



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO  
DE HIDALGO**

**INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA**

---

---

**ÁREA ACADÉMICA DE QUÍMICA**

**SÍNTESIS DE INDOLES Y PIRROLES MEDIANTE  
REACCIONES DE ACOPLAMIENTOS CRUZADOS**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
DOCTOR EN QUÍMICA**

**PRESENTA:**

**Q.F.B. ISMAEL VALOIS ESCAMILLA**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**DR. ALEJANDRO ÁLVAREZ HERNÁNDEZ**

**MINERAL DE LA REFORMA, HIDALGO. 2011**



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO**  
**INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA**  
**DIRECCIÓN**

M. en A. JULIO CESAR LEINES MEDECIGO  
DIRECTOR DE CONTROL ESCOLAR  
P R E S E N T E

Por este conducto le comunico que el jurado asignado al pasante del *Doctorado en Química* **Q. F. B. Ismael Valois Escamilla**, quien presenta el trabajo de titulación "**Síntesis de indoles y pirroles mediante reacciones de acoplamientos cruzados**", después de revisar el trabajo en reunión de Sinodales ha decidido **autorizar la impresión** del mismo, hechas las correcciones que fueron acordadas.

A continuación se anotan las firmas de conformidad de los integrantes del jurado:

PRESIDENTE: **Dr. Antonio Rafael Tapia Benavides (AAQ)**

SECRETARIO: **Dra. Ángela Margarita Tlahuextlil Romero (AAQ)**

PRIMER VOCAL: **Dr. Alejandro Álvarez Hernández (AAQ)**

SUPLENTE: **Dra. Verónica Salazar Pereda (AAQ)**

Sin otro particular, reitero a usted la seguridad de mi atenta consideración.

**ATENTAMENTE**  
**"AMOR, ORDEN Y PROGRESO"**  
Mineral de la Reforma, Hgo., 28 de Enero 2011  
**DIRECTOR**

M. en C. **OCTAVIO CASTILLO ACOSTA**



Este trabajo se realizó en el Centro de Investigaciones Químicas de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, dirigido por el Dr. Alejandro Álvarez Hernández y desarrollado con una beca (Registro 203338) otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología

Este trabajo se llevó a cabo con el apoyo financiero del Proyecto de Ciencia Básica 2006 Conacyt 61247 "Síntesis de Indoles y Pirroles Mediante Reacciones de Acoplamiento Cruzados"



## ***AGRADECIMIENTOS***

Durante todos estos años he conocido y compartido momentos con muchas personas que me han apoyado, no sólo en lo académico y en lo científico, sino también en lo personal. A todas ellas, y sin dejar a nadie en el olvido, quiero agradecerles su tiempo, sus palabras y su apoyo.

Agradezco a Dios por la oportunidad que me ha dado en la vida y por acompañarme en todo momento.

Quiero agradecer a mis padres Guadalupe y Santiago por todo el apoyo brindado no solo durante el desarrollo de esta tesis, sino desde siempre, por su comprensión y ayuda en todo momento. Me han enseñado a encarar las adversidades sin perder nunca la dignidad ni desfallecer en el intento. Me han dado todo lo que soy como persona, mis valores, mis principios, mi perseverancia y mi empeño, todo ello con una gran dosis de amor y sin pedir nunca nada a cambio. ¡En todo lo que me salga bien, ustedes tienen parte de merito!

A mi esposa Sandra, por su paciencia, por su comprensión, por su empeño, por su amor, por ser tal y como es. Es la persona que más directamente ha sufrido las consecuencias del trabajo realizado. Realmente ella me llena por dentro para conseguir un equilibrio que me permita dar el máximo de mí. Nunca le podré estar suficientemente agradecido.

A mi hijo, Rodrigo. Su nacimiento es lo mejor que me ha pasado y ha venido a este mundo para darme el último empujón para terminar el trabajo. Es sin duda mi referencia para el presente y para el futuro.

A mis hermanos Santy y Lupita, gracias por brindarme su ayuda en todos los aspectos.

A mis tías Ana y Blanca, que suerte tener tías como ustedes, a veces me asusta pensar lo mucho que me dan para lo poco que reciben a cambio, gracias por apoyarme tanto.

A todos mis familiares, abuelos, tíos, primos y suegros, que de alguna manera han contribuido a este trabajo con su afecto y apoyo.

A mis compañeros del CIQ Sandra, Yucundo, Felipe, Micaela, Gabriela, Mario y Alejandro por la amistad que me han brindado.

De manera muy especial agradezco a mis amigas Rosa María y Berenice quienes me han brindado apoyo y compañía en momentos de flaqueza e incertidumbre.

A mis compañeros de la Universidad de Guanajuato, Angélica, Oswaldo, Mayra, Ismael, Fabiola, Orlando, Azael y José Luis, gracias por hacer tan agradable mi estancia.

Al Dr. Oscar Rodolfo Suárez Castillo, por su paciencia y disposición para ayudar con el equipo de RMN.

Al Dr. Luis Gerardo Zepeda Vallejo (Escuela Nacional de Ciencias Biológicas), por el apoyo con la espectrometría de masas de alta resolución.

A los miembros del comité tutorial, Dr. Antonio Rafael Tapia Benavides, Dra. Ángela Margarita Tláhuextl Romero y Dra. Verónica Salazar Pereda, gracias por las contribuciones, consejos y revisión de este trabajo.

Un agradecimiento muy especial para el Dr. Eduardo Peña Cabrera (Universidad de Guanajuato), por aceptarme y brindarme la oportunidad de trabajar en su grupo. Más que mi tutor durante la estancia en la Universidad de Guanajuato, ha sido un amigo, siempre dispuesto a hablar de química y con una palabra de ánimo cuando las cosas no salían bien, gracias por todo.

Agradezco sinceramente a mi director y tutor de Tesis, Dr. Alejandro Álvarez Hernández, su esfuerzo y dedicación. Sus conocimientos, su orientación, su manera de trabajar, su persistencia, su paciencia y su motivación, han sido fundamentales para mi formación. Él ha inculcado en mí un sentido de seriedad, responsabilidad y rigor académico sin los cuales no podría tener una formación completa como investigador. A su manera, ha sido capaz de ganarse mi lealtad y admiración, así como sentirme en deuda con él por todo lo recibido durante el periodo de tiempo que ha durado esta Tesis Doctoral.

***ESTE TRABAJO FUE PRESENTADO EN LOS SIGUIENTES CONGRESOS:***

- **Valois-Escamilla, I.,** Álvarez-Hernández, A. “Reacciones de Sonogashira en *o*-iodo anilinas” 6ª Reunión de la Academia de Química Orgánica. Toluca, Edo. de México. Abril de 2010.
- **Ismael Valois Escamilla** “Síntesis de indoles mediante reacciones de acoplamiento cruzados” Primer Simposio de Investigación del Posgrado de Química 2009. Pachuca, Hgo. Noviembre de 2009.
- Alejandro Álvarez Hernández e **Ismael Valois Escamilla** “Preparación de indoles mediante reacciones de acoplamiento cruzados” Cátedra Nacional de Química “Dr. Mario Molina Henríquez”. Toluca, Edo. de México. Junio de 2009.
- **Ismael Valois Escamilla,** Eduardo Peña Cabrera y Alejandro Álvarez Hernández “Funcionalización de Bodipys” 5ª Reunión de la Academia de Química Orgánica. Zacatecas, Zac. Mayo de 2009.
- **Ismael Valois-Escamilla** y Alejandro Álvarez Hernández “Preparación de indoles mediante reacciones de acoplamiento cruzados” 5ª Reunión de la Academia de Química Orgánica. Zacatecas, Zac. Mayo de 2009.
- **Ismael Valois Escamilla,** Eduardo Peña Cabrera y Alejandro Álvarez Hernández “Funcionalización de Bodipys” 9º Taller Jóvenes en la Investigación Química. México DF Noviembre de 2008.

# Studies on the Deprotection of Triisopropylsilylacetylenes.

Ismael Valois Escamilla, Luis Felipe Rangel Ramos, Javier Sánchez Escalera and  
Alejandro Álvarez Hernández.\*

Centro de Investigaciones Químicas, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Ciudad Universitaria, Carretera Pachuca Tulancingo Km 4.5 s/n. Col. Carboneras Mineral de la Reforma, Hidalgo México 42184. México.

\*author to whom correspondence should be addressed:

**alvarez@uaeh.edu.mx**

alalvareher@yahoo.com

**Abstract:** Several conditions to deprotect triisopropylsilyl arylacetylenes were examined. The triisopropylsilyl protecting group was efficiently removed under mild conditions with 1.5 equiv. of AgF in methanol, a protocol recently reported by Kim. A mixture of AgNO<sub>3</sub>/KF gave lower yields. Other conditions using combinations of a transition metal, Cu(I), Co(II), Hg(II), and KF failed to react or produced decomposition. The AgF deprotection of TIPS-acetylenes allowed preparation of aryl and heteroaryl terminal alkynes.

**Keywords:** desilylation, silver fluoride, alkyne protecting group, TIPS-acetylene

*ARTICULO ENVIADO A LA REVISTA DE LA SOCIEDAD DE QUÍMICA DE MÉXICO*

# Study of the reactivity of squarylferrocenes. Addition of amines and aminoesters

Fabián Villanueva-García,<sup>a</sup> Priscilla Reyes,<sup>b</sup> Keith H. Pannell,<sup>b</sup>  
Alejandro Álvarez-Hernández,<sup>c</sup> Ismael Valois,<sup>c</sup> Juan M. Juárez-Ruiz,<sup>a</sup>  
Juan O. Flores-Rizo,<sup>a</sup> and Eduardo Peña-Cabrera<sup>a\*</sup>

<sup>a</sup>*Departamento de Química. Universidad de Guanajuato. Col. Noria Alta S/N.  
Guanajuato, GTO 36050, Mexico*

<sup>b</sup>*Chemistry Department, University of Texas at El Paso. El Paso, TX 79968-0513, U.S.A.*

<sup>c</sup>*Centro de Investigaciones Químicas, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.  
Carretera Pachuca-Tulancingo Km. 4.5. Cd. Universitaria, Mineral de la Reforma,  
Hidalgo 42076, Mexico*

*E-mail: eduardop@quijote.ugto.mx*

---

## Abstract

The reactivity of squarylferrocenes was studied in the addition of several *N*-centered nucleophiles. A total of seven simple amines (primary and secondary) were added to both monosquarylferrocene and 1,1'-bissquarylferrocene to generate 14 ferrocenylsquaramides in 85-98%. Likewise, five aminoesters were added to the same scaffolds to produce a novel family of 10 ferrocene-aminoester conjugates in good to excellent yields (57-95%).

**Keywords:** Ferrocene, squaryl esters, cyclobutenediones,  $\alpha$ -aminoesters

---

ARTICULO ENVIADO A LA REVISTA ARKIVOC

# ÍNDICE

<i>Índice General</i>	i
<i>Abreviaturas, Acrónimos y Símbolos</i>	iv
<i>Índice de Compuestos Sintetizados</i>	vi
<b>CAPÍTULO 1</b>	
<b><i>Síntesis de 6-bromo,2 -arilindoles</i></b>	<b>1</b>
1.1 Introducción	1
1.2 Antecedentes	4
1.2.1 Métodos de síntesis de indoles	4
1.2.1.1 Síntesis de Fischer	4
1.2.1.2 Síntesis de Japp-Klingeman	5
1.2.1.3 Arilación de la hidrazona de benzofenona catalizada por paladio	5
1.2.1.4 Hidroaminación de alquinos catalizada por metales	6
1.2.1.5 Hidroformilación de alquenos catalizada por metales	7
1.2.1.6 Síntesis de Leimgruber-Batcho	8
1.2.1.7 Reacción de heteroanulación de Larock	8
1.2.1.8 Ciclación de 2-alquínilanilinas	9
1.2.1.8.1 Ciclación con alcóxidos	9
1.2.1.8.2 Síntesis de Castro	10
1.2.1.8.3 Ciclación promovida por paladio	10
1.2.1.8.4 Ciclación electrofílica promovida por yodo	12
1.2.2 Reacciones de acoplamientos cruzados	13
1.2.3 Reacción de Sonogashira	15

1.3 Bibliografía	17
1.4 Justificación	20
1.5 Objetivo	22
1.6 Discusión de resultados	23
1.7 Conclusiones	45
1.8 Parte experimental	46
1.8.1 Generalidades	46
1.8.2 Procedimiento para la preparación de ácido 5-bromo-2-iodobenzoico (1.43) a partir de ácido 2-iodobenzoico (1.9)	47
1.8.3 Procedimiento para la preparación de 5-bromo-2-iodofenil-bencilcarbamato (1.44) a partir de ácido 5-bromo-2-iodobenzoico (1.43)	47
1.8.4 Procedimiento general de la reacción de Sonogashira quimio-selectiva de 5-bromo-2-iodofenil-bencilcarbamato (1.44) y aril alquinos (1.29)	48
1.8.5 Procedimiento general de la reacción de ciclación de 5-bromo-2-(etinil)fenilbencilcarbamatos (1.45) con fluoruro de tetrabutilamonio. Obtención de 6-bromo, 2-arilindoles (1.46)	54
1.9 Espectros de RMN de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$	59
1.10 Bibliografía	122
<b><i>CAPÍTULO 2</i></b>	
<b><i>Funcionalización de BODIPYs mediante reacciones de acoplamientos cruzados</i></b>	124
2.1 Introducción	124
2.2 Antecedentes	125
2.2.1 Métodos de síntesis de BODIPYs	125
2.2.1.1 Síntesis de BODIPYs a partir de pirroles y coluros de acilo	125
2.2.1.2. Síntesis de BODIPYs a partir de pirroles y anhídridos	126

2.2.1.3 Síntesis de BODIPYs a partir de pirroles y aldehídos	126
2.2.1.4 Síntesis de BODIPYs a partir de cetopirroles y pirrolcarbaldehídos	127
2.2.1.5 Síntesis de BODIPYs a partir de pirrol y tiofosgeno	127
2.2.1.6 Síntesis de BODIPYs a partir de amoniaco y acetofenonas	128
2.2.2 Reactividad de los BODIPYs	128
2.2.3 Acoplamiento de Liebeskind-Srogl	131
2.2.4 Mecanismo del acoplamiento de Liebeskind-Srogl	133
2.3 Justificación	135
2.4 Objetivo	136
2.5 Discusión de resultados	137
2.6 Conclusiones	141
2.7 Parte experimental	142
2.7.1 Generalidades	142
2.7.2 Procedimiento para la síntesis del 8-(Tiometil)-4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (8-tiometil-BODIPY)	143
2.7.3 Procedimiento general para la reacción de acoplamiento cruzado de Liebeskind-Srogl del 8-Tiometil-BODIPY con ácidos borónicos	144
2.7.4 Procedimiento general para la reacción de acoplamiento cruzado de Stille de los 8-(halo-aril)-BODIPYs con bis-(tributilestanil)acetileno	146
2.8 Espectros de RMN de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$	149
2.9 Bibliografía	173



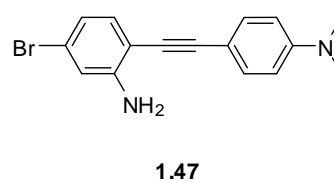
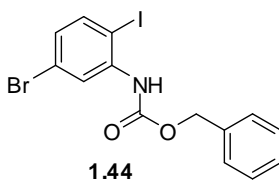
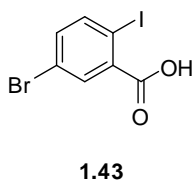
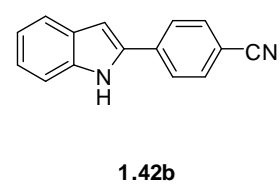
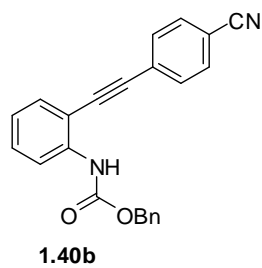
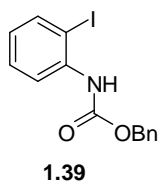
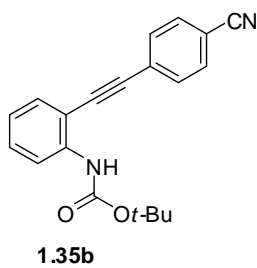
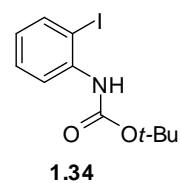
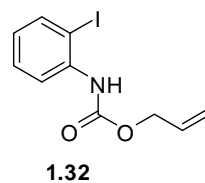
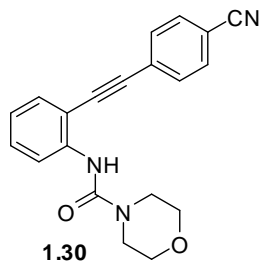
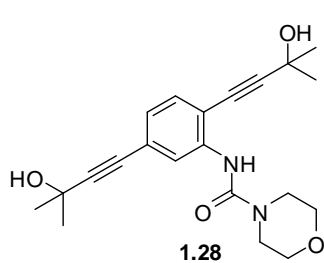
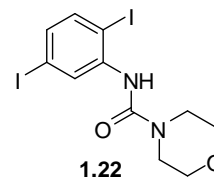
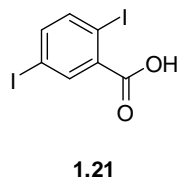
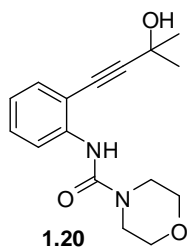
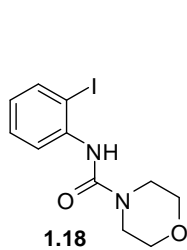
## ***ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS Y SÍMBOLOS***

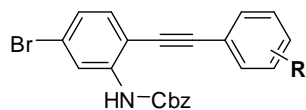
$\delta$	Desplazamiento químico
°C	Grados centígrados
Å	Angstroms
Ad	Adamantil
AcOEt	Acetato de etilo
Bn	Bencilo
Boc	tert-butoxicarbonilo
CbzCl	Bencilcloroformiato
CCF	Cromatografía en capa fina
cm	Centímetro
CuTC	Tiofen-2-carboxilato de cobre (I)
d	Doble
dd	Doble de doble
ddd	Doble de doble de doble
DDQ	Diclorodicianoquinona
dppf	1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno
dt	Doble de triple
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
equiv.	Equivalentes
g	Gramos
h	Horas
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
m	Múltiple

mg	Miligramos
MHz	Megahertz
min	Minutos
mg	Miligramos
mL	Mililitros
mmol	Milimoles
MSAR	Masas de alta resolución
N <sub>2</sub>	Nitrógeno molecular
NBS	N-Bromosuccinimida
ppm	Partes por millón
R <sub>f</sub>	Factor de retención
RMN	Resonancia magnético nuclear
sa	Singulete ancho
<i>t</i> Bu	tert-butilo
td	Triple de dobles
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TFF	Tri-2-furilfosfina
THF	Tetrahidrofurano
TIPS	Triisopropilsilil
TMS	Tetrametilsilano
t	Triplete
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
L-S	Acoplamiento Liebeskind-Srogl
pf	Punto de fusión
μL	Microlitros

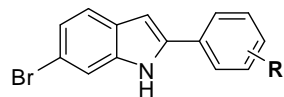
# ÍNDICE COMPUESTOS SINTETIZADOS

## CAPÍTULO 1



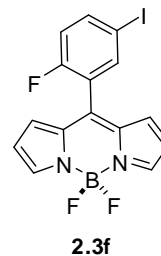
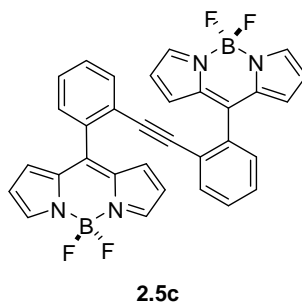
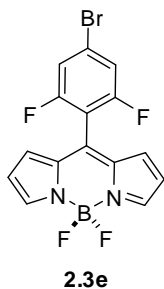
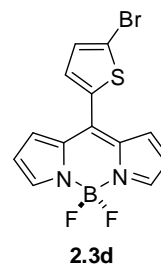
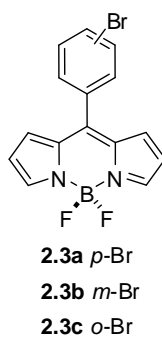
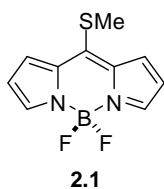


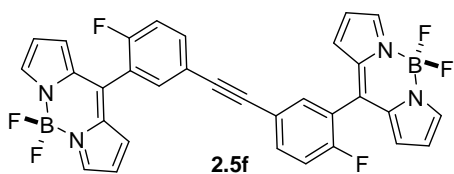
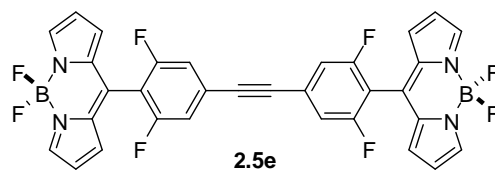
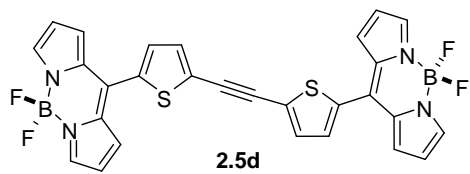
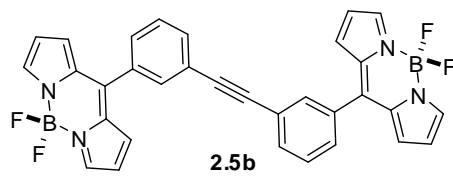
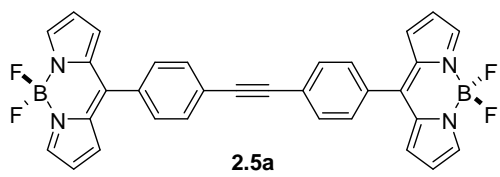
R	compuesto
H	1.45a
4-CN	1.45b
4-NO <sub>2</sub>	1.45c
4-COCH <sub>3</sub>	1.45d
4-CHO	1.45e
2-CHO	1.45f
4-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1.45g
4-F	1.45h
4-CH <sub>3</sub>	1.45i
3-CH <sub>3</sub>	1.45j
2-CH <sub>3</sub>	1.45k
4-OCH <sub>3</sub>	1.45l
3-OCH <sub>3</sub>	1.45m
2-OCH <sub>3</sub>	1.45n
4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1.45o



R	compuesto
H	1.46a
4-CN	1.46b
4-NO <sub>2</sub>	1.46c
4-COCH <sub>3</sub>	1.46d
4-CHO	1.46e
4-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1.46g
4-F	1.46h
4-CH <sub>3</sub>	1.46i
3-CH <sub>3</sub>	1.46j
2-CH <sub>3</sub>	1.46k
4-OCH <sub>3</sub>	1.46l
3-OCH <sub>3</sub>	1.46m
2-OCH <sub>3</sub>	1.46n

## CAPÍTULO 2



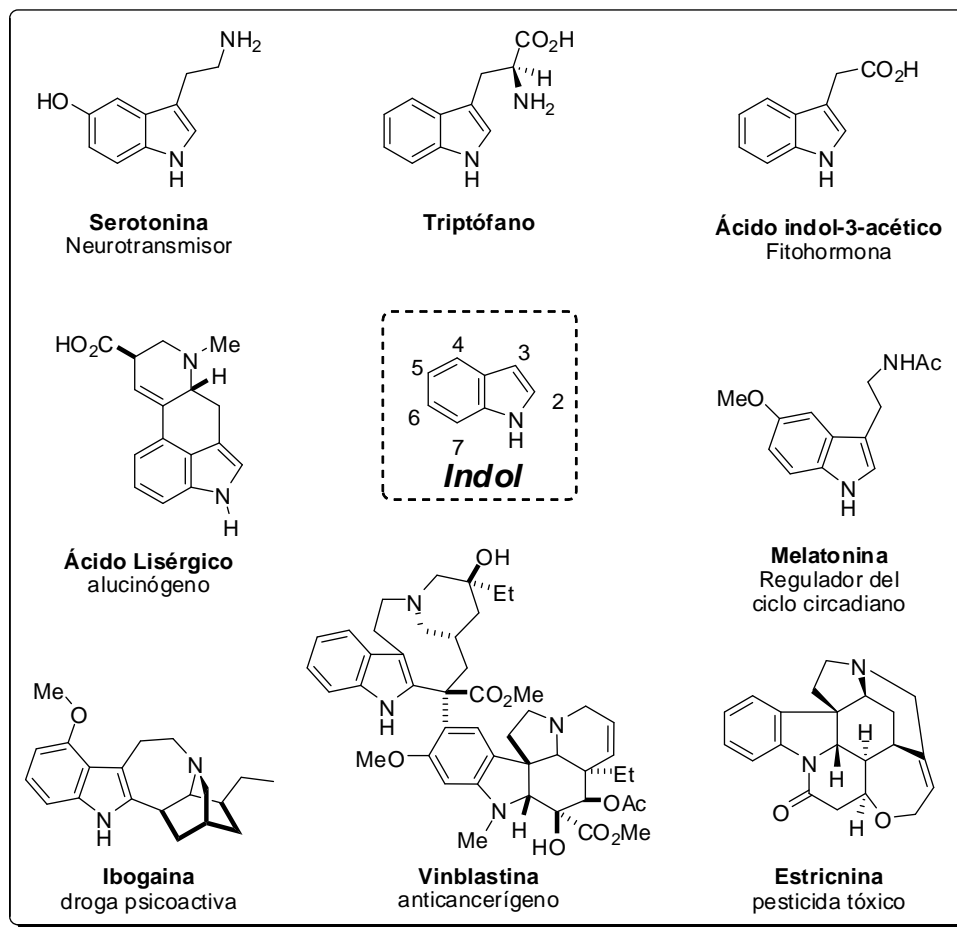


## CAPÍTULO 1

## SÍNTESIS DE 6-BROMO, 2-ARILINDOLES

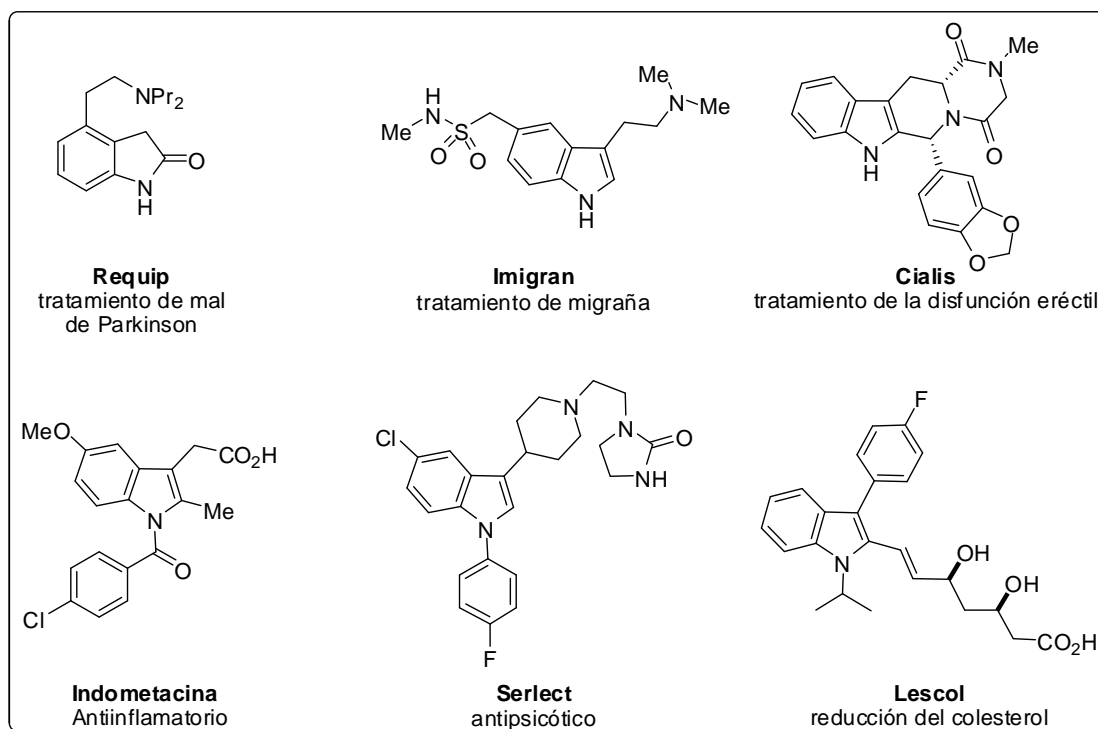
## 1.1 INTRODUCCIÓN

El indol es uno de los heterociclos más importantes debido a que se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza y tiene una enorme importancia en la industria farmacéutica. Muchos productos naturales aislados de organismos terrestres y marinos incorporan en su estructura el núcleo indólico y poseen actividad biológica importante.<sup>1-5</sup> Por ejemplo, el triptófano es un aminoácido esencial derivado del indol y es precursor del ácido indol-3-acético que es una fitohormona, y de la serotonina y la melatonina que son dos biomoléculas reguladoras de gran importancia para la vida animal.<sup>6,7</sup> Otros ejemplos de indoles de origen natural y sintético se muestran en el Figura 1.1.



**Figura 1.1.** Estructura del indol y precursores con actividad biológica.

El indol es una estructura privilegiada por su capacidad de unirse selectivamente a diversos receptores biológicos y muchos compuestos sintéticos basados en el núcleo de indol se usan como fármacos. Algunos ejemplos se ilustran en el Figura 1.2.<sup>8,9</sup>

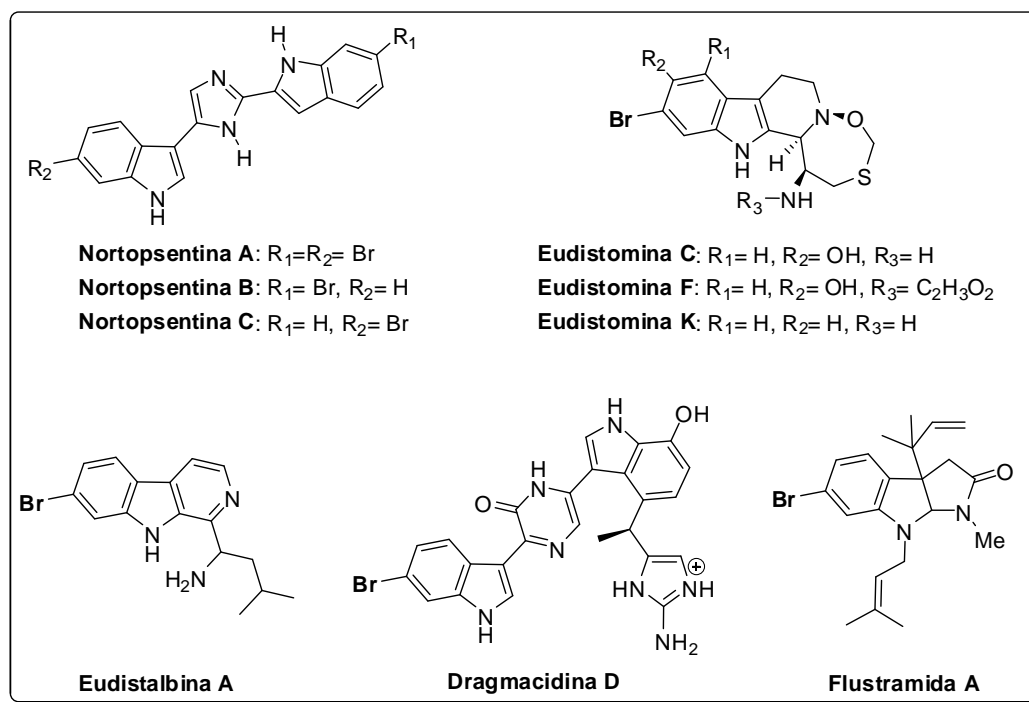


**Figura 1.2.** Fármacos que contienen el núcleo de indol.

Existe una familia de indoles y bis indoles aislada de diversos organismos marinos que ha despertado mucho interés por sus posibles aplicaciones biomédicas debido a que han mostrado actividad citotóxica, antiviral y antimicrobial, entre otras.<sup>1,10-13</sup> (Figura 1.3). Es muy interesante que algunos de estos compuestos contienen un átomo de bromo en la posición C6, algo que resulta inusual en indoles provenientes de organismos terrestres pero que es común en indoles de origen marino.

Desde el punto de vista de la síntesis orgánica, los 6-bromoindoles no se pueden obtener por bromación directa del indol, el cual lleva a cabo reacciones de sustitución electrofílica aromática en el anillo de 5 miembros, en las posiciones C2 y C3, y aun cuando estos sitios del indol están bloqueados la posición más reactiva del indol hacia la sustitución electrofílica es el C5. En otras palabras, la posición C6 del indol no puede ser

funcionalizada selectivamente. En términos generales, la síntesis química de un indol sustituido en el anillo de benceno depende de elaborar precursores arilo que ya contienen los sustituyentes deseados o un grupo sustituible. Además, estos precursores deben ser adecuados para llevar a cabo la formación del anillo de cinco miembros. Por tanto, existe la oportunidad para desarrollar un método que permita preparar una amplia variedad de 6-bromoindoles de manera eficiente.



**Figura 1.3.** Ejemplos de 6-bromo indoles con actividad biológica, aislados de organismos marinos.



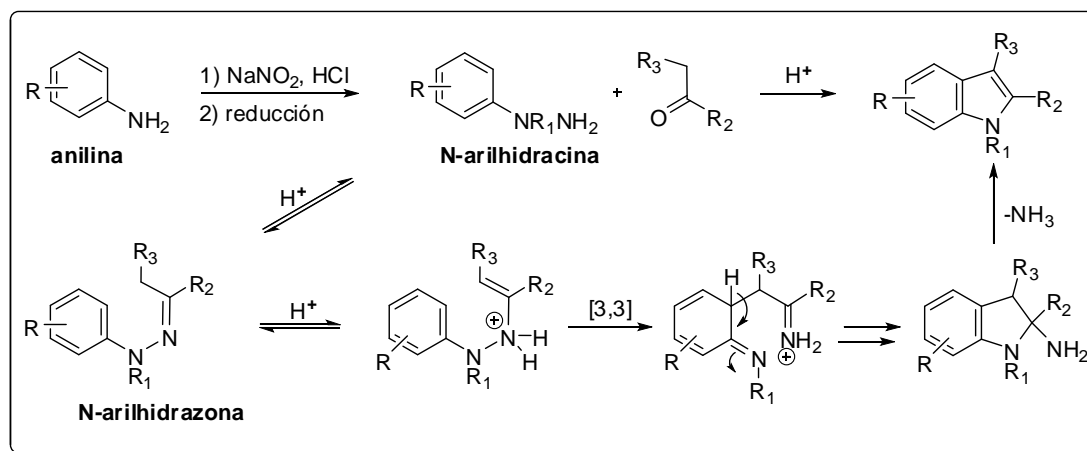
## 1.2 ANTECEDENTES

Desde la primera síntesis de indoles reportada por Baeyer<sup>14</sup> en 1868, los métodos de obtención de indoles<sup>15-19</sup> se siguen estudiando activamente hasta hoy. Dada la importancia de los indoles, la investigación de nuevas rutas sintéticas ha servido tanto para desarrollar nuevas reacciones químicas como para elaborar protocolos eficientes que buscan obtener amplia versatilidad, condiciones de reacción suaves, tolerancia a grupos funcionales, disponibilidad de materias primas y patrones de sustitución específicos de los compuestos de interés. Entre los métodos reportados para preparar indoles destacan algunos que han demostrado ser muy eficientes y de gran versatilidad y se enumeran a continuación.

### 1.2.1 MÉTODOS DE SÍNTESIS DE INDOLES

#### 1.2.1.1 Síntesis de Fischer.

Este método, desarrollado en 1883,<sup>20</sup> involucra la condensación de *N*-arilhidracinas y compuestos carbonílicos para formar hidrazonas, sobre las cuales ocurre secuencialmente tautomerización tipo imina-enamina, la enamina lleva a cabo un reordenamiento sigmatrópico [3,3] y una ciclación-aromatización que dan lugar a la obtención de indoles (Esquema 1.1).



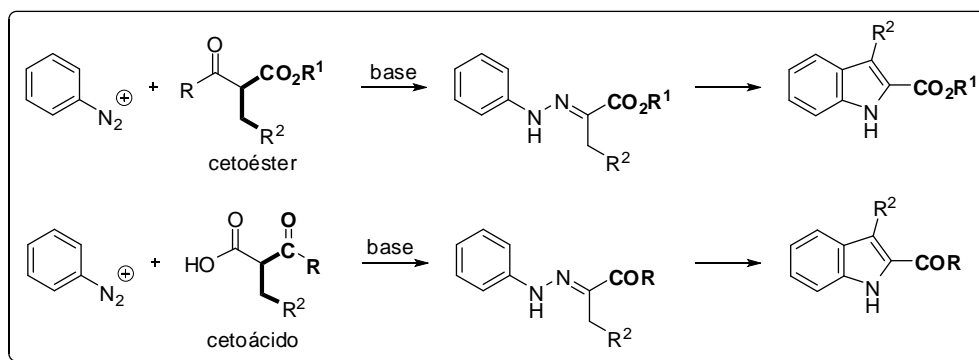
Esquema 1.1. Síntesis de Fischer en la preparación de Indoles.

Esta metodología se ha estudiado ampliamente y ha sido aplicada a la síntesis de indoles a partir de arilhidracinas y aldehídos o cetonas. A pesar de que las arilhidracinas deben

preparase, por diazotización de anilinas seguida de reducción, y su manejo es problemático en ocasiones, este método goza de mucha popularidad debido a su bajo costo en la preparación de indoles a gran escala. Además, el método posee una enorme versatilidad para tolerar gran variedad de substratos. Debido a esto, la síntesis de Fischer es el método más empleado para la preparación industrial de fármacos, por ejemplo: almotriptán,<sup>21</sup> avitriptán<sup>22</sup> y sumatriptán,<sup>22</sup> que son usados en el tratamiento contra la migraña y la indometacina<sup>23</sup> que es un antiinflamatorio no esterooidal.

### 1.2.1.2 Síntesis de Japp-Klingemann.

La reacción de Japp-Klingemann<sup>24</sup> provee una alternativa para preparar las arilhidrazonas empleadas en la reacción de Fischer ya que estas son formadas *in situ*. Así, la diazotización de una anilina genera una sal de arildiazonio que se trata *in situ* con  $\beta$ -cetoésteres enolizables que actúan como nucleófilos. La deacilación del producto, seguida de ciclación produce el indol-2-carboxilato correspondiente. Alternativamente, si se utilizan  $\beta$ -cetoácidos ocurre una descarboxilación formando 2-acilindoles (Esquema 1.2). La ventaja de este método reside en que no es necesario obtener por separado las arilhidracinas cuya preparación y manipulación puede resultar complicada en ocasiones.

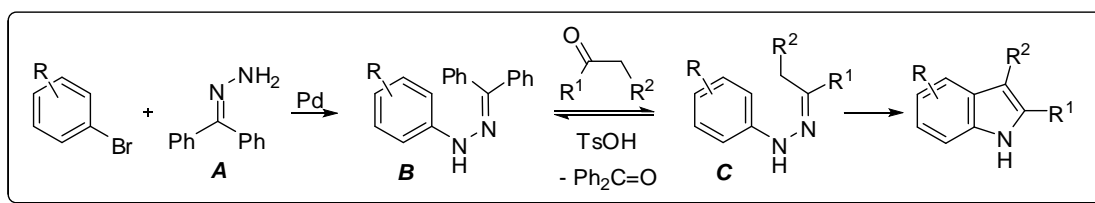


**Esquema 1.2.** Reacción de Japp-Klingemann en la síntesis de indoles.

### 1.2.1.3 Arilación de la hidrazona de benzofenona catalizada por paladio.

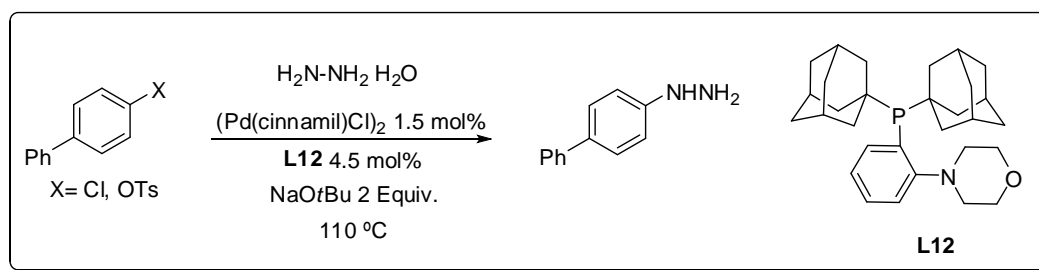
Como hemos visto, una limitante del método clásico de Fischer es la disponibilidad de las arilhidracinas y/o de las arilhidrazonas. Para superar esta desventaja, Buchwald y

colaboradores<sup>25</sup> reportaron un método en el cual las hidrazonas se preparan *in situ* a partir de las hidrazonas de *N*-arilbenzofenona (estructura **B** en el Esquema 1.3) que a su vez se obtienen de la reacción de la hidrazona **A**, comercialmente disponible, con bromuros de arilo catalizada por Pd. Las *N*-arilhidrazonas **B** son estables pero en la presencia de cetonas y ácido *p*-toluensulfónico sufren intercambio para formar difenilcetona y las hidrazonas enolizables **C** las cuales llevan a cabo la reacción de Fischer produciendo los indoles correspondientes en buenos rendimientos.



**Esquema 1.3.** Modificación de Buchwald a la síntesis de indoles de Fischer.

Recientemente Stradiotto y colaboradores<sup>26</sup> reportaron la reacción de acoplamiento cruzado de la hidracina con cloruros de arilo ó tosilatos de arilo para preparar directamente las arilhidracinas cuya disponibilidad era la principal desventaja del método de Fischer (Esquema 1.4)

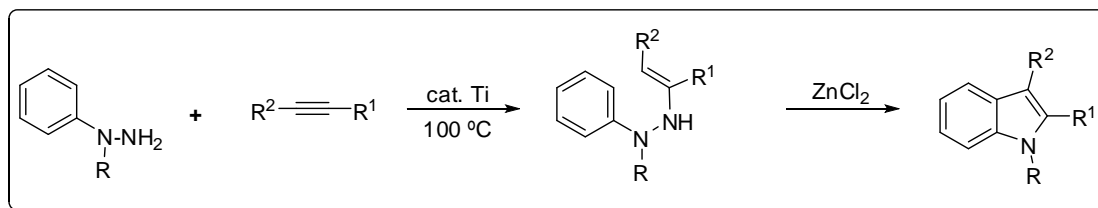


**Esquema 1.4.** Síntesis de arilhidracinas mediante reacción de acoplamiento cruzado.

#### 1.2.1.4 Hidroaminación de alquinos catalizada por metales.

Odom y colaboradores<sup>27</sup> reportaron una nueva variante para la síntesis de Fischer que incorpora la hidroaminación de alquinos (monosustituidos o disustituidos) con arilhidracinas catalizada por complejos de Ti para formar las hidrazonas requeridas en el método de Fischer. La ciclación de las arilhidrazonas se lleva a cabo de manera tradicional

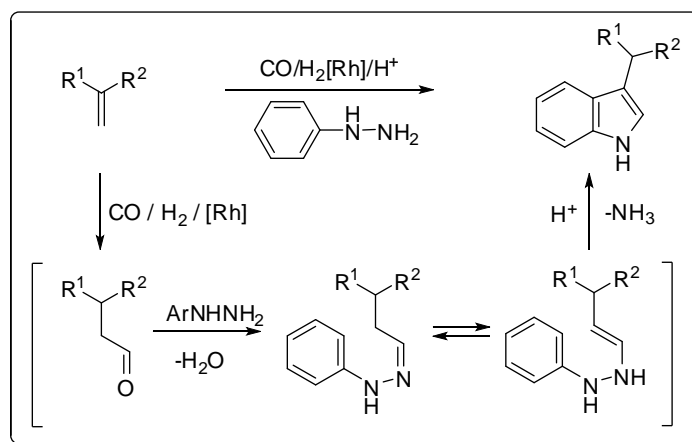
utilizando ácidos de Lewis, como cloruro de zinc, para obtener los indoles correspondientes (Esquema 1.5). Recientemente Beller y colaboradores<sup>28</sup> reportaron otra variante de la hidroaminación de alquinos con arilhidracinas empleando la catálisis con  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  ó  $\text{ZnCl}_2$ . Una vez formadas las hidrazonas, la reacción de Fischer ocurre de manera espontánea en las condiciones de reacción.



Esquema 1.5. Hidroaminación de alquinos en la síntesis de indoles.

### 1.2.1.5 Hidroformilación de alquenos catalizada por metales.

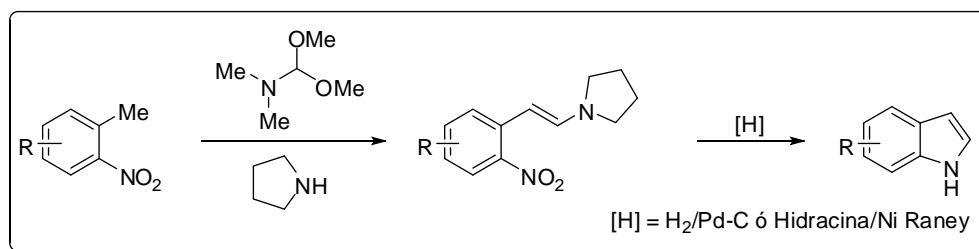
La reacción Fischer requiere de arilhidrazonas formadas a partir de compuestos carbonílicos como aldehídos y cetonas. La hidroformilación de alquenos<sup>29</sup> permite preparar aldehídos y aprovechando esta reacción Eilbracht y colaboradores<sup>30</sup> reportaron la preparación de indoles mediante un proceso en cascada que involucra la hidroformilación de alquenos en presencia de arilhidracinas. Las hidrazonas correspondientes se forman in situ y enseguida ocurre la reacción de Fischer. (Esquema 1.6).



Esquema 1.6. Hidroformilación de alquenos en la síntesis de indoles

### 1.2.1.6 Síntesis de Leimgruber-Batcho.

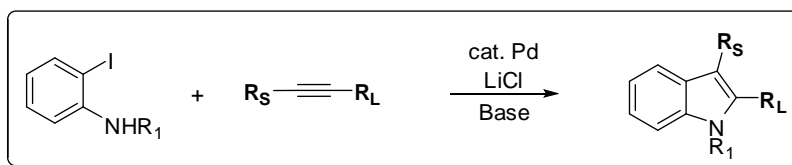
Esta síntesis es comúnmente empleada si se desea preparar indoles sin sustitución en las posiciones 2 y 3.<sup>31,32</sup> En el Esquema 1.7 se muestra como ejemplo la condensación del 2-nitrotolueno con el dimetilacetal de la dimetilformamida para obtener una enamina. La ciclación reductiva utilizando Pd/C/H<sub>2</sub> ó Ni/hidracina conduce a la formación del indol. Este método se ha aplicado en la síntesis de productos naturales<sup>33</sup> y farmacéuticos<sup>34</sup> pues tolera gran variedad de grupos funcionales **R**, no reducibles, sobre el nitrobenenceno.



Esquema 1.7. Reacción de Leimgruber-Batcho.

### 1.2.1.7 Reacción de heteroanulación de Larock.

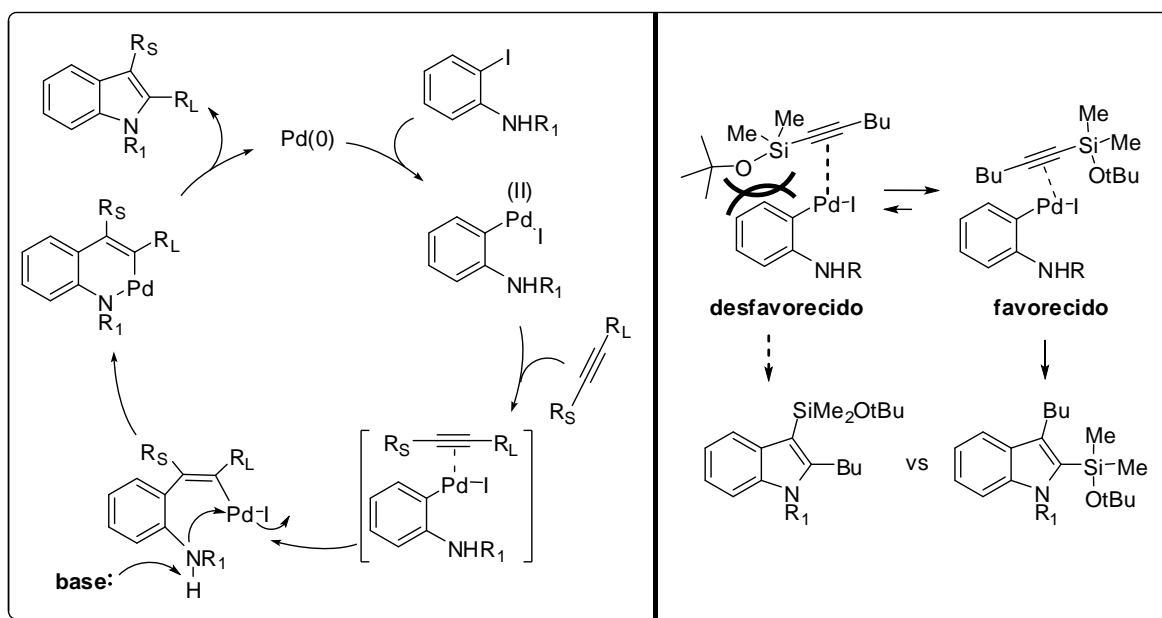
El método desarrollado por Larock<sup>35,36</sup> consiste en la reacción de ciclación de 2-iodo anilinas y alquinos disustituidos en presencia de un catalizador de Pd para formar indoles 2,3 disustituidos (Esquema 1.8). La reacción se ha estandarizado y los mejores resultados se obtienen generalmente cuando se emplean *N*-acetil, *N*-metil, *N*-tosil ó *N*-bencil 2-iodoanilinas como sustratos; Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ó K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base; LiCl o Bu<sub>4</sub>NCl como aditivos, Pd(OAc)<sub>2</sub> como fuente de paladio, PPh<sub>3</sub> como ligante y DMF como disolvente a 100°C.



Esquema 1.8. Reacción de Larock.

La reacción de Larock exhibe regioselectividad cuando la diferencia estérica entre los sustituyentes R<sub>S</sub> y R<sub>L</sub> en el alquino disustituido es considerable. De esta manera se generan indoles 2,3 disustituidos donde el grupo mas voluminoso (**R<sub>L</sub>**) en el alquino ocupa

la posición **C-2** en el indol. Particularmente, los silil alquinos se han empleado en el proceso de ciclación conduciendo la reacción con excelente regiocontrol y generando, casi exclusivamente, 2-silil indoles. Recientemente Denmark y colaboradores<sup>37</sup> reportaron una variante de esta reacción con alquinos disustituídos con un grupo alquilo y un grupo **SiMe<sub>2</sub>OtBu**. La diferencia en tamaño entre estos grupos hace que el estado de transición favorezca la estructura donde el sustituyente más voluminoso del alquino (**SiMe<sub>2</sub>OtBu**) se orienta lejos del fragmento aromático, evitando interacciones estéricas (Esquema 1.9). En el indol resultante el grupo sililo se encuentra en la posición **C2**, mientras que el sustituyente más pequeño (alquilo) ocupa la posición **C3**. El método de Denmark es especialmente valioso porque el grupo sililo aún se puede emplear para llevar a cabo reacciones de acoplamiento cruzado de Hiyama en C2 o se puede remover dejando un indol monosustituído en C3.



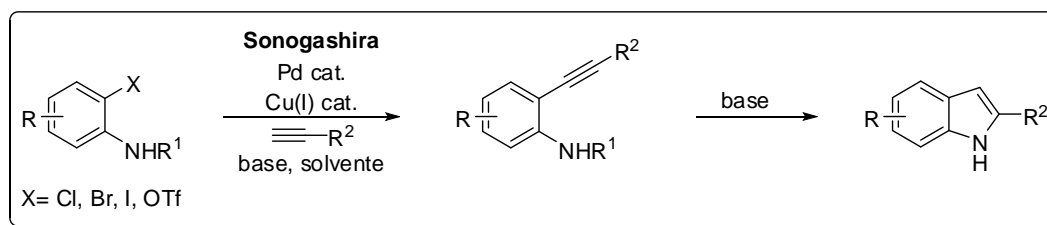
Esquema 1.9. Mecanismo de la reacción de Larock.

### 1.2.1.8 Ciclación de 2-alquinilanilinas.

#### 1.2.1.8.1 Ciclicación con alcóxidos.

Este procedimiento ha sido empleado en la síntesis tanto de indoles **C2** sustituidos como de indoles sin sustituyente en **C2** y **C3**. El método tiene dos etapas: 1). Acoplamiento cruzado de Sonogashira de 2-haloanilinas y alquinos terminales, y 2). subsecuente ciclación

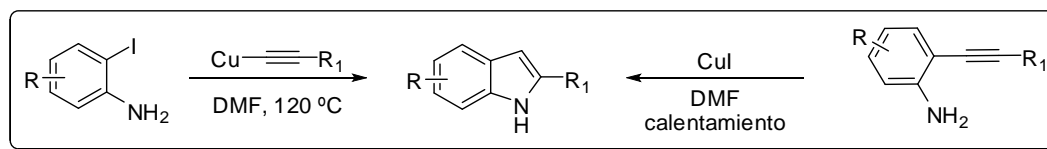
intramolecular 5-*endo*-dig de las 2-alquinilanilinas (Esquema 1.10). Hay varios métodos para inducir esta etapa de ciclación intramolecular. Los carbamatos (metil, etil, *t*-butil) de alquinil anilinas y las anilinas libres ciclan bajo calentamiento utilizando alcóxidos como NaOEt<sup>38,39</sup> ó KO*t*-Bu.<sup>40</sup> Sin embargo, estas condiciones de reacción resultan en ocasiones incompatibles con algunos grupos funcionales. Recientemente Knochel<sup>41</sup> reportó condiciones relativamente suaves para ciclar alquinilanilinas utilizando KH a temperatura ambiente. Por su parte, Sakamoto<sup>42</sup> reportó el uso de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) para ciclar alquinilanilinas protegidas como carbamatos. Es interesante hacer notar que las alquinilanilinas libres no ciclan bajo estas condiciones.



**Esquema 1.10.** Ciclación de 2-alquinilanilinas empleando bases.

### 1.2.1.8.2 Síntesis de Castro.

Esta metodología involucra la reacción de derivados de 2-iodoanilinas con acetiluros de cobre<sup>43,44</sup> ó la ciclación de 2-alquinilanilinas con sales de cobre (I)<sup>45</sup> (Esquema 1.11). Este último proceso requiere de cantidades estequiométricas de cobre (I) aunque existen reportes que utilizan cantidades menores de Cu(I)<sup>46</sup> o de Cu(II)<sup>47,48</sup> por lo cual el método resulta atractivo para la preparación de indoles a escala de multi-kilogramos.<sup>46</sup>

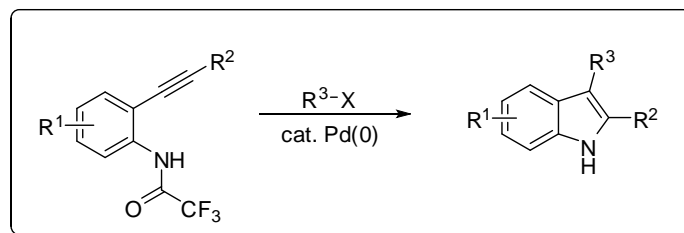


**Esquema 1.11.** Síntesis de Castro en la preparación de indoles.

### 1.2.1.8.3 Cicliclación promovida por paladio.

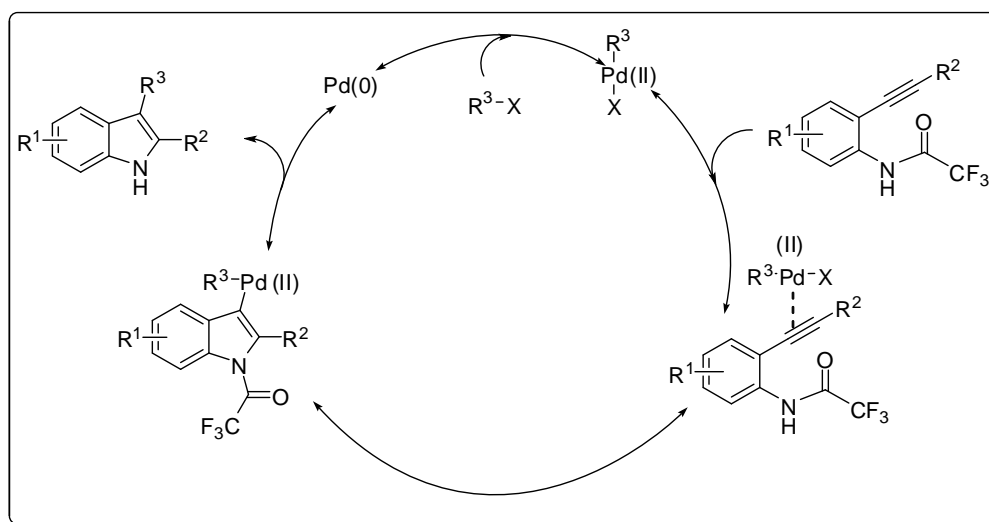
Existen otras alternativas para la ciclación de las alquinilanilinas o de sus derivados que son ampliamente utilizadas en la síntesis de indoles debido a su versatilidad. Uno de los

ejemplos más conocidos es la metodología desarrollada por Cacchi y colaboradores<sup>16</sup> que consiste en la ciclación de 2-alquinil trifluoroacetanilidas en presencia de una fuente de Pd(0) y de un electrófilo para dar un indol 2,3-disustituido (Esquema 1.12).



**Esquema 1.12.** Ciclación de 2-alquinil anilinas promovida por paladio.

Inicialmente, el paladio realiza una adición oxidante sobre el electrófilo  $R^3-X$  y el complejo resultante de Pd(II) funciona como un electrófilo que lleva a cabo la activación del alquino para efectuar la ciclación y formar un indol sustituido con Pd en C3. El metal lleva a cabo una eliminación reductora que conduce a la funcionalización del indol en la posición 3 y a la regeneración del Pd catalítico. (Esquema 1.13)



**Esquema 1.13.** Mecanismo de la ciclación de 2-alquinil anilinas catalizada por paladio.

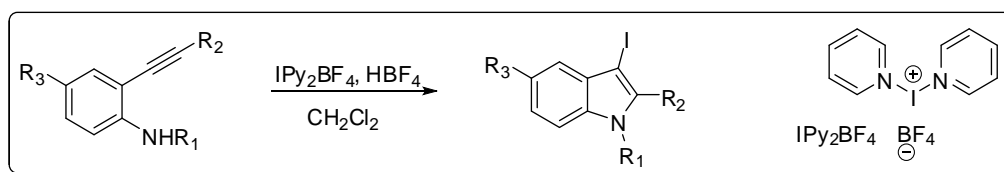
El grupo trifluoroacetilo en el átomo de N es indispensable y posiblemente funciona incrementando la acidez del hidrógeno en la amida para facilitar su ionización y posterior ciclación. Además, la remoción del grupo protector trifluoroacetilo en los compuestos



sintetizados es muy sencilla. Las reacciones de Cacchi utilizan como electrófilos  $R^3$ -X halogenuros y triflatos de arilo o alquilo y el procedimiento permite obtener de manera regioselectiva indoles-2,3-disustituidos.

#### 1.2.1.8.4 Ciclicación electrofílica promovida por iodo.

Barluenga y colaboradores<sup>49</sup> reportaron la preparación de 3-iodoindoles mediante la ciclación de 2-alquinilanilinas promovida por iodación con tetrafluoroborato de iodonio bis(piridina)  $IPy_2BF_4$  (Esquema 1.14). De manera independiente Amjad<sup>50</sup> y Larock<sup>51</sup> reportaron la ciclación de 2-alquinilanilinas bajo condiciones de reacción relativamente suaves utilizando simplemente iodo molecular. La ventaja de este procedimiento es que el átomo de iodo introducido en C3 puede ocuparse en posteriores reacciones de acoplamiento cruzado para introducir otros grupos en el indol.



**Esquema 1.14.** Ciclación electrofílica de 2-alquinilanilinas.

Debido a que se han mencionado las reacciones de acoplamiento cruzado a continuación se hace una muy breve descripción de este tipo de reacciones que en conjunto forman una de las metodologías más importantes de la síntesis orgánica y hacen posibles una enorme cantidad de transformaciones y la formación de enlaces C-C, C-N, C-O entre otros.

### 1.2.2 REACCIONES DE ACOPLAMIENTOS CRUZADOS

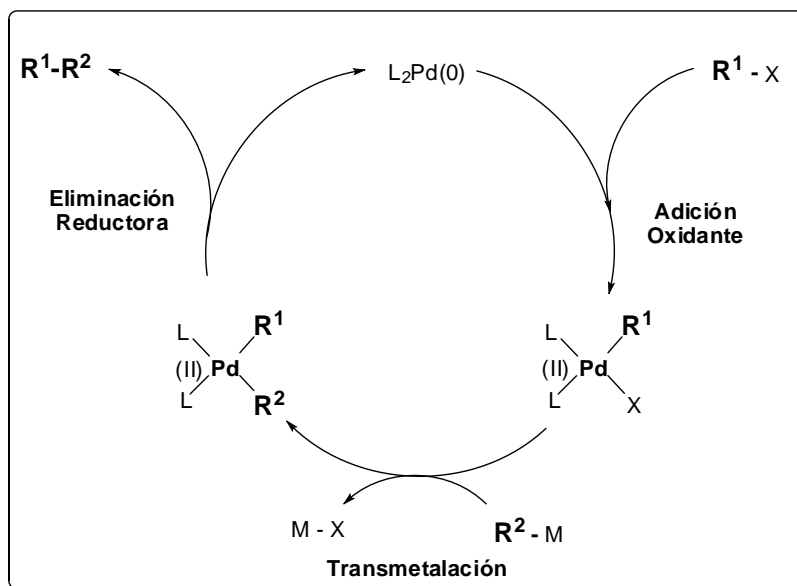
Las reacciones de acoplamientos cruzados<sup>52</sup> son extremadamente útiles para la formación de enlaces C-C. Estas transformaciones implican la reacción de un compuesto organometálico y un halogenuro de arilo o de alqueno catalizada por un metal de transición. Generalmente este catalizador metálico es un compuesto de Pd o Ni aunque también se pueden utilizar otros metales de transición que son catalizadores eficientes, por ejemplo Mn, Fe, Co y Cu, entre otros. No todas estas variantes se han desarrollado al mismo grado. Algunas reacciones, por ejemplo los acoplamientos cruzados catalizados por Fe son reexaminadas y gozan de renovado interés y creciente aplicación. Existen varias reacciones de acoplamiento cruzado que son análogas y que se conocen individualmente por nombre dependiendo del compuesto **RZ** usado (Esquema 1.15). En conjunto, estas reacciones representan una de las herramientas más versátiles en síntesis orgánica.

$R-Z + \text{vinil o aril-X} \xrightarrow{\text{Metal de transición}} \text{vinil o aril-R}$	
<b>R-Z</b>	<b>Nombre de la reacción</b>
Li	Murahashi
Mg	Kumada -Corriu / Kochi
B	Suzuki-Miyaura
Al	Nozaki - Oshima / Negishi
Si	Tamao / Hiyama
Zn / Zr	Negishi
Cu	Normant
Sn	Stille / Migita-Kosugi
<b>Sustrato</b> R = alquil, alquenoil, aril  <b>Grupo saliente</b> X = Cl, Br, I, OSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> , principalmente, aunque también se conocen OPO(OR) <sub>2</sub> , OSO <sub>2</sub> R y NMe <sub>3</sub>  <b>Metal de transición</b> = Pd, Ni, Cu, Fe	

**Esquema 1.15.** Reacciones de acoplamientos cruzados

Los metales de transición, especialmente el paladio, catalizan de manera eficiente las reacciones de acoplamientos cruzados. El metal, en estado de oxidación cero, **L<sub>2</sub>Pd(0)** lleva a cabo la adición oxidante sobre un enlace **R<sup>1</sup>-X** generando un compuesto **R<sup>1</sup>-Pd(L<sub>2</sub>)-X** de Pd(II) que subsecuentemente sufre transmetalación con un reactivo organometálico **R<sup>2</sup>-M** produciendo un complejo **R<sup>1</sup>-Pd(L<sub>2</sub>)-R<sup>2</sup>** donde el Pd aún se encuentra en estado de

oxidación II y que mediante una eliminación reductora forma un nuevo enlace C-C y regenera Pd(0) catalítico (Esquema 1.16).



**Esquema 1.16.** Ciclo catalítico de paladio en las reacciones de acoplamientos cruzados.

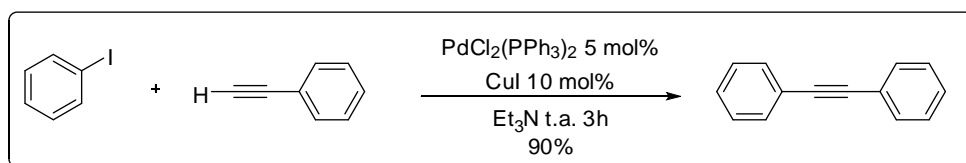
Existe otra serie de reacciones que están conceptualmente asociados a las anteriores porque implican la formación *in situ* de un compuesto organometálico mediante la activación directa de un enlace C-H en un alqueno, un alquino o un compuesto 1,3 dicarbonílico. Estas reacciones están catalizadas por Pd y permiten utilizar compuestos con grupos funcionales N-H, O-H y S-H y llevan a cabo la formación de un nuevo enlace C-C, C-N, C-O o C-S y son de la máxima importancia en síntesis orgánica (Esquema 1.17).

$R-H \xrightarrow{Pd} R-Pd \xrightarrow{C-X} R-C$		
Tipo de compuesto R-H	Nombre de la reacción	Enlace formado
$R-C\equiv CH$	Sonogashira-Hagihara-Tohda	C-C
$RHC=CHR$	Heck	C-C
$RO_2C-CH_2-CO_2R$	Tsuji-Trost	C-C
$R_2NH, ROH$	Buchwald-Hartwig	C-N, C-O
$RSH$	Murahashi	C-S

**Esquema 1.17.** Activación directa de enlaces C-H, C-N, C-O y S-H.

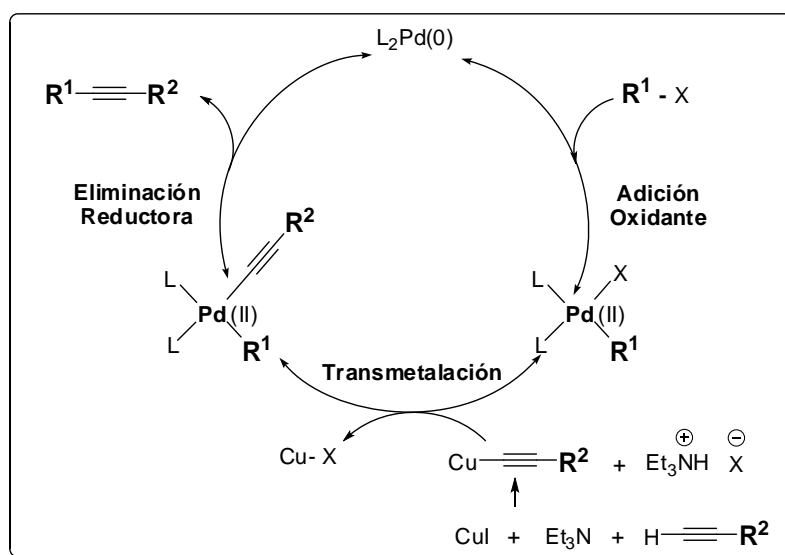
### 1.2.3 REACCIÓN DE SONOGASHIRA

En 1975 Sonogashira, Tohda y Hagihara<sup>53</sup> reportaron la formación de acetilenos sustituidos por la reacción de iodoarenos con acetileno. Así, por ejemplo, la reacción de iodobenceno con fenilacetileno catalizada en presencia de paladio(II), cobre (I) y de una amina forma difenilacetileno (Esquema 1.18). Este reporte dio lugar a una metodología extremadamente útil y versátil para la formación de enlaces C-C a partir de alquinos terminales.



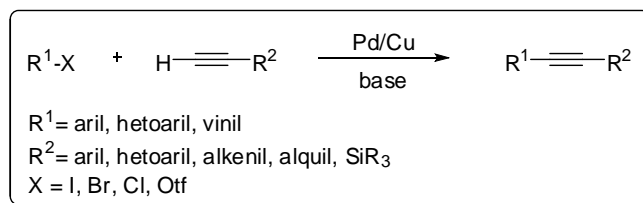
Esquema 1.18. Acoplamiento cruzado de Sonogashira.

Aunque el mecanismo de reacción aún es incierto, la propuesta original<sup>53</sup> generalmente aceptada propone que un compuesto  $\mathbf{R}^1\text{-X}$  ( $\mathbf{R}^1$ = aril, heteroaril, vinil) lleva a cabo una adición oxidante con Pd(0), el complejo de Pd(II) resultante  $\mathbf{R}^1\text{-Pd(L}_2\text{)-X}$  lleva a cabo transmetalación con un acetiluro de cobre (formado *in situ* a partir de un alquino terminal, CuI y Et<sub>3</sub>N). De esta transmetalación se genera el intermediario  $\mathbf{R}^1\text{-Pd(L}_2\text{)-CCR}^2$  de Pd(II). Finalmente este compuesto lleva a cabo eliminación reductora en el Pd y forma el alquino disustituido y regenerar el Pd(0) catalítico (Esquema 1.19).



Esquema 1.19. Mecanismo propuesto para la reacción de Sonogashira.<sup>53</sup>

Desde su descubrimiento, la reacción de Sonogashira ha sido ampliamente estudiada<sup>54-58</sup> y aunque inicialmente la reacción tuvo limitaciones su evolución ha sido significativa. Por ejemplo, tal como se reportó inicialmente en la reacción de Sonogashira solo funcionaban los sustratos de arilo o alqueno con enlaces  $\text{Csp}^2\text{-X}$ . Recientemente ya se han reportado ejemplos de reacción con enlaces  $\text{Csp}^3\text{-X}$  de halogenuros de alquilo.<sup>60</sup> De igual forma, inicialmente no era posible la reacción con cloruros de arilo,  $\text{R}^1\text{-Cl}$ , desprovistos de la reactividad necesaria para ser utilizados en la reacción. Con el advenimiento de nuevos sistemas catalíticos ahora ya se pueden utilizar este tipo de sustratos usando nuevas fosfinas.<sup>59,61</sup> También se ha observado que la reacción de acoplamiento de Sonogashira con sustratos  $\text{R}^1\text{-Br}$  bromados es sustancialmente mas lenta que con compuestos R-I iodados que son mucho mas caros y en algunos casos inestables y difíciles de preparar. Además, es notorio que en compuestos donde el enlace  $\text{C-Br}$  es rico en electrones (por ejemplo en 4-metoxibromobenceno) hay dificultades para efectuar la adición oxidante del Pd. Sin embargo, ya existen condiciones de reacción para solucionar estas desventajas.<sup>62</sup> Por ejemplo, Lipshutz ha reportado la reacción de Sonogashira utilizando bromuros de arilo en agua a temperatura ambiente con catálisis miscelar, lo que representa una gran avance en esta metodología.<sup>63</sup> Actualmente y a pesar de que aún existen ciertas limitaciones, por ejemplo el ácido propiólico es un mal sustrato, la variedad de sustratos y sistemas catalíticos que pueden ser utilizados es muy amplia y la reacción de Sonogashira es muy útil y frecuentemente empleada en la preparación de heterociclos<sup>58</sup> en general, y de indoles en particular.<sup>19</sup> Esquema 1.20.



**Esquema 1.20.** Reacción de Sonogashira

**BIBLIOGRAFÍA**

- (1) Kochanowska-Karamyan, A. J.; Hamann, M. T. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4489-4497.
- (2) Ishikura, M.; Yamada, K. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 803-852.
- (3) Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Hu, W.-P.; Munro, M. H. G.; Northcote, P. T.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 170-244.
- (4) Kawasaki, T.; Higuchi, H. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 761-793.
- (5) Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Munro, M. H. G.; Northcote, P. T.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 15-61.
- (6) Johnson, S. M.; Wilderson, J. E. R.; Henderson, D. R.; Wenninger, M. R.; Mitchell, G. S. *J. Appl. Physiol. I* **2001**, *91*, 2703-2712.
- (7) Vacker, C.-M.; Fétier, P.; Créminon, C.; Calas, A.; Hardin-Pouzet, H. *J. Neurosci.* **2002**, *68*, 1513-1522.
- (8) Los 200 fármacos de mayor venta mundial en 2009. Sitio web del profesor Jón Tryggvi Njarðarson. Department of Chemistry and Biochemistry University of Arizona. <http://cbc.arizona.edu/njardarson/group/sites/default/files/Top200PharmaceuticalProductsByWorldwideSalesin2009.pdf>. Último acceso 16 Dic 2010.
- (9) Los 200 fármacos de mayor venta mundial en 2008. Sitio web del profesor Jón Tryggvi Njarðarson. Department of Chemistry and Biochemistry University of Arizona. <http://cbc.arizona.edu/njardarson/group/sites/default/files/Top200PharmaceuticalProductsbyWorldwideSalesin2008v4.pdf>. Último acceso 16 Dic 2010.
- (10) Gul, W.; Hamann, M. T. *Life Sci.* **2005**, *78*, 442-453.
- (11) Yang, C.-G.; Huang, H.; Jiang, B. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 1691-1720.
- (12) Gupta, L.; Talwar, A.; Chauhan, P. M. S. *Curr. Med. Chem.* **2007**, *14*, 1780-1803.
- (13) Santos, L. S.; Theoduloz, C.; Pilli, R. A.; Rodriguez, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3810-3815.
- (14) Baeyer, A. *Chem. Ber* **1868**, *1*, 17-18.
- (15) Gribble, G. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2000**, 1045-1075.
- (16) Battistuzzi, G.; Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2671-2681.
- (17) Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2873-2920.
- (18) Humphrey, G. R.; Kuethe, J. T. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2875-2911.
- (19) Kruger, K.; Tillack, A.; Beller, M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2153-2167.

