



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

ARILACIÓN DE INDOLES CON SALES DE DIAZONIO, MEDIDADA POR COMPLEJOS DE ORO.

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. ERIC OMAR ASOMOZA SOLÍS

DRA. SUSANA PORCEL GARCÍA

INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM

CIUDAD DE MÉXICO, MAYO DE 2018.



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:

Dr. Anatoly Yatsimirsky

Dra. Teresa Mancilla Percino

Dr. Pandiyan Sarasvathi Thangarasu

Dr. José Guadalupe López Cortés

Dra. Martha Verónica Escárcega Bobadilla.

ESTE TRABAJO SE REALIZÓ EN EL LABORATORIO 2-C, INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM

ASESOR DEL TEMA:

Dra. Susana Porcel García

SUSTENTANTE:

Q. Eric Omar Asomoza Solís

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México, a la Facultad de Química y al Instituto de Química por hacer posible el desarrollo de este proyecto.

A la Dra. Susana Porcel García por la Tutoría y todo el apoyo durante el desarrollo de este proyecto.

Al Honorable Jurado conformado por:

Dr. Anatoly Yatsimirsky, Dra. Teresa Mancilla Percino, Dr. Pandiyan Sarasvathi Thangarasu, Dr. José Guadalupe López Cortés, Dra. Martha Verónica Escárcega Bobadilla.

Al personal técnico y académico del Instituto de Química por todo su apoyo:

Dra. Beatriz Quiroz García (RMN)

M. en C. Elizabeth Huerta Salazar (RMN)

Q. Ma. De los Ángeles Peña González (RMN)

M en C. Héctor Ríos Olivares (RMN)

Dr. Rubén Alfredo Toscano (Rayos X)

M en C. Simón Hernández Ortega (Rayos X)

Ing. Q. Luis Velasco Ibarra (Espectrometría de masas)

Dr. Francisco Javier Pérez Flores (Espectrometría de masas)

Dra. María del Carmen García González (Espectrometría de masas)

M en C. Virginia Gómez Vidales (EPR)

M. en C. Lucía del Carmen Márquez Alonso (HPLC-M)

Q. Eréndira García Ríos (HPLC-M)

M. en C. Lucero Mayra Rios Ruiz (HPLC-M)

M. en C. Everardo Tapia Mendoza (HPLC-M)

A CONACyT por la beca otorgada N° Becario 596759 y a los recursos del proyecto PAPIIT IN202017, por la financiación del proyecto.

-Las dificultades aumentan cuanto más nos acercamos a la meta. -

Johann Wolfgang von Goethe.

Abreviaturas

AcOEt	Acetato de Etilo
CCF	Cromatografía en capa fina
CSA	Ácido camforsulfónico
d	Señal doble
DCM	Diclorometano
DMSO	Dimetilsulfóxido
Et ₂ O	Éter etílico
EtOH	Etanol
HMBC	Heteronuclear multiple-bond correlation spectroscopy
HRMS-DART	High-resolution mass spectrometry DART
HRMS-ESI	High-resolution mass spectrometry ESI
HRMS-FAB	High-resolution mass spectrometry FAB
HSQC	Heteronuclear single quantum coherence spectroscopy
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
m	Señal triple
m/z	Relación masa/carga
MeCN	Acetonitrilo
mg	Miligramo
mL	Mililitro
mmol	Milimol
ppm	Partes por millón
RMN ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de ¹³ C
RMN ¹ H	Resonancia magnética nuclear de ¹ H
s	Señal simple
S _E Ar	Sustitución electrofílica aromática

SET	Single electron transfer
t	Triplete
t.a.	Temperatura ambiente
TEMPO	2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxil
THF	Tetrahidrofurano
δ	Desplazamiento químico expresado en partes por millón
μL	Microlitro
[M+]	Ión molecular
mT	miliTesla

ÍNDICE

ANTECEDENTES.....	- 9 -
<i>SÍNTESIS Y REACTIVIDAD DE ESPECIES ARILORO(III).....</i>	<i>- 9 -</i>
<i>ESPECIES ARILORO(III) OBTENIDAS MEDIANTE PROCESOS DE ACTIVACIÓN C-H Y TRANSMETALACIÓN. ...</i>	<i>- 9 -</i>
<i>ESPECIES ARILORO(III) OBTENIDAS MEDIANTE ADICIÓN OXIDANTE DE HALOGENUROS DE ARILO.</i>	<i>- 13 -</i>
<i>ESPECIES ARILORO(III) OBTENIDAS A PARTIR DE SALES DE ARILDIAZONIO.....</i>	<i>- 15 -</i>
<i>SÍNTESIS DE 3-ARILINDOLES.....</i>	<i>- 20 -</i>
<i>MÉTODOS GENERALES.....</i>	<i>- 20 -</i>
<i>SÍNTESIS DE 3-ARILINDOLES MEDIADA POR ORO.....</i>	<i>- 25 -</i>
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA E HIPÓTESIS.....	- 29 -
OBJETIVOS	- 31 -
<i>OBJETIVO GENERAL.....</i>	<i>- 31 -</i>
<i>OBJETIVOS PARTICULARES.....</i>	<i>- 31 -</i>
ANÁLISIS Y RESULTADOS.....	- 33 -
<i>DESARROLLO Y OPTIMIZACIÓN DE LA REACCIÓN DE ARILACIÓN DE INDOLES MEDIADA POR ORO.....</i>	<i>- 33 -</i>
<i>ESTUDIO DE LA REACCIÓN DE ARILACIÓN DE INDOLES CON SALES DE ARILDIAZONIO EMPLEANDO CANTIDADES CATALÍTICAS DE ORO.</i>	<i>- 40 -</i>
<i>ESTUDIO DEL MECANISMO DE REACCIÓN.....</i>	<i>- 46 -</i>
<i>ESTUDIO DEL EFECTO DEL ANIÓN EN EL PROCESO DE ADICIÓN OXIDANTE</i>	<i>- 46 -</i>
<i>PROPUESTA MECANÍSTICA.....</i>	<i>- 53 -</i>
CONCLUSIONES.....	- 56 -
SECCIÓN EXPERIMENTAL	- 59 -
<i>INFORMACIÓN GENERAL.....</i>	<i>- 59 -</i>
BIBLIOGRAFÍA	- 70 -

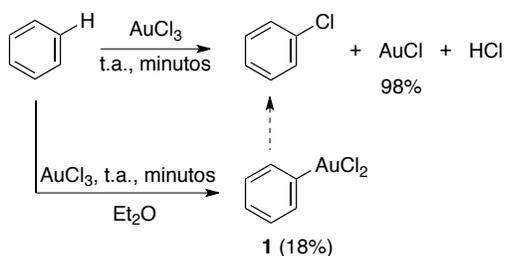
ANTECEDENTES

ANTECEDENTES

SÍNTESIS Y REACTIVIDAD DE ESPECIES ARILORO(III).

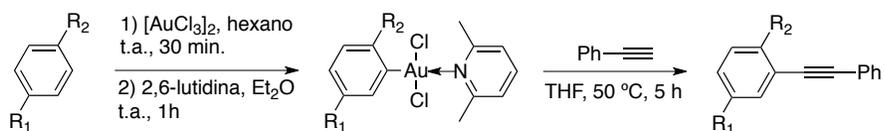
ESPECIES ARILORO(III) OBTENIDAS MEDIANTE PROCESOS DE ACTIVACIÓN C-H Y TRANSMETALACIÓN.

En 1931, Kharash e Isbell describieron por primera vez una reacción de funcionalización de benceno a través de especies ariloro(III).¹ Estos autores observaron que la adición de AuCl_3 sobre benceno a temperatura ambiente, genera una solución roja con desprendimiento inmediato de HCl. Después de unos minutos, precipita AuCl en un 98% de rendimiento respecto a la cantidad inicial de AuCl_3 , y se forma clorobenceno (Esquema 1). Los autores propusieron un mecanismo de reacción que involucra un paso inicial de sustitución electrofílica aromática del AuCl_3 sobre el anillo, el cual genera un complejo diclorofeniloro(III) (**1**) y un equivalente de HCl. Esta especie que probablemente existe en forma dimérica en disolución, fue aislada en un 18% tras la adición de Et_2O después de unos minutos. Posteriormente ocurre una eliminación reductora que da lugar a clorobenceno y AuCl.



Esquema 1. Cloración oxidativa de benceno con AuCl_3 .

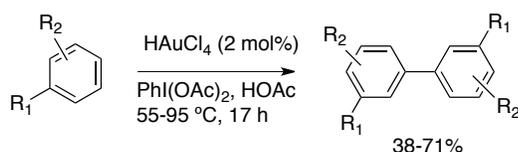
La formación directa de una especie ariloro(III) de tipo **1** a partir de un areno no funcionalizado es sobresaliente, si tenemos en cuenta que el proceso equivalente con paladio requiere la presencia de un grupo funcional en el areno.² Curiosamente el potencial de este nuevo método para funcionalizar arenos, no fue investigado a mayor profundidad hasta 70 años más tarde. En el año 2001, Fuchita y colaboradores empleando ligantes estabilizantes como la 2,6-lutidina, pudieron aislar y caracterizar una serie de complejos ariloro(III) a partir de los correspondientes arenos, y llevar a cabo posteriormente una reacción de acoplamiento con fenilacetileno generando diarilacetilenos (Esquema 2).³



Esquema 2. Síntesis de diarilacetilenos a partir de cantidades estequiométricas de complejos ariloro(III).

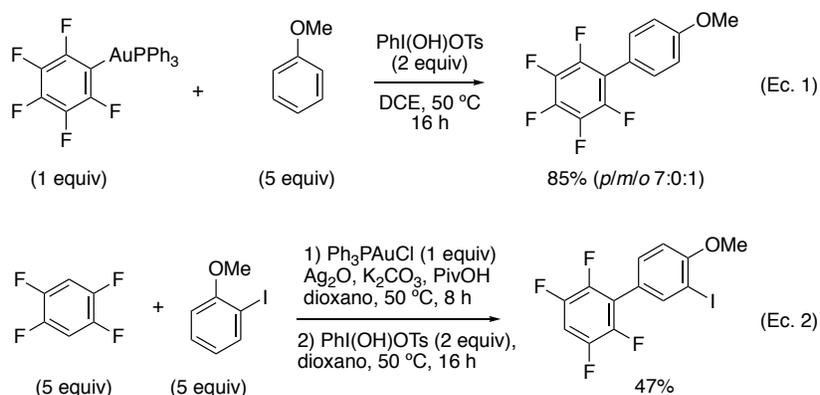
Para que estas reacciones de funcionalización de un areno con Au(III), tuviesen realmente un potencial sintético, el proceso debía ser catalítico, y para ello era necesario que las especies de Au(I) generadas después de la eliminación reductora, fuesen reoxidadas a Au(III). A diferencia de otros metales de transición, este paso elemental con oro, presenta una mayor dificultad, debido al alto potencial redox del par Au(I)/Au(III) ($E_0 = +1.41V$).⁴

En 2008, Tse y colaboradores describieron por primera vez la síntesis de biarilos a partir de arenos sencillos, empleando una cantidad catalítica de HAuCl_4 (2 mol%), y $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ como oxidante estequiométrico de sacrificio (Esquema 3).⁵ La regioselectividad de la reacción es consistente con un mecanismo de sustitución electrofílica aromática (S_EAr), mediante el cual se genera un complejo diariloro(III) intermedio, que experimenta una eliminación reductora para dar el biarilo y Au(I). Finalmente, el $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ completa el ciclo catalítico reoxidando la especie de Au(I) a Au(III).



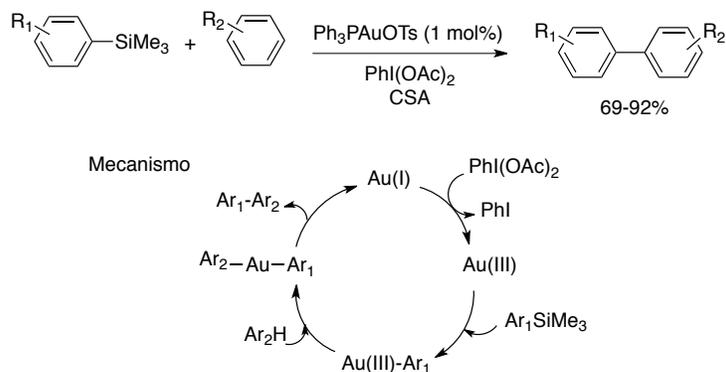
Esquema 3. Acoplamiento oxidativo de arenos catalizado por oro en presencia de $\text{PhI}(\text{OAc})_2$.

Esta metodología permitía la obtención de bisarilos simétricos, sin embargo, presentaba el inconveniente de que no era aplicable en la síntesis de bisarilos asimétricos. En el año 2013, el grupo de Larrosa encontró una estrategia para obtener bisarilos asimétricos, aunque de nuevo requería el empleo de cantidades estequiométricas de oro.⁶ Basándose en resultados previos del grupo, que mostraban que los arenos deficientes en densidad electrónica, reaccionan con complejos de Au(I) para dar especies ariloro(I),⁷ prepararon una serie de complejos ariloro(I) conteniendo un grupo arilo electroattractor. Posteriormente, sometió estos complejos a oxidación con $\text{PhI}(\text{OH})\text{OTs}$ para obtener los correspondientes complejos de ariloro(III) y los sometió a reacción con arenos ricos en densidad electrónica. En general, se obtuvieron buenos rendimientos del acoplamiento cruzado, y una regioselectividad al igual que en los casos anteriores, consistente con un mecanismo de S_EAr . En el Esquema 4 (Ec. 1), se muestra un ejemplo en el que se acopla el complejo pentafluorofeniloro(I) con anisol y un ejemplo de esta metodología en one-pot (Ec. 2), en el cual la especie ariloro(III) se genera *in situ*.



Esquema 4. Acoplamiento cruzado oxidativo de arenos mediado por Au(I)/Au(III).

Con el objetivo de sintetizar bisarilos asimétricos bajo condiciones más suaves y empleando una cantidad catalítica de oro, Lloyd-Jones y Russell en lugar de utilizar como fuente del arilo solo arenos sencillos, emplearon arilsilanos y arenos, los cuales lograron acoplar en presencia de Ph_3PAuOTs (1mol%), $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, y CSA (Esquema 5).⁸ Los arilsilanos son fuentes deseables de grupos arilo en reacciones de acoplamiento oxidativo, ya que son fáciles de preparar y purificar y además son estables frente a la oxidación con oxidantes externos. Es conocido que los arilsilanos reaccionan vía mecanismos de $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$, dando la sustitución en la posición *ipso* al grupo sililo, con lo cual se puede controlar en mayor medida la regioselectividad de la reacción. De acuerdo con estudios cinéticos llevados a cabo en el grupo, la reacción procede vía oxidación del complejo de Au(I) para dar una especie de Au(III), la cual evoluciona mediante dos $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ consecutivas en primer lugar con el arilsilano y en segundo lugar con el areno, y posteriormente experimenta un proceso de eliminación reductora.

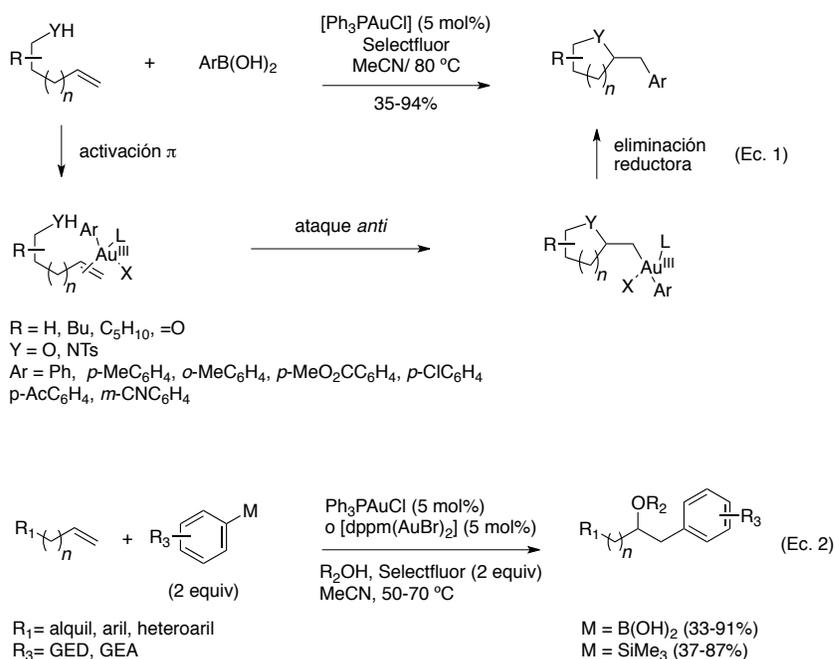


Esquema 5. Acoplamiento cruzado de arilsilanos y arenos catalizado por Au.

Las especies ariloro(III) además de emplearse para la obtención de enlaces arilo-arilo, se han incorporado en procesos que involucran varias transformaciones consecutivas, permitiendo aumentar la complejidad estructural de los productos obtenidos. Así, por ejemplo, el grupo de Zhang y colaboradores empleando ácidos arilborónicos como fuente del arilo, alquenos funcionalizados con un heteroátomo, Ph_3PAuCl (5 mol%) como

catalizador y Selectfluor como agente oxidante, logró acoplar en una sola transformación una reacción de arilación junto con un proceso de ciclación (Esquema 6, Ec. 1).⁹ De acuerdo a estudios mecanísticos, en presencia del ácido arilborónico y Selectfluor, se genera la especie de Ph_3PAuArX . Esta especie de Au(III) se coordina al alqueno promoviendo el ataque *anti* del nucleófilo (tosilamida o alcohol), lo que da lugar a la formación de un ciclo. Finalmente, mediante eliminación reductora se forma un enlace C-Ar y se regenera el complejo Ph_3PAuCl .

Una reactividad similar en versión intermolecular, fue reportada por Toste y colaboradores usando el complejo bimetalico de Au(I) $[\text{dppm}(\text{AuBr})_2]$ ($\text{dppm} = 1,1\text{-bis}(\text{difenilfosfino})\text{metano}$) (Esquema 6, Ec. 2).¹⁰ Al parecer este complejo bimetalico presenta una mayor actividad debido a su capacidad para estabilizar especies Au(III) mediante interacciones aurofilicas Au(I)-Au(III). En este proceso, como precursor del arilo se pueden emplear tanto ácidos arilborónicos como ariltrimetilsilanos.

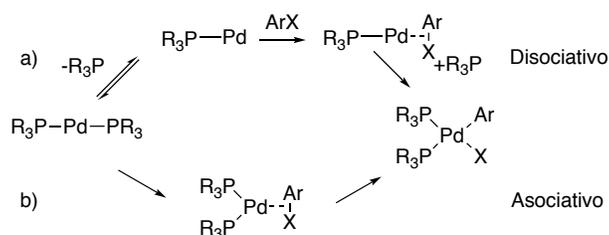


Esquema 6. Heteroarilación de alquenos catalizada por oro.

