



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**SÍNTESIS DE 2-ARIL-INDOLES A PARTIR DE DERIVADOS DE FENILGLIOXAL Y ANILINAS
SUSTITUIDAS POR MEDIO DE UNA REACCIÓN TANDEM MEDIADA POR CATALIZADORES A
BASE DE PALADIO**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA
Q. GERSON ELIAD BENITEZ MEDINA

TUTOR: DR. ARMANDO CABRERA
INSTITUTO DE QUIMICA
UNAM

MÉXICO, D.F. JUNIO 2013



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.

Agradecimientos

Agradecimientos al Dr. Armando Cabrera Ortiz que se desempeñó como tutor y director de este trabajo de investigación con gran esmero así como al M en C. Manuel Amezcua Valencia por sus constantes asesorías tanto técnicas como teóricas.

Agradecimiento al jurado por su labor en la evaluación de este trabajo de investigación, el cual está compuesto por el Dr. Cecilio Álvarez Toledano, Dr. José Norberto Farfán García, Dr. José Francisco Delgado, M. en C. José Manuel Méndez Stivalet y Dra. María del Carmen Virginia Ortega Alfaro.

Agradecimientos a la Universidad Nacional Autónoma de México, al Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas y al Instituto de Química-UNAM por el apoyo en el desarrollo de este trabajo de investigación y la orientación académica, y al equipo técnico del Instituto de Química (Dr. Javier Perez-Flores, I.Q. Luis Velasco, Dr. Rubén Alfredo Toscano y M. en C. Simón Hernández) que ofrecieron exitosamente su apoyo en el desarrollo de este trabajo.

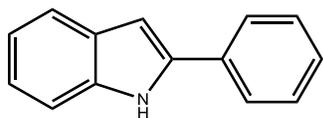
Agradecimiento al CONACyT por el apoyo económico por medio de la beca N°271121.

A mis padres Jorge E. Benitez y Martha Medina, a mi hermano Jonathan Benitez y Margarita Rosa Llantén que por su apoyo incondicional, oraciones y esfuerzos morales han motivado en alcanzar logros presentes y venideros.

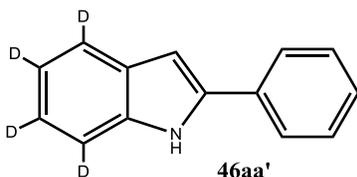
Este trabajo de investigación se desarrolló dentro del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México bajo la dirección del Dr. Armando Daniel Cabrera Ortiz.

Parte de los resultados aquí obtenidos fueron presentados en el Simposio Interno del Instituto de Química 2012 y en el IV Congreso Internacional y XIII Congreso Nacional de Catálisis 2013.

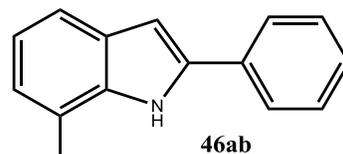
Compuestos Sintetizados



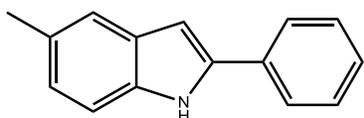
46aa



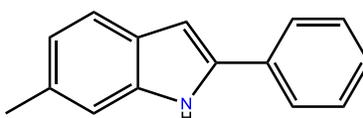
46aa'



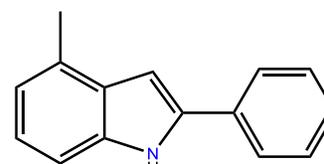
46ab



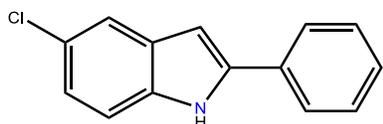
46ac



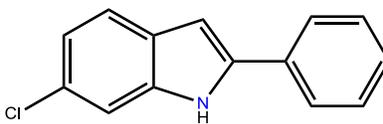
46ad



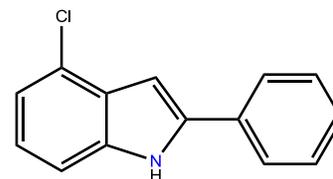
46ad'



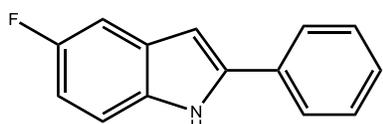
46ae



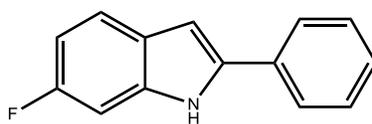
46af



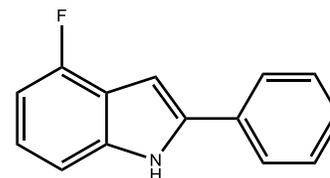
46af'



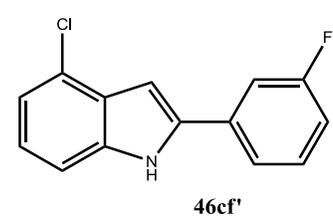
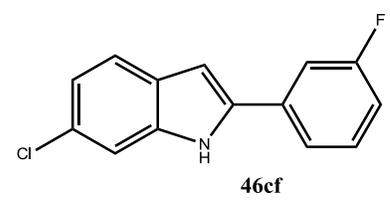
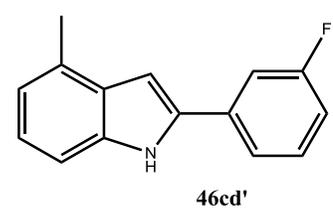
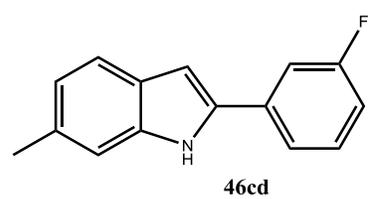
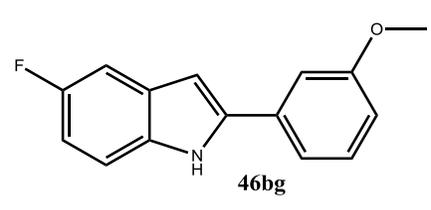
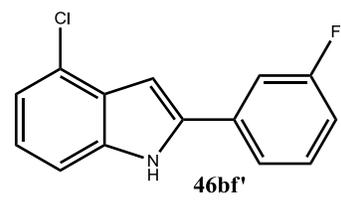
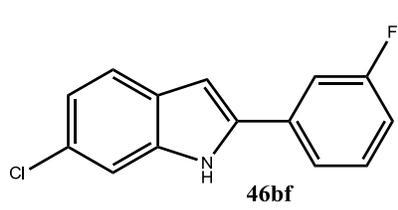
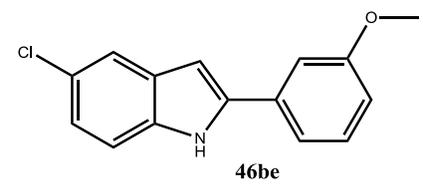
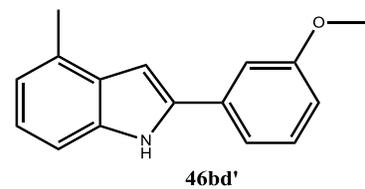
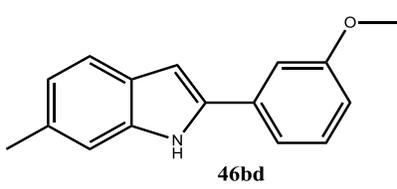
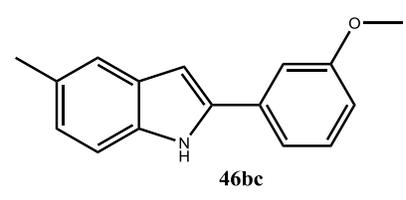
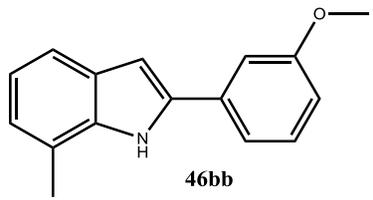
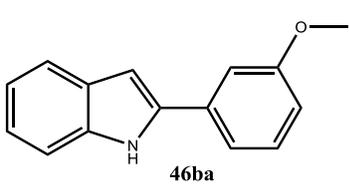
46ag

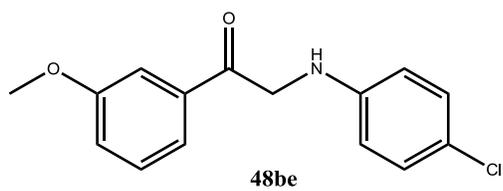
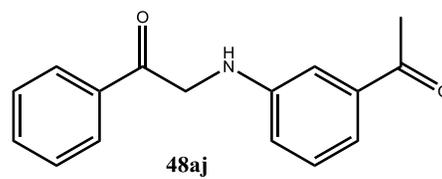
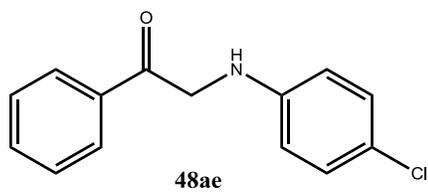
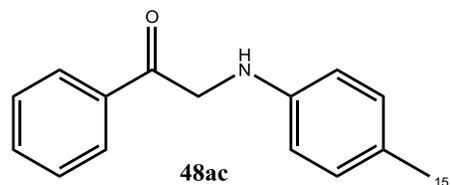
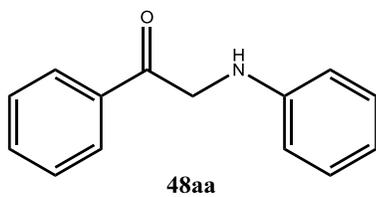


46ah



46ah'





Indice

Glosario	1
1. Resumen	2
2. Antecedentes	4
2.1 Generalidades del Sistema Indólico	4
2.2 Propiedades del Sistema Indólico	6
2.3 Síntesis de Indoles	7
2.3.1 Síntesis de Indoles de Fischer	8
2.3.2 Ciclación de los Derivados de la 2-alquil-anilinas	8
2.3.2.1 Reacciones Mediadas por Metales de Transición y Alcóxidos	8
2.3.2.2 Síntesis de Indoles de Castro	9
2.3.3 Síntesis de Indoles 2,3 di-sustituidos a partir de nitroarenos, nitrovinilarenos y nitrosoarenos	11
2.3.4 Procesos mediados por paladio	13
2.3.4.1 Heteroanillación de Larock en la Síntesis de Indoles	13
2.3.4.2 Ciclaciones de alquinos mediados por catalizadores de paladio	14
2.3.4.3 Síntesis de indoles por acoplamiento oxidativo	15
2.3.4.4 Síntesis de indoles 2,3 di-sustituidos por heteroanillación de arilaminas y α -dicetonas	16
3. Justificación	18
4. Hipótesis	19
5. Objetivos Generales	19
6. Parte Experimental	20
6.1 Materiales y Métodos	20
6.2 Reactivos y disolventes	20
6.2.1 Secado de disolventes	20
6.2.2 Reactivos	21
6.3 Protocolo General para la síntesis de los precursores catalíticos.	21
6.3.1 Preparación del PdBr ₂ (MeCN) ₂ .	21
6.3.2 Preparación de los precursores PdBr ₂ (PPh ₃) ₂ y PdBr ₂ L, L= <i>rac</i> -BINAP, dppp y DIPHOS.	21
6.4 Protocolo General para la Síntesis de Indoles	22
6.5 Protocolo para la Síntesis de 2- <i>p</i> -toluidinoacetofenona	23
7. Resultados y Discusión de Resultados	24
7.1 Optimización del Sistema de Reacción en la Síntesis de Indoles	24
7.1.1 Estudio de la reactividad de los intermediarios tipo cetoaminas en la síntesis de los 2-arilindoles	32
7.2 Estudio del mecanismo de reacción en la síntesis de 2-arilindoles.	43

7.2.1 Propuesta del mecanismo de reacción	45
8. Conclusiones	48
9. Bibliografía	49
10. Anexos	53

Glosario

<i>rac</i> -BINAP	(±)2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
Dppp	Difenilfosfinopropano
DIPHOS ó dppe	Difenilfosfinoetano
MeCN	Acetonitrilo
THF	Tetrahidrofurano
Pd(Ac) ₂	Acetato de paladio
aPF	Ácido polifosfórico
NMP	N-metil-2-pirrolidona
T.M.	Tamiz molecular
°C	Grados Celsius
CG-EM	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas
δ	desplazamiento químico (RMN)
Me	Metilo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
ppm	Partes por millón
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
IE	Impacto electrónico
EM	Espectrometría de masas
IR	Infrarrojo
ν	Vibración (IR)
sim.	Simétrica(IR)
asim.	Asimétrica(IR)

1. Resumen

En este trabajo se presentan los resultados entre las reacciones de los derivados del fenilglioxal y anilinas sustituidas empleando precursores catalíticos homogéneos a base de paladio en condiciones hidrogenantes. El planteamiento de dicho proceso surge del estudio previo entre los derivados de las α -dicetonas y arilaminas que por medio de reacciones de aminación reductiva en presencia de sistemas a base de paladio generan indoles 2,3-disustituidos, en dicho trabajo se establecen condiciones de temperatura, presión de hidrógeno, tiempo de reacción y disolvente, los cuales serán los parámetros de partida de este trabajo, bajo tales condiciones se encuentra que al reaccionar el fenilglioxal con anilina se forma el 2-fenilindol, cuando se esperaba el 3-fenilindol al basarnos en los resultados previos con los derivados de las α -dicetonas, sin embargo este nuevo sistema es regioespecífico hacia la síntesis de 2-arilindoles.

Se realizaron diversos estudios para la reacción entre fenilglioxal y anilina teniendo en cuenta las siguientes variables; tiempo de reacción, presión de hidrógeno y temperatura, se prueban diferentes disolventes así como precursores catalíticos optimizando de esta manera el sistema para la síntesis de 2-fenilindol que posteriormente se extiende a los demás derivados del fenilglioxal y anilinas sustituidas.

También se estudia la reactividad de los diferentes intermediarios aislados como de los sintetizados para llegar a una propuesta mecanística en la síntesis de 2-arilindoles, en donde primeramente a partir del precursor catalítico bajo condiciones reductoras se forma la especie de paladio (0) y posteriormente el dihidruro de paladio, entre los sustratos ocurre una primer reacción de condensación de la anilina sobre el aldehído formando la imina que por inserción a la especie dihidruro de paladio y posterior eliminación reductiva genera el intermediario anilinoacetofenona, el cual sufre una segunda reacción de condensación formando una segunda imina que bajo las condiciones de reacción se presentaría un equilibrio tautomérico hacia la formación de

una enamina que se coordinaría a la especie de paladio (0) generando el paladaciclo que lleve a la formación del respectivo 2-arilindol.

2. Antecedentes

El anillo indólico es uno de los heterociclos más comunes en la naturaleza, conociéndose una diversidad estructural de índoles con actividad biológica, siendo este un motivo por el cual el anillo indólico sea una parte estructural de gran importancia en muchos productos farmacéuticos¹⁻⁴ y por lo tanto la importancia en buscar nuevas rutas en la síntesis de los derivados de índoles polifuncionales. Por más de cien años la síntesis y funcionalización de índoles ha sido de gran importancia en el campo de la síntesis química encontrándose diversas metodologías desarrolladas, sin embargo la síntesis de algunos índoles o sus derivados suelen ser difíciles, además de llevarse a cabo bajo procesos no amigables con respecto a las condiciones de reacción o economía atómica, de ahí la necesidad del desarrollo de nuevas metodologías que satisfagan la síntesis de derivados de índoles polifuncionales por medio de rutas sencillas y con una buena economía atómica.

2.1 Generalidades del Sistema Indólico

El indol es un compuesto heteroaromático conformado por un anillo de benceno fusionado a un anillo de pirrol, en la figura 2.1 se muestra la estructura básica del indol conocido también como 2,3-Benzopirrol.

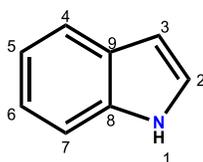
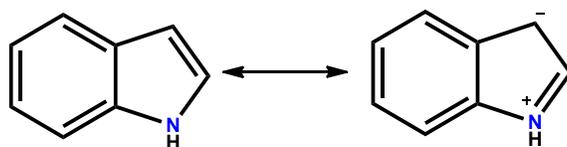


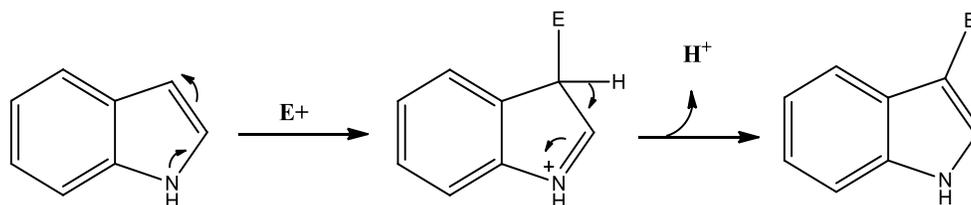
Figura 2.1. Anillo indólico

Este compuesto planar posee diez electrones π en un sistema totalmente conjugado. El sistema indólico es rico en electrones, donde la posición C-3 posee la mayor densidad electrónica siendo este carbono el más reactivo con respecto al carbono C-2, en el esquema 2.1 se muestra la estructura de resonancia donde se observa la naturaleza del C-3.



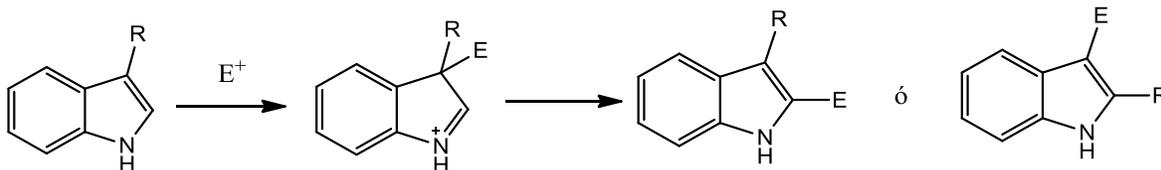
Esquema 2.1. Conjugación electrónica en el anillo indólico.

El núcleo indólico puede sufrir una sustitución electrofílica aromática, en el Esquema 2.2 se muestra este tipo de reacciones sobre el anillo indólico en donde el electrófilo puede formar un nuevo enlace tanto en el carbono C-2 como en el C-3, aunque la preferencia sería sobre este último debido a su mayor reactividad.^{5,6}



Esquema 2.2. Sustitución electrofílica aromática sobre el carbono C3 del núcleo indólico.

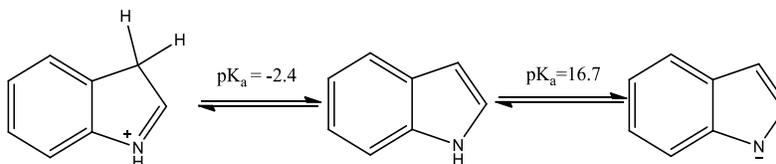
El patrón de reactividad básico no es afectado considerablemente por la presencia de sustituyentes en la posición 1 y 2, sin embargo, si hay presencia de grupos electroattractores, puede disminuir la reactividad. En el caso de los indoles 3-sustituídos puede complicarse debido a que el electrófilo atacará preferentemente la posición-3, aun cuando esta se encuentre ocupada. Cuando este es el caso, puede ocurrir una migración del nuevo sustituyente o el sustituyente original al C-2 como se ve en Esquema 2.3.



Esquema 2.3. Sustitución electrofílica aromática sobre indoles 3-sustituídos

2.2 Propiedades del Sistema Indólico

El indol es un sólido incoloro, soluble en la mayoría de los disolventes orgánicos, y parcialmente soluble en agua. Tiene un olor desagradable y persistente, sus derivados forman parte de algunas fragancias y estructuras de compuestos presentes en la naturaleza. Es un compuesto neutro pero puede ser protonado o desprotonado bajo condiciones ácidas o básicas, respectivamente. El pK_a del ácido conjugado es cercano a -2.4; mientras que el del compuesto neutro es de 16.7 (Esquema 2.4).⁷



Esquema 2.4. Propiedades ácido- base del núcleo indólico.

El núcleo indólico está presente en una gama de productos que se encuentran en la naturaleza, entre las estructuras conocidas que poseen el sistema indólico se encuentra el aminoácido triptófano, los alcaloides la triptamina, la serotonina entre otros, hormonas vegetales como las auxinas, medicamentos antiinflamatorios como acemetacina o betabloqueadores como el pindolol (Figura 2.2).¹

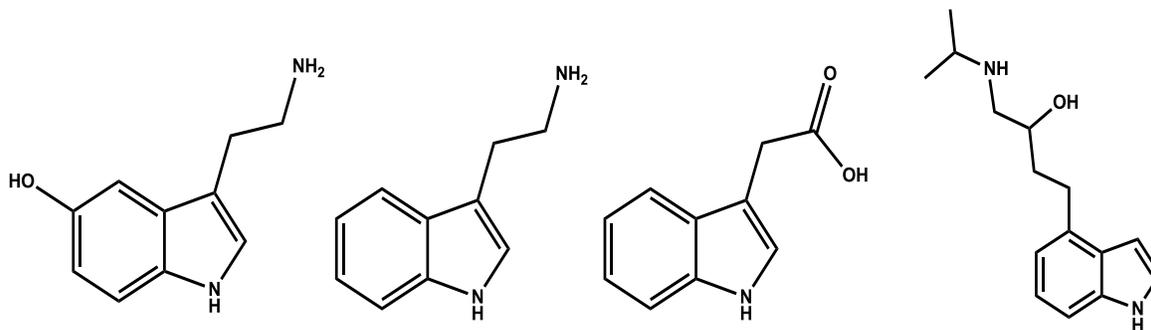
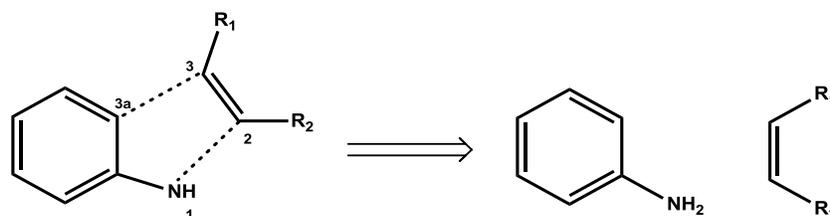


Figura 2.2. Núcleos indólicos en estructuras químicas de compuestos presentes en la naturaleza.

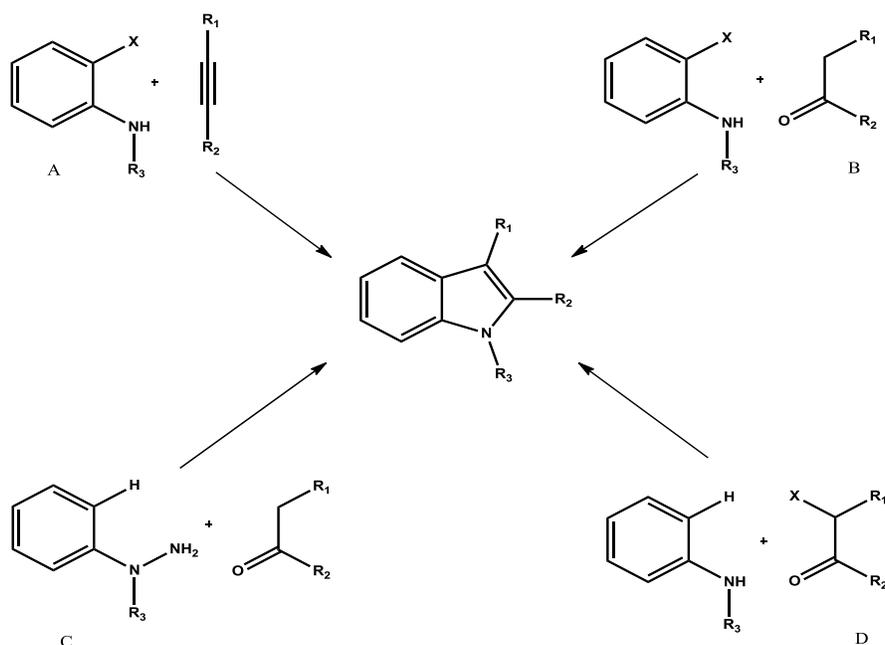
2.3 Síntesis de Índoles

A base de una desconexión simultánea en el sistema indólico de los enlaces N_1-C_2 y de C_3-C_{3a} se obtienen fragmentos del tipo 1,3 dinucleófilos y 1,2 dielectrófilos como se muestra en el Esquema 2.5.



Esquema 2.5. Desconexión de los enlaces N_1-C_2 y C_3-C_{3a} del sistema indólico.

Con base a esta desconexión se pueden visualizar una gama de 1,3 dinucleófilos y 1,2 dielectrófilos en la síntesis de una variedad de índoles polifuncionales. Por lo tanto se han desarrollado diversas rutas de síntesis en base a la anterior desconexión, por ejemplo la síntesis de indóles 1,2-disustituidos a partir de anilinas *orto*-halogenadas y alquinos sustituidos entre otras rutas mostradas en el Esquema 2.6.

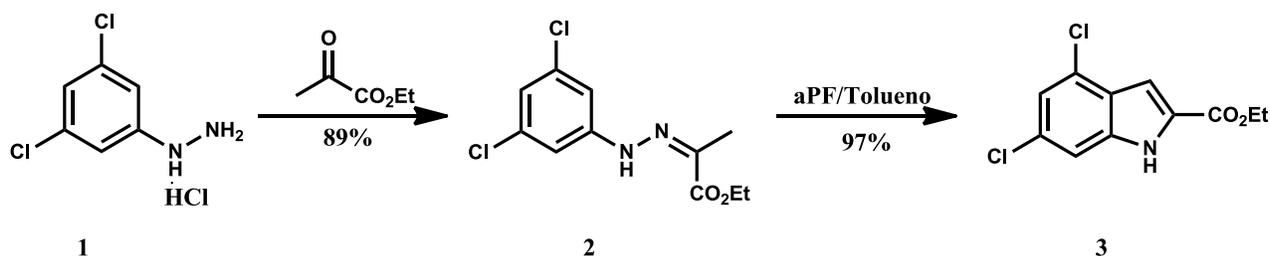


Esquema 2.6. Síntesis de índoles basada en la desconexión de enlaces N_1-C_2 y C_3-C_{3a} .

Las rutas visualizadas en el Esquema 2.6 son comunes en la síntesis de indoles polifuncionales,⁸ la ruta A desarrollada por Larock y col. en reacciones entre *o*-iodoanilinas y alquinos sustituidos, la ruta D es una de las rutas más antiguas desarrolladas a finales del siglo XIX por Bischler y Möhlau bajo condiciones de reacción severas⁹ y la ruta C vía aril hidracina más relacionada a una síntesis de indoles polifuncionales de Fischer.¹⁰

2.3.1 Síntesis de Indoles de Fischer

La síntesis de indoles de Fischer ha sido conocida por alrededor de 100 años. La reacción de Fischer suele ser en algunos casos un método simple y eficiente en la transformación de *N*-arilhidrazonas enolizable a indoles,¹⁰ un ejemplo de esta ruta es la reacción entre el clorhidrato de la 3,5-diclorofenilhidrazina **1** con piruvato de etilo en etanol para producir la hidrazona **2**, posteriormente la ciclación de Fischer es mediada por ácido polifosfórico (aPF) en tolueno como disolvente entre 95-100 °C produciéndose el indol **3** con un porcentaje de rendimiento de 97% (Esquema 2.7).¹¹

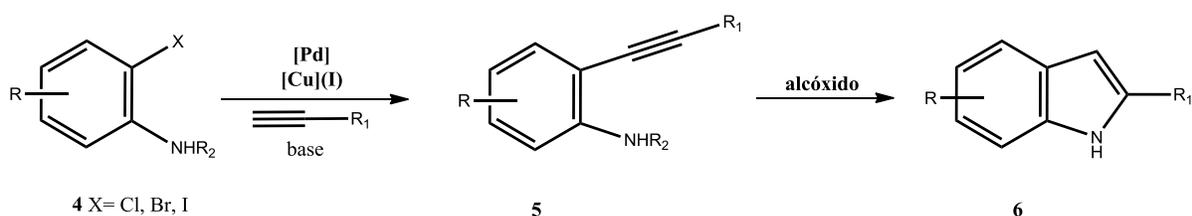


Esquema 2.7. Síntesis de 4,6-dicloro-indol-2-etilcarboxilato de etilo.

2.3.2 Ciclación de los Derivados de la 2-alquinilanilinas

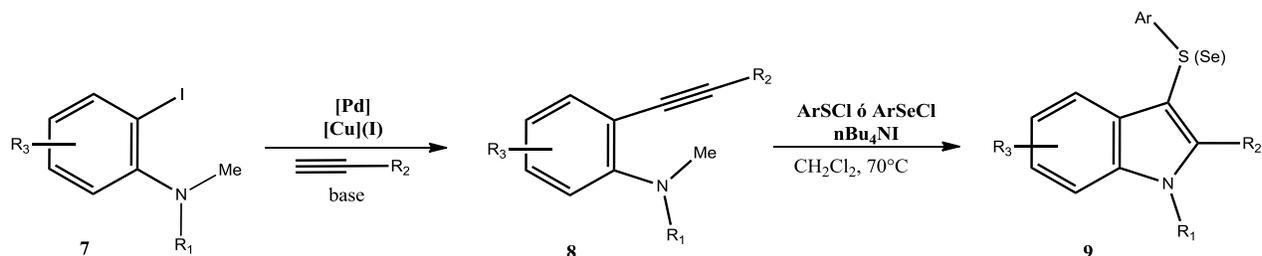
2.3.2.1 Reacciones Mediadas por Metales de Transición y Alcóxidos

La ciclación de 2-alquinilanilinas es una de las rutas en la síntesis de indoles no sustituidos y 2-sustituidos, para esta metodología se requiere de dos pasos dentro del proceso, el primero consiste en un acoplamiento cruzado de Sonogashira de 2-haloanilinas **4** para generar la 2-alquinilanilina correspondiente **5**, por último la ciclación mediada por el alcóxido para obtener el respectivo indol **6** (Esquema 2.8).^{12, 13}



Esquema 2.8. Síntesis de indoles 2 – sustituidos a partir de 2-alkililanilinas.

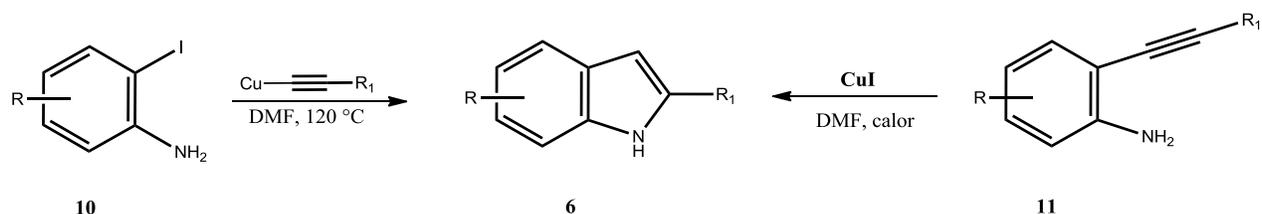
Larock y col.¹⁴ modifican esta metodología para la síntesis de 3-sulfenil y 3-selenil-indoles reemplazando el alcóxido por cloruros de arilsulfenilo y arilselenilo (Esquema 2.9) que participan como electrófilos los cuales atacan a la triple ligadura para promover la ciclación, el $n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{I}^-$ participa en la remoción del grupo metilo del compuesto **8** por vía $\text{S}_\text{N}2$ favoreciendo el equilibrio de la reacción hacia los productos indólicos **9**, estos indoles 2,3-disustituidos con grupos funcionales arilsulfenilo y arilselenilo presentan un interés en la industria farmacéutica debido a su uso en diferentes terapias como en el tratamiento de cáncer, obesidad y problemas cardiacos.



Esquema 2.9. Síntesis de indoles funcionalizados con grupos funcionales arilsulfenilo y arilselenilo.

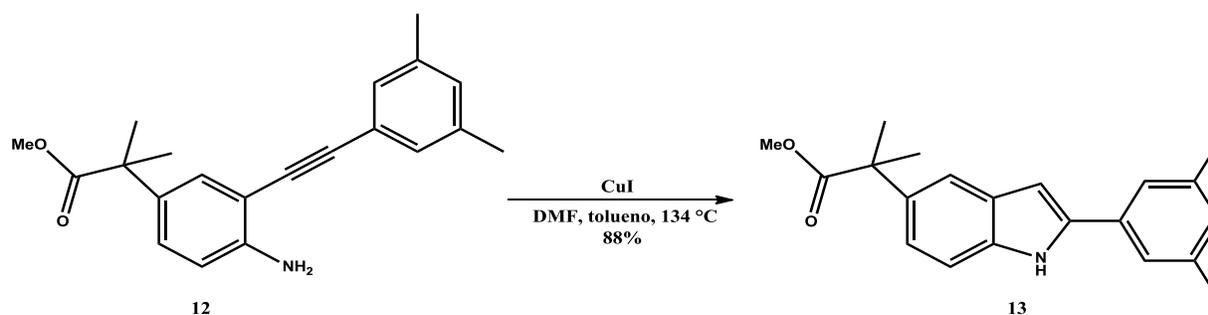
2.3.2.2 Síntesis de Indoles de Castro

La síntesis de Castro¹⁵⁻¹⁸ (Esquema 2.10) consta de la ciclación de los derivados de la *o*-iodoanilina **10** con acetiluros cuprosos o 2-alkinilanilinas **11** con sales de cobre (I), generalmente CuI .¹⁹



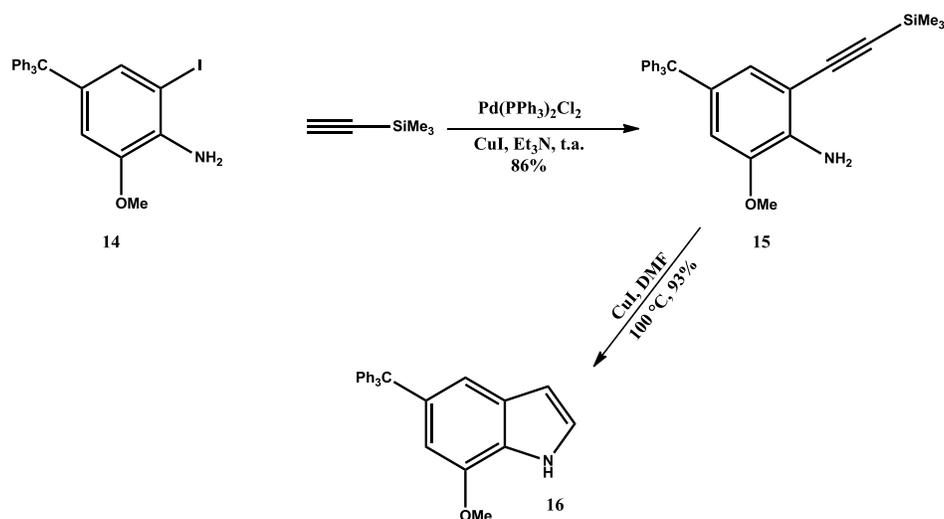
Esquema 2.10. Síntesis de indoles de Castro.

