



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

Síntesis de macrociclos bisindólicos derivados de triptamina

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. Abigail Balderas Mendoza

Dr. Luis D. Miranda Gutiérrez

Instituto de Química

Ciudad Universitaria, CDMX, enero, 2018.



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

Síntesis de macrociclos bisindólicos derivados de triptamina

T E S I S

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

P R E S E N T A

Q. Abigail Balderas Mendoza



Ciudad de México, enero 2018

Este trabajo se realizó en el laboratorio 1-2 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM, bajo la dirección del Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez con la beca CONACyT para maestría número **595825**.

Este trabajo fue presentado en:

El 52° Congreso Mexicano de Química y 36° Congreso Nacional de Educación Química, 2017, Puerto Vallarta, Guadalajara.

Dedicatoria

A mis padres, Elizabeth y Nazario, porque debido a todos sus esfuerzos estoy aquí, y soy quién soy. Gracias por el amor y el apoyo que siempre me han mostrado.

A mis hermanos, Nayeli y Andrés, por estar siempre a mi lado y brindarme todo su cariño.

A Daniel y Sonía, por acompañarme en esta aventura, cada día agradezco la oportunidad de tenerlos a mi lado y de tener su cariño.

Agradecimientos

Quiero agradecer a mi asesor, el Dr. Luis D. Miranda por la oportunidad de permitirme formar parte de su grupo de investigación.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y al Instituto de Química; a los técnicos académicos Q. Ángeles Peña, M. en C. Elizabeth Huerta, Dra. Carmen González, Dr. Francisco Javier Pérez, I. Q. Luis Velasco, M. en C. Simón Hernández, Dr. Rubén Alfredo Toscano y Teresa Ramírez Apan.

Al posgrado en Ciencias Químicas: Dr. Emilio Orgaz, Q.F.C. Josefina Tenopala, Ana María Núñez, L.A. Mary Cruz Salazar, Ana Valeria Barrientos y M.C. Eric Iván Sánchez.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca de maestría otorgada: **595825**.

Al consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por el apoyo financiero: **284976**.

A cada uno de los integrantes del honorable jurado por sus aportaciones: Dr. Francisco Yuste López, Dr. José Norberto Farfán, Dr. José Alfredo Vázquez Martínez, Dr. Eduardo González Zamora y a la Dra. Susana Porcel García.

Contenido

Dedicatoria.....	i
Agradecimientos.....	ii
Índice de Esquemas.....	v
Índice de Figuras.....	vi
Índice de Tablas.....	vi
Abreviaturas y acrónimos.....	1
Resumen.....	2
Abstract.....	3
Introducción.....	4
Antecedentes.....	5
Macroциclos.....	5
Métodos de macrociclación.....	6
Macrolactonización.....	7
Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición.....	8
Reacción de metátesis para el cierre de anillo (RCM).....	9
Indol como componente de fármacos.....	11
Algunas reacciones de multicomponentes.....	12
Triazoles y su actividad biológica.....	19
Macroциclaciones vía “Reacción click”.....	20
Síntesis descrita para la Ruboxistaurina.....	22
Síntesis formal de la Ruboxistaurina.....	24
Planteamiento del problema.....	28
Objetivos.....	29
Objetivo general.....	29
Objetivos específicos.....	29
Discusión y resultados.....	30
Preparación de moléculas bifuncionales.....	30
Reacción de Ugi.....	34

Cicloadición 1,3-dipolar tipo Click.....	39
Pruebas biológicas.....	43
Conclusiones.....	46
Referencias	47
Parte experimental	49

Índice de Esquemas

Esquema 1. Representación del concepto de economía atómica.	4
Esquema 2. Metodologías clásicas de macrolactonización.	7
Esquema 3. a) Síntesis de la Apliolida A; b) Macrolactonización de Corey y Nicolaou, empleando como intermediario un tioéster.	7
Esquema 4. Principales reacciones de acoplamiento.	8
Esquema 5. Síntesis de la Rhizopodina empleando como estrategia una reacción de acoplamiento de Suzuki.	9
Esquema 6. Ciclo catalítico y catalizadores empleados en RCM.	10
Esquema 7. Síntesis de (-) dactilolida empleando una RCM.	10
Esquema 8. Reacción de Ugi-4CR.	14
Esquema 9. Mecanismo de reacción propuesto para la RCM-Ugi-4CR.	14
Esquema 10. Reacción de cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen.	16
Esquema 11. Mecanismo de reacción para la cicloadición 1,3 propuesto por Wu. .	16
Esquema 12. Experimentos diseñados para establecer el mecanismo de la cicloadición.	17
Esquema 13. Propuesta mecanística para la reacción de cicloadición catalizada por cobre basada en enriquecimiento isotópico.	18
Esquema 14. Comparación de regioselectividad empleando cobre (I) y rutenio (II).	20
Esquema 15. Síntesis de ciclodextrinas empleando una reacción de cicloadición. .	21
Esquema 16. Síntesis de un macrociclo péptido-esteroideo.	22
Esquema 17. Síntesis de (S) 4-ter-butildifenilsililoxi-3-(2-iodoetoxi)-1-iodobutano (44).	23
Esquema 18. Formación de compuesto bisindólico.	23
Esquema 19. Síntesis de la ruboxistaurina.	24
Esquema 20. Síntesis formal de la Ruboxistaurina.	24
Esquema 21. Síntesis de análogos de la Ruboxistaurina.	26
Esquema 22. Macrociclos obtenidos previamente en el grupo del Dr. Miranda.	27
Esquema 23. Ruta sintética propuesta para la creación de macrociclos bisindólicos derivados de la triptamina.	28
Esquema 24. Protección y N-alquilación del ácido 3-indolacético.	30
Esquema 25. Reacción de sustitución de un halógeno por azida.	32
Esquema 26. Hidrólisis para la formación del ácido.	32
Esquema 27. Protección de la triptamina.	33
Esquema 28. N-alquilación de la triptamina protegida.	33
Esquema 29. Desprotección de la triptamina.	34

Esquema 30. Condiciones probadas para la síntesis del producto de Ugi asistida por microondas.....	36
Esquema 31. Condiciones empleadas para la síntesis de los aductos de Ugi.	37
Esquema 32. (1) Rendimiento global obtenido al aislar 86 . (2) Rendimiento global obtenido sin previa purificación de 86	39
Esquema 33. Condiciones de reacciones empleadas para llevar a cabo la cicloadición.....	40

Índice de Figuras

Figura 1. Ejemplos de macrociclos empleados como medicamentos.	6
Figura 2. Aplicaciones médicas del indol.	11
Figura 3. Celogentina C.....	11
Figura 4. Comparación entre una síntesis lineal y una MCR.....	12
Figura 5. Reacciones consideradas dentro de la Química click.	15
Figura 6. Análogos de la Ruboxistaurina.	25
Figura 7. Macrociclos con mayor actividad contra el cáncer de próstata.	27
Figura 8. Productos de Ugi obtenidos.	38
Figura 9. Macrociclos obtenidos con la secuencia de reacciones Ugi/Cicloadición 1,3-dipolar.....	42
Figura 10. Ruboxistaurina y análogos.....	43

Índice de Tablas

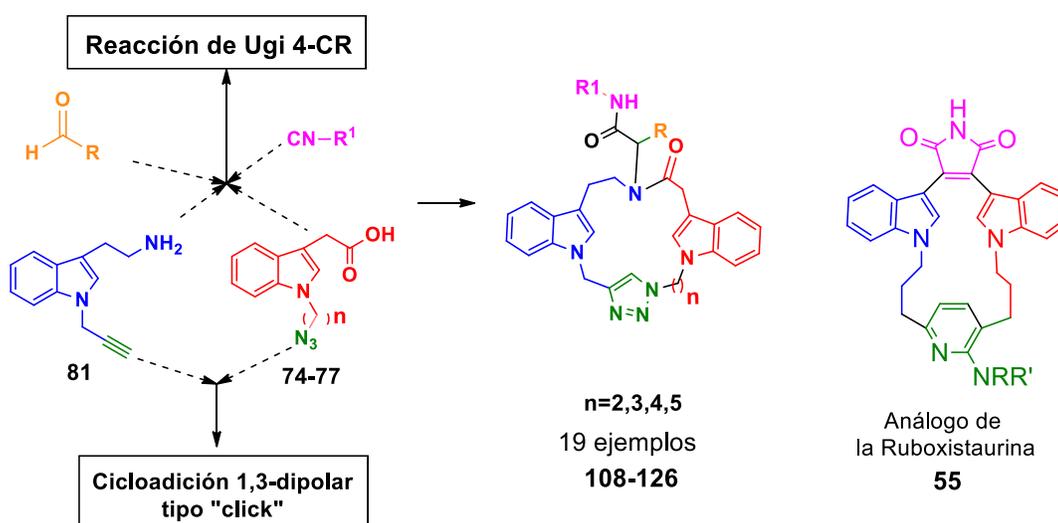
Tabla 1. Breve historia de las reacciones de multicomponentes.	13
Tabla 2. Ejemplos de triazoles empleados en la medicina.	19
Tabla 3. Concentraciones probadas para la preparación de 86	35
Tabla 4. Comparación de rendimientos de reacción.	40
Tabla 5. Resultados de las pruebas biológicas a las cuales fueron sometidos los macrociclos.	44
Tabla 6. Resultado de los estudios realizados a concentración 10 μ M de los macrociclos con mayor actividad biológica.	45

Abreviaturas y acrónimos

9-BBN	9-Borabicyclo [3.3.1]nonano
CuAAC	Cicloadición alquino-azida catalizada por cobre (I)
COS-7	Línea celular de riñón de mono (no cancerosa)
DBU	1,8-diazabicyclo [5.4.0]undec-7-eno
DCM	Diclorometano
DIBAL-H	Hidruro de diisobutilaluminio
DMF	<i>N, N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMP	Dess-Martin periodinano
HCT-15	Células cancerígenas de colon
HMDS	Hexametildisilazano
IC ₅₀	Índice de concentración 50 μ molar
IMCRs	Reacciones de multicomponentes de isonitrilos
K562	Células cancerígenas de leucemia
MCF-7	Células cancerígenas de mama
MCR	Reacciones de multicomponentes
n-Bu ₄ NI	Yoduro de tetrabutilamonio
PC-3	Células cancerígenas de próstata
PKC	Proteína cinasa C
RCM	Ring closing metathesis
SKLU-1	Células cancerígenas de pulmón
S _N 2	Sustitución nucleofílica bimolecular
THF	Tetrahidrofurano
TIPS	Éter de triisopropilsililo
TLC	Cromatografía de capa fina
U251	Células cancerígenas del sistema nervioso central
Ugi-4CR	Reacción de 4 componentes de Ugi

Resumen

En el presente trabajo se describe una metodología para la construcción de macrociclos inspirados en el análogo de la ruboxistaurina **55**. Estos macrociclos presentan en su estructura un sistema heterocíclico nitrogenado, dos anillos de indol 1,3-disustituidos, así como un fragmento peptídico. Estas moléculas se lograron sintetizar empleando una secuencia de reacciones Ugi-4CR/cicloaddición 1,3-dipolar tipo click. La economía atómica del proceso en general es alta, puesto que solo se elimina una molécula de agua (Esquema A).

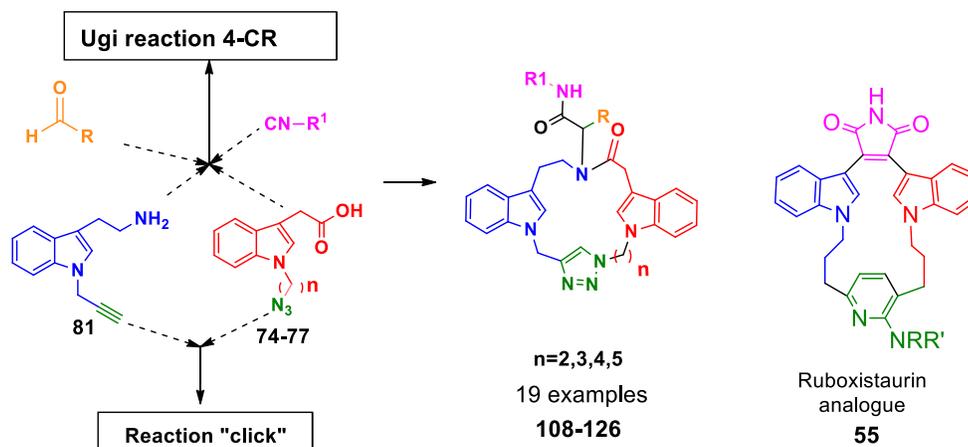


Esquema A. Metodología descrita en el presente trabajo.

La síntesis comenzó con la preparación de las moléculas bifuncionales, ácido-azida **74-77**, las cuales fueron construidas a partir del ácido 3-indolacético mediante una secuencia de reacciones: protección del ácido, *N*-alquilación del indol, sustitución nucleofílica y por último la desprotección. La amina-alquino **81** se obtuvo a través de una *N*-alquilación de la triptamina previamente protegida, seguida de la desprotección de la misma. Tanto el isonitrilo como los diferentes aldehídos aromáticos que fueron empleados para la realización de la reacción de Ugi se encuentran disponibles comercialmente. La cicloadición se llevó a cabo utilizando CuBr y DBU en tolueno, bajo irradiación de microondas. Empleando esta estrategia, se obtuvieron 19 nuevos macrociclos de 17 a 20 miembros. Finalmente, se estudió la actividad citotóxica de estos macrociclos, cinco de ellos presentan buena citotoxicidad contra la línea de leucemia a una concentración de 10 μ M.

Abstract

In the present work a methodology for the construction of macrocycles inspired in the analogue of ruboxistaurin (**55**) is described. These macrocycles contain in their structure a nitrogen heterocyclic system, two 1,3-disubstituted indole rings and a peptidic fragment. They were prepared by a reaction sequence of an Ugi multicomponent/Click cycloaddition. The overall process has high atom economy because only one water molecule is lost (Scheme A).

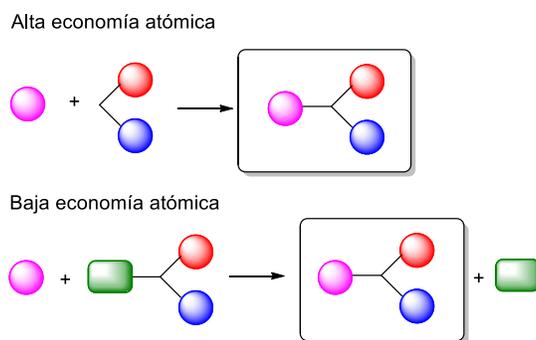


Scheme A. Methodology described in the present work.

The synthesis began with the preparation of bifunctional molecules, acid- azide **74-77**, which were built from 3-indoleacetic acid using a reactions sequence: acid protection, indole *N*-alkylation and finally deprotection. The amine-alkyne **81** was obtained via the tryptamine *N*-alkylation previously protected and at the end a deprotection. Several aromatic aldehydes commercially available were used. The cycloaddition was carried out using CuBr and DBU in toluene, under microwave reaction. Using this methodology 19 new macrocycles of 17-20 members were obtained. Finally, the cytotoxic activity of these macrocycles was studied, five of them have an excellent cytotoxic activity against the leukemia using a 10 μ M solution.

Introducción

En 1991, el científico Barry M. Trost, explicó que un método sintético eficiente para la obtención de moléculas complejas debe incluir reacciones tanto selectivas (químio-, regio-, diastero-, enantio-) como económicas en el conteo de átomos.¹ En otras palabras, que presenten una buena “*economía atómica*”, lo que quiere decir que los métodos de síntesis deben de diseñarse de tal modo que el número de átomos presentes en las materias primas se encuentren, si es posible en su totalidad en el producto deseado, evitando la generación de subproductos (Esquema 1). Las reacciones de multicomponentes son un ejemplo de este concepto, ya que se definen como reacciones en las cuales más de dos componentes reaccionan de tal manera que el producto deseado contiene la mayoría de los átomos presentes en los reactivos de partida.²



Esquema 1. Representación del concepto de economía atómica.

Otro concepto que ha ganado importancia es la “química click”, la cual tiene como objetivo, el desarrollo de procesos que sean capaces de generar sustancias de una manera sencilla, rápida y eficaz, creando enlaces del tipo carbono-heteroátomo tal como se lleva a cabo en la naturaleza. Para que una reacción se considere dentro de la química click debe cumplir ciertos requisitos como: presentar una amplia versatilidad, generar el producto deseado con un alto rendimiento, los subproductos formados deben ser los menos dañinos posibles y que puedan ser eliminados sin emplear métodos cromatográficos, así como ser estereoespecífica, pero no necesariamente enantioselectiva.³ Dentro de esta rama destaca la reacción entre una azida y un alquino catalizada por cobre para generar un triazol 1,4-disustituído, mejor conocida como reacción de cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen.

Antecedentes

Macrociclos

Las estructuras macrocíclicas son comúnmente encontradas en los productos naturales; y la diversidad química que presentan es tan inmensa que han servido como inspiración para la búsqueda de nuevos fármacos. Para clasificar a una estructura como macrocíclica, el sistema debe estar formado por más de doce miembros.⁴ Además, los macrociclos ofrecen generalmente propiedades favorables para su empleo como medicamentos ya que algunos presentan: buena solubilidad, buena penetración de membrana, estabilidad metabólica mejorada, entre otras.⁵

A pesar de su complejidad estructural y de los retos sintéticos que conlleva la obtención de macrociclos, éstos presentan una amplia gama de aplicaciones tanto en el descubrimiento como en el desarrollo de nuevos medicamentos. Asimismo, numerosos compuestos macrocíclicos naturales presentan un potencial terapéutico excepcional, así como actividades biológicas inigualables. A continuación, se describen algunos ejemplos de macrociclos empleados como medicamentos, ya sea como antibióticos, antifúngicos o como anticancerígenos.

El antibiótico macrólido prototipo es la eritromicina (**1**), el cual está formado por una lactona macrocíclica de 14 miembros. Éste fue aislado a partir de la fermentación de un caldo del hongo *Saccharopolyspora eritrea* y es empleado para el tratamiento de infecciones bacterianas.⁶ Un derivado semisintético de la eritromicina, el cual es un antibiótico macrólido muy efectivo, es la claritromicina (**2**), que es empleada para el tratamiento de la bronquitis crónica y la erisipela (infección cutánea). Dentro del área de los antifúngicos se encuentra la nistatina (**3**), que presenta una potente actividad contra la infección invasiva de *Candida*, sin embargo, debido a su alta toxicidad sólo puede ser empleada tópicamente.⁷ Como agentes anticancerígenos se tienen varios ejemplos, el más antiguo en esta área es la dactimonicina (**4**), aislada de la bacteria del género *Streptomyce*, y que es un polipéptido cíclico antibiótico intravenoso con actividad anticancerígena.⁸ Esta molécula se enlaza al DNA causando la inhibición de la síntesis de RNA y es usado en el tratamiento del tumor de Wilm, de la neoplasia trofoblástica gestacional y del rhabdomiosarcoma. Otro ejemplo de un agente anticancerígeno es la macrolactona policétida de 16 miembros epotilona B (**5**), que ejerce su efecto citotóxico mediante

el ensamble de microtúbulos, interfiriendo con la fase mitótica G2, inhibiendo así la replicación (Figura 1).⁸

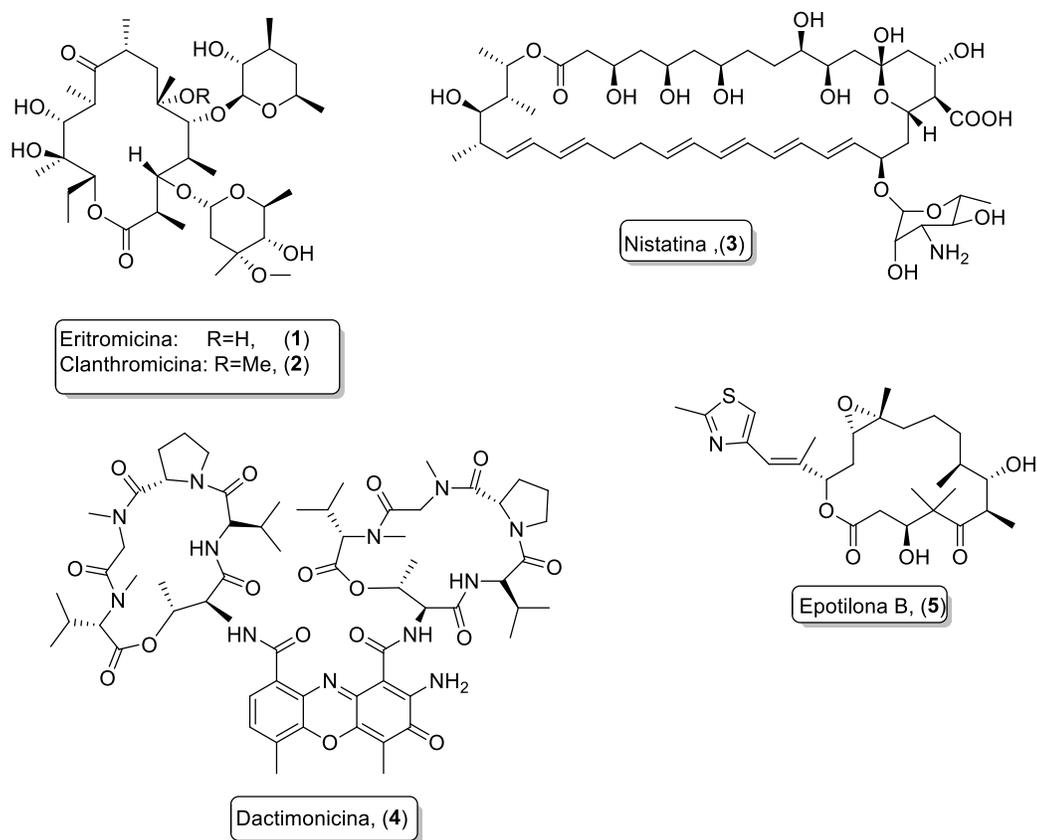


Figura 1. Ejemplos de macrociclos empleados como medicamentos.

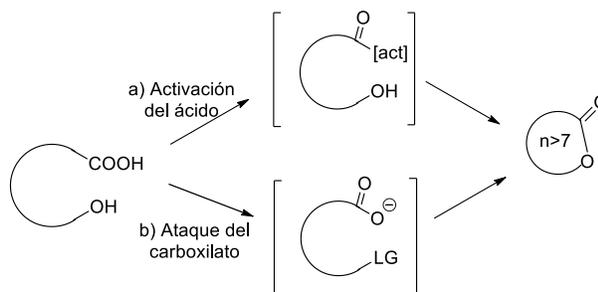
Métodos de macrociclación

Debido a la gran actividad biológica y a la complejidad sintética de los macrociclos presentes en la naturaleza, se han realizado grandes esfuerzos por establecer rutas sintéticas eficientes para su obtención. Algunas de estas metodologías son: macrolactonización, macrolactamización, reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición, metátesis, química click y en menor grado, las reacciones de multicomponentes.

Macrolactonización

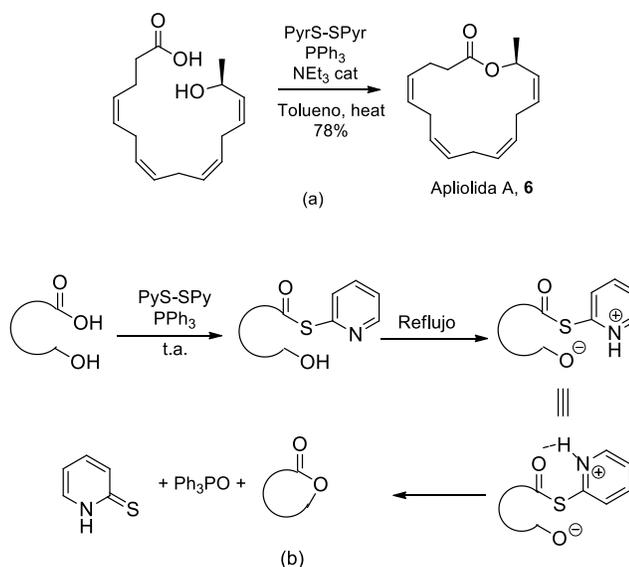
Las macrolactonas constituyen la mayor parte de los macrociclos naturales que presentan una importante actividad biológica. Las macrolactonas poseen diversas aplicaciones, desde medicamentos hasta insecticidas, por lo cual es de gran importancia desarrollar metodologías para la obtención de las mismas. Inicialmente, se contaban con dos procesos importantes de activación (Esquema 2):⁹

- Activación del ácido
- Ataque del carboxilato a un buen grupo saliente.



Esquema 2. Metodologías clásicas de macrolactonización.

