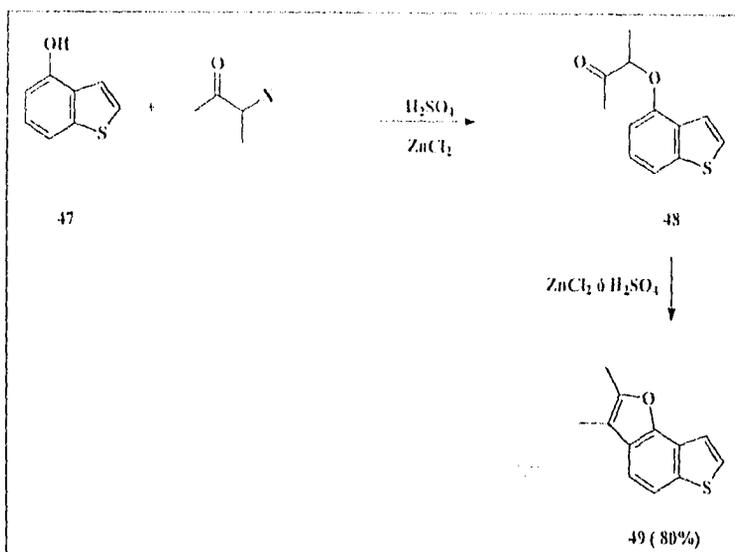
Figura 15. Síntesis de tieno[2,3-g]indol.



Es de notar que estos productos no eran los esperados sino la formación del sistema benzo[b]tiofeno 46.

Por otra parte, en la década de los 60's, un grupo de investigadores franceses encabezados por René Royer¹⁴ lograron sintetizar tienobenzofuranos polimetilados, a partir de benzo[b]tiofenos hidroxilados y dependiendo en donde se encontraba el grupo hidroxilo se podían obtener diferentes sistemas de anclación (figura 16). Esta síntesis sirvió para la obtención del tieno[2,3-e] benzofurano, el cual ya formado sirve como intermediario para la obtención de benzofuranos sustituidos.

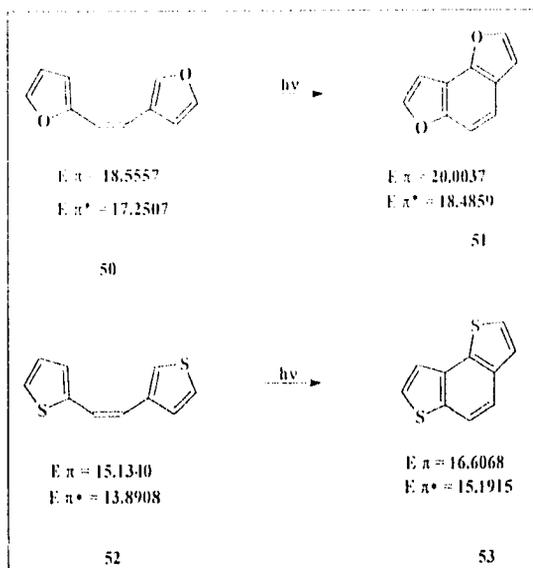
Figura 16. Síntesis de tieno[2,3-e]benzofurano.



Un estudio interesante es el realizado por H. Cüstien y colaboradores¹⁵ que describe, de manera teórica, la reacción de fotociclización de 1,2-difuril y 1,2-ditieniletlenos para la obtención de benzodifuranos y benzoditiofenos respectivamente (figura 17).

Los cálculos teóricos aplicando la teoría HMO del método de Hückel mostraron que solo los isómeros benzo[1,2-b:3,4-b']difurano y ditiofeno, benzo[1,2-b:4,3-b']difurano y ditiofeno pueden ser compuestos estables. Otra predicción fue que todas estas moléculas son planas y que para los 1,2-difuril y 1,2-ditieniletlenos los cálculos no distinguen cuando la fotociclización procede vía el estado excitado o el estado basal del compuesto *cis*.

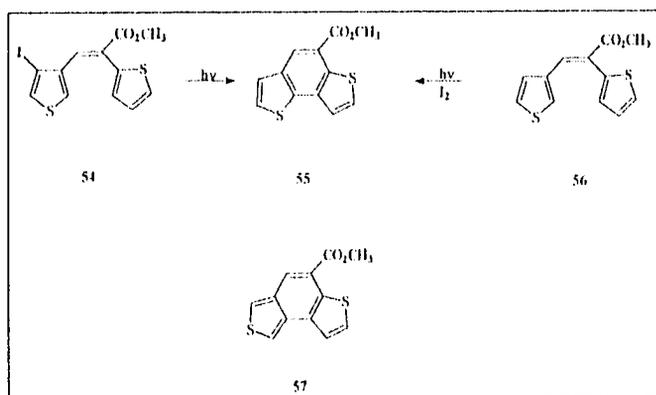
Figura 17. Cálculo de energía para la obtención de benzo[1,2-b:3,4-b']difurano y ditiófenos.



También encontraron que las posiciones más reactivas en los benzodifuranos y benzoditiófenos están en los anillos de cinco miembros.

Siguiendo con las reacciones de fotociclización, existe un trabajo de G. de Luca y colaboradores¹⁶ en donde la fotociclización de algunos iodofenil y iodotienil(tienil)etilenos producen el benzo[1,2-b:3,4-b']ditiófen-5-carboxilato **55** por dos vías diferentes:

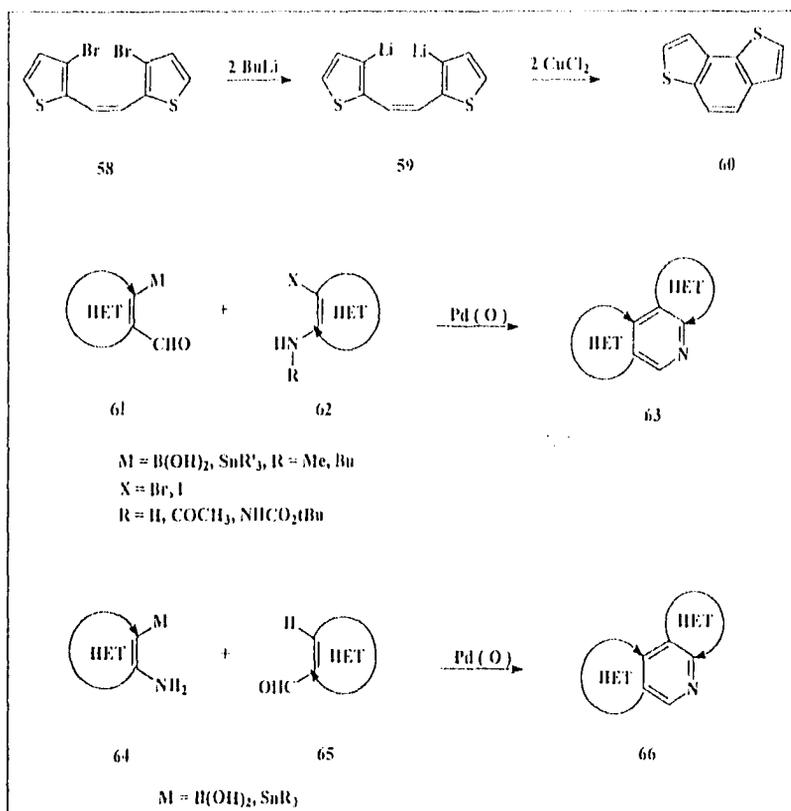
Figura 18. Síntesis de benzo[1,2-b:3,4-b']ditiófenos.



Lo interesante en esta síntesis es que en ambos casos no existe evidencia de la formación de **57** y que en todos los casos tratados el cierre de anillo toma lugar en la posición 2 del anillo de cinco miembros, mas que en el sitio en donde el átomo de iodo está unido

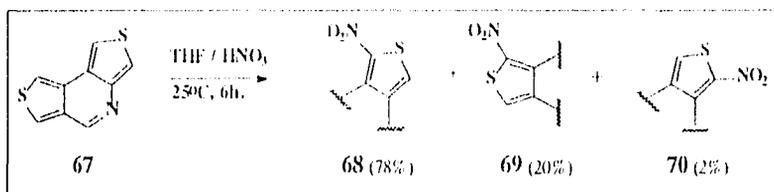
Finalmente, en 1994 Salo Gronowitz¹⁷ informó en un extenso trabajo la síntesis de 9 ditenopiridinas y 24 tienonafiridinas con diferentes tipos de anelación angular, las cuales fueron obtenidos por un acoplamiento catalizado por Pd(0) (Figura 19)

Figura 19.



Esta metodología también se utilizó para la síntesis de fenantridinas, tieno[c]quinolinas y tieno[c]isoquinolinas. Además se estudió la reactividad de estos sistemas frente a reacciones de nitración, bromación, litación e intercambio halometálico, y se encontró que, en general, existen diferencias muy marcadas frente a la sustitución electrofílica pues mientras algunos sistemas reaccionan a temperatura ambiente, como el caso de las ditenopiridinas, otros sistemas precisan calor para poder reaccionar.

Figura 20. Nitración de ditenopiridinas.



OBJETIVOS

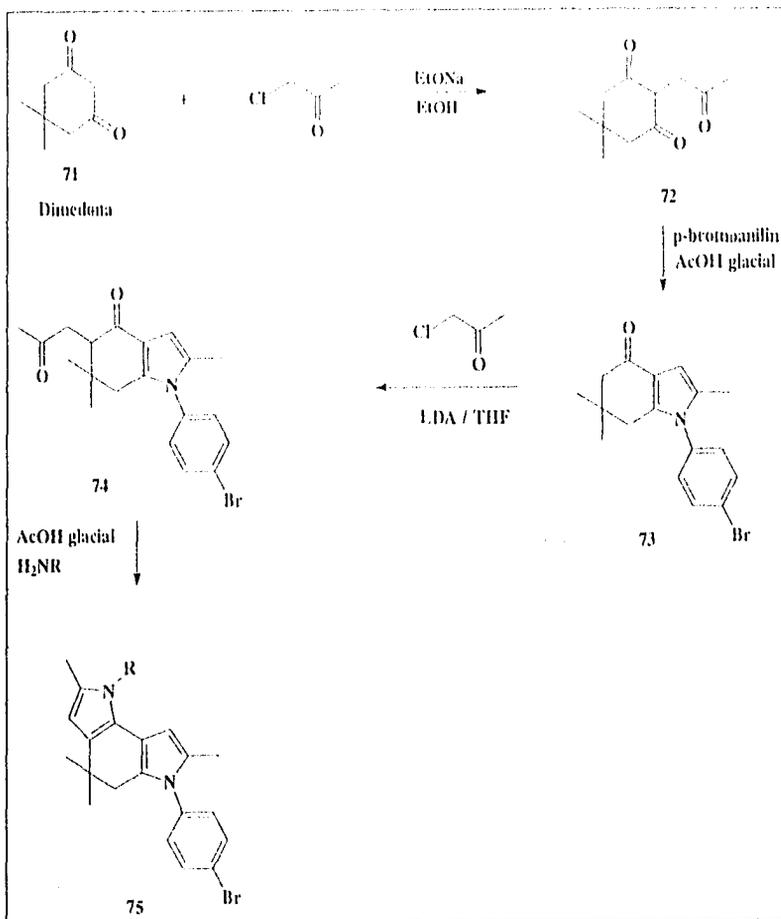
1. - Sintetizar diferentes tipos de triheterociclos con la anelación [2,3-e], a partir de 1,3-ciclohexanodiona.
2. - Determinar las propiedades espectroscópicas de los compuestos sintetizados (infrarrojo, resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C , espectrometría de masas y difracción de rayos X).
3. - Establecer la ruta de síntesis de triheterociclos con la anelación [2,3-e], a partir de un intermediario común.

DESARROLLO E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

PRIMERA PROPUESTA DE SÍNTESIS

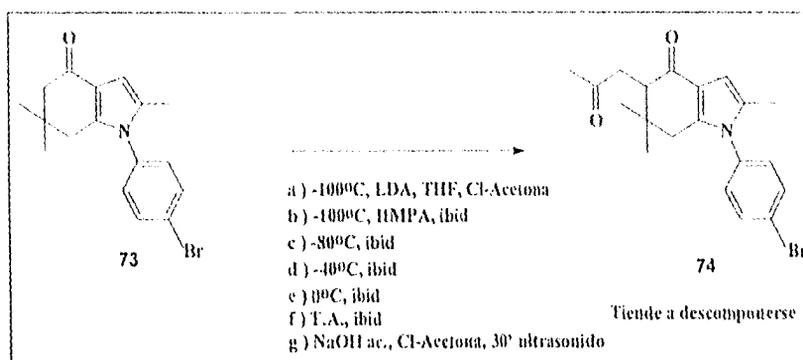
El primer sistema triheterocíclico que se trató de sintetizar fue el 7,8-dihidrobenzo[1,2-b:3,4-b']dipirrólico con dos metilos geminales en el átomo de carbono 7, partiendo de la 5,5 dimetil-1,3-ciclohexanodiona (dimedona) como materia prima (esquema I).

Esquema I.



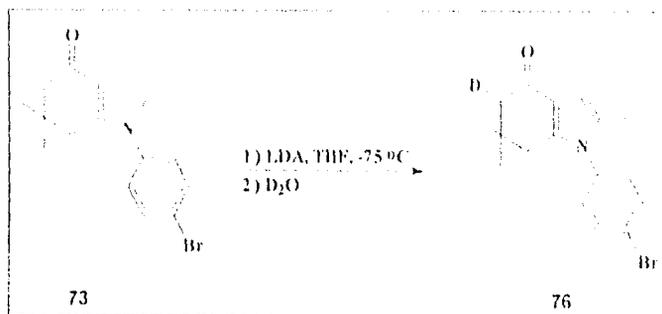
El primer paso de la síntesis consistió en la formación del carbanión de la dimedona **71** al ponerla en presencia de óxido de sodio en etanol; posteriormente se le adicionó cloroacetona, como agente alquilante, para formar el compuesto tricarbónico **72**. Este a su vez se calentó a reflujo, en ácido acético glacial, con *p*-bromoanilina obteniendo la dihidroindolona **73**. Cuando este intermediario se trató de alquilar en la posición 5 se observó, por cromatografía en placa fina, que en todos los casos en que se intentó dicha reacción primero se formaba un producto y antes de que se terminara la materia prima se descomponía en una gran cantidad de subproductos que no pudieron ser aislados. Los intentos realizados se presentan en el siguiente esquema:

Esquema II. Intentos de alquilación del compuesto **73**.



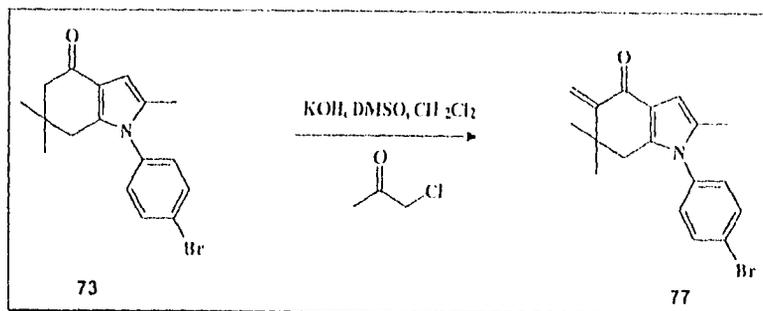
A partir de estos hechos, se intentó determinar si las condiciones de basicidad eran las adecuadas para formar el carbanión α cetónico, para lo cual la dihidroindolona **73** se hizo reaccionar en las mismas condiciones que en los intentos previos y terminar la reacción agregando agua deuterada, para provocar el intercambio de hidrogeno por deuterio (esquema III). El espectro de resonancia magnética nuclear de hidrogeno correspondiente mostró que se había obtenido el producto monodeuterado **76** con un 90 % de rendimiento.

Esquema III.



De acuerdo a los resultados se intentó la alquilación con la técnica descrita por Elke Langhals y colaboradores¹⁸ debido a que los sistemas utilizados en el citado trabajo son muy similares a la dihidroindolona 73. Las condiciones utilizadas se muestran en el esquema IV, sin embargo el producto obtenido no fue el intermediario dicarbonílico 74 que se esperaba, si no el producto de metilación exocíclica 77, el cual fue caracterizado por RMN de ¹H y ¹³C y espectrometría de masas. Al hacer variaciones en las condiciones de reacción para la obtención de este producto se determinó que solo se necesitaba KOH en disolución acuosa, DMSO y CH₂Cl₂. Esta técnica ofrece la posibilidad de formar otro tipo de triheterociclos de 6 y 7 miembros.

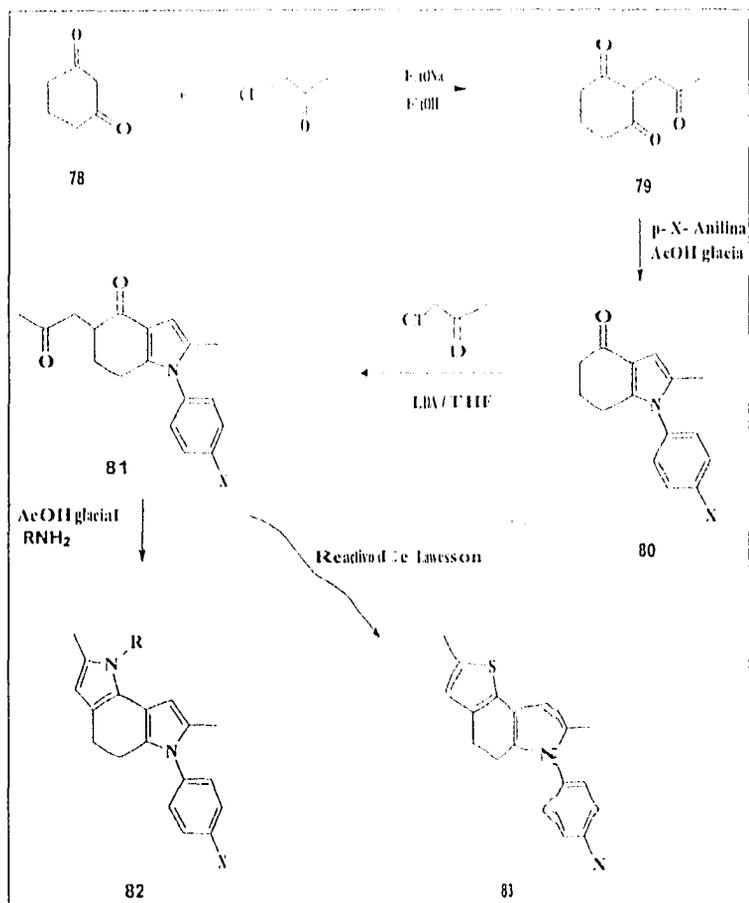
Esquema IV.



