



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

“Síntesis Regioselectiva de 2-Arilindoles a partir de 2-Anilinoacetofenonas catalizada por paladio”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA

PRESENTA

Sofía Jazmín Ortiz Soto



MÉXICO, CDMX

de

JUNIO

2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **Profesor:** Ana Adela Sánchez Mendoza

VOCAL: **Profesor:** Noe Zuñiga Villarreal

SECRETARIO: **Profesor:** Manuel José Amézquita Valencia

1er. SUPLENTE: **Profesor:** Itzel Guerrero Ríos

2° SUPLENTE: **Profesor:** Jorge Alejandro Serrano Maldonado

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA INORGÁNICA, LABORATORIO 2-12.

ASESOR DEL TEMA:

Dr. Manuel José Amézquita Valencia

SUSTENTANTE (S):

Sofía Jazmín Ortiz Soto

AGRADECIMIENTOS

A la Instituto de Química, UNAM por todos los servicios otorgados.

Al Dr. Manuel José Amézquita Valencia, asesor de este proyecto, por el apoyo brindado durante el proyecto y por todas las enseñanzas para el desarrollo del trabajo en el laboratorio.

A los sinodales por el tiempo otorgado para la revisión de este trabajo.

A los técnicos del Instituto de Química en especial a R. Patiño, J. Pérez, L. Velazco, C. García, H. Ríos, M. A. Peña, E. Huerta, P. Orta, C. Márquez, E. García, L. Ríos, por su apoyo con las muestras en las diferentes técnicas empleadas.

A M. Reyes y M. León del **Laboratorio Nacional de Ciencias para la Investigación y la Conservación del Patrimonio Cultural (LANCIC-IQ-UNAM)** por su apoyo en la técnica de cromatografía de gases acoplado a masas.

Gracias a ...

Mis papás (mis súper héroes favoritos y mi inspiración para cambiar al mundo) por siempre brindarme su apoyo y paciencia, así como enseñarme que yo puedo hacer cualquier cosa que me proponga

A mi hermana (mi amiga y compañera de vida desde siempre) por cuidarme siempre, apapacharme, regañarme, echarme porras y siempre estar a mi lado.

A mis primos, Justine, Dominique, Ashley hacer más divertida mi vida, uniendo su locura con la mía.

A mis cubicas del kokoro, Moni, Agueda y obviamente a la cuarta, porque sin ustedes la carrera no habría sido lo mismo. Me encanto tomar clases con ustedes, los laboratorios nunca fueron aburridos a su lado y me enseñaron que a pesar de ser tan diferentes las tres, siempre seremos unidas.

Al EG (Diana, Lucy, Christian e Iván) que sin importar del paso del tiempo, seguimos siendo amigos y estamos en los momentos importantes de todos.

A mis amigos de la carrera y el instituto (Kass, Sanie, Jenny, Kika, Moni (vecina), Diego, Migue,) por darme momentos divertidos y dejar que el paso por la facultad y el desarrollo de la tesis fuese un gran momento en mi vida.

A mis compañeros del laboratorio 2-12(Oliver, Juan, Frida, Karlita y Dani), por sus consejos y los momentos de risa en el laboratorio. Especialmente a Karlita y Dani por nuestros dulces momentos y tardes de té.

A todos mis maestros que han formado mi vida académica porque sin ellos nunca hubiese llegado este momento.

A la UNAM y a la educación pública por mi formación y todo lo aprendido a lo largo de mis años de estudiante.

A la Melody, la Gorda, la Grecia, el Verne y al Tequila por enseñarme lo que es el amor incondicional y ser parte de mi familia.

INDICE

Lista de abreviaturas.....	6
1 Introducción.....	7
2 Antecedentes.....	8
2.0 Sistema indólico	9
2.1 Rutas de síntesis	13
2.1.1 Síntesis de indoles vía reacciones orgánicas	14
2.1.2 Rutas de síntesis catalizadas por metales de transición.....	17
2.3 Acoplamientos como ruta de síntesis.....	20
3 Hipótesis.....	22
4 Objetivos	22
5 Metodología.....	23
5.0 Instrumentos y materiales.....	23
5.1 Técnica de purificación.....	23
5.2 Técnicas espectroscópicas.....	24
5.3 Sección experimental.....	24
5.3.1 Síntesis de sustratos	24
5.3.2 Caracterización de los diferentes sustratos sintetizados.....	25
5.3.3 Síntesis de indoles.....	30
5.3.4 Caracterización de los indoles sintetizados.....	30
6 Discusión de Resultados.....	36
6.0 Obtención del sustrato modelo 1a.....	36
6.1 Optimización de la reacción de síntesis de indoles.....	36
6.2 Síntesis y caracterización de los diferentes sustratos (1a-1t).....	41
6.3 Síntesis y caracterización de los diferentes indoles (2a-2t).....	44
7 Conclusiones.....	53
8 Referencias	54

Lista de abreviaturas

<i>rac</i> -BINAP	(±)2,2'-Bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftilo
Dppb	1,4-Bis(difenilfosfin)butano
BzP	(1,2-Difenilfosfino)benceno
Dppf	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
Dppp	Difenilfosfinoetano
Dppe	Difenilfosfinoetano
PPh ₃	Trifenilfosfina
Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibencilidenacetona) de dipaladio
Pd(TFA) ₂	Trifluoroacetato de paladio
Pd(PPh ₃) ₄	Tetrakis(trifenilfosfina)de paladio
Pd(OAc) ₂	Acetato de paladio
Pd(ACN) ₂ Cl ₂	Bis(acetonitrilo)dicloro de paladio
MeOH	Metanol
DMC	Diclorometano
Tol	Tolueno
DMFDMA	Dimetil acetal-dimetilformamida
TFE	2,2,2-trifluoroetanol
°C	Grados Celsius
H	horas
Psi	Libras por pulgada cuadrada
CG-EM	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas
<i>m/z</i>	Relación masa carga
<i>v</i>	Vibración (IR)
IR	Espectroscopía en el infrarrojo
EM	Espectrometría de masas
IE	Impacto electrónico
Hz	Hertz
Ppm	Partes por millón
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
¹ H-RMN	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
¹³ C-RMN	Resonancia magnética nuclear de carbono

1 Introducción

En este trabajo se presentan los resultados de una nueva ruta de síntesis regioselectiva de 2-arilindoles catalizada por paladio bajo condiciones reductoras (H_2), empleando como materia de partida 2-aminofenilacetofenonas y aminas primarias aromáticas. El planteamiento de este proceso surge de un estudio previo en el cual se utilizaron α -dicetonas y aminas primarias aromáticas en la obtención de indoles 2,3-disustituídos mediada por complejos de paladio en presencia de ligantes fosfínicos.

Para establecer las condiciones óptimas de reacción entre la 2-fenilaminoacetofenona y la anilina, se tuvo en consideración diferentes variables de reacción, tales como: Disolventes, tiempo de reacción, presión de hidrógeno; precursor de paladio y ligante fosforado; al establecer las condiciones óptimas de reacción se extiende esta metodología a diferentes sustratos para la obtención de una familia de 2-arilindoles. Cabe mencionar que al trabajar con los diferentes ligantes fosforados, se observó una relación entre el ángulo de mordida y la conversión de la materia prima al producto deseado, lo anterior se vio reflejado directamente en la actividad del catalizador. Diferentes pruebas control ayudaron a la propuesta de un mecanismo de reacción para la síntesis de 2-arilindoles, donde inicialmente el precursor catalítico bajo condiciones reductoras, genera una especie de hidruro de paladio $[Pd-H]$, la cual está involucrada en la obtención de los correspondiente productos indólicos. Una particularidad de este método es la existencia de una segunda reacción de condensación, lo anterior da origen a la selectividad en el producto de reacción.

2 Antecedentes

Un grupo de compuestos que ha tenido gran relevancia en el área de la química orgánica, son los compuestos heterocíclicos. Un compuesto heterocíclico es aquel que se caracteriza por tener al menos un átomo distinto al carbono, los más comunes son nitrógeno, oxígeno o azufre. Una característica importante de los heterociclos es que son sistemas aromáticos, es decir que poseen enlaces dobles conjugados donde los electrones se encuentran deslocalizados en enlaces π , lo que genera una energía de resonancia elevada. Los heterociclos poseen un arreglo electrónico muy parecido al benceno.

En particular los heterociclos han generado gran interés debido a que su estructura es parte central de una gran variedad de productos naturales, fármacos y agroquímicos. Además, algunos pueden poseer actividad biológica. Lo anterior hace relevante la búsqueda de diferentes rutas de síntesis, con el fin de lograr una aplicación industrial. La síntesis a nivel industrial por lo general se ve auxiliada por algún tipo de catalizador, lo que propicia una investigación intensiva para encontrar las condiciones del proceso más óptimas y menos costosas.

Una herramienta muy útil y ampliamente estudiada es la catálisis homogénea, es decir, que el catalizador se encuentra en la misma fase que los reactivos que participan en la reacción. La catálisis homogénea generalmente es auxiliada por metales de transición y un ligante orgánico que genera la formación de complejos metálicos que sirven como especies catalíticas, las cuales se encargarán de llevar a cabo la reacción.

El químico ruso I.I. Moiseev señaló que "*la catálisis con complejos metálicos es una parte integral de la revolución tecnológica científica en el siglo XX*". Desde entonces, los catalizadores a partir de complejos metálicos se han convertido en una herramienta importante en la química orgánica sintética moderna, mientras que su investigación proporcionó una base para la propuesta de diversos mecanismos.^{1, 2}

Dentro de la catálisis homogénea son muy comunes las reacciones tándem, conocidas como reacciones en cascada o reacciones dominó, las cuales son

rutas de síntesis que constan de una serie de reacciones consecutivas donde los enlaces formados están relacionados con una reacción anterior. Se trata de reacciones donde se economiza tiempo, reactivos y se mejora la eficiencia global de la reacción.³

2.0 Sistema indólico

Dentro de los compuestos heterocíclicos existe un grupo de compuestos donde dos ciclos comparten el enlace de dos átomos, principalmente carbonos, así como el enlace entre ellos; a estos compuestos se les conoce como heterociclos fusionados. Las propiedades de estos heterociclos son similares a las de los heterociclos simples. Algunos ejemplos de heterociclos fusionados son la purina, la quinolina, el benzofurano, y el indol. (Figura 2.0.1.)

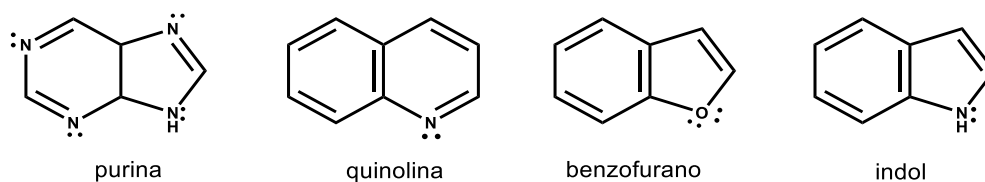


Figura 2.0.1. Heterociclos fusionados.

Los indoles son sistemas heterocíclicos que se encuentran presentes en una gran variedad de productos naturales, agentes farmacéuticos y una serie de compuestos con actividad biológica (Figura 2.0.2).

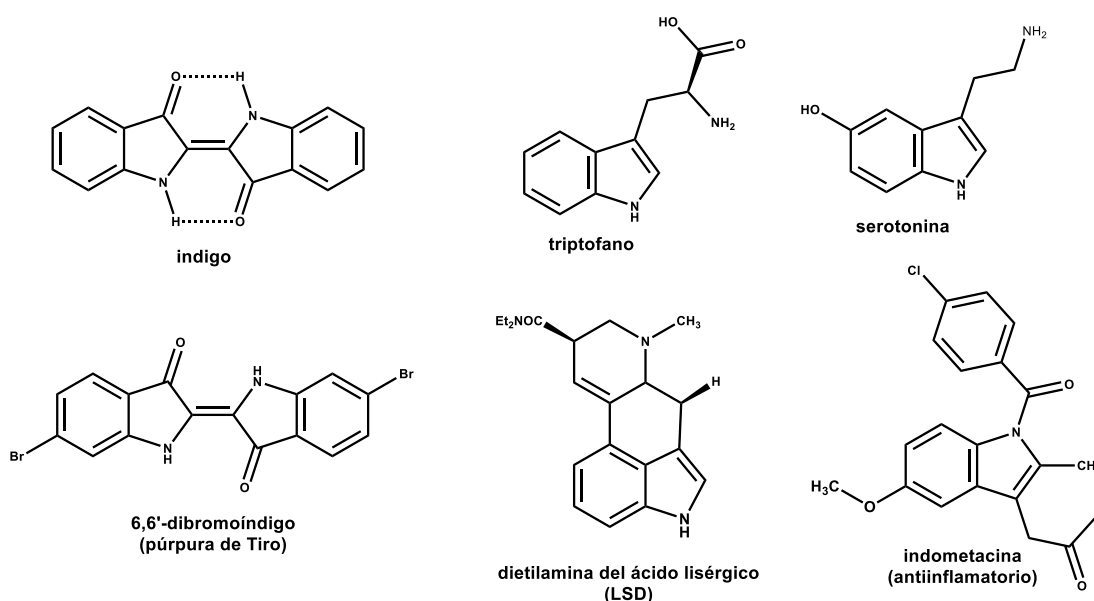


Figura 2.0.2. Ejemplos del núcleo indólico en la naturaleza.

El núcleo indólico es probablemente el heterociclo con más presencia en la naturaleza, razón por la cual son compuestos de gran interés para buscar posibles aplicaciones en el mundo de la química, la biología y la ciencia en materiales.^{4,5}

El estudio de los indoles se remonta a mediados del siglo XIX con una intensa investigación sobre el tinte índigo, el cual se usaba para teñir los pantalones de mezclilla. La fórmula química del núcleo indólico fue propuesta en 1869. Finalmente, el creciente conocimiento de los mecanismos de reacción permitió el entendimiento de la reactividad de los indoles en diferentes transformaciones orgánicas.⁶

Al hacer una revisión en la bibliografía podemos encontrar un gran número de síntesis de indoles, lo cual remarca la importancia de su estudio. Se sabe que algunos indoles 2-sustituídos forman parte del esqueleto de potentes fármacos para el tratamiento de cáncer o para el tratamiento de la osteoporosis. A continuación se mencionarán algunos ejemplos.

En la revista médica *Cancer Chemother Pharmacol*⁷, se encontró un reporte acerca de un estudio *fase II* para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama y cáncer de ovario. El estudio demostró evidencia de quimiopotenciación en el medicamento Rucaparib (Figura 2.0.3.) al adicionar temozolomida (150-200 mg/m²/día). El Rucaparib es un potente inhibidor de la enzima poli (ADP-ribosa) polimerasa, la cual participa en diversas funciones celulares como la reparación del ADN cuando éste sufre daños.

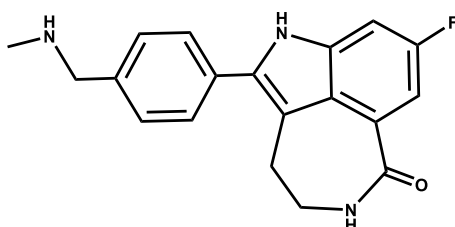


Figura 2.0.3. Rucaparib.

Otro posible fármaco con un indol en su estructura es el bazedoxifeno (Figura 2.0.4.); el cual es mencionado en varios estudios preclínicos y clínicos como un posible tratamiento para la osteoporosis posmenopáusica con una considerable disminución en los efectos adversos que este puede tener al compararlo con

medicamentos similares. El bazedoxifeno es un modulador selectivo de los receptores de estrógenos; lo que significa que es un fármaco que posee una estructura química a fin para unirse a los receptores estrogénicos de la célula. Se debe mencionar que esta clase de fármacos tienen efectos positivos en tejido óseo e hígado; por mencionar algunos, aunque también tiene efectos adversos en pacientes mujeres ya que genera daño en el útero y en mama aumentando el riesgo de cáncer.⁸

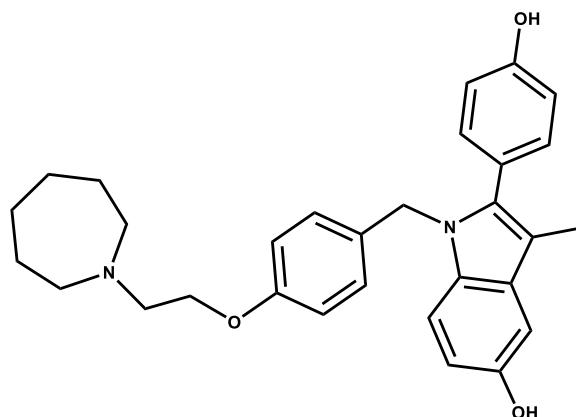


Figura 2.0.4. Bazedoxifeno.

En 2018 el grupo de trabajo de Kang y Ping Qu ⁹ reportó una síntesis aeróbica de indoles cocatalizada por Pd-^tBuONO donde se encontró el indol que se muestra en el Esquema 2.0.5., el cual es un buen candidato como fármaco contra el cáncer de mama.

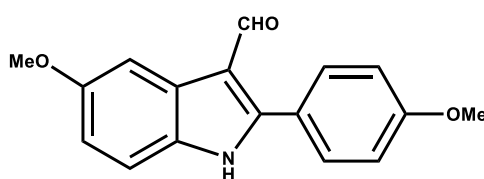


Figura 2.0.5. 5-Metoxi-2-(4-metoxifenil)-indol-3-carbaldehído.

Propiedades de los indoles

En general un indol es un anillo de benceno fusionado a un anillo pirrólico (heterociclo de cinco miembros con un átomo de nitrógeno). Es un heterociclo aromático que posee 10 electrones π en un sistema conjugado, además de ser un compuesto plano.¹⁰ El par libre del nitrógeno en el indol pertenece a la nube π dándole el carácter de base débil.^{11,12} El protón más ácido de un sistema indólico es el hidrógeno N-H el cual puede ser abstraído y reaccionar; en el

caso de que este hidrógeno haya sido sustituido N-R, el hidrogeno más ácido sería el que se encuentra en el carbono C-2 (Figura 2.0.6.).¹³ Generalmente los indoles son sólidos incoloros solubles en la mayoría de los disolventes orgánicos.

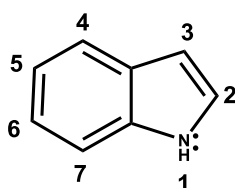
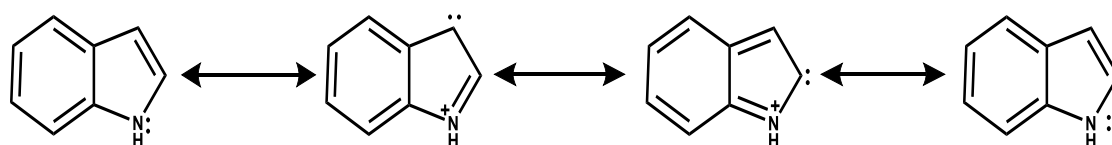


Figura 2.0.6. Núcleo indólico.

