



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**SÍNTESIS DE BIS-INDOLES Y EVALUACIÓN DE SU ACTIVIDAD  
ANTIPROLIFERATIVA Y ANTITUBERCULOSA**

**TESIS**

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**MAESTRA EN CIENCIAS**

PRESENTA

Q.F.B. FÁTIMA LÓPEZ SALAZAR

TUTOR DR. ROBERTO MARTÍNEZ

INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM

CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX, MAYO DE 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 BIS-INDOLES Y EVALUACIÓN DE SU ACTIVIDAD  
ANTIPROLIFERATIVA Y ANTITUBERCULOSA**

**T E S I S**  
**PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

**MAESTRA EN CIENCIAS**

**P R E S E N T A**

**Q.F.B. FÁTIMA LÓPEZ SALAZAR**



Ciudad de México, Mayo de 2018

El presente trabajo se desarrolló en el laboratorio 2-11 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México bajo la asesoría del Dr. Roberto Martínez, con el apoyo económico de la beca de maestría otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Número de becario 594726, CVU 666448), asimismo el proyecto contó con el financiamiento del proyecto PAPIIT IN208015 y del Programa Institucional Nuevas Alternativas de Tratamiento para Enfermedades Infecciosas (NUATEI-IIB-UNAM).

Los resultados obtenidos de la investigación se presentaron en la XIII Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica, realizada en la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco en la ciudad de Villahermosa, Tabasco en el mes de abril de 2017.

## DEDICATORIAS

A mi mamá por ser mi motivo para seguir adelante y mis ánimos para vencer cada situación difícil; por ser una grandiosa y admirable mujer que siempre ha buscado la manera de apoyar a sus hijas y con su infinito amor nos alienta a seguir “¡arriba y adelante!” para ser mejores seres humanos; por sus sabios consejos y las palabras que me alientan.

A mi papá por cuidarme de la manera en que lo hace, por su amor y apoyo devoto y por ayudarme en toda situación que lo necesito y por alentarme a continuar preparándome.

A mi hermana Andrea quien me ha enseñado que no hay que rendirse para lograr lo que uno se proponga y que hay que esforzarse mucho para conseguirlo; por cuidarme con tanto esmero; por los momentos de alegría a su lado y por compartir conmigo sus aventuras y travesías. A mi hermana Fernanda por las inolvidables risas; por enseñarme que la vida hay que vivirla de la mejor manera posible y que todo se puede obtener con trabajo y constancia. A mi hermana Valeria por las memorables vivencias a su lado; por su dedicación hacia mí; por enseñarme que hay que trabajar duro para cumplir nuestros sueños y que se puede llegar tan lejos como uno quiera y la distancia nos es problema para estar al pendiente de todos. A las tres les agradezco inmensamente su apoyo incondicional, los preciados momentos a su lado y por llenar mi vida de infinito amor y felicidad.

A Mauricio Tapia por apoyarme incondicionalmente; por darme ánimos para continuar cuando estos se van agotando; por los momentos maravillosos que pasamos juntos; por todo el cariño, amor y comprensión, y por enseñarme que en la vida lo más importante es ser feliz.

¡Muchas gracias por todo familia, los quiero con todo el corazón!

## AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México mi amada *alma mater* por haberme abierto las puertas al maravilloso mundo del estudio y dotarme de todas las oportunidades y servicios que en ella he podido disfrutar, así como por brindarme todos los conocimientos y experiencias que he aprendido dentro de sus aulas y laboratorios.

Al Dr. Roberto Martínez por haberme brindado la oportunidad de pertenecer a su grupo de investigación, por trasmitirme parte de sus conocimientos y experiencias, por el apoyo brindado a lo largo de estos años y por contribuir en mi formación profesional.

A cada miembro del H. jurado por sus valiosas aportaciones que contribuyeron a enriquecer este trabajo: Dr. Rafael Castillo Bocanegra, Dr. Enrique Ramón Ángeles Anguiano, Dra. María Guadalupe Hernández Linares, Dr. Luis Chacón García y al Dr. Francisco Hernández Luis.

Al Instituto de Química y su personal técnico-académico: M. en C. Elizabeth Huerta y Q. Ángeles Peña (RMN), Q.F.B. Rocío Patiño (IR), Dr. Javier Pérez, Ing. Q. Luis Velasco y Dra. Carmen García (Espectrometría de Masas), Dr. Rubén Toscano (Difracción de Rayos X) y a la M. en C. Ma. Teresa Ramírez Apan (Evaluación de la actividad antiproliferativa); así como a la Dra. Mayra Silva (Catedrática CONACyT) por la evaluación de la actividad antituberculosis de los compuestos.

Al CONACyT, por la beca otorgada para realizar mis estudios de maestría (Número de becario 594726, CVU 666448) la cual permite a estudiantes al igual que yo continuar superándonos.

Al Posgrado en Ciencias Químicas y su personal administrativo por el apoyo en la realización oportuna de cada uno de los trámites requeridos durante mis estudios de maestría.

Al PAPIIT (Proyecto IN208015) y al Programa Institucional Nuevas Alternativas de Tratamiento para Enfermedades Infecciosas (NUATEI-IIB-UNAM), por el apoyo económico brindado para la realización de este proyecto..

A mi familia Carmen Salazar, Andrés López, Andrea López, Fernanda López, Valeria López y Mauricio Tapia que son mi fuerza y motivación para seguir adelante.

A mis compañeros del laboratorio 2-11 por hacer que el trabajo y mi estancia en él, fueran más amenos y agradables: Silvia Becerra, Gustavo Pretelín, Aldahir Ramos, Rogelio Pedraza, Sandra Cotlame y Rosa María Chávez. ¡Muchas gracias por todo amigos!

## ABREVIATURAS Y FÓRMULAS

AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
AIBN	Azobisisobutironitrilo
ATR	Reflectancia Total Atenuada
Bu <sub>3</sub> SnH	Hidruro de tributilestaño
°C	Grados Celsius
ccf	Cromatografía en capa fina
CDCl <sub>3</sub>	Cloroformo deuterado
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Diclorometano
CH <sub>3</sub> CN	Acetonitrilo
cm <sup>-1</sup>	Recíproco de centímetros
δ	Desplazamiento químico
DCE	Dicloroetano
DLP	Peróxido de dilauroílo
DMF	<i>N, N</i> -dimetilformamida
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	Dimetilsulfóxido hexadeuterado
EM	Espectrometría de masas
EM AR	Espectrometría de masas de alta resolución
EM DART	Espectrometría de masas por análisis directo en tiempo real
EM FAB	Espectrometría de masas por bombardeo de átomos rápidos
EM IE	Espectrometría de masas por impacto electrónico
eq	Equivalente
Et	Etilo
EtOH	Etanol
g	Gramos
h	Horas
HCl	Ácido clorhídrico
H <sub>2</sub> O	Agua
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Ácido sulfúrico
IC <sub>50</sub>	Concentración inhibitoria 50
IR	Espectroscopía de infrarrojo
J	Constante de acoplamiento
KBr	Bromuro de potasio
KOH	Hidróxido de potasio
M	Molar
M <sup>+</sup>	Ión molecular
MDR-TB	Tuberculosis multirresistente a fármacos
Me	Metilo
MeOH	Metanol



MHz	Megahertz
MIC	Concentración mínima inhibitoria
min	Minutos
$\mu\text{L}$	Microlitros
mL	Mililitros
$\mu\text{M}$	Micromolar
mm	Milímetro
mmol	Milimol
m/z	Relación masa carga
$\text{N}_2$	Nitrógeno molecular
$\text{Na}_2\text{SO}_4$	Sulfato de sodio
NaOEt	Étoxido de sodio
NOESY	Espectroscopía del Efecto Nuclear Overhauser
$\text{O}_2$	Oxígeno molecular
p.f.	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
RMN $^{13}\text{C}$	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
RMN $^1\text{H}$	Resonancia magnética nuclear de protón
S.A.	Sin actividad
$\text{S}_{\text{N}}2$	Sustitución nucleofílica bimolecular
t. a.	Temperatura ambiente
TB	Tuberculosis
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
XDR-TB	Tuberculosis extremadamente resistente a fármacos
UV	Radiación ultravioleta
$\nu$	Longitud de onda

## ÍNDICE

ABREVIATURAS Y FÓRMULAS .....	v
RESUMEN.....	ix
1. INTRODUCCIÓN .....	1
2. ANTECEDENTES .....	3
2.1. TUBERCULOSIS .....	3
2.2. CÁNCER.....	5
2.3. SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA AROMÁTICA EN EL INDOL.....	7
2.4. REACTIVIDAD DEL INDOL FRENTE A RADICALES LIBRES .....	8
2.5. USO DE XANTATOS PARA LA FORMACIÓN DE ENLACES C-C .....	10
2.6. ALQUILACIÓN DE INDOLES MEDIANTE UNA REACCIÓN DE SUSTITUCIÓN RADICAL-OXIDATIVA AROMÁTICA.....	12
2.7. SÍNTESIS DE BIS-INDOLES .....	15
2.7.1. Síntesis de 1,2-bis(indolil)etenos .....	15
2.7.2. Síntesis de 2,3-bis(indolil)acrilatos de etilo.....	17
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
4. HIPÓTESIS .....	18
5. OBJETIVOS.....	19
5.1. OBJETIVO GENERAL .....	19
5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	19
6. RUTA SINTÉTICA .....	19
7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	21
7.1. SÍNTESIS DEL BIS-INDOL <b>7a</b> .....	21
7.1.1. Síntesis del xantato <b>3</b> .....	21
7.1.2. Alquilación del indol ( <b>4a</b> ) en la posición C-2.....	21
7.1.3. Condensación aldólica de los indoles <b>5a</b> y <b>6a</b> .....	23
7.2. SÍNTESIS DE LOS BIS-INDOLES <b>7b-d</b> .....	27
7.3. SÍNTESIS DE LOS ACRILATOS DE METILO <b>7e-g</b> .....	29
7.3.1 Obtención de los indoles disustituidos <b>5b-d</b> .....	29

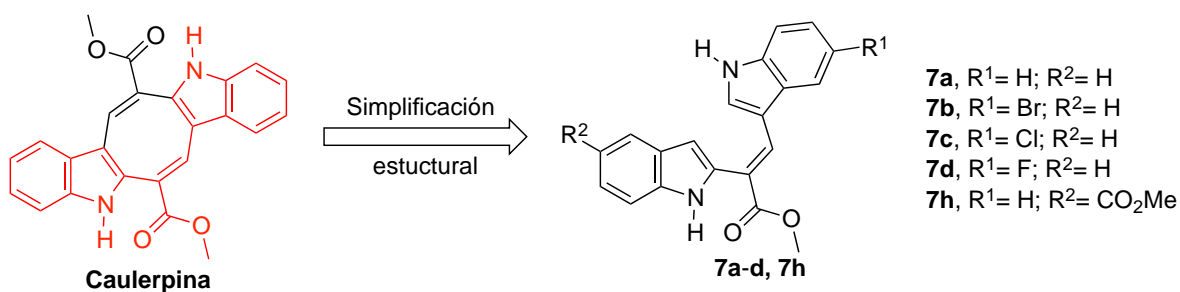
7.3.2 Condensación aldólica de los indoles <b>5b-d</b> y <b>6a</b> .....	30
8. EVALUACIÓN BIOLÓGICA DE LOS COMPUESTOS SINTETIZADOS.....	32
8.1. ACTIVIDAD ANTIPROLIFERATIVA.....	32
8.2. ACTIVIDAD ANTITUBERCULOSA.....	34
9. CONCLUSIONES.....	36
10. SECCIÓN EXPERIMENTAL.....	37
10.1. CONSIDERACIONES GENERALES.....	37
10.2. PARTE EXPERIMENTAL.....	38
Síntesis de 2-((etoxicarbonotioil)tio)acetato de metilo ( <b>3</b> ).....	38
Preparación del 2-(1 <i>H</i> -indol-2-il)acetato de metilo ( <b>5a</b> ).....	38
Procedimiento general para la síntesis de los ésteres <b>5b-d</b> .....	39
Ácido 2-(2-metoxi-2-oxoetil)-1 <i>H</i> -indol-5-carboxílico ( <b>5c</b> ).....	40
2-(5-Nitro-1 <i>H</i> -indol-2-il)acetato de metilo ( <b>5d</b> ).....	41
Obtención de 2-(2-metoxi-2-oxoetil)-1 <i>H</i> -indol-5-carboxilato de metilo ( <b>5e</b> ).....	41
Procedimiento general para la síntesis de los acrilatos de metilo <b>7a-7d</b> .....	42
( <i>E</i> )-2-(1 <i>H</i> -Indol-2-il)-3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)acrilato de metilo ( <b>7a</b> ).....	42
( <i>E</i> )-2-(5-Bromo-1 <i>H</i> -indol-2-il)-3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)acrilato de metilo ( <b>7b</b> ).....	43
( <i>E</i> )-2-(5-Cloro-1 <i>H</i> -indol-2-il)-3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)acrilato de metilo ( <b>7c</b> ).....	44
( <i>E</i> )-2-(5-Fluoro-1 <i>H</i> -indol-2-il)-3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)acrilato de metilo ( <b>7d</b> ).....	44
( <i>E</i> )-3-(2-(1 <i>H</i> -indol-2-il)-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-1 <i>H</i> -indol-5-carboxilato de metilo ( <b>7h</b> ).....	45
11. PERSPECTIVAS.....	46
12. ANEXO DE ESPECTROS.....	47

## RESUMEN

En el presente trabajo se describe la síntesis de los bis-indoles **7a-d** y **7h**, los cuales provienen de la simplificación estructural del alcaloide Caulerpina, utilizando una ruta sintética de tres pasos: 1) preparación del agente alquilante, 2) alquilación de un indol a través de una reacción de sustitución radical oxidativa aromática como etapa clave y 3) una reacción de condensación aldólica.

La evaluación de la actividad antiproliferativa de los compuestos **7a-d** y **7h** en las líneas celulares de cáncer: U-251 (Glía de sistema nervioso central), PC-3 (Cáncer de próstata), K-562 (Leucemia), HCT-15 (Cáncer de colon), MCF-7 (Cáncer de mama) y SKLU-1 (Cáncer de pulmón), mostró que el compuesto **7h** es activo en las líneas celulares de cáncer U-251 (Glía de sistema nervioso central) con una  $IC_{50}$   $35.13 \pm 0.78 \mu\text{M}$  y en la línea celular PC-3 (cáncer de próstata) con una  $IC_{50}$   $29.55 \pm 1.4 \mu\text{M}$ .

Por otro lado, el estudio de la actividad antituberculosis de los compuestos **7a-d** y **7h**, también mostró que el compuesto **7h** fue el único activo contra *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (MIC  $62.5 \mu\text{g/mL}$ ,  $IC_{50}$   $138 \mu\text{g/mL}$ ).



## 1. INTRODUCCIÓN

El indol es un heterociclo presente en numerosos compuestos naturales y sintéticos que son el principio activo de medicamentos útiles en el tratamiento de enfermedades como el cáncer y la tuberculosis, dos de las principales causas de muerte a nivel mundial.<sup>1</sup> La tuberculosis (TB) es una enfermedad que afecta los pulmones y es causada por el bacilo *Mycobacterium tuberculosis*; en el 2016, 1.7 millones de personas murieron por esta enfermedad, ubicándose así entre las diez principales causas de mortalidad en el mundo.<sup>2</sup> El constante aumento en el número de casos con TB, MDR-TB (tuberculosis multirresistente a fármacos) y XDR-TB (tuberculosis extremadamente resistente a fármacos), la larga duración de los tratamientos, los efectos adversos y la toxicidad asociada a los fármacos de primera, segunda y tercera línea justifican la urgente necesidad de encontrar nuevos medicamentos contra esta enfermedad.

El cáncer es el nombre que se da a un conjunto de enfermedades relacionadas, que se caracteriza por el crecimiento y diseminación incontrolados de células, pudiendo aparecer prácticamente en cualquier lugar del cuerpo. Actualmente se ubica al igual que la tuberculosis entre las diez principales causas de defunción en el mundo; en 2015, ocasionó la muerte de 8.8 millones de personas.<sup>3</sup> Sin embargo, en la utilización de medicamentos clínicamente útiles, existen problemas de toxicidad, resistencia a los medicamentos y de biodisponibilidad,<sup>4</sup> por lo cual existe una necesidad imperiosa por encontrar nuevos compuestos que sean más seguros y efectivos.

Lo antes mencionado ha hecho que diferentes grupos de investigación alrededor del mundo centren sus esfuerzos en la búsqueda de nuevos principios activos que puedan coadyuvar a disminuir los efectos colaterales de los tratamientos actuales de estas enfermedades.

---

<sup>1</sup> Sharma, V.; Kumar, P.; Pathaka, D. *J. Heterocyclic Chem.* **2010**, *47*, 491-502.

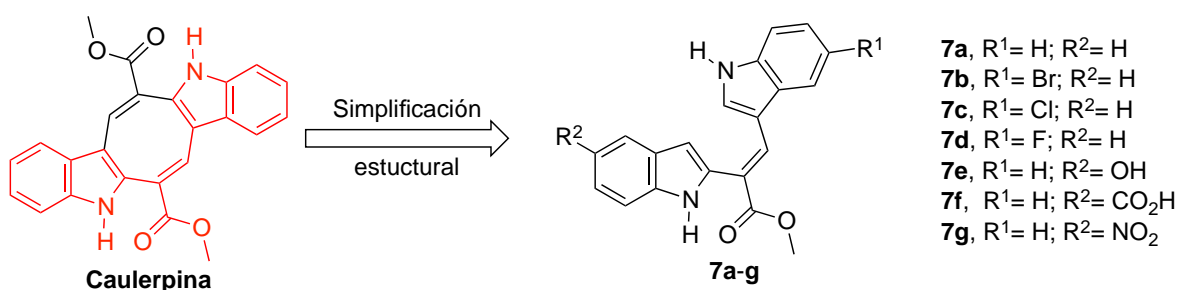
<sup>2</sup> Organización Mundial de la Salud. Nota descriptiva No. 104. Octubre de 2017. Disponible en línea: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/> (Consultado el 28 de noviembre de 2017).

<sup>3</sup> Organización Mundial de la Salud. Nota descriptiva No. 297. Octubre de 2017. Disponible en línea: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/> (Consultado el 28 de noviembre de 2017).

<sup>4</sup> Cihan-Üstündağ, G.; Çapan, G. *Mol. Divers.* **2012**, *16*, 525-539.

Recientemente, nuestro grupo de trabajo sintetizó la Caulerpina, un alcaloide bis-indólico marino, y evaluó su actividad contra *M. tuberculosis* H37Rv que resultó con una IC<sub>50</sub> de 0.24 μM.<sup>5</sup> Además, hace poco se informó de su actividad antiproliferativa.<sup>6,7</sup>

Por lo anterior se planteó realizar la síntesis de la serie de bis-indoles **7a-g** que corresponden a la simplificación estructural del posible farmacóforo de la Caulerpina y evaluar su actividad antiproliferativa y antituberculosis.



<sup>5</sup> Canché-Chay, C. I.; Gómez-Cansino, R.; Espitia-Pinzón, C. I.; Torres-Ochoa R. O.; Martínez R. *Mar. Drugs* **2014**, *12*, 1757-1772.

<sup>6</sup> Ferramosca, A.; Conte, A.; Guerra, F.; Felling, S.; Rimoli, M. G.; Mollo, E.; Zara, V.; Terlizzi, A. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2016**, *473*, 1133-1138.

<sup>7</sup> Yu, H.; Zhang, H.; Dong, M.; Wu, Z.; Shen, Z.; Xie, Y.; Kong, Z.; Dai, X.; Xu, B. *Int. J. Oncol.* **2017**, *50*, 161-172.

## 2. ANTECEDENTES

### 2.1. TUBERCULOSIS

La Tuberculosis (TB) es una enfermedad crónica altamente contagiosa, causada por un bacilo llamado *Mycobacterium tuberculosis*,<sup>8</sup> que afecta principalmente los pulmones. La gravedad de la situación puede entenderse a partir del informe publicado en 2017 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) según el cual 10.4 millones de nuevos casos de TB se produjeron en 2016 y en el mismo año, ocurrieron 1.7 millones de muertes debido a esta enfermedad.<sup>9</sup> De acuerdo con la Secretaría de Salud, en 2016 se registraron 20 mil casos nuevos de TB en México, los estados con mayor incidencia fueron: Baja California, Veracruz, Guerrero, Sonora, Tamaulipas, Chiapas, Nuevo León y Tabasco.<sup>10</sup>

El régimen actual de fármacos de primera línea contra TB tiene más de 50 años y consiste principalmente en el uso de rifampicina e isoniazida. Estos antibióticos son efectivos para la TB activa susceptible a medicamentos. Sin embargo, los pacientes no siempre completan el tratamiento debido al alto costo de los medicamentos, los efectos adversos, el largo tiempo de tratamiento (6-12 meses) y las múltiples dosis requeridas de medicamento. Este incumplimiento ha contribuido a la aparición de cepas resistentes a múltiples fármacos (MDR) y extremadamente resistentes a fármacos (XDR). La MDR-TB es resistente a la isoniazida y a la rifampicina (los dos medicamentos antituberculosos más potentes), y a menudo requiere de dos años más de tratamiento con fármacos de segunda línea: fluoroquinolonas, capreomicina, kanamicina y amikacina.<sup>11</sup> La XDR-TB muestra resistencia a medicamentos de segunda línea y requiere el uso de fármacos de tercera línea, los cuales son más costosos y presentan más efectos adversos que los anteriores.<sup>12</sup> Aunado a lo anterior,

---

<sup>8</sup> Aboul-Fadl, T.; Abdel-Hamid, M. K.; Youssef, A. F. *Der Pharma Chemica* **2015**, *7*, 217-225.

