

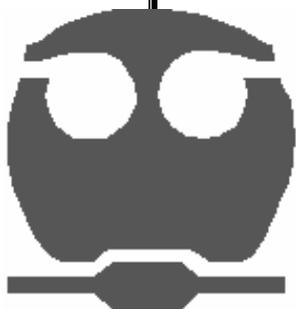


**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**“Síntesis de una triptamina hacia la obtención de una
molécula chaperona y antagonista del receptor GnRH”**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
Q U I M I C O
P R E S E N T A,
FERNANDO OMAR RAMOS GUERRA.



MÉXICO, D.F

2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado asignado

Presidente	Prof. Gustavo Alberto García de la Mora.
Vocal	Profa. Consuelo García Marique.
Secretario	Prof. José Manuel Méndez Stivalet.
1 ^{er} . Suplente	Profa. Ana Adela Sánchez Mendoza.
2 ^{do} . Suplente	Profa. Alejandrina Acosta Huerta.

Sitio donde se desarrollo el tema:

Laboratorio 206 del departamento de Química Orgánica de la División de estudios de Posgrado, edificio B de la Facultad de Química

Asesor: Dr. Gustavo A. García de la Mora.

Asesor Técnico: Q. Alejandrina Acosta Huerta

Sustentante: Fernando Omar Ramos Guerra.

Índice

Abreviaturas

1. Introducción.....	1
2. Antecedentes.....	4
2.1 Cáncer.....	5
2.2 Hormona liberadora de Gonadotropinas.....	7
2.3 Agonistas y antagonistas peptídicos del GnRH.....	9
2.4 Antagonistas no peptídicos de la GnRH.....	11
2.5 Indoles como antagonistas no peptídicos de la GnRH.....	15
2.6 Métodos de síntesis de indoles.....	18
3. Objetivos.....	28
4. Parte experimental.....	30
4.1 Secado de disolventes y preparación de disoluciones.....	31
4.2 Esterificación de Fischer.....	32
4.3 Formación de la Clorocetona (4-cloro-1fenilbutanona).....	33
4.4 Condensación de Claisen.....	34
4.5 Formación de 2-fenil 1-pirrolina.....	35

4.6 Formación de la N-acetamida.....	36
4.7 Formación del indol (método de Fischer).....	37
4.8 Hidrólisis de la amida.....	38
4.9 Acoplamiento amino indol- aldehído.....	39
5. Resultados y discusión.....	40
6. Conclusiones.....	72
7. Bibliografía.....	74

Abreviaturas.

GnRH	Hormona liberadora de gonadotropinas.
FSH	Hormona de folículo estimulante.
LH	Hormona de folículo luteinizante.
IC ₅₀	Concentración de fármaco necesaria para inhibir al 50% su objetivo.
RMN- ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de protón.
RMN- ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13.
IR	Espectroscopia de Infrarrojo.
Eq.	Equivalentes.
ppm.	Partes por millón.
THF	Tetrahidrofurano.
MeOH	Metanol.
HCl	Ácido clorhídrico.
NaOH	Hidróxido de Sodio.
NaBH ₄	Boro hidruro de Sodio.

1. Introducción.

1. Introducción.

El cáncer es una pandemia a nivel mundial y se ha recrudecido en las últimas décadas, por diversos factores tales como la forma de alimentación moderna así como a los diferentes contaminantes a los que el hombre está expuesto, factores que recientemente han hecho estallar esta enfermedad a niveles críticos. Muchas son las terapias las cuales ayudan a tratar este mal, se pueden dividir en tres, la cirugía la cual es poco eficaz para muchos tipos de cáncer, la radioterapia que utiliza partículas de alta energía capaces de penetrar al cuerpo, a través de una máquina, llamada acelerador lineal, se generan y dirigen esas partículas hacia el lugar concreto donde se tengan que aplicar.

Por último la quimioterapia actúa sobre las células cancerosas que se dividen con gran rapidez, pero también existen otras células, que no son cancerosas y que también se dividen de forma rápida.

Algunos medicamentos quimioterápicos actúan interrumpiendo la fase donde la célula cancerosa se divide y esto hace que el tiempo de crecimiento sea mayor y que la célula muera.

Existen varios tipos de cáncer los cuales se puede manifestar de diferentes formas y son derivados también de diferentes factores, uno de ellos son los hormonales o cáncer dependiente de ellas, dentro de esta categoría está el cáncer de próstata, el cáncer de seno, el cáncer de matriz.

Para el tratamiento quimioterapéutico de estos tipos de cáncer existen fármacos agonistas y antagonistas peptídicos de la hormona GnRH la cual es responsable de la liberación de hormonas y por tanto causal del cáncer.

A partir del año 2001 las grandes compañías farmacéuticas comenzaron a sintetizar fármacos antagonistas no peptídicos de la GnRH basándose en un núcleo indólico.

Debido a la importancia de estos últimos fármacos por ser mucho más efectivos que los agonistas y tener menos daños colaterales, la síntesis de los indoles ha tenido un gran repunte en recientes investigaciones.

Los indoles son quizá el compuesto heterocíclico más importante de la naturaleza ya que este es la base de un aminoácido esencial para la vida como el triptófano, así como de auxinas las cuales funcionan como reguladoras del crecimiento.

Existen muchos métodos de síntesis para indoles pero el que tiene mayor importancia y del que se derivan gran cantidad de ellos es la síntesis de Emil Fischer la cual usa hidrazinas y aldehídos o cetonas como materias primas en condiciones ácidas.

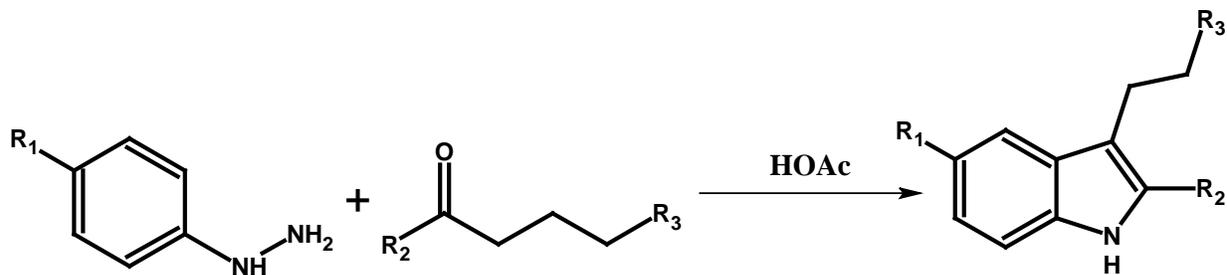


Figura 1. Síntesis de indoles de Fischer.

2. Antecedentes.

2.1 Cáncer.

Hace poco más de 50 años el cáncer se ha extendido de ser una enfermedad la cual pocas personas la padecían a ser una epidemia mundial.

El desmedido uso de productos químicos en la vida diaria, además de factores externos que tiempo atrás no estaban tan presentes, puede ser una de las razones por las cual esta enfermedad esta atacando a mas personas en todo el mundo.

Por este motivo la investigación sobre que es el cáncer, como se propaga y aun más importante como se combate se ha incrementado en los últimos 30 años.

Ahora bien, no solo la investigación actual se dedica a encontrar tratamientos mejores contra esta enfermedad si no además, que el mismo tratamiento no sea tan nocivo para el paciente como son los métodos tradicionales, la cirugía, la radioterapia y quimioterapia. Los tres tratamientos pueden lograr erradicar el cáncer por completo pero con efectos secundarios que pueden ser perjudiciales para el paciente y esto puede mermar la calidad de vida del mismo.

Para poder atacar y porque no, lograr erradicarlo a futuro debemos conocer como nace esta enfermedad, así como cuales son los factores que la desencadenan.

El cáncer es un mal funcionamiento de la célula la cual se reproduce y crece de forma anormal.

Las células cancerosas surgen como consecuencia de daños en el ADN (el elemento con la información genética de las células). Esta sustancia se encuentra en todas las células y dirige sus funciones. La mayoría de las veces en las que el ADN se daña, la célula puede repararlo, o bien, ésta muere. En las células cancerosas, el ADN no se repara. Las personas pueden heredar ADN dañado que es responsable de los tipos de

cáncer hereditarios. Aunque muchas de las veces, el ADN de una persona se daña por factores en el entorno, como la exposición a sustancias químicas, virus, humo o demasiada exposición al sol.

Los cánceres pueden originarse en muchas partes del cuerpo. Sin embargo, distintos tipos de cáncer pueden comportarse de maneras muy diferentes. Por ejemplo, el cáncer del pulmón y el cáncer de mama son dos enfermedades completamente distintas, crecen a distinta velocidad y responden a distintos tratamientos. Es por esto que las personas con cáncer necesitan recibir un tratamiento dirigido al tipo específico de cáncer.

Debido a que las células cancerosas continúan creciendo y reproduciéndose, difieren de las células normales; en lugar de morir, viven más tiempo que las células normales y continúan produciendo nuevas células anormales.

El cáncer por lo general forma un tumor (una protuberancia o masa). Algunos tipos de cáncer, como la leucemia, no forman tumores, sino que estas células cancerosas afectan la sangre y los órganos que producen la sangre, y circulan a través de otros tejidos en los que crecen. Las células cancerosas pueden viajar a otras partes del cuerpo a través del torrente sanguíneo o mediante el sistema linfático donde comienzan a crecer y a reemplazar el tejido normal. A este proceso de propagación se le llama metástasis.

Aún cuando la enfermedad se ha propagado a una parte distinta del cuerpo, el cáncer seguirá considerándose como de la parte del cuerpo en donde se originó. Por ejemplo, el cáncer de mama que se propaga al hígado es referido como cáncer de mama metastático, y no cáncer del hígado. De igual manera, el cáncer de la próstata que se

ha propagado a los huesos es referido como cáncer de la próstata metastático, y no cáncer de los huesos.

Dentro de los tipos de cáncer existen una variedad que son dependientes de hormonas, como son el cáncer de mama, el cáncer de próstata, y otros padecimientos como la endometriosis, los fibroides uterinos y la hipertrofia prostática benigna los cuales dependen principalmente de la producción de ciertas hormonas. Teniendo en cuenta estos hechos, la investigación sobre estos tipos de cáncer esta en aumento y la línea de investigación es el bloqueo hormonal. Este consiste en administrar medicamentos que reduzcan la cantidad de hormonas que promueven el crecimiento de las células cancerosas. Este tipo de tratamientos se ha vuelto cada vez más importante debido a que no es tan agresivo como la quimioterapia etc.

Dentro de las hormonas que tienen importancia por producir la reproducción descontrolada de las células es la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH).

2.2. Hormona liberadora de Gonadotropinas (GnRH)

La hormona gonadotropina (GnRH, también llamada hormona luteinizante LH) fue identificada por Schally en 1971⁽¹⁾, es un decapeptido la cual es secretada por el hipotálamo con un pulso constante. (Figura 1)

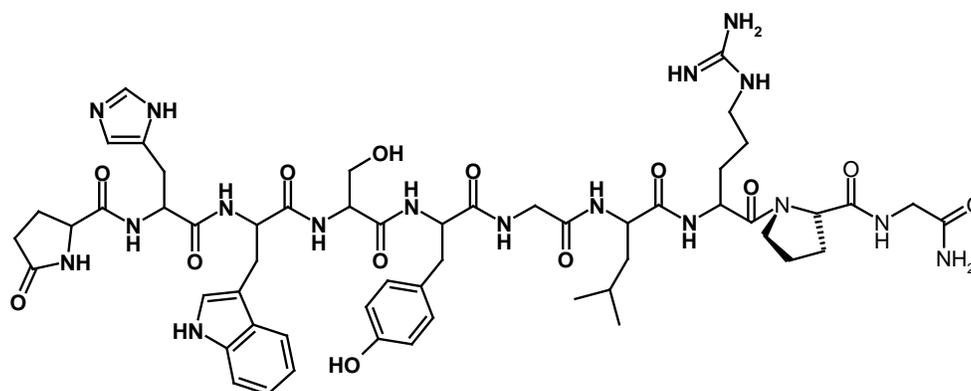


Figura 1. Hormona liberadora de Gonadotropinas.

Esta actúa en la glándula pituitaria para estimular la biosíntesis y la secreción de la hormona luteinizante (LH) y la hormona de folículo estimulante, las cuales son las responsables de la regulación de la producción del esteroide gonadal y de su desarrollo reproductivo. (Figura 2)

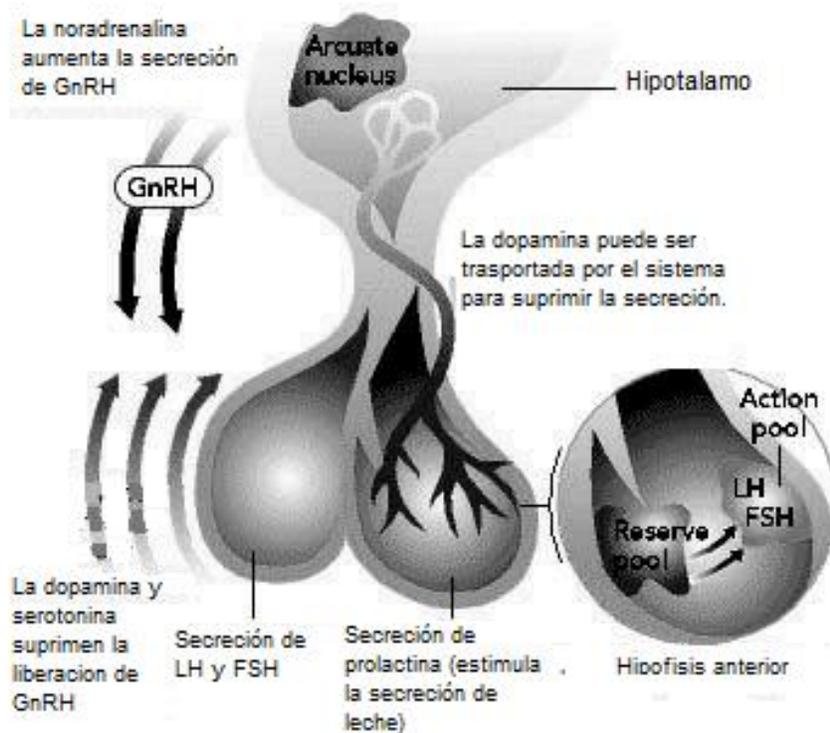


Figura 2. Acción de la GnRH.

Muchas enfermedades endocrinológicas como la endometriosis, cáncer de próstata y fibrosis uterina se pueden tratar con agonistas de la GnRH⁽²⁾, las cuales actúan en la supresión de la producción del esteroide gonadal a través de un mecanismo de baja regulación.

2.3 Agonistas y antagonistas peptídicos del GnRH.

Los péptidos que imitan la acción de la GnRH son de gran interés clínico debido a que pueden ser usados para suprimir la secreción de gonadotropinas y la subsecuente producción de esteroides sexuales. Se han diseñado varios análogos agonistas de la GnRH y aplicados con éxito en el tratamiento de varios padecimientos dependientes de esteroides sexuales. Estos compuestos se enlazan con gran afinidad al receptor de GnRH en la pituitaria y producen, después de la liberación inicial de gonadotropinas, la supresión de la liberación de éstas por los gonadotrofos.

En contraste los antagonistas de GnRH compiten con la GnRH por enlazarse al receptor, estos compuestos carecen de actividad agonista, por lo cual, producen la inmediata supresión de la secreción de LH y FSH.

Los aspectos básicos de los agonistas y antagonistas de la GnRH son los siguientes:

Los estudios de la relación entre la reactividad y la estructura de los agonistas peptídicos de la GnRH, revelan que las terminales N- y C- de los péptidos son muy importantes ya que N- juega un papel central en la activación del receptor. El Arg8 parece ser importante para el enlace de alta afinidad del receptor ⁽³⁾ (Tabla 1). Los análogos agonistas ejercen la misma actividad biológica que el péptido original, pero son mas resistentes a la degradación enzimática y poseen una mayor afinidad al receptor de la GnRH esta afinidad puede ser aumentada con la introducción de grupos hidrofóbicos en el sexto aminoácido ^(4,5).

Péptido	Secuencia.
GnRH	Glu-His-Trp-Ser-Trp-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH ₂
Triptorelin	Glu-His-Trp-Ser-Trp-D-Trp-Leu-Arg-Pro-Gly-NH ₂
Leuprolin	Glu-His-Trp-Ser-Trp-D-Trp-Leu-Arg-Pro-Gly-NHEt
Buserelin	Glu-His-Trp-Ser-Trp-D-Ser(But)-Leu-Arg-Pro-Gly-NHEt
Goserelin	Glu-His-Trp-Ser-Trp-D-Ser(But)-Leu-Arg-Pro-Aza-Gly-NH ₂
Nafarelin	Glu-His-Trp-Ser-Trp-D-Nal(2)-Leu-Arg-Pro-Gly-NH ₂

Tabla 1. Secuencia de Aminoácidos de algunos agonistas de la GnRH.

En el caso de los antagonistas peptídicos estos fueron inicialmente desarrollados con el propósito de obtener una nueva clase de drogas anticonceptivas con mayor especificidad que los compuestos esteroidales. Los análogos antagonistas de la GnRH resultan de múltiples sustituciones de aminoácidos en las posiciones 1, 2, 3, 6, 8 y 10 del decapeptido. Los primeros compuestos de este tipo fueron sintetizados hace más de 20 años ⁽⁵⁾. Su aplicación clínica se vió disminuida por sus efectos secundarios, tales como reacciones anafilácticas, debidas a la liberación de histamina.

Actualmente se han sintetizado una nueva clase de antagonistas de la GnRH libres de efectos secundarios, estos compuestos tienen que ser administrados en altas dosis para que neutralicen la actividad de la GnRH endógena. Las limitaciones de los antagonistas peptídicos de la GnRH residen en algunos de sus parámetros farmacocinéticos tales como baja solubilidad y que son propensos a formar geles en solución acuosa. Se han hecho esfuerzos análogos con antagonistas libres de efectos secundarios y con una solubilidad mayor (Tabla 2). Dos de estos compuestos, centrorelix (Centrotide [®], Serono Internacional SA, Geneva, Suiza) y ganirelix (Orgalutran[®], Antagon[®]; Organos SA, Oss, Holanda) fueron probados extensamente en estudios clínicos y ahora están en el mercado ^(6,7), ambos muestran una alta potencia para suprimir inmediatamente la secreción de las gonadotropinas. El principal

mecanismo de acción de estos compuestos es el bloqueo de los receptores de la GnRH inhiben la transducción de señales inducida por la GnRH.

Péptido	Secuencia.
GnRH	Glu-His-Trp-Ser-Try-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH ₂
Nal-Glu-GnRH	Ac-D-Nal-D-Cpa-D-Pal-Ser-Arg-D-Glu(AA)-Leu-Arg-Pro-D-Ala-NH ₂
Antide	Ac-D-Nal-D-Cpa-D-Pal-Ser-NicLys-D-NicLys-Leu-IIIlys-Pro-D-Ala-NH ₂
Cetrorelix	Ac-D-Nal-D-Cpa-D-Pal-Ser-Try-D-Cit-Leu-Arg-Pro-D-Ala-NH ₂
Ganirelix	Ac-D-Nal-D-Cpa-D-Pal-Ser-Try-D-hArg(Et ₂)-Leu-hArg(Et ₂)-Pro-D-Ala-NH ₂

Tabla 2. Secuencia de Aminoácidos de algunos antagonistas de la GnRH.

2.4 Antagonistas no peptídicos de la GnRH.

Debido a la importancia biológica de la GnRH y sus análogos para el tratamiento del cáncer dependiente de hormonas, el desarrollo de este tipo de fármacos ha crecido considerablemente, ahora la nueva línea de investigación es la síntesis de antagonistas no peptídicos de la GnRH los cuales se pueden ingerir de manera oral y además no tienen efectos secundarios.

Los antagonistas no peptídicos (moléculas pequeñas) del receptor GnRH desarrollados son divididos en: pirimidonas y pirimidinodionas bicíclicas, uracilos, quinolonas, quinolinas, ftalazinas, furano-2-carboxamidas, benzimidazoles e indoles.