SEGUNDA PROPUESTA DE SÍNTESIS

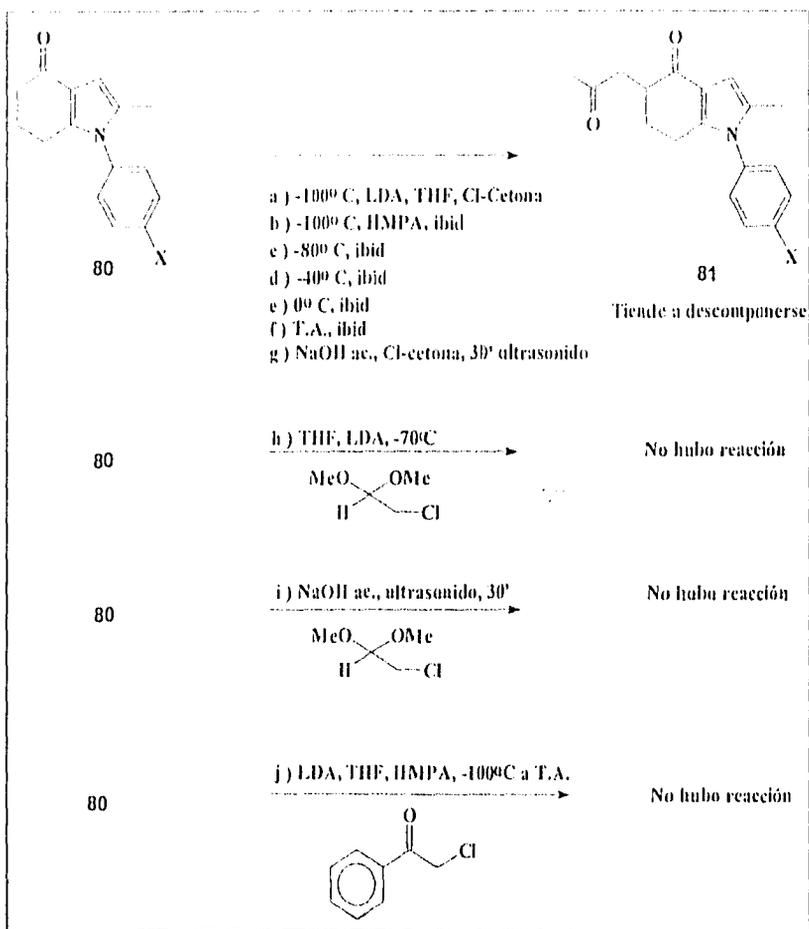
En vista de que no se pudo obtener el compuesto ciclobutánico intermedio 74, y pensando que posiblemente los metilos geminales presentes en la dihidroindolona 73 influían de alguna manera para que no se llevara a cabo la reacción, se cambió la materia prima iniciando ahora con la 1,3-ciclohexanodiona (esquema V), para así obtener los compuestos dihidra 82 y 83 como productos finales de la síntesis.

Esquema V.



Como puede observarse, esta secuencia sintética es igual a la presentada en el esquema I y como es de esperar los dos primeros pasos son idénticos no teniendo ningún problema experimental hasta la obtención de la tetrahydroindolona 80. Cuando se trató de alquilar 80 con cloroacetona en presencia de LDA, se observó que la reacción ocurría de manera violenta, aun a bajas temperaturas, y al verificar la reacción, por cromatografía en capa fina, se detectaron varios productos con colores violetas muy intensos. La mezcla de reacción al contacto con el aire se descomponía en otros subproductos, por lo que se realizaron diferentes intentos para llevar a cabo la alquilación, α al grupo cetónico, como se muestra en el esquema VI.

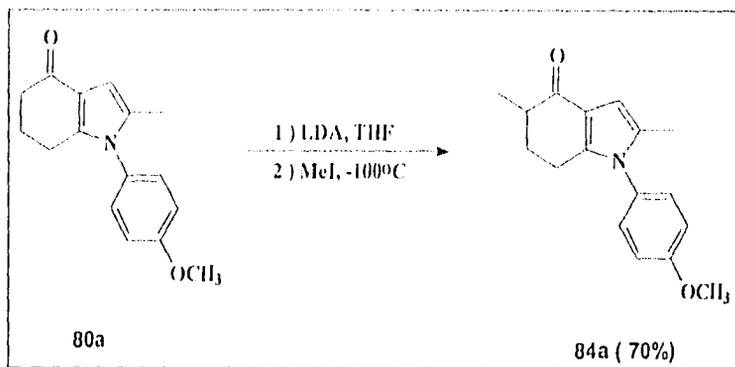
Esquema VI.



De este esquema se observa que con condiciones fuertemente básicas y anhidras (LDA y THF seco) aun variando la temperatura, la reacción dio productos que nunca pudieron aislarse ni identificarse pues rápidamente se descomponían. Cuando se cambió el agente alquilante (cloroacetona), por otro menos propenso a descomponerse tal como la cloroacetofenona no hubo reacción. Además se intentó alquilar utilizando ultrasonido como catalizador¹⁹ y tampoco hubo reacción.

Para tratar de determinar si la tetrahidroindolona **80** era capaz de reaccionar como nucleófilo, frente a un agente alquilante sencillo, se llevó a cabo el experimento mostrado en el esquema VII.

Esquema VII.

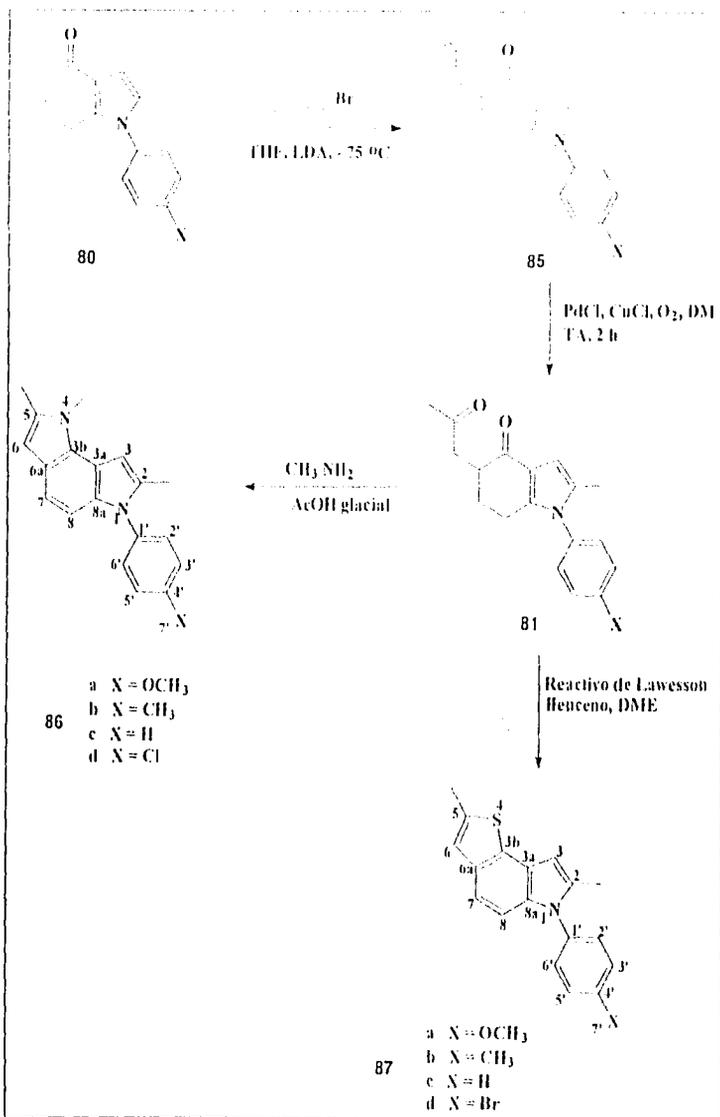


De este se deduce que, al igual que la dihidroindolona **73**, la tetrahidroindolona **80** forma su anión α al grupo cetónico, que es capaz de reaccionar con un agente alquilante mas estable que la cloroacetona como el yoduro de metilo y que el rendimiento de esta reacción es aceptable; por tanto en la búsqueda de funcionalizar el sistema con un grupo carbonilo o un grupo precursor de este, se siguió la técnica descrita por Jiro Tsuji y colaboradores²⁰ en la que se logra introducir un grupo alilo a la molécula, que posteriormente se oxida, para formar un grupo cetónico como se muestra en el esquema VIII.

Con el intermediario dicarbonílico **81** se investigaron las condiciones mas adecuadas para poder llevar al cabo el cierre del anillo utilizando precursores que tuvieran en su molécula átomos de nitrógeno ó azufre y obtener la anelación esperada. Así, partiendo de **81** y utilizando la técnica descrita por Hermann Stetter y colaboradores²¹ se logra obtener la serie de compuestos benzo[1,2-b:3,4-b']dipirrol **86** los cuales sorprendentemente son aromáticos, es decir que los compuestos dihidro **82** correspondientes esperados, perdieron dos hidrógenos para alcanzar la aromaticidad completa del sistema. De manera similar se

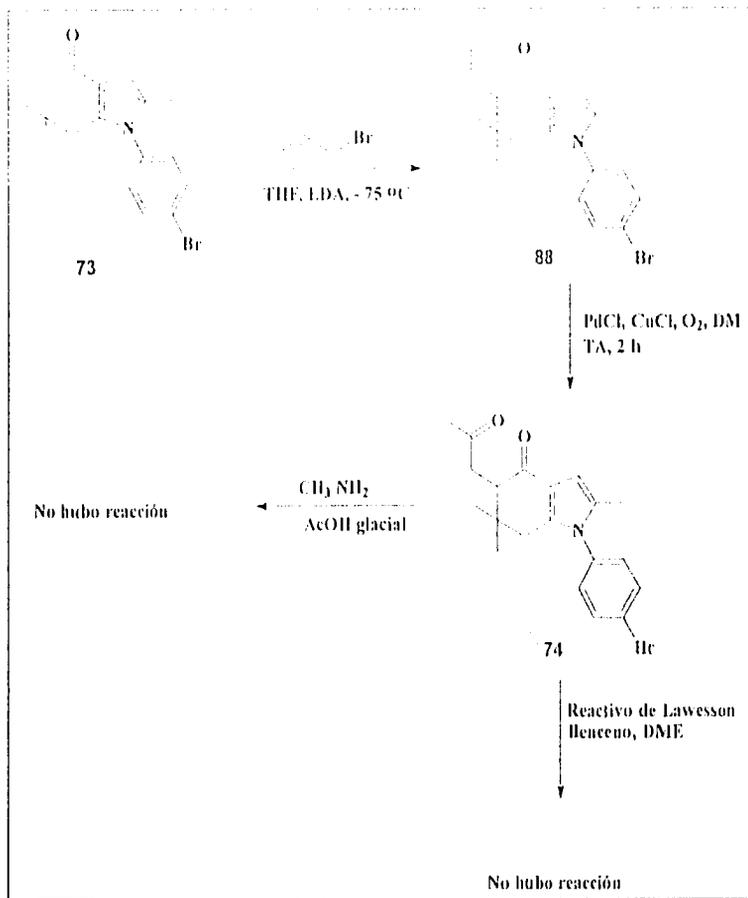
obtuvo la serie de compuestos aromáticos tieno[2,3-e]indol 87 utilizando la técnica descrita por Takehiko Nishio y colaboradores²² para la obtención de benzotiofenos

Esquema VIII.



Paralelamente a la síntesis de estos compuestos, se trabajó con el sistema gem-dimetilado, de este sistema se tomó el intermedio dihidroindolona **73**, al cual se aplicaron las mismas técnicas de alquilación y oxidación mostradas en el esquema IX, para tratar de obtener los sistemas triélicos pero sin aromatizar.

Esquema IX.



De esta manera se pudo obtener el intermediario dicarbonílico **74**, pero cuando se trató bajo las mismas condiciones empleadas con su análogo **81** para el cierre de anillo, no reaccionó en ninguno de los dos casos, por lo que todo indica que la presencia de los dos metilos geminales en C6 es determinante para la reactividad de este sistema.

DATOS ESPECTROSCÓPICOS:

A continuación se discute la asignación de las señales espectroscópicas de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **87a**.

El espectro de RMN de ^1H (esquema X) mostró dos señales dobles (que integran para tres hidrógenos cada una) a 2.29 ppm (con $J = 0.86$ Hz) y a 2.59 ppm (con $J = 0.98$ Hz) asignadas a los hidrógenos de los metilos unidos a C2 y a C5, respectivamente; una señal quintuple a 6.47 ppm (que integra para un hidrógeno, con $J = 0.86$ Hz) debida a un acoplamiento a cuatro enlaces con el metilo en C2 y a un acoplamiento en W a cinco enlaces con el hidrógeno unido a C8, asignada esta al hidrógeno unido a C3 debido a su analogía con la señal del mismo hidrógeno en el compuesto dicarbonílico precursor (**81a**); también una señal cuádruple a 6.95 ppm (que integra para un hidrógeno, con $J = 0.98$ Hz) asignada al hidrógeno unido a C6 debida a un acoplamiento a 4 enlaces con el metilo unido a C5. Los desplazamientos químicos de estas cuatro señales ponen de manifiesto la presencia de heteroátomos diferentes en los anillos de cinco miembros; por lo tanto, es evidente que los hidrógenos pertenecientes al anillo tiofénico se desplazan a campos más bajos que los correspondientes al anillo pirrólico, lo cual se observa en el espectro de RMN de ^1H - ^{13}C (HETCOR) en el esquema XII.

Existe otro singlete que aparece en 3.87 ppm y que integra para 3 H asignado al metilo unido al oxígeno; en la región de los hidrógenos aromáticos aparecen las señales de un sistema AB como dobletes centrados en 6.98 ppm y 7.29 ppm que se asignan a los hidrógenos unidos a C8 y C7, respectivamente; también se observan las señales características de un sistema AA'BB' del anillo bencénico unido al N1, a 7.04 ppm (que integra para dos hidrógenos) y a 7.23 ppm (que integra para dos hidrógenos), asignadas a los hidrógenos unidos a C2', C6' y C3', C5' respectivamente.

Para el espectro de RMN de ^{13}C (esquema XI) de **87a** se observan solo 15 señales para la fórmula molecular $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NOS}$. La asignación de la mayoría de los desplazamientos químicos se hicieron con base en los experimentos tales como DEPT, que permiten distinguir los carbonos protonados de los no protonados, además de distinguir entre carbonos de metilo, metileno y metino; por lo tanto, la señal que aparece en 13.3 ppm fue asignada al carbono del metilo unido a C2, la señal en 16.1 ppm fue asignada al carbono del metilo unido a C5 la señal en 55.6 ppm fue asignada al carbono del grupo metoxilo. Las seis señales a 99.0, 108.2, 114.6, 115.8, 122.2 y 129.2 ppm corresponden a los metinos C3, C6, C2'6', C7, C8 y C3',5'; estas asignaciones se corroboraron cuando se obtuvo el espectro HETCOR ^1H - ^{13}C del compuesto **87a** (esquema XII). Las demás señales corresponden a los carbonos cuaternarios, de las cuales, la asignación *tentativa* para los carbonos ipso del anillo aromático unido a N1, basada en cálculos hechos de acuerdo a datos en tablas²³ (mostradas en la sección experimental) que resultan con los valores 139.7 ppm para C1' y 152.8 ppm para C4' permiten asignar las señales en 130.5 y en 159.1 ppm a los carbonos C1' y C4' respectivamente ya que son las señales encontradas a campos más bajos, mientras que para los carbonos restantes C2, C3a, C3b, C5, C6a y C8a corresponderían las señales en 128.30, 129.22, 136.20 y 136.40 pero se omiten las asignaciones debido a que no se tienen los argumentos necesarios para respaldarlas.

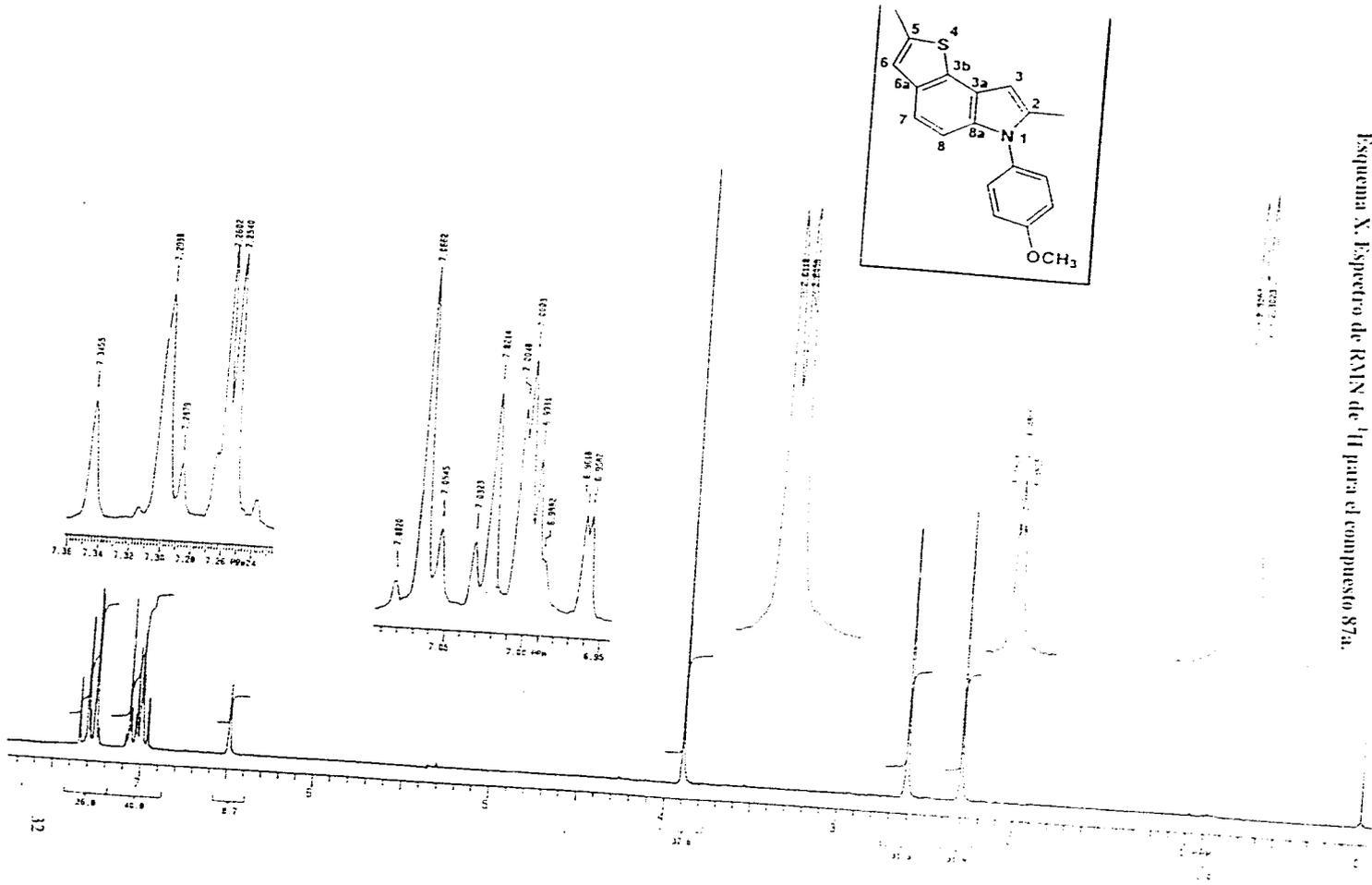
Para el caso del compuesto **86a**, análogo del compuesto anterior, su espectro de RMN de ^1H mostró dos señales dobles (que integran para tres hidrógenos cada una) a 2.31 ppm (con $J = 0.96 \text{ Hz}$) y a 2.44 ppm (con $J = 0.88 \text{ Hz}$) las que se asignaron a los hidrógenos de los metilos unidos a los carbonos C2 y C5 respectivamente; además una señal quintuple a 6.26 ppm (que integra para un hidrógeno, con $J = 0.96 \text{ Hz}$) debida a un acoplamiento a cuatro enlaces con el metilo en C2 y a un acoplamiento en W a cinco enlaces con el hidrógeno unido a C8, asignada al hidrógeno unido a C3 debido a su analogía con la señal del mismo hidrógeno en el compuesto dicarbonílico precursor (**81a**); también una señal cuadruple a 6.68 ppm (que integra para un hidrógeno, con $J = 0.88 \text{ Hz}$) asignada al hidrógeno unido a C6, debida a un acoplamiento a cuatro enlaces con el metilo en C5. De las señales anteriores, la diferencia existente entre cada par de señales es menor que en el caso de las diferencias existentes en las señales homólogas del compuesto **87a**, lo que manifiesta que el heteroátomo presente en los dos anillos de cinco miembros es del mismo tipo.