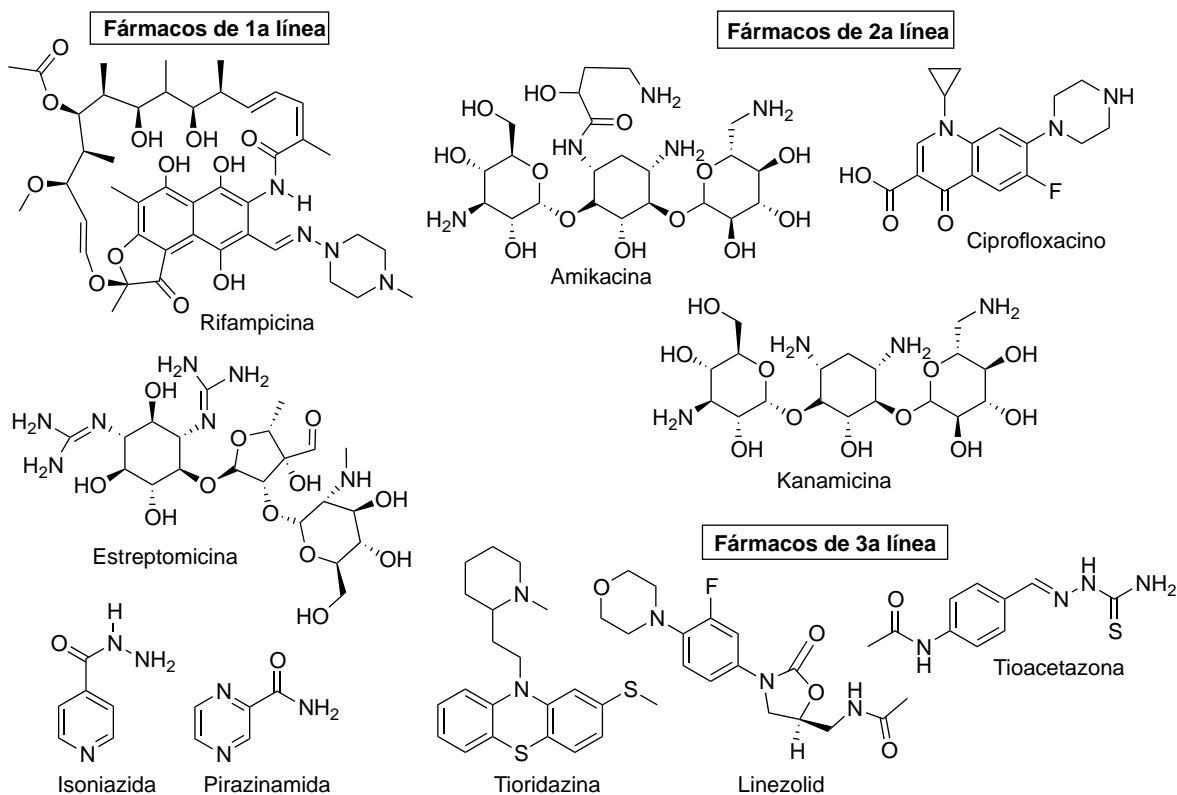
<sup>9</sup> Global Tuberculosis Report 2017. Disponible en línea: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/) (Consultado el 30 de noviembre de 2017).

<sup>10</sup> Tuberculosis, disponible en: <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/tuberculosis> (Acceso diciembre 1, 2017).

<sup>11</sup> Yan, M.; Ma, S. *ChemMedChem*. **2012**, *7*, 2063-2075.

<sup>12</sup> Zumla, A.; Nahid. P.; Cole, S. T. *Nature Reviews: Drug Discovery* **2013**, *12*, 388-404.

la magnitud y el alcance de las cepas resistentes a los medicamentos han aumentado la preocupación de que la tuberculosis vuelva a convertirse en una enfermedad incurable.<sup>13</sup>



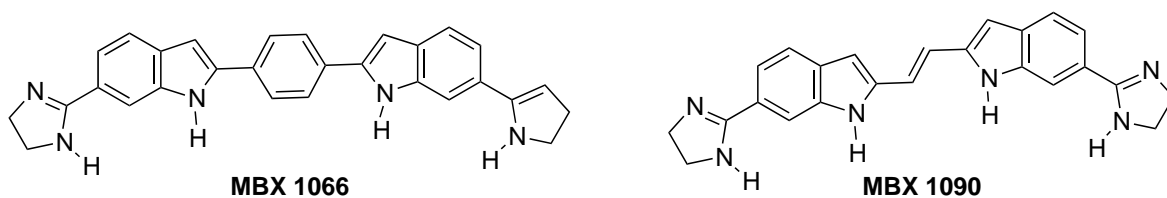
**Figura 1.** Fármacos de primera, segunda y tercera línea utilizados en el tratamiento de TB.

En este contexto, los anillos bis-indólicos representan un importante núcleo estructural para el desarrollo de moléculas con potencial actividad contra *M. tuberculosis*, ejemplo de ello son los compuestos **MBX 1066** y **MBX 1090** los cuales exhibieron una actividad muy potente contra *M. tuberculosis* H37Rv y MDR-TB (MIC=<0.02-0.08  $\mu\text{g/mL}$  y 0.2-1.3  $\mu\text{g/mL}$ , respectivamente).<sup>14</sup>

<sup>13</sup> Eldehna, W.; Fares, M.; Abdel-Aziz, M.; Abdel-Aziz, H. *Molecules* **2015**, *20*, 8800-8815.

<sup>14</sup> Panchal, R. G.; Lane, D.; Boshoff, H. I.; Butler, M. M.; Moir, D. T.; Bowlin, T. L.; Bavari, S. J. *Antibiot.* **2013**, *66*, 47-49.





**Figura 2.** Estructuras de bis-indoles con actividad contra *M. tuberculosis*.

## 2.2. CÁNCER

El cáncer se ubica entre las diez principales causas de muerte alrededor del mundo, tan sólo en el 2015 causó la defunción de 8.8 millones de personas. Los cánceres que causan un mayor número anual de muertes a nivel mundial son los de pulmón, hígado, colon, estómago y mama.<sup>3</sup> En México, cada año se registran 190 mil casos nuevos de cáncer y 80 mil mexicanos mueren por esta causa.<sup>15</sup> Esta enfermedad es causada por el crecimiento descontrolado de las células al alterarse los mecanismos de división y muerte celular, lo que genera el desarrollo de tumores o masas anormales, las cuales se pueden presentar en cualquier parte del organismo, dando lugar a más de cien tipos de cáncer que se denominan según la zona de desarrollo, por ejemplo: cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de estómago, etc. Los tumores cancerosos son malignos, ya que estos pueden extenderse a los tejidos cercanos o los pueden invadir. Además, cuando estos tumores crecen, algunas células cancerosas pueden desprenderse y moverse a lugares distantes del cuerpo por medio del sistema circulatorio o del sistema linfático y formar nuevos tumores lejos del tumor original, este proceso es conocido como metástasis.<sup>16</sup>

El tratamiento está determinado por su localización y la etapa en que el cáncer se ha diagnosticado. Las principales formas de tratarlo son la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. La cirugía se usa para extraer el tumor canceroso, aunque también se puede extraer parte o completamente la parte del tejido que el cáncer esté afectando. La radioterapia

<sup>15</sup> Secretaría de Salud. Disponible en línea: <https://www.gob.mx/salud/prensa/281-mexico-sede-de-la-cumbre-mundial-de-lideres-de-cancer> (Acceso diciembre 7, 2017).

<sup>16</sup> NIH. Instituto Nacional del Cáncer. Disponible en línea: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es#diferencias-celulas-cancerosas-y-normales>. (Acceso diciembre 7, 2017).

se usa para matar o disminuir el crecimiento de las células cancerosas por medio de altas dosis de radiación (como rayos X); también puede usarse solo o en conjunto con cirugía o quimioterapia. La quimioterapia se refiere al empleo de medicamentos para matar o reducir el crecimiento de las células cancerosas, los fármacos pueden alcanzar casi todas las partes del cuerpo, lo cual hace a este tratamiento útil para el cáncer que se ha propagado. Los medicamentos pueden administrarse por vía oral o por vía intravenosa.<sup>17</sup> No obstante, existen problemas de toxicidad, resistencia a los medicamentos y de biodisponibilidad, asociados a la utilización de medicamentos para tratar este conjunto de enfermedades,<sup>4</sup> por lo cual es indispensable encontrar nuevos compuestos que sean más seguros y efectivos.

En este ámbito, los bis-indoles tienen propiedades particulares debido a la presencia de los anillos pirroles ricos en electrones. Ejemplo de lo anterior son los bis-indoles **A** y **B** sintetizados por Sharma,<sup>18</sup> los cuales fueron evaluados frente a líneas cancerígenas humanas, resultando principalmente activos contra células cancerosas de colon (HCT-15, SW-620).

El compuesto **A** mostró una inhibición del 61% a 100  $\mu\text{M}$  y del 58% a 50  $\mu\text{M}$  frente a la línea celular de colon (SW-620) con una  $\text{IC}_{50}$  de 39.7  $\mu\text{M}$ . En tanto, el compuesto **B** presentó una inhibición del 75% a 100  $\mu\text{M}$  y del 46% a 50  $\mu\text{M}$  frente a la línea celular de colon (SW-620) con una  $\text{IC}_{50}$  de 39.7  $\mu\text{M}$ ; asimismo mostró una inhibición del 85% a 100  $\mu\text{M}$  y de 56% a 50  $\mu\text{M}$  contra la línea celular de colon (HCT-15) con una  $\text{IC}_{50}$  de 46.6  $\mu\text{M}$ .

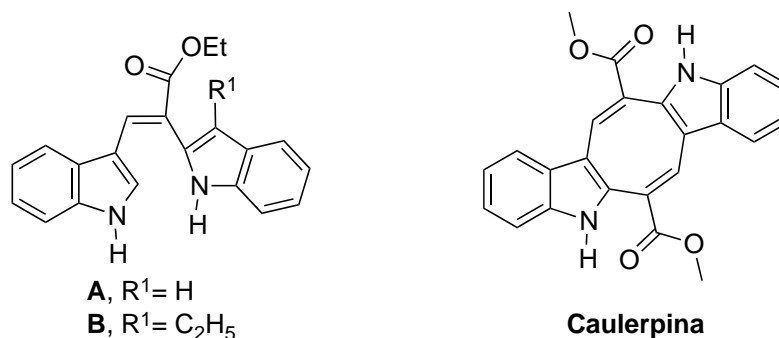
Por su parte en 2017, Yu describió que la molécula de Caulerpina presenta actividad contra las líneas celulares de cáncer de colon: HT29, LOVO, HCT116 y SW480, con valores de  $\text{IC}_{50}$  de 20-31  $\mu\text{M}$ , siendo más sensible la línea celular LOVO con una inhibición del 50% a una concentración de 20  $\mu\text{M}$ .<sup>19</sup>

---

<sup>17</sup> American Cancer Society. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/aspectos-basicos-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer.html> (Acceso diciembre 7, 2017)

<sup>18</sup> Sharma, V.; Kalia, R.; Raj, T.; Gupta, V. K.; Suri, N.; Saxena, A. K.; Sharma, D.; Bhella, S. S.; Singh, G.; Ishar, M. P. S. *Acta Pharm. Sin. B* **2012**, *2*, 32-41.

<sup>19</sup> Yu, H.; Zhang, H.; Dong, M.; Wu, Z.; Shen, Z.; Xie, Y.; Kong, Z.; Dai, X.; Xu, B. *Int. J. Oncol.* **2017**, *50*, 161-172.

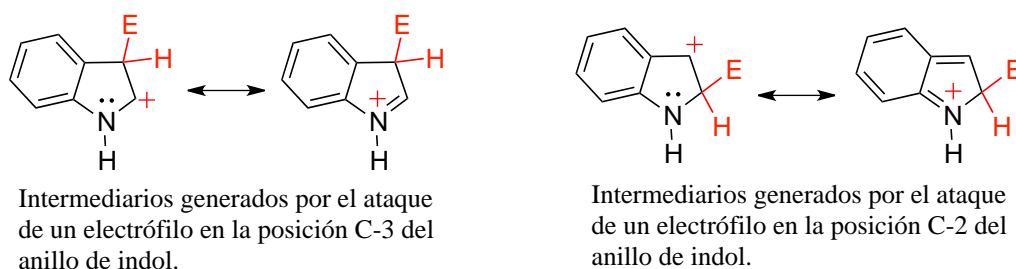


**Figura 3.** Bis-indoles con actividad contra células de cáncer de colon.

### 2.3. SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA AROMÁTICA EN EL INDOL

El indol es una base muy débil con un pKa de 16.97. En este sistema aromático las sustituciones electrofílicas se llevan a cabo fácilmente con el ataque sobre el anillo de pirrol rico en electrones, en lugar del anillo de benceno. De las tres posiciones disponibles en el anillo heterocíclico, el ataque al nitrógeno no ocurre debido a que se destruiría la aromaticidad del anillo de pirrol y se formaría un catión localizado. De las dos posiciones restantes, el ataque electrofílico prefiere la posición C-3 sobre la posición C-2, no obstante, si la posición C-3 se encuentra bloqueada, la sustitución ocurrirá en la posición C-2. La preferencia por la posición C-3 se puede explicar considerando las formas de resonancia del ataque de una especie electrofílica (Figura 4). El ataque electrofílico en la posición C-3 genera un intermediario más estable debido a que se forma una carga positiva que puede ser estabilizada por el par de electrones del nitrógeno, mientras que la estabilización del intermediario producto del ataque en la posición C-2, implica la ruptura de la aromaticidad del anillo de benceno. Aunque es un efecto estabilizador, es menos favorecido que la liberación directa del par electrónico del nitrógeno.<sup>20</sup>

<sup>20</sup> Quin, L. D.; Tyrell, J. A. *Fundamentals of Heterocyclic Chemistry: Importance in nature and in the synthesis of pharmaceuticals*. Ed Wiley. Nueva Jersey, **2010**, p 185-186.



**Figura 4.** Intermediarios de la sustitución electrofílica del indol.

Si bien es cierto que la posición más favorecida para la sustitución electrofílica es la posición C-3, algunas de las formas más comunes de insertar un grupo funcional en la posición C-2, son la alquilación por metalación y por reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición, así como la funcionalización oxidativa directa de la posición C-2 usando complejos de Pd, Cu, Rh, Ru o Ir como catalizadores.<sup>21</sup>

#### 2.4. REACTIVIDAD DEL INDOL FRENTE A RADICALES LIBRES

Las reacciones radicalarias más comunes sobre el anillo de indol son las adiciones intramoleculares y las ciclaciones, y un poco menos exploradas se encuentran las adiciones intermoleculares para la formación de enlaces C-C en la posición C-2 o C-3 del indol. Las primeras reacciones de este tipo utilizaban peróxido de hidrógeno y  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , así como condiciones oxidativas libres de radicales con Mn(III), Fe(II), Ce(IV)) o fotólisis, pero requerían un gran exceso de reactivos y se obtenían bajos rendimientos del producto.<sup>22</sup>

Actualmente el reactivo más empleado en las reacciones radicalarias, es el hidruro de tributil estaño ( $\text{Bu}_3\text{SnH}$ ), desgraciadamente la química basada en este reactivo está asociada con dos grandes inconvenientes: la toxicidad de los compuestos orgánicos de estaño y la dificultad de su proceso de purificación.<sup>23</sup> Algunas condiciones de reacción libres de estaño, utilizadas

<sup>21</sup> Tayu, M.; Nomura, K.; Kawachi, K.; Higuchi, K.; Saito, N.; Kawasaki, T. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 10925-10930.

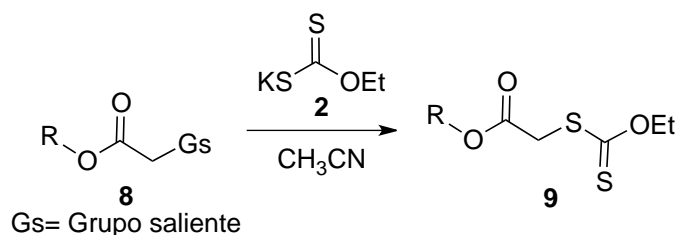
<sup>22</sup> Badenock, J. C. *Top Heterocycl Chem.* **2010**, *26*, 235–281

<sup>23</sup> Benati, L.; Leardini, R.; Minozzi, M.; Nanni, D.; Scialpi, R.; Spagnolo, P.; Strazzari, S.; Zanardi, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3598-3601.

con indoles, emplean trietilborano ( $\text{Et}_3\text{B}$ ) como iniciador y agentes de transferencia de átomo y de un solo electrón tales como yoduro de samario, cloruro de cobre (I) e indio.<sup>22</sup>

Una alternativa para la formación de enlaces C-C mediante reacciones intermoleculares, es el uso de xantatos (ditiocarbonatos) y sus derivados. La química de radicales libres basada en xantato tuvo sus inicios con la eliminación de Chugaev; sin embargo, el uso más reciente se debe a la reacción de Barton-McCombie para la desoxigenación de un alcohol secundario. A través de los años la química de los ditiocarbonatos ha ganado popularidad, impulsada en gran medida por los trabajos de Zard y colaboradores.<sup>24</sup> Estas reacciones toleran una amplia variedad de grupos funcionales sin la necesidad de estar protegidos, debido a que se emplean condiciones de reacción suaves y neutras, así como por el bajo costo de los reactivos empleados. Por otro lado, los radicales libres generados a partir de xantatos han demostrado tener una vida útil más larga y se pueden agregar de manera eficiente a alquenos no activados.<sup>25</sup>

Uno de los métodos más empleado para la preparación de diversos ditiocarbonatos consiste en hacer reaccionar la sal de potasio del ditiocarbonato de *O*-etilo (**2**), con otra molécula que posea un buen grupo saliente (por ejemplo, haluros de alquilo, tosilatos, mesilatos) el cual es desplazado por medio de un mecanismo  $\text{S}_{\text{N}}2$ .<sup>24</sup> La sal es un excelente nucleófilo y además se puede disponer de ésta comercialmente (Esquema 1).



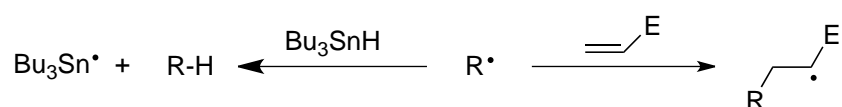
**Esquema 1.** Síntesis general de xantatos.

<sup>24</sup> Zard S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 672-685.

<sup>25</sup> Zard, S. Z., en *Radicals in Organic Synthesis*. ed. P. Renaud y M. Sibi. Ed. Wiley VCH, Weinheim, **2001**, vol.1. p 90-108.

## 2.5. USO DE XANTATOS PARA LA FORMACIÓN DE ENLACES C-C

Los alquenos ordinarios poseen una baja reactividad, lo que los convierte en grupos recalcitrantes en la mayoría de las reacciones bimoleculares de formación de enlaces C-C, por lo que las especies reactivas involucradas generalmente preferirán reaccionar con otros grupos funcionales presentes en la molécula. Es por lo anterior que existen muy pocos reportes de reacciones generales para la creación de uniones C-C mediante reacciones intermoleculares en alquenos no activados. En el Esquema 2, el sustituyente -E tiene que activar al alqueno lo suficiente para favorecer la adición en lugar de la reducción prematura por el estaño. Por tanto, el grupo -E no puede ser un grupo alquilo o algún otro grupo no activante.<sup>26</sup>



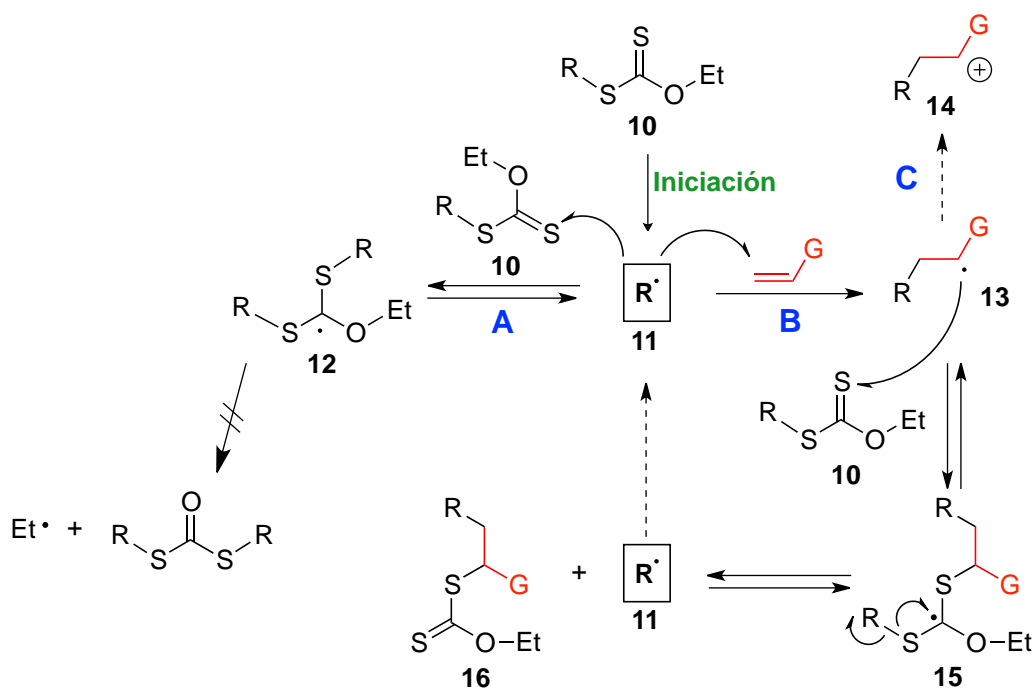
**Esquema 2.** Adición radicalaria a una olefina y reducción prematura en competencia.