- 
- (20) Fischer, E.; Kuzel, H. *Chem. Ber.* **1883**, *16*, 2241-2245.
- (21) Bosch, J.; Roca, T.; Armengol, M.; Fernández-Forner, D. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1041-1048.
- (22) Brodfuehrer, P. R.; Chen, B.-C.; Sattelberg, T. R.; Smith, P. R.; Reddy, J. P.; Stark, D. R.; Quinlan, S. L.; Reid, J. G.; Thottathil, J. K.; Wang, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9192-9202.
- (23) Campos, K. R.; Woo, J. C. S.; Lee, S.; Tillyer, R. D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 79-82.
- (24) Phillips, R. R. *Org. React.* **1959**, *10*, 143-178.
- (25) Wagaw, S.; Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6621-6622.
- (26) Lundgren, R. J.; Stradiotto, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8686-8690.
- (27) Cao, C.; Shi, Y.; Odom, A. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2853-2856.
- (28) Alex, K.; Tillack, A.; Schwarz, N.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2304-2307.
- (29) Verspui, G.; Elbertse, G.; Sheldon, F. A.; Hacking, M. A. P. J.; Sheldon, R. A. *Chem. Commun.* **2000**, 1363-1364.
- (30) Kohling, P.; Schmidt, A. M.; Eilbracht, P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3213-3216.
- (31) Batcho, A. D.; Leimgruber, W. *Org. Synth.* **1984**, *63*, 214-220.
- (32) Clark, R. D.; Repke, D. H. *Heterocycles* **1984**, *22*, 195-221.
- (33) Ohkubo, M.; Nishimura, T.; Jona, H.; Honma, T.; Morishima, H. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8099-8112.
- (34) Fetter, J.; Bertha, F.; Poszavác, L.; Simig, G. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 137-139.
- (35) Larock, R. C.; Yum, E. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6689-6690.
- (36) Larock, R. C.; Yum, E. K.; Refvik, M. D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7652-7662.
- (37) Denmark, S. E.; Baird, J. D. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3120-3129.
- (38) Sakamoto, T.; Kondo, Y.; Yamanaka, H. *Heterocycles* **1986**, *24*, 31-32.
- (39) Kondo, Y.; Kojima, S.; Sakamoto, T. *Heterocycles* **1996**, *43*, 2741-2746.
- (40) Kondo, Y.; Kojima, S.; Sakamoto, T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6507-6511.
- (41) Rodriguez, A. L.; Koradin, C.; Dohle, W.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2488-2490.

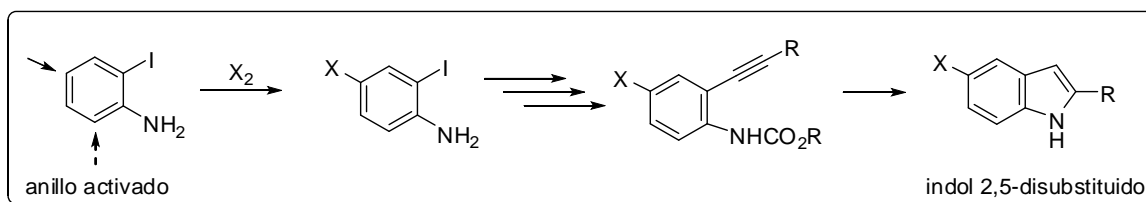
- (42) Yasuhara, A.; Kanamori, Y.; Kaneko, M.; Numata, A.; Kondo, Y.; Sakamoto, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 529-534.
- (43) Stephens, R. D.; Castro, C. E. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 3313-3315.
- (44) Castro, C. E.; Stephens, R. D. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 2163.
- (45) Ezquerro, J.; Pedregal, C.; Lamas, C.; Barluenga, J.; Pérez, M.; García-Martín, M. A.; González, J. M. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5804-5812.
- (46) Farr, R. N.; Alabaster, R. J.; Chung, J. Y. L.; Craig, B.; Edwards, J. S.; Gibson, A. W.; Ho, G.-J.; Humphrey, G. R.; Johnson, S. A.; Grabowski, E. J. J. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, 14, 3503-3515.
- (47) Hiroya, K.; Itoh, S.; Ozawa, M.; Kanamori, Y.; Sakamoto, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1277-1280.
- (48) Hiroya, K.; Itoh, S.; Sakamoto, T. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1126-1136.
- (49) Barluenga, J.; Trincado, M.; Rubio, E.; González, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2406-2409.
- (50) Amjad, M.; Knight, D. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 539-541.
- (51) Yue, D.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1037-1040.
- (52) Miyaura, N. *Cross Coupling Reactions A Practical Guide. Topics in Current Chemistry*; Springer-Verlag: Heidelberg, 2002.
- (53) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467-4470.
- (54) Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 874-922.
- (55) Doucet, H.; Hierso, J.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 834-871.
- (56) Plenio, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6954-6956.
- (57) Tykwinski, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1566-1568.
- (58) Heravi, M. M.; Sadjadi, S. *Tetrahedron* **2009**, 65, 7761-7775.
- (59) Huang, H.; Liu, H.; Jiang, H.; Chen, K. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6037-6040.
- (60) Eckhardt, M.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13642-13643.
- (61) Yi, C.; Hua, R. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2535-2537.
- (62) Kçllhofer, A.; Plenio, H. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1295-1300.
- (63) Lipshutz, B. H.; Chung, D. W.; Rich, B. *Org. Lett.* **2008**, 10, 3793-3796.



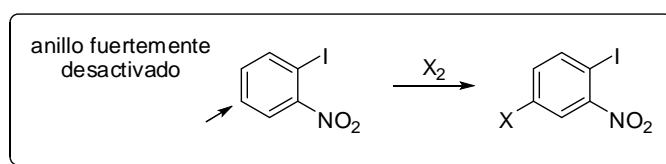
### 1.4 JUSTIFICACIÓN

Los indoles **C-6** sustituidos son un componente estructural en numerosos compuestos con actividad biológica lo cual resulta atractivo para propósitos biomédicos y sintéticos. Desde el punto de vista de la síntesis orgánica, estos 6-bromoindoles no se pueden obtener por bromación directa del indol, el cual lleva a cabo reacciones de sustitución electrofílica aromática en el anillo de 5 miembros, en las posiciones C2 y C3 del indol; aún cuando estas posiciones están bloqueadas con un sustituyente, la posición más reactiva del indol hacia la sustitución electrofílica es el C5. Por tanto, un método que permita preparar de manera eficiente una amplia variedad de 6-bromoindoles debe diseñarse a partir de precursores arilo que ya contienen los sustituyentes deseados.

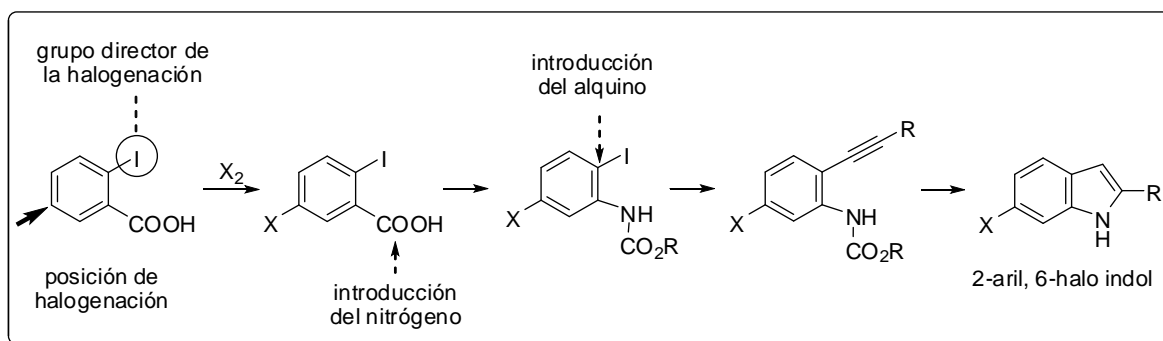
Un método clásico para preparar indoles es la ciclación de 2-alquil-anilinas, sin embargo, el patrón de sustitución del indol resultante está determinado por la reactividad de la anilina. Las reacciones de sustitución electrofílica aromática de la anilina y sus derivados ocurren en la posición *para* al átomo de nitrógeno, lo que eventualmente conduce a la formación de indoles C-5 sustituidos.



Por otra parte, los nitrobenzenos, aunque orientan a la posición *meta*, tienen una fuerte desactivación electrónica para llevar a cabo reacciones de halogenación lo que implica condiciones de reacción más drásticas. En consecuencia, con este tipo de reacciones electrofílicas hay inconvenientes para preparar el isómero *meta* sustituido en la anilina, que es el precursor del indol 2,6-disustituido.



Para obtener el patrón de sustitución deseado, el método propuesto en este proyecto implica utilizar al átomo de iodo del ácido 2-iodobenzoico para dirigir reacciones de halogenación (en posición relativa *para* al iodo, *meta* al carboxilo) y después usar al grupo carboxilo para instalar el átomo de nitrógeno mediante una reacción de reordenamiento de Curtius.<sup>1</sup>

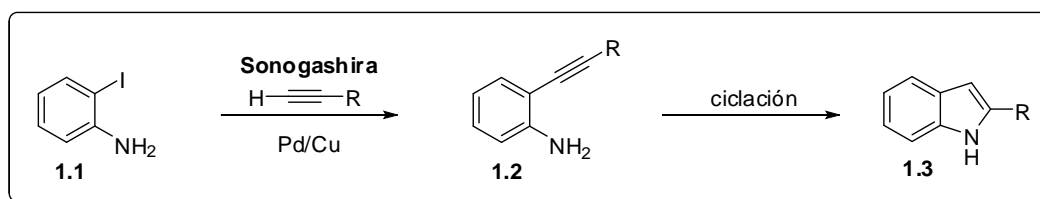


### ***1.5 OBJETIVO***

El objetivo principal de este trabajo consiste en desarrollar una metodología sencilla para la preparación de 2-aril-6-bromoindoles empleando la reacción de acoplamiento cruzado de Sonogashira.

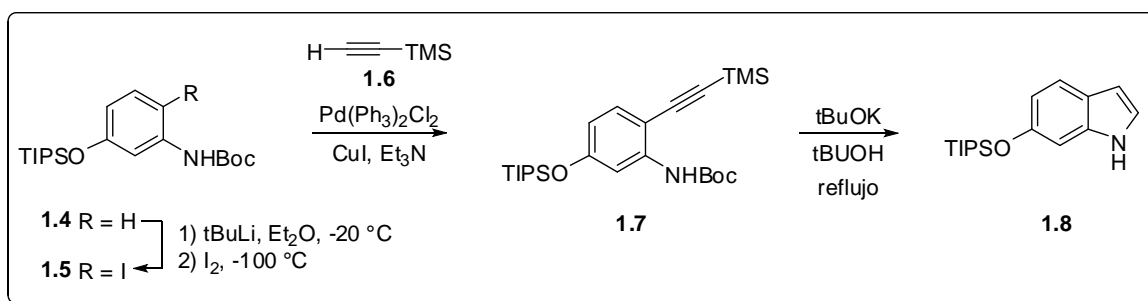
### 1.6 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La ciclación de 2-alquinilanilinas **1.2**, fácilmente disponibles por la reacción de Sonogashira de 2-iodoanilinas **1.1** y acetilenos, se ha convertido en un método clásico para preparar indoles (Esquema 1.21).<sup>2</sup>



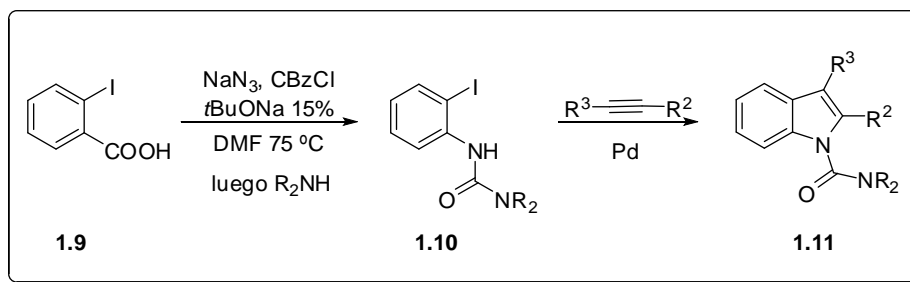
**Esquema 1.21.** Metodología para la preparación de indoles partiendo de 2-iodoanilinas.

Por ejemplo, mediante esta metodología se han preparado indoles con grupos funcionales en la posición C-5 a partir de la anilina **1.4**. La iodación de **1.4** sirve para realizar una reacción de Sonogashira con TMS acetileno **1.6** y obtener la *orto* alquinilanilina **1.7**. La ciclación de este compuesto, promovida por tBuOK, permitió la obtención del indol funcionalizado en posición C6 **1.8**.<sup>3</sup> (Esquema 1.22).



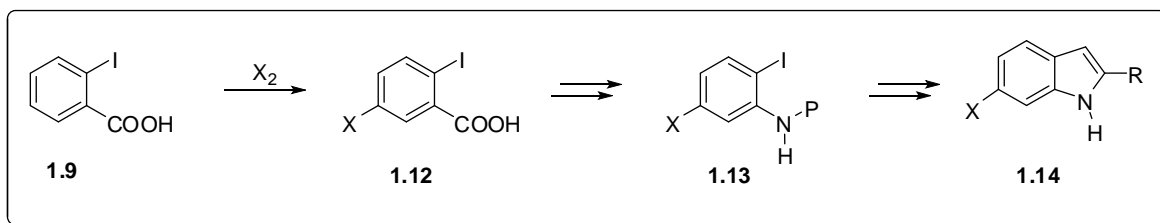
**Esquema 1.22.** Ejemplo de la preparación de indoles mediante la ciclación de 2-alquinilanilinas.

En esta estrategia es necesario el uso de anilinas *orto*-halogenadas (o sus derivados) que en ocasiones presentan problemas de estabilidad.<sup>4</sup> Para evitar los problemas de aislamiento de compuestos inestables, recientemente Lebel y colaboradores<sup>4,5</sup> describieron la preparación *in situ* de una 2-iodoanilina protegida como urea **1.10** a partir del ácido *orto* iodobenzoico **1.9** mediante una estrategia que involucra un reacomodo de Curtius. Las ureas tipo **1.10** sirvieron para preparar indoles **1.11** por la reacción de Larock<sup>6,7</sup> (Esquema 1.23).



**Esquema 1.23.** Síntesis de indoles 2,3 di sustituidos a partir de ácido 2-yodobenzoico.

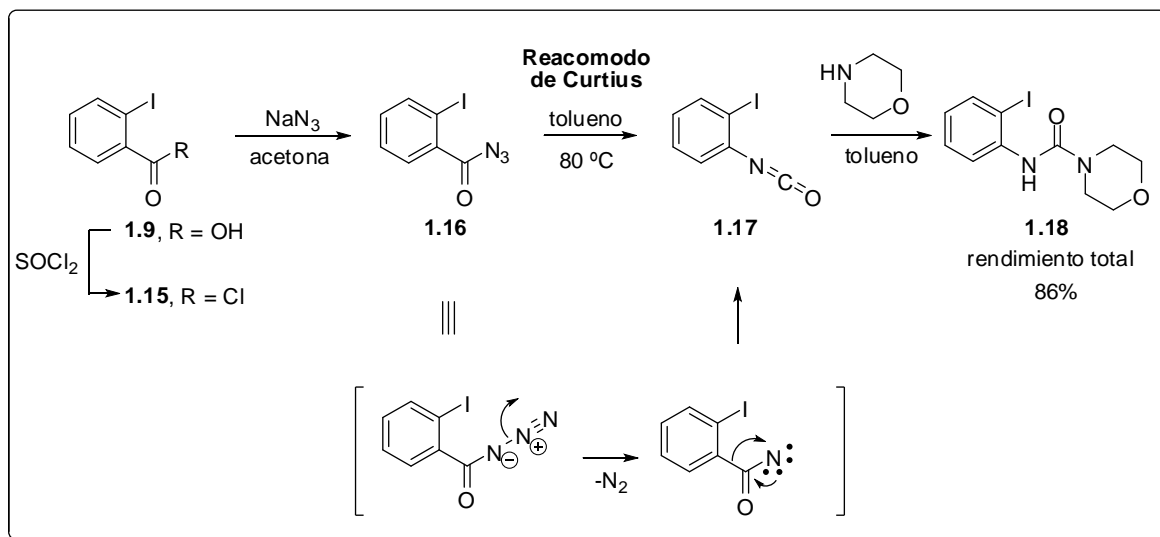
Basado en tales antecedentes, se propuso una síntesis de indoles 2,6-disustituidos a partir del ácido comercial **1.9** (Esquema 1.24). En esta propuesta de trabajo, el átomo de iodo de **1.9** se utilizó para efectuar la introducción dirigida de otro átomo de halógeno en el anillo aromático y el grupo carboxilo se utilizó para instalar un átomo de N para obtener un derivado de anilina **1.13** (donde P es un grupo protector, inicialmente no definido) que funciona como precursor de indoles 2,6-disustituidos **1.14**. (Esquema 1.24).



**Esquema 1.24.** Propuesta de síntesis de indoles 2,6 di sustituidos a partir de ácido 2-yodobenzoico.

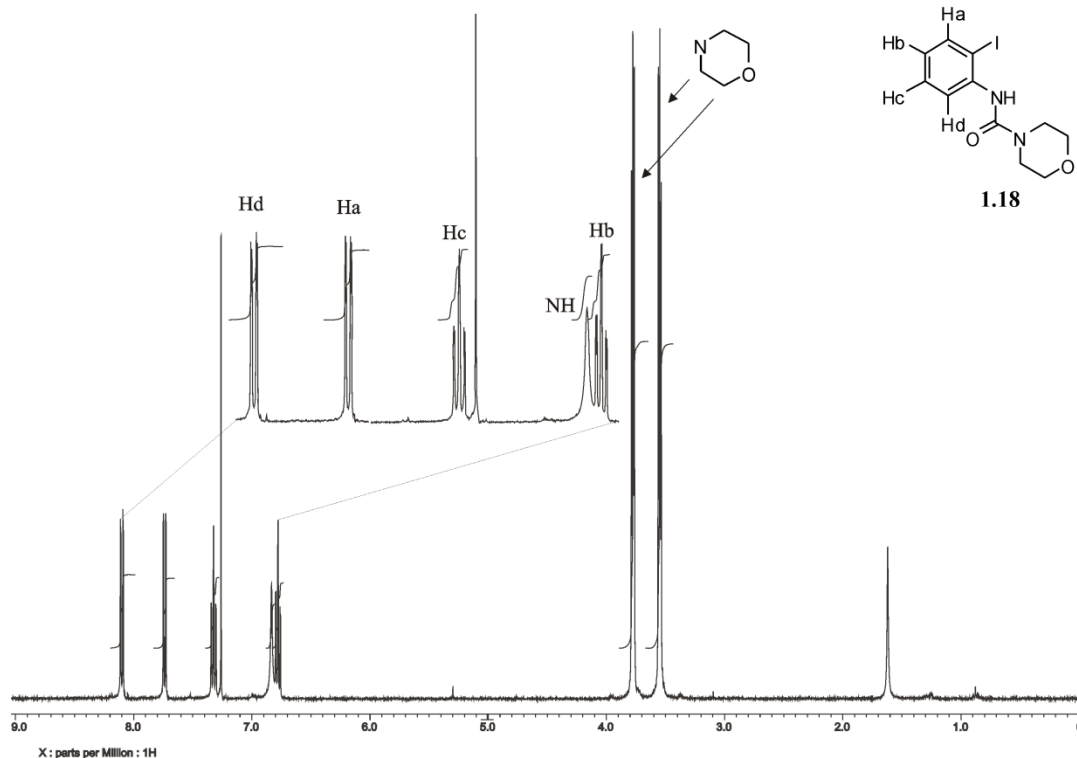
Con el fin de evaluar la factibilidad de esta propuesta iniciamos con un estudio modelo, análogo al reportado por Lebel,<sup>4</sup> que consiste de cuatro etapas consecutivas en un solo matraz para preparar la urea **1.18**. (Esquema 1.25) Sin embargo, fue difícil reproducir, lote a lote, los rendimientos de reacción y por tanto se decidió llevar a cabo la transformación del ácido **1.9** en la urea **1.18** en cuatro etapas consecutivas de manera que el control de cada una fuera estricto. Así, el tratamiento del ácido **1.9** con cloruro de tionilo a reflujo produjo cuantitativamente el cloruro de acilo **1.15**; la reacción de este producto con azida de sodio en acetona<sup>8</sup> permitió obtener la acil azida **1.16** la cual después de evaporar el disolvente y agregar tolueno se calentó a 80°C para efectuar el reacomodo de Curtius y preparar *in situ* el isocianato correspondiente **1.17** que por adición de morfolina dio origen a la urea **1.18**

deseada. Es notable que en esta serie de reacciones no sea necesario purificar ninguno de los productos intermediarios (que son sensibles a la humedad) y el rendimiento total es reproducible.



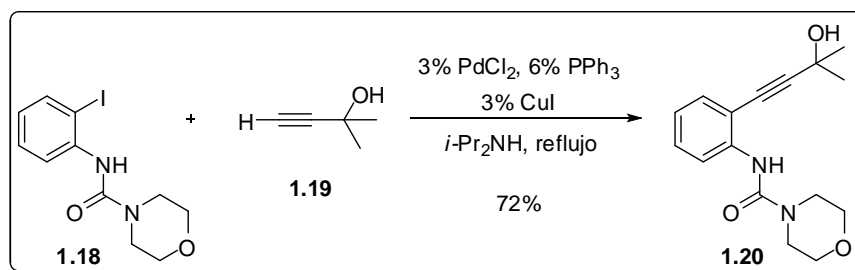
**Esquema 1.25.** Preparación de la morfolinil urea de la 2-iodoanilina **1.18**.

El compuesto **1.18** se caracterizó por RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 1.4). El espectro muestra las señales correspondientes a los 4 átomos de hidrógeno aromáticos del compuesto, el NH del carbamato y las señales de alquilo de la morfolina. Adicionalmente la espectroscopia de infrarrojo (no mostrada), permitió ver la banda intensa en  $1633\text{ cm}^{-1}$  característica del carbonilo de urea.

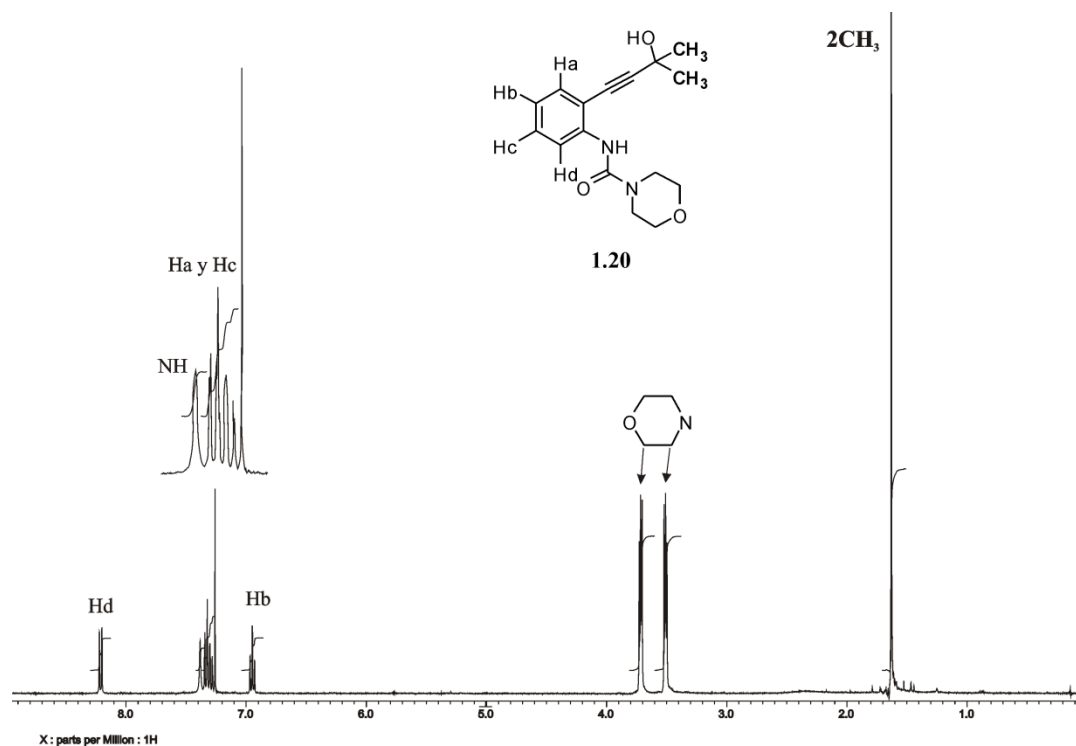


**Figura 1.4.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto modelo **1.18** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

Con la iodo urea **1.18** asegurada, la siguiente etapa fue la introducción de un alquino mediante la reacción de acoplamiento cruzado de Sonogashira. Para este fin se utilizó como reacción modelo el acoplamiento del yoduro de arilo **1.18** y el acetileno **1.19** para obtener **1.20** bajo las condiciones reportadas por Kotschy y colaboradores<sup>9</sup> (Esquema 1.26). El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **1.20** (Figura 1.5) evidenció la transformación de **1.18**  $\rightarrow$  **1.20** con la aparición de una señal intensa en 1.63 ppm correspondiente a los 6 hidrógenos metílicos del carbinol y las señales en 3.5 y 3.7 ppm correspondientes al fragmento de la morfolina.

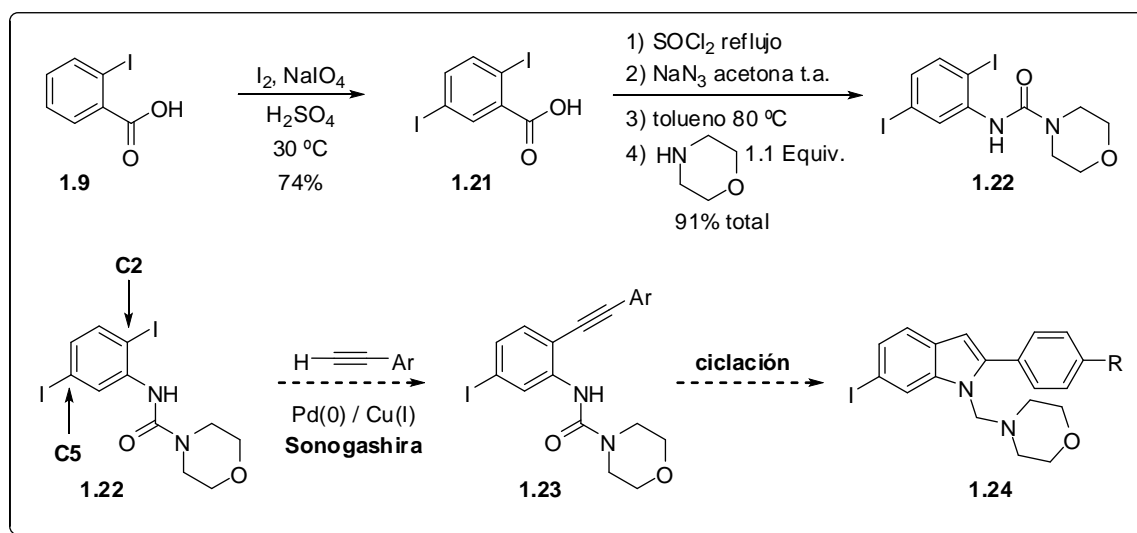


**Esquema 1.26.** Reacción modelo de acoplamiento de Sonogashira.



**Figura 1.5.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto modelo **1.20** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

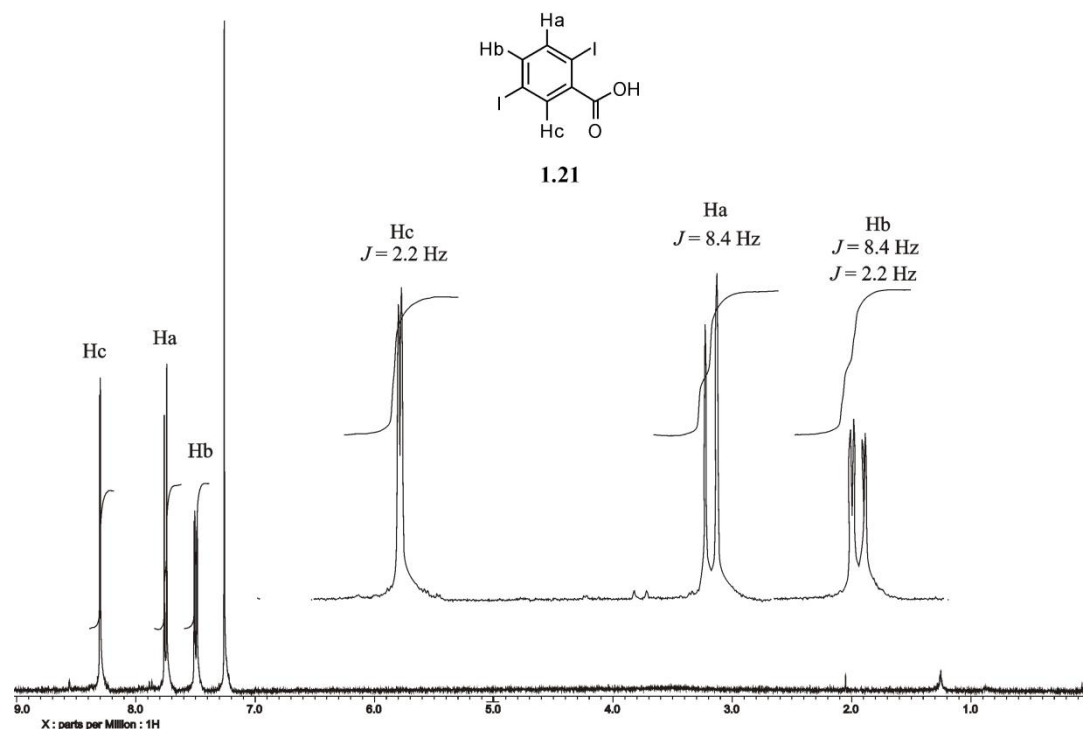
Se introdujo un segundo átomo de iodo en el ácido **1.9** para obtener **1.21** con el cual se elaboró en 4 pasos la arilurea diiodada **1.22**. Se planeó obtener derivados de *orto* alquilil anilinas **1.23** y ciclarlas para preparar indoles halogenados en C-6 **1.24** mediante una reacción de Sonogashira regio selectiva en la posición C-2 de **1.22** (Esquema 1.27).



**Esquema 1.27.** Metodología para la síntesis de 2-aril-6-iodoindoles.

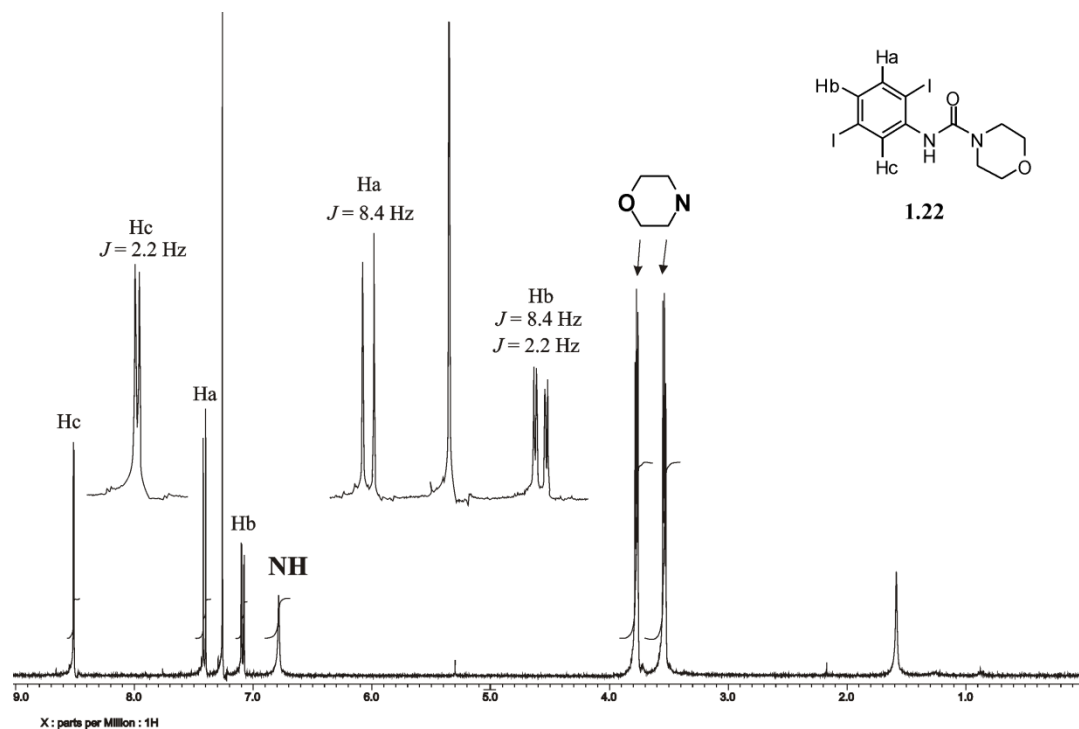


El ácido 2,5-diyodobenzoico **1.21** se preparó de acuerdo a las condiciones reportadas por Skulski<sup>10</sup> (Esquema 1.27) y su estructura se corroboró mediante su espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 1.6) donde se observaron las tres señales de H aromáticos con el patrón de acoplamiento esperado. Adicionalmente la espectroscopia de IR confirmó la presencia del carbonilo del ácido carboxílico en 1700 cm<sup>-1</sup>.



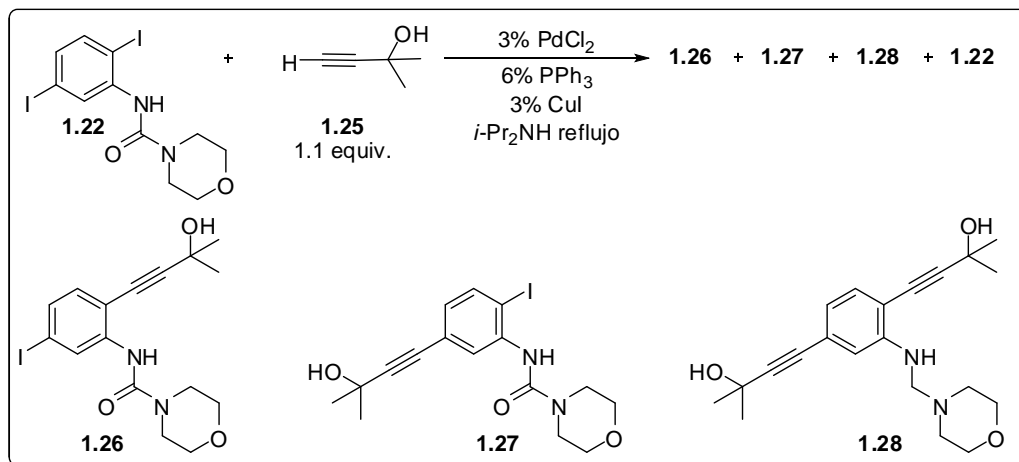
**Figura 1.6.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto modelo **1.21** en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.

Posteriormente la urea **1.22** se obtuvo a partir del ácido **1.21** en excelente rendimiento bajo las condiciones de reacción previamente optimizadas (Esquema 1.27). Es importante señalar que el producto **1.22** se purificó únicamente por recristalización. El espectro de RMN de <sup>1</sup>H de la urea **1.22** (Figura 1.7) muestra las señales diagnósticas de la estructura esperada: una señal ancha en 6.78 ppm correspondiente al NH de la urea, las señales pertenecientes a los hidrógenos del fragmento de morfolina y las señales de tres H's aromáticos.



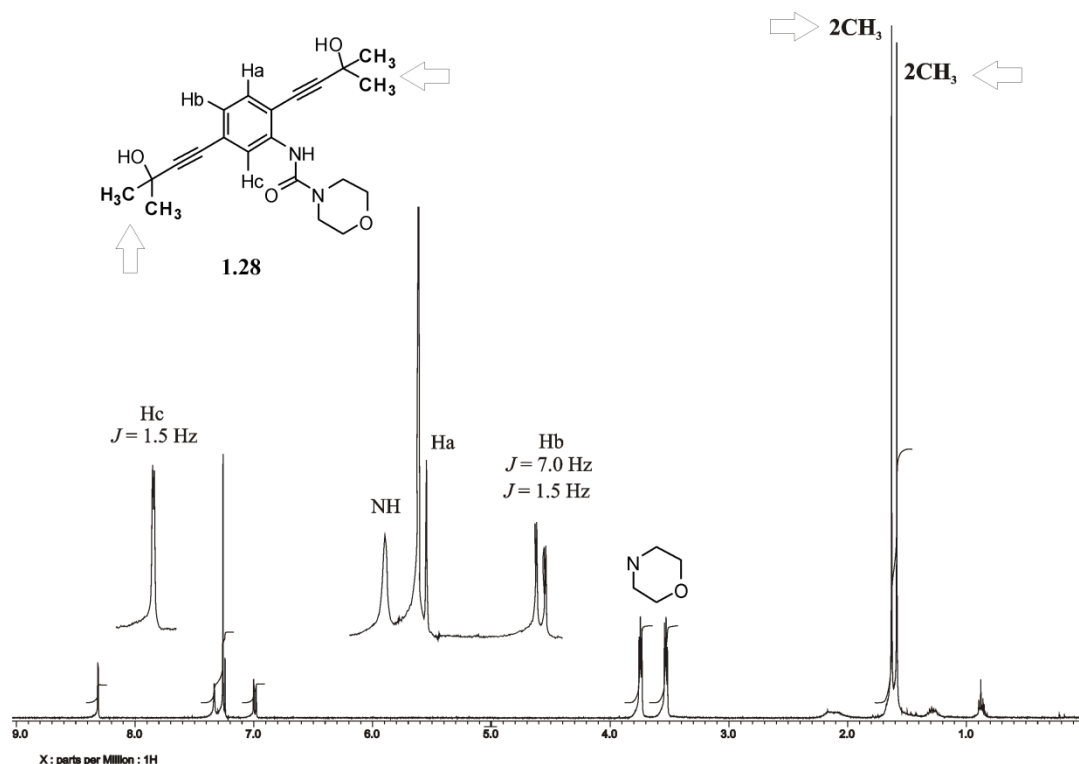
**Figura 1.7.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto modelo **1.22** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

Entonces se comenzó a experimentar condiciones para obtener una reacción regio selectiva de Sonogashira, tomando como reacción modelo el acoplamiento entre el ioduro de arilo **1.22** y el butinol **1.25** (Esquema 1.28).



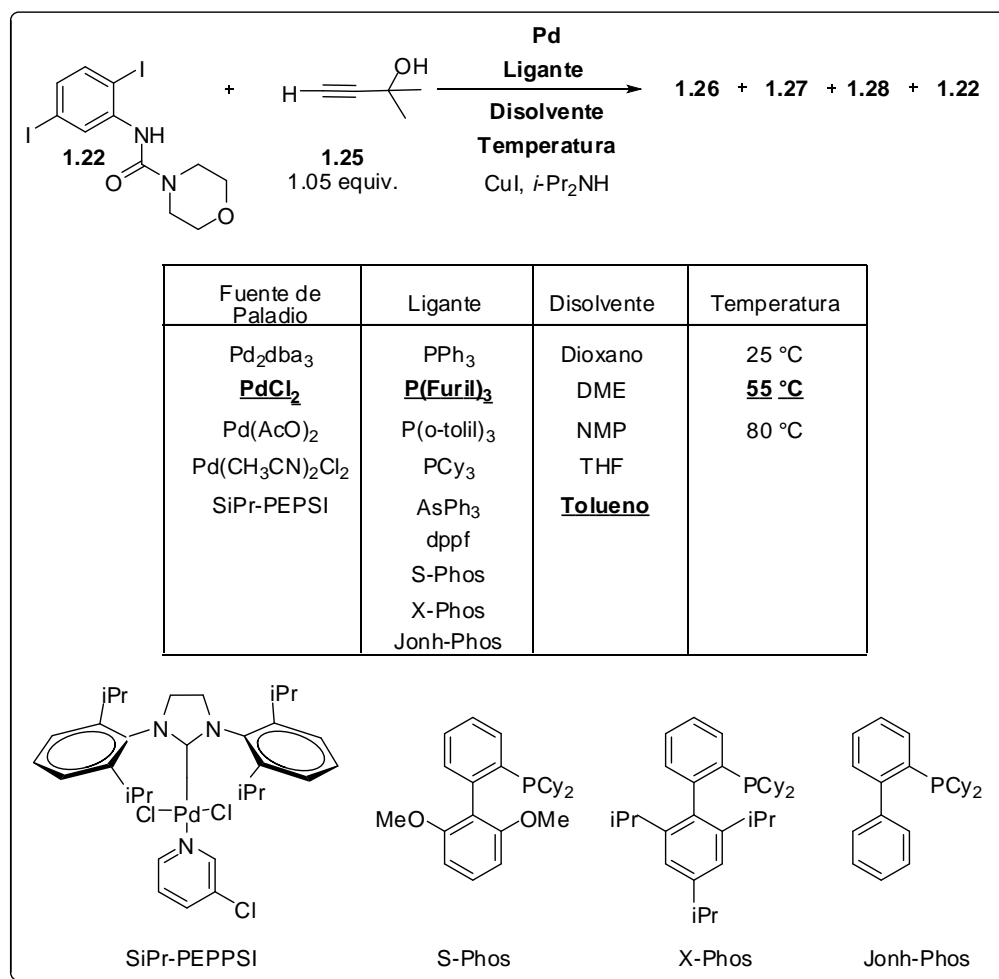
**Esquema 1.28.** Reacción modelo de acoplamiento de Sonogashira regio selectivo.

Inicialmente la reacción se exploró bajo las condiciones empleadas previamente en la preparación del alquino **1.20**.<sup>9</sup> Como resultado de este primer ensayo no hubo selectividad, la reacción se analizó cualitativamente por cromatografía de capa fina observando en cantidades similares tres productos, los cuales probablemente corresponden a los isómeros **1.26** y **1.27** (sin determinar inequívocamente) y al producto de acoplamiento doble **1.28** que fue aislado y analizado por RMN de  $^1\text{H}$ . En la Figura 1.8 se observan claramente 2 señales simples correspondientes a los hidrógenos metílicos de los dos fragmentos de butinol en el compuesto **1.28** formado en la doble reacción de Sonogashira. Además, en esta reacción de acoplamiento se detectaron residuos del material de partida **1.22**. Debido a que los compuestos **1.26** y **1.27** resultaron muy difíciles de separar por cromatografía en placa fina o cromatografía en columna, se decidió continuar los experimentos en busca de selectividad analizándolos de manera cualitativa, sin intentar aislar cada uno de los compuestos ni cuantificar exactamente su rendimiento. Por esta razón, los experimentos detallados en esta sección solo tuvieron el propósito de encontrar una reacción de Sonogashira selectiva pero se consideró impráctica la separación de mezclas de productos en reacciones no selectivas.



**Figura 1.8.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **1.28** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

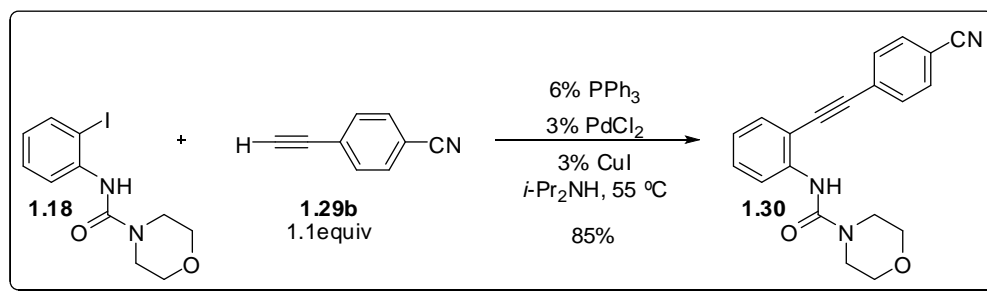
Con el objetivo de formar selectivamente el producto **1.26** se realizaron varios experimentos para evaluar diferentes condiciones de reacción. De esta manera, se ensayaron cualitativamente diversas reacciones, evaluando sistemáticamente la fuente de paladio, el ligante, el disolvente y la temperatura de reacción (Esquema 1.29). A pesar de que las condiciones de reacción PdCl<sub>2</sub>, P(2-furil)<sub>3</sub>, tolueno a 55 °C mostraron el mejor resultado (proporción de **1.26** : **1.27** aprox. > 2:1) no se logró generar selectividad de alguno de los productos. En la literatura no se pudo encontrar un ejemplo de reacción de Sonogashira regioselectiva en compuestos de arilo con sustituyentes electro donadores. Por tanto, la selectividad en esta reacción, en cualquier dirección, hubiera resultado muy interesante.



**Esquema 1.29.** Condiciones evaluadas los intentos de obtener el acoplamiento de Sonogashira regio selectivo en C-2.

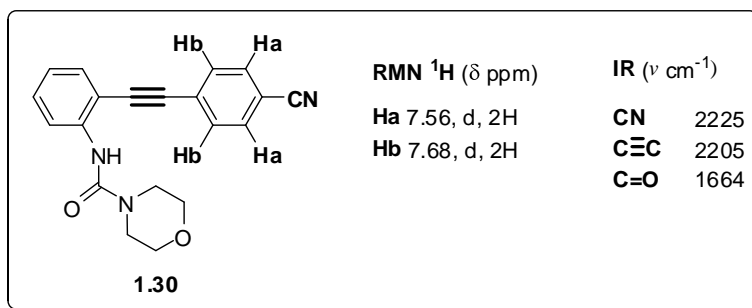
También se realizaron experimentos empleando algunas de las fosfinas más relevantes en la literatura de acoplamientos cruzados que permitieran obtener una reacción de Sonogashira regio selectiva. Por ejemplo, se utilizó el catalizador SiPr-PEPPSI<sup>11</sup> de notable eficiencia en acoplamientos de Suzuki, Kumada y Negishi. Sin embargo, en la reacción de Sonogashira ni siquiera se observó conversión de la materia prima en producto. También se evaluaron algunas de las fosfinas de Buchwald (S-Phos, X-Phos y John-Phos) de gran eficiencia como ligantes en acoplamientos de Suzuki.<sup>12</sup> De nuevo, en nuestros intentos de reacción de Sonogashira no hubo selectividad empleando estas fosfinas. De esta manera persistió, sin solución, el problema de falta de regio selectividad. (Esquema 1.29)

Por lo tanto, en esta etapa del trabajo se decidió continuar y evaluar las condiciones de ciclación de 2-alquililanilinas para obtener indoles para verificar la viabilidad de la estrategia propuesta. Con este propósito se preparó el compuesto modelo **1.30** mediante el acoplamiento del ioduro de arilo **1.18** y el acetileno **1.29b** bajo condiciones establecidas en experimentos previos (Esquema 1.30).



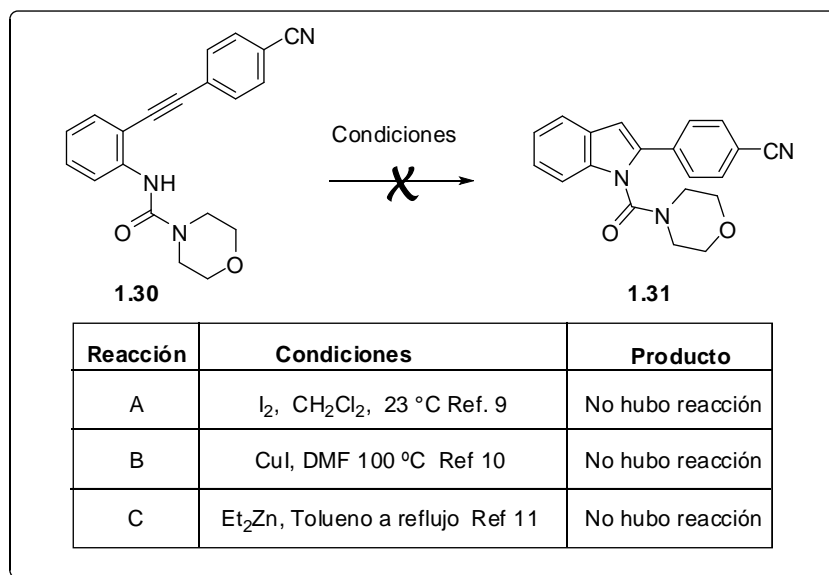
**Esquema 1.30.** Preparación de la 2-arilalquil anilina **1.30** protegida como urea.

La identidad del compuesto **1.30** se determinó por RMN de <sup>1</sup>H mediante la aparición de las señales diagnósticas de la presencia del sistema de 4 hidrógenos A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> del grupo -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CN sobre el núcleo de la anilina y la presencia de los grupos funcionales CN, triple enlace C-C y carbamato por espectroscopia de IR. (Figura 1.9)



**Figura 1.9.** Evidencia espectroscópica de la estructura del compuesto **1.30**.

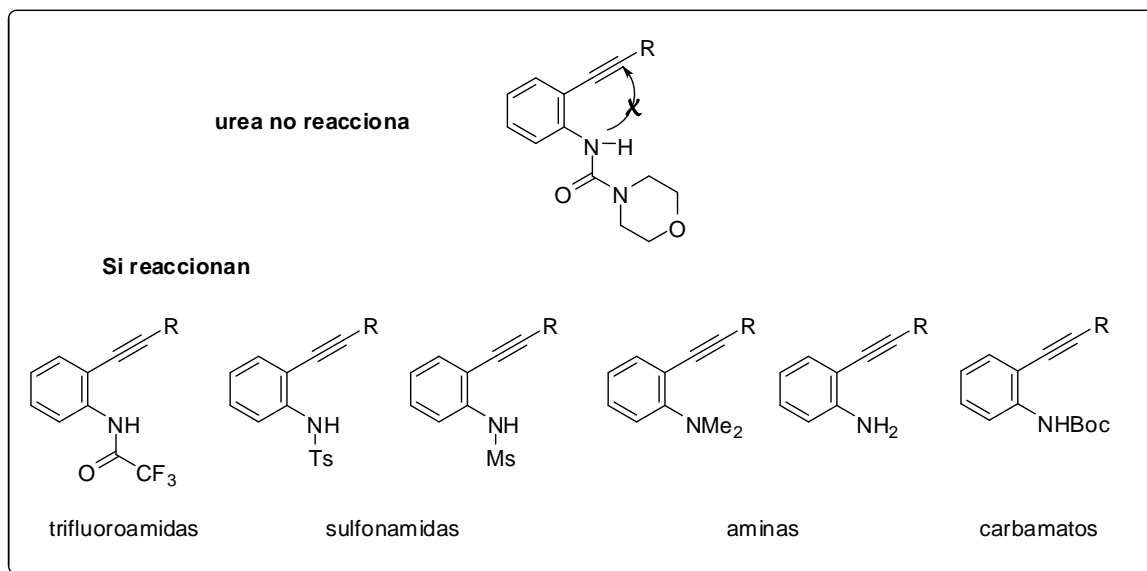
Con la urea **1.30** se ensayó la reacción de ciclación 5-*endo*-dig bajo diversas condiciones reportadas.<sup>13-15</sup> Sin embargo, en ninguno de los experimentos hubo reacción y el material de partida que es sumamente estable, se pudo recuperar. (Esquema 1.31)



**Esquema 1.31.** Intentos para efectuar la reacción modelo de ciclación.

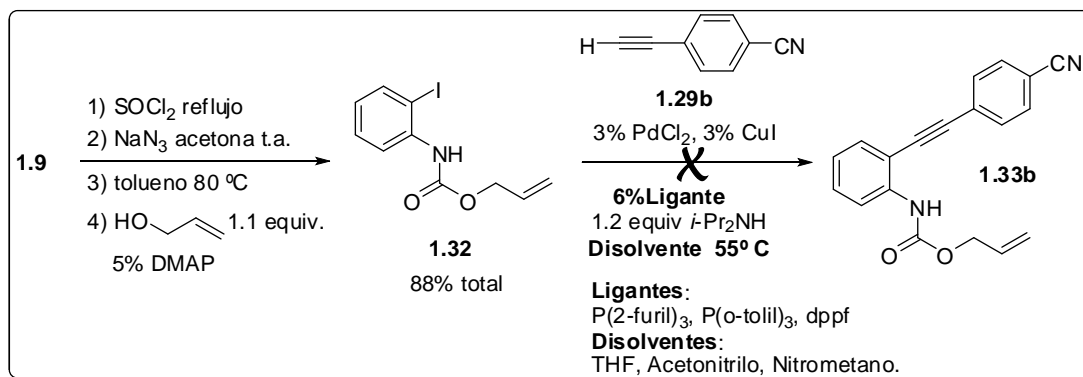
Las reacciones de ciclación 5-*endo*-dig reportadas en la literatura<sup>13-20</sup> utilizan sustratos como amina, tosilamida, mesilamida trifluoroacetamida y carbamato. Entre estos ejemplos no se incluían ureas del tipo **1.30** por lo que fue necesario preparar algún sustrato similar a los reportados para resolver el problema de la reacción de ciclación (Esquema 1.32). Sin embargo, recientemente se reportó que las *orto* alquinil ureas si llevan a cabo la ciclación 5-*endo*-dig para formar indoles bajo la catálisis de sales de oro, que resultaron más

electrofílicas sobre el alquino que el paladio y el cobre y por tanto pudieron activar el triple enlace para llevar a cabo la ciclación bajo calentamiento con microondas.<sup>21</sup> Estas condiciones son mucho más drásticas que las empleadas en este trabajo. En el tiempo en que este trabajo se realizó solo tuvimos los antecedentes de literatura existentes y fue sobre este conocimiento que se tomaron las decisiones de los experimentos a realizar.



**Esquema 1.32.** Ejemplos de 2-alquinilanilinas que ciclan para generar indoles.

La ciclación de carbamatos requiere condiciones de reacción drásticas<sup>19</sup> (bases fuertes y calentamiento) lo que limita el número de grupos funcionales contenidos en los arilacetilenos, en cambio las anilinas ciclan con sales de cobre.<sup>14</sup> Por tanto, se buscó preparar una anilina protegida con un grupo carbamato que se pudiera remover fácilmente después de efectuar el acoplamiento de Sonogashira y con la 2-alquinilanilina resultante se intentaría la ciclación con el grupo amino libre. En consecuencia se planteó que a partir del carbamato **1.32** se preparara una 2-alquinilanilina **1.33** capaz de ciclar y generar el indol correspondiente (Esquema 1.33). Así, el alil carbamato **1.32** se preparó a partir del ácido 2-iodobenzoico **1.9** por una secuencia similar a la ya mostrada anteriormente y se comenzó a ensayar la reacción de acoplamiento de Sonogashira con el acetileno **1.29b**.



**Esquema 1.33.** Preparación del alil carbamato **1.32** e intentos de reacción de Sonogashira

En la Figura 1.10 se muestra la evidencia espectroscópica para diagnosticar la estructura correcta del compuesto **1.32**, resaltando las señales características en RMN de <sup>1</sup>H del carbamato de alilo y el grupo carbamato en IR.

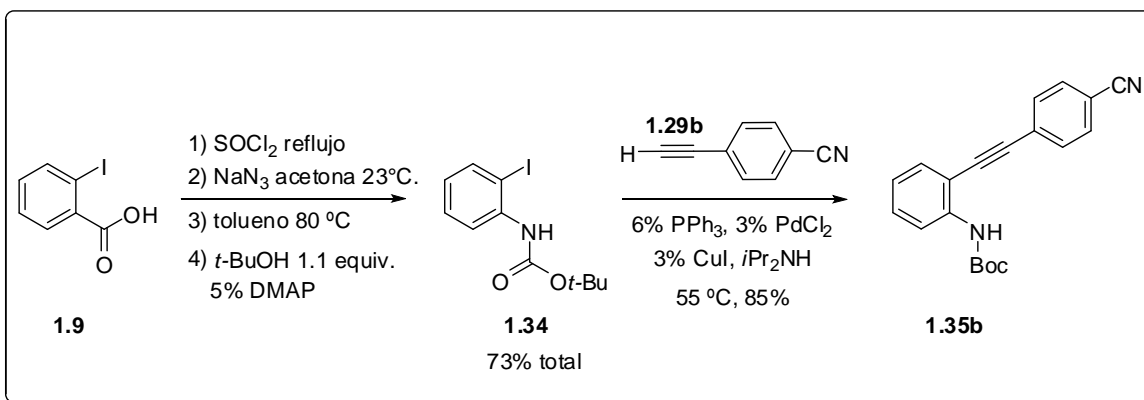
<p><b>1.32</b></p>	<b>RMN <sup>1</sup>H</b> (δ ppm)	<b>IR</b> (ν cm <sup>-1</sup> )
	<b>NH</b> 7.00, sa, 1H	<b>NH</b> 3378
	<b>Hc</b> 6.04-5.94, m, 1H	<b>C=O</b> 1728
	<b>Ha</b> 5.39, d J= 1.5 Hz, J= 17.2 Hz, 1H	
	<b>Hb</b> 5.29, d J= 1.1 Hz, J= 10.6 Hz, 1H	
	<b>Hd</b> 4.69, d J= 7.0 Hz, 2H	

**Figura 1.10.** Evidencia espectroscópica de la estructura de **1.32**.

Después de intensa experimentación, variando condiciones de reacción, disolventes y ligantes, no se obtuvo el producto **1.33b**. El grupo protector alil carbamato es fragmentado en presencia de Pd(0) generando una 2-iodoanilina inestable en las condiciones de reacción, por lo cual los crudos de reacción resultaron ser mezclas muy complejas.

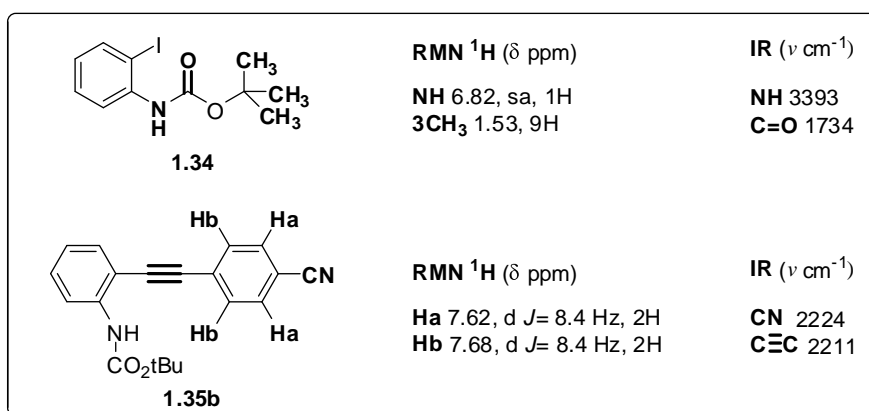
Por otra parte, pensando que el *t*-butil carbamato **1.34** sería tolerante a las condiciones de reacción de Sonogashira se procedió a su síntesis a partir del ácido **1.9** mediante una secuencia de pasos múltiples análogas a las descritas anteriormente. El *t*-butil carbamato **1.34** se hizo reaccionar con el acetileno **1.29b** generando el *orto* alquínil carbamato **1.35b** (Esquema 1.34).





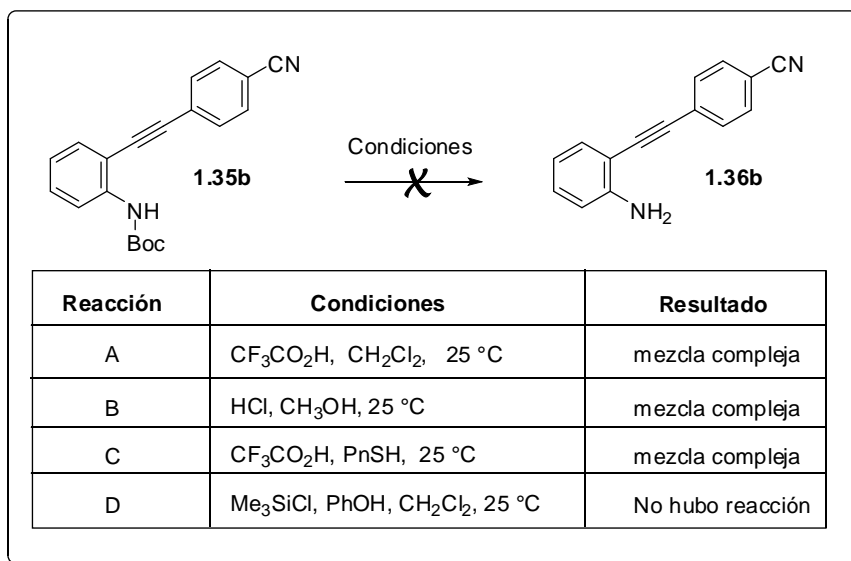
**Esquema 1.34.** Preparación de indoles a partir de *t*-butil carbamato **1.34**.

En la Figura 1.11 se muestran los datos espectroscópicos clave de RMN de  $^1\text{H}$  e IR que sirvieron como evidencia de la estructura correcta en la obtención de **1.34** y **1.35b**.



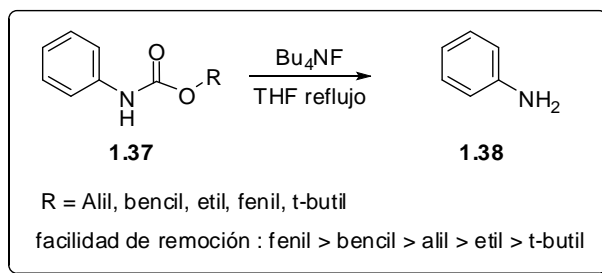
**Figura 1.11.** Evidencia espectroscópica de la estructura de **1.34** y de **1.35b**.

Con el compuesto **1.35b**, se empezó a ensayar la desprotección del grupo *tert*-butilcarbamato bajo diferentes condiciones.<sup>22</sup> Desafortunadamente, se observó que este carbamato también presenta múltiples problemas: durante la remoción del grupo protector en condiciones ácidas hay generación de carbocationes *tert*-butilo que ocasionan la alquilación de la anilina<sup>22,23</sup> lo que produce mezclas de productos difíciles de separar y hace la reacción impráctica (Esquema 1.35).



**Esquema 1.35.** Condiciones empleadas en los intentos de desprotección del 2-alkinil *t*-butil carbamato **1.35b**.

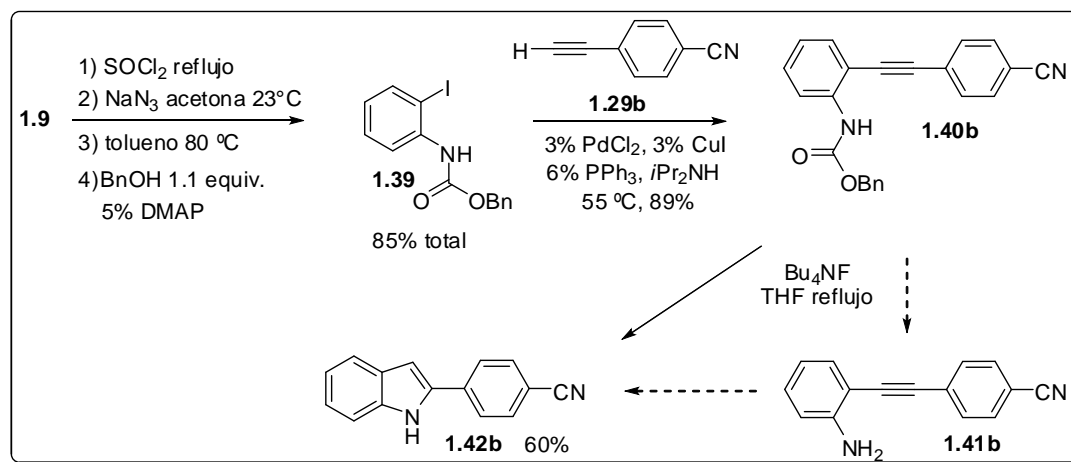
Buscando otros grupos carbamato adecuados para la secuencia de reacción planeada, se encontró que Coudert<sup>24</sup> ha reportado la fragmentación de carbamatos de aminas aromáticas utilizando fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF); los carbamatos de fenilo y bencilo son los más fáciles de remover bajo las condiciones de reacción reportadas que son muy suaves (Esquema 1.36).



**Esquema 1.36.** Fragmentación de carbamatos de aminas aromáticas con TBAF.

En base a dicho reporte, se ensayó la preparación de los carbamatos de fenilo y bencilo, siendo este último el producto obtenido en mejor rendimiento. Así, con el compuesto **1.39** se realizó la reacción de acoplamiento de Sonogashira utilizando el acetileno **1.29b**, de esta manera se obtuvo el bencil carbamato **1.40b** con el cual se ensayó la remoción del grupo carbamato (Esquema 1.37). Tras varios intentos fallidos para aislar la anilina libre **1.41b**, pudimos observar mediante el análisis por RMN de <sup>1</sup>H de la mezcla de reacción que el

producto mayoritario de la reacción corresponde directamente al indol **1.42b**. Este resultado se confirma por un reporte de Yasuhara<sup>25</sup> que detalla la preparación de indoles a partir de la desprotección de 2-alquinilanilinas protegidas como carbamatos utilizando Bu<sub>4</sub>NF.



Esquema 1.37. Preparación del indol **1.42b** a partir de bencil carbamato **1.40b**.

En la Figura 1.12 se describen algunos de los datos espectroscópicos de IR y RMN de <sup>1</sup>H que fueron diagnósticos para la caracterización del carbamato **1.39** y del alquino **1.40b**.

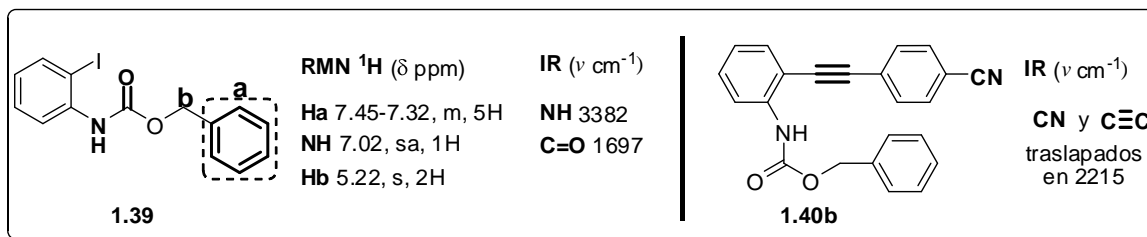
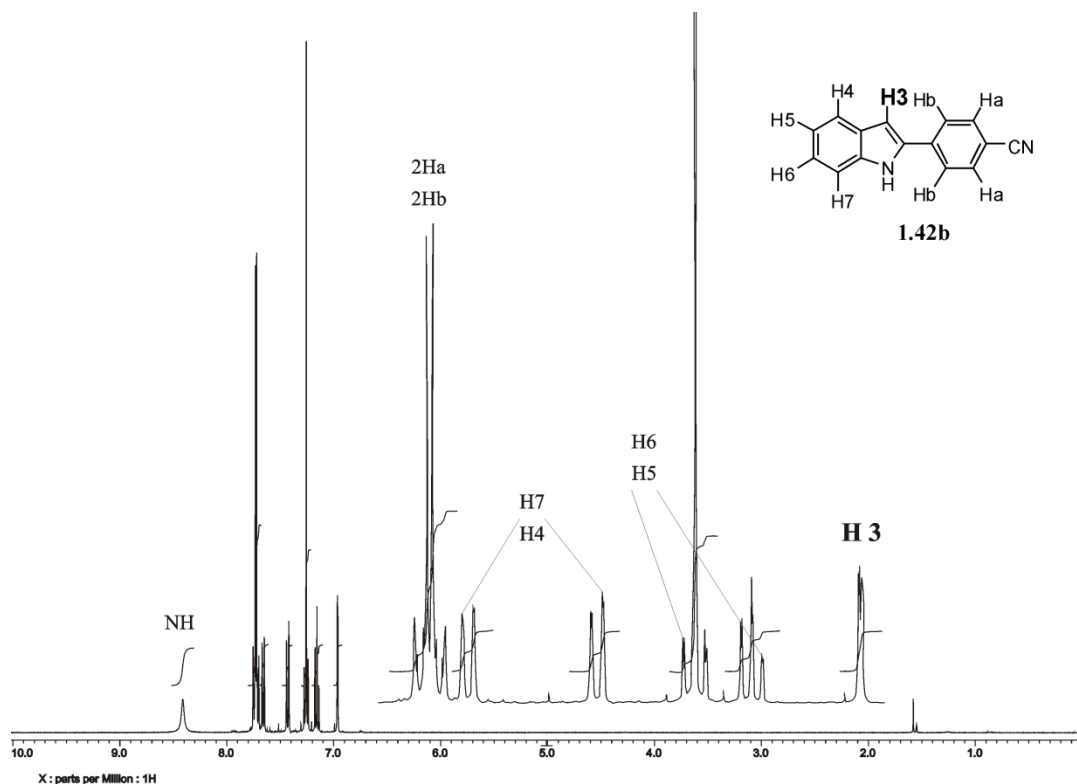


Figura 1.12. Evidencia espectroscópica RMN <sup>1</sup>H e IR de las estructuras **1.39** y **1.40b**.

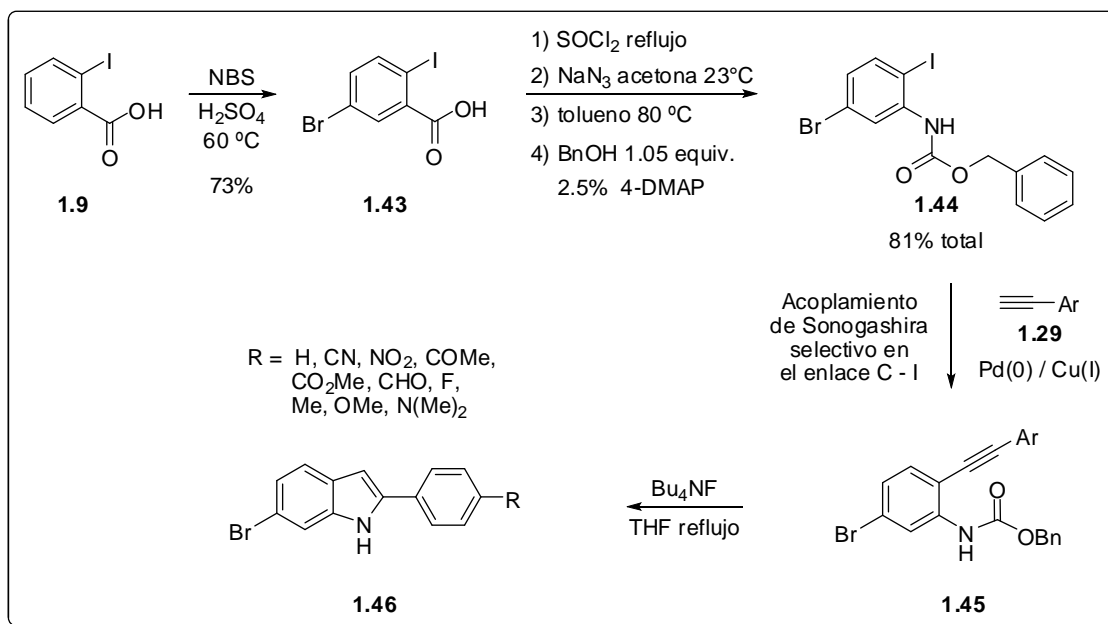
La reacción de ciclación se sometió a optimización y con este resultado concluyó el desarrollo de las condiciones para preparar 2-aril indoles a partir de ácido 2-iodobenzoico **1.9** comercial. En la Figura 1.13 se muestra el espectro de RMN de <sup>1</sup>H del indol **1.42b** donde se observa la señal diagnóstica correspondiente al átomo de hidrógeno **H3** en 6.96 ppm, que es una señal característica e inequívoca de la presencia de un indol.



**Figura 1.13.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del indol **1.42b** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

La experiencia y conocimientos adquiridos hasta este punto del trabajo sirvieron para elaborar una versión modificada de nuestra propuesta original de síntesis de indoles. Dado que no se pudo solucionar el problema de *regio selectividad* en la reacción de Sonogashira con dos átomos de halógeno iguales (iodo), el acoplamiento de Sonogashira se llevaría a cabo de manera *quimio selectiva* con un sustrato **1.44** con dos átomos de halógenos *diferentes* para preparar finalmente indoles **1.46** sustituidos en **C-2** y **C-6** (Esquema 1.38). La reactividad del enlace C-I es muy superior a la que muestra el enlace C-Br en la etapa de adición oxidante con complejos de Pd(0) en los acoplamientos cruzados. El origen de esta diferencia de reactividad se encuentra en las energía de los enlaces carbono-halógeno en arilos ( $D_{\text{Ph-X}}$ ): C-I (65 kcal/mol), C-Br (81 kcal/mol), C-Cl (96 kcal/mol) y C-F (126 kcal/mol). A mayor energía de enlace C-X la etapa de adición oxidante con Pd(0) es más difícil, esto concuerda con la tendencia de reactividad de los halogenuros de arilo en los acoplamientos cruzados observada experimentalmente  $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl} \gg \text{F}$ . Esta característica intrínseca de reactividad de los enlaces C-I comparado a los enlaces C-Br, permite diseñar

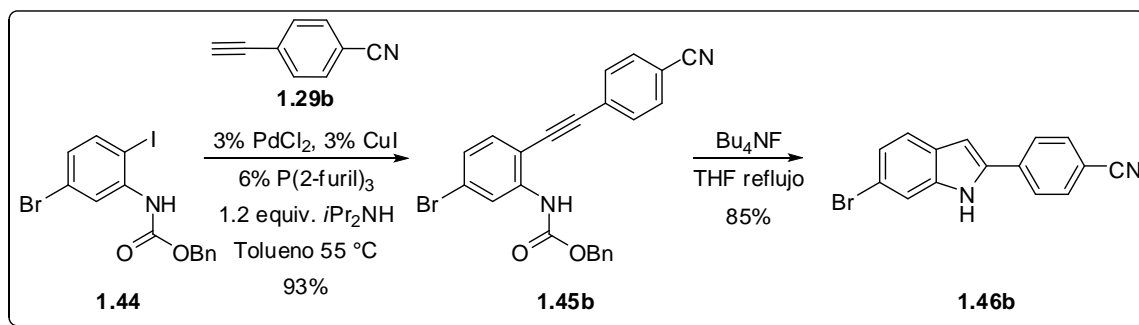
una reacción *quimio-selectiva* de Sonogashira del carbamato **1.44** para preparar carbamatos de 5-bromo-2-alquinilanilinas **1.45**.<sup>26</sup>



**Esquema 1.38.** Metodología para la preparación de 2-aril, 6-bromo indoles.

Para llevar a cabo este plan se preparó el ácido 2-yodo 5-bromo benzoico **1.43** por tratamiento de **1.9** con NBS en  $\text{H}_2\text{SO}_4$  como disolvente a  $60^\circ\text{C}$ , condiciones reportadas por Saiganesh<sup>27</sup> (Esquema 1.38). Mediante la secuencia de cuatro pasos que implica el reacomodo de Curtius, **1.43** fue transformado en el carbamato deseado **1.44**. Con este compuesto se ensayó la reacción quimio selectiva de Sonogashira utilizando el alquino **1.29b** para obtener el diaril acetileno **1.45b**. Las condiciones de reacción que se utilizaron fueron aquellas que se establecieron en los estudios previamente descritos. Posteriormente el compuesto **1.45b** fue sometido a la reacción de ciclación 5-*endo*-dig inducida por  $\text{Bu}_4\text{NF}$  bajo las condiciones previamente establecidas, generando el 2-aril-6-bromoindol **1.46b** (Esquema 1.39). Por tanto, esta secuencia de reacciones validó el trabajo experimental para preparar 2-aril, 6-bromo indoles a partir del ácido orto yodo benzoico.

