



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE HIDALGO**

INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

ÁREA ACADÉMICA DE QUÍMICA

**SÍNTESIS DE BISINDOLES MEDIANTE SECUENCIAS
DE REACCIÓN DE DOBLE ACOPLAMIENTO DE
SONOGASHIRA Y CICLACIONES 5-ENDO-DIG**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

MAESTRO EN QUÍMICA

PRESENTA

ING. RAÚL BALDERRAMA MARTÍNEZ SOTOMAYOR

DIRECTOR DE TESIS:

DR. ALEJANDRO ÁLVAREZ HERNÁNDEZ

Mineral de la Reforma, Hgo.

2015

Esta tesis se llevó a cabo en el Área Académica de Química de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Fue dirigida por el Dr. Alejandro Álvarez Hernández y desarrollada con una beca (Número de registro XXX) otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT).

Este trabajo fue financiado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT, Proyectos 2006-61247 y 2014-221360)

Este trabajo fue presentado como el cartel “Síntesis de bisindoles mediante secuencias de reacción de doble acoplamiento de Sonogashira y ciclaciones 5-*endo-dig*” en la 10ª Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica que se llevó a cabo del 5 al 9 de Mayo de 2014 en la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, S.L.P México.

Agradecimientos

A todos los involucrados en la realización de este trabajo.

A mis amados padres Raúl Balderrama y María Antonieta Martínez-Sotomayor.

Acrónimos, símbolos y abreviaturas

δ	Desplazamiento químico
°C	Grados centígrados
Å	Ångströms
ADN	Acido desoxirribonucleico
AcOEt	Acetato de etilo
Bn	Bencilo
BIM	Bisindolil metano
CbzCl	Bencilcloroformiato
CCF	Cromatografía en capa fina
cm	Centímetro
d	Doble
dd	Doble de doble
ddd	Doble de doble de doble
dt	Doble de triple
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
dmba	<i>N,N</i> -dimetilbenzilamina
DME	Dimetóxi etano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
equiv.	Equivalentes

g	Gramos
h	Horas
Hz	Hertz
iPr	Isopropil
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
m	Múltiple
mg	Miligramos
MHz	Megahertz
min	Minutos
mg	Miligramos
mL	Mililitros
mmol	Milimoles
EMAR	Espectro de masa de alta resolución
N ₂	Nitrógeno molecular
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
OTf	Triflato
ppm	Partes por millón
R _f	Factor de retención
RMN	Resonancia magnética nuclear
sa	Simple ancha

tBu	tert-butilo
td	Triple de dobles
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TFF	Tri-2-furilfosfina
TFAA	Anhídrido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TIPS	Triisopropilsilil
TIM	Trisindolil metano
TMS	Tetrametilsilano
t	Triple
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
Ph	Fenilo
pf	Punto de fusión
PTA	1,3,7 triazafosfadamantano
μL	Microlitros

Índice

1.	Introducción.....	1
2.	Antecedentes.....	7
2.1	Reacción de Sonogashira.....	7
2.1.1	Mecanismo de reacción.....	7
2.2	Ciclación 5- <i>endo</i> -dig.....	10
2.2.1	Ciclación con TBAF.....	16
3.	Justificación.....	19
4.	Objetivo.....	20
5.	Discusión de resultados.....	21
5.1.	Síntesis de 5-bromo-2-iodofenilbencilcarbamato.....	21
5.2.	Síntesis de los arildialquinos 51 , 54 y 57	23
5.3.	Acoplamientos de Sonogashira de 37 con los arildialquinos 51 , 54 y 57	26
5.4.	Reacciones de ciclación 5- <i>endo</i> -dig de los carbamatos 58-60	29
5.5	Síntesis de los arildialquinos derivados de éteres propargílicos 70-74	31
5.6.	Acoplamientos de Sonogashira entre 37 y los arilalquinos 70-75	32
5.7.	Ciclación 5- <i>endo</i> -dig de los carbamatos 76-81	37
6.	Conclusiones.....	43
7.	Referencias.....	44
8.	Parte experimental.....	49
8.1.	Generalidades.....	49
8.2.	Procedimiento para la preparación de ácido 5-bromo-2-iodobenzoico (46) a partir de ácido-iodobenzoico (44).....	50

8.3. Procedimiento para la preparación de 5-bromo-2-iodofenilbencilcarbamato (37) a partir de ácido 5-bromo-2-iodobenzoico (46).....	51
8.4. Procedimiento para la preparación de 9-hexyl-carbazol (48) a partir de carbazol (47).....	52
8.5. Procedimiento para la preparación de 9-hexil-3,6-diiodo-carbazol (49) a partir de 9-hexyl-carbazol (48).....	53
8.6. Procedimiento para la preparación de 9-hexil-3,6-bis((trimetilsilil)etnil)-carbazol (50) a partir de 9-hexil-3,6-diiodo-carbazol (49)	54
8.7. Procedimiento para la preparación de 3,6-dietnil-9-hexilcarbazol (51) ²⁴ a partir de 9-hexil-3,6-bis((trimetilsilil)etnil)-carbazol (50).....	55
8.8. Procedimiento para la preparación de 9-hexil-3,6-bis[2-(2-(((benciloxi)carbonil)-amino,4-bromo)fenil)etnil]-9 <i>H</i> -carbazol (58) a partir de 9-hexil-3,6-bis((trimetilsilil)etnil)-9 <i>H</i> -carbazol (51).....	56
8.9. Procedimiento para la preparación de 4,4'-bis((trimetilsilil)etnil)-1,1'-bifenilo (53) a partir de 4,4'-diiodo-1,1'-bifenilo (52).....	57
8.10. Procedimiento para la preparación de 4,4'-dietnil-1,1'-bifenilo (54) a partir de 4,4'-bis((trimetilsilil)etnil)-1,1'-bifenilo (53).....	58
8.11. Procedimiento para la preparación de 4,4'-(2-(((benciloxi)carbonil)-amino,4-bromo)fenil)dietnil-1,1'-bifenilo (59) a partir de 4,4'-dietnil-1,1'-bifenilo (54).....	59
8.12. Procedimiento para la preparación del ácido 2,5-diiodobenzoico (55) a partir del ácido-2-iodobenzoico (44).....	60
8.13. Procedimiento para la preparación de morfolino (2,5-diiodo)benzamida (55) a partir de ácido 2,5-diiodo benzoico.....	61

8.14. Procedimiento para la preparación de morfolino (2,5-bis((trimetilsilil)etnil)benzamida (56) a partir de morfolino (2,5-diiodo)benzamida (55).....	62
8.15. Procedimiento para la preparación de morfolino (2,5-dietnil)benzamida (57) por desprotección de la morfolino (2,5-bis((trimetilsilil)etnil)benzamida (56).....	63
8.16. Procedimiento para la preparación de morfolino 2,5-bis-[2-(2-((benciloxi)carbonil)amino,4-bromo)fenil]etnil benzamida (60) a partir de morfolino (2,5-dietnil)benzamida (57).....	64
8.17. Procedimiento representativo para la reacción de alquilación de fenoles con bromuro de propargilo (69): Síntesis del 1,3,5-tris(prop-2-in-1-ilo)benzeno (72).....	65
8.18. Procedimiento general para la reacción de doble acoplamiento entre los alquinos terminales (70-74) y el bencilcarbamato (37): Preparación de 1,3-bis[[3-(2-((benciloxi)carbonil)amino,4-bromo)fenil-2-propin-1-il]oxi]benzeno (76)	67
8.19 Procedimiento general para la reacción de doble ciclación de los carbamatos 76-81 con TBAF.....	71
9. Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C	74

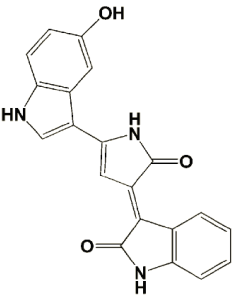
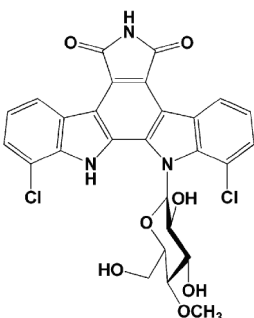
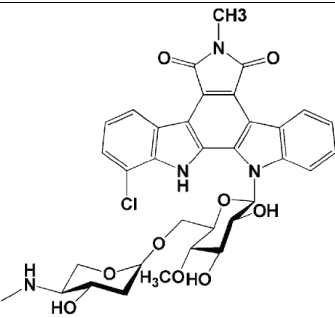
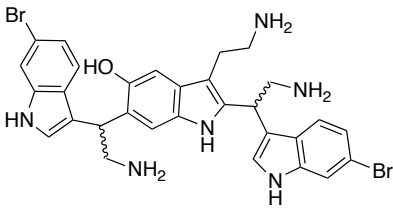
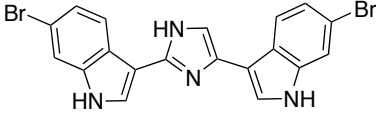
1. Introducción

Los productos naturales son metabolitos secundarios que han sido utilizados por el hombre con múltiples propósitos desde tiempos inmemorables.¹ Los alcaloides, por ejemplo, son un tipo de metabolitos secundarios derivados de aminoácidos o purinas que se caracterizan por contener nitrógeno y tener bajo peso molecular, están ampliamente distribuidos en la naturaleza y se han aislado más de 27 000 alcaloides de diferentes organismos. Entre estos alcaloides se encuentran derivados del indol, por ejemplo el triptófano que es un aminoácido aromático que actúa como precursor de muchos otros alcaloides, principalmente de tipo indol.²

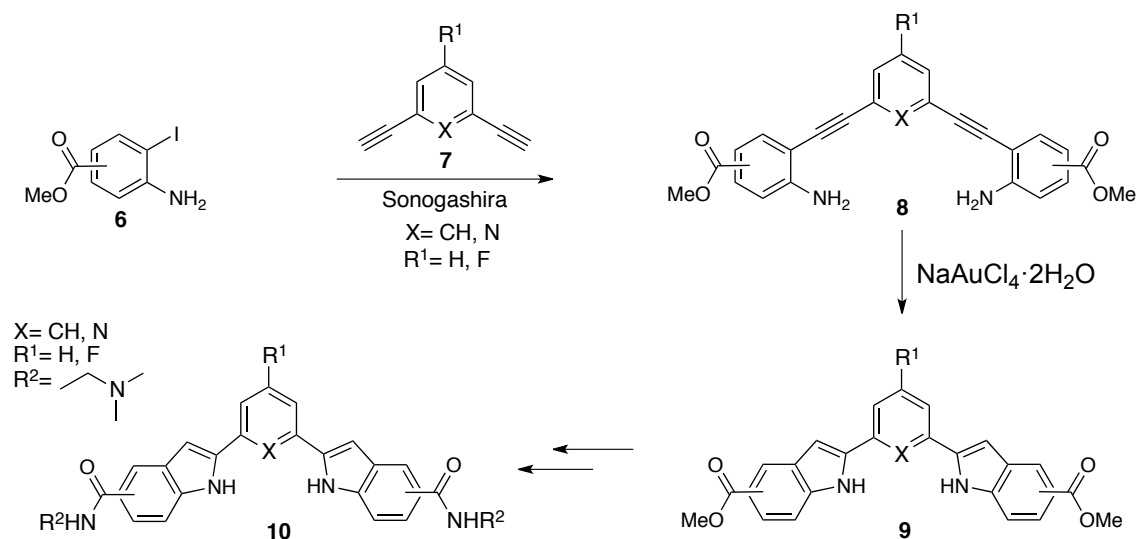
Los bisindoles y trisindoles son moléculas que resultan de la unión de dos y tres anillos de indol respectivamente, y se han encontrado en diversos organismos. Muchos de estos compuestos han presentado actividad biológica como anticancerígenos y antifúngicos.¹ La violaceína (**1**), conocida desde 1880,³ es un bisindol con actividad antibacterial, antiviral y anticancerígena. Existen muchos otros bisindoles con actividad biológica, la Tabla 1.1 muestra una selección de algunos compuestos derivados de indoles de origen natural con actividad biológica relevante así como la fuente de la que fueron aislados.^{1,4,5}

Aunque la actividad biológica es notoria en muchos compuestos indólicos de origen natural que han sido aislados de bacterias, hongos¹ y múltiples organismos marinos⁶ también es de resaltar que los compuestos indólicos sintéticos poseen actividad biológica importante.⁷ Por ejemplo, Balasubramanian y su equipo de investigación describieron en 2012 la síntesis de una serie de bisindoles que contienen una cadena de carboximida en los indoles laterales (Esquema 1.1). Estas moléculas presentan la capacidad de estabilizar cuádruplex G en el ADN que aparecen en determinados oncogenes.⁷ Los cuádruplex G del ADN son estructuras cuadradas formadas por cuatro residuos de guanina que se encuentran en los extremos de los cromosomas y se cree que están implicados en la expresión de genes y la aparición de enfermedades como el cáncer.

Tabla 1.1. Compuestos indólicos de origen natural, fuente de obtención y actividad biológica.

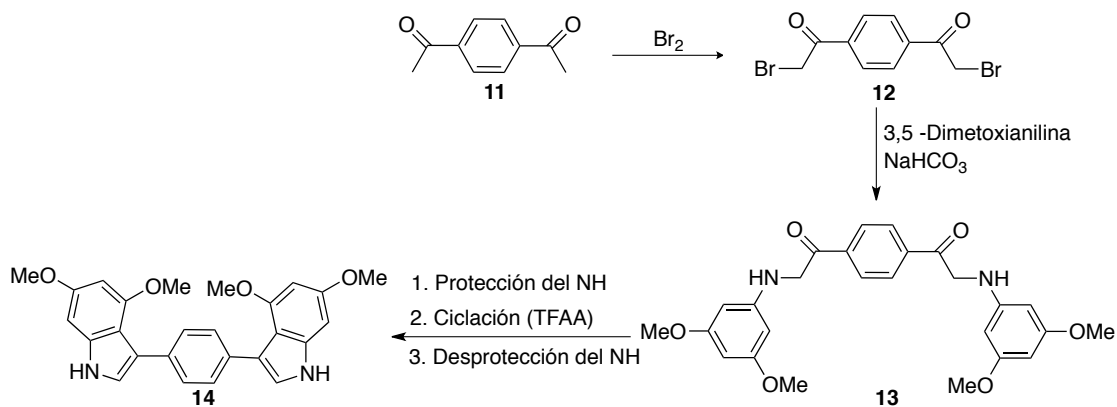
Compuesto	Estructura	Organismo de origen	Actividad biológica
Violaceína 1		<i>Chromobacterium violaceum</i> (Bacteria)	Antibacteriano, antiviral, anticancerígeno, antiulcerogénico
Rebecamicina 2		<i>Lechevalieria aerocolonigenes</i> (Bacteria)	Inhibidor de la enzima DNA-topoisomerasa I
AT2433-A1 3		<i>Actinomadura melliura</i> (Hongo)	Antitumoral, antibacterial
Gelliusin A y B 4		<i>Orina sp.</i> (o <i>Gellius sp.</i>) (Esponja marina)	Citotóxico
Nortopsentina A 5		<i>Plasmodium falciparum</i> (Protozoo marino)	Antibiótico

Para sintetizar los bisindoles que se unen al cuádruplex G del ADN, Balasubramanian y su equipo realizaron un doble acoplamiento de Sonogashira entre dialquinos aromáticos y 2-iodoanilinas y posteriormente una ciclación 5-*endo-dig* catalizada con $\text{NaAuCl}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.



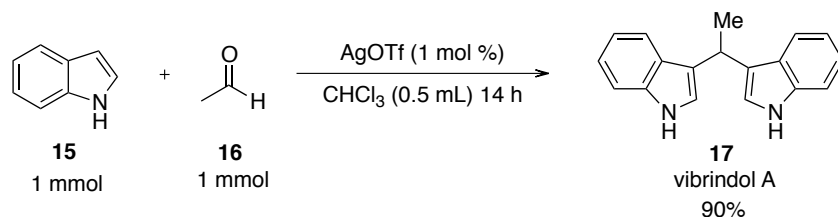
Esquema 1.1. Carboximidias bisindólicas que interaccionan con cuádruplex G del ADN sintetizadas por Balasubramanian y colaboradores.

Por otra parte, Black y su grupo de investigación⁸ sintetizaron una serie de bisindoles sustituidos en la posición 3 del indol a partir de 1,4-diacetilbenceno **11** (Esquema 1.2). En este caso la formación del anillo de indol ocurre en condiciones ácidas mediante una reacción de sustitución electrofílica intramolecular en el anillo de benceno, muy activado por la presencia de los grupos metoxi y amino, con el grupo cetona.



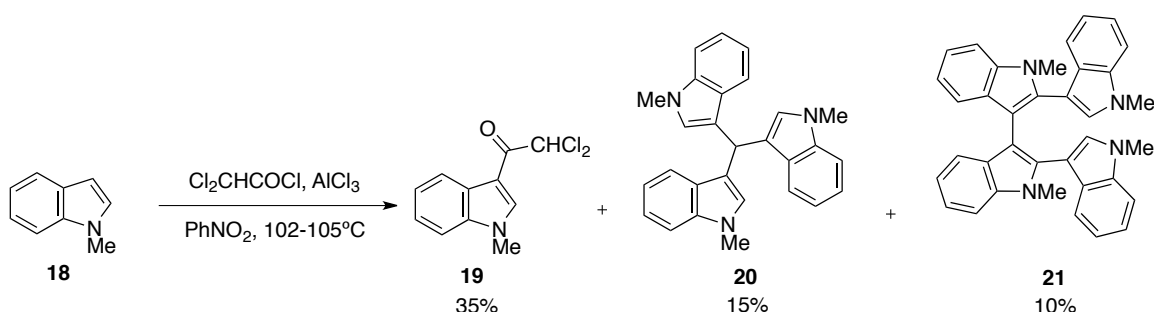
Esquema. 1.2. Ruta general de Black y colaboradores para la síntesis de bisindoles.

Otras estrategias para preparar bisindoles y trisindoles ya no implican la formación del sistema heterocíclico. Un ejemplo es la reacción de indol con aldehídos empleada para la síntesis de una serie de bisindolilmetanos (BIM's) publicada por Gimeno y Herrera.⁹ El método fue aplicado a la síntesis del vibrindol A (**17**) (Esquema 1.3) que es un metabolito secundario de la bacteria marina *Vibrio parahaemolyticus*, que muestra actividad inhibitoria contra *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* y *S. albus*. En este trabajo se logró la activación de los aldehídos mediante el uso de triflato de plata en cloroformo a temperatura ambiente para dar lugar a una serie de BIM's.¹⁰



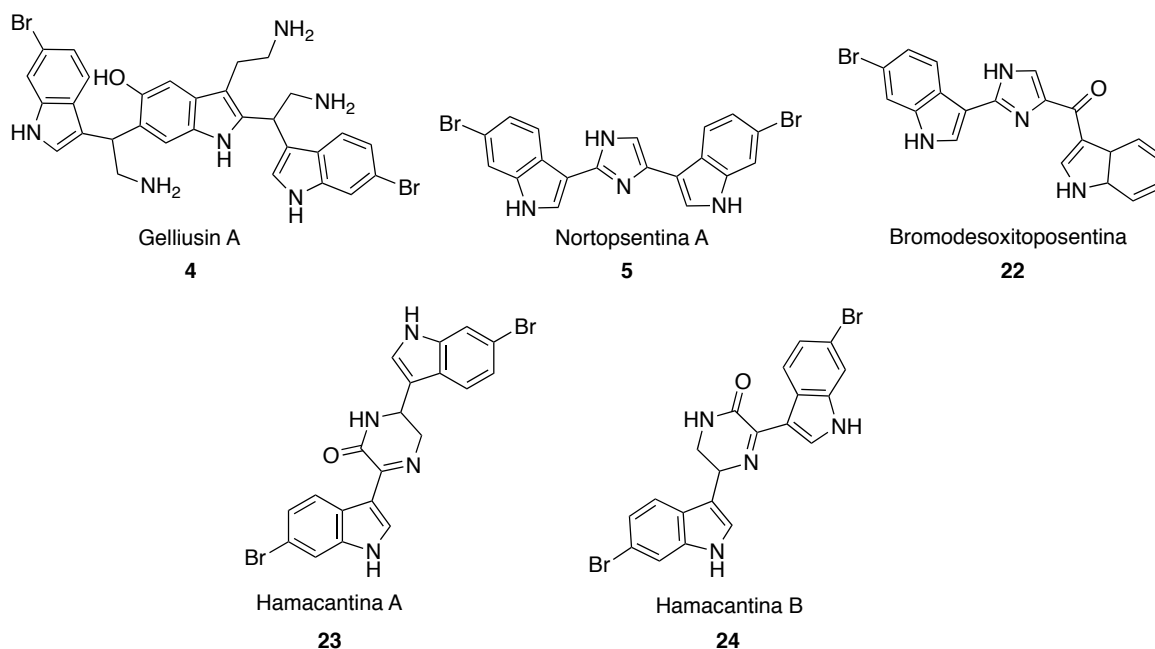
Esquema 1.3. Síntesis del vibrindol A mediante el uso de un catalizador de Ag(I).

De manera similar también se ha realizado la síntesis de moléculas de tipo trisindolilmetanos (TIM's).¹⁰ Por ejemplo, Mahato y colaboradores han descrito que la reacción de 1-metilindol con cloruro de dicloroacetilo y tricloruro de aluminio (1:0.4:1) en nitrobencono a 102-105 °C genera el cetoindol **19**, el TIM **20** y la especie tetramérica **21** (Esquema 1.4).



Esquema 1.4. Obtención de trisindolilmetano por el grupo de Mahato.

Por otra parte, existe una familia de bisindoles y trisindoles que han sido aislados de organismos marinos, en los cuales frecuentemente aparece un fragmento de 6-bromoindol.⁴ Estos compuestos parecen tener una amplia variedad de actividad biológica. Varios ejemplos de estas moléculas se muestran en el Esquema 1.5. Por ejemplo, el trisindol **4** fue aislado de la esponja *Orina sp.* o *Gellius sp.* y muestra actividad citotóxica con valor IC_{50} 10-20 $\mu\text{g}/\text{mL}$. La nortopsentina A (**5**) es un derivado indólico aislado de la esponja *Spongosorites ruetzleri*. Este compuesto presentó actividad inhibitoria frente a células de leucemia (0.34 $\mu\text{g}/\text{mL}$). La bromodesoxytopsentina (**22**) fue aislada de la esponja *Spongosorites genitrix* originaria de Korea.⁴ Las hamacantinas A (**23**) y B (**24**) fueron aisladas por primera vez por Gunasekera y colaboradores de *Hamacantha sp.*, una esponja marina de aguas profundas;⁴ ambos compuestos mostraron notoria actividad contra *Candida albicans* ATCC 44506 y *C. neoformans* ATCC 32045 con valores IC_{50} 1.6-6.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$.⁴



Esquema. 1.5. Bis y trisindoles que presentan el fragmento 6-bromoindol aislados de organismos marinos.

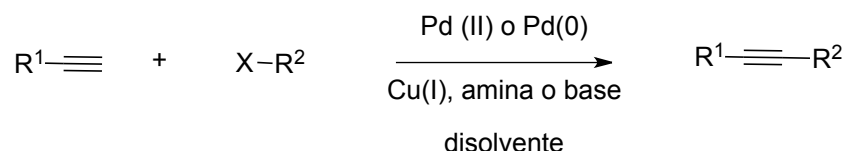
En esta tesis se planteó estudiar la síntesis de 2,2'-bisindoles que incorporan el fragmento 6-bromoindol mediante una secuencia de reacción de doble acoplamiento de Sonogashira, seguida de una ciclación *5-endo-dig* promovida por el ion fluoruro. Esta ciclación parece ocurrir en condiciones más suaves que otros métodos de ciclación. El estudio de factibilidad de la síntesis de estas moléculas permitirá preparar compuestos a los cuales se les realicen en el futuro estudios sobre actividad biológica.

A continuación se describirán en la siguiente sección los antecedentes sobre la reacción de Sonogashira y la ciclación *5-endo-dig* promovida por el ion fluoruro.

2. Antecedentes

2.1. Reacción de Sonogashira

La reacción de Sonogashira¹¹ es un tipo de acoplamiento cruzado que se lleva a cabo entre alquinos terminales y halogenuros de arilo, heteroarilo, alquilo o vinilo (Esquema 2.1) y es ampliamente utilizada para la síntesis de alquinos mediante la formación de enlaces C-C en diversas áreas de investigación.¹²



$\text{R}^1 = \text{R}^2 =$ arilo, heteroarilo, alquilo, vinilo

$\text{X} = \text{Cl, Br, I}$

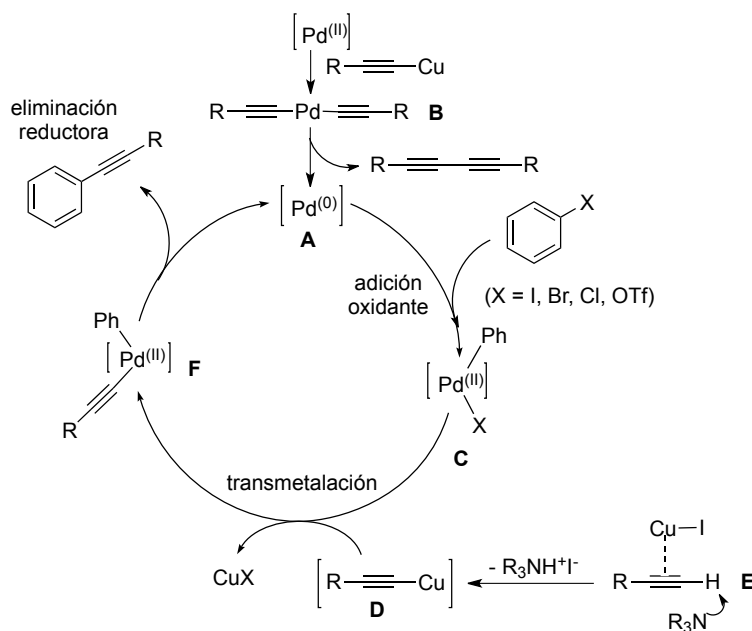
Esquema 2.1. Reacción de Sonogashira.

Este método ha sido ampliamente aplicado para la síntesis de compuestos biológicamente activos, productos naturales y materiales con propiedades electrónicas.¹³ El método general de la reacción de Sonogashira implica un catalizador de paladio (0), una sal de cobre (I) y una amina (Esquema 2.1). La reacción es tolerante a una amplia cantidad de grupos funcionales y se lleva a cabo en condiciones suaves, en algunos casos desde temperatura ambiente hasta cerca de los 100 °C y en general tiene buenos rendimientos.¹²

2.1.1. Mecanismo de la reacción

A pesar de que no existen evidencias estrictas, el mecanismo de la reacción propuesto en el reporte original¹¹ aún se usa como una base racional para explicar el curso de la reacción y acomodar las observaciones fundamentales. En este mecanismo se establecen los procesos consecutivos de adición oxidante,

transmetalación y eliminación reductora en un ciclo catalítico del paladio, que son etapas comunes en otro tipo de acoplamientos cruzados.^{14, 15} El proceso comienza con una especie catalíticamente activa de Pd(0) **A** (Esquema 2.2) que puede ser agregada a la reacción de forma directa o que se forma durante la reacción a partir de especies pre-catalíticas de Pd(II) que se reducen *in situ* mediante la acción de fosfinas, aminas o los alquinos terminales. El paladio (0) sufre una adición oxidante del enlace C-X (X = I, Br, Cl) del halogenuro de arilo para dar lugar a una especie de Pd(II) **C**. Por otra parte, se propone que el Cu(I) se coordina al triple enlace del alquino terminal **E** lo cual aumenta la acidez del alquino y hace posible que la amina reaccione con el H del alquino y se forme un acetiluro de cobre(I) **D**. Mediante una transmetalación de Cu(I) a Pd (II) en el acetiluro, se forma una sal Cu-X y el compuesto de paladio **F**, en el cual mediante la eliminación reductora de Pd forma el enlace C-C entre el alquino y el grupo fenilo, dando lugar al producto del acoplamiento cruzado y reintegrando Pd(0) al ciclo catalítico.



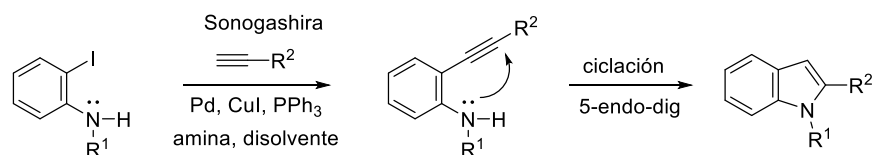
Esquema 2.2. Ciclo catalítico para la reacción de Sonogashira.⁶

Hoy en día el acoplamiento de Sonogashira es una de las herramientas de síntesis más importantes y paulatinamente se han reducido las limitantes

dimetilsulfóxido (DMSO) son otros disolventes que recientemente han sido utilizados para realizar este tipo de acoplamientos cruzados.¹⁷⁻²⁰ Un ejemplo importante es el uso de agua como disolvente en la reacción llevada a cabo por Zhen (Esquema 2.3, ecuación 1).

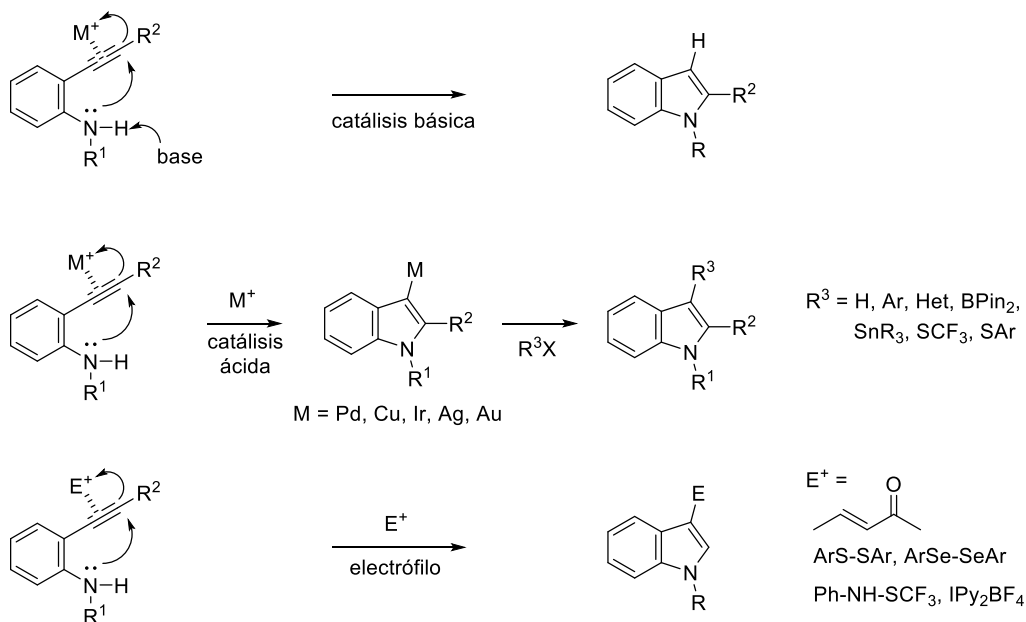
2.2 Ciclación 5-*endo*-dig

La secuencia de reacción de acoplamiento de Sonogashira para preparar derivados de orto-anilinas y la posterior ciclación 5-*endo*-dig es un método muy útil para obtener indoles 2-sustituidos (Esquema 2.4).



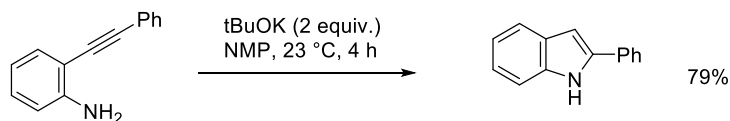
Esquema 2.4.

La ciclación 5-*endo*-dig puede llevarse a cabo en varias formas: mediante catálisis básica o ácida, generalmente mediadas por metales de transición que “activan” el triple enlace por coordinación y por reacción con electrófilos (Esquema 2.5).



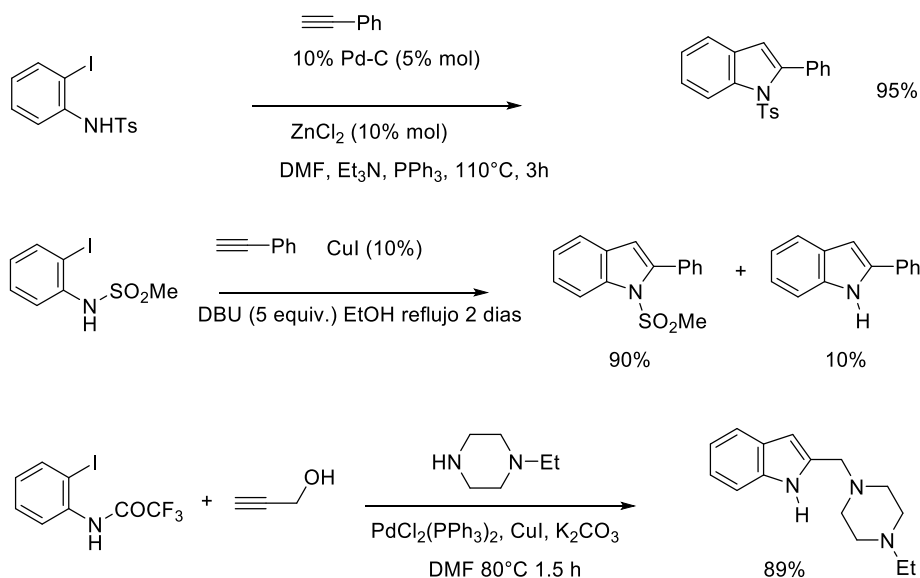
Esquema 2.5.

En la ciclación asistida por bases es necesario que un hidrógeno unido al átomo de N de la anilina tenga carácter ácido, lo cual requiere la protección del N con grupos amida (especialmente trifluoroacetamida), carbamato o sulfonamida. Las bases usadas pueden ser tBuOK, NaH, carbonatos y aminas, En ocasiones esta reacción puede acompañarse de metales de transición (Cu, Pd) que tienen la función de “activar” por coordinación el alquino hacia el ataque nucleofílico del N. Merece mención especial el método desarrollado por Knochel en el cual se usa una anilina libre si se trata con *tert*-butóxido de potasio a temperatura ambiente. En la mayoría de los casos las condiciones experimentales de ciclación requieren calentamiento (Esquema 2.6).²¹



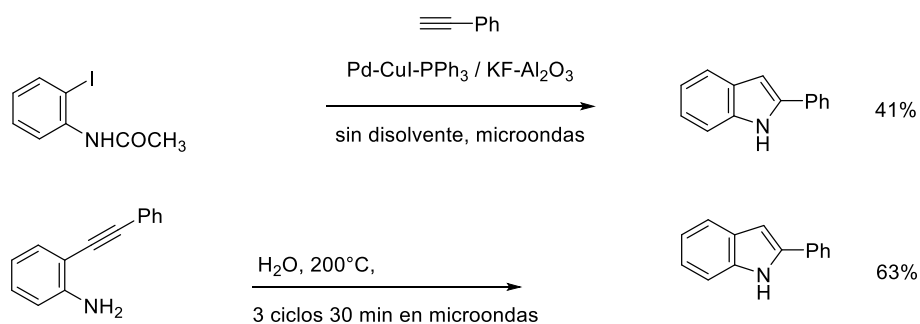
Esquema 2.6.

En ocasiones se aprovecha que la reacción de Sonogashira y la ciclación puedan ser consecutivas, pues ambas reacciones se llevan a cabo en presencia de aminas (Esquema 2.7).^{22, 23, 24}



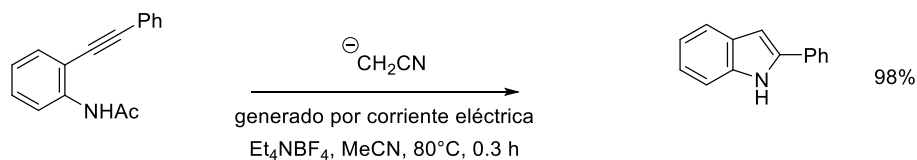
Esquema 2.7.

También se ha utilizado el calentamiento con microondas para acelerar la ciclación, en los dos ejemplos mostrados se ha reportado la reacción consecutiva de acoplamiento y ciclación en una dispersión de alúmina dopada con fluoruro sin usar disolvente²⁵ y en otro caso la ciclación en agua (Esquema 2.8).²⁶



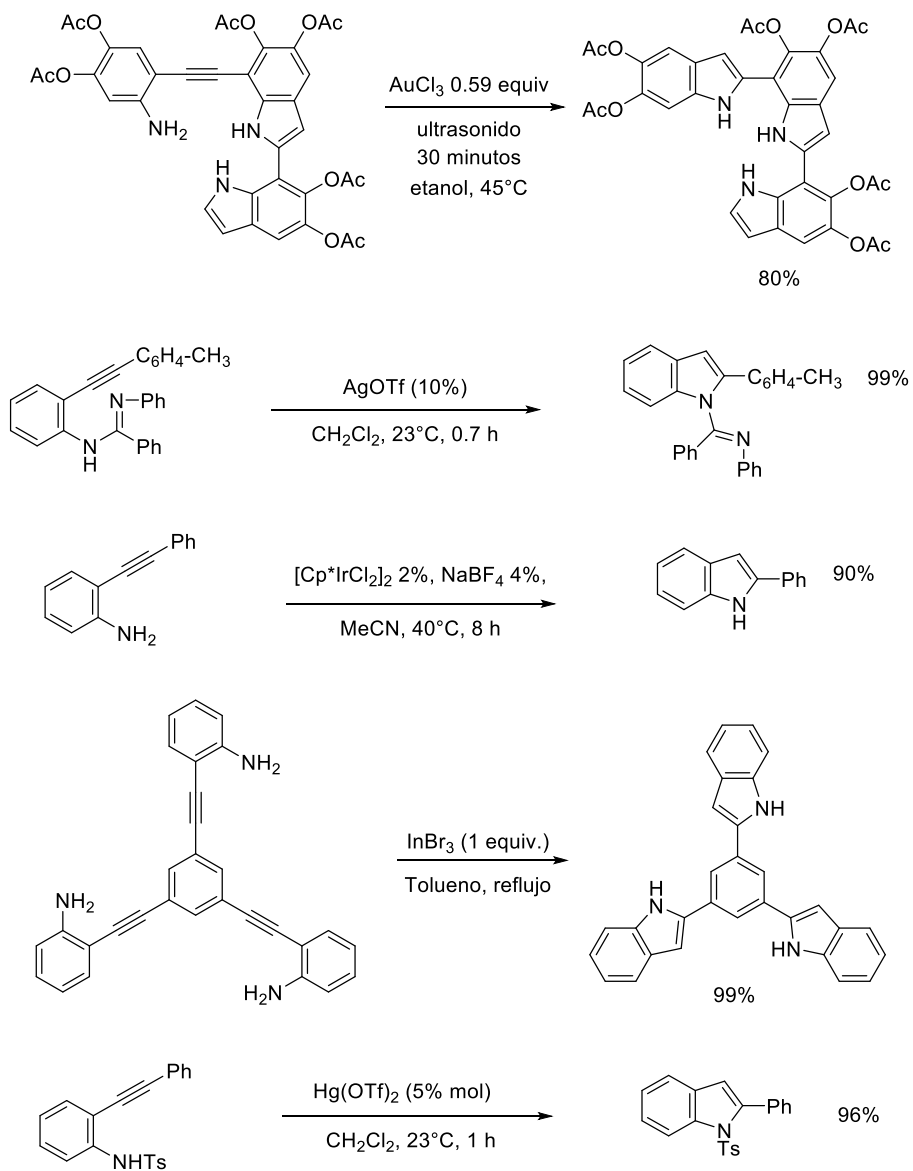
Esquema 2.8.

También se ha reportado un método electroquímico para generar el anión del acetonitrilo, que es el disolvente y la base que cataliza la ciclación de o-alquinilanilinas (Esquema 2.9).²⁷



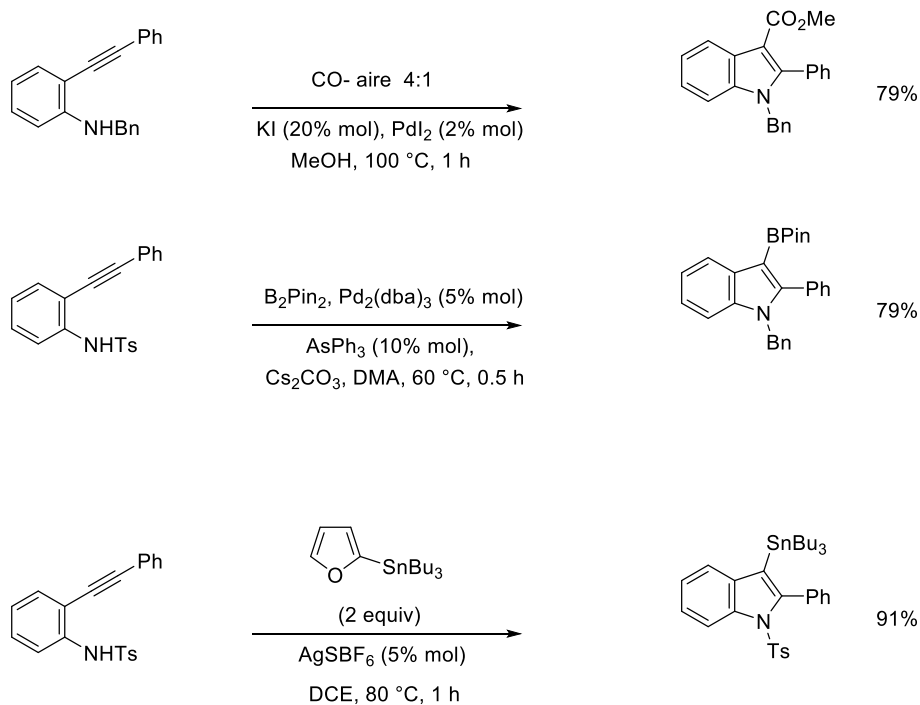
Esquema 2.8.

Otra estrategia reciente para llevar a cabo la ciclación es coordinar un metal que funciona como un ácido π con el alquino, lo cual promueve el ataque nucleofílico del N de la anilina sobre el alquino. Para este fin se han utilizado varios metales como Au(III),²⁸ Ag(I),²⁹ Ir(I),³⁰ In(III),³¹ y Hg(II).³² Destaca la reactividad superior de los compuestos de oro para efectuar este tipo de ciclaciones (Esquema 2.9).



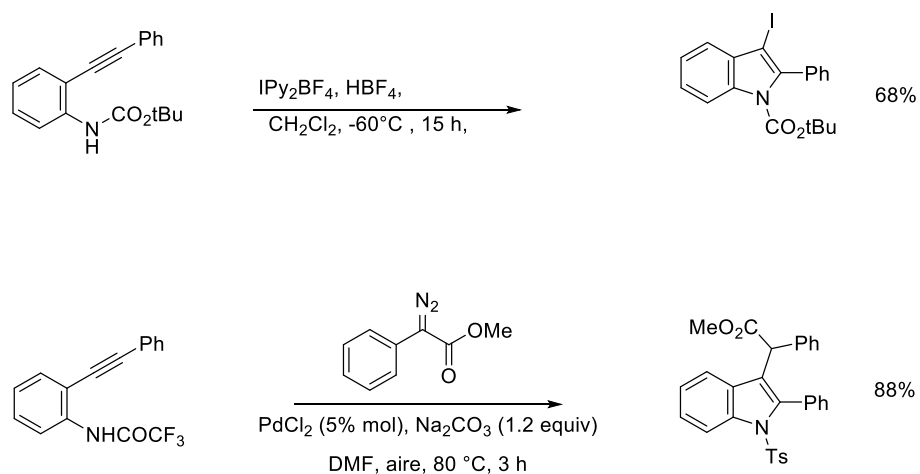
Esquema 2.9.

Las ciclaciones en presencia de metales de transición pueden tener reacciones consecutivas al cierre de anillo pues el intermediario de 3-indolilmetal se puede aprovechar para llevar a cabo reacciones posteriores y formar indoles 3-sustituidos, por ejemplo en reacciones de carbometoxilación, borilación³³ y estanilación³⁴ (Esquema 2.10).



Esquema 2.10.

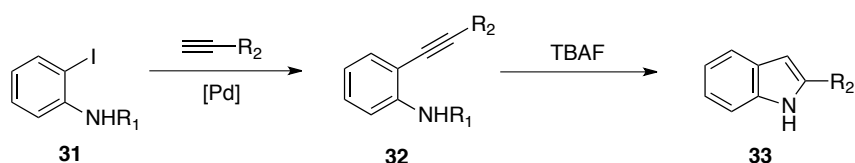
Una tercera estrategia de ciclación consiste en usar compuestos que funcionan como electrófilos, que reaccionan con el alquino, inducen la ciclación y forman indoles sustituidos con un fragmento de la estructura del electrófilo. Por ejemplo el reactivo de yodación de Barluenga³⁵ y compuestos diazo³⁶ (Esquema 2.11).



Esquema 2.11.

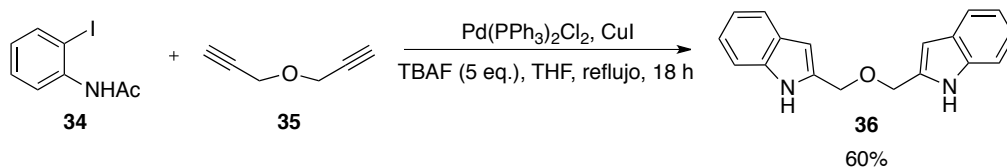
2.2.1. Ciclación con TBAF

La secuencia de acoplamiento de iodoanilinas con alquinos terminales y posteriormente su ciclación promovida por fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) (Esquema 2.12) descrita por Sakamoto y colaboradores en 1998³⁷ es un método ampliamente utilizado para la generación de indoles tipo **33** que están sustituidos en la posición 2. Esta ciclación procede con una serie de derivados (amidas, sulfonamidas y carbamatos) de 2-etinilanilinas que por tratamiento con TBAF forma indoles con buenos rendimientos.



Esquema 2.12. Síntesis de indoles vía 2-etinilanilinas.

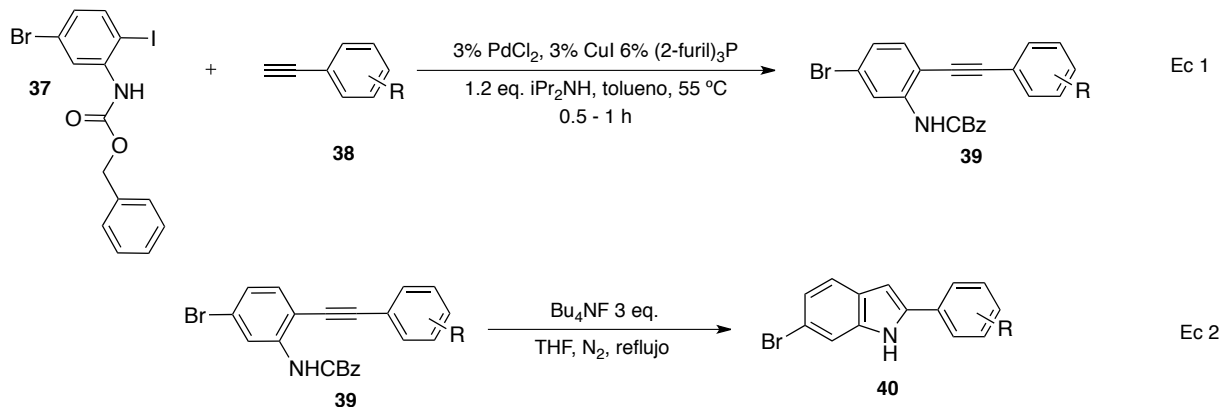
El grupo de Sakamoto describió más tarde la síntesis de indoles sustituidos en posición 2 en una sola etapa a través del uso de TBAF como base en la reacción de acoplamiento, reactivo que promueve la ciclación 5-*endo*-dig, y aplicó este método para la síntesis del bisindol **36** (Esquema 2.13), único ejemplo descrito para la síntesis de este tipo de materiales.³⁸



Esquema 2.13. Síntesis del bisindol **36** a partir de N-2-Iodofenilacetamida **34**.

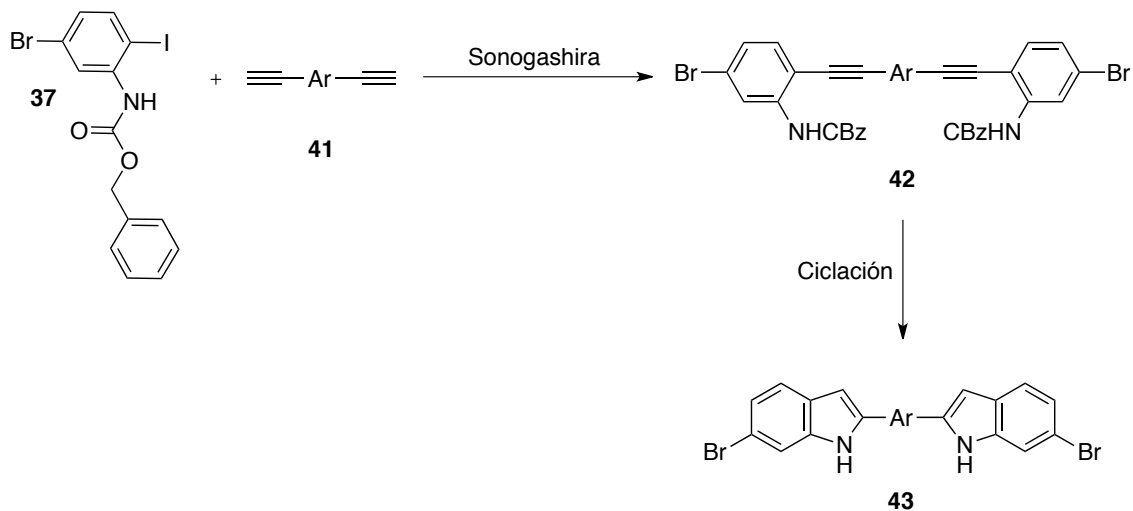
Anteriormente, en nuestro grupo Valois demostró que la reacción de Sonogashira del 5-bromo-2-iodofenil-bencilcarbamato (**37**) permite la formación selectiva del diarilalquino **39** por reacción quimio selectiva en el enlace C-I

(Esquema 2.14, Ec 1); el tratamiento posterior de estos compuestos con TBAF permite la ciclación 5-*endo*-dig para formar indoles **40** (Esquema 2.14, Ec 2) en condiciones suaves^{16, 39}



Esquema 2.14. Síntesis de indoles mediante acoplamiento y ciclación.

Por lo tanto, en esta tesis se propuso extender este método a la síntesis de bisindoles tipo **43** mediante la incorporación de arildialquinos en lugar del arilalquino **38** del esquema 2.6. Al inicio de este trabajo se propuso utilizar un arildialquino, por ejemplo **41**, para efectuar la doble reacción de Sonogashira con el compuesto **37** y obtener un compuesto en el que se pueda efectuar posteriormente una doble ciclación promovida por TBAF y generar los bisindoles correspondientes (Esquema 2.15).



Esquema 2.15. Propuesta general de preparación de bisindoles de esta tesis.

La exploración experimental de esta propuesta, los resultados fallidos inicialmente obtenidos y su replanteamiento exitoso constituyen el tema central de esta tesis.

3. Justificación

El núcleo de indol se encuentra en una gran cantidad de compuestos químicos con una gran diversidad de actividad biológica. Recientemente se han aislado de organismos marinos bisindoles y trisindoles derivados del 6-bromoindol que han mostrado actividad como antibióticos, agentes antiproliferativos y antivirales. Los grupos que enlazan a los indoles están conectados a la posición 3 de los núcleos del indol y la enorme variedad estructural de los fragmentos de enlace hace suponer que el fragmento de 6-bromoindol sea clave en la actividad biológica que presentan. Por otra parte, muchos compuestos con potencial actividad farmacológica son indoles 2-sustituidos. Se plantea la pregunta si análogos sintéticos de los 6-bromodindoles donde las dos o tres unidades de indol están conectadas por la posición 2 con un espaciador químico simple son capaces de mostrar actividad biológica. Para contestar esta pregunta primero se tiene que disponer de los compuestos sintéticos y de un método para prepararlos.

Este proyecto se propuso explorar la viabilidad de un método que fuera simple y práctico para preparar algunos bisindoles derivados del fragmento 6-bromoindol unidos entre sí a través de grupos conectados en la posición 2 del indol.

De esta manera y utilizando como base el fragmento estructural del 6-bromoindol, se exploró la reacción de acoplamiento de Sonogashira y la ciclación 5-endo-dig de carbamatos derivados de orto-alquinilanilinas con fluoruro de tetrabutylamonio (TBAF).

Entre los múltiples reactivos para efectuar la ciclación 5-endo-dig, el método que utiliza TBAF parece de los más sencillos y prácticos y se decidió analizar mediante la reacción de varios sustratos la factibilidad del método.

4. Objetivo

Preparar una familia de bisindoles sustituidos en C2 mediante la secuencia de reacción de doble acoplamiento de Sonogashira del compuesto 5-bromo-2-iodofenil-bencilcarbamato (**37**) con dialquiinos y su posterior doble ciclación 5-*endo*-dig promovida por fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF).

