



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**INDOLENINAS TRISUSTITUIDAS, SÍNTESIS Y
REACTIVIDAD ELECTROFÍLICA**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO

PRESENTA

ARMANDO NAVARRO CID DEL PRADO



MÉXICO, D.F.

AÑO 2013



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: PROFESOR: MARTHA EUGENIA ALBORES VELASCO

VOCAL: PROFESOR: RICARDO JORGE CÁRDENAS PÉREZ

SECRETARIO: PROFESOR: JUAN GÓMEZ DUEÑAS

1ER. SUPLENTE: PROFESOR: MARGARITA ROMERO ÁVILA

2DO. SUPLENTE: PROFESOR: GUILLERMINA YAZMIN ARELLANO SALAZAR

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

LABORATORIO 202, DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA, DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO, FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.

DRA. MARTHA EUGENIA ALBORES VELASCO

ARMANDO NAVARRO CID DEL PRADO

DEDICATORIA

✦ A mis papás. Mamá, por todos los días de desvelo y trabajo arduo en cada día de escuela, por enseñarme que la base de todo gran éxito reside en ti, por que las cosas sencillas que son parte de ti me han hecho un gran ser humano, por el cariño dado cada día. Papá, por mostrarme a través de tu ejemplo y trabajo impecable que se puede lograr todo en esta vida, por ser modelo a seguir en esta gran pasión que es la ciencia, por enseñarme no solo del universo, sino de la vida misma. Mamá, Papá. Este no es solo un logro mio sino de ustedes por conducirme hasta aquí. Gracias.

✦ A mi hermano Rodrigo. Por todos los momentos compartidos: alegrías, peleas, juegos y todo lo que nos une, por ser colega de profesión es un gran orgullo para mí decir que eres Ingeniero Químico de la UNAM, por el afecto compartido durante todo este tiempo, por ser ejemplo de vida.

✦ A mi sobrino. Por la alegría que eres desde que llegaste a nuestra familia, por mostrarme que la felicidad puede estar en un ser tan pequeño e inocente. Bruno, que los logros de la familia a la que ahora perteneces sean ejemplo de que puedes llegar hasta donde quieras.

✦ A Iyonne. Por el cariño brindado, por los maravillosos momentos compartidos, por ser tan especial en mi vida; por el apoyo, consejos y regaños siempre acertados para que este logro fuese realidad. Lo hicimos!.

Agradecimientos

- ↻ A la Universidad Nacional Autónoma de México. Por permitirme formarme como un profesional al servicio de México.
- ↻ A la H. Facultad de Química. Por alojarme en sus aulas y laboratorios, educándome en esta gran ciencia que es la química.
- ↻ A la Dra. Martha Albores. Por permitirme aprender y hacer química en su laboratorio; por el apoyo, comentarios y consejos para la realización de este trabajo.
- ↻ Al M. en C. Ricardo Jorge Cárdenas y al Profesor Juan Gómez Dueñas, por enriquecer este trabajo con sus observaciones.
- ↻ A mi tío Arturo. Por ser siempre mi guía, no solo en mi carrera profesional sino en mi vida y permitirme el primer avistamiento, de lo que ahora es mi gran pasión.
- ↻ A Alejandro Vaca. Por ser mi segundo hermano, por tantos años de buenos momentos, vivencias y consejos.
- ↻ A Brenda, Nayeli y Noé. Por el paraíso, nuestro lugar de encuentro, que tantas veces compartimos juntos. Son los mejores malos amigos.
- ↻ A mis amigos del Laboratorio 202. Magali, Javier, Enrique, Aarón, Cecilia y Joel; destrozamos material, sintetizamos, platicamos de banalidades y nos apoyamos para que nuestros proyectos salieran. Gracias amigos Orgánicos.

↻ A mis amigos y compañeros de la Facultad. Por los momentos compartidos dentro y fuera de las aulas, de cada uno aprendí algo y que la pasión por la química se manifiesta de muy diferentes maneras.

↻ A la Q. Maricela Gutiérrez por el apoyo y consejos en Espectroscopia de Infrarrojo, a la Q. Alejandrina Acosta y Q. Irene Audelo por el apoyo y recomendaciones en Resonancia Magnética Nuclear, a la Q. Georgina Duarte y Q.F.B. Margarita Guzmán por el apoyo en Espectrometría de Masas.

No retrocedo, ni me detengo...

AGRADECIMIENTO

Especial agradecimiento por la beca otorgada para la realización de este proyecto de Tesis, al Colegio de Profesores de la Facultad de Química y la sección 024 de la AAPAUNAM, mediante la Cátedra “Humberto Estrada”.

Contenido

INTRODUCCIÓN.....	1
ANTECEDENTES.....	3
2.1 SÍNTESIS DE INDOLENINAS 2,3,3-TRISUSTITUIDAS	3
2.2 REACCIONES DE ADICIÓN NUCLEOFÍLICA A INDOLENINAS	13
2.2.1 Reducción.....	13
2.2.2 Reacción de Grignard.....	15
2.2.3 Organolitios.....	20
2.3 ADICIÓN DE FOSFONATO DE DIALQUILO A ENLACES C=N	23
JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.....	27
3.1 JUSTIFICACIÓN	27
3.2 HIPÓTESIS	27
DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	28
4.1 SÍNTESIS DE LAS INDOLENINAS TRISUSTITUIDAS	29
4.2 ADICIÓN DE NUCLEÓFILOS A INDOLENINAS TRISUSTITUIDAS	34
4.3 ESTUDIOS TEÓRICOS DE LA REACTIVIDAD DE INDOLENINAS.....	42
PARTE EXPERIMENTAL	47
5.1 SÍNTESIS DE LA 2,3,3-TRIMETILINDOLENINA	47
5.2 SÍNTESIS DE LA 2-ISOPROPIL-3,3-DIMETILINDOLENINA.....	47
5.2.1. Obtención de la hidrazona de 2,4-dimetil-3-pentanona	47
5.2.2. Obtención de la 2-isopropil-3,3-dimetilindolenina	48
5.3 SÍNTESIS DEL CLORHIDRATO DE LA N-BENCILANILINA	48
5.4 SÍNTESIS DEL PERCLORATO 1-BENCIL-2-ISOPROPIL-3,3-DIMETILINDOLENINA ..	48
5.5 SÍNTESIS DE LA 1-BENCIL-2-ISOPROPIL-3,3-DIMETILINDOLINA.....	49
5.6 SÍNTESIS 2-ISOPROPIL-2-FOSFONATO DE DIETILO-3,3-DIMETILINDOLINA, AISLAMIENTO DE LA 2-ISOPROPILIDEN-3,3-DIMETILINDOLINA	49
5.7 SÍNTESIS DE LA 2-ETIL-2,3,3-TRIMETILINDOLINA	50

<i>5.7.1. Preparación del reactivo de Grignard (bromuro de etilmagnesio)</i>	50
<i>5.7.2. Síntesis de la 2-etil-2,3,3-trimetilindolina</i>	50
5.8 SÍNTESIS DE LA 2-ISOPROPIL-3,3-DIMETILINDOLINA, AISLAMIENTO DE LA 2-(<i>o</i> -AMINOFENIL)-2,4-DIMETIL-3-PENTANONA	51
5.9 ESTUDIO MODELADO MOLECULAR MÉTODO SEMI-EMPIRICO (PM3)	51
CONCLUSIONES	52
BIBLIOGRAFÍA	53
APÉNDICE ESPECTROSCOPIA	59

INTRODUCCIÓN

La síntesis de Fischer para la formación de indoles consiste en la condensación de un aldehído o cetona con una fenilhidrazina para formar una fenilhidrazona que en condiciones ácidas produce el indol.

Cuando se usan las condiciones de Fischer con cetonas asimétricas se pueden obtener indoleninas 2,3,3- trisustituidas: Las indoleninas son compuestos electrofílicos, también son dienófilos o dipolarófilos donde se pueden llevar a cabo reacciones de cicloadición o cicloadiciones 1,3-dipolares. Debido a estas propiedades se han utilizado como estructuras base para compuestos como alcaloides de interés farmacológico, compuestos fotocromicos, fluorescentes y diversos compuestos con actividad biológica.

Por otro lado, en el área de polímeros, la polimerización radicalica “viviente” ha tenido una importancia relevante en el desarrollo de materiales especiales y de alto desempeño.

La polimerización radicalica “viviente” mediada por nitróxidos ha demostrado ser un técnica adecuada para las polimerizaciones, pues es posible la obtención de materiales novedosos en condiciones suaves; sin embargo, se siguen buscando procesos optimizados, en especial se requieren nuevos nitróxidos que tengan la estructura adecuada para optimizar la polimerización, en este sentido se buscan nitróxidos con un impedimento estérico sobre el radical.

En este trabajo se estudió la síntesis y reactividad de la 2,3,3-trimetilindolenina y la 2-isopropil-3,3-dimetilindolenina, indoleninas trisustituidas que pudieran funcionar como estructuras base para la formación de indolinas tetrasustituidas intermediarias en la síntesis de nitróxidos altamente impedidos.

Las dos indoleninas trisustituidas se sintetizaron usando la síntesis de Fischer para la formación de indoles, las cuales se llevaron a cabo mediante tres métodos:

indolenina sintetizada en un solo paso, indolenina sintetizada en 2 pasos y síntesis de una sal de la indolenina en un solo paso.

Con el fin de obtener las indolinas tetrasustituidas se intentó llevar a cabo reacciones de adición nucleofílica: adición de bromuro de etilmagnesio a la 2,3,3-trimetilindolenina, adición de hidruros a la 2-isopropil-3,3-dimetilindolenina y a la sal de la 2-isopropil-3,3-dimetilindolenina, así como adición de fosfito de dietilo a la 2-isopropil-3,3-dimetilindolenina.

Las reacciones de adición nucleofílica a las indoleninas resultaron insatisfactorias una vez que no fue posible aislar los productos de adición; solamente teniendo un caso favorable para la adición de hidruros cuando se probó con la sal de la 2-isopropil-3,3-dimetilindolenina.

Para justificar los resultados de las adiciones se realizó un estudio de modelado molecular por métodos semi-empíricos de las reacciones de adición.

ANTECEDENTES

2.1 Síntesis de indoleninas 2,3,3-trisustituidas

Las síntesis de indoleninas (Fig. 1), nombre común dado a los 3*H*-indoles han sido ampliamente estudiadas, debido a que las indoleninas tienen diferentes aplicaciones desde marcadores biológicos fluorescentes, como alcaloides indolínicos de amplio uso farmacológico, hasta compuestos para la tecnología de láseres y óptica.

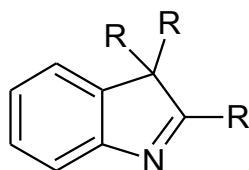


Fig. 1. Estructura general indoleninas.

Uno de los primeros trabajos sobre derivados de indolenina es el efectuado por Witkop¹, que planteó dos métodos para obtener el derivado del carbazol que se muestra en la Figura 2: El primero se basó en la oxidación catalítica sobre platino del tetrahydrocarbazol en acetato de etilo y el segundo usando peróxido de hidrógeno en éter; por estos dos métodos obtuvo la 11-hidroxitetrahydrocarbazolenina en un rendimiento cercano al 75 %.

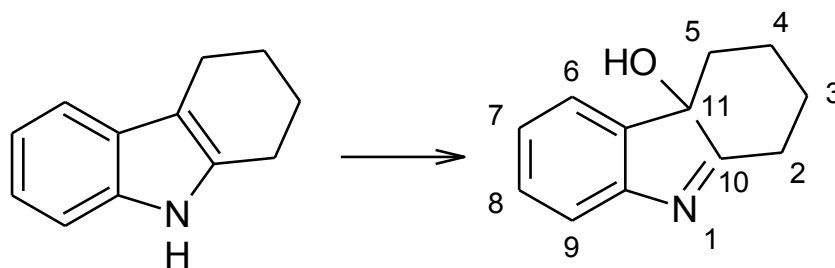


Fig. 2.

Para tener la evidencia de la estructura del producto, Witkop comparó los espectros de infrarrojo y de ultravioleta de este derivado con los de la 2-isopropil-3,3-dimetilindolenina, encontrando que la banda de absorción de C=N en IR

(infrarrojo) y el espectro de absorción de ultravioleta muestran similitud con los de la indolenina patrón.

La reacción de 2,3-alquilindoles para obtener indoleninas trialquilsustituidas haciendo uso del reactivo de Grignard fue estudiada por Jackson² (Fig. 3) obteniendo rendimientos de 40 a 60 %. La formación de picratos permitió obtener los productos para su caracterización, ya que las aminas se autooxidan fácilmente.

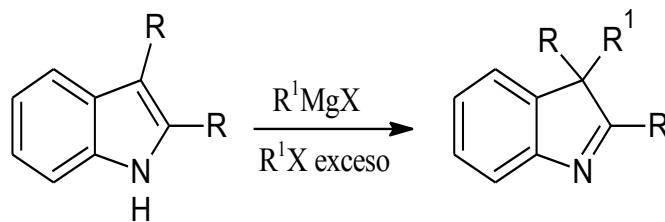


Fig. 3

Bajo ciertas condiciones de reacción, siguiendo el procedimiento de Hoshino²⁻³ se puede sintetizar la 3,3-dimetilindolenina a partir del yoduro de escatolmagnesio (Fig. 4).

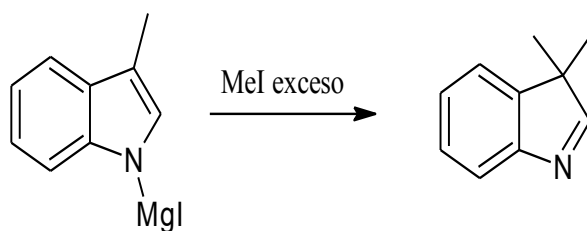


Fig. 4

La síntesis de indoleninas también fue estudiada por Nakazaki³ por alquilación del 2,3-dimetilindol, usando una solución de amiduro de sodio preparada a partir de nitrato férrico, sodio metálico y amoniaco líquido para formar el anión, después de lo cual se adicionó un halogenuro de alquilo, alilo o bencilo, obteniendo así las indoleninas trisustituidas (Fig. 5).

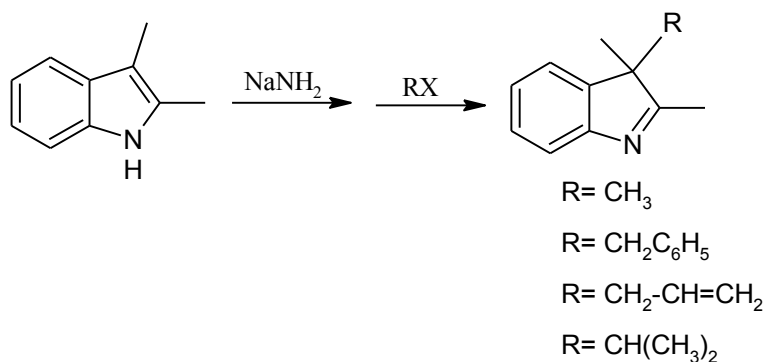


Fig. 5

Los rendimientos de esta reacción fueron bajos, pues se obtienen productos N-alkilados en la mezcla de reacción. El éxito de la síntesis es el uso de cantidades limitadas de los halogenuros.

Skrabal⁴ sintetizó indoleninas trisustituidas para comparar las propiedades electrónicas de sus espectros de absorción, con derivados de bencilidenanilina, ya que ambos compuestos son planos y conjugados. El método utilizado fue la síntesis de Fischer para indoles, obteniendo primero las arilhidrazonas, haciendo reaccionar las cetonas correspondientes con los clorhidratos de fenilhidrazina adecuados, después de lo cual una solución etanólica de HCl para finalmente obtener las indoleninas (Fig. 6).

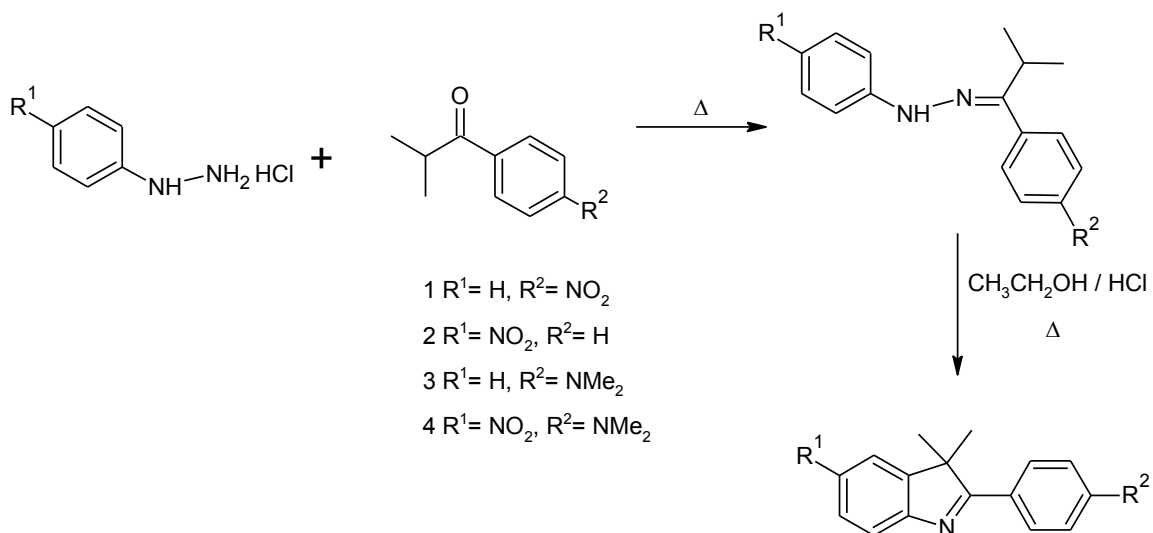


Fig.6

Las reacciones de óxidos de indoleninas no sustituidas en C-2, para obtener indoleninas trisustituidas; es uno de los estudios realizados por Döpp⁵: La reacción se lleva a cabo partiendo de una nitrona derivada de la indolenina sin sustitución en C-2 haciendo uso de un reactivo de Grignard, hidrólisis y posterior adición de PbO₂. Uno de los puntos clave para que la reacción produzca mayoritariamente la indolenina, es el uso del disolvente adecuado, pues mientras que en THF (tetrahidrofurano) se obtuvo un rendimiento de 4 %, cuando se utilizó éter dietílico el rendimiento aumentó hasta 70 % a 90 %. Para que la adición sea en C-2, la nitrona debe estar impedida (Fig 7). Las estructuras de las indoleninas obtenidas, se verificaron por sus espectros de RMN ¹H (Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno) que muestran multipletes característicos entre $\delta = 8.1$ - 8.4.

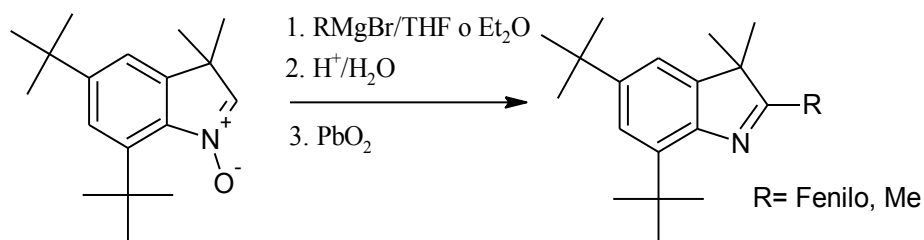


Fig. 7

La reacción de indoles 3-sustituidos utilizando el cloruro de S,S-dimetilsucciimidiosulfonio (reactivo de Corey-Kim)⁶ se llevó a cabo con diisopropiletilamina. Esta reacción forma el nucleófilo para obtener indoleninas trisustituidas (Fig. 8). Se obtuvieron las indoleninas deseadas en rendimientos de 50 a 80 %, aunque cuando se tienen grupos electro-atractivos en el anillo bencénico e hidrógeno en C-3, la reacción no procede.

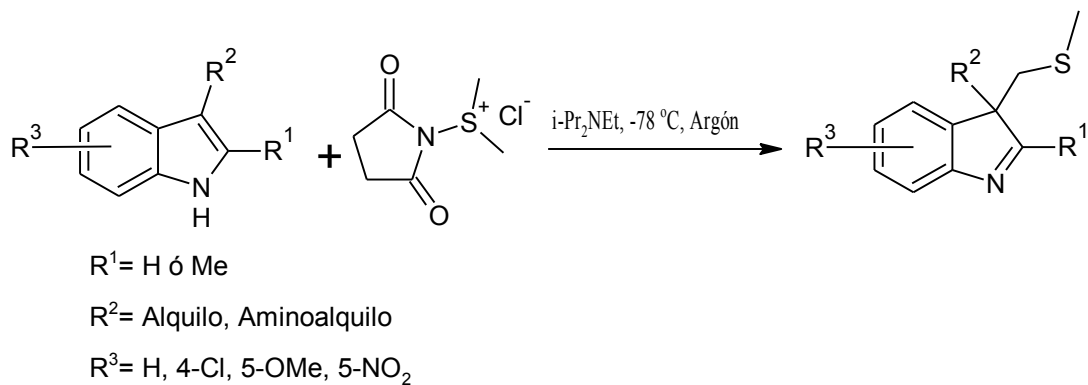


Fig. 8

Cuando el indol tiene un grupo aminoalquilo en C-3 y no está sustituido en C-2, sólo se obtienen los productos 3,3-dialquiltiometilados, debido a que se elimina un grupo imonio con la posterior regeneración de la sal de azasulfonio formada en el proceso de alquilación (Fig. 9)

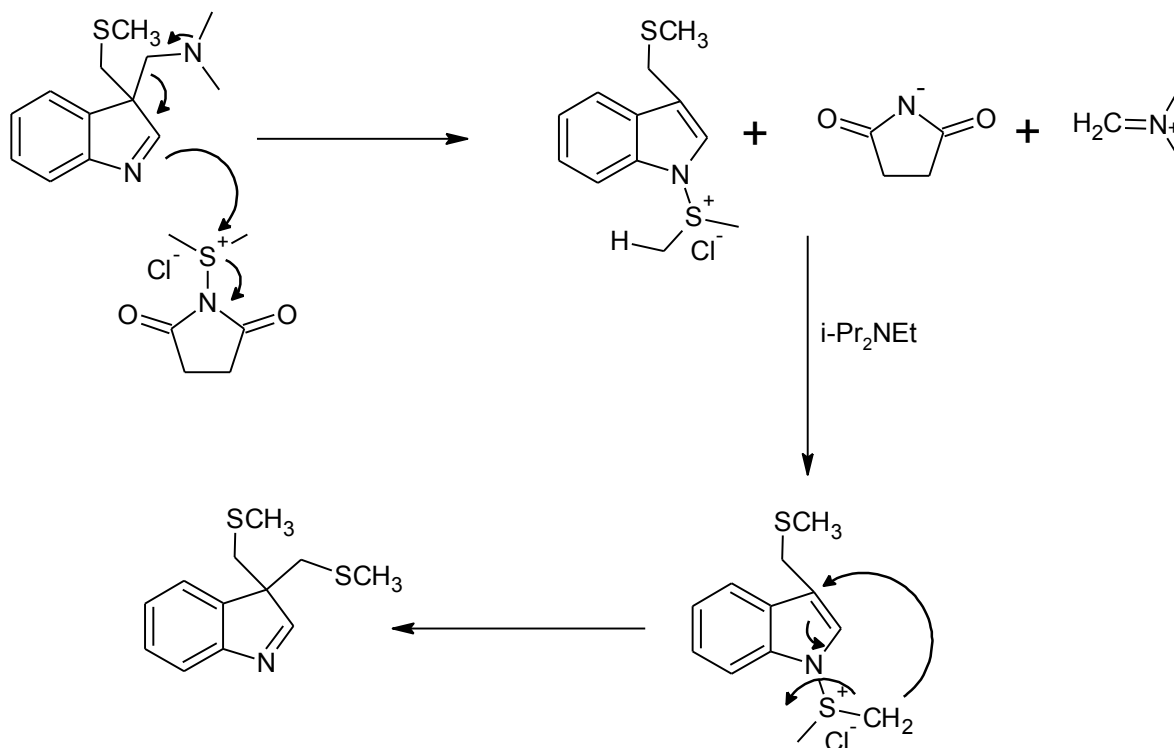


Fig. 9

La obtención de sales de indolenina por alquilación del grupo amino es difícil pues debe tratarse la indolenina con yoduros de alquilo a altas temperaturas. Zimmermann⁷ logró obtenerlo tratando N-alquil-N-fenilhidrazinas con una cetona para obtener las N-alquil-N-fenilhidrazonas cuya posterior indolización de Fischer en ácido perclórico diluido produce la sal esperada. No obstante, la síntesis de las N-alquil-N-fenilhidrazinas tiene dificultades, debido a que algunas son inestables o tóxicas. En un trabajo reciente Zimmermann⁸ y colaboradores con la idea de obtener las indoleninas en un procedimiento de un solo paso (Fig. 10), sintetizaron anilinas N-sustituidas, las cuales se nitrosaron con nitrito de sodio después de lo cual se redujeron con zinc en polvo para obtener las N-arilhidrazinas *in situ* haciéndolas reaccionar con las cetonas para obtener las N-arilhidrazonas y posteriormente obtener las cationes indolínicos, que se atraparon con ácido perclórico para formar las sales de indoleninas.