El primer antagonista no peptídico de la GnRH oralmente activo con alta potencia fue el T-98475 el cual tiene una estructura de tienopiridona (Figura 3)⁽⁸⁾.

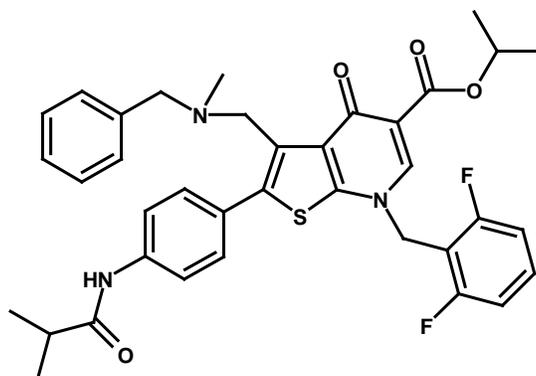


Figura 3. T-98475

Con base en ese primer antagonista se sintetizaron muchas más moléculas las cuales tenían un núcleo de pirimidona bicíclica. Neurocrine Biosciences publicó la síntesis y el estudio para las pirrolo [1,2-a] pirimidonas (figura 4) como potentes antagonistas del receptor GnRH^(9,10).

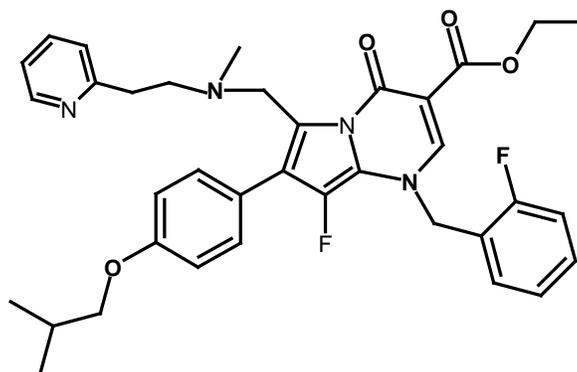


Figura 4. Pirrolo[1,2-a] pirimidonas.

La búsqueda de compuestos monocíclicos pequeños de bajo peso molecular llevo al descubrimiento de antagonistas de receptor GnRH basados en la molécula de Uracilo. Neurocrine trabajó en mejorar la potencia de este tipo de compuestos, uno de éstos esfuerzos es la propuesta de la idea de que la cadena flexible en el nitrógeno de la posición 3 del uracilo orientara mejor la amina básica hacia el residuo ácido del receptor, lo cual sería benéfico para la energía de enlace. El efecto de introducir un

grupo alquilo pequeño en la cadena del compuesto de Neurocrine fue investigado y como resultado se obtuvieron compuestos con un grupo metilo en configuración (R) en la posición β con respecto a la amida. Se piensa que esto puede ser un punto de reconocimiento para un enlace óptimo.

Conforme la investigación fue avanzando llegaron al compuesto (figura 5) que hasta esa fecha tiene mayor actividad, el cual tiene un grupo de tipo bencilo que esta conformacionalmente restringido.

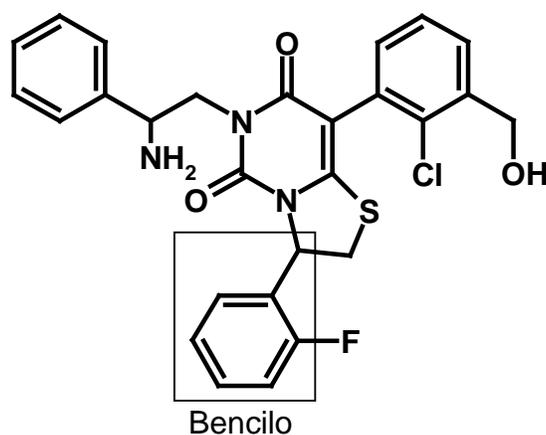


Figura 5. Neurocrine compuesto con núcleo de uracilo con mayor actividad

Otra de las estructuras, las cuales se ha visto que tienen actividad como antagonista son las quinolonas, quinolinas y ftalazinas, las cuales Merck identificó en el compuesto 4-alcoxi-7.cloroquinolona como base estructural de las subsecuentes investigaciones⁽¹¹⁾ (figura 6).

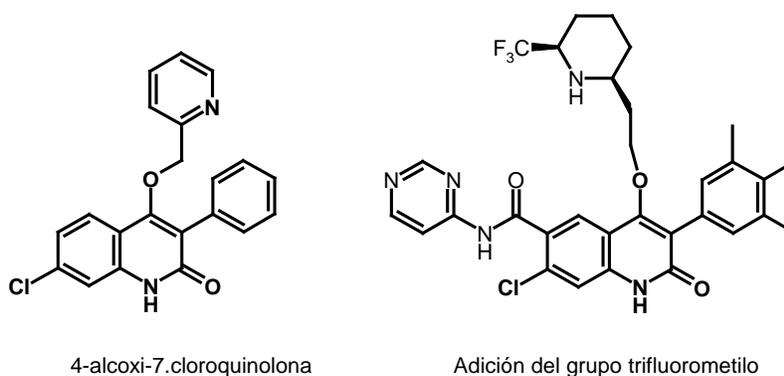


Figura 6. Estructura base y la optimización del antagonista de la GnRH

Después de tener la molécula base, Merck se dedicó a optimizar este antagonista, para mejorar la biodisponibilidad oral ⁽¹²⁾ (figura 6). El resultado fue un compuesto con el grupo 6-trifluorometilo en la posición 6 del anillo de piperidina.

Otra clase de antagonista no peptídicos del receptor GnRH son los estudiados particularmente por Pfizer y Agouron, que son los furanos-2-carboxamidas.

El proceso de optimización de este antagonista dió como resultado un compuesto con una estructura de anillo bencílico el cual produjo una di-aminopirimidina observándose una potente actividad en sistemas *in vitro* e *in vivo* ⁽¹³⁾. La actividad *in vitro* de este compuesto superior se cree que fue el resultado de una interacción hidrofóbica entre el grupo tetrahidrofurilo y el receptor de GnRH de ratas.

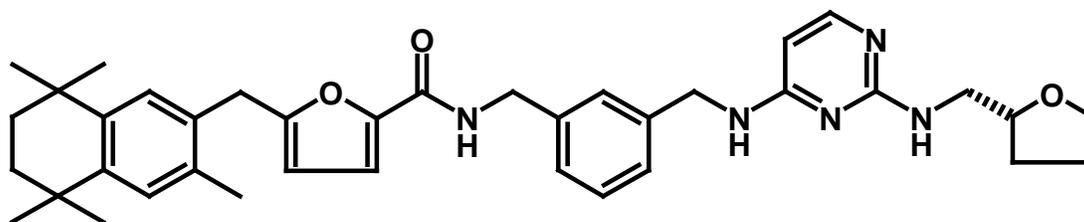


Figura 7. Compuesto con gran actividad *in vitro* e *in vivo*

La limitada biodisponibilidad oral de esta clase de compuestos fue mejorada en el compuesto CMPD1, descrito como antagonista no peptídico del receptor de la GnRH pequeño y oralmente activo, a través del reemplazo del grupo ciclohexilmetil con un grupo arilo sustituido ⁽¹⁴⁾ (figura 8).

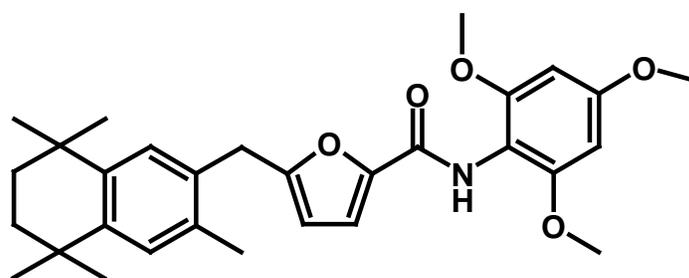


Figura 8. Compuesto CMPD1.

En 2004, Amedis informó del análogo con silicio del CMPD1 ⁽¹⁵⁾ y ha estudiado más recientemente dos series de furanos-2-carboxamidas con puente de oxígeno entre el núcleo de furano y el sustituyente organo-silicio como antagonistas de receptor de la GnRH ⁽¹⁶⁾ (figura 9).

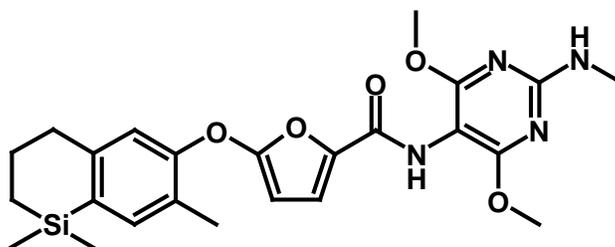
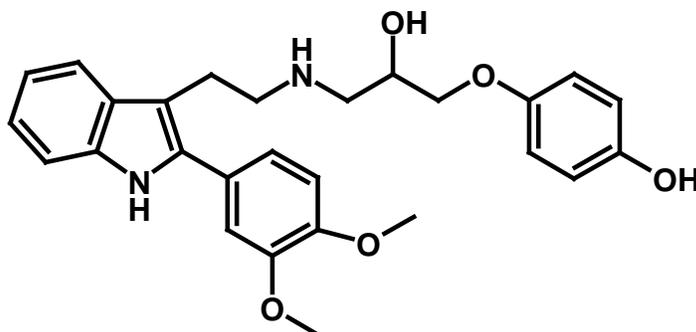


Figura 9. Antagonista basado en la estructura de CMPD1 con Silicio.

2.5 Indoles como antagonistas no peptídicos de la GnRH.

A mediados de los años noventa Merck & Co. informó el uso de indoles 2,3,5-trisustituidos aplicados como antagonistas del receptor de la GnRH ⁽¹⁷⁾. El compuesto base de toda la investigación es el sintetizado por Merck (figura 10), con el fin de

obtener mayor afinidad de enlace al receptor de GnRH y con una mayor biodisponibilidad oral.



4-[3-((2-[2-(3,4-dimetoxifenil) 1H-indol-3-il] etil) amino)-2-hidroxiopropoxifenol.

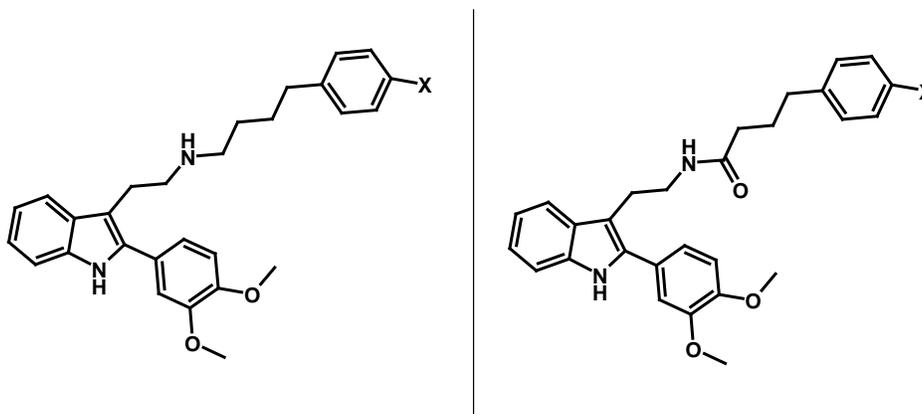
Figura 10. Primer antagonista tipo indol.

Los primeros estudios que se realizaron se enfocaron al análisis de la importancia estructural de los indoles respecto a la actividad sobre la GnRH, esto con base en el primer antagonista de tipo indol. Las conclusiones de esos estudios primigenios fueron:

1. La sustitución en la posición 2 del indol.
2. La estereoquímica del carbono unida al hidroxilo.
3. El puente del oxígeno.
4. La sustitución en el éter.
5. La variación de los sustituyentes en el fenilo en la posición 2 del indol.

Algunas de las pruebas que se realizaron para poder ver la actividad (IC_{50}) con respecto al receptor fueron la preparación de compuestos (R) y (S) lo cual demostró que los dos compuestos tienen la misma actividad. Otra de las pruebas estructurales fue la de variar los grupos funcionales a la molécula, un ejemplo de ello fue sustituir el oxígeno del éter por un metilo. Esto pudo comprobar que, ni la estereoquímica, ni la variación de grupos era factor para la actividad. Por otra parte al variar el sustituyente en el anillo aromático (Tabla 3) muestra los diferentes sustituyentes que se usaron

además de cambiar un grupo amina con un grupo amida lo cual resultó en la conclusión de que la amina tiene una mayor afinidad al receptor GnRH.



X	IC ₅₀ (μM)	X	IC ₅₀ (μM)
-OH	2	-OH	>30
-OBn	30	-OBn	---a
-NO ₂	5	-NO ₂	>30
-NH ₂	10	-NH ₂	30

Tabla 3.

Después de este estudio y muchos más que se realizaron, se llegaron a las siguientes conclusiones sobre la actividad del antagonista para el receptor GnRH tipo indol^(18, 19,20).

- La amina básica es importante para el enlace con el receptor de GnRH.
- La afinidad se puede mantener o aumentar cambiando el puente alcohoxietanolamina por una cadena de cuatro carbonos y el grupo 3,4-dimetoxifenil por un 3,5-dimetoxifenil.
- Puede obtenerse una mayor actividad de enlace si se sustituye el indol en la posición 5, particularmente con piperazinas y carboxamidas.
- El fenol puede ser remplazado con diferentes anillos aromáticos.

- La adición de un sustituyente (S)- β -metil al indol mejora las propiedades farmacocinéticas.
- La mayor actividad se muestra cuando el fenol que esta en posición 2 con respecto al indol tiene un grupo metilo en meta.

Con estos resultados se sintetizó un compuesto el cual engloba todas las mejoras estructurales, para una actividad mayor (figura 11).

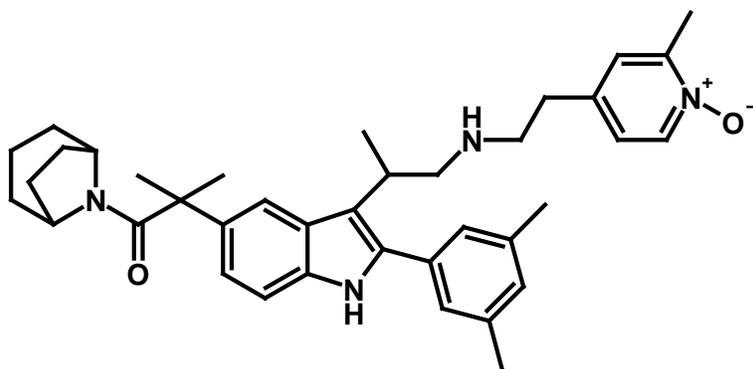


Figura 11. Indol sintetizado por Merck resultado de sus investigaciones.

La nueva estrategia de investigación para esta clase de antagonistas no peptídicos es probar nuevas moléculas más sencillas con base en el núcleo indólico. Pero tomando como base las conclusiones estructurales de los estudios realizados por Merck.

2.6 Métodos de síntesis de indoles.

Existen muchos métodos de síntesis de indoles los cuales se mencionaran a continuación citando sus ventajas y desventajas así como la viabilidad de cada una de ellas.

Por más de 100 años la reacción de Fischer para la síntesis de indoles ha sido un método eficiente. La reacción transforma N-aryl hidrazonas en indoles en condiciones ácidas, además de que acepta una gran variedad de grupos funcionales los cuales

requiere para formar nuevos enlaces N-C y C-C. El mecanismo de ciclación de indoles de Fischer envuelve una transposición [3,3] sigmatrópica y una tautomerización de la hidrazina a hidrazona (figura 12). La tautomerización y la ciclación producen una pérdida de amonio lo cual finaliza en el indol.

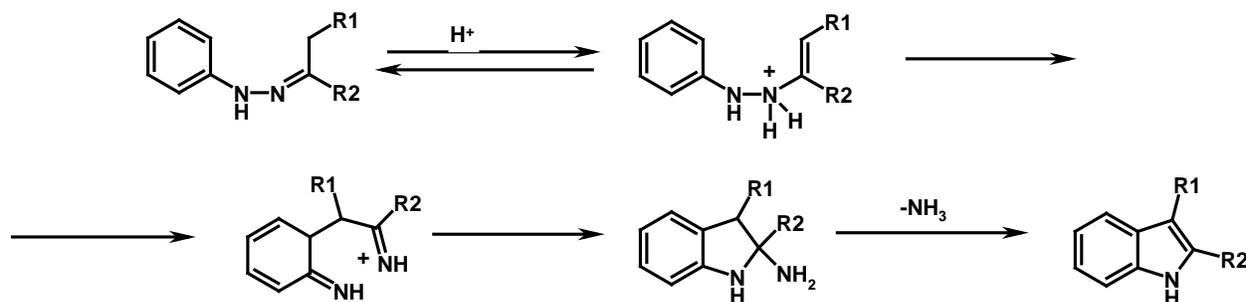


Figura 12. Mecanismo de Ciclación por el Método de Fischer.

Ahora bien para llegar a la hidrazona se adiciona a la hidrazina una cetona o aldehído en solución ácida, si la cetona es asimétrica la tautomerización puede ocurrir en ambas posiciones α , resultando en la formación de isómeros.

Watson y colaboradores desarrollaron una técnica para lograr sintetizar el compuesto MDL 103371 lo cual es un antagonista potencial en el tratamiento de ataques cardiacos (figura 13). Esta síntesis sigue fielmente el método Fischer usando para la ciclación PPA (ácido polifosfórico) en tolueno a 95-100 °C con un rendimiento de 97%, lo cual con 7 pasos subsecuentes se llega al compuesto MDL 103371 con un rendimiento del 49% ⁽²¹⁾.

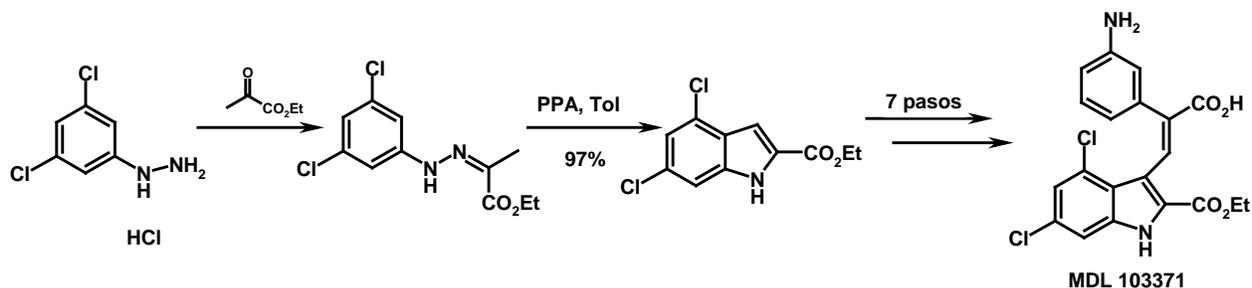


Figura 13. Síntesis propuesta por Watson.

Brodfehrer y colaboradores desarrollaron una síntesis para el compuesto Avitriptan el cual en un potente receptor agonista de la enzima $5HT_{1D}$ ⁽²²⁾, esta síntesis resultó poco favorable al momento de la ciclación por el rendimiento bajo, así que se desarrolló otra síntesis usando un cloroaldehído disuelto en BuOAc, trietilamina, para formar la hidrazona y posteriormente para formar el ciclo se usó ácido fosfórico (figura 14). Después de obtener el indol halogenado se procede a realizar el acoplamiento de la parte faltante de la molécula y así obtener el Avitriptan.

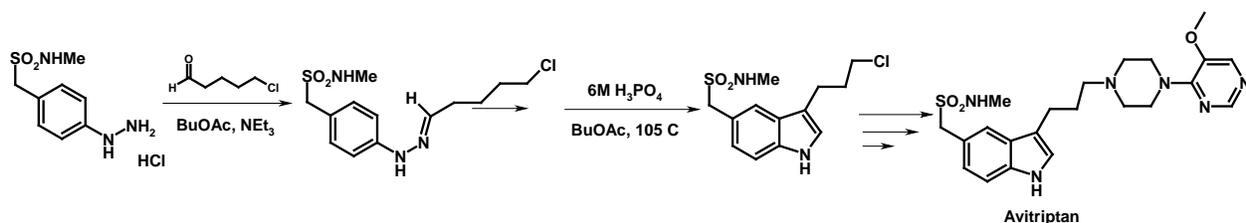


Figura 14. Propuesta de síntesis del Avitriptan.