ESPECIES ARILORO(III) OBTENIDAS MEDIANTE ADICIÓN OXIDANTE DE HALOGENUROS DE ARILO.

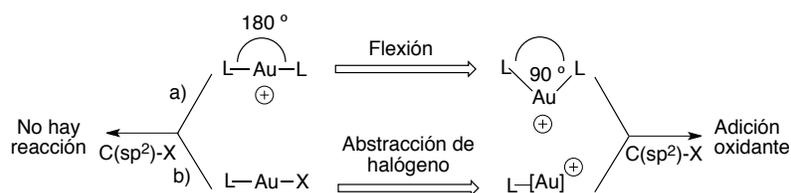
En los procesos anteriormente descritos, la formación del enlace arilo-Au(III) se lleva a cabo partiendo de complejos de Au(III) vía activación C-H de uno de los enlaces del areno, o bien, vía transmetalación con silicio o boro. No obstante, en los últimos años se han realizado muchos esfuerzos para formar el enlace arilo-Au(III) partiendo de complejos de Au(I) y empleando una reacción organometálica elemental como es la adición oxidante.¹¹ Esta reacción elemental tan común en elementos como paladio, es difícil de llevar a cabo con oro debido al alto valor del potencial redox del par Au(I)/Au(III) y a las particulares preferencias de coordinación del oro. Fernández y M. Bickelhaupt llevaron a cabo un estudio sistemático de los factores que controlan la adición oxidante de halogenuros de arilo a Au(I) mediante cálculos DFT.¹² Como resultado, llegaron a la conclusión de que el principal factor que controla la reacción, es la energía de tensión asociada con la deformación de los reactivos desde su energía de equilibrio a la geometría que adoptan en el estado de transición. Observaron que esta tensión es debida principalmente al cambio del ángulo en el complejo de oro de partida, desde una disposición lineal a una disposición plano-cuadrada. Por otro lado, encontraron que la reacción es favorecida para yodoarilos, triflatos de arilo y complejos de Au catiónicos del tipo de L-Au⁺ donde L es un ligante fosfina o carbeneo.

Por tanto, los factores que gobiernan la reactividad de los complejos de Au(I) son muy diferentes de los que gobiernan la reactividad de los complejos de Pd(0) análogos. Las especies dicoordinadas de Pd(0) (L₂Pd(0), L = R₃P, NHC ...), experimentan rápidamente la adición oxidante de halogenuros de arilos a través de dos mecanismos: a) disociación de un ligante L, coordinación del sustrato Ar-X a la especie monocoordinada de Pd(0), adición oxidante concertada y recoordenación de un ligante L, o b) coordinación directa del sustrato Ar-X con la especie L₂Pd(0) con flexión del ángulo L-Pd-L, seguida de una adición oxidante concertada (Esquema 7).



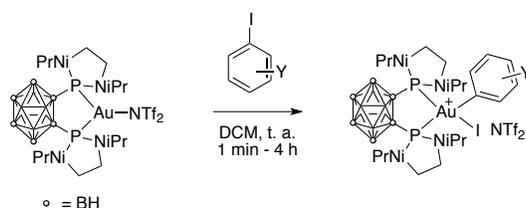
Esquema 7. Mecanismo general de adición oxidante de halogenuros de arilo sobre complejos L₂Pd(0).

Comparativamente este escenario mecanístico es difícilmente trasladable a los complejos de Au(I). Debido a efectos relativistas,¹³ la disociación de un ligante en una especie dicoordinada de oro como $[L_2Au]^+$ y $LAuX$ está altamente desfavorecida,¹⁴ y además, estos complejos lineales de Au(I) presentan una alta resistencia a coordinarse con un tercer ligante,¹⁵ debido a que la deformación de la geometría lineal conlleva una energía muy alta.¹² Por tanto, las propiedades específicas del oro requieren modificar su esfera de coordinación. Hasta el momento han funcionado dos aproximaciones basadas en complejos catiónicos monocoordinados de tipo $[LAu]^+$ (Esquema 8, vía b) y complejos dicoordinados flexionados $[L_2Au]^+$ (Esquema 8, vía a).



Esquema 8. Métodos para obtener especies reactivas de Au(I) frente a la adición oxidante.

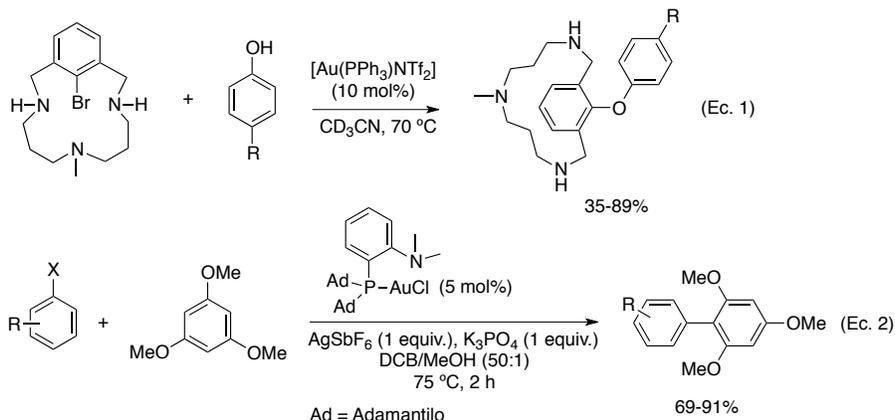
En el año 2014 se describió el primer ejemplo de adición oxidante de Au(I) sobre un halogenuro de arilo, siguiendo la aproximación de la vía a (Esquema 8). Mediante el empleo de complejos de Au(I) con ligantes difosfina-carboranos, el grupo de D. Bourissou consiguió llevar a cabo la adición de yoduros de arilo para dar los correspondientes complejos de Au(III), a temperatura ambiente y en tiempos cortos de reacción.¹⁶ Este tipo de ligantes, forzan al átomo de oro a adoptar una geometría angular disminuyendo la energía del proceso de oxidación (Esquema 9, Ec. 1).



Esquema 9. Adición oxidante de complejos de Au(I) en presencia de ligantes difosfina-carboranos.

No obstante, la fuerte preferencia del Au(I) para adoptar una geometría lineal limita gravemente la capacidad de modulación de los ligantes, lo que restringe el alcance de esta aproximación. Por otro lado, los complejos catiónicos monocoordinados de tipo $[LAu]^+$ (Esquema 8, vía b), son fáciles de obtener y han posibilitado el proceso de adición oxidante cuando el complejo de Au(III) que resulta se encuentra tetracoordinado. Así, el grupo de Xavi Ribas en 2015 logró describir la primera reacción de adición oxidante de un halogenuro de arilo sobre el complejo catiónico $[Au(PPh_3)NTf_2]^+$, empleando un halogenuro de arilo con estructura macrocíclica que permite estabilizar la especie de Au(III) que se genera, mediante coordinación con átomos de nitrógeno. En esta ocasión los complejos de Au(III) intermedios se hicieron reaccionar con fenoles generando productos

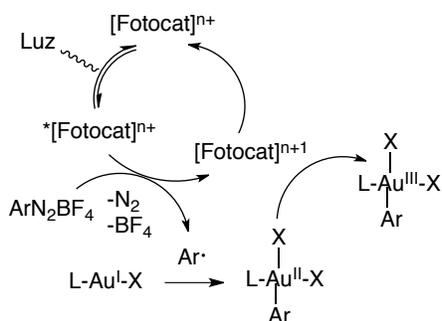
de acoplamiento C(sp²)-O (Esquema 10, Ec. 1).¹⁷ Más recientemente, el grupo de D. Bourissou ha descrito una reacción de acoplamiento de halogenuros de arilo con 1,3,5-trimetoxibenceno empleando complejos de catiónicos de Au(I), generados *in situ*, con ligantes hemilábiles bidentados de tipo [R₂P(*o*-C₆H₄)N₂]. Estos ligantes se unen al átomo de Au(I) a través de la fosfina y permiten estabilizar el complejo de Au(III) que se genera mediante la coordinación con el átomo de nitrógeno (Esquema 10, Ec. 2).¹⁸



Esquema 10. Reacciones de acoplamiento cruzado de halogenuros de arilo catalizadas por Au(I).

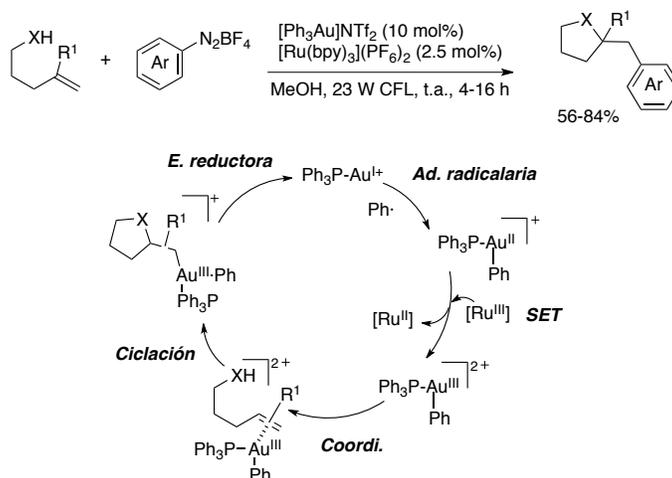
ESPECIES ARILORO(III) OBTENIDAS A PARTIR DE SALES DE ARILDIAZONIO.

Como se ha observado en el apartado anterior, para que la adición oxidante de complejos de Au(I) con halogenuros de arilo se puede llevar a cabo, se requiere de un diseño racional de ligantes que cumplan con ciertas características estructurales y electrónicas. Como alternativa, en lugar de halogenuros de arilo, varios autores se han interesado en emplear como precursores de las especies ariloro(III) sales de diazonio. En este caso en lugar de llevar a cabo la oxidación de Au(I) a Au(III) en un solo paso, se realiza vía dos transferencias monoeléctricas consecutivas y en general junto con el catalizador de oro, se requiere la presencia de un catalizador fotoredox que se activa en presencia de luz blanca o azul.¹⁹ El catalizador fotoredox absorbe luz pasando a un estado excitado, que promueve la generación de radicales arilo por reacción con las sales de arildiazonio (Esquema 11). Estos radicales se adicionan sobre el complejo de Au(I) dando lugar a una especie de Au(II), la cual experimenta posteriormente una segunda oxidación monoeléctrica que genera la especie de Au(III). Evidencias de la oxidación estequiométrica de Au(I) con radicales arilo se deben al trabajo pionero de Puddephat²⁰ en 1970 y más recientemente al trabajo de Toste²¹ empleando yoduro de trifluorometilo. Además, en el año 2005 Corma y colaboradores demostraron que aril- y benzil- radicales generados *in situ*, eran capaces de reaccionar con Au(I) e incluso con oro coloidal para generar especies orgánicas de Au(III).²²



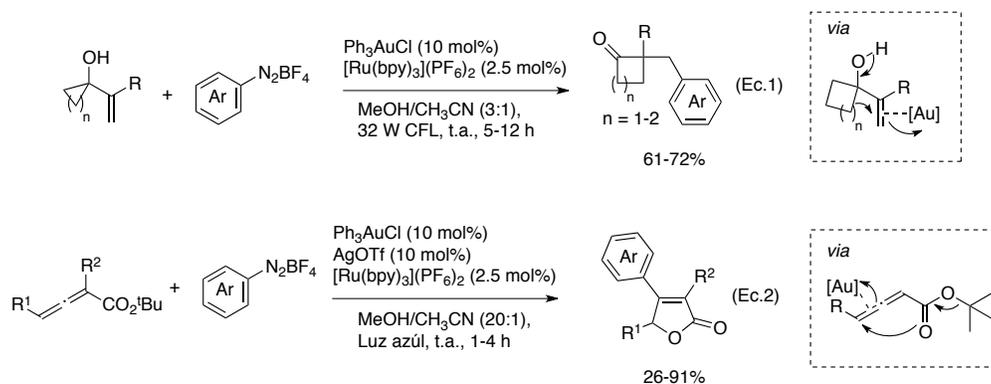
Esquema 11. Adición oxidante de Au(I) mediante dos oxidaciones monoeléctricas.

Uno de los trabajos pioneros de catálisis dual oro/fotocatalizador fue desarrollado por el grupo de Glorius.²³ Este grupo describió una reacción de oxi- y aminoarilación de alquenos a temperatura ambiente empleando una cantidad catalítica del fotocatalizador $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$ y el catalizador de oro $[\text{Ph}_3\text{PAu}]\text{NTf}_2$ en presencia de luz (Esquema 12). Bajo estas condiciones se evita el empleo de agentes oxidantes y la formación de productos de homoacoplamiento. El mecanismo de la reacción fue estudiado teóricamente por el grupo de Yu en China.²⁴ De acuerdo con cálculos DFT llevados a cabo por este grupo, la reacción comienza con una adición radicalaria sobre el complejo de Au(I) de un radical arilo proveniente de la oxidación del complejo de Ru(II) activado por irradiación con luz. De este modo se genera una especie arilAu(II) y el complejo de rutenio se oxida a Ru(III). Posteriormente este complejo oxida la especie arilAu(II) a arilAu(III) y se reduce a Ru(II) (SET). Debido a su electrofilia, la especie arilAu(III) se coordina al alqueno promoviendo el ataque nucleofílico del heteroátomo. Como consecuencia se produce una ciclación, que termina mediante una eliminación reductora que da lugar a la formación de un enlace C-C y regenera la especie de Au(I).



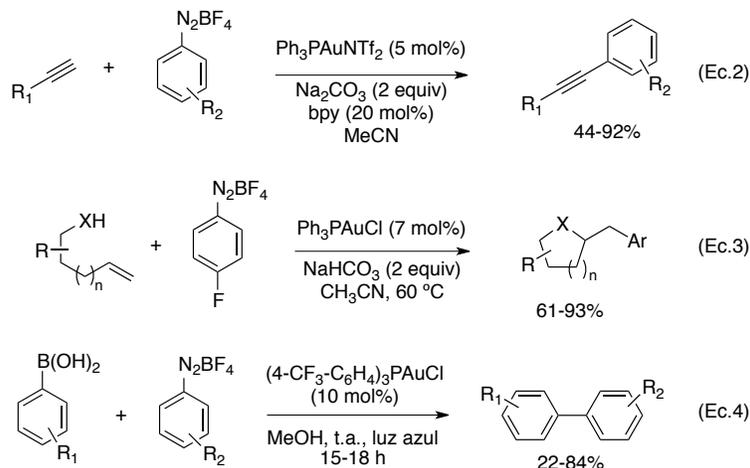
Esquema 12. Oxi- y aminoarilación de alquenos mediada por Au y un fotocatalizador de Ru.

Esta metodología ha atraído la atención de varios grupos de investigación y se han desarrollado elegantes acoplamientos que involucran un proceso tándem ciclación/formación de enlace C-C. Así, por ejemplo, el grupo de Toste estudió una arilación expansiva de alquénil cicloalcanoles que da lugar a la formación de cetonas cíclicas (Esquema 13, Ec. 1).²⁵ Por otro lado, el grupo de Shin, describió una ciclación arilativa que involucra un acoplamiento C(sp²)-C(sp²) con alenoatos en el cual se generan butenolidas (Esquema 13, Ec. 2).²⁶



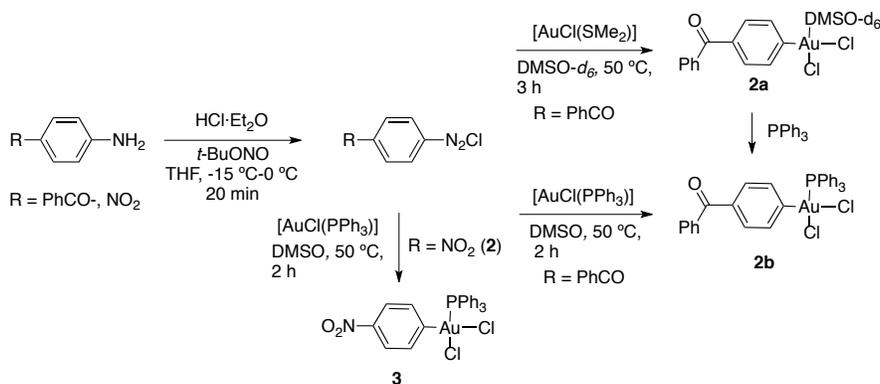
Esquema 13. Procesos tándem arilación-ciclación mediados por Au y un fotocatalizador de Ru.

En algunos casos se ha observado que la oxidación se puede inducir así misma, en ausencia del catalizador fotoredox, térmicamente, mediante el empleo de una base, o bajo irradiación directa. Así, por ejemplo la reacción descrita por Shin (Esquema 13, Ec.2) procede también en ausencia de luz y catalizador fotoredox, si la formación de radicales se induce térmicamente.²⁶ En el año 2015 Chen y Shi describieron una reacción de acoplamiento de alquinos terminales con sales de arildiazonio para dar arilacetilenos, catalizada por Ph₃PAuNTf₂ (5 mol%), en presencia del ligante bipyridina (20 mol%) y Na₂CO₃ como base (Esquema 14, Ec. 2).²⁷ Esta reacción tampoco requiere el empleo de un catalizador fotoredox y los autores subrayan, de acuerdo a estudios mecanísticos, el importante papel del ligante bipyridina para la liberación de nitrógeno y la formación del enlace ariloro(III). Posteriormente en 2017 Shi mostró que varias de las reacciones que se habían reportado con asistencia de un catalizador fotoredox, se pueden llevar a cabo en su ausencia si se activa la sal de diazonio con una base. El papel de la base es promover la formación de radicales arilo, y en muchas ocasiones esta activación es comparativamente más efectiva (Esquema 14, Ec. 3). Finalmente, en 2017 el grupo de Hashmi describió una reacción de acoplamiento de ácidos arilborónicos con sales de arildiazonio, catalizada por el complejo (4-CF₃-C₆H₄)₃PAuCl (10 mol%), que procede con luz azul, pero sin la necesidad de incorporar un catalizador fotoredox (Esquema 14, Ec. 4).²⁸



Esquema 14. Reacciones de acoplamiento con especies ariloro(III) generadas en ausencia de catalizador fotoredox.

En relación con estos resultados, en nuestro grupo de investigación hemos observado, que es posible preparar complejos ariloro(III) bajo condiciones térmicas, sin la necesidad de emplear un catalizador fotoredox. En 2016 pudimos comprobar que complejos de tipo $[\text{AuCl}(\text{L})]$ ($\text{L} = \text{SMe}_2, \text{PPh}_3$), experimentan de manera limpia una reacción de adición oxidante con cloruros de arildiazonio, en DMSO como disolvente bajo calentamiento a 50°C , para dar complejos $[\text{AuArCl}_2(\text{L})]$ (Esquema 15).²⁹ Interesantemente, los complejos de adición oxidante con un ligante Ph_3P (**2b** y **3**) resultaron ser suficientemente estables al medio ambiente y pudieron ser aislados y caracterizados mediante difracción de rayos X (Figura 1).



Esquema 15. Adición oxidante de $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$ y $[\text{AuCl}(\text{PPh}_3)]$ con ArN_2Cl .