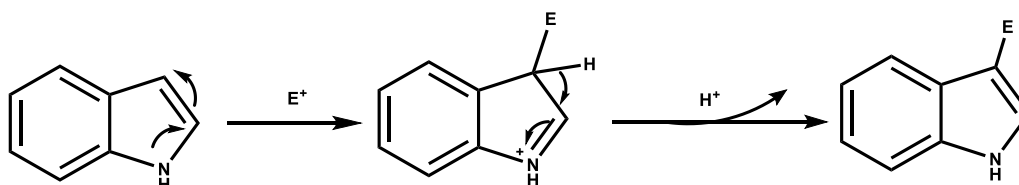
En el esquema 2.0.1., se presenta las estructuras resonantes posibles, ya que se trata de un compuesto aromático rico en electrones. Cabe mencionar que si comparamos la densidad electrónica de los dos anillos presentes en la molécula, el anillo de 5 miembros es el que posee mayor densidad electrónica, siendo esta última la parte más reactiva de la molécula. Al observar las estructuras resonantes podemos notar que la posición con mayor densidad electrónica es el carbono C-3, este es el carbono más reactivo.



Esquema 2.0.1. Resonancia en el núcleo indólico.

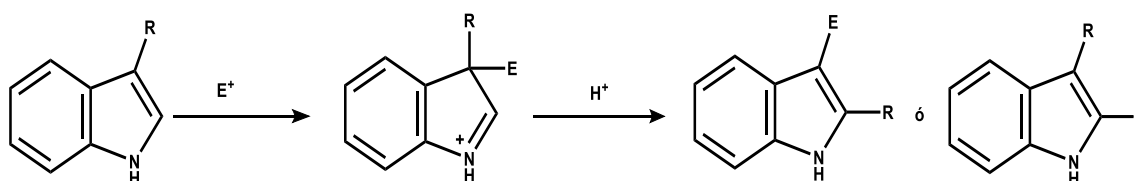
Reactividad de los indoles

El sistema indólico es susceptible a reacciones de sustitución electrofílica aromática, la cual es similar a la que ocurre en la molécula de benceno. En el esquema 2.0.2., se ilustra la reacción al formar un enlace en el carbono C-3. La reacción también se puede llevar a cabo en el carbono C-2 pero esta posición es menos reactiva.



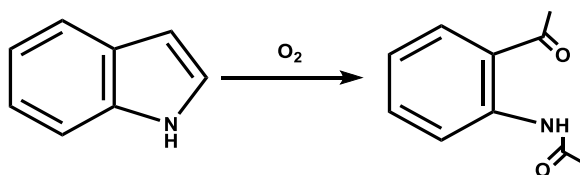
Esquema 2.0.2. Sustitución electrofílica en indoles.

Al igual que ocurre con el benceno, si el sistema indólico tiene sustituyentes la reacción se verá afectada, tal es el caso de los sustituyentes que retiran densidad electrónica del anillo (electroattractores), debido a que modifican la distribución de carga del sistema y la selectividad de la reacción se ve afectada. Un ejemplo de esto es la migración que ocurre cuando se tiene un sustituyente electroattractor en la posición 3 (posición más reactiva del anillo) ocurre una migración, debido a que el electrófilo tendrá preferencia por dicha posición.¹⁴



Esquema 2.0.3. Sustitución electrofílica en indoles con sustituyentes.

Es importante saber que los indoles al ser sistemas ricos en densidad electrónica son susceptibles a oxidarse, generalmente lo que ocurre es la apertura del anillo pirrólico y la formación de la cetona y la amida correspondiente.



Esquema 2.0.4. Apertura del anillo pirrólico.

2.1 Rutas de síntesis

Debido a la presencia de los indoles en la naturaleza y a la gran relevancia en la industria, la formación de estos heterocíclicos ha atraído una atención significativa durante más de un siglo. A lo largo de los años, la síntesis y funcionalización de indoles ha sido de gran importancia para la química; desarrollando numerosos métodos para su preparación, en los cuales se busca tener condiciones de síntesis suaves, económicas, seguras, amigables con el ambiente y que se puedan llevar a escala industrial.¹⁵

Como una alternativa para las síntesis de indoles, se presenta el uso de catalizadores a base de metales de transición, debido a que estos sistemas se

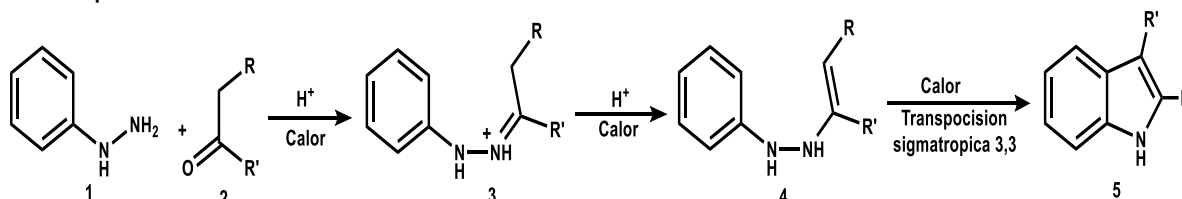
caracterizan por tener elevada selectividad y actividad, además el uso de complejos metálicos tiene como característica la síntesis directa de moléculas complejas partiendo de una materia prima sencilla. Esto proporciona ventajas significativas sobre los métodos tradicionales.¹⁶

2.1.1 Síntesis de indoles vía reacciones orgánicas

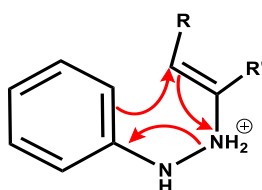
En la mayoría de las síntesis de indoles el punto de partida comienza con un compuesto aromático ya sea monosustituido o disustituido y que posea un grupo amino o carbonilo, lo que posteriormente ayudará a una ciclación del anillo de 5 miembros.

Síntesis de Fischer

En la síntesis de indoles de Fischer una N-arilhidrazina (**1**) y un aldehído o cetona (**2**) es ciclada bajo condiciones ácidas para producir un indol. El paso clave es un arreglo [3, 3] sigmatrópico de un tautómero de la N-hidrazona (**3**) (Esquema 2.1.1.5.).¹⁷ Durante la síntesis de Fischer es común que se efectúe esta transposición.



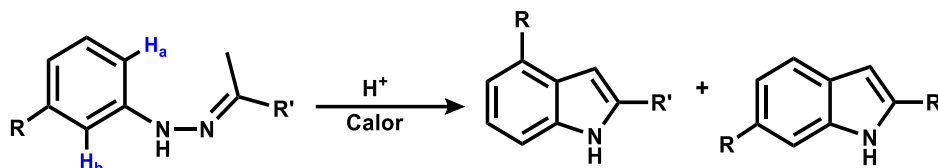
Esquema 2.1.1.5. Reaccion de Fischer.



Esquema 2.1.1.6. Arreglo [3,3] sigmatrópico.

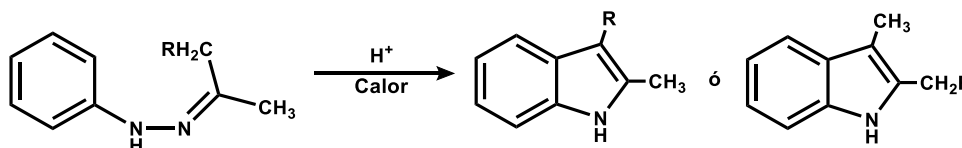
Para promover la ciclación la N-arilhidrazona (**3**) se debe contar con un hidrógeno en posición α al doble enlace C=N, de no ser así el producto que se obtendrá será el indol 2,3-disustituido, en caso que ambos sustituyentes pertenecientes al carbono de la hidrazona tuvieran más de un hidrógeno α , se puede obtener más de un producto. Dependiendo de la sustitución de la fenilhidrazona se puede obtener una mezcla de productos y complicaciones para

la reacción, por ejemplo las fenilhidrazonas *meta*-sustituidas presentan una mezcla de dos indoles isoméricos.



Esquema 2.1.1.7. Ejemplo de una reacción de Fischer con fenilhidrazonas *meta*-sustituidas.

Otro ejemplo donde la selectividad de la reacción se ve afectada por los sustituyentes, es cuando se usan fenilhidrazonas derivadas de metilalquilcetonas, donde se espera que en el sustituyente más ramificado sea donde ocurre el proceso de ciclación, esto se debe a la estabilidad de los intermediarios, lo cual da como producto la formación de 2-metilindoles, sin embargo esta reacción presenta un equilibrio donde puede favorecer el 2-alkilindol.



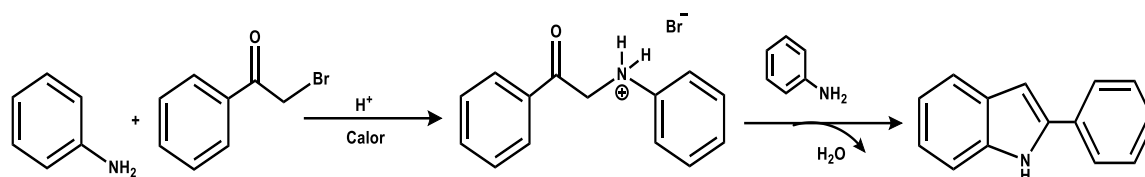
Esquemas 2.1.1.8. Ejemplo de una reacción de Fischer con metilalquilcetonas.

Algunas desventajas de la síntesis de Fischer son la obtención de una mezcla de isómeros y que la materia prima es tóxica. Una reacción similar a la reacción de Fischer, es la reacción de Japp- Klingemann donde se utiliza β -cetoesteres o β -cetoácidos los cuales pasan por una reacción de descarboxilación.¹⁸

Síntesis de Bischler- Möhlau

Una de las síntesis de indoles más populares fue reportada por primera vez por Möhlau en 1881 y posteriormente, en 1892 por Bischler.^{19,20} Dicha metodología presenta baja selectividad obteniéndose una mezcla de productos de reacción, además las condiciones son drásticas lo cual la hace poco atractiva.

Se trata de una síntesis donde reacciona una α -bromoacetofenona con un exceso de anilina en medio ácido a 250 °C, generando 2-arylindoles. El mecanismo se desarrolla a través de tres pasos, en los dos primeros pasos se da la reacción de sustitución entre la α -bromoacetofenona y anilina para formar un intermediario amino-cetónico, posteriormente se produce una reacción de condensación, subsecuentemente el medio ácido facilita la protonación de la amina en el sustrato, permitiendo así un ataque electrofílico aromático y una rápida tautomerización dando paso a la generación del indol. Las desventajas de esta síntesis son un bajo rendimiento así como poco control de la regioselectividad, debido a la posibilidad de obtener indoles sustituidos en el carbono C-3.²¹

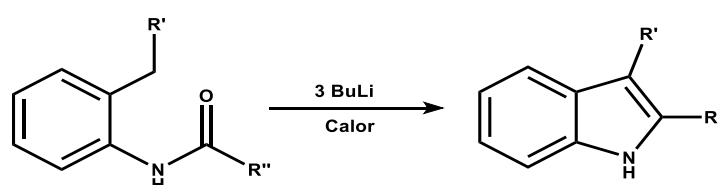


Esquema 2.1.1.9. Síntesis de Bischler- Möhlau.

Algunas variantes incluyen el uso del bromuro de litio como catalizador o el uso de microondas, sin embargo los rendimientos no presentan una mejora notable.²²

Síntesis de Madelug

Otra síntesis de indoles muy conocida es la síntesis de Madelung, la cual radica en la ciclación intermolecular de una orto-alquilanilida bajo condiciones de reacción drásticas, ya que se efectúa a temperaturas entre 250-350 °C en presencia de una base fuerte.²³ Esto es con la intención de lograr la condensación entre un metilo aromático inactivado y un sustituyente orto-acilamino.



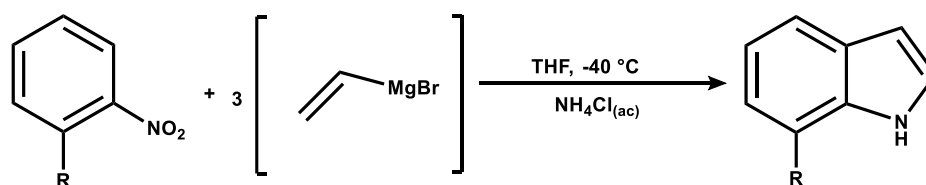
Esquema 2.1.1.10. Síntesis de Madelung.

Una variante de la reacción de Madelung es el uso de una base que actúe como catalizador para lograr la condensación de las N acil-orto-alquilanilinas, pero a pesar de esto se sigue necesitando altas temperaturas, limitando así su

aplicación. El mecanismo involucra la abstracción de protones del grupo orto-alquilo débilmente ácidos seguido por la adición intramolecular al carbonilo de la amida, aunque se tiene poca información del mecanismo se cree que se realiza una ionización previa del grupo NH de la amida, lo cual reduce en gran medida el carácter electrófilico del grupo carbonilo.²⁴

Síntesis de Bartoli

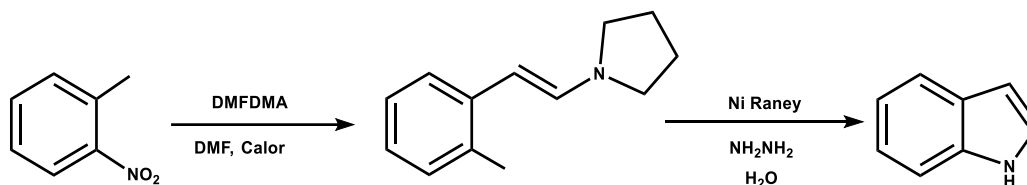
Existe una síntesis de indoles sustituidos en donde se parte de *orto*-nitroarenos como materia prima, los cuales reaccionan con 3 equivalentes de bromuro de vinilmagnesio. Se debe tomar en cuenta que la reacción no se lleva a cabo sin la sustitución en posición orto de un grupo nitro en el benceno, lo cual limita la aplicación de esta ruta sintética.²⁵



Esquema 2.1.1.11. Síntesis de Bartoli.

Síntesis Batcho-Leimgruber

En 1971, Batcho y Leimgruber introdujeron un nuevo método para la síntesis de indoles. La síntesis consiste en una condensación de los derivados de *o*-nitrotolueno con acetilformamida, seguida de la reducción del intermediario enamínico utilizando el catalizador de Niquel Raney, para así obtener finalmente el indol. Se puede obtener un indol disustituido al agregar un sustituyente al intermediario enamínico.^{26, 27}



Esquema 2.1.1.12. Batcho-Leimgruber.

2.1.2 Rutas de síntesis catalizadas por metales de transición.

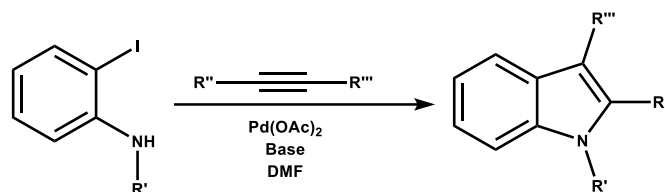
La razón por la cual se usan metales de transición en diversas síntesis es por la facilidad para funcionalizar enlaces C-H, C-C, C-X (X= heteroátomo), mejorar la selectividad de una reacción, así como promover el uso de sustratos más

sencillos o con diversos grupos funcionales.²⁸ Dentro de los metales de transición usados como catalizadores se encuentran especies de rutenio, titanio, cobre, rodio y paladio.

Revisando la literatura se puede encontrar un gran número de reportes en los cuales la síntesis de indoles se lleva a cabo utilizando especies de Pd(0) y Pd(II) en presencia de ligantes fosforados. Algunos ejemplos de estas síntesis son acoplamientos oxidativos de tipo Larock, ciclación de alquinos y acoplamiento de Heck por mencionar algunas.

Síntesis de Larock

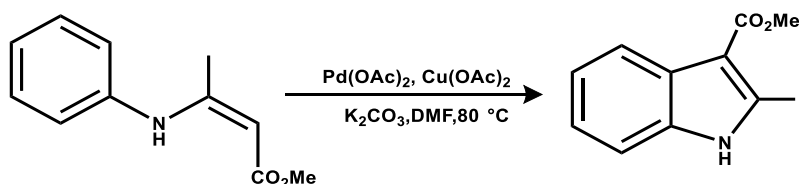
Un ejemplo de síntesis auxiliada por metales de transición, se dio en 1991 cuando Richard C. Larock reportó la síntesis de indoles 2,3-disustituídos, en la cual se usaba como materia prima orto-yodoanilinas y alquinos disustituídos, los cuales se acoplan mediante condiciones catalíticas con paladio. Se trata de una reacción con una alta regioselectividad, ya que en caso de tener un alquino interno con un sustituyente muy voluminoso se verá favorecida la posición 2 en el anillo indólico.^{29, 30}



Esquema 2.1.2.13. Síntesis de Larock.

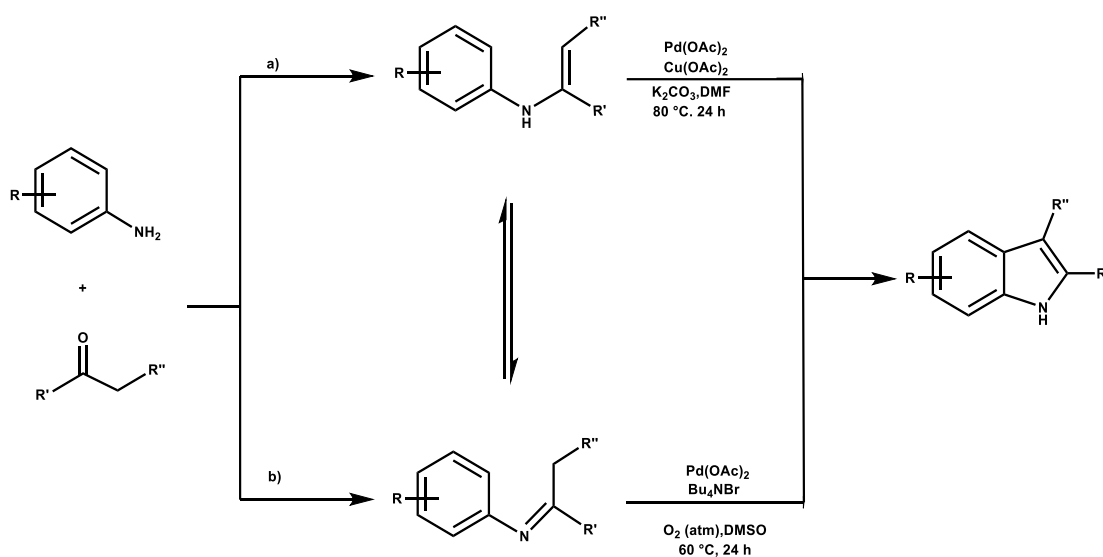
Síntesis de indoles de Glorius y Yoshikai

Dentro del grupo de trabajo de Glorius se desarrollaron varias síntesis de indoles, siendo pioneros en la activación del enlace C-H vía una adición oxidativa.³¹ Por ejemplo el acoplamiento oxidativo donde el β-enaminoéster se une al paladio para dar un intermediario que posteriormente se cicla para formar el indol a través de un paladaciclo. La formación del paladaciclo se da por una activación intramolecular del enlace C-H a través de un metátesis del enlace σ, donde posteriormente por medio de una eliminación reductiva se genera el indol correspondiente.³²



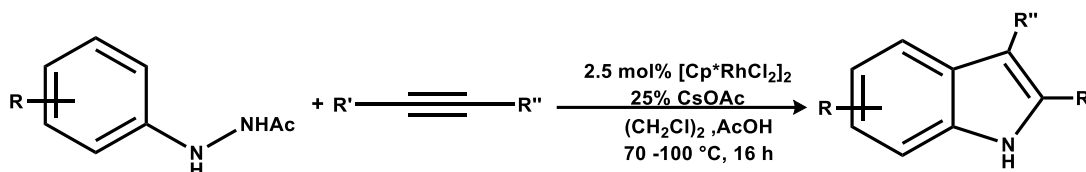
Esquema 2.1.2.14. Síntesis de indoles por acoplamiento oxidativo.