La evidencia espectroscópica de la estructura correcta de los derivados **1.43**, **1.44**, **1.45b** y **1.46b** se describen completamente en la sección experimental.



**Esquema 1.39.** Síntesis del 2-aryl-6-bromoindol **1.46b** a partir del carbamato **1.44**.

A continuación se detallan ejemplos adicionales de acoplamiento de Sonogashira y ciclación a los indoles correspondientes para demostrar la variedad de sustratos que funcionan. Se preparó una serie de 5-bromo-2-etinilanilinas del tipo **1.45** en rendimientos que van del 81 al 93% bajo las condiciones de reacción establecidas (Tabla 1.1).

**Tabla 1.1.** Síntesis de 5-bromo-2-etinilanilinas **1.45**.

**1.44**  $\xrightarrow[\text{Tolueno } 55\text{ }^\circ\text{C}]{\begin{array}{l} 1.29 \\ 3\% \text{ PdCl}_2, 6\% \text{ P}(\text{furyl})_3 \\ 3\% \text{ CuI} \\ 1.2 \text{ equiv. } i\text{Pr}_2\text{NH} \end{array}}$  **1.45**

Entrada	Compuesto	R	Rendimiento (%)
1	<b>1.45a</b>	H	90
2	<b>1.45b</b>	4-CN	92
3	<b>1.45c</b>	4-NO <sub>2</sub>	92
4	<b>1.45d</b>	4-COCH <sub>3</sub>	85
5	<b>1.45e</b>	4-CHO	88
6	<b>1.45f</b>	2-CHO	89
7	<b>1.45g</b>	4-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	81
8	<b>1.45h</b>	4-F	88
9	<b>1.45i</b>	4-CH <sub>3</sub>	86
10	<b>1.45j</b>	3-CH <sub>3</sub>	93
11	<b>1.45k</b>	2-CH <sub>3</sub>	90
12	<b>1.45l</b>	4-OCH <sub>3</sub>	81
13	<b>1.45m</b>	3-OCH <sub>3</sub>	89
14	<b>1.45n</b>	2-OCH <sub>3</sub>	88
15	<b>1.45o</b>	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	86

La reacción de Sonogashira se lleva a cabo sin problemas con arilalquinos **1.29** sustituidos con grupos tanto donadores (OCH<sub>3</sub>, entradas 12-14) como atractores de electrones (CN, NO<sub>2</sub>, COCH<sub>3</sub>, CHO) en buenos rendimientos; la posición *orto*, *meta* y *para* del sustituyente no tiene influencia significativa en la reacción.

Estas 2-etinilanilinas **1.45** permitieron preparar una serie de 2-aril-6-bromoindoles **1.46** mediante la ciclación 5-*endo*-dig promovida por fluoruro de tetrabutilamonio (Tabla 1.2).

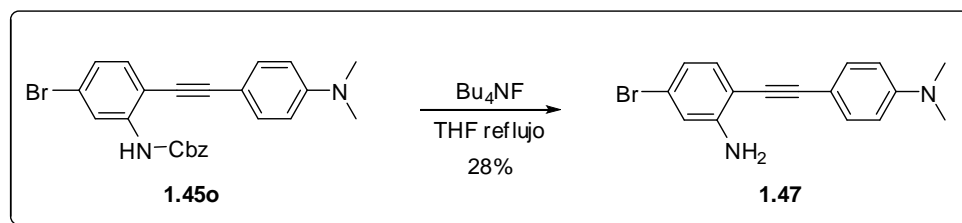
**Tabla 1.2.** Síntesis de 2-aril-6-bromoindoles **1.46**.

Entrada	Compuesto	R	Tiempo de reacción (h)	Rendimiento (%)
1	<b>1.46a</b>	H	2.0	76
2	<b>1.46b</b>	4-CN	1.0	89
3	<b>1.46c</b>	4-NO <sub>2</sub>	0.5	80
4	<b>1.46d</b>	4-COCH <sub>3</sub>	1.5	85
5	<b>1.46e</b>	4-CHO	1.0	75
6	<b>1.46f</b>	2-CHO	-	-
7	<b>1.46g</b>	4-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1.5	78
8	<b>1.46h</b>	4-F	1.5	67
9	<b>1.46i</b>	4-CH <sub>3</sub>	2.5	68
10	<b>1.46j</b>	3-CH <sub>3</sub>	2.5	70
11	<b>1.46k</b>	2-CH <sub>3</sub>	8.0	63
12	<b>1.46l</b>	4-OCH <sub>3</sub>	2.5	69
13	<b>1.46m</b>	3-OCH <sub>3</sub>	2.5	67
14	<b>1.46n</b>	2-OCH <sub>3</sub>	8.0	73
15	<b>1.46o</b>	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-	-

Los experimentos realizados permitieron observar las ventajas y limitaciones del método desarrollado: las 2-alquínil anilinas protegidas como carbamatos **1.45f** (con un grupo *orto* CHO) y **1.45o** (con un grupo *para* NMe<sub>2</sub>) no formaron los correspondientes indoles **1.46f** y **1.46o**. En el primer caso, la reacción de la 2-etinilanilina **1.45f** generó un crudo de reacción muy complejo, al intentar aislar los productos y analizarlos mediante RMN de <sup>1</sup>H se

observó que ninguno corresponde al indol **1.46f** y no se pudo establecer la estructura de los productos formados. Por otra parte, la obtención del indol **1.46n** (entrada 14 de la Tabla 1.2) demuestra que a pesar de la presencia de un grupo *orto*-OMe, el alquino no fue desactivado por el efecto electro donador del sustituyente ni por el efecto estérico entre el metoxilo y el carbamato para efectuar la reacción intramolecular de ciclación. Por tanto se deduce que la orto alquil anilina **1.45f** falla en producir un indol debido probablemente a reacciones laterales indeseadas del grupo aldehído.

En el segundo caso, la 2-etinil anilina protegida **1.45o** bajo las condiciones de reacción con Bu<sub>4</sub>NF sólo generó en bajo rendimiento y como producto mayoritario aislado la 2-etinilanilina desprotegida **1.47** (Esquema 1.40). En este caso es muy probable que el grupo electrodonador *p*-NMe<sub>2</sub> hace que el alquino sea demasiado rico en electrones y se convierta en un electrófilo muy deficiente para llevar a cabo la ciclación *5-endo-dig* con el grupo NH del carbamato. La anilina desprotegida **1.47** se aisló y caracterizó mediante análisis de RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C e IR como se describe en la sección experimental.



**Esquema 1.40.** Remoción del carbamato del compuesto **1.45o**.

Finalmente, en la reacción de ciclación del resto de las 2-etinilanilinas se pudo observar que la reacción tolera grupos funcionales atractores y donadores de electrones en las posiciones *orto*, *meta* y *para* y que se forman los correspondientes indoles en rendimientos aceptables y condiciones suaves.

Como era de esperar se observan efectos estéricos y electrónicos debidos al sustituyente **R** en el grupo alquil arilo durante la reacción de ciclación *5-endo-dig*. El efecto estérico se manifiesta en la reacción de ciclación cuando el sustituyente **R** es *orto* al alquino: la reacción requiere tiempos de reacción más largos (8 horas) o no se forma el producto



comparado a los ejemplos en los cuales el sustituyente R está en la posición *para* ó *meta* respecto al alquino, aquí la reacción ocurre sin dificultad y en períodos de reacción relativamente cortos (0.5 - 2.5 horas).

Por su parte el efecto electrónico se manifiesta claramente en los derivados *para*: cuando el sustituyente en el anillo aromático **R** corresponde a grupos electroattractores (CN, NO<sub>2</sub>, COCH<sub>3</sub>, CHO) el alquino es más electrófilico y por tanto más susceptible al ataque nucleofílico de la anilina para la ciclación 5-*endo*-dig. En consecuencia, los tiempos de reacción son relativamente cortos (0.5 - 1.5 horas) comparados a los casos en que existe un grupo electro donador que tiende a disminuir la capacidad del alquino para sufrir ataque nucleofílico y hace la ciclación más lenta (2 - 2.5 horas).

El método aquí desarrollado permite obtener 6-bromo, 2-aril indoles a partir del ácido 2-iodo benzoico comercial en una secuencia de reacciones eficiente y con buenos rendimientos.

## 1.7 CONCLUSIONES

La bromación del ácido 2-iodobenzoico **1.9** y una posterior transposición de Curtius permitieron obtener una anilina *orto, meta* dihalogenada **1.44** que fue determinante en la obtención de los 6-bromo indoles deseados.

La reacción de reacomodo de Curtius es adecuada para lograr un patrón de sustitución difícil de obtener por otros medios.

Se ha desarrollado una metodología sencilla para la preparación de 2-aril, 6-bromo indoles **1.46** mediante la ciclación *5-endo-dig* de 2-alquinilanilinas **1.45** preparadas mediante la reacción de Sonogashira entre iodo anilina **1.44** y una serie de aril acetilenos **1.29**.

Se desarrollaron condiciones para realizar con éxito el acoplamiento químico selectivo de Sonogashira de un sustrato con dos átomos de halógenos *diferentes*. Por el contrario, no se logró desarrollar condiciones de reacción para el acoplamiento regio selectivo de Sonogashira de un sustrato con dos átomos de halógeno *iguales*.

Con este método se ha logrado introducir un átomo de Br en la posición 6 del indol. La metodología desarrollada es un primer paso en la investigación de métodos de síntesis de 6-bromoindoles análogos a diversos productos naturales con una enorme diversidad de estructuras y actividad biológica. Además, el átomo de bromo en C-6 también puede ser utilizado posteriormente para introducir otros sustituyentes en la posición C-6 del indol.

## 1.8 PARTE EXPERIMENTAL

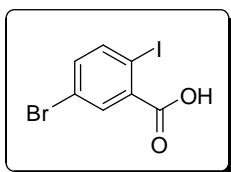
### 1.8.1 Generalidades

Todas las reacciones fueron llevadas a cabo en material de vidrio secado en la estufa a 110 °C durante toda la noche. Los disolventes y compuestos líquidos fueron transferidos con jeringas hipodérmicas de plástico o micro jeringas 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 sílica gel Merck F<sub>254</sub>. La acetona fue secada sobre drierita (CaSO<sub>4</sub> anhidro, malla 6) y almacenada sobre malla molecular activada 4 Å. El tolueno fue secado 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 ninguna 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 fueron obtenidos en un espectrómetro JEOL GCmate por impacto electrónico 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 (<sup>1</sup>H) y carbono (<sup>13</sup>C) fueron adquiridos en espectrómetros JEOL Eclipse 400 Mhz y Varian VNM System 400 Mhz. Para obtener los espectros de RMN se usó cloroformo deuterado (CDCl<sub>3</sub>) y/o acetona deuterada (acetona-*d*<sub>6</sub>). Se usó TMS δ= 0.0 como referencia interna para los espectros de <sup>1</sup>H. Para los espectros de <sup>13</sup>C se usó como referencia interna CDCl<sub>3</sub> δ= 77.16 y acetona-*d*<sub>6</sub> δ= 29.84. Los datos de RMN <sup>1</sup>H se dan en el orden: desplazamiento químico δ en ppm, multiplicidad y constantes de acoplamiento (*J*, en Hertz), el número de hidrógenos para los que integra esa señal.

### 1.8.2 Procedimiento para la preparación de ácido 5-bromo-2-iodobenzoico (**1.43**) a partir de ácido 2-iodobenzoico (**1.9**):

En un matraz fondo redondo se colocó ácido 2-iodobenzoico (**1.9**) 1.240 g (5.0 mmol, 1.0 equiv.) y 10.0 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado. La mezcla se calentó a 60 °C y se adicionó NBS 1.068 g (6.0 mmol, 1.2 equiv.) en tres porciones, 0.356 g cada 15 minutos. El avance de la reacción se siguió por CCF y cuando el material de partida (**1.9**) se consumió, el crudo 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 y solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida dejando un sólido blanco. Para purificar el producto se disolvió el sólido en acetona y se precipitó con éter de petróleo; enseguida se trituró el sólido, se lavó con una mezcla acetona/éter de petróleo y el se secó a presión reducida. Se obtuvo 0.809 g de **1.43** como un sólido blanco, pf 155-157 °C. De las aguas madres cristalizó una fracción adicional de 0.399 g de **1.43** (para 73% total de rendimiento) como un sólido blanco de pf 153-154 °C. El producto recrystalizado varias veces de acetona/éter de petróleo es un sólido blanco de pf 160-161 °C.



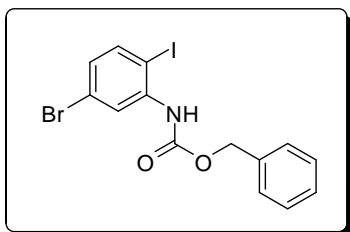
#### Ácido 5-bromo-2-iodobenzoico (**1.43**).

$R_f$  = 0.44 (20% metanol/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); IR (KBr): 3080, 2820, 1706, 1673, 1016, 579, 494 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, Acetona d<sub>6</sub>): δ 166.6, 143.8, 139.0, 136.3, 134.1, 122.6, 92.7; Análisis Elemental calculado para C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>BrIO<sub>2</sub>: C, 25.72; H, 1.23. Encontrado: C, 25.93; H, 1.10.

### 1.8.3 Procedimiento para la preparación de 5-bromo-2-iodofenil-bencilcarbamato (**1.44**) a partir de ácido 5-bromo-2-iodobenzoico (**1.43**):

En un matraz de fondo redondo, seco y equipado con refrigerante se colocó ácido 5-bromo-2-iodobenzoico **1.43** 800 mg (2.447 mmol, 1.0 equiv.) y cloruro de tionilo (3.5 mL). La mezcla se calentó a reflujo y bajo atmosfera de N<sub>2</sub> durante 1h, transcurrido este tiempo, el exceso de cloruro de tionilo se removió a presión reducida. Al residuo, se le adicionó bajo atmosfera de N<sub>2</sub> azida de sodio 190.0 mg (2.936 mmol, 1.2 equiv.) y acetona anhidra (7.0

mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, después la acetona se removió a presión reducida y se adicionó tolueno seco (7.0 mL). La mezcla se agitó a 80-85 °C bajo atmosfera de N<sub>2</sub> durante 3.5 h. Pasado este tiempo se adicionó alcohol bencílico 258.0 μL (2.5 mmol, 1.02 equiv.) y 4-DMAP 7.5 mg (0.06 mmol, 0.025 equiv.) y se continuó la agitación a 80-85 °C durante 1h. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt y se lavó con agua y solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. y el disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido resultante se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se precipitó con éter de petróleo. El sólido se trituroó y lavó con una mezcla CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éter de petróleo, el sólido resultante se secó a presión reducida. Se obtuvo **1.44** (861 mg, 81%) como un sólido blanco de pf 138-139 °C.

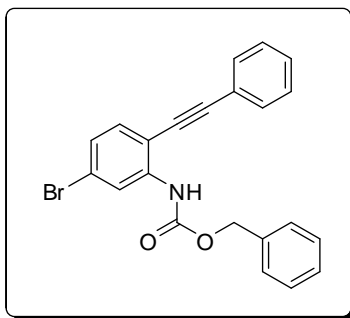


**5-bromo-2-iodofenil-bencilcarbamato (1.44).** Sólido blanco; pf 138-139 °C,  $R_f = 0.66$  (20% acetona/hexano) IR (KBr): 3275, 1692, 1065, 604 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.32 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.45-7.36 (m, 5H), 7.02 (br s, 1H), 6.94 (dd,  $J = 8.4$  Hz,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 5.23 (s, 2H); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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; MSAR (IE+)  $m/z$  calculado para C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>BrINO<sub>2</sub>: 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.

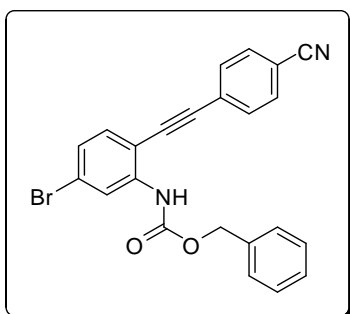
#### 1.8.4 Procedimiento general de la reacción de Sonogashira quimio-selectiva de 5-bromo-2-iodofenil-bencilcarbamato (1.44) y aril alquinos (1.29):

En un matraz de fondo redondo, previamente purgado y bajo atmosfera de N<sub>2</sub>, se adicionó 5-bromo-2-iodofenil-bencilcarbamato (**1.44**) 216.0 mg (0.50 mmol, 1.0 equiv.), un aril alquino **1.29** (0.52 mmol, 1.05 equiv.) y tolueno anhidro (10.0 mL). La mezcla se desoxigenó mediante burbujeo de N<sub>2</sub> durante 10 minutos. Enseguida se adicionó *i*Pr<sub>2</sub>NH (0.60 mmol, 1.2 equiv), PdCl<sub>2</sub> (0.015 mmol, 0.03 equiv.), TFF (0.03 mmol, 0.06 equiv.), CuI (0.015 mmol, 0.03 equiv.). La mezcla se agitó a 55 °C y el avance de la reacción se siguió por CCF; cuando el material de partida (**1.44**) se consumió (30-60 min.) el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía en columna

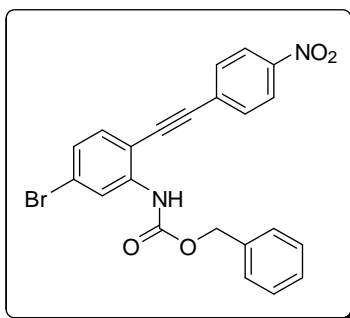
utilizando gradientes de AcOEt/hexano. El producto sólido se disolvió en cloroformo y se precipitó con éter de petróleo, enseguida el sólido se trituró y lavó con una mezcla CHCl<sub>3</sub>/éter de petróleo, se obtuvo el producto **1.45** puro como un sólido blanco.



**5-bromo-2-(feniletinil)fenilbencilcarbamato (1.45a)** Sólido blanco (183 mg, 90%), pf 116-117 °C;  $R_f = 0.63$  (20% AcOEt/hexano); IR (KBr): 3332, 1708, 1063 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.44 (s, 1H), 7.53-7.48 (m, 3H), 7.44-7.29 (m, 9H), 7.15 (dd,  $J = 8.4$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 5.24 (s, 2H); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  152.9, 139.9, 135.9, 132.8, 131.7, 129.2, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 125.9, 123.9, 122.2, 121.0, 110.4, 97.4, 83.5, 67.5; MSAR (IE+)  $m/z$  calculado para C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>2</sub>: 405.0364, encontrado: 405.0367.

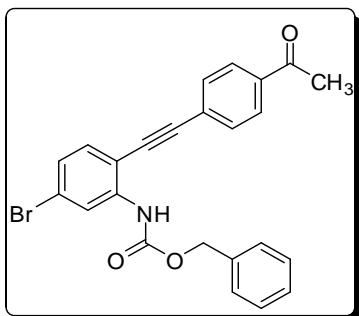


**5-bromo-2-[(4-cianofenil)etinil]fenilbencilcarbamato (1.45b)**. sólido blanco (199 mg, 92%), pf 170-172 °C;  $R_f = 0.48$  (20% AcOEt/hexano); IR (KBr): 3308, 2237, 2221, 1701, 1061 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.46 (s, 1H), 7.65 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.59 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.45-7.31 (m, 7H), 7.18 (dd,  $J = 8.4$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 5.25 (s, 2H); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  152.7, 140.1, 135.8, 133.1, 132.3, 132.2, 128.9, 128.8, 128.6, 127.1, 126.2, 125.0, 121.3, 118.3, 112.5, 109.4, 95.4, 87.8, 67.7; MSAR (IE+)  $m/z$  calculado para C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 430.0317, encontrado: 430.0283; Análisis Elemental, calculado: C, 64.05; H, 3.51; N, 6.50, encontrado: C, 63.84; H, 3.35; N, 6.48.



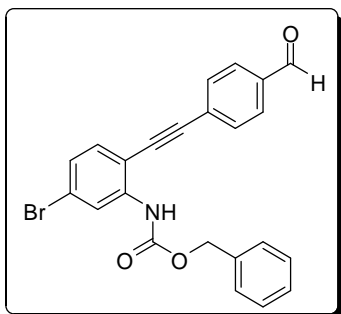
**5-bromo-2-[(4-nitrofenil)etinil]fenilbencilcarbamato (1.45c)**. Sólido amarillo pálido (208 mg, 92%), pf 162-163 °C;  $R_f = 0.57$  (20% AcOEt/hexano); IR (KBr): 3343, 2212, 1706, 1518, 1346, 1061, 855, 737 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.46 (s, 1H), 8.23 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.65 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.45-7.33 (m, 7H), 7.19 (dd,  $J = 8.4$  Hz,  $J = 1.8$

Hz, 1H), 5.25 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  152.7, 147.5, 140.1, 135.7, 133.2, 132.4, 129.0, 128.9, 128.8, 128.6, 126.2, 125.2, 123.9, 121.4, 109.3, 95.2, 88.6, 67.7; MSAR (IE+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_4$ : 450.0215, encontrado: 450.0220.



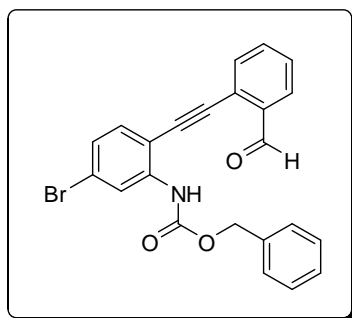
**5-bromo-2-[(4-acetilfenil)etnil]fenilbencilcarbamato**

**(1.45d)**. Sólido blanco (191 mg, 85%), pf 169-170 °C;  $R_f$  = 0.33 (20% AcOEt/hexano); IR (KBr): 3396, 2206, 1743, 1690, 1042  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.46 (s, 1H), 7.95 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.60 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.45-7.32 (m, 7H), 7.18 (dd,  $J$  = 8.4 Hz,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 2.62 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  197.2, 152.8, 140.0, 136.9, 135.8, 133.0, 131.8, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 126.9, 126.1, 124.6, 121.2, 109.8, 96.5, 86.6, 67.6, 26.8.



**5-bromo-2-[(4-formilfenil)etnil]fenilbencilcarbamato**

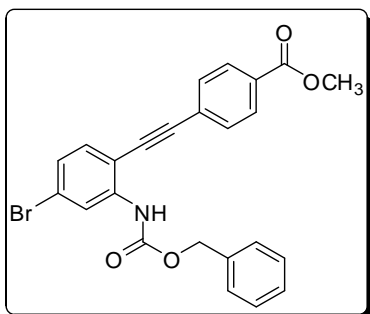
**(1.45e)**. Sólido blanco (192 mg, 88%), pf 163-165 °C;  $R_f$  = 0.39 (20% AcOEt/hexano); IR (KBr): 3332, 2837, 2739, 2209, 1704, 1061  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.03 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.88 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.45-7.33 (m, 7H), 7.19 (dd,  $J$  = 8.0 Hz,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  191.3, 152.8, 140.1, 136.1, 135.8, 133.1, 132.2, 129.8, 128.8, 128.7, 128.6, 128.3, 126.2, 124.8, 121.3, 109.7, 96.3, 87.3, 67.7; MSAR (IE+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{BrNO}_3$ : 433.0314, encontrado: 433.0329.



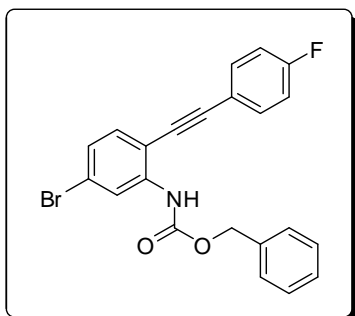
**5-bromo-2-[(2-formilfenil)etnil]fenilbencilcarbamato**

**(1.45f)**. Sólido amarillo (194 mg, 89%), pf 126-127 °C;  $R_f$  = 0.43 (20% AcOEt/hexano); IR (KBr): 3324, 2812, 2728, 2205, 1742, 1702, 1058  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.24 (s, 1H), 8.53 (s, 2H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.64 (dd,  $J$  = 7.6 Hz,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.59 (td,  $J$  = 7.6 Hz,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.53 (td,  $J$  = 7.6 Hz,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.49-7.47 (m, 2H), 7.40-7.30 (m, 4H), 7.15 (dd,  $J$  = 8.0 Hz,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  191.0, 153.4, 141.3,

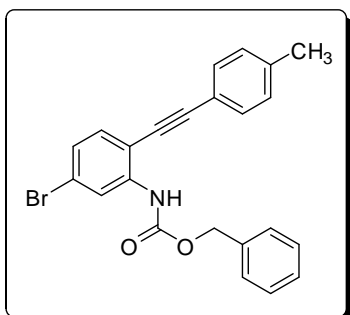
136.2, 135.6, 133.8, 133.7, 133.0, 132.7, 129.1, 128.6, 128.3, 128.0, 125.8, 124.8, 123.0, 121.3, 109.8, 94.4, 90.2, 67.2; MSAR (IE+)  $m/z$  calculado para  $C_{23}H_{16}BrNO_3$ : 433.0314, encontrado: 433.0307.



**4-[(2-(benziloxycarbonilamino)-4-bromofenil)etnil]metil benzoato (1.45g):** Sólido blanco (189 mg, 81%), pf 181-183 °C;  $R_f = 0.45$  (20% AcOEt/hexano); IR (KBr): 3341, 2215, 1725, 1704, 1059  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.46 (s, 1H), 8.04 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.57 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.45-7.31 (m, 7H), 7.18 (dd,  $J = 8.0$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.94 (s, 3H);  $^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  166.4, 152.8, 140.0, 135.8, 133.0, 131.6, 130.4, 129.8, 128.8, 128.7, 128.6, 126.8, 126.1, 124.6, 121.2, 109.9, 96.5, 86.3, 67.6, 52.5; MSAR (IE+)  $m/z$  calculado para  $C_{24}H_{18}BrNO_4$ : 463.0419, encontrado: 463.0416.



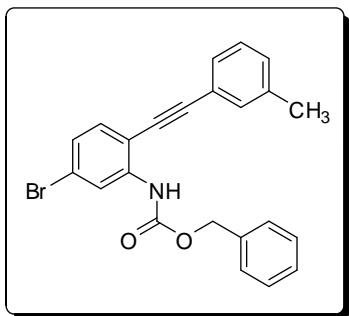
**5-bromo-2-[(4-fluorofenil)etnil]fenilbencilcarbamato (1.45h)** Sólido blanco (187 mg, 88%), pf 135-136 °C;  $R_f = 0.66$  (20% AcOEt/hexano); IR (KBr): 3323, 1705, 1234, 1063  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.44 (s, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.44-7.35 (m, 6H), 7.30 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.16 (dd,  $J = 8.0$  Hz,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.09-7.04 (m, 2H), 5.24 (s, 2H);  $^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  163.1 (d,  $^1J_{C-F} = 250.0$  Hz), 152.8, 139.9, 135.9, 133.7 (d,  $^3J_{C-F} = 8.4$  Hz), 132.8, 128.8, 128.7, 128.5, 126.0, 124.0, 121.1, 118.4 (d,  $^4J_{C-F} = 3.1$  Hz), 116.0 (d,  $^2J_{C-F} = 22.2$  Hz), 110.3, 96.3, 83.3, 67.6; MSAR (IE+)  $m/z$  calculado para  $C_{22}H_{15}BrFNO_2$ : 423.0270, encontrado: 463.0278.



**5-bromo-2-[(4-metilfenil)etnil]fenilbencilcarbamato (1.45i).** Sólido blanco (181 mg, 86%), pf 147-148 °C;  $R_f = 0.61$  (20% AcOEt/hexano); IR (KBr): 3325, 2212, 1710, 1063  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.43 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44-7.33 (m, 7H), 7.30 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.18-7.14



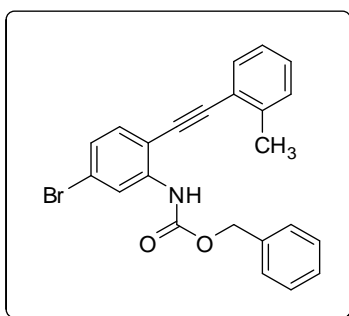
(m, 3H), 5.24 (s, 2H), 2.38 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  152.9, 139.8, 139.5, 136.0, 132.7, 131.6, 129.4, 128.8, 128.6, 128.5, 125.9, 123.7, 120.9, 119.1, 110.7, 97.7, 82.9, 67.4, 21.7.



#### 5-bromo-2-[(3-metilfenil)etnil]fenilbencilcarbamato

**(1.45j).** Sólido blanco (196 mg, 93%), pf 127-129 °C;  $R_f$  = 0.61 (20% AcOEt/hexano); IR (KBr): 3384, 2203, 1721, 1060  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.44 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.41-7.23 (m, 9H), 7.20-7.14 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 2.35 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  152.8, 139.8, 138.4,

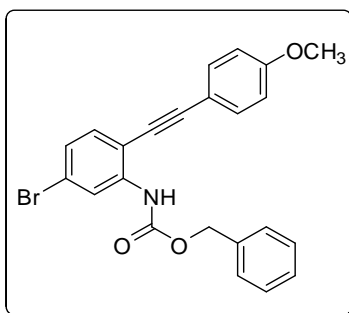
135.9, 132.8, 132.2, 130.1, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 125.9, 123.8, 122.0, 120.9, 110.5, 97.7, 83.1, 67.5, 21.4; MSAR (IE+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{BrNO}_2$ : 419.0521, encontrado: 419.0514.



#### 5-bromo-2-[(2-metilfenil)etnil]fenilbencilcarbamato

**(1.45k).** Sólido blanco (190 mg, 90%), pf 114-115 °C;  $R_f$  = 0.61 (20% AcOEt/hexano); IR (KBr): 3397, 1733, 1059  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.44 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (dd,  $J$  = 7.6 Hz,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.43-7.34 (m, 4H), 7.33-7.18 (m, 5H), 7.16 (dd,  $J$  = 8.4 Hz,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 5.23

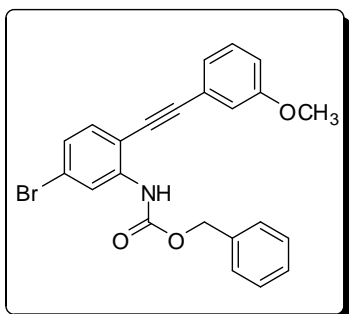
(s, 2H), 2.48 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  152.8, 140.0, 139.8, 135.9, 132.6, 132.0, 129.8, 129.2, 128.8, 128.6, 128.4, 126.0, 125.9, 123.8, 122.1, 120.8, 110.7, 96.5, 87.4, 67.5, 21.1; MSAR (IE+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{BrNO}_2$ : 419.0521, encontrado: 419.0528.



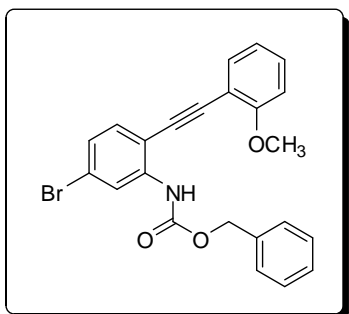
#### 5-bromo-2-[(4-metoxifenil)etnil]fenilbencilcarbamato

**(1.45l)** Sólido blanco (177 mg, 81%), pf 140-141 °C;  $R_f$  = 0.48 (20% AcOEt/hexano); IR (KBr): 3334, 2842, 2211, 1710, 1250, 1062, 1031  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.43 (s, 1H), 7.49-7.33 (m, 8H), 7.29 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (dd,  $J$  = 8.4 Hz,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 6.89 (d,  $J$  = 8.8 Hz,

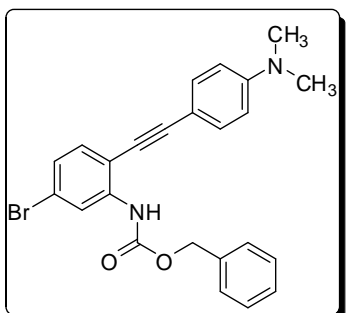
2H), 5.24 (s, 2H), 3.83 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  160.3, 152.9, 139.7, 136.0, 133.2, 132.6, 128.8, 128.6, 128.5, 125.9, 123.5, 120.9, 114.3, 114.2, 110.8, 97.5, 82.2, 67.4, 55.5; MSAR ( $\text{IE}^+$ )  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{BrNO}_3$ : 435.0470, encontrado: 435.0477.



**5-bromo-2-[(3-metoxifenil)etnil]fenilbencilcarbamato (1.45m).** Sólido blanco (195 mg, 89%), pf 128-129 °C;  $R_f$  = 0.50 (20% AcOEt/hexano); IR (KBr): 3340, 2834, 1709, 1232, 1061, 1045  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.45 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44-7.28 (m, 7H), 7.16 (dd,  $J$  = 8.4 Hz,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.11 (dt,  $J$  = 7.6 Hz,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 7.03 (dd,  $J$  = 2.4 Hz,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 6.94 (ddd,  $J$  = 8.4 Hz,  $J$  = 2.4 Hz,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.80 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159.5, 152.8, 139.9, 135.9, 132.8, 129.8, 128.8, 128.6, 128.5, 125.9, 124.2, 124.0, 123.2, 120.9, 116.5, 115.7, 110.3, 97.3, 83.3, 67.5, 55.4; MSAR ( $\text{IE}^+$ )  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{BrNO}_3$ : 435.0470, encontrado: 435.0470.



**5-bromo-2-[(2-metoxifenil)etnil]fenilbencilcarbamato (1.45n):** Sólido blanco (193 mg, 88%), pf 121-122 °C;  $R_f$  = 0.55 (20% AcOEt/hexano); IR (KBr): 3349, 1727, 1206, 1056  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.53 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.45-7.28 (m, 8H), 7.15 (dd,  $J$  = 8.4 Hz,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 6.94 (td,  $J$  = 7.6 Hz,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 6.84 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.65 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  160.1, 153.1, 140.5, 135.8, 132.0, 131.5, 130.4, 128.9, 128.8, 128.7, 125.6, 123.6, 120.7, 120.6, 111.5, 110.6, 110.4, 94.3, 88.5, 67.6, 55.6.

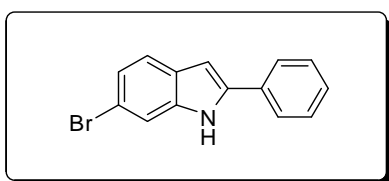


**5-bromo-2-[(4-dimetilamino)etnil]fenilbencilcarbamato (1.45o):** Sólido blanco (194 mg, 86%), pf 136-137 °C;  $R_f$  = 0.47 (20% AcOEt/hexano); IR (KBr): 3338, 2206, 1709, 1062  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.41 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44-7.32 (m, 7H), 7.27 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J$  = 8.4 Hz,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 6.65 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 5.23 (s, 2H),

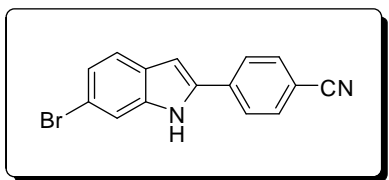
3.00 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  152.9, 150.6, 139.5, 136.1, 132.9, 132.4, 128.7, 128.5, 128.4, 125.8, 122.8, 120.7, 111.9, 111.5, 108.6, 99.0, 81.5, 67.3, 40.2; MSAR (IE+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_2$ : 448.0786, encontrado: 448.0794.

**1.8.5 Procedimiento general de la reacción de ciclación de 5-bromo-2-(etinil)fenilbencilcarbamatos (1.45) con fluoruro de tetrabutilamonio. Obtención de 6-bromo-2-arilindoles 1.46 a-f:**

En un matraz de fondo redondo, equipado con refrigerante, previamente purgado y bajo atmósfera de  $\text{N}_2$  se adicionó 5-bromo-2-(etinil)fenil-bencilcarbamato **1.45** (0.3 mmol, 1.0 equiv.) y THF (5.0 mL), la mezcla se desoxigenó mediante burbujeo de  $\text{N}_2$  durante 10 minutos. Enseguida se adicionó TBAF (solución 1 M en THF, 0.9 mmol, 3.0 equiv.). La mezcla resultante se agitó a reflujo. El avance de la reacción se siguió por CCF, cuando el material de partida (**1.45**) se consumió (30 min.-8h), el THF se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se disolvió en AcOEt, se lavó con agua y NaCl solución saturada, la fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía en columna utilizando gradientes de acetona/hexano. El producto sólido se disolvió en cloroformo y se precipitó con éter de petróleo, enseguida el sólido se trituró y lavó con una mezcla  $\text{CHCl}_3$ /éter de petróleo, se obtuvo el producto **1.46** puro.

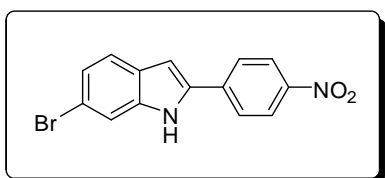


**6-bromo-2-fenil-1H-indol (1.46a).** Sólido blanco (62 mg, 76%), pf 187 °C;  $R_f = 0.35$  (20% acetona/hexano); IR (KBr): 3434, 1054  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.32 (sa, 1H), 7.65-7.63 (m, 2H), 7.55-7.54 (m, 1H), 7.49-7.42 (m, 3H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.22 (dd,  $J = 8.4$  Hz,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.79 (dd,  $J = 2.0$  Hz,  $J = 0.8$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  138.7, 137.6, 132.0, 129.2, 128.3, 128.2, 125.3, 123.7, 122.0, 115.8, 113.9, 100.1; MSAR (IE+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrN}$ : 270.9997, encontrado: 270.9996.

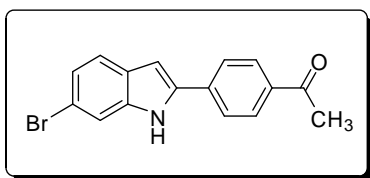


**6-bromo-2-(4-cianofenil)-1H-indol (1.46b):** Sólido amarillo pálido (79 mg, 89%), pf 185-186 °C;  $R_f = 0.25$

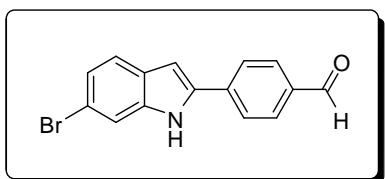
(20% acetona/hexano); IR (KBr): 3357, 2227, 1605, 1049  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, Acetona- $d_6$ ):  $\delta$  10.93 (sa, 1H), 7.90 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.71 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.50-7.49 (m, 1H), 7.43 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.07 (dd,  $J = 8.4$  Hz,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.99 (dd,  $J = 2.0$  Hz,  $J = 0.8$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz, Acetona- $d_6$ ):  $\delta$  139.6, 137.7, 137.2, 133.7, 128.8, 126.4, 124.1, 123.2, 119.3, 116.7, 115.1, 111.4, 102.7; MSAR (IE+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{BrN}_2$ : 295.9949, encontrado: 295.9948.



**6-bromo-2-(4-nitrofenil)-1H-indol (1.46c):** Sólido naranja oscuro (76 mg, 80%), pf 203-205  $^{\circ}\text{C}$ ;  $R_f = 0.28$  (20% acetona/hexano); IR (KBr): 3436, 1503, 1336, 1049, 851, 815  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, Acetona- $d_6$ ):  $\delta$  11.16 (sa, 1H), 8.31 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 8.09 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 7.64-7.63 (m, 1H), 7.58 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.23-7.19 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz, Acetona- $d_6$ ):  $\delta$  147.6, 139.8, 139.1, 137.3, 128.9, 126.5, 125.2, 124.2, 123.4, 117.0, 115.2, 103.5; MSAR (IE+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}_2$ : 315.9847, encontrado: 315.9848.

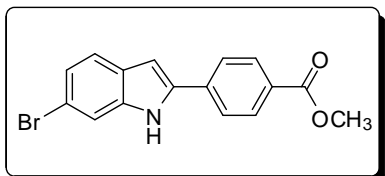


**6-bromo-2-(4-acetilfenil)-1H-indol (1.46d):** Sólido amarillo pálido (80 mg, 85%), pf 233-234  $^{\circ}\text{C}$ ;  $R_f = 0.22$  (20% acetona/hexano); IR (KBr): 3413, 1669, 1560, 1053  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, Acetona- $d_6$ ):  $\delta$  11.03 (sa, 1H), 8.07 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.99 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.63-7.62 (m, 1H), 7.56 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.19 (dd,  $J = 8.4$  Hz,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.11 (dd,  $J = 2.4$  Hz,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 2.61 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz, Acetona- $d_6$ ):  $\delta$  197.2, 139.5, 138.6, 137.1, 137.0, 129.9, 129.0, 125.8, 123.9, 123.1, 116.3, 115.0, 102.0, 26.7; MSAR (IE+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrNO}$ : 313.0102, encontrado: 313.0102.



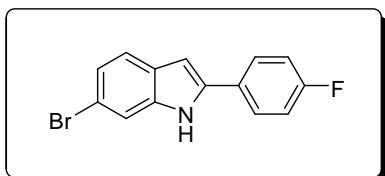
**6-bromo-2-(4-formilfenil)-1H-indol (1.46e):** Sólido amarillo (68 mg, 75%), pf 207  $^{\circ}\text{C}$ ;  $R_f = 0.20$  (20% acetona/hexano); IR (KBr): 3371, 2839, 2749, 1690, 1047  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, Acetona- $d_6$ ):  $\delta$  11.07 (sa, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.07 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.99 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.64-7.63 (m, 1H), 7.57 (d,

$J = 8.4$  Hz, 1H), 7.20 (dd,  $J = 8.4$  Hz,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J = 2.0$  Hz,  $J = 0.8$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz, Acetona- $d_6$ ):  $\delta$  192.1, 139.6, 138.4, 138.3, 136.5, 131.1, 128.9, 126.3, 124.0, 123.2, 116.6, 115.1, 102.6; MSAR (IE+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{BrNO}$ : 298.9946, encontrado: 298.9938.



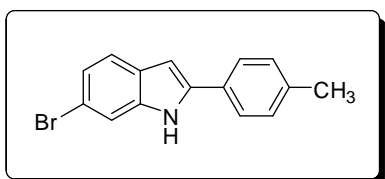
**4-(6-bromo-1H-indol-2-il)metil benzoato (1.46g).** Sólido blanco (77 mg, 78%), pf 198-199 °C;  $R_f = 0.25$  (20% acetona/hexano); IR (KBr): 3442, 1720, 1289, 1110, 1055  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, Acetona- $d_6$ ):  $\delta$  11.02 (sa, 1H),

8.07 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.97 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.63-7.62 (m, 1H), 7.56 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.19 (dd,  $J = 8.4$  Hz,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.09 (dd,  $J = 2.4$  Hz,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 3.90 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz, Acetona- $d_6$ ):  $\delta$  166.8, 139.5, 138.5, 137.2, 130.9, 129.9, 129.0, 125.8, 123.9, 123.1, 116.3, 115.0, 102.0, 52.4; MSAR (IE+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$ : 329.0051, encontrado: 329.0038.



**6-bromo-2-(4-fluorofenil)-1H-indol (1.46h).** Purificado 2 veces mediante cromatografía en columna (acetona/hexano). Sólido blanco (58 mg, 67%), pf 158 °C;  $R_f = 0.33$  (20% acetona/hexano); IR (KBr): 3428, 1244,

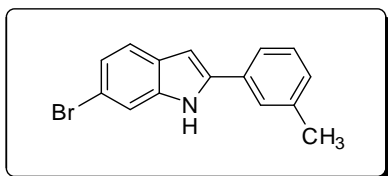
1051  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.23 (sa, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.53-7.52 (m, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.22 (dd,  $J = 8.4$  Hz,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.17-7.11 (m, 2H), 6.71 (dd,  $J = 2.0$  Hz,  $J = 0.8$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  162.7 (d,  $^1J_{\text{C-F}} = 245.1$  Hz), 137.8, 137.6, 128.3 (d,  $^4J_{\text{C-F}} = 3.0$  Hz), 128.2, 127.1 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 7.6$  Hz), 123.8, 121.9, 116.3 (d,  $^2J_{\text{C-F}} = 21.4$  Hz), 115.8, 113.9, 100.1; MSAR (IE+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{BrFN}$ : 288.9902, encontrado: 288.9901.



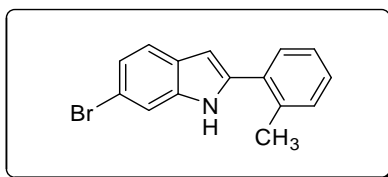
**6-bromo-2-(4-metilfenil)-1H-indol (1.46i).** Sólido blanco (58.5 mg, 68%), pf 212-214 °C;  $R_f = 0.39$  (20% acetona/hexano); IR (KBr): 3423, 1054  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN

(400 MHz, Acetona- $d_6$ ):  $\delta$  10.79 (sa, 1H), 7.73 (d,  $J = 8.0$

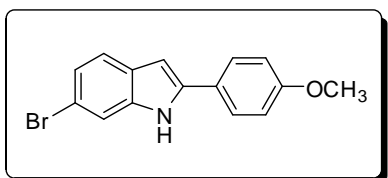
Hz,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 6.86 (dd,  $J = 2.4$  Hz,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 2.35 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz, Acetona- $d_6$ ):  $\delta$  140.1, 139.0, 138.5, 130.5, 130.3, 129.3, 126.0, 123.5, 122.4, 115.2, 114.7, 99.4, 21.2; MSAR (IE+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BrN}$ : 285.0153, encontrado: 285.0153.



**6-bromo-2-(3-metilfenil)-1H-indol (1.46j).** Sólido amarillo pálido (60 mg, 70%), pf 154 °C;  $R_f = 0.39$  (20% acetona/hexano); IR (KBr): 3422, 1049  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.30 (sa, 1H), 7.53-7.52 (m, 1H), 7.48-7.43 (m, 3H), 7.33 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.21 (dd,  $J = 8.4$  Hz,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H), 6.77 (dd,  $J = 2.0$  Hz,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 2.42 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  138.9, 138.8, 137.6, 131.9, 129.1, 129.0, 128.3, 126.0, 123.7, 122.4, 121.9, 115.6, 113.9, 100.0, 21.7.

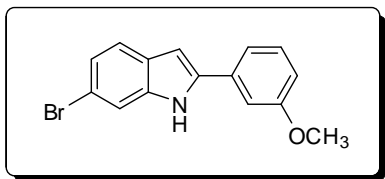


**6-bromo-2-(2-metilfenil)-1H-indol (1.46k).** Purificado 4 veces mediante cromatografía en columna (acetona/hexano). Sólido blanco (54 mg, 63%), pf 132-133 °C;  $R_f = 0.42$  (20% acetona/hexano); IR (KBr): 3372, 1050  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.10 (sa, 1H), 7.54-7.53 (m, 1H), 7.49 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.32-7.22 (m, 4H), 6.57 (dd,  $J = 2.0$  Hz,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 2.47 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  138.2, 136.9, 136.3, 132.2, 131.3, 129.0, 128.4, 127.8, 126.3, 123.5, 121.8, 115.5, 113.8, 103.1, 21.2; MSAR (IE+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BrN}$ : 285.0153, encontrado: 285.0153.



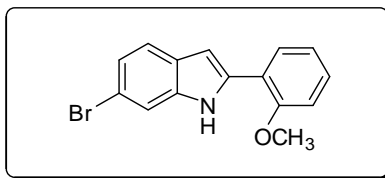
**6-bromo-2-(4-metoxifenil)-1H-indol (1.46l).** Sólido blanco (63 mg, 69%), pf 217-218 °C;  $R_f = 0.30$  (20% acetona/hexano); IR (KBr): 3427, 2838, 1256, 1055, 1021  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, Acetona- $d_6$ ):  $\delta$  10.75 (sa, 1H), 7.78 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.56-7.55 (m, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J = 8.4$  Hz,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.02 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.78 (dd,  $J = 2.4$  Hz,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 3.84 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz, Acetona- $d_6$ ):  $\delta$  160.6, 140.1, 139.0, 129.4, 127.4, 125.6, 123.4, 122.2,

115.2, 114.9, 114.6, 98.7, 55.6; MSAR (IE+)  $m/z$  calculado para  $C_{15}H_{12}BrNO$ : 301.0102, encontrado: 301.0101.



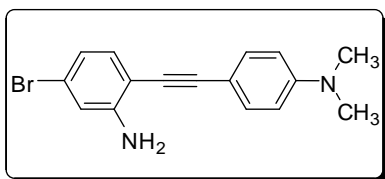
**6-bromo-2-(3-metoxifenil)-1H-indol (1.46m).** Sólido blanco (61 mg, 67%), pf 114-115 °C;  $R_f = 0.33$  (20% acetona/hexano); IR (KBr): 3453, 2840, 1213, 1052, 1042  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.30 (sa, 1H), 7.54-

7.53 (m, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.36 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.24-7.20 (m, 2H), 7.17-7.16 (m, 1H), 6.89 (ddd,  $J = 8.4$  Hz,  $J = 2.4$  Hz,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 6.78 (dd,  $J = 2.4$  Hz,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 3.88 (s, 3H);  $^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  160.2, 138.5, 137.6, 133.3, 130.3, 128.2, 123.7, 122.0, 117.8, 115.8, 113.9, 113.5, 111.2, 100.3, 55.5; MSAR (IE+)  $m/z$  calculado para  $C_{15}H_{12}BrNO$ : 301.0102, encontrado: 301.0103.



**6-bromo-2-(2-metoxifenil)-1H-indol (1.46n).** Sólido blanco (66 mg, 73%), pf 143-144 °C;  $R_f = 0.36$  (20% acetona/hexano); IR (KBr): 3430, 2834, 1238, 1043, 1020  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9.66 (sa, 1H), 7.80

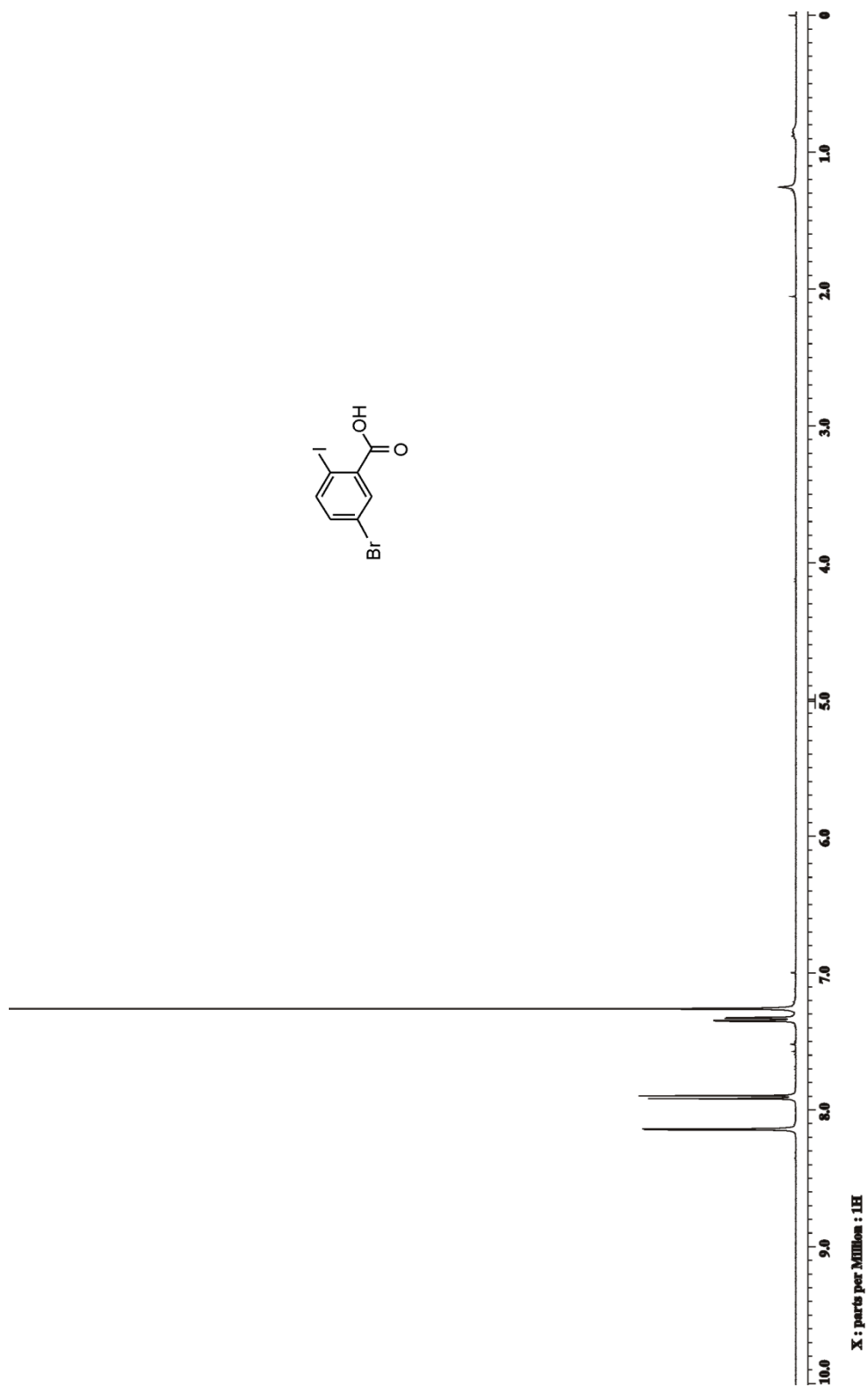
(dd,  $J = 7.6$  Hz,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.56-7.55 (m, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.19 (dd,  $J = 8.4$  Hz,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.07-7.01 (m, 2H), 6.85 (dd,  $J = 2.4$  Hz,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 4.00 (s, 3H);  $^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  155.9, 136.9, 136.8, 129.0, 128.4, 127.1, 123.2, 121.7, 121.5, 120.2, 115.2, 113.9, 112.1, 99.9, 56.0; MSAR (IE+)  $m/z$  calculado para  $C_{15}H_{12}BrNO$ : 301.0102, encontrado: 301.0102.



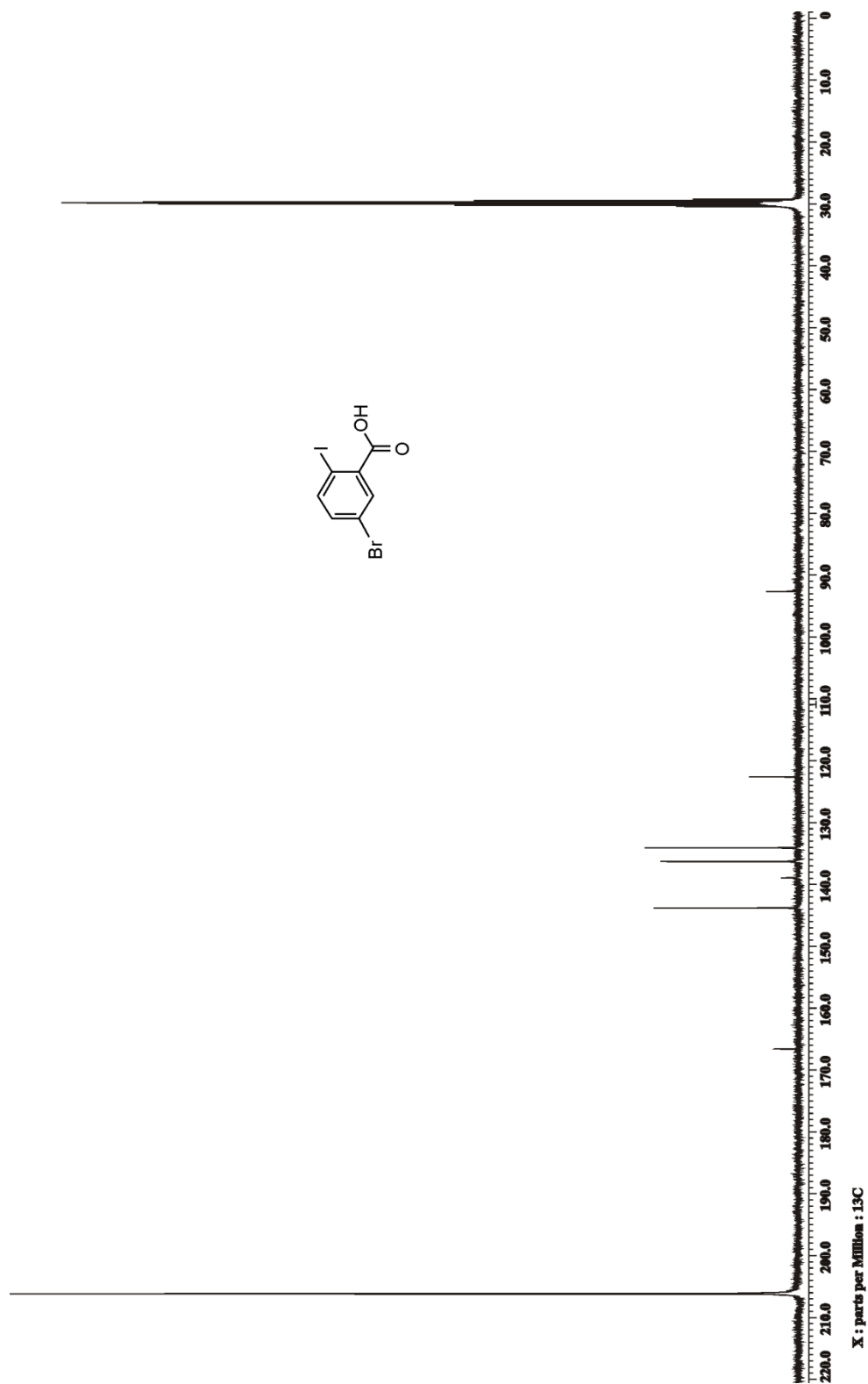
**4-[(2-amino-4-bromofenil)etnil]-N,N-dimetilanilina (1.47).** Sólido blanco (27 mg, 28%), pf 181-182 °C;  $R_f = 0.29$  (20% acetona/hexano); IR (KBr): 3470, 3374, 2199, 1612, 1065  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.38 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.17 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 6.81 (dd,  $J = 8.1$  Hz,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 6.65 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.30 (sa, 2H), 2.99 (s, 6H);  $^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  150.3, 148.6, 133.0, 132.7, 122.6, 121.0, 116.9, 111.9, 109.7, 108.1, 97.0, 82.8, 40.3; MSAR (IE+)  $m/z$  calculado para  $C_{16}H_{15}BrN_2$ : 314.0419, encontrado: 314.0419.

*ESPECTROS DE RMN DE  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$*

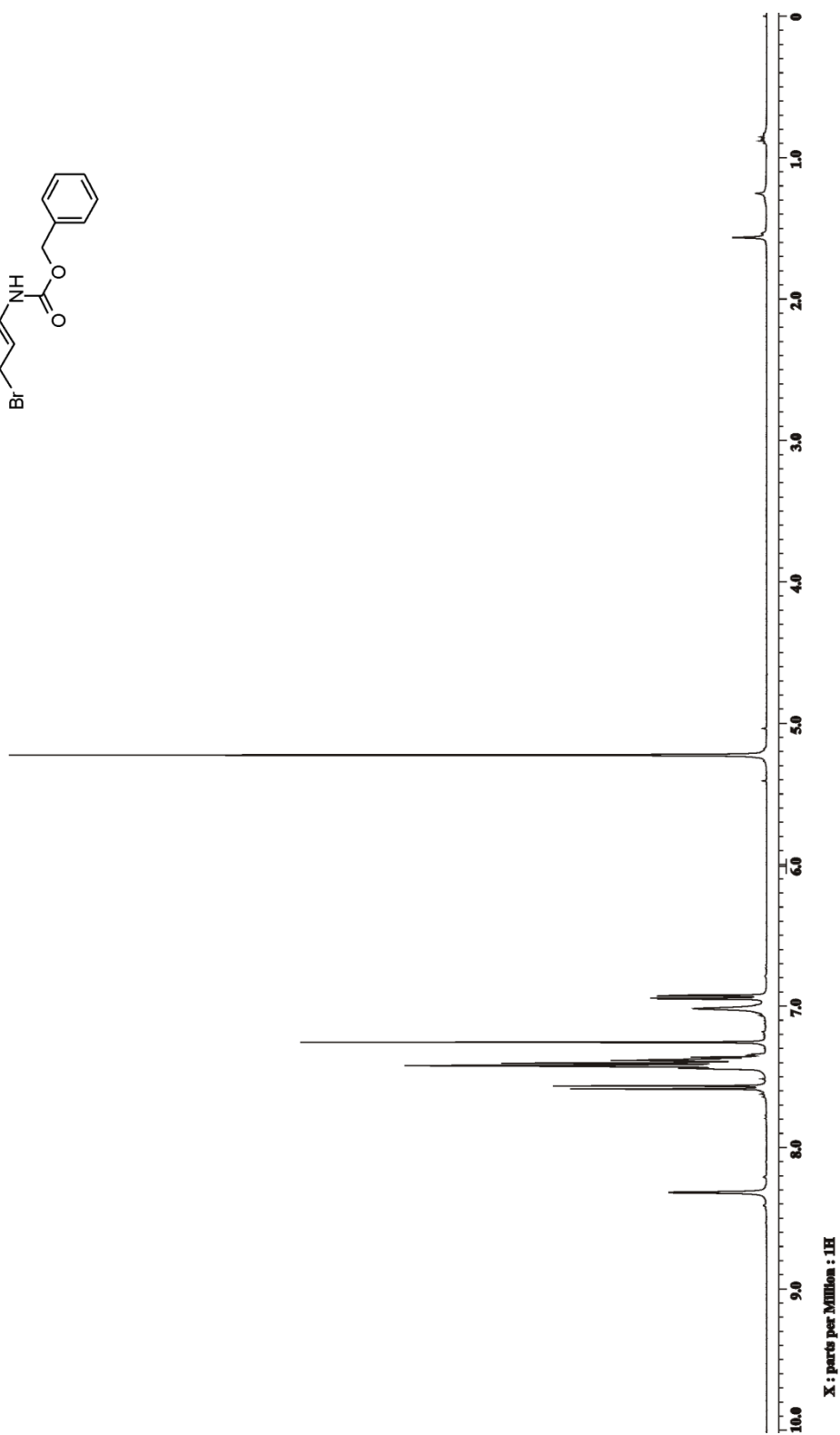
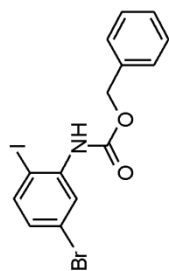




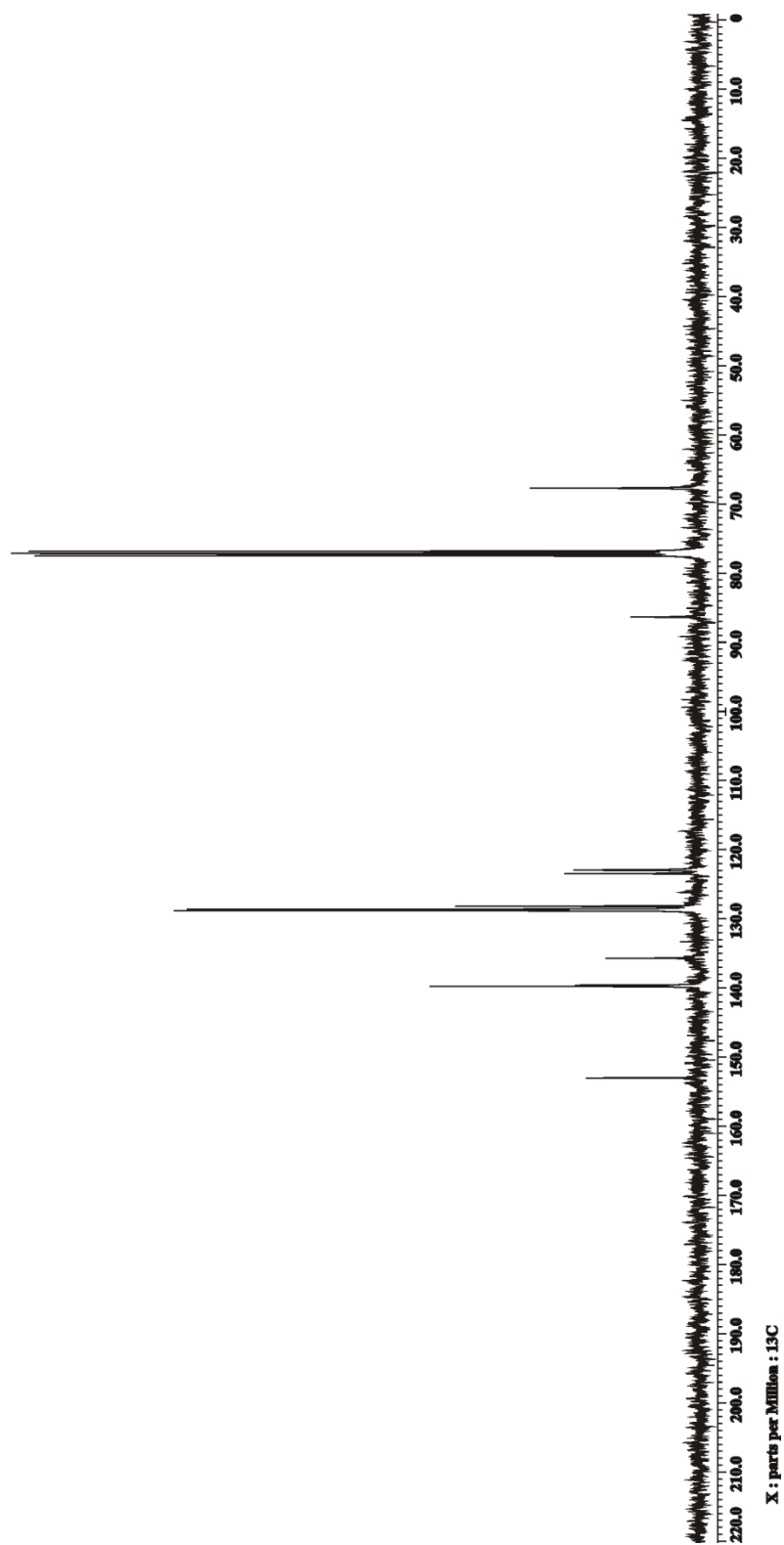
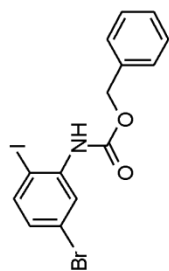
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **1.43** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



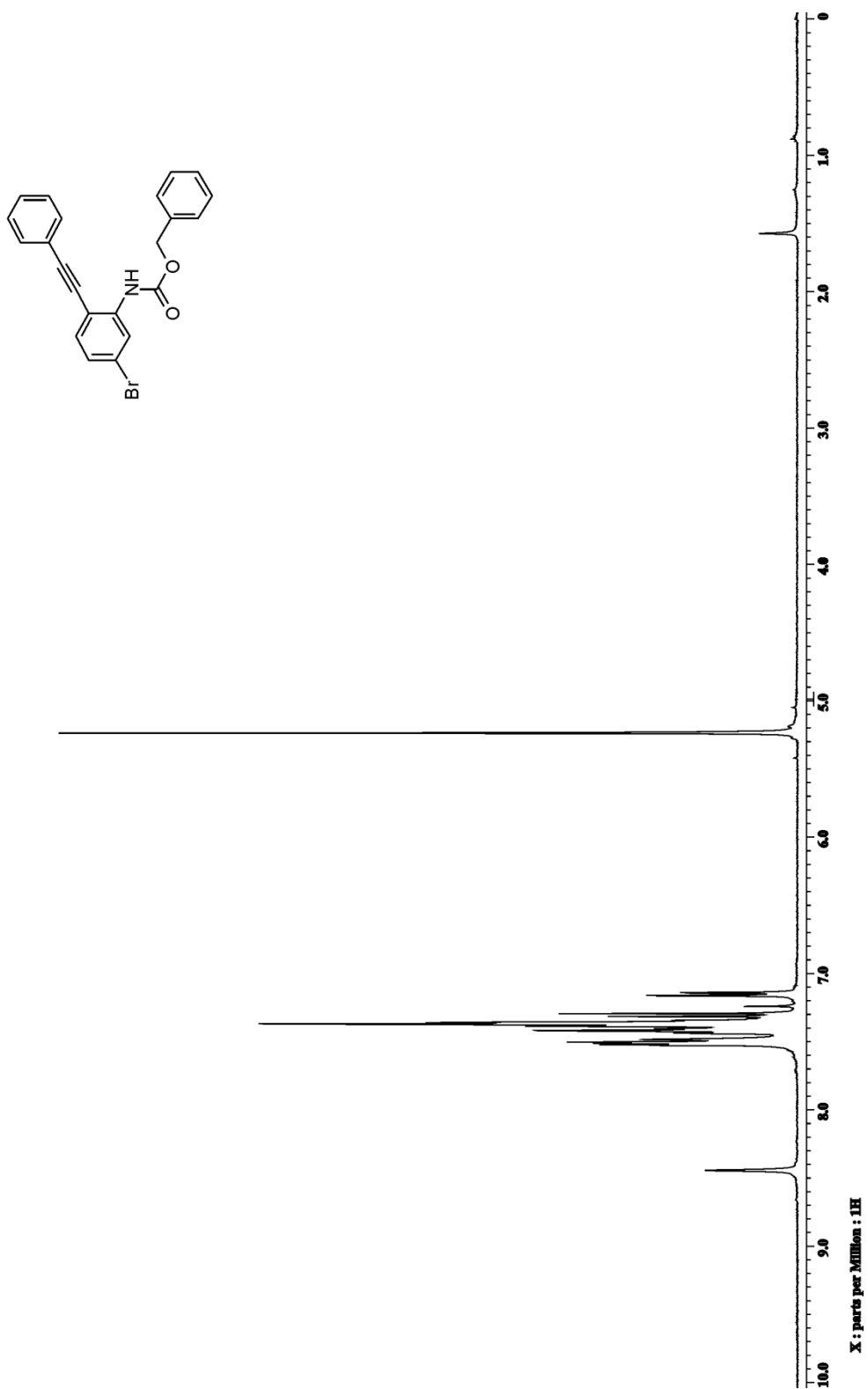
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **1.43** en acetona  $d_6$  a 100 MHz



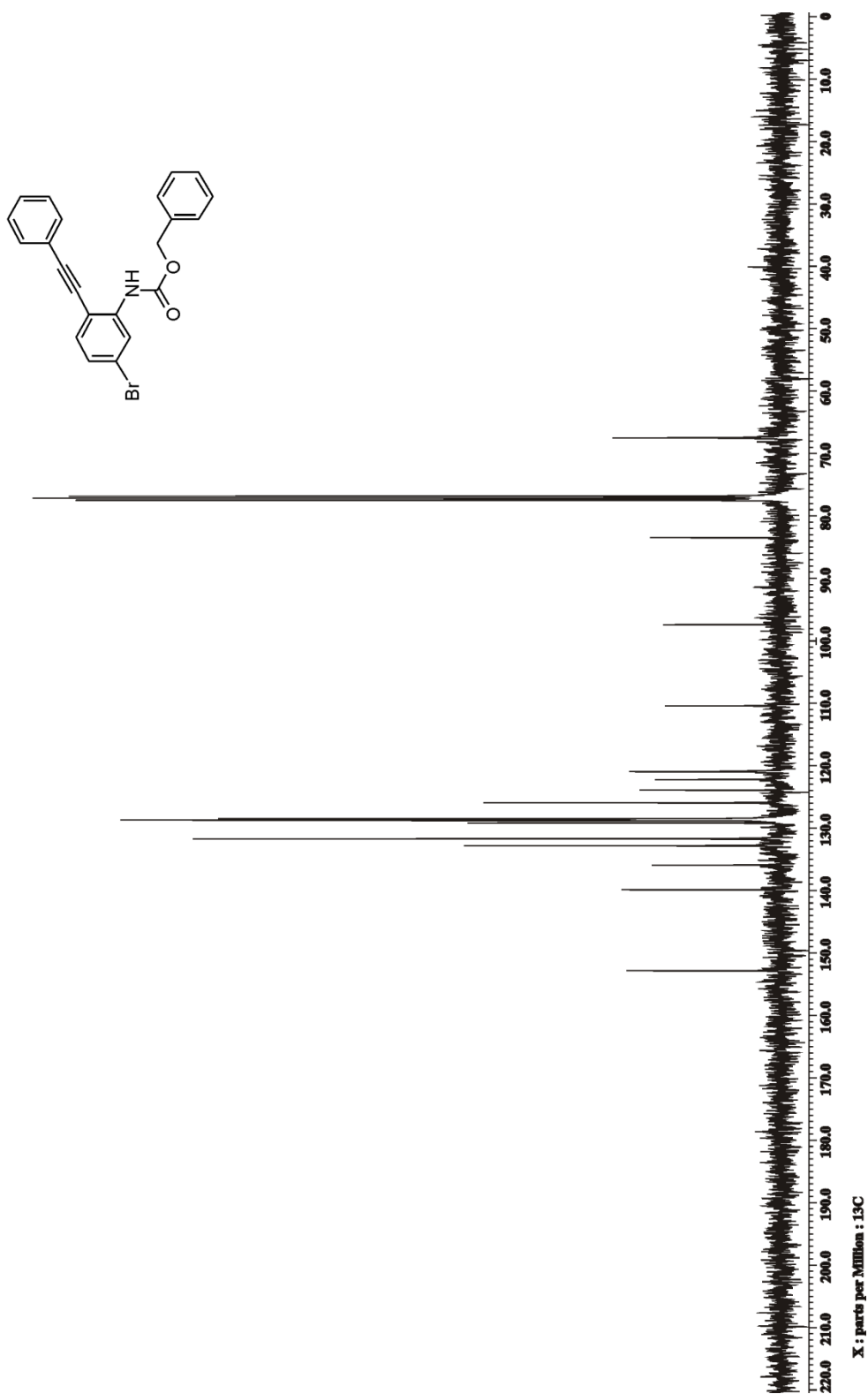
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **1.44** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