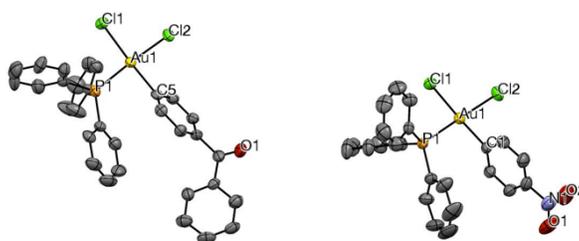
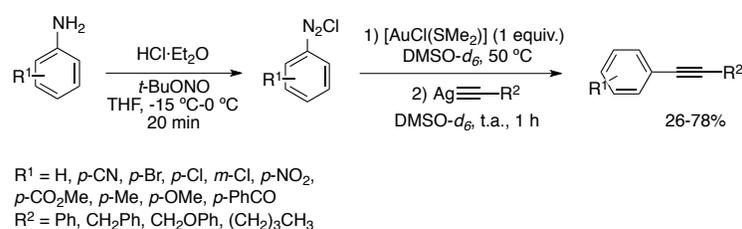


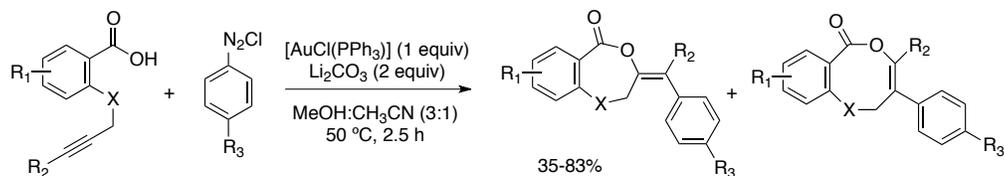
Figura 1. Diagrama ORTEP para **2b** (izquierda) y **3** (derecha).

Estos intermedios pudieron ser utilizados como electrófilos en una reacción de acoplamiento C-C con acetiluros de plata con rendimientos que oscilan entre moderados y buenos (Esquema 16).



Esquema 16. Acoplamiento de anilinas con acetiluros de plata mediado por complejos de ariloro(III).

Más recientemente, dentro del grupo se ha estudiado la aplicabilidad de este protocolo de preparación de complejos ariloro(III), en la obtención de enol-lactonas mediante una reacción tándem de ciclación/acoplamiento C-C. Hemos observado que ácidos alquinóicos derivados del ácido salicílico y sus derivados, experimentan una reacción de ciclación arilativa en presencia de complejos $[\text{AuArCl}_2(\text{L})]$ obtenidos *in situ*, a partir de sales de diazonio y $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$. La reacción es inducida térmicamente y procede incluso en ausencia de luz. Los productos obtenidos son enol-lactonas de 7 y 8 miembros en las que el doble enlace se encuentra tetrasustituido (Esquema 17).³⁰



X = O, S, NTs;
 R₁ = 4-OMe, 5-OMe, 3-Me, 4-Cl, 5-Cl;
 R₂ = H, CH₃, *n*-But, Ph, 4-NO₂C₆H₄, 4-OMeC₆H₄;
 R₃ = Cl, Br, CN, C₆H₅, OMe;

Esquema 17. Ciclación arilativa de ácidos alquinoicos con sales de diazonio mediada por oro.

SÍNTESIS DE 3-ARILINDOLES.

MÉTODOS GENERALES.

El esqueleto del indol es un componente estructural clave en varios productos naturales, compuestos farmacéuticos, colorantes, productos agrícolas, cosméticos y saborizantes.³¹ Los 3-arilindoles, derivados del mismo, poseen así mismo varias actividades interesantes como se muestra en la Figura 2. Por ejemplo, el 4-fluoro-3-fenilindol puede inhibir la brasini glucosiltransferasa, una enzima de desintoxicación de fitoalexina que proviene de hongos *Sclerotinia sclerotiorum*.³² Otro ejemplo es la murrapanina, que fue aislada de la corteza de la raíz de *Murraya paniculata* var *omphalocarpa* y se utiliza para los tratamientos de leucemia linfocítica, adenocarcinoma pulmonar y adenocarcinoma de colon.³³ La fluvastatina, es un medicamento multiuso para el colesterol alto y la prevención de enfermedades cardiovasculares, que también tiene actividad antiviral contra la hepatitis C.³⁴ Además de los ejemplos mencionados, los 3-arilindoles actúan como potentes antagonistas del receptor de la progesterona y pueden usarse para el tratamiento de fibrosis uterina.³⁵

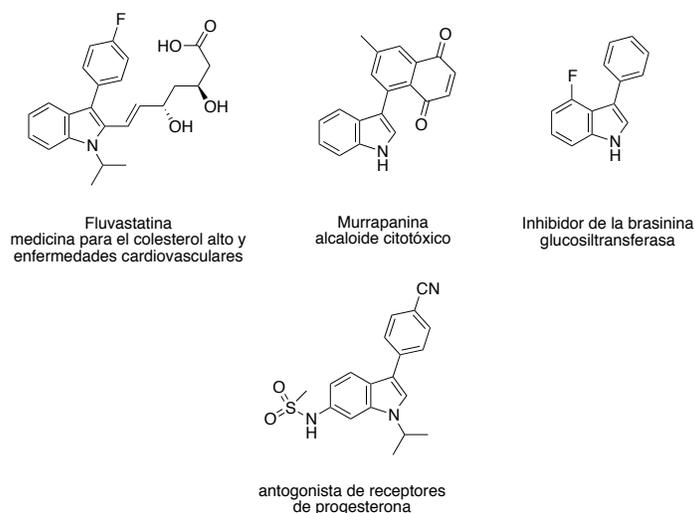
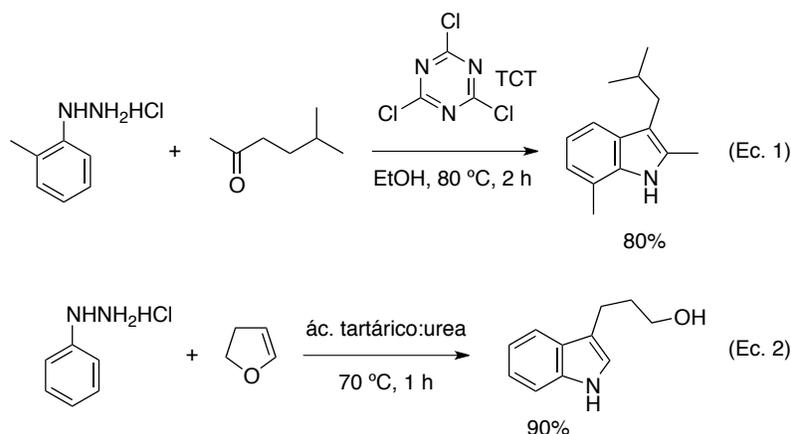


Figura 2. 3-Arilindoles farmacéuticamente activos.

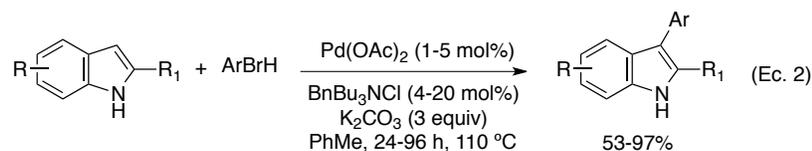
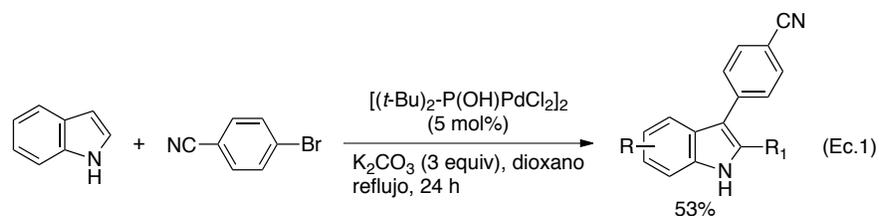
Uno de los métodos más utilizados en la síntesis de 3-arylindoles es la síntesis de indoles de Fisher.³⁶ Desde su descubrimiento se han explorado varios catalizadores para la ciclación de las aril hidrazonas. Entre los métodos más recientes se puede citar el uso de TCT (2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina) como catalizador (Esquema 18. Ec.1),^{36c} o el método descrito en 2012 por Baskaran y König que lleva a cabo la síntesis en una mezcla de bajo punto de fusión (ácido tartárico-dimetilurea) (Esquema 18, ec.2).^{36b} Esta mezcla actúa a la vez como catalizador y disolvente de la reacción, con la ventaja de que puede ser reciclada.



Esquema 18. Síntesis de 3-arylindoles mediante síntesis de Fisher.

Otro de los métodos más ampliamente utilizados se basa en la arilación de indoles catalizada por Pd. En la mayoría de los casos esta reacción da lugar a indoles arilados en la posición 2,³⁷ pero se han descrito algunos protocolos que permiten una arilación regioselectiva en posición 3. En 2007, Zhang y colaboradores demostraron que es posible llevar a cabo la arilación de indoles en 3, cuando se trata bromuros de arilo con K_2CO_3 , en reflujo de dioxano en presencia de $Pd(OAc)_2(PPh_3)_2$ (5 mol%) o $[(t-Bu)_2P(OH)]_2PdCl_2$ (5 mol%)

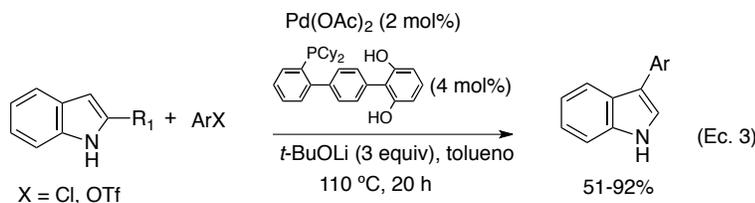
(Esquema 19, Ec. 1).³⁸ Posteriormente Cusati y Djakovitch describieron un protocolo de arilación de indoles en posición 3, basado en el empleo del catalizador heterogéneo $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_4]^{2+}/\text{NaY}$, aunque este método no es aplicable a bromuros de arilo desactivados.³⁹ En 2008 Bellina y Rossi, reportaron un método válido para halogenuros de arilo desactivados, que podía ser llevado a cabo sin atmósfera inerte en ausencia de ligantes. El procedimiento emplea K_2CO_3 como base, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ como catalizador y cloruro de bencil(tributilamonio) (Esquema 19, Ec. 2).⁴⁰



R = H, 5-OMe, 5-Me

R¹ = H, Me, Ph

Ar = Ph, 4-MeOC₆H₄, 4-EtO₂CC₆H₄, 2-MeC₆H₄, 3,4,5-(MeO)C₆H₂



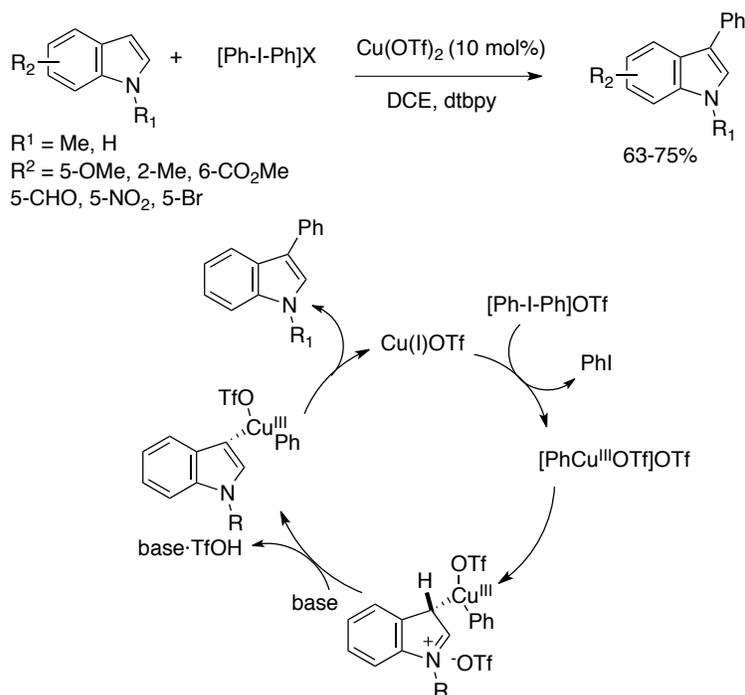
X = Cl, OTf

Esquema 19. Arilación de indoles en posición 3 con halogenuros de arilo mediada por paladio.

Más recientemente el grupo de Manabe en Japón ha reportado la arilación regioselectiva de indoles en posición 3, empleando cloruros y triflatos de arilo, *t*-BuOLi (3 equiv) como base, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2 mol%) como catalizador y el ligante dihidroxiterfenilfosfina (Esquema 19, Ec. 3). Al parecer el ligante ejerce un papel clave en la regioselectividad de la reacción formando un complejo con las sales de litio, que dirige el ataque hacia la posición 3.⁴¹

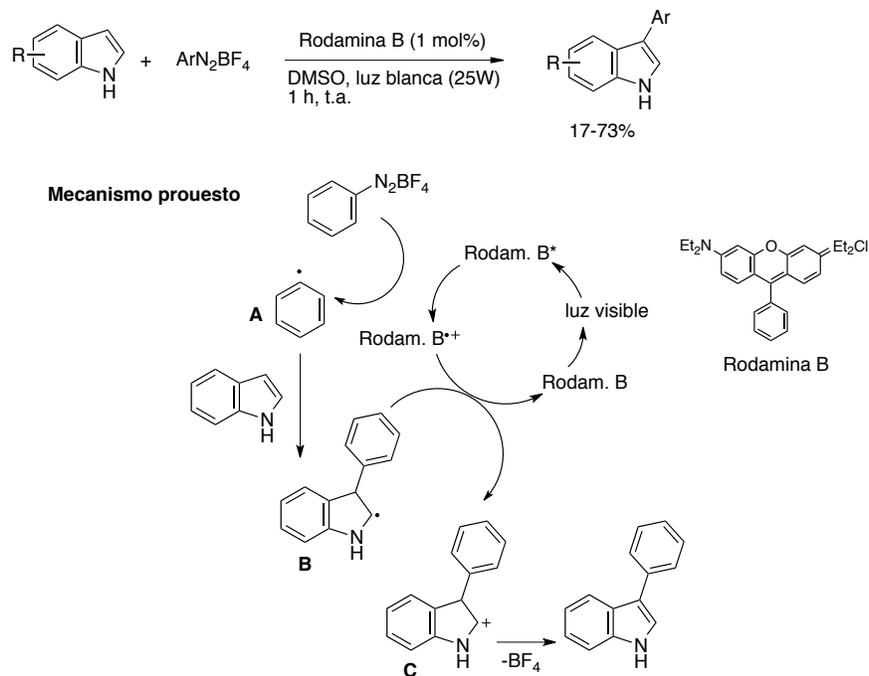
Junto con el paladio se han utilizado otros metales como el cobre para llevar a cabo la arilación directa de indoles en posición 3. En el año 2008 el grupo de Gaunt observó que los *N*-metil indoles pueden arilarse regioselectivamente en posición 3 empleando reactivos de yodo hipervalente y cantidades catalíticas de Cu(II) (Esquema 20).⁴² De acuerdo con los autores, la reacción procede vía reducción inicial de la especie de Cu(II) a Cu(I). Posteriormente el reactivo de yodo hipervalente oxida la sal de Cu(I) dando lugar a un intermedio

electrofílico Cu(III)-arilo el cual realiza un ataque sobre el indol en posición 3. Finalmente, ocurre una rearomatización vía ruptura del enlace C-H seguida de una etapa de reacción de eliminación reductora.



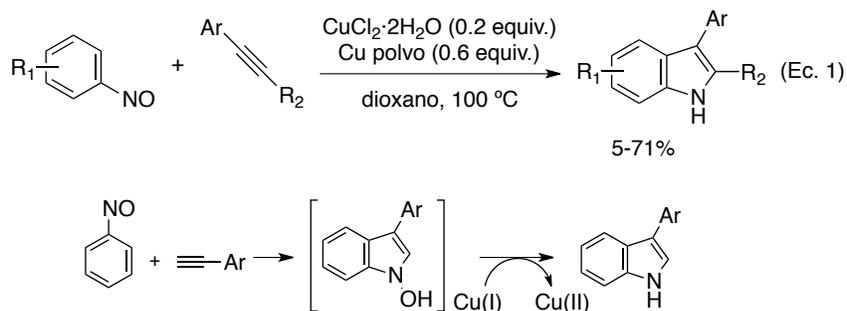
Esquema 20. Arilación de indoles con complejos de cobre y reactivos de yodohipervalente.

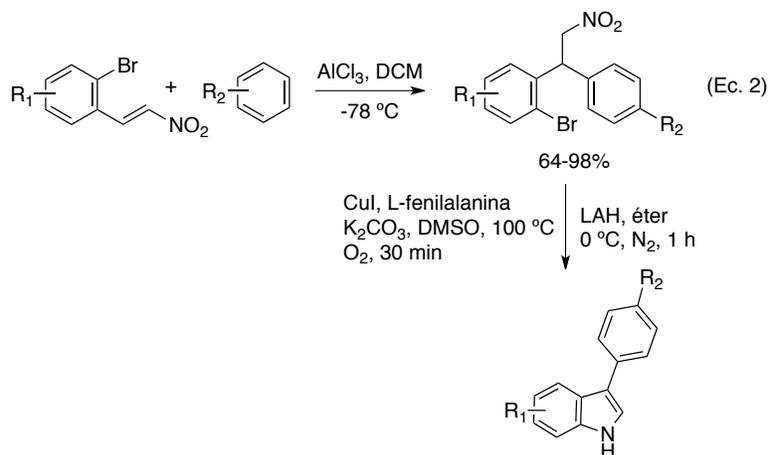
La arilación directa de indoles en posición 3, puede así mismo realizarse, en ausencia de un catalizador metálico cuando se emplean como fuente del arilo sales de arildiazonio y la reacción es irradiada con luz blanca en presencia de un fotocatalizador (Rodamina B) (Esquema 21).⁴³ El alcance de la reacción es amplio, obteniéndose los mejores resultados cuando el indol y la sal de diazonio se encuentran sustituidos con grupos electrodonadores. Se comprobó que, si el indol se encuentra sustituido en 3, la reacción no procede. Por otro lado, se pudo observar que la adición de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (TEMPO) como trampa de radicales, inhibe la reacción lo que sugiere la participación de radicales en la reacción. En base a estos resultados los autores sugirieron el siguiente mecanismo de reacción: inicialmente se forma un radical arilo **A** por transferencia de energía del estado excitado de la Rodamina B a la sal de arildiazonio. Este radical se adiciona al indol generando el radical intermedio **B**, el cual es oxidado al carbocatión **C** por la Rodamina B. Finalmente **C** se desprotona, regenerando el sistema aromático que conduce al producto de arilación final.



Esquema 21. Arilación de indoles con sales de diazonio y un fotocatalizador.