Tanto la ciclación de *o*-iodoanilinas con acetiluros de cobre como la ciclación de 2-alquinilanilinas son atractivas en la síntesis de índoles con el grupo –NH- libre de sustituyentes que usualmente requiere de protección, pero por medio de esta metodología se suprime dándole importancia a la economía atómica, sin embargo es la ciclación de 2-alquinilanilinas **11** la que presta mayor interés debido a una gran variedad de aplicaciones en los estudios de diversos investigadores, entre ellos Farr y col. (Esquema 2.11),²⁰ los cuales sintetizan a gran escala el indol **13** a partir de la alquinilanilina **12**, previamente sintetizada por un acoplamiento entre acetileno y iodoanilina, mediada por catalizadores de paladio y CuI.



Esquema 2.11. Síntesis del 2-(2-(3,5-dimetilfenil)-1H-indol-5-il)-2-metilpropanoato de metilo vía reacción de Castro.

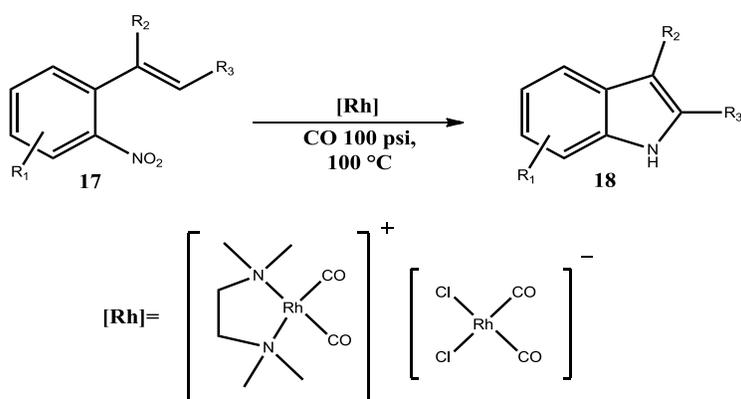
Lamas¹⁹ y col. describen la síntesis de índoles 5,7-sustituidos con el anillo indólico libre (Esquema 2.12), un complejo de paladio cataliza la reacción de acoplamiento de la iodoamina **14** con (trimetilsilil)acetileno, el compuesto **15** producido en esta reacción genera el indol 5,7-sustituido **16** al tratarlo con CuI, los porcentajes de rendimiento oscilan entre 55-93% para diferentes iodoanilinas funcionalizadas.



Esquema 2.12. Síntesis de indoles 5,7-disustituidos por vía Castro.

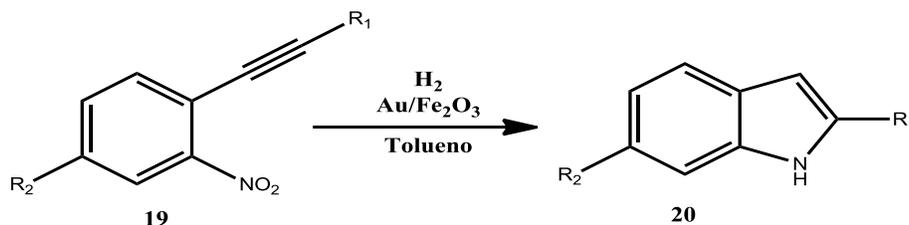
2.3.3 Síntesis de Indoles 2,3- disustituidos a partir de nitroarenos, nitrovinilarenos y nitrosoarenos

Otra familia de sustratos empleados en la síntesis de indoles son los nitro, nitroso y nitrovinil-arenos en donde se emplean catalizadores con metales como el oro o rutenio. Alper y colaboradores²¹ (Esquema 2.13) describen reacciones de *N*-heterociclación reductivas sobre 2-nitrovinilarenos **17** utilizando monóxido de carbono como agente reductor y catalizadores iónicos de rodio (I), obteniendo directamente indoles 2,3 disustituidos con grupos alifáticos, carboxílicos y alcoxicarboxílicos.



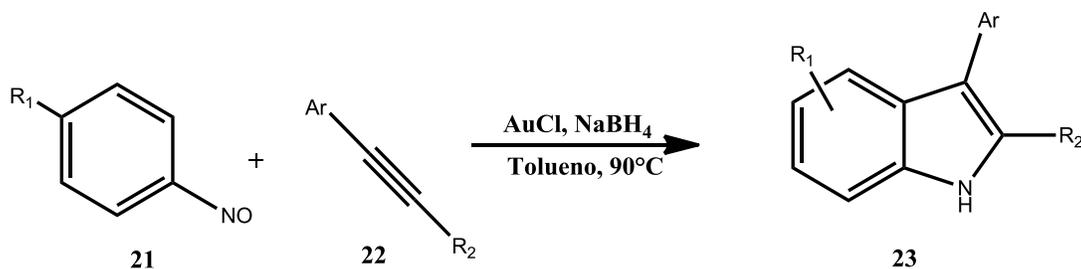
Esquema 2.13. Síntesis de indoles 2,3-disustituidos a partir de nitrovinil-arenos.

Yamane y *col.*²² estudiaron la síntesis de indoles 2,6-disustituídos **20** a partir de nitroarenos **19** por medio de una reacción en un paso, empleando nanopartículas de oro soportadas en Fe_2O_3 , la reacción transcurre bajo condiciones reductoras de H_2 (Esquema 2.14).



Esquema 2.14. Síntesis de indoles 2-sustituídos a partir de nitroarenos.

Srivastava y colaboradores presentan una variante con respecto a la síntesis de indoles mediadas por catalizadores de oro²³ como se muestra en el esquema 2.15, donde por medio de una anillación mediada por catalizadores de oro produce derivados del 3- arilindol **23** a partir de nitrosoarenos **21** y alquinos aromáticos **22** como sustratos, bajo condiciones reductoras empleando borohidruro de sodio en tolueno, este método presenta una regioselectividad hacia los 3-arilindoles al emplear diversos derivados de nitrosoarenos y una variedad de alquinos aromáticos terminales y sustituidos.



$\text{R}_1 = -\text{Me}, -\text{Cl}, -\text{Br}, -\text{OMe}$

$\text{R}_2 = -\text{H}, -\text{Me}$

Esquema 2.15. Síntesis de 3-arilindoles 2-sustituídos a partir de nitrosoarenos y alquinos aromáticos.

2.3.4 Procesos mediados por paladio

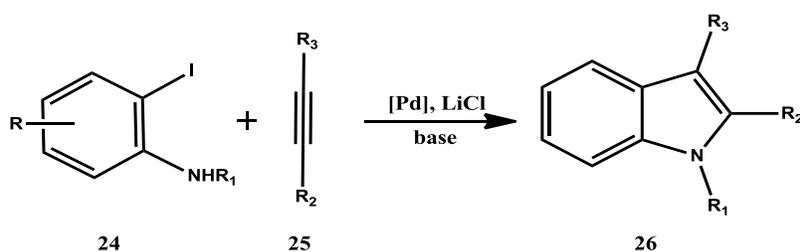
El paladio es un miembro de la familia del níquel en la tabla periódica de los elementos, este posee tres estados de oxidación comunes, el Pd(0), Pd(II) y Pd(IV), el paladio posee una fácil interconversión entre estos estados de oxidación lo que le hace útil en síntesis orgánica, los complejos de Pd(0) se oxidan con facilidad a Pd(II) y debido a su carácter ligeramente nucleofílico se involucra en reacciones de adición oxidativa de sustratos vinílicos, aromáticos entre otros. Por medio de este tipo de reacciones se le puede dar una utilidad en la síntesis de compuestos heterocíclicos.²⁴⁻²⁷

Los complejos de Pd(II) son generalmente electrofílicos,²⁸ solubles en disolventes orgánicos y estables al aire. Las especies que reaccionan con estos complejos son sustratos ricos en electrones como olefinas, alquinos y arenos. En la síntesis de compuestos heterocíclicos, los complejos de Pd(II) por ejemplo $PdCl_2(PPh_3)_2$, $Pd(OAc)_2$, $PdBr_2(BINAP)$ son usados como pre-catalizadores que posteriormente se reducen a Pd(0), los cuales pueden sufrir una adición oxidativa generando un σ -organopaladio (II), estas especies una vez formadas sufren una inserción y subsecuente eliminación reductiva regenerando la especie Pd(0) y el producto de interés.^{8,29-30}

En la síntesis de índoles se describen diferentes trabajos donde utilizan especies tanto de paladio (0) como de paladio (II), por ejemplo la heteroanillación de Larock, ciclación de alquinos, ciclaciones intramoleculares de Heck, entre otras.^{8,10}

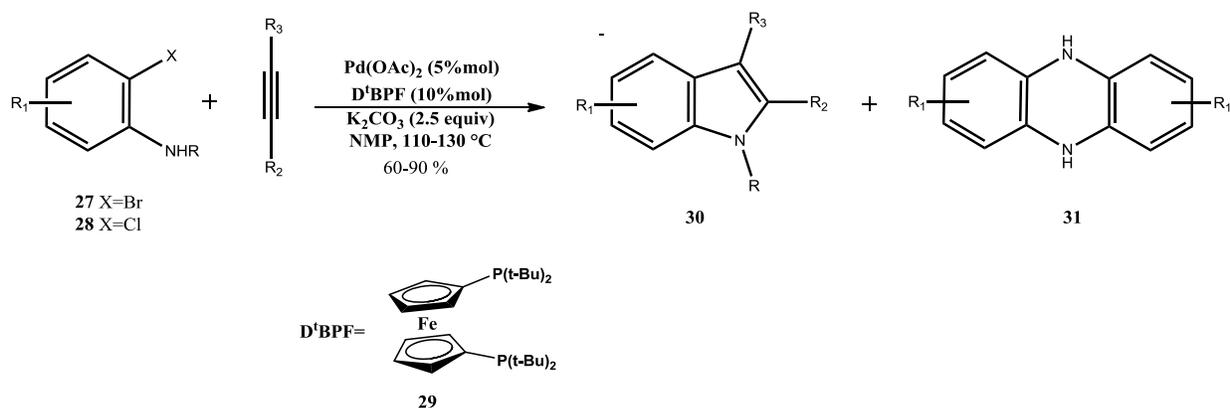
2.3.4.1 Heteroanulación de Larock en la Síntesis de Indoles

La síntesis de Indoles 2,3-disustituídos **26** de Larock se basa en reacciones entre derivados de 2-Iodoanilinas **24** y alquinos internos **25** mediadas por catalizadores a base de Paladio.³¹



Esquema 2.16. Síntesis de indoles 2,3-disustituídos por vía Larock.

Esta metodología se ha extendido a 2-cloro y 2-bromoanilinas con alquinos internos como reporta Shen y col. (Esquema 2.17),³² este trabajo presenta reacciones entre diversos derivados de 2-bromo y 2-cloroanilinas (**27** y **28**) con diversos alquinos internos en presencia de K_2CO_3 y $Pd(OAc)_2$ usando 1,1'-bis(di-tert-butilfosfino)ferroceno como ligante **29**, en *N*-metil-2-pirrolidona (NMP) como disolvente entre 110-130 °C, obteniendo indoles 2,3-disustituídos **30** con un rendimiento entre 60 y 90%, con excelente regioselectividad. El subproducto **31** se obtiene debido a las condiciones de reacción, sin embargo en estas reacciones se obtiene con muy bajo rendimiento.

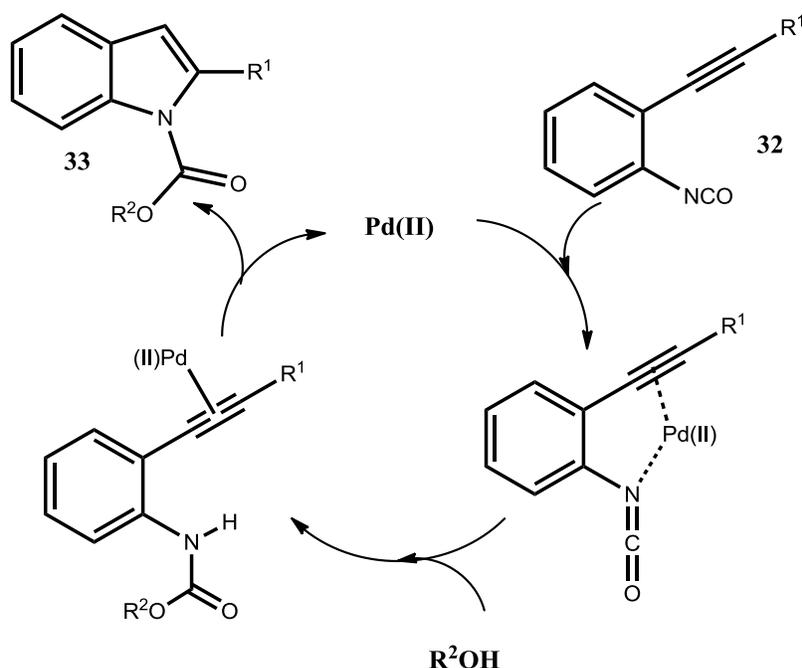


Esquema 2.17. Aplicación del sistema de Larock en derivados de 2-cloro y 2-bromo anilinas.

2.3.4.2 Ciclaciones de alquinos mediados por catalizadores de paladio

Ya se habían discutido las ciclaciones de sustratos como las alquinilanilinas, en donde el paladio participaba en la síntesis de estas y posteriormente eran cicladas por medio de bases como alcóxidos, cloruros de fenilsulfenilo y complejos de cobre, sin embargo

existen procesos en donde el paladio participa en la ciclación de estas anilinas como reporta Yanamoto y col.³³ En esta reacción participa el Na_2PdCl_4 como especie de Pd(II), sin embargo otras especies como PdCl_2 y $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ presentan una actividad catalítica similar a la primer especie mencionada, en el Esquema 2.18 se muestra la propuesta del mecanismo de reacción para esta ruta, donde el catalizador exhibe doble rol, este acelera la adición del alcohol al grupo isocianato del sustrato **32** y activa el alquino para posterior ciclación y formación del respectivo indol **33**.

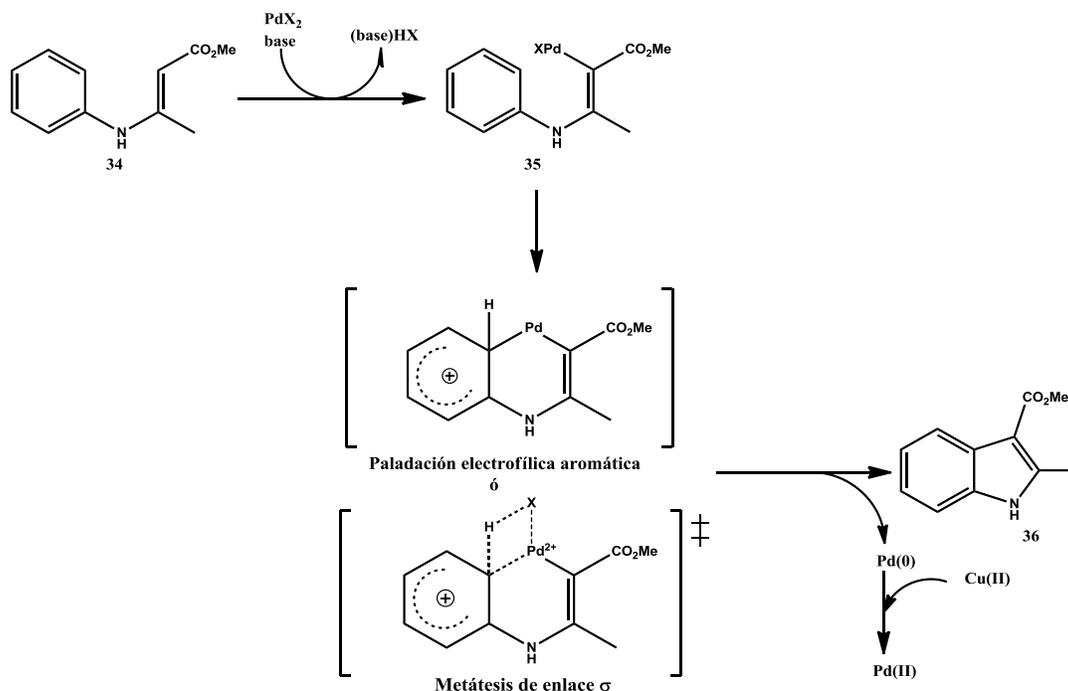


Esquema 2.18. Mecanismo de reacción en la síntesis de indoles por ciclación de alquinos mediada por Pd(II).

2.3.4.3 Síntesis de indoles por acoplamiento oxidativo

Otra de las rutas comunes en la síntesis de indoles es por acoplamientos oxidativos, en el esquema 2.19 se muestra un estudio realizado por Würtz³⁴ y Shi,³⁵ donde la *N*-arilenamina **34** sufre una paladación formando el intermediario **35** y la ciclación hacia el indol es por vía de un paladaciclo, el cual se podría formar por una paladación electrofílica aromática o por una activación intramolecular C-H a través de una metátesis de enlace σ , posteriormente por medio de una eliminación reductiva se

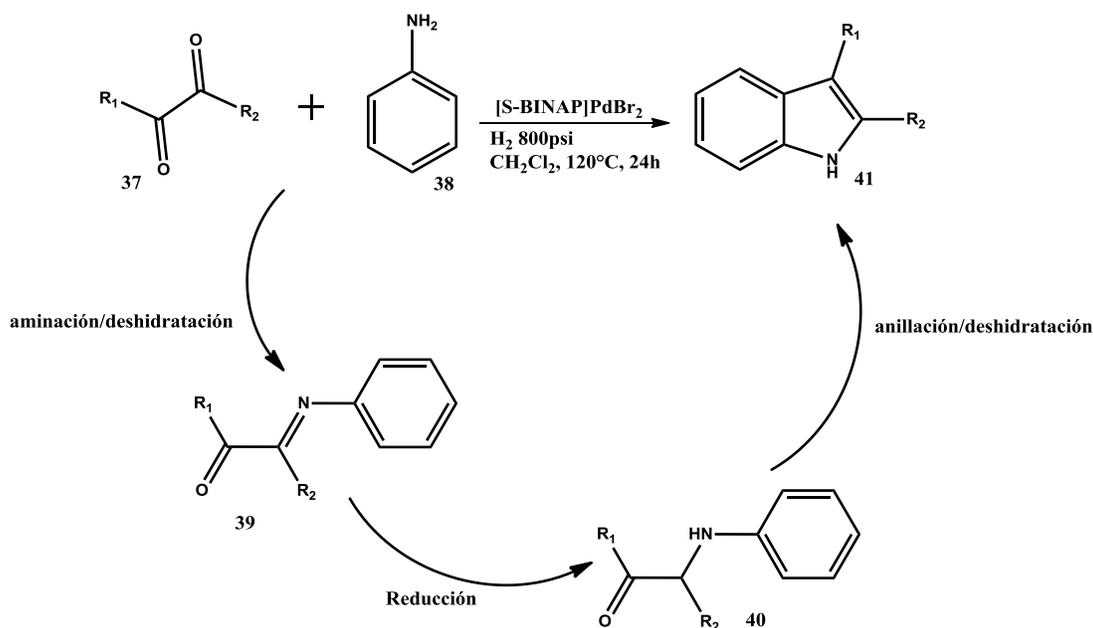
genera el producto indólico y Pd(0), el cual es oxidado nuevamente a Pd(II) por Cu(OAc)₂.



Esquema 2.19. Síntesis de indoles por acoplamiento oxidativo, formación del paladacilo como precursor hacia el producto indólico.

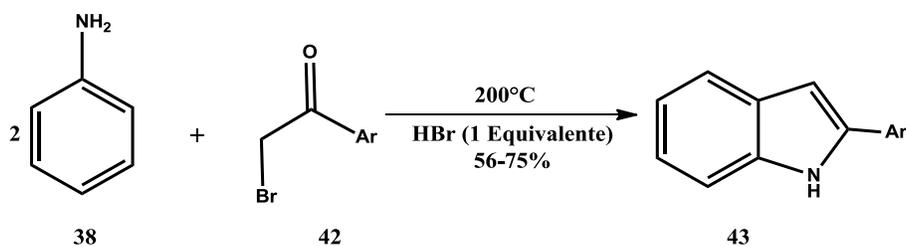
2.3.4.4 Síntesis de indoles 2,3-disustituidos por heteroanillación de arilaminas y α-dicetonas

En el laboratorio se ha reportado³⁶ la síntesis de indoles 2,3-disustituidos por medio de aminaciones reductivas de α-dicetonas en fase homogénea con sistemas a base de paladio por una reacción tándem, en el esquema 2.20 se muestran los pasos de reacción que se consideran en esta ruta, donde la anilina reacciona con uno de los grupos cetónicos del compuesto **37** para formar la cetoimina **39** que es reducida a la cetoamina **40** la cual sufre una anillación para formar el indol 2,3-disustituido **41** con rendimientos entre 95 y 99%.



Esquema 2.20. Síntesis de indoles 2,3-disustituídos por una reacción tándem mediada por [S-BINAP]PdBr₂.

El anterior sistema presenta algunas semejanzas con respecto a los sustratos con la síntesis de indoles de Bischler,^{9,37} esta ruta fue presentada hace cien años, es una de las primeras propuestas en la síntesis de indoles, aunque fue olvidada debido a sus condiciones severas de reacción, ya que surgieron métodos más adecuados en la época como lo fue la síntesis de indoles de Fischer, en el esquema 2.21 se muestra las condiciones de la síntesis de Bischler que emplean dos moles de anilina por un mol de 2-bromoacetofenona **42** y requiere un equivalente molar de HBr a una temperatura de 200 °C para obtener el 2-arilindol **43**, pese a que esta reacción recientemente la han desarrollado por microondas³⁸ el porcentaje de rendimiento se encuentra por debajo del 75%.



Esquema 2.21. Síntesis de indoles por vía Bischler.

3. Justificación

Debido a la presencia del núcleo indólico en diferentes productos naturales, así como en diferentes intermediarios empleados en química farmacéutica, es importante el desarrollo de nuevas rutas sintéticas para la obtención de este tipo de compuestos. Por ello con base en la revisión bibliográfica y a estudios previos realizados en el laboratorio de investigación en la síntesis de indoles 2,3-disustituidos, se propone estudiar las reacciones entre anilinas sustituidas y derivados de cetoaldehídos en este caso derivados del fenilgloxal, donde se dará una reacción de condensación entre la anilina y el aldehído generando el precursor orgánico idóneo para la síntesis de los diferentes derivados indólicos. Esta ruta se desarrolla por medio de una reacción tándem lo que evita sintetizar los precursores orgánicos constituyendo una ruta sencilla hacia la síntesis de este tipo de heterociclos. Aunado a esto, los productos indólicos tienen un valor agregado debido a la reactividad que presenta el carbono 3, además de otros grupos funcionales adicionales en la estructura de estos derivados, lo cual los hace útiles en la aplicación de síntesis orgánica de diversos productos de interés.

4. Hipótesis

Debido a que es conocido que los compuestos α -dicetónicos y aminas aromáticas pueden generar indoles 2,3-disustituídos, promovidos por precursores a base de paladio, es de esperarse que los α -cetoaldehídos se comporten de manera similar hacia la formación de los mencionados compuestos heterocíclicos.

5. Objetivos Generales

Evaluar los diferentes precursores catalíticos sintetizados de paladio en reacciones de aminación reductiva de los derivados del fenilgloxal y aminas aromáticas, hacia la formación de 2-arilindoles.

Optimizar las condiciones de reacción para la síntesis de diferentes derivados de 2-arilindoles.

Estudiar la reactividad de los diferentes intermediarios orgánicos en la reacción de obtención de indoles y proponer un mecanismo de reacción en la síntesis de 2-arilindoles.

6. Parte Experimental

6.1 Materiales y Métodos

Los espectros de resonancia magnética nuclear, RMN de ^1H y de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, se determinaron en un espectrómetro Bruker Avance III 300 a 300.53 MHz para ^1H y a 75.58 MHz para ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ y 121.653 MHz para ^{31}P , usando como disolvente CDCl_3 . Los desplazamientos químicos δ , se encuentran en partes por millón (ppm).

El análisis por difracción de rayos X en monocristal, se llevó a cabo en un difractómetro Brüker Smart Apex CCDC con detector de área de radiación monocromática de Mo $\text{K}\alpha$ (0.71073 Å). Las distancias interatómicas se expresan en Angstroms (Å) y los ángulos en grados ($^\circ$).

Los espectros de Infrarrojo (IR), fueron obtenidos mediante un equipo Bruker ALPHA-P para sólidos y líquidos, con cristal de germanio y módulo de platino de alta presión utilizando la técnica de reflexión total Atenuada (ATR).

Los análisis por cromatografía de gases-espectrometría de masas (CG-EM) fueron llevados a cabo en un aparato Cromatografo de gases- espectrómetro de masas Jeol GCMate II, los análisis de espectrometría de masas se hicieron en los equipos espectrometro de masas Jeol, JMS AX-505 HA y espectrometro de masas Jeol, SX 102 A.

6.2 Reactivos y disolventes

6.2.1 Secado de disolventes

Los disolventes fueron tratados para su uso tanto en las reacciones, así como en la purificación de los productos obtenidos, para ello se armó un sistema de destilación el cual se purga por triplicado mediante la línea mixta vacío/ N_2 , bajo atmósfera de nitrógeno se adiciona el disolvente y agentes desecantes.

6.2.2 Reactivos

Los diferentes derivados de anilina: *p*-toluidina, *o*-toluidina, *m*-toluidina, *o*-etilanilina, *p*-anisidina, *o*-anisidina, *m*-anisidina, *p*-fluoranilina, *m*-fluoranilina, *p*-cloroanilina, *m*-cloroanilina y 3-aminoacetofenona, la 2-bromoacetofenona, el fenilglioxal fueron adquiridos comercialmente de Sigma-Aldrich Co, los derivados del fenilglioxal: *m*-fluor-fenilglioxal y *m*-metoxi-fenilglioxal fueron adquiridos de Maybridge Co.

6.3 Protocolo General para la síntesis de los precursores catalíticos.

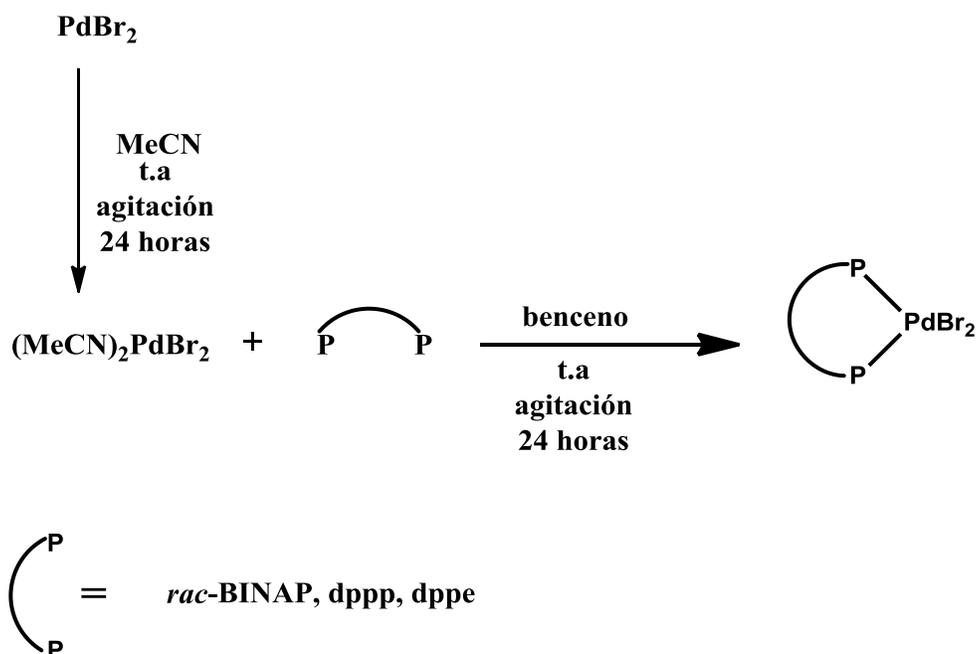
Se prepararon precursores catalíticos a partir del PdBr₂ usando como ligantes acetonitrilo (MeCN), trifenilfosfina (PPh₃), difenilfosfinopropano (dppp) y la mezcla racémica del 2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (*rac*-BINAP).

6.3.1 Preparación del PdBr₂(MeCN)₂.

Se adicionó 100 mg(0.379 mmol) de PdBr₂ en un tubo de Schlenk bajo atmósfera de nitrógeno, posteriormente se adicionó 10 mL de acetonitrilo y se puso bajo agitación a temperatura ambiente por 24 horas, finalmente se dejó en reposo hasta precipitar, se eliminó el exceso de disolvente y se secó al vacío, se pesó bajo atmósfera de nitrógeno.³⁹

6.3.2 Preparación de los precursores PdBr₂(PPh₃)₂ y PdBr₂L, L= *rac*-BINAP, dppp y DIPHOS.

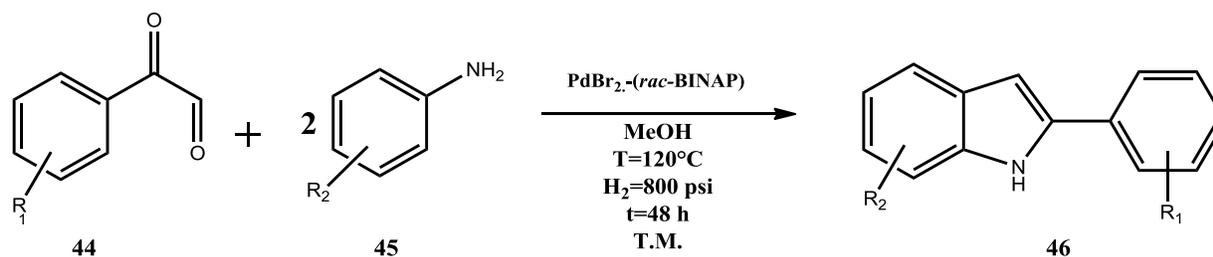
Se adicionó 100 mg (0.289 mmol) de PdBr₂(MeCN)₂ en un tubo de Schlenk bajo atmósfera de nitrógeno, posteriormente se adicionó 2.5 equivalentes molares de ligante trifenilfosfina (1.5 equivalentes molares para los ligantes bidentados), 10 mL de benceno y se puso bajo agitación a temperatura ambiente por 24 horas, finalmente se dejó en reposo hasta precipitar, se eliminó el exceso de disolvente, se secó al vacío y se pesó bajo atmósfera de nitrógeno.³⁹⁻⁴⁰



Esquema 6.3. Proceso general de la síntesis de los precursores catalíticos.

6.4 Protocolo General para la Síntesis de Indoles

Para la síntesis de indoles se trabajó con técnicas Schlenk bajo atmósfera de nitrógeno. En un tubo Schlenk limpio y seco provisto de una barra magnética, se adicionó 1% mol de PdBr_2L (L= dppp, dppb, DIPHOS, BINAP), el cual se disolvió en 1.0 mL de metanol seco, seguido se adicionaron 1.0 mmol del derivado del fenilgloxal y 2 mmoles de la anilina sustituida, finalmente se agregaron 9 mL de metanol seco. Una vez homogénea la mezcla de reacción se transfirió a un reactor tipo Parr bajo atmósfera de nitrógeno el cual contiene 200 mg de tamiz molecular (T.M.), se purgó y se cargó con H_2 a 800 psi. El reactor se sumergió en un baño de aceite a 120°C con agitación constante por 48 horas.³⁶



Esquema 6.4. Proceso general de la síntesis de los 2-arylindoles.

Las mismas condiciones de reacción se emplearon para la síntesis de indoles a partir de los diferentes intermediarios orgánicos.

6.5 Protocolo para la Síntesis de 2-*p*-toluidinoacetofenona

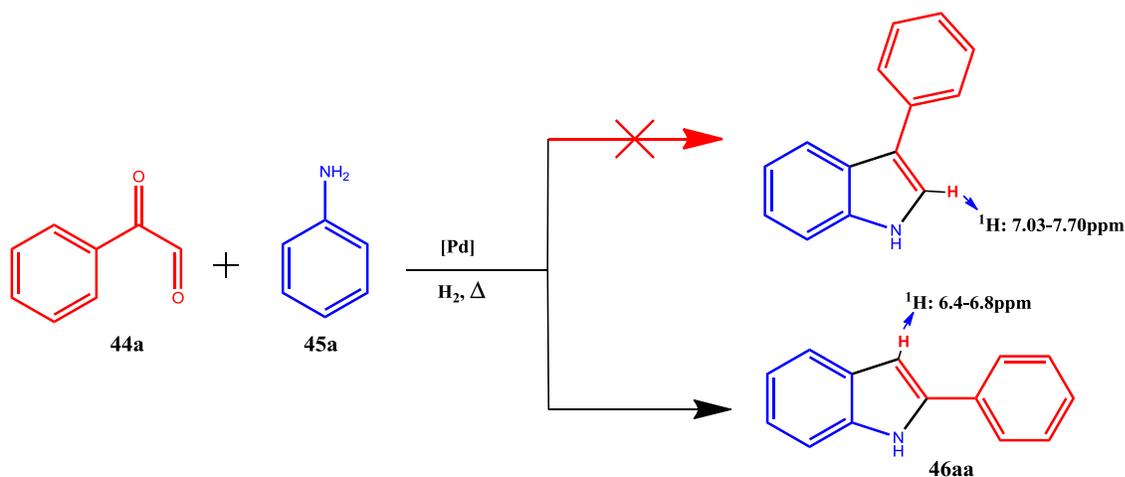
Para la síntesis de indoles, se adicionó 1.0 mmol de 2-bromoacetofenona y 2 mmoles de la *p*-toluidina y 200mg de tamiz molecular en 5 mL de THF, una vez homogénea la mezcla de reacción se llevó a reflujo por 24 horas, posteriormente se concentró la mezcla de reacción y se realizaron lavados con hexano seco, las soluciones orgánicas se concentraron obteniendo un sólido amarillo.³⁶

7. Discusión de Resultados

A continuación se comenta y discuten los resultados del presente trabajo:

7.1 Optimización de la reacción para la síntesis de indoles

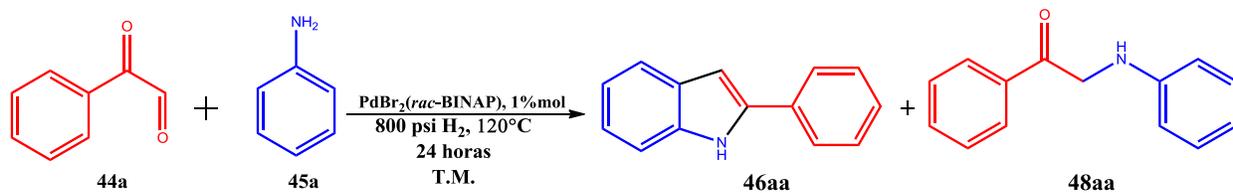
Como resultado preliminar de las reacción entre fenilgloxal **44a** y anilina **45a** se esperaba obtener 3-arylindoles, esto basado en trabajos previos de reacciones entre anilinas y derivados de α -dicetonas,³⁶ no obstante se encontró que el producto principal en la reacción es el 2-fenilindol (Esquema 7.1), lo anterior se hizo evidente por medio de RMN¹H y ¹³C. Este resultado se obtiene al trabajar bajo las siguientes condiciones; PdBr₂[*rac*-BINAP], 120 °C, 800psi H₂, 10 mL de diclorometano como disolvente, 24 horas, tamiz molecular (figura 7.2).³⁶



Esquema 7.1. Regioespecificidad de la reacción hacia la síntesis de 2-arylindoles.