Una solución a este problema es el empleo de xantatos y sus derivados, los cuales han demostrado ser de gran utilidad para llevar a cabo reacciones radicalarias de adición tanto inter- como intramoleculares. Estas reacciones no solo pueden llevarse a cabo en ausencia de metales pesados, y en condiciones libres de estaño, sino que también se evita la reducción prematura de los radicales intermediarios.<sup>25</sup>

Como se muestra en el Esquema 3, a partir de una etapa de iniciación se produce el radical alquilo (**11**), el cual tiene tres posibles destinos. En la ruta A, el radical **11** se puede adicionar rápidamente al grupo tiocarbonilo de una molécula del xantato **10** para formar el radical estabilizado **12**, el cual se encuentra muy impedido para poder dimerizarse (o lo hace de manera reversible). Por consiguiente, sólo puede sufrir una fragmentación por ruptura del enlace C-S o del enlace C-O; sin embargo, esto último es difícil que suceda debido a la gran fuerza del enlace C-O y a la inestabilidad del radical etilo resultante. Por otro lado, la ruptura

<sup>26</sup> Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6002-6016.

homolítica del enlace C-S, conduce nuevamente a la formación del xantato inicial **10** y al mismo radical **11**. Por lo tanto, la adición del radical inicial **11** a su precursor xantato **10** es reversible y degenerativa. En consecuencia, el tiempo de vida útil del radical alquilo en el medio se prolonga considerablemente ya continuamente se regenera, lo que hace posible la adición a alquenos no activados; en otras palabras, permite que se lleven a cabo los procesos inter- o intramoleculares comparativamente lentos que son difíciles de llevar a cabo por otros métodos.



**Esquema 3.** Mecanismo propuesto para la adición de xantatos sobre olefinas.

En la ruta B, la adición del radical **11** a un alqueno conduce a la formación de un nuevo radical **13**, el cual reacciona reversiblemente con el xantato de partida **10** resultando en la generación del intermediario radicalario **15**, que puede fragmentarse reversiblemente para formar el aducto **16** y el radical inicial **11** para propagar la cadena. Para que la reacción en cadena tenga éxito, el radical **11** debe ser más estable que el intermediario radicalario **13** afín de que el equilibrio sea desplazado hacia la formación del xantato **16**. Si **13** es menos estable, entonces la reacción podrá ser forzada a continuar utilizando cantidades estequiométricas del iniciador. Adicionalmente, en la ruta C el radical **13** puede ser oxidado mediante la

transferencia de electrones por parte de un agente oxidante, pasando a formar una especie catiónica (**14**). Esta ruta es favorecida cuando el grupo G es una entidad que estabiliza al carbocatión formado.<sup>27</sup>

Entre las ventajas del uso de la adición-fragmentación reversible de ditiocarbonatos, se encuentran la facilidad y bajo costo de preparación de los xantatos, por otra parte, usualmente se emplean iniciadores como peróxidos de dilauroílo, dibenzoílo, o de di-*t*-butilo, etc., los cuales a su vez pueden actuar como agentes oxidantes. Aunque también pueden ser usados otros iniciadores como los diazocompuestos, una combinación de trietilborano (Et<sub>3</sub>B) y oxígeno o luz UV.<sup>28</sup> El uso de AIBN no es recomendado ya que da lugar a radicales isobutironitrilo que son demasiado estables para desencadenar el proceso de manera eficiente. Otra ventaja práctica, de cierta importancia cuando se trabaja a gran escala, es que las reacciones se pueden llevar a cabo en un medio bastante concentrado, usualmente de 0.5-2 M, y algunas veces incluso sin disolvente.<sup>25</sup>

## 2.6. ALQUILACIÓN DE INDOLES MEDIANTE UNA REACCIÓN DE SUSTITUCIÓN RADICAL-OXIDATIVA AROMÁTICA

La alquilación de sistemas heteroaromáticos es un importante proceso de formación de enlaces C-C mediante el cual se puede acceder a diversas moléculas de importancia farmacológica y sintética.

En este sentido, la reacción de sustitución radical-oxidativa aromática resulta ser un método muy atractivo de tipo intermolecular; en este proceso radical-iónico un peróxido que actúa como iniciador genera un radical alquilo, la posterior oxidación de esta especie por parte del peróxido genera así una especie catiónica. En un sistema aromático la pérdida de un protón (-H<sup>+</sup>) permite la recuperación de la aromaticidad.

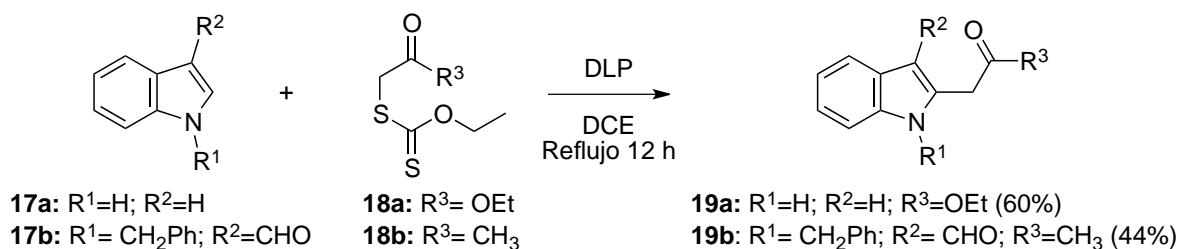
---

<sup>27</sup> Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Pure Appl. Chem.* **2011**, 83, 519-551.

<sup>28</sup> Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Top. Curr. Chem.* **2006**, 264, 201-236



Este tipo de reacción fue lograda por Miranda y colaboradores,<sup>29</sup> quienes llevaron a cabo la adición de los radicales  $\alpha$ - acetil y  $\alpha$ -acetoni, generados a partir de los xantatos **18a** y **18b**, a los indoles **17a** y **17b**; empleando como iniciador de radicales libres y a su vez como agente oxidante al DLP, para generar de esta manera los indoles alquilados **19a** y **19b** sustituidos regioselectivamente en la posición C-2 (Esquema 4).

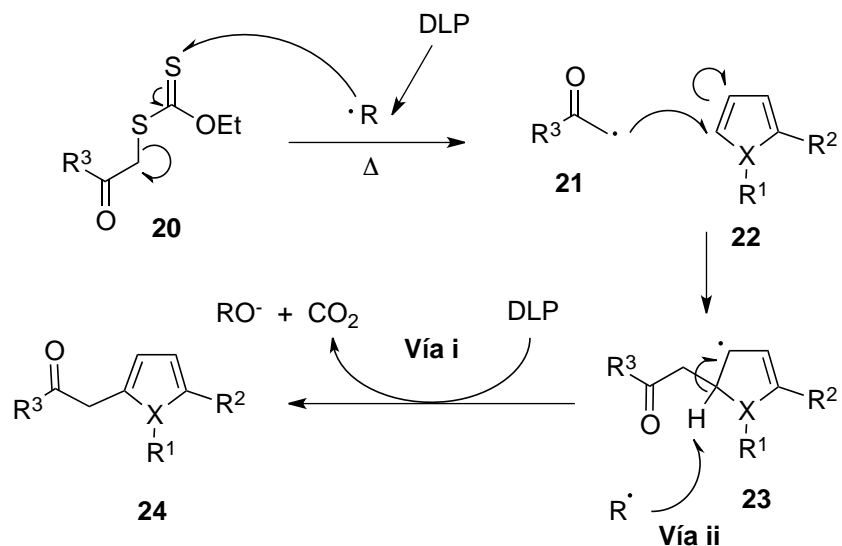


**Esquema 4.** Ejemplos de la sustitución radical-oxidativa aromática en indoles.

El desarrollo de esta metodología ha sido de suma importancia ya que por medio de esta ruta pueden realizarse alquilaciones en la posición C-2 de sistemas heteroaromáticos (pirroles, furanos, tiofenos, e indoles), sin importar la presencia de un sustituyente en la posición C-3 o en el caso de pirroles e indoles, si el átomo de nitrógeno se encuentra o no protegido, lo cual representa una gran ventaja en síntesis.

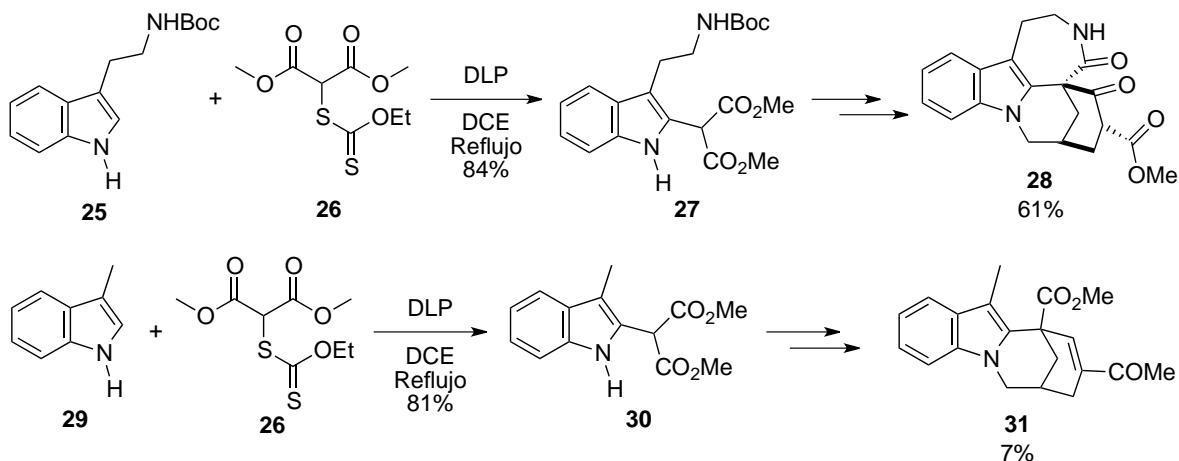
El mecanismo de reacción propuesto para la sustitución radical-oxidativa de Miranda<sup>29</sup> se encuentra representado en el Esquema 5. A partir de la fragmentación homolítica del DLP y su posterior adición al xantato precursor **32**, se genera el radical  $\alpha$ -acetil o el radical  $\alpha$ -acetoni, éste radical se adiciona sobre el sistema aromático **33** formando así el radical intermediario **34**. La recuperación de la aromaticidad del aducto **34** puede ocurrir a través de dos diferentes rutas: la vía oxidativa mediada por DLP en una reacción en cadena (vía i) o por la abstracción directa de un hidrógeno por el radical derivado de la fragmentación del peróxido en un proceso no en cadena (vía ii). En ambas rutas se requeriría una cantidad estequiométrica de DLP para completar la reacción.

<sup>29</sup> Osornio, Y. M.; Cruz-Almanza, R.; Jiménez-Montaña, V.; Miranda, L. D. *Chem. Commun.* **2003**, 2316-2317.



**Esquema 5.** Mecanismo propuesto para la alquilación en la posición C-2 de sistemas aromáticos.

En nuestro grupo de trabajo se ha empleado esta reacción para acceder a la síntesis del núcleo pentacíclico del alcaloide Tronocarpina **28**,<sup>30</sup> y del esqueleto ABDE del alcaloide Dipinina B **31**,<sup>31</sup> partiendo respectivamente de la reacción entre la triptamina *N*-Boc **25** o del escatol **29**, con el ditiocarbonato **26**.

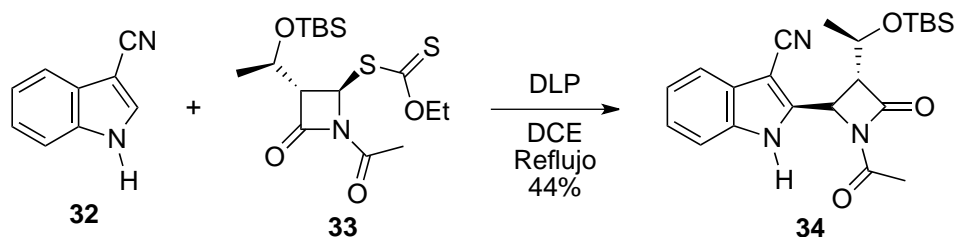


**Esquema 6.** Obtención del núcleo pentacíclico de la Tronocarpina (**28**) y del esqueleto ABDE de la Dipinina B (**31**) mediante la sustitución radical-oxidativa aromática.

<sup>30</sup> Torres-Ochoa, R. O.; Reyes-Gutiérrez, P. E.; Martínez, R. *European J. Org. Chem.* **2014**, 48-52.

<sup>31</sup> Morales-Chamorro, M. C. (2015). Tesis de Maestría. Universidad Nacional Autónoma de México. México.

Otro ejemplo del uso de la reacción sustitución radical-oxidativa aromática en anillos de indol, es la síntesis del derivado de la azetidiona **34** mediante la reacción del xantato **33** con el 3-cianoindol **32**.<sup>32</sup>

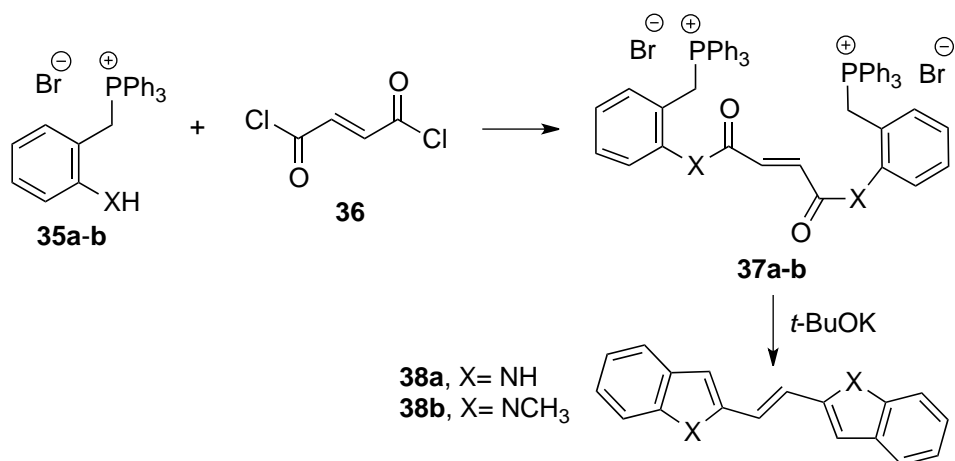


**Esquema 7.** Obtención del derivado de la azetidiona (**34**) mediante sustitución radicalaria.

## 2.7. SINTESIS DE BIS-INDOLES

### 2.7.1. Síntesis de 1,2-bis(indolil)etenos

La síntesis de los bis-indoles **38a-b** fue descrita por Capuano,<sup>33</sup> mediante la reacción intramolecular de Wittig de las sales de fosfonio **37a-b**, generadas a partir de la reacción de sustitución entre las aminas **35a-b** y del cloruro de fumarilo **36**. Los bis-indoles **38a** y **38b**, se obtuvieron con rendimientos globales de 17% y del 16%, respectivamente.

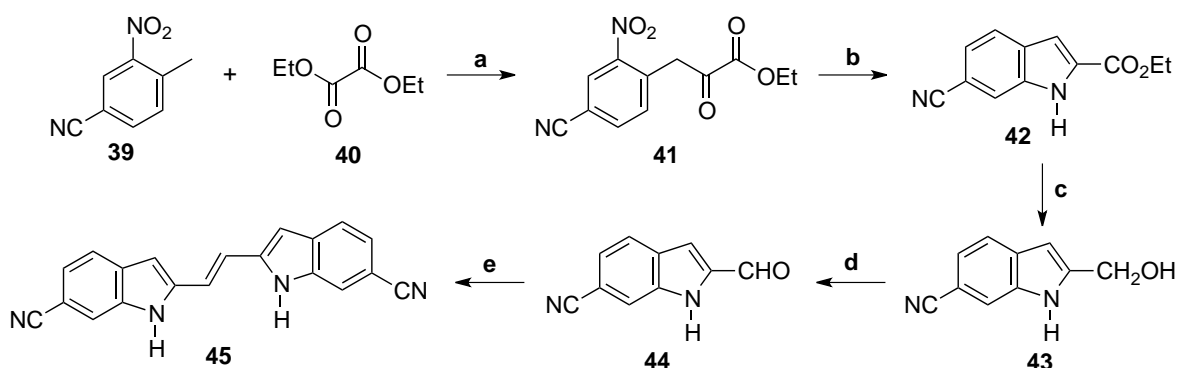


**Esquema 8.** Síntesis de los 1,2-bis(indolil)etenos **38a-b**.

<sup>32</sup> Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Heterocycles*, **2010**, 82, 263–271.

<sup>33</sup> Capuano, L.; Drescher, S.; Hammerer, V.; Hanisch, M. *Chem. Ber.* **1988**, 121, 2259–2261

Por su parte Williams y colaboradores<sup>34</sup> lograron la síntesis del bis-indol **45**, para lo cual formaron el cetoéster **41** a partir del nitrotolueno **39** mediante una condensación catalizada por base con el oxalato de dietilo **40**. Posteriormente se llevó a cabo la ciclación reductiva usando zinc en ácido acético para formar el éster del ácido indol-2-carboxílico **42**. El éster **42** se redujo primero al alcohol **43** con borohidruro de litio, luego se oxidó al aldehído **44** con dióxido de manganeso. El aldehído **44** se convirtió directamente en el dinitrilo **45** en un solo paso al tratar el aldehído con titanio de baja valencia formado *in situ* a partir de tricloruro de titanio y alambre de litio. El rendimiento global fue del 18%.

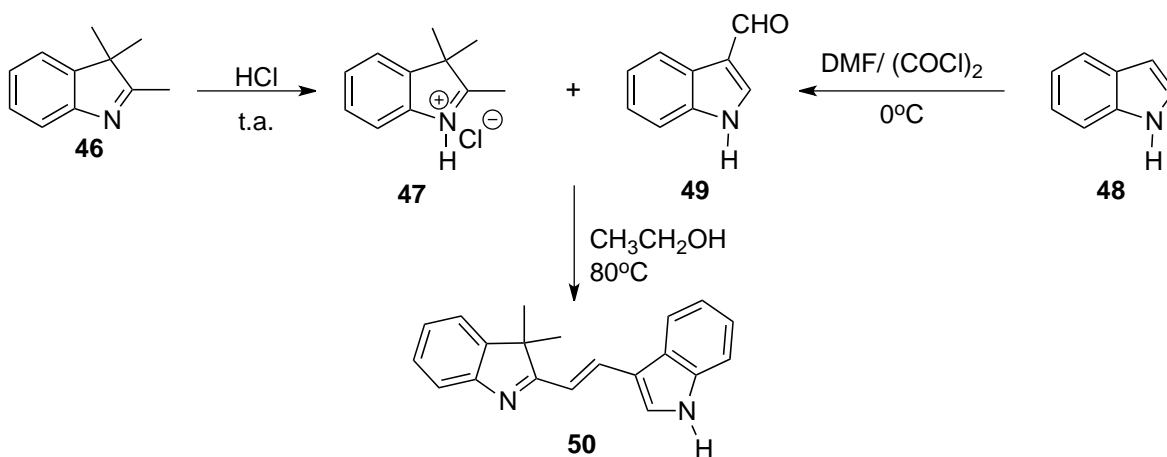


**Esquema 9.** Síntesis del bis-indol **45**. Condiciones de reacción: (a) NaOEt, EtOH; (b) Zn/AcOH; (c) LiBH<sub>4</sub>, THF; (d) MnO<sub>2</sub>, acetona; (e) TiCl<sub>3</sub>, alambre de Li, 1,2-dimetoxietano, reflujo; después **44**, reflujo.

Por otro lado, Zheng<sup>35</sup> reportó la síntesis del 1,2-bis(indolil)eteno **50**, por medio de una reacción de tipo aldólica entre la sal **47** y el indol-3-carbaldehído **49**; generados a partir del 2,3,3-trimetil-3*H*-indol (**46**) y del indol (**48**), respectivamente. El rendimiento global de reacción fue del 72%.

<sup>34</sup> Williams, J. D.; Nguyen, S. T.; Gu, S.; Ding, X.; Butler, M. M.; Tashjian, T. F.; Opperman, T. J.; Panchal, R. G.; Bavari, S.; Peet, N. P.; Moir, D. T.; Bowlin, T. L. *Bioorganic Med. Chem.* **2013**, *21*, 7790-7806.

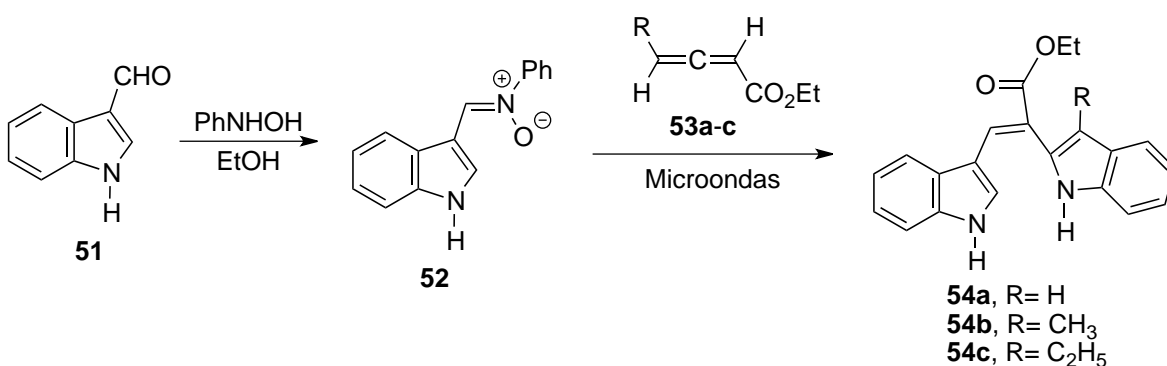
<sup>35</sup> Zheng, J.; Deng, L.; Chen, M.; Xiao, X.; Xiao, S.; Guo, C.; Xiao, G.; Bai, L.; Ye, W.; Zhang, D.; Chen, H. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *65*, 158-167.