Por último, junto a la síntesis de indoles de Fisher y los métodos de arilación directa, se han desarrollado dos metodologías alternas que emplean cobre como catalizador. La primera se basa en la construcción del anillo del indol a partir de nitrosoarenos y alquinos (Esquema 22, Ec. 1).⁴⁴ En 2011 Srivastava describió un protocolo en dos etapas que involucra la ciclación de un nitrosoareno y de un alquino seguida de una desoxigenación, empleando cantidades catalíticas de $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y Cu en polvo. Bajo estas condiciones se generan especies de CuI *in situ*, que son las que llevan a cabo la desoxigenación. La segunda metodología fue desarrollada por el grupo de Yao en 2016. Se basa en una reacción de acoplamiento intramolecular de tipo Ullman de 2-bromoarilamino alcanos (Esquema 22, Ec. 2).⁴⁵ Estos se preparan a partir de 2-bromoarilnitroalcanos, los cuales son a su vez obtenidos mediante una alquilación de Friedel-Crafts de β -nitroestirenos.

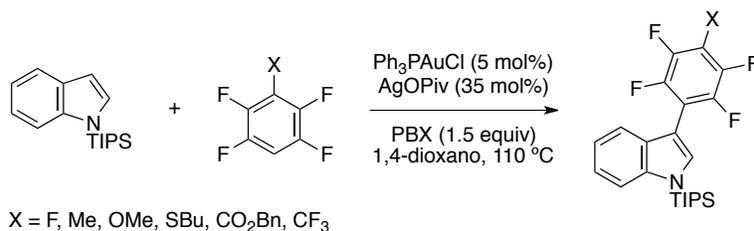




Esquema 22. Síntesis de 3-arylindoles catalizadas por Cu.

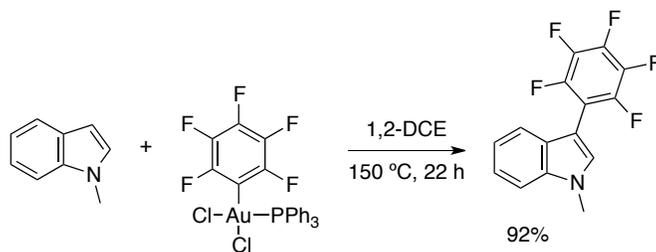
SÍNTESIS DE 3-ARILINDOLES MEDIADA POR ORO.

A la fecha se han reportado varios métodos para la síntesis de 3-arylindoles mediados o catalizados por oro. Entre ellos el más utilizado se basa en la arilación directa del anillo del indol con especies ariloro(III) procedentes de diversas fuentes. En 2015 el grupo de Larrosa describió que es posible llevar a cabo la arilación regioselectiva de indoles en posición 3, empleando anillos aromáticos perfluorados, Ph_3PAuCl (5 mol%) como catalizador, en presencia de AgOPiv (35mol%) y de 1-pivaloiloxi-1,2-benzodioxol-3(1H)-ona (PBX) como oxidante estequiométrico (Esquema 23, Ec. 1).⁴⁶ Esta transformación es remarcable si se tiene en cuenta que se consigue un control total de la selectividad del acoplamiento sin que se observen productos de homoacoplamiento. No obstante, tiene la limitante de que es aplicable sólo a anillos aromáticos perfluorados.



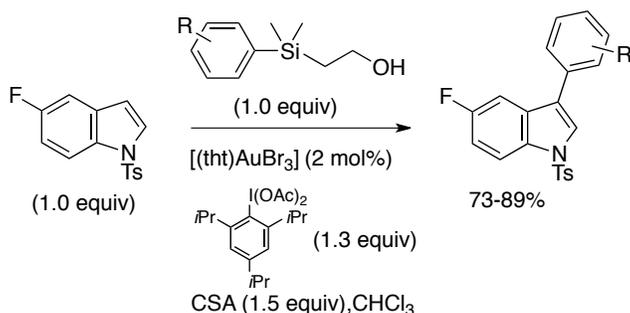
Esquema 23. Arilación directa de indoles con perfluorobencenos catalizada por oro.

En estrecha relación con estos resultados, ese mismo año el grupo de Nevado reportó que el *N*-metil indol se acopla de manera regioselectiva en posición 3 empleando cantidades estequiométricas de complejos perfluoariloro(III) aislados previamente (Esquema 24).⁴⁷



Esquema 24. Arilación de indoles con complejos perfluoroariloro(III).

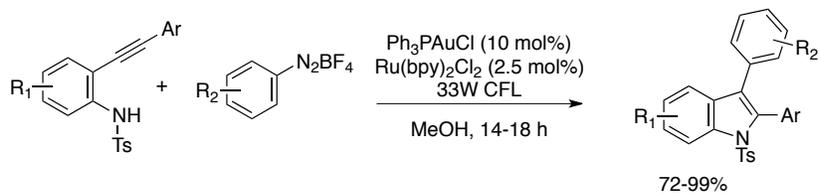
En 2016 el grupo de Lloyd-Jones, modificando las condiciones que previamente había optimizado para la obtención de bisarilos a partir de arilsilanos y arenos catalizada por oro (*ver* sección 1.1, Esquema 5), consiguió encontrar un protocolo para el acoplamiento de *N*-Tosil indoles, con arilsilanos sustituidos con un grupo 3-hidroxipropildimetilsilil. En esta ocasión como catalizador de oro se emplea el complejo [(*tht*)AuBr₃], y como oxidante estequiométrico un derivado del PhI(OAc)₂ sustituido con grupos isopropilo en posiciones 2, 4 y 6 (Esquema 25). A pesar de que este protocolo requiere la preparación previa de los arilsilanos, tiene la ventaja de que procede a temperatura ambiente y que permite la introducción en el arilo de grupos tanto electrodonadores como electroattractores en buenos rendimientos.⁴⁸



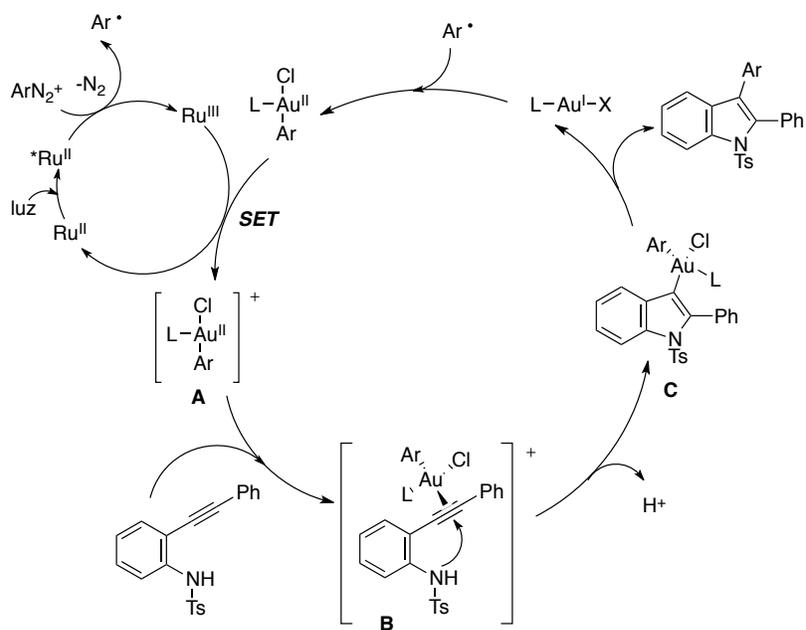
Esquema 25. Arilación de indoles con arilsilanos catalizada por oro.

Junto con estos procesos de arilación directa del indol, el grupo de Zhu en 2016 describió la preparación de 2,3-bisarilindoles vía una reacción de aminoarilación de alquinos catalizada por oro. La especie ariloro(III) que incorpora el grupo arilo en posición 3, se forma mediante un proceso de catálisis dual, a partir de sales de arildiazonio en presencia del catalizador de oro Ph₃PAuCl (10 mol%) y el catalizador fotoredox Ru(bpy)₃Cl₂ (Esquema 26).⁴⁹ La reacción transcurre a temperatura ambiente y presenta una buena tolerancia funcional. De acuerdo con los estudios mecanísticos llevados a cabo, los autores proponen el siguiente mecanismo de reacción: inicialmente tiene lugar una arilación oxidativa del complejo Ph₃PAuCl con el radical arilo, proveniente de la reacción fotoredox entre el complejo fotoactivado de Ru(II)* y la sal de arildiazonio. Esto da lugar a la formación de un intermedio de Au(II), el cual experimenta un proceso de oxidación monoelectrónica por acción del Ru(III), produciendo la especie de ariloro(III) **A**. A continuación, esta especie se coordina con la

N-Ts-2-alquinilamina promoviendo una ciclación nucleofílica que genera el intermedio **C**. Finalmente **C** experimenta un proceso de eliminación reductora, para dar el producto de arilación final y la regeneración del catalizador Ph₃PAuCl.



Mecanismo

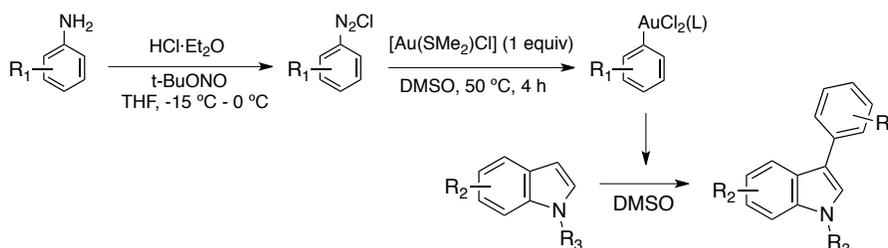


Esquema 26. Síntesis de 2,3-bisarylindoles vía aminoarilación de alquinos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA E HIPÓTESIS

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA E HIPÓTESIS

En nuestro grupo de investigación hemos observado que es posible inducir la formación de especies ariloro(III) térmicamente, a partir de sales de arildiazonio y complejos de tipo $[AuCl(L)]$ ($L = SMe_2, PPh_3$). Con la finalidad de estudiar la aplicabilidad de este protocolo en procesos de arilación, en el presente proyecto se plantea estudiar la arilación de indoles. A la fecha, los dos ejemplos registrados en bibliografía de arilación de indoles con especies ariloro(III), muestran que el oro tiene preferencia por la incorporación del arilo en posición 3. De acuerdo con lo anterior, se espera que el tratamiento de indoles con sales de arildiazonio en presencia de complejos de Au(I) conduzca a 3-arilindoles (Esquema 27). Como se ha mencionado en la introducción, el número de métodos existentes para la arilación de indoles en posición 3 es comparativamente más limitado que en 2, considerando que los 3-arilindoles presentan varias actividades interesantes. Con este proyecto se pretende ampliar el conocimiento sobre la reactividad de las especies ariloro(III), así como ampliar el número de métodos sintéticos disponibles para la síntesis de 3-arilindoles.



Esquema 27. Arilación de indoles con sales de arildiazonio mediada por oro.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Estudiar si las especies ariloro(III) obtenidas de manera térmica a partir de sales de arildiazonio y complejos de Au(I), se pueden emplear como electrófilos para la obtención de arilindoles.

OBJETIVOS PARTICULARES

- 1) Estudiar si procede la reacción de arilación de *N*-metil indol con $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{Au(III)Cl}_2(\text{L})$ y optimizarla.
- 2) Estudiar el alcance de la reacción sobre indoles con sustituyentes de distinta naturaleza electrónica sobre el anillo aromático y sobre el átomo de nitrógeno. Analizar, así mismo, el alcance de la reacción sobre sales de arildiazonio con sustituyentes de distinta naturaleza electrónica.
- 3) Examinar si es posible llevar a cabo la reacción usando una cantidad catalítica de oro.
- 4) Estudiar el efecto del anión de la sal de diazonio.
- 5) Llevar a cabo estudios mecanísticos que proporcionen información sobre el proceso de formación térmica de las especies ariloro(III), y plantear un posible mecanismo para la reacción de arilación.

ANÁLISIS Y RESULTADOS

ANÁLISIS Y RESULTADOS

DESARROLLO Y OPTIMIZACIÓN DE LA REACCIÓN DE ARILACIÓN DE INDOLES MEDIADA POR ORO.

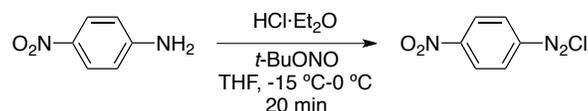
Como se ha mencionado anteriormente, se había observado que es posible inducir la formación de especies ariloro(III) térmicamente, a partir de sales de arildiazonio y complejos de tipo $[\text{AuCl}(\text{L})]$ ($\text{L} = \text{SMe}_2, \text{PPh}_3$). Además, estas especies pudieron ser utilizadas como electrófilos en una reacción de acoplamiento C-C con acetiluros de plata con rendimientos que oscilan entre moderados y buenos.²⁹

Durante la etapa de optimización de estos procesos, se identificó al DMSO como disolvente óptimo para llevar a cabo tanto la reacción de adición oxidante como el posterior acoplamiento. Lo anterior se había justificado con base en que, el DMSO estabiliza bien centros metálicos blandos mediante coordinación a través del átomo de azufre, y a su vez es capaz de estabilizar centros metálicos duros mediante coordinación con oxígeno.

Partiendo de las condiciones experimentales establecidas para la reacción de adición oxidante y posterior acoplamiento con acetiluros de plata, nos propusimos abordar el estudio de la reacción de arilación de indoles.

Como sal de diazonio modelo se tomó el cloruro de 4-nitrofenildiazonio, dado que este experimenta de manera limpia la reacción de adición oxidante con $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$. Por otro lado como indol modelo, se tomó el indol protegido con un grupo metilo sobre el átomo de nitrógeno, para evitar la arilación competitiva de esta posición.

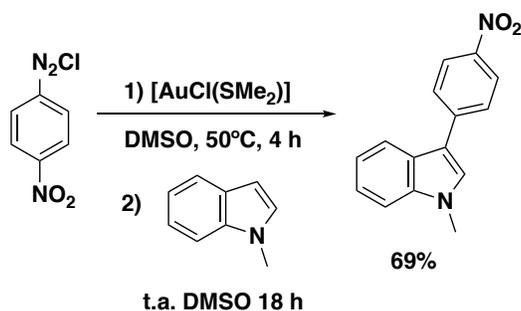
En primer lugar se generó *in situ* el cloruro de 4-nitrofenildiazonio, bajo las condiciones anhidras establecidas por Doyle,⁵⁰ que evitan la presencia de agua (Esquema 1). La 4-nitroanilina se trató con HCl en éter dietílico y *t*-BuONO en THF a $-15\text{ }^\circ\text{C}$. El sólido obtenido se llevó a sequedad en línea de vacío y a temperatura ambiente.



Esquema 1. Preparación de cloruro de 4-nitrofenildiazonio.

Posteriormente, bajo atmósfera de nitrógeno se adicionó el complejo $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$, seguido de DMSO. Inmediatamente se observó burbujeo en el seno de la reacción, producto de la liberación de nitrógeno molecular. La reacción se agitó y calentó a $50\text{ }^\circ\text{C}$ durante 4 horas, tras lo cual se observó la completa formación del complejo de Au(III).

Una vez formado el complejo de ariloro(III) se adicionó *N*-metilindol a temperatura ambiente. Tras 18 horas de reacción se aisló el producto de arilación en posición 3 en un rendimiento del 69% (Esquema 2).

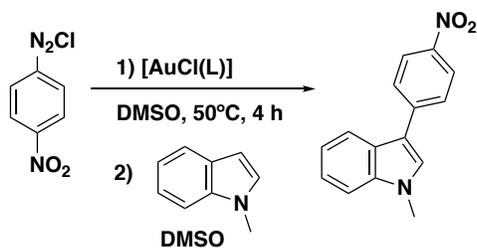


Esquema 2. Arilación de *N*-metilindol con cloruro de 4-nitrofenildiazonio mediada por complejos de oro.

La regioselectividad de la reacción fue establecida por análisis de RMN y por comparación con los datos espectroscópicos experimentales descritos anteriormente para este compuesto.⁵¹ La arilación regioselectiva en esta posición, coincide con los resultados previos observados por los grupos de Larrosa y Nevado en los que se muestra que las especies arilAu(III), generadas por oxidación con reactivos de yodo hipervalente, llevan a cabo la arilación de indoles de manera regioselectiva en la posición 3.⁵²

Tras este resultado positivo, se procedió a examinar la posibilidad de reemplazar el cloruro de 4-nitrofenildiazonio por tetrafluoroborato de 4-nitrofenildiazonio. Lo anterior debido a que el anión BF_4^- confiere estabilidad a las sales de diazonio, volviéndolas mejores prospectos en el proceso experimental, ya que pueden ser aisladas y almacenadas, sin necesidad de realizar su formación *in situ*. De este modo se hizo reaccionar tetrafluoroborato de 4-nitrofenildiazonio con el complejo $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$ bajo las condiciones del Esquema 1. Desafortunadamente no se observó el producto de arilación del indol, observándose mediante CCF la formación de productos de descomposición, así como persistencia de la materia prima.

Habiendo establecido que la presencia del anión cloruro en la sal de diazonio es fundamental para que la reacción tenga lugar, se procedió a examinar la reacción de arilación del *N*-metilindol con cloruro de 4-nitrofenildiazonio bajo distintas condiciones, con el objetivo de incrementar el rendimiento (Tabla 1).



Entrada ^a	L	t, T ^b	aditivo	Rdto (%) ^c
0	s/AuCl(L)	2 h, 25 °C	-	-
1	Me ₂ S	18 h, 25 °C	-	69
2	Me ₂ S	2 h, 25 °C	-	70
3	Me ₂ S	2 h, 50 °C	-	66
4	Me ₂ S	2 h, 90 °C	-	66
5	Me ₂ S	18 h, 50 °C	dtbpy	68
6	Me ₂ S	18 h, 25 °C	Li ₂ CO ₃	67
7	Me ₂ S	18 h, 25 °C	3 eq. Li ₂ CO ₃	69
8	Ph ₃ P	2 h, 25 °C	-	60
9	Me ₂ S	2 h, 25 °C	LED	60
10	Me ₂ S	18 h, 25 °C	Obsc.	59

a) [AuCl(L)] = 0.055 mmol/ml, [indol] = 0.085 mmol/ml; b) temperatura y tiempo de la etapa de arilación; c) rendimiento aislado.

Tabla 1. Optimización de la reacción de arilación de *N*-metilindol con [AuCl(SMe₂)].

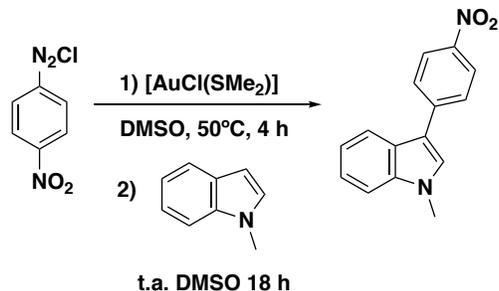
En primer lugar se reexaminó el tiempo que requiere la etapa de arilación (Tabla 1, entrada 2). Como puede observarse se pudo comprobar que la etapa de arilación no requiere 18 h para completarse, sino que al cabo de tan sólo 2 h, el producto de arilación se forma en un 70% de rendimiento. Por otro lado, el aumento de temperatura a 50 °C y 90 °C, no reflejó un cambio significativo en el rendimiento, aislándose en ambos casos el producto de arilación en un 66% de rendimiento (entradas 3 y 4).

