



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE 7-HIDRO-12,5-DIALQUILINDOL
-[3,2-d][1]BENZAZEPIN-6(5H)ONAS

TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA

PRESENTA
MARGARITA CANTÚ REYES



MÉXICO, D.F.

2011



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.

PRESIDENTE: PROFESOR JOSÉ MANUEL MÉNDEZ STIVALET

VOCAL: PROFESOR BLAS FLORES PÉREZ

SECRETARIO: PROFESOR JOSÉ GUSTAVO ÁVILA ZÁRRAGA

1er. SUPLENTE: PROFESOR JESÚS ARMANDO LUJAN MONTELONGO

2do. SUPLENTE: PROFESOR CRISTINA DEL CARMEN JIMÉNEZ CURIEL

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

**LABORATORIO 225, DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA,
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO, EDIFICIO B,
FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.**

ASESOR DEL TEMA:

DR. GUSTAVO ÁVILA ZÁRRAGA

SUSTENTANTE:

CANTÚ REYES MARGARITA

AGRADECIMIENTOS

Gracias a la Universidad Nacional Autónoma de México, a la Facultad de Química, al Departamento de Química Orgánica de la División de Estudios de Posgrado, Laboratorio 225, lugar en donde desarrollé mi proyecto de tesis bajo la asesoría del Dr. J. Gustavo Ávila Zárraga.

Gracias, porque la Universidad me ha albergado durante muchos años y junto con la Facultad me han permitido un desarrollo pleno tanto académico como moral que me ha ayudado a crecer como estudiante y persona.

Al Dr. José Manuel Méndez Stivalet, mi maestro y jurado, por sus correcciones y comentarios de tesis realizadas y por sus amenas clases impartidas y por las agradables melodías interpretadas en los pasillos del departamento, Gracias.

Al Maestro Blas Flores Pérez, por las correcciones realizadas en mi escrito y por su tiempo invertido en mi tesis, Gracias.

Al Dr. J. Armando Lujan Montelongo, compañero de laboratorio y jurado, por sus consejos, la paciencia de explicarme y el tiempo invertido, por su apoyo y motivaciones durante la realización de mi proyecto, Gracias por brindarme tu amistad.

A la Maestra Cristina del Carmen Jiménez Curiel, mi maestra y jurado de tesis, por sus clases tan agradables y el esmero que demostró en que aprendiéramos y entendiéramos la Química en el laboratorio, Gracias.

A mi asesor el Dr. J. Gustavo Ávila Zárraga, por la oportunidad brindada y la confianza otorgada durante la realización de este proyecto y desde antes de comenzar, que además de tesis es un proyecto de vida. Gracias por las oportunidades de superación que tuve a su lado que me hicieron adquirir experiencias importantes, y por sus agradables pláticas que me enseñaron día a día que nunca se deja de aprender en esta vida y por enseñarme a concentrarme y mantener mi mente ágil y con sentido. Gracias por ser mi maestro, sus clases siempre me impresionaron, al igual que la manera en que relaciona todo con la naturaleza, fue por esa razón que decidí inclinarme al área de Orgánica, Gracias por su motivación de maestro, asesor y amigo.

Gracias a Dios por permitirme vivir la vida que estoy viviendo. Soy muy feliz.

Gracias a mi mamá que en paz descanse.

Gracias mamá por transmitirme tu fortaleza, por ser una mujer tan ejemplar y por nunca caer, por mantenerte siempre firme y sacarme adelante por sobretodo. Por brindarme toda tu confianza y nunca dudar de mí, por escucharme siempre y por todos los bellos momentos que pasamos juntas y claro por la fuerte mano cuando se requería. Porque los más bonitos recuerdos de tí, tu sonrisa, tus palabras, tus consejos, tu apoyo, tus regaños, tu constancia, tu esencia y todo tu amor me motivaron a seguir en el camino correcto.

Gracias por haber sembrado en mí los valores que me hacen ser la persona que ahora soy, por enseñarme el valor de la vida y por haberme dejado en manos indicadas para poder seguir adelante. Gracias mamá porque siempre que pedí con todas mis fuerzas que me guiaras lo hiciste y porque estuviste, y sé, que en otro momento volveremos a estar juntas, te quiero mucho.

A mi madrina Guille, que realmente fue mi hada madrina.

Primeramente gracias, por haberme sustentado todos estos años, por tu apoyo moral y económico, gracias por darme responsabilidades que me hicieron aprender un poco más de la vida y de mi misma.

Pero sobre todo gracias por inspirarme a seguir adelante, por tus sabios consejos, por tu fortaleza de mujer, por ser mi modelo a seguir aunque sea tan difícil a veces, por ser tan paciente conmigo y creer en mí, por tu amor, por brindarme un gran espacio entre tus brazos y por darme la seguridad, para que yo también confiaré en mí, y por preocuparte por mí siempre, Gracias.

Al Dr. Takeshi, gracias por aceptarme en su familia y hacerme fuerte con sus enseñanzas diarias y esas preguntas inesperadas que me hacen pensar, Gracias.

A ambos gracias por brindarme su confianza.

A mi Alex

Gracias Ale por tu amistad, por la disposición de siempre ayudarme y apoyarme en todo lo que necesitara, por la grandeza de tus consejos, por todas las noches de desvelo, por tantas risas compartidas y lagrimas también, por esas platicas de amigas de toda la vida que hacíamos y seguimos haciendo, los tiempos cambian, nuestro entorno y nuestros tiempos también, pero hay algo que nunca cambiará, el sentimiento que pocos conocen, el amor de una amiga, el cual no tiene comparación con nada y ese sentimiento yo si lo conozco, estoy muy orgullosa y feliz de tener una amiga tan extraordinaria como tú, y agradezco que Dios haya permitido que nos encontráramos, gracias por la nobleza de tu cariño, gracias hermanita, mi má siempre te quiso mucho, que genial que ella estuvo en los momentos en los que nuestra alma estaba llena de pureza y paz, te quiero.

A mi Jony, por tu apoyo constante a lo largo de la realización de mi carrera, por tu comprensión, por siempre interesarte por mis actividades y hacerme tantas preguntas para saber más de mi área, por querer aprender conmigo y escucharme cuando más lo necesitaba, por estar presente en las tristezas y decepciones de experimentos fallidos, por siempre confiar en que lograría hacer muchas cosas, por darme ánimos de seguir adelante. Gracias por aquellas mañanas en las que me tomabas de la mano y caminábamos rumbo a la prepa con esos ánimos de adolescentes enamorados y también por esas tardes en las que leíamos al mismo tiempo que soñábamos y hacíamos tantos planes además de reír mucho.

Gracias por enseñarme lo que es amar y por hacerme tan feliz en este camino que hemos recorrido juntos, Te amo.

A mi Layka por compartir tu vida a mi lado, porque me hiciste muy feliz el tiempo que estuvimos juntas y porque me hiciste ser una persona más fuerte. Te extraño.

A mi tía Tomasa que me ayudó tantas veces para que yo siguiera adelante, gracias por tu apoyo y por recordarme tus vivencias en ese lugar que adoro, Tanlajas S.L.P. y por contarme muchos de tus sueños. Y a mi prima LÚ, por darme una sobrinita tan hermosa, Frida, que me hace tan feliz y a la que quiero abrazar siempre, las quiero mucho.

A la Sra. Adelina por preocuparse por mi bienestar siempre y por brindarme ese apoyo y amor tan especiales que me ayudaron a seguir, por confiar en mí tan plenamente, gracias por quererme tanto, porque ese amor me empujó a la superación en mi carrera y en mi vida, muchas gracias, a mi maestro Renato por enseñarme el arte de vivir la música y la relación con la Química y siempre querer que siguiera aprendiendo, a Sandi por inspirarme la inquietud de saber más, de luchar por mis objetivos, por esmerarme y seguir adelante, por compartir sus alegrías conmigo como mi sobrinita Renata, Gracias.

A la Sra. Adri por su amor de madre, por brindarme su apoyo a lo largo de toda la carrera y por esas platicas tan interesantes de la vida, que recuerda muy bien y que me hacen aprender muchas cosas y otras no las alcanzo a entender, al Sr. Armando por inculcarme el valor del esfuerzo y la excelencia, Gracias a ambos por confiarme a su hijo, a Jeny por su virtud de lucha e independencia que me inspira, a Chris y Naz por la perfección que demuestran y por la inquietud de siempre mejorar, por su coraje de lucha constante para ser mejores cada día, Gracias familia.

A mis compañeros de laboratorio, Naitzé por inspirarme a ser una excelente estudiante y por lo y esos momentos tan emocionantes compartidos, a Adrian Vázquez por su paciencia brindada al trabajar en el laboratorio y por enseñarme otro modo de convivencia, a Elba por su confianza, paciencia y templanza que me inspiraron a hacer un trabajo más fino y consiente, muchas gracias.

A todos mis amigos que más que amigos son mis hermanos y que me han enseñado y preparado para seguir adelante. Gracias por su amistad a todos.

A mis amiguitas de la prepa Liliانا y Norma, Gracias por su cariño y hermandad y aunque las distancias nos separen, las sigo teniendo presentes siempre y las quiero mucho.

A Hila, por tu frescura, tus ideas geniales, tus detalles constantes y tu preocupación por mí, gracias por empaparame de tu esencia tan alegre y hacerme los días más relajados y divertidos.

A Claudina mi amiguita de la secundaria, por esos excelentes momentos que vivimos juntas, porque, a que tiempos tan ricos y edades privilegiadas, fuimos muy felices con mi má también y cómo reíamos, además gracias por ayudarme con Cálculo y me sigues enseñando ya que fuiste la primera de todas, Gracias chica.

A Salva por tu confianza plena en mí, por tus consejos, por hacerme reír día a día, por darme ánimos para que yo siguiera adelante, a Miriam, gracias por tu amistad, por compartir muchos gustos conmigo y reír mucho, a Marlene por tu amistad y por hacerme reír con tus elocuencias y locuras, por siempre darme ánimos para seguir y ahora soy fan de mi carrera, a Nydia por brindarme tu amistad y escucharme tantas veces y planear tantas cosas y nos faltan muchas por cumplir y por supuesto a Oscar, gracias por querer tanto a mi amiga, a Lalo, por tantas comidas compartidas, tantas platicas sin parar de reír, por esas vueltas bien chidas al bailar y esa confianza brindada, a J. Alfredo por su confianza brindada y esas platicas difíciles de la vida, pero tan bellas a la vez, a Ana Laura, por esos momentos tan agradables, principalmente en el Congreso de Química, y por leer tantas veces mis mensajes de drama, a Joél por enseñarme lo que es la paciencia y que si existe el trabajo en equipo, a Jalil por motivarme a trabajar mejor y a ser más preparada para las situaciones que se nos presenten, a Enrique por tu templanza y constancia en la escuela, por invitarme a conocer un lugar más bonito, Puebla, a Hugo por sus incoherencias y locuras que te hacen el día más ameno e interesante, a Javier Tadeo por sus constantes consejos y agradables platicas escritas, a Jair por enseñarme que si se puede cuando se quiere seguir adelante y por ser responsable con lo que se presente, a Miriam Hdz por sus sarcasmos y la forma tan genial de decir las cosas y esa forma tan extraña de pensar, a Aglae por siempre acompañarme a mis salidas, y viajes organizados y juntas conocer lugares nuevos, Zempoala, a Nallely por inspirarme en su lucha por terminar y seguir adelante, a Alyaskin por esos momentos en tu casa y las largas platicas a tu lado, por querer tanto a mi Jony, y porque si eres su hermanito también eres el mío, claro que sí.

Mi entorno se encuentra lleno de mujeres ejemplares y fuertes que me enseñan a serlo a mí también, que afortunada soy de poder convivir con ustedes y de que me brinden todo su cariño. Además de que aunque no tuve hermanos, Dios me ha dado muchos amigos que me han brindado el amor de un hermano, el consejo y la compañía, gracias por su amistad.

La verdad es, Gracias a todos ustedes por estar conmigo en este largo camino que he recorrido y estoy concluyendo, esto, solo fue posible porque nunca estuve sola, si no por el contrario estuvieron muchas personas a mi lado siempre, para hacer posible este logro.

Gracias por las correcciones ortográficas y de redacción de la tesis, a mi madrina Guillermina Burillo Amezcua, a Sandi Saavedra López y a Nydia Mejía Zavala.

Gracias a Ale Saavedra López por el diseño de mi tesis.

¡Gracias!

LISTA DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS**CAPÍTULO 1**

INTRODUCCIÓN	16
---------------------	-----------

CAPÍTULO 2

ANTECEDENTES	17
---------------------	-----------

2.1 El Indol	17
---------------------	-----------

2.1.1 Naturaleza física del grupo indol	19
--	-----------

2.1.1.1 Momento dipolar	19
--------------------------------	-----------

2.1.1.3 Acidez y basicidad	20
-----------------------------------	-----------

2.1.2 Naturaleza química del grupo indol	23
---	-----------

2.1.2.1 Reacciones de protonación	23
--	-----------

2.1.2.2 Reacciones de Sustitución Electrofílica	24
--	-----------

2.1.3 Derivados naturales del indol	25
--	-----------

2.1.3.1 El triptófano	25
------------------------------	-----------

2.1.3.2 El ácido 3-indolacético	26
--	-----------

2.2 Reacciones de formación de aniones en los átomos	27
---	-----------

de Nitrógeno y de Carbono

2.2.1 Reacciones de formación de iones indólicos	27
---	-----------

2.2.2 Reacciones de formación de carbaniones	28
---	-----------

2.3 Reacciones de alquilación en los átomos de Nitrógeno	29
---	-----------

y de Carbono

2.3.1 Reacciones de N-alquilación	29
--	-----------

2.3.2 Reacciones de C-alquilación	30
--	-----------

2.4 Reacciones de formación de ésteres	33
---	-----------

2.5 Reacciones de hidrólisis de ésteres	34
--	-----------

2.5.1 Reacción de hidrólisis de ésteres en medio ácido	34
---	-----------

2.5.2	Reacción de hidrólisis de ésteres en medio básico	35
2.6	Reacciones de formación de amidas	36
2.6.1	Agentes de acoplamiento en reacciones de formación de amidas	36
2.6.2	Reacciones de protección de amidas	39
2.7	Reacciones a través de radicales libres	40
2.7.1	Definición de radical	40
2.7.2	Métodos de preparación de radicales	40
2.7.3	Reactividad de radicales libres	41
2.7.4	Radicales libres en reacciones de ciclación para la formación de heterociclos	42
2.8	Reacción de Heck	43
2.8.1	Formación <i>in situ</i> de Paladio (0) por reducción de Paladio (II)	44
2.8.2	Ciclo catalítico de la reacción de Heck	45
2.8.2.1	Adición Oxidativa	45
2.8.2.2	Inserción del Alqueno	46
2.8.2.3	Eliminación Reductiva	46
2.8.3	Mecanismo de la reacción de Heck	47
2.8.3.1	Mecanismo tradicional de la reacción de Heck	48
2.8.3.2	Mecanismo replanteado de la Reacción de Heck	50
2.8.3.2.1	Sistema formado por acetato de paladio y trifenilfosfina en la reacción de Heck	50
2.8.3.2.2	Sistema formado por acetato de paladio y triflatos en la reacción de Heck	53
2.8.3.2.3	Trifenilfosfina como ligando en la reacción de Heck.	53

2.8.3.2.4	Especies que actúan como agentes de transferencia de fase en las reacciones de Heck	54
2.8.3.2.5	El uso de disolventes como ligantes en la reacción de Heck	35
2.8.3.2.6	Limitaciones de la reacción de Heck	57
2.8.4	Catálisis heterogénea en la reacción de Heck	60
2.9	Paulonas, moléculas con potencial actividad biológica	61
2.9.1	Ciclinas dependientes de cinasas	61
2.9.2	Paulonas	62
CAPÍTULO 3		
	OBJETIVO	64
	HIPÓTESIS	64
	RUTA SINTÉTICA PROPUESTA	65
CAPÍTULO 4		
	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	66
4.1	Reacción de esterificación y reacciones de N y C alquilación del ácido 3-indolacético	66
4.2	Reacción de hidrólisis del éster	70
4.3	Reacción de formación del grupo amido	71
4.4	Reacción de Heck intramolecular	72
4.4.1	La reacción de Heck utilizando como intermediario amidas secundarias	73
4.4.1.1	La reacción de Heck utilizando bases inorgánicas. Experimento A	74
4.4.1.2	La reacción de Heck utilizando agentes de transferencia de fase. Experimento 2A	76

4.4.1.3 La reacción de Heck utilizando el sistema formado por trifenilfosfina y sales de plata. Experimento 3A	77
4.4.1.4 La reacción de Heck utilizando agua como codisolvente. Experimento 4A	78
4.4.2 La reacción de Heck utilizando como intermediario amidas secundaria protegidas	80
4.4.2.1 La reacción de Heck utilizando amidas N-alquiladas	80
4.4.2.1.1 Reacción vía radicales libres. Experimento 5A	81
4.4.2.1.2 La reacción de Heck utilizando trifenilfosfina como ligante	81
4.4.2.1.2.1 Sistema formado por trifenilfosfina y bases inorgánicas. Experimento 6A	81
4.4.2.1.2.2 Sistema formado por trifenilfosfina y base orgánica. Experimento 6B	82
4.4.2.1.2.3 Sistema formado por trifenilfosfina y sales de plata. Experimento 6C	83
4.4.2.1.3 La reacción de Heck utilizando DMSO como disolvente. Experimento 7A	84
4.4.2.1.4 Reacción utilizando agente de transferencia de fase. Experimento 2A	85
4.4.2.1.5 Reacción utilizando base inorgánica. Experimento 1A	85

4.4.2.2 La reacción de Heck utilizando amidas N-BOC	86
4.4.2.2.1 Reacción utilizando base inorgánica. Experimento 1A	86
4.4.3 Otros catalizadores en la reacción de Heck	87
4.4.3.1 Cloruro de paladio en la reacción de Heck	88
4.4.3.2 Dicloro bis trifenilfosfina paladio (II) en la reacción de Heck	88
4.4.4 Reacción de preactivación del catalizador Pd(OAc) ₂ . Experimento 8A	88
4.4b Discusión de los resultados de la reacción de Heck intramolecular	89
CAPÍTULO 5	
PARTE EXPERIMENTAL	96
5a Preparación de reactivos y disolventes	96
5b Purificación y equipos utilizados para la caracterización de los compuestos	96
5.1 Procedimiento general de alquilación para la síntesis del intermediario I	97
5.2 Procedimiento general de hidrólisis del éster para la síntesis del intermediario II	99
5.3 Procedimiento general de formación de la amida para la síntesis del intermediario III	100
5.4 Procedimientos de formación de amidas protegidas para la síntesis de intermediarios IV	103
5.4.1 Procedimiento general de formación de amida N- alquilada	103

5.4.2 Procedimiento general de formación de amida protegida N-BOC	105
5.5 Procedimientos de las reacciones de Heck intramolecular para la síntesis de alquilpaullonas V	106
5.5.1 Procedimiento general del experimento 1A	106
5.5.2 Procedimiento general del experimento 2A	107
5.5.3 Procedimiento general del experimento 3A	108
5.5.4 Procedimiento general del experimento 4A	108
5.5.5 Procedimiento general del experimento 5A	109
5.5.6 Procedimiento general del experimento 6A	109
5.5.7 Procedimiento general del experimento 6B	110
5.5.8 Procedimiento general del experimento 6C	110
5.5.9 Procedimiento general del experimento 7A	111
5.6 Preactivación del catalizador. Experimento 8 ^a	112
CAPÍTULO 6	
CONCLUSIONES	113
CAPÍTULO 7	
BIBLIOGRAFÍA	114

LISTA DE ACRÓNIMOS

AcOEt	Acetato de etilo
ATP	Adenosin trifosfato
BnMe₃NOH	Hidroxido de trimetilbencilamonio
BOC₂O	Carbonato de ditertbutilo
CDK	Cinasas dependientes de ciclinas (Ciclin Dependent Kinase)
CG	Cromatografía de gases
CH₂Cl₂	Diclorometano
CH₃CN	Acetonitrilo
D₂O	Agua deuterada
DIBAL-H	Hidruro de Diisobutil aluminio
DMAP	Dimetilaminopiridina
DCC	Diciclohexilcarbodiimida
DCI	Diciclopropilcarbodiimida
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
D	Debyes (unidad de medida del momento dipolar)
EDC	1-etil-3-(3-dimetilamidopropil)carbodiimida
EMIE	Espectrometría de masas por Impacto Electrónico
EMID	Espectrometría de masas por Impacto Directo
EtOH	Etanol
FAB	Bombardeo rápido del átomo (Fast Atom Bombardment)
IR	Infrarrojo
KDa	Kilo Dalton
MeOH	Metanol
MP-TsOH	Ácido toluensulfónico enlazado a un polímero
MP-Carbonato	Carbonato enlazado a un polímero
RMN	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
PPh₃	Trifenilfosfina
PS-Carbodiimida	Carbodiimida enlazada a una resina polimérica
PS-TsOH	Ácido toluensulfónico enlazado a una resina polimérica
PS-NCO	Isocianato enlazado a una resina polimérica
OHBT	1-hidroxibenzotriazol
TBAB	Bromuro de tetrabutilamonio

La búsqueda de especies activas a nivel celular que puedan realizar una función en beneficio a la célula, implica un trabajo arduo y multidisciplinario en donde la Química contribuye ampliamente con la formación de las moléculas. También es trabajo de la Química encontrar nuevos y mejores métodos de síntesis que favorezcan las transformaciones y minimicen los gastos energéticos en todos los aspectos de las reacciones que involucre. Ya es sabido que los procesos celulares son altamente específicos, selectivos y ordenados y por consiguiente las cadenas de reacciones que los conforman, además las acciones que realizan son con un objetivo productivo y son gastos de energía necesarios, el ciclo celular es un ejemplo claro de esto.

Y considerando que el organismo tiene sistemas de defensa que actúan en presencia de agentes extraños como estas sustancias, hace más interesante el estudio y la comprensión de estos mecanismos, ya que no es posible tener un control total de los efectos que puedan ocurrir.

El orden de los átomos en una molécula para llegar a un arreglo específico, en donde los grupos funcionales que la conforman queden en las posiciones deseadas para un fin determinado y que dichos grupos reaccionen de acuerdo al ambiente químico en el que se encuentran es posible mediante la síntesis química.

En este proyecto el fin es contribuir a la inhibición de la proliferación celular a través de la síntesis de moléculas llamadas paulonas, cuyo esqueleto base se ha demostrado que posee actividad biológica anticancerígena. La química aplicada para su síntesis toma como premisa que las reacciones sean lo más sencillas posibles y se demuestra la formación de paulonas nuevas a través de una ruta de síntesis corta. En este trabajo se muestra una aportación que sirve como base dentro de un proceso escalonado que se dirige a la formación de estas moléculas y que más adelante servi-

rán para estudios sobre pruebas de actividad biológica en diferentes sistemas celulares.

ANTECEDENTES

2.1 EL INDOL

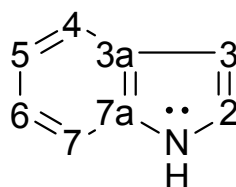
El indol es un benzopirrol en el cual un anillo de benceno está fusionado a las posiciones 3a y 7a del anillo del pirrol, esta molécula tiene diez electrones π libres para circular dentro de la molécula, dos de éstos electrones son provenientes del átomo de nitrógeno fig. 1.

Es una molécula aromática y es denominada como un heterociclo π excesivo heteroaromático, lo que significa que la densidad π electrón en sus átomos de carbonos es mucho más grande que en los carbonos del anillo bencénico, es por esta característica que son altamente reactivos hacia electrófilos, incluyendo ácidos y ciertos oxidantes, y son protonados por ácidos fuertes los cuales en algunos casos resultan en dimerización o polimerización.

Los indoles parecen tener apreciable estabilidad en ácidos concentrados donde éstos se encuentran completamente protonados.

Los indoles dan muchas reacciones de sustitución electrofílica similares a las del pirrol, pero en el carbono de la posición tres que es el sitio más reactivo.

El grupo NH del indol es relativamente ácido y forma el anión en presencia de bases fuertes, aunque el par de electrones de su anión es ortogonal al sistema π lo que incrementa la reactividad del carbono tres hacia electrófilos.



pKa 16.97

Fig. 1. Estructura del heterociclo indol y su valor de pKa.

Una consecuencia de los aniones indolilos es que tienen propiedades ambivalentes en reacciones de alquilación y acilación.

El indol tiene diversos derivados entre los que se encuentran las indolinas, dihidroderivados que presentan muchas de las propiedades y reacciones típicas de una alquilalanina, indoles oxigenados en las posiciones 2 y 3 son denominados oxoindoles e indoxilos respectivamente, estos compuestos dan muchas reacciones típicas de compuestos carbonílicos y bajo ciertas condiciones reaccionan como tautómeros. Oxoindoles e indoxilos sufren condensaciones en el grupo metileno activo adyacente al grupo carbonilo.

Indol-2,3 diona denominada isatina existe completamente en la forma dicarbonílica, el grupo carbonilo en la posición tres es más reactivo que la posición dos hacia nucleófilos, 3-hidroxi oxindol conocida como dioxindol ftalimidina el equivalente de oxoindol en la serie de los isoindoles se comporta como una base secundaria débil, la correspondiente diona es un ácido débil debido a la deslocalización considerable de la carga en el anión formado por la pérdida de su protón en NH.

El tautómero indol en el cual un hidrógeno se ha movido del nitrógeno a un carbono es nombrado indolenina (3-H indolenina) por sí misma es inestable respecto al indol, sin embargo 3,3-indol disustituido posee estructuras indoleninas en donde el nitrógeno tiene un par de electrones no compartidos los cuales dan propiedades básicas a la molécula^[1].

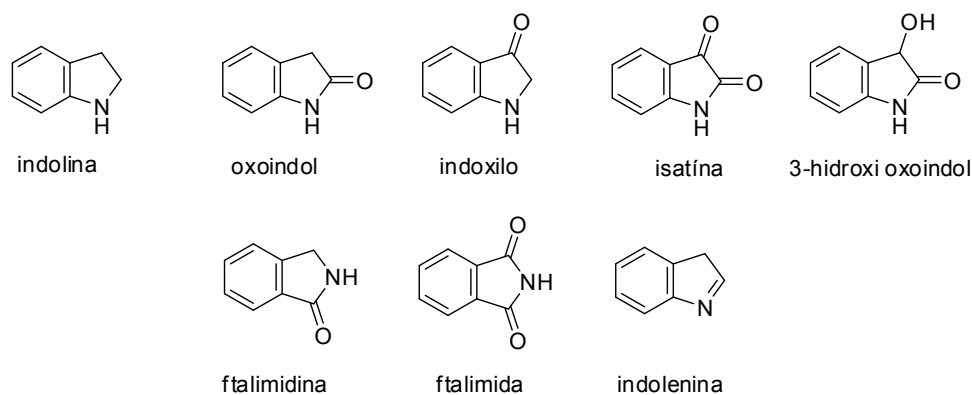


Fig. 2 Estructuras de los derivados del indol.

2.1.1 NATURALEZA FÍSICA DEL GRUPO INDOL

2.1.1.1 MOMENTO DIPOLAR

El momento dipolo del indol es de 2.38 D en dioxano a 25°C, en benceno es de 2,11 D a 25°C y 2,05 D a 20°C.

El momento π calculado para el indol es razonable con respecto a los valores experimentales. Momentos dipolos para el 3-metilindol y el 2,3-dimetilindol son 2,08 y 3,05 D respectivamente en benceno, compuestos 4-, 5-, 6-, 7- nitro 2,3-dimetilindoles tienen momentos de 6.56, 7.37, 6.58 y 4 D respectivamente, esto es porque la interacción entre el grupo nitro y el grupo imino es muy pequeña con respecto al efecto del grupo imino confinado al anillo del pirrol, ya que el grupo 7-nitro se encuentra en el plano del núcleo del indol y está probablemente enlazado al hidrógeno del grupo NH de éste.

El momento dipolo relativamente alto de la isatina de 5.72 D a 20°C en dioxano fue considerado evidencia importante para la existencia de éste compuesto en la forma dicarbonílica.

2.1.1.2 SOLUBILIDAD

Bajos puntos de fusión y moderadas polaridades del grupo indol le permiten una buena solubilidad en un amplio rango de disolventes incluyendo hexano, éter, benceno, cloroformo y alcohol, pero en agua tiene ligera solubilidad.

Derivados de indoles, como el 3-indolcarbaldehído, tienen protones NH relativamente ácidos con valores de pKa de 12 lo que los hace solubles en soluciones fuertemente alcalinas. Sales derivadas de grupos ácidos o básicos sustituidos con cadenas o indoles hacen a las moléculas solubles en agua por ejemplo, hidrocloreuro de triptamina o indol 3- acetato de sodio.

La baja solubilidad de ciertos indoles como indol-3-carbaldehído e indol-3-cetona en muchos disolventes orgánicos es debido al fuerte enlace intramolecular del hidrógeno enlazado en sus cristales. Fuertes enlaces intramoleculares de hidrógeno son

también responsables de la baja solubilidad de ácidos carboxílicos indoles. Enlaces de hidrógeno son destruidos con disolventes tales como piridina, DMSO, DMF por lo tanto son usados para disolver este tipo de compuestos^[1a].

2.1.1.3 ACIDEZ Y BASICIDAD

Los indoles pueden ser convertidos en ácidos o bases conjugados, para efectuar estas conversiones se utilizan en la mayoría de los casos soluciones acuosas de ácidos o bases fuertes en alta concentración.

Alquilaminas o heterociclos que contienen nitrógeno como las piridinas contienen un par de electrones en el átomo de nitrógeno, esto es una parte integral en el sistema π electrónico y no está disponible para la formación de la sal.

Una concentración alta de iones hidrógeno es necesaria para la protonación de indoles, tales protonaciones ocurren en solución principalmente en el carbono de la posición tres del indol, pero sales en las cuales el protón está en el nitrógeno podrían ser aisladas de ciertas soluciones por precipitación.

Se determinaron los valores de pKa de protonación de algunos derivados de indoles con ayuda de una solución de ácido sulfúrico y perclórico usando técnica ultravioleta para dar las relaciones indicadoras en varias concentraciones ácidas, el grupo indol y otros derivados no siguieron la termodinámica, a continuación se presentan los valores de pK termodinámicos y no termodinámicos de las diferentes sustancias^[1b].

