



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

SÍNTESIS DE INDOLES 2,3,5-TRISUSTITUIDOS

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA

PRESENTA
MARÍA CAMARENA FERNÁNDEZ

MÉXICO, D.F.

AÑO 2008





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: Gustavo Alberto García de la Mora

VOCAL: Profesor: Ana Adela Sánchez Mendoza

SECRETARIO: Profesor: Fernando León Cedeño

1er. SUPLENTE: Profesor: Martha Menes Arzate

2° SUPLENTE: Profesor: Fernando Cortes Guzman

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: Laboratorio 205 y206,
Departamento de Química Orgánica División de Estudios de Posgrado,
Facultad de Química, UNAM

ASESOR DEL TEMA:

Dr. Gustavo Alberto García de la Mora

SUPERVISOR TÉCNICO:

Q. Yvonne María Antonieta Grillasca Rangel

SUSTENTANTE:

María Camarena Fernández

AGRADECIMIENTO

Cualquier trabajo implica la ayuda y el apoyo de muchísimas personas. Espero no cometer alguna imprudencia por olvidar darle las gracias a alguien.

Por eso y en primer lugar deseo agradecer al Dr. Gustavo García de la Mora, por aceptar ser mi asesor y que sin su guía este trabajo no hubiera visto el final. A la Q. Yvonne Grillasca Rangel por enseñarme su experiencia en el trabajo cotidiano del laboratorio.

A la Q. Alejandrina Acosta Huerta y a la Q. Irene Audelo Méndez, por su valiosa colaboración en la elaboración de los espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C de 300 Mhz quienes me apoyaron desinteresadamente en la realización de este trabajo y por brindarme no sólo sus conocimientos sino su inestimable amistad.

A la M. en Ciencias Karina Herrera, por compartir los días en el laboratorio y brindarme su experiencia y su amistad.

No quiero dejar de lado a todos mis profesores de la Facultad quienes me mostraron el camino del conocimiento y lo duro de sus clases. A ello les debo muchas horas de desvelos, pero también de satisfacciones. Gracias profesores.

Quiero expresar mi gratitud a la UNAM por brindarme un espacio en su institución y poderme formar en sus aulas dentro de la Facultad de Química. Así mismo agradezco a todo el personal del departamento de posgrado en Química Orgánica por permitirme el uso de sus instalaciones.

Agradezco a mi tía Amelia Fiel, por su generoso tiempo para la lectura del trabajo.

Definitivamente, sería un olvido imperdonable no mencionar a los extraordinarias amigos de la “dona” a David, Blanca, Raúl, Pablito, Mela y Javier, Paola, Paty, Arturo, Ceci, Wendy, Zaragoza, Josefina, Fidel, Mónica, Brenda y Maya quienes me ayudaron en el crecimiento diario y enriquecimiento de mi vida. A todos ellos les debo enormes charlas y juegos de “uno”, así como lo más valioso: su amistad.

No quisiera dejar de agradecer a mis padres porque han creído en mí desde el principio y me enseñaron que la vida es un reto. Gracias también a mi hermana Ale, quién me ha manifestado siempre su apoyo y su cariño.

Y finalmente, aunque no por ello, menos importantes, agradezco a mi banda. Ellos me han apoyado y brindado su amistad y momentos de mucha diversión. En primer lugar a Israel por su generosidad, su fe y su inestimable ayuda. Agradezco a Luis su apoyo incondicional y es sin duda, el hombre con más talento que he conocido en mi vida. A Sarita por sus interminables consejos y por su amistad.

ABREVIATURAS

T.A: Temperatura ambiente.

δ : Desplazamiento químico.

c.c.f: Cromatografía en capa fina.

CDCl_3 : Cloroformo deuterado.

$^{\circ}\text{C}$: Grados Celsius.

gr: Gramos.

GnRH: Hormona liberadora de gonadotropina.

^1H , ^{13}C ; Núcleo de protón, carbono 13, respectivamente.

IR: Infrarrojo.

J: Constante de acoplamiento en *Hertz* (Hz).

MHz: Megahertz.

mL: Mililitros.

Mol: Moles.

ppm: Partes por millón.

RMN: Resonancia Magnética Nuclear.

THF: Tetrahidrofurano.

ÍNDICE

Agradecimientos.....	3
Abreviaturas.....	5
CAPÍTULO I	
Introducción.....	7
CAPÍTULO II	
Objetivo.....	10
CAPÍTULO III	
Antecedentes.....	12
Alzheimer.....	14
Mal de Parkinson.....	19
Síntesis de Indoles.....	25
CAPÍTULO IV	
Discusión y Resultados.....	29
Estrategia Experimental.....	33
Formación de N-{3-[(5-metoxi-2-(4-metilfenil)-1H-indol-3-il]propil}acetamida... 34	
Formación de N-{3-[2-(4-fluorofenil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]propil}acetamida... 41	
Formación de la Isoquinaclidina.....	47
CAPÍTULO V	
Parte Experimental “Notas”.....	53
Formación de N-{3-[(5-metoxi-2-(4-metilfenil)-1H-indol-3-il]propil}acetamida... 54	
Formación de N-{3-[2-(4-fluorofenil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]propil}acetamida... 59	
Formación de la Isoquinaclidina.....	64
CAPÍTULO VI	
Conclusión.....	68
CAPÍTULO VII	
Referencias.....	70

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

Las moléculas llamadas “chaperonas” son una nueva clase de fármacos experimentales^{1, 2}, que tienen posibles aplicaciones en diversas enfermedades neurodegenerativas, como es el caso del Alzheimer al igual que el Parkinson.³

En los pacientes afectados por algunas de estas enfermedades se presenta un proceso de deterioro cognitivo. Estos trastornos se deben a un aumento en los procesos de muerte celular que reduce el número de neuronas y genera cambios en la conducta de los pacientes.

Se sabe que 25 % de la población a nivel mundial padece la enfermedad de Alzheimer y 12% la de Parkinson. En la actualidad no existe cura para estas enfermedades, pero sí tratamientos que intentan reducir el grado de progreso de la enfermedad y sus síntomas.

Se cree que la acumulación de proteínas “mal plegadas” es la responsable de algunas enfermedades neurodegenerativas. En estos padecimientos las proteínas mal plegadas, o fragmentos de ellas, se convierten de su conformación normal soluble en agregados insolubles bien estructurados, conocidos como amiloides (β -amiloides en Alzheimer y α -sinucleína en Parkinson), los cuales están formados por estructuras de “hojas β ” que se acumulan intra- o extracelularmente.

En estos últimos 5 años se ha progresado en la búsqueda de estrategias terapéuticas frente a estos desórdenes y existen prometedoras aproximaciones para la cura de estas enfermedades.

El presente trabajo consiste en realizar la síntesis de sustancias precursoras de moléculas chaperonas encargadas del plegamiento, desdoblamiento y regulación de enzimas en el retículo endoplasmático de las células.

Los compuestos que pueden ser usados como chaperonas están muy relacionados con las sustancias que se han probado como inhibidores de la enzima GnRH. Existen tres tipos de ellos: las derivadas del indol, quinolonas y macrólidos. Con base en esto, en este trabajo se plantea la síntesis de indoles trisustituidos que van a ser utilizados para este fin.

Por último, como una de las moléculas que se desea obtener es un ácido carboxílico en la posición 5 del sistema indólico, se describe la síntesis mejorada de la isoquinuclidina que se usará para formar la amida del ácido mencionado.

CAPÍTULO II

OBJETIVO

En el desarrollo de esta investigación, la cual tiene como sustento importante la síntesis de indoles 2,3,5-trisustituidos, se plantean los siguientes objetivos:

Probar varias aproximaciones para la obtención de las cetonas necesarias para la síntesis de indoles.

Caracterizar los compuestos intermediarios y el producto final mediante espectroscopía de infrarrojo, RMN de ^1H y ^{13}C .

Optimizar las condiciones de reacción para la obtención de los indoles.

Metas:

Obtención de los indoles 2, 3,5-trisustituidos con la acetilamida como protección de la unidad etilamina, en particular el N-{3-[(5-metoxi-2-(4-metilfenil)-1H-indol-3-il]propil}acetamida y N-{3-[2-(4-fluorofenil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]propil}acetamida.

Producir la isoquinuclidina como una amina para la obtención de carboxamida en la posición 5 de los indoles.

CAPÍTULO III

ANTECEDENTES

Las chaperonas son sustancias proteicas cuya función es la de participar en la regulación de las síntesis de otras proteínas, o durante su ciclo de actividad. Un ejemplo de esto es cuando se unen y estabilizan a proteínas desplegadas o parcialmente plegadas para evitar así que se agrupen y que sean degradadas.⁴

Numerosas proteínas de distintas secuencias y diversos pesos moleculares, forman parte de la familia de las chaperonas. Éstas se encuentran localizadas en todos los compartimentos celulares y se agrupan en dos familias generales: chaperoninas y chaperonas moleculares.

Las chaperoninas son familias de proteínas que comparten homología en su secuencia aminoacídica y actúan como chaperonas en cloroplastos, mitocondrias y bacterias.

La primera chaperonina descrita como tal fue la proteína que se une a la bifosfato carboxilasa de la ribulosa, RBP (*Rubisco binding protein*). La enzima rubisco se encarga de asimilar, a partir de CO₂, el carbono a través de los cloroplastos. El grupo de John Ellis, de la Universidad de Warwick, descubrió que la subunidad grande de la rubisco tiende a formar agregados insolubles cuando se aísla. Ellis y su equipo encontraron una proteína que se une a la rubisco e impide su agregación. Puesto que RBP, de 60 kilodaltones de peso molecular, no guarda ninguna homología con la nucleoplasmina, se pensó que las dos proteínas constituían casos especiales, ideados *ad hoc* por la naturaleza para tratar con proteínas oligoméricas (histonas y rubisco), cuyo plegamiento podía presentar dificultades.⁵

Las chaperonas moleculares son proteínas residentes del retículo endoplásmico, las cuales se unen a los polipéptidos recién creados para estabilizarlos y facilitar su correcto plegamiento. También previenen la agregación o interacción incorrecta de proteínas mal plegadas con otras moléculas en un medio con una alta densidad proteica, como es el retículo endoplásmico, y evitan entonces que las proteínas mal plegadas sean exportadas a otros compartimientos celulares.

En 1986, Hugo Pelma, del laboratorio de Biología Molecular de Cambridge, lanzó la hipótesis de que RBP, la nucleoplasmina y otras proteínas asociadas a estados de choques térmicos o de aumento de temperatura celular, actuarían como chaperonas moleculares. Pelma sugirió también que el mecanismo de plegamiento podría ser un fenómeno común en la naturaleza. Las técnicas de comparación de secuencias respaldaron su hipótesis.

Las chaperonas son sintetizadas en condiciones de estrés y clasificadas como proteínas de tensión o proteínas de choque de calor. Todas las chaperonas reconocen residuos hidrofóbicos en sus sustratos.

Pero si por alguna razón esto no llega a ocurrir y la proteína no tiene un correcto plegamiento, ésta expone regiones hidrofóbicas que interaccionan anormalmente y forma agregados, como oligómeros, proteofibrillas y fibrillas de amiloide. Este proceso genera un número significativo de enfermedades, como son Alzheimer y Parkinson, entre otras.

Alzheimer

El Alzheimer se caracteriza por trastornos conductuales. Existen dos tipos de enfermedad de Alzheimer: de inicio temprano y de inicio tardío. En el primero, los síntomas aparecen antes de los 60 años, es mucho menos común y es responsable solamente de 5 a 10% de los casos. Sin embargo, tiende a progresar rápidamente.

Se sabe que 10% de las personas mayores de 70 años tiene problemas significativos de memoria y que cerca de la mitad de éstos se debe a esta enfermedad. El número de personas que padece Alzheimer se duplica cada década después de los 70 años, y el hecho de tener un pariente de sangre cercano que haya desarrollado la enfermedad, aumenta el riesgo.

El Alzheimer causa la muerte de neuronas y la pérdida de tejido en todo el cerebro. Con el tiempo, el cerebro se encoje dramáticamente y se afectan casi todas sus funciones.⁶ En la figura 1 se muestran las diferencias entre un cerebro sin la enfermedad y otra que la tiene.

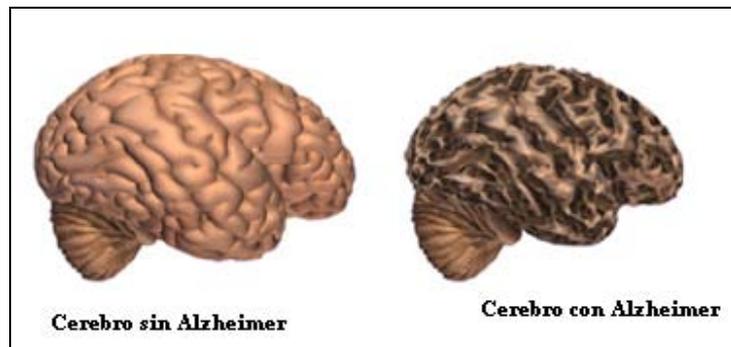


Figura 1. Comparación entre un cerebro sano y otro con Alzheimer

En el cerebro de la persona con Alzheimer:

- La corteza se encoje y se dañan las áreas del cerebro usadas para pensar, planear y recordar.

- El encogimiento es especialmente severo en el hipocampo, un área de la corteza que juega un papel clave en la formación de nuevos recuerdos.
- Los ventrículos (espacios llenos de líquido dentro del cerebro) se vuelven más grandes.

Por medio de un microscopio se puede observar que el tejido cerebral de una persona con Alzheimer tiene muchas menos neuronas y sinapsis que un cerebro sano:

- Placas, grupos anormales de fragmentos de proteína, se acumulan entre neuronas.
- Las neuronas dañadas y muertas forman marañas, las cuales están formadas por las fibras retorcidas de otra proteína.

No se sabe lo que causa la muerte celular y la pérdida de tejido en el cerebro en la enfermedad de Alzheimer, pero se ha atribuido esto a las placas y las marañas.

Las placas se forman cuando pedazos de la proteína llamada *beta-amiloidea* se agrupan. La *beta-amiloidea* proviene de una proteína más grande que se encuentra en la membrana grasosa que rodea a las neuronas.

Beta-amiloidea son péptidos de 39 a 43 aminoácidos, los cuales se originan a partir del corte de APP (Proteína precursora amiloidea), que es una proteína transmembranal. La *beta-amiloidea* es químicamente "pegajosa" y se acumula en las placas en forma gradual. Los pequeños pedazos pueden bloquear las señales de célula a célula en las sinapsis. Esto puede activar a las células del sistema inmune que provocan inflamación y devoran a las células incapacitadas.

Las marañas destruyen un sistema vital de transporte celular el cual esta formado por proteínas. En la figura 2 se observan las áreas sanas y otras con marañas:

- El sistema de transporte es organizado en fibras paralelas en orden parecido a las vías de un tren. Moléculas de nutrientes, partes de células y de otras materias claves se transportan mediante estas “vías”.