A continuación, se procedió a examinar si la presencia de una base en la etapa de arilación, favorece la reacción. Como bases se examinaron el Li_2CO_3 y la 2,6-*di*tertbutilpiridina, por ser una base orgánica poco coordinante debido a la presencia de los grupos *tert*butilo voluminosos. No obstante, se pudo comprobar que la adición de bases no coordinantes y la variación de su estequiometría, no reflejó cambios significativos en el rendimiento del producto obtenido (67-69%, entradas 5-7).

Posteriormente, se examinó el uso de Ph_3P como ligante en el complejo de partida, dado que las fosfinas confieren estabilidad a los centros metálicos (entrada 7). Sin embargo, el rendimiento se vio ligeramente abatido (60%) por complicaciones experimentales en la purificación, las cuales se retomarán más adelante.

Dado que otros autores han observado que la oxidación de complejos de Au(I) con sales de arildiazonio se puede inducir mediante irradiación, finalmente procedimos a estudiar el efecto de la luz en la reacción. Para ello en primer lugar se examinó la reacción irradiando con luz azul tanto en la etapa de adición oxidante como en la etapa de arilación. Como resultado se observó la formación del producto de arilación en un rendimiento ligeramente inferior (60%, entrada 9). Un rendimiento similar se obtuvo, cuando la reacción se llevó a cabo en ausencia de luz (59%, entrada 10). Ambos resultados indican que la luz no es determinante para que la reacción de adición oxidante proceda.

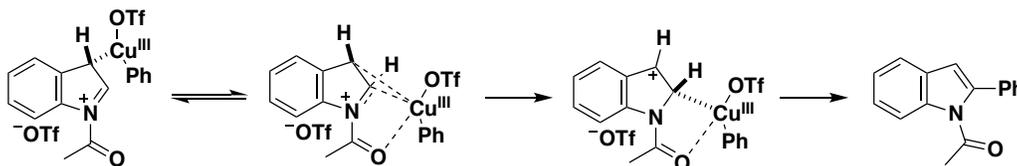
Tras el análisis de los resultados obtenidos en el estudio de la reacción de arilación del *N*-metilindol con cloruro de 4-nitrofenildiazonio, se establecieron como condiciones óptimas para estudiar el alcance de la reacción, (entrada 1), manteniendo 18 h para la etapa de arilación (Esquema 3). Lo anterior debido a que el indol se añade en exceso (1.5 equivalentes), lo que dificulta determinar por CCF el final de la reacción.



Esquema 3. Condiciones generales para el estudio de la reacción de arilación.

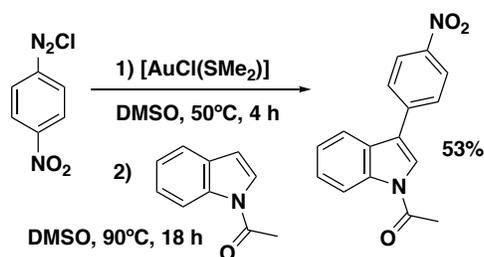
A continuación, se analizó el efecto de la sustitución del grupo metilo sobre el nitrógeno por un grupo acetilo.

Antecedentes del grupo de Gaunt en las reacciones de arilación análogas catalizadas por Cu como centro metálico, habían mostrado que el grupo acetilo como grupo protector sobre el nitrógeno del indol, puede influir en la regioselectividad de la reacción de arilación entre las posiciones 3 y 2, de modo que en presencia de este grupo la arilación ocurre regioselectivamente en la posición 2. Este cambio en la regioselectividad, se propuso debido a que la capacidad de coordinación del carbonilo provoca una migración del arilo de cobre(III) desde la posición 3 a la 2 (Esquema 4).⁴²



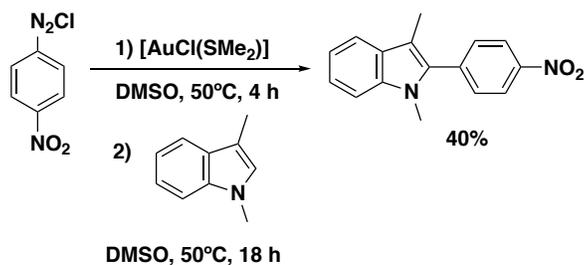
Esquema 4. Migración de la posición C3 a la C2 del enlace C-Cu propuesto por Gaunt.

En nuestro caso, se observó que se mantuvo la regioselectividad de la reacción en la posición 3, sin importar la presencia del grupo acetilo como grupo protector (Esquema 5). La influencia que sí generó el grupo acetilo, fue la desactivación del anillo heterocíclico, pues se observó una menor reactividad que la del *N*-metilindol siendo necesario calentar a 90 °C durante 18 h para obtener un rendimiento del 53% del producto de arilación.



Esquema 5. Arilación del *N*-acetilindol con cloruro de 4-nitrofenildiazonio mediada por oro.

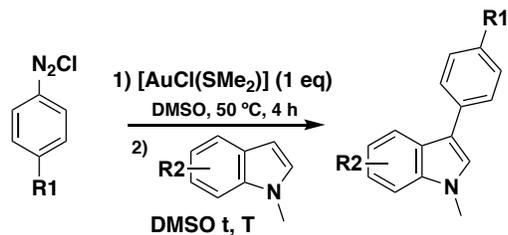
Tras este resultado, se decidió examinar si la presencia de un sustituyente en posición 3, inhibe la reacción de arilación, o si por el contrario dirige la arilación hacia la posición 2. Para ello se estudió la reacción de arilación sobre el *N*-metilindol sustituido con un grupo metilo en posición 3 (Esquema 6). Al llevar a cabo la reacción a temperatura ambiente, no se observó avance de la reacción. No obstante, incrementando la temperatura de la etapa de arilación a $50^\circ C$, se obtuvo el producto de arilación en posición 2 en un 40% de rendimiento.



Esquema 6. Arilación del 1,3-dimetilindol con cloruro de 4-nitrofenildiazonio mediada por complejo de ariloro (III).

Este experimento muestra que al bloquear la posición 3 del indol, es posible dirigir la arilación hacia la segunda posición más reactiva que es la 2. No obstante, se requieren condiciones más enérgicas y el rendimiento se ve disminuido.

Una vez establecida la regioselectividad de la reacción y estudiado el efecto del sustituyente sobre el átomo de nitrógeno, procedimos a estudiar el alcance de la reacción sobre una variedad de *N*-metilindoles con sustituyentes de diferente naturaleza electrónica sobre el anillo aromático, así como sobre una variedad de sales de diazonio (Tabla 2).



Entrada ^a	Sal Diazonio	Sustrato	t, T ^b	Aditivo	Producto	Rdto (%) ^c
	R1	R2			R1, R2	
1	NO ₂	H	18 h, 25 °C		NO ₂ , H	69
2	NO ₂	5-Br	18 h, 25 °C		NO ₂ , 5-Br	55
3	NO ₂	5-NO ₂	18 h, 25 °C		NO ₂ , 5-NO ₂	72
4	NO ₂	5-OMe	18 h, 25 °C		NO ₂ , 5-OMe	58
5	NO ₂	7-Br	18 h, 50 °C		NO ₂ , 7-Br	42
6	Br	H	18 h, 50 °C	Li ₂ CO ₃	Br, H	33
7	CN	H	18 h, 50 °C		CN, H	24
8	Benzoilo	H	18 h, 25 °C		Benzoilo, H	53
9	H	H	18 h, 50 °C	3 Li ₂ CO ₃	H, H	-
10	OMe	H	18 h, 50 °C	Li ₂ CO ₃	OMe, H	-

a) [AuCl(L)] = 0.055 mmol/ml, [indol] = 0.085 mmol/ml; b) temperatura y tiempo de la etapa de arilación; c) rendimiento aislado.

Tabla 2. Estudio del alcance de la reacción de la arilación.

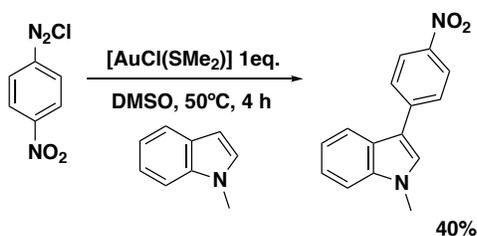
Como se puede observar en la Tabla 2, la introducción de sustituyentes sobre el anillo de bencenoide del indol, en general, disminuyó los rendimientos con respecto al del *N*-metilindol (42-72%, Tabla 2, entradas 1-5). No se pudo establecer una tendencia clara entre los sustituyentes electrodonadores y los electroattractores, así las sustituciones en posiciones 5 y 7 con un grupo bromo dieron lugar a rendimientos del 55 y del 42% respectivamente (entradas 2 y 5), mientras que la introducción de un grupo OMe en posición 5 dio lugar al producto de arilación en un 58% de rendimiento. Por otro lado, la introducción de un grupo NO₂ fuertemente electroattractor en posición 5, aumentó el rendimiento al 72% (entrada 3).

En lo concerniente al tipo de sustituyente sobre la sal de diazonio, todos los sustituyentes examinados dieron rendimientos inferiores con respecto al del grupo nitro (20- 53%, entradas 6-10). Sin embargo, en este caso si se pudo establecer claramente que para que la reacción funcione, el sustituyente sobre la sal de diazonio debe de tener naturaleza electroattractora, dado que cuando este sustituyente fue H o OMe, la reacción no procedió (entradas 9 y 10). Es de hacer notar que en el examen de la reactividad de distintas sales de diazonio, se observó que para que la reacción tuviese lugar con algunos sustituyentes fue necesario añadir Li₂CO₃ (entradas 6 y 7).

ESTUDIO DE LA REACCIÓN DE ARILACIÓN DE INDOLES CON SALES DE ARILDIAZONIO EMPLEANDO CANTIDADES CATALÍTICAS DE ORO.

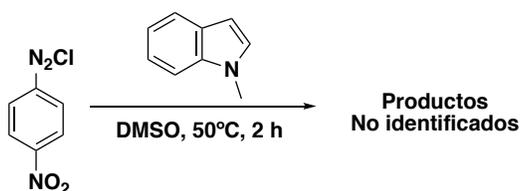
Una vez optimizadas las condiciones para llevar a cabo la reacción de arilación empleando una cantidad estequiométrica de oro, decidimos explorar la posibilidad de desarrollar una versión catalítica de la misma.

Como primera aproximación a la versión catalítica, decidimos examinar si era posible realizar la reacción en One pot (Esquema 7). Se generó *in situ* cloruro de 4-nitrofenildiazonio, y posteriormente se adicionaron tanto el complejo [AuCl(SMe₂)] como el *N*-metilindol. Inmediatamente se pudo observar la liberación de gas, y un repentino cambio de coloración en la mezcla de reacción, pasando de una tonalidad amarilla a un naranja oscuro muy intenso. Dicha coloración, no había sido observada en el proceso de manera secuencial, por lo que se sospechó que la interacción de la sal de diazonio con el indol, promueve una reacción secundaria en competencia. Bajo estas condiciones, el producto de arilación se aisló con un rendimiento del 40%, el cual es inferior al de la reacción secuencial.



Esquema 7. Reacción One Pot con cantidades estequiométricas de Au(I).

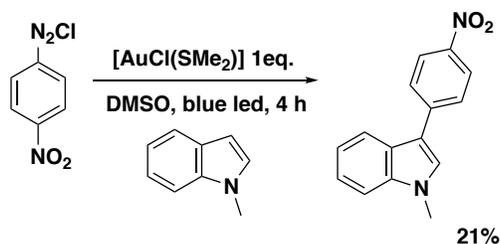
Debido al notorio cambio de coloración observado y a la disminución del rendimiento de la reacción, se decidió examinar la reacción directa entre el *N*-metilindol y el cloruro de 4-nitrofenildiazonio, en ausencia de metal, con el fin de identificar si ambos sustratos son compatibles, o si por el contrario reaccionan entre sí (Esquema 8).



Esquema 8. Reacción entre *N*-metilindol y cloruro de 4-nitrofenildiazonio.

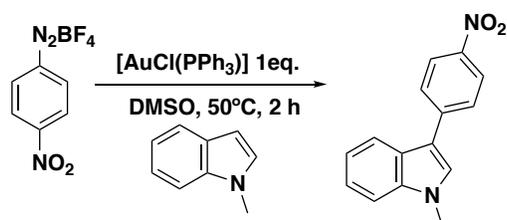
Como resultado se observa de manera instantánea, la liberación de gas y un cambio de coloración en la mezcla de reacción a naranja intenso, similar al de la reacción One Pot. Mediante CCF se identificaron productos de coloración naranja intensa con propiedades muy polares, los cuales podría tratarse de diazocompuestos. Sin embargo tras intentar aislar y caracterizar dichos compuestos mediante, RMN de ^1H , espectroscopía de masas, y HPLC-MS no fue posible asignar su estructura.

Dado que en el procedimiento One Pot se genera *in situ* la especie arilAu(III), seguidamente se decidió examinar si la irradiación podría promover la reacción, aumentando la velocidad de formación de esta especie, lo cual disminuiría los subproductos provenientes de la reacción entre la sal de diazonio y el *N*-metilindol. De este modo se hicieron reaccionar cloruro de 4-nitrofenildiazonio, *N*-metilindol y el complejo $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$ bajo irradiación con luz azul durante 4 h a temperatura ambiente, no obstante, el rendimiento disminuyó al 21% (Esquema 9).



Esquema 9. Reacción One Pot en presencia de luz azul.

A pesar de que en la reacción en dos etapas el empleo de sales de diazonio con anión BF_4^- no había llevado a la obtención de los productos de arilación, decidimos examinar el comportamiento de este tipo de sales en la reacción One-Pot. De este modo examinamos la reacción de arilación del *N*-metilindol con tetrafluoroborato de 4-nitrofenildiazonio en presencia de 1 equiv. de $[\text{AuCl}(\text{PPh}_3)]$ bajo distintas condiciones (Tabla 3).



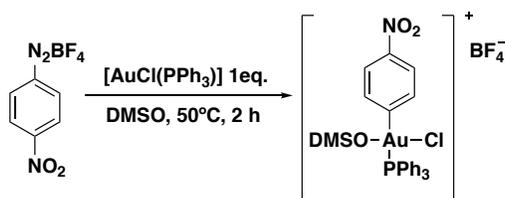
Entrada ^a	Variable	Rendimiento ^b
1	con luz	36%
2	sin luz	32%
3	3 equiv. Sal diazonio	33%
4	0.15 equiv. TEMPO	48%
5	1 equiv. TEMPO	57%

a) $[\text{AuCl}(\text{L})] = 0.055 \text{ mmol/ml}$, $[\text{indol}] = 0.085 \text{ mmol/ml}$; b) rendimiento aislado.

Tabla 3. Arilación de *N*-metilindol con tetrafluoroborato de 4-nitrofenildiazonio mediada con Au.

A diferencia de lo que ocurre en la reacción secuencial, en esta ocasión el producto de arilación si se formó, aunque con un rendimiento bajo (entrada 1, 36%). La diferencia con respecto al experimento llevado a cabo en la reacción secuencial con tetrafluoroborato de 4-nitrofenildiazonio, es que en esta ocasión en lugar del

complejo $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$ se empleó $[\text{AuCl}(\text{PPh}_3)]$. Es conocido que los ligantes con mayor capacidad donadora de densidad electrónica σ , vuelven más ricos el centro metálico, por lo que la presencia de Ph_3P favorecería la oxidación del Au(I), permitiendo que la adición oxidante de la sal de diazonio sobre el complejo metálico ocurra de manera más rápida. Además el ligante Ph_3P , otorga estabilidad al complejo de ariloro(III), especialmente cuando se utiliza tetrafluoroborato como contra anión, ya que al ser un anión no coordinante, caso contrario al del cloruro, la especie de ariloro(III) formada se plantea de carácter catiónico.

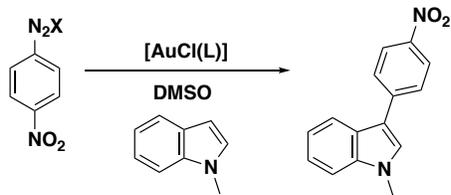


Esquema 10. Reacción de adición oxidante para la obtención de especie ariloro(III) catiónica.

No obstante, en presencia del ligante Ph_3P de manera estequiométrica se identificó la formación de Ph_3PO , subproducto que presentó un RF muy similar a los productos de arilación de indoles, complicando la purificación del producto mediante cromatografía en columna, lo cual disminuyó el rendimiento aislado.

Como se desprende de la Tabla 3, de nuevo la presencia de luz parece no influir en la reacción, ya que al realizar la reacción en ausencia de luz el rendimiento no bajó considerablemente (32%, entrada 2). Examinamos asimismo si un exceso de sal de diazonio podría aumentar el rendimiento, no obstante se mantuvo en el mismo intervalo (33%, entrada 3). Por último y puesto que en las reacciones de arilación en las que intervienen sales de tetrafluoroborato se propone la intervención de radicales, estudiamos el efecto de la adición de TEMPO (Tabla 3, entradas 4 y 5). El uso de TEMPO en el medio de reacción, presentó un aparente aumento en los rendimientos del producto de arilación (48% entrada 4 y 57% entrada 5). En principio este resultado apoyaría un mecanismo de tipo iónico en lugar de radicalario.

Considerando los resultados obtenidos a nivel estequiométrico, con las sales de tetrafluoroborato y de cloruro de 4-nitrofenildiazonio, decidimos realizar experimentos empleando cantidades subestequiométricas del complejo de Au(I) (Tabla 4).



Entrada ^a	X	[AuCl(L)](x mol%)	Condiciones	Variable	Rendimiento ^b
1	Cl ⁻	[AuCl(SMe ₂)] (5%)	DMSO, 50 °C, 4 h	-	<5%
2	Cl ⁻	[AuCl(PPh ₃)] (10%) [Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂ (2.5%)	DMSO, blue LED, 20 h	-	16%
3	BF ₄ ⁻	[AuCl(PPh ₃)] (10%)	DMSO, t.a., 2 h	-	30%
4	BF ₄ ⁻	[AuCl(PPh ₃)] (10%)	DMSO, 50 °C, 2 h	-	30%
5	BF ₄ ⁻	[AuCl(PPh ₃)] (10%)	DMSO, t.a., 18 h	Sin luz	35%
6	BF ₄ ⁻	[AuCl(PPh ₃)] (10%)	DMSO, 50 °C, 18 h 0.15 equiv. TEMPO	-	46%

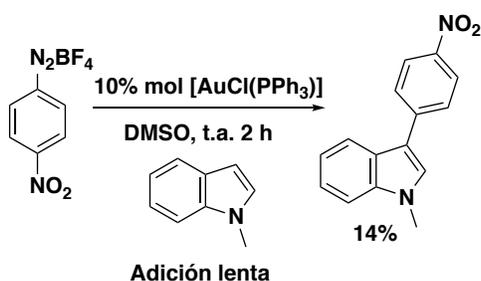
a) [AuCl(L)] = 0.055 mmol/ml, [indol] = 0.085 mmol/ml; b) rendimiento aislado.

