



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

AMINACIÓN REDUCTIVA DE  $\alpha$ -DICETONAS Y CETOALDEHIDOS EN FASE  
HOMOGÉNEA CON SISTEMAS A BASE DE PALADIO: UNA NUEVA RUTA  
HACIA LA SÍNTESIS DE INDOLES E INDOLINAS.

**TESIS**

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**DOCTOR EN CIENCIAS**

PRESENTA

M. en C. GERSON ELIAD BENITEZ MEDINA

Dr. PANKAJ SHARMA  
INSTITUTO DE QUÍMICA

CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE DE 2017



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).

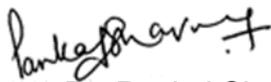
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

## JURADO ASIGNADO

Presidente	Dr. Anatoly Yatsimirsky
Vocal	Dr. Cecilio Álvarez Toledano
Vocal	Dra. Larissa Alexandrova
Vocal	Dr. Juventino José García Alejandre
Secretario	Dr. José Luis Arias Téllez

Sitio donde se desarrolló el tema:

Laboratorio de Inorgánica II  
Instituto de Química  
Universidad Nacional Autónoma de México



Asesor. Dr. Pankaj Sharma

Sustentante: M. en C. Gerson Eliad Benitez Medina

## AGRADECIMIENTOS

- **Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT)** por la beca otorgada durante el período de agosto 2013 a julio 2017, con el número de becario 271121.
- **A la Dirección General de Asuntos del Personal Académico, UNAM (proyecto PAPIIT RN206615)** por la financiación parcial de esta investigación.
- **Al Dr. Pankaj Sharma** por la gran oportunidad de trabajar en su grupo de investigación, por apoyo, amistad y confianza.
- **Al Dr. Juventino García y al Dr. Cecilio Álvarez**, miembros de mi comité tutor, por su apoyo y observaciones durante la realización de esta investigación.
- **A los miembros del Jurado** por sus aportes para mejorar y enriquecer el contenido de esta tesis.
- **A los técnicos del Instituto de Química** por hacer el registro de las muestras en las diferentes técnicas, en especial Dr. Javier Pérez, Ing. Q. Luis Velazco, Dra. María del Carmen García y a la M. en C. Lucía del Carmen Márquez por su valiosa ayuda en este proyecto de investigación.
- **Al Dr. Manuel Amézquita** por su gran amistad y colaboración en este proyecto de investigación.
- **A mi familia y amigos** por su compañía y apoyo moral en esta aventura, así como por esos momentos únicos compartidos, a mis compañeros del laboratorio de inorgánica 2 por su ayuda y amistad.
- **Al Instituto de Química UNAM** por brindar los espacios idóneos para mi desarrollo dentro del programa de Doctorado.
- **A la Universidad Nacional Autónoma de México** por ser mi casa de estudios de Doctorado, por la formación impartida y los espacios y medios idóneos que han permitido llegar hasta este momento.
- **Al Posgrado en Ciencias Químicas** que por medio del programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas ofreció los medios para mi desarrollo profesional y el de la presente tesis.

Los resultados obtenidos en esta investigación fueron publicados en:

- **G. E. Benitez-Medina.**; M. Amezquita-Valencia, A. Cabrera, P. Sharma.,  
Synthesis of 2,3-disubstituted indoles from  $\alpha$ -diketones and *N*-substituted  
anilines: One pot Pd-catalyzed reductive amination. *ChemCatChem* **2017**, 9,  
1450-1460.

Presentaciones a congresos y simposios:

- **G. E. Benitez-Medina.**; P. Sharma. Aminación reductiva de  $\alpha$ -dicetonas y  
cetoaldehídos en fase homogénea con sistemas a base de paladio: una  
nueva ruta hacia la síntesis de indoles e indolinas. **Simposio Interno  
Instituto de Química UNAM**, 2014, Ciudad de México-México.
- **G. E. Benitez-Medina.**; P. Sharma. Synthesis of 2,3-disubstituted indoles  
from alfa-diketones and *N*-arylamines: One pot Pd-catalyzed reductive  
amination. **Simposio Interno Instituto de Química UNAM**, 2016, Ciudad  
de México-México.
- **G. E. Benitez-Medina.**; P. Sharma. A Tandem Pd-catalyzed  
Heteroannulation of  $\alpha$ -diketones and *N*-arylamines to 2,3-disubstituted  
indoles in reductive conditions. **6<sup>th</sup> EuCheMS Chemistry Congress Seville**,  
Spain, 2016.

## DEDICATORIA

*A mis padres **Enrique Benitez** y **Martha Medina** que junto con mi hermano **Jonathan** me han ofrecido un apoyo incondicional. A mi amada novia **María Luisa Mejía** por su dulce compañía.*

*En memoria del Dr. **Armando Cabrera Ortiz** quien encendió la antorcha de esta travesía académica.*

## ABSTRACT

The thesis is divided in three chapters; the first chapter presents catalytic synthesis of 2,3-disubstituted indoles from  $\alpha$ -diketones **1** and *N*-substituted anilines **2** by employing  $[\text{Pd}(\text{tfa})_2]/\text{dppf}$  (1/1.5) as catalyst under reductive conditions and without an external oxidant. The tandem reaction involves ketoenamine and ketoamine as intermediates and final dehydration-annulation reaction to obtain the 2,3-disubstituted indole.

Second chapter deals with the formation of new palladium-hydride species which catalyze the reaction. These Pd-H species could not be isolated, but were observed in the RMN, IR spectroscopy and mass spectrometry (FAB<sup>+</sup>) studies. A plausible mechanism of this new regioselective route to synthesize 2,3-disubstituted indoles under reductive conditions, has been discussed.

Third chapter describes the synthesis of chiral ketoamines and indolines using different metal precursors under hydrogen pressure. Using rhodium catalytic system ( $\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})/\text{L}$ , L= Chiral phosphine ligand) higher conversions were observed in the ketoamines synthesis however, a good enantioselectivity was not obtained. Synthesis of indolines, using  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{BINAP}$  as a catalytic system, regioselectivity could not be observed due to competitive reactions during the conversion. This chapter also describes the future perspective of the work.

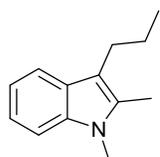
## RESUMEN

La tesis se dividió en tres capítulos; el primer capítulo presenta la síntesis catalítica de indoles 2,3-disustituidos a partir de  $\alpha$ -dicetonas **1** y anilinas *N*-sustituidas **2** empleando el sistema  $[\text{Pd}(\text{tfa})_2]/\text{dppf}$  (1/1.5) bajo condiciones reductivas y libre de agentes oxidantes externos. Esta reacción tándem involucra cetoenaminas y cetoaminas como intermediarios que por una reacción de deshidratación y anulación se genera el indol 2,3-disustituido.

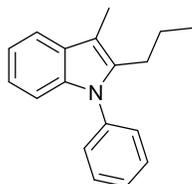
El segundo capítulo trata sobre la formación de nuevas especies de hidruro de paladio las cuales catalizan la reacción, estas especies Pd-H no se pudieron aislar, pero fueron observadas por estudios de espectroscopia RMN e IR, y por espectrometría de masas (FAB<sup>+</sup>). Se ha discutido un mecanismo interesante de esta nueva ruta de síntesis de los indoles 2,3-disustituidos bajo condiciones reductivas.

El tercer capítulo describe la síntesis de cetoaminas quirales e indolinas empleando diferentes precursores metálicos bajo presión de hidrógeno. Al usar un sistema catalítico de rodio  $(\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})/\text{L}$ , L=ligante fosfinado quiral) en la síntesis de cetoaminas, se observó una alta conversión, pero no se obtuvo una buena enantioselectividad. En la síntesis de indolinas, se usó el sistema catalítico  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{rac-BINAP}$ , debido a las reacciones competitivas durante la conversión no se observó regioselectividad en el sistema de reacción. Este capítulo también describe perspectivas futuras de este trabajo.

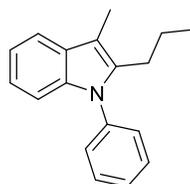
## Compuestos Nuevos Sintetizados



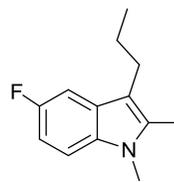
**5'fa**



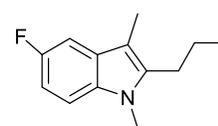
**5fb**



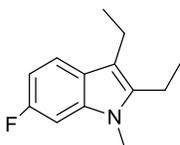
**5'fb**



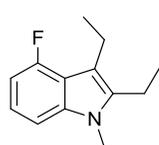
**5fe**



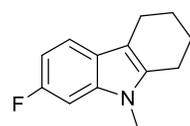
**5'fe**



**5bf**



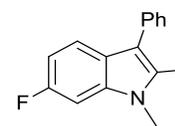
**5'bf**



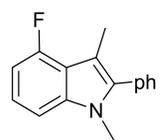
**5cf**



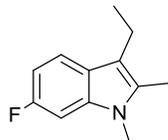
**5'cf**



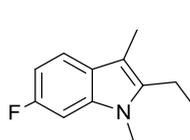
**5df**



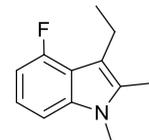
**5'df**



**5ef**



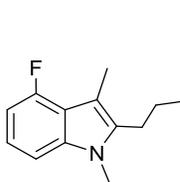
**5'ef**



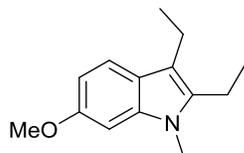
**5''ef**



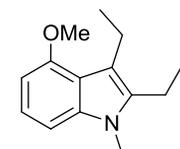
**5ff**



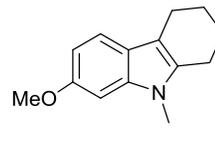
**5'ff**



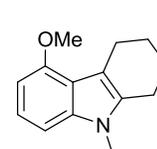
**5bg**



**5'bg**



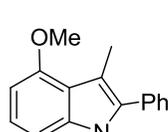
**5cg**



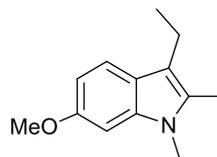
**5'cg**



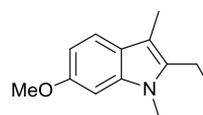
**5dg**



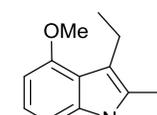
**5'dg**



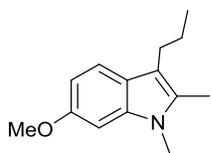
**5eg**



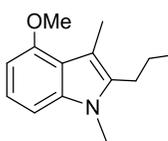
**5'eg**



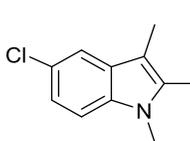
**5''eg**



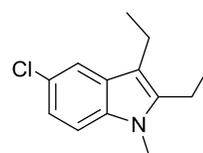
**5fg**



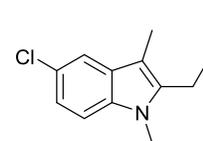
**5'fg**



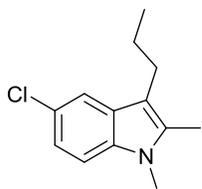
**5ah**



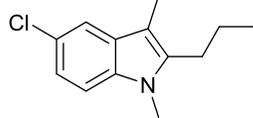
**5bh**



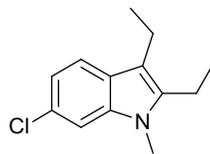
**5'eh**



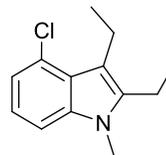
**5fh**



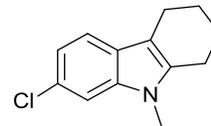
**5'fh**



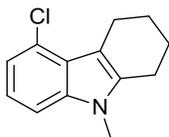
**5bi**



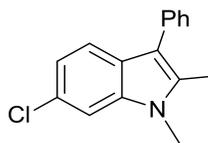
**5'bi**



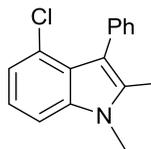
**5ci**



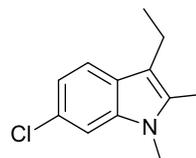
**5'ci**



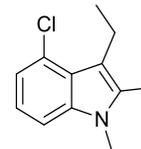
**5di**



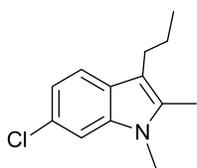
**5'di**



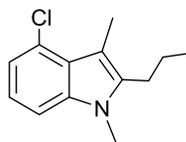
**5ei**



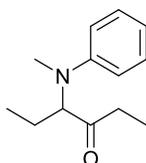
**5'ei**



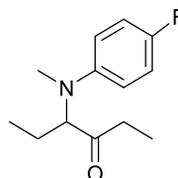
**5fi**



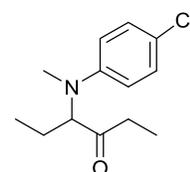
**5'fi**



**4ba**



**4be**



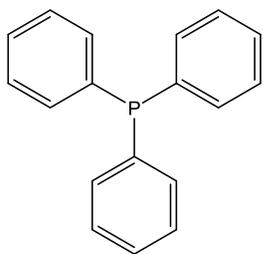
**4bh**

## LISTA DE ABREVIATURAS

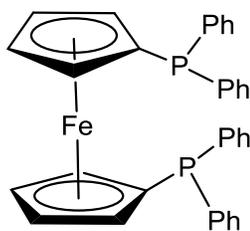
<b>D'BPF</b>	1,1'-bis(di-tert-butilfosfino)ferroceno
<b>dppf</b>	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
<b>rac-BINAP</b>	(±)2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
<b>dppp</b>	Difenilfosfinopropano
<b>DIPHOS ó dppe</b>	Difenilfosfinoetano
<b>PPh<sub>3</sub></b>	Trifenilfosfina
<b>PhSelenyl</b>	1,3-Bis[(fenilseleno)metil]-benceno
<b>R-MeO-BIPHEP</b>	(R)-(-)-2,2'-Bis[di(3,5-di-t-butil-4-metoxifenil)fosfino]-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo
<b>R-PROPHOS</b>	(R)-(+)-1,2-Bis(difenilfosfino)propano
<b>S-Chiraphos</b>	(2S,3S)-(-)- Bis(difenilfosfino)butano
<b>S-QUINAP</b>	(S)-(-)-1-(2-Dipenilfosfino-1-naftil)isoquinolina
<b>(R,R)-DIOP</b>	(-)-2,3-O-isopropilideno-2,3-dihidroxi-1,4-bis(bisdifenilfosfino)butano
<b>R-C3-TUNEPHOS</b>	(R)-1,13-Bis(difenilfosfino)-7,8-dihidro-6H-dibenzo[f,h][1,5]dioxonina
<b>S-NMDPP</b>	(S)-(+)-neomentildifenilfosfina
<b>R-iPr-PHOX</b>	(S)-2-[2-(difenilfosfino)fenil]-4-isopropil-4,5-dihidrooxazol
<b>(S,S)-Me-DUPHOS</b>	(+)-1,2-Bis[(2S,5S)-2,5-dimetilfosfolano] benceno
<b>CTH-(R)-P-PHOS</b>	(R)-(+)-2,2',6,6'-tetrametoxi-4,4'-bis(difenilfosfino)-3,3'-bipiridina
<b>R-Tol-BINAP</b>	(R)-(+)-2,2'-Bis(di- <i>p</i> -tolilfosfino)-1,1'-binaftilo
<b>R-MOP</b>	(R)-(+)-2-(Difenilfosfino)-2'-metoxi-1,1'-binaftilo
<b>MeOH</b>	Metanol
<b>THF</b>	Tetrahidrofurano
<b>TFE</b>	2,2,2-trifluoroetanol
<b>TFA</b>	Ion trifluoroacetato
<b>HTFA o Htfa</b>	Ácido trifluoroacético
<b>T.M.</b>	Tamiz molecular
<b>°C</b>	Grados Celsius
<b>CG-EM</b>	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas
<b>Hz</b>	Hertz
<b>δ</b>	desplazamiento químico (RMN)
<b>Me</b>	Metilo
<b>J</b>	Constante de acoplamiento
<b>ppm</b>	Partes por millón
<b>RMN</b>	Resonancia Magnética Nuclear

<b><sup>1</sup>H-RMN</b>	Resonancia magnética de hidrógeno
<b><sup>13</sup>C-RMN</b>	Resonancia magnética de carbono
<b><sup>31</sup>P-RMN</b>	Resonancia magnética de fósforo
<b><i>s</i></b>	Simple
<b><i>d</i></b>	Doble
<b><i>t</i></b>	Triple
<b><i>c</i></b>	Cuádruple
<b><i>m</i></b>	Múltiple
<b><i>br.</i></b>	Señal ancha
<b>IE</b>	Impacto electrónico
<b>EM</b>	Espectrometría de masas
<b><i>m/z</i></b>	Relación masa carga
<b>FAB<sup>+</sup></b>	Bombardeo con átomos rápidos en modo positivo
<b>IR</b>	Infrarrojo
<b><i>ν</i></b>	Vibración (IR)
<b>h</b>	horas
<b>psi</b>	Libras por pulgada cuadrada
<b>%C</b>	Porcentaje de conversión
<b>%S</b>	Porcentaje de selectividad
<b>%e.e.</b>	Porcentaje de eficiencia enantiomérica

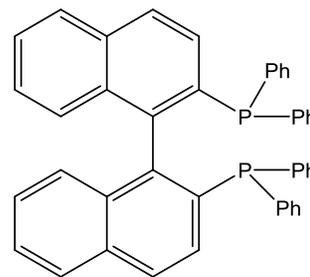
## Ligantes utilizados en este trabajo



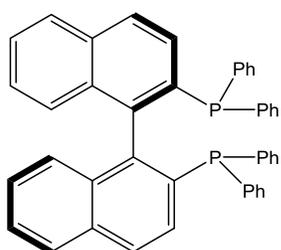
Trifenilfosfina (PPh<sub>3</sub>)



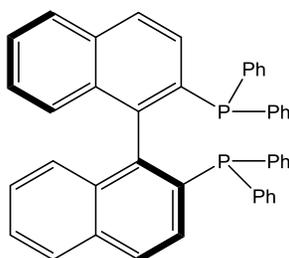
dppf



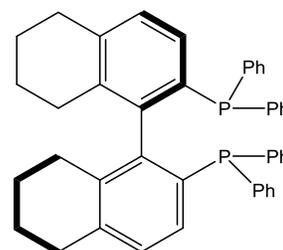
*rac*-BINAP



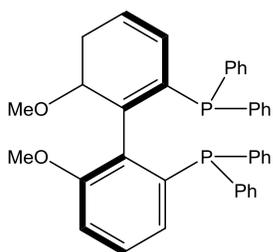
*R*-BINAP



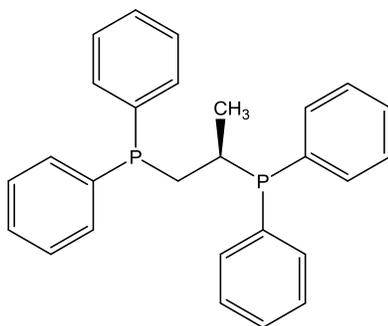
*S*-BINAP



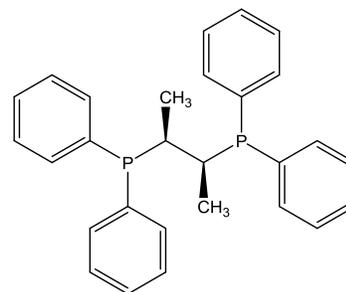
*R*-(+)-H<sub>8</sub>-BINAP



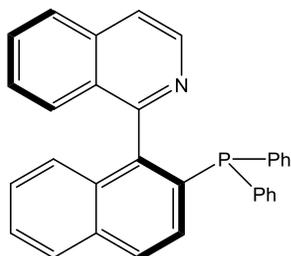
*R*-MeO-BIPHEP



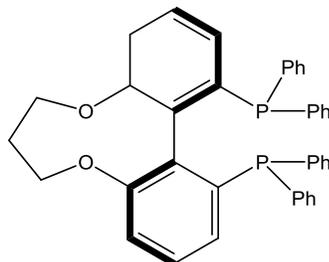
*R*-PROPHOS



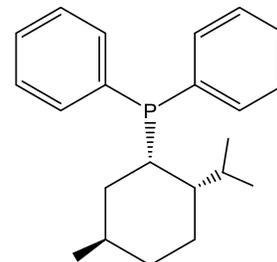
(*S,S*)-CHIRAPHOS



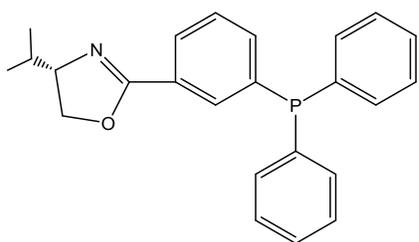
*S*-QUINAP



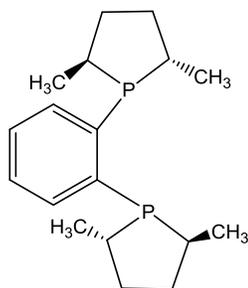
*R*-C<sub>3</sub>-TUNEPHOS



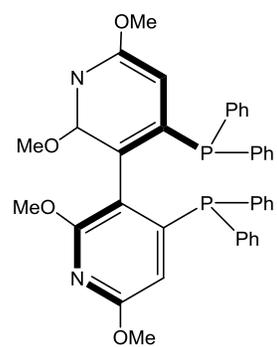
*S*-NMDPP



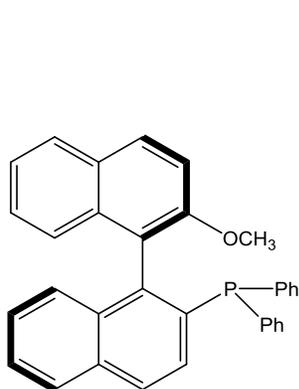
R-iPr-PHOX



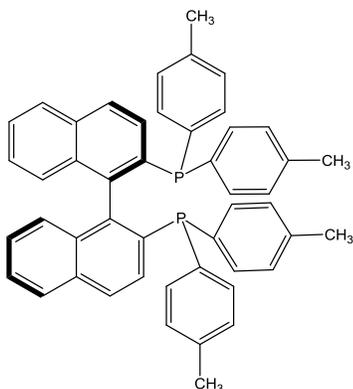
(S,S)-Me-DUPHOS



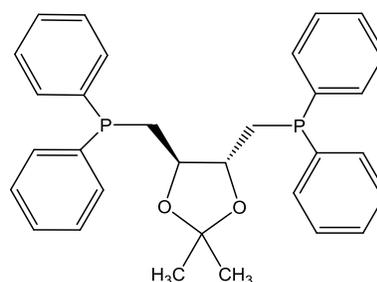
CTH-(R)-P-PHOS



R-MOP



(R)-Tol-BINAP



(R,R)-DIOP

# Contenido

## Capítulo 1

### Síntesis de Indoles 2,3-disustituídos a partir de $\alpha$ -dicetonas y anilinas N-sustituídas

1.1 Introducción .....	2
1.2 Antecedentes .....	3
1.2.1 Generalidades de los Indoles .....	3
1.2.2 Síntesis de Indoles .....	4
1.2.2.1 Síntesis de Indoles de Bischler y Fischer .....	4
1.2.2.2 Síntesis de indoles catalizadas por complejos de paladio .....	5
1.3 Justificación e Hipótesis .....	7
1.4 Objetivos .....	8
1.5 Discusión de resultados .....	9
1.6 Conclusiones .....	23
1.7 Parte experimental .....	25
1.7.1 Detalles generales de experimentación .....	25
1.7.2 Procedimiento general en la síntesis de indoles usando el sistema [Pd(tfa) <sub>2</sub> ]/dppf .....	25
1.7.3 Datos analíticos .....	26
1.8 Referencias .....	42

## Capítulo 2

### Mecanismo de Reacción en la Síntesis de Indoles 2,3-disustituídos

2.1 Introducción .....	48
2.2 Antecedentes .....	49
2.2.1 Aspectos generales de paladio (II) en catálisis .....	49
2.2.2 Activaciones electrofílicas de dobles ligaduras por paladio (II) .....	49
2.2.3 Hidruros de paladio .....	50
2.3 Justificación e Hipótesis .....	52
2.4 Objetivos .....	53
2.5 Discusión de resultados .....	54

2.5.1 Formación de regioisómeros a partir de sustratos asimétricos .....	54
2.5.2 Estudio sobre las condiciones óptimas de reacción y evaluación catalítica sobre los intermediarios de reacción.....	57
2.5.3 Estudio espectroscópico y espectrométrico de las especies de hidruro de paladio.....	64
2.5.4 Propuesta de mecanismo de reacción .....	68
2.6 Conclusiones .....	70
2.7 Metodología experimental.....	72
2.7.1 Estudio del intermediario $\alpha$ -cetoamínico; dependencia del Sistema [Pd(tfa) <sub>2</sub> ]/dppf/H <sub>2</sub> en la síntesis de indoles.....	72
2.7.1.1 Perfil catalítico en tolueno y diclorometano como disolventes .....	72
2.7.1.2 Test catalítico a partir del intermediario $\alpha$ -cetoamínico 4bh.....	72
2.7.1.2.1 Test en ausencia de hidrógeno .....	72
2.7.1.2.2 Test en presencia de hidrógeno.....	72
2.7.1.3 Test catalítico a partir del $\alpha$ -aminoalcohol.....	73
2.7.1.3.1 Síntesis del 4-fenilamino-3-hexanol .....	73
2.7.1.3.2 Test catalítico a partir del 4-fenilamino-3-hexanol.....	73
2.7.2 Estudio espectroscópico y espectrométrico de las especies de hidruro de paladio generadas bajo presión de H <sub>2</sub> . .....	74
2.7.2.1 Protocolo de estudio de las especies de hidruro de paladio en el medio de reacción.....	74
2.7.2.2 Estudios de espectroscopia IR y espectrometría FAB <sup>+</sup> .....	74
2.7.3 Datos espectroscópicos y espectrométrico .....	75
2.8 Referencias.....	78

### Capítulo 3

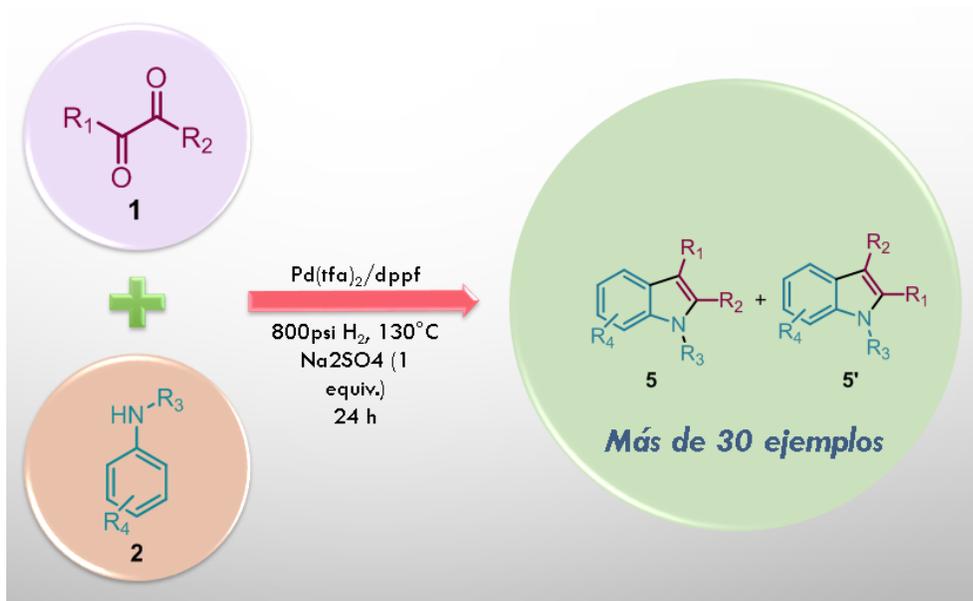
#### Síntesis de $\alpha$ -cetoaminas quirales e indolinas

3.1 Introducción .....	83
3.2 Antecedentes.....	84
3.2.1 Generalidades.....	84
3.2.2 Síntesis de aminas quirales .....	84
3.2.3 Síntesis de indolinas .....	85
3.3 Justificación e Hipótesis.....	87

3.4	Objetivos.....	88
3.5	Discusión y Resultados.....	89
3.5.1	Síntesis de $\alpha$ -dicetonas por aminación reductiva.....	89
3.5.2	Síntesis de 3-arilindolinas por medio de aminación reductiva.....	96
3.6	Conclusiones .....	106
3.7	Parte experimental.....	107
3.7.1	Detalles generales de experimentación .....	107
3.7.2	Procedimiento general en la síntesis de $\alpha$ -cetoaminas empleando [PdBr <sub>2</sub> -BINAP], [Pd(tfa) <sub>2</sub> (R-H <sub>8</sub> -BINAP)] y [NiCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] como precursores catalíticos. ....	107
3.7.2.1	Método A: síntesis de $\alpha$ -cetoaminas empleando el sistema catalítico [Pd(tfa) <sub>2</sub> ]/L y [Rh(CO) <sub>2</sub> (acac)]/L .....	108
3.7.2.2	Método B: síntesis de $\alpha$ -cetoaminas empleando el sistema catalítico [Rh(CO) <sub>2</sub> (acac)]/L (L corresponde a diferentes ligantes fosforados quirales)..	108
3.7.3	Análisis espectroscópico de las especies de hidruro de rodio generadas bajo presión de H <sub>2</sub> a partir de [Rh(CO) <sub>2</sub> (acac)]/(R)-Tol-BINAP. ....	108
3.7.3.1	Protocolo de preparación de la disolución con las especies de hidruro de rodio.....	108
3.7.4	Procedimiento general en la síntesis de indolinas usando el sistema Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> /L.....	109
3.7.5	Síntesis de la cetoamina 15am .....	109
3.7.6	Síntesis de la 5-Metil-2-fenilindolina a partir del intermediario 15am .	109
3.7.7	Datos analíticos.....	110
3.8	Referencias.....	111
Anexos	.....	113
Publicación	.....	146

# Capítulo 1

## Síntesis de Indoles 2,3-disustituídos a partir de $\alpha$ -dicetonas y anilinas *N*-sustituídas



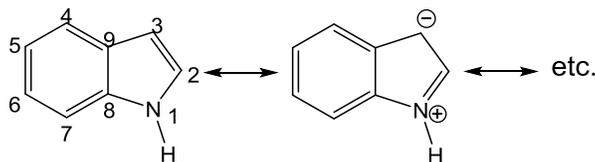
*En este capítulo se describe la síntesis de dos familias de indoles 2,3-disustituídos a partir  $\alpha$ -dicetonas y anilinas *N*-sustituídas. La reacción fue catalizada utilizando el sistema  $[\text{Pd}(\text{tfa})_2]/\text{dppf}/\text{H}_2$  obteniéndose buenos porcentajes de conversión y selectividad hacia los compuestos indólicos.*

## 1.1 Introducción

En el presente proyecto de investigación se estableció una nueva ruta regioselectiva en la síntesis de indoles 2,3-disustituidos, por medio de un proceso catalítico tándem, donde se emplearon derivados  $\alpha$ -dicetónicos y anilinas *N*-sustituidas como sustratos de partida, y se estudiaron algunos precursores catalíticos de paladio con ligantes fosfinados. Cuando se utilizó Pd(TFA)<sub>2</sub>/dppf como precursor catalítico, con una carga de 2% mol Pd en una relación molar metal:ligante de 1:1.5, con diclorometano seco como disolvente, en presencia de un desecante (1 equivalente de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) a una presión de H<sub>2</sub> de 800 psi y una temperatura de 130°C con un tiempo de reacción de 24 horas, se obtuvieron buenos porcentajes de conversión y selectividad hacia el indol 2,3-disustituido. Por lo tanto, en este capítulo se presenta el proceso de optimización de esta ruta de síntesis, así como la generalización del sistema optimizado, bajo condiciones reductoras y libre de agentes oxidantes externos como se proponen en otras rutas de síntesis.

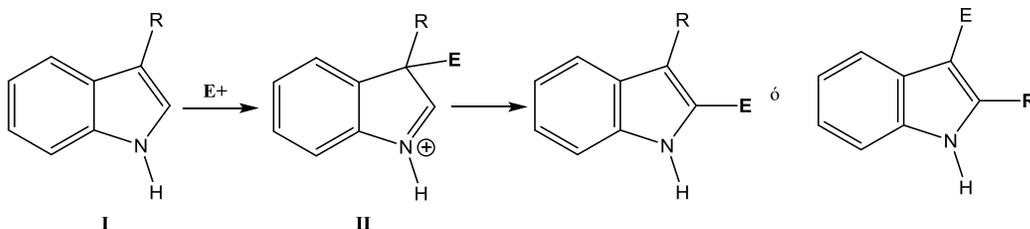
## 1.2 Antecedentes

### 1.2.1 Generalidades de los Indoles



Esquema 1.1. Resonancia electrónica del indol

El indol es un compuesto heterocíclico rico en electrones  $\pi$ , con un átomo de nitrógeno (que aporta un par de electrones en un sistema de 10 electrones  $\pi$ ), lo que lo hace clasificar como un compuesto aromático.<sup>[1-2]</sup> Como se observa en el Esquema 1.1, el anillo indólico presenta una estructura resonante, donde la reactividad en mayor proporción es en el carbono C(3). Catalan y col.<sup>[3-4]</sup> explican esto por medio de cálculo de orbitales moleculares, donde la densidad electrónica y la energía relativa de los intermediarios involucrados en la sustitución electrofílica muestra este favorecimiento, por lo tanto, si el indol está sustituido en la posición 1 y 2 (N-1 y C(2)), el patrón de reactividad no es afectado, por lo que la adición electrofílica se efectúa sobre el carbono C(3). No obstante, en indoles 3-sustituidos no es tan seguro que la adición ocurra sobre la posición C(2) (Esquema 1.2), en lugar de ello la adición electrofílica se da sobre la posición C(3) generando el intermediario II (Esquema 1.2), a partir de este, por medio de una migración de uno de los sustituyentes en el carbono C(3) hacia el carbono C(2) se puede obtener un indol 2,3-disustituido.



Esquema 1.2. Reactividad del anillo indólico frente a un sustrato electrofílico.

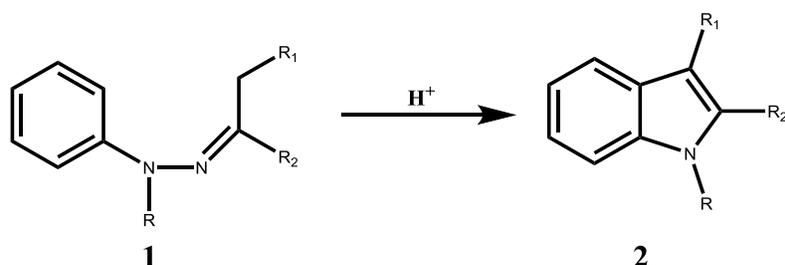
Los compuestos indólicos han tenido un alto interés en la industria farmacéutica,<sup>[5-8]</sup> esto genera una importancia en el estudio de diferentes rutas de síntesis de estos compuestos,<sup>[9-12]</sup> ya que el anillo indólico forma parte de una variedad de compuestos presentes en numerosos productos naturales, así como en

compuestos con actividad biológica y alta afinidad a muchos receptores celulares,<sup>[12-18]</sup> entre ellos los indoles 2,3-disustituídos que poseen un potencial terapéutico como por ejemplo la vinblastina,<sup>[12]</sup> reserpina,<sup>[13]</sup> okaraminas,<sup>[14]</sup> y la indometacina,<sup>[15]</sup> entre otros.

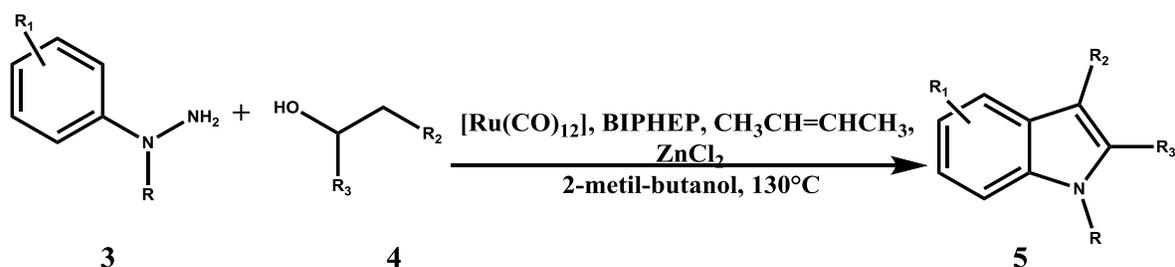
## 1.2.2 Síntesis de Indoles

### 1.2.2.1 Síntesis de Indoles de Bischler y Fischer

Dentro de las rutas de síntesis, la metodología más conocida es la síntesis de indoles de Fischer (Esquema 1.3), esta reacción suele ser en algunos casos un protocolo simple y eficiente en la transformación de *N*-aril-hidrazonas enolizables (**1**) para la obtención de indoles (**2**),<sup>[19]</sup> generalmente esta reacción ocurre por calentamiento de diferentes derivados carbonílicos y las aril-hidracinas en presencia de un ácido apropiado que participa como catalizador en el proceso, sin embargo, la inestabilidad y toxicidad de las aril-hidracinas han limitado el desarrollo de otros métodos como este.<sup>[20-21]</sup>



Esquema 1.3. Síntesis de indoles de Fischer



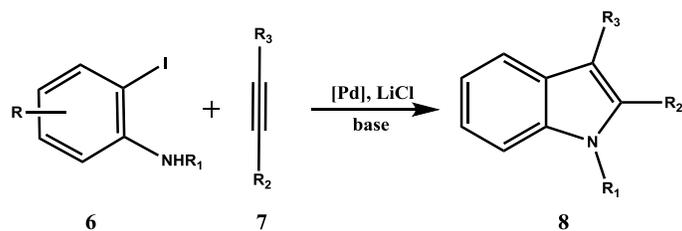
Esquema 1.4. Síntesis de indoles 2,3-mediante reacciones de Fischer.

No obstante, Porcheddu y col.<sup>[22]</sup> muestran una nueva versión de la síntesis de indoles de Fischer a partir de los derivados de la fenilhidracina (**3**) empleando alcoholes primarios y secundarios (**4**) los cuales son oxidados a los respectivos

compuestos carbonílicos por medio de especies de rutenio, posteriormente estos productos se condensan con los derivados de la fenilhidracina generando la respectiva hidrazona que es ciclada en presencia de  $ZnCl_2$  para obtener el respectivo indol (**5**) (esquema 1.4).

### 1.2.2.2 Síntesis de indoles catalizadas por complejos de paladio

Además de especies de rutenio,<sup>[22-23]</sup> también se han empleado especies de titanio,<sup>[24]</sup> cobre,<sup>[25-26]</sup> rodio.<sup>[27]</sup> Recientemente también se han empleado catalizadores de paladio,<sup>[28]</sup> como es el caso de la síntesis de indoles de Larock (Esquema 1.5),<sup>[29]</sup> la cual se basa en reacciones entre derivados de 2-Iodoanilinas *N*-sustituidas (**6**) y alquinos internos (**7**) mediadas por catalizadores a base de paladio para obtener el respectivo indol *N*-sustituido (**8**). Esta metodología se ha extendido a 2-bromoanilinas y 2-cloroanilinas con alquinos internos como reporta Shen y col.<sup>[30]</sup>, los cuales estudian las reacciones entre los sustratos mencionados en presencia de  $K_2CO_3$  y  $Pd(OAc)_2$  a  $130^\circ C$ , usando 1,1'-bis(di-tert-butilfosfino)ferroceno ( $D^tBPF$ ) como ligante y *N*-metil-2-pirrolidona (NMP) como disolvente, obteniendo indoles 2,3-disustituidos con un rendimiento entre 60 y 90% y una excelente regioselectividad que generalmente es atribuida al impedimento estérico de los sustratos alquinos, así como el ligante ( $D^tBPF$ ) empleado dentro del proceso de activación del enlace C-Cl del cual también se espera una participación en la regioquímica del proceso.



**Esquema 1.5.** Síntesis de indoles 2,3-disustituidos por vía Larock.

Con respecto a las 2-iodoanilinas como sustratos de partida, Sakamoto y colaboradores,<sup>[31]</sup> han reportado ciclaciones a partir de 2-alquililanilinas en presencia de monóxido de carbono y metanol, en donde la reacción es mediada por un alcóxido metálico. Además de la síntesis de indoles de Larock y sus diversas modificaciones, están las ciclaciones de Heck de bromoenaminonas

como las que reporta Chen y col.,<sup>[32]</sup> así como la ciclación intramolecular de Heck reportada por Tietze y Grote.<sup>[33]</sup> Adicional a esto se han reportado en la literatura reacciones de ciclación oxidativa de *N*-arilaminas y compuestos  $\alpha$ -dicarbonílicos en la obtención de indoles empleando catalizadores de paladio y con la intervención de cobre(I) en la recuperación de la especie catalítica activa,<sup>[34-35]</sup> este es un ejemplo de una ciclación oxidativa. Recientemente, se han desarrollado procesos de ciclación oxidativa de *N*-arilaminas, obteniéndose indoles a través de la activación de dos enlaces C-H usando O<sub>2</sub> como oxidante.<sup>[36-37]</sup>

Referente a la síntesis de indoles 2,3-disustituídos mediados por catalizadores de paladio, hay reportes de la síntesis de estos indoles a partir de derivados del tetraborato de arenodiazonio y 2-alquilnitrifluoroacetanilidas por medio de un proceso domino que transcurre vía una ruta similar al proceso Heck.<sup>[38]</sup> En la mayoría de los casos, la formación de indoles por vía oxidativa requiere una alta carga de catalizador (5-20%) y un agente oxidante externo en el medio de reacción.<sup>[39-41]</sup>

En nuestro laboratorio se ha reportado una nueva ruta tándem en la síntesis de indoles 2,3-disustituídos por medio de una aminación reductiva de  $\alpha$ -dicetonas en fase homogénea con sistemas a base de paladio.<sup>[42]</sup> Esta ruta a diferencia de otros métodos, por ejemplo en la síntesis de indoles de Fischer,<sup>[20-22]</sup> o en algunas síntesis de indoles por vía ciclización tipo Heck,<sup>[36-38]</sup> se evita la preparación previa de diversos sustratos, así como el número de pasos para generar el indol deseado, ya que parte de dos sustratos comerciales y por medio de una reacción tándem se obtiene el producto de interés.

Asimismo, el protocolo desarrollado se ha aplicado en la síntesis de indoles 2-sustituídos a partir de derivados de fenilglioxal y anilinas sustituidas,<sup>[43]</sup> obteniendo el correspondiente indol por medio de una reacción tándem que igual a la anterior ruta mencionada presenta las mismas ventajas de proceso.

### 1.3 Justificación e Hipótesis

Como se ha mencionado anteriormente, los anillos indólicos están presentes en diversas estructuras encontradas en la naturaleza, así como en receptores celulares que hacen interesantes los compuestos indólicos en estudios de actividad biológica, y en el desarrollo de productos farmacéuticos a base de indoles. Esto despierta un interés por encontrar nuevas rutas de síntesis de dichos compuestos. En la actualidad se encuentran en la literatura diversos estudios de síntesis de indoles que por lo general es por vía oxidativa, requiriendo altas cargas de paladio en el proceso catalítico, así como agentes oxidantes externos, agregando que muchos sustratos de partida requieren diversos pasos previos en su obtención para proceder a la formación del anillo indólico. Por lo tanto, es necesario el desarrollo de nuevas rutas en la síntesis de indoles que requiera menos procesos en su obtención, así como la disminución de aditivos en estos procedimientos de síntesis.

Actualmente, en la literatura no se encuentran trabajos donde se lleve a cabo la síntesis de indoles 2,3-disustituídos por vía de aminación reductiva en presencia de catalizadores de paladio. Teniendo en cuenta la versatilidad del paladio en reacciones de acoplamiento C-C en diferentes condiciones de reacción, se planteó la siguiente hipótesis:

Debido a la versatilidad de los complejos de paladio en la síntesis de heterociclos por medio de la activación de enlaces C-H, para la formación de enlaces C-C utilizando anilinas y compuestos dicetónicos:

Es posible que al utilizar  $\alpha$ -dicetonas y anilinas *N*-sustituídas en una reacción tándem bajo condiciones reductivas en presencia de catalizadores de paladio se formen indoles 2,3-disustituídos.

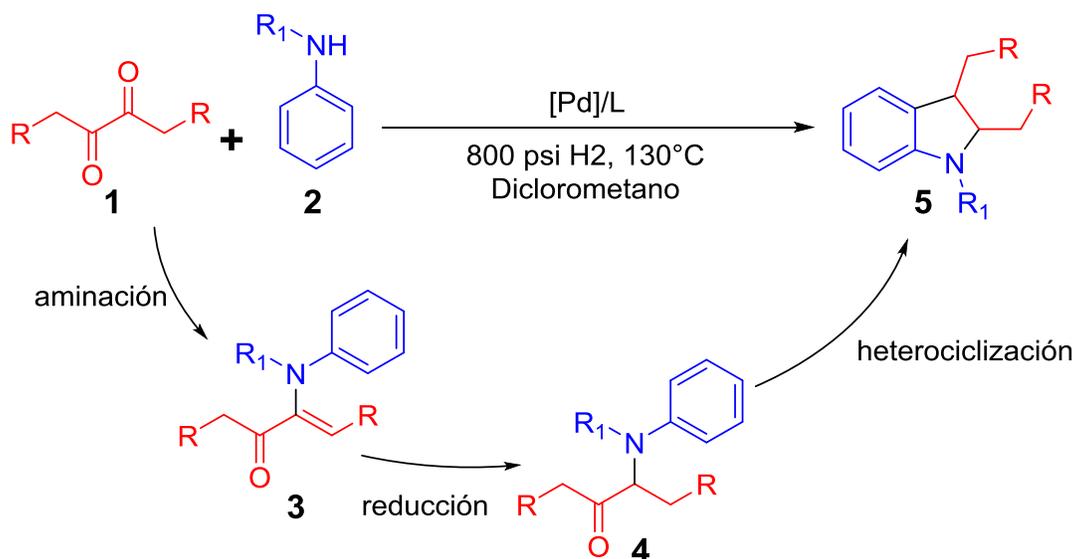
Para lograr esta meta, se planteó el siguiente objetivo general con su respectivo objetivo específico.

## 1.4 Objetivos

- Evaluar sistemas catalíticos a base de paladio con ligantes fosforados en reacciones de aminación reductiva a partir de dicetonas y arilaminas.
  - El estudio y optimización de las condiciones de reacción para la síntesis de los diferentes derivados de indoles 2,3-disustituidos a partir de reacciones tipo tándem mediadas por sistemas catalíticos a base de paladio.

## 1.5 Discusión de resultados

En el presente trabajo nos propusimos a sintetizar índoles 2,3-disustituídos a partir de sustratos  $\alpha$ -dicetónicos y anilinas *N*-sustituídas (esquema 1.6), se espera obtener primeramente una reacción de condensación para dar un intermediario  $\alpha$ -cetoenamínico **3** que por una reducción favorecida por un sistema catalítico a base de complejos de paladio, formaría un intermediario  $\alpha$ -cetoamínico **4**, el cual finalmente sufriría una reacción de ciclación, formando así el indol 2,3-disustituído **5** (Esquema 1.6).



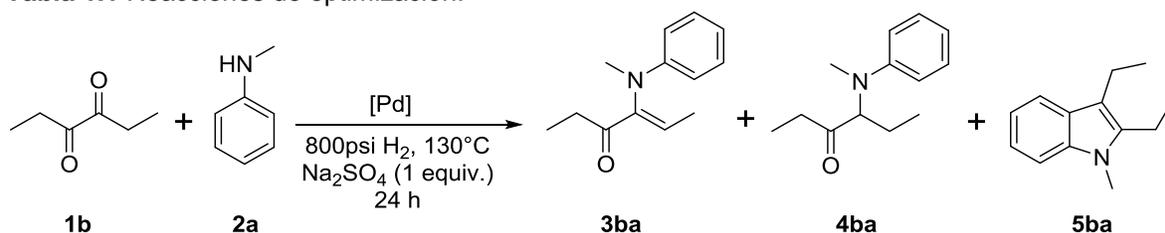
**Esquema 1.6.** Síntesis del *N*-metil-2,3-dietilindol a partir de 3,4-hexanodiona y *N*-metilanilina por medio de una reacción tándem mediada por especies de paladio.

Para ello se evaluó la reacción entre la 3,4-hexanodiona **1b** y la *N*-metilanilina **2a** en ausencia de especies de paladio. La reacción se ejecutó a 800 psi de H<sub>2</sub>, 130°C con 200 mg de tamiz molecular y un tiempo total de reacción de 24 horas, empleando diclorometano seco. Se obtuvo una conversión del 70% con trazas de la  $\alpha$ -cetoenamína **3ba** (Tabla 1.1, entrada 1), el remanente en el crudo de reacción se compone de productos no identificados, los cuales podría ser originados por reacciones de auto-condensación entre la 3,4-hexanodiona, tal como se reporta en algunas temperaturas en medios básicos o presencia de ácidos de Lewis,<sup>[44-50]</sup> entre otros factores que pueden facilitar dichas reacciones adversas en la síntesis de los respectivos indoles. En la entrada 2 (Tabla 1.1) se realiza la misma reacción o blanco en cloroformo deuterado (CDCl<sub>3</sub>) obteniéndose

un porcentaje de conversión de 70% y una selectividad del 99% hacia el intermediario cetoamínico **3ba**, en los anteriores blancos no se obtuvieron indoles, por lo tanto, a las condiciones estudiadas y en ausencia de precursores catalíticos no se forma el compuesto indólico.

Posteriormente se examinó la reacción entre la 3,4-hexanodiona **1b** y la *N*-metilanilina **2a** con el precursor catalítico [PdBr<sub>2</sub>] en diclorometano seco, a 120°C y 800 psi de H<sub>2</sub> por un periodo de 24 horas, en esta prueba preliminar se obtuvo una conversión del 99% y una selectividad hacia el compuesto indólico de 13% (Tabla 1.1, entrada 3), además de productos de reacción no deseados, la misma reacción a 130°C, produce un aumento en la selectividad del 20% hacia el indol **5ba** (Tabla 1.1, entrada 4). Con la finalidad de optimizar esta reacción se emplearon diferentes precursores catalíticos a base de paladio y diferentes ligantes fosfinados.

**Tabla 1.1** Reacciones de optimización.<sup>[a]</sup>



Entrada	[Pd] (mol %)	disolvente	%C <sup>[b]</sup>	3ba:4ba:5ba (%) <sup>[b]</sup>
<b>1</b>	---	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	70	<b>Trazas: 0:0</b>
<b>2</b>	---	CDCl <sub>3</sub>	20	<b>99:0:0</b>
<b>3<sup>[c]</sup></b>	PdBr <sub>2</sub> (2)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	99	<b>Trazas: 0:13</b>
<b>4</b>	PdBr <sub>2</sub> (2)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	99	<b>Trazas: 0:20</b>
<b>5</b>	PdBr <sub>2</sub> ( <i>rac</i> -BINAP) (1)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	99	<b>57:0:24</b>
<b>6</b>	PdBr <sub>2</sub> ( <i>rac</i> -BINAP) (2)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	99	<b>74:0:16</b>
<b>7</b>	PdBr <sub>2</sub> ( <i>rac</i> -BINAP) (2)	MeOH	99	<b>0:0:12</b>
<b>8</b>	PdBr <sub>2</sub> ( <i>rac</i> -BINAP) (2)	PhMe	99	<b>0:80:5</b>
<b>9</b>	PdBr <sub>2</sub> ( <i>rac</i> -BINAP) (4)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	96	<b>0:24:28</b>
<b>10</b>	PdBr <sub>2</sub> (dppf) (1)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	99	<b>32:0:5</b>
<b>11</b>	PdBr <sub>2</sub> (dppf) (2)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	99	<b>37:0:9</b>
<b>12</b>	Pd(tfa) <sub>2</sub> (2)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	99	<b>0:41:59</b>
<b>13</b>	<b>Pd(tfa)<sub>2</sub>(dppf) (2)</b>	<b>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></b>	<b>99</b>	<b>0:18:82</b>

[a]. Método General: Entradas 3-12; **1b** (1.0 mmol), **2a** (1.0 mmol), [Pd] (1-4 mol %), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1.0 equiv), disolvente (10 mL), 800 psi de H<sub>2</sub> a 130°C por 24 h.

[b]. Determinado por GC-MS.

[c] **1b** (1.0 mmol), **2a** (1.0 mmol), [PdBr<sub>2</sub>] (2 mol %), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1.0 equiv), disolvente (10 mL), 800 psi de H<sub>2</sub> a 120°C por 24 h.

Con la finalidad de obtener mejores selectividades hacia la síntesis de indoles 2,3-disustituidos a partir de sustratos  $\alpha$ -dicetónicos y anilinas *N*-sustituidas, se emplearon diferentes precursores catalíticos de paladio como por ejemplo Pd(tfa)<sub>2</sub>, PdBr<sub>2</sub>, PdBr<sub>2</sub>(*rac*-BINAP), PdBr<sub>2</sub>(dppf) y Pd(tfa)<sub>2</sub>(dppf).

Al emplear las especies PdBr<sub>2</sub>(*rac*-BINAP) y PdBr<sub>2</sub>(dppf) como precursores catalíticos (Tabla 1.1, entradas 5-11), se observan conversiones por encima de 96%, sin embargo, los rendimientos hacia el compuesto indólico fueron bajos (5-28%). Al usar metanol (MeOH) como disolvente de reacción se obtienen bajos porcentajes del compuesto indólico (Tabla 1.1, entrada 7), mientras que al remplazarlo por tolueno (PhMe) como disolvente de reacción, también se encontraron bajos rendimientos hacia el indol, pero con un alto porcentaje de selectividad (80%) hacia el intermediario  $\alpha$ -cetoamínico **4ba** (Tabla 1.1, entrada 8), es de resaltar que en la mayoría de estas reacciones (Tabla 1.1, entradas 5-9) hubo presencia de productos no identificados afectando la selectividad hacia los compuestos indólicos.

Con la especie Pd(tfa)<sub>2</sub> con carga catalítica del 2%mol [Pd], se obtiene un porcentaje de conversión de 99%, obteniéndose el indol **5ba** y la  $\alpha$ -cetoamínico **4ba** con rendimientos de 59% y 41% respectivamente, (Tabla 1.1, entrada 12), con ausencia de productos no deseados. No obstante, cuando se usa el complejo [Pd(tfa)<sub>2</sub>(dppf)] (2%mol Pd) como precursor catalítico en diclorometano, se obtiene la  $\alpha$ -cetoamina **4ba** y el *N*-metil-2,3-dietilindol **5ba** con un rendimiento del 82% y del 18% respectivamente (Tabla 1.1, entrada 13), se observa una mejoría en el rendimiento hacia el producto de interés con respecto a las anteriores entradas, además de un mejor comportamiento al emplear el dppf como ligante coordinado a la especie Pd(tfa)<sub>2</sub>. Este ligante es a su vez evaluado en ausencia de paladio bajo las mismas condiciones de reacción (Tabla 1.2, entrada 1), encontrando solo trazas del intermediario **3ba** y ausencia de la  $\alpha$ -cetoamina **4ba** e indol **5ba**.

**Tabla 1.2** Condiciones de optimización.<sup>[a, b]</sup>

Entrada	[Pd]/L (Pd mol %)	disolvente	%C <sup>[b]</sup>	3ba:4ba:5ba (%) <sup>[c]</sup>
1 <sup>[d]</sup>	dppf (1.5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	97	Trazas: 0:0
2 <sup>[e]</sup>	<b>Pd(tfa)<sub>2</sub>/dppf (2)</b>	<b>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></b>	<b>99</b>	<b>1:2:97</b>
3 <sup>[e]</sup>	Pd(tfa) <sub>2</sub> /dppf (2)	MeOH	99	0:0:12
4 <sup>[e]</sup>	Pd(tfa) <sub>2</sub> /dppf (2)	PhMe	99	0:38:62
5 <sup>[e]</sup>	Pd(tfa) <sub>2</sub> /dppf (2)	MeCN	97	0:0:18
6 <sup>[e]</sup>	Pd(tfa) <sub>2</sub> /dppf (1)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	99	1:1:43
7 <sup>[f]</sup>	Pd(tfa) <sub>2</sub> /dppf (2)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	98	14:0:59
8 <sup>[f]</sup>	Pd(tfa) <sub>2</sub> /dppf (2)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	99	20:0:42
9 <sup>[f]</sup>	Pd(tfa) <sub>2</sub> /dppf (2)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	99	12:0:17
10 <sup>[e]</sup>	Pd(tfa) <sub>2</sub> /dppf (4)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	99	0:17:74
11 <sup>[e]</sup>	PdBr <sub>2</sub> (MeCN) <sub>2</sub> /dppf(2)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	99	8:13:65
12 <sup>[e]</sup>	Pd(OAc) <sub>2</sub> /dppf (2)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	99	7:10:68
13 <sup>[e]</sup>	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> /dppf (2)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	99	1:15:71
14 <sup>[e]</sup>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> /dppf (2)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	99	6:14:78

[a]. Condiciones óptimas: Entrada 2; **1b** (1.0 mmol), **2a** (1.0 mmol), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1.0 equiv), radio molar de Pd/dppf (1:1.5); [Pd (tfa)<sub>2</sub>] (0.0068g, 0.02 mol), dppf (0.017 g, 0.03 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) con una presión de 800 psi de H<sub>2</sub> a 130°C por 24 h.

[b]. Método General: Entradas 3-14; **1b** (1.0 mmol), **2a** (1.0 mmol), precursor de paladio (1-4 mol %), ligante (1.5-8.0 mol %).

[c]. Determinado por GC-MS.

[d]. **1a** (1.0 mmol), **2a** (1.0 mmol), dppf (1.5% mol).

[e]. Pd:dppf (1:1.5).

[f]. Para las entradas 18, 19 y 20 el radio molar de Pd/dppf es de 1:1, 1:3 y 1:4 respectivamente.

Debido a lo observado en el comportamiento en las especies Pd(tfa)<sub>2</sub> y Pd(tfa)<sub>2</sub>(dppf) se emplearon precursores catalíticos formados *in situ* con Pd(tfa)<sub>2</sub> y dppf con diferentes relaciones Pd:dppf en la reacción de síntesis en mención. Usando el sistema catalítico Pd(tfa)<sub>2</sub>/dppf (2%mol Pd; Pd:dppf 1:1.5) en diclorometano se observa una conversión del 99% y un rendimiento de 97% hacia el indol **5ba** (Tabla 1.2, entrada 2), cuando se emplea metanol, tolueno o acetonitrilo como disolvente de reacción, la selectividad hacia el compuesto indólico decae (Tabla 1.2, entradas 3-5), en metanol y acetonitrilo se favorecen

reacciones no deseadas de auto-condensación mientras que en tolueno la reacción es limpia obteniéndose el producto **4ba** y **5ba** con rendimientos del 38% y 62% respectivamente. También se usaron diferentes cargas de precursor catalítico en el mejor disolvente para esta reacción (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco), así como diferentes relaciones Pd/dppf (Tabla 1.2, entradas 6-10), observándose ningún aumento en la selectividad hacia el compuesto indólico, al contrario, presentándose una disminución en su rendimiento.

Con otros precursores catalíticos a base de paladio como PdBr<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub>/dppf, Pd(OAc)<sub>2</sub>/dppf, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/dppf y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>/dppf se observaron rendimientos moderados hacia el *N*-metil-2,3- dietilindol **5ba** (65-78%, Tabla 1.2, entradas 11-14), además de cantidades significativas de los intermediarios **3ba** y **4ba**.

**Tabla 1.3** Comparación de ligantes (L) en la síntesis de *N*-Metil-2,3-dietilindol **5ba**.<sup>[a]</sup>

Entrada	Ligante (L)	%C <sup>[b]</sup>	3ba:4ba:5ba (%) <sup>[b]</sup>
1	PhSelenyl	99	0:18:69
2	<i>rac</i> -BINAP	97	2:4:74
3 <sup>[c]</sup>	PPh <sub>3</sub>	96	4:2:58
4	DIPHOS	98	0:8:15
5	dppp	99	0:6:56
6	dppb	99	0:11:23

[a] Pd(tfa)<sub>2</sub> (2 mol %), radio molar Pd/L (1:1.5).

[b] Determinado por GC-MS.

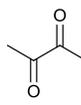
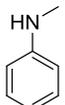
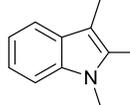
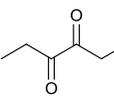
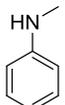
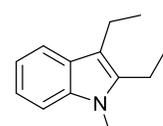
[c] Relación molar de Pd: PPh<sub>3</sub> (1:3).

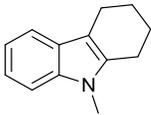
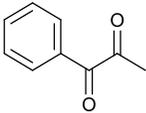
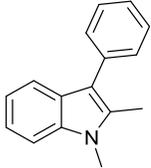
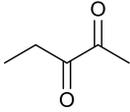
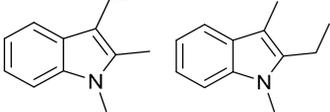
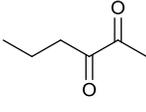
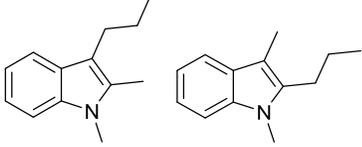
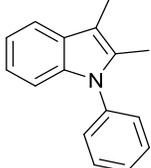
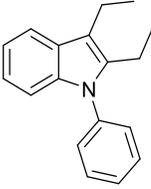
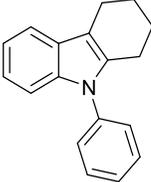
Tomando en consideración las condiciones óptimas de reacción, se usaron otros ligantes como 1,3-bis[(fenilseleno)metil]-benceno (PhSelenyl), *rac*-BINAP, PPh<sub>3</sub>, DIPHOS, dppp y dppb con los que se observaron productos no deseados. Sin embargo en las reacciones con PhSelenyl y *rac*-BINAP se alcanzaron selectividades de 69% y 74% hacia el indol **5ba** respectivamente (Tabla 1.3, entradas 1-2), mientras con los demás ligantes evaluados se observaron rendimientos por debajo del 58% (Tabla 1.3, Entradas 3-6), por lo tanto al reemplazar el ligante dppf por otras especies fosfinadas, así como el ligante selenil, no se obtienen resultados superiores a las condiciones óptimas observadas con el sistema Pd(tfa)<sub>2</sub>/dppf (2%mol [Pd], Pd:L 1:1.5, Tabla 1,2, entrada 2).

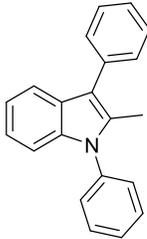
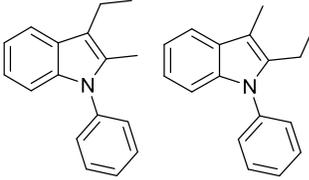
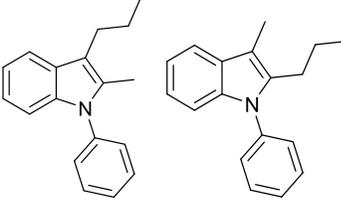
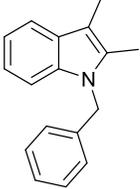
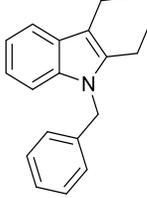
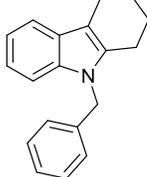
Una vez establecidas las condiciones óptimas de reacción, se generalizó el sistema con una variedad de sustratos  $\alpha$ -dicetónicos tanto simétricos como asimétricos, así como una variedad de anilinas *N*-sustituidas, obteniendo una serie de indoles 2,3-disustituídos en su mayoría con excelentes rendimientos (tabla 1.4). En uno de los casos donde se observó un rendimiento bajo (tabla 1.4, entrada 1) fue al emplear la 2,3-butanodiona, obteniendo el *N*-metil-2,3-dimetilindol 5aa con un rendimiento de apenas 48%, a pesar del poco impedimento estérico que posee la 2,3-butanodiona. Otro caso en el que se presentó un bajo rendimiento fue al emplear difenilamina **2b** con la fenilpropanodiona **1d**, debido al impedimento estérico presentado por los grupos fenilos en cada uno de los sustratos dificultando la reacción de condensación entre estos y por lo tanto, afectando la formación del intermediario  $\alpha$ -cetoamínico, generando un bajo rendimiento en la obtención del indol **5db** (47%, **Tabla 1.4**, entrada 10).

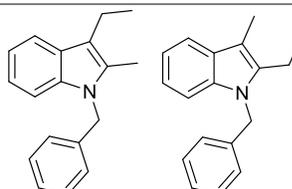
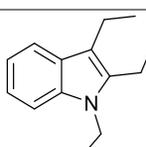
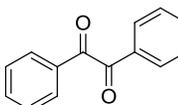
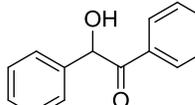
**Tabla 1.4 Alcance de los sustratos  $\alpha$ -dicetónicos y las anilinas *N*-sustituidas<sup>[a]</sup>**

$$\begin{array}{c}
 \text{R}_1 \\
 | \\
 \text{C}=\text{O} \\
 | \\
 \text{C}=\text{O} \\
 | \\
 \text{R}_2
 \end{array}
 + \begin{array}{c}
 \text{HN}-\text{R}_3 \\
 | \\
 \text{C}_6\text{H}_4-\text{R}_4
 \end{array}
 \xrightarrow[\text{Na}_2\text{SO}_4 (1 \text{ equiv.})]{\text{Pd}(\text{tfa})_2/\text{dppf}, 800 \text{ psi H}_2, 130^\circ\text{C}, 24 \text{ h}}
 \begin{array}{c}
 \text{R}_1 \\
 | \\
 \text{C}_6\text{H}_3-\text{R}_4 \\
 | \\
 \text{N}-\text{R}_3 \\
 | \\
 \text{C}_6\text{H}_4-\text{R}_4
 \end{array}
 + \begin{array}{c}
 \text{R}_2 \\
 | \\
 \text{C}_6\text{H}_3-\text{R}_4 \\
 | \\
 \text{N}-\text{R}_3 \\
 | \\
 \text{C}_6\text{H}_4-\text{R}_4
 \end{array}$$

Entrada	$\alpha$ -dicetona	Anilina	Distribución de Productos % <sup>[b]</sup>	Rendimiento total % <sup>[c]</sup>
1	 <b>1a</b>	 <b>2a</b>	 <b>5aa</b> (100)	48
2	 <b>1b</b>	 <b>2a</b>	 <b>5ba</b> (100)	96 (81) <sup>[d]</sup>

3	 <b>1c</b>	2a	 <b>5ca (100)</b>	91 (78) <sup>[d]</sup>
4	 <b>1d</b>	2a	 <b>5da (100)</b>	69
5	 <b>1e</b>	2a	 <b>5ea (75) 5'ea (25)</b>	97
6	 <b>1f</b>	2a	 <b>5fa (89) 5'fa (11)</b>	96 (77) <sup>[d]</sup>
7	<b>1a</b>	2b	 <b>5ab (100)</b>	99
8	<b>1b</b>	2b	 <b>5bb (100)</b>	96
9	<b>1c</b>	2b	 <b>5cb (100)</b>	86 (71) <sup>[d]</sup>

10	1d	2b		47
			<b>5db (100)</b>	
11	1e	2b		99
			<b>5eb (90)    5'eb (10)</b>	
12	1f	2b		80
			<b>5fb (94)    5'fb (6)</b>	
13	1a	2c		70
			<b>5ac (100)</b>	
14	1b	2c		71(60) <sup>[d]</sup>
			<b>5bc (100)</b>	
15	1c	2c		95 (83) <sup>[d]</sup>
			<b>5cc (100)</b>	

16	<b>1e</b>	<b>2c</b>	 <b>5ec</b> (91) <b>5'ec</b> (9)	<b>99</b>
17	<b>1b</b>	<b>2d</b>	 <b>5bd</b> (100)	<b>70</b>
18	 <b>1g</b>	<b>2a</b>	 <b>6ga</b> (100)	<b>50</b>

[a] Condiciones óptimas:  $\alpha$ -dicetona **1** (1.0 mmol), anilina *N*-sustituida **2** (1.0 mmol), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1.0 equiv), radio molar Pd:dppf (1:1.5); [Pd(tfa)<sub>2</sub>] (0.0066g, 0.02 mol), dppf (0.014 g, 0.03 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) con una presión de 800psi H<sub>2</sub> a 130°C por 24 h.

[b] Determinado por <sup>1</sup>H RMN.

[c] Determinado por GC-MS.

[d] El rendimiento aislado después de la cromatografía flash por columna se muestra entre paréntesis.

Encontramos un caso particular cuando llevamos a cabo la reacción con la difeniletanodiona **1g** y la *N*-metilanilina **2a** en el cual se obtiene solo el producto reducido **6ga** con un rendimiento del 50% (tabla 1.4, entrada 18), esto se explica porque la dicetona **1g** no posee  $\alpha$ -hidrógenos, por lo que no puede reaccionar con una amina secundaria como la *N*-metilanilina, presentándose solamente la reacción de reducción del grupo carbonilo. A diferencia de las reacciones con aminas primarias como la anilina, con la que se puede obtener el intermediario imínico y por lo tanto la formación del compuesto indólico, tal como se reporta en trabajos pasados en nuestro grupo de investigación.<sup>[42]</sup>

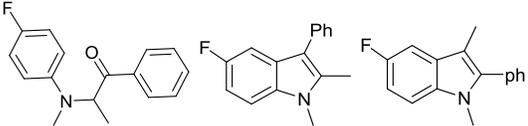
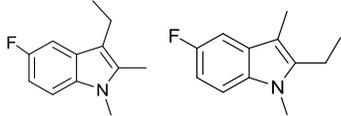
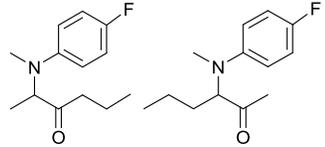
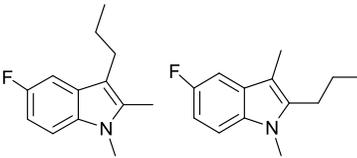
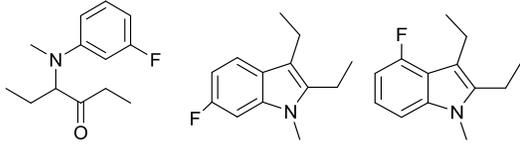
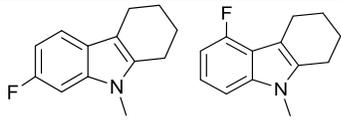
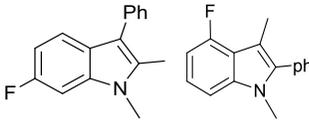
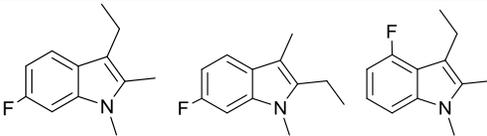
Dentro de la generalización es de resaltar en las entradas con  $\alpha$ -dicetonas asimétricas, puesto que a partir de estas se obtienen mezcla de indoles isómeros a nivel estructural, por ejemplo, cuando se usa 2,3-pentanodiona y *N*-metilanilina, se obtiene el *N*,2-dimetil-3-etilindol **5ea** y el *N*,3-dimetil-2-etilindol **5'ea** con selectividades del 75% y 25% respectivamente y un rendimiento total de 97% hacia la mezcla de estos indoles isoméricos (tabla 4, entrada 5), esto es debido a los intermediarios formados a partir de la dicetona asimétrica, puesto que a partir

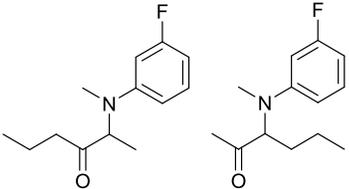
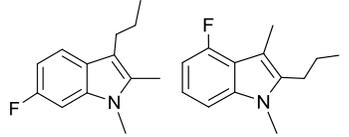
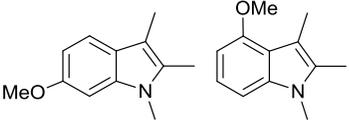
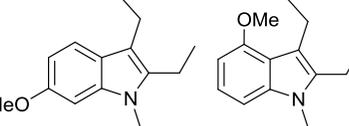
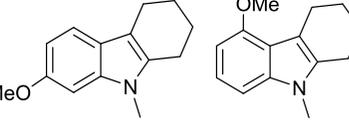
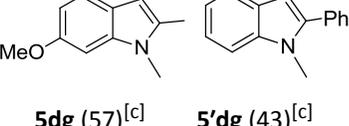
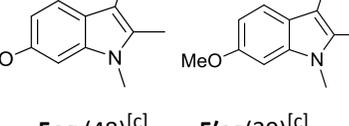
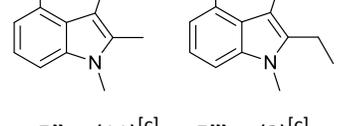
de esta se obtendrían dos tipos de isómeros  $\alpha$ -cetoamínicos {3-[metil(fenil)amino]-2-pentanona y 2-[metil(fenil)amino]-3-pentanona} de los cuales en una posterior ciclación se obtiene esta mezcla de regioisómeros.