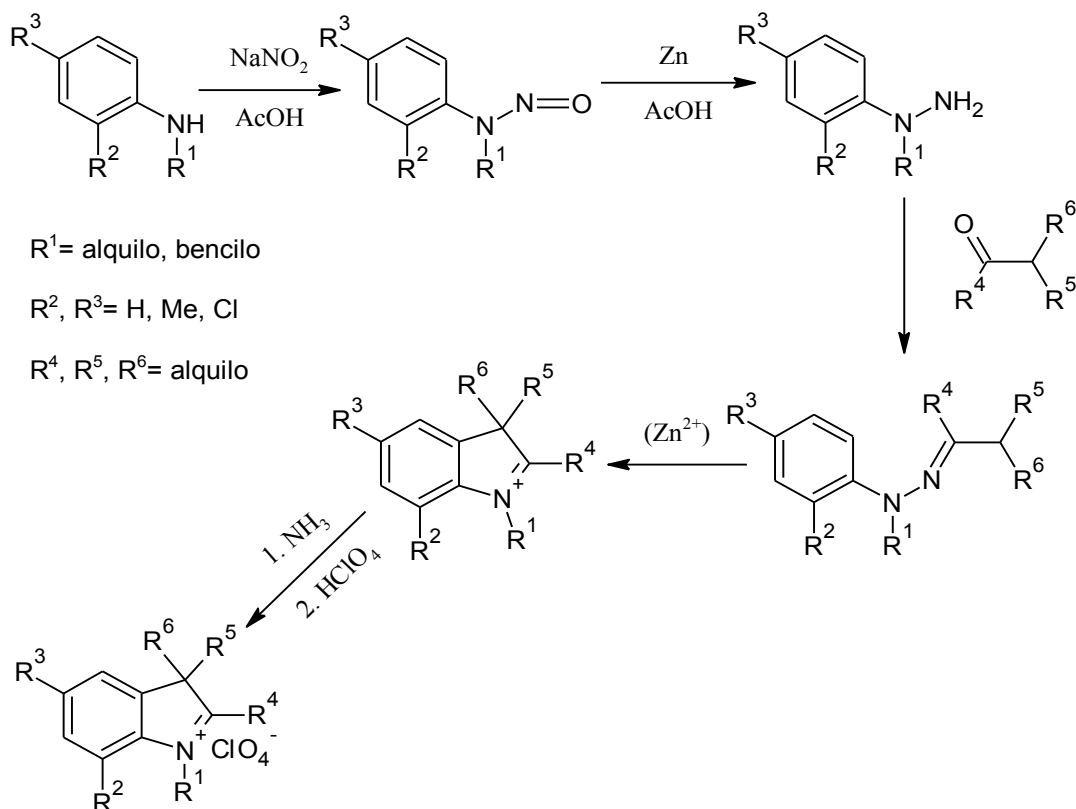


Fig. 10

A pesar de que se han desarrollado diversos métodos para la obtención de indoleninas trisustituidas, uno de los más utilizados es la reacción de fenilhidrazinas o sus clorhidratos, con cetonas convenientemente sustituidas, a través de la indolización de Fischer. El uso del disolvente para obtener las hidrazonas en un buen rendimiento es un tema de relevancia, Terpetschnig⁹ sintetizó la 5-carboxyl-2,3,3-trimetilindolenina (I, Fig. 11) en un solo paso, disolviendo la fenilhidrazina y la cetona en ácido acético y adicionando posteriormente acetato de sodio para tener un solución amortiguadora con un pH alrededor de 4.7, la cual se reflujoó unas horas, el rendimiento obtenido fue de 98 %. La síntesis de Rodríguez y colaboradores¹⁰, para obtener el 2'-metilespiro[ciclohexan-1,3'-3'*H*-indol] (II, Fig. 11), consistió en la formación de la fenilhidrazona y remoción del agua formada, para después llevar a cabo la indolización de ésta en condiciones ácidas (ácido acético); el rendimiento obtenido fue de 82 %. También obtuvo el 2'-metilespiro[2-metilciclohexan-1,3'-3'*H* indol] (III

, Fig. 11) en un rendimiento de 78 % haciendo reaccionar la fenilhidrazina en las mismas condiciones ácidas con el *trans*-1-acetil-2-metilciclohexano.

Kappe¹¹ llevó a cabo la reacción de Fischer usando ácido acético como catalizador de la reacción, con el fin de obtener 2,3,3-trimetilindolenina (**IV**, Fig. 11) y 5-cloro-2,3,3-trimetilindolenina (**V**, Fig. 11) haciendo reaccionar la cetona adecuada y el clorhidrato de fenilhidrazina obteniendo rendimientos de 56 % para **IV** y 60 % para **V**.

En los años recientes las investigaciones sobre la síntesis de indoleninas evitan hacer uso del ácido acético como disolvente y promotor de las condiciones ácidas para la indolización de las fenilhidrazonas. Attanasi¹², por ejemplo, obtuvo 3-etil-2,3-dimetil-3*H*-indol (**VI**, Fig. 11) y el 2,3-dimetil-3-fenil-3*H*-indol (**VII**, Fig. 11). Las fenilhidrazonas adecuadas se indolizaron en etanol con un exceso de ácido *para*-toluensulfónico monohidratado, los rendimientos de 85 % y 94 % que obtuvieron para las indoleninas, son semejantes a los descritos en la síntesis donde se usa ácido acético como disolvente y catalizador.

Roxburgh¹³ preparó, aisló e identificó el 2-etil-3,3-dimetil-3*H*-indol (**VIII**, Fig. 11) y el 2,3,3-trimetil-5-(trifluorometil)-3*H*-indol (**IX**, Fig. 11), por el método de Attanasi¹². Para la indolización de las fenilhidrazonas además de usar ácido acético como disolvente, se usó el cloruro de zinc como catalizador de la reacción; sin embargo, se presentó una disminución del rendimiento en comparación con los de los métodos descritos para la reacción Fischer cuando se realiza sin variaciones, pues se obtuvieron rendimientos de 79 % y 54 %.

Con el fin de preparar 2-isopropil-3,3-dimetil-3*H*-indol (**X**, Fig. 11), 3,3-dimetil-2-(2,4-dimetilfenil)-3*H*-indol (**XI**, Fig. 11) y 2-(2,4-dimetoxifenil)-3,3-dimetil-3*H*-indol (**XII**, Fig. 11), Prostota¹⁴ llevó a cabo la formación de las fenilhidrazonas condensando las cetonas y fenilhidrazinas en benceno y xileno como disolventes, añadiendo una cantidad catalítica de ácido *para*-toluensulfónico monohidratado; la remoción de agua producto de la reacción es un punto importante debido a que este proceso físico permite obtener las fenilhidrazonas en buenos rendimientos. La

posterior indolización en ácido acético dio lugar a las indoleninas **IX** y **X** en rendimientos de 44 % y 82 % respectivamente, aunque en el caso 2-(2,4-dimetoxifenil)-3,3-dimetil-3*H*-indol no fue posible obtener la indolenina deseada bajo estas condiciones, pues sólo se obtuvo el 2-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-3,3-dimetil-3*H*-indol por lo que la reacción se realizó usando $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ como catalizador, debido a que éste es un ácido de Lewis más suave formando la indolenina **XII** en un rendimiento de 67 %.

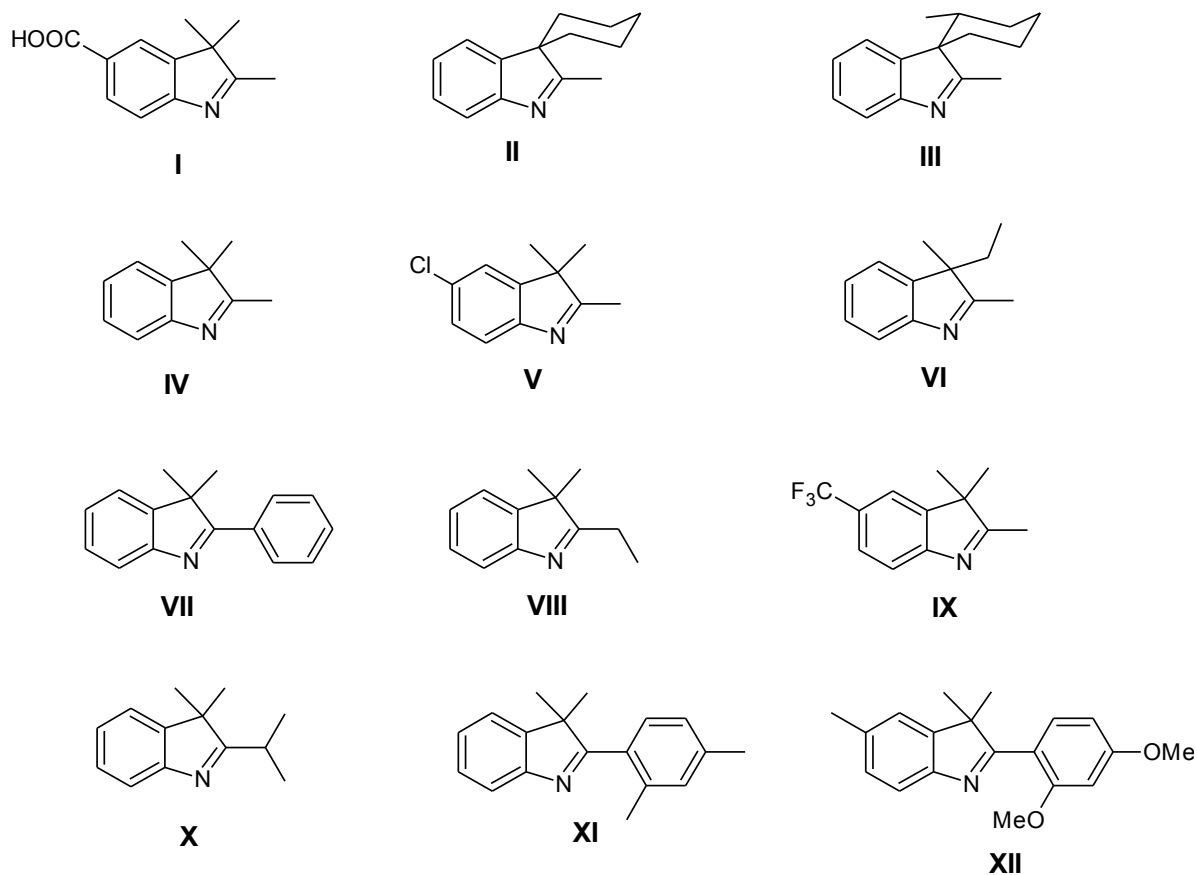


Fig. 11

En 2010 Sajjadifar¹⁵ realizó un estudio haciendo reaccionar una serie de fenilhidrazinas *orto*, *para*, *meta*-sustituidas con 3-metil-2-butanona para obtener las indoleninas *orto*, *para*, *meta*-2,3,3-trisustituidas en ácido acético (Tabla 1), la sustitución en cada posición posible del anillo aromático tiene un efecto importante: en la sustitución de la fenilhidrazona con grupos electrotractores como el grupo nitro en *orto* y *para* se requirió aumentar los tiempos de reacción o tener

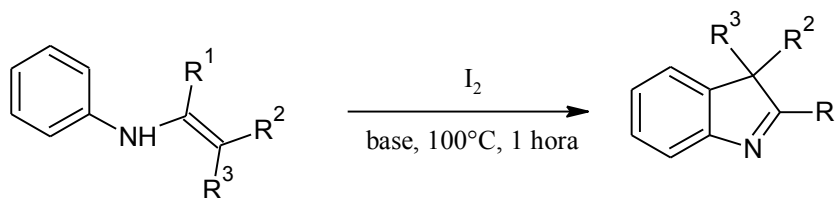
condiciones más drásticas (aumento de la temperatura, mayor acidez del medio de reacción) y se observó un decremento en los rendimientos de la reacción. Sin embargo, cuando se tienen grupos donadores de densidad electrónica al anillo aromático, es posible obtener las indoleninas deseadas en menores tiempos de reacción, a temperatura ambiente y en altos rendimientos 85 %-90 %, siendo las reacciones más favorables cuando hay una doble o triple sustitución en el anillo bencénico.

La tabla siguiente es un resumen de las condiciones de las diferentes reacciones hechas por Sajjadifar.

Sustitución	Condiciones	Tiempo	Ácido	Rendimiento %
<i>p</i> -OMe	Temperatura. Ambiente	20 min	AcOH	85
<i>p, o</i> -OMe	Temperatura Ambiente	2 hrs	AcOH	>90
<i>o, m, p</i> -Cl	Reflujo	0.5 hrs	AcOH	>90
<i>o, p</i> -NO ₂	Reflujo	90 hrs	AcOH	9
		4 hrs	AcOH, HCl	31

Tabla 1

Finalmente uno de los métodos por los cuales es posible obtener indoleninas trisustituidas es la ciclación de enaminas¹⁶ (Fig. 12) usando yodo elemental como catalizador de la reacción; la reacción se realiza en condiciones básicas haciendo uso de K₂CO₃ o NaHCO₃; disolventes polares apróticos como dimetilformamida favorecen la reacción y como lo describió Sajjadifar, grupos electrodonadores en el anillo bencénico permiten que las condiciones de reacción sean más suaves.



R¹= Fenilo, 4-clorofenilo, 4-metilfenilo

R², R³= COOEt, Metilo, 4-nitrofenilo,
propanonitrilo

Fig. 12

2.2 Reacciones de adición nucleofílica a indoleninas

2.2.1 Reducción

La reducción de enlaces C=N es un método general para obtener aminas secundarias o terciarias¹⁷, las indoleninas trisustituidas que tienen un enlace C=N pueden reducirse para formar las indolinas trisustituidas correspondientes. Witkop¹ realizó la reducción de la 11-hidroxitetrahydrocarbazolenina, por dos métodos: por hidrogenación con óxido de platino como catalizador y la reducción con hidruro de litio-aluminio en éter. En ambos casos la reducción procede, pero en la reducción con LiAlH₄ se obtuvo sólo el tetrahydrocarbazol pues el producto de reducción pierde agua bajo condiciones ácidas, pues el aluminio puede actuar como ácido de Lewis (Fig. 13).

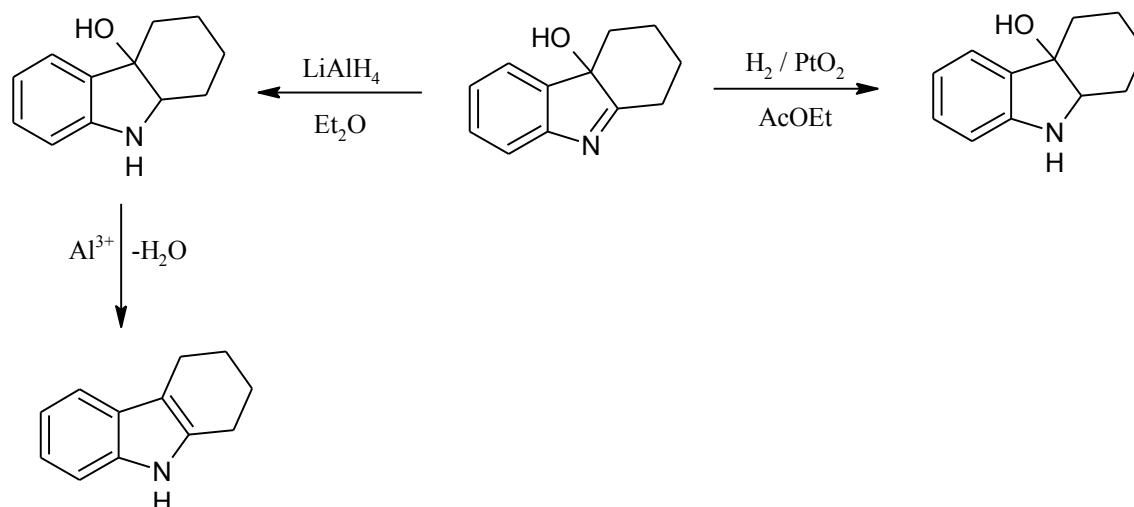


Fig. 13

Letcher¹⁸ realizó la reducción de 2,3,3-trimetilindolenina, de 3,3-dimetil-2-fenilindolenina y del tetrahydrocarbazol 4a-metil-4a-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol con NaBH_4 en cantidades estequiométricas, en metanol como disolvente; Kappe¹⁹ realizó también la reducción de la 2,3,3-trimetilindolenina con NaBH_4 a 0°C , obteniendo un rendimiento del 75 % de la indolina. Rodríguez²⁰ redujo el 2'-metilespiro[ciclohexano-1,3'-3H-indol, 2'-etilespiro[ciclohexano-1,3'-3H-indol y 2'-n-propilespiro[ciclohexano-1,3'-3H-indol (Fig. 19) con LiAlH_4 en THF obteniendo las indolinas correspondientes como aceites amarillos en 79-89 % de rendimiento.

Más recientemente Rueping y colaboradores²¹, desarrollaron un método basado en la reducción enantioselectiva de una serie de indoleninas, usando la dihidropiridina de Hantzsch como fuente de hidrógeno y un ácido de Brønsted como catalizador (Fig. 14). Encontraron que variaciones en la concentración del catalizador disminuyen la enantioselectividad y la disminución en la temperatura disminuye la conversión. En condiciones optimizadas, los rendimientos y la enantioselectividad son excelentes cuando la sustitución en C-2 es fenilo (>90 %), mientras que con sustituyentes alquilo sólo se obtienen rendimientos y enantioselectividad de $\leq 80\%$.

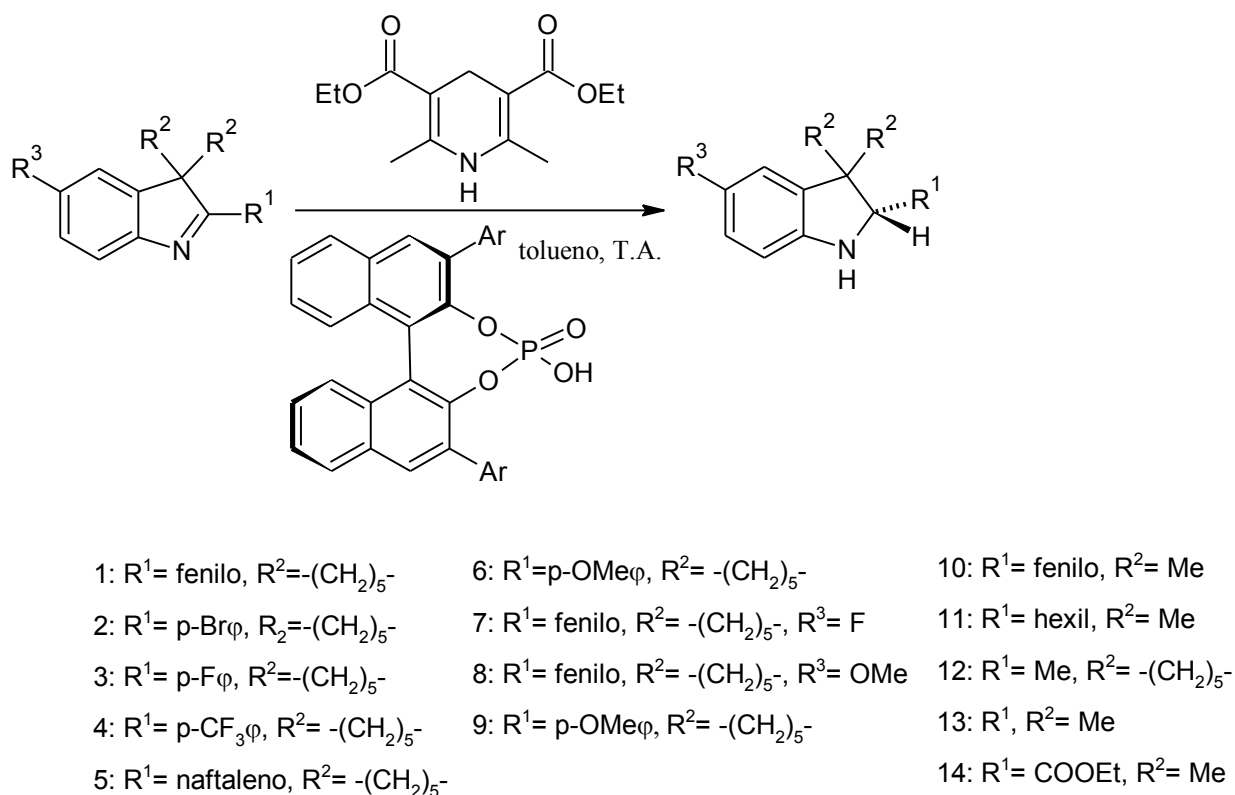


Fig. 14

2.2.2 Reacción de Grignard

Uno de los primeros reportes del uso de reactivos de Grignard con el fin de llevar a cabo una adición nucleofílica (alquilo, alilo, fenilo) a un enlace C=N fue la de Gilman y colaboradores²², quienes obtuvieron los productos de adición de fenilorganomagnesianos a fenilisocianatos optimizando las condiciones de la reacción. En condiciones extremas, la adición de 2 o más equivalentes del organomagnesiano es posible si existe un grupo saliente. El efecto estérico alrededor del enlace C=N es un aspecto importante: grupos voluminosos pueden producir resistencia a la adición. En el caso de sistemas conjugados se producen reacciones anormales, productos no deseados e incluso no identificables. Okubo y Ueda²³ llevaron a cabo la reacción de Grignard de una serie de compuestos con enlaces C=N con 5 equivalentes del fenilorganomagnesiano en THF y obtuvieron productos de sustitución del grupo o-metoxilo por el fenilo, también obtuvieron dímeros y ningún producto de sustitución sobre el enlace C=N cuando la molécula

estaba impedida, demostrando así la baja reactividad del enlace doble carbono-nitrógeno y menor carácter electrofílico comparado con el enlace C=O, ya que el nitrógeno presenta una menor electronegatividad. La formación de los dímeros puede explicarse por procesos radicálicos de transferencia de electrones (Fig. 15), la formación de dímeros se favorece por efectos de estabilidad del radical.

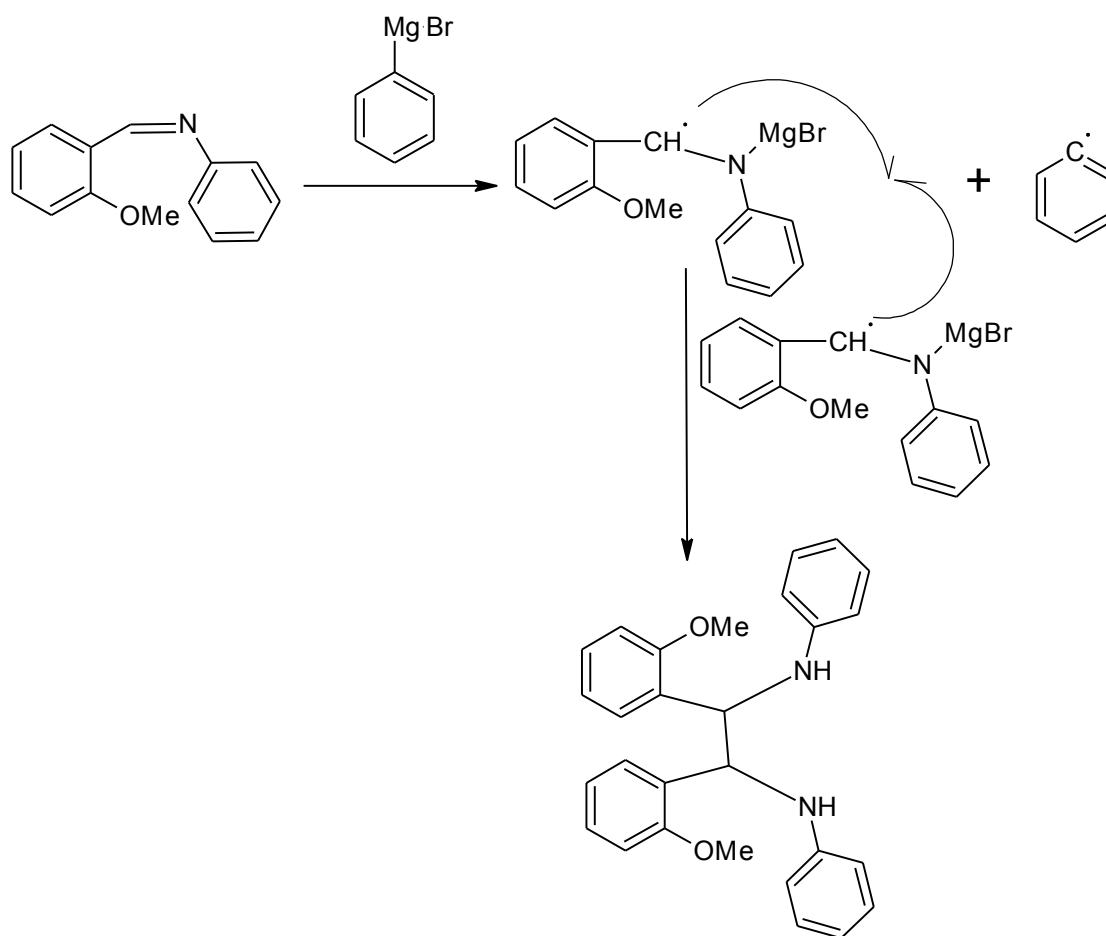


Fig. 15

Con el fin de obtener indolinas a partir de indoleninas, Rodríguez y colaboradores²⁴ llevaron a cabo la reacción del espiro[ciclohexano-1,3'-3*H*-indol] con dos diferentes reactivos de Grignard (Fig. 16) en diferentes condiciones de reacción: usando éter etílico, THF, tolueno o *p*-xileno, y/o usando catalizadores. En el estudio encontraron que el uso de disolventes etéreos no favorece la reacción, mientras que disolventes no polares como tolueno o *p*-xileno favorecen la reacción. Una vez optimizadas las condiciones con el disolvente adecuado,

hicieron uso del cloruro de cobre (CuCl_2) como catalizador, incrementando así los rendimientos de un 39% a 100% y disminuyendo los tiempos de reacción.