Al observar los trabajos desarrollados por Glorius y Yoshikai (Esquema 2.1.2.14.) se puede concluir que ambos ocupan arilaminas y cetonas como materia prima, donde sus respectivos intermediarios se encuentran en equilibrio, evidenciando la necesidad del doble enlace en el sustrato de reacción.³³



Esquema 2.1.2.15. Rutas de síntesis de indoles bajo condiciones oxidativas.

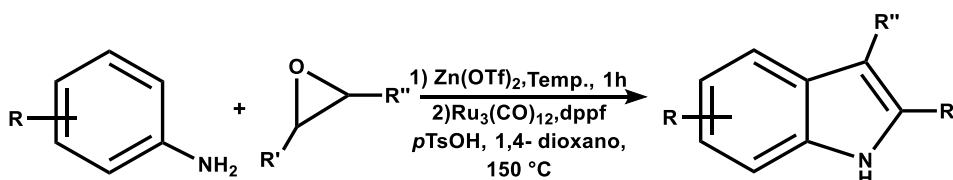
Posteriormente el grupo de trabajo de Glorius desarrolló una ruta de síntesis de indolinas e indoles catalizadas por Rh(III).^{34,35}



Esquema 2.1.2.16. Síntesis de indoles catalizada por Rh(III).

Síntesis de indoles utilizando epóxidos

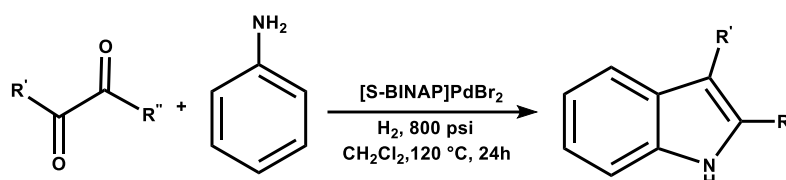
Esta reacción fue desarrollada por Beller en su grupo de trabajo, se trata de una síntesis de indoles donde se utiliza un sistema de $[Ru_3(CO)_{12}]/dppf$ como catalizador y las materias de partida son arilaminas y epóxidos, los únicos subproductos de esta reacción son agua e hidrógeno, además es una reacción altamente regioselectiva hacia indoles 2-sustituidos.³⁶



Esquema 2.1.2.17. Síntesis de indoles catalizadas por Ru, partiendo de epóxidos.

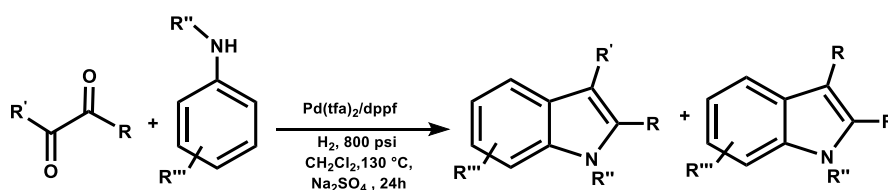
Síntesis de indoles con α -dicetonas via una aminación reductiva

En el grupo de trabajo se reportó la síntesis de indoles 2,3–disustituidos por medio de una aminación reductiva de α -dicetonas, la reacción es catalizada por un sistema de paladio en presencia de un ligante fosfínico. La metodología desarrollada es una reacción tándem que consta de tres pasos que consisten en la formación de una cetoimina, la posterior reducción de ésta mediada por el catalizador de paladio utilizado y finalmente una ciclación, donde de nuevo el catalizador está involucrado.³⁷



Esquema 2.1.2.18. Síntesis de indoles con α -dicetonas via una aminación reductiva catalizada con paladio.

Al realizar una variante en los sustratos, es posible obtener indoles N-sustituidos, en este sistema se utilizó como precursor catalítico el trifluoroacetato de paladio (II) en presencia del ligante fosfínico difenilfosfinferroceno (Esquema 2.1.2.19.). Nuevamente la síntesis se lleva a cabo bajo condiciones reductivas.³⁸

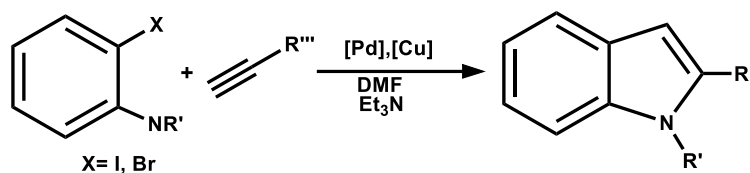


Esquema 2.1.2.18. Síntesis de indoles 2,3-disustituidos.

2.3 Acoplamientos como ruta de síntesis

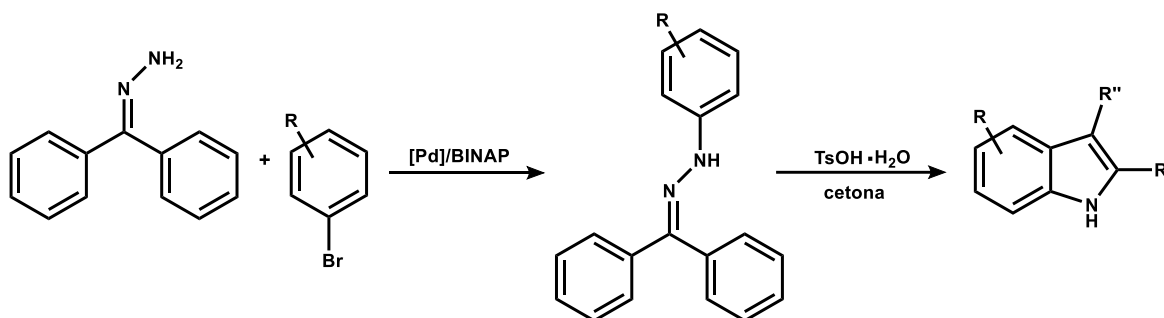
Otras rutas de síntesis novedosas son algunos acoplamientos y ciclaciones que utilizan complejos de paladio u otro metal de transición, como catalizador. Por ejemplo la reacción de Sonogashira (Esquema 2.3.20.) para generar indoles

sustituidos, donde ocurre un acoplamiento C-C, la reacción se caracteriza por tener una fuente paladio y cobre disuelto en DMF, con una base orgánica como la trietilamina Et₃N que a su vez están soportados en sílice.³⁹



Esquema 2.3.20. Síntesis de indoles de Sonogashira.

También se utiliza la reacción de Heck, en la cual ocurre un acoplamiento C-C catalizado con paladio entre halogenuros de arilo o halogenuros de vinilo y alquenos activados, en presencia de una base. Esta reacción cuenta con una gran variedad de condiciones.⁴⁰



Esquema 2.3.21. Reacción de Fischer tipo Heck.

3 Hipótesis

- Dentro del grupo de trabajo se ha logrado la síntesis de indoles utilizando como material de partida α -dicetonas y α -cetoaldehidos en presencia de anilinas bajo condiciones reductivas utilizando complejos de paladio. Dados los resultados anteriores, se espera que al utilizar α -anilinoacetofenonas en presencia de anilina se logre la síntesis regioselectiva de indoles 2-sustituidos.

4 Objetivos

- Optimizar las condiciones de reacción para la síntesis de diferentes derivados de 2-arilindoles evaluando: Precursores de paladio, ligantes, disolventes, temperaturas y presión de reacción.
- Evaluar las condiciones óptimas de reacción para la síntesis de 2-arilindoles con diferentes aminocetofenonas previamente sintetizadas.
- Proponer un mecanismo de reacción a partir de diferentes pruebas control.

5 Metodología

5.0 Instrumentos y materiales

Reactores

Se utilizó un reactor tipo Parr para altas presiones, modelo serie 4700 provisto con un manómetro serie 4316, medición máxima de presión 3000 psi.

Línea mixta nitrógeno-vacío

Debido a la sensibilidad a la humedad del aire que presentan algunas síntesis es necesario trabajar bajo atmósfera inerte. Para lo cual se trabajó con técnicas Schlenk. La línea mixta de nitrógeno-vacío consta de dos tubos de vidrio paralelos conectados entre sí, mediante llaves de dos vías; una vía está conectada a una fuente de gas inerte (N₂), mientras que la otra está conectada a una bomba de vacío (10⁻²-10⁻⁴ torr) proporcionando la posibilidad de controlar la atmósfera en el sistema de trabajo.

Evaporador rotatorio

El rotavaporador es un dispositivo que se usa para la eliminación eficiente y suave de los disolventes de un crudo de reacción, la evaporación es ayudada por una fuente de vacío.

5.1 Técnica de purificación

Cromatografía en columna

Se utilizó una columna cromatográfica para llevar a cabo la purificación de los indoles. Por medio de una columna cromatográfica se separa el producto deseado de las impurezas que pueda tener el crudo de reacción. La columna que se utilizó tiene las siguientes especificaciones: Silica 230/400 y una mezcla de fases 90/10 de hexano/acetato de etilo.

5.2 Técnicas espectroscópicas

Espectroscopía de resonancia magnética nuclear

La caracterización por espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protón (^1H) y carbono (^{13}C), se realizó en un espectrómetro Bruker Avance III 300, utilizando como disolvente cloroformo deuterado (CDCl_3).

Espectroscopía en el infrarrojo

La caracterización por espectroscopía en el infrarrojo, se realizó en un equipo Espectrofotómetro FT-IR Brucker Tensor 27 esta caracterización nos ayuda a conocer los grupos funcionales presentes en los compuestos estudiados.

Espectrometría de masas

La espectrometría de masas se realizó utilizando un espectrómetro JEOL JMS-SX102A acoplado a un cromatógrafo de gases, también se utilizó el equipo Agilent 7890B-5977A-MSD. El peso molecular fue determinado por la técnica de análisis directo en tiempo real (DART), utilizando un equipo JEOL the ACCUTOF JMS-T100LC.

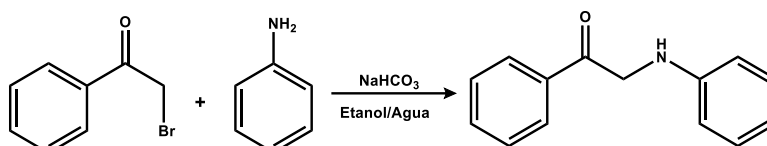
5.3 Sección experimental

Todos los reactivos fueron adquiridos comercialmente y se utilizaron sin ninguna purificación previa. Todas las reacciones fueron realizadas bajo atmósfera de nitrógeno (a menos que se especifique lo contrario) utilizando técnicas Schlenk. La parte experimental se divide en dos secciones: Síntesis de sustratos y síntesis de indoles.

5.3.1 Síntesis de sustratos

En un matraz bola provisto con NaHCO_3 (4.5 mmol) disuelto en una mezcla $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$ (5:10 mL) se adicionó la anilina correspondiente (3.0 mmol) disuelta en etanol (2.0 mL), posteriormente se adicionó la 2-bromoacetofenona correspondiente (3.0 mmol), disuelta en etanol (2mL). La mezcla de reacción se tapa con un septum y se mantiene en agitación constante por 24 horas a temperatura ambiente. Al término del tiempo de reacción, el crudo se filtró y se

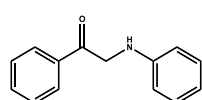
evaporó el disolvente residual. La purificación del producto de reacción se realizó por medio de extracciones utilizando 15 mL de salmuera y 20 mL de acetato de etilo, este procedimiento se repitió dos veces. La fase orgánica se recolecta y se filtra a través de sulfato de magnesio (Mg_2SO_4) para eliminar los restos de agua residual. Por último el disolvente es evaporado obteniéndose el producto deseado (sólido amarillo), el cual es caracterizado por las diferentes técnicas descritas anteriormente.



Esquema 5.3.1.1. Síntesis de los sustratos.

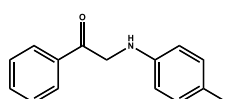
5.3.2 Caracterización de los diferentes sustratos sintetizados

2-(Fenilamino)-acetofenona 1a



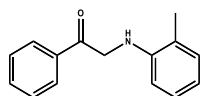
Rendimiento 90 %, 381.6 mg, sólido amarillo, 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.66 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.32–7.19 (m, 2H), 6.90–6.61 (m, 3H), 4.98 (1H, N-H), 4.65 (s, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 195.0, 147.1, 134.9, 133.8, 129.1, 127.7, 117.8, 113.0, 50.3. **EM-IE** (DART) m/z 212 [$M+1$]. **IR** (ATR, cm^{-1}) 3364 (ν , NH), 1687 (ν , C=O).

2-(4-Metilfenilamino)-acetofenona 1b



Rendimiento 98 %, 443.5 mg, sólido amarillo, 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12–7.86 (m, 2H), 7.61–7.51 (m, 1H), 7.48–7.40 (m, 2H), 7.11–6.82 (m, 2H), 6.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.85 (1H, N-H), 4.53 (s, 2H), 2.18 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 195.3, 144.9, 135.0, 133.8, 129.8, 128.8, 127.7, 127.0, 113.1, 50.7, 20.4. **EM-IE** (DART) m/z 226 [$M+1$]. **IR** (ART, cm^{-1}) 3393 (ν , NH), 1682 (ν , C=O).

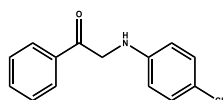
2-(2-Metilfenilamino)-acetofenona 1c



Rendimiento 93 %, 421.5 mg, sólido amarillo, 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.71–7.64 (m, 1H), 7.55 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.18–7.13 (m, 2H), 6.74 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 2.32 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 195.1, 147.1, 134.9,

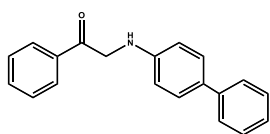
133.8, 130.3, 129.4, 128.9, 127.7, 122.5, 117.8, 117.4, 113.0, 109.9, 50.3, 17.4. **EM-IE** (DART) m/z 226 [M+1]. **IR** (ATR, cm^{-1}) 3341 (ν , NH), 1666 (ν , C=O).

2-(4-Clorofenilamino)-acetofenona 1d



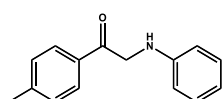
Rendimiento 91 %, 445.8 mg, sólido amarillo, **^1H RMN** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.09–8.00 (m, 2H), 7.71–7.62 (m, 1H), 7.59–7.50 (m, 2H), 7.19 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.99 (s, 1H), 4.61 (s, 2H). **^{13}C RMN** (75 MHz, CDCl_3) δ 194.7, 145.6, 134.7, 134.0, 129.2, 128.9, 127.7, 122.4, 114.0, 50.2. **EM-IE** (DART) m/z 246[M+1]. **IR** (ATR, cm^{-1}) 3387 (ν , NH), 1674 (ν , C=O).

2-(4-Fenil)-fenilamino-acetofenona 1e



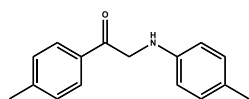
Rendimiento 89 %, 509.6 mg, sólido amarillo, **^1H RMN** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.08 8.05 (m, 2H), 7.75–7.62 (m, 1H), 7.62–7.48 (m, 7H), 7.42 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.34–7.24 (m, 1H), 6.87–6.77 (m, 2H), 4.69 (s, 2H). **^{13}C RMN** (75 MHz, CDCl_3) δ 194.9, 146.5, 141.1, 134.8, 133.9, 130.7, 128.3, 126.2, 113.3, 50.3. **EM-IE** (DART) m/z 288 [M+1]. **IR** (ATR, cm^{-1}) 3386 (ν , NH), 1684 (ν , C=O).

2-(4-Metilfenil)-acetofenona 1f



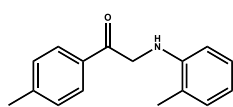
Rendimiento 98 %, 442.5 mg, sólido amarillo, **^1H RMN** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.30–7.21 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.79–6.70 (m, 3H), 4.62 (s, 2H), 2.47 (s, 3H). **^{13}C RMN** (75 MHz, CDCl_3) δ 194.6, 147.2, 144.8, 132.4, 129.4, 127.8, 117.7, 113.0, 50.1, 21.7. **EM-IE** (DART) m/z 226 [M+1]. **IR** (ATR, cm^{-1}) 3391 (ν , NH), 1677 (ν , C=O).

2-(4-Metilfenilamino)-4-metil-acetofenona 1g



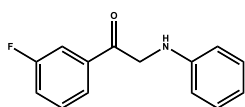
Rendimiento 89 %, 177.3 mg, sólido amarillo, **^1H RMN** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.00–7.89 (m, 2H), 7.41–7.30 (m, 2H), 7.05 (dt, $J = 8.6$, 0.8 Hz, 2H), 6.66 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.27 (s, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 194.94, 145.03, 144.76, 132.57, 129.99, 129.90, 129.85, 129.80, 129.70, 129.64, 129.57, 127.91, 126.94, 113.24, 50.59, 21.78, 20.46. **EM-IE** (DART) m/z 240 [M+1]. **IR** (ATR, cm^{-1}) 3184 (ν , NH), 1673 (ν , C=O).

2-(2-Metilfenilamino)-4-metil-acetofenona 1h



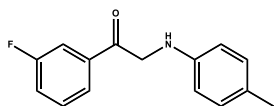
Rendimiento 98 %, 196.7 mg, sólido amarillo, $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.12–6.89 (m, 2H), 6.58 (td, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 2H), 6.52–6.45 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 194.8, 145.0, 132.5, 130.3, 129.6, 127.9, 127.1, 122.5, 117.3, 110.0, 50.1, 21.7, 17.4. **EM-IE** (DART) m/z 240 [$\text{M}+1$]. **IR** (ATR, cm^{-1}) 3422 (v, NH), 1675 (v, C=O).