Compuestos Valores no termodinámicos	pK
1,2-dimetilindol	+0.30
2-metilindol	-0.28
2,3-dimetilindol	-1.49
1-metilindol	-2.32

3-metilindol	-4.55
Triptamina	-6.31
Indol-3-CO ₂ H	-6.13
Valores no termodinámicos	
Indol	-3.5
5-metilindol	-3.3
5-nitroindol	-7.4
1,3-dimetilindol	-3.3

Tabla 1.
Valores de pK termodinámicos y no termodinámicos para la protonación del indol y sus derivados

El efecto de los sustituyentes en los valores de pKs para la protonación de indoles es más negativa especialmente para sustituyentes en el anillo pirrolico, grupos metilo en ese anillo tienen efecto aditivo, estos grupos en el nitrógeno, o en el carbono de la posición dos incrementan los valores de pKs, mientras que metilos en carbonos de la posición tres los disminuyen, estos efectos están relacionados con las diferencias en energía entre el indol neutro y su catión indólico conjugado. Bases fuertes hacia el grupo 2-metil perturban el sistema π electrónico del indol neutro ya que éste repele la densidad electrónica del carbono dos y la incrementa en el carbono tres (el sitio de protonación).

En el catión indólico éste grupo posiblemente estabiliza la carga positiva relativa en el carbono dos por hiperconjugación. Efectos similares ocurren en el grupo N metil, aunque su magnitud sea menor, éstos efectos operan en el heteroátomo. Con el sustituyente 3-metil, la densidad electrónica en el indol decrece en el sitio de protonación haciendo este proceso más difícil. El catión indolénico resultante tiene un hidrógeno menor en el carbono tres, disponible para la conjugación, en la posición cinco un grupo metilo está lo suficientemente lejos del sitio de protonación por lo tanto éste tiene únicamente un ligero efecto básico.

La pérdida del hidrógeno, del enlace N-H del indol ocurre en presencia de bases

acuosas concentradas o en sistemas que contienen bases fuertes. Los indoles son más ácidos que aminas alifáticas y esto es porque el anión resultante es estabilizado por deslocalización sobre el sistema aromático^[1c].

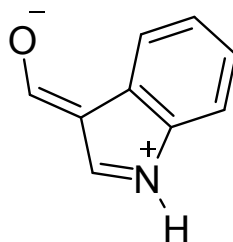
A continuación se presentan los valores de pK para éstas moléculas.

Compuestos	pK
Indol	16.97
3-metilindol	16.60
Serotonina	18.25
Triptofano	18.87
Indol-2-CO ₂ H	17.13
Indol-5-CO ₂ H	16.92
5-nitroindol	14.75
Indol-3-CHO	12.36
Indol-3-COCH ₃	12.99

Tabla 2.
Valores de pK seleccionados para desprotonación de indoles y sus derivados

La acidez relativamente alta de estos compuestos se explica por el alto grado de enlace de hidrógeno intramolecular entre el enlace N-H y los grupos carbonílos, los cuales imparten ciertas propiedades típicas del grupo hidroximetileno a estos compuestos. La estructura polarizada es una importante contribución al híbrido de resonancia de éstos compuestos en donde se observa que el orden de enlace es débil en el grupo carbonilo y fuerte para el enlace de hidrógeno.

Fig. 3. Estructura del grupo indol unido a un grupo carbonílico



A continuación se proporcionan los valores de pKa de algunos derivados indólicos.

Compuestos	pK
Ácido 3-indolcarboxílico	7
Ácido 5-nitro-3-indolcarboxílico	6.5
Ácido 5-etoxi-3-indolcarboxílico	6.98
Ácido 2-indolcarboxílico	5.28
Ácido 5-nitro-2-indolcarboxílico	4.10
Ácido 5-metoxi-2-indolcarboxílico	5.24

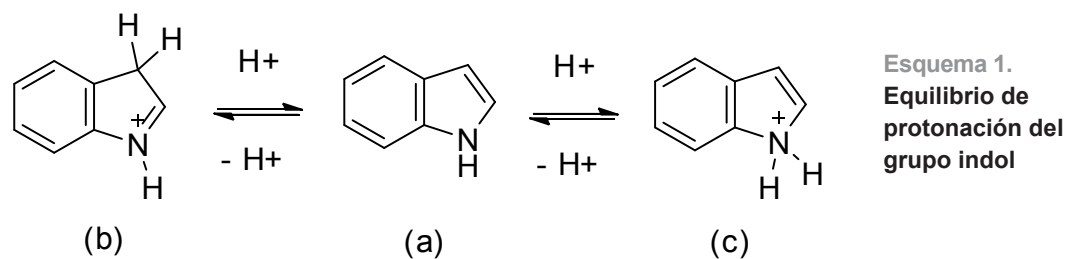
Tabla 3. Valores de pKa para grupos carboxilo de ácidos indolcarboxílicos en 50% de etanol a 25°C

La estereoquímica de los indoles se describe como moléculas planas, las indoleínas, por ejemplo, pueden tener el carbono de la posición dos apreciablemente fuera del plano de los otros átomos, las 2,3-dimetilindolinas sustituidas en el átomo de nitrógeno influyen en la reflexión de un anillo de cinco miembros con geometría tetraédrica en el átomo del nitrógeno.

2.1.2 NATURALEZA QUÍMICA DEL GRUPO INDOL

2.1.2.1 REACCIONES DE PROTONACIÓN

Un gran número de procesos en la química del indol es debida a la protonación del grupo indol y la posición de los sustituyentes en el anillo indólico. La orientación y facilidad de la sustitución electrofílica está fuertemente influenciada por la protonación de este núcleo. Los indoles en presencia de ácidos fuertes tienden a protonarse por completo, y si se trata de especies monoprotonadas su estabilidad es apreciable. La protonación es un equilibrio en el cual la diferencia de energía en medio ácido entre el indol neutro (a) y los cationes (b) y (c) determinan la reactividad de la molécula, las contribuciones al carbono de la posición dos son mínimas y la presencia de grupos electroattractores en esta posición estabilizan al catión y también disminuyen la energía π electrón del indol neutro.



Aunque el grupo NH del indol puede ser intercambiado por D_2O , un intercambio rápido del hidrógeno del carbono dos a la posición tres requiere catálisis ácida, por ejemplo, el grupo indol es más básico que el 3-metilindol con respecto al equilibrio de protonación en el carbono tres, sin embargo, la velocidad de intercambio de NH en el 3-metilindol es mucho más rápida que en el indol, bajo condiciones de solución de dioxano, esto se refleja como una alta densidad electrónica en el nitrógeno de esta molécula. Muchos de los estudios de protonación se han efectuado en soluciones fuertemente ácidas como ácidos perclórico, sulfúrico y fosfórico.

Experimentos con intercambio de deuterio indican que en ácidos fuertes el deuterio se adiciona al carbono tres y el catión indolénico pierde un protón de cualquiera de los dos, carbono tres o nitrógeno, el intercambio de deuterio en la posición dos es competitiva, ya que en ese carbono es mucho más lenta que en el carbono tres ya sea en el indol o metilindol, pero es relativamente acelerada en el 3-metilindol.

2.1.2.2 REACCIONES DE SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA

La alta densidad electrónica y la baja localización de energía favorecen las reacciones de sustitución electrofílica, ya que hacen a los indoles susceptibles a una amplia variedad de electrófilos tan débiles como halogenuros de alquilo, compuestos insaturados, y carbonilcarbenos. Si el indol no está sustituido en el carbono tres, este átomo es generalmente el más preferido para dicha sustitución. N1 es la posición más activa, pero

muchas de las reacciones en este nitrógeno son reversibles. Si los indoles tienen un sustituyente en el carbono tres los productos de sustitución electrofílica en el carbono dos son favorables, debido a que la sustitución en el carbono tres es más rápida pero reversible, mientras que en el carbono dos es prácticamente irreversible.

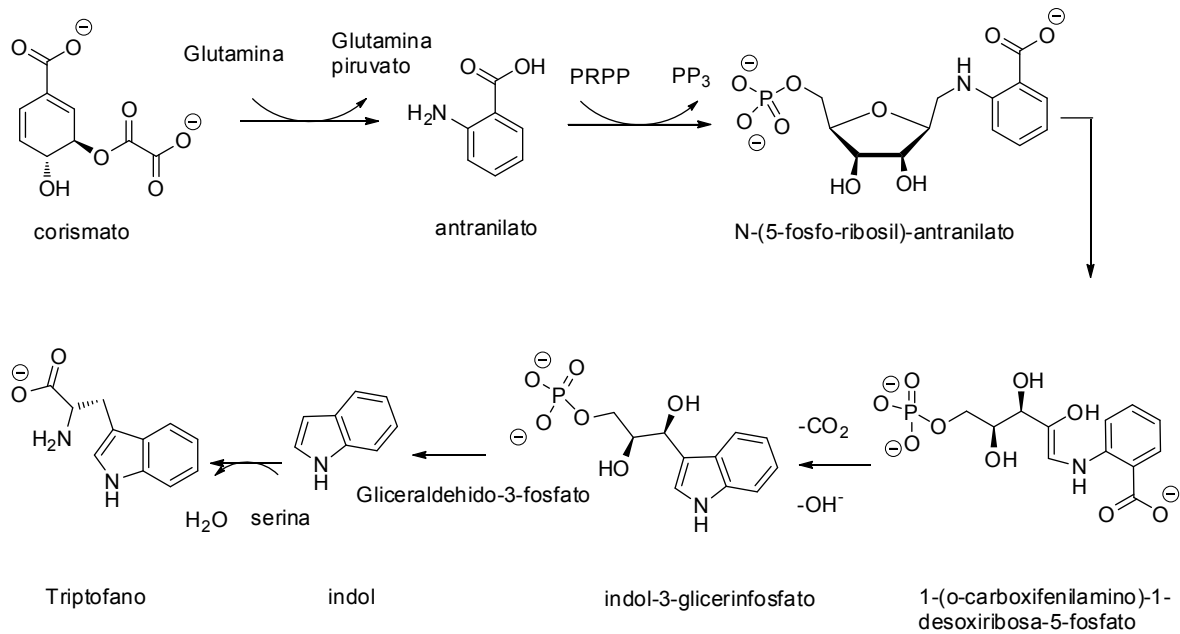
El control cuidadoso de la acidez es muy importante en este grupo, sustituyentes electroattractores en el anillo del pirrol retardan la protonación pero también disminuyen la reactividad hacia los electrófilos y puede prevenir reacciones. Los indoles son considerablemente estables en ácidos concentrados en los cuales se protonan completamente.

Los dos electrones π del nitrógeno del indol forman parte de un sistema de núcleos aromáticos y están disponibles para una conjugación con sustituyentes en el nitrógeno, por ejemplo los N-acil indoles poseen un poco de carácter de amidas y pueden ser fácilmente hidrolizables pero sustituyentes alquilo en el átomo de nitrógeno son difíciles de remover.

2.1.3 DERIVADOS NATURALES DEL INDOL

2.1.3.1 TRIPTOFANO

Un derivado sencillo del indol, es el triptófano, se trata de uno de los 20 aminoácidos esenciales en el ser humano. Por su distribución en proteínas de plantas y animales, el triptófano es considerado el indol más importante que ocurre en la naturaleza. El triptófano es sintetizado en plantas y microorganismos a partir del antranilato el cual se condensa con el fosforibosilpirofosfato (PRPP) generando pirofosfato como subproducto, posteriormente ocurre la apertura del anillo de la ribosa seguida de la decarboxilación reductiva que da como resultado el indol-3-glicerinafosfato, el cual es convertido a indol. En el último paso la triptófano sintasa cataliza la formación de triptófano a partir del indol y del aminoácido serina^[2].



Esquema 2. Biosíntesis del triptófano

El triptófano actúa como constructor de bloques en la biosíntesis de proteínas, ya que funciona como un precursor bioquímico de moléculas importantes como la serotonina que es un neurotransmisor que puede ser convertida a melatonina y además participa en la síntesis de niacina y auxina.

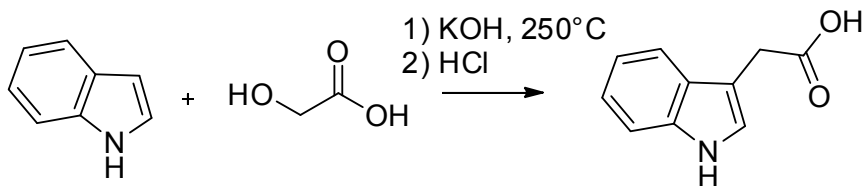
Las paulonas contienen en la mitad de la molécula un grupo indol, por eso es importante conocer las funciones que puede realizar en la célula este heterociclo una vez que haya actuado como inhibidor del tipo cinasas dependientes de ciclinas.

2.1.3.2 ÁCIDO 3-INDOLACÉTICO

El ácido 3-indolacético tiene propiedades hormonales en las plantas, es una auxina que participa activamente en la edad temprana de la plántula como hormona del crecimiento^[3].

Esta fitohormona puede ser sintetizada por reacción del indol con ácido glicólico en presencia de una base a 250°C^[4].

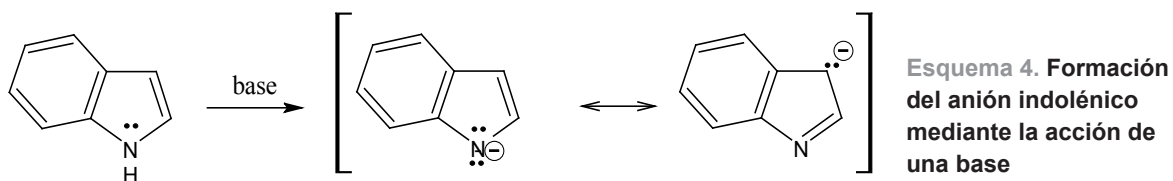
Esquema 3.
Síntesis del ácido
3-indolacético



2.2 REACCIONES DE FORMACIÓN DE ANIONES EN LOS ÁTOMOS DE NITRÓGENO Y DE CARBONO

2.2.1 REACCIONES DE FORMACIÓN DE IONES INDÓLICOS

Los índoles pueden ser convertidos a sus correspondientes aniones mediante la pérdida del hidrógeno unido al átomo de nitrógeno y el unido al átomo de carbono, los cuáles son de naturaleza ácida, para esta desprotonación, el indol se trata con bases fuertes, principalmente sales de potasio como son terbutóxido de potasio, metóxido de sodio o hidróxido de sodio acuoso^[5] también se usan hidruros de litio, sodio y potasio para efectuar esta reacción^[6], formando de esta manera al anión indólico siguiente, el cual se estabiliza por resonancia.



El anión indólico soporta una carga formal negativa en el átomo de nitrógeno lo que causa que este átomo llegue a ser el más nucleofílico en la molécula. La densidad electrónica del átomo de carbono en la posición tres es incrementada por la deslocalización de la carga del nitrógeno, pero este efecto es aparentemente insuficiente para mantener al carbono de esta posición más nucleofílico que el nitrógeno. La posición tres está activada por el anillo bencénico adyacente por lo tanto el estado de transición de la reacción es probablemente menor para el nitrógeno que para el carbono de la posición tres.

2.2.2 REACCIONES DE FORMACIÓN DE CARBANIONES

Un carbanión está formado por un átomo de carbono trisustituido que soporta una carga negativa, éste carbono tiene tres pares de electrones enlazantes y un par no enlazante, este último lo hace ser rico en electrones y por tanto un nucleófilo fuerte y base de Lewis. El átomo de carbono tiene hibridación sp^3 y geometría tetraédrica.

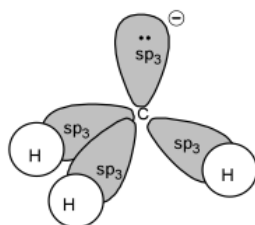
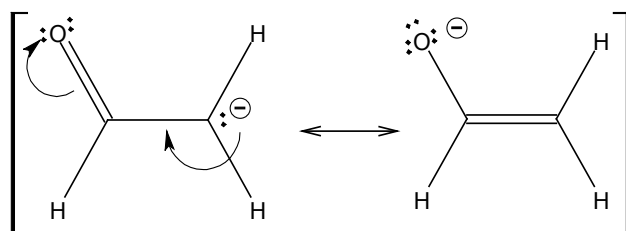


Fig. 4. Orbitales atómicos de un carbanión metílico

El orden de estabilidad de los carbaniones se sustenta en la densidad electrónica que posea, grupos donadores de electrones desestabilizan un carbanión, por lo tanto entre menor sea el número de átomos que proporcionen densidad electrónica unidos al carbono, más estable será el carbanión.

La deslocalización de ese par de electrones en otro átomo unido a este carbanión ayudará a estabilizar a la molécula, esta estabilización puede lograrse por efectos inductivos a través de halógenos ya que estos son aceptores de electrones y estabilizan al carbanión a través de la substracción inductiva de la densidad electrónica y también se puede lograr por resonancia, por ejemplo, un grupo carbonilo, estabiliza a un carbanión adyacente por solapamiento de su enlace π con los electrones no enlazantes del carbanión, el par de electrones del carbanión se deslocalizará sobre el átomo electronegativo del oxígeno del grupo carbonilo estabilizando así al carbono aniónico^[7].



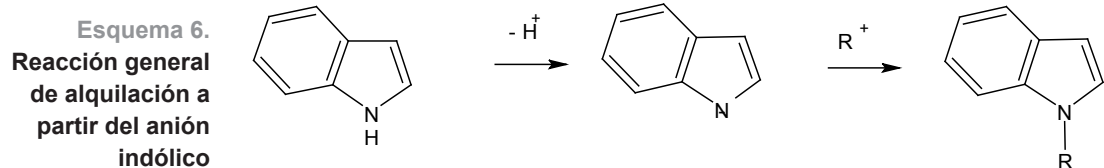
Esquema 5. Carbanión estabilizado por resonancia, formando hibridación sp^2 y geometría planar permitiendo la deslocalización del par de electrones en el oxígeno

2.3 REACCIONES DE ALQUILACIÓN EN LOS ÁTOMOS DE NITRÓGENO Y DE CARBONO

2.3.1 REACCIONES DE N-ALQUILACIÓN

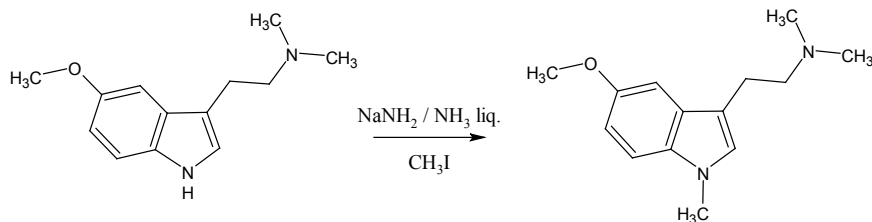
En indoles neutros, el átomo de carbono que ocupa la posición tres del anillo tiene una alta densidad electrónica, esto la convierte en un sitio reactivo a sustituciones electrofílicas debido a que ese sitio es 10^{13} veces más reactiva que el benceno, por lo tanto las protonaciones en solución ocurren principalmente en este carbono.

El indol es un nucleófilo suficientemente fuerte para reaccionar con electrófilos débiles como haluros de alquilo y ésteres alquílicos, sin embargo bajo condiciones relativamente vigorosas tales como calentamiento del indol con yoduro de metilo y metanol a 100°C puede ser alquilado^[1d].



El sitio preferido de reacción es la posición tres del anillo del indol, si ésta se encuentra ocupada, el nitrógeno del grupo será susceptible a las reacciones de sustitución. Existen diferentes métodos de alquilación del nitrógeno del indol, pero en su mayoría está presente la base para formar la especie aniónica y el agente alquilante y en ocasiones exceso de aminas primarias que son útiles para evitar la polialquilación, de esta manera el halogenuro de alquilo que no reaccione con el nitrógeno del indol alquilará también el nitrógeno de la amina.

Por ejemplo, el tratamiento de N,N-dimetil-5-metoxitriptamina con amiduro de sodio en presencia de amonio líquido, seguido por la adición de yoduro de metilo proporciona su respectivo 1-metil derivado en buenos rendimientos^[8]

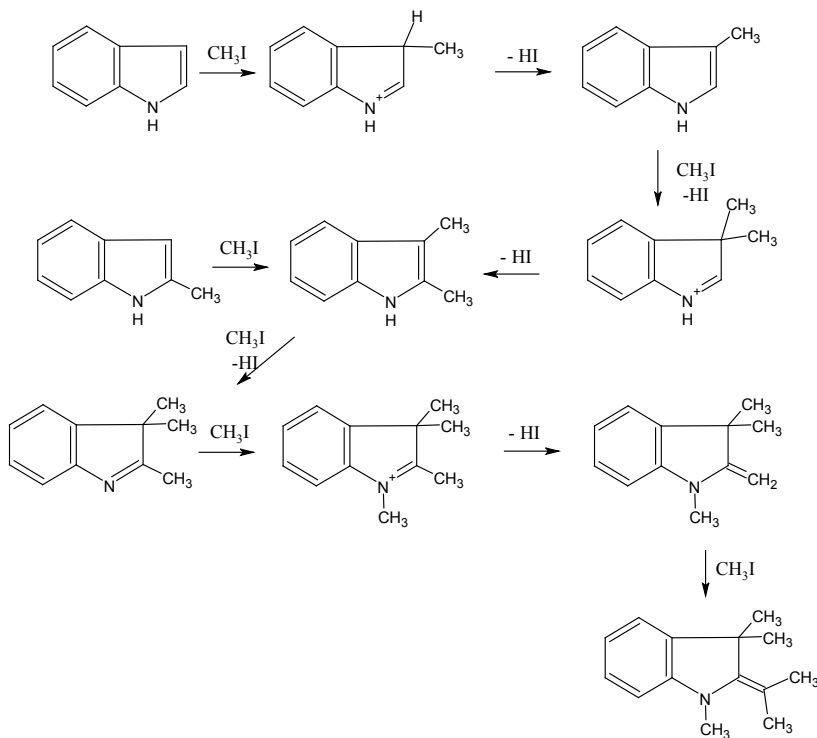


Esquema 7. Reacción de alquilación del nitrógeno del grupo indol cuando la posición tres del anillo se encuentra sustituida

2.3.2 REACCIONES DE C-ALQUILACIÓN

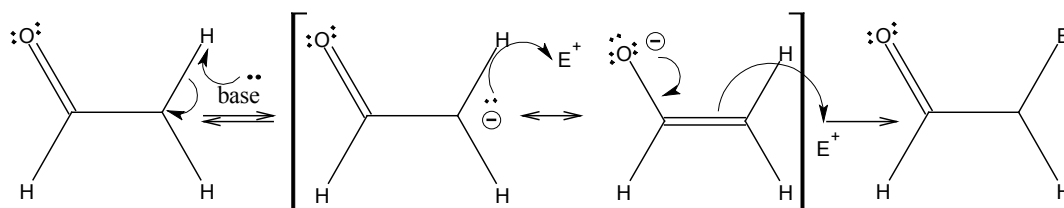
Compuestos organometálicos con magnesio, litio, cobre y sodio como lo son los reactivos de Grignard también se utilizan para abstraer protones ácidos en el carbono de la posición tres del grupo indol.

Indoles neutros tienden a sufrir alquilación bajo condiciones vigorosas, obteniéndose mezcla de indoles polialquilados e indoleninas, mediante un mecanismo de alquilación nucleofílica, además se observa que cuando el indol esta sustituido en la posición tres del anillo, la alquilación es preferente en el carbono de la posición dos, si la especie atacante esta en gran proporción^[9].



Esquema 8. Reacción de polialquilación del grupo indol.

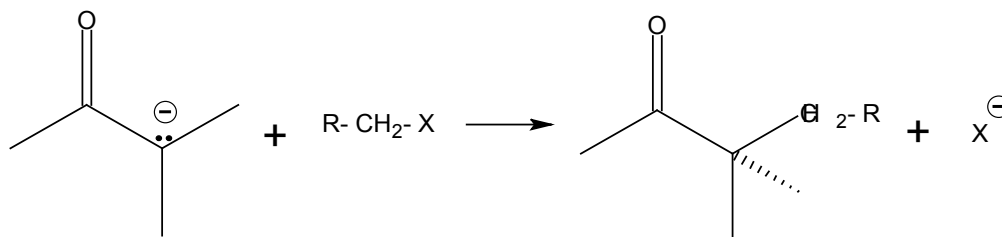
El carbono adyacente al grupo carbonilo se denomina carbono alfa y la sustitución en esta posición ocurre cuando el compuesto carbonílico se transforma en su ión enolato o en su enol, esta reacción se denomina sustitución en alfa. La sustitución comienza con la pérdida de un hidrógeno del carbono en cuestión por tratamiento con una base formándose así la especie nucleofílica que atacará a un electrófilo para completar la sustitución.



Esquema 9. Formación del ión enolato a partir de una desprotonación del H alfa.

Un grupo carbonilo incrementa la acidez de los protones unidos al átomo de carbono alfa a éste, debido a que gran parte de la carga negativa del ión enolato se encuentra en el átomo más electronegativo, es decir, en el oxígeno.

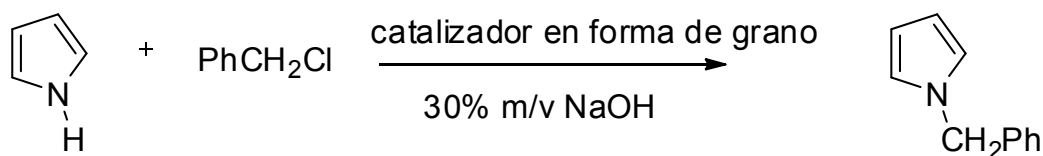
El pKa para eliminar un protón de ésta naturaleza debe de tener un valor del orden de 20^[7a]. Como el enolato tiene el átomo de oxígeno y el átomo alfa al grupo carbonilo como nucleófilos puede reaccionar a través de ellos mediante una sustitución en alfa de un hidrógeno por un grupo alquilo, mediante un mecanismo de sustitución nucleofílica.



Esquema 10. Ataque al carbono del halogenuro de alquilo por parte del carbanión alfa al grupo carbonilo.

El grupo indol puede ser N-alquilado por medio de una variedad de reactivos, ya sea usando amidas de metales alcalinos de K y Na, hidróxido de potasio-éter corona, hidróxido de potasio en DMSO o en acetona, con reactivos de Grignard o complejos de paladio, como ya se mencionó anteriormente. Aquí se muestran algunos ejemplos de este tipo de reacciones.

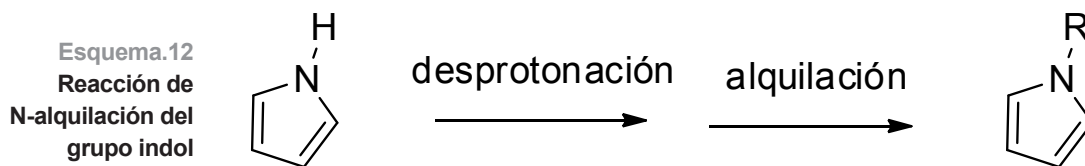
Se han llevado a cabo reacciones de N-alquilación de pirrol con cloruro de bencilo con ayuda de un catalizador soportado en un polímero insoluble, en presencia de hidróxido de sodio acuoso y hexadecano en agitación a una velocidad de 300 a 500 rpm durante 5 minutos a una temperatura de 60°C, obteniéndose el pirrol alquilado en un 64% de rendimiento ^[58].



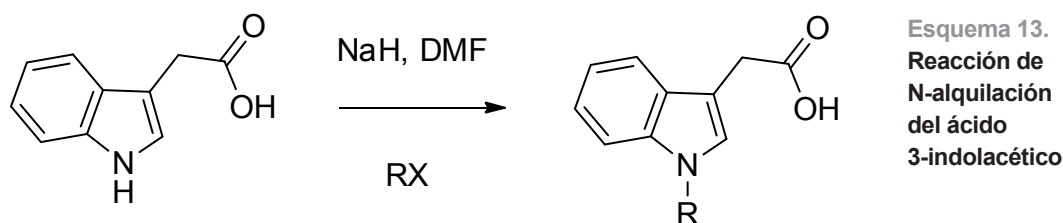
Esquema 11. Reacción de N-alquilación del grupo indol, por acción de un catalizador soportado en un polímero

El ultrasonido es utilizado para reacciones de N-alquilación de pirroles usando superóxido de potasio (KO_2) como base en presencia de éter corona (18-corona-6) como catalizador, la formación del complejo potasio-corona ayuda a acelerar la velocidad de la reacción de alquilación del grupo pirrol hasta 1 hora de reacción con 71 % de rendimiento^[59].

La secuencia de reacción se muestra a continuación.



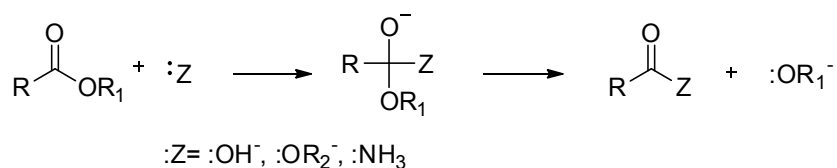
Cuando el ácido 3-indolacético se somete con un exceso de hidruro de sodio en DMF en presencia de un agente alquilante durante un periodo de 28 horas con un periódico aumento de la temperatura la transformación ocurre en un 51 % de rendimiento^[60].



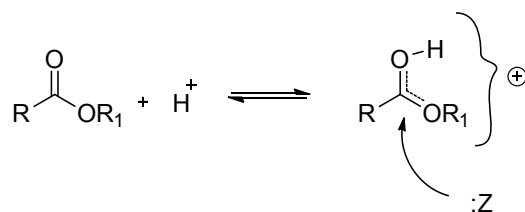
2.4 REACCIONES DE FORMACIÓN DE ÉSTERES

Los ésteres se obtienen principalmente por esterificación de Fischer de un ácido carboxílico con un alcohol o mediante la reacción de un cloruro de ácido o anhídrido en presencia de un alcohol^[10]. La formación de ésteres metílicos ocurre en presencia de diazometano generalmente. Los ésteres sufren sustitución nucleofílica, el ataque ocurre en el carbono del grupo carbonilo que se encuentra deficiente de electrones y da como resultado el reemplazo del grupo OR por OH, OR₁ o NH₂, como se muestra en el siguiente esquema.

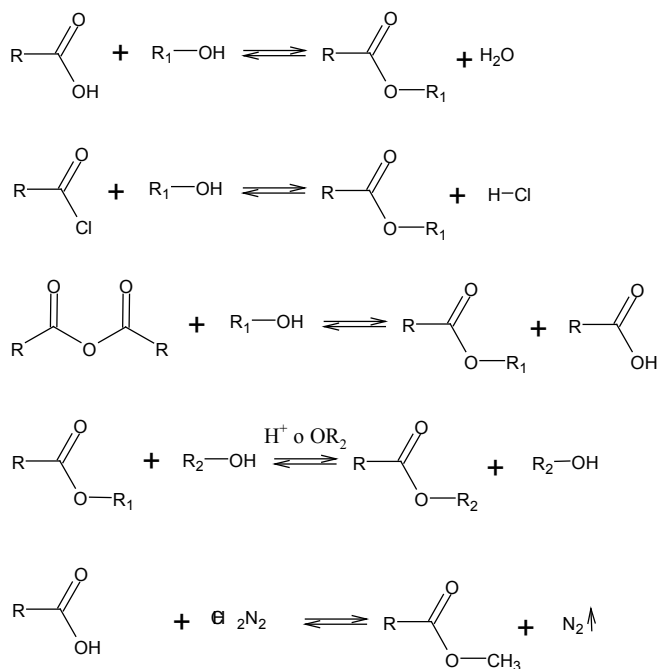
Esquema 14.
Reacción de sustitución nucleofílica en ésteres



El grupo -OR de un éster se puede intercambiar mediante transesterificación, reacción que puede efectuarse mediante la acción catalizadora de un ácido o una base.



Una base promueve la hidrólisis de ésteres porque proporciona el reactivo fuertemente nucleofílico OH⁻. Esta reacción es irreversible, puesto que un anión carboxilato estabilizado por resonancia demuestra poca tendencia a reaccionar con un alcohol^[10a].

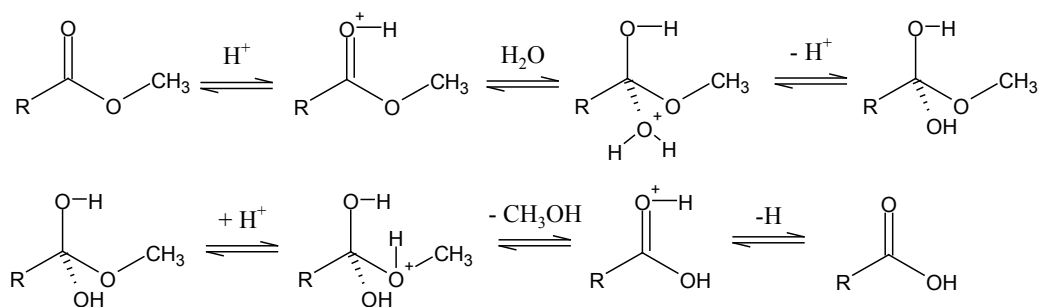


Esquema 15.
Reacciones de formación de ésteres a partir de diferentes intermediarios

2.5 REACCIONES DE HIDRÓLISIS DE ÉSTERES

2.5.1 REACCIÓN DE HIDRÓLISIS DE ÉSTERES EN MEDIO ÁCIDO

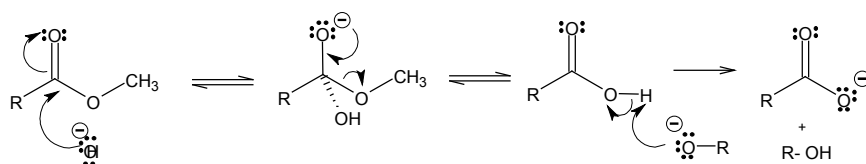
La hidrólisis de un éster puede ser catalizada por la acción de un ácido, la catálisis ácida es el proceso inverso a la esterificación de Fischer, la adición de agua desplaza el equilibrio hacía la formación del ácido y el alcohol.



Esquema 16. Mecanismo de reacción de la hidrólisis ácida.

2.5.2 REACCIÓN DE HIDRÓLISIS DE ÉSTERES EN MEDIO BÁSICO

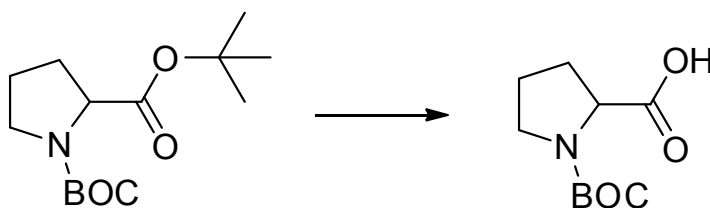
En una hidrólisis básica el ión hidróxido ataca al grupo carbonilo para formar un intermediario tetraédrico, la eliminación del ión alcóxido da lugar al ácido y una transferencia rápida de protones da lugar al carboxilato y al alcohol, esta transferencia es muy exotérmica y hace que se complete la hidrólisis.



Esquema 17.
Mecanismo de
reacción de la
hidrólisis básica

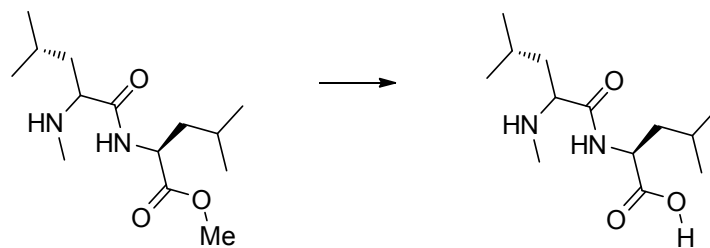
Las hidrólisis de ésteres son reacciones sencillas que ocurren en medio ácido o básico generalmente, a continuación se presentan algunos ejemplos de estas reacciones en sistemas un poco más complejos.

Se ha demostrado la eficiencia de yodo molecular como un catalizador de impacto suave en reacciones de hidrólisis de tert-butil ésteres, esta reacción se lleva a cabo disolviendo el éster en acetonitrilo al cual se le agrega 30% mol de yodo, y 40 μ L de agua dejando la mezcla en reflujo durante un periodo de 4 a 5 h. Las transformaciones ocurren con porcentajes de rendimiento del 82 al 92%^[61].



Esquema 18.
Reacción general
de hidrólisis de un
tertbutiléster

Bases fuertes como hidróxidos de tetraalquilamonio son utilizados en hidrólisis de amidas y ésteres de polipéptidos, de dos a tres equivalentes de *n*-Bu₄NOH 40% agua en DMF son requeridos para efectuar dichas transformaciones o THF de -5°C a 0°C, dan la reacción de hidrólisis en buenos rendimientos^[62].



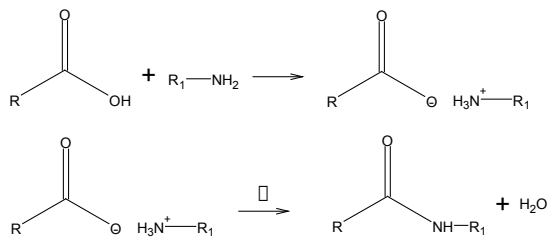
Esquema 19. Reacción de hidrólisis del éster de un polipéptido.

2.6 REACCIONES DE FORMACIÓN DE AMIDAS

Las amidas son formadas directamente de ácidos carboxílicos y aminas mediante dos pasos, en el primer paso ocurre una reacción ácido base en el cuál el ácido carboxílico y la amina se combinan para formar la sal carboxilato de amonio, en un segundo paso el calentamiento de la sal produce la pérdida de agua y la formación de la amida. La síntesis involucra una reacción de sustitución nucleofílica de la amina en un carbono acíclico o del amonio formado.

En la práctica se recomienda preparar amidas a partir de cloruros de acilo, anhídridos ácidos o ésteres. Un método alterno puede ser la adición de carbonato de amonio sólido a un exceso de ácido y la destilación lenta de la mezcla^[7b].

Esquema 20.
Reacción general de formación de amidas



2.6.1 AGENTES DE ACOPLAMIENTO

Para mejorar la electrofilicidad del grupo carboxilato en las reacciones de formación de amidas la carga negativa del oxígeno debe primero ser activada mejorando al grupo saliente, la DCC es usada con este propósito, ya que la carga negativa del oxígeno actuara como un nucleófilo atacando al carbono central en la DCC, ésta será temporalmente atacada para formar el grupo carboxilato, formando así un in-

intermediario altamente electrofílico susceptible a un ataque nucleofílico por el grupo amino y de esta manera formando la amida objetivo.

A continuación se muestran algunos ejemplos de agentes acoplantes, utilizados en reacciones de formación de amidas.

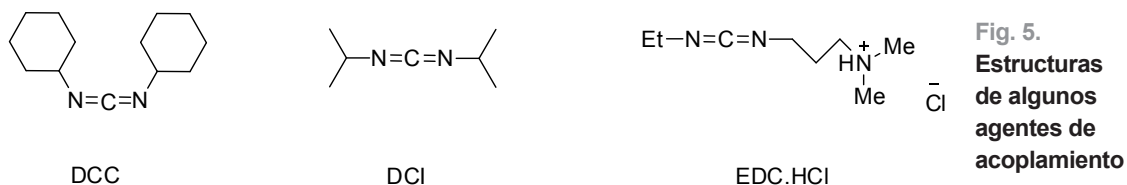
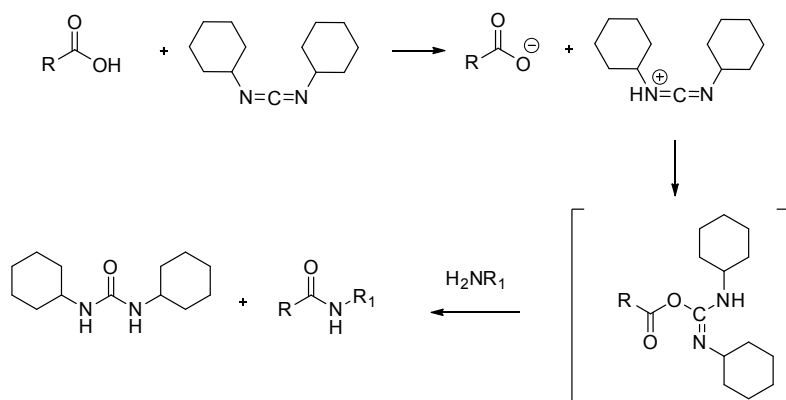


Fig. 5.
Estructuras
de algunos
agentes de
acoplamiento

.La DCC ha sido utilizada como un buen agente de acoplamiento en reacciones de formación de enlaces amido de aminas secundarias y primarias con ácidos carboxílicos^[11]. La reacción procede agregando 1,1 equivalentes de éste reactivo a una solución concentrada de ácido carboxílico (1,0 eq.) y 1,0 eq. de amina, ésta reacción puede ser catalizada por cloruro de metileno o acetonitrilo a 0°C. El aducto hidratado DCU precipita rápidamente y la reacción es completada en una hora a temperatura ambiente. Disolventes como THF y DMF pueden ser utilizados pero se reporta que reducen la velocidad de reacción y hacen lenta la formación del producto N-acilurea e incrementan la racemización en ácidos carboxílicos quirales. La adición de aminas primarias facilitan la formación de N-acilurea y racemización^[14b].

La adición de agentes acoplantes tales como, 1-hidroxibenzotriazol (BtOH), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (AtOH) y N-hidroxisuccinimida (SuOH) pueden mejorar ambos problemas, éstos aditivos actúan como catalizadores de acilación y son requeridos para acoplar componentes impedidos estéricamente y cuando la amina es un nucleófilo débil.

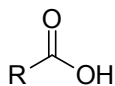
El mecanismo de la reacción de acoplamiento entre la DCC y el ácido carboxílico procede de la siguiente manera^[12].



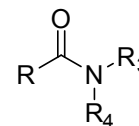
Esquema 21.
Mecanismo de la reacción de DCC con ácidos carboxílicos para la formación de amidas

Un inconveniente del DCC es que al término de la reacción queda DCU remanente en la solución con el producto, por lo tanto es necesario una purificación. Algunos derivados de carbodiimidas son solubles en agua, por tanto se pueden remover por una simple extracción^[13]. Se han formado amidas a partir de ésteres o lactamas, el proceso consiste en la hidrólisis de éstas moléculas seguida de la formación del enlace amido usando una resina enlazada a carbodiimida, el exceso de reactantes es secuestrado por un soporte de polímero que permite obtener el producto deseado puro, sin la necesidad de realizar extracciones y cromatografía^[63], las condiciones de reacción se muestran a continuación.

Esquema 22.
Reacción de formación de un grupo amido a partir de un ácido carboxílico.



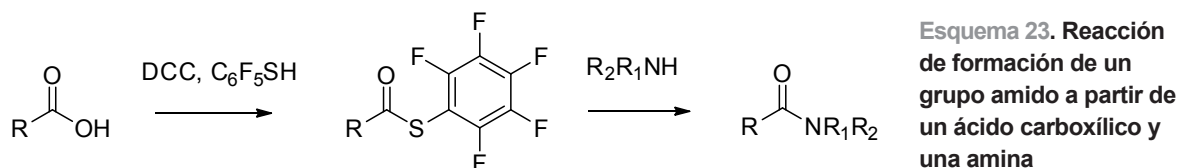
1. BnMe₃NOH (MeOH), THF
 2. MP-TsOH
-
3. R₃R₄NH, PS-Carbodiimida HOBt
 4. PS-TsOH o PS-NCO, MP-carbonato



Hidróxidos de tetraalquilamonio han mostrado que afectan la hidrólisis de los ésteres, es por eso que se utilizan polímeros. Esteres alifáticos y aromáticos responden favorablemente a estas reacciones en THF a 50°C, la mezcla de reacción cruda se trata con el polímero enlazado a ácido toluensulfónico (MP-TsOH), seguido por filtración y concentración del filtrado proporciona el ácido carboxílico puro.

La formación de un tioéster como intermediario tiene propiedades muy similares al pentafluorofenil éster, pero son más activos y son utilizados por ser donadores de

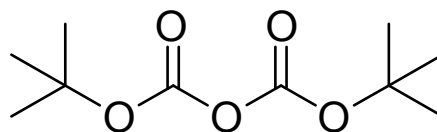
grupos acilo relativamente no reactivos, con la formación de esta especie se favorece la transformación de aminas secundarias a sus correspondientes amidas^[64].



2.6.2 REACCIONES DE PROTECCIÓN DE AMIDAS

El dicarbonato de ditertbutilo es ampliamente utilizado por la introducción del grupo protector amino t-butoxicarbonilo (BOC).

Fig.6. Estructura del grupo portector dicarbonato de ditertbutilo



Éste reactivo es utilizado ampliamente como agente t-butoxicarbonilante de aminas^[14], fenoles y tioles también mediante este reactivo procede una t-butoxicarbonilación de alcoholes, amidas^[15], lactamas, carbamatos y NH-pirroles^[16] en presencia de DMAP.

Este grupo se remueve fácilmente bajo condiciones moderadamente ácidas tales como el tratamiento con ácido trifluoroacético o por termólisis. El grupo Boc-NHR no se hidroliza bajo condiciones básicas y es inerte a muchos otros nucleófilos^[14a]. Boc₂O reacciona suave y rápidamente con compuestos amino en disolventes orgánicos o mezcla de disolventes orgánicos y acuosos, para formar derivados puros en altos rendimientos, el único subproducto que se forma es el t-butanol que se retira fácilmente y dióxido de carbono.

Aminas alifáticas, alicíclicas, aromáticas^[17] y heterocíclicas son tertbutoxicarboniladas. Anilinas son calentadas a reflujo en THF, para obtener los grupos protegidos en buenos rendimientos, sin embargo, las reacciones también ocurren a temperatura ambiente y reaccionan con ácido 4-aminobenzoico en DMF acuoso y NaOH a temperatura ambiente también^[18].

2.7 REACCIONES A TRAVÉS DE RADICALES LIBRES

2.7.1 DEFINICIÓN DE RADICAL LIBRE

Un radical libre es una especie reactiva de vida muy corta que no está presente en concentraciones altas, ya que reacciona tan pronto como se forma, y tiene un número impar de electrones de valencia que se encuentra desapareado. Los electrones impares se combinan rápidamente con otro electrón impar para completar el octeto y formar un nuevo enlace^[7c].

2.7.2 MÉTODOS DE PREPARACIÓN DE RADICALES

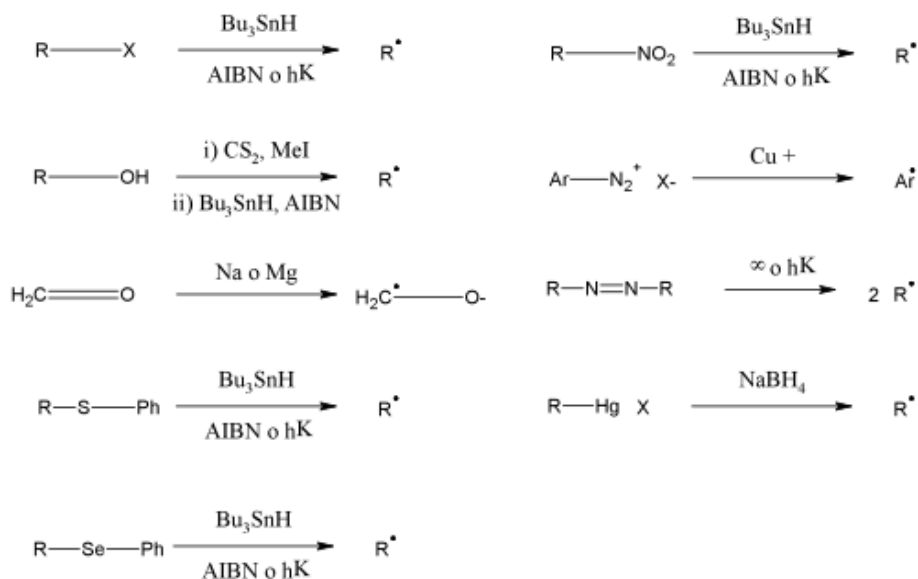
Existen un gran número de métodos de formación de radicales a partir de una gran variedad de sustratos orgánicos.

El más extendido es la ruptura homolítica de un enlace carbono-halógeno, cuando el halogenuro de alquilo es tratado con hidruro de tributilestano, Bu_3SnH , e irradiando a su vez la mezcla para iniciar el proceso o utilizando bisazaisobutironitrilo AIBN como iniciador de radicales.

Otros precursores utilizados son los alcoholes, los cuales previamente se transforman en xantatos y posteriormente se tratan con Bu_3SnH -AIBN o peróxidos como el peróxido de lauroilo.

También se puede llegar a la formación de radicales alquílicos a partir de compuestos carbonílicos cuando se encuentran en presencia de metales alcalinos o alcalinotérreos, o bien a partir de sulfuros, seleniuros y nitrocompuestos siguiendo la ruta del estaño.

Existen otras estrategias de formación de radicales orgánicos como el tratamiento de sales de diazonio con sales de cobre I, la descomposición térmica o fotoquímica de azocompuestos y el tratamiento de derivados organomercurícos con hidruros metálicos como el NaBH_4 , a continuación se muestran algunas de estas transformaciones.



Esquema 24.
Reacciones
de formación
de radicales
libres

2.7.3 REACTIVIDAD DE RADICALES LIBRES

Las reacciones entre radicales libres son procesos que ocurren con gran rapidez. El carácter radicalario se destruye en reacciones de recombinación y serían necesarias cantidades estequiométricas de iniciadores radicalarios. Este tipo de reacciones son poco selectivas y no se pueden controlar fácilmente cambiando las condiciones de reacción. Por otro lado, las concentraciones de radicales son tan bajas que reacciones con especies no radicalarias, como los disolventes que se encuentran en altas concentraciones, se evitan difícilmente.

Las reacciones entre radicales y compuestos no radicalarios son útiles sintéticamente y presentan ciertas ventajas sobre las anteriores, tales como, que el carácter radicalario no se destruye durante la reacción, por lo que se puede trabajar con cantidades catalíticas de iniciadores y con respecto a la concentración de compuestos no radicalarios puede ser más fácilmente controlada.

Para que estos procesos sean útiles en síntesis se deben crear reacciones en cadena y para que esto ocurra se deben cumplir que la selectividad de los radicales

involucrados en la cadena sean diferentes y que las reacciones entre radicales y no radicales sean más rápidas que las de combinación radicalaria.

En una reacción en cadena halogenuros de alquilo y alquenos reaccionan en presencia de hidruro de tributil estaño para formar un aducto radical, el cuál reacciona nuevamente con el hidruro de tributil estaño para formar el producto de interés radicalario que contiene al nuevo enlace y el radical de tributil estaño los cuales reaccionan con el halogenuro de alquilo para dar radicales de alquilo. Estas reacciones son útiles sintéticamente solo, si son más rápidas que otras posibles reacciones que puedan dar los radicales alquilo y el de nuevo enlace objetivo.

2.7.4 RADICALES LIBRES EN REACCIONES DE CICLACIÓN PARA LA FORMACIÓN DE HETEROCICLOS

Hidruros de tributilestaño, trimetilestaño y trifenilestaño han sido empleados exitosamente en la síntesis de heterociclos a través de ciclación con radicales. Las condiciones para estas transformaciones consisten en un exceso de hidruro de tributilestaño con cantidades pequeñas de un iniciador radicalario como azobisisobutironitrilo AIBN, también es posible generar *in situ* el tri-n-butilestaño agregando una pequeña cantidad de cloruro de tri-n-butilestaño con cianoboro hidruro de sodio^[19]. Tris(trimetilsilil)silano [(TMS)₃SiH] es usado en lugar de Bu₃SnH ya que es ligeramente menos tóxico, pero es muy costoso^[20] y las condiciones de reacción son similares a las reacciones que con el compuesto de estaño, es decir usando AIBN como iniciador en reflujo de benceno o tolueno, además, es posible utilizar compuestos de Germanio como el hidruro de tributil germanio, reactivo costoso y mas reactivo que los silanos y menos que los hidruros de estaño^[21]. AIBN es utilizado en muchos casos como radical iniciador, sin embargo es posible utilizar otros iniciadores como peróxidos orgánicos o azocompuestos, como el azobis(metilisobutironitrilo) AMBM, el cual es más soluble y puede ser usado con ciclohexano, tan bueno como en tolueno.

Con respecto a los disolventes utilizados, el ciclohexano es el preferido, ya que tolueno y benceno no únicamente actúan como disolvente si no que también participan en la reacción radicalaria, el uso de agua en reacciones de ciclación radicalaria se ha desarrollado mucho, ya que es posible utilizar iniciadores solubles en agua con buenos rendimientos de transformación.

Se ha estudiado el efecto del átomo de halógeno en las reacciones de ciclación radicalaria y se ha observado una tendencia de reactividad mayor en compuestos con enlace C-Cl mayor que en enlace C-Br y mayor que en enlaces C-I, a pesar de que este último es mejor grupo saliente debido a su baja energía de disociación, en este tipo de ciclaciones mediadas por trinbutil estaño no es aplicable teniendo un grupo alquénico sp^2 alfa al átomo de nitrógeno de la amida^[22]. Bromoamidas que no tienen sustituyentes en alfa al halógeno ciclan de un modo diferente a que si se encuentran sustituidas, lo que indica que el modo de ciclación depende del tamaño y naturaleza de los sustituyentes alrededor del átomo radical^[23].

Se ha reportado la regioquímica de la ciclación vía radicales arilo en pirroles en donde el grupo amido esta unido a una amida mediante el átomo de carbono tres del pirrol, esta ciclación está influenciada por la N sustitución del pirrol. La regioquímica no está influenciada por las sustituciones del anillo del benceno del halogenuro de arilo^[24].

2.8 REACCIÓN DE HECK

Mizoroki y Heck independientemente descubrieron un nuevo acoplamiento mediado por paladio de haluros de arilo con olefinas, pero fue Heck quien lo desarrolló en un método general para la química sintética (Mizoroki^[25], Heck^[26]).

Mizoroki y colaboradores reportaron la reacción con yoduros de arilo y acetato de potasio en metanol a 120°C.

Heck y colaboradores reportaron la reacción de haluros orgánicos con compuestos

olefínicos en presencia de aminas obstaculizadoras como base y paladio catalítico de olefinas sustituidas^[27].

Pequeñas variaciones tales como, estructura del sustrato, naturaleza del ligando, temperatura, presión, etc, permiten obtener una variedad de resultados. Algunas veces aunque el ligando sea muy sofisticado en la reacción simple de Heck las transformaciones no son siempre exitosas.

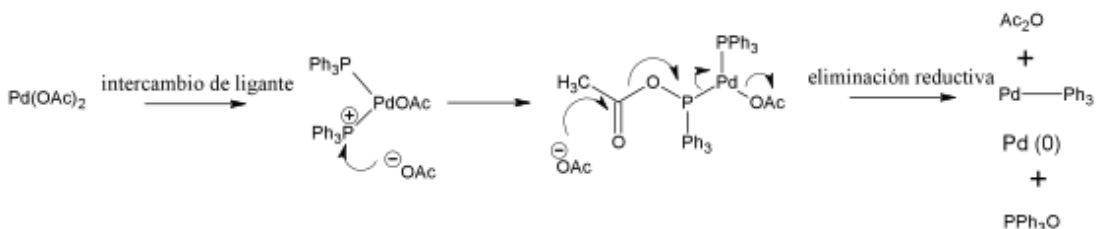
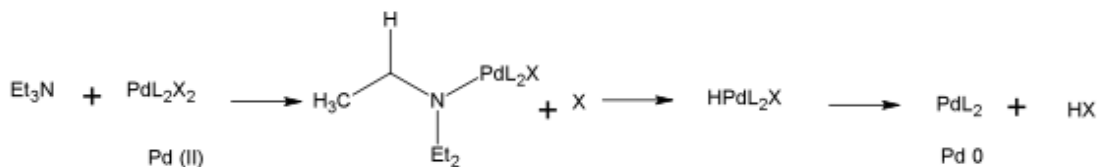
Por otro lado muchos avances se han basado en detalles mecanísticos y la flexibilidad de la reacción como una reacción catalítica de formación de un enlace carbono-carbono.

2.8.1 FORMACIÓN IN SITU DE PALADIO (0) POR REDUCCIÓN DE PALADIO (II)

Un importante aspecto de la reacción de Heck es la generación de las especies activas de paladio.

El catalizador activo de paladio puede ser formado *in situ* a partir de precatalizadores tales como acetato de paladio y tetrakis(trifenil)fosfina, usualmente la reacción es efectuada con ligandos mono y bidentados^[28]. La reacción puede efectuarse con o sin ligandos de fosfinas, pero estos ligandos ayudan a estabilizar al paladio en su estado de oxidación cero. La aproximación más común y estable para la obtención de resultados óptimos en la mayoría de los casos es la utilización de ligandos de fosfina. La reacción de Heck requiere paladio (0) para la formación de un complejo activado que es formado por la reducción de un complejo de paladio (II), esta reducción puede lograrse con moléculas como acetato de paladio, fosfinas, aminas, alquenos y algunos compuestos organometálicos como DIBAL-H, butilitio o triisobutilaluminio^[29].

De dos a tres equivalentes de fosfina son necesarias para la formación de dicho complejo paladio (0)-fosfina, el cual es muy reactivo.



Esquema 25. Reacciones de formación del Paladio (0) mediante la acción de trietilamina y trifenilfosfina

2.8.2 CICLO CATALÍTICO DE LA REACCIÓN DE HECK. MECANISMO DE REACCIÓN

El ciclo catalítico de la reacción de Heck se puede dividir en tres pasos, la adición oxidativa, la inserción del compuesto olefínico y la eliminación reductiva, estas reacciones se resumen a continuación.

2.8.2.1 ADICIÓN OXIDATIVA

El primer paso del ciclo catalítico es, la adición oxidativa de un complejo de 14 electrones $\text{Pd}(0)\text{L}_2$. Esta adición al enlace C-X es usualmente el paso determinante de la velocidad de la reacción y procede a través de un mecanismo concertado.

El paso de adición oxidativa de la reacción de Heck ha sido la más investigada por la cinética que involucra. Las especies aniónicas activas $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ fueron medidas por amperometría en un disco rotatorio de electrodo polarizado en la meseta de la onda de oxidación del complejo de Pd (0). Se ha encontrado que la adición del halogenuro permite la rápida caída de la corriente de oxidación, pero a tiempos largos la corriente de oxidación se observa de nuevo. Lo que significa que los iones yoduro se liberan en solución sobre la adición oxidativa y la reacción procede a través de

un complejo pentacoordinado de vida corta, de esta manera se determinó que la adición oxidativa es el paso determinante de la velocidad de reacción^[30].

2.8.2.2 INSERCIÓN MIGRATORIA

Es el paso del ciclo de Heck en donde se forma el nuevo enlace C-C, éste es el paso que explica la regio y estéreo selectividad así como la selectividad del sustrato. Para ambas aproximaciones mecanísticas los estudios encuentran, que la reacción del intermediario activo es inhibida por el exceso de fosfina lo que establece que un sitio de coordinación libre es requerido para la coordinación de la olefina.

Datos computacionales han mostrado que por la adición de un carbeno complejo catiónico en el estado de inserción migratoria de la reacción, el grado de transferencia de carga del paladio a la olefina es insignificante y no hay producción de carga en el estado de transición. Esto confirma que la inserción migratoria toma lugar a través de un proceso concertado y no un mecanismo de tipo sustitución nucleofílica bimolecular^[31]. Los factores estéricos electrónicos juegan un papel muy importante en el control de los resultados en el proceso de inserción.

La inserción migratoria puede colocar al grupo arilo en cualquiera de los dos carbonos del alqueno, los factores electrónicos pueden controlar esta colocación.

En el caso de alquenos deficientes en electrones y derivados de estireno el grupo arilo es colocado en el carbono beta más electrofílico al fenilo o grupo electroattractor, con alquenos ricos en electrones la regioquímica es opuesta con el grupo arilo alfa al grupo electrodonador, pero con el grupo arilo aún colocado en el carbono más electrofílico.

2.8.2.3 ELIMINACIÓN REDUCTIVA

La β -hidruro eliminación debe ocurrir a través de una geometría planar syn entre

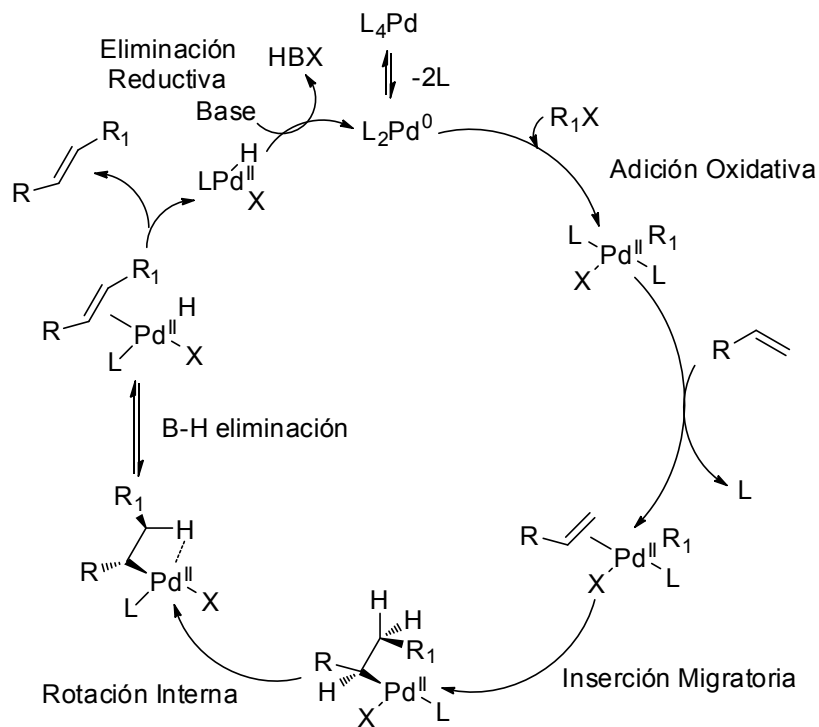
el paladio y el átomo de hidrógeno β . El proceso es concertado y ocurre a través de una fuerte interacción entre el paladio y el β hidruro. Después de la eliminación syn la especie PdH se rescata por la acción de una base y Pd (0) es liberado de nuevo en el ciclo catalítico^[31].

2.8.3 MECANISMO DE LA REACCIÓN DE HECK

El mecanismo de la reacción de Heck es similar a la reacción de acoplamiento cruzado, excepto que la reacción de formación del enlace Carbono-Carbono es estabilizado por una inserción migratoria en lugar de una eliminación reductiva. Éste proceso es manejado por la habilidad del complejo de paladio de realizar una adición oxidativa en el enlace Carbono-Halógeno seguido de la adición del compuesto olefínico, mecanismo que ha servido como base durante muchos años para diversos estudios de esta reacción y es denominado mecanismo tradicional.

La reacción de Heck puede ocurrir mediante un proceso intermolecular o intramolecular, dependiendo de la naturaleza química de los materiales iniciadores y a través de tres mecanismos diferentes, el neutro, el aniónico y el catiónico^[32] dependiendo de la naturaleza de las especies catalíticas activas y la influencia de los ligandos y aditivos asociados en el sistema de reacción.

En general la reacción se efectúa mediante un mecanismo catiónico cuando X es un triflato o acetato o cuando Ag^+ , Tl^+ , y sales cuaternarias de amonio y fosfonio son usadas para ayudar al desplazamiento del haluro, éste mecanismo también predomina cuando ligandos quelantes son usados por catalizadores. El mecanismo neutro ocurre cuando X es un donador sigma fuerte tal como Cl, Br o I^[30]. Ambos mecanismos imperativamente deben reducir el Pd (II) a Pd (0) para generar las especies activas.



Esquema 26. Mecanismo neutro de la reacción de Heck

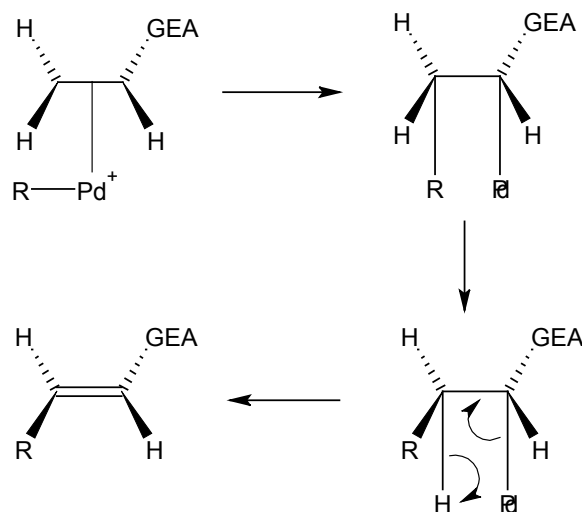
2.8.3.1 MECANISMO TRADICIONAL DE LA REACCIÓN DE HECK

Este mecanismo propone que independientemente de la naturaleza del precursor de paladio la unidad catalítica activa es la especie PdL_2 insaturada coordinada de 14 electrones^[33]. Esto parece razonable sabiendo que PdL_2 es rico en electrones y de carácter nucleofílico con sitios disponibles para que el electrófilo orgánico $R-X$ pueda sufrir adición oxidativa, y de esta manera dar el intermediario conocido $trans RPdXL_2$, en el cual el grupo R está unido mediante un enlace π , el isómero $trans$ es formado por un reacomodo del isómero cis , el cual es menos estable termodinámicamente.

Un sitio vacante debe de estar disponible en el átomo de paladio para acomodar y activar al alqueno, es por esto que se asume la presencia de un ligante monodentado L que usualmente es fosfina, así que una especie $RPdXL$ ($CH_2=CH$ -grupo electroattractor) es formada.

El alqueno coordinado posteriormente sufre una adición syn por parte del complejo de

paladio para formar un complejo sigma enlazado inestable, el cual rotará alrededor del enlace C-C, favoreciendo la estereoquímica del paladio y el hidrógeno β los cuales quedan syn coplanares, lo que conlleva a una beta eliminación y de esta manera se genera el alqueno sustituido trans y la especie catalíticamente inestable $HPdXL_2$.



Esquema 27.
Beta eliminación del hidrógeno del alqueno en el paso de eliminación reductiva del mecanismo de la reacción de Heck

La base debe de estar presente para asegurar un ciclo catalítico exitoso ya que es la responsable de reducir al complejo $HPdXL_2$ para generar la especie PdL_2 la cual se incorporará nuevamente al ciclo catalítico. La incorporación de una base como aminas tiene un efecto benéfico debido a que ésta se encuentra envuelta en la reducción de Pd (II), pero no tiene influencia en la velocidad de reducción en la presencia de fosfinas.

Este mecanismo se ha replanteado debido a ciertos factores que se han descubierto con el desarrollo de nuevas metodologías de síntesis, ya que solo racionaliza la regioquímica y estereoquímica del alqueno sustituido y la necesidad para estabilizar a los ligandos alrededor del paladio, por otro lado no racionaliza muchos de los efectos de los ligantes y disolventes y no explica el efecto tan importante de la aceleración de la velocidad de reacción cuando se agregan ciertos aditivos.

El enlace P-C fue también visto como un factor contribuyente a la descomposi-

ción de especies catalíticas por la formación del complejo de paladio subcoordinado inestable que eventualmente precipita de la solución, como negro de paladio.

2.8.3.2 MECANISMO REPLANTEADO DE LA REACCIÓN DE HECK

2.8.3.2.1 SISTEMA FORMADO POR ACETATO DE PALADIO Y

TRIFENILFOSFINA EN LA REACCIÓN DE HECK

El sistema Acetato de paladio y trifenílfosfina es la combinación tradicional del sistema catalítico usado en la reacción de Heck, en relación dos a cuatro equivalentes respectivamente^[33], en presencia de un alqueno se ha comprobado una secuencia de oxidación-reducción en donde se demuestra que la especie activa es el complejo de paladio formado $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ ^[34], se muestra que ambos reactivos se transforman inmediatamente cuando la reacción se efectúa en presencia de disolventes polares como DMF, la forma del complejo es $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2(\text{OAc})_2$ ^[35], de esta manera paladio (II) espontáneamente forma el complejo $[\text{PdL}_n(\text{OAc})]^-$ con $n=2,3$ como el residuo asociado, este complejo formalmente es coordinado e insaturado y altamente nucleofílico, estas características benefician una rápida adición oxidativa, además se ha demostrado que sufre una rápida reacción con yodobenceno para dar el producto de adición $\text{PhPd}(\text{PPh}_3)_2(\text{OAc})$ y no el conocido con el halógeno $\text{PhPd}(\text{PPh}_3)_2\text{I}$.

Estudios electroquímicos indican que complejos de paladio aniónicos son oxidados más rápidamente que los correspondientes neutros, pero la velocidad de reacción de la adición oxidativa del yodobenceno es la misma para ambos.

Paladio (II) aniónico pentacoordinado ha sido propuesto siguiendo la reacción de adición oxidativa de haluros de arilo al complejo $[\text{PdX}(\text{PPh}_3)_2]^-$ ^[36].

La adición de iones acetato (AcO^-) en exceso en el medio donde se encuentra $\text{PhPd}(\text{PPh}_3)_2\text{I}$, producen un equilibrio que da como resultado el complejo $\text{PhPd}(\text{PPh}_3)_2(\text{OAc})$, probablemente vía mecanismo de disociación que envuelve

desplazamientos con yodo. La afinidad del paladio II por el anión halogenuro se ha estudiado^[35], encontrándose el siguiente orden.

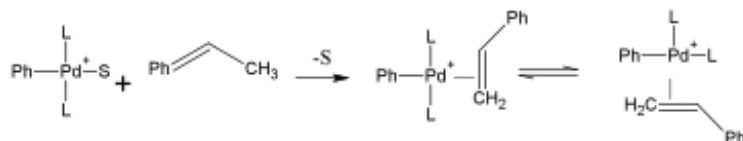


Fig. 7 Relación de afinidad del paladio hacia el halogenuro, en una reacción de adición oxidativa en el mecanismo de la reacción de Heck.

La adición oxidativa se ve influenciada por la fortaleza del enlace del haluro orgánico, en términos de energía de disociación, el orden decrece como se ha señalado teniendo el enlace Ar-Cl un valor de 96 Kcal/mol, seguido de Ar-Br con 81 Kcal/mol y Ar-I con 65 Kcal/mol^[37].

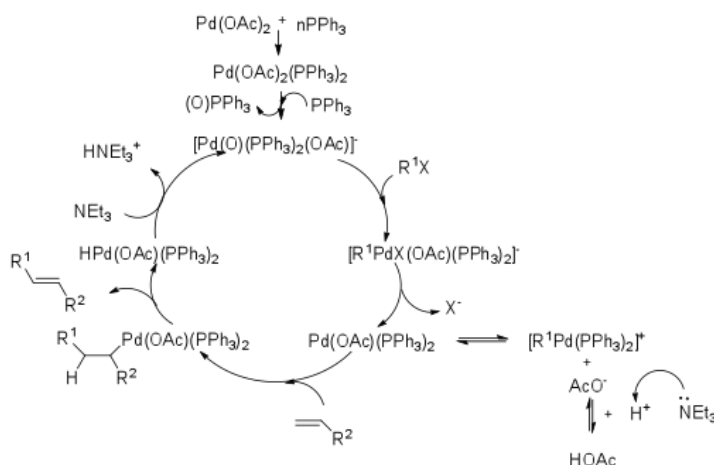
Muchos de los precursores catalíticos para esta reacción envuelven cuatro o más equivalentes del ligante para asistir a la estabilización del paladio, se ha estudiado que este exceso de ligante, es decir tres equivalentes, afectan la velocidad de la adición oxidativa retardándola, lo que sugiere que el complejo aniónico favorece la reacción de adición oxidativa del halogenuro al paladio.

Se han realizado estudios de la formación del enlace C-C en presencia de ambos complejos de paladio y se ha observado que el complejo $\text{PhPd}(\text{PPh}_3)_2\text{OAc}$ reacciona con estireno en presencia de DMF a temperatura ambiente, mientras que el $\text{PhPd}(\text{PPh}_3)_2\text{I}$ no reacciona bajo esas condiciones. Cuando el ión acetato es agregado a la mezcla, la formación de estilbena es mayor, debido a la disociación del ión acetato del complejo. En contraste, el complejo catiónico $[\text{PhPd}(\text{PPh}_3)_2]^+$ reacciona con el estireno a temperatura ambiente pero más lentamente que con el complejo neutro $\text{PhPd}(\text{PPh}_3)_2\text{OAc}$, esto se debe a que especies catiónicas solvatadas proporcionan un aducto trans que requiere isomerización para permitir la inserción syn de la olefina en el enlace Ph-Pd, la reacción se muestra en el siguiente esquema.



Esquema 28. Reacción de inserción del alqueno al complejo de paladio

Se ha encontrado que la especie trans $[\text{PhPd}(\text{OAc})(\text{PPh}_3)_2]$ no reacciona rápido a menos que iones acetato sean agregados, por lo cual queda establecido que la especie $[\text{PhPd}(\text{OAc})(\text{PPh}_3)_2]$ es el intermediario activo en la reacción de Heck (esquema 17). Su reacción con las olefinas es el paso determinante de la reacción en el ciclo catalítico.



Esquema 29. Ciclo catalítico que muestra las especies activas de paladio en la reacción de Heck.

Es decir el contraión del complejo es de suma importancia en la electrofilicidad de especies que envuelven paladio II, así la formación de iones con el paladio retardan la coordinación e inserción del alqueno haciendo más lenta la reacción total. Otros estudios confirman que el yodobenceno es un electrófilo muy reactivo hacia la adición oxidativa.



Fig. 8. Orden decreciente de la reactividad del enlace C de un grupo arilo- Halógeno en el paso de inserción del ciclo catalítico

Cuando el sistema catalítico $\text{Pd}(\text{OAc})_2\text{-PPh}_3$ es sometido a altas temperaturas por arriba de 100°C , el enlace del grupo fenilo del ligando trifenilfosfina se rompe y se produce el enlace aril paladio $\text{II}^{[38]}$, esto causa que el catalizador se descomponga prematuramente y el grupo fenilo se acople al alqueno resultante en el producto de contaminación, lo cual es un obstáculo significativo cuando se usa trifenilfosfina con electrófilos muy reactivos. Por el contrario, altas temperaturas se requieren para efectuar reacciones con bromuros de arilo que contienen grupos electrodonadores y cloruros de arilo reactivos, debido a sus bajas velocidades de adición oxidativa.

2.8.3.2.2 SISTEMA FORMADO POR ACETATO DE PALADIO Y TRIFLATOS EN LA REACCIÓN DE HECK

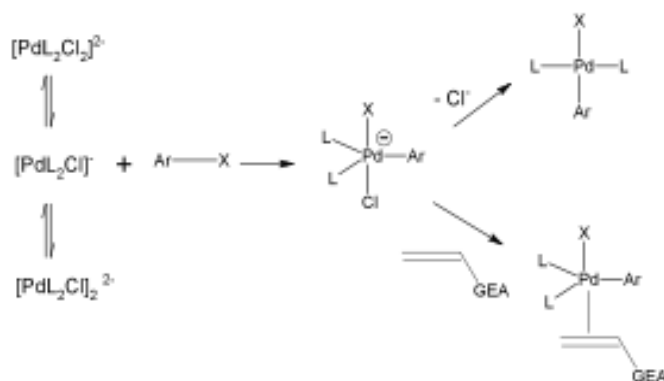
Para prolongar la vida del complejo de paladio en estas reacciones se usan otras moléculas como $p\text{-}(\text{o-tolil})_3$ en el seno de la fosfina ya que ayuda a formar una especie estable PdL_2 y además minimiza la ruptura del enlace P-Ph, esto sucede debido a que se forma un paladaciclo dimérico el cual en solución está en equilibrio con el disolvente enlazado a monómeros los cuales son muy estables térmicamente.

2.8.3.2.3 TRIFENILFOSFINA COMO LIGANDO EN LA REACCIÓN DE HECK

Las reacciones de Heck se prefieren realizar a bajas temperaturas, para lograrlo se requieren adiciones oxidativas rápidas de haluros orgánicos que se le pueda agregar complejos de paladio favorablemente. En presencia de haluros provenientes de los arilos orgánicos o de sales de tetraalquilamonio, los complejos de paladio aniónicos están involucrados, tales especies deben de ser más nucleofílicas que el correspondiente complejo neutro y así reaccionar más rápido con el halogenuro orgánico electrofílico.

Una investigación de la reducción del catalizador PdCl_2L_2 donde $\text{L} = \text{PPh}_3$ ha mostrado que en presencia de iones cloruro la especie activa de paladio (0) es el complejo $[\text{PdL}_2\text{Cl}]^{[36]}$, de esta forma el anión está en equilibrio con el anión dimérico

$[\text{PdL}_2\text{Cl}_2]^{2-}$. Yoduros de arilo sufren adición oxidativa por parte del $[\text{PdL}_2\text{Cl}]^-$ generando un complejo de paladio II aniónico pentacoordinado el cual puede eventualmente producir la especie PhPdL_2I .



Esquema 30.
Reacción de formación de la especie activa de paladio

Este proceso es muy lento, pero puede acelerarse significativamente por la adición de iones sodio los cuales formaran el par iónico Na^+Cl^- y de esta manera removerán los iones cloruro para que no intervengan en la reacción.

2.8.3.2.4 ESPECIES QUE ACTÚAN COMO AGENTES DE TRASFERENCIA DE FASE EN LAS REACCIONES DE HECK

Jeffery reportó condiciones de reacción para el uso de agentes de transferencia de fase usando un sistema estándar de reacción de Heck que involucra iodobenceno, acrilato de metilo, acetato de paladio y trifenilfosfina a 60°C en condiciones anhidras^[39]. Combinaciones específicas de estos aditivos pueden ser benéficos para el acoplamiento, mientras que otras van a depender del tipo de base utilizada.

Él encontró que la reacción para el sistema estándar era más efectiva cuando se usaba cloruro o bisulfato de tetraalquilamonio en acetonitrilo o DMF si cualquiera de los dos, bicarbonato de sodio o potasio se utilizaban como base. También cuando se usa como base acetato de potasio, acetato de sodio o acetato de tetraalquilamonio en presencia o ausencia de trifenilfosfina son necesarias condiciones anhidras ya

que es mayor la eficiencia del cloruro y bromuro de tetraalquilamonio en comparación con el bisulfato de tetraalquilamonio. Con respecto a la adición de agua al sistema, se encontró que era benéfico cuando la base se trataba de carbonato de sodio o potasio. De hecho es posible que las reacciones ocurran en medio acuoso en ausencia de algún disolvente orgánico a temperatura ambiente usando ambas especies, carbonato de potasio y un haluro de tetraalquilamonio. El efecto acelerante de la reacción en presencia de las sales de tetraalquilamonio depende fundamentalmente de la presencia de la porción de tetraalquilamonio hasta la presencia de los iones LiX o NaX , probablemente por la formación de los enlaces iónicos tan fuertes en los que se encuentran. También se demostró que en muchos casos la presencia de trifenilfosfina era innecesaria y los resultados eran satisfactorios, el sistema utilizado en esa reacción consistió en bisulfato de tetraalquilamonio y KCl .

Jeffery demostró que existe un efecto acelerante muy notorio en la reacción de Heck, debido a la adición de sales de tetraalquilamonio, debido a la formación de los iones involucrados. Encontró además que el efecto reside en que una base eficiente catalice la reducción del paladio en el complejo $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{HX}$ para regenerar el catalizador paladio (0). También el haluro resulta de la formación del complejo aniónico paladio (0) con el intermediario paladio (II) pentacoordinado, el cual también se espera que aumente la velocidad de la adición oxidativa y la inserción del alqueno respectivamente^[40].

2.8.3.2.5 EL USO DE DISOLVENTES COMO LIGANTES EN LA REACCIÓN DE HECK

El uso de triflatos de arilo o vinilo como OTf (trifluorometanesulfonatos) es favorecido en la gran labilidad del enlace Pd-OTf comparada con el enlace Pd-X ya que éste es más propenso a ser reemplazado rápidamente por otros ligandos incluyendo disolventes. Un acoplamiento de Heck eficiente se logra usando una combinación

de un triflato vinílico con fosfina y haluro en ausencia de agentes de transferencia de fase en presencia de un alqueno no activado bajo condiciones medias de 50°C^[41].

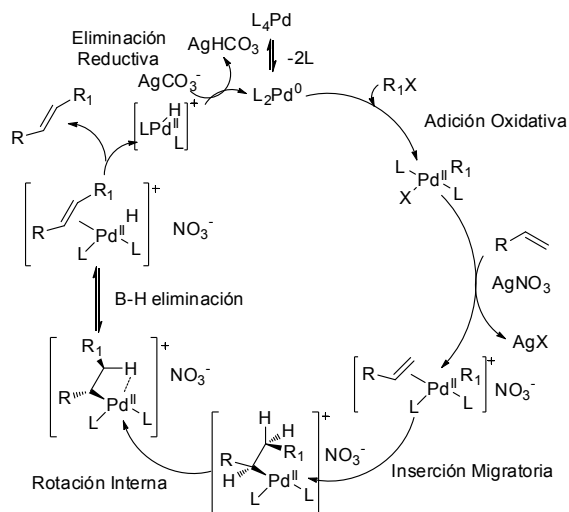
El agua puede inducir un cambio de forma, de la fase sólido-líquido a la fase líquido-líquido con una rápida regeneración del catalizador paladio (0)^[39]. El agua podría acelerar la reacción por la formación de iones hidroxido.

La coordinación de un cloruro a el complejo de paladio (II) inhibe la inserción del alqueno cuando la densidad electrónica es alta debido a las interacciones repulsivas entre el orbital molecular lleno del alqueno y el orbital 5s del complejo de paladio neutro (II)^[42].

La gran reactividad que se observa cuando se usan vinil triflatos y triflatos de tetraalquilamonio es atribuida a la rápida velocidad de disociación de ión triflato del intermediario de paladio (II) neutro y la formación de una especie de paladio catiónica reactiva.

El éxito de este aditivo electrofílico reside en la formación de intermediarios catiónicos de paladio (II), los cuales son influenciados por los alquenos ricos en electrones de naturaleza pobre aceptor π y buen donador σ , por otro lado, los complejos de paladio neutros son sometidos por los alquenos deficientes en electrones y mejores aceptores π pero pobres donadores σ . Esto se logra cambiando el paladio (II) de catiónico a neutro por la adición de un haluro soluble en reacciones que envuelven triflatos vinílicos o arílicos e intercambiar al paladio de neutro a catiónico por la adición de agentes secuestrantes de haluros tales como carbonato de plata o triflato de plata en reacciones que envuelven haluros vinílicos o arílicos.

Bajo condiciones neutras los alquenos que contienen grupos electrodonadores se unen directamente al átomo de carbono del alqueno, lo que da como resultado una mezcla de regioisómeros que estará determinada por factores estéricos, la formación del enlace C-C ocurrirá en el carbono menos impedido. Intermediarios catiónicos favorecerán la reacción del enlace en términos de la reactividad del alqueno, es decir, el menos rico en electrones o en términos de cual estabilice mejor el desarrollo de la carga positiva.



Esquema 31.
Mecanismo
cationico de
la reacción
de Heck

2.8.3.2.6 LIMITACIONES DE LA REACCIÓN DE HECK

Algunas desventajas de usar yoduros de arilo son menos deseables en términos de economía atómica y son más costosos que los cloruros y bromuros, cloruros de arilo están más disponibles y son más resistentes a una serie de protocolos.

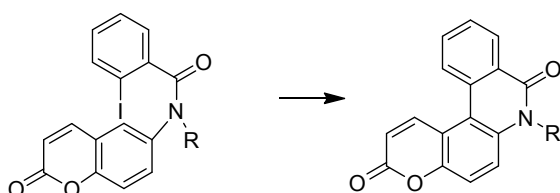
Bromuros y cloruros de arilo no son tan reactivos hacia adición oxidativa, es por eso que las temperaturas de reacción son alrededor de $120^\circ C$, frecuentemente permiten la degradación competitiva del catalizador paladio y la formación de subproductos a través del enlace P-C activado del ligando de fosfina coordinado.

El reordenamiento del grupo arilo en la reacción de inserción es mucho más fácil con yoduros de arilo que con los de bromo y cloro, la presencia de grupos electroattractores en la fosfina y el paladio enlazado al grupo arilo se encontró que suprimen la rotación o el reacomodo del arilo.

Varios mecanismos se han propuesto para la reacción de reacomodo del enlace P-C en sistemas $Pd(OAc)_2$ con PPh_3 y alqueno, incluyendo 1, 2-migración nucleofílica de un grupo fenilo de la fosfina al átomo de paladio y una adición oxidativa del enlace P-Ph a la especie de Pd (0), una ruta alternativa envuelve la adición y eliminación reversible de sales de fosfonio cuaternarias de complejos de arilpaladio (II).

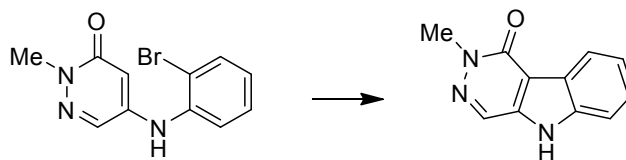
Utilizando como material iniciador un sistema heteroaromático de yodo amida terciaria N- alquilada, se han llevado a cabo acoplamientos arilo-arilo en la misma molécula con porcentajes de rendimiento altos, para estas reacciones se usa como catalizador acetato de paladio 10% mol, 2.75 equivalentes de TBAB como aditivo, 1.2 equivalentes de acetato de potasio anhidro como base en DMF anhidra bajo atmosfera de nitrógeno durante 10 h a 120°C, los porcentajes de rendimiento son de hasta 91%. Cuando se trata de acoplamientos en yodoamidas no alquiladas ocurre degradación del material de partida^[65], el esquema de la reacción se muestra a continuación:

Otro experimento de ciclación importante ocurre, utilizando como precursor un bro-



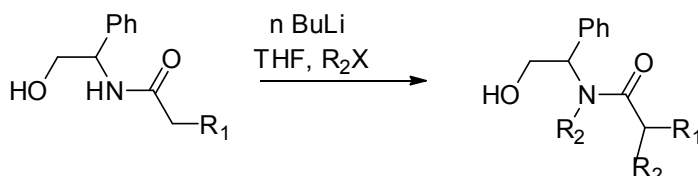
Esquema.32.
Acoplamiento intramolecular de Heck de una yodoamida como intermediario

moderado y como catalizador bisclorobis(trifenil)fosfina paladio II, acetato de sodio como base (NaOAc.3H₂O) en DMA anhidra a 130°C con un 80 % de rendimiento^[66]. Amidas sustituidas han sido sintetizadas enantiomericamente puras por medio de



Esquema 33. Reacción de acoplamiento de Heck intramolecular con un derivado de bromoanilina

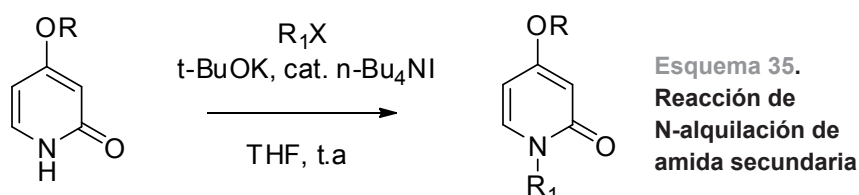
alquilaciones estereoespecíficas, a partir de una estrategia asimétrica aplicada a derivados de diaminas^[69], con las condiciones que se muestran a continuación:



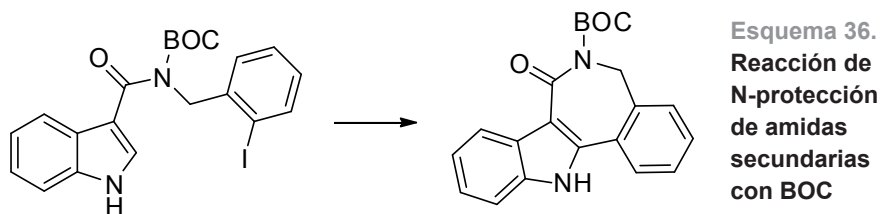
Esquema 34.
Reacción de N-alquilación de amidas

Se han realizado selectivas N-alkilaciones de piridonas bajo condiciones anhidras con yoduro de tetrabutilamonio y tert-butóxido de potasio empleados como catalizador y como base respectivamente.

Cuando R_1 es metilo, el procedimiento consiste en 1.5 equivalentes de yoduro de metilo, 1 equivalente de t-BuOK cat, 5% mol de n-Bu₄NI en THF bajo atmosfera de Nitrógeno, la mezcla se deja en agitación a temperatura ambiente durante toda la noche^[66], la reacción se muestra a continuación:



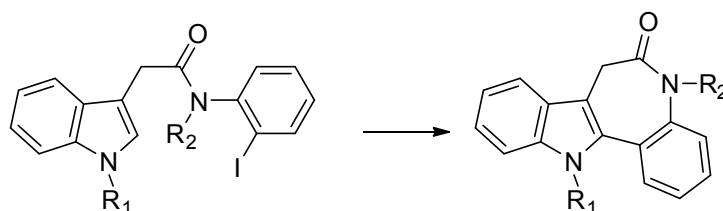
Se han llevado a cabo reacciones de Heck, en sistemas intermediarios similares a los utilizados en este proyecto para ser ciclados, formado por yodoamidas secundarias protegidas con BOC las cuales en presencia de acetato de paladio 10% mol, trifenilfosfina 20% mol, 2 equivalentes de carbonato de plata en DMF anh. se transforman a 100°C durante 2 h, con rendimientos de hasta 86 %^[73]. El sistema se muestra a continuación:



Se ha registrado en experimentos relacionados que la reacción de Heck en sistemas con hidrógenos en el grupo indol y N-BOC del indol produce degradación de la materia prima cuando se somete a 24 h de reacción.

Cuando se lleva a cabo la reacción utilizando la amida protegida N-BOC la reacción no se efectúa y se observa degradación de la materia prima, mientras que cuando

se protege la amida con un grupo alquilo la reacción se efectúa en un 89% de rendimiento. Las condiciones bajo las cuáles ocurren estas transformaciones consisten en 10% mol de Pd(OAc)₂, 20% mol de PPh₃, 2 equivalentes de carbonato de plata en DMF anh. a 100°C durante 0.5 h.



R1= me; R2= BOC
R1= R2= Me

Esquema 37. Reacción de protección N-BOC de amidas secundarias

2.8.4 CATÁLISIS HETEROGÉNEA EN LA REACCIÓN DE HECK

En los últimos años se han desarrollado numerosos catalizadores para su uso en la reacción de Heck. Se habían desarrollado alternativamente catalizadores moleculares, los cuales podían ser estructuralmente complejos y costosos para su recuperación.

Estos catalizadores pueden dividirse en sistemas coloidales solubles e insolubles^[43].

En sistemas catalíticos heterogéneos insolubles es importante considerar la solubilidad de la base BH^X^[44], una sal insoluble apagaría la superficie del catalizador y por lo tanto sería necesario que la reacción se efectuara en el disolvente en el cual puede solubilizarse este subproducto removiéndolo de la vecindad de la superficie del metal.

Se ha encontrado que Pd-MgO es útil catalizador heterogéneo en reacciones de acoplamiento^[45], en comparación con Pd-C las diferencias residen en el carácter del soporte sólido. El soporte básico Pd-MgO puede donar electrones a las partículas de paladio creando un ambiente rico en electrones el cual es favorable durante la adición oxidativa del haluro de arilo. El catalizador formado por Pd-C es más ácido y su carácter donador de electrones no lo hace favorable en este sistema.

La ventaja del tamaño de partícula es, que el catalizador tradicional toma lugar en la superficie de las partículas del metal disperso, mientras que los coloides o clusters pueden ser solubles en las partículas del metal. Paladio soluble es preparado por la reacción química entre una sal de paladio o la dispersión electroquímica del paladio en presencia de un estabilizador, como polímeros, sales de tetraalquilamonio o tensoactivos, ya que forman una capa protectora alrededor de la partícula del metal previniendo aglomeración y formación de un precipitado insoluble como lo es el negro de paladio. Generalmente el tamaño más pequeño de partícula tiene mejor actividad ya que hay un mayor número de átomos superficiales capaces de realizar la catálisis^[46].

2.9 PAULONAS, MOLÉCULAS CON POTENCIAL ACTIVIDAD BIOLÓGICA

2.9.1 CICLINAS DEPENDIENTES DE CINASAS

El ciclo celular es controlado por una serie de complejos de 30 a 45 KDa, proteínas denominadas ciclinas, moléculas que junto con las proteínas cinasas forman las denominadas ciclinas dependientes de cinasas CDKs (por sus siglas en inglés cyclin-dependent kinases), las cuales contienen alrededor de 300 residuos de núcleos catalíticos semejantes a las proteínas cinasas.

Las cinasas pueden transferir grupos fosfato de ATP a cadenas de serina y treonina de proteínas blanco. Las cinasas son inactivas bajo la acción de un complejo con la ciclina apropiada y estas, también son requeridas para esta activación. Cada estado en el ciclo celular es controlado por uno o más complejos ciclina-CDK diferentes. Uno de los CDK más conocidos en el humano es el CDK 2, el cuál funciona en un complejo con la ciclina A durante la fase S del ciclo celular. La gran molécula de ciclina unida altera la conformación de CDK 2 abriendo la hendidura catalítica y exponiendo treonina 160, su grupo hidroxilo puede ser fosforilado por acción de la CDK con la cinasa activante CAK con un incremento de 100 veces en la actividad

catalítica. El control de la CDK también depende de proteínas que actúan como inhibidores específicos y sobre eliminaciones precisas de ambas ciclinas e inhibiciones vía sistemas ubiquitina^[47].

2.9.2 PAULONAS

Las Paulonas son moléculas de la familia de las benzacepinonas, de estructura 7,12-dihidroindol[3,2-d]benzacepin-6(5H)-onas^[48], estas moléculas se clasifican de acuerdo al grupo reactivo que contengan principalmente en las posiciones R_1 y R_2 .

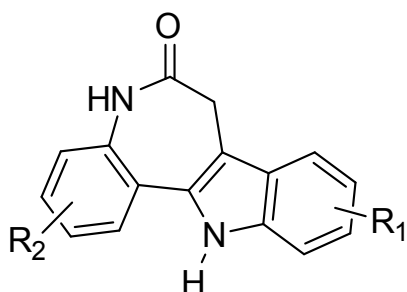


Fig.9. Estructura típica de una paulona

Se nombran *alsterpaulonas*^[49] cuando poseen grupos altamente reactivos como cianos y nitros, se denominan *cenpaulonas*^[50] cuando poseen un grupo halógeno en la posición R_2 y *azacenpaulonas*^[51] cuando poseen un grupo halógeno en R_2 y un átomo de Nitrógeno en el anillo de R_1 . Las estructuras se presentan a continuación:

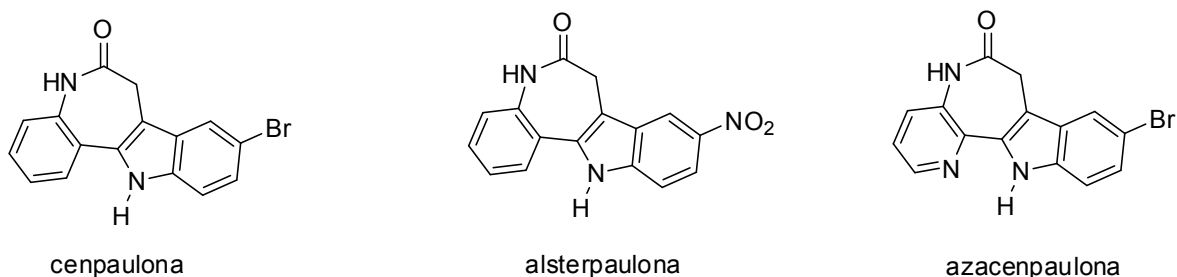


Fig. 10. Estructuras de algunos tipos de paulonas

Estas moléculas actúan como inhibidores cinasas de tipo CDKs, enzimas responsables de hiperfosforilaciones en el ciclo celular^[52], además son inhibidores cinasas en la síntesis del glicógeno GSK (por sus siglas en inglés glycogen synthase kinase) y también son inhibidores CDK de tipo neuronal (CDK5/p25)^[53]. Su potencialidad depende de la posición en la que se encuentre el grupo reactivo ya que proveen cierta especificidad para llevar a cabo diferentes mecanismos en la célula. A nivel celular son activos en mitocondria y citoplasma^[54]. Debido a su alta especificidad por ambas enzimas GSK-3B y CDK5 son utilizadas en el tratamiento de desordenes proliferativos como el cáncer principalmente y enfermedades neurodegenerativas como Parkinson, Alzheimer^[48] y glaucoma^[55] entre otras.

También se han sintetizado otro tipo de paulonas inhibidores cinasas del tipo CDK2, las cuales reducen el daño miocardio, además de reducir el daño en accidentes cerebrovasculares del tipo trombosis, embolismo cerebral y fibrilación arterial, además de daño cerebrovascular hemorrágico resultado de aneurismo y malformación arteriovenosa^[56].

Existen otros tipos de paulonas del tipo N5- sustituido-benzo[2, 3]azepino[4,5-b]indol-6-onas (fig. 11) las cuales han sido aceptadas como agentes activos farmacéuticamente para el tratamiento de tripanosomiasis de América del Sur y África, enfermedad del sueño, enfermedades relacionadas con Leishmaniasis, espundia, enfermedad de Chagas, toxoplasmosis, enfermedades relacionadas con la malaria y neumonía, entre otras^[57].

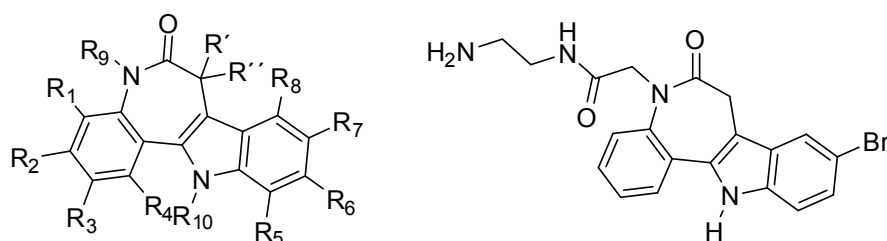
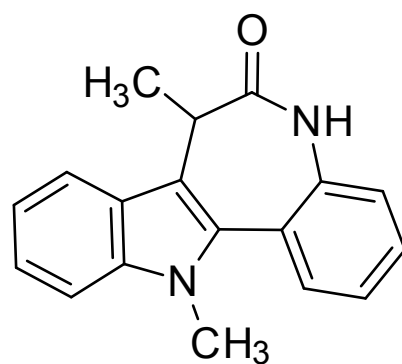
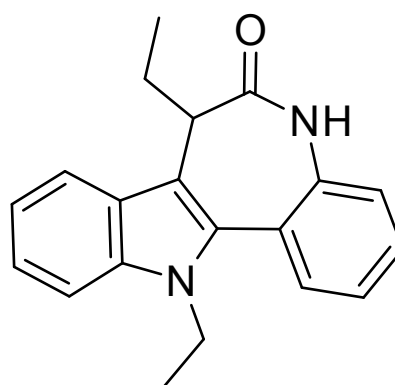


Fig.11.
Estructuras
de paulonas
con actividad
inhibitoria

Sintetizar alquilpaulonas del tipo 7-hidro-12,5-dialquilindol-[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)onas (Fig. Vd y Ve). Y realizar un estudio del último paso (reacción de Heck) de formación de estas moléculas a fin de encontrar las condiciones óptimas de estas transformaciones.



(Vd)

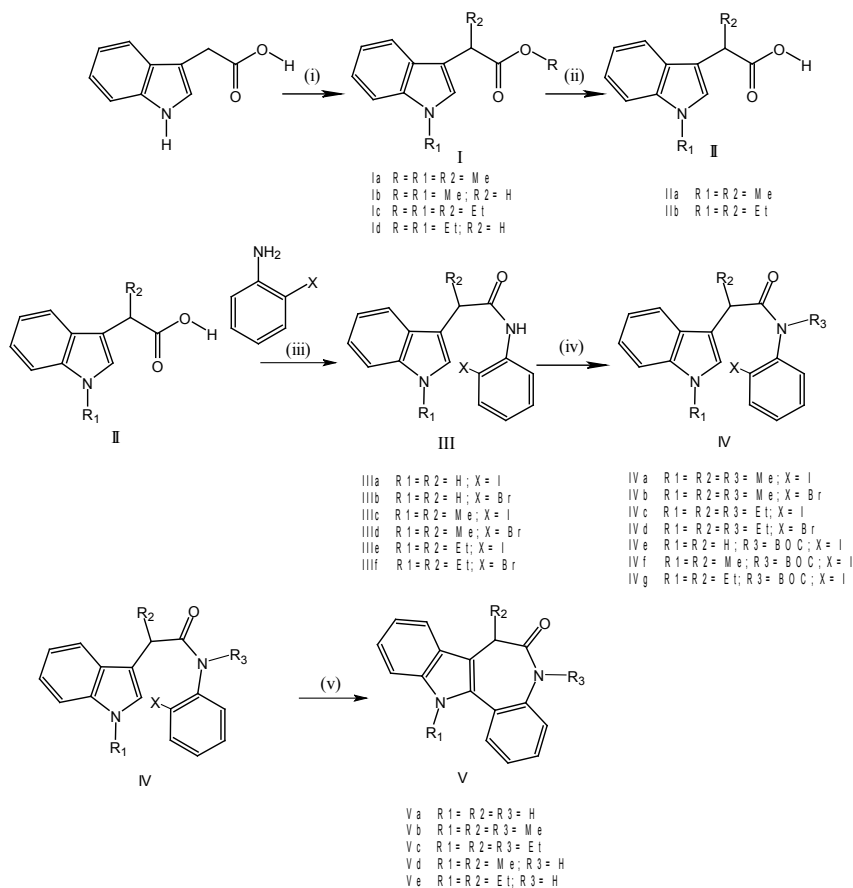


(Ve)

Mediante una serie de reacciones sencillas como lo son: reacciones de N y C-alkilación del ácido 3-indolacético con formación del éster, seguida de una reacción de hidrólisis en medio básico de dicha molécula y una posterior reacción de condensación del ácido carboxílico formado con una haloamina aromática se pretenden sintetizar un grupo de amidas intermediarias, las cuáles se someterán a una reacción de acoplamiento intramolecular de Heck para su ciclación y formación de las alquilpaulonas objetivo.

La ruta de síntesis para efectuar estas transformaciones se muestra en la siguiente sección.

RUTA SINTÉTICA PROPUESTA



(I) Se propone en una sola reacción la formación del éster alquílico y la N y C alquilación del ácido 3-indolacético para la formación del intermediario II. La reacción se efectuará con hidróxido de potasio como base y yoduro de metilo como agente alquilante para la formación de las especies Ia y Ib y bromuro de etilo para la formación de los compuestos Ic y Id, utilizando DMSO como disolvente a temperatura ambiente durante 12 y 24 horas respectivamente.

(II) La hidrólisis del éster, intermediario I se realizará en medio básico utilizando hidróxido de potasio como base en etanol/agua a reflujo durante dos horas para la formación de las especies IIa y IIb.

(III) **La formación del grupo amido** se ha efectuado exitosamente mediante una condensación del ácido carboxílico y la amina aromática en presencia de DCC como agente acomplejante del grupo carbonilo, haciéndolo más electrofílico hacia la amina, utilizando como disolvente CH_2Cl_2 , a temperatura ambiente durante cuatro horas. Para la formación de los compuestos IIIa, IIIc y IIIe se usará iodoanilina y para la formación de las especies IIIb, IIId y IIIf se usará bromo anilina.

(IV) **La protección de las amidas III** con grupos alquilo, se realizará bajo las condiciones del método (i).

La protección de las amidas III con BOC_2O se realizará en presencia de una cantidad catalítica de DMAP y utilizando como disolvente CH_3CN a temperatura ambiente.

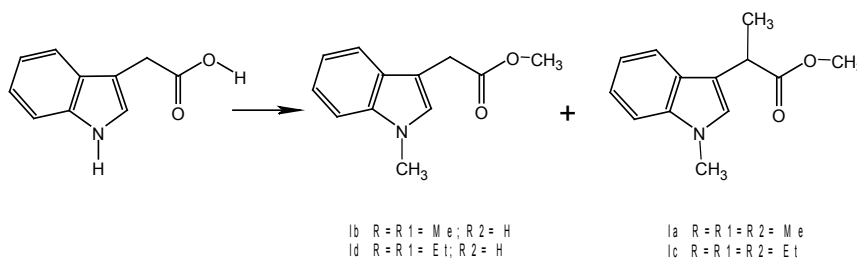
(V) **La ciclación de las amidas** se efectuará mediante una reacción de Heck intramolecular teniendo como antecedente las condiciones: 0,1% mol de acetato de paladio como catalizador, óxido de magnesio como base y DMF como disolvente a una temperatura de 140°C durante 24 horas ^[67].

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 REACCIÓN DE ESTERIFICACIÓN Y REACCIONES DE N Y C

ALQUILACIÓN DEL ÁCIDO 3-INDOLACÉTICO.

Esta reacción se llevó a cabo utilizando diferentes tiempos de reacción, números de equivalentes y dos distintos métodos de adición de reactivos en uno y dos pasos a fin de encontrar una metodología óptima que proporcionará alquilaciones en las posiciones del ácido carboxílico para la formación del éster, en el nitrógeno del grupo indol y en el carbono alfa al grupo carbonilo.



Esquema 38.
Reacción de N y C alquilación y esterificación del ácido 3-indolacético. Formación del intermediario I.

La reacción comenzó con un número de equivalentes de hidróxido de potasio y yoduro de metilo igual al número de posiciones por alquilar con un ligero exceso de 0,1, es decir 3,3 equivalentes de reactivos por cada equivalente de ácido 3-indolacético. Los reactivos se adicionaron en dos pasos (método 1) y se trabajaron tiempos de reacción de ocho y veinticuatro horas para conocer la naturaleza de la reacción. Posteriormente se efectuó la adición de reactivos en un paso (método 2) y se trabajaron tiempos de reacción intermedios a los anteriores de forma creciente hasta 24h obteniéndose los siguientes resultados:

Experimento	Núm. de adiciones	Tiempo de reacción (h)	Productos trialquilado / dialquilado
1		2 adiciones	8 45 / 55
2	“	“	“
3	“	“	“
4	“	24	“
5	“	“	“
6	1 adición	15	50/50
7	“	17	“
8	“	19	“
10	“	24	“

Tabla 4. Condiciones de la reacción de formación de la especie Ila utilizando dos procedimientos de adición de reactivos

Con el método de adición de reactivos en un sólo paso la transformación a productos fue ligeramente mayor que con la adición en dos pasos. Con respecto a los tiempos de reacción es claro que la formación del éster está en función del tiempo, ya que conforme aumenta éste, las transformaciones aumentan también, esto se observa en la tabla 1 experimentos del 6 al 10.

Los resultados muestran también la formación de dos especies, la primera el intermediario de interés alquilado en las posiciones ya señaladas, al que llamamos compuesto trialquilado, especies Ia y Ib y una segunda especie alquilada en las posiciones OH del ácido carboxílico y en el nitrógeno del grupo indol, compuesto al que llamamos dialquilado, especies Ic y Id.

Así fue posible encontrar un tiempo y una metodología adecuados para la reacción de trialquilación. Para proseguir con la optimización, se aumentó la relación de equivalentes de reactivos 1 a 4 materia prima reactivos respectivamente, obteniéndose los siguientes resultados:

Núm. experimentos	10
Núm. equivalentes de reactivos	4
Núm adiciones	1
Tiempo de reacción	24
Productos trialquilado/dialquilado	60/40

Tabla 5.
Condiciones de la reacción de formación de las especies I utilizando las condiciones óptimas

La relación aumentó a 60/40 con esta metodología entonces, era necesario tener un exceso de 1 equivalente con respecto a las posiciones deseadas por alquilar para efectuar la transformación con un mayor porcentaje de rendimiento.

Los resultados muestran que, el tipo de procedimiento de adición de reactivos influyó en la proporción de los productos formados, ya que la relación aumentó de 50/50 a

60/40 compuesto trialquilado/dialquilado en el segundo método (tabla 4), esto ocurrió debido a que con una sola adición el sistema permaneció cerrado las 24 h de reacción y la estabilidad de la especie formada en las primeras horas no se perturbó con una segunda adición. Considerando también que la presión de vapor del agente alquilante yoduro de metilo es alto, con un valor de 53.32 atm a 25.3°C, fue necesario cuidar el medio de la reacción al momento de su adición, bajando la temperatura para ayudar a que reaccionaran la mayor parte de los equivalentes agregados, esta precaución con el método dos solo se cuidó una vez, asegurando así, la existencia de suficientes metilenos en el seno de la reacción para ser atacados por los aniones formados en las tres posiciones, definiendo así la trialquilación, por esta razón y teniendo definidos el tiempo de reacción total y el método, se decidió aumentar el número de equivalentes de hidróxido de potasio y yoduro de metilo hasta cuatro por cada equivalente de ácido de partida, obteniéndose resultados más favorables de hasta 60/40 relación trialquilado/dialquilado (tabla 5), estos resultados se observaron también para reacciones de alquilación en donde participó bromuro de etilo.

Considerando la naturaleza química del ácido 3-indolacético, las dos posiciones más susceptibles a desprotonación por acción de la base son, el grupo hidróxilo del ácido carboxílico seguido del hidrógeno del grupo indol dando como resultado los aniones correspondientes para continuar con el ataque del grupo metileno del medio, proporcionando así la especie más estable de los productos, el compuesto dialquilado, su presencia se observa en los porcentajes de abundancia relativa del análisis de espectrometría de masas, en donde éste compuesto alcanza un porcentaje mayor que la especie trialquilada. Por otra parte, el carbono alfa al grupo carbonilo posee hidrógenos de naturaleza ácida lo que favorece la reacción con el hidróxido de potasio, pero con impedimentos estéricos por parte del grupo indol y el grupo carbonilo, lo que dificulta un poco dicho ataque retardando la alquilación

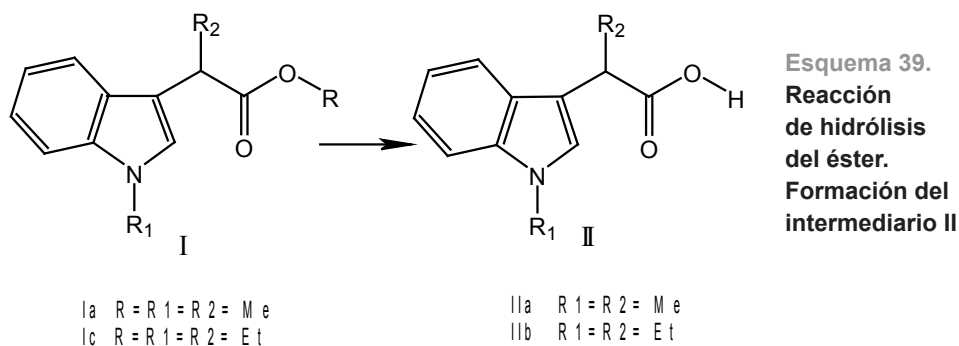
de esa posición, pero finalmente obteniéndose en buena proporción. Además el producto dialquilado se puede someter de nuevo a la reacción de alquilación bajo las mismas condiciones obteniéndose una transformación completa al compuesto de interés.

La mezcla de reacción se purificó por cromatografía de columna obteniéndose los dos productos mencionados, el menos polar, especie de interés y el más polar especie dialquilada y se caracterizaron por IR, EM, RMN-¹H y ¹³C, los detalles de la reacción y espectroscopía se muestran en la parte experimental.

Esta molécula ya contiene los dos grupos alquilo interesantes para la estructura final, de ahora en adelante solo trabajaremos con la parte reactiva de su estructura, el grupo carboxialquilo formado también en ésta reacción. Ahora se proseguirá con la secuencia de pasos ya señalada en la ruta sintética.

4. 2 REACCIÓN DE HIDRÓLISIS DEL ÉSTER

La reacción efectuada en este sistema trata de una hidrólisis en medio básico de los ésteres Ia y Ic, obteniéndose así las correspondientes especies II.



Esta hidrólisis se efectuó en medio acuoso con etanol e hidróxido de potasio en un sólo paso y sólo se modificaron los tiempos de reacción, obteniéndose los siguientes resultados.

Experimento	Tiempo (h)	% Rendimiento
1	0.5	50
2	1	90
3	1	93
4	2	95
5	2	94

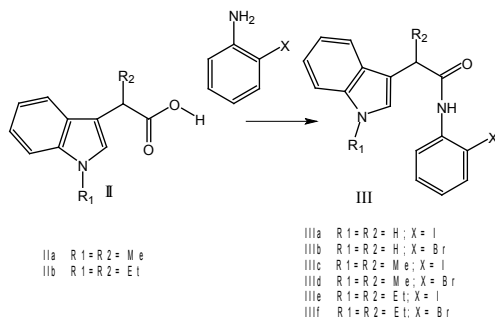
Tabla 6.
Resultados de la reacción de formación de la especie II

Esta reacción cumple con la transformación completa al compuesto hidrolizado y el requerimiento energético utilizado es mínimo, ya que el reflujo de la reacción es en un tiempo de dos horas, obteniéndose altos porcentajes de rendimiento y sin necesidad de purificar el producto. El producto se caracterizó por IR, EM, RMN-¹H y ¹³C, los detalles de la reacción y espectroscopía se muestran en la parte experimental y sí corresponden a la especie esperada.

Se obtuvieron puntos de fusión de los productos con valores de 111 a 113°C para la especie IIa y de 92 a 94°C para el compuesto IIb.

4.3 REACCIÓN DE FORMACIÓN DEL GRUPO AMIDO

Se trabajó con yodo y bromo anilinas, especies aromáticas que proporcionaron la segunda parte importante de las moléculas objetivo y de acuerdo al estudio de la reacción de Heck, estos halógenos son más reactivos hacia la reacción de adición oxidativa que se realiza como primer paso en el mecanismo de la siguiente y última reacción.



Esquema 40.
Reacción de condensación del compuesto hidrolizado con la haloanilina. Formación del intermediario III

La formación del grupo amido intermediario III para la síntesis de las alquilpaulonas se realizó estudiando la condensación de los compuestos hidrolizados II, con dos diferentes anilinas, yodo y bromo anilina bajo las condiciones de dos horas de tiempo de reacción y 1,1 equivalentes de DCC.

Experimento	% Rendimiento	
	Yodoanilina	Bromoanilina
1	85.9	89.21
2	86.2	83.5

Tabla 7. Porcentajes de rendimiento de la reacción de formación del intermediario III con dos anilinas diferentes

Se obtuvieron porcentajes de rendimiento muy similares en la condensación de ambas haloanilinas, y aunque la reactividad de cada sustituyente es diferente, el DCC ayudó a efectuar exitosamente la reacción.

Los productos obtenidos se purificaron por cromatografía de columna y se caracterizaron por IR, EM, RMN-¹H y ¹³C, los detalles de la reacción y espectroscopía se muestran en la parte experimental.

Esta reacción corresponde al último paso para la formación de los intermediarios que se someterán al ciclo catalítico en la reacción de Heck, para su estudio enfocado a la optimización de las condiciones que proporcionen las mejores transformaciones a los productos de interés (productos ciclados).

4.4 REACCIÓN DE HECK INTRAMOLECULAR

Reacciones intramoleculares como las efectuadas en este trabajo, se han desarrollado de muchas maneras en cuanto a método y relación base, aditivo y carga catalítica, a continuación se muestran algunos protocolos para la formación de estos sistemas heteroaromáticos tomados como base para este estudio.

Se llevaron a cabo acoplamientos intramoleculares arilo–arilo de haloamidas secundarias protegidas y no protegidas mediante la Reacción de Heck, a través de diferentes métodos de ciclación, estudiando de esta manera el efecto de los diferentes sistemas formados por, sustrato, base y catalizador sobre las amidas intermedias además de la acción de algunos aditivos sobre la reacción.

Esta reacción será posible conociendo que la estructura química de la molécula intermedia contiene las dos funcionalidades estructurales necesarias para la reacción, es decir, el haluro de arilo derivado de una amida y el doble enlace del grupo indol, compuesto aromático que se encuentra unido a un carbono con centro estereogénico en la posición alfa al carbonilo de la amida, carbono que une a estos dos iniciadores.

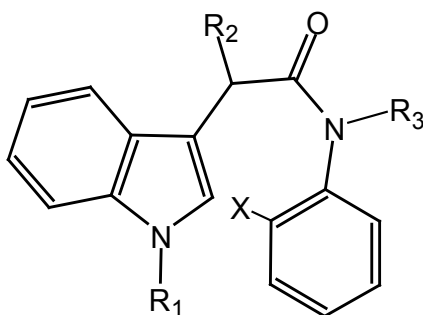
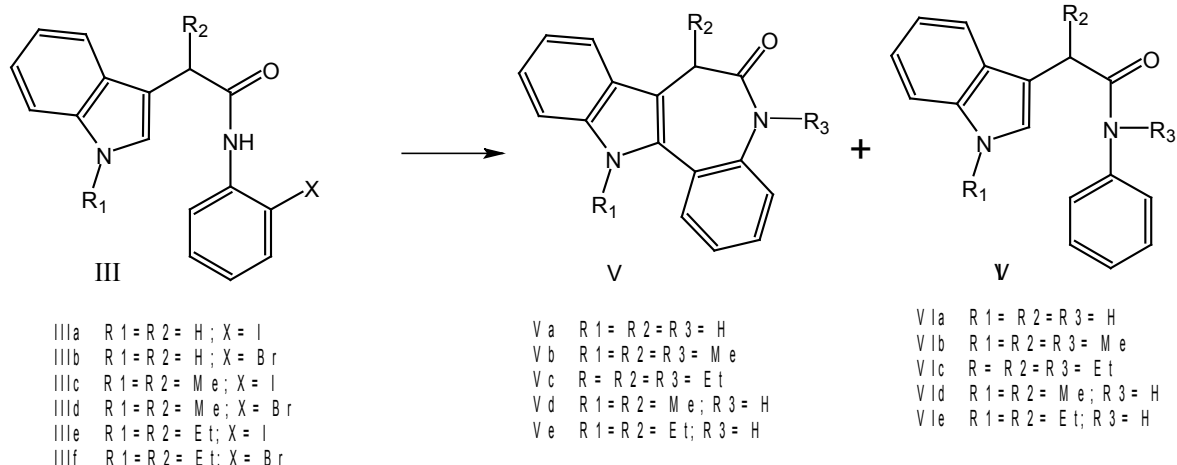


Figura 11.
Estructura química
de la molécula
intermedia de la
reacción de Heck

El acoplamiento puede efectuarse preferentemente en el carbono de la posición dos del grupo indol debido a que el carbono tres está más sustituido y por tanto impedido estéricamente, además de que el paso de inserción del complejo de paladio que cataliza esta reacción ocurre en el carbono menos sustituido, por lo tanto la formación del nuevo enlace se favorece en esa posición, dando lugar a las alquilpaulonas objetivo.

4.4.1 LA REACCIÓN DE HECK UTILIZANDO COMO INTERMEDIARIO AMIDAS SECUNDARIAS

El primer grupo de reacciones se efectuaron con amidas de la forma IIIa-III f, teniendo como precedente que amidas del tipo IIIa se han ciclado satisfactoriamente^[67].

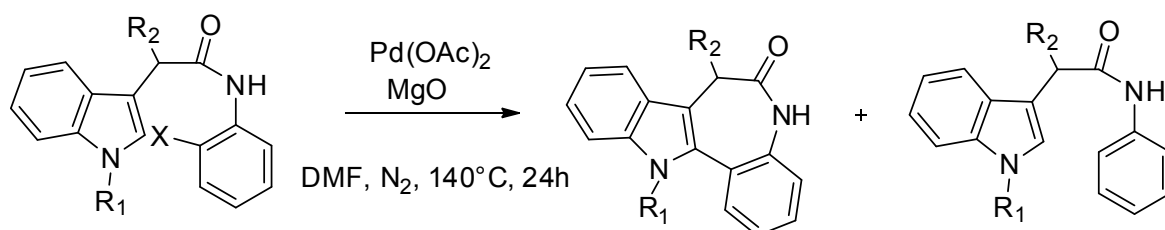


Esquema 41. Reacción general de la formación de alquilpaulonas objetivo a partir de los intermediarios III

4.4.1.1 LA REACCIÓN DE HECK UTILIZANDO BASES INORGÁNICAS. EXPERIMENTO 1A

La reacción con amidas del tipo IIIa se ha efectuado satisfactoriamente en experimentos anteriores, en las condiciones acetato de paladio como catalizador (10% mol), DMF anh, bajo atmosfera de nitrógeno a 140°C durante 24 h utilizando óxido de magnesio como base, obteniéndose un porcentaje de rendimiento del 70% de la paulona Va.

Por esta razón se estudio el efecto de las sales K_3PO_4 (1.4 equiv.), Cs_2CO_3 (1.4 equiv.) y MgO (2.8 equiv.) en la reacción de Heck, bajo las mismas condiciones de reacción. Los resultados se muestran a continuación:



Experimento	% Rendimiento			
	Amida IIIc-d	Recuperado	Producto reducido	Producto de ciclación
K ₃ PO ₄	Yodo derivado	53	17	3
“	Bromo derivado	55	13	3
Cs ₂ CO ₃	Yodo derivado	49	16	2
“	Bromo derivado	50	14	-
MgO	Yodo derivado	10	25	3
“	Bromo derivado	12	21	2

Tabla 8. Reacción de Heck de iodo y bromo derivados del tipo IIIc y III d en presencia de tres bases inorgánicas

Los resultados bajo estas condiciones no fueron satisfactorios en ninguno de los experimentos, los derivados de amidas presentaron un comportamiento similar independientemente del tipo de sustituyente alquilo en el nitrógeno de la amida. Se observa una transformación mayoritaria a producto reducido. Para las reacciones de amidas del tipo IIIc y III d se observó una transformación completa de materia prima, pero no exclusivamente a producto reducido cuando se trató con MgO.

Experimento	% Rendimiento			
	Amida IIIe-f	Recuperado	Producto reducido	Producto de ciclación
K ₃ PO ₄	Yodo derivado	14	44	3
“	Bromo derivado	17	40	2
Cs ₂ CO ₃	Yodo derivado	11	35	4
“	Bromo derivado	15	33	5
MgO	Yodo derivado	10	55	6
“	Bromo derivado	15	40	3

Tabla 9. Reacción de Heck de iodo y bromo derivados del tipo IIIc y III d en presencia de tres bases inorgánicas

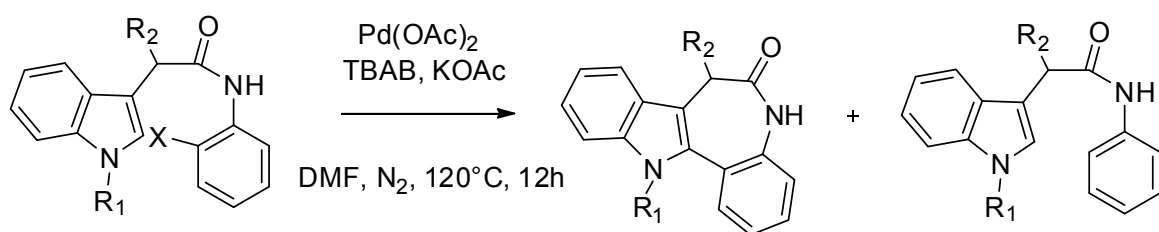
El mismo experimento, en amidas del tipo IIIe y II f, la transformación fue casi exclusiva a producto reducido quedando materia prima sin reaccionar a pesar del tiempo de reacción prolongado al que se sometieron, pero los rendimientos en alquilpaulonas no aumentaron significativamente.

4.4.1.2 LA REACCIÓN DE HECK UTILIZANDO AGENTES DE TRANSFERENCIA DE FASE.

EXPERIMENTO 2A

Sales de tetraalquilamonio se han utilizado exitosamente para mejorar la reactividad y selectividad de las reacciones de Heck inter e intramolecular^[68].

Se siguió un modelo experimental para esta reacción basado en un sistema catalítico formado por paladio, una sal cuaternaria de tetraalquilamonio y el acetato de un metal, de acuerdo a estudios realizados por T. Jeffery en donde menciona que, en reacciones tipo Heck, es benéfico utilizar este tipo de sales para hacer más eficiente el proceso de ciclación, fue por esta razón que se decidió trabajar con bromuro de tetraalquilamonio bajo las condiciones, 1.2 equivalentes de este aditivo que actúa como agente de transferencia de fase, 2.75 equivalentes de base, acetato de potasio o acetato de sodio anhidros, 10% mol de acetato de paladio como catalizador, DMF anh. como disolvente, bajo atmosfera de nitrógeno a 100°C durante aproximadamente 10 h. Los resultados y variaciones se muestran a continuación:



Experimento	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	% Rendimiento		
			Recuperado	Producto reducido	Producto de ciclación
1	100	8	87	-	-
2	100	12	58	17	-
3	120	8	67	-	-
4	120	12	55	20	-

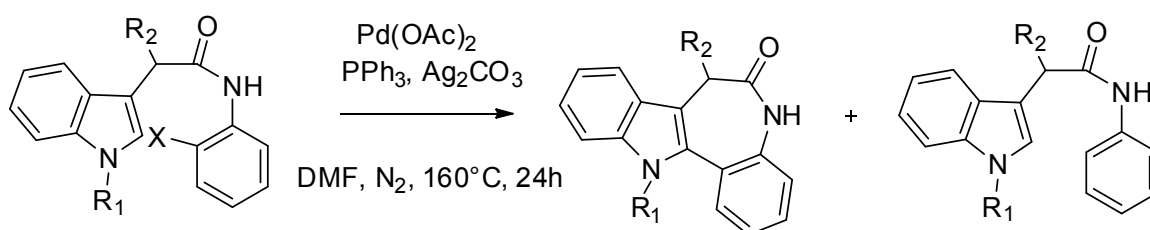
Tabla 10. Reacción de Heck en presencia de bromuro de tetraalquilamonio a diferentes temperaturas

Los experimentos se realizaron con yodo y bromo amidas del tipo IIIa- IIIf, en ninguno de los casos hubo formación del producto de ciclación deseado. Estos resultados muestran una mínima transformación de la materia prima, esta transformación aumentó un poco conforme se elevó la temperatura, ya que a 120°C se observa una menor cantidad de materia prima residual, los tiempos de reacción revelan la formación de producto reducido a mayores intervalos de tiempo, es decir que para llevar a cabo una mayor transformación de la amida intermediaria a producto reducido es necesario elevar la temperatura y aumentar el tiempo de reacción. Con respecto al tipo de amida utilizada, se observó que es más difícil llevar a cabo una transformación en bromoamidas. Posteriormente se fue elevando la temperatura del sistema de 100°C a 120°C y finalmente hasta 140°C, temperatura a la cual el sistema es estable aún y los resultados tuvieron la misma tendencia.

4.4.1.3 LA REACCIÓN DE HECK UTILIZANDO EL SISTEMA FORMADO POR TRIFENILFOSFINA Y SALES DE PLATA. EXPERIMENTO 3A

Se realizó también el estudio del efecto de las sales de plata en conjunto con trifenílfosfina en la reacción de Heck intramolecular para estos sistemas, generando

in situ las correspondientes sales. Las yodoamidas utilizadas fueron IIIa, IIIc y IIIe, es decir, las amidas que no están protegidas, bajo las condiciones, 0,4 % mol de trifenilfosfina, 4 equivalentes de la sal de plata y 0,2% mol de catalizador, en DMF anh. a una temperatura de 160°C durante 16 h. (ref) los resultados se muestran a continuación:



Amida intermediaria	% Rendimiento		
	Recuperado	Producto reducido	Producto de ciclación
IIIa	-	-	-
IIIc	-	-	-
IIIe	-	5	-

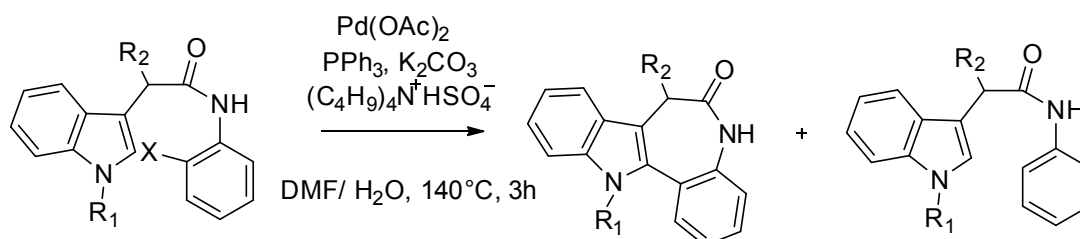
Tabla 11. Reacción de Heck en presencia de trifenilfosfina y sales de plata

Los resultados fueron definitivos, no hubo transformación a compuestos ciclados V, la materia prima se consumió por completo y sólo se observa producto reducido cuando se trata de la reacción con amida de tipo IIIe, para el caso de la reacción efectuada con la amida de tipo IIIc se observa mucha degradación de la materia prima y para la reacción con amida IIIa se observa una mayor formación de un compuesto de plata orgánico.

4.4.1.4 LA REACCIÓN DE HECK UTILIZANDO AGUA COMO CODISOLVENTE. EXPERIMENTO 4A

El uso de agua como disolvente en reacciones tipo Heck, se ha desarrollado grandemente, muchas de las especies intermediarias orgánicas son solubles y estables en medio acuoso, se ha logrado la síntesis de compuestos heterocíclicos a través de esta metodología^[39].

Fue por esa razón que se decidió trabajar con agua como codisolvente junto con DMF, para formar un sistema de Paladio, carbonato de un metal y trifenilfosfina, las condiciones consistieron en una proporción de 1mL agua/ 1mmol de yodoamida, utilizando un agente de transferencia de fase, en este caso 1 equivalente de bisulfito de tetraalquilamonio en combinación con 10% mol de trifenilfosfina, como base 2.5 equivalentes de carbonato de potasio y 5% mol de acetato de paladio como catalizador a 50°C durante dos horas y en ausencia de atmosfera inerte. Las amidas intermediarias utilizadas para esta reacción fueron los yododerivados IIIa, IIIc y IIIe. Los resultados se muestran a continuación:



Experimento	Temperatura (°C)	Recuperado	% Rendimiento	
			Producto reducido	Producto de ciclación
1	50	92	-	-
2	100	81	10	-
3	140	77	13	-

Tabla 12. Reacción de Heck utilizando como disolvente H2O: DMF (50/50) a diferentes temperaturas de reacción

Los resultados muestran que a una temperatura de 50°C para estos sistemas no hay transformación significativa de la yodoamida inicial, conforme se aumenta la temperatura de los sistemas, la proporción de producto reducido fue aumentando también. A 140°C el sistema aún es estable, pero no se observa formación de alquilpaulonas bajo estas condiciones.

4.4.2 LA REACCIÓN DE HECK UTILIZANDO COMO INTERMEDIARIO

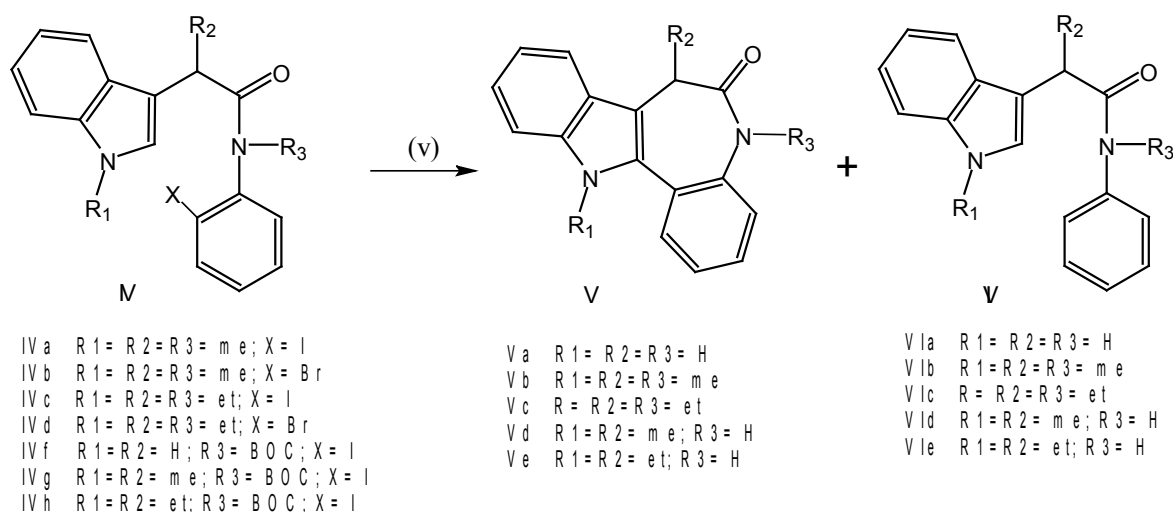
AMIDAS SECUNDARIAS PROTEGIDAS

Teniendo el conocimiento de que las amidas secundarias protegidas pueden ciclarse con mejores rendimientos^[65, 66], nos enfocamos en estas reacciones intramoleculares de Heck, bajo diferentes métodos experimentales, teniendo como objetivo estudiar el efecto causado por parte de los diferentes agentes involucrados y de esta manera encontrar las condiciones de reacción óptimas, para efectuar una mayor transformación de estas amidas al producto de ciclación o compuestos tipo paulonas.

4.4.2.1 LA REACCIÓN DE HECK UTILIZANDO AMIDAS N-ALQUILADAS.

En esta parte experimental, se estudiaron las reacciones de Heck en su mayoría en las mismas condiciones que en la parte de amidas desprotegidas con el fin de hacer una comparación de la reactividad de las amidas intermediarias.

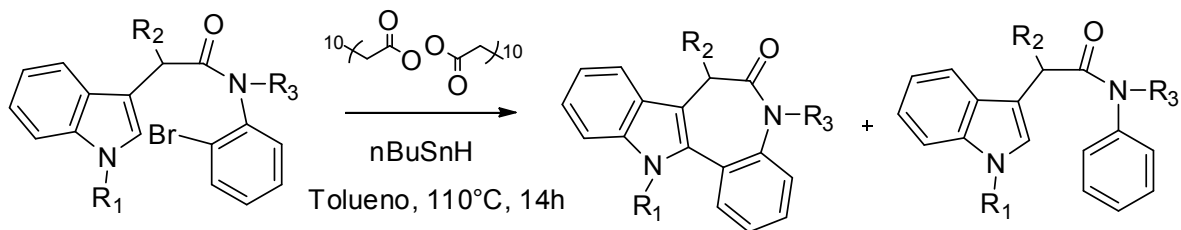
Se llevó a cabo el estudio de diferentes sistemas con la reacción general que se muestra a continuación:



Esquema 42. Reacción general de síntesis de alquilpaulonas con sustituyentes en R₃

4.4.2.1.1 REACCIÓN VÍA RADICALES LIBRES. EXPERIMENTO 5A

La reacción de Heck también se estudió mediante un proceso de radicales libres, utilizando 1 equivalente de hidruro de tri n butil estaño y como iniciador de radicales y 1 equivalente de peróxido de lauroilo bajo reflujo de benceno y tolueno durante 14h.



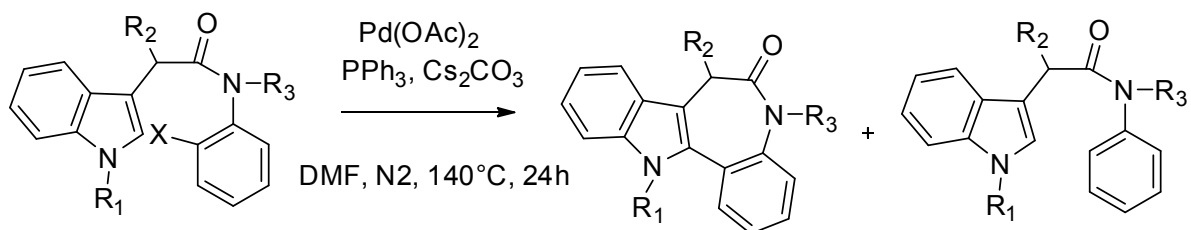
Esquema 43. Reacción general de ciclación a partir de radicales libres

Los resultados no fueron satisfactorios, ya que solo se observó la formación de un producto complejo de estaño en gran proporción, identificado mediante un análisis de espectrometría de masas.

4.4.2.1.2 LA REACCIÓN DE HECK UTILIZANDO TRIFENILFOSFINA COMO LIGANTE.

4.4.2.1.2.1 SISTEMA FORMADO POR TRIFENILFOSFINA Y BASES INORGÁNICAS. EXPERIMENTO 6A

En esta serie de reacciones se comenzó por un experimento usando como materia prima, la bromoamida IVf y usando como base carbonato de cesio (1.5 equiv.), trifenilfosfina (0.25% mol) y acetato de paladio (0.1 % mol), combinación mediante la cual se ha demostrado ocurren ciclaciones favorablemente en presencia de amidas bromadas^[72]. El resultado se muestra a continuación:



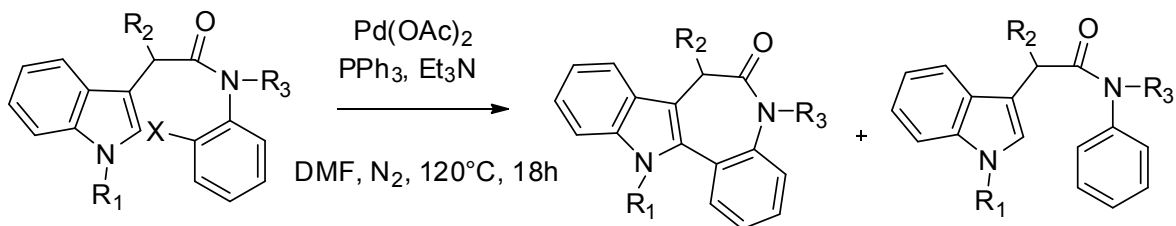
Amida intermediaria	% Rendimiento		
	Recuperado	Producto reducido	Producto de ciclación
IVf	68	-	20

Tabla 13. Resultados de la reacción de Heck de un bromo derivado utilizando carbonato de Cesio y trifenilfosfina

Mediante esta reacción se observó la formación de aproximadamente 20% de producto de ciclación deseado, resultado que no se había logrado en ningún experimento con un derivado de bromo como intermediario de Heck, además no se observa la formación de producto reducido.

4.4.2.1.2.2 SISTEMA FORMADO POR TRIFENILFOSFINA Y BASE ORGÁNICA. EXPERIMENTO 6B

Posteriormente se realizaron las reacciones utilizando como base trietilamina, bajo dos tipos de condiciones, el primero (1) se efectuó en presencia de bromuro de tetrabutilamonio como agente de transferencia de fase, las condiciones de la reacción fueron las siguientes, 1.2 equivalentes de trietilamina, 2.75 equivalentes de TBAB y 0.1% mol de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, y el segundo experimento (2) se efectuó en ausencia de TBAB, con la misma cantidad de base, pero en presencia de 0.2% mol de trifenilfosfina en combinación con acetato de paladio en la misma carga catalítica, ambos en DMF anh. a 120°C durante 18 h. Los resultados fueron los siguientes:



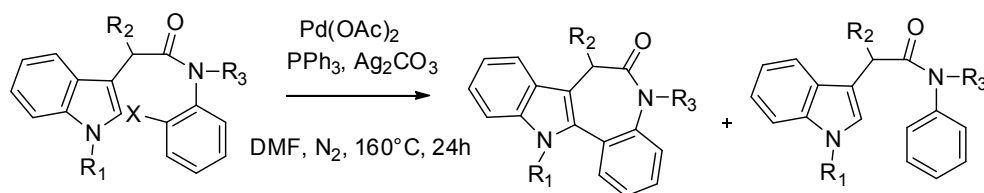
Experimento	% Rendimiento			
	Amida intermediaria	Recuperado	Producto reducido	Producto de ciclación
1	IVe	9	55	20
2	IVe	-	52	25

Tabla 14. Resultados de la reacción de Heck de un yodo derivado utilizando el sistema TBAB-PPh₃

Mediante estos experimentos se observa una transformación casi completa de la materia prima hacia los productos esperados de ciclación V, pero con una mayor transformación a productos reducidos, en el experimento 1, es decir en presencia de TBAB y con 0.1% mol de catalizador aún queda materia prima sin reaccionar, lo que no ocurre cuando se aumenta la cantidad de catalizador hasta 0.2% mol y en ausencia de TBAB.

4.4.2.1.2.3 SISTEMA FORMADO POR TRIFENILFOSFINA Y SALES DE PLATA. EXPERIMENTO 6C

Las condiciones para esta reacción fueron, trifenilfosfina (0,2% mol), acetato de paladio (0,1% mol), carbonato de plata 2 equivalentes, DMF anh, en atmosfera de nitrógeno a una temperatura de 100°C durante 24h. Los resultados se muestran a continuación.



Amida intermediaria	% Rendimiento		
	Recuperado	Producto reducido	Producto de ciclación
IVe	57	-	10
IVc	67	-	5

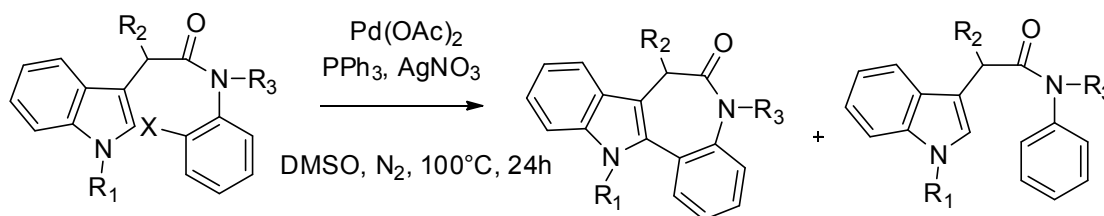
Tabla 15. Resultados de la reacción de Heck de yododerivados en presencia del sistema Ag₂CO₃-PPh₃

Estos experimentos comprueban una baja transformación de amida a los productos de interés y la formación del producto de ciclación deseado pero a bajos porcentajes de rendimiento y contrariamente a los otros experimentos, en estas condiciones no hay evidencia de la formación de producto reducido.

4.4.2.1.3 LA REACCIÓN DE HECK UTILIZANDO DMSO COMO DISOLVENTE. EXPERIMENTO 7A

Se efectuaron las transformaciones de las amidas protegidas IVe, en presencia de sales de plata y trifenilfosfina utilizando como disolvente DMSO anh. a una temperatura de 100°C pero durante mayor intervalo de tiempo de 24 h. Las condiciones de reacción fueron las siguientes:

Para el experimento 1 se utilizó, fosfato de plata 1 equivalente y acetato de paladio 0.1% mol, mientras que para el experimento 2, se adicionó trifenilfosfina 0.4% mol y se cambió el contraíón de la sal de plata por nitrato, 1.5 equivalentes, con la misma carga catalítica. Los resultados son los siguientes:



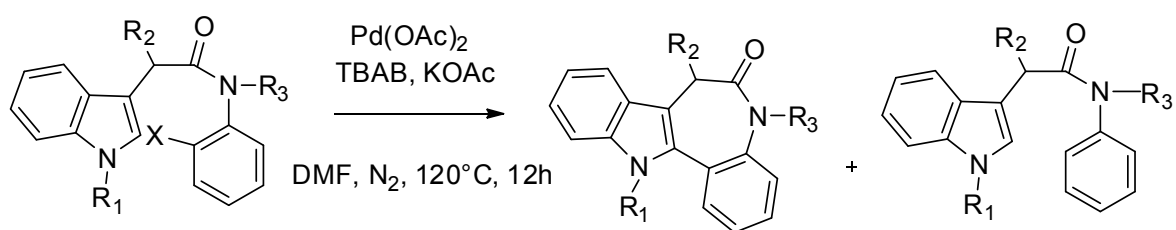
Experimento	% Rendimiento			
	Amida intermediaria	Recuperado	Producto reducido	Producto de ciclación
1	IVe	66	-	17
2	IVe	55	-	9

Tabla 16. Resultados de la reacción de Heck de yododerivados en el sistema Ag⁺-PPh₃ en presencia de DMSO como disolvente

Bajo estas condiciones la materia prima no reaccionó por completo, la transformación al producto de ciclación deseado fue mínima, pero de nuevo no se observó formación de producto reducido en ninguno de los casos.

4.4.2.1.4 REACCIÓN UTILIZANDO AGENTE DE TRANSFERENCIA DE FASE.

Estas alquilamidas también se estudiaron con las condiciones ya mencionadas por Jeffery, experimento **2A** y los resultados se muestran a continuación:



Amida intermediaria	% Rendimiento		
	Recuperado	Producto reducido	Producto de ciclación
IVa	48	36	10

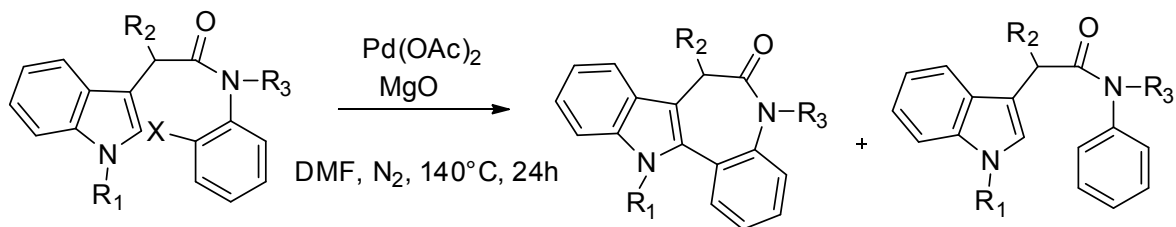
Tabla 17. Resultados de la reacción de Heck del yodo derivado IVa en presencia de bromuro de tetraalquilamonio.

Cuando se encuentra protegida la amida con un grupo alquilo ya hay formación del producto de ciclación V, pero en muy poca proporción con respecto a la amida inicial, que aún de esta manera no se transforma por completo, y en relación al producto reducido que también se forma, pero en comparación con los experimentos 2A de amidas libres, los rendimientos mejoran apreciablemente.

4.4.2.1.5 REACCIÓN UTILIZANDO BASE INORGÁNICA. EXPERIMENTO 1A

Teniendo como precedente que las yodoamidas se transforman bajo las condicio-

nes de los experimentos **1A** y **2A** se decidió seguir esa ruta de síntesis y realizar las ciclaciones con el mismo procedimiento en sistemas del tipo IVf a IVh. Los resultados se muestran a continuación:



Experimento	% Rendimiento		
	Recuperado	Producto reducido	Producto de ciclación
A	65	19	14
B	54	38	5

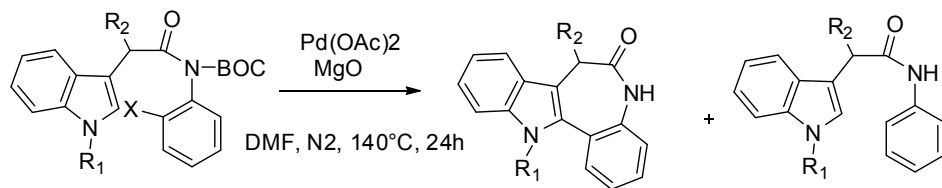
Tabla 18. Comparación de resultados de la reacción de Heck de yodo derivados por las metodologías 1A y 2A

Se observa que el procedimiento del experimento **1A** fue el más satisfactorio para estos sistemas sustrato-base, ya que aunque hay menos conversión de la materia prima en 1A, la reacción está dirigida a la formación de alquilpaulona y producto reducido, lo que no ocurre en presencia del agente de transferencia de fase **2A**, en donde hay más transformación pero no dirigida al producto de ciclación de interés.

4.4.2.2 LA REACCIÓN DE HECK UTILIZANDO AMIDAS N-BOC

4.4.2.2.1 REACCIÓN UTILIZANDO BASE INORGÁNICA.

Finalmente se llevó acabo la reacción de Heck intramolecular con las yodoamidas IVf, IVg y IVh en condiciones del experimento **1A**, el cual proporcionó mejores rendimientos de productos para sistemas de amidas protegidas y los resultados se muestran a continuación:



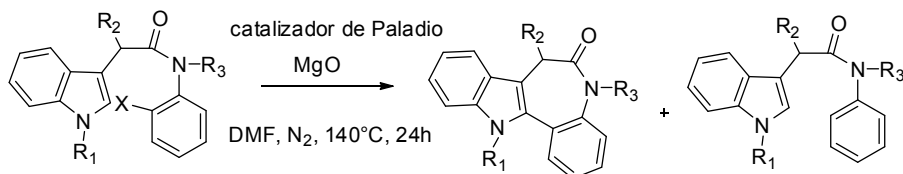
Amida intermediaria	% Rendimiento		
	Recuperado	Producto reducido	Producto de ciclación
IVf	5	5	15
IVg	5	15	48
IVh	25	35	13

Tabla 19. Resultados de la reacción de Heck de yodo derivados en presencia de óxido de magnesio.

Mediante estos sistemas de reacción, no se observa una transformación exclusiva a alquilpaulonas, para el caso de amida sin sustituyentes en R_1 , R_2 y R_3 ocurre una mayor degradación de la materia prima ya que ésta se consume casi por completo en la mayoría de los casos. Para los sistemas g hay mayor formación de producto de ciclación que producto reducido, pero para los sistemas h la cantidad de producto reducido obtenida es superior al producto de ciclación en los experimentos realizados y con una cantidad residual de material inicial apreciable.

4.4.3 OTROS CATALIZADORES EN LA REACCIÓN DE HECK

Se estudió también el efecto de otros catalizadores sobre el sistema formado por yodo y bromo derivados de amida protegida con un grupo alquilo bajo las condiciones del experimento 1A, para ambos catalizadores. Los resultados se muestran a continuación.



Esquema 44.
Reacción de Heck en presencia de $PdCl_2$ y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ como catalizadores

4.4.3.1 CLORURO DE PALADIO EN LA REACCIÓN DE HECK.

La reacción efectuada bajo la acción de este catalizador no produjo resultados satisfactorios, ya que a pesar de que la transformación fue completa, los productos obtenidos no fueron los de interés y hubo mucha descomposición de la materia prima.

4.4.3.2 DICLORO BIS TRIFENILFOSFINA PALADIO (II) EN LA REACCIÓN DE HECK.

Bajo la acción de este catalizador si hubo formación de las alquilpaulonas objetivo en ambos intermediarios, tanto con yodo como con bromoamidas, pero las transformaciones fueron menores que en los métodos anteriores, además de que se trata de un catalizador más complejo.

4.4.4 REACCIÓN DE PREAMBIVACIÓN DEL CATALIZADOR Pd(OAc)₂. EXPERIMENTO 8A

Mediante este experimento fue posible identificar la formación de Pd (0), de la forma negro de paladio, en la reacción general de Heck que se realizó en la mayoría de los experimentos, en ausencia y presencia de una base inorgánica, además de los tiempos de formación de esta especie activa en el seno de la reacción.

En el primer experimento se adicionó la iodoamida intermediaria disuelta en 1 mL de DMF anhidra y en presencia de 1.4 equivalentes de carbonato de cesio con 0.1% mol de acetato de paladio como catalizador, en esta reacción se observó la presencia de la especie catalítica paladio (0) en un tiempo aproximado de cinco segundos después de sumergido en el baño de aceite previamente calentado a 140°C, la mezcla de reacción se trató de una suspensión grisasea con negro de paladio. En el segundo experimento se trabajo con la misma yodoamida y en las mismas cantidades de disolvente y catalizador, exceptuando la base. Los resultados fueron los mismos, ya que se observó la especie catalítica Pd (0), pero a un mayor intervalo de tiempo de reacción, aproximadamente 2 minutos después de sumergido en el baño, a la misma temperatura.

Lo que significa que las semireacciones oxido reducción del sistema catalítico se efectúan también con la acción del disolvente o la misma amida del compuesto intermediario.

4.4b DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA REACCIÓN DE HECK INTRAMOLECULAR

A continuación se discutirán los resultados de las reacciones anteriores de acuerdo al aditivo presente en el sistema de reacción.

Como ya se describió en la parte teórica de la reacción de Heck, la velocidad de la reacción se define por el paso de adición oxidativa, en el cual participa el complejo de paladio reducido Pd (0) en sus diferentes formas, dicho complejo está definido por las especies químicas que se encuentran en la mezcla de reacción, principalmente en sus formas disociadas, es por esta razón que fue tan importante encontrar las condiciones específicas de los reactivos involucrados en la reacción.

El mecanismo mediante el cual se llevó a cabo esta serie de reacciones, fue el mecanismo catiónico, debido a que la especie involucrada activa catalítica posee aniones acetato (AOc^-) en todos los experimentos, introducidos por el catalizador $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, iones plata en los experimentos 3A y 6A, iones fosfonio en los experimentos 3A, 4A, 6A – 6C y 7A y sales cuaternarias de amonio en los experimentos 2A, especies que definen un mecanismo de tipo catiónico.

El primer grupo de reacciones se realizaron con las amidas secundarias libres, los resultados no fueron satisfactorios, ya que no se observó una formación neta de alquilpaulonas. Esto puede atribuirse a que el paso inicial de la reacción, no se efectuó como se esperaba en el halogenuro de arilo, si no en el enlace N-H, el cual tiene una energía de disociación de 93 Kcal/mol, aunque mayor que el enlace Ar-I con 53 Kcal/mol, pero también susceptible a reacciones de adición, además de que el átomo de hidrógeno está más disponible hacía el paladio para sufrir la beta eliminación, lo

que hace posible una adición oxidativa de tipo covalente^[74], por otro lado se ha demostrado la coordinación intramolecular del paladio con el átomo de nitrógeno de la amida^[65], haciendo más probable la reacción de adición y de inserción por ese lado de la molécula, lo que demuestra la selectividad de la reacción de Heck y el por qué no se efectuaron las ciclaciones de la primera parte de experimentos.

Además se observó que los intermediarios sufrieron degradación de materia prima, debido a las altas temperaturas y el medio básico en el que se encuentran.

Lo que se logró corroborar de estos experimentos fue la afinidad de los haluros de arilo hacia el complejo catalítico activo, ya que los bromuros de arilo se transformaban en menor proporción en el mismo tiempo de reacción.

Con respecto a los experimentos en medio acuoso, se ha demostrado que la presencia de agua es necesaria para lograr la efectividad de las sales de tetraalquilamonio, independientemente de la naturaleza de su anión, por ejemplo, un disolvente anhidro como DMF en presencia de una sal de tetraalquilamonio hidratada tiene un efecto acelerante en la reacción, pero también disolventes no anhidros en presencia de sales de amonio tienen el mismo efecto en la reacción, además, cuando los reactivos cumplen con la condición estricta de estar anhidros los rendimientos no son tan buenos en este caso solo se experimentaron en amidas libres, por eso no fue más notorio dichos efectos.

Los resultados con amidas protegidas sí produjeron las alquilapulonas objetivo y el análisis de muestra a continuación.

Cuando se realizaron los experimentos 2A en amidas protegidas se mejoraron las transformaciones debido a la eficiencia de la transferencia de fase del catalizador de una fase sólido-líquido a una fase líquido-líquido homogenizando el sistema y acelerando la rapidez de la reacción. En esta reacción la especie importante fue el catión de tetraalquilamonio, ya que estabilizó el halogenuro presente en la especie beta elimina-

da [HPdXL], regenerando así la especie activa paladio (0), mientras que en el sistema del experimento 1A el catión que estabilizó ese halogenuro fue el Mg^{2+} .

Otro aspecto importante en estas reacciones fue la presencia de las bases inorgánicas anhidras en cantidades apreciables de 2.75 equivalentes las que ayudaron al sistema a mejorar la eficiencia de la reacción ya que actuaron como agentes deshidratantes^[39].

En todos los experimentos en donde participó el agente de transferencia de fase se observó la formación de producto reducido en mayor proporción con respecto a las alquil-paulonas objetivo. El proceso que realiza el agente de transferencia de fase se puede explicar por medio de tres mecanismos de acuerdo a los estudios realizados por Jeffery.

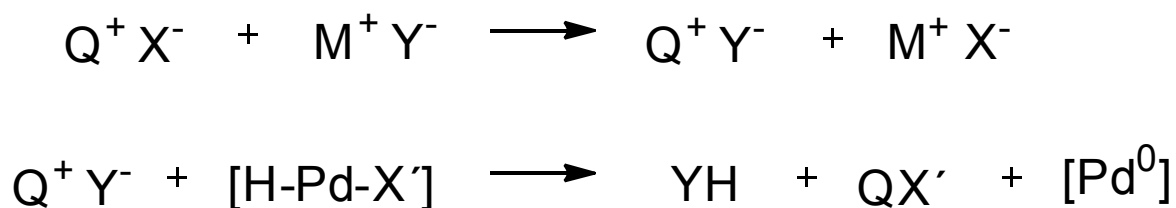
Considerando a las especies:

QX= agente de transferencia de fase

MY= sal inorgánica

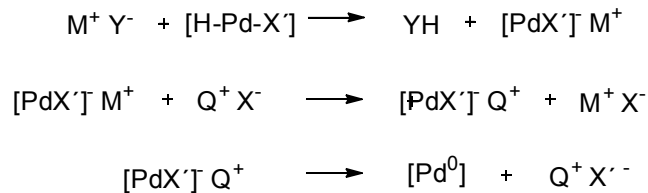
[H-Pd-X]= haluro de hidruropaladio

Considerando un mecanismo de extracción, la especie QX se intercambia con la sal, generando la especie QY que posteriormente desprotonará al haluro de hidruropaladio en la fase orgánica, con la regeneración del catalizador paladio (0).



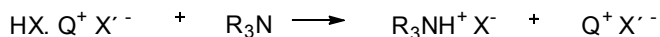
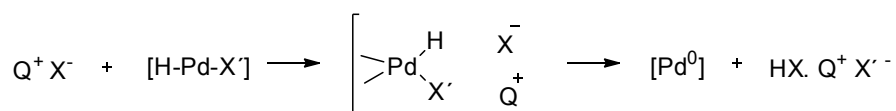
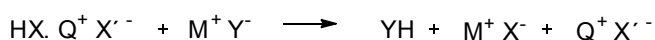
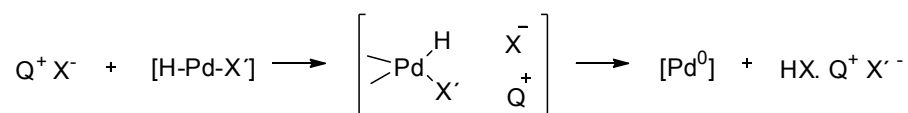
Esquema 45. Mecanismo de extracción

Considerando un mecanismo interfacial, en un primer paso ocurriría la desprotonación del haluro de hidruropaladio en la interfase seguida de la extracción por QX y la regeneración del paladio (0) en la fase orgánica.



Esquema 46.
Mecanismo interfacial

Un mecanismo de catálisis nucleofílica implica una interacción directa a través del enlace de hidrógeno entre el haluro de hidruropaladio y el haluro de tetraalquilamonio y una posterior regeneración del paladio (0), con formación de HX.QX', un aducto el cual es neutralizado por la base inorgánica en la interfase.



Esquema 47.
Especies involucradas en el proceso de transferencia de fase

La base encargada de desplazar al complejo HPdXL₂ para generar la especie PdL₂ la cual se incorporará nuevamente al ciclo catalítico, no tuvo mayor efecto en los experimentos **6B**, cuando se usó trietilamina, la incorporación de aminas tuvo un pequeño impacto en la reducción de Pd (II), y no tuvo influencia en la rapidez de reducción en la presencia de fosfinas ya que se observa formación de producto reducido en gran cantidad.

Un experimento fallido en presencia de amidas protegidas fue el 5A, en este caso el hidruro de tetrabutilestaño si reaccionó con el sustrato halogenado de bromo, produciendo el radical orgánico esperado, pero el hidrógeno ácido de éste agente no fue sustituido en el derivado aromático de la bromoamida, por lo

tanto la ciclación no ocurrió favorablemente, esto se observó mediante el análisis de espectrometría de masas para ambas reacciones, tanto con la bromo amida IVd y IVf.

Por otra parte este método de síntesis tiene algunas inconveniencias como la toxicidad que causan éstos reactivos, principalmente el hidruro de tributilestaño, el cual es altamente tóxico y por otro lado es difícil remover completamente los subproductos triorganoestañados los cuales son producidos en cantidades significativas en este tipo de reacciones.

Un método experimental que se aplicó para eliminar estos compuestos organoestañados del producto principal, fue transformar el exceso de bromuro de tributilestaño que no reaccionó en una especie polimérica de fluoruro de organoestaño, la cuál es insoluble, no volátil y fácilmente removible, esto se hizo con extracciones de la fase orgánica con fluoruro de potasio, pero los resultados no fueron exitosos.

Los mejores resultados de ciclación fueron los siguientes sistemas:

El sistema formado por $\text{Pd}(\text{OAc})_2\text{-PPh}_3\text{-Cs}_2\text{CO}_3$. Con respecto a la presencia de trifenilfosfina y la base inorgánica se observó un resultado importante cuando se formó el producto de ciclación utilizando una bromo amida como intermediario, es decir que, bajo esas condiciones el enlace Ar-Br fue labilizado más fácilmente que en otros sistemas por la acción del complejo de paladio con trifenilfosfina, el cual es altamente reactivo en el paso de adición oxidativa, para bromuros, además de que el cesio estabilizó de manera importante al bromuro y la temperatura de 140°C cumplió con la condición de estos haluros orgánicos, resultando así la formación del producto de interés en ausencia del producto reducido. Además usando sales inorgánicas ocurre transferencia de fase del catalizador, pero en la fase sólida, esto pudo beneficiar el ciclo catalítico. Mediante ésta técnica fue

posible la síntesis de la paulona Vb en mejor rendimiento que con la técnica 1A. El sistema formado por $\text{Pd}(\text{OAc})_2\text{-PPh}_3\text{-Ag}_2\text{CO}_3$ y el sistema formado por $\text{Pd}(\text{OAc})_2\text{-PPh}_3\text{-Ag}_3\text{PO}_4$ utilizando DMSO como disolvente. Bajo estas condiciones los resultados fueron favorables, debido a que la reacción se efectuó en presencia del ión plata el cual secuestró eficientemente al ión yoduro, además de la buena selectividad de las sales de plata en efectuar ciclaciones no reductivas^[75] y de nuevo el enlace Pd-P actuó exitosamente en el paso de coordinación e inserción del alqueno además de que el número de equivalentes de fosfinas en el paladio fue el adecuado para estabilizar al complejo metálico, para estos experimentos se trabajó con 0.25% y 0.4% mol de trifenilfosfina respectivamente a los sistemas.

En estos casos la presencia de trifenilfosfina fue necesaria para obtener resultados satisfactorios.

El sistema formado por $\text{Pd}(\text{OAc})_2\text{-MgO}$ utilizando DMF como disolvente a 140°C de temperatura durante 24 h mostró buenos resultados principalmente para los sistemas N-protegidos con BOC, debido a que éstos intermediarios (IVf y IVg) favorecen la reacción de ciclación simultáneamente que ocurre una desprotección térmica de la amida hacía la formación de las paulonas objetivo (Vd y Ve).

Éste método no está afectado por el enlace C-P de la trifenilfosfina ni por agentes de transferencia de fase, ni por agentes secuestrantes, es un método simple con la participación primordial de la base, el disolvente y el catalizador. Con ésta técnica también se pudieron ciclar las amidas N-alquiladas (IVa y IVc), pero los mejores rendimientos para la formación de estas paulonas ocurrieron con la técnica 6A.

Como el paso determinante de la velocidad de reacción es la adición oxidativa del complejo de paladio (0) al halogenuro de arilo, quiere decir que la adición en los sistemas 1A, 2A y 5 no se efectuó eficientemente, ya que a pesar de trabajar tiempos de reacción largos de 24 y hasta 48 horas, el material inicial no se trans-

formó por completo, esto puede deberse a la ineficiencia del complejo de paladio en cada sistema.

El enlace P-C fue también visto como un factor contribuyente a la descomposición de especies catalíticas por la formación del complejo de paladio subcoordinado inestable que eventualmente precipita de la solución, como negro de paladio, esta situación pudo ocurrir en los experimentos de amidas no protegidas utilizando agua como codisolvente, ya que se observó descomposición del sistema.

Altas temperaturas por arriba de 100°C causan que el enlace del grupo fenilo del ligando trifenilfosfina se rompa y produzca el enlace aril paladio II^[38], esto causa que el catalizador se descomponga prematuramente y el grupo fenilo se acople al alqueno resultante en el producto de contaminación, lo que representa un obstáculo significativo cuando se usa trifenilfosfina con electrófilos muy reactivos.

Con respecto a los experimentos realizados con otros catalizadores, se ha demostrado que PdCl₂L₂ donde L= PPh₃ en presencia de iones cloruro la especie activa de paladio 0 es el complejo [PdL₂Cl]^{-[36]}, de esta forma el anión está en equilibrio con el anión cloruro los cuales interfieren en la reacción impidiendo un acoplamiento eficiente.

Las reacciones de inserción del alqueno se efectúan en el carbono del doble enlace en el que haya menos impedimento estérico y de preferencia que no esté unido a grupos electroattractores, si no electrodonadores, en este caso ambos carbonos están unidos a grupos electrodonadores como lo son la amina del indol y el alquilo con centro estereogénico, pero el carbono más sustituido impide una ciclación por ese lado de la molécula y la favorece en el carbono menos impedido.

Intermediarios catiónicos favorecerán la reacción del enlace en términos de la reactividad del alqueno, es decir, el menos rico en electrones o en términos de cual estabilice mejor el desarrollo de la carga positiva.

5A. PREPARACIÓN DE REACTIVOS Y DISOLVENTES

Las agitaciones de las mezclas de reacción fueron efectuadas con agitadores magnéticos.

Los reactivos utilizados en la parte experimental fueron reactivos Sigma- Aldich[®] u otro distribuidor comercial que presenta grado analítico. Las bases K_3PO_4 , MgO, Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , utilizadas en las reacciones de Heck, se mantuvieron en el desecador y estufa todo el tiempo para su uso continuo.

Los disolventes en general fueron destilados antes de su uso. El hexano fue puesto en agitación con sodio metálico y destilado y el acetato de etilo fue destilado de hidruro de calcio, ambos disolventes se recolectaron en frascos de vidrio y se sellaron perfectamente para su posterior uso. Benceno, tolueno y THF se sometieron a reflujo sobre sodio metálico y benzofenona hasta la presencia del color azul característico del cetil benzofenona, después fueron destilados y recolectados en un matraz con malla molecular. Disolventes anhidros como diclorometano, acetonitrilo, dimetilformamida, se destilaron de pentóxido de fosforo (P_2O_5) y se recolectaron en matraces con malla molecular.

5B. PURIFICACIÓN Y EQUIPOS UTILIZADOS PARA LA CARACTERIZACIÓN DE LOS COMPUESTOS

Las purificaciones por cromatografía en columna fueron realizadas con Merck sílice No. 60 como fase estacionaria. Las cromatografías en capa fina se realizaron en placas con soporte de aluminio Merck[®] TLC 60 GF₂₅₄.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Mel-Temp II[®].

Los análisis de IR se realizaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer FT-IR RXI.

Los análisis de EM se realizaron en un espectrómetro Thermo DFS y en un espectrofotómetro LEGO Pegasus. Los análisis de RMN ^1H y RMN- ^{13}C se realizaron en un equipo Varian Unity INOVA 300. El disolvente utilizado para estos análisis fue cloroformo-*D* CDCl_3 y como referencia interna tetrametilsilano (TMS).

5.1 PROCEDIMIENTO GENERAL DE ALQUILACIÓN PARA LA SÍNTESIS DEL INTERMEDIARIO I

Hidróxido de potasio previamente pulverizado 0,25 g (4.54 mmol) se adicionó a un matraz bola de 50 mL que contenía 1 mL de DMSO, la mezcla se dejó en agitación durante 20' a temperatura ambiente después de los cuales se agregó 0,2 g (1.14 mmol) del ácido 3-indolacético disuelto en 1 mL de disolvente, la mezcla se dejó 15' más en agitación, posteriormente el matraz de reacción se colocó en un baño de hielo agua y se enfrió el material para la adición de 0,28 mL (4.55 mmol) de yoduro de metilo, el cual se agregó lentamente al matraz y enseguida se cerró. El sistema se dejó reaccionar una hora con el baño y 23 h a temperatura ambiente. La reacción se detuvo adicionando 10 mL de agua fría. Se realizaron cinco extracciones con AcOEt, la fase orgánica se lavó cinco veces con 7 mL de solución saturada de NaCl y se seco con Na_2SO_4 anhidro y posteriormente se concentró en un rotavapor. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de eluyente hexano/ AcOEt 99:1, obteniéndose 0,12 g de la especie la como un líquido viscoso amarillo claro con un 60% de rendimiento, especie menos polar y 0,88 g de subproducto dialquilado lb especie más polar con un 40% de rendimiento también con la misma apariencia.

COMPUESTO IA: PROPANOATO DE METIL-2-(1-METIL-1*H*-INDOL-3-IL):

Líquido viscoso amarillo claro.

IR (película) ν max / cm^{-1} : 3438, 2951, 1732, 1471, 1331, 1200, 742.

EMIE CG m/z: 217 (45 %, M⁺), 158 (100), 115 (30).

RMN- ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.80 (dt, J= 7.87, 1.99 Hz, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.21 (ddd, J= 8.03, 6.70, 1.41 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.12 (cd, J= 21.52, 7.17 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 1.7 (d, J=7.18 Hz, 3H).

RMN- ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 172.21, 136.56, 124.85, 120.34, 117.82 (2C), 117.70, 112.50, 107.91, 50.48, 35.40, 31.23, 16.33.

COMPUESTO Ic: BUTANOATO DE ETIL-2-(1-ETIL-1H-INDOL-3-ILO)

Líquido viscoso amarillo claro.

IR (película) v max / cm⁻¹: 3443, 2966, 2933, 1727, 1462, 1175, 1152, 736.

EMIE CG m/z: 259 (20 %, M⁺), 186 (100), 230 (16).

RMN- ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.69 (d, J= 7.89 Hz, 1H), 7.19 (m, 4H), 4.13 (m, 4H), 3.76 (td, J= 11.09, 5.55 Hz, 1H), 2.03 (d, J= 69.35 Hz, 2H), 1.44 (t, J= 7.28 Hz, 3H), 1.22 (t, J= 7.13 Hz, 3H), 0.96 (t, J= 7.38 Hz, 3H).

RMN- ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 174.84, 136.96, 124.92, 121.49, 119.50, 118.94, 112.67, 109.34, 60.53, 44.82, 40.94, 26.43, 15.46, 14.31, 12.45.

COMPUESTO Ib: ACETATO DE METIL-1-(METIL-1H-INDOL-3-ILO):

Líquido viscoso amarillo claro.

IR (película) v max / cm⁻¹: 3450, 2951, 1738, 1474, 1332, 1267, 1162, 741.

EMIE CG m/z: 203 (65 %, M⁺), 144 (100), 77 (57).

RMN- ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.58 (dt, J= 7.91 Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.11 (ddd, J= 8.00, 6.75, 1.34 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (d, J= 0.79 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.67 (s, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 172.60, 136.94, 127.77 (2C), 121.80, 119.21, 118.97, 109.32, 106.82, 51.96, 32.69, 31.09.

COMPUESTO ID: ACETATO DE ETIL-1-(1-ETIL-1H-INDOL-3-IL)

Líquido viscoso amarillo claro.

IR (película) ν max / cm^{-1} : 3443, 2977, 2935, 1727, 1463, 1367, 1186, 1150, 1023, 738.

EMIE CG m/z: 231 (28 %, M^+), 158 (100).

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.61 (d, $J= 7.90$ Hz, 1H), 7.21 (m, 4H), 4.15 (m, 4H), 3.75 (sd, $J= 0.74$ Hz, 2H), 1.45 (t, $J= 7.28$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J= 7.14$ Hz, 3H).

RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 172.19, 125.93, 121.58, 119.15, 119.07, 109.33, 107.02, 60.75, 44.99, 40.88, 31.44, 15.48, 14.28.

5.2 PROCEDIMIENTO GENERAL DE HIDRÓLISIS DEL ÉSTER PARA LA SÍNTESIS DEL INTERMEDIARIO II

En un matraz bola de 50mL se agregó 1mL de etanol junto con 0,126 g (0.580 mmol) del compuesto trialquilado Ia, en un tubo de ensayo se disolvió 0.14 g de hidróxido de potasio (2.49 mmol) previamente pulverizado en 5 mL de agua y se adicionó al matraz de reacción, el sistema se colocó en posición de reflujo y en agitación vigorosa dejándolo reaccionar 2 h. Después de ese tiempo el matraz de reacción se retiró del calentamiento hasta adquirir la temperatura del ambiente, luego la reacción se detuvo con 4 mL de solución saturada de NaCl fría y se acidificó con una solución de H_2SO_4 (0,05 % v/v), dando como resultado una solución turbia de color blanco. Se realizaron cinco extracciones de 7 mL con CH_2Cl_2 , la fase orgánica se lavó cinco veces con 7 mL de solución saturada de NaCl y se secó con Na_2SO_4 anhidro y posteriormente se concentró en un rotavapor, obteniéndose 0,109 g de la especie IIa como un sólido amarillo claro con un rendimiento de 92,5 % de producto hidrolizado al cual no se le realizó ninguna purificación.

COMPUESTO IIa: ÁCIDO 2-(1-METIL-1H-INDOL-3-IL) PROPANOICO

Sólido amarillo claro de p.f : 111-113°C.

IR (película) ν max / cm^{-1} : 3053, 2979, 1704, 1474, 1331, 1222, 740.

EMIE CG m/z 203 (M⁺, 25%), 158 (100).

RMN- ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.70 (d, J= 7.91Hz, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.11 (t, J= 14.73 Hz, 1H), 7.0 (s, 1H), 4.0 (c, J= 21,59, 7.17 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.5 (d, J= 7.19 Hz, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 180.19, 137.09, 126.73, 126.42, 121.86, 119.29, 119.21, 113.20, 109.34, 36.67, 32.74, 17.65.

COMPUESTO IIb: ÁCIDO 2-(1-ETIL-1H-INDOL-3-IL) BUTANOICO

Sólido amarillo claro de p.f: 80-83°C

IR (película) v max / cm⁻¹: 3043, 2996, 1714, 1462, 1367, 1153, 736.

EMIE CG m/z 231 (M⁺, 30%), 186 (100), 202 (46).

RMN- ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.68 (d, J= 7.76 Hz, 1H), 7.18 (m, 4H), 4.14 (c, J= 7.24 Hz, 4H), 3.78 (s, 1H), 2.04 (d, J= 66.35, 2H), 1.43 (t, J= 7.25 Hz, 3H), 0.96 (t, J= 6.86 Hz, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 135.98, 127.26, 125.16, 121.62, 119.49, 111.80, 109.39, 40.95, 25.94, 25.92, 15.42, 12.36.

5.3 PROCEDIMIENTO GENERAL DE FORMACIÓN DE LA AMIDA PARA LA SÍNTESIS DEL INTERMEDIARIO III

En 3 mL de diclorometano se disolvió 0,060 g (0.28 mmol) del producto hidrolizado Ila y se adicionó a un matraz bola de 50 mL junto con 0,082 g (0.374 mmol) de yodoanilina, el matraz se sometió a un baño de hielo agua y se dejó en agitación, por otro lado en un tubo de ensayo se disolvió 0,080 g (0.38 mmol) de DCC en 2 mL de disolvente también en un baño de agua hielo y se adicionó al matraz de reacción, la mezcla se dejó reaccionar 1 h con el baño y 2 h a temperatura ambiente. Al paso de ese tiempo la reacción se detuvo con 2 mL de agua fría, se filtró al vacío y se le

hicieron lavados con 10 mL de CH₂Cl₂ frío, posteriormente se le realizaron cuatro extracciones con CH₂Cl₂, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y posteriormente se concentró en el rotavapor. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de eluyente hexano/ AcOEt 99:1, obteniéndose 0,079g de la especie III con un 86,3 % de rendimiento.

COMPUESTO IIIc: *N*-(2-iodofenil)-1-dimetil-1*H*-indol-3-acetamida

Sólido amarillo claro de p.f: 78-80 °C.

IR (película) ν max / cm⁻¹ 3323, 2930, 1682, 1513, 1429, 760.

EMIE CG m/z 404 (M⁺, 8%), 158 (100).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.27 (dd, *J*= 8.27, 1.40 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.62 (d, *J*= 7.93 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J*= 7.95, 1.44 Hz, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.13 (t, *J*= 4.57 Hz, 1H), 7.10 (d, *J*= 1.20 Hz, 1H), 6.70 (td, *J*= 8.27, 1.56 Hz, 1H), 4.06 (c, *J*= 7.37 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.76 (d, *J*= 7.35 Hz, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 173.61, 138.75, 138.37, 137.57, 129.10, 127.16 (2C), 125.57, 122.48, 121.26, 119.78, 119.44, 113.53, 109.61, 89.39, 39.89, 32.95, 17.83.

COMPUESTO IIId: *N*-(2-bromofenil)-1-dimetil-1*H*-indol-3-acetamida

Sólido amarillo claro de p.f: 77-79 °C.

IR (película) ν max / cm⁻¹

EMIE CG m/z 357 (M⁺, 70%), 158 (100).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.48 (d, *J*= 8.27 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.73 (d, *J*= 7.91 Hz, 1H), 7.27 (m, 6H), 6.89 (t, *J*= 7.71, 1H), 4.15 (c, *J*= 7.33, 7.28 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.84 (d, *J*= 7.30 Hz, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 173.50, 137.52, 135.92, 132.18, 128.28, 127.04,

124.92, 122.47, 121.47, 119.76, 119.34, 113.60, 109.67, 39.95, 32.90, 17.91.

COMPUESTO III E: 1-DIETIL-N-(2-IODOFENIL) -1H-INDOL-3-ACETAMIDA

Sólido amarillo claro de p.f: 79-81 °C.

IR (película) ν max / cm^{-1} : 3225, 2970, 1652, 1514, 1430, 1279, 746.

EMIE CG m/z 432 (M^+ , 13%), 186 (100).

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.37 (d, $J= 8.02$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.69 (dd, $J= 18.50, 7.71$ Hz, 1H), 7.29 (m, 6H), 6.78 (t, $J= 7.11$ Hz, 1H), 4.25 (c, $J= 7.16$ Hz, 2H), 3.90 (m, 1H), 2.33 (d, $J= 91.52$ Hz, 2H), 1.54 (t, $J= 7.20$ Hz, 3H), 1.13 (t, $J= 7.28$ Hz, 3H).

RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 172.92, 138.72, 138.49, 136.61, 129.09, 127.51, 125.78, 125.53, 122.24, 121.58, 119.61, 119.58, 111.98, 109.66, 89.41, 47.68, 41.05, 25.24, 15.79, 12.98.

COMPUESTO III F: 1-DIETIL-N-(2-BROMOFENIL)-1H-INDOL-3-ACETAMIDA

Sólido amarillo claro de p. f: 79-81 °C.

IR (película) ν max / cm^{-1} : 3225, 2970, 1652, 1514, 1430, 1279, 746.

EMIE CG m/z 384 (M^+ , 5%), 186 (100).

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.39 (dd, $J= 8.28, 1.25$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.64 (d, $J= 7.94$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J= 8.01$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J= 7.58$ Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.86 (td, $J= 7.88, 1.56$ Hz, 1H), 7.10 (m, 2H), 4.19 (c, $J= 7.26$ Hz, 2H), 3.81 (dd, $J= 8.91, 6.19$ Hz, 1H), 2.22 (d, $J= 90$ Hz, 2H), 1.47 (t, $J= 7.27$ Hz, 3H), 1.03 (t, $J= 7.38$ Hz, 3H).

RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 172.81, 136.46, 135.92, 132.07, 128.25, 127.38, 125.43, 124.73, 122.18, 121.34, 119.54, 119.42, 119.10, 112.10, 109.56, 47.71, 41.07, 25.32, 15.61, 12.80.

5.4 PROCEDIMIENTOS DE FORMACIÓN DE AMIDAS PROTEGIDAS PARA LA SÍNTESIS DE INTERMEDIARIOS IV

5.4.1 PROCEDIMIENTO GENERAL DE FORMACIÓN DE AMIDA N-ALQUILADA

En un matraz de bola de 50 mL se adicionó 0.2 g (0.49 mmol) del intermediario IIIc junto con 1 mL de DMSO, la mezcla se dejó en agitación durante 15' a temperatura ambiente, posteriormente se adicionó 0.055 g (0.98 mmol) de KOH y se dejó en agitación durante 15' más, después de los cuales se adicionó el agente alquilante, en este caso 0.05 mL (0.77 mmol) de CH₃I en un baño de hielo agua, el sistema se cerró y se dejó en agitación durante 4 h a temperatura ambiente. Al paso de ese tiempo la reacción se detuvo adicionando 10 mL de agua fría. Se realizaron cinco extracciones con AcOEt, la fase orgánica se lavó cinco veces con 7 mL de solución saturada de NaCl y se secó con Na₂SO₄ anhidro y posteriormente se concentró en un rotavapor, obteniéndose 0.206 g de un sólido cristalino con un 98.5 % de rendimiento, al cual no se le realizó ninguna purificación.

COMPUESTO IVa: *N*-(2-iodofenil)-*N*,1-trimetil-1*H*-indol-3-acetamida

Compuesto IVa: Sólido amarillo-blanco de p.f: 156-158 °C.

IR (película) ν max / cm⁻¹ 3366, 2927, 1645, 1466, 1375, 738.

EMIE CG m/z 418 (M⁺, 12%)

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.97 (d, *J*= 9.36 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J*=7.94, 1.34 Hz, 1H), 7.48 (td, *J*= 7.55, 1.43 Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.38 (dd, *J*= 7.80, 1.67 Hz, 1H), 7.24 (d, *J*= 9.69 Hz, 1H), 7.15 (t, *J*= 7.47 Hz, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.70 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.61 (c, *J*= 6.82 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 1.51 (d, *J*= 6.87 Hz, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 174.63, 145.99, 140.38, 139.79, 129.81, 129.55, 126.88, 121.37, 121.19, 119.08, 118.92, 118.64, 114.86, 109.03, 99.91, 36.41, 36.24, 35.02, 32.69.

COMPUESTO IVb: *N*-(2-BROMOFENIL)-*N*, 1-TRIMETIL-1*H*-INDOL-3-ACETAMIDA

Compuesto IVa: líquido amarillo café.

IR (película) ν max / cm^{-1} 3366, 2927, 1645, 1466, 1375, 738.

EMIE CG m/z 371 (M^+ ,46%), 158 (100), 207 (42).

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.72 (d, $J= 8.02$ Hz, 1H), 7.41 (m, 3H), 7.22 (t, $J= 9.81$ Hz, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.04 (dd, $J= 7.43, 1.32$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J= 8.00$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.74 (dd, $J= 7.81, 1.61$ Hz, 1H), 5.27 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 1.49 (d, $J= 6.84$ Hz, 3H).

RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 174.82, 142.60, 133.94, 133.48, 130, 54, 129.90, 129.48, 128.59, 126.82, 123.48, 121.38, 118.84, 118.61, 114.89, 109.02, 36.07, 34.66, 32.65, 20.68.

COMPUESTO IVc: *N*-(2-IODOFENIL)-*N*, 1-TRIETIL-1*H*-INDOL-3-ACETAMIDA

Compuesto IVa: Sólido amarillo-blanco de p.f: 156-158 °C.

IR (película) ν max / cm^{-1} 3366, 2927, 1645, 1466, 1375, 738.

EMIE CG m/z 460 (M^+ ,20%), 186 (100).

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.96 (dd, $J= 7.20, 2.17$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J= 7.95, 1.40$ Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.06 (m, 5H), 6.68 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.34 (m, 4H), 3.17 (m, 2H), 2.60 (m, 3H), 1.51 (t, $J= 7.20$ Hz, 3H), 1.46 (t, $J= 7.21$ Hz, 3H).

RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 173.44, 143.95, 139.76, 135.61, 131.36, 129.27, 128.70, 125.85, 125.22, 121.08, 119.14, 118.49, 113.67, 108.92, 100.86, 43.09, 42.00, 40.75, 28.31, 15.50, 13.01, 12.57.

COMPUESTO IVd: *N*-(2-BROMOFENIL)-*N*, 1-TRIETIL-1*H*-INDOL-3-ACETAMIDA

Compuesto IVd: Líquido amarillo claro.

IR (película) ν max / cm^{-1}

EMIE CG m/z 413 (M⁺,4%), 186 (100).

RMN- ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.72 (dd, J= 8.01, 1.42 Hz, 1H), 7.57 (d, 7.98 Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.17 (m, 4H), 6.91 (m, 1H), 6.51 (dd, J= 7.83, 1.63 Hz, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.26 (m, 4H), 1.95 (m, 2H), 1.41 (m, 3H), 1.02 (t, J= 7.18 Hz, 3H), 0.84 (t, J= 7.37 Hz, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 168.39, 135.57, 130.41, 128.23, 126.75, 124.03, 122.70, 121.82, 120.03, 118.74, 115.87, 113.28, 108.53, 103.75, 37.74, 37.65, 36.83, 35.56, 10.28, 7.63, 7.33.

5.4.2 PROCEDIMIENTO GENERAL DE FORMACIÓN DE AMIDA PROTEGIDA N-BOC

En un matraz de bola de 50 mL se adicionó 0.2 g (0.49 mmol) del intermediario IIIe junto con 2 mL de CH₃CN anhidro y se dejó en agitación durante 15' posteriormente se adicionó 0.2 g (0.91 mmol) de BOC₂O y en seguida se añadió 0.056 g (0,20 % mol) de DAMP, el sistema se cerró y se dejó reaccionar en agitación vigorosa toda la noche a temperatura ambiente. Después de 48h el matraz se retiró de la agitación y se evacuó el disolvente al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de eluyente hexano/ AcOEt 98:2, obteniéndose 0,173 g de la especie VIg con un 69 % de rendimiento.

COMPUESTO IVf: TERT-BUTIL [2-(1-METIL-1H-INDOL-3-IL)PROPANOIL]FENILCARBAMATO.

Líquido viscoso incoloro.

IR (película) v max / cm⁻¹ 3064, 2977, 1740, 1466, 1290, 1149, 740.

EMID FAB m/z 504 (M⁺,15%), 158 (100), 405 (38).

RMN- ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.19 (d, J= 4.57 Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.65 (d, J= 7.80 Hz, 1H), 7.06 (m, 5H), 6.44 (d, J= 5.32 Hz, 1H), 5.54 (c, J= 6.49 Hz, 1H), 5.19 (s, 3H), 3.69 (d, J= 8.10 Hz, 3H), 1.39 (s, 9H).

RMN-¹³C (75 MHz, *CDCl*₃) δ ppm 175.28, 174.62, 149.47, 145.17, 140.38, 137.16, 135.09, 127.15, 125.82, 119.72, 117.63, 117.16, 112.21, 107.50, 97.77, 81.15, 75.55, 35.35, 30.78, 25.91, 17.16 (3C).

COMPUESTO IVg: TERT-BUTIL [2-(1-ETIL-1H-INDOL-3-IL)BUTANOIL]FENILCARBAMATO

Líquido viscoso incoloro.

IR (película) ν max / cm^{-1} 3054, 2973, 1737, 1150, 739.

EMID FAB *m/z* 532 (*M*⁺, 10%), 186 (100), 433 (20).

RMN-¹H (300 MHz, *CDCl*₃) δ ppm 7.82 (t, *J* = 8.37 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.96 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.98 Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.75 (dd, *J* = 7.86, 1.53 Hz), (5.30 (t, *J* = 7.33 Hz), 4.87 (t, *J* = 7.33 Hz), 1H), 4.14 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.45 (m, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.00 (m, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, *CDCl*₃) δ ppm 176.65, 139.03, 129.70, 129.12, 129.01, 128.91, 128.72, 127.54, 126.50, 121.24, 119.83, 118.87, 112.40, 106.16, 99.64, 82.91, 77.34, 77.02, 76.71, 44.27, 40.83, 27.76 (3C), 26.60, 15.44, 12.44.

5.5 PROCEDIMIENTOS DE LAS REACCIONES DE HECK INTRAMOLECULAR PARA LA SÍNTESIS DE ALQUILPAULONAS V.

5.5.1 PROCEDIMIENTO GENERAL DEL EXPERIMENTO 1A

En un tubo Schlenk se adicionó 0.070 g (0.173 mmol) del intermediario IIIc junto con 2 mL de DMF anhidra, la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente, posteriormente se adicionó 0,043 g (0.202 mmol) de *K*₃*PO*₄ anhidro, el sistema se cerró y se purgó con nitrógeno, posteriormente se adicionó al tubo la solución de catalizador 0,0033 g (10% mol) de *Pd*(*OAc*)₂ y nuevamente se purgó el sistema, la mezcla se introdujo en un baño de aceite previamente calentado a 140°C, la mezcla se dejó reaccionar durante 24 h. Después de ese tiempo la reacción se retiró del calentamiento,

se dejó enfriar a temperatura ambiente y se detuvo con 10 mL de solución saturada de NaCl fría, el producto se filtró al vacío sobre celita, posteriormente se le realizaron siete extracciones con AcOEt y tres lavados de fase orgánica con solución saturada de NaCl, el producto se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró en el rotavapor.

COMPUESTO VD: 7,12-DIMETIL-7,12-DIHIROINDOL[3,2-D][1]BENZACEPIN-6(5H)-ONA.

Compuesto sólido amarillo claro de p.f: 136-139 °C.

EMID CG m/z 276 (M⁺,40%), 233 (100), 261 (65).

RMN- ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.21 (ddd, J= 33.88, 22.07, 8.28 Hz, 1H), 7.57 (dd, J= 7.79, 1.43 Hz, 1H), 6.88 (m, 7H), 3.47 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.54 (d, J= 7.41Hz, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 173.04, 135.44, 129.36, 129.22, 128.60, 126.96, 126.46, 123.85, 123.39, 121.99, 119.93, 119.32, 119.28, 118.43, 109.84, 39.49, 32.78, 29.70.

COMPUESTO VE: 7,12-DIETIL-7,12-DIHIROINDOL[3,2-D][1]BENZACEPIN-6(5H)-ONA.

Compuesto sólido blanco de p.f: 230-233°C.

EMID CG m/z 304 (M⁺,40%), 275 (100), 247 (90).

RMN- ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.70 (m, 1H), 7.57 (d, J= 7.93 Hz, 1H), 7.43 (d, J= 8.24 Hz, 1H), 7.20 (m, 5H), 7.26 (s, 1H), 5.5 (m, 1H), 4.15 (c, J= 7.27 Hz, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.44 (m, 3H), 0.94 (t, J= 7.37 Hz, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 173.21, 128.22, 127.19, 126.98, 125.23, 123.95, 122.80, 121.64, 119.98, 119.27, 119.03, 110.14, 109.42, 100.29, 98.50, 46.53, 26.68, 25.46, 24.75, 15.43.

5.5.2 PROCEDIMIENTO GENERAL DEL EXPERIMENTO 2A

En un tubo Schlenk se adicionó 0.060 g (0.155 mmol) del intermediario IIIf junto con 2 mL de DMF anhidra, la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente,

posteriormente se adicionó 0,060 g (0.186 mmol) de TBAB y 0.034 g (0.414 mmol) de AcONa anhidro, el sistema se cerró y se purgó con nitrógeno, posteriormente se adicionó al tubo la solución de catalizador 0,003 g (10% mol) de Pd(OAc)₂ y nuevamente se purgó el sistema, la mezcla se introdujo en un baño de aceite previamente calentado a 140°C, y se dejó reaccionar durante 24 h. Después de ese tiempo la reacción se retiró del calentamiento, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se trabajó de la misma manera que en el experimento 1A.

5.5.3 PROCEDIMIENTO GENERAL DEL EXPERIMENTO 3A

En un tubo Schlenk se adicionó 0.074 g (0,16 mmol) del intermediario IVa junto con 2 mL de DMF anhidra, la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente, posteriormente se adicionó 0.008 g (0,2 % mol) de PPh₃, seguido de nitrato de plata (54 mg, 0.31 mmol) y carbonato de potasio (44 mg, 0,31 mmol), el sistema se cerró y se purgó con nitrógeno posteriormente se adicionó al tubo la solución catalizadora de acetato de paladio (0.003 g, 0,1% mol) y nuevamente se purgó el sistema, la mezcla se introdujo en un baño de aceite previamente calentado a 100°C, la mezcla se dejó reaccionar durante 24 h. Después de ese tiempo la reacción se retiró del calentamiento y se trabajó de la misma manera que en el experimento 1A.

5.5.4 PROCEDIMIENTO GENERAL DEL EXPERIMENTO 4A

En un matraz de bola de 10 mL se adicionaron 0,050 g (0.132 mmol) del intermediario IIIa junto con 0.001 g (5% mol) de PPh₃ se mezclaron lo mejor posible con ayuda de una espátula, posteriormente se adicionó el catalizador 0.001 g (10% mol) de Pd(OAc)₂ y el 0.1 mL de agua destilada, de esta manera se formó una pasta, la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15', después de los cuales se adiciono 0.042 g (0.130 mmol) de TBAB y 0.042 g (0.303 mmol) de K₂CO₃ anhi-

dro, el sistema se cerró y la mezcla se introdujo en un baño de aceite previamente calentado a 100°C, la mezcla se dejó reaccionar en agitación durante 2 h. Después de ese tiempo la reacción se retiró del calentamiento, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se trabajó de la misma manera que en el experimento 1A.

5.5.5 PROCEDIMIENTO GENERAL DEL EXPERIMENTO 5A

En un matraz de bola de 25 mL se adicionaron 0,060 g (0.145 mmol) del intermedio IVd junto con 2 mL de tolueno anhidro la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15', después de los cuales se adicionó 0.063 g (0.158 mmol) de peróxido de lauroílo y se dejó en agitación 5' posteriormente La mezcla se colocó en un baño de hielo y se adicionó 0.1 mL (0.317 mmol) de Bu_3SnH , la mezcla se colocó en posición de reflujo y se dejó reaccionar durante 14 h. Después de ese tiempo el matraz de reacción se retiró del calentamiento, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se evacuó el disolvente en la bomba de vacío, se le realizaron siete extracciones con AcOEt y tres lavados de fase orgánica con una solución de fluoruro de potasio al 5 %, posteriormente se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró en el rotavapor y se trabajó de la misma manera que en el experimento 1A.

5.5.6 PROCEDIMIENTO GENERAL DEL EXPERIMENTO 6A

En un tubo Schlenk se adicionó 0.050 g (0.048 mmol) del intermedio IVd junto con 2 mL de DMF anhidra, la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente, posteriormente se adiciono 0,020 g (0.056 mmol) de carbonato de cesio anhidro y 0.003 g (0.25 % mol) de PPh_3 , el sistema se cerró y se purgó con nitrógeno posteriormente se adicionó al tubo la solución de catalizador 0,001 g (0,1 mol) de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y nuevamente se purgó el sistema, después la mezcla se introdujo en un baño de aceite previamente calentado a 100°C, la mezcla se dejó reaccionar durante 18h.

Después de ese tiempo la reacción se retiró del calentamiento, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se trabajó de la misma manera que en el experimento 1A.

COMPUESTO VB: 7,12-DIHDRO-5,7,12-TRIMETILINDOL[3,2-D][1]BENZACEPIN-6(5H)-ONA.

Líquido amarillo claro.

EMIE CG m/z 290 (M^+ , 43%), 275 (100), 247 (81).

RMN- 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.28 (m, 3H), 7.10 (dd, $J= 8.21, 1.05$ Hz, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.94 (dd, $J= 2.78, 0.73$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J= 7.80, 0.69$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J= 7.68, 1.27$, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.29 (c, $J= 6.76$, 1H), 0.92 (d, $J= 6.86$ Hz, 3H).

RMN- ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 170.40, 150.43, 142.92, 140.26, 129.50, 129.09, 128.96, 127.18, 126.32, 124.74, 123.83, 123.59, 123.56, 115.85, 108.76, 55.70, 44.64, 41.62, 10.29.

5.5.7 PROCEDIMIENTO GENERAL DEL EXPERIMENTO 6B

En un tubo Schlenk se adicionó 0.030 g (1mol) del intermediario IVc junto con 2 mL de DMF anhidra, la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente, posteriormente se adicionó trietilamina (0,1 mL, 0,069 mmol) y TBAB (57 mg, 0, 17 mmol) el sistema se purgó con nitrógeno, posteriormente se adicionó al tubo la solución de catalizador 0.001 g (0.1mol) de $Pd(OAc)_2$ y nuevamente se purgó el sistema, después la mezcla se introdujo en un baño de aceite previamente calentado a 120°C, la mezcla se dejó reaccionar durante 18 h. Después de ese tiempo la reacción se retiró del calentamiento, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se trabajó de la misma manera que en el experimento 1A.

5.5.8 PROCEDIMIENTO GENERAL DEL EXPERIMENTO 6C

En un tubo Schlenk se adicionó 0.050 g (1mol) del intermediario IVc junto con 2 mL

de DMF anhidra, la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente, posteriormente se adicionó trietilamina anhidra (0,1 mL, 1.2 mol) y PPh_3 (0.005 g, 0, 2 mol) el sistema se purgó con nitrógeno, posteriormente se adicionó al tubo la solución de catalizador 0,002 g (0,1mol) de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y nuevamente se purgó el sistema, después la mezcla se introdujo en un baño de aceite previamente calentado a 120°C , la mezcla se dejó reaccionar durante 18 h. Después de ese tiempo la reacción se retiró del calentamiento, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se trabajó de la misma manera que en el experimento 1A.

5.5.9 PROCEDIMIENTO GENERAL DEL EXPERIMENTO. EXPERIMENTO 7A

En un tubo Schlenk se adicionó 0.050 g (0.11mol) del intermediario IVc junto con 2 mL de DMSO anhidro, la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente, posteriormente se adicionó nitrato de plata (28 mg, 0.16 mmol) y trifenilfosfina (11 mg, 0,4 % mol) el sistema se purgó con nitrógeno posteriormente, se adicionó al tubo la solución de catalizador 0,002 g (0,1mol) de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y nuevamente se purgó el sistema, después la mezcla se introdujo en un baño de aceite previamente calentado a 100°C , la mezcla se dejó reaccionar en agitación durante 18 h. Después de ese tiempo la reacción se retiró del calentamiento, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se trabajó de la misma manera que en el experimento 1A.

EXPERIMENTO 7A ADICIONAL

Una mezcla de iodoamida (50 mg, 0.11mmol), nitrato de plata (28 mg, 0.16 mmol), trifenilfosfina (11 mg, 0,4 % mol) y acetato de paladio como catalizador se disolvieron en 1 mL de DMSO anhidro, el sistema se purgó con nitrógeno y se dejó en agitación durante 24 h a 100°C . La reacción se detuvo con 5 mL de solución saturada de NaCl posteriormente la mezcla se filtró en celita al vacío, se le realizaron

tres extracciones con acetato de etilo y tres lavados de fase orgánica con solución saturada de NaCl, la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró. Después de ese tiempo la reacción se retiró del calentamiento, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se trabajó de la misma manera que en el experimento 1A.

5.6 PREACTIVACIÓN DEL CATALIZADOR. EXPERIMENTO 8A

En un tubo Schlenk se adicionó 0.025 g (1 mol) del intermediario IIIc y se disolvió con 1.5 mL de DMF anhidra, se dejó en agitación 5' a temperatura ambiente, posteriormente se adicionó 0.052 g (1,4 mol) de carbonato de cesio, el sistema se purgó con nitrógeno y después se adicionó el catalizador 0.001 g (0.1 mol) de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, el sistema se purgó nuevamente con nitrógeno y se introdujo en un baño de aceite previamente calentado a 140°C , la mezcla se dejó reaccionar durante 30'.

Mismo procedimiento que el anterior, con la única diferencia que no se adicionó el carbonato de cesio a la mezcla de reacción.

A través de una ruta de síntesis formada por transformaciones sencillas, como fueron: reacciones de esterificación e hidrólisis (ambas en medio básico), seguidas de una condensación de un ácido carboxílico derivado con una haloanilina aromática para la formación de la amida correspondiente, se lograron sintetizar los intermediarios correspondientes (Ruta de síntesis compuestos III y IV) para la formación de las alquilpaulonas finales.

El acoplamiento final, se logró mediante una reacción de Heck intramolecular, después de un previo estudio de los sistemas formados por intermediarios, catalizador, base, disolvente y en algunos casos aditivo, encontrando de esta manera las condiciones óptimas de transformación a las alquilpaulonas objetivo.

Todos los intermediarios y alquilpaulonas se caracterizaron por IR, EM, RMN-¹H y RMN-¹³C.

- 1 Houlligan. *Indoles parte 1*. Edit. Wiley Interscience. John Wiley and sons. 1972, pp.5. **1a)** pp. 10; **1b)** pp. 12; **1c)** pp. 14; **1d)** pp. 19.
- 2 Radwanski, E.R & Last, R. L. *Plant Cell*. **1995**, 7, 921-934
- 3 Kogl, F, Haagen-Smit & Erxleben, Z. Z. *Physiol. Chem.*, **1934**, 228, 90
- 4 Kogl, F, Haagen-Smit & Erxleben, Z. Z. *Physiol. Chem.*, **1934**, 228, 90
- 5 Johnson, H. E & Crosby, D. G. *Org. Synth. Coll.* **1973**, 5, 654
- 6 Davies, D. *Aromatic Heterocyclic Chemistry*. Edit. Oxford Chemistry Primers, 1992.
- 7 Wade, L.G. *Química Orgánica*, 5° edic, Edit. Prentice Hall, 2003; pp. 1003. **7a)** pp.1006; **7b)** 984; **7c)** 126
- 8 Benington, F; Morin, R. D & Clark, L. C. *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 1977.
- 9 Noland, W. E & Robinson. *Tetrahedron*. **1958**, 3, 68.
- 10 Morrison, R. T; Boyd, R, N. *Organic Chemistry*, 5° edic. Edit. Addison Wesley Longman de México S. A de C. V, 1998, pp. 858. **10a)** pp. 862
- 11 Sheehan, J.C & Hess, G.P., *J. Amer. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 1067, Khorana, H. G. *C.I. (L)*, **1955**, 1087.
- 12 Sheehan, *J. Amer. Chem. Soc.* **1955**, 77, 1067; Rebek, *J. Acs. Chem. Soc.* **1973**, 95, 4052.
- 13 Sheehan, J. C; Cruickshank, P.A & Boshart, G.L., *J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 2525.
- 14 Greene, T. W & Wuts, G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2° edic. Edit. Wiley: New York, 1991, pp. 327, **14a)** pp. 327.
- 15 Flynn, D.L; Zeele, R.E & Grieco, P.A. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2424.
- 16 Grehn, L & Ragnarsson, U. *AG (E)*, **1984**, 23, 296.
- 17 Muchowski, J.M; Venuti, M.C. *J.Org. Chem.*, **1980**, 45, 4798. Dalla Croce, P, La Rosa, C; Ritiene, A, *J. C. R. (S)*, **1988**, 346.
- 18 Hofmann, K; Finn, F; Kiso, Y. *J. Amer. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3585.
- 19 Majumdar, K. C; Basu, P. K & Mukhopadhyay, P. P. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 6239-6278.
- 20 Quirante, J; Escolano, C; Bonjoch. *Synlett*, **1997**, 179.
- 21 Dolbier, W. R; Rong, X. X; Smart, B. E; Yang, Z-Y. *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 4824.
- 22 Dittami, J. P; Ramanathan, H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 29, 45.
- 23 Ikeda, M; Ohtani, S; Yamamoto, T; Sato, T; Ishibashi, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **1999**, 1949.
- 24 Escolano, C; Jones, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8951.
- 25 Mizoroki. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44, 581.
- 26 Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320.
- 27 Heck, R.F. & Nolley, J.P. *J Org. Chem.* **1972**, 37 (14), 2320.
- 28 Kurti, L; Czako, B; *Strategies and applications of named reactions in organic synthesis*, Burlington, MA, Elseiver, Inc, 2005, 196-197.
- 29 Clayden, J; Greeves & Wothers, P. *Organic Chemistry*. 5° edic. Oxford University Press. 2001, pp. 1322.
- 30 Amatore, C & Jutand, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 314.
- 31 Thorn, D & Hoffman, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2029
- 32 Cabri, W; Candiani, I; DeBernardis, S; Francalanci, F; penco, S. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5796. Ozawa, F; Kubo, A; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1417.
- 33 Meijere, A; Meyer, F. E. *Angew Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, 33, 2379.
- 34 Heck, R.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5518.
- 35 Amatore, C. F; Jutand, A; M'Barki, M. A & Meyer, G. *Organometallics.* **1995**, 14, 5605.
- 36 Amatore, C. F; Saurez, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9531.
- 37 Grushin, V. V; Alper, H. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 1047.
- 38 Herrmann, W. A; Brossmer, K. Ofele; Reisinger, C. P; Priermeier, T. H; Beller, M. & Fischer, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, 34, 1844.

- 39 Jeffery, T. *Tetrahedron*. **1996**, *52*, 10113.
- 40 Komg, K.C; Cheng, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6313.
- 41 Crisp, G. T; Gebauer, M. G. *Tetrahedron*. **1996**, *52*, 12465.
- 42 Siegbahn, P. E. M. *J. Organomet. Chem.* **1994**, *478*, 83.
- 43 Lin, Y; Finke, R. G. *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 4891.
- 44 Augustine, R.L; O'Leary, S. T. *J. Mol. Catal.* **1992**, *72*, 229-242.
- 45 Kaneda, K; Higuchi, M; Imanaka, T. *J. Mol. Catal.* **1990**, *63*, L33- L36.
- 46 Le Bars, J; Spencht, U; Bradley, J. S; Blackmond, D. G. *Langmuir*. **1999**, *15*, 7621.
- 47 Metzler David E. *Biochemistry*. pp. 1505.
- 48 Zaharevitz, D; Gussio, R; Leost M; Senderowicz A; Lahusen, T; Kunick, C; Meijer,L; Sausville, E. *Cancer Res.* **1999**, *59*, 2566–2569.
- 49 Kimball, S. D; Webster, K. R. In cell cycle kinases and checkpoint regulation in cancer. Doherty, A. M. Edit. Annual reports in medicinal chemistry; Academic: New York, 2001, vol. 36, pp.139.
- 50 Buolamwini, J. K. *Curr. Pharm. Dev.* 2000, *6*, 379-392.
- 51 Kunick, C; Lauenroth, K; Leost, M; Meijer, L & Lemcke, T. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 413-416.
- 52 Sielecki, T. M; Boylan, J. F; Benfield, P. A & Trainor, G. L. *J. Med. Chem.* **1999**, *43*, 1-18.
- 53 Leost, M; Schultz, C; Link, A; Wu, Y; Biernat, J; Mandelkow, E; Bibb, J; Snyder, G; Greengerd, P; Zaharevitz, Gussio, R; Senderowicz, A. M; Sausville E. A; Kunick, C & Meijer, L. *Eur. J. Biochem.* **2000**, *267*, 5983-5994.
- 54 Knockaert, M; Wieking, K; Schmitt, S; Leost, M; Grant, K; Mottram, J; Kunick, C; Meijer, L. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 25493-25501.
- 55 Hellberg, M. R; Clark, A. F; Pang, I; Hellberg, P. E; McNatt, L. G & Wang, W. Inhibitors of glycogen synthase kinase-3 for treating glaucoma. US. Patente 27, 275, septiembre, 27, 2001. 56 MacLellan, R; Ping, P; Liem, D; Cham, S. Compositions and methods for reducing infarct size using Cdk2 kinase inhibitors. US Patente, 110,751, mayo, 17, 2007.
- 57 Stuhlmann, F; Jaeger, T; Flohe, L; Schinzer, D. N5-substituted benzo [2,3]azepino [4,5-b]indol-6-ones and their preparation, pharmaceutical compositions and use for treating tropical diseases. US Patent, 1,757,607, febrero, 28, 2007.
- 58 Eagambaram Murugan; Prakash Gopinath. *Appl. Cat. A Gral.* **2007**, *319*, 72-80.
- 59 Eui Soo Yim; Kyeu Park & Hee Han. *Ultrason. Sonochem.* **1997**, *4*, 95-98.
- 60 Roy, S; Eastman, A & Gribble, G. W. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 7838-7845.
- 61 Yadav, J.S; Balanarsaiah, E; Raghavendra & Satyanarayana, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4921-4924.
- 62 Abdel-Magid, A; Cohen, J.H; Maryanoff, C. A; Shah, R. D; Villani, F.J & Zhang, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3391-3394.
- 63 Kawahata, N. H; Brookes, J; Makara, G.M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7221-7223.
- 64 Davis, A. P; Walsh, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4865-4868.
- 65 Majumdar, K. C; Chattopadhyay, B & Nath, S. *Tetrahedron Letters.* **2008**, *49*, 1609-1612.
- 66 Dajka-Halász, B; Monsieurs, K; Éliás, O; Károlyházy, L; Tapolcsányi, P; Maes, B; Riedl, Z; Hajós, G; Domnisse, R; Lemiére, G; Kosmrlj, J; Mátyus, P. *Tetrahedron.* **2004**, *60*, 2283-2291.
- 67 Ávila Zárraga, J. G; Lujan Montelongo, J. A; Covarrubias, Z. A & Romero O. M. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 7987-7989.
- 68 Grigg, R J. *Heterocycl. Chem.* **1994**, *31*, 631-639.
- 69 Micouin, L; Schanen, V; Riche, C; Chiaroni, A; Quirion J. C & Husson, P. *Tetrah. Lett.* **1994**, *35*, 7223-7226.
- 70 Grzyb, J. A; Batey, R.A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7485-7488
- 71 Conreaux, D; Bossharth, E; Monteiro, N; Desbordes, P & Balme, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7917-7920.
- 72 Sukla, Nandi & Jayanta K. Ray *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6993-6997.
- 73 Lionel, J; L; Aurelien, P; Benoit, J. *Tetrahedron Letters*, **2005**, *46*, 8177-8179.
- 74 Richard F. Heck, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 146-152.
- 75 Friestad, G. K; Branchaud, B. P. *Tetrahedron Letters*, **1997**, *38*, 5933.