Conociendo previamente que el desplazamiento del hidrógeno vinílico (¹H) presente en el 3-arylindol se encuentra en un intervalo entre 7.70-7.03 ppm, mientras que el hidrógeno vinílico de los 2-arylindoles se encuentra entre 6.80-6.40 ppm.⁴¹⁻⁴³ Se observó para el compuesto **46aa** (Esquema 7.2) en el espectro de RMN¹H una señal a 6.85 ppm asociada al hidrógeno vinílico del 2-fenilindol indicando la regioespecificidad hacia la síntesis de 2-arylindoles, cabe mencionar que los 3-arylindoles no son obtenidos en esta reacción. También se observan señales múltiples entre 7,76 y 7.11 ppm

correspondientes al sistema aromático, así como una señal ancha a 8.33 ppm atribuida al hidrógeno del grupo N–H presente en el anillo indólico (Figura 7.1).



T.M= tamiz molecular (200 mg)

Esquema 7.2. Reacción global en la síntesis del 2-fenilindol.

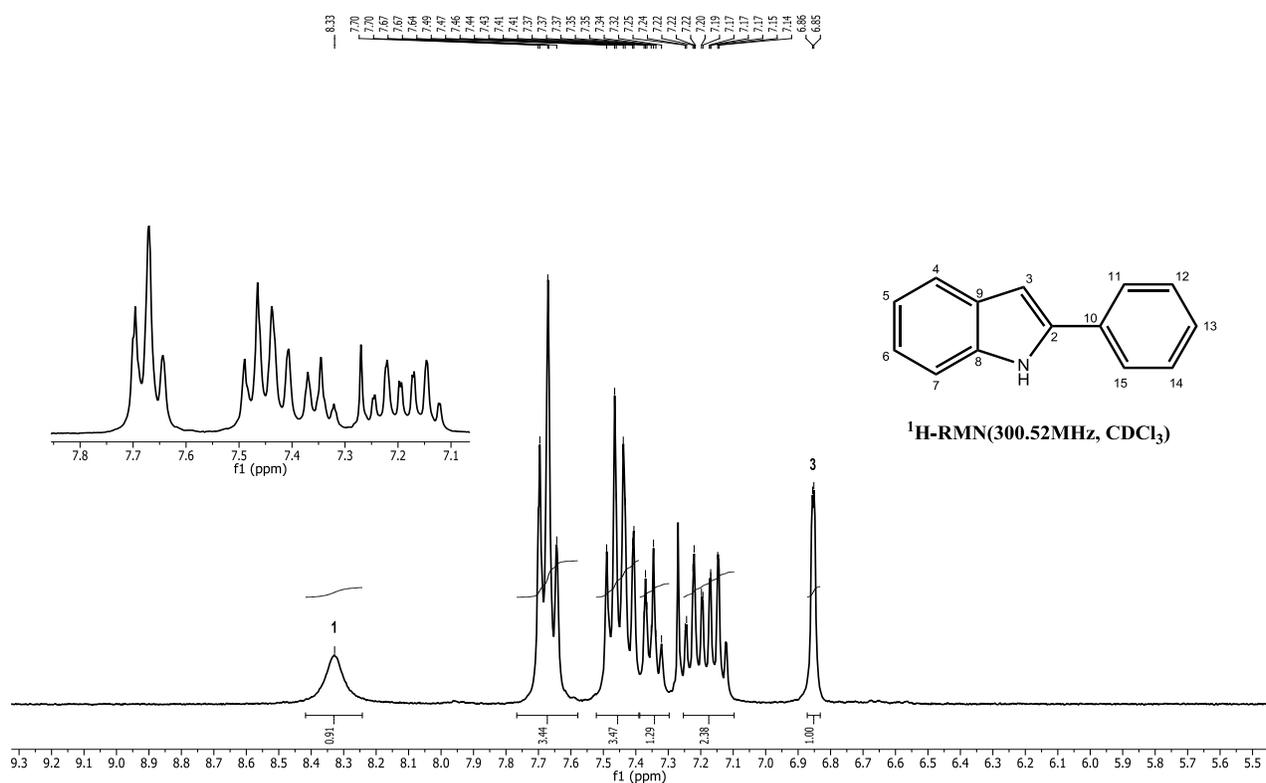


Figura 7.1. Espectro RMN ^1H del compuesto **46aa**.

En el espectro de RMN ^{13}C (Figura 7.2), se observan 12 señales correspondientes a los carbonos del compuesto **46aa**, los espectros se corroboran con lo descrito en la literatura.^{41,43}

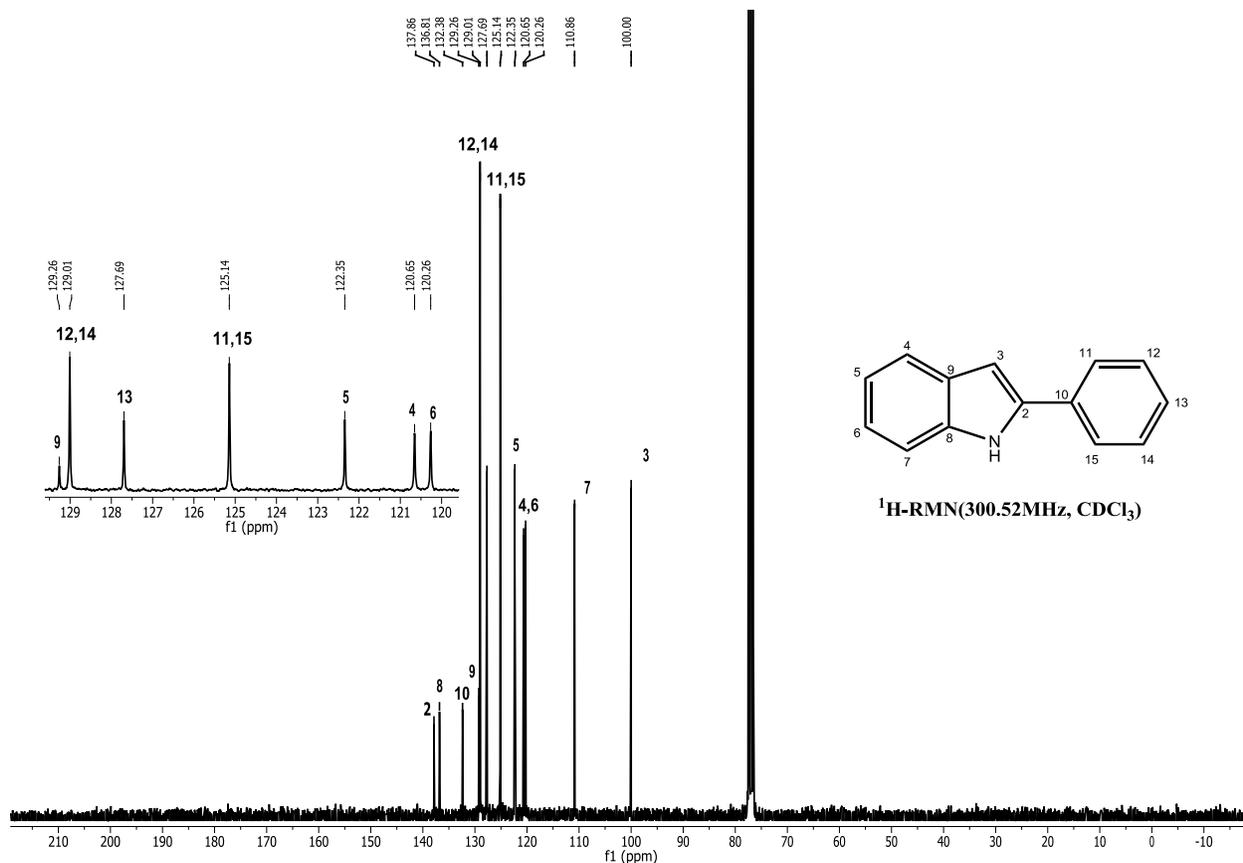


Figura 7.2. Espectro RMN^{13}C del 2-fenilindol (**46aa**).

En Espectrometría de masas por impacto electrónico EM(IE) se logró observar el ión molecular m/z 193 (100%) del compuesto **46aa**, así como un fragmento m/z 167 [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_2$, 35%].

Por medio de espectroscopia infrarroja (IR) se observaron vibraciones a 3440 cm^{-1} relacionadas a vibraciones de tensión N–H, a 1445 , 738 , 687 cm^{-1} asociadas a las vibraciones en los sistemas aromáticos del 2-fenilindol que corresponden a las publicadas previamente en la literatura.^{41,43}

Gracias al análisis anterior se conoció la regioespecificidad del sistema hacia el 2-fenilindol, por otra parte se trabajó con diferentes disolventes con la finalidad de observar cambios en este comportamiento (Tabla 7.1), al usar diclorometano como disolvente la conversión es alta (90%), sin embargo la selectividad hacia el 2-arilindol es

del 50% donde el remanente está constituido por compuestos de condensación **47aa** y **48aa**, además de un derivado del 2-fenilindol **52aa** con una sustitución en el carbono C-3 del anillo indólico, así como especies de condensación entre la anilina y el fenilgloxal, el mejor disolvente es el metanol con buen porcentaje de conversión como de selectividad hacia el producto esperado.

Tabla 7.1. Evaluación de disolventes en la síntesis de 2-arilindoles

Reacción	Disolvente	Producto	%Conversión	%Selectividad
1	Tolueno	47aa, 48aa	85	72, 27
2	THF	48aa	90	99
3	Dioxano	48aa	63	99
4	Diclorometano	46aa, 47aa, 48aa, 52aa	90	50, 3, 20, 27
5	Metanol	46aa, 47aa, 52aa	99	90, 2, 8

Condiciones de reacción: 100 mg de fenilgloxal y un equivalente molar de anilina, 1%mol de PdBr₂-(rac-BINAP), 800 psi de H₂, 120°C por un periodo de 24 horas.

Dentro de la optimización del sistema de reacción se experimentaron tres temperaturas (90 °C, 120 °C, 150 °C) donde la mejor temperatura de trabajo es 120 °C ya que por debajo de esta no se observa actividad del catalizador y por encima no se logra una buena selectividad (tabla 7.2).

Tabla 7.2. Síntesis de 2-arilindoles a diferentes temperaturas.

Reacción	T/°C	Producto	%Conversión	%Selectividad
1	90	46aa, 47aa, 48aa	95	5, 46, 49
2	120	46aa, 48aa	99	90, 10
3	150	46aa, 48aa, 52aa	99	87, 4, 9

Condiciones de reacción: 100 mg de fenilgloxal y un equivalente molar de anilina, 1%mol de PdBr₂-(rac-BINAP), 10 mL de metanol, 800 psi de H₂ con agitación constante por un periodo de 24 horas.

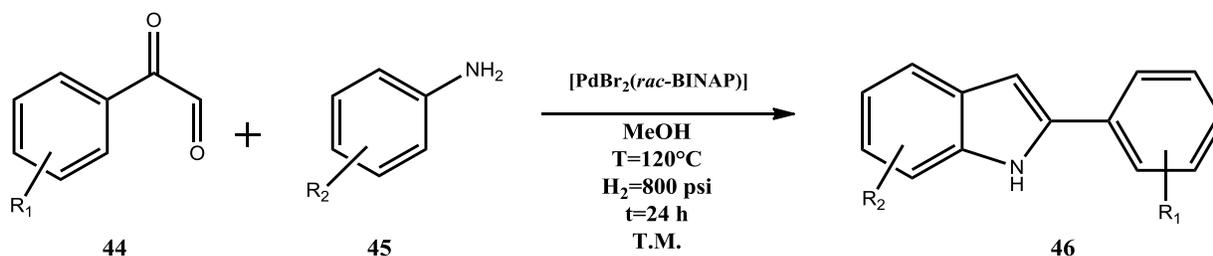
Con la temperatura de reacción optimizada se llevaron a cabo reacciones a diferentes presiones de hidrógeno molecular, encontrando que 800 psi es la presión óptima (tabla 7.3)

Tabla 7.3. Síntesis de 2-arylindoles a diferentes presiones de Hidrógeno.

Reacción	Presión (psi)	Producto	%Conversión	%Selectividad
1	200	47aa, 48aa	95	32, 68
2	400	46aa, 47aa, 48aa	99	36, 23, 41
3	800	46aa, 52aa	99	90, 10

Condiciones de reacción: 100 mg de fenilgloxal y un equivalente molar de anilina, 1%mol de PdBr₂(rac-BINAP), a 120°C con agitación constante por un periodo de 24 horas.

Bajo las condiciones de temperatura y presión óptimas, empleando metanol como disolvente se realizaron reacciones con diferentes derivados de anilina y fenilgloxal (Esquema 7.3). Se observó una buena conversión y selectividad hacia los 2-arylindoles para las reacciones con anilinas *meta* sustituidas, a excepción de *m*-fluoranilina que generó una selectividad de 44%. Las reacciones con anilinas *para* y *orto* sustituidas presentaron selectividades entre el 4 y 54% pese a su buen porcentaje de conversión, como es el caso de la reacción 9 (tabla 7.4) con un porcentaje de conversión de 99% y una selectividad hacia el 2-arylindol **46ci** de 4%, esta baja selectividad está asociada a la formación de diferentes derivados del 2-(4-fluorofenil)-5-metoxi-indol **46ci** debido a reacciones competitivas de acoplamiento C-C de la posición C-3 del 2-arylindol y los diferentes intermediarios formados en la reacción.



Esquema 7.3. Condiciones de reacción en la síntesis de 2-arylindoles.

Tabla 7.4. Síntesis de 2-arilindoles

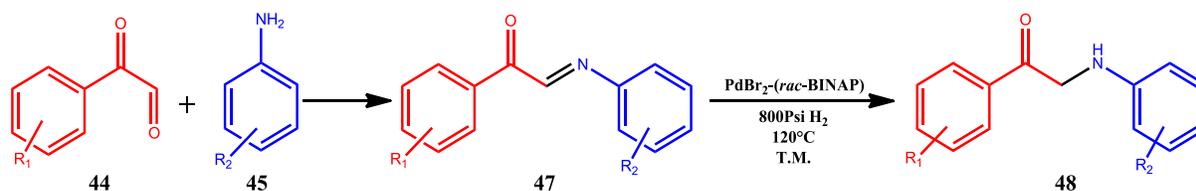
Reacción	R ₁	R ₂	Producto	%Conversión ^a	%Selectividad ^a
1	H	H	46aa	99	90
2	H	<i>p</i> -CH ₃	46ab	99	54
3	H	<i>o</i> -CH ₃	46ac	97	44
4 ^b	H	<i>m</i> -CH ₃	46ad, 46ad'	77	86
5 ^b	H	<i>m</i> -F	46ah, 46ah'	99	44
6	<i>m</i> -OCH ₃	H	46ba	98	89
7 ^b	<i>m</i> -OCH ₃	<i>m</i> -CH ₃	46bd, 46bd'	99	99
8	<i>m</i> -F	<i>p</i> -CH ₃	46cc	90	30
9	<i>m</i> -F	<i>p</i> -OCH ₃	46ci	99	4

^aPorcentaje de conversión y selectividad se determinaron por cromatografía Gases-Masas.

^bProductos **46ad**, **46ah**, **46bd** corresponden al isómero con el sustituyente en la posición 6 del 2-arilindol. Los productos **46ad'**, **46ah'** y **46bd'** corresponde al isómero con el sustituyente en la posición 4 del 2-arilindol.

Bajo estas condiciones de reacción al trabajar con anilinas sustituidas (*p*-Cl y *m*-COCH₃) y (*o*-CH₃, *p*-OCH₃ y *p*-CH₃) con fenilgloxal y 3-metoxi-fenilgloxal respectivamente, no se evidenció el 2-arilindol como producto de reacción, sin embargo se generaron derivados correspondientes a la 2-iminoacetofenona **47** y 2-aminoacetofenona **48**, siendo observados por cromatografía de gases-espectrometría de masas (CG-EM).

En el esquema 7.4 y en la tabla 7.5, se muestra una serie de posibles intermediarios imínicos **47** y amínicos **48** generados. En la reacción 1, con un tiempo de 6 horas se formó la 1-fenil-2-(fenilimino)etanona **47aa** y la 2-anilinoacetofenona **48aa**, así como un pequeño porcentaje de 2-fenilindol. En las reacciones 2-4 y 8 se observó la formación de los compuestos **47** y **48**, sin presentarse la formación del indol correspondiente. Para las reacciones 5-7 nuevamente se presentó la formación de los intermediarios ya mencionados, además se observó la formación de los derivados del 2-arilindol sustituidos en el C-3 del anillo indólico, todo lo anterior detectado por CG-EM.



Esquema 7.4. Síntesis de intermediarios en la síntesis de 2-arilindoles.

Tabla 7.5. Síntesis de derivados de 1-fenil-2-(fenilimino)etanova y 2-anilinoacetofenona.

Reacción	Tiempo (h)	R ₁	R ₂	Disolvente	Producto	%Selectividad ^a
1	6	H	H	Metanol	46aa, 47aa,48aa	4, 17, 20
2	48	H	<i>m</i> -Cl	Metanol	48af	30
3	48	H	<i>m</i> -(CO)CH ₃	Metanol	48aj	10
4	48	H	<i>m</i> -(CO)CH ₃	Diclorometano	48aj	23
5	48	<i>m</i> -OCH ₃	<i>p</i> -CH ₃	Metanol	47bc, 48bc	13, 10
6	48	<i>m</i> -OCH ₃	<i>o</i> -CH ₃	Metanol	47bb, 48bb	20, 23
7	48	<i>m</i> -OCH ₃	<i>p</i> -OCH ₃	Metanol	47bi, 48bi	2, 30
8	48	<i>m</i> -OCH ₃	<i>p</i> -Cl	Metanol	47be, 48be	16, 24

^aPorcentaje de selectividad determinado por cromatografía de Gases-Masas.

Por otro lado se logró aislar y caracterizar los compuestos **48aj** y **48be** por RMN, EM e IR, a continuación se muestra los resultados obtenidos para **48aj**. Para el compuesto **48aj** (Figura 7.3) en el espectro de RMN¹H se encontraron señales a 2.52 ppm y 4.58 ppm asociadas al -CH₃ y -CH₂- base de nitrógeno respectivamente, entre 7.98 y 7.43 se observan tres señales múltiples relacionadas al grupo fenilo, además de señales entre 7.27 y 6.83 ppm correspondientes al sistema aromático di-sustituido, así como una señal ancha a 5.06 ppm atribuida al hidrógeno del grupo N-H, en el espectro de RMN¹³C (Figura 7.4), se observan dos señales asociadas a los carbonilos presentes en el compuesto a 198.7 y 194.7 ppm, dos señales a 26.8 y 50.9 ppm correspondientes al -CH₂- y -CH₃ respectivamente, y nueve señales entre 147.3 y 110.8 ppm pertenecientes al sistema aromático del compuesto **48aj**.

En espectrometría de masas de impacto electrónico se encontró el ion molecular *m/z* 253 (13%)[M⁺], así como dos fragmentos a *m/z* 238 [M⁺-CH₃, 2%] y *m/z* 148 [M⁺-C₇H₅O, 100%].

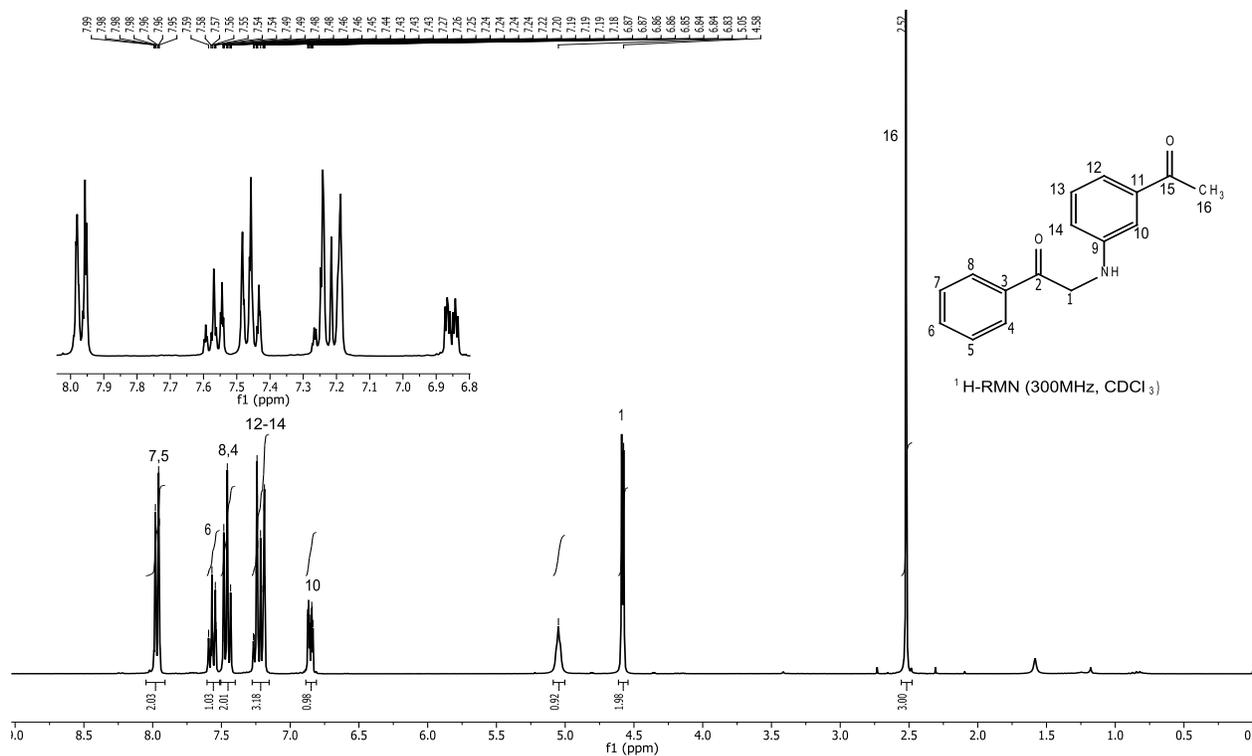


Figura 7.3. Espectro RMN¹H del compuesto 48aj.

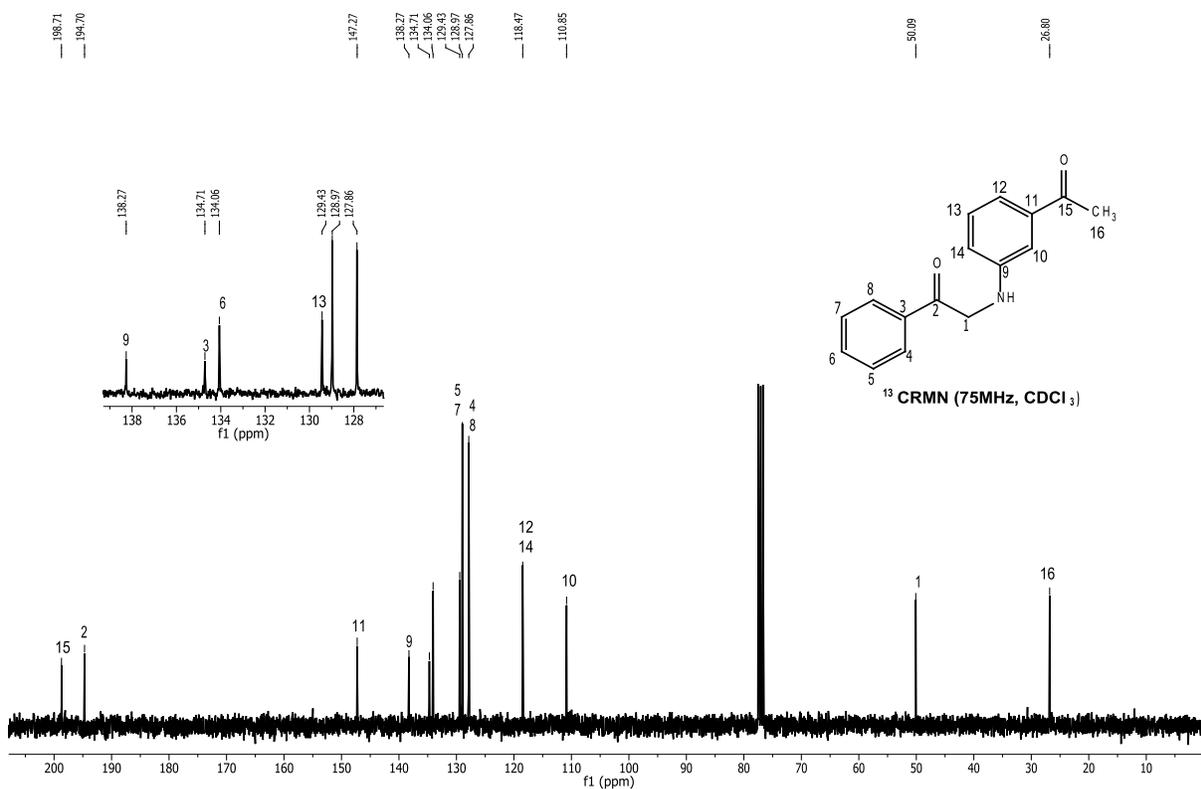
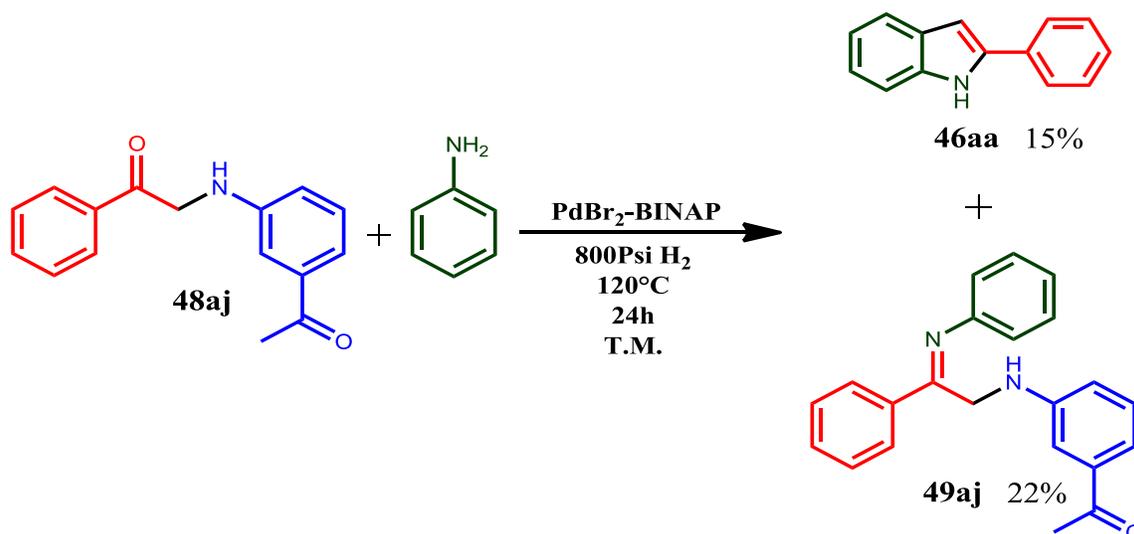


Figura 7.4. Espectro RMN¹³C del compuesto 48aj.

7.1.1 Estudio de la reactividad de los intermediarios tipo cetoaminas en la síntesis de 2-arilindoles

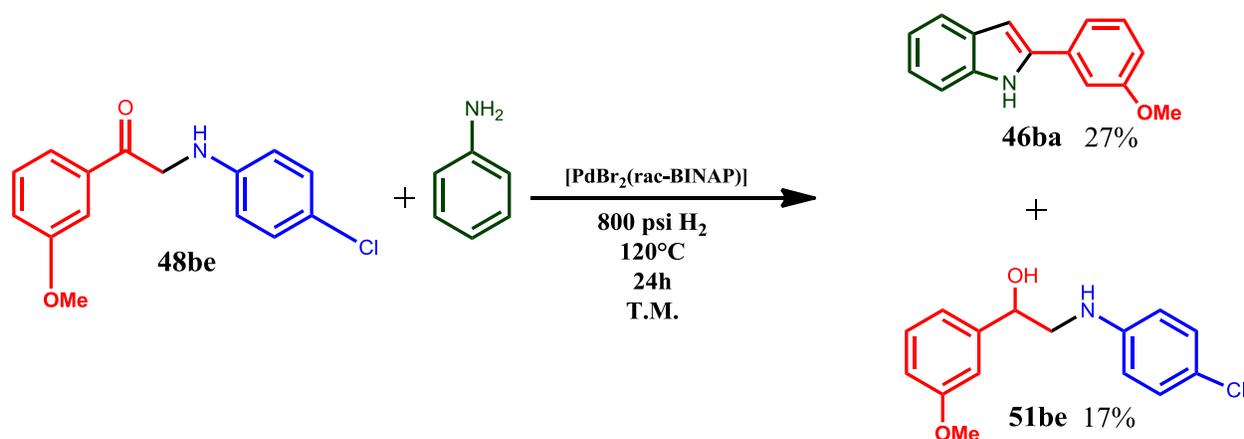
Los resultados descritos anteriormente sugieren una segunda reacción de condensación entre el grupo cetónico del derivado 2-anilinoacetofenona **48** con un segundo equivalente de anilina, ya que a partir del intermediario **48** no sería viable la obtención del 2-arilindol, para su verificación se realizaron una serie de reacciones entre los derivados de la 2-anilinoacetofenona **48** y un equivalente de anilina como se muestra en las figuras 7.5-7.6.

En el esquema 7.5 se muestra la reacción entre el derivado **48aj** y una segunda molécula de anilina obteniendo el 2-fenilindol y la imino-amina aromática **49aj**, con un porcentaje de rendimiento del 15% y 22% respectivamente. Con el resultado anterior se puede proponer un mecanismo de reacción; a partir del intermediario **48aj**, el cual sufre una segunda reacción de condensación obteniéndose la imino-amina aromática **49aj** (observado por gases/masas) siendo el precursor para generar el 2-arilindol.



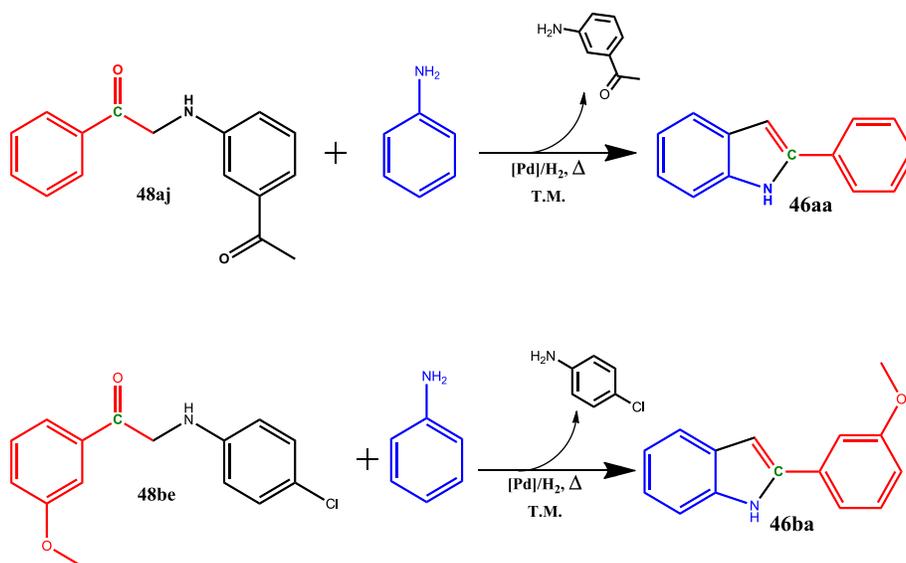
Esquema 7.5. Síntesis de 2-fenilindol y el derivado **49aj** a partir de 2-((3-acetilfenil)amino)-1-feniletanona y anilina.

Se realizó una segunda reacción entre el intermediario **48be** y anilina (Esquema 7.6), generando el correspondiente 2-(3-metoxifenil) indol **46ba** con un rendimiento del 27%. El producto mayoritario es el compuesto **51be** con un rendimiento del 47% (determinado por CG-EM), esto es debido a la actividad del catalizador hacia la reacción de reducción del carbonilo de la especie **48be**.



Esquema 7.6. Síntesis de 2-(3-metoxifenil)indol **46ba** y del derivado **51be** a partir de 2-((4-clorofenil)amino)-1-(3-metoxifenil)etanona y anilina.

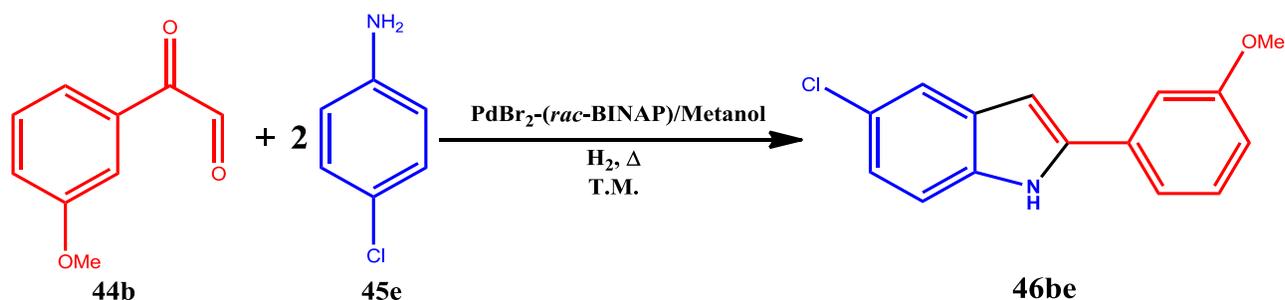
En el esquema 7.7 se resalta el grupo anilino (3-acetil-anilino y *p*-cloro-anilino) de estos intermediarios **48** como un grupo saliente, la finalidad de estas reacciones fue marcar los anillos aromáticos en dichos intermediarios, para identificar el grupo saliente dentro de la estructura al adicionar un equivalente de anilina, observando la salida de la anilina sustituida del derivado cetónico para generar la anillación y por lo tanto el respectivo 2-arilindol, mostrando de esta manera un paso importante en la regioespecificidad hacia los 2-arilindoles.