Tabla 4. Reacción de arilación en condiciones catalíticas.

En primer lugar, se examinó la reacción entre el cloruro de 4-nitrofenildiazonio y el *N*-metilindol en presencia de un 5% mol del complejo [AuCl(SMe₂)] (Tabla 4, entrada 1). Bajo estas condiciones el producto se obtuvo en un rendimiento inferior al 5%. A continuación, se examinó la reacción con esta sal de diazonio, pero en un sistema de catálisis dual, es decir empleando [AuCl(PPh₃)] (10 mol%) y el complejo [Ru(bpy)₃](PF₆)₂ (2.5%), bajo irradiación con luz azul (entrada 2). Comparativamente el rendimiento se incrementó hasta el 16%. Sin embargo, rendimientos mayores se obtuvieron en todos los casos reemplazando el anión cloruro por el anión tetrafluoroborato en presencia de [AuCl(PPh₃)] como complejo (30-46%, entradas 3-6). Es de remarcar que los rendimientos con este anión fueron similares a los que se obtuvieron empleando cantidades estequiométricas del complejo [AuCl(PPh₃)]. En parte, esto es debido a que cuando se emplearon cantidades estequiométricas del complejo, la formación de Ph₃PO dificultó el aislamiento, lo cual afectó al rendimiento

aislado. Se pudo comprobar que el rendimiento es equivalente a t.a. y bajo calentamiento a 50 °C (entrada 3 vs entrada 4). De nuevo, la ausencia de luz no afectó significativamente el rendimiento de la reacción (entrada 5), y la adición de TEMPO incrementó el rendimiento de la reacción en la misma medida que en la reacción estequiométrica (Tabla 4 entrada 6, vs Tabla 3, entrada 4).

Finalmente, y recordando que la interacción de la sal de diazonio y el indol como sustratos, da lugar a una reacción secundaria muy rápida, que compite con la adición oxidante en el proceso de la reacción de arilación del indol, decidimos estudiar la reacción de arilación del indol en condiciones catalíticas, mediante una adición lenta del indol (Esquema 11). Bajo estas condiciones se esperaría que, la cantidad de indol presente en la disolución reaccionase preferentemente con la especie arilAu(III) generada *in situ*, en lugar de con la sal de arildiazonio. No obstante, al realizar la adición del indol en un lapso de 2 horas, el producto de arilación se aisló en un rendimiento inferior (14%) al de la reacción similar sin adición lenta (30%, Tabla 4, entrada 3).



Esquema 11. Reacción de arilación en condiciones catalíticas con adición lenta del indol.

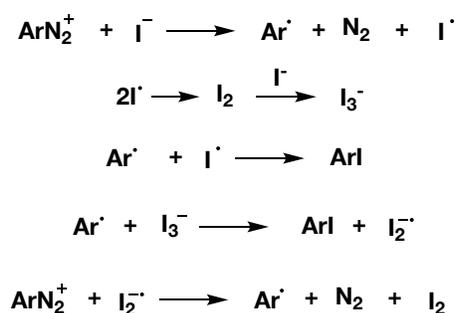
De manera global, los estudios realizados para llevar a cabo la reacción de arilación empleando una cantidad catalítica de oro, mostraron que esta reacción está limitada por la interacción instantánea entre la sal de diazonio y el indol que compite directamente con la reacción de adición oxidante. Los rendimientos máximos obtenidos en versión catalítica se consideran moderados, estando comprendidos entre el 30 y 40%. Comparativamente, la reacción estequiométrica en dos etapas tiene un mejor desempeño en la formación del producto de arilación, con el inconveniente del uso de grandes cantidades de Au en su proceso.

ESTUDIO DEL MECANISMO DE REACCIÓN

Según las investigaciones llevadas a cabo por los grupos de Glorius²³ y Hashmi,²⁸ existe la propuesta de que la formación de la especie ariloro(III), por reacción de la sal de arildiazonio y el complejo de Au(I), procede mediante un mecanismo radicalario. Sin embargo, en nuestro caso los experimentos realizados con TEMPO parecían contradecir esta vía. Por tal motivo se realizaron varios ensayos, con el objetivo de obtener indicios acerca del tipo de mecanismo que opera en la etapa de adición oxidante bajo nuestras condiciones de reacción.

ESTUDIO DEL EFECTO DEL ANIÓN EN EL PROCESO DE ADICIÓN OXIDANTE

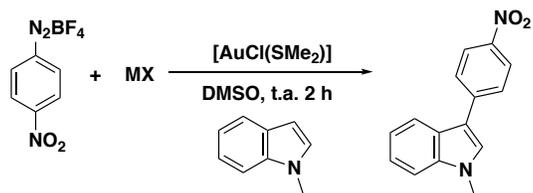
Se ha observado que el anión de la sal de diazonio cuando presenta propiedades nucleofílicas, puede inducir la desdiazoniación de manera radicalaria, dando lugar a la formación de un radical arilo en el proceso (Esquema 12).⁵³



Esquema 12. Proceso radicalario de desdiazoniación inducido por el anión.

De acuerdo con lo anterior, si la reacción de adición oxidante transcurriese por vía radicalaria, esta se vería favorecida cuanto mayor fuese la capacidad del anión para inducir la desdiazoniación. Como se mostró anteriormente, cuando la reacción se realizó de manera estequiométrica y por etapas, el comportamiento de la sal de diazonio con anión cloruro fue muy superior al del anión tetrafluoroborato, en cuyo caso no se observó el producto de arilación. Teniendo en cuenta lo anterior, decidimos examinar la influencia de distintos halogenuros en el proceso de arilación.

Para ello, se hizo reaccionar *N*-metilindol con tetrafluoroborato de 4-nitrofenildiazonio en presencia de distintas sales de halogenuros (MX), con objeto de intercambiar el anión tetrafluoroborato (Tabla 5).



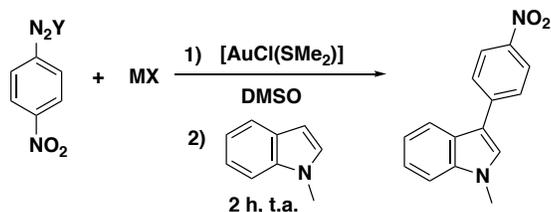
Entrada	MX	Equiv.	Rdto. ^a
1	-	-	-
2	KI	2	40%
3	KI	1.2	23%
4	KI	0.2	14%
5	LiBr	2	31%
6	KF	2	-

a) Rendimiento aislado.

Tabla 5. Efecto del anión en proceso One Pot

En primer lugar, se estudió el efecto del anión yoduro dado que según lo reportado en bibliografía es el que tiene mayor tendencia de formar radicales arilo (Tabla 5, entradas 2-4). A diferencia de lo que ocurre en ausencia de halogenuro (entrada 1), la adición de KI al medio de reacción promovió la reacción obteniéndose el mayor rendimiento cuando se emplearon 2 equivalentes de KI (40%, Tabla 5). Comparativamente, el anión bromuro dio un rendimiento inferior (31%, entrada 5), mientras que la reacción con anión fluoruro no procedió (entrada 6).

Establecido que el anión yoduro y el cloruro son los que promueven mejor la reacción, se analizó el efecto de dichos halogenuros en el proceso secuencial (Tabla 6).



Entr.	Y	MX	Equiv.	Condiciones A.O.	Rdto. ^a
1	BF ₄ ⁻	KI	1.5	DMSO, t.a., 15 min.	44%
2	BF ₄ ⁻	KI	2	DMSO, t.a., 15 min.	39%
3	BF ₄ ⁻	KI	5	DMSO, t.a., 15 min.	-
4	Cl ⁻	KCl	1	DMSO, t.a., 15 min.	47%
5	BF ₄ ⁻	KCl	2	DMSO, 50 °C, 2 h.	58%

a) Rendimiento aislado.

Tabla 6. Efecto del anión en proceso secuencial.

Se pudo observar, que el uso de yoduro promueve la reacción de adición oxidante con mayor rapidez, completándose tan sólo en 15 min a temperatura ambiente (Tabla 6, entradas 1-3). Por otro lado, también se observó que el exceso de éste, desfavorece la formación del producto de arilación, de manera que, al añadir 5 equivalentes de KI al medio de reacción, la formación del producto de arilación se vio totalmente inhibida (entrada 3), obteniéndose los mejores resultados al emplear 1.5 equivalentes de KI (44%, entrada 1).

Para el análisis del comportamiento del anión cloruro, se tomó cloruro de 4-nitrofenildiazonio y se adicionó 1 equivalente de KI. Con objeto de comparar su comportamiento con respecto al del anión yoduro, la etapa de adición oxidante se realizó en 15 min. a temperatura ambiente, tras lo cual se agregó el *N*-metilindol. Bajo

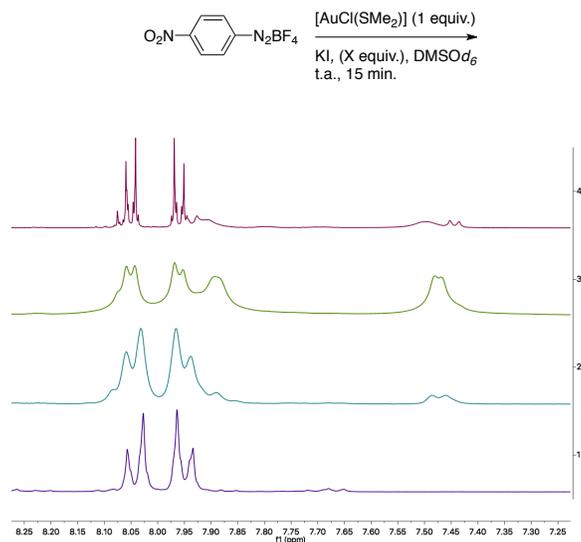
estas condiciones el producto de arilación se obtuvo en un 47% de rendimiento (entrada 4). En un segundo experimento se tomó como sal de diazonio el tetrafluoroborato de 4-nitrofenildiazonio, la cual se hizo reaccionar con el complejo $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$ en presencia de 2 equivalentes de KCl durante 4 horas a 50 °C, para llevar a cabo la reacción de adición oxidante en las condiciones previamente establecidas. Bajo estas condiciones el producto de arilación se obtuvo en un 58% (entrada 5).

Estos resultados muestran que es posible llevar a cabo la reacción de arilación de manera secuencial empleando tetrafluoroborato de 4-nitrofenildiazonio como sal de diazonio de partida y $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$ como complejo de partida, si se agregan de manera externa KI y KCl. En comparación con el método en el que se genera *in situ* la sal de cloruro de arildiazonio, representa un ahorro en tiempo y facilita el proceso experimental, ya que todos los reactivos se pueden almacenar de manera aislada y adicionar conforme a las necesidades del proceso. No obstante, el rendimiento obtenido con este proceso alterno, fue menor al establecido en la metodología de la reacción modelo (70%, Tabla 1, entrada 2).

Con respecto a si el proceso de adición oxidante procede o no por vía de radicales, estos resultados no fueron concluyentes, ya que un claro indicio de que el proceso es radicalario habría sido el aumento del rendimiento del producto de arilación, al llevar a cabo la adición oxidante en presencia de aniones yoduro.

Con la finalidad de conocer más acerca de las especies formadas durante la etapa de adición oxidante en presencia de KI y KCl, se realizaron estudios de las especies presentes en disolución por medio de RMN de ^1H .

El estudio de RMN de ^1H de la etapa de adición oxidante con yoduro de potasio en distintas estequiometrías, mostró los siguientes resultados (Esquema 13):



Esquema 13. Seguimiento mediante RMN ^1H de especies en presencia de KI (Sistema A_2B_2).

El primer ensayo, corresponde a una estequiometría 1:1 del tetrafluoroborato de 4-nitrofenildiazonio, respecto al yoduro de potasio (Esquema 13, 1). En el espectro se observa la formación de una especie mayoritaria, constituida por dos dobletes (δ 7.95 y 8.05 ppm). Mediante espectroscopía de masas, se identificó que esta especie corresponde a yodo-4-nitrobenceno. Este podría formarse por el mecanismo mostrado en el Esquema 12, o bien podría provenir del complejo de adición oxidante $[\text{ArAuClI}]$ mediante eliminación reductora.

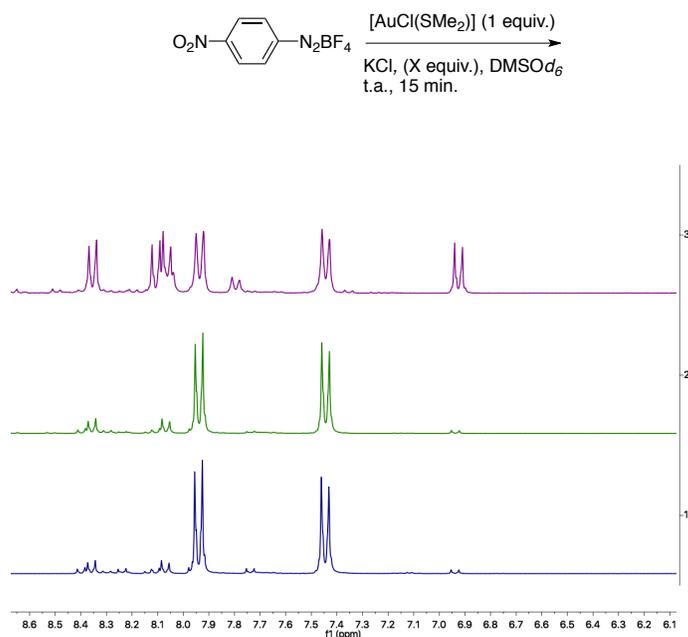
El caso (2) corresponde a una estequiometría 1:2 del tetrafluoroborato de 4-nitrofenildiazonio, respecto al yoduro de potasio. Bajo estas condiciones, se observa la formación de dos especies en igual proporción. La primera de ellas se asigna de nuevo a yodo-4-nitrobenceno (δ 7.95 y 8.05 ppm), mientras que la segunda por su desplazamiento (δ 7.47 y 7.90 ppm) podría asignarse al complejo de adición oxidante.

El caso (3) corresponde a una estequiometría 1:5 del tetrafluoroborato de 4-nitrofenildiazonio, respecto al yoduro de potasio. De nuevo, se observa la formación de una especie mayoritaria, que como en el caso de la estequiometría 1:1, corresponde con yodo-4-nitrobenceno (δ 7.95 y 8.05 ppm).

Por último, el espectro (4) corresponde al blanco de reacción donde únicamente se adicionó tetrafluoroborato de 4-nitrofenildiazonio en presencia del yoduro de potasio. En dicho espectro se observa únicamente las señales correspondientes a yodo-4-nitrobenceno (δ 7.95 y 8.05 ppm), el cual en ausencia de metal debe haberse formado por la secuencia de reacciones indicadas en el Esquema 12.

De acuerdo con estos estudios, se observa que la formación del complejo de adición oxidante se encuentra en competencia con la reacción de formación de yodo-4-nitrobeneno. Al parecer esta última está muy favorecida y depende directamente de las proporciones estequiométricas de la cantidad de yoduro en el medio. Por esta razón el rendimiento máximo del producto de arilación en presencia de KI no superó el 44% (Tabla 6, entrada 1).

Extrapolando este estudio con KCl como fuente de anión cloruro, se obtuvieron los resultados mostrados en el Esquema 14:



Esquema 14. Seguimiento mediante RMN ^1H de especies en presencia de KCl.

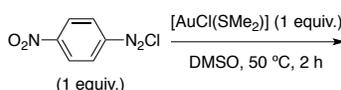
En el caso (1) correspondiente a una estequiometría 1:1 del tetrafluoroborato de 4-nitrofenildiazonio, respecto al cloruro de potasio, se observa la formación de varias especies. Las señales a δ 7.45 y 7.95 ppm corresponden al complejo de adición oxidante caracterizado inequívocamente en estudios previos. Junto a estas señales aparecen otras pertenecientes a especies que no fue posible identificar.

En el caso (2) correspondiente a una estequiometría 1:2 del tetrafluoroborato de 4-nitrofenildiazonio, respecto al cloruro de potasio, se observa la formación mayoritaria del complejo de adición oxidante (δ 7.45 y 7.95 ppm).

Por último, en el caso (3) correspondiente a una estequiometría 1:5 del tetrafluoroborato de 4-nitrofenildiazonio, respecto al cloruro de potasio, se observa de nuevo mayoritariamente la formación del complejo de adición oxidante (δ 7.45 y 7.95 ppm).

A modo de síntesis, en el estudio empleando cloruro como fuente de halogenuro, se observa que cuando la estequiometría del tetrafluoroborato de 4-nitrofenildiazonio, respecto al cloruro de potasio es 1:1 junto al complejo de adición oxidante se observan varias especies. No obstante, cuando la proporción de cloruros en el medio se encuentra en exceso, la reacción procede de manera más limpia, formándose prácticamente el complejo de adición oxidante.

La elaboración de estos estudios de especies en disolución nos ayudó a identificar y explicar algunas de las especies que se forman durante el primer paso secuencial del proceso, la reacción de adición oxidante. El hecho de que en presencia de KI se forme yodo-4-nitrobenzono, es un indicio de que en esta reacción se forman radicales arilo. Sin embargo como hemos visto, la reacción de arilación procede con mejores rendimientos en presencia de aniones cloruro, para los cuales no se pudo identificar la formación de cloro-4-nitrobenzono. Por esta razón decidimos examinar mediante resonancia paramagnética electrónica, la etapa de adición oxidante bajo las condiciones que dieron los mejores rendimientos del producto de arilación (Esquema 15), con el objetivo de identificar la participación de radicales.



Esquema 15. Espectro de EPR de la etapa de adición oxidante con cloruro 4-nitrofenildiazonio.

Como se observa en el espectro, existe un patrón de 7 señales correspondiente a un radical estable, ya que éste fue determinado sin la necesidad de adicionar una trampa de spin.

El espectro corresponde a un sistema isotrópico con separación hiperfina de $A = 0.353$ mT y una $g = 2.0066$, se propone que el acoplamiento del radical a un nitrógeno y a dos protones, da un desdoblamiento de 7 señales observado en el espectro de EPR experimental, por lo que se podría indicar que, bajo estas evidencias de las señales obtenidas en el espectro, pueden corresponder a la formación de un radical arilo.

La detección de estas señales indica que bajo las condiciones de reacción se generan radicales.