2-(Fenilamino)-3-fluor-acetofenona 1i



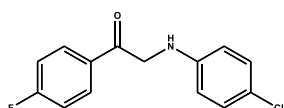
Rendimiento 98.%, 195.6 mg, sólido amarillo, $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (ddd, $J = 7.8, 1.6, 1.0$ Hz, 1H), 7.62 (ddd, $J = 9.3, 2.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.42 (td, $J = 8.0, 5.5$ Hz, 1H), 7.24 (tdd, $J = 8.3, 2.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.20–7.08 (m, 2H), 6.77–6.56 (m, 4H), 4.50 (s, 2H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 194.06, 164.6-161.3 ($^1J_{\text{CF}} = 248.8$ Hz), 146.95, 137.01, 136.93, 130.7-130.6 ($^2J_{\text{CF}} = 7.7$ Hz), 129.43, 129.32, 123.5-123.4 ($^3J_{\text{CF}} = 3.2$ Hz), 121.05, 120.77, 118.03, 114.80, 114.50, 113.09, 50.57. **EM-IE** (DART) m/z 230 [$\text{M}+1$]. **IR** (ATR, cm^{-1}) 3275 (v, NH), 1676 (v, C=O).

2-(4-Metilfenilamino)-3-fluor- acetofenona 1j



Rendimiento 98 %, 197.1 mg, sólido amarillo, $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (dt, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.59 (ddd, $J = 9.3, 2.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.39 (td, $J = 8.0, 5.5$ Hz, 1H), 7.21 (tdd, $J = 8.3, 2.6, 1.0$ Hz, 1H), 7.03–6.79 (m, 2H), 6.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.45 (s, 3H), 2.15 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 194.3, 164.6-161.3 ($^1J_{\text{CF}} = 246.5$ Hz), 144.7, 137.0 ($^2J_{\text{CF}} = 6.3$ Hz), 130.6 ($^2J_{\text{CF}} = 7.6$ Hz), 129.9, 127.2, 123.5-123.4 ($^3J_{\text{CF}} = 3.2$ Hz), 120.9, 120.6, 114.7, 114.4, 113.2, 50.9, 20.4. **EM-IE** (DART) m/z 244 [$\text{M}+1$]. **IR** (ATR, cm^{-1}) 3398 (v, NH), 1665 (v, C=O).

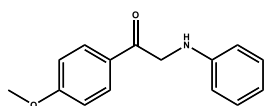
2-(4-Clorofenilamino)-4-fluoracetofenonas 1k



Rendimiento 85 %, 170.7 mg, sólido amarillo, $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (ddd, $J = 7.8, 1.6, 1.0$ Hz, 2H), 7.73 (ddd, $J = 9.2, 2.6, 1.5$ Hz, 2H), 7.54 (td, $J = 8.0, 5.4$ Hz, 2H), 7.45–7.32 (m, 2H), 6.69–6.61 (m, 1H), 4.59 (s, 2H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 193.67 ($^5J_{\text{CF}} = 2.3$ Hz), 164.6-161.3 ($^1J_{\text{CF}} = 253.3$ Hz), 145.4, 136.-136.7 ($^2J_{\text{CF}} = 6.1$ Hz), 130.7-130.6 ($^2J_{\text{CF}} = 7.7$

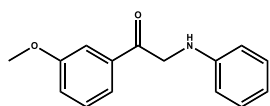
Hz), 129.2, 123.5-123.4 ($^3J_{CF} = 3.08$ Hz), 122.6, 121.0, 114.6, 114.0, 50.5. **EM-IE** (DART) m/z 264 [M+1]. **IR** (ATR, cm^{-1}) 3392 (ν , NH), 1676 (ν , C=O).

2-(Fenilamino)-4-metoxi-acetofenonas 1l



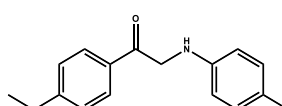
Rendimiento 94 %, 188.7 mg, sólido amarillo, **1H RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96–7.81 (m, 2H), 7.18–7.11 (m, 2H), 6.90 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.77–6.55 (m, 3H), 4.47 (s, 2H), 3.81 (d, $J = 0.6$ Hz, 3H). **^{13}C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 193.5, 164.0, 147.2, 130.0, 129.3, 127.9, 117.6, 114.0, 113.0, 55.5, 49.9. **EM-IE** (DART) m/z 242 [M+1]. **IR** (ATR, cm^{-1}) 3394 (ν , NH), 1672 (ν , C=O).

2-(Fenilamino)-3-metoxi-acetofenona 1m



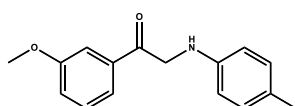
Rendimiento: 98 %, 198.2 mg, sólido amarillo, **1H RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68–7.55 (m, 2H), 7.45 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.34–7.13 (m, 3H), 6.90–6.61 (m, 3H), 4.95 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.91 (s, 3H). **^{13}C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 195.0, 160.0, 147.1, 136.2, 129.9, 129.4, 120.1, 117.8, 113.0, 112.3, 55.5, 50.4. **EM-IE** (DART) m/z 242 [M+1]. **IR** (ATR, cm^{-1}) 3390 (ν , NH), 1678 (ν , C=O).

2-(4-Fenilamino)-4-metoxi-acetofenona 1n



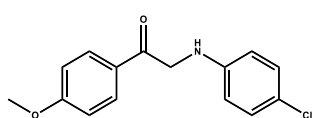
Rendimiento 95 %, 189.9 mg, sólido amarillo, **1H RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.17 (s, 2H), 7.00–6.85 (m, 2H), 6.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). **^{13}C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 193.7, 164.0, 145.0, 129.9, 128.0, 126.9, 114.0, 113.2, 55.5, 50.3, 20.4. **EM-IE** (DART) m/z 256 [M+1]. **IR** (ATR, cm^{-1}) 3398 (ν , NH), 1674 (ν , C=O).

2-(4-Fenilamino)-3-metoxi-acetofenona 1o



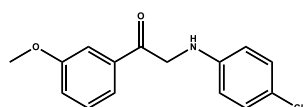
Rendimiento 98 %, 196.7 mg, sólido amarillo, **1H RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66–7.55 (m, 2H), 7.45 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.24–7.15 (m, 2H), 7.10–7.00 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). **^{13}C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 195.2, 160.0, 144.9, 136.3, 129.8, 127.0, 120.1, 113.2, 112.2, 55.5, 50.8, 20.4. **EM-IE** (DART) m/z 256 [M+1]. **IR** (ATR, cm^{-1}) 3398 (ν , NH), 1683 (ν , C=O).

2-(4-Clorofenilamino)-4-metoxi-acetofenona 1p



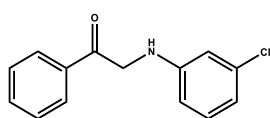
Rendimiento 93 %, 186.6 mg, sólido amarillo, **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.92 (s, 3H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 193.0, 164.1, 145.6, 129.6, 127.7, 122.4, 114.1, 55.5, 49.9. **EM-IE** (DART) *m/z* 276 [M+1]. **IR** (ATR, cm⁻¹) 3364 (ν, NH), 1665(ν, C=O).

2-(4-Clorofenilamino)-3-metoxi- acetofenona 1q



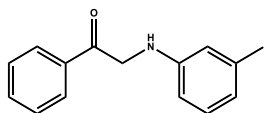
Rendimiento 92 %, 183.6 mg, sólido amarillo, **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.56–7.55 (m, 1H), 7.45 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22–7.16 (m, 3H), 6.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.91 (s, 3H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 194.6, 160.0, 145.6, 136.1, 129.9, 129.2, 122.4, 120.2, 120.1, 114.0, 112.3, 55.5, 50.4. **EM-IE** (DART) *m/z* 276 [M+1]. **IR** (ATR, cm⁻¹) 3393 (ν, NH), 1678 (ν, C=O).

2-(3-Clorofenilamino)-acetofenona 1r



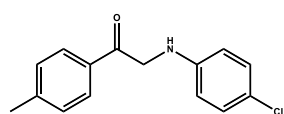
Rendimiento 88 %, 432.4 mg, sólido amarillo, **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.69–7.63 (m, 1H), 7.55 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.17–7.04 (m, 1H), 6.77–6.45 (m, 3H), 5.07 (1H), 4.61 (s, 2H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 194.3, 147.7, 135.1, 134.6, 134.1, 130.3, 128.9, 127.9, 127.8, 118.0, 118.0, 112.9, 112.8, 111.9, 111.9, 50.2. **EM-IE** (DART) *m/z* 246 [M+1]. **IR** (ATR, cm⁻¹) 3376 (ν, NH), 1676 (ν, C=O).

2-(3-Metilamino)-acetofenona 1s



Rendimiento 98 %, 181.0 mg, sólido amarillo, **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.17–7.94 (m, 2H), 7.70–7.60 (m, 1H), 7.62–7.50 (m, 1H), 7.18–7.05 (m, 1H), 6.59 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 4.91 (1H), 4.65 (s, 2H), 2.34 (s, 3H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 195.1, 147.1, 139.2, 134.9, 133.8, 129.2, 128.9, 127.7, 118.7, 113.8, 110.2, 50.4, 21.6. **EM-IE** (DART) 226 *m/z* [M+1]. **IR** (ATR, cm⁻¹) 3375 (ν, NH), 1680 (ν, C=O).

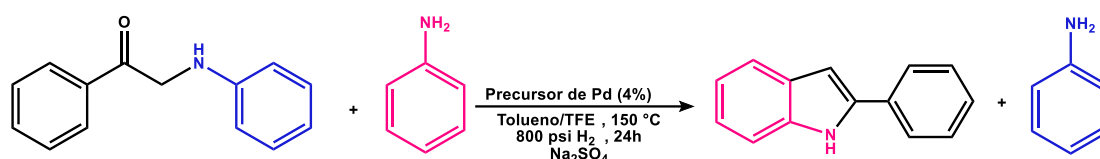
2-(4-Clorfenilamino)-4-metil-acetofenona 1t



Rendimiento 95 %, 190.9 mg, sólido amarillo, Rendimiento 95 %, sólido amarillo, $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.37–7.31 (m, 2H), 7.20–7.11 (m, 2H), 6.64 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.90 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 2.46 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 194.2, 145.7, 145.0, 132.3, 129.6, 129.1, 127.8, 122.3, 114.0, 50.1, 21.7 **EM-IE** (DART) m/z 260 $[\text{M}+1]$. **IR** (ATR, cm^{-1}) 3388 (v, NH), 1674 (v, C=O).

5.3.3 Síntesis de Indoles

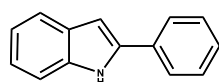
En un reactor tipo parr modelo 4700 provisto con una barra magnética, se adicionó 0.1 mmol de sustrato y 1.0 equivalente de la anilina correspondiente, disueltos en una mezcla de 2.5 mL de tolueno seco y 0.5 mL de trifluoroetanol. Posteriormente se adicionó PdBr_2 como catalizador en una relación de 4% mol (respecto al sustrato) y 10% mol de ligante (trifenilfosfina). Posteriormente se adicionó a la mezcla de reacción 2.0 mL de tolueno seco y 200 mg de sulfato de sodio. Finalmente, la mezcla de reacción es presurizada a 800 psi de hidrógeno molecular (H_2). La reacción se calentó a 150 °C durante 24 horas. Para lo cual se utilizó un cubo de aluminio como baño de calor, la temperatura se controló con ayuda de una termocupla. Al término de la reacción, se desgasificó el reactor en la campana de extracción, se evapora el disolvente y el crudo de reacción es purificado por medio de cromatografía en columna.



Esquema 5.3.3.2. Reacción general para la síntesis de indoles.

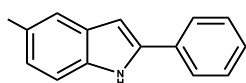
5.3.4 Caracterización de los indoles sintetizados

2-Fenilindol 2a



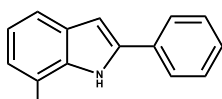
Rendimiento 95 %, 47.5 mg, sólido incoloro, $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (Ancha, 1H, N-H), 7.76-7.57 (m, 3H), 7.50-7.40 (m, 3H), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.25-7.11 (m, 2H), 6.87 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 137.9, 136.8, 132.4, 129.2, 129.0, 127.7, 125.1, 122.3, 120.7, 120.3, 110.9, 100.0. **EM-IE** (DART) 194 m/z $[\text{M}+1]$. **IR** (ATR, cm^{-1}) 3440 (v, NH).

5-Metil-2-fenil-indol 2b



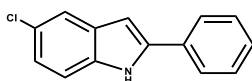
Rendimiento 94 %, 46.9 mg , sólido incoloro, **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (Ancha, 1H, N-H), 7.67 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.51–7.40 (m, 3H), 7.33 (m, 2H), 7.27 (s, 2H), 7.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 2.43 (s, 3H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 137.9, 135.2, 132.5, 129.5, 129.4, 129.0, 127.5, 125.0, 124.0, 120.3, 110.5, 99.5, 21.4. **EM-IE** (DART) *m/z* 208 [M+1]. **IR** (ATR, cm⁻¹) 3408 (v, NH).

7-Metil-2-fenil-indol 2c



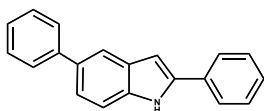
Rendimiento 86 %, 43.1 mg, sólido incoloro, **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (Ancha, 1H, N-H), 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.36 (m, 3H), 7.21 (m, 1H), 6.93 (m, 2H), 6.73 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) □ 137.7, 136.5, 132.6, 129.1, 128.9, 127.7, 125.8, 123.0, 120.5, 120.1, 118.5, 100.6, 16.8. **EM-IE** (DART) *m/z* 208 [M+1]. **IR** (ATR, cm⁻¹) 3424 (v, NH).

5-Cloro-2-fenil-indol 2d



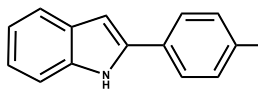
Rendimiento 90 %, 45.2 mg, sólido incoloro, **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (Ancha, 1H, N-H), 7.66 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.17 (dd, J = 8.6 Hz, J = 2.0 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 139.3, 135.1, 131.8, 130.3, 129.1, 128.1, 125.2, 122.5, 119.9, 111.8, 99.5. **EM-IE** (DART) *m/z* 228 [M+1]. **IR** (ATR, cm⁻¹) 3437 (v, NH).

2,5-Difenil-indol 2e



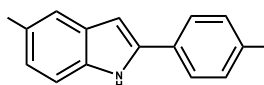
Rendimiento 87 %, 43.4 mg, sólido incoloro, **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (Ancha, 1H, N-H), 7.77 (s, 1H), 7.60 (ddt, J = 8.3, 4.8, 1.8 Hz, 3H), 7.45–7.34 (m, 6H), 7.31–7.13 (m, 3H), 6.81 (s, 1H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 142.4, 138.6, 136.3, 133.8, 132.3, 129.8, 129.0, 128.6, 127.8, 127.3, 126.4, 122.2, 119.1, 111.1, 100.3. **EM-IE** (DART) 270 *m/z* [M+1]. **IR** (ATR, cm⁻¹) 3444 (v, NH).

2-(4-Metilfenil)-indol 2f



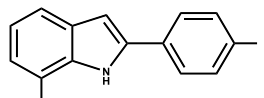
Rendimiento 96 %, 47.9 mg, sólido incoloro, **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (Ancha, 1H, N-H), 7.67 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.61–7.57 (m, 3H), 7.42 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 2.43 (s, 3H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 138.6, 129.6, 129.3, 125.0, 122.1, 120.5, 120.2, 110.8, 99.4, 21.2. **EM-IE** (DART) *m/z* 208 [M+1]. **IR** (ATR, cm⁻¹) 3439 (v, NH).

2-(4-Metil)-5-metil-indol 2g



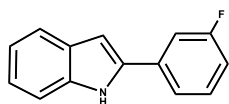
Rendimiento 74 %, 36.9 mg, sólido incoloro, **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (Ancha, 1H, N-H), 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.44–7.41 (m, 1H), 7.33–7.23 (m, 3H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.41 (s, 3H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 138.1, 137.5, 135.0, 129.7, 129.6, 129.6, 129.4, 124.9, 123.7, 120.1, 110.4, 98.9, 21.4, 21.2. **EM-IE** (DART) *m/z* 222 [M+1]. **IR** (ATR, cm⁻¹) 3403 (v, NH).

2-(4-Metil)-7-metil-indol 2h



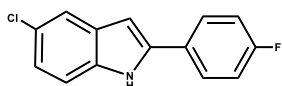
Rendimiento 90 %, 44.9 mg, sólido incoloro, **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (Ancha, 1H, N-H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.41–7.23 (m, 1H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.99–6.88 (m, 2H), 6.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.31 (s, 3H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 137.60, 136.30, 129.75, 128.9, 125.1, 122.7, 120.4, 120.0, 118.2, 100.0, 21.2, 16.7. **EM-IE** (DART) *m/z* 222 [M+1]. **IR** (ATR, cm⁻¹) 3453 (v, NH).

2-(3-Fluorofenil)-indol 2i



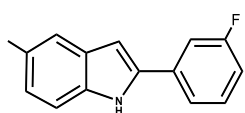
Rendimiento 96 %, 47.9 mg, sólido incoloro, **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (Ancha, 1H, N-H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47–7.35 (m, 4H), 7.26–7.18 (m, 1H), 7.15 (dd, J = 7.1, 0.9 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 164.9, 161.6, 136.9, 136.6, 134.5 (d, J = 8.1 Hz), 130.6 (d, J = 8.6 Hz), 129.0, 122.8, 121.3–119.2 (m), 114.4 (d, J = 21.3 Hz), 112.0 (d, J = 22.9 Hz), 111.0, 100.9. **EM-IE** (DART) 212 *m/z* [M+1]. **IR** (ATR, cm⁻¹) 3427 (v, NH).

2-(3-Fluorofenil)-5-cloro-indol 2j



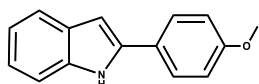
Rendimiento 98 %, 48.9 mg, sólido incoloro, **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (Anchas, 1H, N-H), 7.52 (s, 1H), 7.34 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 7.26–7.21 (m, 2H), 7.08 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 164.9, 161.6, 137.9 (d, J = 2.8 Hz), 135.2, 134.0 (d, J = 8.2 Hz), 130.7, 130.1, 129.7, 129.3, 124.5, 120.8–120.5 (d, J = 2.8 Hz), 120.4, 114.9, 114.1, 112.3, 112.0, 110.6, 100.4, 21.4. **EM-IE** (DART) *m/z* 226 [M+1]. **IR** (ATR, cm⁻¹) 3433 (ν, NH).