Esquema 7.7. Reacción global en la síntesis de 2-arilindoles a partir de los intermediarios anilinaacetofenona.

Con las anteriores reacciones se evidenció una segunda condensación sobre el grupo carbonilo presente en los sustratos **48aj** y **48be**, lo que sugirió adicionar un equivalente extra de anilina en la reacción de síntesis de indoles, con la finalidad de aumentar la selectividad hacia el indol esperado, evitando así la generación de intermediarios no deseados. Por lo tanto se llevaron a cabo una serie de reacciones entre derivados de fenilglioxal y anilinas sustituidas con relación molar 1:2.

En la esquema 7.8 se muestra una de las reacciones donde se trabaja con la relación molar mencionada (1:2), bajo las condiciones de reacción se genera el 2-arilindol **46be** con un 72% de selectividad y un porcentaje de conversión de 97%, a diferencia de lo encontrado al trabajar con una relación 1:1 donde se obtuvo el producto **48be** y no fue evidente el producto indólico (tabla 7.5, entrada 8).



Esquema 7.8. Reacción global de la síntesis del 2-fenilindol a partir de fenilgloxal y anilina en una relación molar 1:2 respectivamente.

Con la finalidad de seguir optimizando las condiciones de reacción, se decidió trabajar con diferentes complejos de paladio tales como $\text{PdBr}_2(\text{MeCN})_2$, $\text{PdBr}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{PdBr}_2(\text{DIPHOS})$ y $\text{PdBr}_2(\text{dppp})$ (tabla 7.6).

Tabla 7.6. Evaluación de diferentes precursores catalíticos en la síntesis de 2-arilindoles.

Reacción	Ligante (L)	Producto	%Conversión	%Selectividad
1	MeCN	48aa	76	42
2	PPh_3	48aa	83	53
3	Dppp	46aa, 52aa	89	15, 85
4	DIPHOS	46aa, 52aa	89	52, 48
5	<i>rac</i> -BINAP	46aa	99	99

Condiciones de reacción: 100 mg de fenilgloxal y dos equivalentes molares de anilina, 1%mol de los precursores catalíticos, en 10 mL de metanol, 800 psi de H_2 , 120°C con agitación constante por un periodo de 48 horas.

En la tabla 7.6 se presentan los resultados de las reacciones con los diferentes precursores catalíticos, observándose en todos los casos buenos porcentajes de conversión, sin embargo se presenta una baja selectividad al utilizar los ligantes dppp (difencilfosfinopropano) y DIPHOS (difencilfosfinoetano) (15% y 52% respectivamente), en el caso de los ligantes MeCN (acetonitrilo) y PPh_3 (trifencilfosfina) no se evidenció la presencia del 2-arilindol, mientras que el precursor catalítico $\text{PdBr}_2(\text{rac-BINAP})$ muestra buenos porcentajes, tanto de conversión como de selectividad hacia el producto deseado.

Además de emplear los diferentes complejos expuestos en la tabla 6 se probaron diferentes precursores de paladio como $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PdBr_2 y $\text{Pd}(\text{OTf})_2$, donde la formación del indol se observó solo al emplear el PdBr_2 con un 80% de conversión y

solo un 8% de selectividad hacia el producto de interés, encontrándose para los demás precursores una mezcla de productos los cuales no fueron identificados.

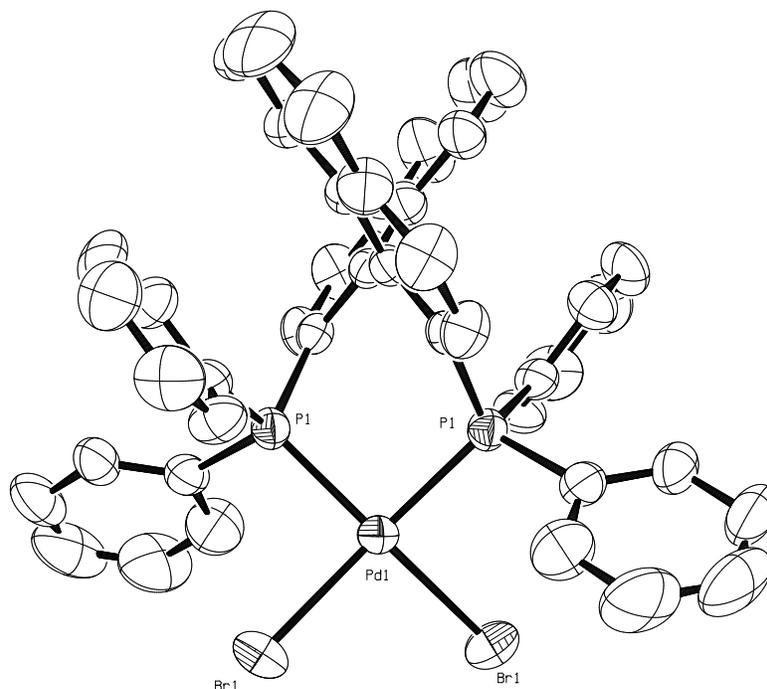


Figura 7.5. Representación ORTEP de la estructura cristalina del PdBr₂(S-BINAP).

Teniendo en cuenta estos resultados se eligió el sistema PdBr₂(*rac*-BINAP) como el mejor precursor catalítico, este complejo se caracterizó por diferentes técnicas, y fue posible obtener cristales adecuados para difracción de rayos X. En la figura 7.5 se muestra la estructura cristalina del complejo, el cual posee una geometría cuadrada plana distorsionada con un ángulo de mordida P-Pd-P de 92.56(6)°, con distancias de enlace Pd-P y Pd-Br de 2.248(1) y 2.278(1) Å respectivamente, similares a lo reportado en la literatura (Tabla 7.6).³⁹

Tabla 7.6. Distancias (Å) y ángulos (°) del PdBr₂(BINAP).

Enlace	Distancia	Enlace	Ángulo (°)
		P(2)-Pd(1)-P(1)	92.56(6)
Pd(1)-P(1)	2.248(1)	P(2)-Pd(1)-Br(2)1	91.14(3)
		P(1)-Pd(1)-Br(2)	157.65(3)
Pd(1)-Br(1)	2.478(1)	P(1)-Pd(1)-Br(1)	91.14(3)
		Br(2) -Pd(1)-Br(1)	93.76(3)

En el espectro de RMN³¹P (Figura 7.6) se observa una señal a 25.4ppm asociada a los dos átomos de fósforo equivalentes en la estructura del PdBr₂(BINAP),³⁹ y por espectrometría de masas (HRMS-FAB⁺) se evidencia un fraccionamiento m/z 809 [M⁺-Br] que corresponde a lo citado en la literatura.³⁹

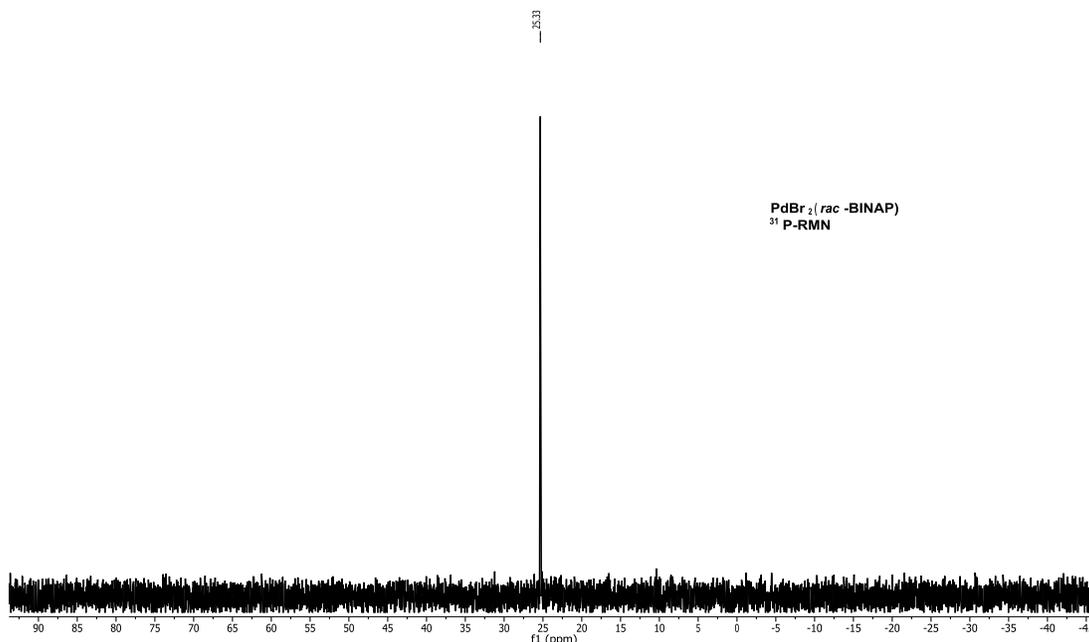


Figura 7.6. Espectro RMN³¹P del PdBr₂(*rac*-BINAP).

Ya conociendo que el PdBr₂(BINAP) es el mejor precursor catalítico se realizaron reacciones bajo las condiciones previamente establecidas entre el fenilgloxal y dos equivalentes molares de anilina a diferentes tiempos de reacción (6h, 12h, 24h y 48h, tabla 7.7). A 48 horas se presenta el mejor porcentaje de conversión y selectividad con una carga de catalizador de 1% mol, a pesar que a 24 horas hay un buen porcentaje de

2-fenilindol, aún se observa presencia de intermediarios en el medio de reacción, el seguimiento de los porcentajes de conversión y selectividad se realizaron por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas.

Tabla 7.7. Síntesis del 2-fenilindol a diferentes tiempos de reacción.

Reacción	Tiempo	Producto	%conversión	%selectividad
1	6	47aa, 48aa	54	5, 95
2	12	46aa, 48aa	72	76, 24
3	24	46aa, 48aa	99	90, 10
4	48	46aa	99	99

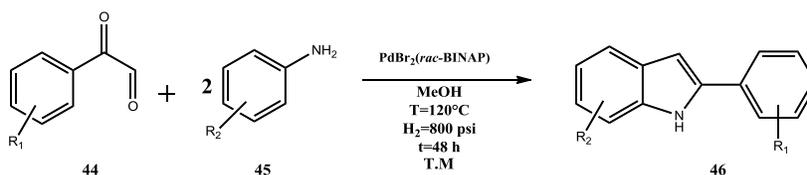
Asimismo se evaluaron diferentes cargas de catalizador (0.1, 0.5, 1% molar) a un tiempo de 48 horas, en la tabla 7.8 se puede observar que a una carga de 1% molar de catalizador se logra el mejor porcentaje de conversión y selectividad hacia el 2-arilindol.

Tabla 7.8. Evaluación de la carga de PdBr₂(*rac*-BINAP) en la síntesis del 2-fenilindol.

Reacción	%mol PdBr ₂ (<i>rac</i> -BINAP)	Producto	%conversión	%selectividad
1	0.1	46aa, 48aa, 52aa	97	5, 51, 44
2	0.5	46aa, 48aa	99	20, 78
3	1	46aa	99	99

Ya optimizado el sistema de reacción; 1%mmol PdBr₂(*rac*-BINAP), 120°C, 800 psi H₂, 1 mmol del derivado del fenilgloxal, 2 mmoles del derivado de la anilina, 48 horas en 10 mL de metanol y 200 mg de tamiz molecular. Se emplean diferentes anilinas sustituidas y derivados del fenilgloxal para la síntesis de una serie de 2-arilindoles, en la tabla 7.9 se presentan los resultados obtenidos.

Tabla 7.9. Síntesis de 2-arilindoles bajo las condiciones óptimas de reacción.



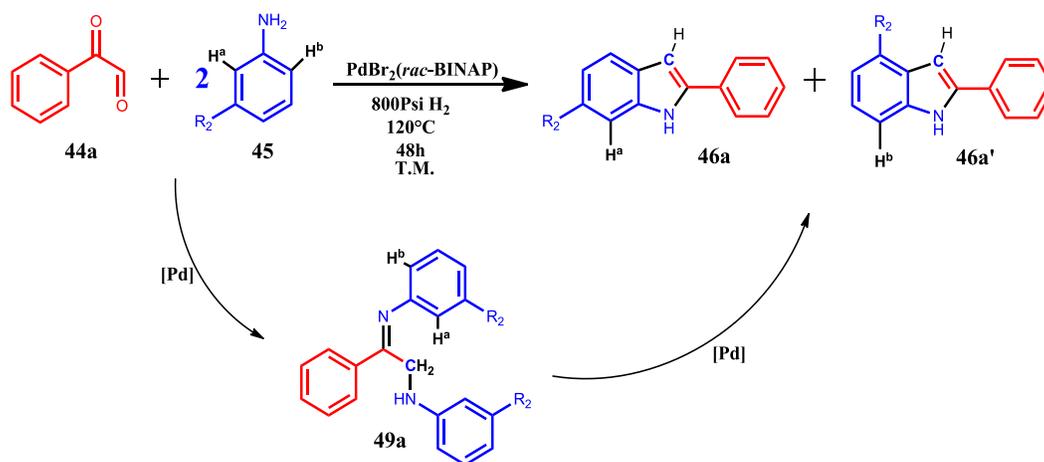
Reacción	R ₁	R ₂	Producto	%Conversión ^a	%Selectividad ^a
1	H	H	46aa	99	99
2	H	<i>o</i> -CH ₃	46ab, 52ab	99	57, 38
3	H	<i>p</i> -CH ₃	46ac, 48ac	99	75, 23
4 ^b	H	<i>m</i> -CH ₃	46ad, 46ad'	99	88
5	H	<i>p</i> -Cl	46ae	99	99
6 ^b	H	<i>m</i> -Cl	46af, 46af'	99	99
7	H	<i>p</i> -F	42ag, 46ag, 50ag, 52ag	75	31, 21, 8, 37
8 ^b	H	<i>m</i> -F	46ah, 46ah', 52ah	99	62, 34
9	<i>m</i> -OCH ₃	H	46ba	98	99
10	<i>m</i> -OCH ₃	<i>o</i> -CH ₃	46bb, 52bb	99	72, 18
11	<i>m</i> -OCH ₃	<i>p</i> -CH ₃	46bc	99	90
12 ^b	<i>m</i> -OCH ₃	<i>m</i> -CH ₃	46bd, 46bd'	99	99
13	<i>m</i> -OCH ₃	<i>p</i> -Cl	46be, 52be	97	72, 22
14	<i>m</i> -OCH ₃	<i>p</i> -F	46bg	99	82
15 ^b	<i>m</i> -F	<i>m</i> -Cl	46cf, 46cf'	99	99
16 ^b	<i>m</i> -F	<i>m</i> -CH ₃	46cd, 46cd'	99	90

^aEl porcentaje de conversión y selectividad se determinaron por cromatografía Gases-Masas.

^bProductos **46ad, 46af, 46ah, 46bd, 46cf, 46cd** corresponden al isómero con el sustituyente en la posición 6 del 2-arilindol. Los productos **46ad', 46af', 46ah', 46bd', 46cf', 46cd'** corresponde al isómero con el sustituyente en la posición 4 del 2-arilindol.

Como se observa en la tabla 7.9, la mayoría de las reacciones presentan buenos porcentajes de conversión y selectividades hacia los derivados indólicos deseados, a excepción de la reacción 7 con un porcentaje de conversión del 75% y una selectividad hacia el 2-arilindol de 21%, por medio de CG-EM se observó en la mezcla de reacción diferentes derivados del 2-arilindol sustituidos en el carbono C-3 (37%), así como el intermediario 2-(*p*-fluoroanilino)-acetofenona **48ag** (31%) y una especie reducida **51ag** (6%) (Ver esquema 7.6). La baja selectividad hacia el indol es debida a reacciones de

alquilación sobre el carbono C-3, probablemente a partir de los intermediarios **48** y **51** promovidas por especies de paladio existentes en el medio de reacción. Reacciones similares han sido publicadas por S. Pullarkat y col.⁴⁴ donde el 2-fenilindol sufre una alquilación en el carbono C-3 con alcoholes alílicos empleando especies de paladio(II) como precursores catalíticos, el mismo comportamiento se encontró para las entradas 2, 8, 10 y 13. De manera general la síntesis de índoles se puede llevar a cabo utilizando sustituyentes electroattractores como electrodonadores con buenos porcentajes de conversión como de selectividad (Entradas 3, 5, 11, 13 y 14). Asimismo, al cambiar la posición del sustituyente a *meta* el porcentaje de selectividad hacia el 2-arilindol no se ve afectada. Caso evidente con las anilinas *m*-sustituidas (entradas 4, 6, 8, 12, 15 y 16) se genera la mezcla entre dos isómeros estructurales del 2-arilindol correspondiente, el esquema 7.9 muestra una reacción entre el fenilglioxal y un derivado de anilina *meta*-sustituida resaltando dos hidrógenos (H^a y H^b), que pueden ser activados durante la ciclación para la posterior formación de dichos isómeros, siendo el más abundante el indol sustituido en el carbono C-6. Para el caso de los sustituyentes en posición *orto* de la anilina el porcentaje de selectividad hacia el 2-arilindol se ve afectado, esto es debido a las reacciones de alquilación alílicas mencionadas.



Esquema 7.9. Síntesis de 2-arilindoles empleando anilinas *meta*-sustituidas.

Adicionalmente a los anteriores resultados fue posible obtener cristales del 2-(*m*-metoxifenil)-indol **46ba** adecuados para analizarlos por difracción de rayos X en monocristal, en la figura 7.7 se muestra la representación ORTEP de la estructura

cristalina de este compuesto que confirma la regioespecificidad hacia la síntesis de los 2-arilindoles.

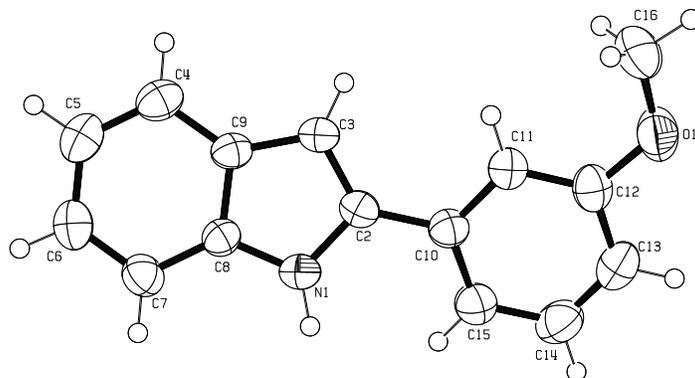


Figura 7.7. Representación ORTEP del compuesto **46ba**.

En la tabla 7.10 se muestra las distancias y ángulos de enlace seleccionados. La distancia del enlace N(1)-H(1) es de 0.897(10) Å, el valor promedio de los ángulos de enlace en el nitrógeno N(1) es de 119.67° lo que indica que tiene una geometría trigonal plana para una hibridación sp^2 , en tanto la distancia del doble enlace C(2)-C(10) es de 1.379(3) Å.

Tabla 7.10. Distancia (Å) y ángulos (°) de enlace del compuesto **46ba**.

Enlace	Distancia (Å)	Enlace	Ángulo (°)
O(1)-C(12)	1.368(3)	C(12)-O(1)-C(16)	118.6(2)
O(1)-C(16)	1.399(3)	C(8)-N(1)-C(2)	109.52(19)
N(1)-C(8)	1.379(3)	C(8)-N(1)-H(1)	123.6(15)
N(1)-C(2)	1.388(3)	C(2)-N(1)-H(1)	125.9(16)
N(1)-H(1)	0.897(10)	C(3)-C(2)-N(1)	108.2(2)
C(2)-C(3)	1.360(3)	C(3)-C(2)-C(10)	130.7(2)
C(2)-C(10)	1.470(3)	N(1)-C(2)-C(10)	121.0(2)
C(3)-C(9)	1.422(3)	C(2)-C(3)-C(9)	107.9(2)
C(8)-C(9)	1.400(3)	N(1)-C(8)-C(9)	106.9(2)

Por otra parte en el espectro de RMN¹H se observa una señal a 6.75 ppm asociada al hidrógeno indólico⁴³, también se observan señales múltiples entre 7.55 y 6.80 ppm correspondientes al sistema aromático, así como una señal ancha en 8.25 ppm atribuida al hidrógeno del grupo N–H del anillo indólico (Figura 7.8).

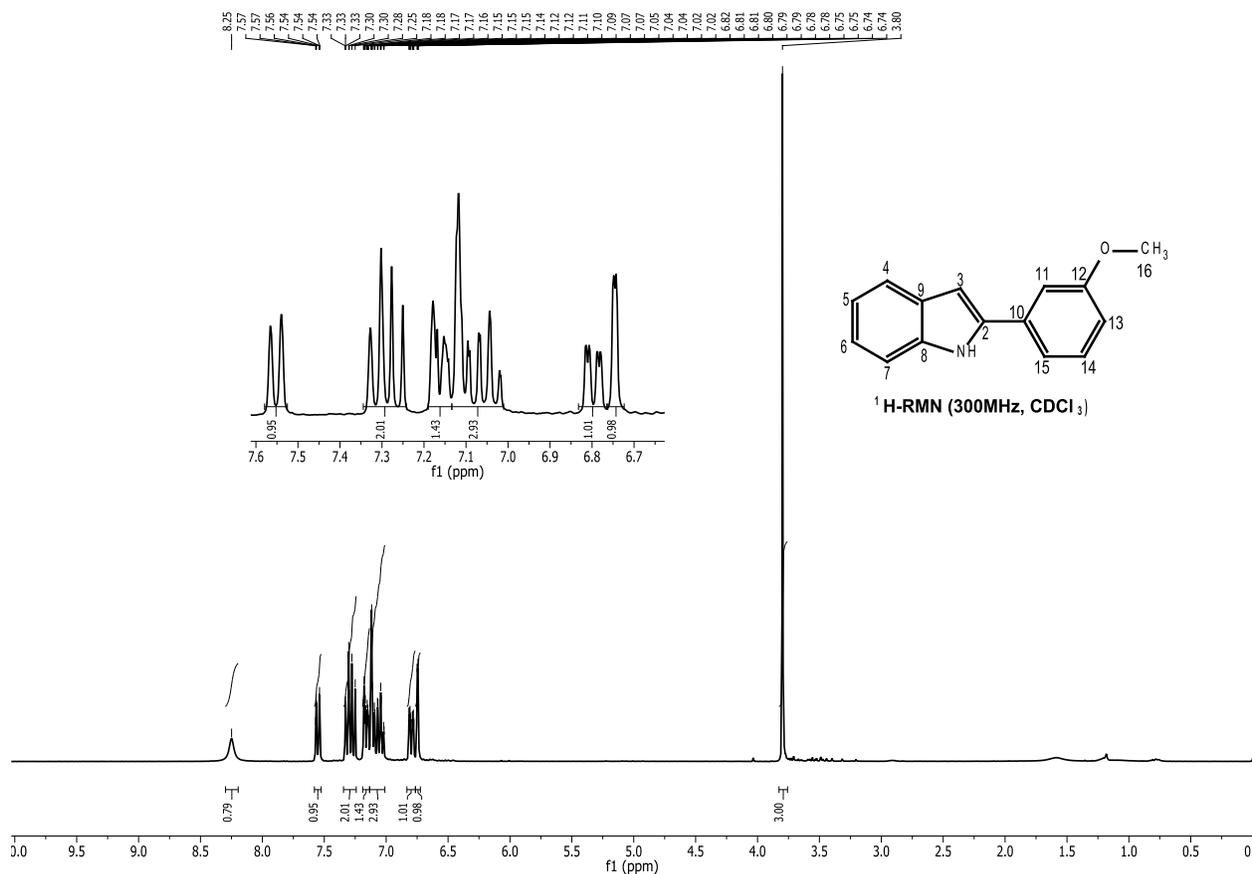


Figura 7.8. Espectro RMN¹H del compuesto **46ba**.

En el espectro de RMN¹³C (Figura 7.9), se observa una señal a 55.4 ppm correspondiente al carbono C-16, el carbono vinílico C-3 se encuentra a 100.2 ppm y 13 señales adicionales que corresponden a los carbonos del sistema aromático del compuesto **46ba**.

El compuesto también se analizó por Espectrometría de masas por impacto electrónico EM(IE) con señales a m/z 223(100%) [M^+], 191(6%) [$M^+ - CH_3O$]. Por medio de espectroscopia infrarroja (IR) se observaron vibraciones a 3432 cm^{-1} relacionadas a la

tensión N–H, como vibraciones de los sistemas aromáticos a 834 cm^{-1} , 786 cm^{-1} , 748 cm^{-1} que corresponden a las citadas en la literatura.⁴³

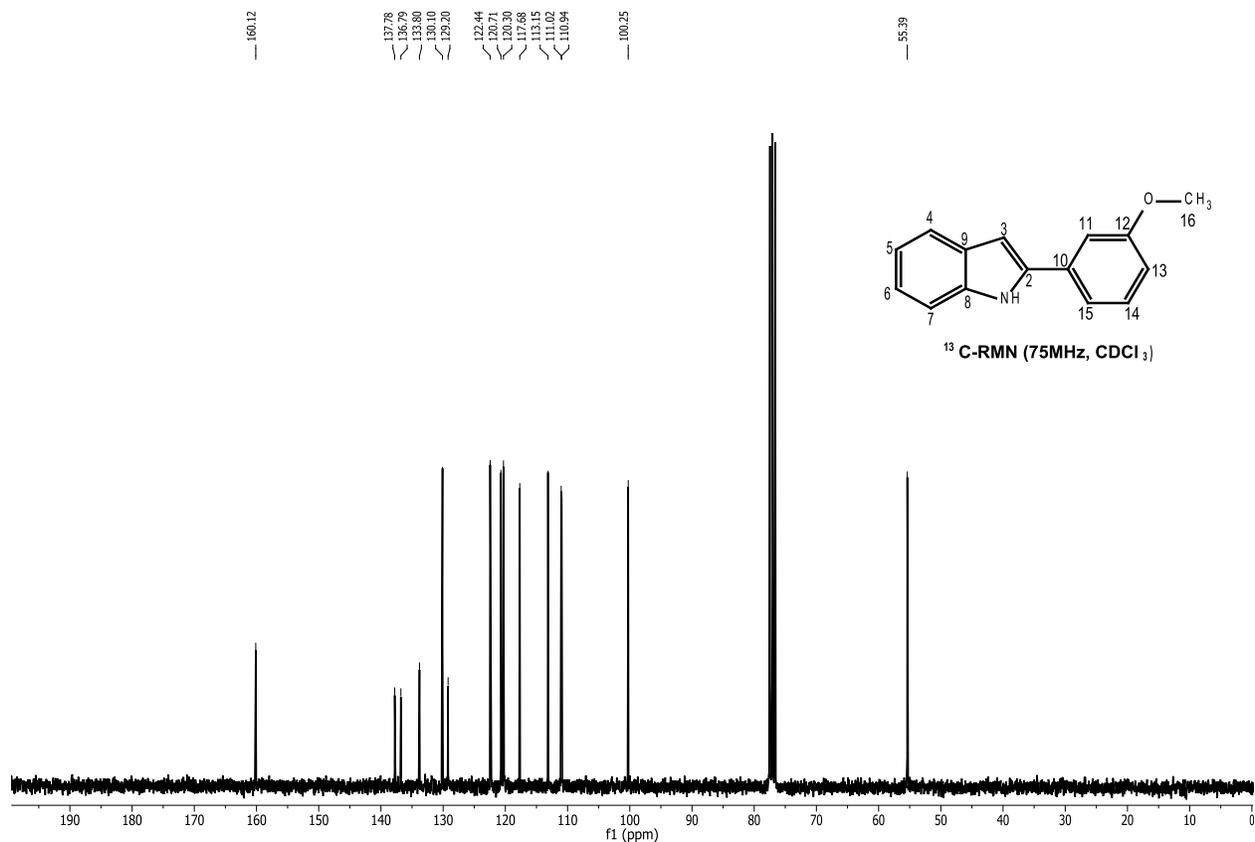
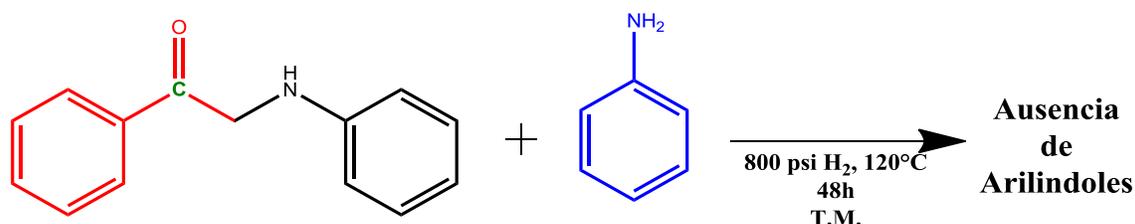


Figura 7.9. Espectro RMN¹³C del compuesto **46ba**.

7.2 Estudio del mecanismo de reacción en la síntesis de 2-arilindoles.

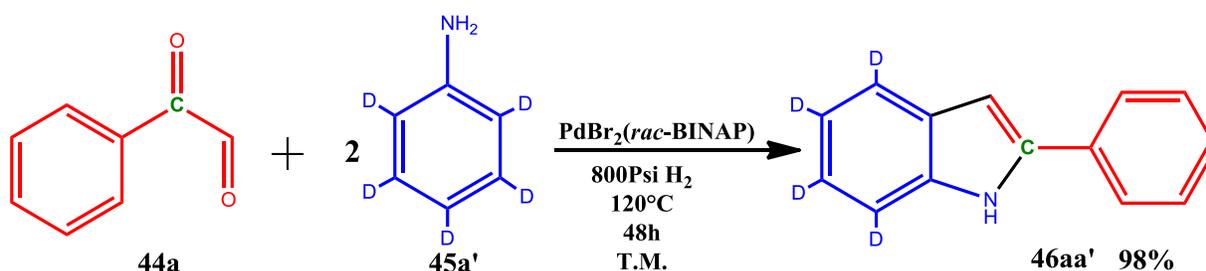
Con base en los intermediarios aislados y los resultados obtenidos, es de interés estudiar el mecanismo de reacción en la síntesis de los 2-arilindoles, en los antecedentes existe un planteamiento del mecanismo de reacción para la síntesis de índoles planteado por Bischler,^{9,37} dicho mecanismo incluye el intermediario **48aa** (tabla 7.5) como sustrato para la síntesis de índoles. Dado lo anterior se realizó un experimento donde el intermediario 2-anilín-acetofenona **48aa** se somete a las condiciones de presión y temperatura (800 psi H₂, 120°C) con un equivalente de anilina en ausencia de catalizador (ver esquema 7.10), al finalizar la reacción se observaron

mezclas de productos de condensación y no se evidenció la presencia de 2-arilindol, indicando que nuestro sistema no se desarrolla por la vía de Bischler y a pesar de tener la temperatura suficiente para generar una enamina se requiere un equivalente molar de HBr y una temperatura por encima de los 200°C para tener en cuenta tal mecanismo.



Esquema 7.10. Reacción entre el intermediario 2-anilinaacetofenona y un equivalente de anilina.

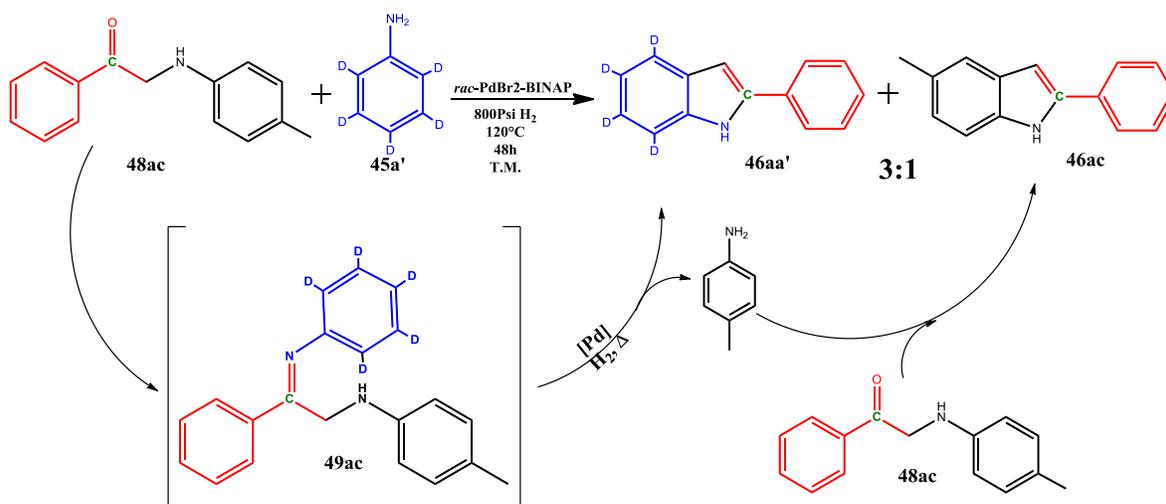
Lo anterior nos indica que es necesario la presencia del catalizador de paladio para la obtención del correspondiente indol, esto se hizo evidente en reacciones previas (Esquema 7.5 y 7.6), conociendo este resultado se realiza una reacción entre fenilgloxal y 2 equivalentes de anilina deuterada (anilina-d₅) como se muestra en el esquema 7.11, donde el producto mayoritario es el 2-fenil-4,5,6,7-d₄-indol **46aa'**.



Esquema 7.11. Síntesis del 2-fenil-4,5,6,7-d₄-indol a partir de fenilgloxal y anilina-d₅.

En el esquema 7.12 se describe un segundo experimento donde se trabaja con el intermediario **48ac** y un equivalente de anilina-d₅, donde la 2-(p-toluidin)-acetofenona **48ac** es atacada por un equivalente de anilina-d₅ por medio de una reacción de condensación sobre el carbonilo cetónico, generando el intermediario **49ac**, que en las condiciones de reacción el grupo *p*-toluidino se convierte en un grupo saliente y por

medio de una ciclación promovida por paladio se genera el 2-arylindol deuterado, el equivalente de *p*-toluidina proveniente del intermediario **49** ataca un segundo equivalente de intermediario **48ac** para generar el respectivo 2-fenil-5-metil-indol **46ab**, por lo tanto se obtiene una mezcla de los indoles **46aa'** y **46ab** en una relación 3:1, comprobando el comportamiento del sustituyente *p*-toluidino como grupo saliente, con base en estos resultado se puede proponer un mecanismo de reacción.