PROPUESTA MECANÍSTICA

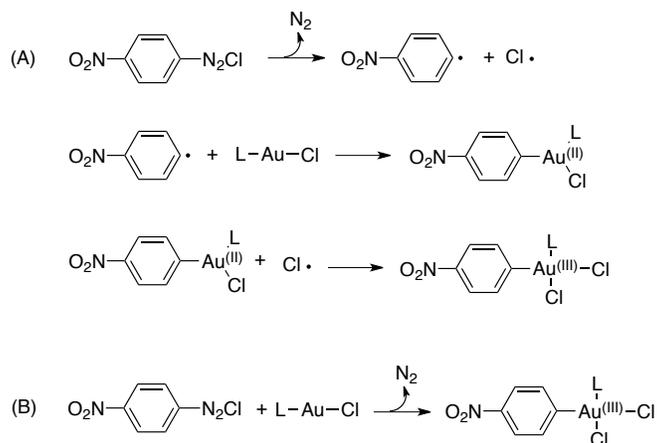
De acuerdo a los antecedentes bibliográficos y a lo observado en nuestro trabajo de investigación, en este punto es difícil establecer si el proceso de adición oxidante de la sal de diazonio, tiene lugar mediante un mecanismo radicalario o iónico, dado que parece haber evidencia experimental que da soporte a ambos mecanísticos.

Por un lado, el hecho de que la reacción transcurra en la oscuridad, o que no se vea afectada significativamente por la irradiación con luz azul, así como el hecho de que los rendimientos de reacción se incrementen en presencia de TEMPO, son indicadores que respaldan la propuesta mecanística de manera iónica.

Por otro lado, el resultado de las pruebas con halogenuros, parece respaldar la presencia de radicales en el proceso. En el caso de los aniones yoduro, la formación de yodobenceno (identificado mediante espectroscopía de masas), sugiere la formación de radicales arilo, aunque este podría obtenerse así mismo por un proceso de eliminación reductora. En el caso de los aniones cloruro, mediante resonancia paramagnética electrónica se pudo confirmar la presencia de radicales arilo.

La detección de radicales no implica necesariamente que este sea el mecanismo de formación del complejo de adición oxidante, pues podría ocurrir que estos diesen lugar a reacciones secundarias, responsables de la disminución del rendimiento de reacción. Otra alternativa a considerar, es que tanto el mecanismo iónico como el radicalario operen al mismo tiempo.

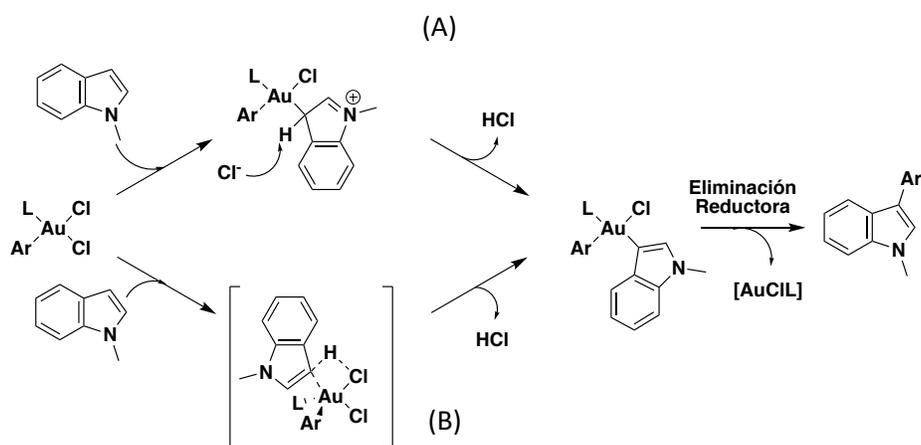
En el Esquema 16, se plantean dos posibles mecanismos para la formación del complejo de adición oxidante.



Esquema 16. Propuestas mecanísticas de formación del complejo de adición oxidante (A) vía radicalaria, (B) vía iónica.

El primero de ellos (A), se basa en la formación del radical arilo mediante un proceso de dediazonación inducido por el anión, similar al del Esquema 12. De acuerdo con este mecanismo, en primer lugar la sal de diazonio sufriría un proceso de dediazonación, dando lugar a un radical arilo y el radical cloro. Posteriormente el radical arilo se adicionaría sobre el complejo de Au(I), generando un complejo de Au(II), el cual evolucionaría hasta el complejo de Au(III) por reacción con un radical cloro. Este proceso podría justificar que la reacción sea estequiométrica en el metal ya que no se regenera ninguna especie reactiva. Junto con este mecanismo, sería posible considerar mecanismos alternativos en los que el DMSO participase en la formación de radicales.⁵⁴ El segundo mecanismo (B), corresponde a la formación del complejo de adición oxidante en un solo paso de manera concertada, mediante un mecanismo iónico.

A la etapa de adición oxidante, le seguiría la etapa de arilación la cual podría transcurrir por dos vías (Esquema 17). La primera es una reacción de S_EAr del complejo $ArAu(III)$ sobre el indol (A), la segunda es un proceso concertado de metalación-desprotonación (B).



Esquema 17. Mecanismos posibles de la etapa de arilación: (A) S_EAr , (B) mecanismo concertado de metalación-desprotonación.

CONCLUSIONES

- Se estudió y optimizó la reacción de arilación de *N*-metil indol con $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{Au(III)Cl}_2(\text{L})$, definiendo las condiciones de la reacción modelo.
- Se estudió la reacción de arilación de indoles con sales de arildiazonio mediada por complejos de Au(I), estableciéndose que la regioselectividad favorece los productos de arilación en posición 3. Esta regioselectividad se mantiene incluso al introducir grupos coordinantes sobre el átomo de nitrógeno. Sin embargo si la posición 3 se encuentra bloqueada, es posible dirigir la arilación hacia la posición 2 forzando las condiciones.
- Se estudió el alcance de la reacción, observándose que está limitada al uso de sales de arildiazonio con sustituyentes electroattractores.
- Los mejores rendimientos se obtuvieron llevando a cabo el proceso de manera secuencial, es decir sintetizando en un primer paso el complejo de adición oxidante y añadiendo posteriormente el núcleo de indol para su arilación.
- Los intentos por llevar a cabo la reacción en one-pot resultaron infructuosos debido a la rápida reacción entre la sal de diazonio y el indol.
- No fue posible desarrollar una versión catalítica de la misma, debido a la rápida reacción entre la sal de diazonio y el indol.
- Se estudió el efecto que ejercen distintos aniones de la sal de diazonio sobre la reacción de arilación.
 - a) El anión BF_4^- inhibe el proceso de arilación si se emplea como complejo $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$. No obstante, en presencia de $[\text{AuCl}(\text{PPh}_3)]$, la reacción procede con el inconveniente de la formación de Ph_3PO que dificulta la purificación del producto de arilación.
 - b) Al realizar la reacción con tetrafluoroborato de 4-nitrofenildiazonio, en presencia de distintas sales de halogenuro, se observó que los aniones yoduro y cloruro dan la reacción de arilación con rendimientos similares, los aniones bromuro con rendimiento algo inferiores, mientras que los aniones fluoruro inhiben el proceso.
 - c) Mediante el seguimiento por RMN ^1H se observó que la sal de diazonio reacciona rápidamente en presencia de aniones yoduros, dando lugar al complejo de adición oxidante y a yodobenceno. La formación de este último está muy favorecida y depende de la estequiometría de la reacción. Por otro lado, se observó que en presencia de un exceso de aniones cloruro, se forma preferentemente el producto de adición oxidante.

- Las pruebas realizadas con la trampa de radicales TEMPO, mostraron que el rendimiento de la reacción, aumenta en su presencia.
- Mediante resonancia paramagnética electrónica se pudo comprobar la participación de radicales en la reacción.
- Con base en los estudios mecanísticos realizados, se plantearon varios mecanismos probables de reacción.

De manera global se puede concluir que con el presente trabajo se amplió el conocimiento acerca de la reactividad de los complejos ariloro(III), así como su posible aplicación en procesos de síntesis de arilindoles en posición 3, posición de arilación de indoles sin muchos métodos sintéticos reportados.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

SECCIÓN EXPERIMENTAL

INFORMACIÓN GENERAL

Las reacciones y manipulaciones se realizaron bajo atmósfera inerte de nitrógeno utilizando técnicas Schlenk y línea doble de vacío/gas inerte.

Todos los disolventes utilizados se secaron y purificaron conforme a los procedimientos descritos en la literatura. El disolvente deuterado CDCl_3 , fue utilizado directamente de la ampolleta, el DMSO-d_6 se secó con tamiz molecular.

Los reactivos comerciales marca Sigma-Aldrich fueron utilizados sin previa purificación, las sales y complejos de Au fueron almacenados bajo atmósfera de N_2 .

Los espectros de RMN fueron adquiridos a 25 °C en un equipo Bruker Avance 500 MHz y en un Bruker Avance 700 MHz.

Los espectros de masas de alta resolución se realizaron en un espectrómetro de masas Jeol, The AccuTOF JMS-T100LC y un Jeol, SX 102 A.

Las estructuras en Rayos X de monocristales se realizaron en un equipo Bruker Smart Apex CCD diffractometer 01-670-01.

Los espectros de IR se realizaron en un espectrofotómetro IR Bruker Tensor 27.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fischer-Johns y se reportan sin corregir.

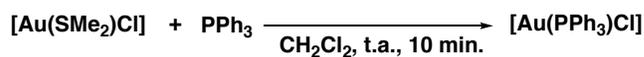
Síntesis de [Au(SMe₂)Cl]⁵⁵



En un matraz schlenck de 25 mL se disuelven 500 mg (1.47 mmol) de HAuCl₄·xH₂O en 3 mL de EtOH absoluto, se añaden 0.54 mL (7.36 mmol) 5 equiv. de dimetilsulfuro y se agita a t.a. por 1 h, posteriormente se añaden nuevamente 0.54 mL (7.36 mmol) 5 equiv. de dimetilsulfuro, se agita por 10 min. más y el sólido fino obtenido se filtra mediante cánula, se lava con éter frío (3 x 3mL) y se seca el producto en línea de vacío.

Sólido blanco. Obtenido: 397.8 mg (92%).

Síntesis de [Au(PPh₃)Cl]⁵⁶

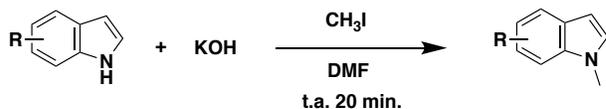


En un matraz Schlenck, se disuelven 90 mg (0.030 mmol) de [Au(SMe₂)Cl] en 5 mL de CH₂Cl₂, se adiciona bajo agitación 80 mg (0.30 mmol) de trifenilfosfina, hasta tener una disolución total, la reacción se da de manera instantánea; sin embargo se deja bajo agitación a t.a. de 10 a 15 min. para asegurar la conversión.

La disolución obtenida se filtra sobre celita y se lleva a sequedad en línea de vacío.

Sólido blanco. Obtenido: 137.4 mg (92%).

Metilación de indoles

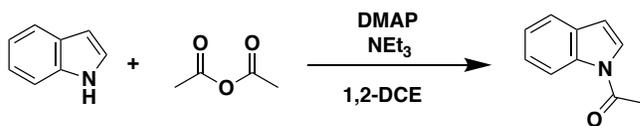


En un matraz bola se disuelven (7.5 mmol) del indol correspondiente en 20 mL de DMF, se adicionan (37.5 mmol) de KOH previamente triturado y se agita hasta que la disolución presente una coloración azul.

Se adicionan (15 mmol) de CH_3I y se agita la disolución por 20 min. a t.a. y se verifica el avance de reacción mediante CCF.

A la mezcla de reacción se le realiza una filtración rápida en sílice, extracción agua/ CH_2Cl_2 , y se purifica mediante cromatografía en columna, utilizando una mezcla 9:1 de hexano/AcOEt como eluyente. Rendimiento: (80 – 90 %)

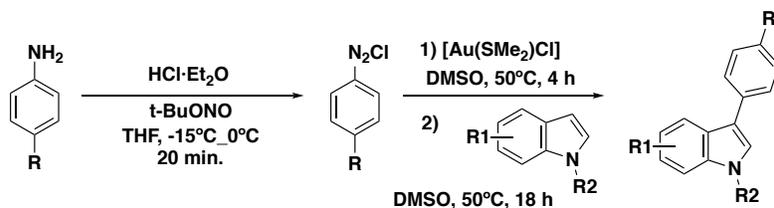
Acetilación del indol



En un matraz bola se disuelven 1.15 g (10 mmol) de indol en 20 mL de 1,2-DCE, se añaden 3.6 mL (40 mmol) de anhídrido acético, 4.2 mL (30 mmol) de NEt_3 y 464.2 mg (40 mmol) de DMAP. La disolución se deja bajo agitación a t.a. por 24 h, se corrobora mediante CCF el avance de la reacción. Se realiza extracción agua/ CH_2Cl_2 y se purifica mediante cromatografía en columna con una mezcla 9:1 de hexano/AcOEt como eluyente. Se obtiene un líquido ligeramente amarillo, 1.55 g (98 %).

Arilación de indoles con sales de diazonio mediada con Au

Procedimiento General



Formación de sales de diazonio

En un matraz schlenck de 25 mL se disuelven (0.085 mmol) de la anilina correspondiente en 1.5 mL de THF anhidro, posteriormente se añaden (0.170 mmol) 170 μ L de 1.0 M de HCl·OEt₂ y se agita la disolución hasta observar la formación de la sal de amonio. La mezcla de reacción se enfría hasta -15 °C en baño frío y se añaden gota a gota (0.102 mmol) 12.8 μ L de t-BuONO. Finalmente se eleva la temperatura a 0°C, mientras se mantiene la agitación por un periodo de 20 min. El producto obtenido se lleva a sequedad en línea de vacío, para proceder con la siguiente adición.

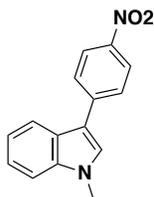
Adición oxidante y arilación

Se disuelve la sal de diazonio correspondiente en 1.0 mL de DMSO y se añaden 25 mg (0.055 mmol) del complejo [Au(SMe₂)Cl], se calienta la mezcla de reacción a 50 °C y se agita hasta la desaparición de la sal de diazonio, alrededor de 4 horas, tiempo determinado mediante ¹H-RMN.

A la disolución obtenida, se le añaden (0.085 mmol) del indol correspondiente y se agita a 50 °C por 18 h.

La obtención del producto se corrobora mediante CCF, la mezcla de reacción se lleva a sequedad a presión reducida para retirar el DMSO. El producto obtenido se purifica mediante cromatografía en columna, utilizando una mezcla de 5:1 de Hexano/ACOEt como eluyente.

1-Metil-3-(4-nitrofenil)-1H-indol.⁵⁷



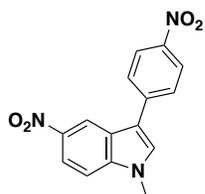
Sólido naranja. P.F.: 144-146 °C. Obtenido: 14.4 mg (70%)., RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 3.87 (s, 3H). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 145.31 (C), 143.00 (C), 137.91 (C), 128.51 (CH), 126.76 (CH), 125.71 (C), 124.45 (CH), 122.85 (CH), 121.12 (CH), 119.77 (CH), 114.72 (C), 110.17 (CH), 33.30 (CH₃). HRMS-FAB calculado para C₁₅H₁₂N₂O₂ [M]⁺: 252.0899; encontrado: 252.0903. IR (ATR): 1591, 1500, 1132, 1224, 1087, 849, 825, 745, 694, 569, 528, 489, 467, 430 cm⁻¹.

5-Bromo-1-metil-3-(4-nitrofenil)-1H-indol.



Sólido naranja. P.F.: 149-151°C. Obtenido: 32 mg (56%). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.15 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.52 (dd, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 145.61 (C), 142.14 (C), 136.54 (C), 129.36 (CH), 127.30 (C), 126.91 (CH), 125.72 (CH), 124.53 (CH), 122.32 (CH), 114.62 (C), 114.40 (C), 111.62 (CH), 33.49 (CH₃). HRMS-ESI calculado para [M+H]⁺: 331.00822; encontrado: 331.00802. IR (ATR): 3099, 3068, 2923, 1591, 1539, 1497, 1463, 1421, 1332, 1313, 1226, 1148, 1138, 1109, 1086, 1051, 945, 852, 830, 787, 754, 695, 578, 492, 420 cm⁻¹.

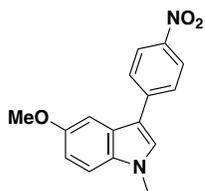
1-Metil-5-nitro-3-(4-nitrofenil)-1H-indol.



Sólido amarillo. P.F.: 234-236 °C. Obtenido: 18.5 mg (72%). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.79 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.15 (dd, *J* = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H). RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 145.17 (C), 141.91 (C), 140.96 (C), 140.35 (C), 133.82 (CH), 126.91 (CH), 124.51 (CH), 124.02 (C), 117.33 (CH), 116.12 (CH), 115.27 (C), 111.51 (CH), 33.43 (CH₃). HRMS-FAB calculado para C₁₅H₁₁N₃O₄ [M]⁺: 297.0750; encontrado: 297.0742.

IR (ATR): 3084, 2914, 1594, 1502, 1476, 1308, 1230, 1102, 1065, 960, 895, 848, 814, 783,747, 690, 602, 493, 473, 428 cm⁻¹.

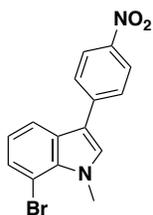
1-Metil-5-metoxi-3-(4-nitrofenil)-1H-indol.



Sólido naranja. P.F.: 135-137 °C. Obtenido: 13.5 mg (58%). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 155.47 (C), 145.23 (C), 143.20 (C), 133.25 (C), 129.00 (CH), 126.60 (CH), 126.15 (C), 124.56 (CH), 114.32 (C), 112.81 (CH), 110.95 (CH), 101.88 (CH), 56.18 (CH₃), 33.50 (CH₃). HRMS-ESI calculado para C₁₆H₁₅N₂O₃ [M+H]⁺: 283.10827; encontrado: 283.10813.

IR (ATR): 3066, 2994, 2923, 1621, 1588, 1537, 1499, 1446, 1313,1275, 1234, 1214, 1182, 1134, 1109, 1083, 1030, 923, 866, 836, 813, 789, 752, 741, 709, 692, 670, 643, 628, 606, 582, 491, 429 cm⁻¹.

7-Bromo-1-metil-3-(4-nitrofenil)-1H-indol.

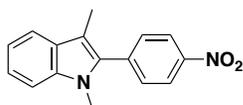


Sólido naranja. P.F.: 148-150 °C. Obtenido: 24 mg, (42%). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.31 – 8.26 (m, 2H), 7.84 (dd, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.75 – 7.71 (m, 2H), 7.45 (dd, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.05 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 145.71 (C), 141.96 (C), 134.11 (C), 131.12 (CH), 128.76 (C), 127.82 (CH), 127.35 (CH), 124.36 (CH), 121.97 (CH), 118.88 (CH), 114.67 (C), 104.63 (C), 37.46 (CH₃).

HRMS-FAB calculado para C₁₅H₁₁BrN₂O₂ [M]⁺: 330.0004. encontrado: 330.0001.

IR (ATR): 3073, 2920, 2854, 1718, 1592, 1555, 1497, 1450, 1334, 1305, 1246, 1210, 1185, 1107, 1085, 1045, 849, 841, 817, 773, 727, 691, 584, 563, 527, 498, 484, 471 cm⁻¹.