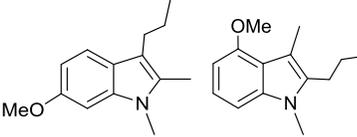
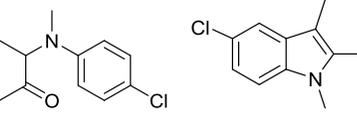
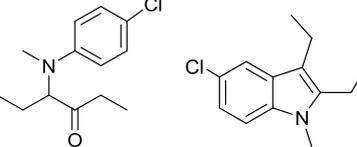
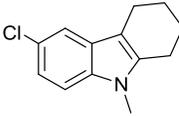
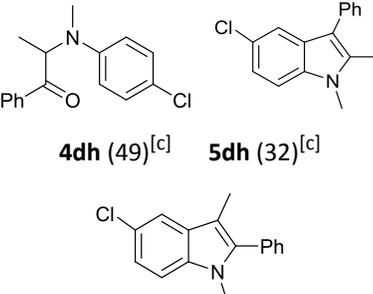
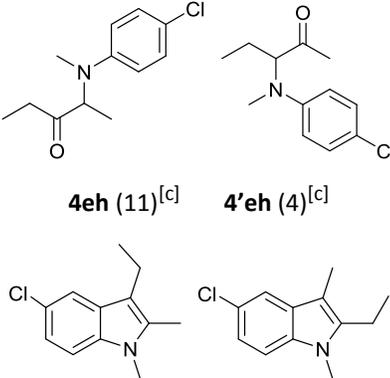
Con la finalidad de ampliar el alcance de la reacción, se emplearon un grupo de *N*-metilanilinas con diferentes sustituyentes en el anillo aromático (*m*-F, *m*-Cl, *m*-OMe, *p*-F y *p*-Cl) en presencia de las  $\alpha$ -dicetonas estudiadas en este trabajo (tabla 1.5). En estas reacciones se obtuvieron rendimientos de moderados a buenos, además en algunos casos se lograron observar los respectivos intermediarios  $\alpha$ -cetoamínicos a diferencia de las reacciones con la *N*-metilanilina **2a** presentadas en la tabla 1.4. La diferencia en la reactividad con las *N*-metilanilinas aril-sustituidas puede ser debido al efecto electro-atractor de los sustituyentes halogenados o del grupo *m*-OMe, el cual afecta en la ciclación del intermediario  $\alpha$ -cetoamínico **4** hacia la formación del anillo indólico.

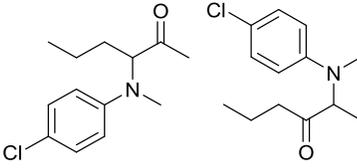
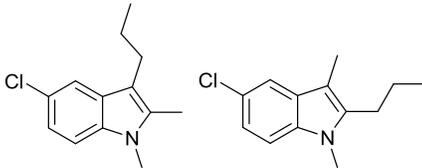
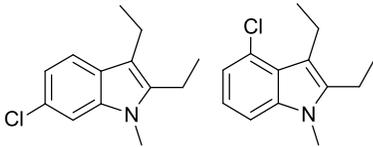
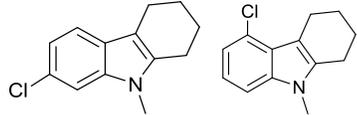
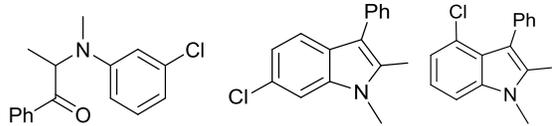
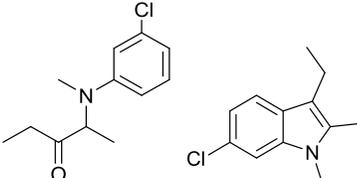
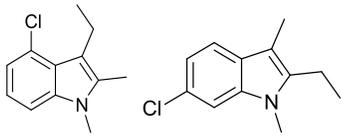
**Tabla 1.5** Alcance de los sustratos  $\alpha$ -dicetónicos y las *N*-metilanilinas aril-sustituidas.<sup>[a]</sup>

Entrada	$\alpha$ -dicetona	Anilina	Distribución de productos % <sup>[b]</sup>	Rendimiento Total % <sup>[c]</sup>
1	1b	2e	 <b>4be (79)<sup>[c]</sup></b> <b>5be (21)<sup>[c]</sup></b>	52
2	1c	2e	 <b>5ce (100)</b>	78 (62) <sup>[d]</sup>

3	1d	2e	 <b>4de (5)<sup>[c]</sup> 5de (56)<sup>[c]</sup> 5'de (39)<sup>[c]</sup></b>	86
4	1e	2e	 <b>5ee (77)<sup>[c]</sup>, 5'ee (23)<sup>[c]</sup></b>	99
5	1f	2e	 <b>4fe (26)<sup>[c]</sup> 4'fe (15)<sup>[c]</sup></b>  <b>5fe (37) 5'fe (22)</b>	90
6	1b	2f	 <b>4bf (21)<sup>[c]</sup> 5bf (66) 5'bf (13)</b>	94
7	1c	2f	 <b>5cf (55)<sup>[c]</sup> 5'cf (45)<sup>[c]</sup></b>	99
8	1d	2f	 <b>5df (52%)<sup>[c]</sup> 5'df (48%)<sup>[c]</sup></b>	88
9	1e	2f	 <b>5ef (57)<sup>[c]</sup> 5'ef (30)<sup>[c]</sup> 5''ef (13)<sup>[c]</sup></b>	97

10	1f	2f	 <p>4ff (26)<sup>[c]</sup>      4'ff (15)<sup>[c]</sup></p>	99
			 <p>5ff (38)<sup>[c]</sup>      5'ff (21)<sup>[c]</sup></p>	
11	1a	2g	 <p>5ag (74)<sup>[c]</sup>      5'ag (26)<sup>[c]</sup></p>	92
12	1b	2g	 <p>5bg (88)      5'bg (12)</p>	53
13	1c	2g	 <p>5cg (70)      5'cg (30)</p>	99 (81) <sup>[d]</sup>
14	1d	2g	 <p>5dg (57)<sup>[c]</sup>      5'dg (43)<sup>[c]</sup></p>	74
15	1e	2g	 <p>5eg (48)<sup>[c]</sup>      5'eg (39)<sup>[c]</sup></p>  <p>5''eg (11)<sup>[c]</sup>      5'''eg (2)<sup>[c]</sup></p>	64

16	1f	2g	 <b>5fg (80)<sup>[c]</sup></b> <b>5'fg (20)<sup>[c]</sup></b>	46
17	1a	2h	 <b>4ah (11)<sup>[c]</sup></b> <b>5ah (89)<sup>[c]</sup></b>	99
18	1b	2h	 <b>4bh (50)<sup>[c]</sup></b> <b>5bh (50)<sup>[c]</sup></b>	91 (74)
19	1c	2h	 <b>5ch (100)</b>	94 (83) <sup>[d]</sup>
20	1d	2h	 <b>4dh (49)<sup>[c]</sup></b> <b>5dh (32)<sup>[c]</sup></b> <b>5'dh (19)<sup>[c]</sup></b>	90
21	1e	2h	 <b>4eh (11)<sup>[c]</sup></b> <b>4'eh (4)<sup>[c]</sup></b> <b>5eh (81)</b> <b>5'eh (4)</b>	99

22	1f	2h	 <b>4'fh (11)<sup>[c]</sup> 4fh (44)<sup>[c]</sup></b>	97
			 <b>5fh/5'fh (45)</b>	
23	1b	2i	 <b>5bi (62) 5'bi (38)</b>	91(71) <sup>[d]</sup>
24	1c	2i	 <b>5ci (53) 5'ci (47)</b>	98
25	1d	2i	 <b>4di (90)<sup>[c]</sup> 5di/ 5'di (10)<sup>[c]</sup></b>	62
26	1e	2i	 <b>4ei (9)<sup>[c]</sup> 5ei (70)<sup>[c]</sup></b>	92
			 <b>5ei (13)<sup>[c]</sup> 5''ei (8)<sup>[c]</sup></b>	

[a] Condiciones óptimas:  $\alpha$ -dicetona 1 (1.0 mmol), anilina *N*-sustituida 2 (1.0 mmol), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1.0 equiv), radio molar Pd:dppf (1:1.5); [Pd(tfa)<sub>2</sub>] (0.0066 g, 0.02 mol), dppf (0.014 g, 0.03 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) con una presión de 800psi H<sub>2</sub> a 130°C por 24 h.

[b] Determinado por <sup>1</sup>H RMN.

[c] Determinado por GC-MS.

[d] El rendimiento aislado después de la cromatografía flash por columna se muestra entre paréntesis.

Respecto a las dicetonas asimétricas, al igual que en la tabla 4, aquí se presentan mezclas isoméricas en los respectivos indoles obtenidos, efecto observado también al emplear anilinas *meta*-sustituidas, por ejemplo, a partir de la 1,2-ciclohexanodiona y la *m*-metoxianilina se obtienen dos productos isoméricos, el 7-metoxi-9-metil-2,3,4,9-tetrahydrocarbazol **5cg** (70%) y el 5-metoxi-9-metil-2,3,4,9-tetrahydrocarbazol **5'cg** (30%), mientras en la entrada 15 cuando se usa la *m*-metoxianilina con la 2,3-pentanodiona, se obtienen 4 compuestos isoméricos con un rendimiento total de 64%, y selectividades de 48%(**5eg**), 39% (**5'eg**), 11% (**5''eg**) y 2% (**5'''eg**) respectivamente a cada isómero. En donde la mayor selectividad se centra sobre los isómeros *N*,2-dimetil-3-etil-6-metoxi-indol **5eg** y *N*,3-dimetil-2-etil-6-metoxi-indol **5'eg**, esto puede explicarse por la preferencia de activación C-H con el grupo metoxilo en la posición *para*- en comparación con el C-H en posición *meta*-, el cual ejercería mayor impedimento estérico en la activación C-H, generando un isómero mayoritario en el crudo de reacción con el sustituyente en la posición C(6) en el compuesto indólico.

## 1.6 Conclusiones

Se desarrollo una nueva estrategia de síntesis de indoles 2,3-disustituidos a partir de  $\alpha$ -dicetonas y anilinas *N*-sustituidas empleando el sistema [Pd(tfa)<sub>2</sub>]/dppf bajo condiciones reductoras.

Además se encontró en los indoles sintetizados una mezcla de regioisómeros al emplear  $\alpha$ -dicetonas asimétricas, al igual con las *N*-metilanilinas *meta*-sustituidas donde el isómero mayoritario es el indol con la posición C(2) menos sustituida en el primer caso, mientras en el último el isómero con mayor concentración en el crudo de reacción es el sustituido en el C(6).

En esta metodología se partio de diferentes sustratos  $\alpha$ -dicetónicos, así como de dos familias de anilinas (anilinas *N*-sustituidas y *N*-metilanilinas aril-sustituidas), obteniendo por lo tanto dos grupos de indoles 2,3-disustituidos, encontrando con esto una buena generalización del sistema y demostrando que el método se puede emplear en una amplia gama de derivados  $\alpha$ -dicetónicos. También se encontraron buenos porcentajes de conversión y de selectividad hacia los

respectivos indoles, lo que demuestra la eficiencia del sistema en el proceso catalítico.

## 1.7 Parte experimental

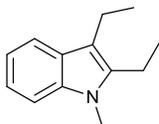
### 1.7.1 Detalles generales de experimentación

Los materiales de partida son comerciales y se usaron directamente. Los disolventes fueron secados usando procedimientos convencionales reportados en la literatura. Las reacciones se llevaron a cabo utilizando técnicas tipo Schlenk y reactores Parr durante el proceso catalítico. Los productos de reacción se purificaron por cromatografía de columna Flash con sílica gel (230-400). Los espectros RMN<sup>1</sup>H, RMN<sup>13</sup>C y RMN<sup>31</sup>P fueron realizados en un espectrómetro **Brucker AVANCE III (300 MHz)**. Los análisis EI-MS fueron obtenidos usando un espectrómetro de masas **Jeol JMS AX-505 HA**. Los análisis DART y los espectros de alta resolución (HRMS) para los nuevos compuestos fueron obtenidos en un espectrómetro de masas **Jeol The AccuTOF JMS-T100LC**. Los espectros IR para sólidos y líquidos fueron realizados en un equipo **Bruker ALPHA-P** con una técnica reflectancia total atenuada (ATR del inglés).

### 1.7.2 Procedimiento general en la síntesis de indoles usando el sistema [Pd(tfa)<sub>2</sub>]/dppf

En un tubo Schlenk, bajo atmósfera de nitrógeno, se hizo una disolución de [Pd(tfa)<sub>2</sub>] (0.02 mmol, 6.6 mg) y dppf (0.03 mmol, 14.0 mg) en 3.0 mL de diclorometano seco y se agitó por 10 minutos, luego se adicionó a la disolución 1.0 mmol de la  $\alpha$ -dicetona, 1.0 mmol de la anilina (*N*-sustituida o *N*-metil-aril-sustituida) y con diclorometano seco se completó a un volumen final de 10 mL. La mezcla fue transferida a un reactor Parr de 45 mL con 200 mg de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, previamente purgado con vacío/nitrógeno, El reactor fue presurizado con 800 psi de H<sub>2</sub>, y se llevó a 130°C en un baño de aceite con agitación constante por un periodo de 24 horas. Finalmente se concentró el crudo de reacción en rota-vapor, se cuantificó por cromatografía de gases acoplado a masas (GC-MS) y se purificó por cromatografía de columna con sílice (230-400) pre-tratada con trimetilamina (disolución al 1% en hexano), empleando como eluyente hexano/acetato de etilo (99:1, con trimetilamina 0.1% V/V).

### 1.7.3 Datos analíticos

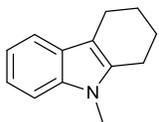


#### **N-Metil-2,3-dietilindol (5ba)**<sup>51</sup>

3,4-Hexanodiona (1.0 mmol, 114.0 mg), *N*-metilaniлина (1.0 mmol, 107.0 mg), [Pd(tfa)<sub>2</sub>] (0.02 mmol, 6.6 mg) y dppf (0.025 mmol, 14.0 mg) Se hicieron reaccionar en diclorometano seco de acuerdo con el procedimiento general, para obtener el indol **5ba**, aceite marrón, rendimiento (GC-MS: 96%).

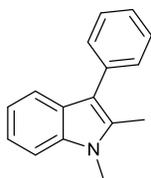
**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.76 (*d*, *J* = 7.7 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.44 (*d*, *J* = 8.0 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.37 (*dd*, *J* = 8.1 Hz, *J* = 6.7 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.31-7.26 (*m*, 1H, H<sub>Ar</sub>), 3.82 (*s*, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 2.96 (*q*, *J* = 7.5 Hz, 4H, -CH<sub>2</sub>-), 1.46 (*t*, *J* = 7.6 Hz, 3H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.41 (*t*, *J* = 7.6 Hz, 3H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.1, 136.8, 127.7, 120.7, 118.7, 118.4, 112.8, 108.8, 29.5, 17.8, 16.5, 15.1; **IR (cm<sup>-1</sup>)** ν 3052, 2962, 2929, 2870, 1653, 1469, 1366, 1231, 1067, 734, 699; **EI-MS** (*m/z*) 187, 172(100%), 157, 144, 128, 115. **DART** [*m*+1] 188.

#### **9-Metil-2, 3, 4 ,9-tetrahidro-1H-carbazol (5ca)**<sup>52</sup>



1,2-Ciclohexanodiona (1.0 mmol, 112.0 mg), *N*-metilaniлина (1.0 mmol, 107.0 mg) Se hicieron reaccionar en diclorometano seco de acuerdo con el procedimiento general, para obtener el indol **5ca** sólido incoloro, rendimiento (GC-MS: 91%).

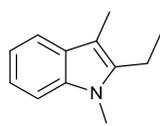
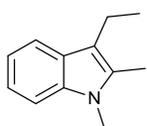
**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.50 (*d*, *J* = 7.8 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.27 (*d*, *J* = 7.9 Hz 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.15 (*d*, *J* = 8.2 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.13-7.06 (*m*, 1H, H<sub>Ar</sub>), 3.62 (*s*, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 2.79-2.70 (*m*, 4H, -CH<sub>2</sub>-), 2.02-1.84 (*m*, 4H, -CH<sub>2</sub>-); **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 136.9, 135.8, 127.3, 120.6, 118.7, 117.8, 109.3, 108.6, 29.0, 23.4, 23.3, 22.2, 21.2; **IR (cm<sup>-1</sup>)** ν 3051, 2932, 2843, 1469, 1374, 1310, 1240, 1180, 1006, 731; **EI-MS** (*m/z*) 185, 157(100%), 142, 128. **DART** [*m*+1] 186.



### **N,2-Dimetil-3-fenilindol (5da)**<sup>53</sup>

1-Fenil-1,2-propanodiona (1.0 mmol, 148.0 mg), *N*-metilanilina (1.0 mmol, 107.0 mg) se hicieron reaccionar en diclorometano seco de acuerdo con el procedimiento general, para obtener el indol **5da**, sólido incoloro, rendimiento (GC-MS: 69%).

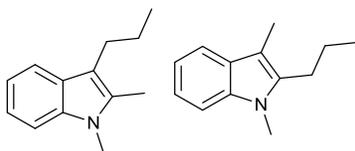
**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.58 (*dt*, *J* = 7.9, *J* = 0.9, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.44-7.39 (*m*, 3H, H<sub>Ar</sub>), 7.39-7.37 (*m*, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.26-7.18 (*m*, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.16-7.16 (*m*, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.06-7.00 (*m*, 1H, H<sub>Ar</sub>), 3.66 (*s*, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 2.41 (*s*, 3H, C-CH<sub>3</sub>) **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 136.8, 135.9, 133.5, 129.9, 128.6, 127.1, 125.8, 121.3, 119.8, 118.9, 114.2, 108.9, 29.8, 11.2; **IR (cm<sup>-1</sup>)** ν 3049, 3024, 2962, 1659, 1468, 1370, 1260, 1074, 1011, 796, 752, 739, 702; **EI-MS** (*m/z*) 221(100%), 224, 178, 144. **DART** [*m*+1]: 222.



### **N,2-Dimetil-3-etilindol (5ea)**<sup>52</sup> y **N,3-dimetil-2-etilindol (5'ea)**<sup>54</sup>

2,3-Pentanodiona (1.0 mmol, 100.0 mg), *N*-metilanilina (1.0 mmol, 107.0 mg) se hicieron reaccionar en diclorometano seco de acuerdo con el procedimiento general, el producto consiste en dos regioisómeros (**5ea** y **5'ea**) en una relación 75:25 (GM-MS), rendimiento total (GC-MS: 97%). La mezcla de indoles es un aceite color marrón.

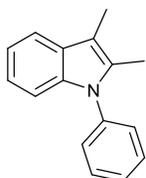
**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.63-7.53 (*m*, H, H<sub>Ar</sub>), 7.52 (*dd*, *J* = 1.3, *J* = 0.7 Hz, H, H<sub>Ar</sub>), 7.27 (*dd*, *J* = 7.7, *J* = 0.4 Hz, H, H<sub>Ar</sub>), 7.22-7.03 (*m*, H, H<sub>Ar</sub>), 3.70 (*s*, H, N-CH<sub>3</sub>), 3.67 (*s*, H, N-CH<sub>3</sub>), 2.90-2.68 (*m*, H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.38 (*s*, H, C-CH<sub>3</sub>), 2.30 (*s*, H, C-CH<sub>3</sub>), 1.25 (*t*, *J* = 7.6 Hz, H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.4, 136.5, 132.0, 128.3, 127.3, 120.5, 120.3, 118.5, 118.4, 117.9, 113.1, 108.5, 29.4, 17.7, 17.6, 15.8, 14.3, 10.0, 8.6; **IR (cm<sup>-1</sup>)** ν 3051, 2960, 2926, 2866, 1695, 1660, 1468, 1366, 1238, 1012, 735; **EI-MS** (*m/z*) 173, 158(100%), 143; **DART**: [*M*+1]:174.



**N, 2-Dimetil-3-propilindol (5fa)<sup>55</sup> y N,3-dimetil-2-propilindol (5'fa)**

2,3-Hexanodiona (1.0 mmol, 114.0 mg), *N*-metilanilina (1.0 mmol, 107.0 mg) se hicieron reaccionar en diclorometano seco de acuerdo con el procedimiento general, los productos consisten en dos regio-isómeros (**5fa** y **5'fa**) con una relación de 89:11 respectivamente (GM-MS), rendimiento (GC-MS: 96 %). La mezcla de indoles es un aceite color marrón.

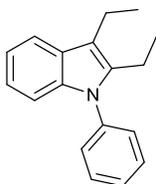
**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.53 (*d*, *J*= 7.1 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.27 (*d*, *J*= 7.5, H<sub>Ar</sub>), 7.2-7.0 (*m*, H<sub>Ar</sub>), 3.67 (*s*, H, N-CH<sub>3</sub>), 3.66 (*s*, H, N-CH<sub>3</sub>), 2.75-2.68 (*m*, H, -CH<sub>2</sub>-), 2.37 (*s*, H, C-CH<sub>3</sub>), 2.28 (*s*, H, C-CH<sub>3</sub>), 1.68-1.59 (*m*, H, -CH<sub>2</sub>-), 1.02- 0.93 (*m*, H, -CH<sub>3</sub>); **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 136.5, 132.7, 127.9, 120.5, 120.3, 118.5, 118.1, 118.0, 111.5, 108.5, 108.4, 29.5, 26.4, 24.3, 14.2, 13.9, 10.3; **IR (cm<sup>-1</sup>)** ν 3052, 2955, 2925, 2868, 1659, 1470, 1368, 1186, 1013, 734; , **EI-MS** (*m/z*) 187, 158(100%), 143, 128, 115; **DART** [*m*+1] 188; **HRMS** calc. para C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N [*M*+1] 188.14392, encontrada [*M*+1] 188.14301.



**N-Fenil-2,3-dimetilindol (5ab)<sup>56</sup>**

2,3-Butanodiona (1.0 mmol, 86.1 mg), difenilamina (1.0 mmol, 169.1 mg) se hicieron reaccionar en diclorometano seco de acuerdo con el procedimiento general, para obtener el indol **5ab**, aceite marrón, rendimiento (GC-MS: 99%).

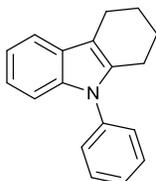
**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61-7.50 (*m*, 3H, H<sub>Ar</sub>), 7.49-7.41 (*m*, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.36 (*dd*, *J*= 7.5 Hz, *J* = 2.0 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.19-7.09 (*m*, 3H, H<sub>Ar</sub>), 2.35 (*s*, 3H, C-CH<sub>3</sub>), 2.26 (*s*, 3H, C-CH<sub>3</sub>); **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.4, 137.3, 132.9, 129.5, 128.9, 128.1, 127.5, 121.2, 119.6, 118.0, 109.8, 108.1, 11.1, 9.0; **IR (cm<sup>-1</sup>)** ν 3051, 2914, 2845, 1458, 1310, 1011, 733, 697; **EI-MS** (*m/z*).221 (100%), 206, 191, 178 **DART** [*m*+1] 222.



**N-Fenil-2,3-dietilindol (5bb)**<sup>56</sup>

3,4-Hexanodiona (1.0 mmol, 114.0 mg), difenilamina (1.0 mmol, 169.1 mg) se hicieron reaccionar en diclorometano seco de acuerdo con el procedimiento general, para obtener el indol **5bb**, aceite marrón, rendimiento (GC-MS: 46%).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.6 (*d*, *J* = 7.3 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.56-7.49 (*m*, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.48-7.41 (*m*, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.36 (*d*, *J* = 6.8 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.17-7.01 (*m*, 3H, H<sub>Ar</sub>), 2.82 (*q*, *J* = 7.6 Hz, 2H, C-CH<sub>2</sub>), 2.69 (*q*, *J* = 7.4 Hz, 2H, C-CH<sub>2</sub>), 1.32 (*t*, *J* = 7.5 Hz, 3H, C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.98 (*t*, *J* = 7.5 Hz, 3H, C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.6, 137.9, 129.5, 129.3, 128.6, 127.8, 121.1, 120.6, 119.4, 118.2, 114.2, 110.1, 18.1, 17.9, 16.1, 15.0; **IR (cm<sup>-1</sup>)** ν 3054, 2963, 2870, 2854, 1596, 1455, 1369, 1218, 755, 738, 697; **DART [m+1]** 250.

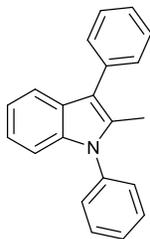


**9-Fenil- 2, 3, 4, 9-tetrahidro-1H-carbazol (5cb)**<sup>57</sup>

1,2-Ciclohexanodiona (1.0 mmol, 112.0 mg), difenilamina (1.0 mmol, 169.1 mg), se hicieron reaccionar en diclorometano seco de acuerdo con el procedimiento general, para obtener el indol **5cb**, sólido incoloro, rendimiento (GC-MS: 86%).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.44-7.53 (*m*, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.31-7.20 (*m*, 3H, H<sub>Ar</sub>), 7.10 (*d*, *J* = 6.6 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.04-6.95 (*m*, 2H, H<sub>Ar</sub>), 2.75-2.63 (*m*, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 2.54-2.44 (*m*, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 1.86-1.70 (*m*, 4H, -CH<sub>2</sub>-); **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.1, 137.3, 134.0, 129.4, 127.8, 127.3, 127.1, 121.4, 119.7, 117.9, 111.1, 110.1, 23.5, 23.4, 23.3, 21.3; **IR (cm<sup>-1</sup>)** ν 3055, 2923, 2856, 1597, 1494, 1449, 744, 696; **EI-MS (m/z)** 247(100%), 218, 167. **DART [m+1]** 248.

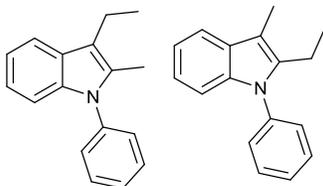
### **N,3-Difenil-2-metilindol (5db)<sup>58</sup>**



1-Fenil-1,2-propanodiona (1.0 mmol, 148.0 mg), difenilamina (1.0 mmol, 169.1 mg) se hicieron reaccionar en diclorometano seco de acuerdo con el procedimiento general, para obtener el indol **5db**, rendimiento (GC-MS: 47%).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.77-7.43 (*m*, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.64-7.42 (*m*, 9H, H<sub>Ar</sub>), 7.37 (*t*, *J* = 7.3 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.20-7.14 (*m*, 3H, H<sub>Ar</sub>), 2.38 (*s*, 3H, C-CH<sub>3</sub>); **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.0, 137.7, 135.6, 133.6, 129.8, 129.6, 128.6, 128.3, 128.2, 128.0, 127.4, 126.1, 121.8, 120.5, 118.8, 115.5, 110.2, 12.2; **IR** (cm<sup>-1</sup>) ν 3057, 3044, 2920, 2851, 1595, 1496, 1371, 1228, 1075, 743, 699; **EI-MS** (*m/z*) 283 (100%), 267, 241, 204; **DART** [*m*+1] 284.

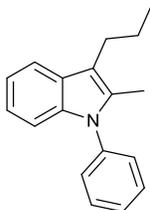
### **N-Fenil-2-metil-3-etilindol (5eb)<sup>56</sup> y N-fenil-2-etil-3-metilindol (5'eb)<sup>56,59</sup>**



2,3-Pentanodiona (1.0 mmol, 100.0 mg), difenilamina (1.0 mmol, 169.1 mg), [Pd(tfa)<sub>2</sub>] (0.02 mmol, 6.8 mg) y dppf (0.025 mmol, 17 mg) se hicieron reaccionar en diclorometano seco de acuerdo con el procedimiento general, el producto consiste en dos regioisómeros (**5eb** and **5'eb**) en una relación 90:10, rendimiento (GC-MS: 99%). La mezcla de indoles **5eb** y **5'eb** es un aceite color marrón.

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.6 (*d*, *J* = 7.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.46 (*d*, *J* = 7.6 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.38 (*d*, *J* = 7.0 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.32 (*d*, *J* = 8.2 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.16-6.99 (*m*, H<sub>Ar</sub>), 2.81 (*q*, *J* = 7.5 Hz, -CH<sub>2</sub>-), 2.69 (*q*, *J* = 7.5 Hz, -CH<sub>2</sub>-), 2.35 (*s*, -CH<sub>3</sub>), 2.23 (*s*, -CH<sub>3</sub>), 1.30 (*t*, -CH<sub>3</sub>), 0.99 (*t*, -CH<sub>3</sub>) **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.4, 137.5, 132.3, 129.5, 129.4, 129.3, 128.4, 128.1, 128.0, 127.7, 127.5, 121.3, 121.2, 121.1, 120.5, 119.5, 118.1, 118.0, 114.8, 109.9, 109.8, 18.1, 17.9, 15.6, 14.4, 11.0, 8.8; **IR** (cm<sup>-1</sup>) ν 3044, 2961, 2926, 2869, 1596, 1498, 1476, 1368, 1218, 1135, 1073, 737, 698; **EI-MS** (*m/z*) 235, 220 (100%). **DART** [*m*+1] 236.

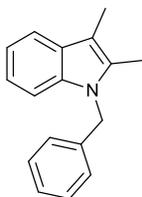
### **N-Fenil-2-metil-3-propilindol (5fb)**



2,3-Hexanodiona (1.0 mmol, 114.0 mg), difenilamina (1.0 mmol, 169.1 mg), [Pd(tfa)<sub>2</sub>] (0.02 mmol, 6.8 mg) y dppf (0.025 mmol, 17 mg) se hicieron reaccionar en diclorometano seco de acuerdo con el procedimiento general, el producto consiste en dos regioisómeros (**5fb** y **5'fb**) en una relación 94:6, rendimiento (GC-MS: 80%).

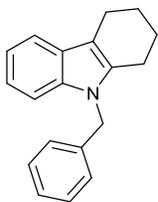
**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65-7.59 (*m*, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.58-7.51 (*m*, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.49-7.53 (*m*, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.41-7.35 (*m*, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.18-7.10 (*m*, 3H, H<sub>Ar</sub>), 2.80 (*t*, *J* = 7.4 Hz, 2H, C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 2.27 (*s*, 3H, C-CH<sub>3</sub>), 1.82-1.68 (*m*, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.04 (*t*, *J* = 7.3, 3H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.4, 137.5, 133.0, 129.5, 128.4, 128.2, 127.5, 121.1, 119.5, 118.2, 113.2, 109.9, 26.7, 24.1, 14.4, 11.2; **IR** (cm<sup>-1</sup>) ν 3044, 2955, 2925, 2867, 1671, 1499, 1459, 1369, 1218, 1072, 762, 737, 698; **EI-MS** (*m/z*) 249, 220 (100%), 204; **DART** [*m*+1] 250; **HRMS** calc. para C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N [*M*+1] 250.15957, encontrada [*M*+1] 250.15996.

### **N-Bencil-2,3-dimetilindol (5ac)<sup>56</sup>**



2,3-Butanodiona (1.0 mmol, 86.1 mg), *N*-bencilanilina (1.0 mmol, 183.2 mg) se hicieron reaccionar en diclorometano seco de acuerdo con el procedimiento general, para obtener el indol **5ac**, aceite marrón, rendimiento (GC-MS: 70%).

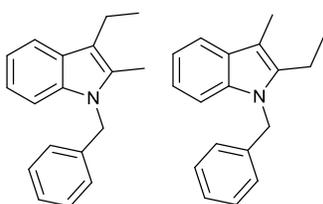
**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45-7.42 (*m*, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.28-7.21 (*m*, 4H, H<sub>Ar</sub>), 7.16-7.14 (*m*, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.01-6.98 (*m*, 2H, H<sub>Ar</sub>), 5.31 (*s*, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-N), 2.33 (*s*, 3H, C-CH<sub>3</sub>), 2.31 (*s*, 3H, C-CH<sub>3</sub>); **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.4, 136.5, 132.5, 128.8, 128.7, 127.2, 126.1, 120.9, 118.9, 118.1, 108.9, 107.1, 46.6, 10.3, 9.0; **IR** (cm<sup>-1</sup>) ν 2914, 1602, 1468, 1354, 1180, 1028, 729, 695; **EI-MS** (*m/z*) 235, 221 (100%), 206; **DART** [*m*+1] 236.



### 9-Bencil-2, 3, 4, 9-tetrahydro-1H-carbazol (**5cc**)<sup>52</sup>

1,2-Ciclohexanodiona (1.0 mmol, 112.0 mg), *N*-bencilanilina (1.0 mmol, 183.2 mg) se hicieron reaccionar en diclorometano seco de acuerdo con el procedimiento general, para obtener el indol **5cc**, sólido incoloro, rendimiento (GC-MS: 95%).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 7.58-7.52 (*m*, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.32-7.20 (*m*, 4H, H<sub>Ar</sub>), 7.17-7.09 (*m*, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.02 (*d*, *J* = 6.6 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 5.25 (*s*, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-N), 2.87-2.76 (*m*, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 2.71-2.57 (*m*, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 1.82-2.00 (*m*, 4H, -CH<sub>2</sub>-). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.4, 136.6, 135.7, 128.8, 127.5, 127.2, 126.3, 120.9, 119.0, 117.9, 110.0, 109.1, 46.3, 23.4, 22.2, 21.2; **IR** (cm<sup>-1</sup>) ν 3053, 3025, 2926, 2850, 1599, 1501, 1318, 1027, 743, 692; **EI-MS** (*m/z*) 261, 233, 170, 91(100%). **DART** [*m*+1] 262.

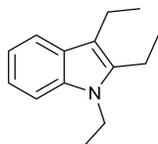


### *N*-Bencil-2-metil-3-etilindol (**5ec**)<sup>60</sup> y *N*-bencil-2-etil-3-metilindol (**5'ec**)<sup>60</sup>

2,3-Pentanodiona (1.0 mmol, 100.0 mg), *N*-bencilanilina (1.0 mmol, 183.2 mg) se hicieron reaccionar en diclorometano seco de acuerdo con el procedimiento general, el producto consiste en dos regioisómeros (**5ec** y **5'ec**) en una relación 91:9, rendimiento (GC-MS: 99%).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.64-7.57 (*m*, H<sub>Ar</sub>), 7.36-7.19 (*m*, H<sub>Ar</sub>), 7.16-7.08 (*m*, H<sub>Ar</sub>), 6.99 (*d*, *J* = 7.4 Hz, H<sub>Ar</sub>), 6.82-6.67 (*m*, H<sub>Ar</sub>), 5.34 (*s*, Ar-CH<sub>2</sub>-N), 5.32 (*s*, Ar-CH<sub>2</sub>-N), 2.80 (*q*, *J* = 7.5 Hz, C-CH<sub>2</sub>-C), 2.33 (*s*, C-CH<sub>3</sub>), 2.31 (*s*, C-CH<sub>3</sub>), 1.27 (*t*, *J* = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.4, 136.6, 132.0, 129.3, 128.8, 128.7, 127.8, 127.3, 126.8, 126.7, 126.1, 126.0, 120.8, 118.9, 118.2, 114.1, 112.4, 109.1, 46.6, 17.9, 15.9, 10.2; **IR** (cm<sup>-1</sup>) ν 3027, 2955, 2922, 2856, 1602, 1493, 1467, 1364, 1334, 1178, 1101, 1065, 744, 724, 694; **DART** [*m*+1] 250.

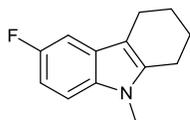
### ***N*, 2, 3-Trietilindole (5bd)<sup>61</sup>**



3,4-Hexanodiona (1.0 mmol, 114.0 mg), *N*-etilnilina (1.0 mmol, 121.2 mg) se hicieron reaccionar en diclorometano seco de acuerdo con el procedimiento general, para obtener el indol **5bd**, aceite amarillo, rendimiento (GC-MS: 70%).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.56 (*d*, *J* = 7.3 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.28 (*d*, *J* = 8.0 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.15 (*t*, *J* = 7.3 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.07 (*d*, *J* = 7.2 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 4.14 (*q*, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 2.76 (*quint*, *J* = 7.5 Hz, 4H, C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.37 (*t*, *J* = 7.2 Hz, 3H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.29-1.21 (*m*, 6H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.4, 135.6, 127.9, 120.5, 118.6, 118.4, 112.9, 109.0, 37.8, 29.9, 17.8, 16.3, 15.7, 15.5; **IR** (cm<sup>-1</sup>) ν 3052, 2964, 2927, 2870, 2854, 1462, 1348, 1220, 1067, 736, 699; **EI-MS** (*m/z*) 201, 186 (100%), 171, 143; **DART** [*m*+1] 202.

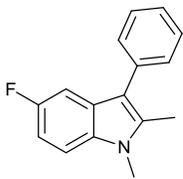
### **6-Fluor-9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol (5ce)<sup>52</sup>**



1,2-Ciclohexanodiona (1.0 mmol, 112.0 mg), 4-fluoro-*N*-metilnilina (1.0 mmol 125.15 mg) se hicieron reaccionar en diclorometano seco de acuerdo con el procedimiento general, para obtener el indol **5ce**, aceite marrón, rendimiento (GC-MS: 78%).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.17-7.07 (*m*, 2H), 6.88 (*td*, *J* = 9.1 Hz, 2.6 Hz, 1H), 3.60 (*s*, 3H), 2.74-2.63 (*m*, 4H), 1.99-1.90 (*m*, 2H), 1.90-1.80 (*m*, 2H); **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.2, 137.7, 109.0, 108.9, 108.6, 108.3, 103.0, 102.7, 29.3, 23.3, 22.4, 21.1; **IR** (cm<sup>-1</sup>) ν 2927, 2870, 1785, 1640, 1598, 1581, 1126, 814, 781; **EI-MS** (*m/z*) 203, 185, 175 (100%); **DART** [*m*+1] 204.

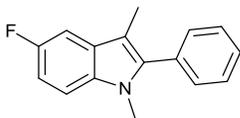
### ***N*,2-Dimetil-5-fluoro-3-fenilindol (**5de**)<sup>53</sup>**



1-Fenil-1,2-propanodiona (1.0 mmol, 148.0 mg), 4-fluoro-*N*-metilanilina (1.0 mmol 125.15mg) se hicieron reaccionar en diclorometano seco de acuerdo con el procedimiento general, el producto consiste en dos regioisómeros (**5de** y **5'de**) y la cetoamina **4de** en una relación (**5de:5'de:4de**) 56:39:5, rendimiento (GC-MS: 86%), para obtener el indol **5de**, sólido amarillo.

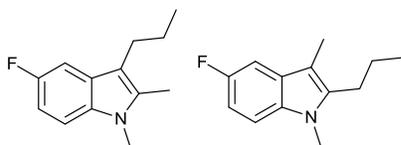
**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31-7.24 (*m*, 4H, H<sub>Ar</sub>), 7.15-7.09 (*m*, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.07-6.99 (*m*, 1H, H<sub>Ar</sub>), 6.75 (*td*, *J* = 9.0 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.53 (*s*, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 2.29 (*s*, 3H, C-CH<sub>3</sub>); **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 188.4 (*d*, *J*<sub>CF</sub> = 233.8 Hz), 156.9 (*s*), 135.3 (*d*, *J*<sub>CF</sub> = 18.9 Hz), 134.4 (*s*), 129.6 (*s*), 128.7 (*s*), 128.5 (*s*), 127.4 (*d*, *J*<sub>CF</sub> = 9.9 Hz), 126.0 (*s*), 109.4 (*d*, *J*<sub>CF</sub> = 3.46 Hz), 109.2 (*d*, *J*<sub>CF</sub> = 13.0 Hz), 103.9 (*d*, *J*<sub>CF</sub> = 24.1 Hz), 30.0 (*s*), 11.4 (*s*); **IR** (cm<sup>-1</sup>) ν 2916, 2859, 1699, 1573, 1474, 1366, 1070, 858, 820, 786, 640; **EI-MS** (*m/z*) 239 (100%), 222, 196, 162; **DART** [*m*+1] 240.

### ***N*,3-Dimetil-5-fluoro-2-fenilindol (**5'de**)<sup>62</sup>**



1-Fenil-1,2-propanodiona (1.0 mmol, 148.0 mg), 4-fluoro-*N*-metilanilina (1.0 mmol 125.15 mg) se hicieron reaccionar en diclorometano seco de acuerdo con el procedimiento general, el producto consiste en dos regioisómeros (**5de** y **5'de**) y la cetoamina **4de** en una relación (**5de:5'de:4de**) 56:39:5, rendimiento (GC-MS: 86%).

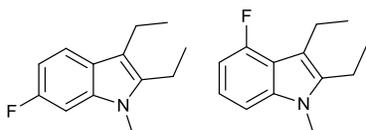
**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.56-7.35 (*m*, 5H, H<sub>Ar</sub>), 7.27-7.24 (*m*, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.23 (*d*, *J* = 3.3 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.0 (*td*, *J* = 9.1 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 3.61 (*s*, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 2.24 (*s*, 3H, C-CH<sub>3</sub>); **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.5 (*s*), 134.0 (*s*), 132.0 (*s*), 130.7 (*s*), 128.5 (*s*), 128.1 (*s*), 110.0 (*dd*, *J*<sub>CF</sub> = 17.8, *J*<sub>CF</sub> = 8.5 Hz), 103.9 (*s*), 103.6 (*s*) 31.3 (*s*), 9.5 (*s*); **IR** (cm<sup>-1</sup>) ν 2916, 2859, 1620, 1576, 1363, 1170, 912, 847, 790, 770, 722, 700, 600; **EI-MS** (*m/z*) 239 (100%), 222, 162; **DART** [*m*+1] 240.



***N*,2-Dimetil-5-fluoro-3-propilindol (5fe) y *N*,3-dimetil-5-fluoro-2-propilindol (5'fe).**

2,3-Hexanodiona (1.0 mmol, 114.0 mg), 4-fluoro-*N*-metilanilina (1.0 mmol 125.15 mg) se hicieron reaccionar en diclorometano seco de acuerdo con el procedimiento general, el producto consiste en dos regioisómeros (**5fe** y **5'fe**) y las cetoaminas **4fe** y **4'fe** en una relación (**5fe:5'fe:4fe:4'fe**) 37:22:26:15, rendimiento (GC-MS: 90%).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.22-7.09 (*m*, H<sub>Ar</sub>), 7.02-6.84 (*m*, H<sub>Ar</sub>), 6.73-6.59 (*m*, H<sub>Ar</sub>), 3.66 (*s*, N-CH<sub>3</sub>), 3.64 (*s*, N-CH<sub>3</sub>), 2.73 (*t*, *J* = 7.6 Hz, -C-CH<sub>2</sub>-), 2.66 (*t*, *J* = 7.4 Hz, -C-CH<sub>2</sub>-), 2.36 (*s*, C-CH<sub>3</sub>), 2.24 (*s*, C-CH<sub>3</sub>), 1.72-1.49 (*m*, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.07-0.87 (*m*, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.7 (*d*, *J*<sub>CF</sub> = 228.0 Hz), 138.9 (*s*), 134.7 (*s*), 133.2 (*s*), 111.8 (*d*, *J*<sub>CF</sub> = 4.36 Hz), 109.1 (*s*), 109.0 (*s*), 108.9 (*s*), 108.7 (*s*), 108.5 (*s*), 108.4 (*s*), 108.2 (*s*), 103.2 (*d*, *J*<sub>CF</sub> = 23.2 Hz), 103.1 (*d*, *J*<sub>CF</sub> = 22.8 Hz), 29.9 (*s*), 29.8 (*s*), 26.6 (*s*), 14.2 (*s*), 14.0 (*s*), 10.5 (*s*), 9.0 (*s*); **IR** (cm<sup>-1</sup>) ν 2957, 2928, 2869, 1582, 1484, 1371, 1147, 918, 846, 786; **EI-MS** (*m/z*) 205, 176 (100%), 161, 133; **DART** [*m*+1] 206.

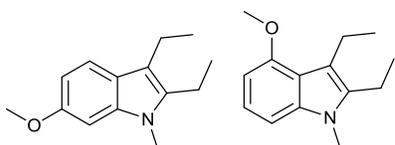


***N*-Metil-6-fluoro-2,3-dietilindol (5bf) y *N*-metil-4-fluoro-2,3-dietilindol (5'bf)**

3,4-Hexanodiona (1.0 mmol, 114.0 mg), 3-fluoro-*N*-metilanilina (1.0 mmol 125.15 mg) se hicieron reaccionar en diclorometano seco de acuerdo con el procedimiento general, el producto consiste en dos regioisómeros (**5bf** y **5'bf**) y la cetoamina **4bf** en una relación (**5bf:5'bf:4bf**) 66:13:21, rendimiento (GC-MS: 94%). La mezcla de indoles **5bf** y **5'bf** es un aceite color marrón.

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.46 (*dd*, *J* = 8.5 Hz, *J* = 5.4 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.10-7.02 (*m*, H<sub>Ar</sub>), 6.96 (*dd*, *J* = 10.1 Hz, *J* = 2.3 Hz, H<sub>Ar</sub>), 6.87 (*ddd*, *J* = 9.6 Hz, *J* = 8.6 Hz, *J* = 2.3 Hz, H<sub>Ar</sub>), 6.75 (*ddd*, *J* = 11.2 Hz, *J* = 6.6 Hz, *J* = 2.1 Hz, H<sub>Ar</sub>), 3.68 (*s*, N-CH<sub>3</sub>), 3.64 (*s*, N-CH<sub>3</sub>), 2.86-2.69 (*m*, -CH<sub>2</sub>-), 1.33-1.20 (*m*, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.6 (*d*, *J*<sub>CF</sub> = 235.3 Hz), 130.3 (*d*, *J*<sub>CF</sub> = 4.4 Hz), 136.8 (*d*, *J*<sub>CF</sub> = 12.2

Hz), 124.0 (s), 120.9 (d,  $J_{CF} = 8.4$  Hz), 118.8 (d,  $J_{CF} = 10.3$  Hz), 112.8 (s), 107.0 (d,  $J_{CF} = 24.4$  Hz), 104.8 (d,  $J_{CF} = 3.8$  Hz), 104.7 (d,  $J_{CF} = 20.3$  Hz), 95.3 (d,  $J_{CF} = 26.3$  Hz), 29.7 (s), 17.9 (s), 17.7 (s), 16.4 (s), 15.1 (s); **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$  2964, 2930, 2871, 1620, 1476, 1228, 1061, 822, 798, 746; **EI-MS** (m/z) 205, 190 (100%), 175; **DART** [m+1] 206; **HRMS** calc. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{FN}$  [M+1] 206.13450, encontrada [M+1] 206.13474.

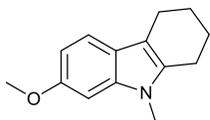


**N-Metil-6-metoxi-2,3-dietilindol (5bg) y N-metil-4-metoxi-2,3-dietilindol (5'bg).**

3,4-Hexanodiona (1.0 mmol, 114.0 mg), 3-metoxi-*N*-metilanilina (1.0 mmol, 137.18 mg) se hicieron reaccionar en diclorometano seco de acuerdo con el procedimiento general, los productos consisten en dos regioisómeros (**5bg** y **5'bg**) en una relación 88:12, rendimiento (GC-MS: 53%). La mezcla de indoles **5bg** y **5'bg** es un aceite color marrón.

**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51-7.40 (*m*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.83-6.72 (*m*, H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 3.91 (s, O- $\text{CH}_3$ ), 3.71 (s, N- $\text{CH}_3$ ), 3.64 (s, N- $\text{CH}_3$ ), 2.82-2.67 (*m*, - $\text{CH}_2$ -), 1.37-1.18 (*m*, - $\text{CH}_3$ ); **RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.8, 137.4, 136.8, 124.3, 122.0, 119.8, 117.4, 112.6, 108.4, 108.0, 93.1, 92.9, 56.0, 32.7, 29.4, 18.4, 17.8, 17.7, 16.5, 15.2, 14.8; **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$  2961, 2930, 1620, 1484, 1235, 1165, 1034, 807, 698; **EI-MS** (m/z) 217, 202 (100%), 187; **DART** [m+1] 218; **HRMS** calc. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}$  [M+1] 218.15449, encontrada [M+1] 218.15419.

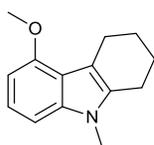
**7-Metoxi-9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol (5cg)**



1,2-Ciclohexanodiona (1.0 mmol, 112.0 mg), 3-metoxi-*N*-metilanilina (1.0 mmol, 137.18 mg) se hicieron reaccionar en diclorometano seco de acuerdo con el procedimiento general, el producto consiste en dos regioisómeros (**5cg** and **5'cg**) en una relación 70:30, rendimiento (GC-MS: 99%), para obtener el indol **5cg**, sólido marrón,

**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36 (*d*,  $J = 9.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.79-6.75 (*m*, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 3.90 (s, 3H, O- $\text{CH}_3$ ), 3.58 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 2.75-2.67 (*m*, 4H, C- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ ), 2.00-

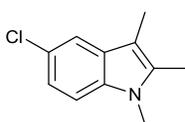
1.82 (*m*, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155.8, 137.5, 134.6, 121.9, 118.3, 109.1, 107.9, 93.2, 56.0, 29.1, 23.4, 22.2, 21.2; **IR** (cm<sup>-1</sup>) ν 2931, 2847, 2826, 1717, 1475, 1248, 1226, 1031, 817, 798, 760, 688; **EI-MS** (*m/z*) 215 (100%), 200, 187, 172; **DART** [*m*+1] 216; **HRMS** calc. para C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>NO [*M*+1] 216.13884, encontrada [*M*+1] 216.13897.



### 5-Metoxi-9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol (5'cg)

1,2-Ciclohexanodiona (1.0 mmol, 112.0 mg), 3-metoxi-*N*-metilanilina (1.0 mmol, 137.18 mg) se hicieron reaccionar en diclorometano seco de acuerdo con el procedimiento general, el producto consiste en dos regioisómeros (**5cg** y **5'cg**) en una relación 70:30, rendimiento (GC-MS: 99%), solido incoloro.

**RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.04 (*t*, *J* = 8.0 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 6.88 (*d*, *J* = 8.2 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 6.47 (*d*, *J* = 7.7 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 3.90 (*s*, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.58(*s*, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 2.98 (*t*, *J* = 6.0 Hz, 2H, C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.69 (*t*, *J* = 6.1 Hz, C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.96-1.79 (*m*, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.5, 138.3, 133.9, 121.2, 109.3, 102.3, 99.4, 55.4, 29.1, 23.8, 23.4, 23.2, 21.3; **IR** (cm<sup>-1</sup>) ν 2930, 2835, 1610, 1582, 1254, 1040, 769, 645; **EI-MS** (*m/z*).215 (100%), 200, 187, 172; **DART** [*m*+1] 216; **DART** [*m*+1] 216; **HRMS** calc. para C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>NO [*M*+1] 216.13884, encontrada [*M*+1] 216.13911.



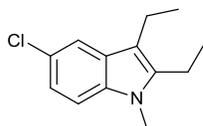
### 5-Cloro-*N*,2,3-trimetilindol (5ah)

2,3-Butanodiona (1.0 mmol, 86.1 mg), 4-cloro-*N*-metilanilina (1.0 mmol, 141.6 mg) se hicieron reaccionar en diclorometano seco de acuerdo con el procedimiento general, los productos consisten en el indol **5ah** y la cetoamina **4ah** en una relación (**5ah:4ah**) 89:11, rendimiento total (GC-MS: 99%).

**RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43 (*s*, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.13 (*d*, *J* = 8.6 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.08 (*dd*, *J* = 8.7 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 3.62 (*s*, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 2.33 (*s*, 3H, C-CH<sub>3</sub>), 2.21 (*s*, 3H, C-CH<sub>3</sub>); **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 135.0, 134.3, 129.5, 124.4, 120.6,

117.5, 109.4, 106.2, 29.8, 10.4, 8.9; **IR** (cm<sup>-1</sup>) v 2916, 2859, 1574, 1475, 1366, 1277, 1070, 858, 819, 787; **EI-MS** (m/z).192 (100%), 178, 157; **DART** [m+1] 194.

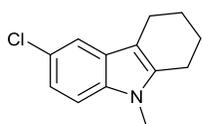
### ***N*-Methyl-5-chloro-2,3-diethylindole (5bh)**



3,4-Hexanodiona (1.0 mmol, 114.0 mg), 4-cloro-*N*-metilanolina (1.0 mmol, 141.6 mg) se hicieron reaccionar en diclorometano

seco de acuerdo con el procedimiento general, los productos consisten en el indol **5bh** y la cetoamina **4bh** en una relación 49:50, rendimiento (GC-MS: 91%).

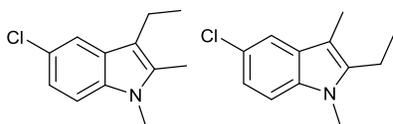
**RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 (*d*, *J* = 1.9 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.15 (*d*, *J* = 8.6 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.08 (*dd*, *J* = 8.6 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 3.65 (*s*, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 2.76 (*q*, *J* = 7.6 Hz, 2H, -C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.69 (*q*, *J* = 7.6 Hz, 2H, -C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.21 (*t*, *J* = 7.6 Hz, 6H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 139.6, 135.2, 128.6, 124.4, 120.7, 117.8, 112.7, 109.7, 29.7, 17.9, 17.6, 16.3, 14.9; **IR** (cm<sup>-1</sup>) v 2964, 2930, 2871, 1568, 1474, 1370, 1078, 1055, 875, 785, 631; **EI-MS** (m/z) 221, 206 (100%), 191; **DART** [m+1] 222; **HRMS** calc. para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>ClN [M+1] 222.10495, encontrada [M+1] 222.10527.



### **6-Cloro-9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol (5ch)<sup>52</sup>**

1,2-Ciclohexanodiona (1.0 mmol, 112.0 mg), 4-cloro-*N*-metilanolina (1.0 mmol, 141.6 mg) se hicieron reaccionar en diclorometano seco de acuerdo con el procedimiento general, para obtener el indol **5ch**, rendimiento (GC-MS: 94%).

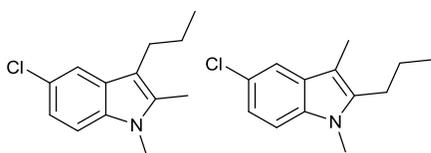
**RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43 (*d*, *J* = 1.9 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.15 (*d*, *J* = 8.6 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.09 (*dd*, *J* = 8.6 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 3.59 (*s*, 3H, -CH<sub>3</sub>), 2.73-2.66 (*m*, 4H, -CH<sub>2</sub>-), 2.00-1.91 (*m*, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 1.90-1.81 (*m*, 2H, -CH<sub>2</sub>-); **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.4, 135.3, 128.3, 124.4, 120.6, 117.3, 109.2, 29.9, 29.2, 23.2, 22.2, 21.0; **IR** (cm<sup>-1</sup>) v 2929, 2851, 1622, 1481, 1135, 886, 841, 786, 726; **EI-MS** (m/z); 219, 204, 191 (100%); **DART** [m+1] 220.



***N*,2-Dimetil-5-cloro-3-etilindol (5eh)<sup>52</sup> y *N*,3-dimetil-5-cloro-2-etilindol (5'eh)**

2,3-Pentanodiona (1.0 mmol, 100.0 mg), 4-cloro-*N*-metilanilina (1.0 mmol, 141.6 mg) se hicieron reaccionar en diclorometano seco de acuerdo con el procedimiento general, el producto consiste en dos regioisómeros (**5eh** y **5'eh**) y las cetoaminas (**4eh** and **4'eh**), en una relación (**5eh:5'eh:4eh:4'eh**) 81:4:11:4 respectivamente, rendimiento (GC-MS: 99%), La mezcla de indoles **5ch** y **5'ch** es un aceite color marrón.

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.50 (*d*, *J* = 1.9 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.47 (*d*, *J* = 2.0 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.16 (*s*, H<sub>Ar</sub>), 7.13 (*s*, H<sub>Ar</sub>), 7.10 (*d*, *J* = 2.1 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.08 (*d*, *J* = 2.1 Hz, H<sub>Ar</sub>), 3.66 (*s*, N-CH<sub>3</sub>), 3.62 (*s*, N-CH<sub>3</sub>), 2.74 (*q*, *J* = 7.6 Hz, -CH<sub>2</sub>-), 2.71 (*q*, *J* = 7.6 Hz, -CH<sub>2</sub>-), 2.35 (*s*, C-CH<sub>3</sub>), 2.24 (*s*, C-CH<sub>3</sub>), 1.21 (*t*, *J* = 7.6 Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 140.1, 135.0, 133.8, 129.6, 128.5, 124.4, 124.3, 120.7, 120.5, 117.6, 117.5, 113.1, 109.6, 105.5, 29.7, 17.9, 17.7, 15.8, 13.3, 8.6; **IR** (cm<sup>-1</sup>) ν 2963, 2929, 2870, 1610, 1475, 1368, 1100, 789, 746; **EI-MS** (*m/z*) 207, 192 (100%), 178; DART [*m*+1] 208; **HRMS** calc. para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>ClN [*M*+1] 208.08930, encontrada [*M*+1] 208.08845.

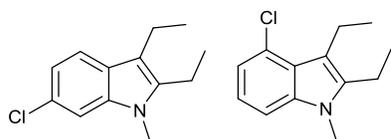


***N*,2-Dimetil-5-cloro-3-propilindol (5fh) y *N*,3-dimetil-5-cloro-2-propilindol (5'fh)**

2,3-Hexanodiona (1.0 mmol, 114.0 mg), 4-cloro-*N*-metilanilina (1.0 mmol, 141.6 mg) se hicieron reaccionar en diclorometano seco de acuerdo con el procedimiento general, el producto consiste en dos regioisómeros (**5fh** y **5'fh**) con tiempos de retención similares y las cetoaminas (**4fh** y **4'fh**) en una relación (**5fh + 5'fh**):**4fh**:**4'fh** de (45):44:11, rendimiento (GC-MS: 97%), la mezcla de indoles **5fh** y **5'fh** es un aceite color marrón.

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.47-7.41 (*m*, H<sub>Ar</sub>), 7.14 (*d*, *J* = 8.0 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.11-7.05 (*m*, H<sub>Ar</sub>), 3.64 (*s*, N-CH<sub>3</sub>), 3.63 (*s*, N-CH<sub>3</sub>), 2.72 (*t*, *J* = 7.5 Hz, -C-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 2.64 (*t*, *J* = 7.4 Hz, -C-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 2.34 (*s*, -C-CH<sub>3</sub>), 2.22 (*s*, -C-CH<sub>3</sub>), 1.67-1.54 (*m*, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.01-0.84 (*m*, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.5, 135.1, 134.4,

129.6, 129.0, 124.4, 124.3, 120.7, 120.5, 117.7, 117.6, 111.5, 109.6, 109.5, 106.5, 29.9, 29.8, 26.6, 26.5, 24.3, 23.1, 14.2, 14.0, 10.5, 8.9; **IR** (cm<sup>-1</sup>)  $\nu$  2957, 2868, 1597, 1474, 1368, 1071, 857, 808, 787, 742, 700; **EI-MS** (m/z) 221, 192 (100%), 187, 157; **DART** [m+1] 222; **HRMS** calc. para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>ClN [M+1] 222.10495, encontrada [M+1] 222.10511.

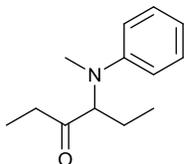


**N-Metil-6-cloro-2,3-dietilindol (5bi) y N-Metil-4-cloro-2,3-dietilindole (5'bi)**

3,4-Hexanodiona (1.0 mmol, 114.0 mg), 3-cloro-N-metilaniлина (1.0 mmol, 141.6 mg) se hicieron reaccionar en diclorometano seco de acuerdo con el procedimiento general, el producto consiste de dos regioisómeros (**5bi** y **5'bi**) en una relación 62:38, rendimiento (GC-MS: 91%). La mezcla de indoles **5bi** y **5'bi** es un aceite color marrón.

**RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.44 (*dd*, *J* = 8.3 Hz, 1.0 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.27-7.24 (*m*, H<sub>Ar</sub>), 7.19-7.11 (*m*, H<sub>Ar</sub>), 7.07-7.01 (*m*, H<sub>Ar</sub>), 3.67 (*s*, N-CH<sub>3</sub>), 3.64 (*s*, N-CH<sub>3</sub>), 3.01-2.91 (*m*, -CH<sub>2</sub>-), 2.84-2.66 (*m*, -CH<sub>2</sub>-), 1.32-1.18 (*m*, -CH<sub>3</sub>); **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  139.6, 138.8, 138.2, 137.2, 130.1, 126.6, 126.2, 125.7, 124.2, 120.9, 120.0, 119.2, 119.1, 116.3, 113.4, 113.0, 112.3, 110.6, 108.8, 107.4, 40.5, 29.8, 29.6, 18.1, 17.8, 17.7, 17.6, 16.3, 15.0, 14.9; **IR** (cm<sup>-1</sup>)  $\nu$  2964, 1607, 1456, 1309, 1074, 940, 833, 801, 772, 733; **EI-MS** (m/z) 221, 206 (100%), 191; **DART** [m+1] 222; **HRMS** calc. para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>ClN [M+1] 222.10495, encontrada [M+1] 222.10470.

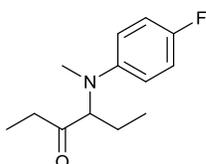
#### 4-[Metil(fenil)amino]-3-hexanone (4ba)



3,4-Hexanodiona (1.0 mmol, 114.0 mg), *N*-metilanilina (1.0 mmol, 107.0 mg), [Pd(tfa)<sub>2</sub>] (0.02 mmol, 6.6 mg) y dppf (0.025 mmol, 14.0 mg) se hicieron reaccionar en tolueno seco de acuerdo con el procedimiento general con un tiempo de reacción de 3 horas, los productos consisten en el indol **5ba** y la cetoamina **4ba** en una relación 9:1, rendimiento (GC-MS: 99%). La cetoamina **4ba** es un aceite color marrón.

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 7.19 (*t*, *J* = 7.8 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 6.69 (*dd*, *J* = 13.6 Hz, *J* = 7.45 Hz, 3H, H<sub>Ar</sub>), 4.11 (*dd*, *J* = 8.8, *J* = 5.8 Hz, 1H, -CH-), 2.69 (*s*, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 2.42-2.23 (*m*, 2H, -CH<sub>2</sub>-C(O)-), 1.87 (*m*, 1H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.63 (*m*, 1H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.93 (*t*, *J* = 7.3 Hz, 3H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.81 (*t*, *J* = 7.4 Hz, 3H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 211.4, 149.7, 129.4, 117.2, 112.6, 68.5, 33.4 33.1, 20.7, 11.1, 7.7; **IR** (cm<sup>-1</sup>) ν 2926, 2974, 1714, 1597, 1503, 1455, 1130, 984, 746, 690; **EI-MS** (*m/z*) 205, 148 (100%), 132, 104; **DART** [*m*+1] 206.

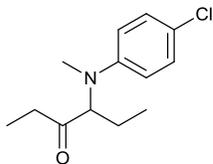
#### 4-[(4-Fluorofenil)(*N*-metil)amino]-3-hexanona (4be)



3,4-Hexanodiona (1.0 mmol, 114.0 mg), 4-fluor-*N*-metilanilina (1.0 mmol 125.15 mg) se hicieron reaccionar en diclorometano seco de acuerdo con el procedimiento general, los productos consisten en el indol **5be** y la cetoamina **4be** en una relación 22:79 respectivamente, rendimiento (GC-MS: 52%).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.01-6.90 (*m*, 2H, H<sub>Ar</sub>), 6.74-6.66 (*m*, 2H, H<sub>Ar</sub>), 4.08 (*dd*, *J* = 6.4 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H, -CH-), 2.73 (*s*, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 2.53-2.27 (*m*, 2H, -CH<sub>2</sub>-C(O)-), 1.91 (*m*, 1H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.70 (*m*, 1H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.01 (*t*, *J* = 7.2 Hz, 3H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.88 (*t*, *J* = 7.3 Hz, 3H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 211.2, 155.8 (*d*, *J*<sub>CF</sub> = 236.1 Hz) 146.5, 115.8 (*d*, *J*<sub>CF</sub> = 22.1 Hz), 113.9 (*d*, *J*<sub>CF</sub> = 7.42), 69.6, 41.5, 33.6, 20.7, 11.2, 7.8; **IR** (cm<sup>-1</sup>) ν 2919, 2833, 1594, 1496, 1451, 1375, 1231, 1013, 744, 696; **EI-MS** (*m/z*) 223, 166 (100%), 150; **DART** [*m*+1] 224; **HRMS** calc. para C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>FNO [*M*+1] 224.14507, encontrada [*M*+1] 224.14497.

#### 4-[(4-clorofenil)(metil)amino]-3-hexanona (4bh)



3,4-hexanodiona (1.0 mmol, 114.0 mg), 4-cloro-*N*-metilanilina (1.0 mmol, 141.6 mg) se hicieron reaccionar en diclorometano seco de acuerdo con el procedimiento general, el producto consiste en el indol **5bh** y la cetoamina **4bh** en una relación 49:50, rendimiento (GC-MS: 91%).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.19 (*d*, *J* = 9.0 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 6.69 (*d*, *J* = 9.0 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 4.11 (*dd*, *J* = 8.9 Hz, *J* = 5.8 Hz, 1H, -CH-), 2.75 (*s*, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 2.52-2.24 (*m*, 2H, -CH<sub>2</sub>-C(O)-), 1.95 (*m*, 1H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.79 (*m*, 1H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.01 (*t*, *J* = 7.3 Hz, 3H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.87 (*t*, *J* = 7.4 Hz, 3H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 210.9, 148.4, 129.3, 122.2, 113.8, 68.9, 33.4, 20.8, 11.1, 7.8; **IR** (cm<sup>-1</sup>) ν 2969, 2936, 2876, 1713, 1595, 1115, 807, 739; **EI-MS** (*m/z*) 239, 140 (100%), 105. **DART** [*m*+1] 240; **HRMS** calc. para C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>ClN [*M*+1] 240.11552, encontrada [*M*+1] 240.11518.

#### 1.8 Referencias

- [1].S. Cachi, G. Fabrizi, *Chem. Rev.* **2011**, 111, PR215-PR283.
- [2].R.J. Sundberg, *Indoles*, Academic Press **1996**, 2-7.
- [3].J. Catalán, M. Yáñez, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 422-424.
- [4].J. Catalán, R.M. Claramont, J. Elguero, J. Laynez, M. Menéndez, F. Anvia, J.H. Quian, M. Taagepera, R.W. Taft, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4105-4111.
- [5].M. Tursky, L. R. Lorentz-Petersen, L. B. Olsen, R. Madsen, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 5576–5582.
- [6].J. M. Bentley, D. R. Adams, D. Bebbington, K. R. Benwell, M. J. Bickerdike, J. E. P. Davidson, C. E. Dawson, C. T. Dourish, M. A. J. Duncton, S. Gaur, A. R. George, P. R. Giles, R. J. Hamlyn, G. A. Kennett, A. R. Knight, C. S. Malcolm, H. L. Mansell, A. Misra, N. J. T. Monck, R. M. Pratt, K. Quirk, J. R. A. Roffey, S. P. Vickers, I. A. Cliffe, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 2367–2370.

- [7].C. M. Park, S. Y. Kim, W. K. Park, N. S. Park, C. M. Seong, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 3844–3847.
- [8].X. Shou, R. Miledib, A. Chamberlin. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 3942–3947.
- [9].Y. Zhou, K. Duan, L. Zhu, Z. Liu, C. Zhang, L. Yang, M. Li, H. Zhang, X. Yang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 460–465.
- [10].S. Brigg, N. Pribut, A. E. Basson, M. Avgenikos, R. Venter, M. A. Blackie, W. A. L. van Otterlo, S. C. Pelly, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 4, 1–5.
- [11].S. Narsimha, N. Satheesh Kumar, B. Kumara Swamy, N. Vasudeva Reddy, S. K. Althaf Hussain, M. Srinivasa Rao, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 1639–1644.
- [12].J. Batakrisna, S. Mohapatra, P. Mondal, S. Barman, K. Pradhan, A. Saha, S. Ghosh, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2016**, 8, 13793–13803.
- [13].A. V. Chobanian, G. L. Bakris, H. R. Black, W. C. Cushman, L. A. Green, J. L. Izzo, D. W. Jones, B. J. Materson, S. Oparil, E. J. Roccella, *J. Am. Med. Assoc.* **2003**, 289, 2560–2572.
- [14].P. S. Baran, C. A. Guerrero, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5628–5629.
- [15].M. Smyth, P. S. Collier, M. Darwish, J. S. Millership, H. L. Halliday, S. Petersen, J. C. Mcelnay, *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2004**, 58, 249–258.
- [16].F. Zhao, J. Li, Y. Chen, Y. Tian, C. Wu, Y. Xie, Y. Zhou, J. Wang, X. Xie, H. Liu, *J. Med. Chem.* **2016**, 59, 3826–3839.
- [17].A. C. Kruegel, M. M. Gassaway, A. Kapoor, A. Váradi, S. Majumdar, M. Filizola, J. A. Javitch, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 6754–6764.
- [18].D. A. Horton, G. T. Bourne, M. L. Smythe, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 893–930.
- [19].G. R. Humphrey, J. T. Kueth. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2875.
- [20].D. F. Taber, P. K. Tirunahari, *Tetrahedron* **2011**, 67, 7195–7210.

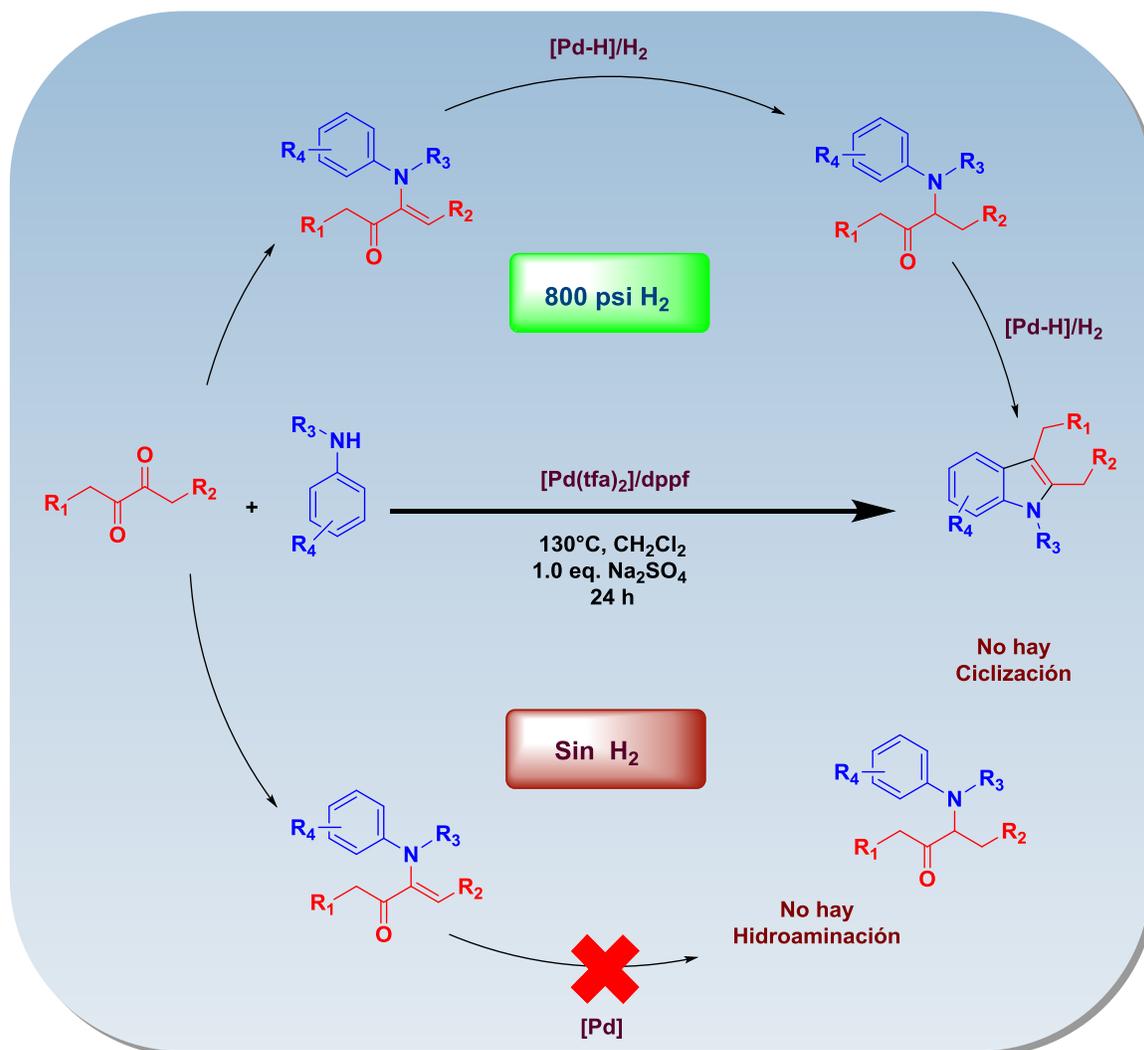
- [21].M. Bandini, A. Eichholzer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9608–9644.
- [22].A. Porcheddu, M.G. Mura, L. De Luca, M. Pizzetti, M. Taddei, *Org. Lett.* **2012**, 14, 6112-6115.
- [23].L. Ackermann, A. V. Lygin, *Org. Lett.* **2012**, 14, 764–767.
- [24].C. Cao, Y. Shi, A. L. Odom, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2853–2856.
- [25].X.-G. Liu, Z.-H. Li, J.-W. Xie, P. Liu, J. Zhang, B. Dai, *Tetrahedron* **2016**, 72, 653–657.
- [26].R. Bernini, G. Fabrizi, A. Sferrazza, S. Cacchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 8078–8081.
- [27].A. Mizukami, Y. Ise, T. Kimachi, K. Inamoto, *Org. Lett.* **2016**, 18, 748–751.
- [28].G. Zeni, R. C. Larock. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 4644-4680.
- [29].R. C. Larock, E. K. Yum. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6689-6690.
- [30].M. Shen, G. Li, B. Z. Lu, A. Hossain, F. Roschangar, V. Farina, C. H. Senanayake, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4129–4132.
- [31].Y. Kondo, F. Shiga, N. Murata, T. Sakamoto, H. Yamanaka, *Tetrahedron* **1994**, 50, 11803–11812.
- [32].L.-C. Chen, S.-C. Yang, H. M. Wang, *Synth.* **1994**, 385–386.
- [33].L. F. Tietze, T. Grote, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 192–196.
- [34].S. Würtz, S. Rakshit, J. J. Neumann, T. Dröge, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 7230–7233.
- [35].J. J. Neumann, S. Rakshit, T. Dröge, S. Würtz, F. Glorius, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 7298–7303.
- [36].Z. Shi, C. Zhang, S. Li, D. Pan, S. Ding, Y. Cui, N. Jiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 4572–4576.
- [37].Y. Wei, I. Deb, N. Yoshikai, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 9098–9101.
- [38].S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiamani, A. Perboni, A. Sferrazza, P. Stabile, *Org. Lett.* **2010**, 12, 3279–3281.