2-(4-Fluorofenil)-5-metil-indol 2k



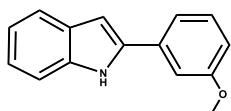
Rendimiento 88 %, 44.2 mg, sólido incoloro, **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (Anchas, 1H, N-H), 7.33 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.95 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.69–6.67 (m, 1H), 2.37 (s, 3H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 164.9, 161.6, 135.2, 134.6, 130.6, 130.5, 129.7, 129.3, 124.5, 120.6, 120.4, 114.4, 114.1, 112.1, 111.8, 110.6, 100.4, 21.4. **EM-IE** (DART) *m/z* 246 [M+1]. **IR** (ATR, cm⁻¹) 3466 (ν, NH).

2-(4-Metoxifenil)-indol 2l



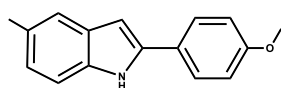
Rendimiento 95 %, 47.3 mg, sólido incoloro, **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (Ancha, 1H, N-H), 7.91–7.56 (m, 3H), 7.41 (dq, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.25–7.08 (m, 2H), 7.08–6.95 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 3.89 (s, 3H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 159.4, 136.6, 129.4, 126.5, 125.2, 121.9, 120.3, 120.1, 114.5, 110.7, 98.8, 55.4. **EM-IE** (DART) *m/z* 224 [M+1]. **IR** (ATR, cm⁻¹) 3426 (ν, NH).

2-(3-Metoxifenil)-indol 2m



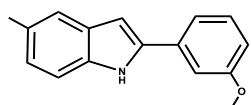
Rendimiento 97 %, 48.6 mg, sólido incoloro, **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (Ancha, 1H, N-H), 7.58–7.49 (m, 1H), 7.35–7.24 (m, 2H), 7.22–6.99 (m, 4H), 6.84–6.77 (m, 1H), 6.75 (dd, J = 2.2, 1.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 160.1, 137.7, 136.7, 133.8, 130.1, 129.2, 122.4, 120.7, 120.3, 117.6, 113.1, 111.0, 110.9, 100.2, 55.3. **EM-IE** (DART) *m/z* 224 [M+1]. **IR** (ATR, cm⁻¹) 3389 (ν, NH).

2-(4-metoxifenil)-5-metil-indol 2n



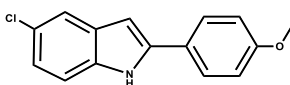
Rendimiento 92 %, 45.8 mg, sólido incoloro, **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃ /DMSO) δ 10.04 (Ancha, 1H, N-H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.19–7.11 (m, 2H), 6.79 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.27 (s, 3H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃/DMSO) δ 158.8, 138.1, 135.3, 129.3, 128.4, 126.4, 125.5, 122.8, 119.5, 114.1, 110.6, 97.1, 55.2, 21.3. **EM-IE** (DART) *m/z* 238 [M+1]. **IR** (ATR, cm⁻¹) 3431 (ν, NH).

2-(3-Metoxifenil)-5-metil-indol 2o



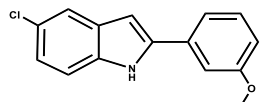
Rendimiento 73 %, 36.4 mg, sólido incoloro, **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (Ancha, 1H, N-H), 7.33 (s, 1H), 7.27 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22–7.07 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 160.1, 137.8, 135.1, 133.9, 130.0, 129.5, 124.0, 120.3, 117.6, 113.0, 110.9, 110.5, 99.8, 55.3, 21.4. **EM-IE** (DART) *m/z* 238 [M+1]. **IR** (ATR, cm⁻¹) 3425 (ν, NH)

2-(4-Metoxifenil)-5-cloro-indol 2p



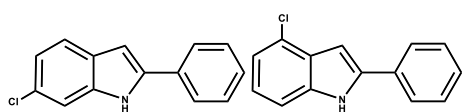
Rendimiento 96 %, 48.2 mg, sólido incoloro, **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃/DMSO) δ 8.21 (Ancha, 1H), 7.51 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.19 (s, 4H), 7.04 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.79 (s, 3H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃/DMSO) δ 164.0, 144.5, 140.3, 135.0, 131.5, 129.7, 129.4, 125.9, 123.7, 119.0, 117.03, 101.8, 60.0, 21.4. **EM-IE** (DART) *m/z* 258 [M+1]. **IR** (ATR, cm⁻¹) 3431 (ν, NH).

2-(3-Metoxifenil)-5-cloro-indol 2q



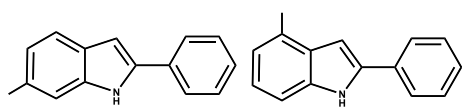
Rendimiento 69 %, 34.3 mg, sólido incoloro, **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (Ancha, 1H), 7.48 (dd, J = 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20–7.16 (m, 3H), 7.13–7.10 (m, 1H), 7.08–7.04 (m, 1H), 7.03–6.99 (m, 0H), 6.80 (ddd, J = 8.2, 2.6, 1.0 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 6.52–6.48 (m, 1H), 3.77 (s, 3H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 160.1, 144.9, 139.2, 135.1, 133.2, 130.2, 130.1, 129.1, 125.8, 123.1, 122.6, 119.9, 117.7, 116.2, 113.4, 111.9, 111.1, 99.7, 55.4. **EM-IE** (DART) *m/z* 258 [M+1]. **IR** (ATR, cm⁻¹) 3441 (ν, NH).

6-Cloro-2-fenil-indol **2r** y 4-Cloro-2-fenil-indol **2r'**



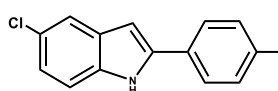
En el crudo de reacción se observaron dos productos (**2r**, **2r'**) en una relación 62/38. Se logró obtener el compuesto **2r'** puro. Rendimiento 57 %, 28.7 mg, sólido incoloro. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (Ancha, 1H), 7.70–7.64 (m, 2H), 7.57–7.34 (m, 4H), 7.11 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.82 (t, 2H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 138.6, 137.1, 131.9, 129.1, 128.0, 127.8, 125.1, 121.4, 121.0, 110.8, 99.9. **EM-IE** (DART) *m/z* 228 [M+1]. **IR** (ATR, cm⁻¹) 3467 (v, NH).

6-Metil-2-fenil-indol **2s** y 4-Metil-2-fenil-indol **2s'**



Rendimiento de la mezcla 56 %, 27.9 mg, sólido incoloro, relación (**2s/2s'**): 51/49. La caracterización es de la mezcla de productos. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (Ancha, N-H, 1H), 8.25 (Anchas, N-H, 1H), 7.77–7.62 (m, 3 H), 7.60–7.41 (m, 1H), 7.39–7.25 (m, 3H), 7.14 (m, 2H), 7.04–6.93 (m, 3H), 6.88 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.50 (s, 3H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 137.3, 137.2, 132.5, 132.2, 129.0, 129.01, 127.6, 127.4, 127.0, 125.1, 124.9, 122.5, 122.0, 120.3, 120.3, 110.8, 108.5, 99.8, 98.5, 21.8, 18.8. **EM-IE** (DART) *m/z* 208 [M+1]. **IR** (ATR, cm⁻¹) 3438 (v, NH).

2-(4-Cloro)-5-metil-indol **2t**



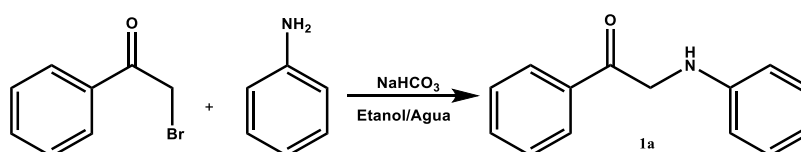
Rendimiento 93 %, 46.5 mg, sólido incoloro, **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (Ancha, 1H), 7.50–7.44 (m, 3H), 7.19 (d, *J* = 4.2 Hz, 3H), 7.05 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 139.5, 138.1, 135.0, 130.4, 129.8, 129.0, 125.7, 125.1, 122.3, 119.8, 111.7, 99.0, 21.2. **EM-IE** (DART) *m/z* 242 [M+1]. **IR** (ATR, cm⁻¹) 3431 (v, NH).

6 Discusión de Resultados

A continuación, se discuten los resultados obtenidos en este trabajo de investigación.

6.0 Obtención del sustrato modelo 1a

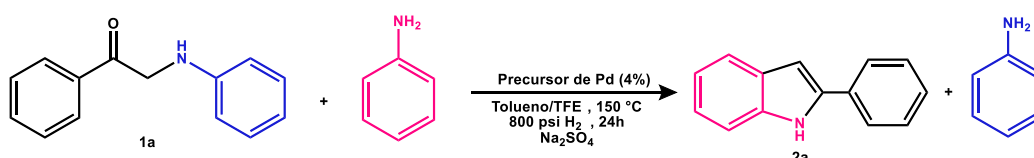
Para llevar a cabo la síntesis de los indoles fue necesario sintetizar previamente el sustrato **1a** con el fin de optimizar las condiciones de la reacción de ciclación (Esquema 6.0.1). Como se describió en la parte experimental, la reacción se llevó a cabo en una combinación de agua/etanol (5:10 mL) con la finalidad de homogenizar el sistema, debido a la baja solubilidad de los reactivos en el medio acuoso. Al finalizar el tiempo de la reacción se realizaron extracciones utilizando agua y acetato de etilo. La fase orgánica se trató con sulfato de sodio para eliminar el agua residual, posteriormente el disolvente fue evaporado obteniéndose un sólido amarillo, siendo este el producto deseado con un rendimiento del 90%.



Esquema 6.0.1. Síntesis de sustrato 1a.

Es importante mencionar que no fue necesario realizar otro tipo de purificación dada la alta pureza del producto obtenido. Ya con el sustrato modelo se procedió a la síntesis del indol correspondiente utilizando diferentes condiciones de reacción.

6.1 Optimización de la reacción de síntesis de indoles



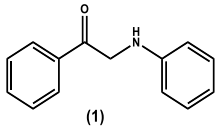
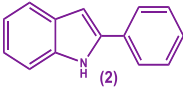
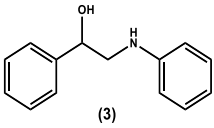
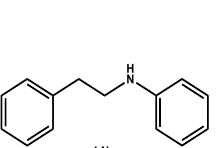
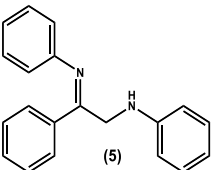
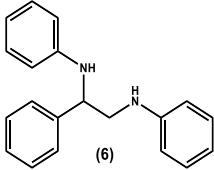
Esquema 6.1.2. Reacción propuesta para la síntesis de indoles.

Para obtener la reacción optimizada se realizaron distintas pruebas modificando las siguientes variables: Temperatura, presión, disolvente, precursor de paladio

y ligante fosforado, los crudos de las diferentes reacciones de optimización fueron analizados en un equipo de cromatografía de gases acoplado a un espectrómetro de masas (CG-EM).

Basándonos en estudios previos realizados en el laboratorio se decidió utilizar tris-(dibencilidenacetona) de dipaladio (0) [Pd₂(dba)₃] en presencia de un ligante fosfínico bidentado como el *rac*-BINAP (*rac*-2,2'-(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo). Inicialmente se modificó el disolvente, teniendo constante la carga del catalizador 4% mol, el ligante (Metal:ligante, 1:2), la temperatura (150 °C) y el tiempo de reacción (24 h); Los resultados obtenidos se presentan en la tabla 1.

Tabla 6.1.1. Evaluación del disolvente en la reacción.^a

Entrada	Disolvente	% Selectividad ^b					
		1	2	3	4	5	6
							
							
1	Tolueno	70	0	0	30	0	0
2	DCM	100	0	0	0	0	0
3	MeCN	100	0	0	0	0	0
4	DCM/TFE (9:1)	100	0	0	0	0	0
5	MeCN/TFE (9:1)	100	0	0	0	0	0
6	TFE	100	0	0	0	0	0
7	MeOH/TFE (9:1)	100	0	0	0	0	0
8	Tol/TFE (9:1)	9	70	0	9	0	12
9	Tol/TFE (1:9)	NR ^c					

^a Condiciones de reacción: 0.2 mmol de **1a**, anilina 0.2 mmol, 4% mol de Pd₂(dba)₃, 8% mol de *rac*-BINAP, 200 mg de Na₂SO₄, 800 psi de H₂, 150 °C, disolvente (5 mL), 24 horas. ^bSelectividad obtenida por CG-EM. ^cNo reacciona.

Al trabajar con tolueno y diclorometano se obtuvo materia prima en su mayoría y un subproducto de reacción asociado a la hidrogenación del grupo carbonilo

en el sustrato y su previa deshidratación promovida por el catalizador y la atmósfera reductora (Entradas 1-2). Al utilizar un disolvente coordinante como el acetonitrilo (MeCN) solo se observó material de partida (Entrada 3). Se encontró que al utilizar trifluoroetanol (TFE) como co-disolvente se logró observar el producto indólico (**2a**) (Entradas 4-9), donde el mejor resultado se obtuvo al trabajar con una mezcla de tolueno/TFE (9:1) dando una selectividad del 70% del indol deseado (Entrada 8).

Al invertir la relación de los disolventes el sistema catalítico pierde actividad (Entrada 9), probablemente por la acidez del medio de reacción, generando especies protonadas poco reactivas en el sustrato.

Con el disolvente optimizado se realizó la búsqueda del mejor precursor de paladio, los resultados se encuentran resumidos en la tabla 6.1.2. En esta etapa de optimización se trabajó con seis diferentes fuentes de paladio. Al utilizar otra fuente de paladio en estado de oxidación cero como el Tetrakis-(trifenilfosfino) paladio (0) [Pd(PPh₃)₄] se obtuvo el indol con una selectividad del 34% (Entrada 1). En el caso de fuentes de paladio (II) como acetato y trifluoroacetato de paladio (II) se observó una fuerte influencia del sustituyente en el precursor metálico, donde al trabajar con [Pd(OAc)₂] se obtiene material de partida y en el caso del [Pd(TFA)₂] se logró una selectividad hacia el indol del 83%.

Tabla 6.1.2 Variación de la fuente de paladio.^a

Entrada	[Pd]	% Selectividad ^b					
		1	2	3	4	5	6
1	Pd(PPh ₃) ₄	11	34	1	6	5	43
2	Pd(TFA) ₂	5	83	0	0	5	7
3	Pd(OAc) ₂	100	0	0	0	0	0
4	PdBr₂	0	91	0	4	0	3
5	Pd(MeCN)₂Cl₂	0	90	0	0	0	10
6	PdCl₂	3	81	5	1	0	10

^a Condiciones de reacción: 0.2 mmol de **1b**, anilina 0.2 mmol, 4% mol de [Pd], 8% mol de *rac*-BINAP, 200 mg de Na₂SO₄, 800 psi de H₂, 150 ° C, disolvente (5 mL), 24 horas. ^b Selectividad obtenida por CG-EM.

Los mejores resultados se lograron utilizando Pd(MeCN)₂Cl₂, PdBr₂, PdCl₂ con selectividades del 90%, 91% y 81% respectivamente. Finalmente se eligió el dibromuro de paladio [PdBr₂] (Entrada 4) como precursor metálico para continuar con la optimización de la reacción, por ser el precursor de paladio de menor costo y presentar buena selectividad y actividad catalítica.

La última condición que se optimizó fue el ligante, los resultados se presentan en la tabla 6.1.3. Como se pudo observar en los resultados anteriores el *rac*-BINAP genero buena selectividad hacia el producto indólico, sin embargo este es un ligante costoso y podría ser reemplazo por ligantes bidentados de menor precio. El ángulo de mordida del BINAP es de 92°, por esta razón se escogieron ligantes con ángulos similares.

Tabla 6.1.3 .Optimización del ligante.^a

Entrada	Ligante	Ángulo de mordida (°)	Selectividad% ^b					
			1	2	3	4	5	6
1	Dppp	91	0	43	14	20	0	23
2	Dppb	98	10	0	0	13	4	73
3	Dppe	85	0	99	0	0	0	0
4	Dppf	96	0	65	8	9	0	18
5	PPh₃	-	0	96	0	0	0	0
6	BzP	83	0	97	0	0	0	0

^a Condiciones de reacción: 0.2 mmol de **1f**, *p*-toluidina 0.2 mmol, 4% mol de PdBr₂, 8% mol de ligante fosfinico, 200 mg de Na₂SO₄, 800 psi de H₂, 150 °C, disolvente (5 mL), 24 horas. ^b Selectividad obtenida por CG-EM

Al emplear dppb (difenilfosfinobutano) y dppp (difenilfosfinopropano), la selectividad de la reacción se afectó notablemente (Entradas 1-2). Este mismo comportamiento fue encontrado al utilizar dppf (difenilfosfinferroceno, entrada 4). Caso contrario fue observado cuando ligantes con ángulos de mordida menores a 90° fueron utilizados en la reacción, por ejemplo el uso de Dppe (difenilfosfinoetano) y BzP (1,2-difenilfosfino)benzeno arrojaron selectividades hacia el indol de 99% y 97% respectivamente⁴¹ (Entradas 3 y 6). El comportamiento observado podría atribuirse a los siguientes factores:

1. Ligantes con ángulos de mordida superiores a 90° podrían generar especies catalíticas muy estables, evitando la generación del precursor catalítico en la reacción.

2. Ligantes con ángulos de mordida inferiores a 90° podrían generar especies catalíticas menos estables, permitiendo la generación de especies más reactivas, las cuales serían las responsables del producto de la reacción.

Por otra parte, un ligante monodentado como la trifenilfosfina fue probado en la reacción. Para nuestra sorpresa se logró obtener una excelente selectividad hacia el producto deseado 96% (Entrada 5). Los resultados anteriores nos sugieren que el efecto quelato en este caso perjudica el comportamiento catalítico de las especies de paladio involucradas en la reacción, y el buen comportamiento del ligante monodentado podría atribuirse al carácter sigma donador aunado a la posibilidad de generación los sitios vacantes más fácilmente, permitiendo así una mejor interacción con el sustrato. Debido al excelente comportamiento de este ligante se decidió escogerlo para llevar a cabo la generalización de la reacción propuesta. Esta decisión está sustentada en la alta disponibilidad del ligante, su bajo costo y la posibilidad de trabajar con una fosfina altamente sigma donadora la cual aportará la estabilidad necesaria al centro metálico.

También se realizaron pequeñas pruebas para corroborar que la presión y la temperatura fueran las óptimas. Se llevaron a cabo dos reacciones a 130 °C y 100 °C, encontrándose que la disminución de la temperatura afectó drásticamente el comportamiento de la reacción, a tal punto de una pérdida total de actividad catalítica. Resultados similares fueron encontrados al disminuir la presión del sistema de 800 psi a 600 psi y 400 psi.