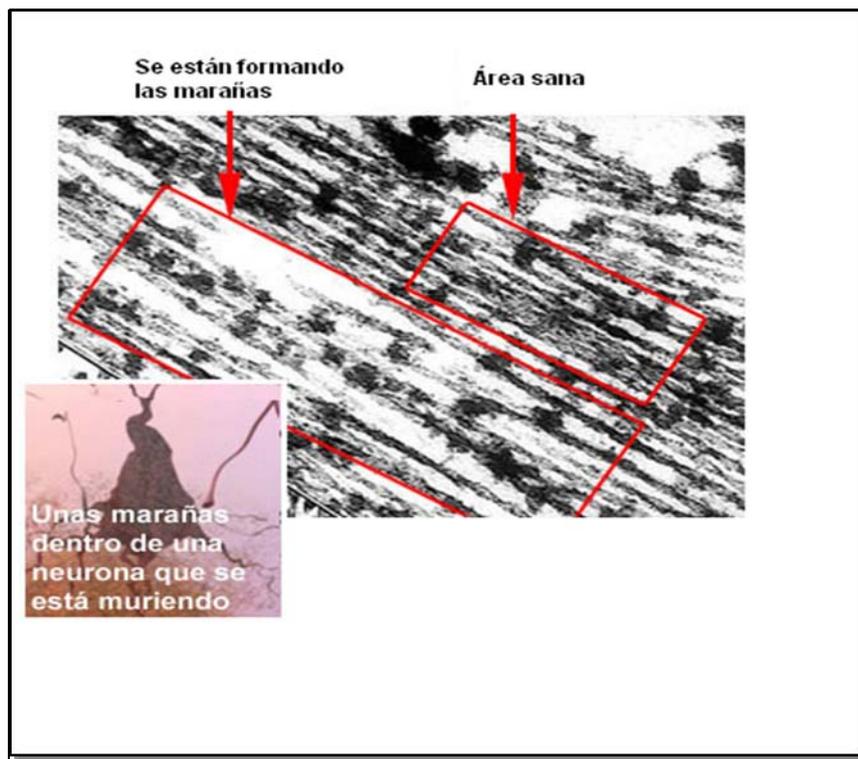


Figura 2. Célula bajo un microscopio electrónico

- Una proteína llamada *tau* ayuda a mantener las vías alineadas. Estas proteínas microtubulares abundan en las neuronas y son mucho más frecuentes en el sistema nervioso central. Constituyen uno de los componentes esenciales del citoesqueleto, y las cuales son responsables de la formación y mantenimiento de la morfología neuronal y sus conexiones específicas. Es una proteína que parece tener una gran importancia en la estabilización de la polaridad neuronal.⁷

En las áreas donde se están formando las marañas:

- Las proteínas *tau* se convierten en fibras retorcidas llamada marañas.
- Las vías ya no pueden mantenerse derechas. Se rompen y se desintegran.
- Elementos nutritivos y otros suministros esenciales ya no pueden moverse dentro de las células y las células eventualmente se mueren.

En otros pacientes la enfermedad se produce por la aparición de mutaciones en los genes PSEN1, PSEN2 y APP. En este caso la enfermedad aparece en épocas tempranas de la vida y se transmite de padres a hijos.

Se ha encontrado una relación entre la enfermedad de Alzheimer y los desórdenes metabólicos, particularmente con la resistencia a la insulina. La expresión de receptores de la insulina ha sido demostrada en las neuronas del sistema nervioso central como el hipocampo.

Estas enzimas degradantes de insulina promueven la disminución de la toxicidad debida al amiloide en modelos animales. Por otra parte, la insulina actúa como factor de crecimiento que promueve la supervivencia neuronal. En general, un defecto de la señal de la insulina podría conducir, por una parte, a la muerte neuronal por apoptosis -falta de la señal neurotrófica-, y por otra, a la pérdida de mecanismos de eliminación de los *beta-amilooides* y a defectos en los procesos de formación de la memoria y su potenciación a largo plazo. Esta enfermedad consta de tres etapas:

	Memoria	Comportamiento	Lenguaje y comprensión	Gestos y movimientos	Actividades cotidianas
Fase I	Pérdida de memoria a corto plazo: olvido de nombres, citas, etc.	Cambios de humor. Se enfada cuando se da cuenta que pierde el control de lo que lo rodea.	Continúa razonando. Tiene problemas para encontrar palabras. Frases cortas. Mezcla ideas sin relaciones cortas.	En esta etapa todavía está bien.	Es capaz de realizarlas sin demasiados problemas.
Fase II	Pierde la capacidad de reconocer personas y objetos.	Agresividad. Miedos. Alucinaciones. Deambulación continúa.	Conversaciones lentas. No acaba las frases. Repite frases.	Pierde el equilibrio. Necesita ayuda para deambular.	Confusión. Se viste mal. Se pierde en trayectos habituales.
Fase III	Memoria emocional. No reconoce a familiares.	Llora. Grita. Se agita. No comprende explicaciones.	Balbucea.	No controla sus gestos. Le cuesta tragar. No controla esfínteres.	Desaparecen totalmente. Alimentación por sonda.

En la actualidad no existe alguna cura para la enfermedad, pero sí tratamientos que intentan reducir su grado de progreso y sus síntomas.

Se ha probado la eficacia de fármacos anticolinesterásicos que tienen una acción inhibitoria de la colinesterasa la cual es una enzima encargada de descomponer a la acetilcolina, el neurotransmisor que falta en la enfermedad de Alzheimer⁸ y que incide sustancialmente en la memoria y otras funciones cognitivas. Se han incorporado al tratamiento nuevos fármacos, que incurren en la regulación de la neurotransmisión glutamatérgica. Con todo esto se ha mejorado el comportamiento del enfermo en cuanto a la apatía, la iniciativa y la capacidad funcional, así como las alucinaciones, lo cual ha mejorado su calidad de vida.

Además, existen fármacos que mejoran algunos de los síntomas que producen esta enfermedad, entre los que se encuentran ansiolíticos, hipnóticos, neurolépticos y antidepresivos.

Mal de Parkinson

El cerebro es el centro de control del cuerpo porque regula el movimiento, las sensaciones, las emociones y nuestra personalidad. El lado derecho del cerebro controla el lado izquierdo del cuerpo y viceversa.

Las células del cerebro que rigen su funcionamiento se llaman neuronas. A diferencia de otras células del cuerpo, si las neuronas se mueren, no se autoregeneran, es decir, el cuerpo no fabrica nuevas neuronas.

Unos compuestos químicos especiales permiten que las neuronas se comuniquen entre sí. Estos compuestos químicos se llaman neurotransmisores. Cuando se mantienen en equilibrio el cerebro funciona apropiadamente. La dopamina y la acetilcolina son los nombres de dos de estos neurotransmisores del cerebro que controlan, entre otras cosas, el movimiento del cuerpo. En una pequeña área en la base del cerebro, llamada sustancia negra, se fabrica la dopamina.

Sabemos que la enfermedad del Parkinson ocurre cuando las neuronas de la sustancia negra mueren, y en consecuencia se fabrica menos dopamina.

Con menos niveles de dopamina de lo normal, se crea un desequilibrio entre ésta y la acetilcolina. Los síntomas de la enfermedad de Parkinson son el resultado de este desequilibrio.

El Parkinson afecta a más de medio millón de personas cada año y se caracteriza por la pérdida de neuronas, principalmente en la sustancia negra y en otras zonas del cerebro. Es un trastorno propio de personas de edad avanzada, caracterizado por la bradicinesia (lentitud de los movimientos voluntarios), acinesia (ausencia de movimiento), rigidez muscular y temblor. Es mucho más común entre los hombres que entre las mujeres. Se desconoce la causa de esta enfermedad. En la figura 3 se muestra un esquema de la sustancia negra y el mal de Parkinson.

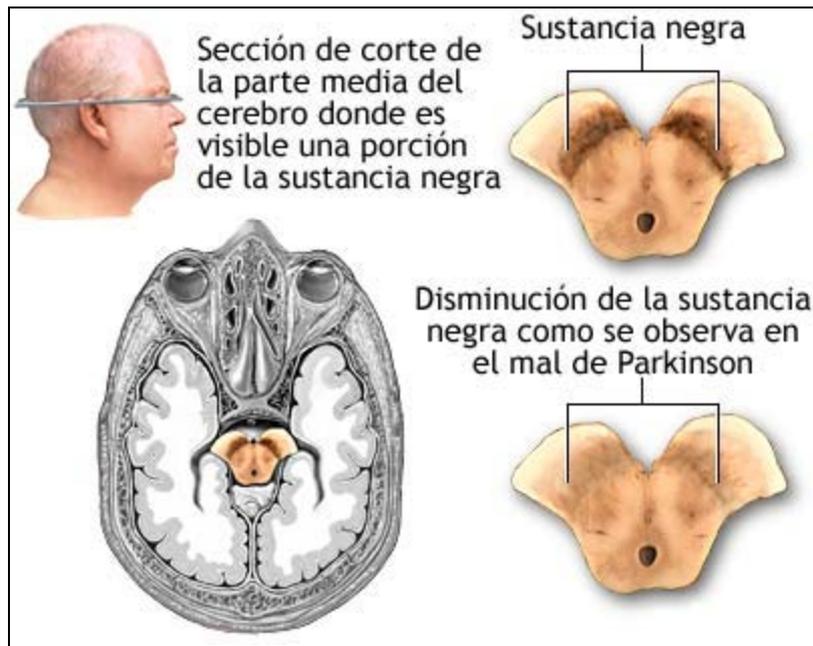


Figura 3.Relación entre la sustancia negra y el mal de Parkinson

En la figura 3 se puede observar que el mal de Parkinson es un trastorno que progresa con lentitud y que afecta el movimiento, el control muscular y el equilibrio. Parte del proceso patológico se desarrolla a medida que las células son destruidas en ciertas partes del tallo cerebral, particularmente la masa de células en media luna, conocida como sustancia negra.

Las células nerviosas en la sustancia negra envían células a los tejidos localizados en ambos lados del cerebro y allí las células liberan neurotransmisores esenciales que ayudan a controlar el movimiento y la coordinación.

Existen diferentes hipótesis con respecto a este daño neuronal. Se presentan algunas de ellas a continuación.

- La formación de radicales libres que son compuestos inestables debido a que carecen de un electrón. En un intento por reemplazar al electrón que les falta, los radicales libres reaccionan con las moléculas circundantes, en especial metales, tales como el hierro, aluminio, plomo, mercurio. Este es un proceso de oxidación que ocasiona daño a los tejidos, incluidas las neuronas. Normalmente, los antioxidantes,

compuestos químicos naturales que protegen a las células, mantienen bajo control el daño producido por los radicales libres.

- Otros científicos han sugerido que puede ocurrir cuando una toxina externa o interna destruye selectivamente a las neuronas dopaminérgicas. Un ejemplo de la clase externa puede ser la exposición a pesticidas o una toxina en el suministro de alimentos. La teoría tiene entre sus apoyos el hecho de que algunas toxinas, tales como 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (*MPTP*), inducen síntomas similares a los de la enfermedad de Parkinson, así como lesiones en las neuronas de la sustancia negra en los seres humanos y en animales. Sin embargo, no se ha encontrado una prueba definitiva de que una toxina sea la causa de la enfermedad.
- El factor genético interviene en el desarrollo de la enfermedad de Parkinson. Se sabe que un 15 a 25 por ciento de los pacientes tienen un familiar cercano que ha experimentado síntomas de esta enfermedad. Se han hecho estudios en animales, los cuales demuestran que *MPTP* interfiere con el funcionamiento de las mitocondrias dentro de las células nerviosas, por lo que provoca el interés de estudiar la posibilidad de que el deterioro en el ADN de las mitocondrias pudiera ser la causa de la enfermedad.
- Otra teoría propone que la enfermedad ocurre cuando, por causas desconocidas, el desgaste de las neuronas productoras de dopamina normal, relacionado con la edad, se acelera en ciertas personas. Esta teoría se sustenta en el conocimiento de la pérdida de los mecanismos protectores antioxidativos.

Muchos investigadores creen que una combinación de estos cuatro mecanismos -daño oxidativo, toxinas ambientales, predisposición genética y envejecimiento acelerado- es la causa de esta enfermedad.

Existen diversos fármacos útiles para el tratamiento de esta enfermedad. La mayoría de ellos deben su utilidad a su capacidad para compensar la falta de dopamina, la cual es característica de la enfermedad.

El fármaco más eficaz es la levodopa, que es transformada en dopamina por el propio organismo. Otros fármacos útiles son los denominados agonistas dopaminérgicos, que estimulan directamente los receptores dopaminérgicos. Entre ellos se encuentran el pramipexol (marca: Mirapex), ropirinol (marca: Requip), cabergolida, bromocriptina (marca: Parlodel), lisurida, apomorfina, rasagilina, pergolida y otros.

Existen también fármacos útiles para el tratamiento de las diversas manifestaciones clínicas de la enfermedad.

En estos últimos 5 años se ha progresado en la búsqueda de estrategias terapéuticas frente a estos desórdenes. Existen hasta el momento prometedoras aproximaciones:

1. Inhibición de la agregación proteica con péptidos o pequeñas moléculas.
2. Interrupción de modificaciones de traducción que contribuyen al mal plegamiento y a la agregación.
3. Regulación molecular con chaperonas o mecanismos de eliminación de agregados.

Los compuestos no proteicos que se han sintetizado para posibles tratamientos son de tipo indol, quinolonas y macrólidos que puedan corregir el plegamiento incorrecto de ciertas proteínas.

Algunos indoles simples están disponibles comercialmente y son producidos por síntesis; el indol, por ejemplo, se puede obtener a altas temperaturas en fase de vapor ciclando por medio de la deshidrogenación de 2-etilanilina.^{9,10,11}

El sistema indólico es de gran interés químico y bioquímico. Tres de los ejemplos más simples son: el triptofano, un aminoácido esencial; el índigo, utilizado como colorante; y el ácido 3-indolilacético, el cual es una hormona del crecimiento vegetal. En animales, la serotonina (5-hidroxitriptamina) es un importante neurotransmisor en el sistema nervioso central, también en los sistemas cardiovasculares y gastrointestinales.

Compuestos similares a los anteriormente mencionados han sido modificados y son los indoles 2,3-disustituídos los más estudiados, como el que se muestra en la figura 4 sintetizado en los años ochenta.

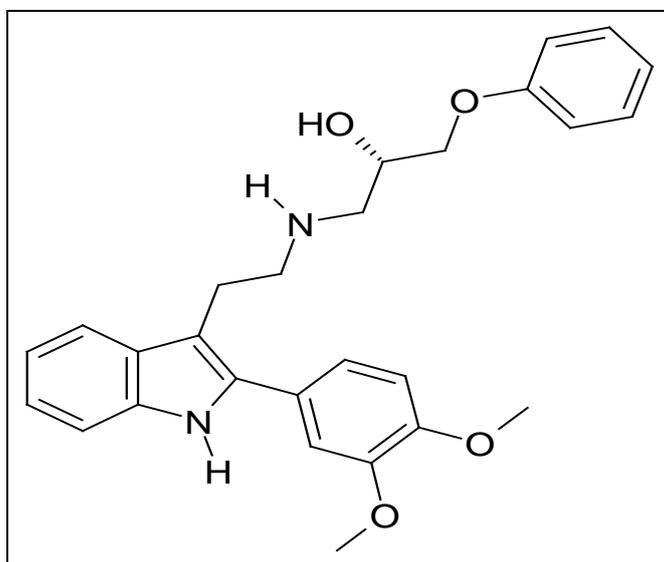


Figura 4. Compuesto 1-{2-[2-(3,4-dimetoxifenil)-1H-indol-3-il]-etilamino}-3-fenoxi-propan-2-ol

Estos compuestos tienen afinidad por el receptor GnRH y de ahí el interés de ellos. Pero al mismo tiempo se encontró que podrían tener alguna acción como chaperonas, si se lograba pasar la barrera de la pared celular de los diferentes órganos.

Por lo anterior Merck & Co, a mediados de los noventa, publicó una patente sobre un indol 2,3,5-trisustituído probado como antagonista del receptor de la GnRH. Se descubrió que un grupo en la posición 5 del indol tenía mucho más afinidad al enlace del receptor de GnRH, y una mayor biodisponibilidad oral.

Las investigaciones prosiguieron sintetizando derivados con diferentes sustituyentes en la posición 5 del indol y se obtuvieron interesantes resultados. Se logró enlazar mejor el compuesto a los receptores GnRH. Con el aumento de actividad causado por diferentes grupos en la posición 2 del indol, se realizaron otros estudios variando el número de átomos de carbono de la cadena entre la amina y el fenóxido, lo cual mostró que la cadena de cuatro átomos de carbono, era cuatro veces más potente que todas las demás.