- [39]. T. Guo, F. Huang, L. Yu, Z. Yu, *Tetrahedron Lett* **2015**, 56, 296–302.
- [40]. S. Cacchi, G. Fabrizi, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2873–2920.
- [41]. S. Cacchi, G. Fabrizi. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 215-283.
- [42]. A. Cabrera, P. Sharma, M. Ayala, L. Rubio-Perez, M. Amézquita-Valencia, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6758-6762.
- [43]. G. Eliad Benitez-Medina, Síntesis de 2-aril-indoles a partir de derivados de fenilgloxal y anilinas sustituidas por medio de una reacción tándem mediada por catalizadores a base de paladio, *Tesis de Maestría, Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas, UNAM* **2013**. <http://132.248.9.195/ptd2013/junio/512451039/Index.html>.
- [44]. J. Zhang, Q. Gao, X. Wu, X. Geng, Y.D. Wu, A. Wu, *Org. Lett.* **2016**, 18, 1686-1689.
- [45]. E. Jithender, I. Katsuyama, D. Zhang, S. Johnson, F. Tanaka, *Tetrahedron Lett.* 2015, 56, 735-738.
- [46]. S. Dinda, N.C. Pradhan, A.V. Patwardhan, *Chem. Engineer. Commun.* **2015**, 202, 1036-1040.
- [47]. Y.S. Mahajan, E.S. Kamath, P.S. Kumbhar, S.M. Mahajani, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2008**, 47, 25-33.
- [48]. D. Ragno, O. Bortolini, G. Fantin, M. Fogagnolo, P.P. Giovannini, A. Massi, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 1937-1945.
- [49]. O. Bortolini, A. Cavazzini, P. Dambruoso, P.P. Giovannini, L. Caciolli, A. Massi, S. Pacifico, D. Ragno, *Green. Chem.* **2013**, 15, 2981-2992.
- [50]. J.A. Yankeelov Jr., *Biochemistry* **1970**, 9, 2433-2439.
- [51]. A. Cajaraville, J. Suárez, S. López, J. A. Varela and C. Saá, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 15157–15160.
- [52]. F. Zhan and G. Liang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1266–1269.
- [53]. S. Zhou, J. Wang, F. Zhang, C. Song and J. Zhu, *Org. Lett.* **2016**, 18, 2427–2430.

- [54]. M. Ishikura, I. Agata and N. Katagiri, *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, 36, 873–879.
- [55]. Z. Zhang, X. Wang and R. A. Widenhoefer, *Chem. Commun.* **2006**, 3717–3719.
- [56]. Gehrman, S. A. Scholl, J. L. Fillol, H. Wadepohl and L. H. Gade, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 3925–3941.
- [57]. R. K. Rao, A. B. Naidu, E. A. Jaseer and G. Sekar, *Tetrahedron* **2009**, 65, 4619–4624.
- [58]. S. G. Modha and M. F. Greaney, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 1416–1419.
- [59]. L. He, J. X. Pian, J. F. Shi, G. F. Du and B. Dai, *Tetrahedron* **2014**, 70, 2400–2405.
- [60]. X. Dou, W. Yao, S. Wen and Y. Lu, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 9469–9472.
- [61]. W. Geng, W. X. Zhang, W. Hao and Z. Xi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 20230–20233.
- [62]. B. Liu, C. Song, C. Sun, S. Zhou and J. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 16625–16631.

## Capítulo 2

### Mecanismo de Reacción en la Síntesis de Indoles 2,3-disustituídos



Este capítulo muestra los estudios pertinentes para la propuesta mecanística en la síntesis de los indoles 2,3-disustituídos a partir de derivados  $\alpha$ -dicetónicos y anilinas N-sustituídas.

## 2.1 Introducción

En el presente proyecto, se estableció la síntesis de indoles 2,3-disustituidos, con el sistema óptimo de reacción  $[\text{Pd}(\text{TFA})_2]/\text{dppf}$  a 800 psi de  $\text{H}_2$ ,  $130^\circ\text{C}$  en diclorometano seco, por un periodo de 24 horas. No obstante, una propuesta del mecanismo de reacción es de gran interés en la trascendencia de un trabajo como este.

Por ello, en este capítulo se presenta el estudio sobre el sistema catalítico y de los sustratos de partida, así como los potenciales intermediarios de reacción aislados o sintetizados, empleándolos en reacciones bajo las condiciones óptimas de reacción, así como en ausencia de presión de hidrógeno, logrando determinar la dependencia de este sistema de reacción en cada una de sus etapas con el hidrógeno, por esta razón se realizaron estudios de Resonancia Magnética Nuclear (RMN), espectroscopia Infrarrojo (FT-IR) y espectrometría de masas ( $\text{FAB}^+$ ), logrando la identificación de nuevas especies de hidruros de paladio en el sistema catalítico, los cuales intervendrían como especies catalíticamente activas en la reacción. El conjunto de estos resultados permitió la propuesta de un interesante mecanismo de reacción en la formación de indoles por medio de una reacción tándem de aminación reductiva.

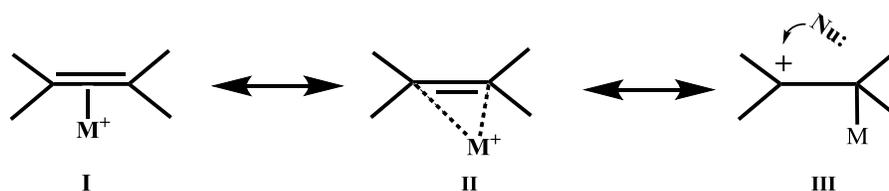
## 2.2 Antecedentes

### 2.2.1 Aspectos generales de paladio (II) en catálisis

La catálisis con metales de transición ha tenido una amplia aplicación en síntesis orgánica.<sup>[1-4]</sup> Entre los metales de transición más importantes se encuentra el paladio, utilizados en numerosos procesos catalíticos para la síntesis de compuestos heterocíclicos.<sup>[5-7]</sup> Además ha tenido una amplia aplicación en diferentes reacciones de formación de enlaces C-C,<sup>[8]</sup> a partir de una amplia gama de sustratos con diferentes grupos funcionales.<sup>[6-7]</sup>

Existen tres estados de oxidación en los complejos de paladio, Pd(0), Pd(II) y Pd(IV),<sup>[6-7]</sup> con respecto a los complejos de paladio (II), son especies de carácter electrofílico y con buena solubilidad en disolventes orgánicos,<sup>[6]</sup> y tienden a reaccionar con compuestos ricos en electrones como alquenos, alquinos y arenos.<sup>[9]</sup> En la síntesis de indoles se han empleado diferentes especies de paladio<sup>[7,10-13]</sup> como Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>,<sup>[10]</sup> PdCl<sub>2</sub>,<sup>[11]</sup> Pd(OAc)<sub>2</sub>,<sup>[11-12]</sup> los cuales se coordinan con ligantes (generalmente fosfinas) para formar *in situ* el complejo activo.<sup>[14]</sup> o en su caso emplear directamente complejos del tipo PdX<sub>2</sub>L<sub>2</sub>, donde los ligantes L son variados, como por ejemplo los ligantes fosfinados como el BINAP, dppe, dppd, dppb, dppf, entre otros.<sup>[7, 15]</sup>

### 2.2.2 Activaciones electrofílicas de dobles ligaduras por paladio (II)

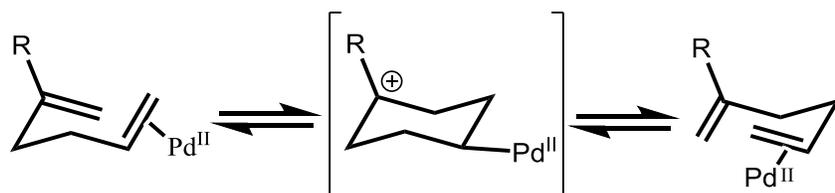


**Esquema 2.1.** Transición de un alqueno coordinado a un centro metálico de una coordinación  $\eta^2$  a  $\eta^1$  en un subsecuente ataque nucleofílico.

La activación electrofílica de dobles ligaduras C=C por medio de metales de transición es un paso fundamental en muchos procesos catalíticos, el paladio ha sido ampliamente usado en dicha activación,<sup>[9]</sup> logrando efectuar sustituciones nucleofílicas sobre el compuesto de interés, en donde previamente el enlace C=C se ha coordinado al centro metálico,<sup>[16]</sup> como por ejemplo, el proceso Wacker en

donde el etileno se coordina al Pd(II) activando la doble ligadura y seguido por un ataque nucleofílico por el agua para la formación de acetaldehído.<sup>[17-19]</sup>

Respecto a la activación electrofílica, Eisenstein y Hoffmann mencionaron que durante la coordinación de metales capaces de recibir densidad electrónica  $\pi$  a partir de ligaduras C=C, podrían elevar la energía del orbital molecular ocupado de mayor energía (LUMO) en la olefina (en el alqueno libre, el orbital LUMO es el  $\pi^*$ ),<sup>[9, 20-21]</sup> por lo que proponen una vez coordinado el C=C con el centro metálico (Complejo- $\pi$ ), ocurre un estado de transición, pasando de una coordinación  $\eta^2$  (Estructura II, Esquema 2.1) a una coordinación  $\eta^1$ , generando así un  $\beta$ -carbocación (Estructura III, Esquema 2.1), ahora el LUMO se ubicaría sobre el carbono  $\beta$  con respecto al enlace M-C en la estructura III (esquema 2.1) y se solaparía con el orbital molecular ocupado de más energía (HOMO) del nucleófilo, tal como se esperaría en un ataque nucleofílico.<sup>[9, 20-22]</sup>



**Esquema 2.2.** Rearreglo vía carbocación promovida por una especie de paladio (II).

Gagné y colaboradores<sup>[23]</sup> proponen un mecanismo donde el paladio(II) influye sobre el compuesto coordinado como se muestra en el esquema 2.2, con un ataque nucleofílico intramolecular y que además se observan en diferentes reportes en la literatura dentro de los procesos de heteroanillación en la formación de compuestos cíclicos y aún heterocíclicos.<sup>[24-25]</sup>

Como se observa, la activación electrofílica sobre los enlaces C=C es un paso fundamental en muchos procesos catalíticos y depende tanto del metal como del sustrato.

### 2.2.3 Hidruros de paladio

Los hidruros de los metales de transición tienen una marcada importancia en catálisis,<sup>[26-30]</sup> existen diferentes especies de hidruros de complejos de Co,<sup>[31]</sup>

Fe,<sup>[32-33]</sup> Ni,<sup>[27]</sup> Ru,<sup>[34]</sup> Rh,<sup>[35]</sup> Pd,<sup>[36]</sup> Ir<sup>[37]</sup> y Pt,<sup>[38-39]</sup> las cuales pueden ser sintetizados para su estudio o simplemente identificados en un medio de reacción donde se originan de forma in situ.<sup>[26-29]</sup>

Los hidruros de paladio tienen un interesante impacto en la catálisis, puesto que se han reportado diversos estudios con complejos de paladio donde se muestra su versatilidad y habilidad en varios procesos catalíticos,<sup>[40]</sup> tales como procesos oxidativos,<sup>[41]</sup> reductivos,<sup>[42]</sup> de isomerización,<sup>[43]</sup> carbonilación,<sup>[44-45]</sup> y entre otros, reacciones de acoplamiento C-C.<sup>[46]</sup> Además, los hidruros de paladio han sido propuestos como intermediarios de reacción en varios mecanismos de reacción reportados en la literatura.<sup>[40]</sup> sin embargo, a pesar de la buena afinidad del paladio por el hidrógeno,<sup>[47]</sup> comparando la estabilidad de hidruros homólogos con platino, se ha observado una menor estabilidad en los hidruros de paladio<sup>[48-49]</sup>, sobre todo en disolución, lo que impide que estos sean aislados a tiempo y por lo tanto son caracterizados en disolución a bajas temperaturas.<sup>[40]</sup>

La primera especie de hidruro de paladio aislada y caracterizada fue el  $[(Et_3P)_2Pd(H)Cl]$ ,<sup>[50-51]</sup> y a partir de esta especie se han estudiado una variedad de especies de hidruro de paladio tanto neutras como catiónicas.<sup>[40]</sup> Además, con estos hidruros metálicos también se han estudiado entre otras, las reacciones de  $\beta$ -eliminación,<sup>[52-54]</sup> dando información sobre la reactividad del enlace Pd-H para su aplicación en la catálisis, ya que su participación es impactante en diversas propuestas mecanísticas dentro de varios procesos catalíticos.<sup>[26,28-29,40]</sup>

## 2.3 Justificación e Hipótesis

En el campo de la catálisis homogénea es importante el planteamiento de un mecanismo de reacción, ya que por este medio se presentan los comportamientos de los sustratos e intermediarios de reacción frente a la especie catalíticamente activa, así como las principales transformaciones químicas en cada etapa de reacción. Para esto, en la química se han desarrollado diferentes técnicas útiles en el estudio de los mecanismos de reacción, entre muchas técnicas está por ejemplo el seguimiento cinético de una reacción empleando Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) o seguimientos por cromatografía de gases acopladas a masas (GC-MS) y cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC), con las que se puede detectar en diferentes tiempos de reacción los respectivos intermediarios y a su vez generar perfiles cinéticos útiles en la generación de un mecanismo de reacción.

Respecto a la síntesis de indoles, en la literatura se encuentra una serie de propuestas mecanísticas, en su mayoría por vía de catálisis oxidativa, sin embargo, no se conocen muchos sistemas catalíticos bajo condiciones reductoras, teniendo en cuenta que en el capítulo 1 se presenta la síntesis de indoles 2,3-disustituidos por medio de una reacción tándem, la cual involucra procesos de aminación reductiva que conducen a una  $\alpha$ -cetoamina, y posteriormente por una heterociclización forma un anillo indólico. Consideramos que sería interesante el estudio sobre los potenciales intermediarios de reacción aislados o sintetizados, así como el comportamiento del sistema  $[\text{Pd}(\text{tfa})_2]/\text{dppf}$  en presencia y ausencia de hidrógeno, por lo que se planteó la siguiente hipótesis;

Dado que no fue posible la formación de  $\alpha$ -cetoaminas e indoles 2,3-disustituidos por medio del sistema catalítico  $[\text{Pd}(\text{tfa})_2]/\text{dppf}$  en ausencia de hidrógeno;

Se esperarí observar la dependencia de hidrógeno en el sistema catalítico y por lo tanto la participación de hidruros de paladio como especies catalíticamente activas en la síntesis de indoles 2,3-disustituidos.

Para lograr esta meta, se planteó el siguiente objetivo general con sus respectivos objetivos específicos.

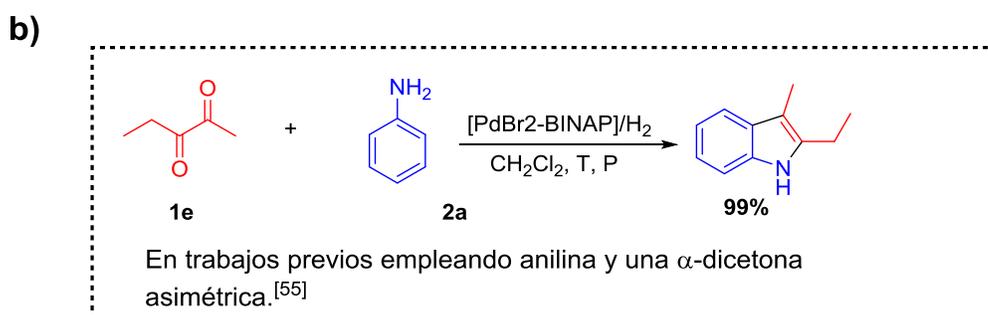
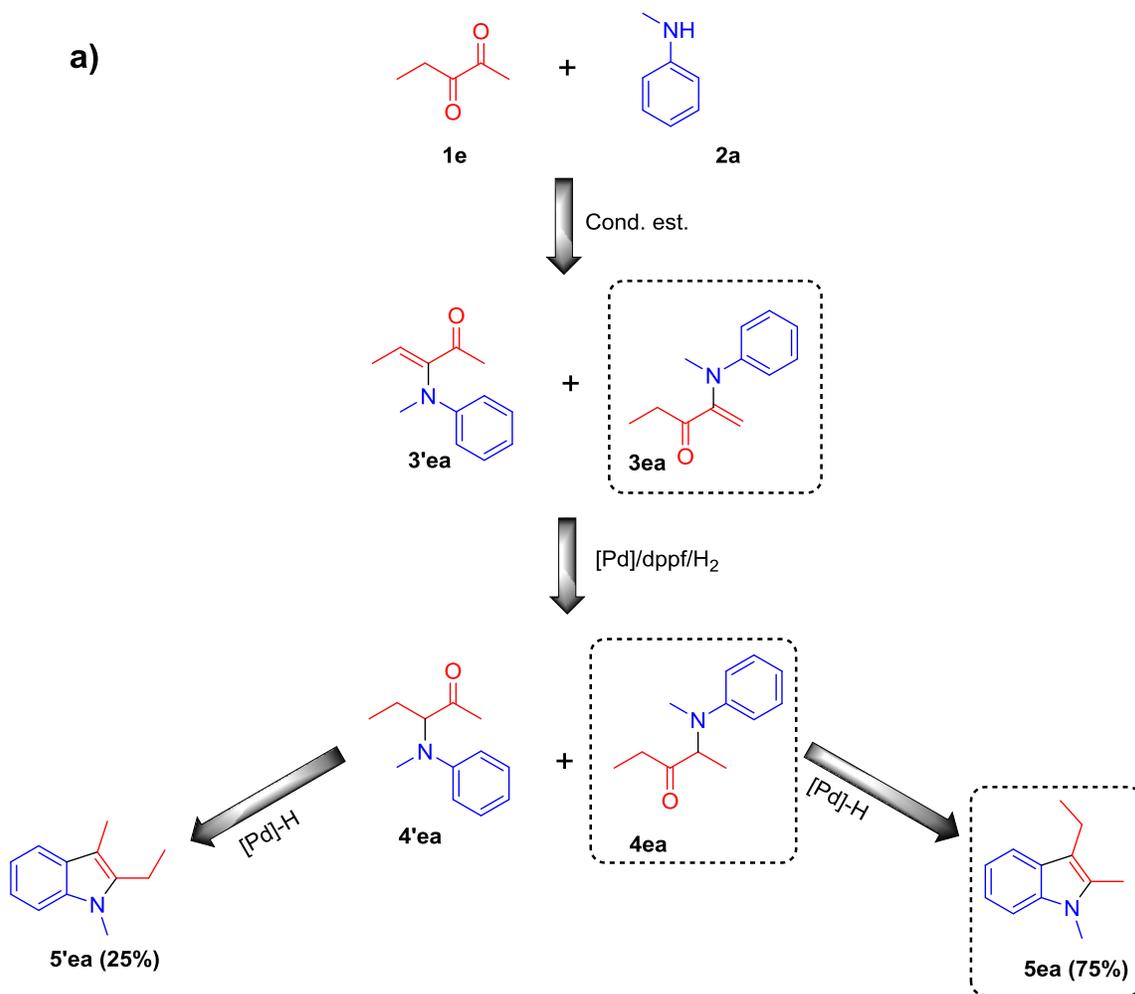
## 2.4 Objetivos

- Estudiar la dependencia del sistema catalítico  $[\text{Pd}(\text{tfa})_2]/\text{dppf}$  con el hidrógeno en la formación de los indoles 2,3-disustituidos y la participación de hidruros de paladio en el proceso catalítico.
  - Estudiar los intermediarios aislados y/o sintetizados con el sistema  $[\text{Pd}(\text{tfa})_2]/\text{dppf}$  con y sin hidrógeno.
  - Realizar estudios espectroscópicos de la formación de especies de hidruro de paladio a partir del sistema catalítico  $[\text{Pd}(\text{tfa})_2]/\text{dppf}$  en presencia de  $\text{H}_2$ .
  - Proponer un mecanismo de reacción para la síntesis de indoles 2,3-disustituidos usando el sistema catalítico  $\text{Pd}(\text{tfa})_2/\text{dppf}/\text{H}_2$  a partir de  $\alpha$ -dicetonas y anilinas *N*-sustituidas.

## 2.5 Discusión de resultados

### 2.5.1 Formación de regioisómeros a partir de sustratos asimétricos

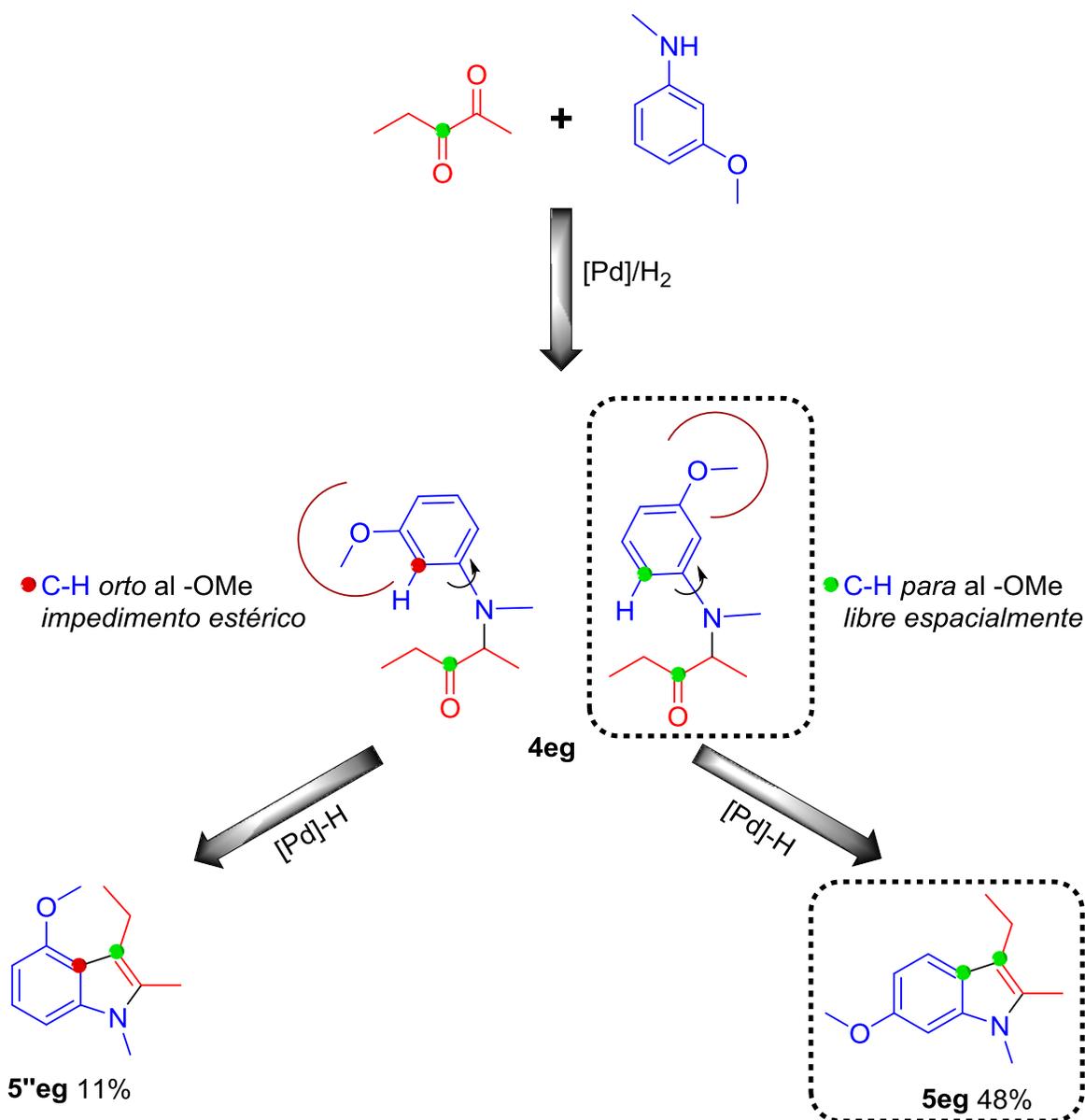
Con fines de ir construyendo una propuesta mecanística, es de resaltar sobre el capítulo 1, el comportamiento de la reacción en la obtención de los productos indólicos al emplear  $\alpha$ -dicetonas asimétricas y/o anilinas *meta*-sustituidas, en el caso de la primera, se obtiene una mezcla de indoles isoméricos a nivel estructural, por ejemplo cuando se usa 2,3-pentanodiona y *N*-metilanilina, se obtiene el *N*,2-dimetil-3-etilindol **5ea** y el *N*,3-dimetil-2-etilindol **5'ea** con selectividades del 75% y 25% respectivamente y un rendimiento total de 97% hacia la mezcla de estos indoles isoméricos (tabla 1.4, entrada 5). En el esquema 2.1 se describe gráficamente la obtención de dichos isómeros, la *N*-metilanilina reacciona con la  $\alpha$ -dicetona asimétrica formando dos posibles productos  $\alpha$ -cetoenamínicos (**3ea** y **3'ea**), en donde el intermediario **3ea** se formaría en una alta concentración debido a la alta reactividad del carbonilo más externo en la estructura del sustrato, este intermediario presenta un doble enlace terminal altamente reactivo, el cual es reducido para obtener el intermediario **4ea**, que finalmente por la mediación de las especies de hidruro de paladio, es heterociclizado hacia el respectivo indol **5ea** con una mayor selectividad con respecto a su isómero estructural **5'ea** (diagrama (a), Esquema 2.3). Sin embargo, en trabajos anteriores en el grupo de investigación se observó que al emplear anilina en presencia de la  $\alpha$ -dicetona asimétrica se obtenía una mayor selectividad hacia el indol con la menor sustitución en la posición C(3) (diagrama (b), Esquema 2.3).<sup>[55]</sup> la inversión en la selectividad al emplear *N*-metilanilina podría sugerir un diferencia cinética en la reacción de reducción al momento de formar el intermediario  $\alpha$ -cetoamínico, favoreciéndose la reducción del doble enlace terminal cuando se emplean aminas secundarias en la reacción.



**Esquema 2.3.** Diagrama de formación de los indoles isoméricos a partir de  $\alpha$ -dicetonas asimétricas.

Con respecto a las anilinas *meta*-sustituidas en presencia de  $\alpha$ -dicetonas tanto simétricas como asimétricas, también se presentan mezclas isoméricas en los respectivos indoles obtenidos, por ejemplo, a partir de la 1,2-ciclohexanodiona y la *m*-metoxianilina se obtienen dos productos isoméricos (tabla 1.5, entradas 6-16 y 23-27), en donde la mayor selectividad se da hacia el isómero con el sustituyente

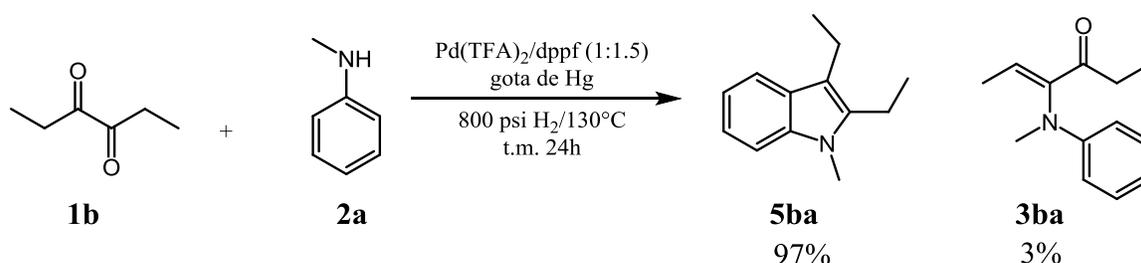
en la posición C-6, en el esquema 2.4 se muestra la formación del intermediario  $\alpha$ -cetoamínico, el cual posee dos enlaces C-H activos para la ciclación del intermediario hacia el anillo indólico (C-H en posiciones *orto*- y *meta*- al sustituyente *meta*- en la anilina respectivamente), entre los dos enlaces C-H, habría preferencia en la ciclización sobre el enlace C-H de la posición *para*- al grupo metoxilo a diferencia del enlace C-H en la posición *meta*- al sustituyente, puesto que habría mayor impedimento estérico en la ciclización sobre este enlace C-H (Esquema 2.4).



**Esquema 2.4.** Diagrama de formación de los indoles regio-isoméricos a partir de anilinas *meta*-sustituidas.

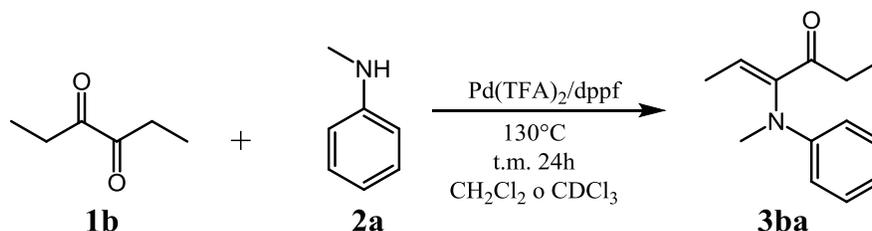
## 2.5.2 Estudio sobre las condiciones óptimas de reacción y evaluación catalítica sobre los intermediarios de reacción

Como parámetro de partida sobre las condiciones de reacción y el precursor catalítico, se evaluó la homogeneidad del sistema llevando a cabo la reacción de síntesis bajo las condiciones óptimas de reacción con una gota de mercurio (Esquema 2.5), encontrando un porcentaje de conversión del 99% y un porcentaje de selectividad hacia el indol del 96.8 y 97.4% (reacciones por duplicado, con un promedio de selectividad hacia el indol del 97%), siendo este resultado comparable con los resultados obtenidos bajo las condiciones establecidas.



**Esquema 2.5.** Prueba de homogeneidad con la gota de mercurio bajo un test catalítico a las condiciones de reacción optimizadas.

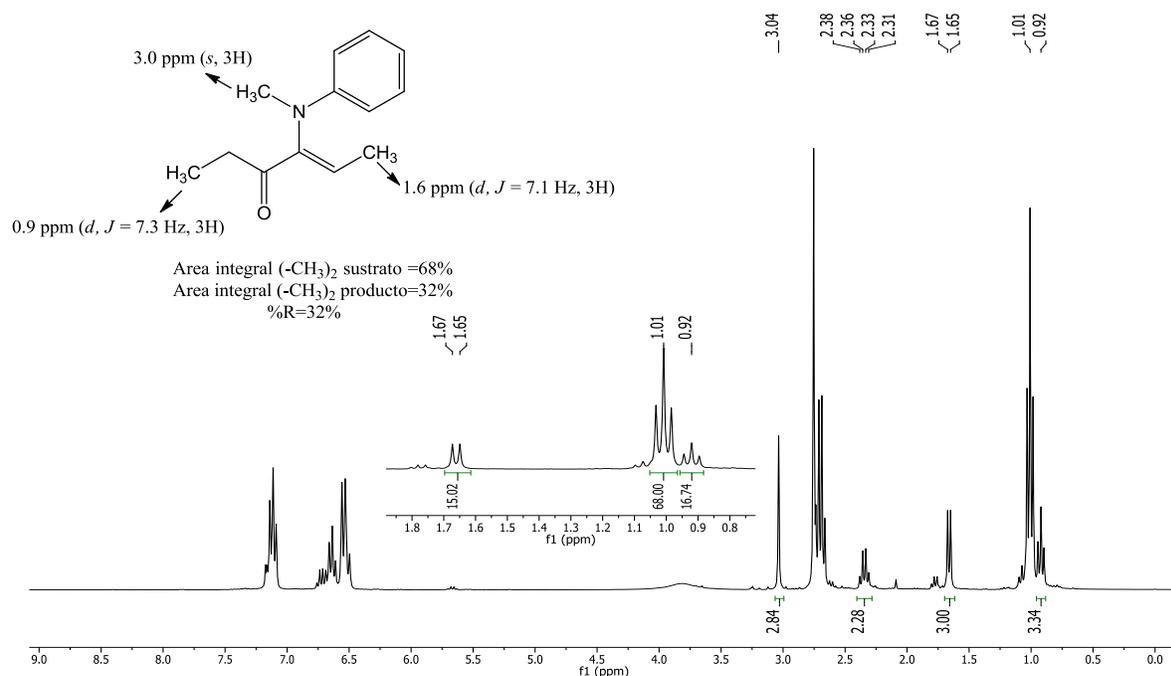
También se evaluó la dependencia de hidrógeno en el sistema, para ello se llevó la reacción de síntesis bajo los parámetros establecidos en ausencia de hidrógeno, empleando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y CDCl<sub>3</sub> como disolvente de reacción (Esquema 2.6).



**Esquema 2.6.** Test catalítico en diclorometano con ausencia de hidrógeno molecular.

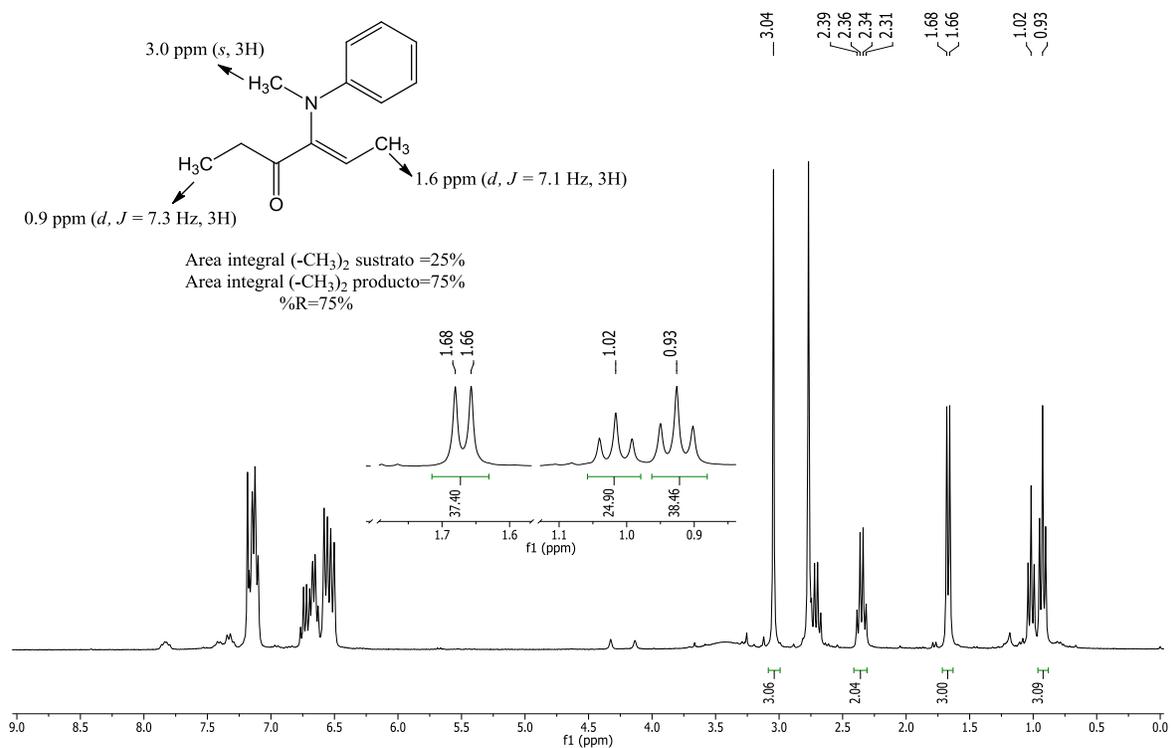
La reacción efectuada en diclorometano no es muy limpia, se observaron productos de autocondensación así como depósitos insolubles, con un porcentaje de conversión del 45% y una selectividad hacia el intermediario enamínico (**3ba**) del 32% evidenciado en la figura 2.1 en donde se muestra el espectro de resonancia del crudo de reacción, por medio de áreas de las integrales de los grupos -CH<sub>3</sub> tanto del sustrato como del producto se cuantifica el rendimiento de

la reacción y además se puede observar la ausencia del compuesto reducido  $\alpha$ -cetoamínico y del producto indólico, de esta manera descartando al disolvente como aportador de hidruros al centro metálico en el proceso de la aminación reductiva planteada para la síntesis de indoles *N*-sustituídos.



**Figura 2.1** Espectro del crudo de la reacción llevada a cabo en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como disolvente de reacción.

Respecto a la reacción efectuada en  $\text{CDCl}_3$ , se obtiene un porcentaje de conversión del 75% y una selectividad hacia el intermediario  $\alpha$ -cetoenamínico **3ba** del 99% como se observa en el espectro de resonancia (Figura 2.2), al igual que en la reacción con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , en esta reacción no hay productos de aminación reductiva y por lo tanto no hay aporte de hidruros por los disolventes hacia el centro metálico en el proceso de síntesis.

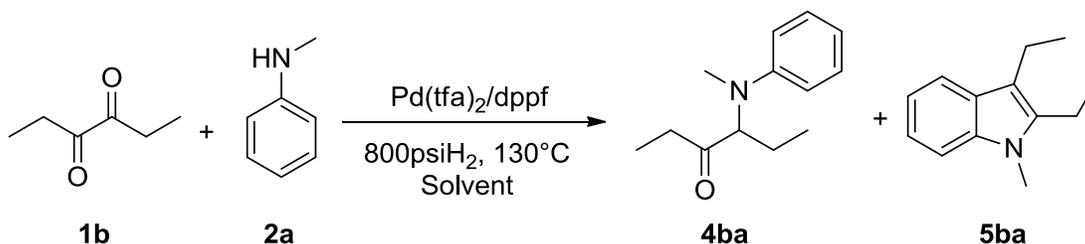


**Figura 2.2** Espectro del crudo de la reacción llevada a cabo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como disolvente de reacción.

Posteriormente, se realiza un perfil cinético de la reacción catalítica en tolueno y diclorometano, al emplear tolueno como disolvente de reacción (gráfico a, esquema 2.7 y tabla 2.1), después de 3 horas de reacción se forma la  $\alpha$ -cetoamina **4ba** con una selectividad del 90% y 10% de compuesto indólico (**5ba**), posterior a las primeras 3 horas de reacción, se observa una disminución en la concentración del intermediario **4ba** y posterior aumento en la concentración del indol **5ba**, evidenciándose la ciclización a partir de la  $\alpha$ -cetoamina para la posterior formación del anillo indólico en un tiempo aproximado a 20 horas, siendo el proceso de ciclización más lento que la formación del intermediario cetoamínico por vía aminación reductiva.

En el caso de diclorometano como disolvente de reacción se obtiene un rendimiento del 97% hacia el compuesto indólico a 24 horas (gráfico b, esquema 2.8), observando a diferencia de tolueno, una conversión más rápida durante la ciclización al emplear el diclorometano como disolvente.

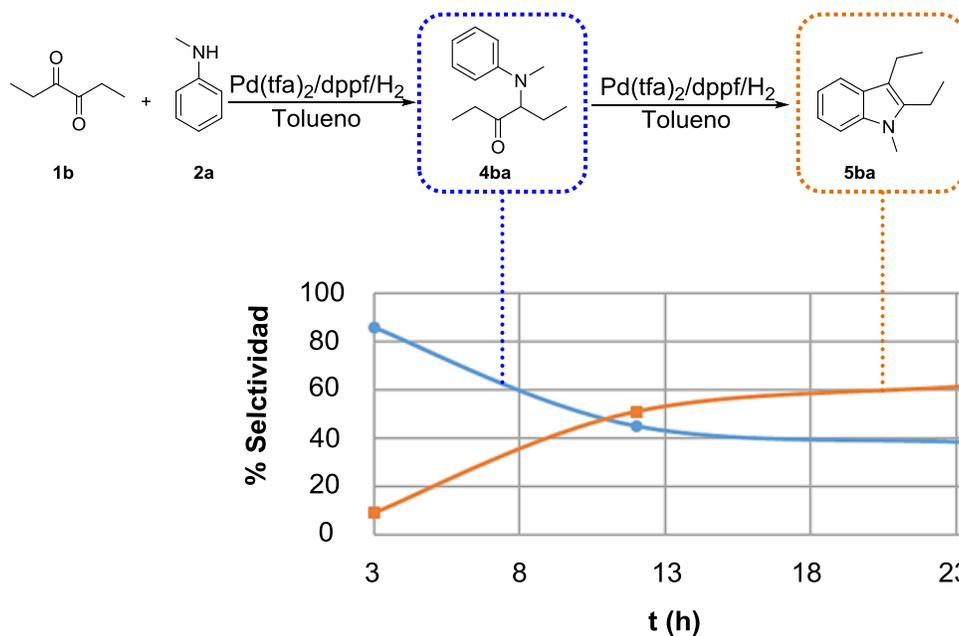
**Tabla 2.1.** Perfil catalítico del sistema [Pd(tfa)<sub>2</sub>]/dppf/H<sub>2</sub> en Tolueno y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.<sup>[a]</sup>



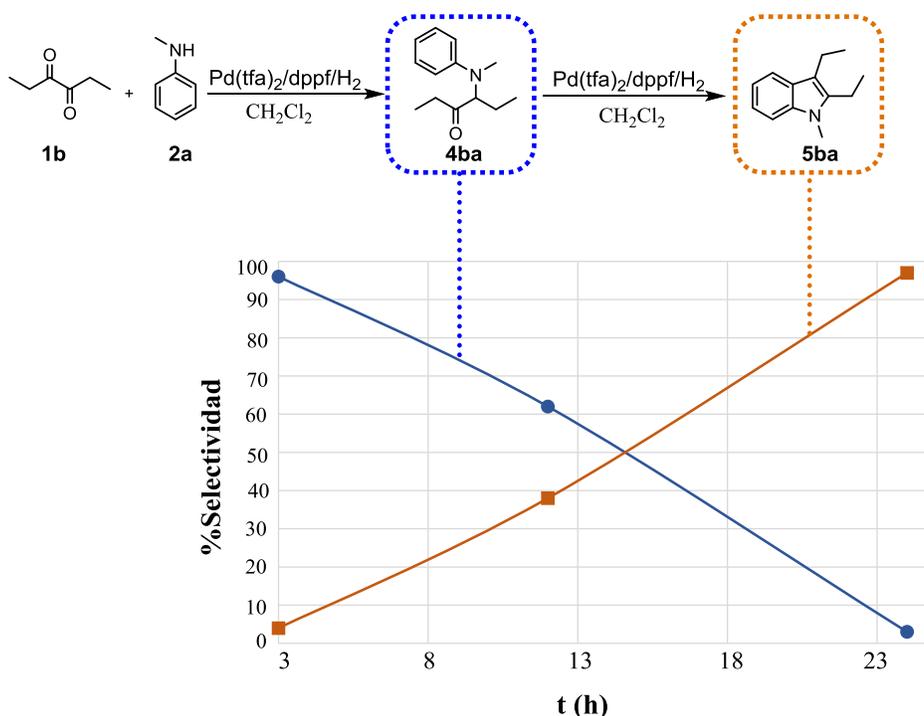
Entrada	disolvente	t(h)	%C <sup>[b]</sup>	Distribución <sup>[b]</sup> 4ba:5ba
1	Tolueno	3	99	90:10
2	Tolueno	12	99	45:51
3	Tolueno	24	99	38:62
4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3	99	96:4
5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	12	99	52:38
6	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24	99	3:97

[a]. Método General: 1b (1.0 mmol), 2a (1.0 mmol), [Pd(tfa)<sub>2</sub>] (2 mol %), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1.0 equiv), disolvente (10 mL), 800 psi de H<sub>2</sub> a 130°C por 3,12 y24 horas.

[b]. Determinado por GC-MS

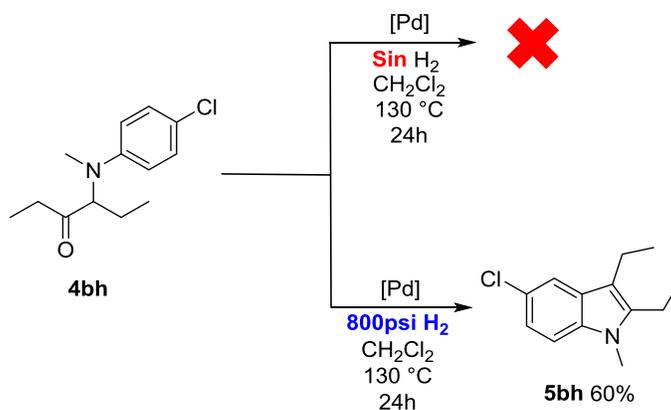


**Esquema 2.7.** Progreso de la selectividad en función del tiempo entre la  $\alpha$ -cetoamina 4ba (●) y el indol 5ba (■); Cada par de puntos (●■) corresponden a un mismo experimento, cada reacción se ejecutó bajo las condiciones óptimas de reacción en periodos de 3, 12 y 24 horas.



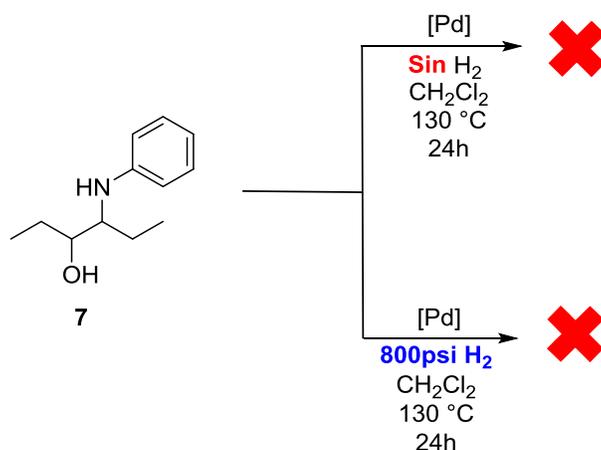
**Esquema 2.8.** Progreso de la selectividad en función del tiempo entre la  $\alpha$ -cetoamina **4ba** (●) y el indol **5ba** (■); Cada par de puntos (■●) corresponden a un mismo experimento, cada reacción se ejecutó bajo las condiciones óptimas de reacción en periodos de 3, 12 y 24 horas.

Adicional a esto, y teniendo en cuenta que el sistema catalítico es dependiente a la presión de hidrógeno, se evaluó el intermediario 4-[(*p*-cloro)(*N*-metil)amino]-3-hexanona ( $\alpha$ -cetoamina **4bh**) en ausencia de presión de hidrógeno, en donde no se obtiene el respectivo indol **5bh**, a diferencia de la reacción a 800 psi de  $\text{H}_2$  en donde se obtiene un rendimiento del 60% hacia el compuesto indólico de interés (esquema 2.9).



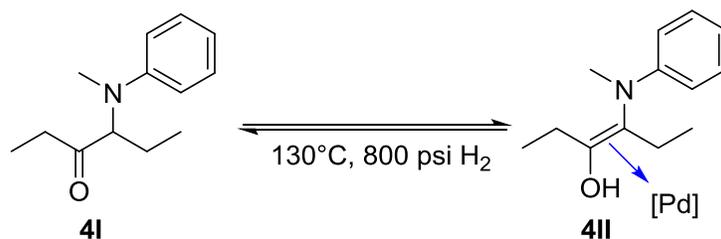
**Esquema 2.9.** Dependencia de hidrógeno en la transformación de la  $\alpha$ -cetoamina hacia el compuesto indólico.

A partir del resultado anterior se sugiere la posibilidad de la reducción del compuesto carbonílico en la  $\alpha$ -cetoamina para generar un  $\alpha$ -aminoalcohol **7**, dicho compuesto no fue identificado en las diferentes reacciones de indoles, sin embargo, se sintetizó el compuesto 4-fenilamino-3-hexanol **7** y se empleó como sustrato de reacción (Esquema 2.10).



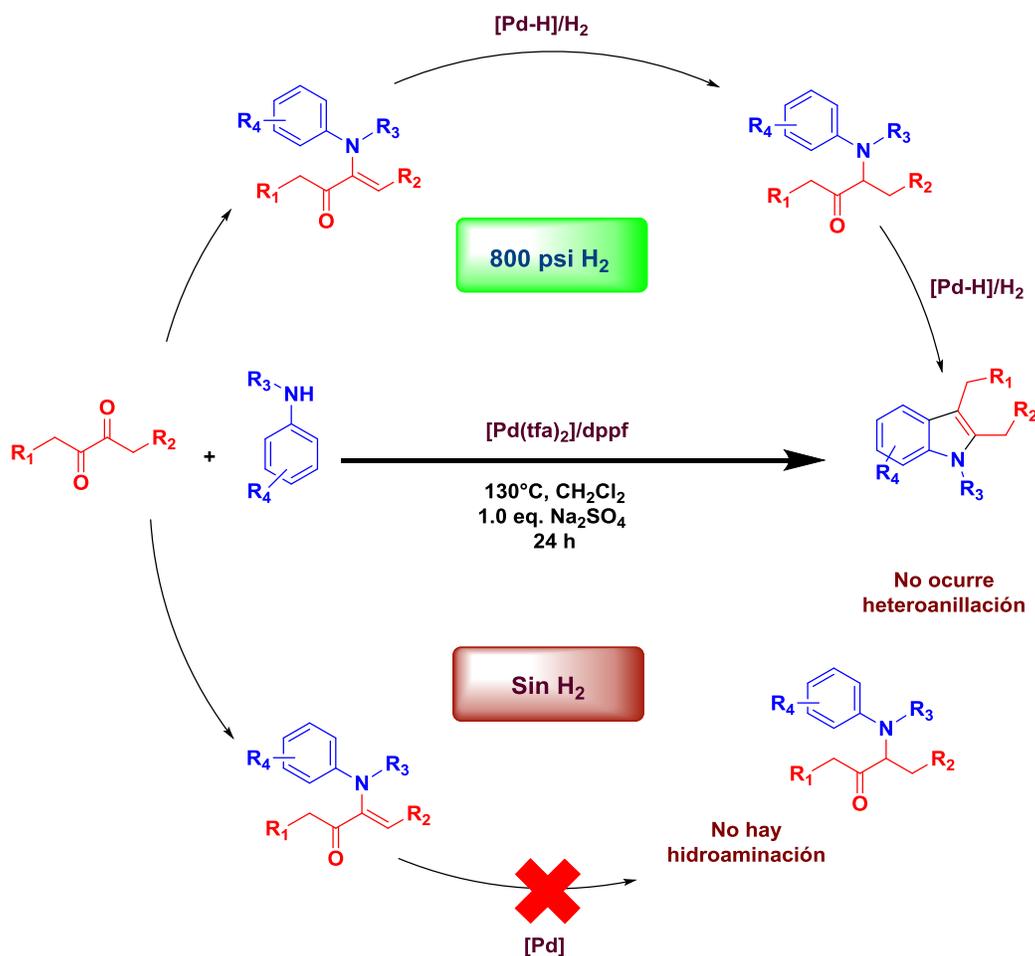
**Esquema 2.10** Test catalítico a partir del  $\alpha$ -aminoalcohol **7** bajo las condiciones de estudio en presencia y ausencia de hidrógeno.

Se encontró que bajo presión de hidrógeno como en ausencia de este, no se obtuvo el compuesto indólico, por lo tanto, el  $\alpha$ -aminoalcohol no es un intermediario clave en la heterociclización dentro de la formación del anillo indólico, retomando la  $\alpha$ -cetoamina **4I** como el intermediario activo en el proceso de ciclización, el cual, bajo las condiciones de reacción sufre un equilibrio enólico con la especie **4II** (esquema 2.11), dicha especie sería coordinante hacia el centro metálico y sería clave en la formación del anillo indólico.



**Esquema 2.11.** Propuesta de un equilibrio tautomérico a partir del intermediario  $\alpha$ -cetoamínico.

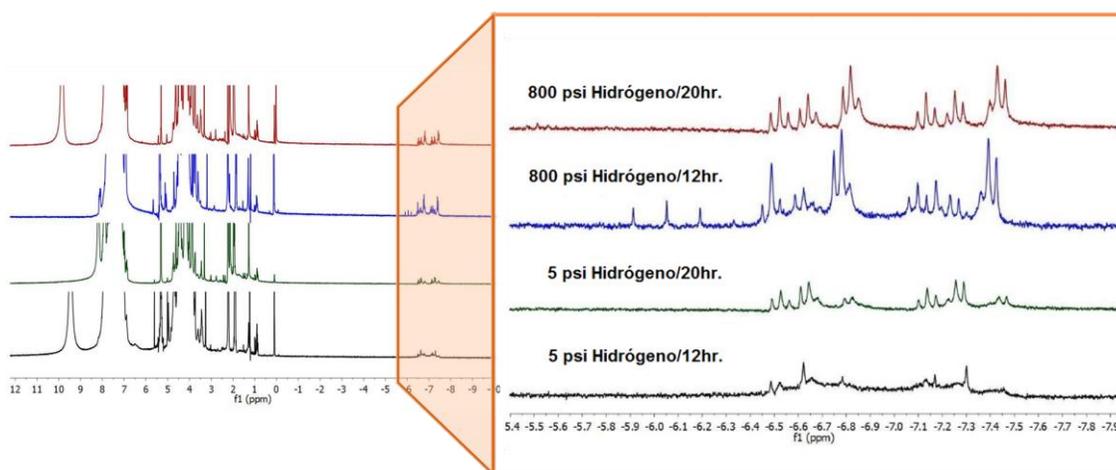
Según la Tabla 2.1 y los esquemas 2.7-2.9, la formación del compuesto indólico depende tanto del precursor catalítico como del hidrógeno, por esto, en el Esquema 2.12 se muestra que la presencia de hidrógeno es el interruptor en la formación de la  $\alpha$ -cetoamina y su respectivo indol, mientras en ausencia de hidrógeno, aun cuando la especie catalítica está presente, es análogo a un interruptor apagado en la reacción, limitándose hasta la obtención del intermediario  $\alpha$ -cetoenamínico. Esto sugiere que en la formación del compuesto indólico bajo el sistema catalítico  $[\text{Pd}(\text{tfa})_2]/\text{dppf}/\text{H}_2$  hay una interesante participación de especies de hidruro de paladio formadas *in situ* en el medio de reacción.



**Esquema 2.12.** Esquema general de reacción bajo la dependencia de hidrógeno en la síntesis de indoles 2,3-disustituidos.

### 2.5.3 Estudio espectroscópico y espectrométrico de las especies de hidruro de paladio.

Debido a la sugerencia de la participación de especies de hidruro de paladio en la fase de ciclización para la formación del anillo indólico, surge el interés por identificar los hidruros que participan en este proceso, por lo cual se analizó por espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN<sup>1</sup>H) el sistema catalítico Pd(tfa)<sub>2</sub>/dppf/H<sub>2</sub> en CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como disolvente, con una relación molar Pd:L de 1:1.5, bajo presión de hidrógeno (5 y 800 psi), con tiempos de reacción de 12 y 20 horas a temperatura ambiente (figura 2.3 y tabla 2.2).



**Figura 2.3.** Espectro RMN <sup>1</sup>H de las especies Pd-H a diferentes presiones de reacción.

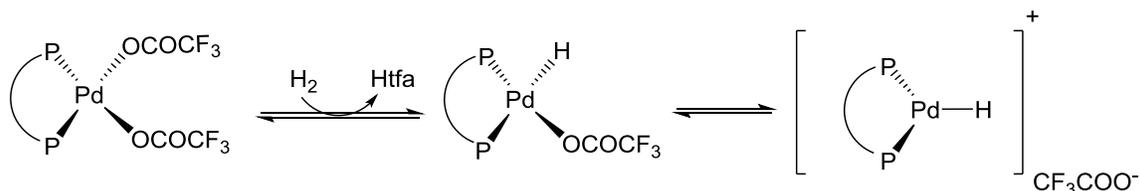
**Tabla 2.2.** Datos espectroscópicos RMN<sup>1</sup>H de las especies de hidruro de paladio<sup>[a]</sup>

Entrada	Presión/psi (H <sub>2</sub> )	tiempo (h)	Desplazamiento $\delta$ (ppm)	Constante de acoplamiento (Hz)	
				<i>J<sub>H-Pcis</sub></i>	<i>J<sub>H-Ptrans</sub></i>
1 <sup>[b]</sup>	5.0	12	-6.45 to -7.52 <i>m</i>		
2	5.0	20	-6.45 to -7.52 <i>m</i>		
3	800.0	12	-6.09 ( <i>t</i> )	41.7	
			-7.12 ( <i>dt</i> )	9.8/183.9	
			-6.40 to -7.49 ( <i>m</i> )		
4 <sup>[b]</sup>	800.0	20	-7.12 ( <i>dt</i> )	10.9 /184.2	
			-6.93 ( <i>dt</i> )	10.1/183.4	
			-6.79 ( <i>dt</i> )	10.2/183.4	

[a]. Medido a 25°C en CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

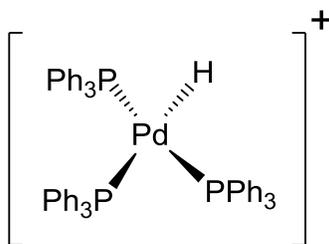
[b]. Medido a 25°C en CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CDCl<sub>3</sub>

Se conoce, que a diferencia de los hidruros de platino, los hidruros de paladio son difíciles de aislar<sup>[40]</sup> debido a las bajas concentraciones obtenidas y a la inestabilidad que estos presentan. A 5 psi H<sub>2</sub>, se observa en el espectro RMN<sup>1</sup>H del sistema catalítico después de 12 y 20 horas de reacción señales débiles en un rango de -6.4 y -7.5 ppm (Figura 2.3), mientras que a 800 psi de H<sub>2</sub>, en 12 horas de reacción se observa un triplete (*t*) bien definido a -6.09 ppm, con una constante de acoplamiento  $J_{H-P}$  de 41.7 Hz (recientemente Zhou et al.<sup>[56]</sup> han reportado una señal similar para el hidruro de paladio [Pd(H)(tfa)(R)-BINAP] el cual también se forma in situ y los autores sugieren un acoplamiento del hidrógeno en el enlace Pd-H entre átomos vecinos del ligante coordinado al centro metálico (Esquema 2.13)), junto con tres señales doble de triples (*dt*) poco definidas.



**Esquema 2.13.** Formación de las especies de hidruro de paladio referenciadas en la literatura.<sup>[56]</sup>

A 800 psi de hidrógeno a 20 horas de reacción, en el espectro RMN<sup>1</sup>H se observan tres señales definidas correspondientes cada una a doble de triples (*dt*) entre -6.4 y -7.5 ppm, tal como se observa en la figura 2.3 a -7.1 ppm (*dt*,  $J_{H-P}$  =10.9, 184.2 Hz), -6.9 ppm (*dt*,  $J_{H-P}$  =10.1, 183.4 Hz) y -6.8 ppm (*dt*,  $J_{H-P}$  =10.2, 183.4 Hz), resaltando que el valor de las constantes de acoplamiento de las tres señales son equivalentes y corresponderían a acoplamientos  $J_{H-P}$  cis- y trans- del Pd-H a los átomos de fósforo, estas magnitudes son similares a las reportadas en la literatura para el hidruro [Pd(H)(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>(esquema 2.14),<sup>[57-58]</sup> lo que sugiere que las tres señales obtenidas son debidas a la presencia de tres especies diferentes de hidruro de paladio en nuestro sistema.



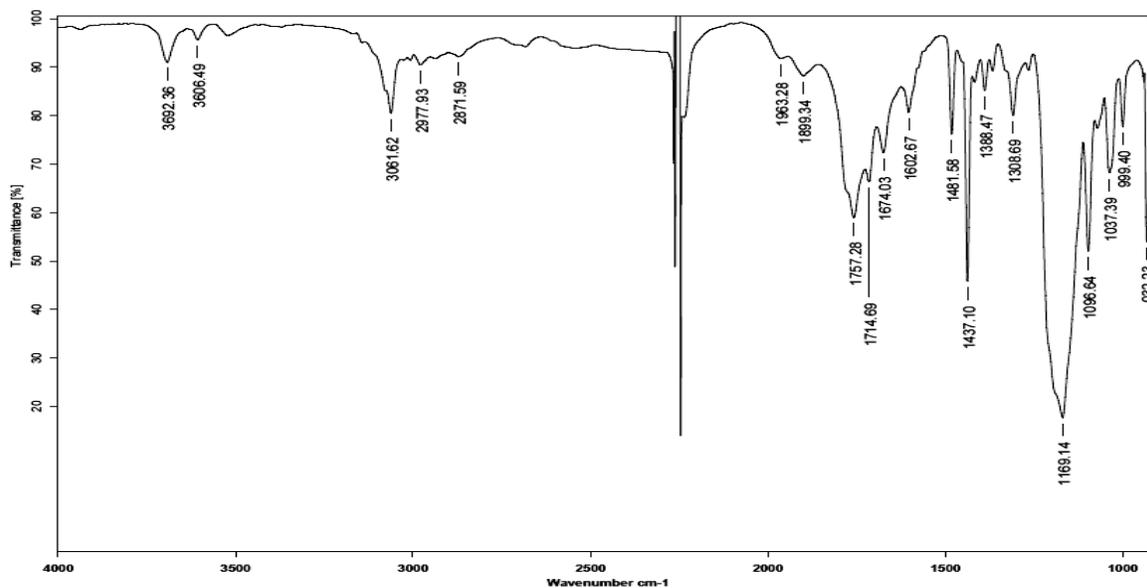
**Esquema 2.14.** Espécie  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_3(\text{H})]^+$ .<sup>[57]</sup>

Resalta la inestabilidad del hidruro observado en este estudio, en la figura 2.4 se observa la solución que contiene las especies de hidruro de paladio una vez terminada la reacción la cual presenta una coloración marrón oscura, pero después de 20 minutos la solución vira a un color rojo vino característico del complejo  $[\text{Pd}(\text{tfa})_2(\text{dppf})]$ , que sería la especie formada in situ en el sistema  $\text{Pd}(\text{tfa})_2/\text{dppf}$ .



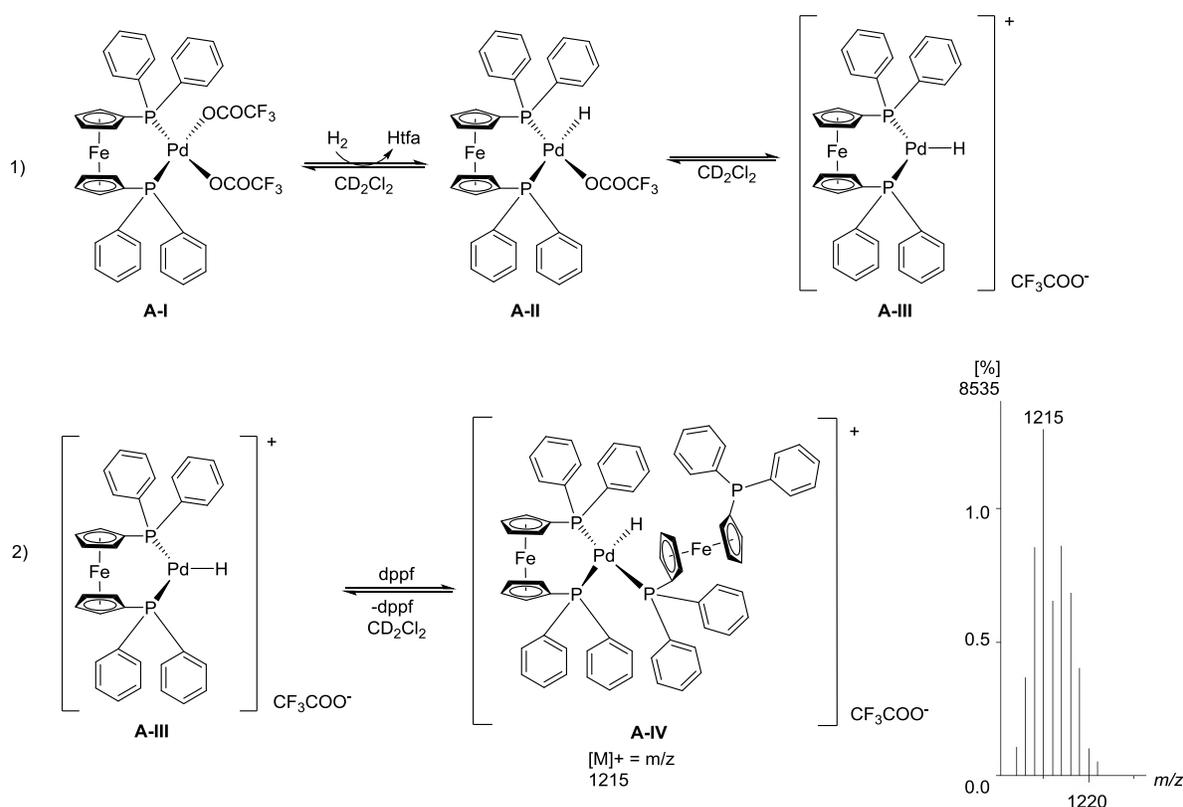
**Figura 2.4.** Cambio de color en la descomposición del hidruro de paladio en disolución pasado 20 minutos a condiciones normales.

Recién terminada la reacción, se evaluó por espectroscopia de infrarrojo (FT-IR), en el espectro IR (Figura 2.5) de este sistema catalítico, se observan dos vibraciones débiles a  $1899 \text{ cm}^{-1}$  y  $1963 \text{ cm}^{-1}$  las cuales pueden ser asignadas a vibraciones Pd-H, tal como se reporta en la literatura para los hidruros de paladio.<sup>[59]</sup>



**Figura 2.5.** Espectro IR en  $\text{CDCl}_3$  del medio catalítico después de reaccionar a 800 psi de hidrógeno 12 horas de reacción.

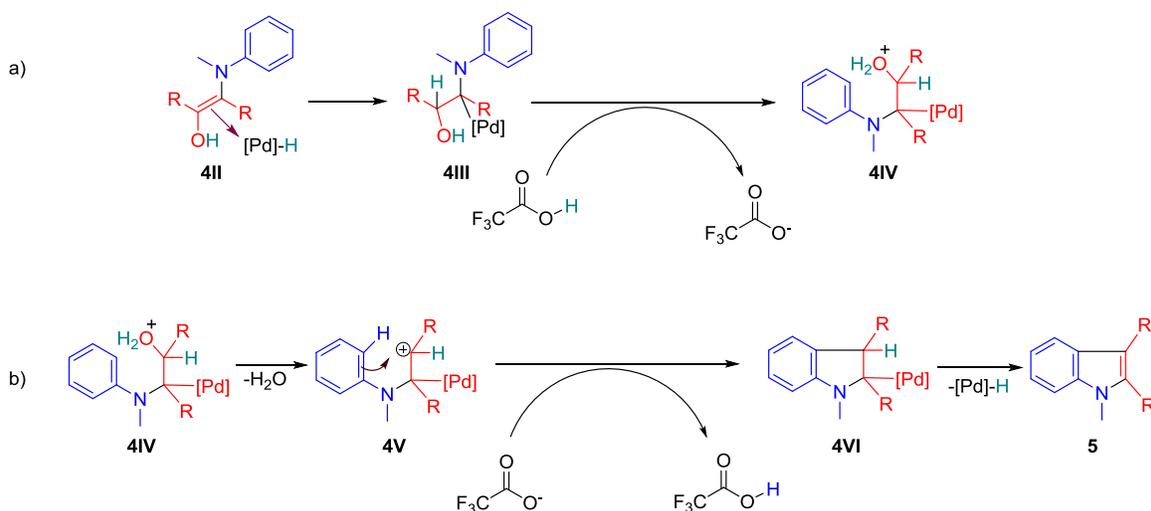
Por análisis espectrométrico  $\text{FAB}^+$  sobre el sistema catalítico, se observaron entre otros picos de fragmentación a  $m/z$  660 y  $m/z$  1215, los cuales corresponden al ion  $[\text{Pd}(\text{dppf})]^{2+}$  y a la especie hidruro de paladio  $[\text{Pd}(\text{H})(\eta^2\text{-dppf})(\eta^1\text{-dppf})]^+$  **A-IV**, que estaría en equilibrio con otras posibles especies de hidruro de paladio que podrían estar participando en el proceso catalítico en la síntesis de índoles 2,3-disustituidos, a partir del complejo **A-I** por medio de una adición oxidativa de  $\text{H}_2$  y la posterior protonación del trifluoroacetato (tfa) se genera el mono-hidruro de paladio **A-II**, el cual puede estar en equilibrio con la especie **A-III**, para luego coordinarse el ligante dppf en exceso en el medio de reacción, formando la especie **A-IV** observada en el espectro  $\text{FAB}^+$  (esquema 2.15).



**Esquema 2.15.** Generación de las especies de hidruro de paladio a partir del sistema Pd(tfa)<sub>2</sub>/dppf/H<sub>2</sub>.