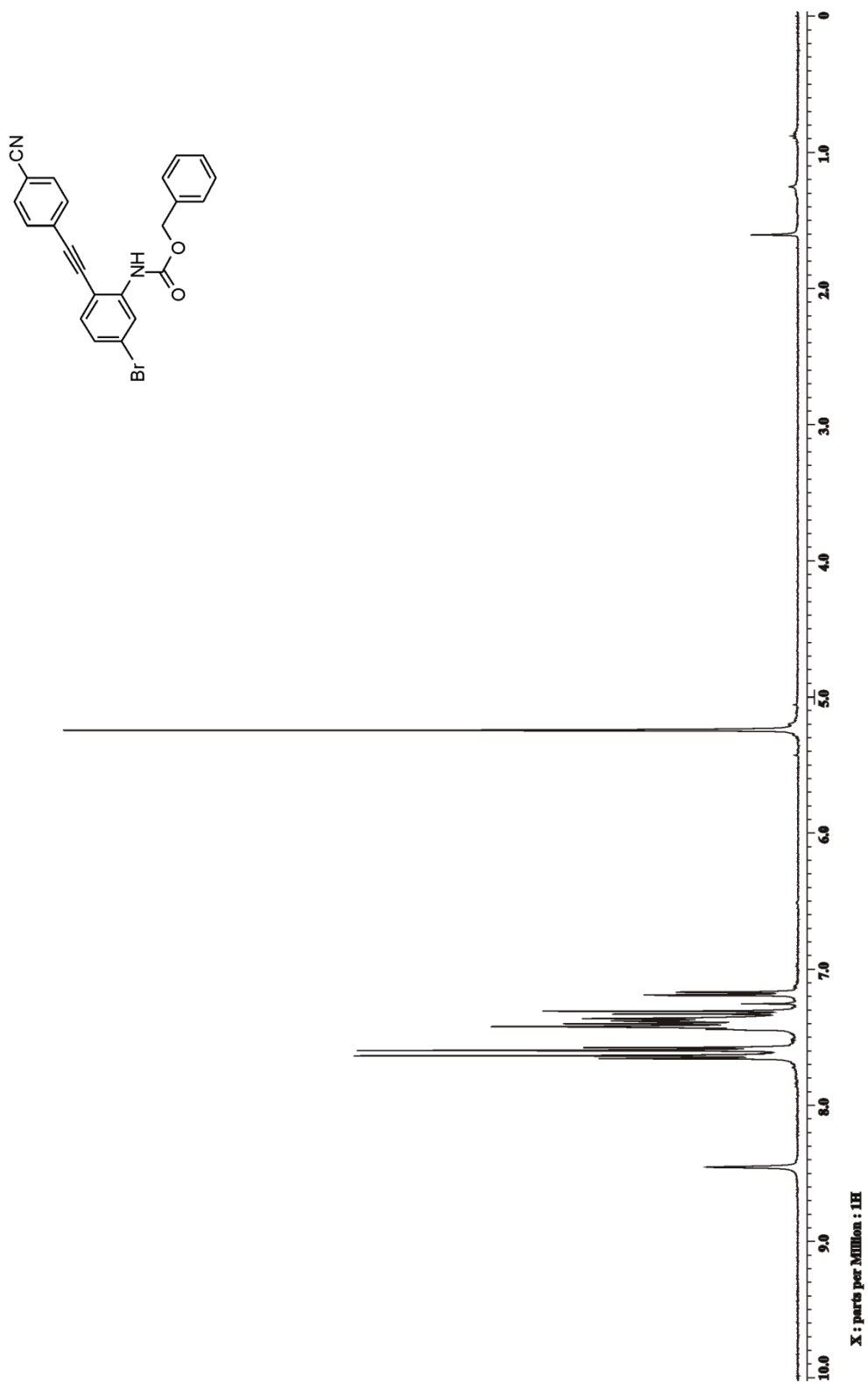
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C del compuesto **1.44** en CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz



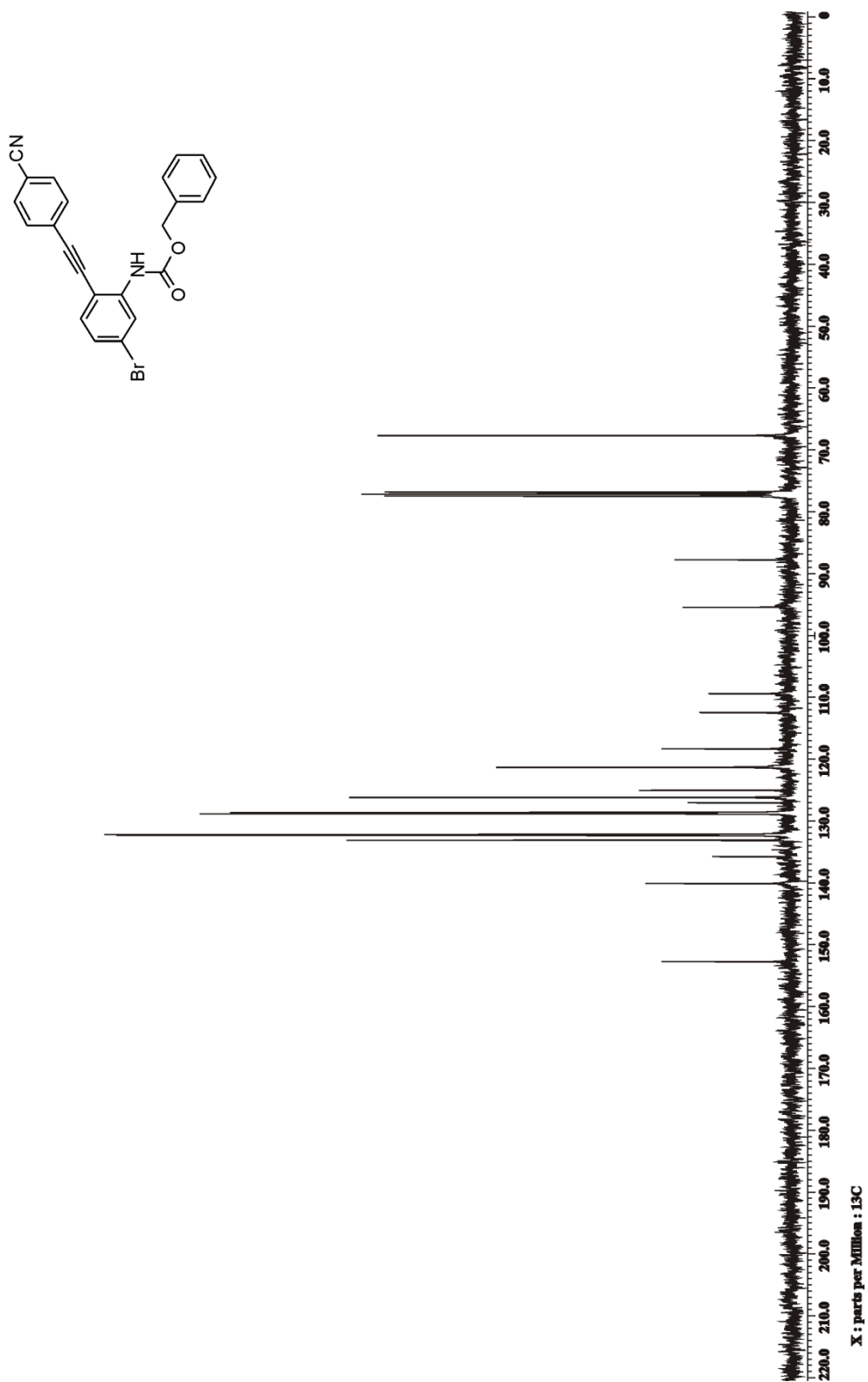
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **1.45a** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **1.45a** en  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

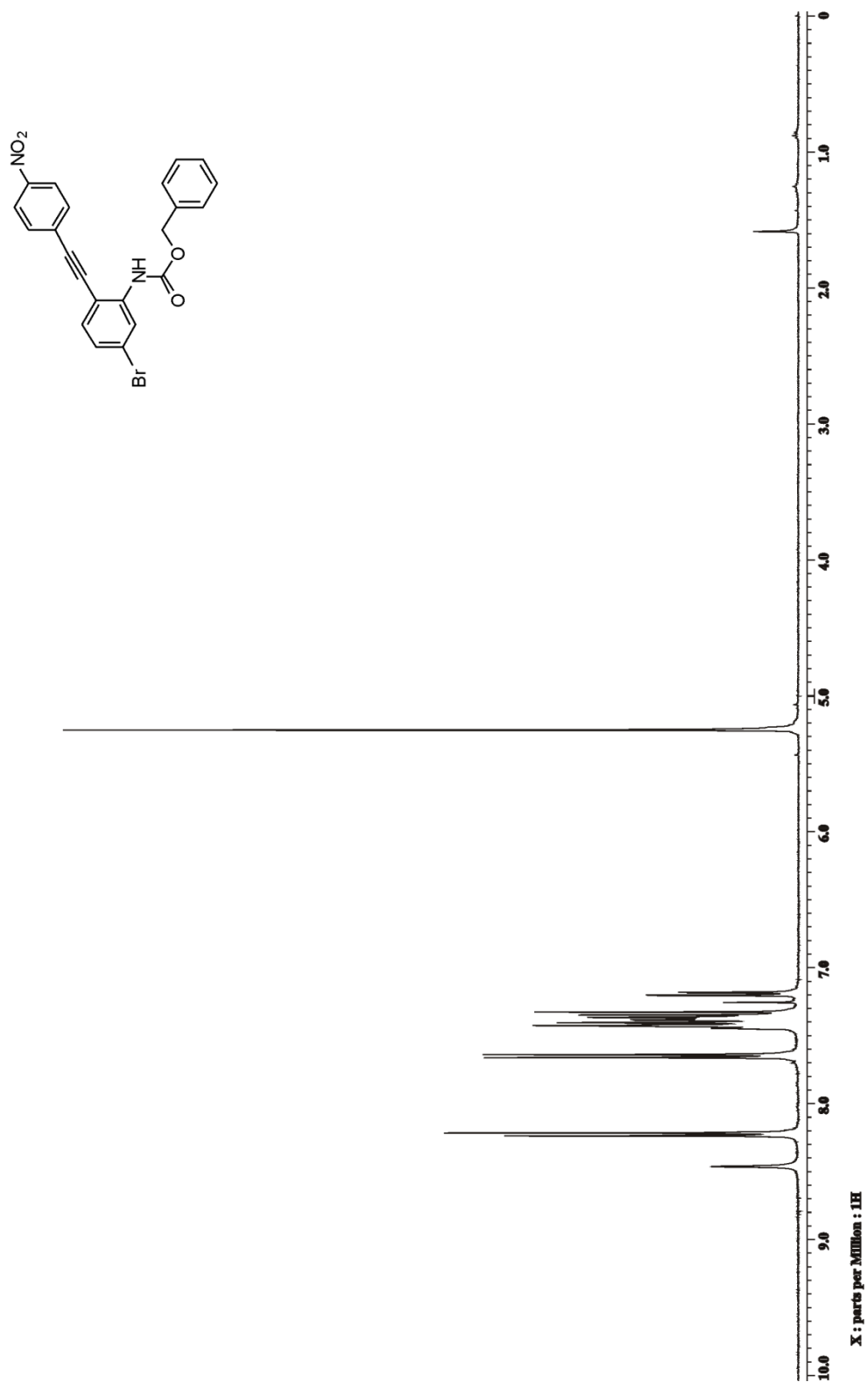


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **1.45b** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

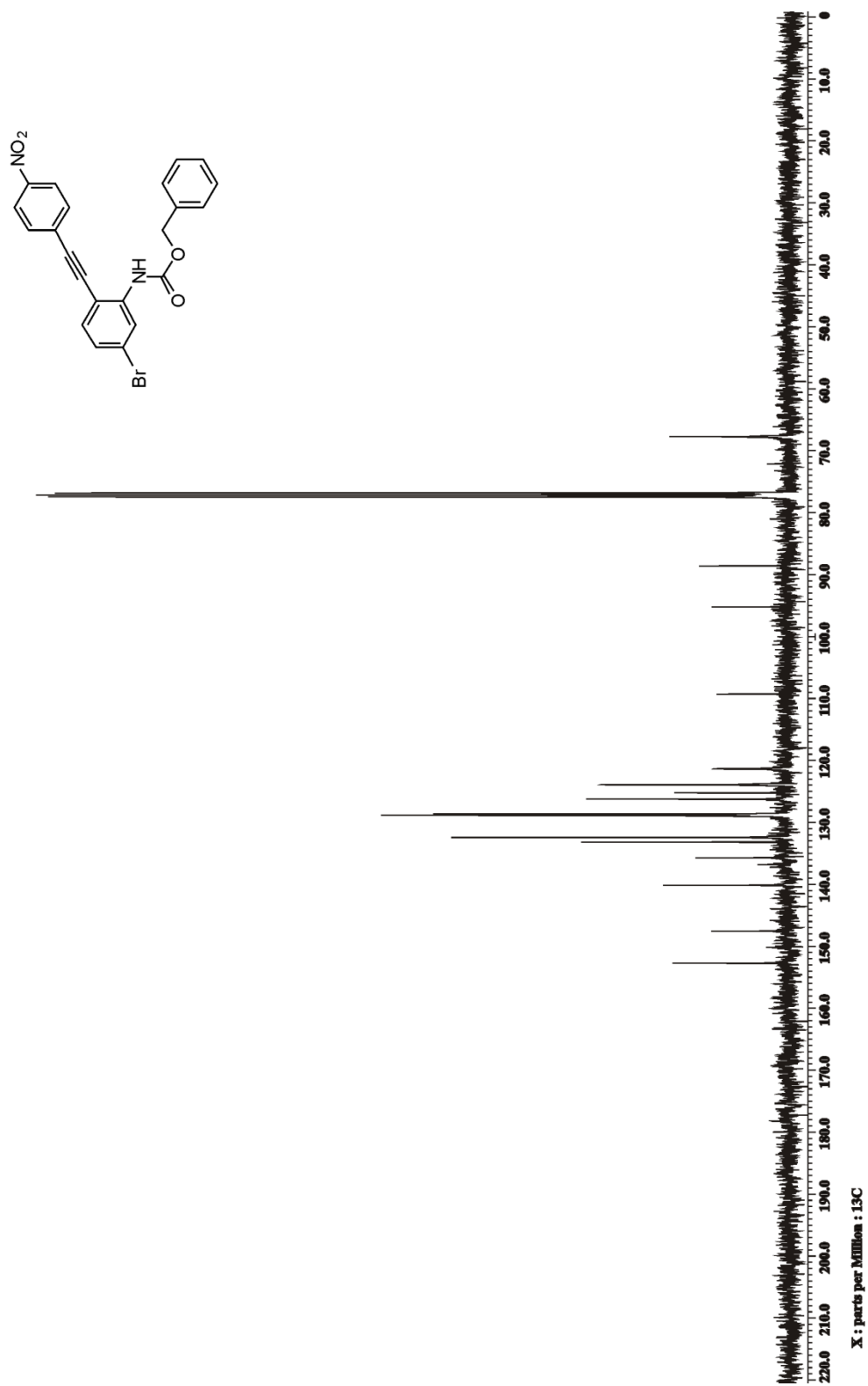


Espectro de RMN de <sup>13</sup>C del compuesto **1.45b** en CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz

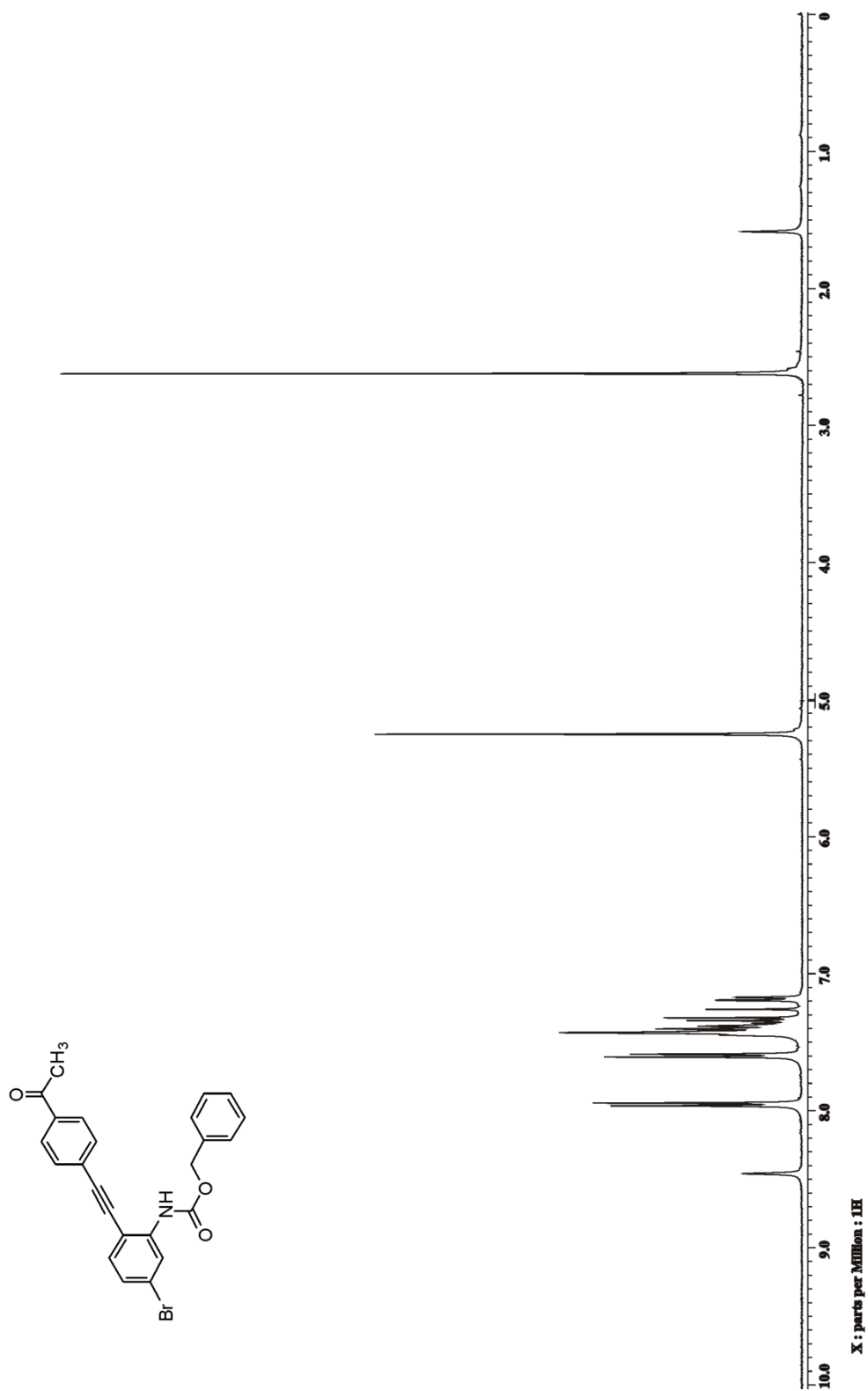




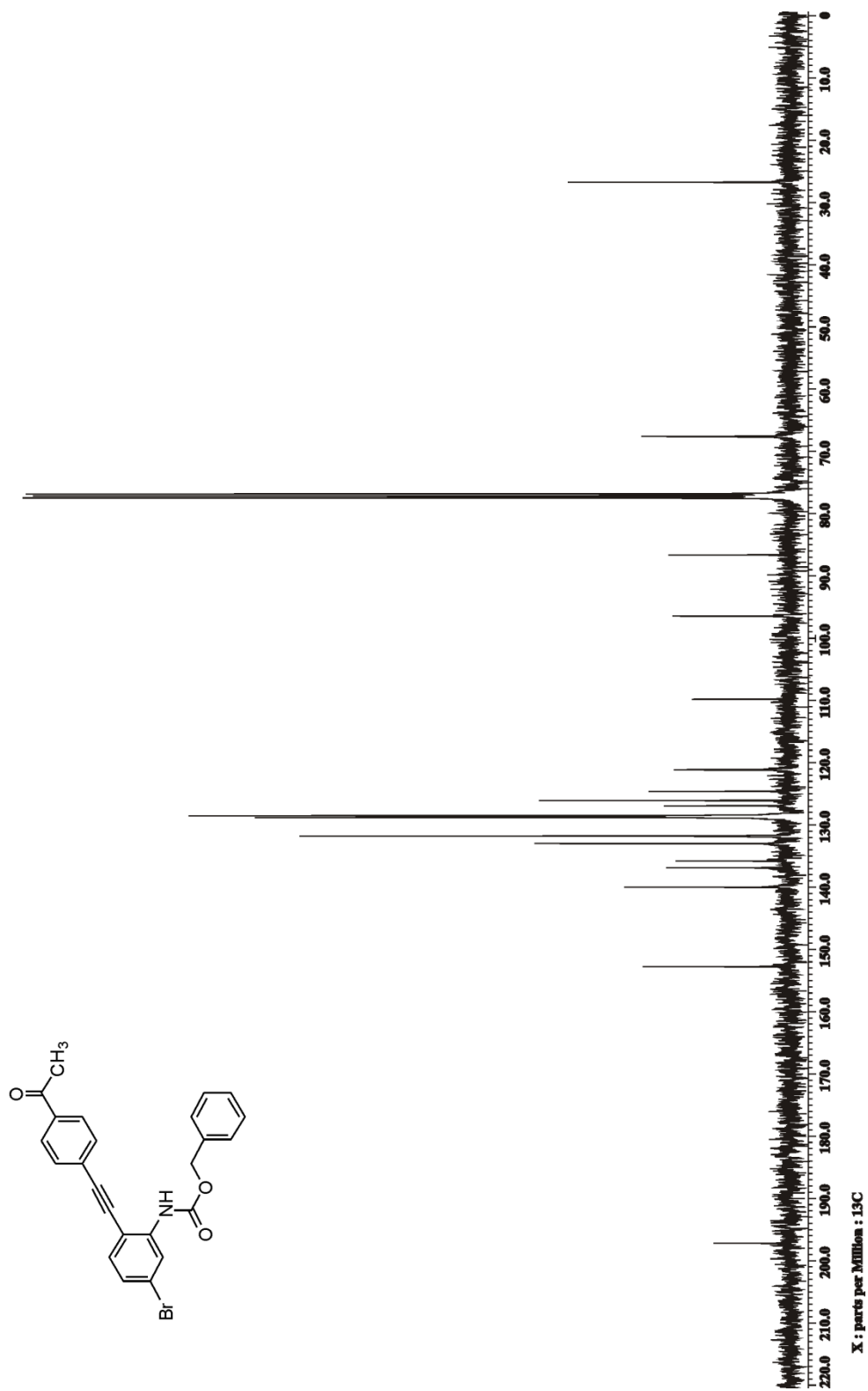
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **1.45c** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



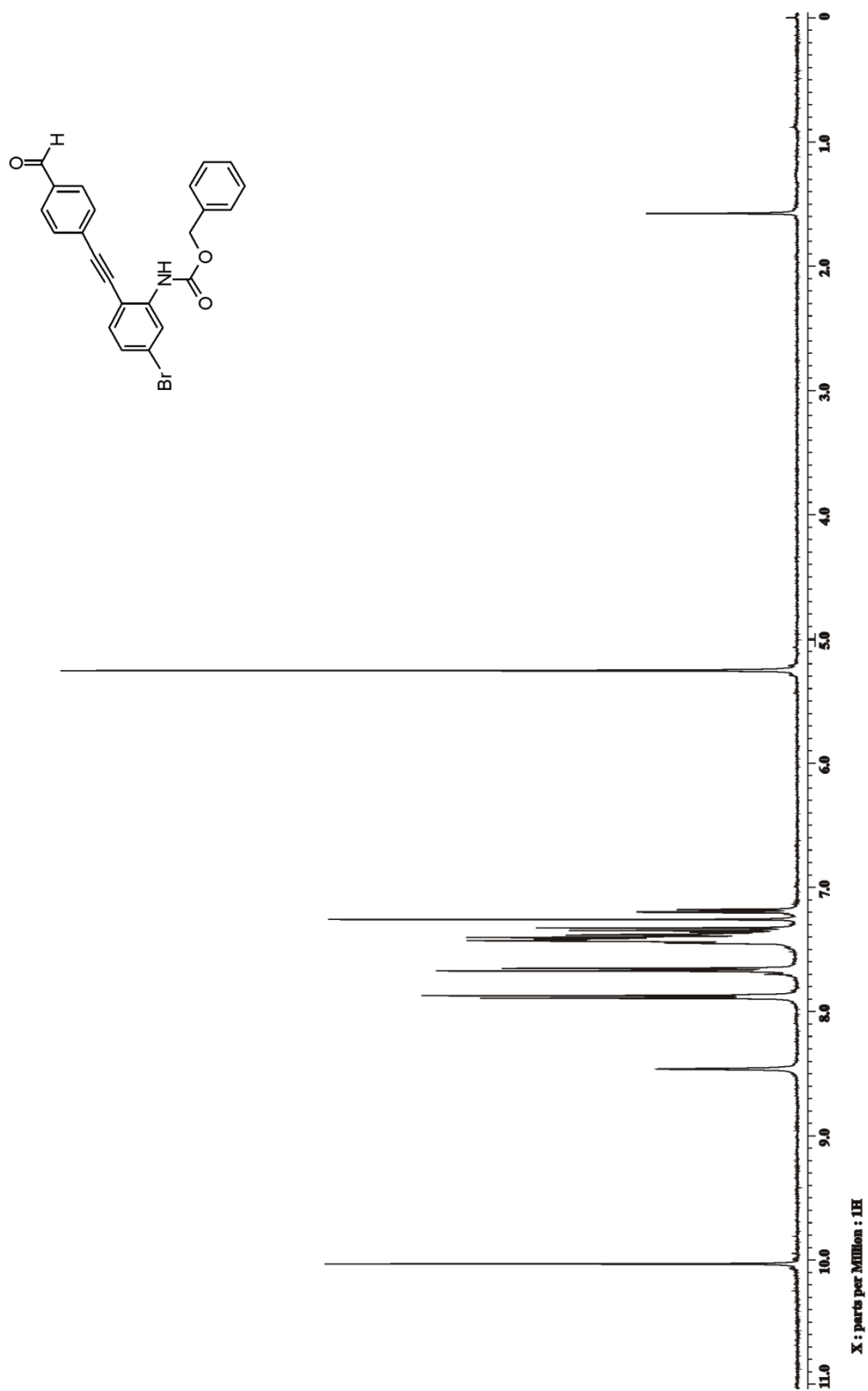
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **1.45c** en  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



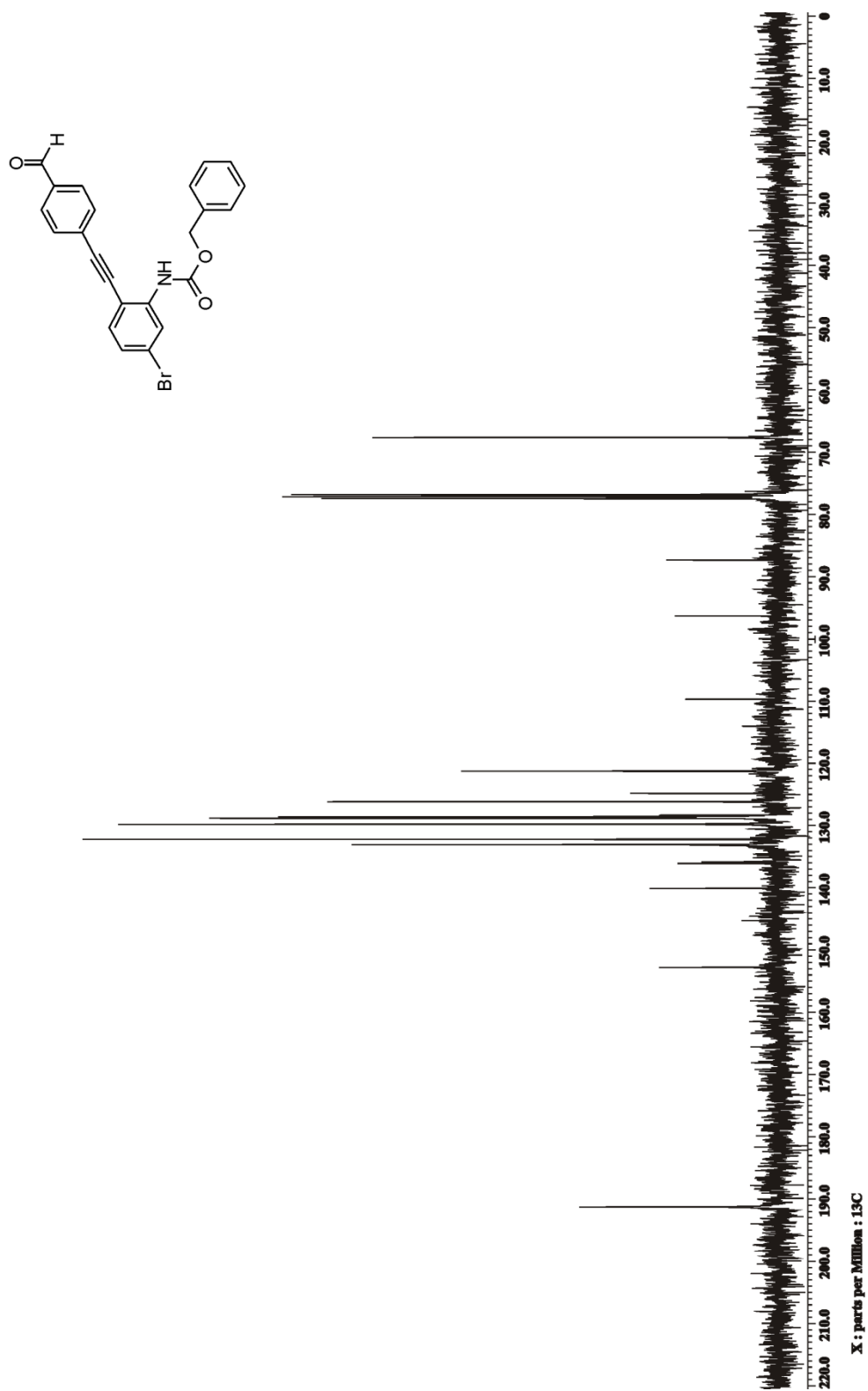
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **1.45d** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



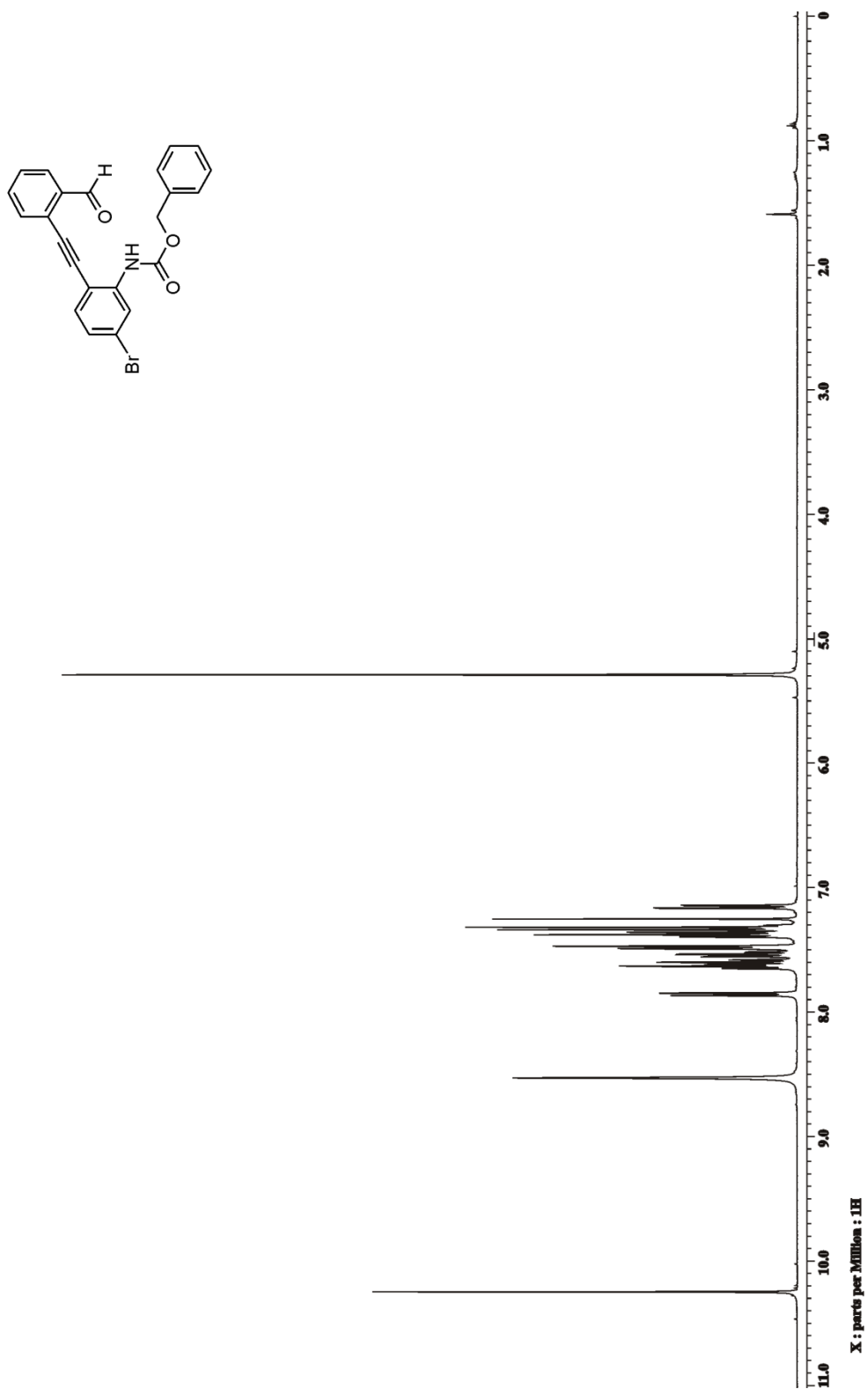
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **1.45d** en  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



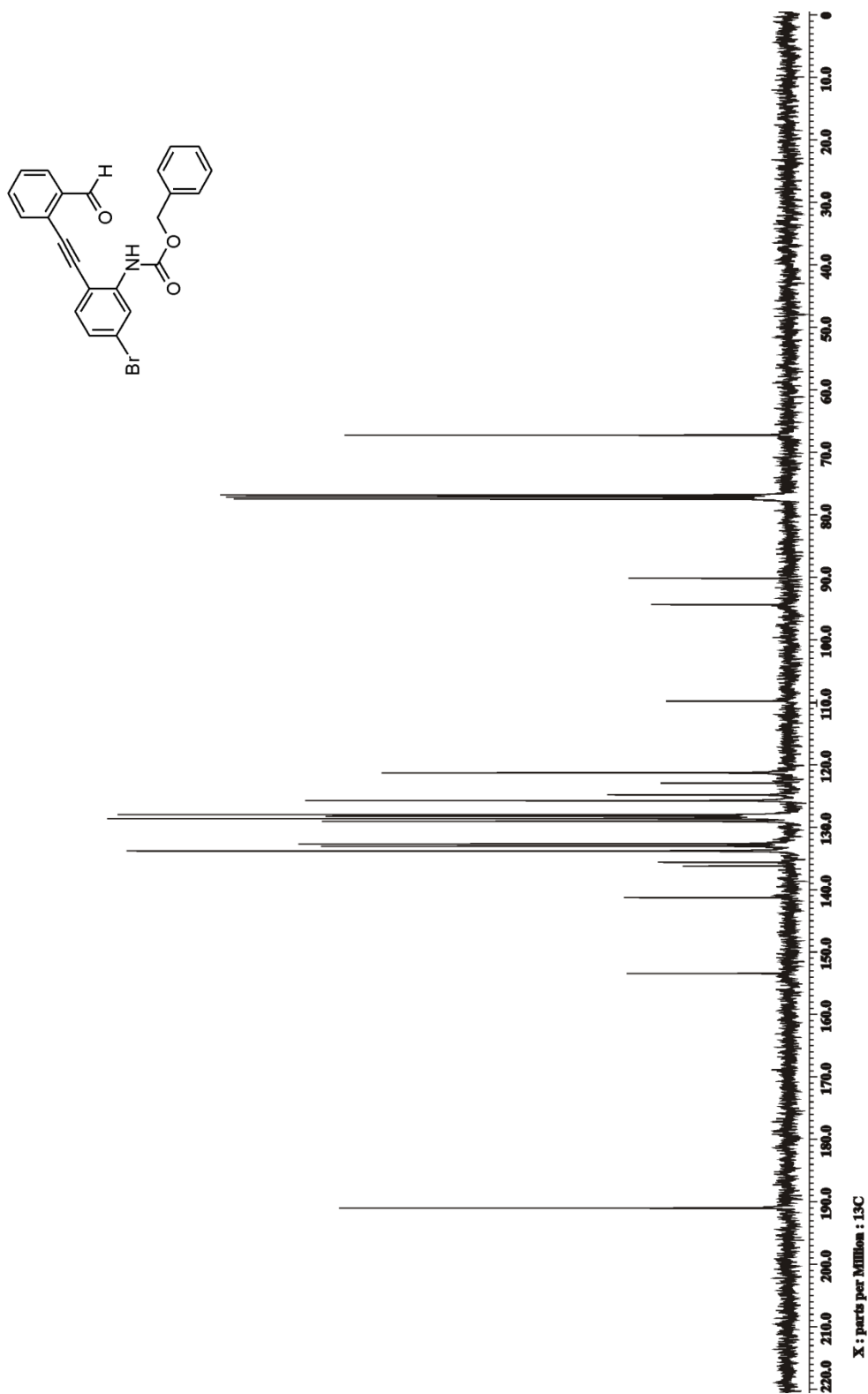
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **1.45e** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **1.45e** en  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

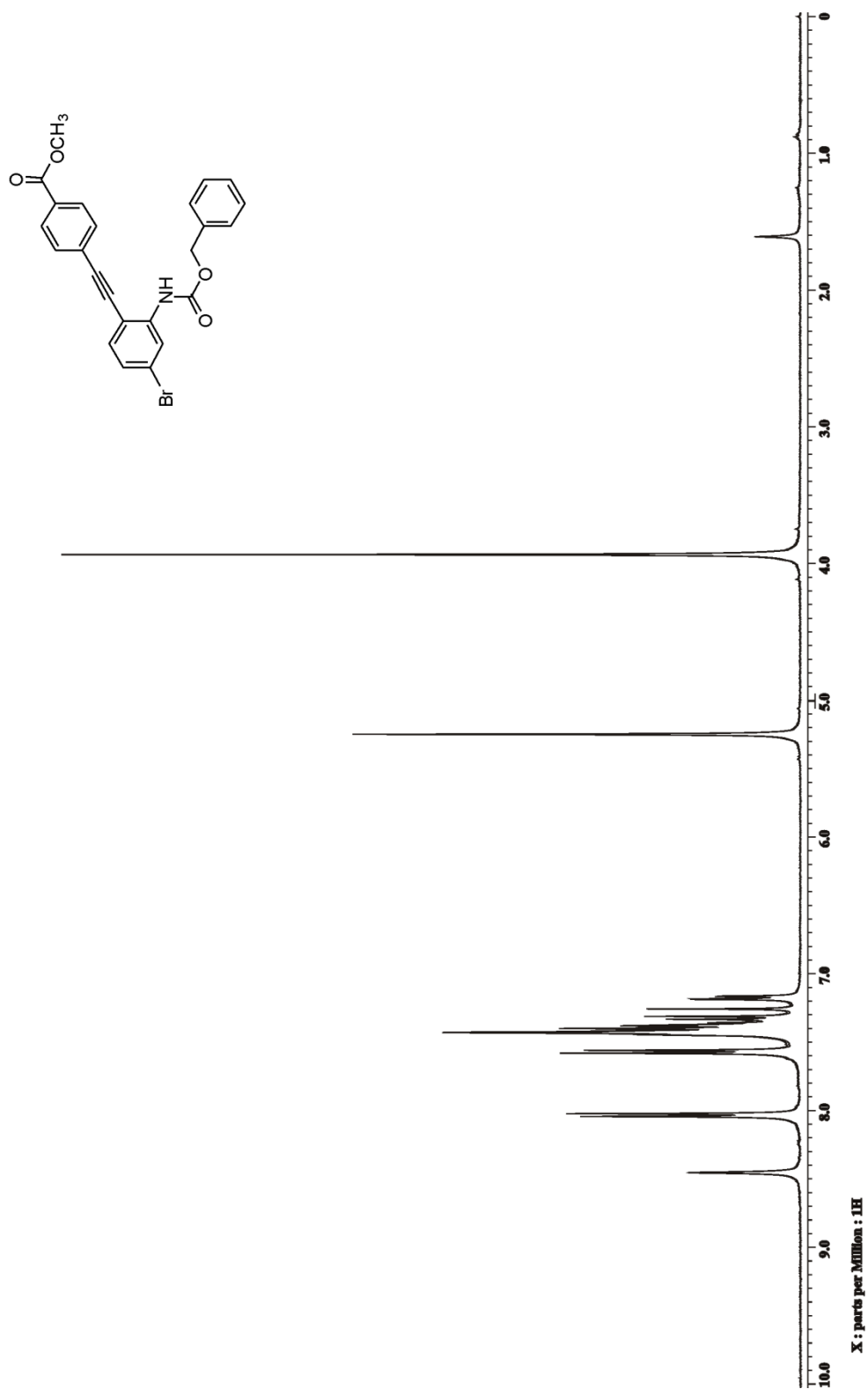


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **1.45f** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

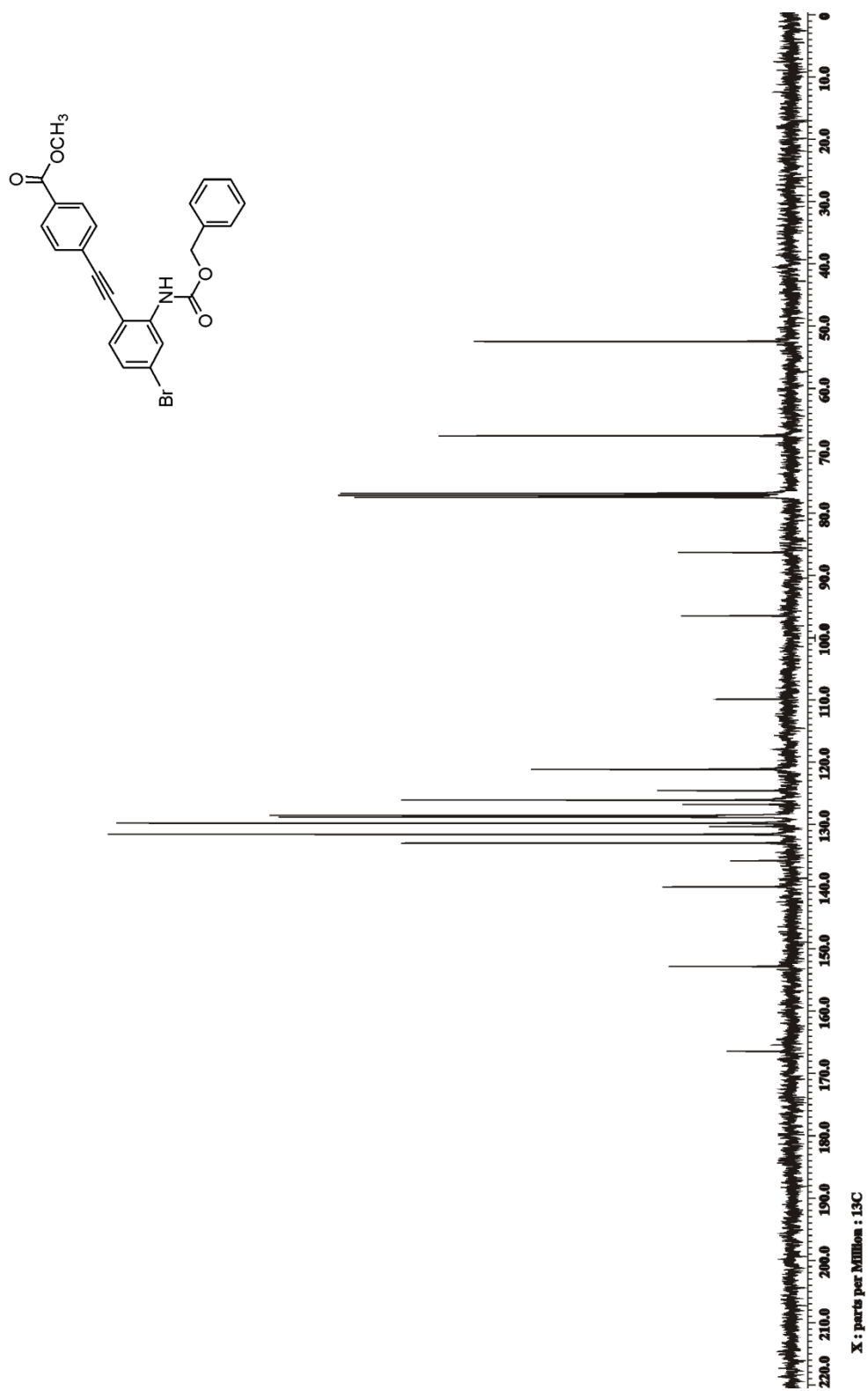


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **1.45f** en  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

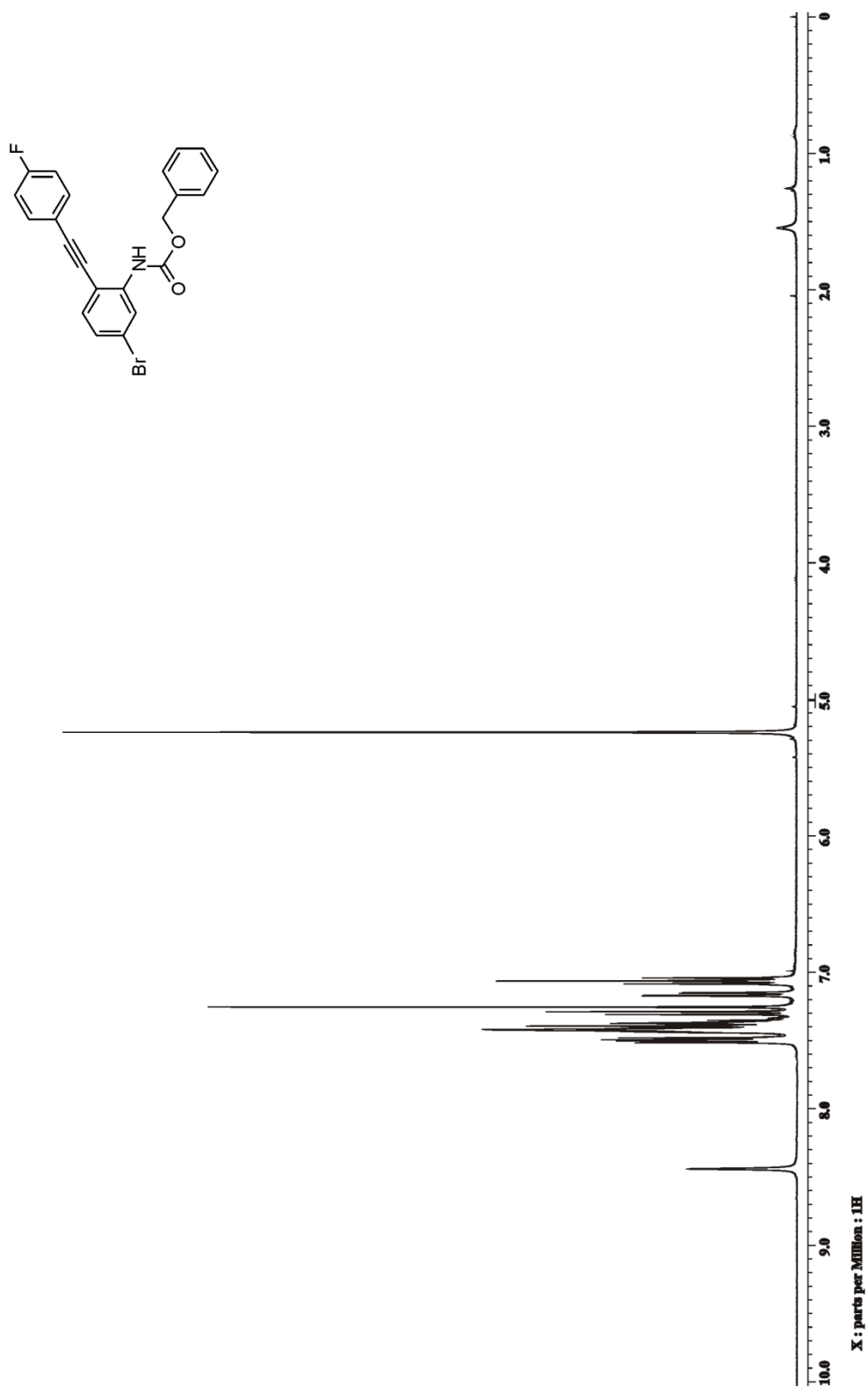




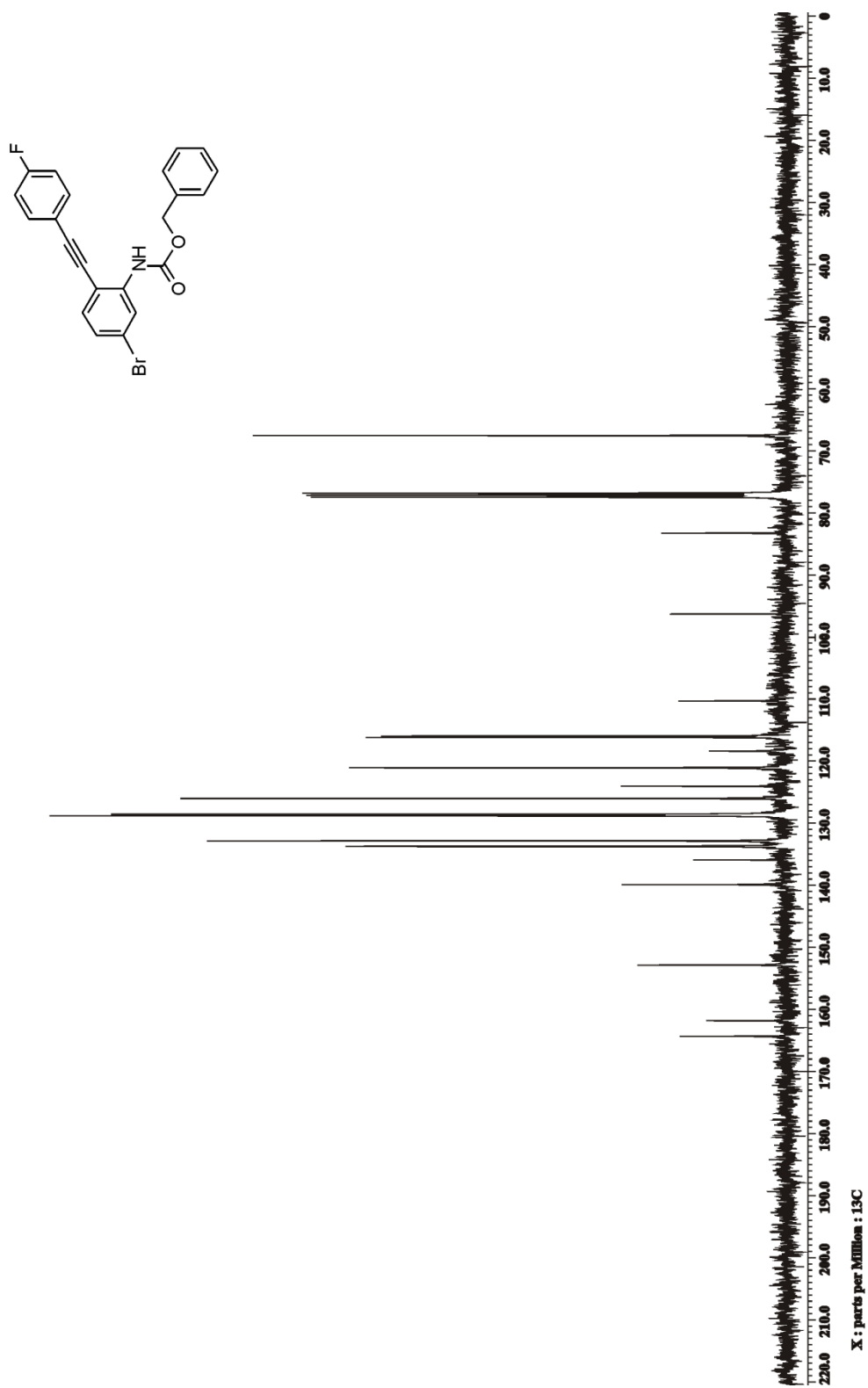
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **1.45g** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



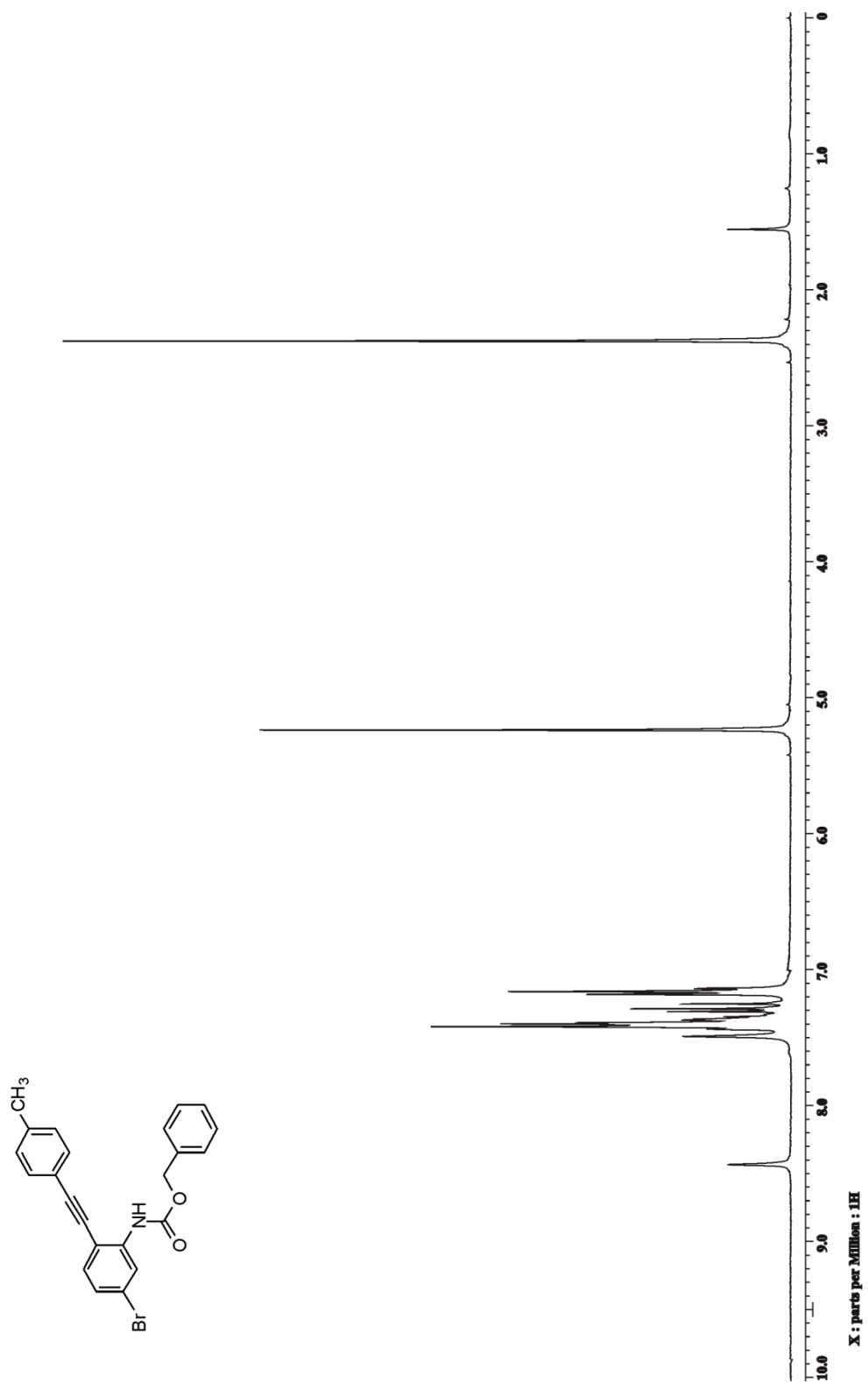
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **1.45g** en  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



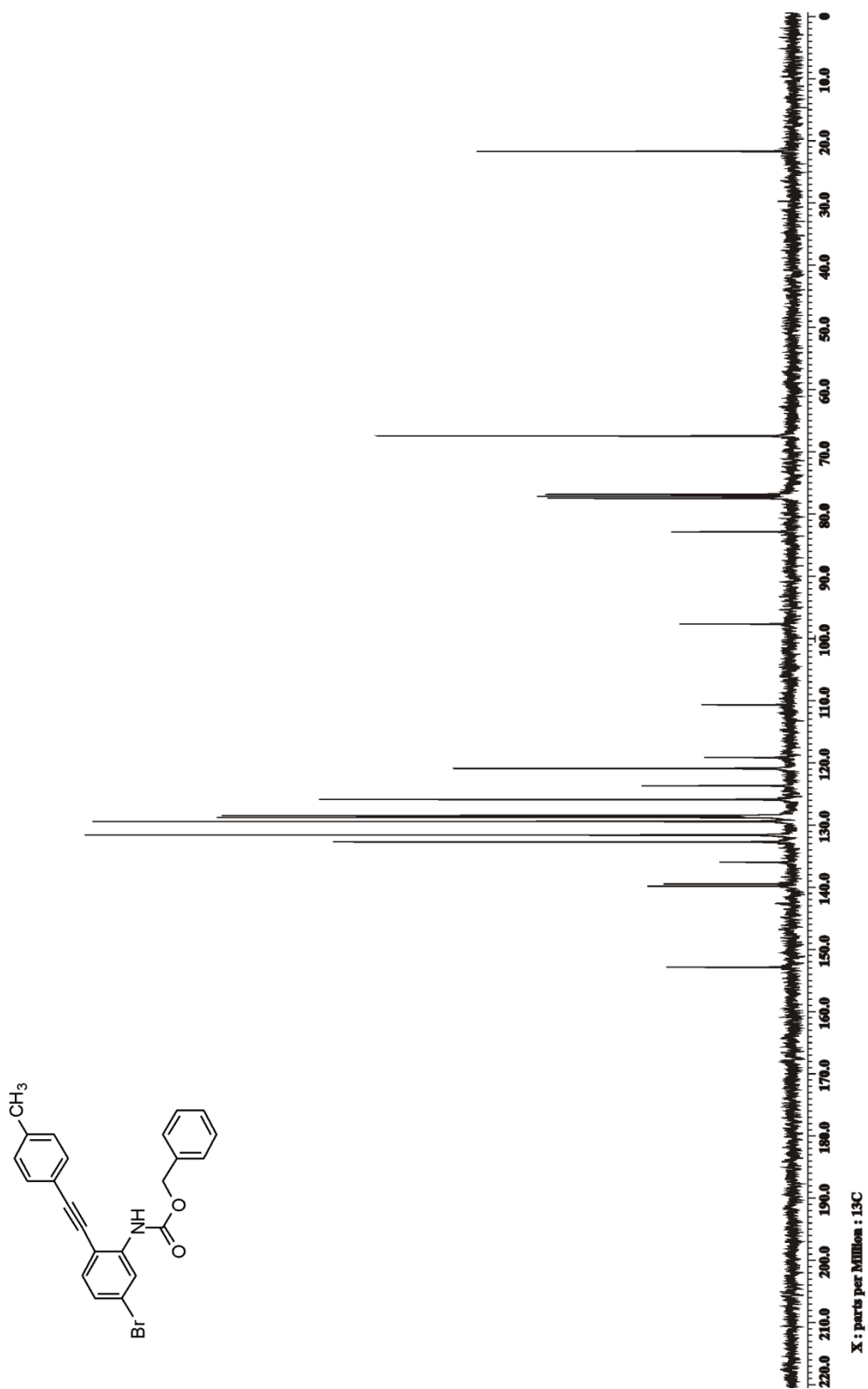
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **1.45h** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



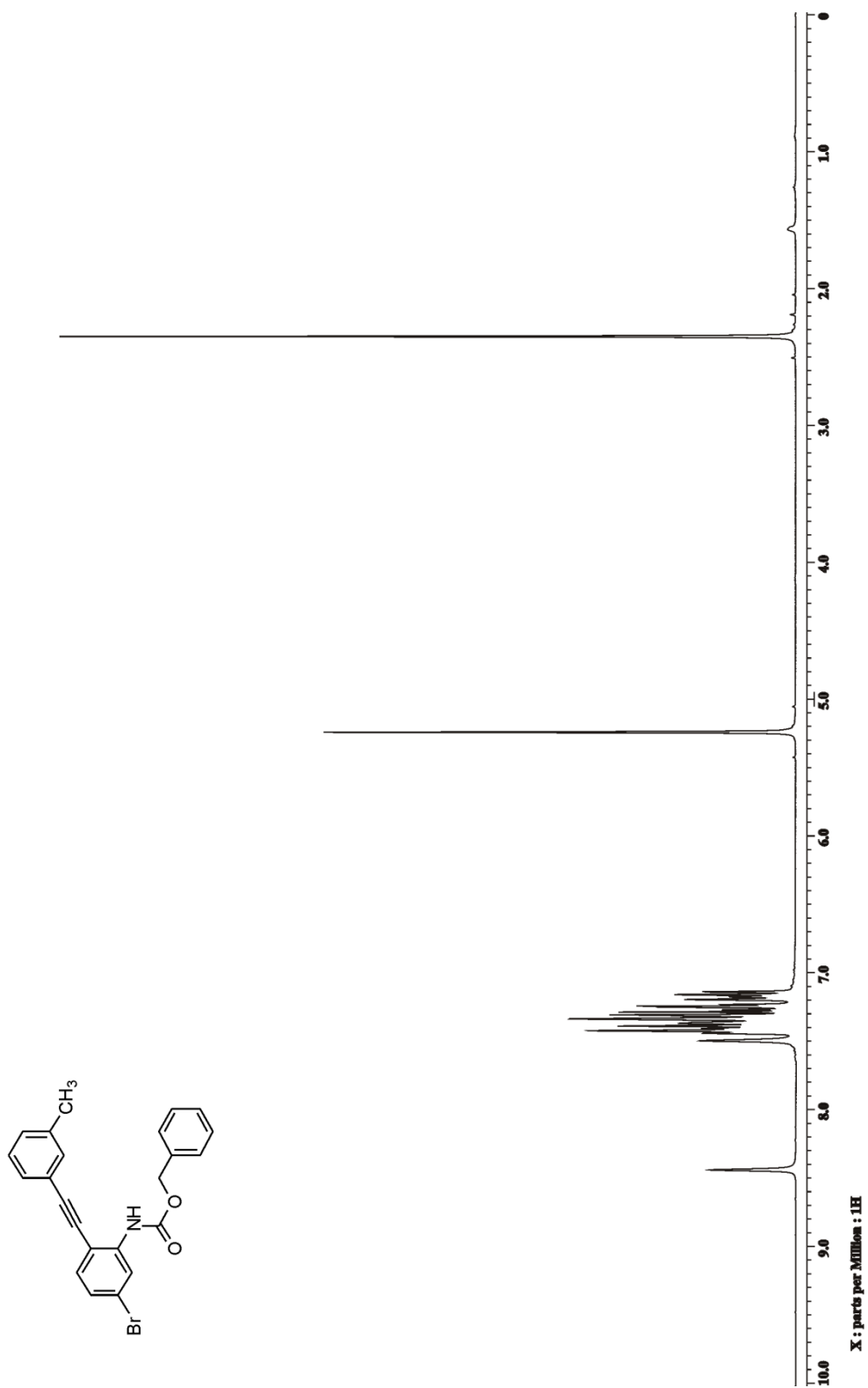
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **1.45h** en  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



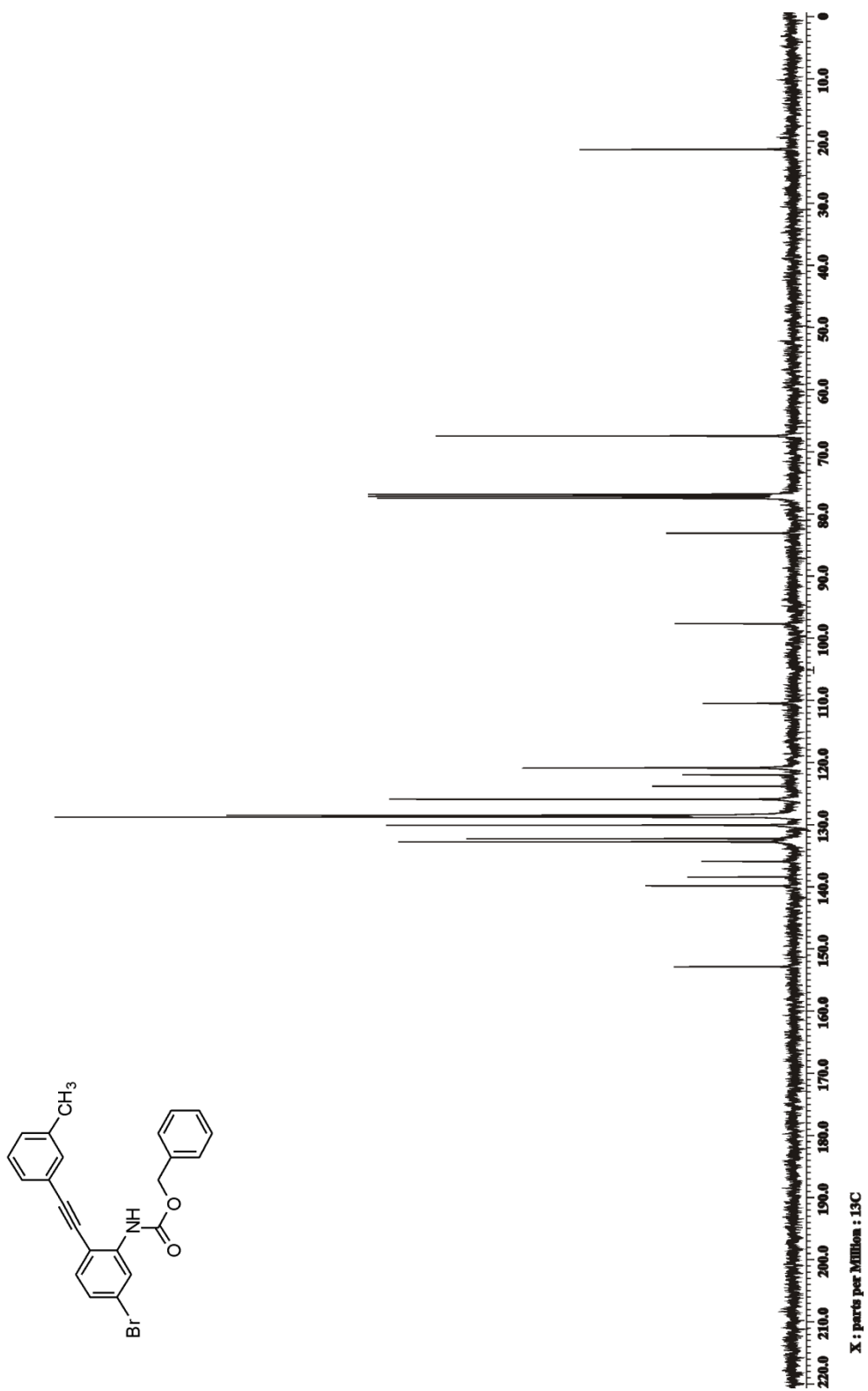
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **1.45i** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **1.45i** en  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

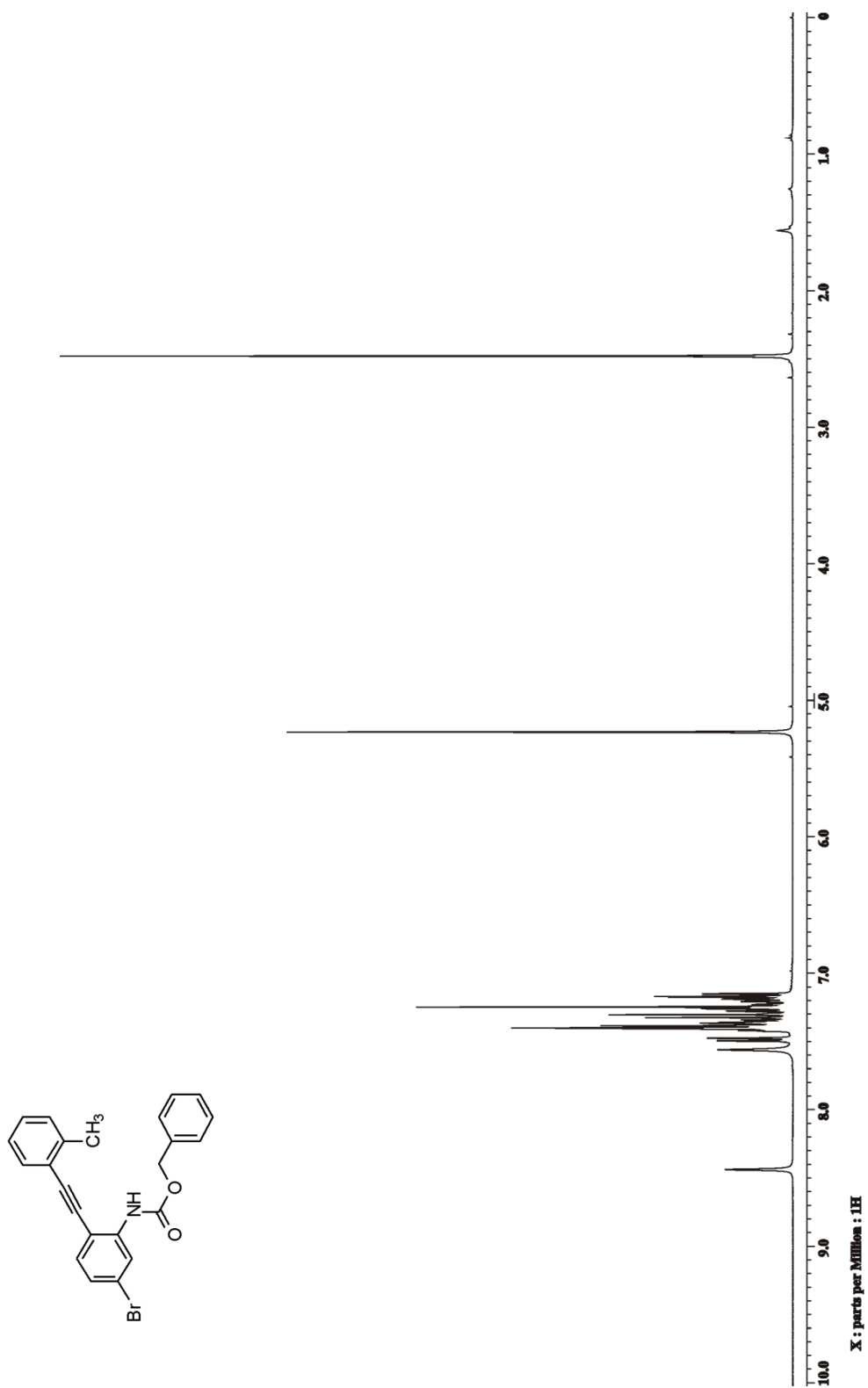


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **1.45j** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

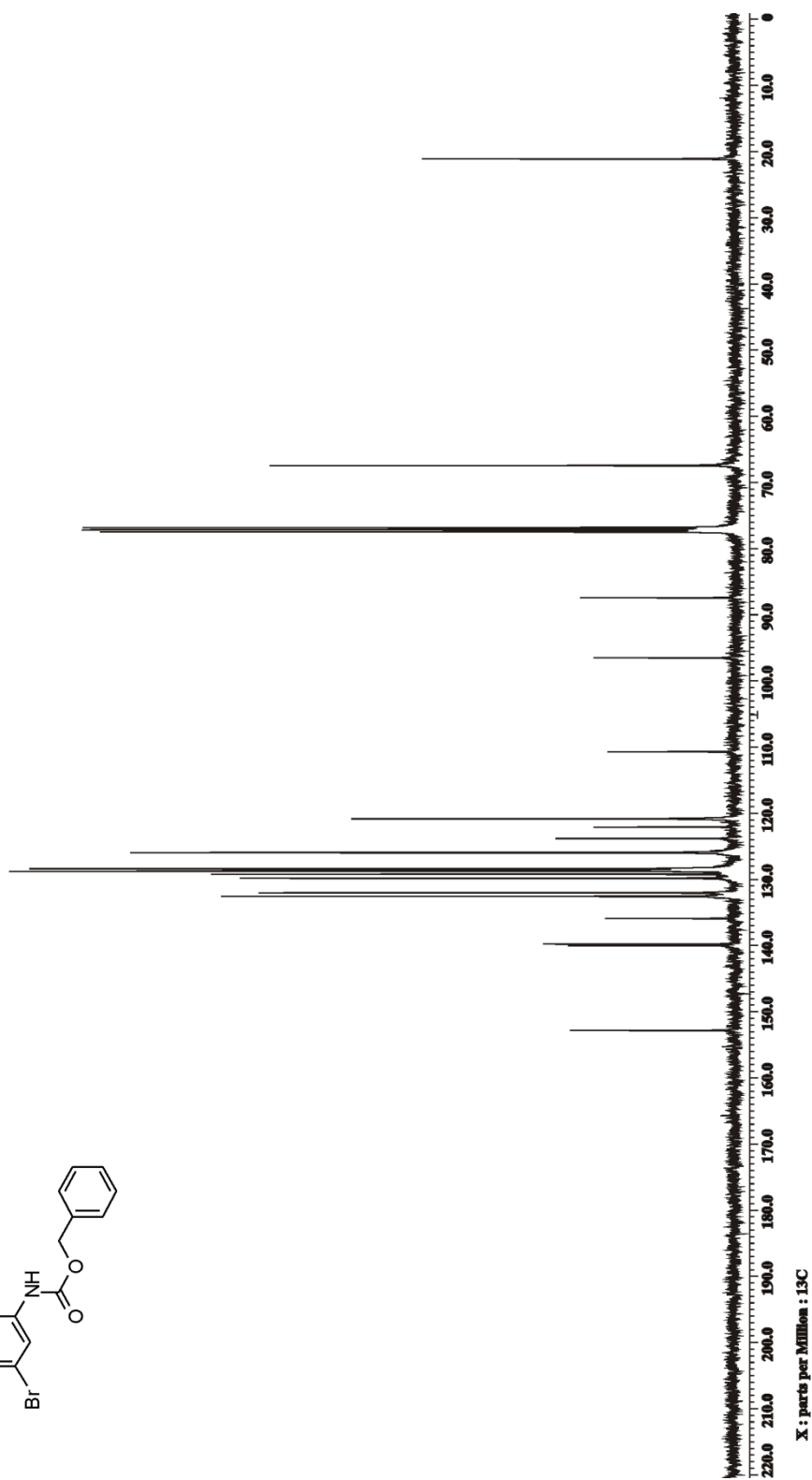
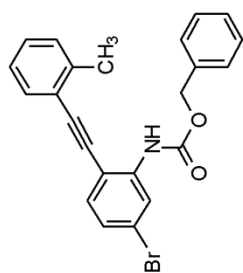