Dada la importancia de las características estructurales del compuesto de la figura 4,¹² se encontró que:

1. La afinidad se puede mantener o aumentar cambiando el puente alcoxiolanamina por una cadena de cuatro carbonos y el grupo 3,4-dimetoxifenil por un 3,5-dimetoxifenil.
2. La amina básica es importante para el enlace.
3. Pueden obtenerse potentes actividades de enlace si se sustituye el indol en la posición 5, particularmente con piperazinas y carboxaminas.
4. Grupos hidroxilo sobre el fenóxido, el cual es propenso a una oxidación metabólica no deseada, puede ser reemplazado por otros grupos tales como metanosulfonamida.
5. El fenóxido puede ser reemplazado con anillos alternativos.

Síntesis de indoles

Pocas son las síntesis de utilidad para la preparación de indoles 2,3,5-trisustituídos.¹³ Una de ellas es la síntesis de Fischer,¹⁴ que se lleva a cabo a partir de una hidracina sustituida y una cetona bajo condiciones ácidas (figura 5).¹⁵

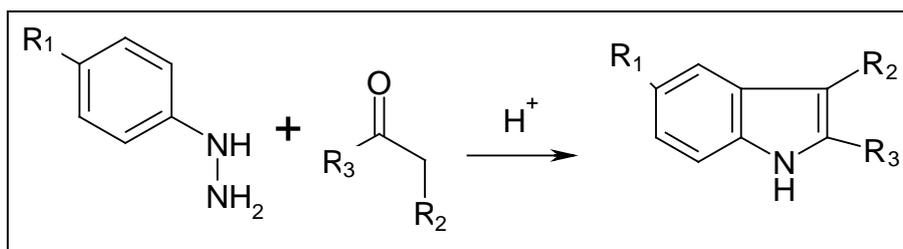


Figura 5. Reacción general de Fischer

Varios investigadores han propuesto numerosos mecanismos de reacción para la síntesis de Fischer. El mecanismo propuesto por Robinson y Robinson en 1918 se muestra en la figura 6, fue ampliado por Allen y Wilson en 1943 e interpretado por Carlin y Fischer¹⁶ en 1948 y es actualmente el más aceptado.

El mecanismo consiste en tres importantes pasos los cuales son mostrados a continuación en la figura 6:

1. Equilibrio de la hidrazona-enohidrazina
2. Formación de nuevo enlace C-C por una transposición [3,3]-sigmatrópica.
3. La generación del indol por la pérdida del ión amonio.

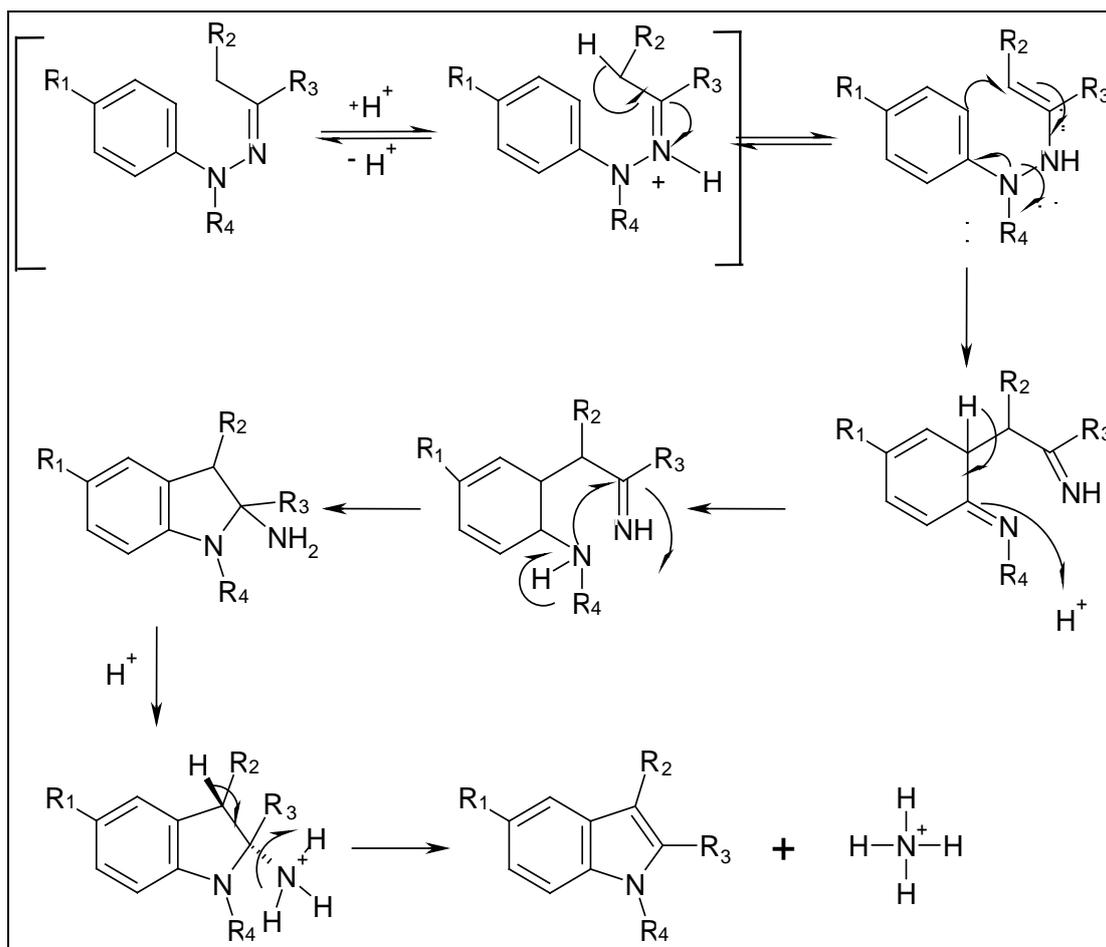


Figura 6. Mecanismo de Fischer

El mecanismo de la reacción de Fischer, en su primer paso, empieza con una reacción ácido-base de Lewis entre el átomo de nitrógeno, que actúa como nucleófilo, y un electrófilo. El intermediario es una sal de iminio. Este intermediario forma dos estructuras (imino-enamina) en equilibrio.

Posteriormente se genera un equilibrio ácido-base, que se presenta en cualquiera de los átomos de nitrógeno.

Al protonarse el nitrógeno de la enamina, se obtiene la sal de amonio y la reacción continúa con una transposición sigmatrópica [3,3] sobre la enhidracina y se forma el intermediario. Se regenera la aromaticidad en el anillo del benceno, y da lugar a otro intermediario. El nitrógeno de la amina primaria actúa sobre el átomo de carbono de la imina para formar el enlace N-C del anillo indólico ocurriendo aquí la reacción de ciclación. Nuevamente se forma un equilibrio ácido-base sobre el intermediario y se obtiene el intermediario

donde se encuentra el amonio como grupo saliente y finalmente ocurre la aromatización correspondiente.

CAPÍTULO IV

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

En un primer momento, se pensó en la formación del indol a partir de una clorocetona, ya que se intentaba obtener una etilenamina en la posición 3 y se llevó a cabo la reacción por la síntesis descrita,¹⁷ la cual se muestra en la figura 7.

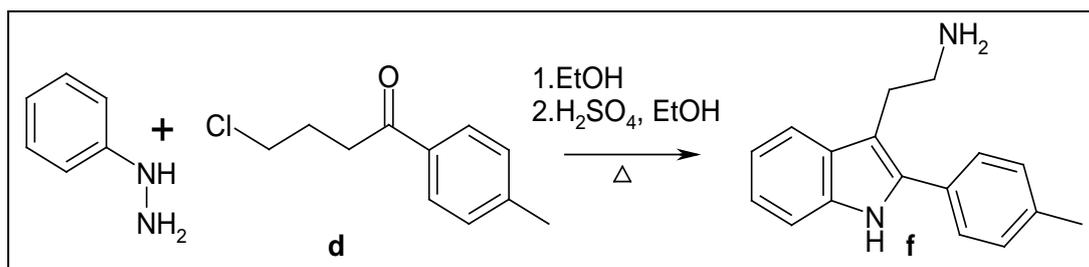


Figura 7

La preparación de la clorocetona (**c**) se realiza en dos etapas: condensación tipo Claisen entre la butirolactona (**b**) y el éter metílico del ácido p-tolúico (**a**); posteriormente, se lleva a cabo la apertura del anillo en medio ácido, como se muestra en la figura 8.

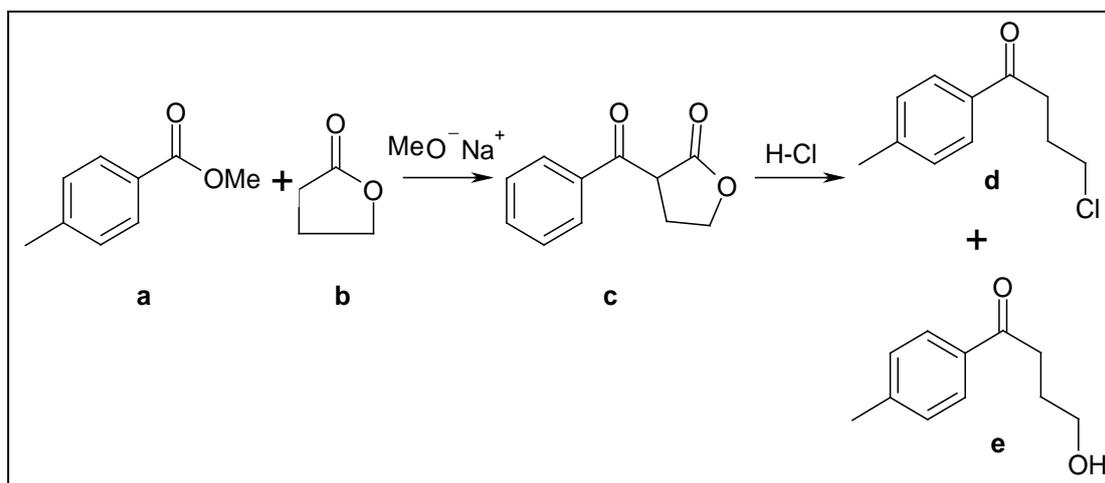


Figura 8

Sin embargo, la reacción final produce una mezcla de clorocetona (**d**) y de la hidroxicetona (**e**), lo cual disminuye los rendimientos, e involucra un proceso de purificación no deseado. Al llevarse a cabo la condensación de Fischer con la

clorocetona, se pueden producir subproductos derivados del ataque intramolecular a través de una reacción S_Ni, de uno de los intermediarios, los cuales se muestran a continuación en la figura 9.

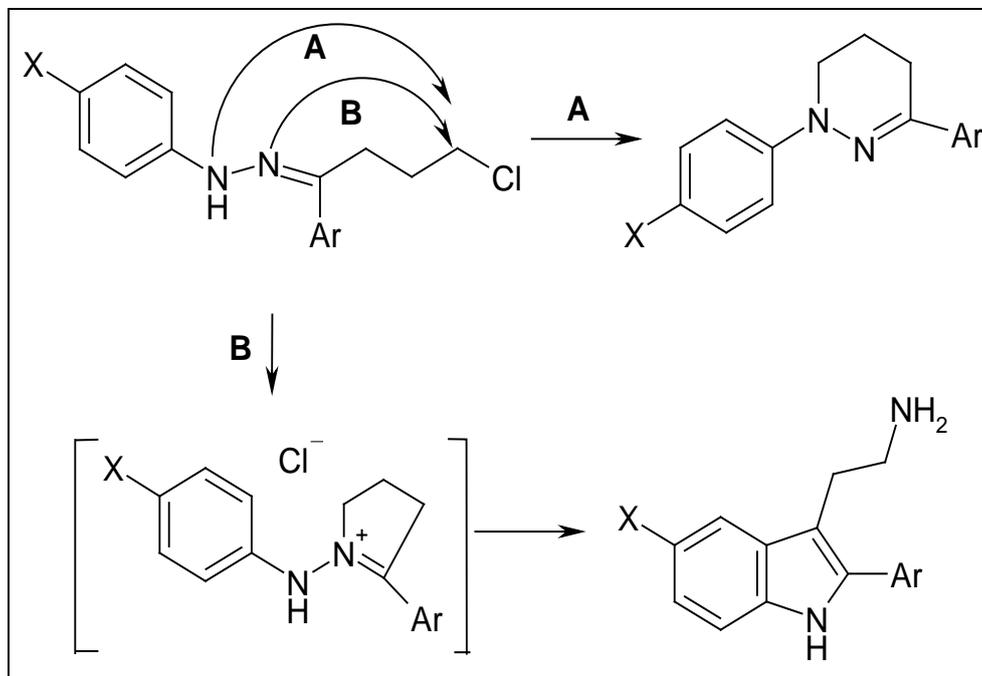


Figura 9.

Se buscó otro método para formar el indol. A través de la cetona con el grupo amino protegido como acetato (figura12).

Con base en lo anterior, se buscó la síntesis para formar la materia prima para la amino cetona. Para ello, se investigó en la literatura¹⁸ como se realiza la síntesis para generar la pirrolina, la cual se muestra a continuación en la figura 10.

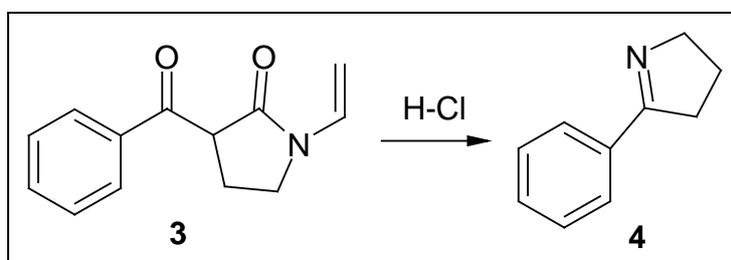


Figura 10. Formación de la pirrolina

El mecanismo propuesto para la obtención del 5-fenil-3,4-dihidroxi-2H-pirrolina se describe en la figura 11.

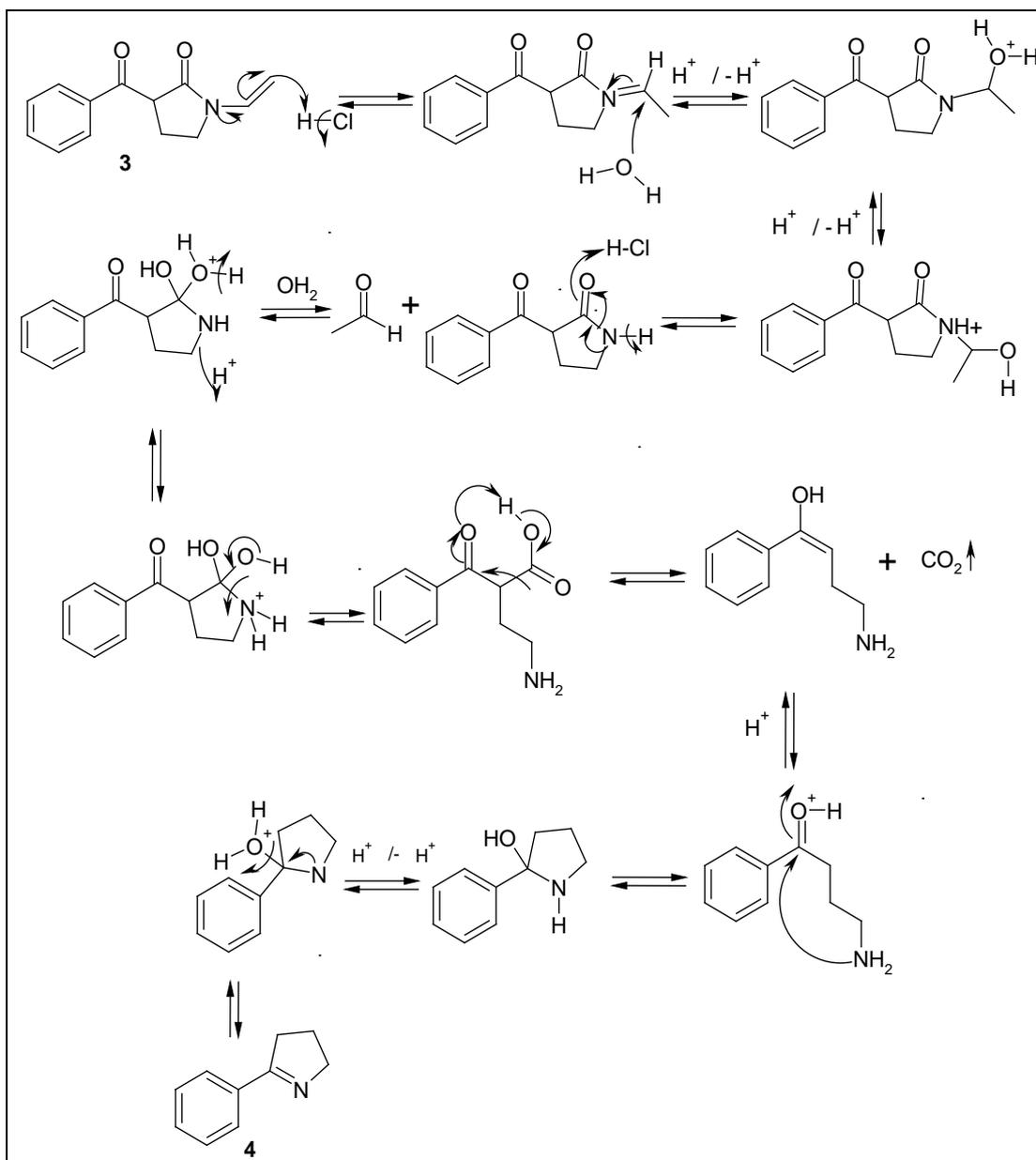


Figura 11. Mecanismo de reacción de la obtención de la pirrolina

En la figura 12 se muestra la reacción para obtener la amino-cetona.