1,3-Dimetil-2-(4-nitrofenil)-1H-indol.⁵⁸

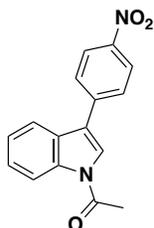


Sólido amarillo. P.F.: 125-127 °C. Obtenido: 12.7 mg (40%). RMN ¹H (700 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.32 (ddd, *J* = 8.1, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.21 -7.17 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.33 (s, 3H). RMN ¹³C (175 MHz, CDCl₃) δ 147.13 (C), 139.09 (C), 138.16 (C), 135.30 (C), 131.25 (CH), 128.46 (C), 123.82 (CH), 123.12 (CH), 119.85 (CH), 119.46 (CH), 111.08 (C), 109.67 (CH), 31.45 (CH₃), 9.64 (CH₃).

HRMS-ESI calculado para C₁₆H₁₅N₂O₂ [M+H]⁺: 267.11335; encontrado: 267.111213.

IR (ATR): 3098, 3046, 2921, 2852, 1596, 1507, 1465, 1382, 1338, 1234, 1179, 1156, 1127, 1107, 1069, 1012, 856, 805, 740, 701, 607, 575, 552, 528, 490, 451 cm⁻¹.

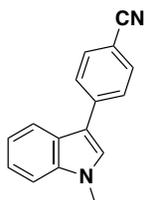
1-(3-(4-Nitrofenil)-1H-indol-1-il)etanona.⁵⁹



Sólido amarillo pálido. P.F.: 205-207 °C. Obtenido: 12.7 mg (53%). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.84 – 7.77 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.48 -7.44 (m, 1H), 7.40 (td, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 168.59 (C), 147.07 (C), 140.52 (C), 136.52 (C), 128.46 (CH), 128.20 (C), 126.27 (CH), 124.61 (CH), 124.48 (CH), 123.67 (CH), 121.99 (C), 119.61 (CH), 117.19 (CH), 24.29 (CH₃). HRMS-FAB calculado para [M]⁺: 280.0848; encontrado: 280.0849.

IR (ATR): 2924, 1712, 1697, 1596, 1511, 1449, 1379, 1340, 1221, 1185, 1101, 1030, 963, 851, 747, 695, 682, 632, 421 cm⁻¹.

4-(1-Metil-1H-indol-3-il)-benzonitrilo.⁶⁰

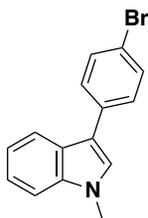


Sólido amarillo pálido. P.F.: 110-112 °C. Obtenido: 4.7 mg (24%). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.35 – 7.30 (m, 1H), 7.25 – 7.22 (m, 1H), 3.87 (s, 3H). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 140.80 (C), 137.84 (C), 132.76 (CH), 127.97 (CH), 127.23 (CH), 125.72 (C), 122.72 (CH), 120.90 (CH), 119.75 (CH), 119.63 (C), 115.11 (C), 110.09 (CH), 108.61 (C), 33.28 (CH₃).

HRMS-ESI calculado para C₁₆H₁₃N₂ [M+H]⁺: 233.10787; encontrado: 233.10793.

IR (ATR): 3056, 2923, 2220, 1716, 1682, 1601, 1540, 1470, 1423, 1382, 1365, 1335, 1263, 1224, 1177, 1160, 1136, 1091, 1050, 1015, 938, 846, 815, 745, 575, 542, 429 cm⁻¹.

3-(4-Bromofenil)-1-metil-1H-indol.⁵⁷

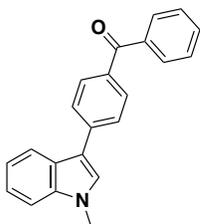


Sólido Café. P.F.: 66-68 °C. Obtenido: 15.2 mg (31%). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.90 – 7.88 (m, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 4H), 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.32 – 7.28 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 3.84 (s, 3H). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 137.62 (C), 134.76 (C), 131.94 (CH), 128.89 (CH), 126.77 (CH), 126.00 (C), 122.31 (CH), 120.28 (CH), 119.80 (CH), 119.40 (C), 115.67 (C), 109.80 (CH), 33.08 (CH₃).

HRMS-ESI calculado para C₁₅H₁₃BrN [M+H]⁺: 286.02314; encontrado: 286.02316.

IR (ATR): 3042, 2924, 1896, 1614, 1587, 1555, 1535, 1476, 1422, 1402, 1377, 1331, 1264, 1223, 1180, 1157, 1141, 1089, 1069, 1004, 936, 823, 804, 769, 746, 732, 689, 587, 568, 499, 417 cm⁻¹.

[4-(1-metil-1H-indol-3-il)fenil]fenil-methanone.

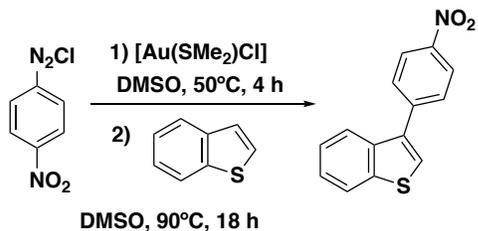


Sólido Amarillo. P.F.: 84-86 °C. Obtenido: 14 mg, (53%). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.93 – 7.90 (m, 2H), 7.87 – 7.83 (m, 2H), 7.80 – 7.76 (m, 2H), 7.62 – 7.57 (m, 1H), 7.53 – 7.48 (m, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.34 – 7.30 (m, 1H), 7.26 – 7.22 (m, 1H), 3.88 (s, 3H). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 196.43 (C), 140.55 (C), 138.30 (C), 137.84 (C), 134.51 (C), 132.22 (CH), 131.17 (CH), 130.07 (CH), 128.38 (CH), 127.85 (CH), 126.60 (CH), 126.03 (C), 122.52 (CH), 120.66 (CH), 120.05 (CH), 115.77 (C), 109.96 (CH), 33.22 (CH₃).

HRMS-ESI calculado para C₂₂H₁₈NO [M+H]⁺: 312.13884; encontrado: 312.13813.

IR (ATR): 3052, 2927, 1645, 1596, 1540, 1500, 1464, 1446, 1414, 1369, 1309, 1273, 1223, 1176, 1158, 1137, 1088, 1016, 936, 919, 853, 792, 736, 698 652, 618, 567, 495, 427 cm⁻¹.

Arilación de benzotiofeno

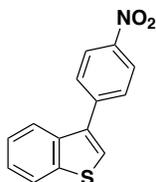


Se disuelve la sal de diazonio correspondiente en 1.0 mL de DMSO y se añaden 25 mg (0.055 mmol) del complejo $[\text{Au}(\text{SMe}_2)\text{Cl}]$, se calienta la mezcla de reacción a 50 °C y se agita hasta la desaparición de la sal de diazonio, alrededor de 4 horas, tiempo determinado mediante ^1H -RMN.

A la disolución obtenida, se le añaden (0.085 mmol) de benzotiofeno y se agita a 90°C por 18h.

La obtención del producto se corrobora mediante CCF, la mezcla de reacción se lleva a sequedad a presión reducida para retirar el DMSO, el producto obtenido se purifica mediante cromatografía en columna, utilizando una mezcla de 5:1 de Hexano/AcOEt como eluyente.

3-(4-Nitrofenil)benzo[*b*]tiofeno.⁶¹



Sólido Amarillo. P.F.: 194-196 °C. Obtenido: 5.4 mg, (12 %). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8.32 – 8.26 (m, 2H), 7.89 – 7.82 (m, 5H), 7.72 (s, 1H), 7.43 – 7.37 (m, 2H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 147.33 (C), 141.33 (C), 140.44 (C), 140.35 (C), 126.95 (C), 125.70 (CH), 125.20 (CH), 124.53 (CH), 124.45 (C), 122.58 (CH), 122.57 (CH).

HRMS-FAB calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}]^+$: 255.0354; encontrado: 255.0352.

IR (ATR): 3071, 2920, 2847, 1633, 1589, 1506, 1455, 1430, 1372, 1334, 1248, 1231, 1189, 1106, 946, 845, 824, 755, 723, 685, 676, 568, 536, 493, 461, 443 cm^{-1} .

Arilación de 2-metiltiofeno.

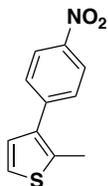


Se disuelve la sal de diazonio correspondiente en 1.0 mL de DMSO y se añaden 25 mg (0.055 mmol) del complejo $[\text{Au}(\text{SMe}_2)\text{Cl}]$, se calienta la mezcla de reacción a 50 °C y se agita hasta la desaparición de la sal de diazonio, alrededor de 4 horas, tiempo determinado mediante ^1H -RMN.

A la disolución obtenida, se le añaden (0.085 mmol) de 2-metiltiofeno y se agita a 90°C por 18h.

La obtención del producto se corrobora mediante CCF, la mezcla de reacción se lleva a sequedad a presión reducida para retirar el DMSO, el producto obtenido se purifica mediante cromatografía en columna, utilizando una mezcla de 5:1 de Hexano/AcOEt como eluyente.

2-Metil-3-(4-nitrofenil)tiofeno.



Sólido Amarillo. P.F.: 113-115 °C. Obtenido: 11 mg, (59%). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 2.4 (s, 3H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 146.34 (C), 143.13 (C), 141.02 (C), 139.28 (C), 127.18 (CH), 125.93 (CH), 125.53 (CH), 124.54 (CH), 15.77 (CH_3). HRMS-ESI calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 220.04322; encontrado: 220.04361. IR (ATR): 3076, 2922, 2853, 1592, 1506, 1456, 1379, 1333, 1261, 1214, 1186, 1162, 1109, 1056, 969, 948, 846, 804, 747, 716, 687, 527, 457 cm^{-1} .

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ M. S. Kharasch, H. S. Isbell, *J. Am. Chem. Soc.*, **1931**, *53*, 3053-3059.
- ² Para un review reciente ver: T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147-1169.
- ³ Y. Fuchita, Y. Utsunomiya, M. Yasutake, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2001**, 2330-2334.
- ⁴ S. G. Bratsch, *J. Phys. Chem. Ref. Data* **1989**, *18*, 1-21.
- ⁵ A. Kar, N. Manu, H. M. Kaiser, M. Beller, M. K. Tse, *Chem. Commun.* **2008**, 386-388.
- ⁶ X. C. Cambeiro, T. C. Boorman, P. Lu, I. Larrosa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1781-1784.
- ⁷ P. Lu, T. C. Boorman, A. M. Z. Slawin, I. Larrosa, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5580-5581.
- ⁸ (a) L. T. Ball, G. C. Lloyd-Jones, C. A. Russell, *Science* **2012**, *337*, 1644-1648; (b) L. T. Ball, G. C. Lloyd-Jones, C. A. Russell, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 254-264; (c) T. J. A. Corrie, L. T. Ball, C. A. Russell, G. C. Lloyd-Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 245-254.
- ⁹ C. Zhang, L. Cui, Y. Wang, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1474-1475.
- ¹⁰ W. E. Brenzovich, Jr., D. Benitez, A. D. Lackner, H. P. Shunatona, E. Tkatchouk, W. A. Goddard III, F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5519-5522.
- ¹¹ Para una revisión reciente ver: M. Joost, A. Amgoune, D. Bourissou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15022-15045.
- ¹² I. Fernández, L. P. Wolters, F. M. Bickelhaupt, *J. Comput. Chem.* **2014**, *35*, 2140-2145.
- ¹³ Revisiones recientes que discuten la importancia de los efectos relativistas en complejos de oro: a) P. Pyykkö, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4412-4456; b) D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature* **2007**, *446*, 395-403; c) P. Pyykkö, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1967-1997; d) A. Leyva-Pérez, A. Corma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 614-635.
- ¹⁴ G. A. Bowmaker, H. Schmidbaur, S. Krüger, N. Rösch, *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 1754-1757.
- ¹⁵ a) M. A. Carvajal, J. J. Novoa, S. Alvarez, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1465-1477; b) P. Schwerdtfeger, H. L. Hermann, H. Schmidbaur, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 1334-1342.
- ¹⁶ M. Joost, A. Zeineddine, L. Estévez, S. Mallet-Ladeira, K. Miqueu, A. Amgoune, D. Bourissou, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14654-14657.

-
- ¹⁷ J. Serra, C. J. Whiteoak, F. Acuña-Parés, M. Font, J. M. Luis, J. Lloret-Fillol, X. Ribas, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13389-13397.
- ¹⁸ A. Zeineddine, L. Estévez, S. Mallet-Ladeira, K. Miqueu, A. Amgoune, D. Bourissou, *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 565.
- ¹⁹ Para una revisión reciente ver: M. N. Hopkinson, A. Tlahuext-Aca, F. Glorius, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2261-2272.
- ²⁰ A. Johnson, R. J. Puddephatt, *J. Chem. Soc., Dalton trans.* **1976**, 1360-1363.
- ²¹ M. S. Winston, W. J. Wolf, F.D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 7777-7782.
- ²² C. Aprile, M. Boronat, B. Ferrer, A. Corma, H. García, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8388-8389.
- ²³ B. Sahoo, M. N. Hopkinson, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5505-5508.
- ²⁴ Q. Zhang, Z.-Q. Zhang, Y. Fu, H.-Z. Yu, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 798-808.
- ²⁵ X.-Z. Shu, M. Zhng, Y. He, H. Frei, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5844-5847.
- ²⁶ D. V. Patil, H. Yun, S. Shin, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2622-2628.
- ²⁷ R. Cai, M. Lu E. Y. Aguilera, Y. Xi, N. G. Akhmedov, J. L. Petersen, H. Chen, X. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8772-8776.
- ²⁸ S. Witzel, J. Xie, M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1522-1528.
- ²⁹ E. O. Asomoza-Solís, J. Rojas-Ocampo, R. A. Toscano, S. Porcel, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 7295-7298.
- ³⁰ U. A. Carrillo-Arcos, S. Porcel, *Org. Biomol. Chem.*, **2018**, DOI: 10.1039/C7B02447A.
- ³¹ T. Barden, en *Heterocycli Scaffolds II*, ed. G. W. Gribble, Springer, Berlin, Heidelberg, 2011, 26, p. 31.
- ³² a) M. S. Pedras, M. Hossain, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 5981-5996; b) T. C. Leboho, J. P. Michael, W. A. L. Van Otterlo, S. F. Van Vuuren, C. B. de Koning, *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, *19*, 4948.
- ³³ T.-S. Wu, M.-J. Liou, C.-J. Lee, T.-T. Jong, A. T. McPhail, D. R. McPhail, K.-H. Lee, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 6649-6652.
- ³⁴ S. Murru, A. A. Gallo, R. S. Srivastava, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 2035-2038.
- ³⁵ T. I. Richardson, C. A. Clarke, K.-L. Yu, Y. K. Yee, T. J. Bleisch, J. E. Lopez, S. A. Jones, N. E. Hughes, B. S. Muehl, C. W. Lugar, T. L. Moore, P. K. Shetler, R. W. Zink, J. J. Osborne, C. Montrose-Razadeh, N. Patel, A. G. Geiser, R. J. Sells Galvin and J. A. Dodge, *ACS Med. Chem. Lett.*, **2011**, *2*, 148-153.
- ³⁶ a) D. Matthieu, W. Krzysztof, S. Marc, R. O. Luke, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4417-4420; b) G. Sangram, B. Sundarababu, K. Burkhard, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4568-4571; c) E. Siddalingamurthy, K. M. Mahadevan, J. N. Masagalli, H. N. Harishkumar, *Tetraheron Lett.* **2013**, *54*, 5591-5596.

-
- ³⁷ Revisión reciente: a) S. Cacchi, G. Fabrizi, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2873-2920; b) A. H. Sandtorv, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2403-2435; Ejemplos recientes: a) B.S. Lane, M. A. Brown, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8050-8057; b) H. P. L. Gemoets, I. Kalvet, A. V. Nyuchev, N. Erdmann, V. Hessel, F. Schoenebeck, T. Noël, *Chem. Sci.*, **2017**, *8*, 1046-1055.
- ³⁸ Z. Zhang, Z. Hu, Z. Yu, P. Lei, H. Chi, Y. Wang, R. He, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2415-2419.
- ³⁹ G. Cusati, L. Djakovitch, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 2499-2502.
- ⁴⁰ F. Bellina, F. Benelli, R. Rossi, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5529-5535.
- ⁴¹ M. Yamaguchi, K. Suzuki, Y. Sato, K. Manabe, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5388-5391.
- ⁴² R. J. Phipps, N. P. Grimster, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8172-8174.
- ⁴³ Y.-P. Zhang, X.-L. Feng, Y.-S. Yang, B.-X. Cao, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2298-2302.
- ⁴⁴ S. Murru, A. A. Gallo, R. S. Srivastava, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2035-2038.
- ⁴⁵ C.-Y. Huang, C.-W. Kuo, A. Konala, T.-H. Yang, L. Lin, Y.-W. Chen, V. Kavala, C.-F. Yao, *RSC Adv.*, **2016**, *6*, 96049-96056.
- ⁴⁶ X. C. Cambeiro, N. Ahlsten, I. Larrosa, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15636-15639.
- ⁴⁷ M. Hofer, C. Nevado, *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *69*, 5751-5757.
- ⁴⁸ A. J. Cresswell, G. C. Lloyd-Jones, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 12641-12645.
- ⁴⁹ C. Qu, S. Zhang, H. Du, C. Zhu, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 14400-14403.
- ⁵⁰ M. P. Dolyle, B. Siegfried, R. C. Elliot, J. F. Dellataria, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2431-2436.
- ⁵¹ R. J. Phipps, N. P. Grimster, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8172-8174.
- ⁵² a) X. C. Cambeiro, N. Ahlsten, I. Larrosa, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15636-15639; b) M. Hofer, C. Nevado, *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *69*, 5751-5757.
- ⁵³ C. Galli, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 765-792.
- ⁵⁴ (a) M. D. Johnson, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 805-806; (b) P. S. J. Canning, H. Maskill, K. McCrudden, B. Sexton, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **2002**, *75*, 789-800.
- ⁵⁵ M. Zhang, A. Abdukader, Y. Fu, C. Zhu, *Molecules*, **2012**, *17*, 2812-2822.
- ⁵⁶ C. Nieto-Oberhuber, S. López, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6178-6179.
- ⁵⁷ R. J. Phipps, N. P. Grimster, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8172-8174.
- ⁵⁸ H. P. L. Gemoets, I. Kalvet, A. v. Nyuchev, N. Erdmann, V. Hessel, F. Schoenebeck, T. Noël, *Chem. Sci.*, **2017**, *8*, 1046-1055.
- ⁵⁹ S. Kumar, R. Singh, K. N. Singh, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 422-426.

⁶⁰ D. Roy, S. Mom, S. Royer, D. Lucas, J.-C. Hierso, H. Doucet, *ACS Catal.* **2012**, *2*, 1033-1041.

⁶¹ C. Colletto, S. Islam, F. Juliá-Hernández, I. Larrosa, *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, *138*, 1677-1683.