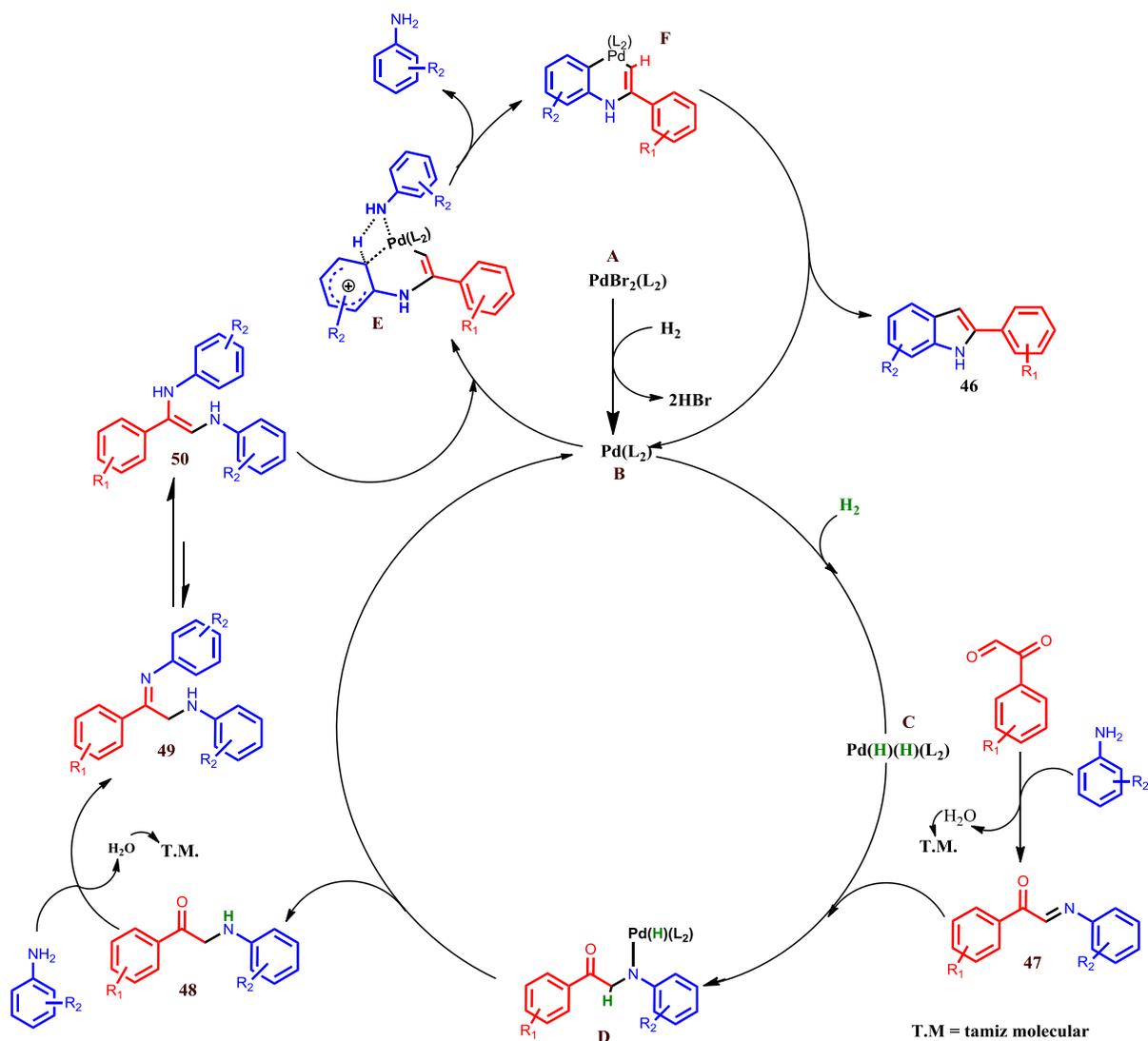
Esquema 7.12. Experimento de marcaje del producto indólico con anilina d₅.

7.2.1 Propuesta del mecanismo de reacción



Esquema 7.13. Equilibrio tautomérico entre los intermediarios **49ac** y **50ac**.

Conociendo estos resultados y teniendo en cuenta que a las condiciones de reacción existiría un equilibrio tautomérico entre la imina **49** y la enamina **50** (Esquema 7.13),^{36,38} se plantea el siguiente mecanismo de reacción (Esquema 7.14).



Esquema 7.14. Propuesta de mecanismo de reacción para la síntesis de 2-arylindoles.

La primera parte del mecanismo de reacción es la generación de la especie de paladio (0) B bajo presión de H₂ y la subsecuente liberación de dos moles de HBr, posteriormente una adición oxidativa asociada al H₂ produciría el di-hidruro de paladio C. Paralelamente los sustratos sufren una reacción de condensación para generar la

imina **47**, la cual se coordinará a la especie de paladio C seguido de la inserción de la imina al hidruro metálico dando la especie D. Posteriormente la eliminación reductiva formará la especie de paladio B y el intermediario **48**, el cual sufre una segunda reacción de condensación con un mol de anilina sobre el grupo cetónico generando el compuesto imino-amina **49**, que por medio de un equilibrio tautomérico generaría la enamina **50**, la cual se coordina a la especie de paladio (0) y por medio de una metátesis de enlace σ (E) se generará el paladaciclo F que finalmente por eliminación reductiva formará el 2-arilindol **46** regenerando la especie de paladio (0) que entra nuevamente en el ciclo catalítico.^{36,44-45}

8. Conclusiones

1. Se estudió el sistema $\text{PdBr}_2(\text{rac-BINAP})$ como precursor catalítico en la formación de indoles a partir de cetoaldehídos en presencia de anilinas sustituidas, encontrando que la reacción es regioespecífica hacia la formación de 2-arilindoles.
2. Se aislaron una serie de intermediarios derivados de la 2-anilino-acetofenona **48** y se estudió su reactividad, encontrando que con un equivalente de anilina adicional se forman los respectivos 2-arilindoles, debido a una segunda reacción de condensación sobre el grupo cetónico para generar el precursor idóneo que conlleva a la ciclación y a la formación del producto.
3. Con base al anterior resultado se realizaron reacciones con diferentes derivados de fenilgloxal y anilina en una relación 1:2, llevando a buenos resultados tanto de conversión como de selectividad hacia los 2-arilindoles, el exceso de anilina evita la reducción del grupo carbonilo presente en el intermediario **48** dirigiendo la reacción hacia 2-arilindoles. De esa manera se establece una nueva síntesis directa de 2-arilindoles mediada por $\text{PdBr}_2(\text{rac-BINAP})$ en fase homogénea.
4. Se ensayaron diferentes precursores catalíticos encontrando que el $\text{PdBr}_2(\text{rac-BINAP})$ funciona de manera óptima generando buenos porcentajes de conversión y selectividad hacia 2-arilindoles.
5. Con base a las diferentes reacciones llevadas a cabo y a los resultados obtenidos así como el aislamiento de intermediarios, se propone un mecanismo de reacción en el cual se hace evidente la regioespecificidad hacia la obtención de los mencionados arilindoles.

9. Bibliografía

- [1]. X. Yu, E. J. Park, T. P. Kondratyuk, J. M. Pezzuto, D. Sun. *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 8835.
- [2]. X. Shou, R. Miledi, A. R. Chamberlin. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, *15*, 3942.
- [3]. L. Ackermann, S. Barfüßer, H. K. Potukuchi. *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, *351*, 1064.
- [4]. J. Zhu, T. Chen, L. Chen, W. Lu, P. Che, J. Huang, H. Li, J. Li , H. Jiang. *Molecules.*, **2009**, *14*, 494.
- [5]. J. Catalan, M. Yáñez., *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 421.
- [6]. Z. Q. Wang, M. Hu, X. C. Huang, L. B. Gong, Y. X. Xie, J. H. Li. *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 8705.
- [7]. M. Balón, M. C. Carmona, M. A. Muñoz, J. Hidalgo. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 7501.
- [8]. S. Cacchi, G. Fabrizi. *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 215.
- [9]. S. Mahboobi, E. Eichhorn, M. Winkler, A. Sellmer, U. Möllmann, *Eur. J. Med. Chem.*, **2008**, *43*, 633.
- [10]. G. R. Humphrey, J. T. Kuethe. *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 2875.
- [11]. T. Watson, S. Horgan, R. Shah, R. Farr, R. Schnettler, C. Nevill, F. Weiberth, E. Huber, B. Baron, M. Webster, R. Mishra, B. Harrison, P. Nyce, C. Rand, C. Gorklaski. *Org. Process Res. Dev.*, **2000**, *4*, 477.
- [12]. A. Rodríguez, C. Koradin, W. Dohle, P. Knochel. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 2488.
- [13]. A. Yasuhara, Y. Kanamori, M. Kaneko, A. Numata, Y. Kondo, T. Sakamoto. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1999**, *1*, 529.

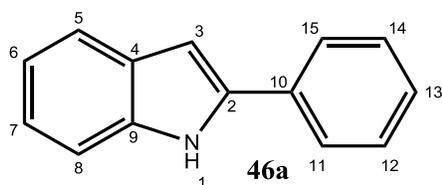
- [14]. Y. Chen, C. H. Cho, R. C. Larock. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 173.
- [15]. C. E. Castro, R.D. Stephens. *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 2163.
- [16]. R.D. Stephens, C. E. Castro. *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 3313.
- [17]. C. E. Castro, E. J. Gaughan, D.C. Owsley. *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 4071.
- [18]. J. Soloducho. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2429.
- [19]. J. Ezquerra, C. Pedregal, C. Lamas. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 5804.
- [20]. R. N. Farr, R. J. Alabaster, Y. L. Chung, B. Craig, J. S. Edwards, A. W. Gibson, G. J. Ho, G. R. Humphrey, S. A. Johnson, E. J. Grabowski. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 3503.
- [21]. K. Okuro, J. Gurnham, H. Alper. *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 4715.
- [22]. Y. Yamane, X. Liu, A. Hamasaki, T. Ishida, M. Haruta, T. Yokoyama, M. Tokunaga. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 5162.
- [23]. S. Murru, A. A. Gallo, R. S. Srivastava. *ACS Catal.*, **2011**, *1*, 29.
- [24]. F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 3047.
- [25]. A. Zapf, M. Beller. *Chem. Commun.* **2005**, 431.
- [26]. C. E. I. Knappe, J. Wangelin, A. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4948.
- [27]. R. Jana, T. P. Pathak, M. S. Sigman. *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 1417.
- [28]. A. Jutand. *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2003**, 2017.
- [29]. J. Yin, S. L. Buchwald. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 6043.
- [30]. G. Zeni, R. C. Larock. *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 4644.
- [31]. R. C. Larock, E. K. Yum. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 6689.
- [32]. M. Shen, G. Li, B. Z. Lu, A. Hossain, F. Roschangar, V. Farina, C. H. Senanayake. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 4129.
- [33]. S. Kamijo, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4764

- [34]. S. Würtz, S. Rakshit, J.J. Neumann, T. Dröge, F. Glorius, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2008**, *47*, 7230.
- [35]. Z. Shi, C. Zhang, S. L. Delin Pan, S. Ding, Y. Cui, N. Iao. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, *48*, 4572.
- [36]. A. Cabrera, P. Sharma, M. Ayala, L. Rubio-Perez, M. Amézquita-Valencia, *Tetrahedron Letters*, **2011**, *52*, 6758.
- [37]. P. L. Julian, E. W. Meyer, A. Magnani, W. Cole. *J. Am. Chem. Soc.*, **1945**, *67*, 1203.
- [38]. V. Sridharan, S. Perumal, C. Avendaño, J.C. Menéndez. *Synlett*. **2006**, *1*, 0091.
- [39]. L. R. Pérez, F. J. Pérez-Flores, P. Sharma, L. Velasco, A. Cabrera. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 265.
- [40]. M. J. Hudson, R. S. Nyholm, and M. H. B. Stiddard, W. Ramsay, R. Forster. *J. Chem. Soc. (A)*, **1968**, 40.
- [41]. H. Wang, Y. Li, L. Jiang, R. Zhang, K. Jin, D. Zhao, C. Duan. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 4983.
- [42]. S. Murru, A. A. Gallo, R. S. Srivastava. *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 2035.
- [43]. S. D. Yang, C. L. Sun, Z. Fang, B. J. Li, Y. Z. Li, Z. J. Shi. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 1473.
- [44]. C. Xu, V. K. Murugan, S. Pullarkat, *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 3875.
- [45]. Y. Q. Fang, M. Lautens. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 538.
- [46]. V. Guilarte, M. P. Castroviejo, P. García-García, M. A. Fernández, R. Sanz. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3416.
- [47]. N. Maizuru, T. Inami, T. Kurahashi, S. Matsubara. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 1206.
- [48]. P. G. Alsabeh, R. J. Lundgren, L. Longobardi, M. Stradiotto. *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 6936
- [49]. Takeshi Nanjo, Chihiro Tsukano, and Yoshiji Takemoto. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 4270.
- [50]. Z. Xu, S. Zhu, Y. Liu, L. He, Z. Geng, Y. Zhang. *Synthesis*, **2010**, *5*, 811.

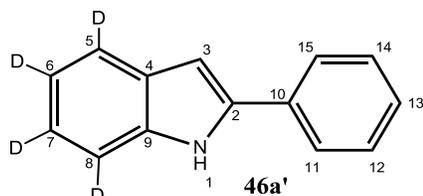
- [51]. K. Tsuchikama, Y. Hashimoto, K. Endo, T. Shibata. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2850

10. Anexos

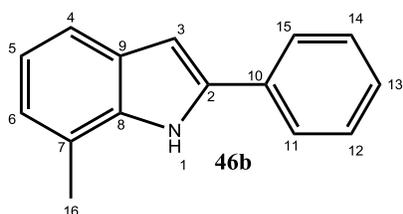
A continuación se muestra la caracterización de las indoles sintetizados:

2-fenilindol 46aa^{41,43}

Sólido incoloro. Rendimiento: 99%. RMN ¹H [300.53 MHz, CDCl₃, δ ppm]: 8.33 (ancha, 1H, N-H), 7.76-7.57 (m, 3H), 7.50-7.40 (m, 3H), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.25-7.11 (m, 2H), 6.85 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H-3). RMN ¹³C [75.57 MHz, CDCl₃, δ ppm]: 137.86 (C₂), 136.81 (C₈), 132.38 (C₁₀), 129.26 (C₉), 129.01 (C_{12,14}), 127.69 (C₁₃), 125.14 (C_{11,15}), 122.36 (C₅), 120.66 (C₄), 120.26 (C₆), 110.86 (C₇), 100.0 (C₃). *m/z* (IE): 193 (M⁺, 100%), 167 (M⁺ - C₂H₂, 35%), IR (cm⁻¹): 3440(ν, N-H), 1445(ν, C=C Ar) y 738 , 687(ν, C-H Ar) . p.f: 186-187 °C.

2-fenilindol-4,5,6,7-tetradeuterado 46aa'

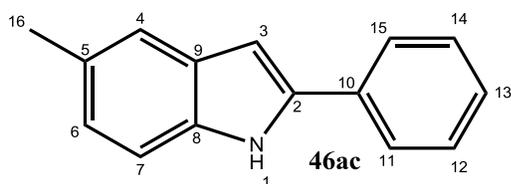
Sólido incoloro. Rendimiento: 98%. RMN ¹H [300.53 MHz, CDCl₃, δ ppm]: 8.22 (ancha, 1H, N-H), 7.60-7.52 (m, 1H), 7.38-7.28 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.15-7.01 (m, 1H), 6.75 (s, 1H-3). ¹³C-RMN [75.57 MHz, CDCl₃, δ ppm]: 137.91, 132.40, 127.75, 125.21, 125.19, 122.39, 122.28, 120.71, 120.32, 120.20, 120.09, 110.94, 110.83, 100.2, 99.98. *m/z* (IE): 197 (M⁺, 12%), 195 (M⁺ - D, 100%), 165 (M⁺ - C₂D₄, 10%). IR (cm⁻¹): 3440 (ν, N-H), 1449 (ν, C=C Ar) y 744, 688 (ν, C-H Ar). p.f: 187-188 °C

7-metil-2-fenilindol 46ab⁴⁵

El compuesto **46ab** es un sólido de color amarillo purificado en columna de sílice con hexano-acetato de etilo en una relación 110:1. Rendimiento: 57%. RMN ¹H [300.53 MHz, CDCl₃, δ ppm]: 8.07 (ancha, 1H, N-H), 7.57 (d, *J* = 7.61 Hz, 2H), 7.36 (m, 3H), 7.21 (m, 1H),

6.93 (m, 2H), 6.73 (d, $J = 1.92$ Hz, 1H-3), 2.42 (s, 3H). ^{13}C -RMN [75.57 MHz, CDCl_3 , δ ppm]: 137.72 (C_2), 136.5 (C_8), 132.61 (C_{10}), 129.10 ($\text{C}_{12, 14}$), 128.9 (C_9), 127.74 (C_{13}), 125.8 ($\text{C}_{11,15}$), 123.05 (C_5), 120.56 (C_7), 120.18 ($\text{C}_{6,4}$), 118.51 (C_3), 100.66 (C_2) 16.83 (C_{16}). m/z (IE): 207 (M^+ , 100%), 206 ($\text{M}^+ - \text{H}$, 37%), 130 ($\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5$, 3%), 103 ($\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7\text{N}$, 11%). IR (cm^{-1}): 34240(ν , N-H), 1489 (ν , C=C Ar) y 735, 685(ν , C-H Ar). p.f: 193-194 $^\circ\text{C}$.

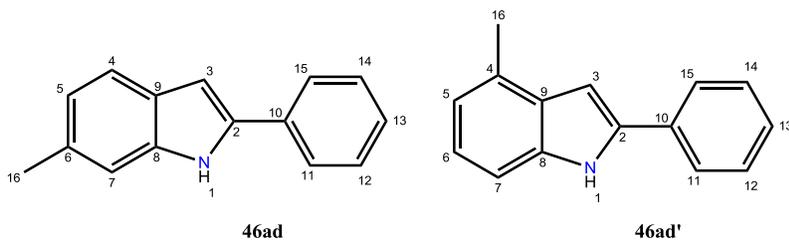
5-metil-2-fenilindol 46ac^{41,43}



El compuesto **46ac** se obtiene como producto mayoritario después de 48 horas de reacción, es un sólido de color amarillo. Rendimiento: 75%.

RMN ^1H [300.53 MHz, CDCl_3 , δ ppm]: 8.13 (br, 1H), 7.54 (d, $J = 7.43$ Hz, 2H), 7.31-7.34 (m, 3H), 7.24-7.15 (m, 2H), 6.93 (d, $J = 8.18$ Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 2.37 (s, 3H). ^{13}C -RMN [75.57 MHz, CDCl_3 , δ ppm]: 137.99, 135.21, 132.55, 129.59, 129.52, 129.03, 127.61, 125.11, 124.02, 120.35, 110.60, 99.59, 21.52. m/z (IE): 207 (M^+ , 100%), 206 ($\text{M}^+ - \text{H}$, 45%), 103 ($\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7\text{N}$, 10%), 105 ($\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_7$, 3%). IR (cm^{-1}): 3402(ν , N-H), 1447(ν , C=C Ar) y 741, 686(ν , C-H Ar). p.f: 220-221 $^\circ\text{C}$.

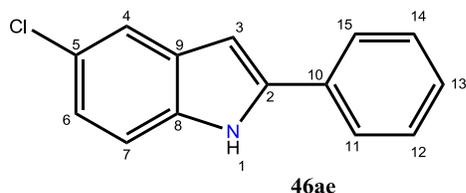
6-metil-2-fenilindol 46ad⁴¹ y 4-metil-2-fenilindol 46ad'⁴⁵



La mezcla de compuestos 46ad y 46ad' se obtuvieron después 48 horas de reacción, el sólido de la mezcla de los isómeros estructurales es de color amarillo. Rendimiento: 88%. RMN ^1H [300.53 MHz, CDCl_3 , δ ppm]: 8.15(ancha, 1H, N-H), 8.01 (ancha, 1H, N-H), 7.55-7.48(m), 7.42 (s), 7.40 (s), 7.35-7.28 (m), 7.23-7.19 (m), 7.12 (s), 7.10 (s), 7.03-7.01 (m), 6.98 (s), 6.87 (t), 6.75 (s, H-3), 6.67 (s, H-3), 2.49 (s, $-\text{CH}_3$), 2.36 (s, $-\text{CH}_3$). ^{13}C -

RMN [75.57 MHz, CDCl₃, δ ppm]: 119.07, 119.04, 127.66, 127.51, 125.16, 125.03, 122.56, 122.13, 120.46, 120.35, 110.98, 108.60, 99.88, 98.63, 21.90, 18.88. *m/z* (IE): 207 (M⁺,100%), 206 (M⁺-H,69%), 192 (M⁺-CH₃,5%). IR (cm⁻¹): 3440, 3412(ν, N-H), 1447(ν, C=C Ar) y 756, 739, 686(ν, C-H Ar). p.f: 168-190 °C.

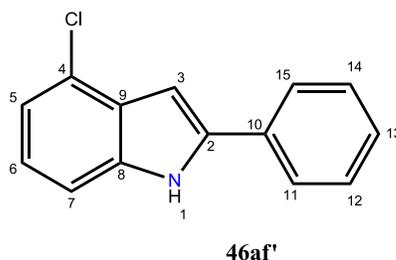
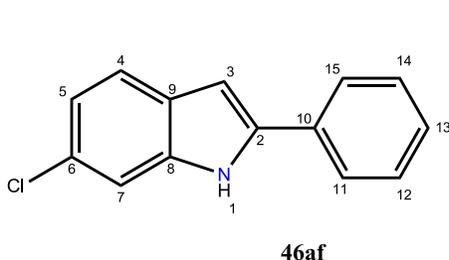
5-cloro-2-fenilindol 46ae ⁴³



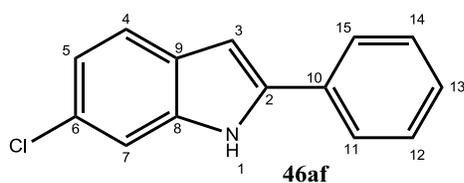
Rendimiento: 99%. RMN ¹H [300.53 MHz, CDCl₃, δ ppm]: 8.28 (ancha, 1H, N-H), 7.63-7.47 (m, 3H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.32-7.16 (m, 2H), 7.06 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H). ¹³C-RMN

[75.57 MHz, CDCl₃, δ ppm]: 139.31 (C₂), 135.12 (C₁₀), 131.87 (C₈), 130.34 (C₉), 129.13 (C_{12,14}), 128.15 (C₁₃), 125.87 (C₅), 125.25 (C_{11,15}), 122.59 (C₆), 120.00 (C₄), 111.87 (C₇), 99.58 (C₃). *m/z* (IE): 227 (M⁺,100%), 192 (M⁺-Cl,10%), 154 (M⁺-C₃H₂,3%). IR (cm⁻¹): 3429 (ν, N-H), 1453(ν, C=C Ar) y 735, 686(ν, C-H Ar). p.f: 186-197 °C.

6-cloro-2-fenilindol 46af ^{41,43} y 4-cloro-2-fenilindol 46af' ⁴⁶



Los compuestos se purifican por columna en sílice donde se aísla una fracción con el compuesto **46af** puro y una segunda fracción con la mezcla de los compuestos **46af** y **46af'**. Rendimiento de la mezcla: 99%.



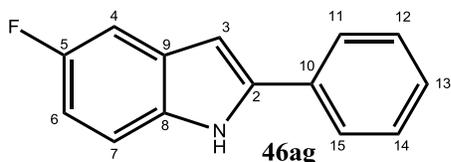
El compuesto **46af** es un sólido incoloro aislado por columna de sílice con hexano y acetato de etilo en relación 100:1. RMN ¹H [300.53 MHz, CDCl₃, δ ppm]: 8.26 (ancha, 1H, -NH-), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.33-7.25 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H).

^{13}C -RMN [75.57 MHz, CDCl_3 , δ ppm]: 138 ($\text{C}_{2,8}$), 137.14 (C_{10}), 131.93 (C_9), 129.13 ($\text{C}_{12,14}$), 128.03 (C_{13}), 127.84 ($\text{C}_{11,15}$), 125.18 (C_5), 121.47 (C_4), 121.04 (C_6), 110.87 (C_7), 99.93 (C_3). m/z (IE): 207 (M^+ , 100%), 206 (M^+-H), 192 (M^+-CH_3). IR (cm^{-1}): 3429(ν , N-H), 1450(ν , C=C Ar) y 734, 686 (ν , C-H Ar). p.f: 182-183 °C.

A continuación la caracterización de la mezcla de los compuestos **46af** y **46af'**:

(Compuestos 46af y 46af'): RMN ^1H [300.53 MHz, CDCl_3 , δ ppm]: 8.36 (br, 1H), 8.23 (ancho, 1H, -NH-), 7.61-7.55 (m, 4H), 7.30-7.18 (m, 4H), 7.07-7.0 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 6.71 (s, 1H). ^{13}C -RMN [75.57 MHz, CDCl_3 , δ ppm]: 138 ($\text{C}_{2,8}$), 137.14 (C_{10}), 131.93 (C_9), 129.13 ($\text{C}_{12,14}$), 128.03 (C_{13}), 127.84 ($\text{C}_{11,15}$), 125.18 (C_5), 121.47 (C_4), 121.04 (C_6), 110.87 (C_7), 99.93 (C_3). m/z (IE): 207 (M^+ , 100%), 206 (M^+-H), 192 (M^+-CH_3). IR (cm^{-1}): 3429(ν , N-H), 1450 (ν , C=C Ar) y 734, 686(ν , C-H Ar).

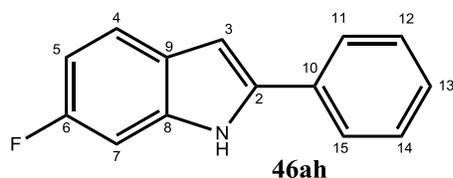
5-fluor-2-fenilindol **46ag**⁴⁷



El compuesto **46ag** es un aceite resinoso.

Rendimiento: 21%. RMN ^1H [300.53 MHz, CDCl_3 , δ ppm]: 8.22 (ancha, 1H), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.36 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 7.3$ Hz, H), 7.24-7.16 (m,

2H), 6.85 (td, $J = 6.85\text{Hz}$, 1H), 6.70 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H). ^{13}C -RMN [75.57 MHz, CDCl_3 , δ ppm]: 159.77 ($^1J_{\text{CF}} = 234$ Hz, C_5), 156.66 ($^1J_{\text{CF}} = 234$ Hz, C_5), 139.68 (C_2), 133.33 (C_{10}), 132.04 (C_8), 129.70 ($^4J_{\text{CF}} = 10$ Hz, C_9), 129.56 ($^4J_{\text{CF}} = 10$ Hz, C_9), 129.12 ($\text{C}_{12,14}$), 128.06 (C_{13}), 125.22 ($\text{C}_{11,15}$), 111.57 ($^5J_{\text{CF}} = 10$ Hz, C_7), 111.44 ($^5J_{\text{CF}} = 10$ Hz, C_7), 110.84 ($^2J_{\text{CF}} = 26$ Hz, C_6), 110.49 ($^2J_{\text{CF}} = 26$ Hz, C_6), 105.42 ($^3J_{\text{CF}} = 23$ Hz, C_4), 105.26 ($^3J_{\text{CF}} = 23$ Hz, C_4), 100.12 (C_3), 100.06 (C_3). m/z (IE): 211 (M^+ , 100%), 183 ($\text{M}^+-\text{C}_2\text{H}_2$, 20%), 106 ($\text{M}^+-\text{C}_7\text{H}_7\text{N}$, 12%). IR (cm^{-1}): 3431(ν , N-H), 1472(ν , C=C Ar) y 733, 686(ν , C-H Ar).

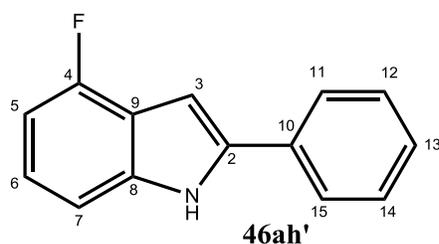
6-fluor-2-fenilindol 46ah⁴⁸

El compuesto **46ah** es un aceite resinoso.

Rendimiento: 39%. RMN ¹H [300.53 MHz, CDCl₃, δ ppm]: 8.23 (ancha, 1H, -NH-), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.45 (dd, *J* = 8.0, 5.5 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H),

7.28-7.22 (m, 1H), 7.0 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 12.9, 5.5 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H).

¹³C-RMN [75.57 MHz, CDCl₃, δ ppm]: 161.64 (¹*J*_{CF} = 238 Hz, C₆; C-F), 158.49 (¹*J*_{CF} = 238 Hz, C₆; C-F), 136.84 (C₈), 136.67 (C₈), 132.14 (C₁₀), 129.11 (C_{12,14}), 127.80 (C₁₃), 125.78 (C₂), 125.28 (C₉), 125.01 (C_{11,15}), 121.46 (C₄), 121.32 (C₄), 109.22 (³*J*_{CF} = 24 Hz, C₇), 108.89 (³*J*_{CF} = 24 Hz, C₇), 99.87 (C₃), 97.53 (²*J*_{CF} = 26 Hz, C₅), 97.18 (²*J*_{CF} = 26 Hz, C₅). *m/z* (IE): 211 (M⁺, 100%), 183 (M⁺-C₂H₂, 22%). IR (cm⁻¹): 3430(ν, N-H), 1486(ν, C=C Ar) y 733, 687 (ν, C-H Ar). p.f: 171-172 °C.

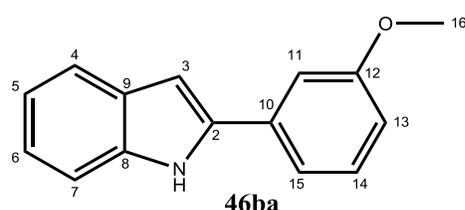
4-fluor-2-fenilindol 46ah'⁴⁷

El compuesto **46ah'** es un sólido incoloro.

Rendimiento: 23%. RMN ¹H [300.53 MHz, CDCl₃, δ ppm]: 8.33 (ancha, 1H), 7.56 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.45 (dd, *J* = 8.5, 5.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 13.1, 5.9 Hz, 2H), 7.25 (dd, *J* = 14.2, 7.1 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 13.3,

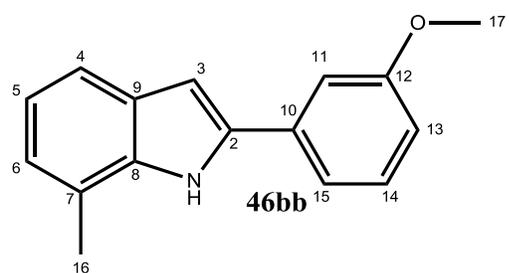
8.0 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.72 (t, *J* = 8.9 Hz, 1). ¹³C-RMN [75.57 MHz, CDCl₃, δ ppm]:

158.04 (¹*J*_{CF} = 247 Hz, C₆; C-F), 154.68 (¹*J*_{CF} = 247 Hz, C₆; C-F), 139.26 (C₉), 137.93 (C₈), 131.86 (C₁₀), 129.15 (C_{12,14}), 128.10 (C₁₃), 127.81 (C_{11,15}), 125.30 (C₂), 121.46 (C₆), 121.3 (C₆), 118.66 (²*J*_{CF} = 22 Hz, C₅), 118.36 (²*J*_{CF} = 22 Hz, C₅), 107.03 (C₇), 106.98 (C₇), 95.84 (C₃). *m/z* (IE): 211 (M⁺, 100%), 183 (M⁺-C₂H₂, 22%). IR (cm⁻¹): 3431(ν, N-H), 1486(ν, C=C Ar) y 733, 687(ν, C-H Ar). p.f: 65-67 °C.

2-(3-metoxifenil)-indol 46ba⁴³

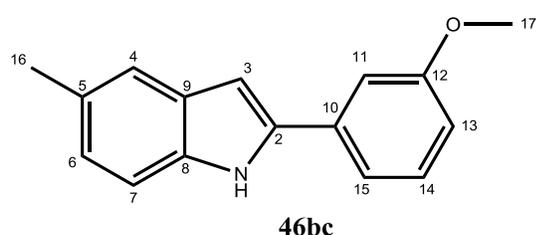
El compuesto **46ba** es un sólido incoloro. Rendimiento: 99%. RMN ¹H [300.53 MHz, CDCl₃, δ ppm]: 8.25 (ancha, 1H, N-H), 7.55 (d, *J* = 7.8, 1H), 7.29 (dd, *J* = 7.81, 15.46, 2H), 7.18-7.02 (m, 4H), 6.8 (dd, *J* = 2.38, 8.12, 1H), 6.75 (d, *J* = 1.55, 1H), 3.80

(s, 3H). ¹³C-RMN [75.57 MHz, CDCl₃, δ ppm]: 160 (C), 137.80(C), 136.80(C), 133.81(C), 130.11(C), 129.22(C), 122.45(C), 120.72(C), 120.31(C), 117.69(C), 113.16(C), 111.03(C), 110.95(C), 100.26 (CH), 55.39(O-CH₃). *m/z* (IE): 223(M⁺,100%), 191 (M⁺-CH₃O,6%), 180(M⁺-C₂H₄O,35%). IR (cm⁻¹): 3390(ν, N-H), 148(ν, C=C Ar) y 755, 676(ν, C-H Ar). p.f: 139-140 °C.

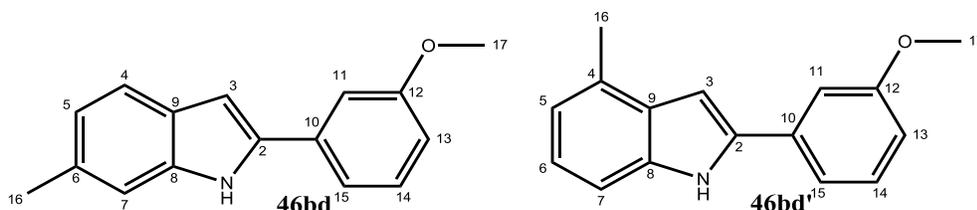
2-(3-metoxifenil)-7-metil-indol 46bb

Compuesto **46bb** es un líquido viscoso marrón. Rendimiento: 72%. RMN ¹H [300.53 MHz, CDCl₃, δ ppm]: 8.09 (ancha, 1H, N-H), 7.40(d, *J* = 7.5Hz, 1H), 7.28 (t, 7.9Hz, 1H), 7.19(d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.14(d, *J*=5,3Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.2Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 5.9Hz, 1H), 6.82-6.76 (m, 1H), 6.74 (d,

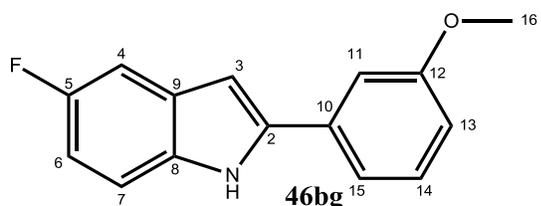
J = 1.5 Hz, 1H). ¹³C-RMN [75.57 MHz, CDCl₃, δ ppm]: 160.14 (C₁₂, C-O), 137.54 (C₁₅), 136.41 (C₂), 133.99 (C₈), 130.12 (C₁₄), 128.77 (C₉), 123.07 (C₅), 120.54 (C₆), 120.14 (C₇), 118.48 (C₁₅), 117.74 (C₄), 112.97 (C₁₃), 111.18 (C₁₁), 100.86 (C₃), 55.43 (C₁₇), 16.79 (C₁₆). *m/z* (IE): 237 (M⁺,100%), 206 (M⁺-OCH₃,4%), 194 (M⁺-C₂H₄O,37%). IR (cm⁻¹): 3367(ν, N-H), 1433(ν, C=C Ar) y 742, 683(ν, C-H Ar). HRSM FAB+: *m/z* calculado para C₁₆H₁₅NO es 237.1156, el observado es de 237.1160.