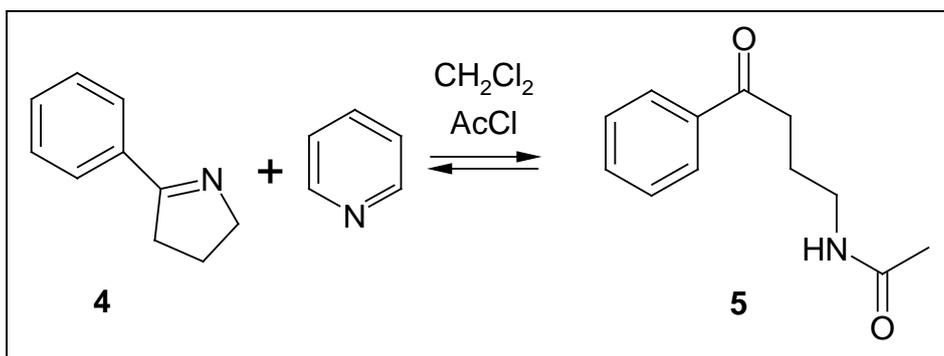


Figura 12. Reacción del amino-cetona

El mecanismo para formar del amino-cetona acetilada se muestra en la figura 13.

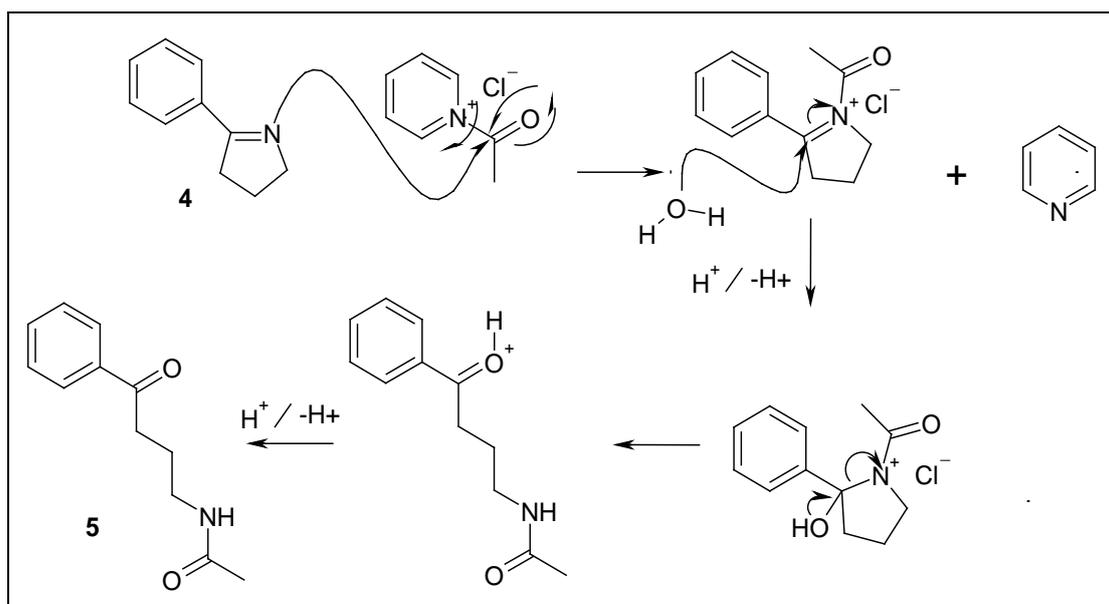


Figura 13. Síntesis de amino-cetona

Estrategia experimental

Siguiendo el método descrito anterior, se decidió hacer el indol con un *p*-metilfenilo en la posición 2 y un metoxilo en la posición 5, con el método de condensación de vinil pirrolidona.

La síntesis del indol se lleva a cabo mediante cinco pasos de reacción: La esterificación de Fischer del ácido *p*-toluico (**1**), para obtener el *p*-toluato de metilo (**2**); posteriormente, el éster se condensa con la 1-vinilpirrolidin-2-ona para obtener la 3-(4-metil-benzoil)-1-vinil-pirrolidin-2-ona (**3**) y tratarla con HCl, lo que produce el 5-(4-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol (**4**); se trata con acetil piridinio para que a continuación se forme la N-[4-(4-metilfenil)-4-oxobutil]acetamida (**5**). Finalmente, se obtiene el indol: N-{3-[5-metoxi-2-(4-metilfenil)-1H-indol-3-il]propil]-acetamida (**6**) (figura 14).

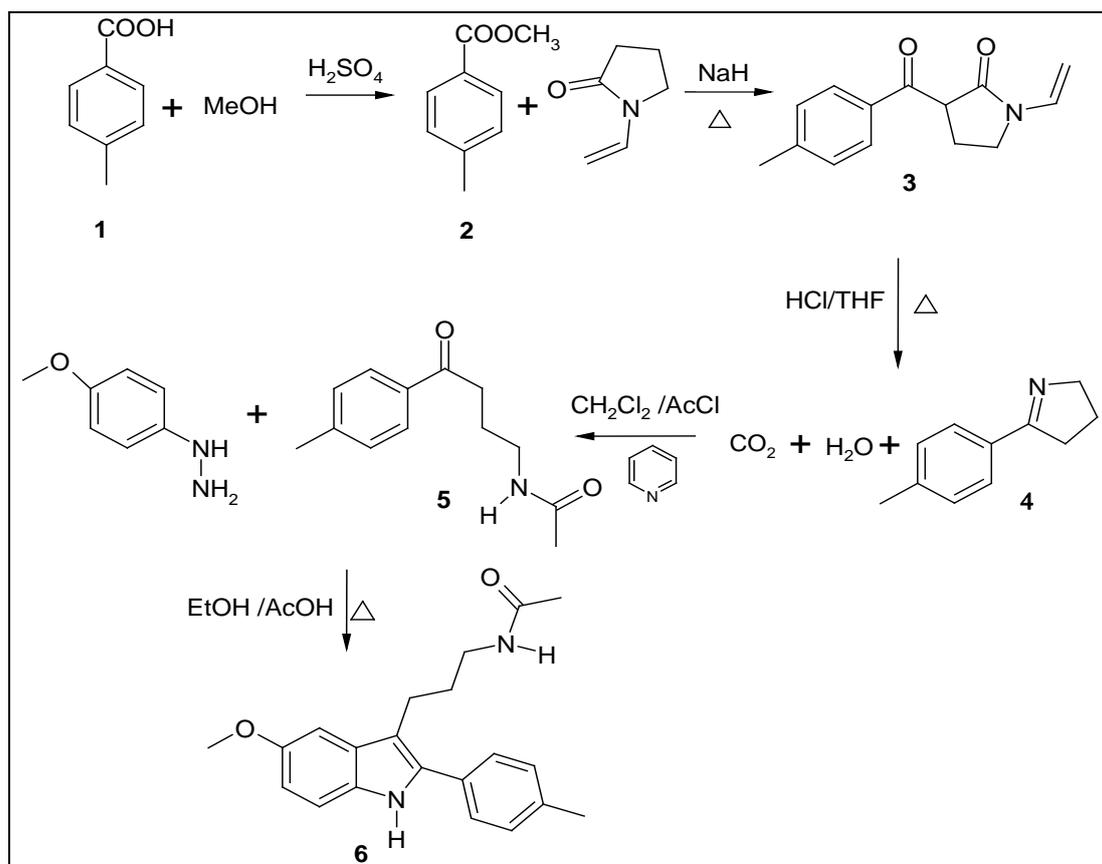


Figura 14. Ruta sintética

N-{3-[5-metoxi-2-(4-metilfenil)-1H-indol-3-il]-propil}acetamida

El primer paso de síntesis es la simple formación del éster, por reacción de sustitución nucleofílica del alcohol en el grupo acilo, catalizada por un ácido (H_2SO_4) (Esterificación de Fischer).

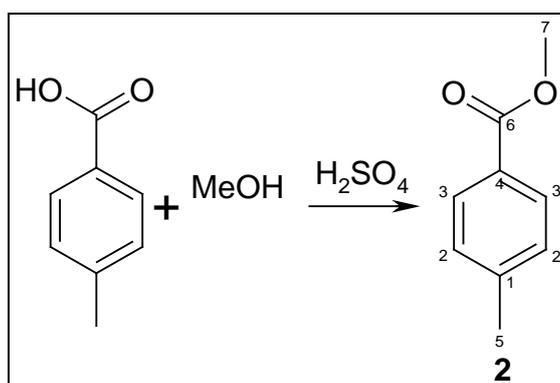


Figura 15. Esterificación de Fischer

El *p*-toluato de metilo, resulto ser un sólido cristalino con un punto de fusión de 103-104°C, se obtuvo con un 95% de rendimiento.

La caracterización espectroscópica fue sencilla y esta de acuerdo con la descrita en la literatura para el compuesto tanto en IR, RMN- ^1H Y RMN- ^{13}C .

Una vez obtenido el *p*-toluato de metilo, el segundo paso de síntesis consistió en llevar a cabo una condensación de Claisen, véase figura 16.

En este paso sintético se tuvo especial cuidado en utilizar los reactivos en condiciones anhidras, ya que el hidruro de sodio al contacto con el aire húmedo, se destruye. En todo momento la adición de los reactivos se realizó bajo condiciones de atmósfera de nitrógeno.

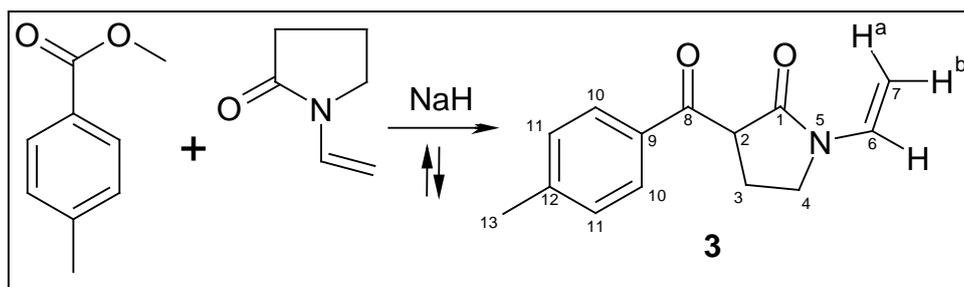


Figura 16. Condensación de Claisen

El compuesto **3** (figura 16) presenta un espectro de infrarrojo en el que se observan bandas: en la región $3086\text{--}3042\text{ cm}^{-1}$ que indican la presencia de CH insaturado. Aparecen bandas débiles en la región de $2951\text{--}2892\text{ cm}^{-1}$ de CH_2 . Aparece, en 1708 cm^{-1} , una banda intensa que se debe al estiramiento de enlace $\text{C}=\text{O}$ de la cetona. Bandas en 1674 , 1628 y 1605 cm^{-1} , debida al estiramiento de la lactona y de los $\text{C}=\text{C}$ del vinilo terminal.

El espectro de resonancia magnética de hidrógeno ($\text{RMN-}^1\text{H}$) presenta las siguientes señales: un sistema $\text{AA}'\text{BB}'$ en 8 y 7.29 ppm se aprecian dos dobletes, y cada uno de los dobletes integran para dos protones con una constante de acoplamiento de 8.4 Hz, estas señales se asignan a los protones (10 y 11), respectivamente.

Se observan varias señales doble de dobles las cuales son características del vinilo terminal, conocidas como un sistema ABX ; en 7.04 ppm, se aprecia una señal doble de dobles con dos constantes de acoplamiento 16.2 y 9 Hz, correspondiente al hidrógeno vinílico del carbono (6); otra señal doble de dobles aparece en 4.56 ppm con dos constantes de acoplamiento de 9 y 0.9 Hz, que integra para un protón (7_b). En 4.52 ppm, se presenta el protón (7_a), en forma de doble de dobles con dos constantes de acoplamiento de 16.2 y 0.9 Hz. Continuando hacia campo alto, en 2.42 ppm aparece un singulete que integra para los tres protones del metilo unido al anillo aromático.

En la resonancia magnética nuclear de carbono 13 (RMN-¹³C), se observan las siguientes señales: en 194.6 y 168.5 ppm, aparecen las dos señales de los carbonilos de cetona y amida, respectivamente; en 144.5 y 133.3 ppm hay dos señales de los carbonos cuaternarios que se asignan al carbono (9 y 12), respectivamente, del anillo aromático; en 129.5 y 129.1 ppm, a los CH (11 y 10), respectivamente.

Una señal en 128.9 ppm corresponde a uno de los carbonos vinílicos (6); otra señal a 95.3 ppm pertenece al metileno vinílico (7). En 50.8 ppm se encuentra un átomo de carbono trisustituido (2) del anillo de la pirrolidona; otra señal en 42.5 y 21.5 ppm, corresponde a carbonos secundarios (4 y 3), respectivamente. Por último a 21.2 ppm, la señal que corresponde al metilo (13).

Para la formación de la pirrolina, véase figura 14, se tuvo especial cuidado, ya que los gases del ácido clorhídrico al contacto con el compuesto **3** provocan una polimerización muy rápida sobre el grupo vinilo del compuesto. Fue necesario poner una corriente de nitrógeno durante la adición del reactivo para eliminar los gases del ácido, además de que el compuesto fue agregado lentamente para dar tiempo a la formación de la pirrolina. Durante la adición fue importante ir destilando el THF para arrastrar el H₂O. Con esta reacción se obtuvo el compuesto **4** con un rendimiento del 94 %.

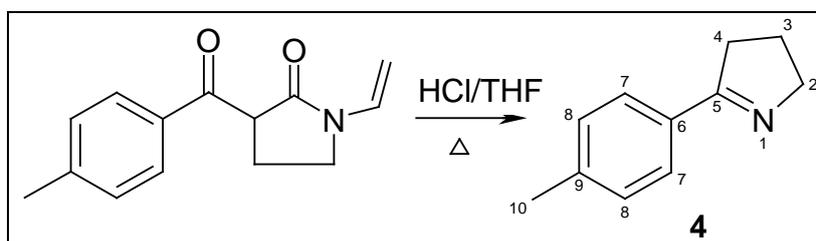


Figura 17. Formación de la pirrolina 5-p-toloi-3,4-dihidro-2H-pirrol

Para identificar el compuesto **4** (figura 17), en el espectro de infrarrojo se observan bandas en la región de 3052-3032 cm⁻¹ que indican la presencia de C-H insaturado; en la región de 2918-2862 cm⁻¹ se encuentran las vibraciones de los metilenos; en 1616.15 cm⁻¹ la banda de C=N. En 790 cm⁻¹ de banda

media podemos encontrar las señales características a una sustitución del anillo 1,4.