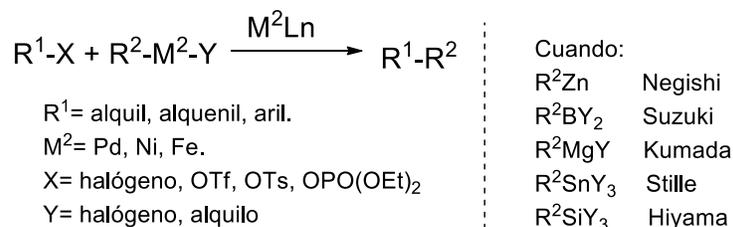
Sin embargo, en el año 2004 se publicó la activación de ambos grupos funcionales para llevar a cabo procesos de macrolactonización.¹⁰ La síntesis de la (-)-apliolida A (**6**) es un ejemplo típico de macrolactonización (Esquema 3, a). En este caso, se empleó el método de Corey y Nicolaou.⁹ El mecanismo involucra la formación inicial del 2-piridintioéster de un hidroxi-ácido, vía una oxidación-reducción-condensación de Mukaiyama con PySSPy y trifenilfosfina. Por último, una transferencia interna de protón genera un intermediario en el cuál, tanto el grupo carbonilo como el grupo hidroxilo se encuentran activados, dando lugar a la macrolactonización “accionada electrostáticamente” (Esquema 3, b).



Esquema 3. a) Síntesis de la Apliolida A; b) Macrolactonización de Corey y Nicolaou, empleando como intermediario un tioéster.

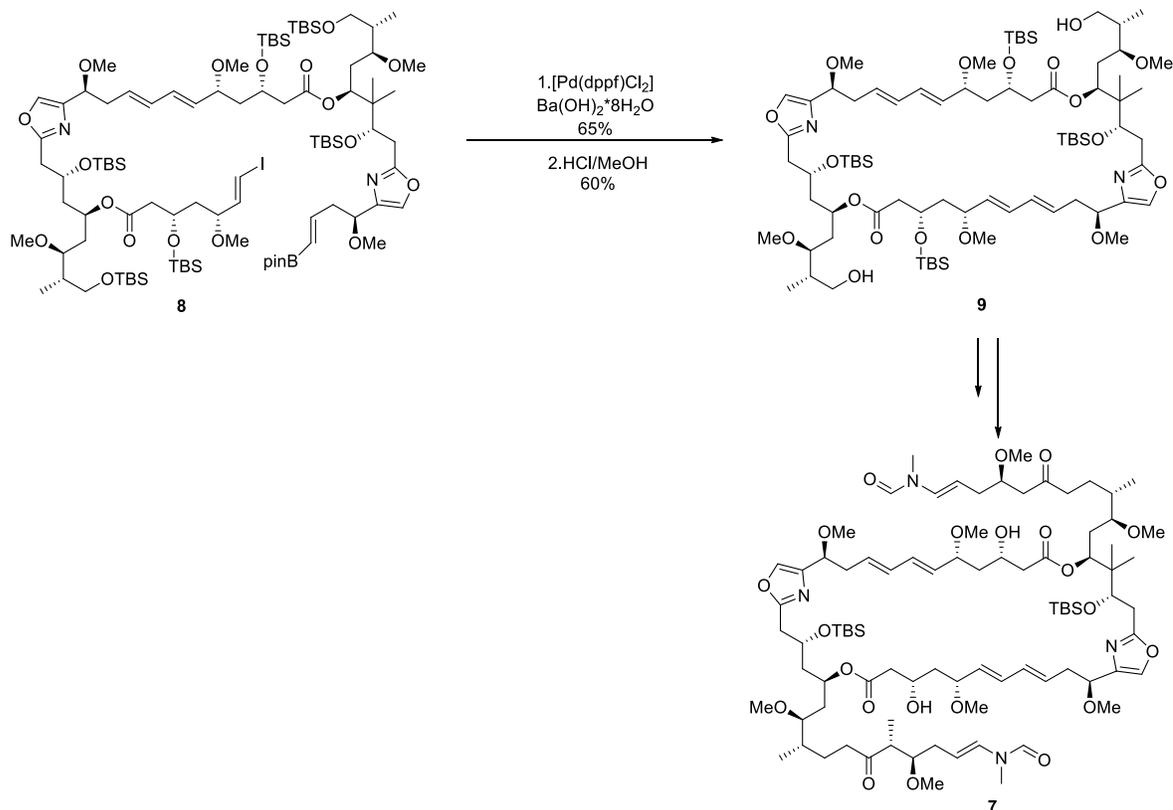
Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición.

Una reacción en la cual se lleva a cabo la unión (acoplamiento) de dos fragmentos moleculares (alquílicos, vinílicos, propargílicos, arílicos, R-heteroátomo), catalizada por un metal de transición, se conoce como *reacción de acoplamiento*. Estas reacciones se han convertido en una herramienta indispensable para la construcción de enlaces C-C, C-O o C-N. Una de las variantes más importantes de las reacciones de acoplamiento, es aquella en donde se ven involucrados compuestos organometálicos del tipo R-M, en donde M corresponde a un elemento del grupo principal, y R un grupo alquilo proveniente de un halogenuro orgánico R-X (Esquema 4). Mediante este proceso se forma un enlace entre dos carbonos. El mecanismo de reacción generalmente implica una adición oxidativa, una transmetalación y por último una eliminación reductiva.



Esquema 4. Principales reacciones de acoplamiento.

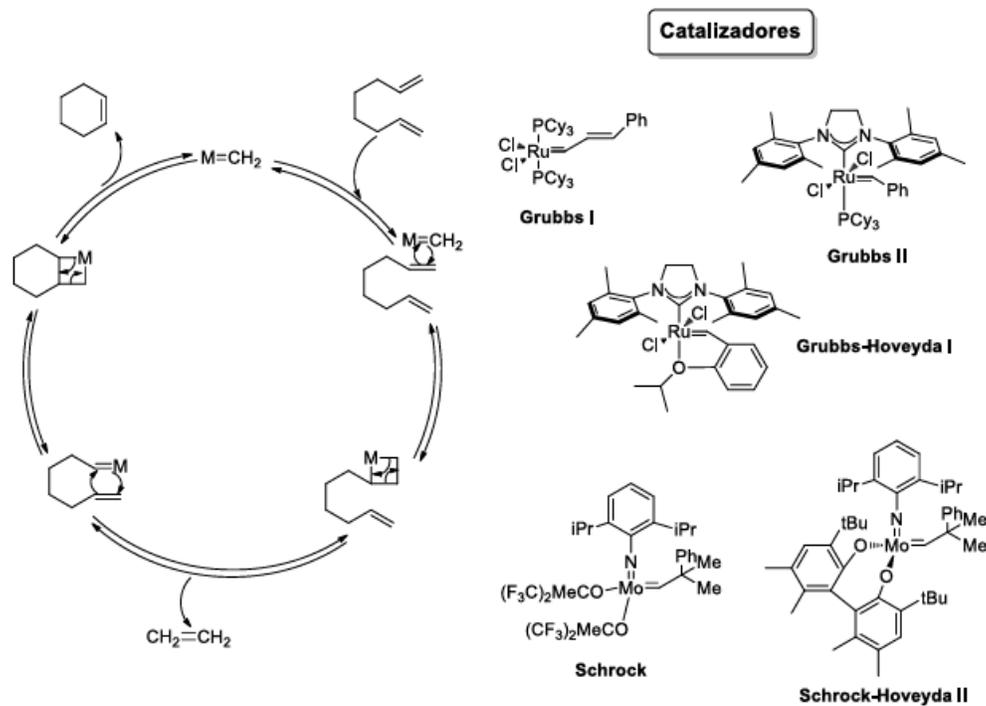
La rhizopodina (**7**), es un macrólido que fue aislado originalmente de la mixobacteria *Myxococcus stipitatus* por los grupos de Höfle y Reichenbach.¹¹ Dicho macrociclo es un potente antimicótico y presenta citotoxicidad antiproliferativa frente a un intervalo de líneas celulares tumorales. Así mismo, es un anillo de 38 miembros que contiene 18 centros estereogénicos. Para lograr su síntesis de manera exitosa, se utilizó un acoplamiento de Suzuki-Miyaura para generar el macrociclo **9** a partir del intermediario **8** con un rendimiento de 65% (Esquema 5).



Esquema 5. Síntesis de la Rhizopodina empleando como estrategia una reacción de acoplamiento de Suzuki.

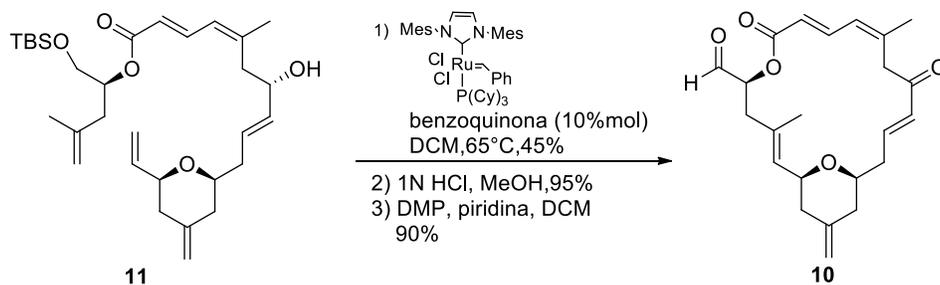
Reacción de metátesis para el cierre de anillo (RCM)

La reacción de metátesis ha emergido como una herramienta eficiente y poderosa para la formación de enlaces C-C en la química orgánica. Las reacciones de metátesis de olefinas y alquinos son catalizadas por metales de transición, las cuales producen una redistribución del esqueleto de carbono, así como un intercambio de grupos alqueno o alquinilo. Desde el surgimiento de la reacción de metátesis de cierre de anillo (RCM), una gran variedad de macrociclos, carbo- y heterociclos y moléculas insaturadas, han sido sintetizadas de manera eficiente. Para que se lleve a cabo esta reacción es indispensable la presencia de un catalizador metálico, principalmente de rutenio o molibdeno, ya sea del tipo Grubbs o Schrock, y procede a través de un intermediario metalociclobutano (Esquema 6).¹²



Esquema 6. Ciclo catalítico y catalizadores empleados en RCM.

En la síntesis de (-) dactilolida (**10**) se planeó la formación de un doble enlace trisustituído. Esto fue posible mediante una RCM, empleando un catalizador de Grubbs de segunda generación. El producto deseado se obtuvo con un 45% de rendimiento (Esquema 7).¹³



Esquema 7. Síntesis de (-) dactilolida empleando una RCM.

Indol como componente de fármacos.

Dentro de los sistemas heterocíclicos uno de los más sobresalientes es el indol, ya que se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza. Debido a que un anillo de indol es parte del amino-ácido triptófano, este núcleo se encuentra presente también en las proteínas. Así mismo, es base de muchos medicamentos y forma parte de alcaloides biológicamente activos. Adicionalmente, se han logrado aislar moléculas macrocíclicas que presentan en su estructura un anillo indólico. Es importante mencionar que la mayoría de las moléculas derivadas de indol, exhiben una amplia gama de actividades biológicas, como se muestra en la Figura 5.¹⁴

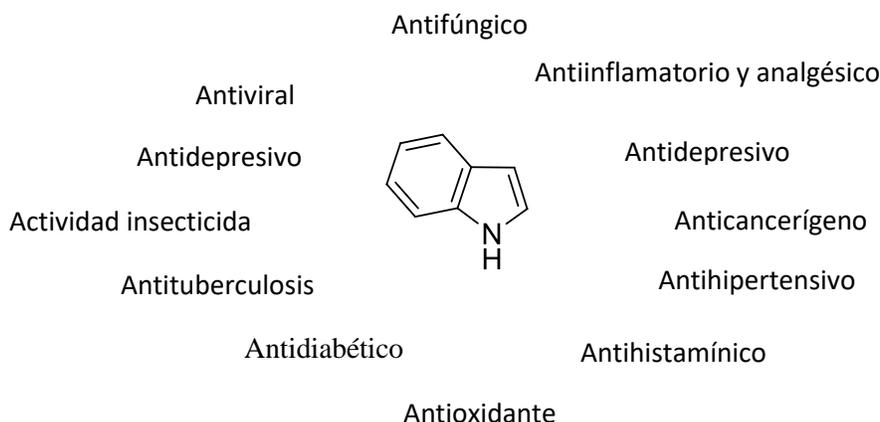


Figura 2. Aplicaciones médicas del indol.

Algunos productos macrocíclicos naturales y sintéticos que contienen el núcleo de indol, poseen actividad anticancerígena. Un ejemplo es la celogentina C (**12**), un biciclo octapéptido aislado de las semillas de *Celosia argentea*, éste es el miembro más potente de la familia moroidina, Figura 3. Cabe destacar que este tipo de estructura se caracteriza por la inhibición de la polimerización de la tubulina.¹⁵

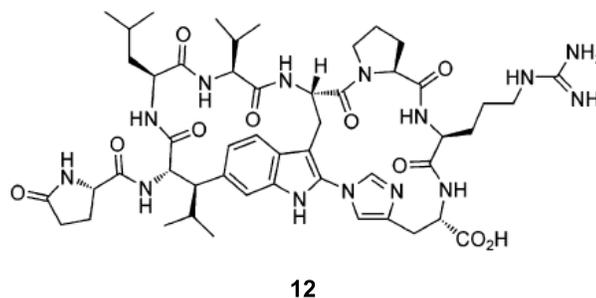


Figura 3. Celogentina C.

Reacciones de Multicomponentes

Las reacciones de multicomponentes (MCR, por sus siglas en inglés) se definen como aquellas reacciones en las cuales más de dos sustratos se combinan para generar un producto, en el cual la mayoría de los átomos de las materias de partida se encuentran incorporadas.¹⁶ Estas reacciones presentan ventajas respecto a la síntesis lineal; por ejemplo, un sustrato complejo y altamente sustituido puede ser construido en un menor número de pasos, o bien en una sola etapa (Figura 4) evitando etapas de purificación y disminución de rendimiento. Estos procesos representan una herramienta muy útil dentro de la química moderna, en la búsqueda de reacciones amigables con el medio ambiente. Algunas características de las MCR son: alta economía atómica, poca generación de subproductos, así como procedimientos de purificación sencillos.²

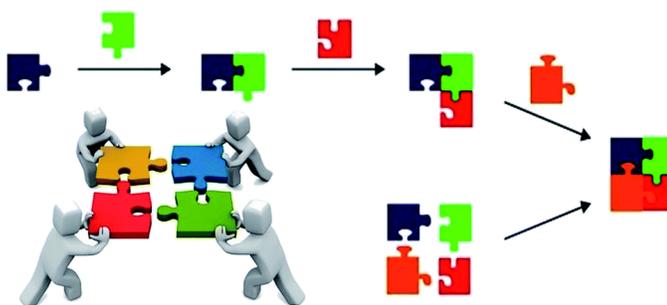


Figura 4. Comparación entre una síntesis lineal y una MCR.

Algunas reacciones de multicomponentes

La historia de las reacciones de multicomponentes comenzó en 1850 con la síntesis de α -amino ácidos realizada por Strecker.¹⁷ Años más tarde, en 1881 Rudolf Hantzsch dio a conocer la síntesis de dihidropiridinas.¹⁸ En 1891, Biginelli propuso la síntesis de dihidropirimidinas,¹⁹ y en el año de 1912 Mannich logra la síntesis de compuestos β -aminocarbonílicos (Tabla 1).²⁰

Dentro de la extensa variedad de reacciones de multicomponentes se encuentra un grupo de reacciones que presentan como un componente importante a los

isonitrilos, conocidas como reacciones de multicomponentes que involucran isonitrilos (IMCRs): las reacciones de Passerini,²¹ (1920) y de Ugi (1959).²²

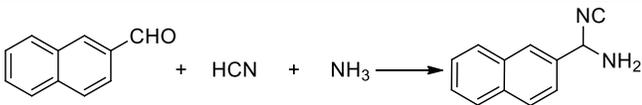
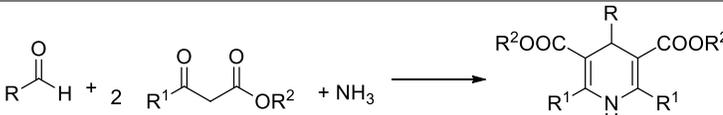
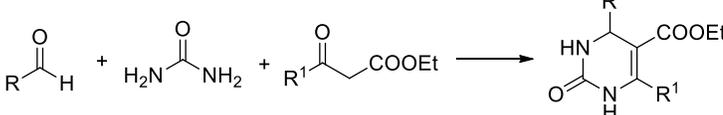
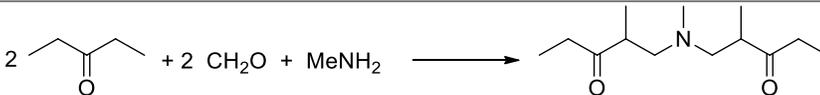
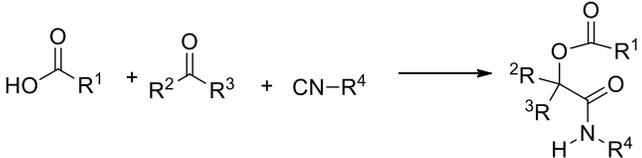
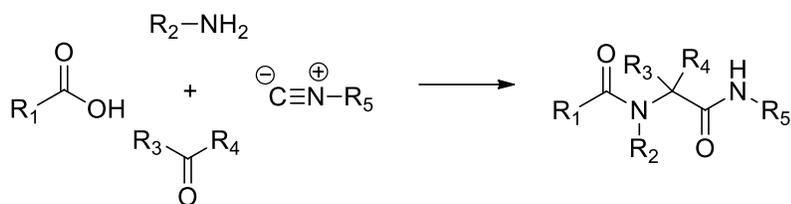
Año	Autor	Reacción
1850	Strecker	
1881	Hantzsch	
1891	Biginelli	
1912	Mannich	
1920	Passerini	

Tabla 1. Breve historia de las reacciones de multicomponentes.

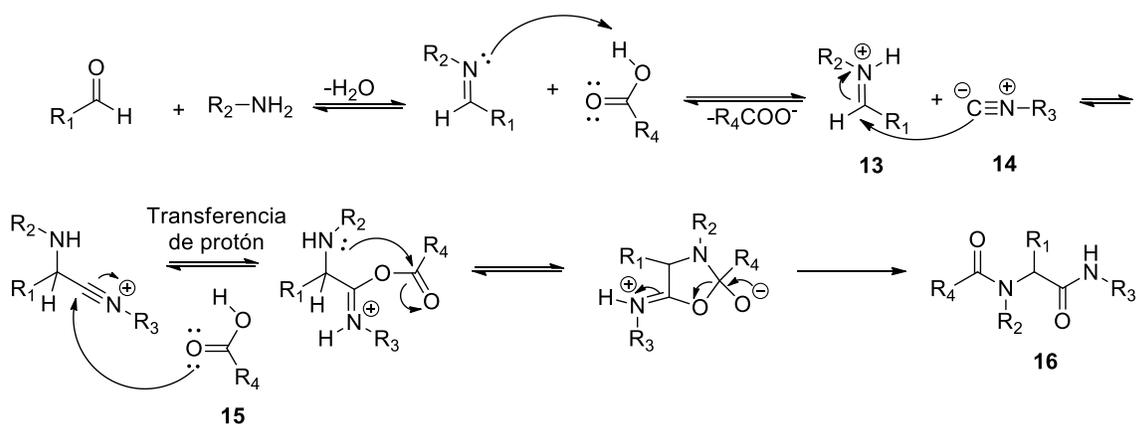
Reacción de Ugi

En 1959, Ivar Ugi describió una de las reacciones de multicomponentes más importantes. En esta reacción participan cuatro componentes; un isonitrilo, una cetona o aldehído, una amina primaria y un ácido carboxílico (Esquema 8), para generar derivados de α -aminoacil amida. En el proceso se forman dos enlaces de tipo peptídico. Dicha cualidad ha servido como piedra angular para la preparación de un gran repertorio molecular de gran variedad estructural.



Esquema 8. Reacción de Ugi-4CR.

El mecanismo de reacción que se ha propuesto (Esquema 9) implica en un primer paso; la formación del iminio **13**, el cual es una especie electrofílica que permite la adición nucleofílica del isonitrilo **14**. Posteriormente, se lleva a cabo una segunda adición nucleofílica, ahora por parte del carboxilato **15**, generando un intermediario que, mediante una transferencia de un grupo acilo, conocido como reordenamiento de Mumm, permite la formación del producto deseado **16**. Es importante recalcar que hasta que ocurre el reordenamiento de Mumm todos los pasos anteriores son reversibles.



Esquema 9. Mecanismo de reacción propuesto para la RCM-Ugi-4CR.

Química click

Tratando de imitar a la naturaleza, en 2001 Sharpless propuso un nuevo concepto llamado “Química click”.³ Este concepto tiene como meta, desarrollar procesos para crear sustancias de manera rápida y eficiente, generando enlaces tipo carbono-heteroátomo. Para que una reacción sea considerada dentro de la química click, debe cumplir con las siguientes características:

- * Altos rendimientos.

- * Generar únicamente subproductos inofensivos y que puedan ser removidos sin emplear métodos cromatográficos.
- * Ser estereoespecífica.
- * Condiciones de reacción sencillas, preferentemente, el proceso no debe ser sensible al oxígeno y agua.
- * Materiales de partida que sean de fácil acceso.
- * Si es posible, evitar el uso de disolvente o emplear aquellos que presenten el mínimo peligro.
- * Métodos de purificación sencillos.

Algunas reacciones que encajan en esta categoría son las siguientes (Figura 5):

- * Cicloadiciones de especies insaturadas, especialmente reacciones de cicloadición 1,3-dipolar, así como las reacciones de Diels-Alder.
- * Sustitución nucleofílica, en particular, reacciones de apertura de anillos heterocíclicos rígidos, por ejemplo: epóxidos, aziridinas.
- * Química del grupo carbonilo “no aldólica”; como son la formación de ureas, tioureas, heterociclos aromáticos, hidrazonas y amidas.
- * Adiciones a enlaces múltiples carbono-carbono, especialmente, procesos oxidativos como epoxidación, dihidroxilación, aziridanación y adición de haluros de sulfenilo.

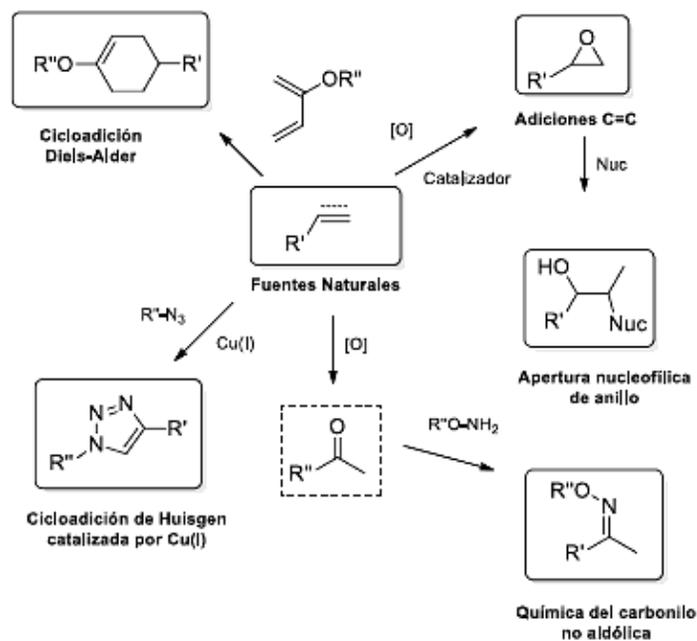
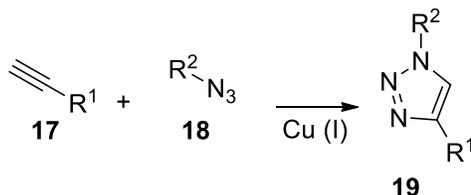


Figura 5. Reacciones consideradas dentro de la Química click.