Existen además dos señales simples que aparecen en 3.89 y 3.98 ppm (que integran para tres hidrógenos cada una) las cuales se asignaron al metilo unido a oxígeno y a N4 respectivamente; en la región de los hidrógenos aromáticos se observan un par de dobletes (que integran para un hidrógeno cada uno) pertenecientes a un sistema AB localizados en 6.76 y 7.19 ppm, los cuales se asignaron a los hidrógenos unidos a C8 y C7 respectivamente, cabe señalar que en un trabajo previo de este mismo sistema tritetereocíclico realizado por Samsoniya y colaboradores²⁴ se hace la asignación de estos dos hidrógenos del mismo modo, es decir, el hidrógeno unido a C8 se localiza a campos mas altos que el unido a C7; finalmente se observan las señales características para un sistema AA'BB' perteneciente al anillo bencénico unido a N1, localizadas en 7.04 y 7.29 ppm que se asignaron a los hidrógenos unidos a C2',6' y a C3',5' respectivamente.

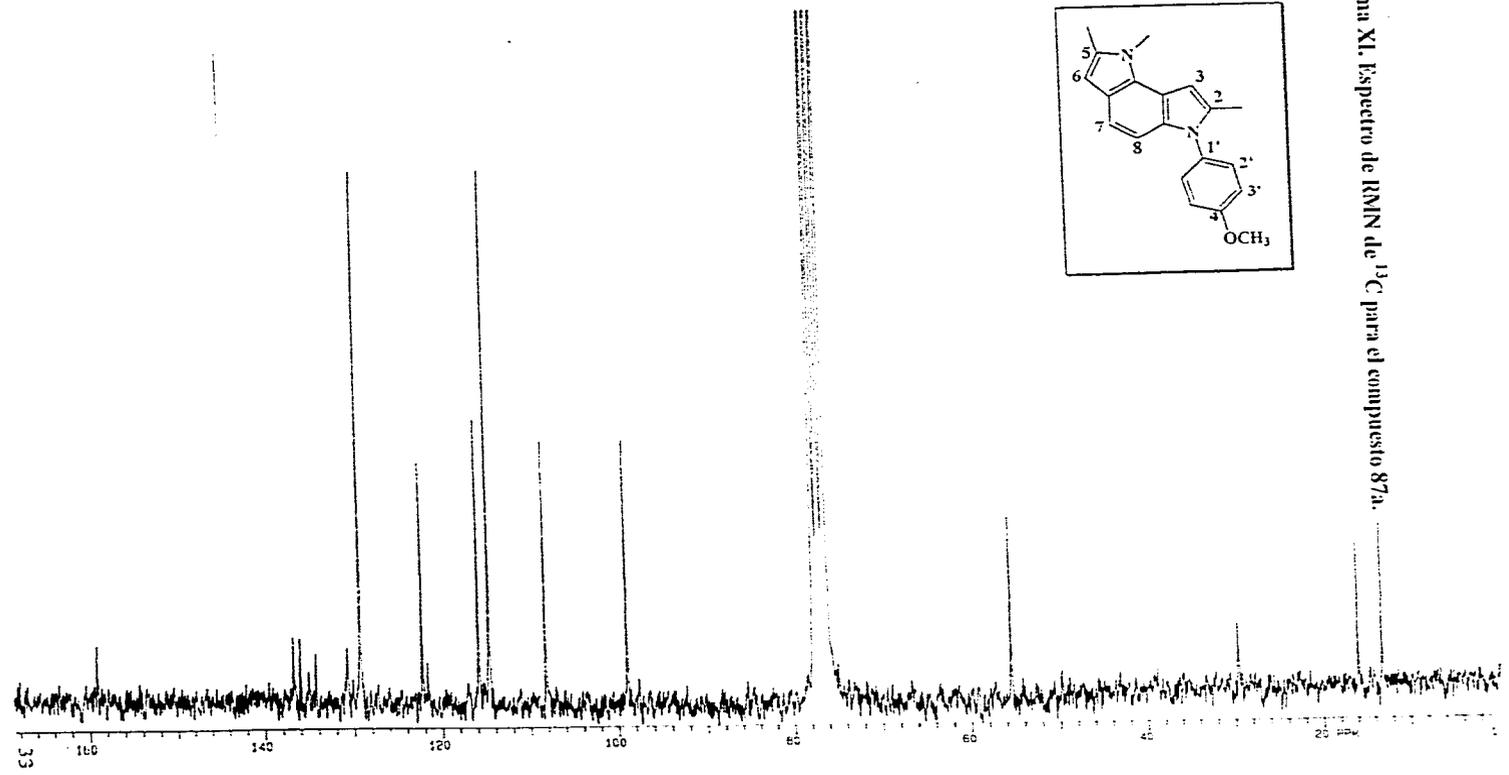
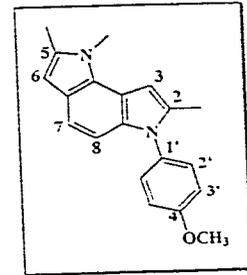
En el caso del espectro de RMN de ^{13}C , de este compuesto con fórmula molecular $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$, se observaron solo catorce señales. La asignación de los carbonos hidrogenados se realizó en base a la analogía con sus homólogos del compuesto **87a** y fue como sigue: las señales que aparecen en 12.75, 13.31, 55.52 y 103.77 ppm se asignaron a los metilos unidos a C5, C2, a oxígeno (grupo metoxilo) y a N2 respectivamente. Las señales que aparecen en 97.21, 100.27, 113.69, 114.50, 122.0 y 129.34 ppm se asignaron a los carbonos C3, C6, C7, C2',6', C8 y C3',5' respectivamente. Finalmente las cuatro señales restantes que aparecen en 132.74, 134.36, 137.40 y 158.88 ppm deben corresponder a los átomos de carbono C2, C3a, C3b, C5, C6a, C8a, C1' y C4', aunque estos dos últimos carbonos pueden corresponder a las señales que aparecen en 132.74 y 158.88 respectivamente según cálculos hechos (mostrados en la parte experimental) de acuerdo con tablas en donde los valores obtenidos para tales carbonos son 139.70 y 152.8 ppm respectivamente.

Para corroborar la estructura del sistema tieno[2,3-e]indólico, sintetizado por primera vez, se obtuvo el difractograma de rayos X del compuesto **87a** (esquema XIII) el cual permitió determinar y comprobar la conectividad correcta de los átomos, así como sus longitudes y ángulos de enlace que se muestran en las siguientes tablas. También se puede apreciar la planaridad del sistema tritetereocíclico.

Esquema X. Espectro de RMN de ^1H para el compuesto 87a.



Esquema XI. Espectro de RMN de ^{13}C para el compuesto 87a.



Esquema N1. Espectro de RMN de ^1H -DC
HETCOR para el compuesto 87a.

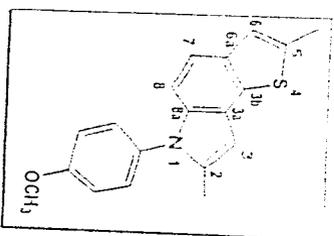
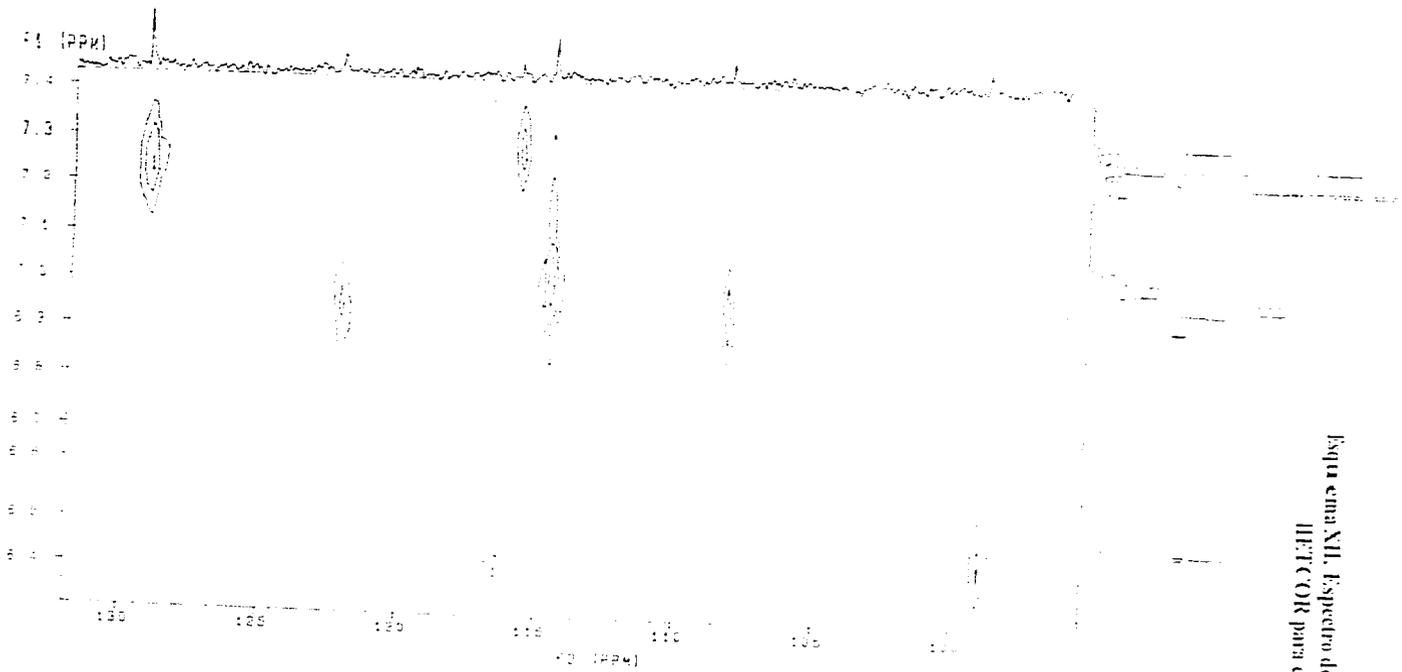


Tabla 1. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) del compuesto 87a.

	X	Y	Z	Atomo	X	Y	Z
N(1)	6650	7056	7031	C(8A)	5169	6675	6422
C(2)	6306	7964	7083	C(9)	8240	6606	7534
C(3)	4654	8140	6539	C(10)	8574	6424	8531
C(3A)	3888	7329	6112	C(11)	10102	5966	9016
C(3B)	2258	7060	5480	C(12)	11280	5709	8513
S(4)	411	7715	4987	C(13)	10944	5875	7518
C(5)	-723	6809	4338	C(14)	9418	6323	7027
C(6)	257	6068	-496	C(15)	7708	8585	7652
C(6A)	1992	6185	5164	C(16)	-2562	6917	3717
C(7)	3323	5554	5493	O(1)	12754	5286	9047
C(8)	4918	5783	6130	C(17)	14104	5078	8594

Tabla 2. Ángulos de enlace ($^{\circ}$) del compuesto 87a.

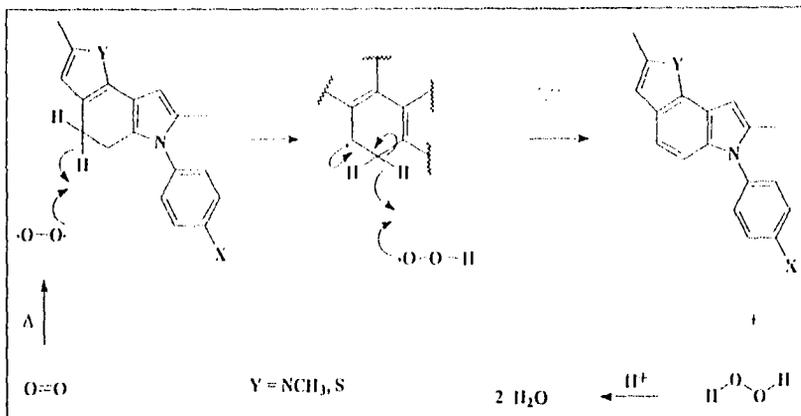
	Ángulo	Átomos	Ángulo
C(2)-N(1)-C(8A)	107.3(4)	C(2)-N(1)-C(3)	126.3(5)
C(8A)-N(1)-C(9)	126.4(5)	N(1)-C(2)-C(3)	109.5(5)
N(1)-C(2)-C(15)	120.8(5)	C(3)-C(2)-C(15)	129.7(6)
C(2)-C(3)-C(3A)	107.8(6)	C(3)-C(3A)-C(3B)	136.4(6)
C(3)-C(3A)-C(8A)	106.6(5)	C(3B)-C(3A)-C(8A)	117.0(6)
C(3A)-C(3B)-S(4)	127.6(5)	C(3A)-C(3B)-C(6A)	120.5(5)
S(4)-C(3B)-C(6A)	111.8(4)	C(3B)-S(4)-C(5)	91.2(3)
S(4)-C(5)-C(6)	111.9(4)	S(4)-C(5)-C(16)	120.2(5)
C(6)-C(5)-C(16)	127.9(6)	C(5)-C(6)-C(6A)	114.0(6)
C(3B)-C(6A)-C(6)	111.0(5)	C(3B)-C(6A)-C(7)	120.2(5)
C(6)-C(6A)-C(7)	128.8(6)	C(6A)-C(7)-C(8)	121.1(6)
C(7)-C(8)-C(8A)	117.6(5)	N(1)-C(8A)-C(3A)	108.8(5)
N(1)-C(8A)-C(8)	127.7(5)	C(3A)-C(8A)-C(8)	123.5(5)
N(1)-C(9)-C(10)	120.0(6)	N(1)-C(9)-C(14)	120.7(6)
C(10)-C(9)-C(14)	119.3(6)	C(9)-C(10)-C(11)	120.0(7)
C(10)-C(11)-C(12)	120.2(7)	C(11)-C(12)-C(13)	120.1(6)
C(11)-C(12)-O(1)	116.4(6)	C(13)-C(12)-O(1)	123.5(6)
C(12)-C(13)-C(14)	120.1(6)	C(9)-C(14)-C(13)	120.2(6)
C(12)-O(1)-C(13)	119.3(6)		

Tabla 3. Longitud de enlace (Å) del compuesto 87a.

Longitud	Átomos	Longitud	
N(1)-C(2)	1.402(9)	O(1)-C(17)	1.408(10)
N(1)-C(9)	1.433(7)	N(1)-C(8A)	1.374(7)
C(2)-C(15)	1.504(10)	C(2)-C(3)	1.347(8)
C(3A)-C(3B)	1.411(7)	C(3)-C(3A)	1.424(9)
C(3B)-S(4)	1.741(6)	C(3A)-C(8A)	1.394(8)
S(4)-C(5)	1.750(7)	C(5)-C(6)	1.341(9)
C(5)-C(16)	1.487(9)	C(6)-C(6A)	1.447(8)
C(6A)-C(7)	1.398(8)	C(7)-C(8)	1.377(8)
C(8)-C(8A)	1.405(9)	C(9)-C(10)	1.383(10)
C(9)-C(14)	1.377(10)	C(10)-C(11)	1.396(9)
C(11)-C(12)	1.361(11)	C(12)-C(13)	1.375(10)
C(12)-O(1)	1.360(7)	C(13)-C(14)	1.391(8)
		C(3B)-C(6A)	1.391(9)

Una propuesta mecanística para la aromatización de los sistemas tieno[2,3-e]indol y benzo[1,2-b;3,4-b']dipirrol es la que sigue, partiendo de la idea de que se forma el intermediario dihidro correspondiente a cada caso y que existe presencia de oxígeno en el seno de la reacción:

Esquema XIII. Propuesta mecanística para la aromatización de los intermediarios dihidro.²⁴



La fuerza motriz en los dos casos puede ser el aumento en la estabilidad de la estructura que se logra al pasar de la forma dihidro a la aromática.

CONCLUSIONES

- ◊ Se logró la síntesis de dos diferentes tipos de triheterociclos, a partir de un intermediario común, cada uno con una serie de cuatro sustituyentes en el anillo benzénico exocíclico: Benzo[1,2-b:3,4-b']dipirrol con OCH₃, CH₃, H, Cl (86a, b, c, d) y Fieno[2,3-e]indol con OCH₃, CH₃, H, Br (87a, b, c, d), siendo la primera vez que se logra sintetizar este último sistema triheterocíclico.

- ◊ Se analizaron las propiedades espectroscópicas de todos los compuestos sintetizados (IR, RMN de ¹H y ¹³C, espectrometría de masas y el difractograma de rayos X para el compuesto 87a).

- ◊ Se estableció una ruta sintética para sistemas triheterocíclicos con el tipo de anelación [2,3-e], la cual tiene gran versatilidad puesto que pueden utilizarse diferentes tipos de heteroátomos en el cierre de anillo a partir de los intermediarios tricarbónicos (79) y dicarbónicos (81).

- ◊ Se encontró una nueva forma de lograr una metilación α a un grupo cetónico como fue el producto (77), el cual puede ser un buen intermediario sintético hacia la obtención de otro tipo de sistemas triheterocíclicos.