### 2.5.4 Propuesta de mecanismo de reacción

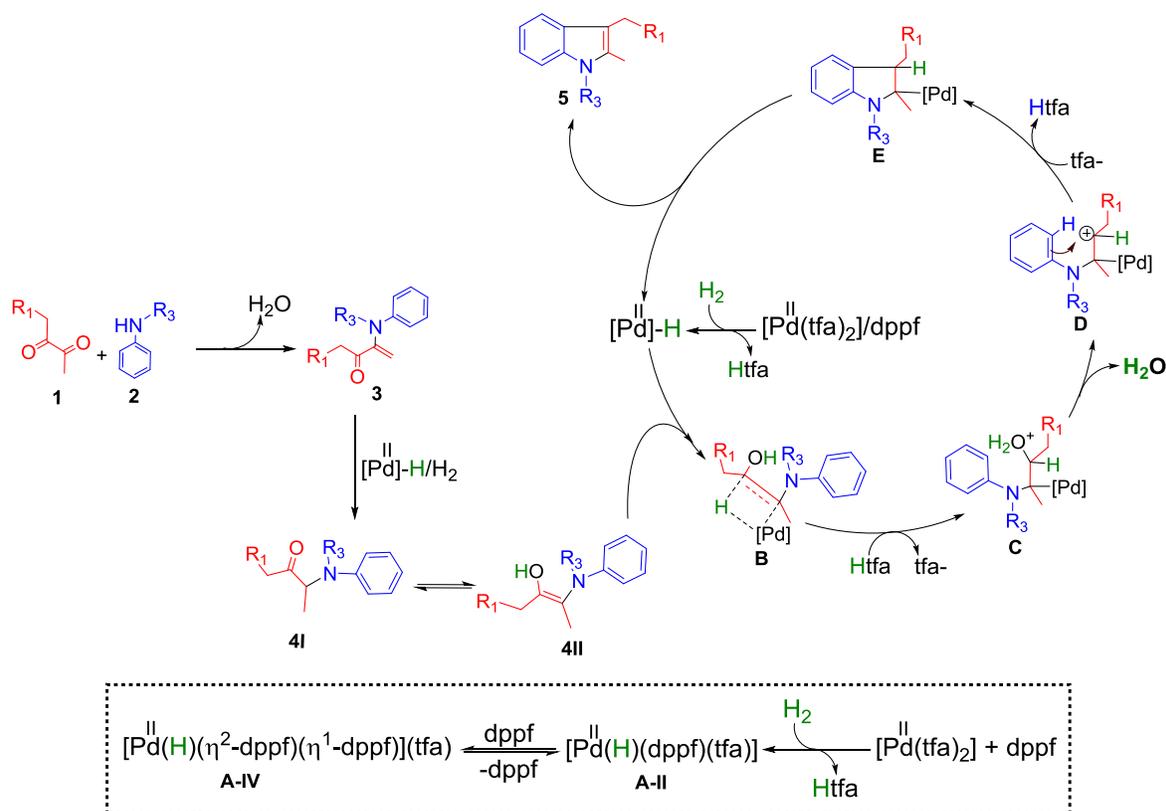
Frente a la propuesta de un equilibrio tautomérico entre la  $\alpha$ -cetoamina y un enol descrito en el numeral 2.4.2 (Esquema 2.9), y teniendo en cuenta que en los perfiles cinéticos (esquemas 2.5 y 2.6) la reacción de heterociclización es más rápida en diclorometano que en tolueno, considerando las constantes dieléctricas ( $\epsilon$ ) de estos disolventes ( $\epsilon_{\text{tol.}}=2.38$  y  $\epsilon_{\text{diclor.}}= 8.93$ ), y sabiendo que a mayor valor de la constante dieléctrica en un disolvente se favorecerán especies iónicas en el medio de reacción, además se facilita la formación tanto de carbocationes como carbaniones,<sup>[60-63]</sup> por lo que a partir del enol **4II** (esquema 2.11), se propone una protonación del grupo -OH con el ácido trifluoroacético (Htfa) liberado durante la activación del precursor catalítico (esquema 2.15), conduciendo la formación del carbocatión **4V** favorecido por el disolvente de reacción,<sup>[62]</sup> y la subsecuente adición electrofílica aromática para formar el intermediario **4VI**, que a través de una  $\beta$ -hidruro-eliminación, conduce al respectivo indol **5** (esquema 2.16).



**Esquema 2.16.** Formación del anillo indólico vía adición electrofílica aromática.

Teniendo en cuenta este conjunto de resultados tanto sobre el centro metálico del precursor catalítico como las diferentes pruebas en el sistema catalítico, en donde se comprueba la dependencia del hidrógeno en la formación del anillo indólico a partir de los sustratos estudiados. Tomando en cuenta nuestros resultados y los de la bibliografía, se propone el siguiente mecanismo para esta reacción tandem regioselectiva entre  $\alpha$ -dicetonas y anilinas *N*-sustituidas (Esquema 2.15);

La reacción inicia con la condensación de la  $\alpha$ -dicetona y la anilina *N*-sustituida, formando el intermediario enamínico **3** que es reducido por el sistema catalítico, formando el intermediario cetoamino **4I**, el cual está en equilibrio con el respectivo tautómero enólico **4II** (Esquema 2.11), este enol es activado por las especies de hidruro de paladio, formando el intermediario **C** a través de una inserción de **4II** al hidruro de paladio,<sup>[56]</sup> el cual después de una deshidratación y una adición electrofílica aromática conduce al intermediario **E** vía del carbocatión **D** (especies similares a este carbocatión han sido reportados en la literatura.<sup>[9,16,23,63]</sup>). Finalmente, por medio de una eliminación de hidruro de paladio ( $\beta$ -eliminación)<sup>[64-65]</sup> a partir de **E** se obtiene el indol **5** (Esquema 2.17).



**Esquema 2.17.** Propuesta del mecanismo de reacción en la formación del indol 2,3-disustituido catalizada por el sistema  $[\text{Pd}(\text{tfa})_2]/\text{dppf}/\text{H}_2$ .

## 2.6 Conclusiones

Se encontró una dependencia de la presión de hidrógeno en el sistema de reacción para la obtención del compuesto indólico, además se determinó por medio de test catalíticos, bajo las condiciones establecidas, que la especie activa en la heterociclización es el intermediario  $\alpha$ -cetoamínico **4** en lugar del compuesto  $\alpha$ -aminoalcohol **6**, por lo que se propuso un equilibrio tautomérico entre la  $\alpha$ -cetoamina **4I** y su respectivo enol **4II**, el cual por medio de una inserción del hidruro de paladio a la olefina, iniciaría un proceso de heterociclización vía una adición electrofílica aromática y posterior obtención del indol.

Además se lograron observar especies de hidruro de paladio por medio de experimentos de espectroscopía RMN, IR y estudios de espectrometría de masas ( $\text{FAB}^+$ ), identificando por medio de los datos espectrométricos los iones  $[\text{Pd}(\text{dppf})]^{2+}$  y  $[\text{Pd}(\text{H})(\eta^2\text{-dppf})(\eta^1\text{-dppf})]^+$ , este último comprobado por RMN $^1\text{H}$ . En los espectros de RMN aparecen más señales que sugieren la presencia de otras

especies de hidruro de paladio como la  $[\text{Pd}(\text{dppf})(\text{H})](\text{tfa})$ . se propone un mecanismo de reacción vía aminación reductiva con la participación de los hidruros de paladio como la especie catalíticamente activa.

## 2.7 Metodología experimental

### 2.7.1 Estudio del intermediario $\alpha$ -cetoamínico; dependencia del Sistema [Pd(tfa)<sub>2</sub>]/dppf/H<sub>2</sub> en la síntesis de indoles.

#### 2.7.1.1 Perfil catalítico en tolueno y diclorometano como disolventes

Se realizó una disolución de 3,4-hexanodiona (1.0 mmol, 114.0 mg) y *N*-metilanilina (1.0 mmol, 107.0 mg) en disolventes secos (diclorometano o tolueno), posteriormente se agregó el precursor [Pd(tfa)<sub>2</sub>] (0.02 mmol, 6.6 mg) y el ligante dppf (0.025 mmol, 14.0 mg), completando la mezcla a un volumen final de 10 mL, finalmente la mezcla se hizo reaccionar de acuerdo al proceso general de síntesis de indoles establecido en el capítulo 1, por un periodo de 3, 12 y 24 horas. Al finalizar la reacción, se cuantifico por GC-MS.

#### 2.7.1.2 Test catalítico a partir del intermediario $\alpha$ -cetoamínico **4bh**

##### 2.7.1.2.1 Test en ausencia de hidrógeno

El intermediario 4-[(*p*-cloro)(*N*-metil)amino]-3-hexanona **4bh** (1.0 mmol, 239.7 mg) se disolvió en 2.0 mL en diclorometano seco, se le agregó a una disolución de [Pd(tfa)<sub>2</sub>] (0.02 mmol, 6.6 mg) y dppf (0.025 mmol, 14.0 mg) y se completó con disolvente a un volumen final de 10 mL, luego se hizo reaccionar en ausencia de hidrógeno a 130°C de acuerdo al proceso general de síntesis de indoles establecido en el capítulo 1, por un periodo de 24 horas, la reacción fue seguida por GC-MS.

##### 2.7.1.2.2 Test en presencia de hidrógeno

Se realizó el mismo procedimiento de la sección 2.7.1.2.1 con la 4-[(*p*-cloro)(*N*-metil)amino]-3-hexanona cargando el reactor con 800 psi de hidrógeno y se hizo reaccionar a 130°C por 24 horas, la reacción fue seguida por GC-MS. La mezcla fue concentrada en rotavapor y purificada por cromatografía de columna flash con sílica gel pretratada (230-400) con hexano/acetato de etilo (99:1, con trimetilamina 0.1% V/V) como eluyente para obtener la cetoamina **4be** y el indol **5be**.

### **2.7.1.3 Test catalítico a partir del $\alpha$ -aminoalcohol**

#### **2.7.1.3.1 Síntesis del 4-fenilamino-3-hexanol**

Se mezcló 4-hidroxi-3-hexanona (1.0 mmol, 116.8 mg), anilina (1.0 mmol, 93.1 mg),  $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$  (0.02 mmol, 4.4 mg), y  $\text{MgSO}_4$  (2 equiv.), se adicionó 10 mL de diclorometano seco y se dejó en agitación a temperatura ambiente por 18h, luego la mezcla de reacción se filtró y concentró en el rotavapor, obteniendo la respectiva enamina con un rendimiento del 99%, esta se disolvió en metanol a 0°C y se redujo con  $\text{NaBH}_4$  (2.0 mmol, 77.0 mg), al final de la reacción se removió el exceso de  $\text{NaBH}_4$  adicionando agua y haciendo lavados con diclorometano (3x15mL), se concentró la fase orgánica y el producto **6** se purificó por medio de una columna de cromatografía flash con sílica pretratada (230-400) con hexano/acetato de etilo (70:30, con trietilamina 0.1% V/V) como eluyente para obtener 4-fenilamino-3-hexanol **6**, rendimiento de producto aislado;92%.

#### **2.7.1.3.2 Test catalítico a partir del 4-fenilamino-3-hexanol**

Se mezclaron 4-fenilamino-3-hexanol **6** (1.0 mmol, 193.15 mg),  $[\text{Pd}(\text{tfa})_2]$  (0.02 mmol, 6.6 mg) y dppf (0.025 mmol, 14.0 mg) en diclorometano seco, se llevó a reacción por un periodo de 24 horas bajo las condiciones establecidas para la síntesis de indoles (Capítulo 1), el crudo del producto se percoló en celita y se concentró, siendo analizado por espectroscopia  $\text{RMNH}^1$ . El crudo de reacción se concentró en rotavapor y se purificó por medio de una columna de cromatografía flash con sílica pretratada (230-400) con hexano/acetato de etilo (70:30, con trietilamina 0.1% V/V) como eluyente para recuperar el compuesto de partida **6**.

## 2.7.2 Estudio espectroscópico y espectrométrico de las especies de hidruro de paladio generadas bajo presión de H<sub>2</sub>.

### 2.7.2.1 Protocolo de estudio de las especies de hidruro de paladio en el medio de reacción

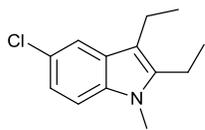
En un tubo Schlenk bajo atmósfera de nitrógeno, se preparó una mezcla de [Pd(tfa)<sub>2</sub>] (0.02 mmol, 6.6 mg) y dppf (0.03 mmol, 14.0 mg) en 3.0 mL de CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o CDCl<sub>3</sub> seco (ampolleta), el cual torna a color rojizo oscuro, se dejó en agitación por 10 minutos. La mezcla es transferida a un reactor Parr de 45 mL. El reactor se purgó con nitrógeno y se presurizó con hidrógeno (5 y 800 psi), se dejó en agitación a temperatura ambiente por periodos de 12 y 20 horas, el color de la disolución resultante fue marrón oscuro, esta solución se analizó por RMN<sup>1</sup>H y RMN<sup>31</sup>P, IR (Disolución en CDCl<sub>3</sub>) y espectrometría FAB<sup>+</sup> (Disolución en CDCl<sub>3</sub>). Después de 20 minutos de despresurizado el reactor, la solución cambió de marrón oscura a rojo oscuro, lo cual indicó por RMN<sup>1</sup>H descomposición de hidruros de paladio.

### 2.7.2.2 Estudios de espectroscopia IR y espectrometría FAB<sup>+</sup>

En el espectro IR dos señales de vibración a 1899 y 1963 cm<sup>-1</sup> fueron observadas las cuales se pueden asignar a vibraciones del enlace Pd-H (ver datos espectroscópicos, siguiente sección). No obstante, el análisis espectrométrico FAB<sup>+</sup> muestra picos de fragmentación a m/z 660 y m/z 1215 entre otros (ver datos espectroscópicos, siguiente sección), los cuales corresponden al ion [Pd(dppf)]<sup>2+</sup> y la especie hidruro de paladio [Pd(H)(η<sup>2</sup>-dppf) (η<sup>1</sup>-dppf)]<sup>+</sup> **A-IV** tal como se sugiere por los estudios de RMN.

## 2.7.3 Datos espectroscópicos y espectrométrico

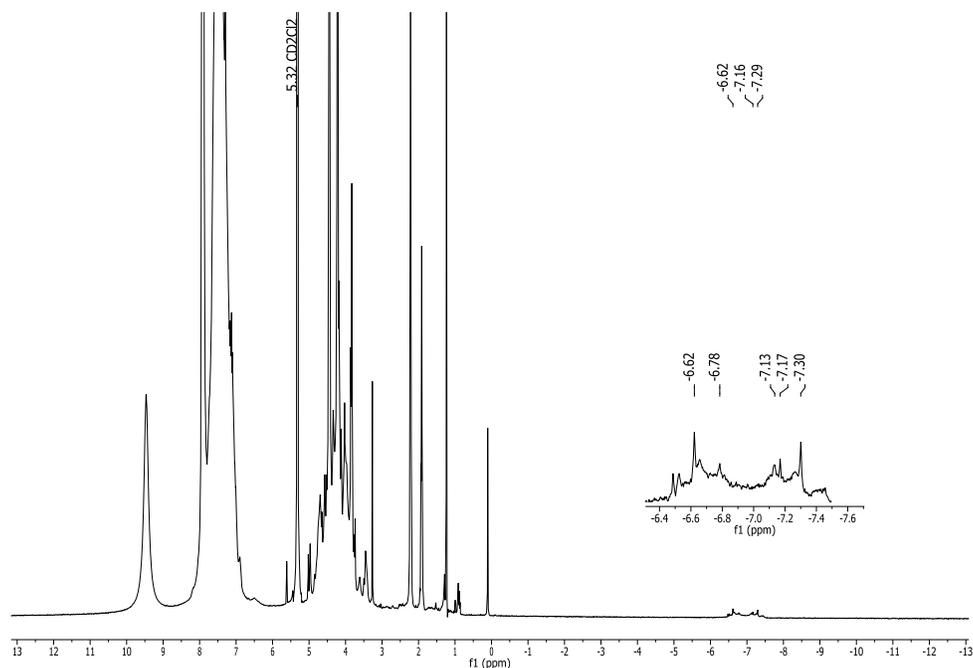
### *N*-Metil-5-cloro-2,3-dietilindole (**5bh**)



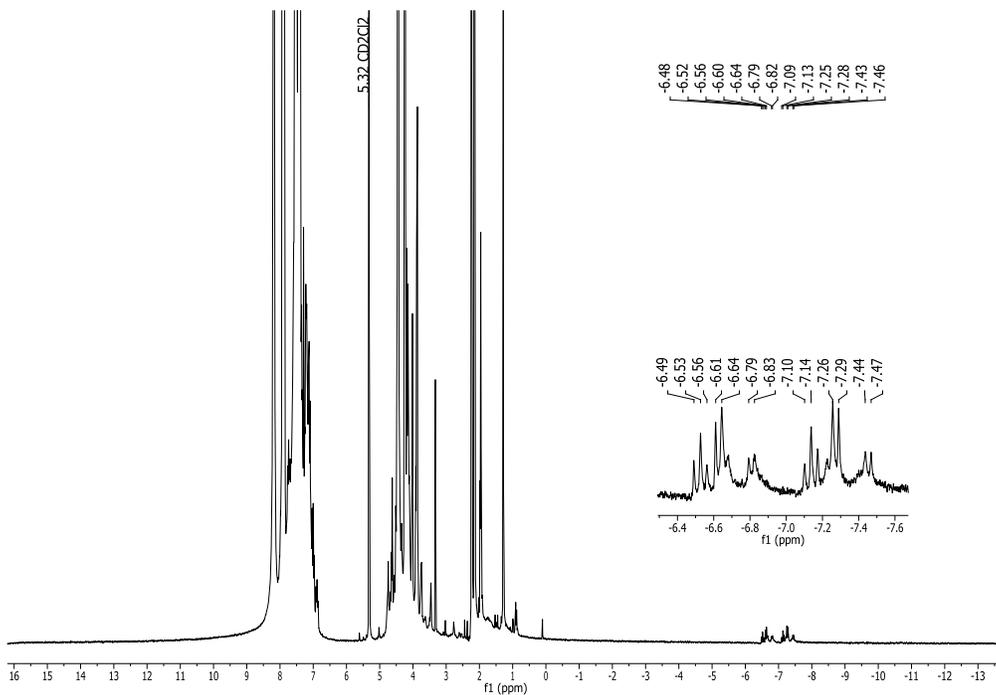
4-[(*p*-cloro)(*N*-metil)amino]-3-hexanona **4bh** (1.0 mmol, 239.7 mg)  
[Pd(tfa)<sub>2</sub>] (0.02 mmol, 6.6 mg) y dppf (0.025 mmol, 14.0 mg) se

hicieron reaccionar en diclorometano seco de acuerdo con el procedimiento general, para obtener el indol **5bh**, rendimiento (60%, <sup>1</sup>H-RMN).

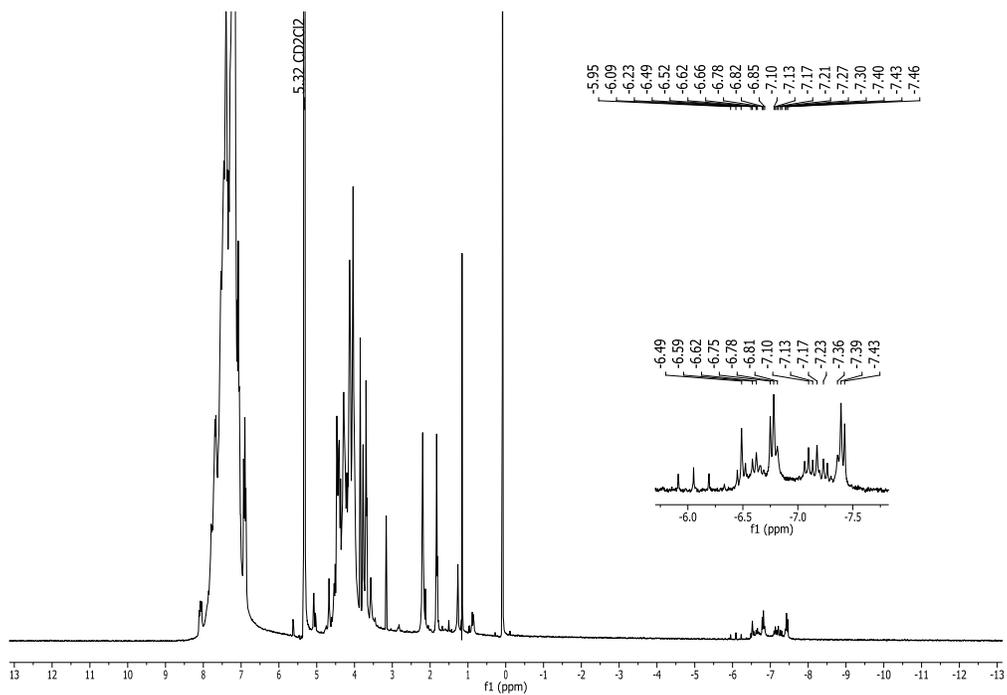
**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 (*d*, *J* = 1.9 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.15 (*d*, *J* = 8.6 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.08 (*dd*, *J* = 8.6 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 3.65 (*s*, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 2.76 (*q*, *J* = 7.6 Hz, 2H, -C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.69 (*q*, *J* = 7.6 Hz, 2H, -C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1,21 (*t*, *J* = 7.6 Hz, 6H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 139.6, 135.2, 128.6, 124.4, 120.7, 117.8, 112.7, 109.7, 29.7, 17.9, 17.6, 16.3, 14.9; **IR** (cm<sup>-1</sup>) ν 2964, 2930, 2871, 1568, 1474, 1370, 1078, 1055, 875, 785, 631; **EI-MS** (*m/z*).221, 206 (100%), 191; **DART** [*m*+1] 222; **HRMS** calculado para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>ClN [*M*+1] 222.10495, encontrada [*M*+1] 222.10527.



**Figura 2.6** Espectro RMN<sup>1</sup>H del medio catalítico a 5 psi de hidrógeno y 12 horas de reacción.



**Figura 2.7** Espectro RMN<sup>1</sup>H del medio catalítico a 5 psi de hidrógeno y 20 horas de reacción.



**Figura 2.8** Espectro RMN<sup>1</sup>H del medio catalítico a 800 psi de hidrógeno y 12 horas de reacción.

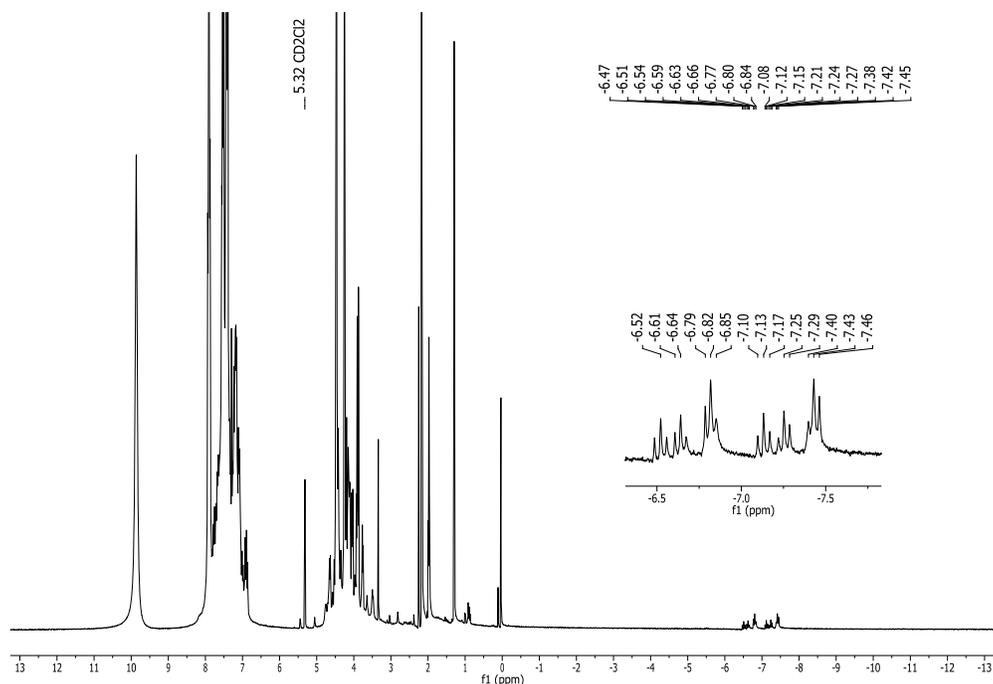


Figura 2.9 Espectro RMN<sup>1</sup>H del medio catalítico a 800 psi de hidrógeno y 20 horas de reacción.

[ Mass Spectrum ]  
 Data : Dr Sharma127 Date : 02-Jun-2016 12:11  
 Instrument : MStation  
 Sample : 2187 PdH  
 Note : Luis Velasco  
 Inlet : Direct Ion Mode : FAB+  
 Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]  
 RT : 0.00 min Scan# : (1,12) Temp : 3276.7 deg.C  
 ESI : m/z 154 Int. : 58.14 (608615)  
 Output m/z range : 0 to 984 Cut Level : 0.00 %

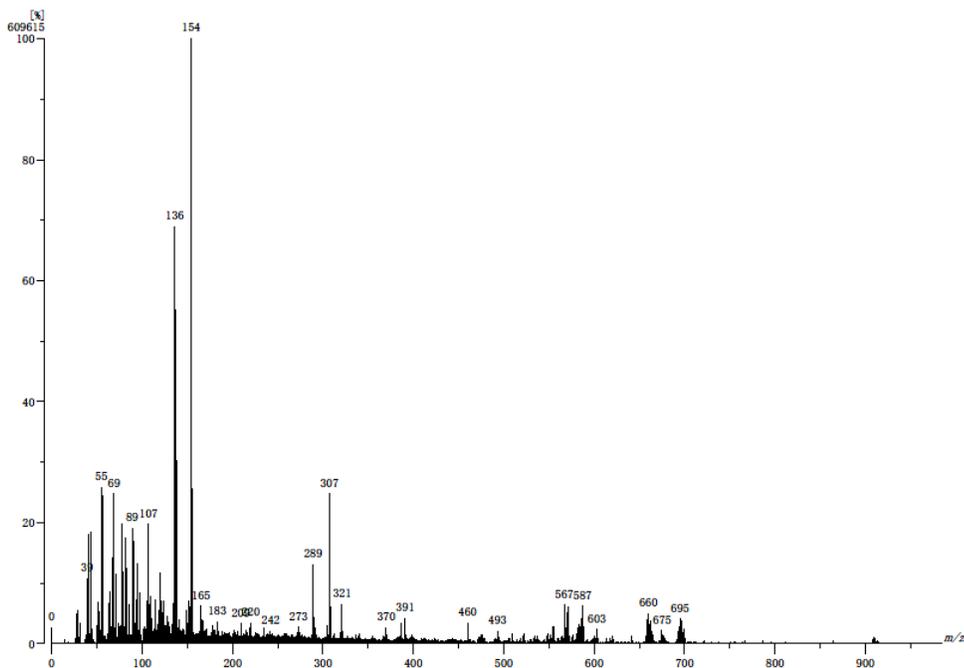
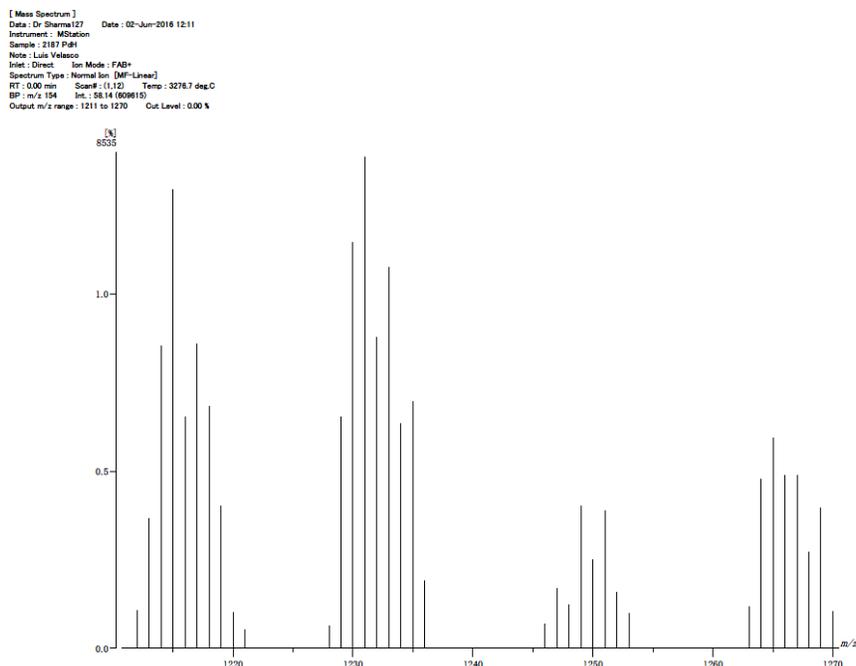


Figura 2.10 Espectro FAB<sup>+</sup> del medio catalítico a 800 psi de hidrógeno y 12 horas de reacción.



**Figura 2.11** Ampliación del espectro FAB<sup>+</sup> del medio catalítico a 800 psi de hidrógeno y 12 horas de reacción.

## 2.8 Referencias

- [1].K. Ouyang, W. Hao, W.X. Zhang, Z. Xi, *Chem. Rev.* **2015**, 115, 12045-12090.
- [2].A. Nandakumar, S.P. Midya, V.G. Landge, E. Balaraman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 11022-11034; *Angew. Chem.* **2015**, 127, 11174-11186.
- [3].L. Yang, H. Huang, *Chem. Rev.* **2015**, 115, 3468-3517
- [4].D.S. Kim, W.J. Park, C.H. Jun, *Chem. Rev.* **2017**, 117, 8977-9015.
- [5].X.-F. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Rev.* **2013**, 113, 1-35.
- [6].G. Zeni, R.C. Larock, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 4644-4680.
- [7].S. Cachi, G. Fabrizi, *Chem. Rev.* **2011**, 111, PR215-PR283.
- [8].C.C.C. Johansson-Seechurn, M.O. Kitching, T.J. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 5062-5085.
- [9].A.R. Chianese, S.J. Lee, M.R. Gagné, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4042-4059.
- [10]. Y. Tan, J.F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3676-3677.
- [11]. R.Y. Tang, X.K. Guo, J.N. Xiang, J.H. Li, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 11163-11171.

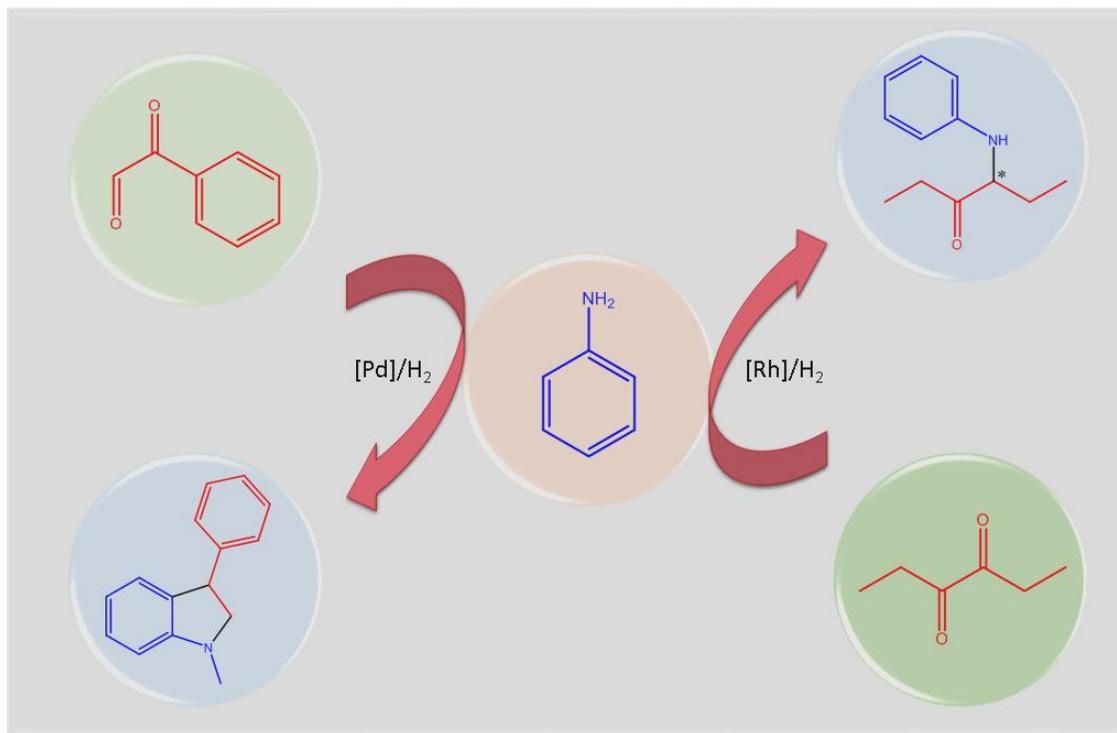
- [12]. M. Yagoubi, A.C.F. Cruz, P.L. Nichols, R.L. Elliot, M.C. Willis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 7958-7962.
- [13]. A. García-Rubia, B. Urones, R. Gómez, J.C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 9676-9685.
- [14]. K. Okuro, H. Alper, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 2540-2542.
- [15]. A. Cabrera, P. Sharma, M. Ayala, L. Rubio-Perez, M. Amézquita-Valencia, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6758-6762.
- [16]. M.E. Cucciolito, A. D'Amora, A. Vitagliano, *Organometallics*, **2005**, 24, 3359-3361.
- [17]. J. Smidt, W. Hafner, R. Jira, J. Sedlmeier, R. Sieber, R. Rüttinger, H. Kojer, *Angew. Chem.* **1959**, 71, 176-182.
- [18]. J.E. Bäckvall, B. Akermark, S.O. Ljunggren, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 2411-2416.
- [19]. R.I. McDonald, G. Liu, S.S. Stahl, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 2981-3019.
- [20]. N. Guyên Trong, *Le Règles de woodward-Hoffmann*, *Ediscience, Paris*, **1970**.
- [21]. O. Eisenstein, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 6148-6149.
- [22]. O. Eisenstein, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 4308-4320.
- [23]. V.N. Korotchenko, M.R. Gagné, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4877-4881.
- [24]. H. Qian, R.A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2056-2057.
- [25]. H. Qian, R.A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 1070-1071.
- [26]. H.D. Kaesz, R.B. Saillant, *Chem. Rev.* **1972**, 72, 231-281.
- [27]. N. A. Eberhardt, H. Guan, *Chem. Rev.* **2016**, 116, 8373-8426.
- [28]. R.H. Morris, *Chem. Rev.* **2016**, 116, 8588-8654.
- [29]. E.S. Wiedner, M.B. Chambers, C.L. Pitman, R.M. Bullock, A.J.M. Miller, A.M. Appel, *Chem. Rev.* **2016**, 116, 8655-8692.
- [30]. A. Maity, T.S. Teets, *Chem. Rev.* **2016**, 116, 8873-8911.
- [31]. M. Fang, E.S. Wiedner, W.G. Dougherty, W.S. Kassel, T. Liu, D.L. DuBois, R.M. Bullock, *Organometallics* **2014**, 33, 5820-5833.
- [32]. N. Gorgas, B. Stöger, L.F. Veiros, K. Kirchner, *ACS Catal.* **2016**, 6, 2664-2672.

- [33]. S. Werkmeister, K. Junge, B. Wendt, E. Alberico, H. Jiao, W. Baumann, H. Junge, F. Gallou, M. Beller, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 8722–8726.
- [34]. V. Montiel-Palma, M. Lumbierres, B. Donnadieu, S. SaboEtienne, B. Chaudret, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5624–5625.
- [35]. D.L. DuBois, D.M. Blake, A. Miedaner, C.J. Curtis, M.R. DuBois, J.A. Franz, J.C. Linehan, *Organometallics* **2006**, 25, 4414–4419.
- [36]. J.W. Raebiger, A. Miedaner, C.J. Curtis, S.M. Miller, O.P. Anderson, D.L. DuBois, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5502–5514.
- [37]. T.J. Hebden, M.C. Denney, V. Pons, P.M.B. Piccoli, T.F. Koetzle, A.J. Schultz, W. Kaminsky, K.I. Goldberg, D.M. Heinekey, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10812–10820.
- [38]. L.E. Manzer, M.F.A. Anton, *Inorg. Chem.* **1977**, 16, 1229–1231.
- [39]. A.D. Wilson, A.J.M. Miller, D.L. DuBois, J.A. Labinger, J.E. Bercaw, *Inorg. Chem.* **2010**, 49, 3918–3926.
- [40]. V.V. Grushin, *Chem. Rev.* **1996**, 2011-2033.
- [41]. B.V. Popp, S.S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 129, 4410-4422.
- [42]. W.K. Chow, C.M. So, C.P. Lau, F.Y. Kwong, *Org. Chem. Front.* **2014**, 1, 464-467.
- [43]. H. Ahn, I. Son, J. Lee, H.J. Lim, *Asian J. Org. Chem.* **2017**, 6, 335-341.
- [44]. C. Zhu, J. Takaya, N. Iwasawa, *Org. Lett.* **2015**, 17, 1814-1817.
- [45]. Y. Hu, Z. Shen, H. Huang, *ACS Catal.* **2016**, 6, 6785-6789.
- [46]. Y. Xia, F. Hu, Z. Liu, P. Qu, R. Ge, C. Ma, Y. Zhang, J. Wang, *Org. Lett.* **2013**, 15, 1784-1787.
- [47]. A. Züttel, *Mater. Today* **2003**, 6, 24-33.
- [48]. D.G. Gusev, J.U. Notheis, J.R. Rambo, B.E. Hauger, O. Eisenstein, K.G. Caulton, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 7409-7410.
- [49]. N.D. Clement, K.J. Cavell, C. Jones, C.J. Elsevier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1277-1279.
- [50]. E.H. Brooks, F. Glockling, *J. Chem. Soc. A.* **1966**, 1241-1243.
- [51]. E.H. Brooks, F. Glockling, *J. Chem. Soc. A.* **1967**, 1030-1034.
- [52]. E. Keinan, S. Kumar, V. Dangur, J. Vaya, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11151-11152.

- [53]. M.B. Hay, J.P. Wolfe, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16468-16476.
- [54]. Y. Xia, Y. Xia, Z. Liu, Y. Zhang, J. Wang, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 7711-7717.
- [55]. A. Cabrera, P. Sharma, M. Ayala, L. Rubio-Perez, M. Amézquita-Valencia, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6758-6762.
- [56]. Y. Duan, L. Li, M.W. Chen, C.B. Yu, H.J. Fan, Y.G. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 7688-7700.
- [57]. V.N. Zudin, V.D. Chinakov, V.M. Nekipelov, V.A. Likholobov, Y.L. Yermakov, *J. Organomet. Chem.* **1985**, 289, 425-430.
- [58]. K.D. Dobbs, W.J. Marshall, V.V. Grushin, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 30-31.
- [59]. L. Andrews, X. Wang, M. Esmāī, L. Manceron, *J. Phys. Chem. A* 2001, 105, 3052-3063.
- [60]. E.M. Arnett, E.B. Troughton, A.T. McPhail, K.E. Molter, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6172-6173.
- [61]. J.P. Richard, M.E. Rothenberg, W.P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 1361-1372.
- [62]. E.B. Troughton, K.E. Molter, E.M. Arnett, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6726-6735.
- [63]. E.M. Arnett, K.E. Molter, E.C. Marchot, W.H. Donovan, P. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 3788-3789.
- [64]. I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3009–3066.
- [65]. K. K. Hii, T. D. W. Claridge, J. M. Brown, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 39, 984–987.

# Capítulo 3

## Síntesis de $\alpha$ -cetoaminas quirales e indolinas



*En este capítulo se presentan las condiciones de optimización para la síntesis de  $\alpha$ -cetoaminas quirales e indolinas.*

### 3.1 Introducción

En los anteriores capítulos se estudió la síntesis de indoles 2,3-disustituidos, encontrando que la reacción en tolueno es más lenta, permitiendo aislar el intermediario  $\alpha$ -cetoamínico. Aprovechando este resultado, se estudiaron diferentes precursores de paladio y rodio con la finalidad de sintetizar estas cetoaminas quirales y evaluar la enantioselectividad del sistema catalítico con fines de obtener buenos excesos enantioméricos, a pesar de que esto último no fue posible bajo las condiciones de reacción estudiadas, se deja una perspectiva sobre la síntesis de estas aminas quirales.

Respecto a la síntesis de las indolinas, compuestos de alto interés en diferentes campos de la industria y medicina, nuestro propósito se centró en aprovechar los derivados del fenilgloxal para efectuar reacciones similares a las observadas con las  $\alpha$ -dicetonas, no obstante, las reacciones competitivas no permitieron una buena regioselectividad.

Por lo tanto, en el presente capítulo mostramos un par de trabajos derivados de lo que se estudió en el capítulo 1, dejando un par de perspectivas con la finalidad de darle una continuidad en nuestro grupo de investigación, en donde presentamos los problemas a corregir, en el caso de las aminas quirales en el mejoramiento de la enantioselectividad, y con respecto a las indolinas el mejoramiento de la regioselectividad del sistema.

## 3.2 Antecedentes

### 3.2.1 Generalidades

La hidrogenación asimétrica de compuestos proquirales ha sido ampliamente estudiada en la preparación de compuestos farmacéuticos, saborizantes, entre otros productos de interés industrial.<sup>[1,2]</sup> En la hidrogenación de olefinas, cetonas e iminas, catalizadas con complejos de metales de transición (Ni, Pd, Pt, Ru, Rh) con los cuales se han probado tanto ligantes quirales fosforados como nitrogenados,<sup>[3]</sup> obteniendo catalizadores quirales, que además de acelerar la reacción, inducen la formación de uno o varios esteroisómeros. En el caso de obtenerse específicamente un compuesto quiral, se dice que la reacción es enantioselectiva y por lo tanto representa un valor agregado a diferencia de las reacciones en donde se obtiene una mezcla racémica, la enantioselectividad dependerá del ligante quiral que se emplee, así como del complejo obtenido quien se encargara de orientar en el espacio la reacción para la formación del producto quiral, en este tipo de reacciones también son importantes las condiciones de reacción y el disolvente.

### 3.2.2 Síntesis de aminas quirales

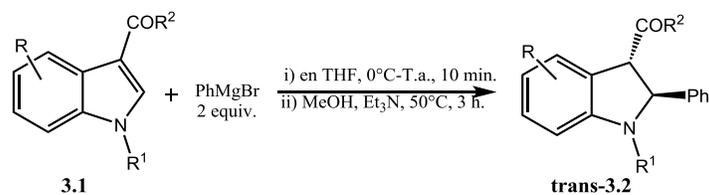
Las aminas quirales son compuestos claves en la industria farmacéutica puesto que estos suelen ser intermediarios en la síntesis de bactericidas, herbicidas, antidepresivos, entre otros compuestos de interés industrial,<sup>[4]</sup> en el caso de las  $\alpha$ -cetoaminas, estas son importantes en la síntesis química y química medicinal,<sup>[5]</sup> ya que su estructura está presente en diversos productos naturales activos y productos farmacéuticos,<sup>[6]</sup> por ejemplo se conocen agentes para tratar la hipertensión como son la Catinona, Gelsemoxonina, Quetamina o el antidepresivo Bupropion.<sup>[7]</sup> Adicionalmente, las  $\alpha$ -cetoaminas son empleadas en la construcción de otras estructuras en distintas moléculas,<sup>[8]</sup> por ejemplo la formación de aminoalcoholes para uso farmacéutico a partir de cetoaminas proquirales, entre los compuestos derivados de las  $\alpha$ -cetoaminas están la etilefrina, fenilefrina, adrenalina, entre otros.<sup>[6,8]</sup>

La mayoría de estos compuestos de uso farmacéutico requieren rutas de síntesis con excesos enantioméricos óptimos. En la literatura se encuentran diferentes métodos de síntesis de estos compuestos, por ejemplo como reporta Zhao y col.<sup>[9]</sup> que obtienen con buenos excesos enantioméricos aminas alifáticas quirales por medio de catalizadores de Iridio, igualmente Cabrera y col.<sup>[10]</sup> reportan la síntesis de  $\alpha$ -cetoaminas usando complejos de cobalto modificados con buenos porcentajes de rendimiento, y recientemente Guo y col.<sup>[5]</sup> indican que por medio de organocatálisis obtienen  $\alpha$ -cetoaminas con buenos excesos de enantioselectividad.

### 3.2.3 Síntesis de indolinas

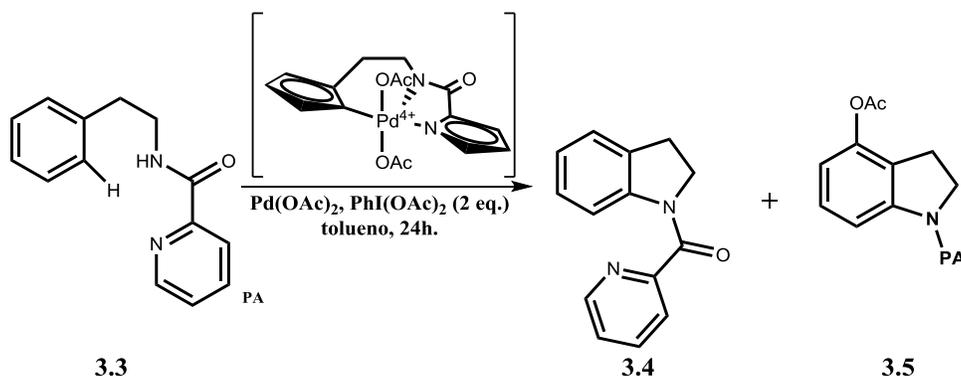
Las indolinas, compuestos heterocíclicos nitrogenados, forman parte de diversas estructuras encontradas en numerosos productos naturales activos biológicamente,<sup>[11]</sup> dentro de las aplicaciones de las indolinas esta su uso farmacéutico para prevenir inflamaciones y ulceraciones estomacales,<sup>[12]</sup> como inhibidores de la colinesterasa y agentes oxidantes en el tratamiento de la enfermedad del Alzheimer,<sup>[13]</sup> también son empleados como herbicidas entre otros usos.<sup>[14-15]</sup> La estructura de las 2-arilindolinas presenta un interés debido a su actividad biológica como antitumoral, entre otros usos médicos.<sup>[16]</sup>

Uno de los métodos de síntesis de las indolinas es a través de la reducción de la doble ligadura en los compuestos indólicos, como lo muestra Liu y col.<sup>[17]</sup> a partir de 3-acilindoles (**3.1**), en esta reacción se propone una adición tipo Michael con reactivos de Grignard, obteniendo indolinas *trans*-2,3-disustituidas (**3.2**) con alta estereoselectividad, la cual depende del tamaño del sustituyente electro-atractor en la posición 3 del anillo indólico (esquema 3.1).



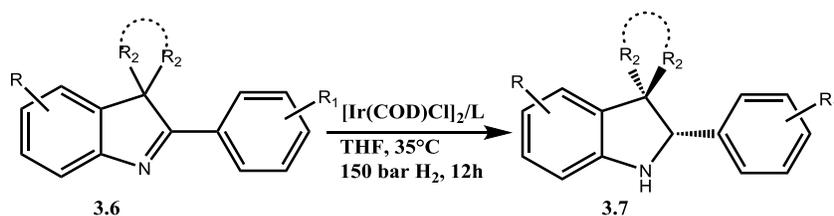
**Esquema 3.1.** Síntesis de indolinas 2,3-disustituidas por sustituciones nucleofílicas empleando reactivos de Grignard.

Chen y col.<sup>[18]</sup> reportan la síntesis de indolinas sustituidas a partir de los derivados de la  $\beta$ -ariletilamina (**3.3**) protegida con picolamida (**PA**) por vía de aminación intramolecular C(sp<sup>2</sup>)-H catalizada con Pd(OAc)<sub>2</sub>, el paladio es coordinado por el sustrato ariletilamina formando un ciclopaladato Pd<sup>2+</sup> posteriormente oxidado por PhI(OAc)<sub>2</sub> a una especie de Pd<sup>4+</sup> (Esquema 3.2), el cual mediante a una eliminación reductiva genera la respectiva indolina (**3.4**), además de observarse un segundo producto (**3.5**) en bajas proporciones.



**Esquema 3.2** Síntesis de indolinas a partir de ariletilaminas como sustratos de reacción.

Recientemente Rueping y colaboradores han reportado la síntesis de indolinas 2,3-disustituidas (**3.7**) a partir de 2-aryl-indoleninas (**3.6**),<sup>[19]</sup> empleando catalizadores de Iridio bajo presión de hidrógeno, con buenos porcentajes de rendimiento y selectividad (Esquema 3.3).



**Esquema 3.3.** Síntesis de indolinas 2,3-disustituidas a partir de indoleninas.

### 3.3 Justificación e Hipótesis

Con base a la literatura, tanto las aminas quirales como las indolinas presentan un interés farmacéutico, entre otras propiedades de aplicación a nivel industrial, lo que hace importante la continua búsqueda de nuevas rutas de síntesis de estos compuestos de alto impacto.

Teniendo en cuenta los trabajos previos en nuestro laboratorio,<sup>[20]</sup> frente a la evidencia de obtener 2-arilindoles por medio de una reacción tándem a partir de los derivados del fenilglioxal y anilinas sustituidas, planteamos la posibilidad de la obtención de 3-arilindolinas, empleando especies de paladio como catalizadores. Dicho proceso ahorraría la protección del grupo NH como plantean en distintas publicaciones.<sup>[14-18]</sup> Con respecto a las  $\alpha$ -cetoaminas, este es uno de los intermediarios de reacción con un centro quiral presente durante la síntesis de indoles 2,3-disustituídos en el capítulo 1 y 2, este tipo de compuestos son potencialmente útiles en diferentes áreas de la industria y química farmacéutica, por lo que es de nuestro interés aprovechar las condiciones de reacción estudiadas en los capítulos 1 y 2, para obtener estos compuestos empleando catalizadores quirales. Por ello hemos planteado la siguiente hipótesis:

Ya que es posible sintetizar indoles y  $\alpha$ -cetoaminas a partir de sustratos  $\alpha$ -dicetónicos a través de una reacción Tándem de aminación reductiva catalizada por complejos de paladio;

Se espera que la reacción catalizada por complejos de paladio, rodio y níquel entre compuestos  $\alpha$ -dicarbonílicos y aminas aromáticas conduzcan a la formación de  $\alpha$ -cetoaminas e indolinas quirales.

Por lo que hemos planteado el siguiente objetivo general, con sus respectivos objetivos específicos.

### 3.4 Objetivos

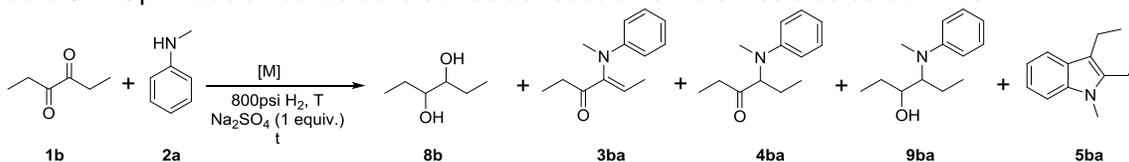
- Evaluar sistemas catalíticos a base de metales de transición como rodio y paladio con ligantes fosforados tanto quirales como no quirales en reacciones de aminación reductiva de  $\alpha$ -dicetonas y  $\alpha$ -cetoaldehídos.
  - Evaluar la enantioselectividad en la síntesis de indolinas 3-aril sustituidas empleando sistemas catalíticos a base de paladio con ligantes fosforados quirales.
  - Evaluar la enantioselectividad de las aminas involucradas dentro del proceso de síntesis de los indoles *N*-sustituidos, empleando sistemas quirales a base de paladio y rodio.

## 3.5 Discusión y Resultados

### 3.5.1 Síntesis de $\alpha$ -dicetonas por aminación reductiva

Con respecto al capítulo 1, donde se presentan las condiciones óptimas en la síntesis de los indoles 2,3-disustituídos, al emplear tolueno como disolvente de reacción, el proceso de heterociclización para formar el anillo indólico, es más lento que en diclorometano, donde en un periodo de 3 horas de reacción se obtiene un buen rendimiento hacia el compuesto  $\alpha$ -cetoamínico. Teniendo en cuenta que este producto posee un carbono quiral, se estudiaron diferentes ligantes para evaluar su enantioselectividad en la síntesis de estas cetoaminas (Tabla 3.1).

**Tabla 3.1.** Optimización de las condiciones de reacción en la síntesis de cetoaminas.<sup>[a]</sup>



Entrada a	ML	t(h)	Disolvente	T(°C)	%C <sup>[b]</sup>	Distribución <sup>[b]</sup> 8b:3ba:4ba:9ba:5ba
1 <sup>[c]</sup>	Pd(tfa) <sub>2</sub> /dppf	3	Tolueno	130	99	0:0 90:0:10
2 <sup>[c]</sup>	Pd(tfa) <sub>2</sub> /dppf	12	Tolueno	130	99	00: 00:45 4:51
3 <sup>[c]</sup>	Pd(tfa) <sub>2</sub> /dppf	24	Tolueno	130	99	00: 00:38 0:62
4	PdBr <sub>2</sub> -BINAP	3	Tolueno	130	60	0: 42:5 0:0
5	PdBr <sub>2</sub> -BINAP	3	Tolueno	150	99	0: 82:18 0:0
6	PdBr <sub>2</sub> -BINAP	12	Tolueno	150	99	0: 67:32 0:0
7	PdBr <sub>2</sub> -BINAP	24	Tolueno	150	97	00: 23: 41:00:22
8	PdBr <sub>2</sub> -BINAP	48	Tolueno	150	99	00: 00: 63:00:37
9	[Pd(tfa) <sub>2</sub> (R-H <sub>8</sub> -BINAP)]	4	Tolueno	150	99	0:14:53:0:10
10 <sup>[c]</sup>	Pd(tfa) <sub>2</sub> /BINAP	3	Tolueno	150	99	0: 26:34 0:4
11	NiCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	15	Tolueno	150	97	0:79:0:0:0
12 <sup>[c]</sup>	Rh(acac)(CO) <sub>2</sub> /BINAP	15	Tolueno	125	12	0: 0:0:99:0
<b>13<sup>[c]</sup></b>	<b>Rh(acac)(CO)<sub>2</sub>/BINAP</b>	<b>15</b>	<b>Tolueno</b>	<b>150</b>	<b>94</b>	<b>trazas:0:99:trazas:0</b>
14 <sup>[c]</sup>	Rh(acac)(CO) <sub>2</sub> /BINAP	17	Tolueno	150	99	00:0:79:00:21
15 <sup>[c]</sup>	Rh(acac)(CO) <sub>2</sub> /BINAP	15	Tolueno/Aire	150	99	55: 0:45:00:0
16 <sup>[c]</sup>	Rh(acac)(CO) <sub>2</sub> /BINAP	15	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	130	99	00:trazas: trazas:0:0

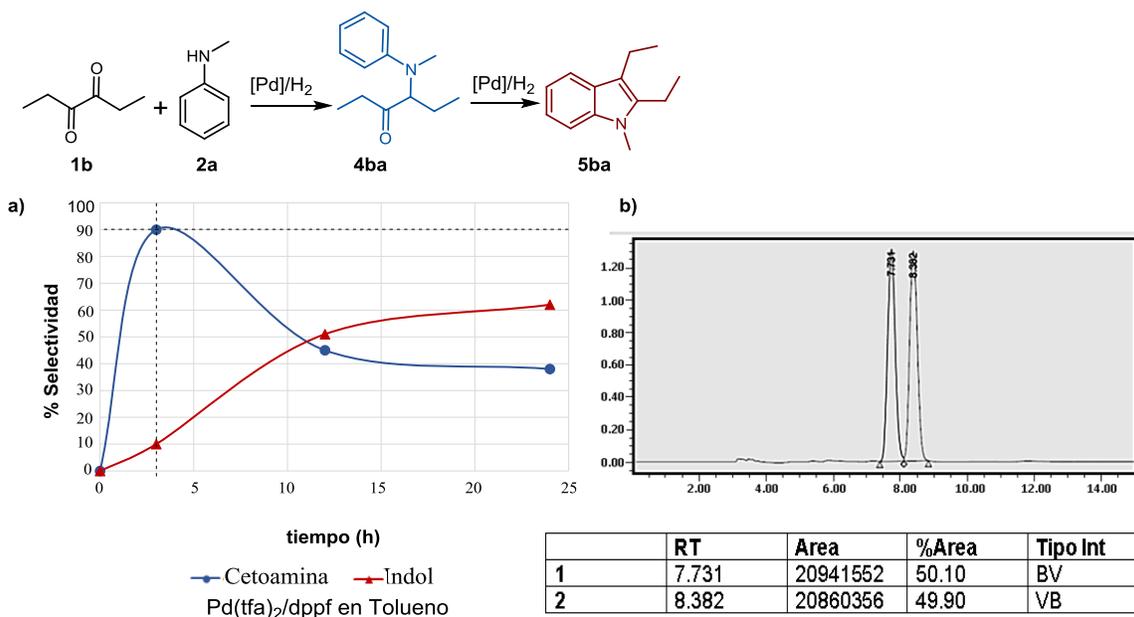
17 <sup>[c]</sup>	Rh(acac)(CO) <sub>2</sub> /BINAP	15	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	150	99	00:00:44:0:0
18	Rh(acac)(CO) <sub>2</sub> /R-BINAP	15	Tolueno	150	99	41: 0:59:00
19	Rh(acac)(CO) <sub>2</sub> /S-BINAP	15	Tolueno	150	99	43: 0:57:00

[a]. Método General: **1b** (1.0 mmol), **2a** (1.0 mmol), precursor metálico (2 mol %), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1.0 equiv), disolvente (10 mL), 800 psi de H<sub>2</sub> a 150°C.

[b]. Determinado por RMN <sup>1</sup>H.

[c]. Relación metal:ligante (M:L=1:1.5)

En las entradas 1-3 de la tabla 3.1 se observa que la concentración máxima de la α-cetoamina en el medio de reacción esta dado alrededor de las 3 horas de iniciado el proceso catalítico (Esquema 3.4, a). Sin embargo, como era de esperarse al emplear el sistema Pd(tfa)<sub>2</sub>/dppf la eficiencia enantiomérica es nula (Esquema 3.4, b).



**Esquema 3.4** a) Competencia entre la formación de cetoamina y el respectivo indol en presencia de Pd(tfa)<sub>2</sub>/dppf en tolueno, (b) ausencia de eficiencia enantiomérica al emplear el sistema catalítico Pd(tfa)<sub>2</sub>/dppf.

En la entrada 4 de la Tabla 3.1, empleando el precursor catalítico [PdBr<sub>2</sub>(rac-BINAP)] a 130 °C, se obtuvo una conversión del 60% y una selectividad de 5%, mientras que al aumentar la temperatura a 150°C la conversión es del 99% con selectividades hacia la α-cetoenamina y α-cetoamina del 82 y 18% respectivamente (Esquema 3.4 y entrada 4, Tabla 3.1), a medida que aumenta el tiempo de reacción va aumentando la concentración de la cetoamina, sin embargo como se presenta en el esquema 3.4, la cetoamina se va gastando a su vez en la

formación del respectivo indol, encontrando que a 48 horas de reacción el máximo de selectividades hacia la cetoamina y el indol son del 63% y 37% respectivamente. Adicional a esto, el complejo de paladio [PdBr<sub>2</sub>(*rac*-BINAP)] favorece la formación del indol a 150°C, por lo tanto, esta especie no es óptima en la síntesis de la  $\alpha$ -cetoamina evitando la presencia de productos indólicos.

En las entradas 9 y 10 se empleó el complejo [Pd(tfa)<sub>2</sub>(H<sub>8</sub>-BINAP)] y el sistema Pd(tfa)<sub>2</sub>/BINAP respectivamente, sin embargo, en ambas entradas se observa la presencia del compuesto indólico, lo que sugiere un comportamiento similar al complejo [PdBr<sub>2</sub>(*rac*-BINAP)]. Teniendo en cuenta la actividad del paladio en los procesos de ciclización y el objetivo particular en esta sección en la síntesis de la  $\alpha$ -cetoamina, se emplearon otros centros metálicos como Níquel y Rodio. Con NiCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, en un periodo de 15 horas se obtiene una conversión del 97% y una selectividad hacia la  $\alpha$ -cetoenamina (**3ba**) del 79% y ausencia del producto reducido **4ba**, mientras que al usar Rh(CO)<sub>2</sub>(acac)/BINAP a 125°C se tiene una baja conversión (12%) y una selectividad del 99% hacia la  $\alpha$ -aminoalcohol **9ba** (Tabla 3.1, entrada 12), A 150°C y 15 horas de reacción se obtiene una conversión del 94% y una selectividad hacia la cetoamina del 99% (Tabla 3.1, entradas 13).

**Tabla 3.2** Evaluación de la eficiencia enantiomérica.<sup>[a]</sup>

Entrada	L	Disolvente	t(h)	T(°C)	%C <sup>[b]</sup>	Distribución <sup>[b]</sup> 8b:3bj:4bj:9bj
1 <sup>[c]</sup>	R-BINAP	Tolueno	15	150	99	1: 0:99:0
2 <sup>[c]</sup>	R-MeO-BIPHEP	Tolueno	17	150	99	50: 0:50:trazas
3 <sup>[c]</sup>	R-PROPHOS	Tolueno	17	150	99	50: 0:50:trazas
4	R-MeO-BIPHEP	Tolueno/TFE 9:1	17	150	99	0: 1:99:0

5	R-PROPHOS	Tolueno/TFE 9:1	17	150	98	1: 1:98:0
6	(S,S)-Chiraphos	Tolueno/TFE 9:1	17	150	99	1: 0:99:0
7	S-QUINAP	Tolueno/TFE 9:1	17	150	99	00: 1:99:0
8	(R,R)-DIOP	Tolueno/TFE 9:1	17	150	99	00: 1:99:0
9	(R)-C3- TUNEPHOS	Tolueno/TFE 9:1	17	150	99	00: 1:99:0
10	S-NMDPP	Tolueno/TFE 9:1	19	150	96	00: 13:87:0
11	R-iPr-PHOX	Tolueno/TFE 9:1	19	150	95	00: 16:84:0
12	(S,S)-Me- DUPHOS	Tolueno/TFE 9:1	18	150	98	00: 19:81:0
13	CTH-(R)-P-PHOS	Tolueno/TFE 9:1	18	150	99	00: 1:99:0
14	R-MOP	Tolueno/TFE 9:1	18	150	98	00: 3:97:0
15	R-Tol-BINAP	Tolueno/TFE 9:1	18	150	99	00: 1:99:0
16 <sup>[d]</sup>	(R)-C3- TUNEPHOS	Tolueno/TFE 9:1	42	150	99	00: 5:95:0
17 <sup>[d]</sup>	R-Tol-BINAP	Tolueno/TFE 9:1	42	150	99	00: 3:97:0

[a]. Método General: **1b** (1.0 mmol), **2a** (1.0 mmol), [Rh(CO)<sub>2</sub>(acac)] (2 mol %), ligante (3% mol)Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1.0 equiv), disolvente (10 mL), 800 psi de H<sub>2</sub> a 150°C.

[b]. Determinado por RMN <sup>1</sup>H.

[c] En las entradas 1-3 se empleó tolueno como disolvente de reacción, en las demás entradas se utilizó la mezcla tolueno/2,2,2-trifluoroetanol (TFE) en una relación 9:1.

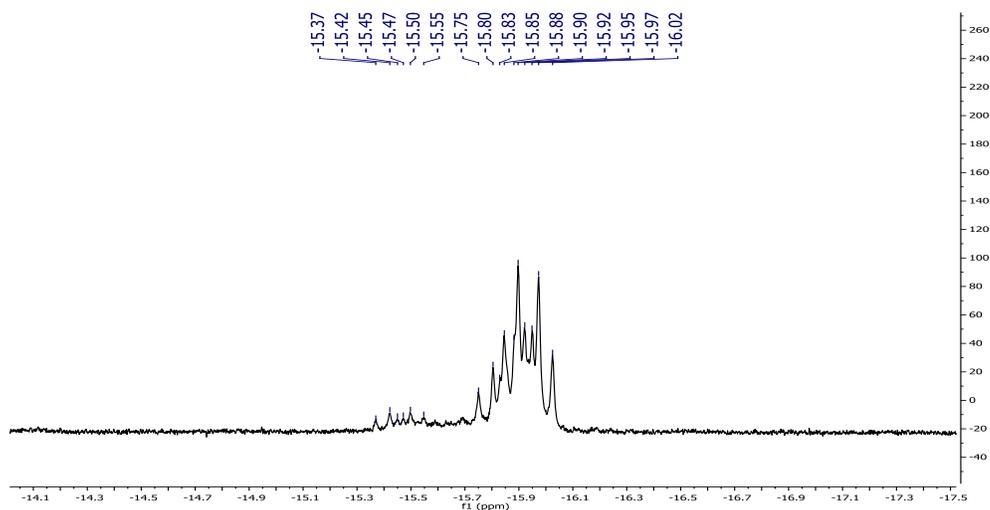
[d] **1b** (1.0 mmol), **2a** (1.0 mmol), precursor metálico (2 mol %), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1.0 equiv), disolvente (10 mL); la primer parte de la reacción se realiza a 150°C en ausencia de hidrógeno por un periodo de 18 horas, en la segunda parte se realiza a temperatura ambiente con 800psi H<sub>2</sub> por un periodo de 24 horas.

A 17 horas de reacción (Tabla 3.1, entrada 14), la selectividad se distribuye entre la cetoamina y el indol con 79% y 21% respectivamente. En las entradas 1-14 se purgó el sistema con N<sub>2</sub> previo a la introducción del H<sub>2</sub>. En la entrada 15 se efectuó un experimento en presencia de aire previo a la presurización obteniéndose una conversión del 99% y una distribución de productos entre el diol

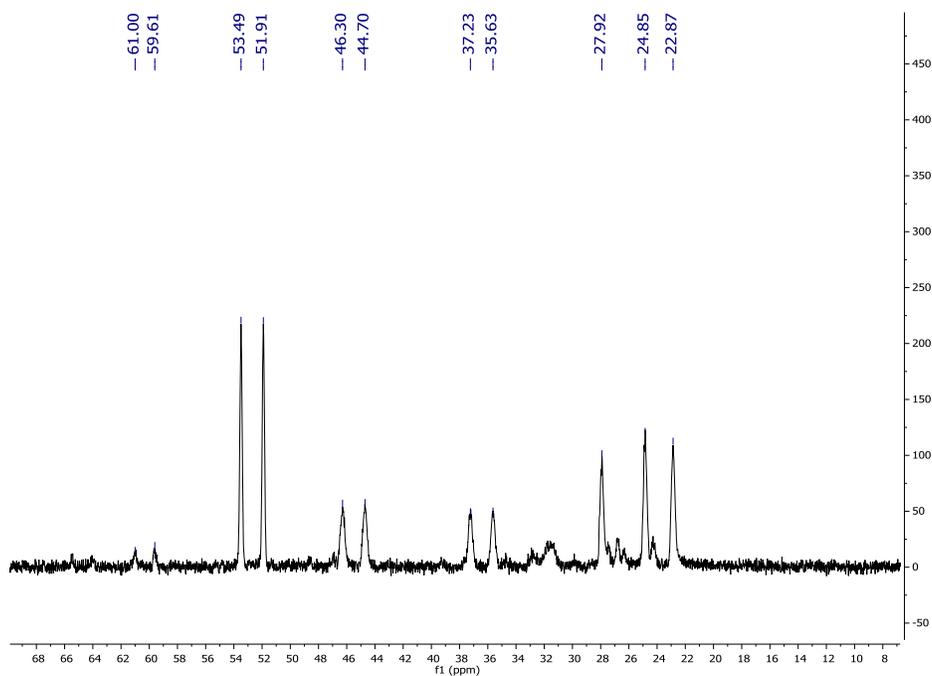
**8b** y la cetoamina **4ba** con selectividades de 55% y 45% respectivamente. Finalmente, se evaluó el sistema  $\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})/\text{BINAP}$  en diclorometano seco a 130°C y 150°C donde no se supera una selectividad del 44% hacia la cetoamina (Tabla 3.1, entradas 16-17).

Teniendo en cuenta que la entrada 13 (Tabla 3.1) presenta las mejores condiciones de reacción, se evaluaron los ligantes R-BINAP y S-BINAP bajo dichas condiciones (Tabla 3.1, entradas 18-19), encontrando una selectividad hacia la cetoamina entre 57 y 59% respectivamente, estos ligantes inducen la formación del diol **8b**, se evaluó el mismo tipo de reacciones con anilina (**2j**) y 3,4 hexanodiona **1b** (Tabla 3.2, entrada 1), obteniendo un rendimiento del 99% de la cetoamina **4bj**, pero sin buena enantioselectividad, por ello se probaron otros ligantes fosforados quirales, en la entrada 2 y 3 (Tabla 3.2) se emplearon los ligantes *R*-MeO-BIPHEP y *R*-PROPHOS, encontrando nuevamente la formación del diol **8b**. Al emplear la mezcla tolueno/2,2,2-Trifluoroetanol (tolueno/TFE) en una relación 9:1 bajo las mismas condiciones, y con los mismos ligantes, la selectividad hacia el compuesto cetoamínico se favorece en un 99%, pero con una enantioselectividad nula (Tabla 3.2, entradas 4-5). Empleando la mezcla de disolventes tolueno/TFE se comparó la reacción con una serie de ligantes fosfinados quirales (Tabla 3.2, entradas 6-15) encontrando en todos ellos buenos porcentajes de rendimiento hacia la cetoamina **4bj**, sin embargo no se obtienen buenas enantioselectividades, lo que infiere que bajo las condiciones estudiadas en Tolueno/TFE no se favorece la enantioselectividad sobre los productos de interés, aun cuando la reacción se lleva en dos etapas, primero a 150°C en ausencia de hidrógeno por 18 horas y posteriormente a 800 psi de hidrógeno a temperatura ambiente por un periodo de 24 horas (Tabla 3.2, entradas 16-17).

Ante la ausencia de eficiencia enantiomérica, el sistema  $[\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})]/(\text{R})\text{-Tol-BINAP}$  se lleva a 800 psi de  $\text{H}_2$  en  $\text{CDCl}_3$  por 24 horas con agitación en un reactor Parr. Posteriormente se analizó este sistema catalítico por espectroscopia  $^1\text{H}$ -RMN, encontrando diversas señales de hidruros de rodio entre -15.4 ppm y -16.0 ppm lo que sugiere una mezcla de diversas especies  $\text{Rh-H}_x$  (Figura 3.1)

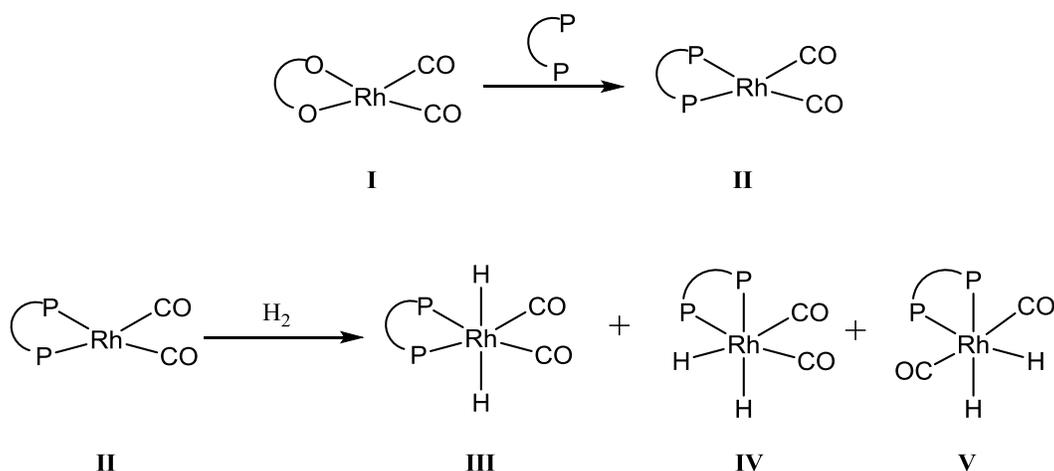


**Figura 3.1.** Espectro RMN<sup>1</sup>H del sistema catalítico [Rh(CO)<sub>2</sub>(acac)]/(R)-Tol-BINAP/H<sub>2</sub>.



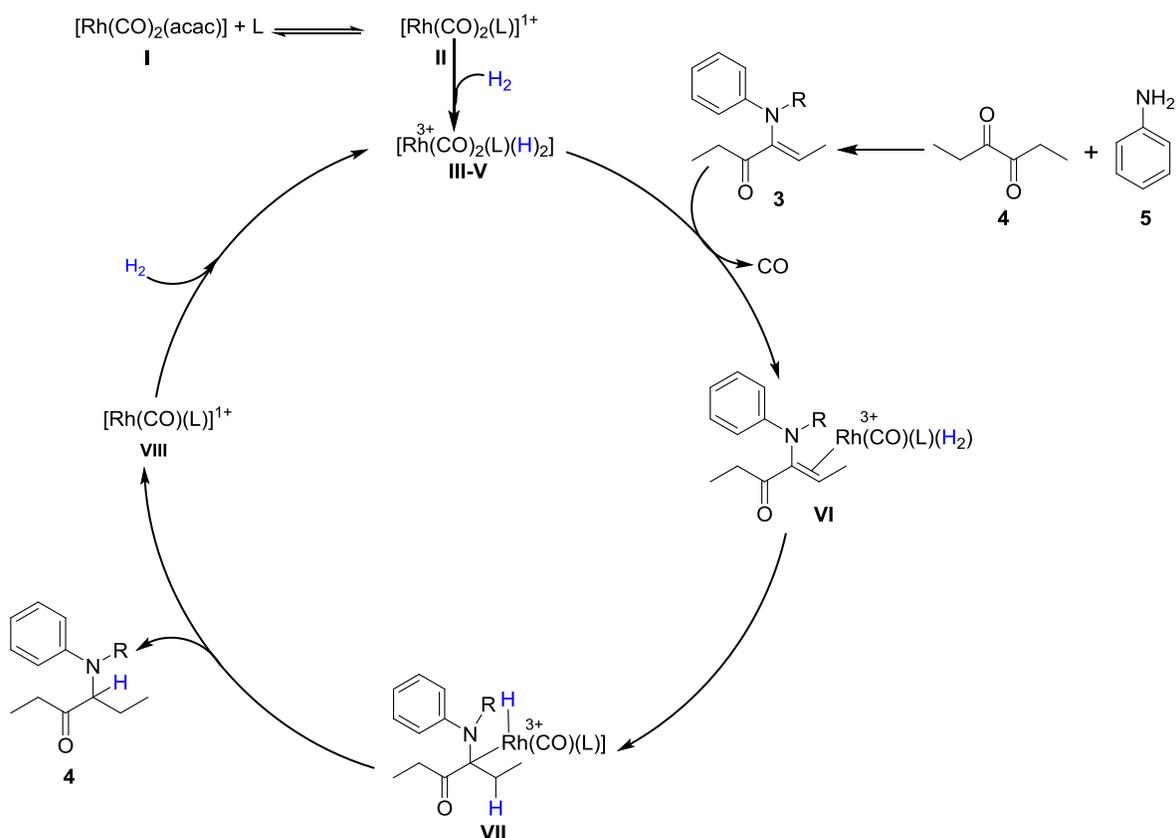
**Figura 3.2** Espectro RMN<sup>31</sup>P del sistema catalítico [Rh(CO)<sub>2</sub>(acac)]/(R)-Tol-BINAP/H<sub>2</sub>.