2-(3-metoxi-fenil)-5-metil-indol 46bc⁹

Compuesto **46bc** es un sólido incoloro. Rendimiento: 90%. RMN ¹H [300.53 MHz, CDCl₃, δ ppm]: 8.13 (ancha, 1H, N-H), 7.33 (s, 1H₁₅), 7.26 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.21-7.11 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.78 (s, 3H, O-CH₃), 2.37 (s, 3H, -CH₃). ¹³C-RMN [75.57 MHz, CDCl₃, δ ppm]: 160 (C₁₂), 137.86 (C₁₀), 135.15 (C₈), 133.95 (C₁₄), 130.08 (C₂), 129.53 (C₅), 129.50 (C₉), 124.10 (C₁₅), 120.36 (C₄), 117.62 (C₆), 113.03 (C₁₃), 110.92 (C₁₁), 110.62 (C₇), 99.83 (C₃), 55.39 (C₁₇), 21.53 (C₁₆). *m/z* (IE): 237 (M⁺, 100%), 206 (M⁺-OCH₃, 11%), 194 (M⁺-C₂H₄O, 25%). IR (cm⁻¹): 3431(υ, N-H), 1456(υ, C=C Ar) y 733, 686 (υ, C-H Ar).

2-(3-metoxifenil)-6-metil-indol 46bd y 2-(3-metoxifenil)-4-metil-indol 46bd'

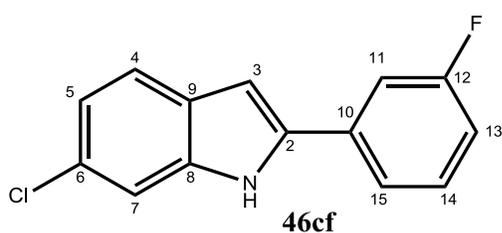
Los compuestos **46bd** y **46bd'** se aislaron por columna de sílice. Sin embargo no fue posible separar la mezcla de isomérica la cual es un aceite color marrón. Rendimiento: 99%. RMN ¹H [300.53 MHz, CDCl₃, δ ppm]: 8.27 (ancha, N-H), 8.13 (ancha, N-H), 7.42 (s), 7.40 (s), 7.27-7.20 (m), 7.15-7.08 (m), 7.04-7.03 (m), 7.01 (s), 6.98 (s), 6.94 (t, *J* = 8.2 Hz), 6.78-6.73 (m), 6.67 (s), 3.77 (s, O-CH₃), 3.76 (s, O-CH₃), 2.44 (s, CH₃), 2.36 (s, CH₃). ¹³C-RMN [75.57 MHz, CDCl₃, δ ppm]: 160.1, 137.3, 137.1, 134.0, 132.4, 130.0, 127.0, 122.1, 120.3, 117.5, 112.9, 111.0, 110.9, 110.8, 100.1, 55.4, 21.9. *m/z* (IE): 237 (M⁺, 100%), 194 (M⁺-C₂H₃O, 25%). HRSM FAB⁺: *m/z* calculado para C₁₆H₁₅NO es 237.1154, el observado es de 237.1159. p.f: 133.6-135.2 °C.

2-(3-metoxifenil)-5-fluoro-indol 46bg

Compuesto **46bg** es un sólido incoloro. Rendimiento: 82%. RMN ^1H [300.53 MHz, CDCl_3 , δ ppm]: 8.23 (ancha, 1H, N-H), 7.27 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 6.7, 5.7$ Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.87 (dd, $J = 9.1, 2.3$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 1$ Hz, 1H₃), 3.79 (s, 3H). ^{13}C -RMN [75.57 MHz, CDCl_3 , δ ppm]: 160.14 (C_{12}), 159.77 ($^1J_{\text{CF}} = 235$, C_5 , C-F), 156.66 ($^1J_{\text{CF}} = 235$, C_5 , C-F), 139.57 ($\text{C}_{2,10}$), 133.45 (C_8), 133.31 (C_8), 130.19 (C_{14}), 129.62 (C_9), 129.48 (C_9), 117.72 (C_{15}), 113.41 (C_{13}), 111.62 (C_7), 111.49 (C_7), 111.10 (C_{11}), 110.91 ($^2J_{\text{CF}} = 26$ Hz, C_6), 110.56 ($^2J_{\text{CF}} = 26$ Hz, C_6), 105.57 ($^3J_{\text{CF}} = 24$ Hz, C_4), 105.26 ($^3J_{\text{CF}} = 24$ Hz, C_4), 100.34 (C_3), 100.28 (C_3), 55.40 (C_{16}). IR (cm^{-1}): 3423(v, N-H), 1481(v, C=C Ar) y 776, 677(v, C-H Ar). m/z (IE): 241 (M^+ , 100%), 211 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_3$, 4%), 198 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_3\text{O}$, 23%). HRSM FAB+: m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{FN}$ es 241.0903, el observado es de 241.0900. p.f: 97.2-98.6°C.

2-(3-fluorfenil)-6-cloro-indol 46cf

El compuesto **46cf** es un sólido incoloro obtenido, aislado por columna de sílice con hexano-acetato de etilo en relación 110:1, además de una segunda fracción que contiene el compuesto **46cf'**.

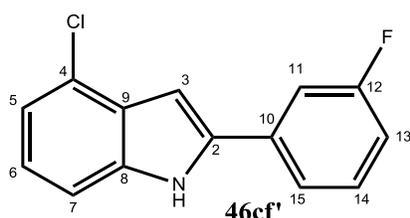


Rendimiento: 62%. RMN ^1H [300.53 MHz, CDCl_3 , δ ppm]: 8.20 (ancha, 1H, N-H), 7.45 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 6.3$ Hz, 3H), 7.24 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.06-6.90 (m, 2H), 6.75 (s, 1H). ^{13}C -RMN [75.57 MHz, CDCl_3 , δ ppm]: 164.93 ($^1J_{\text{CF}} = 246$ Hz, C_{12}), 161.67 ($^1J_{\text{CF}} = 246$ Hz, C_{12}), 137.33 (C_2), 137.30 (C_2), 137.21 (C_8), 134.14 (C_{10}), 134.03 (C_{10}), 130.80 (C_{14}), 130.68 (C_{14}), 128.55 (C_6), 127.64 (C_9), 121.72 (C_5), 121.32 (C_4), 120.72 (C_{15}), 120.68 (C_{15}), 114.96 ($^3J_{\text{CF}} = 21$ Hz, C_{11}), 114.68 ($^3J_{\text{CF}} = 21$ Hz,

C_{11}), 112.26 ($^2J_{CF} = 23$ Hz, C_{13}), 111.96 ($^2J_{CF} = 23$ Hz, C_{13}), 110.96 (C_7), 100.87 (C_3). IR (cm^{-1}): 3421(ν , N-H), 1488(ν , C=C Ar) y 770, 664(ν , C-H Ar). m/z (IE): 245 (M^+ , 100%), 210 ($M^+ - \text{Cl}$, 4%), 183 ($M^+ - \text{C}_2\text{H}_3\text{Cl}$, 12%). HRSM FAB+: m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{ClFN}$ es 245.0408, el observado es de 245.0410. p.f.: 136.8-138.2°C.

2-(3-fluorfenil)-4-cloro-indol 46cf'

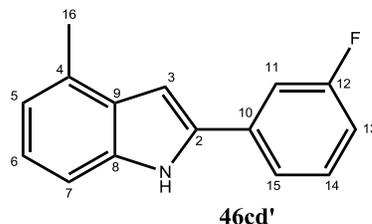
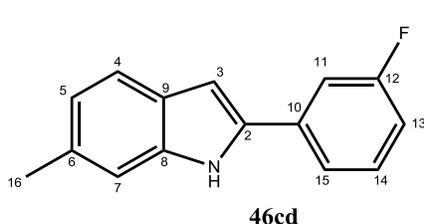
El compuesto **46cf'** es un sólido incoloro, aislado por columna de sílice con hexano-acetato de etilo en relación 110:1, además de una primera fracción correspondiente al compuesto **46cf**.



Rendimiento: 37%. RMN ^1H [300.53 MHz, CDCl_3 , δ ppm]: 8.36 (ancha, 1H, N-H), 7.39-7.30 (m, 2H), 7.27 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 7.24-7.16 (m, 1H), 7.10-6.91 (m, 3H), 6.85 (d, $J = 1$ Hz, 1H-3). RMN ^{13}C [75.57 MHz, CDCl_3 , δ ppm]: 164.93 ($^1J_{CF} = 246$ Hz, C_{12}), 161.67 ($^1J_{CF} = 246$ Hz,

C_{12}), 137.45 (C_8), 137.16 (C_2), 137.12 (C_2), 133.99 (C_{10}), 133.87 (C_{10}), 130.80 (C_{14}), 130.68 (C_{14}), 127.99 (C_4), 126.12 (C_9), 123.34 (C_6), 120.89 (C_{15}), 120.68 (C_{15}), 120.21 (C_5), 115.09 ($^3J_{CF} = 21$ Hz, C_{13}), 114.79 ($^3J_{CF} = 21$ Hz, C_{13}), 112.37 ($^2J_{CF} = 23$ Hz, C_{11}), 112.02 ($^2J_{CF} = 23$ Hz, C_{11}), 109.64 (C_7), 99.44 (C_3). IR (cm^{-1}): 3463(ν , N-H), 1483(ν , C=C Ar) y 761, 664(ν , C-H Ar). m/z (IE): 245 (M^+ , 100%), 210 ($M^+ - \text{Cl}$, 10%), 183 ($M^+ - \text{C}_2\text{H}_3\text{Cl}$, 13%). HRSM FAB+: m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{ClFN}$ es 245.0408, el observado es de 245.0408. p.f.: 106.2-109.7°C.

2-(3-fluorfenil)-6-metil-indol 46cd y 2-(3-fluorfenil)-4-metil-indol 46cd'

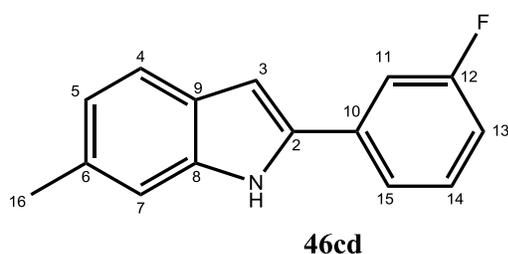


Los compuestos **46cd** y **46cd'** son sólidos incoloros aislados por columna de sílice con hexano-acetato de etilo en una relación 110:1. Rendimiento: 90%. m/z (IE): (mezcla de

isómeros **46cd** y **46cd'**) 225 (M^+ , 100%), 130 (M^+ - C_6H_4F , 4%). IR (cm^{-1}): 3408(ν , N-H), 1452(ν , C=C Ar) y 771, 667(ν , C-H Ar). HRSM FAB+: m/z calculado para $C_{15}H_{12}FN$ es 225.0954, el observado es de 225.0946. p.f: 117.2-120.9 °C.

Los isómeros 3b y 3b' no se lograron aislar y para su caracterización se emplearon las técnicas bidimensionales HETCOR, COSY y HMBC para identificar las señales 1H , ^{13}C RMN de cada isómero;

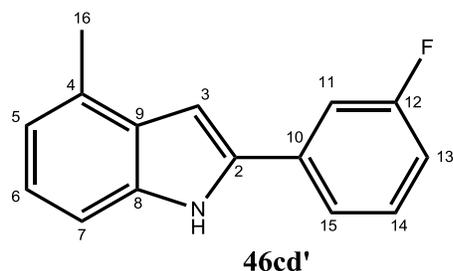
2-(3-fluorfenil)-6-metil-indol **46cd**



RMN 1H [300.53 MHz, $CDCl_3$, δ ppm]: 8.03 (ancha, 1H, N-H), 7.3 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.09-6.98 (m, 2H), 6.84 (m, 1H), 6.69 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H₃), 2.38 (s, 3H). ^{13}C -RMN [75.57 MHz, $CDCl_3$, δ ppm]:

164.99 ($^1J_{CF} = 245.6$ Hz, C_{12}), 164.69 ($^1J_{CF} = 245.6$ Hz, C_{12}), 135.98 (C_8), 134.74 (C_{10}), 134.63 (C_{10}), 134.42 (C_2), 132.84 (C_6), 130.63 (C_{14}), 130.52 (C_{14}), 126.90 (C_9), 123.02 (C_5), 122.36 (C_4), 120.63 (C_{15}), 120.54 (C_{15}), 114.36 ($^3J_{CF} = 21$ Hz, C_{11}), 114.08 ($^3J_{CF} = 21$ Hz, C_{11}), 112.01 ($^2J_{CF} = 23$ Hz, C_{13}), 111, 71 ($^2J_{CF} = 23$ Hz, C_{13}), 111.01 (C_7), 99.53 (C_3), 21.88 (C_{16}).

2-(3-fluorfenil)-4-metil-indol **46cd'**



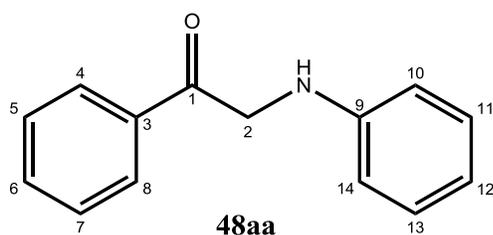
RMN 1H [300.53 MHz, $CDCl_3$, δ ppm]: 8.17 (ancha, 1H, N-H), 7.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.84 (m, 1H), 6.77 (d, $J = 1$ Hz, 1H), 2.49 (s, 3H). ^{13}C -RMN [75.57 MHz, $CDCl_3$, δ ppm]: 164.94 ($^1J_{CF} = 246$ Hz, C_{12}), 161.69 ($^1J_{CF} = 246$ Hz, C_{12}), 136.85 (C_2), 135.98

(C_8), 134.8 (C_{10}), 134.69 (C_{10}), 130.67 (C_{14}), 130.56 (C_{14}), 129.06 (C_4), 126.9 (C_9), 123.02 (C_5), 122.36 (C_6), 120.66 (C_{15}), 120.51 (C_{15}), 114.51 ($^3J_{CF} = 22$ Hz, C_{11}), 114.23

($^3J_{CF} = 22$ Hz, C₁₁), 112.16 ($^2J_{CF} = 23$ Hz, C₁₃), 111.86 ($^2J_{CF} = 23$ Hz, C₁₃), 108.65 (C₇), 100.79 (C₃), 28.80 (C₁₆).

A continuación se muestra la caracterización de los intermediarios aislados:

2-anilin-acetofenona **48aa**⁵⁰

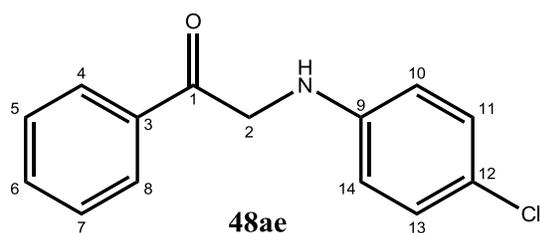


El compuesto **48aa** es un sólido de color amarillo.

Rendimiento: 30%. RMN ^1H [300.53 MHz, CDCl₃, δ ppm]: 7.95 (dd, $J = 3.42, 5.24$ Hz, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.44 (dd, $J = 4.62, 10.34$ Hz, 2H), 7.16 (m, 2H), 6.67 (dd, $J = 7.52, 15.18$ Hz, 3H), 4.86 (br, 1H), 4.52 (s, 2H).

RMN ^{13}C [75.57 MHz, CDCl₃, δ ppm]: 195 (C₁, C=O), 147,13 (C₉), 134.95 (C₃), 133.92 (C₄), 129.43 (C_{11,13}), 128.95 (C_{4,8}), 127.81 (C_{5,7}), 117.84 (C₁₂), 113.06 (C_{10,14}), 50.35 (C₂). IR (cm⁻¹): 3342(v, N-H), 2989(v, C-H), 1662(v, C=O), 1494(v, C-H asim.), 1343, 1353(v, C-H sim.) y 746, 687(v, C-H Ar). m/z (IE): 211 (10%) [M⁺], 106 (100%) [M⁺ - C₇H₅O], 77 (20%) [M⁺ - C₈H₈NO], 28 (9%) [M⁺ - C₁₃H₁₃N].

2-(p-cloro-anilin)-2-acetofenona. **48ae**⁵⁰

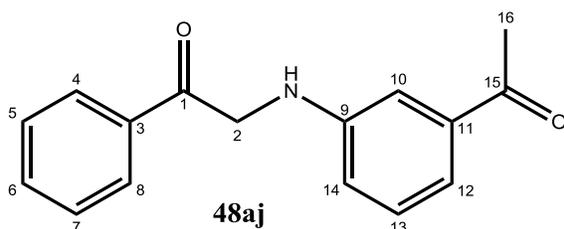


El compuesto **48ae** es un sólido de color amarillo.

Rendimiento: 32%. EM (IE): 245(18%) [M⁺], 227(2%) [M⁺ - H₂O],

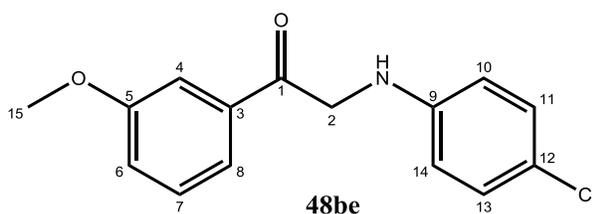
126(100%) [M⁺ - C₈H₇O], RMN ^1H [300.53 MHz, CDCl₃, δ ppm]: 7.84 (m, 2H), 7.58 (dd, $J =$

6.33, 13.54 Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 7.58, 7.58$ Hz, 2H), 7.13-7.06 (m, 2H), 6.60-6.52 (m, 2H), 4.88 (br, 1H), 4.51 (s, 2H). RMN ^{13}C [75.57 MHz, CDCl₃, δ ppm]: 194.74 (C₁, C=O), 145.68 (C_{1a}), 134.8 (C_{1'}), 134.03 (C_{4'}), 129.23 (C_{3a,5a}), 128.97 (C_{2',6'}), 127.80 (C_{3',5'}), 122.44 (C_{4a}), 114.07 (C_{2a,6a}), 50.30 (C₂). IR (cm⁻¹): 3269(v, N-H), 2997(v, C-H), 1671(v, C=O), 1448(v, C-H asim.), 1368, 1338(v, C-H sim.) y 711, 694(v, C-H Ar).

2-(*m*-acetilanilin)-acetofenona 48aj⁵¹

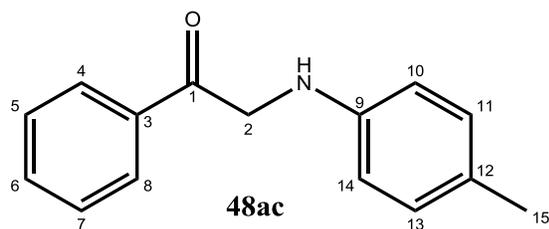
El compuesto **48aj** es un sólido incoloro. Rendimiento: 23%. RMN ¹H [300.53 MHz, CDCl₃, δ ppm]: 7.99-7.97 (m, 1H), 7.96-7.95 (m, 1H), 7.62-7.51 (m, 1H), 7.50-7.40 (m, 1H), 7.27-7.12 (m, 3H), 6.85 (ddd, *J* = 7.1,

2.5, 1.8 Hz, 1H), 5.65 (t, *J* = 4.3Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 4.2Hz, 2H), 2.52 (s, 3H). RMN ¹³C [75.57 MHz, CDCl₃, δ ppm]: 198.71 (C₁₅), 197.70 (C₁), 147.27 (C₉), 138.27 (C₁₁), 134.71 (C₃), 134.06 (C₆), 129.43 (C₁₃), 128.97 (C_{4,8}), 127.86 (C_{5,7}), 118.47 (C₁₂), 110.85 (C_{14,16}), 50.09 (C₂), 26.80 (C₁₆). IR (cm⁻¹): 3378(ν, N-H), 2830(ν, C-H), 1684, 1683(ν, C=O), 1452, 1489(ν, C-H asim.), 1346(ν, C-H sim.) y 752, 678(ν, C-H Ar). EM (IE): 253 (13%) [M⁺], 238 (2%) [M⁺-CH₃], 148 (100%) [M⁺-C₇H₅O], 119 (3%) [M⁺-C₈H₈NO], 105 (9%) [M⁺-C₉H₁₀NO], 77 (10%) [M⁺-C₁₀H₁₀NO].

2-(*p*-cloroanilin)-3'-metoxi-acetofenona. 48be⁵⁰

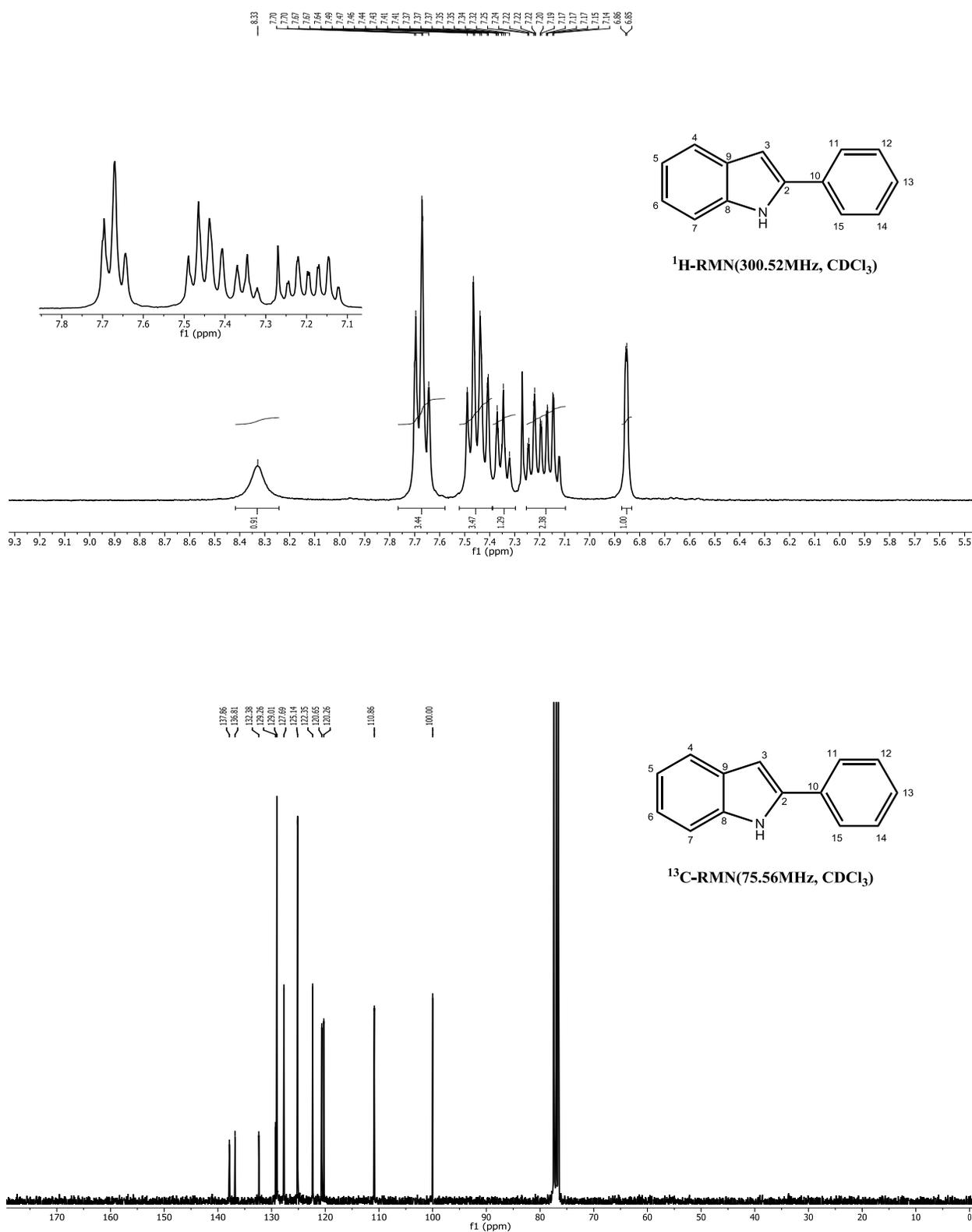
El compuesto **48be** es un sólido de color amarillo. Rendimiento: 24%. RMN ¹H [300.53 MHz, CDCl₃, δ ppm]: 7.53-7.39 (m, 2H), 7.34 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 9.7, 2.8 Hz, 3H), 6.59-6.43 (m, 2H), 4.85

(ancha, 1H, N-H), 4.46 (d, *J* = 3.1Hz, 2H), 3.74 (s, 3H). RMN ¹³C [75.57 MHz, CDCl₃, δ ppm]: 194.62, 160.04, 145.64, 136.08, 129.97, 129.21, 122.39, 120.26, 120.19, 114.66, 112.33, 55.56, 50.37. IR (cm⁻¹): 3394(ν, N-H), 2840, 2817 (ν, C-H), 1679(ν, C=O), 1432-1482 (ν, C-H asim.), 1354(ν, C-H sim.) y 757, 678(ν, C-H Ar). EM (IE): 275 (20%) [M⁺], 258 (1%) [M⁺-H₂O], 140 (100%) [M⁺-C₈H₇O₂], 135 (10%) [M⁺-C₇H₇ClN], 105 (6%) [M⁺-C₈H₇ClO₂], 18 (1%) [M⁺-C₁₅H₂ClNO].

2-(p-toluidin)-acetofenona 48ac⁵⁰

RMN ¹H [300.53 MHz, CDCl₃, δ ppm]: 8.11-8.01 (m, 2H), 7.66 (t, *J* = 7.4Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.5Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.0Hz, 2H), 6.69 (d, *J* = 8.0Hz, 2H), 4.85 (ancha, 1H, N-H), 4.65 (s, 2H), 2.24 (s, 3H). EM (IE): 225 (12%) [M⁺], 120

(100%) [M⁺-C₇H₅O], 91 (100%) [M⁺-C₈H₈NO]. IR (cm⁻¹): 3394 (ν, N-H), 2913, 2905(ν, C-H), 1683(ν, C=O), 1447(ν, C-H asim.), 1357(ν, C-H sim.) y 745, 681(ν, C-H Ar).

Figura 10.1. Espectro de RMN ^1H y ^{13}C del compuesto 46aa.

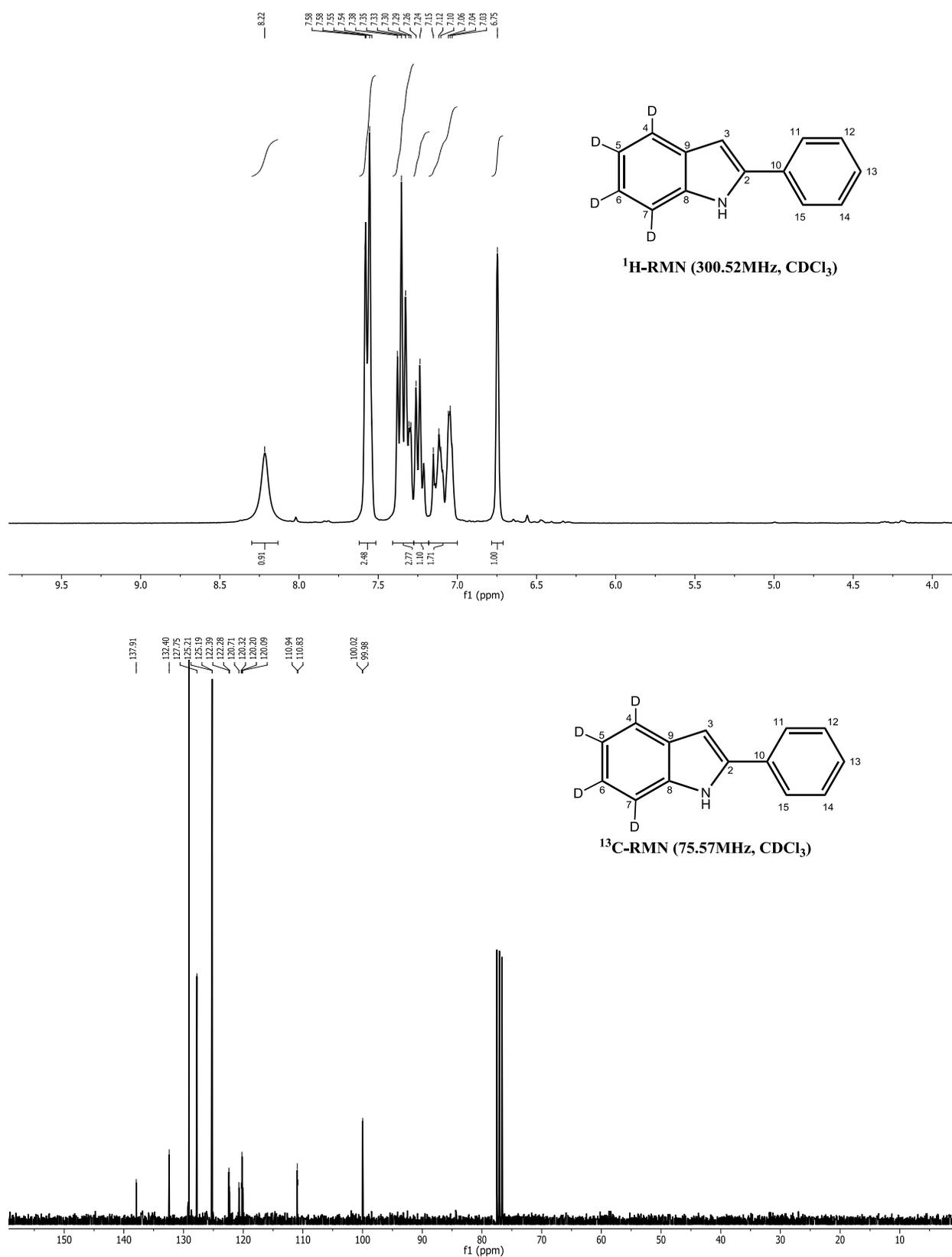


Figura 10.2. Espectro de RMN ^1H y ^{13}C del compuesto 46aa'.