En estos dos ejemplos, la síntesis se basa en formar la hidrazona con un compuesto carbonílico ya sea una cetona o un aldehído, y la variación entre ambas técnicas es la utilización de diferentes ácidos pero con el mismo propósito.

Una de las propuestas de síntesis usando ciclación por el método de Fischer es la descrita por Nenajdenko, la cual procede por la indolización de compuestos amino carbonilos ⁽²³⁾. Las sales hidrocioradas de la amino cetona son preparadas vía

condensación de Claisen de N-vinilcaprolactamas con ésteres seguidas por una hidrólisis ácida. Una de las ventajas de esta síntesis es que no se utiliza HCl gaseoso como en otros métodos, solo ácido acético glacial teniendo buenos rendimientos.

También el mismo investigador informó la síntesis de 2- aril-N-acetilindolalquilamida (figura15) ⁽²⁴⁾. La N-acetilamidas son tratadas con hidracinas en ácido acético glacial con la presencia de HCl gaseoso, para obtener indolalquilamidas con buenos rendimientos.

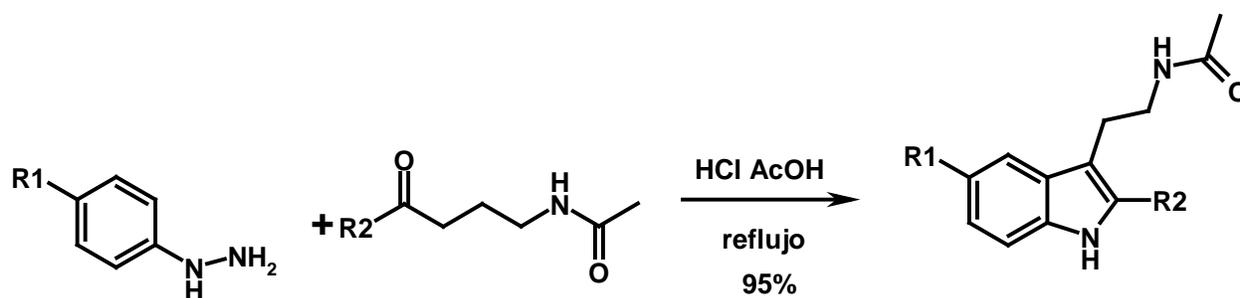


Figura 15. Síntesis propuesta por Nenajdenko.

Los productos de esta síntesis son dos compuestos, los cuales se rigen por la tautomería de la cadena alifática, una en posición α y otra en posición β con respecto al nitrógeno de la hidrazona correspondiente en cada caso (figura 16). El producto más favorecido es el de la posición β por un arreglo más simple entre la hidrazina y el compuesto carbonílico.

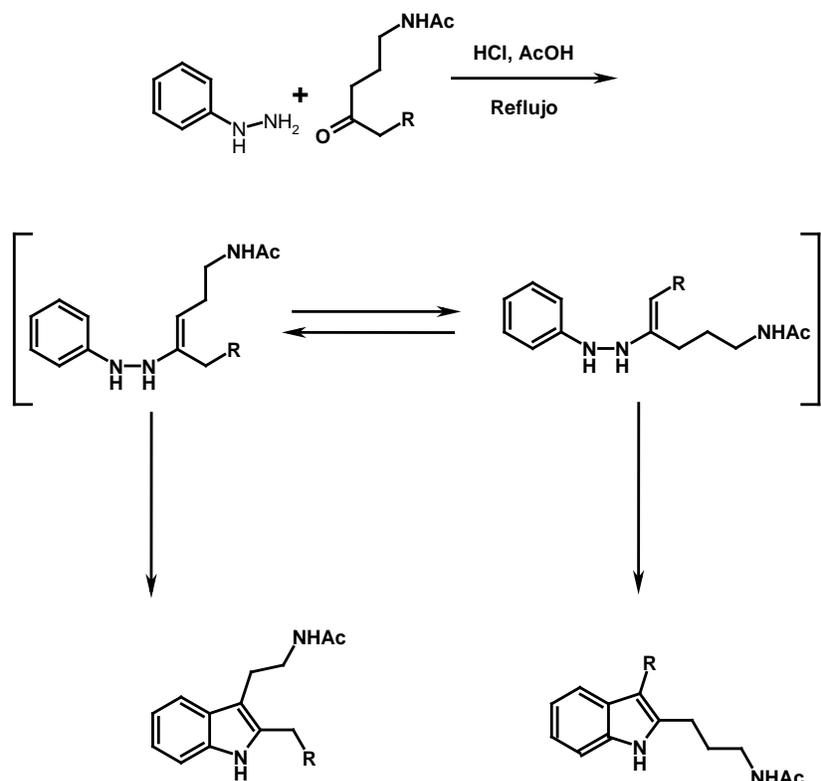


Figura 16. Tautomerias posibles de las hidrazonas.

Marais y Holzapfel describen una alternativa interesante para la síntesis de indoles análogos de la melatonina y triptófano, que son indoles di y trisustituidos (figura 17) ²⁵. Ésta consiste en tener como materias primas pirrolidionas y ácido piroglutámico en condiciones ácidas a reflujo para acoplarla con una hidrazina para así tener la hidrazona como intermediario. En esta síntesis no se tiene como materia prima un compuesto carbonílico como un aldehído o una cetona, si no que se tiene una amina terciaria que funge como electrodonador para realizar la tautomeria de que se hablo en páginas anteriores.

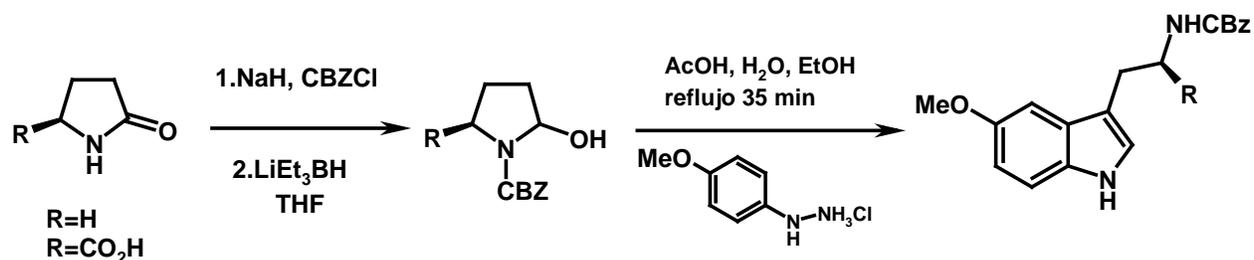


Figura 17. Síntesis propuesta por Marais y Holzapfel.

Otra ruta de síntesis es vía Japp-Klingemann la cual provee una buena alternativa para muchas hidrazonas empleando el proceso de ciclación de Fischer. Cuando las sales de arildiazonio se tratan directamente con β -cetoésteres la ciclación es seguida por la formación del indol⁽²⁶⁾ (figura 18).

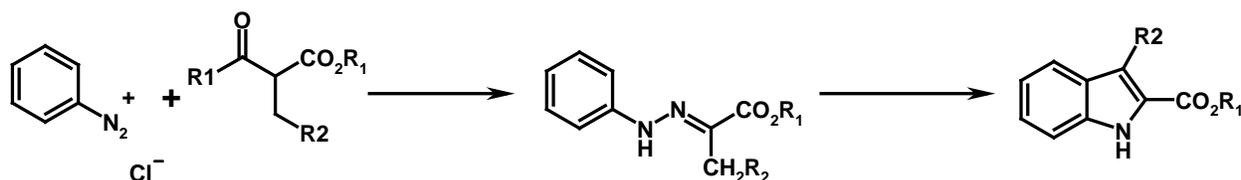


Figura 18. Síntesis vía Japp-Klingemann.

Esta síntesis es probada para la producción farmacéutica del inhibidor de la transcripción Mesilato de Atevirdino (U-87201E) en el que la base es un indol⁽²⁷⁾ (figura 19), bajo estas condiciones la reacción del rearrreglo Japp-Klingemann fue hecho usando etóxido de sodio en condiciones catalíticas a temperatura ambiente para así obtener la formación de la hidrazona con una conversión del 90%. Para la acilación, esta se lleva a cabo con HCl gaseoso con etanol a reflujo.

Otro uso de esta síntesis es la de producir melatonina la cual se basa en el rearrreglo Japp-Klingemann y la ciclación de Fischer que es descrita por Reddy y colaboradores⁽²⁸⁾.

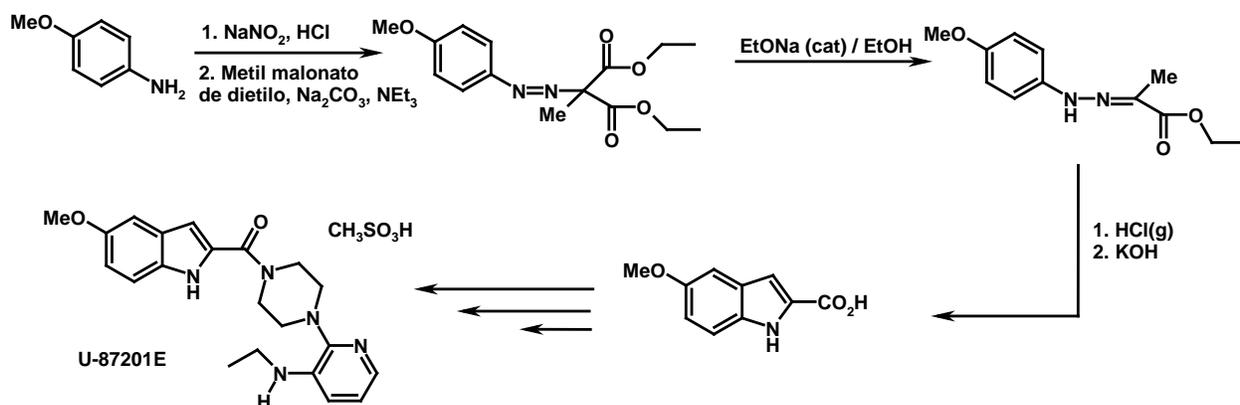


Figura 19. Síntesis del compuesto U-87201E.

Una de las limitaciones de la reacción de indoles de Fischer es la viabilidad o la certeza de los sustituyentes de la arilhidrazinas o de sus intermediarios en los compuestos de arilhidrazonas. El método más común es el ya visto anteriormente el cual consiste en la condensación directa entre la hidrazina y un compuesto carbonilo o está el otro método, la transposición Japp-Klingemann el cual procede con sales de diazonio, en cualquiera de los dos casos este problema esta presente.

Buchwald y colaboradores describieron la síntesis de N-aril hidrazonas utilizando un catalizador de paladio y Binap a partir de compuestos aromáticos halogenados ⁽²⁹⁾. (Figura 20).

A menudo la estabilización de los cristales de hidrazina no son capaces de sufrir la indolización de Fischer; sin embargo el tratamiento ácido en presencia de cetonas hace que se lleve a cabo la reacción con buenos rendimientos. En general se encontró que el ácido *p*-toluensulfónico es un buen catalizador óptimo para la reacción de Fischer.

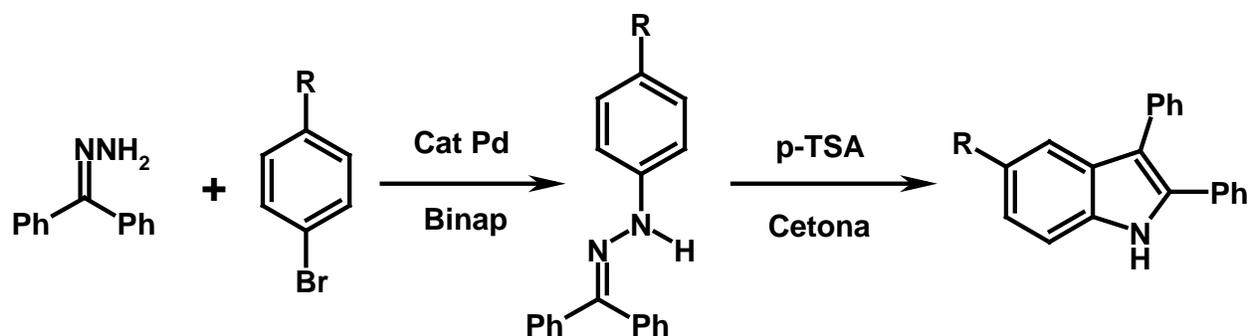


Figura 20. Método usando catalizador metálico.

Podemos encontrar muchos métodos los cuales ocupan metales como catalizadores los que eliminan el problema de la reactividad de los sustituyentes al momento de formar la hidrazona como intermediario en el proceso de indolización.

Ahora bien existen métodos para la síntesis de indoles catalizados por metales, pero la catálisis no funciona directamente en uno de los sustituyentes sino que participa en la reacción de principio a fin.

Un ejemplo de este tipo de reacción es la síntesis de indoles de Larock la cual consiste en una reacción intramolecular catalizada por paladio entre o-haloanilinas y alquinos (usualmente internos) para obtener indoles (figura 21) en un solo paso. La reacción es regioselectiva donde el grupo más impedido queda en la posición 2 y usualmente produce indoles 2,3 disustituidos ⁽²⁹⁾.

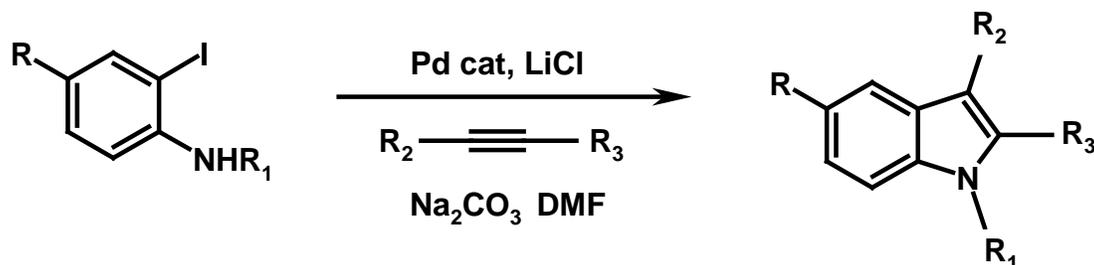


Figura 21. Síntesis de Larock.

Otro ejemplo de síntesis de indoles usando catalizador metálico es la reacción de Fürstner la cual es una ciclación reductiva de oxoamidas catalizadas por titanio para producir el anillo del indol⁽³¹⁾. Fürstner y colaboradores han demostrado la versatilidad de esta reacción de acoplamiento a través de la síntesis total de alcaloides derivados de indoles como (+) aristotelina, camalexina, indolo[2,3- α]quinolizinas entre otros. Figura 22.

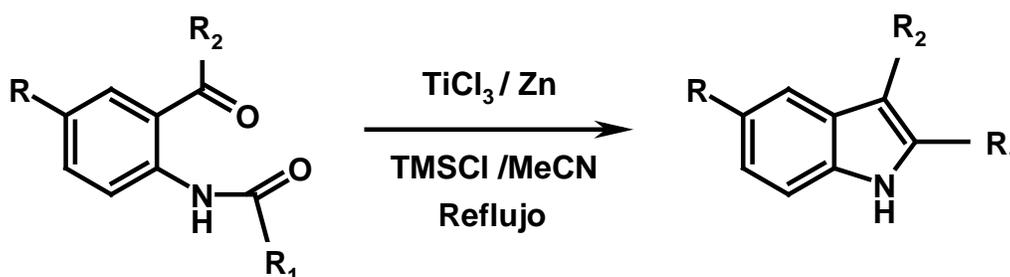


Figura 22. Síntesis de Fürstner.

La última síntesis que se mencionara es la descrita por Simeone y colaboradores la cual fue desarrollada por Merck^{®(31)} con la cual se pudo sintetizar el compuesto de la figura 23 el cual es una molécula precursora del mas activo compuesto antagonista de la GnRH.

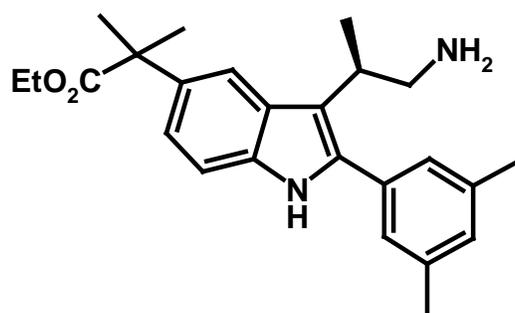


Figura 23. Compuesto sintetizado por Merck[®]

La síntesis se basa primero en una condensación de Claisen seguida por la reacción de indoles de Fischer pero en este caso a diferencia de los ya mencionados, se utiliza una clorocetona como compuesto carbonílico necesario para esta reacción (figura 24).

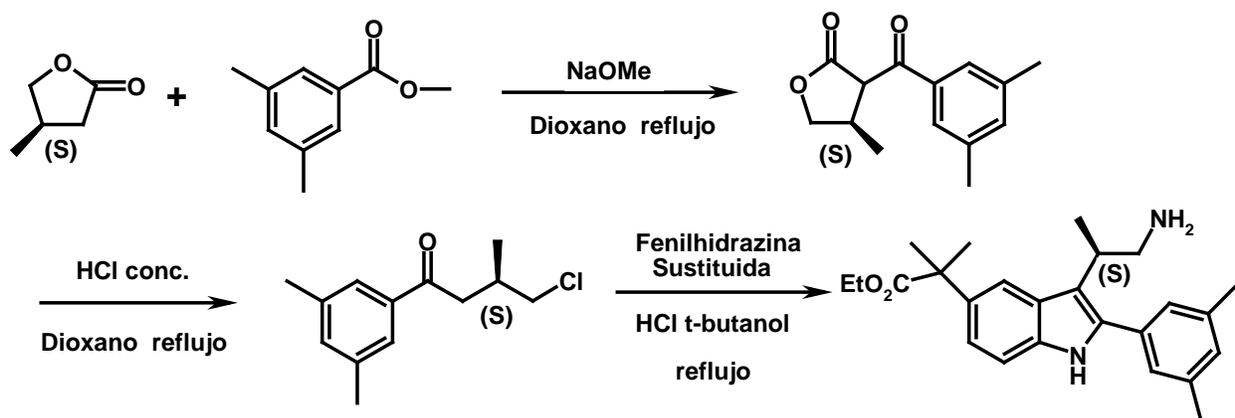


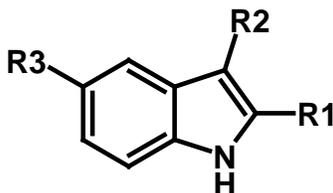
Figura 24. Síntesis de la molécula precursora del antagonista de la GnRH de Merck®.

De todos los métodos aquí revisados podemos observar que cualquiera de ellos pueden ser un muy buen camino para el sintetizar indoles, uno de los inconvenientes entre todos ellos son las materias primas que se tienen que adecuar al producto que estemos buscando así como a las condiciones de reacción de cada síntesis. Como conclusión la mejor síntesis para una serie de compuestos a probar es aquella en la que las materias primas sean fáciles de sintetizar o que estén en el mercado.

3. Objetivos.

3. Objetivos.

- Lograr sintetizar índoles 2, 3,5 trisustituidos.



- Optimizar del proceso de síntesis.
- Caracterizar los compuestos intermediarios y los productos finales mediante espectroscopia de IR, RMN-¹H y RMN-¹³C.
- Probar la fuerza de unión (IC₅₀) al receptor de GnRH y su posible uso como chaperona.

4. Parte experimental.

4.-PARTE EXPERIMENTAL

4.1 Secado de disolventes y preparación de disoluciones.

Los disolventes usados para la síntesis fueron destilados y secados, a continuación se mencionan las técnicas para cada disolvente.

Tolueno: se seca con CaCl_2 , CaH_2 , CaSO_4 y se destila fraccionadamente.