En el espectro RMN<sup>31</sup>P se observan múltiples señales lo que indica la presencia de diferentes especies de Rh-P<sub>x</sub>. En el esquema 3.5 se plantean dos de los posibles hidruros de rodio, la estructura III posee dos hidruros en posición *-trans*, mientras la IV están en *-cis*. Obviando otras posibles estructuras no determinadas en este trabajo.



**Esquema 3.5** Formación de hidruros de rodio bajo presión de H<sub>2</sub>.

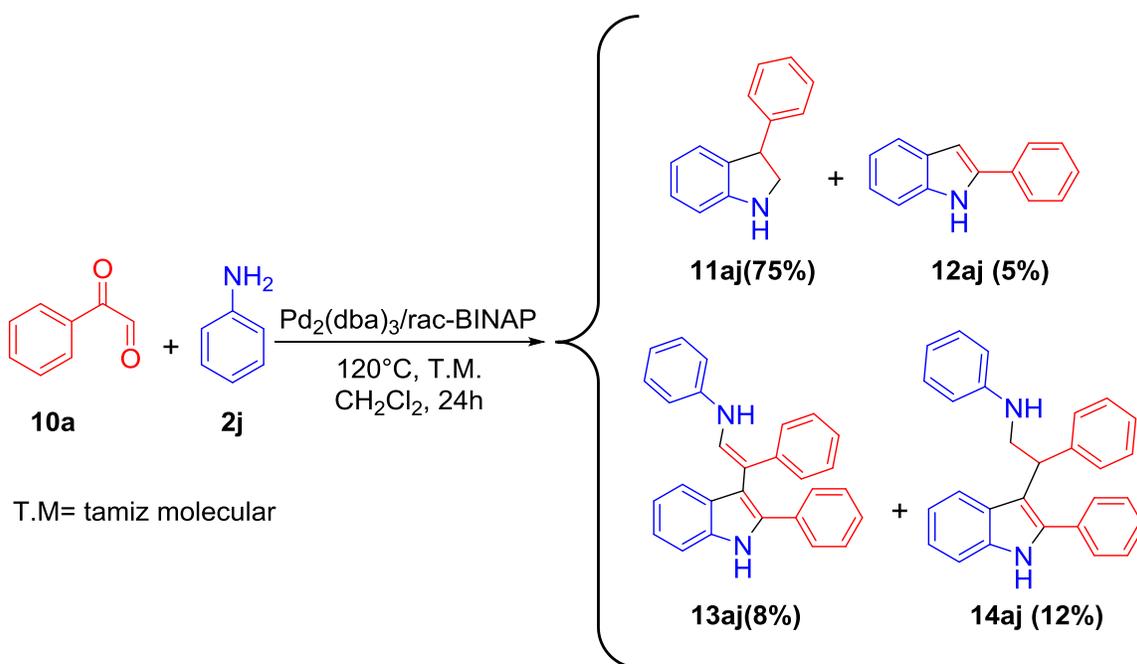
Pese a que se emplearon ligantes quirales en la reacción de aminación reductiva, al formarse isómeros de las especies activas de rodio, explicaría la ausencia de enantioselectividad, obteniendo en su lugar una mezcla racémica en la formación de la  $\alpha$ -dicetona.



**Esquema 3.6** Mecanismo de reacción en la formación de la  $\alpha$ -cetoamina.

El mecanismo de reacción propuesto empieza con la activación del complejo de Rh(I) con hidrógeno (800 psi), quien previamente se ha coordinado con el ligante fosforado quirál (L), para formar la especie del tipo  $[\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{L})(\text{H})_2]$ , que por desplazamiento de CO se coordina la  $\alpha$ -cetoenamina **3** (obtenida previamente o in situ en el medio de reacción) al centro metálico (por medio de un enlace  $\pi$ ) para formar el intermediario **VI**, que por inserción de la enamina al hidruro de rodio conduce al intermediario **VII**, que por una eliminación reductiva se obtiene la  $\alpha$ -cetoamina **4** y una especie de Rh(I) **VIII** reactivado por la adición oxidativa de  $\text{H}_2$  (esquema 3.6).

### 3.5.2 Síntesis de 3-arylindolinas por medio de aminación reductiva



**Esquema 3.7.** Síntesis de 3-fenilindolina a partir de fenilglioal y anilina por medio de una reacción tándem mediada por precursores catalíticos homogéneos a base de paladio

Respecto a las indolinas, y considerando trabajos previos dentro del laboratorio de investigación, la optimización inicio a una temperatura de reacción de  $120^\circ\text{C}$ , 800 psi de  $\text{H}_2$  en presencia de tamiz molecular, empleando diclorometano seco como disolvente, se trabajó con  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{rac-BINAP}$  al 1.0, 2.0, 4.0 y 6.0 % mol [Pd] (Esquema 3.7, Tabla 3.3), encontrando que al emplear una carga del 4% mol Pd se obtiene un buen porcentaje de conversión (97%) así como de una buena selectividad hacia la 3-fenilindolina (75%), en las demás entradas hay una baja

selectividad hacia el producto de interés y una mezcla de productos no identificados.

**Tabla 3.3** Comparación de la selectividad hacia el producto indolínico empleando diferentes cargas de catalizador en el medio de reacción.<sup>[a]</sup>

Entrada	%mol Pd	%C <sup>[b]</sup>	Distribución <sup>[b]</sup>
			<b>11:12:13:14</b>
1 <sup>[c]</sup>	1	25	---
2	2	32	6:29:25:40
<b>3</b>	<b>4</b>	<b>97</b>	<b>75: 5: 8: 12</b>
4 <sup>[c]</sup>	6	72	---

[a] Método General: **10a** (1.0 mmol), **2j** (1.0 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.02 mmol), *rac*-BINAP (0.03 mmol), tamiz molecular o Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1.0 equiv), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), 800 psi de H<sub>2</sub> a 120°C por 24 h.

[b] Determinado por CG-EM.

[c] Ausencia de los productos **11aj**, **12aj**, **13aj** y **14aj**, presencia de productos no identificados de alto peso molecular.

Adicional a esto, por cromatografía de gases (CG-EM), en las entradas 2 y 3 se detecta la formación del 2-fenilindol **12aj** e indoles 2,3-disustituídos derivados de este (**13aj** y **14aj** identificados por CG-EM). El producto principal es identificado en el crudo de reacción por espectroscopia de RMN, conociendo previamente que el desplazamiento del hidrógeno en el carbono C(3) (<sup>1</sup>H) presente en la 3-fenilindolina se encuentra alrededor de 4.6 ppm y las señales para el grupo -CH<sub>2</sub>- en el carbono C(2) se encuentran entre 3.3-3.4 ppm.<sup>[21]</sup> Para el compuesto **11aj** se observaron en el espectro RMN<sup>1</sup>H señales a 4.56 ppm (dd, *J* = 7.9Hz, 4.7Hz, 1H), 3.43 ppm (dd, *J* = 12.5Hz, 4.7Hz, 1H), 3.32 ppm (dd, *J* = 12.5Hz, 7.9Hz, 1H), las cuales son características de la 3-fenilindolina y corresponden a lo informado en la literatura (Figura 3.3).<sup>[21]</sup>

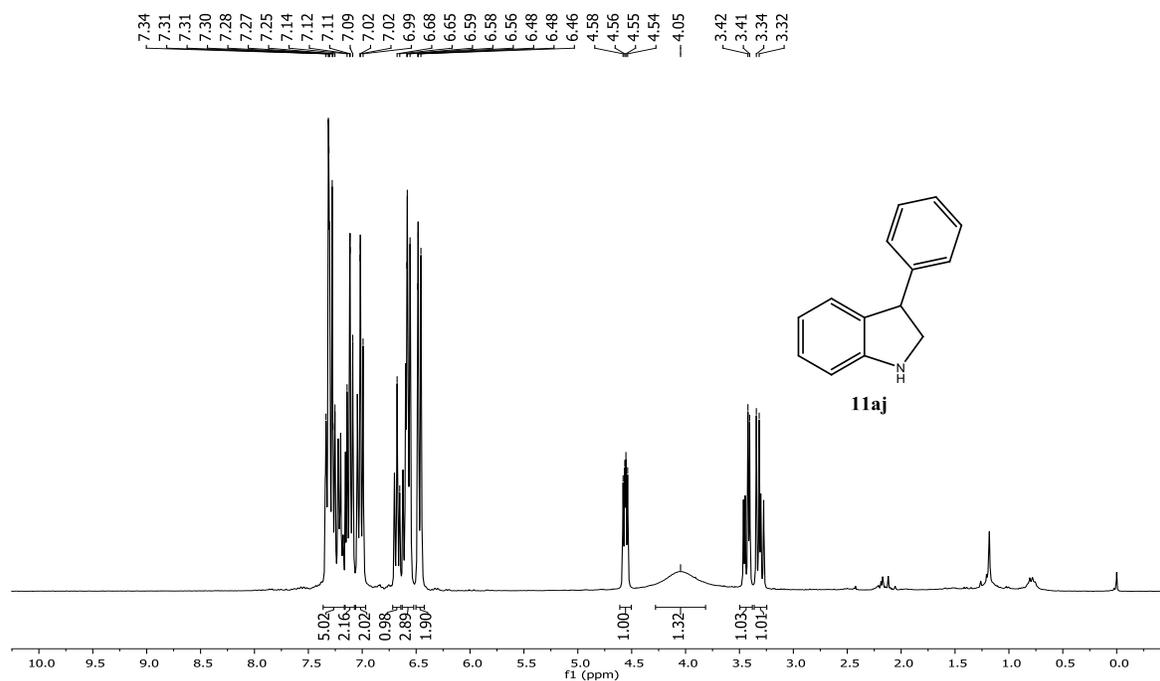


Figura 3.3 Espectro RMN<sup>1</sup>H de la 3-fenilindolina.

En el espectro de RMN<sup>13</sup>C (Figura 3.4), se observan las señales correspondientes a los carbonos del compuesto **11aj**, los espectros corroboran con lo descrito en la literatura.<sup>[21]</sup>

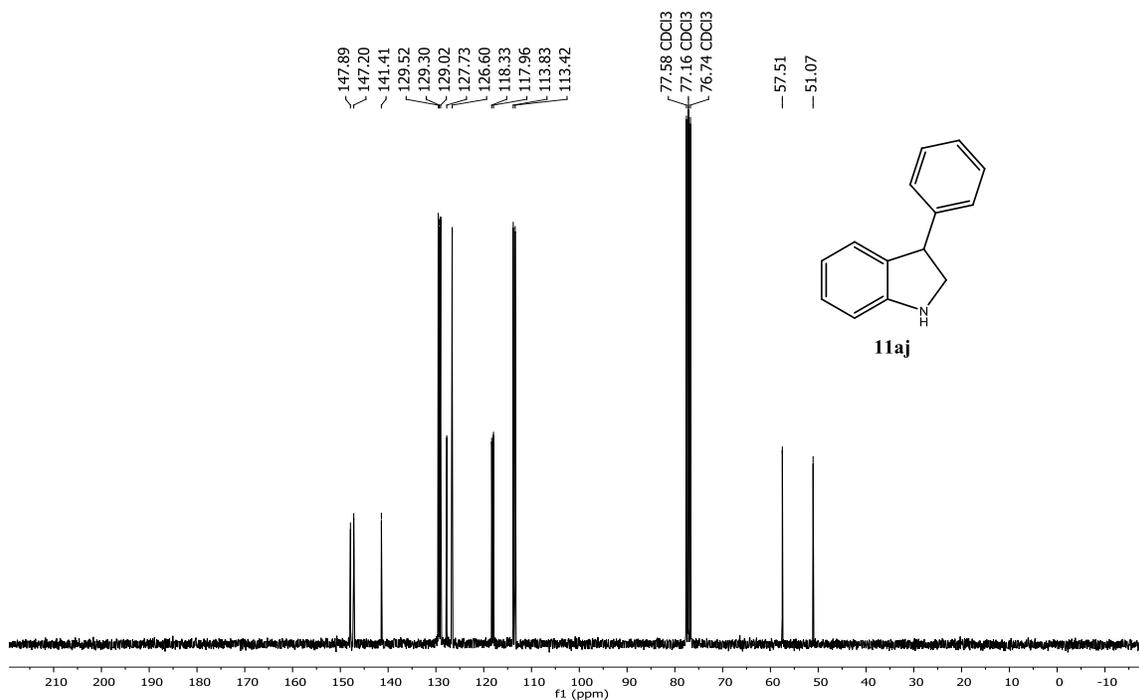


Figura 3.4 Espectro RMN<sup>13</sup>C de la 3-fenilindolina.

Teniendo en cuenta el anterior resultado (entrada 3, Tabla 3.3), se evaluaron diferentes disolventes como tolueno, tetrahidrofurano (THF), metanol (MeOH), cloroformo, 1,2-dicloroetano y tetracloroetano (disolventes previamente secos). La conversión del sustrato en todos los casos fue del 99%, pero no se observó una selectividad hacia un producto indólico o indolínico (Tabla 3.4). Por medio de la cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas se evidenciaron diversas mezclas de productos no identificados y la mayoría de alto peso molecular.

**Tabla 3.4** Comparación de disolventes bajo las condiciones optimizadas en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.<sup>[a]</sup>

Entrada	Disolvente	%C <sup>[b]</sup>	% Selectividad <sup>[b]</sup>
1	Tolueno	99	---
2	THF	99	---
3	MeOH	99	---
4	Cloroformo	99	---
5	1,2-dicloroetano	99	---
6	tetracloroetano	99	---

[a] Método General: **10a** (1.0 mmol), **2j** (1.0 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.02 mmol), *rac*-BINAP (0.03 mmol), tamiz molecular o Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1.0 equiv), disolvente (10 mL), 800 psi de H<sub>2</sub> a 120°C por 24 h.

[b] Determinado por CG-EM.

**Tabla 3.5** Comparación de temperaturas bajo las condiciones optimizadas en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.<sup>[a]</sup>

Reacción	Temperatura	%C <sup>[b]</sup>	Distribución <sup>[b]</sup> 11:12:13:14
1	100	53	49: 2: 26: 23
2	120	97	75: 5: 8: 12
3 <sup>[c]</sup>	150	99	---

[a] Método General: **10a** (1.0 mmol), **2j** (1.0 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.02 mmol), *rac*-BINAP (0.03 mmol), tamiz molecular o Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1.0 equiv), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), 800 psi de H<sub>2</sub> a 120°C por 24 h.

[b] Determinado por CG-EM.

[c] Ausencia de los productos **11aj**, **12aj**, **13aj** y **14aj**, presencia de productos no identificados de alto peso molecular.

Además, para optimizar el sistema, se evaluaron diferentes temperaturas (100°C, 120°C y 150°C), encontrando que la temperatura óptima es a 120°C, por debajo de esta se obtienen bajos porcentajes de conversión (53%) y selectividad, mientras que por encima de 120°C no hay una selectividad hacia el producto de interés (Tabla 3.5).

Con el disolvente y la temperatura óptima, se llevaron a cabo reacciones a diferentes presiones de hidrógeno (Tabla 3.6), encontrando que a 400 y 600 psi el sistema no fue selectivo hacia ningún compuesto indolínico o indólico, observándose en su lugar ausencia de estos productos en el crudo de reacción, encontrando productos no identificados (entradas 2-3, Tabla 3.3).

**Tabla 3.6** Comparación de la selectividad hacia el producto indolínico empleando diferentes presiones de hidrógeno.<sup>[a]</sup>

Entrada	Presión H <sub>2</sub> (psi)	%C <sup>[b]</sup>	Distribución <sup>[b]</sup>
			11:12:13:14
<b>1</b>	<b>800</b>	<b>97</b>	<b>75, 5, 8, 12</b>
2 <sup>[c]</sup>	600	99	---
3 <sup>[c]</sup>	400	99	---

[a] Método General: **10a** (1.0 mmol), **2j** (1.0 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.02 mmol), *rac*-BINAP (0.03 mmol), tamiz molecular o Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1.0 equiv), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), a 400, 600 y 800 psi de H<sub>2</sub> a 120°C por 24 h.

[b] Determinado por CG-EM.

[c] Ausencia de los productos **11aj**, **12aj**, **13aj** y **14aj**, presencia de productos no identificados de alto peso molecular.

Bajo las condiciones de temperatura, presión y disolvente óptimas, se realizaron comparaciones con diferentes ligantes fosfinados (Tabla 3.7). En la entrada 1 se observa la conversión de los sustratos en ausencia de catalizador y ligante, sin embargo, no se observa selectividad hacia los productos de interés, cuando hay ausencia tanto de hidrógeno como del catalizador, el resultado es similar al anterior (entrada 2, Tabla 3.7). observándose este mismo resultado en la reacción de la entrada 3, en ausencia de hidrógeno y presencia del sistema Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/*rac*-BINAP (entrada 3, Tabla 3.7).

**Tabla 3.7.** Evaluación catalítica empleando ligantes fosfinados.<sup>[a]</sup>

Entrada	[Pd]	Ligante (L)	Pd : L	%C <sup>[b]</sup>	% 11aj <sup>[b]</sup>
1	---	---	---	97	---
2 <sup>[c]</sup>	---	---	---	86	---
3 <sup>[c]</sup>	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	<i>rac</i> -BINAP	1:1.5	99	---
4	<b>Pd<sub>2</sub> (dba)<sub>3</sub></b>	<b><i>rac</i>-BINAP</b>	<b>1:1.5</b>	<b>97</b>	<b>75</b>
5	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	2PPh <sub>3</sub>	1:1.5	99	8
6	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	dppf	1:1.5	94	40
7	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	<i>dppp</i>	1:1.5	97	23
8	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	DIPHOS	1:1.5	99	10
9	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	dppb	1:1.5	99	23
10 <sup>[d]</sup>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	---	---	99	10
11	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	<i>rac</i> -BINAP	1:1.5	99	25
12	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	Dppf	1:1.5	99	35

[a] Método General: **10a** (1.0 mmol), **2j** (1.0 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.02 mmol), Ligante (0.03 mmol), tamiz molecular o Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1.0 equiv), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), 800 psi de H<sub>2</sub> a 120°C por 24 h.

[b] Producto principal determinado por CG-EM.

[c] Reacción en ausencia de hidrógeno.

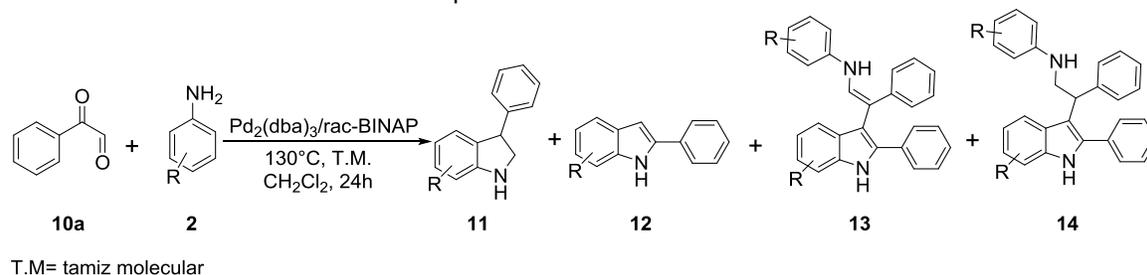
[d] Reacción en ausencia de ligante.

Tomando como referencia la entrada 3, la cual describe las condiciones óptimas de reacción, se probaron diferentes sistemas de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/L (L puede ser 2PPh<sub>3</sub>, dppf, dppp, dppb, ó DIPHOS) observándose buenos porcentajes de conversión y malos de selectividad hacia la 3-arilindolina **11aj** (entradas 5-9,Tabla 3.7), También se evaluó el tetrakis(trifenilfosfin)paladio [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] como precursor catalítico bajo las condiciones óptimas de reacción, así como en presencia de *rac*-BINAP ó dppf como ligante (entradas 10-12,Tabla 3.7 ), igualmente no fue eficiente con respecto a la selectividad.

En base a lo anterior, se establecieron las condiciones óptimas de reacción, con el sistema Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/*rac*-BINAP (4% mol Pd, Pd:L=1:1.5) a una presión de 800 psi de H<sub>2</sub> y temperatura de 120°C en diclorometano por un periodo de 24 horas de reacción en presencia de un desecante (tamiz molecular o Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Se emplearon diferentes derivados de anilina (Tabla 3.8), encontrando además de la respectiva indolina, otros derivados indólicos 2,3-disustituídos a raíz de la

competencia entre la formación de la 3-arylindolina y el 2-arylindol, donde este último sería activado para un acoplamiento C-C con uno de los intermediarios de reacción.

**Tabla 3.8** Síntesis de 3-arylindolinas a partir de diferentes derivados de anilina.<sup>[a]</sup>

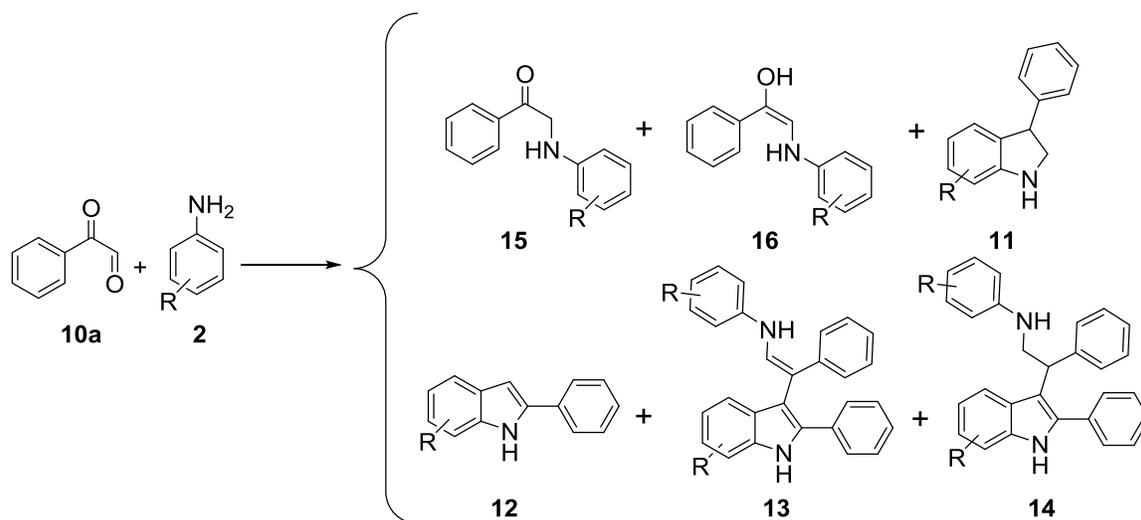


Entrada	anilina	Productos	%C <sup>[b]</sup>	Distribución <sup>[b]</sup>
				11:12:13:14
1	anilina	11aj, 12aj, 13aj, 14aj	97	75, 5, 8, 12
2	<i>o</i> -toluidina	11ak, 12ak, 13ak, 14ak	99	32, 16, 11, 18
3	<i>m</i> -toluidina	11al, 12al, 13al, 14al	99	47, 8, 9, 24
4	<i>p</i> -toluidina	11am, 12am, 13am, 14am	99	42, 2, 11, 32

[a] Método General: **10a** (1.0 mmol), derivado de anilina (1.0 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.02 mmol), *rac*-BINAP (0.03 mmol), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1.0 equiv), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), 800 psi de H<sub>2</sub> a 120°C por 24 h.

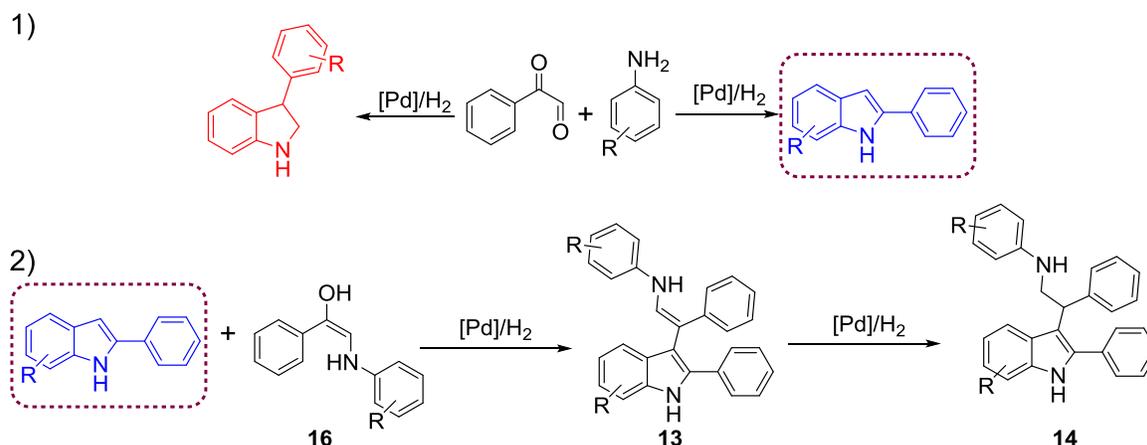
[b] Determinado por CG-EM.

En el Esquema 3.8 se muestra la formación de diversos productos indólicos e indolínicos (observados en CG-MS), así como los intermediarios considerados dentro de estas reacciones.



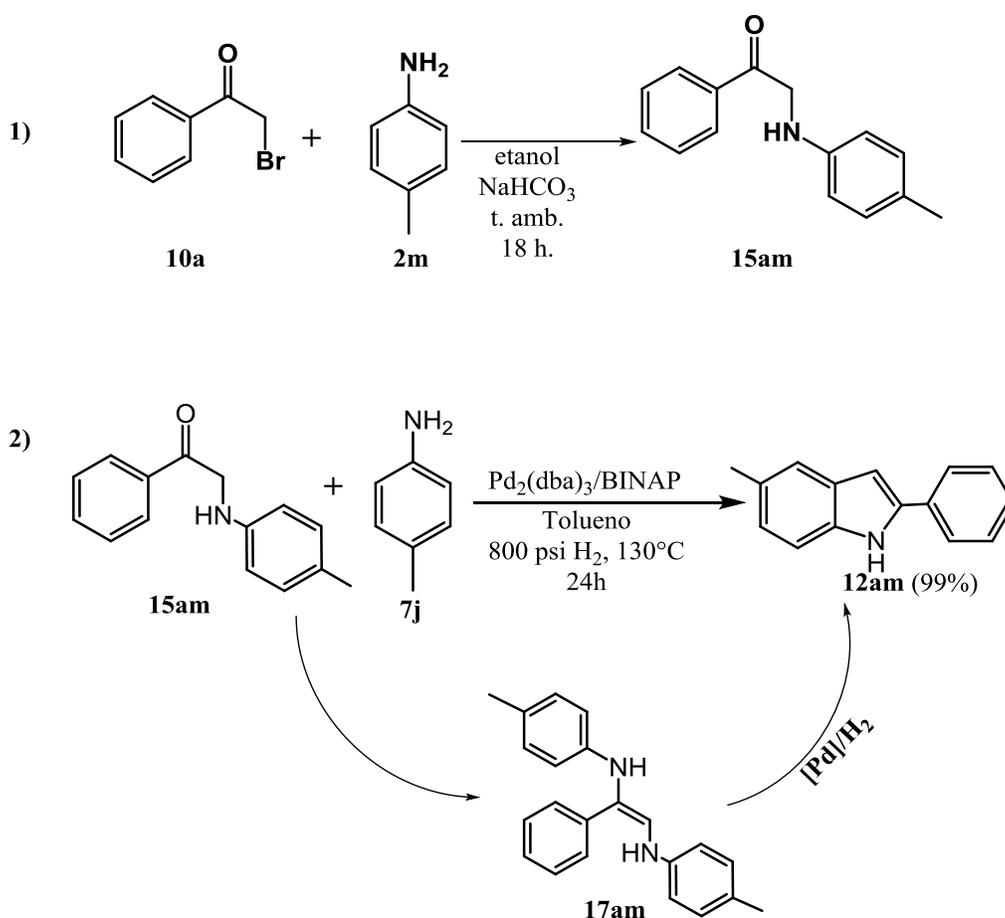
**Esquema 3.8** Diversos productos observados por GC-MS en el sistema de reacción.

A partir del 2-arilindol, por una reacción de acoplamiento C-C con el intermediario  $\alpha$ -cetoamínico (o su tautómero enol **16**, Esquema 3.9) se forman los productos **13** y **14** (Esquema 3.9).



**Esquema 3.9** Mecanismo de formación de los indoles 2,3-disustituídos vía formación competitiva del 2-arilindol.

A partir de estudios previos en la síntesis de indoles,<sup>[20]</sup> se sintetizó el intermediario **15am** (Reacción a, Esquema 3.10), con la finalidad de aprovechar una segunda condensación sobre el grupo cetónico en dicho intermediario, impidiendo así la formación del enol **16** y por lo tanto evitando el acoplamiento sobre el carbono C(3) en el anillo indólico, y de esta manera demostrar la reactividad de este compuesto como precursor de una reacción de competencia en la síntesis de la 3-arilindolina, se llevó a cabo la reacción entre el intermediario **15am** y la *p*-toluidina en diclorometano, obteniéndose diversos compuestos no identificados ajenos a los productos de interés, mientras que al usar tolueno como disolvente de reacción a 150°C en un periodo de 24 horas, solo se observa la formación del 5-Metil-2-fenilindol **12am** (reacción b, Esquema 3.10) con un buen porcentaje de rendimiento (99%), no obteniéndose la respectiva arilindolina y los derivados indólicos **13am** y **14am**, logrando eliminar las reacciones competitivas, sin embargo, no se obtuvo la 3-arilindolina, observándose con esta modificación resultados similares a los trabajos previos para la síntesis de 2-arilindoles.<sup>[20]</sup>

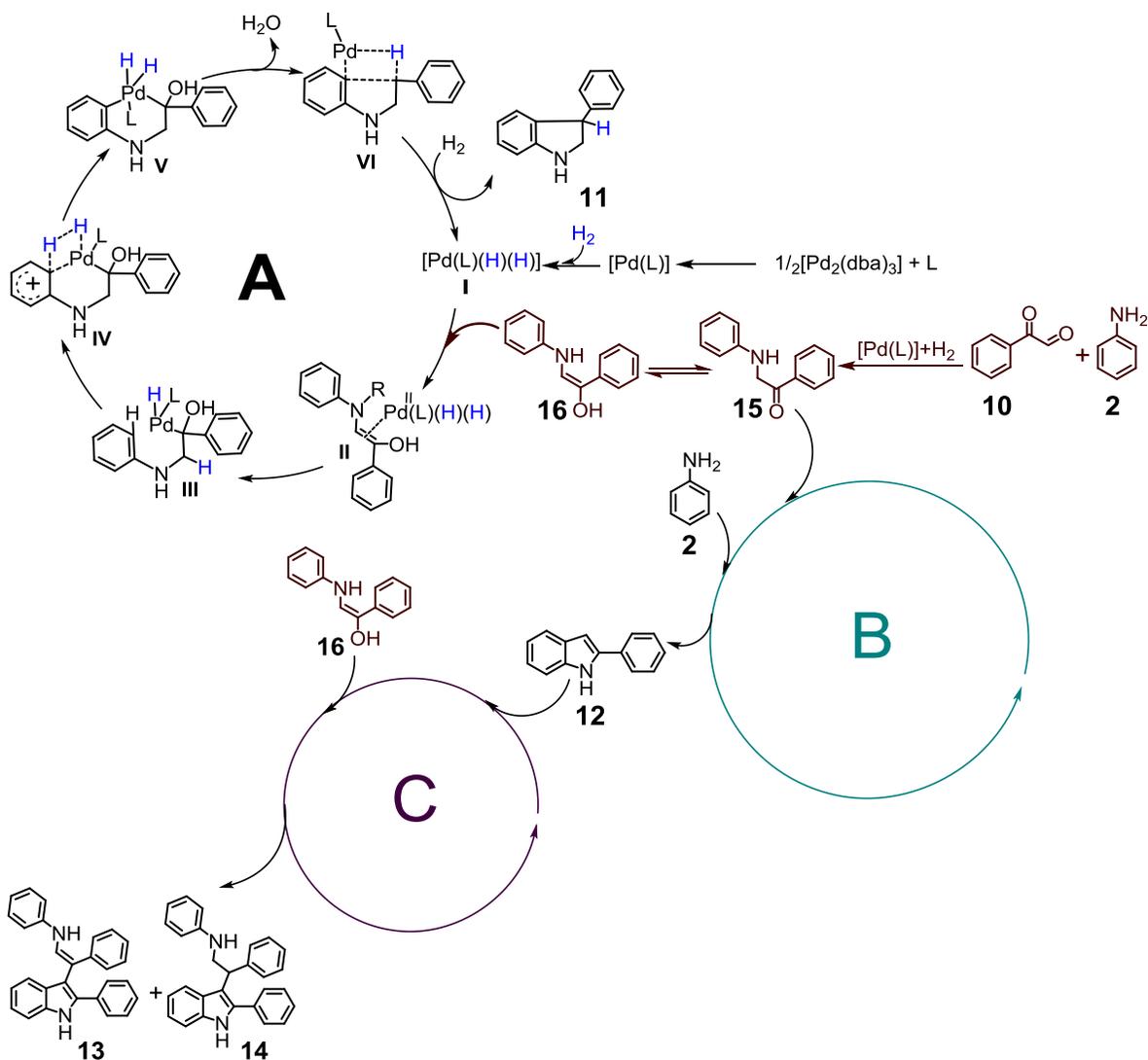


**Esquema 3.10** Síntesis de intermediarios cetoamínicos a partir de 1-bromoacetofenona y derivados de anilina.

En conclusión, se logró obtener el compuesto 3-arylindolina con buenos porcentajes de selectividad durante la generalización, esto debido a las reacciones competitivas que favorecen la formación del 2-arylindol e indoles 2,3-disustituídos.

No obstante, Para la síntesis de la 3-arylindolina y demás productos de competencia bajo estas condiciones de reacción, se propone el siguiente mecanismo de reacción (Esquema 3.11); inicialmente ocurre una reacción de condensación entre la anilina y el fenilgloxal para formar la respectiva imina, la cual es reducida hasta la cetoamina **15**, la que posteriormente pasa por un equilibrio tautomérico con su respectivo enol **16**, dentro del ciclo catalítico A, este enol se coordina al centro metálico de la especie catalíticamente activa (**II**), seguido de la posterior inserción de la enamina al hidruro de paladio (**III**), que por medio de una metátesis de enlace  $\sigma$  (**IV**) genera el paladaciclo (**V**), seguido de

una deshidratación y una eliminación reductiva (**VI**) para formar la 3-arilindolina **11** y la especie catalítica activa (regenerada por el hidrógeno en el medio de reacción).



**Esquema 3.11** Mecanismo de reacción en la formación de la 3-arilindolina.

En una reacción competitiva (Ciclo catalítico B,<sup>[20]</sup> Esquema 3.11) se forma el 2-arilindol, que debido a la alta reactividad del carbono C(3) en su estructura, reacciona con el intermediario **16** para formar los compuestos **13** y **14** (Ciclo catalítico C, Esquema 3.11).

### 3.6 Conclusiones

Se establecieron las condiciones óptimas para la síntesis de  $\alpha$ -cetoaminas en buenos porcentajes de rendimiento, la reacción en tolueno/TFE permite controlar la reducción de los carbonilos en el sustrato de partida (la  $\alpha$ -dicetona) (favorecida en ausencia del TFE), no obstante, la eficiencia enantiomérica fue nula al emplear ligandos fosforados quirales. Se encontró por medio de espectroscopia de RMN diversas señales en el espectro RMN  $^{31}\text{P}$  debido a la presencia de isómeros de la especie  $[\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{L})(\text{H})_2]$ , donde los hidruros estarían en posición *cis* y *trans*, dicha mezcla de isómeros de Rh-H no favorecen la enantioselectividad en el sistema generando mezclas racémicas de las  $\alpha$ -cetoaminas.

Se encontraron condiciones óptimas de reacción para la síntesis de la 3-fenilindolina, sin embargo, al generalizar con otros derivados de anilinas (*p*-toluidina, *o*-toluidina y *m*-toluidina) se presentaron reacciones competitivas, las cuales generaron el 2-arilindol, debido a la alta reactividad del carbono C(3) en este compuesto, se generaron reacciones de acoplamiento C-C en presencia de los intermediarios  $\alpha$ -cetoamínicos formados en el medio de reacción. Dichas reacciones competitivas afectaron la regioselectividad del sistema propuesto.

### 3.7 Parte experimental

#### 3.7.1 Detalles generales de experimentación

Los materiales de partida fueron obtenidos a partir de empresas comerciales y se usaron directamente. Los disolventes fueron secados usando procedimientos reportados. Las reacciones se llevaron a cabo utilizando técnicas tipo Schlenk y se emplearon reactores Parr durante el proceso catalítico. Los compuestos obtenidos se purificaron por cromatografía de columna Flash con sílica gel (230-400). Los espectros  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN y  $^{31}\text{P}$  RMN fueron realizados en un espectrómetro **Brucker AVANCE III (300 MHz)**. Los análisis EI-MS fueron obtenidos usando un espectrómetro de masas **Jeol JMS AX-505 HA**. Los análisis DART y los espectros de alta resolución (HRMS) para los nuevos compuestos fueron obtenidos en un espectrómetro de masas **Jeol The AccuTOF JMS-T100LC**. Los espectros IR para sólidos y líquidos fueron realizados con un **Bruker ALPHA-P** con una técnica reflectancia total atenuada (ATR del inglés).

#### 3.7.2 Procedimiento general en la síntesis de $\alpha$ -cetoaminas empleando **[PdBr<sub>2</sub>-BINAP]**, **[Pd(tfa)<sub>2</sub>(R-H<sub>8</sub>-BINAP)]** y **[NiCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]** como precursores catalíticos.

En un tubo Schlenk bajo atmósfera de nitrógeno, se hizo una disolución del precursor catalítico (0.02 mmol) en 2 mL de disolvente (tolueno o diclorometano), se agitó por 10 minutos, luego se adicionó a la disolución 1.0 mmol de la  $\alpha$ -dicetona, 1.0 mmol de la anilina (*N*-sustituida o *N*-metil-aril-sustituida) y con disolvente se completó un volumen final de 10 mL. La mezcla fue transferida a un reactor Parr de 45 mL con 200 mg de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, previamente purgado con vacío/Nitrógeno, El reactor fue presurizado con 800 psi de H<sub>2</sub>, y se llevó a 150°C en un baño de aceite con agitación constante por un periodo entre 12 y 20 horas. Finalmente se concentró el crudo de reacción en rota-vapor, se cuantificó por cromatografía de gases acoplado a masas (GC-MS) y se purificó por cromatografía de columna con sílice (230-400) pre-tratada con trimetilamina (disolución al 1% en hexano), empleando como eluyente hexano/acetato de etilo (99:1, con trimetilamina 0.1% V/V).

### **3.7.2.1 Método A: síntesis de $\alpha$ -cetoaminas empleando el sistema catalítico $[\text{Pd}(\text{tfa})_2]/\text{L}$ y $[\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})]/\text{L}$**

(L corresponde a diferentes ligantes fosforados quirales como R-BINAP, R-MeO-BIPHEP, R-PROPHOS, Chiraphos, (R,R)-DIOP, (R)-TUNEPHOS, S-NMDPP, R-*i*Pr-PHOX, (S,S)-Me-DUPHOS, CTH-(R)-P-PHOS, R-MOP y R-Tol-BINAP)

Se realizó el mismo método 3.7.2 adicionando junto al precursor metálico 0.03 mmol de ligante, empleando la mezcla de disolventes Tolueno/2,2,2-trifluoroetanol (tolueno/TFE) en una relación 9:1 como medio de reacción.

### **3.7.2.2 Método B: síntesis de $\alpha$ -cetoaminas empleando el sistema catalítico $[\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})]/\text{L}$ (L corresponde a diferentes ligantes fosforados quirales).**

En un tubo Schelenk bajo atmósfera de nitrógeno, se hizo una disolución del  $[\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})]$  (0.02 mmol) en 1 mL de disolvente (mezcla tolueno/TFE, en una relación 9:1), se agitó por 10 minutos, luego se adicionó a la disolución 1.0 mmol de la  $\alpha$ -dicetona, 1.0 mmol de la anilina (*N*-sustituida o *N*-metil-aril-sustituida) y con disolvente se completó un volumen final de 10 mL. La mezcla fue transferida a un reactor Parr de 45 mL con 200 mg de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , previamente purgado con vacío/nitrógeno, se llevó a una temperatura de 150°C en ausencia de hidrógeno por un periodo de 18 horas, posteriormente se enfría el reactor (temperatura ambiente) y se carga con 800psi  $\text{H}_2$  por un periodo de 24 horas.

### **3.7.3 Análisis espectroscópico de las especies de hidruro de rodio generadas bajo presión de $\text{H}_2$ a partir de $[\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})]/(\text{R})\text{-Tol-BINAP}$ .**

#### **3.7.3.1 Protocolo de preparación de la disolución con las especies de hidruro de rodio**

En un tubo Schlenk bajo atmósfera de nitrógeno, se preparó una mezcla de  $[\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})]$  (0.036 mmol, 12.0 mg) y dppf (0.036 mmol, 16.8 mg) en 3.0 mL de  $\text{CDCl}_3$  seco (ampolleta), el cual tornó a color amarillo oscuro, se dejó en agitación por 10 minutos. La mezcla es transferida a un reactor Parr de 45 mL. El reactor se purgó con nitrógeno y se presurizó con hidrógeno (800 psi), se dejó en agitación a temperatura ambiente por un periodo de 24 horas, el color de la

disolución resultante fue rojo oscuro, esta solución se analizó por RMN<sup>1</sup>H y RMN<sup>31</sup>P a temperatura ambiente.

#### **3.7.4 Procedimiento general en la síntesis de indolinas usando el sistema Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/L.**

En un tubo bajo atmósfera de nitrógeno, se hizo una disolución de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.02 mmol, 18.3 mg) y *rac*-BINAP (0.03 mmol, 18.7 mg) en 3.0 mL de diclorometano seco y se agitó por 10 minutos, luego se adicionó a la disolución 1.0 mmol de fenilglioxal, 1.0 mmol de la anilina (o anilinas arilsustituidas) y se llevó a un volumen de 10 mL con diclorometano seco. La mezcla fue transferida a un reactor Parr de 45 mL con 200 mg de tamiz molecular (o Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), previamente purgado con vacío/nitrógeno, El reactor fue presurizado con 800 psi de H<sub>2</sub>, y se llevó a 120°C en un baño de aceite con agitación constante por un periodo de 24 horas. Finalmente, el crudo de reacción se concentró (analizado por GC-MS) en rotavapor y se purificó por cromatografía de columna con sílice (230-400) pre-tratada con trimetilamina (disolución al 1% en hexano), empleando como eluyente hexano/acetato de etilo (99:1, con trimetilamina 0.1% V/V).

#### **3.7.5 Síntesis de la cetoamina 15am**

Se mezcló 2-bromoacetofenona (1.0 mmol, 197.0 mg), *p*-toluidina (1.0 mmol, 107.16 mg) y NaHCO<sub>3</sub> (1.3 mmol, 109.2 mg), se adicionó etanol seco y se dejó en agitación a temperatura ambiente por 18h, luego la mezcla de reacción se filtró y concentró en rotavapor, se adicionó 15 mL de agua (salmuera) y se realizaron lavados con acetato de etilo (3x15mL), posterior a esto se lavó con agua (salmuera) (3x15mL), la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró en rotavapor obteniendo la respectiva cetoamina con un rendimiento del 90%. El producto se caracterizó por espectroscopia RMN.

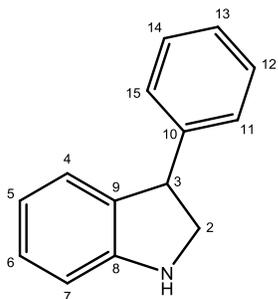
#### **3.7.6 Síntesis de la 5-Metil-2-fenilindolina 12am a partir del intermediario 15am**

En un tubo bajo atmósfera de nitrógeno, se hizo una disolución de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.02 mmol, 18.3 mg) y *rac*-BINAP (0.03 mmol, 18.7 mg) en 3.0 mL de tolueno anhidro y se agitó por 10 minutos, luego se adicionó a la disolución 1.0 mmol de 1-fenil-2-fenilaminoetanona **15am** (211.3 mg), 1.0 mmol *p*-toluidina (107.2 mg) y se llevó a

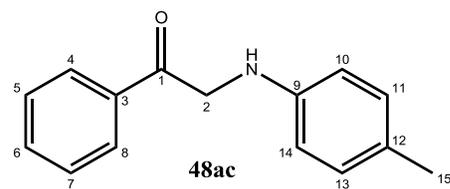
un volumen de 10 mL con tolueno anhidro seco. La mezcla fue transferida a un reactor Parr de 45 mL con 200 mg de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, previamente purgado con vacío/nitrógeno, El reactor fue presurizado con 800 psi de H<sub>2</sub>, y se llevó a 120°C en un baño de aceite con agitación constante por un periodo de 24 horas. Finalmente, el crudo de reacción se concentró (analizado por GC-MS) en rotavapor y se purificó por cromatografía de columna con sílice (230-400) pre-tratada con trimetilamina (disolución al 1% en hexano), empleando como eluyente hexano/acetato de etilo (99:1, con trimetilamina 0.1% V/V), obteniendo un rendimiento de producto aislado del 84% (CG:MS, 99%).

### 3.7.7 Datos analíticos

#### 3-Fenilindolina 11aj<sup>[21]</sup>

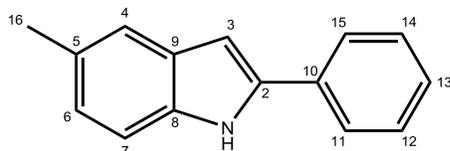


Sólido incoloro. Rendimiento: 99%. RMN <sup>1</sup>H [300.53 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm]: 8.33 (ancha, 1H, N-H), 7.76-7.57 (m, 3H), 7.50-7.40 (m, 3H), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.25-7.11 (m, 2H), 6.85 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H-3). RMN <sup>13</sup>C [75.57 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm]: 137.86 (C<sub>2</sub>), 136.81 (C<sub>8</sub>), 132.38 (C<sub>10</sub>), 129.26 (C<sub>9</sub>), 129.01 (C<sub>12,14</sub>), 127.69 (C<sub>13</sub>), 125.14 (C<sub>11,15</sub>), 122.36 (C<sub>5</sub>), 120.66 (C<sub>4</sub>), 120.26 (C<sub>6</sub>), 110.86 (C<sub>7</sub>), 100.0 (C<sub>3</sub>). *m/z* (IE): 193 (M<sup>+</sup>, 100%), 167 (M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>, 35%), IR (cm<sup>-1</sup>): 3440(ν, N-H), 1445(ν, C=C Ar) y 738 , 687(ν, C-H Ar) p.f: 186-187°C.



#### 1-Fenil-2-(*p*-tolilamino)-etanona 15am<sup>[22]</sup>

RMN <sup>1</sup>H [300.53 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm]: 8.11-8.01 (m, 2H), 7.66 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.85 (ancha, 1H, N-H), 4.65 (s, 2H), 2.24 (s, 3H). EM (IE): 225 (12%) [M<sup>+</sup>], 120 (100%) [M<sup>+</sup>-C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>O], 91 (100%) [M<sup>+</sup>-C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>NO]. IR (cm<sup>-1</sup>): 3394 (ν, N-H), 2913, 2905(ν, C-H), 1683(ν, C=O), 1447(ν, C-H *asim.*), 1357(ν, C-H *sim.*) y 745, 681(ν, C-H Ar).



### 5-metil-2-fenilindol 12am<sup>[23]</sup>

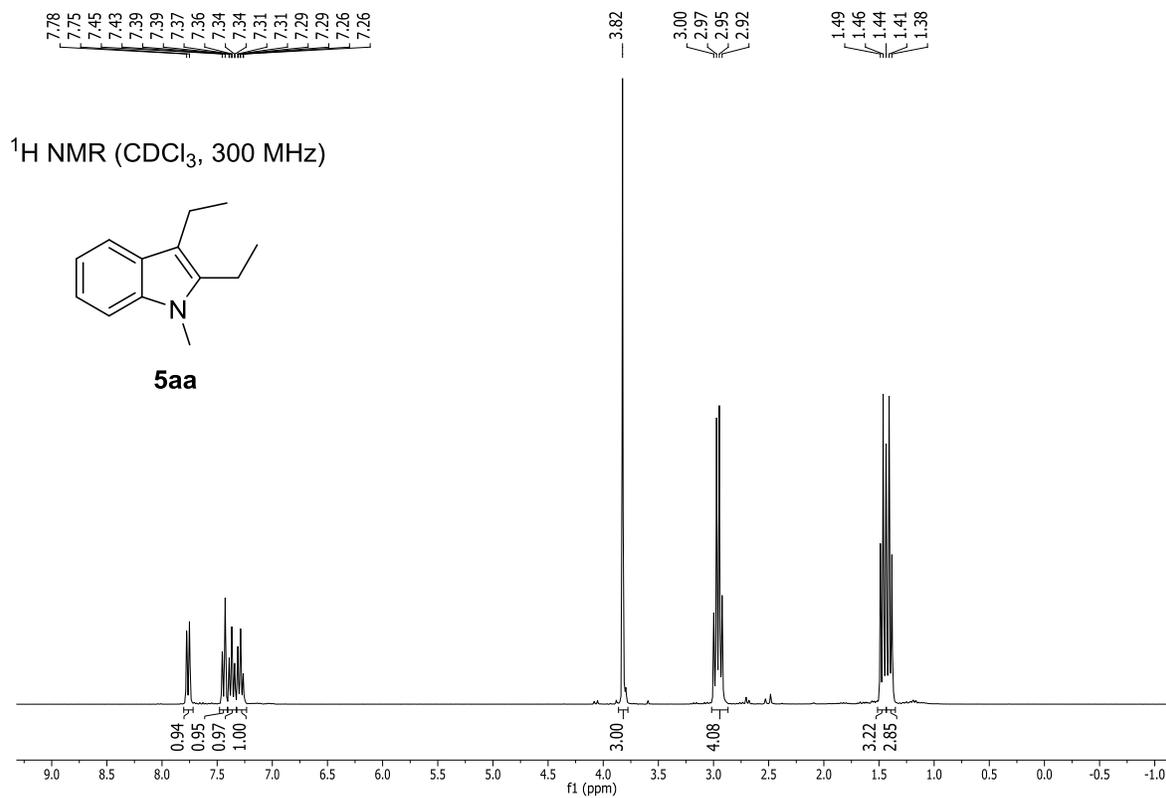
RMN <sup>1</sup>H [300.53 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm]: 8.13 (br, 1H), 7.54 (d, J = 7.43 Hz, 2H), 7.31-7.34 (m, 3H), 7.24-7.15 (m, 2H), 6.93 (d, J = 8.18 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 2.37 (s, 3H). <sup>13</sup>C-RMN [75.57 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm]: 137.99, 135.21, 132.55, 129.59, 129.52, 129.03, 127.61, 125.11, 124.02, 120.35, 110.60, 99.59, 21.52. *m/z* (IE): 207 (M<sup>+</sup>,100%), 206 (M<sup>+</sup>-H,45%), 103 (M<sup>+</sup>-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>N,10%), 105 (M<sup>+</sup>-C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>,3%). IR (cm<sup>-1</sup>): 3402(υ, N-H), 1447(υ, C=C Ar) y 741, 686(υ, C-H Ar). p.f: 220-221.

### 3.8 Referencias

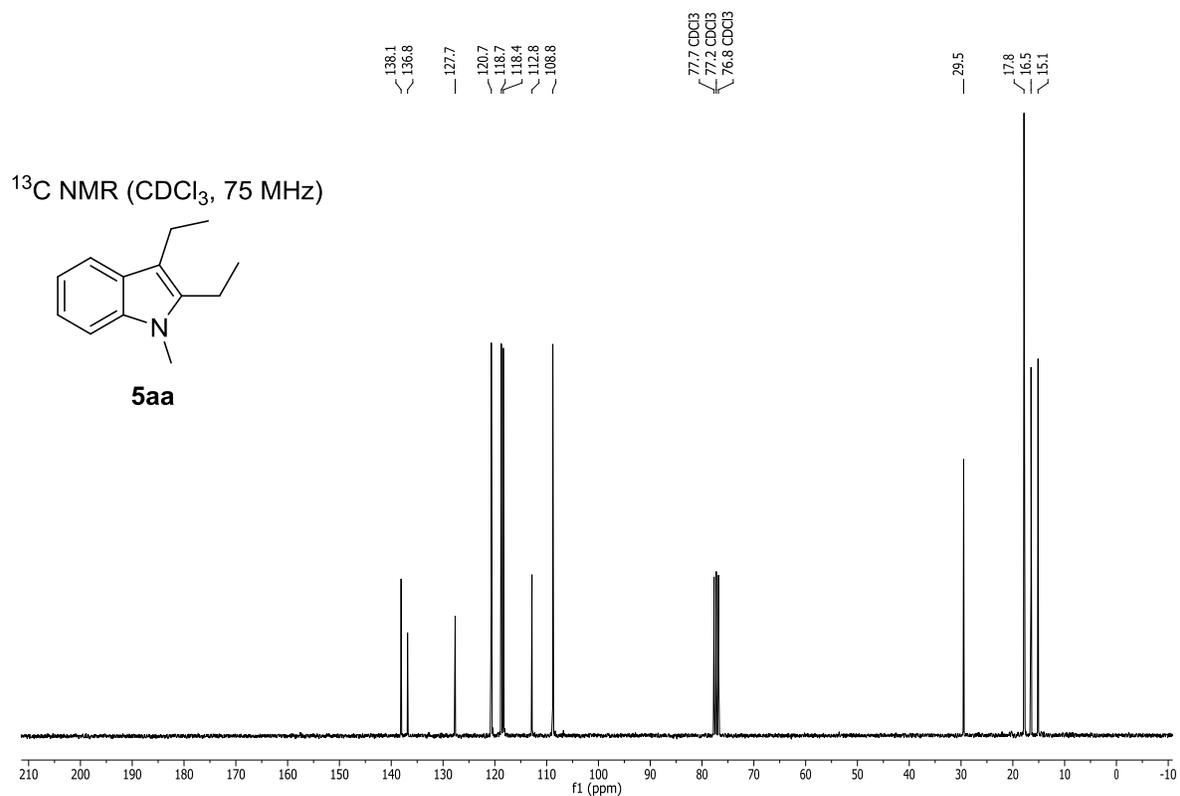
- [1].P.W.N.M van Leeuwen, P.C.J. Kamer, C. Claver, O. Pamies, M. Diéquez, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 2077-2118.
- [2].R. Horikoshi, *J. Chem. Edu.* **2015**, 92, 332-335.
- [3].V. Bhat, E.R. Welin, X. Guo, B.M. Stoltz, *Chem. Rev.* **2017**, 117, 4528-4561.
- [4].L. Rubio-Pérez, F.J. Pérez-Flores, P. Sharma, L. Velasco, A. Cabrera, *Org. Lett.* **2009**, 11, 265-268.
- [5].W. Wen, Y. Zeng, L.Y. Peng, L.N. Fu, Q.X. Guo, *Org. Lett.* **2015**, 17, 3922-3925.
- [6].C. Bouteiller, J. Becerril-Ortega, P. Marchand, O. Nicole, L. Barré, A. Buisson, C. Perrio, *Org. Biol. Chem.* **2010**, 8, 1111-1120.
- [7].P.C. Meltzer, D. Butler, J.R. Deschamps, B.K. Madras, *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 1420-1432.
- [8].F.D. Klinger, *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 1367-1376.
- [9].Z.Q Rong, Y. Zhang, R.H.B. Chua, H.J. Pan, Z. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 4944-4947.
- [10].M. Amézquita-Valencia, R. Ramírez-Garavito, R.A. Toscano, A. Cabrera, *Catal. Commun.* **2013**, 33, 29-33.
- [11].J. Long, X. Cao, L. Zhu, R. Qiu, C.T. Au, S.F. Yin, T. Iwasaki, N. Kambe, *Org. Lett.* **2017**, 19, 2793-2796.

- [12].H. Shifrin, D. Moradov, C. Bejar, D. Scholer-Apelbaum, M. Weinstock, *Pharmacol. Reports* **2016**, 68, 1312-1318.
- [13].I. Yanovsky, E. Finkin-Groner, A. Zaikin, L. Lerman, H. Shalom, S. Zeeli, T. Weill, I. Ginsburg, A. Nudelman, M. Weinstock, *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 10700-10715.
- [14].A.J. Kochanowska-Karamyan, M.T. Hamann, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 4489-4497.
- [15].M. Ishikura, K. Yamada, *Nat. Prod. Rep.* **2009**, 26, 803-852.
- [16].R. Surakanti, S. Sanivarapu, C. Thulluri, P.S. Iyer, R.S. Tangirala, R. Gundla, U. Addepally, Y.L. Murthy, L. Velide, S. Sen, *Chem. Asian J.* **2013**, 8, 1168-1176.
- [17].L. Wang, Y. Shao, Y. Liu, *Org. Lett.* **2012**, 14, 3978-3981.
- [18].G. He, C. Lu, Y. Zhao, W. Nack, G. Chen. *Org. Lett.*, **2012**, 14, 2944-2947.
- [19].R. Borrmann, N. Knop, M. Rueping, *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 798-801.
- [20].G. Eliad Benitez-Medina, Síntesis de 2-aril-indoles a partir de derivados de fenilgloxal y anilinas sustituidas por medio de una reacción tándem mediada por catalizadores a base de paladio, *Tesis de Maestría, Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas, UNAM* **2013**. <http://132.248.9.195/ptd2013/junio/512451039/Index.html>.
- [21].K. Takamatsu, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 3242-3249.
- [22].H. Wang, Y. Li, L. Jiang, R. Zhang, K. Jin, D. Zhao, C. Duan, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 4983-4986.
- [23].Z. Xu, S. Zhu, Y. Liu, L. He, Z. Geng, Y. Zhang, *Synthesis*, **2010**, 5, 811-817.

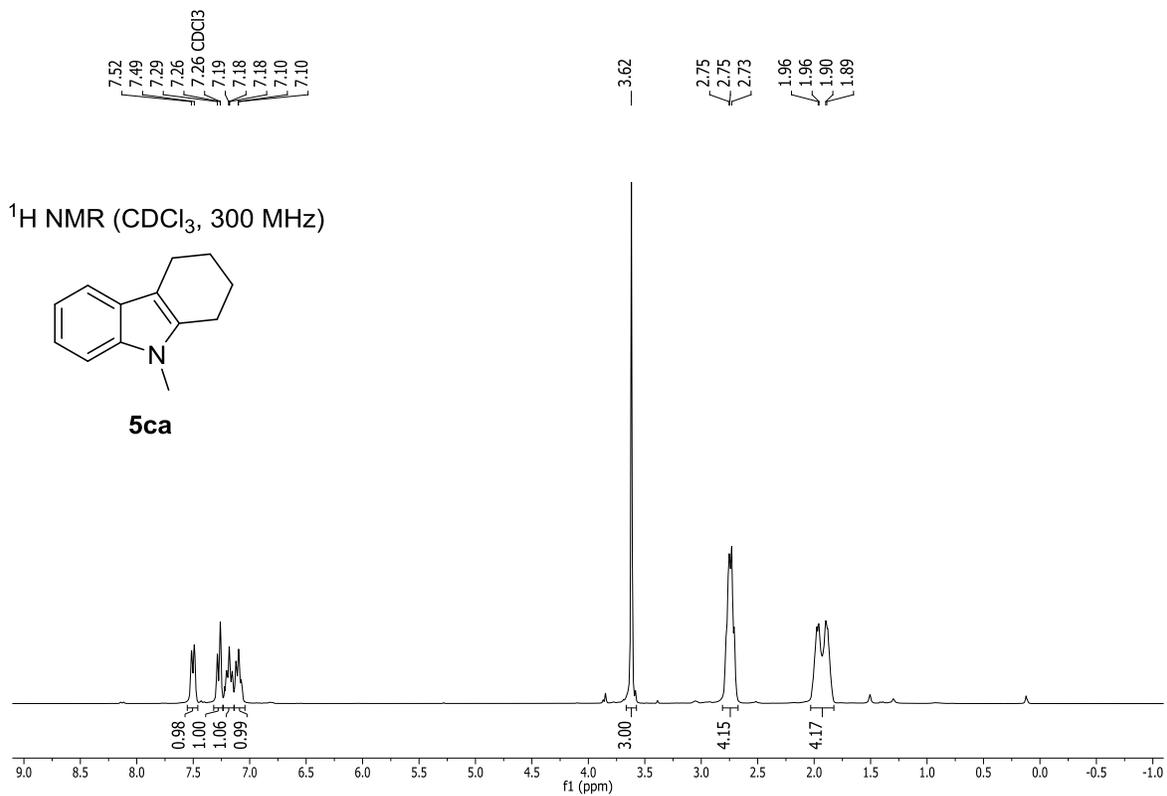
# Anexos



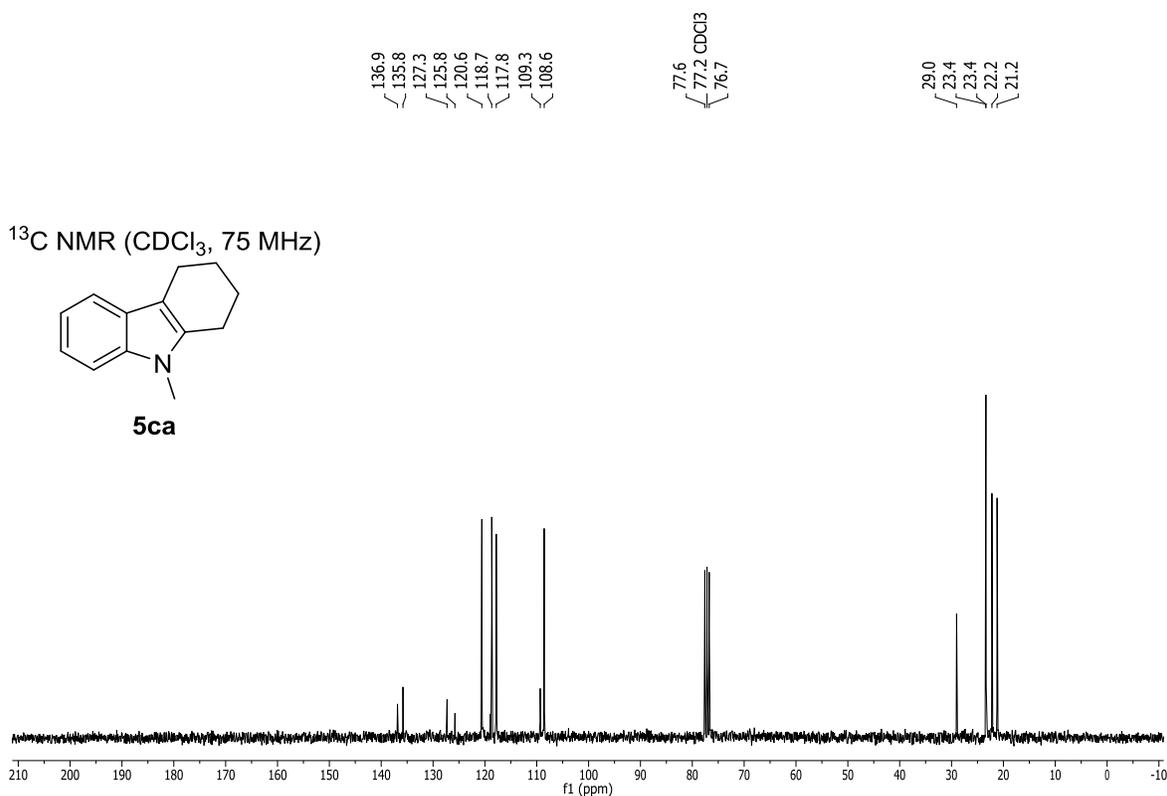
**Espectro A1. RMN <sup>1</sup>H compuesto 5aa.**



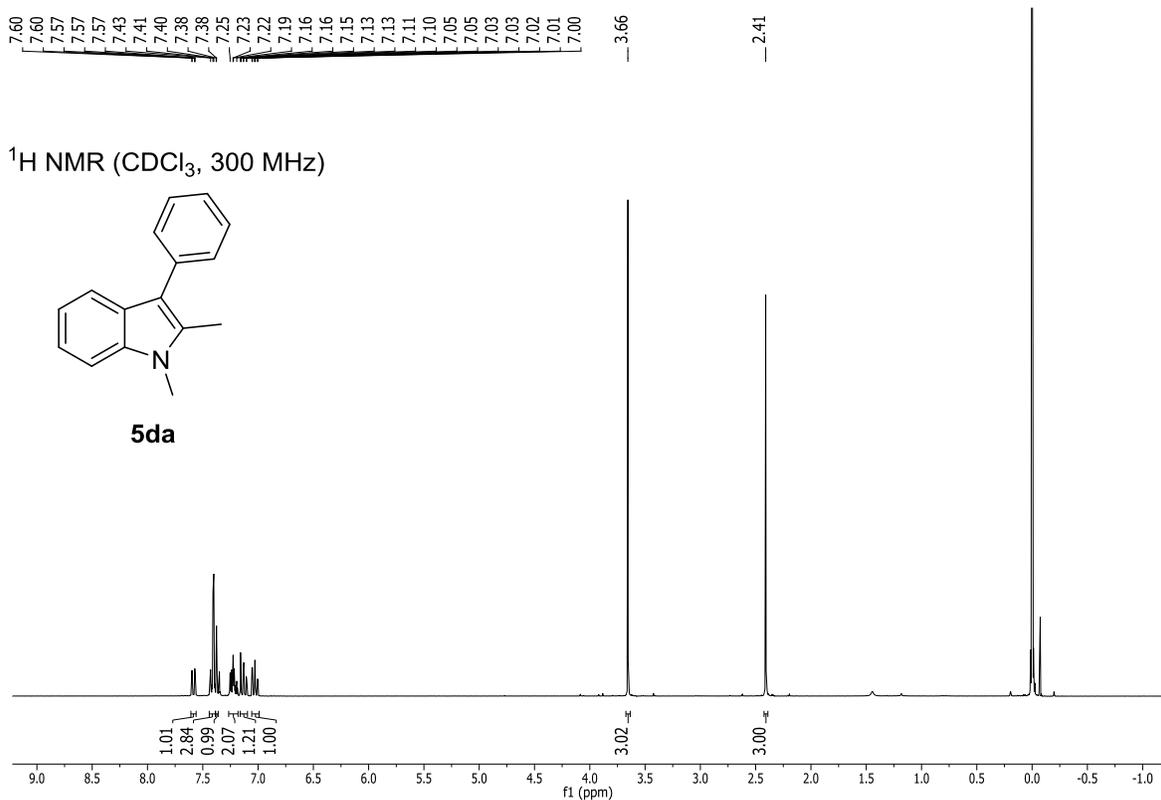
**Espectro A2. RMN <sup>13</sup>C compuesto 5aa.**



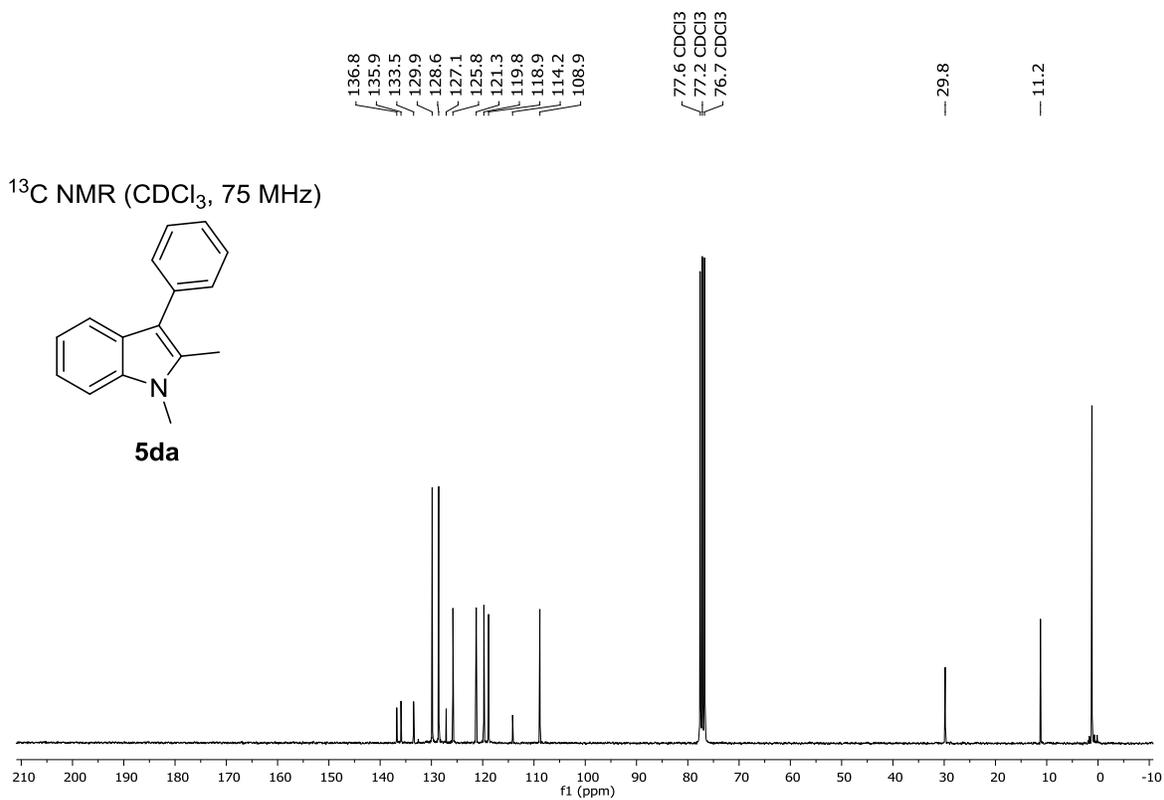
**Espectro A3.** RMN <sup>1</sup>H compuesto **5ca**.



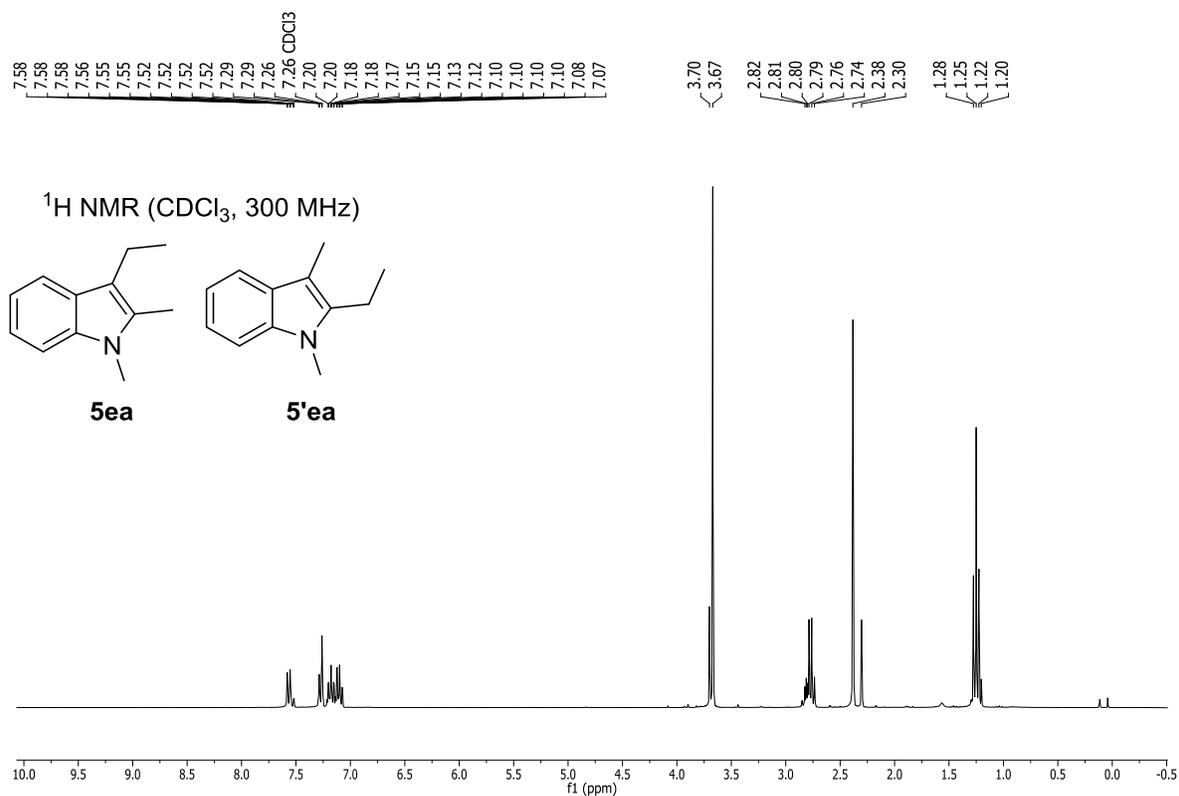
**Espectro A4.** RMN <sup>13</sup>C compuesto **5ca**.