Con las condiciones de reacción optimizadas PdBr₂ (4% mol), tolueno/TFE (9:1, 5 mL), PPh₃ (8% mol), Na₂SO₄ (200 mg), 800 psi H₂, 150°C y 24 horas de reacción, se procedió a realizar la síntesis de sustratos presentando diferentes sustituyentes en los anillos aromáticos con la finalidad de evaluar el comportamiento catalítico del sistema desarrollado.

6.2 Síntesis y caracterización de los diferentes sustratos (1a-1t)

Los diferentes sustratos fueron sintetizados según el método descrito anteriormente (Ver sección experimental, Esquema 5.3.1.1.). En general la síntesis arrojó excelentes rendimientos de reacción que van desde 85% a 98% de rendimiento del producto aislado sin importar el sustituyente presente en los anillos aromáticos, es importante mencionar que no fue necesario realizar una purificación por medio de cromatografía, debido a la alta pureza de los productos después de realizar lavados de la fase orgánica en repetidas ocasiones con agua destilada y salmuera, esto es gracias a la solubilidad que presentan las anilinas en agua, permitiendo el arrastre del exceso de este reactivo. El resumen de los sustratos sintetizados se encuentra en el Figura 6.2.1..

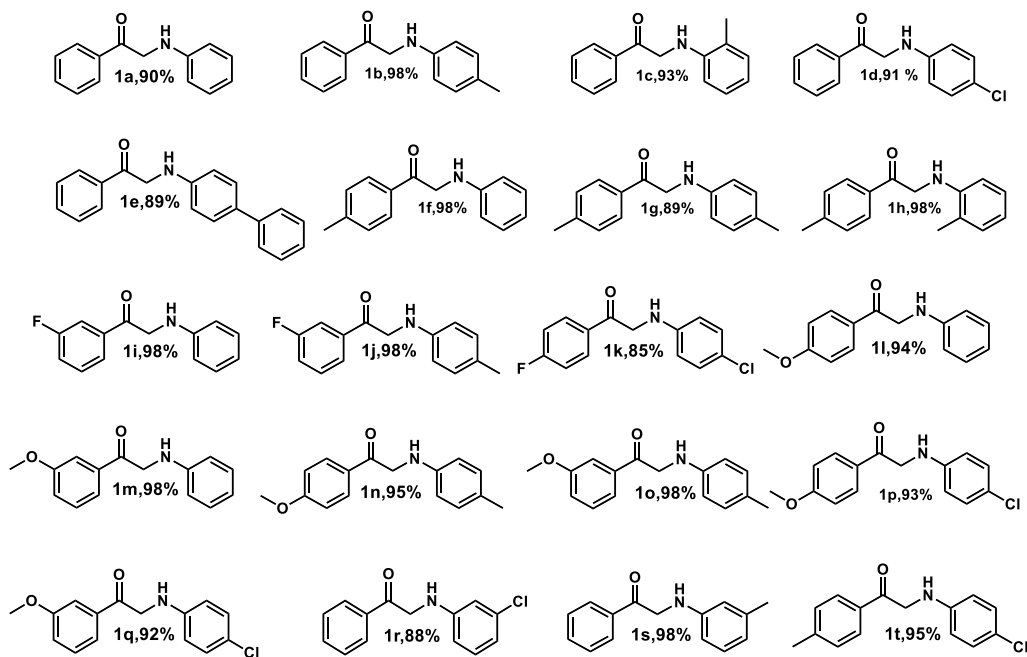


Figura 6.2.1. Sustratos sintetizados.

Todos los sustratos fueron caracterizados por espectroscopía en el infrarrojo, espectrometría de masas y resonancia magnética de hidrógeno y carbono. Debido a la similitud estructural se explicará detalladamente a modo de ejemplo el compuesto 2-(4-Metilfenilamino)-4-metil-acetofenona **1g**.

En el espectro de infrarrojo se pueden observar las bandas asociadas a los grupos amino y carbonilo existentes en el sustrato a 3184 cm^{-1} (v, N-H) y 1673 cm^{-1} (v, C=O) respectivamente, también se observan señales características de

dobles enlaces a 2920 cm^{-1} (ν , C-H), 1404 cm^{-1} (ν , C-H_{as}), 1314 cm^{-1} (ν , C-H_{sim}) y a 730 cm^{-1} , 641 (ν , C-H Ar) pertenecientes a los sistemas aromáticos de la molécula . En espectrometría de masas se observó por la técnica de análisis directo en tiempo real (DART por sus siglas en inglés) el ión molecular del compuesto m/z 240 [M+1].

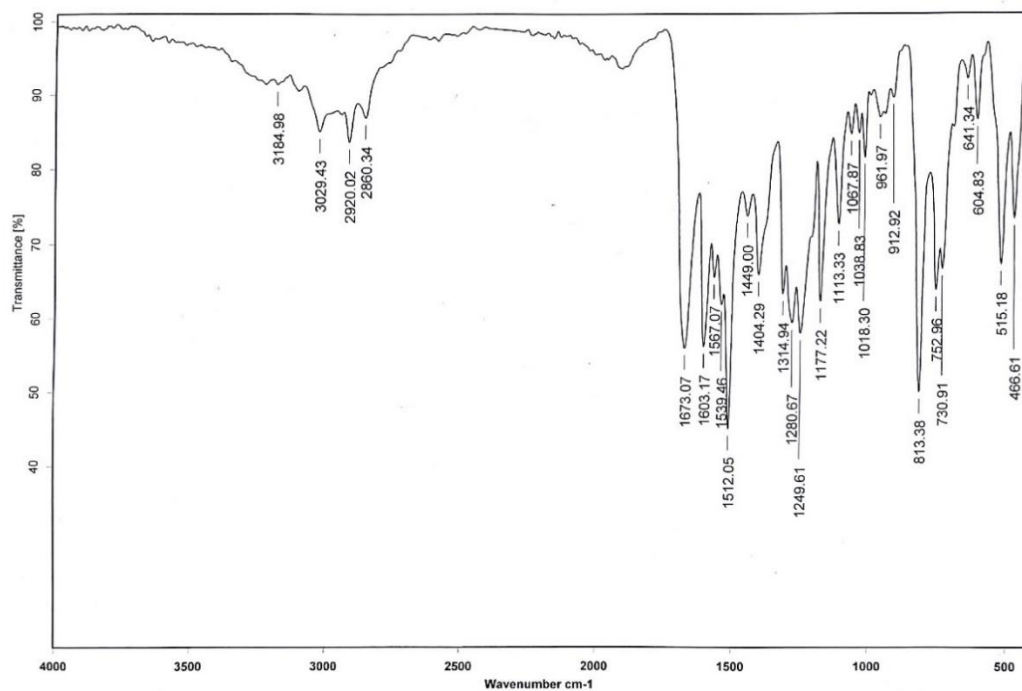


Figura 6.2.2. Espectro de infrarrojo del compuesto **1g**.

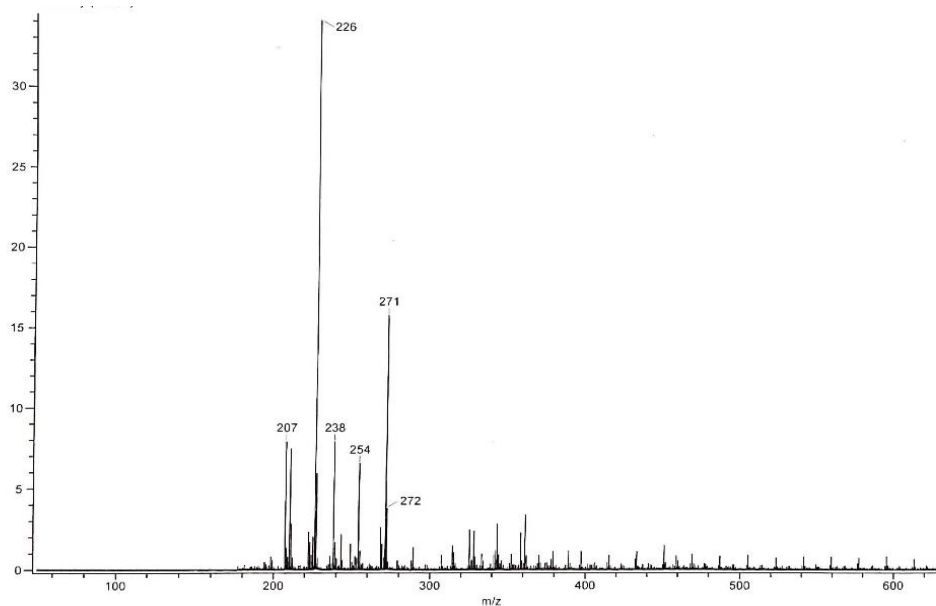


Figura 6.2.3. Espectro de masas del compuesto **1g**.

Al analizar el sustrato por resonancia magnética de protón (RMN ^1H), se obtuvo un espectro en el cual se observan dos señales simples a 2.27 ppm y 2.46 ppm que integran para 3 hidrógenos cada una, estas señales corresponden a los metilos presentes en los grupos fenilo. Se observó un singulete a 4.59 ppm que integra para 2 hidrógenos, esta señal se asignó al metileno en la molécula, la posición en el espectro es característica de un metileno cercano a un grupo amino y cetónico. Finalmente se pueden observar señales múltiples con un desplazamiento entre 6.65 ppm y 7.95 ppm correspondientes a los sistemas aromáticos presentes, la integración de estas señales está acorde al número de hidrógenos (17 hidrógenos) en el compuesto **1g**.

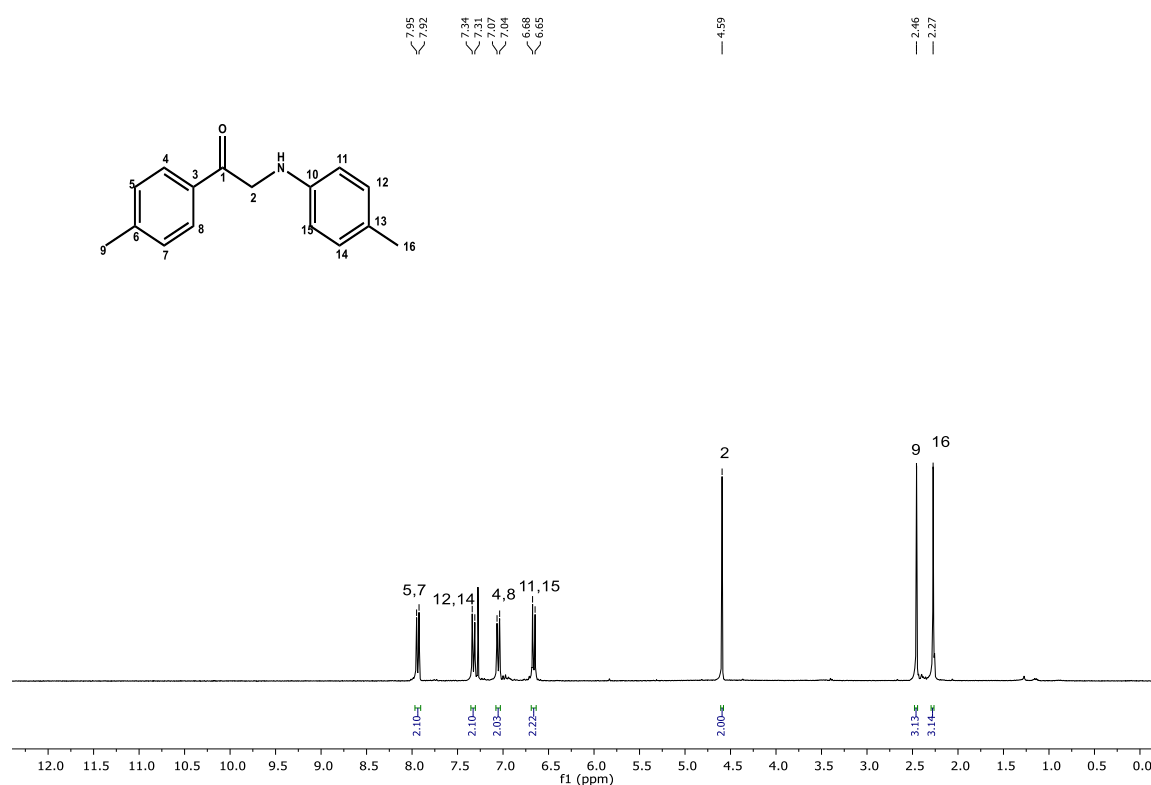


Figura 6.2.4. Espectro de RMN ^1H del compuesto **1g**.

Al realizar un análisis de resonancia magnética de carbono (RMN ^{13}C), se observaron 11 señales que corresponden a los 16 carbonos esperados para el compuesto. Se puede observar en campo alto la presencia de las señales correspondientes a los dos metilos, a 20.46 ppm y 21.7 ppm y al metileno a 50.5 ppm. En campo bajo se encuentra la señal correspondiente al carbono del grupo carbonilo a 194.9 ppm, así como las señales correspondientes a los sistemas aromáticos de la molécula en un intervalo entre 113.2-145.0 ppm.



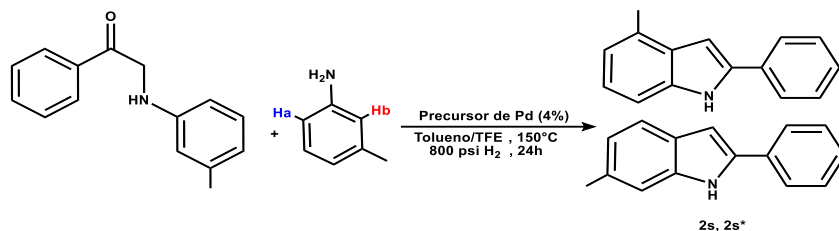
Figura 6.2.5. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto **1g**.

6.3 Síntesis y caracterización de los diferentes indoles (2a-2t)

Todos los indoles se sintetizaron bajo las condiciones óptimas de reacción, PdBr_2 (4% mol), tolueno/TFE (9:1, 5 mL), PPh_3 (8% mol), Na_2SO_4 (200mg), 800 psi H_2 , 150°C y 24 horas de reacción (Ver parte experimental, Esquema 5.3.3.2). Los crudos de reacción se purificaron con ayuda de una columna de cromatografía (Silica gel 230/400 y una mezcla de fases 90/10 de hexano/acetato de etilo/0.1% trietilamina) como paso final se realizan pequeños lavados con hexano caliente para retirar la trietilamina. Los rendimientos de reacción después de la purificación varían debido a los sustituyentes. El resumen de los indoles sintetizados se encuentra en el Figura 6.3.6..

El sistema catalítico desarrollado presentó buenos rendimientos con diferentes sustituyentes presentes en los sustratos; sin embargo la posición de dichos sustituyente en el anillo aromático afectó el rendimiento y la selectividad de la reacción. Por ejemplo, el 2-Fenil indol (**2a**) se obtuvo en un rendimiento aislado del 95%. Resultados similares fueron obtenidos al trabajar con diferentes sustituyentes en la posición *para*- en el sustrato de partida, obteniéndose el indol deseado (**2b**, **2d**, **2e**). En el caso de un sustituyente en la posición *meta*- el rendimiento y la regioselectividad se vieron afectados, ambos disminuyeron

(**2r/2r*** selectividad 57%, **2s/2s*** selectividad 56%). En este caso la regioselectividad se vió afectada por la posibilidad de activar los hidrógenos adyacentes (**Ha** y **Hb**) al grupo amino generando dos indoles diferentes, Esquema 6.3.4..



Esquema 6.3.4. Uso de aminoacetofenona con sustituyentes en posición *meta*.

Al trabajar con un sustituyente metilo en posición *orto*- se logró obtener el producto deseado **2c** y **2h** en buenos rendimientos, 86% y 90% respectivamente. De manera similar se obtuvieron excelentes resultados al cambiar los sustituyentes del anillo del fragmento cetónico, lográndose rendimientos superiores al 90% (**2f**, **2i**, **2l**, **2m**). En el caso de los sustratos que contienen sustituyentes en los dos anillos aromáticos se logró obtener el indol esperado con buenos rendimientos (**2g**, **2j**, **2k**, **2n**, **2o**, **2p**, **2q** y **2t**).

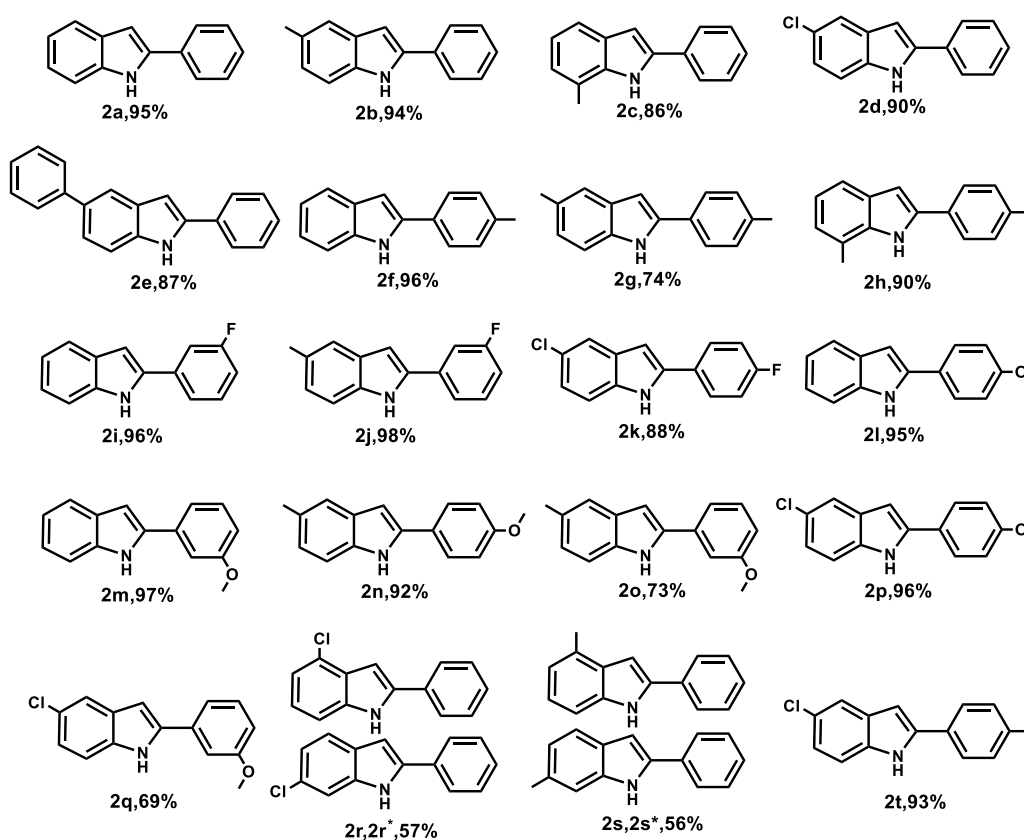


Figura 6.3.6. Indoles sintetizados.