THF (tetrahidrofurano): Se seca con sodio metálico y benzofenona como indicador y se destila fraccionadamente.

CH_2Cl_2 (cloruro de metileno) : se seca con CaH_2 , se agita durante 30 minutos y se destila fraccionadamente.

Metanol: se purifica por destilación.

Etanol: se purifica por destilación.

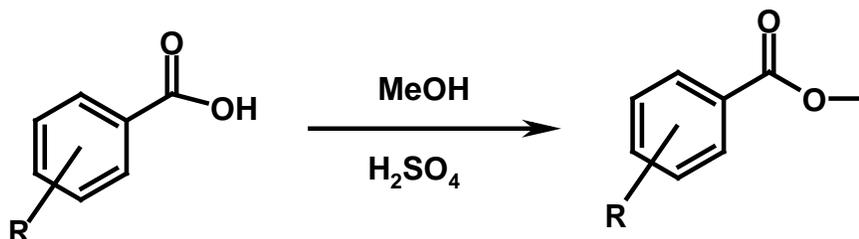
Benceno: se purifica por destilación

Las determinaciones de RMN: ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, se llevo a cabo en un equipo Varian UNITY INOVA 300, utilizando el disolvente deuterado CDCl_3 (Aldrich®).

La determinación en IR se realizó en pastilla de KBr en el equipo FT-IR Perkin Elmer 1600.

Se realizaron cromatoplasmas y columnas de sílica gel Merck® (60) utilizando diferentes mezclas de eluyentes las cuales se irán especificando para cada reacción.

4.2 Esterificación de Fischer.

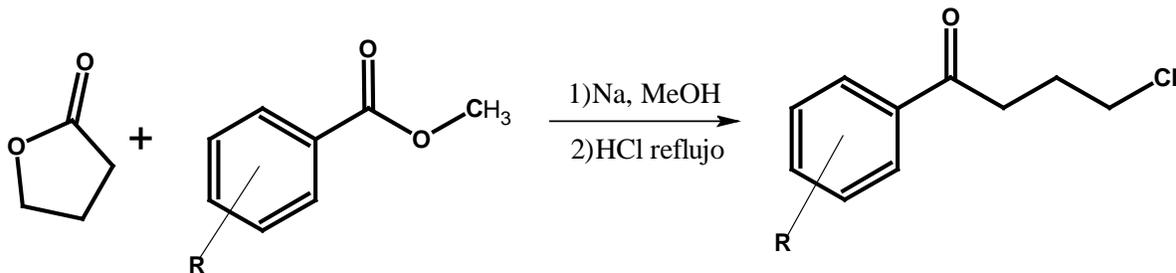


La relación estequiométrica en la que procede esta reacción es por cada gramo de ácido carboxílico se adiciona 0.5 ml de ácido sulfúrico concentrado.

En el matraz de reacción se adiciona el ácido carboxílico 0.1M en 250 ml de metanol y se agrega la cantidad necesaria de ácido sulfúrico la cual funciona como catalizador. Se pone en agitación la reacción y se sigue por cromatografía en capa fina.

Una vez terminada la reacción se evapora el metanol casi a sequedad, al residuo se agrega agua y se neutraliza con NaOH, se extrae con acetato de etilo y se lava con solución saturada de cloruro de sodio, se seca y se evapora el disolvente, por último se caracteriza el producto obtenido por espectroscopia.

4.3 Formación de la Clorocetona. (4-cloro -1-fenilbutanona)



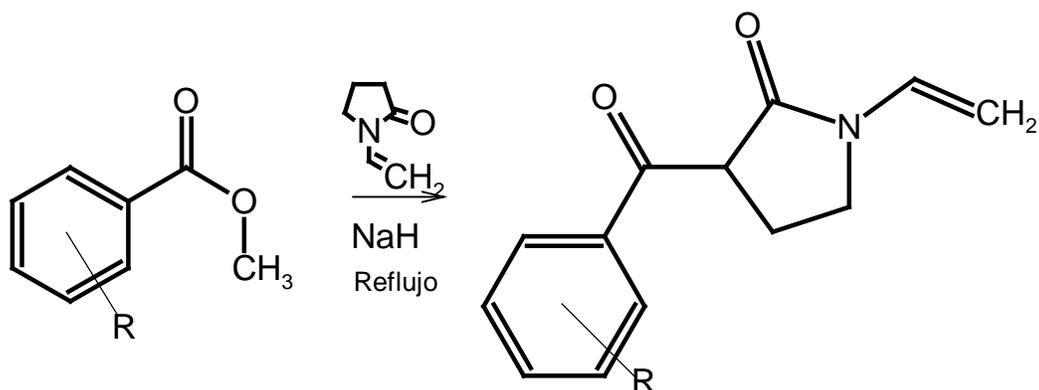
El primer paso de esta reacción es la formación del metóxido de sodio, para su preparación se sigue la siguiente técnica:

En el matraz de reacción se pone el Na metálico en atmósfera de nitrógeno, después se agrega lentamente el metanol a una temperatura de aproximada de 4 °C.

Se procede después a evaporar el metanol para tener a sequedad el metóxido de sodio formado. Se adiciona la mezcla de reactivos (butirolactona y éster) en dioxano como disolvente.

Se monitorea la reacción por cromatoplaça en capa fina en una mezcla de eluyentes de acetato de etilo/hexano (70:30). Terminada la reacción se agrega ácido clorhídrico a un pH de 2. Después se extrae la reacción con acetato de etilo y se lleva a un pH entre 7 u 8. Se caracteriza por espectroscopía.

4.4 Condensación de Claisen.



La síntesis se llevo a cabo mediante la técnica descrita en la siguiente referencia.

Sorgi, K; Maryanoff, C; McComsey, D; Maryanoff, B; Organic Syntheses, Coll; **2004**, 10,437; **1998**, 75,215.

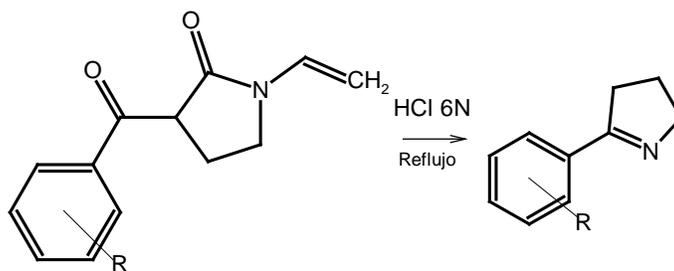
Se adapta un matraz de tres bocas a un refrigerante en posición de reflujo, se adiciona 2.7 eq de NaH y 50 ml de tolueno. Se calienta a reflujo moderado, se agrega lentamente la mezcla de vinilpirrolidona y el ester correspondiente (1:1).

La adición de la mezcla es determinada por el flujo de hidrogeno que se desprende de la reacción.

El reflujo dura 10 horas en agitación continua. Se forma un precipitado de color café. La mezcla de reacción se trata con 250 ml de solución saturada de cloruro de amonio para neutralizar. Se extrae con acetato de etilo y se seca con Na₂SO₄ se evapora el disolvente. Se caracteriza por espectroscopia.

Los ésteres que se utilizaron para la síntesis fueron, benzoato de metilo, 3-metil benzoato de metilo y 3,5-dimetilbenzoato de metilo.

4.5 Formación de 2-aril-1-pirrolina



La síntesis se llevo a cabo mediante la técnica Informada en la siguiente referencia.

Sorgi, K; Maryanoff, C; McComsey, D; Maryanoff, B; Organic Syntheses, Coll; **2004**, 10,437; **1998**, 75,215.

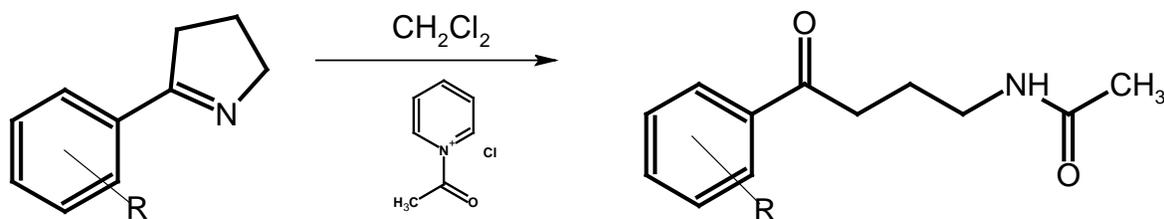
En un matraz de 3 bocas se conecta un refrigerante en posición de reflujo, un embudo de adición y una integral de destilación.

Se agrega al matraz de reacción 50 ml de HCl 6N y se calienta a temperatura de reflujo, después se adiciona en un periodo de tiempo de 1.5 a 2 horas el producto de la condensación de Claisen disueltos en THF.

El THF se colecta en la integral de destilación, una vez que se termino de colectar el THF, la reacción se mantiene por 4 horas.

La mezcla de reacción se lleva con NaOH 50% hasta pH de 12, se extrae con CH₂Cl₂, se lava con agua y la fase orgánica de seca con Na₂SO₄ y se evapora el disolvente. Se caracteriza por espectroscopia.

4.6 Formación de la N-acetamida.



La síntesis se llevo a cabo mediante la técnica descrita en la siguiente referencia.

Nenajdenko, V; Zakurdaev, E; Prusov, E; Balenkova, E; Tetrahedron; **2004**, 60, 11719.

Se preparan las siguientes soluciones:

- 1) 1.6 ml de piridina en 20 ml de CH_2Cl_2 .
- 2) 10 ml de AcCl en 10 ml de CH_2Cl_2
- 3) aril pirrolina en 25 ml de CH_2Cl_2

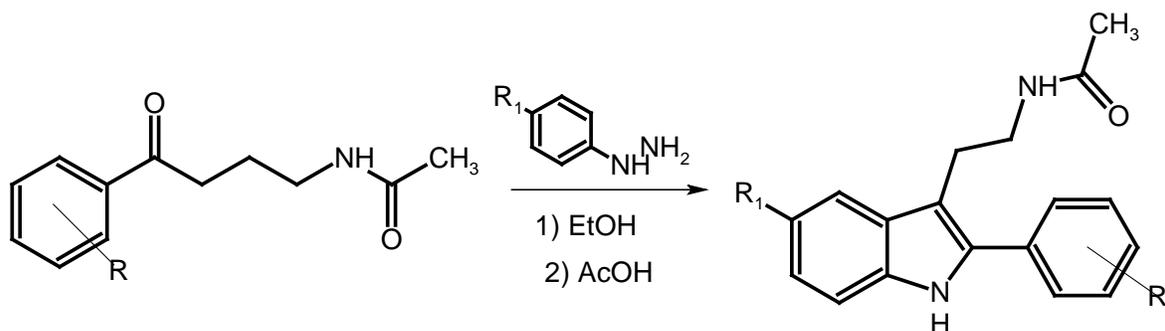
Se mezclan en el siguiente orden las soluciones antes mencionadas, la solución 1 se le agrega la solución 2 lentamente para formar la sal de piridinio. Una vez formada se agrega la solución 3 también lentamente hasta que la mezcla de reacción no se vea turbia. Por ultimo se agrega 20 ml HCl al 5% y 20 ml de H_2O .

Se extrae con CH_2Cl_2 , se seca con Na_2SO_4 y se evapora el disolvente.

El producto de reacción se purificó por cromatografía en columna con sílica 60 y acetato de etilo como eluyente.

Se caracterizo por espectroscopia.

4.7 Formación del Indol (método de Fischer).



La síntesis se llevo a cabo mediante la técnica descrita en la siguiente referencia.

Nenajdenko, V; Zakurdaev, E; Prusov, E; Balenkova, E; Tetrahedron; **2004**, 60, 11719.

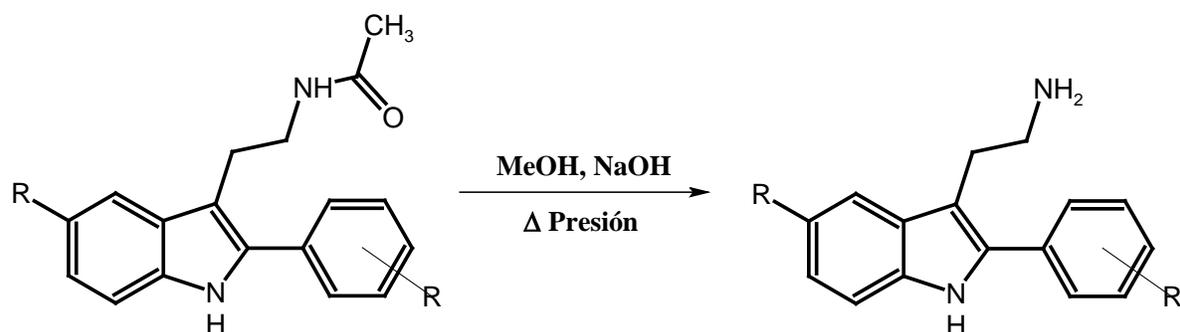
Se acondiciona un equipo con un refrigerante en posición de reflujo, en el matraz de reacción se agrega la amidocetona sintetizada en el paso anterior y una arilhidrazina con estequiometría 1:1 en metanol. Posteriormente se evapora el metanol y se agrega el ácido acético por volúmenes. Se monitorea la reacción por cromatoplaça en capa fina en acetato de etilo como eluyente.

La mezcla de reacción se extrae con CH₂Cl₂, se seca con Na₂SO₄ y se evapora el disolvente.

El producto de reacción se purificó por columna cromatográfica con sílica 60 y acetato de etilo como eluyente.

Se caracterizó por espectroscopia.

4.8 Hidrólisis de la amida.

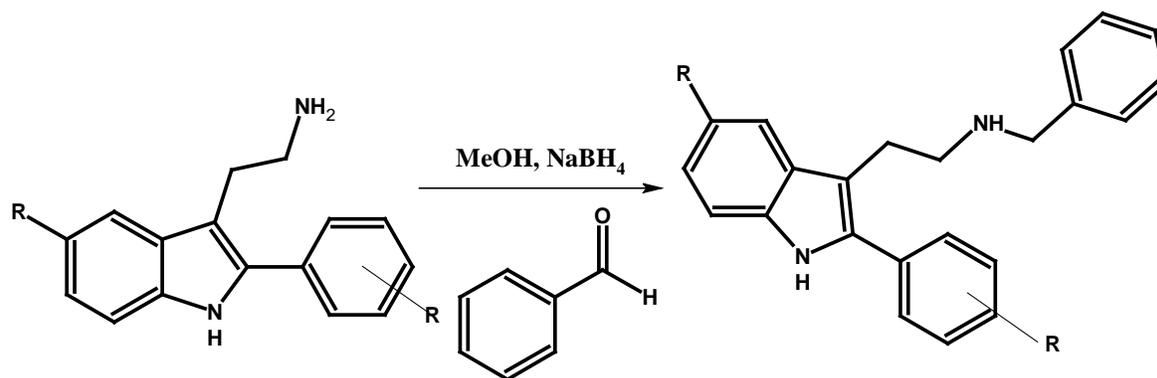


La técnica a seguir es la siguiente.

El amidoindol se disuelve en la mínima cantidad de metanol para después agregarle NaOH 6M, por último una lenteja de NaOH, los reactivos se ponen en un reactor de marca Parr Instrument Company de 50ml. Se inicia el calentamiento a una temperatura de 180°C en un baño de arena a una presión de 6 psi durante 72 horas.

El final de la reacción se ve por cromatografía en capa fina con una mezcla de acetato de etilo y unas gotas de solución de hidróxido de amonio. El producto se caracteriza por espectroscopia.

4.9 Aminación reductiva.



La técnica que se siguió para realizar esta reacción se obtuvo de la siguiente referencia.

Ashton, W; Sisco, R; Yang, Y; *Bioorganic and Medicinal Chemistry*; 2001, 11, 1723.

En un matraz se acopla un refrigerante en posición de reflujo, se agregan el amino indol y el aldehído en una relación estequiométrica 1:1 usando como disolvente metanol se calienta, la reacción y se monitorea por cromatografía en capa fina.

Después de que se note un cambio se agrega 2.5 eq de NaBH₄.

La reacción se concentra y se diluye con agua y se extrae con CH₂Cl₂ se seca con NaSO₄ y se evapora el disolvente.

El producto de reacción se purificó por cromatografía flash y acetato de etilo como eluyente.

Se caracterizó por RMN ¹H para los diferentes compuestos obtenidos.

5. Resultados y discusión.

5. Resultados y discusión.

Esterificación de Fischer.

La reacción de la esterificación (figura 25) pasa por un ataque nucleofílico del oxígeno de una molécula del alcohol al carbono del grupo carboxílico. El protón migra al grupo hidroxilo del ácido que luego es eliminado como agua. El rol del catalizador es el de aumentar la actividad electrofílica (la carga parcial positiva sobre el átomo de carbono) por protonación de uno de los oxígenos del ácido.

Teniendo en cuenta como actúa la reacción, se obtuvieron los siguientes ésteres derivados de sus respectivos ácidos carboxílicos: benzoato de metilo, *m*-toluato de metilo y 3,5- dimetil benzoato de metilo.

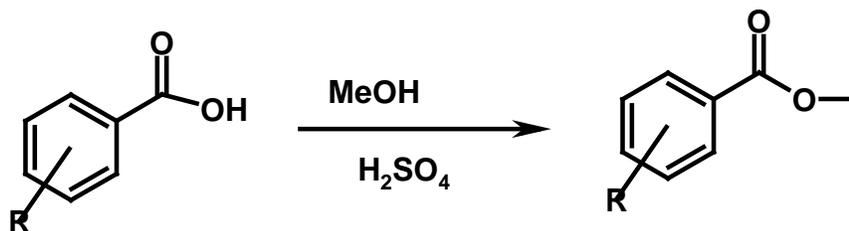


Figura 25. Reacción de esterificación.

Los compuestos obtenidos se caracterizaron por RMN-¹H y espectroscopia de IR dando los siguientes resultados.

En el espectro de RMN-¹H de Benzoato de metilo se presenta las siguientes señales multiplete en 8.04ppm que integra para los dos H orto, multiplete en 7.54ppm que integra para 1H en posición para y multiplete en 7.42ppm para 2H en posición meta, por ultimo el singulete en 3.9ppm que integra para 3H. El espectro de IR nos arroja los datos de la vibración de C doble ligadura O correspondiente al carbonilo en 1723 cm⁻¹ y la vibración C-O en 111.31 cm⁻¹.

La siguiente materia prima que se sintetizó fue el *m*-toluato de metilo. El espectro de RMN-¹H nos da las siguientes señales de multiplete en 7.8ppm que integra para 2H orto, multiplete en 7.28ppm que integra para 2H en posición meta y para, singulete en posición 3.85ppm que integra para 3H CH₃-O-CO y por ultimo singulete en 2.34ppm que integra para 3H Ar-CH₃.

El ultimo ester que se sintetizo fue el 3,5 dimetilbenzoato de metilo el cual nos da las siguientes señales en el espectro de RMN-¹H. Singulete ancho en 7.66ppm que integra para 2H, singulete ancho en 7.18ppm que integra para 1H, estas corresponden al anillo aromático. El metilo unido al oxigeno del grupo ester da una señal de singulete en 3.89ppm que integra para 3H. Por ultimo los metilos en las posiciones 3 y 5 presentan un singulete en 2.36ppm que integra para 6H. Los porcentajes de rendimientos oscilan de 95 a 97%.

Al principio de la investigación se pensó en un esquema de síntesis diferente, el cual consistía en hacer reaccionar los esteres benzoicos y butirolactóna para dar un compuesto cetónico con un Cl terminal (figura 26). Este compuesto (4-cloro 1-fenilbutanona) sirve como la segunda materia prima para la formación del indol. Se comentará con mayor detalle más adelante.