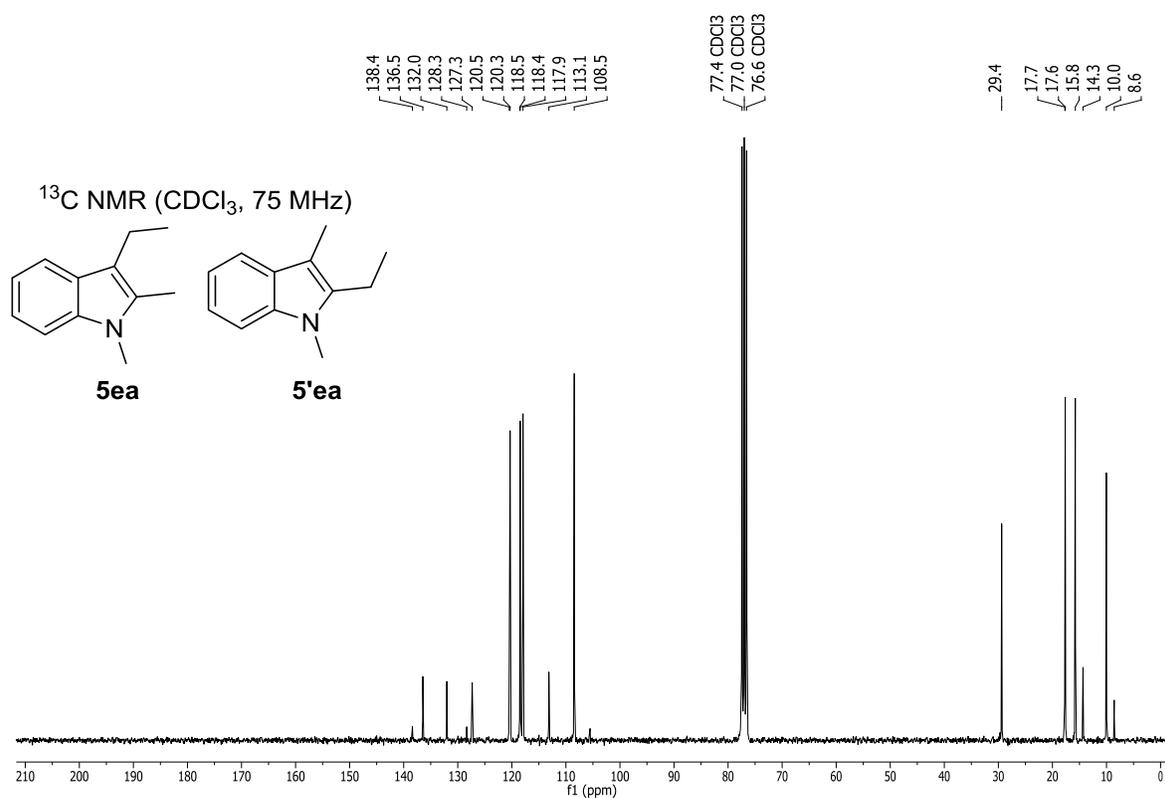
**Espectro A5.** RMN <sup>1</sup>H compuesto **5da**.



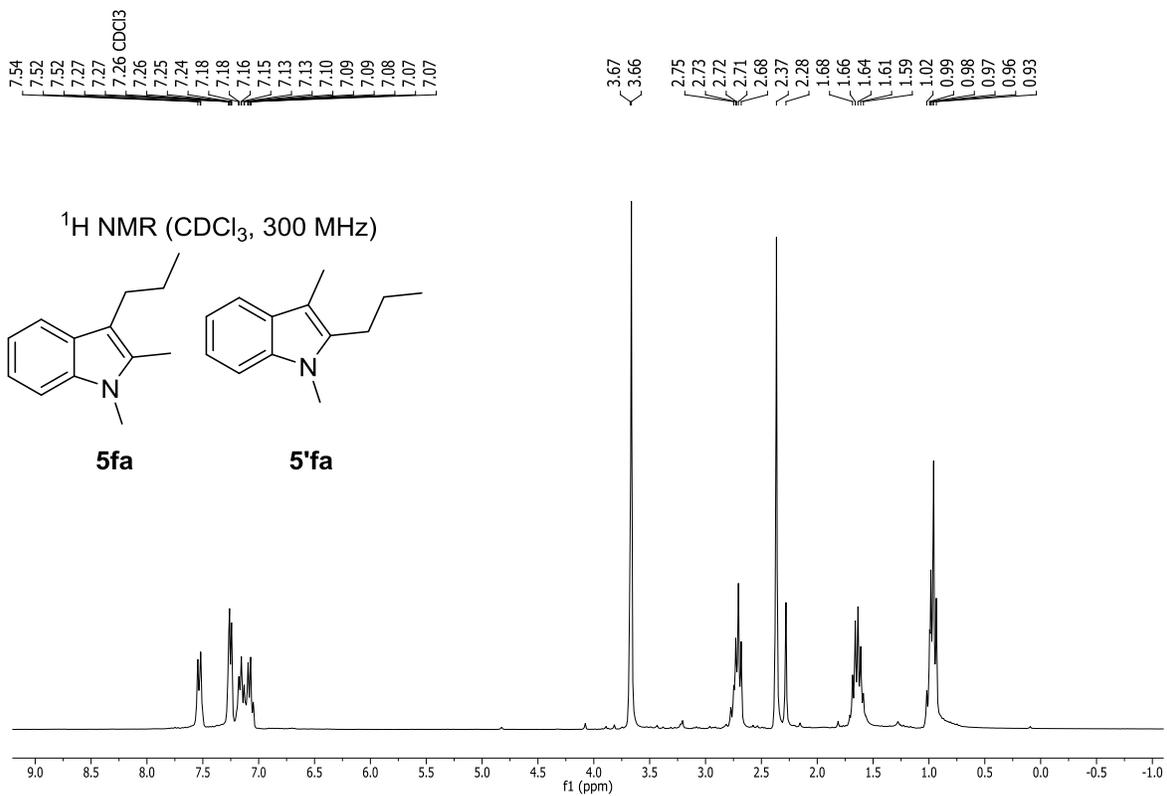
**Espectro A6.** RMN <sup>13</sup>C compuesto **5da**.



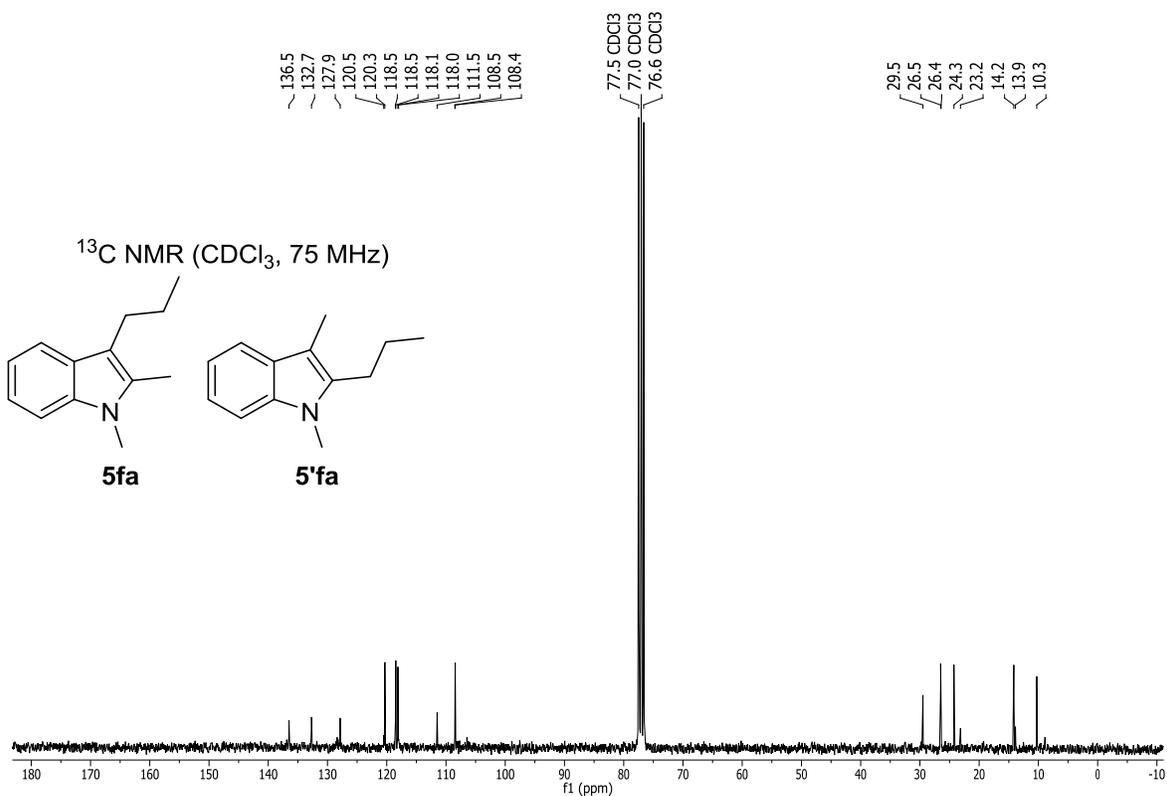
**Espectro A7.** RMN <sup>1</sup>H la mezcla de los compuestos **5ea** y **5'ea**.



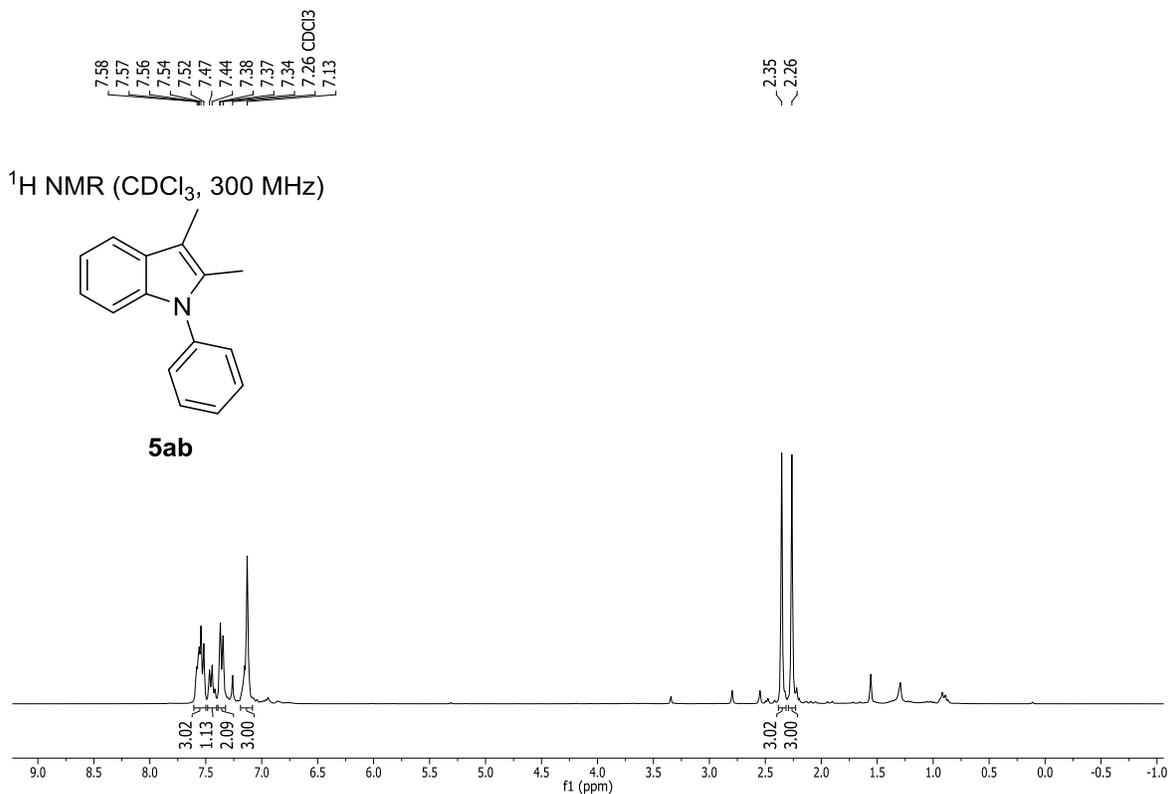
**Espectro A8.** RMN <sup>13</sup>C la mezcla de los compuestos **5ea** y **5'ea**.



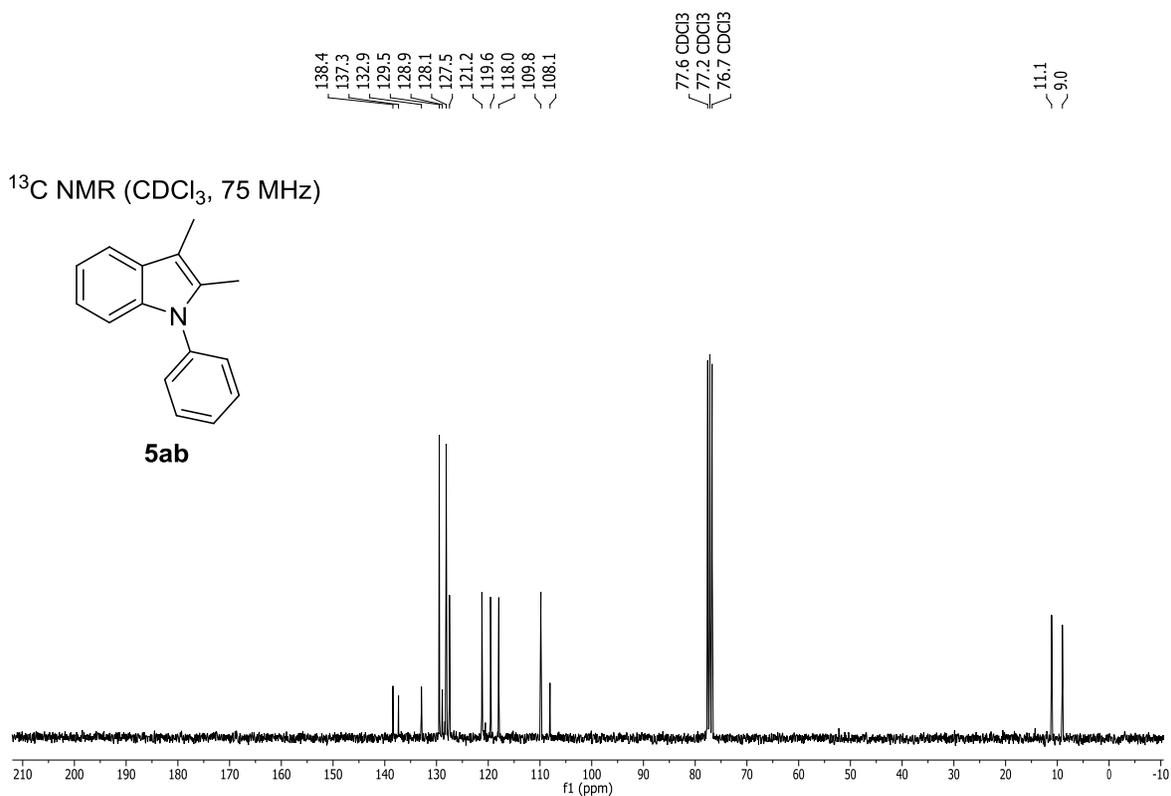
**Espectro A9.** RMN <sup>1</sup>H de los compuestos **5fa** y **5'fa**.



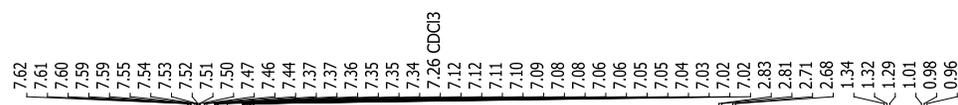
**Espectro A10.** RMN <sup>13</sup>C de los compuestos **5fa** y **5'fa**.



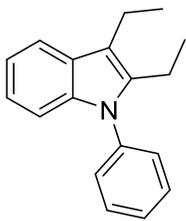
**Espectro A11. RMN <sup>1</sup>H compuesto 5ab.**



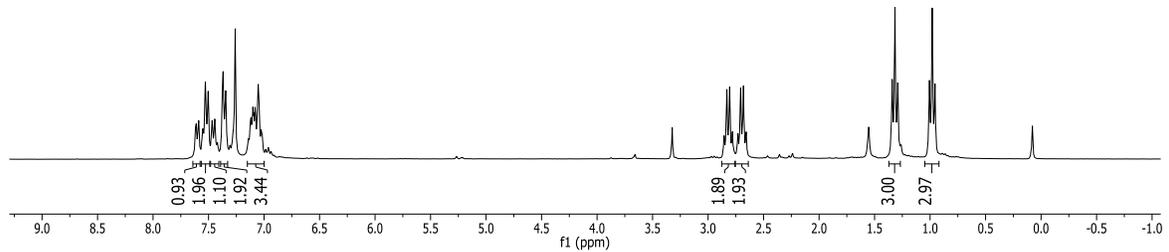
**Espectro A12. RMN <sup>13</sup>C compuesto 5ab.**



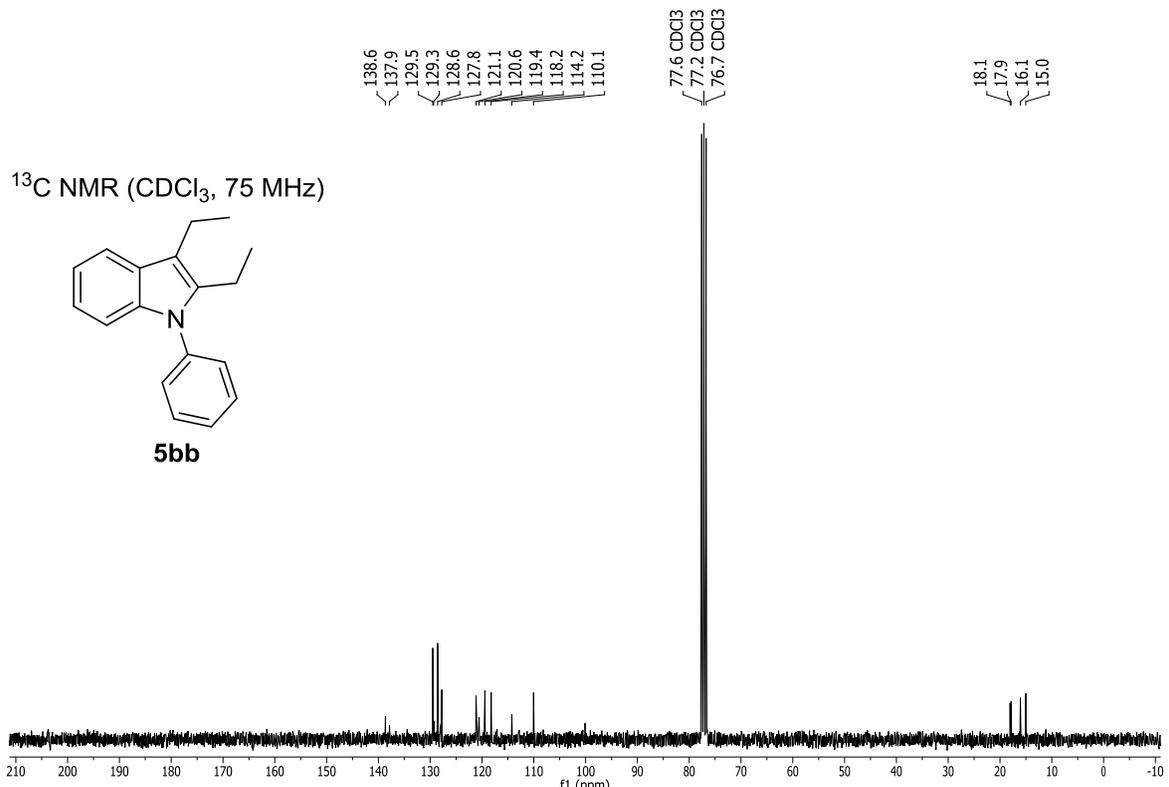
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)



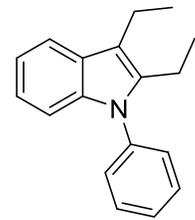
**5bb**



**Espectro A13. RMN <sup>1</sup>H compuesto 5bb.**

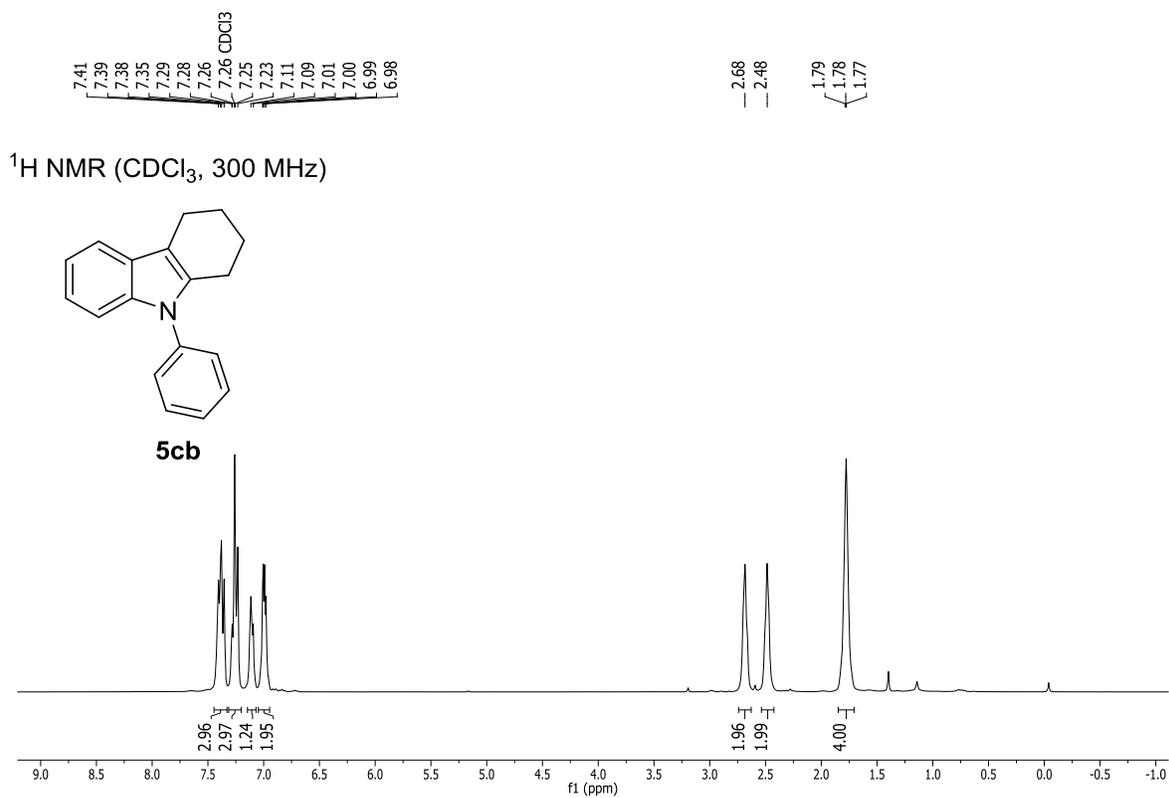


<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)

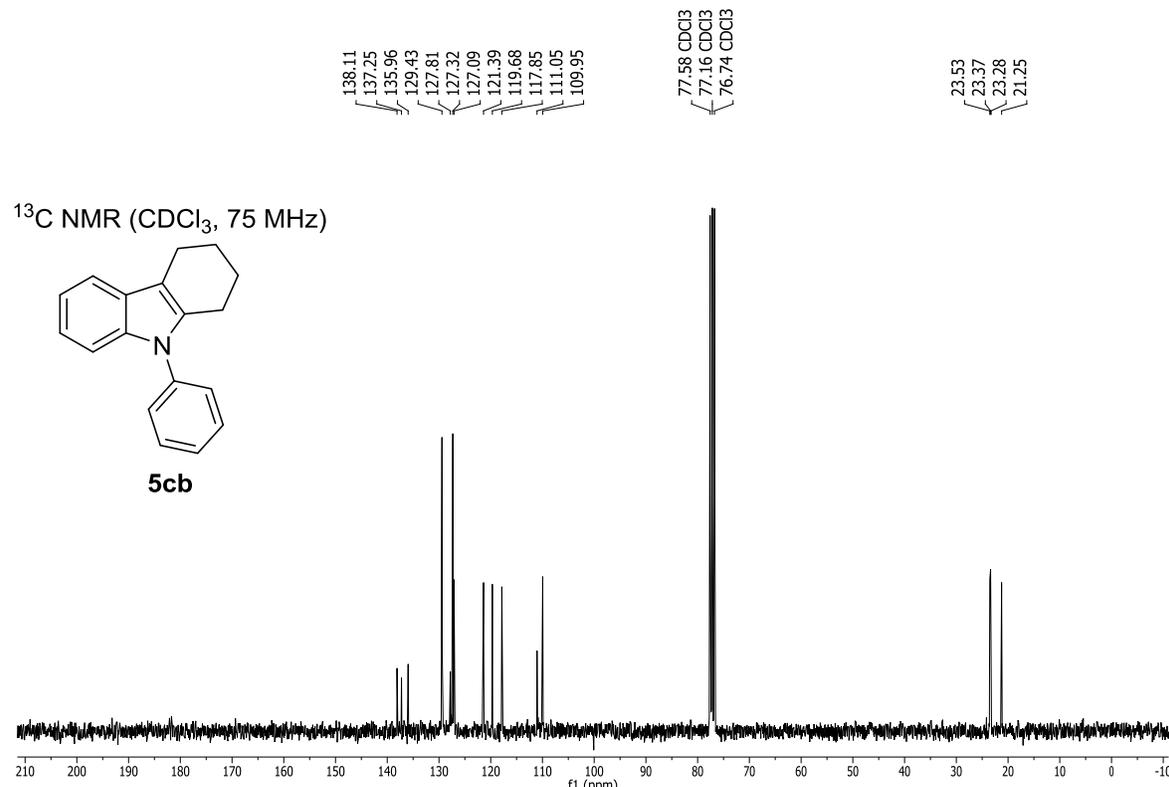


**5bb**

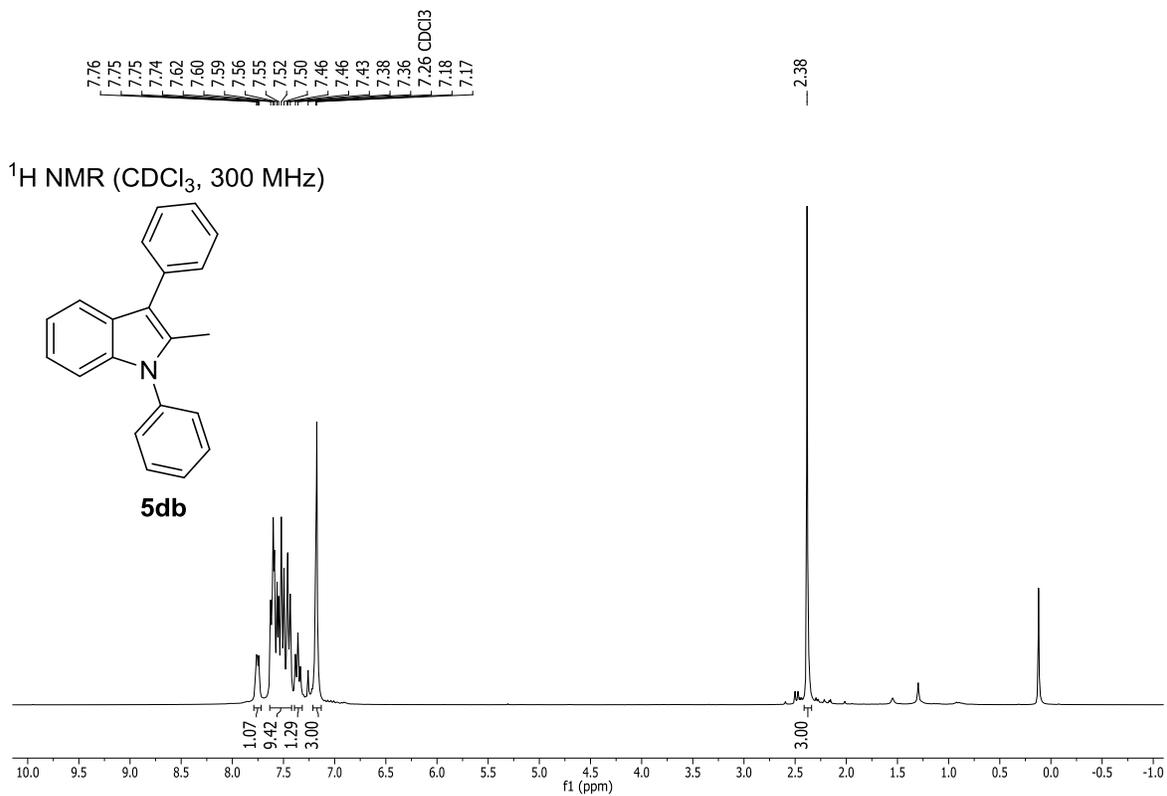
**Espectro A14. RMN <sup>13</sup>C compuesto 5bb.**



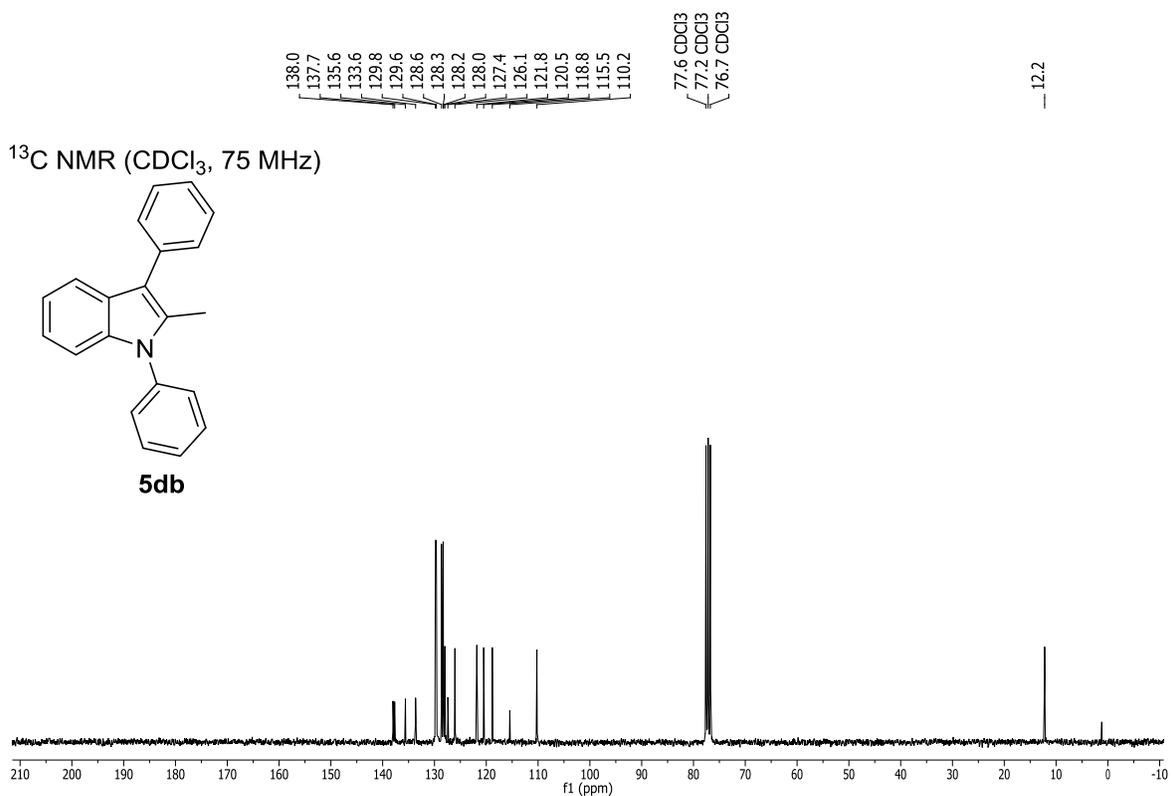
**Espectro A15. RMN <sup>1</sup>H compuesto 5cb.**



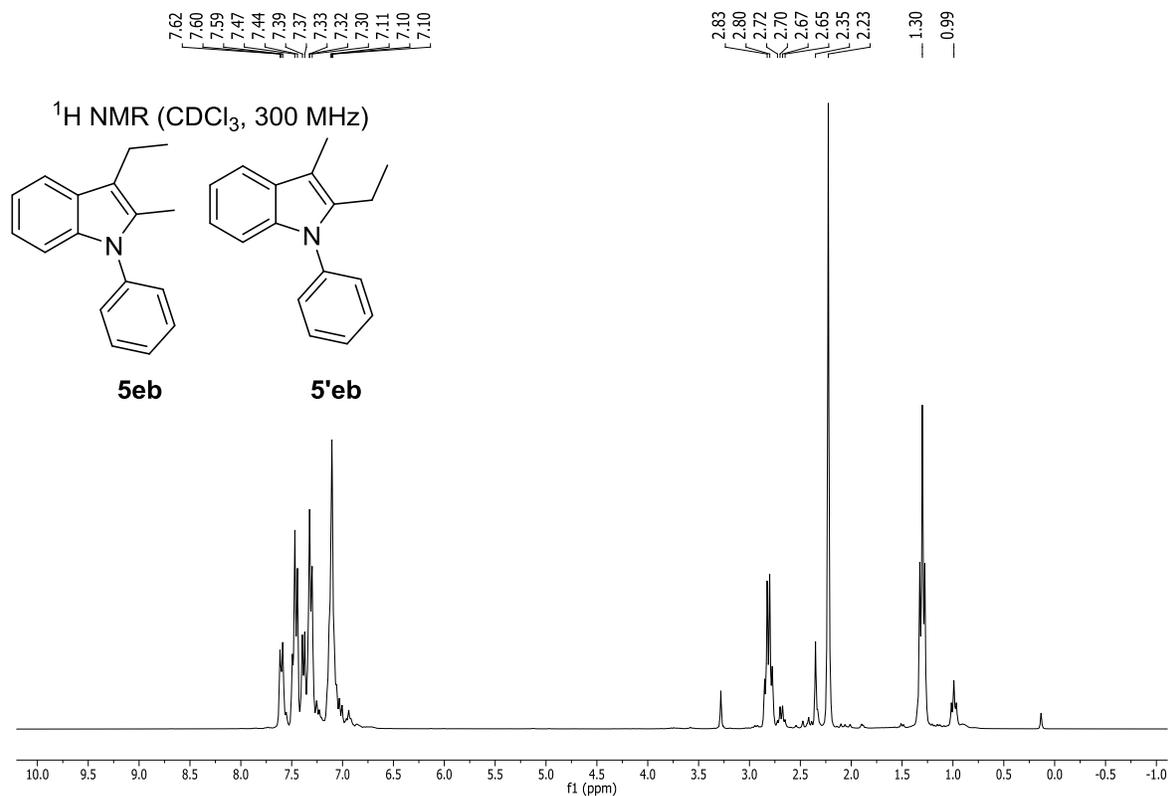
**Espectro A16. RMN <sup>13</sup>C compuesto 5cb.**



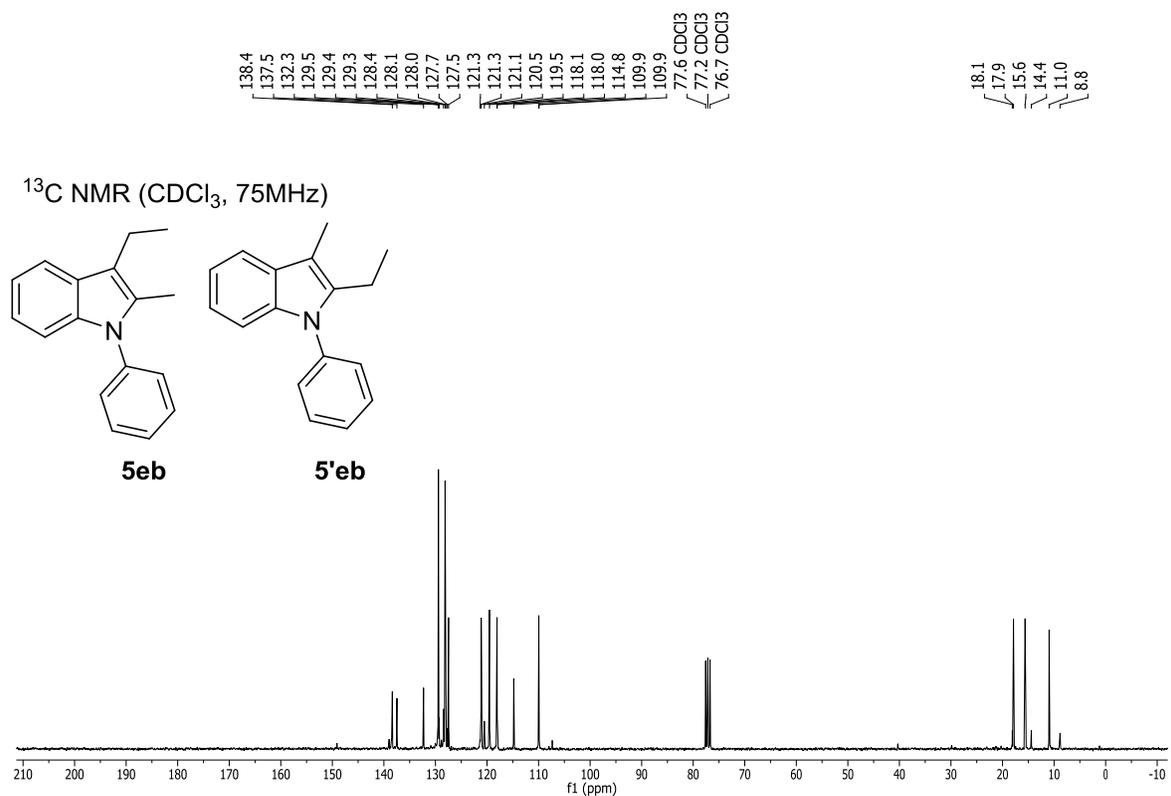
**Espectro A17. RMN <sup>1</sup>H compuesto 5db.**



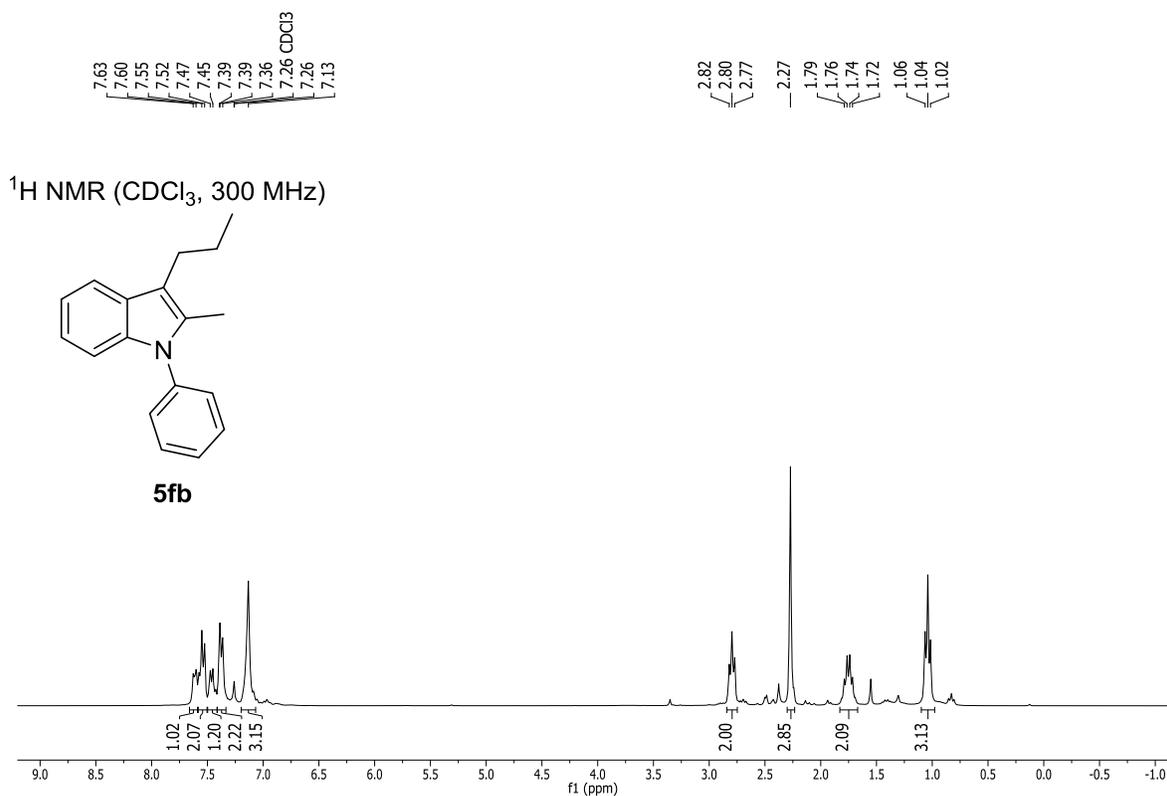
**Espectro A18. RMN <sup>13</sup>C compuesto 5db.**



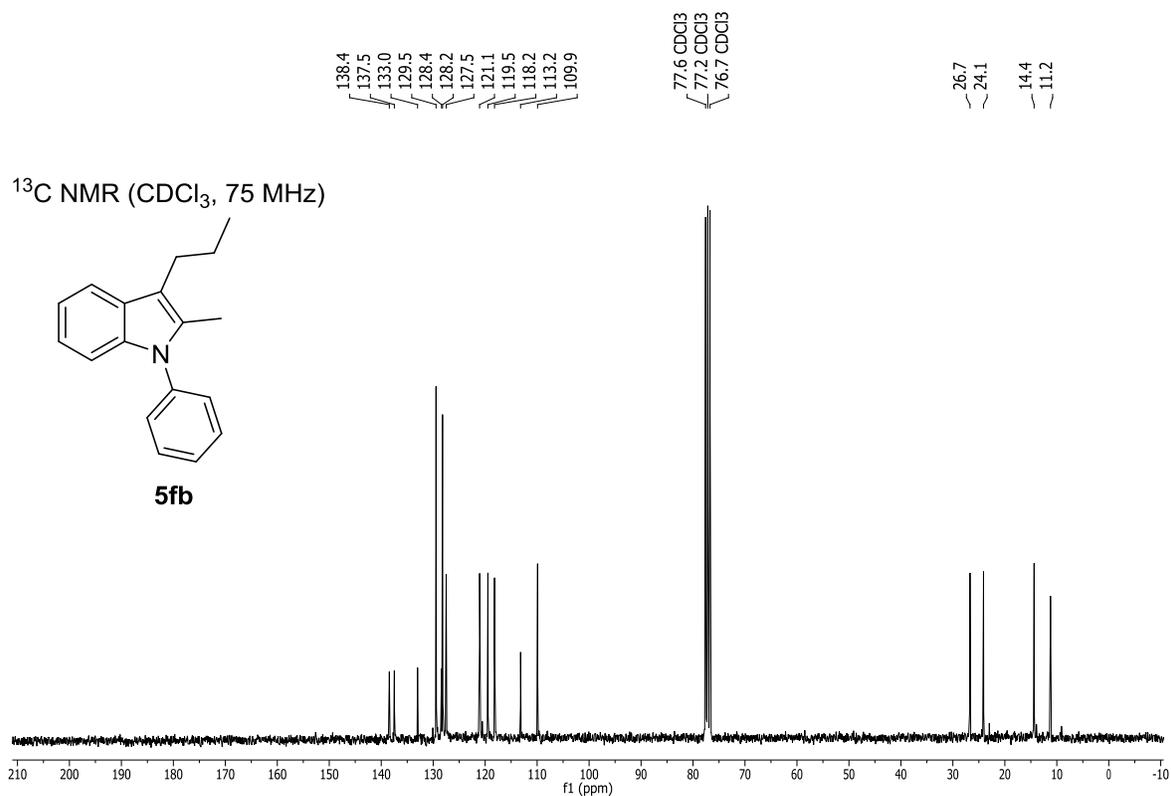
**Espectro A19.** RMN <sup>1</sup>H de los compuestos **5eb** y **5'eb**.



**Espectro A20.** RMN <sup>13</sup>C de los compuestos **5eb** y **5'eb**.



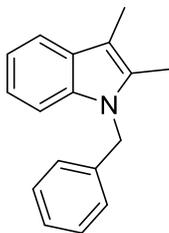
Espectro A21. RMN <sup>1</sup>H compuesto **5fb**.



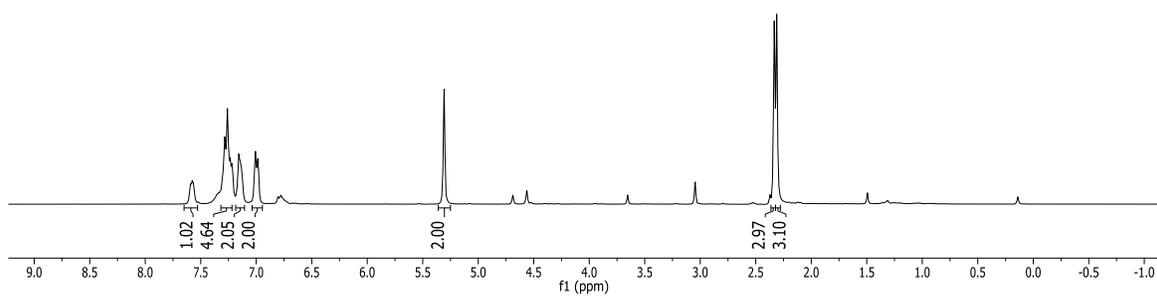
Espectro A22. RMN <sup>13</sup>C compuesto **5fb**.



<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)



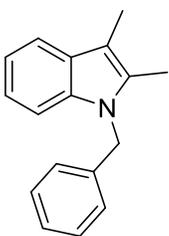
**5ac**



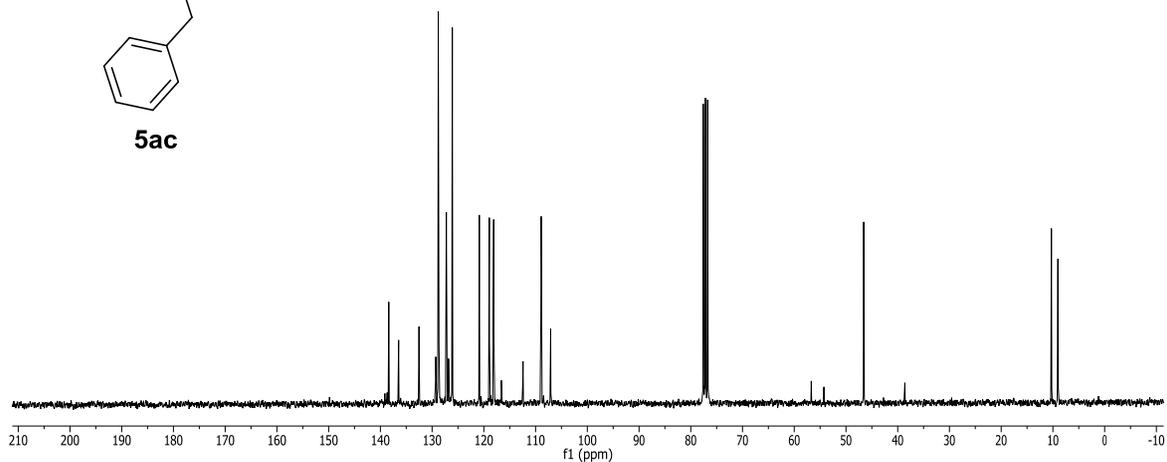
**Espectro A23. RMN <sup>1</sup>H compuesto 5ac.**



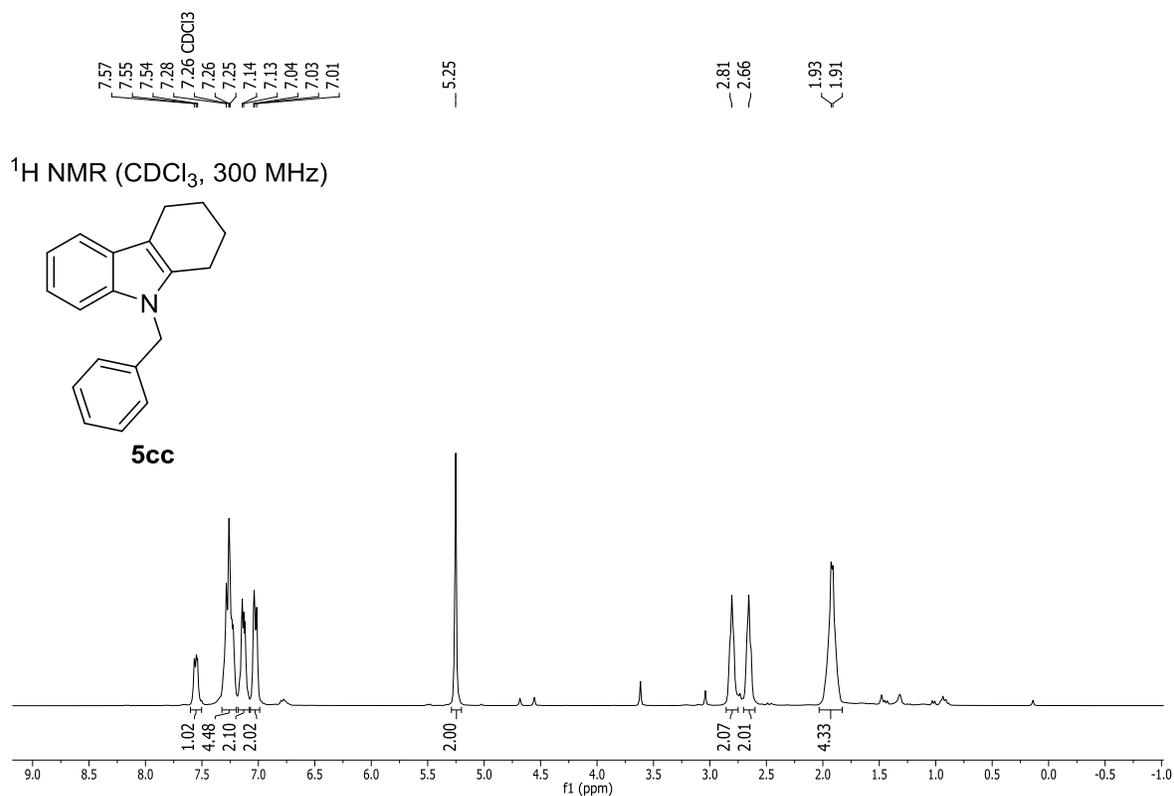
<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)



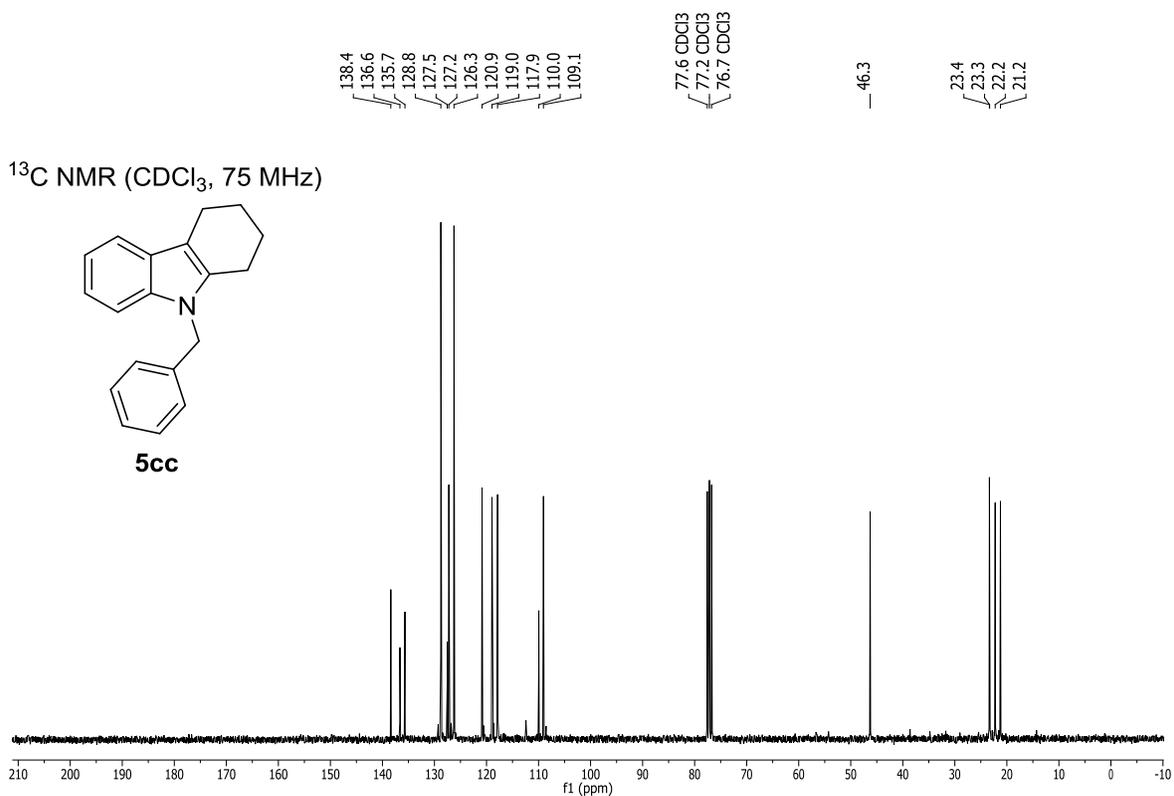
**5ac**



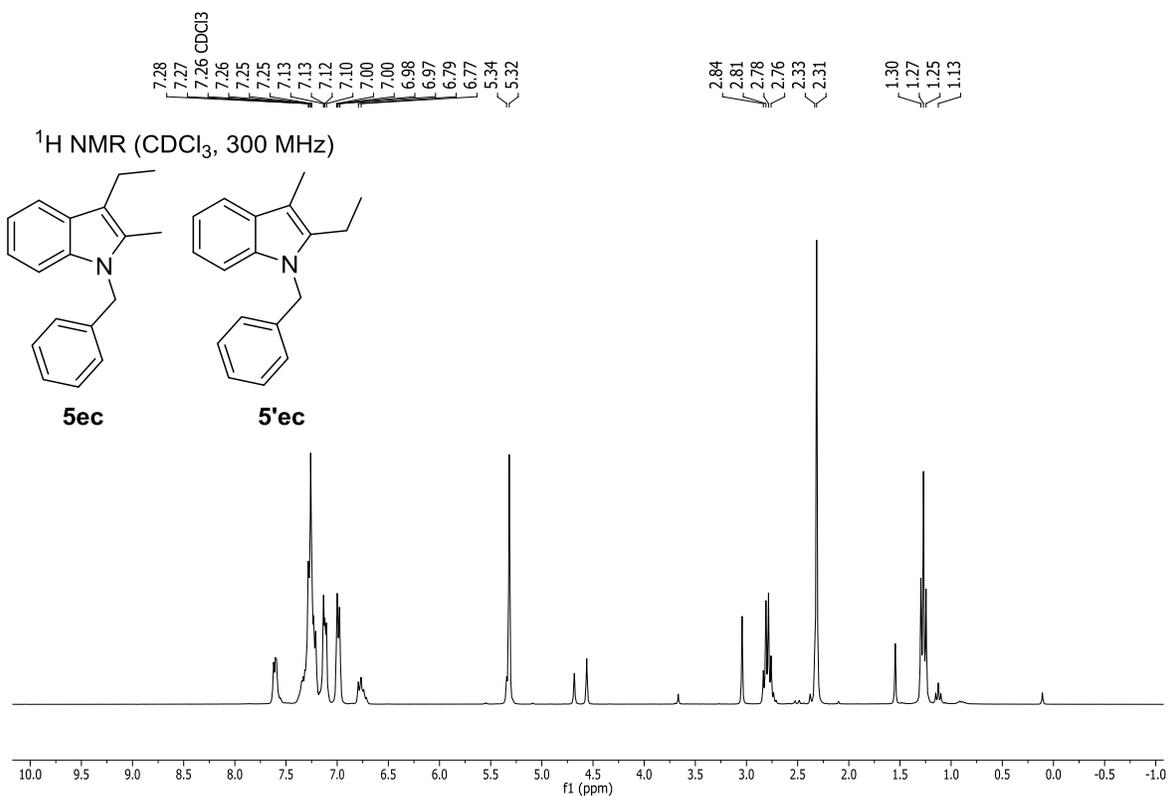
**Espectro A24. RMN <sup>13</sup>C compuesto 5ac.**



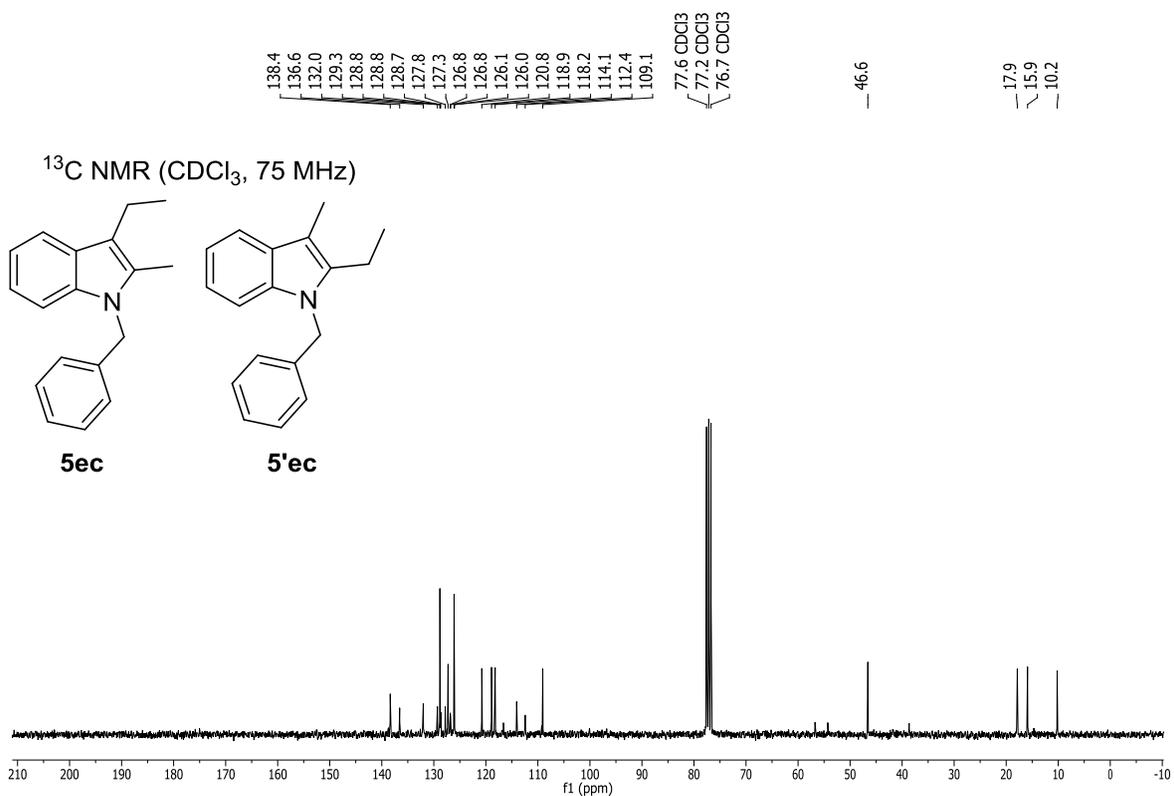
Espectro A25. RMN <sup>1</sup>H compuesto 5cc.



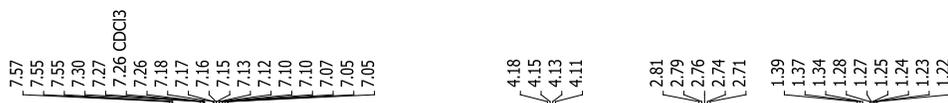
Espectro A26. RMN <sup>13</sup>C compuesto 5cc.



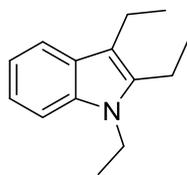
**Espectro A27.** RMN <sup>1</sup>H de los compuestos **5ec** y **5'ec**.



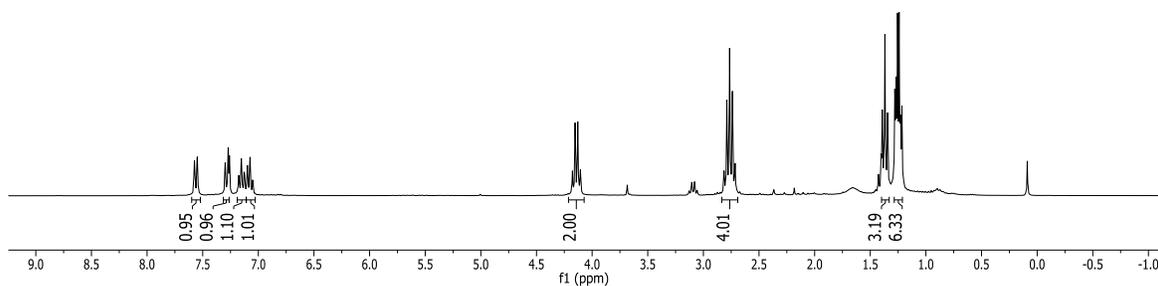
**Espectro A28.** RMN <sup>13</sup>C de los compuestos **5ec** y **5'ec**.



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)

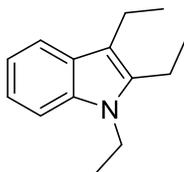


**5bd**

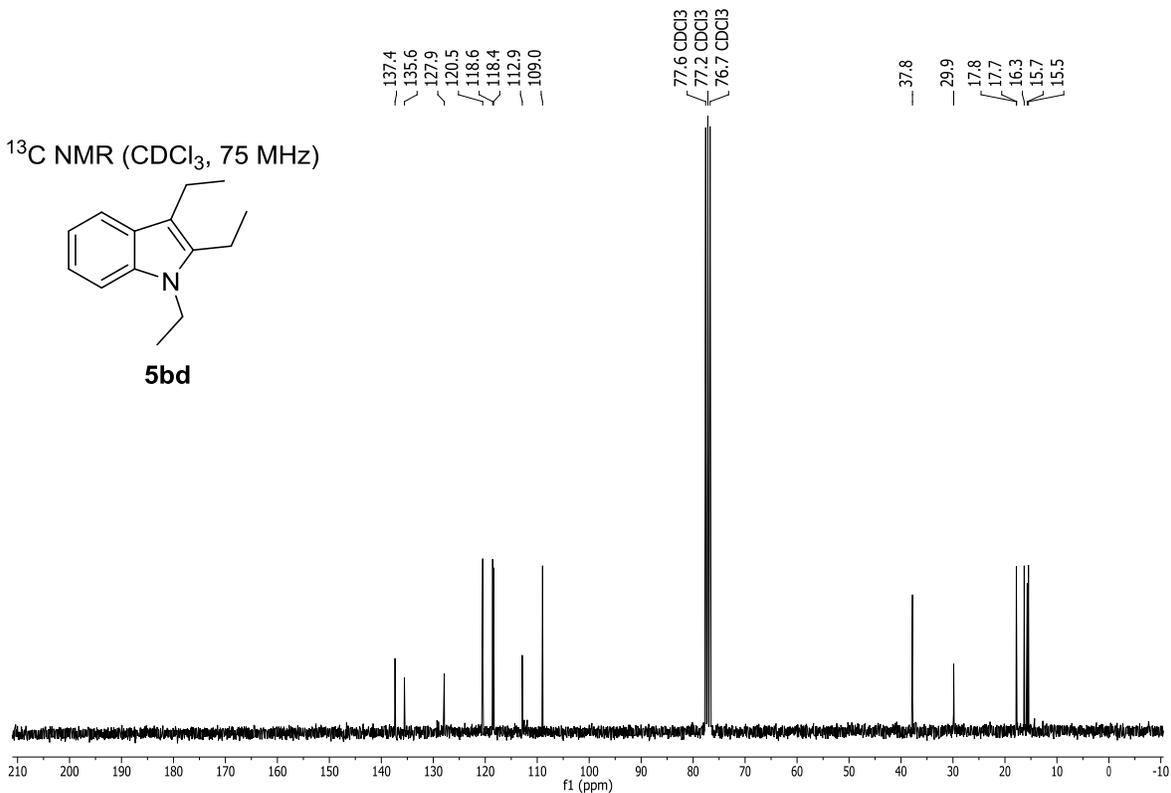


**Espectro A29. RMN  $^1\text{H}$  compuesto 5bd.**

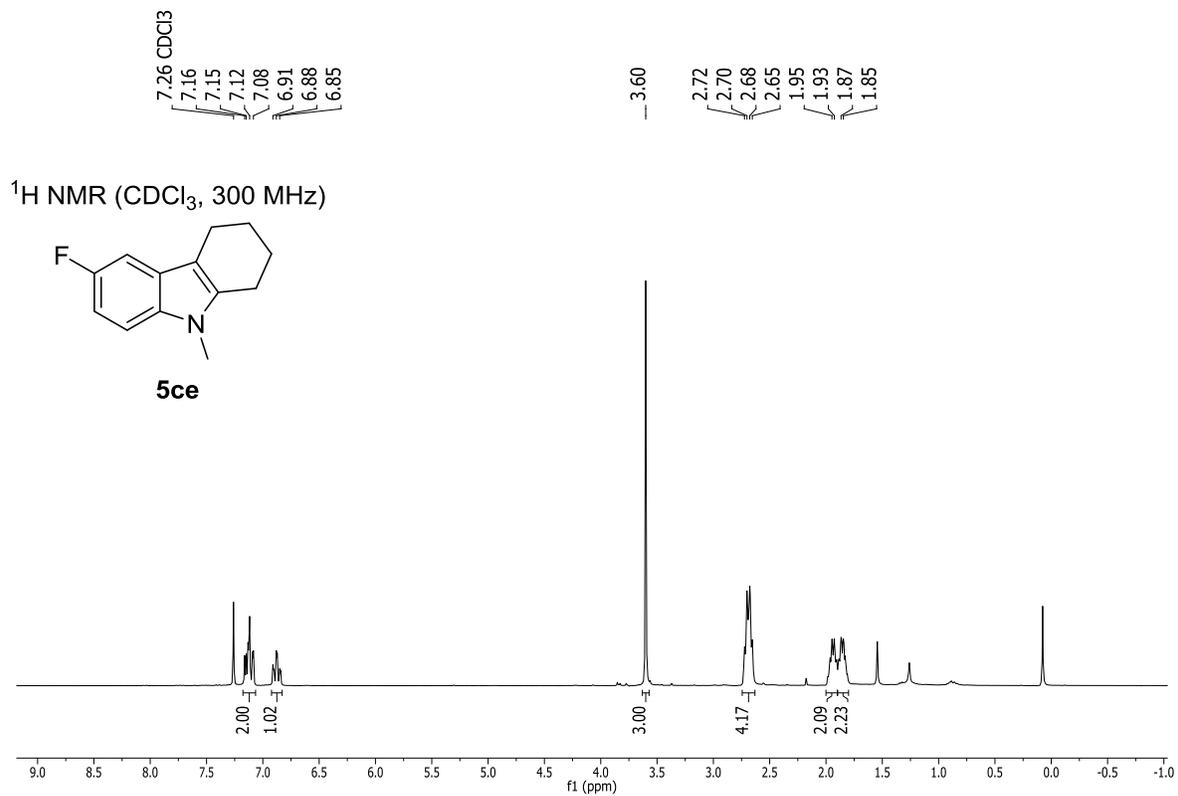
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)



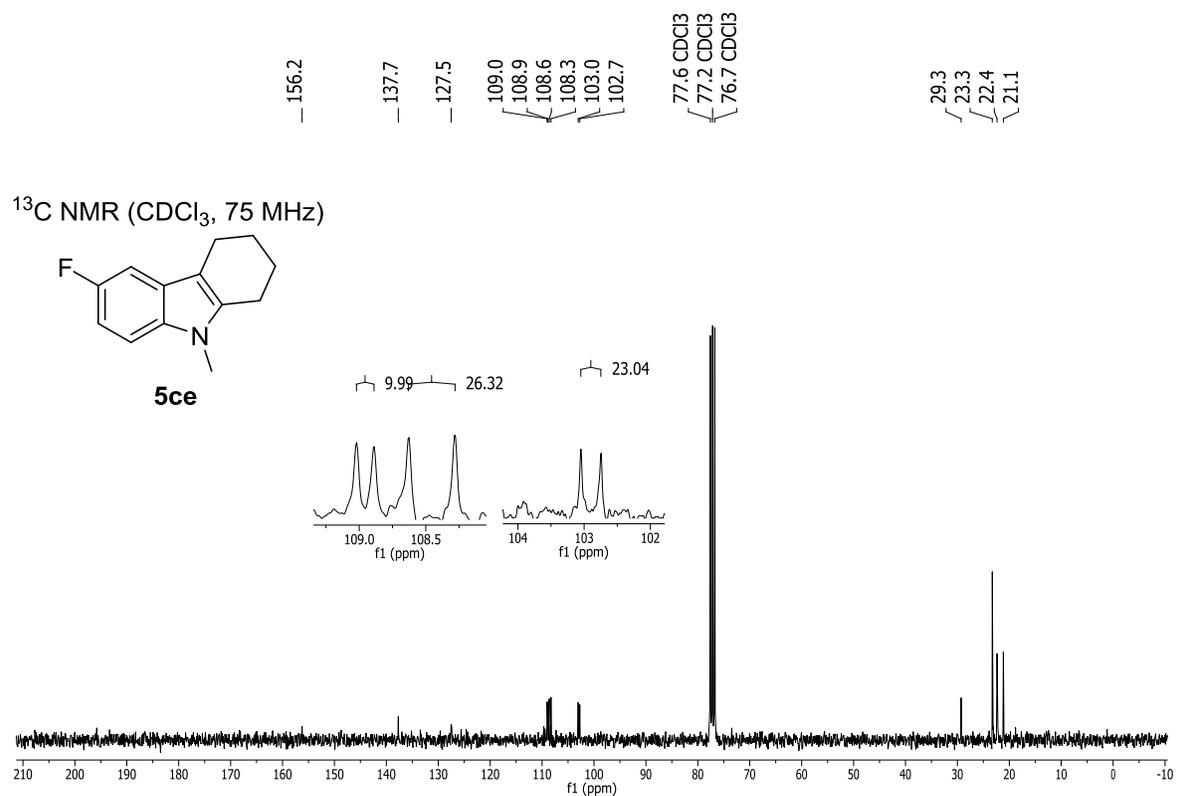
**5bd**



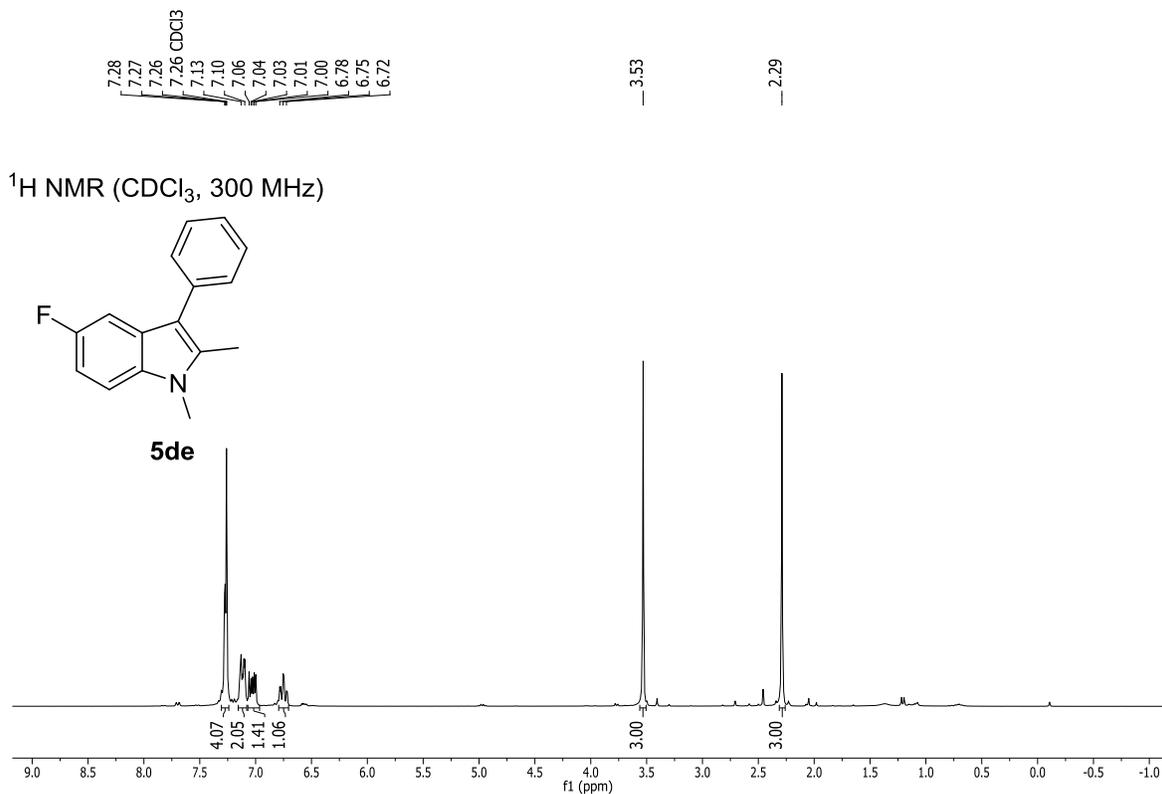
**Espectro A30. RMN  $^{13}\text{C}$  compuesto 5bd.**



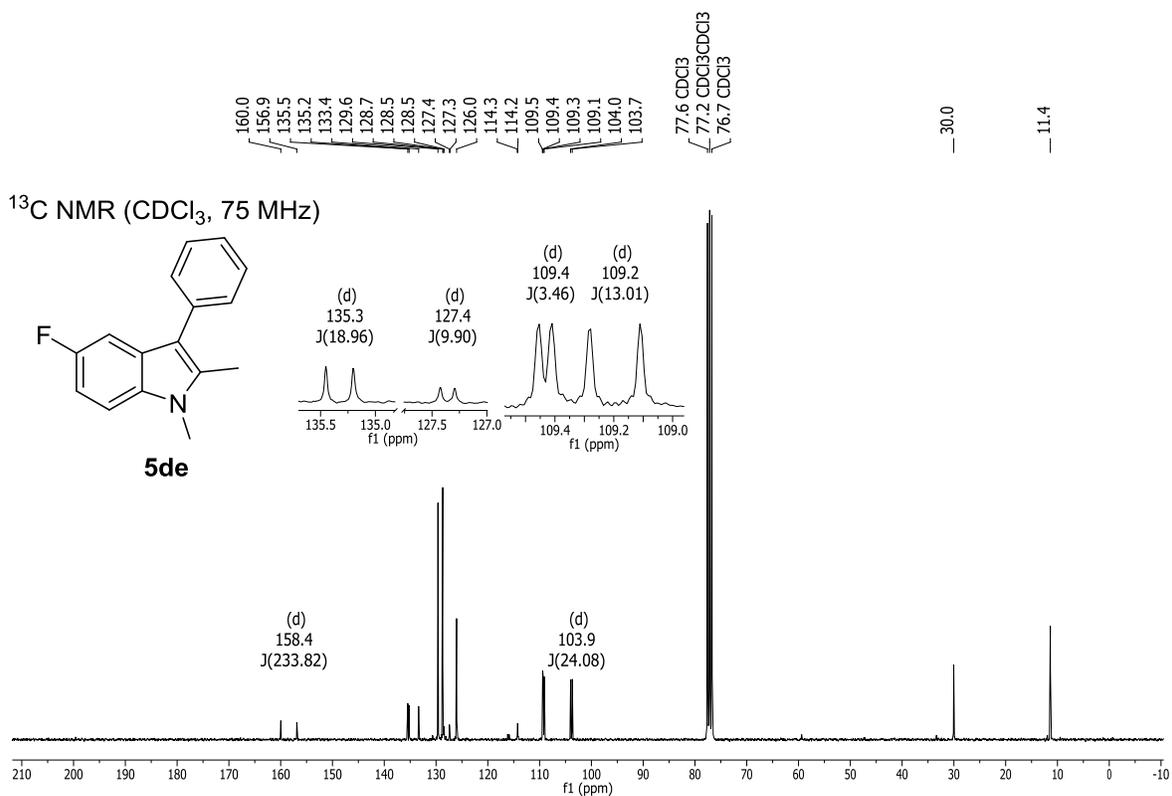
Espectro A31. RMN <sup>1</sup>H compuesto **5ce**.