En el espectro de resonancia magnética de hidrógeno (RMN-¹H), se observan las siguientes señales: en 7.73 y 7.2 ppm, dos dobletes que presentan una constante de acoplamiento de 8.1 Hz, que integran cada uno para dos protones (7 y 8), respectivamente. En 4.04 ppm aparece un multiplete debido al metileno unido al nitrógeno de la pirrolina; otra señal en 2.92 ppm es un multiplete y pertenece al metileno de la pirrolina de la posición (4); en 2.37 ppm, se observa un singulete que integra para los tres protones del metilo. Finalmente, a 2.02 ppm se observa un multiplete que corresponde al metileno de la pirrolina de la posición (3).

En la resonancia magnética nuclear de carbono 13 (RMN-¹³C), se identificaron los siguientes carbonos: en 173 ppm, aparece una señal de carbono cuaternario de la pirrolina (5); en 140.2 y 131.7 ppm, dos señales de carbono cuaternario que corresponden a los átomos que soportan al anillo de pirrolina (6) y al metilo (9), respectivamente, del anillo aromático; se observan otras señales en 128.9 y 127.4 ppm que corresponden a los CH (8) y (7), respectivamente; otras señales en 61.2, 34.7 y 22.5 ppm pertenecen carbonos secundarios de la pirrolina; en 21.2 ppm se observa la señal que pertenece al CH₃ (10).

Aunque el objetivo final en este trabajo era hacer la cetona con el grupo amino libre, la hidrólisis directa de la pirrolina no permitió obtener el compuesto deseado con buenos rendimientos.

Por lo anterior, se decidió llevar a cabo la apertura por medio de una técnica que consiste en la acetilación de la imina con el cloruro de acetil piridinio y posterior tratamiento con solución de ácido clorhídrico al 6%. De esta manera se obtiene un rendimiento muy bueno de la amino-cetona deseada en forma de acetato N-[4-(4-metilfenil)-4-oxobutil]acetamida.

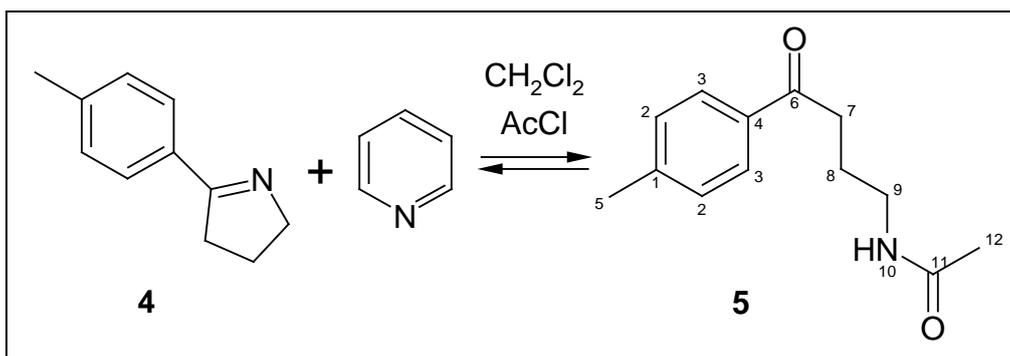


Figura 18. Formación de la amino-cetona

Para identificar el compuesto **5** (Figura18), por sus propiedades espectroscópicas en el espectro de infrarrojo se observan las siguientes bandas: en 3327 cm^{-1} que indica la presencia del enlace de N-H y se observa solo una banda característica de aminas secundarias; en 3046 cm^{-1} , la presencia de C-H insaturados; en $2952\text{-}2883\text{ cm}^{-1}$ se encuentran las vibraciones de los metilenos CH_2 ; en la región de 1671 cm^{-1} aparece una banda intensa que corresponde al grupo al carbonilo de la cetona; y en la región de 1645 cm^{-1} la que pertenece al enlace del carbonilo de la amida.

En el espectro de resonancia magnética de hidrógeno ($\text{RMN-}^1\text{H}$) se observan las siguientes señales: en 7.8 y 7.2 ppm, se observan dos dobletes (sistema AA'BB') que presentan una constante de acoplamiento de 8.1 Hz, y que integran para dos protones; en 6.16 ppm, una señal ancha la cual integra para un protón y pertenece al hidrógeno de la amida, desaparece lentamente y que intercambia con D_2O (10); en 3.32 ppm, un multiplete que se asigna a los protones del metileno alfa a la amida. Cuando se intercambia con D_2O se observa un triplete, con una constante de acoplamiento de 6.9 Hz, correspondiente a la posición (9), esto sucede porque se intercambia con el próton de la amida; en 3.02 ppm, un triplete que integra para dos protones, con una constante de acoplamiento de 6.9 Hz, los cuales pertenecen a los hidrógenos alfa del grupo carbonilo posición (7); en 2.4 ppm aparece un singulete que integra para los tres protones del metilo (5); en 1.98 ppm, un singulete que integra para los tres protones del metilo vecino al grupo carbonilo (12); en 1.97 ppm, aparece un quintuplete con una constante de acoplamiento

de 6.9 Hz que integra para dos protones, correspondiente a los hidrógenos del CH₂ de la posición (8).

En la resonancia magnética nuclear de carbono 13 (RMN-¹³C), se observan las siguientes señales: en 199.6 y 170.2 ppm hay dos señales debidas a los carbonos de los carbonilos (6 y 11), respectivamente; en 143.9 y 134.2 ppm hay dos señales de los carbonos cuaternarios que se asignan a los carbonos, (1 y 4), respectivamente, del anillo aromático; en 129.2 y 128 ppm corresponden a los CH (3 y 2) al anillo aromático, respectivamente; en 39.2, 35.8 y 23.8 ppm corresponden a los tres metilenos; en 23.1 y 21.5 ppm se encuentran las dos señales de los metilos (12 y 5), respectivamente.

Como último paso sintético, para llegar al indol, se trabajó en la síntesis Fischer anteriormente mencionada (págs. 23-24) y consistió en calentar la 4-metoxifenilhidrazina y la N-[4-(4-metilfenil)-4-oxobutil]acetamida, en presencia de etanol. Una vez formada la hidrazona, se agregó el ácido acético glacial como catalizador, con lo cual se llevó a cabo la reacción a través de una transposición con pérdida de una molécula de amoniaco; se obtuvo así el indol deseado.

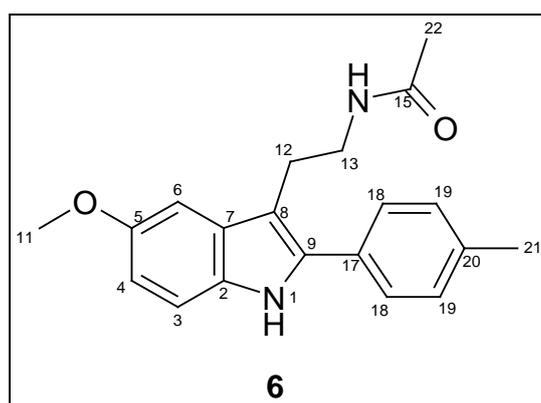


Figura 19. Indol N – [3-{5-metoxi-2-*p*-toloi-1H-Indol-3-il}-propil]-acetamida

Para caracterizar el compuesto **6** (figura 19), por sus propiedades espectroscópicas en el espectro de infrarrojo se observan bandas en la región de 3281.39 cm⁻¹. Se observa una banda que se debe al estiramiento del enlace

N-H; en 3046 cm^{-1} , indican la presencia de N-H; en la región de 1652.15 cm^{-1} se encuentra la vibración del carbonilo de la amida.

En el espectro de resonancia magnética de hidrógeno (RMN- ^1H), se presentan las siguientes señales: en 8.1 ppm se encuentra una señal ancha que integra para un protón y pertenece al hidrógeno del nitrógeno del indol; en 7.43 y 7.26 ppm se aprecian dos dobletes (sistema AA'BB'), con una constante de acoplamiento de 8.1 Hz, correspondientes a los hidrógenos (18 y 19); en 7.26 ppm, un doblete con una constante de acoplamiento de 8.7 Hz que se asigna a la posición (3); en 7.07 ppm, con una constante de acoplamiento de 2.4 Hz, correspondiente al posición (6); en 6.86 ppm se aprecia un doblete dobleteado, con una constante de acoplamiento de 8.7 y 2.4 Hz que integra para un protón (4). En 3.86 ppm, un singulete, que integra para tres protones, los cuales pertenecen a los hidrógenos del grupo metoxilo; en 3.5 ppm, un multiplete, el cual integra para dos protones (13); en 3.06 ppm, un triplete con una constante de acoplamiento de 6.75 Hz, que integra para dos protones (12). Finalmente, en 2.38 y 1.76 ppm se observan dos singuletes, ambos integran para tres protones. El primero pertenece al grupo metilo del anillo aromático y el segundo a los hidrógenos del metilo en posición alfa al grupo carbonilo.

En la resonancia magnética nuclear de carbono 13 (RMN- ^{13}C), se observan las siguientes señales: en 170.1 ppm una señal que pertenece al carbono del grupo carbonilo (15); en 154, 136.2, 130, 129.5 y 108.9 ppm correspondientes a los átomos de carbono cuaternario de anillo del indol. En 137.5 y 130.9 ppm, a los carbonos cuaternarios que se asignan al carbono (17) y metilo del anillo aromático (20), respectivamente, del anillo aromático; en 129.4 y 127.6 ppm, a los CH (19 y 18), respectivamente, del anillo aromático; en 112.2, 111.6 y 100.4 ppm pertenecientes a los átomos de carbono terciario de anillo del indol; en 55.8 ppm, al metilo del metoxilo (11); en 40 y 24.3 ppm, pertenecientes CH_2 (13 y 12), respectivamente; en 23 ppm que corresponde al carbono primario alfa al grupo carbonilo (22); y en 21.1 ppm, al metilo del anillo aromático (21).

N-{2-[2-(3-fluorofenil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]etil}acetamida

Una vez que se obtuvo el indol N-[3-(5-metoxi-2-p-toloi-1H-indol-3-il)-propil]acetamida se decidió hacer otro indol N-{2-[2-(3-fluorofenil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]etil}acetamida, se llevó a cabo con la misma técnica obteniéndose con buenos resultados cada paso de la síntesis. A continuación se muestran los resultados de cada uno de los compuestos obtenidos.

El primer paso de síntesis es la formación del éster, por reacción de sustitución nucleofílica del alcohol en el grupo acilo, catalizada por un ácido (H_2SO_4) (Esterificación de Fischer).

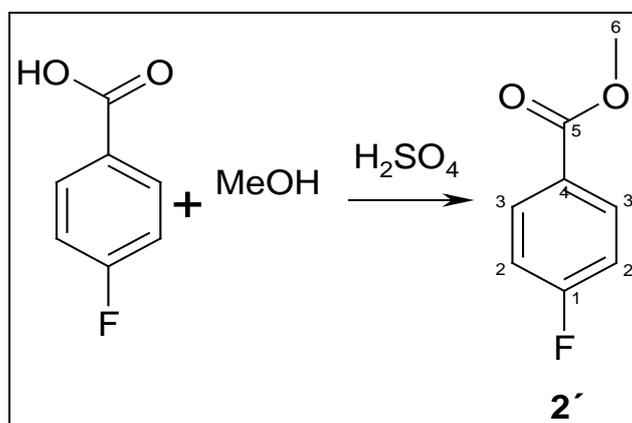


Figura 20. Esterificación de Fischer

El *p*-fluorobenzoato de metilo **2'** resultó ser un líquido amarillo y el cual se obtuvo con un 82.7% de rendimiento.

La caracterización con base a sus propiedades espectroscópicas fue sencilla y de acuerdo con la descrita en la literatura tanto en RMN-¹H Y RMN-¹³C.

Una vez obtenido el compuesto **2'**, el segundo paso de síntesis consistió en realizar una condensación de Claisen, véase figura 21.

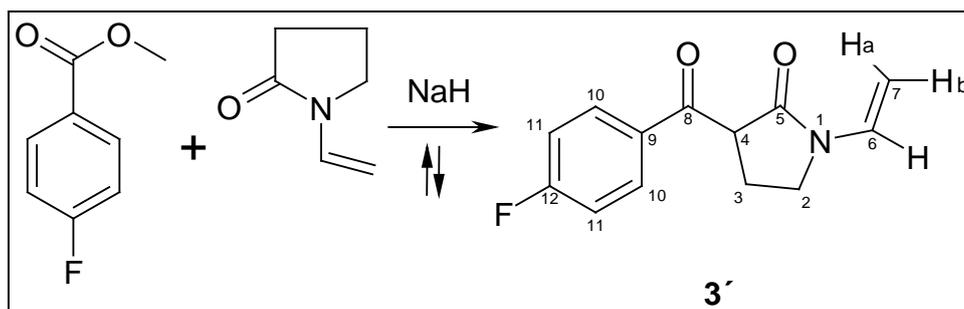


Figura 21. Condensación de Claisen

El compuesto **3'** (figura 21), presenta un espectro de resonancia magnética protónica (RMN- ^1H), se observan las siguientes señales: en 8.1 y 7.1 ppm se aprecian dos multipletes, y cada una de las señales integran para dos protones, debida a la posición de los hidrógenos (10 y 11), respectivamente.

El vinilo terminal muestra varias señales doble de dobles como resultado de un sistema ABX; en 7.016 ppm, con dos constantes de acoplamiento 16 y 9 Hz, correspondiente al hidrógeno vinílico del carbono (6); en 4.518 ppm, una señal doble de dobles con dos constantes de acoplamiento 9 y 0.9 Hz, que integra para un protón (7_b); otra señal aparece en 4.49 ppm, con dos constantes de acoplamiento de 16 y 0.9 Hz que integran para un protón (7_a). Continuando hacia campo alto, en 3.6 y 2.7 ppm, se aprecian multipletes, y cada una de las señales integran para dos protones, debida a los protones (2 y 3), respectivamente. Para la señal de la posición 4, se espera un doble de dobles. En el espectro se logra observar un doblete y la otra señal se encuentra medida en el doblete de la señal 7_b .

En la resonancia magnética nuclear de carbono 13 (RMN- ^{13}C), se observan las siguientes señales: en 193.4 y 168.3 ppm, que corresponden a los dos carbonos pertenecientes al grupos carbonilo (8 y 5), respectivamente.

Debido al acoplamiento entre el C y F, se observan más señales de las esperadas; en 167.8 y 164.4 ppm, se presentan dos señales para el carbono base del fluor (12), con una constante de acoplamiento de 254.5 Hz; en 132.4 y 132.3 ppm, dos señales de los carbonos (10) del anillo aromático, con una constante de acoplamiento de 9 Hz; en 129.3 ppm corresponde al carbono

vinílico (6); en 118.57 y 118.55, carbono (9) base del grupo carbonilo, con una constante de acoplamiento de 1.4 Hz; en 115.8 y 115.5, representan a los átomos de carbono del anillo aromático (11), con una constante de acoplamiento de 22 Hz; la señal en 95.7 ppm pertenece al metileno vinílico (7). En 51.2 ppm se encuentra el átomo de carbono terciario (4) del anillo de la pirrolidona; otra señal en 43.5 y 21.1 ppm a los carbonos secundarios (2,3), respectivamente.

Para la formación de la pirrolina (figura 14), se tuvo especial cuidado, ya que los gases del ácido clorhídrico al contacto con el compuesto **3'** provocan una polimerización muy rápida sobre el vinilo del compuesto. Fue necesario poner una corriente de nitrógeno durante la adición del reactivo para eliminar los gases del ácido, además de que el compuesto fue agregado lentamente para dar tiempo a la formación de la pirrolina. Durante la adición fue importante ir destilando el THF para arrastrar el H₂O. Con esta reacción se obtuvo el compuesto **4'** con un rendimiento (67.8%).