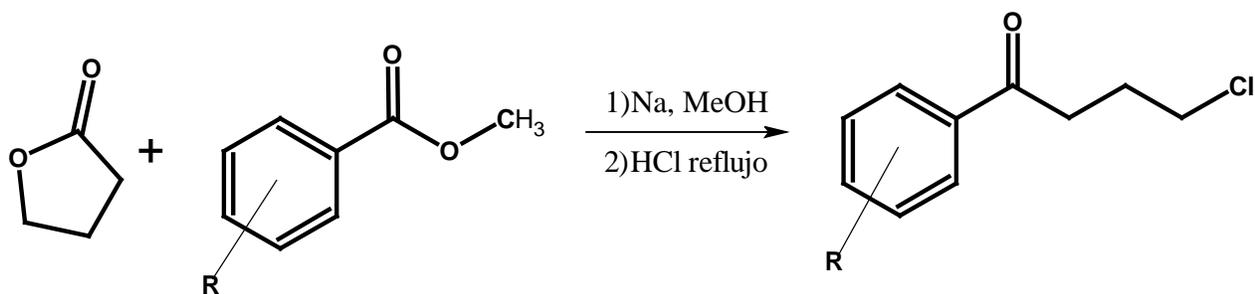


Figura 26. Síntesis de Clorocetona

Con este compuesto se planteaba realizar la reacción de Fischer para la formación del indol correspondiente con una hidrazina (ver figura 33).

Se pudo llegar a la síntesis de la clorocetona pero con muy bajo rendimiento (20%) debido a la formación de hidroxiketona como subproducto el cual disminuye considerablemente el rendimiento de la reacción. Esto se puede explicar analizando el mecanismo de reacción del mismo.

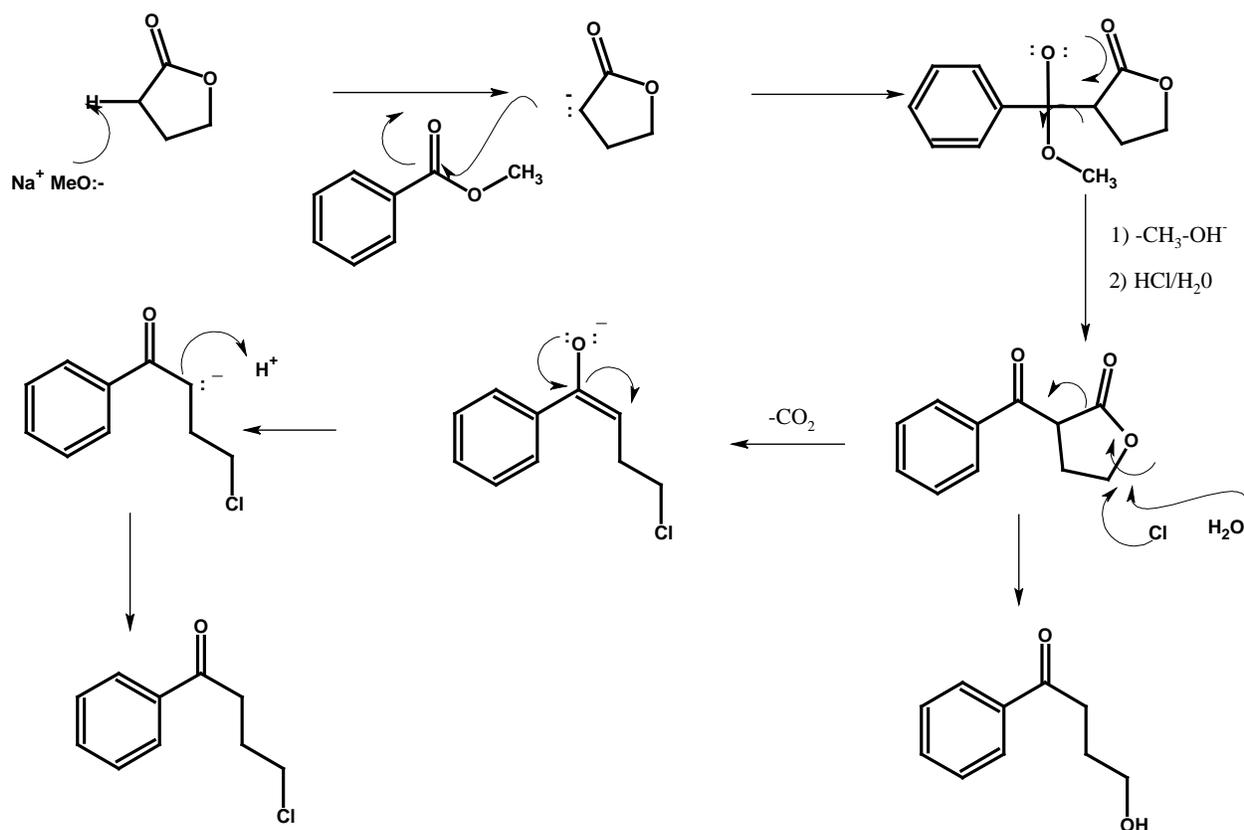


Figura 27. Mecanismo de la formación de la Clorocetona

El mecanismo de reacción consiste en una reacción de Claisen cruzada dando como producto β -ceto lactona. El segundo paso es la apertura de la lactona por la adición de HCl y por último la descaboxilación (figura27).

Al momento de la apertura de la lactona pueden formarse dos productos de reacción la hidroxiketona por la introducción de un grupo hidroxilo, el otro producto de reacción es la clorocetona.

Se purifico el producto de reacción por medio de cromatografía en columna. Los datos espectroscópicos de RMN-¹H son:

Multiplete en 7.9ppm que integra para 2H en posición orto, multiplete en 7.55ppm que integra para 1H en posición para y multiplete en 7.45ppm que integra para 2H en posición meta. Triplete en 3.66ppm con J=6.3Hz que integra para 2H (-CH₂-Cl), triplete en 3.16ppm con J=6.9Hz que integra para 2H (CO-CH₂-) y quinteto en 2.21ppm con j= 6.9Hz que integra para 2H (-CH₂-).

Para el espectro de RMN-¹³C tenemos las siguientes posiciones (Tabla 4).

No. Carbono	Posición (ppm)
1	44.512
2	26.634
3	35.153
4	198.821
5	136.576
6	128.488
7	128.345
8	133.056
9	128.345
10	128.488

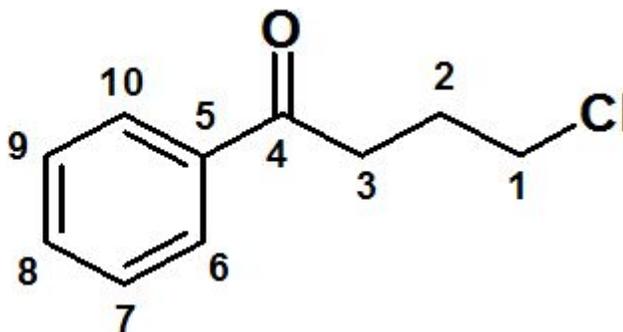


Tabla 4. Desplazamientos químicos de RMN-¹³C.

El rendimiento de la reacción final es de 17%.

El bajo rendimiento de la primera reacción fue base para optar por otra ruta de síntesis, pero tomando la idea inicial de usar la condensación de Claisen y de ahí partir para la obtención de una cetona pero con características diferentes.

El esquema general de reacción se presenta en la figura 28.

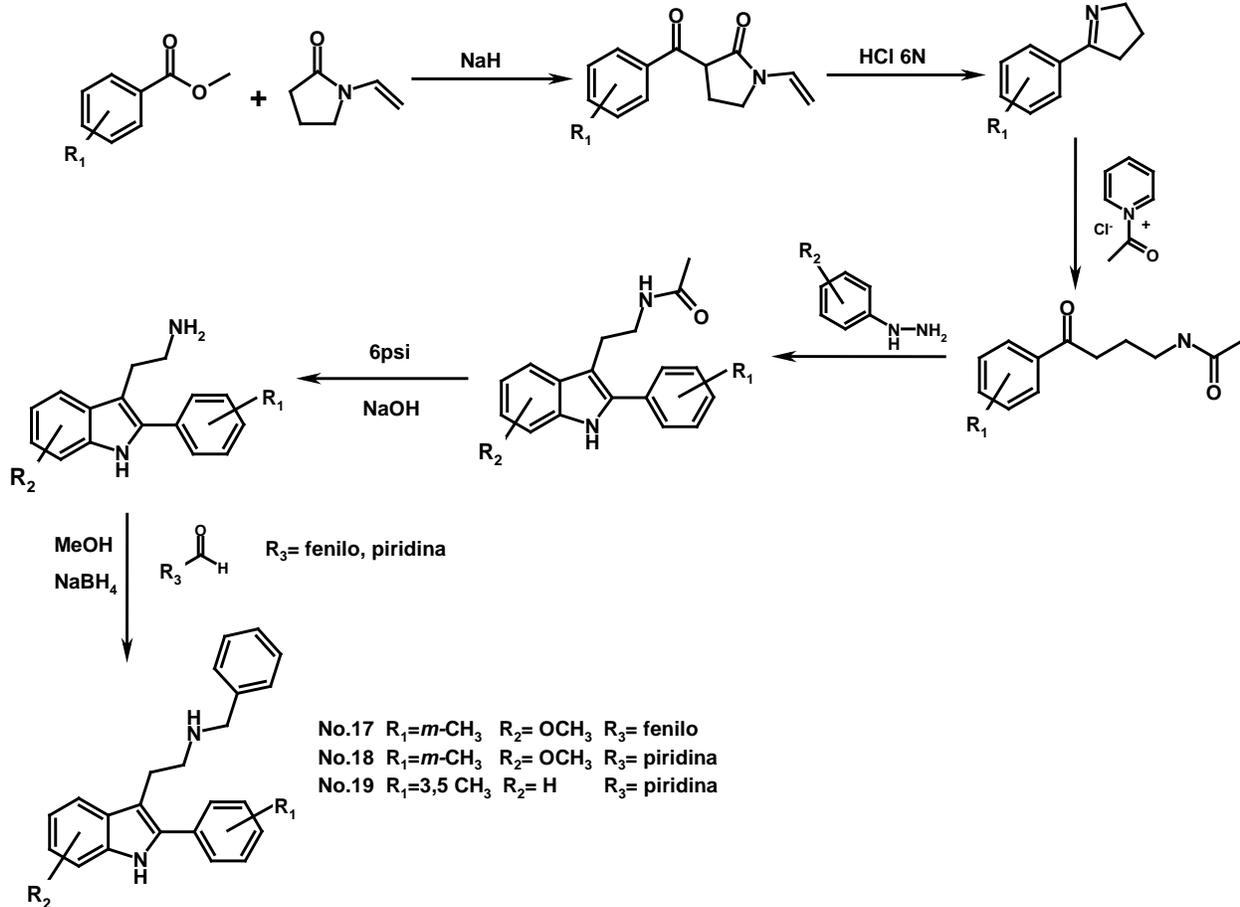


Figura 28. Esquema general de síntesis.

Ya habiendo sintetizado los ésteres los cuales eran materia prima también de la otra ruta se dispuso a continuar con el trabajo.

La condensación de Claisen es una reacción de la química orgánica que tiene lugar entre dos ésteres o un éster y una cetona ó un éster y una amida o lactama en presencia de una base fuerte, dando lugar a un β -cetoéster, β -ceto amida , β -ceto lactama o a una β -dicetona. Es una reacción donde se forma un enlace sencillo carbono-carbono (C-C). Al menos uno de los reactivos ha de ser enolizable. Esto significa tener un hidrógeno en la posición α respecto al carbonilo para poder formar el enolato. Hay diferentes combinaciones de compuestos carbonílicos no enolizables o enolizables que constituyen diferentes tipos de condensaciones de Claisen. La base

usada no debe interferir con la reacción. Así pues tanto el alcóxido como el éster deben derivar del mismo alcohol para evitar problemas de transesterificación. A continuación se presenta el mecanismo de la condensación de Claisen entre un éster y una lactama (figura 29).

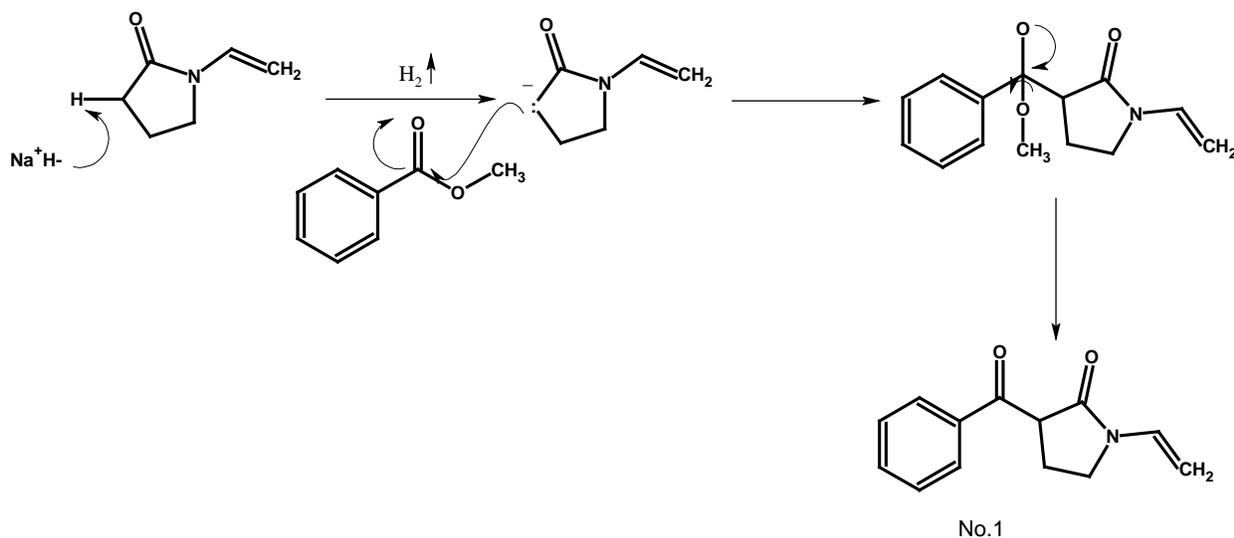


Figura 29. Mecanismo de la condensación de Claisen

La reacción a seguir se muestra en la figura 30 la cual también muestra las condiciones estequiométricas óptimas para un mejor rendimiento.

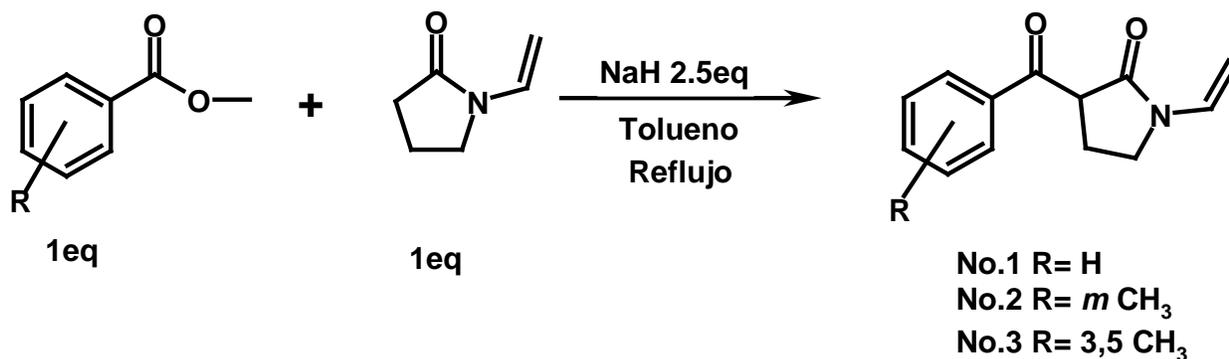


Figura 30. Reacción de condensación de Claisen.

Con estas condiciones óptimas de reacción se obtuvieron diferentes productos dependiendo del sustituyente en el anillo aromático, los cuales se caracterizaron por espectroscopia.

Para el primer producto de reacción el cual es 3-benzoil-1-vinil-2-pirrolidona tenemos las siguientes señales en el espectro de RMN-¹H, presentan las señales del sistema aromático de los protones orto para y meta, todos como multipletes en 8.1ppm, 7.47ppm y 7.19ppm respectivamente. Los protones vinílicos aparecen como dos multipletes que integran para 1H y para 2H en 7.04ppm y 4.45ppm por último tenemos el anillo de cinco miembros cuya señal más representativa en un doble de dobles en 4.57ppm que integra para 1H con J=9.2 y J=5 que corresponde al protón α los dos carbonilos. Con estas señales de RMN-¹H se puede corroborar que el producto de esta reacción se formó.

Para el otro producto el cual es 3-(3-metilbenzoil)-1-vinilpirrolidona que se caracterizó por RMN-¹H, nos da las señales de más significativas que son del anillo aromático el cual está sustituido en meta los protones orto aparecen como multiplete en 7.91 que integra para 2H, multiplete en 7.4ppm que integra para 2H, aparece el singulete en posición 2.43ppm que integra para 3H. Los protones de la vinilpirrolidona aparecen en la misma posición que el producto No 1. Lo cual nos muestra que tiene la sustitución en meta y que se logró el producto deseado.

Finalmente el último producto de reacción el cual es el 3-(3-5-dimetilbenzoil)-1-vinilpirrolidona en el espectro de RMN-¹H que muestran las siguientes señales que evidencian las diferencias con los productos anteriores. El sistema aromático presenta una doble sustitución de los metilos en posición 3 y 5 la cual aparecen como un singulete en 2.34ppm que integra para 6H. Los protones aromáticos orto aparecen

como un singlete ancho en 7.68ppm que integra para 2H y el proton para en posición de 7.184ppm que integra para 1H. las señales de la vinilpirrolidona es igual a del compuesto No.1

Los rendimientos de los diferentes productos se muestran en la tabla 5.

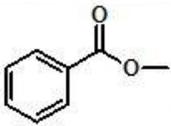
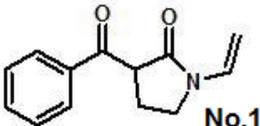
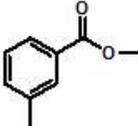
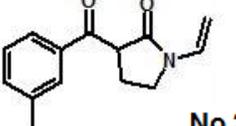
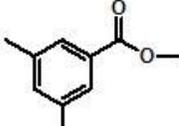
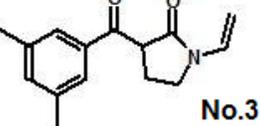
Ester	Producto	Rendimiento
	 No.1	95.05%
	 No.2	94.75%
	 No.3	92.62%

Tabla 5. Rendimiento de la reacción de condensación de Claisen

El siguiente paso de la síntesis es la hidrólisis ácida del producto de la condensación de Claisen, la reacción es describe en la figura 32.

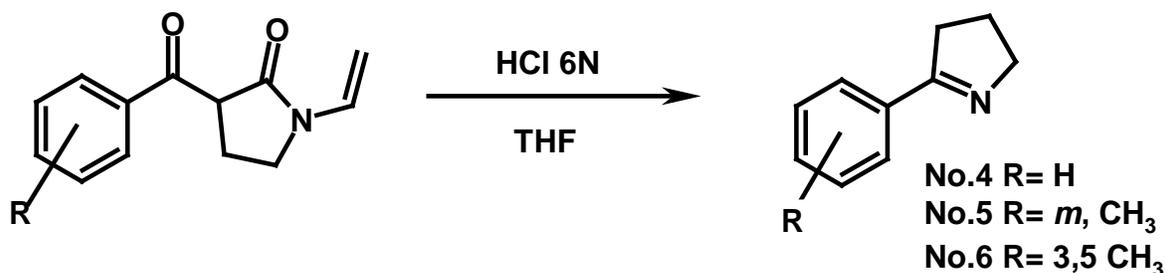


Figura 32. Reacción de hidrólisis ácida.

Para esta reacción se propuso un mecanismo (figura 33), que empieza con la resonancia del par libre del átomo de nitrógeno lo que permite el ataque de un protón al

CH₂ en posición β con respecto al átomo de nitrógeno del grupo vinílico. Posteriormente el agua ataca al carbono del iminio formado para así por la introducción del par electrónico del oxígeno del grupo hidroxilo poder romper la ligadura C-N para desprenderse en forma de acetaldehído.