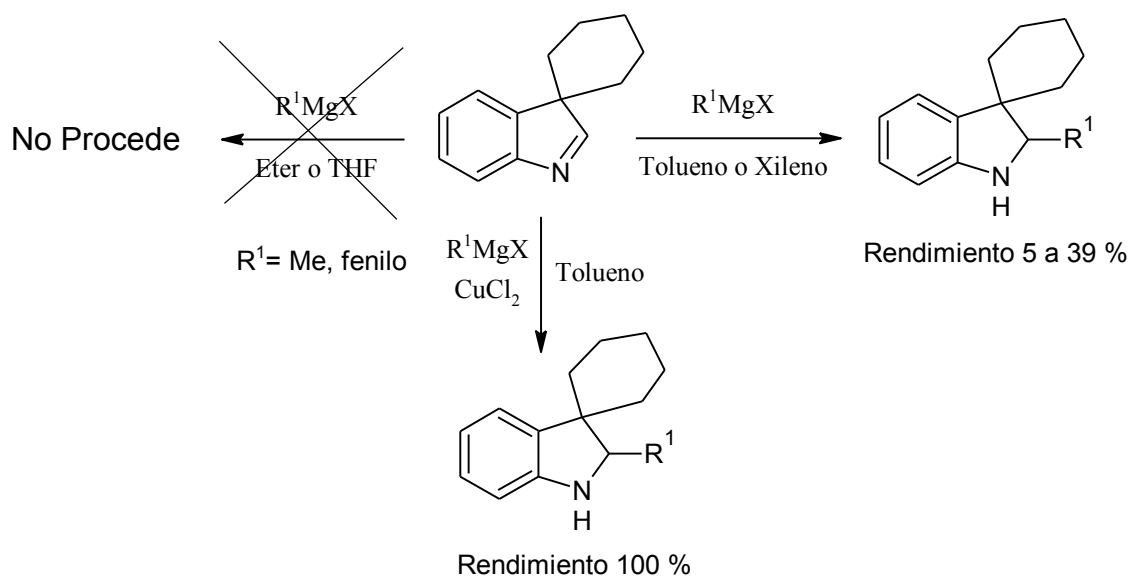


Fig. 16

En trabajos posteriores Rodríguez y Temprano²⁵ fueron capaces de sintetizar una serie de indolinas C-2 sustituidas con reactivos de Grignard. La reacción de Grignard a 120 °C, en tolueno o p-xileno como disolvente, cloruro cuproso (CuCl) como catalizador y una relación molar 1:5 de la indolenina con el organomagnesiano, produjo la incorporación de moléculas del disolvente al producto, ya que el mecanismo de la reacción es de tipo radicalico; sin embargo, cuando la relación molar se cambió de 1:5 a 1:20 fue posible evitar reacciones no deseadas y obtener las indolinas en rendimientos cuantitativos. En el caso de indoleninas C-2 metil sustituidas y estéricamente más impedidas¹⁰, en condiciones de reacción más suaves (temperatura ambiente) usando la reacción de Grignard con organomagnesianos más reactivos con grupos alquilo sin hidrógenos β (Fig. 17) fue posible obtener el producto de adición en un rendimiento de 91 % cuando se usó una relación molar 1:5 de sustrato/reactivo de Grignard.

es posible obtener solo el producto de adición, mientras que el bromuro produce el producto de adición en un 91 % de rendimiento y los productos de inserción en un 9 %. Los autores no pudieron explicar los resultados con reacciones a través de radicales (Fig. 19) y llegaron a la conclusión de que probablemente participan mecanismos iónicos.

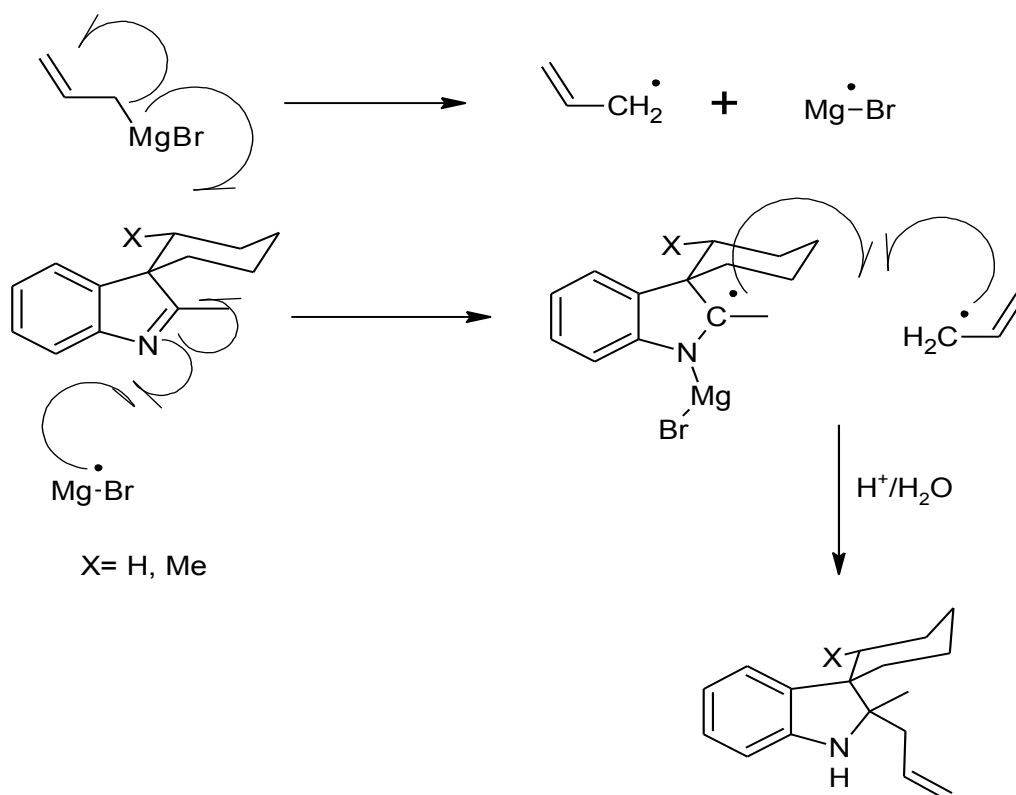


Fig. 19

Fernández y colaboradores²⁰ adicionaron yoduro de metilmagnesio al 2'-metilespiro[ciclohexano-1,3'-3*H*-indol] variando la relación molar sustrato: MeMgI de 1:10 a 1:15 y obtuvieron únicamente los productos de inserción en el sustituyente metilo en posición 2 (Fig. 20).

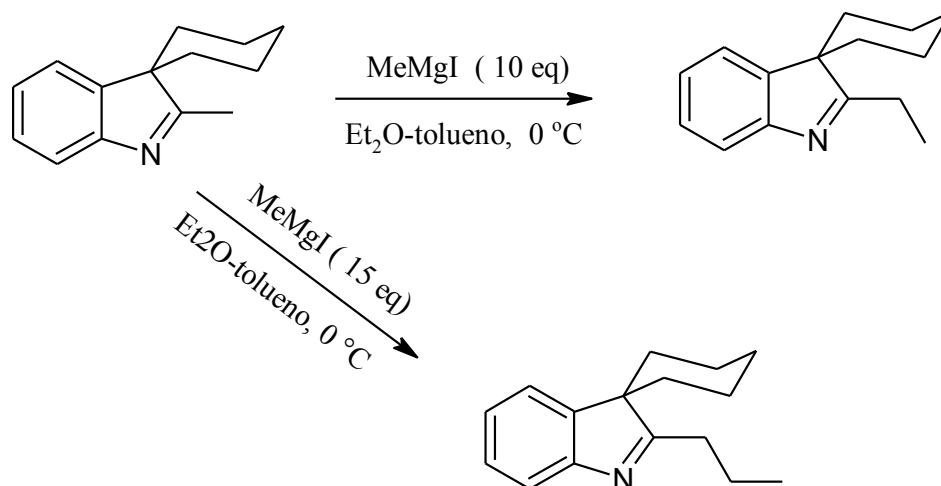
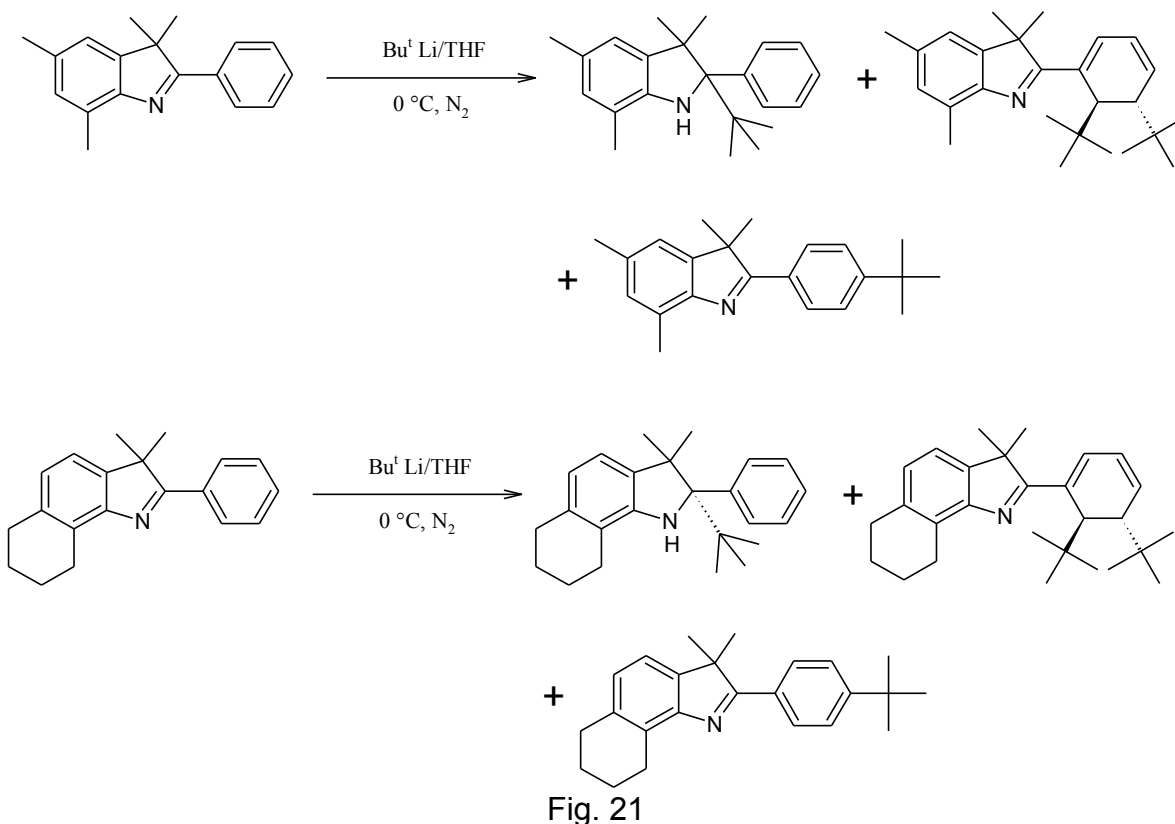


Fig. 20

2.2.3 Organolitios

Döpp⁵ realizó la reacción del 5,7-di-*tert*-butil-3,3-dimetil-2-fenil-3*H*-indol con fenil-litio en THF a temperatura ambiente, para obtener la 5,7-di-*tert*-butil-3,3-dimetil-2,2-difenilindolina en un 85 % de rendimiento, en este estudio no se encontraron problemas. En un intento de obtener una serie de indolinas tetrasustituidas que sirvieran como antioxidantes, Brown²⁶ llevó a cabo la reacción del 3,3,5,7-tetrametil-2-fenil-3*H*-indol y de un derivado indolenínico el 6,7,8,9-tetrahidro-3,3-dimetil-2-fenil-3*H*-benzo[*g*]indol con *tert*-butil-litio en THF a 0 °C y en atmósfera de nitrógeno, en relaciones molares 1:1.5 y 1:1 (Fig. 21)



Las indoleninas se obtuvieron en rendimientos de 5 a 10 %, debido a que en este tipo de reacciones se involucran procesos radicálicos^{23, 26}, junto con adiciones nucleofílicas a enlaces C=N, produciendo de esta manera también productos de inserción al fenilo en C-2 de la indolenina.

En reacciones similares con organolitiados Tommasi y colaboradores²⁷ obtuvieron una serie de indoleninas tetrasustituidas haciendo reaccionar la 2-fenil-3,3-dimetilindolenina con compuestos organolitiados (Fig. 22) en una relación molar 1:3 en THF seco y bajo atmósfera de Argón. Encontraron que las indoleninas se obtienen más fácilmente por la adición de organolitiados a indoleninas sustituidas en C-2 con fenilos o con carbonos terciarios; sin embargo, si hay átomos de hidrógeno en el carbono unido a C-2 los equilibrios tautoméricos inhiben las adiciones al enlace C=N. Los rendimientos de la reacción varían de 40 % hasta 90 %.

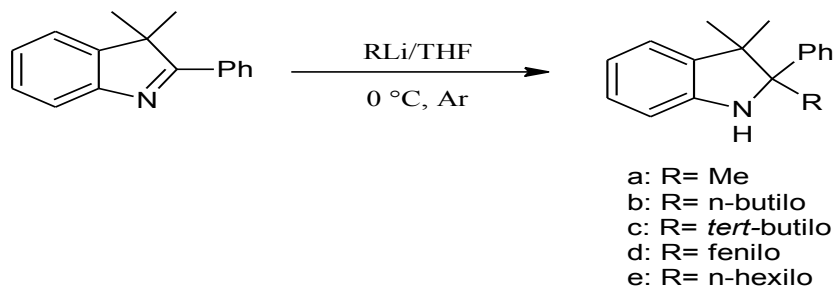


Fig. 22

Como se describió anteriormente Rodríguez y colaboradores, estudiaron la adición de organomagnesianos y organolitados a enlaces C=N. Realizaron la reacción de derivados de indolenina fuertemente impedidos en C-2 y C-3, haciendo uso de una relación 1:2 sustrato/reactivo organolitado. Los sustratos se disolvieron en tolueno protegidos de la luz y se adicionó el reactivo en THF o hexano^{20, 28} bajo atmósferas inertes²⁹. De esta manera obtuvieron rendimientos de 80 % a 90 %. Se concluyó que la reacción no procede en disolventes etéreos, y es particularmente fácil cuando se requieren sustituyentes más voluminosos o insaturados (Fig. 23) y finalmente que la reacción resulta de un mecanismo a través de radicales libres, como fue descrito anteriormente.

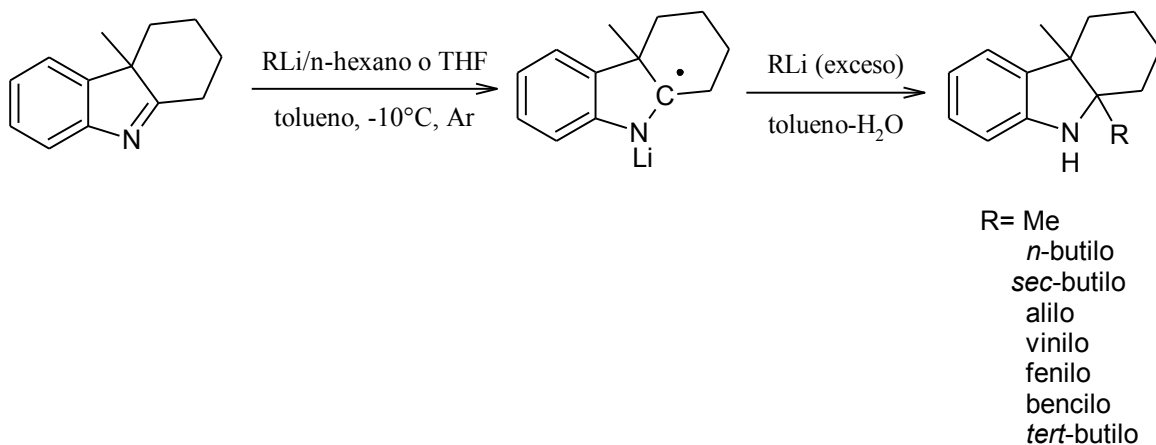
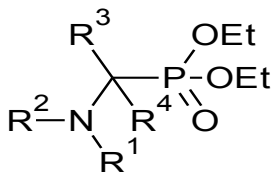


Fig. 23

2.3 Adición de fosfonato de dialquilo a enlaces C=N

La adición de fosfonato de dialquilo a iminas o estructuras con enlace C=N provee aminofosfonatos, que tienen interés biológico y como intermediarios en polimerización radicalica "viviante": La primera síntesis descrita la realizó Fields³⁰, haciendo reaccionar iminas con fosfonato de dietilo obteniendo de esta manera una serie de ésteres aminoalquilfosfónicos (Fig. 24).



R¹= Metilo, Etilo, Butilo, Fenilo, p-OMeφ, 1-dietil-amino-4-pentilo

R²= H

R³= H, Metilo, Etilo, Propilo, Fenilo

R⁴= H

Fig. 24

En diferentes estudios Chung³¹ y Mikołajczyk³² sintetizaron α-aminofosfonatos asimétricos; los cuales fueron hidrolizados con el fin de obtener los ácidos fosfónicos correspondientes, usando iminas quirales, las cuales se hicieron reaccionar con fosfonato de dietilo o con las sales de sodio y litio de fosfonatos de dialquilo³². Grimaldi³³ también sintetizó una serie de α-aminofosfonatos, haciendo reaccionar aldehídos o cetonas para formar *in situ* las iminas correspondientes y posterior adición de los fosfonatos de dialquilo (Fig. 25), como modificación a la reacción de Kabachnik-Fields³⁴ que se lleva a cabo en un solo paso en una reacción de tres componentes.

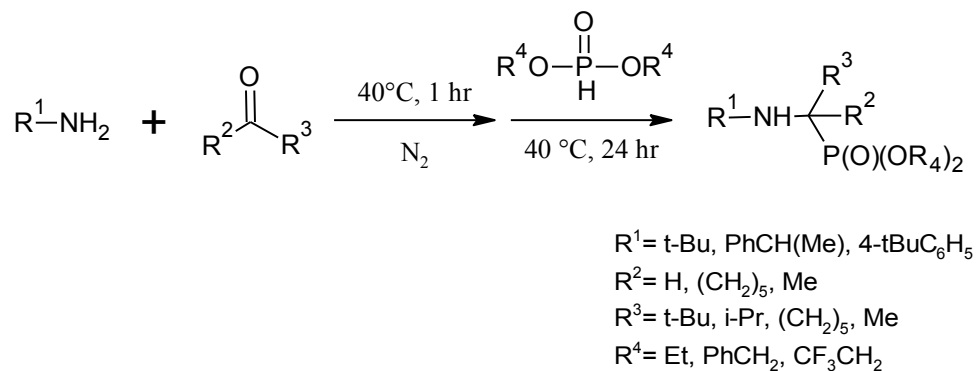


Fig. 25

Posteriormente Chalier³⁵ obtuvo un derivado fosfonado pirrolidínico (Fig. 26) como intermediario para una nueva nitrona que funcionase como atrapador de espín.

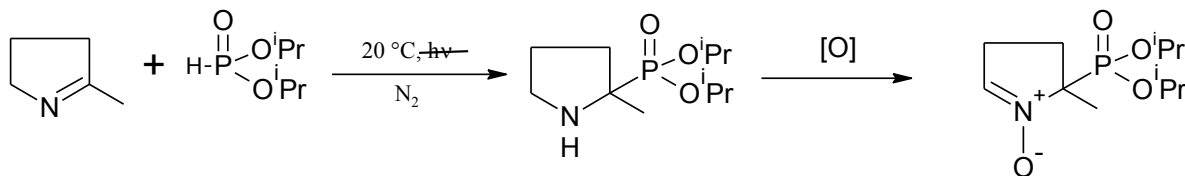


Fig. 26

En años recientes los trabajos de adición de fosfonatos de dialquilo a compuestos con la funcionalidad C=N se han enfocado en el uso de catalizadores. Akiyama³⁶ probó una serie de iminas, fosfonatos de dialquilo y catalizadores del tipo ácido de Brønsted, encontró que la reactividad decrece cuando la sustitución en el nitrógeno de la imina es un anillo aromático con grupos electrodonadores, el fosfonato de diisopropilo aumenta el rendimiento de la reacción y el catalizador derivado del (R)-BINOL (R-1,1'-bi-2-naftol) (Fig. 27) usado en 10 % mol es conveniente para llevar a cabo la reacción para producir compuestos quirales.

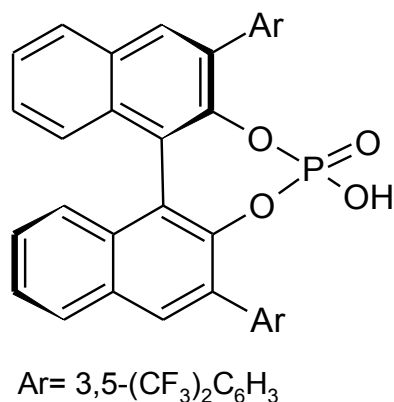


Fig. 27

Xu y colaboradores³⁷ usaron también dos catalizadores derivados de (R)-BINOL y el utilizado por Akiyama, con el fin de tener los alfa-aminofosfonatos asimétricos, derivados de la reacción de diversas iminas derivadas de cinamaldehído y anilinas y posterior adición de varios fosfonatos de dialquilo, obteniendo el enantiomero R predominantemente. (Fig. 28).

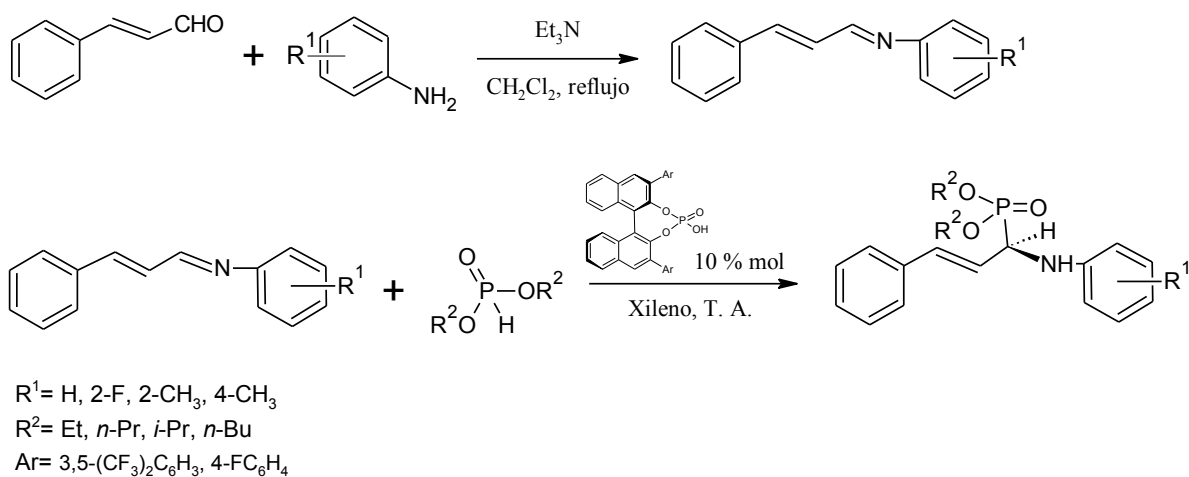


Fig. 28

Hosseini-Savari³⁸ sintetizó una serie α -aminofosfonatos obteniendo buenos rendimientos en una reacción de un solo paso, que involucró el fosfonato de dietilo como fosfonato modelo, una variedad de aldehídos y cetonas; TiO₂ como catalizador y sin disolvente.

Finalmente los últimos avances los realizó Arigala³⁹ al desarrollar un método de tres componentes y un solo paso: aminas primarias, una serie de benzaldehídos *para*-sustituidos y fosfonatos de dialquilo (Fig. 29). Después de varios estudios encontró que el uso de un catalizador de Lewis como el $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y ausencia de disolvente promueven la obtención de α -aminofosfonatos en excelentes rendimientos.

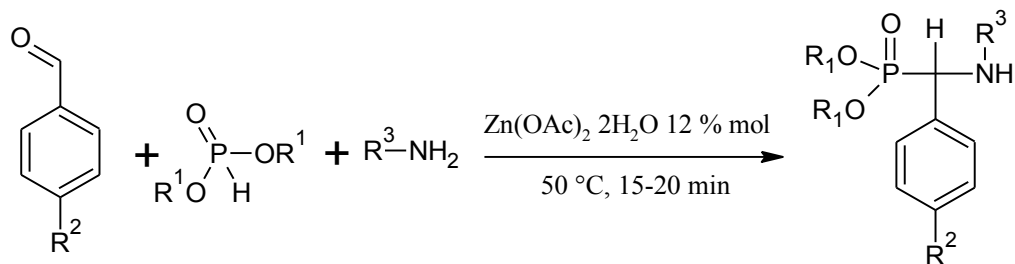


Fig. 29

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

3.1 Justificación

La búsqueda de nuevos agentes de control de la polimerización es un área de investigación en desarrollo. La característica necesaria de los nitroxidos para la obtención de polímeros y copolímeros con estructuras adecuadas y obtener polímeros funcionales, es que los nitroxidos estén estéricamente impedidos, para lograr que sean estables. Es también necesario que su síntesis sea accesible. Se requieren nuevos nitroxidos que puedan usarse en la polimerización de monómeros solubles en agua y con monómeros muy reactivos como los acetatos de vinilo y con reactivos muy poco reactivos como los acrilatos. En esta tesis se explora la posibilidad de tener indolinas tetrasustituidas, que puedan ser intermediarios de nitroxidos indolínicos.

3.2 Hipótesis

Es posible obtener hidroxilaminas de indoles tetrasustituidos en el anillo heterocíclico, mediante adiciones nucleofílicas a indoleninas trisustituidas y posterior oxidación para obtener los nitroxidos correspondientes.

DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

En el laboratorio se han llevado a cabo la síntesis de nitróxidos isoindolínicos que funcionan como controladores de polimerización radicalica, pero su síntesis es difícil y los rendimientos de la reacción son bajos⁴⁰. Debido a que la síntesis de indoleninas esta bastante descrita^{9-10, 14-15} se plantea la hipótesis de que estos compuestos podrían dar lugar fácilmente a indolinas tetrasustituidas como se muestra en la Fig. 30.