**Esquema 10.** Síntesis del 1,2-bis(indolil)eteno **50**.

### 2.7.2. Síntesis de 2,3-bis(indolil)acrilatos de etilo

La síntesis de los bis-indoles **54b-c** fue descrita por Bhella<sup>36</sup> quien llevó a cabo la preparación de la *N*-fenilnitrona **52** a partir del 3-formilindol **51** y *N*-fenilhidroxilamina. Posteriormente, la cicloadición 1,3-dipolar de la nitrona **52** con los ésteres alénicos **53a-c** bajo irradiación de microondas, en condiciones libres de disolvente, proporcionó los bis-indoles **54b-c** con rendimientos globales del 74% y del 72%, respectivamente. Años más tarde, el mismo grupo de trabajo logró la síntesis del bis-indol **54a** con un rendimiento global del 65%.<sup>37</sup>



**Esquema 11.** Síntesis de los 2,3-bis(indolil)acrilatos de etilo (**54a-c**).

<sup>36</sup> Bhella, S. S.; Pannu, A. P. S.; Elango, M.; Kapoor, A.; Hundal, M. S.; Ishar, M. P. S. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5928-5935.

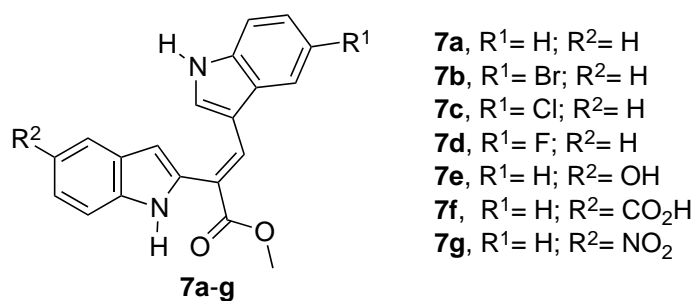
<sup>37</sup> Sharma, V.; Kalia, R.; Raj, T.; Gupta, V. K.; Suri, N.; Saxena, A. K.; Sharma, D.; Bhella, S. S.; Singh, G.; Ishar, M. P. S. *Acta Pharm. Sin. B* **2012**, *2*, 32-41.

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer y la tuberculosis son dos de las principales enfermedades que cobran más vidas alrededor de todo el mundo, y los medicamentos empleados actualmente en el tratamiento de estas enfermedades exhiben problemas de toxicidad y resistencia, por lo que existe una necesidad primordial por encontrar nuevos fármacos que sean menos tóxicos y más efectivos.

### 4. HIPÓTESIS

La síntesis de los bis-indoles (**7a-g**) permitirá acceder a una serie de compuestos con actividad antiproliferativa y antituberculosis.



**Figura 5.** Bis-indoles **7a-g**.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1. OBJETIVO GENERAL

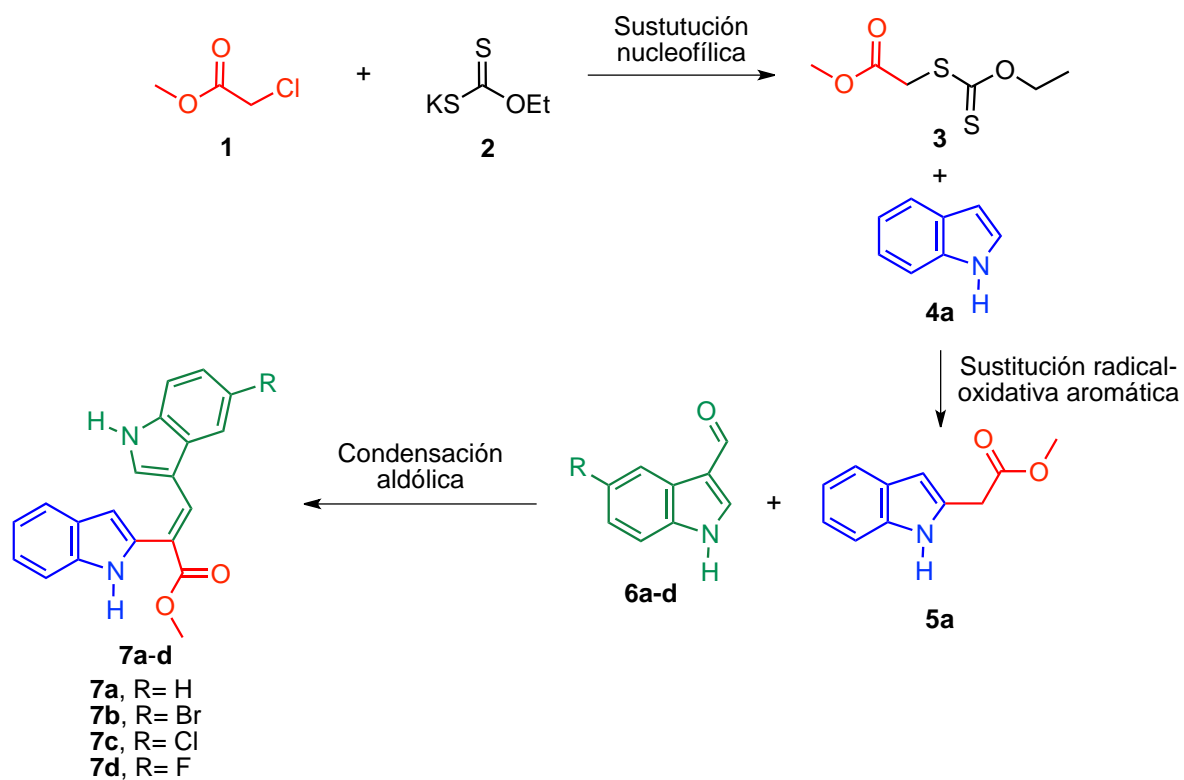
Realizar la síntesis de los bis-indoles **7a-g** y evaluar su actividad contra líneas celulares de cáncer y contra *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv.

### 5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

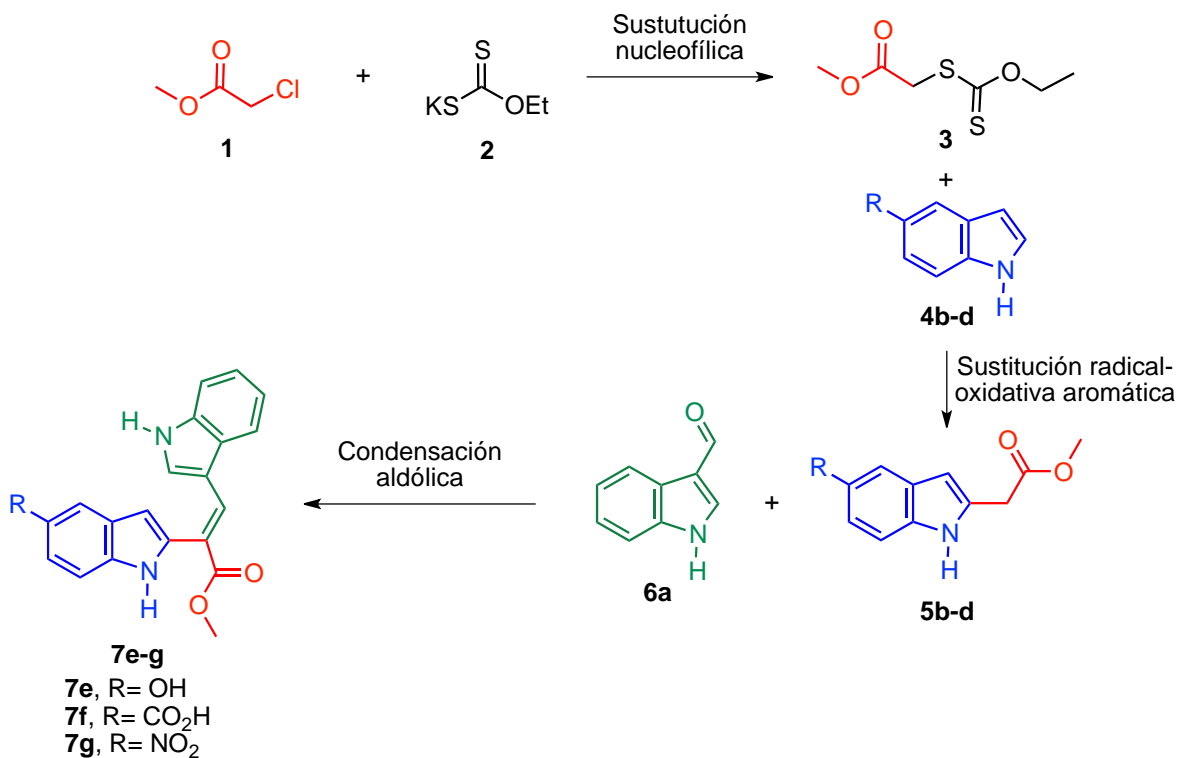
- a) Sintetizar los sistemas bis-indólicos **7a-g** partiendo de materias primas asequibles.
- b) Llevar a cabo la síntesis de los intermediarios especificados en los Esquemas **12** y **13**: el ditiocarbonato **3** y los indoles alquilados **5a-d**.
- c) Determinar las condiciones de reacción óptimas para obtener los mejores rendimientos.
- d) Realizar la caracterización de los compuestos intermediarios y finales mediante técnicas espectroscópicas (RMN, IR) y espectrometría de masas.
- e) Evaluar la actividad antiproliferativa y antituberculosis de los compuestos finales.

## 6. RUTA SINTÉTICA

La síntesis de los bis-indoles **7a-g**, se realizó siguiendo la secuencia de reacciones que se muestran en los Esquemas **12** y **13**. La propuesta involucra tres pasos de reacción e inicia con la formación del xantato **3** mediante una reacción de sustitución nucleofílica entre el cloroacetato de metilo (**1**) y la sal de potasio del ditiocarbonato de *O*-etilo (**2**). A continuación, se alquilan los indoles **4a-d** en la posición C-2, mediante una reacción de sustitución radical oxidativa, utilizando como fuente del radical al ditiocarbonato **3**. Finalmente, se lleva a cabo una condensación aldólica entre los indoles sustituidos **5a-d** y los 3-formilindoles **6a-d**.



**Esquema 12.** Ruta de síntesis de los compuestos bis-indólicos **7a-d**.



**Esquema 13.** Ruta sintética de los compuestos bis-indólicos **7e-g**.

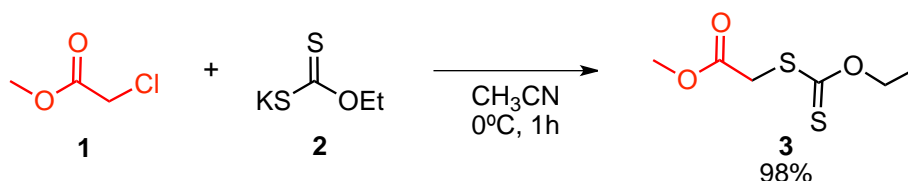


## 7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

### 7.1. SÍNTESIS DEL BIS-INDOL **7a**

#### 7.1.1. Síntesis del xantato **3**

De acuerdo con los esquemas de síntesis **12** y **13** propuestos, se inició con la preparación del xantato **3**, de acuerdo con la metodología descrita por Reyes Gutiérrez;<sup>38</sup> haciendo reaccionar al cloroacetato de metilo con la sal de potasio del ditiocarbonato de *O*-etilo a través de una reacción de sustitución nucleofílica, en acetonitrilo a 0 °C, obteniendo de esta manera el ditiocarbonato **3** como un aceite de color amarillo (Esquema **14**). Esta reacción se realizó en repetidas ocasiones obteniendo un rendimiento promedio del 98%. Entre algunos aspectos importantes a considerar se encuentra que, al evaporar el disolvente del crudo de reacción, se debe mantener una temperatura baja ya que a altas temperaturas el xantato podría descomponerse. El producto puro fue caracterizado por RMN <sup>1</sup>H.



**Esquema 14.** Preparación del xantato **3**.

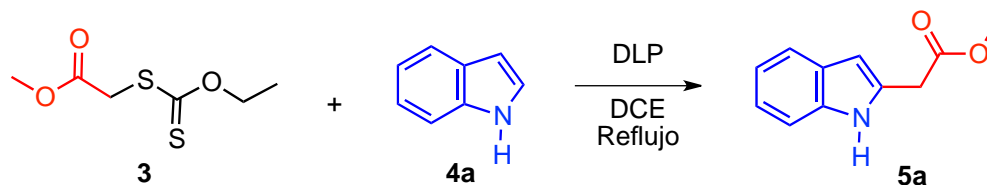
#### 7.1.2. Alquilación del indol (**4a**) en la posición C-2

Una vez obtenido el xantato **3**, se hizo reaccionar con el indol (**4a**) en dicloroetano (DCE), mediante una sustitución radical oxidativa aromática, empleando al peróxido de dilauroílo (DLP) como agente iniciador de radicales libres y agente oxidante.<sup>39</sup> Las porciones de peróxido se adicionaron de manera directa cada hora, para lo cual previamente el matraz que contenía la disolución de **3** y **4a** fue degasificado y se mantuvo bajo atmósfera de nitrógeno.

<sup>38</sup> Reyes-Gutiérrez, P. E.; Torres-Ochoa, R. O.; Martínez, R.; Miranda, L. D. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1388-1396.

<sup>39</sup> Osornio, Y. M. (2004). Tesis de Doctorado. Universidad Nacional Autónoma de México. México.

Después del tratamiento para eliminar los restos de DLP, mediante extracción con hexano, fue necesario purificar el producto por cromatografía en columna. De esta forma se obtuvo el compuesto alquilado **5a** en un 32% de rendimiento, recuperando materia prima.



**Esquema 15.** Condiciones de reacción para la síntesis del indol sustituido **5a**.

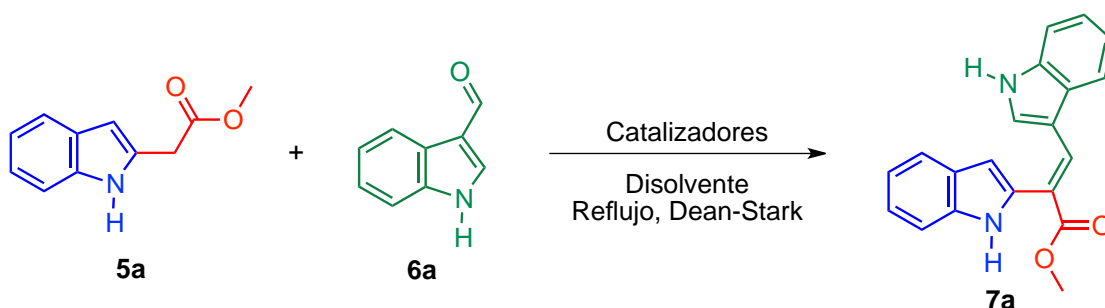
A continuación, se realizaron modificaciones en la cantidad de xantato, DLP y el tiempo de reacción, con el fin de optimizar las condiciones de reacción. Con lo anterior, se logró obtener el indol **5a** con un 46% de rendimiento, en un tiempo de reacción de 6 horas; en un tiempo mayor se observó la formación de subproductos (Tabla 1).

**Tabla 1.** Optimización de las condiciones de reacción para la obtención de **5a**

Ensayo	Equivalentes de xantato <b>3</b>	Equivalentes de DLP	Tiempo de reacción (h)	Rendimiento de <b>5a</b> (%)
1	1.3	1.8	6	32
2	1.5	1.8	4	38
3	1.5	1.8	6	40
4	1.75	1.8	6	38
5	1.75	2	6	34
6	1.75	2.5	6	27
7	1.8	2.5	4	33
<b>8</b>	<b>1.8</b>	<b>2.5</b>	<b>6</b>	<b>46</b>
9	1.8	2.5	7	31

### 7.1.3. Condensación aldólica de los indoles 5a y 6a

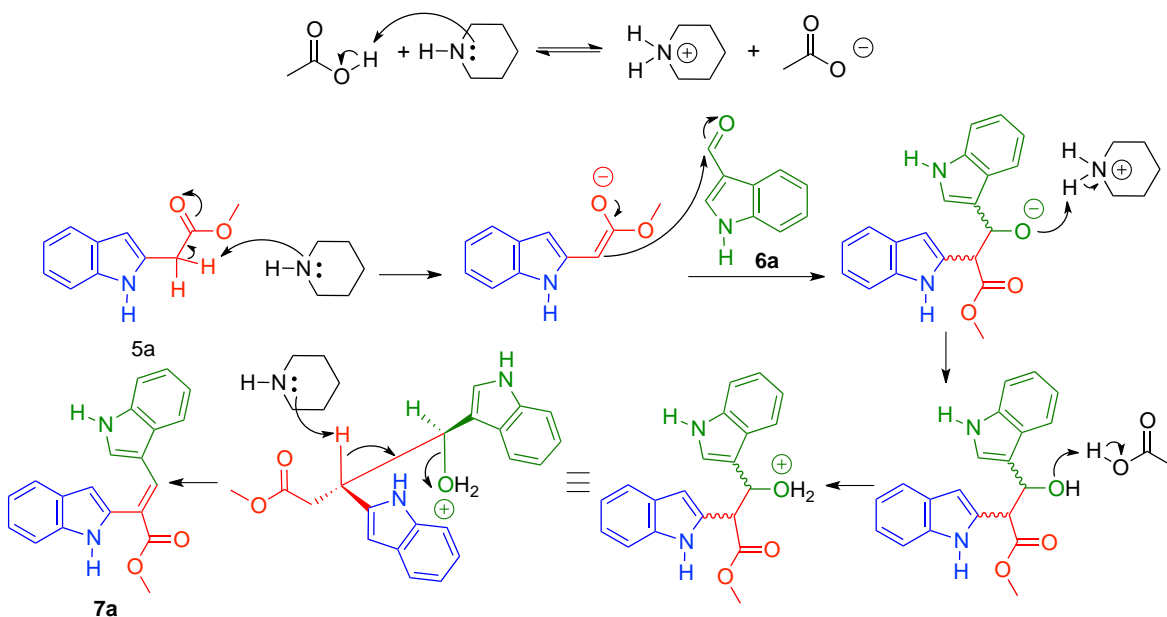
El siguiente paso en la ruta sintética planteada consistió en someter a **5a** a la reacción de condensación aldólica (Esquema 16).



Esquema 16. Síntesis del bis-indol **7a**.

En un primer ensayo se probaron las condiciones de Canché y colaboradores,<sup>5</sup> utilizando como catalizadores de la reacción una mezcla de piperidina y dietilamina en reflujo de xileno, durante un tiempo de reacción de 2 h, después de este tiempo de reacción se observó que la materia prima no se consumió por completo; obteniendo de esta manera al bis-indol **7a** en un rendimiento promedio del 25% (Tabla 2). Posteriormente en un esfuerzo por mejorar el rendimiento, se decidió cambiar la dietilamina por ácido acético, con la intención de que posiblemente la catálisis ácida favoreciera el paso de deshidratación para formar el compuesto  $\alpha,\beta$ -insaturado, lo cual resultó parcialmente ya que el bis-indol **7a** se obtuvo en un rendimiento del 30%.

Con relación al mecanismo de la reacción anterior (Esquema 17), primero se llevó a cabo la reacción ácido-base para dar lugar a la formación del acetato de piperidinio, posteriormente la piperidina como base, abstrae un hidrógeno de la posición alfa al carbonilo del éster generando así el ión enolato (estabilizado por resonancia), que reacciona con el carbonilo del aldehído; finalmente el medio ácido promueve la deshidratación del alcohol generado. En la reacción de eliminación, la molécula de agua y el hidrógeno sobre el carbono en posición contigua han de estar en disposición antiperiplanar.



**Esquema 17.** Mecanismo de reacción de la condensación aldólica.

Con la intención de incrementar el rendimiento, se decidió cambiar de disolvente (xileno) por tolueno, el cual también posee un alto punto de ebullición por lo que favorecería la reacción de condensación. Se probaron las condiciones de reacción mencionadas anteriormente; al usar piperidina y dietilamina el rendimiento disminuyó ligeramente al cambiar el disolvente, no obstante, mejoró al usar piperidina y ácido acético para llegar a un rendimiento promedio del 37%, recuperando materia prima.

Por otro lado, se realizaron ensayos en los cuales se varió la cantidad de base y ácido empleados y el tiempo de reacción; sin embargo, no se observó una variación significativa en los rendimientos obtenidos.

**Tabla 2.** Condiciones para optimizar la síntesis del compuesto **7a**

Ensayo	Catalizadores	Relación entre catalizadores (equivalentes)	Disolvente	Tiempo de reacción (h)	Rendimiento (%)
1	Piperidina/ dietilamina	3:3	Xileno	2	25
2	Piperidina/AcOH	1:1	Xileno	1	30
3	Piperidina/ dietilamina	3:3	Tolueno	5	20
<b>4</b>	<b>Piperidina/AcOH</b>	<b>1:1</b>	<b>Tolueno</b>	<b>1</b>	<b>37</b>
5	Piperidina/AcOH	2:2	Tolueno	3	36

Con el ánimo de mejorar el rendimiento de la reacción, también se decidió probar cantidades diferentes de las materias primas **5a** y **6a**, empleando piperidina y ácido acético como catalizadores (Tabla 3), las cuales fueron las mejores condiciones encontradas para la condensación; logrando de esta manera obtener a **7a** con un rendimiento de reacción del 48% y un 22% de rendimiento global.