El siguiente paso es la activación del carbonilo por el medio ácido y posteriormente el ataque de agua al mismo para así abrir el anillo de cinco miembros para proceder a una descarboxilación que genera una cetona con una cadena alifática con una amina terminal, como un intermediario de reacción. Como paso final es el ataque del par libre de electrones del átomo de nitrógeno al carbonilo para formar el anillo de 5 miembros, al final se elimina el oxígeno del carbonilo como H₂O.

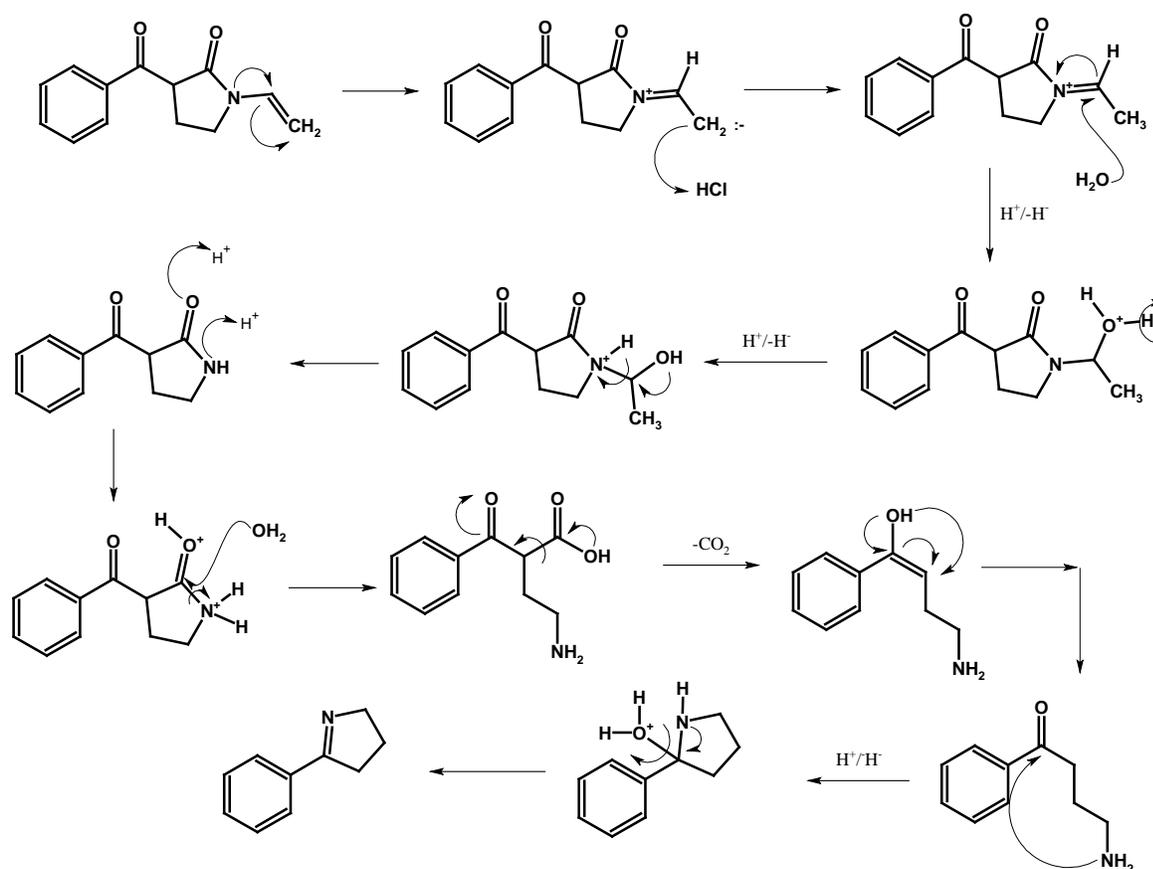


Figura 33. Mecanismo de la formación de la pirrolina.

Se realizó la reacción para los tres productos de reacción de la condensación de claisen obteniendo los correspondientes espectros de RMN-¹H.

Tenemos para el primer compuesto 5-benzil-3,4-dihidro-2H-pirrol (No.4) que presenta las siguientes señales; para el sistema aromático podemos ver los protones orto como un multiplete en 7.82ppm que integra para 2H, los protones meta y para se distinguen como multipletes en la posición de 7.34ppm que integra para 3H.

El anillo de pirrol nos da tres protones diferentes que aparecen como multipletes que integran para 2H cada, las posiciones son 2.91ppm, 2ppm y 4.07ppm.

Con estas señales se puede deducir que el producto de reacción es el esperado, como paso en el producto anterior la señal particular para poder diferenciar los tres productos de reacción son la sustitución en el anillo aromático, por lo consiguiente se describira solo las señale mas representativas como en le caso anterior.

Para el segundo producto el cual es 5 (3-metil-fenil) 3,4 dihidro-2Hpirrol (No.5), el sistema aromático que presenta 4 diferentes protones, que aparecen de la siguiente manera; protones orto en la posición de 7.60ppm singulete ancho que integra para 1H, doble de dobles con J=11, J=1.8 en posición 7.60ppm que integra para 1H, multiplete en 7.3ppm que integra para 1H y multiplete en 7.2ppm que integra para 1H.

El metilo con sustitúyete en meta aparece como singulete en 3.38ppm que integra para 3H. Para el tercer producto el cual es 5-3,5-dimetilfenil- 3,4 dihidro 2H pirrol No.6, el anillo aromatico presnta dos clases de protones que nos dan dos singuletes anchos que uno integra para 1H en 7.067ppm y el otro integra para 2H en 7.461ppm. La señal de los protones de los CH₃ aparecen como un singulete en 2.34ppm que integra para 6H

Los rendimientos para los tres productos obtenidos están mostrados en la tabla 6.

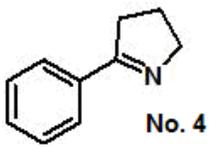
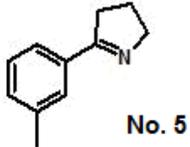
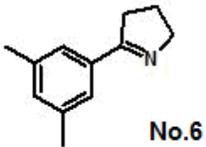
Producto	Rendimiento
 No. 4	87.8 %
 No. 5	82.4 %
 No. 6	80.4 %

Tabla 6. Rendimientos de la síntesis de pirrolina.

Hasta este punto los rendimientos obtenidos son de crudos de reacción esto quiere decir que no se purificaron por dos razones: la primera es para que el rendimiento no bajara tanto y la segunda porque después de varias pruebas se vió que el rendimiento de la siguiente reacción no se veía afectado, e incluso aumentaba considerablemente.

Para la siguiente reacción que es la síntesis de la amidocetona el producto se purifica y los rendimientos y espectroscopia son de productos puros.

Para la obtención de la amidocetona o N-(4-oxo 4-fenilbutil)acetamida (No.7), y las diferentes sustituciones se hace reaccionar el producto de la reacción anterior (pirrolina) con una sal orgánica que en este caso es una sal de piridinio la cual se forma con cloruro de acetilo y piridina (figura 33).

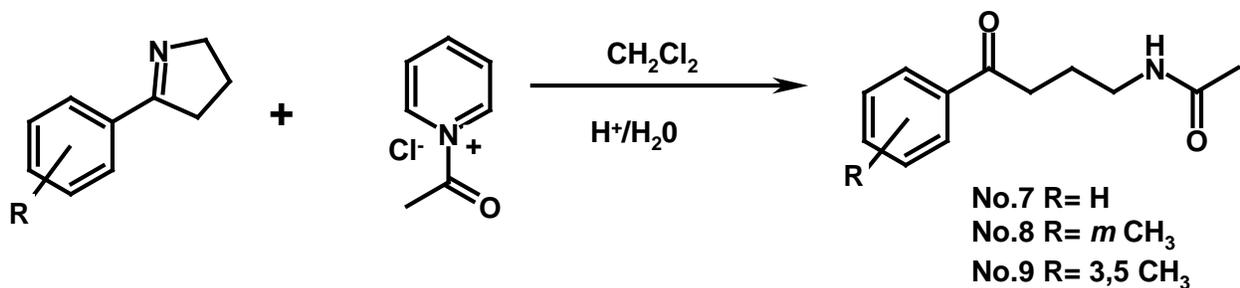


Figura 33. Reacción de formación de la amidocetona.

El mecanismo de formación de la amidocetona (figura 33) empieza con el ataque del par libre de electrones del átomo de nitrógeno al carbonilo de la sal de piridonio. El siguiente paso es el ataque de agua y este ocurre en el carbono que está formando la doble ligadura con el átomo de nitrógeno.

El oxígeno del grupo hidroxilo introduce un par de electrones para generar una doble ligadura y así al mismo tiempo la ligadura carbono nitrógeno se rompe y forma una cadena alifática. El último paso es desprotonar el carbonilo formado en el proceso recordando que este provino de un hidroxilo.

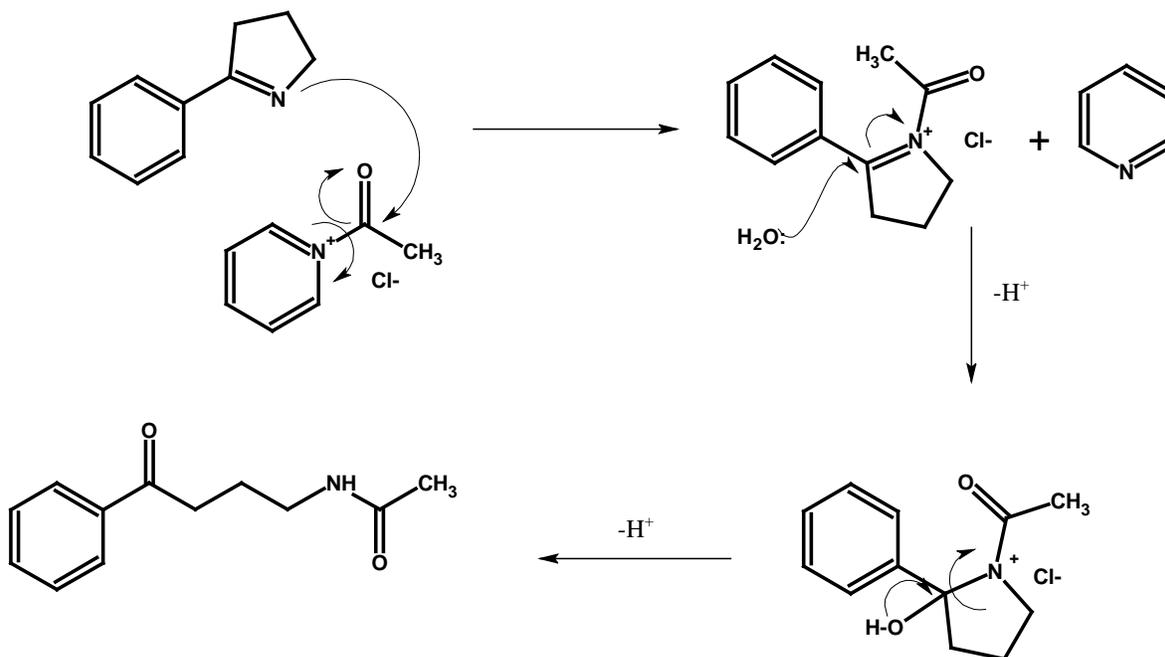


Figura 34. Mecanismo de la formación de la acetamida.

Como se menciona anteriormente los productos obtenidos son purificados por cromatografía en columna, se realizaron los espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C de los 3 productos de reacción.

El primero de ellos es la 4-oxo-4-fenilbutil acetamida (No.7) la cual tiene las siguientes señales de RMN-¹H.

El espectro nos muestra las señales del sistema aromático para los protones orto, meta y para que aparecen como multipletes en las posiciones de 7.46ppm, 7.95ppm, 7.57ppm que integran para 2H, 2H y 1H respectivamente. Los protones α al carbonilo aparecen en como triplete en 3.059 J=6.9Hz que integra para 2H, para el metileno (-CH₂-) aparece como un multiplete en 1.98ppm que integra para 2H, la ultima parte de la cadena alifática de 3 carbonos (-CH₂-NH) aparece como cuarteto en 3.33ppm J=6 que integra para 2H, el metilo del grupo amida esta aparece como singulete y esta en la posición de 1.96ppm que integra para 3H. el proton unido al Nitrogeno aparece como una banda ancha en la posición de 6.173ppm que intercambia con D₂O.

Este compuesto también se caracterizó por RMN-¹³C las señales de C se enlistan a continuación mostrando los valores con las respectivas posiciones que se pueden ver en la tabla 7.

No. Carbono	Posición (ppm)
1	128.068
2	128.576
3	133.182
4	128.576
5	128.01
6	136.567
7	200.053
8	35.953
9	23.649
10	39.233
11	170.422
12	23.136

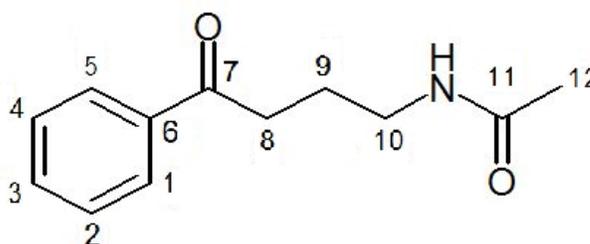


Tabla 7. Desplazamientos químicos de RMN-¹³C del compuesto No.7

El siguiente compuesto que se obtuvo es el N-(4-(3-metilfenil)-4-oxobutil acetamida (No.8) se caracterizó por RMN-¹H obteniendo las siguientes señales.

Para el sistema aromático tenemos un multiplete en posición 7.332 que integra para 2H que corresponden para protones alado del carbono que tiene la sustitución en meta, los otros 2 protones aparecen como multiplete en 7.25ppm por último la señal del metilo aparece como un singulete en 2.38ppm que integra para 3H.

Las señales de los demás protones son semejantes al compuesto anterior por lo que solo se mencionan las señales más representativas.

También se caracterizó por RMN-¹³C el cual se describen a continuación mostrando los valores con las respectivas posiciones que se pueden ver en la Tabla 8.

No. Carbono	Posición (ppm)
1	128.996
2	137.994
3	20.963
4	133.728
5	127.986
6	125.857
7	130.376
8	199.822
9	35.628
10	23.483
11	38.783
12	170.304
13	20.963

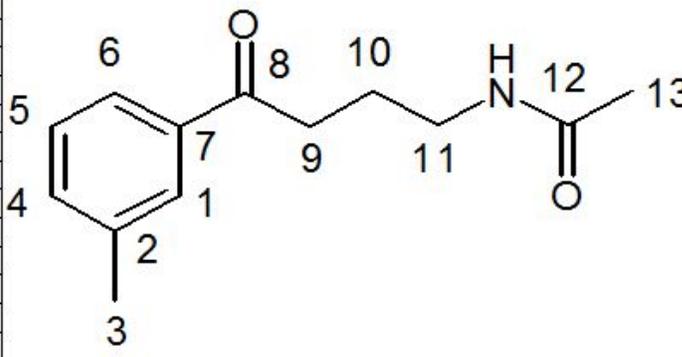


Tabla 8. Desplazamientos químicos de RMN-¹³C del compuesto No.8

Para el compuesto con la doble sustitución en las posiciones de 3 y 5, el (4-(3,5-dimetilfenil)-4-oxobutil acetamida) (No.9) también se presentan los espectros de RMN-¹H y por RMN-¹³C.

Para el sistema aromático las señales se muestran como singuletes anchos en las posiciones de 7.55ppm que integra para 2H y 7.2ppm que integran para 1H. En el caso

de los hidrógenos de los metilos se aparecen como un singulete que integra para dos metilos en 2.371ppm.

En el espectro de RMN-¹³C se observan las siguientes señales mostrando los valores con las respectivas posiciones que se pueden ver en la Tabla 9.

No. Carbono	Posición
1	39.026
2	23.677
3	35.917
4	200.269
5	137.991
6	126.865
7	134.55
8	131.665
9	20.981
10	176.218
11	20.847

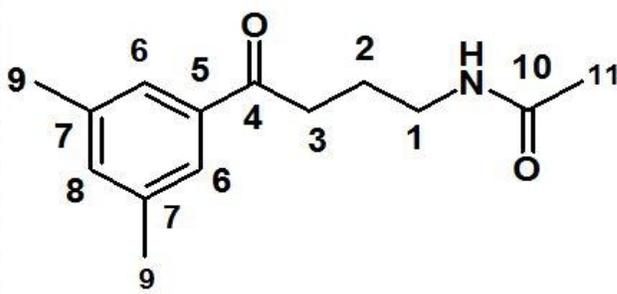


Tabla 4. Desplazamientos químicos de RMN-¹³C. del compuesto No.9

Los rendimientos de reacción fueron bastante aceptables para esta síntesis (tabla 10).

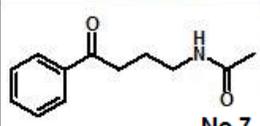
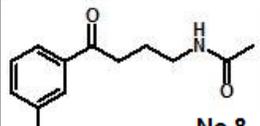
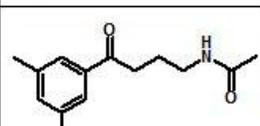
Producto	Rendimiento
 No.7	76.65%
 No.8	72.79%
 No.9	70.34%

Tabla 10. Rendimientos de la síntesis de acetamida.

El siguiente paso es la síntesis de la triptamina o indol por el método de Fischer. Como se menciona en la parte de antecedentes esta síntesis fue la primera en usarse para esta clase de compuestos.

El mecanismo de indoles por el método de Fischer (figura 35) consiste en seis pasos fundamentales.

- 1) Formación de una fenilhidrazona la cual ocurre mediante el ataque del nitrógeno de la hidrazina al carbonilo de la cetona que previamente se sintetizo.
- 2) Tautomeria imina-enamina, la cual ocurre por un equilibrio ácido-base de Lewis.
- 3) Reacción sigmatrópica (3,3). Este paso consiste en un mecanismo concertado en el cual participa la doble ligadura la cual migra al nitrógeno α y así romper el enlace N-N.
- 4) Tautomeria para aromatizar el anillo con formación de la amina aromática.
- 5) Ataque de la amina a la imina protonada la cual forma el ciclo de 5 miembros.
- 6) Eliminación del amoniaco para la generación de la aromaticidad en el anillo de pirrol.

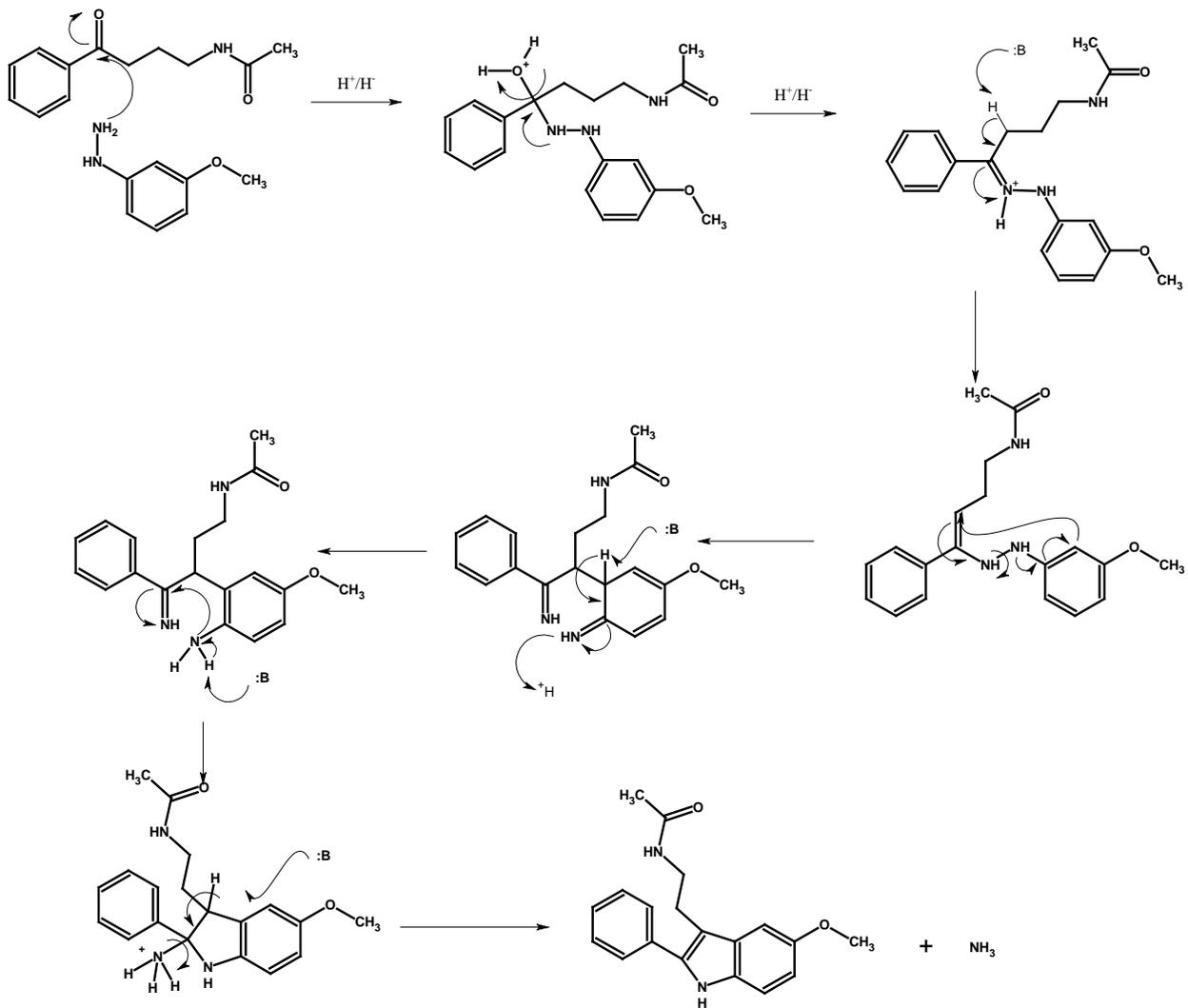


Figura 35. Mecanismo de formación del indol por el método de Fischer.