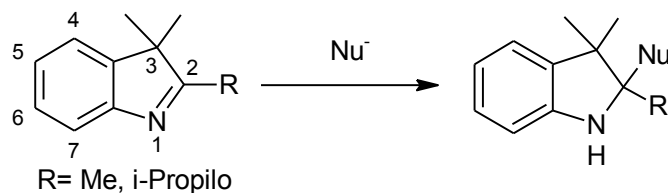


Fig. 30

Una vez obtenidas las indolinas tetrasustituidas, éstas podrían oxidarse para dar los nitróxidos deseados usando los métodos descritos previamente^{18, 41} (Fig. 31)

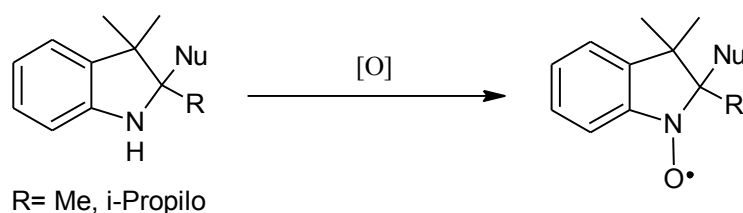


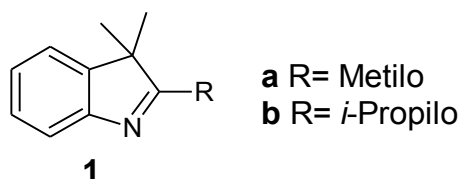
Fig. 31

De esta manera, el trabajo se inició con la síntesis de dos indoleninas, la 2,3,3-trimetilindolenina y la 2-isopropil-3,3-dimetilindolenina. Otra hipótesis que se planteó inicialmente, era la posibilidad que la indolina resultante de la reducción de 2-isopropil-3,3-dimetilindolenina fuera suficientemente voluminosa para que funcionara como un buen intermediario, para la obtención del nitróxido correspondiente.

Los resultados del este trabajo se presentan de la siguiente manera:

- Síntesis de indoleninas trisustituidas.
- Adición de nucleófilos a indoleninas trisustituidas.

4.1 Síntesis de las indoleninas trisustituidas



2-dialquil-3,3-dimetilindolenina

Fig. 32

Como se describió en los antecedentes, la síntesis de indoleninas se puede llevar a cabo por diferentes métodos; para obtener la indolenina **1a** se usó el procedimiento descrito por Terpetschnig⁹: la 3-metil-2-butanona y el clorhidrato de la fenilhidrazina se hicieron reaccionar en un medio amortiguado de ácido acético/acetato de sodio, para producir la indolenina (Fig. 33) que se destiló a 98 °C a 5mmHg en un horno-rotatorio. Se obtuvo la indolenina **1a** como un aceite amarillo en un rendimiento de 83.8 %, el producto se caracterizó mediante IR, ¹H RMN y Espectrometría de Masas.

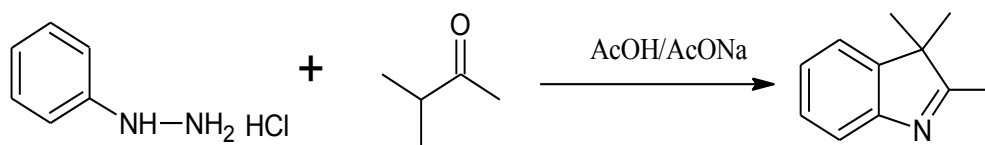


Fig. 33

El espectro de infrarrojo de la indolenina **1a** (Espectro #1) muestra la banda característica del enlace C=N en 1576 cm⁻¹. En el espectro de ¹H RMN (Espectro #2), se observa un singulete en 1.30 ppm que integra para 6 hidrógenos correspondiente al *gem*-dimetilo en posición 3; en 2.29 ppm se observó también un singulete que integra para 3 hidrógenos, que se asigna al metilo en posición 2.

En la región de los hidrógenos aromáticos, las señales del espectro se asignaron como sigue: se asignó los 4 hidrógenos aromáticos, de esta manera en 7.20 ppm ($J= 9\text{Hz}$) se observó un triplete que integra para el hidrógeno en posición 6, un doblete en 7.27 ppm ($J= 3\text{Hz}$) que integra para el hidrógeno en posición 7, un triplete en 7.31 ppm ($J= 6\text{Hz}$) que integra para el hidrógeno en posición 5 y un doblete en 7.54 ppm ($J= 6\text{Hz}$) que integra para el hidrógeno en posición 4. En el análisis de espectrometría de masas (Espectro #3), el ion molecular se encuentra en 159 m/z que corresponde al peso molecular de la indolenina, y el pico base en 144 m/z asociado al ion producido por la pérdida del metilo de la posición 2, el ion 117 m/z se asignó al ion producido por la pérdida de HCN, los iones 102 m/z y 91 m/z (ion tropilio) se atribuyeron a la pérdida de los metilos en los subsecuentes fragmentos, el ion 77m/z corresponde al fragmento típico del anillo aromático (Fig. 34).

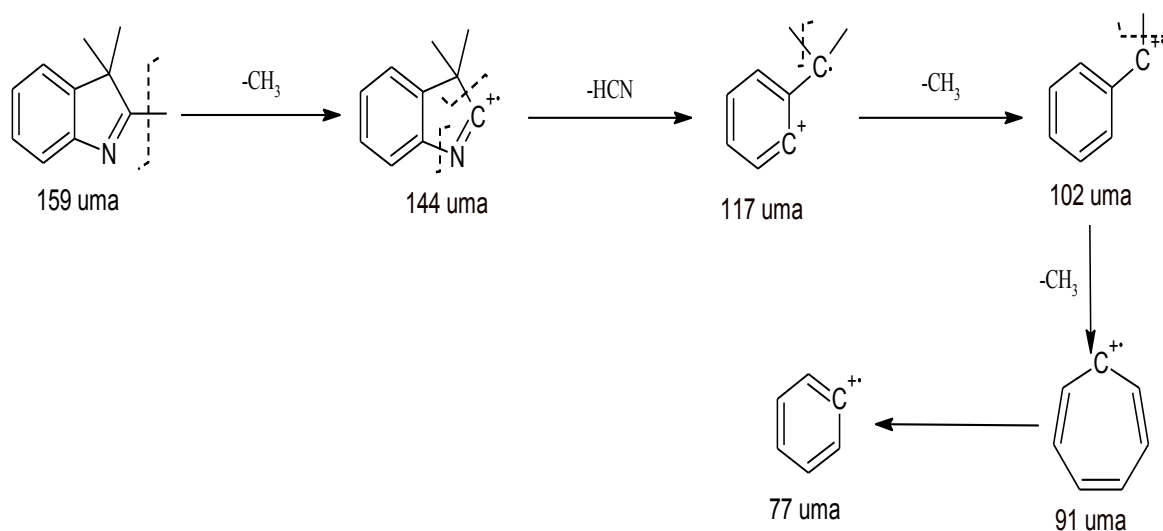


Fig. 34

Después de realizar un estudio de modelación molecular por métodos semiempíricos (PM3), para la indolenina con un sustituyente isopropilo en la posición 2, que mostró propiedades semejantes a la indolenina con sustituyente metilo en la posición 2, se decidió reproducir el método efectuado para la obtención de la indolenina **1a** para obtener la indolenina **1b**. No se logró obtener la 2-isopropil-3,3-dimetilindolenina bajo este método; por lo que se intentó usar el

método de Zimmermann⁸ con el fin de obtener el perclorato de la 1-bencil-2-isopropil-3,3-dimetilindolenina (Fig. 35).

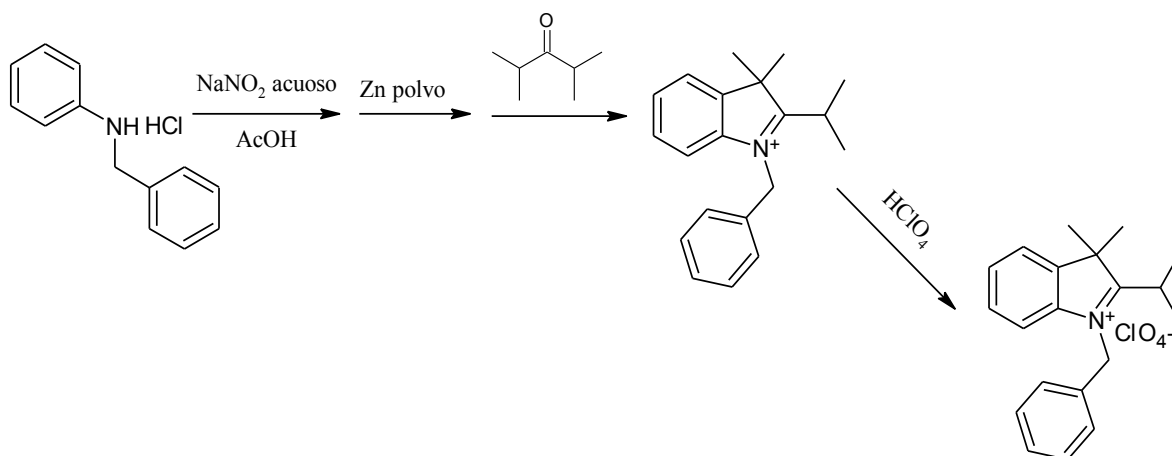


Fig. 35

El primer paso fue obtener la N-bencilanilina y formar el clorhidrato, debido a la dificultad de aislar la N-bencilanilina; una vez que se obtuvo el clorhidrato se hizo reaccionar con nitrito de sodio y ácido acético. Una vez nitrosada la amina secundaria, sin aislar, se redujo con zinc para obtener la hidrazina que se hizo reaccionar *in situ* con la 2,4-dimetil-3-pentanona para obtener la fenilhidrazona correspondiente. El producto de la reacción se cicló para obtener la sal cuaternaria de la indolenina que se atrapó con HClO₄, para obtener el perclorato deseado como un polvo blanco de punto de punto de fusión de 187-188 °C en un rendimiento de 26 %. La sal se caracterizó mediante IR y ¹H RMN. En el infrarrojo (Espectro #4) se observó una banda intensa en 1077 cm⁻¹ que se asignó al ion perclorato. La resonancia magnética nuclear de protón (Espectro #5) permitió corroborar la estructura del perclorato de la indolenina: se encontró un doblete en 1.54 ppm (J= 6Hz) que integra para 6 hidrógenos correspondientes a los metilos del isopropilo en posición 2, un singulete en 1.78 ppm que integra para 6 hidrógenos del *gem*-dimetilo, un heptuplete en 3.80 ppm (J= 6Hz) que integra para un hidrógeno del isopropilo, un singulete en 5.96 ppm del metileno del bencilo en posición 1 y un doble de dobles en 7.17 ppm (J= 6Hz) que integran para los 2 hidrógenos *meta* del anillo bencilico, de 7.44-7.49 multiplete que integra para el hidrógeno *para* del anillo bencilico, en 7.58 ppm (J= 6 Hz) un quintuplete de

dobles que integra para los 2 hidrógenos *orto* del anillo bencílico y en 7.37-7.41 ppm se observó multiplete que integra para los 4 hidrógenos del anillo aromático de la indolenina.

Debido al problema de bajo rendimiento de la reacción anterior se intentó sintetizar nuevamente la indolenina **1b** mediante una modificación a la metodología descrita por Prostota¹⁴ haciendo reaccionar la 2,4-dimetil-3-pentanona y la fenilhidrazina con el ácido p-toluensulfónico como catalizador, se trabajó con tolueno para obtener así la fenilhidrazona correspondiente que se cicló en ácido acético para obtener la indolenina **1b** como un sólido amarillo claro en un rendimiento de 50.57 %, mejorando así al descrito por Prostota, que informa un rendimiento de 44 %, el único reporte de la indolenina **1b** hasta ahora (Fig. 36). El trabajo de Prostota es el único que describe la síntesis de esta indolenina.

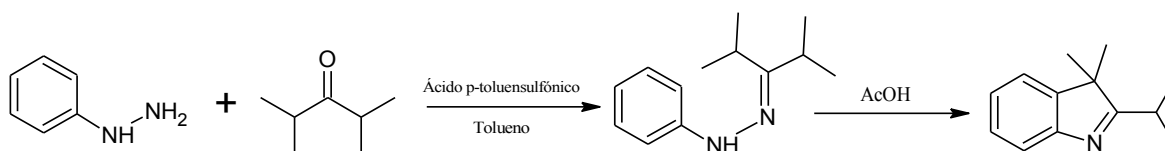


Fig. 36

La indolenina se caracterizó por espectroscopia de infrarrojo, RMN ¹H y RMN ¹³C (Resonancia Magnética Nuclear); en IR (Espectro #6) se observó la banda característica de la unión C=N de la indolenina en 1566 cm⁻¹, el espectro de ¹H RMN (Espectro #7) presentó un singulete en 1.33 ppm que integra para 6 hidrógenos correspondientes al *gem*-dimetilo en la posición 3; el doblete en 1.33 ppm (J= 6Hz) que integra para los 6 hidrógenos se asignó a los metilos del isopropilo en posición 2, un heptuplete en 2.93 ppm que integra para un hidrógeno y se asigna al protón en el carbón terciario del isopropil; en la parte aromática se observo un triplete de dobles en 7.18 ppm (J= 3Hz) que integra para el hidrógeno en la posición 6, triplete en 7.26 ppm (J= 3Hz) que integra para el hidrógeno en posición 5, doble de dobles en 7.31 ppm (J= 6Hz) para hidrógeno en posición 7 y en 7.59 ppm (J= 9Hz) doble de triples que integra para el hidrógeno en posición 4 de la indolenina. De la misma manera, en el espectro de resonancia de ¹³C

(Espectro #8) se observó la señal del *gem*-dimetilo en posición 3 en 22.06 ppm, en 22.66 ppm los 2 metilos del isopropilo, una señal en 27.88 ppm correspondiente al carbón terciario del isopropilo. Es notable el desplazamiento de la señal correspondiente al carbono con doble enlace unido al nitrógeno, que aparece a 195.85 ppm la señal similar a la señal de carbonilos desplazada considerablemente en comparación con otros compuestos con enlaces C=N, incluso con el descrito en la literatura para el mismo enlace de indoleninas como **1a** que aparece en 171.98 ppm, el desplazamiento químico observado es debido al efecto inductivo del isopropilo alrededor del carbono unido al nitrógeno, un metilo ejerce un efecto inductivo menor que el del isopropilo, es así que el volumen del sustituyente en C-2 de la indolenina afectara el desplazamiento químico y podría esperarse que un *tert*-butilo en C-2 incrementara el desplazamiento químico del carbono, con lo que se demuestra la autenticidad de la 2-isopropil-3,3-dimetilindolenina.

4.2 Adición de nucleófilos a indoleninas trisustituidas

Una vez obtenidas las indoleninas **1a**, **1b** y el perclorato de la indolenina **1b**, se iniciaron estudios de adición nucleofílica a la unión C=N. Estas reacciones se han descrito ampliamente en la literatura para iminas acíclicas como se indicó en los antecedentes. Así se pueden adicionar hidruros o aniones para obtener aminas. En el caso de las indoleninas existen algunas publicaciones concernientes a la adición de reactivos organometálicos

Sin embargo, en este trabajo no se logró aislar los productos de adición cuando se realizó la reacción de adición de un reactivo de Grignard a la indolenina **1a**. Se preparó bromuro de etilmagnesio y se realizaron varios intentos para obtener la indolina **2a** variando las condiciones de la reacción de adición: relación molar de los sustratos, uso de CuCl como catalizador de la reacción y el uso de diferentes disolventes. Uno de los mejores resultados fue una variación a la técnica reportada por Rodríguez¹⁰ que preparó la reacción de Grignard en éter y se hizo la adición de la indolenina en caliente (Fig. 37).

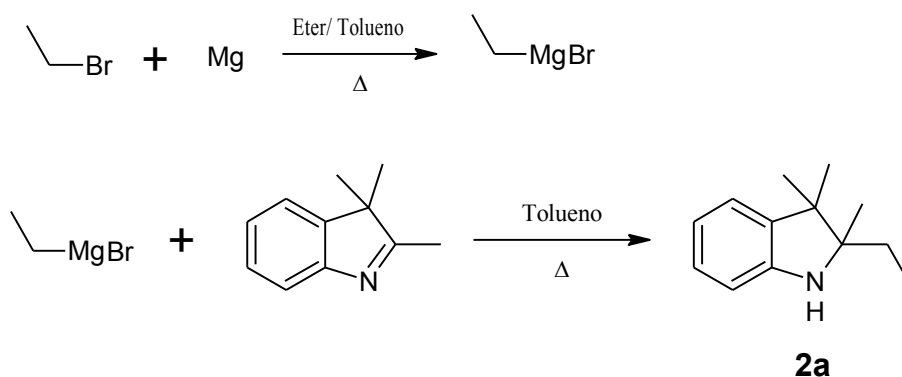


Fig. 37

Se realizó una cromatografía en capa fina donde se observó la desaparición de la materia prima. El espectro de infrarrojo (Espectro #9) de la mezcla de reacción mostró la desaparición de la absorción a 1576 cm^{-1} perteneciente a la materia prima y la aparición de una banda en 3375 cm^{-1} que se asignó a la vibración N-H

de amina secundaria. No fue posible aislar la indolina. Los espectros mostraron la presencia de una mezcla: en el espectro de ^1H RMN (Espectro #10) se logró identificar los desplazamientos de la parte alifática de la indolina; en 0.84 ppm ($J=6\text{Hz}$) se identificó un triplete asociado al metilo del etilo en posición 2, en 1.06 ppm un singulete correspondiente al metilo en posición 2, en 1.26 ppm un singulete correspondiente a los metilos en posición 3 y finalmente un cuarteto en 1.59 ppm ($J=3\text{Hz}$) correspondiente al metileno del etilo en posición 2; en uno de los espectros de masas obtenido de un estudio de masas-gases (Espectro #11), se identificó el espectro de masas de la indolina **2a**; en este se pudo observar el ion molecular en 189 m/z y el pico base en 160 m/z que correspondió a la pérdida del etilo en posición 2; en un segundo espectro se encontró una relación m/z de 215, un ion de 159 m/z correspondiente a la pérdida de los dos grupos etilo y el pico base en 144 m/z como pérdida de un metilo en posición 3 de la indolenina.

El posible producto no deseado, puede explicarse debido al equilibrio tautomérico imina-enamina⁴² que presenta la indolenina **1a**, haciendo que isomerize a una enamina (1,3-dinucleofílica¹⁹) (Fig. 38) dando como resultado no sólo la indolina **2a** como producto principal sino subproductos de inserción en el metilo en C-2 o en N-alkilación de la enamina debido a un exceso de bromuro de etilo que actúa como electrófilo.

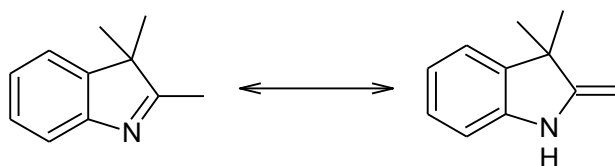


Fig. 38

Sin embargo, una de las hipótesis que expliquen el análisis de la espectrometría de masas puede ser la presencia de mecanismos radicálicos propuestos por Rodríguez y colaboradores¹⁰. Según estos investigadores, la ruptura del enlace C-Mg da lugar a un radical etilo y un radical bromomagnesio, que se une al nitrógeno y promueve la formación de un doble enlace exocíclico. Otro radical etilo puede insertarse al doble enlace exocíclico como se muestra en la figura 39.

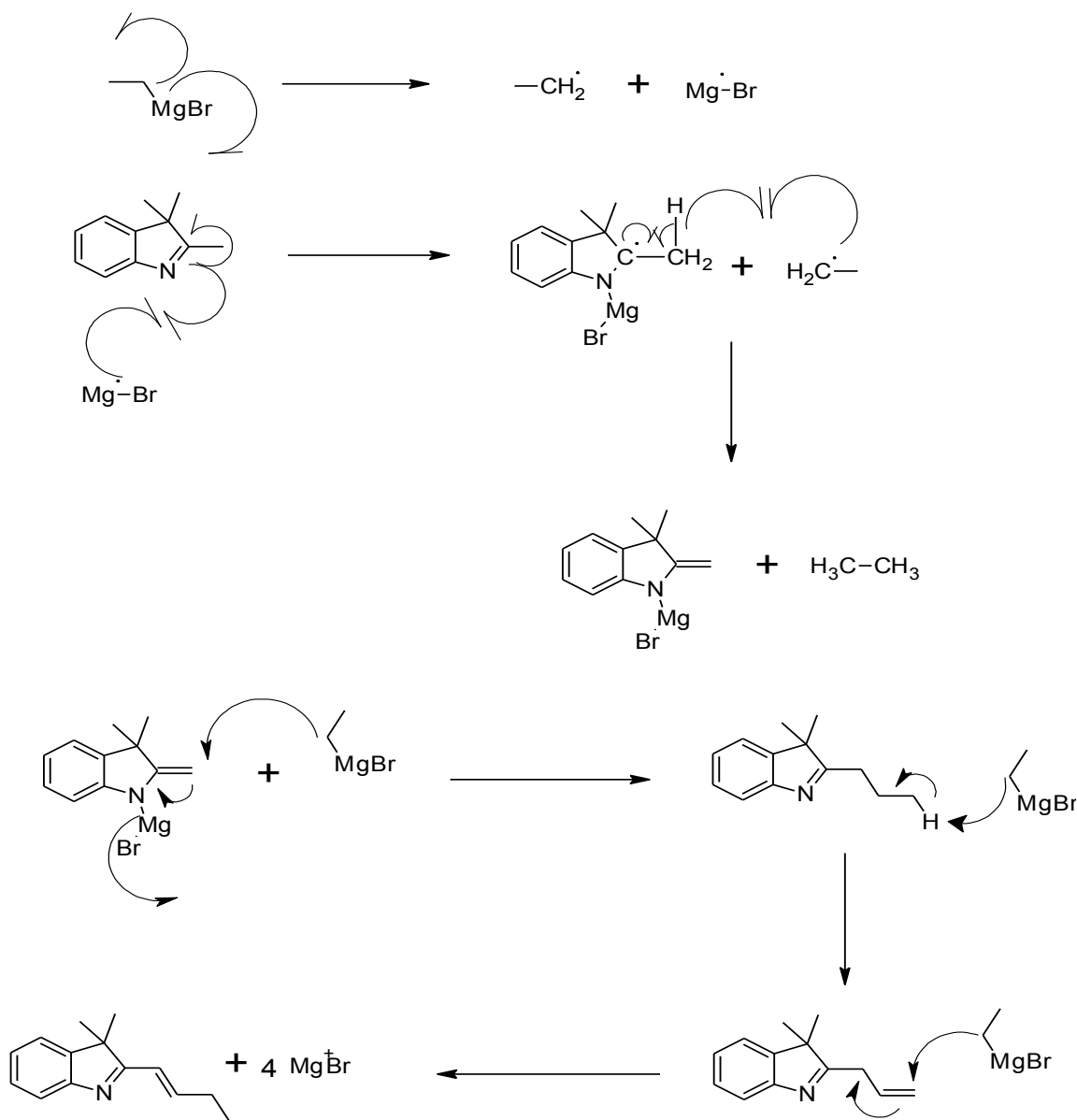


Fig. 39

En el caso de la adición de borohidruro de sodio la indolenina **1b** (Fig. 40) la reacción se realizó como lo describió Walker^{17a}, sin embargo, no se pudo aislar la indolina **2b** y el producto de apertura de la indolenina se identificó.

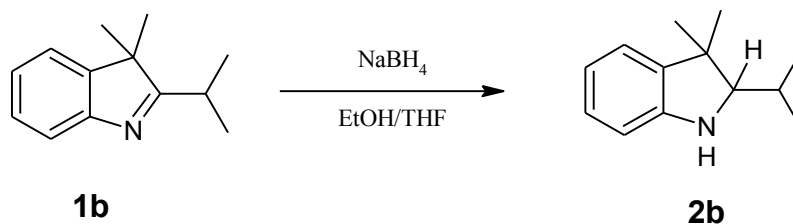


Fig. 39

En los análisis de espectroscopia de IR, ^1H RMN y espectrometría de masas-gases se encontró lo siguiente, con lo cual se propuso el producto de apertura de la indolenina como la 2-(*o*-aminofenil)-2,4-dimetil-3-pentanona: en espectroscopia de infrarrojo (Espectro #12) la desaparición de la banda de C=N de la materia prima en 1566 cm^{-1} y la aparición de una banda en 3360 cm^{-1} correspondiente a una amina y una banda en 1703 cm^{-1} correspondiente a la cetona como producto de la hidrólisis de la indolenina; en resonancia magnética nuclear de protón (Espectro #13) no se observó los desplazamientos de la indolina esperada (Ej. el desplazamiento químico del protón en C-2 alrededor de 3 a 3.5 ppm); sin embargo se pudo asignar los desplazamientos químicos para la 2-(*o*-aminofenil)-2,4-dimetilpentan-3-ona: en 1.32 ppm y 1.38 ppm singuletes para los desplazamientos de los metilos del isopropilo que integran para 3 protones cada uno, en 1.45 ppm singulete para los dos metilos en el carbono α al anillo bencénico que integran para 6 protones, en 2.51 ppm ($J= 9\text{Hz}$) multiplete para el protón del carbono terciario del isopropilo, en 6.74 ppm doblete que integra para el protón en posición 6 del anillo bencénico, en 6.84 ppm ($J= 9\text{Hz}$) triplete de dobles que integra para el protón en posición 5, en 6.93 ppm ($J= 3\text{Hz}$) doblete que integra para el protón en posición 3 y en 7.08 ppm ($J= 3\text{Hz}$) triplete de dobles que integra para el protón en posición 4 del anillo bencénico. En espectrometría de masas-gases (Espectro #14), se observó un espectro con una relación m/z de 205 que corresponde al peso molecular de la cetona identificada, un ion con m/z 187 por la pérdida de una molécula de agua. Finalmente la cetona puede ser explicada debido a que en medio acuoso básico fuerte la indolenina puede hidrolizarse y abrirse para producir la 2-(*o*-aminofenil)-2,4-dimetilpentan-3-ona.