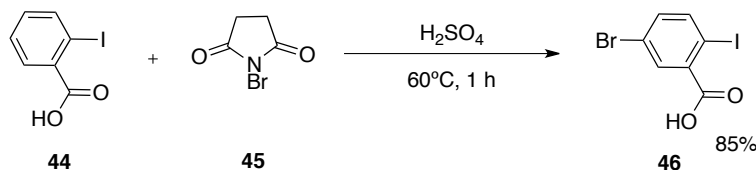
En cada etapa, acoplamiento de Sonogashira y ciclación, se buscarán las condiciones experimentales apropiadas para llevar a cabo la reacción de manera óptima y se estudiarán los tipos de sustrato adecuados para la reacción.

5. Discusión de resultados

En este trabajo se planteó la síntesis de bisindoles a partir de del 5-bromo-2-iodofenilbencilcarbamato y su doble acoplamiento de Sonogashira con diversos arildialquinos terminales seguido de una ciclación 5-*endo-dig* promovida por fluoruro de tetrabutilamonio. De acuerdo con este propósito se llevó a cabo la preparación de los materiales de partida como se describe a continuación.

5.1. Síntesis de 5-bromo-2-iodofenilbencilcarbamato

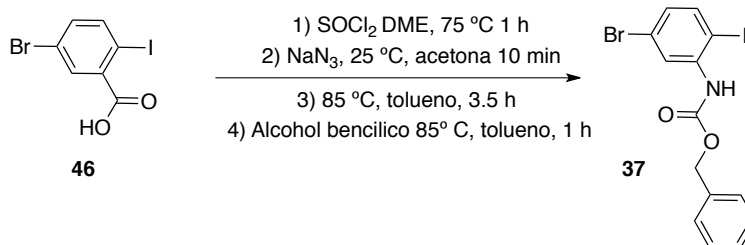
La reacción del ácido 2-iodobenzoico (**44**) con *N*-bromosuccinimida (NBS) (**45**) en ácido sulfúrico concentrado⁴⁰ generó el ácido 5-bromo-2-iodo-benzoico (**46**). Este sustrato está desactivado hacia la sustitución electrofílica aromática sin embargo la presencia del grupo carboxilo (orientador *meta*) y del átomo de iodo (orientador *orto-para*) dirige la bromación hacia la posición C-5, permitiendo aislar el ácido 5-bromo-2-iodo-benzoico (**46**) en 85% de rendimiento (Esquema 5.1).



Esquema 5.1. Reacción de bromación del ácido 2-iodobenzoico (**44**).

A continuación, el ácido **46** se trató con una cantidad estequiométrica de cloruro de tionilo en dimetoxietano (DME) para generar el cloruro de acilo respectivo, el cual fue posteriormente disuelto en acetona anhidra y se agregó azida de sodio, lo que dio lugar a la formación de la acil azida correspondiente. El calentamiento de este compuesto en una solución de tolueno ocasiona la pérdida de nitrógeno molecular y la formación del correspondiente nitreno que sufre el reacomodo de Curtius y produce un isocianato. Este compuesto se hizo reaccionar

in situ por adición de alcohol bencílico para dar lugar al bencilcarbamato **37** que se aisló con 60% de rendimiento global a partir de **46** en las 4 etapas de síntesis (Esquema 5.2).



Esquema 5.2. Síntesis de 5-bromo-2-iodofenilbencilcarbamato (**37**).

El espectro de resonancia magnética nuclear de protón del compuesto **37** (Figura 5.1) muestra la señal correspondiente al protón unido a nitrógeno NH (H7) en 8.32 ppm; una señal ancha en 7.02 ppm que corresponde al protón H6; la señal simple en 5.23 ppm que corresponde a los protones bencílicos (H10). Las señales de los 5 átomos de H del grupo fenilo se observan sobrepuestas en 7.45-7.36 ppm (H12-H16). La señal doble ($J = 8.0$ Hz) en 7.58 ppm y la señal dd ($J = 8.4$ Hz, $J = 2.4$ Hz) en 6.94 ppm corresponden, respectivamente, a los átomos H3 y H4.

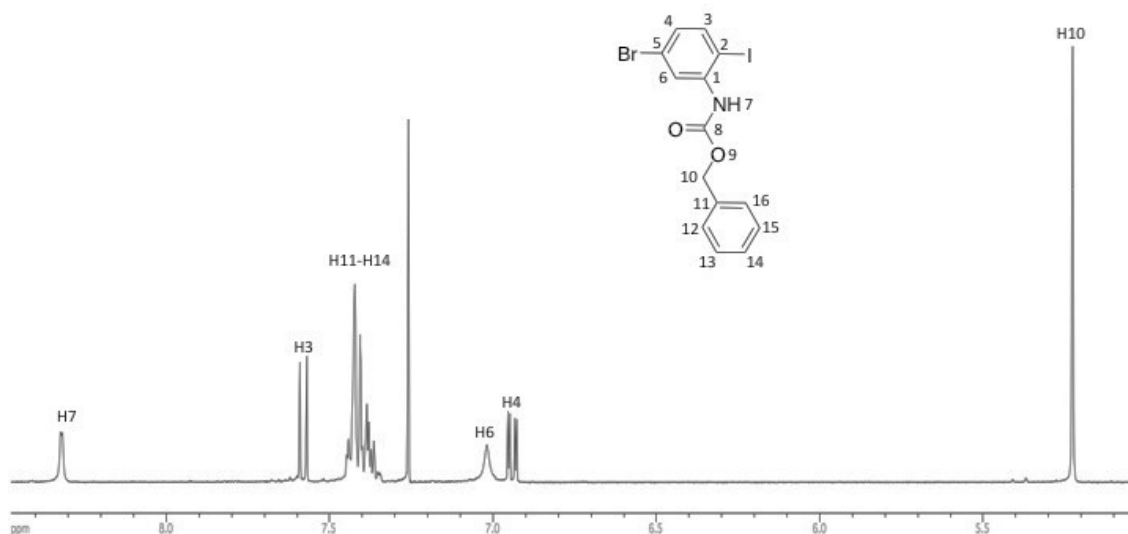
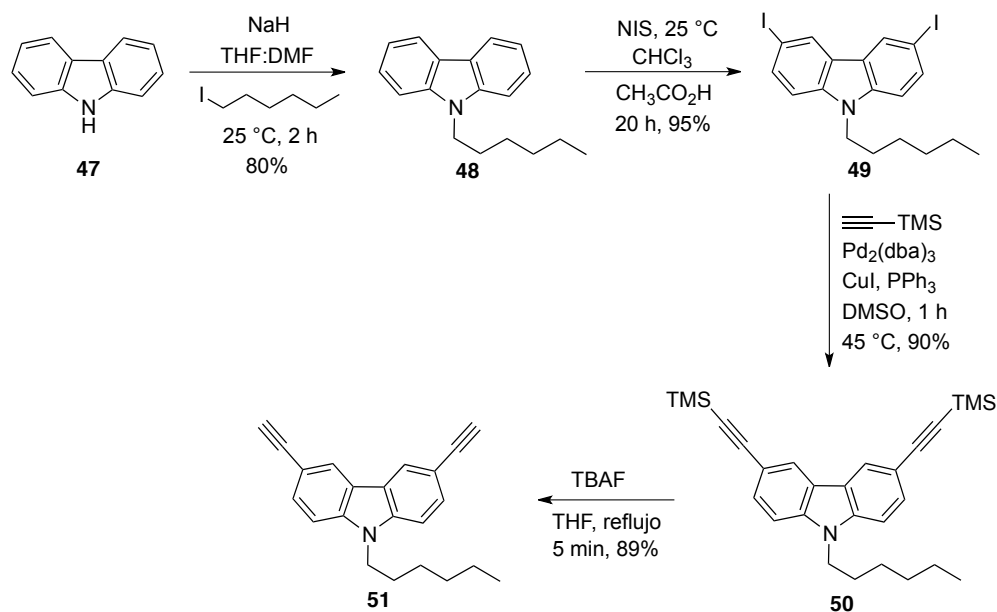


Figura 5.1. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del compuesto 5-bromo-2-iodofenilbencilcarbamato (**37**).

En el espectro de infrarrojo (IR) de **37** se observan las señales típicas de los grupos N-H $\nu=3275\text{ cm}^{-1}$ y C=O $\nu=1692\text{ cm}^{-1}$. Además, el punto de fusión del compuesto obtenido (138-139 °C) coincide con el descrito por Valois y colaboradores.³⁹

5.2. Síntesis de los arildialquinos **51**, **54** y **57**.

Por otra parte se llevó a cabo la síntesis de una serie de arildialquinos **51**, **54** y **57** (Esquemas 5.3-5.5) para posteriormente efectuar su doble reacción de Sonogashira con el carbamato **37**. El dialquino **51** se sintetizó según el método de Moore⁴¹ a partir del carbazol comercial **47**. Inicialmente se realizó la *N*-alquilación por tratamiento del carbazol con ioduro de hexilo e hidruro de sodio (NaH). Posteriormente se adicionaron átomos de yodo en las posiciones 3 y 6 del carbazol por reacción con *N*-iodosuccinimida (NIS) en cloroformo. El producto dihalogenado **49** se acopló con etinil trimetilsilano mediante una doble reacción de Sonogashira. Finalmente la desprotección de los grupos TMS-acetileno se efectuó con TBAF lo cual generó el arildialquino **51**.



Esquema 5.3. Síntesis del 3,6-dietinil-9-hexilcarbazol (**51**).

En el espectro de RMN de ^1H del compuesto **51** se observan tres señales para los protones aromáticos del carbazol: una señal doble en 8.19 ppm para los protones Ha, una señal doble de dobles correspondiente a los protones Hc en 7.58 ppm y una señal doble en 7.30 ppm correspondiente a los protones Hd. Se observa una señal simple en 3.08 ppm para los protones C-H de los grupos alquino. También se observan cuatro señales de protones alifáticos cuyas integrales corresponden a los 13 protones de la cadena de hexilo presente en la molécula: en 4.22 ppm la señal triple correspondiente al grupo NCH_2 , una señal doble de triples en 1.8 ppm correspondiente a Hf, una señal múltiple en 1.36 - 1.20 ppm, una señal triple ($J = 7.13$ Hz) en 0.84 ppm, que corresponde al grupo metilo.

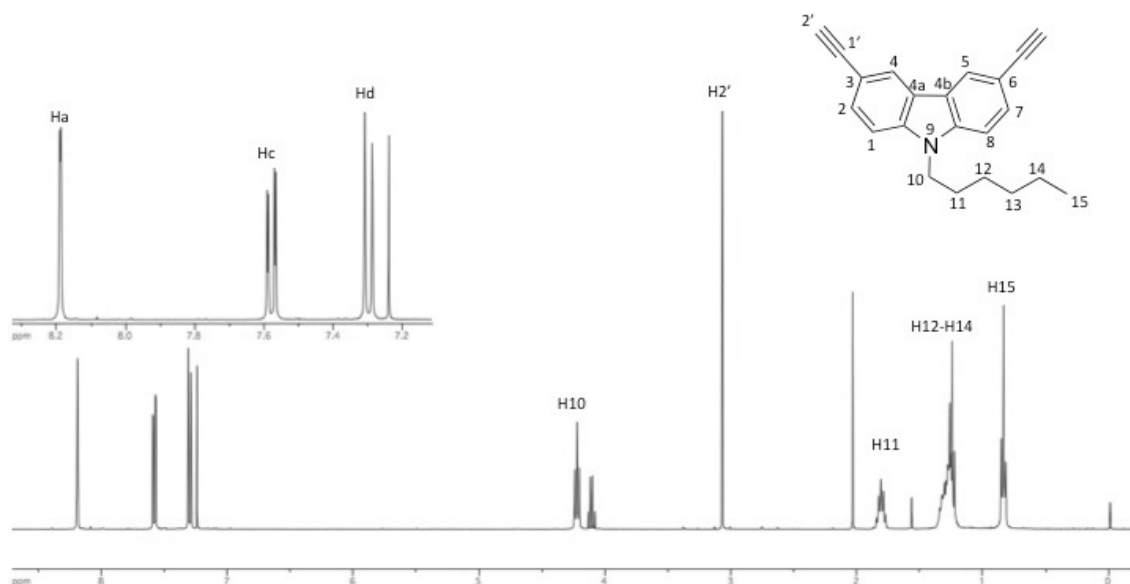
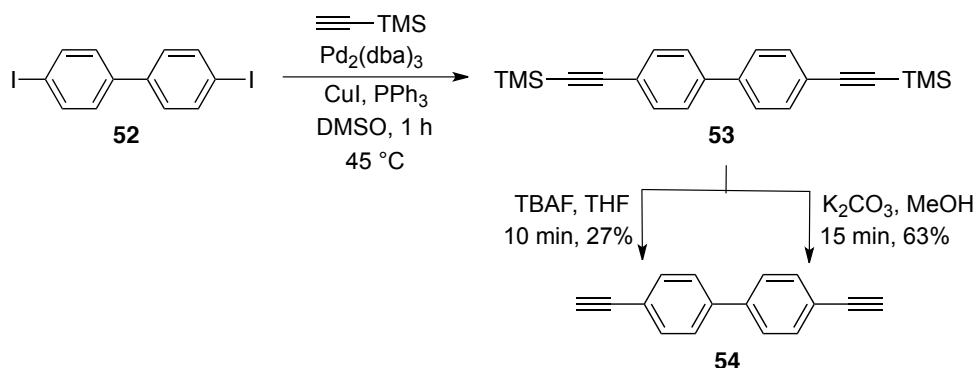


Figura 5.2. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del compuesto 3,6-dietinil-9-hexilcarbazol (**51**).

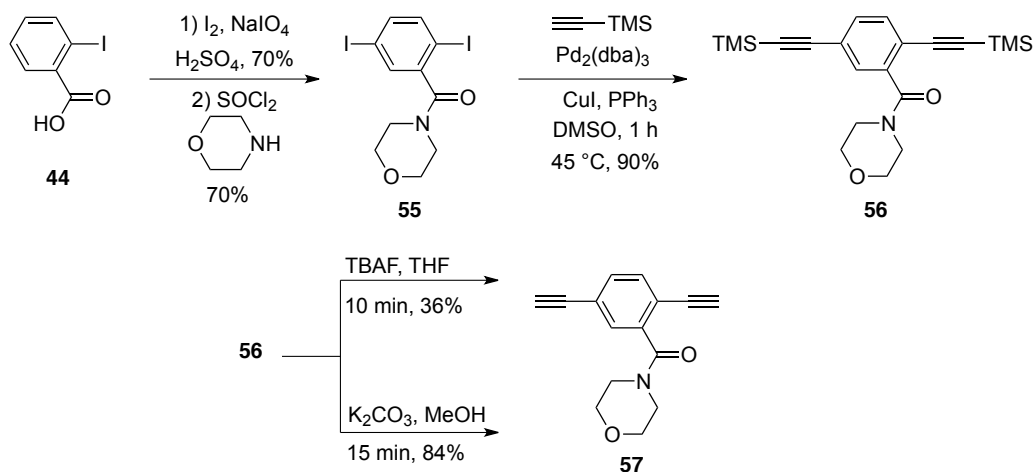
Por otra parte, la síntesis del precursor 4,4'-dietinilbifenilo (**54**) se realizó mediante el doble acoplamiento de Sonogashira del 4,4'-diiodobifenilo (**52**) con TMS-acetileno, seguido por la desprotección del producto correspondiente con TBAF. Inicialmente la remoción del grupo protector TMS en el alquino se llevó a cabo con TBAF lo cual dio un bajo rendimiento (27%) del alquino libre aislado y extensa descomposición, sin embargo el uso de carbonato de potasio (K_2CO_3) en

metanol mejoró considerablemente el rendimiento del dialquino **54** (83%) (Esquema 5.4).



Esquema 5.4. Síntesis de 4,4'-dietinilbifenilo (**54**).

Por otro lado, el arildialquino **57** se sintetizó partiendo del ácido 2-iodobenzoico (**44**). Como se mencionó anteriormente, el ácido **44** es un sustrato desactivado hacia la sustitución electrofílica aromática y la reacción de iodación en este tipo de sustratos requiere condiciones severas, por tanto se utilizó una mezcla de I₂/NaIO₄ en ácido sulfúrico, método descrito por Kraszkievicz.⁴² Posteriormente el producto se trató con SOCl₂ para generar el cloruro de acilo correspondiente y luego con morfolina para generar la amida **55**, la cual se sometió a la reacción de Sonogashira con dos equivalentes de etiniltrimetilsilano. El producto de doble acoplamiento **56** se desprotegió inicialmente con TBAF obteniendo un bajo rendimiento por lo que después se desprotegió con K₂CO₃ en metanol mejorando sustancialmente el rendimiento del dialquino **57** aislado como se muestra en el esquema 5.5.

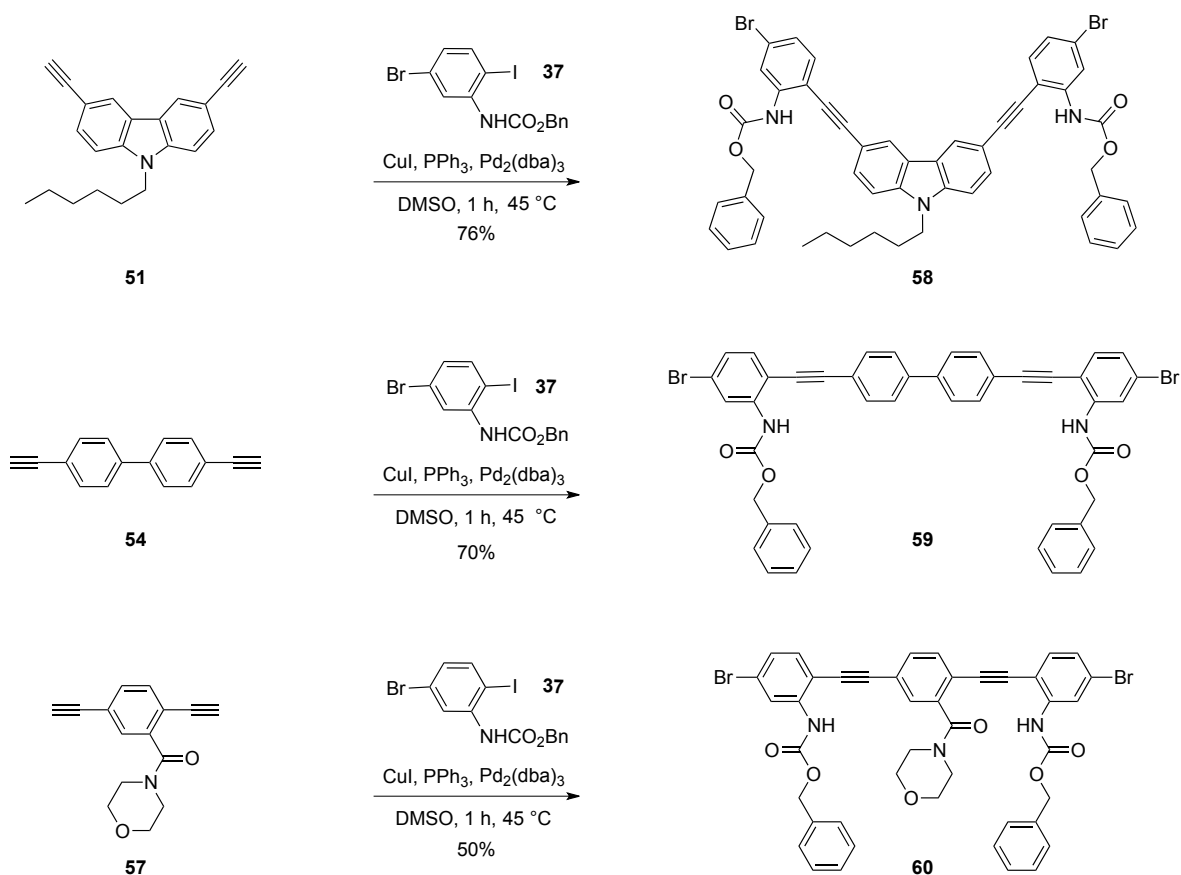


Esquema 5.5. Síntesis de la morfolin(2,5-dietinil)benzamida (**57**).

Una vez obtenidos los arildialquinos **51**, **54** y **57** se prosiguió a experimentar su acoplamiento de Sonogashira con el carbamato **37**.

5.3. Acoplamientos de Sonogashira de **37** con los arildialquinos **51**, **54** y **57**

En el desarrollo de este trabajo una de las primeras tareas fue encontrar las condiciones de reacción óptimas para efectuar el doble acoplamiento de Sonogashira del carbamato **37** con dialquinos. Las condiciones originales de monoacoplamiento descritas por Valois⁴³ (PdCl₂, P(furil)₃, CuI, iPr₂NH, tolueno 45°C) fueron modificadas paulatinamente en el transcurso del trabajo de nuestro grupo de investigación. Así, se encontró que los disolventes orgánicos polares como el DMSO y la DMF permiten efectuar con eficiencia los dobles acoplamientos de Sonogashira¹⁶ y posteriormente se optimizó el uso del sistema catalítico Pd₂(dba)₃, CuI, PPh₃ en DMSO a 45°C.⁴⁴ Fueron precisamente estas condiciones de reacción las que probaron ser óptimas en las reacciones de doble acoplamiento del compuesto **37** con dialquinos. De este modo, cada uno de los productos **51**, **54** y **57** fue sometido a una doble reacción de Sonogashira con dos equivalentes del carbamato **37** para generar, sin ningún inconveniente, los productos de acoplamiento **58-60** respectivamente (Esquema 5.6).



Esquema 5.6. Reacciones de acoplamiento de los sustratos **51**, **54**, y **57** con el bencilcarbamato **37** para generar los dicarbamatos **58-60**.

El espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del compuesto **58** se muestra en la figura 5.3, donde se aprecia la señal simple en 8.44 correspondiente a los protones de los grupos N-H ($\text{H9}'$), en 8.21 ppm se observa la señal correspondiente a los protones H4 y H5 , en 7.62 ppm una señal doble de dobles con constantes de acoplamiento $J = 8.5\text{ Hz}$ y $J = 1.6\text{ Hz}$ correspondiente al protón H2 . También es apreciada la señal debida al protón H7 en 7.57 ppm. De 7.44 a 7.31 ppm las señales traslapadas correspondientes a los protones aromáticos etiquetados como H1 , $\text{H4}'$, $\text{H14}'$ - $\text{H18}'$, posteriormente en 7.16 la señal doble de dobles ($J = 8.5\text{ Hz}$, $J = 2\text{ Hz}$) correspondiente al hidrógeno $\text{H5}'$. En 5.23 ppm se observa la señal que corresponde a los protones del grupo OCH_2 ($\text{H12}'$). Las

señales correspondientes a los protones de la cadena de hexilo prevalecen en el espectro (H10-H15).

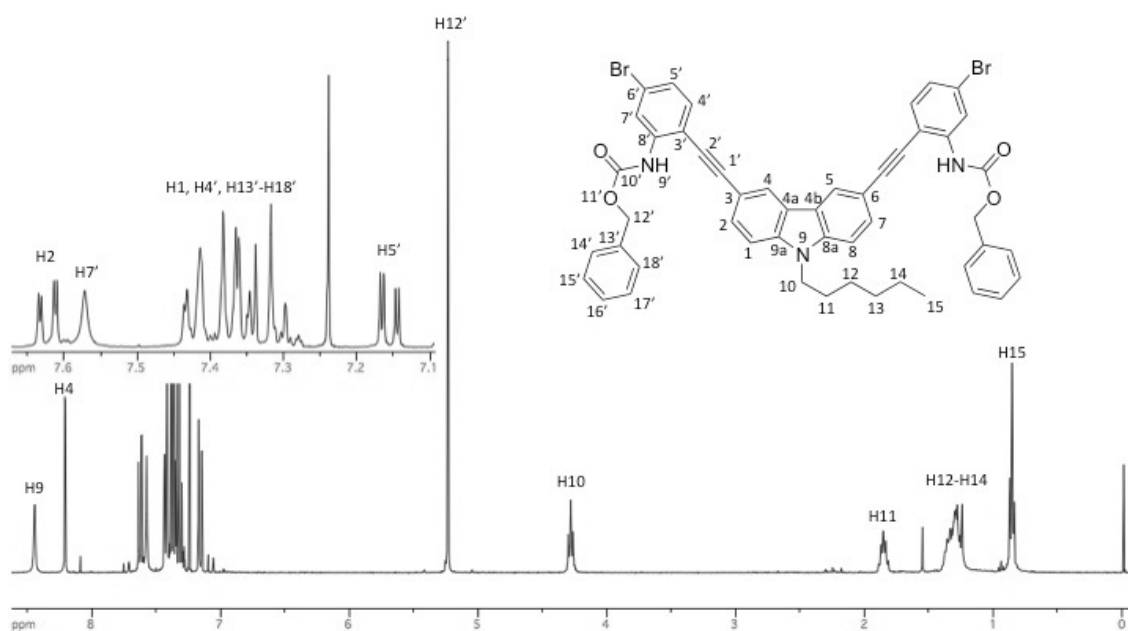


Figura 5.3. Espectro de RMN ¹H a 400 MHz en CDCl₃ del compuesto **58**.

Por su parte, en el espectro de RMN de ¹³C (Figura 5.4) se observó el número de señales esperadas: las 6 señales a frecuencias bajas que corresponden a los 6 carbonos alifáticos de la cadena de hexilo (C10-C15); Se observa una señal en 67.3 ppm correspondiente al CH₂O del grupo carbamato (C12'). Se aprecian las señales de los carbonos de hibridación sp etiquetados como C1' y C2' así como la señal debida al carbonilo en 152.7 ppm (10'). También se aprecian las señales de las cabezas de puente del carbazol (C8a y C9a) en 140.8 ppm.

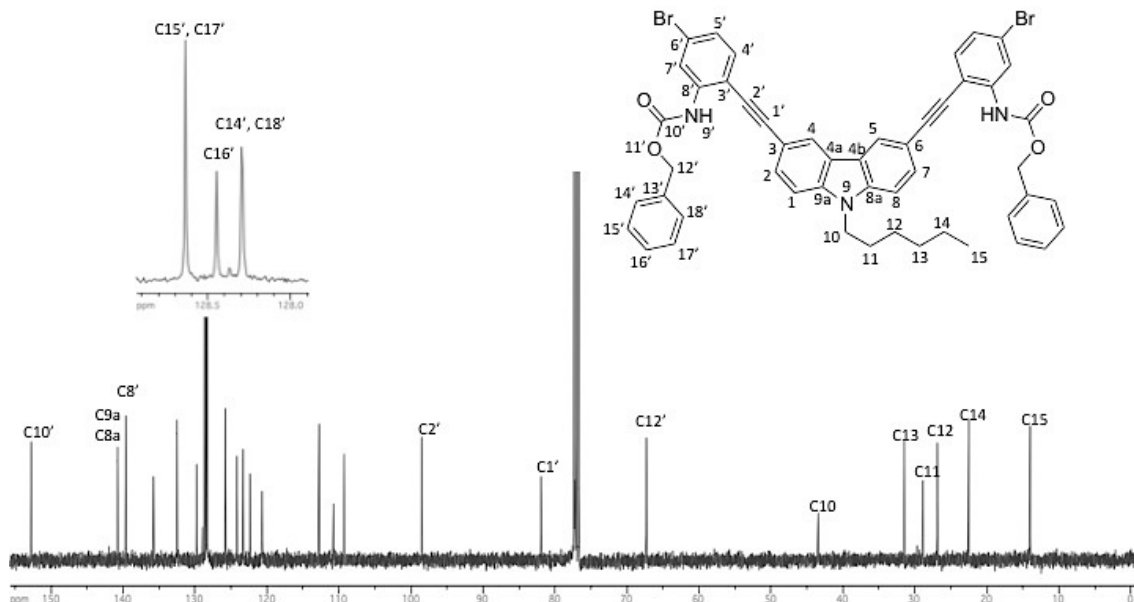


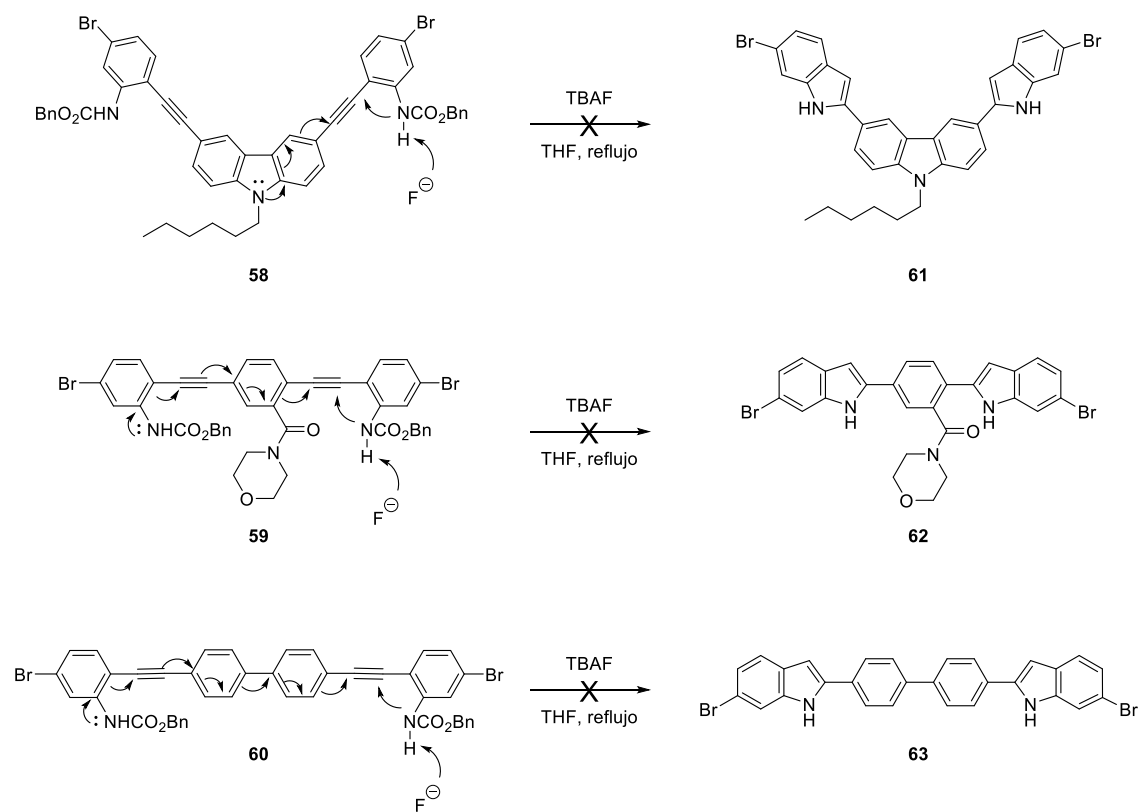
Figura 5.4. Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz en CDCl_3 del compuesto **58**.

5.4. Reacciones de ciclación 5-*endo*-dig de los carbamatos **58-60**

Después de la preparación de los carbamatos **58-60** se experimentó la ciclación 5-*endo*-dig de cada uno de ellos promovida por fluoruro de tetrabutilamonio, por lo tanto soluciones de estos compuestos en THF fueron sometidas a temperatura de reflujo en la presencia de un exceso de TBAF (Esquema 5.7). Desafortunadamente las reacciones de ciclación no procedieron satisfactoriamente. En todos los casos se observó en el crudo de reacción, tanto por cromatografía de capa fina (CCF) como por RMN de ^1H la desaparición del material de partida y la formación de una mezcla compleja de productos con rastros de la formación de varios productos. Sin embargo la complejidad del espectro y la multitud de productos en CCF con R_f muy cercanos no indican que la reacción sea práctica.

En el trabajo previo realizado por Valois et al,⁴³ se observó que la ciclación 5-*endo*-dig promovida por fluoruro no ocurre en los casos donde el fragmento arilalquino posee grupos electrodonadores como NMe_2 . Es posible que en los compuestos **58-60** altamente conjugados los sustituyentes con átomos de N

aumenten la densidad electrónica en los grupos alquino y reduzcan la reactividad del triple enlace que debe sufrir un ataque nucleofílico del átomo de N del carbamato para efectuar la ciclación; esto impide que la reacción de ciclación se lleve a cabo selectivamente.

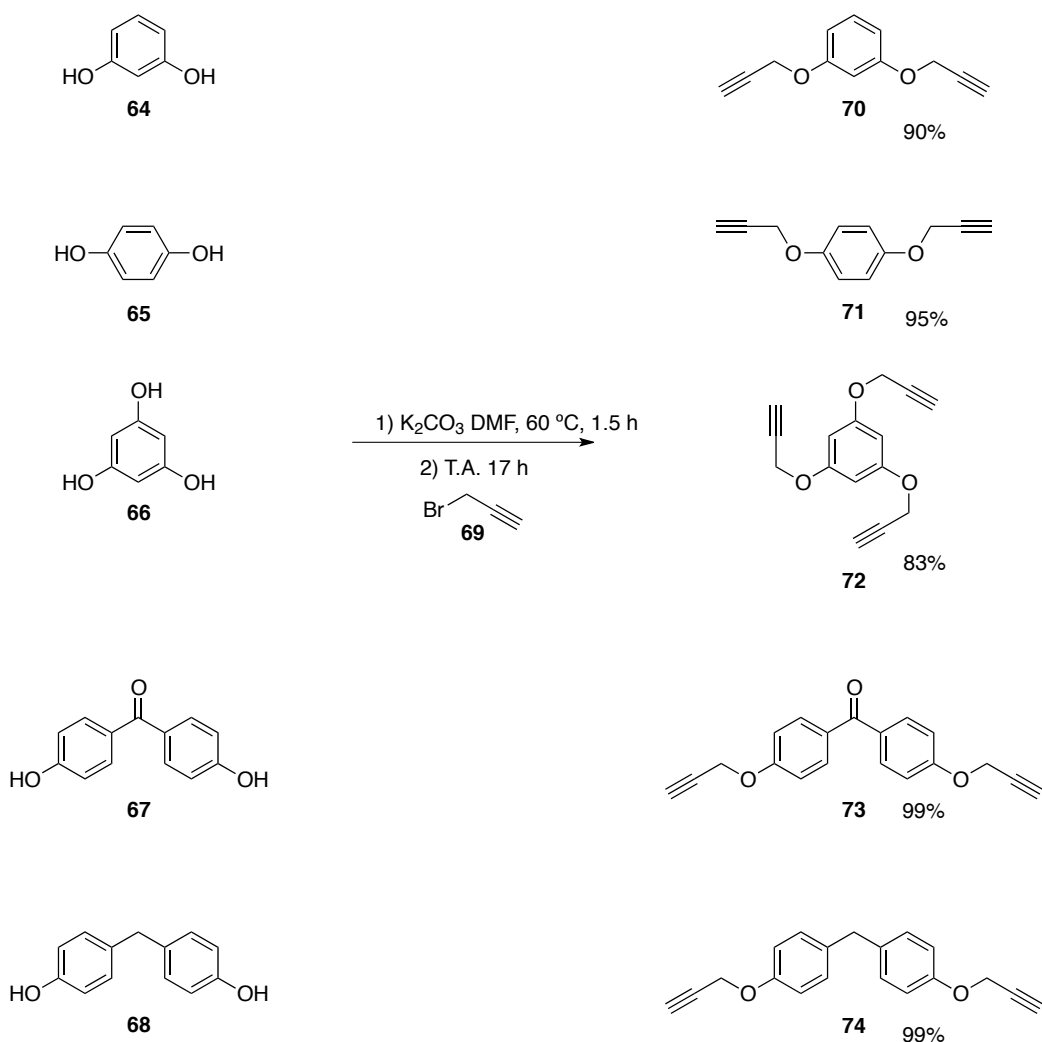


Esquema 5.7. Reacción de ciclación de los compuestos **58-60** con TBAF.

Estos resultados condujeron a buscar alternativas para efectuar este tipo de ciclación. Para evitar la saturación electrónica del triple enlace que participa en la ciclación 5-*endo*-dig se diseñaron nuevos dialquinos en los cuales no existe la conjugación aril-alquino.

5.5 Síntesis de los arildialquinos derivados de éteres propargílicos 70-74

Se sintetizó una serie de arildialquinos diferentes a partir de bromuro de propargilo (**69**) y de los fenoles comerciales resorcinol (**64**), hidroquinona (**65**), floroglucinol (**66**), 4,4'-dihidroxybenzofenona (**67**) y bis(4-hidroxi)fenilmetano (**68**). Cada fenol se trató con K_2CO_3 en DMF y después se añadió bromuro de propargilo (**69**) a la mezcla obteniéndose los correspondientes alquinos **70-74** que se purificaron mediante cromatografía en columna (Esquema 5.8).



Esquema 5.8. Síntesis de la nueva serie de alquinos **70-74**.

Como ejemplo del proceso de elucidación espectroscópica de la estructura de estos compuestos se describe la identificación del compuesto **70** el cual mostró

en su espectro de RMN de ^1H (Figura 5.5) las señales correspondientes a los 4 protones aromáticos: una señal múltiple en 7.24-7.20 ppm correspondiente a H5, otra señal múltiple en 6.64-6.61 para los protones H2, H4 y H6. En 4.66 se observa una señal doble con $J = 3.1$ Hz que corresponde a los protones del grupo OCH_2 (H2') y finalmente en 2.56 ppm la señal triple correspondiente a los dos protones H4' ($J = 2.4$ Hz).

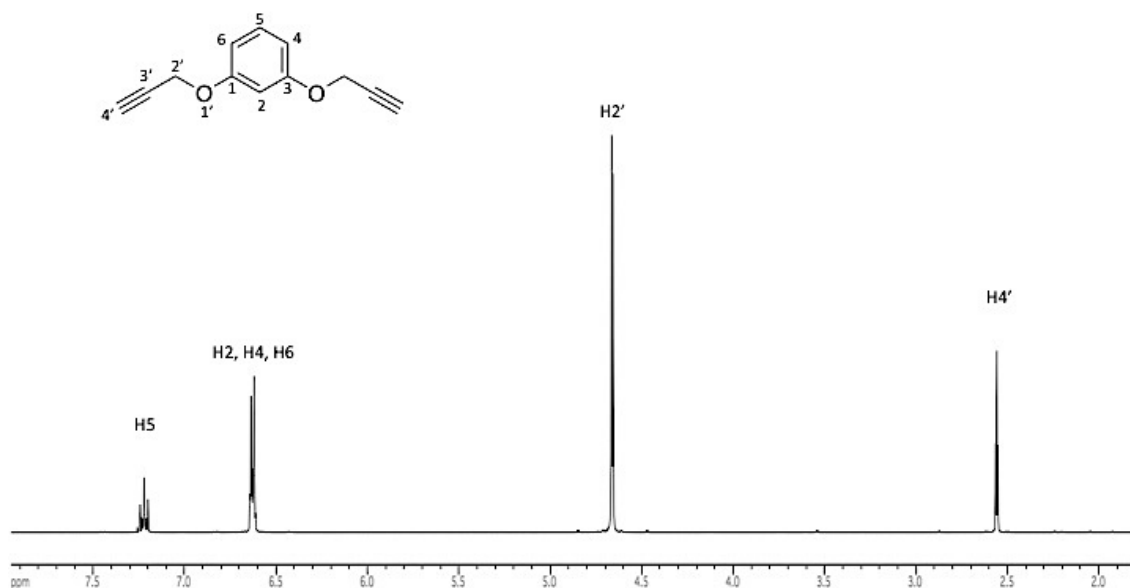


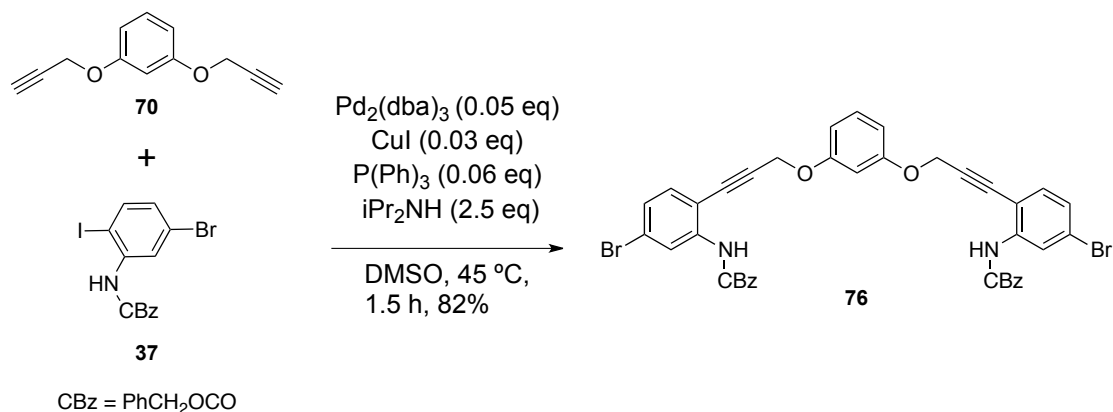
Figura 5.5. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del compuesto **70**.

La estructura de los otros alquinos **71-74** se determinó de manera análoga. Esta nueva serie de alquinos fueron sometidos a la reacción de acoplamiento de Sonogashira con el carbamato **37** como se describe a continuación.

5.6. Acoplamientos de Sonogashira entre **37** y los arilalquinos **70-75**

Como primer experimento de acoplamiento de la nueva serie de arilalquinos, el dialquino **70** se hizo reaccionar con dos equivalentes del carbamato **37** en las condiciones de acoplamiento de Sonogashira previamente establecidas para

obtener el producto de doble acoplamiento **76** tal como se describe en el esquema 5.9 y en la tabla 5.1.



Esquema 5.9. Acoplamiento de Sonogashira del diéter **70** y el carbamato **37**.

El espectro de RMN de ¹H del producto **76** (Figura 5.6) mostró la señal en 8.40 ppm que corresponde a los grupos NH, se observan las señales de los protones aromáticos (H2, H4-H6, H6', H7', H9' H16'-H20') en dos consorcios de señales en 7.41-7.08 ppm y 6.64-6.59 ppm; se aprecian dos señales en 4.88 y 5.20 ppm correspondientes a los dos tipos de OCH₂ en la molécula (H2' y H14').

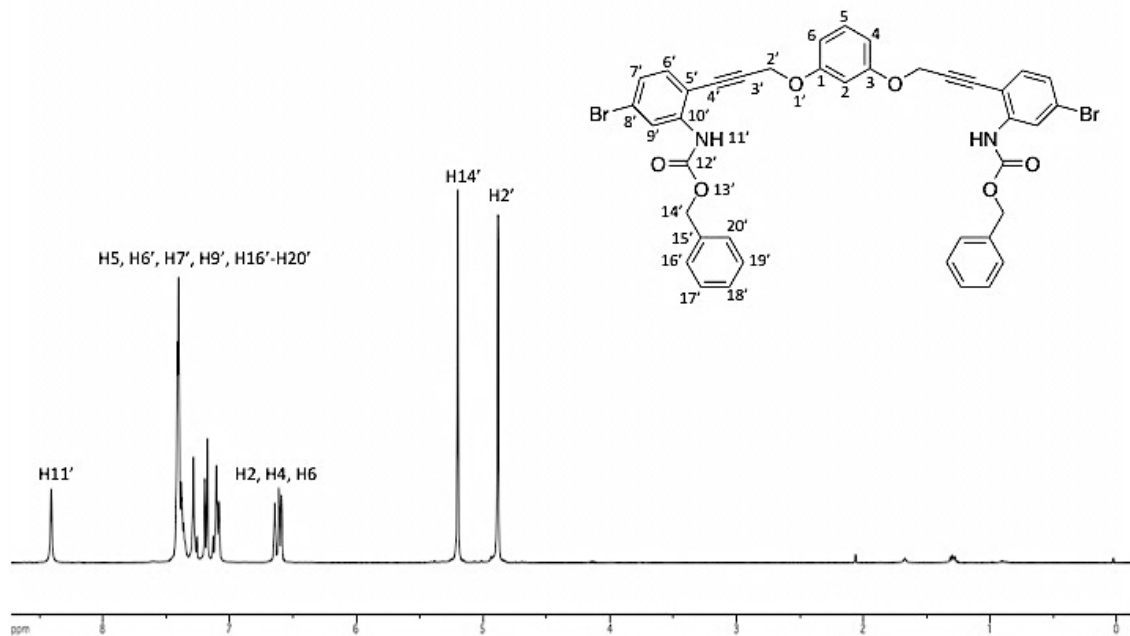


Figura 5.6. Espectro de RMN de ^1H a 100 MHz en CDCl_3 del compuesto **76**.

El espectro de RMN de ^{13}C (Figura 5.7) del compuesto **76** muestra las 2 señales alifáticas de los grupos CH_2O del éter de propargilo ($\text{C}2'$ y $\text{C}14'$) y del grupo bencilo del carbamato en 67.4; 2 señales que corresponden a los 4 carbonos sp de alquino en 91.8 y 81.7 ppm; 14 señales de C aromático correspondientes a los 4 tipos de C del bencilo del carbamato, 6 tipos de C del fragmento de anilina, incluyendo la señal de C sustituido con el átomo de N en 140 ppm y los 3 tipos de C del fragmento resorcinol, incluyendo la señal en 158 ppm que corresponde a los átomos de C sustituidos con el grupo hidroxilo; además se observa la señal de carbonilo en 152 ppm. Por su parte, el espectro de masa de alta resolución muestra un ion molecular M^+ con peso de 793.0515 que corresponde a la fórmula $\text{C}_{40}\text{H}_{30}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_6$ (masa calculada: 793.0525) que es la composición correcta del compuesto **76**.

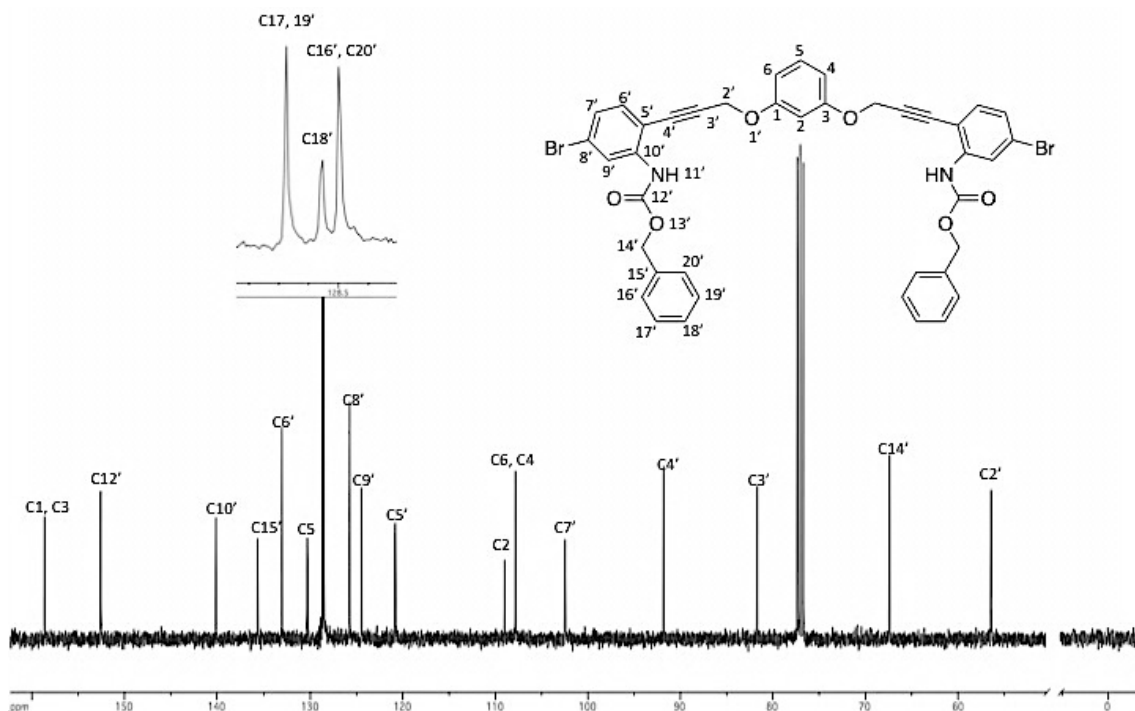
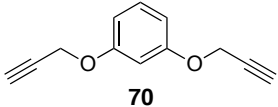
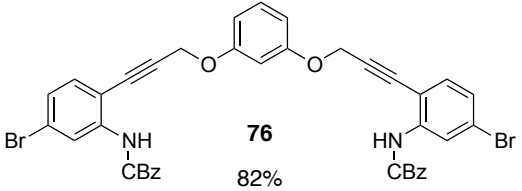
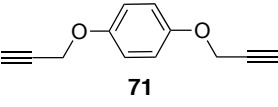
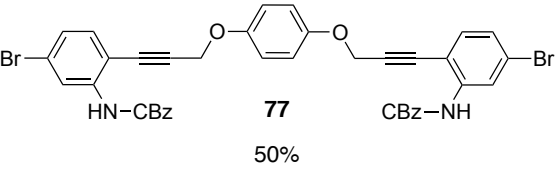
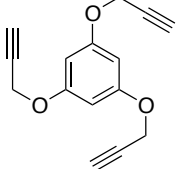
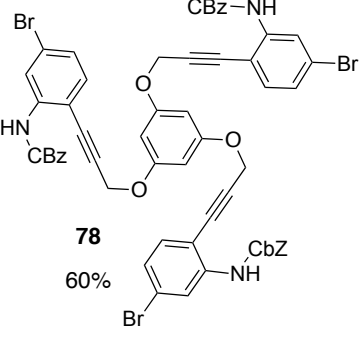
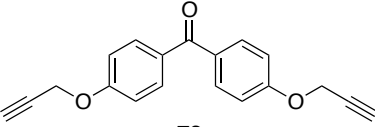
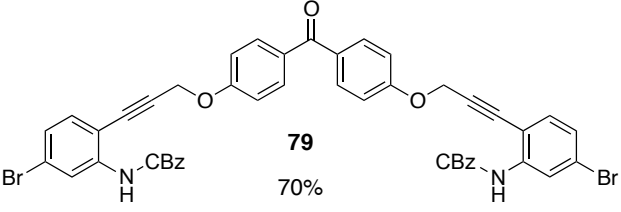
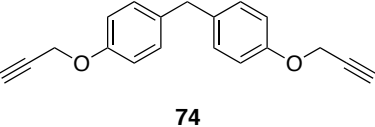
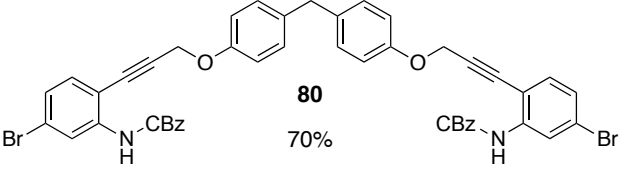
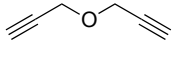
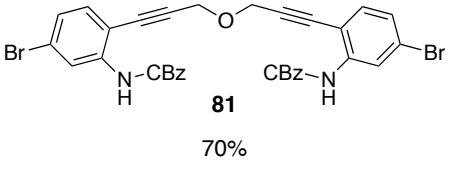


Figura 5.7. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del compuesto **76** en CDCl_3 .

El acoplamiento del carbamato **37** con los dialquinos **71**, **73-75** y el trialquino **72** bajo las mismas condiciones de reacción que el ejemplo anterior permitió obtener los productos **77-81**, cuya estructura y rendimientos químicos se indican en la Tabla 5.1.

Tabla 5.1. Reacciones de acoplamiento de **37** con los arilalquinos **70-75**.

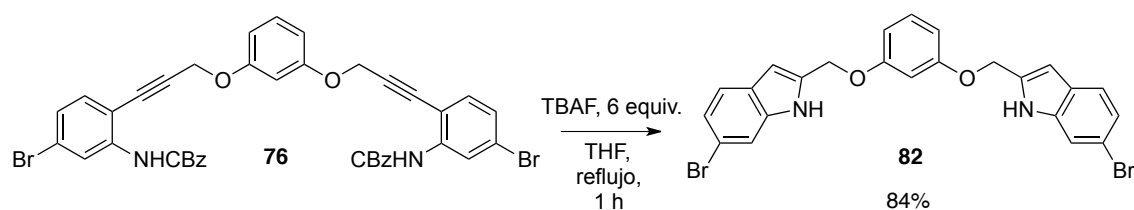
Alquino	Producto de acoplamiento (Rendimiento %)
 <p>70</p>	 <p>76 82%</p>
 <p>71</p>	 <p>77 50%</p>
 <p>72</p>	 <p>78 60%</p>
 <p>73</p>	 <p>79 70%</p>
 <p>74</p>	 <p>80 70%</p>
 <p>75</p>	 <p>81 70%</p>

La preparación de los compuestos **76-81** permitió explorar de nueva cuenta la ciclación 5-*endo*-dig promovida por fluoruro ya que en esta serie de compuestos

la presencia del grupo metileno impide el flujo electrónico entre los fragmentos de arilo y alquínil anilina, lo que anticipó que permitiría el ataque nucleofílico por parte del N del carbamato en la presencia del fluoruro, propiciando así la ciclación 5-*endo-dig*.

5.7. Ciclación 5-*endo-dig* de los carbamatos 76-81

Las condiciones de reacción descritas en el punto 5.4 son las mismas que se utilizaron para llevar a cabo la ciclación de 76-81. Así, cuando el compuesto 76 se trató con 6 equivalentes de TBAF bajo reflujo de THF se obtuvo el bisindol 82 con rendimiento del 84% (Esquema 5.10, tabla 5.2).



Esquema 5.10. Reacción de ciclación con fluoruro.