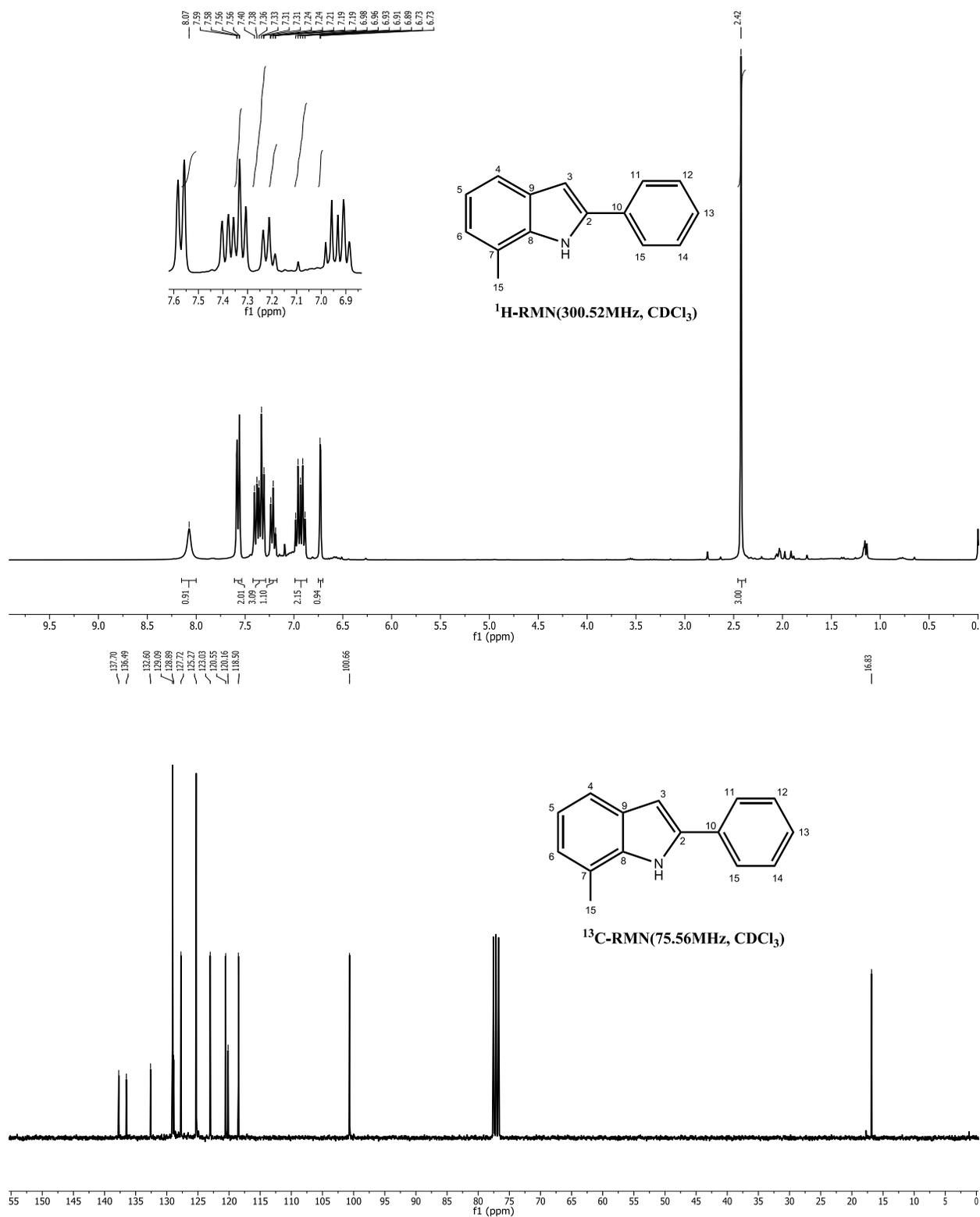
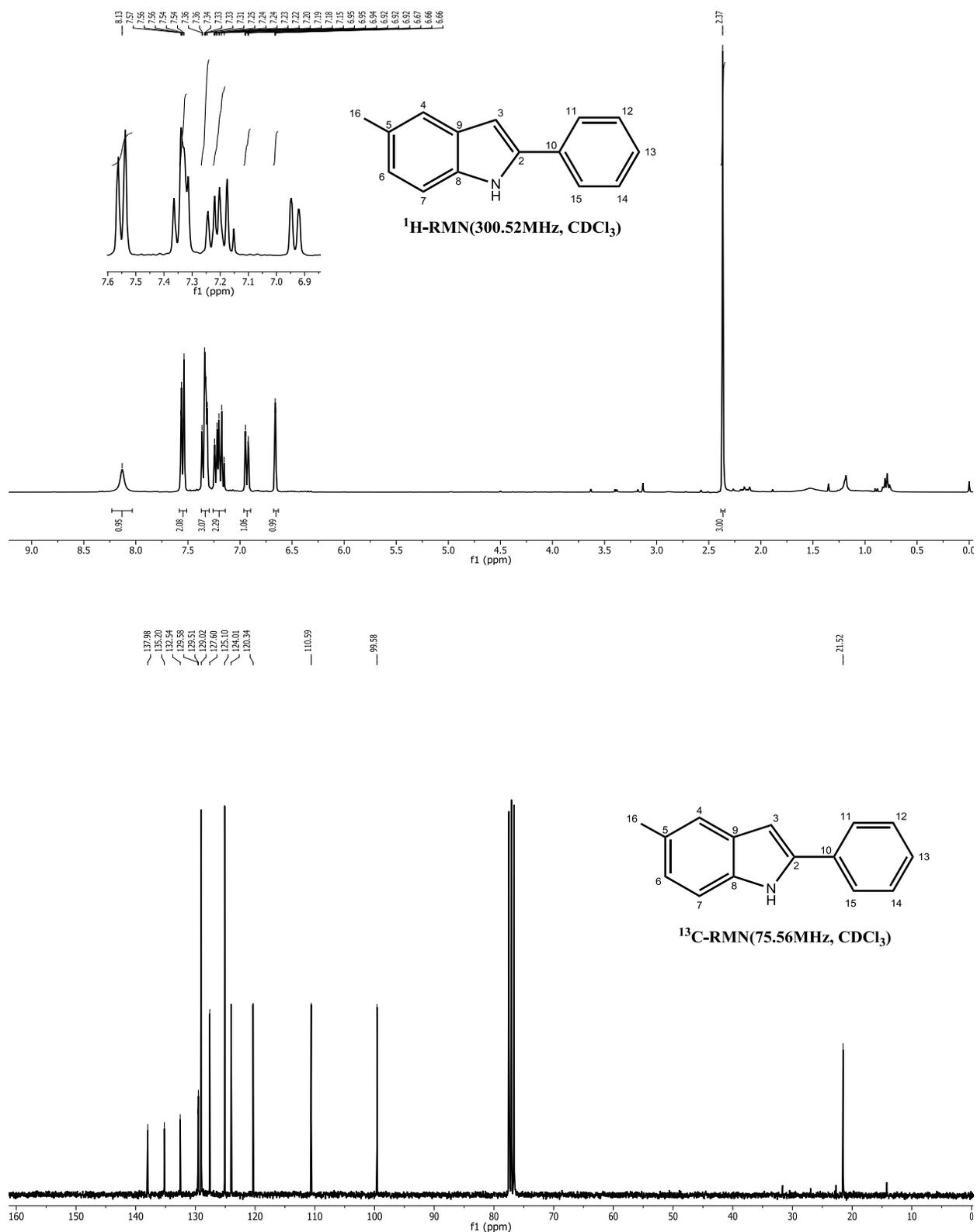
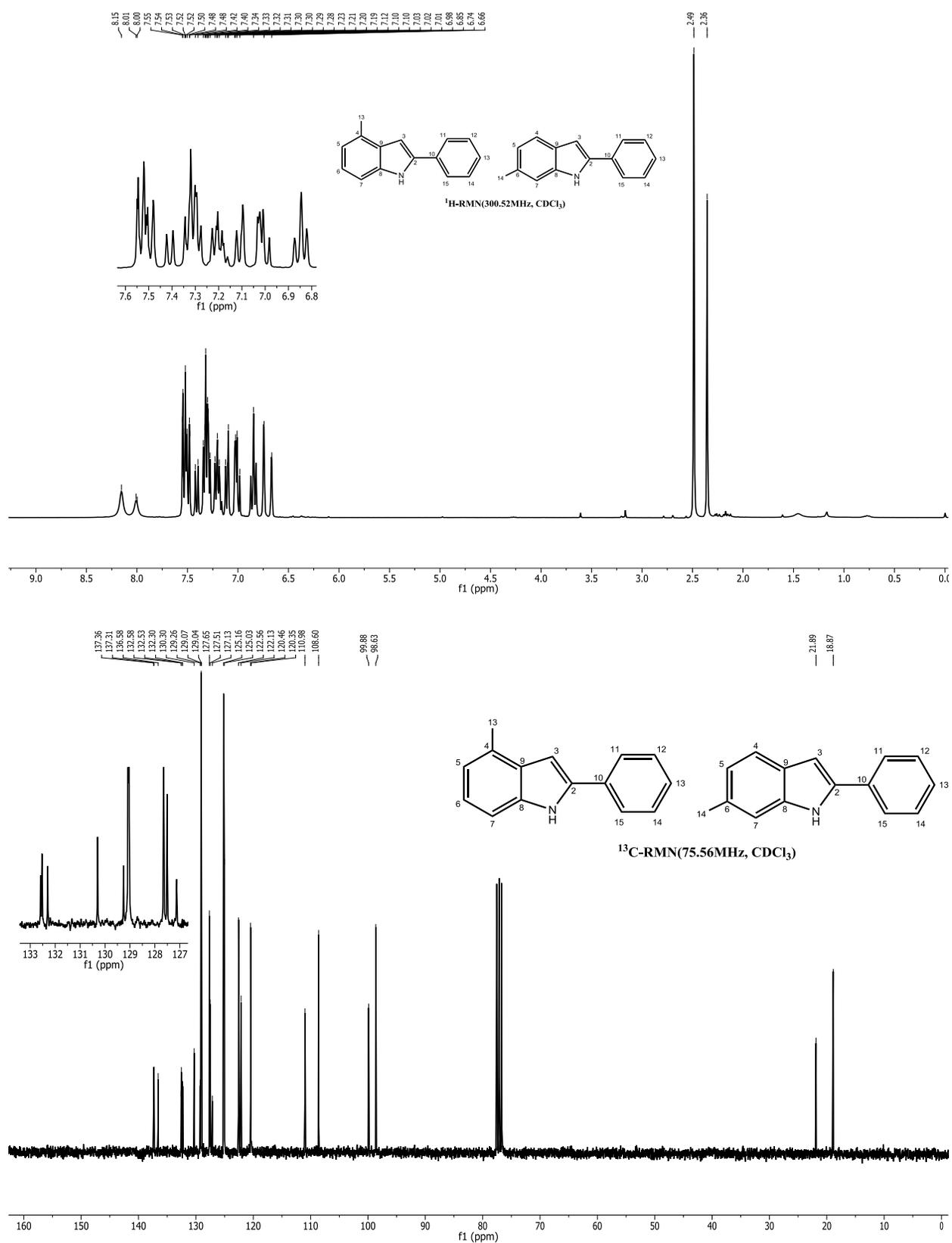


Figura 10.2. Espectro RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 46ab.

Figura 10.3. Espectro RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 46ac.

Figura 10.4. Espectro RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 46ad y 46ad'.

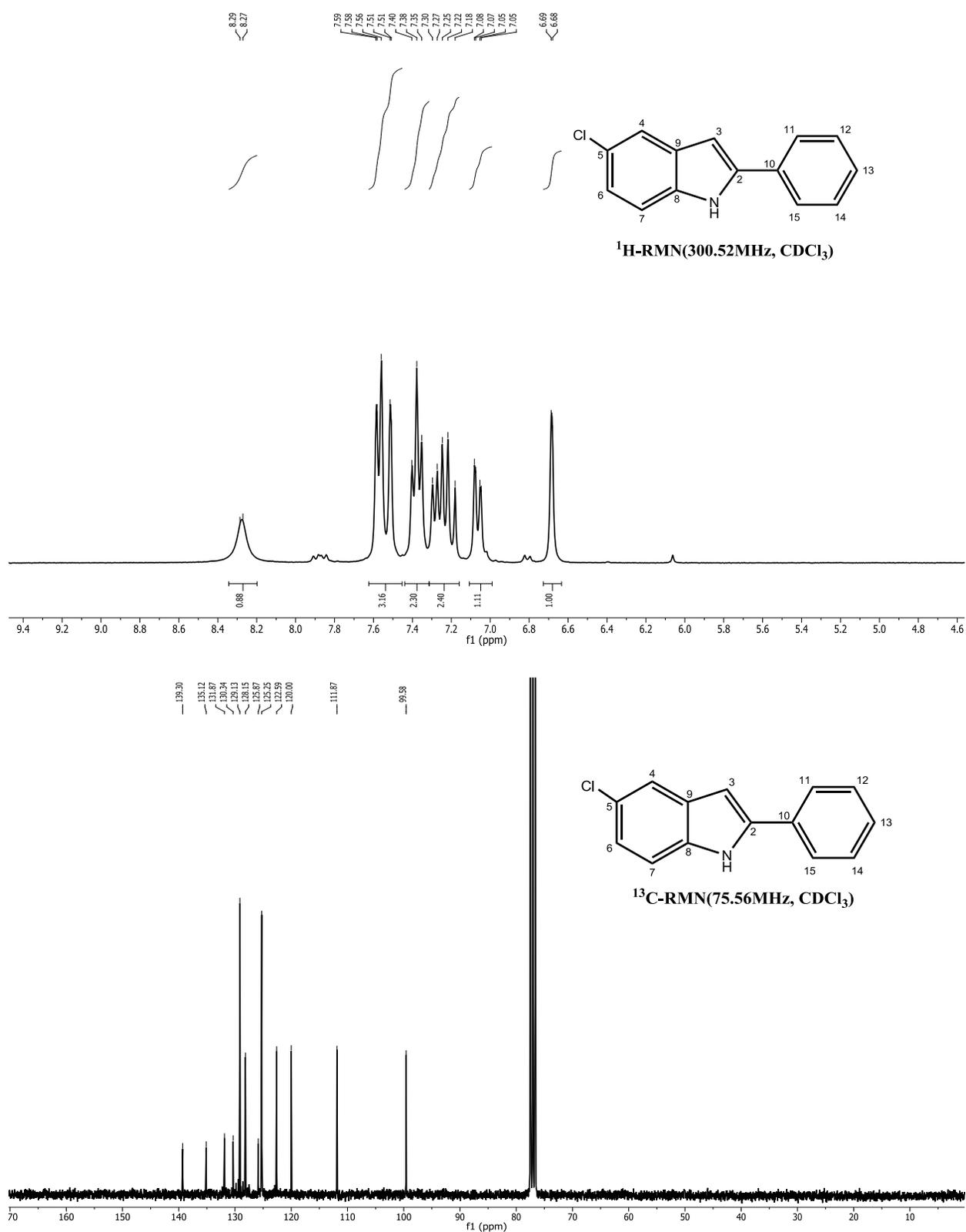
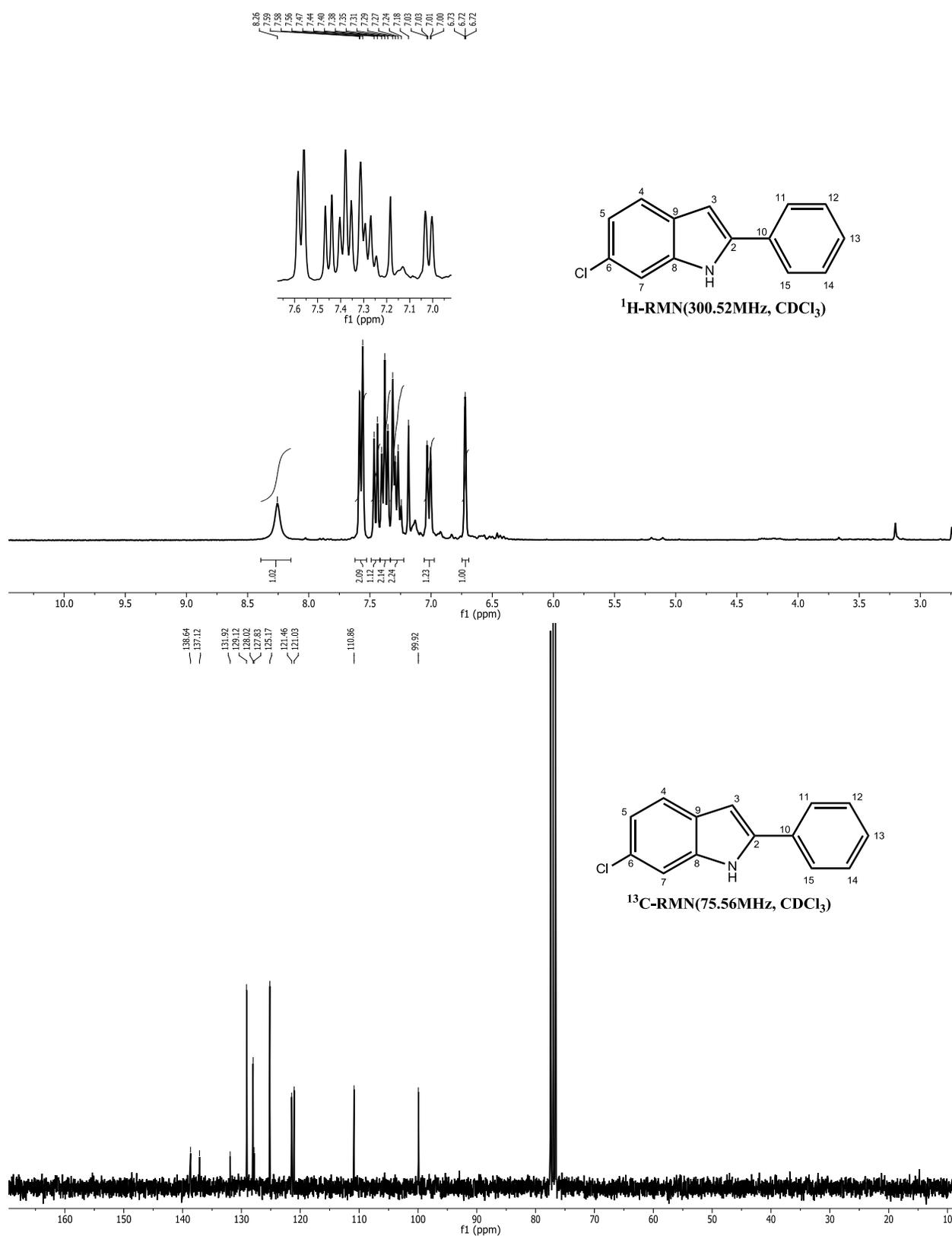


Figura 10.5. Espectro RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 46ae.

Figura 10.6. Espectro RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 46af.

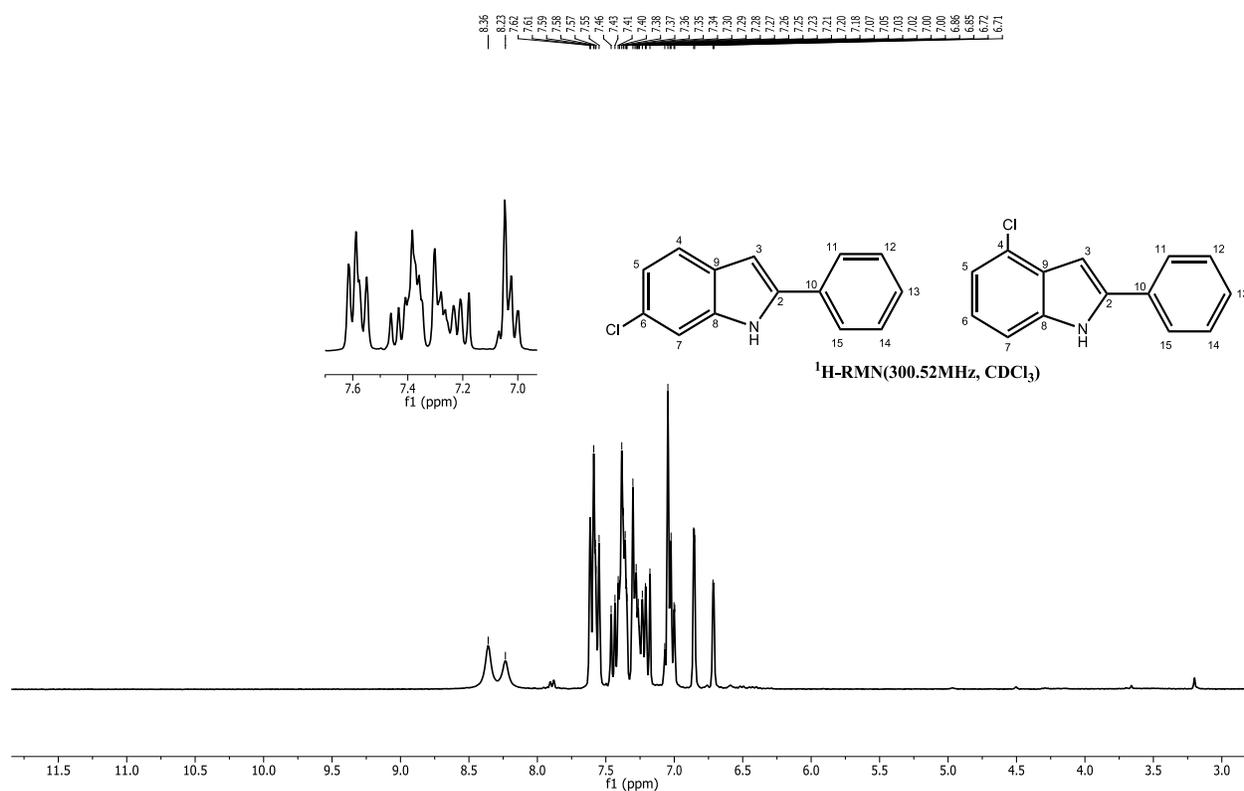


Figura 10.7. Espectro RMN de ^1H del compuesto 46af y 46af'.

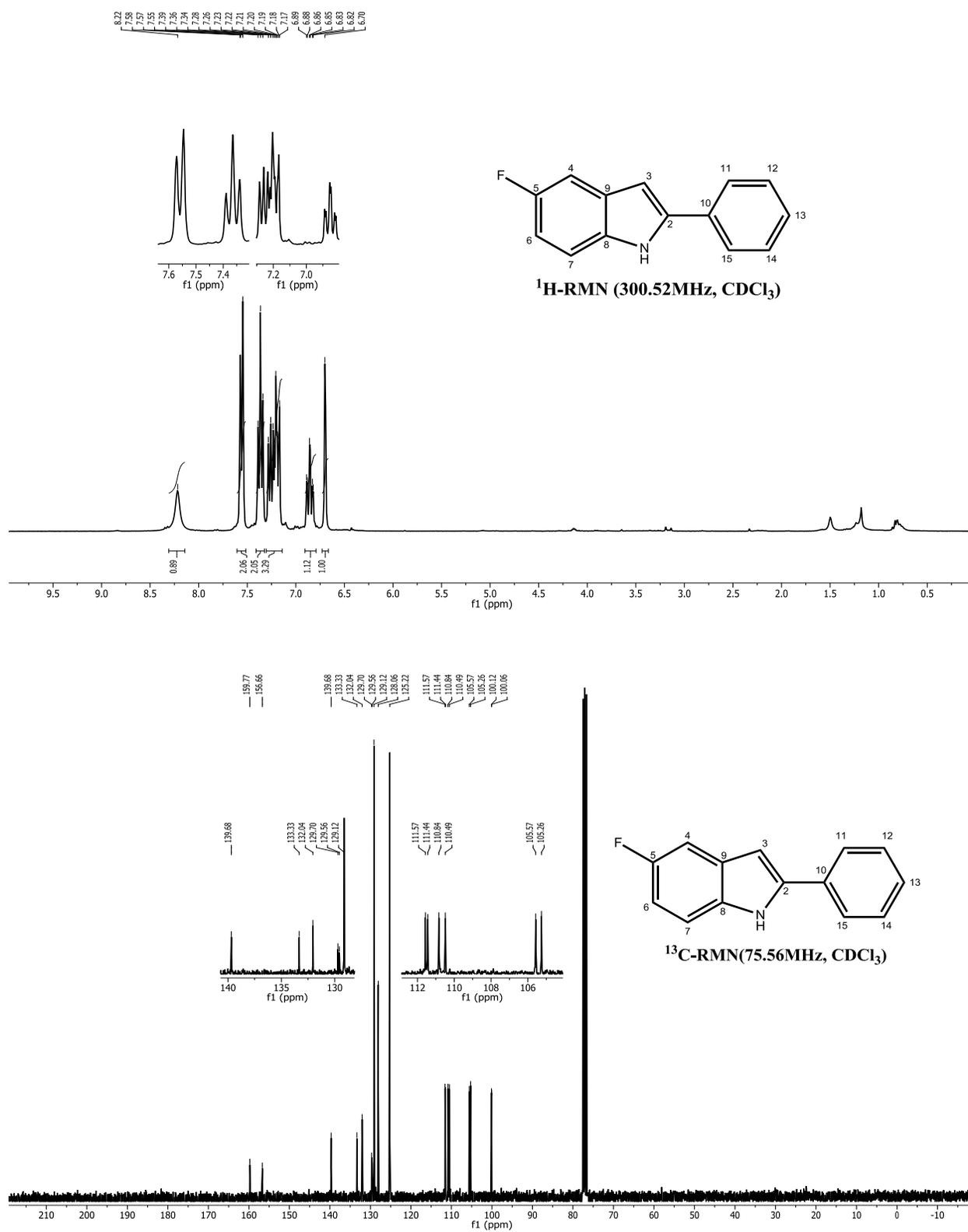


Figura 10.8. Espectro RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 46ag.

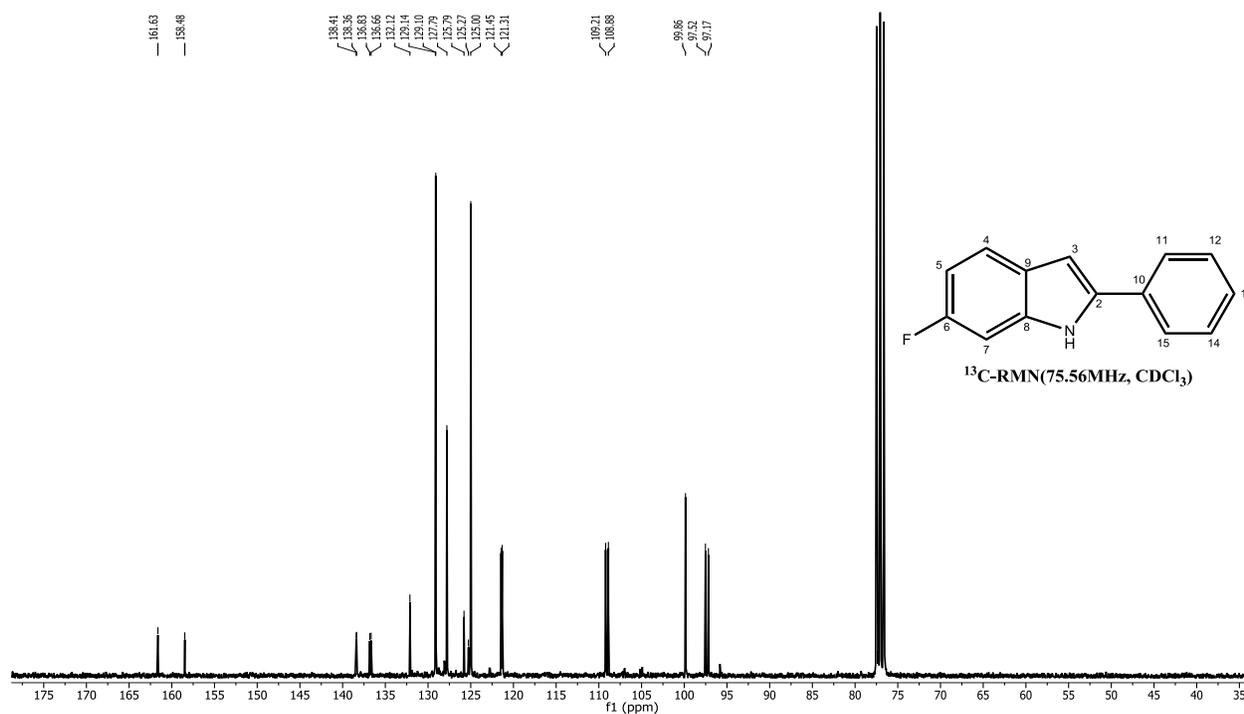
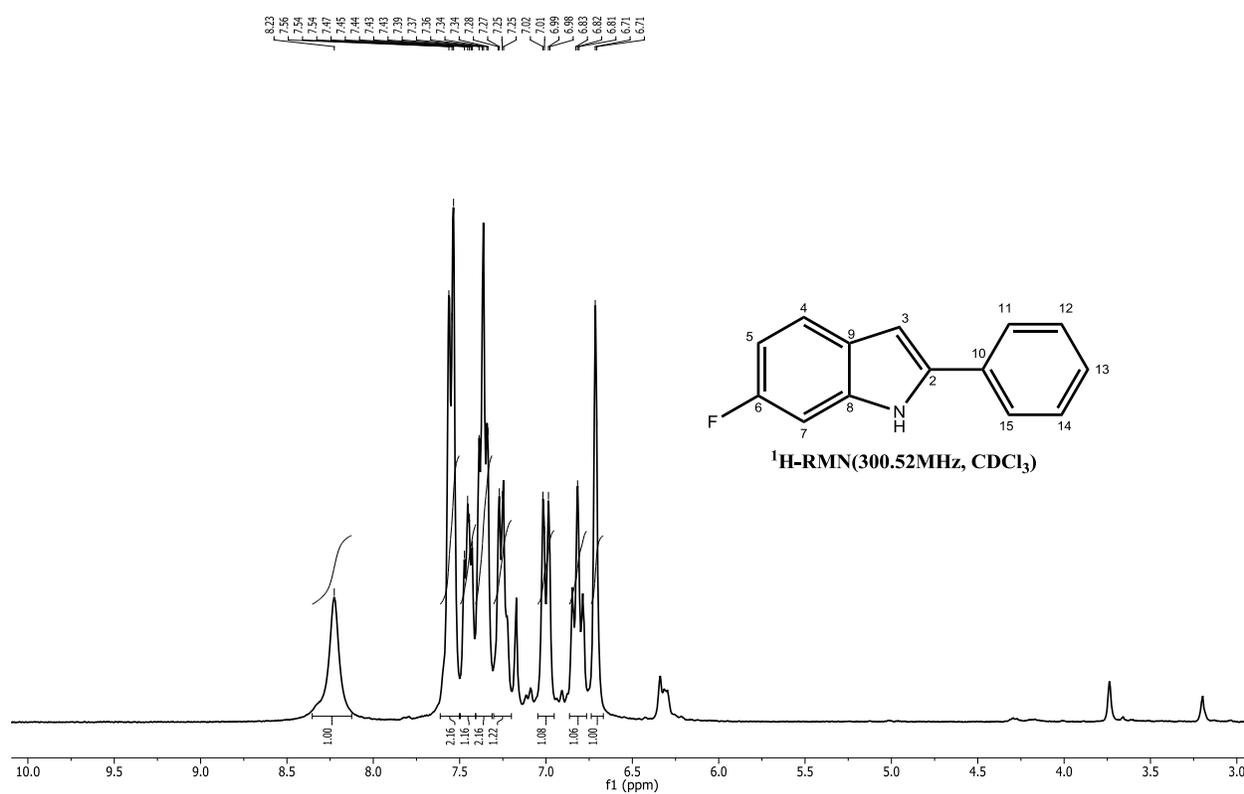


Figura 10.9. Espectro RMN de ¹H y ¹³C del compuesto 46ae.