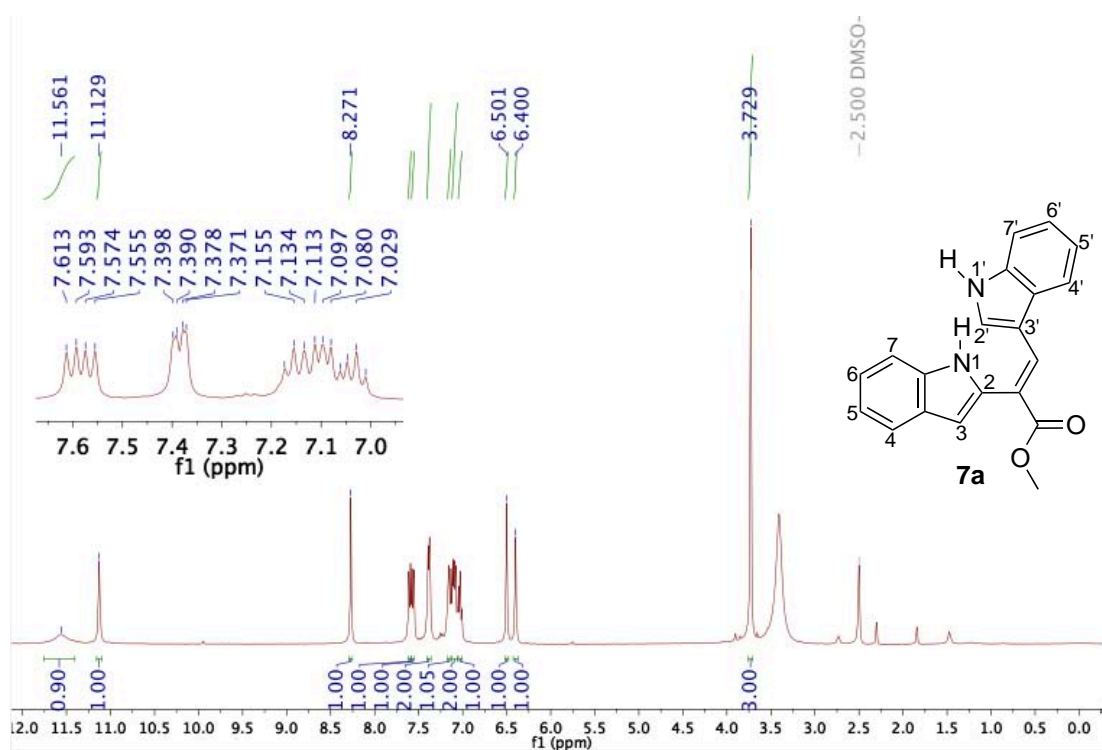
**Tabla 3.** Búsqueda de mejores condiciones de reacción para la síntesis de **7a**

Ensayo	Equivalentes de <b>5a</b>	Equivalentes de <b>6</b>	Tiempo de reacción (h)	Rendimiento (%)
1	1	1.05	1	37
<b>2</b>	<b>1.05</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>48</b>
3	<b>1</b>	1	3	35

La identificación de **7a** se realizó mediante el análisis de sus espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , IR, EM (DART) y EM AR (DART). En la Figura 6 se encuentra el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del bis-indol **7a**, en el cual se puede identificar la señal en 3.73 ppm correspondiente a los protones del metilo (3H, O- $\text{CH}_3$ ), en 6.40 ppm se observa la señal correspondiente al protón del metino en posición C-3 de un anillo de indol (1H, NH-C= $\text{CH}$ -C), en 6.50 ppm se localiza la señal que corresponde al protón del metino en posición C-2' del sistema indólico opuesto (1H, C= $\text{CH}$ -NH), entre 7.03 a 7.61 ppm se ubican las señales de los protones correspondientes a la región aromática (8H, CH-Ar), en 8.27 ppm se encuentra la señal del protón del metino del doble enlace (1H,  $\text{CH}=\text{C}-\text{CO}_2$ ), y finalmente, en 11.39 y 11.54 ppm se identifican las señales de los protones de los NH de los indoles (1H, C-NH-C) y (1H, CH-NH-C),

respectivamente. En el espectro de infrarrojo (ver Anexo, Figura 20) se observan las bandas de estiramiento del grupo amino de los indoles en  $3378\text{ cm}^{-1}$  y  $3340\text{ cm}^{-1}$ , así como la banda de estiramiento característica en  $1658\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al carbonilo de éster. Además, el análisis por espectrometría de masa de baja y alta resolución (ver Anexo, Figuras 18 y 19), proporcionó la masa exacta y la fórmula condensada del ion molecular del bis-indol 7a.

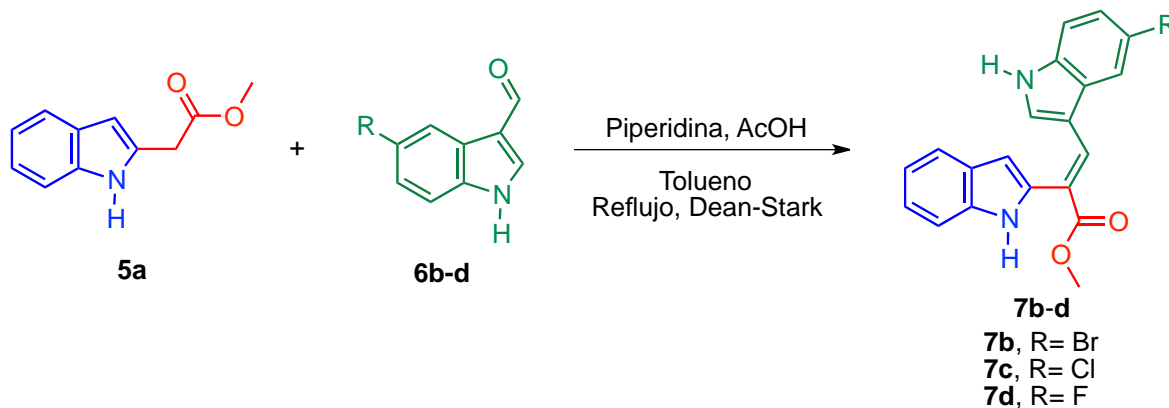
Asimismo, mediante el experimento NOESY se determinó la configuración relativa del bis-indol 7a. Se observó que existe una interacción entre el protón  $\beta$  al carbonilo del éster y el protón en posición C-4' del indol, lo que sugiere que el éster metílico y el anillo de indol se encuentran en lados opuestos del doble enlace, adoptando así la configuración *E* como se muestra en la Figura 6.



**Figura 6.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del bis-indol 7a (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ).

## 7.2. SÍNTESIS DE LOS BIS-INDOLES **7b-d**

Una vez realizada la alquilación en posición C-2 del indol para preparar al compuesto **5a**, se continuó con la síntesis de los acrilatos de metilo **7b-d**, a través de la reacción de condensación aldólica entre **5a** y los indolcarbaldehídos **6b-d**, empleando una relación 1:1 de equivalentes de piperidina y ácido acético en reflujo de tolueno (Esquema **18**), las cuales fueron las mejores condiciones de reacción para la obtención de **7a**.



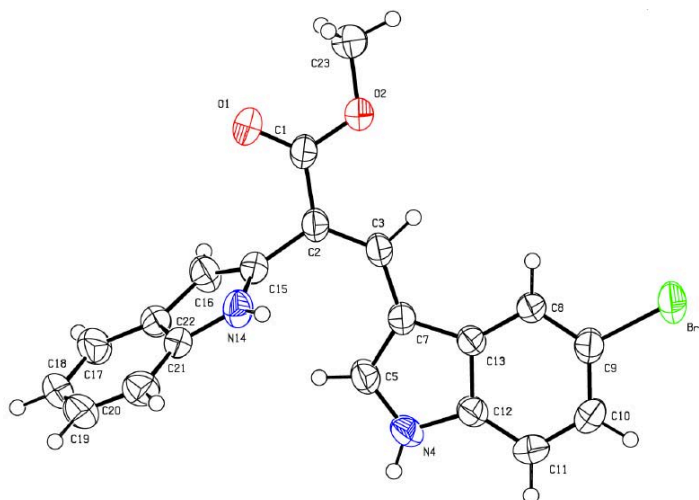
**Esquema 18.** Condiciones de reacción para la síntesis de los sistemas bis-indólicos **7b-d**.

Por otro lado, también se exploró mejorar la síntesis de cada uno de los bis-indoles **7b-d** (Tabla **4**); encontrándose que para la síntesis de los bis-indoles **7b** y **7c** la mejor relación fue de 1:1.05 equivalentes de los indoles **5a** y **6**, respectivamente, obteniendo de esta manera los productos finales **7b** y **7c** en rendimientos moderados en un tiempo de reacción de una hora, después de este tiempo no se consumió la materia prima en su totalidad y ocurrió la formación de subproductos. Teniendo en cuenta los resultados anteriores, se decidió entonces probar la misma relación de catalizadores para la síntesis de **7d**, el cual se obtuvo en un rendimiento promedio del 48%. Cabe mencionar que los tres compuestos halogenados **7b-d** mostraron un rendimiento de reacción muy cercano y rendimientos globales del 19%, 23% y 22%, respectivamente.

**Tabla 4.** Optimización en las condiciones de reacción para la síntesis de **7b-7d**

Compuesto	R	Ensayo	Equivalentes de 5a	Equivalentes de 6	Tiempo de reacción (h)	Rendimiento (%)
<b>7b</b>	<b>Br</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1.05</b>	<b>1</b>	<b>42</b>
		2	1.05	1	1	30
		3	1	1	1	36
<b>7c</b>	<b>Cl</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1.05</b>	<b>1</b>	<b>50</b>
		2	1.05	1	1	39
		3	1	1	1	46
<b>7d</b>	<b>F</b>	1	1	1.05	1	48

La identificación de los bis-indoles **7b-d** se realizó a través del análisis de sus espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , IR, EM (DART) y EM AR (DART). Para corroborar el acomodo espacial de los acrilatos de metilo obtenidos anteriormente, con respecto al observado para **7a** a través del experimento NOESY, se determinó la estructura del compuesto **7b** mediante difracción de rayos X, confirmando así la configuración *E* del sistema (Figura 7).



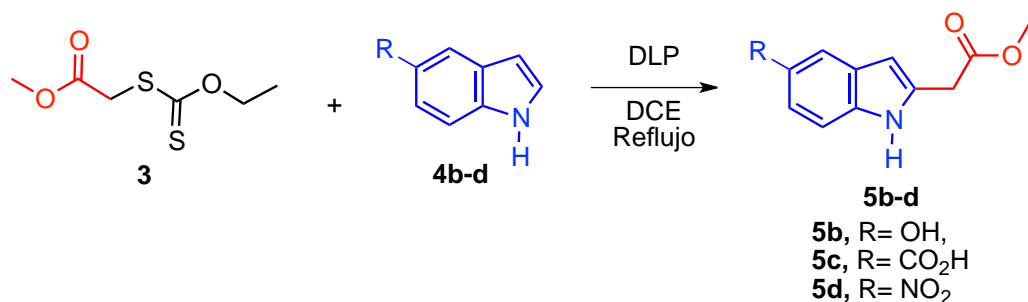
**Figura 7.** Estructura de rayos X del bis-indol **7b**.



### 7.3. SÍNTESIS DE LOS ACRILATOS DE METILO 7e-g

#### 7.3.1 Obtención de los indoles disustituidos 5b-d

Toda vez que se establecieron las condiciones óptimas de reacción para la preparación del indol alquilado **5a**, se realizó la alquilación radicalaria oxidativa sobre los indoles monosustituidos **4b-d** empleando las mismas condiciones de reacción para preparar los análogos **5b-d** (ver Esquema 19), obteniéndolos en rendimientos poco cuantitativos (Tabla 5). No obstante, en todos los ensayos se recuperó materia prima.



**Esquema 19.** Alquilación de los indoles **4b-d** mediante una sustitución radical oxidativa.

**Tabla 5.** Condiciones de reacción para la síntesis de los indoles alquilados **5b-d**

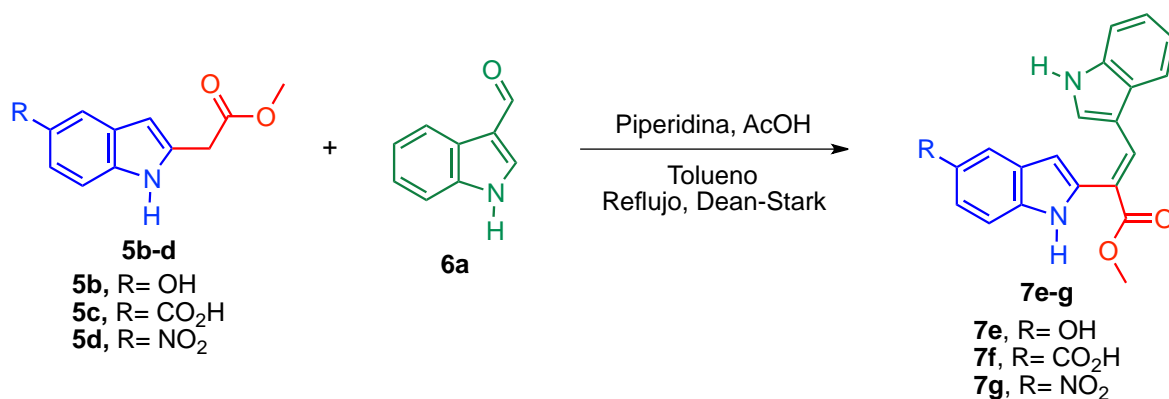
Compuesto	R	Equivalentes de xantato 3	Equivalentes de DLP	Tiempo de reacción (h)	Rendimiento de 5 (%)
<b>5b</b>	OH	1.5	1.8	6	14
		<b>1.8</b>	<b>2.5</b>	<b>6</b>	<b>17</b>
<b>5c</b>	CO <sub>2</sub> H	1.5	1.8	6	20
		<b>1.8</b>	<b>2.5</b>	<b>6</b>	<b>24</b>
<b>5d</b>	NO <sub>2</sub>	1.5	1.8	6	13
		<b>1.8</b>	<b>2.5</b>	<b>6</b>	<b>15</b>

En el caso del indol **4d**, la poca reactividad puede atribuirse a la presencia del grupo nitro, el cual puede desfavorecer que se lleve a cabo la alquilación aromática radical oxidativa.<sup>40</sup>

<sup>40</sup> Zelentsov, S. V.; Simdyanov, I. V. *Russ. Chem. Bull.* **2006**, 55, 207-2011.

### 7.3.2 Condensación aldólica de los indoles 5b-d y 6a

Una vez que se llevó a cabo la preparación de los ésteres de indol **5b-d**, el siguiente paso en la ruta de síntesis consistió en llevar a cabo la condensación aldólica con el 3-formilindol (**6a**), ver Esquema 20, empleando las mismas condiciones que para la formación de **7a**; sin embargo, no fue posible obtener los productos deseados.



Esquema 20. Síntesis de los acrilatos de metilo **7e-g**.

Tabla 6. Condiciones experimentales para la síntesis de **7e-g**

Compuesto	R	Ensayo	Equivalentes de 5	Equivalentes de 6a	Tiempo de reacción (h)	Rendimiento (%)
<b>7e</b>	OH	1	1	1.05	3	0
		2	1	1.05	20	0
<b>7f</b>	CO <sub>2</sub> H	1	1	1.05	2	0
		2	1	1.05	8	0
<b>7g</b>	NO <sub>2</sub>	1	1	1.05	4	0

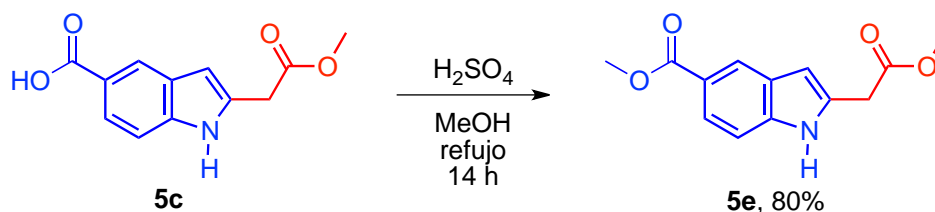
La falta de reactividad del indol **5c** en la reacción de condensación se atribuyó a su poca solubilidad en el disolvente, por tanto, se decidió utilizar un disolvente más polar y que también formara azeótropo con el agua, por consiguiente, la reacción se llevó a cabo en

reflujo de acetonitrilo;<sup>41</sup> sin embargo, después de realizar este cambio tampoco fue posible obtener el producto de condensación deseado.

**Tabla 7.** Condiciones experimentales para la síntesis de **7f** en reflujo de acetonitrilo

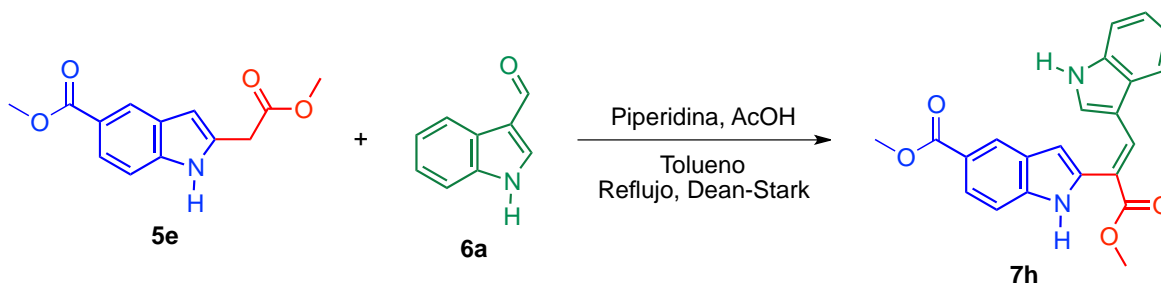
Compuesto	Equivalentes de <b>5</b>	Equivalentes de <b>6a</b>	Tiempo de reacción (h)	Rendimiento (%)
<b>7f</b>	1	1.05	4	0

Con el objetivo de mejorar la solubilidad de la materia prima, se decidió realizar la esterificación del ácido carboxílico para formar el correspondiente diéster, para lo cual se empleó ácido sulfúrico (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) en reflujo de metanol durante catorce horas; obteniendo al compuesto dicarboxílico **5e** en buen rendimiento.



**Esquema 21.** Esterificación del ácido carboxílico **5c**.

Posteriormente se llevó a cabo la condensación aldólica entre el diéster **5e** y el 3-formilindol **6a**, bajo las condiciones empleadas anteriormente para dar lugar a la formación del bis-indol **7h** con un rendimiento del 78% y un rendimiento global del 14%.



**Esquema 22.** Condensación aldólica de los indoles **5e** y **6a**.

<sup>41</sup> You, X.; Gu, J.; Gerbaud, V.; Peng, C.; Liu, H. *Chem. Eng. Sci.* **2018**, *177*, 354-368.

**Tabla 8.** Condiciones experimentales para la síntesis de **7h**

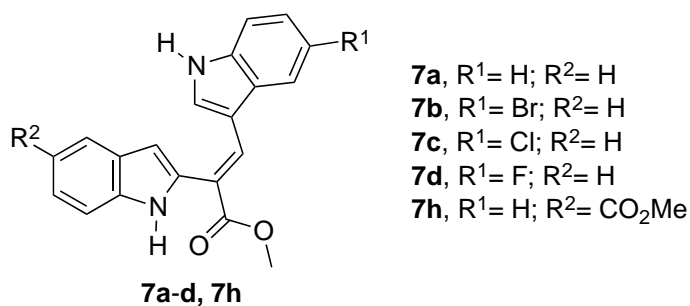
Compuesto	Equivalentes de 5e	Equivalentes de 6a	Tiempo de reacción (h)	Rendimiento (%)
<b>7h</b>	1	1.05	3	72

Finalmente, la identificación del compuesto **7h** se realizó a través del análisis de sus espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , IR, EM (DART) y EM AR (DART).

## 8. EVALUACIÓN BIOLÓGICA DE LOS COMPUESTOS SINTETIZADOS

### 8.1. ACTIVIDAD ANTIPROLIFERATIVA

Una vez preparados los compuestos finales **7a-d** y **7h**, éstos fueron enviados al Laboratorio de Pruebas Biológicas del Instituto de Química de la UNAM para determinar su actividad citotóxica y posteriormente determinar su concentración inhibitoria 50 ( $\text{IC}_{50}$ ) frente a diversas líneas celulares de cáncer. Las líneas evaluadas fueron U-251 (Glía de sistema nervioso central), PC-3 (Cáncer de próstata), K-562 (Leucemia), HCT-15 (Cáncer de colon), MCF-7 (Cáncer de mama) y SKLU-1 (Cáncer de pulmón). Para la determinación del porcentaje de inhibición del crecimiento celular se empleó el método de tinción de proteínas con Sulforodamina B (SRB); esta evaluación se realizó a una concentración de  $50\ \mu\text{M}$  con el objetivo de hacer una primera discriminación entre los compuestos activos y los inactivos. Se consideran como activos todos aquellos compuestos que a la concentración establecida presentan más del 50% de inhibición del crecimiento celular, por ende, aquellos compuestos que presenten un porcentaje menor al mencionado anteriormente se consideran inactivos.



**Figura 8.** Compuestos finales evaluados contra cáncer.

Los resultados de las pruebas de porcentaje de inhibición se muestran en la siguiente tabla:

**Tabla 9.** Resultados de la actividad citotóxica de los compuestos **7a-d** y **7h**  
% de inhibición del crecimiento en la línea celular\*

Compuesto	U-251	PC-3	K-562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1
<b>7a</b>	19.13	4.33	0.51	S.A.	S.A.	8.89
<b>7b</b>	31.53	13.20	26.36	S.A.	7.95	13.30
<b>7c</b>	14.14	8.73	40.30	12.2	29.87	23.20
<b>7d</b>	22.93	S.A.	4.90	5.00	3.80	0.90
<b>7h</b>	50.81	80.65	42.17	S.A.	S.A.	S.A.

S.A.: Sin actividad

\* Concentración 50  $\mu$ M, después de 48 h.

Los resultados muestran que los bis-indoles **7a-d** resultaron ser inactivos en las líneas celulares de cáncer evaluadas; en tanto, el bis-indol **7h** fue el único compuesto de la serie que fue activo contra las líneas celulares de cáncer U-251 (Glía de sistema nervioso central) y la línea celular PC-3 (Cáncer de próstata), mostrando un mayor porcentaje de inhibición en esta última línea celular. Además, **7h** no mostró actividad frente a las líneas celulares HCT-15 (Cáncer de colon), MCF-7 (Cáncer de mama) y SKLU-1 (Cáncer de pulmón), por lo que posiblemente podría ser selectivo para los tipos de cáncer en los cuales sí resultó ser activo.

Posteriormente, se determinaron los valores de  $IC_{50}$  para **7h** en la línea celular U-251 (Glía de sistema nervioso central) y la línea celular PC-3 (Cáncer de próstata), obteniendo los siguientes resultados:

**Tabla 10.** Valores de  $IC_{50}$  de **7h**

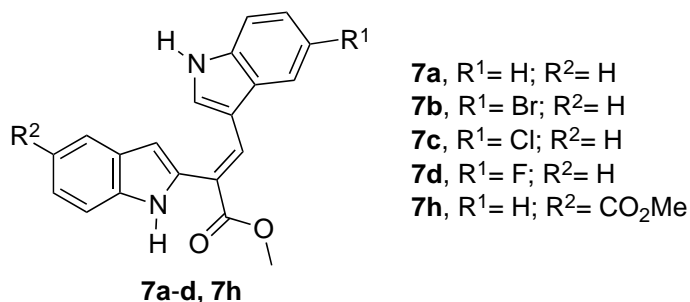
Compuesto	$IC_{50}$ ( $\mu$ M)			
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	U-251	PC-3
<b>7h</b>	H	CO <sub>2</sub> Me	35.13 $\pm$ 0.78	29.55 $\pm$ 1.4

En la Tabla **10** se observa que el bis-indol **7h** es más activo para la línea celular PC-3 (Cáncer de próstata) que para la línea celular U-251 (Glía de sistema nervioso central). Dados los

resultados anteriores, se puede deducir que la incorporación de un sustituyente éster al sistema bis-indólico **7a** mejoró la actividad antitumoral.

## 8.2. ACTIVIDAD ANTITUBERCULOSA

Por otro lado, los compuestos preparados **7a-d** y **7h** también fueron enviados al Laboratorio de Alta Seguridad BSL-3 del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM, para evaluar su actividad contra el bacilo *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. La determinación de la concentración mínima inhibitoria (MIC) se llevó a cabo a una concentración de 500 µg/mL empleando el ensayo en placa con Resazurina (REMA); esta primera evaluación se realizó con el objetivo de hacer una primera clasificación entre los posibles compuestos líderes, los cuales idealmente presentan una MIC  $\leq 10$  µg/mL. Asimismo, se determinó la concentración inhibitoria 50 (IC<sub>50</sub>) de los bis-indoles sintetizados por medio del ensayo basado en el colorante tetrazolio (MTT) en células Vero; y se calculó el índice de selectividad (SI) de los compuestos, considerándose como selectivo aquel que presenta un SI > 10. Para los ensayos anteriores se tomó como referencia a la Rifampicina.



**Figura 9.** Compuestos finales evaluados contra *M. tuberculosis* H37Rv.

La siguiente tabla muestra los resultados obtenidos de los ensayos contra tuberculosis:

**Tabla 11.** Resultados de la actividad contra *M. Tuberculosis* H37Rv de **7a-d** y **7h**

<b>Compuesto</b>	<b>MIC (<math>\mu\text{g/mL}</math>)</b>	<b>IC<sub>50</sub> (<math>\mu\text{g/mL}</math>)</b>	<b>SI</b>
<b>7a</b>	500	>200	0.8
<b>7b</b>	500	>200	0.8
<b>7c</b>	500	>200	0.8
<b>7d</b>	500	>200	0.8
<b>7h</b>	62.5	138	2.2
<b>Rifampicina</b>	0.06	>200	>3333

De acuerdo con los resultados obtenidos, los bis-indoles **7a-d** fueron inactivos contra el bacilo *M. tuberculosis*; sin embargo, el compuesto **7h** mostró una mejor actividad, lo cual sugiere que la incorporación de un grupo éster a la estructura del bis-indol **7a**, mejoró la actividad contra tuberculosis.

## 9. CONCLUSIONES

Se llevó a cabo la síntesis de los bis-indoles **7a-d** y **7h** en una secuencia de tres pasos de reacción, empleando la sustitución radical oxidativa aromática como etapa clave del proceso para la preparación de indoles sustituidos en la posición C-2; con rendimientos globales del 14-23%.

Se optimizaron las condiciones de la reacción de condensación aldólica, bajo las cuales se logró la preparación de los bis-indoles **7a-d** y **7h**, en rendimientos del 42-72%.

La evaluación de la actividad antiproliferativa de los compuestos **7a-d** sobre las líneas celulares de cáncer no dio resultados significativos, únicamente el bis-indol **7h** fue el único compuesto que mostró actividad contra las líneas celulares de cáncer U-251 (Glía de sistema nervioso central) con una  $IC_{50}$   $35.13 \pm 0.78 \mu\text{M}$  y en la línea celular PC-3 (Cáncer de próstata) con una  $IC_{50}$   $29.55 \pm 1.4 \mu\text{M}$ .

En lo referente a la evaluación de la actividad antituberculosa sobre *M. tuberculosis* H37Rv, se encontró que los bis-indoles **7a-d** fueron inactivos, no obstante, el acrilato **7h** (MIC 62.5  $\mu\text{g/mL}$ ,  $IC_{50}$  138  $\mu\text{g/mL}$ ) mostró tener mejor actividad con respecto a **7a**, lo cual indica que la incorporación de un grupo éster a la estructura mejoró significativamente la actividad contra *M. tuberculosis*.



## 10. SECCIÓN EXPERIMENTAL

### 10.1. CONSIDERACIONES GENERALES

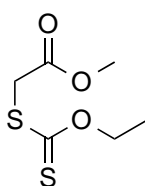
El seguimiento de las reacciones se llevó a cabo por cromatografía en capa fina usando cromatofolios Alugram (gel de sílice 60 con indicador fluorescente UV<sub>254</sub>). Éstas se visualizaron con luz UV, yodo o una solución etanólica ácida de *p*-anisaldehído. Cada uno de los reactivos utilizados proviene de la compañía Sigma-Aldrich. La purificación de los compuestos se realizó por cromatografía en columna empacada con gel de sílice 60 (0.040-0.063 mm, malla 230-400 ASTM) marca Macherey-Nagel GmbH & Co., empleando como eluyentes mezclas de hexano y acetato de etilo de polaridad variada. Los puntos de fusión están reportados en °C, fueron determinados en capilares empleando un aparato Melt-Temp II y no están corregidos.

Los espectros de IR se obtuvieron en un espectrofotómetro Bruker FT-IR Tensor 27, usando las técnicas de pastilla de KBr, película o ATR. Los espectros de RMN de <sup>1</sup>H fueron adquiridos en los espectrómetros Jeol, Eclipse 300 MHz; Bruker, Fourier 300 MHz y Bruker, Avance III 400 MHz; utilizando cloroformo deuterado (CDCl<sub>3</sub>) como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna ( $\delta = 0$  ppm), o bien empleando dimetilsulfóxido (DMSO-*d*<sub>6</sub>). Mientras que los espectros de RMN de <sup>13</sup>C se adquirieron a 75 y 100 MHz en los mismos equipos. Los espectros de masas se obtuvieron en el espectrómetro Jeol JMS-T100LC por medio de las técnicas de ionización de impacto electrónico (IE), análisis directo en tiempo real (DART) y bombardeo de átomos rápidos (FAB). La estructura de rayos X así como los datos cristalográficos fueron adquiridos con ayuda de un difractor Bruker Smart Apex CCD. Por otro lado, los disolventes fueron destilados bajo atmósfera de nitrógeno de la siguiente manera: dicloroetano en presencia de hidruro de calcio (CaH<sub>2</sub>), tolueno y xileno empleando sodio metálico como agente desecante y benzofenona como indicador.

## 10.2. PARTE EXPERIMENTAL

### Síntesis de 2-((etoxicarbonotioil)tio)acetato de metilo (**3**)

En un matraz balón de 100 mL se preparó una disolución de cloroacetato de metilo (3 g; 27.64 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (48 mL), se llevó a 0°C y posteriormente se adicionó la sal de potasio del ditiocarbonato de *O*-etilo (5.08 g; 30.40 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante una hora, después de este tiempo el crudo de reacción fue concentrado a presión reducida. Al residuo se le disolvió en agua (50 mL) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 mL). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente fue removido en el rotavapor. Obteniéndose el correspondiente xantato **3** como un aceite amarillo con un rendimiento promedio del 98% (5.24 g).<sup>42</sup>

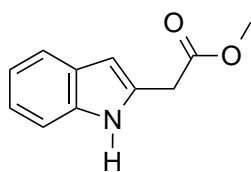


**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.63 (c, *J*= 7.2 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.41 (t, *J*= 7.2 Hz, 3H).

### Preparación del 2-(1*H*-indol-2-il)acetato de metilo (**5a**)

En un matraz de fondo redondo de 50 mL se preparó una solución formada por el indol (**5a**, 8.54 mmol) y el xantato **3** (12.81 mmol) en la cantidad apropiada de DCE, de forma que su concentración fuera de 0.25M. Por medio de una cánula, se burbujeó la mezcla de reacción con N<sub>2</sub> durante 30 minutos, transcurrido ese tiempo, la reacción se llevó a reflujo y se adicionó el DLP (6.12 g; 15.37 mmol) en porciones de 2.56 mmol/h. La reacción fue monitoreada por ccf y detenida después de 6 h. El disolvente fue removido a presión reducida, el residuo se disolvió en CH<sub>3</sub>CN (50 mL) y se extrajo con hexano (3 x 50 mL). La fase polar se concentró a presión reducida y el crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, usando como eluyente una mezcla de hexano/ AcOEt (8:2).<sup>29</sup>

<sup>42</sup> Canché-Chay, C.I. (2015). Tesis de Doctorado. Universidad Nacional Autónoma de México. México.



Se obtuvo el indol alquilado **5a** como un sólido naranja con p.f. de 66-67°C. (Lit. 68-69 °C)<sup>43</sup> en un rendimiento del 46%.

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.68 (sa, 1H, NH), 7.57 (d, *J*= 7.5 Hz, 1H, CH-C-CH=C), 7.10 (t, *J*= 7.5 Hz, 1H, CH=CH-C-CH), 7.17 (t, *J*= 6.9 Hz, 1H, CH=CH-C-NH), 7.35 (d, *J*= 7.8 Hz, 1H, CH=CH-C-NH), 6.37 (s, 1H, C-CH=C-NH), 3.85 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.77 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 171.0 (C=O), 136.3 (CH<sub>2</sub>-C-NH), 130.3 (CH=CH-C-NH), 128.1 (C-CH=C-NH), 121.7 (CH=CH-C-NH), 120.1 (CH-C-CH=C), 119.8 (CH=CH-C-CH), 110.8 (CH=CH-C-NH), 101.8 (C-CH=C-NH), 52.3 (O-CH<sub>3</sub>), 33.7 (CH<sub>2</sub>).

**IR** (ATR) *v*<sub>max</sub> 3352, 2952, 1717, 750 cm<sup>-1</sup>.

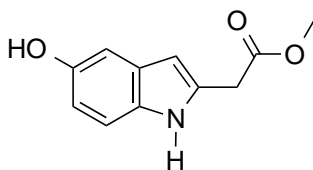
**EM** (DART) *m/z* (%) 191 (17) [M<sup>+</sup>+2], 190 (100) [M<sup>+</sup>+1].

**EM AR** (DART) calculada para [C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> + H] 190.08680; encontrada 190.08738.

### Procedimiento general para la síntesis de los ésteres **5b-d**

En un matraz balón de 10 mL se disolvió 0.75 mmol del indol **5** adecuado y el xantato **3** (1.35 mmol) en DCE (3 mL). Una vez disueltos, la disolución fue burbujeada con N<sub>2</sub> con ayuda de una cánula durante 30 minutos, transcurrido este tiempo, la reacción se llevó a reflujo y se adicionó el DLP (0.77 g; 1.88 mmol) en porciones de 0.31 mmol/h. La reacción se monitoreó por ccf y fue detenida después de 6 h. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo que quedó se disolvió en CH<sub>3</sub>CN (25 mL) y se extrajo con hexano (3 x 25 mL). La fase polar se concentró a presión reducida y el crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, usando como eluyente una mezcla de hexano/ AcOEt (7:3) con lo cual se obtuvieron los correspondientes indoles alquilados **5b-d**.

<sup>43</sup> Mahboobi, S.; Bernauer, K. *Helv. Chim. Acta.* **1988**, *71*, 2034–2041.



**2-(5-Hidroxi-1H-indol-2-il)acetato de metilo (5b)**

Se obtuvo el éster **5b** como un aceite café oscuro,<sup>44</sup> en un rendimiento del 17%.

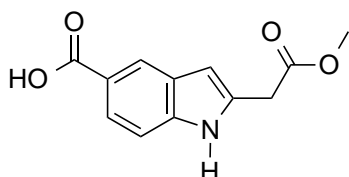
**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 10.78 (sa, 1H, NH), 8.61 (s, 1H, OH), 7.20 (t, *J*= 2.8 Hz, 1H, CH=C-NH), 7.10 (d, *J*= 8.8 Hz, 1H, CH=CH-C-NH), 6.67 (d, *J*= 8.8 Hz, 1H, CH-C=C-NH), 6.26 (t, *J*= 2.0 Hz, 1H, C-CH=C-NH), 3.77 (s, 3H, s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.56 (s, 3H, s, 3H, O-CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 171.9 (C=O), 147.8 (C=CH-C-CH), 130.2 (CH<sub>2</sub>-C-NH), 128.9 (CH=CH-C-NH), 125.3 (CH=CH-C-NH), 111.1 (CH=CH-C-NH), 110.2 (CH-C=C-NH), 109.5 (C-CH=C-NH), 99.0 (C-CH=C-NH), 51.3 (O-CH<sub>3</sub>), 32.1 (CH<sub>2</sub>).

**IR** (Película) *v*<sub>max</sub> 3389, 2922, 2852, 1720, 1171 cm<sup>-1</sup>.

**EM** (DART) *m/z* (%) 411 (2) [2M<sup>+</sup> +1], 207 (12) [M<sup>+</sup> +2], 206 (100) [M<sup>+</sup> +1].

**EM AR** (FAB<sup>+</sup>) calculada para [C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub> + H] 206.0817; encontrada 206.0822.



**Ácido 2-(2-metoxi-2-oxoetil)-1H-indol-5-carboxílico (5c)**

Se obtuvo el ácido carboxílico **5c** como un sólido amarillo con p.f. de 224-226 °C, en un 24% de rendimiento promedio.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 12.34 (sa, 1H, OH), 11.39 (sa, 1H, NH), 8.14 (s, 1H, CH-C=C-NH), 7.68 (dd, *J*= 8.8, 1.6 Hz, 1H, CH=CH-C-NH), 7.37 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H, CH=CH-C-NH), 6.42 (s, 1H, C-CH=C-NH), 3.88 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.66 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>).

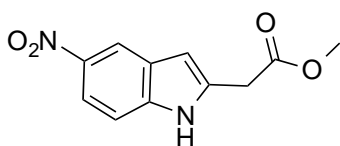
**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 170.2 (O=C-OCH<sub>3</sub>), 168.4 (O=C-OH), 138.7 (CH=CH-C-NH), 133.5 (CH<sub>2</sub>-C-NH), 127.5 (C-CH=C-NH), 122.2 (CH-C=C-NH), 122.1 (CH=CH-C-NH), 121.4 (C=CH-C-CH), 110.6 (CH=CH-C-NH), 102.0 (C-CH=C-NH), 51.9 (O-CH<sub>3</sub>), 33.4 (CH<sub>2</sub>).

**IR** (ATR) *v*<sub>max</sub> 3336, 2955, 2913, 2636, 2549, 1730, 1663 cm<sup>-1</sup>.

**EM** (DART) *m/z* (%) 235 (39) [M<sup>+</sup> +2], 234 (100) [M<sup>+</sup> +1].

**EM AR** (DART) calculada para [C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub> + H] 234.07663; encontrada 234.07614.

<sup>44</sup> Parker, K. A.; Mindt, T. L. Org. Lett. **2002**, 4, 4265-4268.



### 2-(5-Nitro-1H-indol-2-il)acetato de metilo (5d)

Se obtuvo el indol sustituido **5d** como un sólido amarillo con p.f. de 152-154 °C, en un rendimiento promedio del 15%.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 11.81 (sa, 1H, NH), 8.49 (d, *J*= 2.0 Hz, 1H, CH-C=C-NH), 7.96 (dd, *J*= 9.0, 2.0 Hz, 1H, CH=CH-C-NH), 7.49 (d, *J*= 8.8 Hz, 1H, CH=CH-C-NH), 6.60 (s, 1H, C-CH=C-NH), 3.94 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.67 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 169.9 (C=O), 140.6 (CH=CH-C-NH), 139.4 (C=CH-C-CH), 136.0 (CH<sub>2</sub>-C-NH), 127.2 (C-CH=C-NH), 116.6 (CH-C=C-NH), 116.2 (CH=CH-C-NH), 111.3 (CH=CH-C-NH), 103.4 (C-CH=C-NH), 52.0 (O-CH<sub>3</sub>), 33.3 (CH<sub>2</sub>).

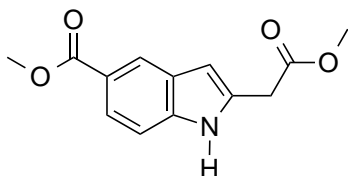
**IR** (KBr) *ν*<sub>max</sub> 3346, 1728, 1337, 1319, 1160 cm<sup>-1</sup>.

**EM** (DART) *m/z* (%) 235 (100) [M<sup>+</sup>+1], 234 (17) [M<sup>+</sup>].

**EM AR** (EI) calculada para [C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>] 234.0641; encontrada 234.0647.

### Obtención de 2-(2-metoxi-2-oxoetil)-1H-indol-5-carboxilato de metilo (5e)

En un matraz de fondo redondo de 10 mL se preparó una solución con el indol **5c** (0.59 mmol) en 2 mL de MeOH, después se adicionó 0.030 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado. Esta mezcla se llevó a reflujo durante 14 horas, transcurrido este tiempo se dejó enfriar y se eliminó el disolvente a presión reducida. El extracto crudo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice, usando como eluyente una mezcla hexano/ AcOEt.(7:3).



Se obtuvo el diéster **5e** como un sólido rosado con p.f. de 140-142 °C, en un 80% de rendimiento.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 9.06 (sa, 1H, NH), 8.31 (s, 1H, CH-C=C-NH), 7.86 (dd, *J*= 8.8, 1.6 Hz, 1H, CH=CH-C-NH), 7.32 (d, *J*= 8.8 Hz, 1H, CH=CH-C-NH), 6.43 (s, 1H, C-CH=C-NH), 3.92 (s, 3H, C-CO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.75 (s, 3H, CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 170.8 (CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>), 168.2 (C-CO<sub>2</sub>), 138.9 (CH<sub>2</sub>-C-NH), 131.9 (CH=CH-C-NH), 127.7 (C-CH=C-NH), 123.1 (CH-C=C-NH), 123.0 (CH=CH-C-NH), 121.8 (C=CH-C-CH), 110.5 (CH=CH-C-NH), 103.0 (C-CH=C-NH), 52.4 (CH<sub>2</sub>-

CO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 51.8 (C-CO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 33.5 (CH<sub>2</sub>).

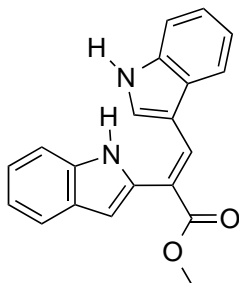
IR (ATR)  $\nu_{max}$  3341, 2958, 2917, 1717, 1204, 749 cm<sup>-1</sup>.

EM (DART) m/z (%) 249 (14) [M<sup>+</sup> +2], 248 (100) [M<sup>+</sup> +1].

EM AR (DART) calculada para [C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub> + H] 248.09228; encontrada 248.09192.

### Procedimiento general para la síntesis de los acrilatos de metilo 7a-7d

En un matraz bola de 10 mL se preparó una disolución del indol **7** (0.53 mmol) y el 3-formilindol **6** apropiado (0.56 mmol) en 5.3 mL de tolueno anhidro, enseguida se añadieron 0.052 mL de piperidina y 0.030 mL de ácido acético; posteriormente, la mezcla se llevó a reflujo durante una hora, usando una trampa de Dean-Stark para remover el agua generada en el proceso. Pasado este tiempo se dejó enfriar para precipitar el producto. Posteriormente se filtró al vacío el sólido formado y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los correspondientes productos fueron cristalizados en una mezcla acetona/ H<sub>2</sub>O.



#### (E)-2-(1H-Indol-2-il)-3-(1H-indol-3-il)acrilato de metilo (**7a**)

Se obtuvo el bis-indol **7a** como un sólido amarillo con p.f. de 239-240 °C, en un 48% de rendimiento.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 11.54 (sa, 1H, CH-NH-C), 11.39 (sa, 1H, C-NH-C), 8.27 (s, 1H, CH=C-CO<sub>2</sub>), 7.61 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H, CH-NH-C=C-CH), 7.57 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H, C=CH-C-CH), 7.40 (d, *J*= 3.2 Hz, 1H, CH-NH-C-CH), 7.38 (d, *J*= 3.2 Hz, 1H, C-NH-C-CH), 7.16 (td, *J*= 7.6, 1.2 Hz, 1H, CH-NH-C-CH=CH), 7.11 (td, *J*= 7.6, 1.2 Hz, 1H, C-NH-C-CH=CH), 7.08 (td, *J*= 7.6, 1.2 Hz, 1H, CH=C-C-CH=CH), 7.03 (td, *J*= 7.6, 1.2 Hz, 1H, C=CH-C-CH=CH), 6.50 (s, 1H, C=CH-NH), 6.40 (s, 1H, NH-C=CH-C), 3.73 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>).

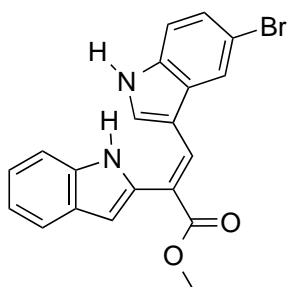
**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 167.3 (C=O), 136.2 (C-CO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 135.6 (CH=C-CO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 135.5 (CH-NH-C), 133.3 (C-NH-C-CH), 128.3 (NH-C=CH-C), 128.2 (C=CH-NH), 127.2 (C=C-NH-CH), 122.3 (CH-NH-C-CH=CH), 121.0 (C-NH-C-CH=CH), 120.6 (CH=C-C-CH=CH), 120.0 (C=CH-C-CH), 118.9 (C=CH-C-CH=CH), 118.0 (CH-NH-C=C-

$\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$ ), 117.0 ( $\text{NH}-\underline{\text{C}}=\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}-\text{C}$ ), 112.1 ( $\text{CH}-\text{NH}-\underline{\text{C}}-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$ ), 111.4 ( $\text{C}-\text{NH}-\underline{\text{C}}-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$ ), 110.2 ( $\underline{\text{C}}=\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}-\text{NH}$ ), 101.1 ( $\text{NH}-\underline{\text{C}}=\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}-\text{C}$ ), 51.8 ( $\text{O}-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$ ).

**IR** (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  3378, 3340, 3053, 2951, 1658, 1231, 736  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM** (DART)  $m/z$  (%) 318 (23) [ $\text{M}^+ + 2$ ], 317 (100) [ $\text{M}^+ + 1$ ].

**EM AR** (DART) calculada para [ $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}$ ] 317.12900; encontrada 317.12907.



**(E)-2-(5-Bromo-1H-indol-2-il)-3-(1H-indol-3-il)acrilato de metilo (7b)**

Se obtuvo el acrilato de metilo **7b** como un sólido amarillo con p.f. de 256-257°C, en un rendimiento del 42%.

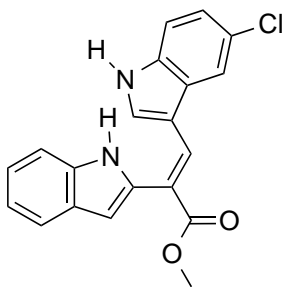
**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 11.61 (sa, 1H,  $\text{CH}-\text{NH}-\underline{\text{C}}$ ), 11.14 (sa, 1H,  $\text{C}-\underline{\text{N}}\underline{\text{H}}-\text{C}$ ), 8.20 (s, 1H,  $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}=\underline{\text{C}}-\text{CO}_2$ ), 7.56-7.54 (m, 2H,  $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}-\underline{\text{C}}=\underline{\text{C}}-\text{NH}-\text{C}$ ,  $\text{C}-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}=\underline{\text{C}}\text{Br}$ ), 7.38 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H,  $\text{C}-\text{NH}-\underline{\text{C}}-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$ ), 7.34 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H,  $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}=\underline{\text{C}}\text{Br}$ ), 7.23 (dd,  $J = 8.8, 1.6$  Hz, 1H,  $\text{C}-\text{CH}=\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}-\text{CBr}$ ), 7.11 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H,  $\text{C}-\text{NH}-\underline{\text{C}}-\text{CH}=\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$ ), 7.02 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H,  $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}=\underline{\text{C}}\text{H}-\text{C}=\text{C}-\text{NH}$ ), 6.69 (s, 1H,  $\text{C}=\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}-\text{NH}$ ), 6.38 (s, 1H,  $\text{NH}-\underline{\text{C}}=\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}-\text{C}$ ), 3.73 (s, 3H,  $\text{O}-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 167.2 ( $\underline{\text{C}}=\text{O}$ ), 136.2 ( $\underline{\text{C}}-\text{CO}_2-\text{CH}_3$ ), 135.3 ( $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}-\text{C}-\text{CO}_2-\text{CH}_3$ ), 134.5 ( $\underline{\text{C}}-\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{Br}$ ), 133.0 ( $\text{C}-\text{NH}-\underline{\text{C}}-\text{C}$ ), 130.1 ( $\text{C}=\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}-\text{NH}$ ), 128.5 ( $\underline{\text{C}}-\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{Br}$ ), 128.2 ( $\underline{\text{C}}=\text{C}-\text{NH}-\text{C}$ ), 124.8 ( $\text{C}-\text{CH}=\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}-\text{CBr}$ ), 121.1 ( $\text{C}-\text{NH}-\underline{\text{C}}-\text{CH}=\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$ ), 121.0 ( $\text{C}-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}=\underline{\text{C}}\text{Br}$ ), 120.0 ( $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}-\underline{\text{C}}=\text{C}-\text{NH}-\text{C}$ ), 119.0 ( $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}=\underline{\text{C}}\text{H}-\text{C}=\text{C}-\text{NH}$ ), 117.6 ( $\text{NH}-\underline{\text{C}}=\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}-\text{C}$ ), 114.0 ( $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}=\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CBr}$ ), 113.4 ( $\underline{\text{C}}-\text{Br}$ ), 111.4 ( $\text{C}-\text{NH}-\underline{\text{C}}-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$ ), 110.2 ( $\underline{\text{C}}=\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}-\text{NH}$ ), 101.5 ( $\text{NH}-\underline{\text{C}}=\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}-\text{C}$ ), 51.8 ( $\text{O}-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$ ).

**IR** (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  3336, 3047, 2951, 1658, 1234, 740  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM** (DART)  $m/z$  (%) 398 (21) [ $\text{M}^+ + 4$ ], 397 (96) [ $\text{M}^+ + 3$ ], 395 (100) [ $\text{M}^+ + 1$ ].

**EM AR** (DART) calculada para [ $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_2 + \text{H}$ ] 395.03952; encontrada 395.03946.



**(E)-2-(5-Cloro-1H-indol-2-il)-3-(1H-indol-3-il)acrilato de metilo (7c)**

Se obtuvo el compuesto  $\alpha,\beta$ -insaturado **7c** como un sólido amarillo con p.f. de 259-260 °C, con un 50% de rendimiento.

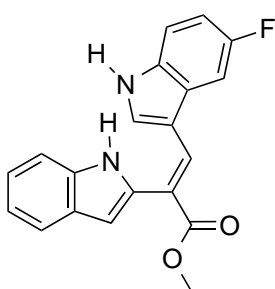
**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 11.63 (sa, 1H, CH-NH-C), 11.14 (sa, 1H, C-NH-C), 8.21 (s, 1H, CH=C-CO<sub>2</sub>), 7.55 (d,  $J$ = 7.6 Hz, 1H, CH-C=C-NH-C), 7.45 (d,  $J$ = 2.0 Hz, 1H, C-NH-C-CH), 7.40 (d,  $J$ = 2.0 Hz, 1H, CH=CH-CCl), 7.38 (d,  $J$ = 1.2 Hz, 1H, C-CH=CH-CCl), 7.12 (s, 1H, C-CH=CCl), 7.11 (td,  $J$ = 8.2, 1.2 Hz, 1H, C-NH-C-CH=CH), 7.02 (td,  $J$ = 7.4, 1.2 Hz, 1H, CH=CH-C=C-NH), 6.68 (s, 1H, C=CH-NH), 6.38 (s, 1H, NH-C=CH-C), 3.73 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 167.2 (C=O), 136.2 (C-CO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 135.3 (CH-C-CO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 134.2 (C-CH=CH-CCl), 133.0 (C-NH-C-C), 130.2 (C=CH-NH), 128.2 (C=C-NH-C), 128.0 (C-CH=CCl), 125.4 (C-Cl), 122.3 (C-CH=CH-CCl), 121.1 (C-CH=CCl), 120.0 (CH-C=C-NH-C), 119.0 (CH=CH-C=C-NH), 118.0 (C-NH-C-CH), 117.6 (NH-C=CH-C), 113.6 (C-NH-C-CH=CH), 111.4 (CH=CH-CCl), 110.2 (C=CH-NH), 101.5 (NH-C=CH-C), 51.8 (O-CH<sub>3</sub>).

**IR** (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  3332, 3045, 2952, 1658, 1234, 741  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM** (EI)  $m/z$  (%) 352 (34) [ $\text{M}^+ + 2$ ], 350 (100) [ $\text{M}^+$ ], 290 (81), 256 (27), 255 (53), 194, 69 (27).

**EM AR** (DART) calculada para [C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H] 351.09003; encontrada 351.08860.



**(E)-2-(5-Fluoro-1H-indol-2-il)-3-(1H-indol-3-il)acrilato de metilo (7d)**

Se obtuvo el bis-indol **7d** como un sólido amarillo con p.f. de 251-252 °C, con un rendimiento del 48%.

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 11.63 (sa, 1H, CH-NH-C), 11.13 (sa, 1H, C-NH-C), 8.20 (s, 1H, CH=C-CO<sub>2</sub>), 7.55 (d,  $J$ = 8.0 Hz, 1H, CH-C=C-NH-C), 7.38 (d,  $J$ = 8.4 Hz, 1H, CH=CH-CF), 7.37 (d,  $J$ = 8.8 Hz, 1H, C-NH-C-CH), 7.27 (dd,  $J$ =



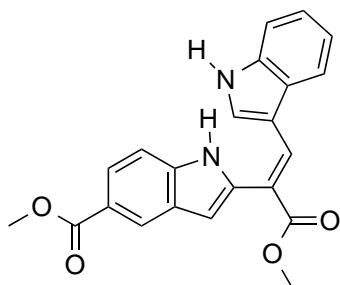
10.4, 2.4 Hz, 1H, C-CH=CF), 7.11 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H, C-NH-C-CH=CH), 7.02 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H, CH=CH-C=C-NH), 6.97 (t,  $J = 8.8$  Hz, 1H, C-CH=CH-CF), 6.61 (s, 1H, C=CH-NH), 6.38 (s, 1H, NH-C=CH-C), 3.73 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 167.2 (C=O), 157.8 (d,  $J_{CF} = 232.4$  Hz, C-5'), 136.2 (C-CO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 135.5 (CH-C-CO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 133.1 (C-NH-C-C), 132.3 (C-CH=CH-CF), 130.2 (C=CH-NH), 128.2 (C=C-NH-C), 127.6 (d,  $J_{CF} = 10.1$  Hz, C-CH=CF), 121.1 (C-NH-C-CH=CH), 120.0 (CH-C=C-NH-C), 118.9 (CH=CH-C=C-NH), 117.2 (NH-C=CH-C), 113.2 (d,  $J_{CF} = 9.6$  Hz, C-CH=CF), 111.4 (C-NH-C-CH), 110.6 (C=CH-NH), 110.5 (d,  $J_{CF} = 29.5$  Hz, C-CH=CH-CF), 103.5 (d,  $J_{CF} = 24.1$  Hz, CH=CH-CF) 101.3 (NH-C=CH-C), 51.8 (O-CH<sub>3</sub>).

**IR** (KBr)  $\nu_{max}$  3377, 3332, 3050, 2952, 1659, 1239, 719 cm<sup>-1</sup>.

**EM** (DART)  $m/z$  (%) 336 (24) [M<sup>+</sup> +2], 335 (100) [M<sup>+</sup> +1].

**EM AR** (DART) calculada para [C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H] 335.11958; encontrada 335.11941.



**(E)-3-(2-(1H-indol-2-il)-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-1H-indol-5-carboxilato de metilo (7h)**

Se obtuvo el acrilato de metilo **7h** como un sólido amarillo con p.f. de 192-194 °C en un 72% de rendimiento.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 11.72 (sa, 1H, CH-NH-C), 11.60 (sa, 1H, C-NH-C), 8.27 (s, 2H, CH-C=CH-NH), 7.75 (dd,  $J = 8.7, 1.5$  Hz, 2H, CH=CH-C-CO<sub>2</sub>), 7.52 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, CH=CH-C=C-NH), 7.45 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H, CH=CH-C-CO<sub>2</sub>), 7.38 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, CH-NH-C-CH), 7.14 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H, CH-NH-C-CH=CH), 7.04 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H, CH=CH-C=C-NH), 6.59 (s, 1H, C=CH-NH), 6.58 (s, 1H, NH-C=CH-C), 3.86 (s, 1H, CO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.73 (s, 3H, C-CO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 167.3 (CH-C-CO<sub>2</sub>), 167.1 (C-C-CO<sub>2</sub>) 138.8 (C-CO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 136.1 (CH-C-CO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 135.7 (CH-NH-C), 135.3 (C-NH-C-C-C), 128.5 (C=CH-NH), 127.8 (C=C-NH-CH), 127.0 (C-CH=C-CO<sub>2</sub>), 122.7 (C-CH=C-CO<sub>2</sub>), 122.4 (CH-NH-C-CH=CH), 122.1 (CH=CH-C-CO<sub>2</sub>), 120.7 (CH=CH-C=C-NH), 120.5 (C-CO<sub>2</sub>), 118.1 (CH=CH-C=C-NH), 116.1 (NH-C=CH-C), 112.2 (CH-NH-C-CH), 111.3 (CH=CH-C-CO<sub>2</sub>), 110.1 (C=CH-NH), 103.0 (NH-C=CH-C), 51.9 (C-C-CO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 51.7 (CH-C-CO<sub>2</sub>-

CH<sub>3</sub>).

**IR** (KBr)  $\nu_{max}$  3320, 2848, 2920, 1679, 1229, 737  $\text{cm}^{-1}$ .

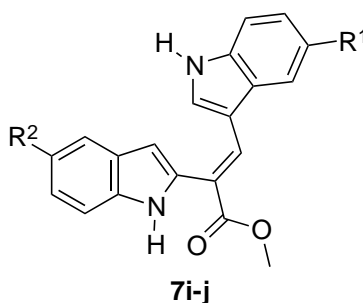
**EM** (DART)  $m/z$  (%) 376 (24) [ $M^+ + 2$ ], 375 (100) [ $M^+ + 1$ ], 343 (18).

**EM AR** (DART) calculada para  $[\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4 + \text{H}]$  375.13448; encontrada 375.13308.

## 11. PERSPECTIVAS

i) Realizar la reacción de condensación de **7a-d** y **7h** empleando bases más fuertes que la piperidina (como LDA), con el fin de incrementar el rendimiento de reacción.

ii) Sintetizar los compuestos **7i-j**, los cuales incorporan grupos éster como sustituyentes y que posiblemente tengan una mejor actividad contra *M. tuberculosis* H37Rv y cáncer, que el bis-indol **7h**, el cual fue el único compuesto que presentó actividad en ambas evaluaciones.



**7h**,  $R^1 = \text{H}$ ;  $R^2 = \text{CO}_2\text{Me}$

**7i**,  $R^1 = \text{CO}_2\text{Me}$ ;  $R^2 = \text{H}$

**7j**,  $R^1 = \text{CO}_2\text{Me}$ ;  $R^2 = \text{CO}_2\text{Me}$

**Figura 10.** Estructuras propuestas para sintetizar y evaluar contra cáncer y tuberculosis.

## **12. ANEXO DE ESPECTROS**

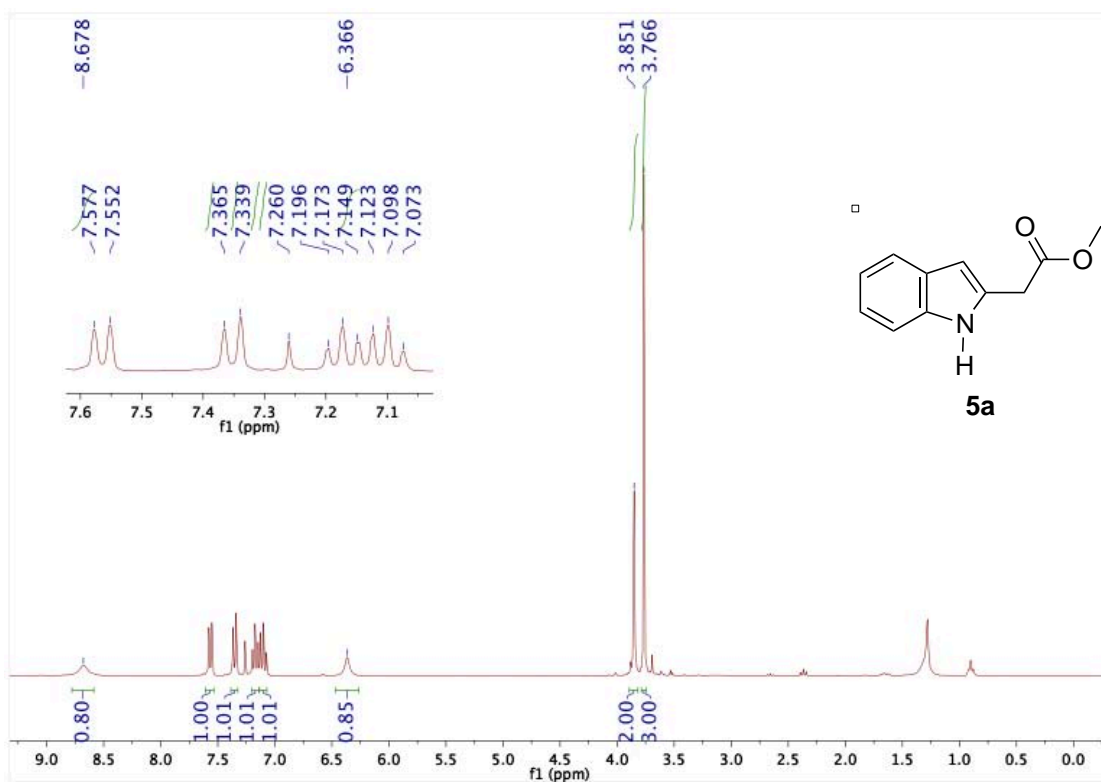


Figura 11. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **5a** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

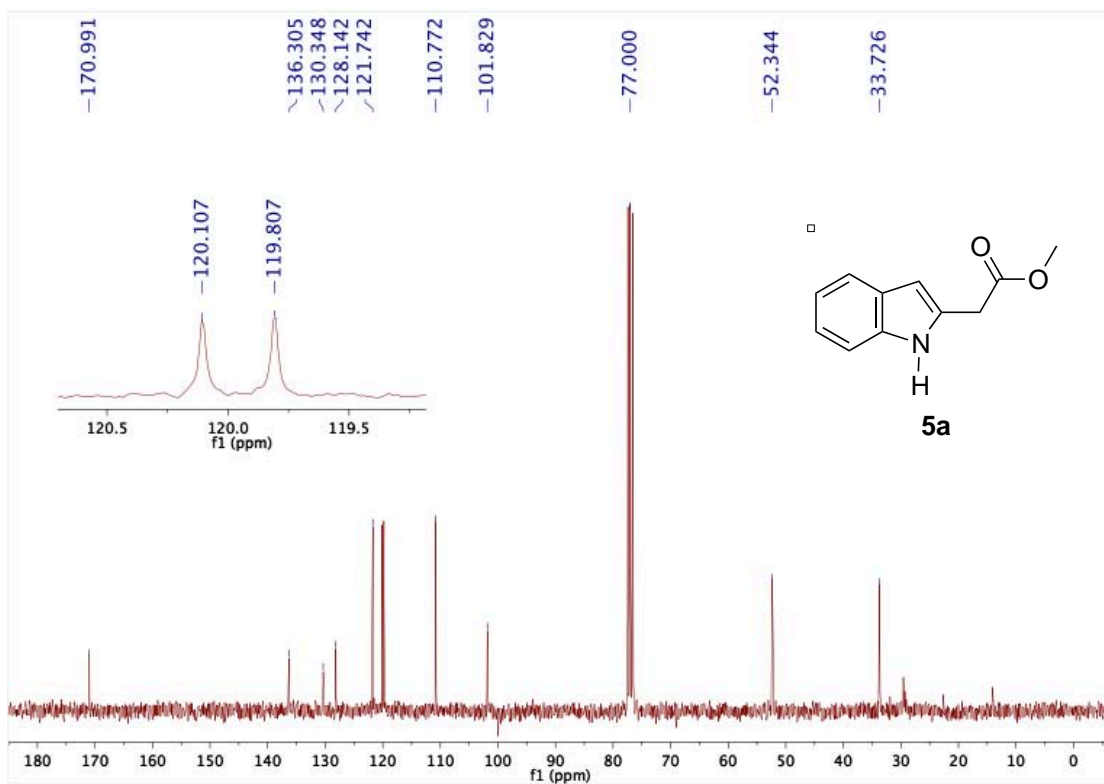


Figura 12. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de **5a** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Experiment Date/Time: 3/31/2017 5:16:22 PM  
 Creation Parameters: Average(MS[1] Time:1..1)  
 Comment: FATIMA LOPEZ

Acq. Data Name: U639 FLS2  
 Ionization Mode:DART +  
 Instituto de Quimica-UNAM:

Operator Name: Carmen Gacia-Javier Perez: AccuTOF  
 Instrument: JEOL The AccuTOF: JMS-T100LC

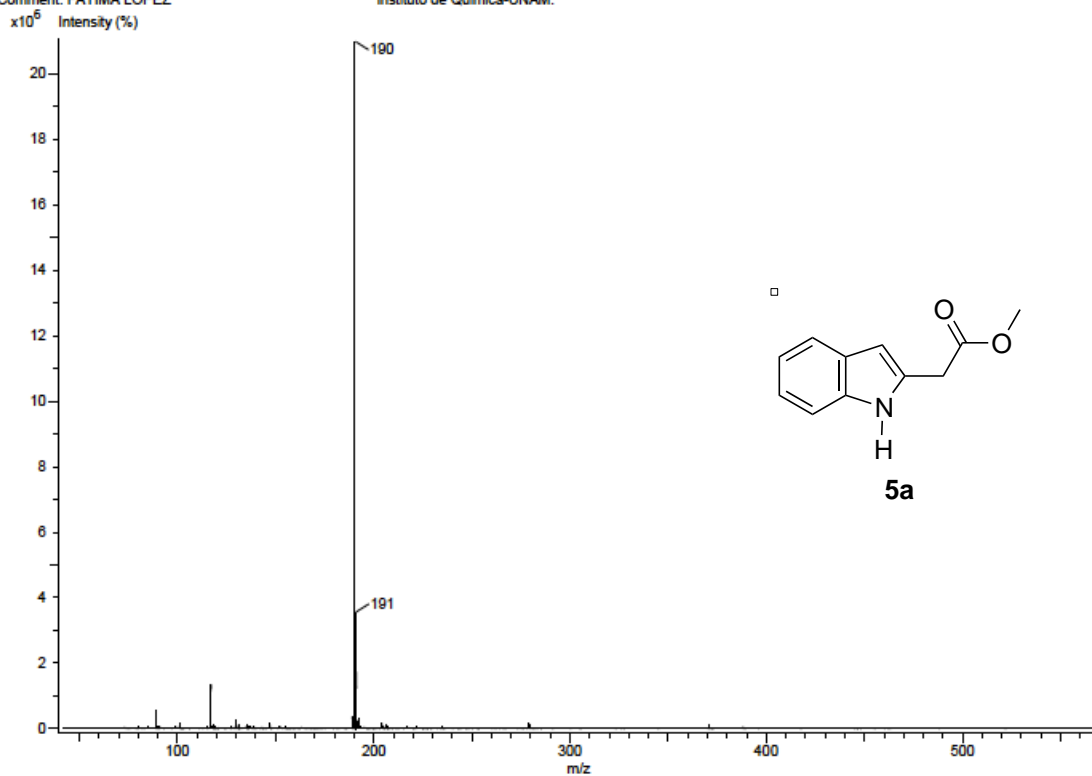


Figura 13. Espectro de masas de 5a por la técnica de DART.