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **1.45j** en  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

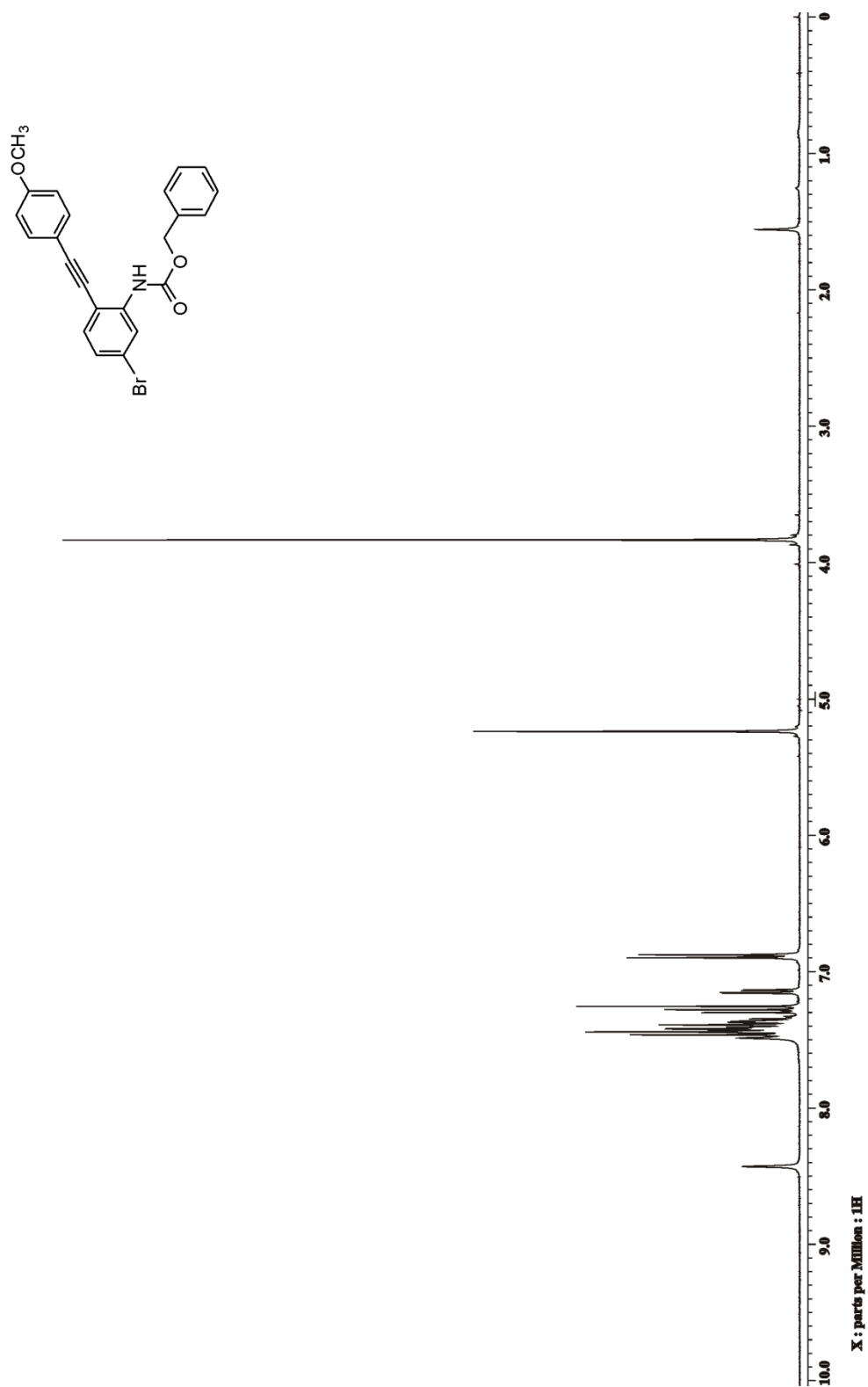




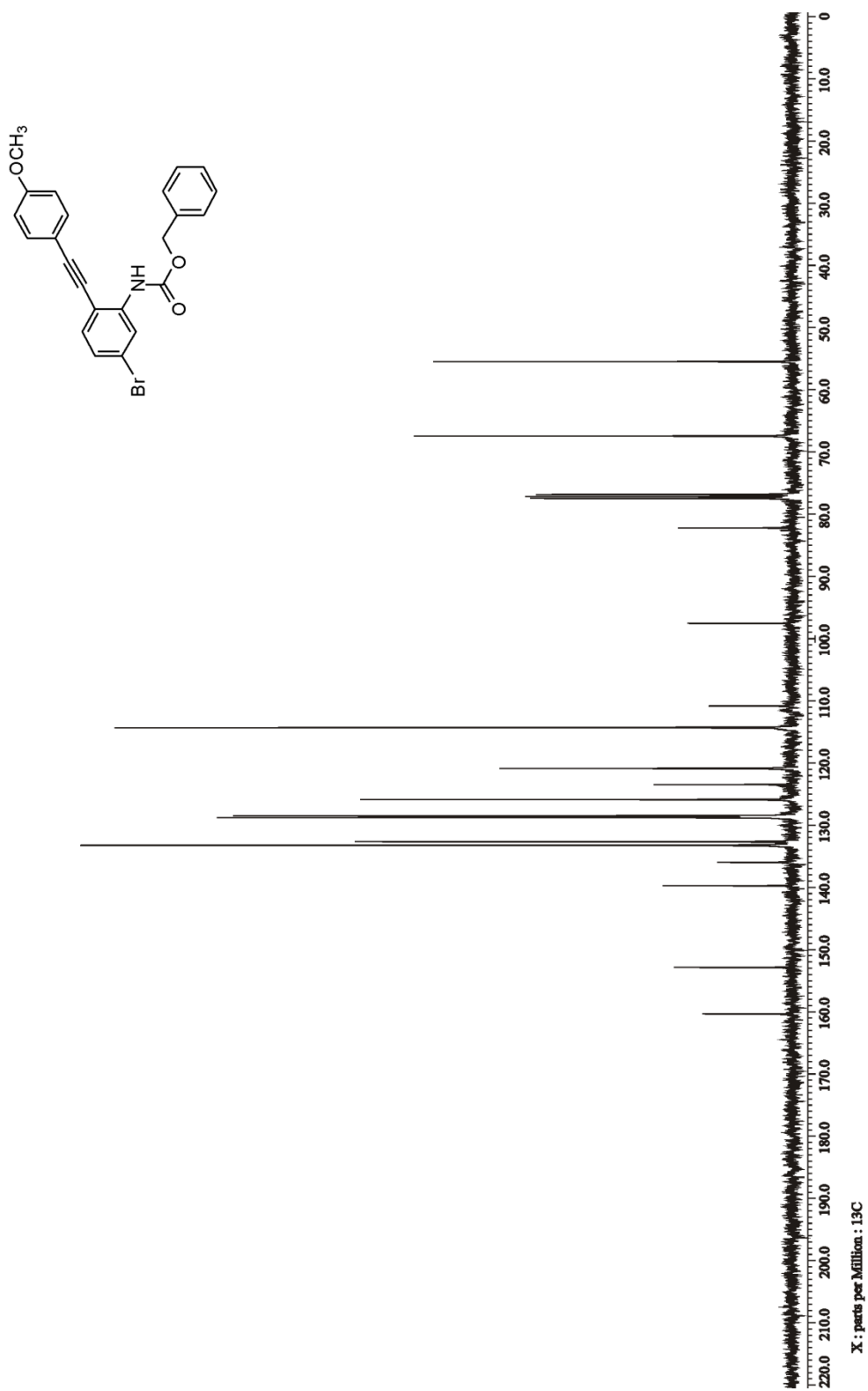
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **1.45k** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



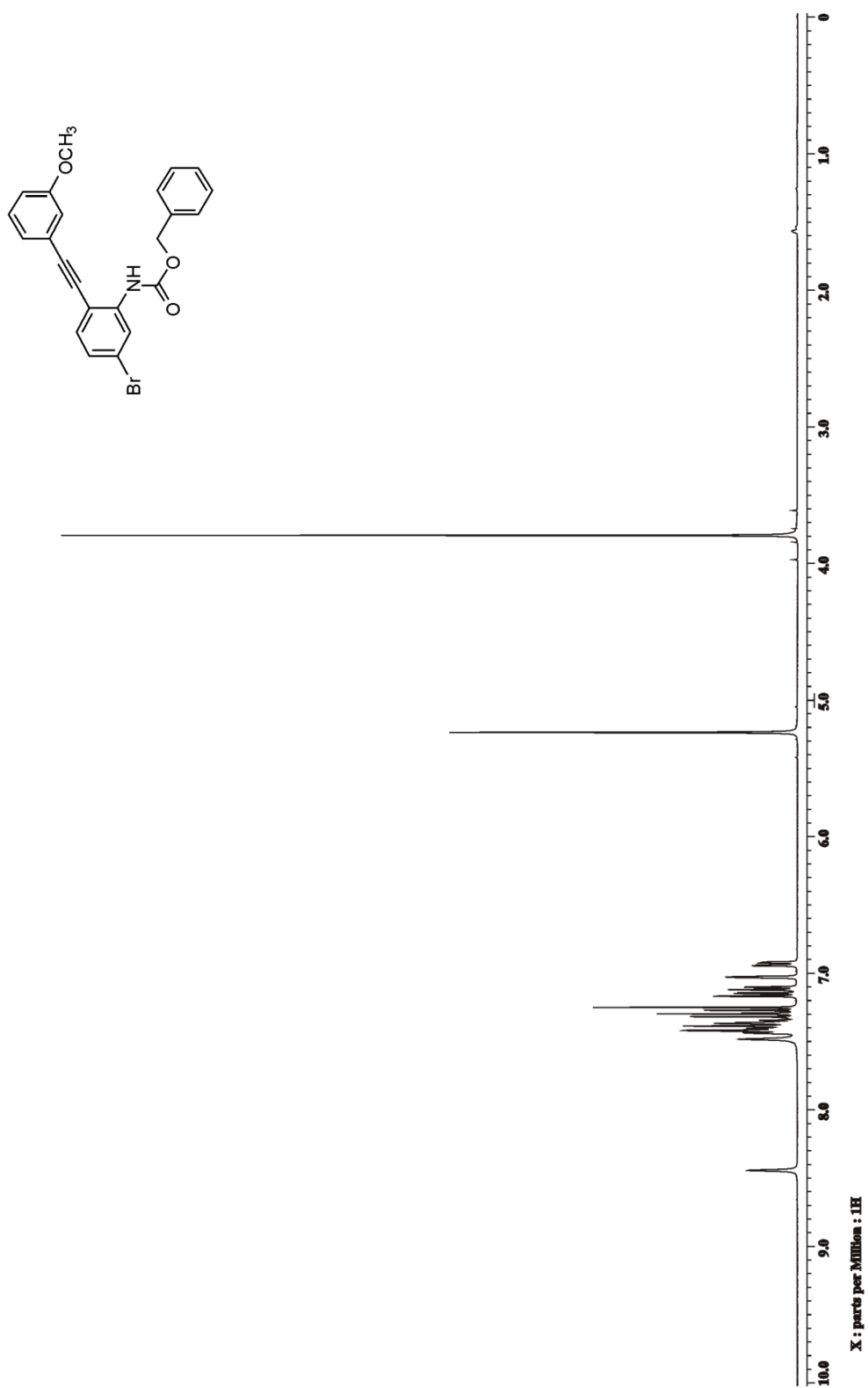
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **1.45k** en  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



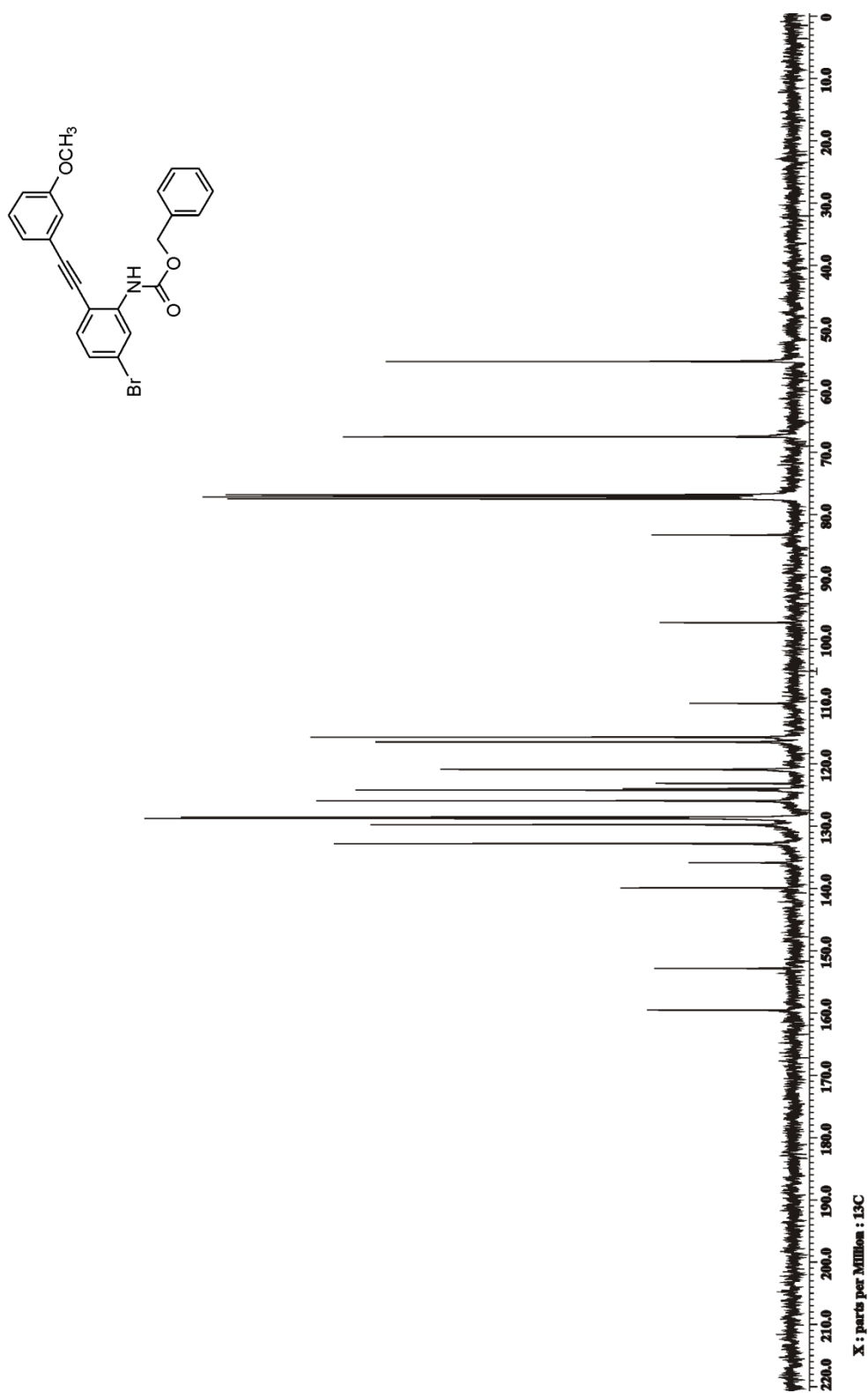
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **1.45I** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



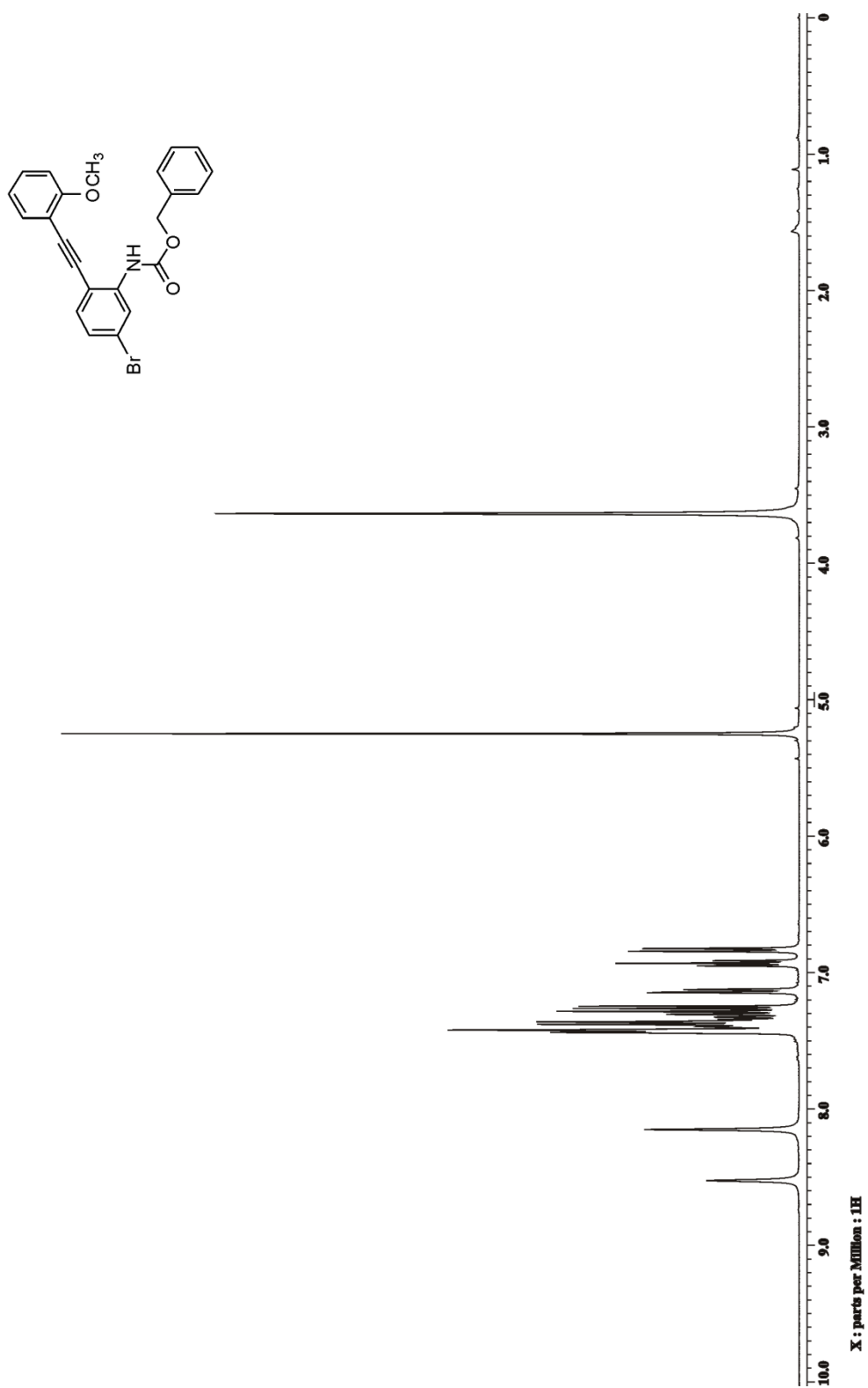
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **1.45i** en  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



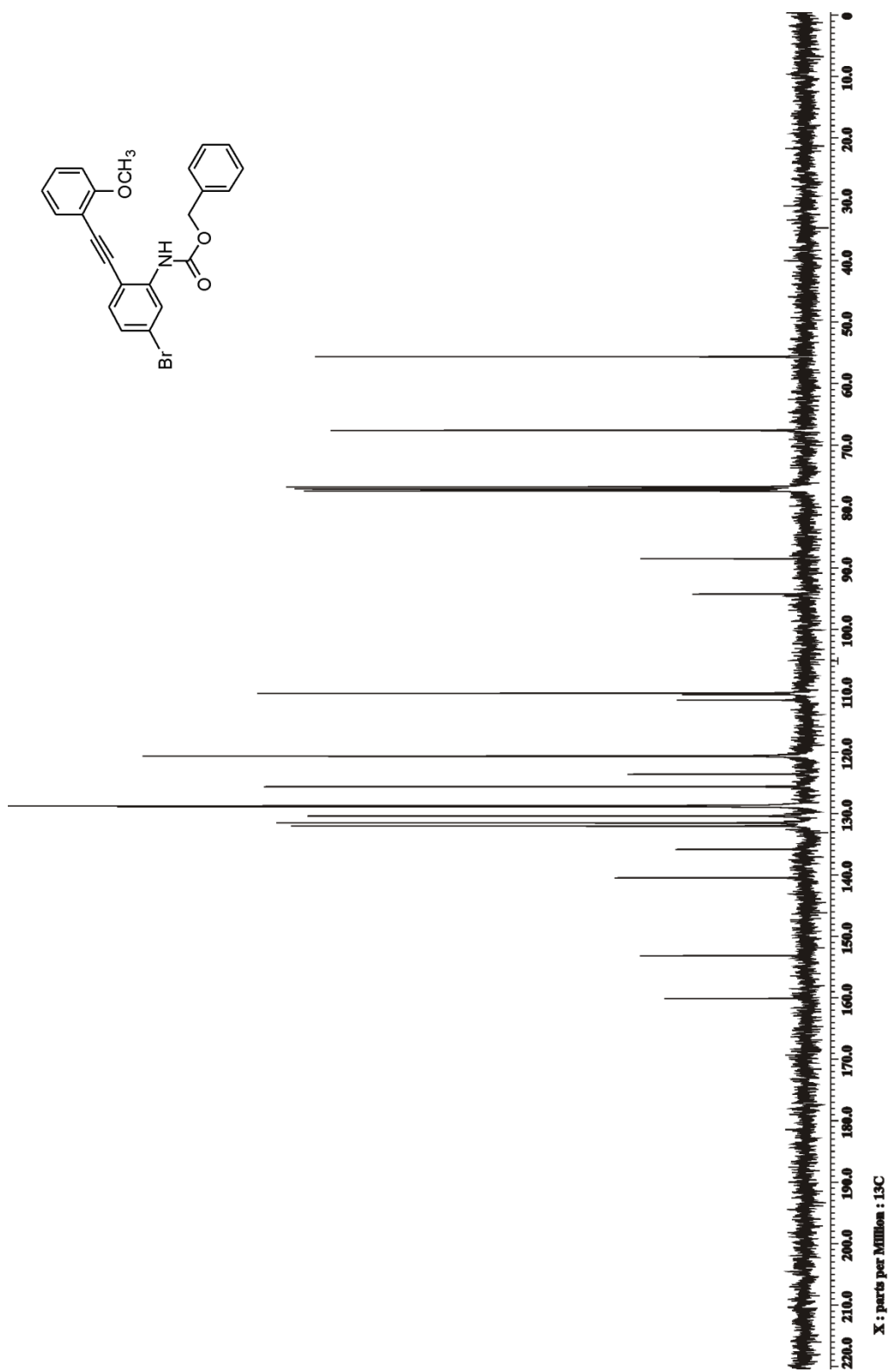
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **1.45m** en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **1.45m** en  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

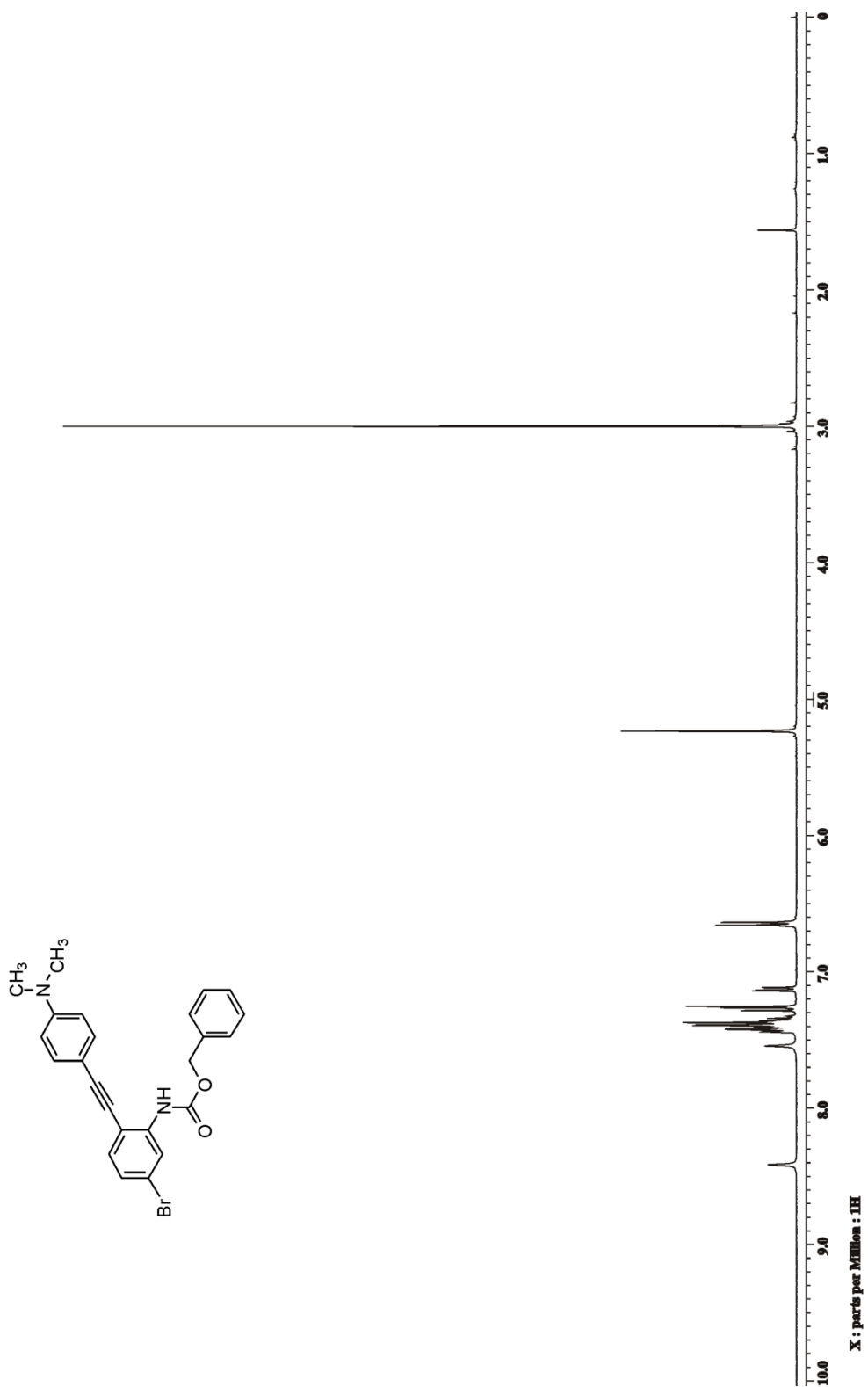


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **1.45n** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

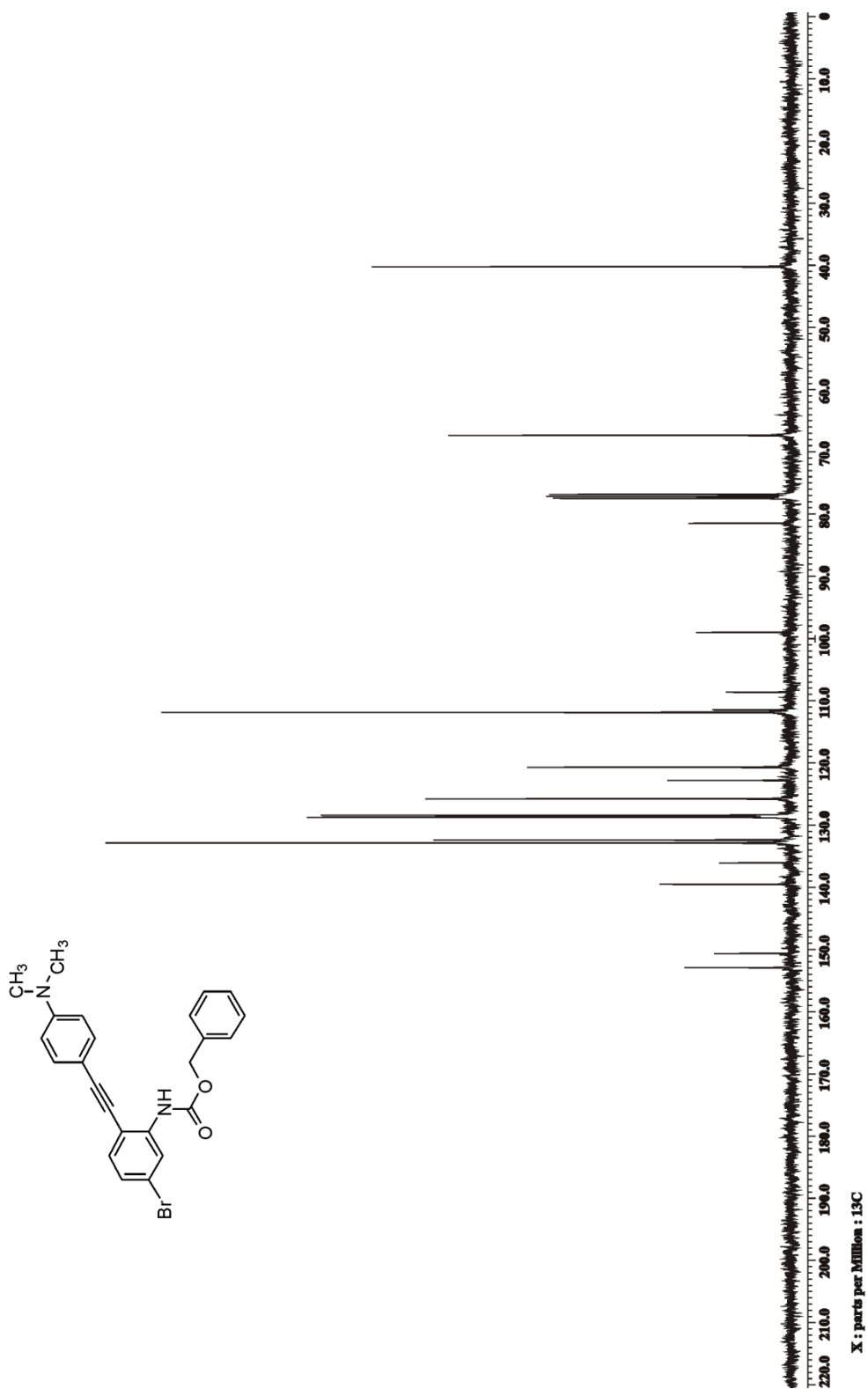


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **1.45n** en  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

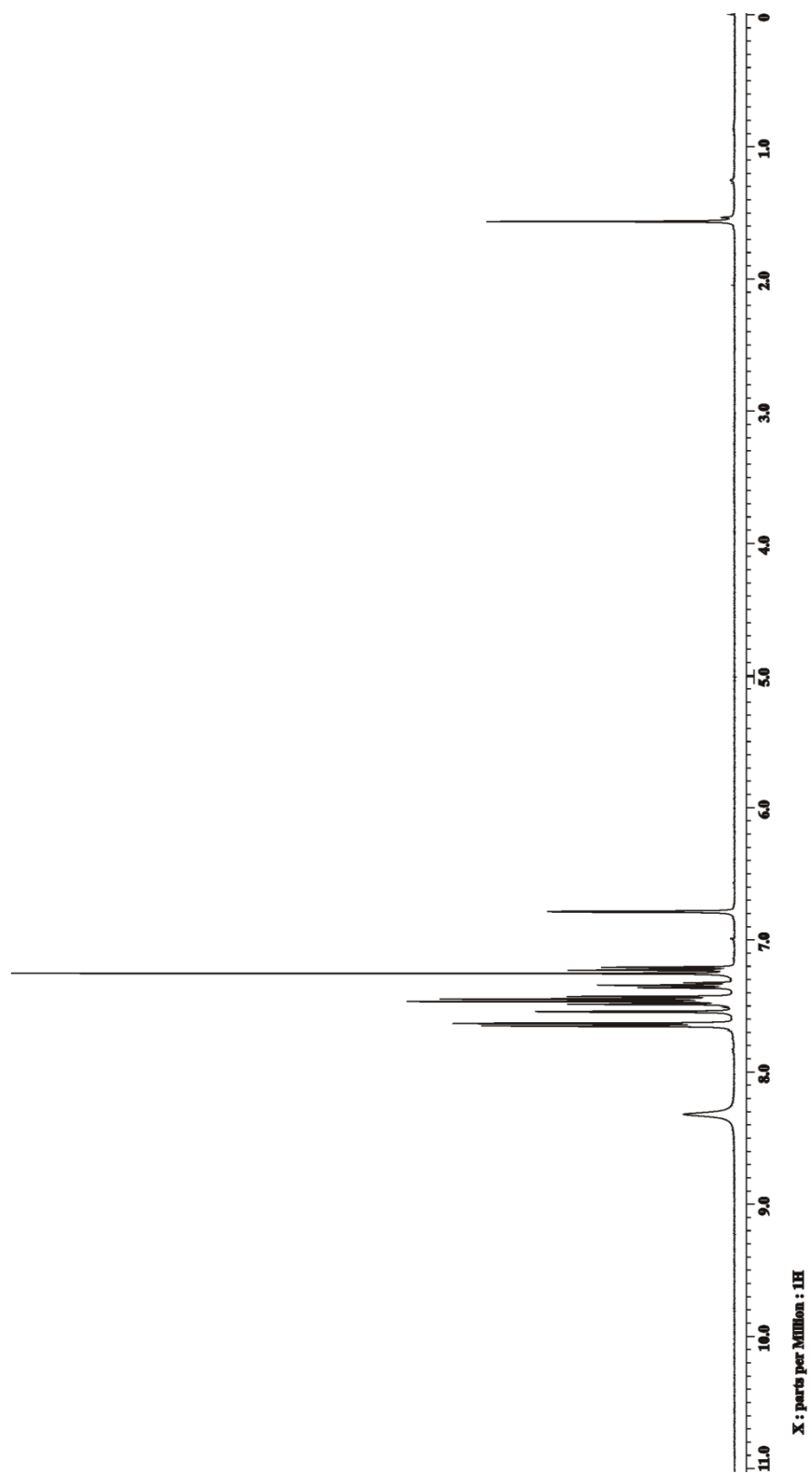
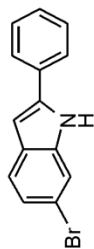




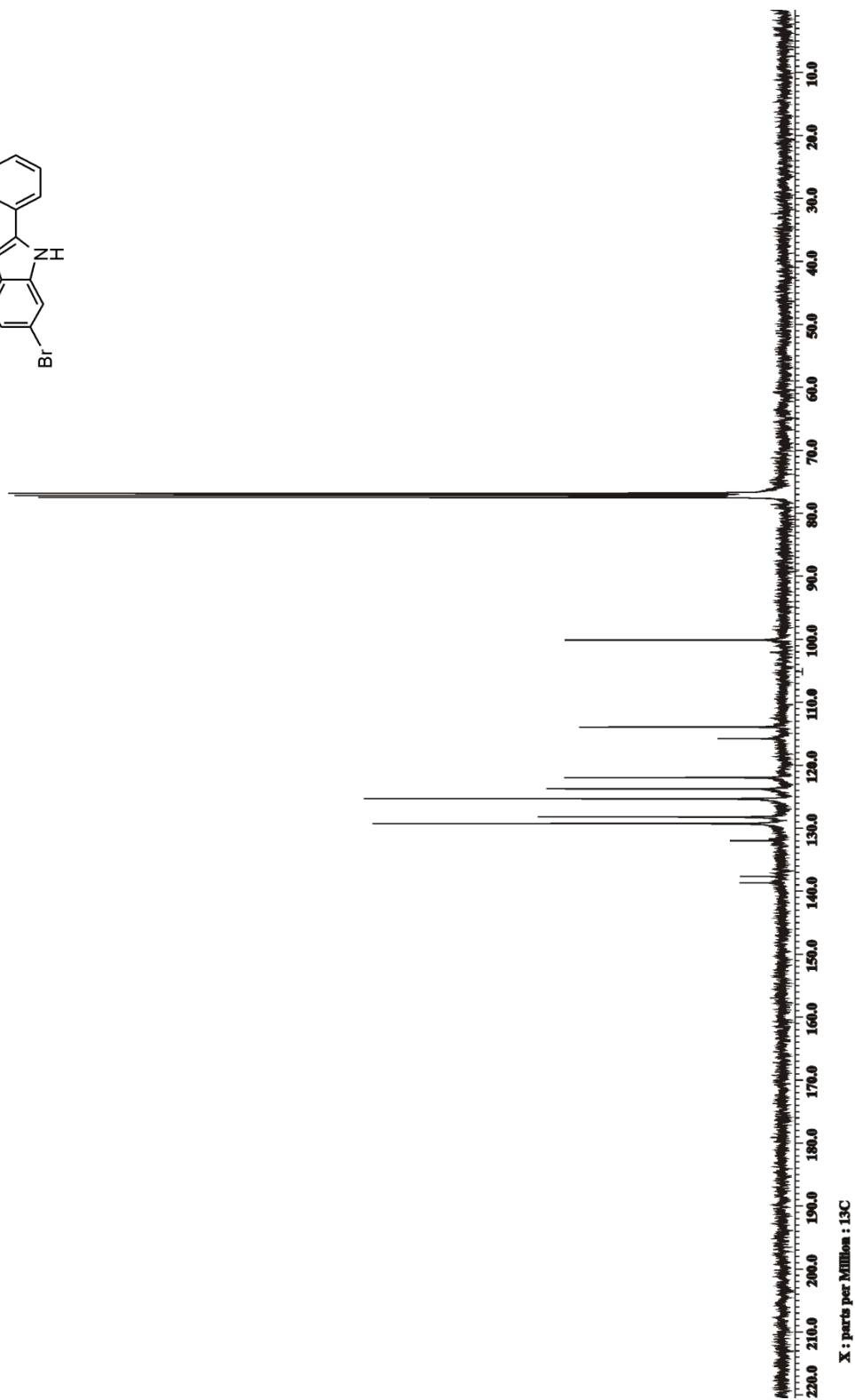
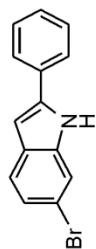
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **1.450** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



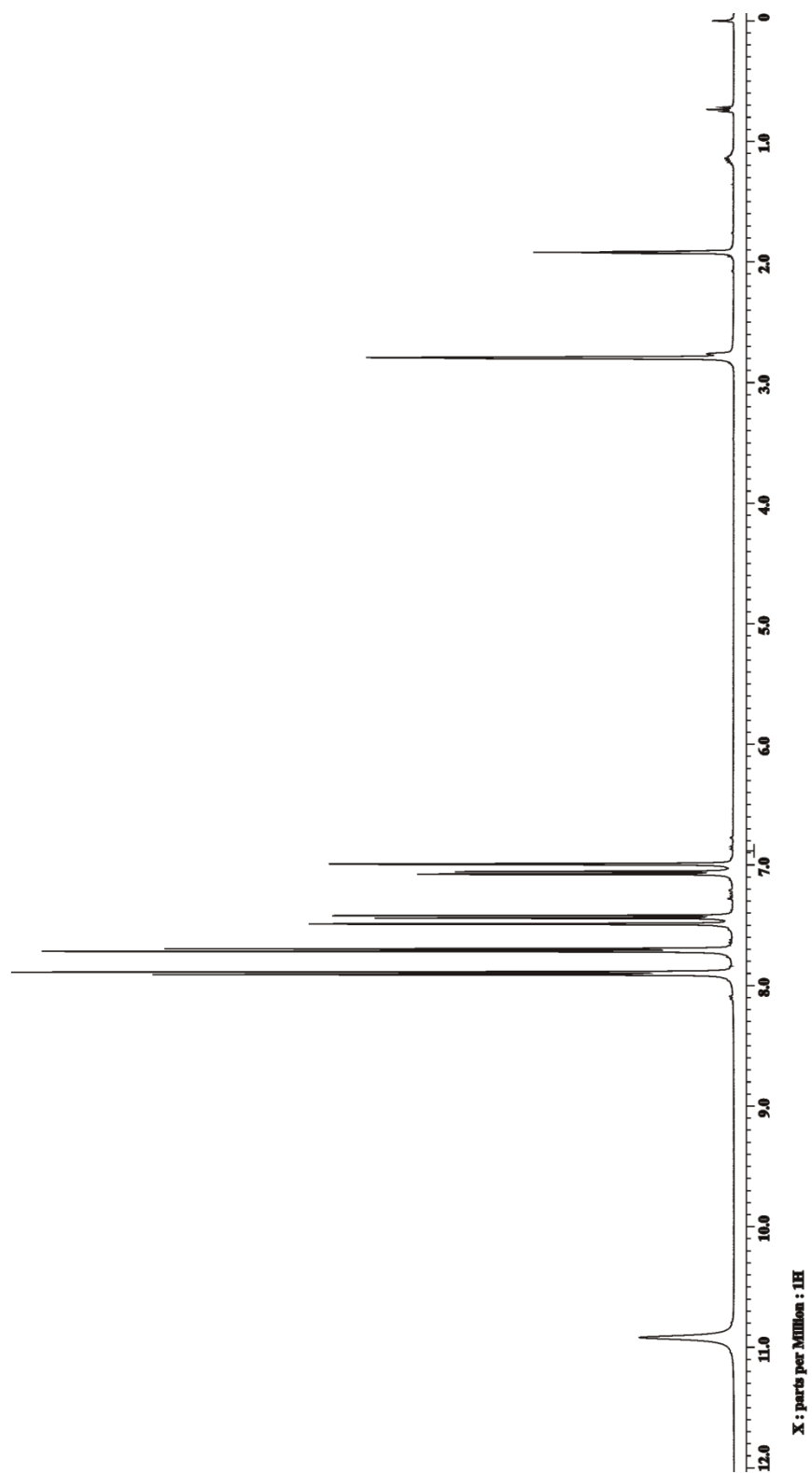
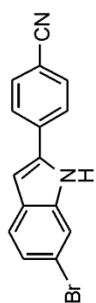
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **1.450** en  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



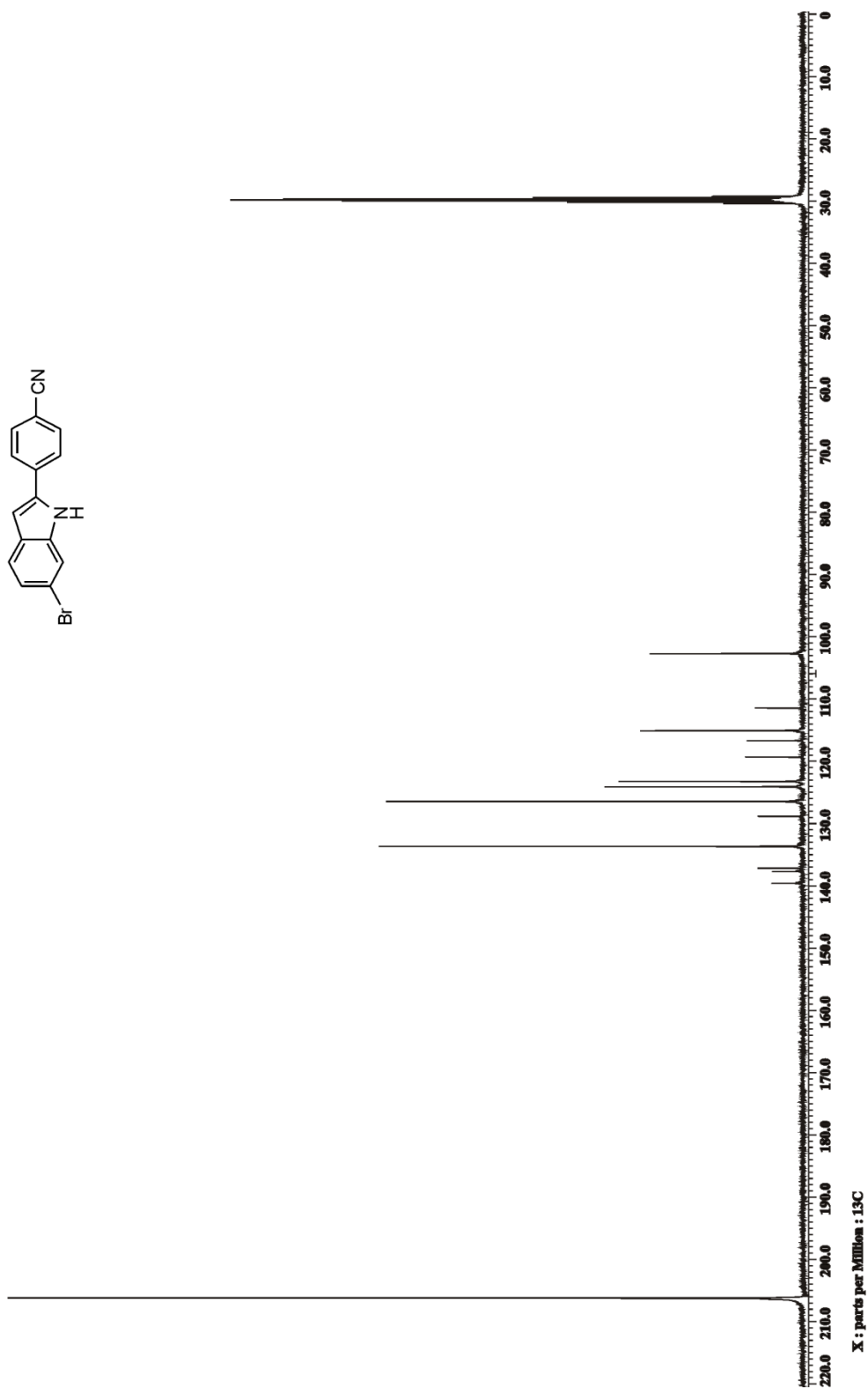
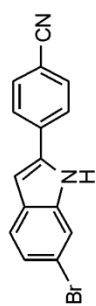
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **1.46a** en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



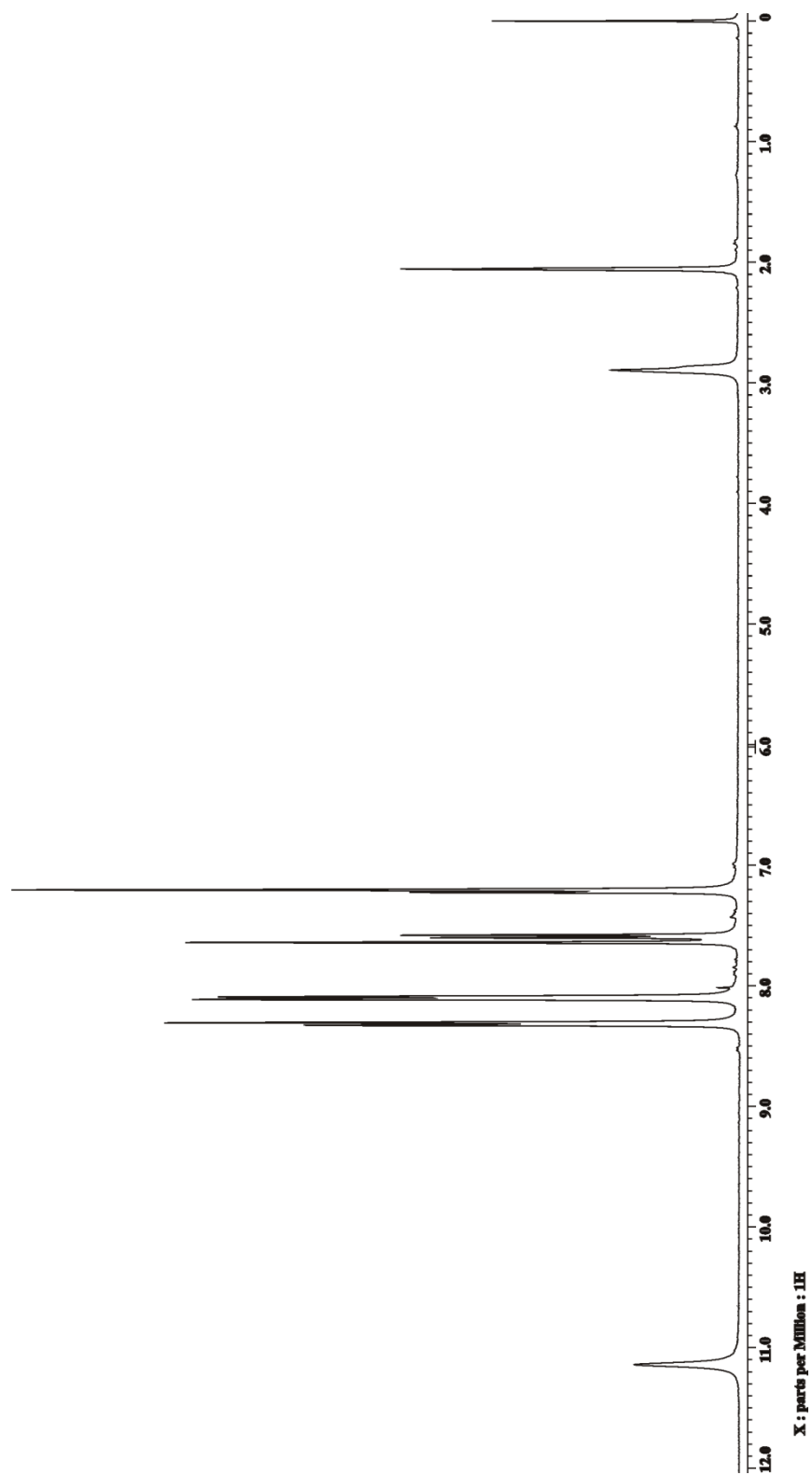
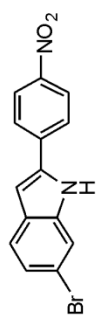
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **1.46a** en  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



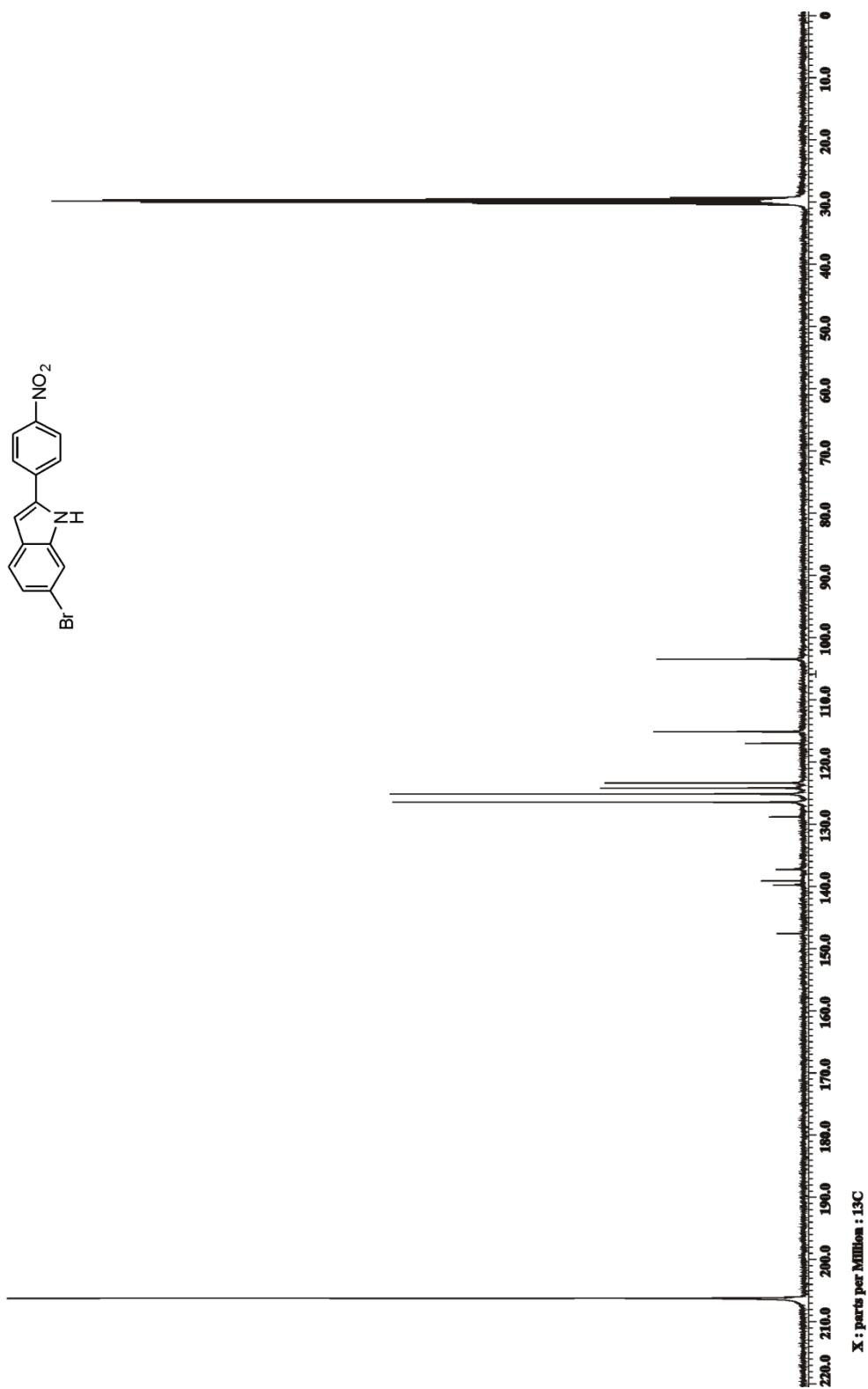
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **1.46b** en acetona  $\text{d}_6$  a 400 MHz



Espectro de RMN de <sup>13</sup>C del compuesto **1.46b** en acetona d<sub>6</sub> a 100 MHz

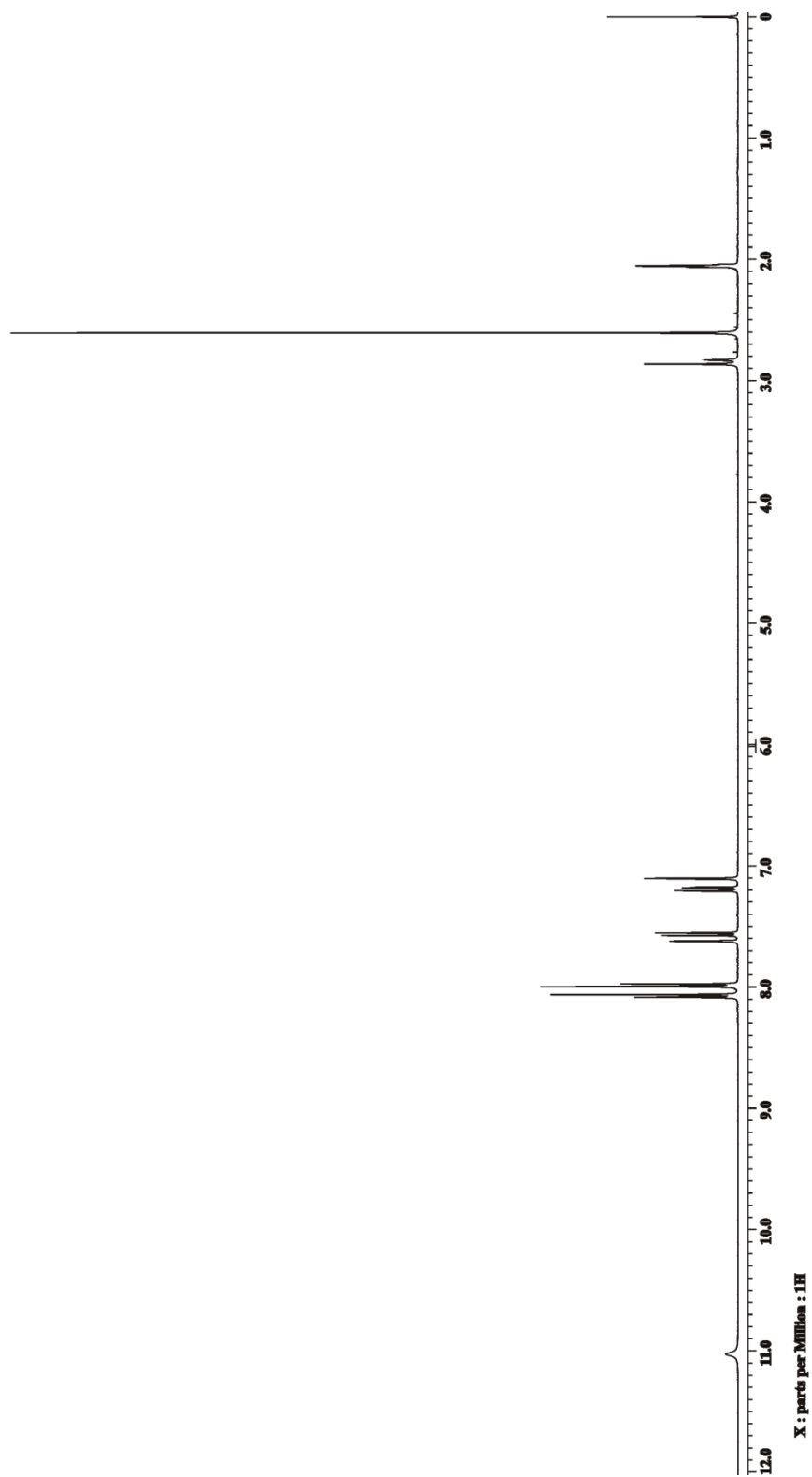
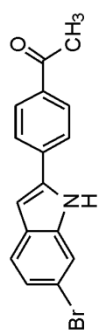


Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **1.46c** en acetona d<sub>6</sub> a 400 MHz

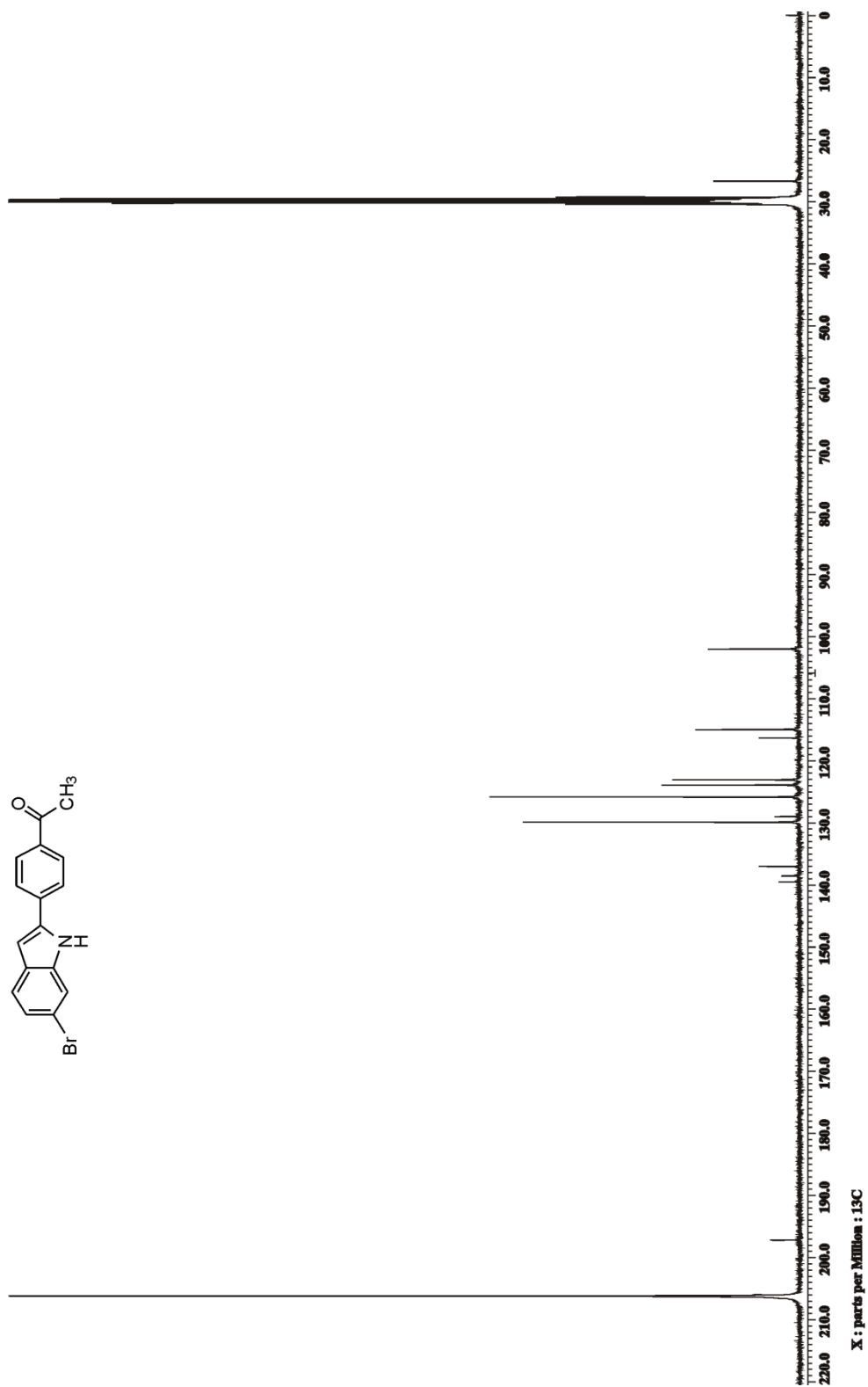


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **1.46c** en acetona  $\text{d}_6$  a 100 MHz

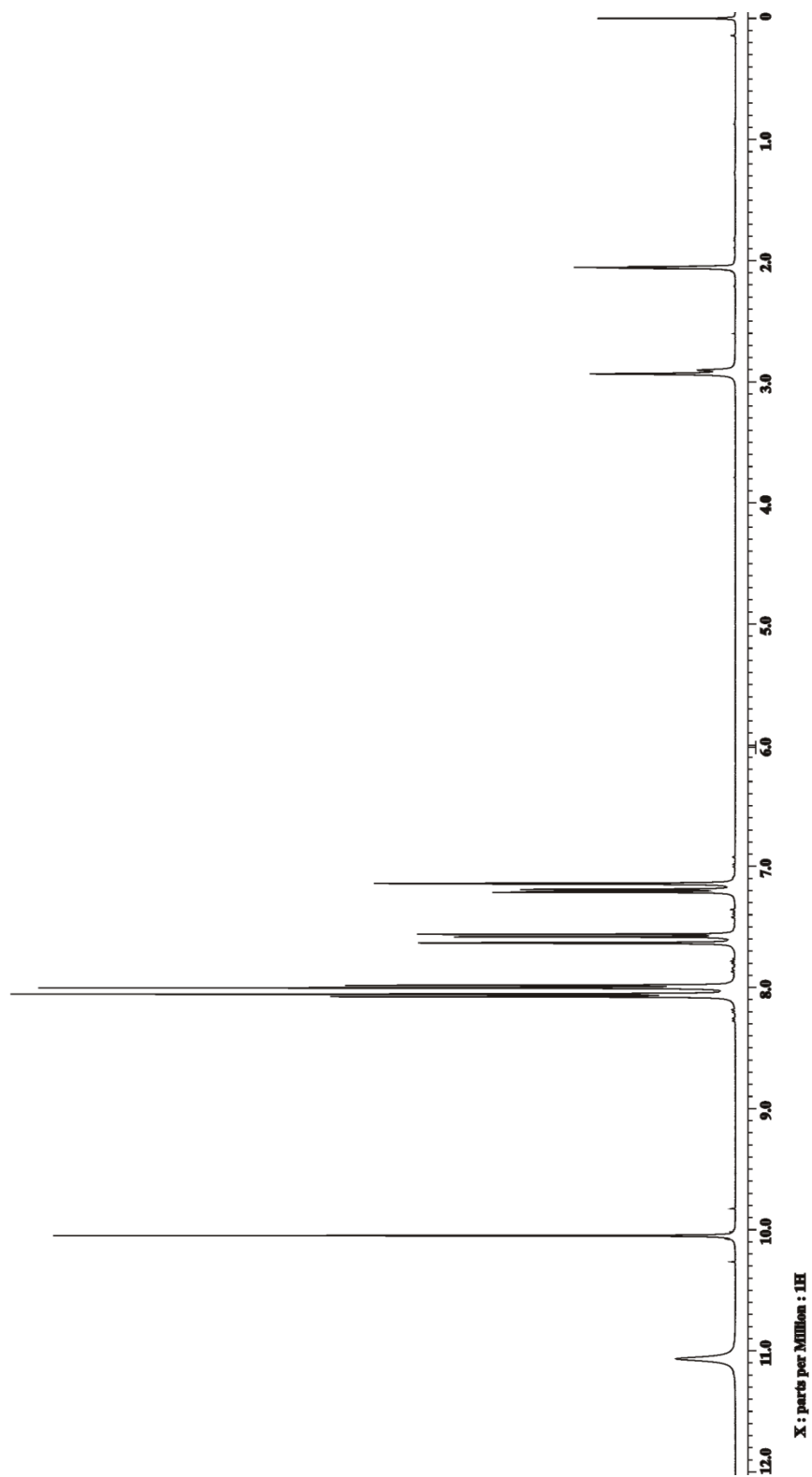
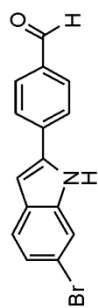




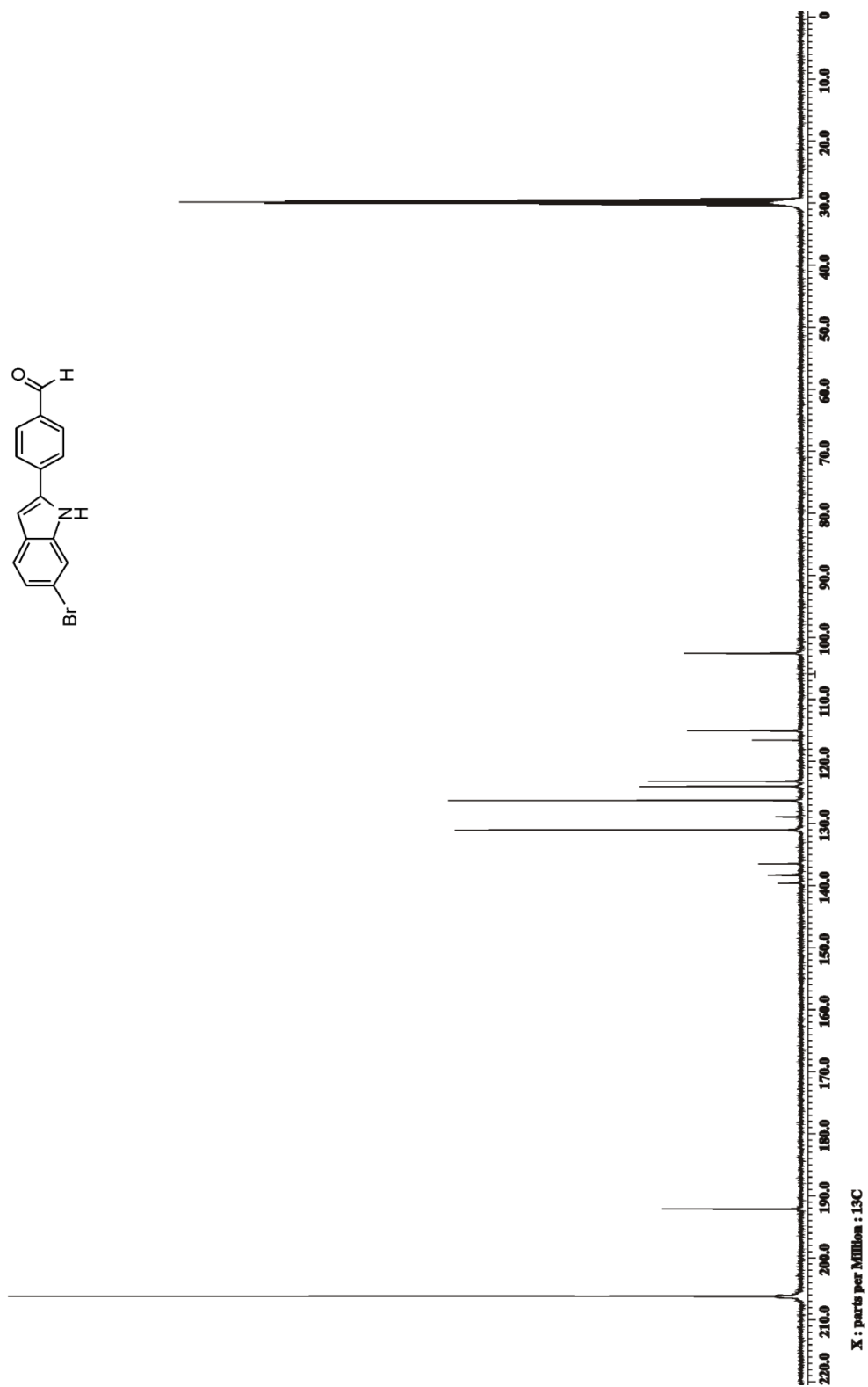
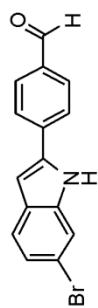
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **1.46d** en acetona d<sub>6</sub> a 400 MHz



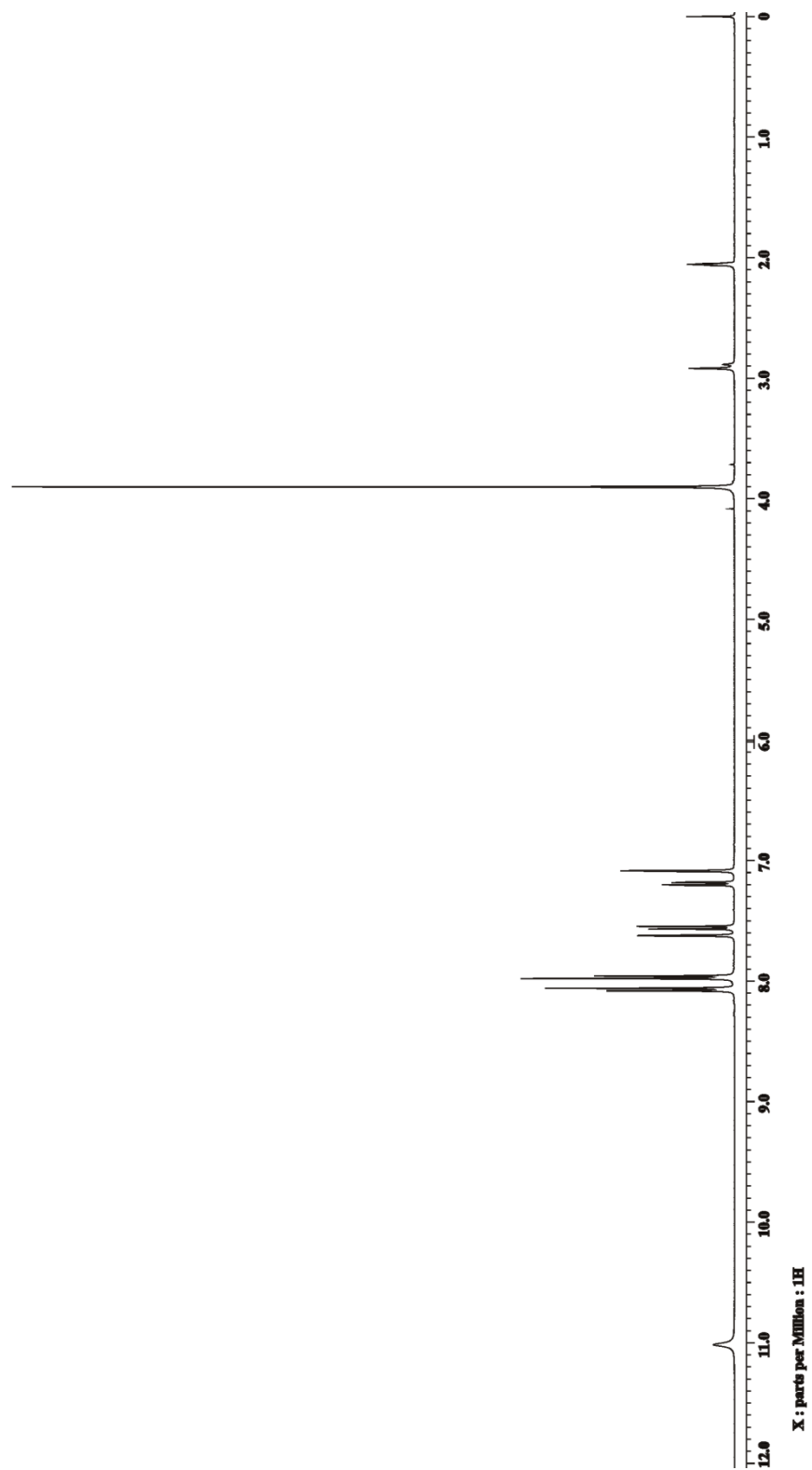
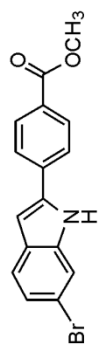
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **1.46d** en acetona  $\text{d}_6$  a 100 MHz