Este compuesto se identificó por análisis espectroscópico. De esta manera, el espectro de RMN de ^1H (Figura 5.8) muestra la señal correspondiente al protón del NH (H11') indólico en 11.49 ppm; La señal simple en 7.53 ppm que corresponde a los protones en la posición 9'; la señal en 7.46 ppm como una señal doble ($J = 8.4$ Hz) que corresponde a los protones H6; se observa la señal triple en 7.21 ppm con constante de acoplamiento $J = 8.2$ Hz que corresponde al protón H5; la señal doble de dobles en 7.11 ppm con constantes $J = 8.4$ Hz y $J = 1.8$ Hz correspondiente a los protones H7'; se observa también la señal triple en 6.74 ppm ($J = 2.2$ Hz); la señal doble de dobles en 6.66 ppm ($J = 8.2$ Hz, $J = 2.3$ Hz) que corresponde a los protones H6 y H4; se observa también la señal diagnóstica⁴⁵ del indol del protón en la posición 4' en 6.53 ppm como una señal doble con $J = 1.2$

Hz; se observa la señal simple en 5.19 ppm correspondiente a los protones H2'; además se observa la desaparición de una de las señales de los grupos CH₂O y del grupo C₆H₅ del carbamato.

Por otra parte, en el espectro de RMN de ¹³C (Figura 5.9) se puede observar el número de señales esperadas para el compuesto **82**, se destacan las señales diagnósticas de carbono típicas de indol⁴⁵ tal como 4' (102.3 ppm), C5' (127.0 ppm) y C10' (137.9 ppm), además de la señal en 159.7 ppm del C-O del fragmento de resorcinol y la señal en 63.4 ppm del CH₂OAr. Además, el espectro de masa de alta resolución confirmó que el ion molecular corresponde a la composición C₂₄H₁₈N₂O₂Br₂ del compuesto **82** con una masa calculada de 523.9749 (m/z calculado: 523.9735).

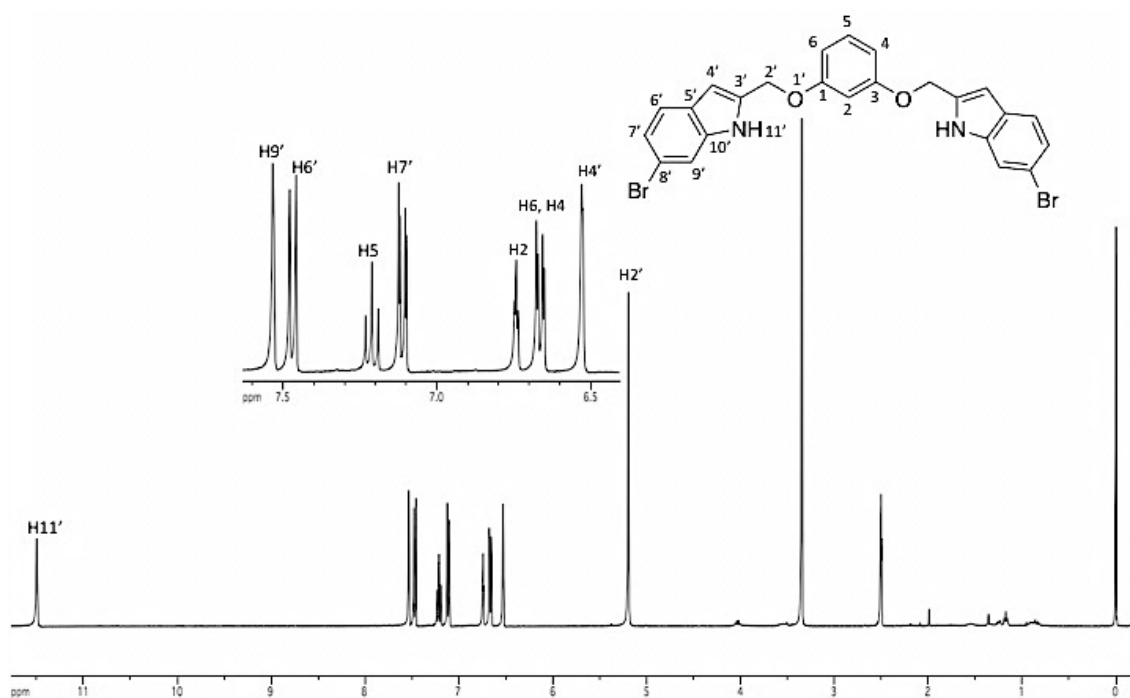


Figura 5.8. Espectro de RMN de ¹H a 400 MHz del compuesto **82** en DMSO-*d*₆.

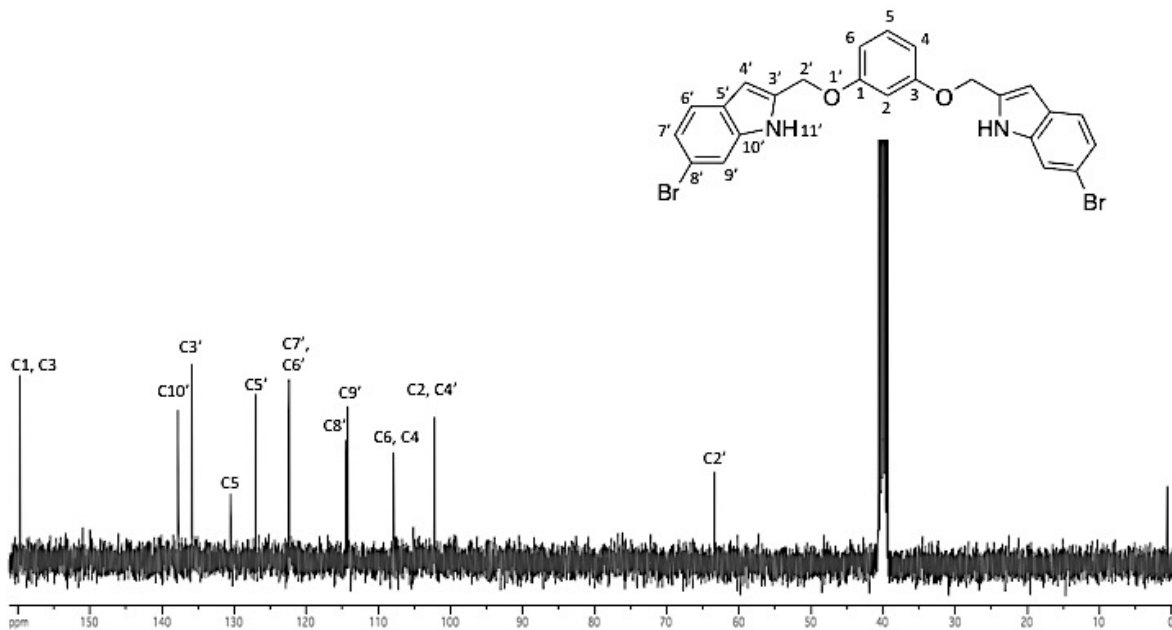


Figura 5.9. Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz del compuesto **82** en $\text{DMSO-}d_6$.

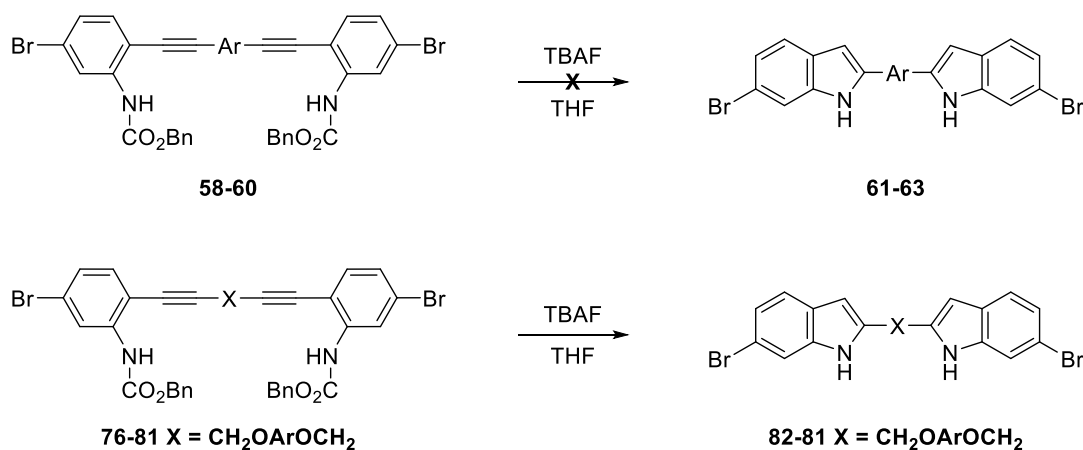
De la misma manera los compuestos **77-81** se sometieron a reacción con TBAF (3 equivalentes por cada carbamato de *orto*-alquinil anilina) en THF bajo reflujo durante una hora. Bajo estas condiciones los compuestos **77, 78, 80 y 81** ciclaron para obtener los indoles esperados **83, 84, 86 y 87** (Tabla 5.2).

Tabla 5.2 Reacciones de ciclación de los compuestos **76-81**.

Carbamato	Producto (rendimiento %)
<p>76</p>	<p>82 84%</p>
<p>77</p>	<p>83 90%</p>
<p>78</p>	<p>84 90%</p>
<p>79</p>	<p>85 0%</p>
<p>80</p>	<p>86 86%</p>
<p>81</p>	<p>87 74%</p>

En el caso de la cetona **79** la reacción procedió con descomposición del material de partida y la CCF del crudo de reacción reveló una mezcla compleja de productos con R_f muy similar cuya separación no se logró realizar. Además, la gran cantidad de señales que se observaron en el espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción dificultaron determinar si el indol esperado **85** está presente entre los productos de la reacción. En este caso en particular es posible que la

sustituidos con grupos amina los alquinos están demasiado desactivados para sufrir ataque nucleofílico; casos similares en la literatura hacen evidente que se requiere catálisis de compuestos de Au(III) para efectuar la ciclación^{7, 28} Los arildialquinos **76-81** son capaces de llevar a cabo la ciclación para obtener los indoles correspondientes. A pesar de la limitación en el uso de arildialquinos mostrada, el TBAF es efectivo en sustratos alquildialquinos y no requiere el uso de metales de transición, las condiciones de reacción son relativamente suaves (reflujo de THF) y no se requiere el uso de microondas o sonicación.



Esquema 5.12.

6. Conclusiones

La doble reacción de Sonogashira del compuesto dihalogenado **37** se llevó a cabo de manera eficiente con dos diferentes familias de alquinos: 1) los compuestos **51**, **54** y **57** con grupos alquinos unidos a un arilo central, generando los correspondientes compuestos **58-60**, y 2) los compuestos **70-75** derivados de fenol propargil éteres dando lugar a los correspondientes compuestos **76-81**.

Se estableció que el doble acoplamiento de Sonogashira del compuesto **37** con alquinos se lleva a cabo de manera eficiente con el uso del sistema catalítico $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, CuI , PPh_3 en DMSO a 45°C .

Las ciclaciones 5-*endo*-dig promovidas por fluoruro no procedieron con los compuestos **58-60** que presentan la conjugación de los grupos alquinos con un sistema de arilo central. Por lo tanto, en esta metodología no fue posible obtener bisindoles donde un grupo arilo se use como fragmento estructural para conectar los indoles.

Las ciclaciones 5-*endo*-dig promovidas por fluoruro procedieron con los compuestos **76-78**, **80** y **81** derivados de éteres de propargilo, para formar los bisindoles **82**, **83**, **86**, **87** y el trisindol **84**. Se plantea la inestabilidad química de la cetona **79** a las condiciones de reacción para explicar que este sustrato no forme el bisindol esperado. Por lo tanto, es posible utilizar éteres propargílicos, sin extensión de conjugación electrónica, como fragmentos estructurales para conectar los indoles. Además, estos grupos deben ser estables a las condiciones básicas que proporciona el TBAF y a la temperatura de esta reacción.

La ciclación 5-*endo*-dig procede utilizando 3 equivalentes de TBAF por cada carbamato de orto-alquínil anilina bajo temperatura de reflujo de THF durante 1 hora.

En conjunto, estas reacciones demuestran que es posible preparar algunos bisindoles y trisindoles mediante la secuencia de reacción de acoplamiento de Sonogashira y ciclación de Sakamoto.

7. Referencias

- (1) Drennan, C. L.; Ryan, K. S.; Divergent Pathways in the Biosynthesis of Bisindole Natural Products. *Chem. & Biol.* **2009**, *16*, 351-364.
- (2) Dewick, P. M.; Medicinal natural products a biosynthetic approach; *Jhon Wiley & Sons LTD*: England, 2001.
- (3) Boisbaudran, L.D.; Matiere colorante se formant dans la colle de farine. *C. R. Acad. Sci.* **1882**, *94*, 562.
- (4) Gruptaa, L.; Chauhan, M.S.; Bis and Tris Indole Alkaloids from Marine Organisms New Leads for Drug Discovery. *Cur. Med. Chem.* **2007**, *14*, 1789-1803.
- (5) Alvarado, S.; Roberts, B. F.; Wright, A. E.; Chakrabarti, D.; The Bis(Indolyl)Imidazole Alkaloid Nortopsentin A Exhibits Antiplasmodial Activity. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **2013**, *57*, 2362-2364.
- (6) França, P. H. B.; Barbosa, D. P.; da Silva, D. L., Ribeiro, Ê. A. N.; Santana, A. E. G.; Santos, B. V. O.; Barbosa-Filho, J. M.; Quintans, J. S. S.; Barreto, R. S. S.; Quintans-Júnior, L. J.; de Araújo-Júnior, J. X.; Indole Alkaloids from Marine Sources as Potential Leads against Infectious Diseases. *BioMed Res. Int.* **2014**, *2014*.
- (7) Balasubramanian, S.; Dash, J.; Nath, R.; Hegde, N.; Pantos, G. D.; Shirude, P. S.; Synthesis of Bis-indole Carboxamides as G-Quadruplex Stabilizing and Inducing Ligands. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 554-564.
- (8) Black, D.; Sengul, I. F.; Wood, K.; Bowyer, P. K.; Bhadbhade, M.; Chen, R.; Kumar, N.; Synthesis of new di-(3-indolyl)arenes. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7429-7434.
- (9) Shiri, M.; Zolfigol M. A.; Kruger, H. G; Tanbakouchian, Z.; Bis- and Trisindolylmethanes (BIMs and TIMs). *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2250-2293.
- (10) Herrera, R. P.; Beltrá, J.; Gimeno, M. C.; A new approach for the synthesis of bisindoles through AgOTf as catalyst. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 2206-2214.

- (11) Sonogashira, K.; Tohda Y.; Hagihara N.; A Convenient Synthesis of Acetylenes: Catalytic Substitutions of Acetylenic Hydrogen with Bromoalkenes, Iodoarenes and Bromopyridines. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *50*, 4467-4470.
- (12) Liang, B.; Dai, M.; Chen, J.; Yang, Z.; Copper-Free Sonogashira Coupling Reaction with PdCl₂ in Water under Aerobic Conditions. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 391-393.
- (13) Ruiz, J.; Cutilla, N.; López, F.; López, G.; Bautista, D.; Copper- and Amine-Free Sonogashira Reaction of Aryl Halides Catalyzed by 1,3,5-Triaza-7-phosphaadamantane Palladium Systems. *Organometallics* **2006**, *25*, 5768-5773.
- (14) Sonogashira, K.; Development of Pd-Cu catalyzed cross-coupling of terminal acetylenes with sp²-carbon halides. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 46-49.
- (15) Chinchilla, R.; Nájera, C.; The Sonogashira reaction: a booming methodology in synthetic organic chemistry. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874-922.
- (16) Rangel, L. F.; Estudio de Reacciones de Acoplamiento Doble de Sonogashira en el 2,5-Diyodofenilcarbamato de Bencilo. Tesis doctoral, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Mineral de la Reforma, Hidalgo, México, 2012.
- (17) Thorand, S.; Krause, N.; Improved Procedures for the Palladium-Catalyzed Coupling of Terminal Alkynes with Aryl Bromides (Sonogashira Coupling). *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8551-8553.
- (18) Mio, M. J.; Kopel, L. C.; Braun, J. B.; Gadzikwa, T. L.; Hull, K. L. Brisbois, R. G.; Markworth, C. J.; Grieco, P. A.; One-Pot Synthesis of Symmetrical and Unsymmetrical Bisarylethynes by a Modification of the Sonogashira Coupling Reaction. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3199-3202.
- (19) Shirakawa, E.; Kitabata, T.; Otsuka, H.; Tsuchimoto, T.; A simple catalyst system for the palladium-catalyzed coupling of aryl halides with terminal alkynes. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9878-9885.
- (20) Zheng, S. L.; Reid S.; Lin, N.; Wang, B.; Microwave-assisted synthesis of ethynylarylboronates for the construction of boronic acid-based fluorescent sensors for carbohydrates. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2331-2335.

- (21) Koradin, C.; Dohle, W.; Rodriguez, A. L.; Schmid, B.; Knochel, P.; Synthesis of polyfunctional indoles and related heterocycles mediated by cesium and potassium bases. *Tetrahedron*. **2003**, *59*, 1571-1587.
- (22) Ahmed, A.; Gosh, M.; Sarkar, P.; Ray, J. K. ; ZnCl₂ and Pd/C catalyzed synthesis of 2-substituted indoles. *Tet. Lett.* **2013**, *54*, 6691-6694.
- (23) Wang, R.; Mo, S.; Lu, T.; Shen, Z.; Domino Sonogashira Couplings/Cyclization reaction catalyzed by copper and ppm levels of palladium: A concise route to indoles and benzo[*b*]furans. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 713-718.
- (24) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Iazzetti, A.; Molinaro, C.; Verdiglione, R.; Gorggiamoni, A.; Catalyzed reaction of 3-(*ortho*trifluoroacetamidophenyl)-1-propargylic alcohols with amines and palladium/copper-cocatalyzed domino three-component Sonogashira cross coupling/cyclization/substitution reactions. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1053-1059.
- (25) Kablaca, G. W.; Wang, L.; Pagni, R. G.; Sonogashira coupling and cyclization reactions on alumina: A route to aryl alkynes 2-substituted-benzo[*b*]furans and 2-substituted-indoles. *Tetrahedron*. **2001**, *57*, 8017-8028.
- (26) Carpita, A.; Ribecai, A.; Microwave-assisted synthesis of indole-derivates via cycloisomerization of 2-alkynylanilines on water without added catalysts, acids, or bases. *Tet. Lett.* **2009**, *50*, 6877-6881.
- (27) Arcadi, A.; Bianchi, G.; Inesi, A.; Marinelli, F.; Rossi, L.; Electrochemical-mediated cyclization of 2-alkynylanilines: A clean and safe synthesis of indole derivates *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 783-787.
- (28) Capelli, L.; Manini, P.; Pezzela, A.; D'Ischia, M.; First synthetic entry to the trimer stage of 5,6-dihydroxyindole polymerization: *ortho*-alkynylaniline-based access to the missing 2,7':2',7''-triindole. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4243-4245.
- (29) Otani, T.; Jiang, X.; Cho, K.; Araki, R.; Kotsumura, N.; Saito, T.; Lewis acid-catalysed or base-promoted regioselective cycloisomerization of *N*-imidolyl-(1*H*)-indoles and 4-Alkylidene-3,4-dihydroquinazolines. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1483-1492.
- (30) Kumaran, E.; Leong, W. K.; [Cp*IrCl₂]₂-catalysed cyclization of 2-alkynylanilines into indoles. *Tetr. Lett.* **2014**, *55*, 5495-5498.

- (31) Sakai, N.; Annaka, K.; Fujita, A.; Sato, A.; Konakahara, T.; InBr₃-Promoted divergent approach to polysubstituted indoles and quinolones from 2-ethynylanilines: Switch from an intramolecular cyclization to an intramolecular dimerization by a type of terminal substituent group. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4160-4165.
- (32) Kurisaki, T.; Naniwa, T.; Yamamoto, H.; Imagawa, H.; Nizishawa, M.; Hg(OTf)₂-Catalized cycloisomerization of 2-ethynylaniline derivatives leading to indoles. *Tet. Lett.* **2007**, *48*, 1871-1874.
- (33) Huang, J.; Macdonald, S. J. F.; Harrity, P. A.; A boronative cyclization towards indole boronic esters. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8770-8772.
- (34) Liu, J.; Xie, X.; Liu, Y.; Silver-catalyzed cascade cyclization-tannylation of o-alkynylanilinederivates with 2-tributylstannylfuran: an efficient synthesis of (3-indolyl)stannanes. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11794-11796.
- (35) Barluenga, J.; Trincado, M.; Rubio, E.; Gonzalez, J. M.; Ipy₂BF₄-promoted intramolecular addition of masked and unmasked anilines to alkynes: direct assembly of 3-iodoindole cores. *Angew. Chem. Int.* **2003**, *42*, 2406-2409.
- (36) Hu, Z.; Luo, S.; Zhu, Q.; Aminopalladation-triggered carbene insertion reaction: Synthesis of 2-(1*H*-Indol-3-yl)acetates *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1060-1064
- (37) Sakamoto, T.; Yasuhara, A.; Kanamori, Y.; Kaneko, M.; Numata, A.; Kondo, Y.; Convenient synthesis of 2-substituted indoles from 2-ethynylanilines with tetrabutylammonium fluoride. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1999**, *1*, 529-534.
- (38) Sakamoto, T.; Yasuhara, A.; Suzuki, N.; Yasaki, S.; Convenient Indole Synthesis from 2-Iodoanilines and Terminal Alkynes by the Sequential Sonogashira Reaction and the Cyclization Reaction Promoted by Tetrabutylammonium Fluoride (TBAF) *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *10*, 1170-1173.
- (39) Valois, I.; Rangel, L. F.; Sánchez, J.; Álvarez, A.; Studies on the Deprotection of Triisopropylsilylacetylenes. *J. Mex. Chem. Soc.* **2011**, *55*, 133-136.
- (40) Rajesh, K.; Somasundaram, M.; Saiganesh, R.; Balasubramanian, K. K.; Bromination of Deactivated Aromatics: A Simple and Efficient Method. *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 5867-5869.
- (41) Moore, S.; Zhang, W.; Mo Cho, J.; Denmark, S. E.; Butler, C. R.; Preparation Of

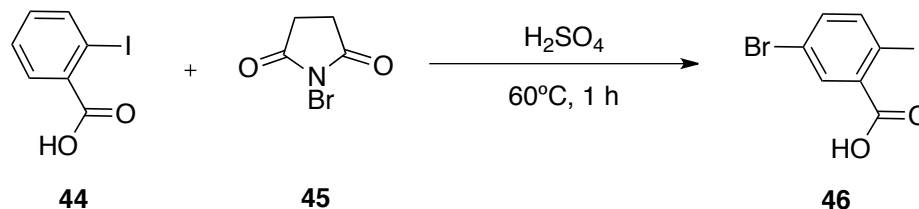
- A Carbazole-Based Macrocyclic Via Precipitation-Driven Alkyne Metathesis. *Organic Syntheses*, **2007**, *84*, 177-191.
- (42) Kraszkievicz, L.; Sosnowski, M.; Skulski, L.; Oxidative Iodination of Deactivated Arenes in Concentrated Sulfuric Acid with $I_2/NaIO_4$ and $KI/NaIO_4$ Iodinating Systems. *Synthesis*, **2006**, *7*, 1195-1199.
- (43) Valois, I. Síntesis de índoles y pirroles mediante reacciones de acoplamiento cruzados. Tesis doctoral. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Mineral de la Reforma, Pachuca, Hidalgo, México, 2011.
- (44) Flores, M. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Comunicación personal, 2014.
- (45) Pretsch, E.; Bühlmann P.; Badertscher M.; Structure Determination of Organic Compounds; Springer: Switzerland, 2009.

8. Parte experimental

8.1 Generalidades

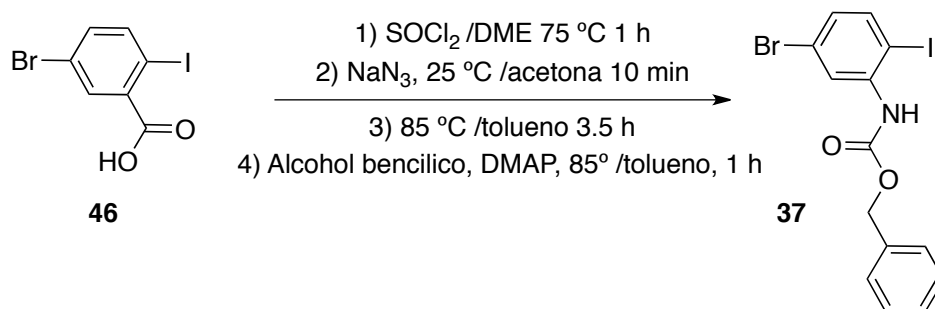
Todas las reacciones fueron llevadas a cabo en material de vidrio seco en la estufa a 110 °C durante toda una noche. Los disolventes y compuestos líquidos fueron transferidos con jeringas hipodérmicas de plástico o microjeringas de vidrio. Los disolventes se removieron mediante un evaporador rotatorio. La purificación de los compuestos se llevó a cabo por cromatografía en columna utilizando sílica gel 60 (malla 230-400) Whatman y gradientes de los sistemas de disolventes indicados. Para la cromatografía en capa fina analítica (CCF) se utilizaron placas de gel de sílice Merck F254. La acetona fue secada sobre Drierite® (CaSO₄ anhidro, malla 6) y almacenada sobre malla molecular activada 4 Å. El tolueno fue secado por destilación sobre sodio y almacenado sobre malla molecular activada 4 Å. El tetrahidrofurano (THF) fue secado sobre malla molecular activada 4 Å. Los hexanos, éter de petróleo, acetato de etilo y acetona utilizados en el proceso de purificación mediante cromatografía en columna fueron destilados fraccionadamente. El diclorometano y el cloroformo (estabilizado con amilenos) fueron utilizados como se recibieron, sin purificación adicional. Todos los compuestos químicos fueron adquiridos en Sigma-Aldrich® S. de R. L. Los espectros de infrarrojo fueron obtenidos en un espectrofotómetro Perkin-Elmer FT-IR Spectrum GX. Los espectros de masas de alta resolución (EMAR) fueron obtenidos en un espectrómetro JEOL GCmate por impacto electrónico (IE+) a 70 eV. Los puntos de fusión de los compuestos se obtuvieron en un aparato Büchi® Melting Point B-540 y no están corregidos. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de protón (¹H) y carbono (¹³C) fueron adquiridos en un espectrómetro Varian VNM System 400 MHz. Para obtener los espectros de RMN se usó cloroformo deuterado (CDCl₃) o dimetilsulfóxido hexadeuterado (DMSO-*d*₆). Se usó TMS (δ= 0.0 ppm) como referencia interna para los espectros de ¹H. Para los espectros de ¹³C se usó como referencia interna CDCl₃ δ = 77.16 ppm y DMSO-*d*₆ δ = 29.84 ppm. Los datos de RMN ¹H se dan en el orden: desplazamiento químico, en ppm, multiplicidad, constantes de acoplamiento (*J*, en Hertz) y el número de hidrógenos que integra la señal.

8.2 Procedimiento para la preparación de ácido 5-bromo-2-iodobenzoico (**46**) a partir de ácido-iodobenzoico (**44**):



En un matraz fondo redondo se colocó ácido 2-iodobenzoico (**44**) 1.240 g (5.0 mmol, 1.0 equiv.) y 10.0 mL de H_2SO_4 concentrado. La mezcla se calentó a 60°C y se adicionó NBS 1.068 g (6.0 mmol, 1.2 equiv.) en tres porciones de 0.356 g cada 15 minutos. El avance de la reacción se siguió por CCF y cuando el material de partida (**44**) se consumió (15 min después de la última adición), el crudo de reacción se vertió en un matraz Erlenmeyer sobre 40 g de hielo triturado. El sólido resultante se filtró a vacío sobre un embudo Buchner y se lavó con 20 mL de agua fría. El residuo sólido se disolvió con AcOEt, se lavó con agua (200 mL) y solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida dejando un sólido blanco que enseguida se disolvió en acetona y se precipitó con éter de petróleo. Se trituró el sólido y se lavó con una mezcla acetona/éter de petróleo y luego se secó a presión reducida. Se obtuvo 0.997 g (90%) de **46** como un sólido blanco, pf $153\text{-}154^\circ\text{C}$. El producto, recristalizado varias veces de acetona/éter de petróleo es un sólido blanco de pf $160\text{-}161^\circ\text{C}$. $R_f = 0.44$ (20% metanol/ CH_2Cl_2); IR (KBr): 3080, 2820, 1706, 1673, 1016, 579, 494 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.14 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, Acetona- d_6): δ 166.6, 143.8, 139.0, 136.3, 134.1, 122.6, 92.7; análisis elemental calculado para $\text{C}_7\text{H}_4\text{BrIO}_2$: C, 25.72; H, 1.23. Encontrado: C, 25.93; H, 1.10.

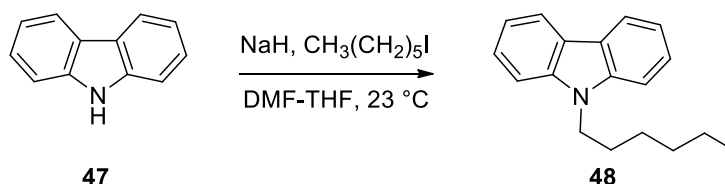
8.3 Procedimiento para la preparación de 5-bromo-2-iodofenil-bencilcarbamato (**37**) a partir de ácido 5-bromo-2-iodobenzoico (**46**):



En un matraz de fondo redondo, seco y equipado con refrigerante y agitador magnético se colocó ácido 5-bromo-2-iodobenzoico (**46**) 1.634 g (5 mmol, 1.0 equiv.), cloruro de tionilo 436 μ L (6 mmol, 1.2 equiv.) y dimetoxietano (DME) 13 mL. La mezcla se calentó a reflujo y bajo atmósfera de N₂ durante 2 h, transcurrido este tiempo, el DME se removió a presión reducida. Al residuo, se le adicionó, bajo atmósfera de N₂ y en este orden para asegurar el rendimiento óptimo del producto: azida de sodio 0.390 g (6 mmol, 1.2 equiv.) y luego acetona anhidra (8 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, la acetona se removió a presión reducida y se adicionó tolueno seco (8 mL). La mezcla se agitó a 80-85 °C bajo atmósfera de N₂ durante 3.5 h. Pasado este tiempo se adicionó alcohol bencilico 532 μ L (6 mmol, 1.02 equiv.) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) 15 mg (0.125 mmol, 0.025 equiv.) y se continuó la agitación a 80-85 °C durante 1h. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, se pasó a un embudo de separación, se lavó con agua (200 mL) y solución saturada de NaCl (20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anh, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido resultante se trituro y se lavó con una mezcla 95:5 hexano/acetona, luego se secó a presión reducida para obtener **37** (1.35 g, 63%) como un sólido blanco de pf 138-139 °C. R_f = 0.66 (20% acetona/hexano); IR (KBr): 3275, 1692, 1065, 604 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.32 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.45-7.36 (m, 5H), 7.02 (sa, 1H), 6.94 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 153.0, 139.8, 139.6, 135.7, 128.8, 128.7, 128.6, 128.2, 123.4, 122.9,

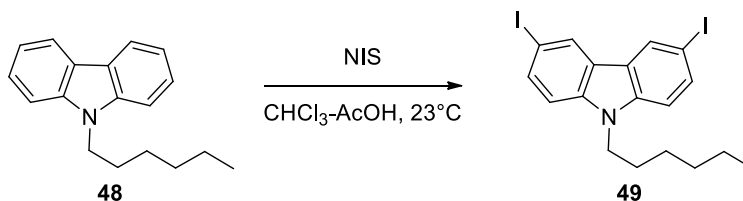
86.3, 67.7; EMAR (IE+) m/z calculado para $C_{14}H_{11}BrINO_2$: 430.9018, encontrado: 430.9012; Análisis Elemental, calculado: C, 38.92; H, 2.57; N, 3.24, encontrado: C, 38.60; H, 2.50; N, 3.09.

8.4 Procedimiento para la preparación de 9-hexyl-carbazol (**48**)²⁴ a partir de carbazol (**47**)



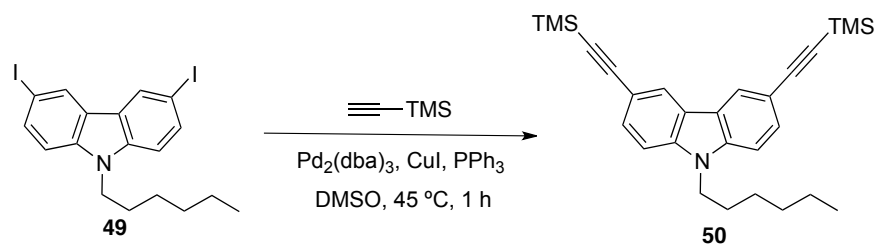
En un matraz de fondo redondo, seco, equipado con una barra de agitación magnética y bajo atmósfera de N_2 se agregaron 167 mg (1 mmol, 1 equiv.) de carbazol (**47**) y 2 mL de dimetilformamida (DMF). La solución se purgó mediante la aplicación consecutiva de vacío y de una corriente de N_2 . Se añadieron 3 mL de THF y se purgó el matraz nuevamente. Luego se agregaron 36 mg (1.5 mmol, 1.5 equiv) de NaH y 156 μ L (1.1 mmol, 1.1 equiv.) de yoduro de hexilo y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Al finalizar este tiempo se añadieron 0.4 mL de metanol para eliminar el NaH residual. Se añadieron 20 mL de CH_2Cl_2 y posteriormente en un embudo de separación se realizó un lavado con agua (200 mL) y HCl 2 N. La fase orgánica se colectó y se secó sobre Na_2SO_4 y se realizó su purificación mediante cromatografía en columna utilizando como fase móvil 95:5 hexano/AcOEt para obtener 189 mg (80%) del producto **48** como un sólido blanco, pf 64-65 °C; R_f = 0.5 (5% AcOEt/Hexano); IR (KBr) 3051, 2926, 2857, 1596 cm^{-1} ; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.11 (dd, J = 7.7 Hz, J = 0.7, 2H), 7.47 (ddd, J = 8.20 Hz, J = 7.0 Hz, J = 1.2 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.25-7.21 (m, 2H), 4.29 (t, J = 7.28 Hz, 2H), 1.87 (quinteto, J = 7.5 Hz, 2H), 1.34 (m, 6H) 0.87 (t, J = 6.63 Hz, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$): δ 140.4, 125.5, 122.8, 120.3, 118.6, 108.6, 43.1, 31.6, 29.0, 22.6, 14.0.

8.5 Procedimiento para la preparación de 9-hexil-3,6-diiodo-carbazol (**49**)²⁴ a partir de 9-hexyl-carbazol (**48**):



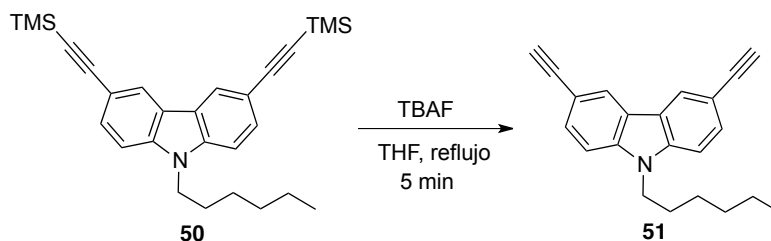
En un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético y bajo atmósfera de N₂ se agregaron 1.75 g de 9-hexyl-9H-carbazol (**48**) (7 mmol, 1 equiv.), 3.7 g de N-iodo-succinimida (14 mmol, 2 equiv.) 56 mL de cloroformo y 20 mL de ácido acético a temperatura ambiente (23 °C). El matraz de reacción se protegió contra la luz recubriéndolo con papel aluminio y se dejó en agitación por 20 h. El disolvente se retiró mediante presión reducida y se agregó (agua 100 mL) obteniendo un precipitado rojo que se filtró y se secó a presión reducida. El sólido se disolvió en cloroformo y se lavó con una solución saturada de Na₂S₂O₃ y NaCl. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se removió mediante un evaporador rotatorio para obtener 3.358 g (95%) del carbazol **49** como un sólido verde (95%), pf 130-132 °C; R_f = 0.56 (10% AcOEt/Hexano); IR (KBr) 3081, 2926, 2855, 1584 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.27 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 7.67 (dd, *J* = 8.60 Hz, *J* = 1.7 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.76 (quinteto, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.31-1.21 (m, 6H) 0.83 (m, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 139.4, 134.4, 129.3, 123.9, 110.8, 81.6, 43.2, 31.4, 28.8, 26.9, 22.5, 14.0.

8.6 Procedimiento para la preparación de 9-hexil-3,6-bis((trimetilsilil)etnil)-carbazol (**50**)²⁴ a partir de 9-hexil-3,6-diiodo-carbazol (**49**):



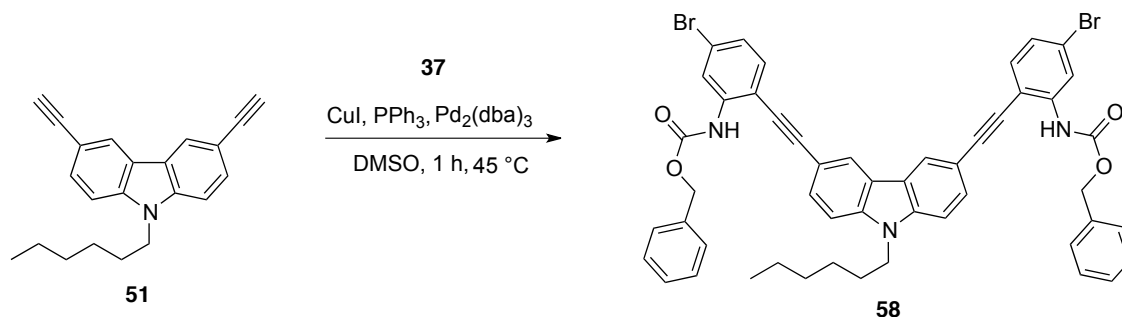
En un matraz de fondo redondo, provisto con una barra de agitación magnética, bajo atmósfera de N_2 se agregó el carbazol **49** 100.6 mg (0.2 mmol, 1 equiv.), 5 mg de Pd_2dba_3 (0.01 mmol, 0.05 equiv), 1 mg de CuI (0.006 mmol, 0.03 equiv), 3 mg de PPh_3 (0.012 mmol, 0.06 equiv.) y DMSO (5 mL). Se purgó el matraz con vacío/ N_2 y se agregaron 62 μL de trimetilsililacetileno (0.44 mmol, 2.2 equiv) y 71 μL de diisopropilamina (iPr_2NH) (0.5 mmol, 2.5 equiv.) la mezcla de reacción se agitó a $40\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1h. Luego el crudo se diluyó con AcOEt y se lavó con agua (200 mL), la fase orgánica se colectó, se secó sobre Na_2SO_4 y se purificó mediante una columna de cromatografía utilizando una fase móvil de 9:1 Hexano/ AcOEt para obtener 80.4 mg (90%) del producto como un líquido amarillo. $R_f = 0.5$ (10% AcOEt /Hexano); IR (KBr) 3079, 2962, 2902, 2158, 1599 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.18 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 7.55 (dd, $J = 8.5$, $J = 1.6$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 8.4$, 2H), 4.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.78 (quinteto, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.27 (m, 6H), 0.84 (m, 3H), 0.29 (s, 18H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 140.4, 129.9, 124.6, 122.2, 113.7, 108.8, 106.4, 92.0, 43.2, 31.4, 28.8, 26.8, 22.5, 14.0, 0.2.

8.7 Procedimiento para la preparación de 3,6-dietinil-9-hexilcarbazol (51**)²⁴ a partir de 9-hexil-3,6-bis((trimetilsilil)etinil)-carbazol (**50**):**



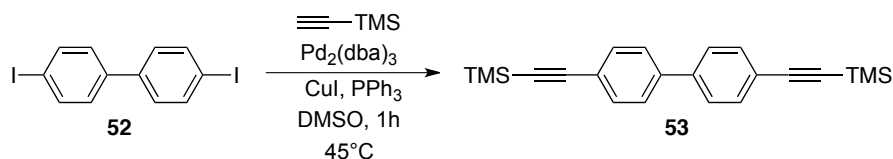
En un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética y bajo atmósfera de N₂ se agregaron 0.843 g (1.9 mmol, 1 equiv.) de **50**. Posteriormente se añadieron 4 mL de THF, y 4 mL (4 mmol, 2.1 equiv.) de una solución de TBAF en THF (1 M), la solución se agitó por 5 min a 23 °C. El crudo se lavó en un embudo de separación con una solución de HCl al 3% (200 mL) y se extrajo con AcOEt (200 mL). La fase orgánica se colectó, se embebió en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna usando una fase móvil con hexano y AcOEt 98:2. Se obtuvieron 0.508 g (89%) del 3,6-dietinil-9-hexilcarbazol (**51**) como un sólido café (89%); pf 56-58 °C: R_f = 0.5 (10% AcOEt/Hexano); IR (KBr) 3271, 2928, 2951, 2101, 1598 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.19 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 7.58 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 1.5, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.22 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.08 (s, 2H), 1.8 (dt, *J* = 14.7 Hz, 7.3 Hz, 2H), 1.36-1.20 (m, 6H), 0.84 (t, *J* = 7.13 Hz, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 140.6, 130.1, 124.7, 122.2, 112.6, 108.9, 84.7, 43.3, 31.5, 28.9, 26.9, 22.5, 14.0.

8.8 Procedimiento para la preparación de 9-hexil-3,6-bis[2-(2-(((benciloxi)carbonil)-amino,4-bromo)fenil)etnil]-9H-carbazol (**58**) a partir de 9-hexil-3,6-bis((trimetilsilil)etnil)-9H-carbazol (**51**):



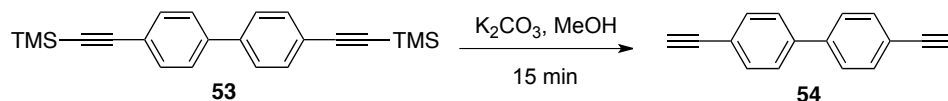
En un matraz de fondo redondo, equipado con una barra de agitación magnética y bajo atmósfera de N₂ se agregaron 249 mg (0.5 mmol, 1 equiv.) de **51**, 452 mg (1.05 mmol, 2.1 equiv.) de **37**, 13 mg (0.025 mmol, 0.05 equiv.) de Pd₂(dba)₃, 3 mg (0.015 mmol, 0.03 equiv) de CuI, y 8 mg (0.03 mmol, 0.06 equiv) de PPh₃. Posteriormente se añadieron 5 mL de DMSO y el matraz se purgó con vacío/N₂, se añadieron 180 µL (1.25 mmol, 2.5 equiv.) de *i*Pr₂NH y se calentó a 45 °C en agitación por 1 h. En un embudo de separación se lavó el crudo con 100 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo (2X100 mL) y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se embebió en gel de sílice. Luego se eluyó a través de una columna cromatográfica, utilizando como fase móvil gradientes de hexano:CH₂Cl₂, para obtener 346 mg (76%) de **58** como un aceite viscoso amarillo que solidificó al paso del tiempo; pf 181-182 °C; R_f = 0.5 (30% Acetona/Hexano); IR (KBr) 3395, 3036, 2926, 2856, 2202, 1740, 1569, 1216, 1041 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.44 (s, 2H), 8.21 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 7.62 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 1.6 Hz, 2H), 7.57 (señal ancha, 2H), 7.44-7.31 (m, 14H), 7.16 (dd, *J* = 8.5, *J* = 2 Hz, 2H), 5.23 (s, 4H), 4.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.9 (quinteto, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.37-1.24 (m, 6H), 0.87-0.84 (m, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 152.7, 140.8, 139.6, 135.8, 132.5, 129.8, 128.6, 128.5, 128.3, 125.8, 124.2, 123.3, 122.4, 120.7, 112.8, 110.8, 109.3, 98.5, 81.9, 67.3, 43.4, 31.5, 28.9, 26.9, 22.5, 14.0; EMAR (IE+) *m/z* calculado para C₅₀H₄₂Br₂N₃O₄ (M+H⁺): 908.1522, encontrado: 908.1523.

8.9 Procedimiento para la preparación de 4,4'-bis((trimetilsilil)etnil)-1,1'-bifenilo (53) a partir de 4,4'-diiodo-1,1'-bifenilo (52):



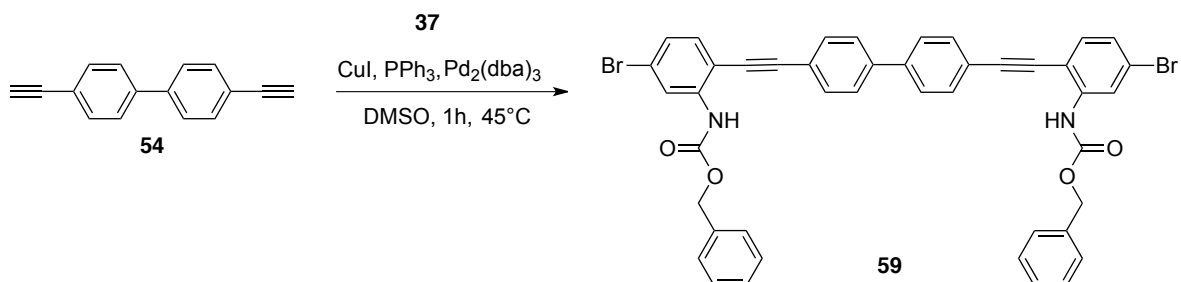
En un matraz de fondo redondo, seco, equipado con un agitador magnético y bajo atmósfera de N_2 se agregaron 405 mg (1 mmol, 1 equiv.) de **52**, 23 mg (0.05 mmol, 0.05 equiv) de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 6 mg (0.03 mmol, 0.03 equiv.) de CuI y 16 mg (0.06 mmol, 0.06 equiv.) de PPh_3 . Posteriormente se añadieron 10 mL de DMSO y 5 mL de THF. El matraz fue purgado aplicando una secuencia de vacío y luego una corriente de N_2 y se agregaron 240.89 μL (2.2 mmol, 2.2 equiv.) de trimetilsililacetileno y 354 μL (2.5 mmol, 2.5 equiv.) de $i\text{Pr}_2\text{NH}$. La mezcla se calentó a 45°C con agitación por 1 h. El crudo de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se lavó con agua (2X100 mL) para retirar el DMSO , la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 se filtró y se embebió en gel de sílice. Esta mezcla fue agitada con 10 mL de hexano durante 30 min, luego se filtró el gel de sílice y el filtrado fue concentrado en un evaporador rotatorio para obtener 236 mg (76%) de un sólido amarillo; pf $158\text{-}160^\circ\text{C}$; $R_f = 0.6$ (5% $\text{AcOEt}/\text{Hexano}$); IR (KBr) 3040, 2957, 2886, 2158, 1489 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.51 (s, 8H), 0.24 (d, $J = 0.5$ Hz, 18H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 140.2, 132.4, 126.7, 122.4, 104.8, 95.2, -0.1.

8.10 Procedimiento para la preparación de 4,4'-dietinil-1,1'-bifenilo (54) a partir de 4,4'-bis((trimetilsilil)etinil)-1,1'-bifenilo (53):



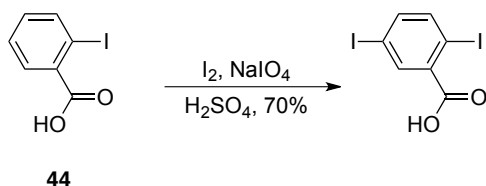
En un matraz de fondo redondo, seco, equipado con un agitador magnético y bajo atmósfera inerte de N_2 , se agregaron 186 mg (0.78 mmol, 1 equiv) de **53**, 1.078 g (7.8 mmol, 10 equiv) de K_2CO_3 y posteriormente se añadieron 5 mL de metanol y se purgó mediante la aplicación consecutiva de vacío y de una corriente de N_2 . La mezcla se agitó por 15 min a temperatura ambiente, posteriormente se embebió en gel de sílice y se pasó por una columna de cromatografía con una fase móvil 95:5 Hexano:AcOEt para obtener 99.22 mg (63%) del compuesto **54** como un sólido amarillo; pf 160-162 °C; $R_f = 0.43$ (5% AcOEt/Hexano); IR (KBr) 3275, 3038, 2922, 2852, 2107, 1490 cm^{-1} ; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.56 (m, 8H), 3.15 (s, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$): δ 140.5, 132.6, 126.9, 121.4, 83.4, 78.1.

8.11 Procedimiento para la preparación de 4,4'-(2-(((benciloxi)carbonil)amino,4-bromo)fenil)dietinil-1,1'-bifenilo (59) a partir de 4,4'-dietinil-1,1'-bifenilo (54):



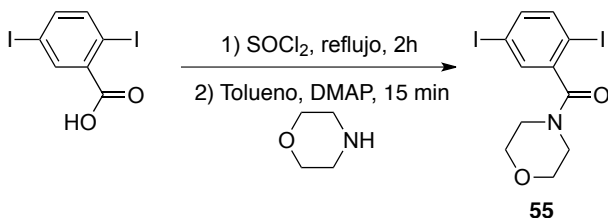
En un matraz de fondo redondo, equipado con una barra de agitación magnética y bajo atmósfera de N₂ se agregaron 100 mg (0.49 mmol, 1 equiv.) de **54**, 422 mg (0.98 mmol, 2.0 equiv.) de **37**, 13 mg (0.02 mmol, 0.05 equiv.) de Pd₂(dba)₃, 3 mg (0.01 mmol, 0.03 equiv) de CuI, y 8 mg (0.03 mmol, 0.06 equiv) de PPh₃. Posteriormente se añadieron 5 mL de DMSO y el matraz se purgó mediante la aplicación consecutiva de vacío y de una corriente de N₂; luego se añadieron 173 μ L (1.225 mmol, 2.5 equiv.) de iPr₂NH y se calentó a 45 °C en agitación por 1 h. Al crudo se le añadió AcOEt, se agitó y la mezcla se colocó en tubos que se centrifugaron 3 veces, decantando el sobrenadante en cada ocasión para obtener 238 mg (60%) del compuesto **59** como un sólido blanco; pf 248-250 °C; R_f = 0.73 (20% AcOEt/Hexano); IR (KBr) 3311, 3034, 2958, 2856, 2231, 1706, 1568 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.46 (s, 2H), 7.61 (s, 8H), 7.41 (m, 14H), 7.18 (dd, *J* = 8.26 Hz, 1.9 Hz, 2H), 5.26 (s, 4H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 152.7, 140.5, 139.7, 135.7, 132.7, 132.1, 128.7, 128.5, 128.4, 127.1, 125.9, 124.0, 121.5, 120.8, 110.2, 97.0, 84.4, 67.4, 40.8, 29.5; EMAR (IE+) *m/z* calculado para C₄₄H₃₁Br₂N₂O₄ (M+H⁺): 811.0630, encontrado: 811.0630.

8.12 Procedimiento para la preparación²⁶ del ácido 2,5-diiodobenzoico (**55**) a partir del ácido-2-iodobenzoico (**44**):



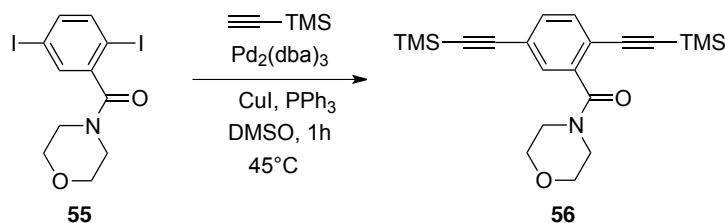
En un matraz de fondo redondo de 100 mL equipado con una barra de agitación magnética se agregaron 1.2 g de I₂ (11 mmol, que representa 1.5 equiv del agente iodante [I⁺]), 30 mL de H₂SO₄ (95% v/v) y 0.34 g NaIO₄. La mezcla se agitó por 18 h a 23°C, posteriormente se colocaron 1.819 g (7.33 mmol, 1 equiv.) de **44** y se dejó en agitación por 80 h a 23 °C. El crudo de reacción se vertió sobre hielo, se filtró y el residuo se lavó con agua hasta que el agua de lavado está a pH = 5. El residuo se disolvió en AcOEt y se lavó con solución saturada de tiosulfato de sodio, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se retiró el disolvente mediante un evaporador rotatorio. Se obtuvieron 2.27 g (72%) de producto diiodado **55** como un sólido blanco. pf 179-182 °C; R_f = 0.58 (10% AcOEt/hexano); IR (KBr): 3427, 3073, 2919, 1703, 1295, 488 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, acetona-*d*₆): δ 8.17 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, acetona-*d*₆): δ 167.2, 144.6, 143.1, 140.7, 139.4, 94.3, 94.2; EMAR (IE+) *m/z* calculado para C₇H₄O₂I₂: 373.8301, encontrado: 373.8304.