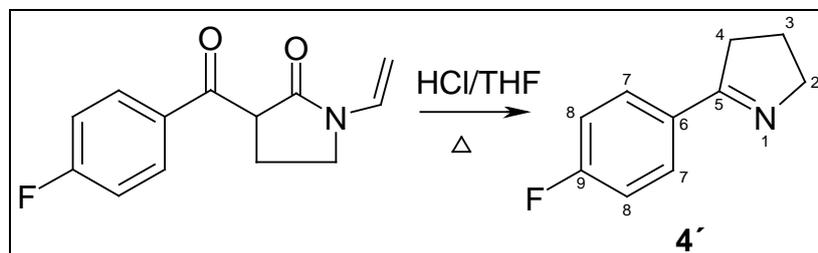


Figura 22. Formación de la pirrolina 5-(4-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol

El compuesto **4'** (figura 22), se caracterizó con base a sus propiedades espectroscópicas. En el espectro de resonancia magnética de hidrógeno (RMN-¹H), se observan las siguientes señales: en 7.8 y 7.07 ppm, (sistema AA'BB') dos multipletes, que integran cada uno para dos protones (7 y 8), respectivamente. En 4.04 ppm aparecen un multiplete debido al metileno unido al nitrógeno de la pirrolina; otra señal en 2.90 ppm es un multiplete y pertenece al metileno de la pirrolina de la posición (4); en 2.03 ppm se observa un multiplete que corresponde al metileno de la pirrolina de la posición (3).

En la resonancia magnética nuclear de carbono 13 (RMN-¹³C), se identificaron los siguientes carbonos: en 169.7 ppm, aparece una señal de carbono cuaternario de la pirrolina (5); en 160.45, doblete con una constante de acoplamiento C-F de 245 Hz, que corresponden al carbono base del fluor (9): otra señal en 132.52 ppm, un doblete que corresponde al carbono (6), con una constante de acoplamiento C-F de 3 Hz; en 127.4 ppm, un doblete que corresponde a los carbonos orto al fluor (8), con una constante de acoplamiento de 20.3 Hz; en 113.29 ppm, un doblete que corresponde a los carbonos meta al fluor (7), con una constante de acoplamiento de 7.9 Hz; otras señales 61.57, 32.69 y 21.5 ppm pertenecen carbonos secundarios de la pirrolina.

Una vez obtenida la pirrolina, se llevó a cabo la apertura de la misma (figura 23), obteniéndose un rendimiento de 80%.

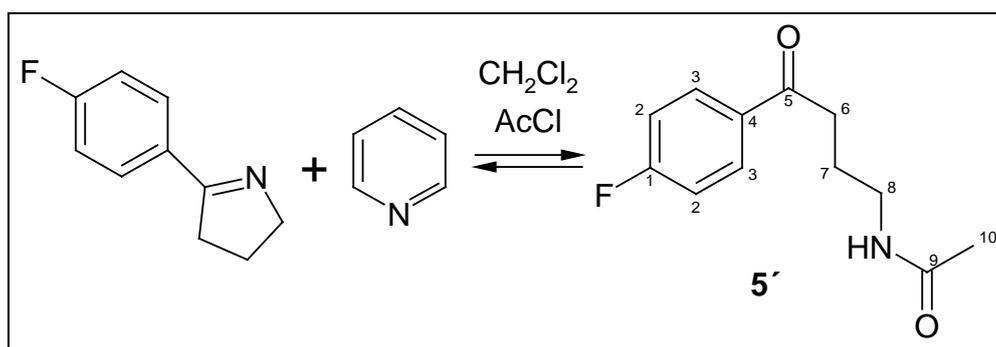


Figura 23. Formación de la N-[3-(4-fluorofenil)-3-oxopropil]-acetamida

Para el compuesto **5'** (figura 23), en el espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno se observan las siguientes señales: en 7.9 y 7.13 ppm, se observan dos multipletes (debido a la interacción con el átomo de F), que integran para cuatro protones cada uno correspondiente a los protones (2 y 3), respectivamente; en 6.4 ppm, un singulete el cual integra para un protón y pertenece al hidrógeno de la amida; en 3.32 ppm, aparece un multiplete del CH₂ (8) alfa a la amida donde se observa el acoplamiento con el metileno vecino (7) y con el del hidrógeno de la amida; en 3.0 ppm, un multiplete que integra para dos protones, los cuales pertenecen a los hidrógenos alfa a la

cetona (6); en 1.93 ppm, un singulete que integra para los tres protones de metilo (10).

En la resonancia magnética nuclear de carbono 13, se identificaron los siguientes carbonos: en 198.2 y 170.4 ppm, dos señales debidas a los átomos de carbono de los carbonilos (6 y 11), respectivamente; en 167.3 y 163.92 ppm, se observan dos señales que pertenecen al carbono (1) base del fluor, con una constante de acoplamiento C-F de 253.2 Hz; en 132.96 ppm, doblete debida al átomo de carbono para al fluor (4), con una constante de acoplamiento de 3 Hz; en 130.51 ppm, doblete que corresponde a los carbonos meta al fluor (3) con una constante de acoplamiento de 9.2 Hz; en 115.56 ppm doblete debido a los carbonos (2) de la posición orto al fluor, del anillo aromático, con una constante de acoplamiento de 21.6 Hz; en 44.8, 39.02 y 35.7 ppm señales correspondientes a los carbonos de los tres metilenos; en 23.66.ppm se encuentra el metilo (10).

Como último paso sintético, se llevo a cabo la síntesis del indol por el método de Fischer con las mismas condiciones de reacción que anteriormente se realizaron.

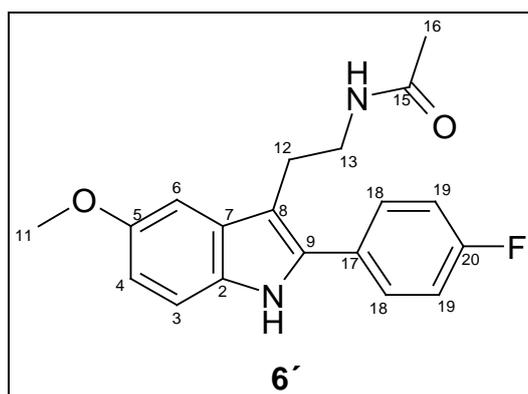


Figura 24. N-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]etil}acetamida

La condensación produjo el compuesto **6'** (figura 24) con un rendimiento de 87%, y cuyos datos espectroscópicos se presenta a continuación, en el espectro de resonancia magnética de hidrógeno se presentan las siguientes señales: en 8.5 ppm se encuentra una señal ancha que integra para un protón

y pertenece al hidrógeno del nitrógeno del indol. En 7.69 y 6.86 ppm se observan dos multipletes que integran cada una para dos protones; en 7.5, 7.25, 7.09 se observan tres multipletes que integran cada una para un protón. En 5.86 ppm se observa otra señal ancha tripleteada que corresponde al hidrógeno de la amida. En 3.75 ppm un singulete, que integra para tres protones, los cuales pertenecen a los hidrógenos del grupo metoxilo (11); en 3.48 ppm, un multiplete, el cual integra para dos protones, pertenece al metileno alfa al grupo de la amida (13); en 3.02 ppm, un multiplete que integra para los dos protones del metileno (12). Finalmente, 1.79 ppm se observa un singulete, que integra para tres protones.

En la resonancia magnética nuclear de carbono 13 (RMN-¹³C), se observan las siguientes señales: en 169 ppm, corresponde al carbono del grupo carbonilo (15); en 163.2 ppm, doblete debido al átomo de carbono que tiene como sustituyente al fluor (20), con una constante de acoplamiento de 222.7 Hz; en 126.7 ppm, doblete debido al átomo de carbono orto al fluor (19) del anillo aromático, con una constante de acoplamiento C-F de 20.2 Hz; en 154.4, 132.7, 131.5, 129.2, 109.6 ppm, señales correspondientes a los carbonos cuaternarios de anillo del indol. En 115.65 ppm, doblete que corresponde a los carbonos meta al fluor (18), con una constante de acoplamiento C-F de 7.5 Hz. En 111.4, 110.2 y 101 ppm, señales que se asignan a los carbonos 3,4 y 6 del anillo del indol; en 55.8 ppm, al carbono del metoxilo (11); en 42 y 27.8 ppm, pertenecientes a los carbonos de CH₂ (13 y 12), respectivamente; en 22.8 ppm corresponde al metilo del acetato (16).

FORMACIÓN DE LA ISOQUINUCLIDINA

A continuación, como parte de este trabajo de tesis, se describe la síntesis de la isoquinuclidina. Se han planteado una serie de metas futuras, en la que se necesitarán amidas en la posición 5 de los indoles.

La síntesis de la isoquinuclidina se lleva a cabo mediante tres pasos de reacción. La hidrogenación del ácido p-aminobenzoico (**7**). La ciclación intramolecular del ácido 4-aminociclohexancarboxílico (**8**) para obtener la lactama de isoquinuclidina (**9**). Finalmente, la reducción con LiAlH_4 y su aislamiento como el tosilato de isoquinuclidina (**10**).

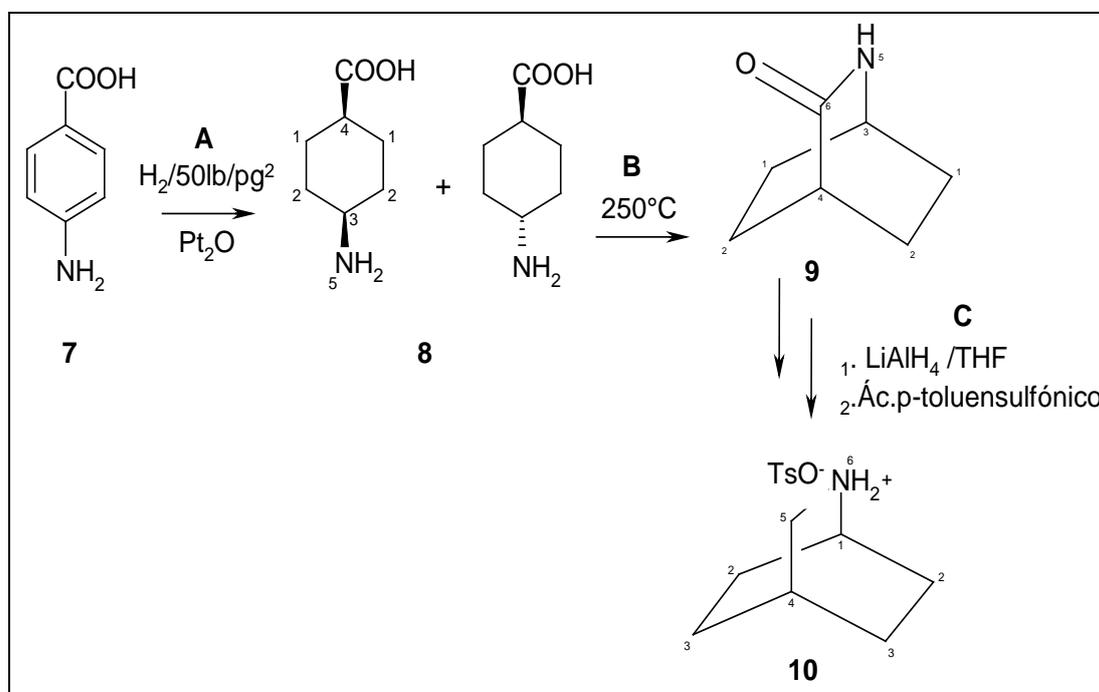


Figura 20. Síntesis del tosilato de isoquinuclidina

El primer paso de síntesis es la hidrogenación del ácido p-aminobenzóico para formar el ácido 4-aminociclohexancarboxílico (**8**). La hidrogenación consiste en una reducción mediante adición de H₂ al doble enlace para dar lugar a un alcano. El proceso requiere un catalizador que contenga Pt, Pd o Ni. Se lleva a cabo a temperatura ambiente, utilizando hidrógeno gaseoso a presión atmosférica. La mezcla se agita vigorosamente durante el proceso de reacción. Ésta transcurre en la superficie del metal, donde la solución líquida del compuesto a reducir se pone en contacto con el hidrógeno y el catalizador. El producto, ácido 4-aminociclohexancarboxílico se obtuvo con un rendimiento (92%) (figura 20).

Una vez obtenido el ácido 4-aminociclohexancarboxílico fue fácil la obtención de sus isómeros geométricos: *cis* y *trans*. Estos compuestos son estables y con propiedades físicas únicas que permiten su separación.

Ambos isómeros presentan una estabilidad similar, y se obtienen en una proporción *cis* 58 % y *trans* 42%.

A continuación se describe la caracterización espectroscópica del ácido 4-aminociclohexancarboxílico:

En el espectro de infrarrojo la presencia de banda: en la región 3437 cm⁻¹ que indica la presencia de la amina primaria; en 2937-2863 cm⁻¹ bandas de intensidad media de las vibraciones de los metilos CH₂ y en 1634 cm⁻¹ una banda intensa del grupo carbonilo del ácido carboxílico.

Para obtener el espectro de resonancia magnética se disolvió la muestra en agua deuterada (D₂O). En el espectro de resonancia magnética de hidrógeno (RMN¹H) se observan las siguientes señales: en 2.99 ppm multiplete que integra para un protón que pertenece al hidrógeno CH alfa al grupo amino; en 2.092 ppm un multiplete que integra para un protón, que pertenece al hidrógeno alfa al grupo carbonilo; en 1.585 ppm se observan un conjunto de señales (multiplete) que integran para cuatro protones, que corresponden a los metilenos de la posición (2), cercanos a la amina; en 1.299 ppm multiplete que

integra para cuatro protones en la posición (1) que corresponde a los metilenos cercanos al grupo carbonilo.

En resonancia magnética nuclear de carbono 13 (RMN-¹³C), se identificaron los siguientes carbonos: en 183.2 ppm aparece una señal debida al carbono del grupo carboxílico; en 49.5 y 42.9 ppm hay dos señales CH que se asignan al átomo de carbono α al amino y α al carbonilo, respectivamente; en 35.1 y 25.2 ppm hay dos señales que corresponden a los metilenos de la posición (1 y 2), respectivamente.

Para obtener el compuesto **9**, se necesitaron temperaturas altas, para su formación (figura 21).