Se sintetizaron indoles con las amidocetonas mencionadas y empleando tres diferentes hidrazinas, carbometoxi fenilhidrazina(-hidrazinobenzoato de metilo), 4-metoxifenil hidrazina y fenil hidrazina.

Cabe aclarar que no se usaron estas tres hidrazinas con todas las cetonas, lo cual se explicara mas adelante.

La reacción que se siguió fue la siguiente (figura 36).

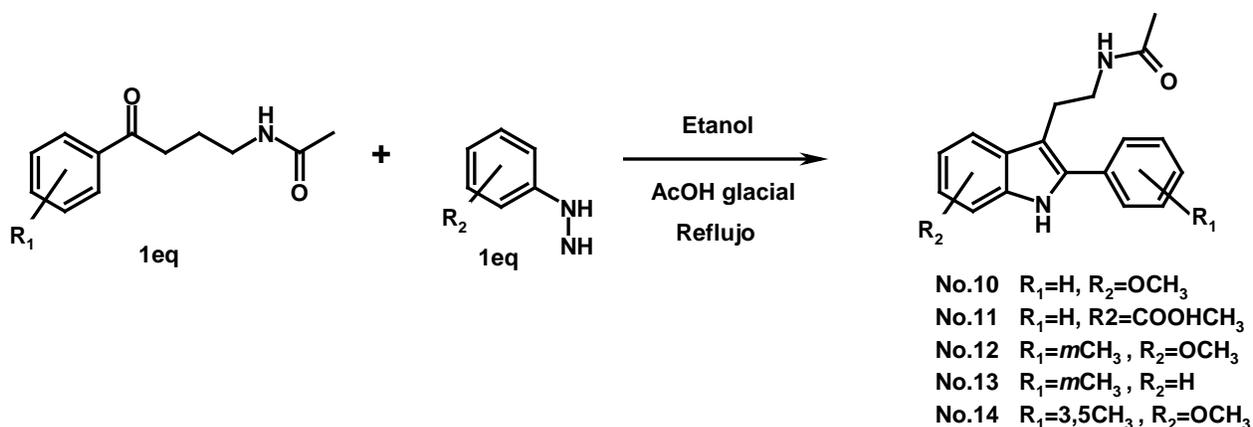


Figura 36. Reacción de formación del indol

Los indoles que se sintetizaron fueron cinco usando dos hidrazinas y las tres cetonas que se sintetizaron anteriormente.

El primero es el N-2(5-metoxi-2-fenil-1H-indol-3-il etil) (No10) acetamida el cual se caracterizo por espectroscopia de RMN-¹H.

El sistema aromático del sistema indólico muestra un doblete en la posición 7.3 J=9 que integra para 1H, doble de dobles en 7.087ppm con J=9 y J=2.4 que integra para 2H.

El anillo aromático que esta en la posición 2 den indol presenta un multiplete en 7.37ppm que integra para 5H. La cadena alifática con amida terminal en la posición 3 presenta un triplete en 3.042ppm (indol-CH₂-) J=6.7 que integra para 2H. El metileno α a la amida aparece como un cuarteto en 3.46ppm J=6.6 que integra para 2H.

El metilo de la amida aparece como un singulete en 1.70ppm que integra para 3H y el metilo del grupo metoxi en la posición 6 aparece como singulete en 3.82ppm que integra para 3H. El protón unido al nitrógeno del grupo amida aparece como una banda ancha en la 8.70ppm y el protón del nitrógeno del indol aparece en 5.69ppm como una banda ancha las dos desaparecen con D₂O.

Como se dijo en el párrafo anterior, el siguiente indol que se sintetizó fue el metil 3(2(acetilamino)etil) 2-fenil -1H indol 5- carboxilato (No.11) el cual nos dan las siguientes señales.

La señal mas representativa de este producto para diferenciarlo del anterior es que esta un poco mas desplazado el metilo del grupo carbometoxi hacia campo bajo dando un singulete en 3.82ppm que integra para 3H. Las demas señales del indol y de las otras dos sustituciones no se aprecia cambio significativo.

Los rendimientos (tabla 11) muestran un decaimiento considerable. Esto puede ser por varias razones; una de ellas es que el carácter agresivo en este caso del ácido acético que puede llegar a romper la hidrazona formada en el primer paso de la reacción. Otra causa es la alta polaridad del producto se tiene que eluir con un disolvente polar, en este caso se decidió usar acetato de etilo y aun así se queda el producto en la columna o se descompone en parte.

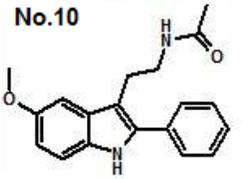
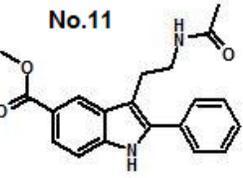
Producto	Rendimiento
No.10 	68.12%
No.11 	63.85%

Tabla 11. Rendimientos del indol sin sustitución en el anillo.

El objetivo de sintetizar estos primeros indoles es solo para probar la reacción de indoles de Fischer y optimizar el proceso. Se prosiguió a sintetizar una triptamina

usando la amidocetona con sustitución en meta en el anillo aromático, así como también realizar la reacción con metoxifenilhidrazina y fenilhidrazina. Se eligieron estos reactivos para que tenga la estructura mas activa posible siguiendo las características descritas por Merck[®] (19) (20) (21).

Del resultado de la reacción usando la amidocetona con sustituyente en la posición meta se logro sintetizar dos indoles que se caracterizaron por RMN-¹H y RMN-¹³C. El primero es el N-(2-(2,3-metilfenil)-1H-indol-3-il) etilacetamida, con señales para los sistemas aromáticos que aparecen como un multiplete en 7.29ppm que integra para 8H, los protones del metilo en la posición meta aparecen como singulete 2.33ppm que integra para 3H. los protones de la cadena alifatica en la posición 3 y la amida se mantienen con las señales semejantes al compuesto anterior.

En el espectro de RMN-¹³C se observan las siguientes señales mostrando los valores con las respectivas posiciones que se pueden ver en la tabla 12.

No. Carbono	Posición (ppm)
1	135.827
2	110.96
3	121.976
4	119.78
5	119.97
6	128.31
7	109.16
8	135.407
1'	24.26
2'	40.05
3'	170.18
4'	22.803
1''	132.63
2''	124.97
3''	128.507
4''	128.821
5''	138.306
6''	21.82

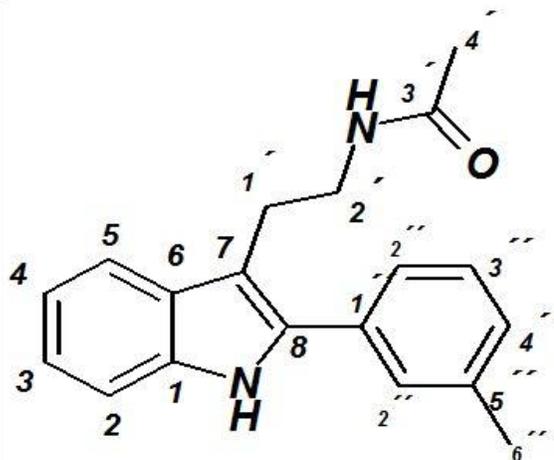


Tabla 12. Desplazamientos químicos de RMN-¹³C. del compuesto No.12

Se sintetizo el compuesto N (2-5 metoxi 2(3metilfenil)) 1-H indol etil acetamida, que nos da las siguientes señales. Para el sistema aromático unido al núcleo indólico tenemos

un doblete en 7.27ppm $J=9\text{Hz}$ que integra para 1H, para uno de los protones orto se presenta como un doble de dobles en 6.87ppm $J=9$, y el otro protón orto es un doblete $J=2.4\text{Hz}$ que integra para 1H. el otro sistema aromático en la posición 2 tiene una señales de multiplete en 7.313ppm que integra para 3H y un multiplete en 7.182ppm que integra para 1H. los protones del metilo en la sustitución en este anillo en la posición en meta se observa como un singulete en 2.41ppm que integra para 3H.

En el espectro de RMN- ^{13}C se observan las siguientes señales mostrando los valores con las respectivas posiciones que se pueden ver en la tabla 13.

No. Carbono	Posición (ppm)
1	130.99
2	112.276
3	111.73
4	154.144
5	100.426
6	128.493
7	109.15
8	136.248
1'	24.3516
2'	39.9641
3'	170.144
4'	22.9861
1''	132.85
2''	124.899
3''	129.315
4''	128.693
5''	138.448
6''	138.448
7''	21.36
1'''	55.78

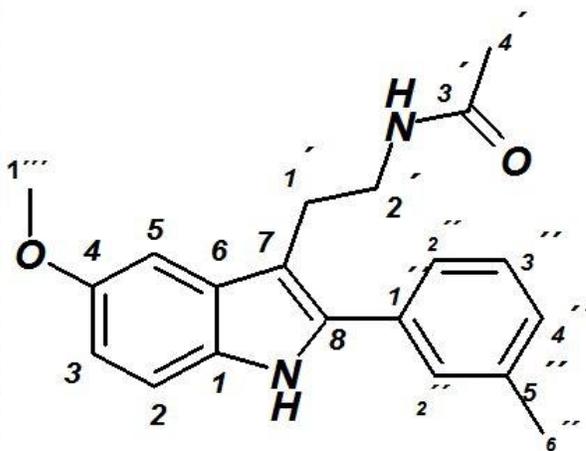


Tabla 13. Desplazamientos químicos de RMN- ^{13}C . del compuesto No.13.

Por último, se probó con la cetona di sustituida con la metoxifenilhidrazina, la cual se caracterizó por RMN- ^1H el producto de esta reacción no dio N-2(2(3,5)dimetilfenil)1H indol etil acetamida dando las siguientes señales.

Para el sistema aromático del grupo indolico presenta un doblete en 7.268ppm $J=9\text{Hz}$ que integra para 1H, doble de dobles en 6.87ppm $J=9, J=2.4\text{Hz}$ que integra para 1H por ultimo un doblete en 7.076ppm $J=2.4\text{Hz}$ que integra para 1H. El anillo aromático en la posición 3, presenta la señal de singulete ancho en 7.69ppm que integra para 2H que

corresponden a los protones orto, aparecen el protón en posición para como un singulete ancho en 7.016ppm que integra para 1H, por ultimo tenemos un singulete en 2.36ppm que integra para 6H que corresponde a los metilo en la posiciones de 3,5.

En el espectro de RMN-¹³C se observan las siguientes señales mostrando los valores con las respectivas posiciones que se pueden ver en la tabla 14.

No. Carbono	Posición (ppm)
1	136.264
2	112.397
3	111.715
4	154.121
5	100.487
6	128.968
7	109.287
8	136.248
1'	24.382
2'	39.9641
3'	170.083
4'	23.0772
1''	130.968
2''	124.93
3''	138.57
4''	128.569
5''	21.4234
1'''	55.78

Tabla 14. Desplazamientos químicos de RMN-¹³C. del compuesto No.14.

Los rendimientos para estos indoles (tabla 15), no varían mucho de los anteriores eso nos quiere decir que la sustitución en los dos anillos aromáticos no es factor por el cual afecte la síntesis.

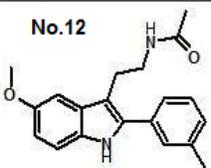
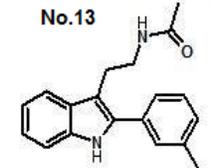
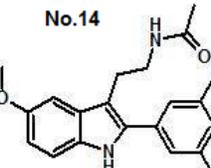
Producto	Rendimiento
No.12 	72.5%
No.13 	74.36%
No.14 	73.45%

Tabla 15. Rendimientos del indol con sustitución en el anillo en la posición 2.

La siguiente reacción es una hidrólisis básica, en la cual consiste en pasar de una amida a una amina con la adición de una base fuerte y una presión de 6psi.(Figura 44).

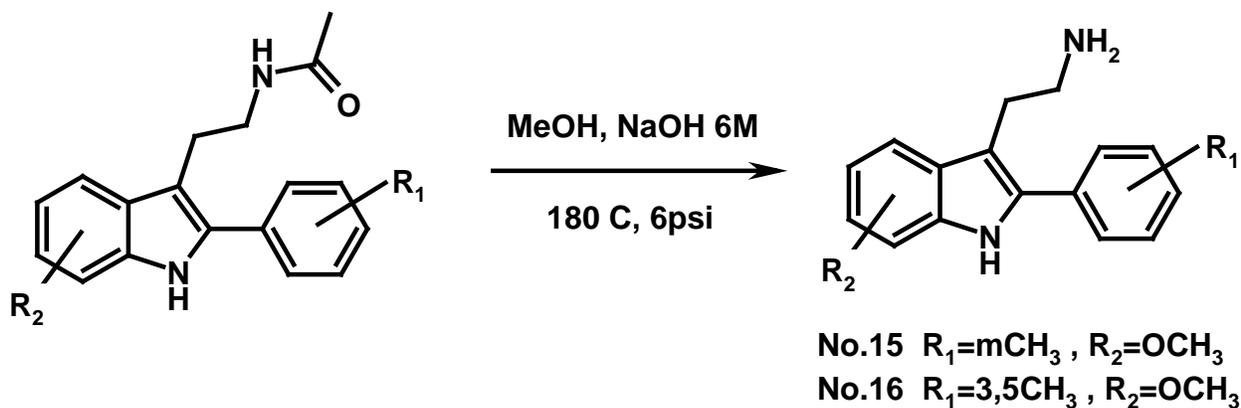


Figura 37. Reacción de hidrólisis de la amida.

El mecanismo de reacción empieza por el ataque del grupo hidroxilo al carbonilo del acetato, se polariza la doble ligadura del enlace oxígeno carbono para que después el par electrónico de ese mismo oxígeno regenera la doble ligadura y rompe el enlace

Carbono nitrógeno. Por último la amina toma un protón del hidroxilo unido al acetato y se forma la sal correspondiente (figura 38).

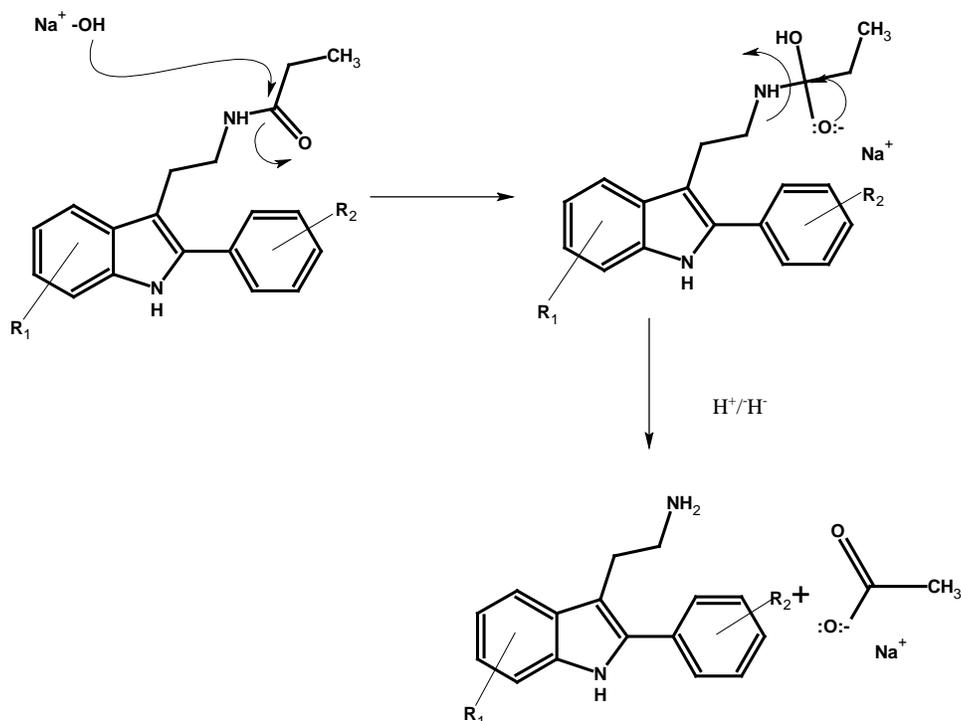


Figura 38. Mecanismo de reacción de la hidrólisis de la amida.

Los compuestos No.12 y No.14 fueron utilizados como materia prima para esta reacción. Ambos se caracterizaron por RMN-¹H. Las señales base del indol no se modifican en los dos casos, por lo tanto se mencionara las señales más importantes para notar la diferencia entre la materia prima y el producto.

Una de las evidencias por la cual se observo cambio en la desaparición del singulete del metilo del grupo acetato que se encontraban en la posición 1.793ppm y 1.784ppm en cada caso.

Por último la evidencia donde puede corroborar que la reacción se llevo a cabo es la modificación de las señales de los protones de la cadena alifática. Anteriormente estas

señales aparecían como un triplete y un cuarteto; después de realizada la reacción estas señales se unen en una sola como un sigulete ancho.

Para el caso de 2-(5 metoxi 2(3metilfenil))-1-H indol-3etil acetamida (No.15) esta señal aparece en la posición de 3.038ppm y para el segundo indol el cual fue N-2(2(3,5)dimetilfenil)1H indol etil acetamida (No.16) en la posición de 3.008ppm.

La explicación a este fenómeno es que al pasar de tener la cadena alifática una amida a una amina terminal, es que el ambiente químico de los protones se vuelve semejante.

Con referente al rendimiento (tabla 16), nos indica que la reacción es bastante selectiva a pesar de las condiciones de reacción por estar en un medio tan básico y además de realizarla a presión aunque cabe señalar que esta no es muy alta (6 psi).

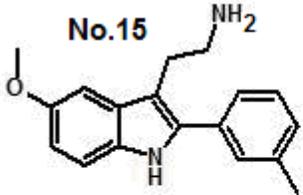
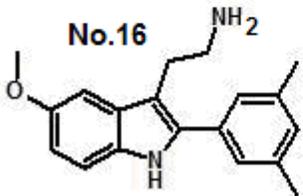
Producto	Rendimiento
<p>No.15</p> 	93.57%
<p>No.16</p> 	91.34%

Tabla 16. Rendimiento formación de la amina.

La última reacción es una aminación reductiva entre el amino indol y un aldehído (figura 46).