8.13 Procedimiento para la preparación de morfolino (2,5-diiodo)benzamida (**55**) a partir de ácido 2,5-diiodo benzoico:



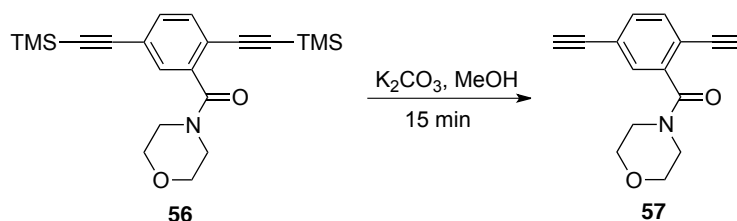
En un matraz de fondo redondo provisto con una barra de agitación magnética, refrigerante y bajo atmósfera de nitrógeno se adicionaron 1.68 g (4.5 mmol, 1 equiv.) de ácido 2,5-diiodo benzoico y 8 mL de SOCl_2 la mezcla se calentó a reflujo por 2 h, posteriormente se evaporó el exceso de SOCl_2 y se añadieron 8 mL de tolueno, se agregaron 4 mg de 4-dimetilaminopiridina y 1.6 mL (18 mmol, 4 equiv.) de morfolina, la mezcla se dejó en agitación por 15 min y posteriormente el crudo se lavó con una solución de HCl al 3% y luego con una solución saturada de NaHCO_3 , se extrajo con 100 mL de acetato de etilo, se repitió el lavado 2 veces y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el filtrado se embebió en gel de sílice para su cromatografía en columna. Se eluyó con una fase móvil con gradientes de Hexano:AcOEt obteniendo 1.0516 g (53%) de **55** como un sólido blanco. pf 145-146 °C; R_f = 0.36 (40% AcOEt/Hexano). IR (KBr) 3042, 2901, 2852, 1620 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H) 7.4 (dd, J = 8.4 Hz, J = 2.0 Hz, 1H), 3.86-3.74 (m, 5H), 3.64-3.59 (m, 1H), 3.32-3.21 (m, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 167.6, 143.7, 140.7, 139.4, 135.7, 94.0, 91.7, 66.7, 66.5, 47.2, 42.0.

8.14 Procedimiento para la preparación de morfolino (2,5-bis((trimetilsilil)etininil)benzamida (56) a partir de morfolino (2,5-diiodo)benzamida (55):



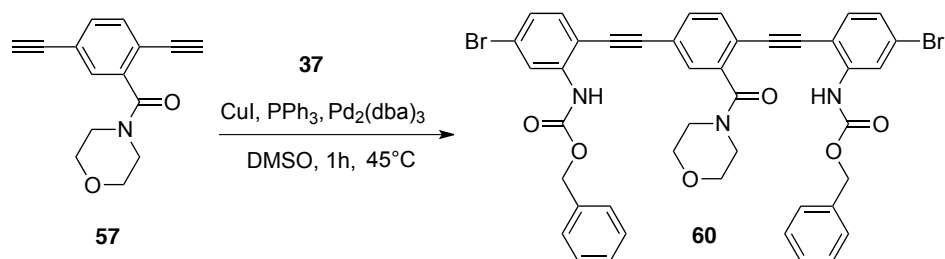
En un matraz de fondo redondo, equipado con una barra de agitación magnética y bajo atmósfera de N_2 se agregaron 221 mg (0.49 mmol, 1 equiv.) de **55**, 13 mg (0.025 mmol, 0.05 equiv.) de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 3 mg (0.015 mmol, 0.03 equiv) de CuI , y 8 mg (0.03 mmol, 0.06 equiv) de PPh_3 . Posteriormente se añadieron 5 mL de DMSO y el matraz se purgó mediante la aplicación consecutiva de vacío y de una corriente de N_2 , después se añadieron 150 μL (1.05 mmol, 2.1 equiv.) de trimetilsilil acetileno y 180 μL (1.25 mmol, 2.5 equiv.) de $i\text{Pr}_2\text{NH}$ y se agitó a 45°C por 1 h. El crudo se lavó con agua 200 mL y se extrajo en 200 mL de AcOEt . La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, el filtrado se embebió en gel de sílice y se pasó a través de una columna de cromatografía con una fase móvil de gradientes (95:5, 9:1, 8:2) de Hexano: AcOEt . Se obtuvieron 166.4 mg (86%) del producto **56** como un sólido amarillo; pf $155\text{-}157^\circ\text{C}$; $R_f = 0.83$ (80% AcOEt / 20% Hexano); IR (KBr) 3035, 2922, 2860, 2162, 1646, 1251 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.41 (m, 3H), 3.75, (m, 8H), 0.24 (m, 18H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 167.8, 139.0, 132.6, 132.2, 130.2, 124.1, 120.0, 103.7, 101.8, 100.6, 98.0, 67.1, 66.8, 47.4, 42.2, 0.1.

8.15 Procedimiento para la preparación de morfolino (2,5-dietinil)benzamida (57) por desprotección de la morfolino (2,5-bis ((trimetilsilil)etinil)benzamida (56):



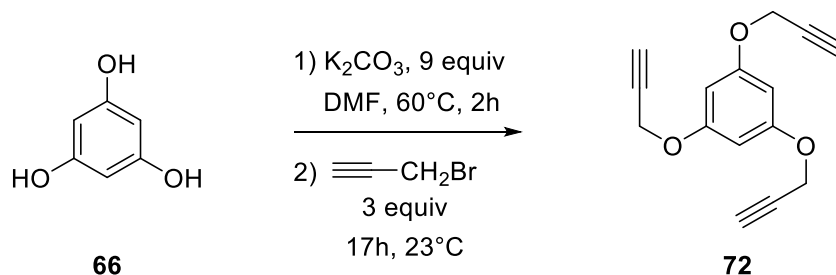
En un matraz de fondo redondo, seco, equipado con una barra de agitación magnética y bajo atmósfera inerte de N_2 se agregaron 133 mg (0.35 mmol, 1 equiv) de **56**, 434 mg (3.5 mmol, 10 equiv) de K_2CO_3 y posteriormente se añadieron 5 mL de metanol y se purgó con N_2 . La mezcla se agitó por 15 minutos a temperatura ambiente, posteriormente se embebió en gel de sílice y se pasó por una columna de cromatografía con una fase móvil de gradientes de Hexano:AcOEt obteniendo 70.4 mg (84%) del compuesto **54** como un sólido blanco; pf 129-131 °C; $R_f = 0.33$ (40% AcOEt/Hexano); IR (KBr) 3222, 3054, 2924, 2845, 2101, 1627, 1467 cm^{-1} ; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.49-7.41 (m, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.29-3.27 (m, 4H), 3.26-3.23 (m, 4); ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$): δ 167.44, 139.25, 132.9, 132.4, 129.94, 123.36, 119.28, 82.87, 80.29, 66.82, 66.64, 47.27, 42.11.

8.16 Procedimiento para la preparación de morfolino 2,5-bis-[2-(2-((benciloxi)carbonil)amino,4-bromo)fenil]etil benzamida (60) a partir de morfolino (2,5-dietinil)benzamida (57):



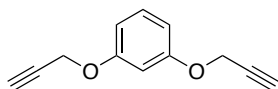
En un matraz de fondo redondo, equipado con un agitador magnético y bajo atmósfera de N₂ se agregaron 70 mg (0.29 mmol, 1 equiv.) de **57**, 250 mg (0.609 mmol, 2 equiv.) de **37**, 8 mg (0.0145 mmol, 0.05 equiv.) de Pd₂(dba)₃, 2 mg (0.0087 mmol, 0.03 equiv) de CuI, y 5 mg (0.0174 mmol, 0.06 equiv) de PPh₃. Posteriormente se añadieron 5 mL de DMSO y el matraz se purgó mediante la aplicación consecutiva de vacío y de una corriente de N₂, se añadieron 103 µL (0.725 mmol, 2.5 equiv.) de iPr₂NH y se calentó a 45 °C en agitación por 1 h. Con la ayuda de un embudo de separación se lavó el crudo con 200 mL de agua y 200 mL de AcOEt la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se embebió en gel de sílice para ser pasado a través de una columna cromatográfica, utilizando como fase móvil gradientes de hexano:AcOEt (9:1, 8:2 y 7:3), para obtener 189.7 mg (77%) del compuesto **60** como un sólido blanco. pf 156-157 °C; R_f = 0.3 (20% AcOEt/Hexano); IR (KBr) 3331, 3037, 2922, 2852, 2218, 1735, 1624 cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.57 (d, J = 1.65 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.58-7.14 (m, 18H), 5.27 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 3.59-3.43 (6H), 3.34-3.23 (m, 2H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 167.7, 153.2, 152.6, 140.9, 139.8, 138.2, 135.9, 135.6, 132.9, 132.9, 132.3, 132.2, 129.0, 128.7, 128.7, 128.6, 128.6, 128.5, 128.4, 126.0, 125.7, 124.8, 124.6, 122.6, 121.2, 121.0, 120.7, 109.5, 109.1, 95.7, 93.7, 90.1, 86.5, 67.5, 67.3, 66.9, 66.7, 47.7, 42.2; EMAR (IE+) m/z calculado para C₄₃H₃₄Br₂N₃O₆ (M+H⁺): 848.0794, encontrado: 848.0785.

8.17 Procedimiento representativo para la reacción de alquilación de fenoles con bromuro de propargilo (69): Síntesis del 1,3,5-tris(prop-2-in-1-iloxi)benceno (72):



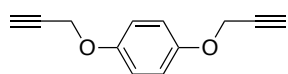
En un matraz de fondo redondo, equipado con agitador magnético se colocó 108 mg (0.84 mmol, 1 equiv.) de floroglucinol **66** bajo atmósfera de N_2 después se agregó 1.044 g (7.56 mmol, 9 equiv.) de K_2CO_3 (3 equiv. por cada grupo -OH) y 5 mL de DMF. La mezcla se calentó a 60 °C y se agitó durante 2 h. Terminado este tiempo la solución se protegió de la luz envolviendo el matraz en papel aluminio, se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron lentamente 337 μL de bromuro de propargilo (3.024 mmol, 3.6 equiv.). La mezcla de reacción se dejó en agitación 17 h. El crudo de reacción se lavó mediante un embudo de separación con 200 mL de agua y 200 mL de AcOEt, la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se embebió en gel de sílice para su purificación en columna de cromatografía utilizando una fase móvil 8:2 de hexano/AcOEt recuperando 167 mg (83%) de **72** como un sólido blanco con punto de fusión 83-85 °C; $R_f = 0.66$ (20% AcOEt/Hexano); IR (KBr) 3280, 3109, 3072, 2926, 2872, 2135, 2117, 1620, 1176, 1074 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 6.27 (s, 3H), 4.65 (d, $J = 2.4$ Hz, 6H), 2.54 (t, $J = 2.4$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 159.3, 95.3, 78.2, 75.7, 55.9; EMAR (IE+) m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_3$: 240.0787, encontrado: 240.0769.

1,3-bis(prop-2-in-1-iloxi)benzeno (70). Líquido verde, transparente (90%); pf 49-



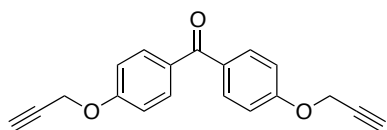
50 °C; $R_f = 0.73$ (40% AcOEt/Hexano); IR (KBr) 3278, 3108, 2917, 2865, 2132, 1510, 1238, 1031 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.24-7.2 (m, 1H), 6.64-6.61 (m, 3H), 4.66 (d, $J = 3.1$ Hz, 4H), 2.56 (t, $J = 2.4$ Hz, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 158.7, 130.0, 107.9, 102.4, 78.6, 75.8, 55.8; EMAR (IE+) m/z calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_2$: 186.0681, encontrado: 186.0672.

1,4-bis(prop-2-in-1-iloxi)benzeno (71). Sólido blanco (95%); pf 49-51 °C; $R_f =$



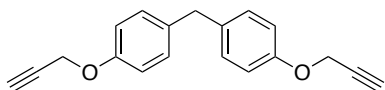
0.73 (40% AcOEt/Hexano); IR (KBr) 3229, 3104, 3072, 2917, 2865, 2132, 1510, 1237, 1030 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 6.93 (s, 4H), 4.64 (d, $J = 2.4$ Hz, 4H) 2.52 (t, $J = 2.4$ Hz, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 152.3, 116.0, 78.8, 75.4, 56.5; EMAR (IE+) m/z calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_2$: 186.0681, encontrado: 186.0689.

bis 4,4'-(prop-2-in-1-iloxi)benzofenona (73). Sólido blanco (83%); pf 93-95 °C; R_f



= 0.5 (30% AcOEt/Hexano); IR (KBr) 3299, 3073, 2933, 2866, 2132, 1608, 1510, 1260 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 4H), 7.03 (d, $J = 8.2$ Hz, 4H), 4.76 (s, 4H), 2.56 (t, $J = 2.4$ Hz, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 194.3, 160.7, 132.2, 131.3, 114.3, 77.8, 76.1, 55.8; EMAR (IE+) m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{O}_3$: 290.0943, encontrado: 290.0939.

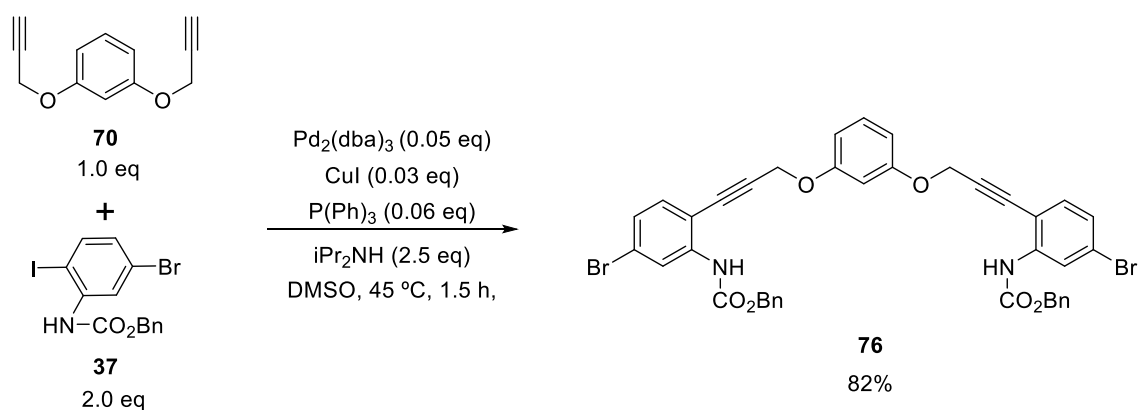
bis(4,4'-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)metano (74). Líquido verde, transparente (99%);



$R_f = 0.63$ (30% AcOEt/Hexano); IR (KBr) 3300, 3039, 2923, 2898, 2124, 1511, 1234, 1031 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.13 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H), 6.92 (d, $J = 8.7$ Hz, 4H), 4.67 (d, $J = 2.4$ Hz, 4H), 3.89 (s, 2H), 2.53 (t, $J = 2.4$ Hz, 2H); ^{13}C

RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 155.9, 134.5, 129.9, 114.9, 78.8, 75.5, 55.8, 40.2;
EMAR (IE+) *m/z* calculado para C₁₉H₁₆O₂: 276.1150, encontrado: 276.1162.

8.18 Procedimiento general para la reacción de doble acoplamiento entre los alquinos terminales (70-74) y el bencilcarbamato (37): Preparación de 1,3-bis[[3-(2-((benciloxi)carbonil)amino,4-bromo)fenil-2-propin-1-il]oxi]-benceno (76).

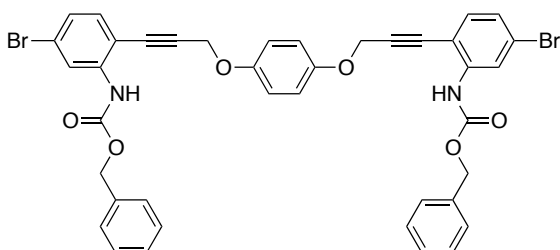


En un matraz de fondo redondo, equipado con una barra de agitación magnética y bajo atmósfera de N₂ se agregó el alquino (1 equiv.), bencilcarbamato **37** (1 equiv. por cada grupo alquino), Pd₂(dba)₃ (0.05 equiv.), CuI (0.03 equiv) y PPh₃ (0.06 equiv). Posteriormente se añadieron 5 mL de DMSO y el matraz se purgó mediante la aplicación consecutiva de vacío y de una corriente de N₂, luego se añadió iPr₂NH (2.5 equiv.) y se agitó a 45 °C por 1 h. El crudo de reacción se diluyó con 200 mL de AcOEt y se lavó con 200 mL de agua, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se embebió en gel de sílice para ser eluído a través de una columna cromatográfica, utilizando como fase móvil gradientes de hexano:acetona (9:1, 8:2 y 7:3). El producto se obtuvo como un sólido blanco (82%); pf 133-135 °C (desc); R_f = 0.33 (20% AcOEt/Hexano); IR (KBr) 3328, 3064, 2928, 2225, 1715, 1522, 1243, 1047 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.40 (s, H1), 7.41-7.08 (m, 7H), 6.64-6.59 (m, 2H), 5.2 (s, 2H) 4.88 (s, 2H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 158.7, 152.5, 140.1, 135.7, 133.0, 130.3, 128.7, 128.6, 128.5,

125.7, 124.4, 120.7, 109.0, 107.8, 102.4, 91.8, 81.7, 67.4, 56.4; EMAR (IE+) m/z calculado para $C_{40}H_{30}Br_2N_2O_6$: 793.05254, encontrado: 793.0515.

1,4-bis[[3-(2-((benciloxi)carbonil)amino,4-bromo)fenil-2-propin-1-il]oxi]-

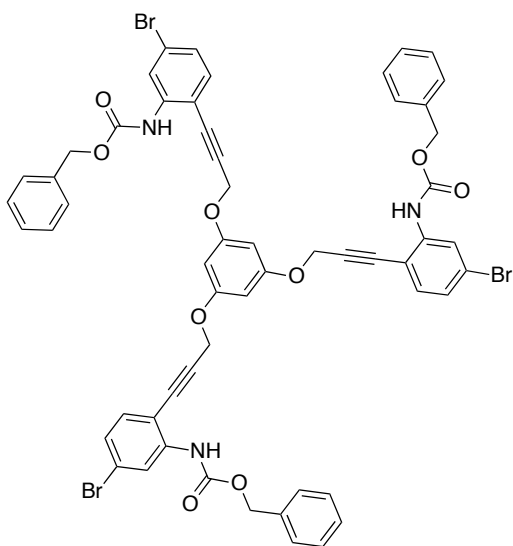
benceno (77). Sólido blanco (50%); pf 161-163 °C (desc); R_f = 0.36 (20%



AcOEt/Hexano); IR (KBr) 3338, 3074, 2923, 2221, 1704, 1528, 1236, 1029 cm^{-1} ; 1H RMN (400MHz, $CDCl_3$): δ 8.4 (s, 2H), 7.32-7.34 (m, 10H), 7.26 (d, J = 3.8 Hz, 2H) 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.1 (dd,

J = 8.3 Hz, J = 1.9 Hz, 2H), 6.9 (s, 4H), 5.2 (s, 4H), 4.84 (s, 4H); ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$): δ 152.6, 152.2, 140.2, 135.6, 133.0, 128.7, 128.6, 128.5, 125.7, 124.38, 120.8, 116.2, 109.1, 92.2, 81.6, 67.4, 57.1; EMAR (IE+) m/z calculado para $C_{40}H_{31}Br_2N_2O_6$ ($M+H^+$): 795.0529, encontrado: 795.0523.

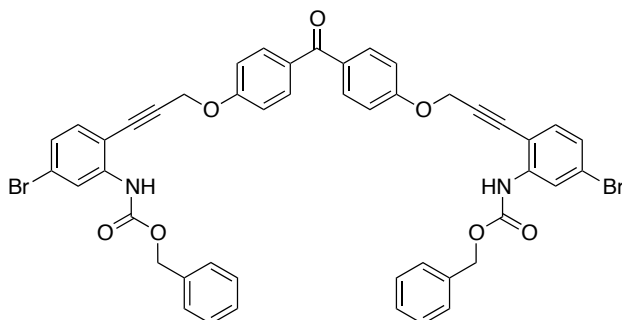
1,3,5-tris[[3-(2-((benciloxi)carbonil)amino,4-bromo)fenil-2-propin-1-il]oxi]-
benceno (78).



Sólido blanco (60%); pf 160-162 °C (desc); R_f = 0.36 (20% AcOEt/Hexano); IR (KBr) 3301, 3068, 3061, 2930, 2232, 1709, 1525, 1237, 1065 cm^{-1} ; 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 9.07 (s, 3H), 7.95 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 7.42-7.28 (m, 9H) 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 7.21 (dd, J = 4.1 Hz, J = 2.0 Hz, 3H), 6.4 (s, 3H) 5.16 (s, 6H), 4.99 (s, 6H); ^{13}C RMN (100 MHz, $DMSO-d_6$): δ 159.6, 153.9, 141.1, 136.6, 134.4, 128.8, 128.6, 127.0, 124.4, 122.9, 113.1, 95.6, 92.1, 82.0,

66.8, 57.0; EMAR (IE+) m/z calculado para $C_{57}H_{43}Br_3N_3O_9$ ($M+H^+$): 1154.0509, encontrado: 1154.0514.

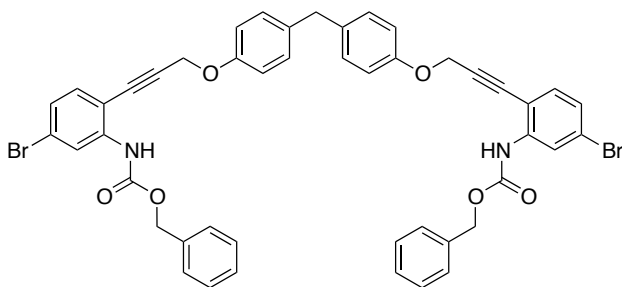
bis[[3-(2-((benciloxi)carbonil)amino, 4-bromo)fenil]-2-propin-1-iloxi]fenilcetona (79).



Sólido blanco (70%); pf 140-142 °C (desc); $R_f = 0.46$ (30% AcOEt /Hexano); IR (KBr) 3291, 3070, 3035, 2929, 2859, 2227, 1704, 1524, 1235, 1054, cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.41 (s, 2H), 7.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H) 7.38-7.26

(m, 12H), 7.22 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.11 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 2H) 7.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H), 5.18 (s, 4H), 5.02 (s, 4H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 194.1, 160.6, 152.6, 140.3, 135.6, 133.1, 132.3, 131.4, 128.7, 128.6, 128.5, 125.8, 124.6, 120.9, 114.3, 108.8, 91.2, 82.3, 67.5, 56.4; EMAR (IE+) m/z calculado para $\text{C}_{47}\text{H}_{35}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_7$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 899.0791, encontrado: 899.0780.

bis[[3-(2-((benciloxi)carbonil)amino, 4-bromo)fenil]-2-propin-1-iloxi]fenilmetano (80).

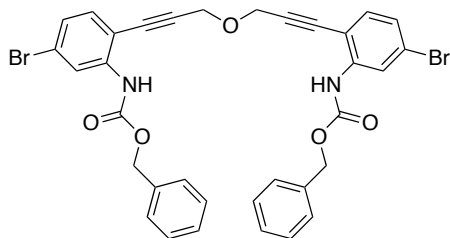


Sólido blanco (70%); pf 165-167 °C (desc); $R_f = 0.66$ (30% AcOEt/Hexano); IR (KBr) 3320, 3030, 2931, 2860, 2223, 1706, 1525, 1273, 1055 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.41 (s, 2H),

7.39-7.31 (m, 12H), 7.20 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H) 7.1 (dd, $J = 8.3$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H), 6.90-6.88 (m, 4H), 5.17 (s, 4H), 4.91 (s, 4H), 3.8 (s, 2H) ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 155.8, 152.6, 140.2, 135.6, 134.6, 133.0, 129.9, 128.7, 128.5, 128.5, 125.7, 124.3, 120.8, 114.9, 109.1, 92.2, 81.5, 67.4, 56.5, 40.1; EMAR (IE+) m/z calculado para $\text{C}_{47}\text{H}_{37}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_6$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 885.0998, encontrado: 885.0982.

dibenzyl ((oxybis(prop-1-yne-3,1-diyl))bis(3-bromo-6,1-phenylene))

dicarbamate (81).

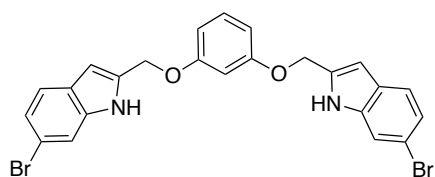


Sólido blanco (70%); pf 120-122 °C (desc); R_f = 0.63 (20% AcOEt /Hexano); IR (KBr) 3326, 3069, 3036, 2928, 2346, 1706, 1527, 1247, 1064 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.41 (s, 2H), 7.40-7.33 (m, 12H), 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.11 (dd, J = 8.2 Hz, J = 1.7 Hz, 2H), 5.19 (s, 4H), 4.54 (s, 4H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 152.7, 140.1, 135.5, 133.1, 128.7, 128.6, 128.5, 125.8, 124.4, 120.9, 109.2, 92.2, 81.5, 67.5, 57.5; EMAR (IE+) m/z calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{Br}_2$: 700.0209, encontrado: 700.0218.

8.19 Procedimiento general para la reacción de doble ciclación de los carbamatos 76-81 con TBAF:

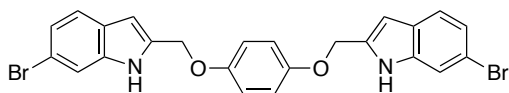
En un matraz de fondo redondo, equipado con refrigerante y un agitador magnético, bajo atmósfera de nitrógeno se colocó 1 equivalente del carbamato correspondiente, posteriormente se añadieron 5 mL de THF y una solución 1M de TBAF en THF (2 equivalentes por cada grupo carbamato), enseguida se se purgó mediante la aplicación consecutiva de vacío y de una corriente de N₂ y se calentó a temperatura de reflujo durante 1 h. En un embudo de separación el crudo se lavó con agua (200 mL) y se extrajo con 200 mL de AcOEt, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se embebió en gel de sílice y se eluyó a través de una columna de cromatografía utilizando gradientes de hexano:THF (95:5, 9:1, 8:2).

1, 3 - bis ((6-bromo - 1H-indol-2 -il)metoxi)benceno (82).



Sólido blanco (84%); pf 198-200 °C (desc); R_f = 0.33 (20% AcOEt/Hexano); IR (KBr) 3391, 3059, 2937, 1611 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.49 (s, H₂), 7.53 (s, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 1.8 Hz, 2H), 6.74 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 2.3 Hz, 2H), 6.53 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 5.19 (s, 4H); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 159.7, 137.9, 136.0, 130.5, 127.0, 122.4, 114.5, 114.3, 107.92, 102.3, 102.2, 63.4; EMAR (IE+) *m/z* calculado para C₂₄H₁₈N₂O₂Br₂: 523.9735, encontrado: 523.9749.

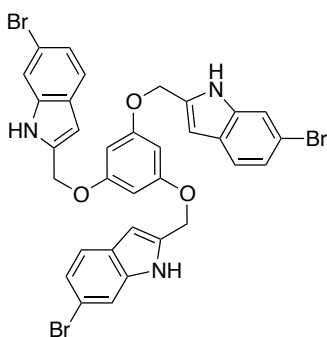
1, 4-bis ((6-bromo - 1H-indol-2 -il)metoxi)benceno (83).



Sólido blanco (90%); pf 176-177 °C (desc); R_f = 0.26 (20% AcOEt/Hexano); IR (KBr) 3437, 3059, 2929, 1506 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.47 (s, H₂), 7.50 (d, *J* = 0.8 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H),

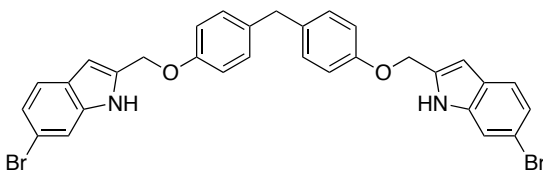
7.08 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 2H), 6.97, (s, 4H), 6.49 (d, $J = 1.1$ Hz, 2H), 5.12, (s, 4H); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6): δ 152.8, 137.7, 136.1, 127.0, 122.3, 116.1, 114.4, 114.2, 102.0, 63.8; EMAR (IE+) m/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}_2$: 523.9735, encontrado: 523.9756.

1, 3, 5 - tris ((6-bromo - 1H-indol-2-il)metoxi)benceno (84).



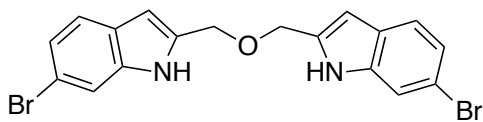
Sólido blanco (90%); pf 165.5-167 °C (desc); $R_f = 0.33$ (30% AcOEt/Hexano); IR (KBr) 3394, 3056, 2937, 1594 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.5 (s, 3H), 7.54 (s, 3H), 7.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 3H), 7.11 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 3H), 6.52 (s, 3H), 6.38 (s, 3H), 5.18 (s, 6H); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6): δ 160.29, 137.77, 135.7, 127.0, 122.3, 114.5, 114.2, 102.2, 95.2, 63.5, 31.1; EMAR (IE+) m/z calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3\text{Br}_3$: 746.9368, encontrado: 746.9338.

bis (4-((6-bromo-1H -indol-2-il)metoxi)fenil)metano (86).



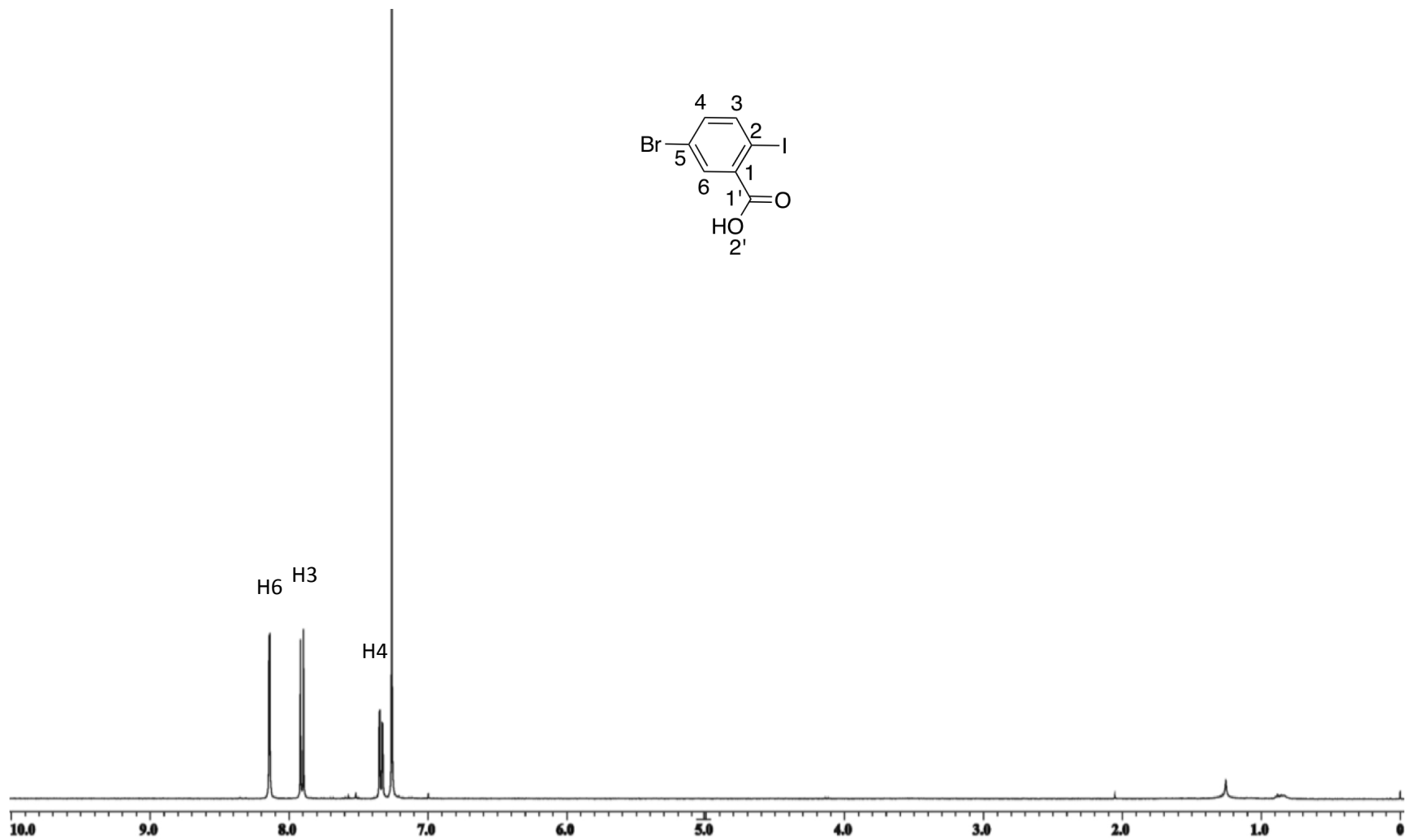
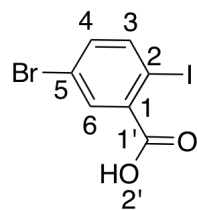
Sólido blanco (86%); pf 175-176 °C (desc); $R_f = 0.26$ (20% THF/Hexano); IR (KBr) 3403, 3052, 2928, 2858, 1611 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.45 (s, 2H), 7.51 (d, $J = 0.89$ Hz, 2H) 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.09 (m, AA'BB', 4H) 7.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H) 6.95-6.93 (m, AA'BB', 4H), 6.5 (d, $J = 1.24$ Hz, 2H), 5.14 (s, 4H), 3.78 (s, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6): δ 156.8, 137.7, 136.0, 134.5, 130.0, 127.0, 122., 115.1, 114.3, 114.2, 102.1, 63.3, señal traslapada con la residual de DMSO; EMAR (IE+) m/z calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 617.02625, encontrado: 617.0253.

2,2'-(oxibis(metileno))bis(6-bromo-1H-indol) (87).

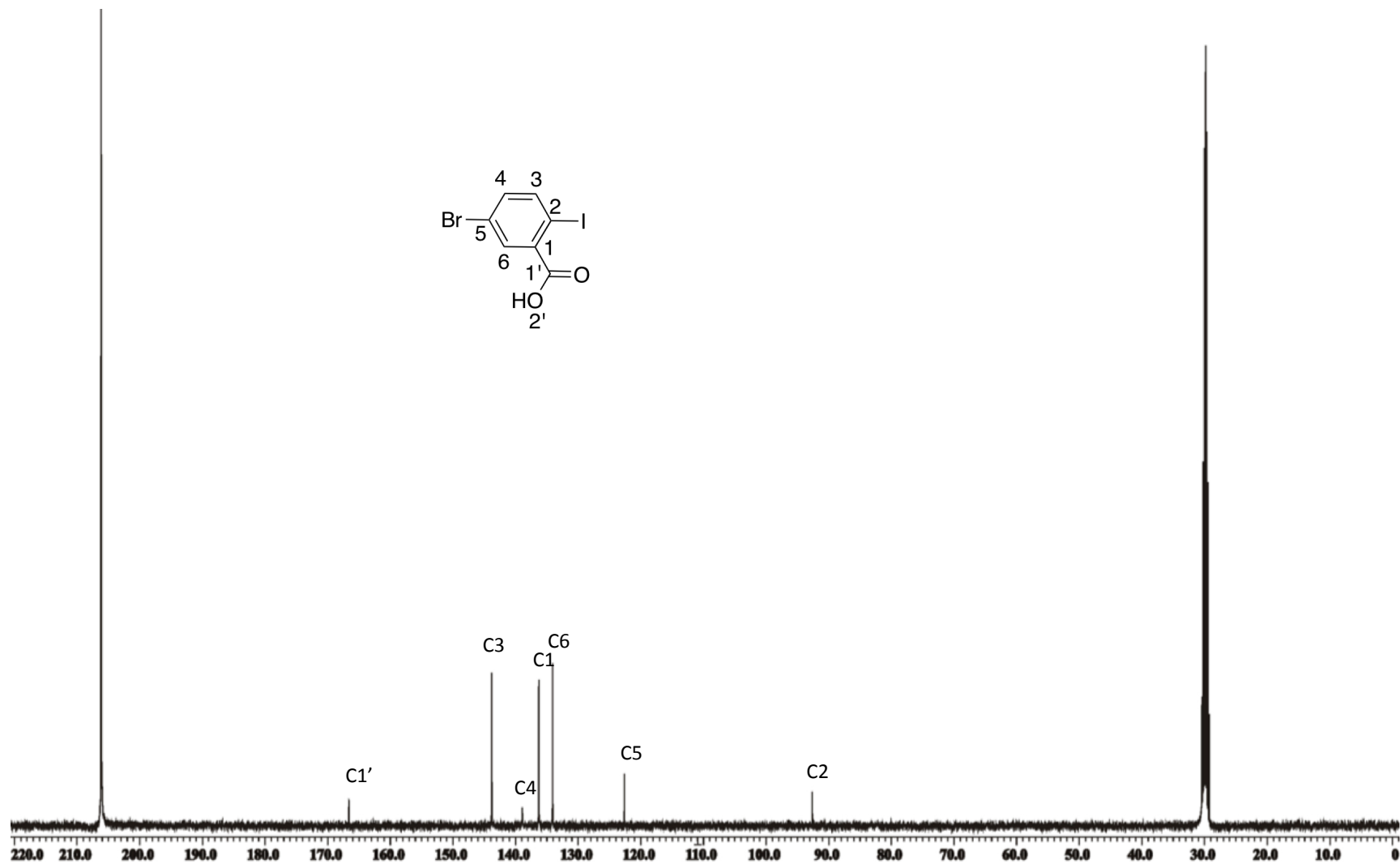


Sólido blanco (74%); pf 195 °C (desc); $R_f = 0.36$ (30% AcOEt/Hexano); IR (KBr) 3403, 3120, 2946, 2863, 1548 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.35 (s, 2H), 7.5 (m, 2H), 7.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.08 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 2H), 6.42 (d, $J = 1.3$ Hz, 2H) 4.62 (s, 4H); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6): δ 137.8, 137.1, 127.1, 122.2, 122.2, 114.2, 114.2, 101.6, 64.9; EMAR (IE+) m/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}_2$: 431.9473, encontrado: 431.9494.

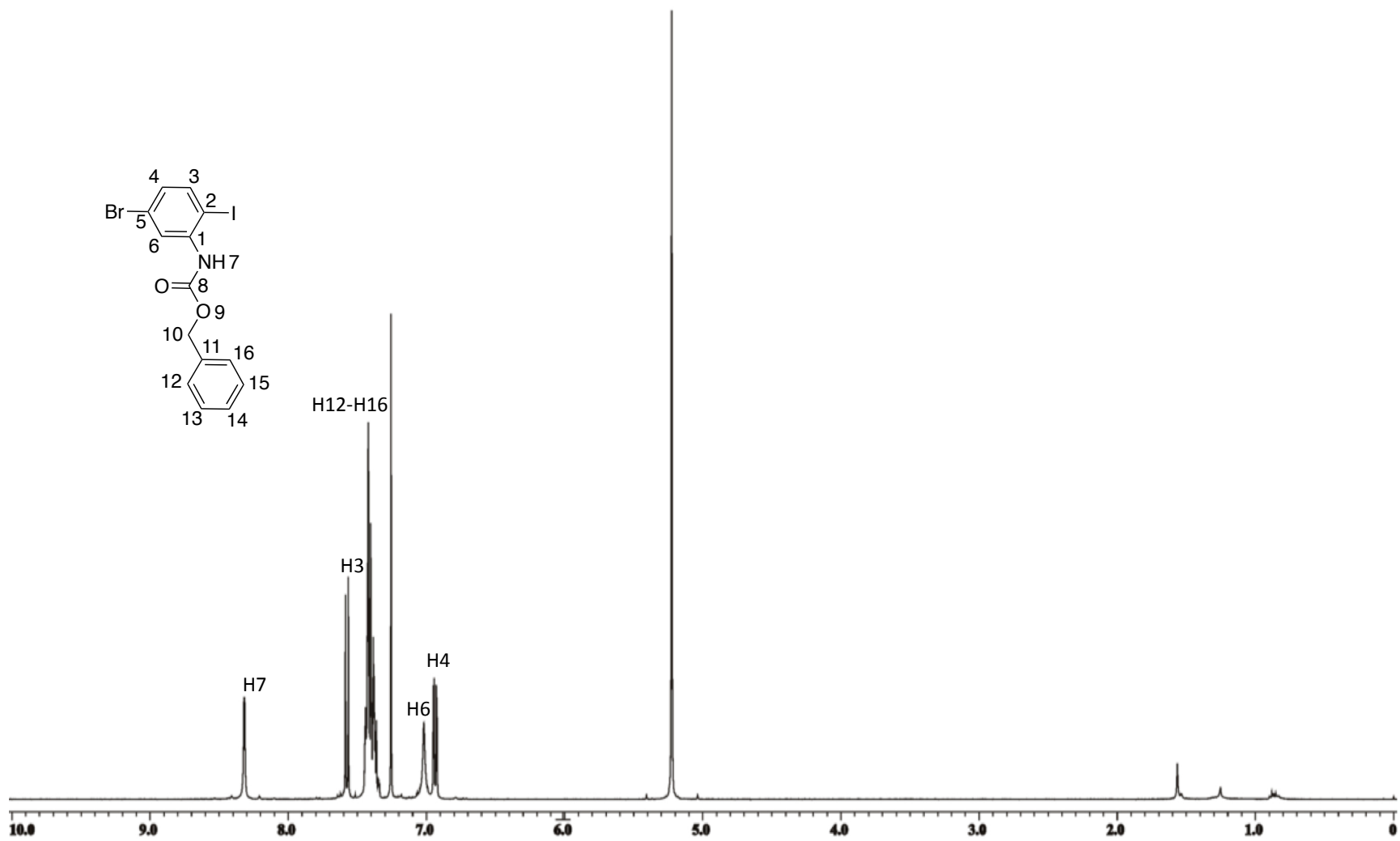
9.- Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C



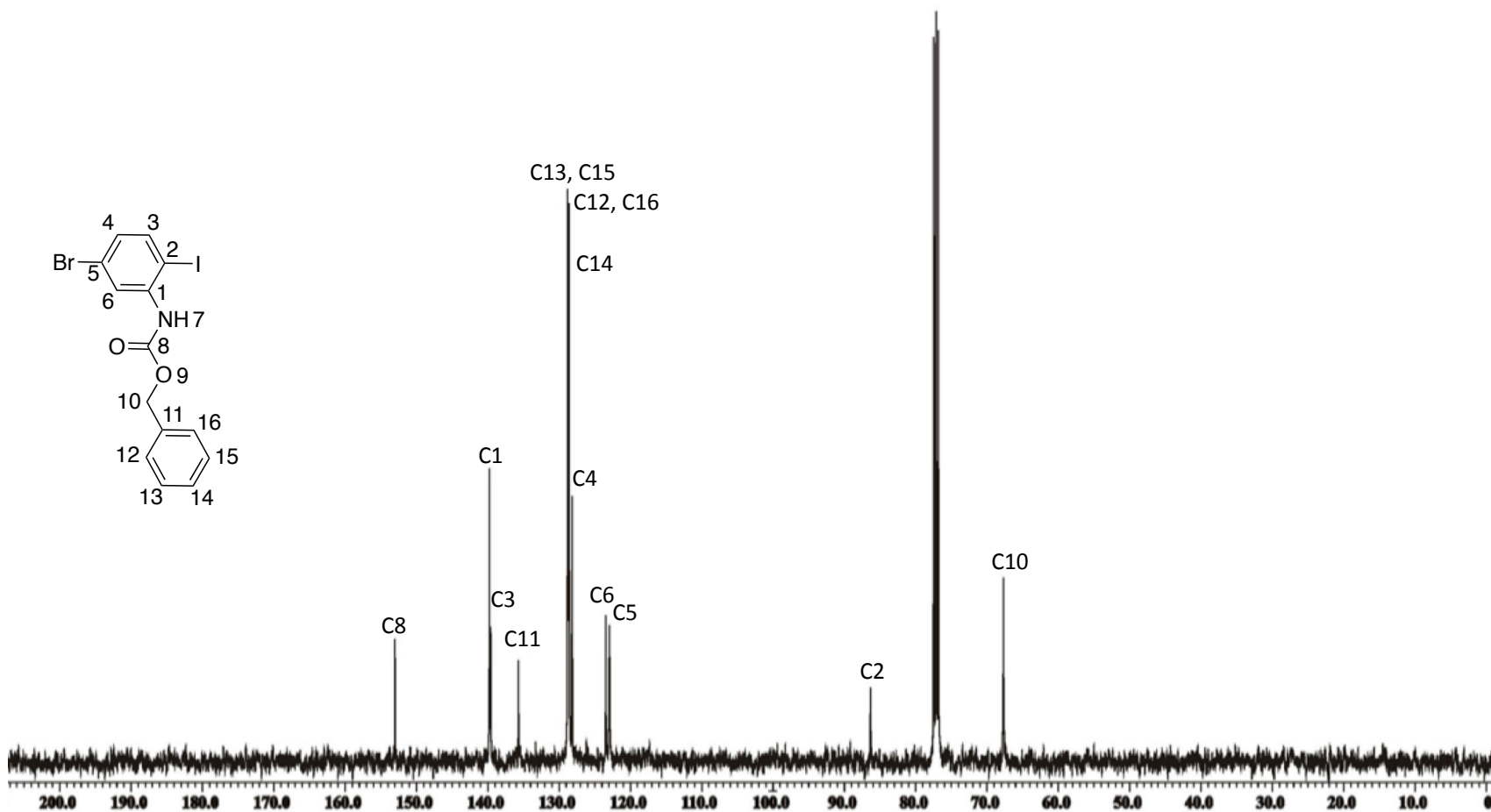
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **46** en acetona- d_6 a 400 MHz



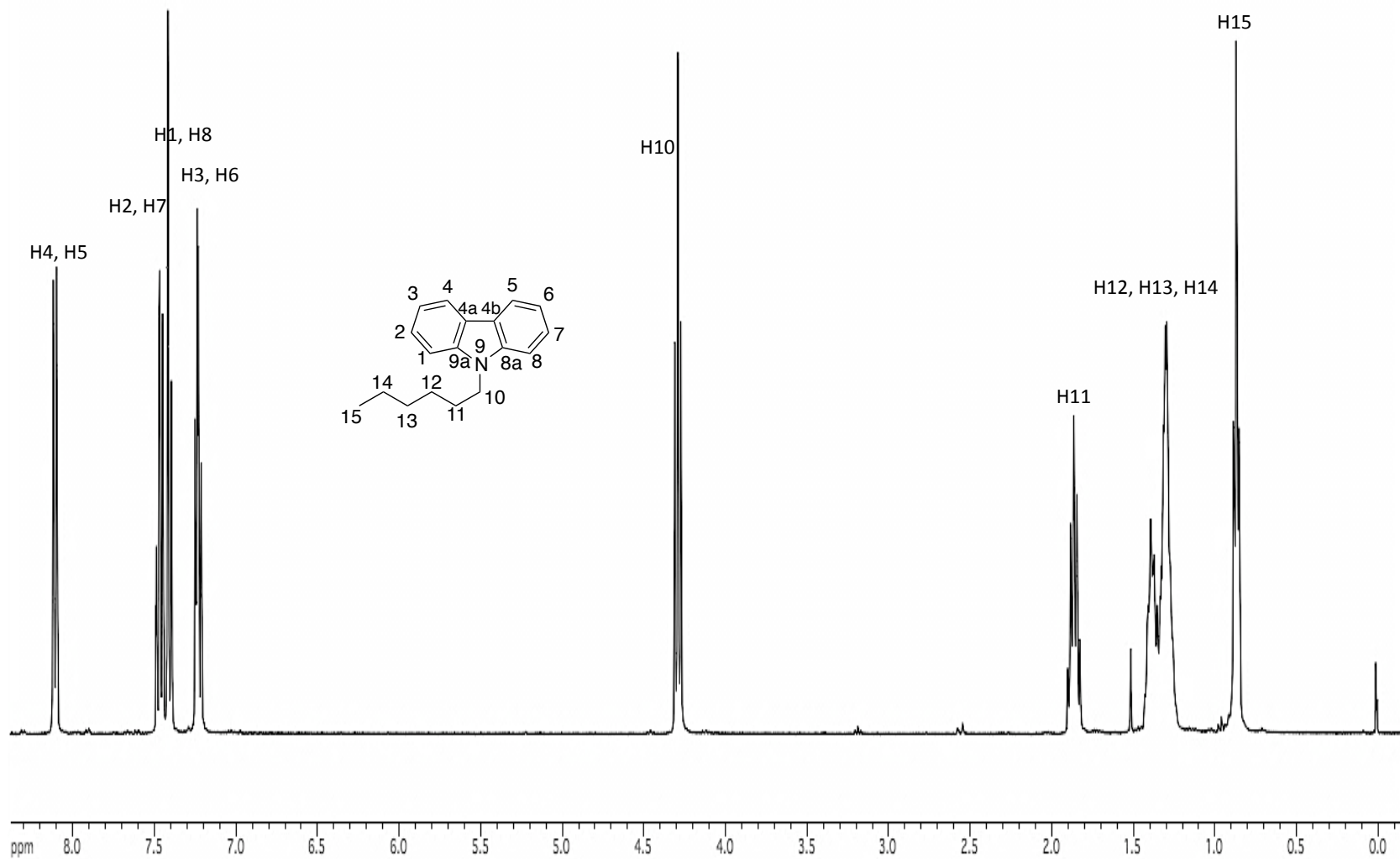
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **46** en acetona- d_6 a 100 MHz



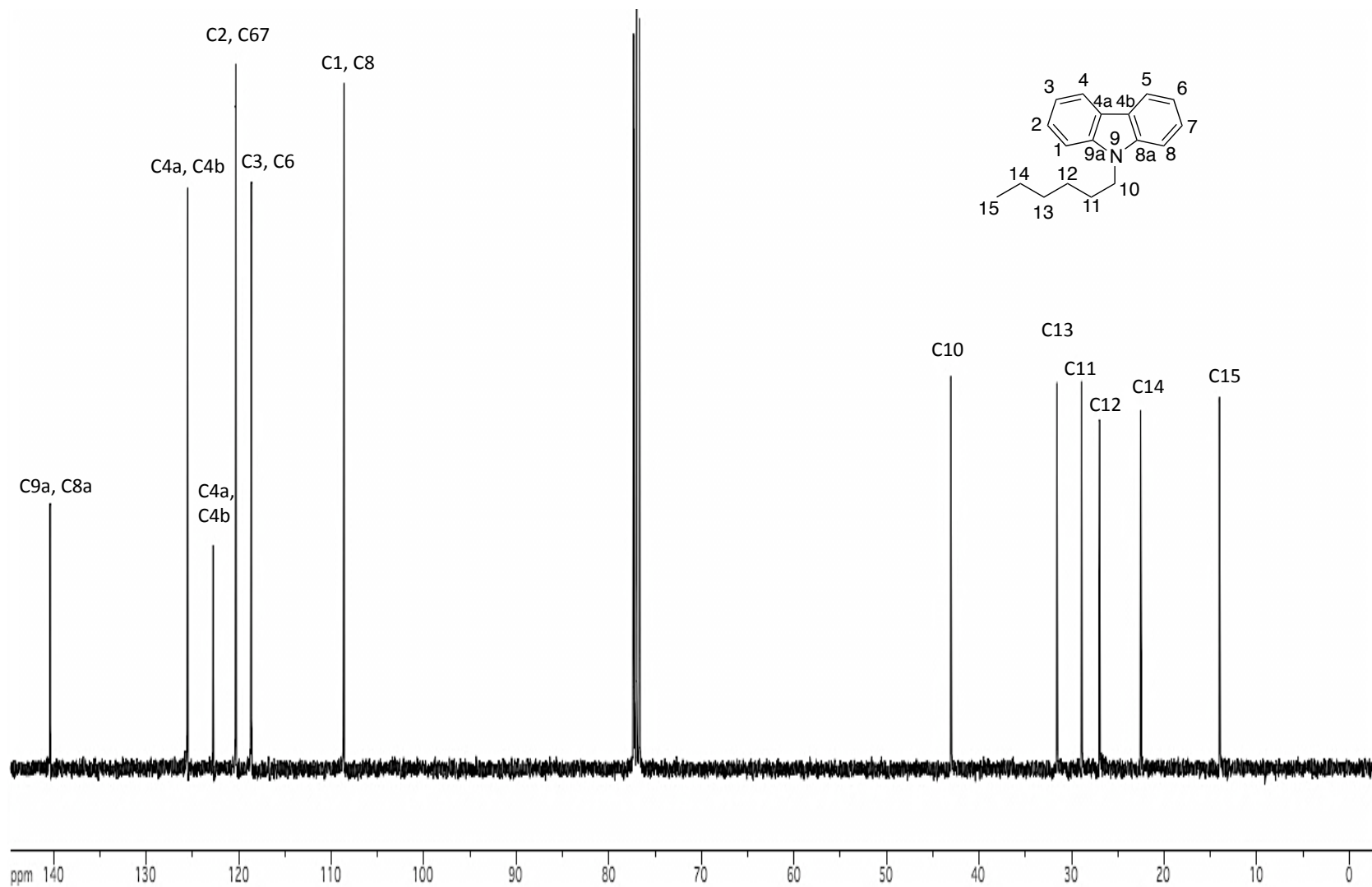
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **37** en acetona- d_6 a 400 MHz



