



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE QUÍMICA**

**AMINACIÓN REDUCTIVA DE  $\alpha$ -DICETONAS EN FASE HOMOGÉNEA  
CON SISTEMAS A BASE DE PALADIO: UNA NUEVA RUTA HACIA LA  
SÍNTESIS DIRECTA DE INDOLES.**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICO**

**PRESENTA**

**MAURICIO AYALA ORTEGA**



**MÉXICO, D.F.**

**AÑO 2010**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE	M. en C. José Manuel Méndez Stivalet
VOCAL	Dr. David Morales Morales
SECRETARIO	Dr. Armando Daniel Cabrera Ortiz
PRIMER SUPLENTE	Dr. Francisco Yuste López
SEGUNDO SUPLENTE	Dr. Daniel Méndez Iturbide

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Laboratorio Química Inorgánica 2

Instituto de Química

Universidad Nacional Autónoma de México

**Asesor del tema:** Dr. Armando Daniel Cabrera Ortiz \_\_\_\_\_

**Supervisor técnico:** Manuel José Amézquita Valencia \_\_\_\_\_

**Sustentante:** Mauricio Ayala Ortega \_\_\_\_\_

*No sé a donde voy, pero sé con quién voy.*

*No sé donde estoy, pero sé que estoy en mí.*

*No sé qué es Dios, pero Dios sabe lo que soy.*

*No sé lo que es el mundo, pero sé que es mío.*

*No sé lo que valgo, pero sé no compararme.*

*No sé lo que es el amor, pero sé que gozo de tu existencia.*

*No puedo evitar los golpes, pero sé como resistirlos.*

*No puedo negar la violencia, pero puedo negar la crueldad.*

*No puedo cambiar el mundo, pero puedo cambiarme a mí mismo.*

*No sé lo que hago, pero sé que lo que hago me hace.*

*No sé quién soy, pero sé que no soy el que no sabe.*

**-Alejandro Jodorowsky**

*Al abuelo Luis Ortega por su eterna sonrisa,  
por su valentía y cariño por la vida,  
por escalar hasta la última montaña,  
por llenar nuestros corazones de alegría.*

## **Gracias a . . .**

Mis padres, María Elena Ortega y Manuel Ayala, por los dulces, por el cariño, por el apoyo incondicional, por los abrazos, por enseñarme a querer y valorar, por ayudarme a seguir mi camino.

Mi hermana Erandi, por enseñarme a abrocharme los zapatos, por los consejos, por ayudarme cuando tropiezo, por su constante lucha por salir adelante y siempre salir victoriosa en ello.

Maya, por ser una buena compañera, cariñosa y obediente.

La abuela Raquel Quintana, por ser sincera, por recibirnos siempre con cariño, por los dibujos, por su creatividad, por su sabiduría.

La abuela María de Jesús, por nuestra amistad, por tolerar mis bromas, por sus consejos, por su sinceridad, por su sabiduría.

Los tíos y tías: Salvador, José Luis, Martha, Raquel, Herlinda, Luis Ayala, Laura, Gabriela, Alejandro, Memo, Bárbara, Chico, Carlos, Isabel, Julieta, Tere Benítez, Juan Fernando, Ana, Marco, Diana, Imelda, Pepín, Silvia, Tere Quintana, Jorge Ferrer, Chato, María Elena, Nena, Esther Quintana, Luis Hernández, Manuel Quintana, Paty Quintana, Rafael, Lucía, por recibirme siempre con cariño, por ser quienes son, por los momentos inolvidables.

Los primos y primas: Marco, David, Wolfgang, Ludwig, César Ortega, Nicolás, Emilio, Regina, Renata, Jimena, Mariana, Sofía Pérez, Sofía Jiménez, César Tornez, Tania, Rafa, Roberto, Gabriel, Andrés Ortega, Andrés Arias, Carlos, Edgar, Lorena, Raquel, Arturo, Flavio, Stephanie, Montserrat, Amaury, Diana, Laura, Erika por crecer a mi lado, por apoyarme, por su cariño, por los buenos momentos.

Pachis por consentirme tanto, por su amistad y su apoyo incondicional.

Los que nos están esperando, el tío Paco, el abuelo Luis, los primos Jonathan y Diego, el abuelo Manuel, la tía Esther, el tío Amaury porque nos hicieron felices y todavía los conservamos en nuestra imaginación con mucho cariño.

Mis vecinos Pedro, Peluso, Evelyn y Cecilia por su cariño sincero, por su maravillosa compañía por nuestra creciente amistad.

David Hans, Miguel Alanis, Rodrigo Salas y Omar Juárez, por ser buenos amigos, por su manera de ser, por apoyarme y acompañarme todos estos años.

Al Dr. Armando Cabrera, un buen amigo, mi asesor de tesis, maestro en muchos y muy variados sentidos.

Juanita, Baruch, Erick, Marco, Pavel, Noé, Daniel, David, Manuel, Gina, Pedro, Liliana, Eréndira, Leo por los buenos momentos y por su compañía durante nuestros años en la Facultad, porque nuestra amistad se siga forjando.

Kimberly, Bono, Marlene, Midori, Adrián, Salvador, Laura, Elia, Marco, Alonso, Martha, Rodri, Mónica, Margarita, Eli, por ser buenos compañeros y amigos de carrera

Manuel José, por sus consejos, por ser un buen amigo y compañero de laboratorio, por enseñarme técnicas útiles e ingeniosas, por compartir su conocimiento.

Laura Rubio por adentrarme en las técnicas del laboratorio, por recibirme durante tantos años, por sus atenciones.

Omar, Ricardo, Noel, Tere, Roberto, Hugo, Alejandra por saber compartir el laboratorio, por su ayuda, apoyo, cariño y amistad, por hacer valiosa mi estancia.

Itzel, mi segunda escuela, por todo lo que aprendimos, compartimos y vivimos, por lo que construimos, dejando huellas imborrables en el camino.

Nayelli, Daphne y Ehécatl, por abrirme la puerta de su casa, por recibirme siempre con cariño, por apoyarme, por su amistad.

La maestra Florinda, por la enseñanza de vida, por su buen juicio, por su madurez y sabiduría, por su paciencia, por todas las historias que se me han quedado impregnadas en mi construcción como persona.

La Universidad Nacional Autónoma de México por ser mi casa durante tantos años, por conservarse bella y por ser un pilar en la formación de profesionales y ciudadanos.

La Facultad de Química, por llenarme de conocimiento y por contar con todo lo que uno necesita para formarse como profesional y persona.

Al Instituto de Química, que me ha visto crecer, por ser un hogar cálido y agradable.

Los técnicos académicos que conforman el Instituto de Química, Luis Velasco, Javier Pérez, Rocío Patiño, Rubén Toscano, Simón Hernández, Beatriz, Quiroz, María Isabel Chávez por su trabajo fundamental en el desarrollo de nuestros proyectos.

Todos los académicos del Instituto de Química y de la Facultad de Química que se esfuerzan por compartir y crear conocimiento.

Al Dr. Noé Rosas y al Dr. Pankaj Sharma por su amistad y por recibirme con cariño y aprecio.

Todos los compañeros del curso básico 2 (2010) de montañismo, por su compañerismo y amistad

## Índice

<b>Glosario</b>	1
<b>1. Resumen</b>	2
<b>2. Aminación reductiva</b>	4
2.1 Métodos de aminación reductiva	5
2.1.1 Aminación reductiva catalítica homogénea	6
2.1.2 Aminación reductiva catalítica heterogénea	9
2.2 Aminación reductiva con boranos y borohidruros	10
2.2.1 Reducciones con Decaborano	10
2.2.2 Reducciones con borohidruro de sodio	10
2.2.3 Cianoborohidruro de sodio	12
2.2.4 Triacetoxiborohidruro de sodio	12
2.2.5 Borohidruro de Zinc y sus complejos ZnCl <sub>2</sub> , SiO <sub>2</sub> o <i>N</i> -Metil-piperidina.	13
2.2.6 Complejos de Zirconio como catalizadores para la reducción de iminas	13
2.2.7 Aminación reductiva con reactivo de amino-borano	14
2.3 Organocatalizadores quirales en aminación reductiva	14
2.3.1 Dihidropiridina de Hantzsch (HDHP) y Triflato de Escandio como catalizador.	15
2.3.2 Dihidropiridina de Hantzsch y TRIP como Organocatalizador.	16
2.3.3 Amidas derivadas de valina con organocatalizadores para la síntesis de aziridinas quirales	17
<b>3. Generalidades del sistema indólico</b>	18
3.1 Propiedades	19
3.2 Reactividad	20
3.2.1 Substitución electrofílica aromática	20
3.2.2 Halogenación	21
3.2.3 Nitración	22
3.2.4 C-alquilación	22
3.2.5 Acilación	23
3.2.6 N-alquilación	23
3.2.7 Arilación	24
3.2.8 Litiación y transformaciones subsecuentes	25
3.2.9 Oxidación	25
3.3 Síntesis de indoles	26
3.3.1 Síntesis de Indoles de Fischer y síntesis sigmatrópicas relacionadas.	26
3.3.2 Ciclizaciones reductivas.	29



3.3.3 Síntesis de Madelung y condensaciones catalizadas por bases.	31
3.3.4 Ciclizaciones catalizadas por metales de transición.	32
<b>4. Hipótesis</b>	<b>38</b>
<b>5. Objetivo</b>	<b>38</b>
<b>6. Parte experimental</b>	<b>39</b>
6.1 Instrumentación	39
6.2 Materiales y métodos	40
6.3 Reactivos y disolventes	41
6.3.1 Diclorometano	41
6.3.2 Metanol	42
6.4 Reactivos	43
6.5 Síntesis de indoles	43
6.6 Síntesis de intermediarios en la obtención de indoles	50
6.7 Productos de oxidación de sistemas indólicos.	56
<b>7. Discusión de resultados</b>	<b>58</b>
7.1 Obtención de indoles	58
7.1.1 Descripción de la estructura cristalina del indol <b>3g</b>	59
7.2 Intermediarios en la reacción hacia la obtención de indoles	61
7.2.1 Descripción de la estructura cristalina del intermediario <b>4e</b>	62
7.2.2 Descripción de la estructura cristalina de la imina <b>6</b>	64
7.3 Propuesta mecanística	70
7.4 Oxidación de los sistemas indólicos	71
7.4.1 Descripción del sistema cristalino del compuesto <b>7</b>	73
<b>8. Conclusiones</b>	<b>75</b>
<b>9. Bibliografía</b>	<b>76</b>

## Glosario

ARI	Aminación Reductiva Indirecta
ARD	Aminación Reductiva Directa
SEA	Sustitución Electrofílica Aromática
(S)-BINAP	(S)-2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil
Sultam	Sulfonamidas heterocíclicas sustituidas
Et-DUPHOS	(2S,2'S,5S,5'S)-2,2',5,5'-Tetraetil-1,1'-( <i>o</i> -fenileno)difosfolano
COD	Ciclooctadieno
THF	Tetrahidrofurano
ZrBDC	dicloro-bis(1,4-diaza.biciclo[2.2.2] octano) tetrahidroborato de zirconio
Pyr-BH3	Piridin-Borano
HDHP	Dihidropiridina de Hantzsch
(R)-TRIP	(R)-3,3'-bis(2,4,6-triisopropilfenil)-1,1'-binaftil-2,2'-diyl hidrógeno fosfato
°C	Grados Celcius
CG-EM	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas
Cp	Ciclopentadienilo
$\delta$	desplazamiento químico (RMN), vibración fuera del plano (IR)
Me	Metilo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento en RMN
MeCN	Acetonitrilo
Cat.	Catalizador
st	Vibración de estiramiento
ppm	partes por millón

## 1. Resumen

En este trabajo se informa la reacción entre  $\alpha$ -dicetonas y aminas primarias aromáticas empleando sistemas a base de paladio en fase homogénea y condiciones hidrogenantes. El planteamiento de este proceso surge del estudio previo de reacciones de aminación reductiva de monocetonas en las cuales se emplearon catalizadores a base de paladio (II), (con fosfinas quirales en la esfera de coordinación del ion metálico) sobre la doble ligadura C=N del intermediario amínico y hacia la formación de aminas secundarias con un centro estereogénico<sup>1</sup>. A partir de la premisa anterior, se estudió el mismo sistema sobre compuestos  $\alpha$ -dicetónicos, en los cuáles se encontró que variando el tiempo y la temperatura de reacción, se generan **indoles 2,3 disustituídos, además de los productos de aminación reductiva esperados**, de igual manera aquí se muestran resultados referidos a la influencia del catalizador PdBr<sub>2</sub>(S)-BINAP sobre la reacción de reducción de los compuestos imínicos, intermediarios en la formación de los mencionados sistemas indólicos.

Se plantea el estudio de 2,3-hexanodiona con anilina a diferentes tiempos de reacción, cuyo comportamiento llamó la atención, ya que se esperaba la obtención de dos productos de reacción (2-metil-3-propil-indol y 2-propil-3-metil-indol); sin embargo, sólo se encuentra uno de ellos, (2-propil-3-metil-indol) atribuido, en caso de ser una sustitución electrofílica aromática, al intermediario de Wheland favorecido termodinámicamente para el producto menos impedido estéricamente en C<sub>3</sub> en estas condiciones de reacción, el mismo caso se observa utilizando 2,3-pentanodiona.

Se presentan algunas propuestas mecanísticas, teniendo en claro la formación en primer término del sistema imínico, seguido de la hidrogenación de la doble ligadura C=N y finalmente se propone una reacción de Sustitución Electrofílica Aromática con eliminación de agua o bien un proceso vía la formación de un

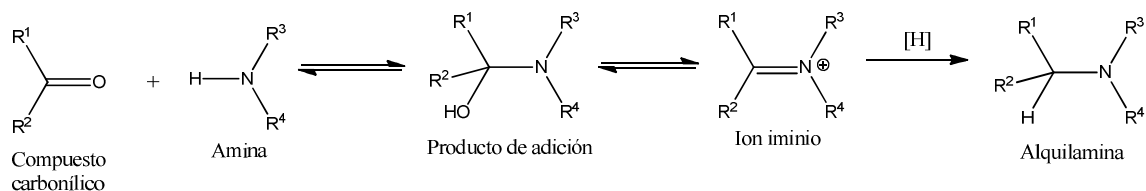
paladaciclo que lleve a cabo la formación del enlace C-C generando el indol correspondiente.

Asimismo, se percibe la susceptibilidad de los sistemas indólicos 2,3 disustituídos a ser oxidados por oxígeno molecular y como afecta esto a su aislamiento y purificación.

## 2. Aminación reductiva

Este capítulo propone la idea original de este trabajo que consistía en estudiar el comportamiento de sistemas dicarbonílicos (especialmente  $\alpha$ -dicetonas) en un sistema metálico hidrogenante homogéneo en presencia de un auxiliar quiral. La reacción entre una cetona proquiral y una amina primaria conduce a una imina la cual es reducida en el medio de reacción hasta la obtención de aminas secundarias quirales. Cuando se trata de un sistema dicarbonílico y especialmente  $\alpha$ -dicarbonílico, se esperaría como intermediario una  $\alpha$ -cetoimina y en el medio de reacción su evolución hasta una  $\alpha$ -cetoamina quiral con un centro estereogénico. Sorprendentemente, si el tiempo de reacción es mayor al estipulado originalmente en el caso de aminas primarias aromáticas la reacción no termina en el derivado cetoamínico, el medio de reacción conduce a la formación de un derivado indólico 2,3 disustituído, lo anterior da la posibilidad de tener una nueva e importante ruta directa hacia la síntesis de indoles teniendo en cuenta que en el proceso se da primero una reacción de aminación reductiva *in situ* la cual genera una  $\alpha$ -cetoamina quiral seguida de un proceso de ciclización también *in situ* hasta la formación del derivado indólico, compuesto clave en la síntesis de nuevos fármacos. Nuestras observaciones en este trabajo van en el sentido original, la inducción asimétrica hacia  $\alpha$ -cetoaminas, pero también hacia el estudio de la reacción de ciclización hasta la formación de indoles y su generalización.

La reacción de aldehídos o cetonas con amoníaco y aminas (primarias o secundarias) en presencia de un agente reductor para obtener aminas primarias, secundarias o terciarias respectivamente, es conocida como aminación reductiva de compuestos carbonílicos o alquilación reductiva de aminas (**Esquema 2.1**).



**Esquema 2.1**

La formación del enlace imínico procede por deshidratación entre una molécula, o entre dos moléculas que contengan grupos amino y carbonilo, el enlace C=N es formado ya sea intra o inter-molecularmente. Esta reacción es reversible, por lo cual pueden obtenerse los compuestos originales que contienen los grupos amino y carbonilo (hidrólisis), o por la introducción de una segunda amina (la imina original) se puede ya sea intercambiar uno (transaminación) o ambos grupos R de las 2 iminas (metátesis).

La aminación reductiva se describe como una reacción directa (ARD) cuando el compuesto carbonílico y la amina son mezclados con el agente reductor adecuado sin priorizar la formación del intermediario como la imina o la sal de iminio. Una reacción indirecta (ARI) involucra la preformación del intermediario [imina] seguido de su reducción en un paso posterior<sup>2</sup>.

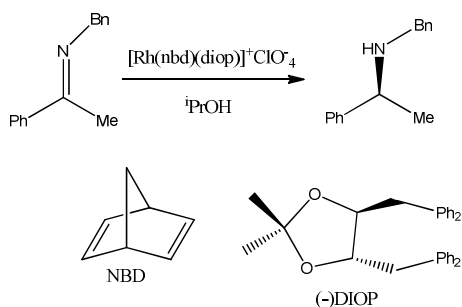
## 2.1 Métodos de aminación reductiva

Un grupo de procesos versátiles para la reducción de enlaces múltiples en compuestos orgánicos han sido utilizadas satisfactoriamente en aminación reductiva. Dependiendo de la naturaleza del catalizador usado durante la reacción, estas son clasificadas como: Aminación reductiva catalítica homogénea y heterogénea.

### 2.1.1 Aminación reductiva catalítica homogénea

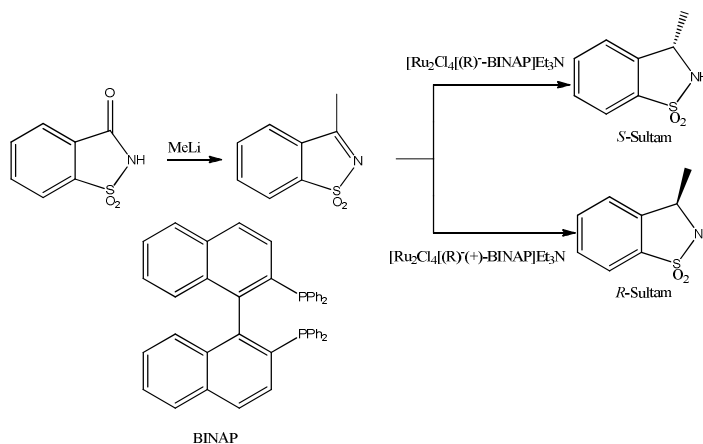
Algunos metales de transición como Fe, Ru, Os, Rh, Ir, Ni, Pd y Pt y sus complejos con ligantes orgánicos han sido utilizados en la práctica para la hidrogenación de compuestos orgánicos insaturados<sup>3</sup>.

El grupo de Scorrano *et al.*<sup>4</sup> reporta la hidrogenación asimétrica de iminas usando una cantidad catalítica del compuesto quiral  $[\text{Rh}(\text{nbd})(\text{diop})]^+ \text{ClO}_4^-$  (**Esquema 2.2**).



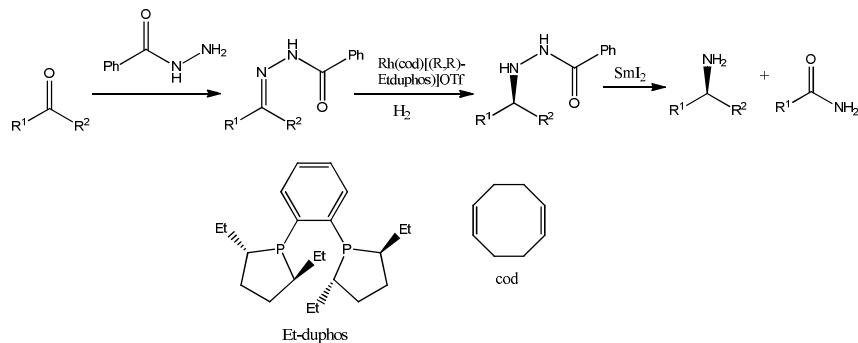
**Esquema 2.2**

Los complejos quirales de rutenio resultaron buenos catalizadores quirales en la reducción asimétrica de iminas<sup>5</sup>. Se ha reportado la hidrogenación de N-arilsulfonil iminas cíclicas a Sultam (Sulfonamidas heterocíclicas sustituidas), usando el complejo quiral Ru- BINAP<sup>6</sup> (**Esquema 2.3**).



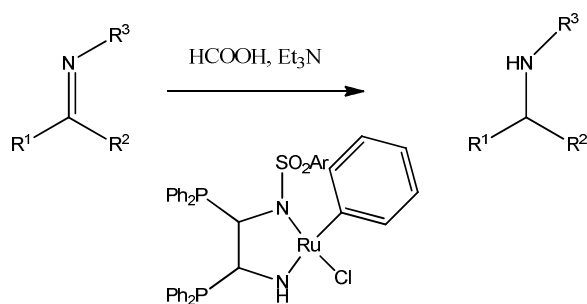
**Esquema 2.3**

Se han hidrogenado asimismo N-arilhidrazonas derivadas de acetofenona o piruvatos y benzoilhidracina en presencia de 0.2% mol del complejo catiónico Rh(I)-DuPHOS<sup>6</sup> (**Esquema 2.4**).



**Esquema 2.4**

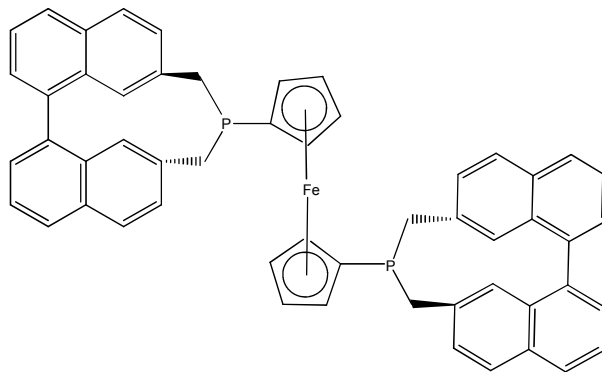
Se han utilizado también métodos de aminación reductiva que involucran la transferencia de hidrógeno usando compuestos orgánicos como donadores de hidruros (**Esquema 2.5**). Se han probado iminas cíclicas donde se reduce la doble ligadura C=N usando una mezcla de ácido fórmico y trietilamina en presencia de 0.1-1% de complejo diamínico de Rutenio<sup>7</sup>.