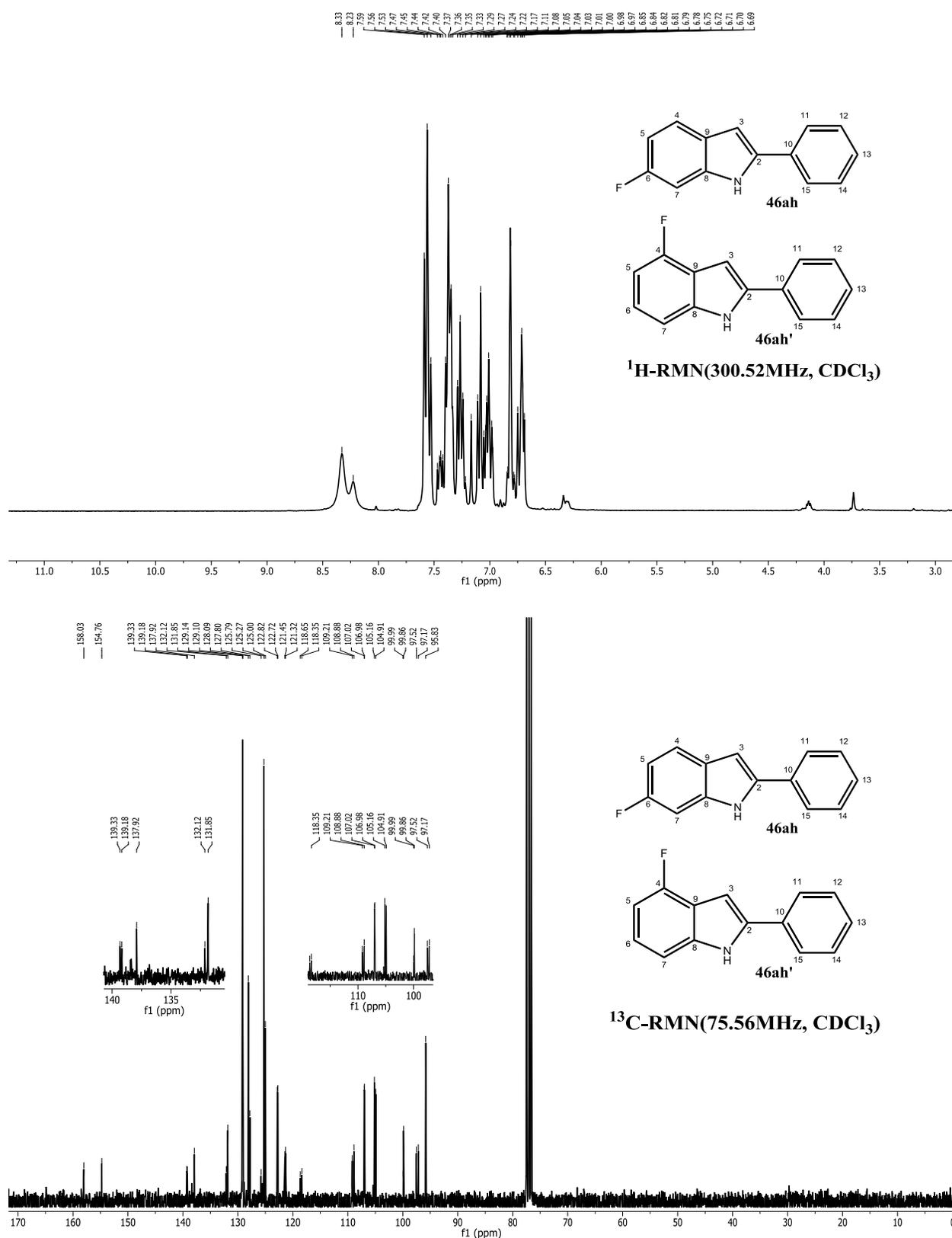
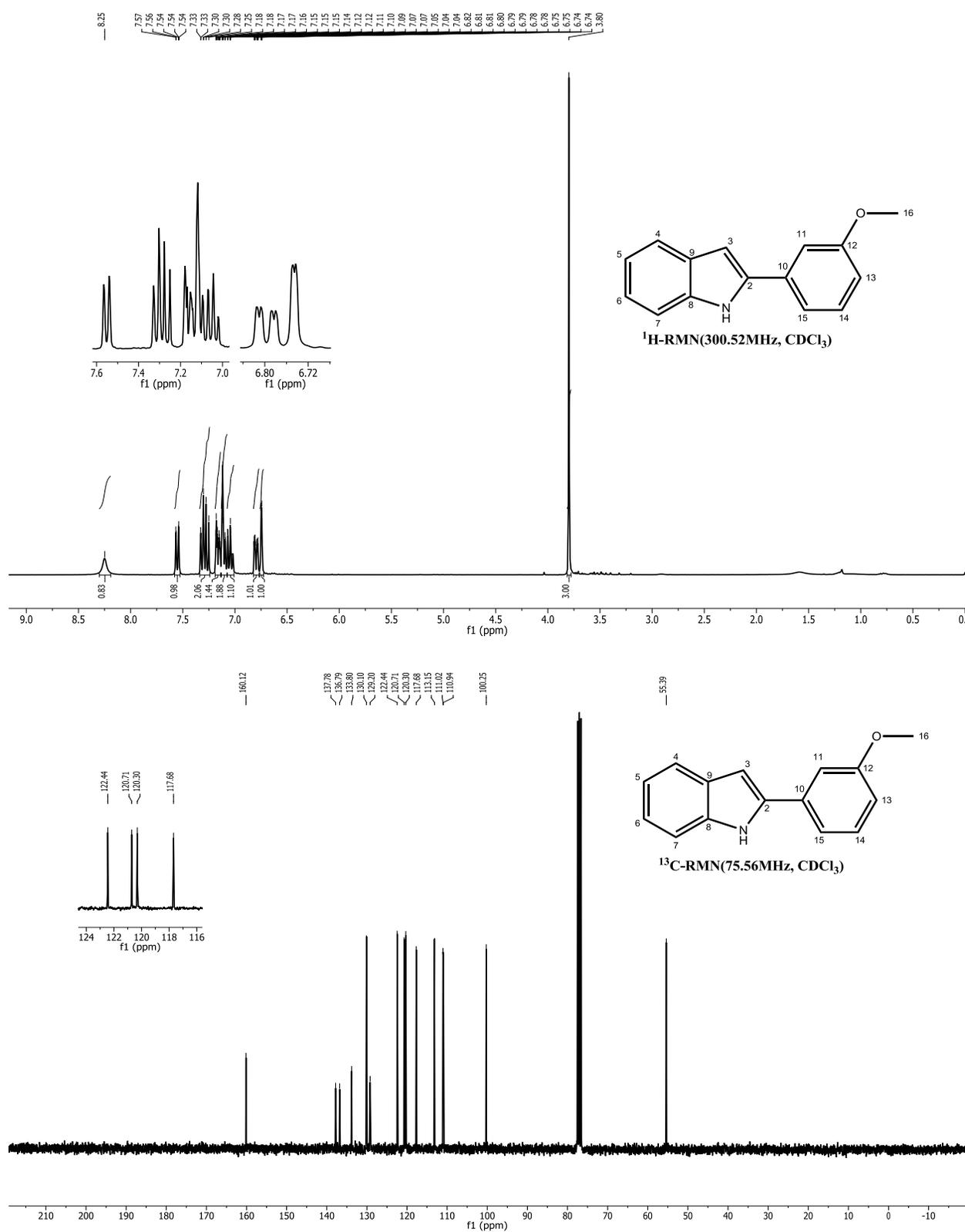
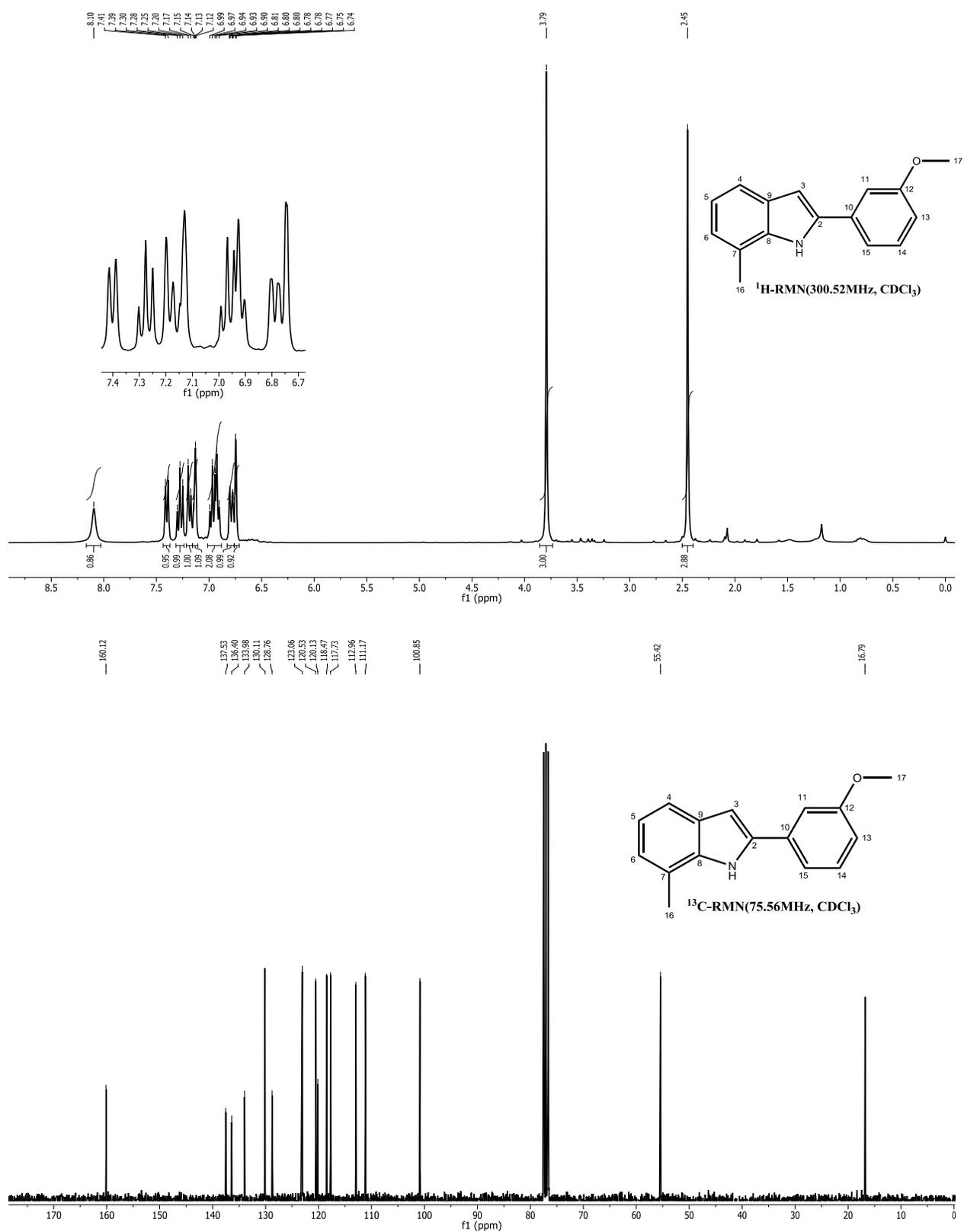
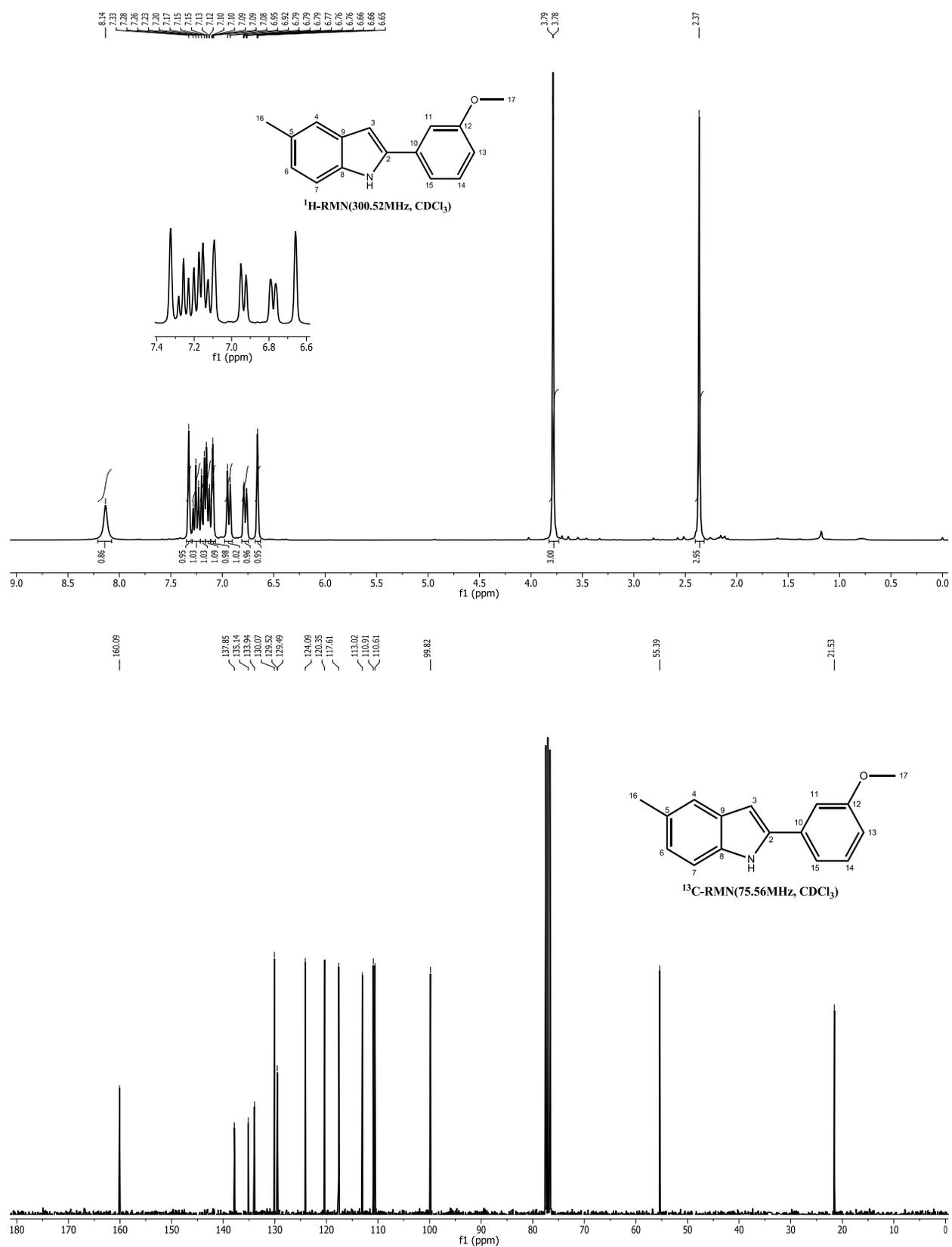


Figura 10.10. Espectro RMN de ^1H y ^{13}C de la mezcla de compuestos 46ah y 46ah'.

Figura 10.11. Espectro RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 46ba.

Figura 10.12. Espectro RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 46bb.

Figura 10.13. Espectro RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 46bc.

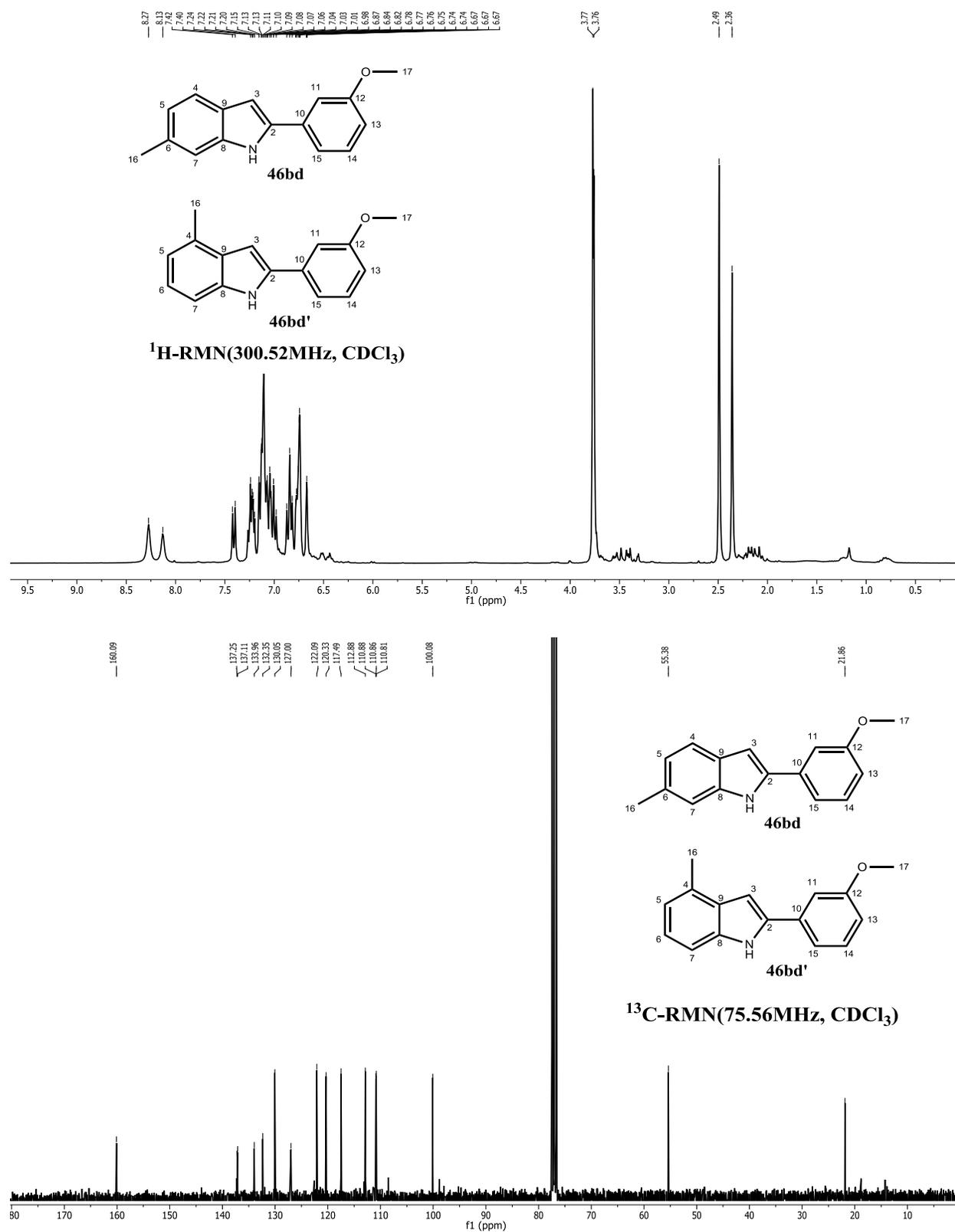
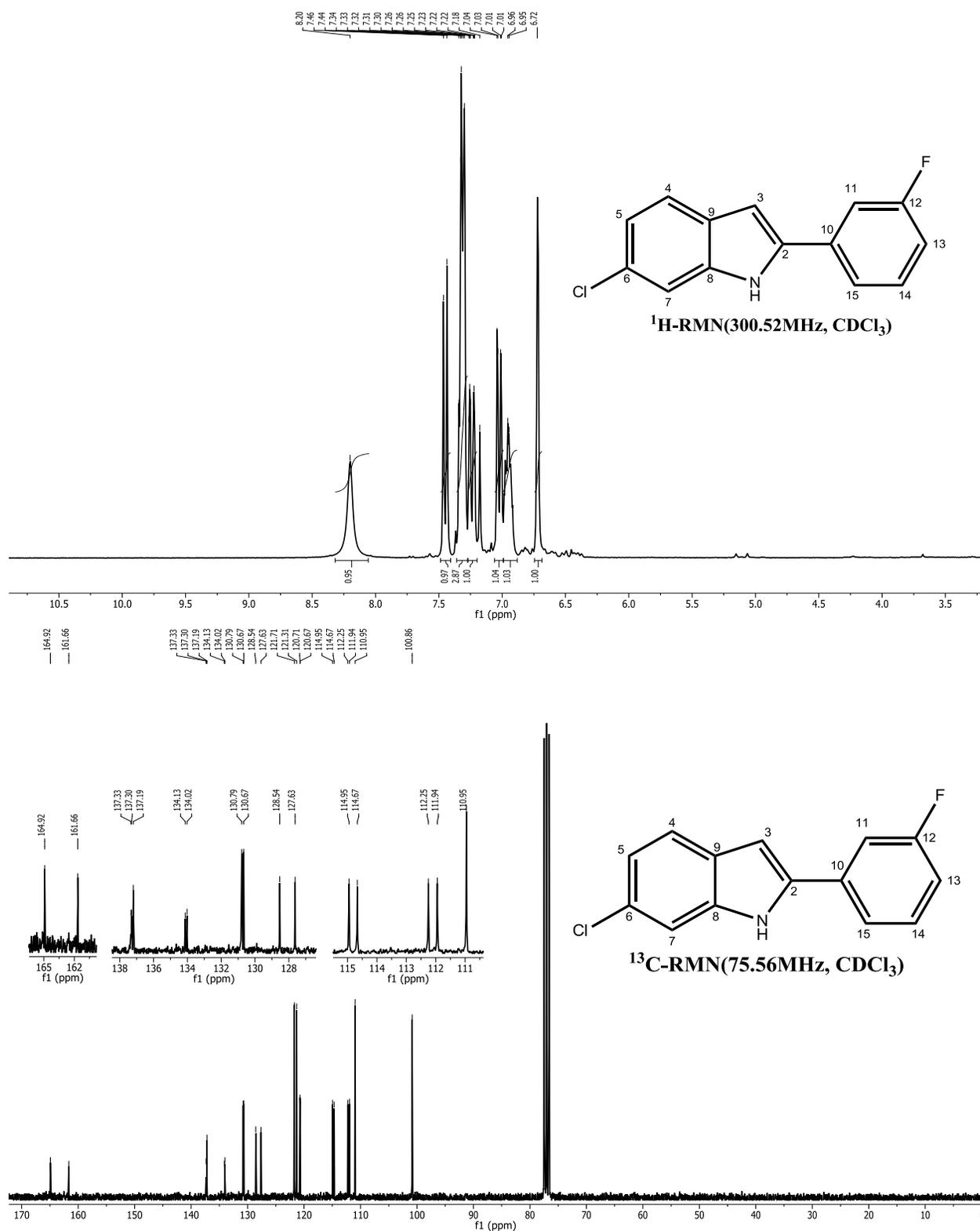


Figura 10.14. Espectro RMN de ^1H y ^{13}C de la mezcla de los compuestos 46bd y 46bd'.

Figura 10.16. Espectro RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 46cf.

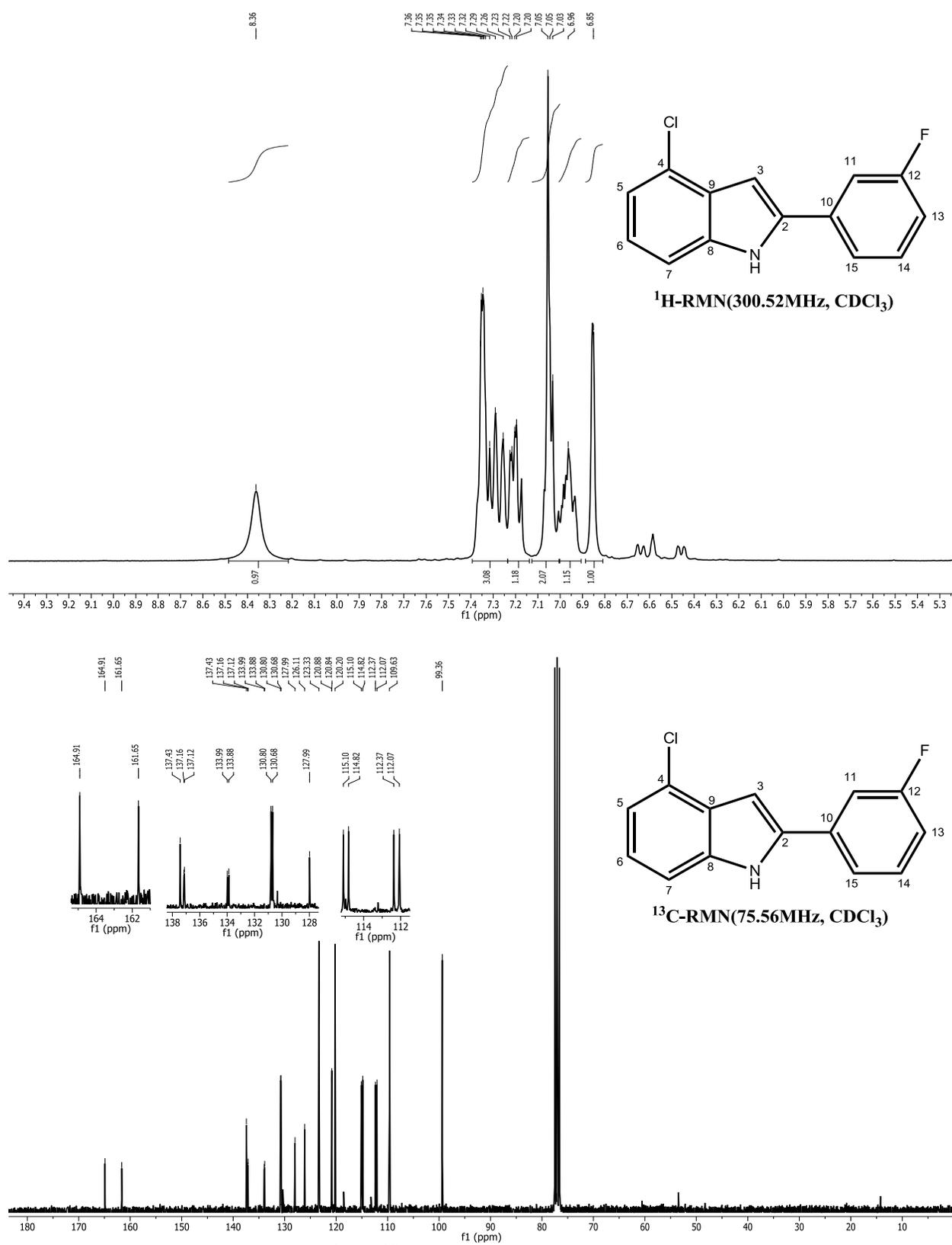


Figura 10.16. Espectro RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 46cf⁷.

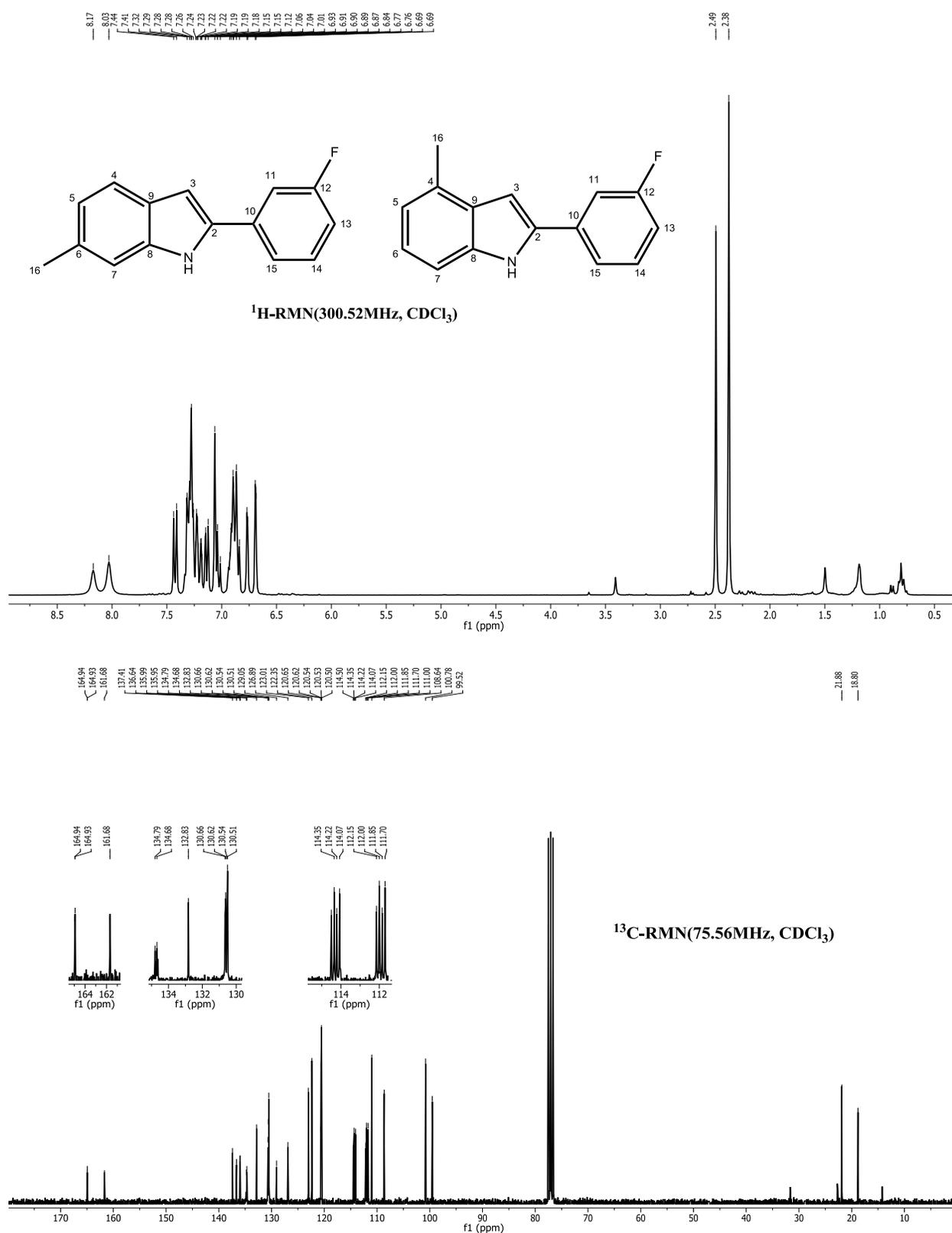
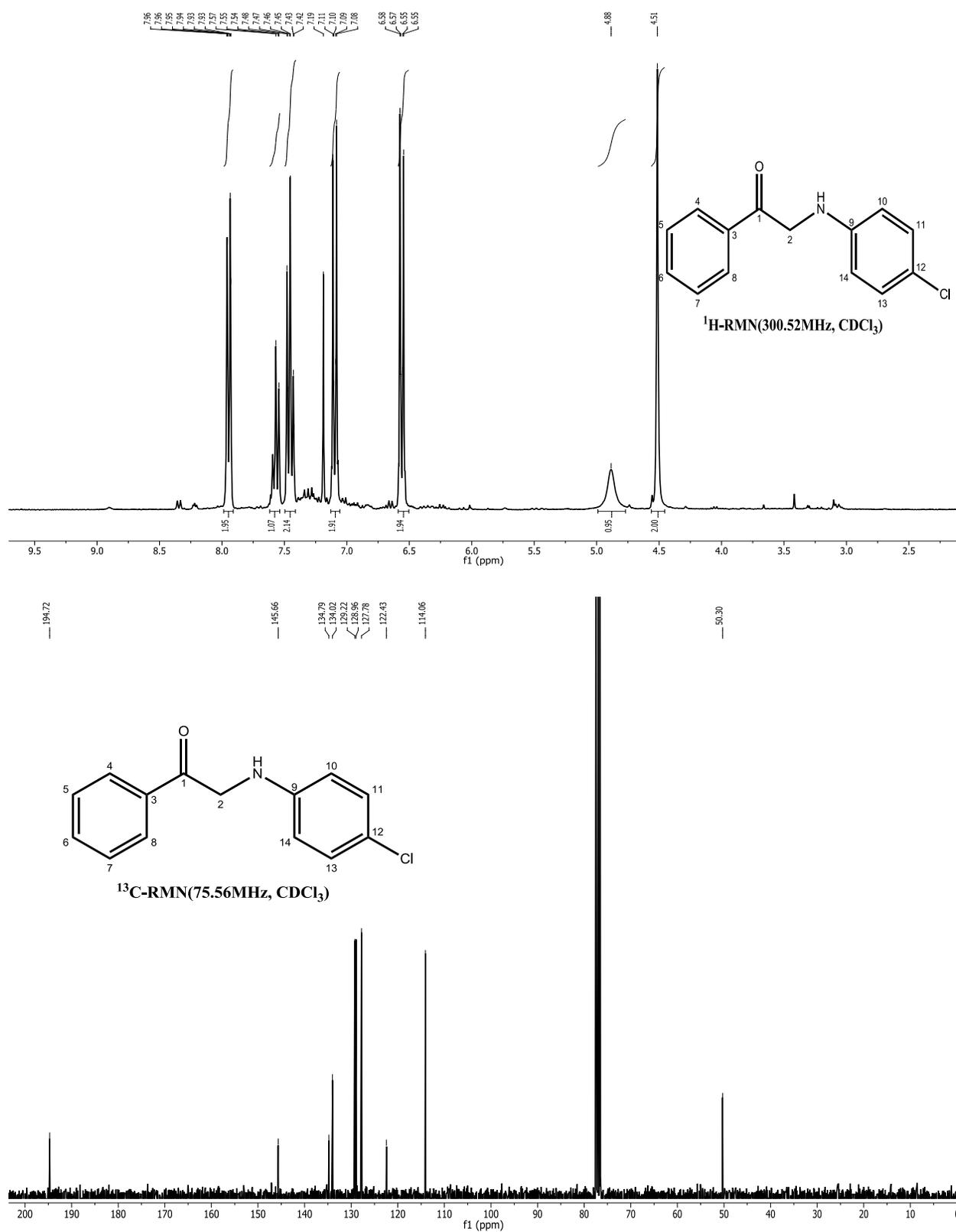


Figura 10.16. Espectro RMN de ^1H y ^{13}C de la mezcla de los compuestos 46cd y 46cd'.

Figura 10.17. Espectro RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 48ae.

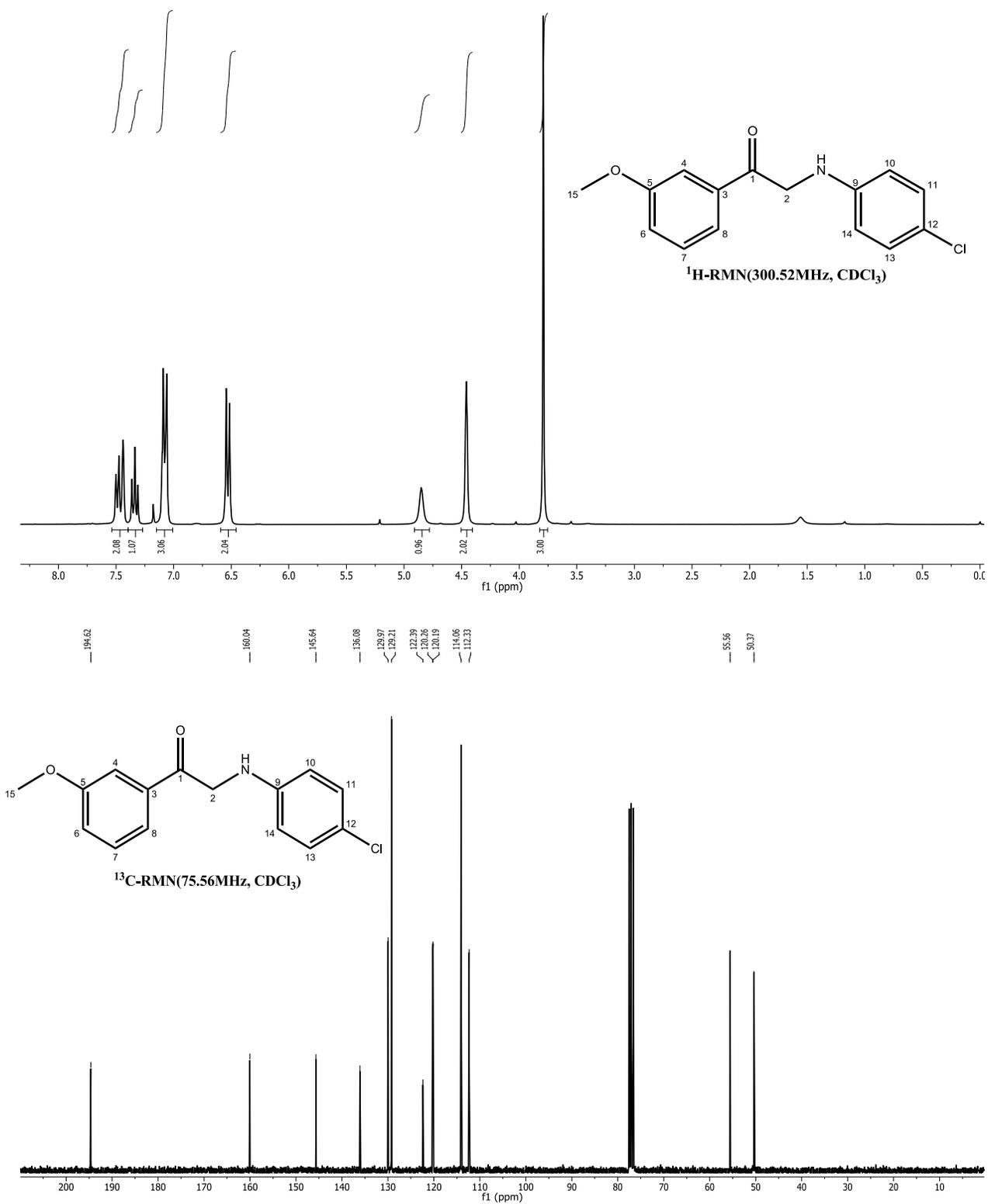


Figura 10.19. Espectro RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto 48be.

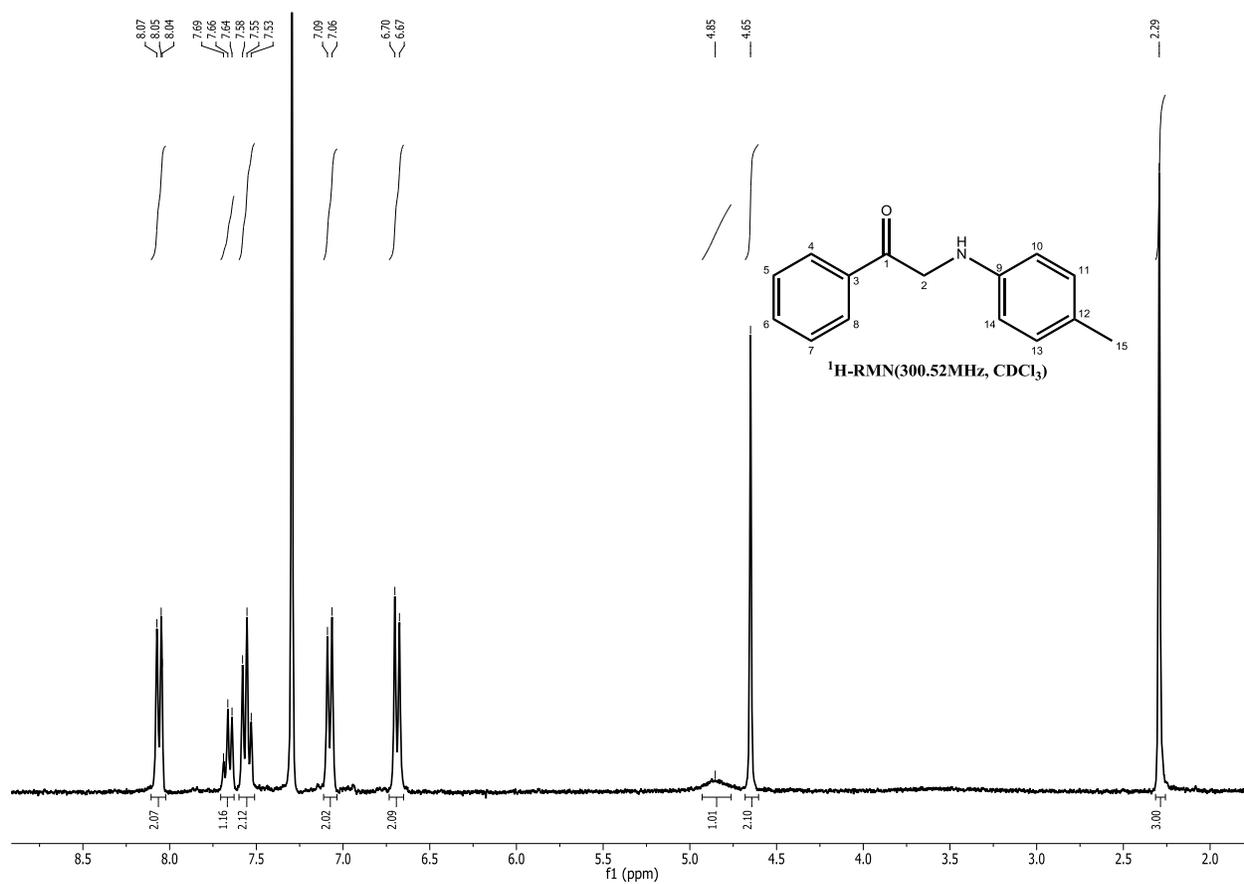


Figura 10.22. Espectro RMN de ¹H del compuesto **48ac**.