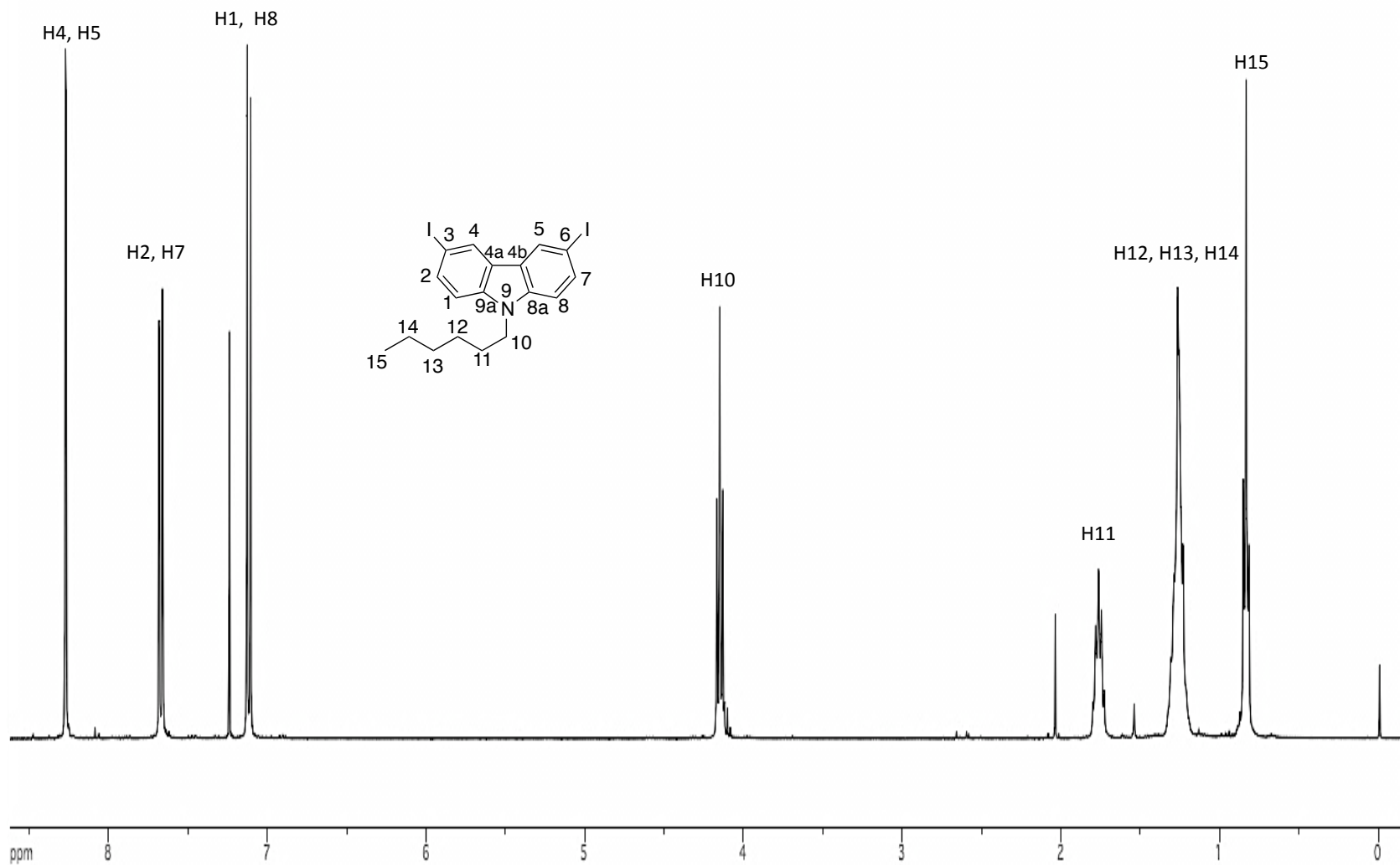
Espectro de RMN de ¹³C del compuesto **37** en CDCl₃ a 100 MHz



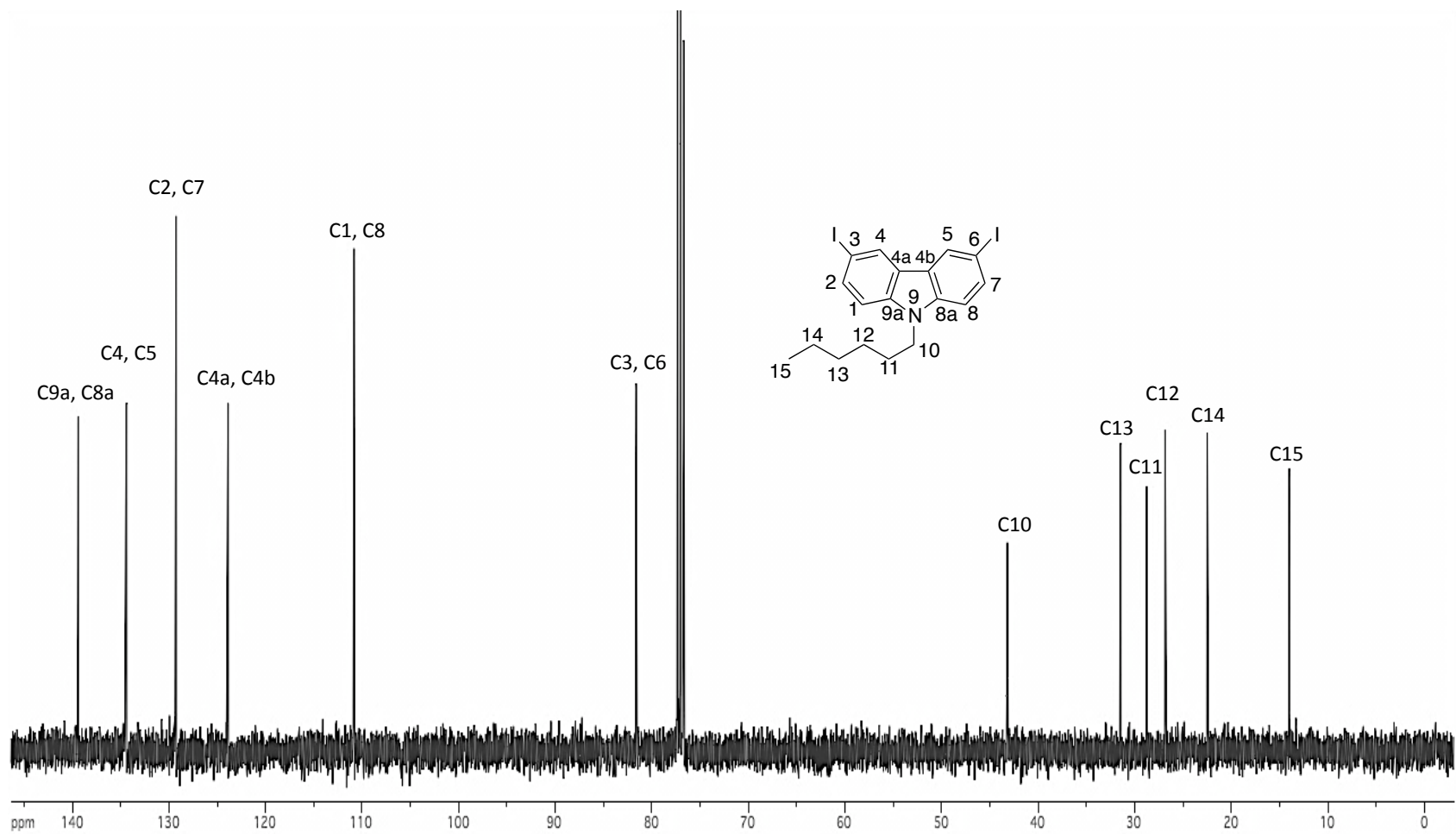
Espectro de RMN de ¹H del compuesto **48** en CDCl₃ a 400 MHz



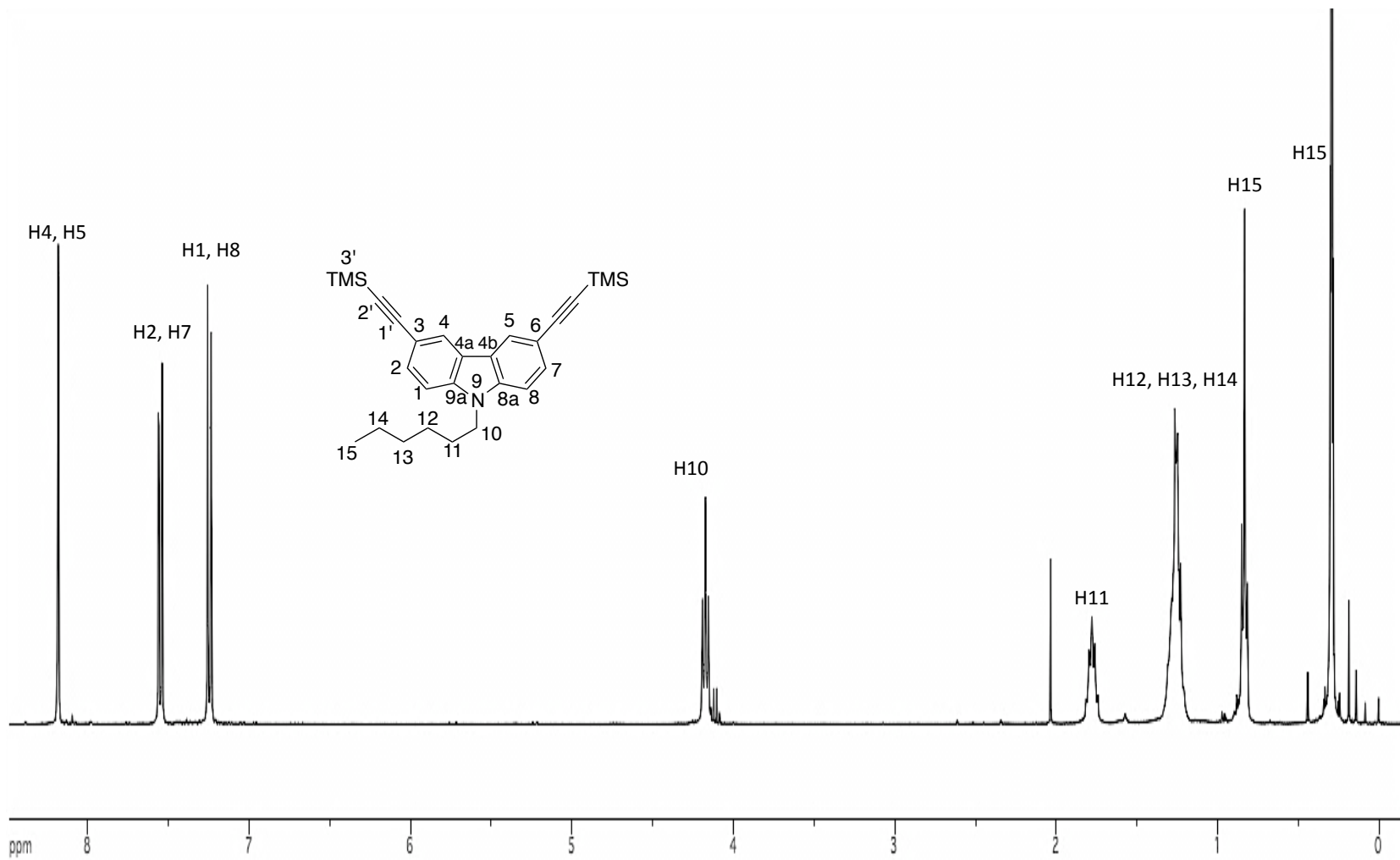
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **48** en CDCl_3 a 100 MHz



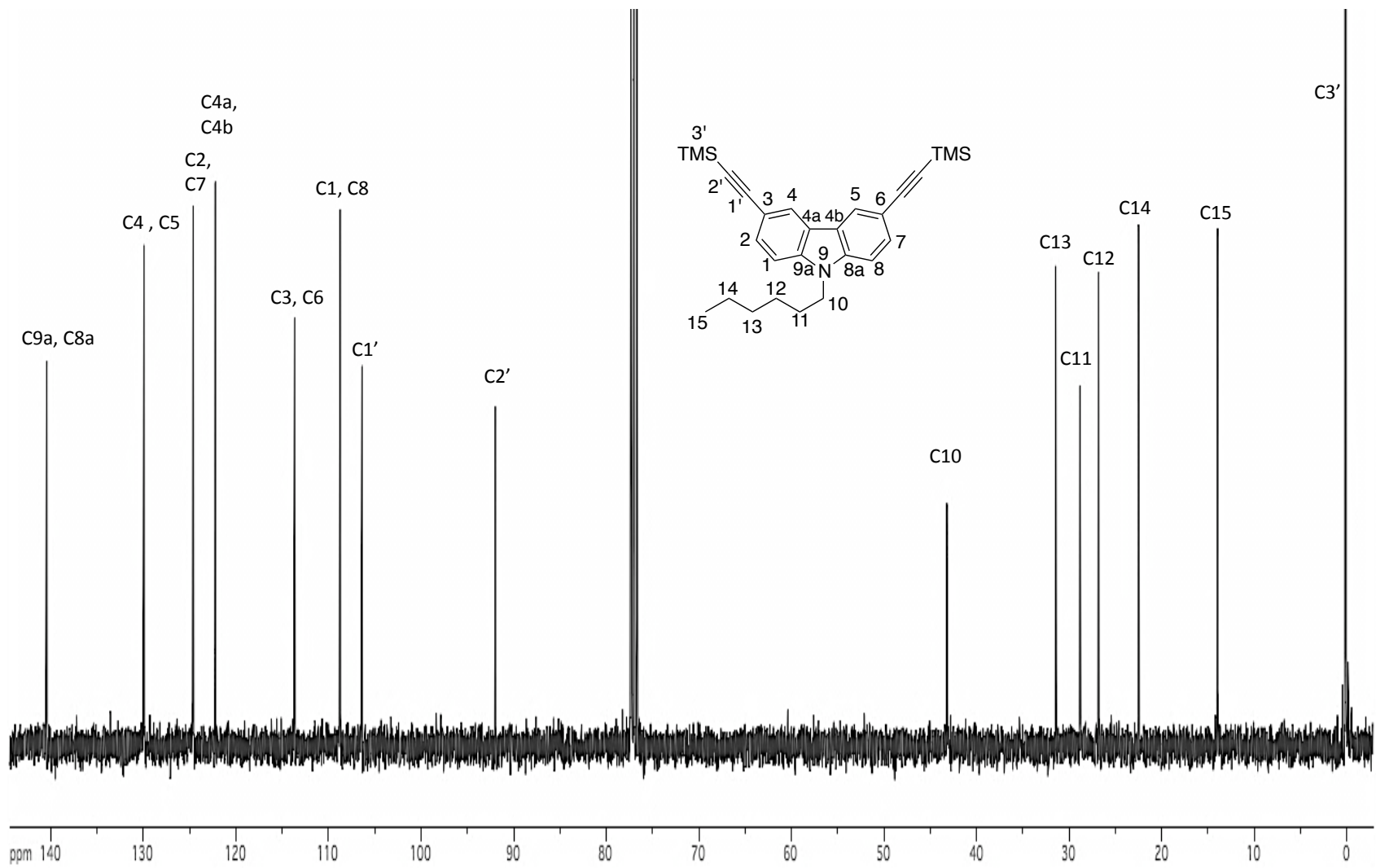
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **49** en CDCl_3 a 400 MHz



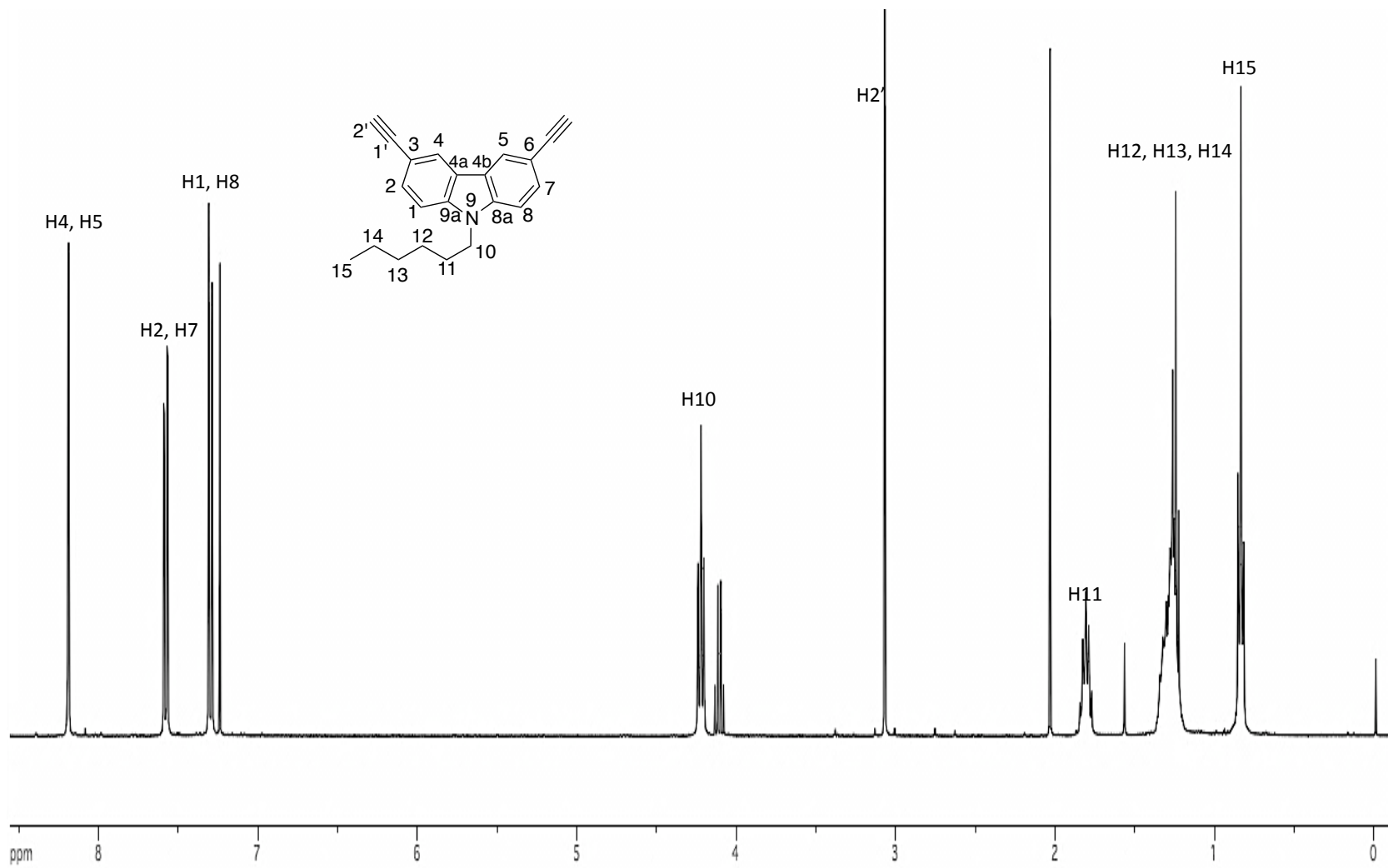
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **49** en CDCl_3 a 100 MHz



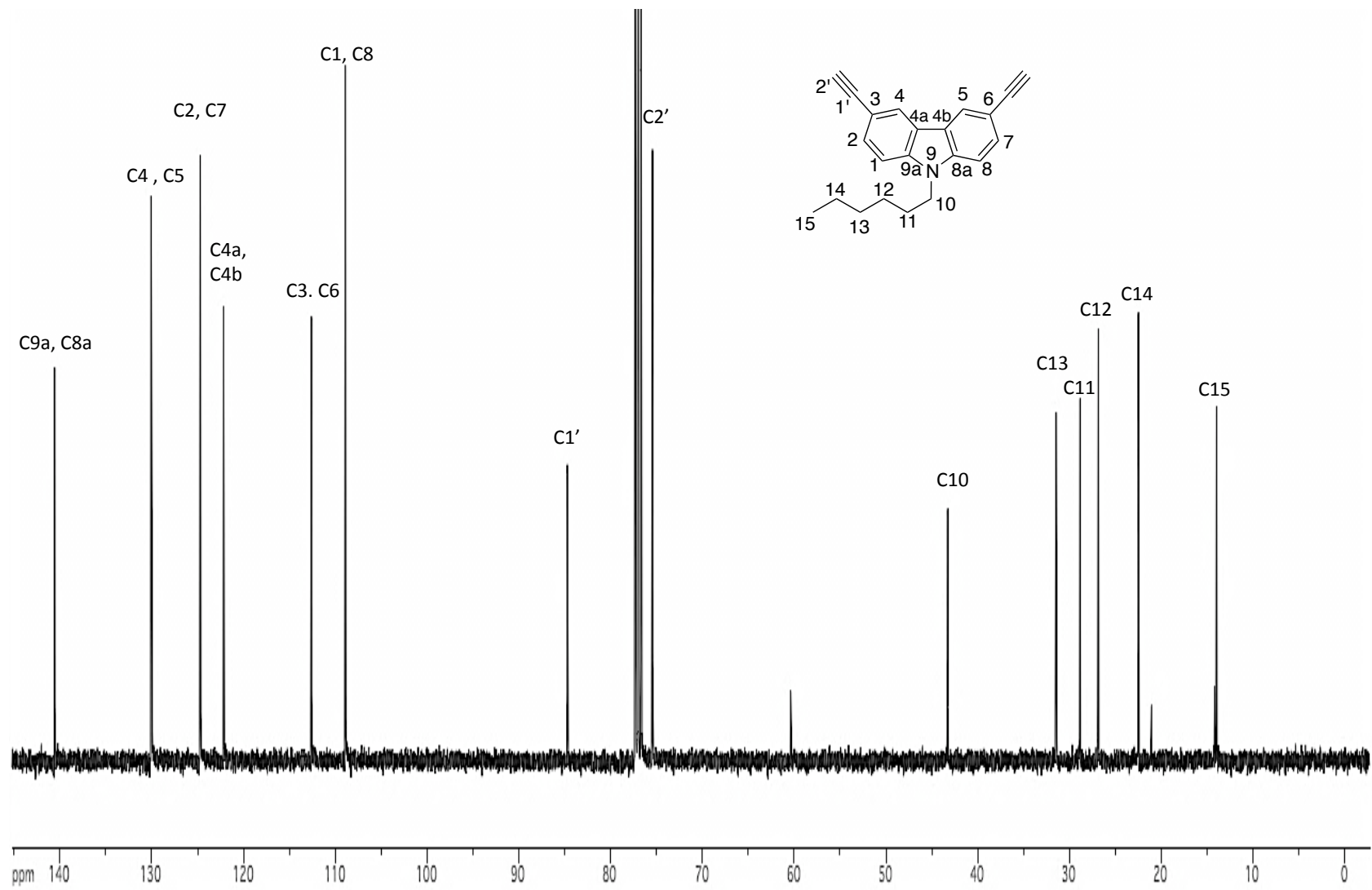
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **50** en CDCl_3 a 400 MHz



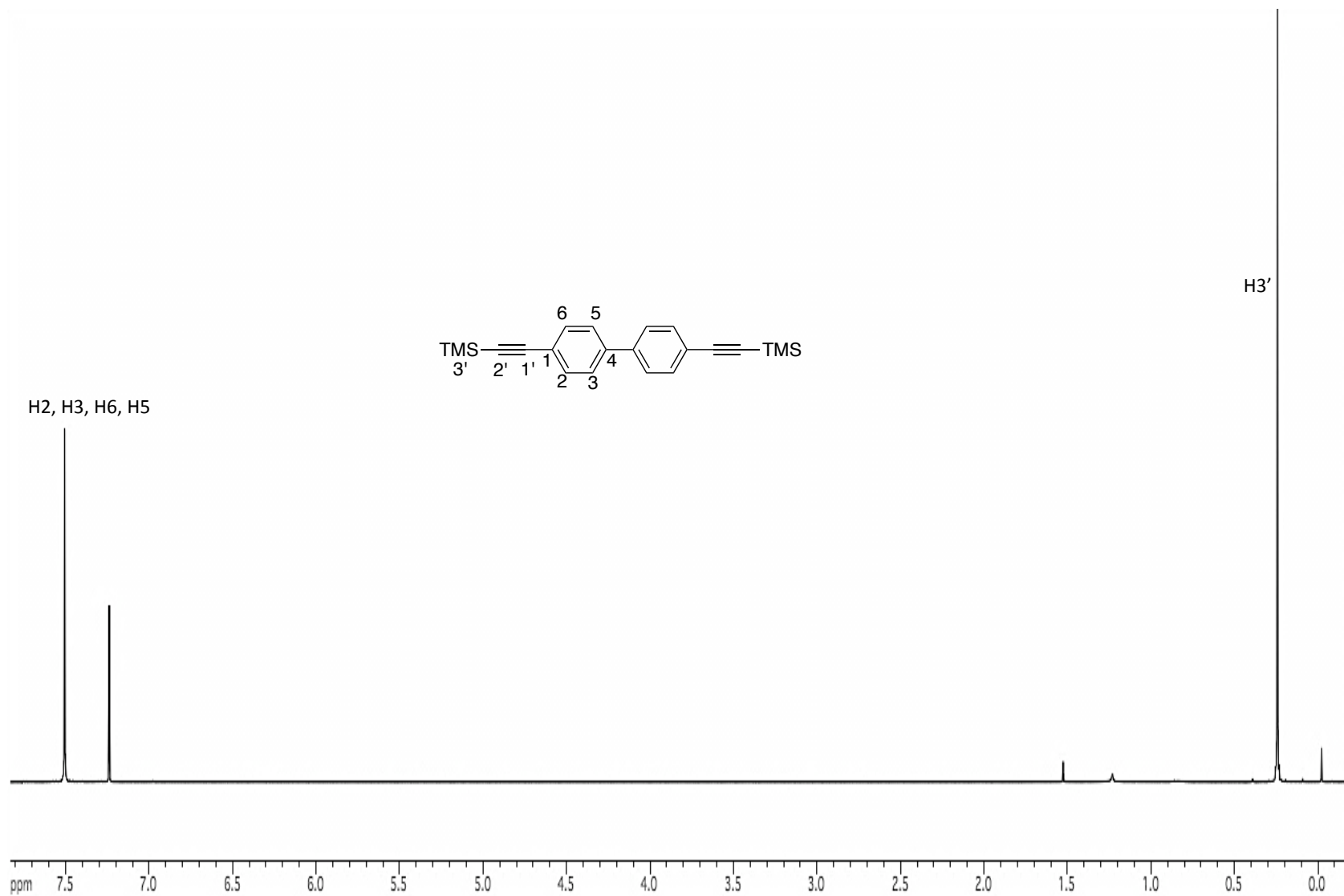
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **50** en CDCl_3 a 100 MHz



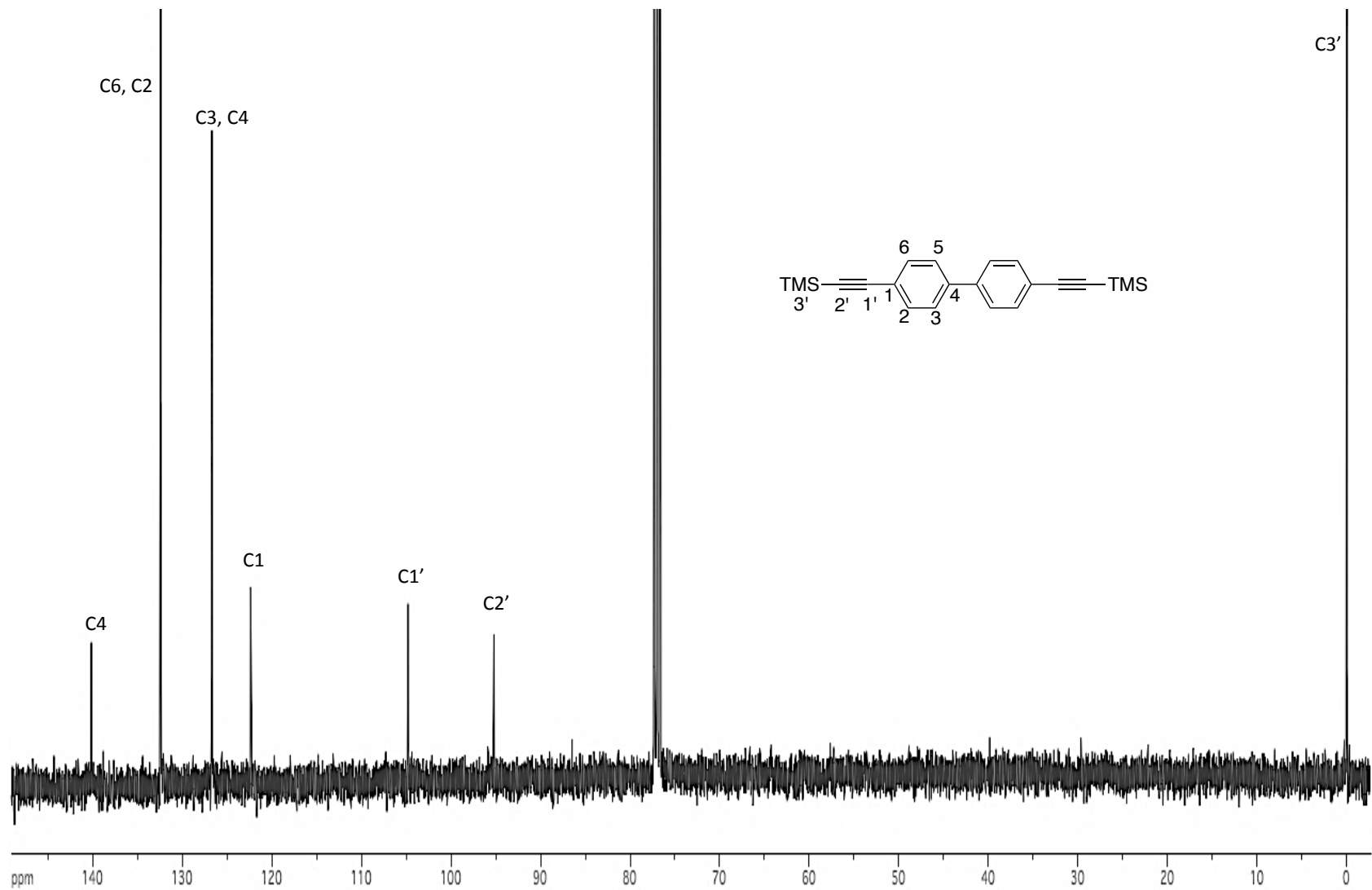
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **51** en CDCl_3 a 400 MHz



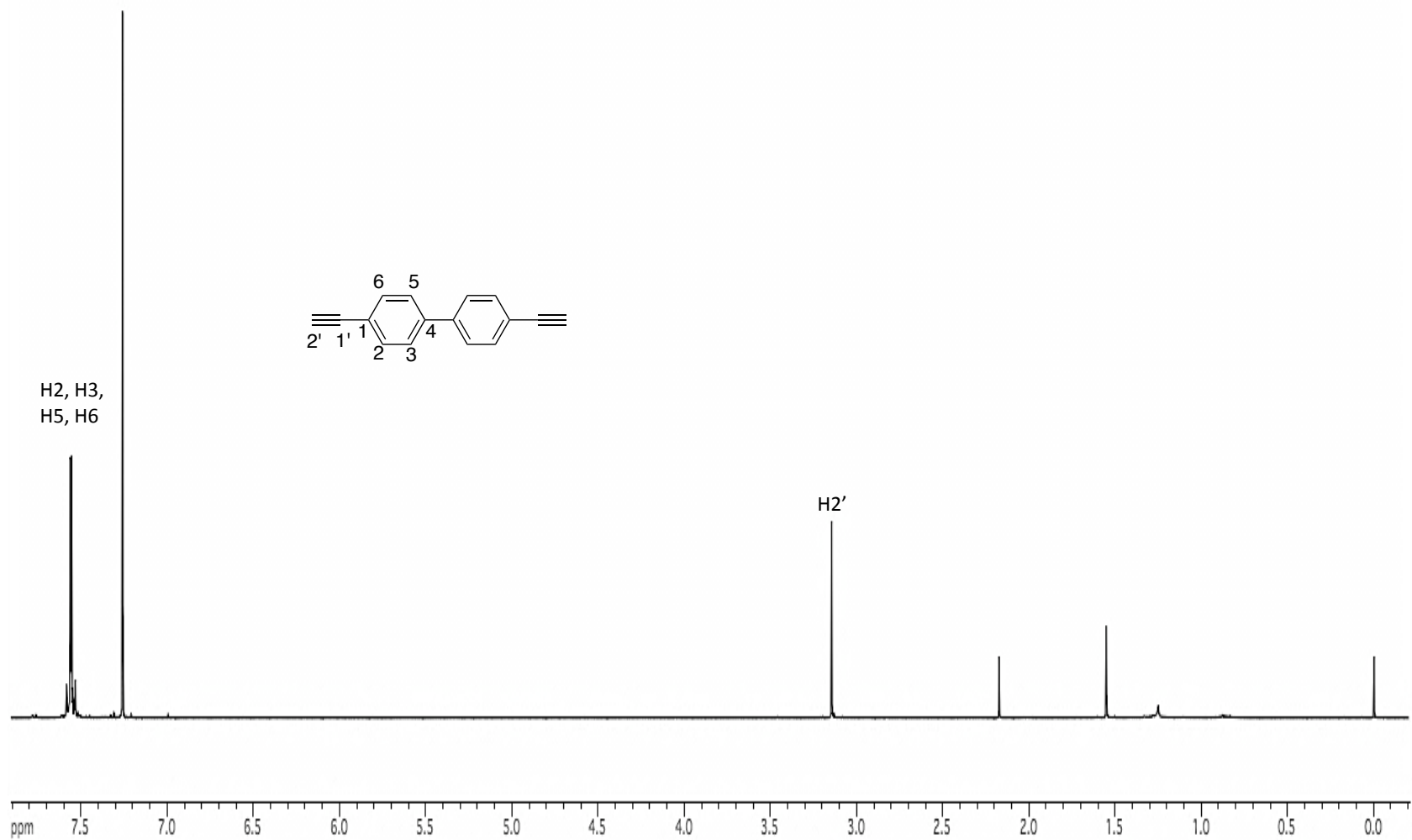
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **51** en CDCl_3 a 100 MHz



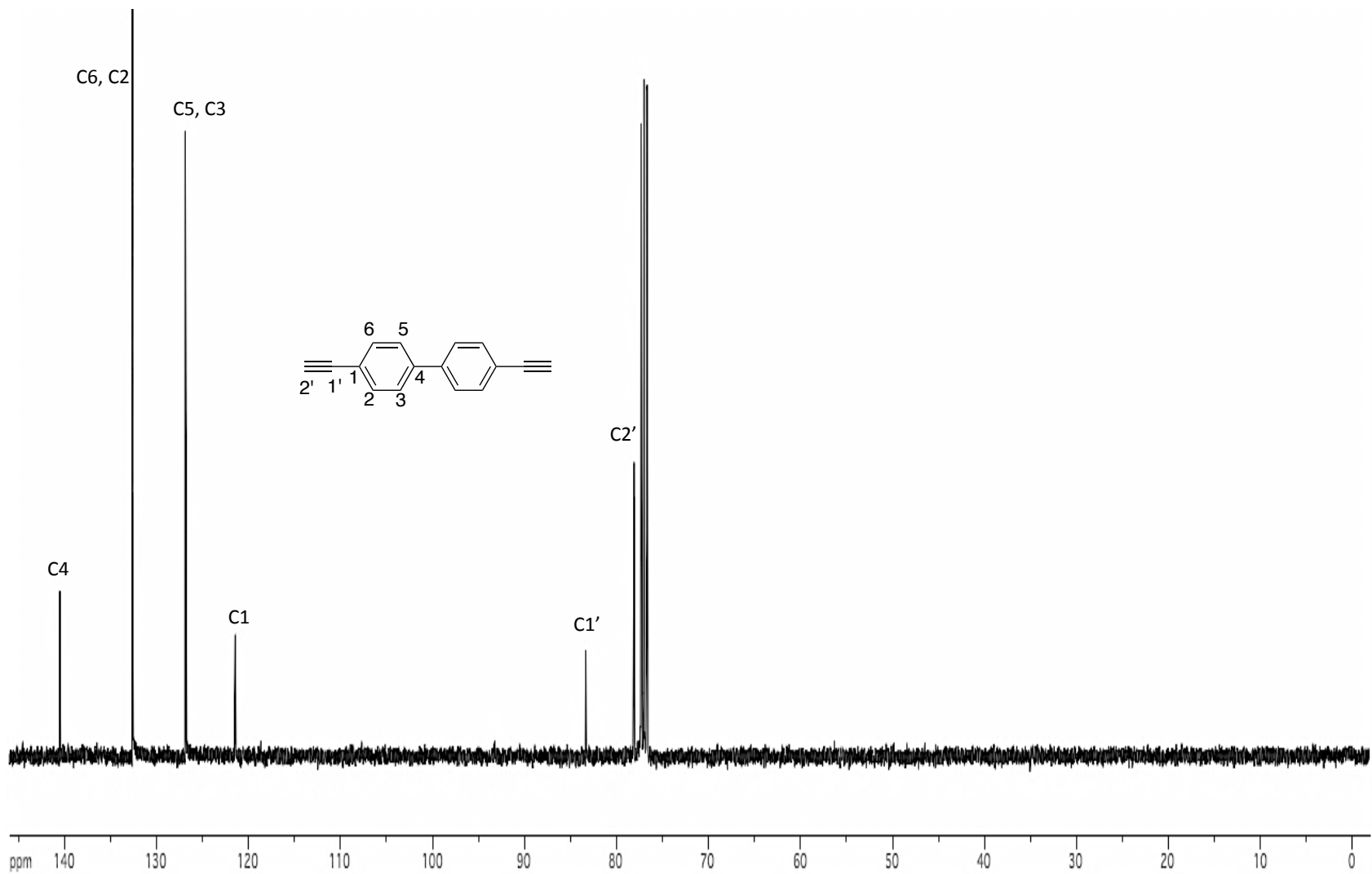
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **53** en CDCl_3 a 400 MHz



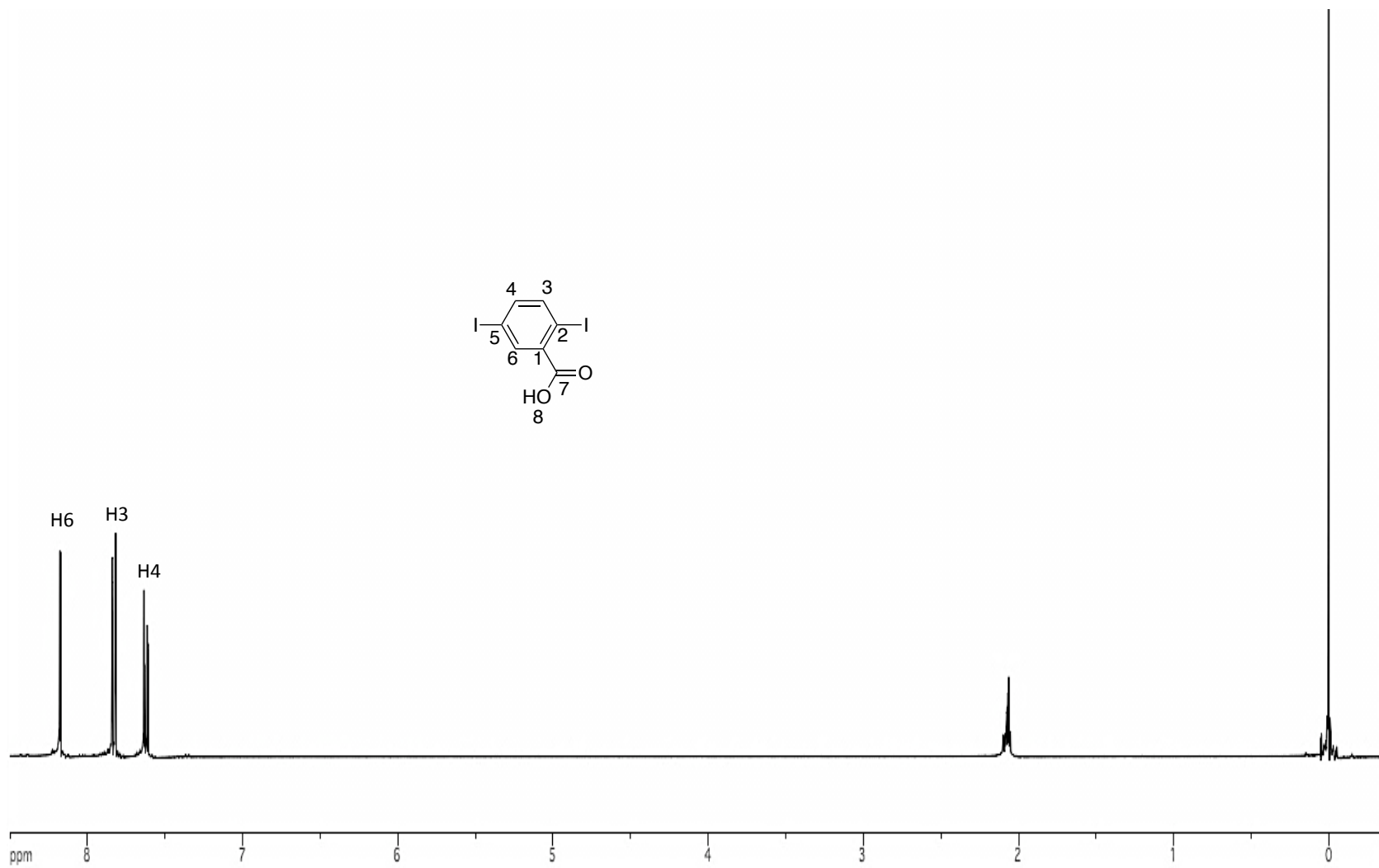
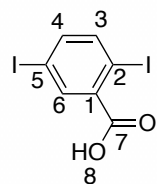
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **53** en CDCl_3 a 100 MHz



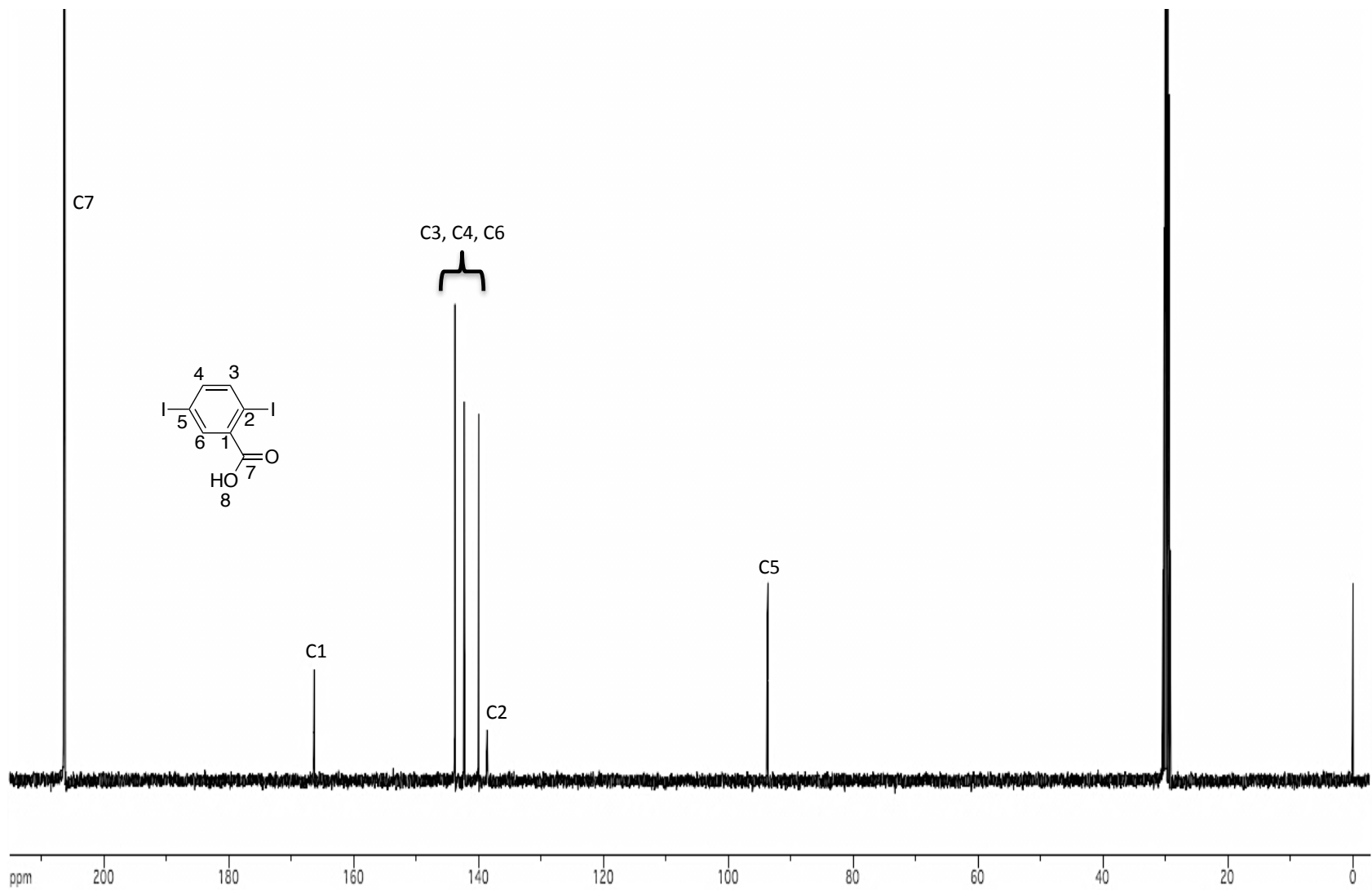
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **54** en CDCl_3 a 400 MHz



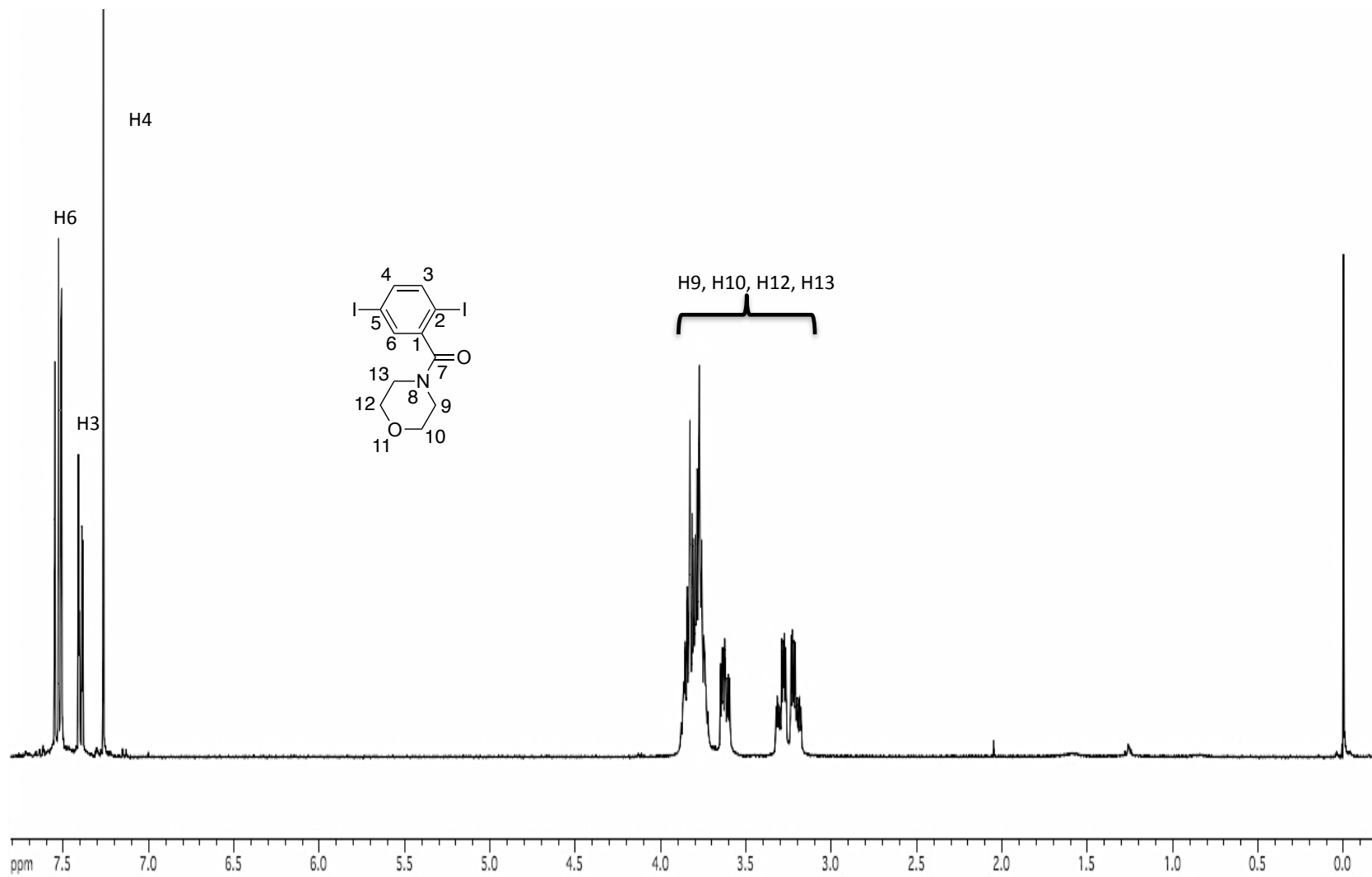
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **54** en CDCl_3 a 100 MHz



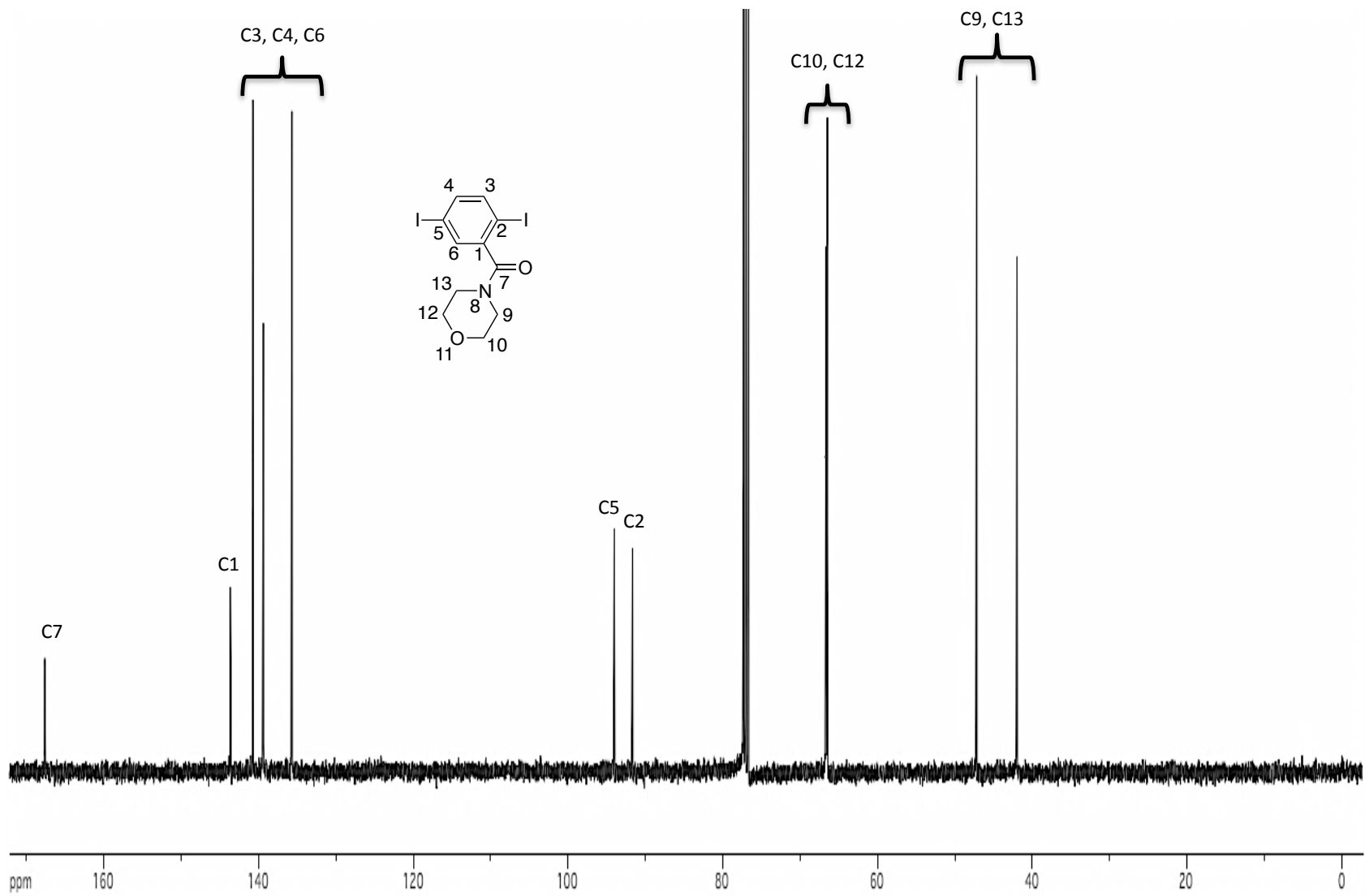
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **ácido 2,5-diiodobenzoico** en acetona- d_6 a 400 MHz