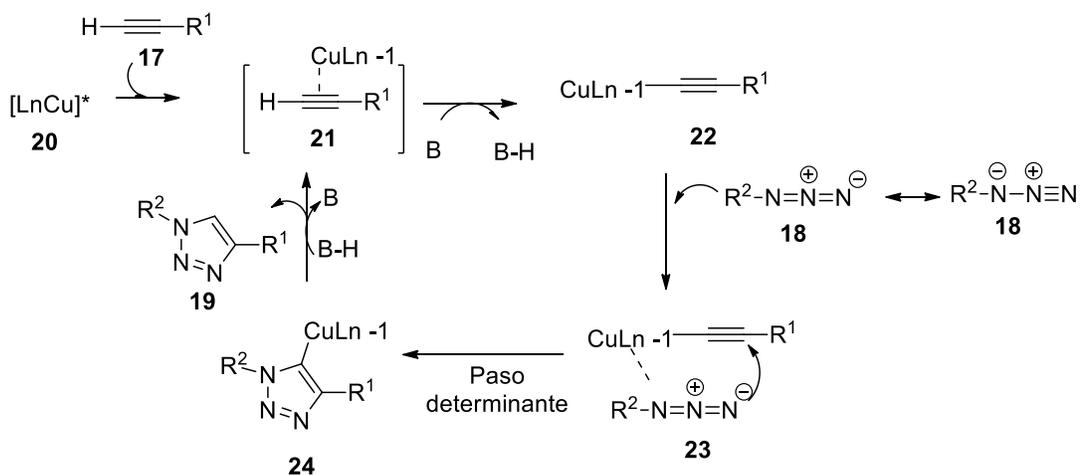
Cicloaddición 1,3-dipolar

Un ejemplo sobresaliente de las reacciones click es sin duda, la cicloaddición 1,3-dipolar de Huisgen (Esquema 10). Esta reacción se lleva a cabo entre un alquino **17** y azidas terminales **18** y es catalizada por cobre (I), para generar triazoles 1,4-disustituídos **19**.



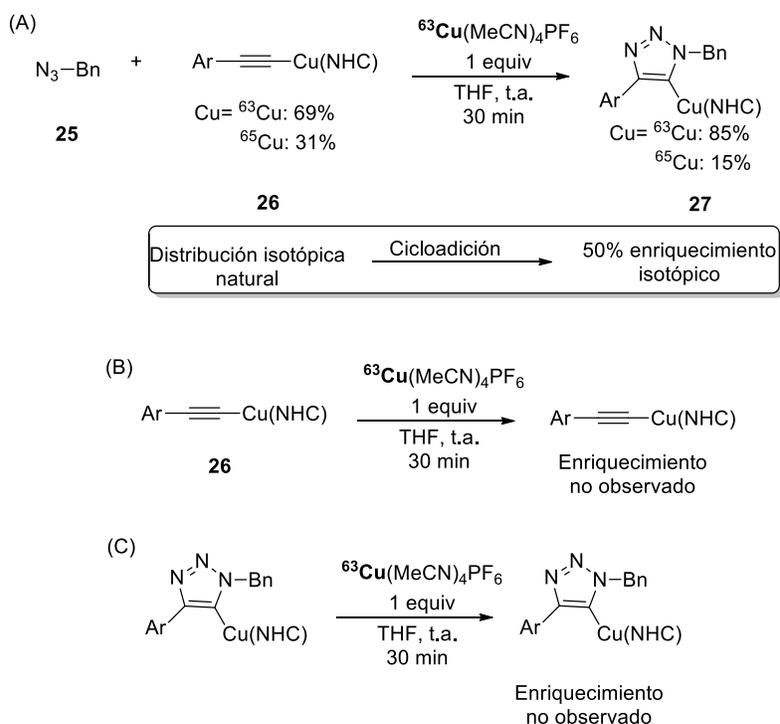
Esquema 10. Reacción de cicloaddición 1,3-dipolar de Huisgen.

En el año 2010, el grupo de Peiyi Wu²³ realizó un estudio mecanístico de la cicloaddición entre un azida y un alquino (Esquema 11). La reacción fue monitoreada empleando espectroscopía de infrarrojo, así como correlación espectroscópica de dos dimensiones, demostrando que el consumo del alquino **17** y la azida **18** tiene una relación 1:1. Además, permitió observar la formación de los cupratos intermediarios **20**, **21**, **22**, **23**. De esta manera se propuso que el mecanismo de reacción consiste en la formación del intermediario **21**, en donde el cobre se adiciona con un ángulo de 90°, respecto del sustituyente. Posteriormente, con la ayuda de una base el protón de dicho intermediario se abstrae y el cobre se orienta a 180°. Este ángulo permite la interacción con la azida, así como la formación de los enlaces carbono-nitrógeno que son indispensables para la formación del heterociclo **24**. La base protonada (B-H) presente en el medio facilita la eliminación del cobre, generando el triazol **19**.



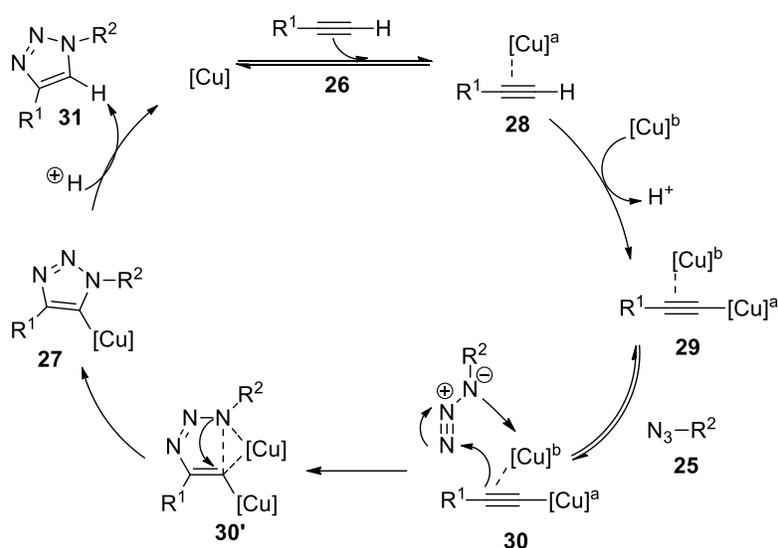
Esquema 11. Mecanismo de reacción para la cicloaddición 1,3 propuesto por Wu.

Años más tarde, en 2013 se publicó un estudio, en el cuál se evidenció la presencia de dos especies de cobre diferente, en el mecanismo de reacción. El estudio incluyó la reacción de bencil azida (**25**) con acetiluro de cobre (I) (**26**, Esquema 12A), el cual presentaba una mezcla de ^{63}Cu y ^{65}Cu (69:31), tal como se encuentra en la naturaleza. Para catalizar la reacción se empleó una especie de cobre (I) **27** enriquecido isotópicamente con ^{63}Cu . La reacción procedió de manera exitosa en un período de tiempo de 30 minutos, dando como resultado un enriquecimiento isotópico del 50% en el cuprato final. Para conocer la etapa en la cual se llevaba a cabo el enriquecimiento isotópico, el experimento se repitió empleando únicamente el acetiluro **26**, así como el catalizador enriquecido y no se observó ningún marcaje isotópico en el producto (Esquema 12B). Con esta observación, se descartó a **26** como la especie que lleva a cabo el intercambio. Con base en esto, se propuso que el enriquecimiento se lleva a cabo después de la formación del triazol. Para estudiar esta opción, se hizo reaccionar el azida **25**, el acetiluro **26**, y el catalizador de cobre (con distribución isotópica natural), así como el complejo enriquecido. Sin embargo, bajo estas condiciones tampoco hubo enriquecimiento (Esquema 12C), lo cual dio pie a pensar que el 50% del enriquecimiento se lleva a cabo dentro de la etapa de cicloadición.



Esquema 12. Experimentos diseñados para establecer el mecanismo de la cicloadición.

Con base en los experimentos, se propuso el mecanismo de reacción descrito en el Esquema 13. Como primer paso se lleva a cabo la formación del acetiluro de cobre **28**, y posteriormente la inserción de una segunda especie de cobre **29**. Este proceso facilita el acercamiento del azida y la formación del primer enlace C-N **30**, y una geometría adecuada **30'** para que sea posible la ciclación y por ende la formación del intermediario **27**. Como paso final, la base presente se encarga de la liberación del cobre y la formación del triazol. La referencia menciona que en el paso **30** a **30'**, se lleva a cabo un intercambio de ligante, el cual ocurre más rápidamente que el cierre del anillo, por lo que en esta etapa se lleva a cabo el enriquecimiento del 50%.²⁴



Esquema 13. Propuesta mecanística para la reacción de cicloadición catalizada por cobre basada en enriquecimiento isotópico.

Cabe mencionar, que la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen catalizada por Cu (I) para generar triazoles 1,4-disustituidos, cumple con ciertas características, como son:

- * Una alta estabilidad del producto formado.
- * Una alta tolerancia a una variedad de grupos funcionales y condiciones de reacción.
- * No requiere grupos protectores.
- * En la mayoría de los casos, se observa una completa conversión de la materia prima.
- * Alta regioselectividad al generar solo triazoles 1,4-disustituidos.

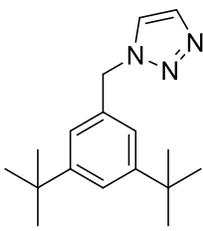
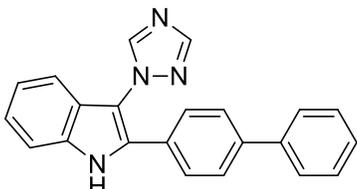
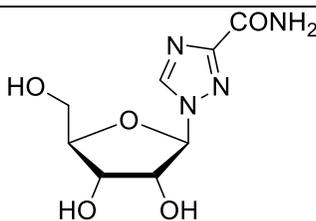
Triazoles y su actividad biológica

Los triazoles son compuestos heterocíclicos que presentan tres átomos de nitrógeno en un anillo de cinco miembros. Uno de los factores en el cual está basado el desarrollo de los triazoles con actividad biológica, es la relación estructural con los azoles y oxazoles. Otro factor, son sus características como: la estabilidad que presentan contra la hidrólisis básica, ácida o ante condiciones óxido-reductoras, lo cual refleja una alta estabilización aromática y relativa resistencia contra la degradación metabólica.²⁵

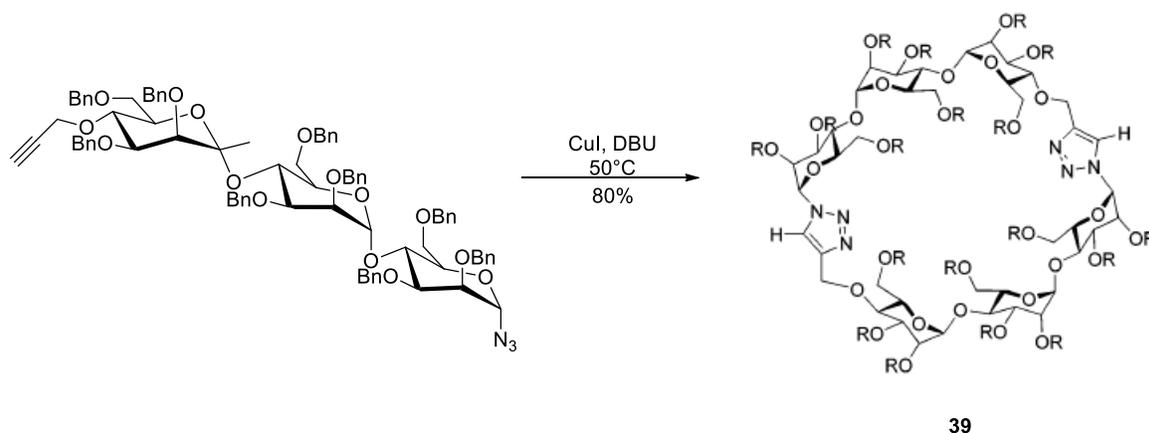
Los triazoles han sido empleados en diferentes tratamientos antifúngicos, anticancerígenos, anticonvulsivos, antiparasitarios, entre otros.

A continuación, se presentan algunos ejemplos en los cuales el núcleo de triazol es parte fundamental de la molécula, así como la actividad biológica que presentan (Tabla 2).

Tabla 2. Ejemplos de triazoles empleados en la medicina.

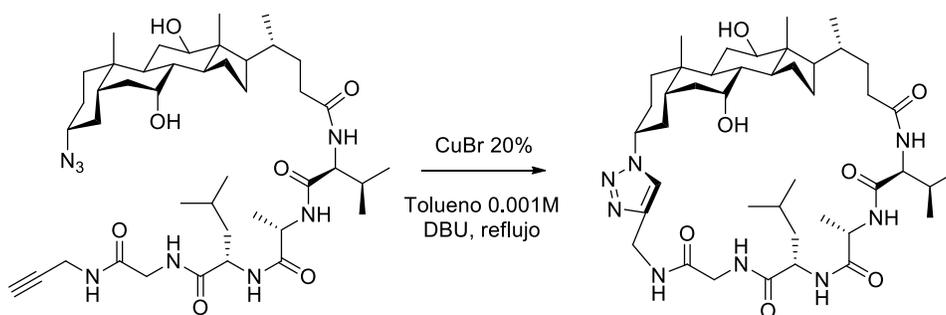
Compuesto	Actividad biológica
 <p style="text-align: center;">31</p>	<p>Anticancerígeno: El anastrozol (31) es empleado contra el cáncer de mama de forma post operatoria y en caso de metástasis.</p> <p>Es un ejemplo de medicamento altamente utilizado, debido a su baja toxicidad.²⁶</p>
 <p style="text-align: center;">32</p>	<p>Antituberculosis: El derivado triazolilindol 32, ha sido empleado en el tratamiento contra la tuberculosis; mostrando una actividad similar a la rifampina, la cual es el medicamento líder en el tratamiento contra dicha enfermedad.²⁷</p>
	<p>Antiviral: El ribarvirin 33 es el compuesto triazólico más representativo de su clase, al presentar una alta actividad contra la <i>Hepatitis C</i>, así como contra la fiebre hemorrágica.²⁸</p>

Las ciclodextrinas **39** son empleadas en la química supramolecular debido a que presentan la habilidad de formar enlaces con moléculas hidrofóbicas dentro de sus cavidades, mientras se disuelven en disolventes polares como el agua.³² Las ciclodextrinas funcionalizadas se emplean como reactores moleculares, catalizadores, máquinas moleculares, así como modificadores de superficie de electrodos. Por estas razones se han desarrollado metodologías sencillas y eficientes para su síntesis. En esta línea, se desarrolló una estrategia para crear una serie de derivados de ciclodextrina vía una doble cicloadición click (Esquema 15).



Esquema 15. Síntesis de ciclodextrinas empleando una reacción de cicloadición.

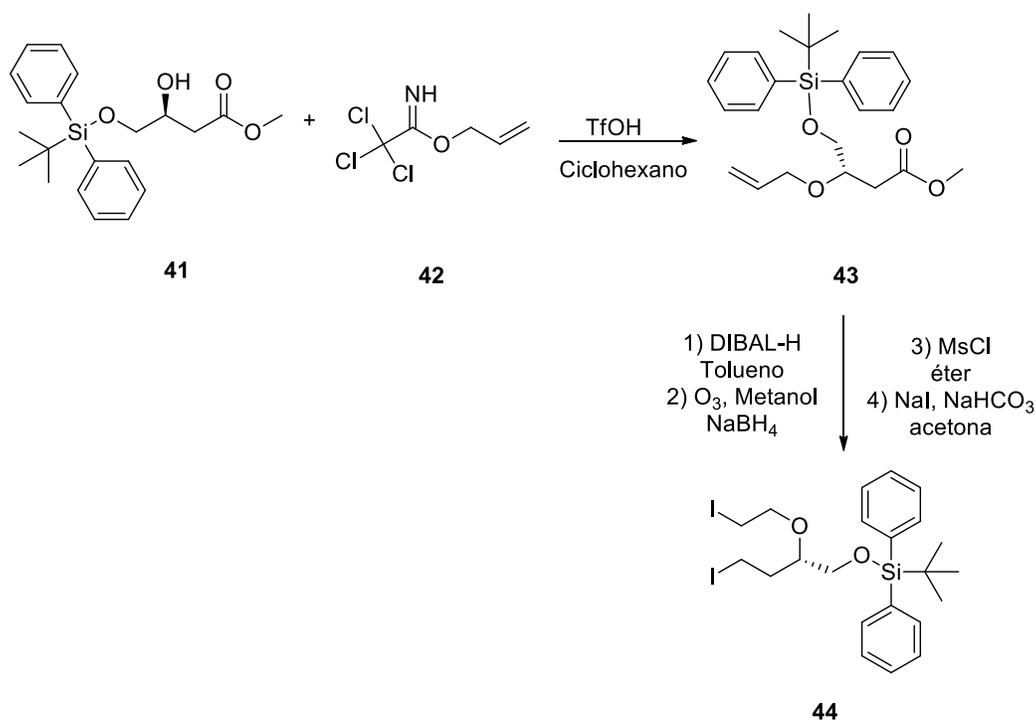
Por otro lado, la conjugación de péptidos y esteroides ha sido una estrategia poderosa en la modulación de propiedades fisicoquímicas y biológicas de ambos tipos de biomoléculas. En este contexto se han diseñado una variedad de péptidos-esteroideos conjugados, para estudiarlos como enzimas proteasas artificiales y como anfifilos faciales que imitan la actividad antibacteriana de los antibióticos peptídicos catiónicos naturales. Desde que se inició el diseño de péptidos-esteroideos conjugados con aplicaciones biológicas y farmacéuticas, comenzó la búsqueda de metodologías que permitiesen la unión de ambas moléculas. Para lograr esto Rivera y colaboradores³³ desarrollaron la síntesis mostrada en el Esquema 16, en donde fue posible unir de manera eficiente un fragmento esteroideo a uno peptídico para mejorar las propiedades fisicoquímicas y biológicas de ambas moléculas.



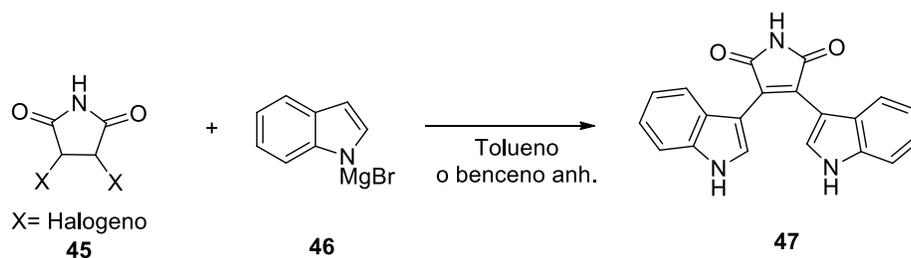
Esquema 16. Síntesis de un macrociclo péptido-esteroideo.

Síntesis descrita para la Ruboxistaurina

Hasta ahora se han descrito algunas rutas sintéticas para la obtención de la ruboxistaurina (**40**), las cuales están inspiradas en la síntesis establecida por la compañía Ely Lilly y donde se resalta la importancia de la construcción de dos fragmentos principales **44** y **47**. El primero de ellos fue sintetizado mediante una aminación reductiva de (*S*)-metil-4-*ter*-butildifenilsililoxi-3-hidroxi-butirato (**41**) y el tricloroacetamidato (**42**). Posteriormente, el éster fue reducido al alcohol, empleando DIBAL-H como agente reductor, y el doble enlace fue transformado al alcohol mediante ozonólisis. Finalmente, el dialcohol fue mesilado para que, en una última etapa, éste fuera sustituido por yodo, obteniendo así el compuesto **44**.³⁴ El fragmento bisindólico **47** fue construido bajo el protocolo de Brenner *et al.*, descrito en el Esquema 17, que consiste en la adición de la succinimida halogenada, al carbono 3 de la sal de magnesio del indol (**46**), la cual fue generada *in situ*.³⁵

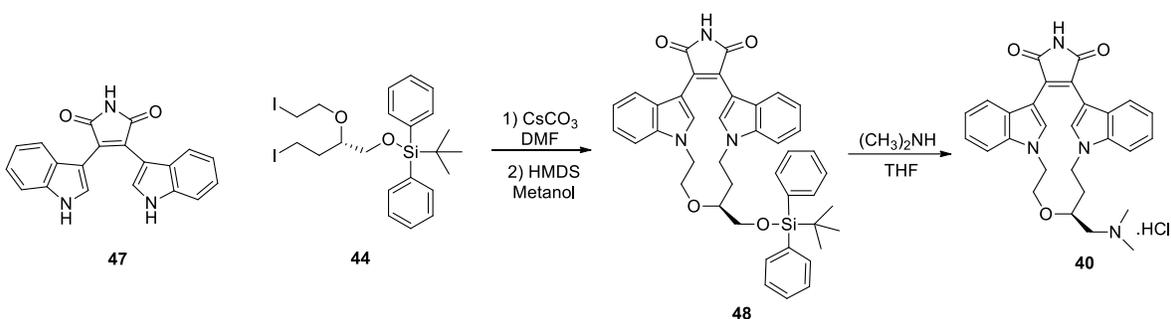


Esquema 17. Síntesis de (*S*) 4-*ter*-butildifenilsililoxi-3-(2-iodoetoxi)-1-iodobutano (**44**).



Esquema 18. Formación de compuesto bisindólico.

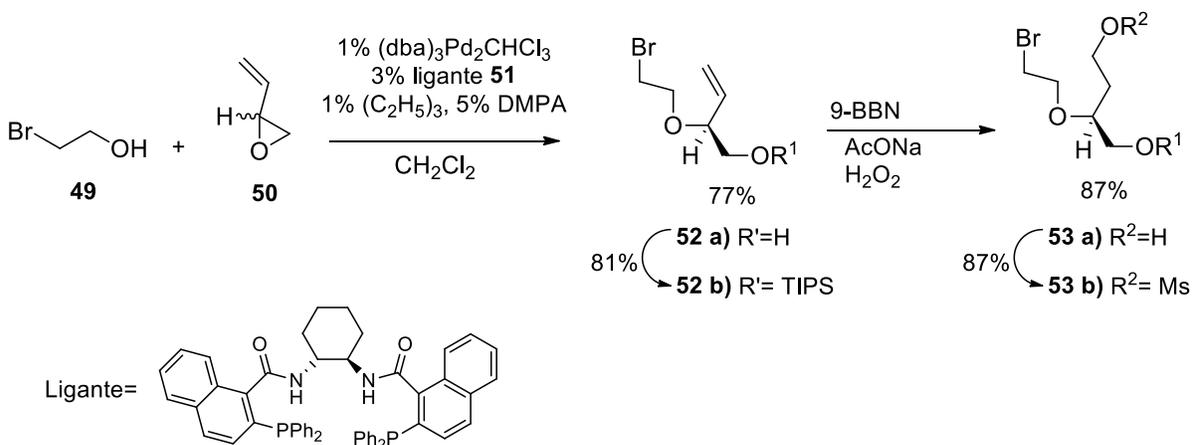
Una vez obtenidos los fragmentos principales, la síntesis continuó con una doble alquilación del compuesto diyodado **44**, empleando como base carbonato de cesio en DMF. En este paso se forma el anhídrido correspondiente, el cual fue tratado con HMDS en metanol, para generar el compuesto **48**. El último paso para la obtención de la ruboxistaurina (**40**), en forma de sal, fue mediante la sustitución del grupo sililoxi por dimetilamina, en THF (Esquema 19).



Esquema 19. Síntesis de la ruboxistaurina.

Síntesis formal de la Ruboxistaurina

Así mismo, se ha propuesto una estrategia sintética enantioselectiva para la obtención de bisindolilmaleimidias macrocíclicas, esto en siete pasos, utilizando como materia prima bromoetanol (**49**). El primer paso consistió en la formación del bromuro **52**, mediante la adición enantioselectiva del bromoetanol al epóxido alílico **50**, utilizando un complejo de paladio (0) en presencia del ligante **51** (Esquema 20). A continuación, el grupo hidroxilo se protegió con TIPS para generar **52b**. La hidroboración con 9-BBN, oxidando con peróxido de hidrógeno y finalmente mesilando el alcohol resultante, generó el agente alquilante **53b**.³⁶ Para la formación del macrociclo deseado, se siguió el protocolo de Lilly.



51

Esquema 20. Síntesis formal de la Ruboxistaurina.