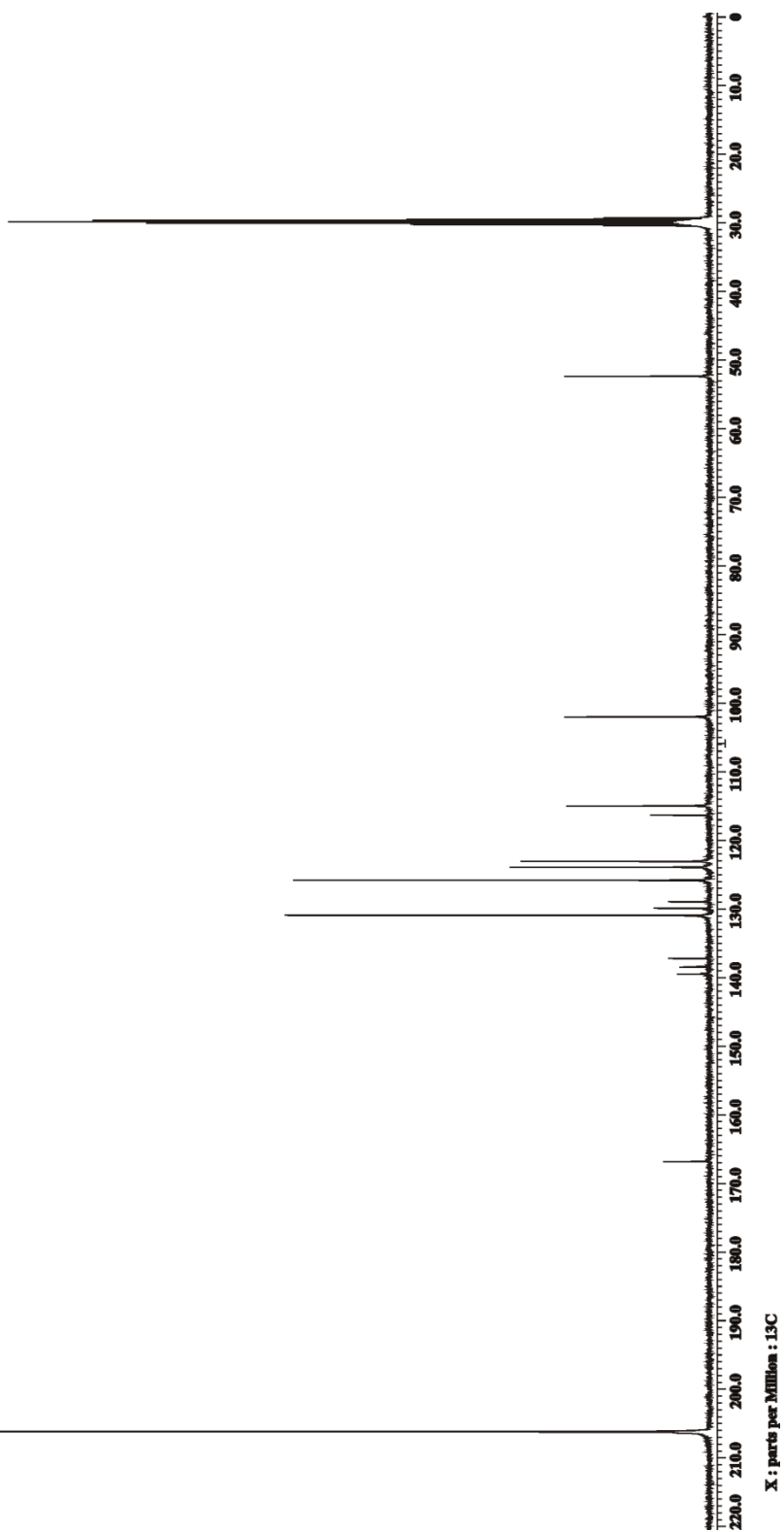
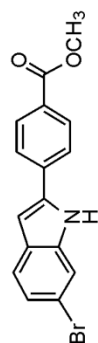
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **1.46e** en acetona d<sub>6</sub> a 400 MHz



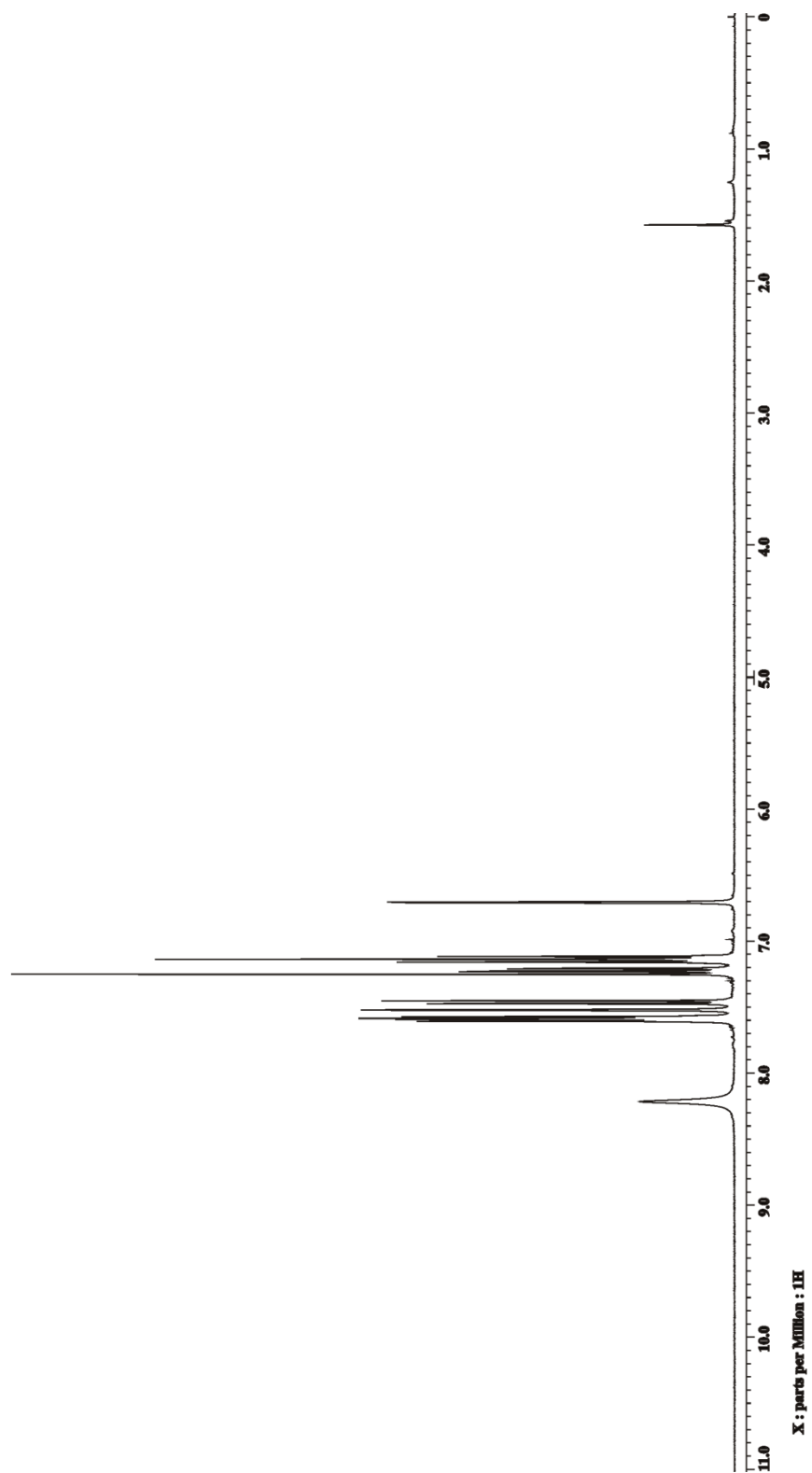
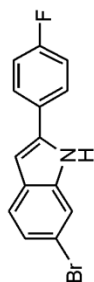
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **1.46e** en acetona  $d_6$  a 100 MHz



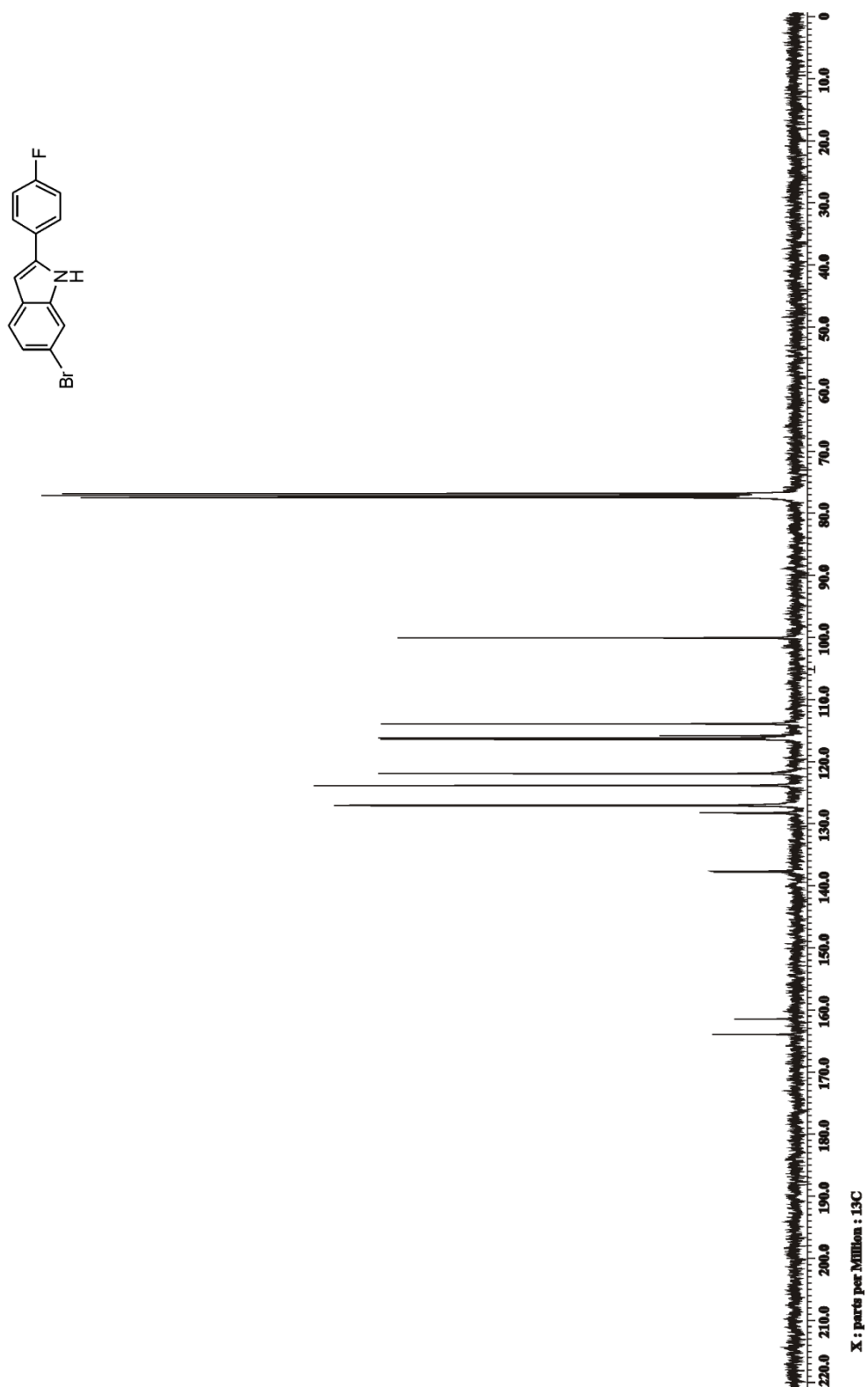
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **1.46g** en acetona d<sub>6</sub> a 400 MHz



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **1.46g** en acetona  $\text{d}_6$  a 100 MHz

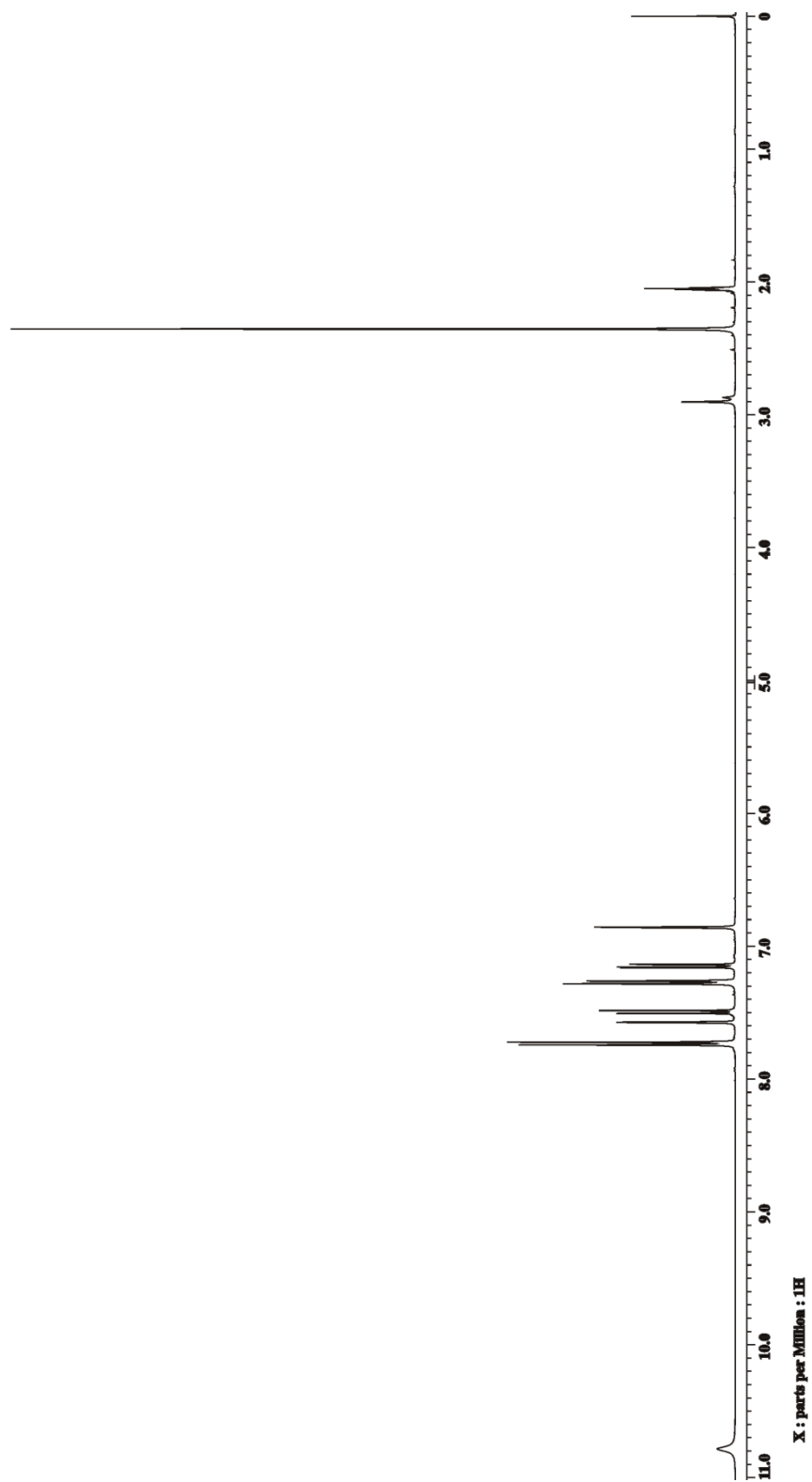
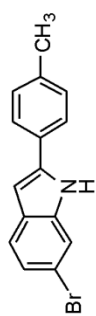


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **1.46h** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

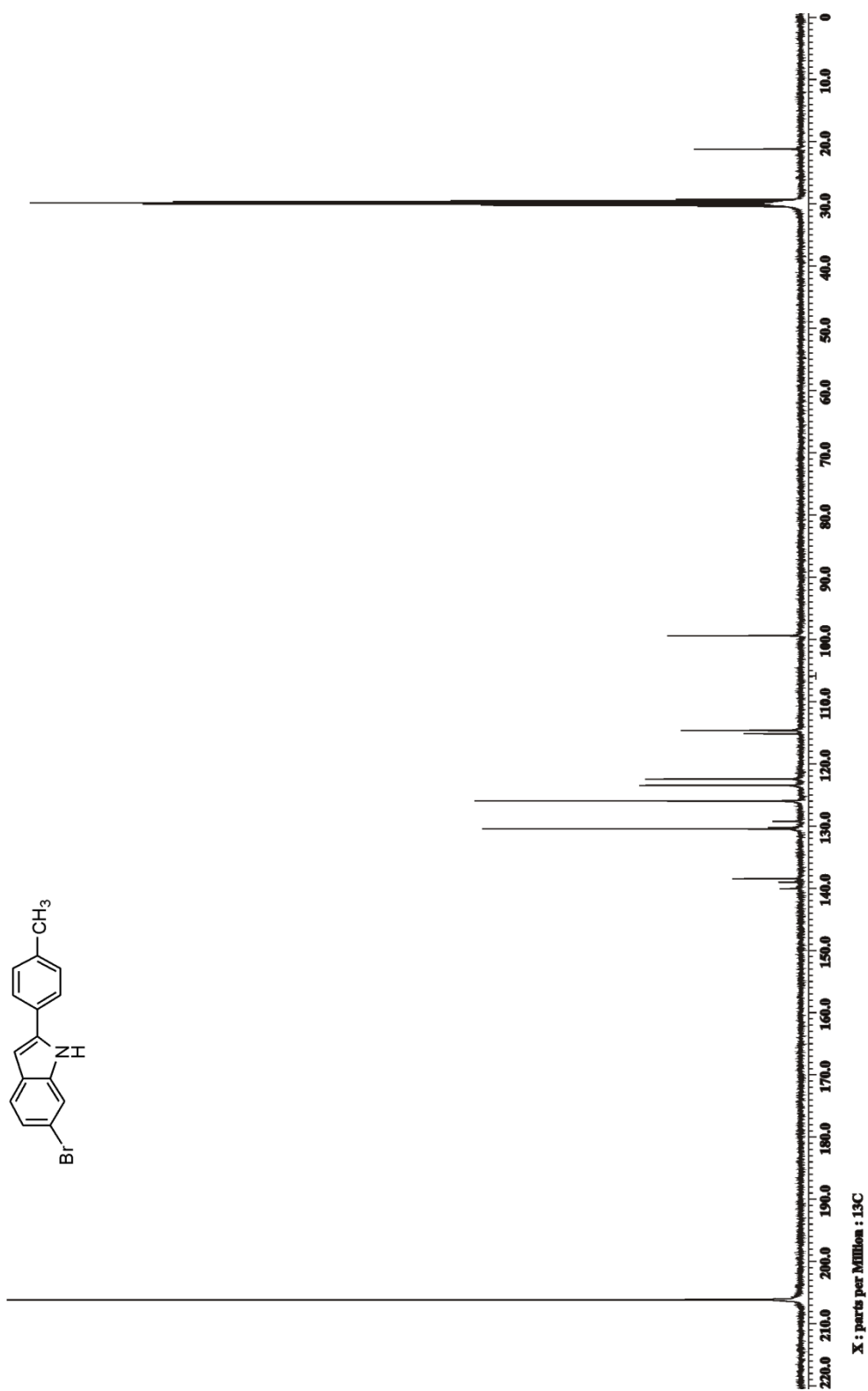


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **1.46h** en  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

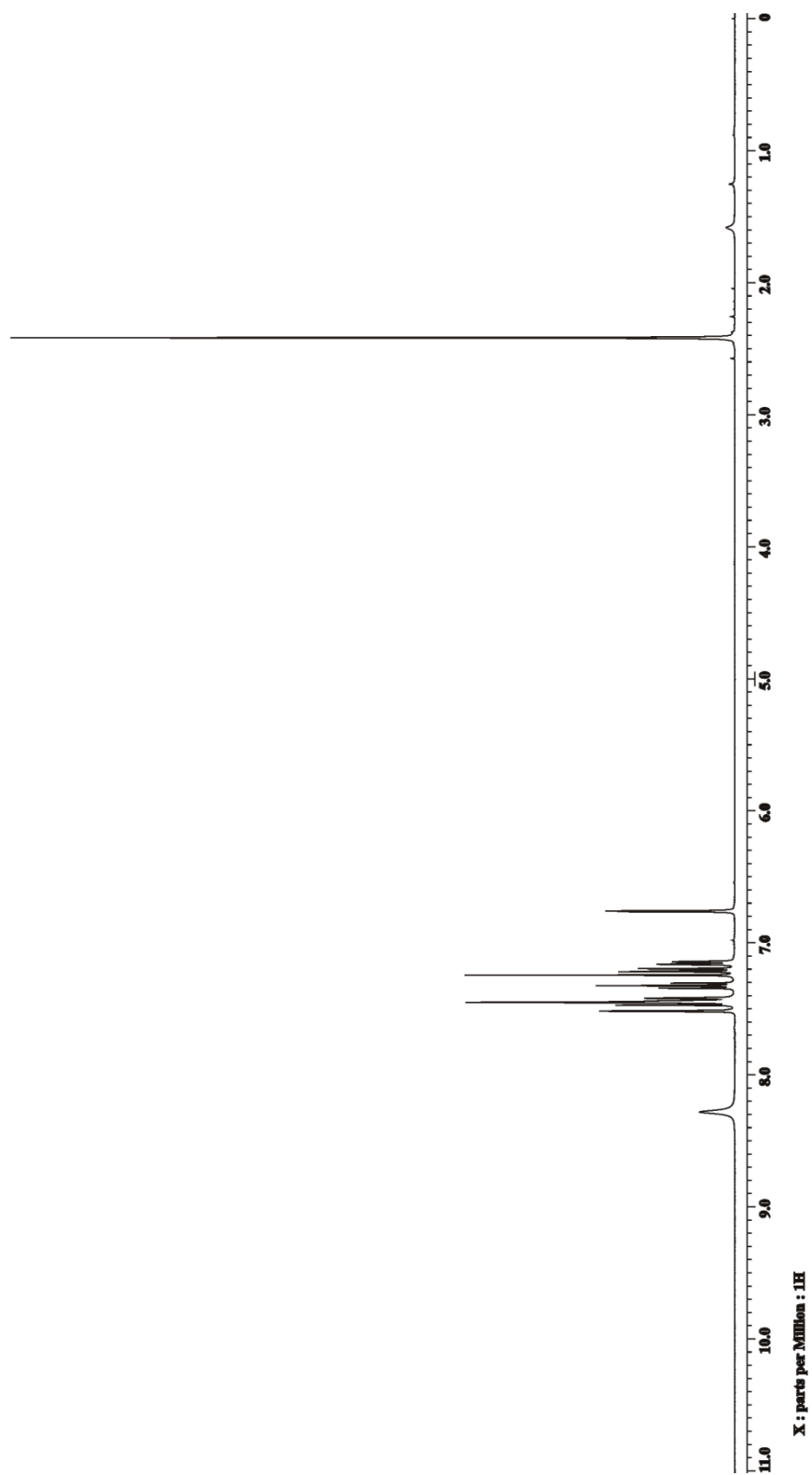
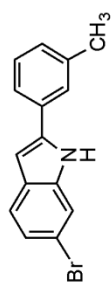




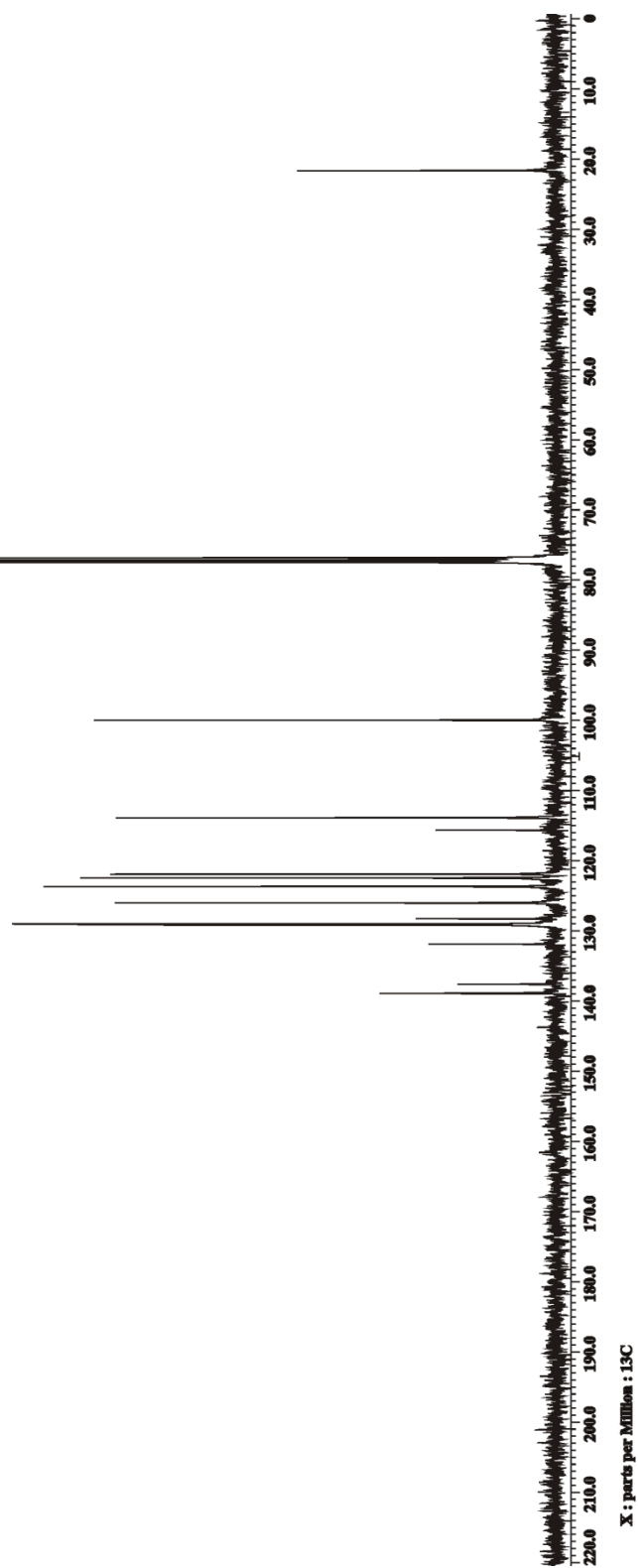
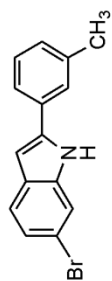
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **1.46i** en acetona d<sub>6</sub> a 400 MHz



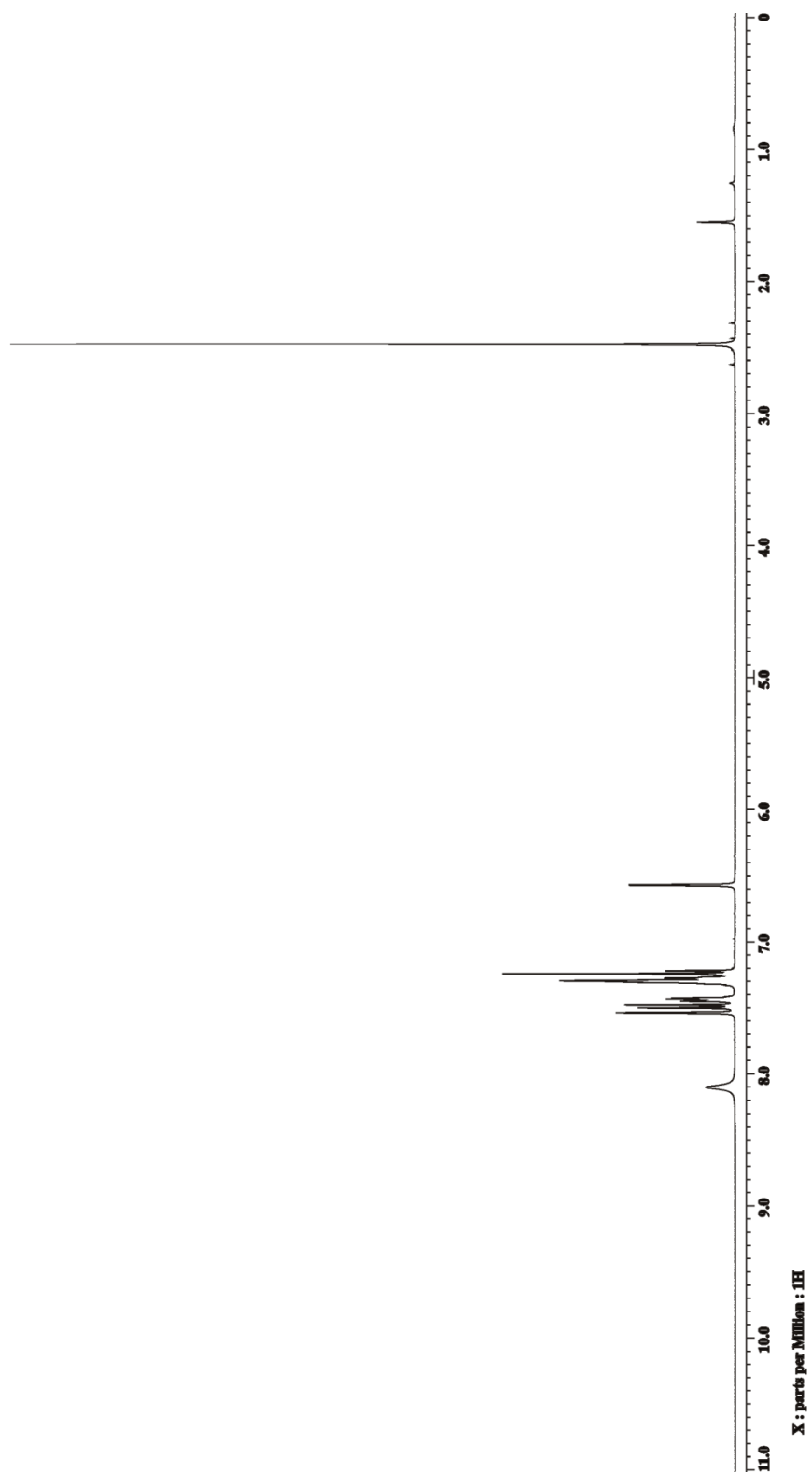
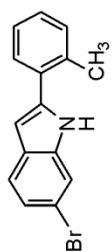
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **1.46i** en acetona  $\text{d}_6$  a 100 MHz



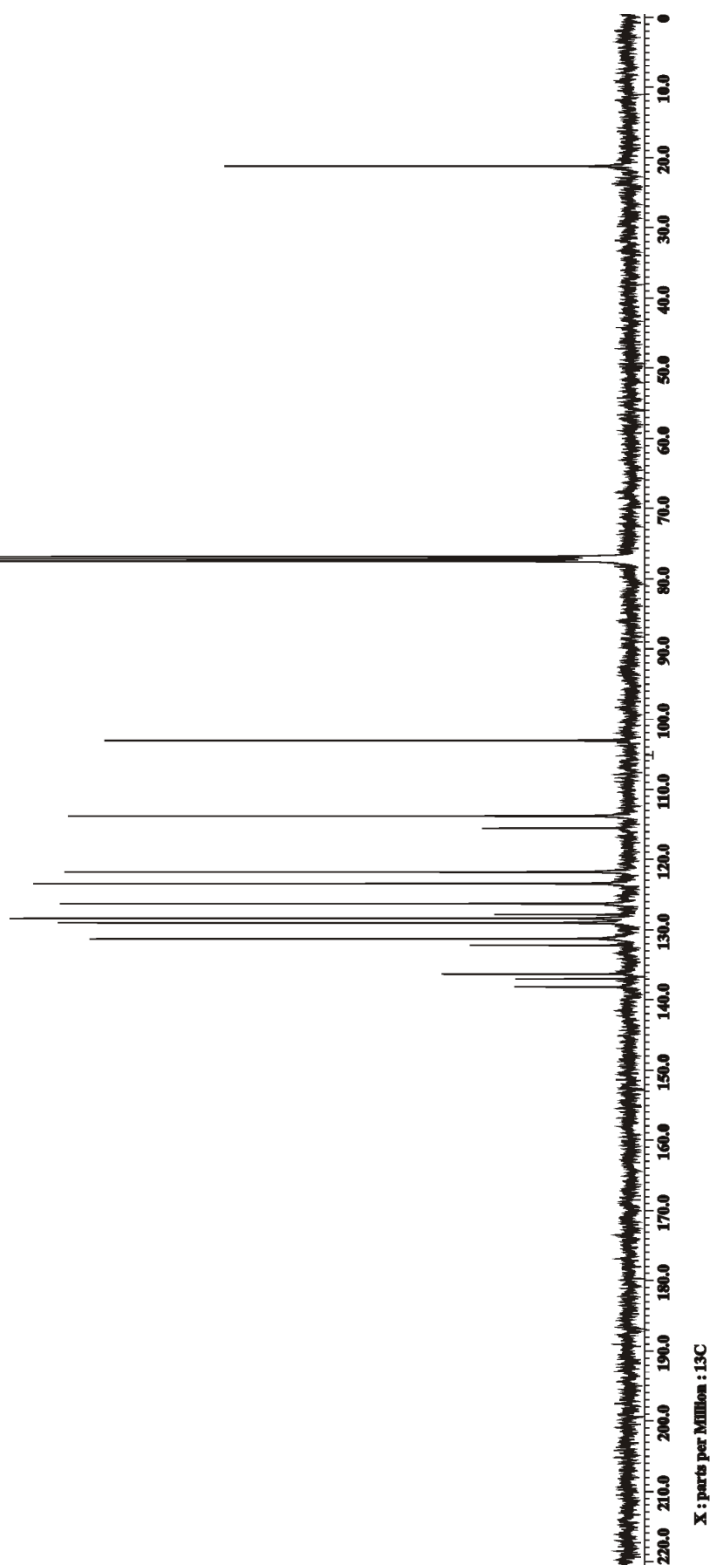
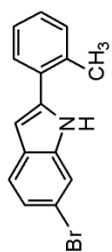
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **1.46j** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



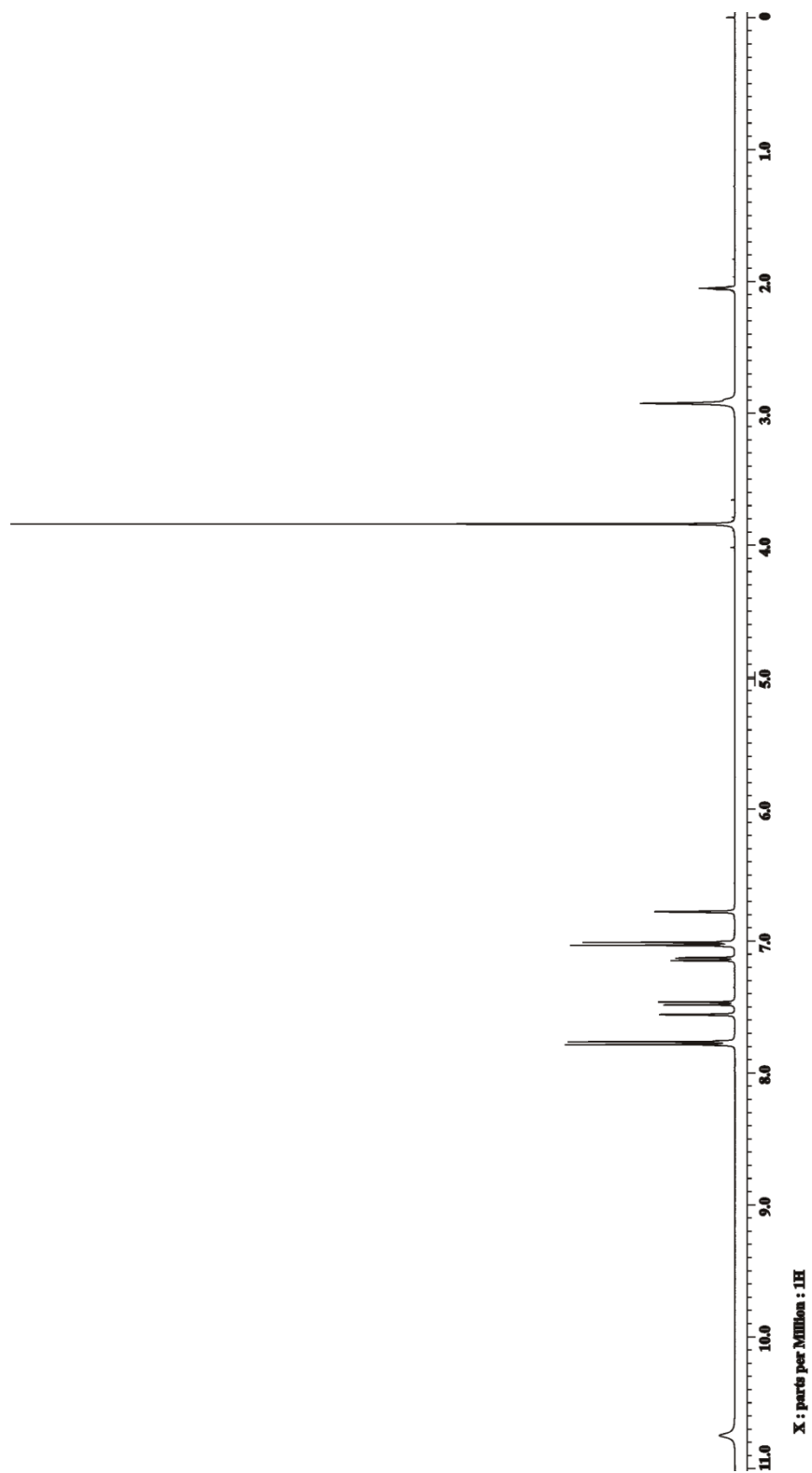
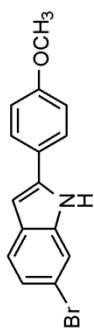
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C del compuesto **1.46j** en CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz



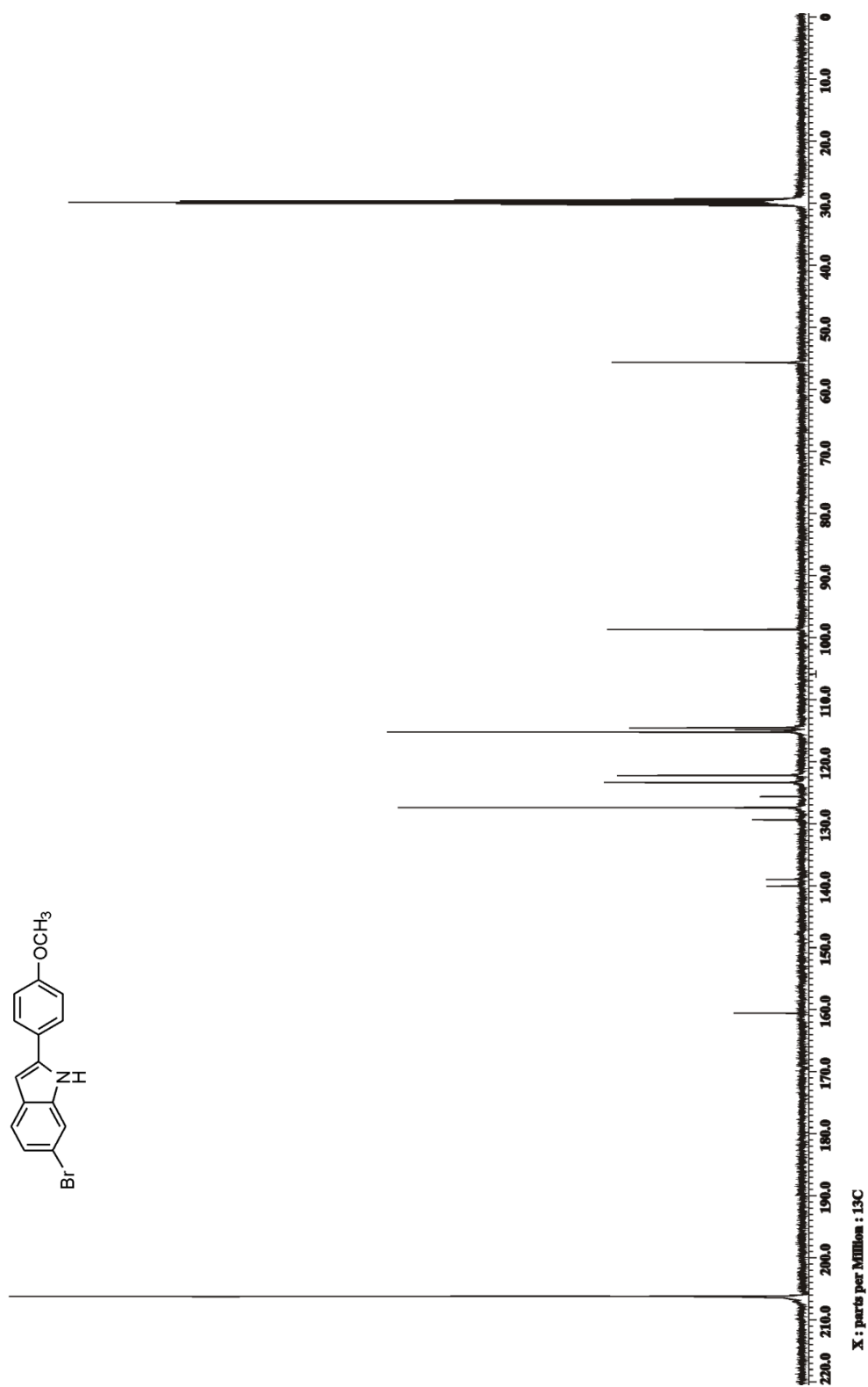
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **1.46k** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **1.46k** en  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

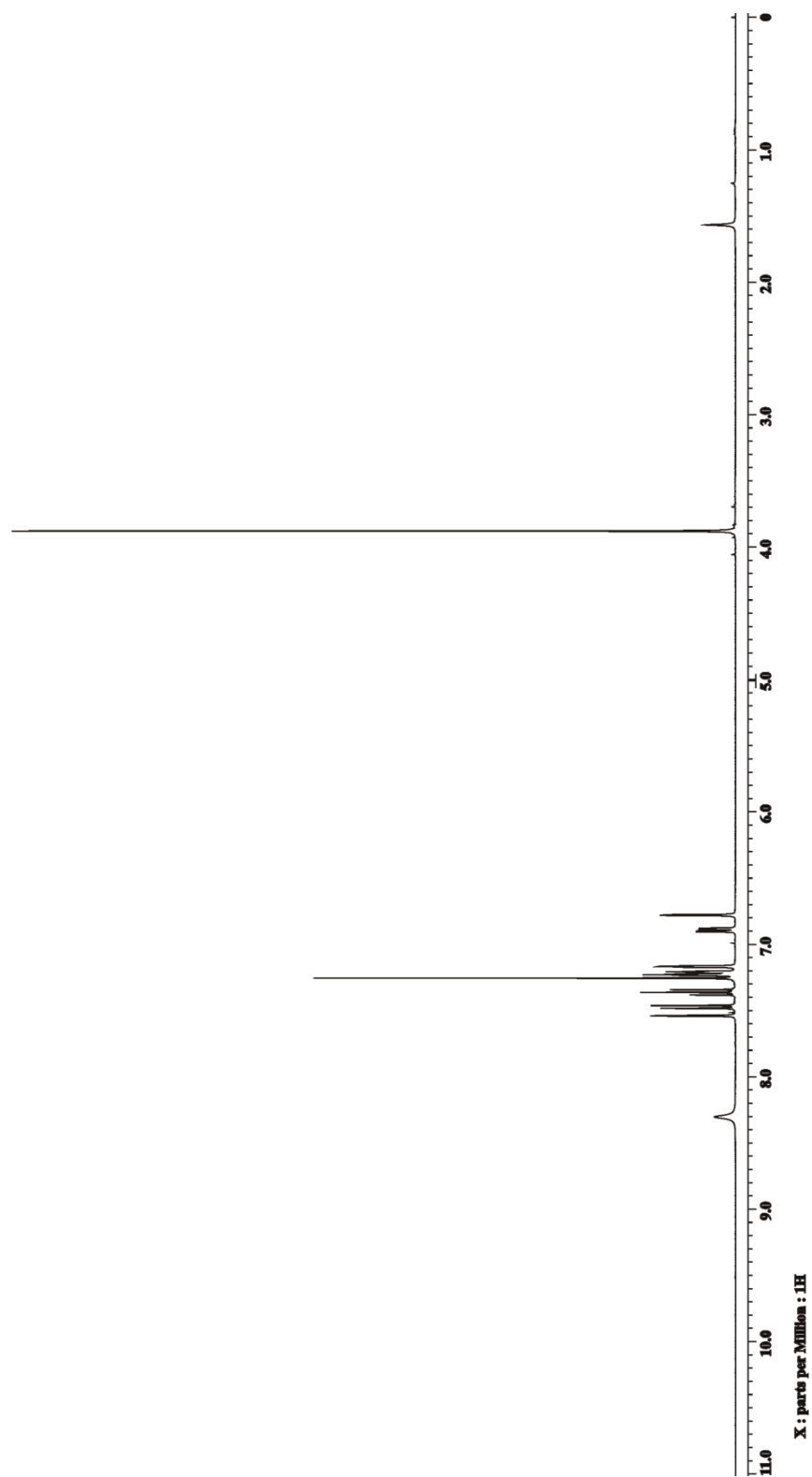
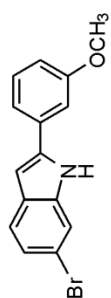


Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **1.46I** en acetona d<sub>6</sub> a 400 MHz

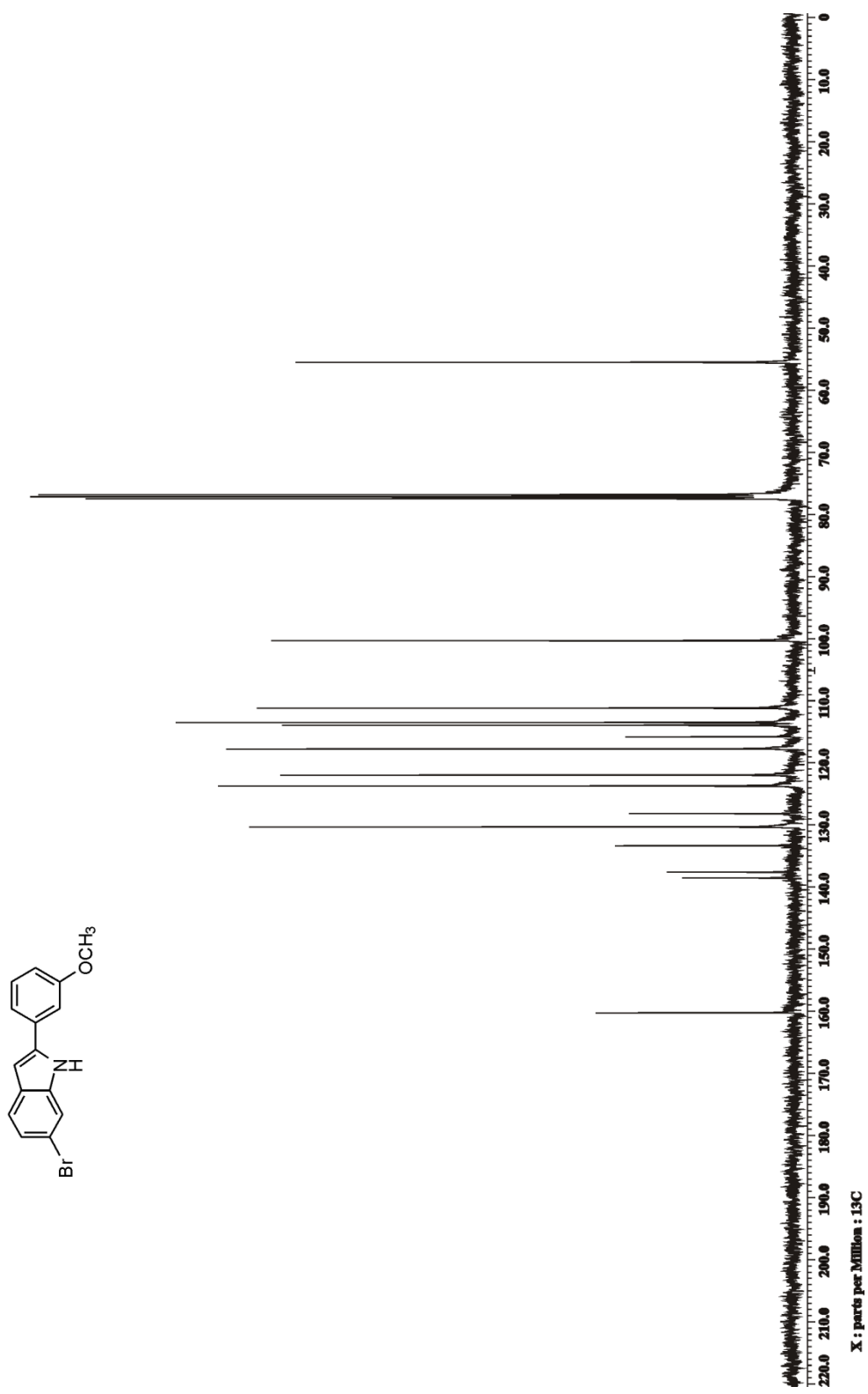


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **1.461** en acetona  $d_6$  a 100 MHz

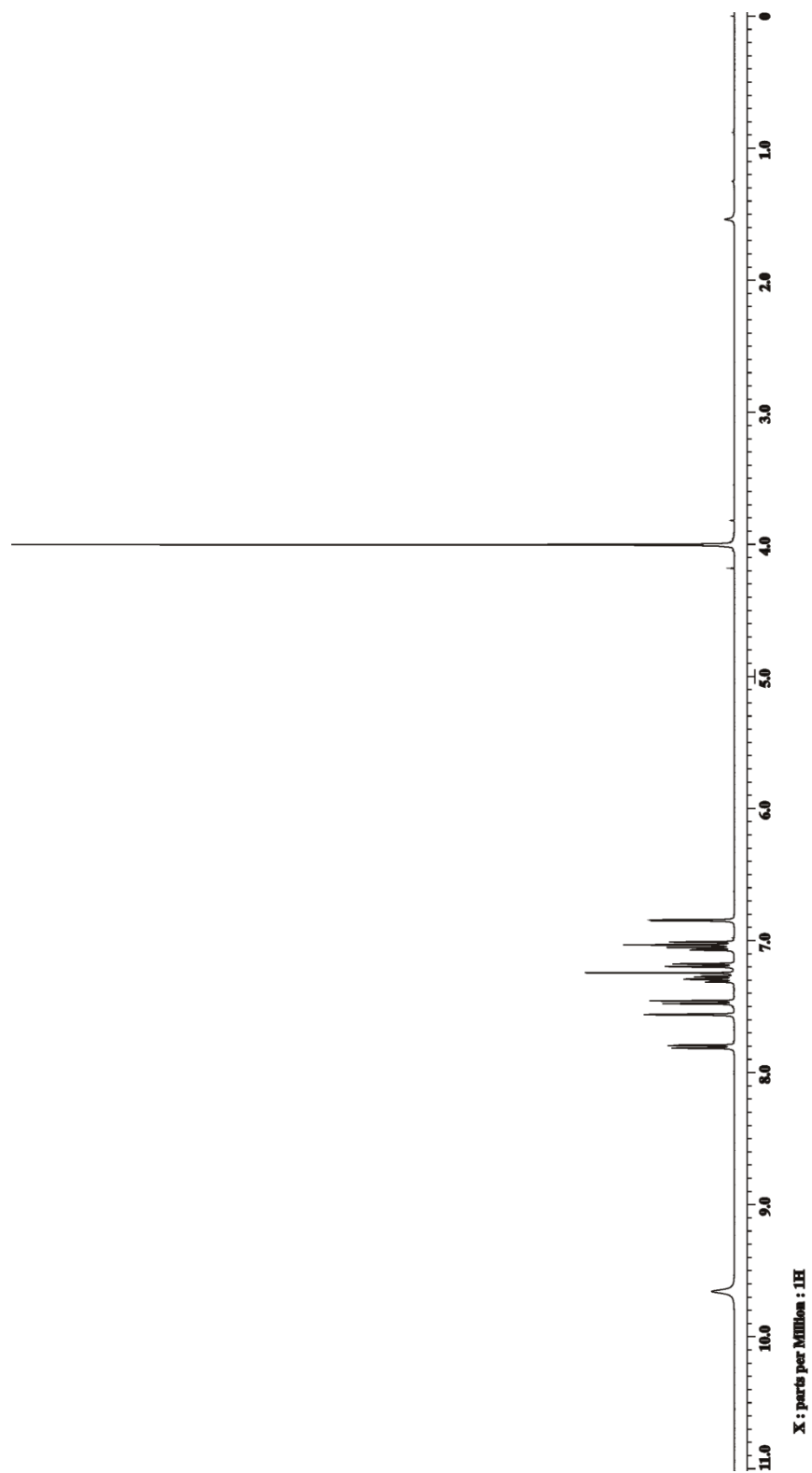
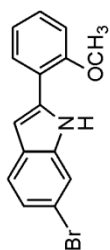




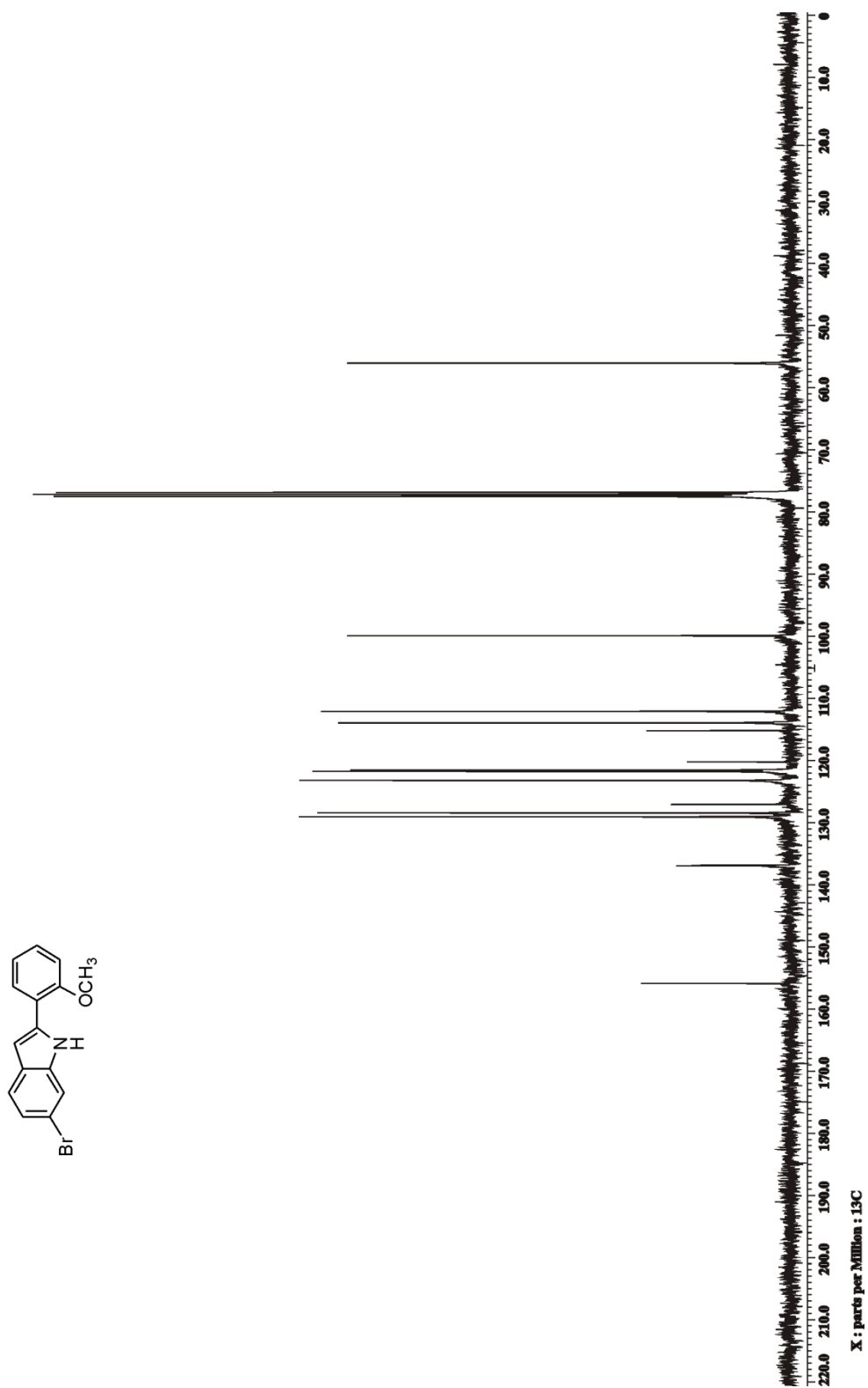
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **1.46m** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



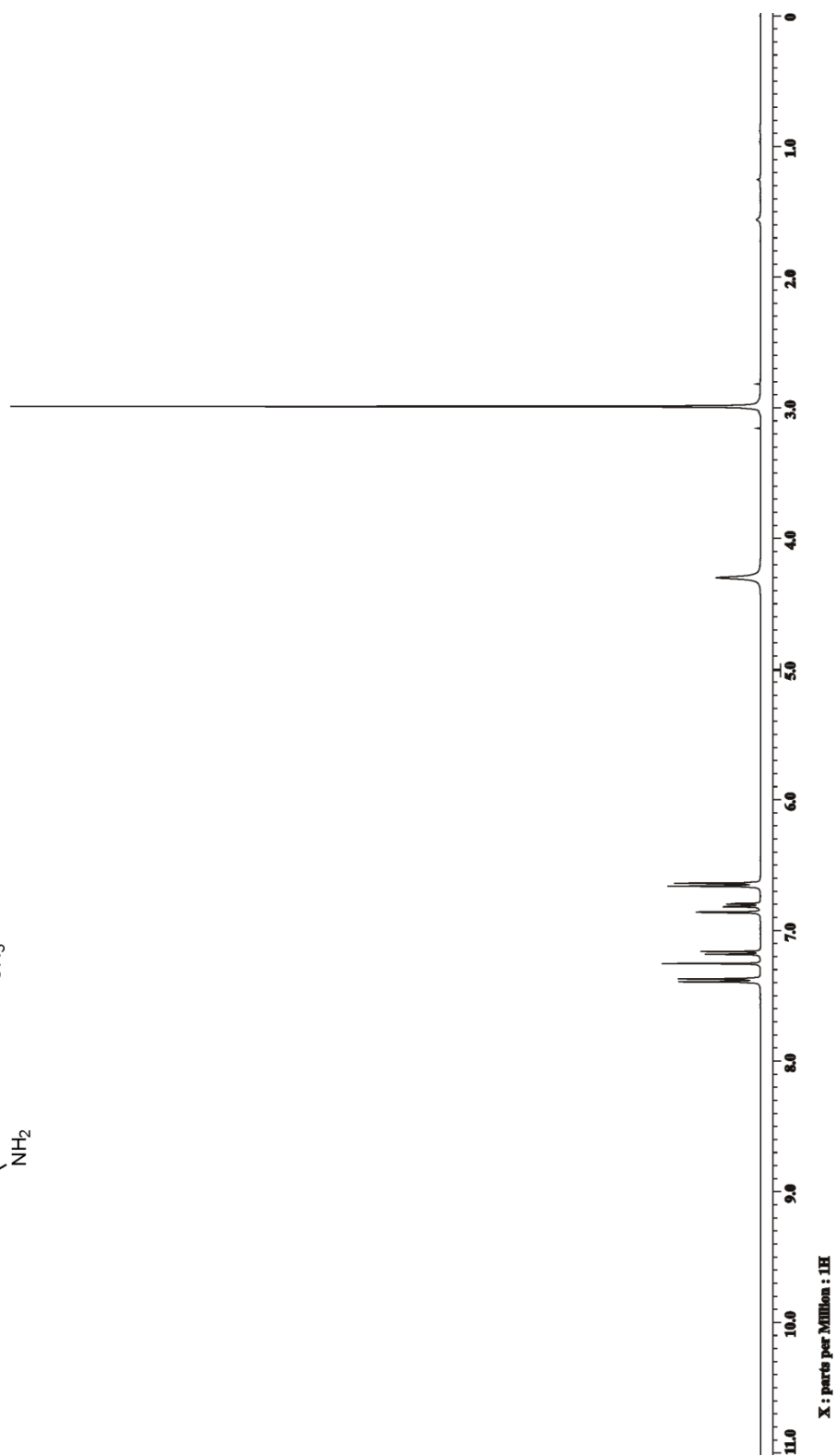
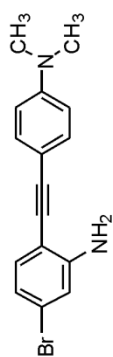
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **1.46m** en CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz



Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **1.46n** en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **1.46n** en  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **1.47** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto 1.47 en CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz

**BIBLIOGRAFÍA**

- (1) Scriben, E. F. V.; Turnbull, K. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 297-368.
- (2) Krüger, K.; Tillack, A.; Beller, M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2153-2167.
- (3) Kondo, Y.; Kojima, S.; Sakamoto, T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6507-6511.
- (4) Leogane, O.; Lebel, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 350-352.
- (5) Lebel, H.; Leogane, O. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4107-4110.
- (6) Larock, R. C.; Yum, E. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6689-6690.
- (7) Larock, R. C.; Yum, E. K.; Refvik, M. D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7652-7662.
- (8) Kim, J.-G.; Jang, D. O. *Synlett* **2008**, 2072-2074.
- (9) Csékei, M.; Novák, Z.; Kotschy, A. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 975-982.
- (10) Kraszkiewicz, L.; Sosnowski, M.; Skulski, L. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9113-9119.
- (11) Kantchev, E. A. B.; O'Brien, C. J.; Organ, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2768-2813.
- (12) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338-6361.
- (13) Yue, D.; Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 62-69.
- (14) Ezquerra, J.; Pedregal, C.; Lamas, C.; Barluenga, J.; Pérez, M.; García-Martín, M. A.; González, J. M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5804-5812.
- (15) Yin, Y.; Chai, Z.; Ma, W.-Y.; Zhao, G. *Synthesis* **2008**, 4036-4040.
- (16) Battistuzzi, G.; Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2671-2681.
- (17) Kurisaki, T.; Naniwa, T.; Yamamoto, H.; Imagawa, H.; Nishizawa, M. *Tetrahedron. Lett.* **2007**, *48*, 1871-1874.
- (18) Hiroya, K.; Itoh, S.; Sakamoto, T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10958-10964.
- (19) Kondo, Y.; Kojima, S.; Sakamoto, T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6507-6511.
- (20) Hiroya, K.; Itoh, S.; Sakamoto, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1126-1136.
- (21) Ye, D.; Wang, J.; Zhang, X.; Zhou, Y.; Ding, X.; Feng, E.; Sun, H.; Liu, G.; Jiang, G.; Liu, H. *Green Chem.* **2009**, *11*, 1201-1208.
- (22) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, 1999.
- (23) Masui, Y.; Chino, N.; Sakakibara, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 464-468.
- (24) Jacquemard, U.; Bénéteau, V.; Lefoix, M.; Routier, S.; Mérour, J.-Y.; Coudert, G. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10039-10047.

- (25) Yasuhara, A.; Kanamori, Y.; Kaneko, M.; Numata, A.; Kondo, Y.; Sakamoto, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 529-534.
- (26) Mphahlele, M. J. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8261-8266.
- (27) Rajesh, K.; Somasundaram, M.; Saiganesh, R.; Balasubramanian, K. K. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5867-5869.

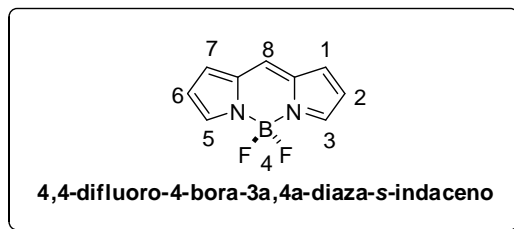


## CAPÍTULO 2

### FUNCIONALIZACIÓN DE BODIPYS MEDIANTE REACCIONES DE ACOPLAMIENTOS CRUZADOS

#### 2.1 INTRODUCCIÓN

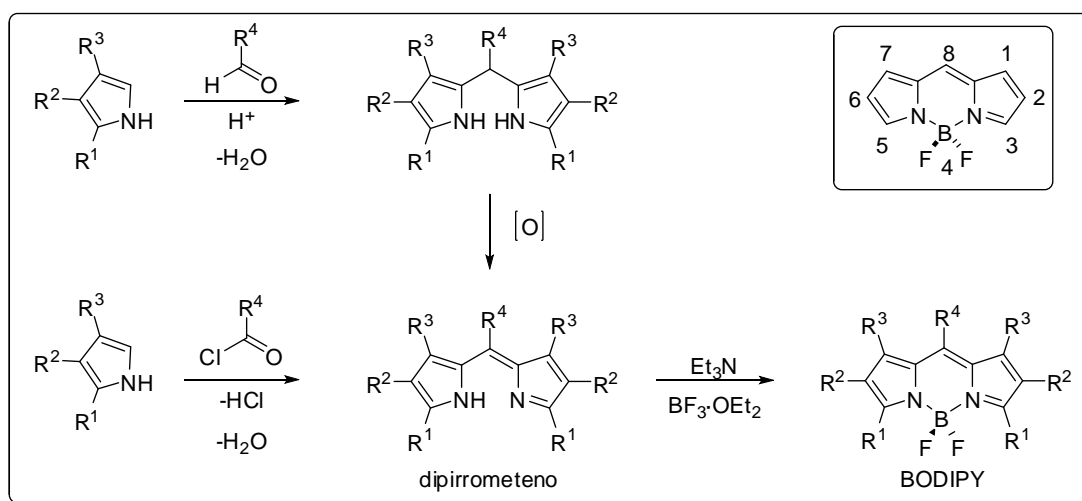
Los 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacenos o boro **dipirrometenos** (**BORon DIPYrrromethenes**), conocidos comúnmente como BODIPYs (Figura 2.1), son moléculas que presentan propiedades fotofísicas interesantes, por ejemplo, tienen la capacidad de absorber energía en la región de UV y emitir fluorescencia de manera eficiente.<sup>1</sup> Además, son compuestos que presentan altos coeficientes de absorción molar, rendimientos cuánticos altos y fotoestabilidad. Estas propiedades hacen que el uso de esta familia de compuestos fluoróforos sea muy versátil<sup>1-3</sup> y por tanto su aplicación se ha incrementado considerablemente desde su descubrimiento en 1968 por Treibs y Kreuze.<sup>4</sup> Entre muchas de las aplicaciones de los BODIPYS, destaca su uso para marcar biomoléculas,<sup>5-7</sup> y su empleo en diversas pruebas biológicas.<sup>8,9</sup> Estos compuestos también han sido ampliamente estudiados como emisores láser<sup>10-12</sup> y entre sus aplicaciones más recientes se incluye el uso como sondas de pH,<sup>13,14</sup> sensores para detectar cationes metálicos<sup>15-21</sup> y otras especies químicas<sup>22-25</sup> y colectores de luz.<sup>26-28</sup>



**Figura 2.1.** Estructura básica de BODIPY.

## 2.2 ANTECEDENTES

La importancia de los BODIPYs en diferentes áreas ha motivado el desarrollo de metodologías de síntesis. Generalmente, estos compuestos se preparan a partir de una reacción de condensación de pirrol con especies carbonílicas altamente electrofílicas como: aldehídos, cloruros de acilo y anhídridos. Esta reacción de condensación produce un derivado dipirrólico conocido como dipirrometeno que en presencia de una amina terciaria y  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  forma el núcleo de BODIPY (Esquema 2.1). A continuación se describen algunas de las metodologías más importantes para la síntesis de BODIPYs.

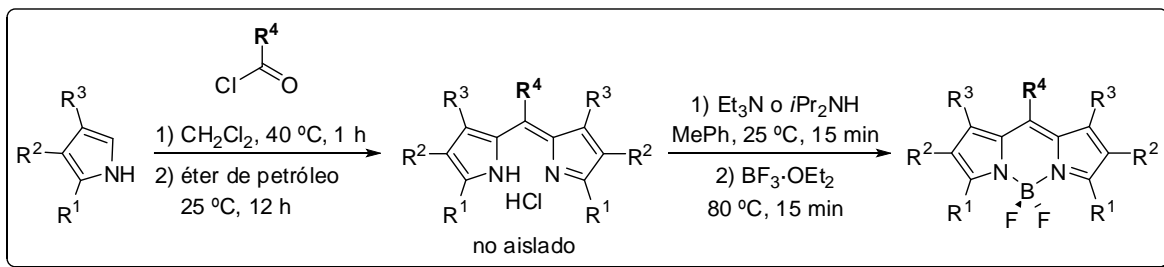


Esquema 2.1. Metodología típica para la síntesis de BODIPYs.

### 2.2.1 MÉTODOS DE SÍNTESIS DE BODIPYS

#### 2.2.1.1 Síntesis de BODIPYs a partir de pirroles y cloruros de acilo:

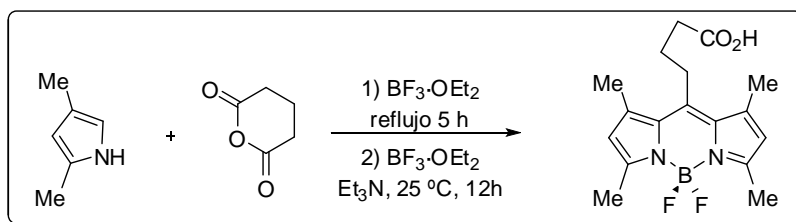
Boyer y colaboradores<sup>29 30</sup> reportaron la síntesis de BODIPYs mediante la condensación de pirroles y cloruros de acilo (Esquema 2.2). Aunque este procedimiento involucra la formación de un clorhidrato de dipirrometeno intermediario que es inestable y debe transformarse de inmediato en el producto final, la metodología permite preparar BODIPYs sustituidos en la posición C8 de manera relativamente sencilla.



**Esquema 2.2.** Condensación de pirroles y cloruros de acilo en la síntesis de BODIPYs.

### 2.2.1.2 Síntesis de BODIPYs a partir de pirroles y anhídridos:

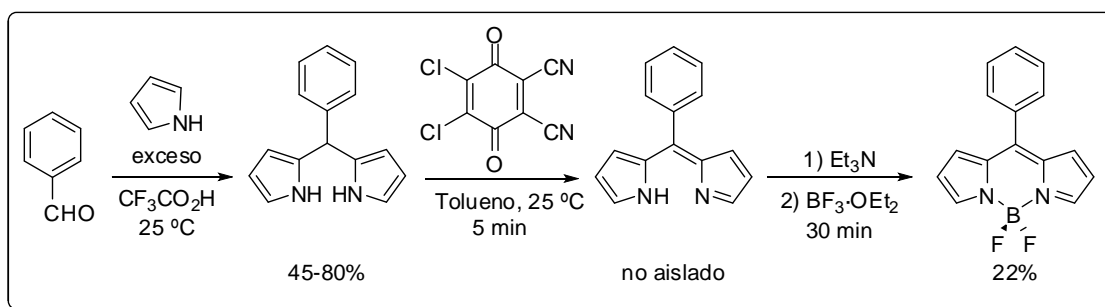
La condensación de pirrol y anhídrido glutárico reportada por Bittman y colaboradores<sup>31</sup> es una alternativa para la preparación de BODIPYs sustituidos con funcionalidad de ácido carboxílico (Esquema 2.3). Recientemente Peng y colaboradores<sup>7</sup> extendieron el método al utilizar diferentes anhídridos para preparar nuevos BODIPYs.



**Esquema 2.3.** Condensación de pirrol y anhídrido glutárico en la síntesis de BODIPYs.

### 2.2.1.3 Síntesis de BODIPYs a partir de pirroles y aldehídos:

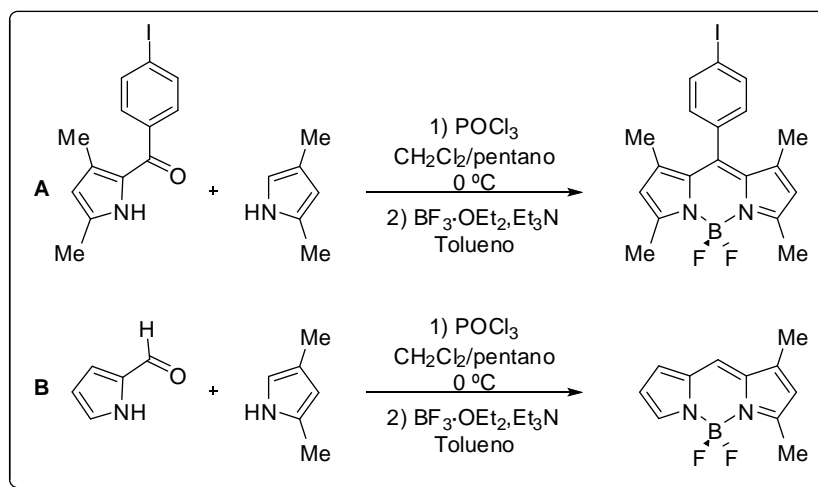
Los pirroles también pueden ser condensados con aldehídos aromáticos y después de una etapa de oxidación producen 8-aryl-BODIPYs (Esquema 2.4).<sup>32</sup> Esta metodología presenta la desventaja de emplear reactivos oxidantes como *p*-cloranil o DDQ que pueden ser incompatibles con algunos grupos funcionales sensibles a la oxidación.



**Esquema 2.4.** Condensación de pirrol y benzaldehído en la síntesis de BODIPYs.

### 2.2.1.4 Síntesis de BODIPYs a partir de cetopirroles o pirrolcarbaldehídos:

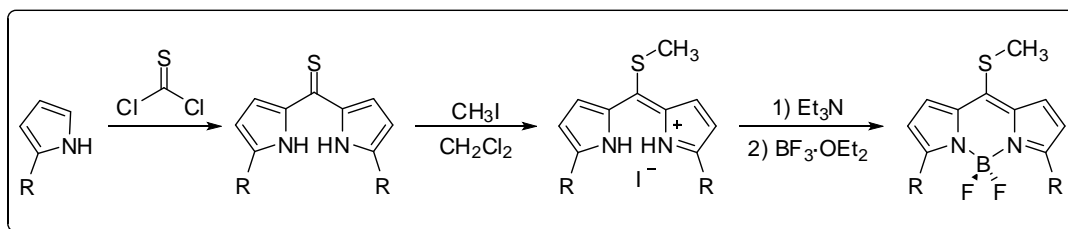
En este método se condensan un cetopirrol (o un pirrolcarbaldehído) y un pirrol para producir un BODIPY. Si los pirroles tienen el mismo patrón de sustitución el BODIPY resultante es simétrico (Esquema 2.5A<sup>33</sup>) o se puede escoger que los pirroles sean diferentes para obtener un producto asimétrico (Esquema 2.5B.<sup>34,35</sup>).



**Esquema 2.5.** Condensación de cetopirroles o carbaldehídos con pirrol.

### 2.2.1.5 Síntesis de BODIPYs a partir de pirrol y tiofosgeno:

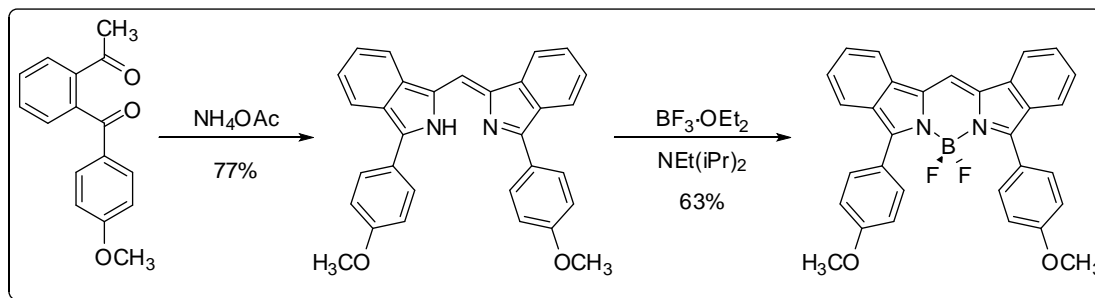
En la metodología empleada por Biellman<sup>36</sup> la reacción entre tiofosgeno y pirrol produce una tioacetona que al tratarse con ioduro de metilo genera una sal de dipirrolometeno la cual en presencia de trietilamina y etearato de trifluoruro de boro produce 8-tiometil-BODIPY (Esquema 2.6).