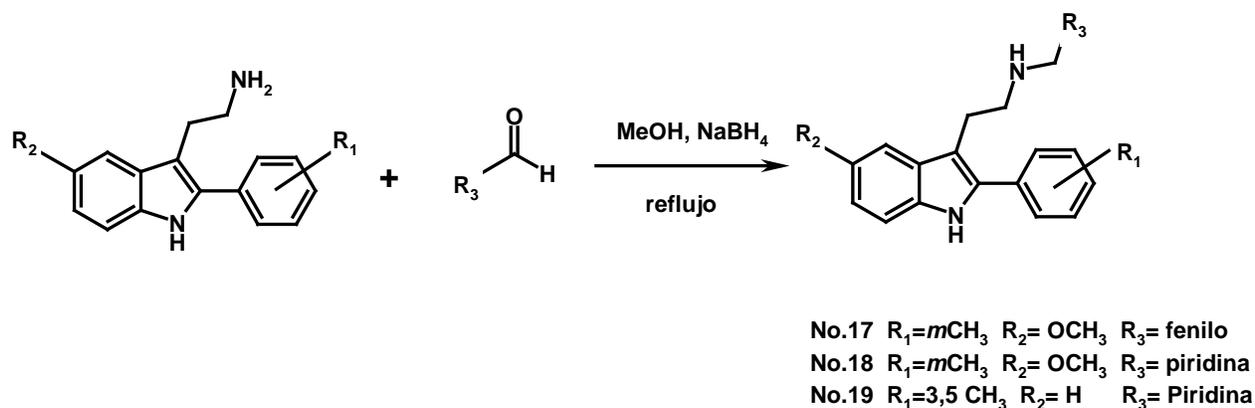


Figura 39. Reacción de aminación reductiva.

El mecanismo de reacción se representa en la figura 40 y consta de dos pasos.

- 1) la formación de la imina.
- 2) La reducción de la imina a la amina.

Los aldehídos y cetonas reaccionan con aminas primarias formando aminales, que se deshidratan fácilmente dando iminas.

La primera parte de la reacción comienza con la adición de la amina al grupo carbonilo, la desprotonación del átomo de nitrógeno da lugar a un intermediario inestable denominado carbinolamina.

La carbinolamina se transforma en una imina mediante la pérdida de agua, la protonación del grupo hidroxilo lo transforma en un buen grupo saliente (H_2O).

Una vez que se sintetizó la imina se procede a reducirla, esto se hace con boro hidruro de sodio (NaBH_4) en metanol.

El primer paso de la segunda parte del mecanismo de reacción es que uno de los hidruros ataca al carbono que está formando la doble ligadura y esta se polariza, se

hidroliza la especie formada NaBH_3 para que el par libre del nitrógeno tome un hidrogeno y así formar la amina.

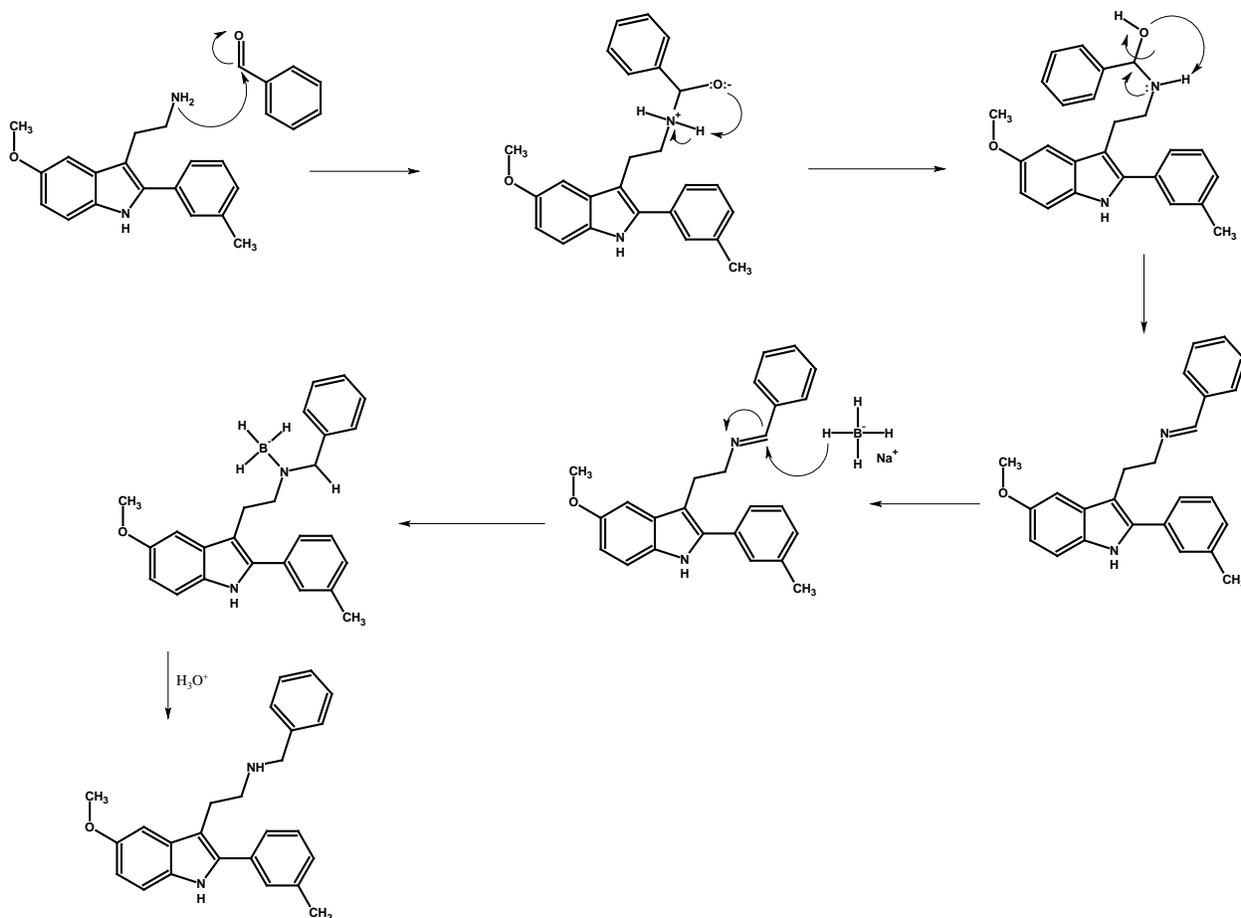


Figura 40. Mecanismo de reacción de la aminación reductiva.

Para probar la técnica se utilizó el compuesto No.15 y benzaldehído el cual se caracterizó por RMN- ^1H y RMN- ^{13}C .

El espectro de RMN- ^1H del compuesto N-bencil-2-[5-metoxi-2-(3-metilfenil)-1H-indol-3il] etanamina (No.17) nos muestra las ya reportadas para la base del indol, la evidencia que muestra la aminación reductiva es la señal de un singulete en 3.711ppm que corresponden al metileno unido al nitrógeno y unido también al anillo aromático además que se nota mayor cantidad de protones aromáticos.

Se caracterizo por RMN-¹³C cuyas señales se describen a continuación mostrando los valores con las respectivas posiciones (tabla 17).

No. Carbono	Posición ppm
1	128.394
2	111.5
3	110
4	154.019
5	101.014
6	127.887
7	112.247
8	136.394
1'	25.147
2'	49.105
3'	53.549
4'	140.255
5'	218.4
6'	126.626
7'	128.626
1''	133.098
2''	126.725
3''	131.013
4''	129.564
5''	138.354
6''	125.155
7''	21.456
1'''	55.899

Tabla 17. Desplazamientos químicos de RMN-¹³C del compuesto No.17.

El rendimiento obtenido para este compuesto es aceptable (tabla18), cuando se utiliza una relación de 1:1 de sustratos.

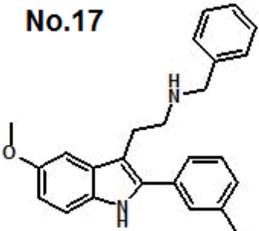
Producto	Rendimiento
No.17 	79.56%

Tabla 18. Rendimiento del compuesto No.17

Una vez que se probó con éxito la técnica se utilizaron los compuestos No.15 y 16 con 4-piridincarboxaldehido. Estos compuestos se caracterizaron por RMN-¹H y RMN-¹³C.

El primer compuesto es el 2-(5metoxy-2-(3metilfenil)-1H-indol-3-il) etil)(piridin-4-ilmetil)amina (No.18), en el caso de este compuesto las señales de la estructura son parecidas a la del compuesto No.12 por lo tanto las señales mas representativas son los protones del anillo de piridina en que aparecen como multiplete que integra para 2H en 8.38ppm los cuales se pueden ver claramente ya que están desplazados a campo bajo con respecto de los otros dos sistemas aromáticos de la molécula.

Se obtuvo el espectro de RMN-¹³C el cual se presenta en la tabla 19.

No. Carbono	Posición ppm
1	129.355
2	112.14
3	111.62
4	153.953
5	100.841
6	129.355
7	109.622
8	136.358
1'	24.733
2'	49.293
3'	52.049
4'	148.48
5'	122.86
6'	150.96
1''	133.006
2''	125.124
3''	129.35
4''	128.661
5''	136.35
6''	21.465
7''	125.124
1'''	55.892

Tabla 19. Desplazamientos químicos de RMN-¹³C del compuesto No.18

El siguiente compuesto que se obtuvo es el 2-[2(3,5 dimetilfenil)-1H-indol-3-il-etil] (piridin-4-ilmetil)amina (No.19), en este caso las señales estructurales son iguales a las ya descritas para el compuesto No. 19 por lo tanto las señales mas representativa es la del

multiplete de los 2H del anillo de piridina están en 8.49 ppm, que al igual que en el compuesto anterior los protones α al nitrógeno son desplazados a campo bajo.

Se obtuvo el espectro de RMN- ^{13}C el cual se presenta en la tabla 20.

No. Carbono	Posición ppm
1	135.504
2	109.523
3	122.175
4	119.524
5	118.845
6	127.639
7	110.869
8	135.839
1'	24.394
2'	49.105
3'	51.742
4'	148.34
5'	121.082
6'	149.365
1''	129.72
2''	122.976
3''	138.446
4''	128.882
5''	21.463

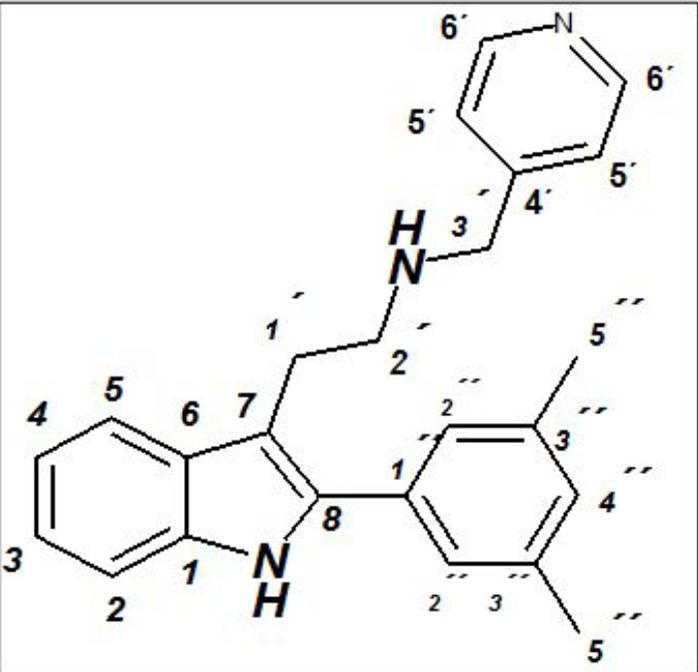


Tabla 20. Desplazamientos químicos de RMN- ^{13}C del compuesto No.19

El rendimiento de esta reacción no tuvo variación significativa con respecto al compuesto No.17 el cual se muestra en la tabla No.21

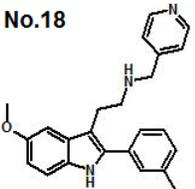
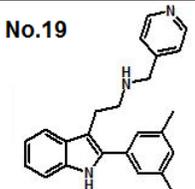
Producto	Rendimiento
<p>No.18</p> 	76.45%
<p>No.19</p> 	75.34%

Tabla 21. Rendimiento de los compuestos No.18 y 19.

El cuidado que se tiene que tener en esta reacción es con el NaBH_4 que debe ser puro y molerlo en el momento, la relación estequiométrica que se debe seguir en la reacción es la siguiente (figura 49).

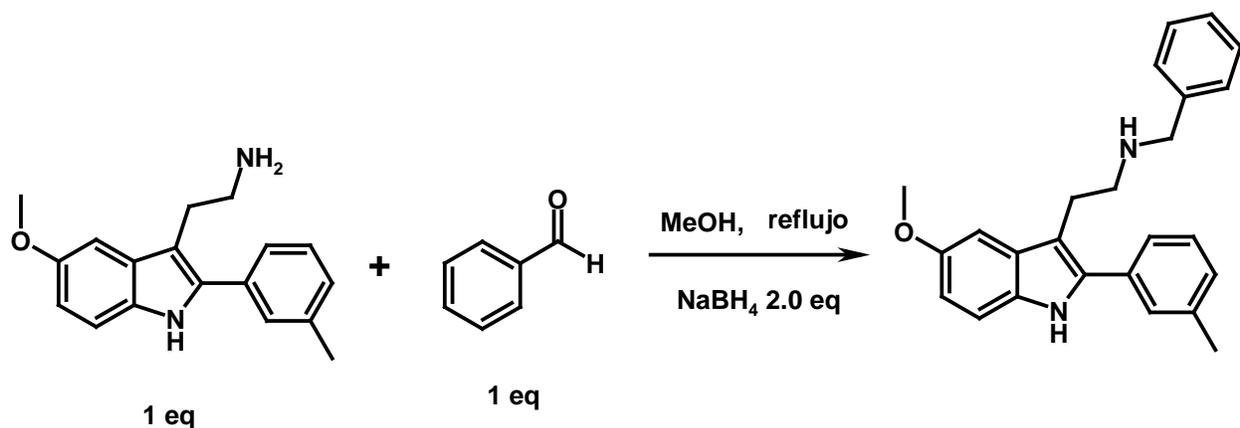
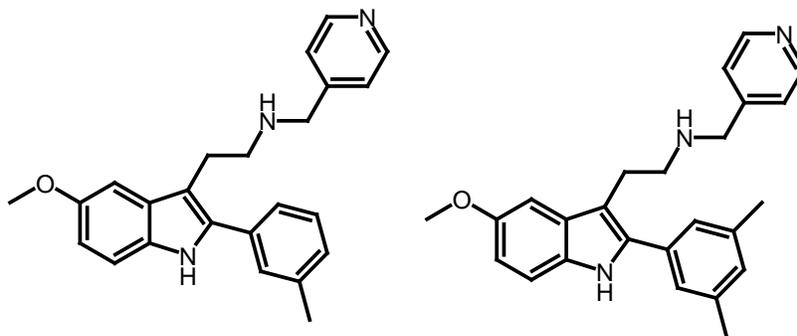


Figura 41. Estequiometría de la reacción de la aminación reductiva.

6. Conclusiones.

6. Conclusiones.

- A lo largo de este trabajo de tesis, se logro la síntesis de un compuesto antagonista no peptidico de la GnRH (triptamina).



- Se probó un nuevo método quitar un grupo acetato de una amida mediante presión, hidróxido de sodio en metanol.
- Se logró encontrar las condiciones optimas para cada paso de la ruta de síntesis.
- Se obtuvieron los espectros de resonancia magnética nuclear de ¹H y ¹³C de cada intermediario y de los productos finales.

7. Bibliografía.

7.- BIBLIOGRAFÍA

- ¹Matsuo, H; Baba, Y; Nair, R. M. G; *Biochem. Biophys. Res. Commun*; **1971**, 43, 1334-1339.
- ²Kardamakis,E; Tzingounis, V; *Biomed. Health Res*; **1999**, 22, 275-285.
- ³Sealfon, S.C ; Weinstein, H ; Millar, R. P ; *Endocr.Rev* ; **1997**, 18, 180-205.
- ⁴ Conn,P. M; Crowley, W. F; *N. Engl. J. Med*; **1991**, 324, 93-103.
- ⁵Karten, M.J; Rivier, J. E; *Endocr. Rev*; **1986**, 7, 44-66.
- ⁶Rabanovici, J; Rothman, P; Monroe, S. E; Nerenberg, G. C; *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **1992**, 75, 1220-1225.
- ⁷Rivier, J; Jiang, G. C; Lahrichi, S. L; *Hum. Reprod*, **1996**, 11(suppl.3), 133-147
- ⁸Cho, N; Harada, M; *J. Med. Chem. Lett*, **1998**, 41,4190-4195.
- ⁹Zhu,Y. F; Struthers, R.C; Connors, P. J; *Bioorg. Med. Chem. Lett*, **2002**, 12, 399-402.
- ¹⁰Tucci, F. C; Zhu, Y, F; Guo, Z; *Bioorg. Med. Chem. Lett*, **2002**, 12, 3491-3495
- ¹¹Devita, R.J; Walsh, T.F; Young, J.R; *J. Med. Chem*; **2001**, 44, 917-922.
- ¹²Jiang, J; Devita. R.J; Goulet, M.T; *Bioorg. Med. Chem. Lett*, **2004**, 14, 1795-1798.
- ¹³Lutihn, D. R; Hong, Y; Tompkins, E; *Bioorg. Med. Chem. Lett*, **2002**, 12, 3635-3639.
- ¹⁴Anders, K. L; Lutihn, D. R; Castillo, R; *J. Pharmacol. Exp. Ther*, **2003**, 305, 688-695.
- ¹⁵Patente. *Ademis Pharm. Ltd*: WO2004045625 (**2004**).
- ¹⁶Patente. *Ademis Pharm. Ltd*: WO2005005442 (**2005**)

- ¹⁷Patente. *Merck and Co*: W00004013 (**2000**).
- ¹⁸Chu, L; Hutchins, J. E; Weber, A. E; *Bioorg. Med. Chem. Lett*; **2001**, 11, 509-513.
- ¹⁹Lin, P; Parikh, M; Lo, J L; *Bioorg. Med. Chem. Lett*; **2001**, 11, 1077-1080.
- ²⁰Lin, P; Marino, D; Lo, J L; *Bioorg. Med. Chem. Lett*; **2001**, 11, 1073-1077.
- ²¹Watson, T. J. N; Horgan, S. W; Shah, R. S; et.al; *Org. Process. Res. Dev*; **2000**, 4, 477-487.
- ²²Brodfeher, P. R; Chen, BC; Sattelberg, T.R; et.al; *J. Org. Chem*; **1997**, 62, 9192-9202.
- ²³Nenajdenko, V.G; Zakurdaev, E.P; Balenkova, E. S; *Tetrahedron Letters*; **2002**, 43, 8449-8451.
- ²⁴ Nenajdenko, V.G; Zakurdaev, E.P; Prusov, V; Balenkova,E. S; *Tetrahedron*; **2004**, 60,11719-11724.
- ²⁵Marais, W; Holzapfel, C, W; *Synth. Commun.* **1998**, 28, 3681.
- ²⁶Anderson, K; Perregaard, J; Arn, J; Nielsen,B; Bestrup,M; *J.Med.Chem*; **1992**, 35,4823-4831.
- ²⁷Perrault, W. R; Shephard K. P; et. al; *Org. Process. Res. Dev*; **1997**, 1, 106-116.
- ²⁸Prabhakar, C; Kumar,N. V; et. al; *Org. Process. Res. Dev*; **1999**, 3, 155-160.
- ²⁹Wagaw, S; Yang, B.H; Buchwald, S. L; *J. Am. Chem. Soc*; **1998**, 120, 6621-662.
- ³⁰Larock, R. C; Yum, E, K; Refvik, M. D; *J. Org. Chem*; **1998**, 63, 7652-7662.
- ³¹Fûrstner, A; Ernst, A; *Tetrahedron*; **1995**, 51, 773-786.
- ³²Simeone, J. P; Bugianesi, R. L; et.al; *Tetrahedron Letters*; **2001**, 42, 6459-6461.