Con el fin de obtener la indolina **2c** se redujo la sal de la indolenina **1b** con NaBH_4 en etanol (Fig. 40) modificando el procedimiento descrito por Letcher¹⁸ que utiliza metanol.

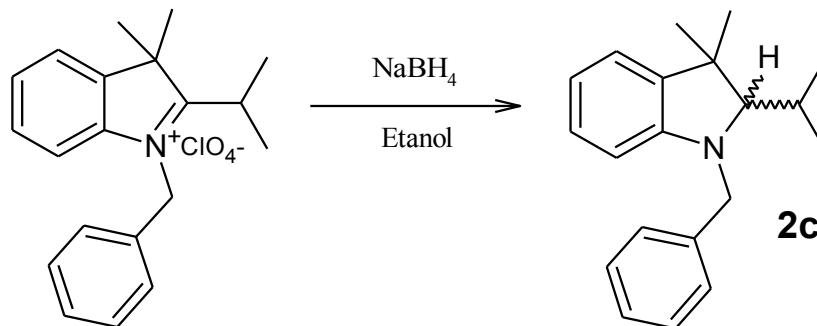


Fig. 40

La indolina **2c** se obtuvo como un aceite amarillo claro en un 68.62 % de rendimiento, el cual se caracterizó por IR, RMN ^1H y ^{13}C . En el espectro de infrarrojo (Espectro #15) se observó una banda intensa de absorción en 1603 cm^{-1} y bandas en 1484 y 1452 cm^{-1} , bandas características de las indolinas; de la misma manera se observan los sobretonos de monosustitución de anillos aromáticos correspondientes al bencilo unido al nitrógeno de la indolina. El espectro de RMN ^1H (Espectro #16) muestra una característica importante, es que las señales se muestran como dobletes independientemente de su multiplicidad, debido a que el producto obtenido es una mezcla de enantiómeros, al ser el ataque del hidruro por arriba o abajo del carbono planar de la indolenina, así el espectro presenta un doblete en 0.99 ppm ($J= 9\text{ Hz}$) que integra para 3 hidrógenos de un metilo del isopropilo en C-2, doblete en 1.09 ppm ($J= 6\text{ Hz}$) que integra para 3 hidrógenos del otro metilo del isopropilo en C-2; la multiplicidad mostrada por los metilos del isopropilo se debe a que estos son diasterotópicos, singulete en 1.26 y 1.29 ppm que integra para 3 hidrógenos cada uno correspondientes a los *gem*-dimetilo de la indolina, un heptuplete dobleteado en 2.12 ppm ($J= 3\text{ Hz}$) que integra para 1 hidrógeno del isopropilo en C-2, un doblete en 3.17 ppm ($J= 3\text{ Hz}$) que integra para 1 hidrógeno correspondiente al centro quiral, un doblete en 4.18 ppm ($J= 18\text{ Hz}$) que integra para 1 hidrógeno y otro doblete en 4.54 ppm ($J= 18\text{ Hz}$) que

integra para 1 hidrógeno del bencilo unido al nitrógeno, esta multiplicidad presentada como en el caso de los metilos de la misma manera se debe a que los hidrógenos son diasterotópicos, en la región de 6.27 a 7.36 ppm se observó la parte aromática de la indolina **2c** y del bencilo que integran para 9 hidrógenos; en 6.28 ppm ($J = 6\text{Hz}$) doblete para el hidrógeno en posición 7 de la indolina, en 6.66 ppm ($J = 6\text{Hz}$) triplete de dobles correspondiente al hidrógeno en posición 6, en 6.96 ppm ($J = 3\text{Hz}$) quintuplete de dobles que integra para los hidrógenos en posición 4 y 5 y en 7.28 ppm multiplete que integra para los 5 hidrógenos del bencilo unido al nitrógeno. En el espectro de RMN de ^{13}C (Espectro #17) en 22.07 ppm y 23.44 ppm las señales correspondientes a los metilos en posición C-3, las señales de los metilos del isopropilo del C-2 en 28.33 y 29.42 ppm, la señal del metileno del bencilo unido al nitrógeno en 52.80 ppm; la señal del centro quiral en 78.60 ppm, así como la señal del carbón terciario del isopropilo en 18.21 ppm.

A pesar de haber obtenido la indolina **2c** pura y en un rendimiento mediano, se obtuvo una cantidad mínima, disponible sólo para llevar a cabo los análisis espectroscópicos.

Debido a las dificultades para llevar a cabo la obtención de grandes cantidades de la indolina **2c** y los problemas para obtener la materia prima, se decidió, una vez que se había sintetizado la indolenina **1b**, adicionar fosfonato de dietilo, pues se ha descrito que se pueden obtener α -aminofosfonatos haciendo reaccionar iminas acíclicas con fosfonato de dialquilo.

En este caso intentamos la adición de fosfonato de dietilo a la indolenina **1b** usando acetato de zinc como catalizador tal como lo describió Arigala³⁹ para obtener la indolina **2d** (Fig. 41).

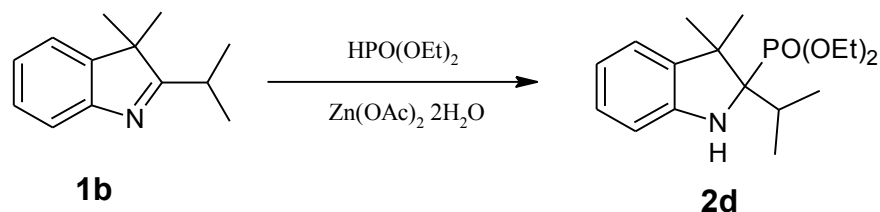


Fig. 41

Sin embargo, se aisló en pequeñas cantidades un líquido verde que se caracterizó por IR, RMN de ^1H y ^{13}C , así como por espectrometría de masas-gases.

Se obtuvieron del análisis espectroscópico los siguientes datos: en espectroscopia de infrarrojo (Espectro #19) se encontró la banda de 3387 cm^{-1} para amina secundaria, banda en 1556 cm^{-1} vibración esperada para un doble enlace carbono-carbono conjugado a nitrógeno terciario⁴³ y en 1703 cm^{-1} vibración para un carbonilo de cetona, con estos datos preliminares se propuso que se había aislado una mezcla de la cetona como producto de hidrólisis de la indolenina, nombrada como 2-(*o*-aminofenil)-2,4-dimetilpentan-3-ona y el tautómero de la indolenina **1b** (Fig. 42), al cual se le dio el nombre de 2-isopropiliden-3,3-dimetilindolina **3**. Fue posible identificar los desplazamientos químicos de la indolina en RMN ^1H y ^{13}C , así como los desplazamientos en resonancia magnética de ^{13}C de la cetona.

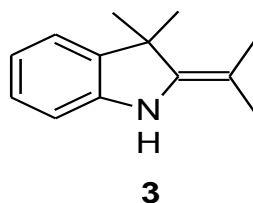


Fig. 42

En resonancia magnética nuclear de hidrógeno (Espectro #20), se observaron los siguientes desplazamientos, en 1.52 ppm singulete que integra a 6 hidrógenos que se asignó al *gem*-dimetilo en posición 3 de la indolina, en 1.63 ppm singulete que integra para los 6 hidrógenos de los dos metilos del isopropilideno en posición 2, en 7.26 ppm un multiplete que integra para 3 hidrógenos de anillo aromático,

posición 4, 5 y 7 de la indolina y en 7.56 ppm triple de triples que integra para 1 hidrógeno de anillo aromático, en posición 6 de la indolina. En el espectro de RMN ^{13}C (Espectro #21)⁴⁴ se pueden observar, en 24.01 una señal que se asignó al gem-dimetilo en posición 3 de la indolina, las señales en 24.19 y 24.32 ppm se asignaron a los dos metilos del isopropilideno, el carbono cuaternario en posición 3 de la indolina se observa en 38.11 ppm, y en 109.52, 127.35 ppm los carbonos del doble enlace del isopropilideno. Los carbonos de 4, 5, 6 y 7 de la parte aromática de la indolina se observaron en 125.78, 120.83, 127.55 y 120.23 ppm mientras que los carbonos cuaternarios aparecen en 146.90 ppm y 151.52 ppm. En el mismo espectro pueden detectarse los desplazamientos para la 2-(*o*-aminofenil)-2,4-dimetilpentan-3-ona, en 24.86 y 29.68 ppm se identificaron los metilos de la posición 2 de la cetona y en 30.35 ppm los dos metilos sobre la posición 4, al carbono terciario de la posición 4 puede asignársele la señal en 21.21 ppm. Y la señal de 54.24 ppm al carbono cuaternario de la posición 2. Los carbonos de la parte aromática de la cetona, se asignaron considerando un anillo aromático mono-sustituido con la cetona, de esta manera, la señal a 126.40 ppm se asignó el carbono en posición *orto* a la cetona, las que aparecen en 120.56 y 120.75 ppm los carbonos en posición *meta*, y la de 126.22 ppm al carbono en posición *para* a la cetona, el carbono en posición *orto* sustituido con la amina aparece 146.90 ppm y el carbono sustituido con la cetona en 151.22 ppm, desplazamientos iguales al de los carbonos cuaternarios de la indolina. En un análisis de cromatografía de gases-espectrometría de masas (Espectro #22) se observó sólo un espectro con una relación *m/z* de 203, aunque las observaciones hechas en infrarrojo y resonancia magnética nuclear indicaron el aislamiento de la mezcla de la indolina **3** y el producto de hidrólisis de la indolenina **1b**, el peso molecular observado es dos unidades de masa atómica menor al peso molecular del producto esperado para la hidrólisis de la indolenina. No se pudo establecer una hipótesis comprobable para explicar el peso molecular encontrado en la espectrometría de masas-gases: podría ser la masa molecular del enolato de la cetona, pero la

discusión e interpretación de este último dato sigue abierta. Será necesario repetir la síntesis de la indolina y verificar los espectros.

Con las observaciones hechas en infrarrojo y resonancia magnética nuclear, se propone que la indolina **3** pudo haberse obtenido una vez que el fosfonato de dietilo se había adicionado a la indolenina **2b** para generar la indolina **2d** (Fig. 41); en el medio de reacción y ligeramente básico, una molécula de acetato del catalizador usado para la reacción, pudo promover el equilibrio imina-enamina y liberar el fosfonato de dietilo recién adicionado, generando de esta manera la indolina **3** la cual es el tautómero de la indolenina, favorecido en medio básico.

4.3 Estudios teóricos de la reactividad de indoleninas

Con el fin de poder explicar los resultados sobre la adición de reactivos nucleofílicos se realizaron cálculos teóricos con métodos semi-empíricos en el programa de modelado molecular Spartan 08 versión 1.1.1; de los reactantes: cuando se intentó adicionar el bromuro de etilmagnesio a la indolenina **1a**, así como cuando se intentó adicionar, hidruros y fosfonato de dietilo a la indolenina **1b**.

En el caso de la reacción entre el bromuro de etilmagnesio y la 2,3,3-trimetilindolenina se muestran en la Tabla 3 los valores de energía calculados.

	E orbital HOMO	E orbital LUMO
Indolenina 1a	-889.19 kJ/mol	-27.25 kJ/mol
Bromuro de etilmagnesio	-997.94 kJ/mol	-189.46 kJ/mol

Tabla 3

De igual manera se calcularon las cargas de los átomos participantes de la reacción; en el caso de la indolenina **1a** el átomo de carbono en C-2 tiene una

carga con un valor de 0.546 eV y el carbono que realiza el ataque nucleofílico del bromuro de etilmagnesio tiene una carga de -1.069 eV. Finalmente se realizó el cálculo de la densidad del orbital LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) para la indolenina y el de densidad del orbital HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) para el bromuro de metilmagnesio que se muestran en la Figura 43.

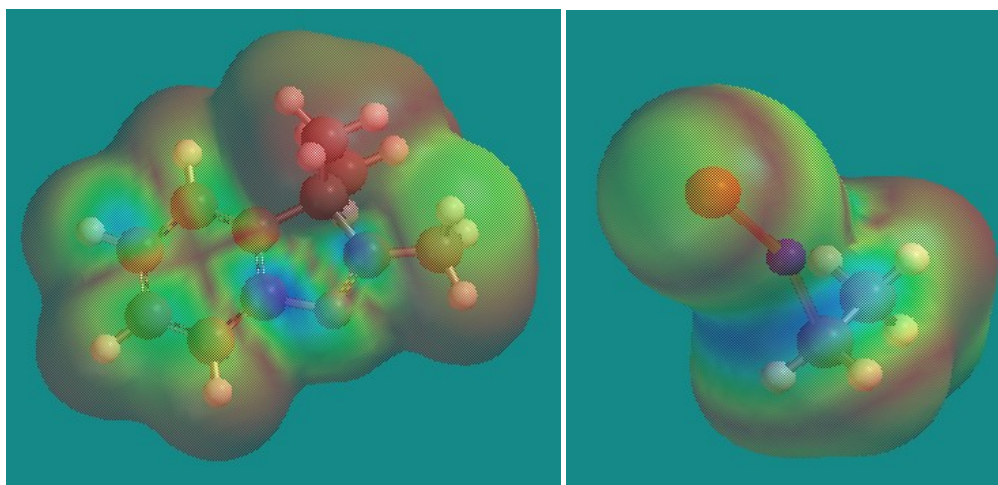


Fig. 43

Si se compara la energía del orbital LUMO de la indolenina **1a** representado en color azul (situado sobre el carbono que sostiene el doble enlace) en la Figura 43 y orbital HOMO del bromuro de etilmagnesio (situado sobre el carbono en posición 2) igualmente representado en azul en la Figura 43, al ser estos los orbitales participantes en la reacción de adición, se ve que la diferencia energética entre los orbitales es de 969.75 kJ/mol por lo que es probable que esta diferencia energética sea lo bastante grande para que la reacción no se lleve a cabo. El volumen de los tres metilos de la indolenina es bastante grande y puede impedir la entrada de un nucleófilo voluminosos, como se puede observar en el mapeo del LUMO de la indolenina donde la densidad de los metilos llena el espacio disponible para el ataque por algún nucleófilo voluminoso.

Para el caso de la adición de fosfonato de dietilo a la indolenina **1b**, se realizó el mismo procedimiento de calcular las energías de los orbitales HOMO y LUMO de los reactivos de la reacción efectuada, los resultados se muestran en la Tabla 4.

	E orbital HOMO	E orbital LUMO
Indolenina 1b	-891.89 kJ/mol	-27.16 kJ/mol
Fosfonato de dietilo	-1003.34 kJ/mol	-88.60 kJ/mol

Tabla 4

Así como el mapeo de densidad del orbital LUMO de **1b** y el mapeo de densidad del orbital HOMO del fosfonato de dietilo que se muestran en la Figura 44.

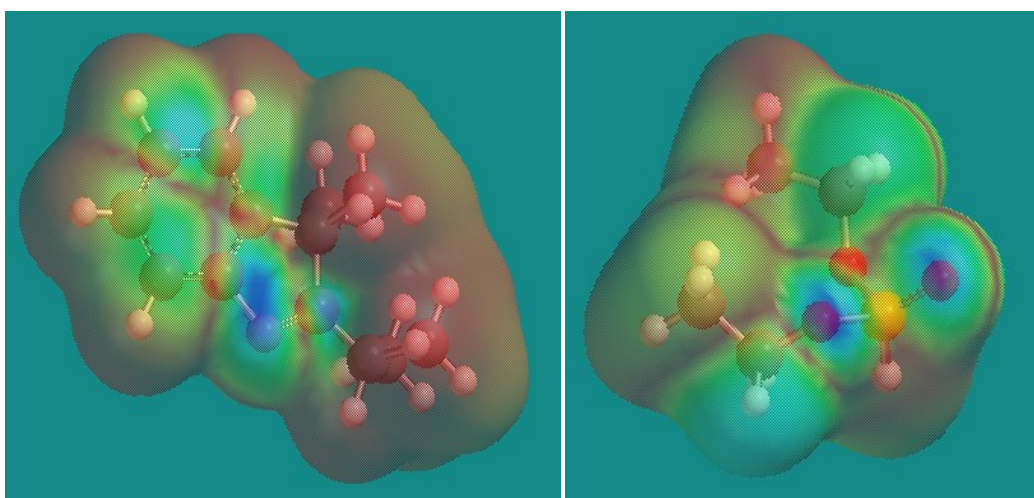


Fig. 44

Durante el mapeo de densidad del orbital HOMO representado en azul (Fig. 44) del fosfonato de dietilo se observó que el orbital no se encuentra sobre el átomo de fósforo, sino sobre los oxígenos, se decidió entonces calcular la superficie del orbital HOMO de la molécula como se observa en la Figura 45.

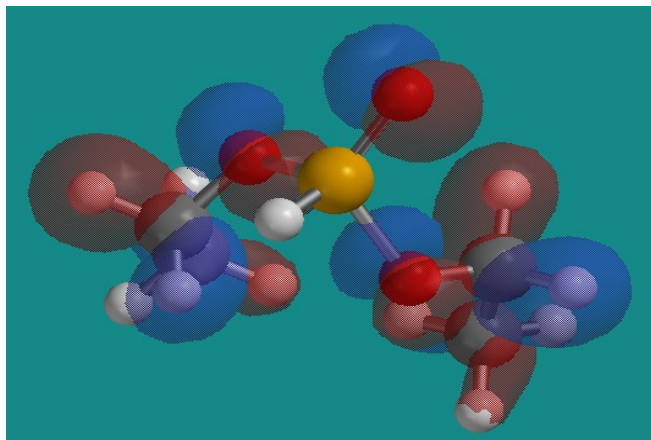


Fig. 45

Así mismo se realizó una comparación entre las energías de los orbitales HOMO del fosfonato de dietilo y el LUMO de **1b**, se encontró de esta manera que la diferencia energética es de 975.84 kJ/mol comparable con la diferencia energética calculada para la adición de bromuro de etilmagnesio a la indolenina **1a**, pudiéndose encontrar así que la barrera energética entre los orbitales es lo bastante grande para que no se logre una sobreposición de los orbitales que derive en la formación de un enlace, en principio se podría suponer que el fosfonato cuando se encuentra protonado disminuye su nucleofilia como lo reporta Vilaivan⁴⁵. Esto se pudo corroborar al realizar el cálculo de la superficie del orbital HOMO y de mapeo de densidad del orbital HOMO del fosfonato de dietilo cuando éste se encuentra desprotonado. En este caso encontramos que el orbital HOMO se encuentra sobre el átomo de fósforo (Fig. 46) lo que en términos de nucleofilia favorecería el ataque por el par electrónico libre del átomo de fósforo a la indolenina.

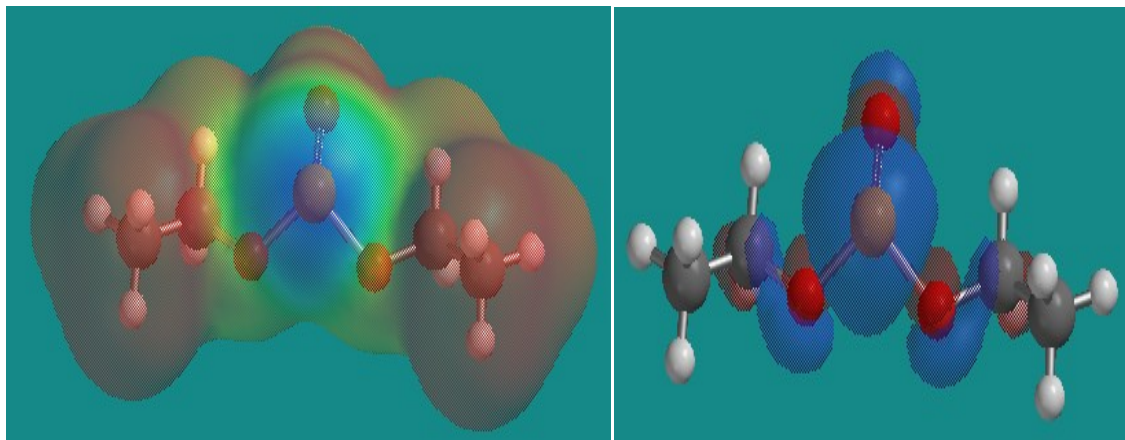


Fig. 46

Otro aspecto importante a considerar es el impedimento estérico sobre el carbono en posición 2 de la indolenina **1b** el cual es mayor con respecto al de **1a** reduciendo la disponibilidad de un ataque al estar rodeado por grupos altamente voluminosos aunado al volumen propio del fosfonato de dietilo.

PARTE EXPERIMENTAL

Los reactivos utilizados se obtuvieron de Sigma-Aldrich. Los disolventes utilizados se secaron y/o destilaron cuando fue necesario. La espectroscopia de Infrarrojo se realizó en un espectrofotómetro *FTIR-/FIR*, Modelo: *Spectrum 400* de *Perkin-Elmer*, el análisis se realizó por la técnica de reflectancia (ATR). Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C se realizaron en espectrómetro *Varian Unity Inova* 300 MHz. Los espectros de masas se obtuvieron en el espectrómetro de masas-gases *Thermo-Electron*, Modelo: *Trace GC Ultra*.

5.1 Síntesis de la 2,3,3-trimetilindolenina

Se disolvieron 4.338 g (30 mmol) de clorhidrato de fenilhidrazina en 40 mL de ácido acético. Se adicionaron 6 g (73.13 mmol) de AcONa y 4.30 g (50 mmol) de 3-metil-2-butanona. Después de una hora de agitación de la solución, se calentó la mezcla a reflujo durante de 18 horas. Se evaporó parcialmente el ácido acético a presión reducida y se agregaron 40 mL de agua destilada y 4 mL de metanol. Se neutralizó la mezcla con solución saturada de NaHCO_3 , se extrajo con AcOEt (4x20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida, para obtener un líquido viscoso rojizo (5.25 g).

El producto crudo se destiló a presión reducida para dar un aceite amarillo claro (3.99g). Rendimiento: 83.3 %. P. de ebullición 98 °C/ 5 mmHg, IR (cm^{-1}): 3199, 1575, 1454, 749; RMN ^1H (ppm): 1.30 (6H), 2.29 (3H), 7.17-7.55 (4H, Ar); EM (m/z): 159 (M^+ , 79 %), pico base 144 (100 %).

5.2 Síntesis de la 2-isopropil-3,3-dimetilindolenina

5.2.1. Obtención de la hidrazona de 2,4-dimetil-3-pentanona

En un matraz bola, se hicieron reaccionar 5.9 g (52mmol) de 2,4-dimetil-3-pentanona en tolueno recién destilado (70 mL), se agregó ácido p-toluensulfónico en cantidad catalítica. Una vez agitada esta mezcla por unos minutos, se adicionó 5.62 g (52mmol) de fenilhidrazina gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a reflujo con una trampa Dean-Stark por 21 horas, la formación de la hidrazona se

siguió por cromatoplasmas, una vez que no había materia prima, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó el tolueno a presión reducida. La hidrazona se usó en la siguiente reacción sin purificar.

5.2.2. Obtención de la 2-isopropil-3,3-dimetilindolenina

La hidrazona de 2,4-dimetil-3-pentanona sin purificar, se disolvió en ácido acético glacial (50 mL), se calentó a reflujo por 21 horas. Después de separar el ácido acético a presión reducida, se neutralizó la mezcla con NaOH 10 % y se extrajo con CH₂Cl₂ (4x20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó el disolvente en un evaporador rotatorio, el residuo se purificó en una columna de sílice (Hexano- AcOEt, 80:20) para dar 4.970 g de un sólido amarillo claro. Rendimiento 50.57 %. IR (cm⁻¹): 3123, 1566, 1455, 764; RMN ¹H (ppm): 1.33 (6H), 1.33 (d, 6), 2.93 (m, 1H), 7.18-7.59 (4H, Ar), RMN ¹³C (ppm): 22.06, 22.66, 24.06, 25.39, 27.88, 54.13, 119.91, 121.07, 124.87, 127.40, 144.81, 153.64, 195.85.

5.3 Síntesis del clorhidrato de la N-bencilanilina

En un matraz bola se colocaron 38 mL de etanol, 24.5 g de AcONa y 75.6 mL de ácido acético glacial. Se agregó benzaldehído recién destilado (90 mmol) y anilina recién destilada gota a gota (90 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 45 minutos, después de lo cual se adicionó NaBH₄ (360 mmol), se agitó durante 15 minutos hasta que paró la producción de H₂. La mezcla se basificó con una solución de NaOH al 10 %, se filtró la mezcla al vacío, se extrajo con éter etílico (4X20 mL), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄. A la fase orgánica se burbujeo HCl seco para la formación del clorhidrato de la N-bencilanilina, 13 g de un sólido blanco con punto de fusión 137-138 °C. Rendimiento: 78.93 %, IR (cm⁻¹): 3416, 1604, 746.

5.4 Síntesis del perclorato 1-bencil-2-isopropil-3,3-dimetilindolenina

Se disolvió clorhidrato 9.8 mmol de N-bencilanilina en 4.9 mL de AcOH glacial, posteriormente bajo agitación, se agregó gota a gota una solución de NaNO₂ (11.14 mmol) en 1.6 mL de agua a temperatura ambiente. Después de 30 minutos se adicionó la 2,4-dimetil-3-pentanona (9.8 mmol) y polvo de Zn (29.37 mmol) en

pequeñas porciones, se reflujo la mezcla durante 18 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se adicionó 11.5 mL de una solución fría de hidróxido de amonio concentrado, se extrajo con éter etílico (4 x15 mL), a la fase orgánica se adicionó 1.4 mL de una solución de HClO₄ (69.5 %). Finalmente se agregó etanol gota a gota hasta precipitación, para obtener un sólido blanco (0.96 g). Rendimiento 26 %, p.f. 187-188 °C. IR (cm⁻¹): 3521, 1707, 1077, 622; RMN ¹H (ppm): 1.54 (d, 6H), 1.78 (6H), 3.8 (m, 1H), 5.96 (2H), 7.17-7.58 (4H, Ar).