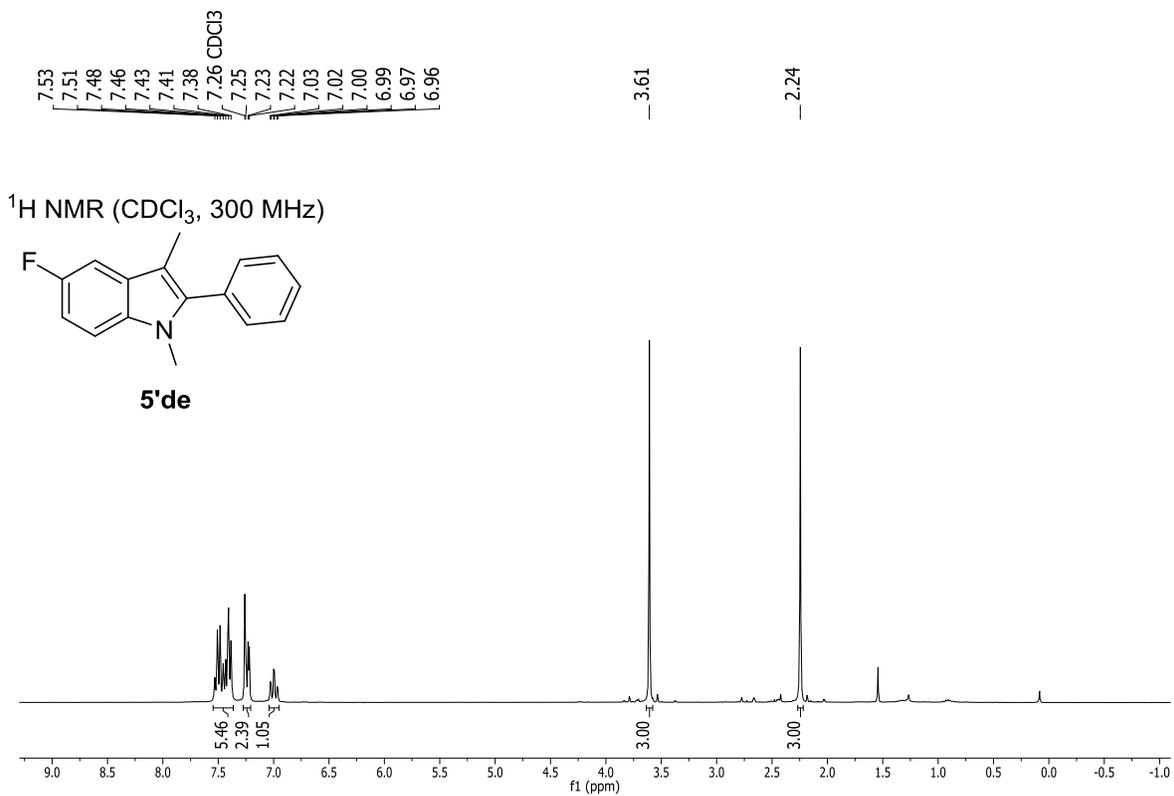
Espectro A32. RMN <sup>13</sup>C compuesto **5ce**.



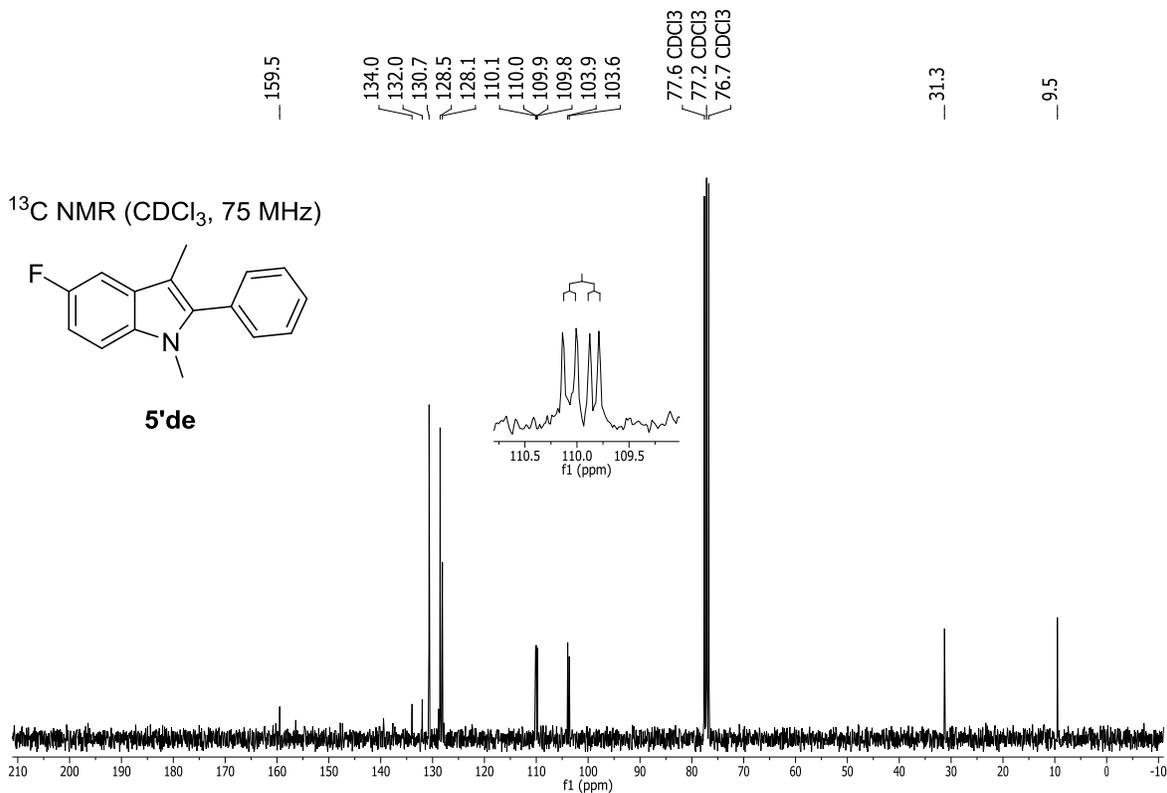
Espectro A33. RMN <sup>1</sup>H compuesto **5de**.



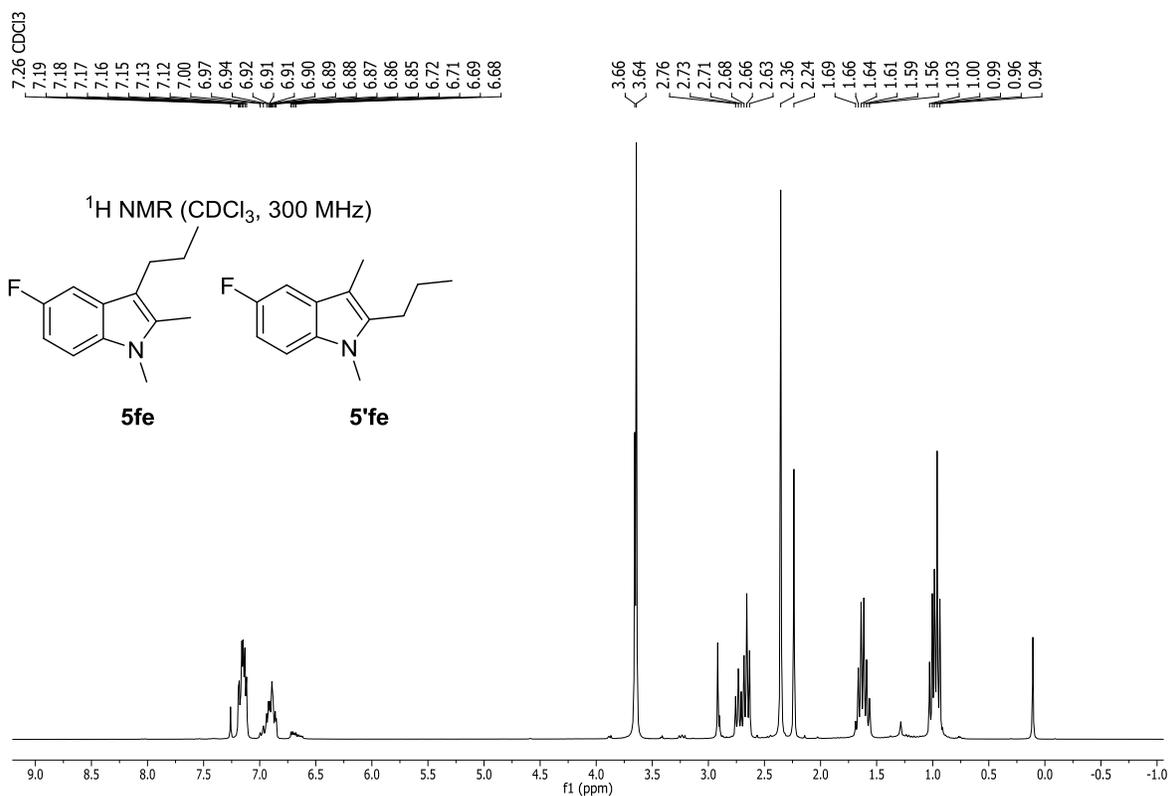
Espectro A34. RMN <sup>13</sup>C compuesto **5de**.



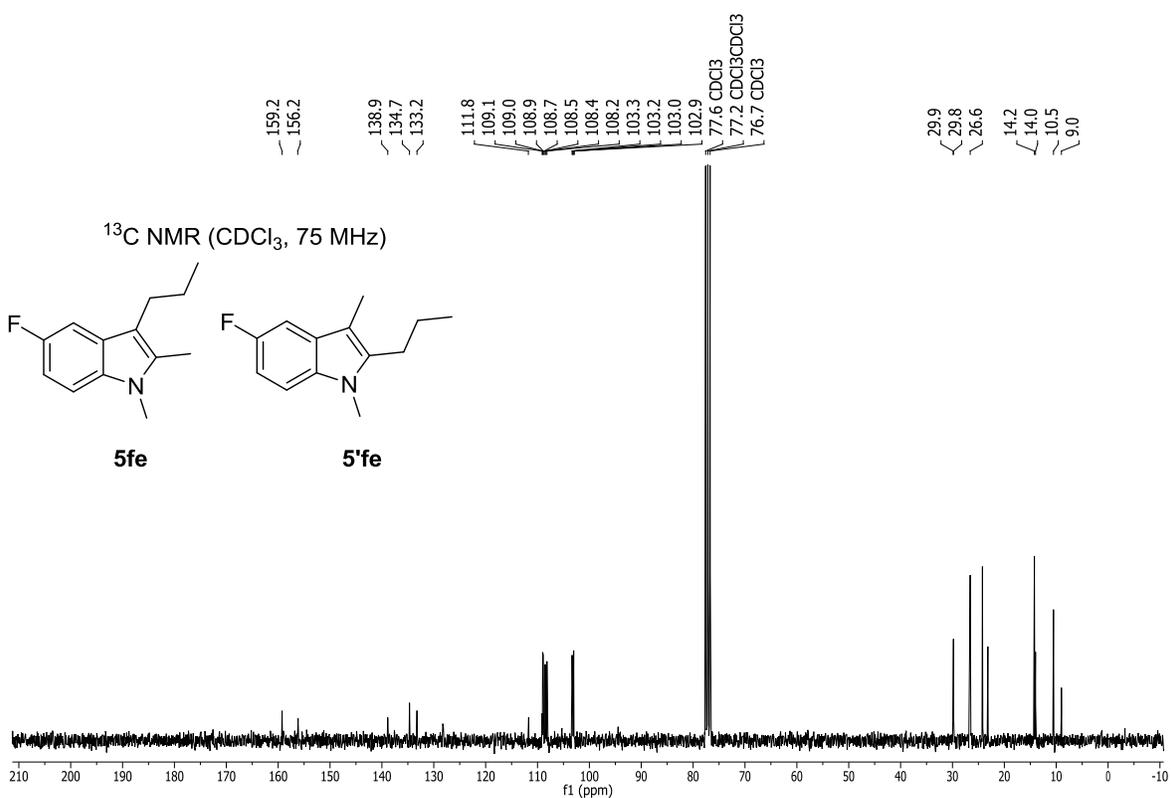
**Espectro A35. RMN <sup>1</sup>H compuesto 5'de.**



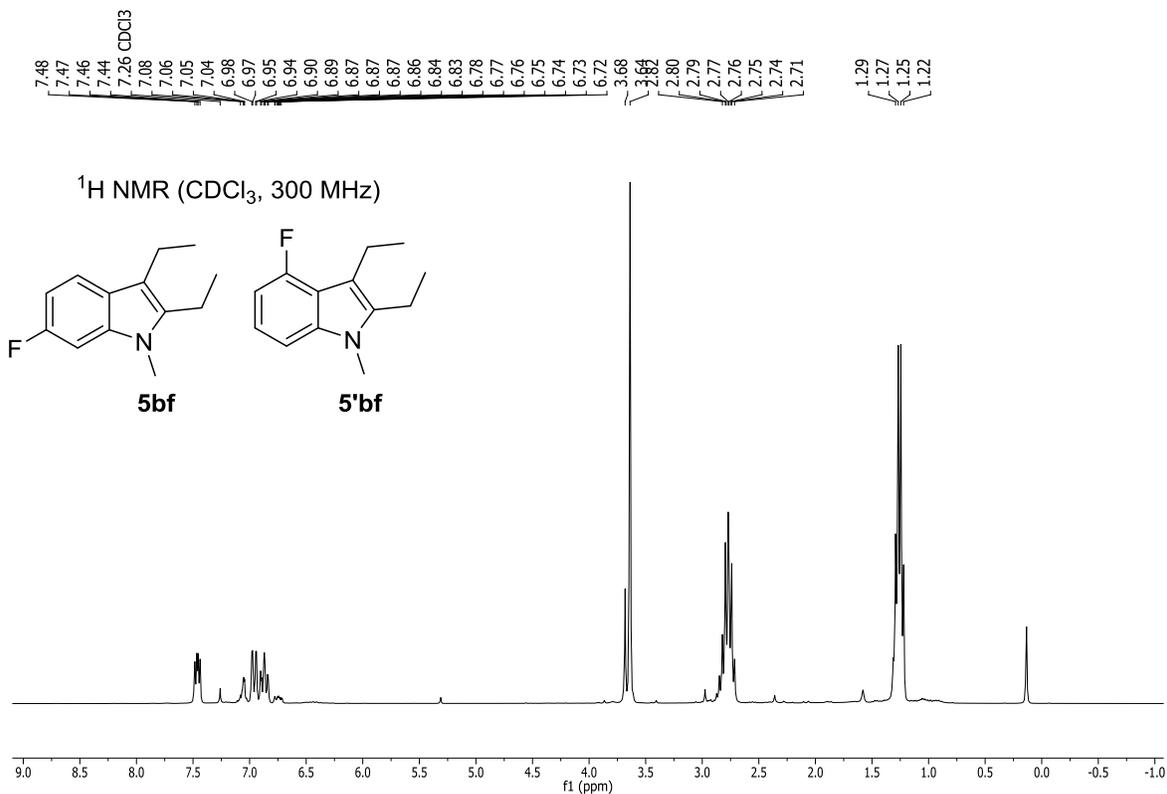
**Espectro A36. RMN <sup>13</sup>C compuesto 5'de.**



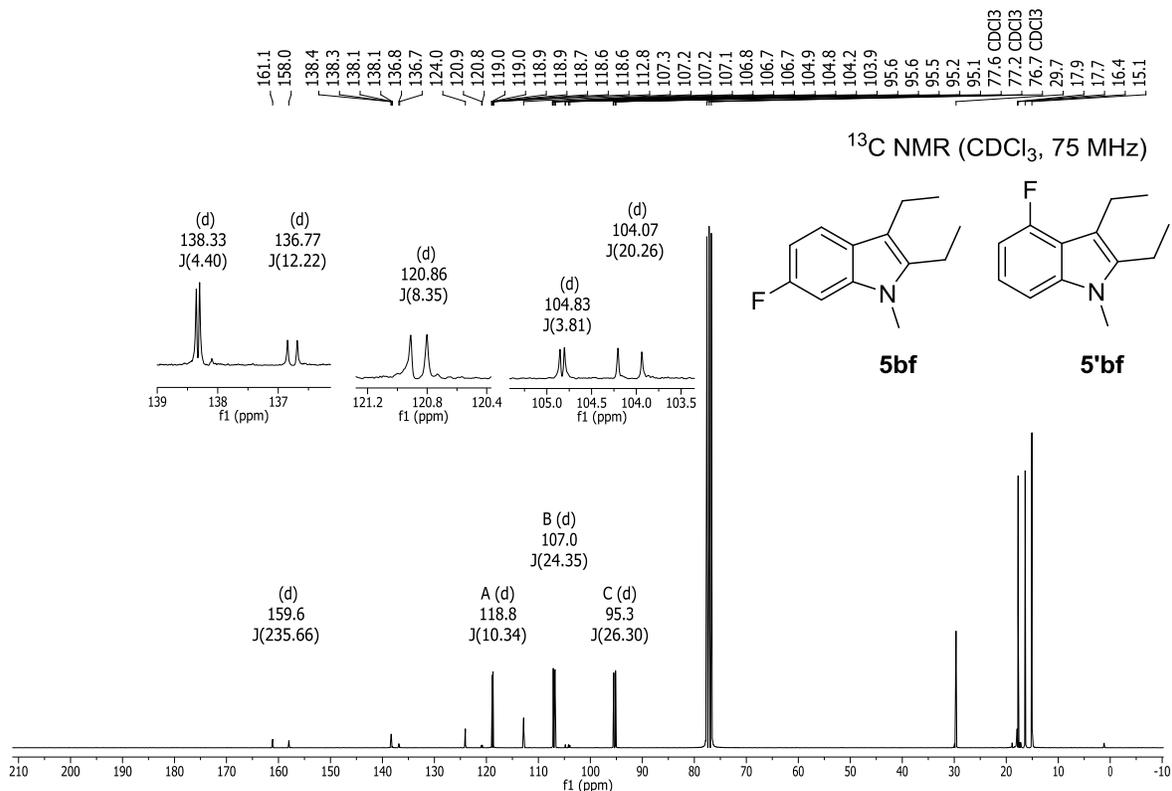
**Espectro A37.** RMN <sup>1</sup>H de la mezcla de compuestos **5fe** y **5'fe**.



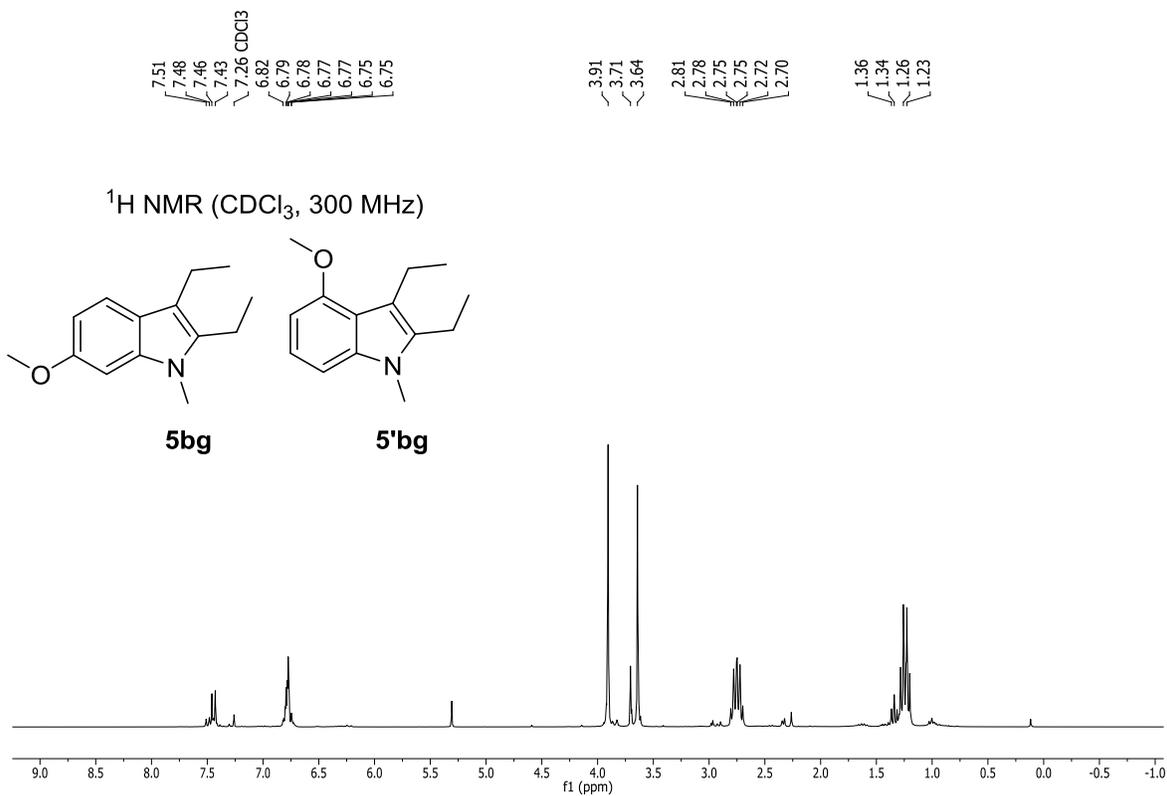
**Espectro A38.** RMN <sup>13</sup>C de la mezcla de compuestos **5fe** y **5'fe**.



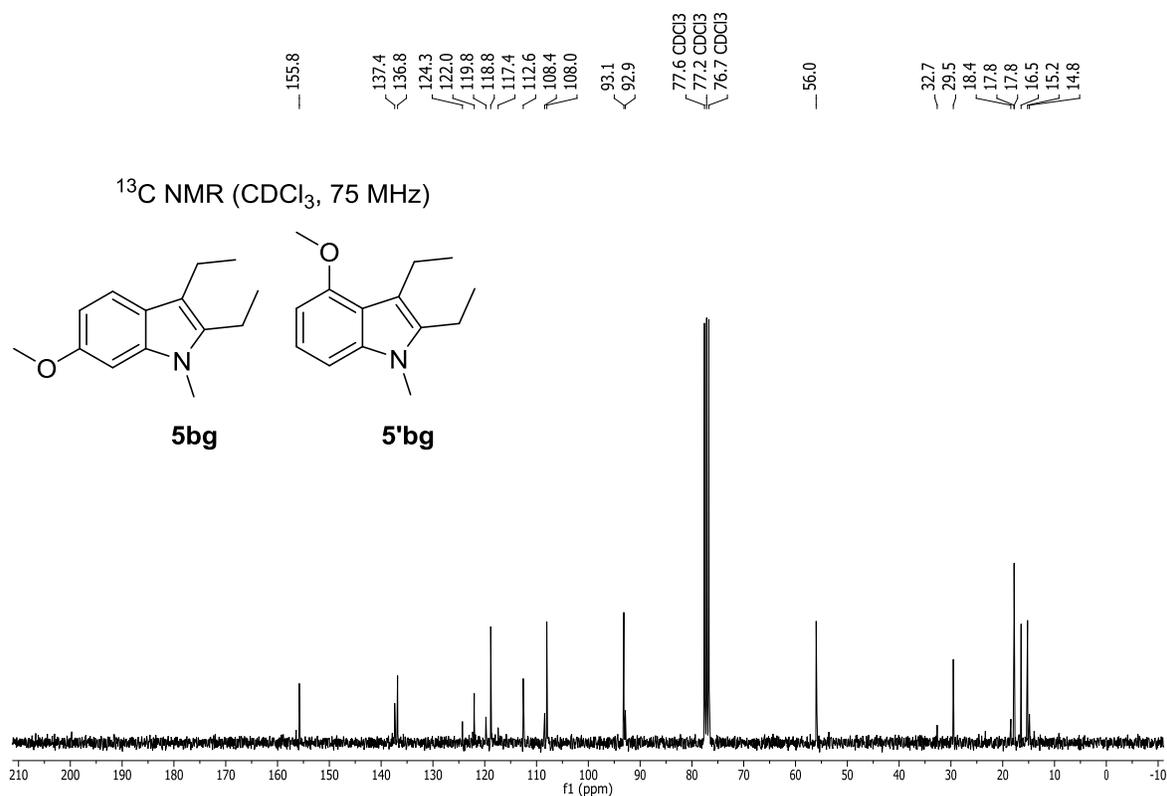
**Espectro A39.** RMN <sup>1</sup>H de la mezcla de compuestos **5bf** y **5'bf**.



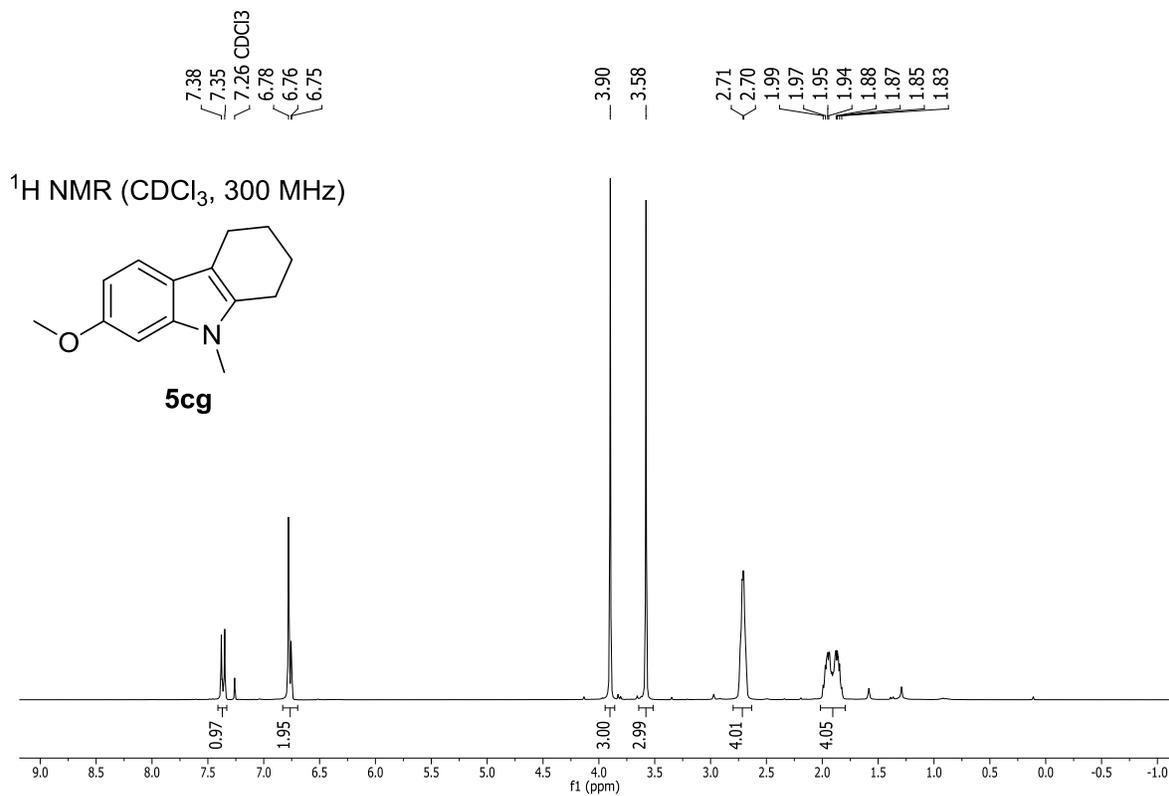
**Espectro A40.** RMN <sup>13</sup>C de la mezcla de compuestos **5bf** y **5'bf**.



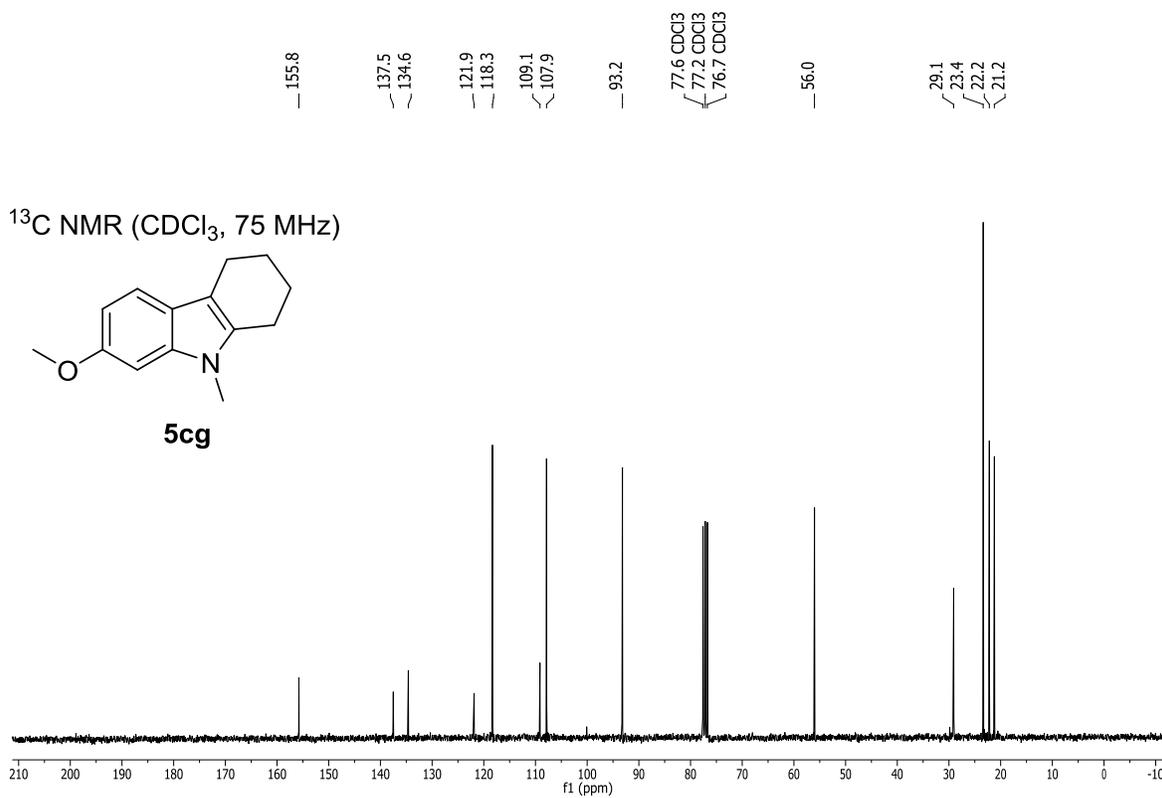
**Espectro A41.** RMN <sup>1</sup>H de la mezcla de compuestos **5bg** y **5'bg**.



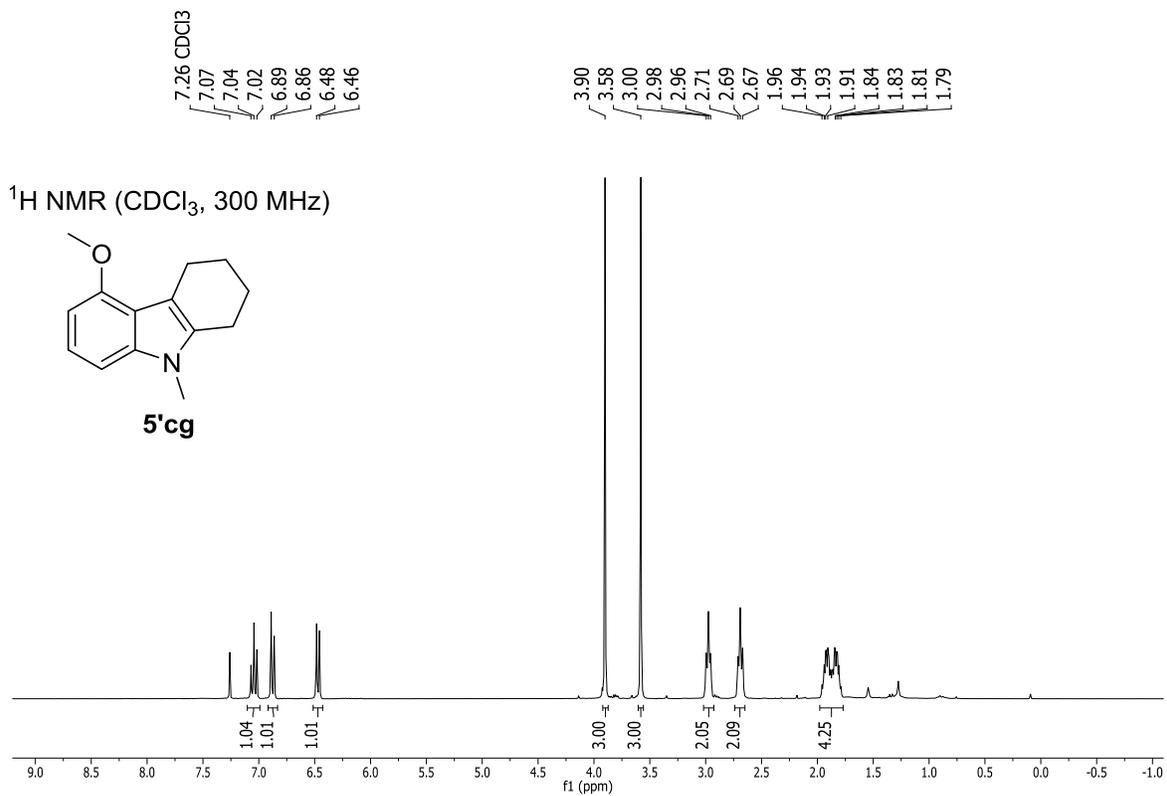
**Espectro A42.** RMN <sup>13</sup>C de la mezcla de compuestos **5bg** y **5'bg**.



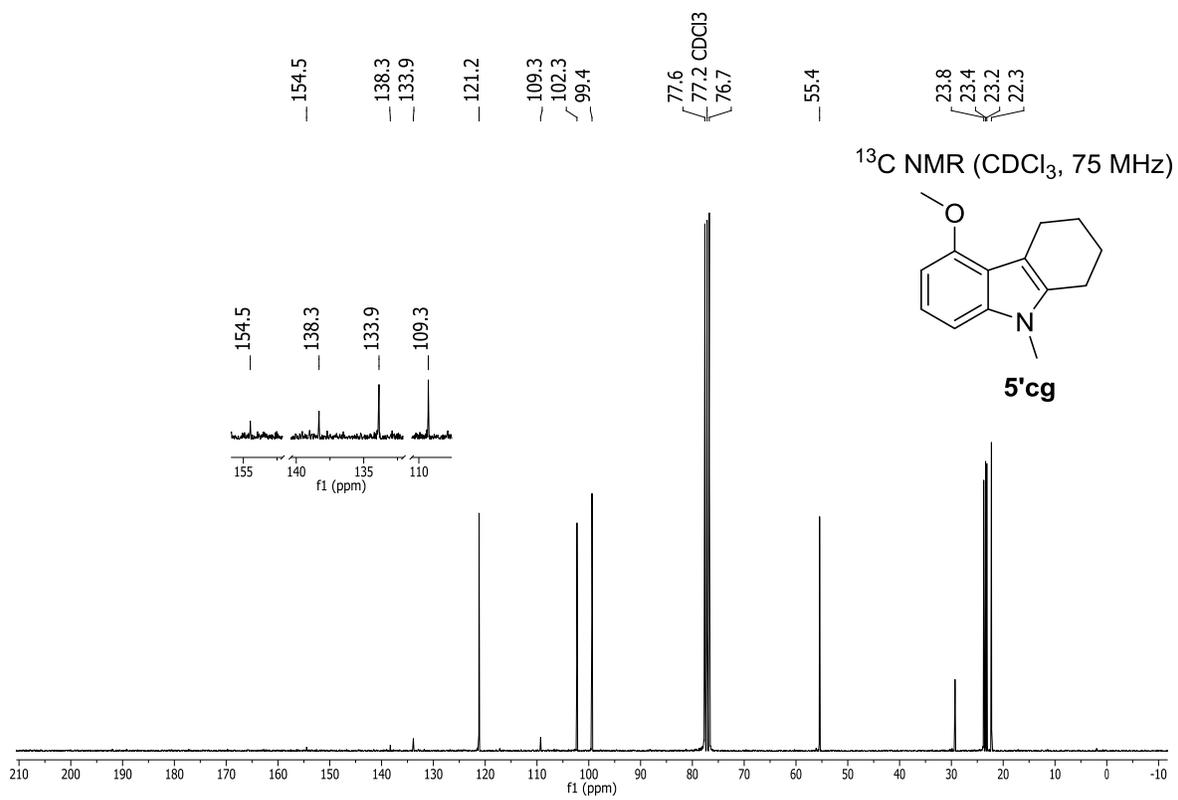
**Espectro A43.** RMN <sup>1</sup>H compuesto **5cg**.



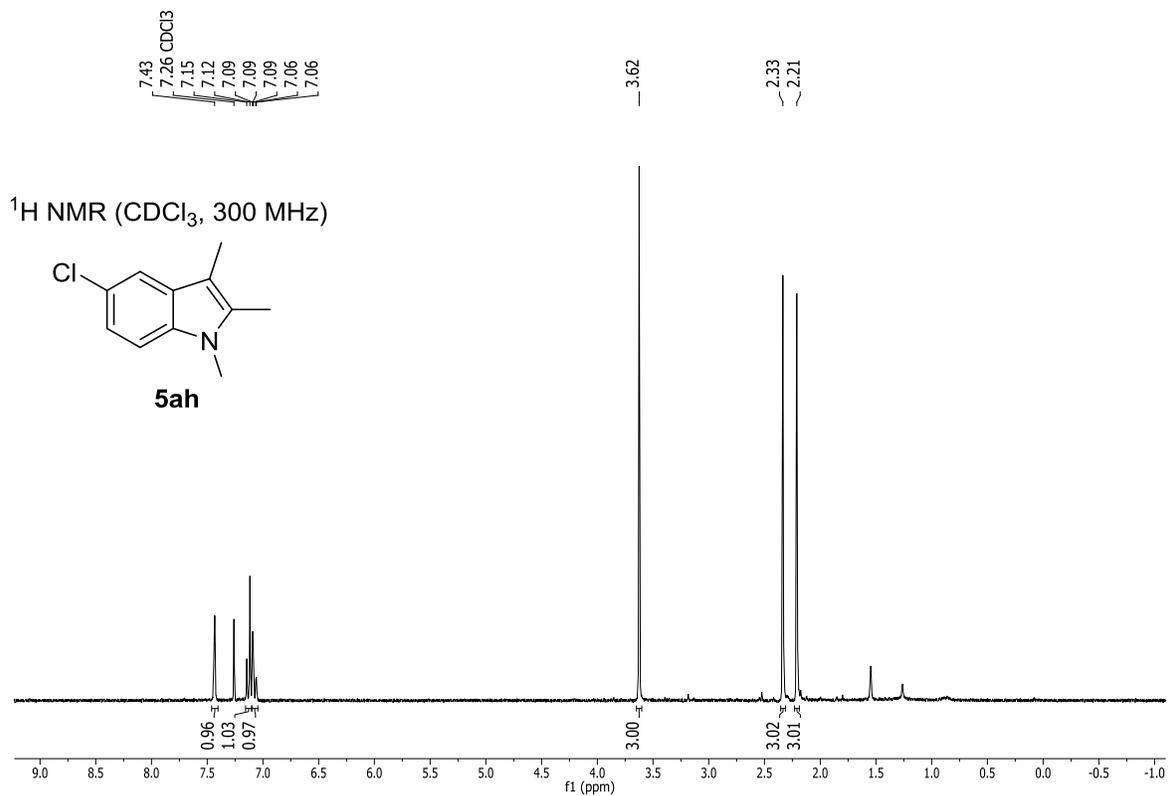
**Espectro A44.** RMN <sup>13</sup>C compuesto **5cg**.



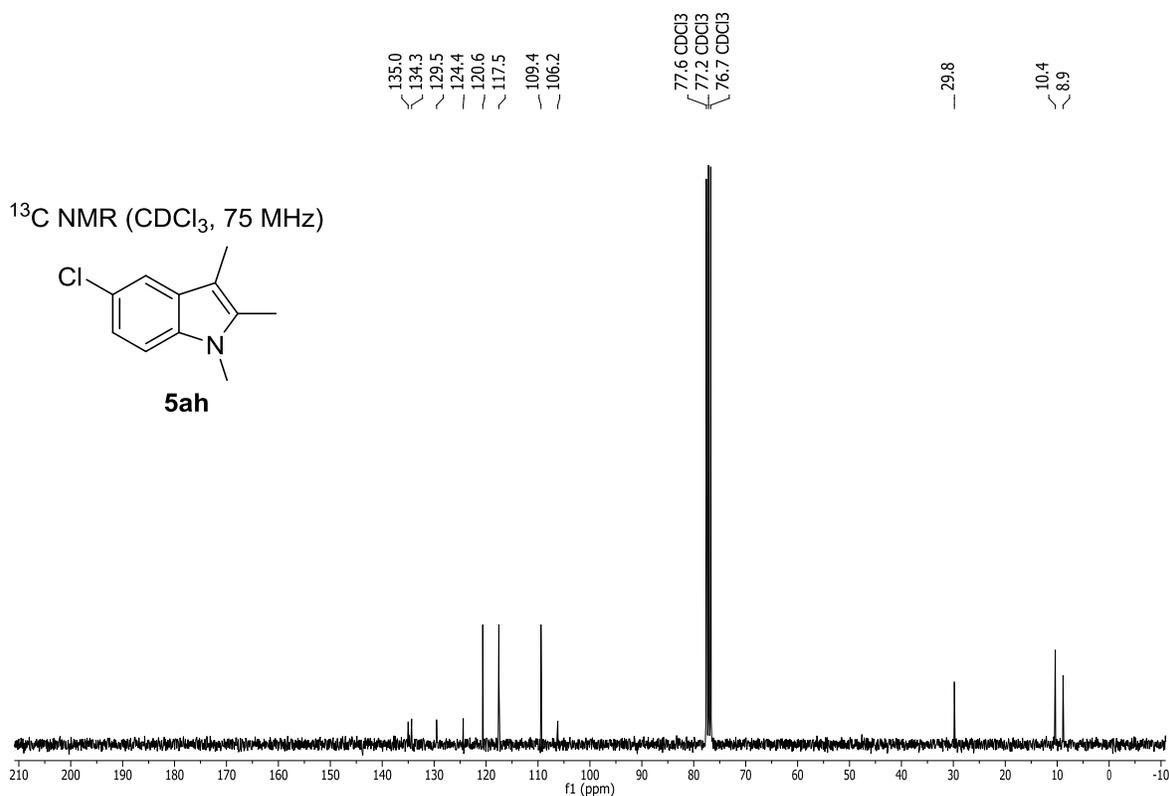
**Espectro A45. RMN <sup>1</sup>H compuesto 5'cg.**



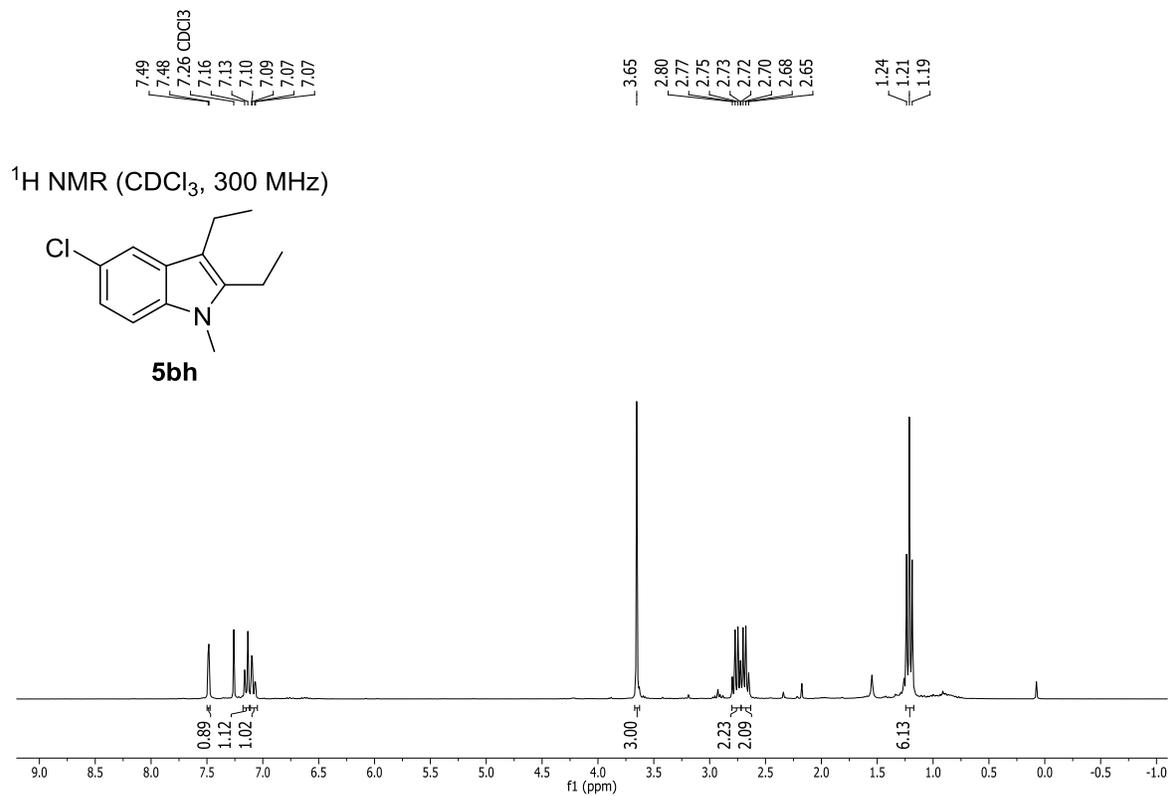
**Espectro A46. RMN <sup>13</sup>C compuesto 5'cg.**



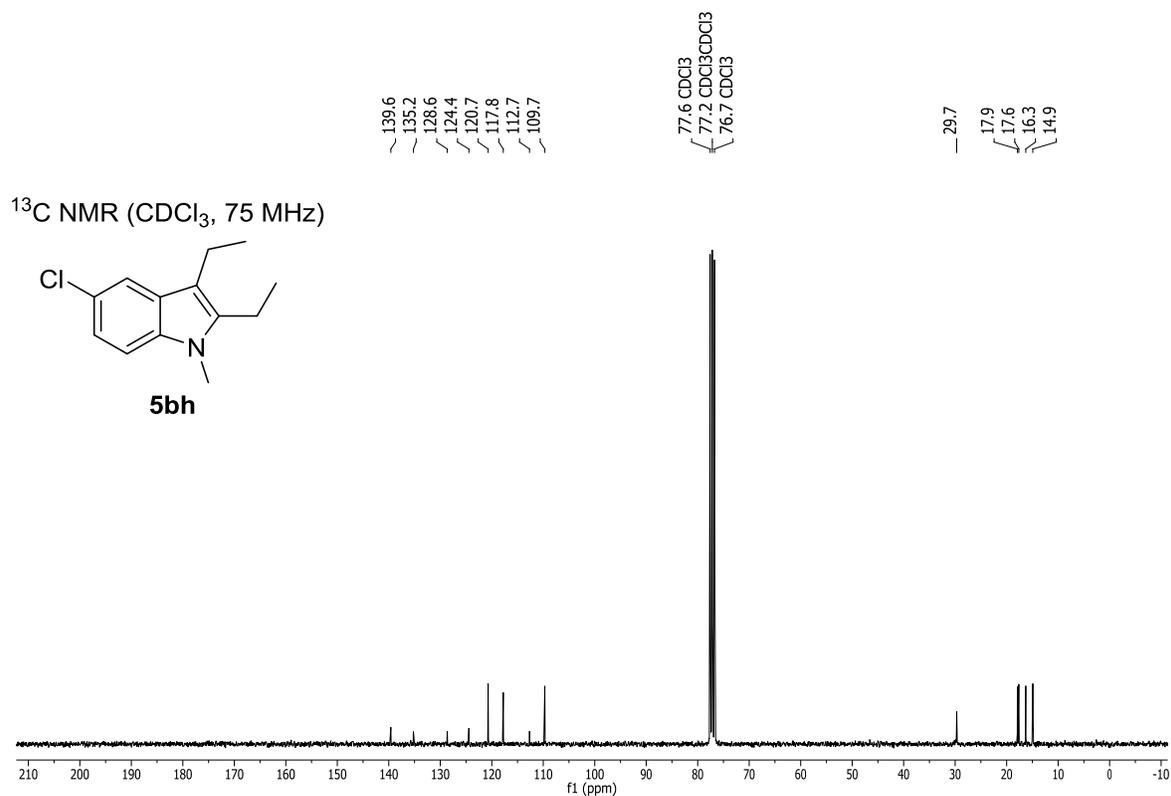
**Espectro A47. RMN <sup>1</sup>H compuesto 5ah.**



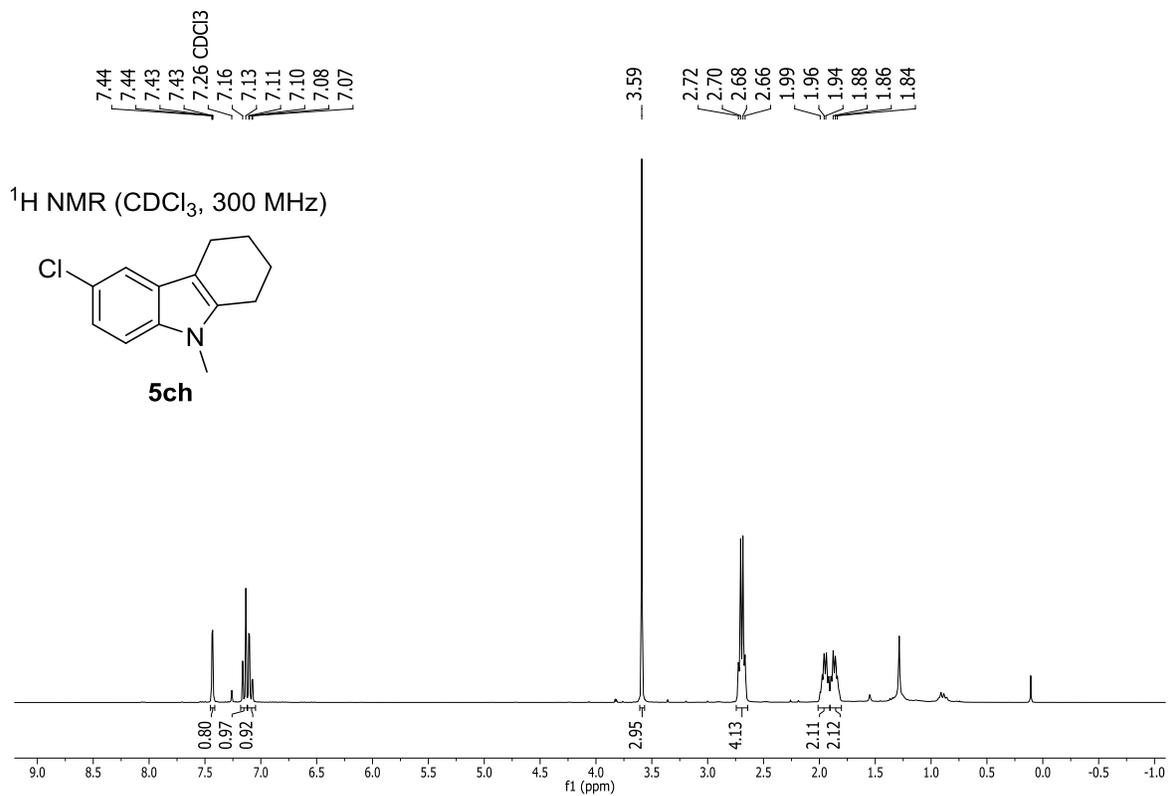
**Espectro A48. RMN <sup>13</sup>C compuesto 5ah.**



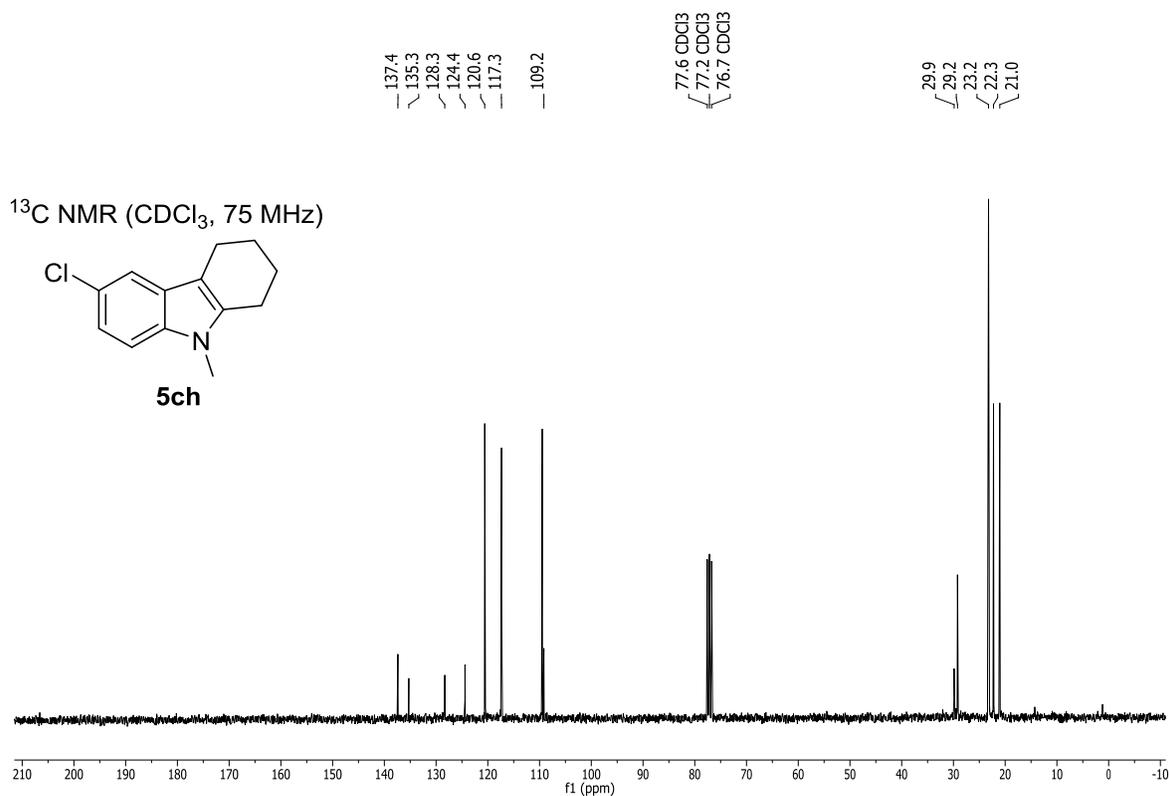
**Espectro A49. RMN <sup>1</sup>H compuesto 5bh.**



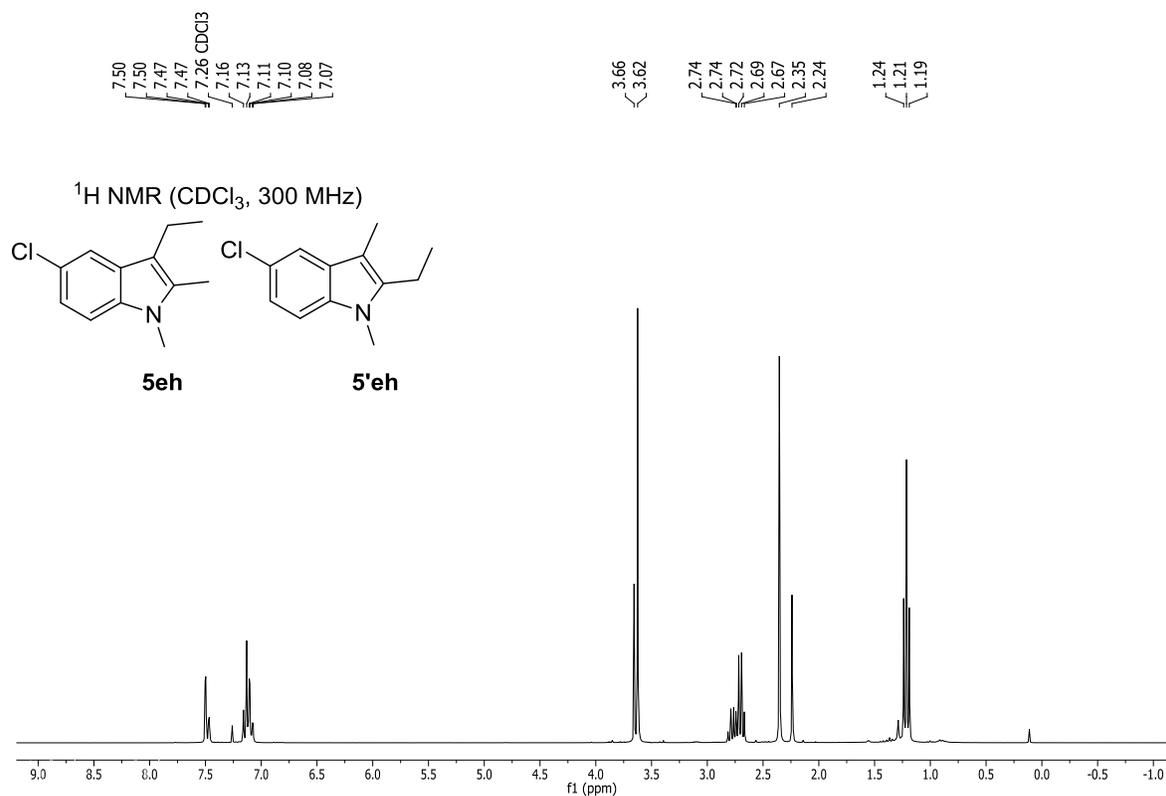
**Espectro A50. RMN <sup>13</sup>C compuesto 5bh.**



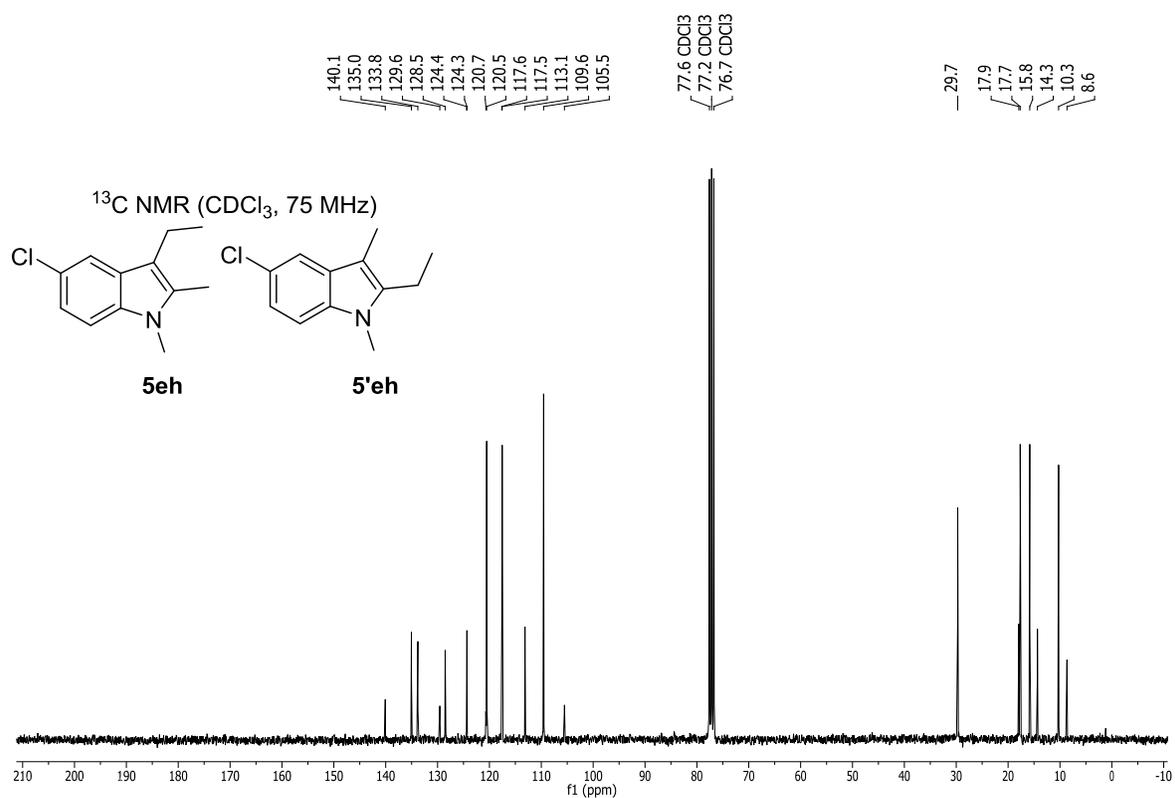
Espectro A51. RMN <sup>1</sup>H compuesto **5ch**.



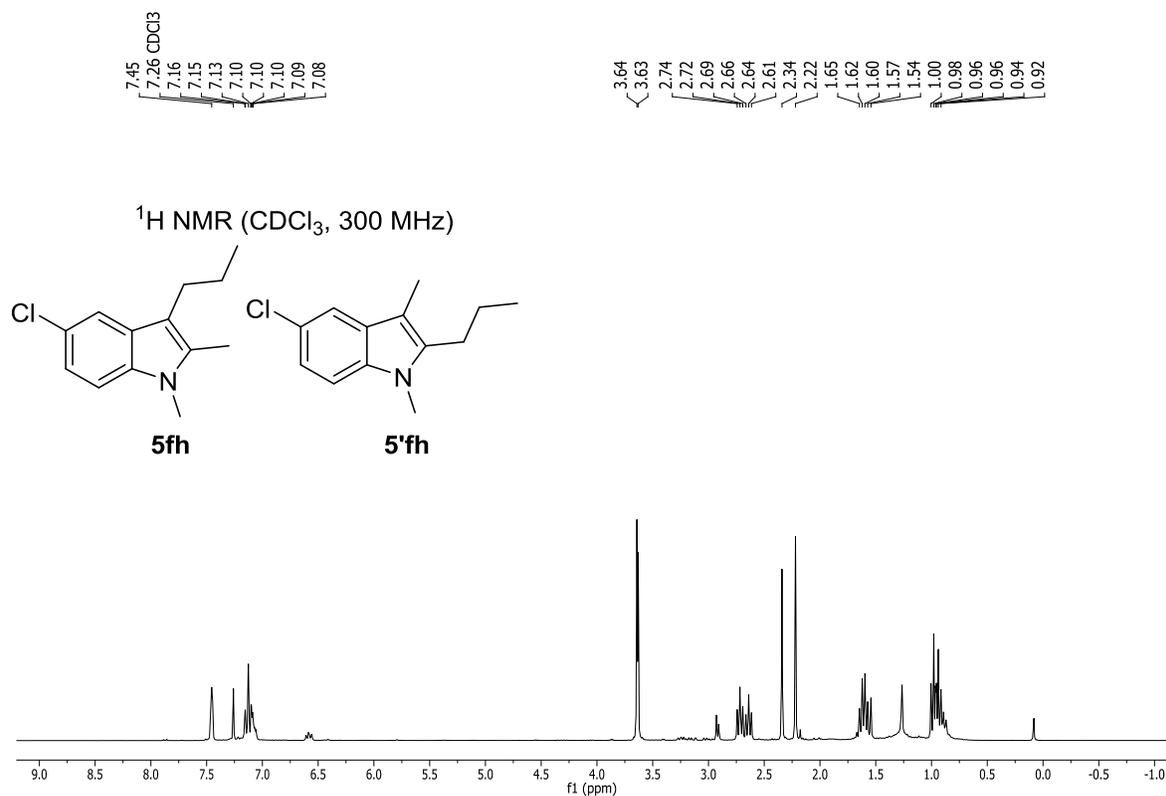
Espectro A52. RMN <sup>13</sup>C compuesto **5ch**.



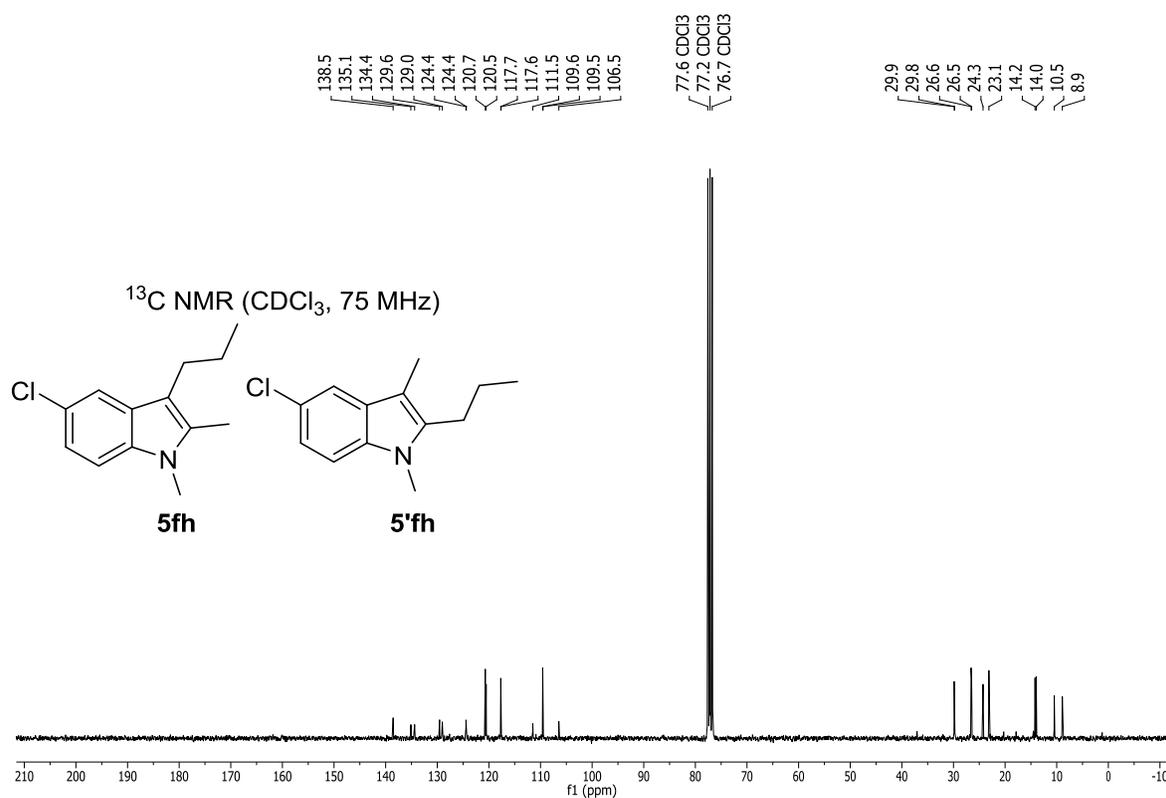
**Espectro A53.** RMN <sup>1</sup>H de la mezcla de los compuestos **5eh** y **5'eh**.