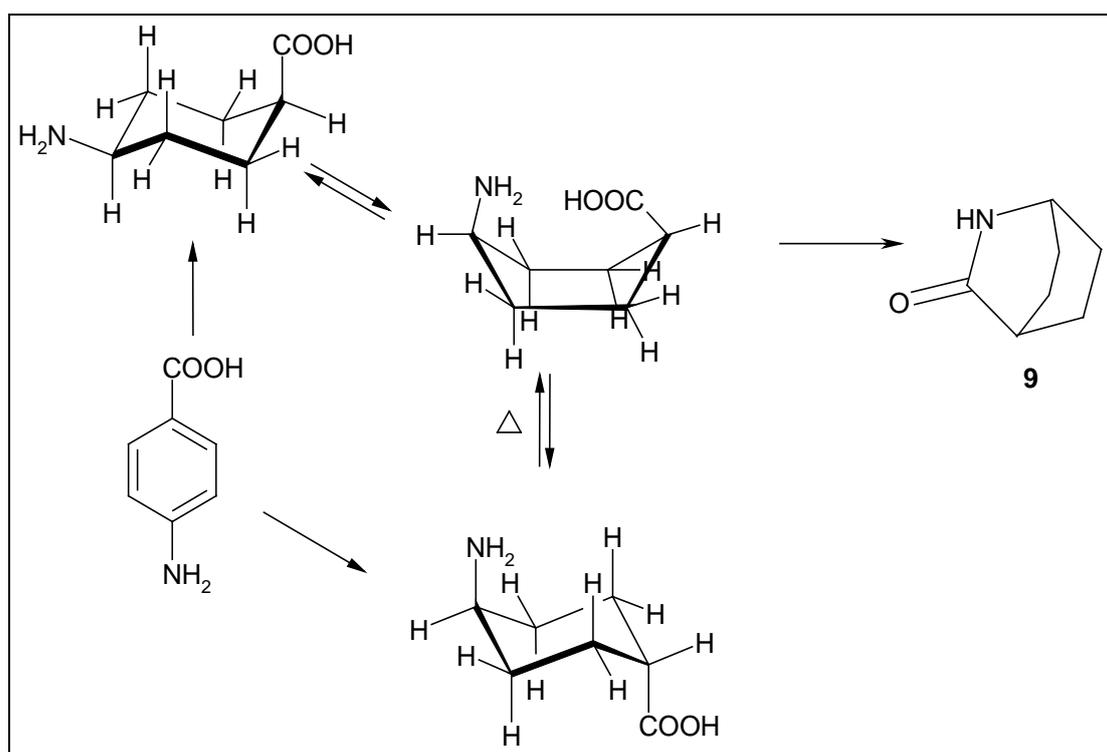


Figura 21: Conformaciones de los estereoisómeros del ácido 4-aminociclohexancarboxílico para la formación del 2-oxa-3-azabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto **9** (figura 20), presenta un espectro de infrarrojo en el que se observan las siguientes bandas: en la región 3290 cm^{-1} que indica la presencia de la amina; en $2956\text{-}2870\text{ cm}^{-1}$ se observan las bandas de las vibraciones simétricas y asimétricas de los metilenos; en 1676 cm^{-1} la banda intensa de vibraciones que corresponde al grupo carbonilo; en 1542 cm^{-1} banda media debida a la vibración N-H de la amina.

En el espectro de resonancia magnética de hidrógeno (RMN^{-1}H) se observan las siguientes señales: en 5.9 ppm, aparece un singulete que integra para un protón, que pertenece al hidrógeno de la amina; en 3.3 ppm encontramos un multiplete, que integra para un protón y pertenece al hidrógeno alfa a la amina; en 2.6 ppm aparece un multiplete que integra para un protón, corresponde al hidrógeno de CH cercano al grupo carbonilo; en 1.9 ppm encontramos un multiplete integrando para ocho protones y pertenece a los hidrógenos de los metilenos (CH_2).

En resonancia magnética nuclear de carbono ^{13}C RMN^{-13}C , se observan las siguientes señales; en 178.7 ppm señal que se asigna al grupo carbonilo de la lactama; en 47.4 y 37.6 ppm las que corresponden a los C de la posición (1) y (4); en 27.5 y 23.9 ppm se observan carbonos secundarios que pertenecen a los carbonos (2 y 3) del biciclo.

El paso C se llevó a cabo la reducción de la lactama con hidruro de litio y aluminio (LiAlH_4) en THF para obtener la isoquinuclidina, la cual al evaporar el disolvente codestila por lo que se agregó el ácido p-toluensulfónico, y así aislar el tosilato de isoquinuclidina (**10**), lo que ayuda a elevar el rendimiento.

El compuesto **10** (figura 20) presenta un espectro de infrarrojo en el que se observan bandas: en la región 3395 cm^{-1} que indica la presencia de NH_2 ; en $2957\text{-}2853\text{ cm}^{-1}$ una banda media que muestra la presencia de metilenos.

En el espectro de resonancia magnética de hidrógeno (RMN^{-1}H) se observan las siguientes señales: en 6.977 ppm un doblete (sistema AA'BB') con una

constante de acoplamiento de 8.4 Hz, que integra cada grupo de señales para dos protones, corresponde a los protones del anillo aromático; en 3.04 ppm un séptuplete con una constante de acoplamiento de 2.1 Hz, que integra para un protón cabeza de puente unido al nitrógeno, y pertenece a la posición (5); en 2.85 ppm doblete con una constante de acoplamiento de 2.1 Hz, que integra para dos protones, pertenece a los metilenos vecinos al grupo amino; en 2.033 ppm, un singulete que integra para tres protones, que corresponde al metilo del tosilato; en 1.46 ppm se observa un multiplete, que integra para ocho que debido a los metilenos (2 y 3).

En resonancia magnética nuclear de carbono 13 (RMN-¹³C), se observan las siguientes señales: en 47.9 y 27.2 ppm hay dos señales que corresponden a los C de la posición (1 y 4), respectivamente; en 43.8 ppm que corresponde a los átomos de carbono secundario CH₂, debida a la posición 5; en 24.2 y 22.8 ppm se observan metilenos que pertenecen a los carbonos (2 y 3).

CAPÍTULO V

PARTE EXPERIMENTAL

NOTAS:

1. La purificación de los productos se realizó por cromatografía en columna "Flash", usando como fase estacionaria sílica gel marca Merck de 230-400 mesh ASTM.
2. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Osyma para puntos de fusión y no están corregidos.
3. Los espectros de Infrarrojo (IR) se determinaron usando el espectrofotómetro FTIR 1605 de Perkin Elmer y se usó KBr como soporte para las pastillas.
4. En IR, i significa intensa, m media, d débil. ν significa alargamiento (estiramiento); las bandas están en la escala de cm^{-1} .
5. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se obtuvieron en un equipo de Varian Unity Inova de 300 MHz para H y 75 MHz para ^{13}C . Los disolventes empleados para disolver las muestras para RMN fueron CDCl_3 y D_2O .
6. La RMN para ^1H describe: el desplazamiento químico en partes por millón (ppm) en escala δ , la multiplicidad (s: singulete; d: doblete; t: triplete; y sus combinaciones), el número de protones, grupo y posición en la molécula. La constante de acoplamiento, en unidades Hertz (Hz) se simboliza con la letra J entre los núcleos que se relacionan, y cuyos símbolos están como subíndices.
7. Para RMN de ^{13}C se describe el desplazamiento químico (ppm), el carbono y la posición dentro de la molécula.

FORMACIÓN DEL INDOL

“N-{3-[(5-metoxi-2-(4-metilfenil)-1H-indol-3-il)]propil}acetamida”

Esterificación del ácido p-toluóico (1)

En un matraz de fondo redondo de 250 mL, con refrigerante en posición de reflujo y agitación magnética, se disuelve el ácido *p*-toluóico (4 g, 0.029 moles) en metanol (100 mL). Se agregan 2 mL de ácido sulfúrico como catalizador. Se calienta a reflujo, hasta que el seguimiento por cromatografía en capa fina (ccf) no muestre la presencia de materia prima.

Se enfría la solución a temperatura ambiente (TA) y se evapora el disolvente a presión reducida hasta tener un volumen aproximadamente de 20 mL. Posteriormente se agrega una solución de NaOH al 5% para neutralizar. La mezcla se extrae con acetato de etilo (AcOEt). La fase orgánica se lava con salmuera (NaCl) y se seca con sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄). Se decanta la fase orgánica y se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose un sólido cristalino (4.19 g) (95% rendimiento) de punto de fusión 103-104°C.

Datos espectroscópicos:

IR: (KBr): 3049-3003 cm⁻¹ (d, =CH-), 2953 cm⁻¹ (d, -CH₃), 1735 cm⁻¹ (i, -R-CO-O-R-), 1165 cm⁻¹ (m, -CO-O-CH₃), 790 cm⁻¹ (m, de 1,4-disustituido).

RMN-¹H: (CDCl₃) δ (ppm): 7.9 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

RMN-¹³C:(CDCl₃) (ppm): 166.4, 143.1, 129.3, 128.8, 127.6, 60.5, 21.3.

Condensación del p-tolueno de metilo (2)

En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 mL, con agitación magnética, se le adapta en una de las bocas un refrigerante en posición de reflujo y en la parte superior del refrigerante se conecta un sistema de atmósfera de nitrógeno y en las otras un tapón esmerilado. Se agrega (2 g, 0.083 moles) hidruro de sodio en suspensión al 60% en aceite (0.087 moles). Se lava el hidruro de sodio con 5 mL de hexano (tres veces). Terminado los lavados se le agrega tolueno y se calienta a reflujo.

En otro matraz se hace una mezcla de 1-vinil-2-pirrolidona (2 g, 0.180 moles) y el p-tolueno de metilo (2.36 g, 0.157 moles) y se disuelve en tolueno. Se transfiere la mezcla al matraz de 3 bocas, en una sola emisión. El reflujo se mantiene, hasta que en ccf no se observe la presencia de materia prima.

Terminada la reacción se agrega una solución saturada de cloruro de amonio (NH_4Cl) para alcanzar un pH de 5. Se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con salmuera y se seca con sulfato de sodio anhidro. Se decanta el sulfato de sodio anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida, y se seca al alto vacío obteniéndose un sólido. Se purifica en una cromatografía en columna con una mezcla Hexano: Acetato de etilo, 55:45. Se obtiene un sólido blanco (2.83 g) (83% rendimiento) de punto de fusión 44-46°C.

Datos espectroscópicos:

IR: (KBr): 3086-3042 cm^{-1} (d, -CH-), 2951-2892 cm^{-1} (d, -CH₂), 1708 cm^{-1} (i, -C=O), 1628 cm^{-1} (m, -C=CH₂-).

RMN-¹H: (CDCl_3) δ (ppm): 8 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.04 (dd, J = 16, y J = 9 Hz, H), 4.56 (dd, J = 9 y J = 0.9 Hz, H), 4.52 (dd, J = 16.2 y J = 0.9 Hz, H), 2.42 (s, 3H).

RMN-¹³C: (CDCl_3) (ppm): 194.6, 168.5, 144.5, 133.3, 129.14, 129.5, 128.9, 95.3, 50.8, 47.5, 21.5, 21.2.

Formación del 5-(4-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol (4)

En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 mL, con agitación magnética, se le adapta en una de las bocas un refrigerante en posición de reflujo, en otra un embudo de adicción, y en la tercera boca un tapón esmerilado.

Se agrega 100 mL de ácido clorhídrico (HCl) 6N y se calienta a reflujo. Al embudo de adicción se le agrega el producto de condensación (3) (2.99 g, 0.01 moles) disuelto en una pequeña cantidad de tetrahidrofurano anhidro. Todo el sistema se pone en atmósfera de nitrógeno. Se agrega lentamente, gota a gota, el producto de la condensación sobre el ácido clorhídrico. Una vez terminada la adición la reacción se mantiene a reflujo durante 4 hrs. Transcurrido el tiempo se deja que alcance la temperatura ambiente. Se vierte sobre hielo y se ajusta el pH a 13 con hidróxido de sodio al 50%. La solución cambia de color de blanco a café claro. Una vez alcanzado el pH se extrae el producto con diclorometano (CH_2Cl_2).

La fase orgánica se lava con salmuera y se seca con sulfato de sodio anhidro, se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica por cromatografía en columna con una mezcla hexano-acetato de etilo 50:50, se obtiene un sólido café claro (2 g) (94% rendimiento) con un punto de fusión 36-38°C.

Datos espectroscópicos:

IR: (KBr): 3052-3032 cm^{-1} (d, -CH-), 2918-2862 cm^{-1} (i, -CH₂), 1616 cm^{-1} (i, C=N).

RMN-¹H: (CDCl_3) δ (ppm): 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.2 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.04 (m, H), 2.92 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.02 (m, 3H).

RMN-¹³C: (CDCl_3) (ppm): 173.0, 140.2, 131.7, 128.9, 127.4, 61.2, 34.7, 22.5, 21.2.

Apertura de la N-[4-(4-metilfenil)-4-oxobutil]acetamida (5)

En un matraz de fondo redondo de 250 mL, con agitación magnética, se coloca piridina (1.6 mL) y cloruro de acetilo (10 mL), se agita. En otro matraz se mezclan el cloruro de acetilo (10 mL) y diclorometano (10 mL), se transfiere a un embudo de adición y se agrega a la mezcla de piridina lentamente. Una vez terminada la adición se mantiene en agitación fuerte por 20 min, hasta que se forma la sal de piridinio. Mientras, en un tercer matraz, se prepara una solución de la pirrolina (2.09 g, 0.010 moles) y diclorometano (25 mL) que se adiciona gota a gota a la reacción anterior. Se deja en agitación hasta que se disuelva la sal de piridinio. La reacción se sigue por ccf hasta que se observa que ya no hay materia prima.

Se agregan 10 mL de una solución de HCl al 10% y 10 mL de agua, se continúa la agitación lentamente. Y se transfiere a un embudo de separación el diclorometano en medio ácido para eliminar la piridina.

Se neutraliza la fase orgánica con NaOH al 10% a pH 7 y nuevamente se separa el diclorometano (CH₂Cl₂).

La fase orgánica se lava con salmuera, se seca con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evapora a presión reducida. Se purifica por cromatografía en columna con acetato de etilo. Se obtiene un sólido amarillo (2.57 g) (96% rendimiento) con un punto de fusión 80-82°C.

Datos espectroscópicos:

IR: (KBr): 3327 cm⁻¹ (m, N-H), 3046 cm⁻¹ (d, -CH-), 2952-2883 cm⁻¹ (i, -CH₂), 1671 cm⁻¹ (i, de C=O), 1645 cm⁻¹ (i, N-C=O).

RMN-¹H: (CDCl₃) δ (ppm): 7.8 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.2 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.16 (señal ancha, H), 3.32 (t, J = 6.9 Hz, H), 3.02 (t, J = 6.9, 2H), 2.4 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.97 (q, J = 6.9 Hz, 2H).

RMN-¹³C: (CDCl₃) (ppm): 199.6, 170.2, 143.9, 134.2, 129.2, 128.0, 39.2, 35.8, 23.8, 23.1, 21.5.

Formación N-{3-[(5-metoxi-2-(4-metilfenil)-1H-indol-3-il)]propil}acetamida (6)

En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se adapta un refrigerante en posición de reflujo y agitación magnética, se coloca el acetilamino (0.5 g, 0.004 moles) y la hidracina (0.613 g, 0.004 moles). A esto se le agrega etanol, se calienta a reflujo. Se sigue la reacción por ccf y se para hasta la desaparición de la cetona. Se elimina el disolvente a presión reducida.

Se agrega 40 mL de ácido acético glacial (AcOH), se calienta a reflujo. La reacción se sigue por cromatografía en capa fina hasta que se observa que ya no hay materia prima.

La mezcla se vierte sobre hielo y se sube el pH a 6 con NaOH. Se extrae con diclorometano (CH₂Cl₂).

La fase orgánica se lava con salmuera, se seca con sulfato de sodio anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica por cromatografía en columna, usando como eluyente acetato de etilo. Se obtuvieron un sólido café amarilloso (0.667 g) (85% rendimiento) con un punto de fusión 48-50°C.

Datos espectroscópicos:

IR: (KBr): 3281 cm⁻¹ (i, R-NH-CO-R-), 3046cm⁻¹ (m, NH), 1652 cm⁻¹ (i, -C=O).

RMN-¹H: (CDCl₃) δ (ppm): 8.1 (s, H); 7.43 (d, J = 8.1 Hz, H); 7.26 (d, J = 8.1 Hz, H); 7.26 (d, J = 8.7 Hz, H); 7.07 (d, J = 2.4 Hz, H); 6.86 (dd, J = 1.8 Hz y J = 2.4 Hz, H); 3.86 (s, 3H); 3.5 (m, 2H); 3.06 (t, J = 6.75 Hz, 2H); 2.38 (s, 3H); 1.76 (s, 3H).

RMN-¹³C: (CDCl₃) (ppm): 170.1, 154.0, 137.5, 136.2, 130.9, 130.0, 129.5, 129.4, 127.6, 112.2, 111.6, 108.9, 100.4, 55.8, 40.0, 24.3, 23.0, 21.1.