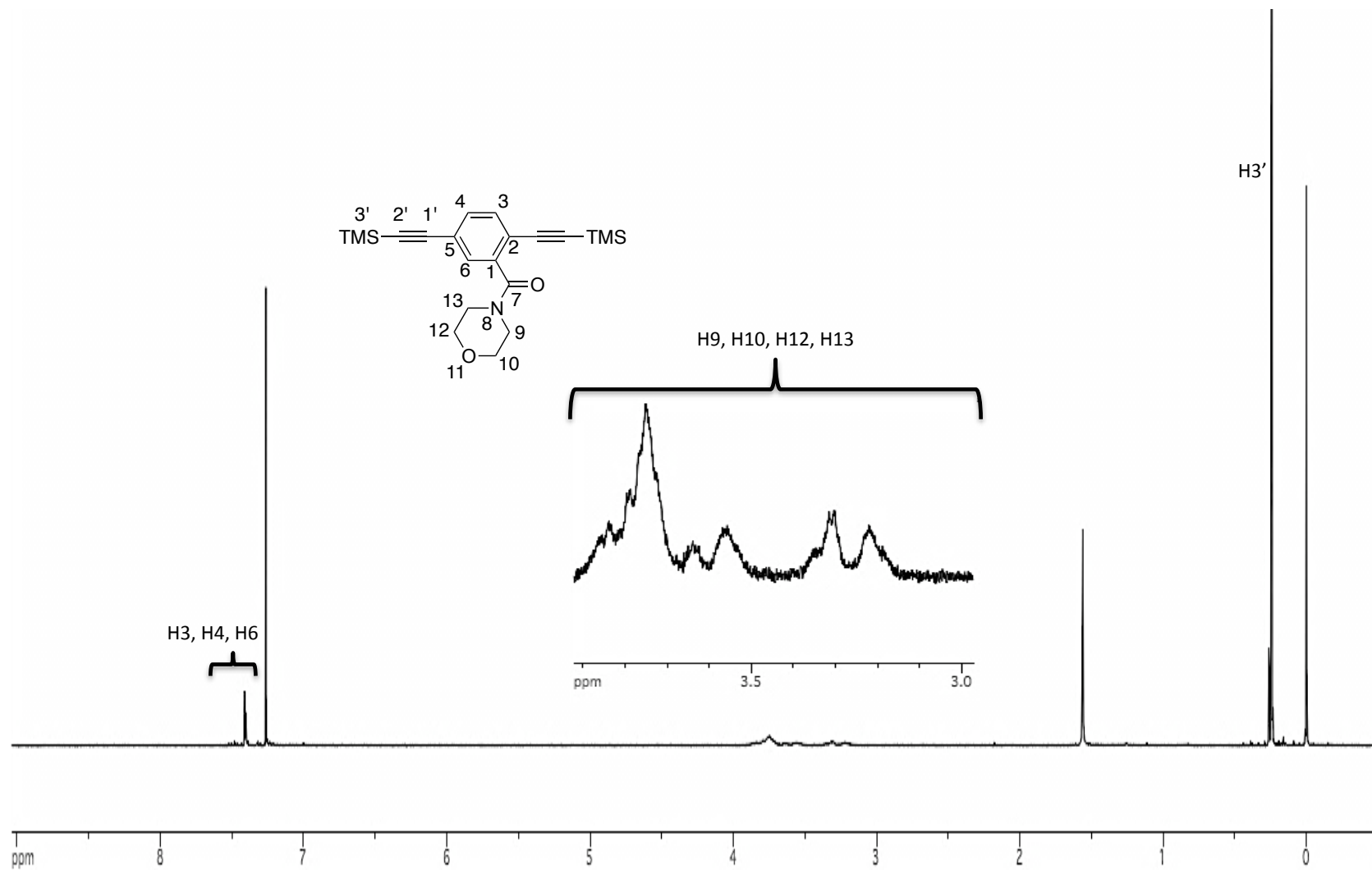
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **ácido 2,5-diiodobenzoico** en acetona- d_6 a 100 MHz



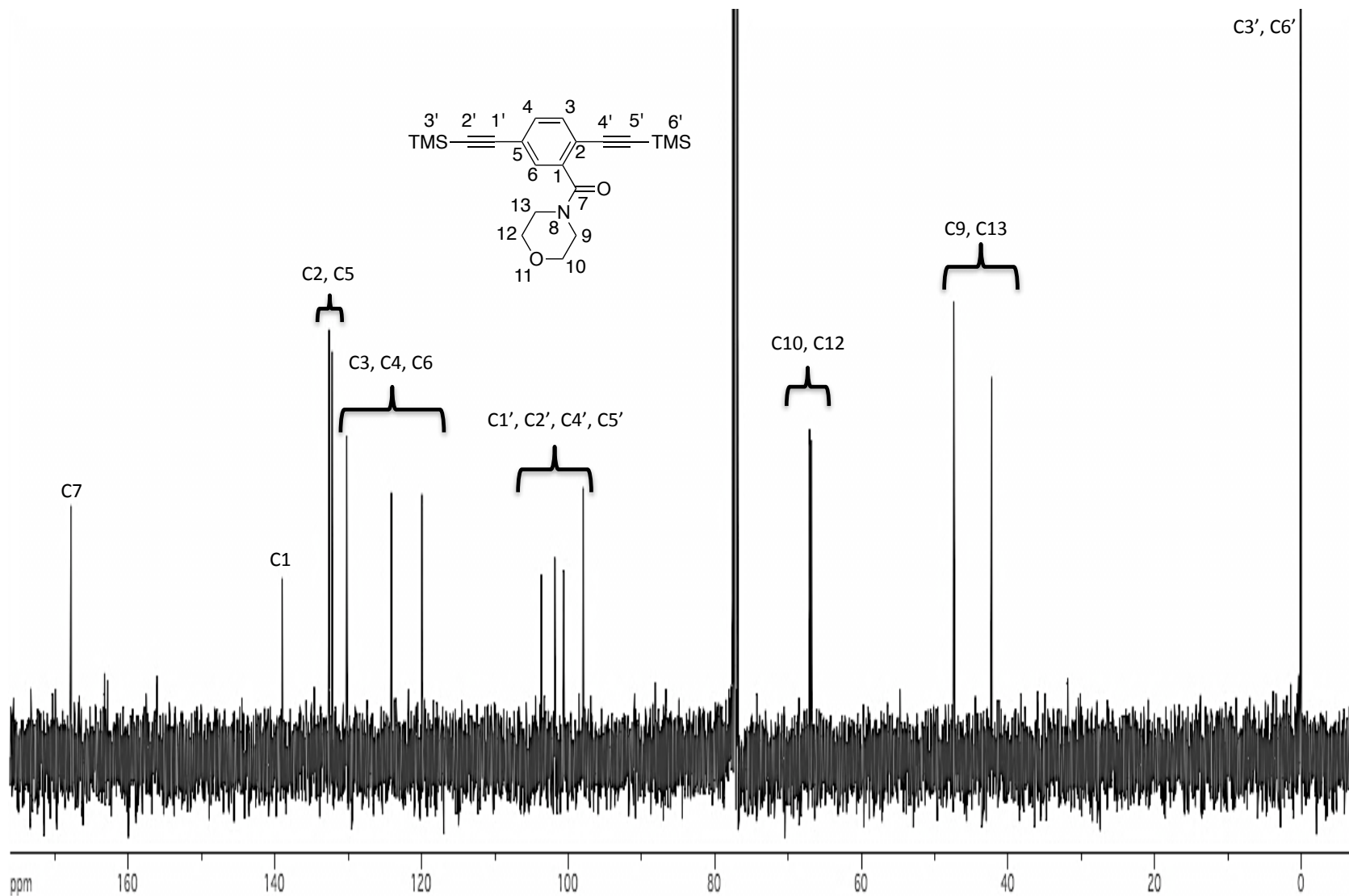
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **55** en CDCl_3 a 400 MHz



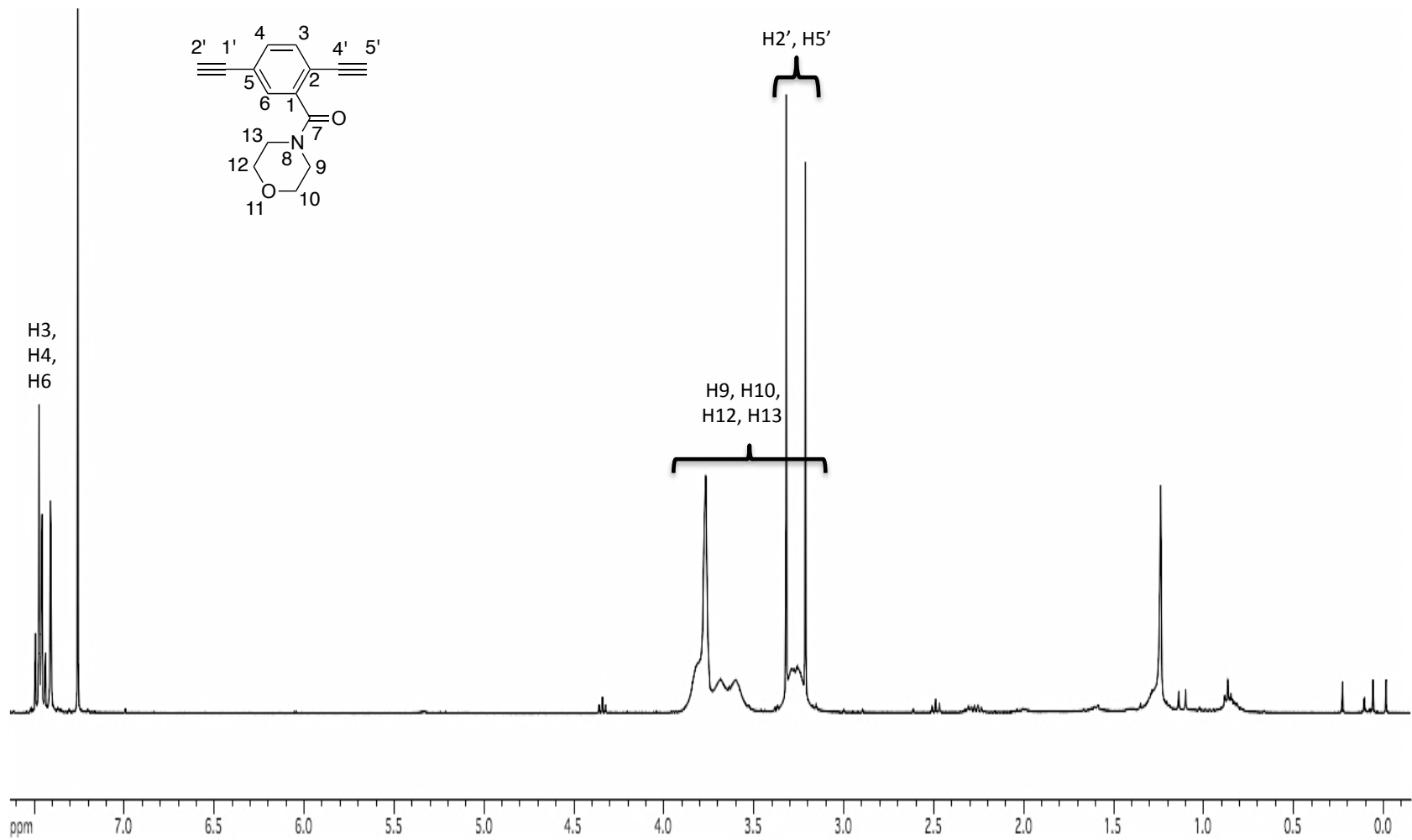
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **55** en CDCl_3 a 100 MHz



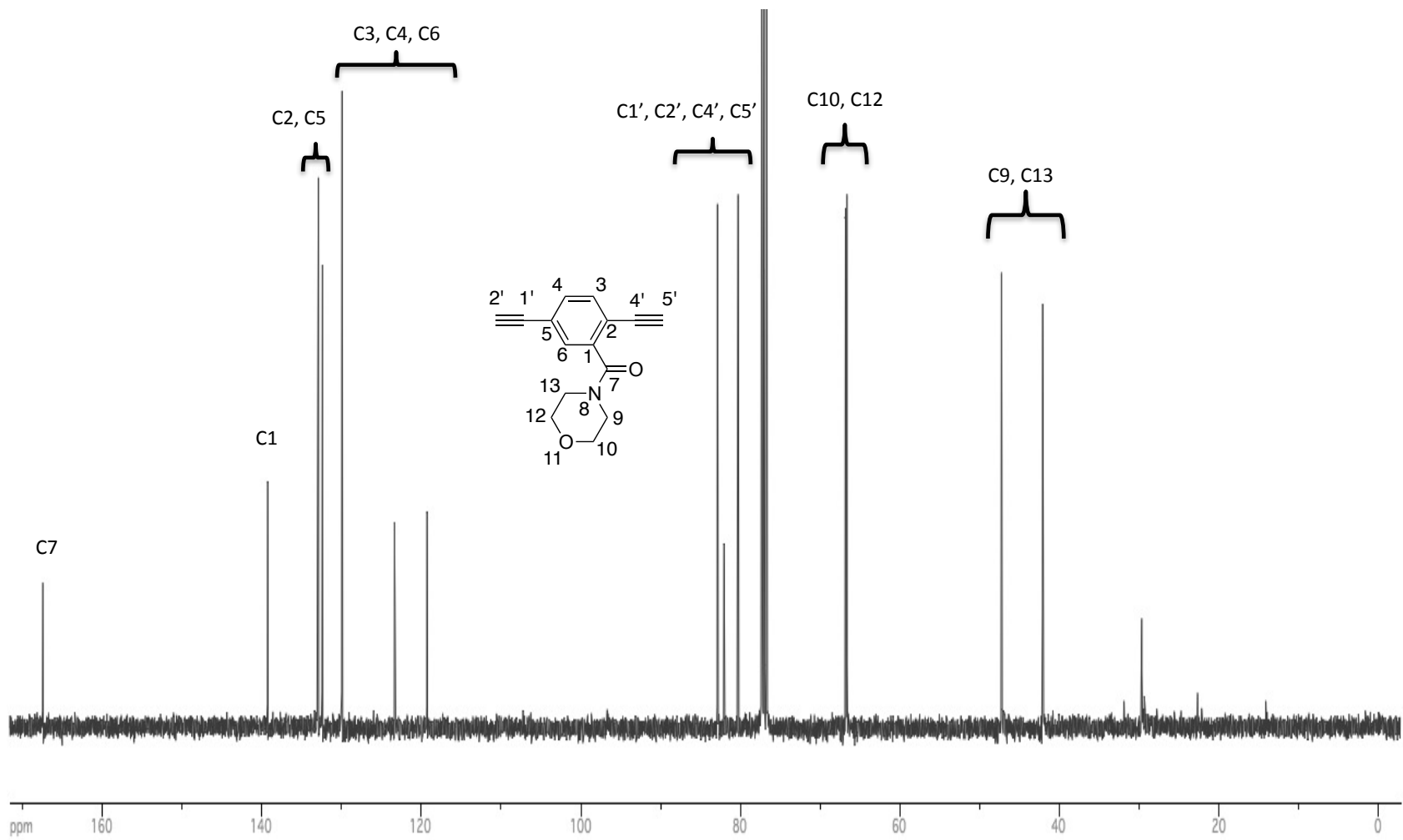
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **56** en CDCl_3 a 400 MHz



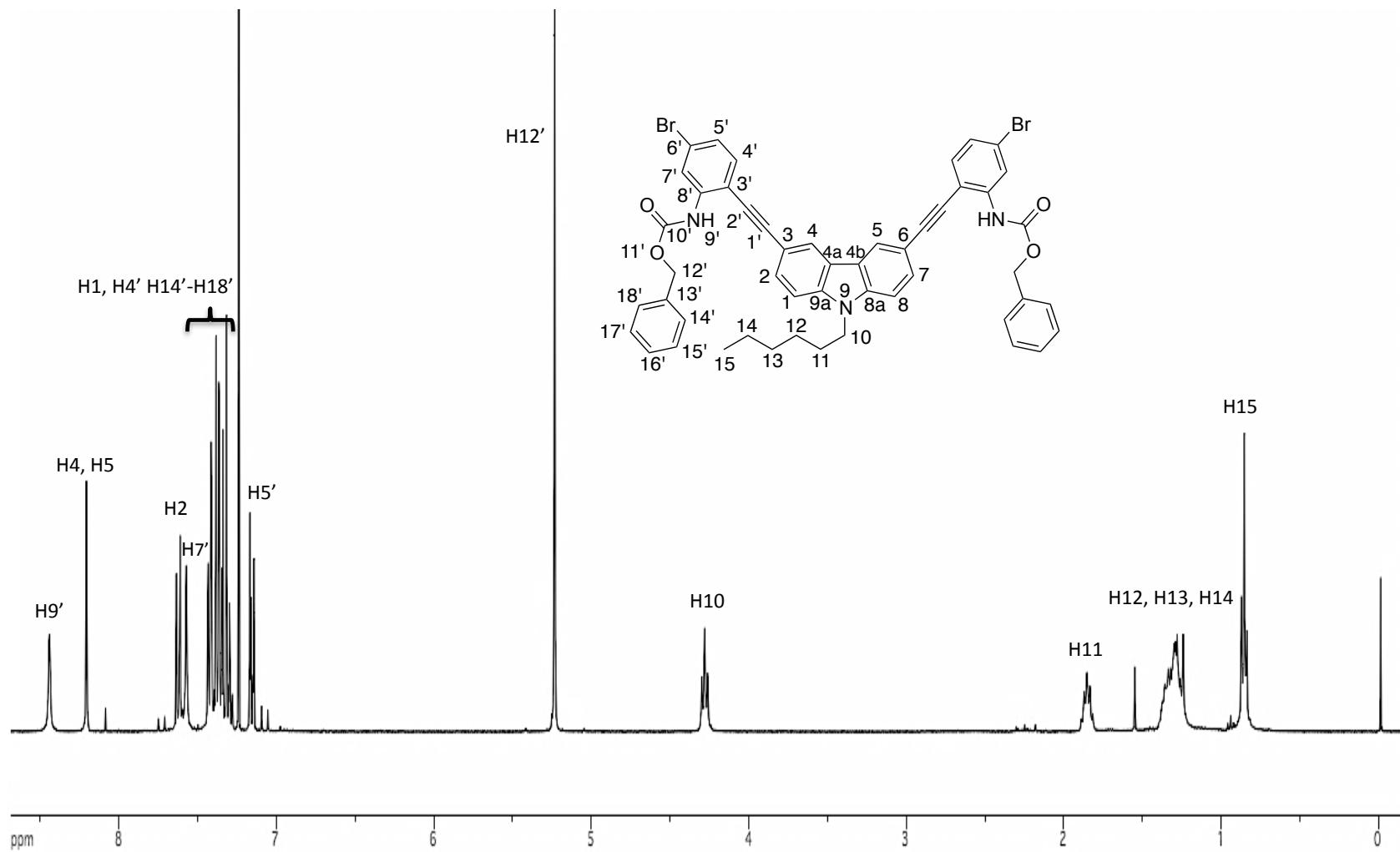
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **56** en CDCl_3 a 100 MHz



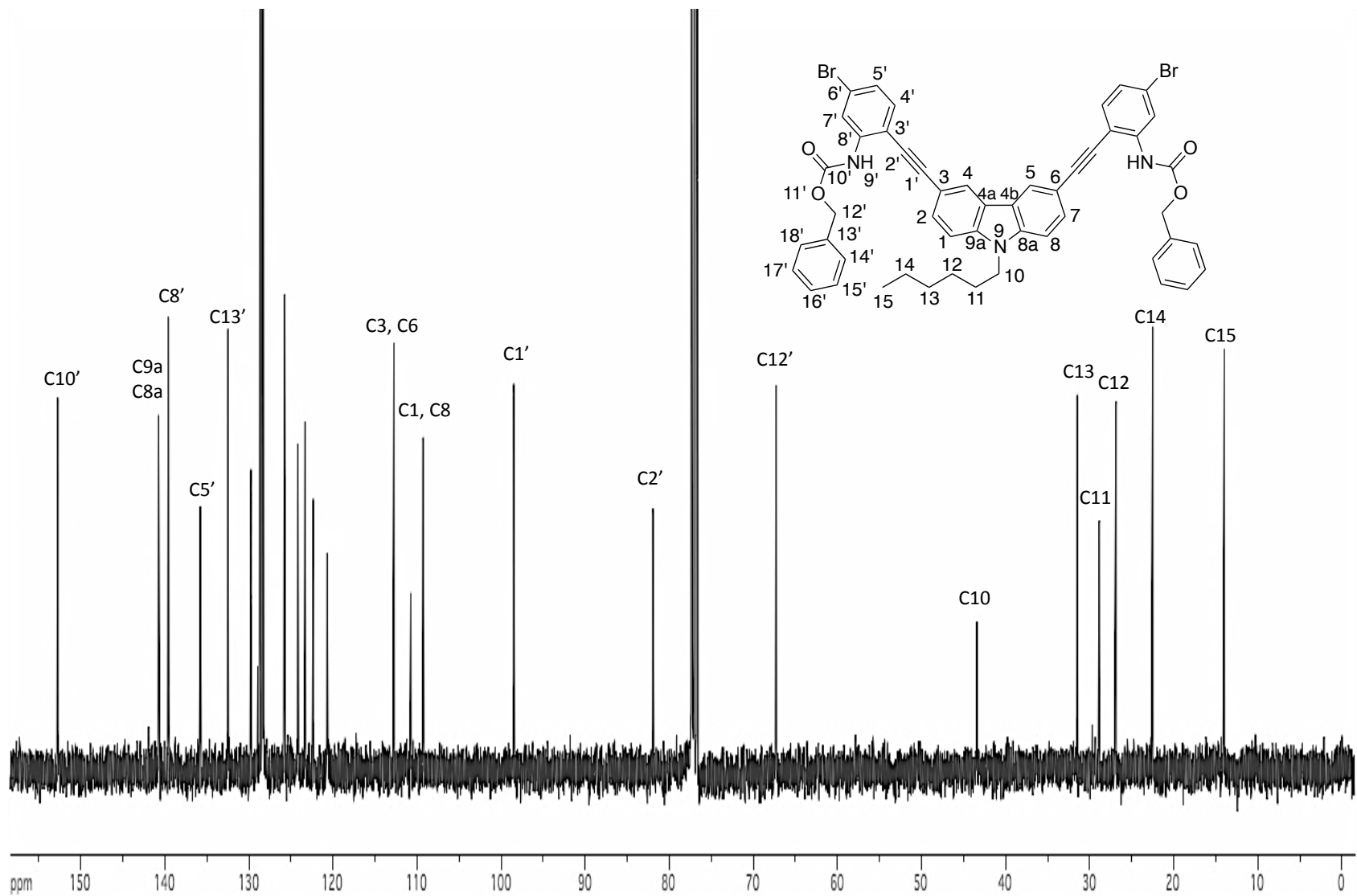
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **57** en CDCl_3 a 400 MHz



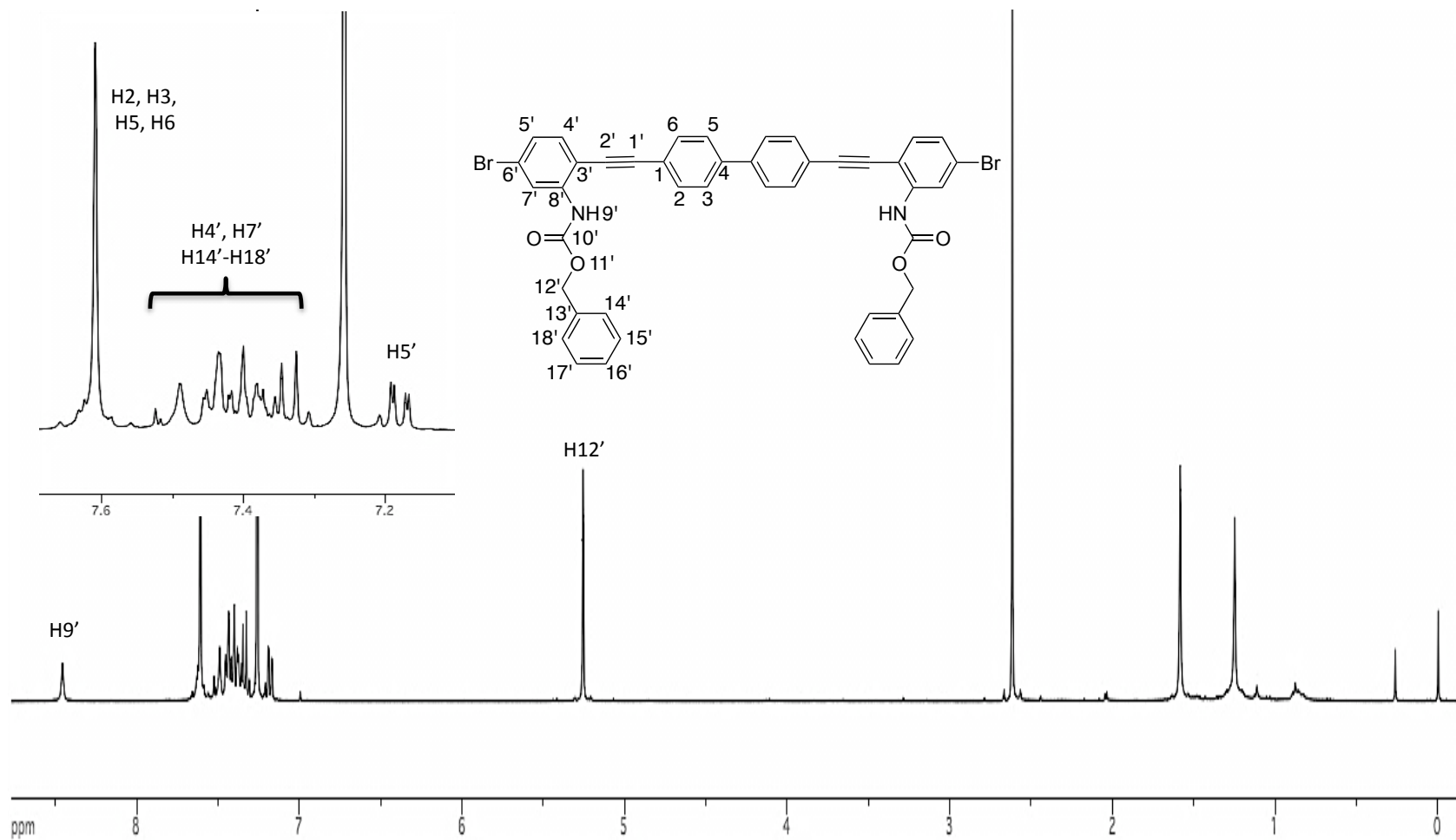
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **57** en CDCl_3 a 100 MHz



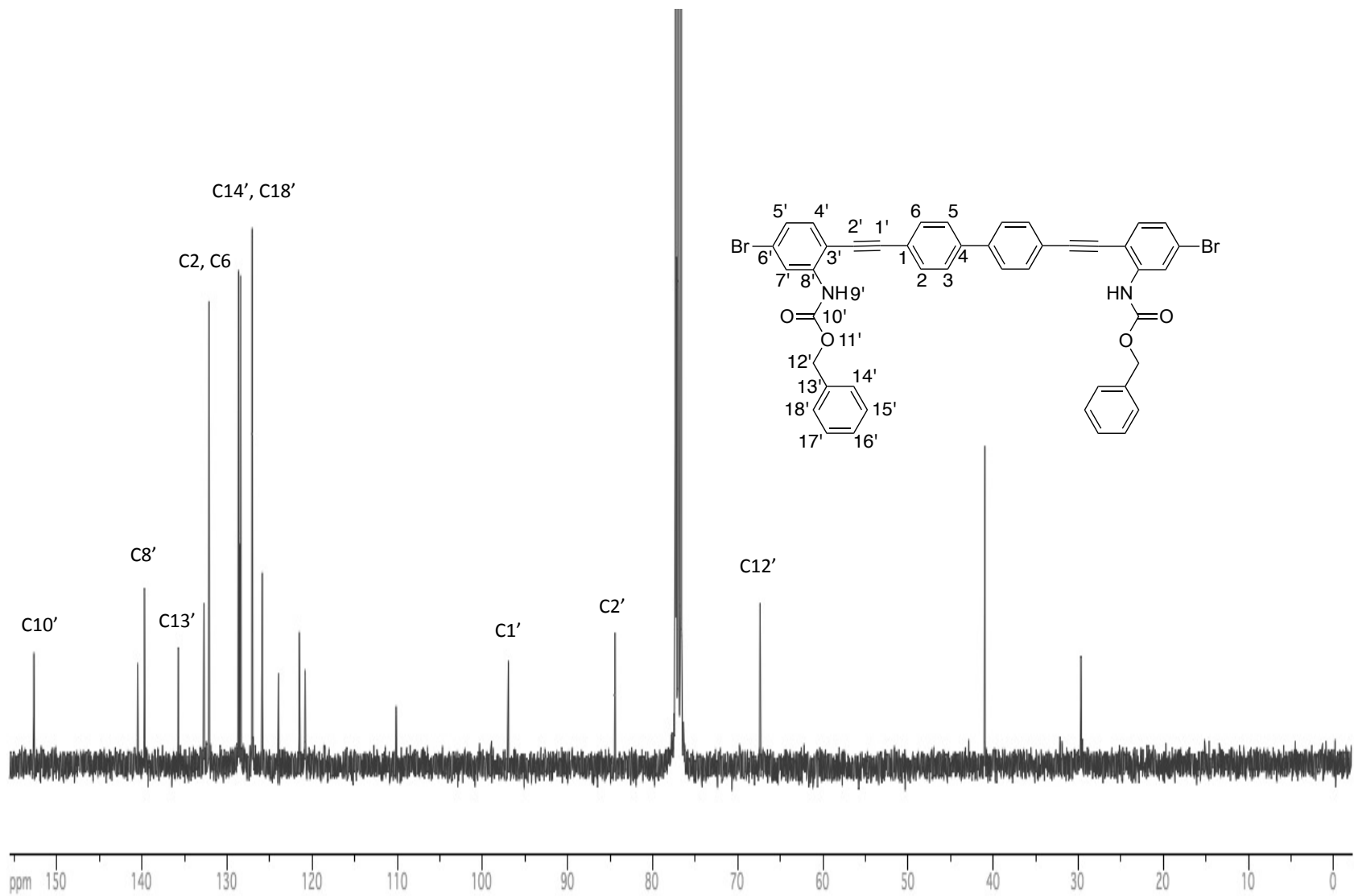
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **58** en CDCl_3 a 400 MHz



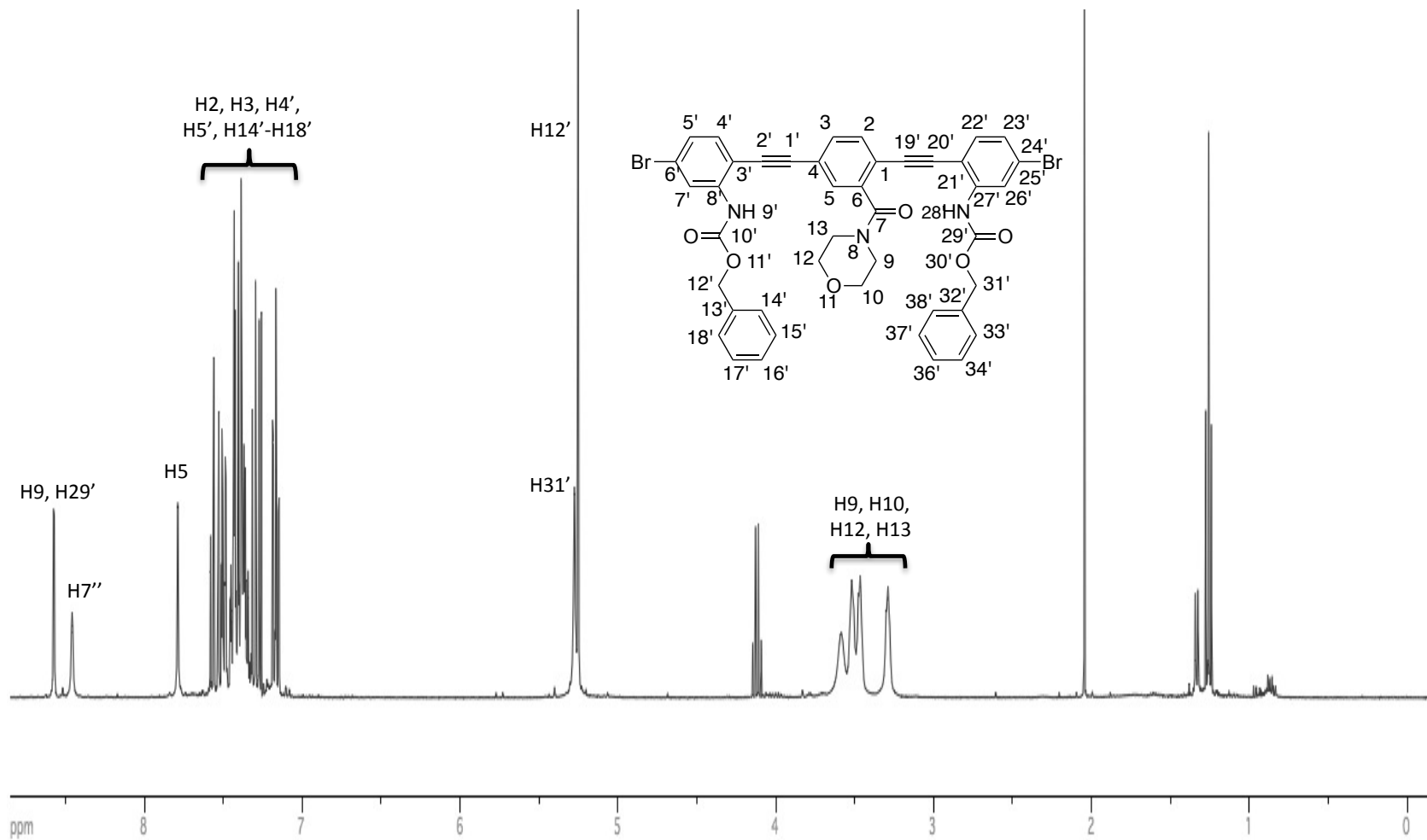
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **58** en CDCl_3 a 100 MHz



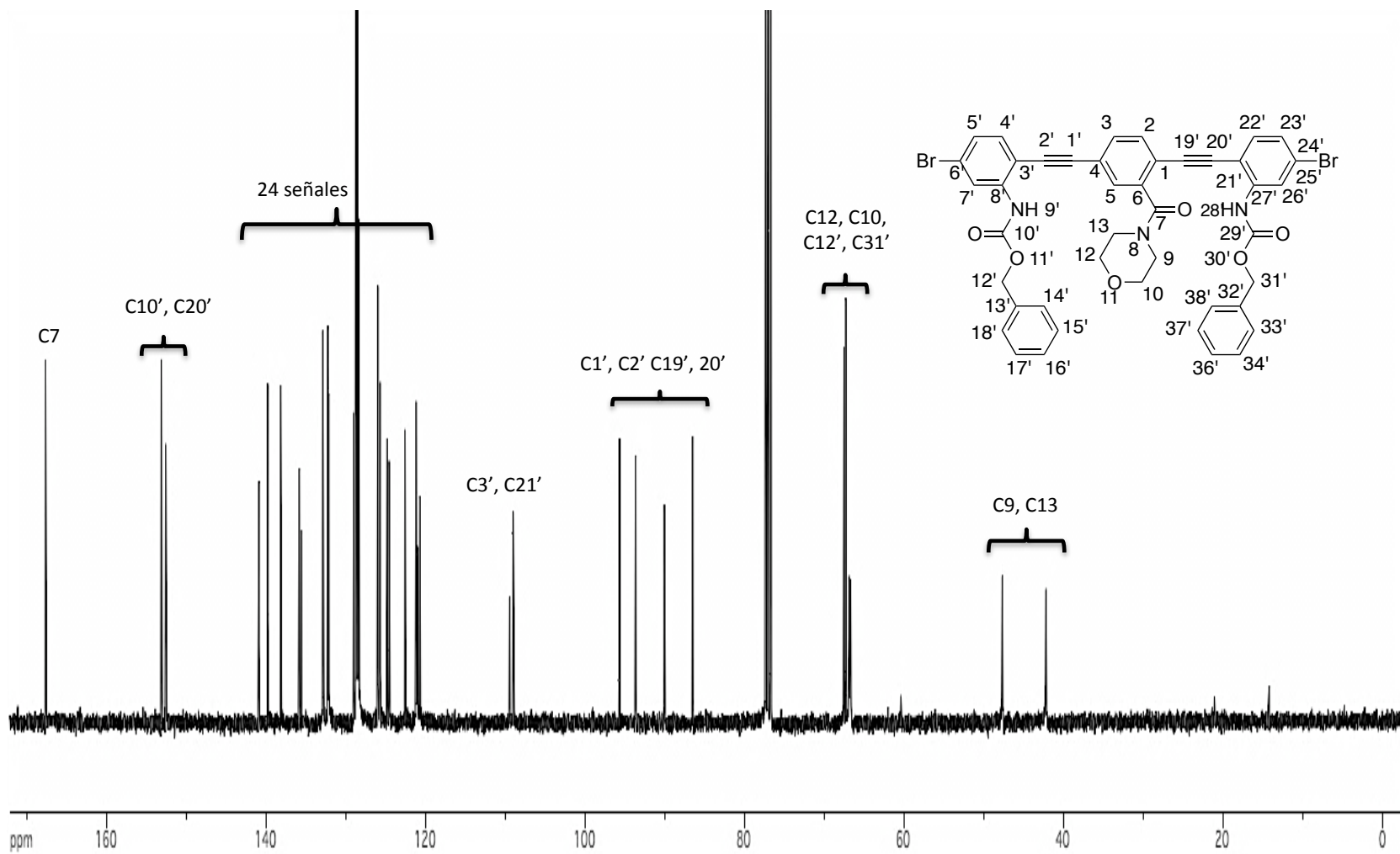
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **59** en CDCl_3 a 400 MHz



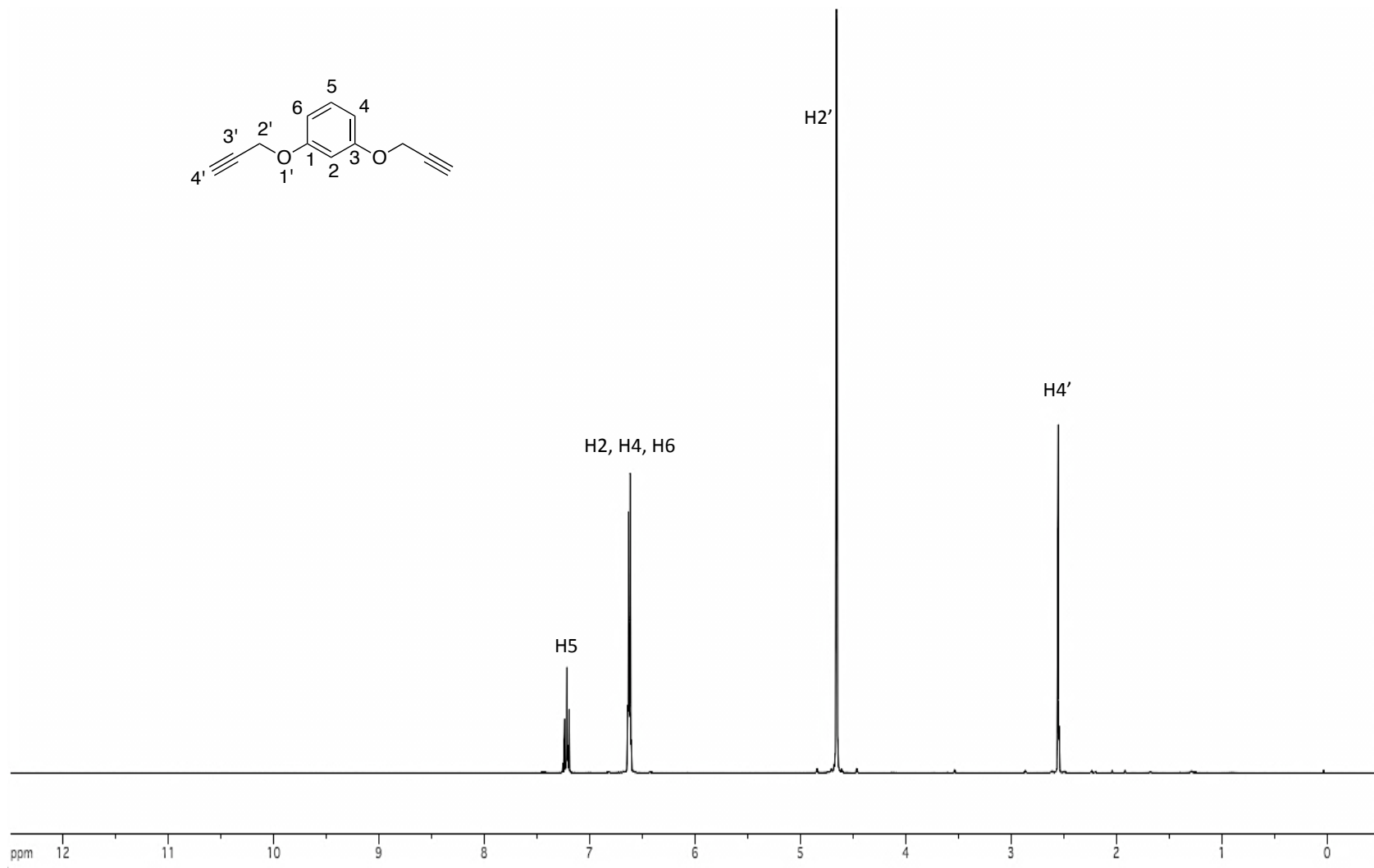
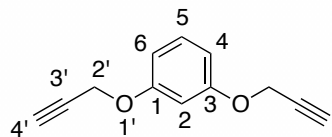
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **59** en CDCl_3 a 100 MHz



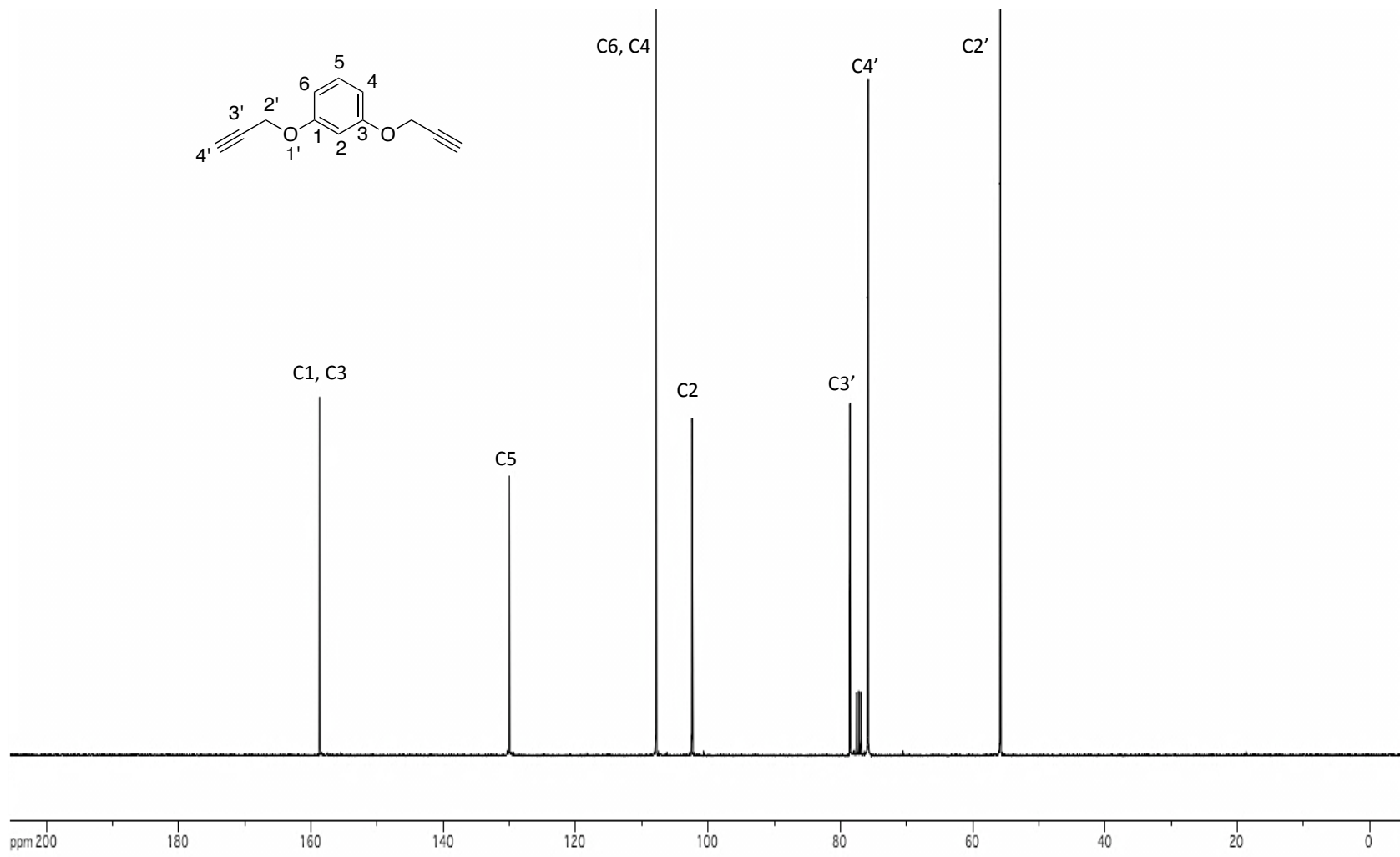
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **60** en CDCl_3 a 400 MHz



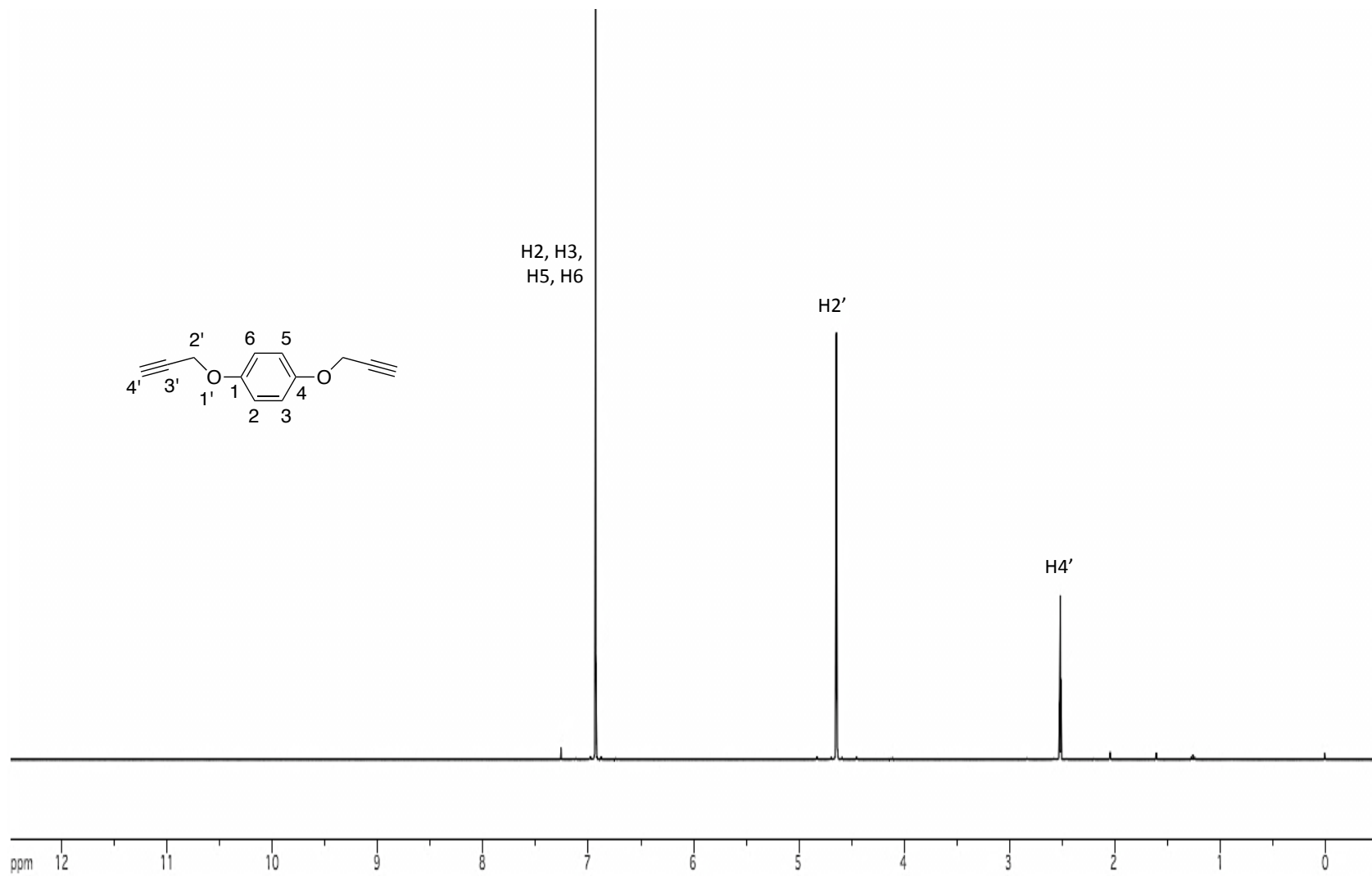
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **60** en CDCl_3 a 100 MHz



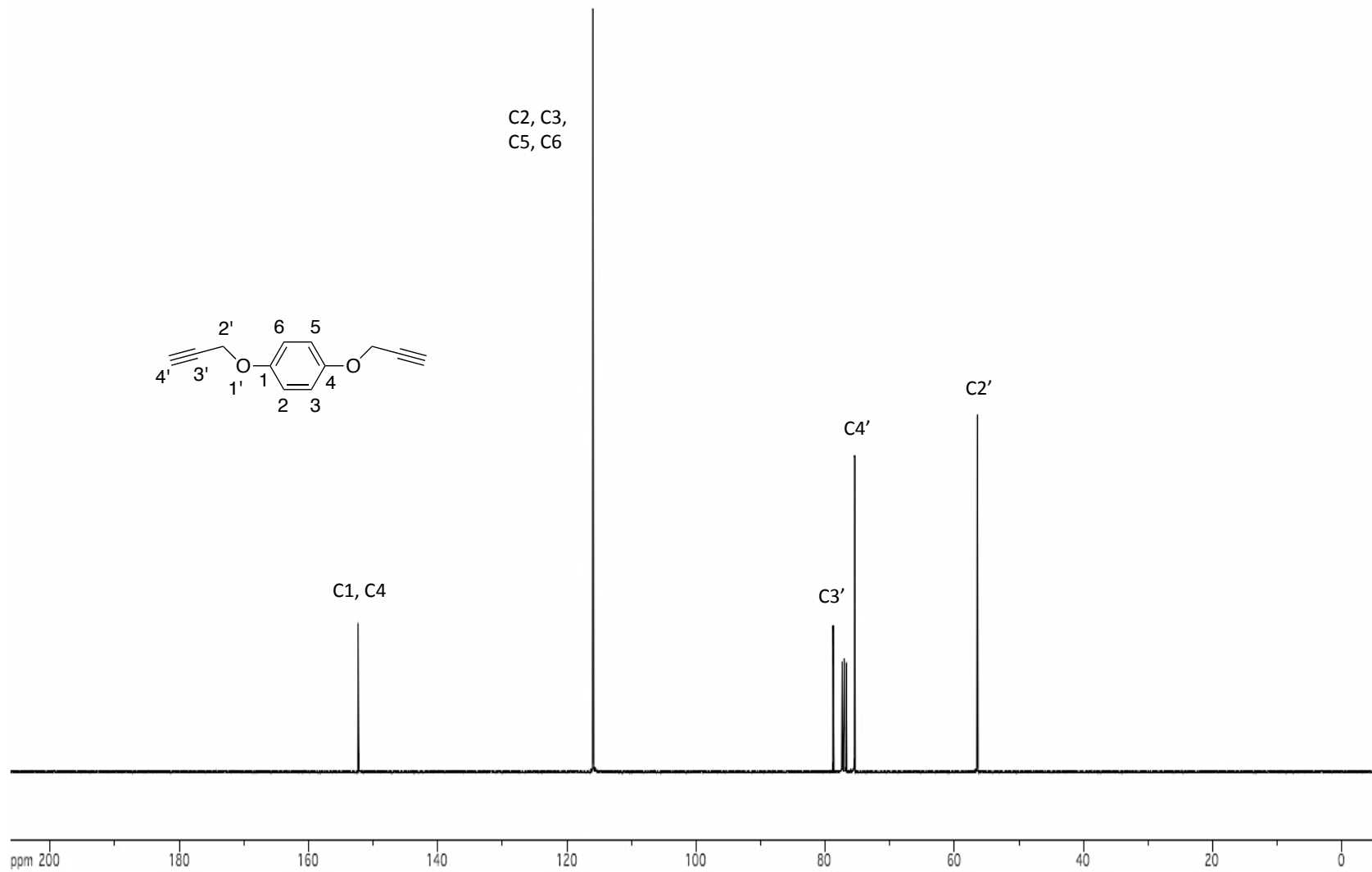
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **70** en CDCl_3 a 400 MHz