5.5 Síntesis de la 1-bencil-2-isopropil-3,3-dimetilindolina

A una solución etanólica de NaBH₄ 35 mg (0.95 mmol), se adicionó una solución etanólica del perclorato de la 1-bencil-2-isopropil-3,3-dimetilindolenina 97.5 mg (0.26 mmol), la mezcla se agitó por 1 hora a temperatura ambiente. Después del tiempo de reacción, el etanol se evaporó a presión reducida, la mezcla se vertió en agua y se basificó con una solución de NaHCO₃, se extrajo con AcOEt (4x10 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida, para obtener 50 mg de un aceite amarillo claro. Rendimiento 68.82 %. IR: 3203, 1603, 1484, 1452, 731 cm⁻¹; RMN ¹H (ppm): 0.98 (d, 3H), 1.09 (d, 3H), 1.26 (3H), 1.29 (3H), 2.12 (m, 1H), 3.17 (d, 1H), 4.18 (d, 1H), 4.54 (d, 1H), 6.27-7.36 (9H, Ar); RMN ¹³C (ppm): 18.56, 22.42, 23.79, 28.68, 29.77, 44.19, 53.15, 78.94, 107.44, 117.59, 121.00, 126.55, 127.14, 127.24, 128.37, 139.15, 139.21, 151.48.

5.6 Síntesis 2-isopropil-2-fosfonato de dietilo-3,3-dimetilindolina, aislamiento de la 2-isopropiliden-3,3-dimetilindolina

Una mezcla de la 2-isopropil-3,3-indolenina (0.56 mmol), fosfonato de dietilo (0.56 mmol) y Zn(OAc)₂ 2H₂O se agitó vigorosamente en un baño de aceite a 70 °C durante una hora. Después del tiempo de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se adiciono CH₂Cl₂, se lavó con etanol absoluto y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo fue purificado en una columna cromatográfica, (Hexano-AcOEt, 80:20, 60:40 y AcOEt 100 %). El producto separado, se lavó con HCl al 5 %, la fase acuosa se separó y basificó con Na₂CO₃ al 5% y se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x5 mL) y se secó con Na₂SO₄. Finalmente la fase orgánica se cromatografió en capa fina (Hexano-AcOEt, 80:20) para dar un aceite

verde-amarillo (41.3 mg). Rendimiento: No determinado. IR (cm^{-1}): 3387, 1556, 1164, 753, RMN ^1H (ppm): 1.5125 (d, 6H), 1.658 (d, 6H), 7.274-7.558 (4H), RMN ^{13}C (ppm): 24.01, 24.19, 24.32, 38.11, 109.52, 120.23, 120.83, 125.78, 127.35, 127.55, 146.90, 151.52.

5.7 Síntesis de la 2-etil-2,3,3-trimetilindolina

5.7.1. Preparación del reactivo de Grignard (bromuro de etilmagnesio)

En un matraz bola de 2 bocas, completamente seco, se colocó 1 g de magnesio (43.6 mmol), cristales de yodo y unas gotas de bromuro de etilo para iniciar la reacción. Una vez iniciada la reacción y en agitación, se adicionó 5.8 g de bromuro de etilo (53.6 mmol) disueltos en 15 mL de éter etílico seco, hasta que se consumió el magnesio. Finalmente se adicionó 20 mL de tolueno seco y se evaporó el éter etílico.

5.7.2. Síntesis de la 2-etil-2,3,3-trimetilindolina

A la solución del bromuro de etilmagnesio bajo agitación, se adicionó la 2,3,3-trimetilindolenina 985 mg (6.2 mmol) disuelta en tolueno, gota a gota (reacción exotérmica), la mezcla resultante se reflujo durante 18 horas. Después de 18 horas se enfrió la mezcla, la cual se vertió en 50 mL de NH_4Cl , se neutralizó y se extrajo con hexano (4 x 20ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente en un evaporador rotatorio para obtener un residuo rojo (0.89 g). El residuo se purificó por cromatografía en columna (Hexano), para obtener un aceite naranja, identificado como mezcla del producto deseado y subproductos de inserción (16.1 mg). Rendimiento: No determinado. IR (cm^{-1}): 3375, 1455, 1381, 742, RMN ^1H (ppm): 0.84 (m, 3H), 1.06 (3H), 1.26 (6H), 1.59 (m, 2H), EM (m/z): 189 (M^+ , 10 %), 160 (98 %) pico base, 145 (42 %).

5.8 Síntesis de la 2-isopropil-3,3-dimetilindolina, aislamiento de la 2-(o-aminofenil)-2,4-dimetil-3-pentanona

En un matraz de dos bocas equipado con un embudo de adición se adicionaron 50 mL de EtOH y 50 mL de THF, bajo agitación y en un baño de acetona a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, se agregó una solución de la 2-isopropil-3,3-dimetilindolenina sin purificar (1.48 g). A la indolenina en solución se adicionó NaBH_4 disuelto en 5 mL de agua, a través del embudo de adición gota a gota. Después de hora y media de agitación a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, se enfrió a temperatura ambiente, se evaporó la mezcla de disolventes hasta sequedad, el residuo se vertió en agua y se basificó con NaOH 3M. La solución resultante se extrajo con éter etílico (3x20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , y se evaporó el disolvente para obtener 1.46 g de un residuo aceitoso color anaranjado

El residuo se purificó por columna cromatográfica (Hexano-AcOEt, 80:20 y 1 % de trietilamina), para dar un aceite amarillo (0.714 g). Rendimiento: 44.08 %. IR (cm^{-1}): 3360, 1556, 1461, 740, RMN ^1H (ppm): 1.32 (3H), 1.38 (3H), 1.45 (6H), 2.51 (1H), 6.73-7.12 (4H, Ar), EM (m/z): 205 (M^+ , 2 %), 187 (10 %), 172 (30 %), 146 (100 %) pico base.

5.9 Estudio modelado molecular método semi-empírico (PM3)

En el programa de modelado molecular Spartan 08 versión 1.1.1, mediante métodos semi-empíricos, base PM3; se realizó el estudio teórico de la 2,3,3-trimetilindolenina, 2-isopropil-3,3-dimetilindolenina, la adición del fosfonato de dietilo a la 2-isopropil-3,3-dimetilindolenina, así como de los reactivos nucleofílicos: bromuro de etilmagnesio y fosfonato de dietilo.

Se calculó las energías de la conformación más estable, las energías de los orbitales HOMO y LUMO, así como el mapeo de densidad de los orbitales y las superficies de los orbitales de interés para nuestro estudio.

CONCLUSIONES

1.- Se logró la síntesis de dos indoleninas que pueden ser intermediarios para la síntesis de nitróxidos. Se sintetizó en un solo paso la 2,3,3-trimetilindolenina a través de la síntesis de Fischer en ácido acético-acetato de sodio, condensando la 3-metil-2-butanona y el clorhidrato de fenilhidrazina.

2.- Se obtuvo la 2-isopropil-3,3-dimetilindolenina en una reacción de dos pasos, condensando la 2,4-dimetil-3-pentanona y la fenilhidrazina, para obtener la fenilhidrazona y ciclando mediante la síntesis de Fischer; mejorando de esta manera el rendimiento de la reacción reportada hasta este momento y usando tolueno como disolvente.

3.- Se sintetizó el perclorato de la 2-isopropil-3,3-dimetilindolenina en un solo paso. La reducción del perclorato de la 2-isopropil-3,3-dimetilindolenina dio como resultado la 2-isopropil-3,3-dimetilindolina completamente caracterizada por resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C .

4.- Se aisló la 2-isopropilideno-3,3-dimetilindolina como producto de la reacción de adición del fosfonato de dietilo a la 2-isopropil-3,3-dimetilindolenina.

5.- En estudios de modelación molecular con Spartan, se calcularon los posibles factores que influyen en la adición de reactivos nucleofílicos voluminosos a las indoleninas sintetizadas. Siendo el impedimento estérico un factor determinante en el éxito de las adiciones nucleofílicas, la diferencia energética de los orbitales HOMO y LUMO que participan en la formación de los enlaces de interés y los equilibrios tautoméricos de las indoleninas imina-enamina, favorecidos en medios básicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Witkop, B., Patrick, J. B. The Course and Kinetics of the Acid-Base-Catalyzed Rearrangements of 11-Hydroxytetrahydrocarbazolenine. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73 (5), 2188.
2. Jackson, A. H., Smith, P. Novel Reactions of Indolenines. *J. Chem. Soc.* **1968**, 1667.
3. Katritzky, A. R., Boulton, A. J. *Advances in Heterocyclic Chemistry*. Academic Press: USA, 1969; Vol. 10, p 49.
4. Skrabal, P., Steiger, J., Zollinger, H. On the Planarisation of Benzylideaniline. *Helv. Chim. Act.* **1975**, 58 (3), 800.
5. Döpp, D., Greci, L., Nour-el-Din, A. M. Reaction of 5,7-Di-*tert*-butyl-3,3-dimethyl-3H-indole 1-Oxide with Grignard Reagents. - A New stable Aminyl Oxide (Nitroxide). *Chem. Ber.* **1983**, 116, 2049.
6. Katayama, S., Watanabe, T., Yamauchi, M. Convenient Synthesis of 3H-Indoles (Indolenines) by Reaction of 1H-Indoles with Corey-Kim Reagent. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, 40 (10), 2836.
7. Zimmermann, T. A Facile Synthesis of 3H-Indolium Perchlorates by One-pot Hydrazone Formation/Fischer Indolization. *J. Heterocyclic Chem.* **2000**, 37, 1571.
8. Zimmermann, T., Brede, O. 3H-Indolium Salts Efficiently Prepared from N-Substituted Anilines and α -Branched Ketones by an One-pot Synthesis. *J. Heterocyclic Chem.* **2004**, 41, 103.

9. Terpetschnig, E., Szmacinski, H., Ozinskas, A., Lakowicz, J. R. Synthesis of Squaraine-*N*-Hydroxysuccinimide Esters and Their Biological Application as Long-Wavelength Fluorescent Labels. *ANAL. BIOCHEM.* **1994**, *217*, 197.
10. Rodríguez, J. G., Urrutía, A., de Diego, J. E., Martínez-Alcalzar, M. P., Fonseca, I. Synthesis of 2'-Alkylspiro[2-X-cyclohexan-1,3'-3'*H*-indole] (X=H; X=CH₃) by an Unexpected Reaction between an Organomagnesium Halide and 2'-Methylspiro[2-X-cyclohexan-1,3'-3'*H*-indole]. X-ray Structure of a Fluorescent Dimeric Compound. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4332.
11. Kappe, T., Frühwirth, F., Roschger, P., Jocham, B., Kremsner, J., Stadlbauer, W. Synthesis and Reactions of 10,10-Dimethyl-10*H*-pyrido[1,2-*a*]indol-6-ones. *J. Heterocyclic Chem.* **2002**, *39*, 391.
12. Attanasi, O. A., Favi, G., Filippone, P., *et. al.* On the reactivity of some 2-methyleneindolines with β -nitroenamines, α -nitroalkenes, and 1,2-diaza-1,3-butadienes. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6420.
13. Roxburgh, C. J., Sammes, P. G., Abdullah, A. Photoreversible Zn²⁺ Ion Transportation Across an Interface Using Ion-Chelating Substituted Photochromic 3,3'-Indolospirobenzopyrans: Steric and Electronic Controlling Effects. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4951.
14. Prostota, Y., Coelho, P. J., Pina, J., Seixas de Melo, J. Fast photochromic sterically hindered benzo[1,3]oxazines. *Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* **2010**, *216*, 59.
15. Sajjadifar, S., Vahedi, H., Massoudi, A., Louie, O. New 3*H*-Indole Synthesis by Fischer's Method. Part I. *Molecules* **2010**, *15*, 2491.
16. He, Z. L., H., Li, Z. Iodine-Mediated Synthesis of 3*H*-Indoles via Intramolecular Cyclization of Enamines. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4636.

17. (a) Walker, G., Moore, M. 3-Aminomethylindoles and 2-(3-Indolyl)oxazolidines from Indole-3-aldehydes. Some Observations on the Acetylation of Schiff Bases. *J. Org. Chem.* **1961**, 26 (2), 432; (b) Schellenberg, K. A., The Synthesis of Secondary and Tertiary Amines by Borohydride Reduction. *J. Org. Chem.* **1963**, 28 (11), 3259.
18. Letcher, R. M., Sin, Della W. M., Cheung, K-K. Oxazolo[3,2-a]indoles, Pyrrolo- and Azepino-[1,2-a]indoles from 3*H*-Indole 1-Oxides and Acetylcarnoylic Esters by Skeletal Rearrangements. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 939.
19. Kappe, T., Roschger, P., Schuiki, B., Stadlbauer, W. Synthesis and Reactions of 11*H*- Benzo[b]pyrano[3,2-*f*]indolizines and Pyrrolo[3,2,1-*ij*]pyrano[3,2-*c*]quinolines. *J. Heterocyclic Chem.* **2003**, 40, 297.
20. Fernández, F., García-Mera, Xerardo., Rodríguez, G., Urrutia, A. New Hexahydrocarbazoles and Spiro Indoles, and Their Affinity for D₂ Dopamine and 5-HT_{2A} Serotonin Receptors. *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, 47 (7), 1006.
21. Rueping, M., Brinkmann, C., Antonchick, A. P., Atodiresei, I. Asymmetric Synthesis of Indolines by Catalytic Enantioselective Reduction of 3*H*-Indoles. *Org. Lett.* **2010**, 12 (20), 4604.
22. Gilman, H., Kirby, J.E., Kinney, C.R. The forced reaction of phenyl isocyanate, phenyl isothiocyanate and benzophenone-anil with phenylmagnesium bromide. An unusual type of 1,4-addition to a conjugated system that is part aliphatic and part aromatic. *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, 51 (7), 2252.
23. Okubo, M., Ueda, S. Replacement of Methoxyl Group on the Grignard Reaction of *N*-(*o*-methoxybenzylidene)aniline. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52 (11), 3346.

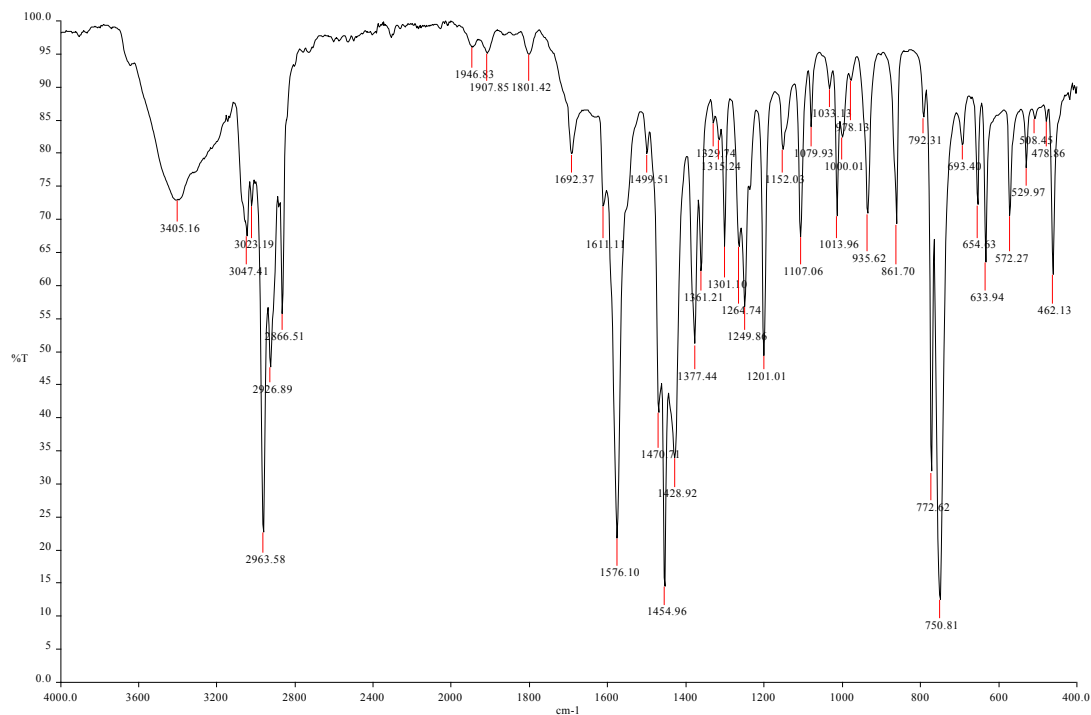
24. Rodríguez, G., Benito, Y., Temprano, F. Reaction of spiro [cyclohexane-1,3'-3H-indole] with Grignard reagents in the presence of cuprous chloride. *Chemistry Letters* **1985**, 427.
25. Rodríguez, G., Temprano, F. Synthesis of 1'-(3-Dimethylaminopropyl)-2'-Substituted Spiro[cycloalakan-1.3'-indolines]. *Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 3243.
26. Brown, D. W., Lindquist, M., *et. al.* Some single electron-transfer reactions of arylamines. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 2337.
27. Tommasi, G., Bruni, P., Greci, L., Sgarabotto, P., Righi, L., Petrucci, R. Synthesis of a new series of indolinic aminoxyls. Reaction of indoles, 2-phenylbenzothiazole, 2-phenylbenzoxazole and 2-phenyl-1,2-dihydro-4H-3,1-benzoxazin-4-one with organolithium reagents. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1999**, 2123.
28. Rodríguez, J. G., Urrutía, A. Synthesis of Sterically Hindered 4a,9a-Disubstituted 1,2,3,4,4a,9a-Hexahydrocarbozales from 4a-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-4aH-carbazole with Organolithium Reagents. *Tetrahedron* **1998**, 54, 15613.
29. Rodríguez, J. G., Urrutía, A., Lafuente, A. Synthesis of η^6 -(4a-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-4aH-carbazole)-tricarbonylchromium Complex and Stereoelectronic Behaviour with Organolithium Reagents: an Apparent Frontal Attack to the (CO)₃ Cr Group. *J. Heterocyclic Chem.* **2001**, 38, 1191.
30. Fields, E. K. The Synthesis of Esters of Substituted Amino Phosphonic Acids. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74 (6), 1528.

31. Chung, S.-K., Kang, D.-H. Asymmetric Synthesis of α -Aminophosphonates via Diastereoselective Addition of Phosphite to Chiral Imine Derivatives. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7 (1), 21.
32. Mikołajczyk, M., Łyżwa, P., Drabowicz, J. Asymmetric addition of dialkyl phosphite and diamido phosphite anions to chiral, enantiopure sulfinimines: a new, convenient route to enantiomeric α -aminophosphonic acids. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8 (24), 3991.
33. Grimaldi, S., Finet, J.-P., Le Moigne, F., Zeghdaoui, A., Tordo, P., Benoit, D., Fontanille, M., Gnanou, Y. Acyclic β -Phosphonylated Nitroxides: A New Series of Counter Radicals for "Living"/Controlled Free Radical Polymerization *Macromolecules* **2000**, 33, 1141.
34. Keglevich, G., Bálint, E. The Kabachnik–Fields Reaction: Mechanism and Synthetic Use. *Molecules* **2012**, 17, 12821.
35. Chalier, F., Tordo, P. 5-Diisopropoxyphosphoryl-5-methyl-1-pyrroline *N*-oxide, DIPPMPPO, a crystalline analog of the nitron DEPMPO: synthesis and spin trapping properties. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2002**, 2110.
36. Akiyama, T., Morita, H., Itoh, J., Fuchibe, K. Chiral Brønsted Acid Catalyzed Enantioselective Hydrophosphonylation of Imines: Asymmetric Synthesis of α -Amino Phosphonates. *Org. Lett.* **2005**, 7 (13), 2583.
37. Xu, W., Zhang, S., Yang, S., Jin, L.-H., Bhadury, P. K., Hu, D.-Y., Zhang, Y. Asymmetric Synthesis of α -Aminophosphonates Using the Inexpensive Chiral Catalyst 1,1'-Binaphthol Phosphate. *Molecules* **2010**, 15, 5782.
38. Hosseini-Sarvari, M. TiO_2 as a new and reusable catalyst for one-pot three-component syntheses of α -aminophosphonates in solvent-free conditions. *Tetrahedron* **2008**, 64, 5459.

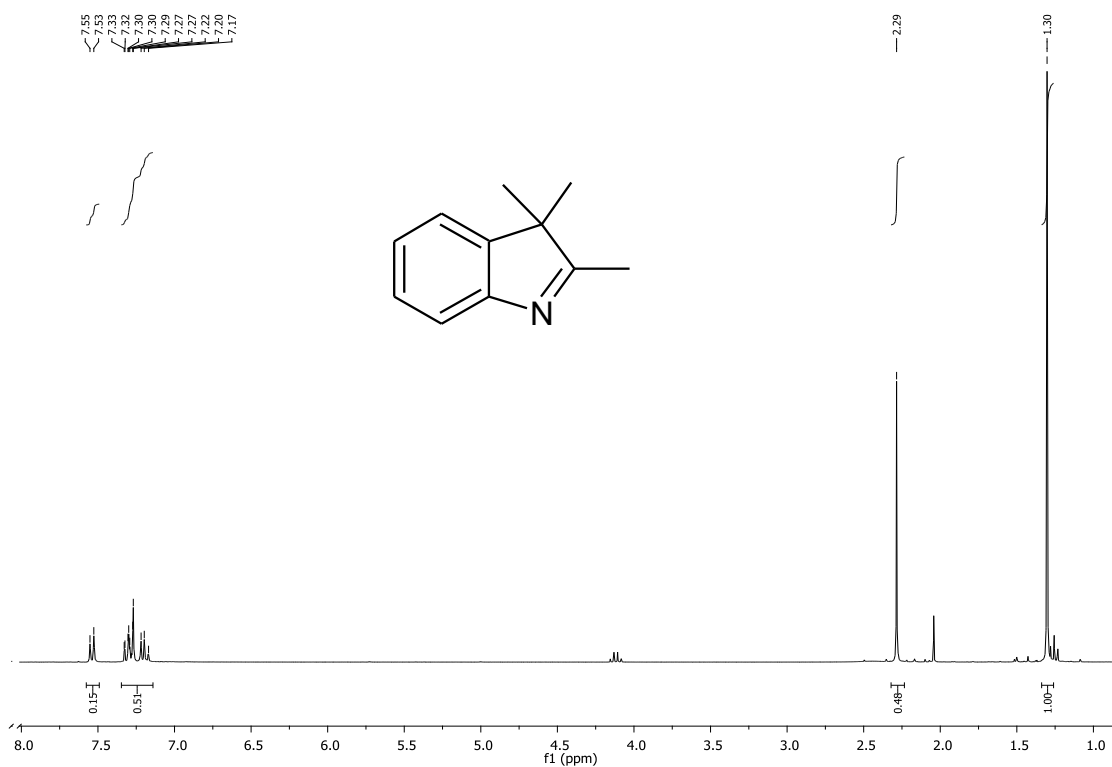
39. Arigala, U., Matcha, C., Yoon, K. Zn(OAc)₂·2H₂O-Catalyzed Synthesis of α -Aminophosphonates under Neat Reaction. *Heteroatom Chemistry* **2012**, 23 (2), 160.
40. García, E. Homopolimerización y copolimerización radicalica viviente-controlada mediada por nitróxidos en medios acuosos. U.N.A.M., 2013.
41. (a) Keana, F. W., Lee, T.D. Nitrones and Nitroxides Derived from Oxazolines and Dihydrooxazines. *J. Org. Chem.* **1976**, 41 (20), 3237; (b) Ogata, Y., Sawaki, Y., Peracid Oxidation of Imines. Kinetics of Oxazirane Formation from Benzylidene-*tert*-butylamines and Perbenzoic Acid. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95 (14), 4687.
42. Greci, L., Sgarabotto, P. Reaction Products of 2-Methylindole with Nitrosobenzenes: a Reinvestigation. X-ray Analysis of 2-(Phenyl-N-oxidoiminomethyl)-3-phenylaminoindole. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1984**, 1281.
43. (a) Mondal, N. B. Montmorillonite K-10 clay catalyzed solvent-free synthesis of bis-indolyindane-1,3-dione, 2-(10,30-dihydro-1H-[2,30]biindolyl-20-ylidene)-indan-1,3-dione and bisindolyindeno[1,2-b]quinoxaline under microwave irradiation. *Tetrahedron* **2010**, 66, 5196; (b) Rakitin, O. A., K., L. S., Lysov, K. A., Amelichev, S. A., Obruchnikova, N. V., A one-pot synthesis and 1,3-dipolar cycloaddition of [1,2]dithiolo[4,3-b]indole-3(4H)-thiones. *Tetrahedron* **2009**, 65, 2178.
44. Pretsch, E., Bühlmann, P., Affolter, C. *Estructure Determination of Organic Compounds*. 3era ed.; Springer-Verlag: Germany, 2000.
45. Vilaivan, T., Bhanthumnavin, W., Sritana-Anant, Y. Recent Advances in Catalytic Asymmetric Addition to Imines and Related C=N Systems. *Current Organic Chemistry* **2005**, 9 (14), 1315.