Síntesis de análogos de Ruboxistaurina

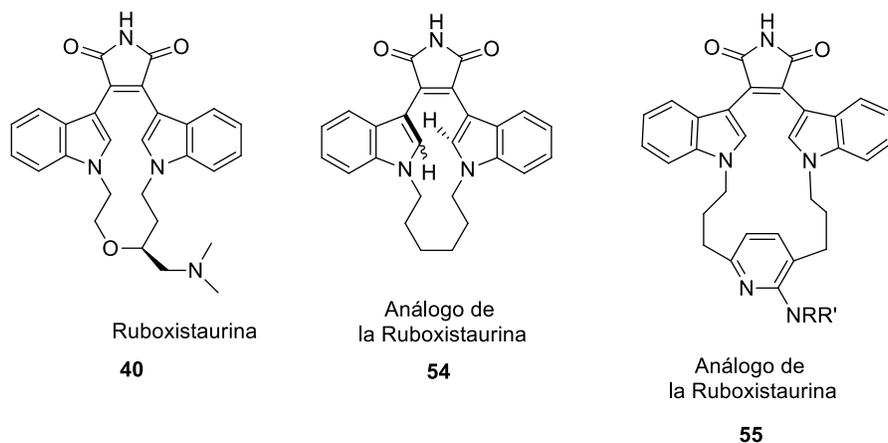
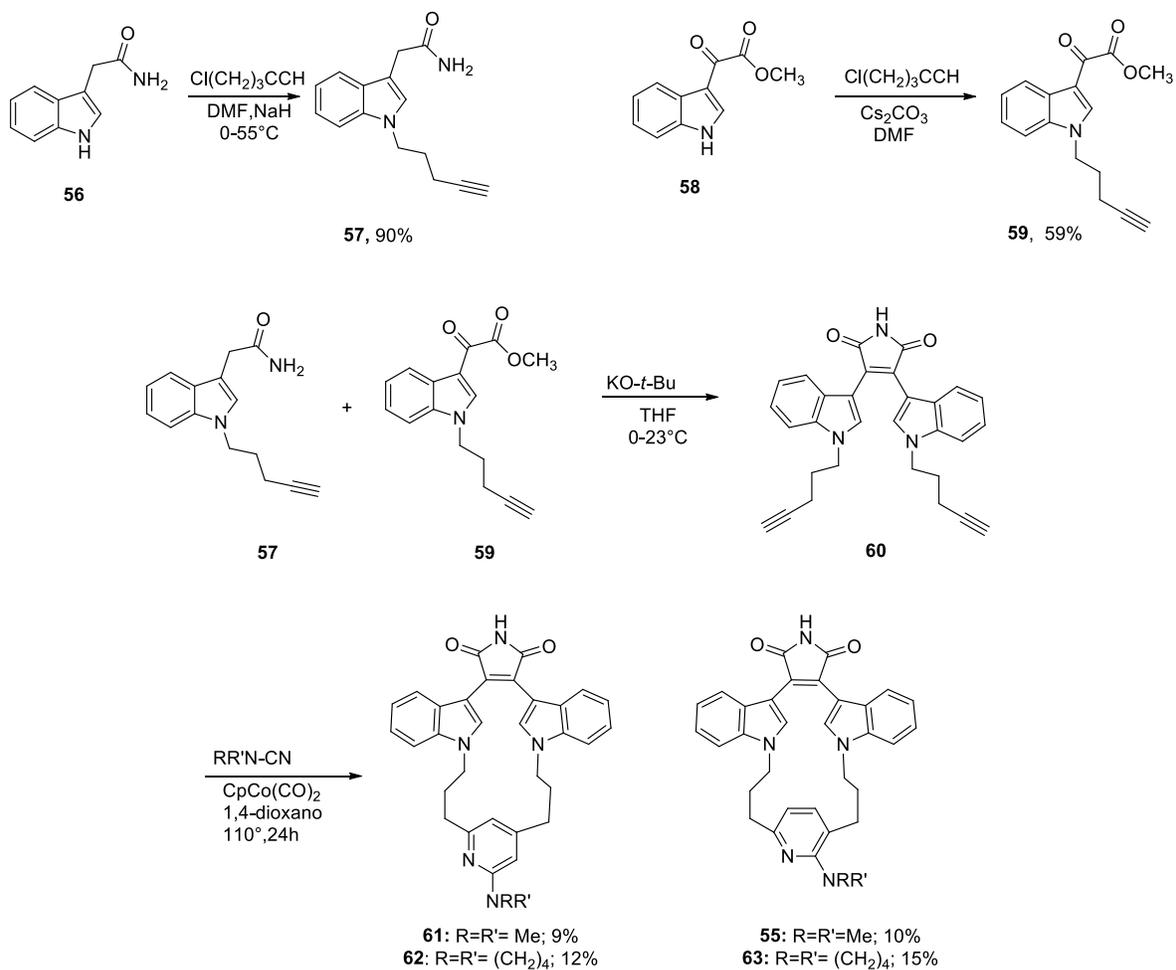


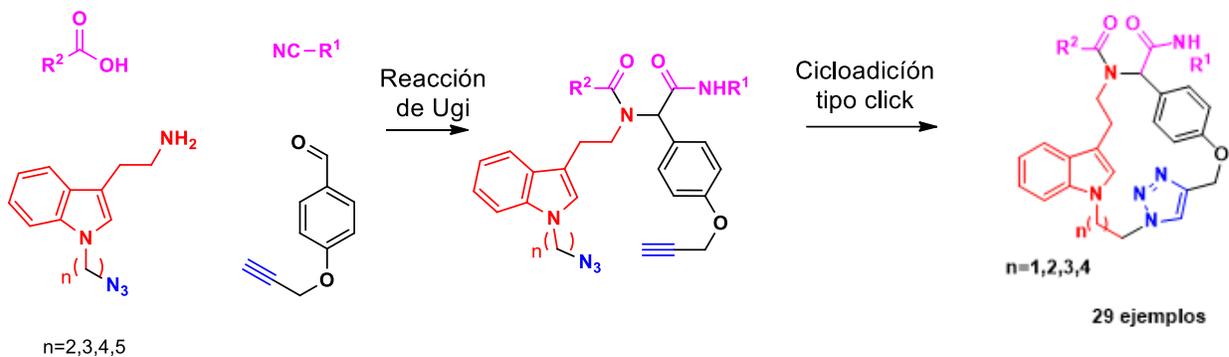
Figura 6. Análogos de la Ruboxistaurina.

Algunos análogos de la ruboxistaurina, Figura 6, han sido sintetizados mediante una cicloadición [2+2+2], empleando un catalizador de cobalto (Esquema 21). El primer paso en esta estrategia consistió en la *N*-alquilación del indol-3-acetamida (**56**) y el indol-3-glioxilato (**58**) empleando el 5-cloro-1-pentino. Posteriormente, **57** y **59** se condensaron con *t*-BuOK dando en buen rendimiento el dialquino **60**. Finalmente, la formación del macrociclo se realizó por medio de una cicloadición [2+2+2], para generar una mezcla isomérica (**55**, **61-63**) con rendimientos entre 10 y 15%.³⁷



Esquema 21. Síntesis de análogos de la Ruboxistaurina.

Previamente, en el grupo de investigación del Dr. Miranda,³⁸ se desarrolló una ruta sintética que permitió la construcción de macrociclos inspirados en el análogo de la ruboxistaurina (Esquema 22), los cuales fueron construidos empleando una secuencia de reacciones: Ugi-cicloaddición click.



Esquema 22. Macrociclos obtenidos previamente en el grupo del Dr. Miranda.

Dicha síntesis inició con la preparación de la molécula amina-azida, seguido por la obtención del aldehído-alcino. En seguida y ya con estas moléculas bifuncionales, se utilizaron diferentes isonitrilos y ácidos carboxílicos disponibles comercialmente, para llevar a cabo una reacción de Ugi. Posteriormente, la cicloadición se llevó a cabo empleando bromuro de cobre y DBU en tolueno, bajo irradiación de microondas. Con esta metodología fue posible obtener 29 macrociclos de entre 18 y 21 miembros.³⁸ La actividad biológica contra diferentes líneas cancerígenas de estos macrociclos fue estudiada. Los resultados mostraron una tendencia selectiva contra la línea celular de cáncer de próstata. Se determinó el IC_{50} de los compuestos más activos. Dos de ellos, **64** y **65** presentaron un IC_{50} menor al etópoxido y similar al cisplatino (Figura 7). Estos macrociclos contienen un benzoilo en el nitrógeno, proveniente del ácido benzoico y un anillo de seis miembros (ciclohexilo o arilo) proveniente del isonitrilo.

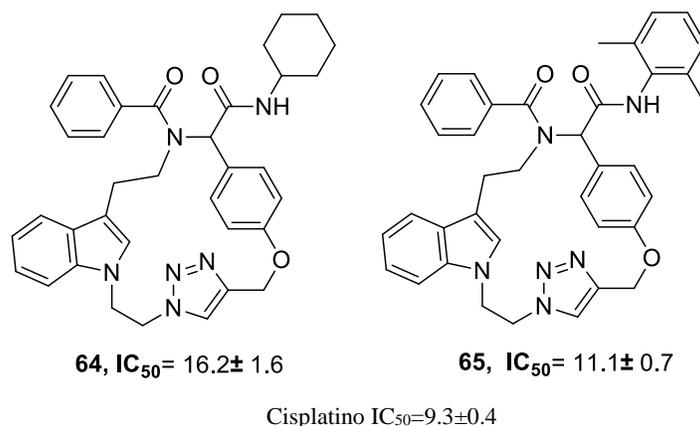
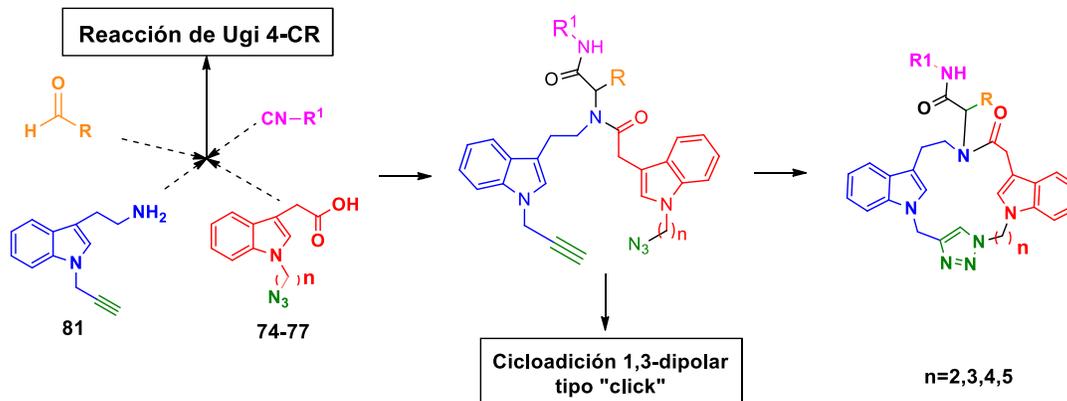


Figura 7. Macrociclos con mayor actividad contra el cáncer de próstata.

Planteamiento del problema

Debido a la importancia farmacológica y complejidad estructural que muestran los sistemas macrocíclicos, en el presente trabajo se propone la síntesis de macrociclos, los cuales contienen en su estructura tres fragmentos principales; el primero de ellos corresponde a un fragmento peptídico que será obtenido mediante una reacción de Ugi 4-CR, el segundo fragmento consistirá en dos anillos de indol 1,3-disustituídos que provendrán de la materia prima, es decir de la triptamina y por último un anillo de triazol el cual será formado empleando un reacción de cicloadición 1,3-dipolar tipo “click” (Esquema 23). La síntesis de macrociclos empleando una secuencia de reacción de Ugi 4-CR/Cicloadición 1,3-dipolar tipo “click”, se había estudiado previamente en nuestro grupo de investigación para macrociclos que solo contenían un sistema de indol 1,3-disustituído. Dado que el macrociclo de la riboxistaurina contiene dos de estos sistemas indólicos, en el presente proyecto se buscó ampliar la biblioteca de sistemas macrocíclicos que exhibieran similitud estructural con las moléculas análogas a la ruboxistaurina, como son dos anillos de indol 1,3-disustituído, un anillo de triazol y un fragmento peptídico.



Esquema 23. Ruta sintética propuesta para la creación de macrociclos bisindólicos derivados de la triptamina.

Objetivos

Objetivo general

Sintetizar macrociclos derivados de la triptamina, que presenten similitud estructural con moléculas análogas a la ruboxistaurina; empleando la secuencia de reacciones Ugi 4-CR/cicloadición 1,3-dipolar tipo click

Objetivos específicos

- Obtener moléculas bifuncionales que permitan llevar a cabo en una primera etapa la reacción de Ugi y posteriormente una reacción de cicloadición.
- Sintetizar una familia de macrociclos que en su estructura contengan elementos que presenten actividad farmacológica.
- Evaluar la actividad citotóxica en siete líneas cancerígenas.

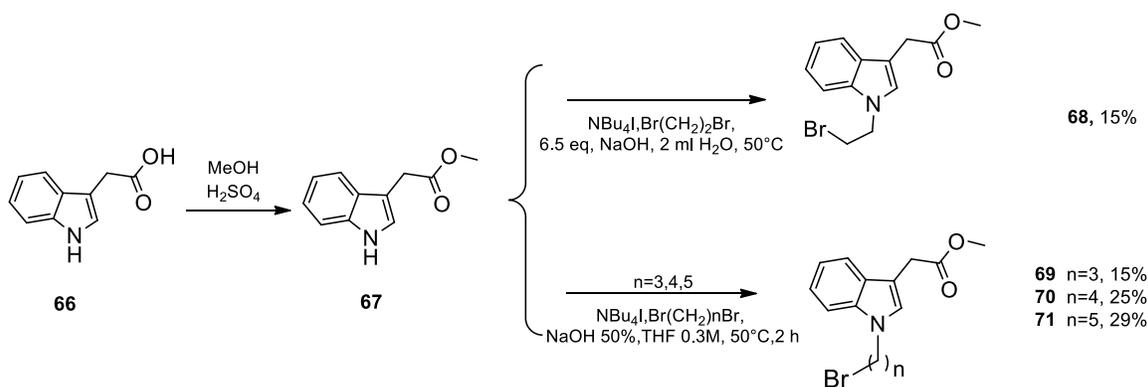
Discusión y resultados

Preparación de moléculas bifuncionales.

Como primer paso de la síntesis, fue necesaria la obtención de dos moléculas bifuncionales, las cuales nos permitiesen realizar la reacción de Ugi en una primera etapa y posteriormente la reacción de cicloadición; por lo cual se decidió sintetizar una molécula indol-ácido-azida, así como una molécula indol-amina-alquino, de esta manera tendríamos cada fragmento doblemente funcionalizado dándonos la oportunidad de llevar a cabo las reacciones necesarias.

Preparación de la molécula bifuncional ácido-azida.

Para la obtención de la primera molécula bifuncional, se partió de la materia prima comercialmente disponible, ácido 3-indolacético (**66**), el cual fue protegido empleando una reacción de esterificación de Fisher. De esta manera **66** fue disuelto en un exceso de metanol, se adicionaron unas gotas de ácido sulfúrico como catalizador y la mezcla de reacción se agitó de manera vigorosa durante dos horas a temperatura ambiente, para dar como resultado el respectivo éster con un rendimiento cuantitativo. Como segundo paso, se realizó una *N*-alquilación empleando dihalogenuros con diferente longitud de cadena (Esquema 24).



Esquema 24. Protección y *N*-alquilación del ácido 3-indolacético.

En ambos casos se emplearon dihalogenuros de alquilo de diferente longitud de cadena y como base hidróxido de sodio disuelto en agua; por lo tanto, en la mezcla de reacción se podían observar dos fases. Por esta razón se empleó un agente de transferencia de fase, en este caso yoduro de tetrabutilamonio (n-Bu₄NI). La *N*-alquilación se veía pausada sin la presencia del agente de transferencia, ya que éste permite el intercambio del anión formado en la fase acuosa a la fase orgánica. Bajo estas condiciones fue posible obtener derivados de indol alquilados **69-71**, con rendimientos moderados.

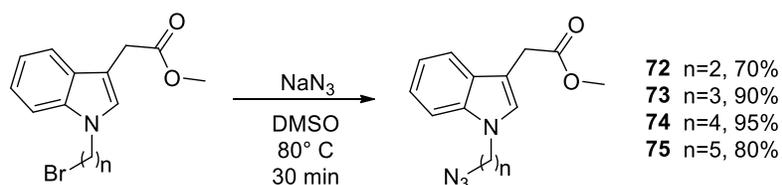
Así mismo, para introducir la cadena de dos átomos de carbonos se evaluaron diferentes condiciones de reacción. Inicialmente, la base empleada fue carbonato de potasio en exceso, en una mezcla de disolventes THF:agua (1:1). Sin embargo, bajo estas condiciones la placa cromatográfica mostraba que se estaban formando diversos subproductos y no había un producto mayoritario, después de dos horas de reacción con calentamiento de 55 °C. De igual manera, se realizó la *N*-alquilación empleando dicloroetano como agente alquilante, en lugar de 1,2-dibromoetano (Esquema 24), y a pesar de que la reacción se llevaba a cabo, el rendimiento de dicha reacción era menor a 5%.

Sustitución por azida.

Una vez obtenidos los derivados de indol *N*-alquilados, la siguiente etapa consistió en realizar una reacción de sustitución nucleofílica (S_N2) con azida de sodio disuelta en DMSO. Se empleó este disolvente ya que, es sabido que las reacciones de sustitución nucleofílica son favorecidas por disolventes polares apróticos. Otros factores que favorecieron la eficiencia de la reacción fueron: 1) El nucleófilo empleado, ya que la azida al ser iónica favorece la reacción, 2) El bromuro que es un buen grupo salientes en la reacción de sustitución.

Las condiciones de reacción consistieron en disolver el derivado indólico con la cadena alifática, en DMSO 0.1 M, adicionar 2.2 equivalentes de azida de sodio, ya que la sal es insoluble a temperatura ambiente se calentó la mezcla de reacción a 80 °C, por 30 minutos. Se observó que, aunque el tiempo de reacción fuera mayor, esto no afectaba el rendimiento de la reacción. Estas condiciones se extrapolaron a todos los derivados de indoles alquilados sin presentar alguna dificultad y con muy buenos rendimientos (Esquema 25). Para obtener el producto deseado en esta etapa no fue necesario llevar a cabo una columna cromatográfica, ya que la reacción no genera

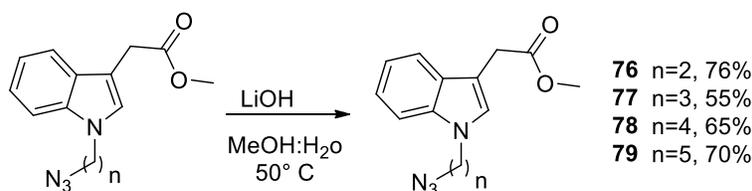
subproducto alguno. La purificación consistió en lavar la mezcla de reacción con una solución saturada de bicarbonato de sodio, tres ocasiones y posteriormente se efectuó una extracción empleando acetato de etilo, así como lavados con salmuera.



Esquema 25. Reacción de sustitución de un halógeno por azida.

Hidrólisis del éster.

Para finalmente obtener la molécula bifuncional ácido-azida, se llevó a cabo la hidrólisis del éster, empleando una reacción de saponificación. El derivado de indol se disolvió en una mezcla de agua-metanol (1:1), se adicionó la base, 3 equivalentes de hidróxido de litio y se calentó (aproximadamente a 50 °C) por 2.5 horas. El mecanismo de reacción de la saponificación consta de tres etapas, la primera de ellas es la adición nucleofílica del ion hidroxilo al carbono electrofílico del carbonilo, formando así un intermediario tetraédrico. Posteriormente, el intermediario colapsa para formar nuevamente el doble enlace carbono-oxígeno, ocasionando así la eliminación del alcóxido y por último se presenta un equilibrio entre el alcóxido y el alcohol formado. Una vez finalizada la reacción de hidrólisis, se evaporó el exceso de metanol de la mezcla de reacción. Posteriormente, se realizó una extracción con acetato de etilo y agua; en la fase acuosa se encontraba el alcóxido deseado. Dicha fase se acidificó con ácido clorhídrico hasta llegar a un pH igual a 1, asegurando con esto la formación de la molécula ácido-azida. Por último, se realizó una extracción con acetato de etilo y lavados con salmuera (Esquema 26).

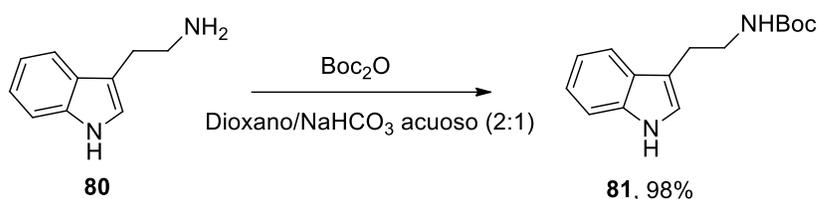


Esquema 26. Hidrólisis para la formación del ácido.

Preparación amina-alquino

Protección de la triptamina

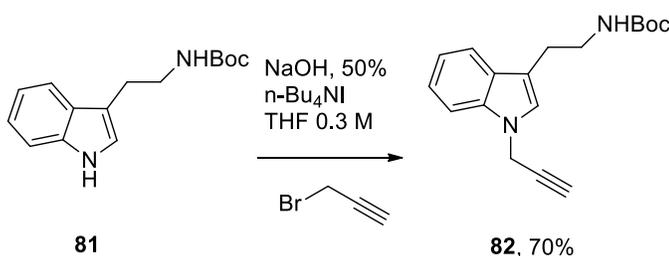
Para la síntesis de la segunda molécula bifuncional, se partió de la triptamina (**80**) comercialmente disponible. Ésta fue protegida empleando di-*t*-butil dicarbonato (Boc_2O), en una mezcla de dioxano/solución saturada de bicarbonato de sodio (2:1) (Esquema 27), y se dejó reaccionar durante dos horas, para así obtener la triptamina-Boc **81** con un rendimiento del 98%.



Esquema 27. Protección de la triptamina.

N-alquilación de la triptamina

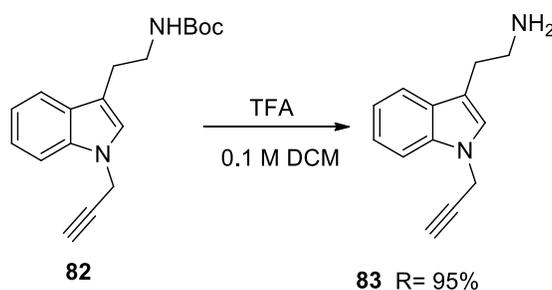
Posteriormente, se realizó una *N*-alquilación, empleando bromuro de propargilo, el cual permitió introducir el alquino terminal necesario para la realización de la reacción click. Así, el derivado de la triptamina **81** se disolvió en THF y posteriormente se adicionó la solución de hidróxido de sodio para llevar a cabo la desprotonación del indol, permitiendo la formación del anión que reacciona con el bromuro de propargilo. La reacción se llevó a cabo a 50 °C por dos horas, (Esquema 28). El producto **82** se purificó mediante columna cromatográfica.



Esquema 28. *N*-alquilación de la triptamina protegida.

Desprotección de la triptamina.

El último paso para obtener la molécula bifuncional amina-alquino fue la desprotección del grupo amino. En la literatura, dicha reacción está reportada empleando condiciones ácidas. Éstas pueden ser ácido clorhídrico-MeOH o ácido fórmico 0.03 M, entre otras. En este caso se decidió emplear ácido trifluoroacético (Esquema 29). De esta manera, la triptamina protegida **82** se colocó en un matraz y fue disuelta en DCM 0.1 M. En seguida, se adicionaron lentamente 15 equivalentes de ácido trifluoroacético. La solución inicial cambió de coloración de amarilla a morada. La reacción duró 0.5 h. Posteriormente, el DCM fue evaporado y el exceso de ácido se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Por último, se llevó a cabo una extracción con acetato de etilo produciendo el producto deseado con un rendimiento del 95%.



Esquema 29. Desprotección de la triptamina.

Reacción de Ugi.

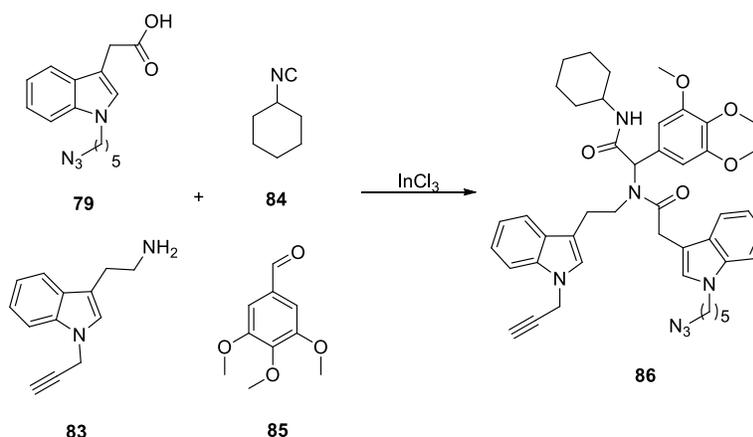
Una vez obtenidas las materias primas bifuncionales **76-79** y **83**, la siguiente etapa consistió en buscar las condiciones adecuadas para realizar la reacción de multicomponentes. Para esto, se inició con el empleo de la reacción en la cual participa el ciclohexilisonitrilo (**84**), 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (**85**), el ácido con una longitud de cadena de cinco miembros **79**, y la amina-alquino **83**.