**Esquema 2.6.** Condensación de pirroles y tiofosgeno en la síntesis de BODIPYs

### 2.2.1.6 Síntesis de BODIPYs a partir de amoníaco y acetofenonas:

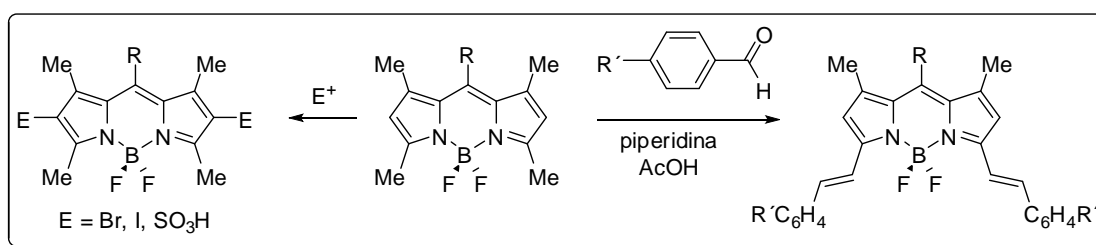
Este procedimiento, reportado por Ziessel,<sup>37</sup> es otra alternativa para la preparación de BODIPYs que implica la condensación de dicetonas aromáticas con amoníaco y la pérdida de un átomo de C como formaldehído, para formar un dipirrometeno intermediario (Esquema 2.7). Recientemente Chujo y colaboradores<sup>38</sup> aplicaron esta metodología en la preparación de BODIPYS poliméricos.



**Esquema 2.7.** Condensación de acetofenona y amoníaco en la síntesis de BODIPYs

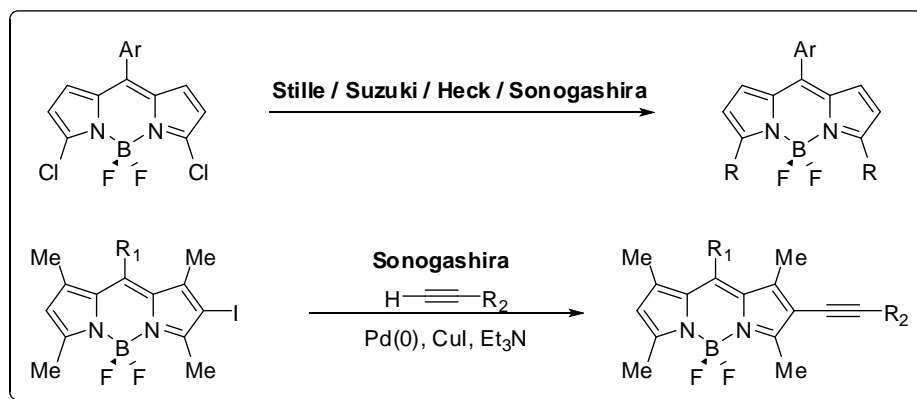
### 2.2.2 REACTIVIDAD DE LOS BODIPYS

Debido a su estabilidad, los BODIPYs toleran gran variedad de transformaciones químicas, por ejemplo, reacciones de sustitución electrofílica como la sulfonación,<sup>30</sup> bromación<sup>39</sup> ó iodación,<sup>40</sup> entre otras<sup>1</sup>. Por otra parte, los 3,5-dimetil-BODIPYs llevan a cabo fácilmente la reacción de Knoevenagel cuando los anillos pirrólicos tienen grupos metilo en posición alfa al átomo de nitrógeno. Esto se debe a que los hidrógenos de los metilos son suficientemente ácidos para ser removidos con una base y generar carbaniones que reaccionan con aldehídos aromáticos produciendo BODIPYs con sustituyentes estirilo<sup>41</sup> (Esquema 2.8).



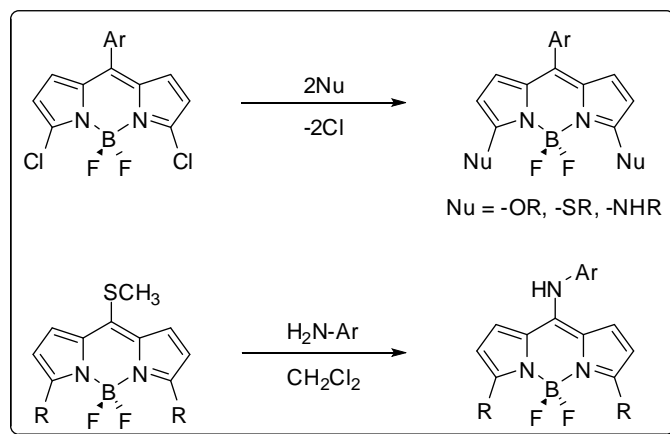
**Esquema 2.8.** Reacciones de BODIPYs 1,3,5,7,8 pentasustituidos.

Por su parte, los 3,5-dicloro BODIPYs pueden emplearse en reacciones de acoplamientos cruzados catalizadas por paladio.<sup>42,43</sup> Por ejemplo, Dehaen y colaboradores<sup>44</sup> utilizaron reacciones de Sonogashira, Heck, Stille y Suzuki para introducir alquinos, alquenos y arilos sobre los anillos pirrólicos. Otras publicaciones recientes describen la reacción de Sonogashira de iodo-BODIPYs con alquinos terminales.<sup>45-47</sup> (Esquema 2.9).



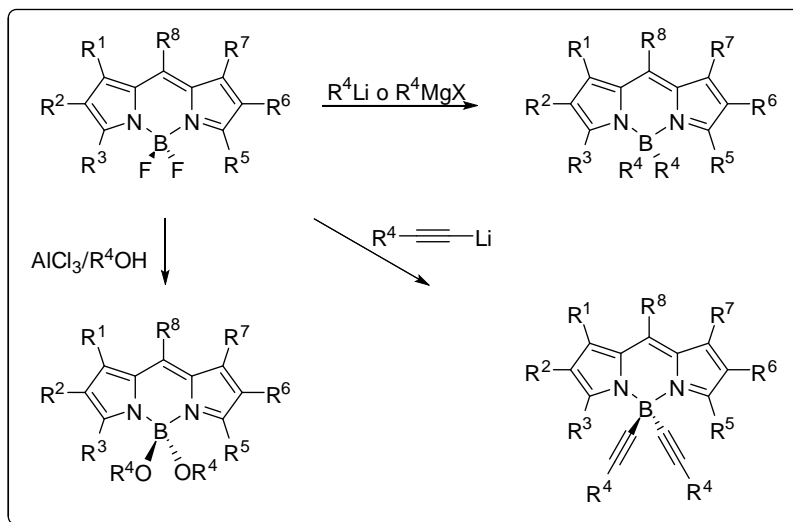
**Esquema 2.9.** Derivatización de 3,5-dicloro-BODIPYs.

Los 3,5-dicloro-BODIPYs, también se pueden modificar estructuralmente mediante reacciones de sustitución nucleofílica donde los átomos de cloro son sustituidos con nucleófilos tales como alcóxidos, tioalcóxidos y aminas.<sup>48-50</sup> Por ejemplo, Biellman<sup>36</sup> reportó la sustitución nucleofílica del grupo tiometilo en el 8-tiometil-BODIPY con aminas para producir 8-amino derivados (Esquema 2.10).



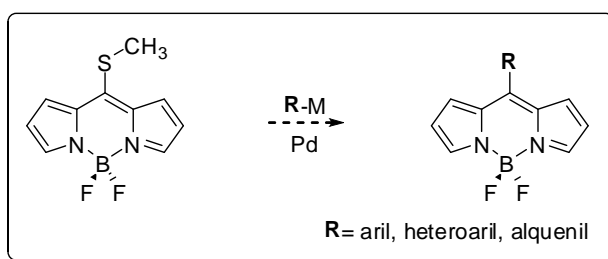
**Esquema 2.10.** Funcionalización de BODIPYs mediante reacciones de sustitución nucleofílica.

Ziessel y colaboradores<sup>51</sup> han estudiado ampliamente la sustitución de los átomos de flúor unidos al átomo de boro en el núcleo de BODIPY y la han aplicado a la introducción de grupos arilo,<sup>52</sup> alquino<sup>2,53-55</sup> y alcóxido<sup>33,56</sup> (Esquema 2.11).



**Esquema 2.11.** Sustitución de los átomos de flúor en BODIPYs.

Así pues, desde el descubrimiento<sup>4</sup> de los BODIPYs se han desarrollado diversas metodologías de síntesis para la preparación de derivados con estructuras cada vez mas complejas que sirvan para ampliar el número de aplicaciones científicas. Entre los métodos recientes con mayor potencial sintético está la reacción de Liebeskind-Srogl aplicada al 8-tiometiléter preparado por el método de Biellman<sup>36</sup> (Esquema 2.12).

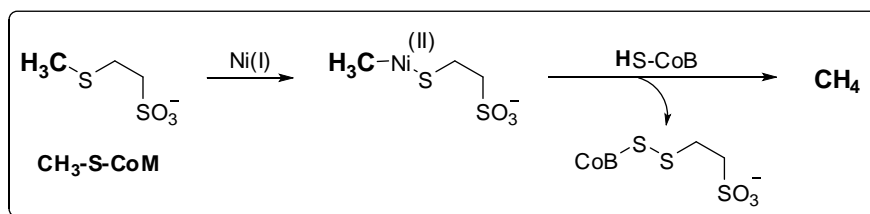


**Esquema 2.12.** Reacción de Liebeskind-Srogl. Sustitución del grupo 8-tiometil éter en BODIPYs con compuestos organometálicos catalizado por Pd.

Por medio de esta reacción es posible efectuar la sustitución del átomo de azufre por un grupo **R** (alqueno, arilo o heteroarilo) mediante el acoplamiento de un compuesto organometálico catalizado por Pd dando lugar a la sustitución en la posición **C8** por cualquier grupo que se desee. A continuación se describe en detalle esta reacción.

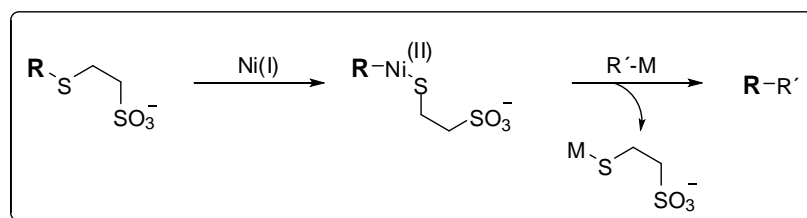
### 2.2.3 ACOPLAMIENTO DE LIEBESKIND-SROGL

El enlace C-S es muy estable y su activación juega un rol muy importante en diversos procesos biológicos.<sup>57-61</sup> En tales procesos intervienen metales tiofílicos como el níquel. Por ejemplo, en la metanogénesis<sup>62</sup> la *metil coenzima M* ó **CH<sub>3</sub>-S-CoM** produce metano. En el proceso un átomo de níquel(I) rompe el enlace **CH<sub>3</sub>-S** generando un intermediario de níquel(II) **CH<sub>3</sub>-Ni-S** el cual es protonado subsecuentemente por la coenzima B (**HS-CoB**) produciendo metano (Esquema 2.13).



**Esquema 2.13.** Activación del enlace C-S en la metanogénesis.

Liebeskind y colaboradores<sup>63</sup> pensaron que el intermediario de Ni(II) generado a partir de la adición oxidante del enlace C-S al níquel, puede ser atrapado por un reactivo organometálico de manera análoga al proceso biológico, dando origen a un acoplamiento cruzado para la formación de enlaces C-C (Esquema 2.14).

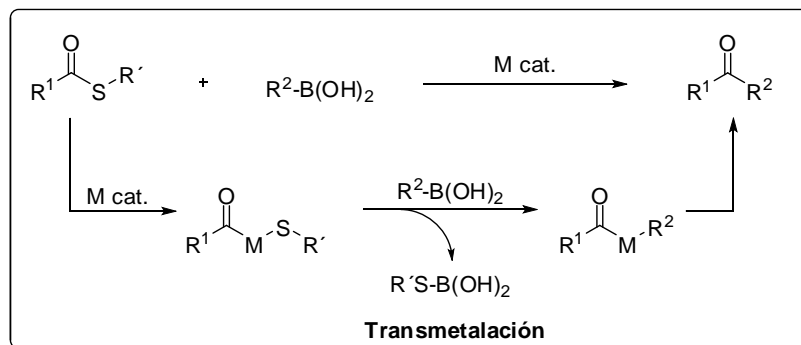


**Esquema 2.14.** Derivados de coenzima M en acoplamientos cruzados.

Con este antecedente y desde una perspectiva sintética, el grupo de Liebeskind comenzó a desarrollar la metodología para llevar a cabo el acoplamiento de compuestos organoazufrados con ácidos borónicos, dos sustratos estables y de baja toxicidad. Inicialmente, se estudió la síntesis de cetonas mediante el acoplamiento entre tioésteres y ácidos borónicos (Esquema 2.15).<sup>64</sup> Desafortunadamente, la baja tiofilia del boro

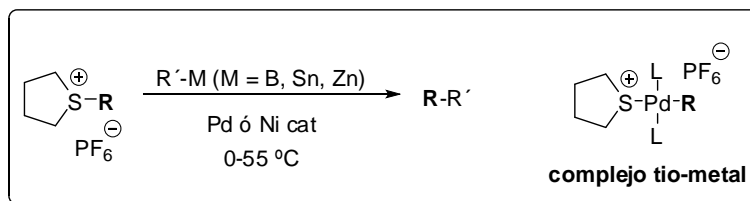


combinada con la falta de reactividad de los derivados de organoboro hacen que la etapa de transmetalación, que es fundamental en este proceso, sea difícil.



**Esquema 2.15.** Acoplamiento de tioésteres y ácidos borónicos.

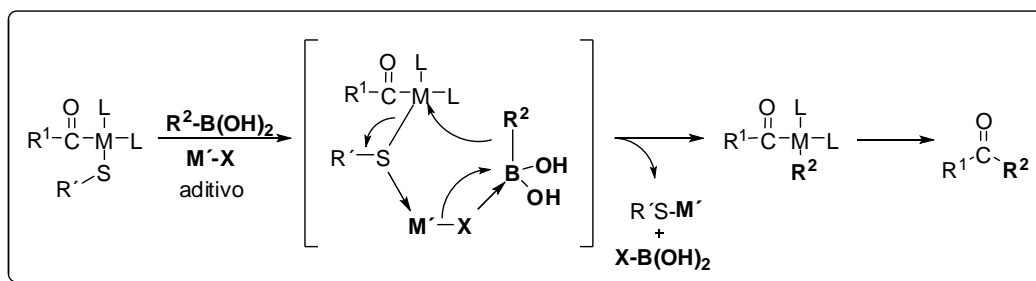
A fin de activar el enlace C-S haciendo al S un mejor grupo saliente, Liebeskind utilizó una sal de sulfonio del tetrahidrotiofeno.<sup>65,66</sup> Cuando el Pd o el Ni llevan a cabo la adición oxidante al enlace C-S de la sal de sulfonio, se produce un complejo S-metal en el cual la sal de sulfonio es un ligante lábil, de esta manera se facilita la etapa de transmetalación y se reduce el problema por la baja tiofilia del boro (Esquema 2.16).



**Esquema 2.16.** Sales de sulfonio en acoplamientos cruzados.

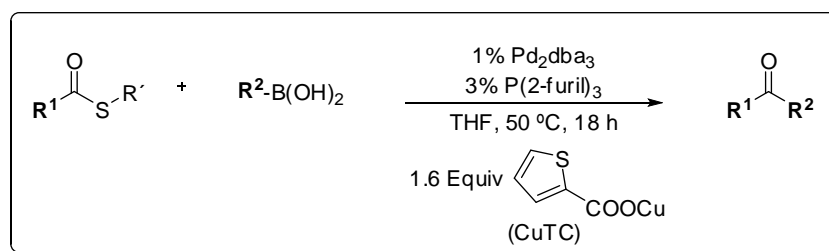
Sin embargo, surge una pregunta ¿Cómo hacer para llevar a cabo la transmetalación del sustrato (el grupo R) del ácido borónico R-B(OH)<sub>2</sub> al complejo metal-azufre M-SR' cuando se sabe que el enlace Pd-S es cinéticamente difícil de romper y la transformación es desfavorecida en términos termodinámicos? Liebeskind propuso que un aditivo M'-X podría facilitar la etapa de transmetalación si el metal M' tiene gran afinidad por el azufre y el ion X tiene gran afinidad por el boro (Esquema 2.17). Después de varios experimentos se encontró que dicho aditivo es un carboxilato de cobre (I) derivado del tiofeno (CuTC) que

cumple la función de disociar el enlace Pd-S y esto soluciona el problema en la etapa de transmetalación.



**Esquema 2.17.** Activación tiofílica/borofílica con el aditivo M'-X.<sup>63</sup>

De esta manera, Liebeskind y Srogl<sup>67</sup> desarrollaron una nueva metodología para la formación de cetonas mediante el acoplamiento de tioésteres y ácidos borónicos en una reacción catalizada por paladio y bajo condiciones de reacción tan suaves que no producen la racemización de cetonas quirales (Esquema 2.18).

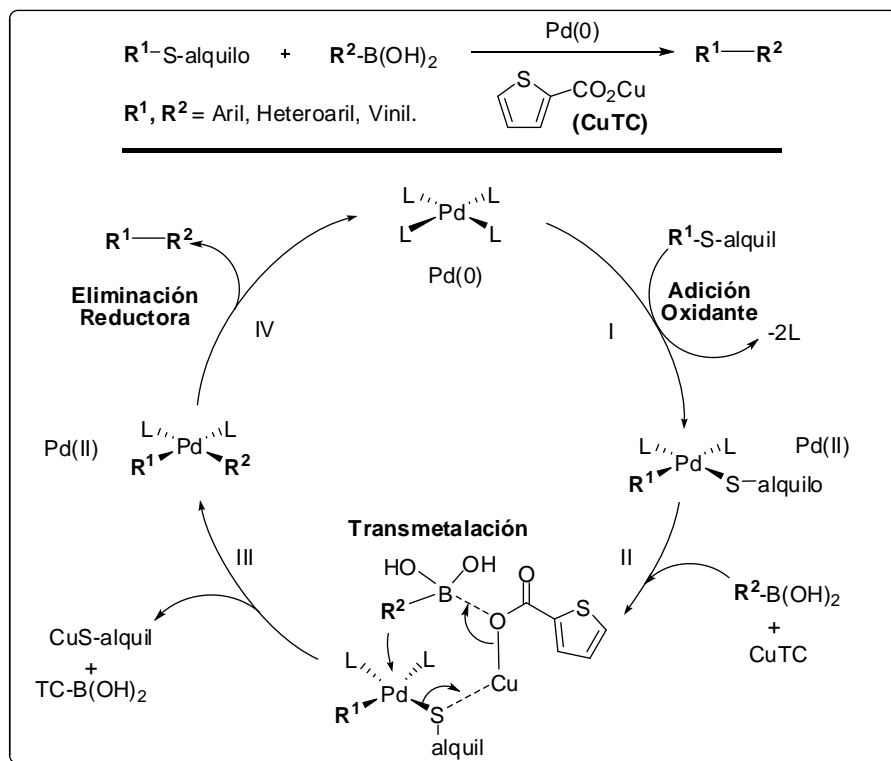


**Esquema 2.18.** Acoplamiento cruzado de Liebeskind-Srogl entre tioésteres y ácidos borónicos mediado por Cu(I) y catalizado por Pd(0).

Liebeskind y colaboradores han realizado un extenso trabajo en la aplicación y optimización del acoplamiento de tioéteres y tioésteres con ácidos borónicos y con organoestannanos, variando condiciones de reacción como la fuente de cobre, el catalizador de paladio, las fosfinas y los disolventes.<sup>68-77</sup>

#### 2.2.4 MECANISMO DE ACOPLAMIENTO DE LIEBESKIND-SROGL

La propuesta de mecanismo para la formación de enlaces C-C mediante el acoplamiento cruzado de Liebeskind-Srogl<sup>67,71</sup> se muestra en el Esquema 2.19.



**Esquema 2.19.** Mecanismo del Acoplamiento Cruzado de Liebeskind-Srogl.<sup>67</sup>

Inicialmente, la adición oxidante del catalizador de Pd(0) al tioéster ó tioéter R-S-alquil produce una especie de Pd(II) **R<sup>1</sup>-Pd(L)<sub>2</sub>-S-alquilo** (Etapa I, Esquema 2.19). Este intermediario lleva a cabo la transmetalación con un ácido borónico **R<sup>2</sup>-B(OH)<sub>2</sub>** en la presencia de un carboxilato de cobre que sirve como auxiliar. Debido a la estabilidad del enlace Pd-S y a la baja nucleofilia del ácido borónico, este proceso de transmetalación requiere del aditivo tiofen-2-carboxilato de cobre (I) (**CuTC**) que polariza el enlace Pd-S a través de la coordinación del Cu(I) al S y activa el ácido borónico mediante la quelatación del átomo de B con los átomos de O del carboxilato (Etapa II). Enseguida se liberan las sales **CuS-alquil** y **TC-B(OH)<sub>2</sub>** como subproductos y se forma el complejo de **R<sup>1</sup>-Pd(II)L<sub>2</sub>-R<sup>2</sup>** (Etapa III). Al final del ciclo catalítico la eliminación reductora en el metal genera el producto de acoplamiento **R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup>** y el Pd(II) se reduce a Pd(0) para continuar con el ciclo catalítico (Etapa IV).

### 2.3 JUSTIFICACIÓN

Las aplicaciones de los BODIPYs en diferentes áreas como Biología, Química y Física han resultado ser de enorme valor científico. Sin embargo, los BODIPYs comerciales son muy costosos y estructuralmente limitados. Debido a esto recientemente se han publicado gran variedad de trabajos donde se describe la preparación y funcionalización de BODIPYs, aunque siguen siendo escasos los métodos eficientes, particularmente los métodos para preparar BODIPYs sustituidos en la posición C-8. El método clásico para preparar BODIPYs 8-sustituidos es el reportado por Lindsey y colaboradores,<sup>32</sup> en el cual un aldehído es tratado con un exceso de pirrol bajo catálisis ácida y posteriormente el producto intermedio se oxida con DDQ. Sin embargo, los pirroles son sensibles a los ácidos y polimerizan, además, los intermediarios de síntesis están en condiciones altamente oxidantes (DDQ) y en contacto con ácidos de Lewis ( $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ) lo cual es incompatible con algunos grupos funcionales. Estas limitaciones se reflejan en rendimientos de reacción muy bajos y purificaciones tediosas que hacen que el proceso no sea del todo práctico. Una variante<sup>78</sup> en la cual se evita la etapa de oxidación con DDQ, utiliza cloruros de ácido en lugar de aldehídos, pero aún así es necesario preparar los cloruros de acilo que son altamente reactivos y requieren condiciones anhidras.

En consecuencia, existe la necesidad de desarrollar un método práctico que permita preparar BODIPYs sustituidos en C-8 bajo condiciones de reacción suaves, que sea tolerante a muchos grupos funcionales y resulte eficiente.

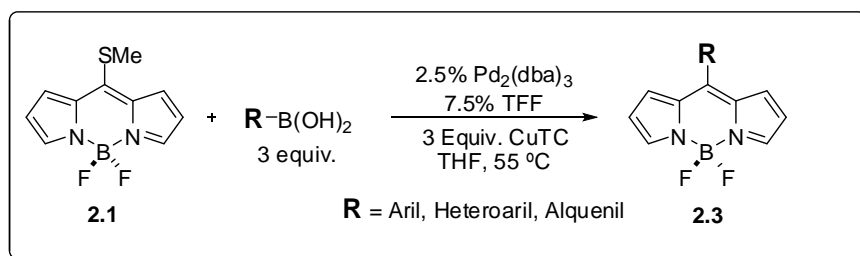
En este trabajo se planteó que la reacción de Liebeskind-Srogl aplicada a la síntesis de BODIPYS 8-sustituidos solucionaría algunos de estos problemas y permitiría preparar nuevos compuestos con mayor diversidad estructural.

#### **2.4 OBJETIVO**

El objetivo general de este trabajo es preparar, de manera eficiente y bajo condiciones de reacción suaves, BODIPYs funcionalizados en la posición C-8 empleando reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.

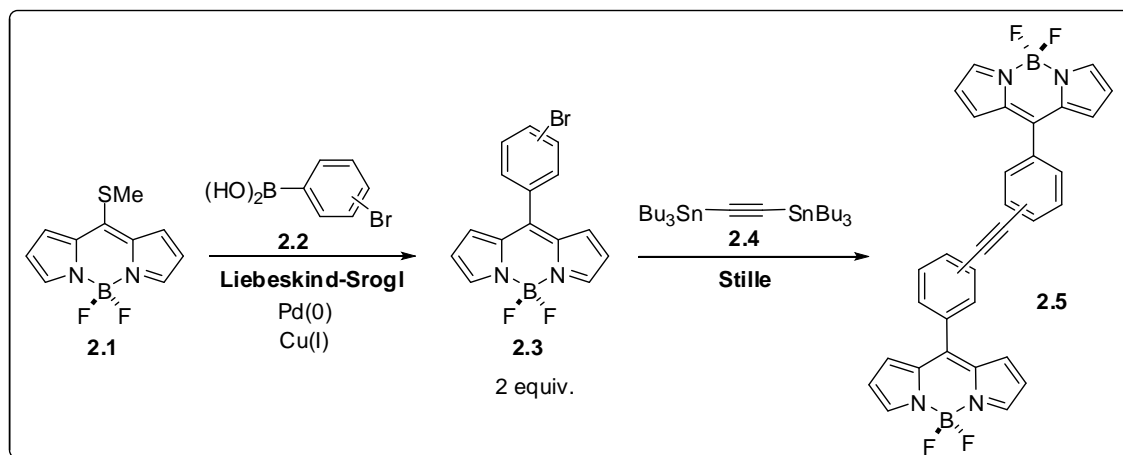
## 2.5 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Peña y colaboradores<sup>79</sup> reportaron en 2007 la aplicación de la reacción de Liebeskind-Srogl (L-S) a la síntesis de BODIPYs. El acoplamiento del 8-tiometil-BODIPY **2.1** y 3 equivalentes de ácido borónico es catalizado por Pd(0), tri-(2-furil)fosfina (TFF) y Cu(I) produce 8-aryl, heteroaryl o alquenil BODIPYs **2.3** (Esquema 2.20). Como una extensión de ese trabajo, se decidió desarrollar un método para preparar BODIPYs 8-sustituídos que a su vez pudieran ser transformados en compuestos con estructuras más complejas.



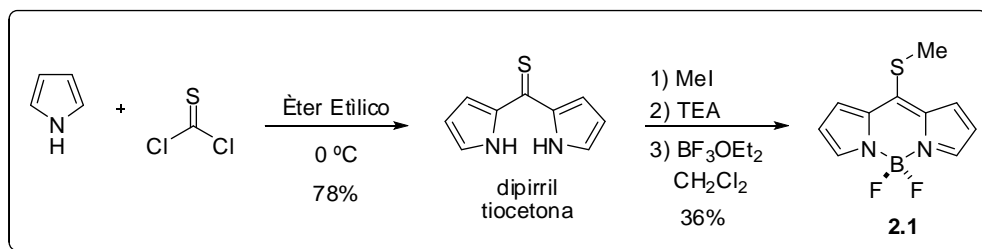
**ESQUEMA 2.20.** Reacción de Acoplamiento Cruzado de Liebeskind-Srogl en la preparación de BODIPYs sustituidos en la posición 8.

Con este antecedente se propuso una estrategia para preparar BODIPYs del tipo **2.5** (Esquema 2.21) basada en un acoplamiento de L-S entre el BODIPY **2.1** y el ácido borónico funcionalizado **2.2**. El producto de acoplamiento **2.3** aun contiene un átomo de bromo para efectuar una sustitución y es utilizado en un doble acoplamiento de Stille con el bis-estanil acetileno **2.4** para producir acetilenos disustituídos con BODIPYs **2.5**.



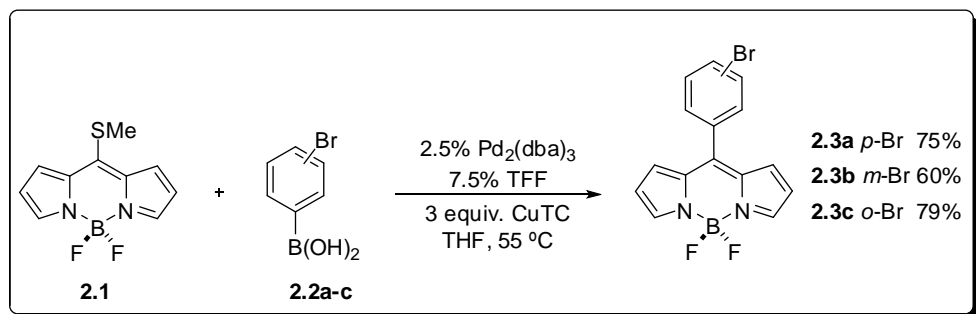
**Esquema 2.21.** Metodología para la preparación de acetilenos disustituídos con BODIPYs.

Con este objetivo se preparó inicialmente el 8-tiometil-BODIPY **2.1** por el método reportado por Biellman <sup>36</sup> (Esquema 2.22). Aunque el rendimiento total del procedimiento es bajo, esta es una secuencia de reacción corta y sencilla que emplea reactivos fácilmente disponibles y que permite obtener de manera rápida cantidades sintéticamente útiles del compuesto **2.1**.



**Esquema 2.22.** Preparación del 8-tiometil-BODIPY **2.1**.

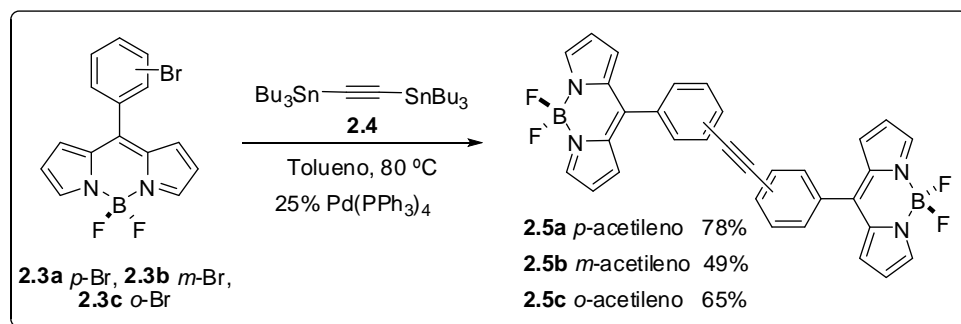
A continuación, empleando la metodología de Peña y colaboradores<sup>79</sup> se prepararon los bromo-fenil-BODIPYs **2.3** a partir del acoplamiento de **2.1** y los ácidos borónicos correspondientes **2.2** (Esquema 2.23). La obtención de los productos se corroboró mediante RMN de <sup>1</sup>H como se describe en la sección experimental.



**Esquema 2.23.** Preparación de bromofenilBODIPYs **2.3**.

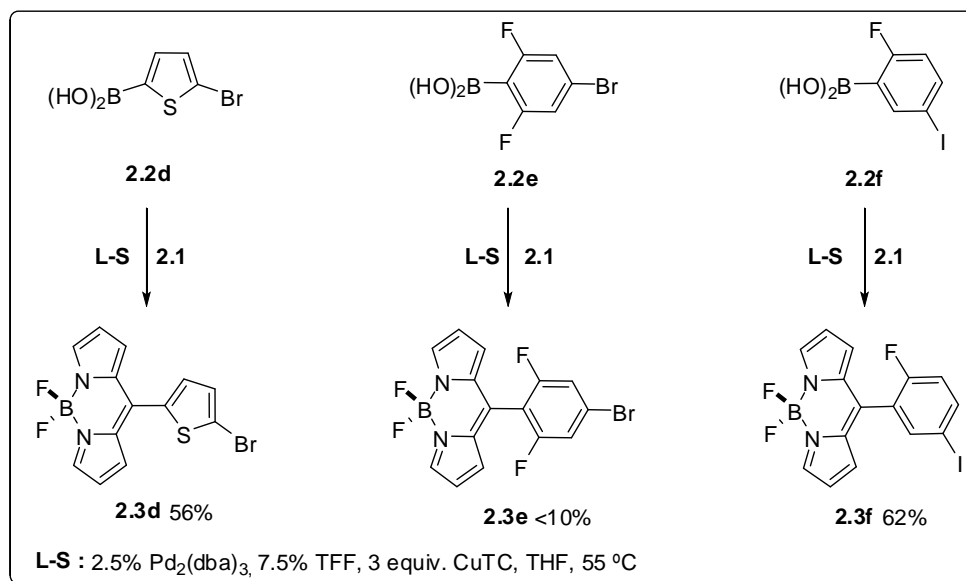
La presencia de un átomo de bromo en los BODIPYs **2.3a-c**, permite transformar estos compuestos mediante reacciones de acoplamientos cruzados.<sup>42,43</sup> De esta manera, un ensayo inicial de la reacción de Stille<sup>80</sup> entre el bisestano **2.4** y el bromuro de arilo **2.3a** produjo el BODIPY **2.5a** en buen rendimiento y nos permitió confirmar la viabilidad de preparación de otros derivados (Esquema 2.24). Así, de manera similar los compuestos **2.3b** y **2.3c**

fueron transformados en los derivados dobles **2.5b** y **2.5c** respectivamente. La obtención de los derivados **2.5** se confirmó mediante RMN de  $^{13}\text{C}$  donde se pueden identificar claramente los átomos de carbono acetilénicos entre 80 y 90 ppm.



**ESQUEMA 2.24.** Preparación de acetilenos disustituidos con BODIPYs.

Con estos resultados preliminares se decidió preparar otros derivados que contienen heteroarilos y arilos polihalogenados en el C8 del núcleo del BODIPY. De esta manera, mediante el acoplamiento de L-S del BODIPY **2.1** con los ácidos borónicos **2.2d-f** se sintetizaron los compuestos correspondientes **2.3d**, **2.3e** y **2.3f** (Esquema 2.25).

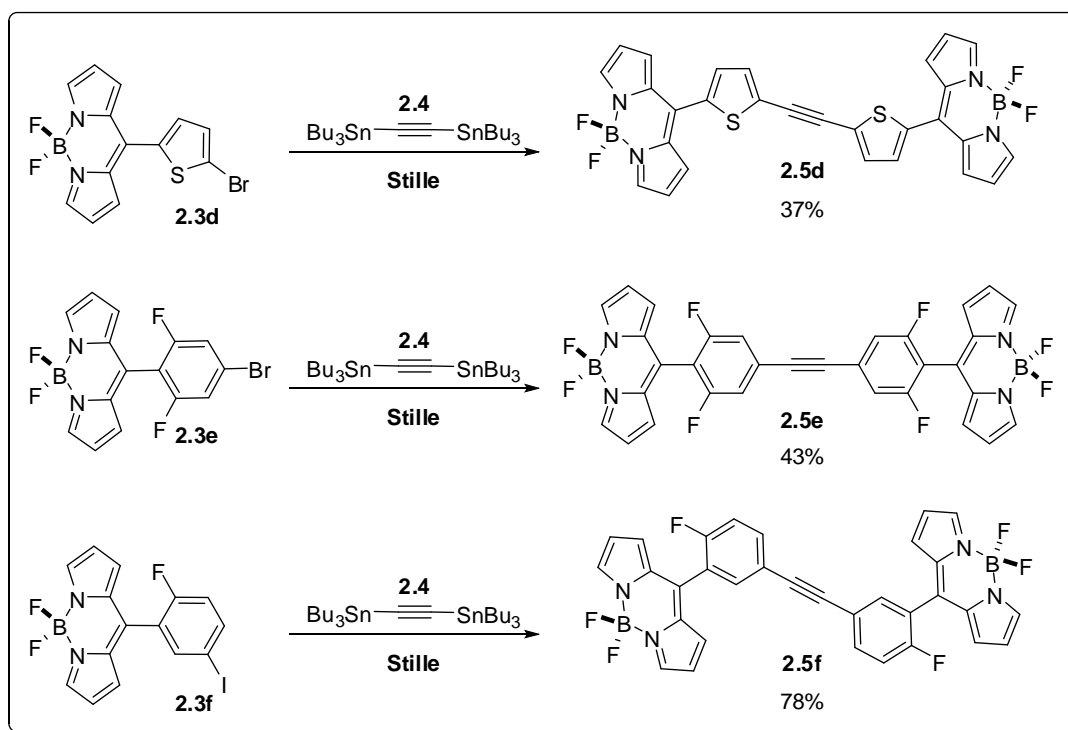


**ESQUEMA 2.25.** Síntesis de heteroaril y polihaloaril BODIPYs.



Los derivados de tiofeno **2.3d** y de fenilo **2.3f** se obtuvieron en rendimientos aceptables, sin embargo, el rendimiento de reacción para el compuesto difluorado **2.3e** resultó muy bajo. Aunque se efectuaron diversos ensayos incrementando la cantidad del sistema catalítico, aumentando el tiempo de reacción o cambiando el catalizador de paladio a Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, el rendimiento no mejoró.

Una vez preparados, los BODIPYs **2.3d-f** fueron sometidos a la reacción de Stille, bajo condiciones previamente establecidas en el grupo del profesor Peña, utilizando el bis estano **2.4**. De esta manera, se obtuvieron como se planeó, los acetilenos disubstituidos **2.5d-f** (Esquema 2.26).



**ESQUEMA 2.26.** Preparación de acetilenos disubstituidos con heteroaril y fluoro-aril BODIPYs.

Todos los compuestos que se sintetizaron en el desarrollo de este trabajo presentan fluorescencia. La variación estructural ayudará en el futuro a entender la correlación de la estructura con las propiedades ópticas de los BODIPYs. Esos estudios se realizan de manera independiente entre el profesor Eduardo Peña (Universidad de Guanajuato) y sus colaboradores y están fuera del alcance del trabajo de síntesis aquí reportado.

## 2.6 CONCLUSIONES

Se utilizó el método desarrollado por Peña y colaboradores<sup>79</sup> usando la reacción de Liebeskind-Srogl para sintetizar de manera eficiente una serie de fenil-BODIPYs **C8** sustituidos (**2.3**).

Esta metodología, a diferencia del procedimiento de Lindsey, posee valiosos atributos como condiciones de reacción suaves, compatibilidad con grupos funcionales y permite la diversidad estructural de los compuestos preparados.

Las condiciones suaves de reacción permitieron llevar a cabo una reacción de Liebeskind-Srogl con un ácido borónico conteniendo un átomo de bromo que permitió una reacción posterior de acoplamiento cruzado para extender la utilidad de la metodología de Peña a la síntesis de nuevos acetilen-BODIPYs **2.5** con rendimientos que van desde modestos hasta buenos.

## 2.7 PARTE EXPERIMENTAL

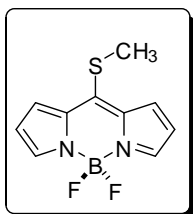
### 2.7.1 Generalidades

Todas las reacciones fueron llevadas a cabo en material de vidrio secado con pistola de calentamiento bajo atmósfera de nitrógeno, siguiendo la técnica de Schlenk, en una línea de vacío-nitrógeno. Los disolventes y los compuestos químicos líquidos fueron transferidos con jeringas hipodérmicas de plástico o con microjeringas de vidrio. Las soluciones de los compuestos estables fueron concentradas mediante un evaporador rotatorio. La purificación de los compuestos se llevó a cabo por cromatografía Flash utilizando sílica gel (malla 60-200) J. T. Baker y gradientes de los sistemas de disolventes indicados. Para la cromatografía en capa fina analítica (CCF) se utilizaron placas de sílica gel Merck F<sub>254</sub>. El tetrahidrofurano (THF) y el tolueno fueron secados sobre mallas moleculares de 4Å activadas. Los hexanos utilizados en el proceso de purificación mediante cromatografía en columna fueron destilados fraccionadamente. El diclorometano, cloroformo y acetato de etilo fueron utilizados como se recibieron, sin ninguna purificación adicional. Todos los compuestos químicos fueron adquiridos de Sigma-Aldrich.

Los espectros de infrarrojo fueron obtenidos en un espectrofotómetro 1600 series FTIR Perkin-Elmer. Los espectros de masas de alta resolución fueron obtenidos en un espectrómetro VG-70-250S por impacto electrónico a 70 eV. Los puntos de fusión de los compuestos se obtuvieron en un aparato Fisher-Johns y no están corregidos. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de hidrógeno (<sup>1</sup>H) y carbono (<sup>13</sup>C) fueron adquiridos en espectrómetros Varian Gemini 200 MHz y JEOL Eclipse 400 Mhz. El cloroformo deuterado (CDCl<sub>3</sub>) y dimetil sulfóxido (DMSO-*d*<sub>6</sub>) fueron los disolventes que se utilizaron para obtener los espectros de RMN. Se usó TMS δ= 0.0 como referencia interna para los espectros de hidrógeno. Para los espectros de carbono se usó como referencia interna CDCl<sub>3</sub> δ= 77.2 y DMSO-*d*<sub>6</sub> δ= 39.5. Los datos de RMN <sup>1</sup>H se darán en el siguiente orden: desplazamiento químico δ (en ppm), multiplicidad y constantes de acoplamiento (*J*, en Hertz), y el número de protones para los que integra esa señal.

### 2.7.2 Procedimiento para la síntesis del 8-(Tiometil)-4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (8-tiometil-BODIPY):

A una solución de pirrol 5.2 mL (74.4 mmol, 2.1 equiv.) en THF anhidro (50.0 mL) a 0 °C se le adicionó gota a gota tiosfeno 2.7 ml (34.8 mmol, 1.0 equiv.). La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 12 h, pasado este tiempo y ya sin agitación se le adicionó una solución saturada de NaCl (50.0 mL), éter etílico (50.0 mL) y la mezcla de reacción se filtró. La parte líquida se extrajo con éter etílico (3 x 20.0 mL); los extractos orgánicos se mezclaron y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y finalmente el disolvente se removió a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna empleando sílica gel y gradientes de AcOEt/hexanos, para dar 4.82 g, 78% de rendimiento de dipiriltiocetona como un sólido púrpura brillante. Posteriormente se disolvió esta tiocetona (1.00 g, 5.7 mmol, 1.0 equiv.) en diclorometano anhidro (5.0 mL) y se le adicionó gota a gota y a temperatura ambiente, yoduro de metilo 1.77 mL (28.4 mmol, 5.0 equiv.) bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó durante 24 horas. Transcurrido este tiempo, bajo atmósfera de N<sub>2</sub> y a temperatura ambiente se adicionó trietilamina 2.0 mL (14.1 mmol, 2.5 equiv.) y la mezcla se agitó durante 30 minutos, posteriormente se adicionó gota a gota dietil etearato trifluoruro de boro 1.8 mL (14.1 mmol, 2.5 equiv.) y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Finalmente el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna empleando sílica gel y gradientes de AcOEt/hexanos, para dar 8-tiometil-BODIPY **2.1** como un sólido naranja.

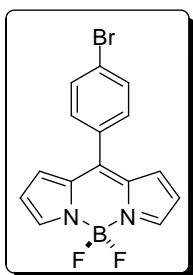


#### 8-(Tiometil)-4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (2.1):

Sólido naranja (483 mg, 2.0 mmol, 36 % rendimiento), pf 88-90 °C;  
<sup>1</sup>HMRN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.80 (s, 2H), 7.42 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 6.54 (d, *J* = 3.4 Hz, 2H), 2.92 (s, 3H).

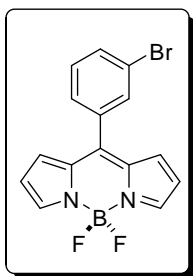
### 2.7.3 Procedimiento general para la reacción de acoplamiento cruzado de Liebeskind-Srogl del 8-Tiometil-BODIPY (2.1) con ácidos borónicos:

En un tubo Schlenk previamente purgado y bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se adicionó 8-tiometil-BODIPY (**2.1**) 45 mg (0.19 mmol, 1.0 equiv.), ácido borónico (0.57 mmol, 3.0 equiv.) y 6.0 mL de THF anhidro. La solución se agitó y se removió el oxígeno mediante burbujeo de N<sub>2</sub> durante 10 min. Pasado este tiempo, bajo atmósfera de N<sub>2</sub> se adicionó CuTC 108.1 mg (0.57 mmol, 3.0 equiv.), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> 4.3 mg (0.005 mmol, 0.025 equiv.) y TFF 3.3 mg (0.014 mmol, 0.075 equiv.). La mezcla se agitó a 55 °C. El avance de la reacción se siguió mediante CCF. Cuando el reactivo limitante (**2.1**) se consumió, se evaporó el disolvente bajo presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía en columna utilizando gradientes de AcOEt/hexano para dar el producto **2.3** puro. Para propósitos de caracterización, los productos sólidos se recrystalizaron de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éter de petróleo.



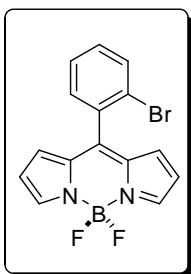
#### **8-(4-bromofenil)-4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (2.3a):**

Sólido naranja (49.2 mg, 75%); pf 202-203 °C; R<sub>f</sub> = 0.50 (30% AcOEt/hexanos); IR (KBr): 3133, 3109, 1569, 1541, 1414, 1398, 1384, 1260, 1155, 1117, 1082, 1048, 977 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.96 (s, 2H), 7.69 (dd, *J* = 6.6 Hz, *J* = 2.0, 2H), 7.45 (dd, *J* = 6.8 Hz, *J* = 2.0 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 4.0, 2H), 6.57 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H); <sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 146.0, 144.8, 134.9, 132.8, 132.0, 131.5, 125.7, 119.0; MSAR *m/z* calculado para C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>BBBrF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>: 346.0088, encontrado 346.0088.



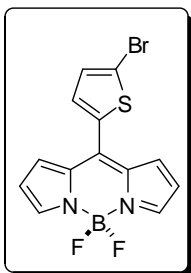
#### **8-(3-bromofenil)-4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (2.3b):**

Sólido naranja (39.6 mg, 60%); pf 135 °C; R<sub>f</sub> = 0.70 (40% AcOEt/hexanos); IR (KBr) 1564, 1543, 1414, 1385, 1079, 985 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.96 (s, 2H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.52-7.37 (m, 2H), 6.92 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 6.57 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H); <sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 145.3, 145.0, 135.8, 135.0, 133.9, 133.1, 131.6, 130.2, 129.2, 122.8, 119.1; MSAR *m/z* calculado para C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>BBBrF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>: 346.0088, encontrado 346.0094.



**8-(2-bromofenil)-4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (2.3c):**

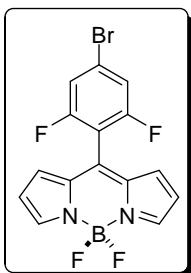
Sólido naranja (52.1 mg, 79%); pf 150-152 °C;  $R_f = 0.30$  (20% AcOEt/hexanos); IR (KBr) 3111, 2929, 1569, 1411, 1387, 1257, 1108, 1068, 938, 741  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.95 (s, 2H), 7.76-7.71 (m, 1H), 7.47-7.37 (m, 3H), 6.72 (d,  $J = 4.0$ , 2H), 6.51 (d,  $J = 4.4$ , 2H);  $^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  145.2, 145.0, 135.4, 134.6, 133.5, 131.4, 131.3, 131.2, 127.2, 122.8, 119.0; MSAR  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{BBrF}_2\text{N}_2$ : 346.0088, encontrado 346.0096.



**8-(5-bromotiofen-2-il)-4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-Indaceno**

**(2.3d):** Sólido rojo (37.5 mg, 56%); pf 110 °C;  $R_f = 0.40$  (20%

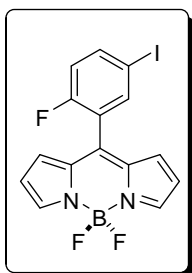
AcOEt/hexanos); IR (KBr) 3106, 1545, 1411, 1386, 1264, 1119, 1082, 966, 770, 731  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.93 (s, 2H), 7.31 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 3H), 6.59-6.57 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  144.5, 138.1, 136.0, 134.2, 133.3, 131.4, 131.4, 119.4, 119.0; MSAR  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{BBrF}_2\text{N}_2\text{S}$ : 352.9731, encontrado 352.9730.



**8-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-**

**diaza-s-indaceno (2.3e):** Sólido rojo oscuro (7.3 mg, 10%);  $R_f = 0.46$

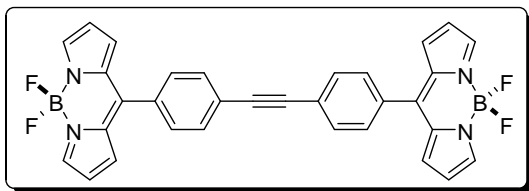
(20% AcOEt/hexanos); IR (KBr.): 3118, 3091, 1619, 1582, 1563, 1412, 1389, 1264, 1160, 1107, 1083, 1045, 978  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.95 (s, 2H), 7.30 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 6.81 (d,  $J = 4.0$  Hz, 2H), 6.54 (d,  $J = 4.2$  Hz, 2H).



**8-(2-fluoro-5-iodofenil)-4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (2.3f):** Sólido rojo (48.6 mg, 62%); pf 143-145 °C;  $R_f = 0.46$  (20% AcOEt/hexanos); IR (KBr) 3130, 3101, 1569, 1547, 1412, 1387, 1259, 1106, 1071, 1040, 986  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.94 (s, 2H), 7.88-7.74 (m, 2H), 7.03 (t,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 4.0$  Hz, 2H), 6.54 (d,  $J = 4.2$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159.7 (d,  $J = 251.5$  Hz), 145.6, 141.3 (d,  $J = 7.6$  Hz), 140.3, 138.4, 135.1, 131.3, 123.9 (d,  $J = 15.9$  Hz), 119.3, 118.7 (d,  $J = 22.7$  Hz), 86.9 (d,  $J = 3.8$  Hz).

#### 2.7.4 Procedimiento general para la reacción de acoplamiento cruzado de Stille de los 8-(halo-aril)BODIPYs con bis-(tributylestanil)acetileno:

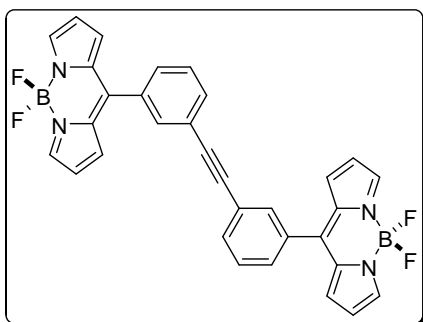
En un tubo Schlenk previamente purgado y bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , se adicionó 8-(halo-aril)-BODIPY **3** (42.5  $\mu\text{mol}$ , 2.5 equiv.),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  2.4 mg (2.1  $\mu\text{mol}$ , 0.125 equiv.) y 1.6 mL de tolueno anhidro. La solución se agitó y se removió el oxígeno mediante burbujeo de  $\text{N}_2$  durante 10 minutos. Pasado este tiempo, bajo atmósfera de  $\text{N}_2$  se adicionó bis-(tributylestanil)acetileno 9  $\mu\text{L}$  (17.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0 equiv). La mezcla se agitó a 80 °C bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ . El avance de la reacción se siguió mediante CCF. En el caso de las reacciones que mostraron materiales de partida sin avance en la reacción ( luego de 1-3 h), se adicionó nuevamente  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  2.4 mg (2.1  $\mu\text{mol}$ , 0.125 equiv). Cuando la reacción terminó (1-4 h después de la segunda adición del catalizador de Pd), el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía en columna utilizando gradientes de AcOEt/hexano para dar el producto **5** puro. Para propósitos de caracterización, los productos sólidos fueron recristalizados de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /éter de petróleo.



***Bis-(4-(4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen-8-il)fenil)-acetileno (2.5a):***

Sólido rojo oscuro (7.4 mg, 78%); pf 195 °C descompone;  $R_f = 0.34$  (30% AcOEt/hexanos);

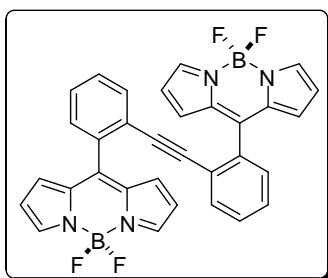
IR (KBr): 3113, 2926, 1560, 1534, 1413, 1387, 1258, 1154, 1113, 1075, 1046, 980  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.97 (s, 4H), 7.73 (d,  $J = 8.4$  Hz, 4H), 7.61 (d,  $J = 8.2$  Hz, 4H), 6.95 (d,  $J = 4.2$  Hz, 4H), 6.58-6.57 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  146.4, 144.7, 134.9, 134.2, 131.9, 131.6, 130.8, 125.7, 119.0, 91.1.



***Bis-(3-(4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen-8-il)fenil)-acetileno (2.5b)***

Sólido rojo oscuro (4.7 mg, 49%); pf 204 °C descompone;  $R_f = 0.32$  (30% AcOEt/hexanos); IR (KBr): 3115, 1552, 1412, 1385, 1258, 1150, 1110, 1072, 1048, 959  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.96 (s, 4H), 7.77-7.74 (m, 4H), 7.56-

7.54 (m, 4H), 6.95 (d,  $J = 4.0$  Hz, 4H), 6.57-6.56 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  146.1, 144.9, 135.1, 134.4, 133.9, 133.4, 131.7, 130.7, 128.9, 123.5, 119.0, 89.7.

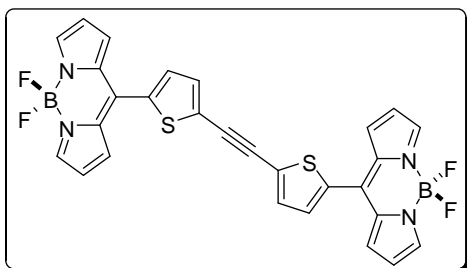


***Bis-(2-(4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen-8-il)fenil)-acetileno (2.5c)***

Sólido rojo oscuro (6.2 mg, 65%); pf 200 °C descompone;  $R_f = 0.34$  (30% AcOEt/hexanos); IR (KBr): 3122, 2961, 1565, 1543, 1411, 1387, 1258, 1156, 1108, 1074, 980  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.93 (s, 4H), 7.42-7.37

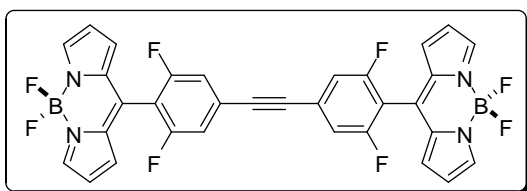
(m, 6H), 7.14-7.10 (m, 2H), 6.77 (d,  $J = 4.2$  Hz, 4H), 6.47 (d,  $J = 4.0$  Hz, 4H);  $^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  145.6, 144.6, 135.6, 135.4, 133.1, 131.8, 130.2, 128.3, 123.0, 118.6, 92.7.





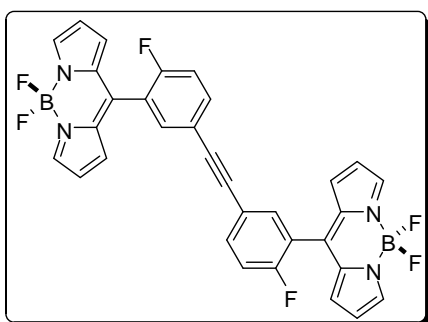
**Bis-(5-(4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen-8-il)tiofen-2-il)-acetileno (2.5d)** Sólido rojo oscuro (3.6 mg, 37%); pf 160 °C descompone;  $R_f = 0.29$  (30% AcOEt/hexanos); IR (KBr): 3124, 1548, 1530, 1451, 1408, 1387, 1263, 1116, 1084, 1052, 969,

769, 727  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.95 (s, 4H), 7.52-7.46 (m, 4H), 7.29 (d,  $J = 4.2$  Hz, 4H), 6.61-6.60 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  144.7, 138.1, 136.9, 134.5, 133.6, 133.0, 131.4, 128.2, 119.2, 89.2.



**Bis-(4-(4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen-8-il)-3,5-difluorofenil)-acetileno (2.5e)** Sólido rojo oscuro (4.6 mg, 43%); pf 228 °C descompone;  $R_f = 0.32$  (30% AcOEt/hexanos.);

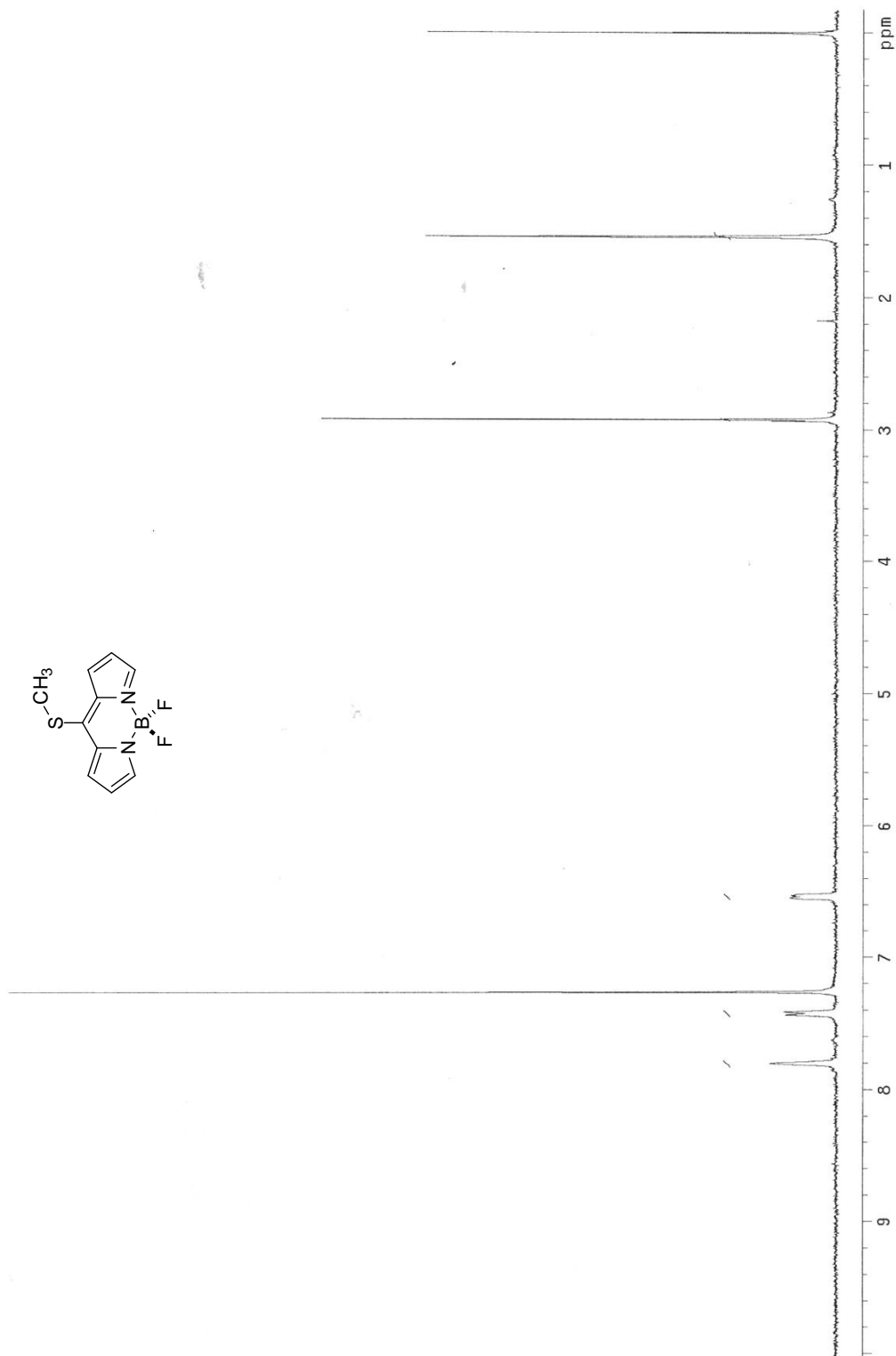
IR (KBr): 3113, 1627, 1571, 1414, 1387, 1256, 1155, 1106, 1071, 1037, 983  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.97 (s, 4H), 7.28 (d,  $J = 7.4$  Hz, 4H), 6.85 (d,  $J = 4.4$  Hz, 4H), 6.55 (d,  $J = 4.0$  Hz, 4H).



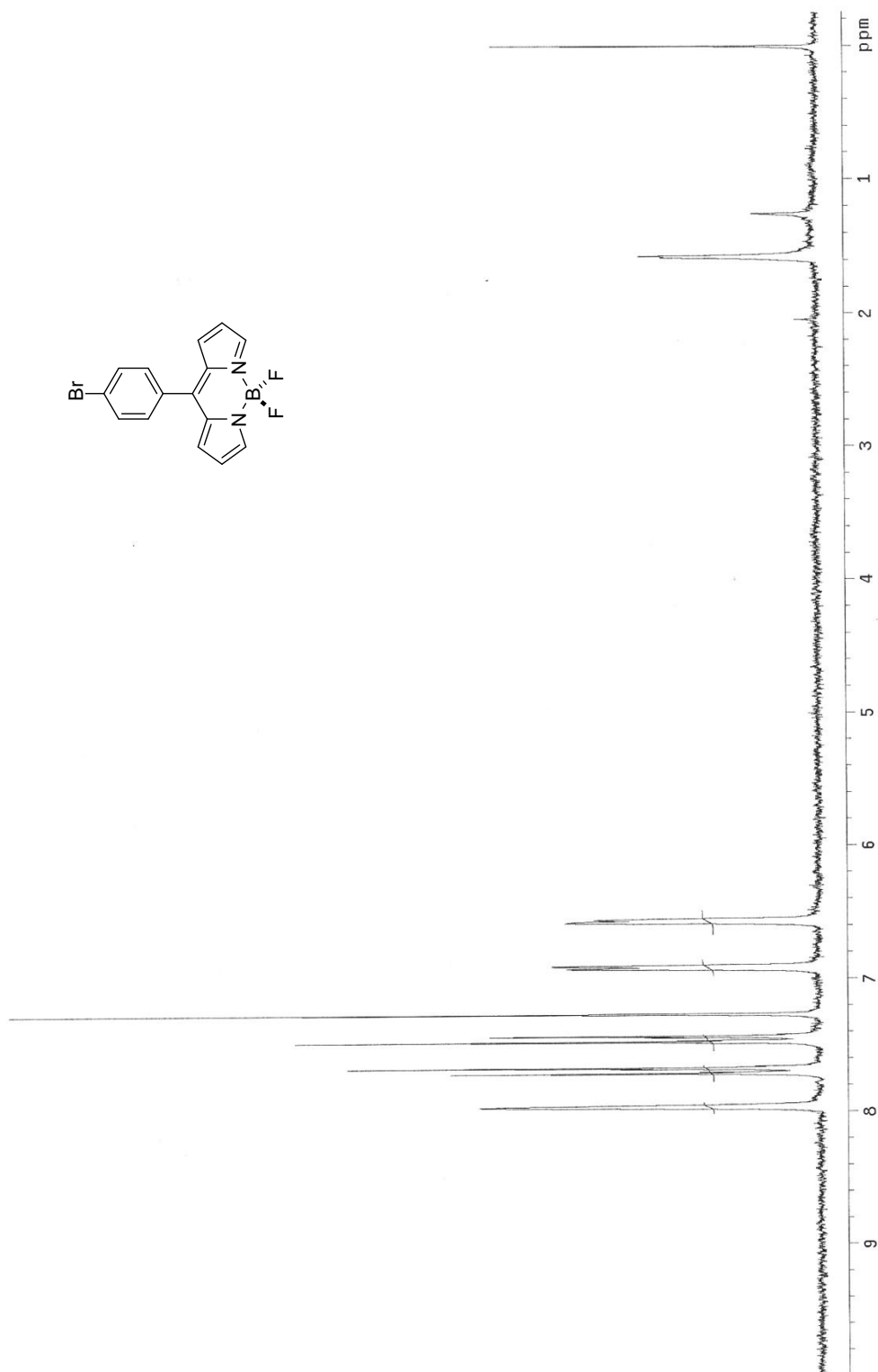
**Bis-(3-(4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen-8-il)-4-fluorofenil)-acetileno (2.5f)** Sólido rojo (7.9 mg, 78%); pf 180 °C descompone; CCF (30% AcOEt/hexanos,  $R_f = 0.29$ ); IR (KBr): 3115, 1560, 1501, 1413, 1388, 1259, 1107, 1074, 1040, 960  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.96 (s, 4H), 7.73-7.61 (m, 4H), 7.31-7.22 (m, 2H), 6.87 (d,  $J = 4.0$  Hz, 4H), 6.56-6.54 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ );<sup>81</sup>  $\delta$  159.8 (d,  $J = 250.0$  Hz), 147.0, 139.3, 136.6 (d,  $J = 8.4$  Hz), 136.1, 135.4, 132.4, 121.9 (d,  $J = 16.8$  Hz), 120.7, 119.7, 118.1 (d,  $J = 22.9$  Hz), 89.2.