FORMACIÓN DEL INDOL

“N-{3-[2-(4-fluorofenil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]propil}acetamida”

Esterificación del ácido p-fluoruro benzoico (1)

En un matraz de fondo redondo de 250 mL, con refrigerante en posición de reflujo y agitación magnética, se disuelve el ácido *p*- fluoruro benzoico (5 g, 0.036 moles) en metanol (100 mL). Se agregan (2.5 mL) de ácido sulfúrico como catalizador. Se calienta a reflujo, hasta que el seguimiento por cromatografía en capa fina (ccf) no muestre la presencia de materia prima.

Se enfría la solución a temperatura ambiente (TA) y se evapora el disolvente a presión reducida hasta tener un volumen aproximadamente 20 mL. Posteriormente se agrega una solución de NaOH al 5% para neutralizar. La mezcla se extrae con acetato de etilo (AcOEt). La fase orgánica se lava con salmuera (NaCl) y se seca con sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄). Se decanta la fase orgánica y se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose un líquido amarillo (4.6 g) (83.6% rendimiento).

Datos espectroscópicos:

RMN-¹H: (CDCl₃) δ (ppm): 8.05 (m, 2H), 7.1 (m, 2H), 3.9 (s, 3H)

RMN-¹³C:(CDCl₃) (ppm): 167.2, 165.91 y 163.92 (J = 149.4 Hz), 132.02 y 131.9 (J = 9.2 Hz), 126.3 y 126. 2 (J = 2.6 Hz), 115.46-115.17 (J= 21.8 Hz), 51.96

Condensación del p-flouorobenzoato de metilo (2)

En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 mL, con agitación magnética, se le adapta en una de las bocas un refrigerante en posición de reflujo y en la parte superior del refrigerante se conecta un sistema con atmósfera de nitrógeno y en las otras un tapón esmerilado. Se agrega (2 g, 0.087 moles) hidruro de sodio en suspensión al 60% en aceite. Se lava el hidruro de sodio con 5 mL de hexano (tres veces). Terminado los lavados se le agrega tolueno y se calienta a reflujo.

En otro matraz se hace una mezcla de 1-vinil-2-pirrolidona (1.3 g, 0.012 moles) y el p-flouorobenzoato de metilo (2 g, 0.013 moles) y se disuelve en tolueno. Se transfiere la mezcla al matraz de 3 bocas, en una sola emisión. El calentamiento se mantiene, hasta que en ccf no se observe la presencia de materia prima.

Terminada la reacción se agrega una solución saturada de cloruro de amonio (NH_4Cl) para alcanzar un pH de 5. Se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con salmuera y se seca con sulfato de sodio anhidro. Se decanta el sulfato de sodio anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida, y se seca al vacío obteniéndose un sólido. Se purifica en una cromatografía en columna con una mezcla Hexano: Acetato de etilo, proporción 55:45. Se obtiene un sólido amarillo (2.5 g) (82.7% rendimiento) con un punto de fusión 36-38°C.

Datos espectroscópicos:

RMN-¹H: (CDCl_3) δ (ppm): 8.1 (m, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.016 (dd, J =16 J = 9 Hz, H), 4.52 (dd, J = 9 y J = 0.9 Hz, H), 4.49 (dd, J =16 y 0.9 Hz, H), 3.6 (m, 2H), 2.7 (m, 2H).

RMN-¹³C: (CDCl_3) (ppm): 193.3, 168.2, 167.8 y 164.4 (J = 254 Hz), 132.4 y 132.3 (J = 9 Hz), 129.3, 118.57 y 118.57 (J = 1.4 Hz), 115.8 y 115.5 (J = 22 Hz), 95.8, 51.3, 43.6, 21.1.

Formación de 5-(4-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol (4')

En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 mL, con agitación magnética, se le adapta en una de las bocas un refrigerante en posición de reflujo, en otra un embudo de adicción, y en la tercera boca un tapón esmerilado.

En el matraz se agrega 100 mL de ácido clorhídrico (HCl) 6N y se calienta. El producto de condensación (2.5 g, 0.011 moles) disuelto previamente se agrega al embudo de adicción en una pequeña cantidad de tetrahidrofurano anhidro (THF), con un sistema de atmosfera de nitrógeno. Se añade lentamente, gota a gota, el producto de la condensación sobre el ácido clorhídrico. Una vez terminada la adicción la reacción se mantiene a reflujo durante 4 hrs. Transcurrido el tiempo se deja que alcance la temperatura ambiente. Se vierte sobre hielo y se ajusta el pH a 13 con hidróxido de sodio al 50%. La solución cambia de color de blanco a café claro. Una vez alcanzado el pH se extrae el producto con diclorometano (CH_2Cl_2).

La fase orgánica se lava con salmuera y se seca con sulfato de sodio anhidro, se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica por cromatografía en columna con una mezcla hexano-acetato de etilo 50:50, se obtiene un sólido amarillo claro (1.19 g) (67.8% rendimiento) con un punto de fusión 40-42 °C

Datos espectroscópicos:

RMN-¹H: (CDCl_3) δ (ppm): 7.8 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.03 (m, 2H).

RMN-¹³C: (CDCl_3) (ppm): 169.75, 162.15 y 158.88 (J = 245 Hz), 132.54 y 132.50 (J = 3 Hz), 127.54 y 127.27 (J = 20.25), 113.345 y 113.24 (J = 7.9 Hz), 61.57, 32.69, 21.51

Apertura de la N-[4-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]acetamida (5').

En un matraz de fondo redondo de 250 mL, con agitación magnética, se coloca piridina (1.6 mL) y cloruro de acetilo (10 mL), se agita. En otro matraz se mezclan el cloruro de acetilo (10 mL) y diclorometano (10 mL), se transfiere a un embudo de adición y se agrega a la mezcla de piridina lentamente. Una vez terminada la adición se mantiene en agitación fuerte por 20 min, hasta que se forma la sal de piridinio.

Mientras en un tercer matraz se prepara una solución de la pirrolina (1.19 g, 0.007 moles) y diclorometano (25 mL) que se adiciona gota a gota a la reacción anterior. Se deja en agitación hasta que se disuelva la sal de piridinio. La reacción se sigue por ccf hasta que se observa que ya no hay materia prima.

Se agregan 10 mL de una solución de HCl al 10% y 10 mL de agua, se continúa la agitación lentamente. Se separa el diclorometano en medio ácido para eliminar la piridina.

Se neutraliza la fase orgánica con NaOH al 10% a pH 7 y nuevamente se separa el diclorometano (CH₂Cl₂).

La fase orgánica se lava con salmuera, se seca con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evapora a presión reducida. Se purifica por cromatografía en columna con acetato de etilo. Se obtiene un sólido café claro (1.2 g) (80% rendimiento) con un punto de fusión 86-88°C

Datos espectroscópicos:

RMN-¹H: (CDCl₃) δ (ppm): 7.9 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 6.4 (s, H), 3.32 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 1.93 (s, 3H).

RMN-¹³C: (CDCl₃) (ppm): 198.2, 170.4, 167.3 y 163.9 (J = 253.2 Hz), 133.0 y 132.94 (J = 3), 130.57 y 130.45 (J = 9.2 Hz), 115.78 y 115.72 (J = 21.6 Hz), 44.8, 39, 35.7, 23.6.

Formación N-{3-[2-(4-fluorofenil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]propil}acetamida (6)

En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se adapta un refrigerante en posición de reflujo y agitación magnética, se coloca el acetilamino (5) (0.8 g, 0.004 moles) y la hidracina (0.613 g, 0.004 moles). A esto se le agrega etanol, se calienta a reflujo. Se sigue la reacción por ccf y esta se para hasta la desaparición de la cetona. Se elimina el disolvente a presión reducida.

Se agrega 40 mL de ácido acético glacial (AcOH), se calienta a reflujo. La reacción se sigue por cromatografía en capa fina hasta que se observa que ya no hay materia prima.

La mezcla se vierte sobre hielo y se sube el pH a 6 con NaOH. Se extrae con diclorometano (CH₂Cl₂).

La fase orgánica se lava con salmuera, se seca con sulfato de sodio anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica por cromatografía en columna, usando como eluyente acetato de etilo. Se obtiene un sólido café-amarillo (1.07 g) (87% rendimiento) con un punto de fusión 58-60°C.

Datos espectroscópicos:

RMN-¹H: (CDCl₃) δ (ppm): 8.09 (señal ancha, H), 7.69 (m, 2H), 7.5 (m, H), 7.25 (m, H), 7.09 (m, H), 6.86 (m, 2H), 5.86 (t, H), 3.75 (s, 3H), 3.48 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 1.79 (s, 3H).

RMN-¹³C: (CDCl₃) (ppm): 169, 163.7 y 162.7 (J = 222.7 Hz), 126.8 y 126.6 (J = 20.2 Hz), 154.4, 132.7, 131.5, 129.2, 115.7 y 115.6 (J = 7.5 Hz), 111.4, 110.2, 109.6, 101, 55.8, 42.3, 27.8, 22.8.

FORMACIÓN DE LA ISOQUINUCLIDINA

Hidrogenación del ácido *p*-aminobenzoico (7)

El ácido *p*-aminobenzoico (5 g, 0.0364 moles) se suspende en agua desionizada (300 mL) y se adiciona óxido de platino (0.5 g). Se hidrogena a una presión de H₂ de 50 lb/in², durante 15 horas. Se filtra el catalizador y la solución se evapora a presión reducida.

Se obtiene un sólido que contiene los dos isómeros *cis* y *trans*. Se recristaliza por par de disolvente usando H₂O-EtOH. Obteniéndose el isómero *cis* en los cristales y en las aguas madres (EtOH-H₂O) el isómero *trans*. Se evaporan las aguas madres en el rotavapor y el sólido obtenido *trans* se recristaliza por par de disolvente usando EtOH-Éter.

Los p.f. de los isómeros son *cis* 232-234°C y del *trans* 208-210°C. El isómero *cis* se obtiene (2.69 g, 0.019 moles) (52% de rendimiento) y el *trans* (2.486 g) (48% rendimiento).

Datos espectroscópicos:

IR: (KBr): 3437 cm⁻¹ (m, NH₂), 2937-2863 cm⁻¹ (i, CH₂), 1634 cm⁻¹ (m, HOC=O).

RMN-¹H: (D₂O) δ(ppm); 2.99 (m, H), 2.09 (m, H), 1.58 (m, 4H), 1.29 (m, 4H).

RMN-¹³C: (D₂O) (ppm): 183.2, 49.5, 42.9, 35.1, 25.2.

Ciclación Intramolecular del ácido 4-aminciclohexancarboxílico (8)

El ácido 4-aminciclohexancarboxílico (**8**) (0.5 g, 0.00354 moles) se disuelve en aceite "Dowtherm ® A" y se calienta a 250°C bajo atmósfera de nitrógeno, por 20-30 min. Terminado el tiempo de reacción, el compuesto se lava con heptano, se filtra y se seca, y se obtiene un sólido amarillo claro. Con un punto de fusión de 131-132°C y con un rendimiento de (4.123 g, 0.033 moles) (95.15% rendimiento).

Datos espectroscópicos:

IR (KBr): 3290 cm^{-1} (d, NH_2), 2956-2870 cm^{-1} (m, CH_2), 1676 cm^{-1} (i, C=O), 1542 cm^{-1} (m, NH_2).

RMN- ^1H : (D_2O) δ (ppm); 5.99 ppm (s, H), 3.37 ppm (m, H), 2.61 ppm (m, H), 1.91 ppm (m, 2H).

RMN- ^{13}C : (D_2O) (ppm): 178.7, 47.4, 37.6, 27.5, 23.9.

Reducción del 2-oxa-3-azabicyclo[2.2.2]octano (9)

El 2-oxa-3-azabicyclo[2.2.2]octano (9) (0.475 g, 0.0038 mol) se disuelve en THF anhidro. El LiAlH_4 (0.555 g, 0.0158 mol) se disuelve en THF, se adiciona a la mezcla de reacción gota a gota. Se deja el calentamiento a reflujo y agitación por 5 horas. Terminada la reacción se neutraliza el LiAlH_4 que no reaccionó agregando NaOH al 15% y agua.

En un matraz Erlenmeyer se prepara una solución del ácido *p*-toluensulfónico en THF.

Se filtra esta solución, inmediatamente se agrega la solución del ácido *p*-toluensulfónico preparada previamente. Se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtiene un sólido amarillo ceroso (0.219 g) (53.2% rendimiento) con un punto de fusión 80-82°C.

Datos espectroscópicos:

IR (KBr): 3395 cm^{-1} (d, NH_2), 2957-2853 cm^{-1} (m, CH_2).

RMN- ^1H : (D_2O) δ ppm); 6.77 ppm (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.04 ppm (Séptuplete, $J = 2.1$ Hz, H), 2.033 ppm (s, H), 1.46 ppm (m, 8H).

RMN- ^{13}C : (D_2O) (ppm): 47.9, 43.8, 27.2, 24.2, 24.0, 22.8.

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES

- La metodología permitió obtener los indoles 2,3,5-trisustituídos, en condiciones favorables y deseables desde un punto de vista técnico y económico.
- La ruta sintética es viable para obtener nuevos análogos de los indoles.
- Se obtuvo el *tosilato de isoquinuclidina* de manera exitosa y con buenos rendimientos.

CAPÍTULO VII

REFERENCIAS

1. M. Yokota, E. Takizawa, Y. Ohkura, C. Fukai, T. Tamiyama. *J. Medical Chemistry*, **1997**, 32, 377-384.
2. Chung John and Ho Guo-Jie. *Synthetic Communications*, **2002**, 32(13), 1985-1995.
3. Ashton, W.; Sisco, R.; Kieczkowski, G.; Yang, Y.; Yudkovitz, J.; Mount, G.; Ren, R.; Wu, T.; Shen, X.; Lyons, K.; Mao, A.; Carlin, J. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2001**, 11, 2597-2602.
4. Ashton, W.; Sisco, R.; Kieczkowski, G.; Yang, Y.; Yudkovitz, J.; Mount, G.; Ren, R.; Wu, T.; Shen, X.; Lyons, K.; Mao, A.; Carlin, J. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2001**, 11, 1727-1731.
5. F. Ulrich Hartl and Manajit Hayer-Hartl. *Science*, **2002**, 295, 1852-1858.
6. A. Yarnell. *Science & Technology*, 2006. 43-44.
7. Alzheimer. *Allg. Z. Psychiatr.* **1907**. 64, 146 Alzheimer. *Z. Ges. Neurol. Psychiat.* **1911**, 4, 356.
8. M.P. Sánchez, V. Alvarez-Tallada, J. Ávila. *La proteína Tau en enfermedades neurodegenerativas. Taupatías*, **2007**.
9. Sundberg, R. J., *The chemistry of indoles*, Academia Press, New York, **1970**.
10. Hegedus, L. S., *Transition metals in the synthesis and functionalisation of indoles*, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1113.
11. Chu, L.; Hutchins, J. E.; Weeber, A. E.; Lo, J. - L.; Yang, Y. T.; Cheng, K.; Smith, R. G.; Fischer, M. H. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 11, 509-513.
12. Magañas E. *Indoles sustituidos aplicados como antagonistas no peptídicos del receptor de GnRH*. Tesis de Licenciatura. Facultad de Química, UNAM. **2007**.
13. Pindur, U.; Adam, R. *J. Heterocyclic Chemistry*, **1988**, 25, 1.
14. Robinson B. *Chem. Rev.* **1969**, 69, 227.
15. Jie-Jack Li.; E. J. Corey. *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*. Wiley-Interscience. John Wiley & Sons, inc., Publication. **2005**, 116-126.
16. Robert B. Carlin and E. E. Fischer. *J. Org. Chemistry*. **1948**, 70, 3421-3424.
17. Wallace T. Ashton, Rosemary M. Sisco, Yi Tien Yang, Janne-Ling Lo, Joel B. Yudkovitz, Kang Cheng and Mark T. Goulet. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2001**, 11, 1723-1726.
18. Robert B. Carlin and E. E. Fischer. *J. Org. Chemistry*. **1948**, 70, 3421-3424.