Todos los indoles fueron caracterizados por espectroscopía en el infrarrojo, espectrometría de masas y resonancia magnética de protón y carbono. Gracias a la similitud estructural que existe entre las moléculas sintetizadas, se explicará detalladamente a modo de ejemplo el compuesto 2-(4-Metil)-5-metil-indol **2g**.

En el espectro de infrarrojo se pudieron observar las bandas asociadas a la vibración del grupo amino (N-H) existente en el indol a 3403 cm^{-1} (ν , N-H), además de las señales pertenecientes a dobles enlaces a 3022 cm^{-1} (ν , C-H) y 1451 cm^{-1} (ν , C=C, Ar), así como señales a 819 cm^{-1} , 790 cm^{-1} y 744 cm^{-1} (ν , C-H, Ar) asociadas al sistema aromático, además de unas pequeñas señales entre $1900\text{-}1700\text{ cm}^{-1}$ que son los sobretonos del anillo aromático sustituido.

Si hacemos la comparación entre el espectro de infrarrojo de la materia prima y el producto, podemos observar un cambio en la presencia de distintas bandas, como por ejemplo, en el espectro de infrarrojo de la materia prima se pueden observar las bandas asociadas a los grupos amino y carbonilo a 3184 cm^{-1} (ν , N-H) y 1673 cm^{-1} (ν , C=O) respectivamente y al observar el espectro del producto, la banda del grupo C=O (1673 cm^{-1} (ν , C=O)) ya no se encuentra presente y la banda asociadas al grupo amino (N-H) está a 3403 cm^{-1} (ν , N-H). Además se puede ver un corrimiento de las bandas que corresponden a la parte alifática, que inicialmente están de $1600\text{ a }460\text{ cm}^{-1}$ y en el espectro del producto indólico están de $1500\text{ a }460\text{ cm}^{-1}$.

En espectrometría de masas se observó por la técnica de análisis directo en tiempo real (DART) el ión molecular del indol $m/z\ 222$ [M+1]. El ión molecular es un indicativo de la presencia del producto esperado.

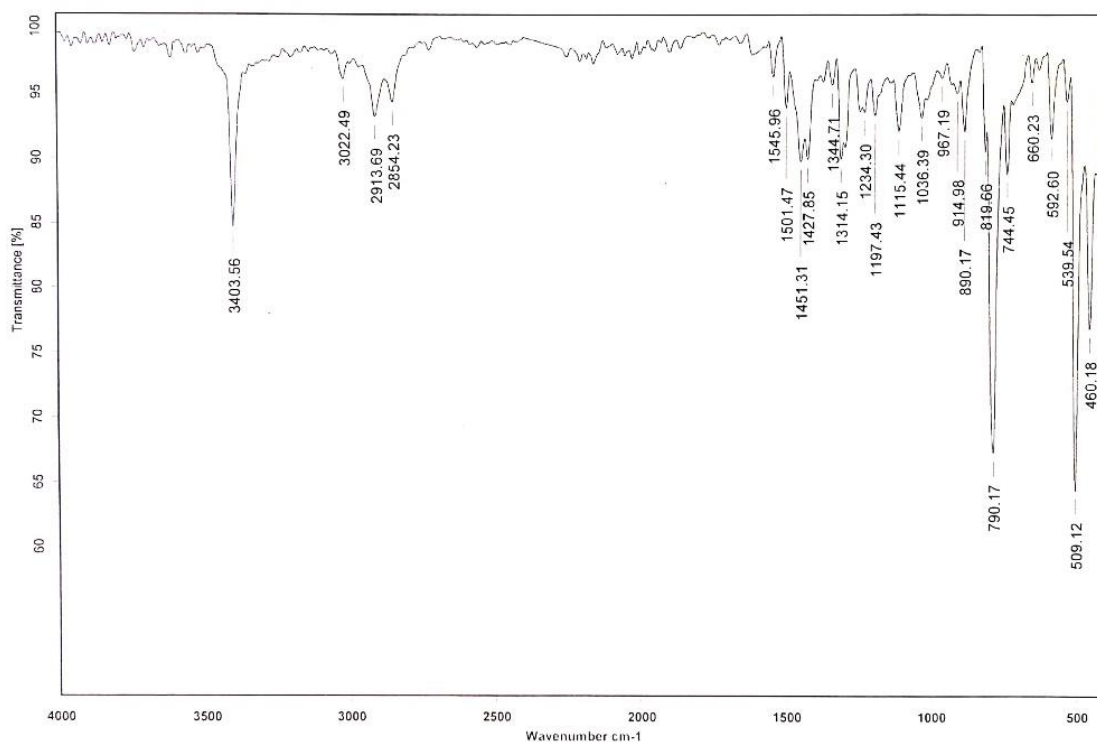


Figura 6.3.7. Espectro de infrarrojo del compuesto **2g**.

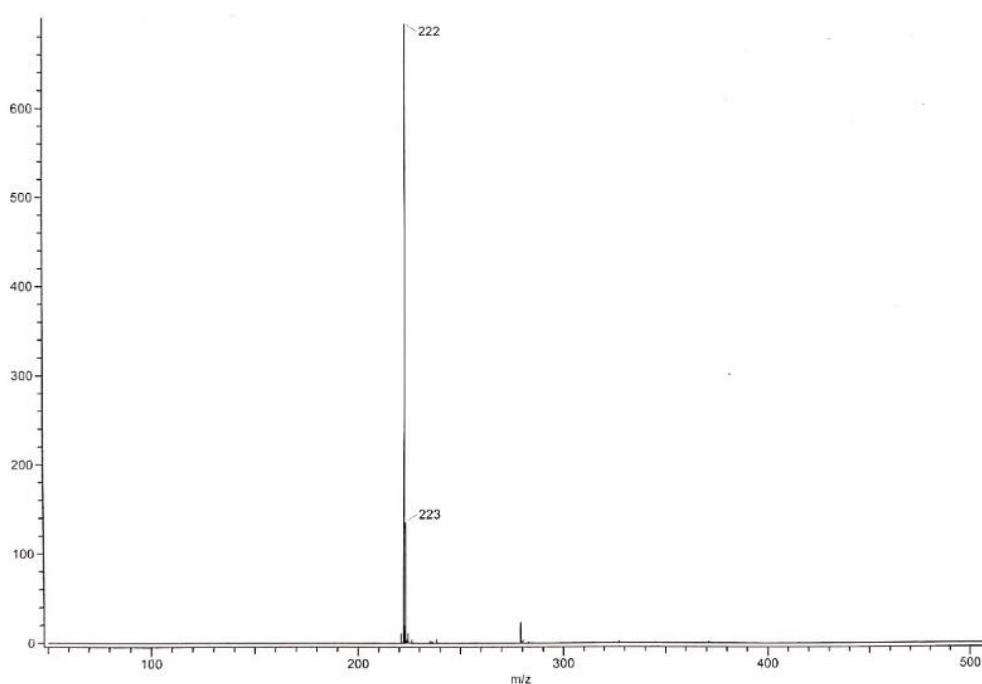


Figura 6.3.8. Espectro de masas del compuesto **2g**.

Al analizar el sustrato por resonancia magnética de hidrógeno (RMN ¹H), se obtuvo un espectro en el cual se observaron dos señales simples a 2.41 ppm y 2.47 ppm que integran para 3 hidrógenos cada una, estas señales corresponden a los metilos presentes en el heterociclo. A continuación, se observa señales

múltiples con un desplazamiento entre 6.65 ppm y 7.95 ppm correspondientes a los sistemas aromáticos presentes en la molécula, la integración de estas señales fue acorde al número de hidrógenos en el compuesto **2g**. Finalmente se observó una señal ancha (debido a los puentes de hidrógenos) a 8.21 ppm que corresponde al hidrógeno del enlace N-H presente en el anillo indólico.

Al comparar los espectros del producto y la materia prima, se puede observar que el singulete presente a 4.59 ppm, asignado al metileno presente en la molécula de partida, desaparece y aparece una nueva señal a 6.73 ppm correspondiente al grupo metino generado por el proceso catalítico (C=C-H), dicha señal se asocia con los indoles sustituidos en el carbono 2, la señal ancha a 8.21 ppm (N-H) también es indicativa de la presencia del indol, además el sistema aromático corresponde a la molécula esperada.

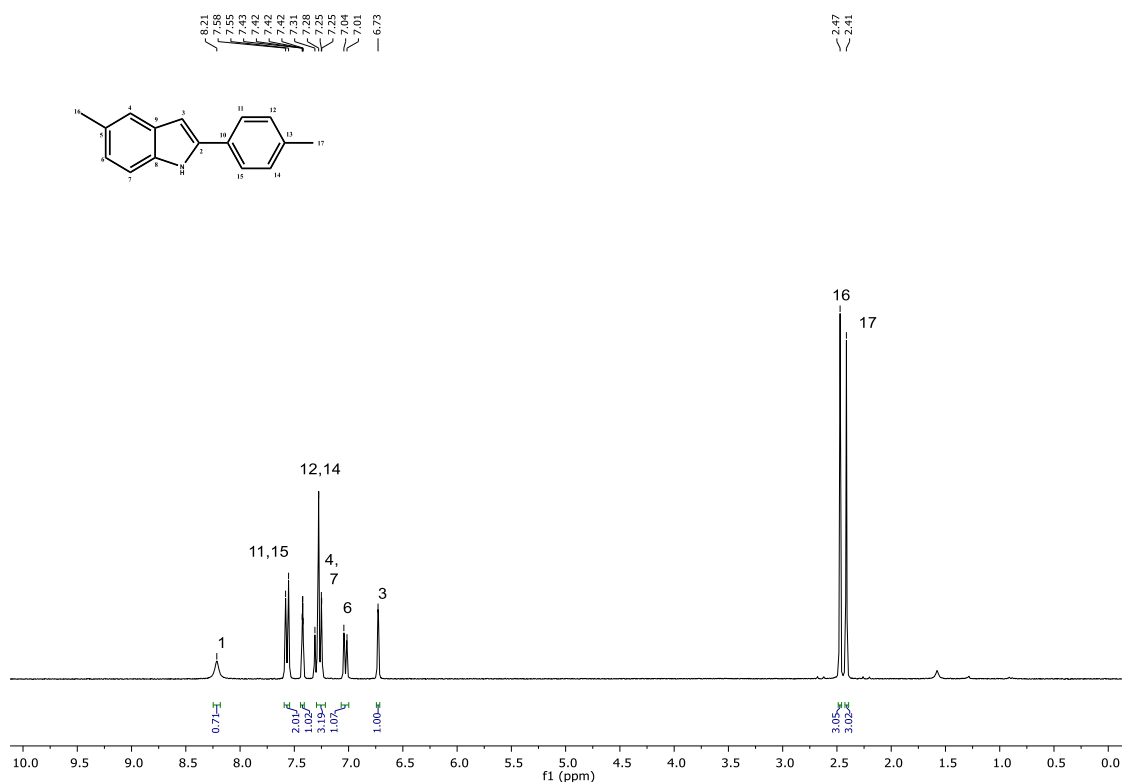


Figura 6.3.9. Espectro de RMN ^1H del compuesto **2g**.

Al realizar un análisis de resonancia magnética de carbono (RMN ^{13}C), se encontraron que las catorce señales que aparecen corresponden a los dieciséis carbonos esperados para el compuesto. Se puede observar en campo alto la presencia de las señales correspondientes a los dos metilos a 21.2 ppm y 21.4 ppm respectivamente. Es posible observar señales correspondientes a los

carbonos más cercanos al grupo amino (N-H) a 98.9 ppm, 110.4 ppm y a 120.1 ppm, así como las señales correspondientes al sistema aromático en un intervalo de 123.7-138.1 ppm.

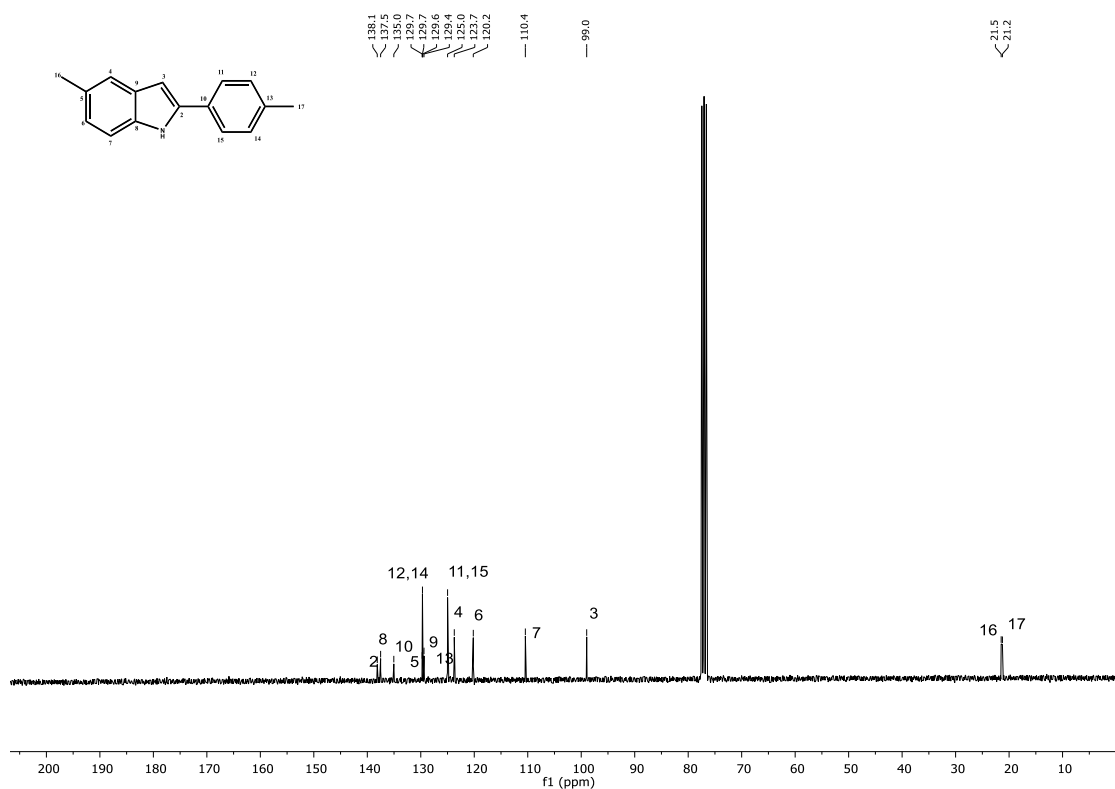
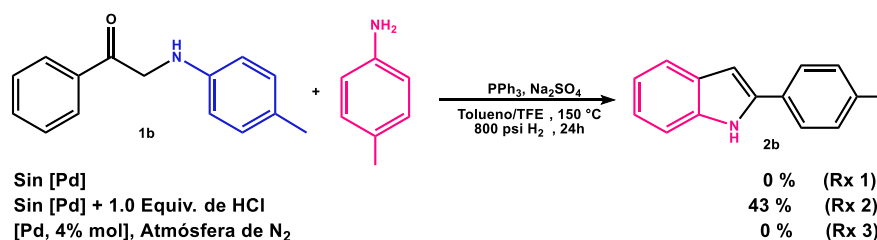


Figura 6.3.10. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto **1g**.

Por último, se llevaron a cabo distintas pruebas control para descartar las condiciones de reacción de la síntesis de indoles de Bischler–Möhlau, (ver antecedentes Esquema 2.1.1.8). Corroborando así la importancia del paladio, la atmósfera de hidrógeno y de esta manera plantear una propuesta mecanística de la reacción.

Bajo las condiciones de reacción optimizadas pero en ausencia del precursor de paladio se encontró solo materia prima (**1a**) cuando el crudo de reacción fue analizado por RMN ^1H . Este resultado reveló la importancia del precursor metálico en la reacción, además de confirmar la participación de éste en la generación del producto indólico (Esquema 6.3.5, **Rx. 1**). De igual manera para descartar un mecanismo Bischler-Möhlau se trabajó de nuevo en ausencia de paladio, pero en este caso se agregó a la mezcla de reacción un equivalente de

HCl con el fin de imitar las condiciones de síntesis orgánica. Bajo estas condiciones se obtuvo el producto **2a** con un rendimiento del 43%. Este resultado remarca de nuevo la importancia del metal en la reacción aquí desarrollada (**Rx 2**). Finalmente, se evaluó el uso de la atmósfera reductora al reemplazar el hidrógeno (H₂) por nitrógeno (N₂), como resultado se obtuvo sólo la materia de partida **1a**. Este experimento hace evidente la importancia del hidrógeno en el proceso catalítico (**Rx 3**).



Esquema 6.3.5. Reacciones control.

La especie metálica utilizada en combinación con el ligante (PPh₃) podría estar generando *in situ* un complejo de paladio de tipo PdBr₂(PPh₃)₂, el cual bajo condiciones reductoras formaría especies de hidruro de paladio [Pd-H]. Para corroborar la existencia de dicha especie se realizó una reacción donde el PdBr₂ y el ligante fosfínico (PPh₃) fueron agitados a temperatura ambiente por 20 h bajo atmósfera de hidrógeno (800 psi), el disolvente de la reacción fue cloroformo deuterado con la finalidad de analizar la reacción por RMN. Como se puede observar en la figura 6.3.11., la señal a -11.93 ppm se encuentra en la zona preferente para hidruros metálicos de paladio, la cual concuerda para un complejo de paladio del tipo *trans*-[Pd(H)(Br)(PPh₃)₂] tomando como referencia lo descrito en la literatura.^{42,43} En RMN ³¹P se encontró una señal simple a 22.0 ppm la cual concuerda para este tipo de hidruros de paladio. Dada la poca estabilidad del hidruro sintetizado solo pudo ser analizado por RMN.

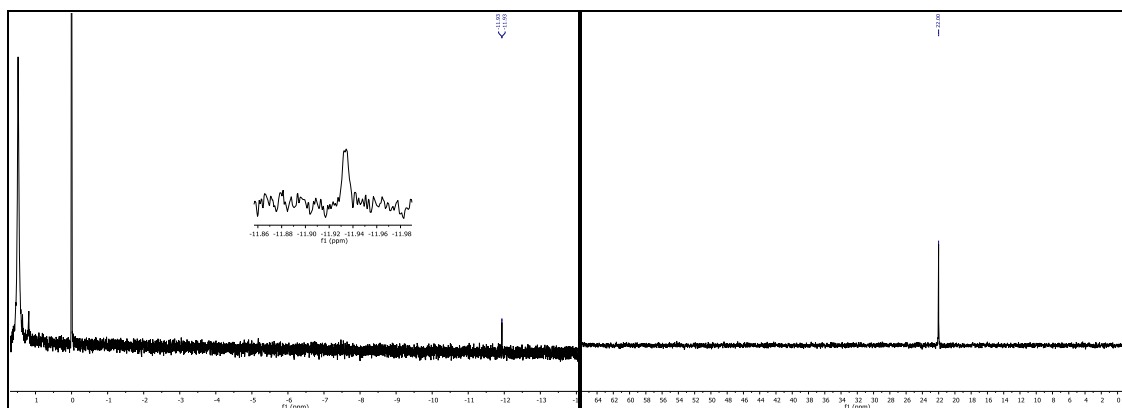
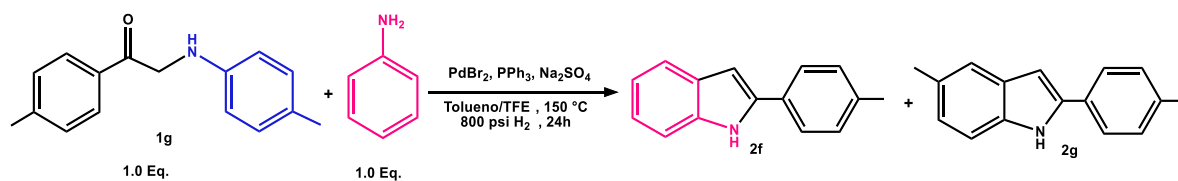


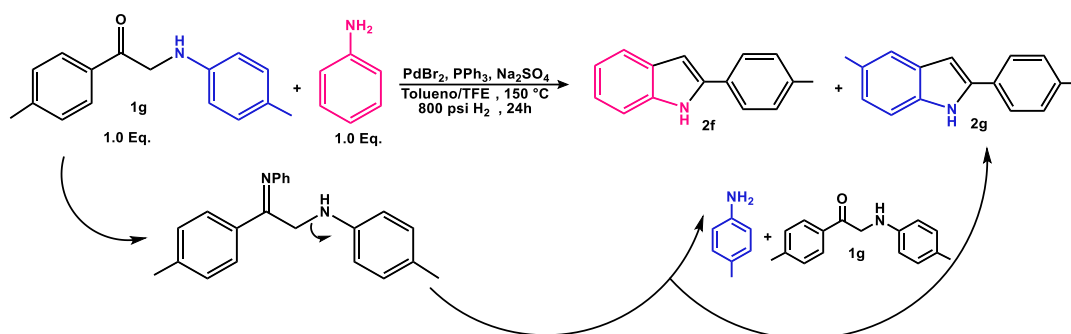
Figura 6.3.11. RMN-1H (Izq.), RMN-31P (Der.) del hidruro del complejo de paladio.

Por otra parte, se estudió la importancia de la presencia del derivado anilínico en la reacción para lo cual se realizaron dos experimentos, el primero fue en ausencia del equivalente extra de anilina, en este caso se aisló el indol **2a** con un rendimiento del 24%. El segundo experimento consta de la combinación entre el sustrato **1g** y anilina en una relación de 1:1 (Esquema 6.3.7.).



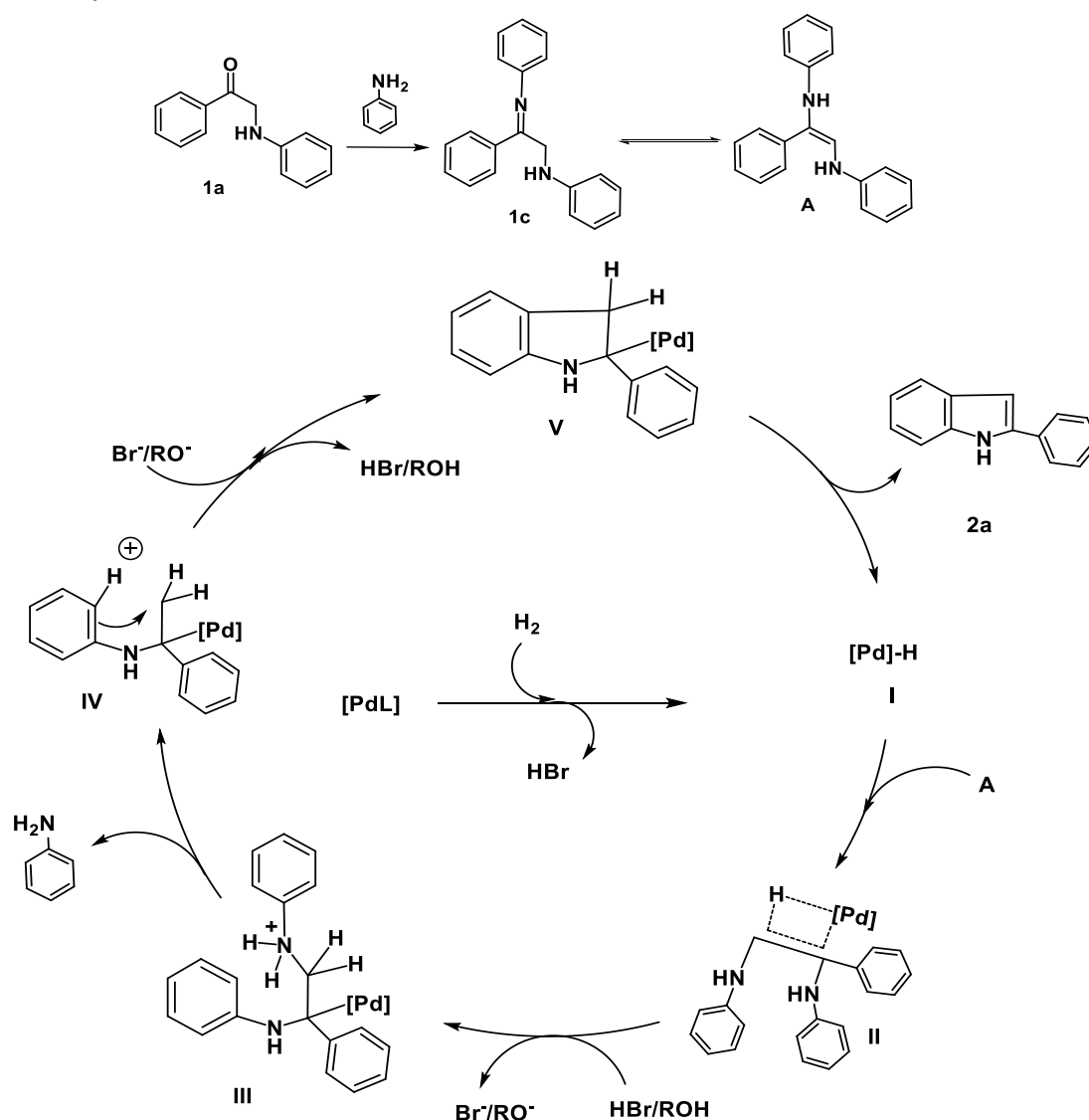
Esquema 6.3.6. Participación de la anilina en la reacción.

En este caso, se observaron dos productos de reacción **2f** y **2g**, este resultado es evidencia de una segunda reacción de condensación sobre el grupo carbonilo presente en el sustrato **1g**, además sugiere que el fragmento amino en el sustrato de partida se comporta con un grupo saliente en un paso de la reacción, lo anterior se basa en la obtención de los dos indoles observados (Esquema 6.3.7.).



Esquema 6.3.7. Segunda condensación sobre el sustrato **1g**.

Gracias a las diferentes reacciones control se propone un mecanismo de reacción (Esquema 6.3.8.). Donde se plantea como primer paso una reacción de condensación entre el sustrato **1a** y la anilina presente para dar el producto **1c**, el cual podría estar en equilibrio con su tautómero **A**, que a su vez reaccionaría con la especie de hidruro de paladio (I) generada por las condiciones reductoras (800 psi H₂), dando paso a la formación de la especie **II**, que posteriormente conduciría a la amina protonada **III**. Esta puede verse favorecida por la presencia del trifluoroetanol el cual podría ser la fuente de protones en el seno de la reacción. Finalmente, la generación del carbocatión facilitaría una adición electrofílica aromática para formar el intermediario **V**, que a través de una eliminación-β conduciría a la formación del indol **2a**.



Esquema 6.3.8. Mecanismo de reacción propuesto.

7 Conclusiones

Al finalizar el trabajo experimental podemos concluir que al utilizar 2-aminofenilacetofenonas en presencia de anilina se logró la síntesis de indoles 2-sustituidos, empleando un sistema catalítico de paladio, en presencia de un ligante fosfínico; Este nuevo método de síntesis presentó buenos rendimientos y excelente regioselectividad. La simplicidad de este protocolo podría ser una ruta viable para la síntesis de estos indoles a mayor escala.

Se sintetizaron diferentes 2-aminofenilacetofenonas y se probaron bajo las condiciones optimizadas de reacción, obteniendo resultados favorables; sin embargo los sustratos con sustituyentes en posición *meta*, afectan considerablemente el rendimiento. Asociado principalmente a la descomposición de uno de ellos al momento de la purificación. Adicionalmente, los sustituyentes en posición *meta* afectan considerablemente la selectividad en la reacción, debido a la generación de dos posiciones en las cuales se puede llevar a cabo la reacción de ciclación.

Al comparar los diferentes ligantes se pudo observar una relación entre el ángulo de mordida del ligante y la conversión de la materia prima, dicha relación se ve en el comportamiento de los sistemas catalíticos en donde ángulos de mordida cercanos a 85° presentaron un mejor desempeño.

Finalmente se propone un mecanismo de reacción en el cual se observa que la regioselectividad está asociada a la condensación de la anilina con la 2-aminofenilacetofenonas para generar los indoles 2-sustituidos. El proceso *tándem* desarrollado involucra una condensación seguido de un equilibrio tautomérico, posteriormente una hidrogenación/desaminación genera el producto esperado vía una eliminación- β .

8 Referencias

1. Temkin, O.N ; Homogeneous Catalysis with Metal Complexes: Kinetic Aspects and Mechanisms; John Wiley & Sons,LtD.;United Kingdom; pp.1-10; 1st Edition; 2012.
2. Agasti, S., Dey, A. & Maiti, D; Palladium-catalyzed benzofuran and indole synthesis by multiple C-H functionalizations; *Chem. Commun.*;2017; 53; 6544–6556 .
3. Tietze, L.F.; Domino Reactions: Concepts for Efficient Organic Synthesis; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.; 1st Edition; Alemania; 2014
4. Li J. J., Gribble G.; Palladium in Heterocyclic Chemistry: A Guide for the Synthetic Chemist; 2nd Edition; 2000.
5. Fu, W., Yang K., Chen J., Song Q.; Gold(i)-Catalyzed Synthesis of 2-Substituted Indoles from 2-Alkynylnitroarenes with Diboron as Reductant; *Org. Biomol. Chem.*;2017;15; 8354–8360.
6. William J. Houlihan; Chemistry of Heterocyclic Compounds: Indoles, Part One; Volume 25; 2008.
7. Plummer, R.; Lorigan, P.; Steven, N.; Scott, L.; Middleton, M. R.; Wilson, R. H.; Mulligan, E.; Curtin, N.; Wang, D.; Dewji, R.; Abbattista, A.; Gallo J.; Calvert, H.; A phase II study of the potent PARP inhibitor, Rucaparib (PF-01367338, AG014699), with temozolomide in patients with metastatic melanoma demonstrating evidence of chemopotentialiation; *Cancer Chemother. Pharmacol.* ; 2013; 71; 1191–1199.
8. Biskobing, D. M., Update on bazedoxifene: A novel selective estrogen receptor modulator ; *Clin. Interventions Aging*, 2007, 2, 299–303.
9. Ning, X.-S., Liang, X., Hu, K.-F., Yao, C.-Z., Qu, J.-P., & Kang, Y.-B. Pd-tBuONO Cocatalyzed Aerobic Indole Synthesis.; *Adv. Synth. Catal.*; 2018; 360; 1590–1594.
10. Animación reductiva de α -dicetonas en fase homogénea con sistemas a basa de paladio: una nueva ruta hacia la síntesis directa de indoles. Tesis para obtener el título de Químico, presenta Mauricio Ayala Ortega; tutor Armando Cabrera.
11. Bruice, P. Y. Química Orgánica, 5^a Edición, Pearson Educación, 2007, pp.647.

12. McMurry, J.; Química Orgánica, 8ª Edición, Cengage Learning, México, 2012, pp. 550,978.
13. Wade, L. G. Jr.; Simek, J. W.; Química Orgánica, 8ª Edición, Pearson Educación, México, 2012, pp.706.
14. Síntesis de 2-arilindoles a partir de derivados de Fenilgloxal y anilinas sustituidas por medio de una reacción tandem mediada por catalizadores a base de paladio. Tesis para obtener el grado de Maestría en Ciencias Químicas, presenta Gerson Eliad Benítez Medina; tutor Armando Cabrera.
15. Zerong, Wang; Bischler Reaction. Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents; 2010; 87; 9–12.
16. Youn, S. W., Ko, T. Y. , Metal-Catalyzed Synthesis of Substituted Indoles; *Asian Journal of Organic Chemistry*; 2018;7; 1467–87.
17. Robinson, B.; *The Fischer Indole Synthesis*, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1982.
18. Humphrey, G. R. & Kuethe, J. T. Practical Methodologies for the Synthesis of Indoles, *Chem. Rev.*; 2006; 106; 2875-2911.
19. MacDonough, M. T.; Shi, Z. , Pinney K. G.; Mechanistic Considerations in the Synthesis of 2-Aryl-Indole Analogues under Bischler-Mohrlau Conditions.; *Tetrahedron Lett.* 2015;56; 3624–29.
20. Vellaisamy, S., Perumal, S., Avendaño, C., Menéndez, J. C., Microwave-Assisted, Solvent-Free Bischler Indole Synthesis.; *Synlett.*; 2006; 1;91–95.
21. Joule, J. A.; Mills, K.; Smith, G. F.; *Heterocyclic Chemistry*; John Wiley and Sons, Inc; pp. 410-411, 2010.
22. Sunber, J. Richard; "The Chemistry of Indole" Academic Press, Inc.; Londres; 1970, pp 189.
23. Dobbs, A.; Total Synthesis of Indoles from Tricholoma Species via Bartoli/Heteroaryl Radical Methodologies. ; *J. Org. Chem.*, 2001; 66;638–41.
24. Wang, Z.; Comprehensive Organic Name Reaction and Reagents; John Wiley and Sons, Inc., 2010; pp. 1791-1794.
25. Li, J. J.; Bartoli indole synthesis. Name Reactions; Springer; 5th Edition; 2014 ; pp 24-25.

26. Joule, J.A. ; Mills. K. ; Heterocyclic Chemistry; John Wiley & Sons, Ltd.; 5th Edition ; Singapore, 2010; pp 407-410
27. Li, J.J.; Name Reactions :A Collection of Detailed Mechanisms and Synthetic Applications; 5^{ta} Edición ; Springer ; pp 104-105; 2014.
28. Cacchiand S., Giancarlo F.; Synthesis and Functionalization of Indoles through Palladium-Catalyzed Reactions; *Chem. Rev.* ; 2005; 105; 2873–2920;
29. Larock, R. C. , Yum, E. K. , Refvik, M. D.; Synthesis of 2 , 3-Disubstituted Indoles via Palladium-Catalyzed Annulation of Internal Alkynes; *J. Org. Chem.*; 1998; 63 ; 7652–7662.
30. Taber, D. F., Tirunahari, P. K.; Indole Synthesis: A Review and Proposed Classification; *Tetrahedron* ; 2011; 67; 7195–7210.
31. Würtz, S. , Rakshit, S. , Neumann, J. J. , Dröge, T., Glorius, F. ; Palladium-catalyzed oxidative cyclization of N-aryl enamines: From anilines to indoles; *Angew. Chem. Int. Ed.* ;2008 ; 47;7230–7233.
32. Neumann, J. J., Rakshit, S., Dröge, T., Würtz, S., Glorius, F.; Exploring the oxidative cyclization of substituted N-aryl enamines: Pd-catalyzed formation of indoles from anilines. *Chem. Euro.* ; 2011;17; 7298–7303.
33. Wei, Y., Deb, I., Yoshikai, N.; Palladium-catalyzed aerobic oxidative cyclization of N-aryl imines: Indole synthesis from anilines and ketones; *J. Am. Chem. Soc.*; 2012; 134; 9098–9101.
34. Zhao, D., Vásquez-Céspedes, S., Glorius, F.; Rhodium (III) -Catalyzed Cyclative Capture Approach to Diverse 1-Aminoindoline Derivatives at Room Temperature; *Angew. Chem. Int. Ed.*; 2015; 54; 1657–1661.
35. Zhao, D., Shi, Z., Glorius, F.; Indole synthesis by rhodium(III)-catalyzed hydrazine-directed C-H activation: Redox-neutral and traceless by N-N bond cleavage; *Angew. Chem. Int. Ed.*; 2013; 52; 12426–12429.
36. Peña-Lopez, M., Neumann, H., Beller, M.; Ruthenium-catalyzed synthesis of indoles from anilines and epoxides; *Chem. Eur. J.*; 2014; 20; 1818–1824.
37. Cabrera, A., Sharma, P., Ayala, M. et. al. ; PdBr₂-Catalyzed Direct Synthesis of 2,3-Disubstituted Indoles via a Tandem Reaction between Arylamines and α -Diketones; *Tetrahedron Lett* ;2011;52; 6758–6762.
38. Benitez-Medina, G. E., Amézquita-Valencia, M., Cabrera, A., Sharma, P.;

- Synthesis of 2,3-Disubstituted Indoles from α -Diketones and N-Substituted Anilines: One-Pot Pd-Catalyzed Reductive Amination; *ChemCatChem*; 2017; 9;1450–1460.
39. Rossy, C., Fouquet, E., Felpin, F. X.; Practical Synthesis of Indoles and Benzofurans in Water Using a Heterogeneous Bimetallic Catalyst; *Beilstein J. Org. Chem.*; 2013; 9;1426–31.
40. Wagaw, S.; Yang, B. H., Buchwald, S. L.; A Palladium-Catalyzed Strategy for the Preparation of Indoles: A Novel Entry into the Fischer Indole Synthesis; *J. Am. Chem. Soc.*; 1998; 120; 6621-6622.
41. Dierkes, P. ; Leeuwen, P. W. N. M. Van; The bite angle makes the difference: a practical ligand parameter for diphosphine ligands; *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*; 1999; 10; 1519-1530.
42. Zudin, V. N., Chinakov, V. D., Nekipelov, V. M., Likholobov, V. A., Yermakov, Y. I.; Formation and reactivity of palladium hydride complexes, $[(PPh_3)_3PdH]^+$ and $[(PPh_3)_2Pd(\mu-H)(\mu-CO)Pd(PPh_3)_2]^+$, in aqueous trifluoroacetic acid solutions; *J. Organomet. Chem.*; 1985; .289; 425–430.
43. Iggo, J. A., Metz, F. , Heaton, B. T., Hébert, S. P. A., Whyman, R.; Characterisation of hydridopalladium complexes. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*; 1993; 3081–3084.