Es sabido que la reacción de Ugi es muy versátil, por ello, los disolventes que pueden ser empleados son muy variados, desde alcoholes con bajo peso molecular, metanol, etanol o trifluorometanol, hasta disolventes polares apróticos como DMF, cloroformo, diclorometano, THF o dioxano. A pesar de que se pueden emplear muchos disolventes, está descrito en la bibliografía que uno de los mejores para efectuar la reacción es el metanol, por ello se decidió emplear dicho disolvente.

Sin embargo, se realizaron pruebas variando algunas condiciones de reacción, como son concentración, catalizador y reacciones asistidas con microondas.

El primer factor que se estudió fue el efecto de la concentración, por lo que las reacciones se llevaron a cabo empleando un equivalente de cada uno de los componentes, utilizando tricloruro de indio (10% mol) como catalizador, en concentraciones de 0.1, 0.5 y 1 M en metanol, Tabla 3.

Tabla 3. Concentraciones probadas para la preparación de **86**.

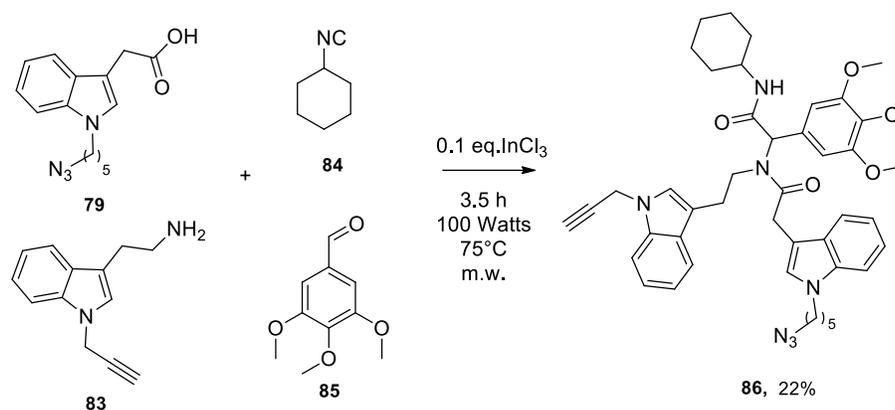


Entrada	Concentración (M)	Rendimiento (%)
1	0.1	10
2	0.5	30
3	1	35

A pesar de que en la entrada **3** hay un ligero incremento en el rendimiento, cabe resaltar que también se observaba el aumento de subproductos, por lo que se decidió proseguir con el estudio empleando una concentración de 0.5 M. Además de que una mayor cantidad de disolvente favorecía la disolución de la molécula bifuncional amina-alquino.

Previamente, en nuestro grupo de investigación se había explorado el uso de irradiación de microondas con el fin de acortar el tiempo de reacción, así como de incrementar el rendimiento. Con base en esto, se propuso un experimento bajo irradiación de microondas en un sistema cerrado a 80 °C y empleando 0.1 equivalentes de catalizador. En un principio se adicionaron todos los componentes en el matraz y

la mezcla de reacción se sometió a las condiciones de reacción, 100 W, 80 ° C, 0.1 M, durante 3.5 h, (Esquema 30). Sin embargo, bajo estas condiciones no se observó algún producto mayoritario. Posteriormente, se realizó la prueba de llevar a cabo la formación de la imina previa, seguida de la adición de los dos componentes restantes, manteniendo las condiciones de reacción con el uso de microondas, lo cual dio como resultado la obtención del producto de Ugi **86**, pero en un rendimiento de solo 22%. Por último, se observó que el ácido de Lewis no tenía mayor efecto. Cabe mencionar que el experimento en el cual se empleaba el InCl_3 , favorecía la formación de un subproducto no deseado. Por lo que se tomó la decisión de no emplear catalizador para realizar la reacción.

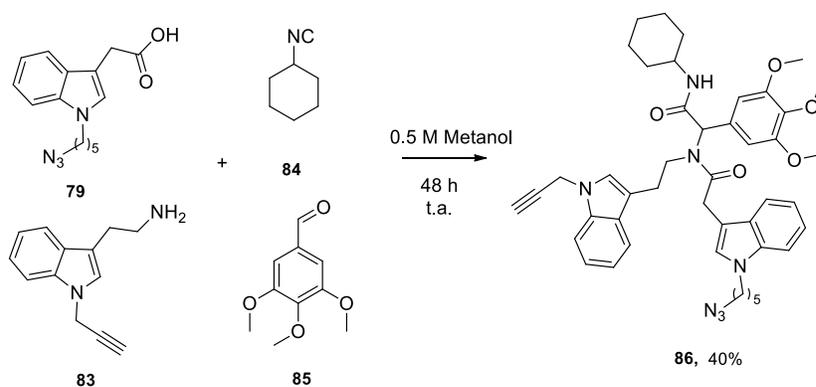


Esquema 30. Condiciones probadas para la síntesis del producto de Ugi asistida por microondas.

Una vez finalizadas estas pruebas las condiciones establecidas fueron: sin la presencia de catalizador, en una concentración 0.5 M en metanol, a temperatura ambiente por 48 horas y un equivalente de cada uno de los componentes (Esquema 31), dando un rendimiento del 40%.

Además de variar la longitud de la cadena en la molécula bifuncional ácido-azida, también se decidió emplear diferentes aldehídos aromáticos.

Con las condiciones establecidas para efectuar la reacción de multicomponentes, proseguimos con el estudio de la siguiente etapa de la síntesis, la reacción de cicloadición 1,3-dipolar tipo click.

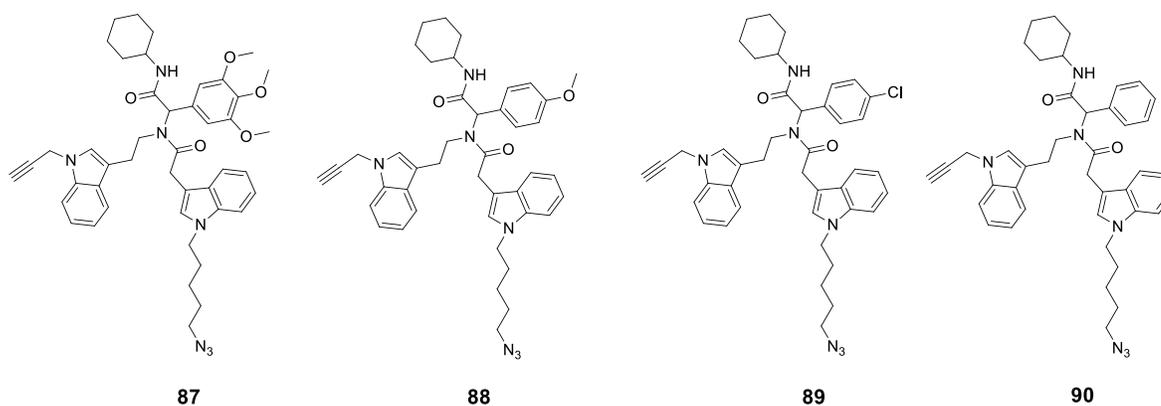


Esquema 31. Condiciones empleadas para la síntesis de los aductos de Ugi.

Algunos puntos importantes por mencionar hasta el momento son los siguientes:

- La longitud de la cadena en la molécula bifuncional ácido-azida no afecta en la eficiencia de la reacción de Ugi.
- Cuando se empleó el *p*-clorobenzaldehído se veían afectados los rendimientos de reacción, esto se debe a que el carbonilo del aldehído es altamente reactivo por el efecto del cloro, lo cual puede ocasionar que el aldehído se oxide con mucha facilidad.
- El proceso de purificación era complicado, ya que el producto de Ugi y el ácido empleado presentaban un *R_f* muy similar. Lo cual afectaba los rendimientos de reacción.

En la Figura 8 se muestran los productos de Ugi obtenidos.



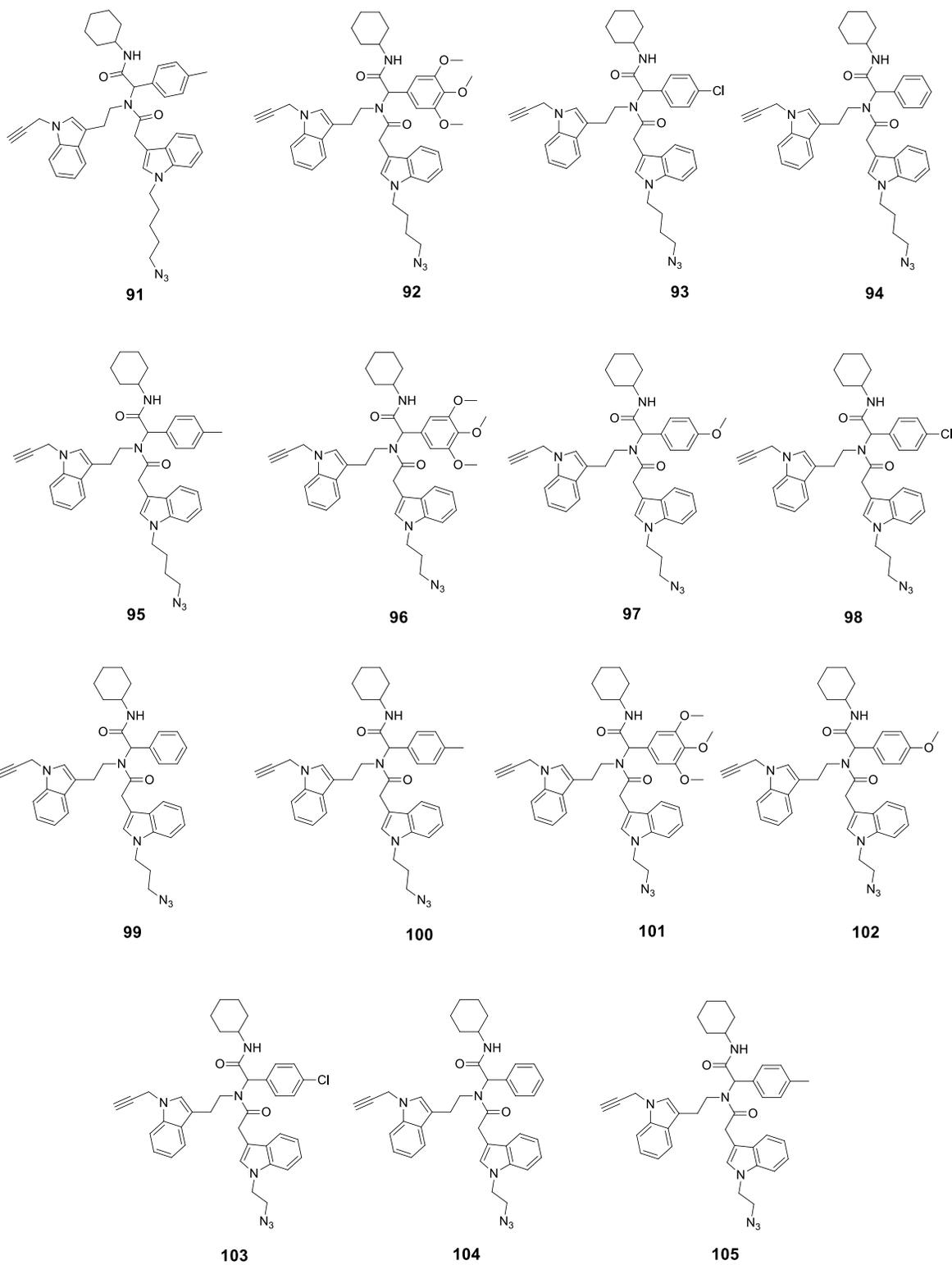


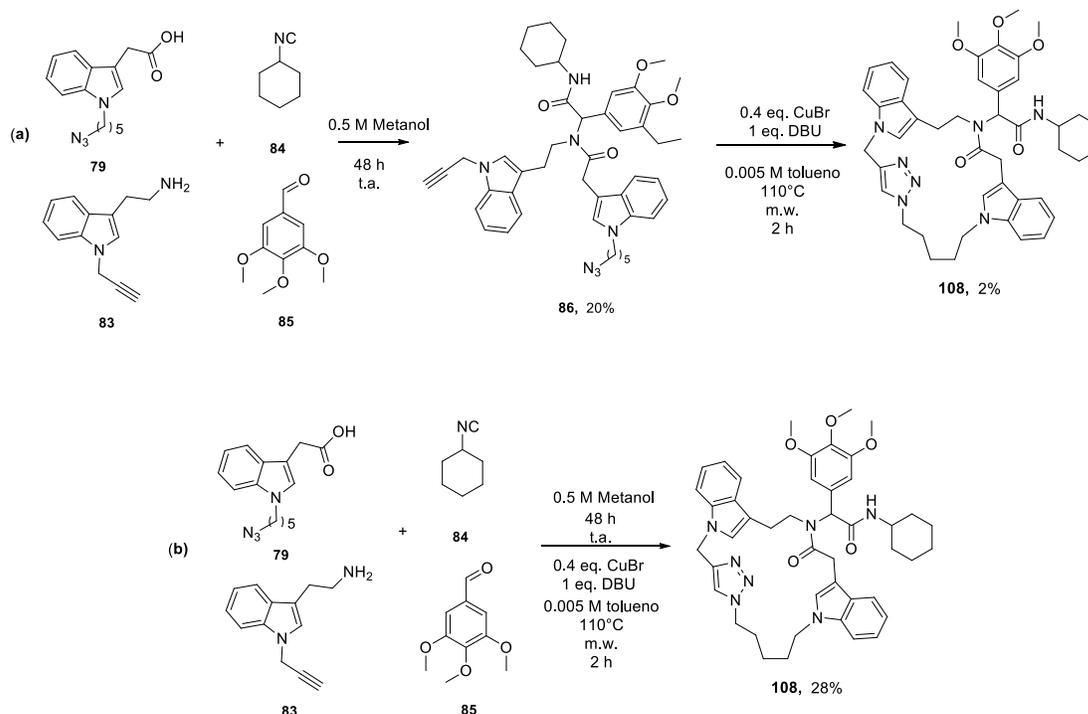
Figura 8. Productos de Ugi obtenidos.

Cicloadición 1,3-dipolar tipo Click

La reacción de cicloadición de Huisgen catalizada por cobre (CuAAC) o “reacción click” se puede considerar una reacción joven y en proceso de estudio, ya que se introdujo apenas en el año 2001 por K.B. Sharpless.

Basados en las condiciones publicadas por Rivera *et al.*,³³ que tiene la peculiaridad de utilizar reactivos económicos y de fácil acceso como son la DBU, CuBr y tolueno, el grupo del doctor Miranda logró optimizar las condiciones de reacción para llevar a cabo de manera sencilla y eficaz la reacción de macrocicloadición intramolecular.³⁸ Las condiciones de reacción consisten en emplear 0.4 equivalentes de catalizador CuBr, 1 equivalente de base DBU, 0.005 M en tolueno, 110 °C, empleando un reactor de microondas, las cuales se extrapolaron al presente proyecto dando buenos resultados (Esquema 32,a).

En esta etapa, se realizaron dos experimentos principales. El primero de ellos consistió en hacer reaccionar **86** previamente purificado (Esquema 32, a) y el segundo de ellos residió en someter directamente el crudo de reacción de Ugi, a las condiciones para llevar a cabo la cicloadición (Esquema 32,b). Esto se planteó debido a la dificultad que presentaba la purificación del producto de Ugi. Adicionalmente, se



Esquema 32. (1) Rendimiento global obtenido al aislar **86**. (2) Rendimiento global obtenido sin previa purificación de **86**.

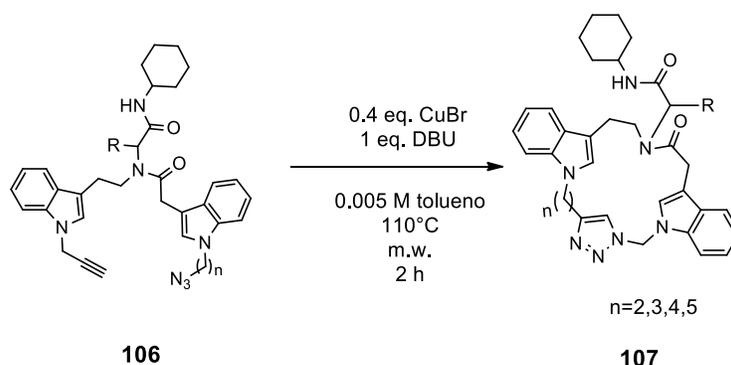
pensó en eliminar un proceso cromatográfico lo cual representa una economía de trabajo, de tiempo y de recursos como son sílica gel y disolventes. Otra de las razones por las cuales se planteó este experimento fue la gran diferencia de polaridades que presentan los productos de Ugi y los macrociclos obtenidos.

Entrada	Rendimiento Parcial	Rendimiento Global
1	20 %	2%
2	-----	28%

Tabla 4. Comparación de rendimientos de reacción.

Como se puede observar, el rendimiento global del protocolo se ve positivamente afectado ya que no hay pérdidas en el proceso de purificación del aducto de Ugi, Tabla 4. Basados en estos resultados, se realizó la reacción de cicloadición sin una previa purificación del aducto de Ugi, (Esquema 33).

De este modo, fue posible sintetizar 19 macrociclos de 17, 18, 19 y 20 miembros, con diferentes sustituyentes (Figura 9). En este caso se emplearon únicamente aldehídos aromáticos; sin embargo, es posible extrapolar el método de síntesis a aldehídos alifáticos, así como cambiar el isonitrilo empleado.



Esquema 33. Condiciones de reacciones empleadas para llevar a cabo la reacción de cicloadición.

Como podemos ver, los macrociclos de 19 miembros **113-116** fueron los que presentaron un menor rendimiento sin importar el aldehído que se estuviera

empleando; basados en este resultado podemos deducir que la formación de dichos macrociclos no está favorecida. Sin embargo, los macrociclos que contienen en sus estructuras el 3,4,5-trimetoxibenzaldehído, **108**, **113**, **117** y **121** mostraron buenos rendimientos de reacción, esto puede deberse a que dicho aldehído presenta un menor carácter electrofílico en comparación con el *p*-clorobenzaldehído. Al poseer una menor reactividad, el 3,4,5-trimetoxibenzaldehído, evita que esta materia prima se consuma en reacciones indeseadas, como es su oxidación al ácido correspondiente. En contraste con el *p*-clorobenzaldehído **114**, que presenta un mayor carácter electrofílico, éste se oxida con facilidad *in situ* lo cual ocasiona que haya una menor cantidad de aldehído para participar en la reacción de multicomponentes y se obtenga menor rendimiento en dicha reacción.

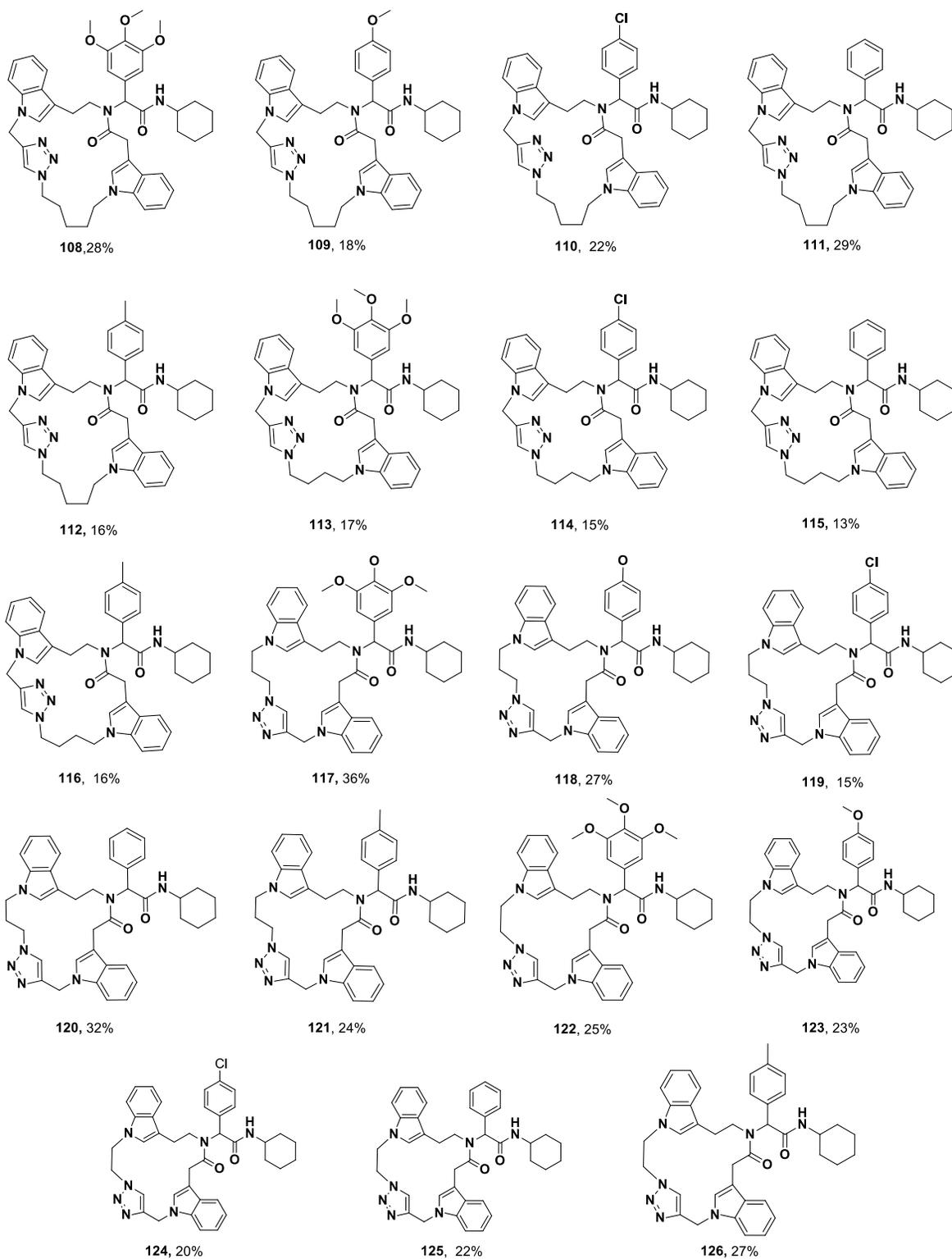


Figura 9. Macrociclos obtenidos con la secuencia de reacciones Ugi/Cicloadición 1,3-dipolar.

Pruebas biológicas

Como se mencionó previamente, los macrociclos sintetizados en este proyecto presentan ciertas similitudes con el análogo de la ruboxistaurina (**55**), esto es: la presencia de dos indoles 1,3-disustituídos, enlaces del tipo amida, así como un heterociclo nitrogenado. Con base en esto y sabiendo que tanto la ruboxistaurina (**40**) como su análogo (**55**, Figura 10), son capaces de inhibir la enzima PKC β y la relación que tiene ésta con el cáncer, se consideró que los macrociclos obtenidos podrían de igual manera inhibir la PKC β y tener una potencial actividad citotóxica. Con base en esto se decidió evaluar los macrociclos obtenidos en diferentes líneas celulares cancerígenas. Las pruebas citotóxicas se llevaron a cabo en el laboratorio de pruebas biológicas del Instituto de Química de la UNAM.

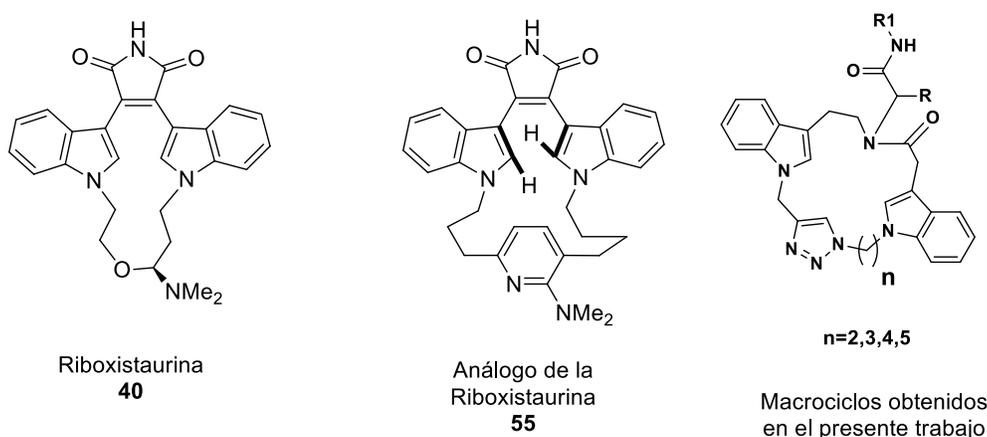


Figura 10. Ruboxistaurina y análogos.

En el ensayo se analizó el porcentaje de inhibición de los macrociclos en siete líneas celulares, empleando como vehículo o disolvente DMSO a una concentración 50 μ M. Este ensayo sigue el protocolo establecido por el “National Cancer Institute”. Las líneas que fueron analizadas son **U251**= glía de sistema nervioso central, **PC-3**= próstata, **K562**= leucemia, **HCT-15**= colon, **MCF-7**= mama, **SKLU**= pulmón, **COS-7**= línea celular de riñón de mono (no cancerosa).

Tabla 5. Resultados de las pruebas biológicas a las cuales fueron sometidos los macrociclos.

Muestra 50 μ M (a-082217)	U251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1	COS-7
108	33.36	56.8	42.89	35.57	16.9	49.42	64.7
109	9.7	39.7	31.3	Pd	63.3	48.7	7.7
110	33.8	54.0	40.9	pd	71.7	59.6	25.9
111	12.2	45.0	32.2	pd	58.4	51.7	24.2
112*	41.7	100	100	37.5	46.4	26.1	56.5
113*	77.6	100	100	35.5	41.3	42.3	28.0
114*	49.8	100	100	33.2	73.3	51.5	55.1
115	100	100	80.5	100	100	100	100
116	100	100	100	72.4	100	100	100
117*	100	100	84.5	71.1	73.3	84.2	86.6
118	100	73.6	82.9	65.4	98.1	96.3	98.1
119	100	100	49.8	53.8	86.7	89.9	93.5
120	54.5	92.2	68.5	67.2	71.4	62.2	54.6
121	100	100	90.7	93.8	100	100	100
122	55.2	98.8	71.7	48.5	71.6	51.9	58.1
123	100	95	90.6	66.8	89.3	68.2	70.5
124	84.7	90	96.6	85.0	94.7	51.3	79.4
125*	100	100	100	100	100	83.9	79
126	100	100	42.8	100	100	100	100
Mitoxantrona	100	PD	94.9	80.2	76.4	62.2	81
Melphalan	100	PD	100	43.2	73.3	100	62.5

*Macrociclos con una alta actividad biológica que posteriormente se sometieron a un estudio a menor concentración.

Este ensayo preliminar muestra que, si bien algunos macrociclos presentan una muy buena inhibición de diferentes líneas celulares cancerígenas, éstos también afectan a las células sanas. Sin embargo, podemos observar que los macrociclos **112**, **113** y **114** presentan una alta inhibición de las líneas, **PC-3** y **K562**, sin causar tanto daño a **COS-7**. El macrociclo **117** presenta una excelente inhibición para la línea **U251** y **PC-3**, pero también presenta una alta inhibición a las células sanas. Por último, el macrociclo **125** presentó un alto porcentaje de inhibición para la mayoría de las líneas, excepto para **SKLU-1**, aunque se podría considerar que el daño causado a las células sanas es de gran impacto. Basados en estos resultados, se decidió realizar un estudio a una menor concentración de los macrociclos señalados en la Tabla 5. Los macrociclos **113** y **114**, que presentaron menor daño en las células sanas, tienen la característica de poseer una estructura de 19 miembros.

Con los resultados mostrados en la Tabla 6, se puede apreciar que a una concentración 10 μM de los cinco macrociclos con mayor actividad inhibitoria conservan esta capacidad contra la línea cancerígena de leucemia. Sin embargo, los macrociclos **112** y **125**, pierden la propiedad de inhibir el crecimiento de las células cancerígenas de próstata. Así mismo, el uso de **113** no sería tan viable, ya que a pesar de que presenta una buena actividad inhibitoria contra próstata el daño a células sanas es alto aún a bajas concentraciones.

Tabla 6. Resultado de los estudios realizados a concentración 10 μM de los macrociclos con mayor actividad biológica.

Muestra 10 μM	PC-3	K562	COS-7
112	27.85	54.61	10.76
113	NC	35.71	29.81
114	24.68	29.31	12.46
117	41.13	41.79	14.42
125	NC	18.06	NC

PC-3= próstata, **K562**= leucemia, **COS-7**= línea celular de riñón de mono (no cancerosa).

Con estos resultados se puede establecer que son moléculas potenciales contra la línea de leucemia y en menor grado contra la de próstata. Este estudio preliminar abre una nueva oportunidad de seguir construyendo una nueva familia de macrociclos con el objetivo de buscar compuestos con mayor actividad que presenten menor citotoxicidad sobre células sanas.

Conclusiones

- Se desarrolló una metodología para la construcción de 19 macrociclos derivados de la triptamina, que en su estructura presentan dos fragmentos indólicos, un anillo de triazol, así como un fragmento peptídico. El protocolo emplea una secuencia de reacciones Ugi-4CR/cicloaddición 1,3-dipolar tipo click. Dicho protocolo fue inspirado en el concepto de economía atómica, ya que únicamente se elimina una molécula de agua durante todo el proceso de síntesis.
- Se logró obtener dos moléculas bifuncionales que permitieron realizar la secuencia de reacciones Ugi/Click. La síntesis de la molécula bifuncional ácido-azida, se llevó a cabo a través de cuatro reacciones sencillas y con un único proceso cromatográfico de purificación. La molécula amina-alquino se logró preparar a través de tres pasos y también con sólo un proceso cromatográfico de purificación.
- La construcción de macrociclos **108-126**, de 17, 18, 19 y 20 miembros mediante una estrategia Ugi/Click es atómica y es posible realizarla en dos etapas de reacción, con rendimientos globales que van desde 13% hasta 36 %, y teniendo como punto clave las moléculas bifuncionales.
- Los macrociclos **112, 113, 114, 117 y 125** presentaron un alto grado de inhibición en diferentes líneas cancerígenas, empleando una solución de concentración igual a 50 μ M. Al reducir la concentración a 10 μ M, la actividad inhibitoria de los macrociclos **113 y 125**, se ve ligeramente afectada.

Referencias

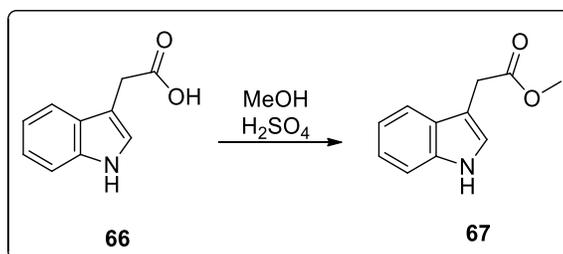
- [1] a) Trost, B. M. *Science* **1991**, *254*, 5037, 1471-1477; b) Trost, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1995**, *34*, 259-281.
- [2] Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168-3210.
- [3] Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021.
- [4] Driggers, E. M.; Hale, S. P.; Lee, J.; Terrett, N. K. *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2008**, *7*, 608-624.
- [5] Yu, X.; Sun, D. *Molecules* **2013**, *18*, 6230-6268.
- [6] McDaniel, R.; Welch, M.; Hutchinson, C. R. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 543-558.
- [7] Brautaset, T.; Skurova, O. N.; Sletta, H.; Ellingsen T.E.; Strom, A. R.; Valla, S.; Zotchev, S. *Chem. Bio.* **2000**, *7*, (6), 395-403.
- [8] Hollstein, U. *Chem. Rev.* **1974**, *74*(6), 625-652.
- [9] Parenty, A.; Moreau, X.; Niel, G.; Campagne, J. M.; *Chem. Rev.* **2013**, *113*, PR1-PR40.
- [10] Palomo, C.; Oiarbide, M.; García, J. M.; González, A.; Pazos, R.; Odriozola, J. M.; Bañuelos, P.; Tello, M.; Linden, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4126-4134.
- [11] Dieckmann, M.; Kretschmer, M.; Li, P.; Rudolph, S.; Herkommer, D.; Menche, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1-5.
- [12] Grubbs, R. H.; Miller, S. J.; Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 446-452.
- [13] Yun, S. Y.; Hansen, E. C.; Volchkov, I.; Cho, E. J.; Lo, W. Y.; Lee, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4261-4263.
- [14] Sharma, V.; Kumar, P.; Pathak, D. *J. Heterocyc. Chem.* **2010**, *47*, 491-507.
- [15] Castle, S. L.; Srikanth, G. S. C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3611-3614.
- [16] Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17-89.
- [17] Strecker, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27-45.
- [18] Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, *215*, 1-16.
- [19] Biginelli, P. *Ber Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, *26*, 447-451.
- [20] Mannich, C.; Kroschl, W. *Arch. Pharm.* **1912**, *250*, 647-667.
- [21] Passerini, M.; Gazz, M. *Chim. Ital.* **1922**, *52*, 432-435.
- [22] Ugi, I.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 267-270.
- [23] Sun, S.; Wu, P. *J. Phys. Chem. A.* **2010**, *114*, 8331-8336.
- [24] Worrell, B. T.; Malik, J. A.; Fokin, V. V. *Science* **2013**, *340*, 457-460.
- [25] Lauria, A.; Delisi, R.; Mingoia, F.; Terenzi, A.; Martorana, A.; Barone, G.; Almerico, A.M. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *16*, 3289-3306.
- [26] Kim Cho, S.; Lee, T.; Lee, S.; Min, H. Y. E.; Lee, S. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4584-4587.
- [27] Zampieri, D.; Mamolo, M.G.; Laurini, E.; Scialino, G.; Banfi, E. *Arch. Pharm.* **2009**, *342*, 716-722.
- [28] Mi, J.L.; Zhou, C. H.; Bai, X. *Chin. J. Antibiot.* **2007**, *32*, 587-593.

- [29] Lankau, H. J.; Unverferth, K.; Grunwald, C.; Hartenhauer, H.; Heinecke, K.; Bernoester, K.; Dost, R.; Egerland, U.; Rundfeldt, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 873-879.
- [30] Song, Z.; He, X. P.; Li, C.; Gao, L. X.; Wang, Z. X.; Tang, Y.; Xie, J.; Li, J.; Chen, G. R. *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 140-145.
- [31] Kelly, A. R.; Wei, J.; Kesavan, S.; Marié, J.C.; Windmon, N.; Young, D. W.; Marcaurrelle, L. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2257-2260.
- [32] Bodine, K. D.; Gin, D. Y.; Gin, M. S. *J.Am.Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1638-1639.
- [33] Echemendía, R.; Concepcion, O.; Morales, F.; Paixao, M.; Rivera, D. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3297-3305.
- [34] Kral, V.; Jirman, J.; Flubacher D. **2010**. EP2181999A1.
- [35] Brenner, M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *44*, 2887-2892.
- [36] Trost, B. M.; Tang, W. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3409-3411.
- [37] Zhang, H. C.; Boñaga, L. V. R.; Ye, H.; Derian, C. K.; Damiano, B. P.; Maryanoff, B.E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2863-2868.
- [38] Chavez-Acevedo, L.; Miranda, L.D. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 4408-4412.

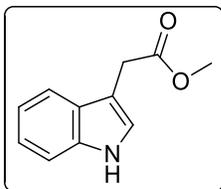
Parte experimental

Consideraciones generales

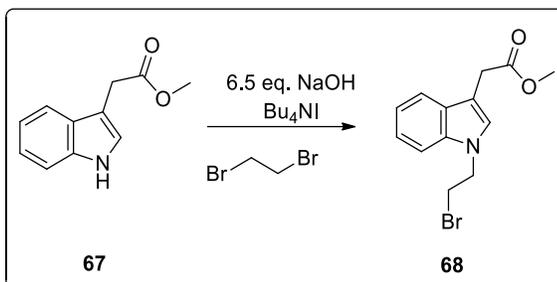
Las materias primas y disolventes fueron adquiridos comercialmente y empleados sin procedimiento de purificación previo. El avance de las reacciones fue monitoreado mediante CCF (Cromatografía de Capa Fina) y bajo luz ultravioleta (UV 254 nm). La sílica gel de 230-400 mesh fue empleada para realizar las cromatografías flash. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Johns. El microondas empleado para asistir las reacciones fue el equipo CEM Discover Synthesis TM unit (CEM corp. Matthews, NC). La espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protón y carbono fueron adquiridos en los equipos Varian Unit (300 MHz) y Bruker Avance (300 MHz y 400 MHz), como referencia interna se empleó trimetil silano (TMS); en dónde δ corresponde al desplazamiento químico expresado en ppm, *s* equivale a singulete, *d* igual a un doblete, *t* triplete, *dd* doble de dobles y *m* indica un multiplete. Los espectros de masas de alta resolución se adquirieron en un equipo Jeol SX-102 A. Los espectros de infrarrojo se midieron en un espectrofotómetro Bruker Tensor 27.



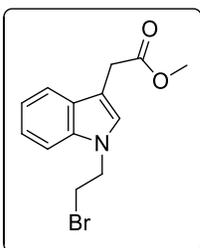
2-(1H-indol-3-il) acetato de metilo, 67. Se disolvieron (3g, 17.124 mmol) del ácido-3-indolacético en 300 mL de metanol; como catalizador se adicionaron 3mL de ácido sulfúrico concentrado. Se dejó reaccionar toda la noche. Posteriormente se evaporó el exceso de metanol, el remanente se neutralizó con una solución saturada de NaHCO₃. Posteriormente, se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y para finalizar el procedimiento se evaporó el disolvente a presión reducida.



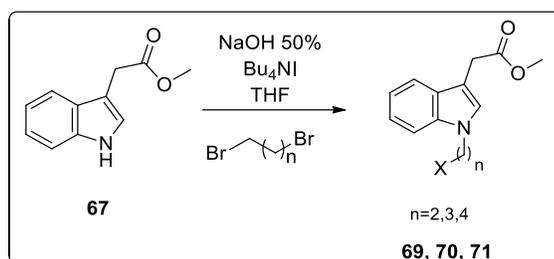
El producto obtenido era un aceite café oscuro con un rendimiento cuantitativo.¹ **H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.44 (s, 1H), 7.56 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.78 (t, 7.4 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.67 (s, 3H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 172.7, 128.5, 124.1, 122.5, 119.8, 118.9, 111.0, 109.5, 105.7, 51.8, 31.2. **HRMS (DART, M⁺+1)**: Calculada para C₁₁H₁₁NO₂ 190.08680 encontrada C₁₁H₁₁NO₂ 190.08690. **IR** ν cm⁻¹ 3359, 2948, 1726.



2-(1-(2-Bromoetil)-1H-indol-3-il) acetato de metilo, 66. Una solución de **65** (0.1 g, 0.52 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (0.0960 g, 0.26 mmol), y 6.5 equivalentes de hidróxido de sodio disueltos en 2mL de agua fue calentada a aproximadamente 50°C con agitación vigorosa durante dos horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica fue secada con Na₂SO₄ y concentrada a presión reducida. El producto se purificó mediante una columna cromatográfica empleando un sistema de disolventes 10% AcOEt/Hex.



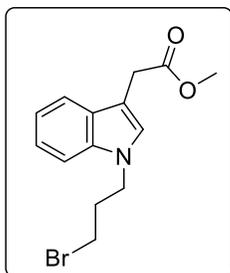
Se obtuvo el producto deseado como un aceite café oscuro. R=15%. **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.61 (dt, $J= 8.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.48 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.62 (t, $J=7.1$ Hz, 2H). **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃)** δ 172.3, 135.9, 128.0, 126.6, 122.2, 119.7, 119.3, 109.0, 107.9, 51.9, 47.8, 31.0, 29.7. **HRMS (DART, M⁺+1)**: Calculada para C₁₃H₁₅BrN₁O₂ 296.02862 encontrada para C₁₃H₁₅BrN₁O₂ 296.02936. **IR** ν cm⁻¹ 2949, 1731.



Procedimiento general para llevar a cabo la N-alkilación de 65.

Una solución de **67** (0.1 g, 0.53 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (0.098 g, 0.265 mmol), NaOH 50% (1mL), 1.8 mL THF (0.3 M) y 1,3-dibromopropno (20 mL por gramo de **65**) fue agitada vigorosamente y calentada a 50°C; se dejó reaccionar por 2 horas. La mezcla de reacción se extrajo con AcOEt. Posteriormente fue secada sobre Na₂SO₄ y concentrada bajo presión reducida. El producto deseado se purificó mediante una columna cromatográfica empleando un sistema de disolventes 10% AcOEt/ Hex.

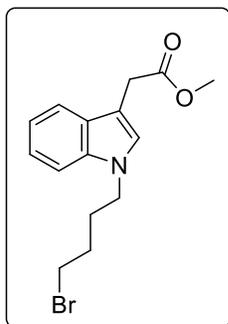
2-(1-(3-Bromopropil)-1H-indol-3-il) acetato de metilo, 69. Dicho compuesto se



obtuvo como un aceite amarillo - café. R=15%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (dt, *J*=7.9 Hz, 1.0 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*=8.3 Hz, 1H) 7.23 (td, *J*=8.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.17-7.11 (m, 2H), 4.30 (t, *J*= 6.4 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.32 (t, *J*= 6.1 Hz, 2H), 2.34 (q, *J*= 6.3 Hz, 2H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 172.6, 136.1, 127.9, 126.8, 121.9, 119.4, 119.2, 109.3, 107.4, 51.9, 43.9, 32.7, 31.0, 30.5. HRMS (DART, M⁺+1): Calculado

para C₁₄H₁₇BrNO₂: 310.04427 g/mol, encontrado: 310.04435 g/mol. IR ν cm⁻¹ 2947, 2923, 1731.

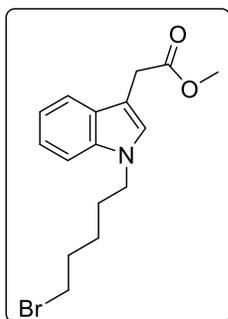
2-(1-(4-Bromobutil)-1H-indol-3-il) acetato de metilo, 70: El producto se obtuvo



como un aceite café con un rendimiento del 25%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (dd, J=7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.27 (td, J=8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.15 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.41 (t, J=6.5 Hz, 2H), 2.11-1.97 (m, 2H), 1.97-1.83 (m, 2H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 172.4, 136.1, 127.8, 126.5, 121.8, 119.3, 119.1, 109.3, 107.2, 51.9, 45.4, 33.0, 31.1, 30.0, 28.8. HRMS (DART, M⁺+1): Calculado para C₁₆H₂₁BrNO₂: 338.07557 g/mol, encontrado:

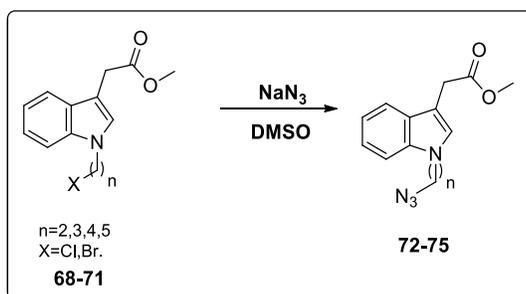
338.07566 g/mol. IR ν cm⁻¹ 2947, 1732, 1143.

2-(1-(5-Bromopentil)-1H-indol-3-il) acetato de metilo, 71: El producto se obtuvo



como un aceite amarillo, R=29%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.66 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.32-7.23 (m, 1H), 7.18 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.13 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.41 (t, J=6.7 Hz, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.76-1.60 (m, 2H), 1.51-1.46 (m, 2H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 172.5, 136.1, 127.8, 126.6, 121.7, 119.1, 109.4, 107.1, 106.9, 64.4, 51.9, 46.0, 33.4, 32.3, 31.1, 29.4, 25.6. HRMS (DART, M⁺+1): Calculado para C₁₆H₂₀BrNO₂: 338.07557 g/mol, encontrado:

338.07566 g/mol. IR ν cm⁻¹ 2937, 1731, 1143, 739.

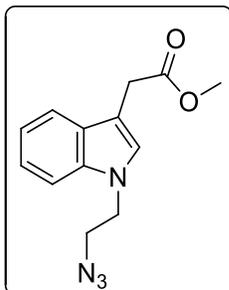


Procedimiento general para la sustitución del halógeno 68-71 por azida.

En un matraz se colocó 1.20 g, (3.56 mmol) de **68** y fueron disueltos en 12 mL DMSO 0.3 M. Posteriormente, se adicionó la azida de sodio (0.50 g, 7.83 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 30 minutos. La reacción fue lavada con una solución saturada de NaHCO₃ y posteriormente se extrajo con AcOEt. La fase orgánica fue lavada un par de veces con solución saturada de NaHCO₃, con la

finalidad de eliminar la mayor cantidad de DMSO, finalmente es secada sobre Na₂SO₄ y concentrado bajo presión reducida. No es necesario llevar a cabo otra purificación.

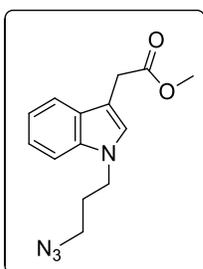
2-(1-(2-Azidaetil)-1H-indol-3-il) acetato de metilo, 72. El producto obtenido era un



aceite rojizo. R=70%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (dt, J=7.9 Hz, 1.0 Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.23 (dt=8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (dt, J=8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.21 (t, J=5.9 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.61 (t, J=5.9 Hz, 2H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 172.3, 136.0, 128.0, 126.6, 122.1, 119.6, 119.3, 109.0, 108.0, 51.9, 50.9, 45.4, 31.0. HRMS (DART, M⁺+1): Calculado para C₁₃H₁₅N₄O₂: 259.11950 g/mol, encontrado:

259.12043 g/mol. IR ν cm⁻¹: 2948, 2096, 17311.

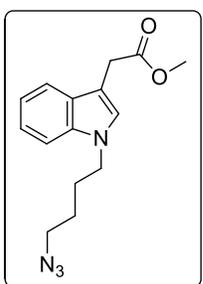
2-(1-(3-Azidapropil)-1H-indol-3-il) acetato de metilo, 73. El producto se obtuvo



como un aceite café oscuro con un rendimiento del 90%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (d, 7.9 Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.2 Hz, 1H) 7.24-7.19 (m, 1H), 7.12 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.18 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.24 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.05 (q, J=6.5 Hz, 2H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 172.4, 136.1, 127.8, 126.6, 122.0, 119.4, 119.2, 109.2, 107.4, 51.9, 48.4, 42.9, 31.0, 29.3. HRMS (DART, M⁺+1): Calculado para C₁₄H₁₇N₄O₂:

273.13515 g/mol, encontrado: 273.1349 g/mol. IR ν cm⁻¹: 3050, 2926, 2095, 1709.

2-(1-(4-Azidabutil)-1H-indol-3-il) acetato de metilo, 74. El producto deseado se

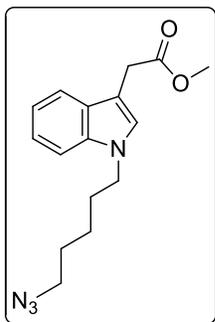


obtuvo como un aceite amarillo con un rendimiento del 95%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.17 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.14 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.29 (t, J=6.8 Hz, 2H), 1.95 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.61 (q, J=7.0 Hz, 2H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 172.5, 136.1, 127.8, 126.5, 121.8, 119.2, 119.1, 109.3, 107.1, 51.9, 51.0, 45.74, 31.0, 27.52, 26.46. HRMS (DART,

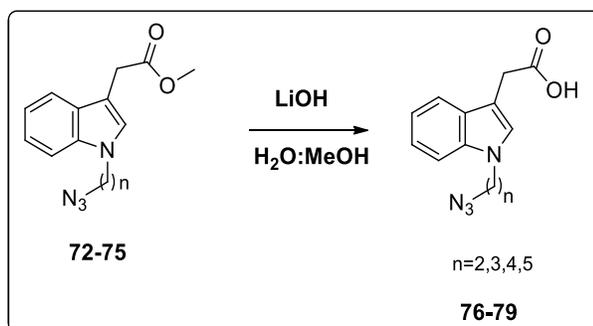
M⁺+1): Calculado para C₁₅H₁₉N₄O₂: 287.15080 g/mol, encontrado: 287.15089 g/mol.

IR ν cm⁻¹: 2945, 2871, 2091, 1731.

2-(1-(5-Azidapentil)-1H-indol-3-il) acetato de metilo, 75 El producto consistía en



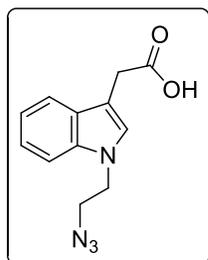
un aceite amarillo el cual fue obtenido con un 80% de rendimiento. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.15 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.18 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.27 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.96-1.79 (m, 2H), 1.73-1.54 (m, 2H), 1.43-1.38 (m, 2H). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 172.5, 136.1, 127.8, 126.6, 121.7, 119.1, 109.3, 107.0, 106.9, 64.4, 51.2, 31.1, 29.8, 28.5, 24.2. **HRMS (DART, $\text{M}^+ + 1$)**: Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2$: 301.16645 g/mol, encontrado: 301.16605 g/mol. **IR** ν cm^{-1} : 2933, 2090, 1732.



Procedimiento general para la obtención del ácido-azida.

A una solución de **72** (2.08 g, 6.95 mmol) en una mezcla de metanol: agua (1:1) (120 mL) se adicionó LiOH (0.5 g, 20.86 mmol). Se agitó durante 2 horas a reflujo de metanol. Posteriormente se evaporó el exceso de metanol y el remanente se extrajo con AcOEt. La fase acuosa es acidificada a un pH aproximado de 5 y se extrae nuevamente con AcOEt, la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , y posteriormente se concentra a presión reducida. No es necesario llevar a cabo otra purificación.

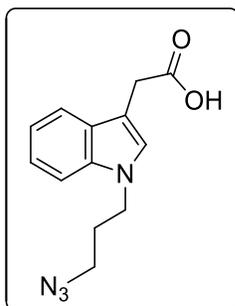
Ácido 2-(1-(2-azidoetil)-1H-indol-3-il) acético, 76. El producto obtenido consistía



en un aceite café. R= 76%. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.01 (s, 1H), 7.60 (dt, $J=7.9, 1.0$ Hz, 1H), 7.29 (dt, $J=8.3, 1.0$ Hz, 1H), 7.23 (ddd, $J=8.2, 7.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.14 (ddd, $J=8.0, 6.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.19 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.60 (t, $J=5.9$ Hz, 2H). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 177.9, 136.0, 127.9, 126.8, 122.2, 119.7, 119.3, 109.0, 107.3, 50.9, 45.3, 30.9. **HRMS (DART, $\text{M}^+ + 1$)**: Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_2$: 245.10385 g/mol, encontrado: 245.10425 g/mol.

IR ν cm^{-1} : 3051, 2923, 2096, 1703.

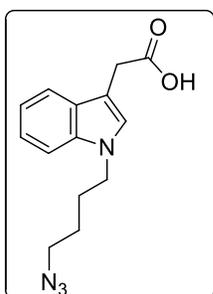
Ácido 2-(1-(3-azidopropil)-1H-indol-3-il) acético, 77. El producto obtenido



consistía en un aceite café. R=40%. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.04 (s, 1H), 7.53 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J=7.4$, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.13 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.18 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 1.99 (q, $J=6.5$ Hz, 2H). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 177.0, 136.1, 127.7, 126.8, 122.1, 119.5, 119.1, 109.3, 106.7, 48.4, 42.9, 30.8, 29.4. **HRMS (DART, M^+1):** Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2$: 259.11943 g/mol, encontrado: 259.11950 g/mol. **IR** ν cm^{-1} 3052, 2948,

2095,1732.

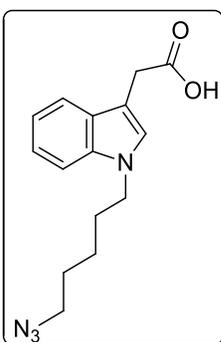
Ácido 2-(1-(4-azidobutil)-1H-indol-3-il) acético, 78. El ácido se obtuvo mediante el



proceso general, dicho producto se obtuvo como un aceite oscuro. R= 65%. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.44 (s, 1H), 7.65 (dd, $J=8.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J=8.2, 1$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J=8.3, 7.0$, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.13 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.28 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 2.01-1.86 (m, 2H), 1.72-1.56 (m, 2H). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 177.9, 136.1, 127.7, 126.7, 121.9,

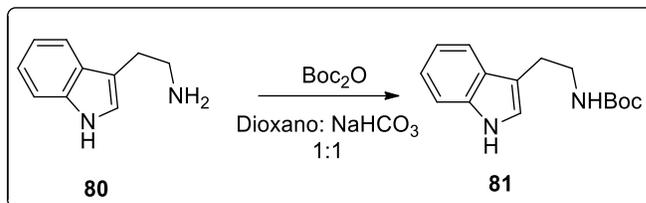
119.3, 109.3, 106.6, 51.0, 45.7, 31.0, 27.5, 26.4. **HRMS (DART, M^+1):** Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_2$: 273.13451 g/mol, encontrado: 273.23525 g/mol. **IR** ν cm^{-1} 3050, 2935, 2091, 1705.

Ácido 2-(1-(5-azidopentil)-1H-indol-3-il) acético, 79. Este compuesto se obtuvo

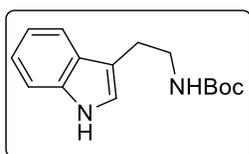


como un aceite café con un rendimiento del 70% $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.04 (s, 1H), 7.55 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=8.1$, 1H), 7.16 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.98 (t, $J=6.9$, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.14 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 1.84-1.74 (m, 2H), 1.67-1.57 (m, 2H), 1.51-1.42 (m, 2H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 178.1, 136.2, 127.8, 126.8, 121.9, 119.4, 119.2, 109.4, 106.6, 51.0, 46.2, 31.2, 29.94, 28.6, 24.3. **HRMS (DART, M^+1):** Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2$: 287.15080 g/mol,

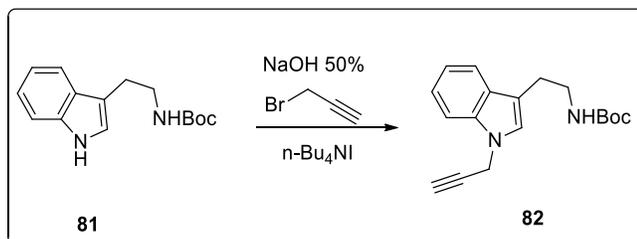
encontrado: 287.15167 g/mol. **IR** ν cm^{-1} 3050, 2934, 2090, 1704.



ter-Butil (2-(1H-indol-3-il) etil) carbamato, 81. La triptamina (1.0 g, 6.24 mmol) fue disuelta en una mezcla de dioxano/solución saturada de NaHCO₃ 1:2 (13.21 mL). A esta solución se adicionó di-*ter*-butil dicarbonato (1.49 g, 6.86 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica fue secada empleando Na₂SO₄. Una vez seca la fase orgánica se concentró a presión reducida. No es necesario realizar purificación alguna mediante columna cromatográfica.

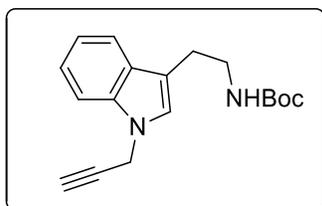


Se obtuvo un sólido ligeramente amarillo en un rendimiento cuantitativo. **P.F.:** 88°C. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm** 8.33 (s, 1H), 7.59 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.18 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.10 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.48-3.42 (m, 2H), 2.93 (t, *J*=6.7 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm** 155.8, 136.2, 127.1, 121.9, 121.8, 119.0, 118.5, 112.7, 111.0, 78.9, 40.6, 28.2, 25.5. **HRMS (DART, M⁺+1):** Calculado para C₁₅H₂₀N₂O₂ 261.16030 g/mol, encontrado 261.15946 g/mol. **IR** ν cm⁻¹ 3435, 3316, 1687, 1521.

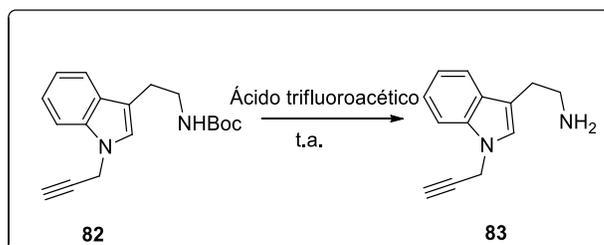


tert-Butil(2-(1-(prop-2-in-1-il)-1H-indil-3-il) etil) carbamato, 81. La triptamina-Boc **81** (2.2552 g, 8.66 mmol) fue disuelta en THF hasta obtener una solución 0.3 M. Posteriormente, se adicionó el yoduro de tetrabutilamonio (3.198 g, 8.66 mmol), la solución de hidróxido de sodio 50% p/V (22.51 ml) y el bromuro de propargilo al 80% (1.45 mL, 12.99 mmol). Se dejó reaccionar por 2 horas a una temperatura aproximada de 50 °C. Una vez finalizada la reacción, se extrajo con acetato de etilo y se lavó en tres ocasiones con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó el

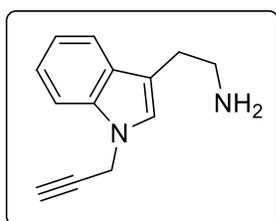
disolvente a presión reducida. Para purificar el producto se realizó una columna cromatográfica empleando un sistema de disolventes 15% AcOEt: Hex.



Se obtuvo un sólido amarillo intenso con un rendimiento de 70%. **P.F.:** 73°C. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=8.2$ Hz, 1H) 7.22 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.20 (d, $J=1.0$ Hz, 2H), 4.74 (s, 1H), 3.41 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 2.90 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.40-2.38 (m, 1H), 1.43 (s, 9H). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 156.0, 136.2, 128.4, 125.2, 122.1, 119.5, 119.2, 112.8, 109.4, 79.0, 77.9, 73.5, 53.5, 40.9, 28.4, 25.7. **HRMS (DART, M^++1):** Calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$ 299.17595 g/mol, encontrada $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$ 299.17555 g/mol. **IR** ν cm^{-1} 3355, 3316, 3277, 1675.

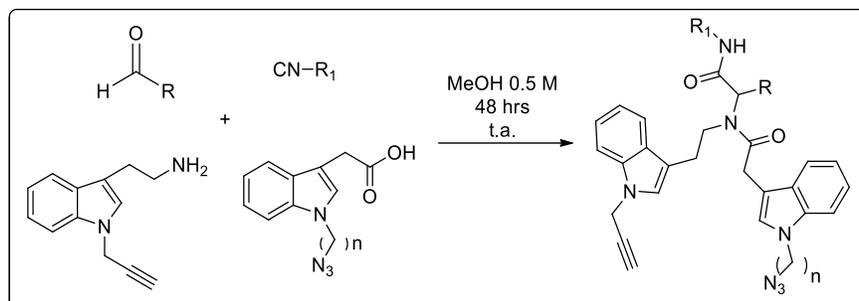


2-(1-(Prop-2-in-1-il)-1H-indol-3-il) etan-1-amina, 83. La materia de partida **82** (1.87 g, 6.062 mmol) se disolvió en DCM hasta obtener una solución 0.1 M. Posteriormente, se adicionaron 15 equivalentes de ácido trifluoroacético. Se dejó reaccionar por 30 minutos. La mezcla de reacción se colocó en un baño de hielo y se llevó hasta un pH aproximado de 8 empleando una solución saturada de carbonato de sodio. Se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se secó empleando sulfato de sodio y fue concentrada a presión reducida.



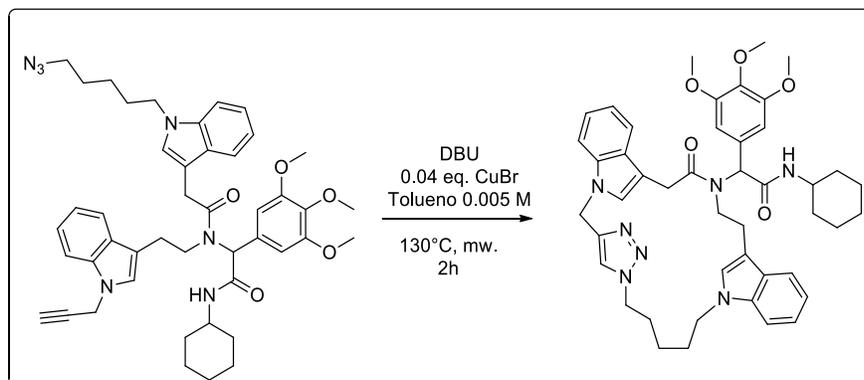
El producto se obtuvo como un sólido crema con un rendimiento cuantitativo. **P.F:** 119°C. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.19-7.13 (m, 2H), 4.86 (d, $J=2.5$ Hz, 2H), 3.22 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.14 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.84 (s, 2H), 2.43 (t, $J=2.5$ Hz, 1H). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 136.2, 127.5, 126.1, 122.4, 119.9, 118.4, 109.6, 109.4, 77.5, 73.5, 39.7, 35.6, 23.2. **HRMS (DART, M^++1):** Calculada

para $C_{13}H_{15}N_2$ 199.12298 g/mol, encontrada $C_{13}H_{15}N_2$ 199.12298 g/mol. **IR** ν cm^{-1} 3398, 3246, 2922, 1668.



Procedimiento general para la síntesis de aductos de Ugi.

Una mezcla de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (0.034 g, 0.174 mmol), 2-(1-(prop-2-in-1-il)-1H-indol-3-il)etan-1-amina (0.035g, 0.194 mmol), ácido 2-(1-(5-azidopentil)-1H-indol-3-il) acético (0.050 g, 0.174 mmol) y ciclohexilisonitrilo (0.018 g, 0.174 mmol) en 0.35 mL de metanol (0.5 M) se dejó reaccionar durante aproximadamente 48 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, el crudo de reacción fue empleado para llevar a cabo la reacción de cicloadición catalizada por cobre. El avance de la reacción fue monitoreado empleando cromatografía de capa fina.

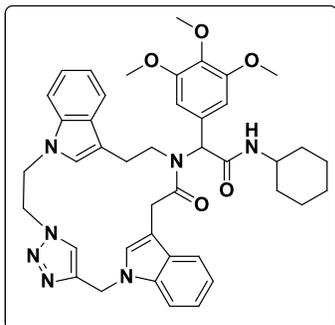


Procedimiento general para la síntesis de macrociclos.

Una solución de 2-(1-(5-azidopentil)-1H-indol-3-il)-N-(2-(ciclohexilamino)-2-oxo-11-(3,4,5-trimetoxifenil)etil)-N-(2-(1-(prop-2-in-1-il)-1H-indol-3-il) etil) acetamida (0.134 g, 0.174 mmol), bromuro de cobre (0.010, 0.07 mmol), 1,8-

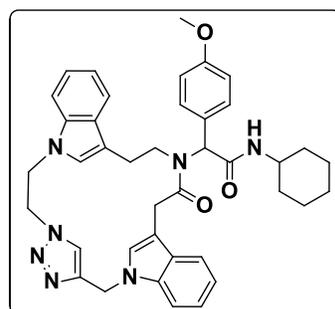
diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno (0.027 g, 0.174 mmol), en 35 mL tolueno 0.005M, se calentó a 130°C bajo irradiación de microondas (300 W) durante 2 horas. La mezcla de reacción fue concentrada a presión reducida y purificada mediante una columna cromatográfica.

***N*-Ciclohexil-2-((1²Z,3⁴Z,6²Z)-10-oxo-1¹H,3¹H,6¹H-9-aza-1,6(1,3)-diindol-3(4,1)-triazolacilcloundecafano-9-il)-2-(3,4,5-trimetoxifenil) acetamida, 121.**



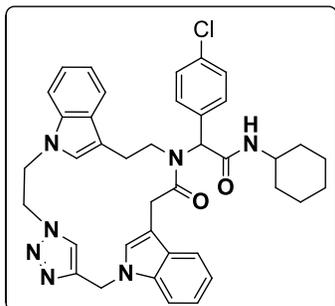
El producto deseado se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 25%. **P.F.:** 138°C. **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.34 (s, 1H), 7.12-7.07 (m, 5H), 7.02-6.99 (m, 2H), 6.94-6.89 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.51-4.49 (m, 2H), 4.34-4.32 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 3.29-3.18 (m, 2H), 2.84-1.79 (m, 1H), 2.77-2.63 (m, 1H), 1.86-1.84 (m, 1H), 1.66-1.58 (m, 2H), 1.32-1.29 (m, 3H), 1.17-1.15 (m, 2H), 1.12-1.00 (m, 4H). **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃)** δ 172.2, 168.8, 153.4, 145.0, 138.2, 136.2, 135.0, 130.9, 128.2, 127.7, 126.6, 126.4, 123.3, 122.2, 122.0, 119.6, 119.5, 118.2, 112.1, 109.3, 108.5, 108.2, 106.8, 63.6, 60.9, 56.3, 49.7, 48.5, 46.9, 46.5, 41.8, 32.8, 32.1, 32.0, 31.7, 30.7, 29.6, 25.5, 25.2, 24.7, 22.7. **HRMS (DART, M⁺+1)** **IR** ν cm⁻¹ 3296, 3073, 2925, 2852, 1634, 1462, 1123, 739.

***N*-Ciclohexil-2-(4-metoxifenil)-2-((1²Z,3⁴Z,6²Z)-10-oxo-1¹H,3¹H,6¹H-9-aza-1,6(1,3)-diindol-3(4,1)-triazolacilcloundecafano-9-il) acetamida, 122.**



se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 23%. **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.41 (s, 1H), 7.39 (d, *J*=1.9 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.09 (d, *J*=1.9 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.01 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.70 (s, 1H), 4.52-4.49 (m, 2H), 4.35-4.29 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.21-3.04 (m, 2H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.50-2.42 (m, 1H), 1.85-1.80 (m, 2H), 1.55-1.50 (m, 3H), 1.30-1.25 (m, 2H), 1.05-0.99 (m, 3H). **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃)** δ. 172.2, 169.2, 159.7, 144.8, 136.0, 134.8, 131.0, 129.0, 126.7, 126.6, 123.4, 122.2, 121.8, 119.6, 119.5, 118.3, 114.2, 113.0, 111.7, 109.2, 108.3, 63.3, 62.8, 59.6, 55.3, 55.2, 49.5, 48.5, 46.7, 46.5, 41.8, 33.0, 32.7, 32.4, 31.9, 31.4, 30.1, 26.0, 25.5, 24.9, 24.7. **HRMS (DART, M⁺+1):** Calculado para C₄₀H₄₄N₇O₃: 670.35056 g/mol, encontrado para C₄₀H₄₄N₇O₃: 670.35025 g/mol. **IR** ν cm⁻¹ 3300, 3074, 2923, 2851, 1633, 1461, 1125, 740.

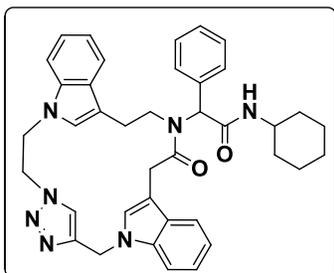
2-(4-Clorofenil)-N-ciclohexil-2-((1²Z,3⁴Z,6²Z)-10-oxo-1¹H,3¹H,6¹H-9-aza-1,6(1,3)-diindol-3(4,1)-triazolacicloundecafano-9-il) acetamida, 123. El producto se



obtuvo como un sólido color crema con un rendimiento del 20%. **P.F:** 268°C. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.41 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.38 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.31 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.14-7.05 (m, 7H), 6.98-6.93 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.16 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.56-4.46 (m, 2H), 4.33-4.27 (m, 2H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.20-3.02 (m, 2H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.60-

2.55 (m, 1H), 1.85-1.80 (m, 2H), 1.64-1.50 (m, 4H), 1.29-1.26 (m, 2H), 1.05-1.00 (m, 2H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 172.4, 168.7, 144.7, 136.0, 134.7, 134.3, 134.1, 130.5, 129.0, 128.4, 127.7, 126.6, 123.3, 122.3, 121.9, 119.6, 119.5, 118.2, 111.4, 109.3, 108.4, 107.9, 63.9, 49.4, 48.6, 47.4, 46.5, 41.7, 32.7, 30.0, 25.4, 24.9, 24.7. **HRMS (DART, M⁺⁺¹): IR** ν cm⁻¹ 3309, 3045, 2928, 2853, 1665, 1618, 1466, 1145, 739.

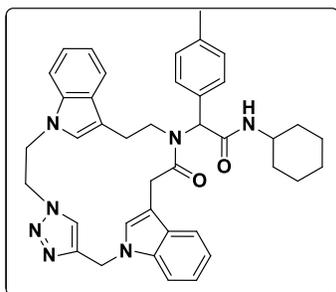
N-Ciclohexil-2-((1²Z,3⁴Z,6²Z)-10-oxo-1¹H,3¹H,6¹H-9-aza-1,6(1,3)-diindol-3(4,1)-triazolacicloundecafano-9-il)-2-fenilacetamida, 124. El producto se obtuvo como un sólido ligeramente



amarillo con un rendimiento del 22%. **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.53 (d, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.48-7.38 (m, 5H), 7.18-7.15 (m, 2H), 7.13-7.00 (m, 5H), 7.00-6.92 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.61-4.59 (m, 2H), 4.42-4.40 (m, 2H), 3.75-3.70

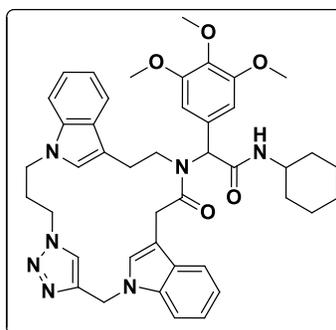
(m, 2H), 3.29-3.14 (m, 2H), 3.12-3.20 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.60-2.57 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 2H), 1.67-1.60 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 2H), 1.15-1.10 (m, 2H). **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃)** δ 172.3, 169.0, 136.0, 135.7, 134.7, 129.4, 128.9, 128.5, 127.7, 127.3, 126.8, 126.6, 125.6, 122.2, 121.9, 119.8, 119.5, 119.4, 118.3, 111.6, 109.3, 108.3, 108.2, 64.3, 49.5, 48.5, 47.3, 46.5, 41.8, 32.7, 31.7, 30.0, 25.5, 24.9, 24.7. **HRMS (DART, M⁺⁺¹):** Calculado para C₃₉H₄₂N₇O₂: 640.34000 g/mol, encontrado para C₃₉H₄₂N₇O₂: 640.33995 g/mol. **IR** ν cm⁻¹ 3304, 2925, 2853, 1664, 1619, 1466, 1147, 739.

***N*-Ciclohexil-2-((1²*Z*,3⁴*Z*,6²*Z*)-10-oxo-1¹*H*,3¹*H*,6¹ *H*-9-aza-1,6(1,3)-diindol-3(4,1)-triazolacicloundecafano-9-il)-2-(*p*-tolil) acetamida, 125.**



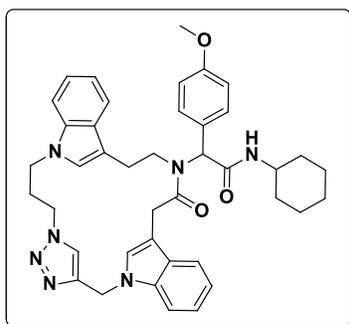
El producto se obtuvo como un sólido color crema con un rendimiento del 27%. **P.F.:** 259°C. **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.37-7.33 (m, 3H), 7.19-7.15 (m, 3H), 7.10-6.99 (m, 6H), 6.94-6.88 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.92 (s, 2H), 5.66 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.53-4.47 (m, 2H), 4.32-4.22 (m, 2H), 3.75-3.72 (m, 1H) 3.21-3.06 (m, 2H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.50-2.48 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.81-1.61 (m, 2H), 1.59-1.56 (m, 4H), 1.30-1.25 (m, 2H), 1.0-0.96 (m, 2H). **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃)** δ 172.2, 169.2, 144.8, 138.4, 136.0, 134.8, 132.6, 129.6, 129.5, 128.4, 127.8, 126.7, 126.6, 123.3, 122.2, 121.8, 119.6, 119.5, 119.4, 118.3, 111.7, 109.3, 108.4, 108.2, 63.8, 49.5, 48.5, 47.0, 46.5, 41.8, 32.7, 32.0, 30.1, 25.5, 24.9, 24.8, 22.8, 21.2. **HRMS (DART, M⁺+1):** Calculado para C₄₀H₄₄N₇O₂: 654.35565 g/mol, encontrado para C₄₀H₄₄N₇O₂:654.35933 g/mol. **IR** ν cm⁻¹ 3332, 3046, 2924, 2855, 1665, 1618, 1443, 1145, 739.

***N*-Ciclohexil-2-((1²*Z*,3⁴*Z*,7²*Z*)-11-oxo-1¹*H*,3¹*H*,7¹*H*-10 aza-1,7(1,3)-diindol-3(4,1)-triazolaciclododecafano-10-il)-2-(3,4,5-trimetoxifenil) acetamida, 117.**



El producto se obtuvo como un sólido amarillo – blanquizco con un rendimiento del 36%. **P.F.:** 118°C. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.53 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.13-7.03 (m, 3H), 7.02-7.0 (m, 2H), 6.80 (s, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.41 (m, 3H), 5.30 (s, 2H), 5.09 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 6H), 3.60 (s, 1H), 3.32-3.19 (dd, 2H), 3.06-3.01 (m, 1H), 2.95-2.90 (m, 1H), 1.93 (m, 3H), 1.73 (m, 4H), 1.51 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 3H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 172.4, 168.7, 153.4, 144.5, 136.0, 135.6, 131.2, 129.0, 128.5, 128.2, 127.7, 124.6, 122.2, 121.7, 119.9, 119.5, 118.5, 111.5, 110.0, 198.3, 107.3, 106.6, 64.1, 60.9, 56.2, 53.2, 48.5, 46.9, 46.1, 42.5, 42.3, 32.6, 32.0, 25.3, 24.8, 24.7, 22.8. **HRMS (DART, M⁺+1):** Calculado para C₄₃H₅₀N₇O₅: 744.38734 g/mol, encontrado para C₄₃H₅₀N₇O₅:744.38725 g/mol. **IR** ν cm⁻¹ 3334, 2924, 2853, 1619, 1463, 1124, 740.

***N*-Ciclohexil-2-(4-metoxifenil)-2-((1²*Z*,3⁴*Z*,7²*Z*)-11-oxo-1¹*H*,3¹*H*,7¹*H*-10-** aza-

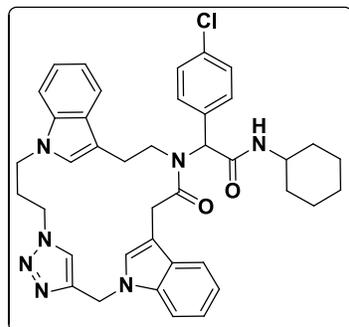


1,7(1,3)-diindol-3(4,1)-triazolaciclododecafano-10-il) acetamida, 118. El producto se obtuvo como un sólido muy fino color blanco con un rendimiento del 27%. **P.F.:**

268°C. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.52 (dd, *J*=9.1 Hz, 2.2 Hz, 4H), 7.36 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.27(s, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 6.99-6.94 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.93 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (m, 1H),

3.75 (m, 4H), 3.21-3.08 (dd, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.27 (m, 3H), 1.03 (m, 3H), 0.94 (m, 2H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 172.4, 169.1, 159.7, 144.3, 135.9, 135.4, 130.9, 129.2, 128.6, 128.4, 128.0, 127.7, 124.7, 122.2, 120.0, 119.9, 119.6, 118.5, 114.2, 111.1, 110.1, 109.3, 107.5, 64.0, 55.3, 53.2, 48.5, 46.8, 46.0, 42.6, 42.3, 32.7, 32.1, 30.4, 26.7, 25.4, 24.8, 24.7, 22.8. **HRMS (DART, M⁺+1):** Calculado para C₄₁H₄₆N₇O₃: 684.36621 g/mol, encontrado para C₄₁H₄₆N₇O₃:684.36703 g/mol. **IR** ν cm⁻¹ 3322, 3056, 2927, 2853, 1641, 1466, 1178, 740.

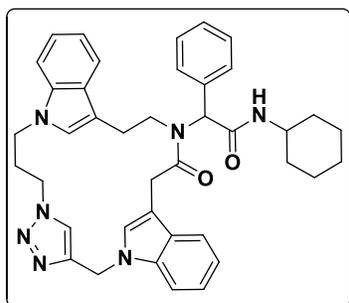
2-(4-Clorofenil)-*N*-ciclohexil-2-((1²*Z*,3⁴*Z*,7²*Z*)-11-oxo-1¹*H*,3¹*H*,7¹*H*-10-aza- 1,7(1,3)-diindol-3(4,1)-triazolaciclododecafano-10-il) acetamida, 119. El producto



deseado se obtuvo como un sólido ligeramente café con un rendimiento del 15%. **P.F.:** 136°C. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.57(d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.41-7.36 (m, 4H), 7.19 (m, 3H), 7.11 (m, 3H), 7.02 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.30 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.40 (d, *J*=6.2Hz, 2H), 4.90 (s, 2H), 3.82-3.67 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.22-3.07 (m, 2H), 3.02(m, 1H), 2.88 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.57 (m, 4H), 1.26 (m, 2H), 1.0 (m, 4H). **¹³C**

RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 172.7, 168.7, 144.3, 135.9, 135.4, 134.4, 130.4, 129.1, 128.9, 128.6, 128.3, 127.9, 124.6, 122.3,121.7, 120.1, 119.8, 119.7, 118.5, 110.9, 110.2, 109.4, 107.1, 64.7, 48.6, 47.5, 46.0, 42.7, 42.3, 32.6,32.0,30.4, 26.7, 25.4, 25.0, 24.7, 22.8. **HRMS (DART, M⁺+1):** Calculado para C₄₀H₄₃ClN₇O₃: 688.31667 g/mol, encontrado para C₄₀H₄₃ClN₇O₂:688.31561 g/mol. **IR** ν cm⁻¹ 3322, 3051, 2926, 2853, 1623, 1463, 1126, 740.

***N*-Ciclohexil-2-((1²*Z*,3⁴*Z*,7²*Z*)-11-oxo-1¹*H*,3¹*H*,7¹*H*-10-aza-1,7(1,3)-diindol-**



3(4,1)-triazolaciclododecafano-10-il)-2-

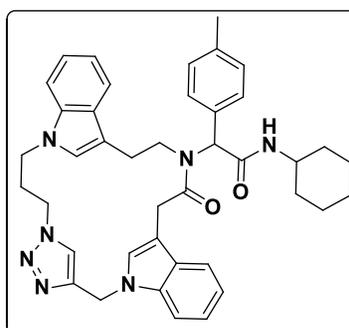
fenilacetamida, 120. El producto se obtuvo como un

sólido amarillo con un rendimiento del 32%. **P.F.:** 204°C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (m, 4H), 7.41 (m, 4H), 7.18 (m, 2H), 7.10 (m, 4H), 7.02 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.88 (s, 1H), 3.82 (m, 4H), 3.74 (s, 1H), 3.21 (dd, 2H), 3.07 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.72 (m, 4H),

1.41 (m, 2H), 1.26 (m, 2H), 1.01 (m, 2H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 172.6, 168.9, 144.3, 135.9, 129.3, 128.8, 128.6, 128.1, 127.4, 122.2, 121.7, 119.6, 118.5, 114.9, 111.0, 110.2, 109.4, 65.2, 48.6, 45.9, 42.7, 42.3, 32.6, 32.2, 31.9, 30.3, 25.4, 24.9, 24.8, 24.7, 22.7. **HRMS (DART, M⁺+1):** Calculado para C₄₀H₄₄N₇O₂: 654.35565 g/mol, encontrado para C₄₀H₄₄N₇O₂:654.35880 g/mol. **IR** ν cm⁻¹ 3278, 3053, 2921, 1617, 1448,1142, 699.

***N*-Ciclohexil-2-((1²*Z*,3⁴*Z*,7²*Z*)-11-oxo-1¹*H*,3¹*H*,7¹*H*-10-aza-1,7(1,3)-diindol-**



3(4,1)-triazolaciclododecafano-10-il)-2-(*p*-tolil)

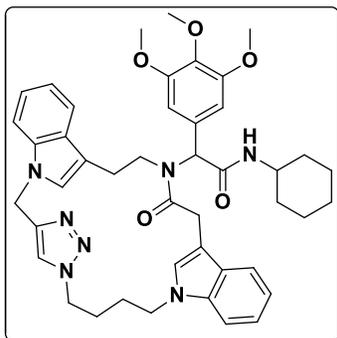
acetamida, 121. El producto deseado se obtuvo como un

polvo amarillo con un rendimiento del 24%. **P.F.:** 228°C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.16 (m, 3H), 7.10 (m, 3H), 7.01 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.02 (s,1H), 5.61 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.91 (s, 1H), 3.81 (m, 4H), 3.74 (m, 1H), 3.22 (dd,

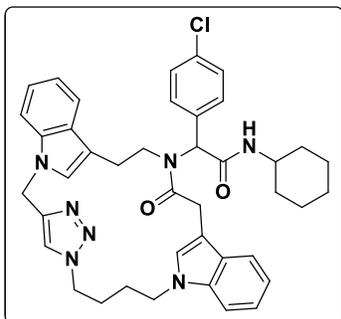
2H), 2.96 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.91 (m, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.37 (m, 4H), 1.27 (m, 1H), 0.99 (m, 4H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 172.5, 169.1, 144.3, 138.3, 135.9, 135.4, 132.8, 129.5, 129.4, 128.6,128.4, 128.1, 124.8, 122.2, 121.6, 120.0, 119.9, 119.6, 118.5, 111.1, 110.1, 109.3, 107.5, 64.7, 53.2, 48.5, 47.1, 46.0, 42.7, 42.3, 32.7, 32.6, 32.1,31.9, 30.3, 26.7, 25.4, 24.9, 24.8, 24.7, 22.8, 21.1. **HRMS (DART, M⁺+1):** Calculado para C₄₁H₄₆N₇O₂: 668.37130 g/mol, encontrado para C₄₁H₄₆N₇O₂:668.37193 g/mol. **IR** ν cm⁻¹ 3300, 3052, 2920, 1618, 1449,1145, 700.

***N*-Ciclohexil-2-((1²*Z*,3⁴*Z*,8²*Z*)-12-oxo-1¹*H*,3¹*H*,8¹*H*-11-aza-1,8(1,3)-diindol-3(4,1)-triazolaciclodecafano-11-il)-2-(3,4,5-trimetoxifenil) acetamida, 113**



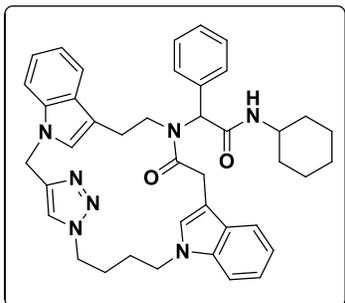
El producto se obtuvo como un sólido amarillo con un rendimiento del 17%. **P.F.:** 103°C. **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 8.10 (s, 1H), 7.69 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.41 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.23-7.16 (m, 4H), 7.07 (m, 2H), 6.87 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.89 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.26 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (m, 4H), 3.66 (s, 6H), 3.61 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 1.80 (m, 4H), 1.58 (m, 4H), 0.94 (m, 3H). **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃)** δ 172.1, 168.6, 153.3, 145.2, 137.9, 131.0, 127.8, 127.5, 125.0, 124.6, 122.3, 122.1, 121.9, 120.0, 119.5, 119.0, 113.1, 109.3, 108.8, 108.0, 106.5, 62.1, 60.8, 60.3, 56.0, 49.4, 48.4, 47.2, 47.0, 44.4, 41.6, 34.7, 33.2, 33.0, 32.6, 32.5, 31.9, 29.2, 26.8, 26.1, 25.5, 25.4, 24.7. **HRMS (DART, M⁺+1):** Calculado para C₄₄H₅₂ N₇O₅: 758.40299 g/mol, encontrado para C₄₄H₅₂N₇O₅:758.40218 g/mol. **IR** ν cm⁻¹33091, 3060, 2928, 2851,1732, 1660, 1461, 1124, 741.

2-(4-Clorofenil)-*N*-ciclohexil-2-((1²*Z*,3⁴*Z*,8²*Z*)-12-oxo-1¹*H*,3¹*H*,8¹*H*-11-aza-1,8(1,3)-diindol-3(4,1)-triazolaciclodecafano-11-il) acetamida, 114.



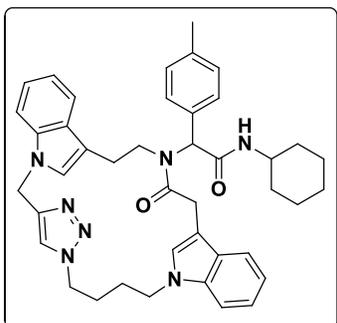
El producto deseado se obtuvo como un sólido amarillo con un rendimiento del 15%. **P.F.:** 224°C. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.03 (s, 1H), 7.51 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.26 (m, 4H), 7.13 (m, 4H), 7.06 (m, 1H), 6.97 (d, *J*=6.26, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.84-3.79 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 1.85 (m, 4H), 1.53 (m, 3H), 1.43 (m, 4H), 0.78 (m, 3H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 172.1, 168.3, 136.5, 136.3, 134.2, 130.7, 128.8, 127.4, 125.1, 122.2, 122.1, 120.0, 119.6, 119.5, 118.8, 112.5, 109.5, 108.9, 107.8, 62.6, 53.2, 50.9, 49.4, 48.4, 47.6, 47.0, 44.5, 41.7, 34.7, 33.0, 32.4, 32.0, 26.8, 26.0, 25.4, 25.3, 25.0, 24.8, 24.7, 24.7, 22.8. **HRMS (DART, M⁺+1):** Calculado para C₄₁H₄₅ClN₇O₂: 702.33232 g/mol, encontrado para C₄₁H₄₅ClN₇O₂:702.33463 g/mol. **IR** ν cm⁻¹ 3301,3055, 2924, 2851, 1629, 1460, 1141, 738.

***N*-Ciclohexil-2-((1²*Z*,3⁴*Z*,8²*Z*)-12-oxo-1¹*H*,3¹*H*,8¹*H*-11-aza-1,8(1,3)-diindol-3(4,1)-triazolaciclotridecafano-11-il)-2-**



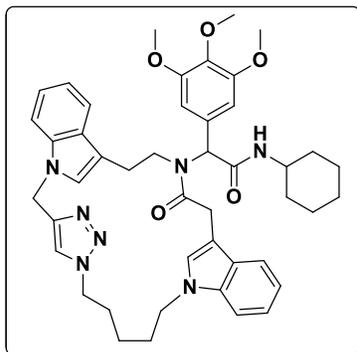
fenilacetamida, 115. El producto se obtuvo como un sólido amarillo con un rendimiento del 13%. **P.F.:** 227°C. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.52 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.30 (m, 3H), 7.25 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.16-7.09 (m, 5H), 7.03-6.97 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.07 (m, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.64 (m, 4H), 3.58 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 1.65 (m, 3H), 1.45 (m, 4H), 1.31 (m, 4H), 0.76 (m, 3H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 172.1, 168.7, 145.0, 136.4, 136.2, 135.7, 129.6, 128.8, 128.3, 127.9, 127.6, 125.2, 125.1, 122.1, 122.0, 120.0, 119.5, 119.4, 118.9, 112.6, 109.5, 108.8, 108.0, 63.3, 53.2, 49.3, 48.4, 47.5, 44.5, 41.7, 32.8, 32.4, 32.1, 26.9, 26.0, 25.3, 24.8, 22.8. **HRMS (DART, M⁺+1)** IR ν cm⁻¹ 3302, 3051, 2924, 2851, 1626, 1462, 1139, 738.

***N*-Ciclohexil-2-((1²*Z*,3⁴*Z*,8²*Z*)-12-oxo-1¹*H*,3¹*H*,8¹*H*-11-aza-1,8(1,3)-diindol-3(4,1)-triazolaciclotridecafano-11-il)-2-(*p*-tolil)**



acetamida, 116. El producto deseado se obtuvo como un sólido ligeramente amarillo con un rendimiento del 16%. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.02 (s, 1H), 7.50 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.27 (m, 2H), 7.13 (m, 5H), 7.01 (m, 3H), 6.69 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.07 (m, 2H), 3.59 (m, 4H), 3.58 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.83 (m, 3H), 1.66 (m, 4H), 1.47 (m, 4H), 0.81 (m, 3H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 172.1, 168.9, 138.3, 136.4, 132.5, 129.7, 129.5, 127.9, 152.2, 122.1, 122.0, 120.0, 119.5, 119.4, 118.9, 112.8, 109.5, 108.8, 108.3, 63.0, 50.9, 48.4, 47.4, 47.0, 44.5, 34.7, 33.0, 32.5, 31.9, 29.6, 26.9, 25.9, 25.4, 25.0, 24.7, 22.7, 21.18. **HRMS (DART, M⁺+1):** Calculado para C₄₂H₄₈N₇O₅: 682.38695 g/mol, encontrado para C₄₂H₄₈N₇O₂: 682.38663 g/mol. **IR** ν cm⁻¹ 3303, 3050, 2923, 2850, 1624, 1466, 1140, 739.

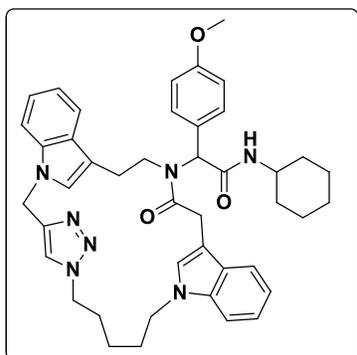
N-Ciclohexil-2-((1²Z,3⁴Z,9²Z)-13-oxo-1¹H,3¹H,9¹H-12-aza-1,9(1,3)-diindol-3(4,1)-triazolaciclodeca-12-il)-2-(3,4,5-trimetoxifenil) acetamida, 108.



El producto se obtuvo como un sólido amarillo con un rendimiento del 28%. **P.F.:** 223°C. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.45 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.31-7.26 (m, 3H), 7.21 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 6.93 (d, *J*=5.5 Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.74 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.97 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.33-5.30 (dd, 2H), 3.95 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.76 (s, 6H), 3.73 (m, 1H), 3.56-3.47 (dd, 2H), 2.80 (m, 2H), 1.79 (m, 3H), 1.58 (m, 6H), 1.08 (m, 3H),

0.92 (m, 4H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 172.6, 168.8, 153.5, 138.1, 136.4, 135.9, 131.2, 127.9, 126.7, 126.1, 122.3, 121.9, 119.8, 119.3, 118.9, 113.1, 109.6, 109.3, 107.3, 106.3, 62.8, 61.0, 56.2, 50.1, 48.5, 48.1, 46.6, 42.0, 32.7, 31.5, 28.9, 28.2, 25.5, 24.7, 24.4. **HRMS (DART, M⁺+1):** Calculado para C₄₅H₅₄N₇O₅: 772.41864 g/mol, encontrado para C₄₅H₅₄N₇O₅: 772.41658. **IR** ν cm⁻¹ 3304, 2924, 2852, 1630, 1461, 1124, 740.

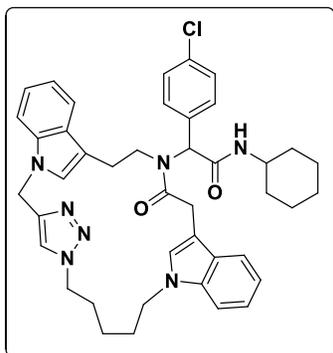
N-Ciclohexil-2-(4-metoxifenil)-2-((1²Z,3⁴Z,9²Z)-13-oxo-1¹H,3¹H,9¹H-12-aza-1,9(1,3)-diindol-3(4,1)-triazolaciclodeca-12-il) acetamida, 109. El



producto deseado se obtuvo como un sólido amarillo con un rendimiento del 18%. **P.F.:** 114°C. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.46 (m, 3H), 7.28 (m, 3H), 7.15 (m, 4H), 6.95 (m, 3H), 6.72 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.01 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 1.76 (m, 4H), 1.57 (m, 4H), 1.15 (m, 4H), 0.93 (m, 4H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 172.4, 169.1, 136.3, 135.6, 131.1, 128.0, 127.9, 127.6, 126.8, 126.4, 122.1, 121.6, 119.6, 119.1, 119.0, 118.8,

114.3, 112.7, 109.6, 109.1, 107.3, 62.9, 60.3, 55.3, 50.0, 48.4, 47.8, 46.5, 41.9, 32.6, 30.8, 28.9, 27.9, 25.4, 25.3, 24.7, 24.6, 24.3, 21.0. **HRMS (DART, M⁺+1):** Calculado para C₄₃H₅₀N₇O₃: 712.39751 g/mol, encontrado para C₄₃H₅₀N₇O₃: 712.39659. **IR** ν cm⁻¹ 3307, 3053, 2925, 2852, 1631, 1463, 1152, 740.

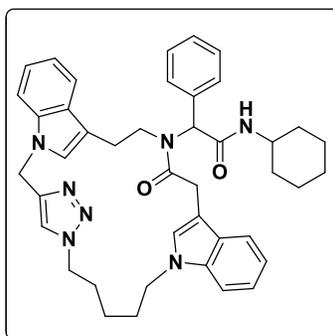
2-(4-Clorofenil)-N-ciclohexil-2-((1²Z,3⁴Z,9²Z)-13-oxo-1¹H,3¹H,9¹H-12-aza-1,9(1,3)-diindol-3(4,1)-triazolacicotetradecafano-12-il) acetamida, 110. El



producto se obtuvo como un sólido amarillo con un rendimiento del 22%. **P.F.:** 131°C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.43 (m, 4H), 7.38 (m, 3H), 7.31 (m, 1H), 7.22 (m, 3H), 7.14 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.32-5.29 (d, *J*= 6.9 Hz, 2H), 4.04-3.98 (m, 6H), 3.73 (m, 1H), 3.53-3.36 (dd, 2H), 1.74 (m, 4H), 1.56 (m, 3H), 1.41 (m, 2H), 1.14 (m, 5H), 0.85 (m, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 172.5, 168.6, 136.4, 135.7, 134.4, 134.2, 130.6,

129.0, 127.8, 126.8, 126.3, 122.3, 121.8, 121.0, 119.8, 119.2, 119.0, 118.7, 112.4, 109.6, 109.2, 107.0, 63.4, 53.4, 50.0, 48.5, 48.4, 46.6, 41.9, 32.5, 32.0, 31.9, 31.0, 30.9, 29.7, 28.8, 27.9, 25.4, 25.3, 24.6, 24.6, 24.3. **HRMS (DART, M⁺+1)** Calculado para C₄₂H₄₇ClN₇O₂: 716.34797 g/mol, encontrado para C₄₂H₄₆ClN₇O₂: 716.34956 g/mol. **IR** ν cm⁻¹ 3299, 3065, 2926, 2853, 1641, 1464, 1155, 740.

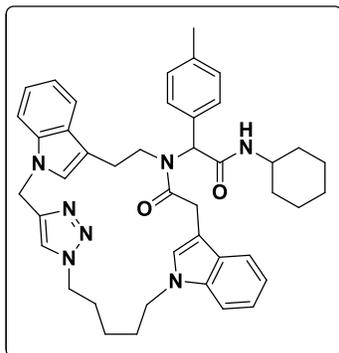
N-Ciclohexil-2-((1²Z,3⁴Z,9²Z)-13-oxo-1¹H,3¹H,9¹H-12-aza-1,9(1,3)-diindol-3(4,1)-triazolacicotetradecafano-12-il)-2-fenilacetamida, 111. El producto se



obtuvo como un sólido amarillo con un rendimiento del 29%. **P.F.:** 217°C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (m, 3H), 7.41 (m, 6H), 7.29 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.13 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.72 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 5.87 (m, 2H), 5.36-5.22 (dd, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.77 (m, 3H), 3.54-3.35 (dd, 2H), 2.69 (m, 2H), 1.76 (m, 3H), 1.56 (m, 4H), 1.13 (m, 5H), 0.91 (m, 4H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 172.4, 168.9, 145.4, 136.4, 135.6, 129.5, 128.9,

128.5, 127.8, 126.8, 126.4, 122.2, 121.6, 121.0, 119.7, 119.1, 118.8, 112.6, 109.6, 109.1, 107.2, 63.9, 50.0, 48.4, 46.5, 41.9, 32.6, 30.9, 28.8, 27.9, 25.4, 24.6, 24.3. **HRMS (DART, M⁺+1):** Calculado para C₄₂H₄₈N₇O₂: 682.38695 g/mol, encontrado para C₄₂H₄₈N₇O₂: 682.38988 g/mol. **IR** ν cm⁻¹ 3300, 3057, 2992, 2852, 1631, 1464, 1152, 738.

***N*-Ciclohexil-2-((1²*Z*,3⁴*Z*,9²*Z*)-13-oxo-1¹*H*,3¹*H*,9¹*H*-12-aza-1,9(1,3)-diindol-3(4,1)-triazolaciclodeca-12-il)-2-(*p*-tolil) acetamida, 112.** El producto



deseado se obtuvo como un sólido amarillo con un rendimiento del 16%. **P.F.:** 87°C. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.09, 7.41 (t, *J*= 8.3 Hz, 4H), 7.29 (m, 1H), 7.20 (m, 5H), 7.12 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 6.73 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.35-5.23 (dd, 2H), 4.0 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.73 (1.37), 3.49-3.36 (dd, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.40 (m, 3H), 1.91 (m, 3H), 1.73 (m, 6H), 1.60 (m, 4H), 1.15 (m, 3H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 172.4, 169.0, 145.3, 138.4, 135.6, 132.7, 129.6, 129.0, 126.8, 126.3,

122.1, 121.6, 121.1, 119.6, 119.1, 118.8, 112.6, 109.5, 109.1, 107.3, 63.4, 53.2, 50.0, 48.4, 48.0, 46.5, 41.9, 34.7, 33.0, 32.1, 30.9, 28.9, 28.0, 25.4, 25.0, 24.7, 24.3, 22.8, 21.1. **HRMS (DART, M⁺+1):** Calculado para C₄₉H₅₀N₇O₂: 696.40260 g/mol, encontrado para C₄₃H₅₀N₇O₂:696.40308 g/mol. **IR** ν cm⁻¹ 3304,3058,2925, 1635, 1457, 1123, 739.