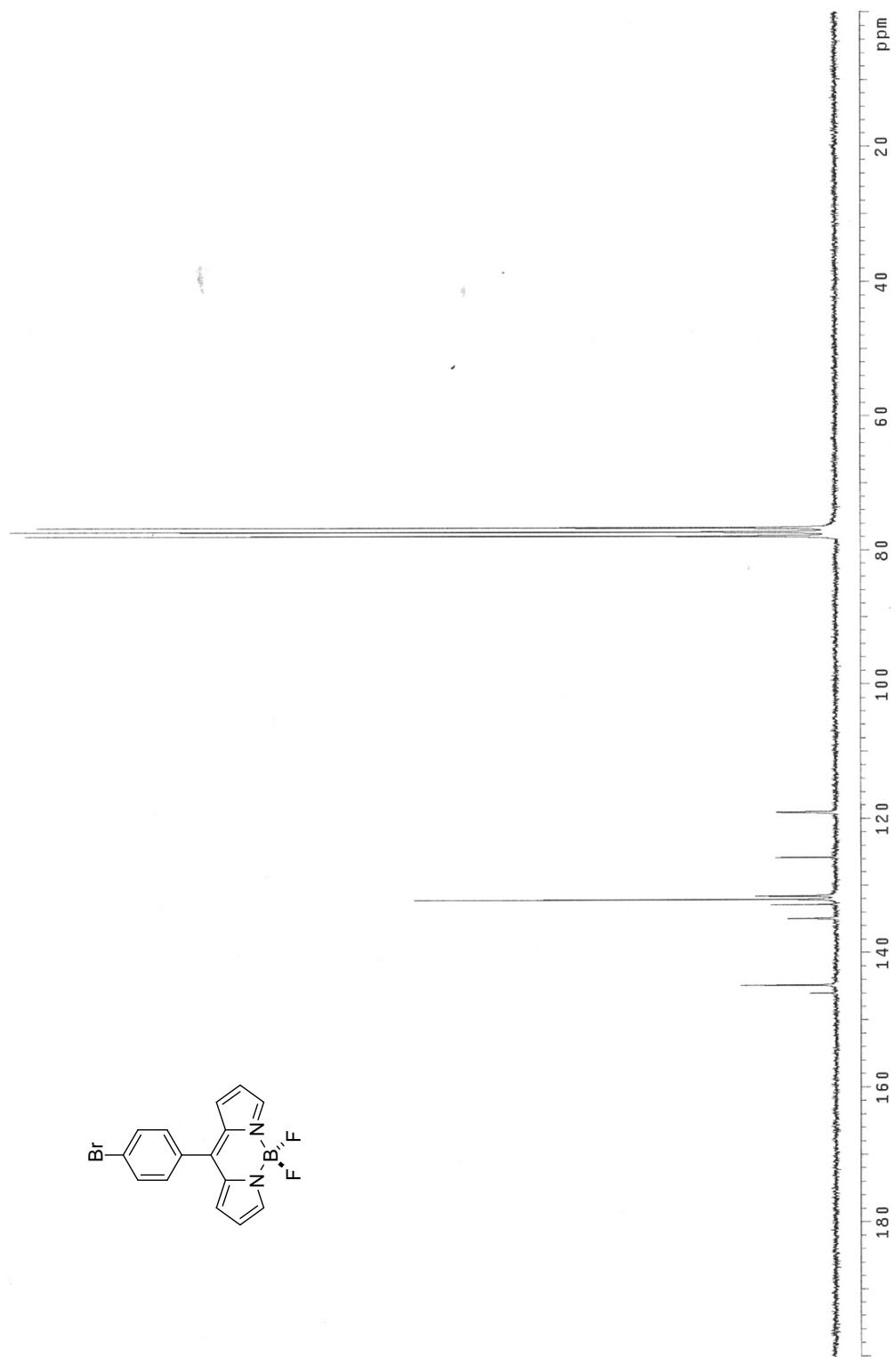
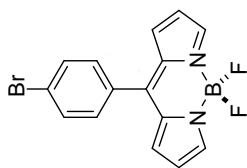
**2.8 ESPECTROS DE RMN DE  $^1\text{H}$  Y  $^{13}\text{C}$**



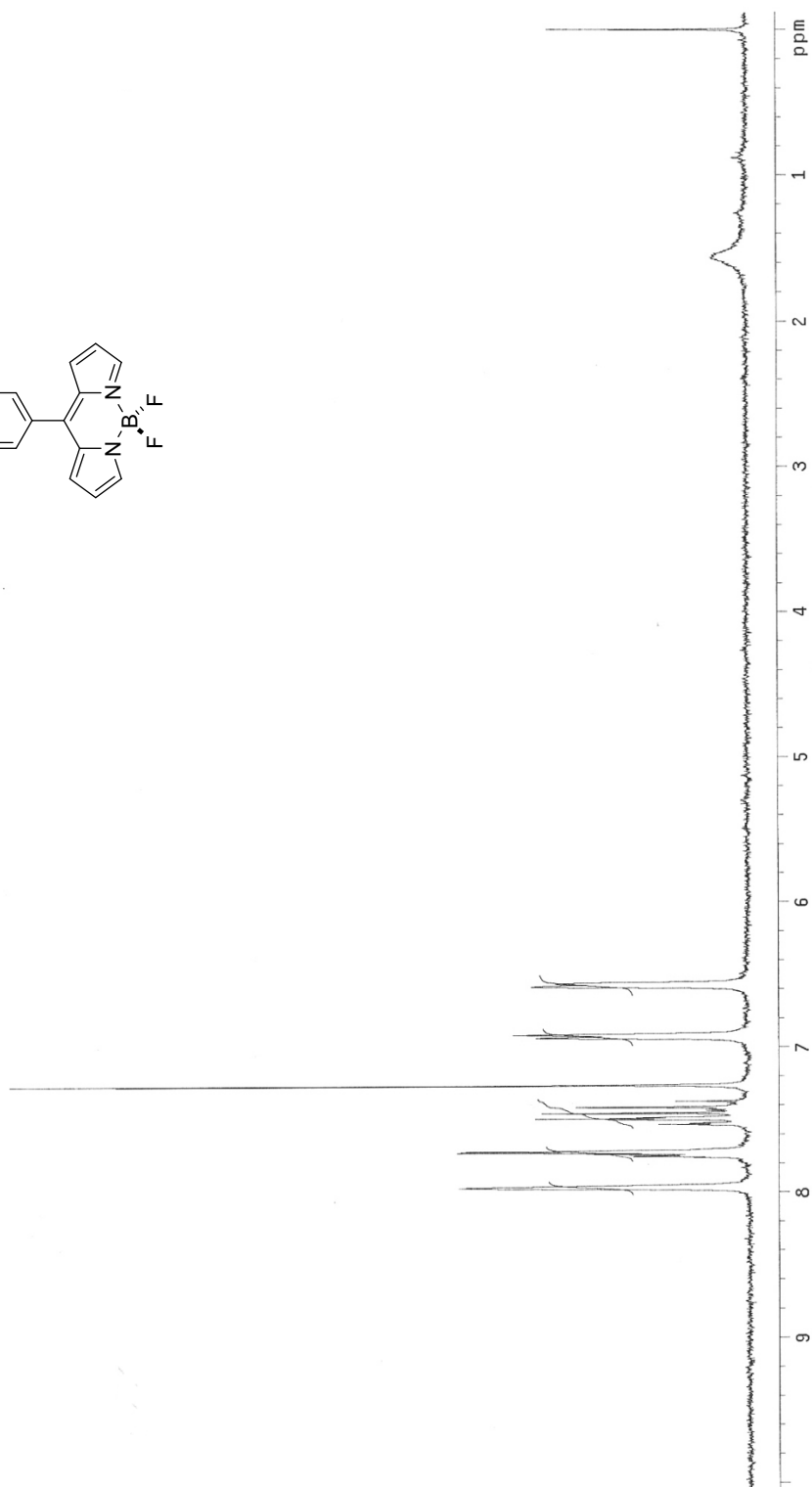
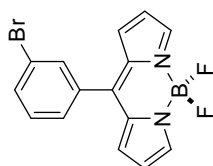
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **2.1** en CDCl<sub>3</sub> a 200 MHz



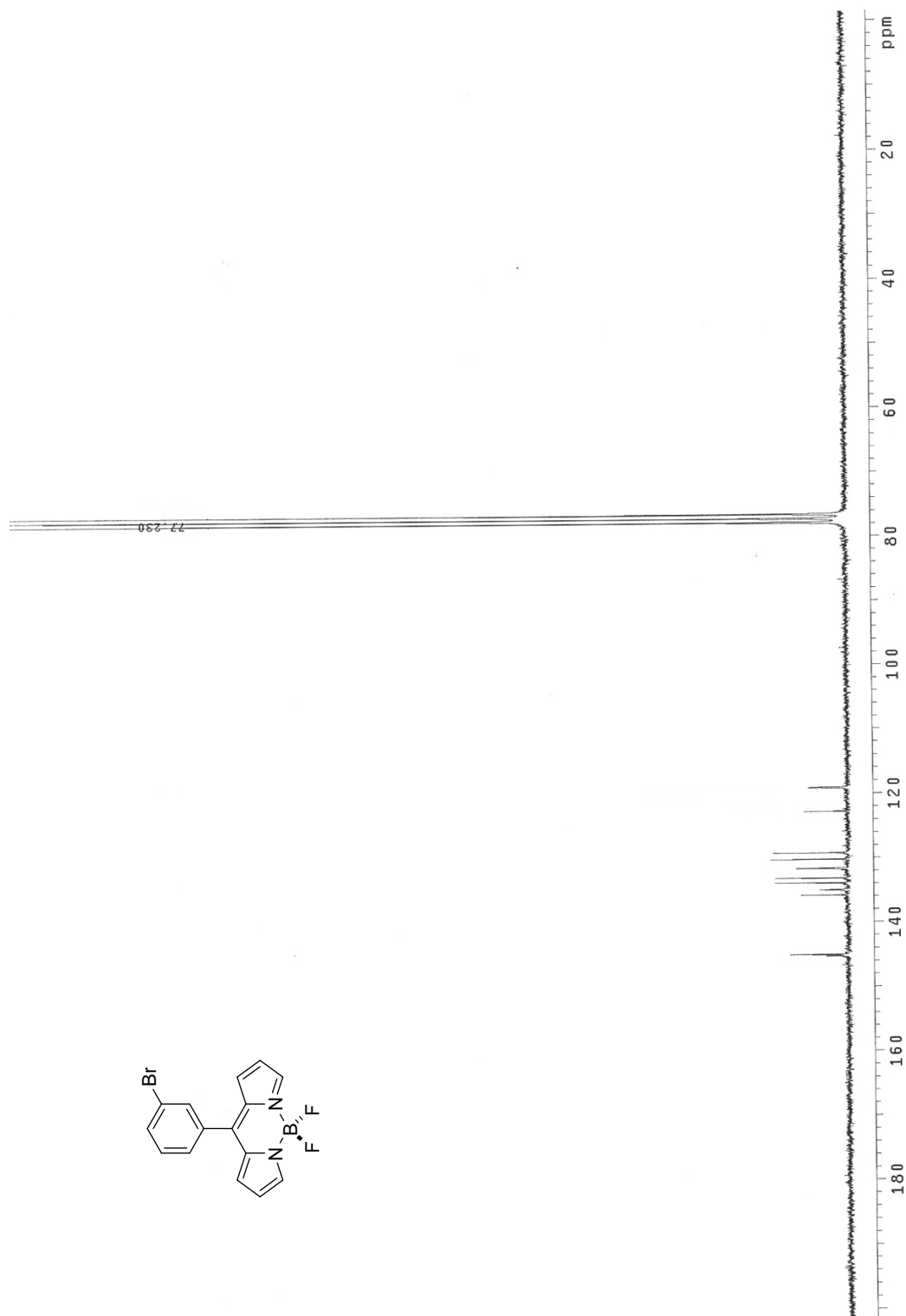
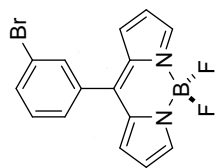
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **2.3a** en  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



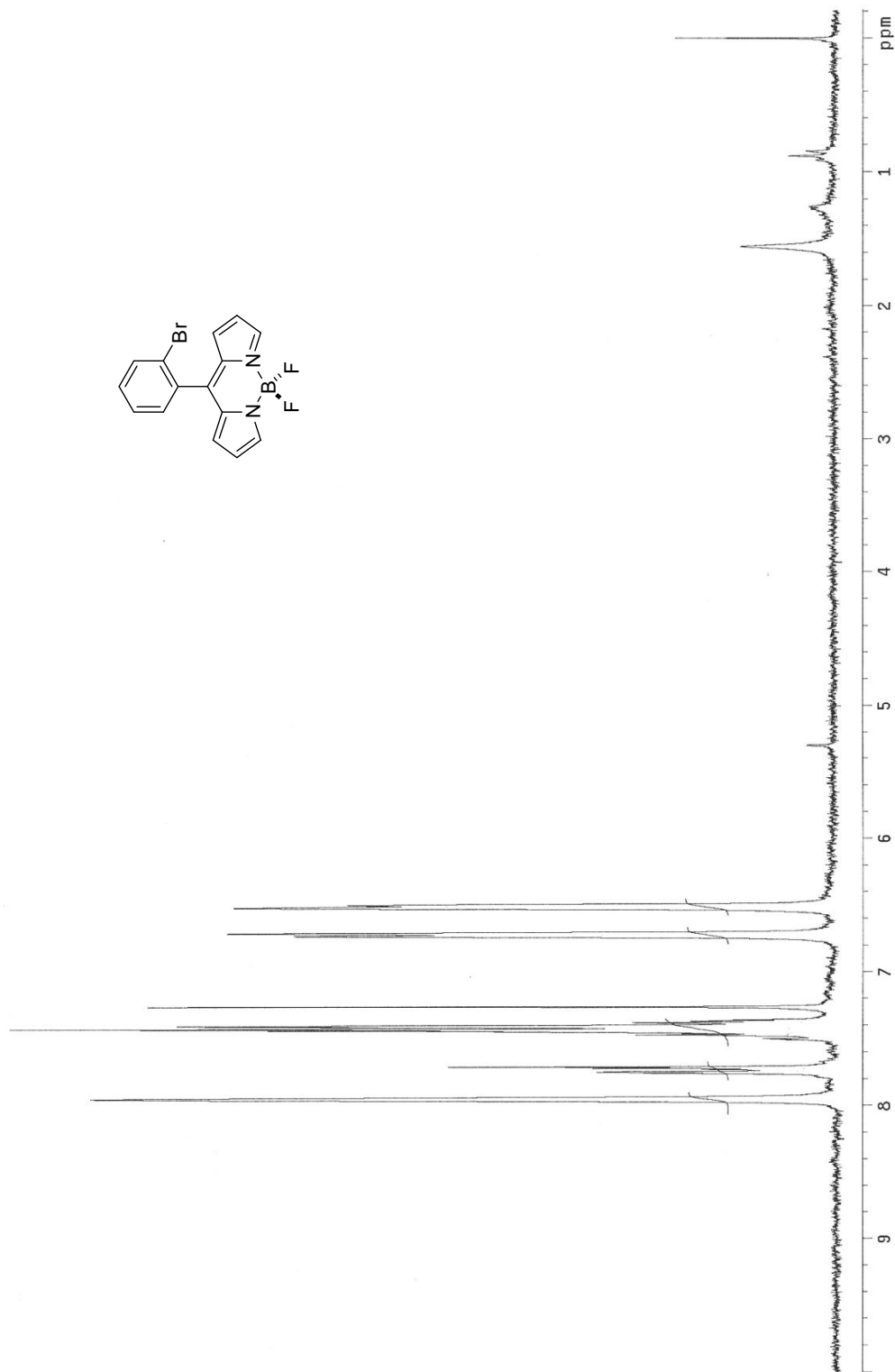
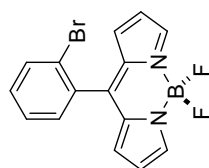
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **2.3a** en  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz



Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **2.3b** en CDCl<sub>3</sub> a 200 MHz

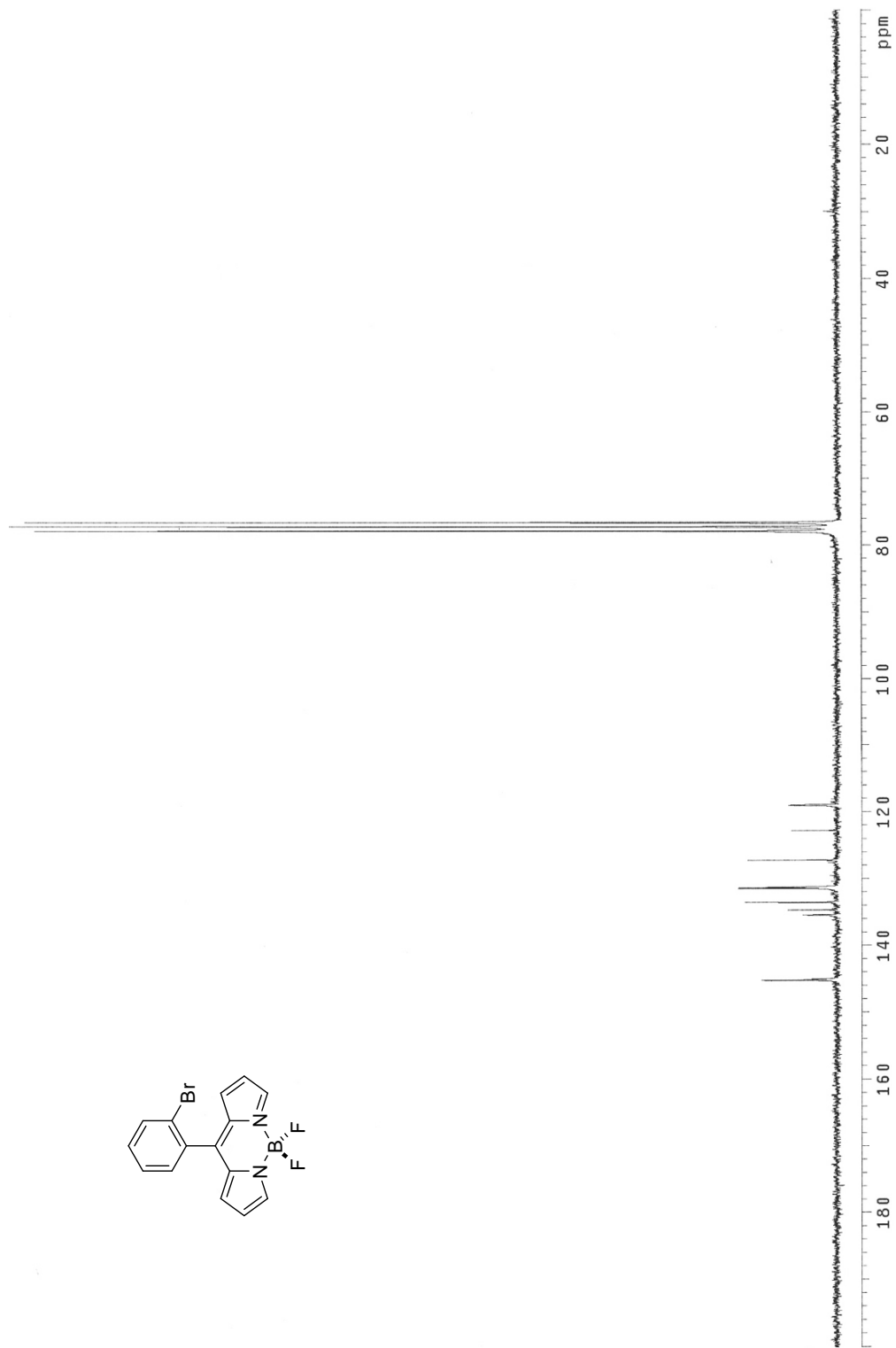
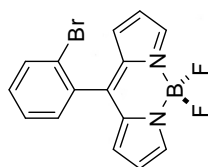


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **2.3b** en  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz

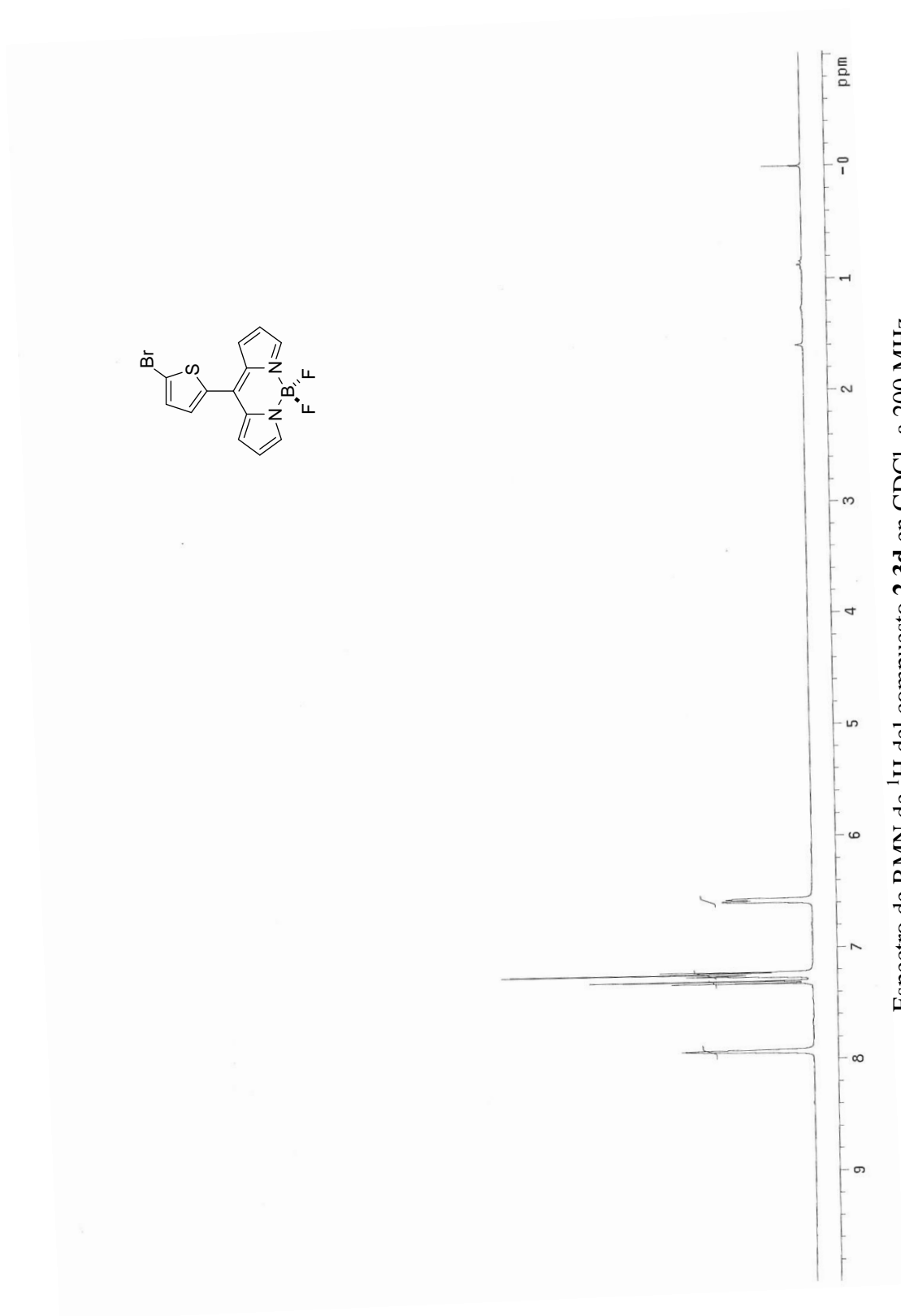


Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **2.3c** en CDCl<sub>3</sub> a 200 MHz

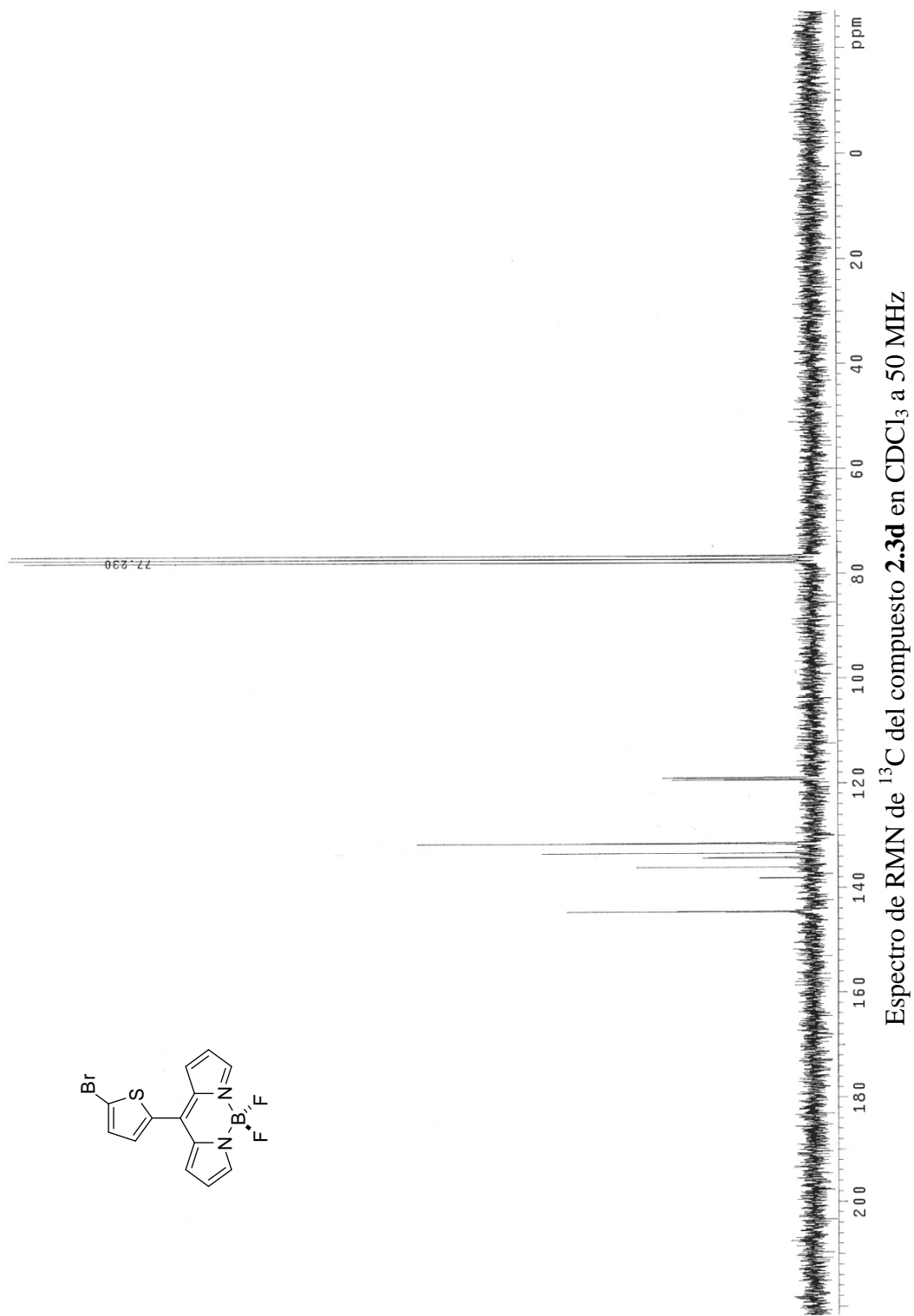


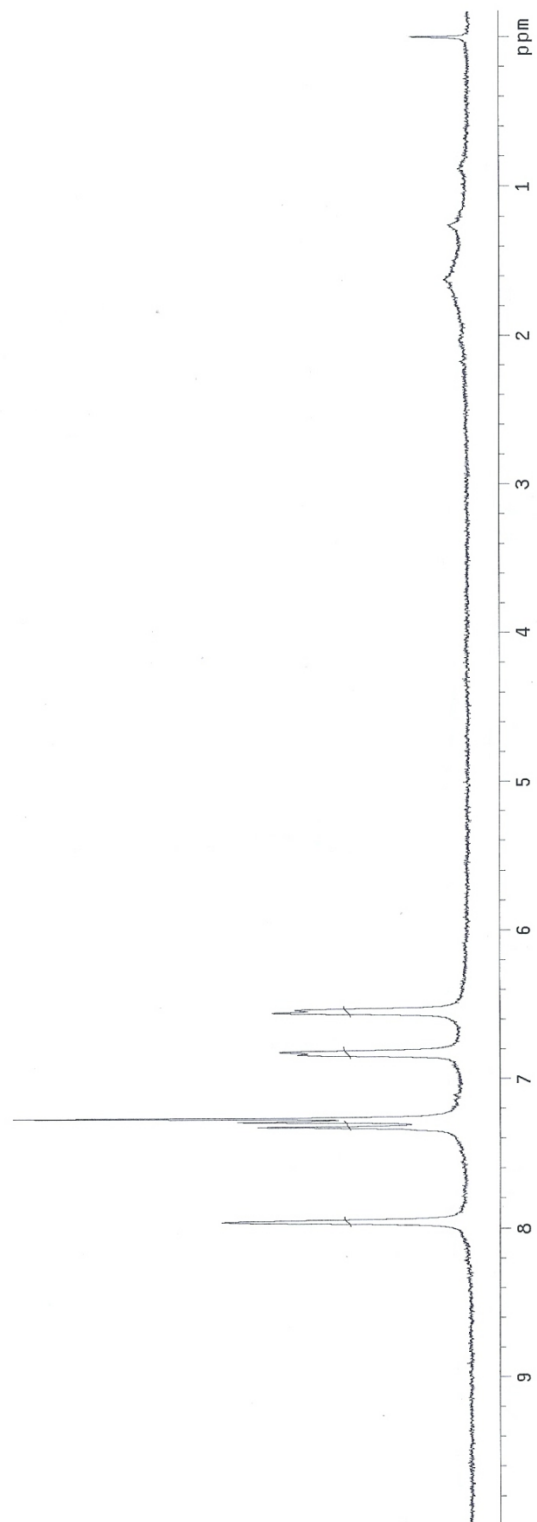
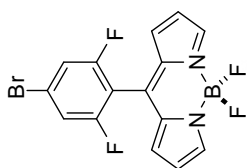


Espectro de RMN de <sup>13</sup>C del compuesto 2.3c en CDCl<sub>3</sub> a 50 MHz

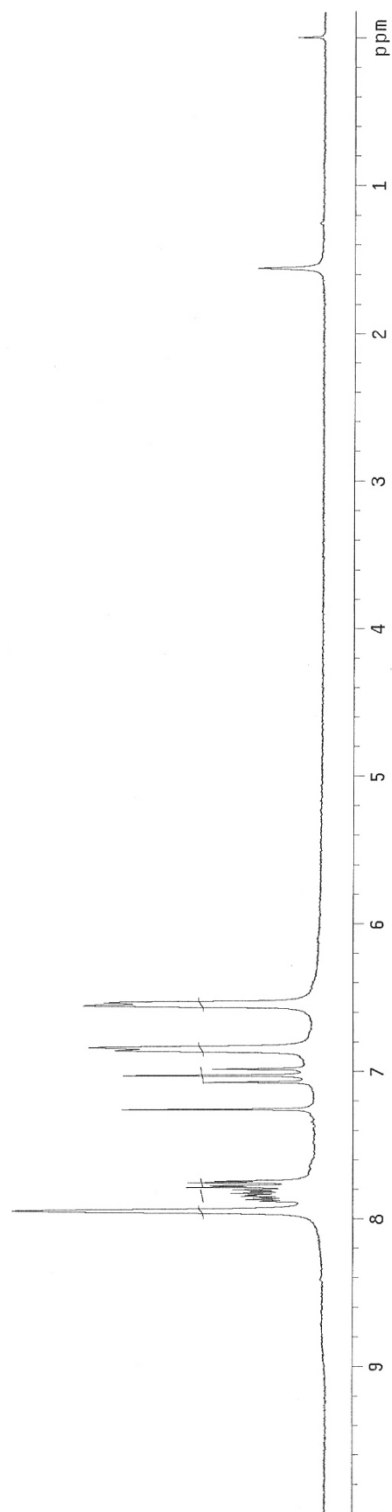
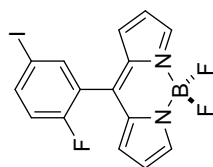


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **2.3d** en  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz

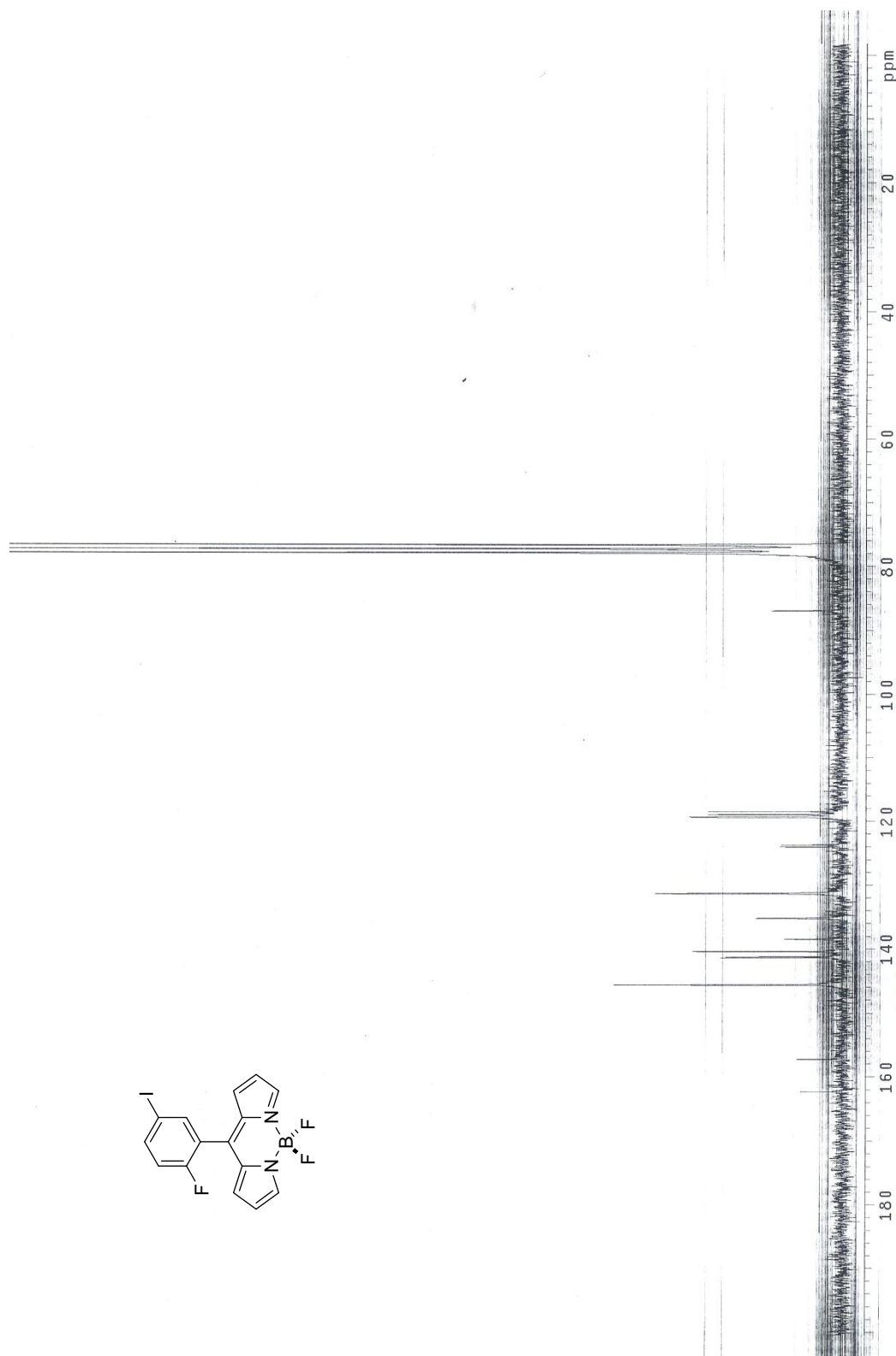
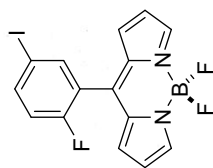




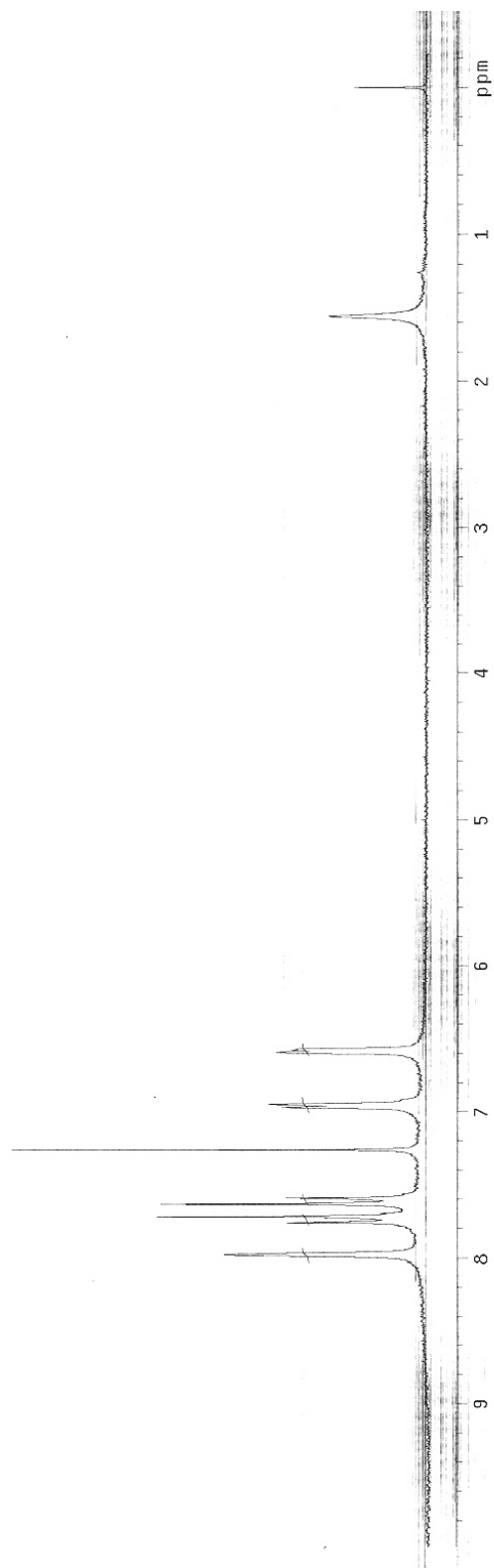
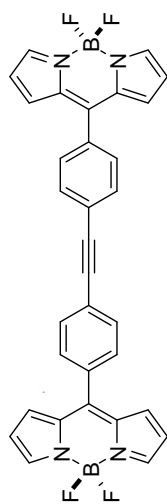
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **2.3e** en  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



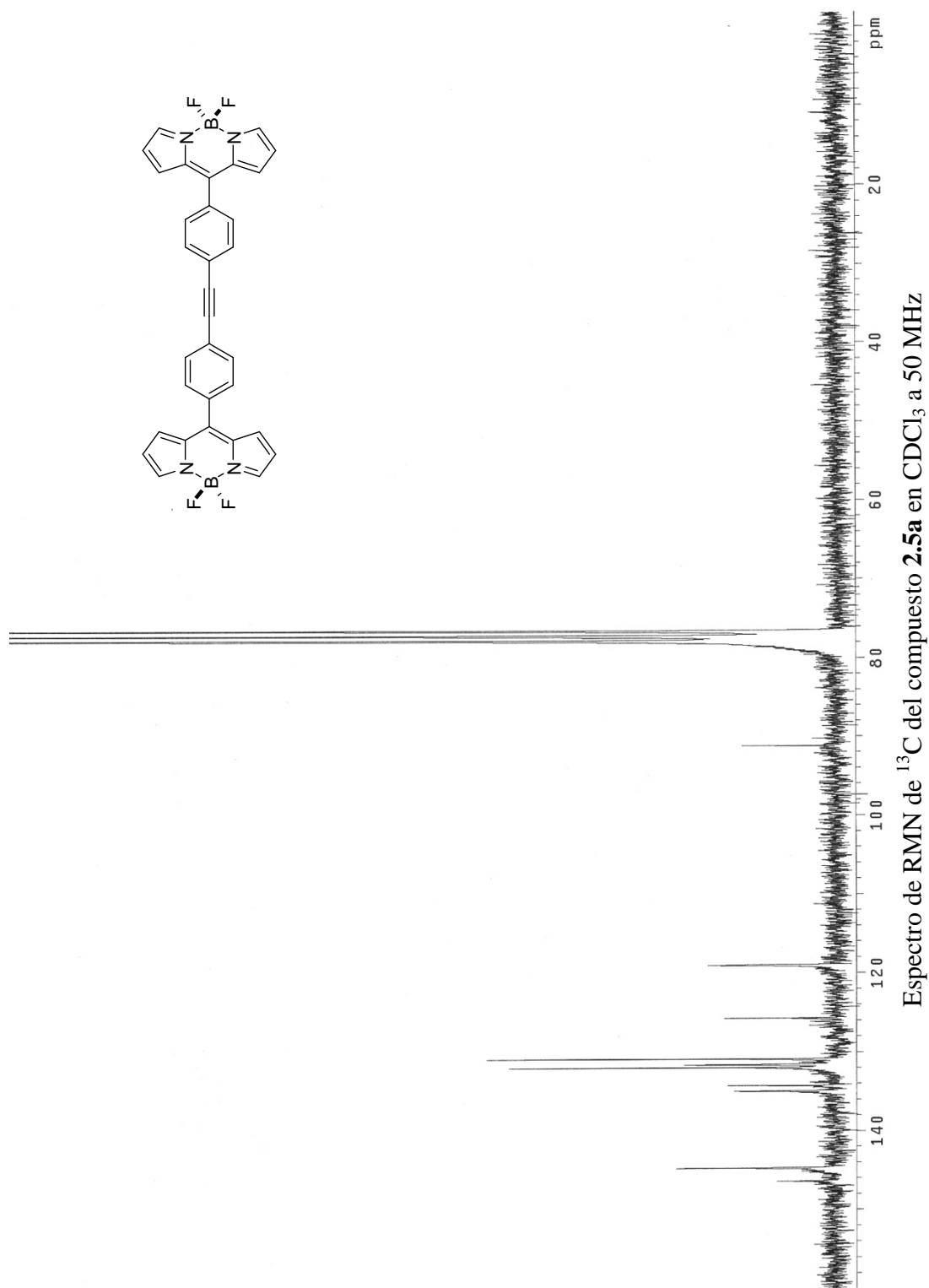
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **2.3f** en CDCl<sub>3</sub> a 200 MHz



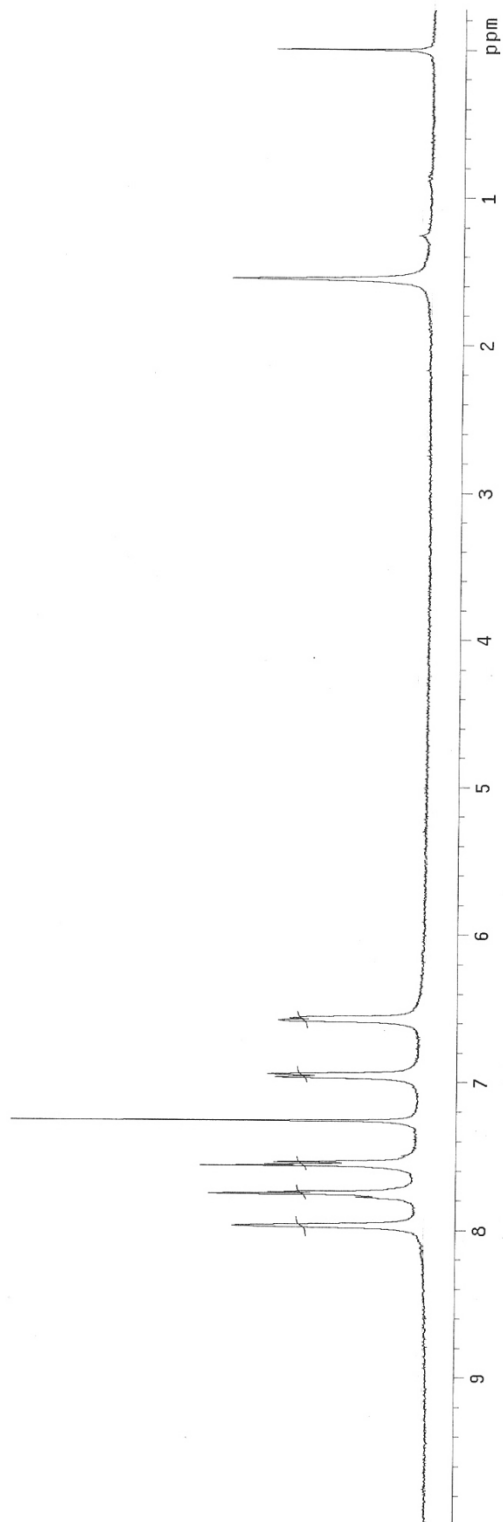
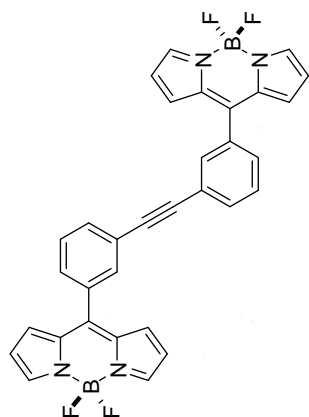
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **2.3f** en  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz



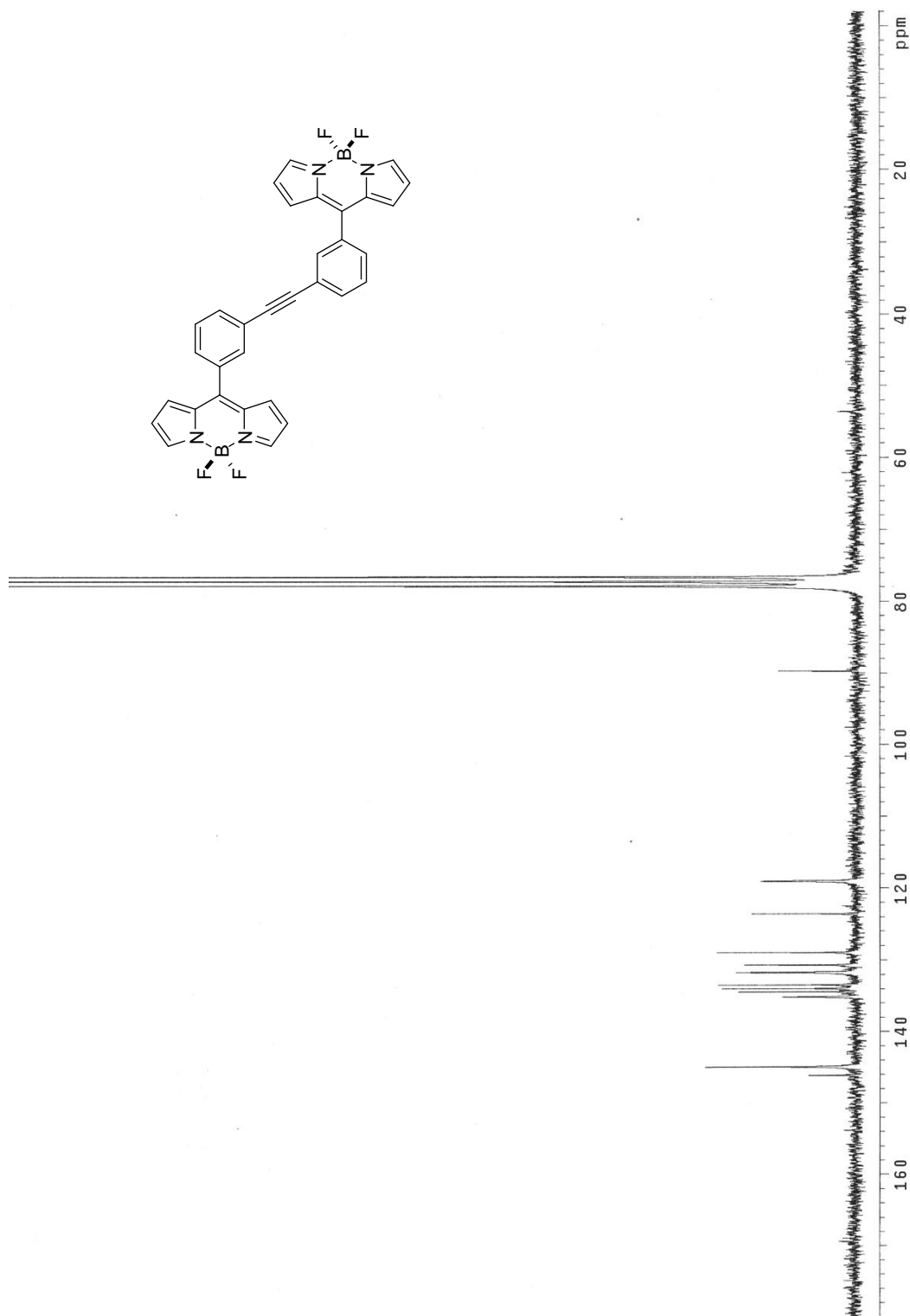
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **2.5a** en  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



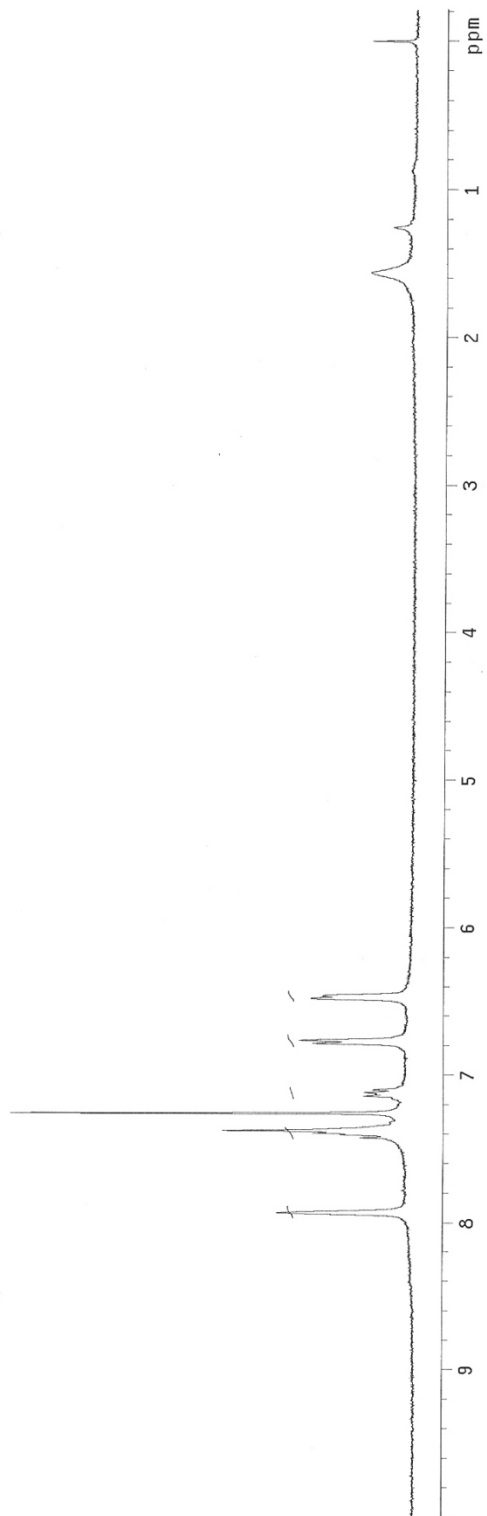
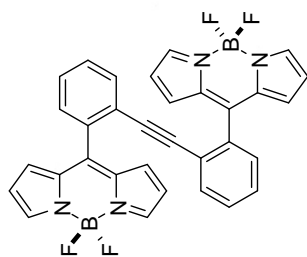




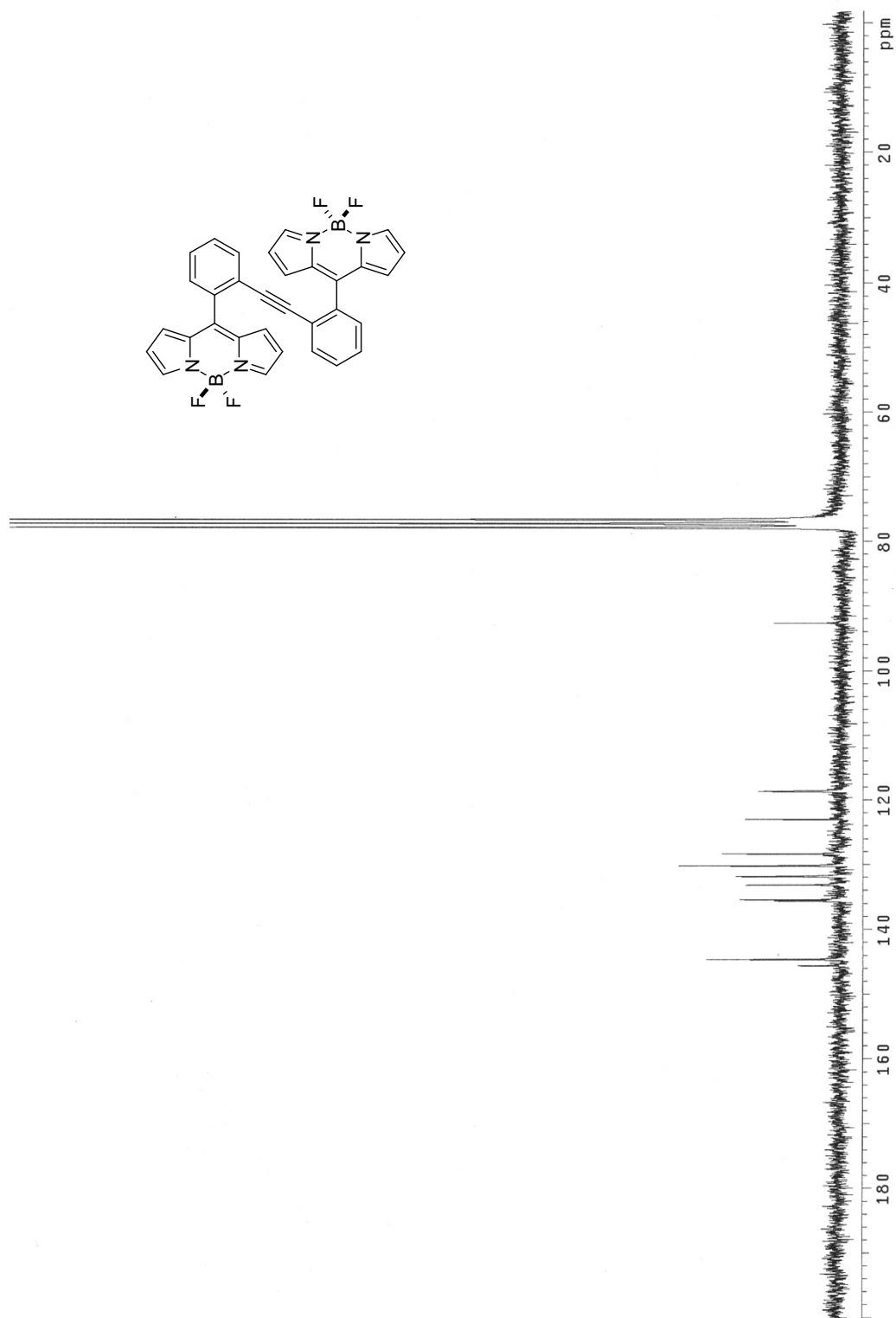
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **2.5b** en  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



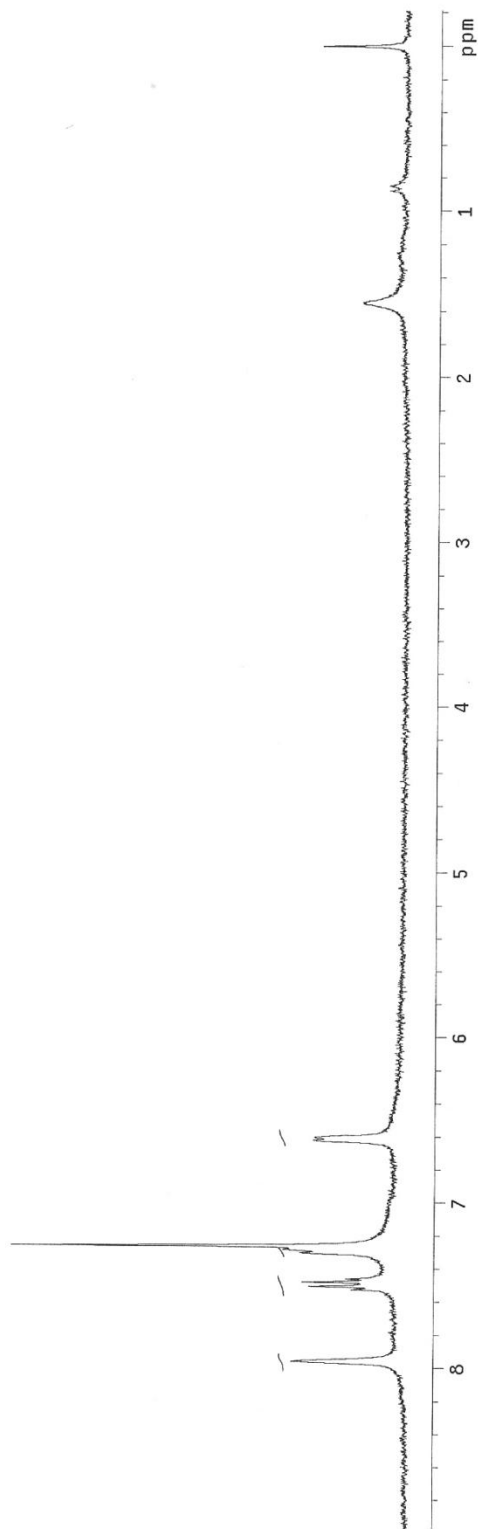
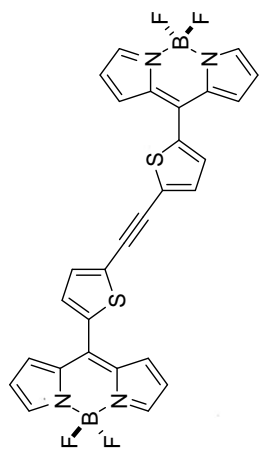
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **2.5b** en  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz



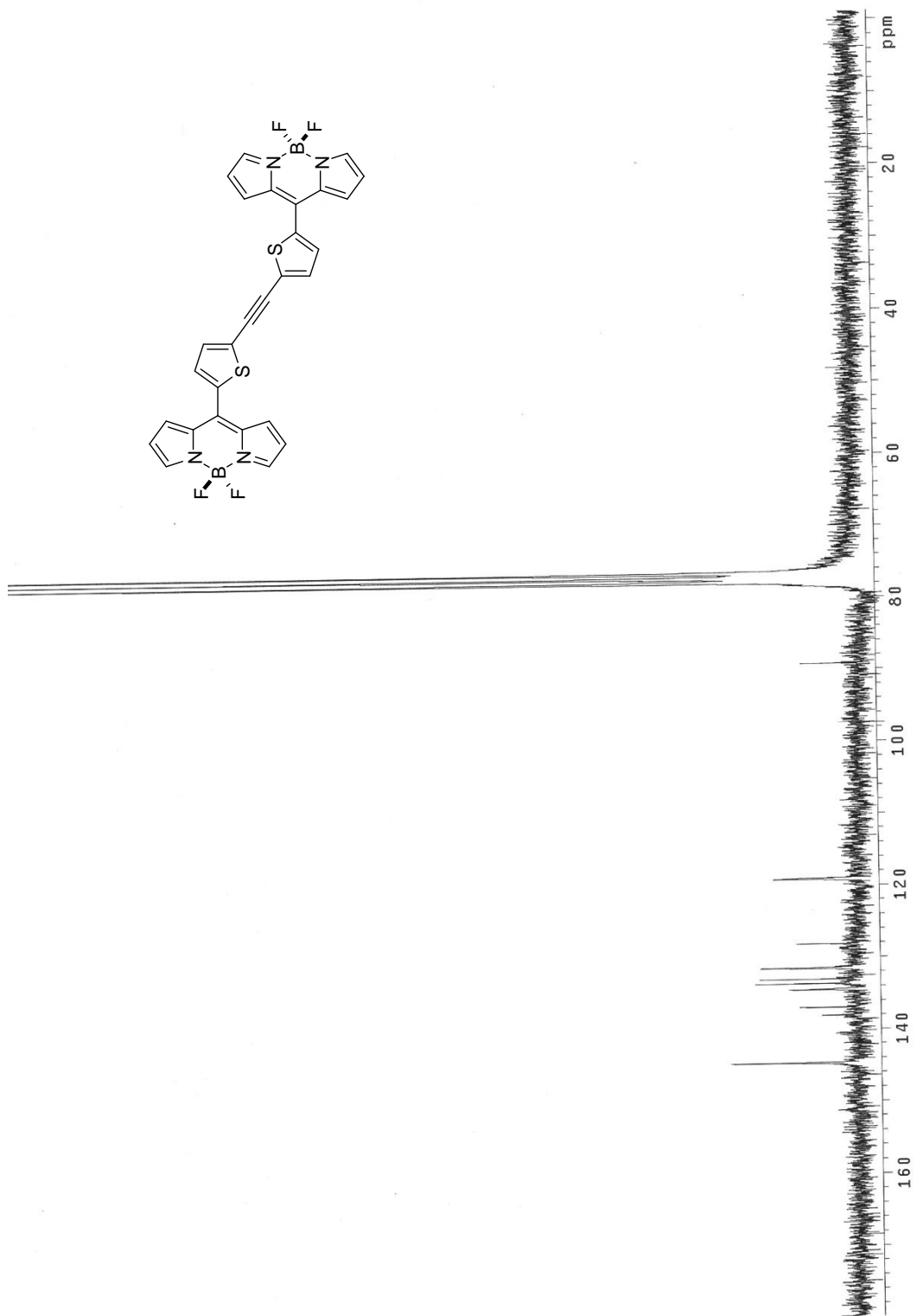
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **2.5c** en CDCl<sub>3</sub> a 200 MHz



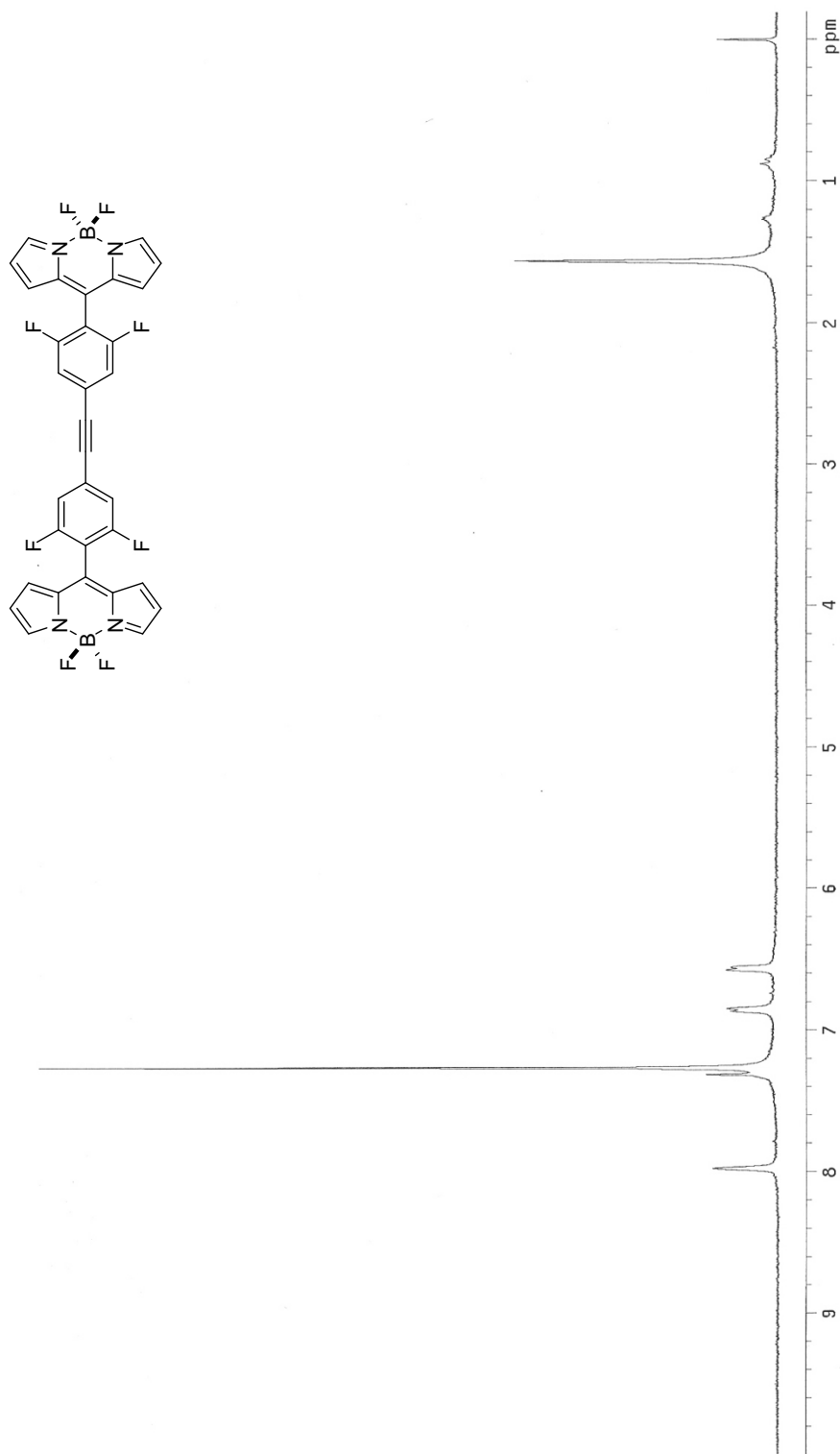
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto 2.5c en  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz



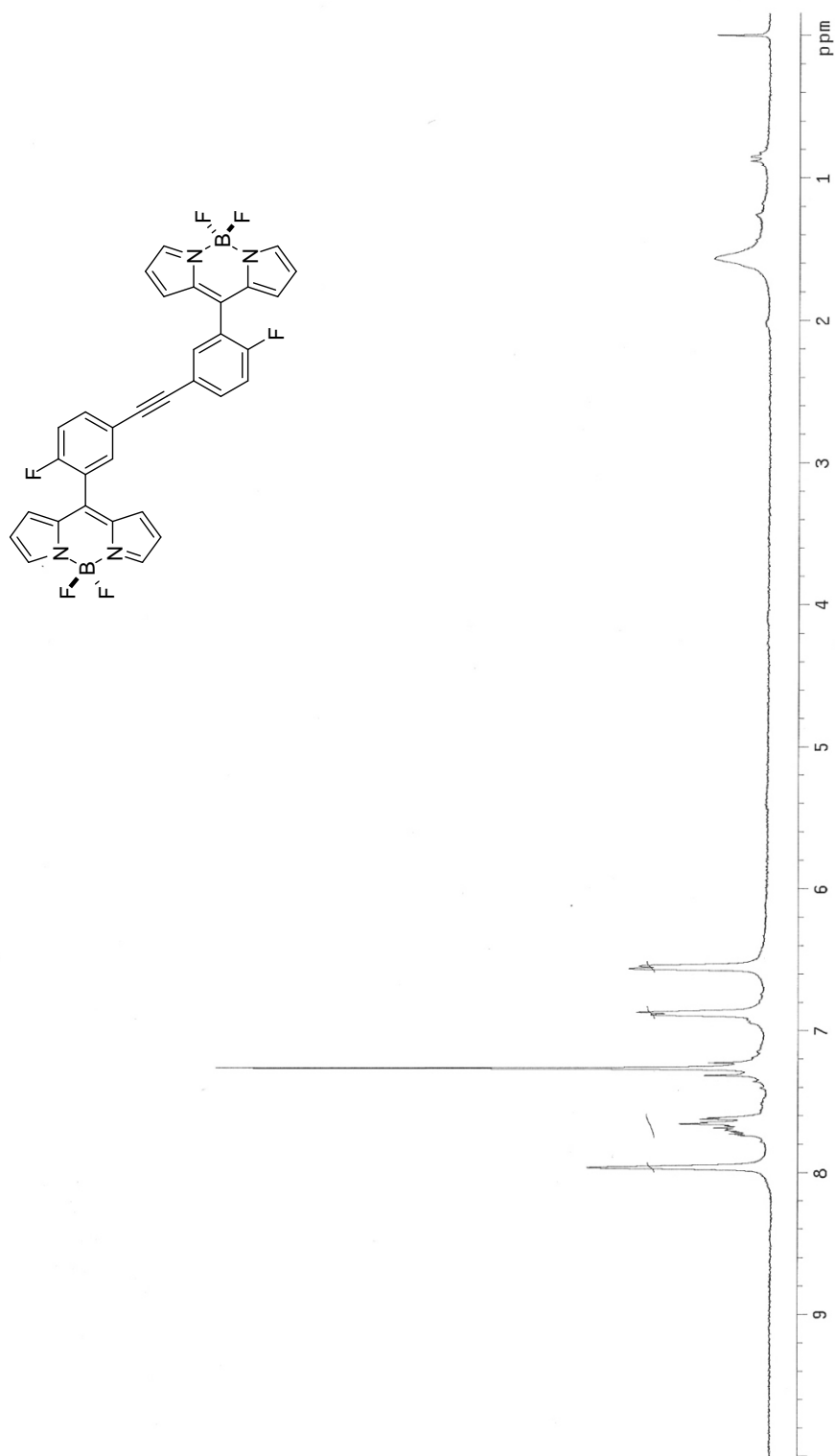
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **2.5d** en  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **2.5d** en  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz

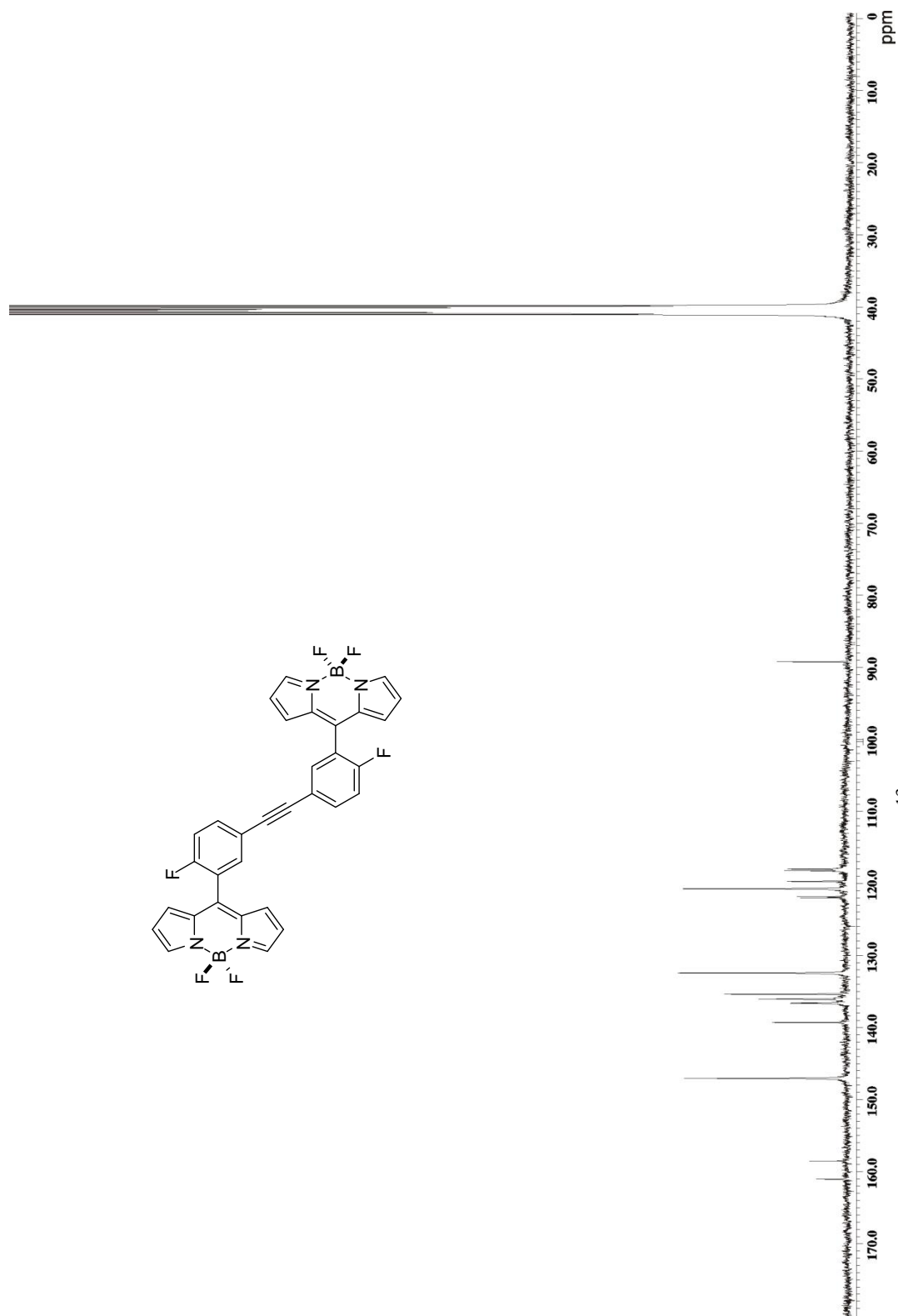


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **2.5e** en  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **2.5f** en  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz





**2.9 BIBLIOGRAFÍA**

- (1) Loudet, A.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4891-4932.
- (2) Ziesel, R.; Ulrich, G.; Harriman, A. *New J. Chem.* **2007**, *31*, 496-501.
- (3) Ulrich, G.; Ziesel, R.; Harriman, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *46*, 1184-1201.
- (4) Treibs, A.; Kreuzer, F. H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1968**, *718*, 208-233.
- (5) Goncalves, M. S. T. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 190-212.
- (6) Wu, L.; Loudet, A.; Barhoumi, R.; Burghardt, R. C.; Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9156-9157.
- (7) Wang, D.; Fan, J.; Gao, X.; Wang, B.; Sun, S.; Peng, X. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7675-7683.
- (8) Ojida, A.; Sakamoto, T.; Inoue, M.; Fujishima, S.; Lippens, G.; Hamachi, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6543-6548.
- (9) Sun, Z. N.; Wang, H. L.; Liu, F. Q.; Chen, Y.; Kwong, P.; Tam, P. K.; Yang, D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1887-1890.
- (10) Gómez-Duran, C. F. A.; García-Moreno, I.; Costela, A.; Martin, V.; Sastre, R.; Bañuelos, J.; López-Arbeloa, F.; López-Arbeloa, I.; Peña-Cabrera, E. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5103-5105.
- (11) Ortiz, M. J.; García-Moreno, I.; A. R. Agarrabeitia; Duran-Sampedro, G.; Costela, A.; Sastre, R.; López-Arbeloa, F.; Bañuelos-Prieto, J.; López-Arbeloa, I. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12*, 7804-7811.
- (12) Costela, A.; García-Moreno, I.; Pintado-Sierra, M.; Amat-Guerri, F.; Sastre, R.; Liras, M.; F. López-Arbeloa; Bañuelos-Prieto, J.; López-Arbeloa, I. *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 8118-8124.
- (13) Baruah, M.; Qin, W.; Basaric, N.; Borggraeve, W. M.; Boens, N. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4152-4157.
- (14) Han, J.; Loudet, A.; Barhoumi, R.; Burghardt, R. C.; Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1642-1643.
- (15) Yin, S.; Leen, V.; Snick, S. V.; Boens, N.; Dehaen, W. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6329-6331.
- (16) Wang, D.; Shiraishi, Y.; Hirai, T. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2545-2549.
- (17) Kamiya, M.; Johnsson, K. *Anal. Chem.* **2010**, *82*, 6472-6479.

- (18) Lee, H. Y.; Bae, D. R.; Park, J. C.; Song, H.; Han, W. S.; Jung, J. H. *Angew. Chem. Int. Ed* **2009**, *48*, 1239-1243.
- (19) Dodani, S. C.; He, Q.; Chang, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18020-18021.
- (20) Zhang, X.; Xiao, Y.; Qian, X. *Angew. Chem. Int. Ed* **2008**, *47*, 8025-8029.
- (21) Atilgan, S.; Ozdemir, T.; Akkaya, E. U. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4065-4067.
- (22) Rosenthal, J.; Lippard, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5536-5537.
- (23) Ekmekci, Z.; Yilmaz, M. D.; Akkaya, E. U. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 461-464.
- (24) Sun, Z. N.; Liu, F. Q.; Chen, Y.; Kwong, P.; Tam, P. K.; Yang, D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2171-2174.
- (25) Hudnall, T. W.; Gabbai, F. P. *Chem. Commun.* **2008**, *44*, 4596-4597.
- (26) Bozdemir, O. A.; Yilmaz, M. D.; Buyukcakir, O.; Siemiarczuk, A.; Tutas, M.; Akkaya, E. U. *New J. Chem.* **2010**, *34*, 151-155.
- (27) Zrig, S.; Rémy, P.; Andrioletti, B.; Rose, E.; Asselberghs, I.; Clays, K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1563-1566.
- (28) Alamiry, M. A. H.; Harriman, A.; Mallon, L. J.; Ulrich, G.; Ziesel, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2774-2782.
- (29) Shah, M.; Thangaraj, K.; Soong, M. L.; Wolford, L. T.; Boyer, J. H.; Politzer, I. R.; Pavlopoulos, T. G. *Heteroatom. Chem.* **1990**, *1*, 389-399.
- (30) Boyer, J. H.; Haag, A. M.; Sathyamoorthi, G.; Soong, M. L.; Thangaraj, K.; Pavlopoulos, T. G. *Heteroatom. Chem.* **1993**, *4*, 39-49.
- (31) Li, Z.; Mintzer, E.; Bittman, R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1718-1721.
- (32) Wagner, R. W.; Lindsey, J. S. *Pure & Appl. Chem.* **1996**, *68*, 1373-1380.
- (33) Tahtaoui, C.; Thomas, C.; Rohmer, F.; Klotz, P.; Duportail, G.; Mély, Y.; Bonnet, D.; Hibert, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 269-272.
- (34) Wu, L.; Burgess, K. *Chem. Commun.* **2008**, 4933-4935.
- (35) Lee, J.-S.; Kang, N.-Y.; Kim, Y. K.; Samanta, A.; Feng, S.; Kim, H. K.; Vendrell, M.; Park, J. H.; Chang, Y.-T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10077-10082.
- (36) Goud, T. V.; Tutar, A.; Biellmann, J.-F. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5084-5091.
- (37) Haefele, A.; Ulrich, G.; Retailleau, P.; Ziesel, R. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3716-3721.
- (38) Nagai, A.; Chujo, Y. *Macromolecules* **2010**, *43*, 193-200.

- (39) Yogo, T.; Urano, Y.; Ishitsuka, Y.; Maniwa, F.; Nagano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12162-12163.
- (40) Rurack, K.; Kollmannsberger, M.; Daub, J. *New J. Chem.* **2001**, *25*, 289-292.
- (41) Saki, N.; Dinc, T.; Akkaya, E. U. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2721-2725.
- (42) Negishi, E. *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; Wiley ed. New York, 2002.
- (43) Tamao, K.; Miyaura, N. *Cross-Coupling Reactions a Practical Guide*; Springer-Verlag: Berlin Heidelberg New York, 2002.
- (44) Rohand, T.; Qin, W.; Boens, N.; Dehaen, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4658-4663.
- (45) Bonardi, L.; Ulrich, G.; Ziesel, R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2183-2186.
- (46) Bozdemir, O. A.; Buyukcakil, O.; Akkaya, E. U. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3830-3838.
- (47) Bozdemir, O. A.; Cakmak, Y.; Sozmen, F.; Ozdemir, T.; Siemiarzuk, A.; Akkaya, E. U. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6346-6351.
- (48) Qin, W.; Rohand, T.; Baruah, M.; Stefan, A.; Auweraer, M. V. d.; Dehaen, W.; Boens, N. *Chem. Phys. Lett.* **2006**, *420*, 562-568.
- (49) Rohand, T.; Baruah, M.; Qin, W.; Boens, N.; Dehaen, W. *Chem. Commun.* **2006**, 266-268.
- (50) Baruah, M.; Qin, W.; Vallée, R. A. L.; Beljonne, D.; Rohand, T.; Dehaen, W.; Boens, N. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4377-4380.
- (51) Ulrich, G.; Goze, C.; Guardigli, M.; Roda, A.; Ziesel, R. *Angew. Chem. Int. Ed* **2005**, *44*, 3694-3698.
- (52) Goze, C.; Ulrich, G.; Mallon, L. J.; Allen, B. D.; Harriman, A.; Ziesel, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10231-10239.
- (53) Goze, C.; Ulrich, G.; Ziesel, R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 313-322.
- (54) Goze, C.; Ulrich, G.; Ziesel, R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4445-4448.
- (55) Ziesel, R.; Goze, C.; Ulrich, G. *Synthesis* **2007**, *6*, 936-949.
- (56) Kim, H.; Burghart, A.; Welch, M. B.; Reibenspies, J.; Burgess, K. *Chem. Commun.* **1999**, 1889-1890.
- (57) Ragsdale, S. M.; Kumar, M. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2515-2539.
- (58) Ferry, J. G. *Ann. Rev. Microbiol.* **1995**, *49*, 305-333.

- (59) Hausinger, R. P. *In Biochemistry of Nickel*; Plenum Press: New York, 1993.
- (60) Huxtable, R. J. *Biochemistry of Sulfur*; Plenum Press: New York, 1986.
- (61) Oae, S.; Okuyama, T. *Organic Sulfur Chemistry: Biochemical Aspects*; CRS Press: Boca Raton, FL, 1992.
- (62) Ermler, U.; Grabarse, W.; Shima, S.; Goubeaud, M.; Thauer, R. K. *Science* **1997**, *278*, 1457-1462.
- (63) Liebeskind, L. S.; Srogl, J.; Savarin, C.; Polanco, C. *Pure & Appl. Chem.* **2002**, *74*, 115-122.
- (64) Savarin, C.; Srogl, J.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3229-3231.
- (65) Srogl, J.; Allred, G. D.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12376-12377.
- (66) Zhang, S.; Marshall, D.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2796-2804.
- (67) Liebeskind, L. S.; Srogl, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11260-11261.
- (68) Egi, M.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 801-802.
- (69) Wittenberg, R.; Srogl, J.; Egi, M.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3033-3035.
- (70) Savarin, C.; Srogl, J.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 91-93.
- (71) Liebeskind, L. S.; Srogl, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 979-981.
- (72) Yu, Y.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3554-3557.
- (73) Yang, H.; Hao, L.; Wittenberg, R.; Egi, M.; Huang, W.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1132-1140.
- (74) Villalobos, J. M.; Srogl, J.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15734-15735.
- (75) Hao, L.; Yang, H.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4375-4378.
- (76) Liebeskind, L. S.; Yang, H.; Li, H. *Angew. Chem. Int. Ed* **2009**, *48*, 1417-1421.
- (77) Prokopcová, H.; Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed* **2009**, *48*, 2276-2286.
- (78) Thoresen, L. H.; Kim, H.; Welch, M. B.; Burghart, A.; Burgess, K. *Synlett* **1998**, 1276-1278.
- (79) Peña-Cabrera, E.; Aguilar-Aguilar, A.; González-Domínguez, M.; Lager, E.; Rubí, Z.-V.; Godoy-Vargas, J.; Villanueva-García, F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3985-3988.
- (80) Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4992-4998.
- (81) El espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN fue adquirido en un equipo JEOL Eclipse de 400 Mhz