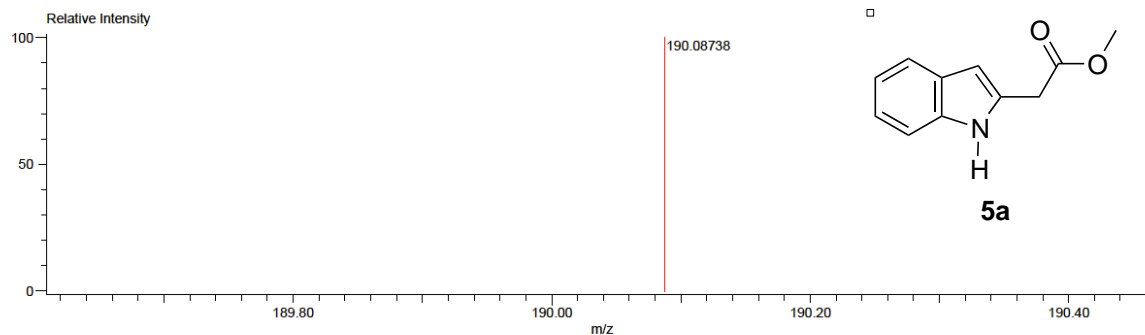
Data:U639 FLS2  
 Sample Name:FATIMA LOPEZ  
 Description:  
 Ionization Mode:ESI+  
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,50,Area],Correct Base[80.0%],Correct Base[5.0%],Average(MS[1] 1..1)

Acquired:3/31/2017 5:16:22 PM  
 Operator:AccuTOF  
 Mass Calibration data:Cal Peg 600  
 Created:3/31/2017 5:32:59 PM  
 Created by:

Charge number:1  
 Element:<sup>12</sup>C:0 .. 11, <sup>1</sup>H:0 .. 12, <sup>14</sup>N:0 .. 1, <sup>16</sup>O:0 .. 2

Tolerance:10.00(mmu)

Unsaturation Number:0.0 .. 30.0 (Fraction:Both)



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
190.08738	851613.25	190.08680	0.57	3.02	<sup>12</sup> C <sub>11</sub> <sup>1</sup> H <sub>12</sub> <sup>14</sup> N <sub>1</sub> <sup>16</sup> O <sub>2</sub>	6.5

Figura 14. Espectro de masas AR de 5a por la técnica de DART.

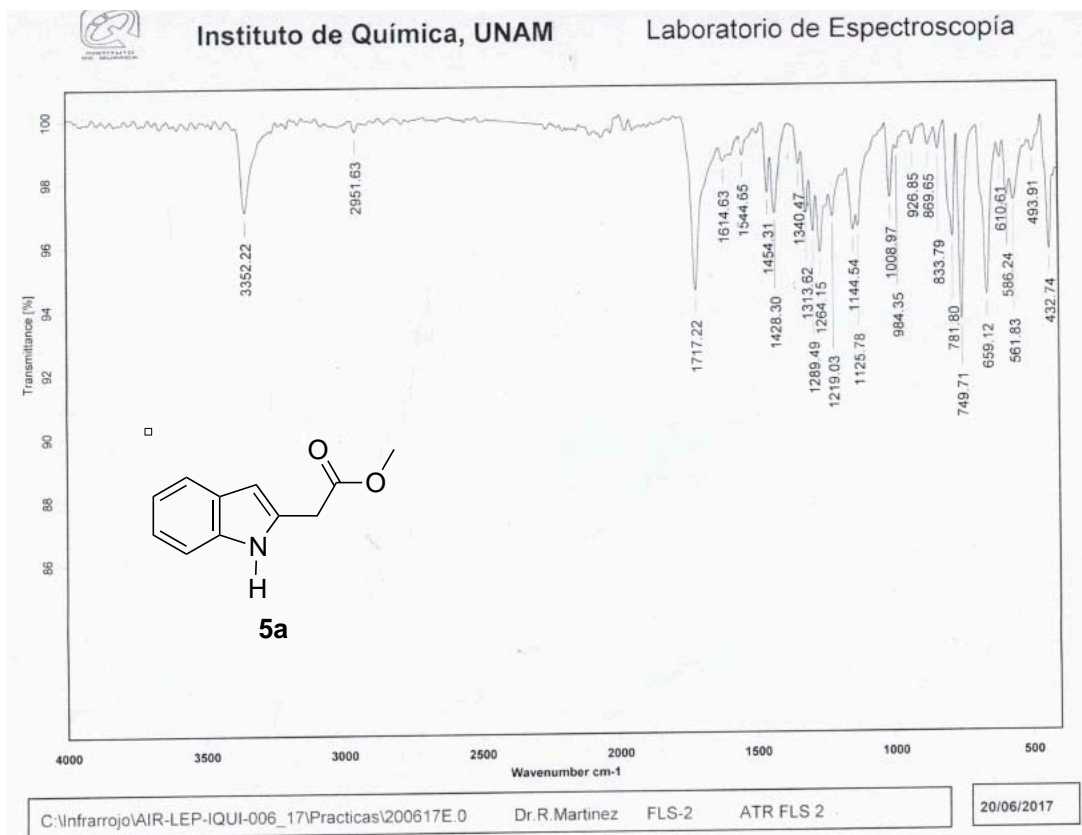


Figura 15. Espectro de IR de **5a**.

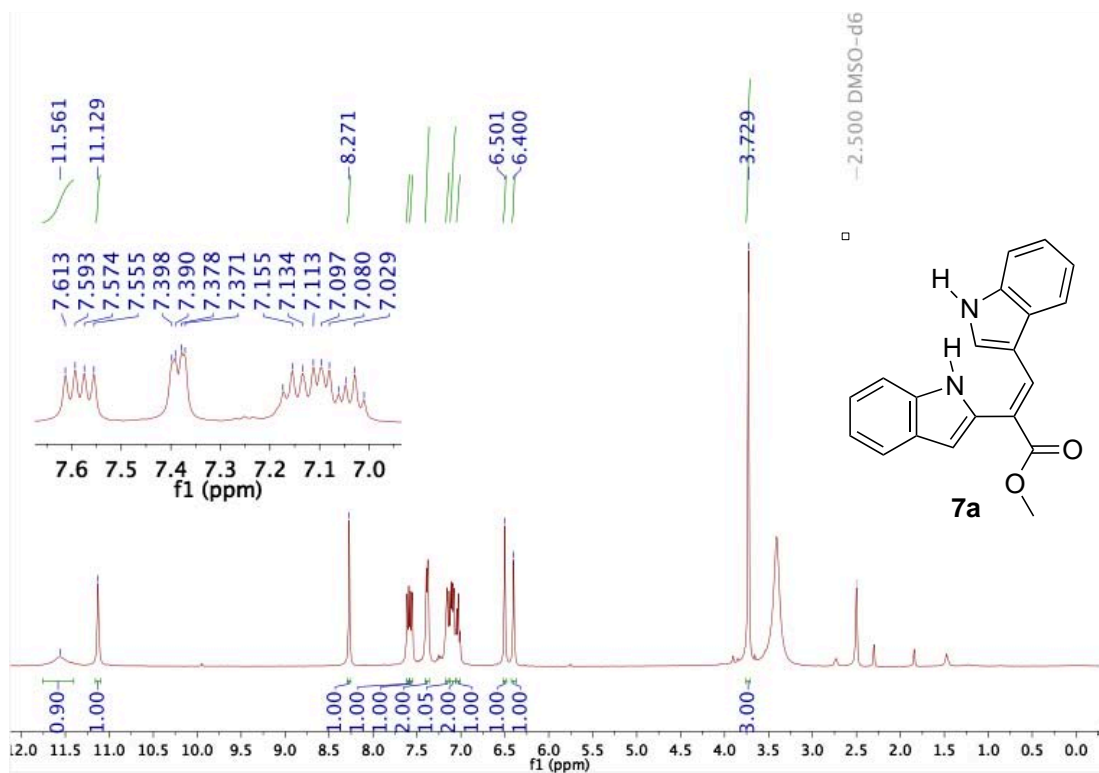


Figura 16. Espectro de RMN <sup>1</sup>H de **7a** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).

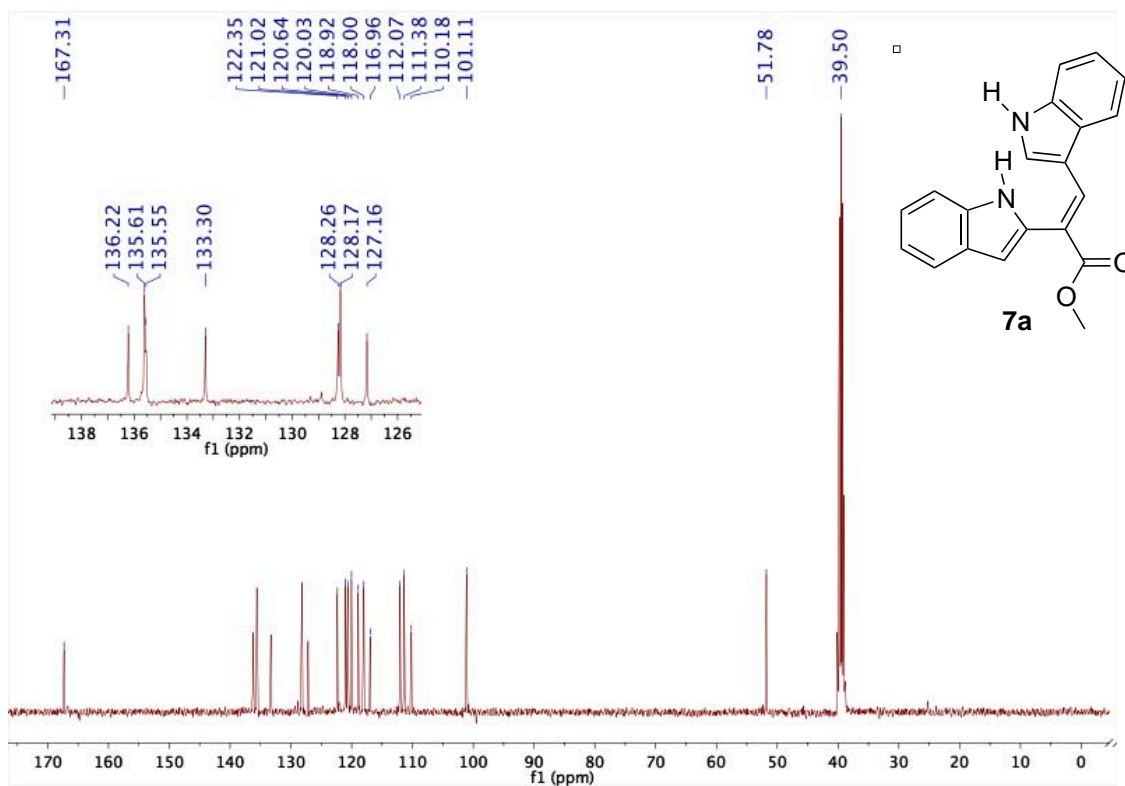


Figura 17. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de 7a (100 MHz, DMSO- $d_6$ ).

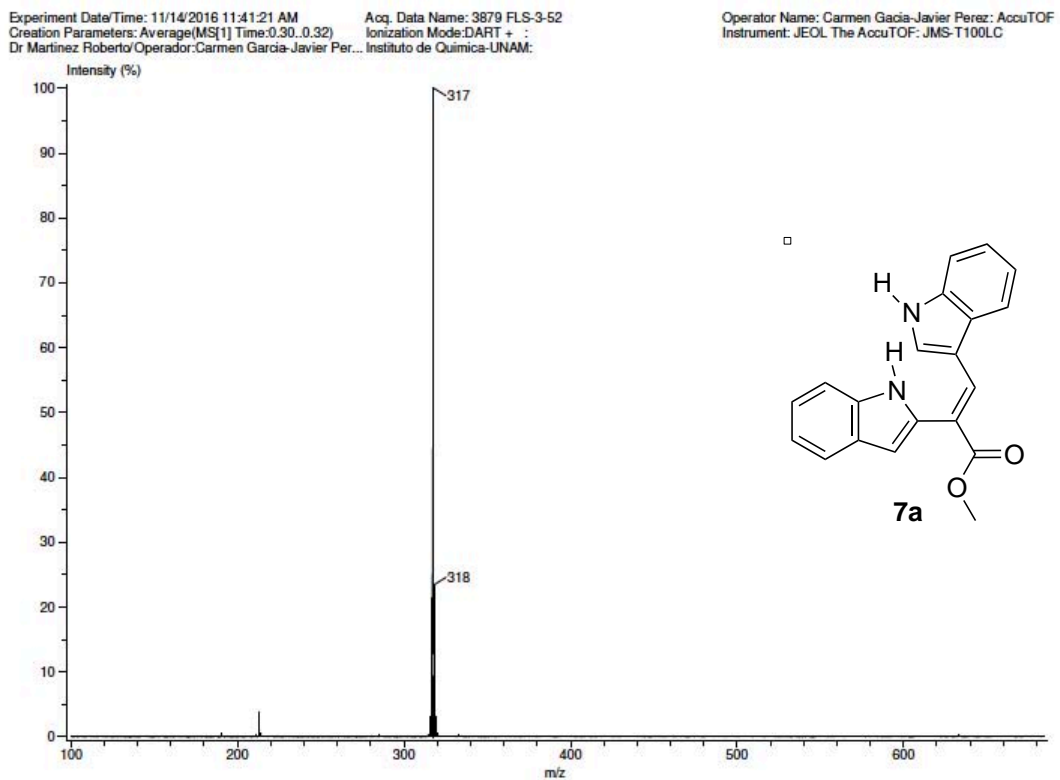


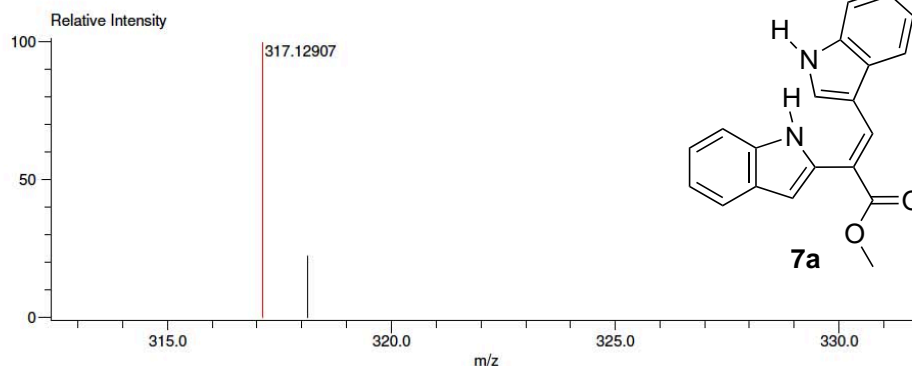
Figura 18. Espectro de masas AR de 7a por la técnica de DART.

Data:3879 FLS-3-52  
 Sample Name:Dr Martinez Roberto/Operador:Carmen Garcia-Javier Perez  
 Description:  
 Ionization Mode:ESI+  
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,50,Area];Correct Base[50.0%]];Smoo..

Acquired:11/14/2016 11:41:21 AM  
 Operator:AccuTOF  
 Mass Calibration data:Cal PEG 600  
 Created:11/22/2016 9:57:44 AM  
 Created by:AccuTOF

Charge number:1 Tolerance:3.00(mmu)  
 Element:<sup>12</sup>C:0 .. 100, <sup>1</sup>H:0 .. 100, <sup>14</sup>N:0 .. 2, <sup>16</sup>O:0 .. 2

Unsaturation Number:0.0 .. 40.0 (Fracti...



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
317.12907	370178.39	317.12900	0.07	0.21	<sup>12</sup> C <sub>20</sub> <sup>1</sup> H <sub>17</sub> <sup>14</sup> N <sub>2</sub> <sup>16</sup> O <sub>2</sub>	13.5

Figura 19. Espectro de masas AR de 7a por la técnica de DART.

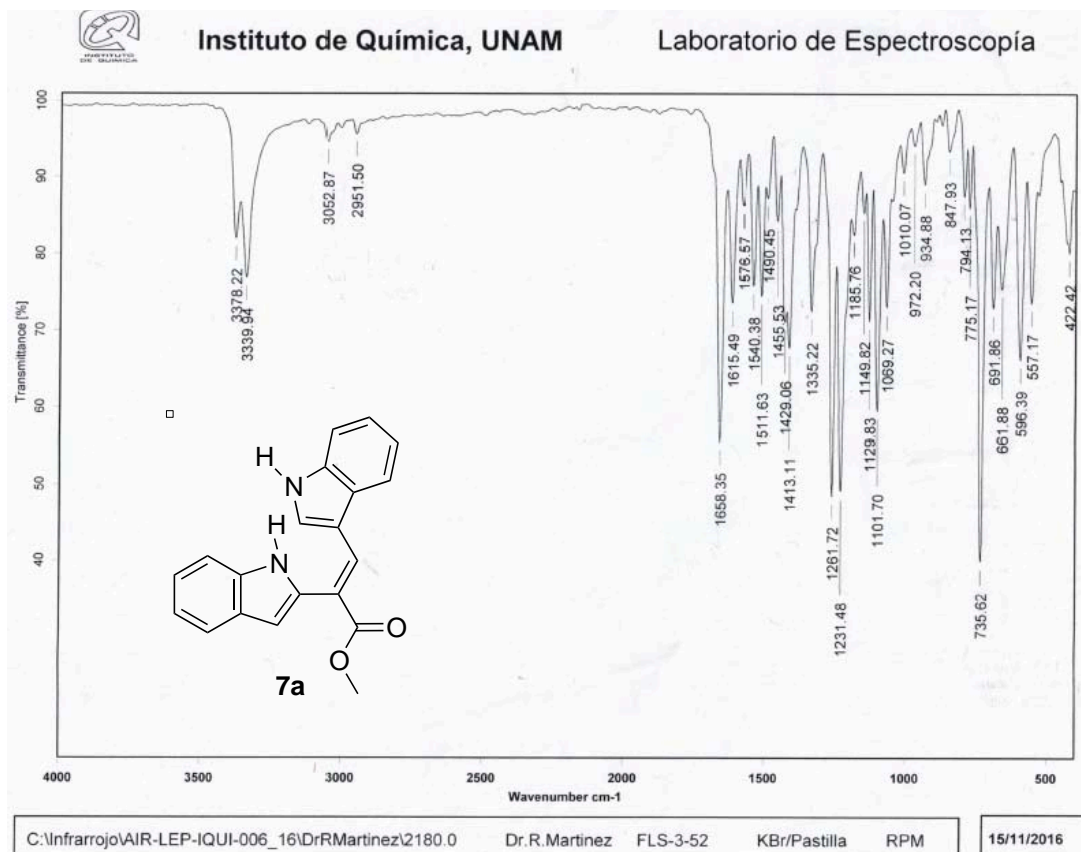


Figura 20. Espectro de IR de 7a.