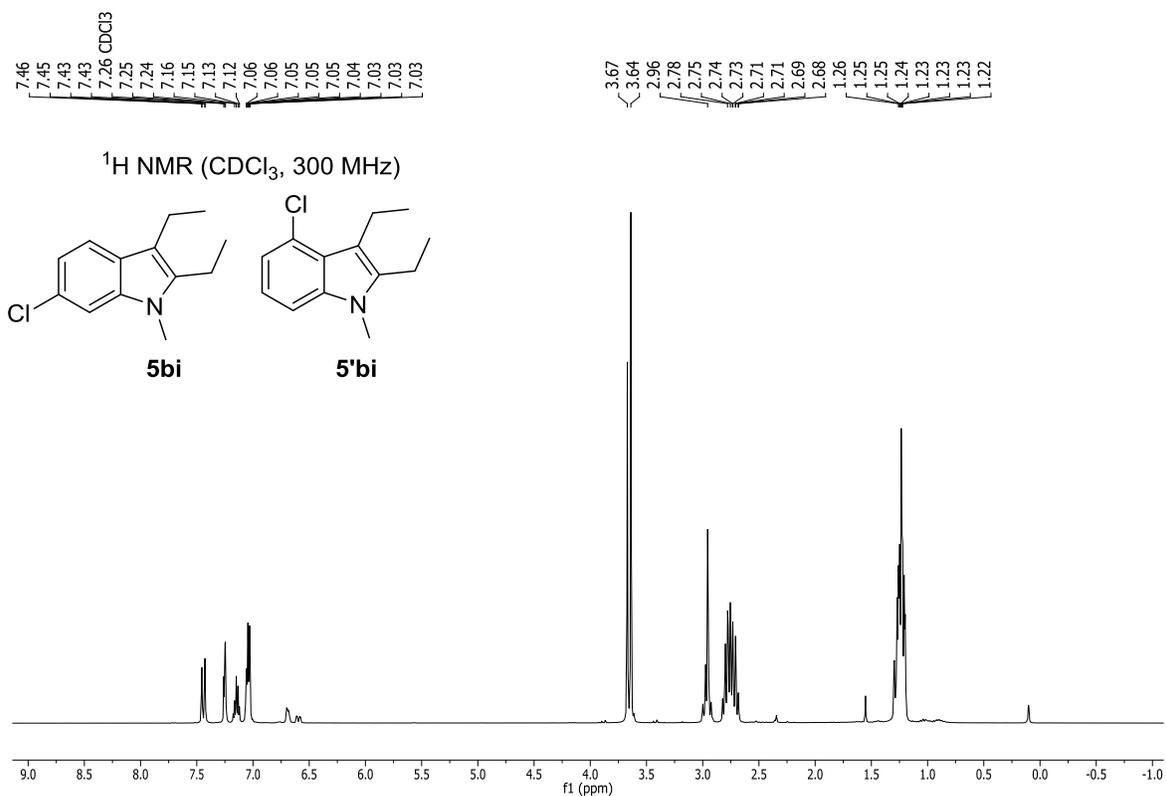
**Espectro A54.** RMN <sup>13</sup>C de la mezcla de los compuestos **5eh** y **5'eh**.



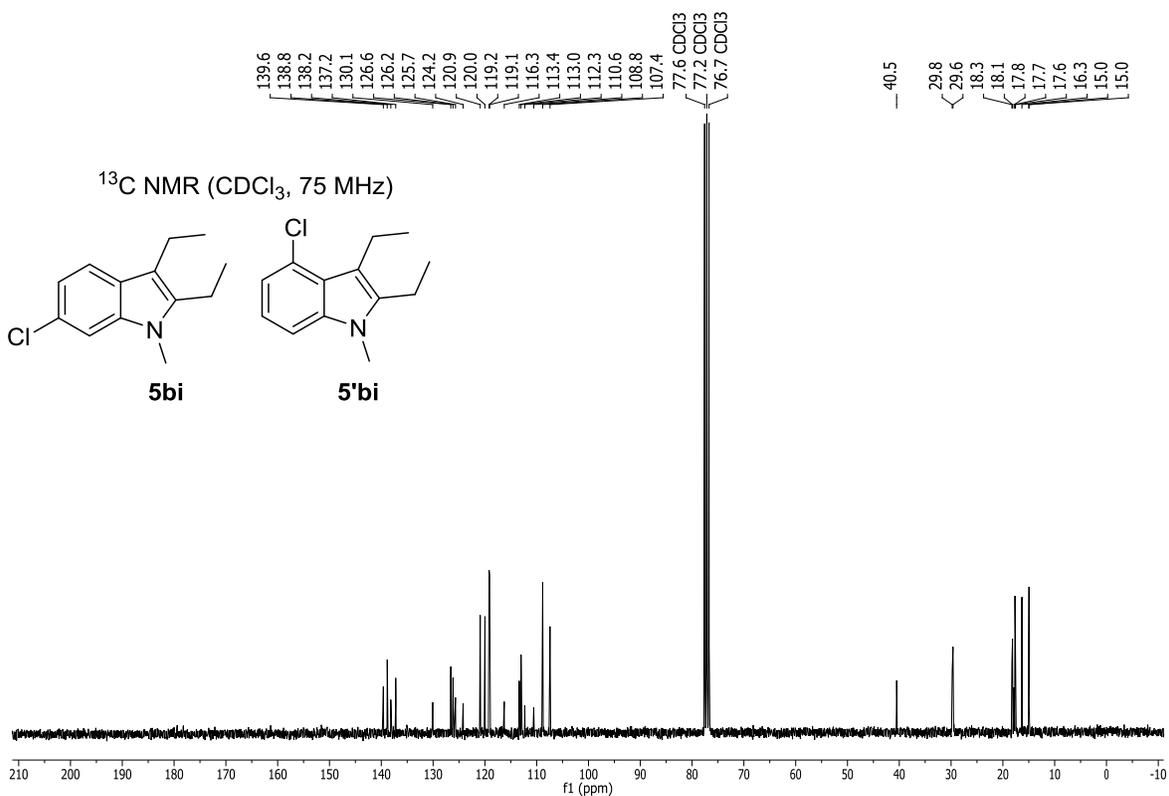
**Espectro A55.** RMN <sup>1</sup>H de la mezcla de los compuestos **5fh** y **5'fh**.



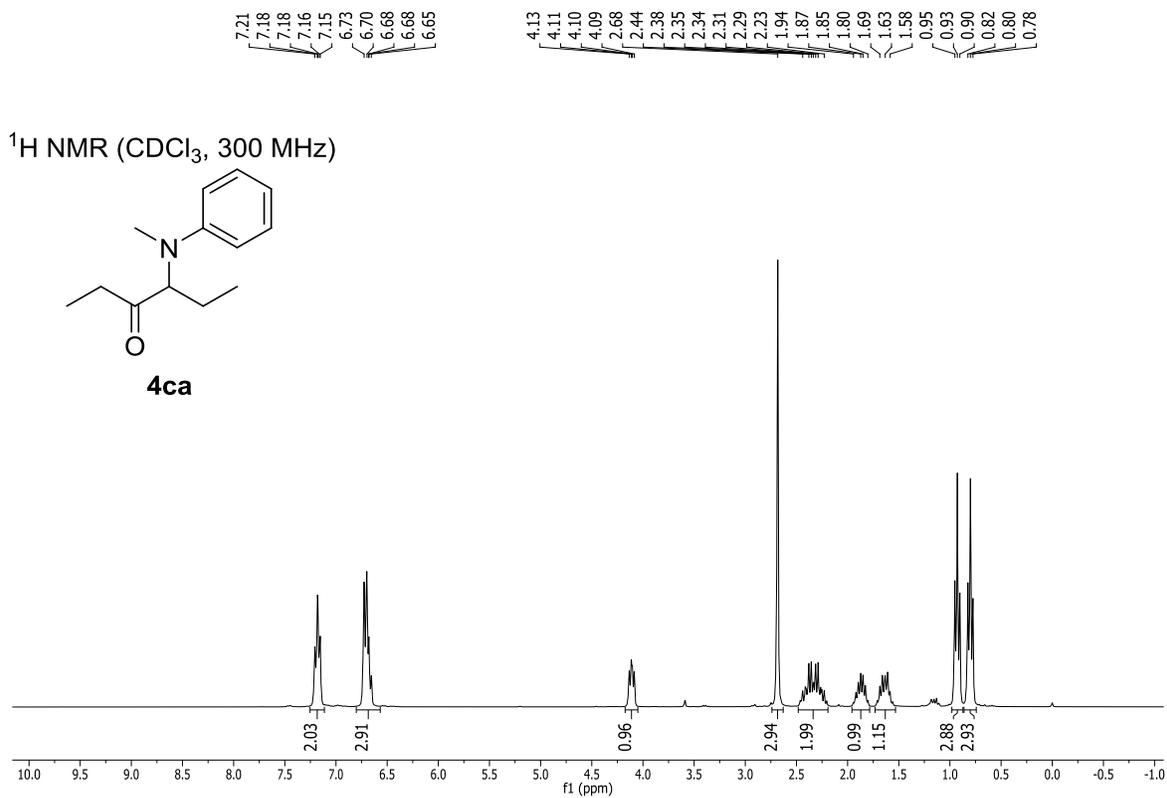
**Espectro A56.** RMN <sup>13</sup>C de la mezcla de los compuestos **5fh** y **5'fh**.



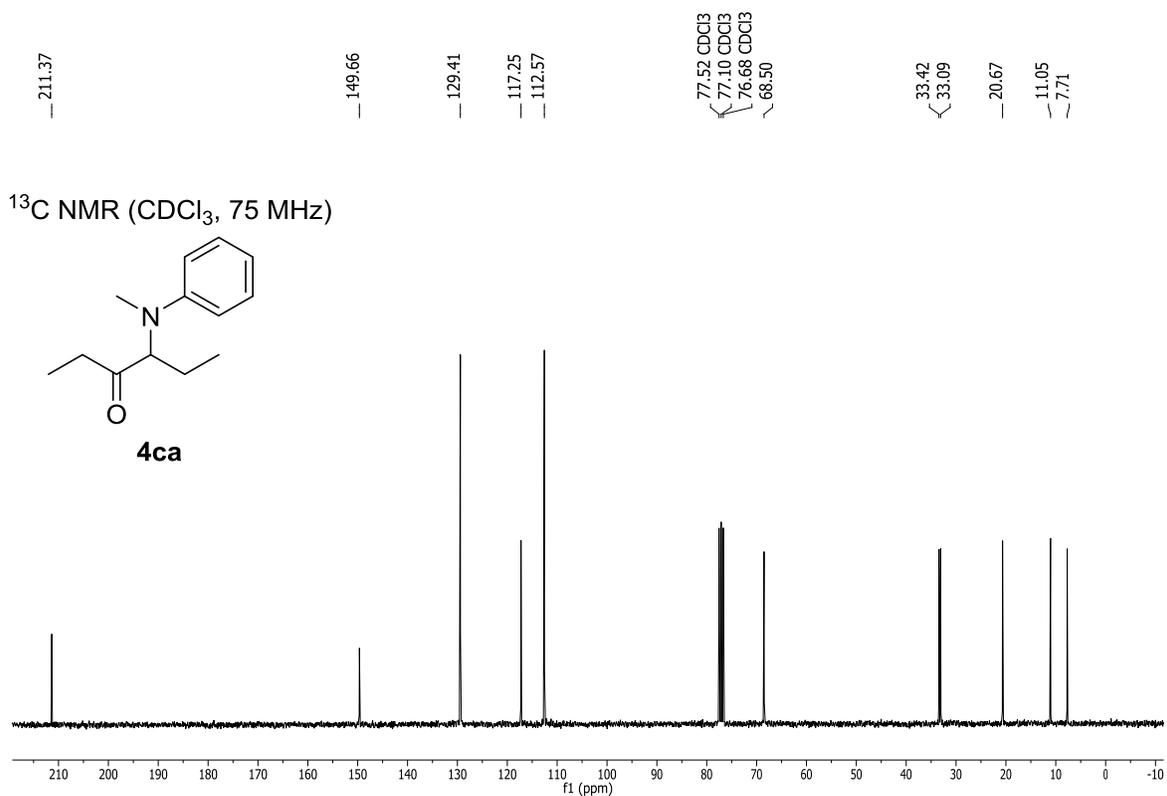
**Espectro A57.** RMN <sup>1</sup>H de la mezcla de los compuestos **5bi** y **5'bi**.



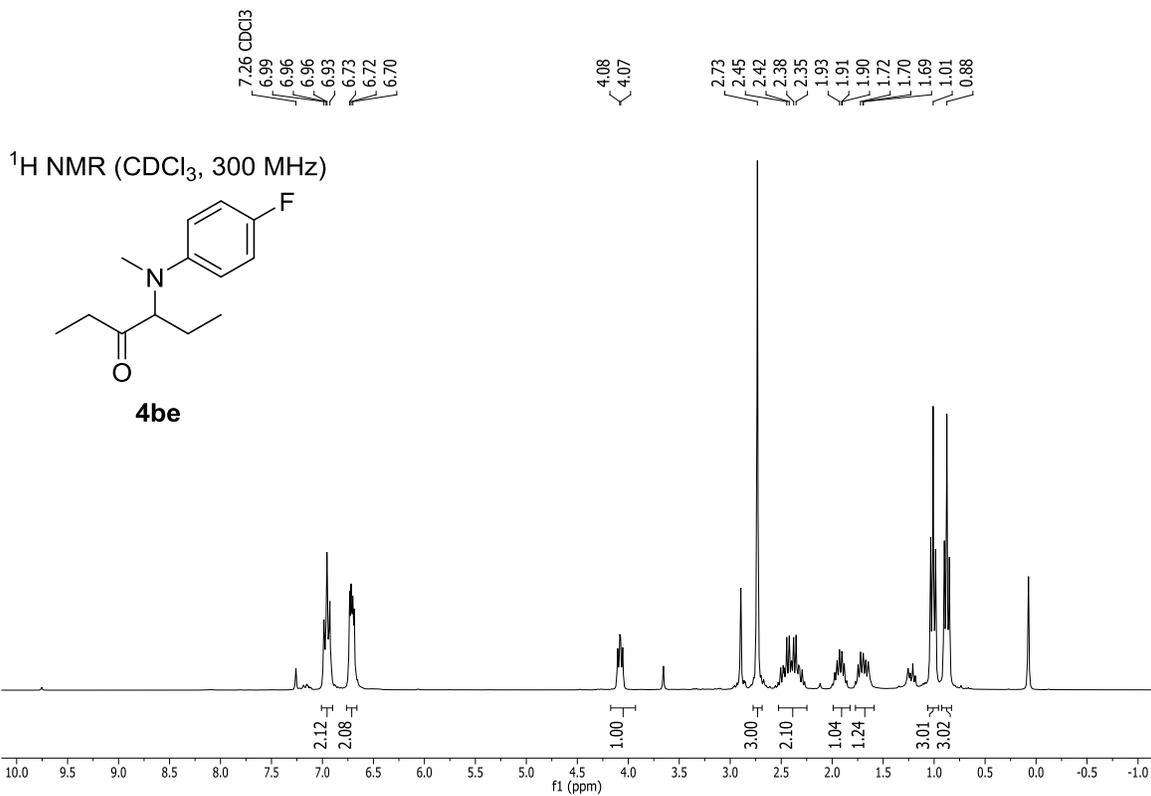
**Espectro A58.** RMN <sup>13</sup>C de la mezcla de los compuestos **5bi** y **5'bi**.



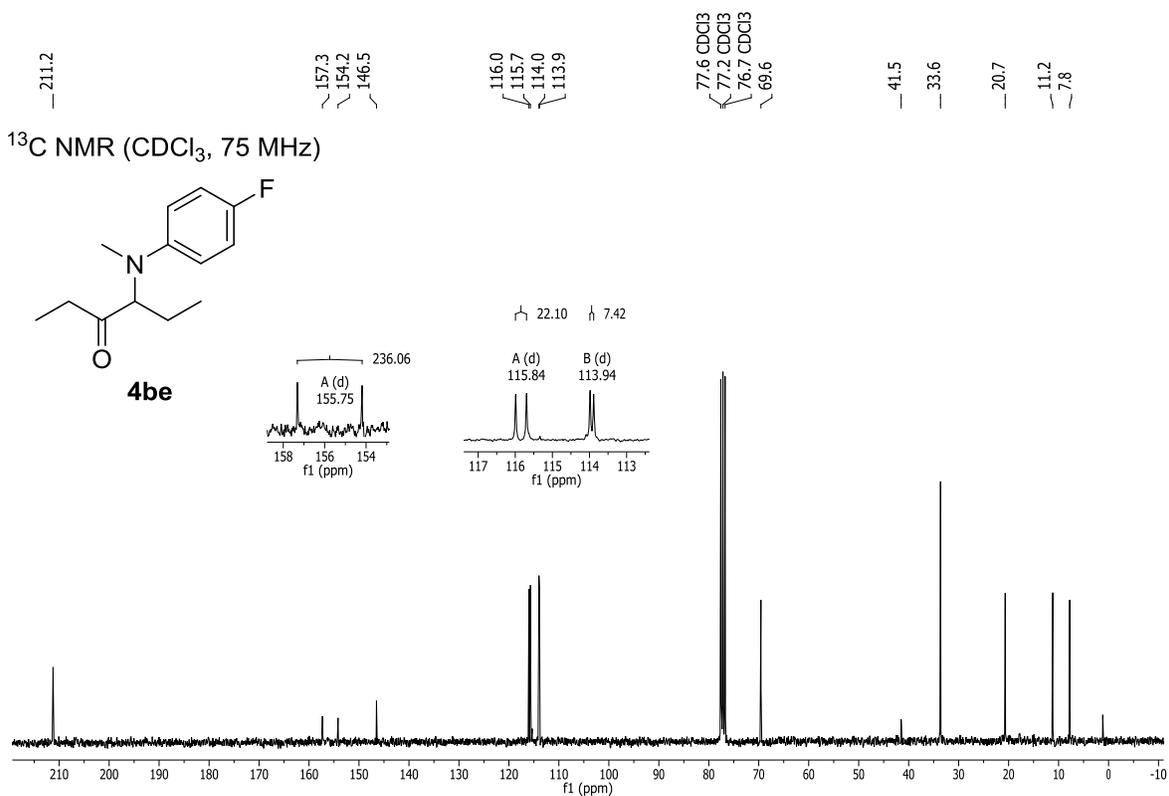
Espectro A59. RMN <sup>1</sup>H compuesto **4ca**.



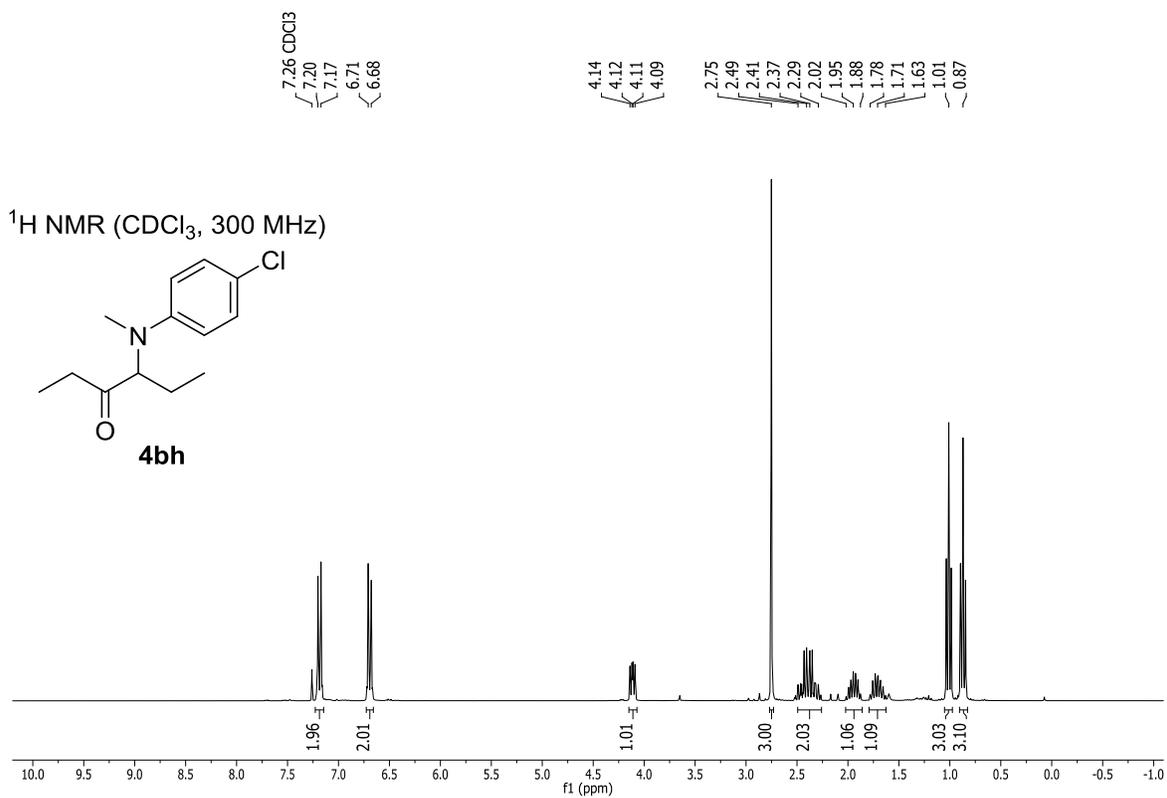
Espectro A60. RMN <sup>13</sup>C compuesto **4ca**.



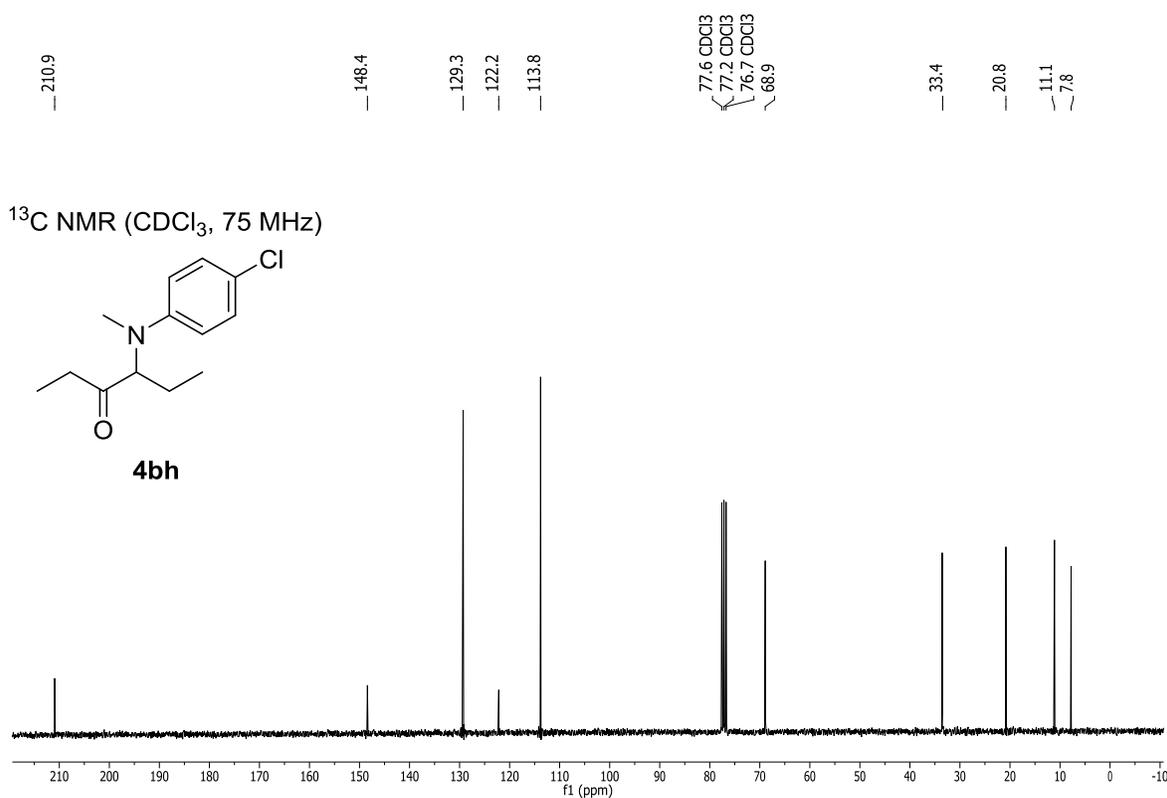
**Espectro A61. RMN <sup>1</sup>H compuesto 4be.**



**Espectro A62. RMN <sup>13</sup>C compuesto 4be.**



**Espectro A63. RMN <sup>1</sup>H compuesto 4b.**



**Espectro A64. RMN <sup>13</sup>C compuesto 4b.**

# Synthesis of 2,3-Disubstituted Indoles from $\alpha$ -Diketones and N-Substituted Anilines: One-Pot Pd-Catalyzed Reductive Amination

G. Eliad Benitez-Medina, Manuel Amézquita-Valencia, Armando Cabrera\*, and Pankaj Sharma\*<sup>[a]</sup>

Dedicated to Dr. Armando Cabrera (July 1944–August 2014)

Herein, we report a new straightforward catalytic synthesis of 2,3-disubstituted indoles from  $\alpha$ -diketones **1** and N-substituted anilines **2** by employing a palladium(II) trifluoroacetate/1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (Pd(tfa)<sub>2</sub>/dppf; 1:1.5) under reductive conditions and without an external oxidant. The tandem reaction involves ketoenamine and ketoamine as intermediates and a final dehydration-annulation reaction to

obtain the 2,3-disubstituted indole. New palladium hydride species, which catalyze the reaction, could not be isolated but Pd–H species were observed by NMR and IR spectroscopy and mass spectrometry (FAB<sup>+</sup>) studies. This work presents a new regioselective route with a plausible mechanism to synthesize 2,3-disubstituted indoles under reductive conditions.

## Introduction

In the last decade, transition-metal-catalyzed C–C and C–N bond formation and direct C–H bond activation reactions have come to represent one of the most powerful routes for the synthesis and functionalization of N-heterocyclic compounds.<sup>[1–6]</sup> The indole moiety is present in numerous natural and pharmaceutical compounds; consequently, interest arises for the development of new concise, efficient, and selective synthesis of these indoles.<sup>[7–11]</sup> Substituted indoles have been referred as “privileged structures” because they are capable of binding many receptors with high affinity.<sup>[12–14]</sup> Of the many types of substituted indoles, C(2) and C(3) substituted indoles present promising therapeutic properties, for example, vinblastine,<sup>[8]</sup> reserpine,<sup>[9]</sup> okaramines,<sup>[10]</sup> and indomethacin.<sup>[11]</sup>

The Fischer synthesis is a simple and efficient method for the preparation of indoles; however, the instability and toxicity of aryl hydrazine has limited the development of other methods.<sup>[15, 17]</sup> Many reports have appeared in the literature for the synthesis of substituted indoles by using homogeneous Ti,<sup>[16]</sup> Cu,<sup>[18, 20]</sup> Ru,<sup>[21, 22]</sup> and Rh catalysts.<sup>[23]</sup> In the past few years, the palladium-catalyzed synthesis of 2,3-disubstituted indoles has attracted interest.<sup>[24–30]</sup> The heteroannulation of 2-iodoanilines

and disubstituted alkynes, a pioneering work by Larock and co-workers,<sup>[24]</sup> which was later extended to other haloanilines as reported by Shen et al.,<sup>[25]</sup> the cyclization of  $\beta$ -(2-iodophenyl) unsaturated ketones or esters reported by Sakamoto and colleagues,<sup>[26]</sup> the Heck cyclization of bromoenaminones reported by Chen et al.,<sup>[27]</sup> and the intramolecular Heck cyclization of aryl iodides reported by Tietze and Grote,<sup>[28]</sup> are some of the reports that can be cited in this context. Glorius et al.<sup>[29, 30]</sup> have developed a copper(II)-mediated palladium-catalyzed intramolecular oxidative cyclization reaction of N-aryl enamines derived from anilines and  $\alpha$ -dicarbonyl compounds to afford the corresponding indoles. Recently, palladium-catalyzed cyclization of N-aryl imines, affording indoles through the oxidative linkage of two C–H bonds by using O<sub>2</sub> as an oxidant has been reported.<sup>[31, 32]</sup> Another communication on the palladium-catalyzed synthesis of 2,3-disubstituted indoles from arenediazonium tetrafluoroborates and 2-alkynyltrifluoroacetanilides has appeared.<sup>[33]</sup> In most of these cases, oxidative cyclization leads to the formation of indoles if high catalyst loadings (5–20%) and an external oxidant are used.<sup>[34, 35]</sup> Our group has also reported a homogeneous palladium-catalyzed method (2.5 mol% Pd) for the synthesis of a few 2,3-disubstituted indoles by the heteroannulation of  $\alpha$ -diketones and anilines.<sup>[36]</sup> Herein, we report a new straightforward catalytic synthesis of 2,3-disubstituted indoles by the reaction of  $\alpha$ -diketones and N-substituted anilines under reductive conditions by using a palladium phosphine catalytic system, in the absence of an external oxidant.

[a] G. E. Benitez-Medina, Dr. M. Amézquita-Valencia, Dr. A. Cabrera, Dr. P. Sharma  
Instituto de Química  
Universidad Nacional Autónoma de México  
Ciudad Universitaria, Circuito Exterior, Coyoacán 04510,  
Ciudad de México (México)  
E-mail: pankajsh@unam.mx

[†] July 19–44–August 2014

Supporting information and the ORCID identification number(s) for the author(s) of this article can be found under <http://dx.doi.org/10.1002/cctc.201601557>.

## Results and Discussion

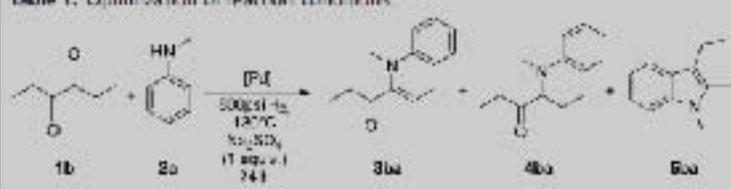
## Optimization of reaction conditions

To identify the optimal conditions for the reaction, a variety of preformed Pd catalysts, along with various combinations of organic solvents, were examined in the reaction of 3,4-hexanedione **1b** and *N*-methyl aniline **2a** as test substrates. In the absence of palladium species, the reaction does not proceed (Table 1, entries 1–2). To obtain a good selectivity for the indole synthesis, Pd(tfa)<sub>2</sub>, PdBr<sub>2</sub>, PdBr<sub>2</sub>(*rac*-BINAP), and PdBr<sub>2</sub>(dppf) were used as catalysts (Table 1, entries 3–11); tfa trifluoroacetate, BINAP (2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl), dppf = 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene). Unfortunately, under these conditions, the desired product **5ba** was obtained in a very low yield (20–60%). However, if the Pd(tfa)<sub>2</sub>(dppf) complex (2 mol%) was used as the catalyst in dichloromethane, 82% of indole was obtained (Table 1, entry 12). Catalysts formed in situ with different Pd/dppf ratios were also employed to catalyze this reaction. The Pd(tfa)<sub>2</sub>/dppf (2 mol%; Pd/dppf 1:1.5) catalytic system in dichloromethane produced 97% indole (Table 1, entry 13). If the Pd(tfa)<sub>2</sub>/dppf system was used in methanol, toluene, or acetonitrile as solvent, very low selectivity towards indole was observed (Table 1, entries 14–16). Even on use of different metal/ligand ratios [Pd/dppf] or metal loadings, no increase in the product yield was observed (Table 1, entries 17–21). With other palladium sources better selectivity towards *N*-methyl-2,3-diethylindole (**5ba**) was observed, along with significant amounts of enamine or amine intermediates (65–78%; entries 22–25). In view of the above, in general, Pd(tfa)<sub>2</sub> with dppf as the ligand in dichloromethane, in a molar ratio of 1:1.5, with 2.0 mol% Pd loading, was used (Table 1, entry 13).

Taking into consideration the optimized conditions thus far, some other ligands, such as 1,3-bis(diphenylphosphino)propane (dppp), *rac*-BINAP, 1,2-bis(diphenylphosphino)ethane (DIPHOS), 1,4-bis(diphenylphosphino)butane (dppb), PPh<sub>3</sub>, and 1,3-bis[phenylseleno]methylbenzene (PhSelenyl) were also used. *rac*-BINAP and the selenium ligand gave 74% and 89% selectivity towards indole **5ba**, respectively (Table 2, entries 1–2). The use of PPh<sub>3</sub>, DIPHOS, dppp, and dppb as ligands resulted in low indole selectivity (15–56%, Table 2, entries 3–6).

With the optimized reaction conditions in hand, the generality of the reaction was explored. A variety of symmetric and asymmetric diketones were heteroannulated by homogeneous C–H activation of these *N*-substituted anilines at 130 °C under hydrogen pressure, affording the corresponding 2,3-disubstituted indoles in good to excellent yields (Table 3). In an exception, if 2,3-butanodione was used, a moderate yield of *N*-methyl-2,3-dimethylindole (**5aa**) was obtained, although 2,3-butanodione has low steric bulk (Table 3, entry 1). It was also observed that if diphenylamine was used with 1-phenyl-1,2-

Table 1. Optimization of reaction conditions<sup>[a]</sup>



Entry	[Pd] (mol %)	Solvent	Conv. (%) <sup>b</sup>	3ba/4ba/5ba (%) <sup>[c]</sup>
1	–	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	70	trace:0:0
2 <sup>[d]</sup>	dppf (1.5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	97	trace:0:0
3	PdBr <sub>2</sub> (2)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	99	trace:0:70
4	PdBr <sub>2</sub> ( <i>rac</i> -BINAP) (1)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	99	57:0:24
5	PdBr <sub>2</sub> ( <i>rac</i> -BINAP) (2)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	99	24:0:16
6	PdBr <sub>2</sub> ( <i>rac</i> -BINAP) (2)	MeOH	99	0:0:12
7	PdBr <sub>2</sub> ( <i>rac</i> -BINAP) (2)	PhMe	99	0:0:5
8	PdBr <sub>2</sub> ( <i>rac</i> -BINAP) (4)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	95	0:24:28
9	Pd(tfa) <sub>2</sub> (2)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	99	0:4:59
10	PdBr <sub>2</sub> (dppf) (1)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	99	32:0:5
11	PdBr <sub>2</sub> (dppf) (2)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	99	37:0:0
12	Pd(tfa) <sub>2</sub> (dppf) (2)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	99	0:16:82
13 <sup>[e]</sup>	Pd(tfa) <sub>2</sub> /dppf (2)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	99	1:2:97
14 <sup>[f]</sup>	Pd(tfa) <sub>2</sub> /dppf (2)	MeOH	99	0:0:12
15 <sup>[f]</sup>	Pd(tfa) <sub>2</sub> /dppf (2)	PhMe	99	0:38:62
16 <sup>[f]</sup>	Pd(tfa) <sub>2</sub> /dppf (2)	MeCN	97	0:0:18
17 <sup>[g]</sup>	Pd(tfa) <sub>2</sub> /dppf (1)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	99	1:1:12
18 <sup>[g]</sup>	Pd(tfa) <sub>2</sub> /dppf (2)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	98	14:0:59
19 <sup>[g]</sup>	Pd(tfa) <sub>2</sub> /dppf (2)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	99	20:0:62
20 <sup>[g]</sup>	Pd(tfa) <sub>2</sub> /dppf (2)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	99	12:0:17
21 <sup>[g]</sup>	Pd(tfa) <sub>2</sub> /dppf (4)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	99	0:17:74
22 <sup>[h]</sup>	PdBr <sub>2</sub> (MeCN)/dppf (2)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	99	8:15:65
23 <sup>[h]</sup>	Pd(OAc) <sub>2</sub> /dppf (2)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	99	7:10:68
24 <sup>[h]</sup>	Pd <sub>2</sub> (tfa) <sub>4</sub> /dppf (2)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	99	14:5:71
25 <sup>[h]</sup>	PPh <sub>3</sub> /Pd(dppf) (2)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	99	0:19:78

[a] Optimal conditions: **1b** (1.0 mmol), **2a** (1.0 mmol), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1.0 equiv), Pd(tfa)<sub>2</sub> (0.0050 g, 0.02 mol%), molar ratio Pd/dppf (1:1.5), dppf (0.017 g, 0.03 mol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), 800 psi H<sub>2</sub> at 130 °C for 24 h. [b] General method: entries 3–12: **1b** (1.0 mmol), **2a** (1.0 mmol), [Pd] (1–4 mol%), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1.0 equiv), solvent (10 mL), 800 psi H<sub>2</sub> at 130 °C for 24 h; entries 13–25: **1b** (1.0 mmol), **2a** (1.0 mmol), Pd source (1–4 mol%), ligand (1.5–8.0 mol%). [c] Determined by GC-MS. [d] **1a** (1.0 mmol), **2a** (1.0 mmol), dppf (1.5 mol%). [e] Pd/dppf (1:1.5). [f] Pd/dppf for entries 16, 15, and 20 of 1:1, 1:3, and 1:4, respectively.

Table 2. Ligands comparison in the synthesis of *N*-methyl-2,3-diethylindole **5ba**<sup>[a]</sup>

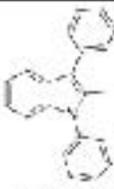
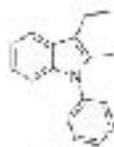
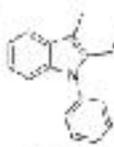
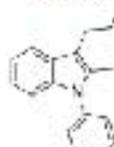
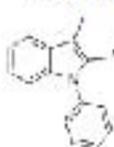
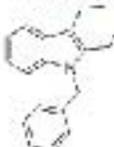
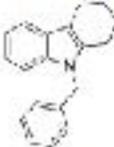
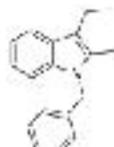
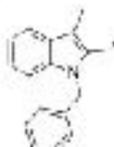
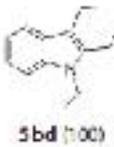
Entry	Ligand (l)	Conv. (%) <sup>b</sup>	3ba/4ba/5ba (%) <sup>[c]</sup>
1	PhSelenyl	99	0:18:89
2	<i>rac</i> -BINAP	97	2:4:74
3 <sup>[c]</sup>	PPh <sub>3</sub>	95	4:2:58
4	DIPHOS	99	0:8:15
5	dppp	99	0:6:55
6	dppb	99	0:11:73

[a] Pd(tfa)<sub>2</sub> (2 mol%), molar ratio Pd/L 1:1.5. [b] Determined by GC-MS. [c] Pd/PPh<sub>3</sub> 1:3.

propanedione, which has bulky phenyl groups that affect the condensation and formation of the  $\alpha$ -ketoenamine, a low yield of indole **5db** (47%) was obtained (Table 3, entry 10). In contrast, if diphenylethanedione **1g** was used in the reaction, only the reduction of the carbonyl group was observed (Scheme 1,

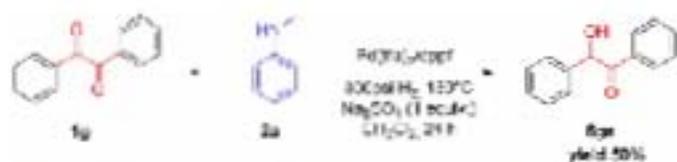
Table 3. Substrate scope.<sup>10</sup>

Entry	$\alpha$ -Diketone	Aniline	Distribution of products (%) <sup>11</sup>	Total indole yield (%) <sup>12</sup>
1		2a	 5aa (100)	48
2		2a	 5ba (100)	46 (81) <sup>13</sup>
3		2a	 5ca (100)	91 (70) <sup>13</sup>
4		2a	 5da (100)	69
5		2a	 5ea (25) 5'ea (25)	97
6		2a	 5fa (59) 5'fa (11)	95 (77) <sup>13</sup>
7	1a	2b	 5ab (100)	77
8	1b	2b	 5bb (100)	95
9	1c	2b	 5cb (100)	88 (71) <sup>13</sup>

Table 3. (Continued)				
Entry	$\alpha$ -Diketone	Aniline	Distribution of products (%) <sup>[a]</sup>	Total indole yield (%) <sup>[b]</sup>
10	<b>1d</b>	<b>2b</b>	 5db (100)	47
11	<b>1e</b>	<b>2b</b>	 5ob (93)  5'ob (10)	99
12	<b>1f</b>	<b>2b</b>	 5fb (94)  5'fb (0)	80
13	<b>1a</b>	<b>2c</b>	 5ac (100)	70
14	<b>1b</b>	<b>2c</b>	 5bc (100)	71 (90) <sup>[c]</sup>
15	<b>1c</b>	<b>2c</b>	 5cc (100)	95 (83) <sup>[c]</sup>
16	<b>1e</b>	<b>2c</b>	 5ec (51)  5'e (0)	99
17	<b>1b</b>	<b>2d</b>	 5bd (100)	70

[a] Optimized conditions:  $\alpha$ -diketone **1** (1.0 mmol), *N*-substituted aniline **2** (1.0 mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1.0 equiv),  $\text{Pd}(\text{Cl}_2)_2$  (0.0066 g, 0.02 mmol, molar ratio  $\text{Pd}/\text{cat}$  (1:1.5),  $\text{dppf}$  (0.014 g, 0.08 mmol),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL), 800 psi  $\text{H}_2$  at 130 °C for 24 h. [b] Determined by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy. [c] Determined by GC-MS. [d] The isolated yield after column chromatography is shown in brackets.

**6ga**, 50% yield). The indole product was not observed in this reaction because of the lack of  $\alpha$ -hydrogen atoms in diketone **1g**; this prevents the formation of  $\alpha$ -enamine with a secondary amine, for example, *N*-methylaniline. Previously, our group reported the formation of indoles by using diketone **1g** with a primary arylamine via the respective imine.<sup>26f</sup> Taking these



Scheme 1. Non-formation of indole from  $\alpha$ -diketone without  $\alpha$ -hydrogen atom.

observations in account, it was inferred that the yield of indoles depends on the condensation of *N*-substituted anilines and  $\alpha$ -diketones.

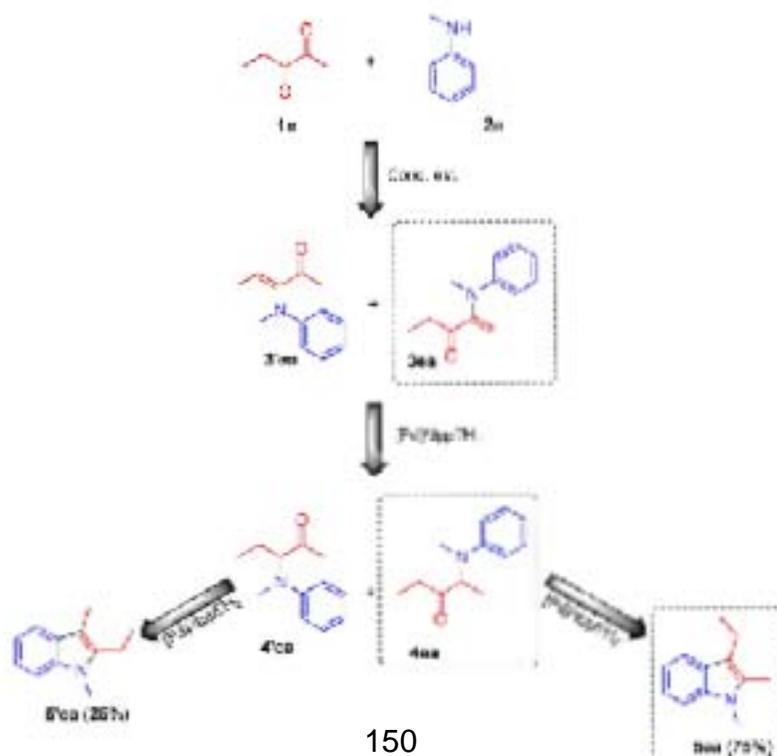
If 2,3-pentanedione and *N*-methylaniline were used, *N*-2-dimethyl-3-ethylindole 5ea and *N*-3-dimethyl-2-ethylindole 5'ea were obtained with 75% and 25% selectivity, respectively, with a total yield of 97% indole (Scheme 2). If *N*-methylaniline reacts with the asymmetric  $\alpha$ -diketone, two possible ketoamine condensation products, 3ea and 3'ea, could be obtained. In this reaction, 3ea is formed in higher amounts because of the high reactivity of the exo double bond. This ketoamine gets transformed to ketoamine 4ea, and finally heterocyclized to indole 5ea with a higher selectivity than its structural isomer 5'ea (Scheme 2).

To further expand the scope of this catalytic reaction, different *N*-methylanilines with different substituents, *m*-F, *m*-Cl, *m*-OMe, *p*-F, and *p*-Cl, were reacted with  $\alpha$ -diketones (Table 4). In most of the reactions, moderate to good yield of indoles along with their  $\alpha$ -ketoamine intermediate precursors were obtained. If unsubstituted *N*-methylaniline 2a was used in this reaction,

no ketoamine intermediate was observed. This difference in reactivity may be result of the electron-withdrawing effect of halogen substituents or the presence of methoxy group at the *meta* position, which prevents the cyclization of  $\alpha$ -ketoamine 4 to indole. Table 4, entry 13 presents the formation of 7-methoxy-9-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazole 5cg (70%) and 5-methoxy-9-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazole 5'cg (30%) by using this catalytic system. Entry 15 shows that if *m*-methoxyaniline was used with 2,3-pentanedione (an asymmetric diketone), a total yield of 64% of four different isomeric indoles was obtained with selectivities of 48% (5eg), 39% (5'eg), 11% (5''eg), and 2% (5'''eg). The regioselectivity in this case can be attributed to the preferential C–H activation at the *para* position, in comparison to at the *meta* position, which exerts higher steric hindrance. Similarly, for entry 26, mixtures of structural isomeric indoles and  $\alpha$ -ketoamine intermediates were obtained.

Table 1 and Scheme 3 suggest the formation of indole on use of the  $[Pd(Ph_3P)_2]/dppf/H_2$  catalytic system with a possible participation of palladium hydride species formed in situ. Scheme 3 shows the kinetic profile of the catalytic reaction in toluene, under hydrogen pressure. After 3 h of reaction,  $\alpha$ -ketoamine 4ba with a selectivity of 90% is formed and after 24 h of reaction, 62% of indole 5ba is obtained, indicating that the cyclization of  $\alpha$ -ketoamine 4ba to indole ring is a slow reaction.

If the reactions were performed using  $\alpha$ -ketoamine as starting reactant in the absence of  $H_2$  pressure, no indole was obtained, whereas in the presence of 800 psi hydrogen pressure a good yield of indole was obtained (Scheme 4). This observa-

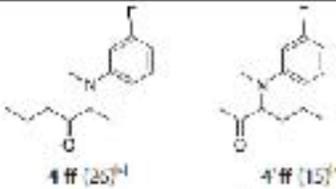
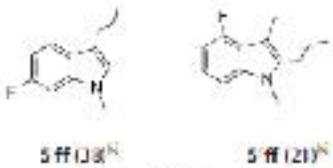
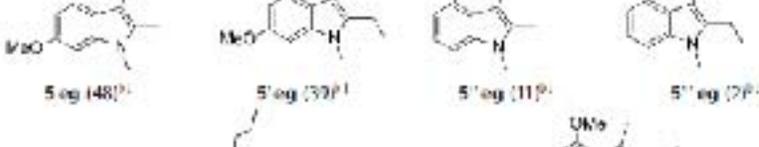
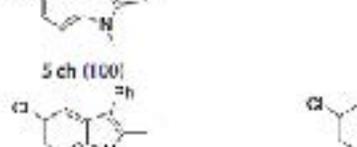
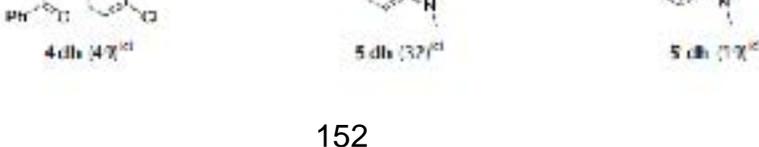


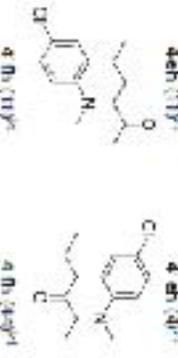
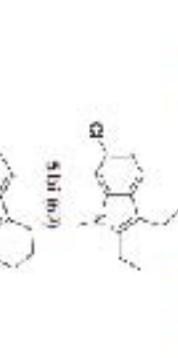
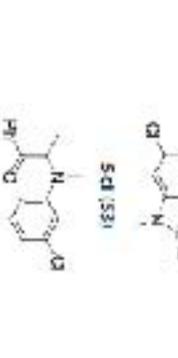
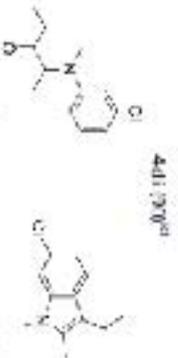
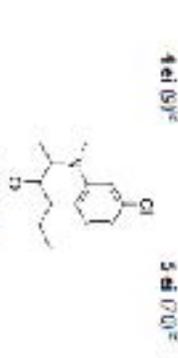
Scheme 2. Schematic of the formation of isomeric indoles from asymmetric  $\alpha$ -diketones.

Table 4. Substrate scope on use of *N*-methyl substituted anilines.<sup>24</sup>



Entry	$\alpha$ -Diketone	Aniline	Distribution of products (%) <sup>24</sup>	Total product yield (%) <sup>24</sup>
1	1b	2e	4be (73%) 5be (27%)	52
2	1c	2e	5ce (100%)	78 (52%) <sup>24</sup>
3	1d	2e	4de (5%) 5de (50%) 5'de (50%)	86
4	1e	2e	5ee (27%) 5'ee (27%)	55
5	1f	2c	4fe (26%) 4'fe (15%) 5fe (37%) 5'fe (22%)	90
6	1b	2f	4bf (21%) 5bf (60%) 5'bf (13%)	94
7	1c	2f	5cf (55%) 5'cf (45%)	55
8	1d	2f	5df (52%) 5'df (48%)	88
9	1e	2f	5ef (57%) 151'ef (30%) 5'ef (13%)	92

Entry	$\alpha$ -Diketone	Aniline	Distribution of products (%) <sup>24</sup>	Total product yield (%) <sup>24</sup>
10	1f	2f	 <p>4ff (26)<sup>24</sup>      4'ff (15)<sup>24</sup></p>  <p>5ff (13)<sup>24</sup>      5'ff (21)<sup>24</sup></p>	99
11	1a	2g	 <p>5ag (71)<sup>24</sup>      5'ag (26)<sup>24</sup></p>	97
12	1b	2g	 <p>5bg (100)      5'bg (12)</p>	53
13	1c	2g	 <p>5cg (70)      5'cg (30)</p>	99 (81) <sup>24</sup>
14	1d	2g	 <p>5dg (57)<sup>24</sup>      5'dg (43)<sup>24</sup></p>	74
15	1e	2g	 <p>5eg (48)<sup>24</sup>      5'eg (32)<sup>24</sup>      5''eg (11)<sup>24</sup>      5'''eg (2)<sup>24</sup></p>	64
16	1f	2g	 <p>5fg (80)<sup>24</sup>      5'fg (20)<sup>24</sup></p>	46
17	1a	3h	 <p>4ah (11)<sup>24</sup>      5ah (39)<sup>24</sup></p>	99
18	1b	2h	 <p>4bh (50)<sup>24</sup>      5bh (50)<sup>24</sup></p>	91 (74)
19	1c	3h	 <p>5ch (100)      5'ch (37)<sup>24</sup></p>	94 (83) <sup>24</sup>
20	1d	3h	 <p>4dh (47)<sup>24</sup>      5dh (37)<sup>24</sup>      5'ch (17)<sup>24</sup></p>	90

Entry	$\alpha$ -Dibromo	Amine	Distribution of products (%) <sup>a</sup>	Total product yield (%) <sup>b</sup>
21	1e	2h		59
22	1f	2h		57
23	1h	2i		91 (71%) <sup>c</sup>
24	1c	2i		59
25	1d	2i		62
26	1e	2i		52
27	1f	2i		45

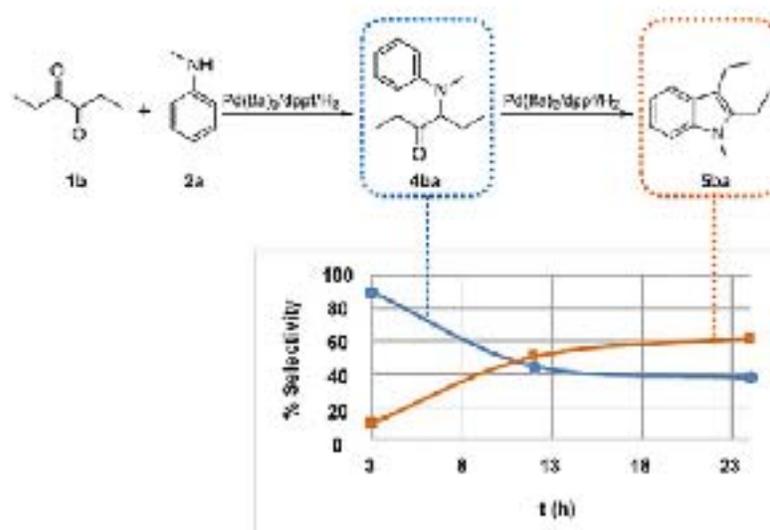
(a) Catalytic conditions:  $\alpha$ -dibromo 1 (1.0 mmol), N-substituted aniline 2 (1.0 mmol), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1.0 equiv), Pd(dppf) (0.0055 g, 0.02 mol % molar ratio Pd(dppf) (1.15) dppf (0.014 g, 0.02 mol), Cl<sub>2</sub> (10 mL), 800 psi, 16, at 130 °C for 24 h. (b) Determined by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy. (c) Determined by GC-MS. (d) The isolated yield after column chromatography is shown in brackets.

don also confirms the participation of palladium hydride [Pd-H] species in the formation of indoles.

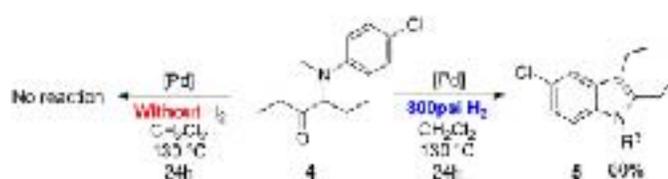
To identify these hydrides, <sup>1</sup>H NMR spectra of a reaction mixture of Pd(fa)/dppf in a 1:1.5 molar ratio, in CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> under two different hydrogen pressures (5 and 800 psi) for a period of 12 h and 20 h at room temperature were analyzed (Figure 3). It is known that, in general, unlike platinum hydrides, palladium hydrides are difficult to isolate<sup>59</sup> because of their instability and particularly in our case these are present in a low concentration. At 5 psi of hydrogen pressure, in the NMR spectra of the catalytic system, weak signals were observed in the range  $\delta$  = -6.4 and -7.5 ppm after 12 h and 20 h, respectively. In the <sup>1</sup>H NMR spectra after 12 h of reaction at the higher H<sub>2</sub> (800 psi)

pressure, a well-defined triplet at  $\delta$  = -6.09 ppm, with a coupling constant  $J_{H-Pd}$  = 61.7 Hz and three undefined dt signals were observed. Previously, Zhou et al.<sup>58</sup> reported similar Pd-H signals for a [Pd(H)(fa)](O-BINAP) complex, for a hydride species formed in situ. The authors suggested coupling of the hydrogen in Pd-H species with neighboring phosphorus atoms.

At 800 psi H<sub>2</sub> pressure and after 20 h of reaction, the <sup>1</sup>H NMR spectrum shows three well-defined signals in the  $\delta$  = -6.4 to -7.5 ppm range, which appeared as three dt, at  $\delta$  = -7.1 (dt,  $J_{H-Pd}$  = 10.9, 184.2 Hz),  $\delta$  = -6.9 (dt,  $J_{H-Pd}$  = 10.1, -6.4 to -7.5 ppm range, which appeared as three dt, at  $\delta$  = -6.4 (dt,  $J_{H-Pd}$  = 10.9, 184.2 Hz), and  $\delta$  = -6.8 (dt,  $J_{H-Pd}$  = 10.2, 183.4 Hz). Notably, the observed coupling constants  $J_{H-Pd}$  with di-phosphorus and tri-phosphorus atoms are of a similar magnitude as that re-



Scheme 3. Plot of selectivity as a function of time between  $\alpha$ -ketoamine 4ba (blue circles) and indole 5ba (orange squares). Each pair of points (blue circle and orange square) corresponds to a single experiment. Each reaction was carried out under the optimal conditions in toluene for periods of 3, 12, and 24 h (see the Supporting Information).



Scheme 4. Dependence of Pd(II) in the transformation of  $\alpha$ -ketoamines to indoles.

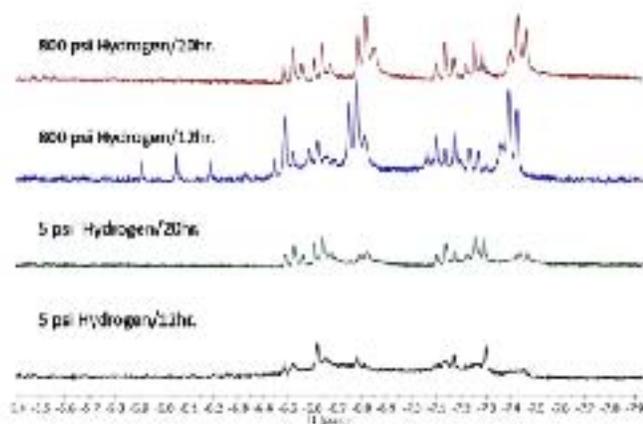


Figure 1.  $^1\text{H}$  NMR spectra of Pd(II) species under different pressures of  $\text{H}_2$  (see the Supporting Information).

ported previously in the literature.<sup>[26-29]</sup> The presence of three triplets in the NMR spectra, with coupling constants  $J_{\text{H-Pd}} \approx 10$  Hz and 183 Hz, suggest the existence of three different hydride species in this system as mentioned elsewhere for  $[\text{Pd}(\text{H})(\text{PPh}_3)_3]^+$  complexes.<sup>[29]</sup>

The IR spectra of this catalytic system shows two weak vibrations at 1899 and 1963  $\text{cm}^{-1}$ , which can be assigned to Pd-H vibrations.<sup>[31]</sup> An ion fragment at  $m/z = 1215$  was observed in the FAB<sup>+</sup> spectrometric analysis of the catalytic system, which

confirms the presence of the  $[\text{Pd}(\text{H})(\eta^2\text{-dppf})(\eta^1\text{-dppf})]^+$  ion (A-IV) in the catalytic system (Figure 2), which is in equilibrium with other possible participant hydride species in the catalytic process (see the Supporting Information).

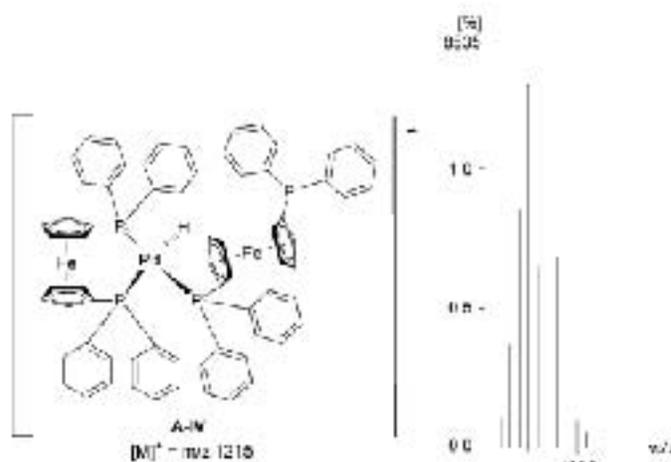
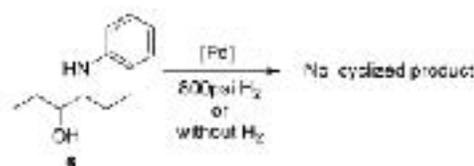
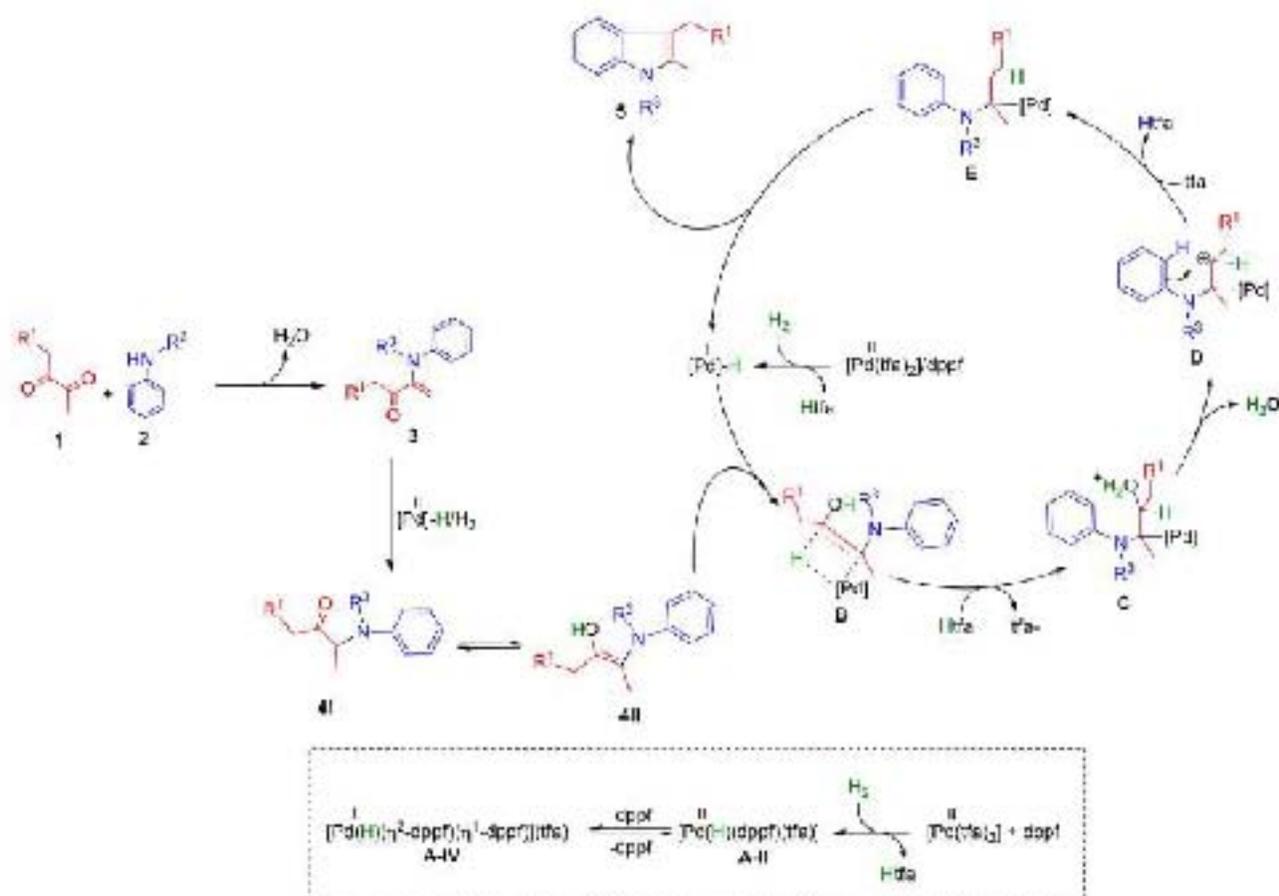


Figure 2. Palladium hydride species A-IV and molecular ion peak at  $m/z = 1215$ .

Taking into account the above results, a catalytic cycle could be proposed for this regioselective tandem reaction between  $\alpha$ -diketones and *N*-substituted anilines. Notably, a possible for-



Scheme 5. Controlled reaction.



Scheme 6. Proposed mechanism of Pd catalyzed indole formation.

mation of  $\alpha$ -amino alcohol could be observed from 4 before the cyclization step under the applied reductive conditions, but no cyclized product was obtained if  $\alpha$ -amino alcohol 6 was used as the substrate (Scheme 5) either under 800 psi  $H_2$  or without  $H_2$  pressure. This suggests that  $\alpha$ -amino alcohol is not an active intermediate whereas  $\alpha$ -ketoamine 4 can exist in an enolic tautomeric equilibrium (4II, Scheme 6).

Consequently, the reaction is initiated with the condensation of  $\alpha$ -diketone with *N*-substituted aniline, forming an enamine intermediate (3) followed by its catalytic reduction to ketoamine intermediate 4I, which is in equilibrium with its tautomeric enol form 4II (Scheme 6). This enolic tautomer is activated by palladium hydride species, forming intermediate C through the insertion of the  $\alpha$ -ketoenamine into the palladium hydride,<sup>43</sup> which after dehydrogenation and aromatic electrophilic addition, gives intermediate E via carbocation D, a similar carbocation was reported previously.<sup>42–45</sup> Finally, from E, a  $\beta$ -palladium hydride elimination<sup>42,46</sup> leads to indole 5.

## Conclusions

A new straightforward catalytic synthesis of 2,3-disubstituted indoles from  $\alpha$ -diketones and *N*-substituted anilines by employing the  $[Pd(tfa)_2]/dppf$  system under reductive conditions has been reported. The tandem reaction involves  $\alpha$ -ketoamine and  $\alpha$ -ketoamine as intermediates and a final dehydra-

tion-annulation reaction to obtain the 2,3-disubstituted indole. The new palladium hydride species that catalyzes the reaction could not be isolated but Pd-H species were observed by NMR and IR spectroscopy and mass spectrometry (FAB<sup>+</sup>) studies.

## Experimental Section

### General experimental details

The starting materials were obtained from commercial suppliers and were used directly. The solvents were dried by using reported procedures. The reactions were carried out by using Schlenk-type techniques.

Flash column chromatography was performed on silica gel (230–400).  $^1H$  NMR,  $^{13}C$  NMR, and  $^{31}P$  NMR spectra were recorded with a Bruker AVANCE III (300 MHz) spectrometer. EI-MS analyses were obtained by using a Jeol JMS AX-505 HA mass spectrometer. DART analyses and high-resolution mass spectra (HRMS) were obtained with a Jeol AccuTOF JMS-T100LC mass spectrometer. IR spectra for solids and liquids were recorded with a Bruker ALPHA-P with an attenuated total reflectance (ATR) technique.

### General procedure for the synthesis of indoles by using the optimized $[Pd(tfa)_2]/dppf$ system

In a Schlenk tube under nitrogen atmosphere, a solution of  $[Pd(tfa)_2]$  (0.02 mmol, 6.6 mg) and dppf (0.03 mmol, 14.0 mg) in dry

dichloromethane (3.0 ml) was stirred for 10 min. Then a solution of *N*-substituted arylamine (1.0 mmol) and  $\alpha$ -diketone (1.0 mmol) in dry dichloromethane (7.0 ml) was added. The mixture was transferred to a previously purged ( $N_2$ -vacuum) 45 ml stainless-steel Parr reactor, containing  $Na_2SO_4$  (200 mg). The autoclave was flushed and pressurized with 800 psi of  $H_2$ , then stirred and heated in an oil bath at 130 °C for 24 h. The solution was analyzed by gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS). This mixture was then concentrated under reduced pressure and purified by flash column chromatography over pretreated silica gel (250–400) with *n*-hexane/ethyl acetate (99:1), with triethylamine 0.1% (w/v) as eluent.

## Acknowledgments

We thank DGAPA-UNAM for financial support (PAPYT RN206615) and CONACyT (Fellowship 2/1121). We also thank J. Pérez, L. Velasco, and M. García G. for technical support.

**Keywords:** homogeneous catalysis · palladium · reaction mechanism · reductive amination · regioselectivity

- 1] K. F. Wu, H. Neumann, M. Felix, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 1–35.
- 2] G. Zeni, R. C. Larock, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 300.
- 3] K. Ouyang, W. Hui, W. X. Zhang, Z. Xi, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 12048–12060.
- 4] A. Nardolunni, S. P. Malysa, M. G. Luzzago, F. Balzani, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11077–11084; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 11124–11130.
- 5] Y. Zhou, K. Du, L. Zhu, Z. Li, C. Zhang, L. Yang, M. Li, H. Zhang, X. Yang, *Org. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 950–955.
- 6] S. Briggs, N. Filbet, A. C. Basso, M. Avgenikou, R. Verter, M. A. Diacoe, W. A. I. van Otterlo, S. C. Folly, *Org. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 1540–1544.
- 7] S. Nandiniha, N. Sathesh Kumar, R. Kumar Swamy, N. Venkatesh Reddy, S. K. Alhaf Hussain, M. Srinivas Rao, *Org. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 1630–1644.
- 8] D. Jana, S. Mohapatra, R. Mondal, S. Jaman, K. Prachar, A. Saha, S. Ghosh, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2016**, *8*, 15795–15803.
- 9] A. V. Chobenian, G. L. Bekris, I. R. Jack, W. C. Cushman, L. A. Green, J. L. Izzo, D. W. Jones, B. J. Materson, S. Oport, E. J. Roccollo, *J. Am. Med. Assoc.* **2003**, *289*, 2560–2572.
- 10] P. S. Baran, C. A. Guenora, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5678–5679.
- 11] J. M. Smyth, P. S. Collet, M. Darwish, J. S. Millarship, H. L. Holliday, S. P. Jensen, I. C. McPhee, *J. Clin. Pharmacol.* **2004**, *58*, 749–758.
- 12] F. Zhao, J. Li, Y. Chen, Y. Tian, C. Wu, Y. Ma, Y. Zhou, J. Wang, X. Xie, *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 3828–3838.
- 13] A. C. Ruegel, M. M. Cassaway, A. Kapoor, A. Vardi, S. Majumdar, M. Filizola, E. A. Jayathilak, B. Santos, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6754–6764.
- 14] D. A. Horton, G. T. Douma, M. L. Smythe, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893–893.
- 15] G. F. Humphrey & T. Ruethe, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2675–2911.
- 16] D. E. Taber, R. K. Thirunahari, *Ambedkar* **2011**, *67*, 7155–7210.
- 17] M. Banik, A. Kishikawa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5608–5608; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5730–5735.
- 18] C. Cao, Y. Shi, A. I. Dekon, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 7651–7654.
- 19] X.-G. Liu, Z.-L. Li, J.-W. Xia, F. Ju, J. Zhang, *J. Org. Chem.* **2016**, *72*, 632–637.
- 20] F. Demisi, G. Fabrizi, A. Storz, S. Cacchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8078–8081; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 8777–8779.
- 21] A. Prachella, M. G. Marz, I. Deiana, M. Focini, M. Toldi, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6112–6115.
- 22] L. Adelmann, A. V. Lygin, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 764–767.
- 23] A. Mizukami, Y. Ise, T. Kimachi, K. Inamoto, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 746–751.
- 24] R. C. Larock, F. Ngan Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9690–9690.
- 25] M. Shen, G. Li, B. Z. Lu, A. Hossain, F. Raschegar, V. Ferris, C. H. Senanayake, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4171–4172.
- 26] Y. Kondo, F. Shiga, N. Murata, T. Sakamoto, H. Yamane, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11809–11812.
- 27] L.-C. Chen, S.-C. Yang, H. M. Wang, *Synthesis* **1994**, 335–336.
- 28] E. F. Toole, T. Goto, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 107–105.
- 29] S. Wurtz, S. Rasht, I. J. Neumann, T. Droge, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7230–7232; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7340–7343.
- 30] J. J. Neumann, S. Rasht, T. Droge, S. Wurtz, F. Glorius, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7280–7302.
- 31] Z. Shi, C. Zhang, S. Li, D. Pan, S. Ding, Y. Cui, N. Jiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4577–4579; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4547–4549.
- 32] Y. Wu, I. Dal, N. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9098–9101.
- 33] S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiamoni, A. Farnoni, A. Storz, F. Stabili, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3279–3281.
- 34] T. Guo, E. Huang, L. Yu, Z. Yu, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 295–300.
- 35] S. Cacchi, G. Fabrizi, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2625–2632.
- 36] A. Garcia, P. Sharma, M. Ayra, L. Rubio Perez, M. Amézquita Valverde, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6758–6767.
- 37] K. V. Grushin, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2011–2023.
- 38] Y. Du, L. Li, M. Chen, C. Wu, H. Fan, Y. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 7688–7690.
- 39] S. Kurihara, I. D. Ryland, M. Joo, C. S. J. Coles, H. Janderson, J. Cowley, D. M. Hercules, S. P. Nolan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5187–5189; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5284–5288.
- 40] V. N. Zudin, V. D. Chirakov, M. V. Nekrasov, V. A. Likhobobov, S. I. Yermakov, *J. Organomet. Chem.* **1985**, *269*, 425–430.
- 41] I. Andrus, X. Wang, M. Poma, J. Mertzman, *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 3062–3068.
- 42] I. P. Beletskaya, A. V. Chernikov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3001–3056.
- 43] V. N. Korotchenko, M. R. Gagné, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4877–4881.
- 44] A. R. Chiaros, S. J. Lee, M. R. Gagné, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4912–4929; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4110–4126.
- 45] M. F. Curcio, A. D'Amico, A. Vignola, *Glycoconjugate* **2005**, *24*, 3309–3301.
- 46] K. K. Hill, T. D. W. Cloniger, J. M. Brown, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 901–907; *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1023–1026.

Manuscript received: December 1, 2016

Revised: January 9, 2017

Accepted Article published: January 12, 2017

Final Article published: March 23, 2017