EXPERIMENTAL

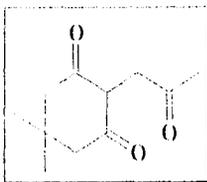
Los puntos de fusión fueron registrados en un aparato Melt-Temp II, se dan en °C y no están corregidos. Los espectros de infrarrojo se realizaron en un espectrofotómetro Nicolet FT Magna-IR 750 . Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (RMN ^1H) y Resonancia Magnética de Carbono trece (RMN ^{13}C) se obtuvieron en los equipos Varian Gemini 200 y UNITY-300, los desplazamientos químicos están expresados en partes por millón (ppm) utilizando el parámetro δ y están referidos al tetrametilsilano (TMS) como referencia interna en los espectros de RMN ^1H , y a la línea central de CDCl_3 en 77 ppm para los espectros de RMN ^{13}C . Para la espectrometría de masas (EM) se utilizó el espectrómetro de masas Jeol JMS AX505HA, de doble enfoque, empleándose la técnica de ionización química (CIMS), impacto electrónico (EIMS) y bombardeo por átomos rápidos (FABMS).

La pureza de los productos y el curso de las reacciones se siguieron con cromatofolios para cromatografía de capa fina de gel de sílice 60F-254 Merck, usando como revelador luz ultravioleta. La purificación de los productos se realizó por cromatografía en columna empleando gel de sílice Merck 60G 70-230 mallas y diferentes proporciones de hexano/acetato de etilo como eluyente.

El difractograma del compuesto (**87a**), $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NOS}$ PM = 307.24 g/mol, se realizó en un difractómetro automático Nicolet P3/F equipado con radiación de cobre monocromatizada con un cristal de grafito ($\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$), utilizando un modo de barrido ω con un intervalo de barrido de 1.60° y velocidades de barrido variables de 3.00 a $29.3^\circ/\text{min}$. Se realizaron 3 mediciones cada 97 reflexiones en el intervalo $0 \leq h \leq 10$, $0 \leq k \leq 6$, $-20 \leq l \leq 20$ produciéndose 1514 datos de intensidad. La estructura se resolvió por métodos directos y se refinó mediante el método de cuadrados mínimos. Los átomos diferentes de hidrógeno se refinaron anisotrópicamente, y los hidrógenos fueron incluidos en sus posiciones idealizadas. En el último ciclo de refinamiento los índices de confiabilidad fueron $R = 7.96\%$ y $wR = 10.43\%$. Este compuesto (**87a**) cristaliza en un sistema monoclinico, grupo espacial $P2_1/n$, $a = 7.860 (1) \text{ \AA}$, $b = 15.078 (2) \text{ \AA}$, $c = 14.049 (2) \text{ \AA}$, $\beta = 105.35(2)^\circ$. Los datos de intensidad se colectaron con un cristal incoloro de dimensiones aproximadas $0.38 \times 0.32 \times 0.26 \text{ mm}$.

TÉCNICAS:

Preparación de la 2-(2-oxopropil)-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona. (72)



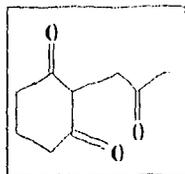
En un matraz redondo de 50 ml, provisto con refrigerante y agitación magnética se coloca 1 g (7.14 mmol) de dimedona disuelto en 10 ml de etanol, posteriormente se adiciona 0.18 g (2.64 mmol) de etóxido de sodio recién formado y 0.78 g (8.4 mmol) de cloroacetona recién destilada. La mezcla se lleva a reflujo por 30 minutos, después de este tiempo se filtra: el filtrado se concentra a sequedad y el residuo obtenido se extrae con diclorometano (2x5 ml). La fase acuosa se acidula con HCl concentrado y se extrae nuevamente con diclorometano (3x10 ml). Estos extractos orgánicos se secan con sulfato de sodio anhidro y posteriormente se filtran y concentran para obtener un sólido, el cual se cristaliza de diclorometano-hexano. PF 133-4 °C, con un rendimiento máximo del 65 %. (0.91 g).

IR: banda intensa y fina en 1707 cm^{-1} para C=O, banda intensa y fina en 1614 cm^{-1} para C=C-O, y en 1364 cm^{-1} banda intensa debida al gem-dimetilo.

E. Masas: m/z (intensidad): 196 (M⁺, 11.3 %).

RMN ¹H: δ **FORMA CETÓNICA**: 1.05 (singlete, 6 H, gem-dimetilo), 2.25 (singlete, 3 H, CH₃-C=O), 2.96 (doblete, J = 5.3 Hz, 2 H, CH₂-CH), 3.52 (singlete, 4 H, CH₂-C=O), 3.85 (triplete, J = 5.3 Hz, 1 H, CH-CH₂). **FORMA ENÓLICA**: 0.86 (singlete, 3 H, CH₃-C-CH₃), 1.2 (singlete, 3 H, CH₃-C-CH₃), 2.3 (singlete, 3 H, CH₃-C=O), 2.55 (singlete, 2 H, CH₂-C=), 2.65 (singlete, 2 H, CH₂-C=O), 3.52 (singlete, 2 H, CH₂-C(CH₃)₂), 4.5 (singlete que desaparece con D₂O, 1 H, OH).

Preparación de la 2-(2-oxopropil)-1,3-ciclohexanodiona. (79)

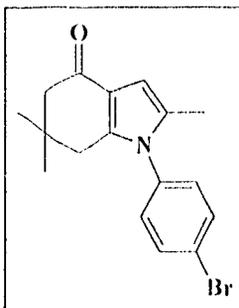


La técnica empleada es la misma que para la obtención de su análogo (72) utilizando 1 g (8.92 mmol) de 1,3-ciclohexanodiona, 0.18 g (2.6 mmol) de etóxido de sodio recién formado y 0.78 g (8.4 mmol) de cloroacetona en 10 ml de etanol, obteniendo un semisólido amarillo, con un rendimiento del 82.66 % (1.23 g).

IR: banda intensa y fina en 1688.35 cm^{-1} para $\text{CH}_3 - \text{C}=\text{O}$, banda intensa y fina en 1615.22 cm^{-1} para $\text{CH} - \text{C}=\text{O}$.

E. Masas: m/z (intensidad) : 168 (M^+ , 18.0 %).

Preparación de la 1-(*p*-bromofenil)-2,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona. (73).



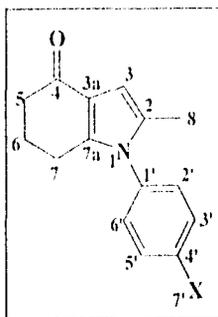
En un matraz bola de 25 ml, provisto de refrigerante y agitación magnética se colocan 1.9 g (10 mmol) del compuesto tricarbónico (72), disolviéndolos en la mínima cantidad de ácido acético glacial, posteriormente se adicionan 1.7 g (10 mmol) de *p*-bromoanilina manteniendo una agitación constante. La mezcla se mantiene a reflujo durante 18 h después se agregan unos gramos de hielo formándose un precipitado, el mismo que se filtra y purifica por cromatografía "flash" (relámpago), utilizando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo 9:1 obteniendo un producto cristalino con PF 176-7 °C y un rendimiento máximo del 50% (1.60 g).

IR: banda fina de baja intensidad a 1335.9 cm^{-1} para N-C, banda intensa y fina a 1467.3 cm^{-1} para el gem-dimetilo, banda intensa a 1650.20 cm^{-1} para C=O.

E. Masas: m/z (intensidad): 331 (M^+ , 100 %).

RMN ^1H : δ 1.06 (singlete, 6 H, gem-dimetilo), 2.04 (doblete, $J = 1.0$ Hz, 3 H, $\text{CH}_3\text{-C}2$), 2.35 (singlete, 2 H, metileno del C5), 2.37 (singlete, 2 H, metileno del C7), 6.36 (cuarteto $J = 1.0$ Hz, 1 H, metino del C3), sistema aromático AA'BB' 7.10 (2 H, $J = 8.5$) y 7.65 (2 H, $J = 8.5$).

Preparación de las 1-(*p*-X-fenil)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidroindol-1-onas. (80a-e).



La técnica utilizada fue la misma que para su análogo trimetilado (73), obteniendo los siguientes productos y rendimientos:

Tabla de rendimientos para los compuestos 80a-e.

	X	% Rend.	Mat. Prim. g (mmol)	Producto. g	PF °C
80a	OCH ₃	71.48	1 (5.95)	1.07	120-1
80b	CH ₃	42.17	1 (5.95)	0.60	138-9
80c	H	59.32	1 (5.95)	0.79	150-1
80d	Br	67.30	1 (5.95)	1.21	200-2
80e	Cl	32.43	1 (5.95)	0.50	165

La asignación de la totalidad de las señales tanto de ¹H como de ¹³C para el compuesto **80a** se hicieron con base en los experimentos tales como DEPT ¹³C (espectro mejorado sin distorsión con transferencia de polarización), el cual permite distinguir los carbonos protonados de los no protonados.

Encontrándose en el espectro correspondiente ocho señales de carbonos protonados, además de distinguir en el mismo espectro a los carbonos de metilo, metileno y metino dando dos, tres y tres señales respectivamente; también se pudo corroborar estas asignaciones con el experimento HETCOR ¹H-¹³C (correlación heteronuclear) y para el caso de los carbonos cuaternarios las asignaciones se hicieron a partir de la información proporcionada por el experimento FLOCK ¹H-¹²C-¹³C y ¹H-¹²C-¹²C-¹³C, el cual permite distinguir a los carbonos cuaternarios unidos a carbonos hidrogenados. En base a las asignaciones realizadas para este compuesto **80a**, fue posible asignar las señales de los demás compuestos **80b-e** por analogía de los desplazamientos obtenidos en los espectros correspondientes.

Desplazamientos químicos (δ) de RMN ^1H para los compuestos 80a-e (ppm)
en CDCl_3 y 25°C

No comp.	X	$\text{CH}_3\text{-C2}$	H-C3	$\text{H}_2\text{-C5}$ $\text{H}_2\text{-C7}$	$\text{H}_2\text{-C6}$	H-C2', H-C6'	H-C3', H-C5'	X
-	sistema	doblete	cuarteto	mult.	mult.	AA'	BB'	sing.
80a	OCH_3	2.02	6.34	2.48	2.07	7.01	7.14	3.07
80b	CH_3	2.05	6.37	2.50	2.10	7.10	7.20	2.45
80c	H	2.02	6.35	2.48	2.05	7.20	7.45	-
80d	Br	2.02	6.35	2.49	2.06	7.60	7.05	-
80e	Cl	2.02	6.35	2.49	2.06	7.15	7.48	-

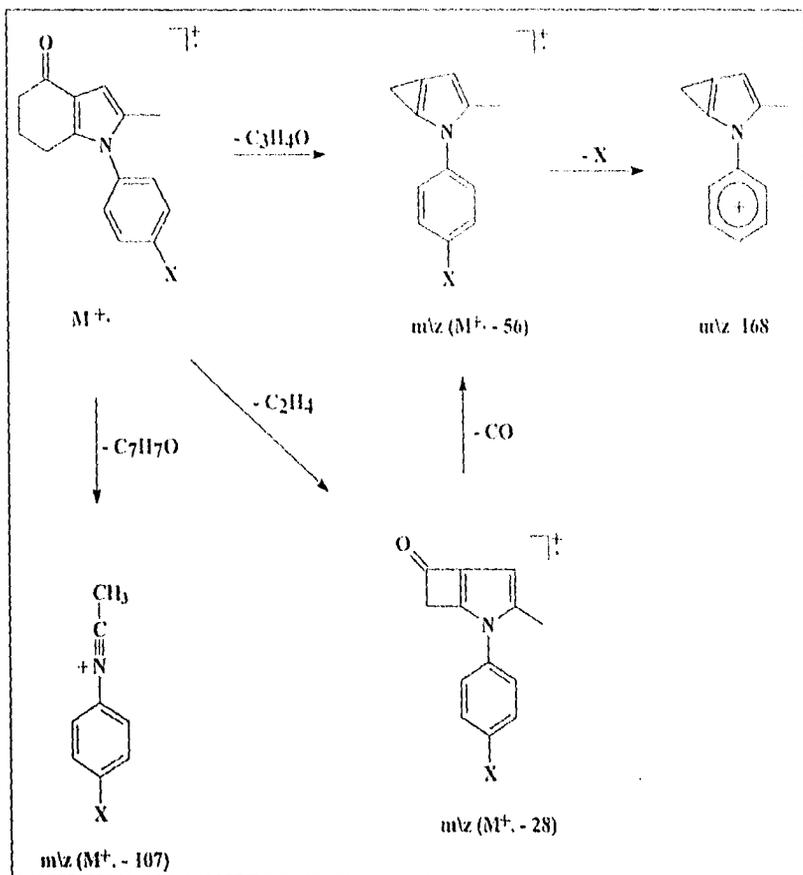
Desplazamientos químicos (δ) de RMN ^{13}C para los compuestos 80a-e (ppm)
en CDCl_3 y 25°C

	80a	80b	80c	80d	80e
X	OCH_3	CH_3	H	Br	Cl
C2	131.49	131.5	131.40	131.20	131.20
C3	103.5	103.5	103.55	103.96	103.90
C3a	119.84	120.0	120.23	120.54	120.48
C4	194.0	194.0	194.33	194.15	194.14
C5	22.56	23.0	22.79	22.74	22.73
C6	23.75	23.90	23.93	23.86	23.86
C7	37.82	38.0	37.98	37.90	37.90
C7a	144.57	144.5	144.43	144.11	144.17
C8	12.37	13.0	12.63	12.56	12.55
C1'	129.63	139.0	137.16	134.10	135.65
C2', C6'	114.49	127.0	127.56	129.17	128.85
C3', C5'	128.44	130.0	129.49	131.77	129.76
C4'	159.42	154.5	128.64	122.65	134.66
C7'	56.0	21.0	-	-	-

Bandas características de IR para los compuestos 80a-e. (cm^{-1})

No comp.	X	C=O	N-C=
80a	OCH_3	1656.18	1319.16
80b	CH_3	1656.98	1317.32
80c	H	1656.32	1315.40
80d	Br	1650.93	1315.68
80e	Cl	1650.23	1317.50

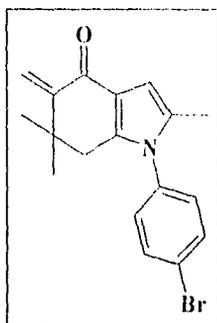
Patrón de fragmentación para los compuestos 80a-e.



Abundancia relativa para los compuestos 80a-e en %.
(m/z)

		M^+	$M - 56$	$M - (56+R)$	$M - 107$	$M - 28$
80a	OCH₃	100 (255)	29.50 (199)	14.75 (168)	10.65 (148)	39.34 (227)
80b	CH₃	100 (239)	43.47 (183)	23.47 (168)	11.30 (132)	45.21 (211)
80c	H	100 (225)	61.98 (169)	38.84 (168)	18.18 (118)	51.23 (197)
80d	Br	100 (303)	27.73 (247)	83.19 (168)	11.76 (196)	47.89 (275)
80e	Cl	100 (259)	36.66 (203)	79.16 (168)	17.50 (152)	60.0 (231)

Obtención de la 1-(*p*-bromofenil)-2,6,6-trimetil-5-metiliden-4,5,6,7-tetrahidroindolona (77).



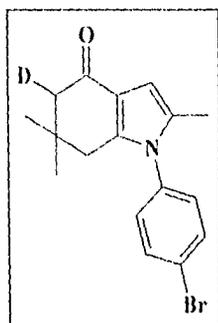
En un matraz de dos bocas, de 20 ml, conteniendo un condensador de reflujo, un ermbudo de adición y agitación magnética, se coloca 0.1 g (0.32 mmol) de la tetrahidroindolona 73 disuelta en 1 ml de diclorometano y se le adiciona una suspensión de 0.223 g (3.96 mmol) de KOH, en 5 ml de DMSO manteniendo la agitación magnética constante a 80 °C. Después de la adición, la temperatura de la reacción se mantiene por 1 hora, posteriormente se coloca el crudo de la reacción en hielo-agua y se extrae con diclorometano (3x10 ml); la fase orgánica se lava 2 veces con agua destilada y seca con sulfato de magnesio anhidro, el filtrado se concentra y purifica por cromatografía en columna relámpago ("flash") utilizando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo 80:20, obteniendo 88 mg de un producto sólido con PF 143-5 °C y 85 % de rendimiento.

IR: banda fina de intensidad media a 1335 cm^{-1} para N-C, banda intensa y fina a 1462.9 cm^{-1} para el gem-dimetilo, banda intensa y fina en 1656.60 cm^{-1} para C=O, banda fina de intensidad media a 3062.6 cm^{-1} para C=CH₂.

E. Masas: FAB⁺, m/z (intensidad): observado 344.0627(M⁺, 25.80 %), estimado 344.0650(M⁺, %), % error = -6.6, fórmula molecular C₁₈H₁₉ONBr.

RMN ¹H: δ 1.20 (singlete, 6H, gem-dimetilo), 2.03 (doblete J = 1.0 Hz, 3H, CH₃-C2), 2.44 (singlete, 2H, H₂-C7), 5.29 (doblete J = 1.4 Hz, 1H, H₂C=), 6.09 (doblete J = 1.4 Hz, 1H, H₂C=), 6.42 (cuarteto, J = 1.0 Hz, 1H, H - C3), sistema aromático AA'BB' 7.09 (J = 8.5 Hz, 2H) y 7.63 (J = 8.5 Hz, 2H).

Obtención de la 1-(*p*-bromofenil)-5-Deuterio-2,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona
(76).

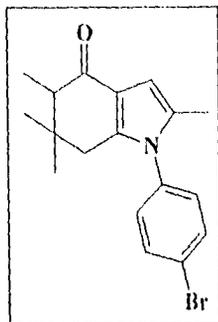


En un matraz bola de 5 ml, con atmósfera de nitrógeno y enfriado a $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ con hielo seco-acetona se ponen con jeringa 3 ml de tetrahidrofurano (THF) anhidro, dejando enfriar por 5 minutos, después se adicionan 0.084 ml (0.60 mmol) de diisopropilamina y otra vez se deja enfriar por 5 minutos. Posteriormente se adicionan 0.40 ml de *n*-butilitio 1.6 M (0.62 mmol), después de agitar por 10 minutos se adicionan 0.2 g (0.60 mmol) de la tetrahidroindolona 73, disueltos en 1.5 ml de THF anhidro, dejando que la reacción continúe por 20 minutos. Al término de este tiempo se adiciona 0.1 ml (5 mmol) de agua deuterada dejando que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente. Inmediatamente después se agregan 10 ml de una solución saturada de cloruro de amonio, se extrae con diclorometano (3×10 ml), seca con sulfato de sodio anhidro y concentra para obtener un sólido ,el cual se recristaliza de diclorometano, con PF $170\text{-}2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y un rendimiento del 90 % (0.18 g).

E. Masas: m/z (intensidad): 332 (M^+ , 19.63 %).

RMN ^1H : δ 1.06 (singulete, 6H, gem-dimetila), 2.03 (doblete, $J = 1.0$ Hz, 3H, CH_3 -C2), 2.35 (singulete, 1H, H - CD) 2.37 (singulete, 2H, H_2 - C7), 6.37 (cuarteto, $J = 1.0$ Hz, 1H, H-C2), sistema aromático AA'BB' 7.09 ($J = 8.5$ Hz, 2H) y 7.63 ($J = 8.5$ Hz, 2H).

Obtención de la 1-(*p*-metoxifenil)-2,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona (84a).

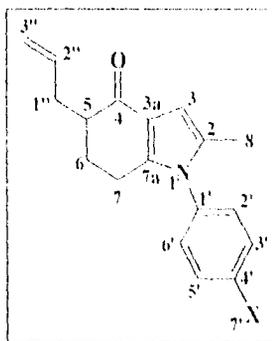


En un matraz bola de 5 ml, con atmósfera de nitrógeno y enfriado a $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ con hielo seco-acetona, se ponen con jeringa 3 ml de tetrahidrofurano (THF) anhidro y se dejan enfriar por 5 minutos. Después se adicionan 0.051 g (0.50 mmol) de diisopropilamina y otra vez se deja enfriar por 5 minutos; posteriormente se adicionan 0.33 ml de *n*-butilitio 1.6 M (0.51 mmol) y la mezcla de reacción se agita por 10 minutos para que se forme la base. Una vez formada se agregan 0.13 g (0.6 mmol) de la tetrahidroindolona 73 dejando con agitación por 20 minutos a esa temperatura; finalmente se agregan 0.085 g (0.6 mmol) de yoduro de metilo y la mezcla de reacción se deja agitar a $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 4 h después de lo cual se deja que alcance la temperatura ambiente, se añaden 10 ml de solución saturada de cloruro de amonio y se extrae con diclorometano (3×10 ml), seca con sulfato de sodio anhidro y concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna relámpago ("flash") utilizando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo 50:50 para obtener 46 mg de un compuesto sólido con $\text{PF} = 130\text{-}2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y con un rendimiento del 34.27 %.

E. Masas: m/z (intensidad): 269 (M^+ , 100 %).

RMN ^1H : δ 1.2 (doblete, $J = 7$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-C5}$), 1.78-1.93 (multiplete, 1H, H - C5), 2.03 (doblete, $J = 1.0$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-C2}$), 2.04-2.20 (multiplete, 2H, $\text{H}_2\text{-C6}$), 2.43-2.58 (multiplete, 2H, $\text{H}_2\text{-C7}$), 3.87 (singulete, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$), 6.34 (cuarteto, $J = 1.0$ Hz, 1H, H - C3), sistema aromático AA'BB' 6.99 ($J = 8.5$ Hz, 2H) y 7.14 ($J = 8.5$ Hz, 2H).

Obtención de las 1-(*tp*-X-fenil)-2-metil-5-(2-propenil)-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-onas.
(85a-e).



En un matraz bola de 5 ml, con atmósfera de nitrógeno y enfriado a $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ con hielo seco-acetona, se ponen con jeringa 3 ml de tetrahidrofúrano (THF) anhidro y se dejan enfriar por 5 minutos. Después se adicionan 0.088 g (0.88 mmol) de diisopropilamina y otra vez se deja enfriar por 5 minutos; posteriormente se adicionan 0.056 g de *n*-butilitio 1.6 M (0.88 mmol) y la mezcla de reacción se agita por 10 minutos para que se forme la base. Una vez formada se agregan 0.15 g (0.6 mmol) de la tetrahidroindolona 80a-e dejando en agitación por 20 minutos a esa temperatura; finalmente se agregan 2.3 mmol de bromuro de alilo y la mezcla de reacción se deja agitar por 60 minutos a $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$, después de lo cual se agregan a la reacción 10 ml de solución saturada de cloruro de amonio, se extrae con diclorometano (3x10 ml), se seca con sulfato de sodio anhidro y concentra. El producto final se purifica por cromatografía en columna relámpago ("flash") utilizando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo 3:1, obteniendo los siguientes rendimientos:

Tabla de rendimientos para los compuestos 85a-e.

No compuesto	X	Mat. Prima g (mmol)	Producto g	% Rendimiento	Pf. $^{\circ}\text{C}$
85a	OCH ₃	0.15 (0.58)	0.14	81.08	80-1
85b	CH ₃	0.15 (0.62)	0.10	57.97	90
85c	H	0.15 (0.66)	0.12	67.92	116
85d	Br	0.15 (0.49)	0.09	53.98	118
85e	Cl	0.15 (0.57)	0.12	71.67	110

La asignación de la totalidad de señales de ^1H y ^{13}C para esta serie de compuestos se realizó a partir de los espectros correspondientes y tomando como referencia las asignaciones de los compuestos anteriores 80a-e.

Desplazamientos químicos (δ) de RMN ^1H para los compuestos 85a-e (ppm) en CDCl_3 y 25 °C

		85a	85b	85c	85d	85e
X	sistema	OCH ₃	CH ₃	H	Br	Cl
CH ₁ -C2	doble	2.00	2.15	2.18	2.13	2.05
H-C3	cuarteto	6.32	6.47	6.5	6.46	6.38
H-C5	múltiple	2.48	2.60	2.65	2.62	2.55
H ₂ -C6	d. de d.	2.17	2.30	2.35	2.30	2.35
H ₂ -C7	d. de t.	2.65	2.85	2.85	2.82	2.73
H-C2', H-C6'	AA'	6.98	7.2	7.35*	7.74	7.20
H-C3', H-C5'	BB'	7.13	7.3	7.6*	7.21	7.49
H ₂ -C1''	múltiple	1.84	1.99	2.00	1.95	2.15
H-C2''	dd. de d.	5.80	5.95	5.85	5.95	5.82
H ₂ C3''	dd. de d.	5.04	5.16	5.19	5.13	5.06
X	singlete	3.84	2.55	7.6*	-	-

*Sistema AA'BB'C.

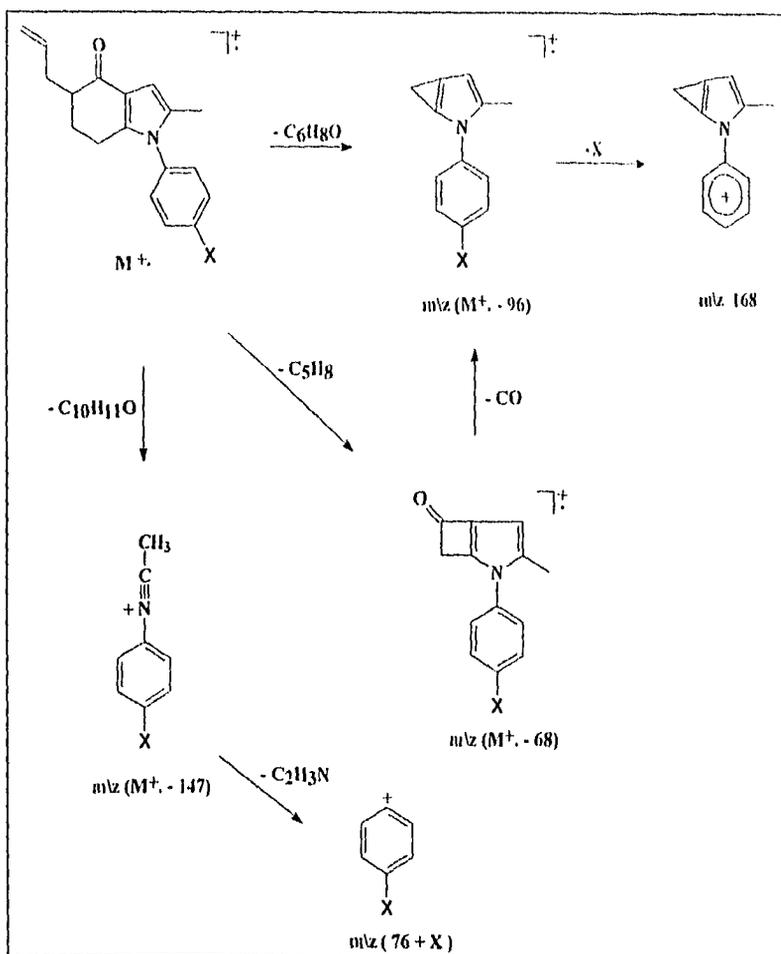
Desplazamientos químicos (δ) de RMN ^{13}C para los compuestos 85a-e (ppm) en CDCl_3 y 25 °C

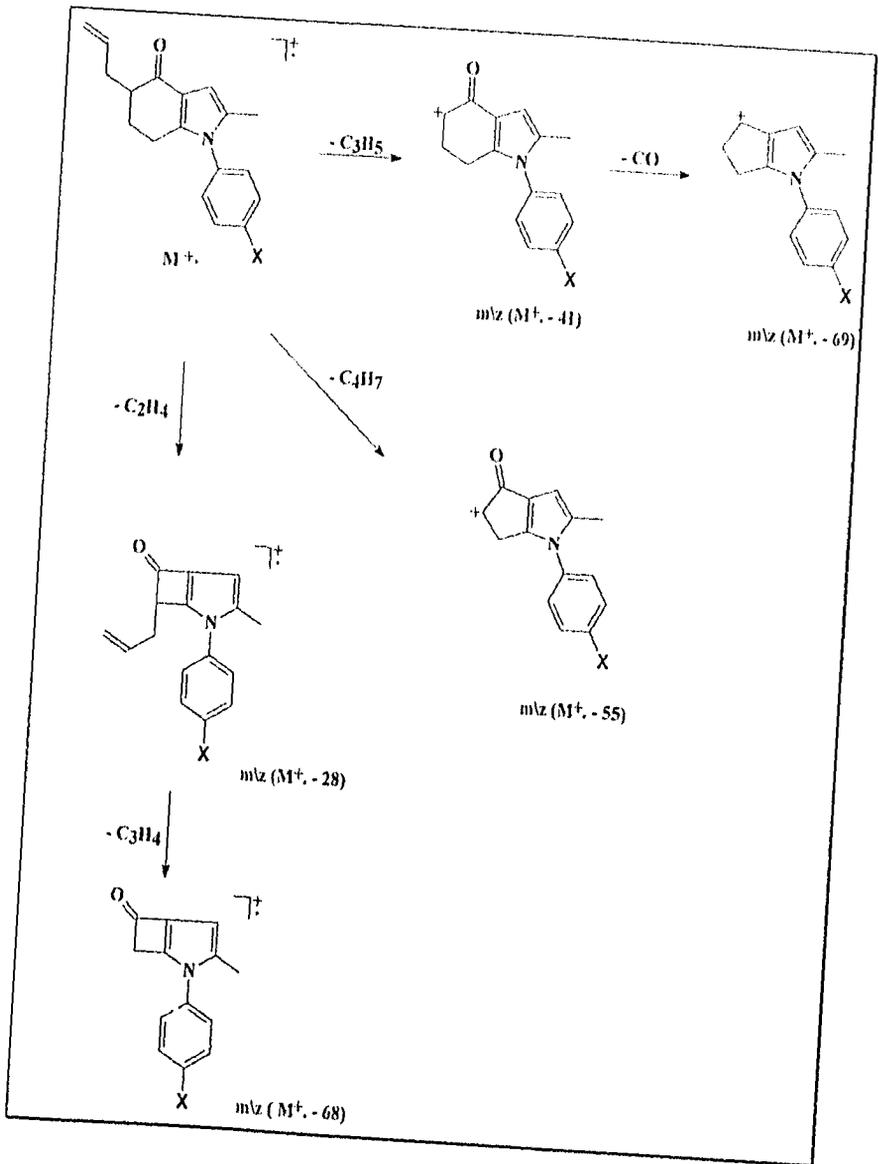
No compuesto	85a	85b	85c	85d	85e
No CX	OCH ₃	CH ₃	H	Br	Cl
C2	131.80	131.57	131.48	131.27	131.33
C3	103.48	103.66	103.83	104.28	104.19
C3a	119.62	119.74	119.87	120.18	120.14
C4	195.16	195.18	195.21	195.13	195.14
C5	21.49	21.56	21.56	21.56	21.57
C6	28.29	28.32	28.31	28.31	28.29
C7	45.85	45.88	45.87	45.86	45.85
C7a	144.01	143.74	143.63	143.38	143.44
C8	12.57	12.58	12.60	12.59	12.58
C1'	129.74	131.58	136.99	136.12	135.59
C2', C6'	114.57	120.26	127.52	129.15	128.83
C3', C5'	128.59	130.04	129.45	132.75	129.75
C4'	159.49	134.47	128.55	122.58	131.33
C7'	55.55	21.15	-	-	-
C1''	34.11	34.10	34.07	34.03	34.02
C2''	137.04	137.05	137.09	136.88	136.88
C3''	116.37	116.31	116.35	116.45	116.44

Bandas características de IR para los compuestos **85a-e**. (cm^{-1})

No. compuesto	X	C=O	N-C=
85a	OCH ₃	1656.18	1319.16
85b	CH ₃	1656.16	1316.26
85c	H	1644.09	1310.09
85d	Br	1656.07	1314.10
85e	Cl	1657.40	1313.93

Patrón de fragmentación para los compuestos **85a-e**.

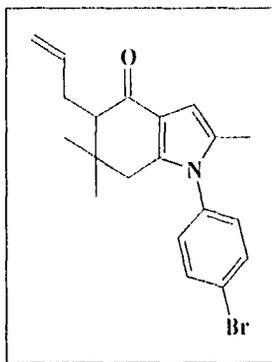




Abundancia relativa para los compuestos 85a-e en %.
(m/z)

No compuesto	85a	85b	85c	85d	85e
X	OCH ₃	CH ₃	H	Br	Cl
M ⁺	100 (295)	100 (279)	100 (265)	100 (343)	100 (299)
M - 96	33.87 (199)	55.75 (183)	63.13 (169)	12.69 (247)	38.13 (203)
168	27.41 (168)	27.43 (168)	42.37 (168)	87.30 (168)	95.76 (168)
M - 68	44.35 (227)	49.12 (211)	51.69 (197)	27.22 (275)	60.16 (231)
M - 147	29.03 (148)	19.46 (132)	25.42 (118)	14.28 (196)	29.66 (152)
(76 + X)	6.45 (107)	19.02 (91)	22.03 (77)	10.31 (154)	16.94 (111)
M - 41	23.38 (254)	23.00 (218)	23.72 (224)	15.07 (302)	29.66 (258)
M - 69	12.09 (226)	9.73 (210)	9.32 (196)	9.32 (230)	3.17 (274)
M - 55	29.83 (240)	32.74 (224)	29.66 (210)	14.28 (288)	33.05 (244)
M - 28	40.32 (267)	38.05 (251)	37.28 (237)	15.27 (315)	38.13 (271)
M - 68	44.35 (227)	49.12 (211)	51.69 (197)	60.16 (197)	22.22 (275)

Obtención de la 1-(*p*-bromofenil)-2,6,6-trimetil-5-(2-propenil)-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona. (88).



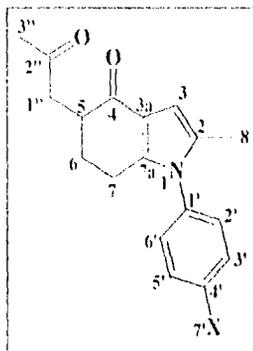
La técnica utilizada fue la misma que para sus análogos (85a-e) empleando 0.20 g (0.60 mmol) del compuesto 73, 0.29 g (2.41 mmol) de bromuro de alilo, 58 mg (90 mmol) de *n*-butilito y 91 mg (90 mmol) de diisopropilamina disueltos en 5 ml de THF anhidro. Se obtuvo un compuesto sólido con PF = 128 °C y un rendimiento del 72.26 % (0.16 g).

E. masas: m/z (intensidad): 371 (M^+ , 100 %)

IR: banda fina en 1315 cm^{-1} para N-C, banda intensa y fina en 1469.6 cm^{-1} para el gem-dimetilo, banda intensa en 1648.26 cm^{-1} para C=O, banda fina de intensidad media en 3079.9 cm^{-1} para $\text{CH}_2=\text{CH}$.

RMN ^1H : δ 1.01 (singlete, 3H, CH_3 - C6), 1.05 (singlete, 3H, CH_3 - C6), 2.04 (doblete, $J = 1.0\text{ Hz}$, 3H, CH_3 - C2), 2.18 (singlete, 2H, H_2 - C7) 2.37 (doblete, $J = 16.8\text{ Hz}$, 2H, CH_2 - C=) 2.38 (triplete, $J = 16.8\text{ Hz}$, 1H, H - C5), 4.95 (dd $J_{\text{cis}} = 4.5\text{ Hz}$, $J_{\text{gem}} = 1.8\text{ Hz}$, 1H, H_2 -C=C), 5.02 (ddd $J_{\text{trans}} = 12\text{ Hz}$, $J_{\text{gem}} = 1.8\text{ Hz}$, $J_{\text{alil}} = 1.5\text{ Hz}$, 1H, H_2 -C=C), 5.90 (ddd, $J_{\text{trans}} = 12\text{ Hz}$, $J_{\text{cis}} = 4.5\text{ Hz}$, $J_{\text{gem}} = 1.8\text{ Hz}$, 1H, H - C=), 6.34 (cuarteto, $J = 1.0\text{ Hz}$, 1H, H-C3), sistema aromático AA'BB' 7.11 ($J = 8.5\text{ Hz}$, 2H) y 7.65 ($J = 8.5\text{ Hz}$, 2H).

Obtención de las 1-(*p*-X-fenil)-2-metil-5-(2-oxo-propil)-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-onas,
(**81a-e**).



En un matraz bola de 10 ml, provisto de agitador magnético, se colocan 0.2 g (1.40 mmol) de cloruro de paladio I (PdCl₂) y 0.4 g (4.03 mmol) de cloruro de cobre I (CuCl) suspendidos en 10 ml de dimetilformamida y 1 ml de agua, formando una mezcla de color negro. Esta mezcla es agitada por 24 h bajo atmósfera de oxígeno hasta coloración café claro, posteriormente se adicionan 2.7 mmol del alqueno **85a-e**, dejándose en agitación con atmósfera de oxígeno de 1 a 1.5 h. Posteriormente el erido de reacción se filtra y el filtrado se diluye con 10 ml de agua, se extrae con diclorometano (3x10 ml) y los extractos orgánicos se juntan, secan con sulfato de sodio anhidro, y concentran. El residuo se purifica por cromatografía en columna relámpago (“flash”) utilizando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo 4:1, para obtener un sólido o semisólido, según sea el caso.

Tabla de rendimientos para los compuestos **81a-e**.

No compuesto	X	Mat. Prima g (mmol)	Producto g	% Rendimiento	PF °C
81a	OCH ₃	0.80 (2.7)	0.63	75.88	141
81b	CH ₃	0.76 (2.7)	0.53	67.55	130-2
81c	H	0.71 (2.7)	0.60	79.75	semisol.
81d	Br	0.92 (2.7)	0.64	66.88	semisol.
81e	Cl	0.80 (2.7)	0.75	88.59	semisol.

La totalidad de señales de los espectros de ¹H y ¹³C de los compuestos **81a-e** fueron asignadas tomando como referencia los desplazamientos químicos de los compuestos predecesores **80a-e** y son como siguen:

Desplazamientos químicos (δ) de RMN ^1H para los compuestos **81a-e** (ppm) en CDCl_3 y 25°C

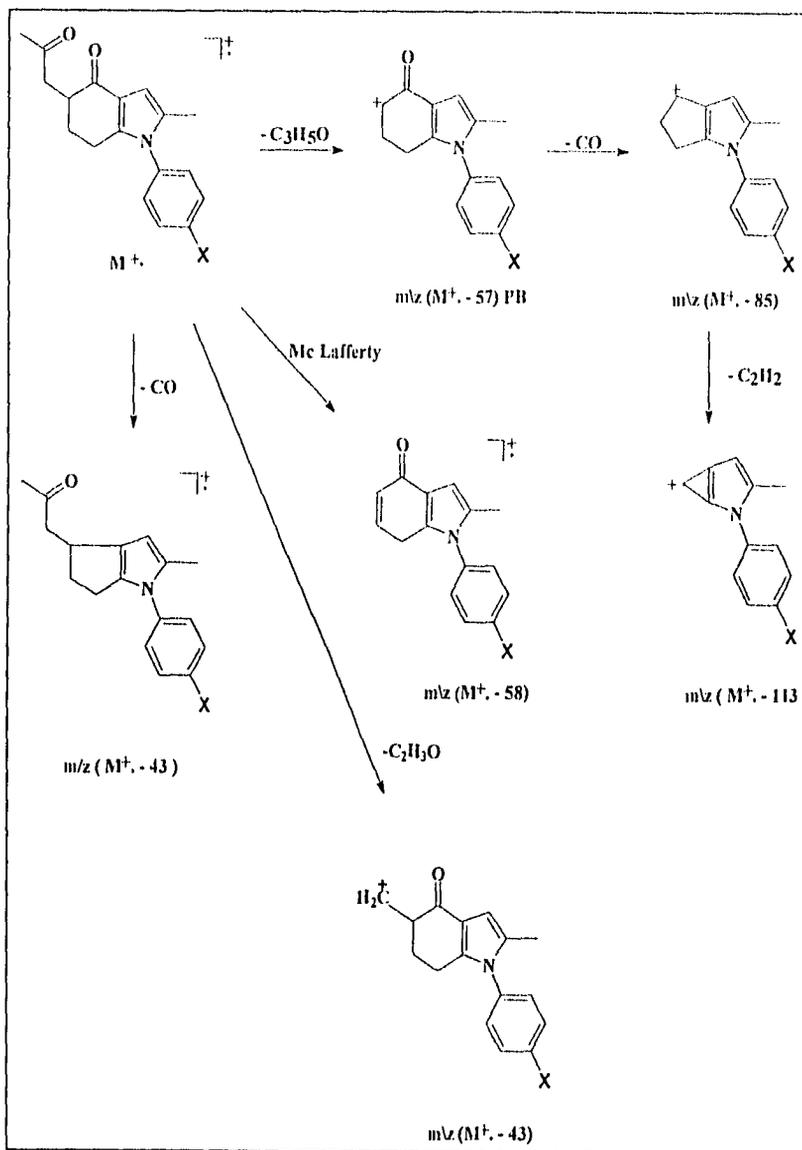
		81a	81b	81c	81d	81e
X	sistema	OCH_3	CH_3	H	Br	Cl
CH_3 -C2	doblete	1.98	2.00	2.07		2.05
H-C3	cuarteto	6.29	6.30	6.32		6.35
H-C5	múltiple	2.75	2.76	2.78		2.79
H_2 -C6	d. de d.	2.46	2.45	2.46		2.50
H_2 -C7	d. de t.	2.80	2.79	2.81		2.81
H-C2', H-C6'	AA'	6.96	7.06	7.2*		7.18
H-C3', H-C5'	BB'	7.11	7.26	7.4*		7.49
H_2 -C1''	múltiple	1.80	1.82	1.82		1.89
H_3 -C3''	singulete	2.21	2.21	2.21		2.25
X	singulete	3.84	2.40	7.4*		-

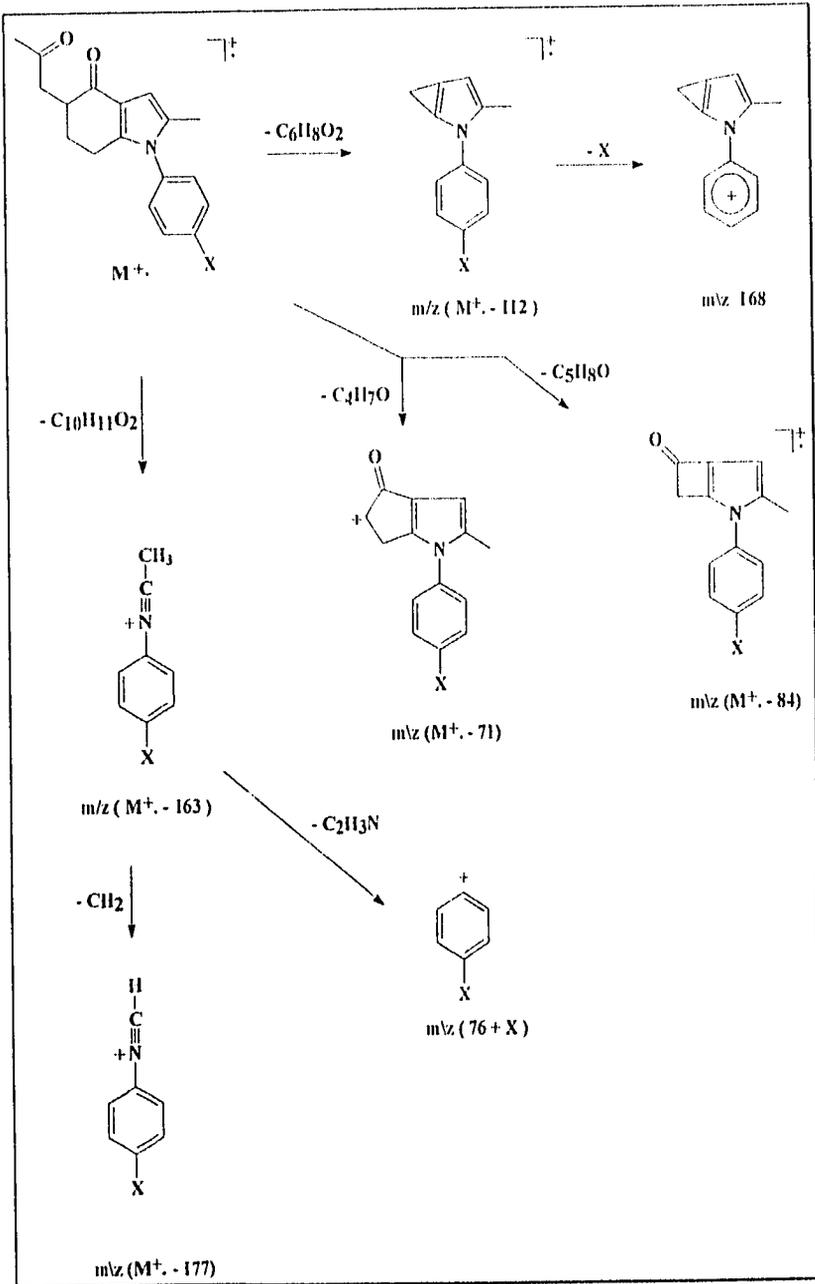
*Sistema AA'BB'C.

Desplazamientos químicos (δ) de RMN ^{13}C para los compuestos **81a-e** (ppm) en CDCl_3 y 25°C

No compuesto	81a	81b	81c	81d	81e
No CX	OCH_3	CH_3	H	Br	Cl
C2	131.84	131.23	131.60		131.28
C3	103.38	104.00	103.77		103.96
C3a	119.32	119.72	119.59		119.71
C4	194.25	194.18	194.36		194.13
C5	22.52	22.47	21.64		22.22
C6	30.07	29.36	29.56		29.36
C7	43.62	42.63	45.43		42.64
C7a	144.11	143.44	143.84		143.48
C8	12.50	12.44	12.60		12.42
C8a	129.61	128.84	137.0		135.33
C8b	114.58	128.96	127.50		128.65
C8c	128.53	128.43	129.50		129.63
C9	159.51	153.41	128.63		134.53
C1'	55.50	21.46	-		-
C1''	30.46	30.36	30.50		30.34
C2''	207.92	207.89	207.93		207.66
C3''	42.81	29.91	30.12		29.91

Patrón de fragmentación para los compuestos **81a-e**.





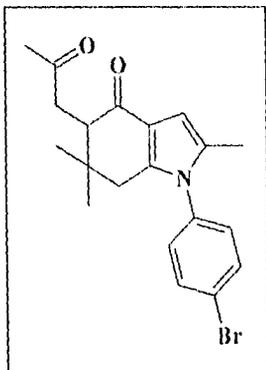
Abundancia relativa para los compuestos 81a-e en %.
(m/z)

No compuesto	81a	81b	81c	81d	81e
X	OCH ₃	CH ₃	H	Br	Cl
M+	75.20 (311)	97.22 (295)	91.52 (281)	56.52 (359)	79.56 (315)
M-57	100 (254)	100 (238)	100 (224)	100 (302)	100 (258)
M-85	18.69 (226)	20.37 (210)	19.49 (196)	15.65 (274)	19.35 (230)
M-113	6.50 (198)	29.62 (182)	38.13 (168)	-	3.22 (202)
M-58	44.71 (253)	44.44 (237)	44.06 (223)	41.73 (301)	58.06 (257)
M-28	5.69 (283)	13.88 (267)	15.25 (253)	15.65 (351)	15.05 (287)
M-43	25.29 (268)	25.92 (252)	22.88 (238)	20.0 (316)	23.65 (272)
M-112	17.07 (199)	30.55 (183)	44.31 (169)	15.65 (247)	23.65 (203)
m/z 168	13.00	25.0	38.13	77.39	81.72
M-71	14.63 (240)	16.66 (224)	15.25 (210)	13.04 (288)	16.12 (244)
M-84	12.19 (227)	14.81 (211)	15.25 (197)	13.04 (275)	19.35 (231)
M-163	14.63 (148)	16.66 (132)	22.88 (118)	17.39 (196)	26.88 (152)
M-177	-	2.77 (118)	2.54 (104)	-	8.60 (138)
m/z (-76+X)	2.84 (107)	15.74 (91)	17.79 (77)	10.43 (155)	20.43 (111)

Bandas características de IR para los compuestos 81a-e. (cm⁻¹)

No compuesto	X	C=O	CH ₂ -C=O	N-C=
81a	OCH ₃	1649.1	1714.15	1330.0
81b	CH ₃	1651.0	1716.6	1317.3
81c	H	1652.63	1716.39	1307.7
81d	Br	1653.14	1716.0	1317.3
81e	Cl	1652.9	1716.37	1320.05

Obtención de la 1-(*p*-bromofenil)-2,6,6-trimetil-5-(2-oxo-propil)-4,5,6,7-tetrahidroindol-4-ona. (**74**).



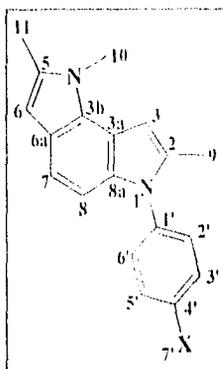
Se siguió la misma técnica utilizada para la obtención de sus análogos **81a-e** utilizando 0.1 g (0.26 mmol) del compuesto **88**, 0.2 g (1.40 mmol) de cloruro de paladio, 0.4 g (4.03 mmol) de cloruro de cobre, 10 ml de dimetilformamida y 1 ml de agua, obteniendo un producto cristalino con PF = 141 °C y con un rendimiento del 90 % (93 mg).

E. Masas: m/z (intensidad): 387 (M⁺, 56.70 %).

IR: banda fina de intensidad media en 1364.7 cm⁻¹ para N-C, banda intensa y fina en 1492.3 cm⁻¹ para el gem-dimetilo, banda intensa y fina en 1650.65 cm⁻¹ para C=O, banda intensa y fina en 1718.96 cm⁻¹ para CH₃ - C=O.

RMN ¹H: δ 0.81 (singulete, 3H, CH₃ - C6), 1.03 (singulete, 3H, CH₃ - C6), 1.60 (singulete, 2H, H₂ - C7), 2.00 (doblete, J = 1 Hz, CH₃ - C2), 2.18 (doblete, J = 16.5 Hz, 1H, CH₂ - C=O), 2.31 (singulete, 3H, CH₃ - C=O), 2.68 (doblete, J = 16.5 Hz, 1H, CH₂ - C=O), 2.97 (doble de dobles, J = 16 Hz, J = 8.8 Hz, 1H, CH - C=O), 6.27 (cuarteto, J = 1 Hz, H - C3), sistema aromático AA'BB' 7.06 (J = 8.5 Hz, 2H) y 7.62 (J = 8.5 Hz, 2H).

Obtención de los 2,4,5-trimetil-1-(*p*-X-fenil)-benzo[1,2-b : 3,4-b']dipirroles. (86a-d)



En un matraz bola de 10 ml, provisto de agitador magnético, se coloca una mezcla de 0.34 mmol del compuesto dicarbonílico 81 y 0.37 mmol de clorhidrato de metilamina disueltos en la mínima cantidad de ácido acético glacial. Esta mezcla es calentada a reflujo por 16 h, con agitación constante. Al término de este lapso se retira, por destilación al vacío el remanente de ácido acético y el producto final se purifica por cromatografía en columna relámpago ("flash"), utilizando como eluyente una mezcla de hexano-diclorometano 80:20 para obtener un compuesto sólido.

Tabla de rendimientos para los compuestos 86a-d.

No compuesto	X	Mat. Prima g (mmol)	Producto g	% Rendimiento	% Rënd. Total	PI °C
86a	OCH ₃	0.10 (0.34)	0.080	77.48	43.98	164-6
86b	CH ₃	0.10 (0.34)	0.040	40.97	11.22	138
86c	H	0.09 (0.34)	0.025	27.34	20.56	135
86d	Cl	0.10 (0.34)	0.028	27.27	16.45	130

Desplazamientos químicos (δ) de RMN ^1H para los compuestos 86a-d (ppm) en CDCl_3 y 25°C

		86a	86b	86c	86d
X	sistema	OCH_3	CH_3	H	Cl
CH_3 - C2	doblete	2.31	2.31	2.34	2.33
H - C3	cuarteto	6.26	6.24	6.26	6.27
CH_3 - N	singulete	3.98	3.96	3.98	3.97
CH_3 - C5	doblete	2.44	2.42	2.44	2.44
H - C6	cuarteto	6.68	6.68	6.71	6.71
H - C7	A	7.19	7.21	7.38	7.21
H - C8	B	6.76	6.78	6.81	6.78
H-C2', H-C6'	AA'	7.04	7.17	7.38*	7.32
H-C3', H-C5'	BB'	7.29	7.31	7.51*	7.50
H_3 -C7'	singulete	3.89	2.44	7.47*	-

*Sistema AA'BB'C.

Desplazamientos químicos (δ) de RMN ^{13}C para los carbonos protonados de los compuestos 86a-d (ppm) en CDCl_3 y 25°C

No compuesto	86a	86b	86c	86d
No CX	OCH_3	CH_3	H	Cl
C3	97.21	97.47	97.73	98.22
C6	100.27	100.27	100.27	100.31
C7	113.69	113.74	113.82	113.80
C8	122.00	122.18	120.70	120.87
C9	13.31	13.44	13.44	13.39
C10	103.77	103.85	103.76	103.46
C11	12.75	12.81	12.78	12.77
C3', C6'	114.50	124.01	128.22	129.46
C3', C5'	129.34	129.96	129.32	129.59
C7'	55.52	21.24	-	-

Desplazamientos químicos (δ) de RMN ^{13}C para los carbonos no protonados de los compuestos 86a-d (ppm) en CDCl_3 y 25 $^\circ\text{C}$

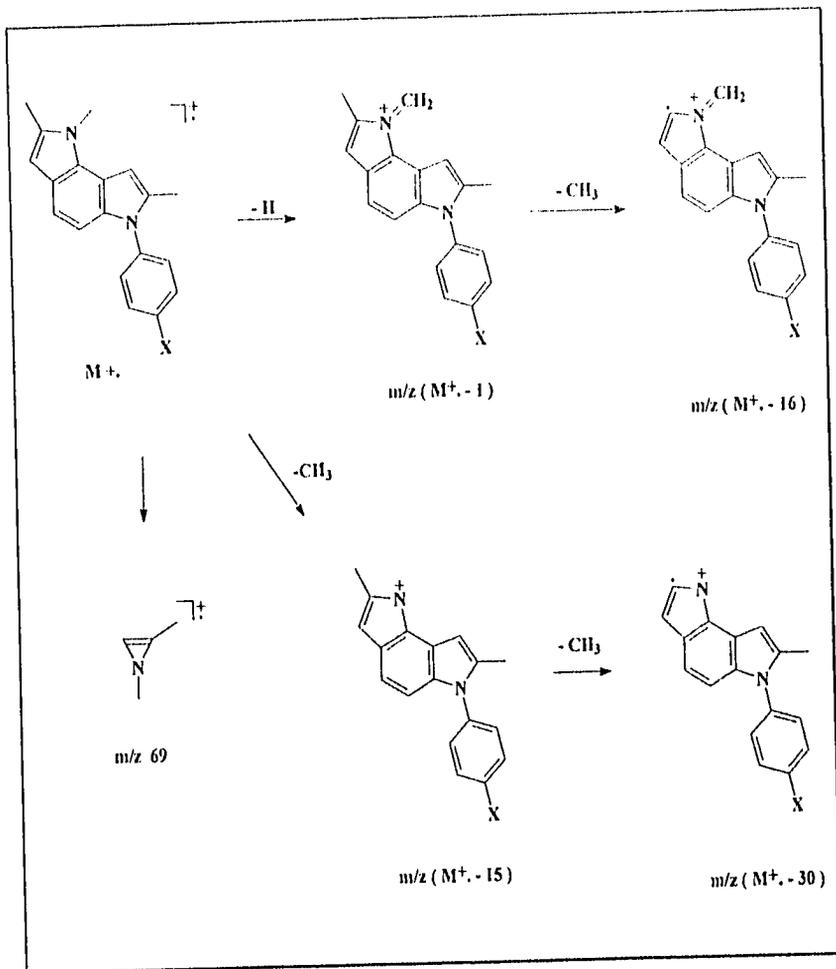
No compuesto	86a	86b	86c	86d
Posible C / X	OCH_3	CH_3	H	Cl
C1'	132.74	137.44	138.59	114.08
C4'	158.88	134.17	127.55	133.32
-	134.34	118.41	113.14	133.82
-	137.40	120.62	132.86	134.50
-	-	127.94	134.03	137.50
-	-	132.81	-	-

Tabla de cálculos de desplazamientos químicos (δ) de RMN ^{13}C para los carbonos del anillo aromático exocíclico de los compuestos 86a-d (ppm) según datos en tablas²³.

Utilizando los valores de ϕ - N - ϕ como primer sustituyente.

No compuesto	86a	86b	86c	86d
No C / X	OCH_3	CH_3	H	Cl
C1'	139.7	144.7	147.8	149.9
C4'	125.0	134.1	124.1	133.1
C5'	114.4	119.7	129.1	132.1
C6'	152.8	131.9	122.6	129.4

Patrón de fragmentación para los compuestos 86 a-d.



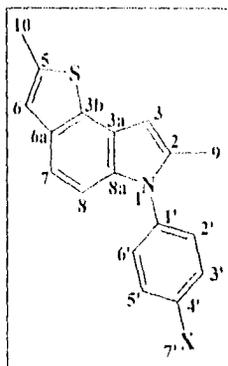
Abundancia relativa para los compuestos 86a-d en %.
(m/z)

No compuesto	86a	86b	86c	86d
X	OCH ₃	CH ₃	H	Cl
M+	100 (304)	100 (288)	100 (274)	100 (308)
M-1	39.17 (303)	79.78 (287)	29.13 (273)	61.11 (307)
M-16	5.67 (288)	15.30 (272)	5.96 (258)	7.77 (292)
M-15	20.10 (289)	21.85 (273)	7.28 (259)	16.11 (293)
M-30	5.67 (274)	7.10 (258)	2.64 (244)	2.77 (278)
m/z 69	6.18	1.09	8.60	15.0

Composición elemental (FAB) para los compuestos 86a-d.

No compuesto	X	m/z observada	m/z estimada	error (ppm)	Fórmula
86a	OCH ₃	304.1576	304.1576	0.0	C ₂₀ H ₂₀ ON ₂
86b	CH ₃	288.1612	288.1626	-1.4	C ₂₀ H ₂₀ N ₂
86c	H	274.1474	274.1470	1.5	C ₁₉ H ₁₈ N ₂
86d	Cl	308.1077	308.1080	-1.2	C ₁₉ H ₁₇ N ₂ Cl

Obtención de los 2,5-dimetil-1-(*p*-X-fenil)-tieno[2,3-*c*]indoles. (87a-d)



En un matraz redondo de 10 ml provisto de agitador magnético, se colocan 0.1 g (0.30 mmol) del compuesto dicarbonílico 81 disueltos en 5 ml de benceno anhidro y 2.5 ml de dimetoxietano (DME) anhidro. A esta mezcla se le adicionan 0.134 g (0.33 mmol) del reactivo de Lawesson y se lleva a reflujo por 2 h con agitación constante, al término de este tiempo el benceno y el dimetoxietano son retirados con destilación al vacío; el producto final se purifica por cromatografía en columna relámpago ("flash") utilizando como eluyente una mezcla de hexano-diclorometano 80:20 para obtener un producto sólido o líquido según sea el caso.

Tabla de rendimientos para los compuestos 87a-d.

No. compuesto	X	Mat. Prima mg (mmol)	Producto mg	% Rendimiento	% Rend. total	PF °C
87a	OCH₃	100 (0.32)	69	70.45	30.97	162-3
87b	CH₃	100 (0.33)	29	30.41	20.72	-
87c	H	100 (0.35)	74	76.08	31.05	-
87d	Br	100 (0.27)	84	85.50	16.51	135-7

Desplazamientos químicos (δ) de RMN ^1H para los compuestos 87a-d (ppm) en CDCl_3 y 25 °C

No compuesto	-	87a	87b	87c	87d
X	sistema	OCH_3	CH_3	H	Br
CH_2 -C2	doble	2.29	2.31	2.33	2.31
H-C3	cuarteto	6.47	6.49	6.51	6.51
CH_2 -C5	doble	2.59	2.60	2.60	2.60
H-C6	cuarteto	6.95	6.99	7.00	7.00
H-C7	A	7.29	7.25	7.30	7.36
H-C8	B	6.98	7.03	6.99	7.25
H-C2', H-C6'	AA'	7.04	7.23	7.37*	7.54
H-C3', H-C5'	BB'	7.23	7.32	7.52*	7.30
X	singlete	3.87	2.46	-	-

*Sistema AA'BB'C.

Desplazamientos químicos (δ) de RMN ^{13}C para los carbonos protonados de los compuestos 87a-d (ppm) en CDCl_3 y 25 °C

	87a	87b	87c	87d
X	OCH_3	CH_3	H	Br
C3	98.98	99.50	99.50	99.50
C6	108.22	108.21	108.21	108.21
C7	115.84	115.87	115.87	115.87
C8	122.24	122.23	122.23	122.23
C9	13.33	13.38	13.38	13.37
C10	16.06	16.02	16.02	16.03
C2', C6'	114.61	128.07	128.07	129.31
C3', C5'	129.22	129.43	129.43	129.72
C7'	55.56	21.43	-	-

Desplazamientos químicos (δ) de RMN ^{13}C para los carbonos no protonados de los compuestos 87a-d (ppm) en CDCl_3 y 25°C

No compuesto	87a	87b	87c	87d
Possible C / X	OCH_3	CH_3	H	Br
C1'	130.50	137.25	136.12	136.64
C4'	159.09	134.25	122.23	134.59
-	128.30	130.45	115.87	116.22
-	129.22	135.82	130.42	133.69
-	136.20	136.82	136.12	136.19
-	136.40	-	-	136.38

Tabla de cálculos de desplazamientos químicos (δ) de RMN ^{13}C para los carbonos del anillo aromático exocíclico de los compuestos 87a-d (ppm) según datos en tablas²³.

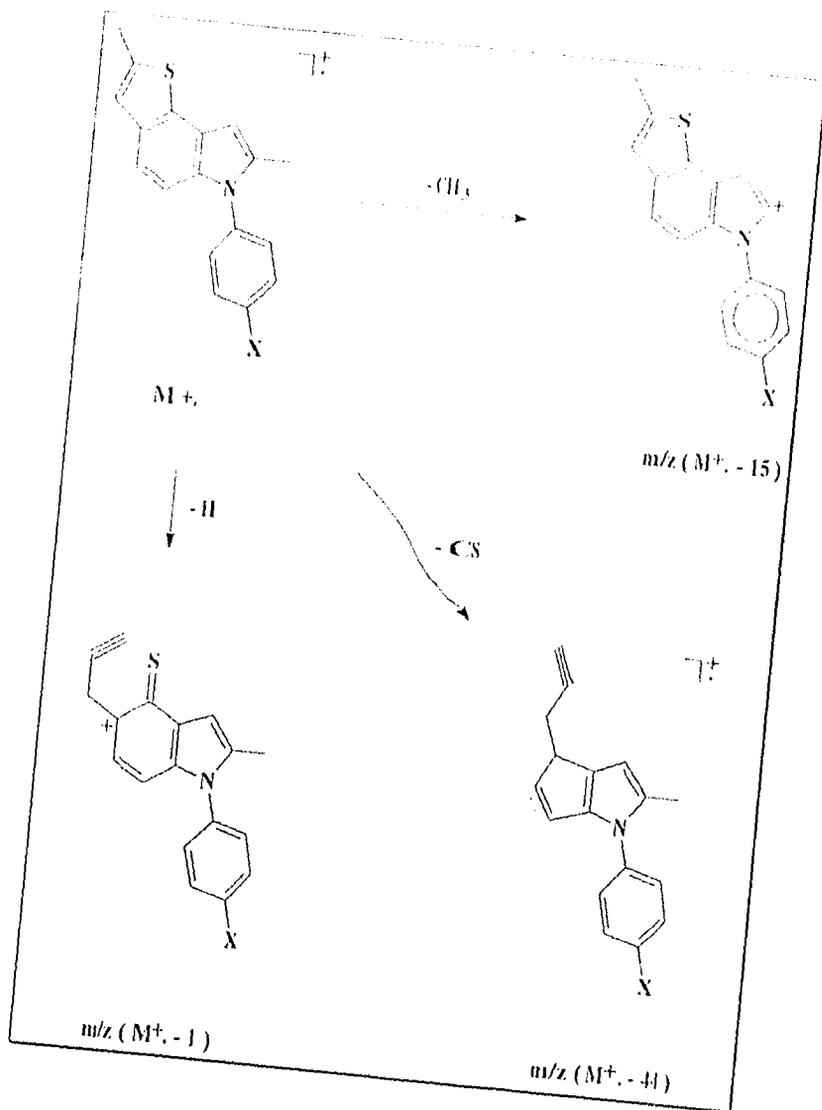
Utilizando los valores de ϕ - N - ϕ como primer sustituyente.

No compuesto	87a	87b	87c	87d
No C / X	OCH_3	CH_3	H	Br
C1'	139.7	146.7	147.8	146.8
C2,6'	125.0	124.6	124.1	126.38
C3,5'	114.4	119.7	129.1	132.4
C4'	152.8	131.9	122.6	117.2

Bandas características de IR para los compuestos 87a-d. (cm^{-1})

No. compuesto	N	N-C=
87a	OCH_3	1332.8
87b	CH_3	1330.8
87c	H	1332.8
87d	Br	1328.9

Patrón de fragmentación para los compuestos 87a-d



Abundancia relativa para los compuestos 87a-d en %.
(m/z)

No compuesto	87a	87b	87c	87d
X	OCH ₃	CH ₃	H	Br
M+	100 (307)	100 (291)	100 (277)	13.29 (355)
M-1	13.46 (306)	55.0 (290)	37.57 (276)	3.79 (354)
M-15	12.82 (292)	6.25 (276)	3.18 (262)	0.31 (340)
M-44	2.56 (263)	1.87 (247)	0.63 (233)	100 (311)

Composición elemental (FAB) para los compuestos 87a-d.

No compuesto	X	m/z observada	m/z estimada	Error (ppm)	Fórmula
87a	OCH ₃	307.1025	307.1031	-2.0	C ₁₉ H ₁₇ ONS
87b	CH ₃	291.1007	291.1082	-2.5	C ₁₉ H ₁₇ NS
87c	H	277.0934	277.0925	+0.3	C ₁₈ H ₁₅ NS
87d	Br	355.0021	355.0030	-2.7	C ₁₈ H ₁₄ NBrS

BIBLIOGRAFIA

1.- "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", Ed. A. R. Katritzky, Pergamon Press, Oxford, (1984).

2.- a) Sh. A. Samsoniya, N. L. Targamadze, L. G. Tret'yakova, T. K. Efimova, K. F. Turchin, I. M. Gverdsiteli, and N. N. Suvorov, *Khimiya Geterotsiklicheskih Soedinenii*, No 7, pp. 938-44, (1977).

b) D. O. Kadzhrishvili, S. V. Dolidze, Sh. A. Samsoniya, and N. N. Suvorov. *Khimiya Geterotsiklicheskih Soedinenii*, No 3, 346-48, (1990).

3.- Sh. A. Samsoniya, S. V. Dolidze, N. L. Targamadze and N. N. Suvorov. *Zhurnal Organicheskoi Khimii*, 19, No 2, pp. 441-44, (1983).

4.- J. A. Jongejan, R. P. Bezemer and J. A. Duine, *Tetrahedron Letters*, 29, 3709-12, (1988).

5.- J. A. Duine and J. Frank, *Jzn. TIBS*, 278-80, (1981).

6.- R. J. Jones and M. P. Cava, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 826-27, (1986).

7.- K. Takeda, I. Horibe, M. Teraoka and H. Minato, *Chemical Communications*, 940-42, (1968).

8.- International Union of Pure and Applied Chemistry, Nomenclature of Organic Chemistry, Second Edition, July 1957, P. 1 - 11.

9.- Sh. A. Samsoniya, N. L. Targamadze, L. N. Kurkovskaya, Dzh. A. Kereselidze, and N. N. Suvorov, *Khimiya Geterotsiklicheskih Soedinenii*, No. 5, 639-44, (1980).

10.- a) Sh. A. Samsoniya, N. L. Targamadze, T. A. Kozik and N. N. Suvorov, *Khimiya Geterotsiklicheskih Soedinenii*, No. 2, 206-211, (1982).

B) S. V. Dolidze, Sh. A. Samsoniya and N. N. Suvorov, *Khimiya Geterotsiklicheskih Soedinenii*, No. 5, 608-12, (1983).

11.- a) U. A. Budylin, A. N. Kost, E. D. Matveeva and V. I. Minkin, *Khimiya Geterotsiklicheskih Soedinenii*, No. 1, 55, (1972).

b) U. A. Budylin, A. N. Kost, E. D. Matveeva and V. I. Minkin, *Khimiya Geterotsiklicheskih Soedinenii*, No. 1, 68, (1972).

12.- S. Datta and A. De, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 603-7, (1989).

13.- S. Chin-Kang and T. Chiu-Peng, *J. Org. Chem.*, 55, 2446-2450, (1990).

- 14 - a) R. Royer, P. Demerseman, J. P. Lechartier, A. M. Laval, J. Cheutin et A. Cheutin, *Bull. Soc. Chim. France*, **2**, 315-320, (1964)
b) P. Demerseman, J. P. Lechartier, C. Pene, A. Cheutin et R. Royer, *Bull. Soc. Chim. France*, **5**, 1473-86, (1965)
- 15 - H. G. Gnsten, L. Klasinc und O. Volkert, *Z. Naturforsch. B.*, **24**, 12-15, (1969).
- 16 - G. De Luca, G. Martelli, P. Spagnolo and M. Tiecco, *J. Chem. Soc. C.*, **18**, 2504-8, (1970).
- 17 - S. Gronowitz, *J. Heterocyclic. Chem.*, **31**, 641-62, (1994).
- 18 - E. Langhals, and H. Langhals, *Tetrahedron Letters*, Vol 31 **6**, 859-62, (1990).
- 19 - Referencia de ultrasonido.
- 20 - J. Tsuji, I. Shimizu and K. Yamamoto, *Tetrahedron Letters*, 2975-76, (1976).
- 21 - H. Stetter und R. Lauterbach, *Liebigs Ann. Chem.*, **655**, 20-27, (1962).
- 22 - T. Nishio, N. Okuda and C. Kashima, *J. Heterocyclic. Chem.*, **25**, 1437-38, (1988).
- 23 - Tablas para la elucidación estructural de compuestos orgánicos por métodos espectrométricos, J. Castells y F. Camps, 2^a ed. Madrid (1985), Pág C-120 y C125.
- 24 - Organic Reaction Mechanisms, Edited by A.C. Kripe and W.E. Watts, University of Ulster, Northern Ireland. (1988), Pág 200-3.

APENDICE

A continuación se enlistan los espectros mostrados en esta sección relativos a la secuencia sintética utilizada:

Espectro 1: RMN ^1H del compuesto **80a**.

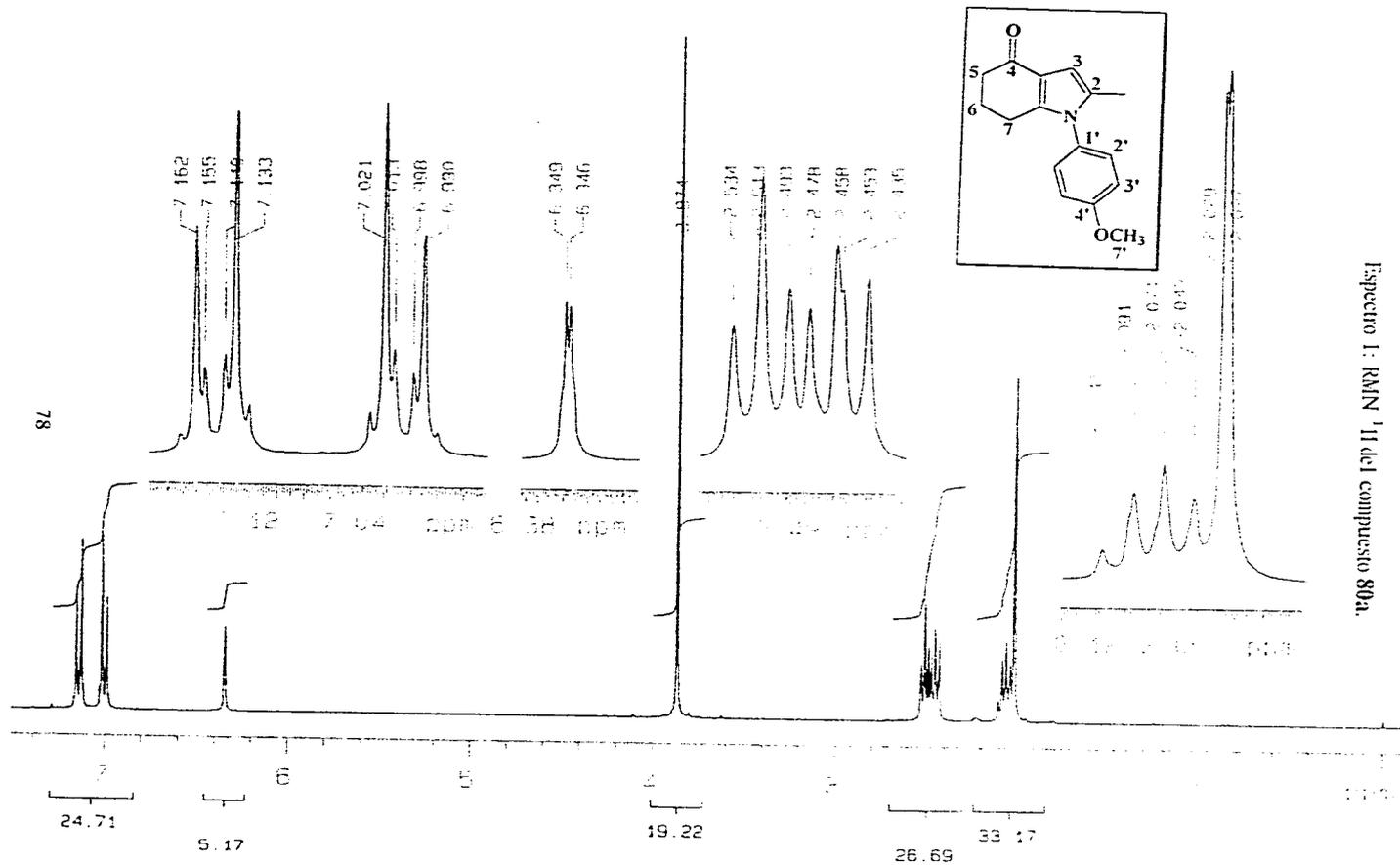
Espectro 2: RMN ^1H - ^{13}C (HETCOR) del compuesto **80a**.

Espectro 3: RMN ^1H - ^{12}C - ^{13}C y ^1H - ^{12}C - ^{12}C - ^{13}C (FLOCK) del compuesto **80a**.

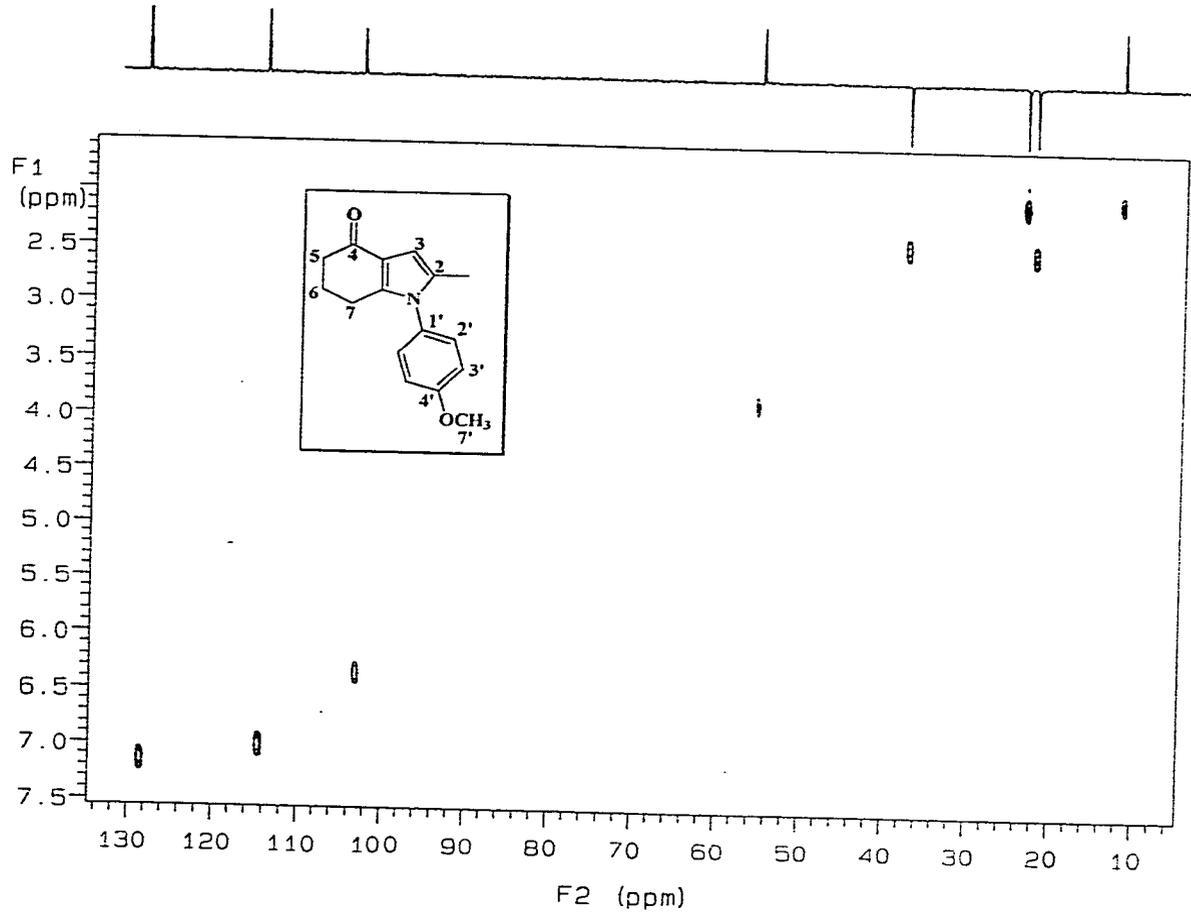
Espectro 4: RMN ^1H del compuesto **85a**.

Espectro 5: RMN ^1H del compuesto **81a**.

Espectro 6: RMN ^1H del compuesto **86a**.

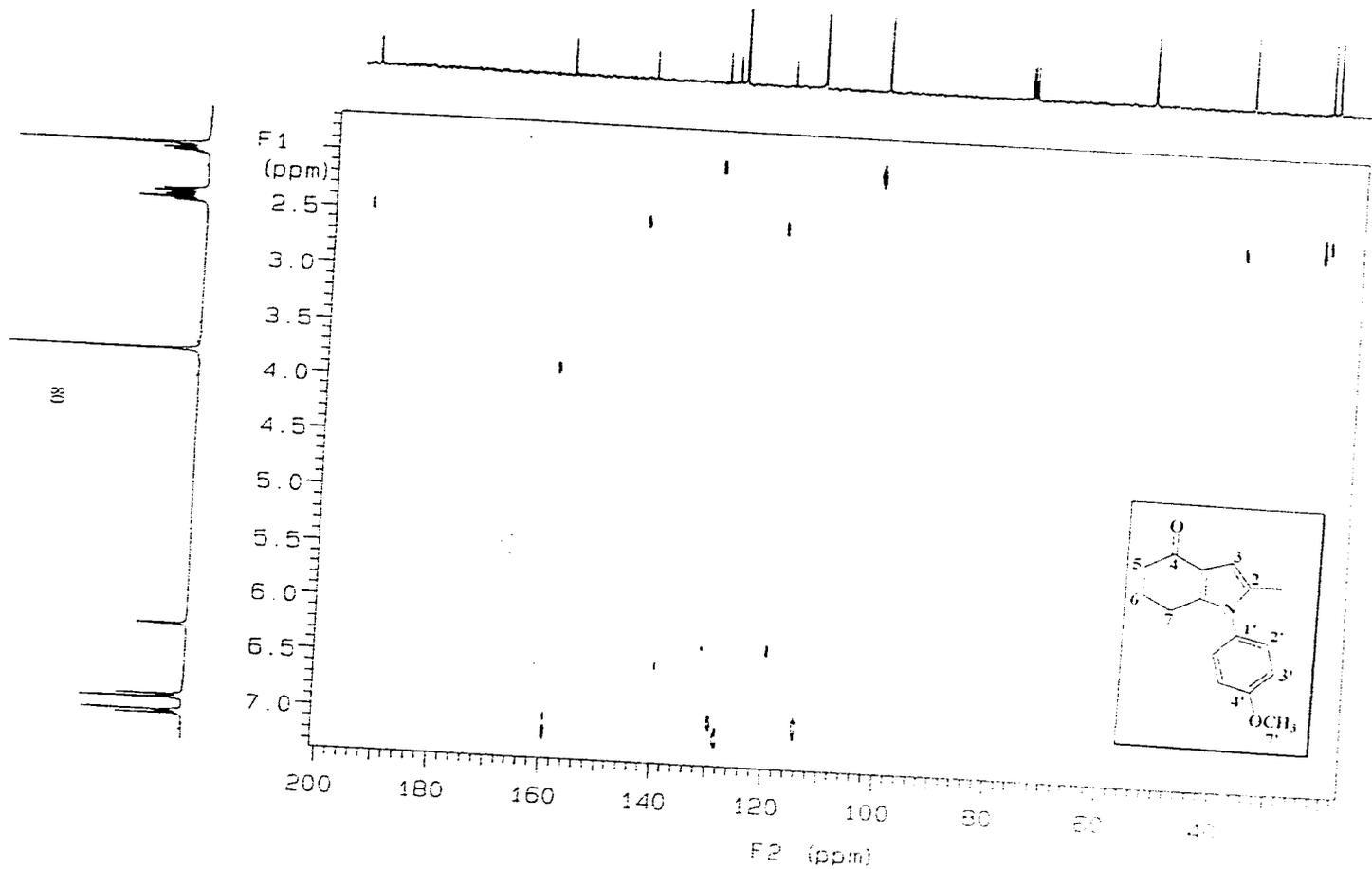


Espectro 2: RMN ^1H - ^{13}C (HETCOR) del compuesto 80a.

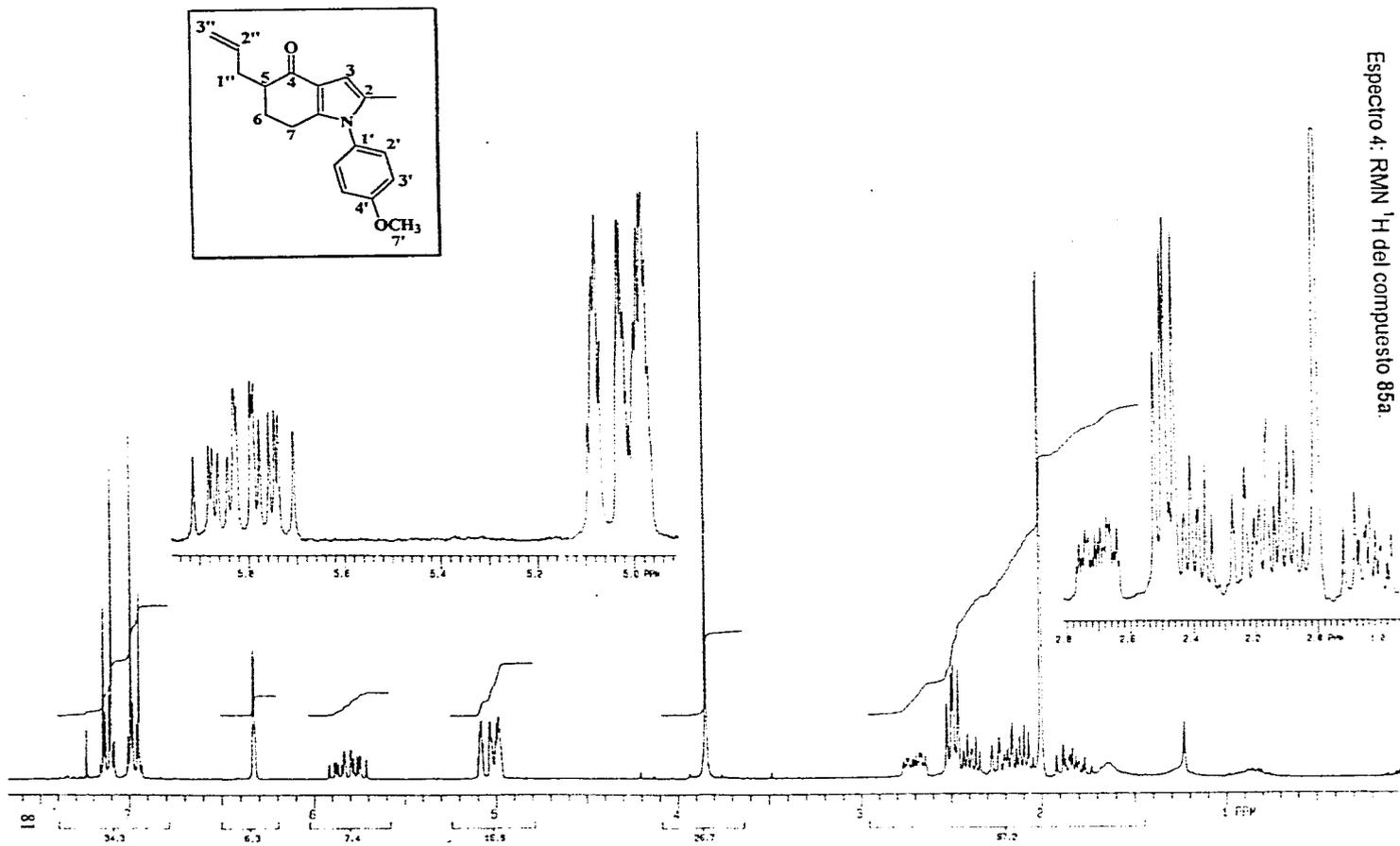


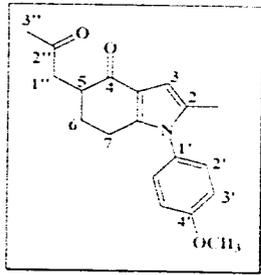
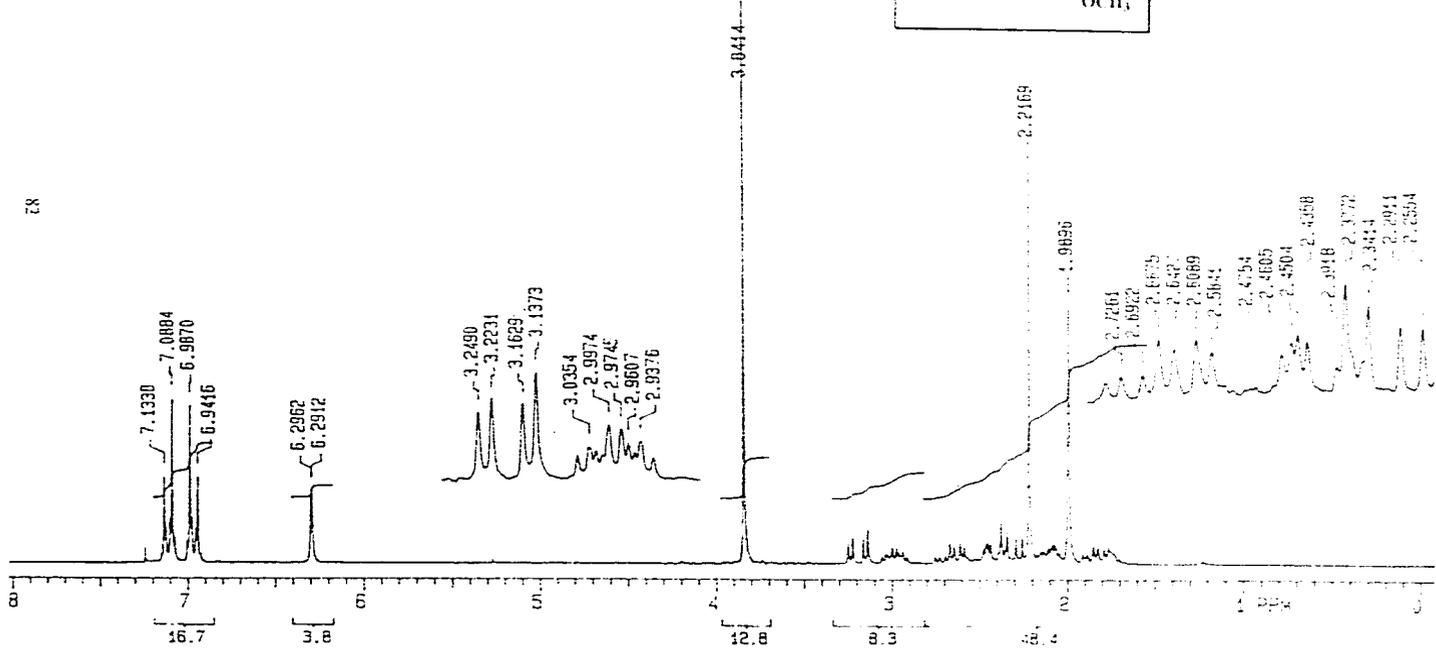
ESTO NO ES UN PDF
SINO DE LA BIBLIOTECA

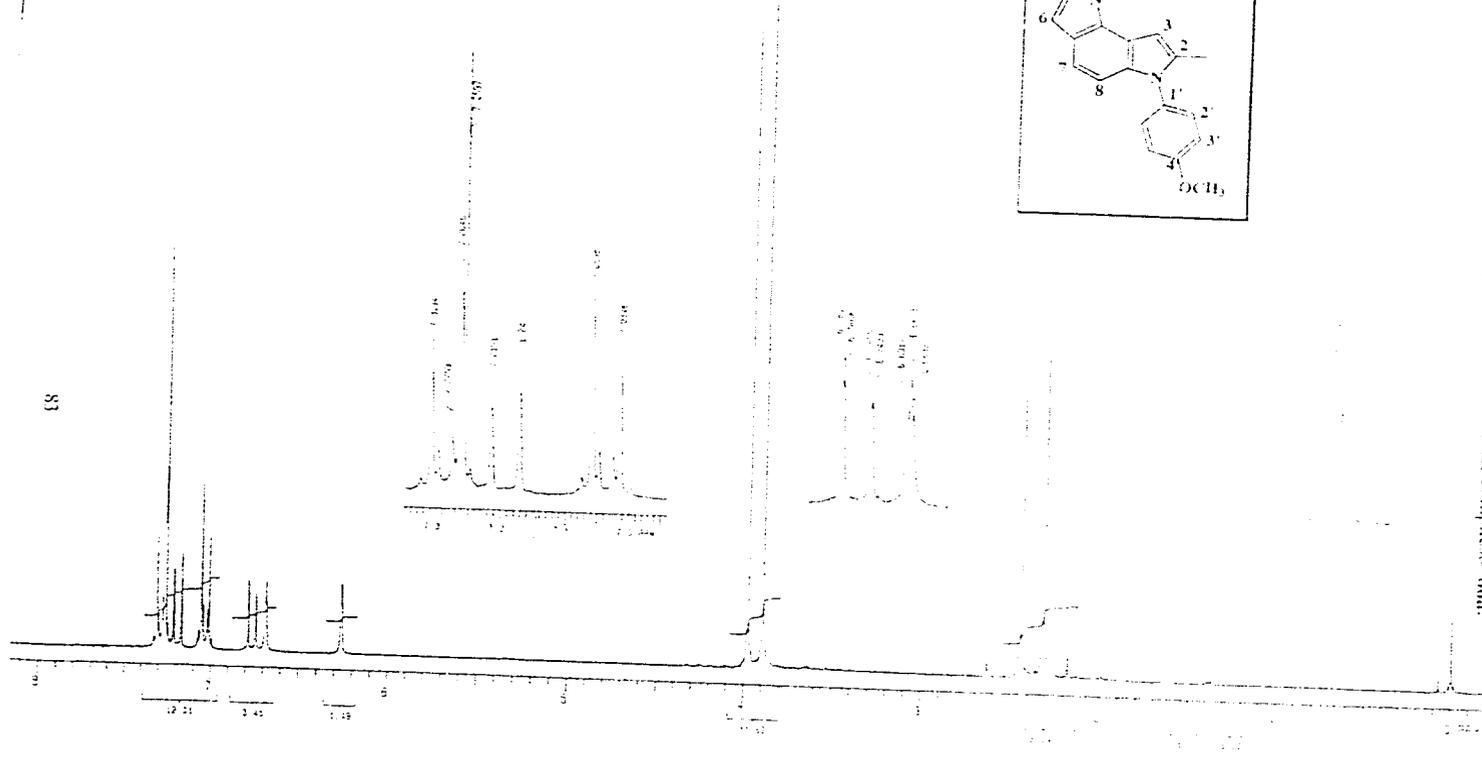
Espectro 3. RMN ^1H , ^{13}C y ^2H (H_2O) del compuesto 50a.



Espectro 4: RMN ¹H del compuesto 85a.







Espectro de RMN ¹H del compuesto 86a.

EPILOGO

En el principio de todo termina la historia,
el principio fue un veinte y al principio fueron dos los que existieron
pero haciendo cuentas, ya eran tres
pues uno de los dos llevaba a alguien dentro.
Hubo guerras cruentas y feroces
con el monstruo de mil cabezas
que enseña su verdad a cuenta gotas,
las siguientes batallas fueron con el vidrio y la conciencia
subyugados a un poder que no entendió, que es cambiante,
que no escucha.
En este tiempo hubo una invasión a la conciencia,
a la vida, a la soledad que no te pertenece,
su trofeo fue la válvula sanguínea que mantiene vivos a los cuerpos.
La última batalla fue librada entre espectros, entre letras y gerundios,
y esta batalla será ganada cuando te encuentres leyendo esto,
será entonces cuando se acabe mi tiempo en ese mundo
para renacer en uno nuevo.