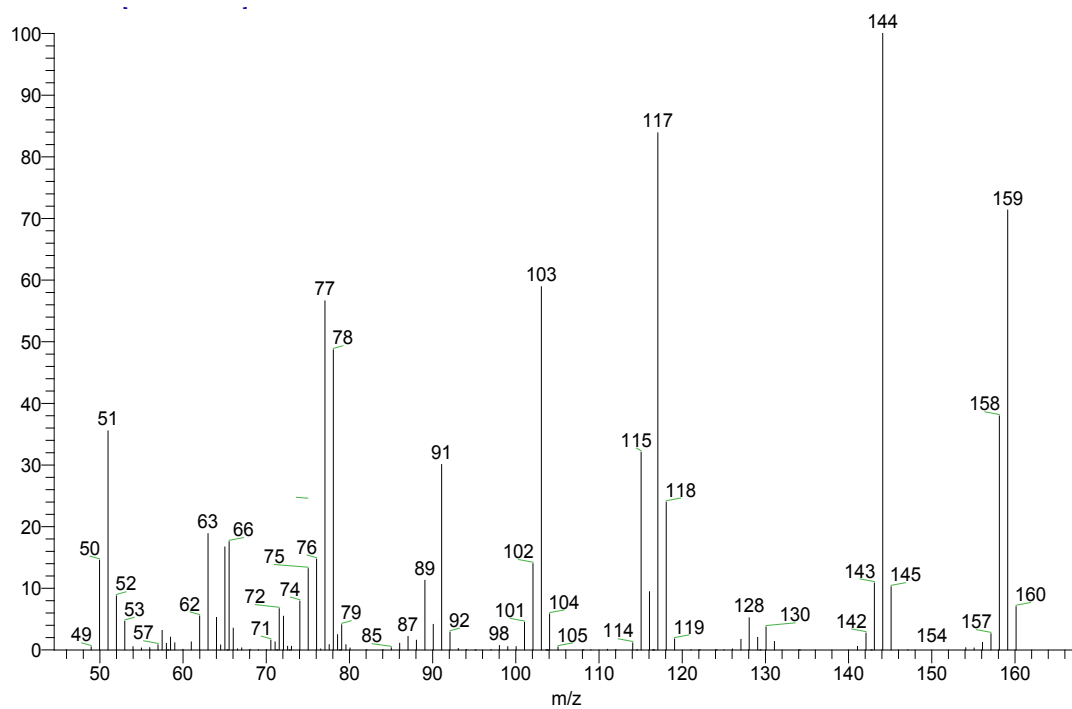
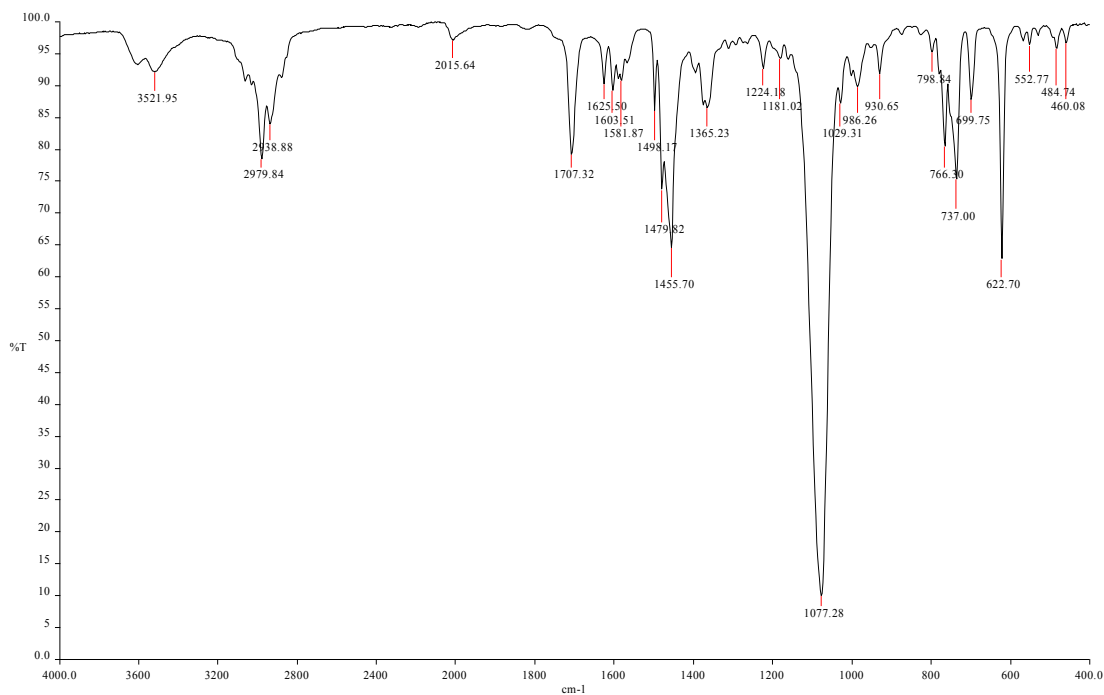
APÉNDICE ESPECTROSCOPIA

Espectro #1. IR 2,3,3-trimetilindolenina (1a).

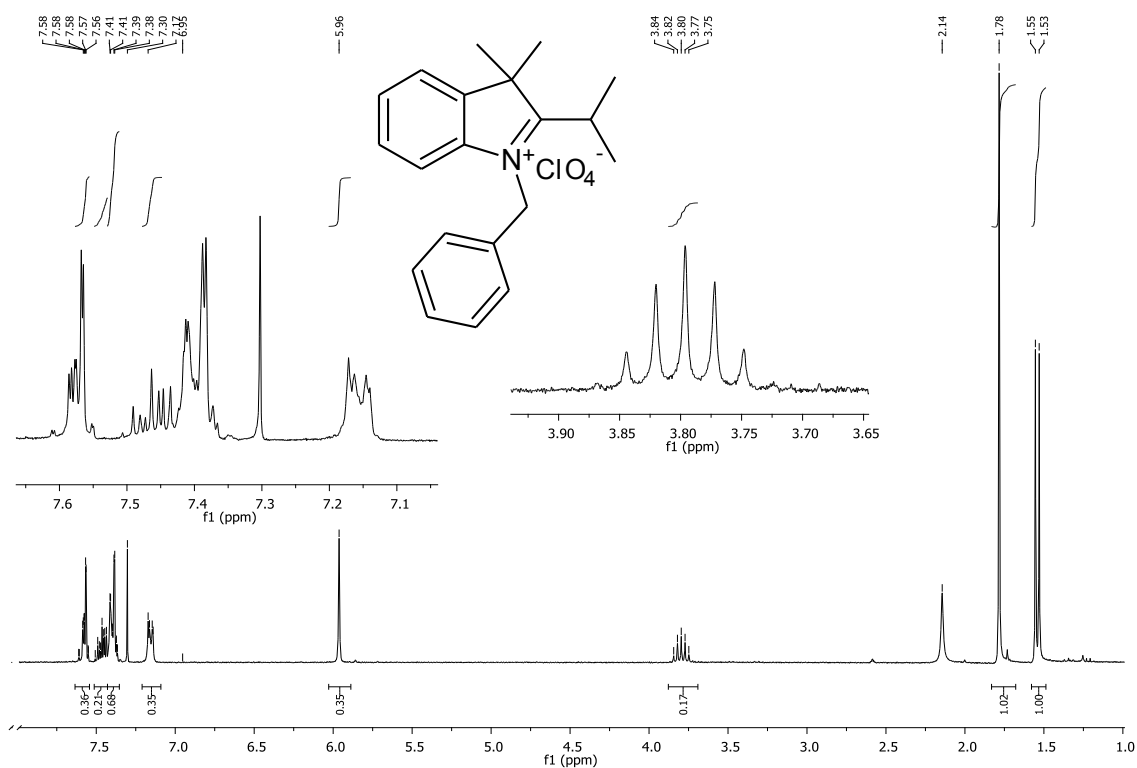


Espectro #2. RMN ¹H 2,3,3-trimetilindolenina (1a).

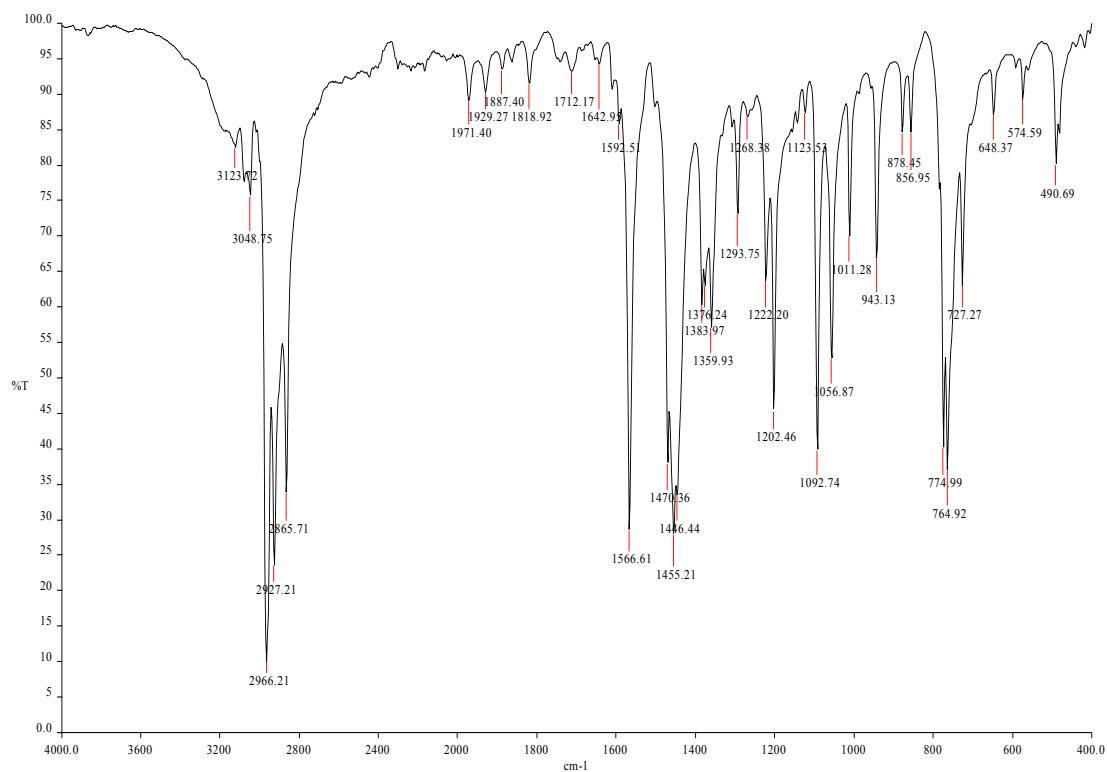


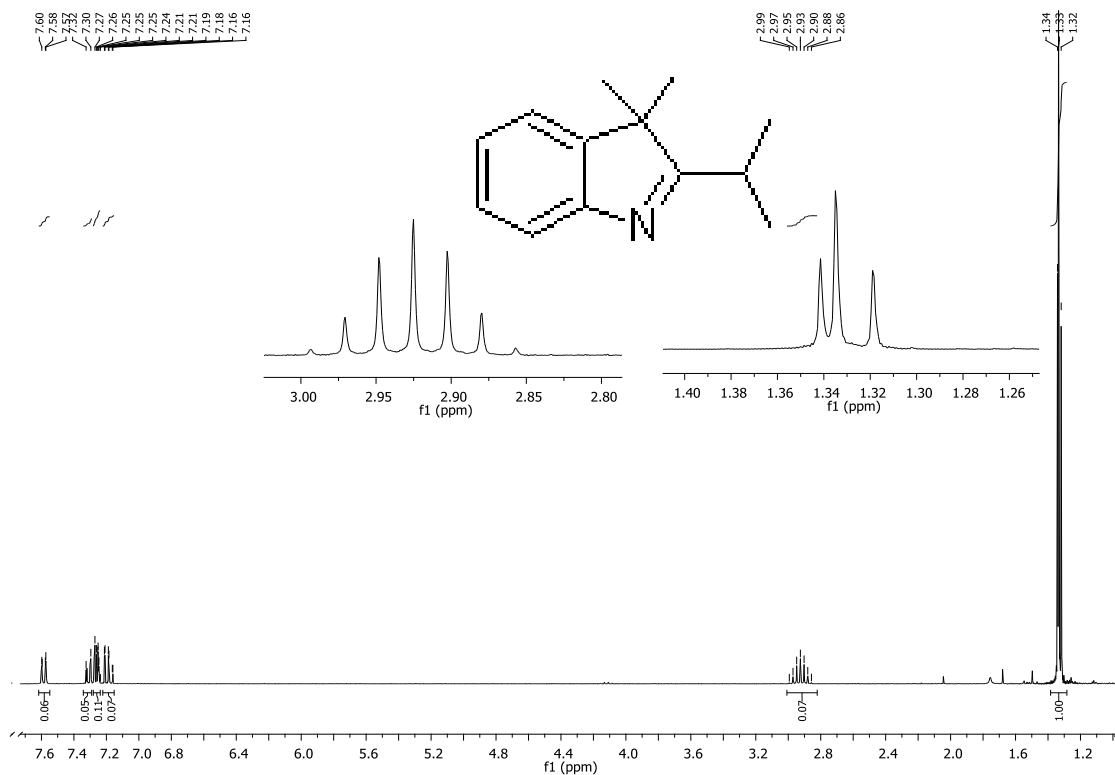
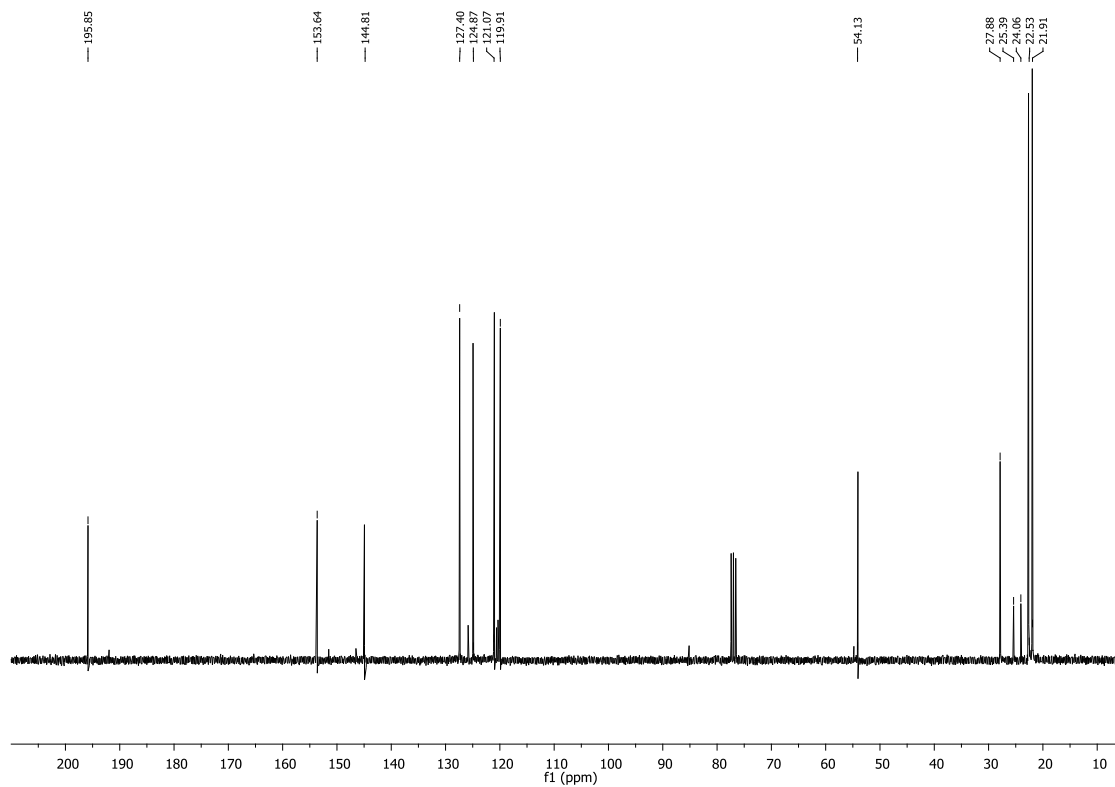
Espectro #3. Masas 2,3,3-trimetilindolenina (1a).**Espectro #4. IR Perclorato 1-bencil-2-isopropil-3,3-dimetilindolenina.**

Espectro #5. RMN ^1H Perclorato de la 1-bencil-2-isopropil-3,3-dimetilindolenina.

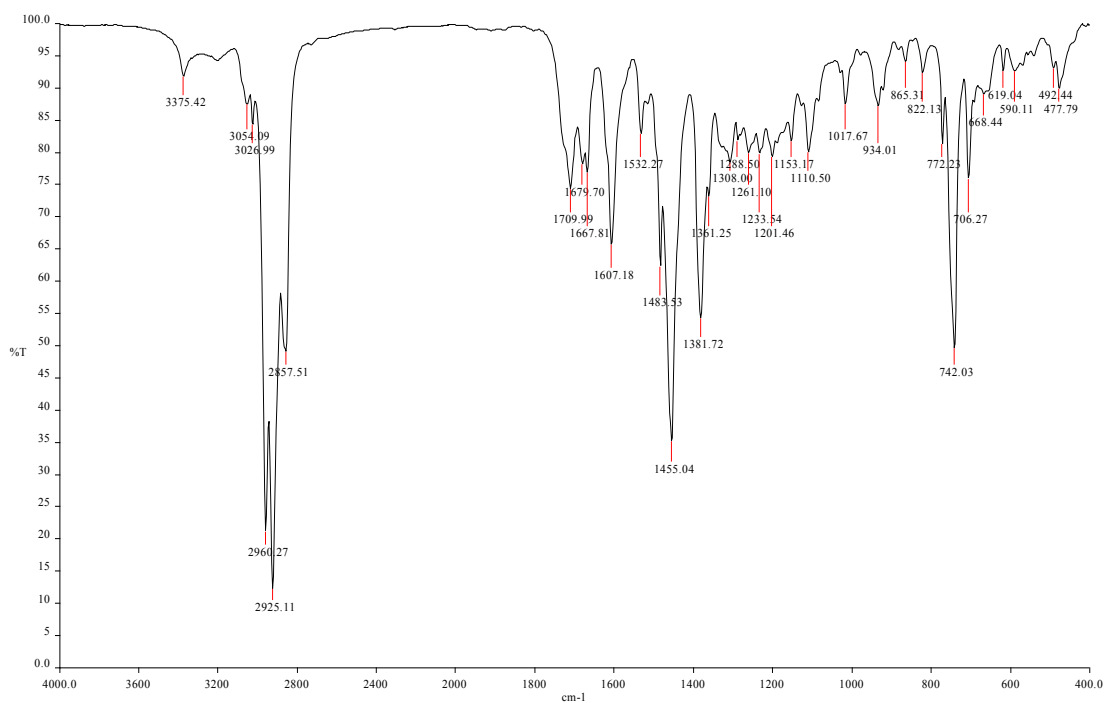
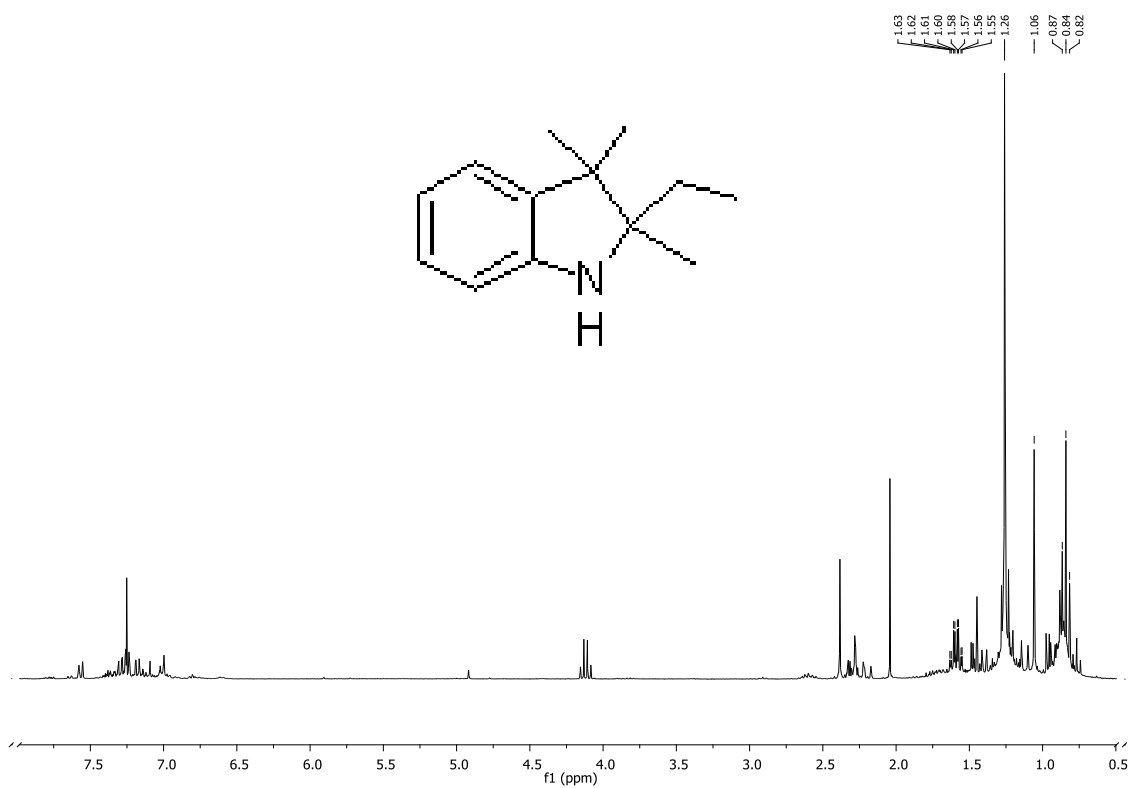


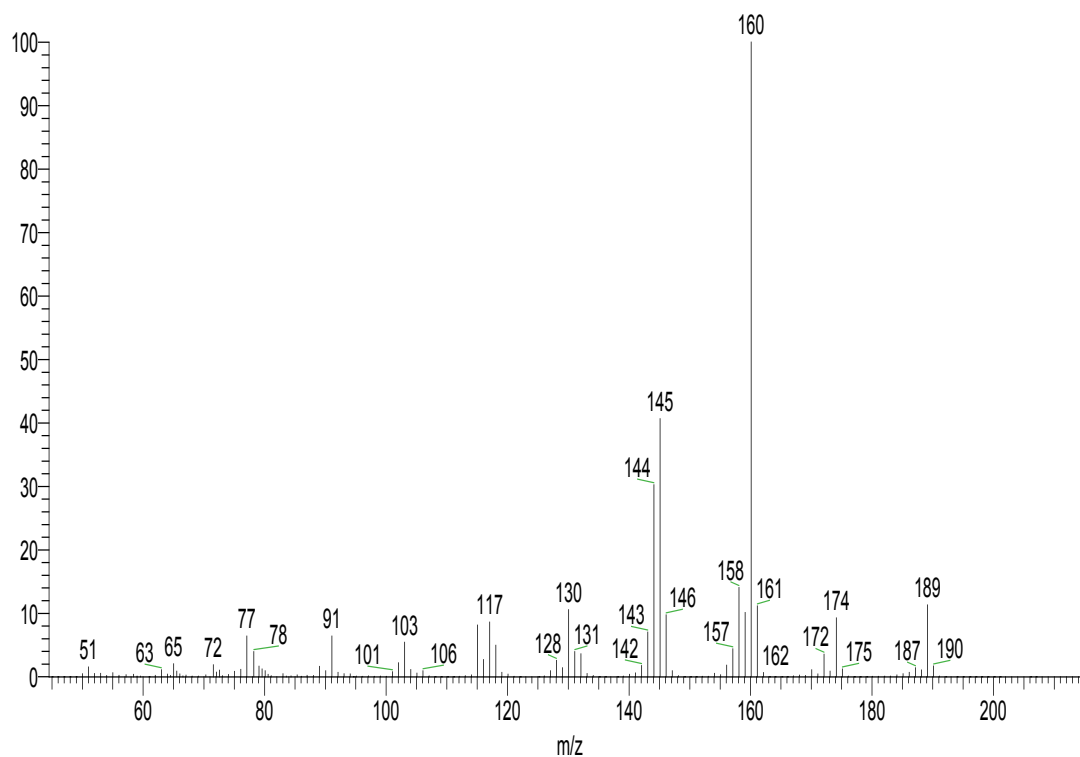
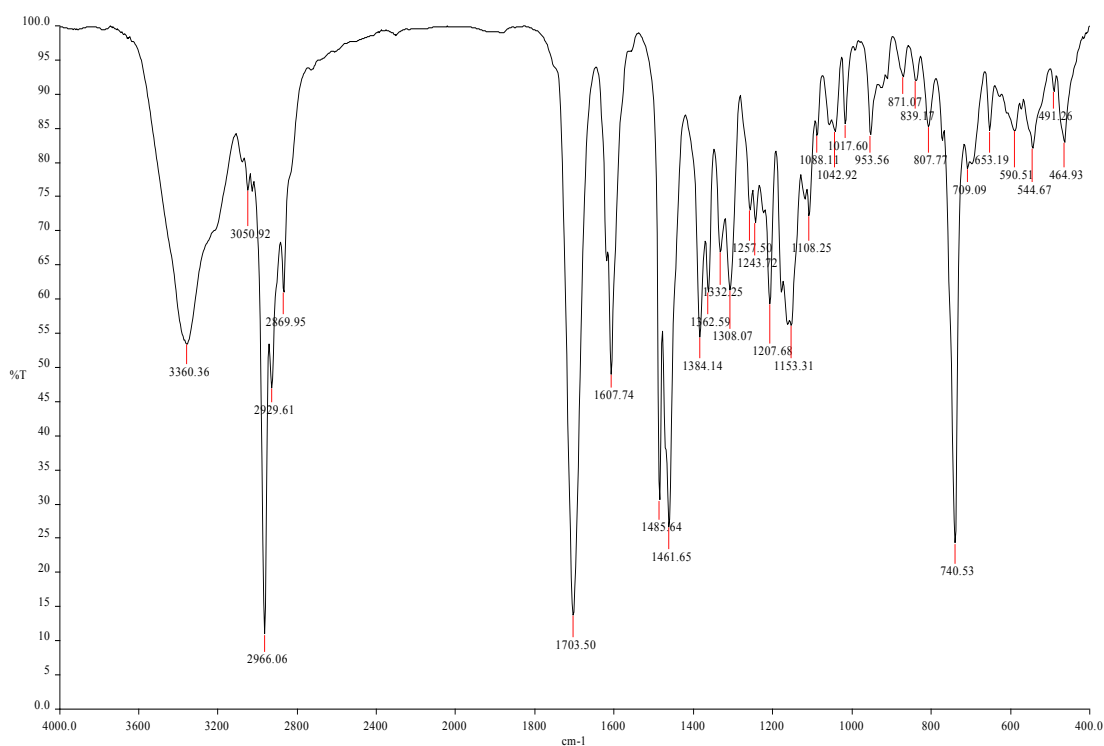
Espectro #6. IR 2-isopropil-3,3-dimetilindolenina (1b).



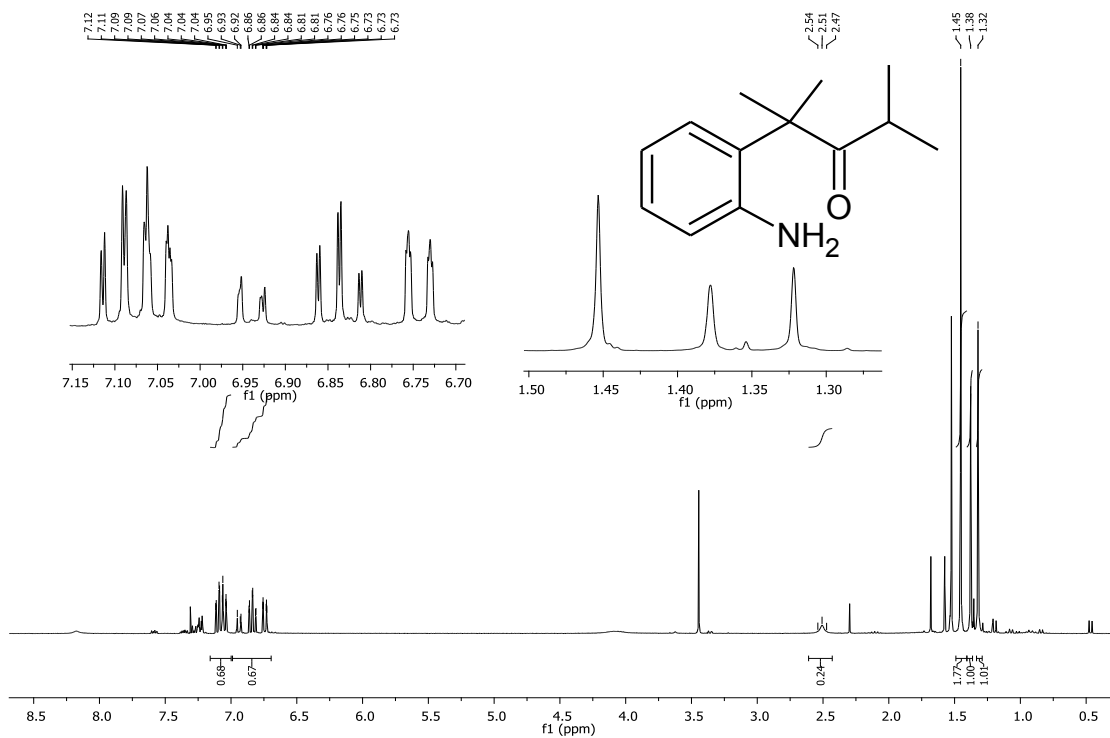
Espectro #7. RMN ^1H 2-isopropil-3,3-dimetilindolenina (1b).Espectro #8. RMN ^{13}C 2-isopropil-3,3-dimetilindolenina (1b).

Espectro #9 IR Síntesis de la 2-etil-2,3,3-trimetilindolina (2a).

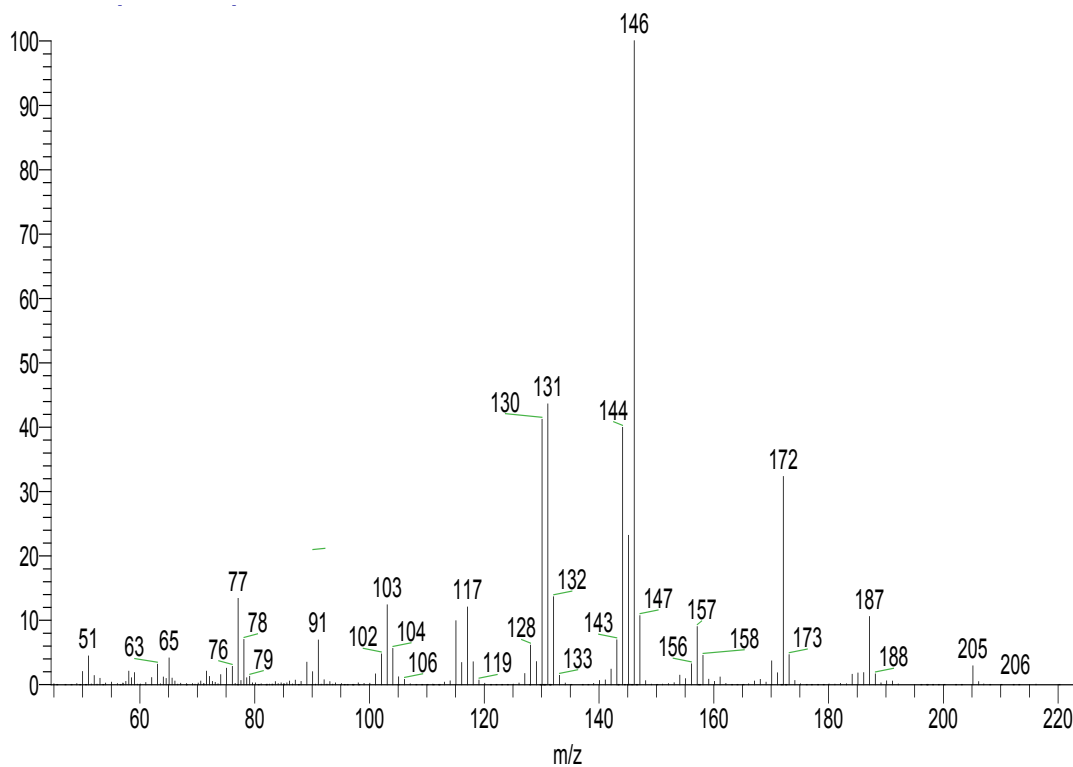
Espectro #10 RMN ¹H Síntesis de la 2-etil-2,3,3-trimetilindolina (2a).

Espectro #11 Masas Síntesis de la 2-etil-2,3,3-trimetilindolina (2a).**Espectro #12. IR 2-(2-aminofenil)-2,4-dimetilpentan-3-ona.**

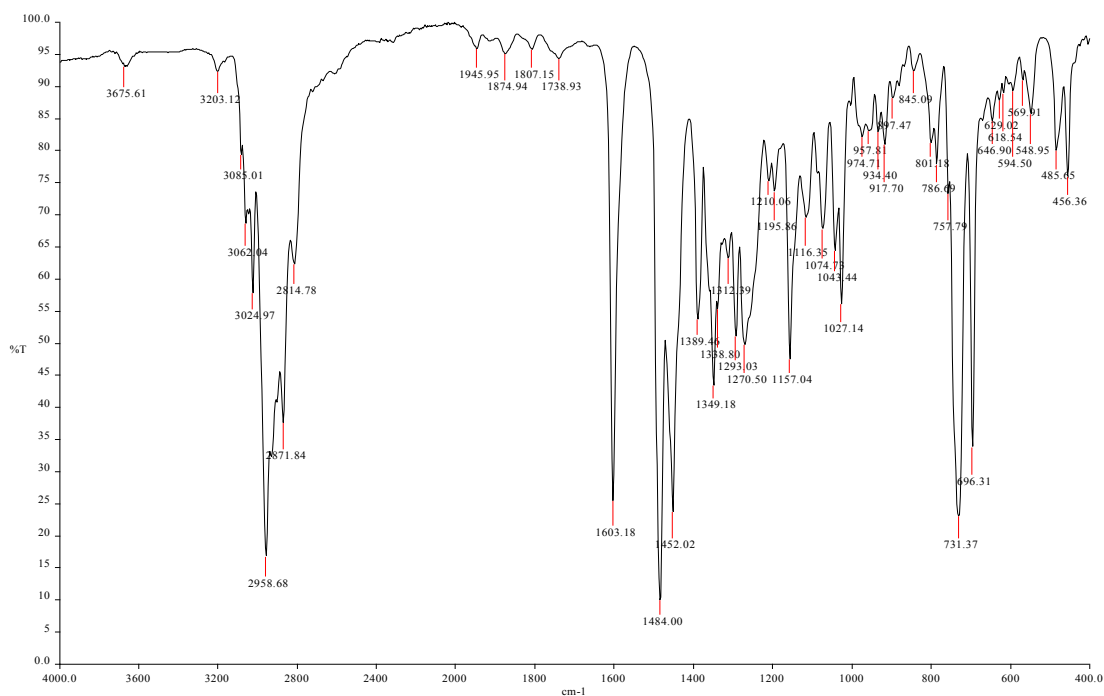
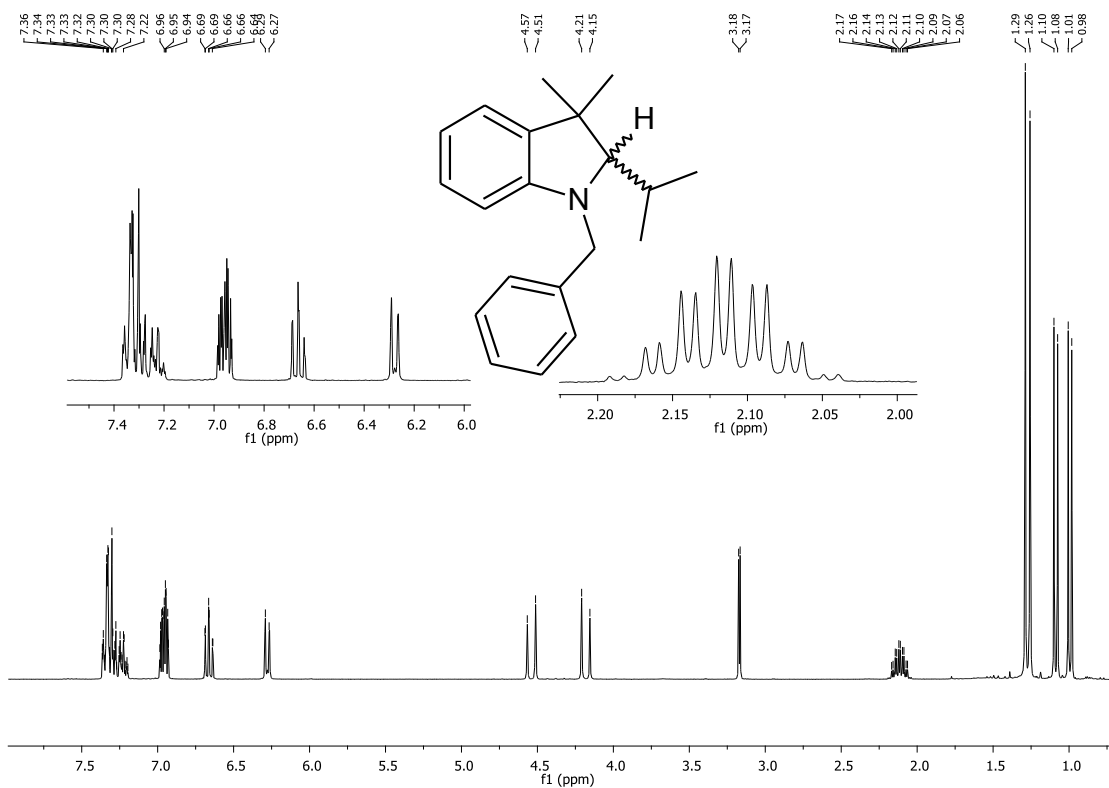
Espectro #13. RMN ¹H 2-(o-aminofenil)-2,4-dimetilpentan-3-ona.

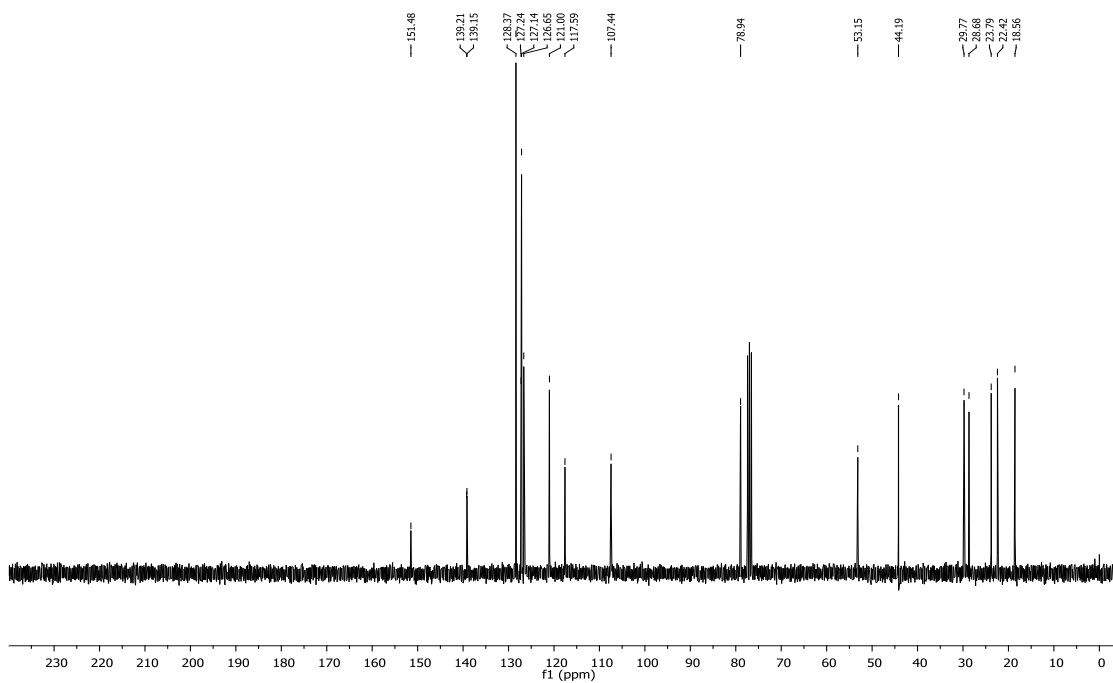
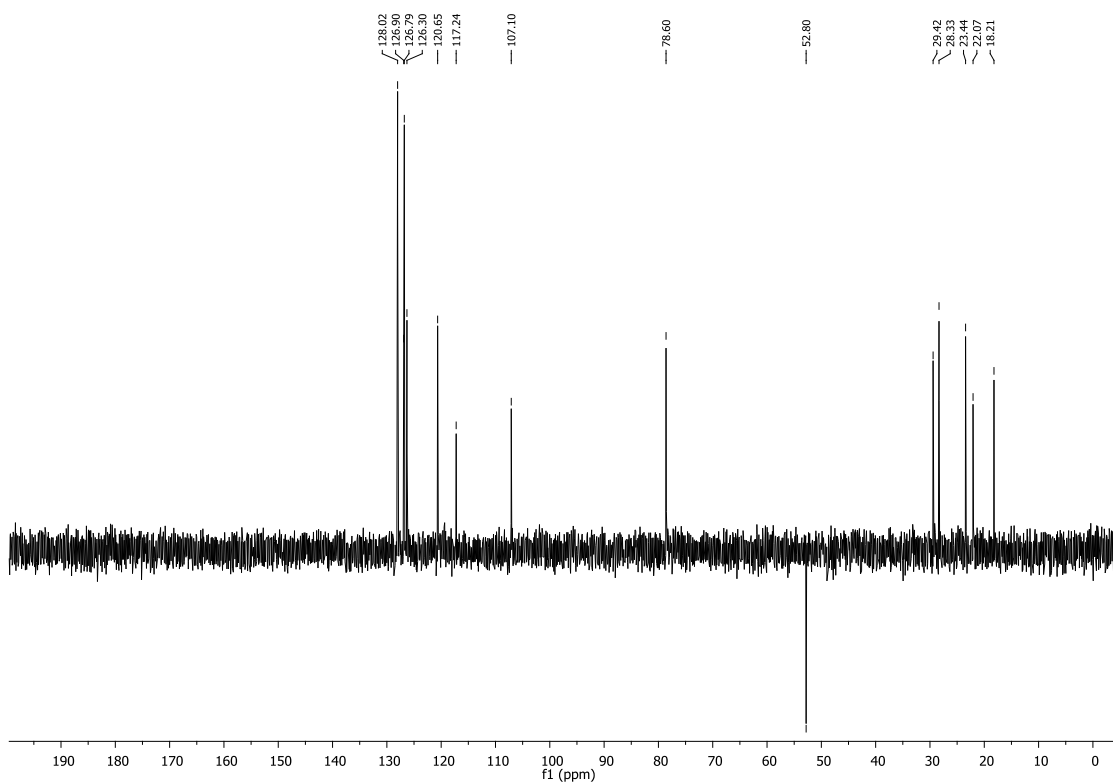


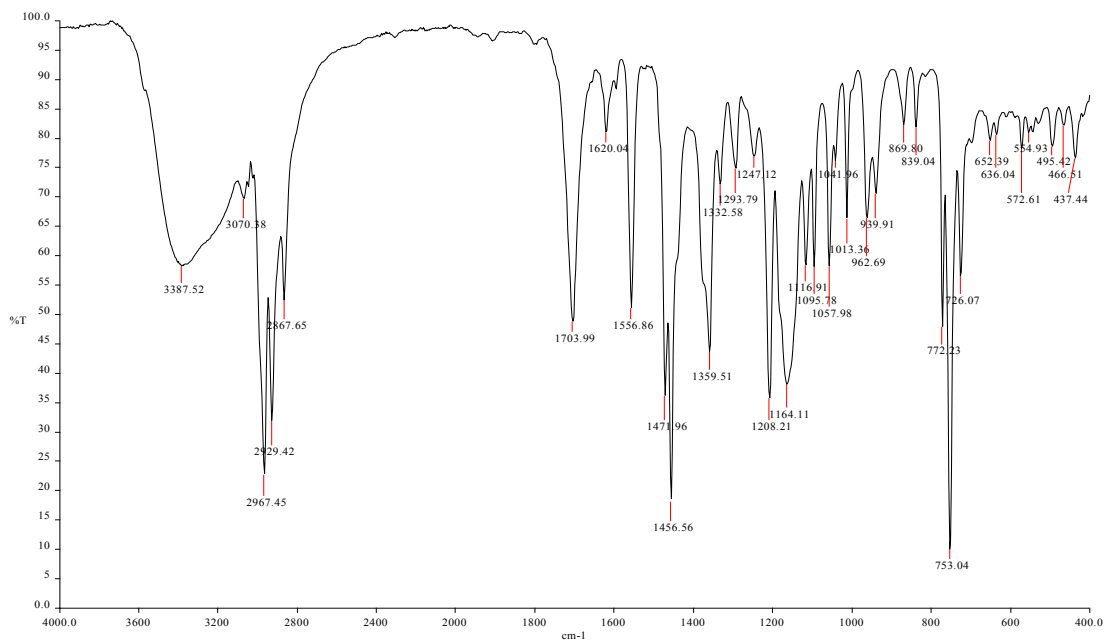
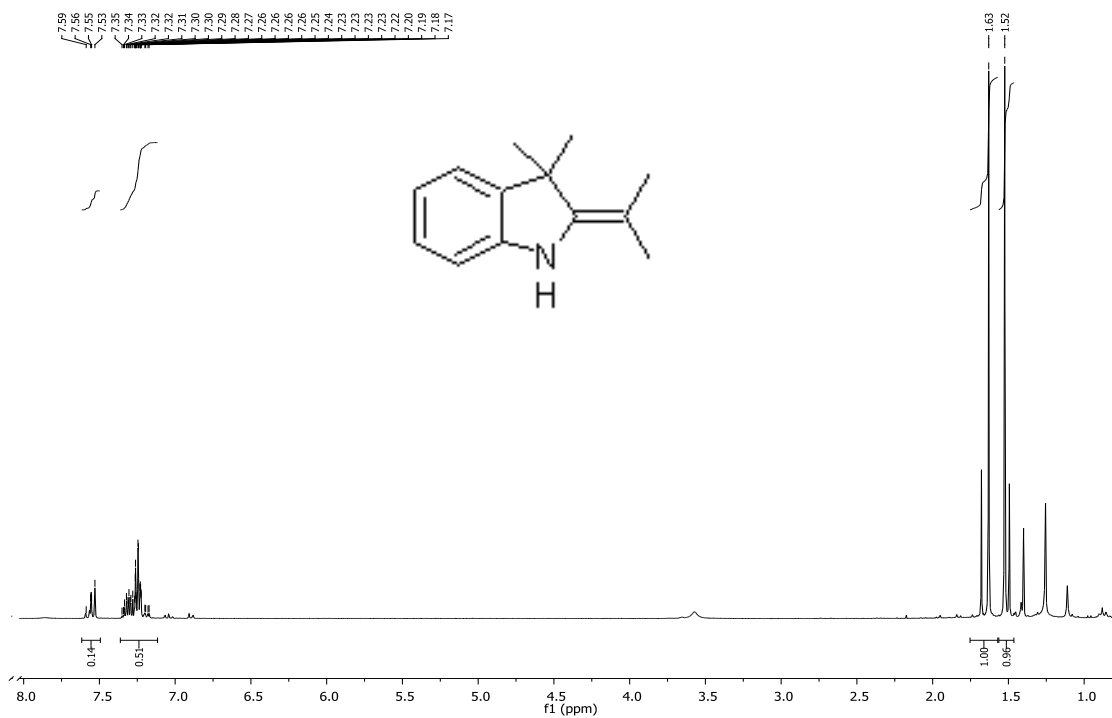
Espectro #14. Masas 2-(2-aminofenil)-2,4-dimetilpentan-3-ona.

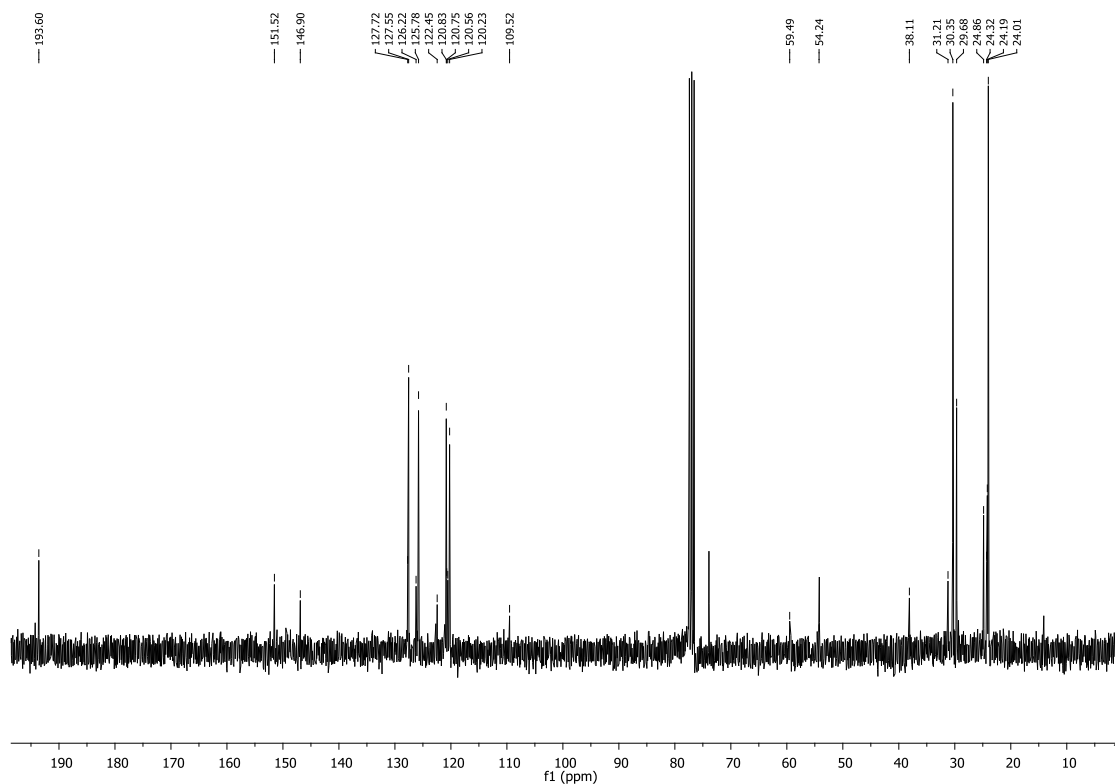


Espectro #15. IR 1-bencil-2-isopropil-3,3-dimetilindolina (2c).

Espectro #16. RMN ^1H 1-bencil-2-isopropil-3,3-dimetilindolina (2c).

Espectro #17. RMN ^{13}C . 1-bencil-2-isopropil-3,3-dimetilindolina (2c).**Espectro #18. DEPT RMN ^{13}C . 1-bencil-2-isopropil-3,3-dimetilindolina (2c).**

Espectro #19. IR 2-isopropiliden-3,3-dimetilindolina (3).**Espectro #20. RMN ¹H 2-isopropiliden-3,3-dimetilindolina (3).**

Espectro #21. RMN ^{13}C 2-isopropiliden-3,3-dimetilindolina (3).**Espectro #22. Masas 2-isopropiliden-3,3-dimetilindolina (3).**