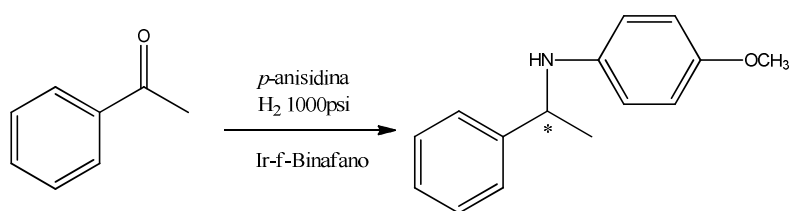
**Esquema 2.5**

Asimismo, se han utilizado ligantes quirales derivados del ferroceno (f-Binafano)<sup>8a</sup> (**Figura 2.1**) coordinados a Iridio para la hidrogenación asimétrica de N-(1-feniletilideno)anilina con una enantioselectividad de moderada a buena<sup>9</sup> (**Esquema 2.6**).



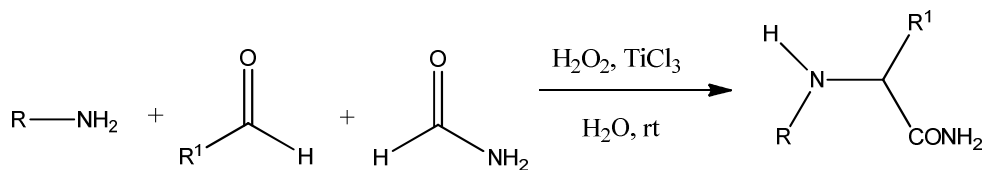


**Figura 2.1 f-Binaphano-1,1'-bis-fosfanoferrroceno**



**Esquema 2.6**

Para la formación de  $\alpha$ -aminoácidos, se han promovido nuevas estrategias en medio acuoso con  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{TiCl}_3/\text{HCONH}_2$ , donde, en lugar de ión cianuro, el radical carbamilo sirve como sintón carboxilato llevando a la formación de  $\alpha$ -aminoácidos<sup>10</sup> (**Esquema 2.7**).

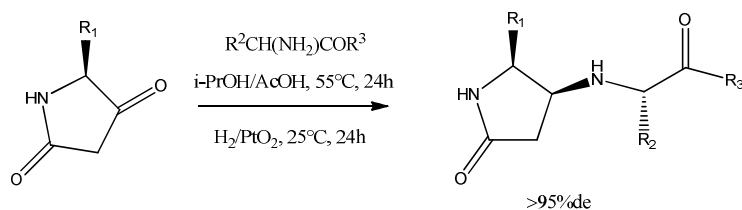


**Esquema 2.7**

### 2.1.2 Aminación reductiva catalítica heterogénea

Reacciones de aminación reductiva no asimétrica directa de iminas (ARD) con hidrógeno usando catalizadores metálicos heterogéneos como Pt, Pd, Ni o Ru lleva en la práctica mucho tiempo a nivel industrial<sup>11,12</sup>.

Recientemente se han reportado procedimientos de aminación reductiva en dos pasos usando PtO<sub>2</sub><sup>13,14</sup> para pirrolidonas que contienen análogos dipéptidicos con altos rendimientos y excelente diastereoselectividad (**Esquema 2.8**).



**Esquema 2.8**

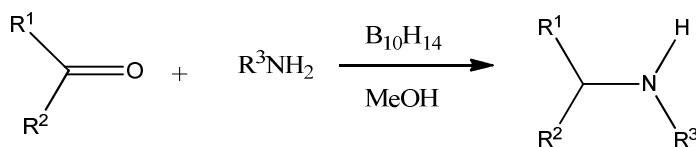
El rendimiento de las aminas depende de la relación molar y de la estructura de los sustratos. Sin embargo, esto genera una mezcla de productos que consecuentemente conduce a la obtención de rendimientos bajos de los productos deseados<sup>15</sup>. La reducción de grupos carbonilo, en compuestos que son susceptibles a reducirse como nitro, ciano y enlaces múltiples carbono-carbono son limitaciones que pesan en la catálisis heterogénea<sup>16</sup>. Otro factor importante es la pérdida de eficiencia catalítica del catalizador en presencia de azufre divalente<sup>17</sup>.

### 2.2 Aminación reductiva con boranos y borohidruros

Los compuestos de boro usados frecuentemente en reducciones del grupo carbonilo han sido utilizados también en aminación reductiva de compuestos carbonílicos.

### 2.2.1 Reducciones con Decaborano

El decaborano ha sido empleado en aminación reductiva de compuestos carbonílicos a sus respectivas aminas con buenos rendimientos<sup>18</sup>. Tiene un carácter catalítico dual para las dos reacciones, la formación de la imina y su subsecuente reducción a la amina. (**Esquema 2.9**).

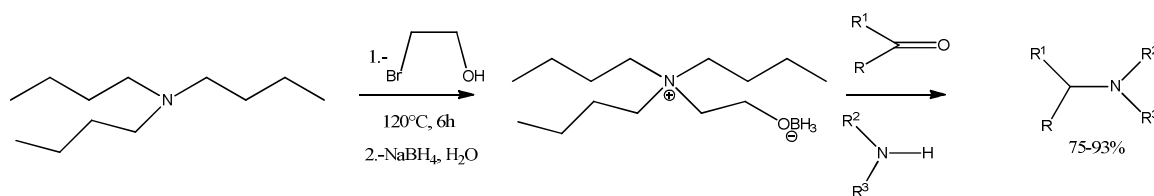


**Esquema 2.9**

### 2.2.2 Reducción con borohidruro de sodio.

El borohidruro de sodio es conocido por su capacidad de reducir tanto grupos carbonilo como iminas<sup>8</sup>, ha sido ampliamente utilizado en aminación reductiva, sin embargo, su uso es limitado, por su capacidad para reducir otros grupos funcionales en la misma molécula. Para obtener mejores rendimientos, se deben tomar en cuenta diversos factores como el disolvente. El metanol, por ejemplo, favorece la formación de iminas, más que el THF y el dicloroetano<sup>19</sup>, el uso de ácidos: La reactividad de las aminas se incrementa con la adición de un ácido, las reacciones con buffers ácidos y ácido sulfúrico en mezcla de THF da mejores resultados<sup>20</sup>, sales de zinc, como  $\text{ZnCl}_2$  y  $\text{Zn}(\text{CF}_3\text{COO})_2$  en disolventes inertes como THF o acetato de isopropilo llevan a la formación de iminas a partir de aldehídos con rendimientos altos *vía* la formación *in situ* de  $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ <sup>21</sup>, sales de titanio, como  $\text{TiCl}_4$  y  $\text{Ti}(\text{O}-\text{CHMe}_2)_4$  pueden ser usadas para promover la extracción de  $\text{H}_2\text{O}$  durante la formación de la imina<sup>22-24</sup> agentes desecantes, como tamiz molecular, etc. Asimismo el agua puede ser removida azeotrópicamente con benceno o tolueno.

A temperatura ambiente, los líquidos iónicos son conocidos como disolventes de diseño. Sus propiedades incluyen hidrofilia, hidrofobicidad, viscosidad, acidez de Lewis y densidad, las cuales pueden ser modificadas cambiando el catión y los contraiones y así, son reconocidos como medios de reacción alternativos, reciclables y “verdes” para la inmovilización de catalizadores a base de metales, ácidos de Lewis y enzimas. Se ha reportado recientemente el (tributilamino)-etoxiborohidruro como un líquido iónico económico para la aminación reductiva de aldehídos o cetonas con aminas secundarias cuyo modo operacional es simple, los rendimientos son buenos, los tiempos de reacción son cortos (20-30 minutos) y las condiciones son neutras y moderadas<sup>25</sup> (**Esquema 2.10**).



**Esquema 2.10**

### 2.2.3 Cianoborohidruro de sodio

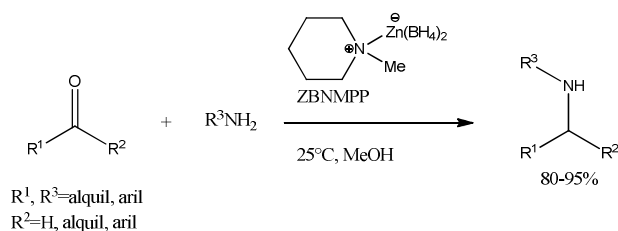
El  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  ha sido usado con frecuencia en aminación reductiva con una selectividad notable<sup>26</sup>. Tiene ventajas trabajar con este reactivo, es estable en soluciones relativamente ácidas ( $\text{pH}=3$ ), en disolventes hidroxílicos como alcoholes y cambia de selectividad a diferentes valores de  $\text{pH}$ . Dicha selectividad permite que el proceso de aminación reductiva sea directo<sup>27</sup>. Sin embargo, existen algunas limitaciones asociadas con el método. A veces se requiere un exceso de hasta cinco veces de amina con respecto al cianoborohidruro, las reacciones son lentas con cetonas aromáticas y aminas débilmente básicas, frecuentemente hay contaminación de productos con ion cianuro. El reactivo en sí mismo es altamente tóxico y repetidamente se producen subproductos como  $\text{HCN}$  y  $\text{NaCN}$  durante el tratamiento de la reacción.

### 2.2.4 Triacetoxiborohidruro de sodio

El  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  es un agente reductor medio de propósitos generales que exhibe una selectividad evidente durante el proceso de aminación reductiva<sup>28,29</sup>. Las cetonas cíclicas y acíclicas, los aldehídos aromáticos y alifáticos, las aminas primarias y secundarias incluyendo una variedad de aminas débilmente básicas o básicas son sustratos y reactivos efectivos durante las reducciones con  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ . Se ha utilizado ácido acético como co-catalizador ocasionalmente; Puede ser usado durante la reducción de compuestos con grupos funcionales sensibles a ácidos como acetales y cetales, en presencia de otros grupos funcionales reducibles como los enlaces múltiples C-C, grupos ciano y nitro. Los efectos estéricos y electro-atradores de los tres grupos acetoxi estabilizan el enlace boro-hidrógeno. Sin embargo, las cetonas insaturadas, aromáticas, algunas cetonas y aminas estéricamente impedidas, cuando son usadas como sustratos no dan los resultados deseados.

### 2.2.5 Borohidruro de Zinc y sus complejos $\text{ZnCl}_2$ , $\text{SiO}_2$ o *N*-Metil-piperidina.

$\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ <sup>30</sup>,  $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2\text{-ZnCl}_2$ <sup>31</sup> y  $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2\text{-SiO}_2$ <sup>32</sup>. Se ha utilizado para la reducción de iminas o intermediarios iminio durante reacciones de aminación reductiva. Recientemente se ha introducido Borohidruro de *N*-metilpiperidina Zinc para la aminación reductiva quimioselectiva y eficiente de aldehídos y cetonas<sup>33</sup> (**Esquema 2.11**).

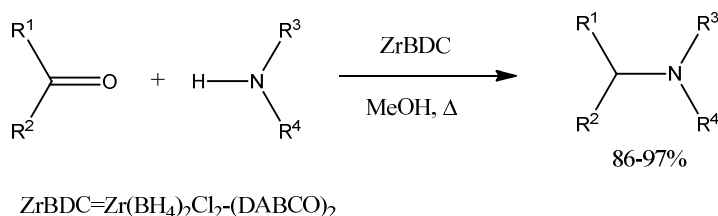


**Esquema 2.11**

Estos compuestos son de bajo precio, así como estables y seguros de manejar en condiciones neutras (pH=7). Los intermediarios imina o iminio reaccionan fácilmente a la correspondiente amina aún en presencia de otros grupos funcionales o insaturación.

### 2.2.6 Complejos de Zirconio como catalizadores para la reducción de iminas

Se han utilizado complejos como el dicloro-*bis*(1,4-diaza.biciclo[2.2.2] octano) tetrahidroborato de zirconio (ZrBDC) para la reducción de iminas, enaminas, aminación reductiva de aldehídos o cetonas y metilación reductiva de aminas (**Esquema 2.12**)<sup>34</sup>. Este compuesto es estable bajo condiciones ácidas moderadas (pH 4-6) y resiste en agua por varios días sin perder su poder reductor.

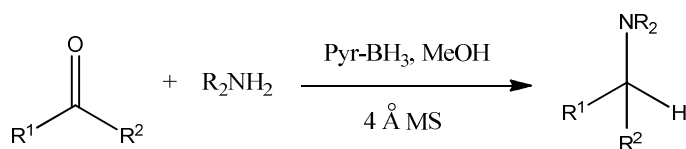


**Esquema 2.12**

### 2.2.7 Aminación reductiva con reactivo de amino-borano

#### Piridin-borano

Se han reportado aminaciones reductivas *in situ* con diferentes aminas y compuestos carbonílicos usando Pyr-BH<sub>3</sub> y tamiz molecular de 4 Å<sup>35</sup>. (**Esquema 2.13**).



**Esquema 2.13**

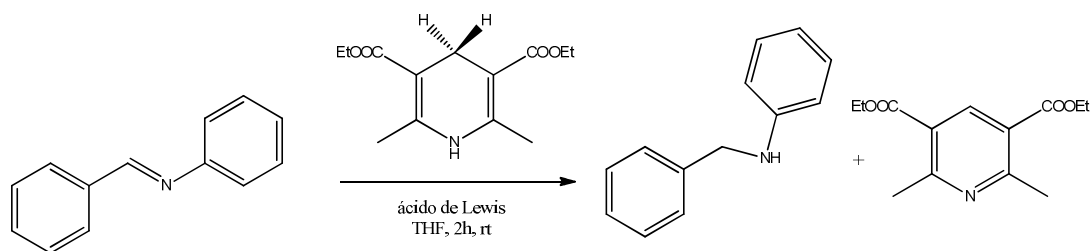
El Pyr-BH<sub>3</sub> de origen comercial se utiliza sin purificaciones posteriores<sup>35,36</sup>. Debido a su inestabilidad al calor y su violenta descomposición, no se recomienda usarlo industrialmente.

### 2.3 Organocatalizadores quirales en aminación reductiva

Teniendo una idea previa de las reacciones bioquímicas que involucran NADH (Nicotinamida Adenina Dinucleótido), un grupo de dihidropiridinas han sido usadas en reacciones de aminación reductiva directa.

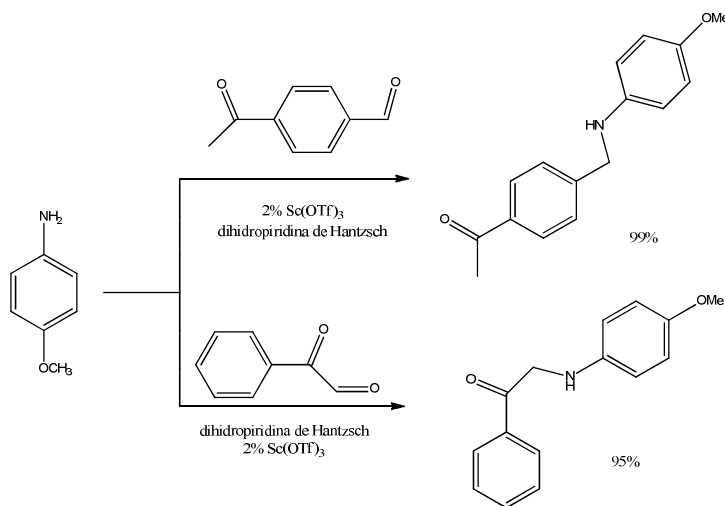
#### 2.3.1 Dihidropiridina de Hantzsch (HDHP) y Triflato de Escandio como catalizador.

Para la aminación reductiva directa de aldehídos y cetonas, se han utilizado dihidropiridinas de Hantzsch como agentes reductores para iminas en presencia de una cantidad catalítica de ácidos de Lewis (1% mol de Sc(Otf)<sub>3</sub> o Sn(Otf)<sub>2</sub>) (**Esquema 2.14**)<sup>37</sup>.



**Esquema 2.14**

La reducción a través de dihidropiridinas de Hantzsch en  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  es completamente quimioselectiva para iminas derivadas de aldehídos, como se muestra en el **Esquema 2.15**<sup>38</sup>.



**Esquema 2.15**

### 2.3.2 Dihidropiridina de Hantzsch y TRIP como Organocatalizador.

Con base a las observaciones sobre la fuerte actividad catalítica de sales que constan del anión fosfato quiral y catión amonio quiral o aquiral hacia la transferencia de hidrógenos de aldehídos insaturados y cetonas con esteres de Hantzsch<sup>39,40</sup>. Recientemente se han reportado reducciones asimétricas de iminas, así como aminaciones reductivas, catalizadas por ácidos de Brønsted<sup>41</sup>.

Se ha encontrado una alta diastereoselectividad y una excelente enantioselectividad en el producto, si las 2,6 dicetonas sustituidas se tratan con 1.5 equivalentes de *p*-alcoxianilinas en presencia de 2.2 equivalentes de ester de Hantzsch y (*R*)-3,3'-bis(2,4,6-triisopropilfenil)-1,1'-binaftil-2,2'-diil hidrógeno fosfato [(*R*)-TRIP, **Fig.2.2**] a 50°C en ciclohexano y tamiz molecular (**Esquema 2.16**)<sup>42</sup>.



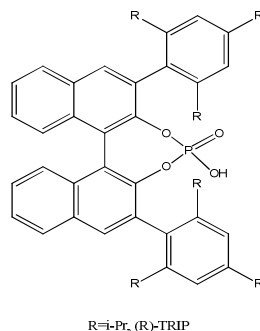
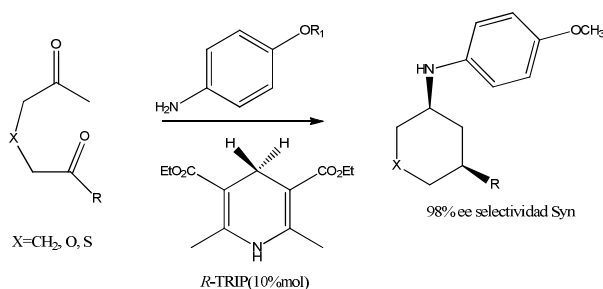


Figura 2.2

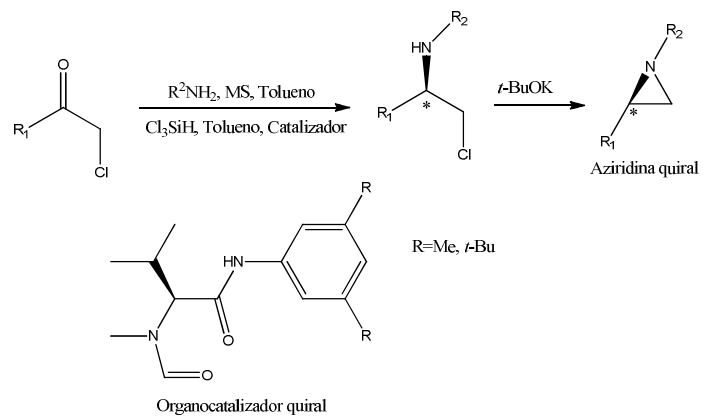


Esquema 2.16

### 2.3.3 Amidas derivadas de valina como organocatalizadores para la síntesis de aziridinas quirales

El anillo de aziridina no sólo es pieza clave en muchos productos naturales, también ha servido como intermediario importante, para la construcción de bloques quirales, auxiliares y ligantes.

Se han sintetizado 1,2-diarilaziridinas por medio de una reacción de aminación reductiva enantioselectiva de  $\alpha$ -clorocetonas usando amidas derivadas de valina como organocatalizadores quirales teniendo excesos enantioméricos altos (**Esquema 2.17**)<sup>43</sup>.



Esquema 2.17

En el capítulo siguiente, dados los resultados finalmente obtenidos en este estudio, consideramos importante informar sobre el “estado del arte” en la síntesis de indoles desde las formas clásicas hasta las más recientes que implican la formación de intermediarios organometálicos.

### 3. Generalidades sobre el sistema indólico

El indol es un compuesto heteroaromático conformado por un anillo de benceno fusionado con un anillo de pirrol, específicamente benzo[b]pirrol.

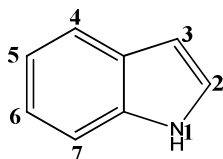
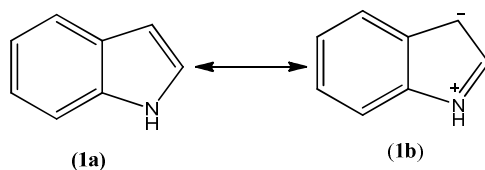


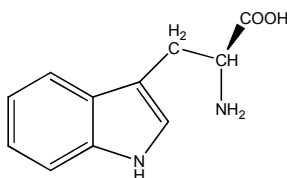
Figura 3.1 Indol

Es un compuesto plano con 10 electrones- $\pi$  en un sistema completamente conjugado. Dicho sistema es relativamente rico en electrones, particularmente en el C-3, como se representa en la siguiente estructura de resonancia (**Esquema 3.1**)(1b).



Esquema 3.1

El anillo indólico forma parte de la estructura del aminoácido triptofano (**Figura 3.2**), que tiene un gran número de compuestos que se encuentran en una amplia variedad de plantas y metabolitos animales. Es de gran interés el estudio, el uso de derivados indólicos para entender su actividad biológica, así como el diseño de nuevos fármacos.

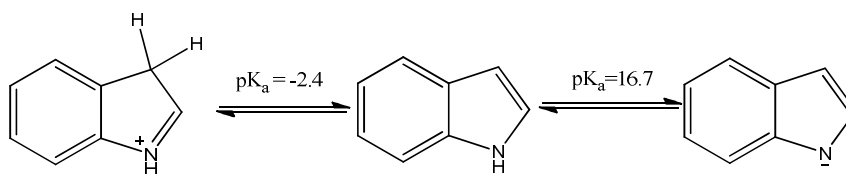


**Figura 3.2**

### 3.1 Propiedades

El indol es un sólido incoloro, soluble en la mayoría de los disolventes orgánicos, parcialmente soluble en agua. Tiene un olor desagradable y persistente, sus derivados forman parte de algunas fragancias.

Es un compuesto neutro pero puede ser protonado o desprotonado bajo condiciones ácidas o básicas, respectivamente. El  $pK_a$  del ácido conjugado es cercano a -2.4; mientras que el del compuesto neutro es de 16.7 (**Esquema 3.2**)<sup>44</sup>



**Esquema 3.2**

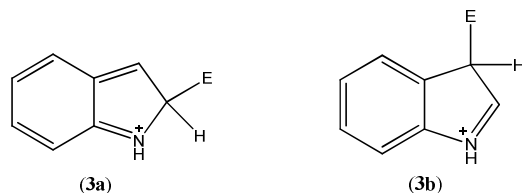
La fuente industrial de indol ha sido el aislamiento por medio del destilado de carbono-alquitranado<sup>45</sup>. Existe un número considerable de patentes referidas a la manufactura del indol, utilizando anilina y etilen glicol<sup>46</sup>, anilina y óxido de etileno<sup>47</sup>, 2-etilanilina<sup>48</sup> y N-etilanilina<sup>49</sup> como materiales de partida.

### 3.2 Reactividad

El indol es un heterociclo análogo al naftaleno. Los patrones básicos de reactividad pueden ser entendidos como resultado de la fusión de un anillo de pirrol rico en electrones con un anillo bencénico.

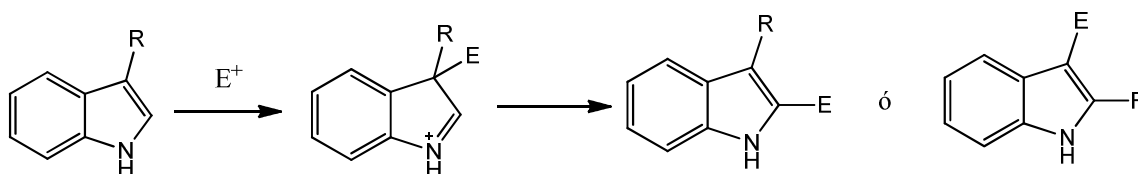
#### 3.2.1 Substitución electrofílica aromática.

Debido al carácter electrónico  $\pi$  del anillo pirrólico, el sistema indólico es susceptible de interaccionar con electrófilos. La reactividad es mayor en la posición 3 con respecto a la posición 2. Esto se explica por la distribución de la densidad electrónica (calculado por métodos de orbitales moleculares) y por las energías relativas de los intermediarios para la sustitución electrofílica, como se representa en las estructuras protonadas (**Esquema 3.3**), donde se retiene el carácter bencenoide del anillo carbocíclico<sup>50</sup>.



**Esquema 3.3**

El patrón de reactividad básico no es afectado considerablemente por la presencia de sustituyentes en la posición 1 y 2. Sin embargo, si hay presencia de grupos electro-atractores, puede disminuir la reactividad. En el caso de los indoles 3-sustituídos puede complicarse debido a que el electrófilo será atacado preferentemente por la posición-3, aún cuando ésta se encuentre ocupada. Cuando este es el caso, puede ocurrir una migración del nuevo sustituyente o el sustituyente original al C-2 (**Esquema 3.4**).



**Esquema 3.4**

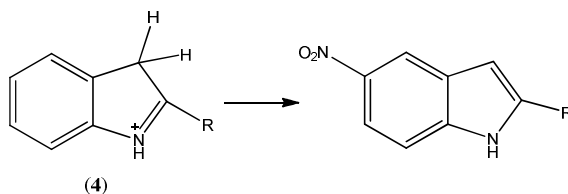
Muchas de las reacciones de Sustitución Electrofílica Aromática comunes pueden ser llevadas a cabo en el núcleo indólico. Suele haber complicaciones debido, ya sea a una excesiva reactividad o a la relativa inestabilidad del producto de sustitución.

### 3.2.2 Halogenación.

El 3-Cloroindol puede ser obtenido por cloración con ion hipoclorito o con cloruro de sulfurilo. El 3-Cloroindol es bastante inestable a soluciones acuosas ácidas, en las cuales es hidrolizado a oxiindol. El 3-bromoindol ha sido obtenido a partir de indol usando tribromuro de piridinio como fuente de bromuro electrofílico. El indol reacciona con iodo para dar 3-iodoindol. Ambos compuestos son susceptibles a hidrólisis en ácido pero son relativamente estables en base.

### 3.2.3 Nitración.

La nitración frecuentemente genera óxidos de nitrógeno que pueden participar en transformaciones oxidativas, la nitración del indol en sí misma es una reacción compleja. En medio ácido, la nitración de indoles 2-sustituídos puede proceder a través del ácido conjugado (**Esquema 5**). Debido a que el sistema aromático es transformado en azastireno, la posición 5 es el sitio primario de reacción.

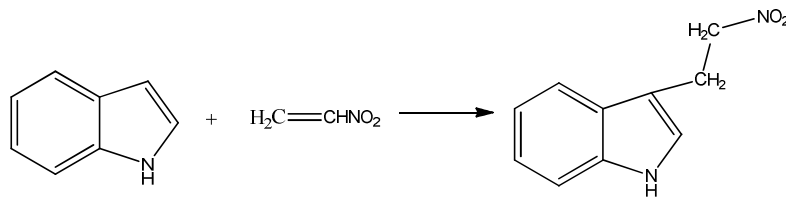


**Esquema 5.**

### 3.2.4 C-alkilación.

Eligiendo las condiciones de reacción adecuadas, es posible favorecer la alquilación del indol e indoles sustituidos en la posición 1 o 3. La reacción en la posición 3 es favorecida por condiciones que hacen al intermediario de transición parecido a aquel en una sustitución electrofílica aromática. El enlace fuerte por parte de un metal al nitrógeno, como sales de magnesio, promueven la alquilación en el C-3. Se obtienen buenos resultados, cuando los sistemas alílicos y bencílicos son utilizados bajo condiciones en las cuales el agente alquilante asume un carácter de carbocatión.

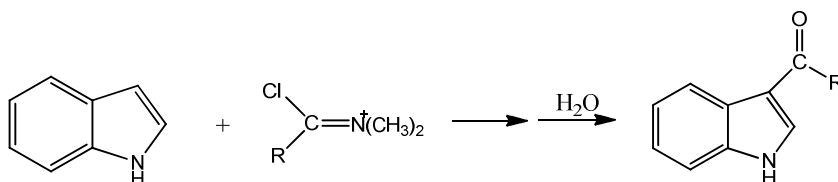
Los compuestos insaturados activados por grupos electro-atradores pueden efectuar la alquilación en la posición 3. Un ejemplo importante es la reacción con nitroetileno para formar 3-(2-nitroetil)indol (**Esquema 3.6**)<sup>51</sup>.



Esquema 3.6

### 3.2.5 Acilación.

Es la reacción más confiable, en cuestión de introducir un sustituyente en la posición 3 del anillo indólico. Los sustituyentes 3-acilo pueden ser reducidos a grupos 3-alquilo en una secuencia de 2 pasos alquilación-reducción, son frecuentemente una alternativa atractiva para alquilar la posición 3. Los haluros de ácido, como el cloruro de oxalilo, pueden efectuar una sustitución directa en ausencia de catalizador. Los cloruros de ácido pueden reaccionar utilizando sales de magnesio<sup>52</sup> o zinc<sup>53</sup>, en presencia de oxiclورو de fósforo y una amida, en la cual un ion cloriminio es el electrófilo activo, frecuentemente resulta en buenos rendimientos hacia la formación de 3-acilindoles (**Esquema 3.7**).



Esquema 3.7

### 3.2.6 N-Alquilación.

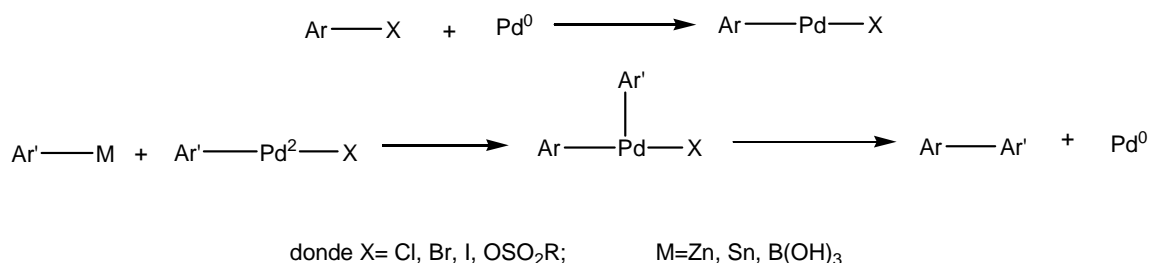
La sustitución en la posición 1 es favorecida, cuando el anillo indólico es desprotonado y el medio de reacción promueve nucleofilia en el anión indólico resultante. Las condiciones típicamente utilizadas son la generación de la sal de sodio por medio de sodamida en amonio líquido, el uso de hidruro de sodio o una



base fuerte similar, en N,N-dimetilformamida o dimetil sulfóxido o el uso de condiciones de transferencia de fase.

### 3.2.7 Arilación.

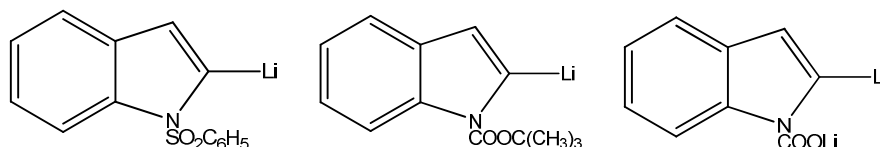
La arilación se lleva a cabo preferentemente a través de intermediarios sustituidos, que directamente sobre el anillo de indol. La única manera directa de arilación es a través de sustitución vía radicales libres, y no es lo suficientemente selectiva para ser útil en términos sintéticos. Las reacciones de acoplamiento cruzado, catalizadas por Paladio han sido útiles para la arilación de indoles, así como de otros anillos heteroatómicos<sup>54</sup>. Las reacciones de acoplamiento cruzado requieren un componente nucleofílico, típicamente arilestaño o arilzinc. Los ácidos Indolborónicos también pueden servir como componentes nucleofílicos<sup>55</sup>. El segundo componente es un aril haluro o aril triflato que puede llevar a cabo una reacción de adición oxidativa con el catalizador de paladio. La arilación ocurre por medio de la adición del componente nucleofílico al intermediario de paladio y regenera las especies activas (**Esquema 3.8**). El indol puede actuar como nucleófilo o reactivo oxidante pero el primero es el caso más común.



**Esquema 3.8**

### 3.2.8 Litiación y transformaciones subsecuentes.

La litiación es el método general para introducir un sustituyente en la posición 2 en el anillo indólico. Tres intermediarios han sido usados con mayor frecuencia en este contexto. 1-fenilsulfonilindol<sup>56</sup>, 1-*ter*-butoxicarbonilindol<sup>57</sup> e indol-1-carboxilato de litio<sup>58</sup> (**Esquema 3.9**).

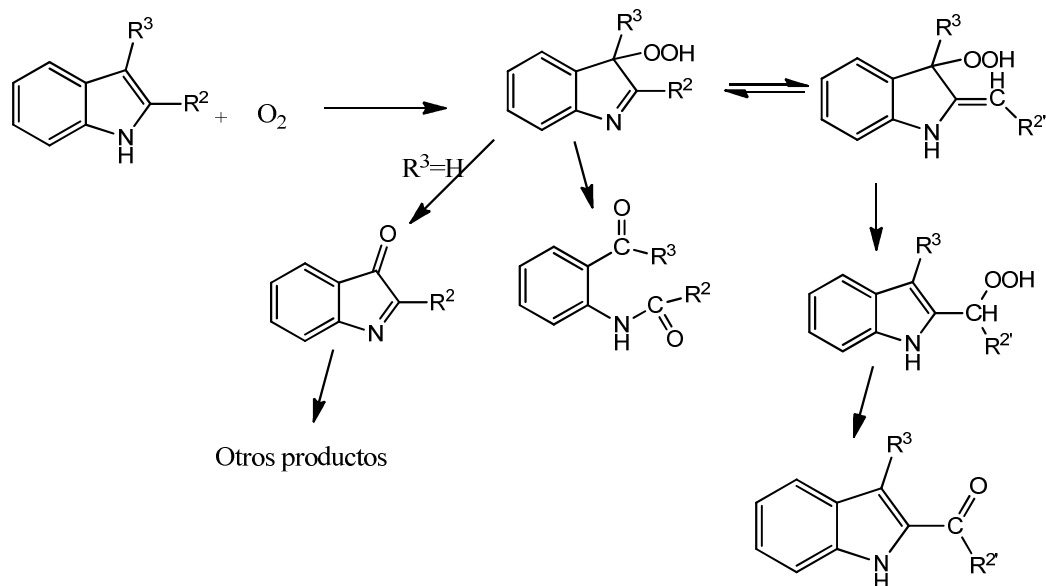


**Esquema 3.9**

Cada uno de estos intermediarios puede ser litiado en la posición 2. La reactividad hacia la litiación se debe al efecto inductivo por parte del átomo de nitrógeno y la coordinación de oxígeno por parte del sustituyente en la posición N. Una amplia variedad de electrófilos puede llevar a cabo sustituciones en la posición 2. La litiación en otras posiciones en el anillo se pueden obtener por medio de intercambios halógeno-metal; 3-litio y 5-litioindoles han sido utilizados como intermediarios reactivos.

### 3.2.9 Oxidación.

Como heterociclo  $\pi$ -excesivo, el indol es susceptible a oxidación. Existe un número considerable de intermediarios de oxidación y productos que han sido observados. Con oxígeno molecular como oxidante, el intermediario clave es normalmente 3-hidroperoxi-3H-indol. Estos intermediarios son observables para indoles 2,3-sustituídos pero son inestables para derivados menos sustituídos. El **esquema 3.10** indica los patrones de reactividad típica hacia el oxígeno.



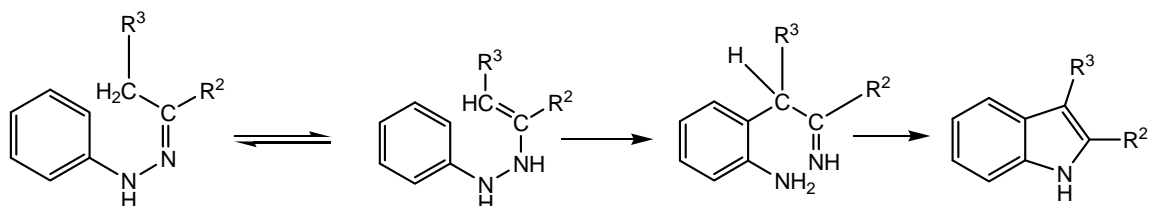
Esquema 3.10

### 3.3 Síntesis de indoles

A pesar de que existe una amplia variedad de síntesis del anillo del indol<sup>59</sup>, la mayoría de los ejemplos más usuales, caen en un número reducido de grupos. El punto de partida de la mayoría de las síntesis comienza con un compuesto aromático ya sea monosustituído u orto-disustituído. Aquellas síntesis que comienzan con un compuesto monosustituído deben efectuar una sustitución sobre el anillo bencénico.

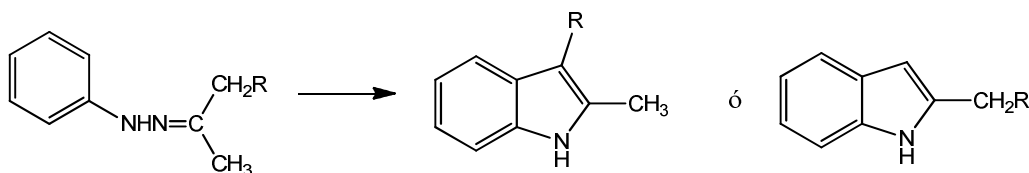
#### 3.3.1 Síntesis de Indoles de Fischer y síntesis sigmatrópicas relacionadas.

En la síntesis de indoles de Fischer<sup>60</sup> una N-arilhidrazona es ciclada, usualmente bajo condiciones ácidas, a un indol. El paso clave es un rearrreglo [3,3] sigmatrópico de un tautómero de enehidrazona de la hidrazona (**Esquema 3.11**).



**Esquema 3.11**

Para permitir la ciclación, debe haber por lo menos un hidrógeno  $\alpha$  al doble enlace  $C=N$ . Si sólo hay uno, el producto será 3,3-disustituído. Si ambos sustituyentes en el carbono de la hidrazona tienen uno o más hidrógenos alfa puede resultar en una mezcla de productos. Generalmente, es esperado que el sustituyente más ramificado se encuentra involucrado en el proceso de ciclación, así, las fenilhidrazonas derivadas de metil alquil cetonas dan como resultado la formación de 2-metilindoles. Sin embargo, en cuestión de selectividad, a las condiciones de reacción y con ciertos reactivos, ésta puede ser reversible para favorecer el 2-alkilindol (**Esquema 3.12**).

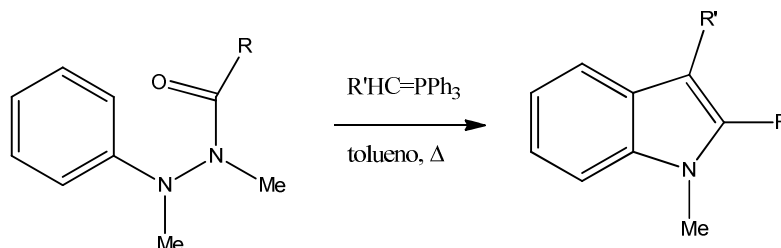


**Esquema 3.12**

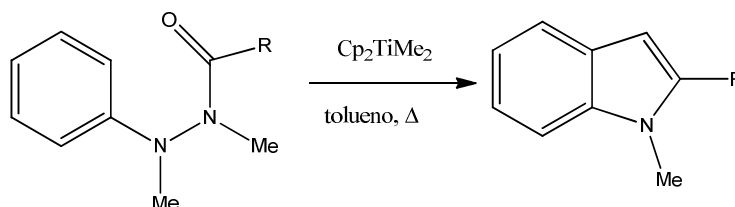
Cuando la fenilhidrazona se encuentra meta-sustituída, dos indoles isoméricos son posibles; los orto sustituidos, también presentan complicaciones.

Otra aproximación semejante, se lleva a cabo por medio de alquilación de acil fenilhidracidas empleando fosforanos (**Esquema 3.13**) y el reactivo de Petásis ( $Cp_2TiMe_2$ ) seguido de un rearrreglo térmico *in situ* de las enehidracinas producidas. El reactivo de Petásis forma un equivalente esencialmente neutro de la síntesis de indoles de Fischer con fenilhidracidas como sustratos de partida

(Esquema 3.14). Los alquilidenos con trifenilfosforanos convierten aroil fenil hidracinas a indoles, este método es restringido por la basicidad de los fosforanos que pueden desprotonar por ejemplo la N-acetilhidracida para formar enolatos de la hidracina y generar N-metilindolil-2-ona<sup>61</sup>.

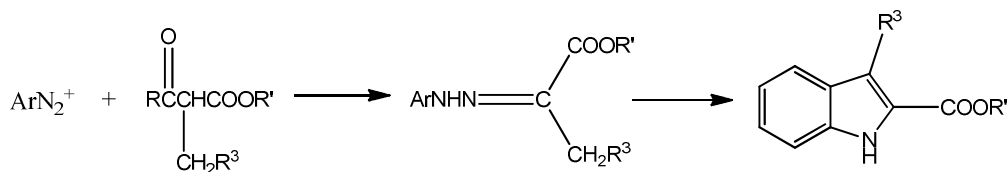


Esquema 3.13

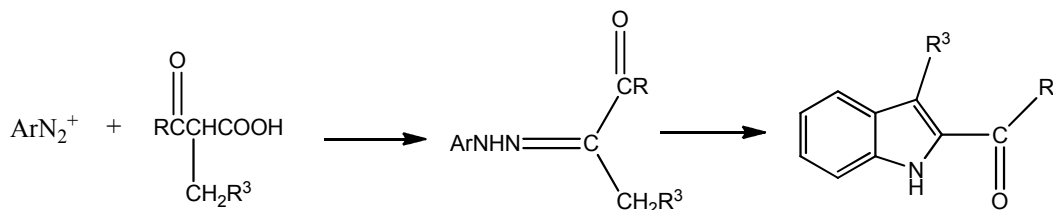


Esquema 3.14

Además de ser formadas a partir de una cetona, las hidrazonas pueden ser formadas a partir de compuestos dicarbonílicos por medio de una reacción de Japp-Klingemann que es útil para β-cetoésteres y β-cetoácidos los cuales sufren deacilación o descarboxilación (Esquema 3.15 y 3.16 respectivamente).

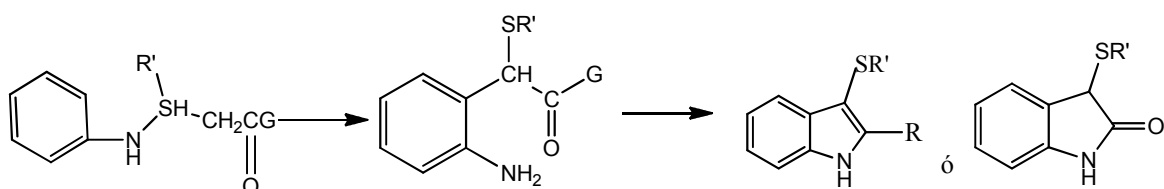


Esquema 3.15



**Esquema 3.16**

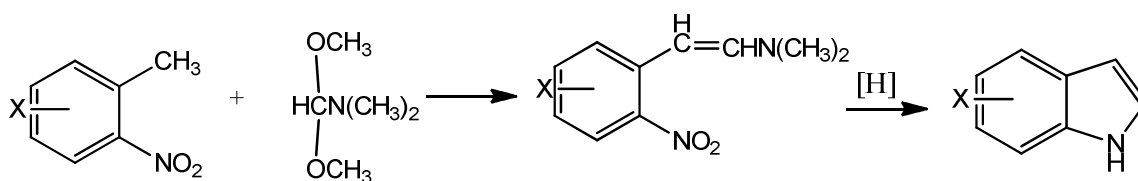
Otra síntesis de indol/oxindol, conocida con el nombre de síntesis de Gassman, lleva a cabo una *o*-sustitución por medio de un rearrreglo Sommelet-Hauser de un ión intermediario anilinosulfonio. El uso de  $\beta$ -tioacetona ( $G=R$ , un grupo alquilo) genera indoles 2-sustituídos, mientras que los  $\beta$ -tioésteres ( $G=OR$ ) llevan a oxindoles. En cada caso un 3-tiosustituyente debe ser removido por desulfuración (**Esquema 3.17**).



**Esquema 3.17.**

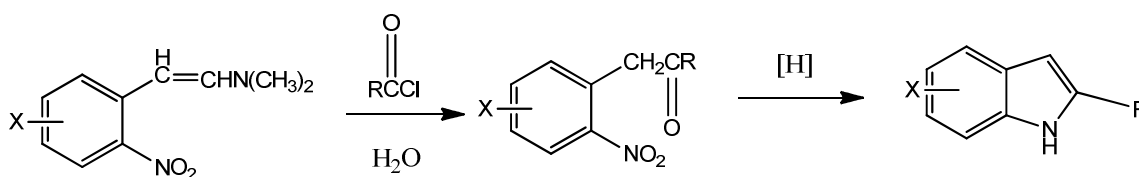
### 3.3.2 Ciclizaciones reductivas.

El protocolo de Batcho-Leimgruber involucra la condensación de un *o*-nitrotolueno con un acetal de dimetilformamida para formar una  $\beta$ -(*o*-nitrofenil)enamina<sup>62</sup>. Un agente reductor efectúa posteriormente la ciclación reductiva a un indol (**Esquema 3.18**).



**Esquema 3.18**

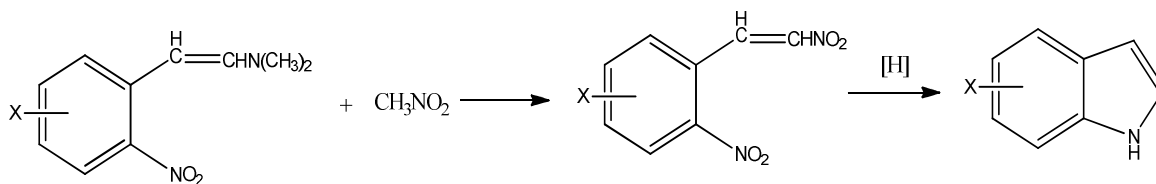
Existe un número de refinamientos a este procedimiento, ambos en la formación de enaminas y en la reducción. El procedimiento puede ser adaptado a indoles 2-sustituídos introduciendo un sustituyente acilo en el intermediario enamínico (**Esquema 3.19**).



**Esquema 3.19**

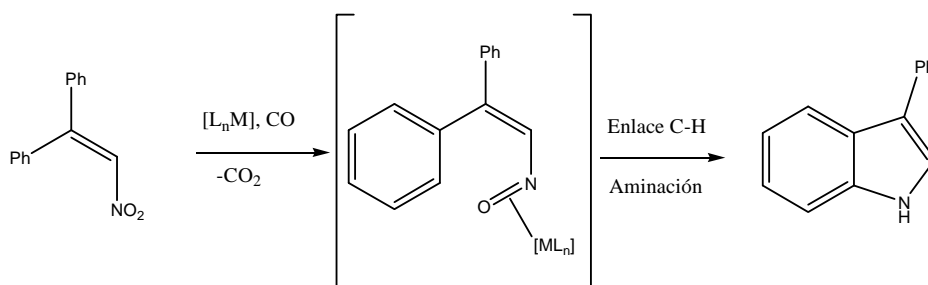
En general, cualquier *o*-nitrobenzilceto u *o*-aminobencilcetona pueden ser convertidos. Hay una amplia variedad de ejemplos específicos de dichas síntesis, sin embargo no hay manera de generar este tipo de materiales de partida.

Los *o*-Nitrobenzaldehídos condensan con nitrometano para dar  $\alpha,\beta$ -dinitroestirenos. Una variedad de agentes reductores convierten estos en indoles (**Esquema 3.20**).



**Esquema 3.20**

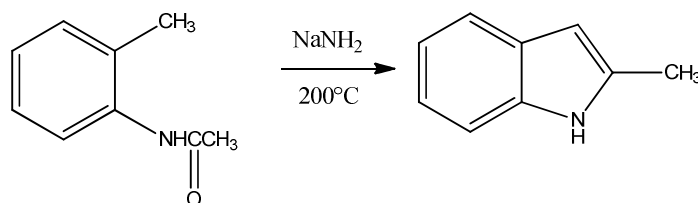
Una aproximación reciente, involucra la reducción de nitroalquenos con monóxido de carbono agregado estequiométricamente y mediado por Rh, Pt, Fe y Pd<sup>63</sup> (**Esquema 3.21**).



**Esquema 3.21**

### 3.3.3 Síntesis de Madelung y condensaciones catalizadas por bases.

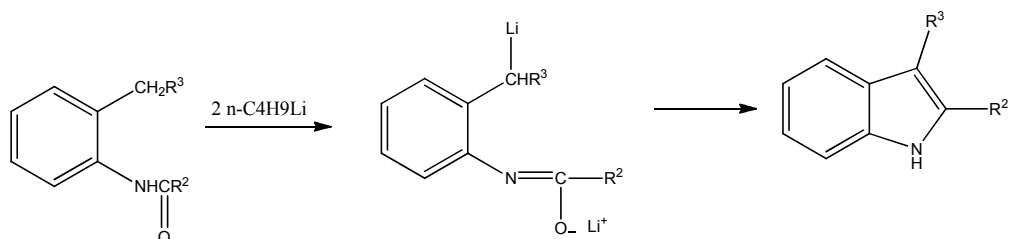
La ciclación de Madelung involucra una condensación intramolecular de *o*-alquilanilida. Un ejemplo clásico de la síntesis de Madelung es la condensación a temperatura alta de la *o*-metilacetanilida a 2-metilindol por medio de amiduro de sodio (**Esquema 3.22**).



**Esquema 3.22**

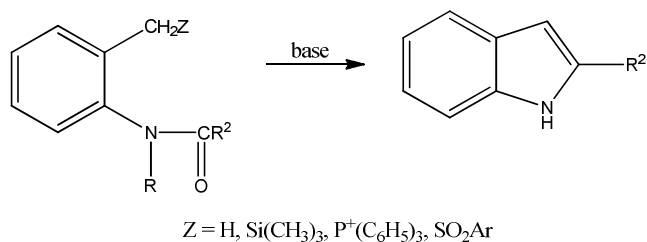


Este tipo de ciclizaciones, también pueden ser llevadas a cabo en condiciones menos rigurosas usando n-butililitio o diisopropilamido de litio para formar el derivado dilitiado de la anilida<sup>64</sup> (**Esquema 3.23**).



**Esquema 3.23**

El mismo patrón de reactividad se observa con *o*-metilanilidas en las cuales un sustituyente carbaniónico estabilizador se encuentra unido al grupo metilo. Para Z= trimetilsilil o trifenilfosfonio, la ciclización ocurre con eliminación de Z (**Esquema 3.24**).

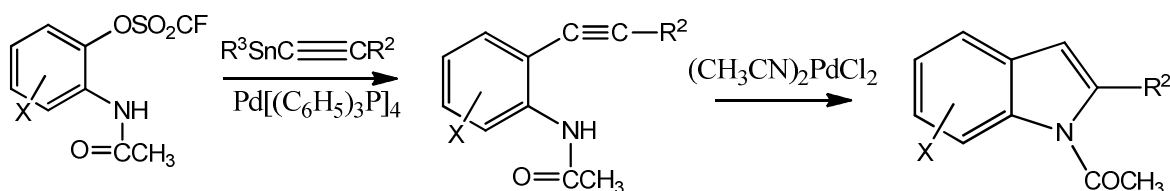


**Esquema 3.24**

### 3.3.4 Ciclizaciones catalizadas por metales de transición.

Las anilinas *o*-halogenadas, así como anilidas pueden servir como precursores hacia la formación de indoles en un grupo de reacciones que son catalizadas por metales de transición. Muchos catalizadores son capaces de formar indoles a partir de *o*-haloanilinas o anilidas con acetilenos. Un procedimiento reciente involucra el acoplamiento de un acetiluro de cobre con *o*-iodoanilina. Algunos

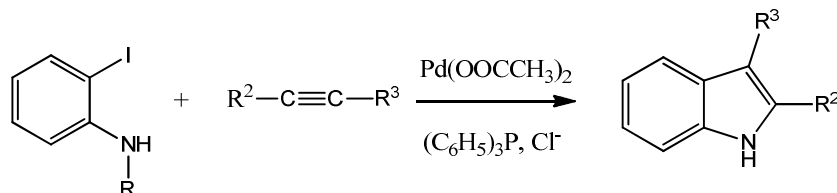
otros involucran catalizadores de paladio con *o*-bromo u *o*-trifluorometilsulfoniloxianilida con trialquilstanilalquinos. La reacción se conduce en dos partes, la primera con un catalizador de Pd(0) seguido de uno de Pd(II)<sup>65</sup> (**Esquema 3.25**).



**Esquema 3.25**

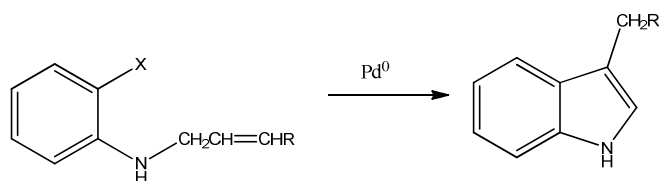
*o*-Iodoanilina u *o*-iodoanilidas pueden ser cicladas a indoles 2,3 disustituídos por medio de alquinos disustituídos<sup>66</sup> (**Esquema 3.26**).

Con alquinos asimétricos, el grupo más voluminoso ocupa la posición 2.



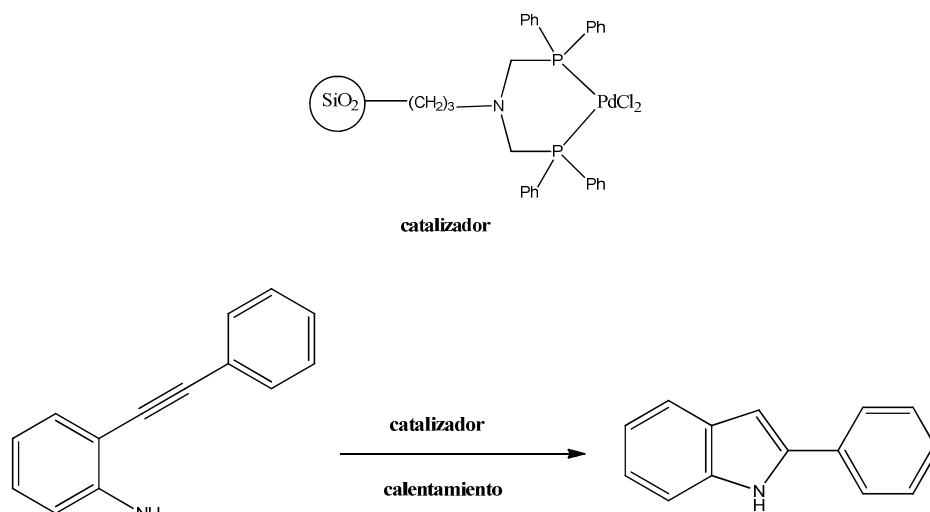
**Esquema 3.26**

Los indoles 3-sustituídos pueden ser preparados a partir de *o*-bromo u *o*-iodoanilinas por medio de un catalizador de paladio que ayude a la ciclación de *N*-alil derivados<sup>67</sup> (**Esquema 3.27**).



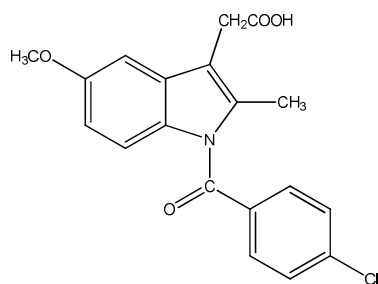
**Esquema 3.27**

Las reacciones de acoplamiento C-C, como Sonogashira contribuyen tanto a la formación de precursores, como lo son los derivados de 2-feniletinilnilina, así como a la formación de indoles-2-sustituídos. Por medio de catalizadores de Paladio (II) soportados en silice<sup>68</sup> (**Esquema 3.28**).

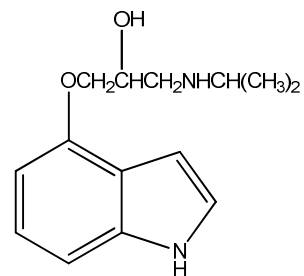


**Esquema 3.28**

Cientos de derivados indólicos han sido preparados y evaluados como farmacéuticos potenciales<sup>69</sup>. De aquellos que se han puesto en uso, quizás los más importantes son la indometacina, un agente antiinflamatorio no esterooidal (**3.1**)<sup>70</sup>; El pindolol, es un bloqueador  $\beta$ -adrenérgico (**3.2**)<sup>71</sup>.

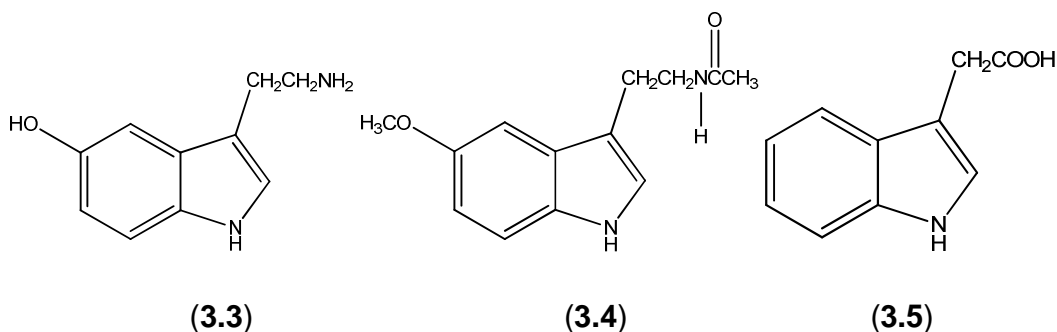


**(3.1)**

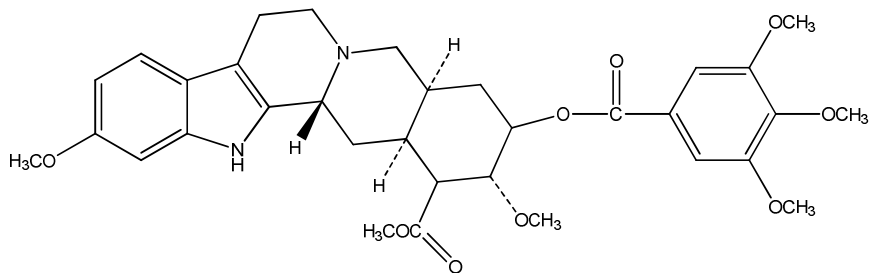


**(3.2)**

La serotonina (**3.3**) funciona como neurotransmisor y vasoconstrictor <sup>72</sup>. La producción de melatonina (**3.4**) es controlada diariamente por los ciclos circadianos y su influencia a nivel fisiológico, ritmos temporales en humanos y otras especies <sup>73</sup>. El ácido 3-indolacético (**3.5**) es un estimulante en el crecimiento de las plantas y se usa en horticultura <sup>74</sup>.

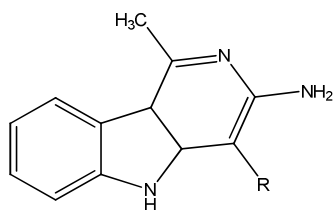


Los indoles de mayor peso molecular se encuentran en algunos alcaloides en las plantas. Esto ocurre con un amplio intervalo de diversidad estructural, son típicamente derivados del triptofano y unidades terpenoides estructurales; algunos de estos compuestos son farmacológicamente significativos. La reserpina (**3.6**) actúa como tranquilizador y agente hipotensivo. A pesar de que ya no se usa tanto en el presente, uno de sus primeros usos fue en el tratamiento de enfermedades mentales <sup>75</sup>. Los alcaloides de la vinca, vincristina y vinblastina dimérica son utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin's, leucemia y otras formas de cáncer <sup>76</sup>. Derivados del ácido lisérgico, los alcaloides del cornezuelo son utilizados en el tratamiento de migraña <sup>77</sup> y la dietilamida del mencionado ácido es conocido como LSD con propiedades alucinógenas.

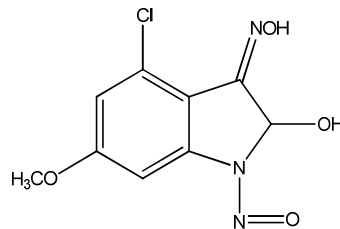


(3.6)

Algunos otros derivados indólicos son tóxicos. Existen diversos casos documentados donde los derivados indólicos, de origen natural o sintético, han sido ligados a efectos patológicos en humanos. El 3-metilindol, que es producido por fermentación bacteriana en ganado bovino puede producir edema pulmonar<sup>78</sup>. El metabolito activo es 3-metilenindolenina, que forma aductos con proteínas, principalmente a través de los grupos sulfhidrilo<sup>79</sup>. Los piridoindoles (3.7) Trp-1 (R = CH<sub>3</sub>) y Trp P-2 (R = H) son sustancias genotóxicas que se originan a partir de la pirolisis de triptofano y han sido identificadas en comida cocinada a temperaturas excesivamente altas<sup>80</sup>. 4-Cloro-6-metoxiindol, que puede ser extraído de las habas, produce un potente mutágeno en interacción con el ión nitrito. Este mutágeno (3.8) ha sido asociado con la etiología del cáncer de estómago en ciertas áreas de Colombia<sup>81</sup>. A finales de 1980 una condición patológica letal apareció y fue asociada con el consumo de L-triptofano que tenía un origen específicamente sintético<sup>82</sup>. El agente causante, se cree que es un contaminante introducido por el proceso específico de manufactura. Algunos contaminantes han sido identificados pero la identidad precisa del agente causal permanece bajo investigación<sup>83</sup>.



(3.7)



(3.8)

Una vez revisada la información bibliográfica sobre los procesos que nos ocupan en este trabajo, proponemos una hipótesis y objetivo de la presente tesis:

#### **4. Hipótesis**

Evaluar el sistema [PdBr<sub>2</sub>(S)-BINAP] como auxiliar quiral en reacciones de aminación reductiva entre dicetonas como sustratos y aminas aromáticas hacia la formación de compuestos cetoamínicos con un centro estereogénico.

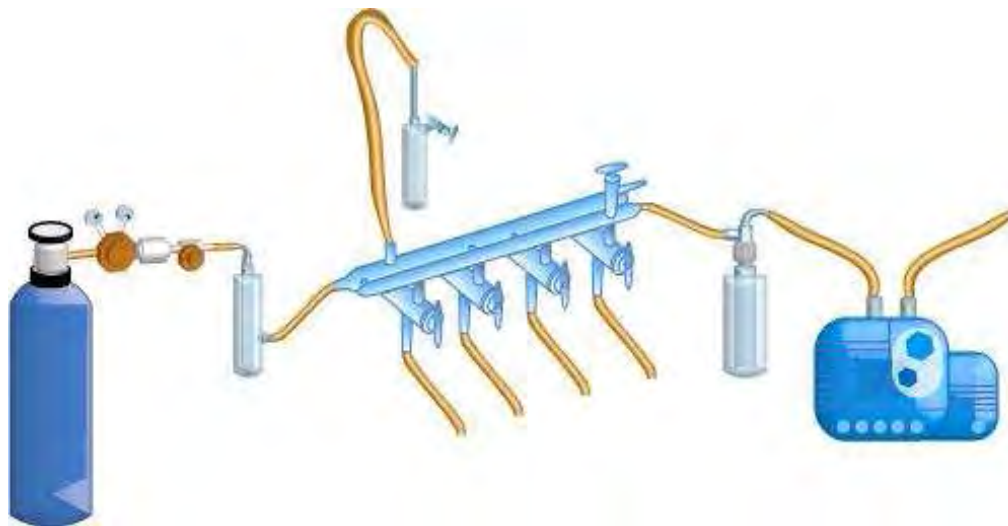
#### **5. Objetivo**

Estudiar reacciones de aminación reductiva en derivados α-dicetónicos con el uso de sistemas quirales a base de paladio como precursores catalíticos, aislar, caracterizar y estudiar la reactividad de los intermediarios en el proceso.

## 6. Parte Experimental

### 6.1 Instrumentación

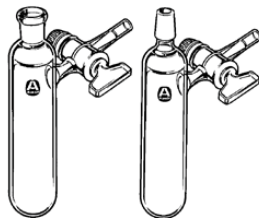
Al trabajar con compuestos de coordinación, es importante evitar la presencia de  $O_2$  y  $H_2O$  considerando que el catalizador puede sufrir reacciones de descomposición en presencia de estos o la generación de otra especie catalítica afectando el rendimiento y seguimiento de la reacción. Por esto es importante el uso de una línea mixta vacío/gas inerte (se utilizó  $N_2$ ), la cual consta de 2 tubos de vidrio separados entre sí, que se encuentran conectados a una llave, uno de los tubos, se encuentra conectado a una bomba mecánica, que provee al sistema de vacío ( $10^{-3}$  a  $10^{-4}$  torr) la cual libera al sistema de  $O_2$  y  $H_2O$ . El otro tubo se encuentra conectado a un sistema que contiene el gas inerte. A éste se adapta una trampa de mercurio la cual nos sirve para corroborar la presencia tanto de vacío como de nitrógeno. La línea de vacío conecta a una segunda trampa que se encuentra en un baño frío donde se atrapan disolventes que se evaporan del medio de reacción (**Esquema 6.1**).



**Esquema 6.1** Línea mixta vacío/gas inerte



Para llevar a cabo las reacciones se utilizaron tubos de Schlenk, son útiles para el uso de la línea de vacío/gas inerte, los conforma una junta esmerilada (**Esquema 6.2**) la cual puede ser cubierta por tapones de plástico y una llave que es adaptada fácilmente por medio de una manguera a la línea.



**Esquema 6.2** Tubos de Schlenk

En las reacciones se emplearon reactores tipo Parr de alta presión modelo 4712AD de 45mL con agitación magnética que soportan una presión máxima de 3000 psi, así como un panel de alimentación para introducir hasta 2000 psi del gas de trabajo ( $H_2$ )

## 6.2 Materiales y métodos

Los espectros de resonancia magnética nuclear, RMN de  $^1H$  y de  $^{13}C$   $\{^1H\}$ , determinados en un espectrómetro JEOL ECLIPSE +300 a 300.53 MHz para  $^1H$  y a 75.58 MHz para  $^{13}C$   $\{^1H\}$ , usando como disolvente  $CDCl_3$ . Los desplazamientos químicos,  $\delta$ , se encuentran en partes por millón (ppm). Las señales obtenidas en los espectros de RMN de  $^1H$  se encuentran indicadas como: señal simple (s), señal doble (d), señal triple (t), señal cuádruple (q), señal séxtuple (sxp) señal múltiple (m) referenciadas al tetrametilsilano.

El análisis por Difracción de Rayos-X en monocristal, se llevó a cabo en un difractómetro Brüker Smart Apex CCDC con detector de área de radiación

monocromática de Mo K $\alpha$  (0.71073 Å). Las distancias interatómicas se expresan en Angstroms (Å) y los ángulos en grados (°).

Los espectros de Infrarrojo (IR), fueron obtenidos mediante un equipo Bruker ALPHA-P para sólidos y líquidos, con cristal de Germanio y módulo de Platino de alta presión utilizando la técnica de Reflexión Total Atenuada (ATR).

Los análisis por cromatografía de gases-espectrometría de masas fueron llevados a cabo tanto en un aparato Agilent 6890 GC con una columna capilar DB-1MS de 30.0 m acoplada a un detector másico como en un equipo JMS-GCmatell utilizando una columna de fenil silicon de 25 x 0.32 x 0.32 y finalmente un espectrómetro de masas Jeol JMS-AX505HA acoplado a un sistema de cromatografía de gases Hewlett Packard 5890 series II.

Los análisis de HPLC fueron llevados a cabo en un sistema Hewlett Packard 1100 con detector UV-DAD. Las separaciones se efectuaron en una columna Daicel Chiracel OD-H (25 x 4.6 mm)

### **6.3 Reactivos y disolventes.**

Los siguientes disolventes fueron tratados para su uso tanto en las reacciones, así como en la purificación de los productos obtenidos:

#### **6.3.1 Diclorometano.**

Se armó un sistema para destilación como el del **Esquema 6.3**, se purga el sistema por triplicado mediante la línea mixta vacío/N<sub>2</sub>, bajo atmósfera de nitrógeno, se agregó al matraz bola P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> y se adiciona finalmente el disolvente.

El sistema es calentado a reflujo, el diclorometano es colectado en el recipiente conectado al condensador para su posterior uso en las reacciones.



Esquema 6.3

### 6.3.2 Metanol.

Se utilizó un sistema de destilación similar al anterior, se purgó por triplicado mediante la línea mixta vacío/ $N_2$  bajo flujo de  $N_2$  se agregó el Magnesio al matraz de bola, un cristal de Yodo y finalmente el metanol, el sistema se puso a calentar a reflujo, el metanol se acumula en el recipiente conectado al condensador, el metanol no se almacena debido a que es higroscópico, se usa inmediatamente que se destila.

Otros disolventes como hexano y acetato de etilo, son proporcionados por el sistema de destilación del Instituto de Química y utilizados directamente sin algún tipo de tratamiento.

#### 6.4 Reactivos.

La anilina y los compuestos  $\alpha$ -dicetónicos: 2,3-butanodiona, 2,3-pentanodiona, 2,3-hexanodiona, 3,4-hexanodiona, 1,2-ciclohexanodiona fueron obtenidos comercialmente en Aldrich Chemical Co. El bencilo es producto de una práctica realizada en la Facultad de Química y nos fué proporcionado por la misma.

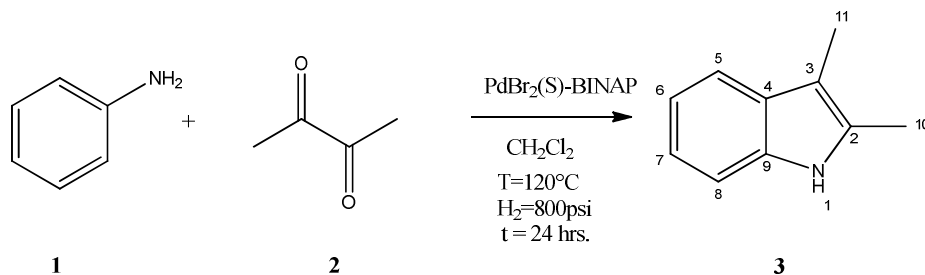
#### 6.5 Síntesis de indoles

Se purgó con  $N_2$  un tubo de Schlenk, previamente lavado y secado en la estufa, provisto de una barra magnética. Se agregó, bajo atmósfera inerte 22 mg del compuesto  $PdBr_2(S)$ -BINAP (0.025 mmol) (catalizador), previamente sintetizado<sup>1</sup>, posteriormente se disolvió en 10 mL de  $CH_2Cl_2$  seco, se agregó 1 mmol de anilina y finalmente, 1mmol del compuesto  $\alpha$ -dicetónico. Una vez homogeneizada la mezcla de reacción, se transfirió al reactor Parr, (previamente purgado) se presurizó a 800 psi con  $H_2$  molecular y se sumergió en un baño de aceite, previamente calentado, a 120°C de 24 a 48 horas, según el caso.

Terminado el tiempo de reacción, se dejó enfriar el reactor y se despresurizó. Una fracción de la mezcla de reacción fue analizada por cromatografía de gases/espectrometría de masas (CG/EM) y finalmente purificada por cromatografía en columna utilizando como fase estacionaria alúmina neutra y como fase móvil hexano/diclorometano (7:3).

A continuación se muestra la caracterización de los indoles sintetizados:

**Reacción (A)<sup>84</sup>**



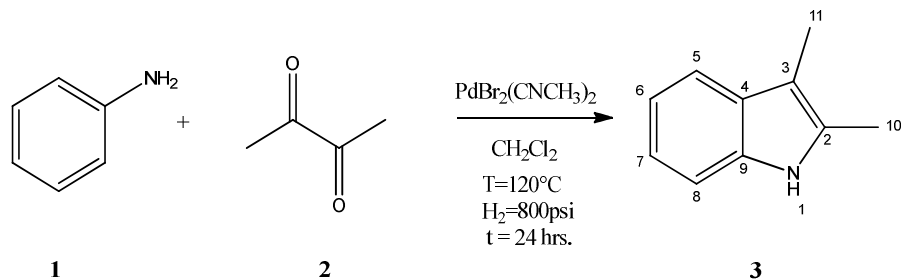
El compuesto **3**, es un sólido café claro que al ser recuperado de cualquier disolvente adquiere una consistencia aceitosa y se torna color café.

**Compuesto 3**

**Fórmula mínima: C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N**

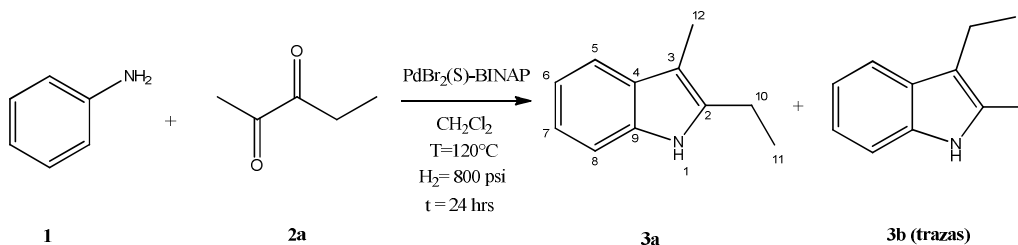
**EM** (IE): 145 [M<sup>+</sup>], 144 [M<sup>+</sup>-H], 130 [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>], 115 [M<sup>+</sup>-2CH<sub>3</sub>], 77 [M<sup>+</sup>- C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>N] **IR** (v, cm<sup>-1</sup>): 3393 (N-H st), 3051 (C-CH<sub>3</sub> st), 2960, 2858 (C-H, CH<sub>3</sub>, st), 1459 (C(2)-CH<sub>3</sub>, δ) 737 (v, Ar). **RMN <sup>1</sup>H** [300.53 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm]: 2.24 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 2.35 (s, 3H, H<sub>11</sub>), 7.07-7.15 (m, 2H, H<sub>6,7</sub>), 7.22-7.26 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 7.47-7.50 (m, 1H, H<sub>8</sub>) 7.65 (1H, N-H). **RMN <sup>13</sup>C** {<sup>1</sup>H} [75.57 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm]: 8.61 (C<sub>11</sub>), 11.60 (C<sub>10</sub>), 107.18 (C<sub>3</sub>), 110.12 (C<sub>8</sub>), 118.03 (C<sub>5</sub>), 119.07 (C<sub>7</sub>), 120.97 (C<sub>6</sub>), 129.49 (C<sub>4</sub>), 130.75 (C<sub>2</sub>), 135.25 (C<sub>9</sub>).

**Reacción (A')**



El compuesto **3** también fue obtenido al utilizar como precursor catalítico  $\text{PdBr}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ , la identificación del producto fue hecha por CG-EM y por comparación con los datos espectroscópicos de una muestra pura.

**Reacción (B)**



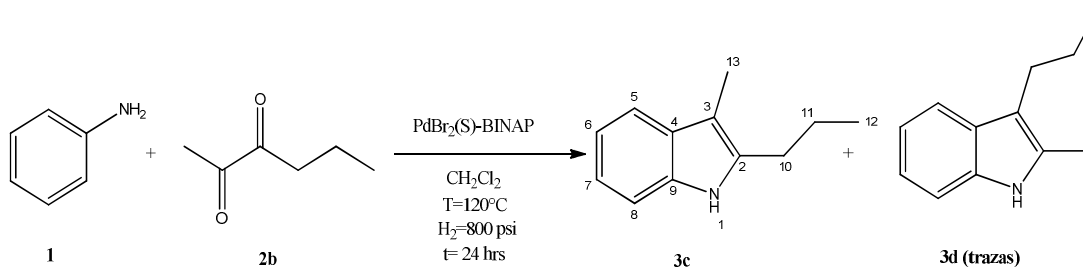
En este caso, se obtiene y aísla solamente el compuesto **3a**, de color café y consistencia aceitosa.

## Compuesto 3a

**Fórmula mínima:** C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N

**EM** (IE) :159 [M<sup>+</sup>], 144 [M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>], 130 [M<sup>+</sup> - C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>], 115 [M<sup>+</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>]. **IR:** 3397 (N-H st), 3056 (C-H st), 2966, 2928, 2862, 2775 (CH st, CH<sub>3</sub>), 1459 (C(2)-CH<sub>2</sub>, δ), 740 (ν, Ar) . **RMN** <sup>1</sup>H: [300.53 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm] 1.30 (td, 3H, H<sub>11</sub>) , 2.29 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 2.74 ( q, 2H, H<sub>10</sub>), 7.15 (m, 2H, H<sub>6,7</sub>), 7.25 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 7.54 (dd, 1H, H<sub>8</sub>) 7.64 (1H, N-H). **RMN** <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} [75.57 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm]: 9.5 (C<sub>12</sub>), 14.17 (C<sub>11</sub>), 19.52 (C<sub>10</sub>), 106.26 (C<sub>3</sub>), 110.35 (C<sub>8</sub>), 118.19 (C<sub>5</sub>), 119.14 (C<sub>6</sub>), 121.03 (C<sub>7</sub>), 129.58 (C<sub>4</sub>), 135.23 (C<sub>2</sub>), 136.68 (C<sub>9</sub>).

## Reacción (C)



El compuesto **3c** es obtenido tras 24 horas de reacción, un aceite de color café .

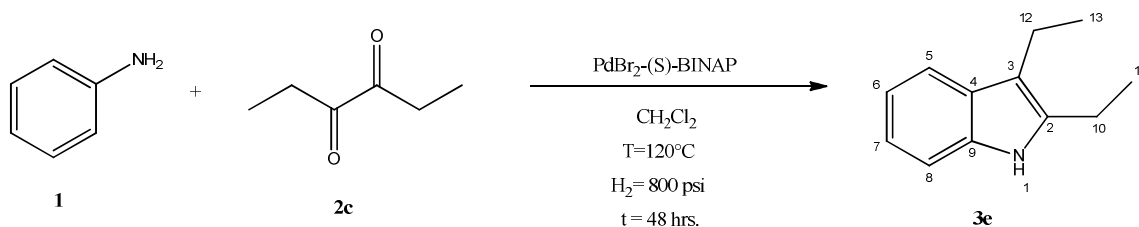
## Compuesto 3c

**Fórmula mínima:** C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N

**EM** (IE): 173 [M<sup>+</sup>], 158 [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>], 143 [M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>], 130 [M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>], 115 [M<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>], 77 [M<sup>+</sup>- C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>N]. **IR** (ν, cm<sup>-1</sup>): 3406 (N-H st), 3055 (C-H st), 2959, 2929, 2868 (CH st, CH<sub>3</sub>), 1461 (C(2)-CH<sub>2</sub>, δ ), 739 (ν, Ar). **RMN** <sup>1</sup>H [300.53 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm ]: 0.98 ( t, 3H, H<sub>12</sub>, J=7.4 Hz ), 1.65 (sxp, 2H, H<sub>11</sub>, J=7.41 Hz), 2.25 (s, 3H, H<sub>13</sub>), 2.68 (t, 2H, H<sub>10</sub>, J=7.41 Hz ), 7.09 (m, 2H, H<sub>6, 7</sub>), 7.26 (dd, 1H, H<sub>5</sub>), 7.49 (dd, 1H, H<sub>8</sub>), 7.67 (1H, N-H). **RMN** <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} [75.57 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm]: 8.59 (C<sub>13</sub>), 13.96 (C<sub>12</sub>), 23.08

(C<sub>11</sub>), 28.25 (C<sub>10</sub>), 107.03 (C<sub>3</sub>), 110.22 (C<sub>8</sub>), 115.84 (C<sub>5</sub>), 118.15 (C<sub>6</sub>), 119.05(C<sub>7</sub>), 121.00 (C<sub>3</sub>), 129.52 (C<sub>2</sub>), 135.26 (C<sub>9</sub>).

### Reacción (D)



El compuesto **3e**, obtenido después de 48 horas de reacción, es de consistencia aceitosa y color café.

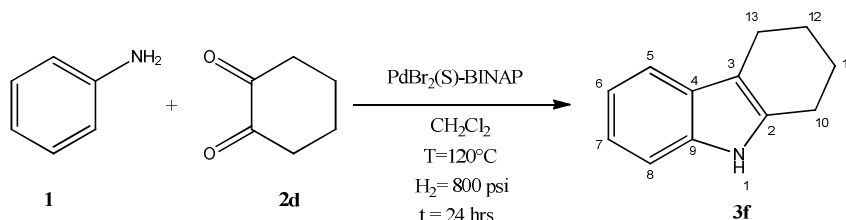
### Compuesto 3e

**Fórmula mínima: C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N**

**EM (IE):** 173 [M<sup>+</sup>], 158 [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>], 143 [M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>], 130 [M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>], 115 [M<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>] 77 [M<sup>+</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>N]. **IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3399 (N-H st), 3054 (C-H st), 2964, 2929, 2870 (C-H st, CH<sub>3</sub>), 1455 (C(2)-CH<sub>2</sub>, δ), 740 (ν, Ar). **RMN <sup>1</sup>H** [300.53 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm]: 1.26 (t, 3H, H<sub>13</sub>, J= 7.41Hz), 1.29 (t, 3H, H<sub>11</sub> J= 7.41Hz), 2.75 (m, 4H, H<sub>10, 12</sub>), 7.11 (m, 2H, H<sub>6,7</sub>), 7.28 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 7.55 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 7.71 (1H, N-H). **RMN <sup>13</sup>C** {<sup>1</sup>H} [75.57 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm]: 14.58 (C<sub>11</sub>), 15.90 (C<sub>13</sub>), 17.42 (C<sub>12</sub>), 19.43 (C<sub>10</sub>), 110.40 (C<sub>3</sub>), 113.21 (C<sub>8</sub>), 118.32 (C<sub>5</sub>), 119.03 (C<sub>6</sub>), 120.91 (C<sub>7</sub>), 128.57 (C<sub>4</sub>), 135.33 (C<sub>2</sub>), 136.16 (C<sub>9</sub>).



## Reacción (E)



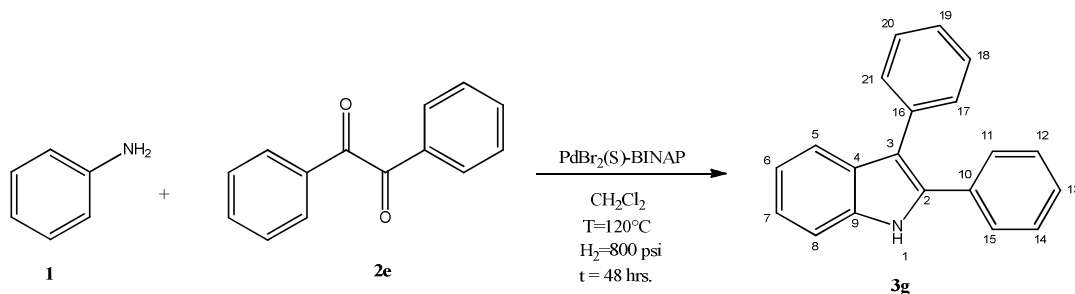
El compuesto **3f**, es incoloro, al ser recuperado, adquiere una consistencia aceitosa y se torna café.

## Compuesto 3f

**Fórmula mínima:  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}$**

**EM (IE):** 171 [ $\text{M}^+$ ], 170 [ $\text{M}^+\text{-H}$ ], 143 [ $\text{M}^+\text{-C}_2\text{H}_4$ ], 132 [ $\text{M}^+\text{-C}_3\text{H}_3$ ], 115 [ $\text{M}^+\text{-C}_4\text{H}_8$ ], 77 [ $\text{M}^+\text{-C}_6\text{H}_8\text{N}$ ]. **IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3399 (N-H st), 3052 (C- $\text{CH}_2$  st), 2927, 2851 (C-H st,  $\text{CH}_2$ ), 1459 (C(2)- $\text{CH}_2$ ,  $\delta$ ), 734 ( $\nu$ , Ar). **RMN  $^1\text{H}$**  [300.53 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm]: 1.90 (m, 4H,  $\text{H}_{11, 12}$ ), 2.72 (m, 4H,  $\text{H}_{10, 13}$ ), 7.09 (m, 2H,  $\text{H}_{6,7}$ ), 7.26 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ), 7.45 (m, 1H,  $\text{H}_8$ ), 7.65 (1H, N-H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  [ $^1\text{H}$ ] [75.57 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm]: 21.00 ( $\text{C}_{13}$ ), 23.33 ( $\text{C}_{10, 11, 12}$ ), 110.25 ( $\text{C}_3$ ), 110.42 ( $\text{C}_8$ ), 117.81 ( $\text{C}_5$ ), 119.17 ( $\text{C}_6$ ), 121.06 ( $\text{C}_7$ ), 127.87 ( $\text{C}_4$ ), 134.17 ( $\text{C}_2$ ), 135.68 ( $\text{C}_9$ ).

## Reacción (F)



El compuesto **3g** es un sólido cristalino incoloro y es el único de los productos indólicos que conserva su color y consistencia.

### Compuesto 3g

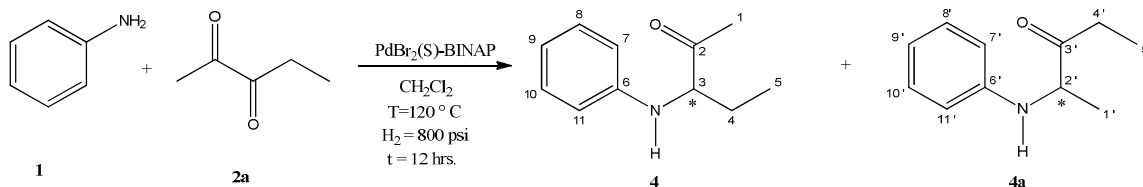
**Fórmula mínima:**  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}$

**EM** (IE): 269 [ $\text{M}^+$ ], 165 [ $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_6\text{N}$ ], 77 [ $\text{M}^+ - \text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}$ ] **IR:** 3398, 3384 (N-H st), 3046, 3020 (C-H st), 1452 (C(2)-Ar,  $\delta$ ), 745, 690 (v, Ar), 606, 508 (C-H  $\delta$ ). **RMN  $^1\text{H}$**  [300.53 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm]: 7.15-7.49 (m, 15H), 7.70 (d, 1H,  $J$ : 7.71 Hz,  $\text{H}_{15}$ ), 8.24 (1H, N-H). **RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$**  [MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm]: 110.85 ( $\text{C}_5$ ), 115.09 ( $\text{C}_3$ ), 119.71 ( $\text{C}_6$ ), 120.43 ( $\text{C}_7$ ), 122.71 ( $\text{C}_8$ ), 126.23 ( $\text{C}_{19}$ ), 127.69 ( $\text{C}_{18}$ , 20), 128.16 ( $\text{C}_{17}$ , 21), 128.50 ( $\text{C}_{13}$ ), 128.69 ( $\text{C}_{12}$ , 14), 128.95 ( $\text{C}_4$ ), 130.16 ( $\text{C}_{11}$ , 15), 132.71 ( $\text{C}_{16}$ ), 134.07 ( $\text{C}_{10}$ ), 135.05 ( $\text{C}_2$ ), 135.89 ( $\text{C}_9$ ).

## 6.6 Síntesis de intermediarios en la obtención de indoles

Los siguientes compuestos fueron obtenidos llevando a cabo los procesos anteriormente descritos disminuyendo el tiempo de reacción de 12 a 24 horas, según el caso.

### Reacción (G)



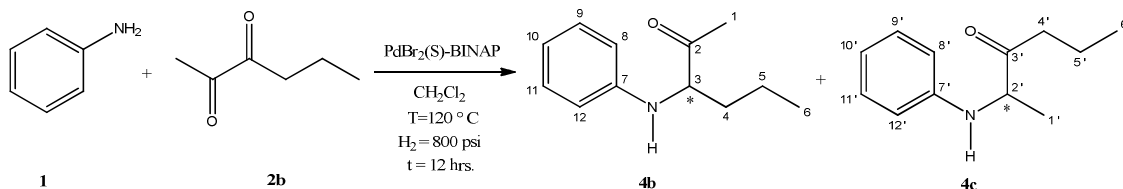
Los compuestos **4** y **4a** son aceites color naranja.

### Compuestos **4** y **4a**

**Fórmula mínima: C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>ON**

**EM (IE): (Compuesto 4)** 177 [M<sup>+</sup>], 134 [M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O], 118 [M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>O], 104 [M<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>O], 77 [M<sup>+</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>NO]; (**Compuesto 4a**) 177 [M<sup>+</sup>], 120 [M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O], 104 [M<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>O], 77 [C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>ON]. **IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3385 (N-H, st), 3052 (C-H st), 2967, 2935, 2875 (C-H st, CH<sub>3</sub>), 1709 (C=O, st), 1601 (N-H δ), 1504, 1458, 1314, 746 (ν, Ar), 692 (C-H δ). **RMN <sup>1</sup>H** [200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm]: 0.85 (t, 3H,  $J=7.4\text{ Hz}$ , H<sub>5</sub>), 0.98 (t, 3H,  $J: 7.2\text{ Hz}$ , H<sub>5'</sub>), 1.33 (d, 3H,  $J=7\text{ Hz}$ , H<sub>1</sub>), 1.75 (m, 2H, H<sub>4'</sub>), 2.1 (s, 3H, H<sub>1'</sub>), 2.47 (qd, 2H,  $J=7.4\text{ Hz}$ , H<sub>4</sub>), 3.66 (q, 1H,  $J: 7\text{ Hz}$ , H<sub>2</sub>), 3.9 (t, 1H,  $J=5.8\text{ Hz}$ , H<sub>3</sub>), 4.18 (1H, N-H), 6.45-6.62 (m, 6H, H<sub>7,9,11,7',9',11'</sub>), 7.04 (m, 4H, H<sub>10,8,10',8'</sub>). **RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}** [75.56 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm]: 7.58 (C<sub>5</sub>'), 9.35 (C<sub>5</sub>), 18.20 (C<sub>1</sub>), 26.19 (C<sub>1'</sub>) 31.47 (C<sub>4,4'</sub>), 57.82 (C<sub>2</sub>), 64.12 (C<sub>3'</sub>) 112.88 (C<sub>7,11,7',11'</sub>), 117.72 (C<sub>9,9'</sub>), 129.31 (C<sub>8,10,8',10'</sub>), 146.70 (C<sub>6,6'</sub>), 210.01 (C<sub>2,3'</sub>).

## Reacción (H)



Los compuestos **4b** y **4c**, son aceites de color naranja y fue posible separarlos por cromatografía en placa.

### Compuesto 4c

**Fórmula mínima: C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>ON**

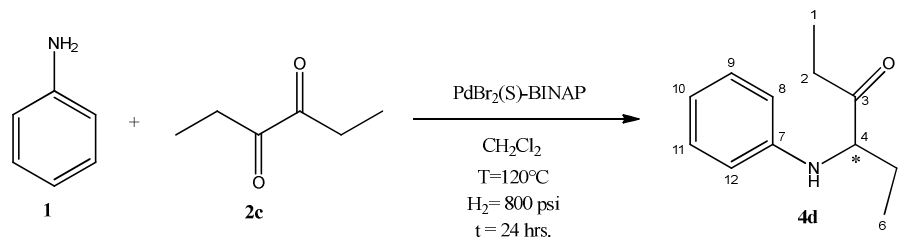
**EM (IE):** 191 [ $\text{M}^+$ ], 120 [ $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_7\text{O}$ ], 104 [ $\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{11}\text{O}$ ], 77 [ $\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{11}\text{O}$ ] **IR (v,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3392 (N-H st), 3052 (C-H st), 2967, 2935, 2875 (C-H st,  $\text{CH}_3$ ), 1709 (C=O), 1601 (N-H  $\delta$ ), 1504, 1458, 1314, 746 (v, Ar), 692 (C-H  $\delta$ ). **RMN <sup>1</sup>H** [300.53 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm]: 0.89 (t, 3H,  $J=7.41\text{ Hz}$ ,  $\text{H}_6$ ), 1.40 (d, 3H,  $J=7.1\text{ Hz}$ ,  $\text{H}_1$ ), 1.62 (sxp, 2H,  $J=7.41\text{ Hz}$ ,  $\text{H}_5$ ), 2.50 (t, 2H,  $J=7.41\text{ Hz}$ ,  $\text{H}_4$ ), 4.09 (q, 1H,  $J=7.14\text{ Hz}$ ,  $\text{H}_2$ ), 6.58 (d, 2H,  $J=7.95\text{ Hz}$ ,  $\text{H}_{8,12}$ ), 6.72 (t, 1H,  $J=7.41\text{ Hz}$ ,  $\text{H}_{10}$ ), 7.17 (t, 2H,  $J=7.41\text{ Hz}$ ,  $\text{H}_{9,11}$ ), 4.29 (1H, N-H) **RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H}** [75.56 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm]: 13.81 ( $\text{C}_6$ ), 17.07 ( $\text{C}_1$ ), 18.10 ( $\text{C}_5$ ), 40.38 ( $\text{C}_4$ ), 58.25 ( $\text{C}_2$ ), 113.26 ( $\text{C}_{8,12}$ ), 118.07 ( $\text{C}_{10}$ ), 129.49 ( $\text{C}_{9,11}$ ), 146.46 ( $\text{C}_7$ ), 212.11 ( $\text{C}_3$ ).

### Compuesto 4b

**EM (IE):** 191 [ $\text{M}^+$ ], 148 [ $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_3\text{O}$ ], 132 [ $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7\text{O}$ ], 106 [ $\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_9\text{O}$ ], 77 [ $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{12}\text{ON}$ ]; **IR (v,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3392 (N-H st), 3052 (C-H st), 2967, 2935, 2875 (C-H st,  $\text{CH}_3$ ), 1709 (C=O), 1601 (N-H  $\delta$ ), 1504, 1458, 1314, 746 (v, Ar), 692 (C-H  $\delta$ ); **RMN <sup>1</sup>H** [300.53 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm]: 0.94 (t, 3H,  $J=7.44\text{ Hz}$ ,  $\text{H}_6$ ), 1.64 (q, 2H,  $J=7.44\text{ Hz}$ ,  $\text{H}_4$ ), 2.17 (s, 3H,  $\text{H}_1$ ), 3.98 (t, 1H,  $J=6.87\text{ Hz}$ ,  $\text{H}_3$ ), 6.58 (d, 2H,  $J=7.95\text{ Hz}$ ,  $\text{H}_{8,12}$ ), 6.72 (t, 1H,  $J=7.41\text{ Hz}$ ,  $\text{H}_{10}$ ), 7.17 (t, 2H,  $J=7.41\text{ Hz}$ ,  $\text{H}_{9,11}$ ), 4.29 (1H, N-H) **RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H}** [75.56 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm]: 14.04 ( $\text{C}_6$ ), 18.72 ( $\text{C}_5$ ), 26.17 ( $\text{C}_1$ ), 34.06

(C<sub>4</sub>), 63.34 (C<sub>3</sub>), 113.06 (C<sub>8,12</sub>), 117.90 (C<sub>10</sub>), 129.50 (C<sub>9,11</sub>), 147.05 (C<sub>7</sub>), 210.86 (C<sub>2</sub>).

### Reacción (I)



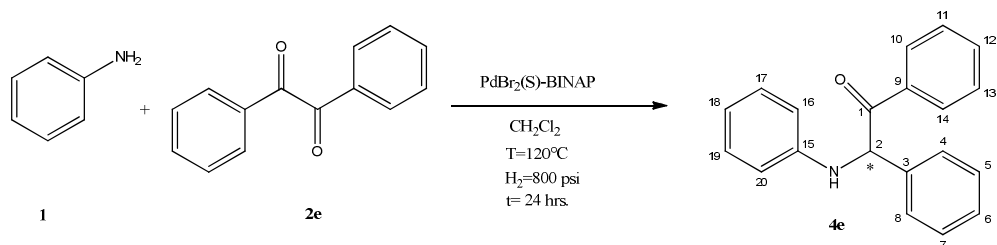
El compuesto 4d, fue obtenido tras 24 horas de reacción y es un aceite color naranja.

### Compuesto 4d

**Fórmula mínima: C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>ON**

**EM** (IE): 191 [M<sup>+</sup>], 134 [M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O], 118 [M<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>O], 106 [M<sup>+</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O], 92 [M<sup>+</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>O], 77 [M<sup>+</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>ON]. **IR** (v, cm<sup>-1</sup>): 3388 (N-H, st), 3051, 3025 (C-H, st), 2969, 2936, 2877 (C-H st, CH<sub>3</sub>), 1708 (C=O, st), 1601 (N-H, δ), 1506, 749 (v, Ar), 693 (C-H, δ). **RMN <sup>1</sup>H** [300.53 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm]: 0.93 (t, 3H, J: 7.4 Hz, H<sub>6</sub>), 1.05 (t, 3H, J: 7.4 Hz, H<sub>1</sub>), 1.65-1.79 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 1.89-1.98 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 2.46-2.57 (m, 2H, H<sub>2</sub>), 4.01 (t, 1H, J: 5.76 Hz, H<sub>4</sub>), 4.42 (1H, N-H), 6.55-6.59 (m, 2H, H<sub>8,12</sub>), 6.68-6.73 (m, 1H, H<sub>10</sub>), 7.14-7.19 (m, 2H, H<sub>9,11</sub>). **RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H}** [75.56 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm]: 7.68 (C<sub>1</sub>), 9.65 (C<sub>6</sub>), 25.10 (C<sub>5</sub>), 32.20 (C<sub>2</sub>), 63.67 (C<sub>4</sub>), 113.12 (C<sub>8,12</sub>), 117.85 (C<sub>10</sub>), 129.49 (C<sub>9,11</sub>), 147.01 (C<sub>7</sub>), 212.67 (C<sub>3</sub>).

## Reacción (J)



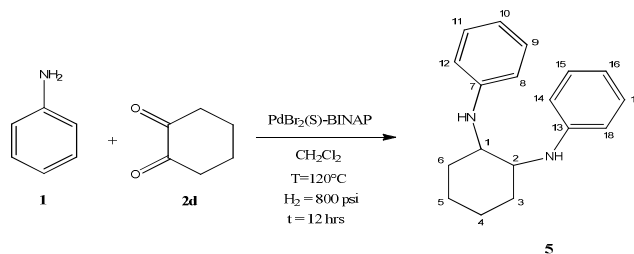
El compuesto **4e**, es un sólido cristalino amarillo, obtenido disminuyendo el tiempo de reacción.

## Compuesto **4e**

**Fórmula mínima: C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>ON**

**EM** (IE): 287 [M<sup>+</sup>], 182 [M<sup>+</sup>-C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>O], 105 [M<sup>+</sup>-C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>O], 104 [M<sup>+</sup>- C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>O], 77 [M<sup>+</sup>-C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>NO]. **IR** (v, cm<sup>-1</sup>): 3391 (N-H st), 3054, 3017 (C-H st), 2889 (C-H st CH), 1670 (C=O), 1598 (N-H δ), 1501, 1450, 1425, 742 (v, Ar), 642 (C-H δ). **RMN <sup>1</sup>H** [300.53 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm]: 5.70 (1H, N-H), 6.04 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 6.68-6.71 (m, 3H, H<sub>16,18,20</sub>), 7.11-7.28 (m, 5H, H<sub>4,6,8,17,19</sub>), 7.42-7.46 (m, 5H, H<sub>5,7,11,12,13</sub>), 7.98-8.01(dd, 2H, H<sub>10,14</sub>). **RMN C<sup>13</sup> {<sup>1</sup>H}** [75.56 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm ]: 62.99 (C<sub>2</sub>), 113.84 (C<sub>16,20</sub>), 118.18 (C<sub>18</sub>), 128.27 (C<sub>6,11,13</sub>), 128.79 (C<sub>10,14</sub>), 128.98 (C<sub>5,7</sub>), 129.17 (C<sub>17,19</sub>), 129.35 (C<sub>4,8</sub>), 133.64 (C<sub>12</sub>), 135.11 (C<sub>9</sub>), 137.63 (C<sub>3</sub>), 145.97 (C<sub>15</sub>), 197.07 (C<sub>1</sub>).

## Reacción (K)



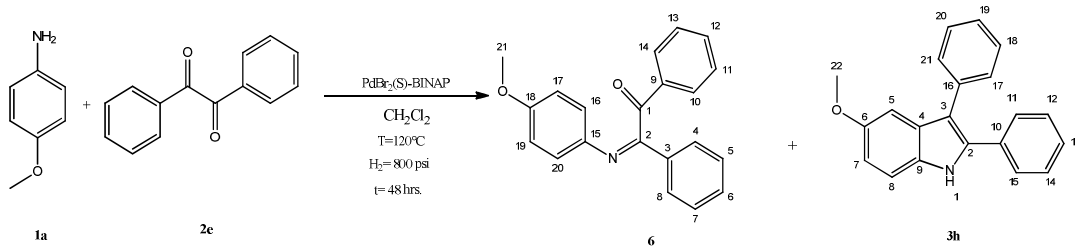
El compuesto **5**, obtenido después de 12 horas de reacción, es de color café

## Compuesto 5

**Fórmula mínima:**  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2$

**EM** (IE): 266 [ $\text{M}^+$ ], 174 [ $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_6\text{N}$ ], 132 [ $\text{M}^+ - \text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}$ ], 118 [ $\text{M}^+ - \text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}$ ], 106 [ $\text{M}^+ - \text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}$ ]. **IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3400 (N-H st), 3082, 3049, 3019 (C-H st), 2927 (C-H st  $\text{CH}_2$ ), 1597 (N-H  $\delta$ ), 1497, 1304, 743 ( $\nu$ , Ar), 641 (C-H,  $\delta$ ). **RMN  $^1\text{H}$**  [300.53 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm]: 3.92 (2H, N-H). **RMN  $\text{C}^{13}$   $\{^1\text{H}\}$**  [75.56 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm]: 22.33( $\text{C}_{4,5}$ ), 28.43( $\text{C}_{3,6}$ ), 52.98( $\text{C}_{1,2}$ ), 114.13( $\text{C}_{8,12,14,18}$ ), 117.81( $\text{C}_{10,16}$ ), 129.49( $\text{C}_{9,11,15,17}$ ), 147.52 ( $\text{C}_{7,13}$ ).

## Reacción (L)



El compuesto **6** es un sólido cristalino de color amarillo intenso, el compuesto **3h**, es un sólido de color amarillo oscuro, ambos son obtenidos transcurridas 48 horas de reacción.

**Compuesto 6****Fórmula mínima: C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>N**

**EM** (IE): 315 [M<sup>+</sup>], 210 [M<sup>+</sup>-C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>O], 195 [M<sup>+</sup>-C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O]. **IR**: 3059, 3033 (C-H st), 1688 (C=O), 1501 (C=N), 1446, 1242, 1032, (ν, Ar) 692. **RMN <sup>1</sup>H** [300.53 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm]: 3.67 (s, 3H, H<sub>21</sub>), 6.66-6.70 (m, 2H, H<sub>17,19</sub>), 6.89-6.92 (m, 2H, H<sub>16, 20</sub>), 7.25-7.50 (m, 6H, H<sub>5,6,7,11,12,13</sub>), 7.75-7.88 (m, 4H, H<sub>4,8,10,14</sub>). **RMN C<sup>13</sup> {<sup>1</sup>H}** [75.56 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm]: 55.34 (C<sub>21</sub>), 114.02 (C<sub>17,19</sub>), 122.35 (C<sub>16,20</sub>), 128.07 (C<sub>10,14</sub>), 128.85 (C<sub>5,7</sub>), 128.96 (C<sub>4,8</sub>), 129.36 (C<sub>11,13</sub>), 131.51 (C<sub>6</sub>), 134.39 (C<sub>3</sub>), 134.60 (C<sub>12</sub>), 135.47 (C<sub>9</sub>), 142.42 (C<sub>15</sub>), 157.12 (C<sub>2</sub>), 165.48 (C<sub>18</sub>), 198.77 (C<sub>1</sub>).

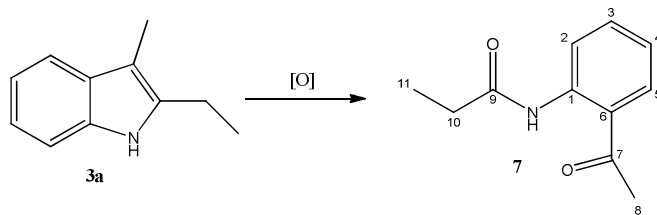
**Compuesto 3h****Fórmula mínima: C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>ON**

**EM** (IE): 299 [M<sup>+</sup>], 284 [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>], 77 [M<sup>+</sup>-C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ON]. **IR** (ν, cm<sup>-1</sup>): 3406 (N-H, st), 3058, 3005, (C-H, st) 2920, 2851, 2833 (CH<sub>3</sub>, C-H st), 759, 698 (ν, Ar) **RMN <sup>1</sup>H** [300.53 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm]: 3.82 (s, 3H, H<sub>22</sub>), 6.88-6.92 (dd, 1H, <sup>2</sup>J=8.79 Hz, <sup>3</sup>J=2.49 Hz, H<sub>7</sub>), 7.11-7.12(d, 1H, <sup>3</sup>J=2.19 Hz, H<sub>5</sub>), 7.25-7.45 (m, 11H, H<sub>8,11,12,13,14,15,17,18,19,20,21</sub>). **RMN C<sup>13</sup> {<sup>1</sup>H}** [75.56 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm]: 56.02 (C<sub>22</sub>), 101.31 (C<sub>5</sub>), 111.77 (C<sub>8</sub>), 113.12 (C<sub>7</sub>), 115.02 (C<sub>3</sub>), 126.28 (C<sub>4</sub>), 127.71 (C<sub>17,21</sub>), 128.16 (C<sub>11,15</sub>), 128.68 (C<sub>13,19</sub>), 128.75 (C<sub>18,20</sub>), 130.18 (C<sub>12,14</sub>), 131.13 (C<sub>10</sub>), 132.83 (C<sub>9</sub>), 135.04 (C<sub>16</sub>), 135.29 (C<sub>2</sub>), 154.90 (C<sub>8</sub>).



## 6.7 Productos de oxidación de sistemas indólicos.

### Reacción (M)



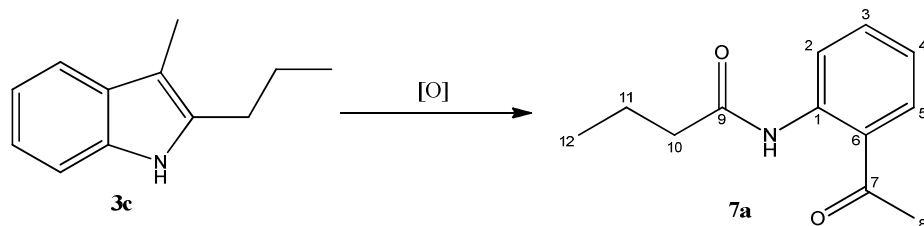
El compuesto **7** es obtenido al utilizar sílice para purificar el compuesto **3a**, es un sólido incoloro, soluble en disolventes polares.

### Compuesto **7**

**Fórmula mínima:**  $C_{11}H_{13}O_2N$

**EM(IE):** 191 [ $M^+$ ], 174 [ $M^+-OH$ ], 159 [ $M^+-CH_4O$ ], 146 [ $M^+-C_2H_5O$ ], 130 [ $M^+-C_2H_5O_2$ ], 91 [ $M^+-C_5H_8O_2$ ], 77 [ $M^+-C_5H_8NO_2$ ]. **IR** ( $\nu$   $cm^{-1}$ ): 3071 (N-H, st), 2977, 2933, 2894, (C-H, st,  $CH_3$ ), 2768 (C=O---H-N), 1592 (C=O, st), 1465 (N-H,  $\delta$ ), 768, 636 ( $\nu$ , Ar). **RMN  $^1H$**  [300.53 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm]: 1.25 (t, 3H,  $J=7.14$ ,  $H_{11}$ ), 1.35 (s, 3H,  $H_8$ ), 2.50-2.70 (m, 2H,  $H_{10}$ ), 7.17-7.22 (td, 1H,  $H_4, J=7.2, {}^4J=1.2$ ), 7.30-7.35 (td, 1H,  $J=7.5, {}^4J=1.2$ ,  $H_3$ ), 7.35-7.39 (m, 2H,  $H_{2,5}$ ), 11.65 (1H, N-H). **RMN  $^{13}C$** : [75 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm]: 10.12 ( $C_{11}$ ), 19.67 ( $C_8$ ), 21.72 ( $C_{10}$ ), 92.94 ( $C_6$ ), 120.13 ( $C_4$ ), 123.14 ( $C_2$ ), 125.87 ( $C_5$ ), 129.82 ( $C_3$ ), 139.50 ( $C_1$ ), 153.93 ( $C_7$ ), 187.46 ( $C_9$ ).

## Reacción (N)



El compuesto **7a** es obtenido al tratar de purificar el compuesto **3c**, es un sólido incoloro, soluble en disolventes polares.

Compuesto **7a**

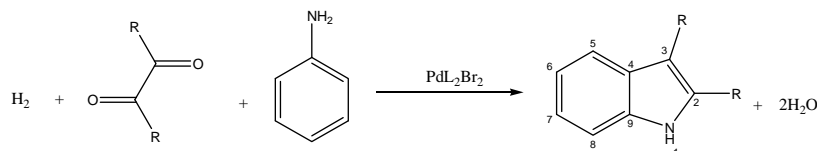
**Fórmula mínima: C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>N**

**EM** (IE): 205 [M<sup>+</sup>], 188 [M<sup>+</sup>-OH], 172 [M<sup>+</sup>-O<sub>2</sub>H], 144 [M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>], 130 [M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>], 118 [M<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>], 91 [M<sup>+</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>], 77 [M<sup>+</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>2</sub>]. **IR** (v cm<sup>-1</sup>): 3082 (N-H, st), 2989, 2955, 2933, 2877, (C-H, st, CH<sub>3</sub>), 2791 (N-H---O=C) 1593 (C=O, st), 1464 (N-H, δ), 1409, 771, (v, Ar), 640 (C-H, δ oop). **RMN <sup>1</sup>H** [300.53 MHz, DMSO, δ ppm]: 0.99 (t, 3H, J=7.44, H<sub>12</sub>), 1.34 (s, 3H, H<sub>8</sub>), 1.73-1.80 (sxp, 2H, J=7.41, H<sub>11</sub>), 2.52-2.62 (m, 2H, H<sub>10</sub>), 7.15-7.20 (td, 1H, J=7.2 <sup>4</sup>J=1.2, H<sub>4</sub>), 7.27-7.33 (td, 1H, J=7.2, <sup>4</sup>J=1.2, H<sub>3</sub>), 7.34-7.39 (m, 2H, H<sub>2,5</sub>), 11.60 (1H, N-H). **RMN <sup>13</sup>C** [75 MHz, DMSO, δ ppm]: 13.97 (C<sub>12</sub>), 18.20 (C<sub>11</sub>), 19.01 (C<sub>8</sub>), 29.87(C<sub>10</sub>), 92.47(C<sub>6</sub>), 119.53 (C<sub>4</sub>), 122.53 (C<sub>2</sub>), 125.29 (C<sub>5</sub>), 129.22 (C<sub>3</sub>), 138.76 (C<sub>1</sub>), 153.40 (C<sub>9</sub>), 185.85 (C<sub>7</sub>)

## 7. Discusión de resultados

### 7.1 Obtención de indoles

La reacción general desarrollada en el presente trabajo es representada a continuación:



En la **tabla 7.1** se muestran los resultados al llevar a cabo la reacción hacia la obtención de indoles 2,3-disustituídos.

**Tabla 7.1 Rendimiento de la reacción**

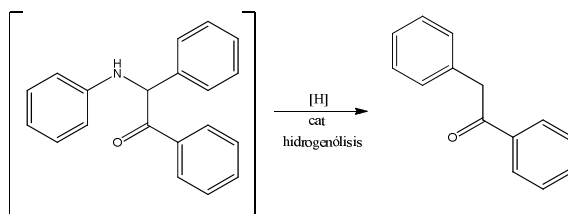
Reacción	Sustrato	Tiempo de reacción (horas)	Indol	% Conversión <sup>a</sup>
A	2	24	3	100%
B	2a	24	3a	99%
B	2a	24	3b	Trazas
C	2b	24	3c	99%
C	2b	24	3d	Trazas
D	2c	48	3e	100%
E	2d	24	3f	100%
F	2e	48	3g	99%
L	1a, 2e	48	3h + 6	40%, 60%

Condiciones de reacción: 1mmol de  $\alpha$ -dicetona, 1mmol de anilina, Presión  $H_2$ : 800 psi, Temperatura: 120°C,  $PdBr_2[(S)-BINAP]$ : 0.025 mmol. [ª] Rendimiento obtenido por Cromatografía de gases- Espectrometría de masas.

Como puede observarse, el proceso parece transcurrir vía una reacción de aminación y ulterior reducción seguido de una ciclización, estas transformaciones

se dan de manera directa. De la tabla puede constatarse que los rendimientos son casi cuantitativos al usar diferentes tipos de  $\alpha$ -dicetonas.

Asimismo, se puede observar que cuando son utilizadas  $\alpha$ -dicetonas alifáticas no simétricas como sustratos la reacción transcurre regioselectivamente hacia el producto indólico menos sustituido en el C-3. Cuando la reacción **F** fue llevada a cabo, pudo encontrarse en pequeñas proporciones un producto de hidrogenólisis: una monocetona que parece provenir de la aminocetona correspondiente obtenida en el segundo paso de la reacción (**Esquema 7.1**).



**Esquema 7.1** Hidrogenólisis

El tiempo de contacto para la síntesis de los derivados indólicos varía en función de la estructura del sustrato, conforme aumenta el tamaño de la cadena alifática (o grupos aromáticos) vecinos a los carbonilos, es necesario un mayor tiempo de reacción, por ejemplo, el caso de los sustratos **2**, **2a** y **2b**, los cuales son metilcetonas, la reacción transcurre en 24 horas, sin embargo el compuesto **4d**, en el cual se encuentran grupos etilo ocupando las posiciones vecinas al grupo carbonilo, el tiempo de reacción aumenta a 48 horas, asimismo el caso del sustrato **2e**, donde encontramos grupos fenilo, también requiere 48 horas para llegar al término de la reacción.

Aquí se reporta finalmente y por primera vez, la obtención de indoles 2,3-disustituídos de manera catalítica directa con excelentes rendimientos a partir de  $\alpha$ -dicetonas en presencia de aminas primarias aromáticas.

### 7.1.1 Descripción de la estructura cristalina del indol **3g**

La recristalización lenta del compuesto **3g** en una disolución 3:1 hexano:diclorometano genera una muestra adecuada para su estudio por difracción de rayos X dando la estructura del derivado indólico que se muestra a continuación:

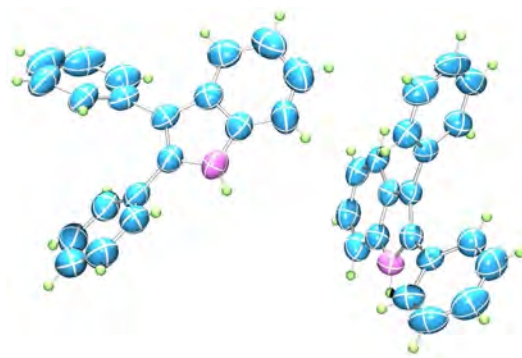
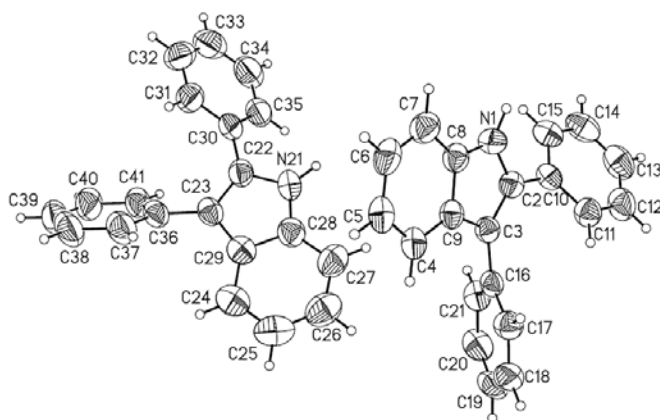


Figura 7.1 Indol **3g** (C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N)



Representación 7.1 ORTEP. 2,3-difenilindol (**3g**)

**Tabla 7.2** Parámetros cristalinicos del compuesto **3g**

<b>Fórmula empírica</b>	<b>C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N</b>	
<b>Masa fórmula</b>	<b>269.33</b>	
<b>Sistema cristalino</b>	<b>Monoclínico</b>	
<b>Grupo espacial</b>	<b>P 2<sub>1</sub>/n</b>	
<b>Dimensiones de la celda unitaria</b>	a = 16.051 Å	α = 90°
	b = 10.0700 Å	β = 103.229°
	c = 18.913 Å	γ = 90°
	Z	8
<b>Densidad (calculada)</b>	<b>1.202 Mg/m<sup>3</sup></b>	
<b>Coefficiente de absorción</b>	<b>0.070 mm<sup>-1</sup></b>	
<b>Intervalo Θ</b>	<b>1.89-25.38°</b>	
<b>Reflexiones colectadas</b>	<b>23910</b>	
<b>Método de refinamiento</b>	<b>Mínimos-cuadrados Matriz-completa en F<sup>2</sup></b>	
<b>R<sub>final</sub></b>	<b>R1=0.0752 wR2=0.1489</b>	

**Tabla 7.3** Ángulos y Distancias de enlace del compuesto **3g**

<b>Enlace</b>	<b>Distancia (Å)</b>	<b>Enlace</b>	<b>Ángulo</b>
N(1)-C(8)	1.366	C(8)-N(1)-C(2)	110
N(1)-C(2)	1.393	C(8)-N(1)-H(1)	128
N(1)-H(1)	0.897	C(2)-N(1)-H(1)	122
C(2)-C(3)	1.374	C(3)-C(2)-N(1)	108.1
C(2)-C(10)	1.463	C(3)-C(2)-C(10)	131.7
C(3)-C(9)	1.433	N(1)-C(2)-C(10)	120.1
C(4)-C(5)	1.379	C(2)-C(3)-C(9)	107.1
C(4)-C(9)	1.399	C(2)-C(3)-C(16)	129.7
C(8)-C(9)	1.401	C(9)-C(3)-C(16)	123.2
C(10)-C(15)	1.385	N(1)-C(8)-C(7)	130.7
C(11)-C(12)	1.377	N(1)-C(8)-C(9)	107.3

## 7.2 Intermediarios en la reacción hacia la obtención de indoles

Después de haber generalizado la reacción en estudio en cuanto a sustratos y rendimiento de la misma, nuestro objetivo se centró en los intermediarios responsables de este proceso multipasos. Se modificaron diferentes parámetros hasta que finalmente pudo aislarse el compuesto **4e** el cual es obtenido al llevar a cabo la reacción **J**. El producto obtenido, un sólido que pudo ser conducido a un sistema cristalino adecuado para su estudio por Difracción de rayos X, resultó ser una aminocetona, cuya estructura se muestra a continuación:

### 7.2.1 Descripción de la estructura cristalina del intermediario **4e**

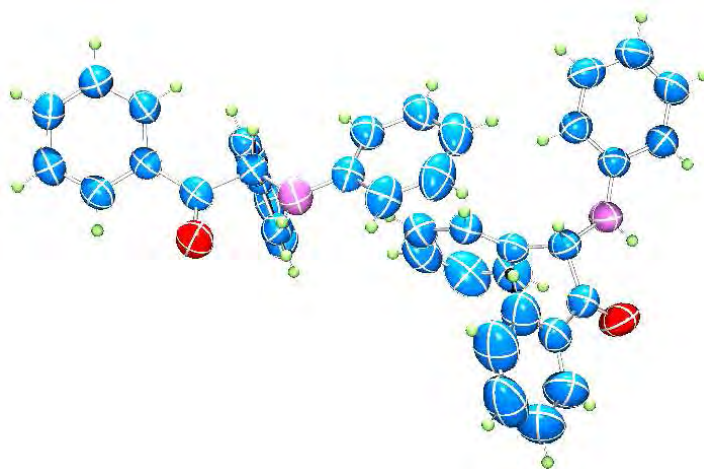
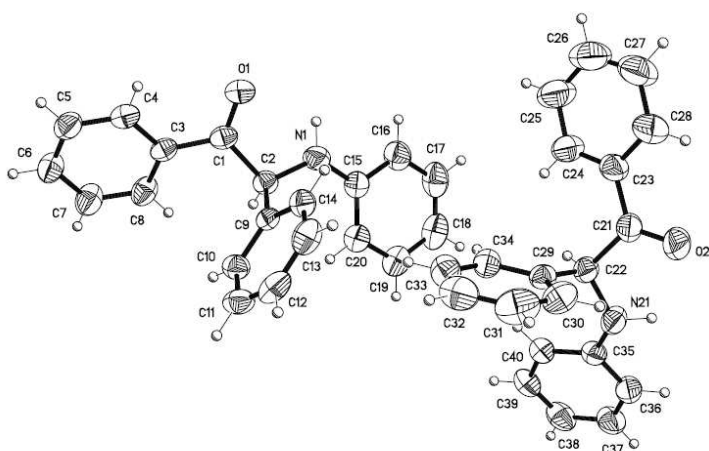


Figura 7.2 Intermediario **4e** ( $C_{20}H_{17}NO$ )



Representación 7.2 ORTEP. Intermediario 1,2-difenil-2-(fenilamino)etanona (**4e**)

**Tabla 7.4** Parámetros cristalinicos del intermediario **4e**

Fórmula empírica	<b>C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>NO</b>	
Masa fórmula	<b>287.35</b>	
Sistema cristalino	<b>Monoclínico</b>	
Grupo espacial	<b>P 2<sub>1</sub>/c</b>	
Dimensiones de la celda unitaria	a = 8.690 Å	α = 90°
	b = 42.292 Å	β = 103.229°
	c = 9.238 Å	γ = 90°
	Z	8
Densidad (calculada)	<b>1.199 Mg/m<sup>3</sup></b>	
Coefficiente de absorción	<b>0.074 mm<sup>-1</sup></b>	
Intervalo Θ	<b>1.93-25.40°</b>	
Reflexiones colectadas	<b>34983</b>	
Método de refinamiento	<b>Mínimos-cuadrados Matriz-completa en F<sup>2</sup></b>	
R <sub>final</sub>	<b>R1=0.0620 wR2=0.1256</b>	

**Tabla 7.5** Ángulos y distancias de enlace del intermediario **4e**

Enlace	Distancia	Enlace	Ángulo (°)
O(1)-C(1)	1.221	C(15)-N(1)-C(2)	123.9
N(1)-C(15)	1.381	O(1)-C(1)-C(3)	121.1
N(1)-C(2)	1.445	O(1)-C(1)-C(2)	118.9
C(1)-C(3)	1.486	C(3)-C(1)-C(2)	119.9
C(1)-C(2)	1.527	N(1)-C(2)-C(1)	109
C(2)-C(9)	1.530	N(1)-C(2)-C(9)	113.2
C(3)-C(4)	1.388	C(1)-C(2)-C(9)	105.8
C(7)-C(8)	1.382	N(1)-C(15)-C(16)	118.9



Cuando en la reacción anterior se cambia el nucleófilo y se utiliza *p*-anisidina (reacción L) es posible aislar y caracterizar los compuestos **6** y **3h**. El compuesto **3h**, el indol esperado, pero además el compuesto **6**, una imina, primer producto del proceso y primer eslabón buscado en la reacción multipasos. Del producto anterior fue posible obtener su estructura por difracción de rayos X la cual se muestra a continuación:

### 7.2.2 Descripción de la estructura de la imina **6**

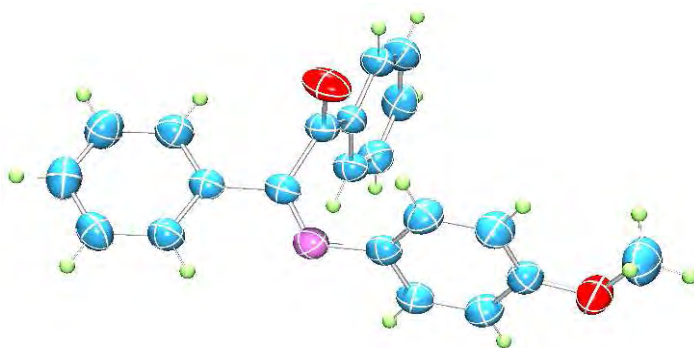
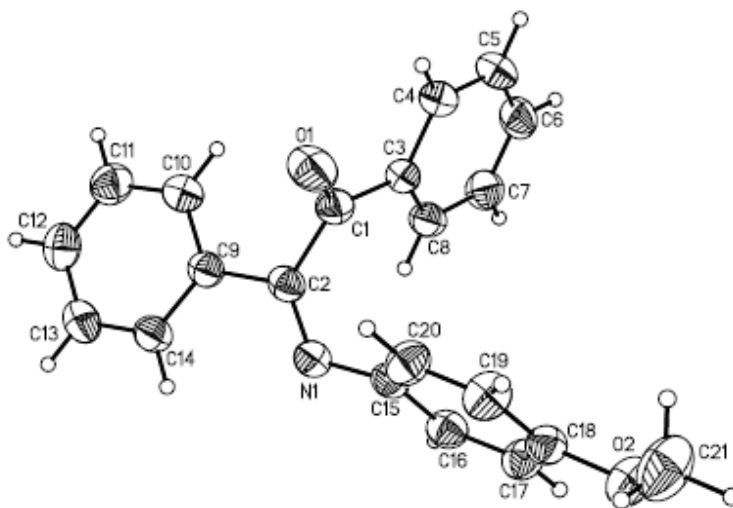


Figura 7.3 Imina **6** (C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>)



Representación ORTEP 7.3 (Z)-2((4-metoxifenil)imino)-1,2-difeniletanona (**6**)

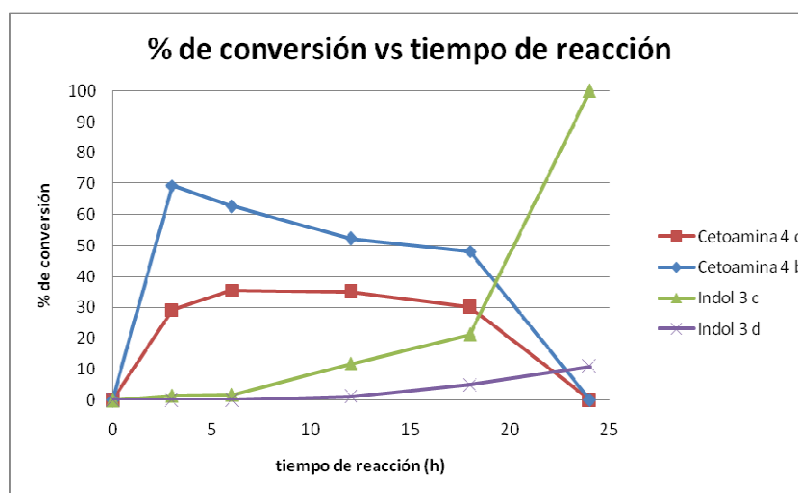
**Tabla 7.6** Parámetros cristalinicos de la imina **6**

<b>Fórmula empírica</b>	<b>C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub></b>	
<b>Masa fórmula</b>	<b>315.36</b>	
<b>Sistema cristalino</b>	<b>Triclínico</b>	
<b>Grupo espacial</b>	<b>P 2<sub>1</sub>/n</b>	
<b>Dimensiones de la celda unitaria</b>	a = 9.1898 Å b = 9.8331 Å c = 10.1255 Å	α = 93.452° β = 112.019° γ = 93.299°
	Z	2
<b>Densidad (calculada)</b>	<b>1.242 Mg/m<sup>3</sup></b>	
<b>Coefficiente de absorción</b>	<b>0.080 mm<sup>-1</sup></b>	
<b>Intervalo Θ</b>	<b>2.18-25.38°</b>	
<b>Reflexiones colectadas</b>	<b>7013</b>	
<b>Método de refinamiento</b>	<b>Mínimos-cuadrados Matriz-completa en F<sup>2</sup></b>	
<b>R<sub>final</sub></b>	<b>R1=0.0393 wR2=0.0891</b>	

**Tabla 7.7** Distancias y ángulos de enlace de la imina **6**

<b>Enlace</b>	<b>Distancia (Å)</b>	<b>Enlace</b>	<b>Ángulo (°)</b>
O(1)-C(1)	1.2146	C(18)-O(2)-C(21)	118.15
O(2)-C(18)	1.3702	C(2)-N(1)-C(15)	122.22
O(2)-C(21)	1.4150	O(1)-C(1)-C(3)	122.58
N(1)-C(2)	1.2770	O(1)-C(1)-C(2)	118.36
N(1)-C(15)	1.4205	C(3)-C(1)-C(2)	119.01
C(1)-C(3)	1.4833	N(1)-C(2)-C(9)	119.02
C(1)-C(2)	1.5233	N(1)-C(2)-C(1)	124.03
C(3)-C(4)	1.3920	C(9)-C(2)-C(1)	116.94
C(4)-C(5)	1.376	O(2)-C(18)-C(19)	125
C(7)-C(8)	1.3817	O(2)-C(18)-C(17)	115.54

Asimismo, cuando se llevó a cabo la generalización hacia la síntesis de indoles se pudo observar que las  $\alpha$ -dicetonas no simétricas generan diferentes proporciones de los compuestos mencionados, la reacción transcurre con regioselectividad, la dicetona **2b** al reaccionar con anilina puede generar los derivados indólicos **3c** y **3d** solo es obtenido **3c** en muy alta proporción con respecto a **3d** que es detectado sólo a nivel de trazas. Con base a lo anterior se seleccionó la reacción **H** para un estudio que relacionará la proporción entre intermediarios y productos con respecto al tiempo



Condiciones de reacción: 1mmol de  $\alpha$ -dicetona, 1mmol de anilina, Presión  $H_2$ : 800 psi, Temperatura: 120°C, PdBr<sub>2</sub>[(S)-BINAP]: 0.025mmol.

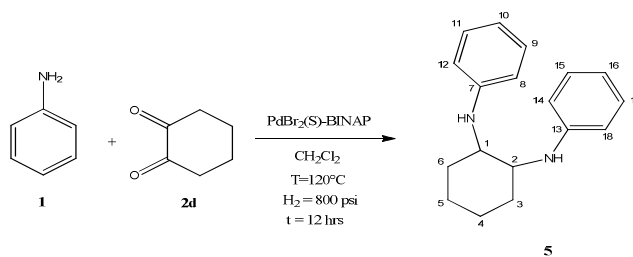
Al analizar los resultados, puede verse que el sustrato dicarbonílico y la amina generan las cetoaminas **4b** y **4c** pero la proporción relativa de **4c** al inicio de la reacción es más del doble de **4b** lo cual sugiere que hay una preferencia de la amina por el ataque al grupo carbonilo menos impedido estéricamente. Posteriormente se da la reacción de ciclización, la cual genera los indoles **3c** y **3d** de manera regioespecífica para **3c**, esto sugiere otra vez una preferencia del proceso basada en características estéricas que favorecen el ataque al grupo carbonilo menos impedido.

**Tabla 7.8** Proporción relativa (%) de los intermediarios obtenidos en la síntesis de indoles.

Intermediario	Sustrato	Tiempo de reacción (horas)	Proporción relativa
4	2a	12	36.1 <sup>b</sup>
4a	2a	12	48.8 <sup>b</sup>
4b	2b	12	52.3 <sup>b</sup>
4c	2b	12	35.0 <sup>b</sup>
4d	2c	24	95.5 <sup>c</sup>
4e	2e	24	77.3 <sup>c</sup>
5	2d	12	6.0 <sup>c</sup>

Condiciones de reacción: 1mmol de  $\alpha$ -dicetona, 1mmol de anilina, Presión H<sub>2</sub>: 800 psi, Temperatura: 120°C, PdBr<sub>2</sub>[(S)-BINAP]: 0.025 mmol. [<sup>b</sup>] La proporción relativa entre los intermediarios es obtenida por Cromatografía de gases- Espectrometría de masas. [<sup>c</sup>] La proporción relativa con respecto al indol es obtenida de la misma manera.

Finalmente, en la **Reacción K** pudo aislarse el compuesto **5**, el cual fue identificado como el producto de la aminación reductiva de los 2 grupos carbonilo del sustrato  $\alpha$ -dicetónico.



### Reacción K

La configuración absoluta de **5** pudo ser determinada por comparación con el signo de la rotación del compuesto 2S, 3S previamente reportado en la literatura<sup>85</sup>.

Como se ha visto a lo largo de la presente tesis, el precursor catalítico utilizado es el compuesto preformado PdBr<sub>2</sub>L<sub>2</sub> donde L es un ligante bidentado con quiralidad

axial (BINAP), la idea original era llegar hasta el producto de hidrogenación de una cetoimina, la cual genera una amina secundaria con posibilidad de obtener excesos enantioméricos (ee). Inesperadamente al aumentar el tiempo de contacto en la reacción en estudio, el proceso evolucionó a un sistema indólico que constituye una síntesis **directa de indoles no reportada previamente**. Sin embargo ya que fueron aislados una serie de intermediarios de esta reacción con centros estereogénicos, éstos fueron sujetos de estudio por HPLC con el objeto de medir sus excesos enantioméricos (ee) y para el caso del compuesto **5** sus excesos tanto enantio como diastereoméricos (ed). Los resultados son mostrados en la tabla **7.9**.

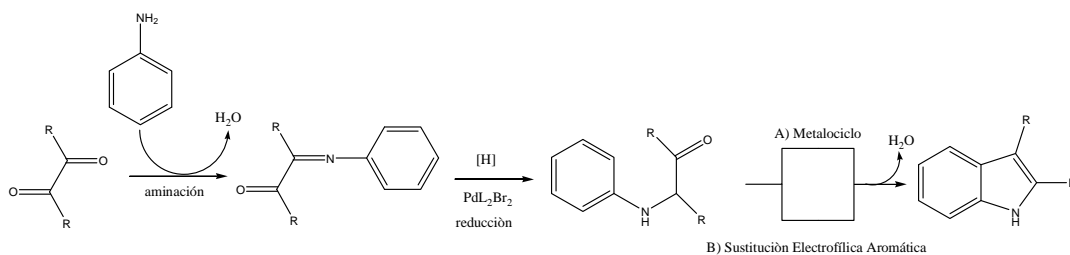
**Tabla 7.9** Excesos enantioméricos de los intermediarios

Intermediario	%ee
4	73
4a	69
4b	96
4c	35
4d	—
4e	82
5	20 93 (%ed)

\*Los intermediarios fueron analizados por HPLC para la separación de los enantiómeros

Los resultados anteriores dan justificación al uso del sistema de Paladio con BINAP como auxiliar quiral, ya que se encontraron excesos enantioméricos (ee) de moderados a buenos. Dado que la quiralidad de los productos se pierde al generar el indol, también se llevó a cabo el proceso utilizando  $\text{PdBr}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$  como precursor (**Reacción A'**) obteniendo los mismos resultados con el producto aromático final.

Después del estudio de la reacción objeto de la presente tesis, así como ulteriormente la detección e identificación de los intermediarios orgánicos en la reacción, se puede postular la siguiente secuencia (**Esquema 7.2**) en el proceso:

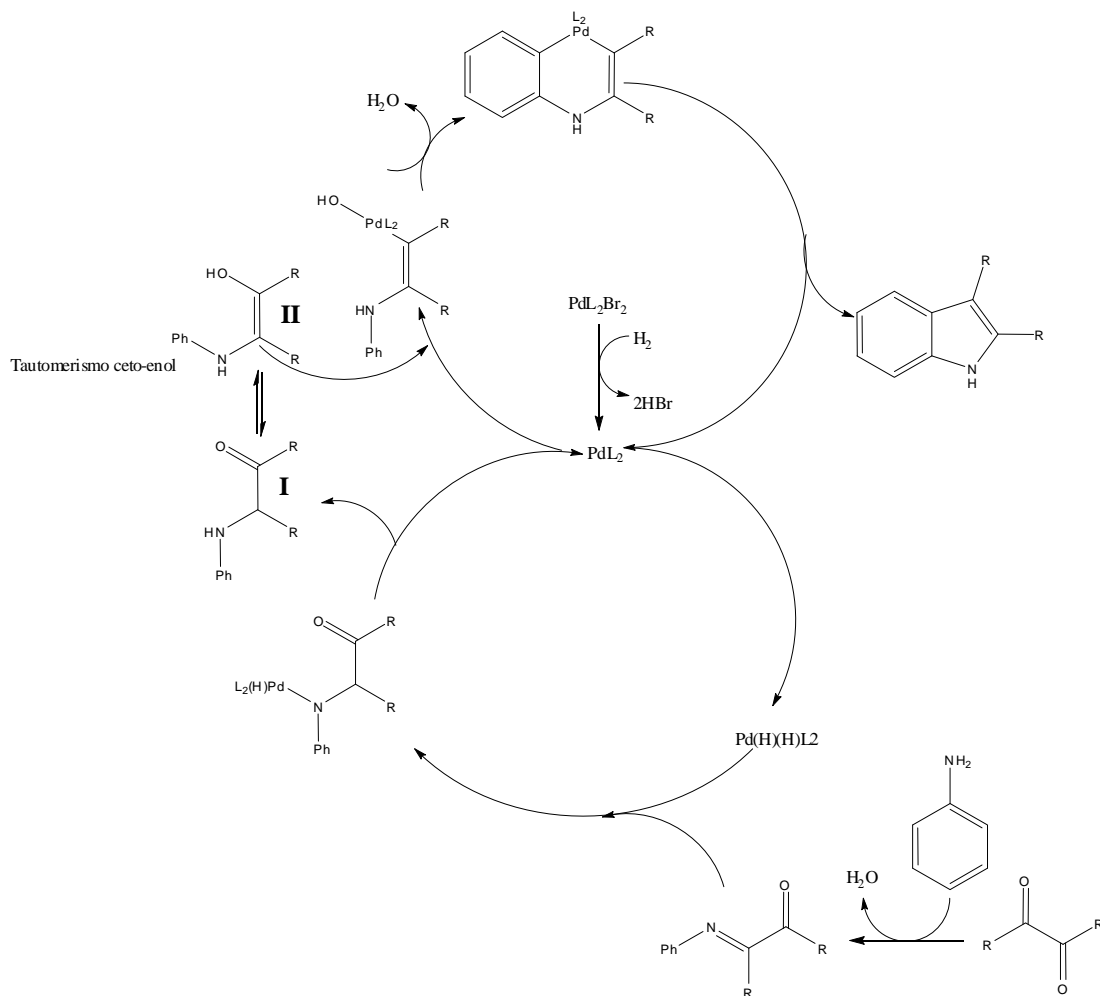


**Esquema 7.2**

Con base a lo anterior es posible proponer hasta el momento dos mecanismos alternativos para la ciclización, último paso de la reacción. La elucidación del mismo será el producto de estudios que aún están en proceso.

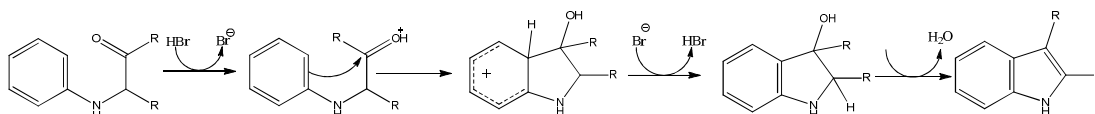
### 7.3 Propuesta mecanística:

#### A)Paladaciclo



Esquema 7.3

La aminación reductiva del compuesto  $\alpha$ -dicetónico da lugar a una  $\alpha$ -cetoamina **I** que puede estar en equilibrio con desplazamiento de protón con la especie enólica **II** (dado que el sistema está en medio ácido) y así la forma enólica **II** es activada por la especie metálica para formar un paladaciclo que da finalmente el derivado indólico regenerando la especie activa.

**B) Sustitución Electrofílica Aromática (SEA)****Esquema 7.4**

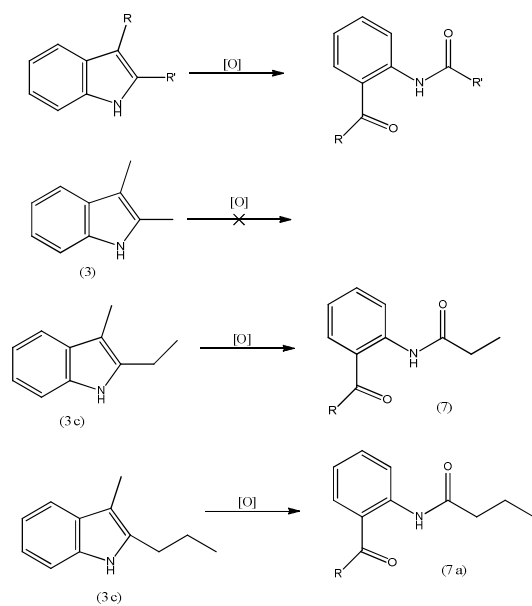
Otra posibilidad sería que se llevara a cabo la ciclización vía una reacción de Sustitución Electrofílica Aromática, como en la síntesis de indoles de Bischler, dada la formación de un electrófilo por la protonación del grupo carbonilo del sustrato aminado, lo que daría lugar a la posterior generación de un intermediario de Wheland que evolucionara al derivado indólico correspondiente por la rearomatización del mencionado intermediario.

**7.4 Oxidación de los sistemas indólicos**

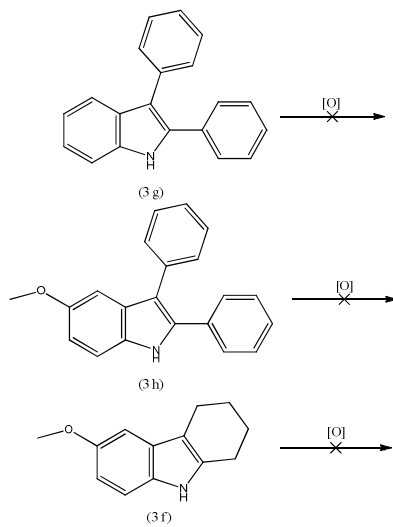
Los sistemas indólicos 2,3-disustituídos son susceptibles a oxidarse, se ha encontrado en la literatura que esto es debido a: reacciones de fotooxidación<sup>86</sup>, cultivos de células vegetales<sup>87</sup>, ozono<sup>88</sup>, permanganato de potasio<sup>89</sup>, tetraóxido de rutenio<sup>90</sup>.

En nuestro caso, después de trabajar con diferentes derivados indólicos 2,3-disustituídos fue posible detectar algunas particularidades en el proceso, en el **Esquema 7.5**, se observó que el compuesto **3**, el cual está sustituido con grupos metilo no genera productos de rompimiento oxidativo en el enlace (C<sub>2</sub>=C<sub>3</sub>), pero a medida que el tamaño de los sustituyentes alquilo (en las posiciones mencionadas) aumenta, también aumenta la susceptibilidad a la oxidación lo que ocurre con los compuestos **3a** y **3c** para generar los compuestos **7a** y **7**, respectivamente. Sin embargo, cuando los carbonos 2 y 3 están sustituidos por grupos aromáticos o bien cicloalifáticos, el indol correspondiente es resistente a la oxidación (**Esquema 7.6**).





**Esquema 7.5** Susceptibilidad de sistemas indólicos con sustituyentes alifáticos a oxidarse



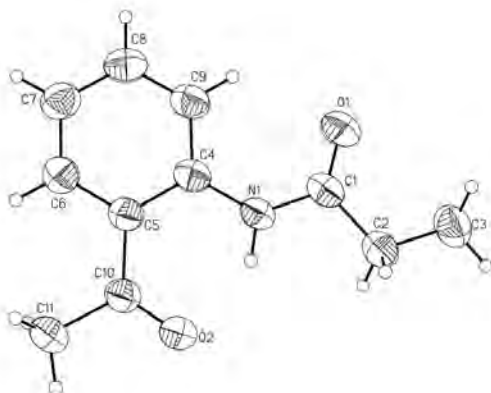
**Esquema 7.6** Susceptibilidad de sistemas indólicos aromáticos y cicloalifáticos hacia la oxidación.

Fue posible recristalizar el compuesto **7** mediante evaporación lenta en metanol, obteniendo un cristal adecuado para su estudio por difracción de rayos X.

### 7.4.1 Descripción del sistema cristalino del compuesto **7**



Figura 7.4 Compuesto **7** (C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>)



Representación ORTEP 7.4 N-(2-acetilfenil)butiramida (**7**)

**Tabla 7.10** Parámetros cristalográficos del compuesto **7**

<b>Fórmula empírica</b>	<b>C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub></b>	
<b>Masa fórmula</b>	<b>191.22</b>	
<b>Sistema cristalino</b>	<b>Monoclínico</b>	
<b>Grupo espacial</b>	<b>P 2<sub>1</sub>/n</b>	
<b>Dimensiones de la celda unitaria</b>	a = 7.1788(13) Å b = 10.5281(19) Å c = 13.537(2) Å	a = 90° b = 92.640(3)° g = 90°
<b>Densidad (calculada)</b>	<b>1.243 Mg/m<sup>3</sup></b>	
<b>Coefficiente de absorción</b>	<b>0.086 mm<sup>-1</sup></b>	
<b>Intervalo <math>\Theta</math></b>	<b>2.45-25.35°</b>	
<b>Reflexiones colectadas</b>	<b>8262</b>	
<b>Método de refinamiento</b>	<b>Mínimos-cuadrados Matriz-completa</b>	
<b>R<sub>final</sub></b>	<b>R1=0.0469 wR2=0.1007</b>	

**Tabla 7.11** Distancias y ángulos del compuesto **7**

<b>Enlace</b>	<b>Distancia en Å</b>	<b>Enlace</b>	<b>Ángulo (°)</b>
O(1)-C(1)	1.2077	C(1)-N(1)-C(4)	130.58
O(2)-C(10)	1.2143	C(1)-N(1)-H(1)	117.6
N(1)-C(1)	1.3630	C(4)-N(1)-H(1)	111.9
N(1)-C(4)	1.393	O(1)-C(1)-N(1)	124.11
N(1)-H(1)	0.884	O(1)-C(1)-C(2)	122.98
C(1)-C(2)	1.499	N(1)-C(1)-C(2)	112.91
C(5)-C(10)	1.485	C(1)-C(2)-C(3)	114.14
C(8)-C(9)	1.371	N(1)-C(4)-C(9)	121.91
C(10)-C(11)	1.493	O(2)-C(10)-C(11)	118.09

## 8. Conclusiones

1. Se estudió el sistema  $\text{PdBr}_2[(S)\text{-BINAP}]$  como precursor catalítico en la reacción de aminación reductiva directa de  $\alpha$ -dicetonas en presencia de aminas aromáticas. Se encontraron muy buenos rendimientos de las aminas secundarias obtenidas.
2. La reacción anterior da lugar a una amina secundaria donde se genera un centro estereogénico y se encuentra que el precursor catalítico utilizado induce a excesos enantioméricos hasta del 95% en los productos de reacción.
3. Cuando en la reacción de aminación reductiva se aumenta el tiempo de contacto, se observa una reacción de ciclización que da un derivado indólico 2,3-disustituído. Lo anterior constituye una **nueva síntesis directa de indoles catalizada en fase homogénea**.
4. Se aislaron e identificaron los intermediarios orgánicos en la reacción.
5. Se encontró que el sistema  $[\text{PdBr}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$  también promueve catalíticamente el proceso global solo que no existe stereocontrol en los intermediarios previos a la ciclización.

## 9. Bibliografía

1. Laura Rubio-Pérez, F. Javier Pérez-Flores, Pankaj Sharma, Luis Velasco, and Armando Cabrera, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 265.
2. (a) Baxter, E. W.; Reitz, A. B. *Org. React.*, **2002**, *59*, 1. (b) Hutchins, R. O.; Natale, N. R. *Org. Prep. Proc. Int.*, **1979**, *11*, 201. (c) Lane, F. *Synthesis*, **1975**, 135.
3. Harmon, R. E.; Gupta, S. K.; Brown, D. J. *Chem. Rev.*, **1973**, *73*, 21.
4. Levi, A.; Modena, G.; Scorrano, G. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1975**, 6.
5. Fogg, D. E.; James, B. R. *Inorg. Chim. Acta*, **1994**, *222*, 85.
6. Oppolzer, W.; Wills, M.; Starkemann, C.; Bernardinelli, G. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 4117.
7. (a) Uematsu, N.; Fuji, A.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 4916. (b) Noyori, R.; Hashiguchi, S. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97.
8. (a) Zhu, G.; Zhang, X. *Tetrahedron Asymmetry*, **1998**, *9*, 2415, (b) Las referencias se pueden encontrar en el sitio web <http://www.hydrideresolutions.com>.
9. Chi, Y.; Zhou, Y-G.; Zhang, X. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 4120. (b) Xiao, D.; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 3425. (c) Taniyama, D.; Hasegawa, M.; Tomioka, K. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 5533.
10. Cannella, R.; Clerici, A.; Panzeri, W.; Pastroni, N.; Punta, C. ; Porta, O. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 5358.
11. (a) Emerson, W. S. *Org. React.*, **1948**, *4*, 174. (b) Schellenberg, K. A. *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 3259. (c) Tadanier, J.; Hallas, R.; Martin, J. R.; Stanaszek, R. S. *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 1309. (d) Emerson, W. S.; Uraneck, C. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1941**, *63*, 749.

12. (a) Johnson, H. E.; Crosby, D. G. *J. Org. Chem.*, **1962**, *27*, 2205. (b) Klyuev, M. V.; Khidekel, M. L. *Russ. Chem. Rev.*, **1980**, *49*, 14. (c) Besson, M.; Pinel, C. *Top. Catal.*, **1998**, *5*, 25.
13. Hosseini, M.; Grau, J. S.; Sorensen, K. K.; Sotofte, I.; Tanner, D.; Murray A.; Tonder, J. E. *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, *5*, 2207.
14. (a) Schmidt, U.; Riedl, B.; Haas, G.; Griesser, H.; Vetter, A.; Weinbrenner, S. *Synthesis*, **1993**, 216. (b) Hussaini, S. R.; Moloney, M. G. *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, *4*, 2600.
15. Skita, F.; Keil, F. *Chem. Ber.*, **1928**, *61B*, 1452.
16. (a) Roe, A.; Montgomery, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, *75*, 910. (b) Rylander, P. N. Academic Press, New York, **1967**; pp.128.
17. Rylander, P. N. Academic Press, New York, **1967**; pp.21.
18. Bae J. W.; Lee, S. H. ; Cho, Y. J. ; Yoon, C. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2000**, 145.
19. Kuenberg, B.; Czollner, L. ; Frohlich, J. ; Jordis, U. *Org. Proc. Res. Dev.*, **1999**, *24*, 609.
20. Verado, G.; Giumaninni, A. G.; Stazzolinin, P. *Synth. Commun.*, **1994**, *24*, 609.
21. Cimarelli, G.; Palmen, G. *Tetrahedron Asymmetry*, **2000**, *11*, 2555.
22. Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 3849.
23. Miriyala, B.; Bhattacharyya, S. ; Williamson, J. S. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 1463.
24. Kumpaty, H. J.; Williamson, J. S.; Bhattacharyya, S. *Synth. Commun.*, **2003**, *33*, 1411.
25. Mohanazadeh, M.; Forozani M.; Taheri, A. *Monatsh. Chem.*, **2007**, *138*, 1187.

26. Richard, F. B. ; Mark, L.; Bernstein, D.; Dupont, D. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 2897.
27. (a) Borch, F. R.; Hassid, A. I. *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 1673. (b) Borch, R. F.; Durst, H. D. *Ibid*, **1969**, 91, 3996.
28. Abdel-Magid, A. F.; Mehram, S. J. *Org. Process Res. Dev.*, **2006**, 10, 971.
29. Abdel-Magid, A. F.; Maryanoff, C. A. *Synth. Lett.*, **1990**, 537 y las referencias citadas en el mismo.
30. Suki, H. K.; Shimura, N. Y.; Kadota, I. ; Ushio, Y. ; Ochi, M. *Synthesis*, **1990**, 401.
31. Bhattacharyya, S. ; Chatterjee, A.; Williamson, J. S. *Synth. Commun.*, **1997**, 27, 4265.
32. Ranu B. C. ; Majee, A.; Sakar, A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 370.
33. Alinzhzd, H.; Tajbakhsh, M.; Zamani, R. *Synlett*, **2006**, 431.
34. Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Alinezhad, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2003**, 76, 143.
35. Bomann, M. D.; Guch, I. C.; DiMare, M. *J.Org. Chem.*, **1995**, 60, 5995.
36. (a) Pelter, A.; Rosser, R. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1984**, 717. (b) Moorman, A. E. *Synth. Commun.*, **1993**, 23, 789.
37. Itoh, T.; Nagata, K.; Kurihara, A.; Miyazaki, M.; Ohsawa, A. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 3105.
38. Takashi, I.; Kazuhiro, N.; Michiko, M.; Hyroyuki, I. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 6649.
39. Tuttle, J. B.; Ouellet, S. G.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 12662.

40. (a) Mayer, S.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2006**, *45*, 4193.  
(b) Martin, N. J. A.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 13368.  
(c) Yang, J. W.; Fonseca, M. H.; Vignola, N.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2005**, *44*, 108.
41. (a) Hoffman, S.; Nicoletti, M.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 13074. (b) Zhou, J.; List, B. *Synlett*, **2007**, 2037.
42. Zhou, J.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 7498.
43. Malkov, A. V.; Stoncius, S.; Kocovsky, P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2007**, *46*, 3722.
44. M. Balon and co-workers, *Tetrahedron* **45**, 7501 (1989)
45. R. Liu and Y. Zhang, *Xiandai Huagong* **9**, 18 (1989); T. Y. Gogoleva and S. N. Olshanskaya, *Koks Khim.*, 41 (1990).
46. Jpn. Kokai Tokkyo Koho 62 22, 758 (Jan. 30, 1987), T Ueno and co-workers (to Mitsui Toatsu Chemicals, Inc.)
47. Jpn. Kokai Tokkyo Koho 59 172, 467 (Sept. 29, 1984), (to Mitsui Toatsu Chemicals, Inc.)
48. Jpn. Kokai Tokkyo Koho 01 199, 943 (Aug. 11, 1989), M. Tsuzaki and M. Sato (to Idemitsu Kosan Co., Inc.); Brit. Pat. Appl. 2,232,152 (Dec. 5, 1990), E. Gerecs and co-workers (to Reanal Finomvegyszergyar).
49. Jpn. Kokai Tokkyo Koho 63 196, 562 (Aug. 15, 1988), H. Sato and M. Tsuzuki (to Idemitsu Kosan Co., Inc.).
50. J. Catalan and co-workers, *J. Am. Chem. Soc.* **110**, 4105 (1988); J. Catalan and M. Yanez, *J. Am. Chem. Soc.* **106**, 421 (1984).
51. M. E. Flaugh and co-workers, *J. Med. Chem.* **22**, 63 (1979); D. Ranganathan and co-workers, *J. Org. Chem.* **45**, 1185 (1980).
52. R. A. Heacock and S. Kasperek, *Adv. Heterocycl. Chem.* **10**, 61 (1969).



53. J. Bergman and L. Venemalm, *Tetrahedron* **46**, 6061 (1990).
54. L. S. Hegedus, *Angw. Chem., Int. Ed. Engl.* **27**, 1113 (1998); T. Sakamoto, Y. Kondo, and Yamanaka, *Heterocycles* **27**, 2225 (1988).
55. M. A. Siddiqui and V. Sniekus, *Tetrahedron Lett.* **31**, 1523 (1990).
56. R. J. Sundberg and H. F. Russell, *J. Org. Chem.* **38**, 3324 (1973); M. G. Saulnier and G. W. Saulnier and G. W. Gribble, *J. Org. Chem.* **47**, 757 (1982).
57. I. Hasan and co-workers, *J. Org. Chem.* **46**, 157 (1981).
58. A. R. Katritzky and K. Akutagama, *Tetrahedron Lett.* **26**, 5935 (1985).
59. U. Pindur and R. Adam, *J. Heterocyclic Chem.* **25**, 1 (1988); M. A. Yurovskaya, *Chemistry of Heterocyclic Compounds (Engl. Transl.)* **23**, 919 (1987).
60. B. Robinson, *The Fischer Indole Synthesis*, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1982.
61. Kevin Hisler, Aurélien G. J. Commeureuc, Shenf-ze Zhou, John A. Murphy, *Tetrahedron Letters*, **50**, 3290 (2009).
62. R. O. Clark and D. B. Repke, *Heterocycles* **22**, 195 (1984).
63. Tom H. H. Hsieh, Vy M. Dong, *Tetrahedron*, **65**, 3062 (2009)
64. W. J. Houlihan, V. A. Parrino, and V. Uke, *J. Org. Chem.* **46**, 4511 (1981).
65. D. E. Rudisill and J. K. Stille, *J. Org. Chem.* **54**, 5856 (1989).
66. R. C. Larock and E. K. Yum *J. Am. Chem. Soc.* **113**, 6689 (1991).
67. R. Odle and co-workers, *J. Org. Chem.* **45**, 2709 (1980).
68. Elizabeth Tyrrell, Leon Whiteman, Neil Williams, *Synthesis* **5** 0829 (2009).

69. K. C. Yoshi and P. Chand, *Die Pharmazie* **37**, 1 (1982); J. K. Sugden and T. O. Yoloye, *Pharm. Acta Helv.* **53**, 65 (1978).
70. T.Y. Shen and C. A. Winter, *Adv. Drug Res.* **12**, 89 (1977).
71. W. H. Frishman, *N. Engl. J. Med.* **308**, 940 (1983).
72. N. N. Osborne, ed., *Biology of Setonegic Transmission*, John Wiley and Sons, Inc., Chichester, U. K., 1982; P. M. Van Loutte, R. A. Cohen, and J. M. Van Neuten, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **6**, (Suppl. 2), 421 (1984).
73. S. M. Armstrong, *Experientia* **45**, 932 (1989); T. J. Bartmess and D. B. Boldman, *Experientia* **45**, 939 (1989).
74. E. A. Schneider and F. Wrightman, *Phytohom. Related Compd; Compr. Treatise* **1**, 29 (1978).
75. E. Schlittler, *The Alkaloids* **8**, 231 (1965).
76. A. Brossi and M. Suffness, *The Alkaloids* **37**, 1 (1990).
77. I. Ninomiya and T. Kiguki, *The Alkaloids* **38**, 1 (1990).
78. J. R. Carlson and co-workers, *J. Toxicol., Toxin Rev.* **5**, 217 (1986).
79. W. Ruangyuttikarn, G. L. Skiles, and G. S. Yost, *Chem. Res. Toxicol.* **5**, 713 (1992).
80. Y. Hashimoto, K. Shudo, and T. Okamoto, *Acc. Chem. Res.* **17**, 403 (1984).
81. D. Yang and co-workers, *Carcinogenesis* **5**, 1219 (1984).
82. E. A. Belongia and co-workers, *N. Engl. J. Med.* **323**, 357 (1990).
83. M. J. Smith and co-workers, *Tetrahedron Lett.* **32**, 991 (1991); Y. Goda and co-workers, *Chem. Pharm. Bull.* **40**, 2236 (1992).
84. Esta reacción fue encontrada por nuestro grupo de trabajo: L. Rubio Pérez, Tesis Doctoral, "Carbonilación de iminas. Utilización de

- ligantes de Quiralidad Axial hacia la amplificación asimétrica. Programa de Posgrado en Ciencias Químicas UNAM (2010).
85. Saravanan Peruncheralathan, Henrik Teller, and Christoph Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 4849.
86. Neil A. Evans, *Aust. J. Chem.*, **1977**, 30, 1127.
87. Masumi Takemoto, Yasutaka Iwakiri, and Kiyishi Tanaka, *Heterocycles*, **2007**, 72, 373.
88. L. F. Fieser and M. Fieser, In *Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley, and Sons, New York, 1967, **1**, 773. J. S. Below, In *Oxidation*, ed. by R. L. Augustine, Marcel Dekker: New York, 1969, **1**, Chapter 6.
89. R. Sreekumar and R. Padmakumar, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 5143.
90. D. G. Lee, van den M. Engh, In *Oxidation in Organic Chemistry*, ed. by W. S. Trahanovsky, Academic Press, New York, 1973, Part B, Chapter **4**.