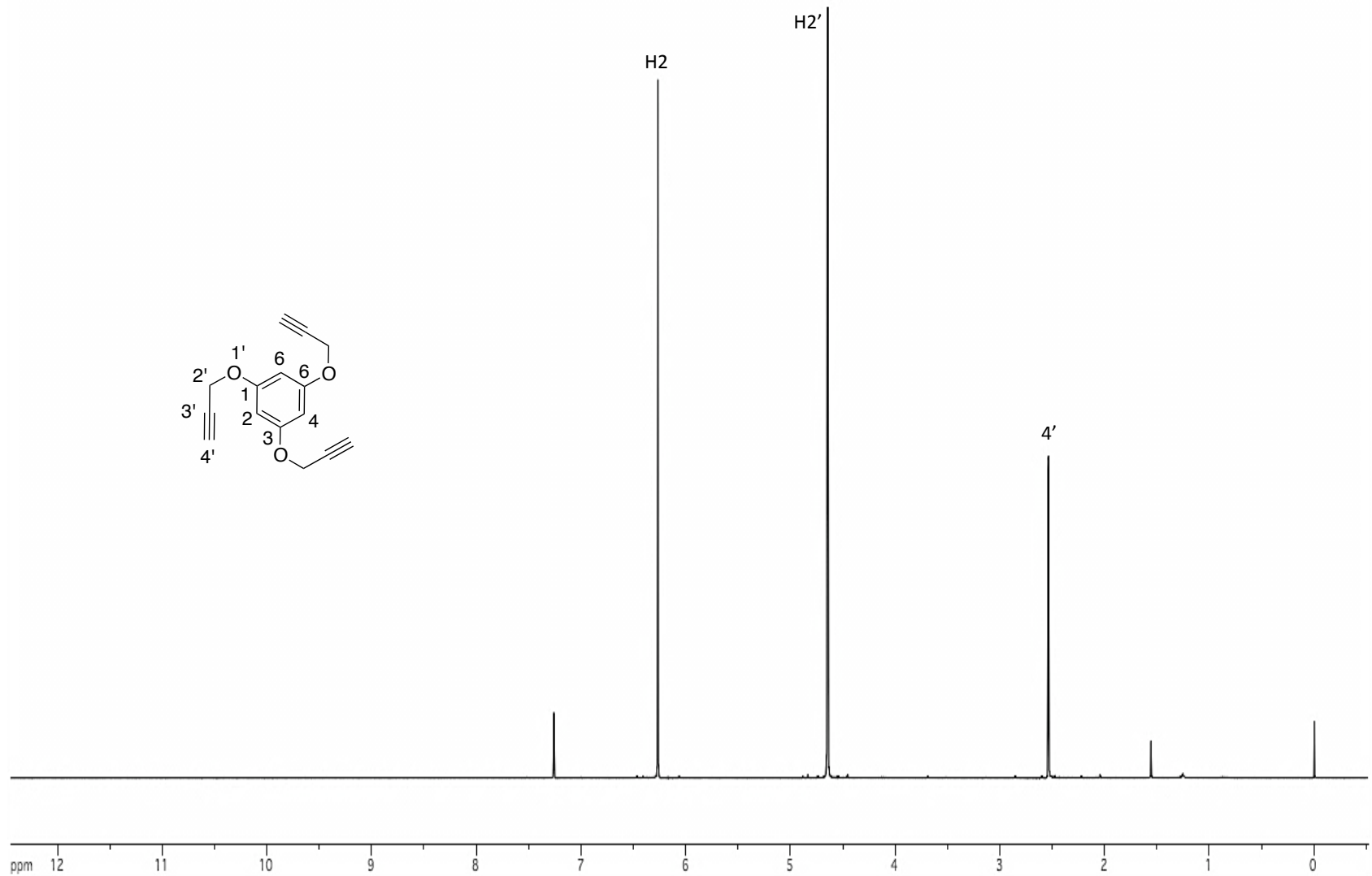
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **70** en CDCl_3 a 100 MHz



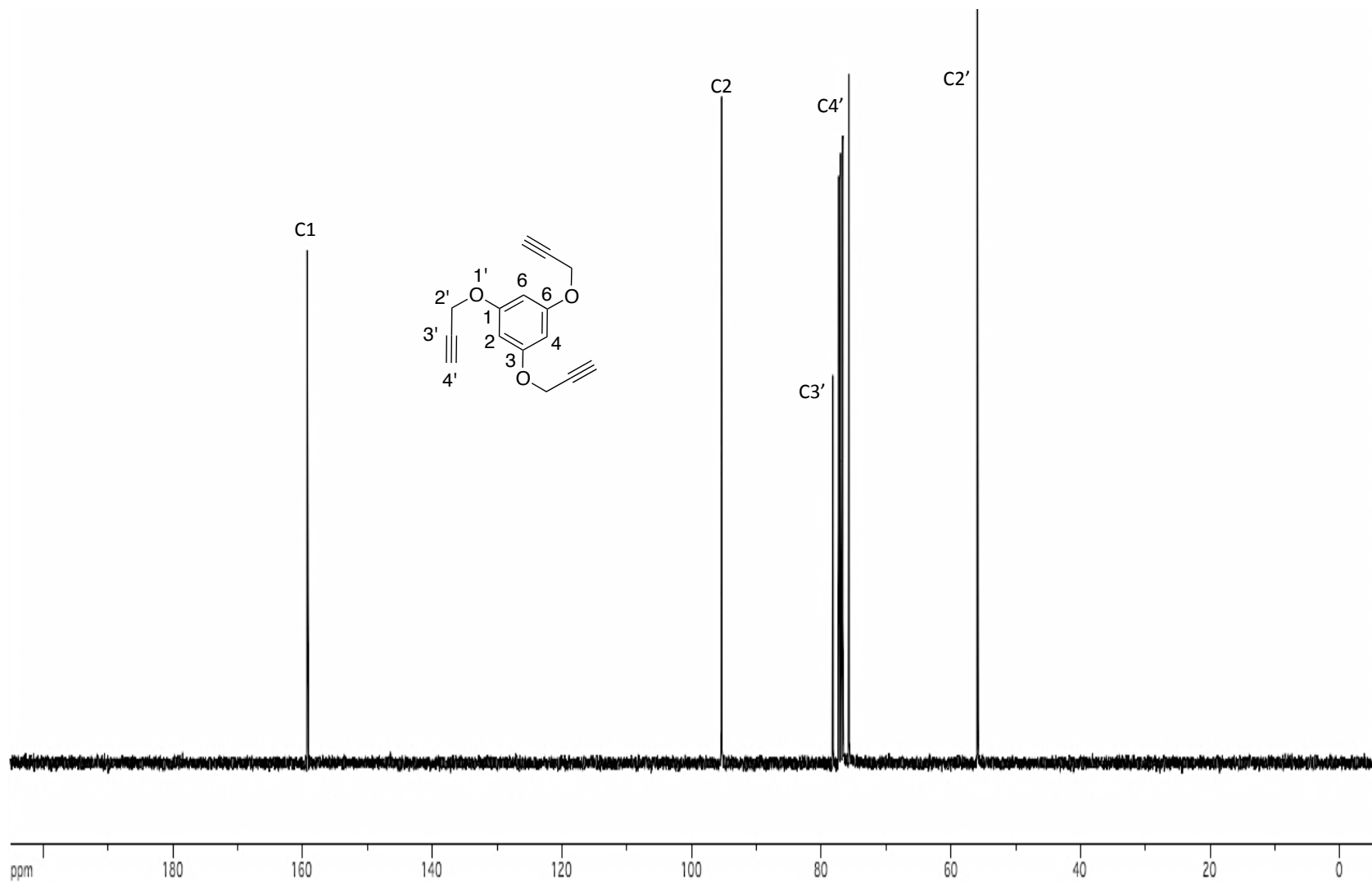
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **71** en CDCl_3 a 400 MHz



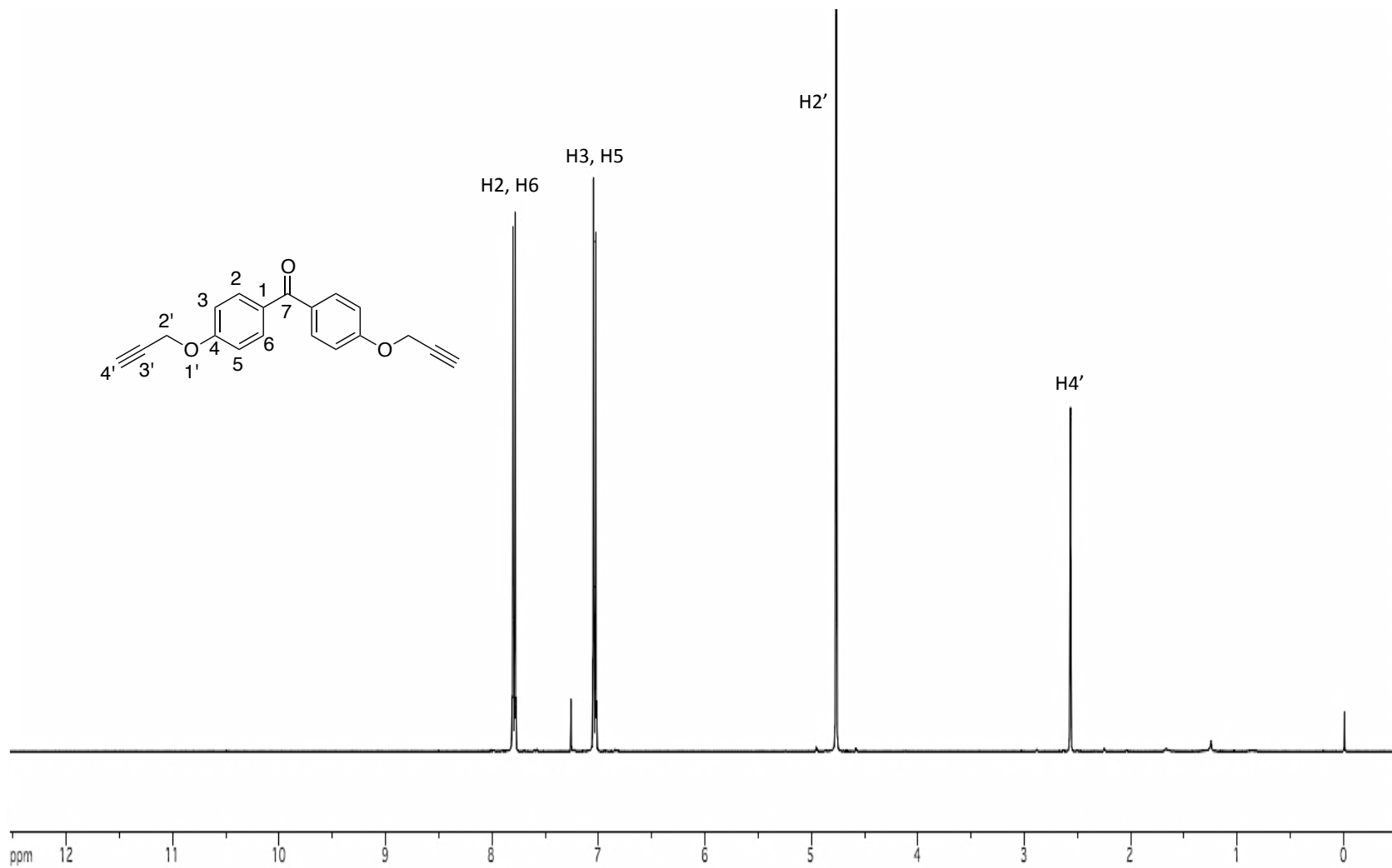
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **71** en CDCl_3 a 100 MHz



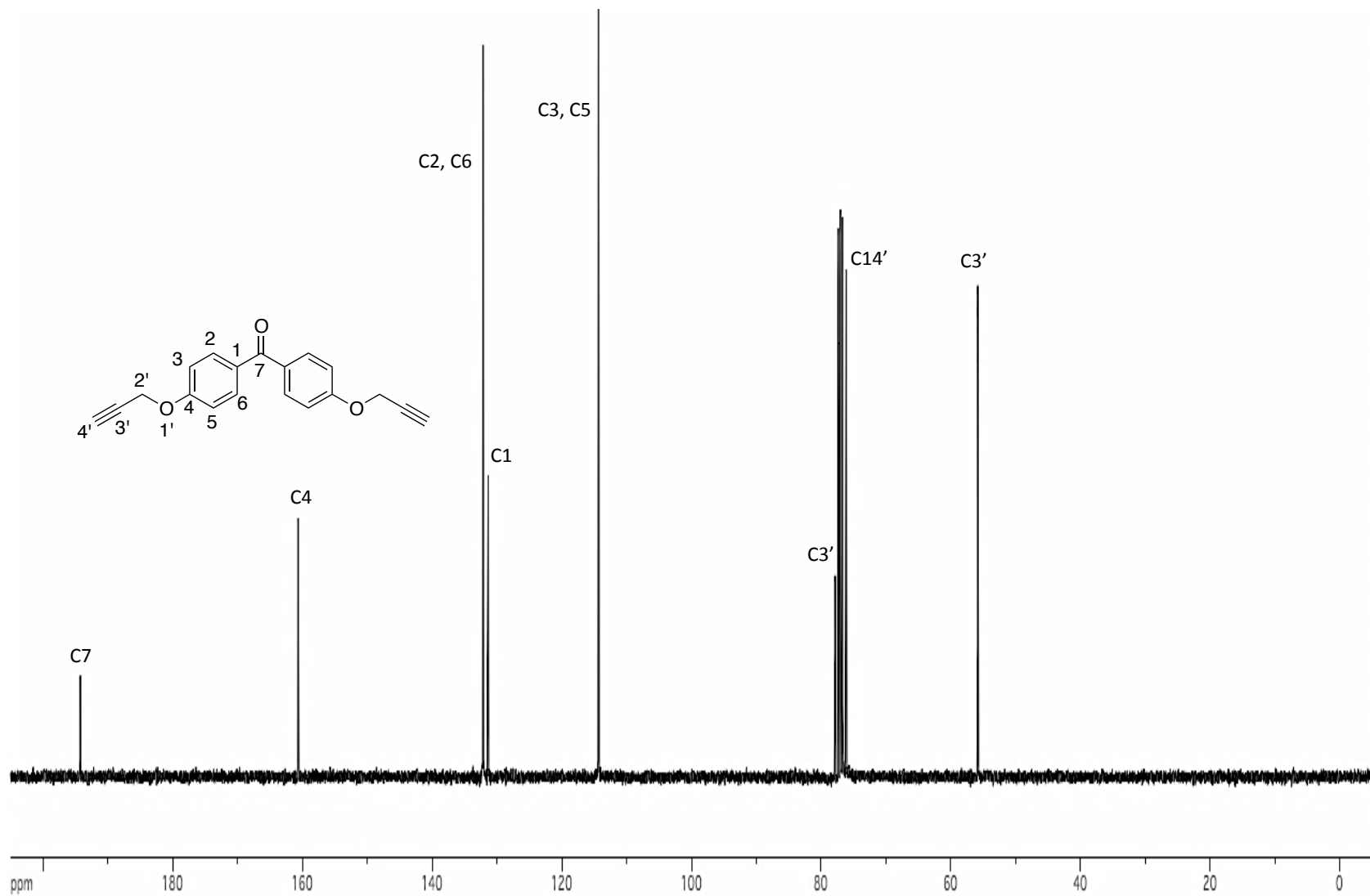
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **72** en CDCl_3 a 400 MHz



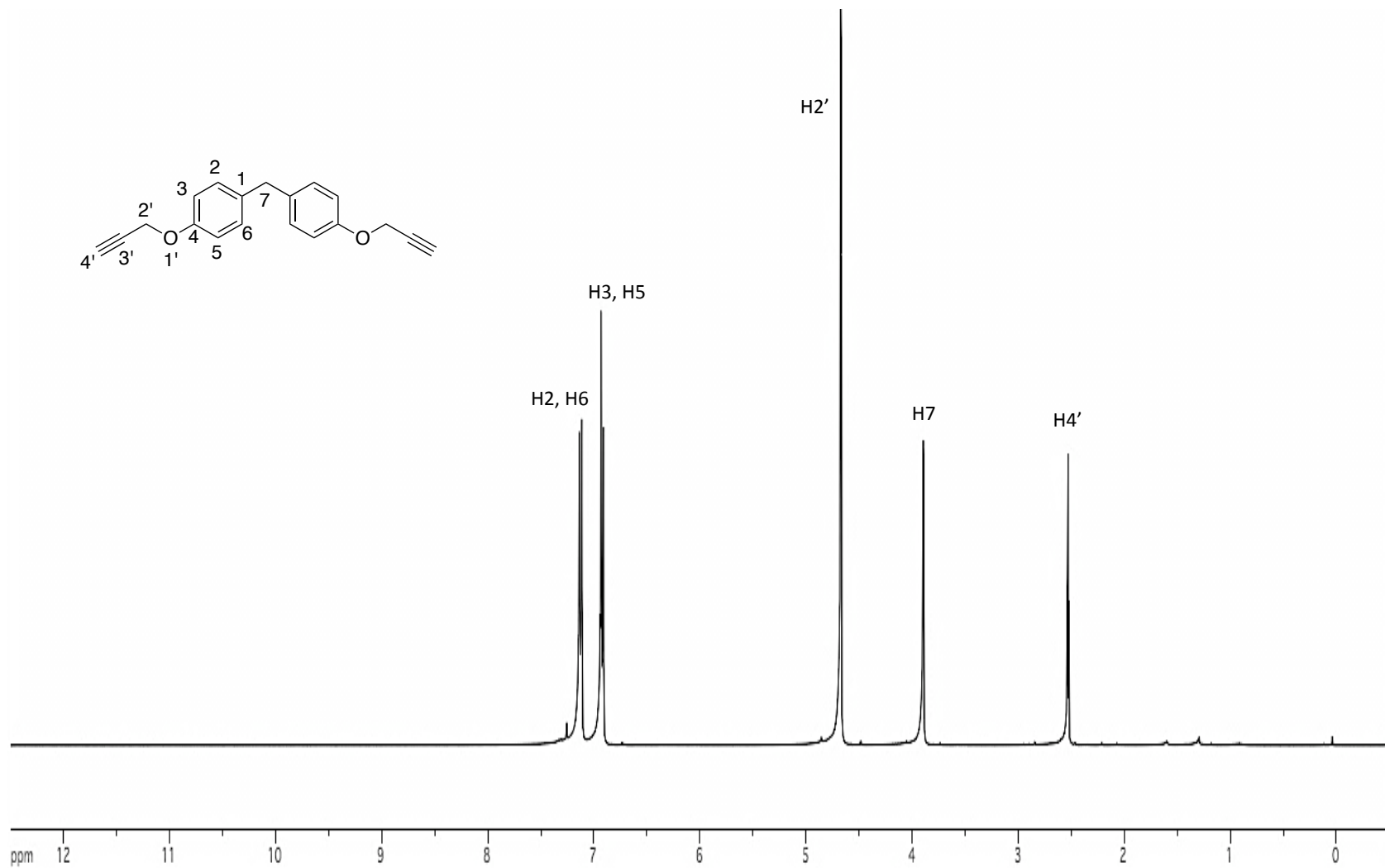
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **72** en CDCl_3 a 100 MHz



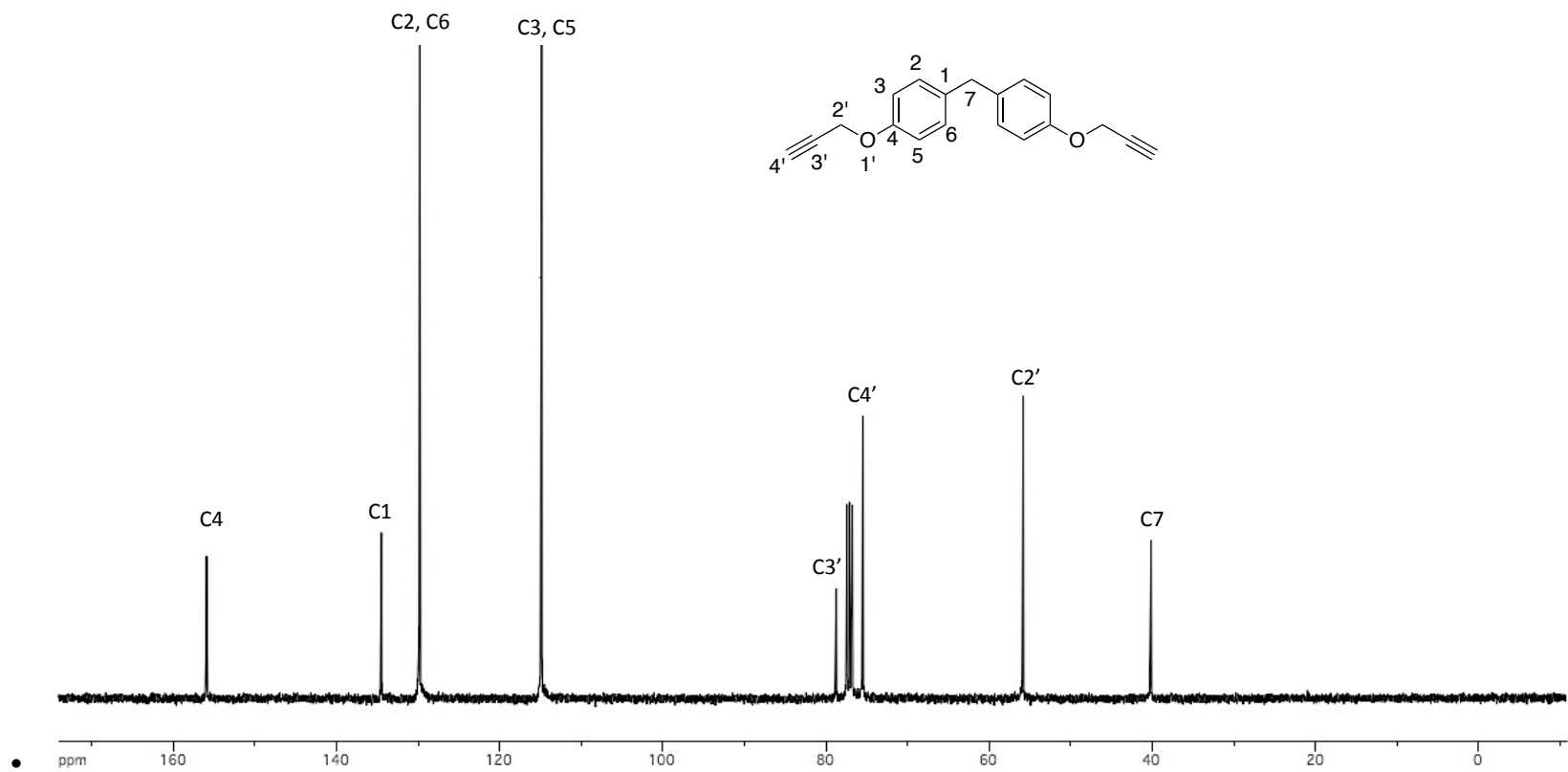
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **73** en CDCl_3 a 400 MHz



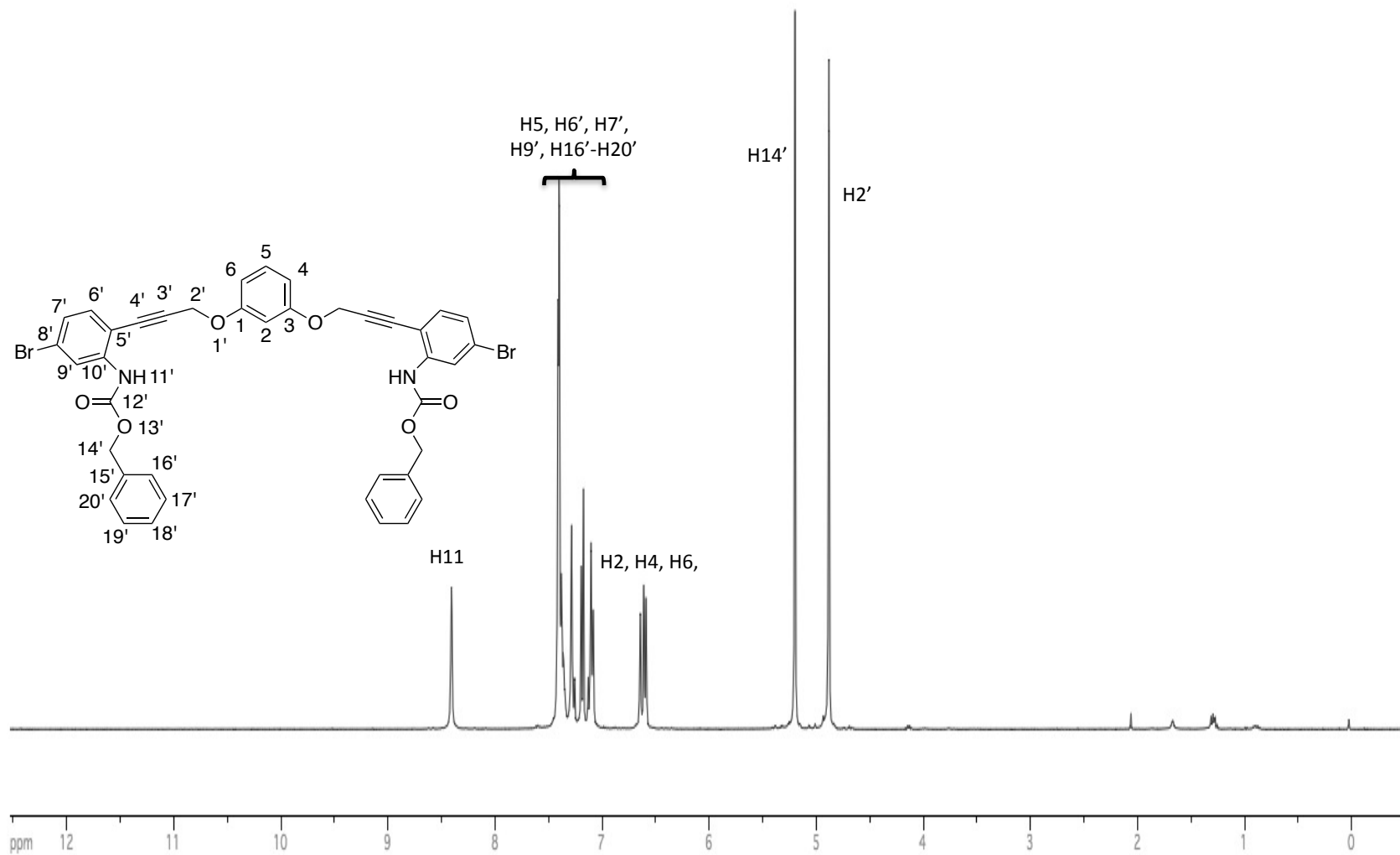
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **73** en CDCl_3 a 100 MHz



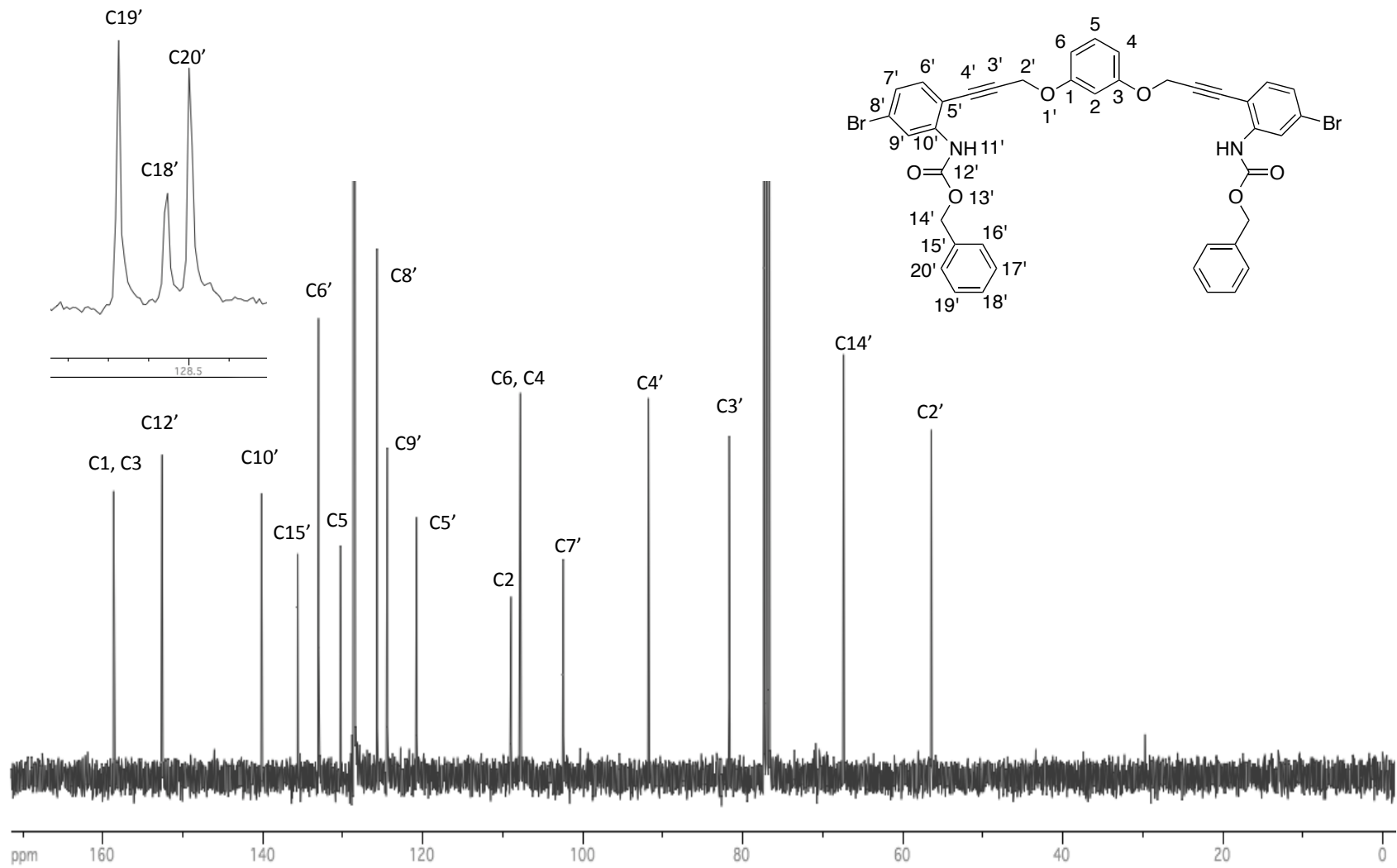
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **74** en CDCl_3 a 400 MHz



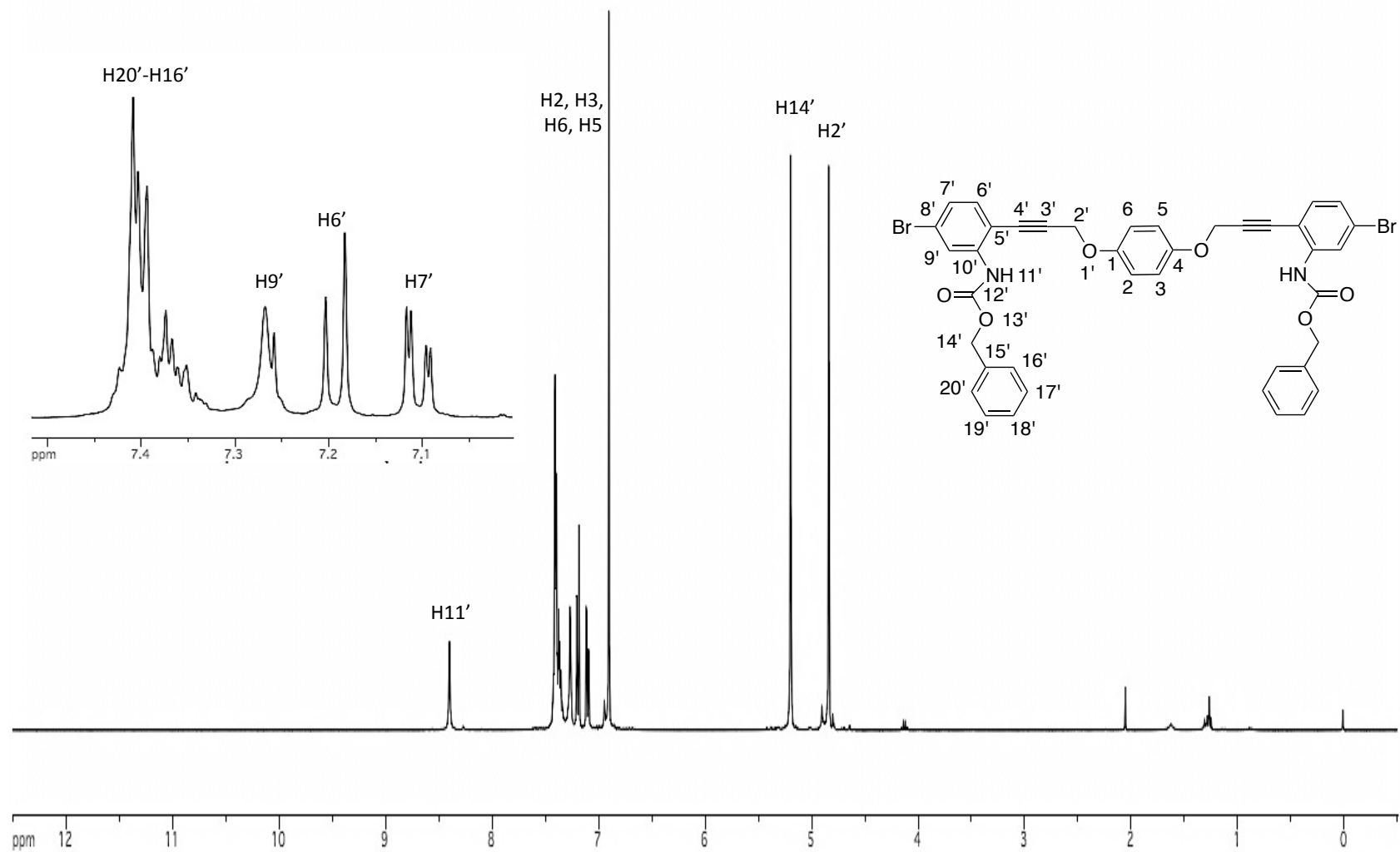
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **74** en CDCl_3 a 100 MHz



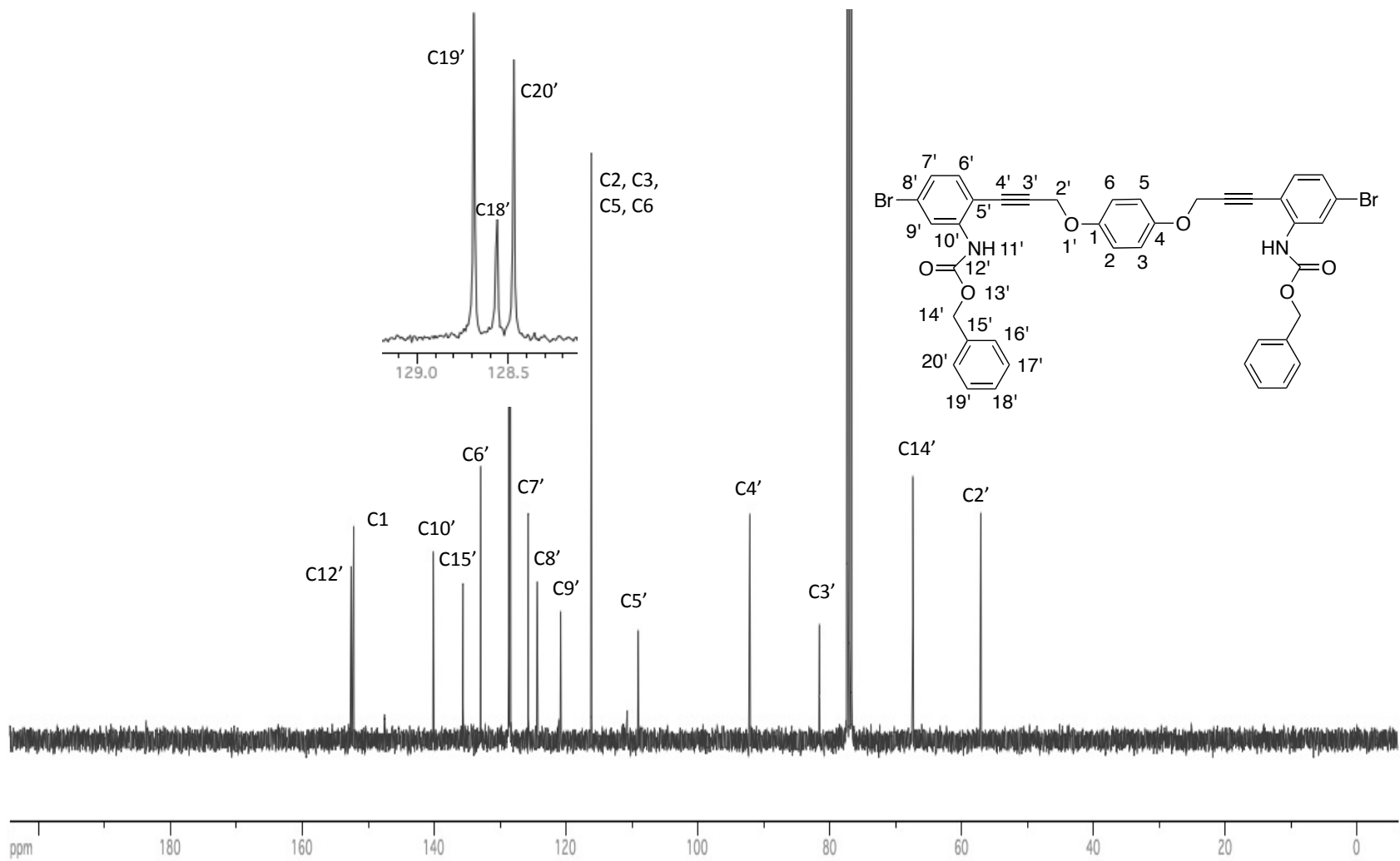
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **76** en CDCl_3 a 400 MHz



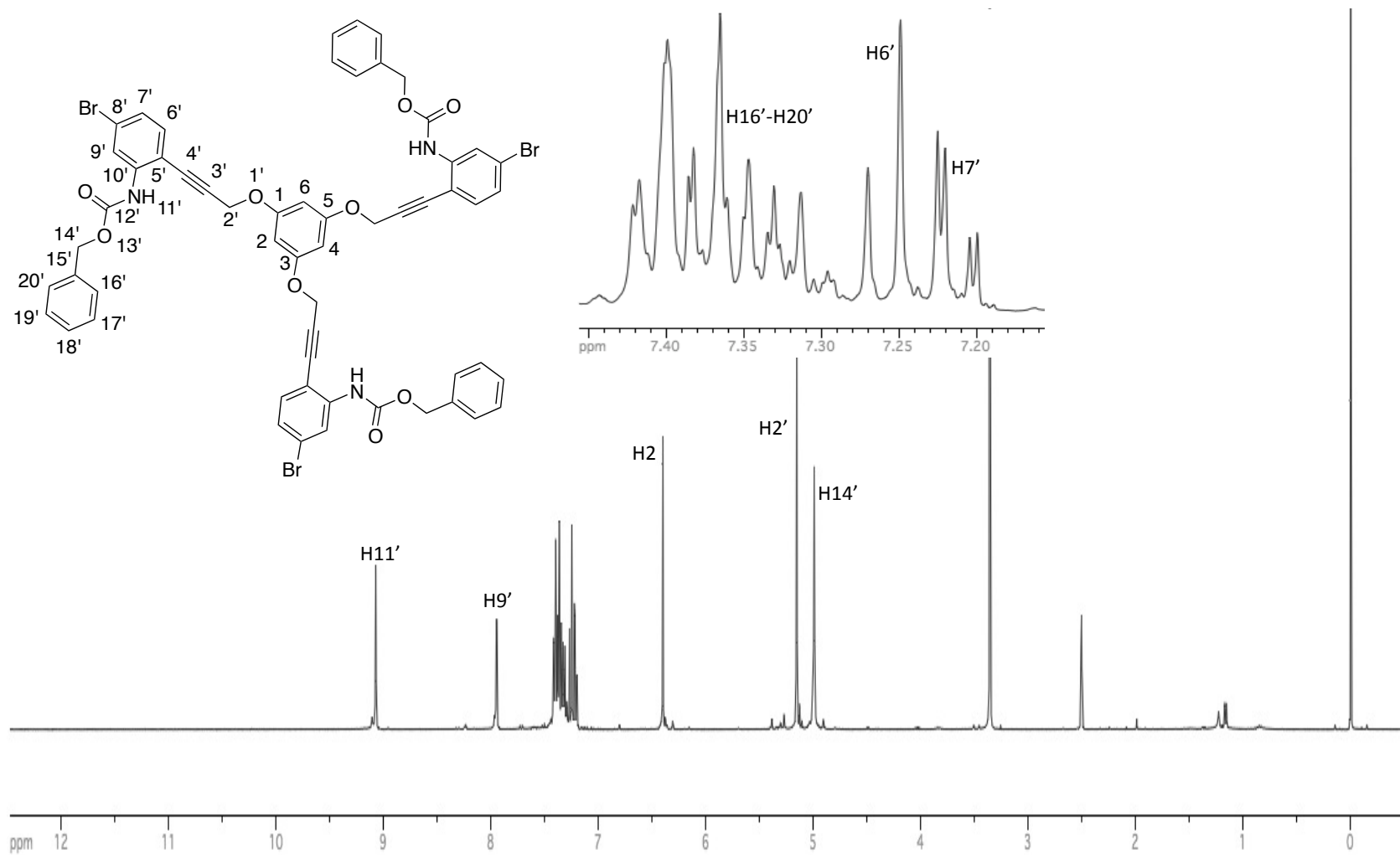
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **76** en CDCl_3 a 100 MHz



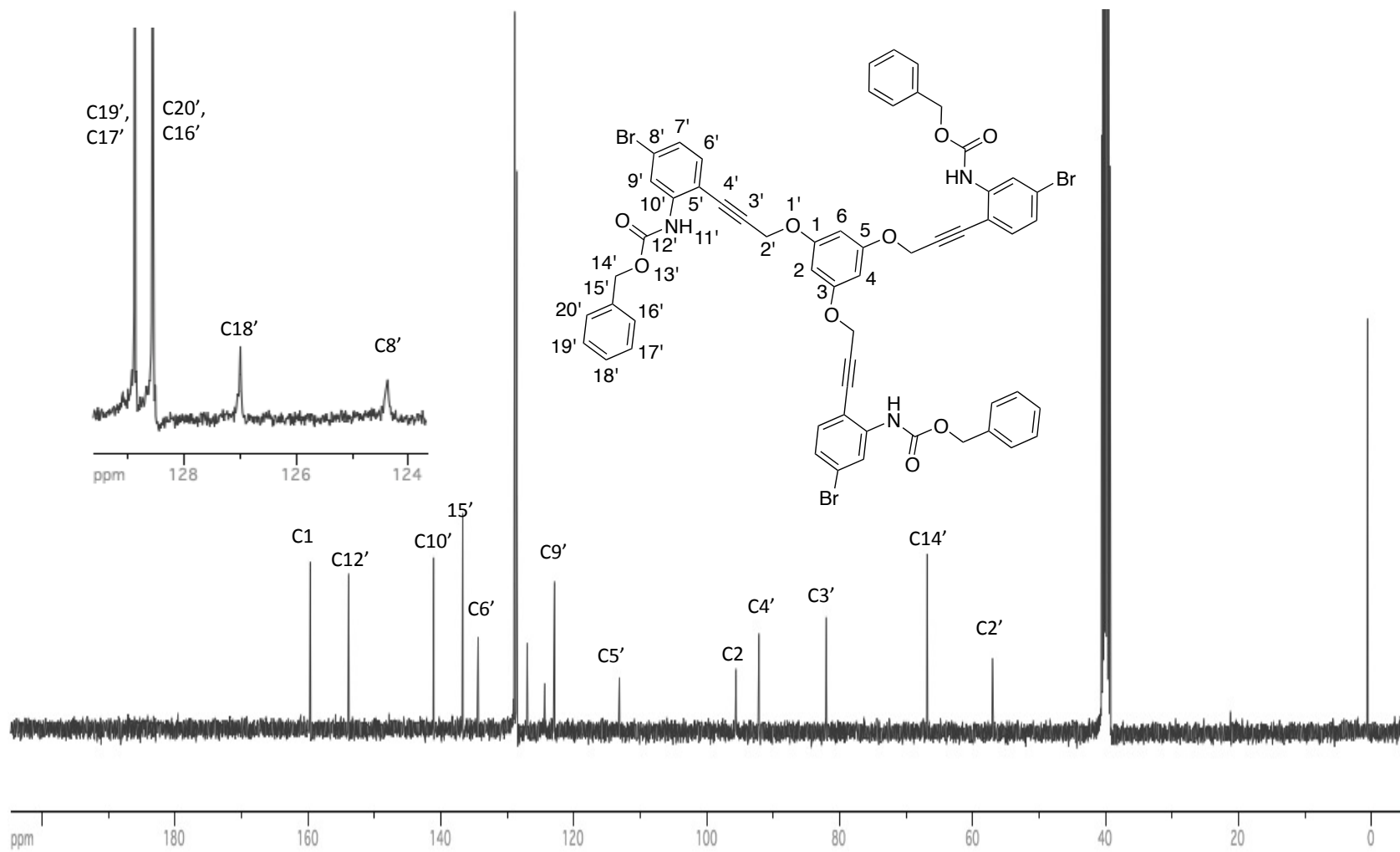
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **77** en CDCl_3 a 400 MHz



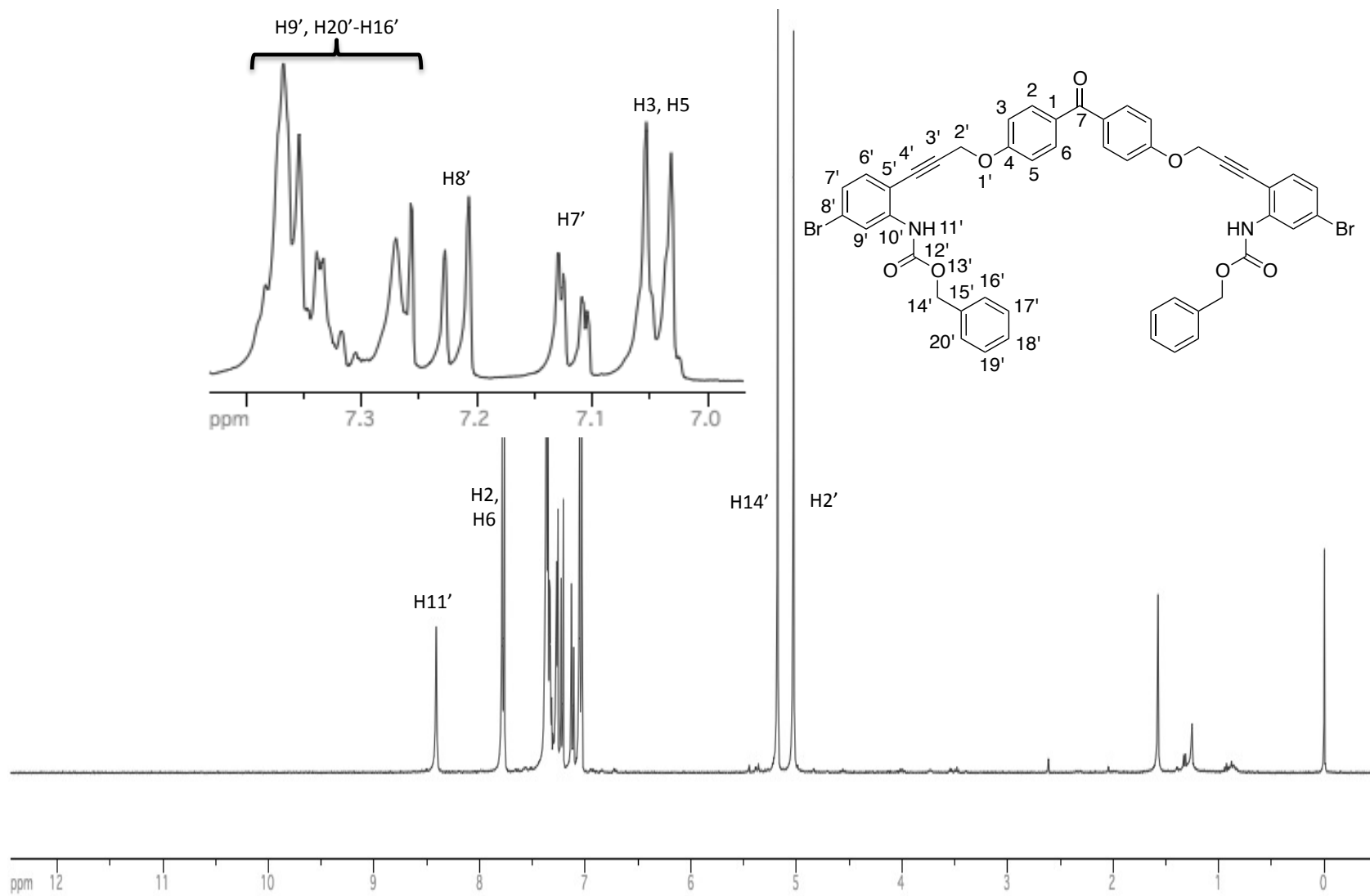
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **77** en CDCl_3 a 100 MHz



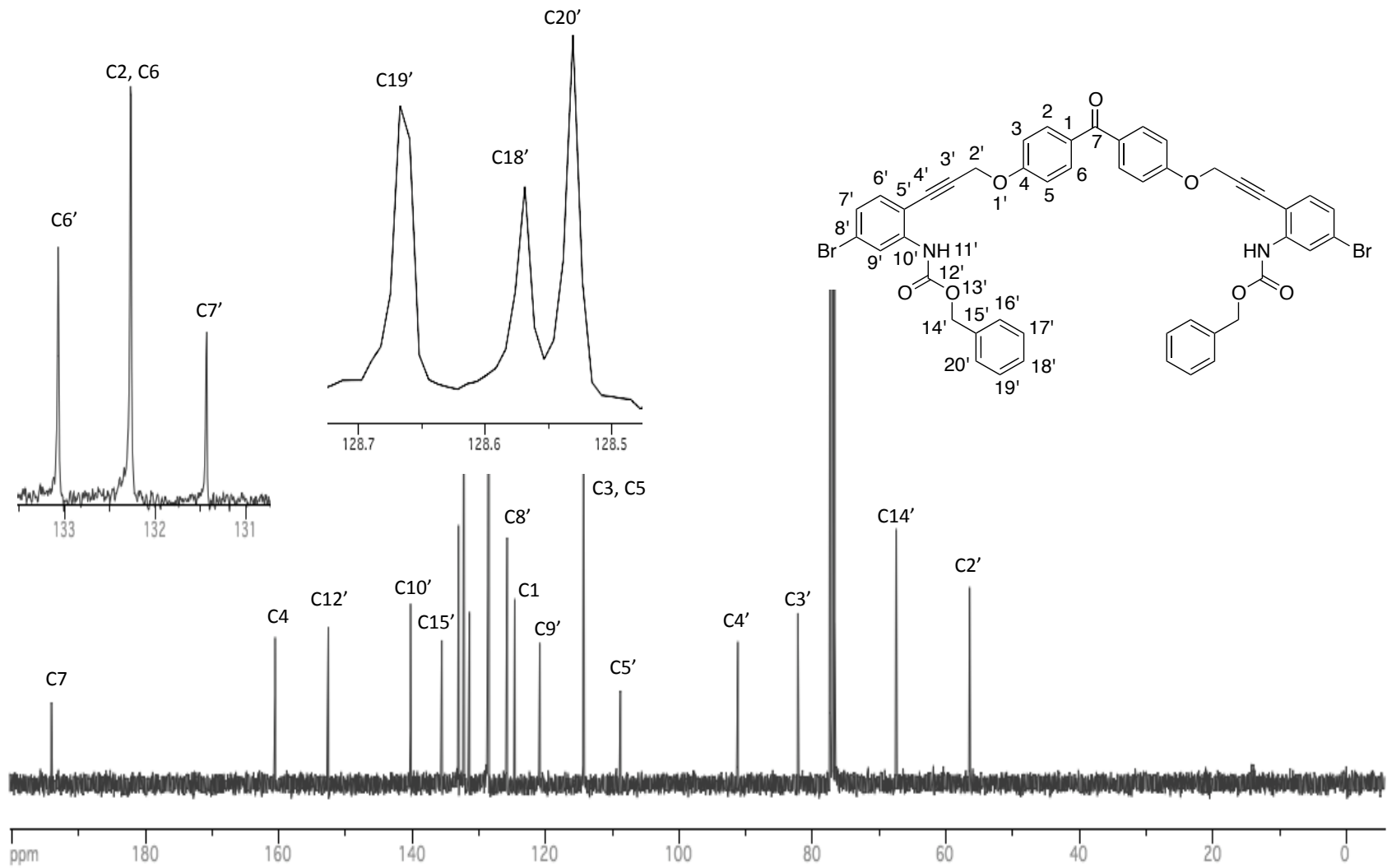
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **78** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz



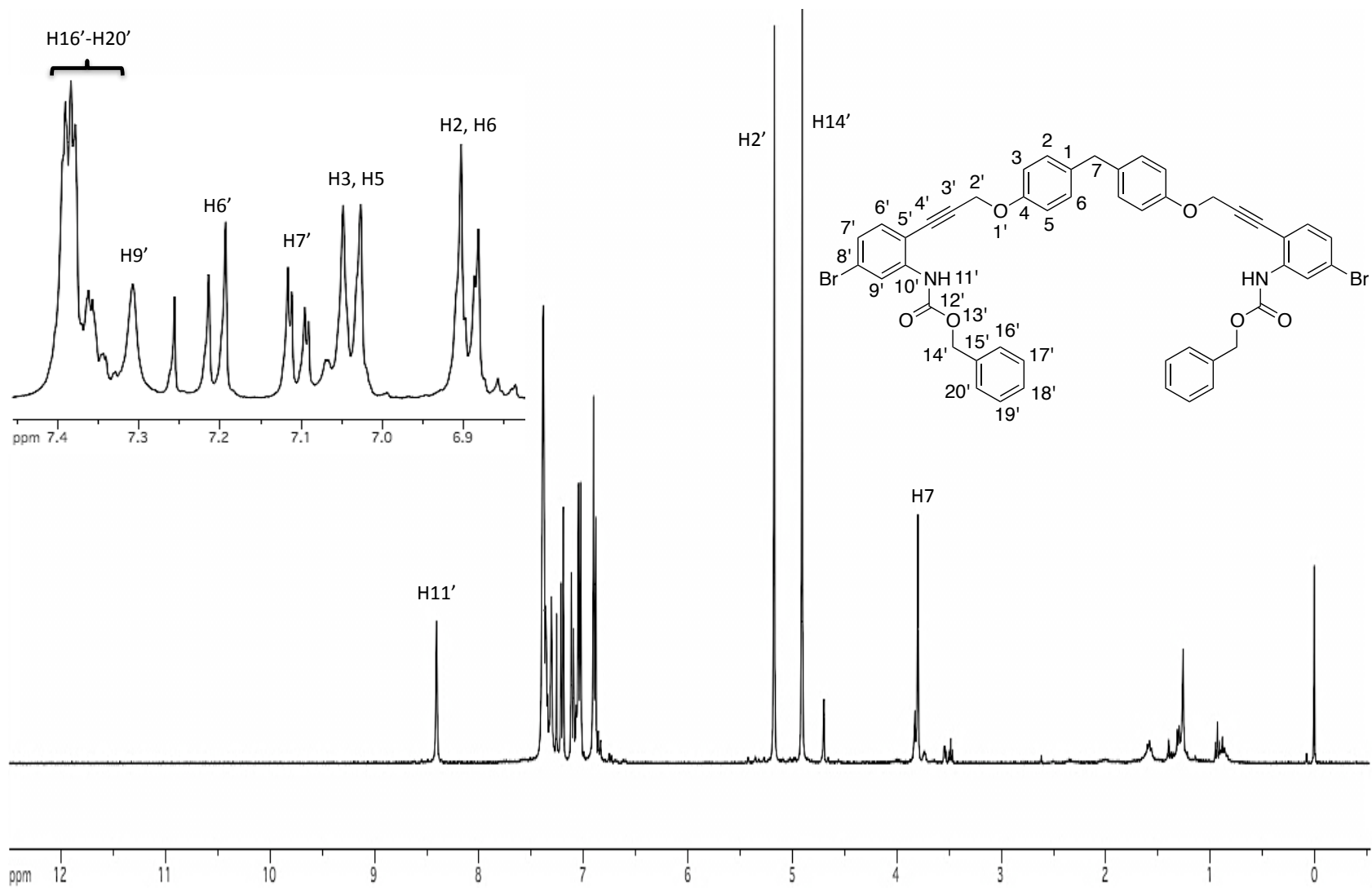
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **78** en $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz



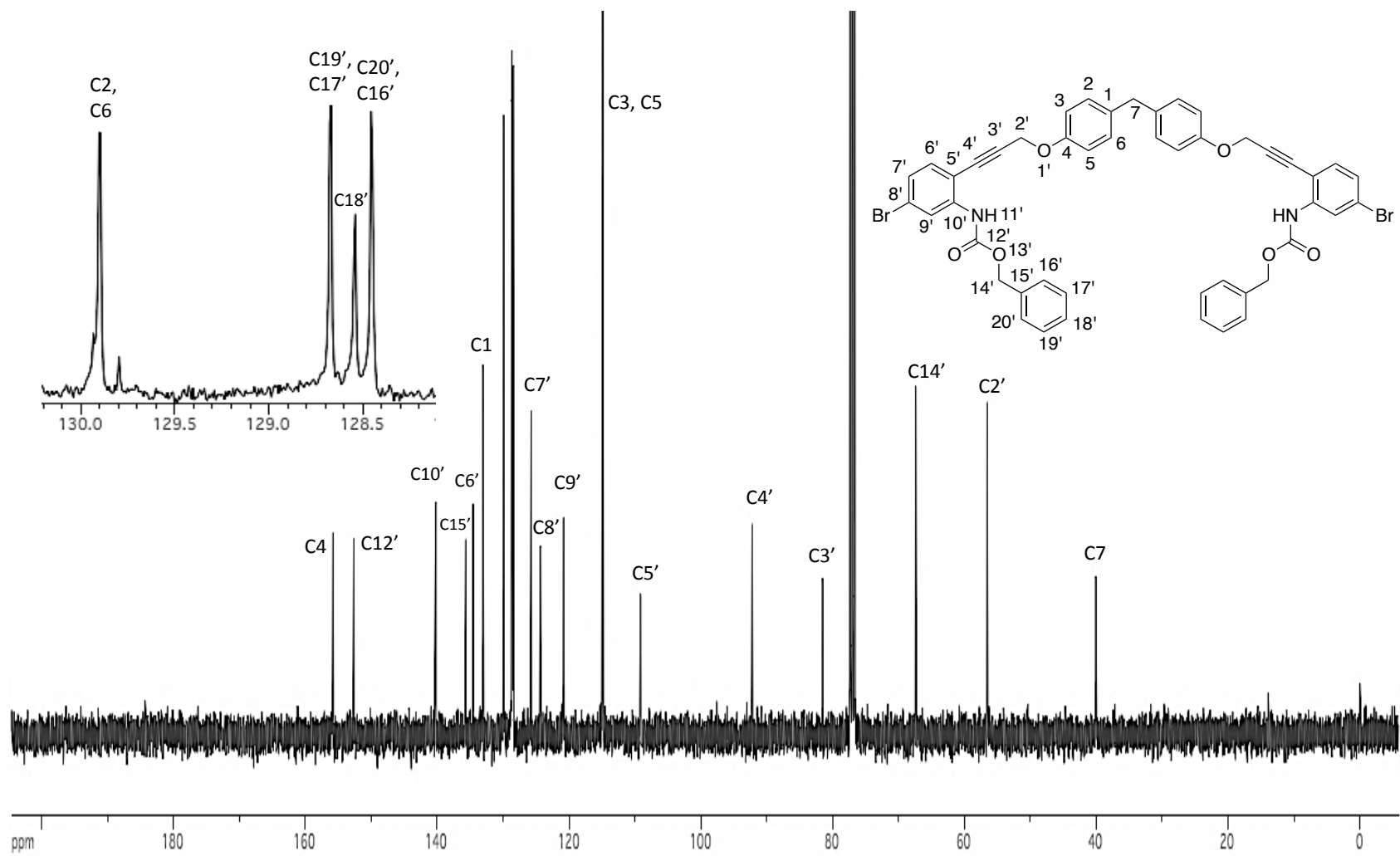
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **79** en CDCl_3 a 400 MHz



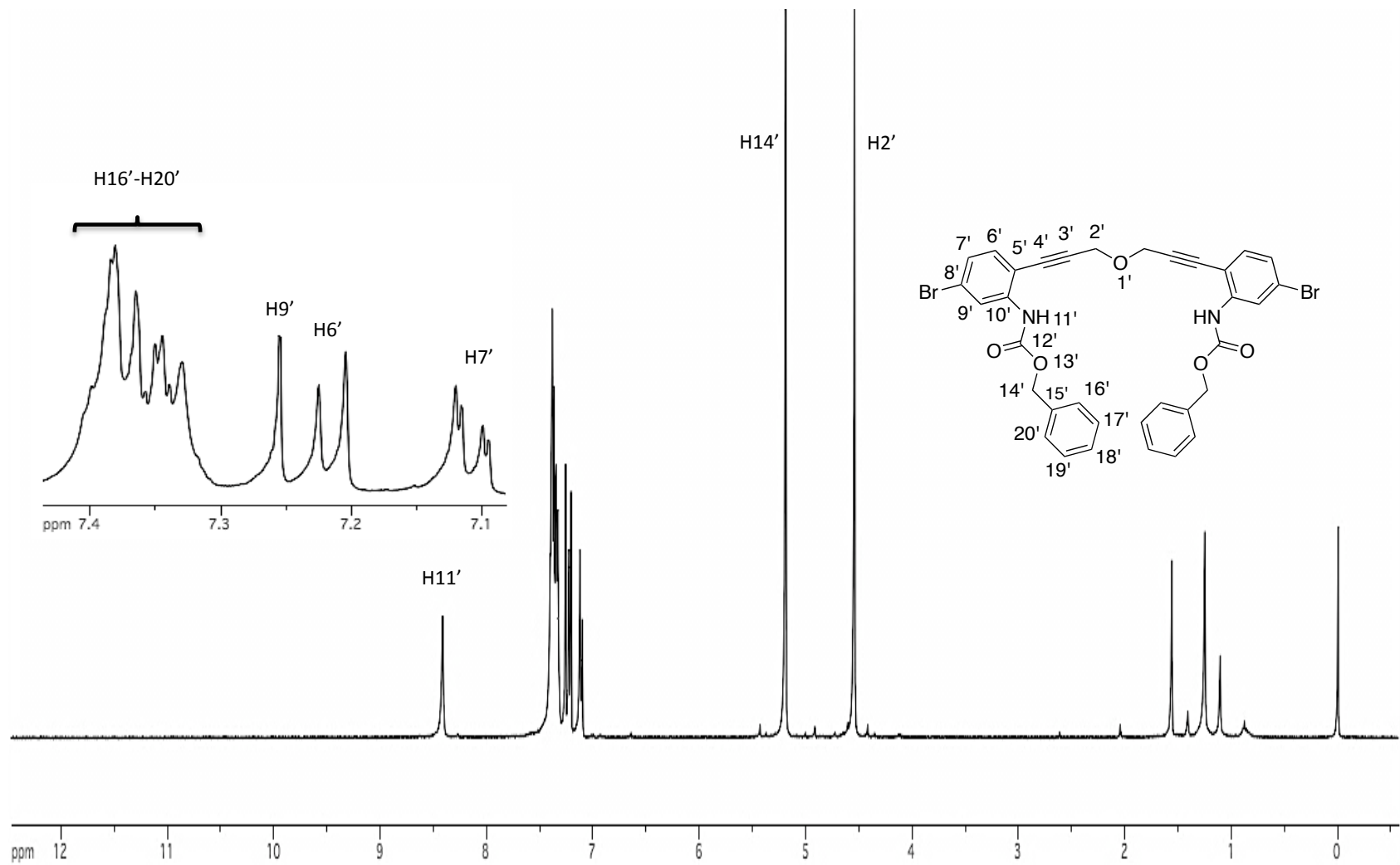
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **79** en CDCl_3 a 100 MHz



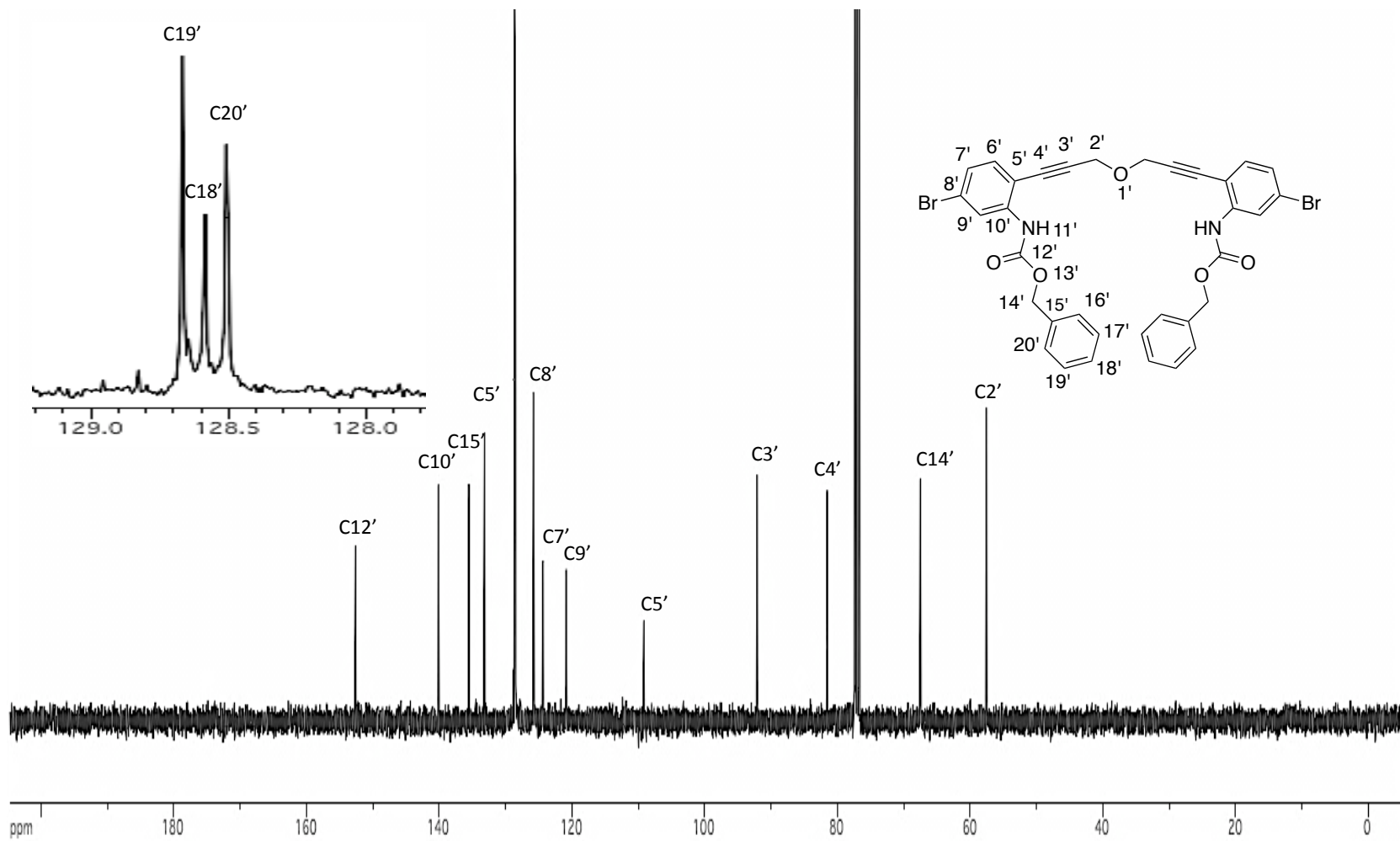
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **80 en CDCl_3 a 400 MHz**



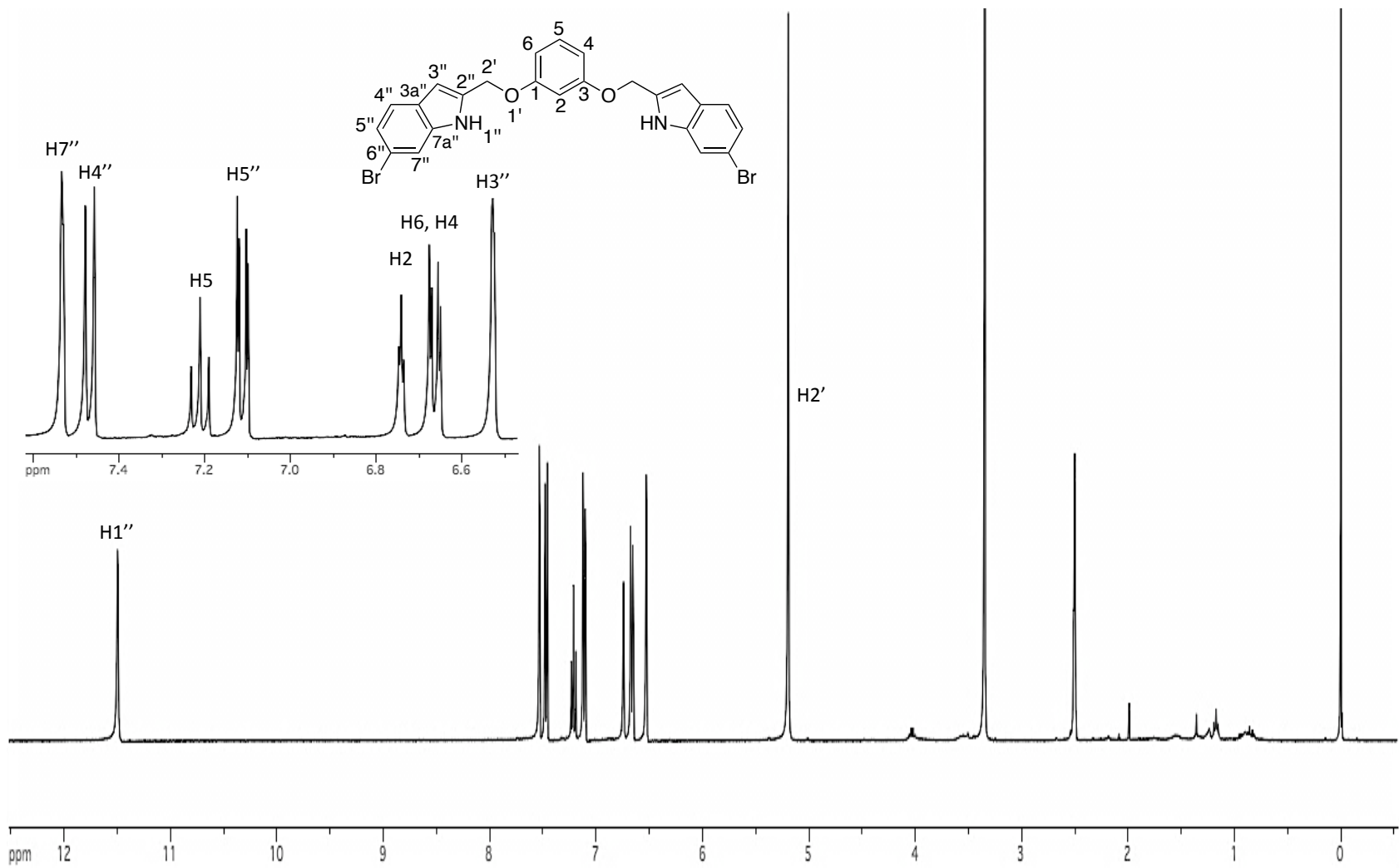
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **80** en CDCl_3 a 100 MHz



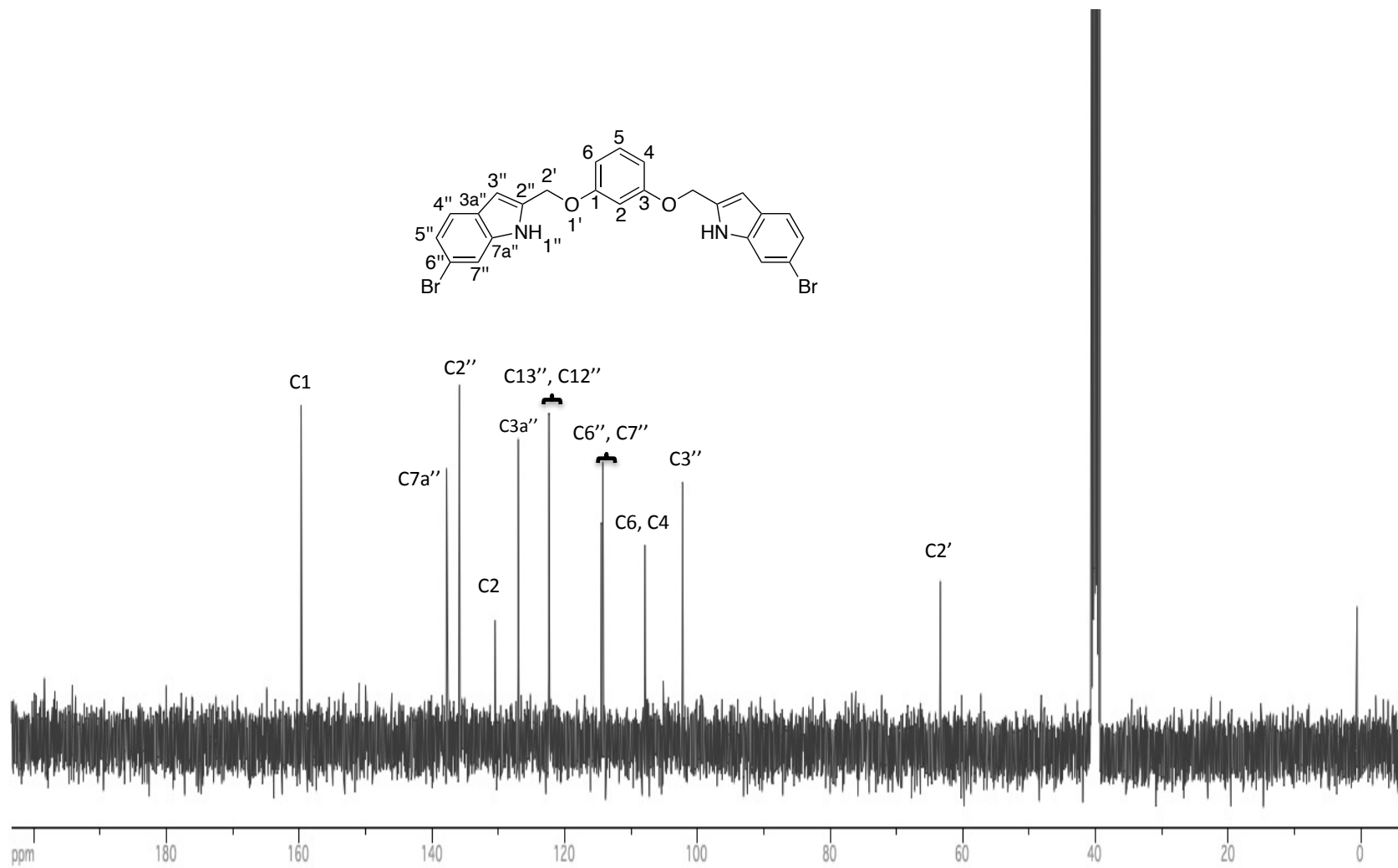
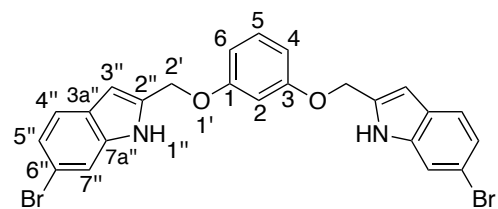
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **81** en CDCl_3 a 400 MHz



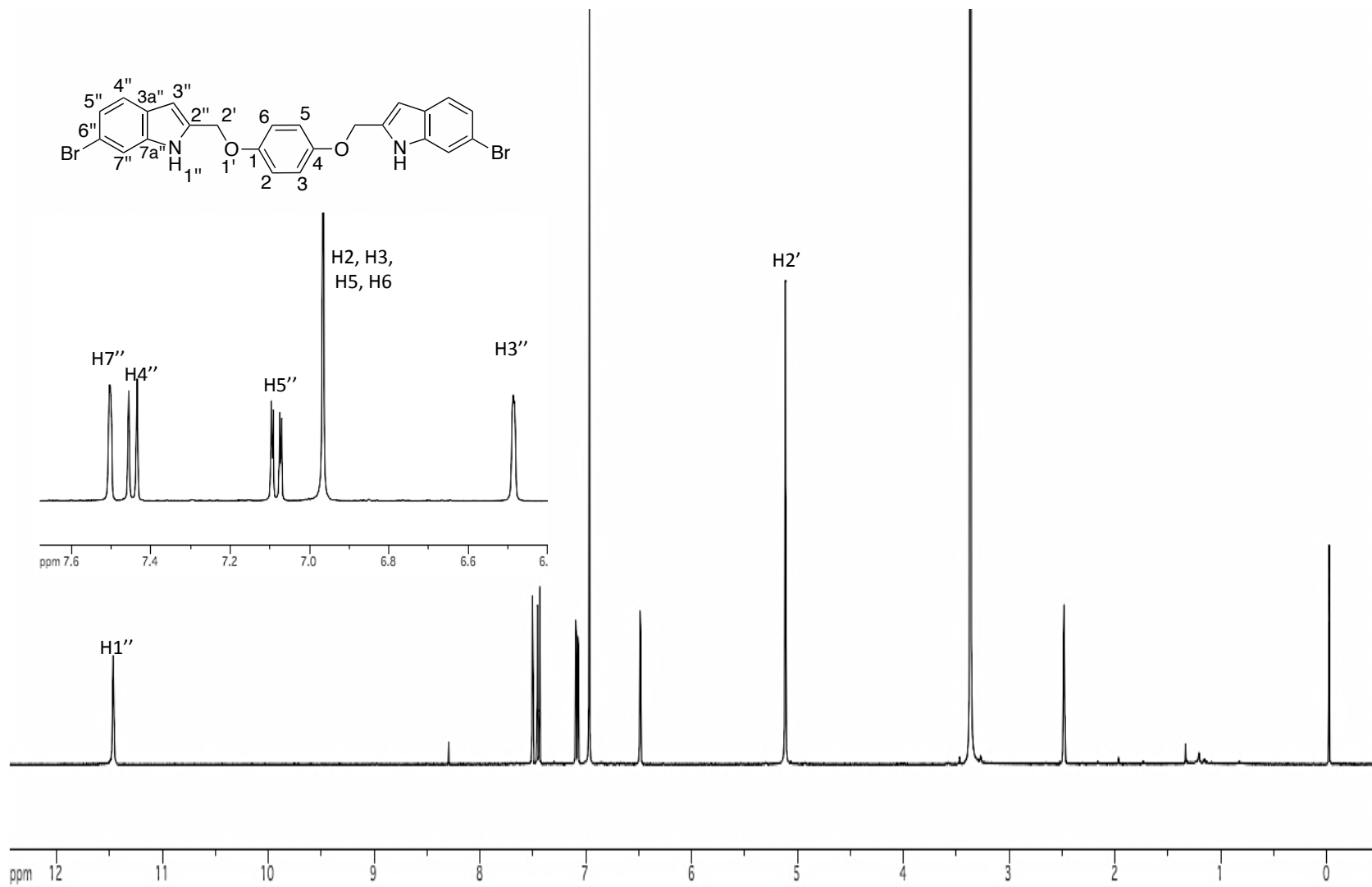
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **81** en CDCl_3 a 100 MHz



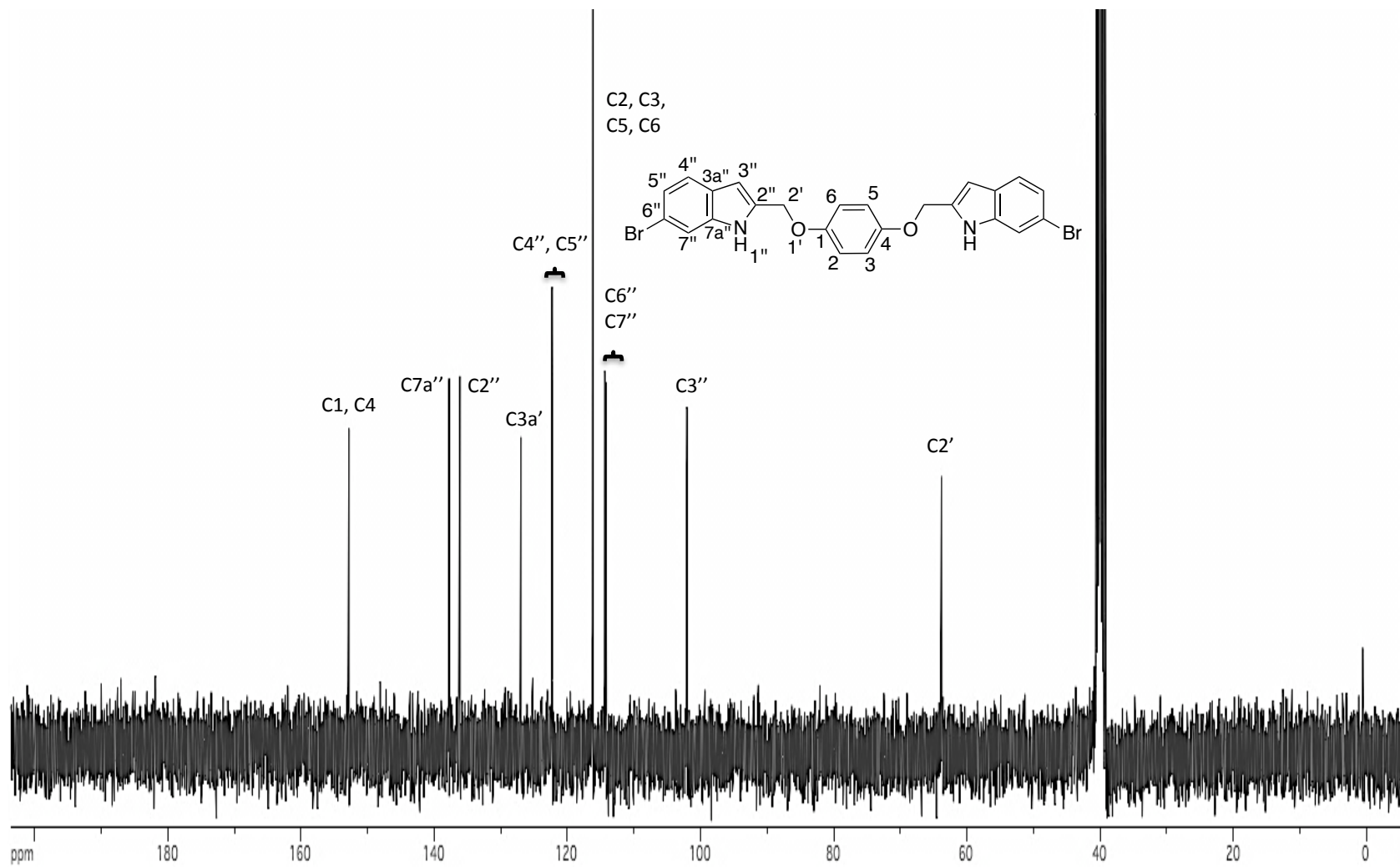
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **82** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz



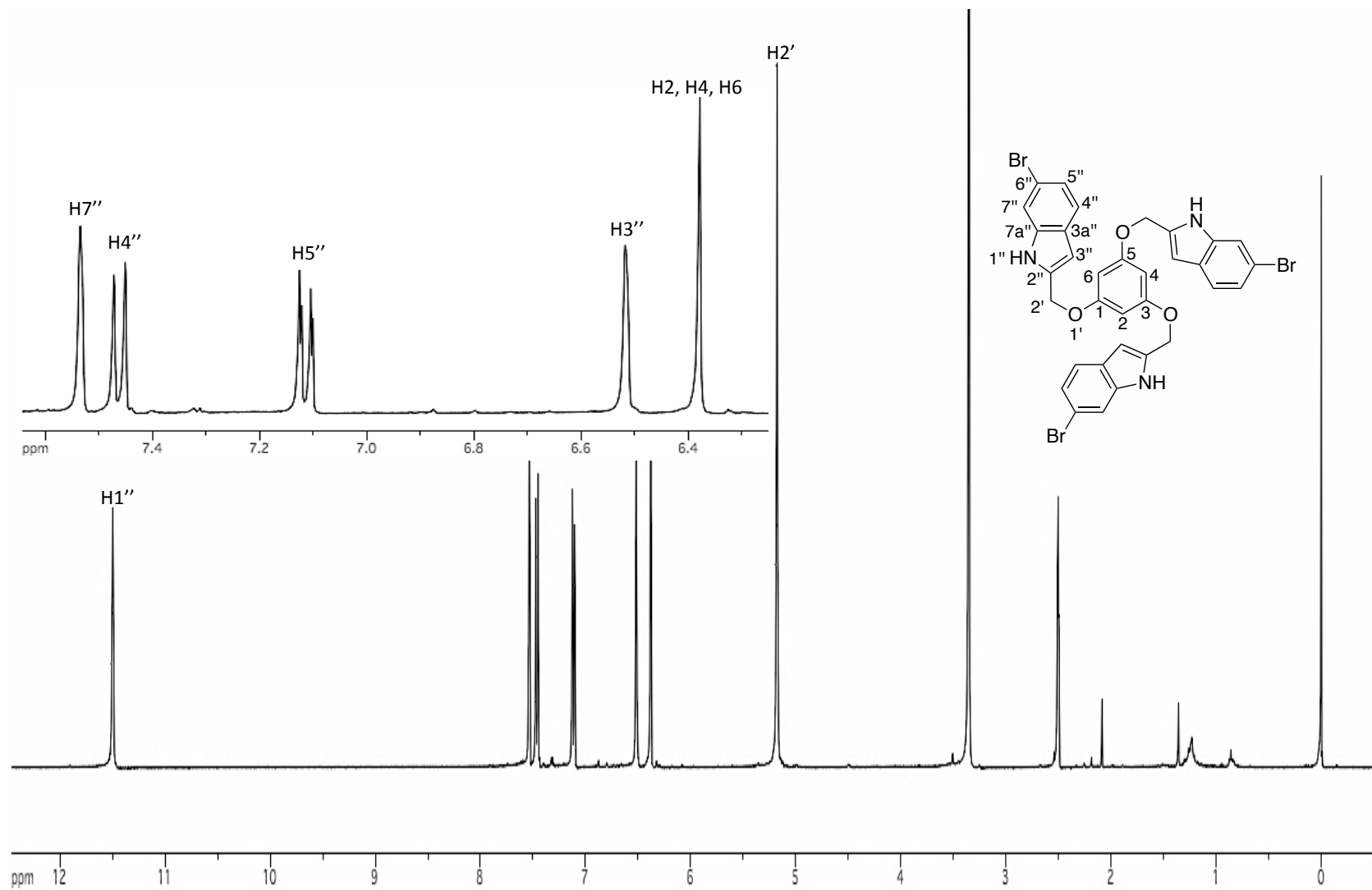
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **82** en $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz



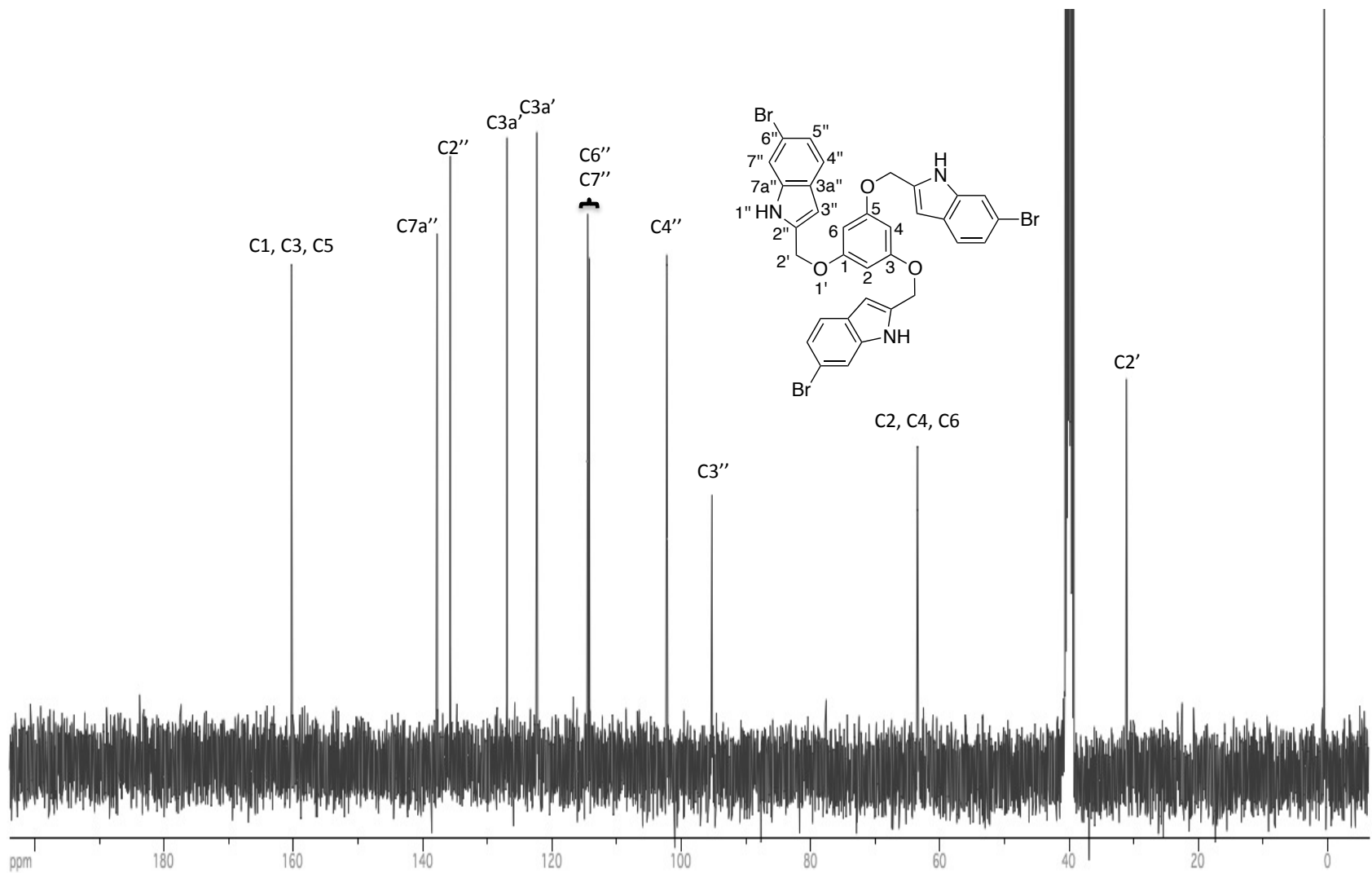
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **83** en $\text{DMSO}-d_6$ a 400 MHz



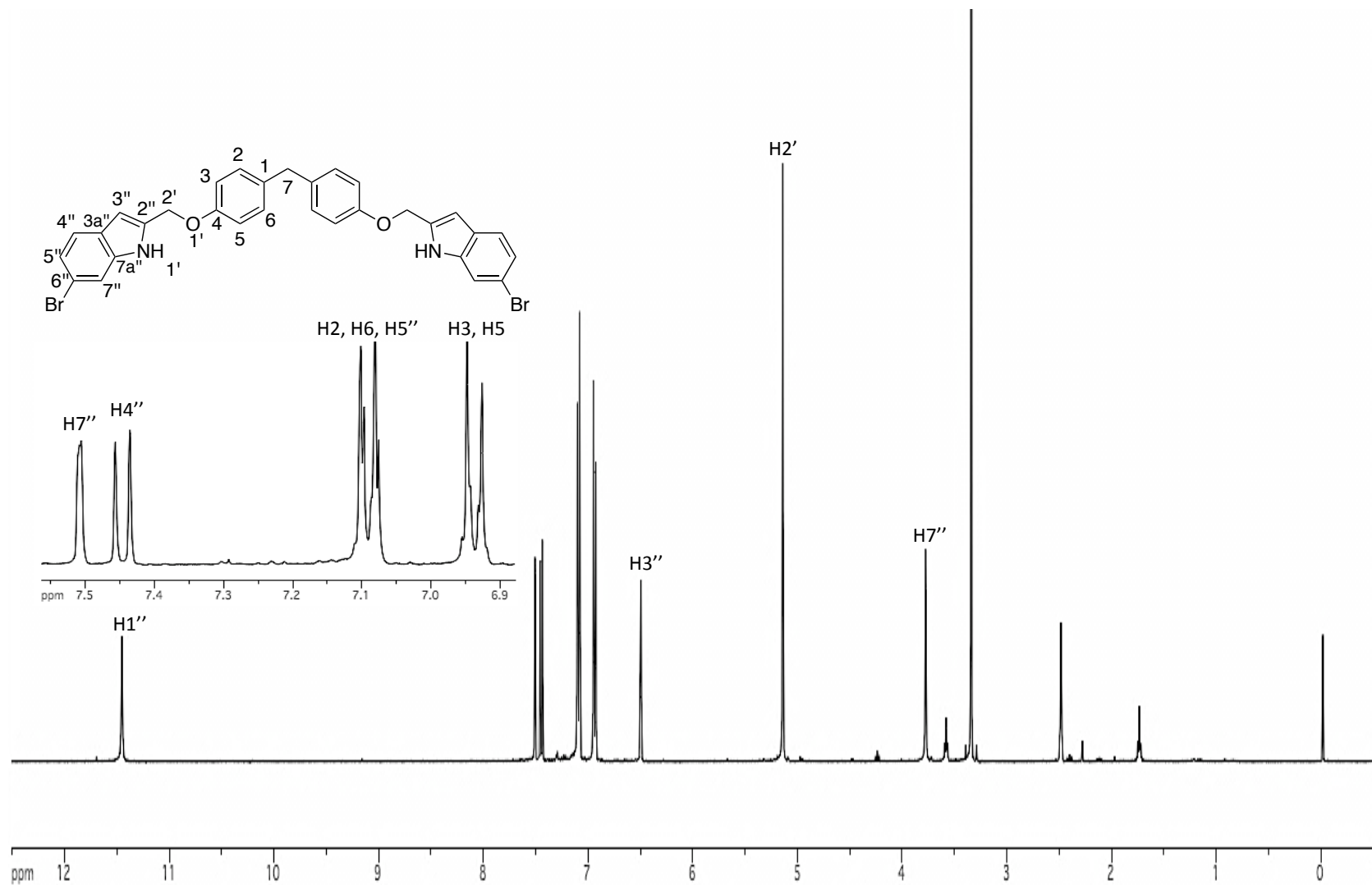
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **83** en $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz



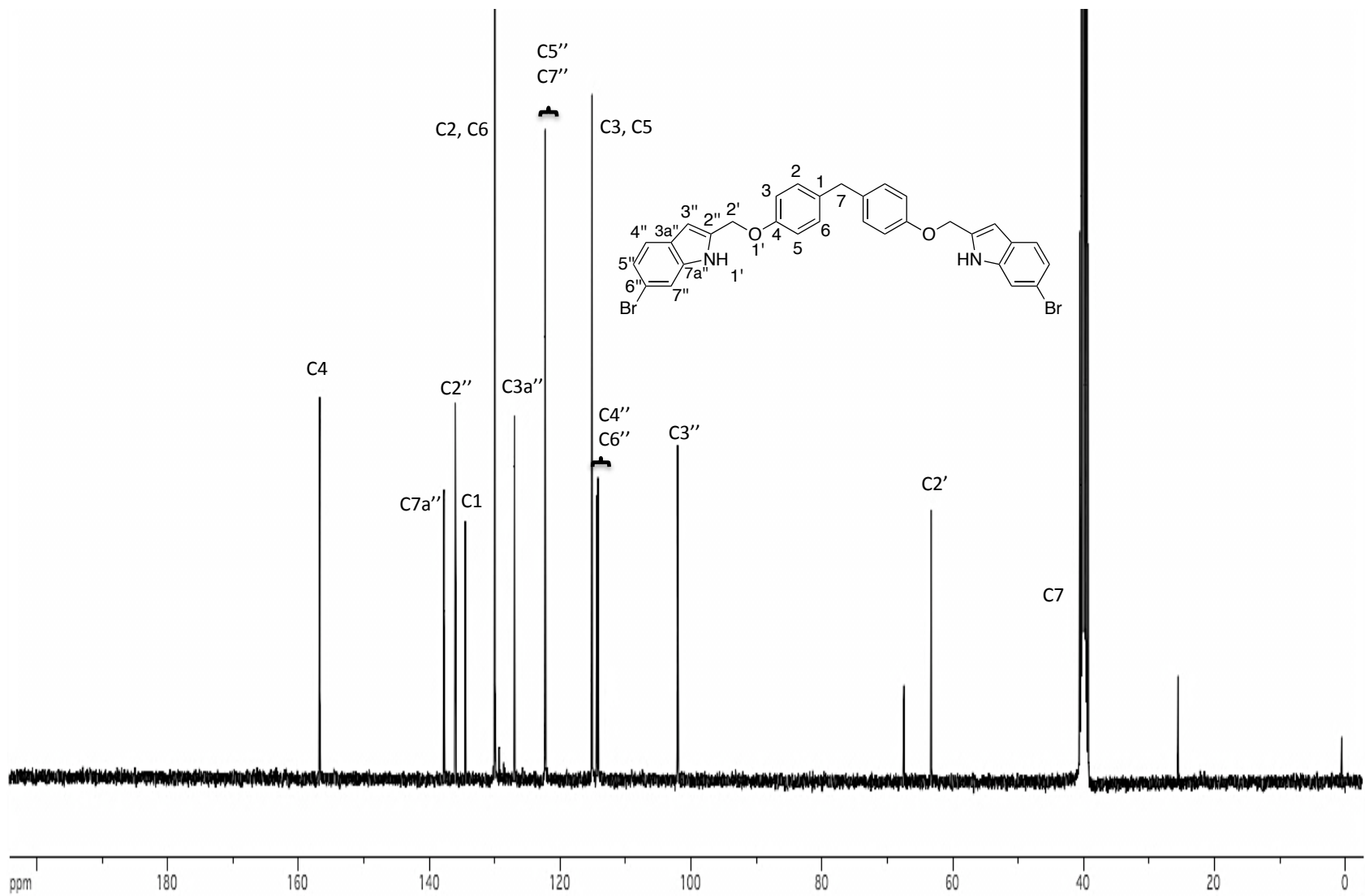
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **84** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz



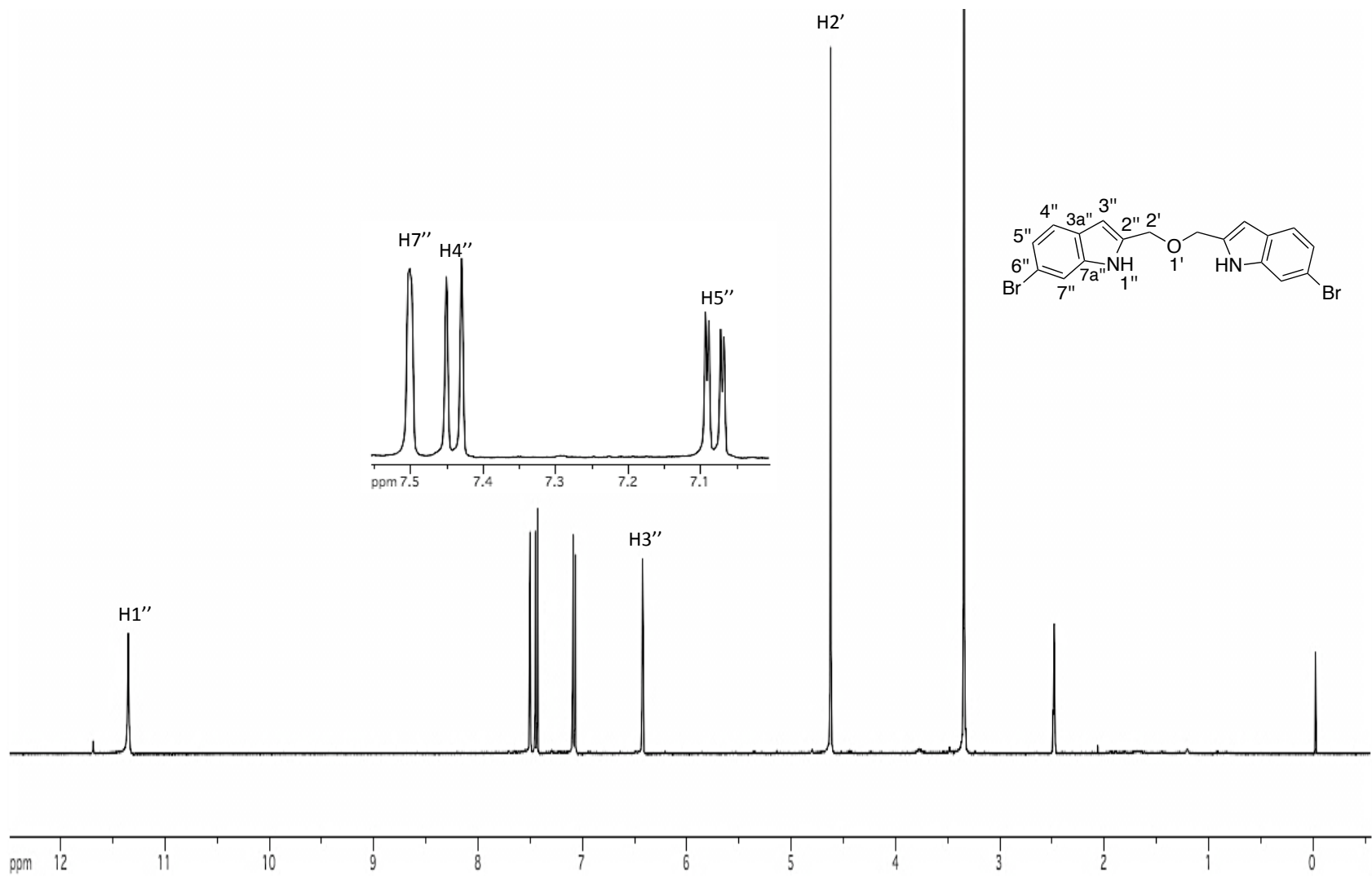
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **84** en $\text{DMSO-}d_6$ 100 MHz



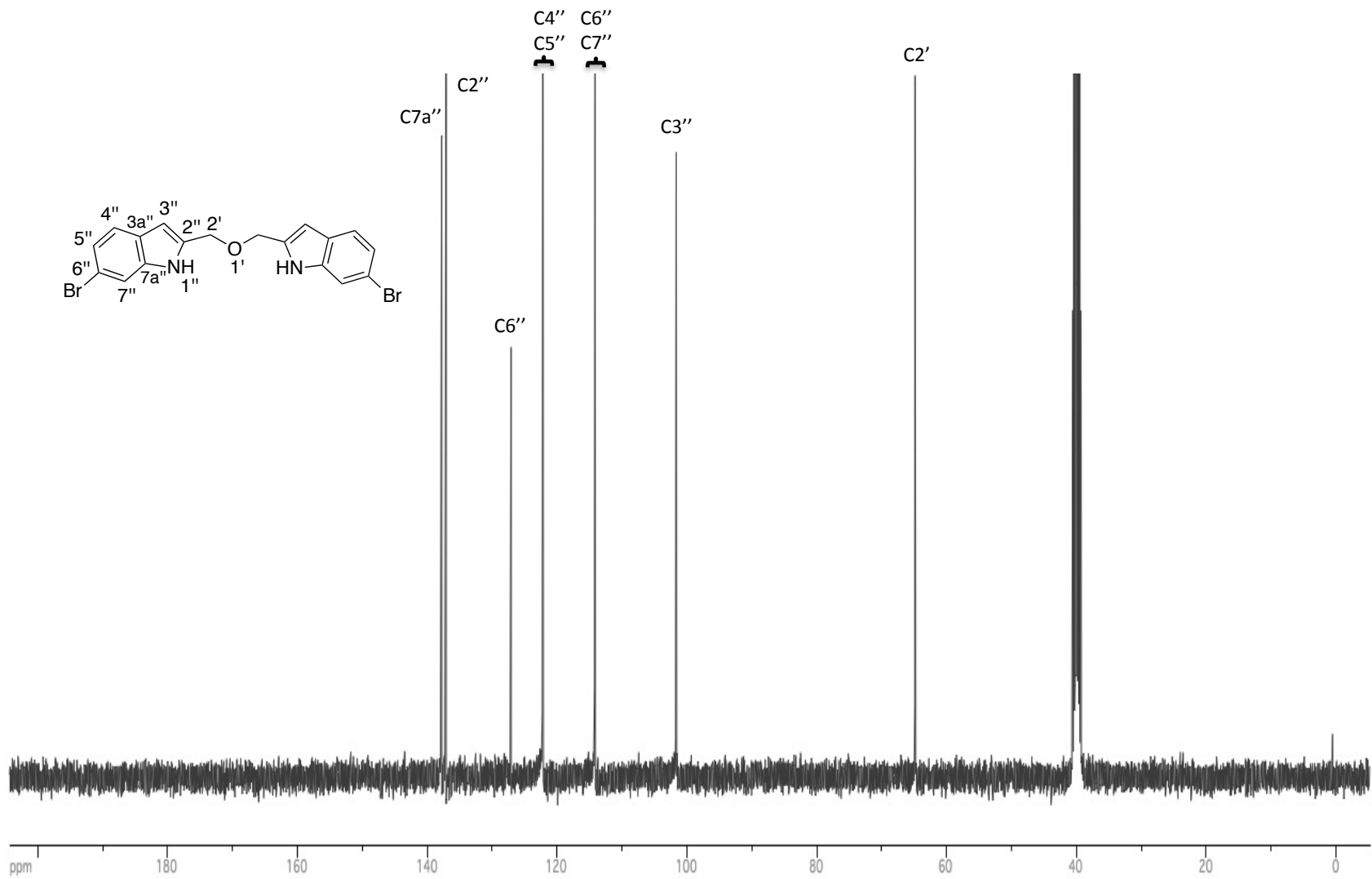
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **86** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz



Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **86** en $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz



Espectro de RMN de ^1H del compuesto **87** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz



Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **87** en $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz