



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

ÁREA ACADÉMICA DE QUÍMICA

---

---

**T E S I S**

**SÍNTESIS DE 2-(N-Boc-3-INDOLIL)-2-  
ALCOXIACETATO DE METILO COMO  
POTENCIALES AUXINAS**

Para obtener el grado de  
Licenciado en Química

PRESENTA

**Crístofer Elí Benítez Hernández**

Directora:

Dra. Maricruz Sánchez Zavala

Codirector:

Dr. Erick Alfredo Zúñiga Estrada

Mineral de la Reforma, Hidalgo, México, enero 2025



Mineral de la Reforma, Hgo., a 13 de diciembre de 2024

Número de control: ICBI-D/2413/2024  
Asunto: Autorización de impresión.

**MTRA. OJUKY DEL ROCÍO ISLAS MALDONADO  
DIRECTORA DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR DE LA UAEH**

Con fundamento en lo dispuesto en el Título Tercero, Capítulo I, Artículo 18 Fracción IV; Título Quinto, Capítulo II, Capítulo V, Artículo 51 Fracción IX del Estatuto General de nuestra Institución, por este medio le comunico que el Jurado asignado al Egresado de la Licenciatura en Química **Cristofer Elí Benítez Hernández**, quien presenta el trabajo de titulación "**Síntesis de 2-(N-Boc-3-indolil)-2-alcxiacetato de metilo como potenciales auxinas**", después de revisar el trabajo en reunión de Sinodales ha decidido autorizar la impresión del mismo, hechas las correcciones que fueron acordadas.

A continuación, firman de conformidad los integrantes del Jurado:

- Presidente:** Dra. Susana Rojas Lima
- Secretario:** Dra. Myriam Meléndez Rodríguez
- Vocal:** Dra. Maricruz Sánchez Zavala
- Suplente:** Dr. Erick Alfredo Zúñiga Estrada

Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

Atentamente  
"Amor, Orden y Progreso"

Mtro. Gabriel Vergara Rodríguez  
Director de ICBI



GVR/YCC

Ciudad del Conocimiento, Carretera Pachuca-Tulancingo Km. 4.5 Colonia Carboneras, Mineral de la Reforma, Hidalgo, México. C.P. 42184  
Teléfono: 771 71 720 00 Ext. 40001  
direccion\_icbi@uaeh.edu.mx,  
vergara@uaeh.edu.mx



## AGRADECIMIENTOS

A Dios por brindarme la vida.

A mis padres Fermín y Alicia, por estar ahí para mí, todos los días de mi vida, por apoyarme y educarme, por cuidar de mí y darme ánimos, por confiar en mí y amarme, sepan siempre que todos los logros de mi vida estarán dedicados a ustedes, pues sin ustedes, jamás habría llegado a ninguno de ellos.

A mi pareja Karen, por ser mi motivación para mejorar como persona y como profesional, por estar ahí para mí en las buenas y en las malas, por apoyarme y cada día hacerme saber lo orgullosa que estas de mí, sin tu compañía y tu apoyo no habría sido capaz de esforzarme cada día.

A mis hermanos, Manolo y Dulce, por apoyarme y velar por mí en mi infancia. Gracias por sus consejos y su compañía, sepan que a pesar de nuestras diferencias siempre estaré ahí para ustedes.

A mi sobrina, Naomi, por permitirme su compañía y otorgarme el regalo de cuidar de una persona, por tantas sonrisas y enojos, por mostrarme un poco de lo que significa educar y dar ejemplo.

A Vali, por brindarme sonrisas y enojos, por tu amor puro e incondicional y porque en tu corta vida siempre serás una luz cuando todo parece triste y malo.

A mi asesora la Dra. Maricruz, por enseñarme, confiar en mí y apoyarme cada día en el laboratorio, por tenerme la suficiente paciencia, por perdonar mis errores e incentivar mis logros, por ser el principal pilar de la realización de este trabajo.

A la Dra. Myriam y la Dra. Susana, por formar parte de mi educación, por dar de su tiempo para apoyarme, enseñarme y permitir que este proyecto avanzara a mejor.

A mi co asesor el Dr. Erick, por sus consejos y enseñanzas, por darse el tiempo aun con todas sus ocupaciones para apoyarme en la realización del presente trabajo.

A Zyanya, Javi y Many, porque sin ustedes no habría logrado este trabajo, por sus consejos y sus enseñanzas, por nunca negar el conocimiento sino todo lo contrario, por esas ansias de ayudar y por su gran amistad.

A la familia que encontré en Pachuca, David, Alan, Luis y Marco, por todos los momentos juntos, por las risas y el llanto, por las salidas y los juegos, por hacer

amenos mis días lejos de casa y por permitirme encontrar el hogar aun lejos de mi familia.

A los hermanos que yo escogí Edwin y Jorge, por jamás dejarme solo desde hace tantos años, por todo lo que compartimos y todas las cosas que vendrán mas adelante, recuerden siempre que, sin importar la distancia, ustedes siempre serán mis hermanos y siempre podrán contar conmigo.

A todo el laboratorio 6, Jesús, Lupita, Abril, Ascencion, Diego, Aylin, Alex, Sadot y Jovanny, por la gran convivencia y ambiente laboral, por hacer divertidas las horas trabajando y por todo el apoyo que siempre están dispuestos a brindar.

A Milton, Nora, Fernando, Paola, Molina y Benjamín del laboratorio 4, por su amistad apoyo y enseñanzas, y por nunca negar la ayuda cuando se necesitó.

A todas las grandes personas que conocí de diferentes laboratorios y que me brindaron su amistad, apoyo y enseñanzas.

# ÍNDICE

ABREVIATURAS, SÍMBOLOS Y ACRÓNIMOS.....	6
1. INTRODUCCIÓN.....	9
2. ANTECEDENTES .....	15
3. JUSTIFICACIÓN .....	25
4. OBJETIVOS.....	26
4.1 <i>General</i> .....	26
4.2 <i>Específicos</i> .....	26
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	27
5.1 <i>Síntesis de los derivados alcoxilados 8e – 8i</i> .....	28
6. CONCLUSIONES.....	56
7. PARTE EXPERIMENTAL.....	57
7.1 <i>Generalidades</i> .....	57
7.2 <i>Síntesis de los compuestos 43 y 44</i> .....	57
7.3 <i>Síntesis de los compuestos alcoxiderivados 8e-i</i> .....	58
8. REFERENCIAS .....	62
9. APÉNDICE.....	68

## ABREVIATURAS, SÍMBOLOS Y ACRÓNOMOS

ABA	ácido abscísico
Ac	acetilo
AIA	ácido 3-indolilacético
AIA <sup>-</sup>	ácido 3-indolilacético aniónico
AIAH	ácido 3-indolilacético protonado
AIBN	2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo)
Boc	Carboxilato de <i>terc</i> -butilo
Boc <sub>2</sub> O	di- <i>terc</i> -butildicarbonato
BRs	brasinoesteroides
4-ClIAA	ácido 4-cloroindolacético
cm <sup>-1</sup>	número de onda
ccf	cromatografía en capa fina
CYP79B2	citocromo P450s CYP79B2
d	señal doble
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DDQ	diclorodiciano quinona
<i>E</i>	del alemán entgegen “opuesto”
Et	etilo
g	gramo
GAs	giberelinas
GA <sub>3</sub>	ácido giberélico
H	hora
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HSQC	Heteronuclear Simple Quantum Coherence
Hz	hercio
iaaH	enzima Indol-3-acetamida hidrolasa
iaaM	enzima tryptophan-2-monooxygenase
IAM o ACM	indol acetamida
IAN	indol acetonitrilo

IAOx	oxima del indol-3-acetaldehido
IBA	ácido 2-(3-indolil)butírico
IPA	indol-3-piruvato
IPyA	ácido indolpirúvico
IR	infrarrojo
<i>J</i>	constante de acoplamiento
Me	metilo
mg	miligramo
MHz	megahercio
mL	mililitro
mm	milímetro
mmol	milimol
M.W.	microondas
nm	nanómetro
<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -propilo
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
p.f.	punto de fusión
PAA	ácido fenilacético
ph	fenilo
PIN	PIN-FORMED (se refiere a la forma de alfiler o pin en inglés)
ppm	partes por millón
<i>i</i> -Pr	isopropilo
psi	libra de fuerza por pulgada cuadrada
RDQ	reactivo de derivatización quirral
RMN <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H}	Resonancia Magnética Nuclear de <sup>13</sup> C
RMN de <sup>1</sup> H	Resonancia Magnética Nuclear de <sup>1</sup> H
s	señal simple
sept	señal septuple
sext	señal sextuple
SUR1	superrot 1 (mutación de sobreproducción de auxinas)
SUR 2	superrot 2 (mutación de sobreproducción de auxinas)

t	señal triple
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butilo
t.a. o r.t.	temperatura ambiente
TAA1	triptófano aminotransferasa de <i>Arabidopsis</i>
td	señal triple de dobles
THF	tetrahidrofurano
TM	tamiz molecular
TMS	tetrametilsilano
TRM o TAM	triptamina
TRP	triptófano
UV	ultravioleta
V	volts
W	watts
YUCCA/YUC1-D	tipo de mutación de la planta <i>Arabidopsis</i>
Z	del alemán zusammen “juntos”
Å	ángstrom
°C	grados centígrados



# 1. INTRODUCCIÓN

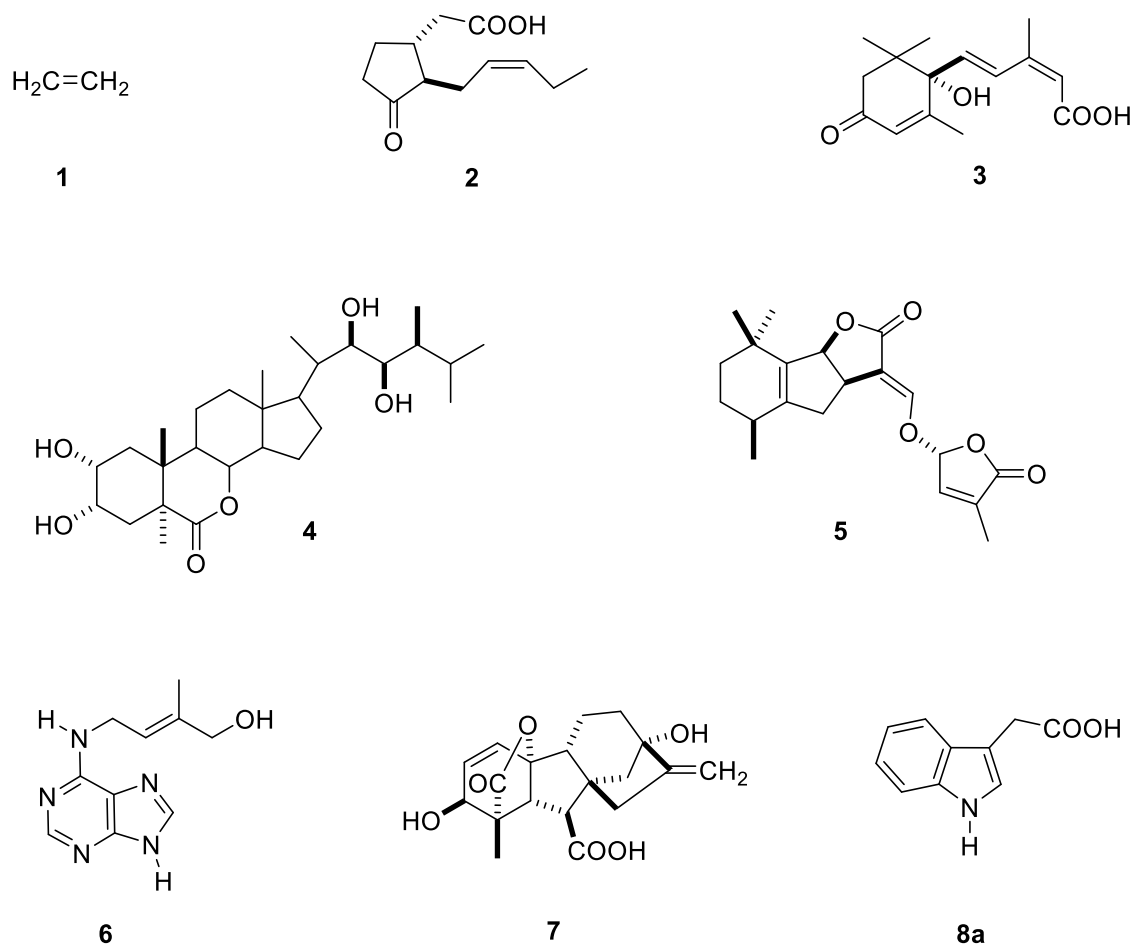
La forma y función de los organismos multicelulares ocurre por la comunicación eficiente entre células, tejidos y órganos. En las angiospermas y otras plantas, la regulación y coordinación del metabolismo, así como el crecimiento y la morfogénesis, dependen de señales químicas que se transmiten de una parte de la planta a otra. Los responsables de cada aspecto del desarrollo vegetal, desde la embriogénesis hasta la senescencia, son varias moléculas orgánicas denominadas fitohormonas o reguladores del crecimiento vegetal.<sup>1</sup>

Las fitohormonas son moléculas orgánicas que se producen en una parte determinada de la planta y que pueden o no moverse dentro de la planta, son las encargadas de iniciar, terminar, acelerar o disminuir un proceso bioquímico.<sup>1,2</sup> Las fitohormonas se producen en pequeñas cantidades en tejidos vegetales, actúan en el mismo tejido y también en otras partes de la planta, las cuales se transportan a través de los vasos xilemáticos y floemáticos. Las fitohormonas intervienen en el balance hormonal que conduce a una regulación precisa de las funciones vegetales, lo que soluciona la problemática de la ausencia de sistema nervioso.<sup>2</sup>

Entre los reguladores más estudiados se encuentran ocho clases principales: etileno,<sup>3</sup> jasmonatos,<sup>4</sup> ácido abscísico,<sup>5</sup> brasinoesteroides,<sup>6</sup> estrigolactonas,<sup>7</sup> citocininas,<sup>8</sup> giberelinas<sup>9</sup> y auxinas<sup>10a,b</sup> (Figura 1).

El etileno (**1**) es una molécula que no se considera una fitohormona en el sentido tradicional, sin embargo, ejerce efectos biológicos específicos en concentraciones muy bajas y está regulado por biosíntesis y señalización, lo que lo hace crucial para la regulación del crecimiento y la respuesta adaptativa de las plantas.<sup>3</sup> Por su parte, el ácido jasmónico (JA) actúa como fitohormona clave en las plantas, aunque no se clasifica estrictamente como una hormona tradicional debido a su estructura y modo de acción particular, pero es esencial para la regulación de respuestas de

defensa y desarrollo en las plantas, jugando un papel crucial en la adaptación y supervivencia de las plantas frente a condiciones adversas y cambios ambientales. El ácido jasmónico (**2**) fue aislado por primera vez de la planta *Jasminum grandiflorum*, comúnmente conocida como jazmín. Esta fitohormona permite la regulación del crecimiento y desarrollo de las plantas, así como en la respuesta a diversos tipos de estrés biótico y abiótico.<sup>4</sup>



**Figura 1.** Estructura química de los principales moduladores hormonales presentes en plantas.

El ácido abscísico (ABA) (**3**) es una fitohormona clave que desempeña diferentes funciones importantes en el desarrollo y la respuesta de las plantas ante diversos estímulos ambientales. Su capacidad para modular respuestas fisiológicas y

coordinar ajustes metabólicos la convierte en una molécula fundamental para la supervivencia y el éxito de las plantas en su entorno.<sup>5</sup>

Los brasinoesteroides (BRs) son una clase de fitohormonas esteroidales involucradas en el crecimiento y desarrollo de las plantas. Las funciones principales de los BRs permiten desarrollar la elongación del tallo, la expansión de las hojas participa en la formación de órganos como raíces, flores y frutos, además, mejoran la tolerancia de las plantas en condiciones extremas, participan en la germinación de semillas y en la acumulación de reservas nutritivas en semillas maduras. Uno de los brasinoesteroides más común es la lactona brasinólida (**4**), la cual fue aislada del polen de canola (*Brassica napus* L.).<sup>6</sup> Las estrigolactonas son una clase relativamente nueva de fitohormonas involucradas en la inhibición del crecimiento de brotes axilares, lo que ayuda a regular la ramificación y la arquitectura de la planta; actúan como señales químicas que promueven la simbiosis entre las plantas y los hongos micorrízicos. Además, participan en la regulación de la germinación de semillas, especialmente bajo condiciones de estrés, y por tanto, se involucran en la respuesta de las plantas a condiciones ambientales adversas, desde la sequía, la salinidad y la presencia de patógenos, lo que las convierte en componentes importantes en la agricultura sostenible. Una de las estrigolactonas más comunes es el estrigol (**5**) que fue aislado inicialmente de las raíces de la planta algodón (*Gossypium hirsutum* L.).<sup>7</sup>

Por otra parte, las citocininas son una clase de fitohormonas que participan en la división celular de los tejidos vegetales, lo que permite el crecimiento y formación de nuevos órganos como brotes, hojas y raíces. Además, tienen la capacidad de retardar la senescencia de tejidos vegetales, participan en la diferenciación de tejidos en raíces y hojas, regulan la expresión de genes involucrados, también se involucran en la respuesta de las plantas a diversos estímulos ambientales como la luz, la temperatura y la disponibilidad de agua y nutrientes. La zeatina (**6**) es una citocinina que promueve la división celular en las plantas, fue aislada por primera vez del maíz (*Zea mays*), específicamente de granos de maíz inmaduros.<sup>8</sup>

Las giberelinas (GAs) son una clase de fitohormonas esenciales que regulan una amplia variedad de procesos de crecimiento y desarrollo en las plantas. Las GAs promueven el alargamiento celular en los tallos, hojas y otras partes de la planta, en especial en condiciones carentes de luz, donde las plantas pueden estirarse para alcanzar la luz. También son importantes para promover la germinación de semillas al romper la dominancia y activar procesos metabólicos que conducen a la emergencia de plántula. Es importante mencionar que algunas giberelinas influyen en la promoción de la floración en plantas y en el desarrollo de órganos como raíces, hojas y flores. La giberelina GA3 (**7**), también conocida como ácido giberélico, es una de las fitohormonas más comunes y ampliamente estudiadas. Promueve la elongación del tallo, la germinación de las semillas y la floración. Fue aislada por primera vez de un hongo patógeno llamado *Gibberella fujikuroi* (ahora conocido como *Fusarium fujikuroi*).<sup>9</sup>

Las auxinas son fitohormonas que regulan el crecimiento vegetal, se han usado para aumentar la eficiencia de frutos en ciertas especies.<sup>10a</sup> Las auxinas en la etapa de crecimiento del fruto pueden estimular y aumentar el tamaño final.<sup>10b</sup> Así también, el uso de auxinas en algunos cultivos induce la caída de los frutos y también ayuda en la multiplicación asexual de plantas,<sup>11</sup> por lo que se han utilizado para la propagación vegetativa en viveros comerciales y para estimular enraizamiento de esquejes y acodos, especialmente para el cultivo de plantas leñosas.<sup>12</sup>

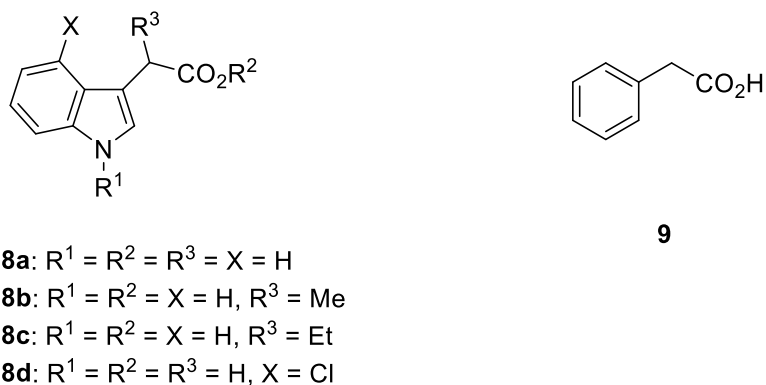
De igual manera las auxinas actúan como elementos clave en los procesos del desarrollo como son la embriogénesis, morfogénesis, organogénesis y respuestas a estímulos ambientales. La ubicación específica de las proteínas PIN (PIN-FORMED) en la membrana celular y su localización asimétrica en las células, determina la dirección del flujo intercelular de auxina y, por lo tanto, contribuye a la distribución de esta hormona en los tejidos vegetales.<sup>13a,b</sup>

Estas fitohormonas derivan del ácido 3-indolilacético (AIA) (**8a**), muy activo en bioensayos y presente comúnmente en concentraciones nanomolares.<sup>10a</sup> Los diferentes tipos de auxinas se encuentran en las plantas como ácidos libres o como derivados de estos.<sup>14,15</sup>

Las auxinas se transportan por 2 vías fisiológicamente distintas y separadas: a) a través del floema, de una forma más rápida y no polar, y b) de célula a célula, de manera polar y más lenta.<sup>16</sup> El transporte de la auxina por el floema (tejido muscular que transporta nutrientes) ocurre por un mecanismo de transporte en masa a través de este tejido, unidireccionalmente del ápice a la base, de manera basipétala en la parte aérea y de manera acropétala hacia el extremo de la raíz.<sup>17</sup>

El transporte polar de auxinas es conducido principalmente por gradientes de la forma protonada del AIA en la pared celular (AIAH) y formas aniónicas en el citoplasma (AIA<sup>-</sup>). La forma protonada AIAH puede difundir libremente a través de la membrana plasmática, mientras que la forma iónica AIA<sup>-</sup> requiere transportadores de membrana.<sup>15</sup>

Otras auxinas naturales son el ácido 2-(3-indolil)propiónico (**8b**), el ácido 2-(3-indolil)butírico (IBA) (**8c**), el ácido 4-cloro-indolilacético (4-ClIAA) (**8d**) y el ácido fenilacético (PAA) (**9**) cuyas estructuras se muestran en la figura 2.<sup>10b</sup>



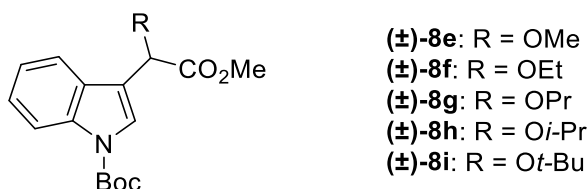
**Figura 2.** Estructura de algunas auxinas que muestran actividad biológica.

El uso de auxinas como reguladores de crecimiento vegetal se ha convertido en uno de los procedimientos agrotécnicos más importantes para la mayoría de las plantas frutales cultivadas.<sup>18</sup> Por lo general, las auxinas se sintetizan en órganos jóvenes, mayoritariamente cerca del ápice de la planta, y después se transportan a otras partes a través de la membrana plasmática de las células. En los tallos, las auxinas

se transportan, como se indicó, en una manera direccional desde la parte superior hasta la base de la planta.<sup>19</sup>

Es importante mencionar que con la finalidad de encontrar sustancias que produzcan el mismo efecto de las auxinas en las plantas, se han obtenido diversos compuestos químicos estimuladores del crecimiento mediante la síntesis de análogos de auxinas naturales, los cuales se han denominado “auxinas sintéticas”. Las auxinas sintéticas tienen varias aplicaciones en la agricultura y generalmente se usan en forma de aerosol o de polvo.<sup>10b</sup> Las auxinas sintéticas se usan para reducir el brote de yemas de tubérculos de papa, destruir hierbas de hoja ancha y algunas previenen la caída de los frutos y de los pétalos de las flores antes de tiempo. También se usan para obtener frutos sin semillas como tomates, sandías e higos o para estimular su crecimiento de raíces en esquejes.

Con base en lo anterior, en este proyecto se estableció una ruta de síntesis para la obtención de 2-(N-Boc-indolil)-2-alcoxiacetato de metilo (**8e-i**), análogos estructurales de **8a** como potenciales auxinas sintéticas promotoras del crecimiento vegetal en cultivos agrícolas (Figura 3).

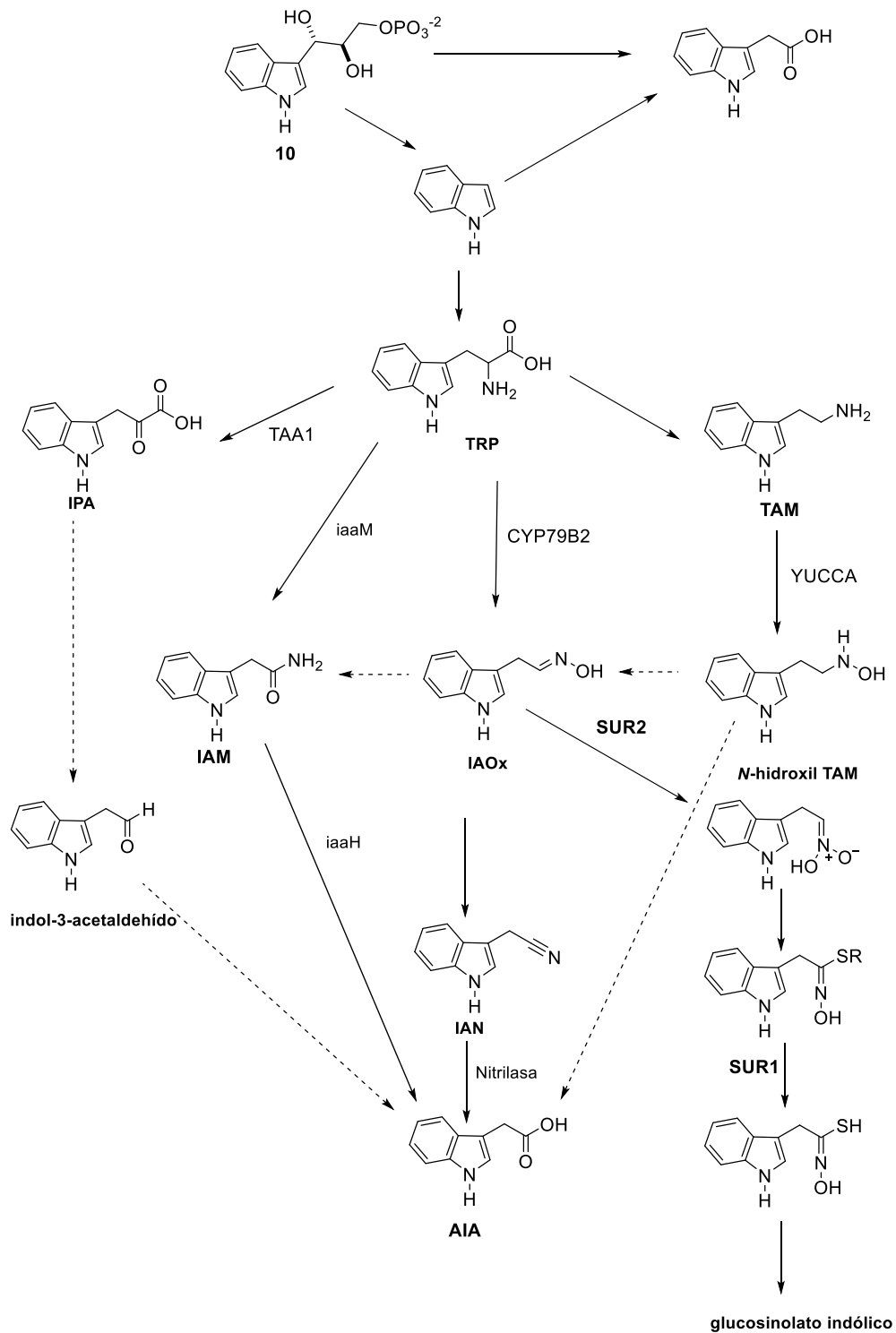


**Figura 3.** Auxinas sintéticas, **8e-i** obtenidas, en este trabajo.

## 2. ANTECEDENTES

Se ha investigado la biosíntesis de la auxina **8a**, algunos autores describen 2 clases de rutas sintéticas en función del precursor de origen. La primera de ellas es conocida como la ruta de triptófano (TRP) dependiente, y de la cual se conocen 4 vías de acuerdo con los compuestos auxínicos clave que intervienen, y cuyos nombres se derivan del intermediario más importantes en cada vía: ácido indolpirúvico (IPyA), indol acetamida (IAM o ACM), triptamina (TRM o TAM) e indol acetonitrilo (IAN).<sup>20</sup> La segunda ruta es independiente del triptófano, pero se deriva de un precursor del mismo (indolilglicerol-3-fosfato) **10**<sup>21-24</sup> como se muestra en la figura 4.

La regulación de estas vías sintéticas depende de estímulos externos como son la exposición a la luz, los nutrientes, la sequía o el frío<sup>24,25</sup> y de factores internos como son otras hormonas.<sup>26</sup> Además, la transcripción de los genes que sintetizan las enzimas que participan en estas vías, está regulada espacialmente lo que sugiere una regulación dinámica de la síntesis del AIA en el tiempo y en el espacio.<sup>22,26</sup>

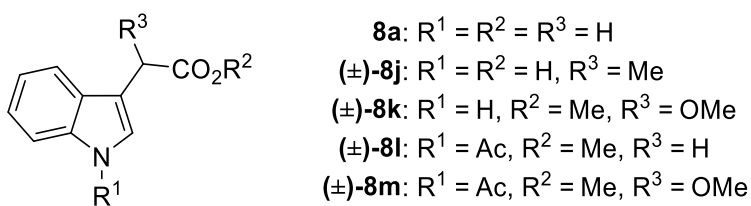


**Figura 4.** Rutas de biosíntesis de auxina AIA, TRP-dependiente. Flechas solidas: transformaciones químicas definidas, ya que los genes responsables han sido identificados en plantas u organismos. Flechas discontinuas: transformaciones propuestas, ya que los genes no han sido determinados totalmente.<sup>20</sup>



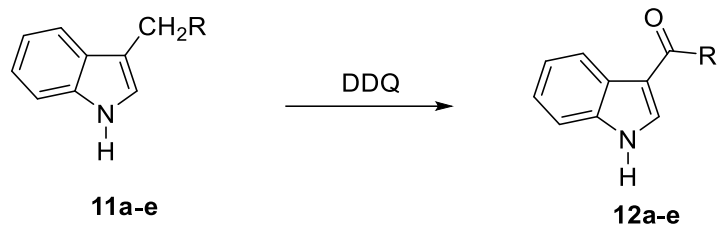
Existen derivados del AIA que pueden ser potenciales promotores del enraizamiento y crecimiento celular, probablemente más eficientes y de menor costo.<sup>10a,b</sup>

Por tal motivo, Mitchell y Linder evaluaron el efecto que los ésteres metílicos derivados del AIA **8j-m** muestran sobre el crecimiento vegetal, encontrando que los compuestos que contenían un grupo metoxilo en posición C8 (**8k,m**) incrementan considerablemente la respuesta fisiológica en las plantas, estas modificaciones químicas pueden ser herramientas importantes que permiten optimizar la eficacia de las auxinas, mejorando su movimiento (absorción y translocación) dentro de las plantas (Figura 5).<sup>27</sup>



**Figura 5.** Estructura de ésteres metílicos derivados del ácido 3-indolilacético.

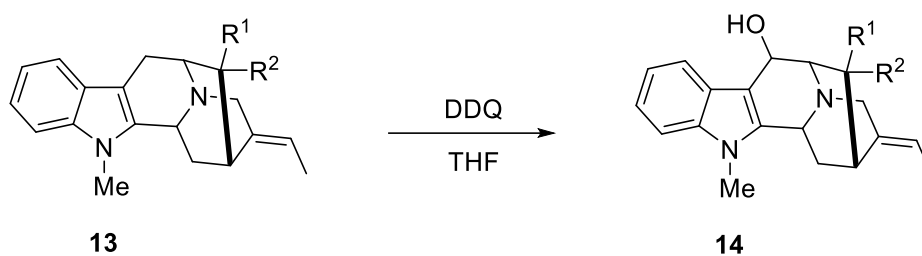
Uno de los principales retos en la síntesis de compuestos indólicos con potencial actividad auxínica, es la introducción de grupos hidroxilo y metoxilo en la posición C8, aunque se ha logrado mediante la previa oxidación de esta posición con diversos reactivos, tales como diclorodiciano quinona (DDQ)<sup>28a-f</sup>, SeO<sub>2</sub><sup>29</sup> y FeCl<sub>3</sub>.<sup>30</sup> Oikawa y Yonemitsu usaron DDQ para llevar a cabo la oxidación de los derivados indólicos **11a-e** en la posición C8 como se muestra en el esquema 1.<sup>28a</sup>



a: R = H, b: R = CO<sub>2</sub>Et, c: R = CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, d: R = CN, e: CH(NHAc)CO<sub>2</sub>Me

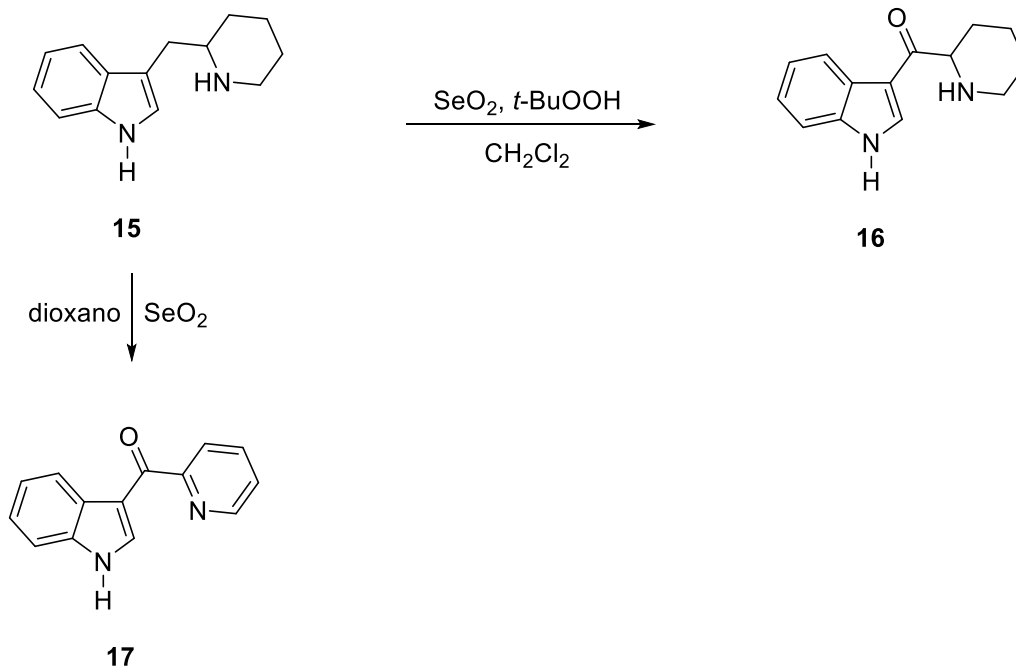
**Esquema 1.** Reacción de oxidación de derivados indólicos con DDQ.

Usando la misma metodología Massiot y colaboradores<sup>28f</sup> llevaron a cabo la hidroxilación de la cadena lateral unida a C3 del núcleo indólico carbolina en el compuesto **13** para obtener el derivado **14** usando solo un equivalente de DDQ en THF seco (Esquema 2).



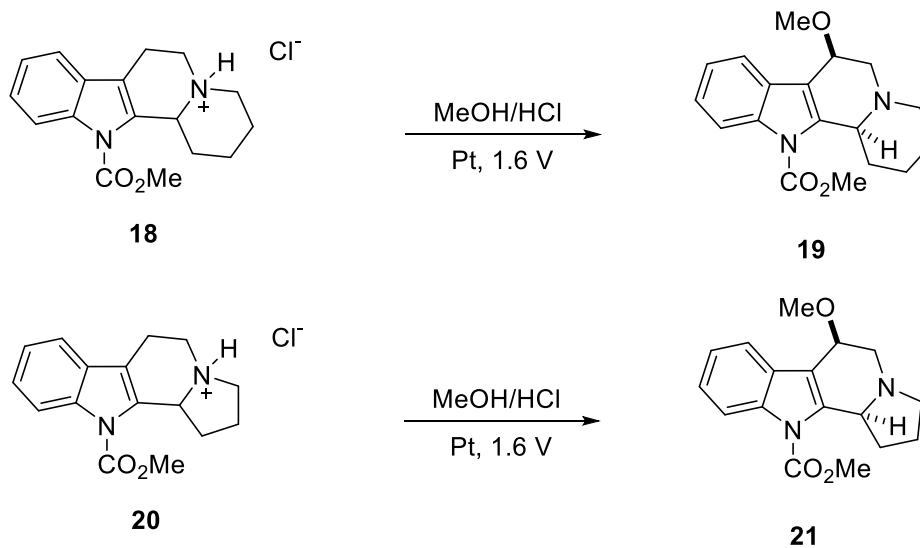
**Esquema 2.** Reacción de oxidación de carbolinas con DDQ.

Por su parte, Cook y Campos<sup>29</sup> llevaron a cabo la síntesis del 3-acilindol **17** empleando SeO<sub>2</sub>. El tratamiento del indol **15** con SeO<sub>2</sub> y *t*-BuOOH condujo a **16** en 50% de rendimiento. Al llevar a cabo la reacción en ausencia de *t*-BuOOH se obtuvo el 3-acilindol **17** en 90% de rendimiento (Esquema 3).



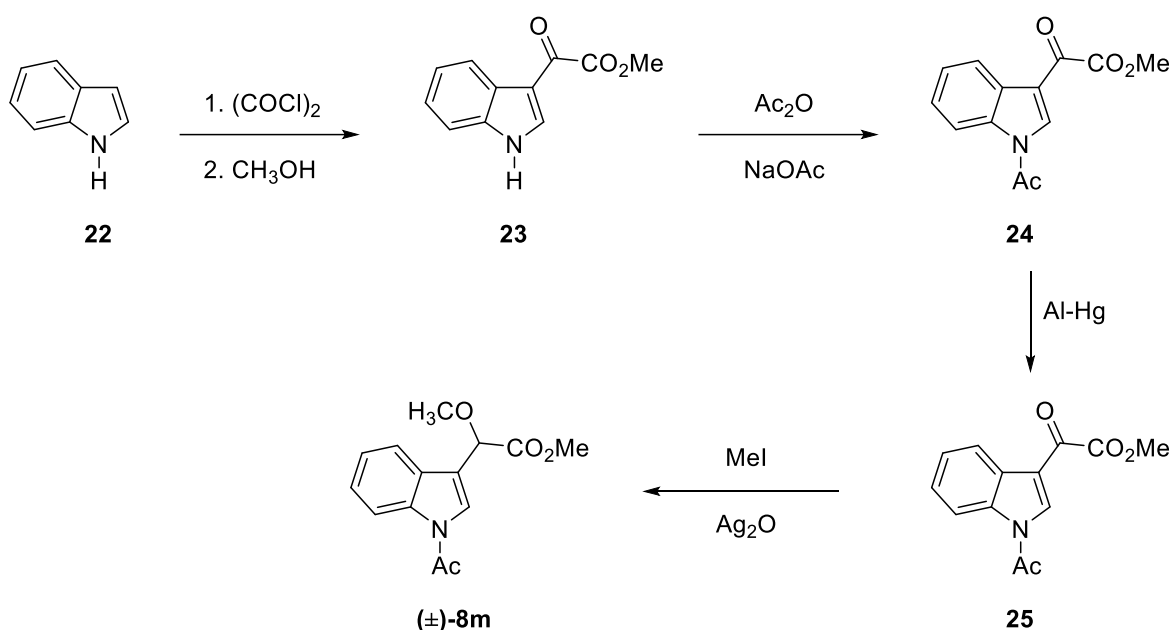
**Esquema 3.** Reacción de oxidación de derivados indólicos con  $\text{SeO}_2$  y  $t\text{-BuOOH}$ .

Royer y colaboradores<sup>31</sup> llevaron a cabo de manera selectiva la metoxilación en la posición C4 de las tetrahidro  $\beta$ -carbolinas **18** y **20** mediante oxidaciones anódicas con  $\text{MeOH}/\text{HCl}$  (Esquema 4).



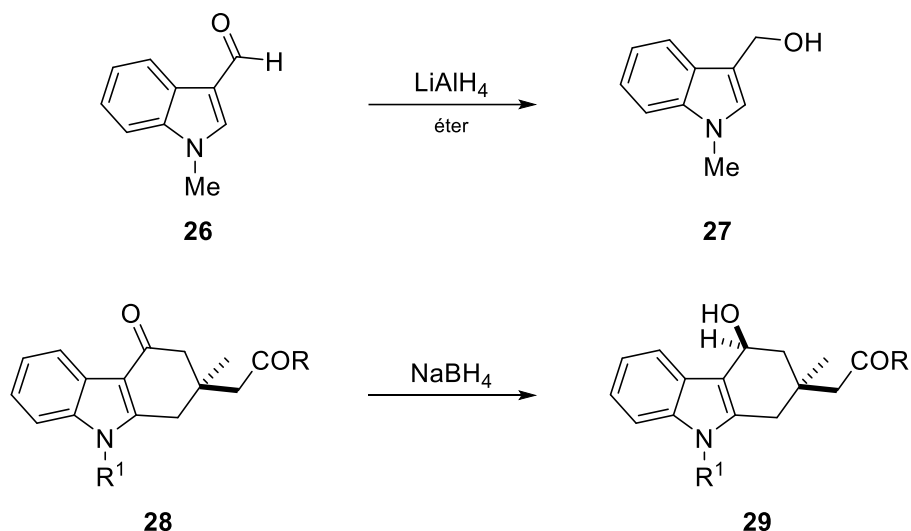
**Esquema 4.** Reacciones de oxidación anódicas en las tetrahidro  $\beta$ -carbolinas **18** y **20**.

Otra estrategia para llevar a cabo la incorporación de grupos hidroxilo o alcoxilo en cadenas unidas al C3 de los derivados indólicos ha sido la reacción de Friedel y Crafts de indoles con compuestos carbonílicos.<sup>32a-g</sup> Siguiendo esta estrategia Woods y colaboradores llevaron a cabo la síntesis del indol metoxilado ( $\pm$ )-**8m** como se muestra en el esquema 5. Se describe que esta reacción procede en 4 pasos y con un rendimiento global del 37%.<sup>32c</sup>



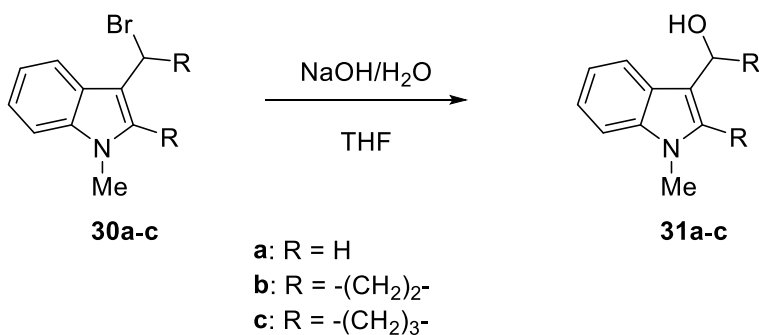
**Esquema 5.** Síntesis del éster indólico ( $\pm$ )-**8m** metoxilado en C8.

La reducción de los derivados indólicos **26** y **28**, conteniendo grupos carbonilo en la posición C8 con  $\text{LiAlH}_4$  y  $\text{NaBH}_4$  ha permitido la síntesis de los correspondientes indoles hidroxilados **27** y **29** (Esquema 6).<sup>33</sup>



**Esquema 6.** Reducción de grupos carbonilo para la obtención de alcoholes.

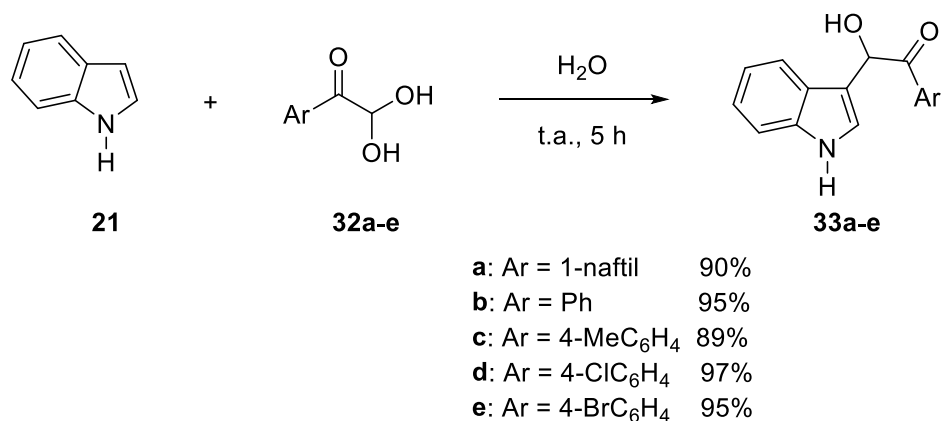
Una estrategia de síntesis usada con menor frecuencia para la incorporación de grupos hidroxilo o alcoxilo en la posición C8 de indoles consiste en la hidrólisis de C8-bromoalquilindoles<sup>34</sup> como **30**; sin embargo, esta estrategia da bajos rendimientos de los productos esperados (10 al 22%) (Esquema 7).



**Esquema 7.** Reacción de hidrólisis de indoles bromados.

Por otra parte, Anary-Abbasinejad y colaboradores<sup>35</sup> realizaron la síntesis de  $\alpha$ -indolilaciloínas a partir de indoles y aldehídos. Esta reacción permite mostrar la adición de hidroxilo al C3 del indol (**21**) o de derivados indólicos con una gama de arilgloxales usando benceno como disolvente, obteniendo las correspondientes  $\alpha$ -indolilaciloínas **33** con rendimientos moderados. Sin embargo, en la búsqueda de condiciones de reacción más suaves y amigables con el medio ambiente, se

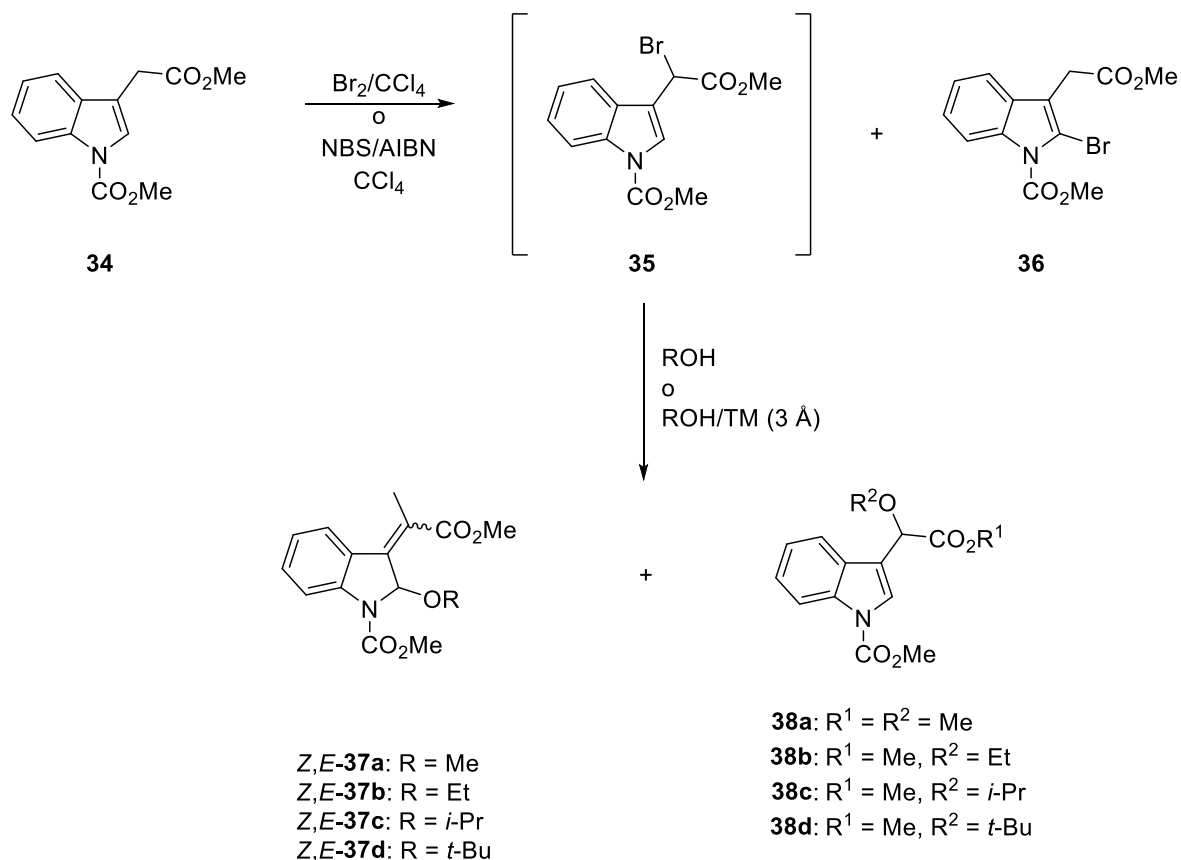
descubrió que esta misma reacción podía realizarse en agua, produciendo las mismas  $\alpha$ -indolilaciloínas **33**, pero con rendimientos significativamente altos (89-97%) como se muestra en el esquema 8.



**Esquema 8.** Reacción entre el indol (**21**) y arilgloxales **32a-e** en agua.

En nuestro grupo de investigación se llevó a cabo la síntesis regioselectiva de derivados de indol con grupos alcoxilo en la posición C2 (**37**) y la generación de derivados de acetatos 3-indolil(alcoxilo) (**38**) (Esquema 9), mediante la bromación de indoles en presencia de NBS, AIBN y CCl<sub>4</sub>, seguida de una reacción con alcoholes, lo que permitió obtener tanto indolil(alcoxil)acetatos **38** como isómeros de las alcoxiindoleninas **37**.

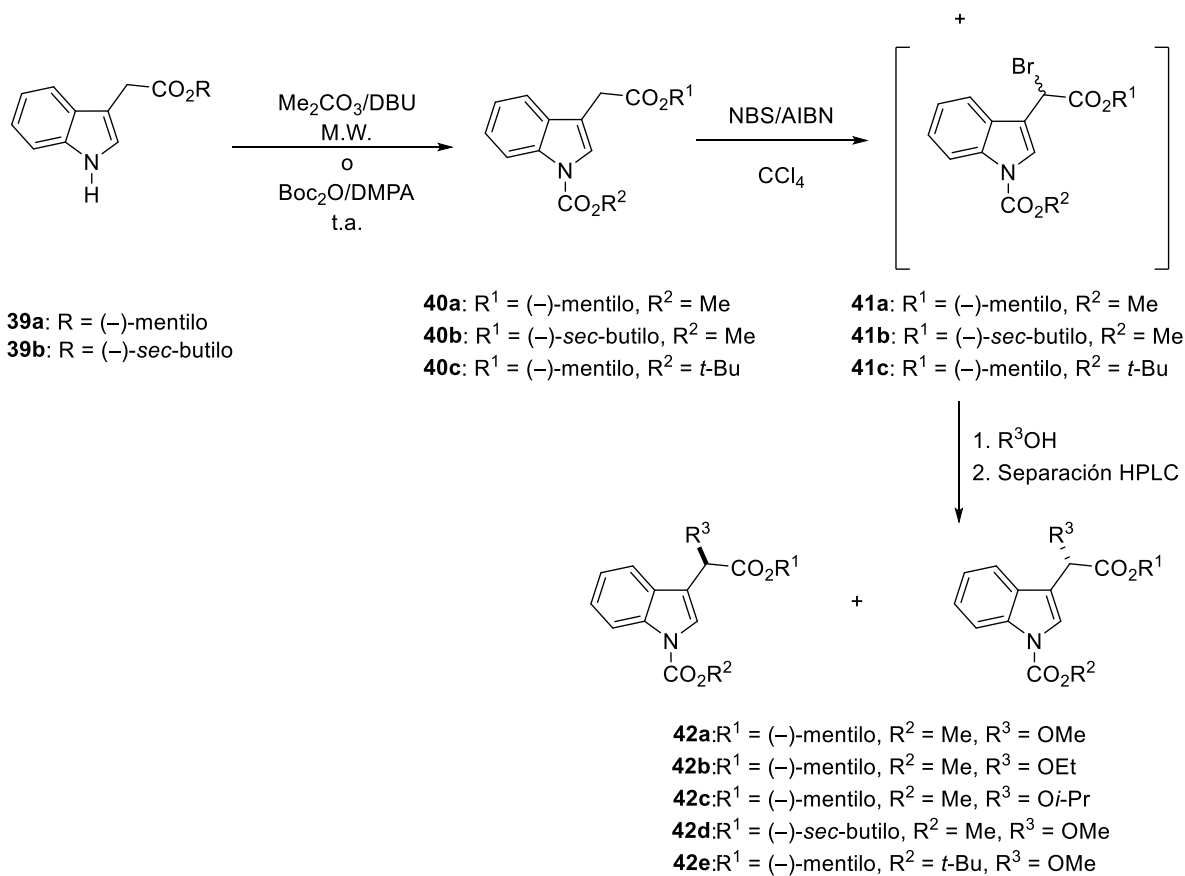
La síntesis se realizó bajo diferentes condiciones, incluyendo la presencia o ausencia de tamiz molecular, lo que permitió variar la regioselectividad de la reacción. En presencia de tamiz, se favoreció la formación de 2-alcoxiindoleninas **37**, mientras que sin tamiz se obtuvieron principalmente los indolil(alcoxil)acetatos **38** (Esquema 9).<sup>36</sup>



**Esquema 9.** Síntesis de (*Z*)- y (*E*)-2-alcoxiindoleninas **37** y 3-indolil(alcoxi)acetatos **38**.

Así mismo, se determinó que al usar metanol como alcohol hay diferencia si la reacción se lleva a cabo en presencia de tamiz molecular obteniendo el compuesto metoxilado **38a** en 9%, o en ausencia de tamiz molecular, donde, **38a** se obtiene en 85%. También se encontró que al usar alcoholes con mayor impedimento estérico se incrementan los rendimientos en la obtención de los derivados indolilalcoxiacetatos **38b-d** y se obtienen resultados similares en presencia o ausencia de tamiz molecular.

La metodología descrita en nuestro grupo de investigación sirvió como base para realizar la incorporación de grupos alcoxi en la posición C8 de diferentes derivados indólicos a partir de los ésteres **39a,b** utilizando NBS/AIBN y CCl<sub>4</sub> con la posterior adición de diferentes alcoholes para dar lugar a los ésteres diastereoisoméricos **42a-f** (Esquema 10).<sup>37</sup>



**Esquema 10.** Síntesis de los pares de ésteres diastereoisoméricos **42a-e**.

Con base en lo anterior, en el presente trabajo se evalúa el efecto de tener un grupo protector más voluminoso en el átomo de nitrógeno del núcleo indólico, como el grupo carboxi-*tert*-butilo, frente a alcoholes con mayor impedimento estérico para incrementar los rendimientos de reacción en la obtención de los derivados indolilalcoxilacetatos.



### 3. JUSTIFICACIÓN

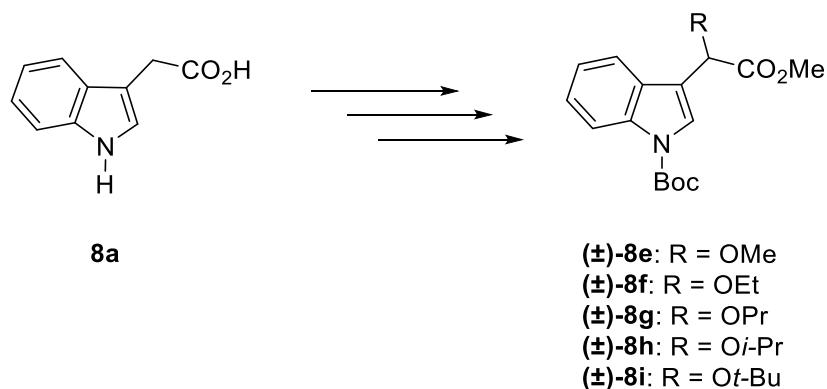
La síntesis de hormonas vegetales (reguladores de crecimiento vegetal), en particular, de la familia de compuestos relacionados con las auxinas ha mostrado interés en los últimos años.<sup>38</sup> Las auxinas son hormonas fundamentales para la regulación de procesos de crecimiento y desarrollo en las plantas, como la elongación celular, la formación de raíces y la respuesta a estímulos gravitacionales y lumínicos.<sup>10a,b</sup> Es así que la síntesis de nuevas moléculas análogas a las auxinas naturales ofrece la posibilidad de proporcionar compuestos que puedan mejorar o modular estas funciones, lo cual tiene amplias aplicaciones en fisiología vegetal y agricultura.

Así, en este trabajo se estableció una metodología eficiente y novedosa para la síntesis de los derivados del ácido 3-indolilacético 2-(*N*-Boc-3-indolil)-2-alcoxi acetatos de metilo con potencial actividad de fitohormonas vegetales que al poseer el esqueleto indólico (núcleo estructural común en muchas auxinas) con modificaciones específicas al introducir diferentes grupos alcoxilo en la posición C8 podrían aumentar su estabilidad, especificidad o afinidad por los receptores hormonales de las plantas. Esto podría no solo contribuir a una mayor comprensión de los mecanismos de acción de las auxinas, sino también a abrir el camino para el desarrollo de nuevas estrategias en mejora de la productividad de cultivos y la resiliencia de plantas ante condiciones ambientales adversas.

## 4. OBJETIVOS:

### 4.1 General

Desarrollar y establecer una metodología de síntesis a partir del ácido 3-indolilacético para la obtención de los 2-(*N*-Boc-3-indolil)-2-alcoxiacetatos de metilo **8e-i** con potencial actividad de fitohormonas vegetales.

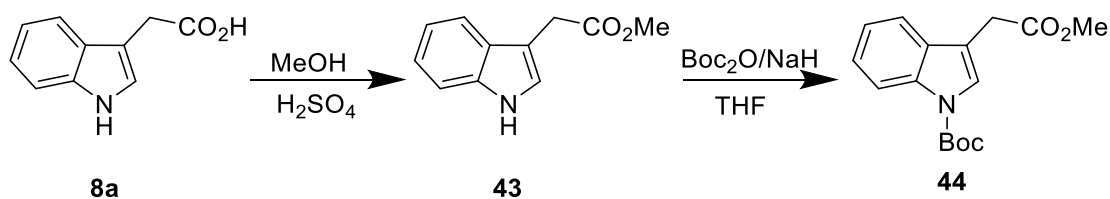


### 4.2 Específicos

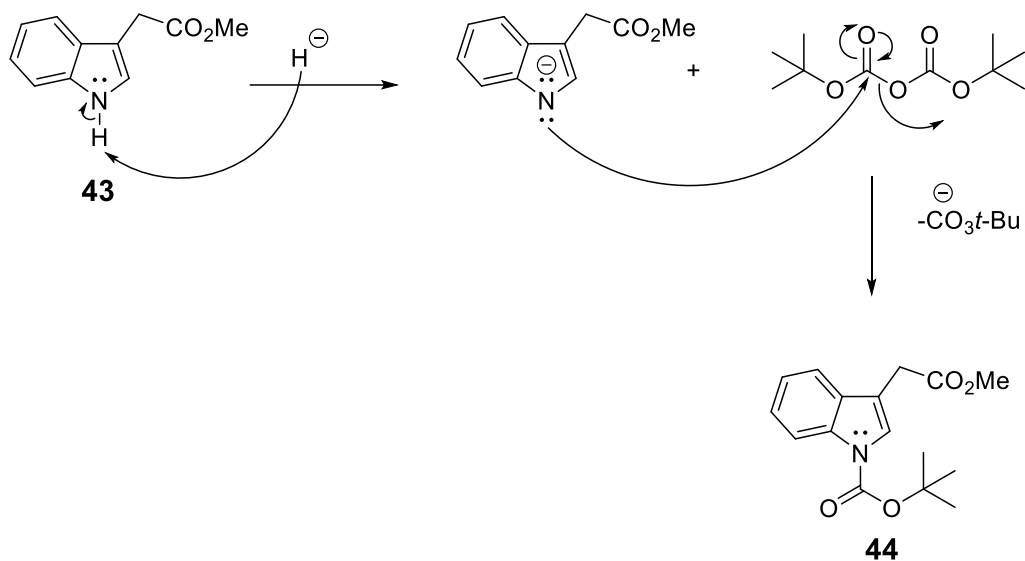
- ✓ Llevar a cabo la reacción de protección en el núcleo indólico del nitrógeno con dicarbonato de di-*tert*-butilo (Boc<sub>2</sub>O).
- ✓ Establecer las condiciones óptimas de alcoxilación en los diferentes compuestos indólicos.
- ✓ Comparar los rendimientos de reacción en la obtención de los compuestos alcoxilados en presencia y ausencia de tamiz molecular.
- ✓ Caracterizar los compuestos obtenidos mediante técnicas espectroscópicas convencionales.

## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El presente trabajo comenzó con la síntesis del 2-(*N*-Boc-3-indolil) acetato de metilo (**44**) (Esquema 11), para lo cual el ácido 3-indolilacético (**8a**) se esterificó mediante una reacción de Fischer, con metanol y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> bajo radiación de microondas para obtener 2-(3-indolil)acetato de metilo (**43**) con rendimiento del 90%. El tratamiento de **43** con Boc<sub>2</sub>O/THF/NaH condujo al 2-(*N*-Boc-3-indolil) acetato de metilo (**44**) con rendimiento del 98%. La obtención de **44** se lleva a cabo cuando la base abstrae el protón del indol y una vez que se forma el anión correspondiente se lleva a cabo la adición nucleofílica al carbono carbonílico del carbonato de di-*tert*-butilo (Esquema 12).



**Esquema 11.** Síntesis de 2-(*N*-Boc-3-indolil)acetato de metilo (**44**).



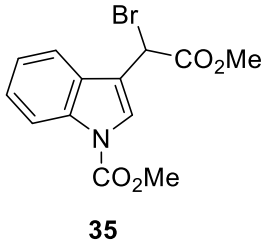
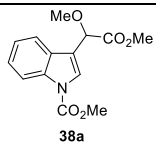
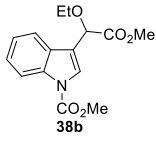
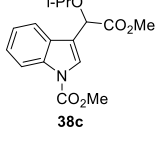
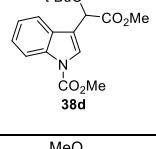
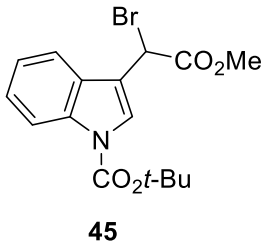
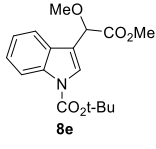
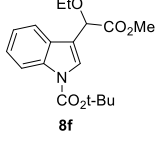
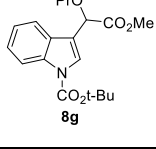
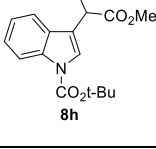
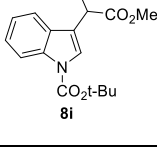
**Esquema 12.** Mecanismo de reacción de la protección con  $\text{Boc}_2\text{O}$  del 3-indolilacetato de metilo **43**.

### 5.1. Síntesis de los derivados alcoxilados **8e - 8i**

Una vez obtenido el 2-(*N*-Boc-3-indolil)acetato de metilo (**44**), se trató primero con NBS/AIBN y después con diferentes alcoholes (MeOH, EtOH, *n*-PrOH, *i*-PrOH, *t*-BuOH) de acuerdo con el esquema 13, con base en la metodología establecida por Suárez-Castillo y colaboradores.<sup>36</sup>

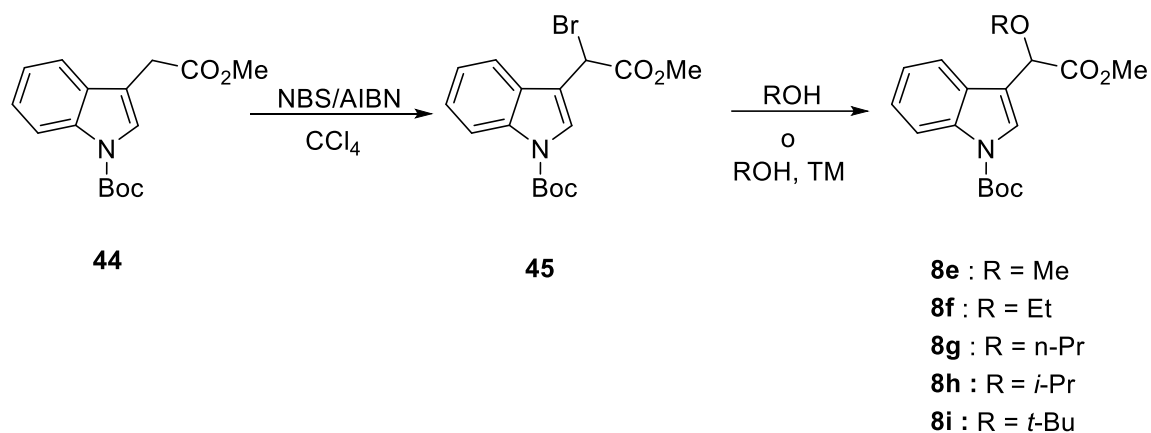
Así, el tratamiento de **44** con NBS/AIBN en  $\text{CCl}_4$  a temperatura de reflujo condujo a la formación del indolilbromoacetato **45**, el cual, sin ser aislado, se trató con MeOH generando el correspondiente derivado indolil- $\alpha$ -metoxiacetato **8e** con rendimiento del 48% (Esquema 13). Posteriormente, el último paso de reacción se llevó a cabo de manera similar pero ahora en presencia de tamiz molecular (TM 3Å), lo que condujo a la obtención de **8e** con rendimiento del 13%. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 1. También se muestran los resultados descritos para la obtención de **38a-d**.<sup>36</sup>

**Tabla 1.** Rendimiento de los derivados alcoxilados **38a-d** a partir de **35** y **8e-i** a partir de **45**

Material de partida	Alcohol utilizado	Compuesto Obtenido	Rendimiento con tamiz molecular (%)	Rendimiento sin tamiz molecular (%)
 <p><b>35</b></p>	MeOH	 <p><b>38a</b></p>	9	85
	EtOH	 <p><b>38b</b></p>	20	16
	<i>i</i> -PrOH	 <p><b>38c</b></p>	50	50
	<i>t</i> -BuOH	 <p><b>38d</b></p>	41	52
 <p><b>45</b></p>	MeOH	 <p><b>8e</b></p>	13 (20)*	48
	EtOH	 <p><b>8f</b></p>	44	8
	<i>n</i> -PrOH	 <p><b>8g</b></p>	50	trazas
	<i>i</i> -PrOH	 <p><b>8h</b></p>	55	28
	<i>t</i> -BuOH	 <p><b>8i</b></p>	45	58

\*rendimiento reportado<sup>36</sup>

Es importante señalar que el indolilbromoacetato **45** no fue aislado ni caracterizado pues se sabe que éste se descompone rápidamente.<sup>36</sup> Sin embargo, se tiene evidencia de su formación<sup>39</sup> al obtenerse el espectro de RMN de <sup>1</sup>H del crudo de la reacción para su obtención, donde se aprecian las señales características del intermediario **45** (Apéndice, Figura 23).



### Esquema 13. Método general de síntesis para los compuestos alcoxilados **8e-8i**

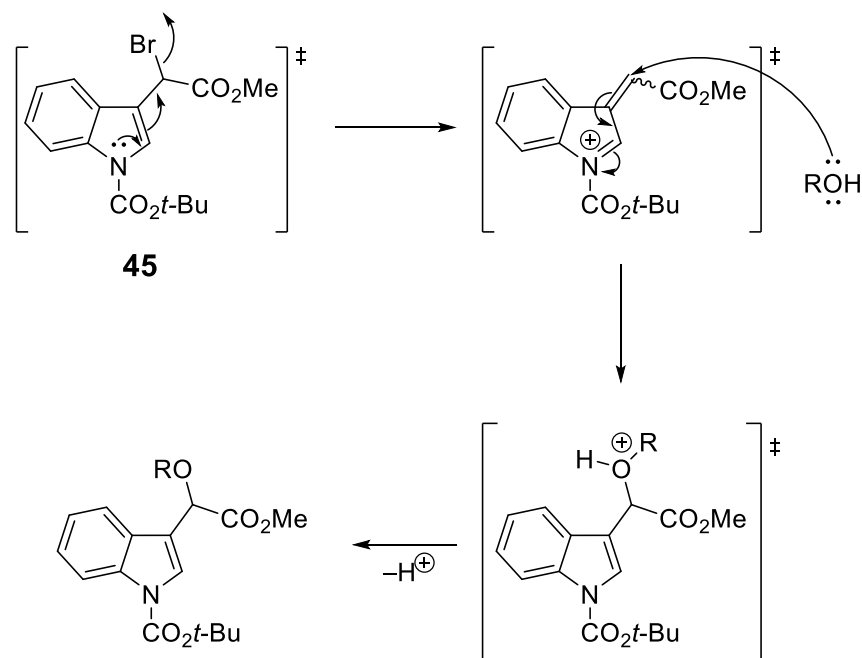
Al tratar el indolbromoacetato **45** por separado con EtOH, n-PrOH, *i*-PrOH y *t*-BuOH (Esquema 13) en ausencia de tamiz molecular se obtiene los correspondientes derivados indolil- $\alpha$ -alcoxiacetatos: **8f** en 8%, **8g** en trazas, **8h** en 28% y **8i** en 58%, mientras que cuando las reacciones se repiten usando tamiz molecular el rendimiento se incrementa a 44%, 50%, 55% y 45%, respectivamente, como se indica en la tabla 1.

Considerando lo propuesto por Suárez y colaboradores<sup>36</sup> para la formación de **38a**, en ausencia de tamiz molecular la reacción procede mediante una sustitución nucleofílica del alcohol directamente sobre el átomo C8 unido al bromo, ya que como único producto se obtiene **38a**, mientras que en presencia de tamiz molecular el tamiz molecular se coordina con **35** a través del átomo de bromo, favoreciendo su ataque nucleofílico en la posición C2, generando mayoritariamente la 2-

alcoxiindolenina.<sup>36</sup> El átomo de bromo una vez eliminado se mantiene coordinado al tamiz molecular, el cual también atrapa ión hidrógeno que se libera evitando la generación de HBr en el medio y evitando a su vez los productos de transesterificación **38e-f** (Esquema 9).<sup>36</sup> Se indica que al incrementar el tamaño del alcohol, en ambas condiciones se favorece el ataque nucleofílico en la posición C8  $\alpha$  a carboxilo y se incrementan los tiempos de reacción.

Con base en lo anterior, la reacción del derivado indolilbromoacetato **45** en presencia de tamiz molecular procedería de acuerdo con el mecanismo de reacción del esquema 14 donde el ataque en posición C8  $\alpha$  a carboxilo se ve favorecido para los derivados **8e-i** en comparación con los rendimientos obtenidos para los derivados **38a-d** (Tabla 1), indicando que el ataque en C2 está menos favorecido por el mayor impedimento estérico del grupo protector.

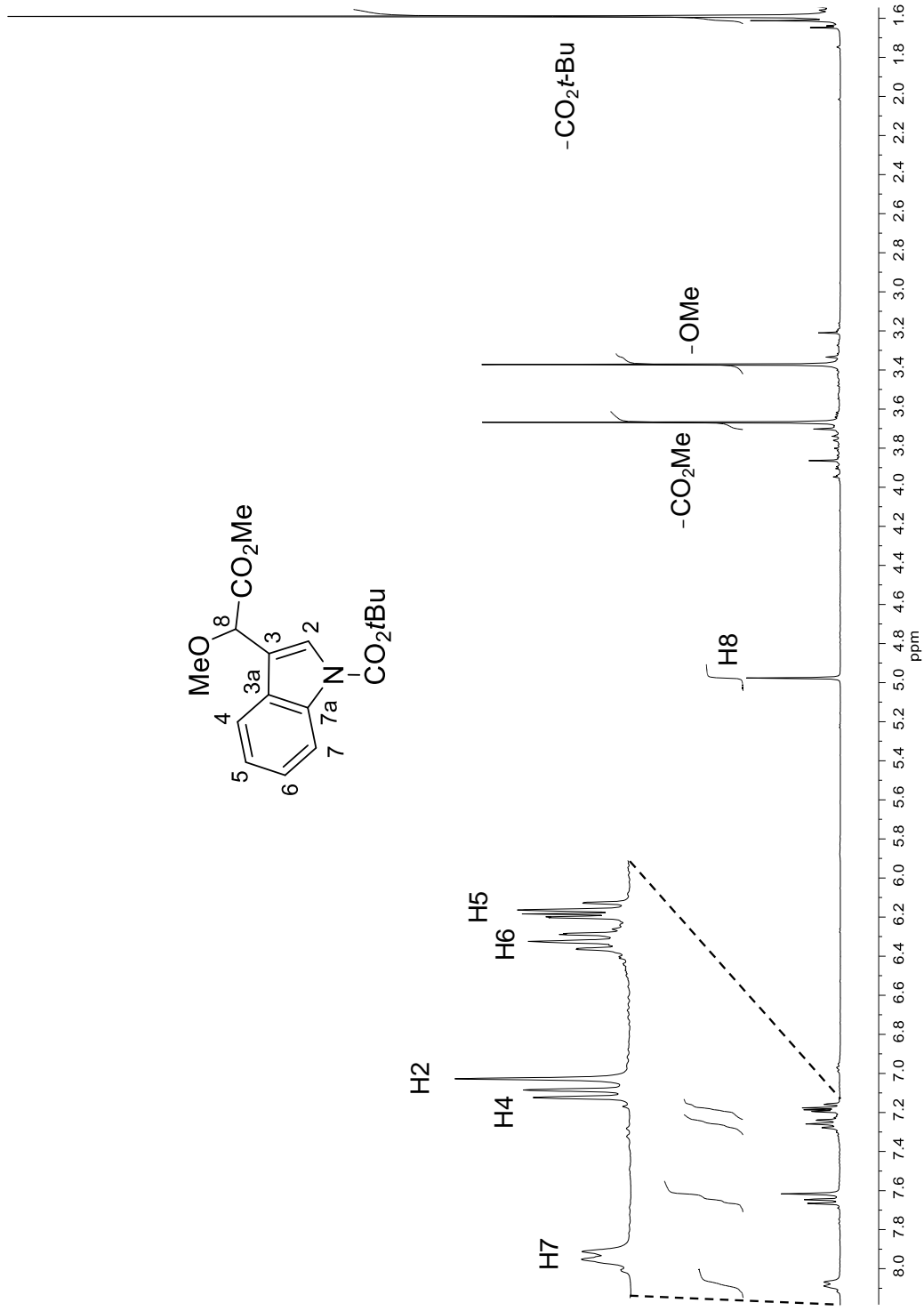
Respecto a los resultados obtenidos en ausencia de tamiz molecular (Tabla 1) se observa que la presencia del grupo *N*-protector carbonato de *tert*-butilo desfavorece el ataque directo sobre C8, lo cual es más evidente en alcoholes de cadena lineal.



**Esquema 14.** Mecanismo de reacción propuesto para la reacción de alcoxilación de **45** usando tamiz molecular (TM 3 Å).

En la Figura 6 se muestra el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **8e**, en donde puede observarse a frecuencias altas, las señales de los protones aromáticos del indol, la señal doble ancha para H7, la señal doble para H4, la señal simple para H2, y dos señales triples para H6 y H5. Entre 5.0 y 3.2 ppm se observan las tres señales simples de H8 y de los grupos metilo del éster y del metoxilo en C-8, y a menores frecuencias se observa la señal simple de los metilos del grupo *terc*-butilo. Este espectro fue comparado con el descrito en la literatura<sup>36</sup> y las señales coinciden totalmente.





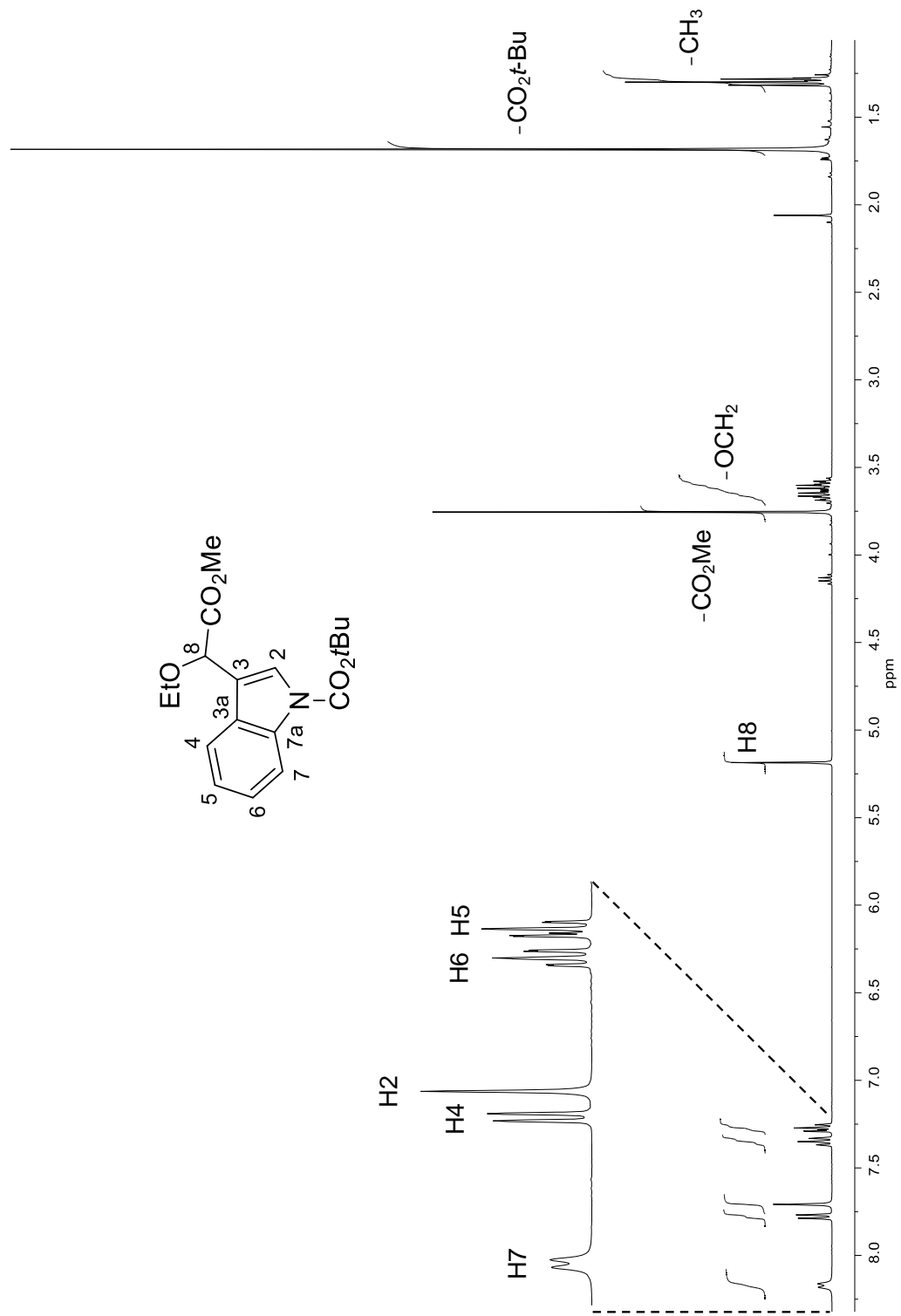
**Figura 6.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **8e** a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

La asignación del espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 7) del compuesto **8f**, se inició considerando que el desplazamiento químico para H7 en indoles sustituidos con un grupo éster en N1, se desplaza a frecuencias mayores que el resto de los protones aromáticos, debido a que H7 se encuentra en la zona de desprotección del grupo carbamato,<sup>40</sup> por lo tanto la señal doble ancha en 7.15 ppm se asignó a H7 y la señal doble en 7.76 ppm ( $J = 7.9$  Hz) se asignó a H4. La señal simple en 7.69 ppm se asignó a H2. Las señales debidas a H6 y H5 se asignaron con ayuda del desacoplamiento homonuclear de espines. Así, al irradiar la señal de H7 la señal triple de dobles en 7.32 ppm ( $J = 8.4, 1.3$  Hz) cambió a una señal doble asignándose a H6 y la señal triple de dobles en 7.25 ppm ( $J = 7.6, 1.1$  Hz) que se observó como una señal triple se asignó a H5. La señal simple en 5.18 ppm se asignó a H8 y la señal simple en 3.73 ppm que integra para tres protones se asignó al metilo del éster. Las señales dobles de cuádruples en 3.65 y 3.55 ppm ( $J = 6.9, 2.2$  Hz) se asignaron al grupo metileno del fragmento etoxilo; el que estos hidrógenos no sean equivalentes entre sí se debe a que el centro estereogénico C8, les aporta diferente ambiente químico. La señal simple en 1.66 ppm que integra para nueve protones se asignó al grupo *terc*-butilo. Finalmente, la señal triple en 1.28 ppm ( $J = 7.0$  Hz) se asignó al grupo metilo del etoxilo.

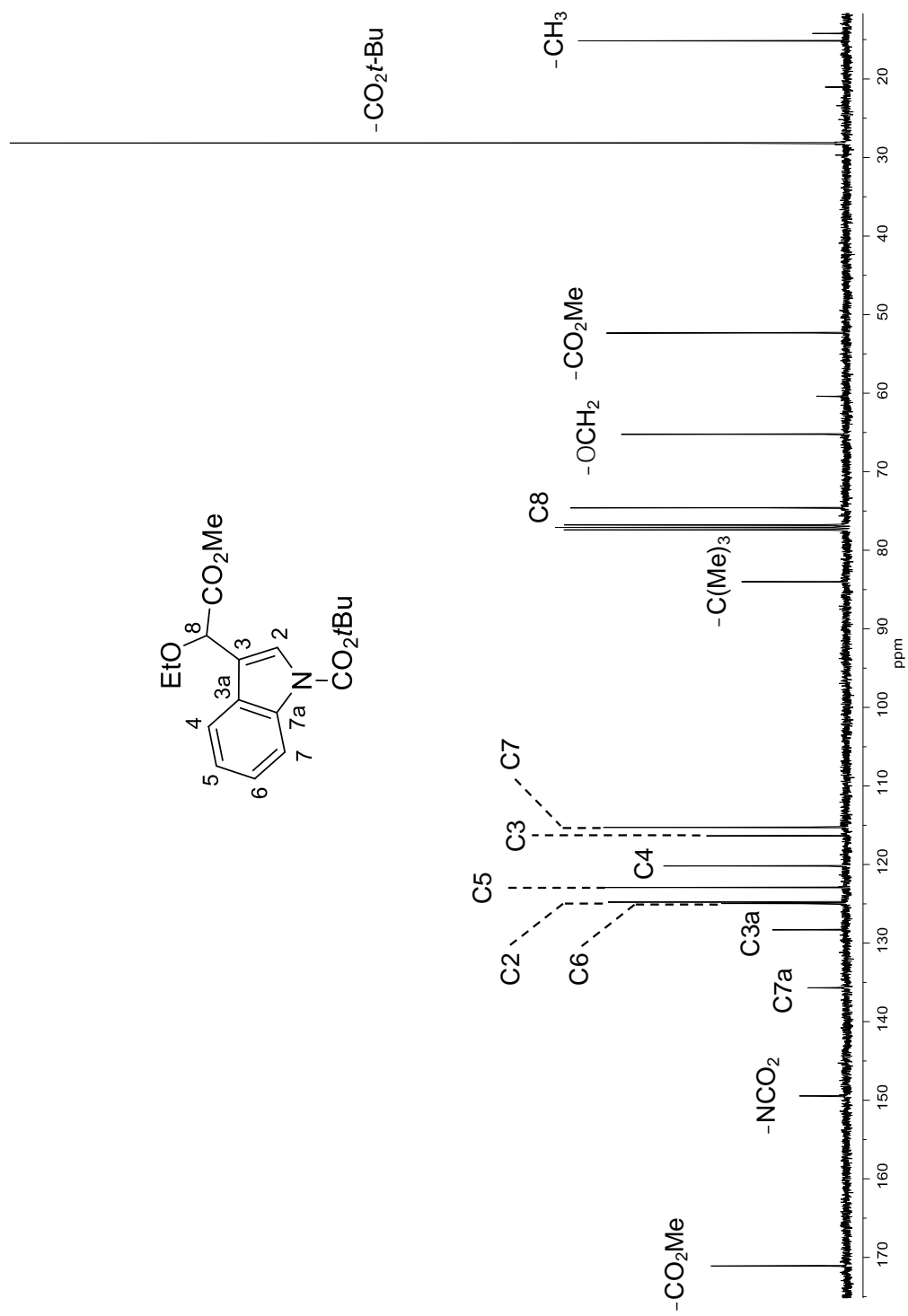
La asignación del espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  del compuesto **8f** (Figura 8) se llevó a cabo a partir del espectro de  $^1\text{H}$  ya asignado y con ayuda del diagrama HSQC (Figura 9). Así, en la figura 8 se pueden observar las señales de los carbonos protonados C6 en 125.0 ppm, C2 en 124.8 ppm, C5 en 122.9 ppm, C4 en 120.2 ppm, C7 en 115.3 ppm, C8 en 74.6 ppm, C9 en 65.3 ppm,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$  en 52.4,  $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$  en 28.2 y C10 en 15.2 ppm.

Las señales de los carbonos cuaternarios y los carbonos carboxílicos de los grupos éster y carbamato se asignaron con ayuda del diagrama HMBC (Figuras 10 y 11). La señal en 171.1 ppm se asignó al carbono carboxílico de éster ya que mostró correlación a tres enlaces con la señal en 3.73 ppm, asignada a los protones del metilo del éster y a dos enlaces con la señal en 5.18 ppm asignada a H8. La señal

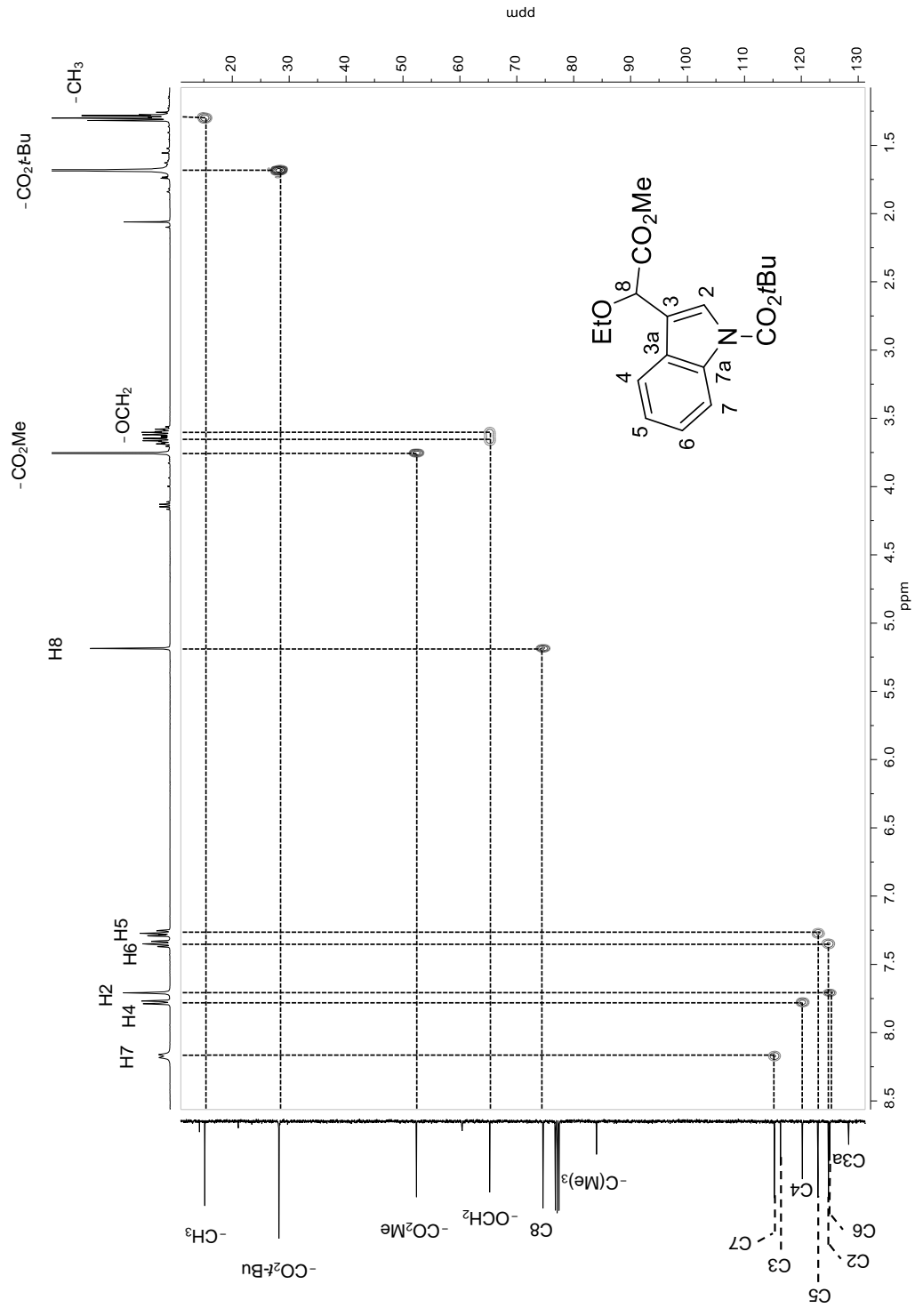
en 135.7 ppm se asignó a C7a ya que mostró correlación a tres enlaces con las señales en 7.76, 7.69 y 7.32 ppm asignadas a H4, H2 y H6, respectivamente. La señal en 128.4 ppm se asignó a C3a ya que mostró correlación a tres enlaces con las señales en 7.69 y 7.35 ppm asignadas a H2 y H5, respectivamente. La señal en 116.4 ppm se asignó a C3 ya que mostró correlación a tres enlaces con la señal en 7.76 ppm asignada a H4 y a dos enlaces con las señales en 7.69 y 5.18 ppm asignadas a H2 y H8, respectivamente. La señal en 84.0 ppm se asignó al carbono cuaternario del grupo *terc*-butilo ya que mostró correlación a dos enlaces con la señal en 1.66 ppm asignada a los metilos del grupo *terc*-butilo. Finalmente, la señal en 145.9 ppm se asignó al átomo de carbono del grupo carboxilo del carbamato.



**Figura 7.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **8f** a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub>.



**Figura 8.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C de **8f** a 100 MHz en CDCl<sub>3</sub>.



**Figura 9.** Diagrama de correlación heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  a un enlace (HSQC) para **8f** a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

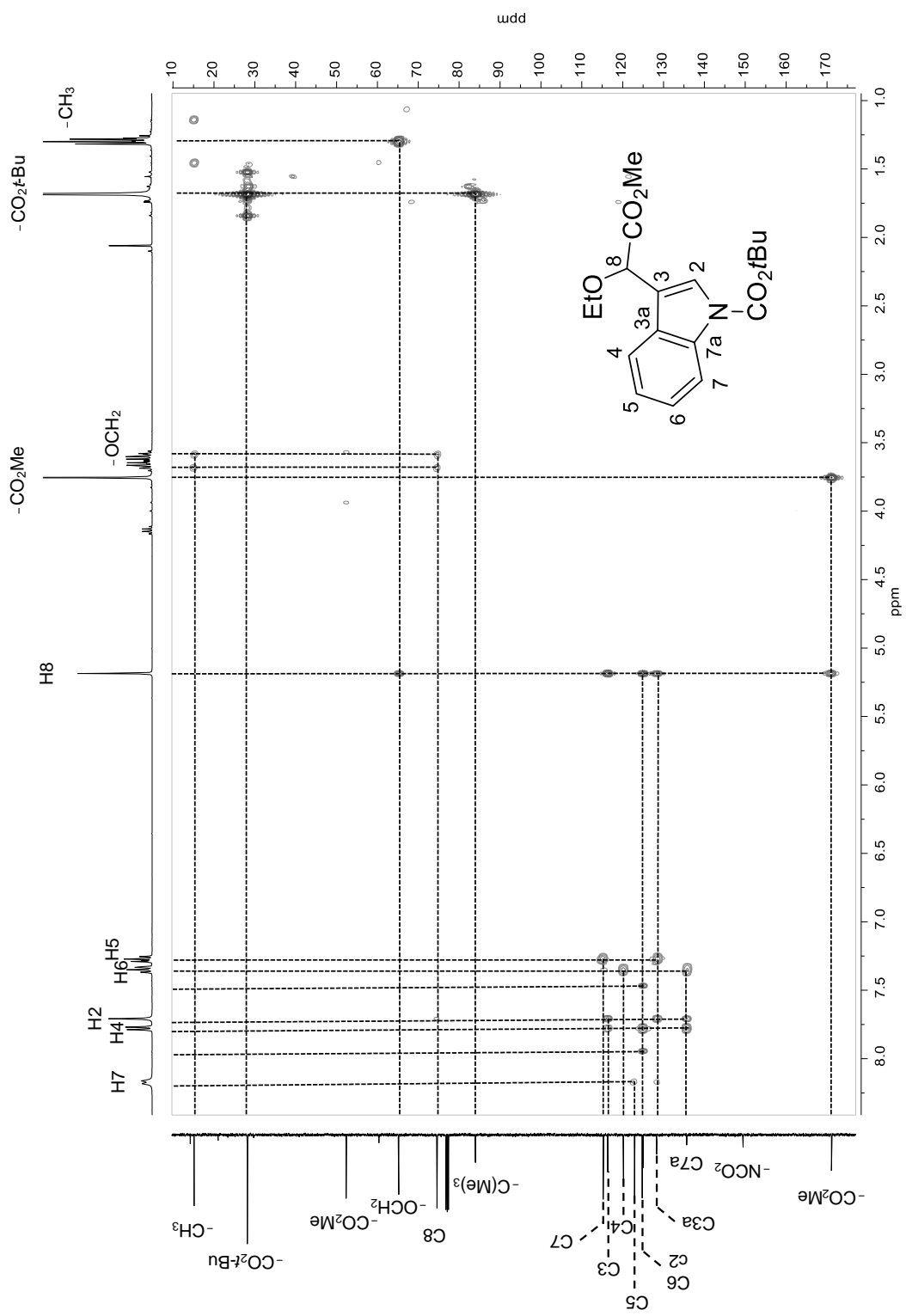
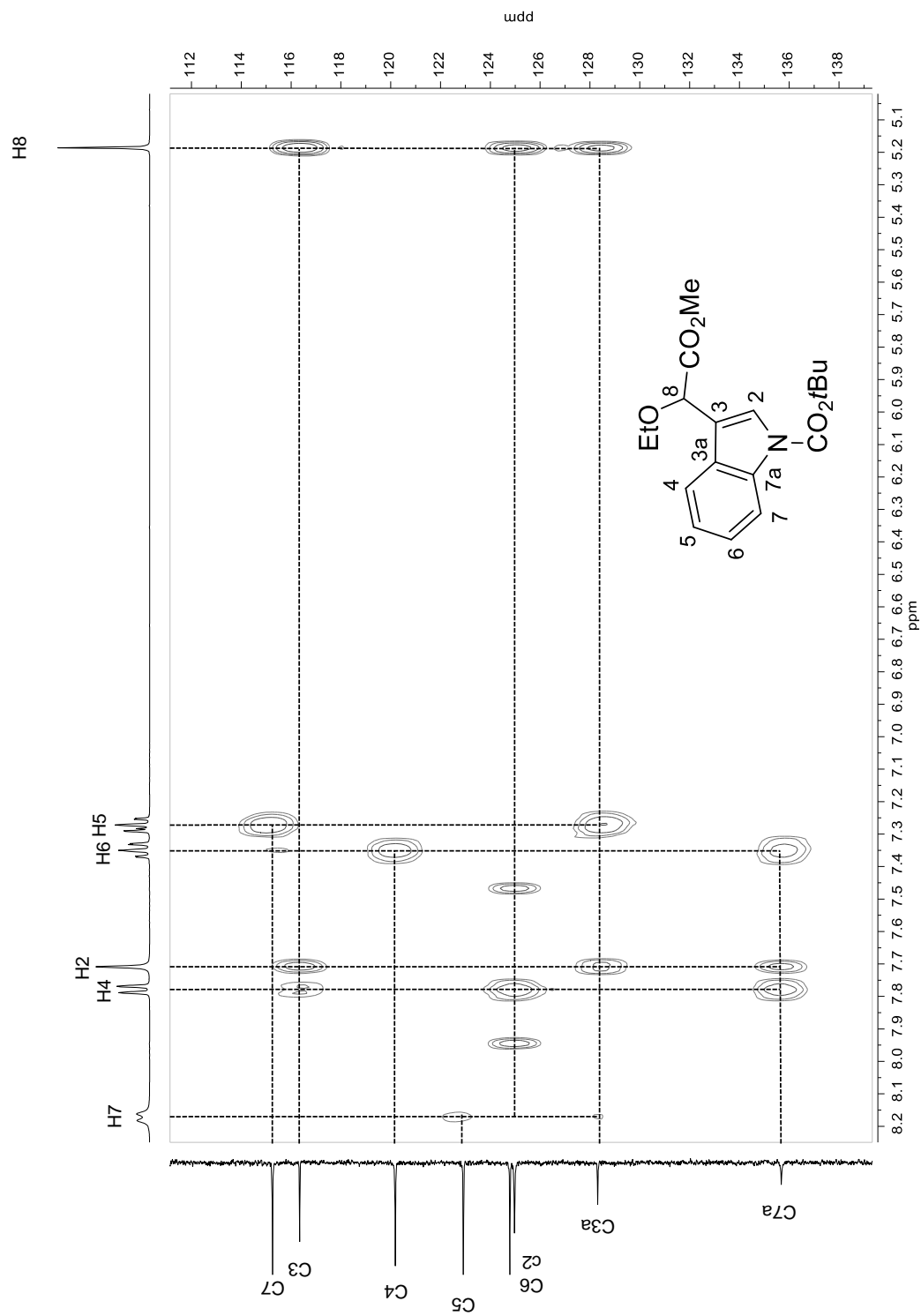


Figura 10. Diagrama de correlación heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC para **8f** a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

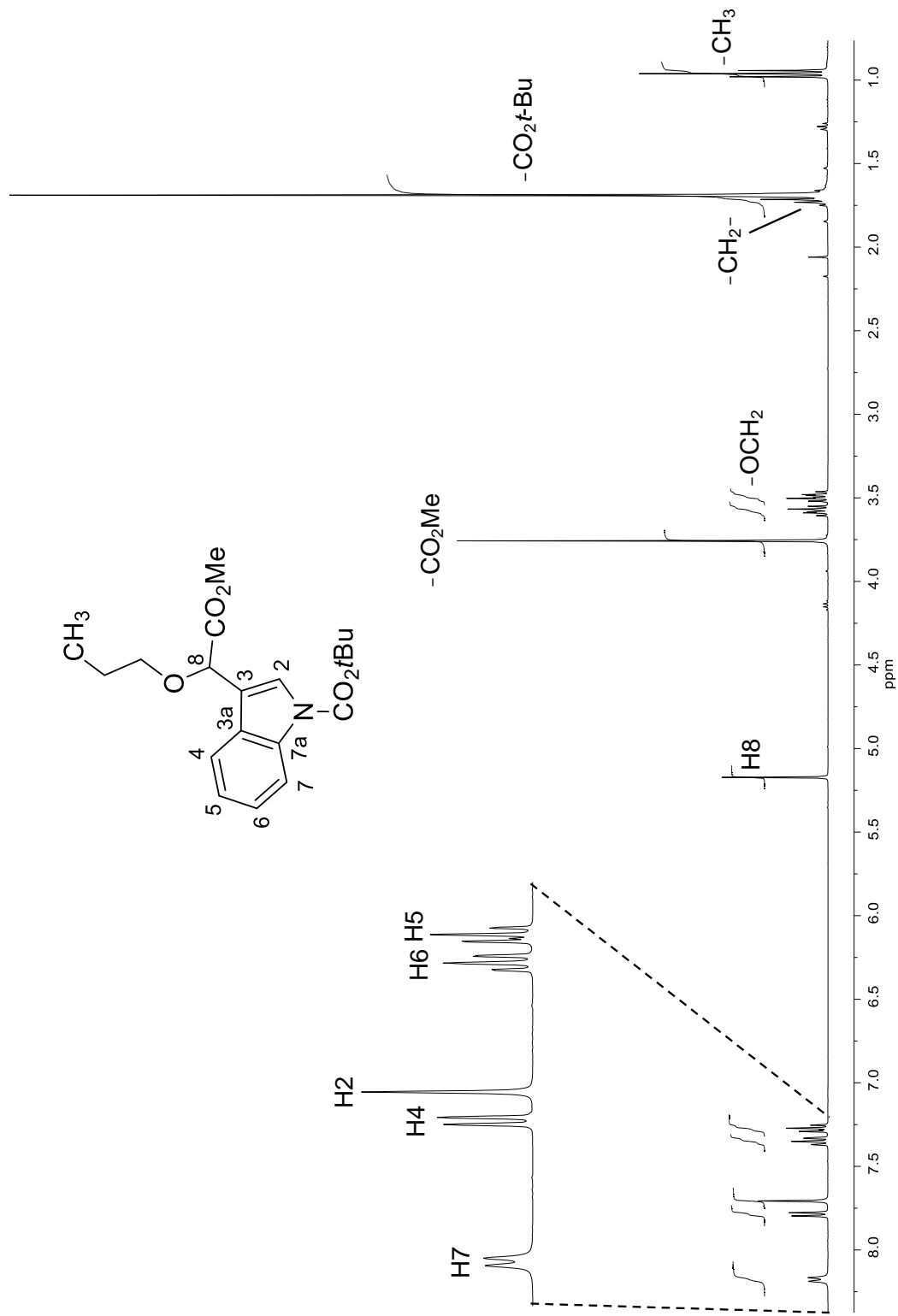


**Figura 11.** Porción de la región aromática del diagrama de correlación  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC para **8f** a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

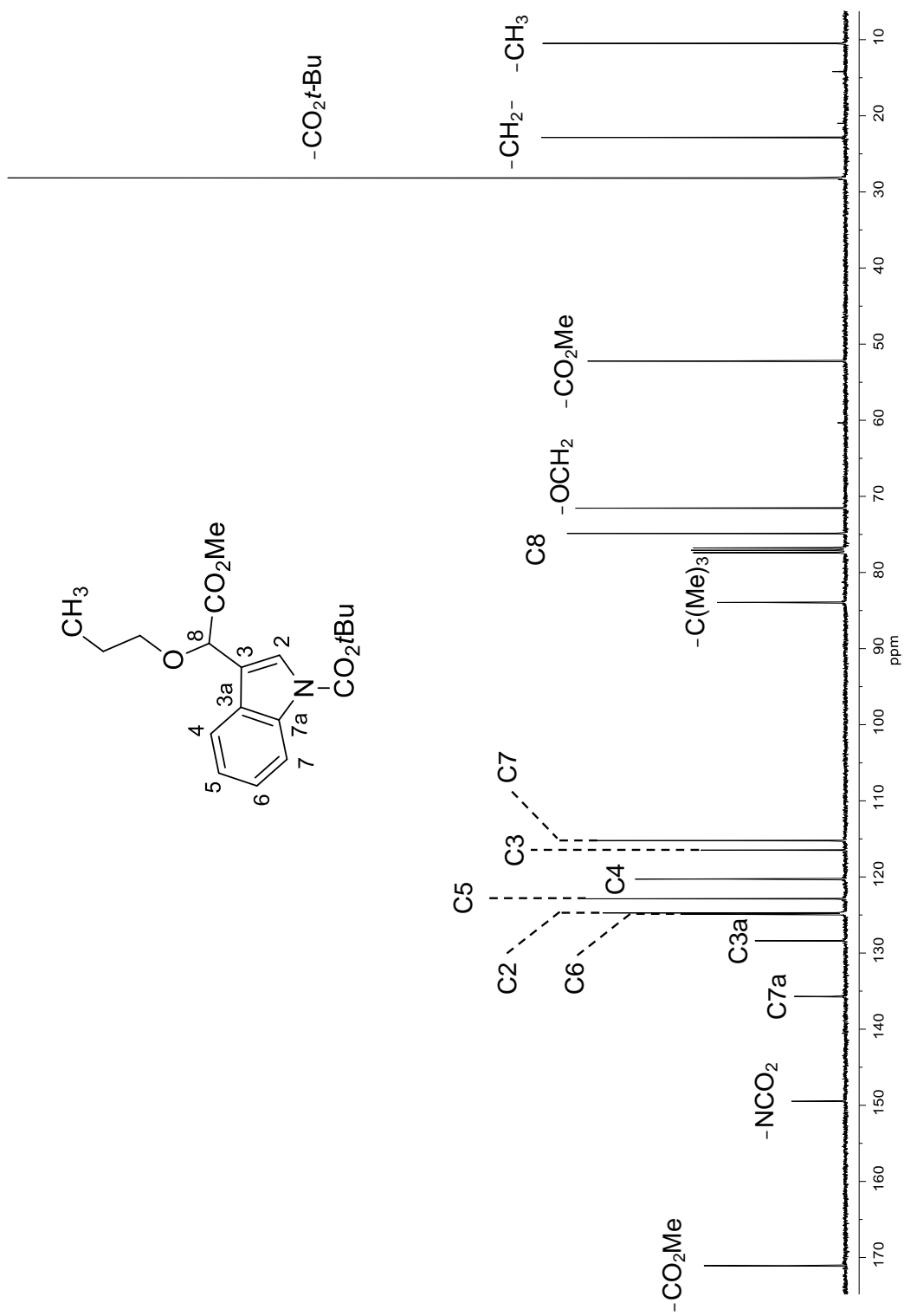


La asignación de los derivados **8g-i** se llevó a cabo siguiendo el mismo proceso que para la asignación de **8f**. Así, en la figura 12 se muestra el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **8g** en el cual se observan dos señales dobles en 8.15 ppm ( $J = 8.3$  Hz) y 7.76 ppm ( $J = 7.8$  Hz) que se asignaron a H7 y H4, respectivamente; la señal simple en 7.68 ppm de H2; dos señales triples de dobles en 7.33 ppm ( $J = 7.8, 1.5$  Hz) y 7.25 ppm ( $J = 7.6, 1.2$  Hz) correspondientes a H6 y H5; dos señales simples en 5.15 y 3.73 ppm que se asignaron a H8 y al metilo del éster, respectivamente; dos señales dobles de triple en 3.56 ppm ( $J = 8.9, 6.7$  Hz) y 3.47 ppm ( $J = 8.9, 6.8$  Hz) asignadas a los protones metilénicos H9; una señal séxtuple en 1.68 ppm ( $J = 7.1$  Hz) que se asignó al metileno H10; una señal simple en 1.67 ppm asignada a los metilos del grupo *terc*-butilo; por último una señal triple en 0.94 ppm ( $J = 7.4$  Hz) que se asignó al metilo del grupo propilo.

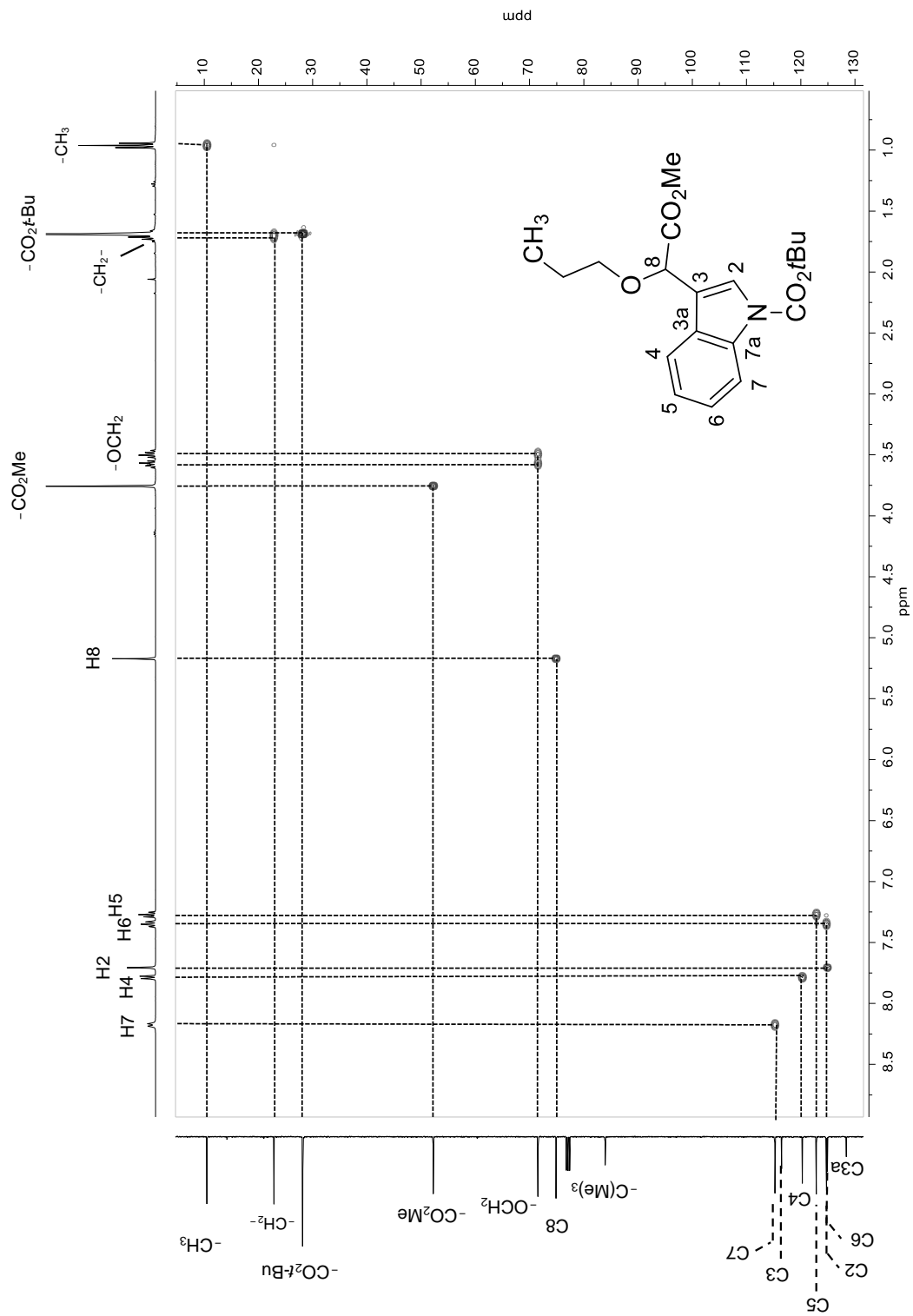
Una vez asignado el espectro de  $^1\text{H}$ , las señales de los carbonos protonados C2, C4, C5, C6, C7, C8, los carbonos del fragmento *n*-propilo y de los metilos del grupo *terc*-butilo y del éster fueron asignados en el espectro de  $^{13}\text{C}$  (Figura 13) con ayuda del diagrama HSQC (Figura 14). Las señales de los carbonos cuaternarios C3, C3a, C7a, los carbonos del grupo *terc*-butilo y de los carboxilos del éster y de carbamato se asignaron con ayuda del diagrama HMBC (Figura 15).



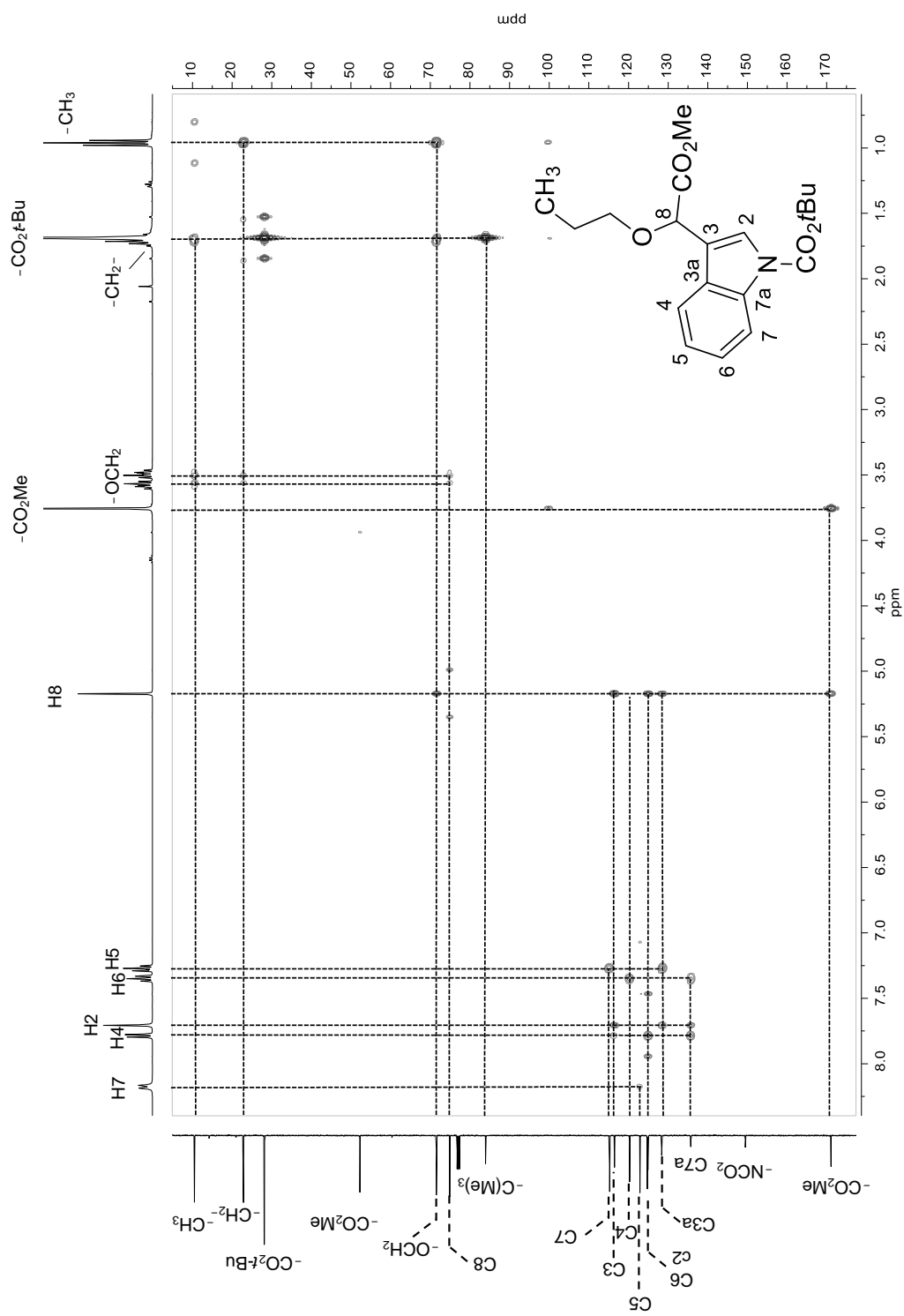
**Figura 12.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **8g** a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 13.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C de **8g** a 100 MHz en CDCl<sub>3</sub>.



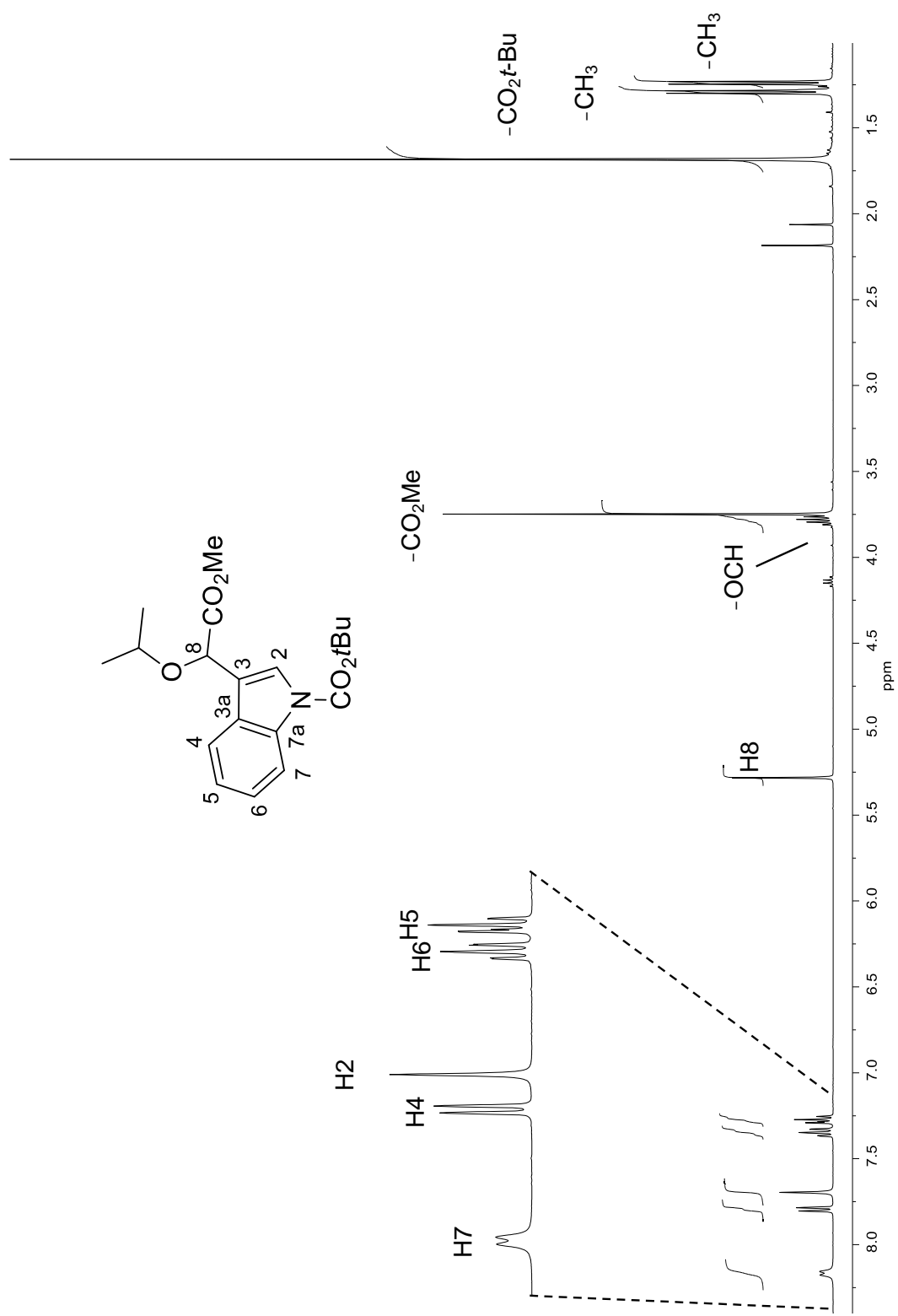
**Figura 14.** Diagrama de correlación heteronuclear <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C a un enlace (HSQC) para **8g** a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub>.



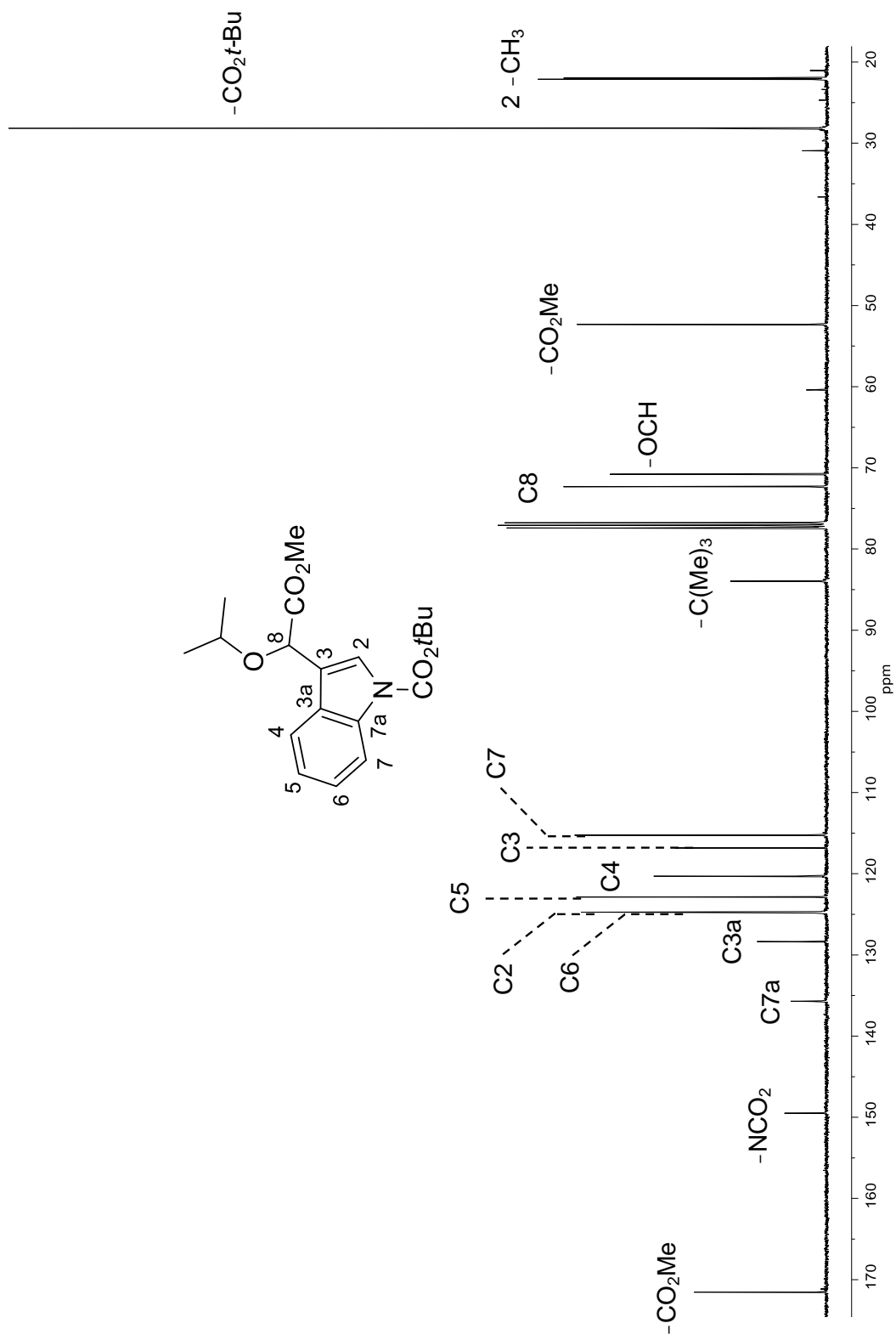
**Figura 15.** Diagrama de correlación heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC para **8g** a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **8h** (Figura 16) se observó una señal doble ancha en 8.14 ppm ( $J = 8.3$  Hz) que se asignó a H7, una señal doble en 7.77 ppm ( $J = 7.8$  Hz) que se asignó a H4, una señal simple en 7.67 ppm que se asignó a H2, dos señales triples de dobles en 7.32 ppm ( $J = 7.2, 1.4$  Hz) y 7.25 ppm ( $J = 7.5, 1.1$  Hz) asignadas a H6 y H5, respectivamente, una señal simple en 5.26 ppm asignada a H8, una señal múltiple en 3.76 ppm asignada a H9, dos señales simples en 3.72 y 1.66 ppm asignadas al metilo del éster  $\text{CO}_2\text{CH}_3$  y a los metilos del grupo *terc*-butilo. Finalmente, dos señales dobles en 1.27 ppm ( $J = 6.1$  Hz) y 1.21 ppm ( $J = 6.1$  Hz) asignadas a los metilos del grupo *isopropilo*.

Una vez asignado el espectro de  $^1\text{H}$ , las señales de los carbonos protonados C2, C4, C5, C6, C7, C8, los carbonos del fragmento *isopropilo* y los carbonos de los metilos del grupo *terc*-butilo del carbamato y el metilo del éster fueron asignados en el espectro de  $^{13}\text{C}$  (Figura 17) con ayuda del diagrama HSQC (Figura 18). Las señales de los carbonos cuaternarios C3, C3a, C7a, los carbonos del grupo *terc*-butilo y los carboxilos del éster y del carbamato se asignaron con ayuda del diagrama HMBC (Figura 19).

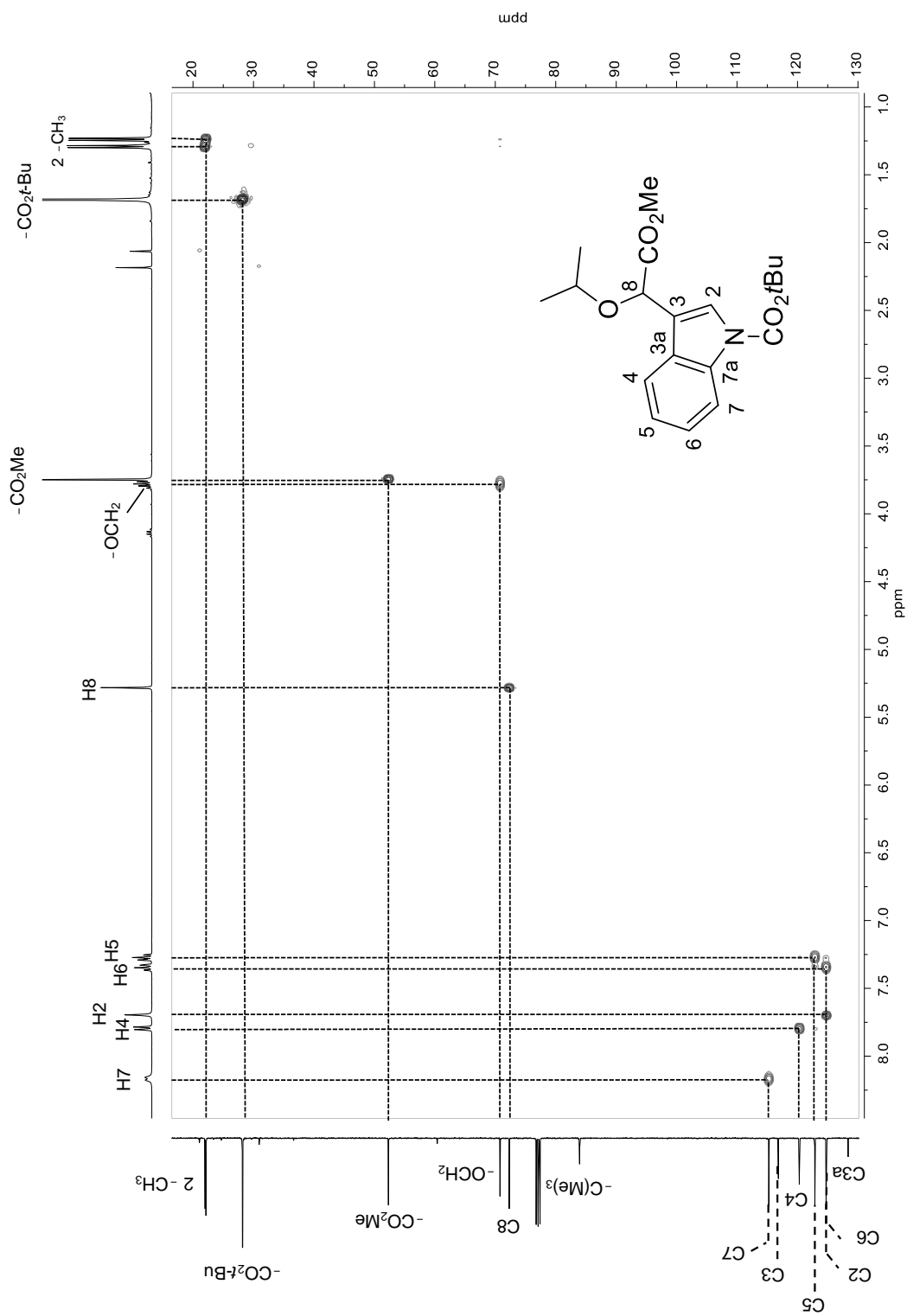


**Figura 16.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **8h** a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

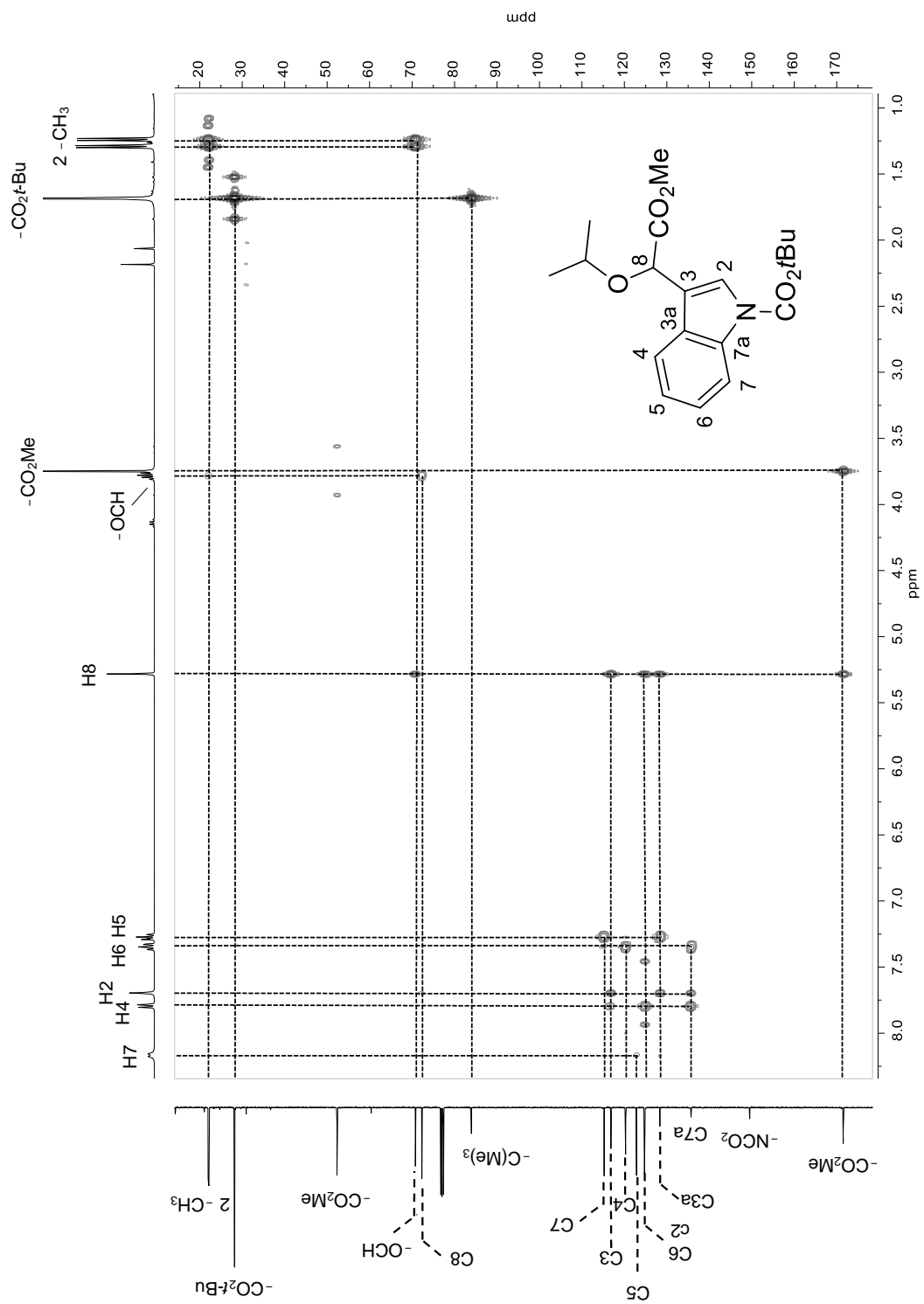


**Figura 17.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C de **8h** a 100 MHz en CDCl<sub>3</sub>.





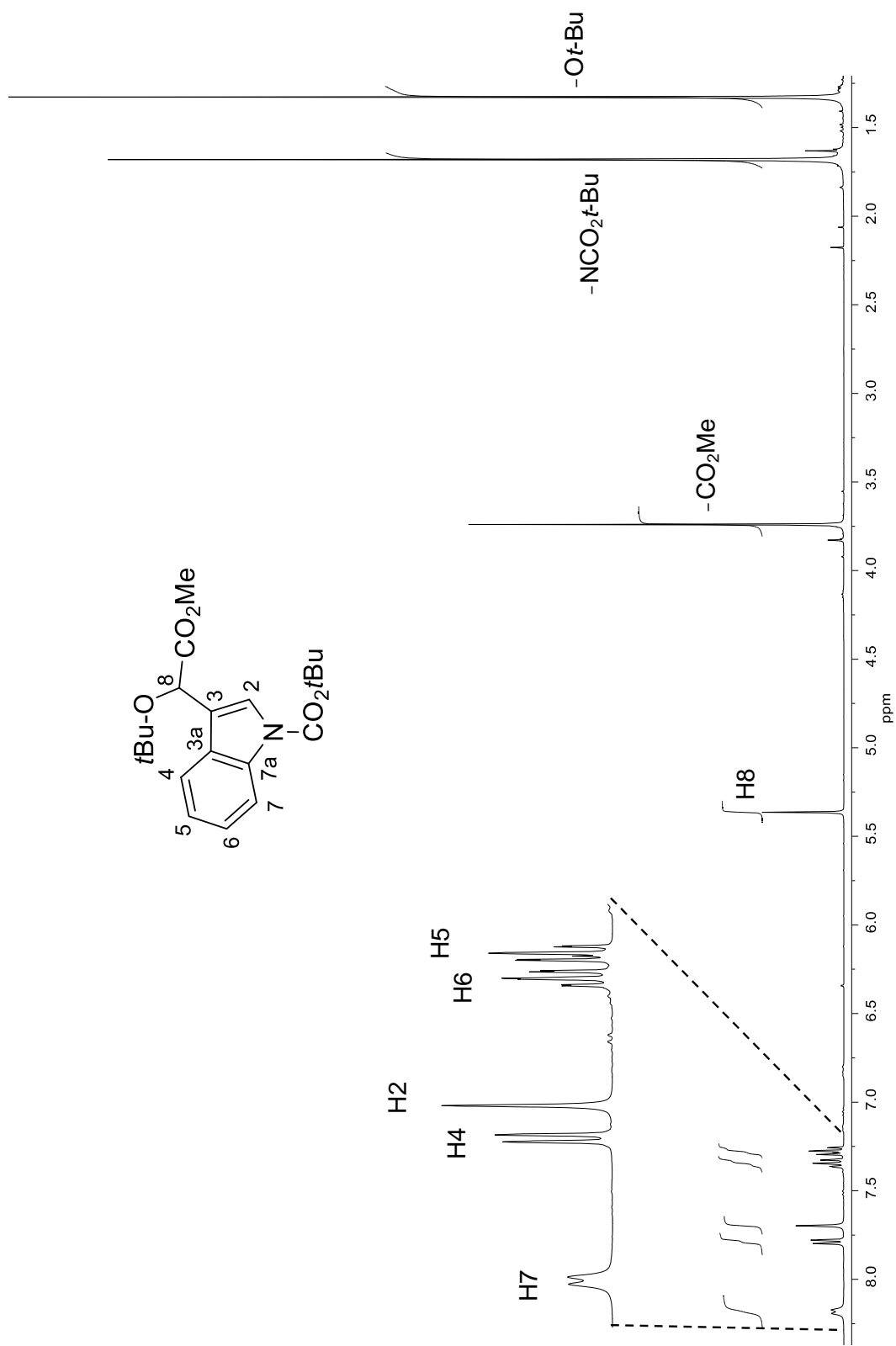
**Figura 18.** Diagrama de correlación heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  a un enlace (HSQC) para **8h** a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .



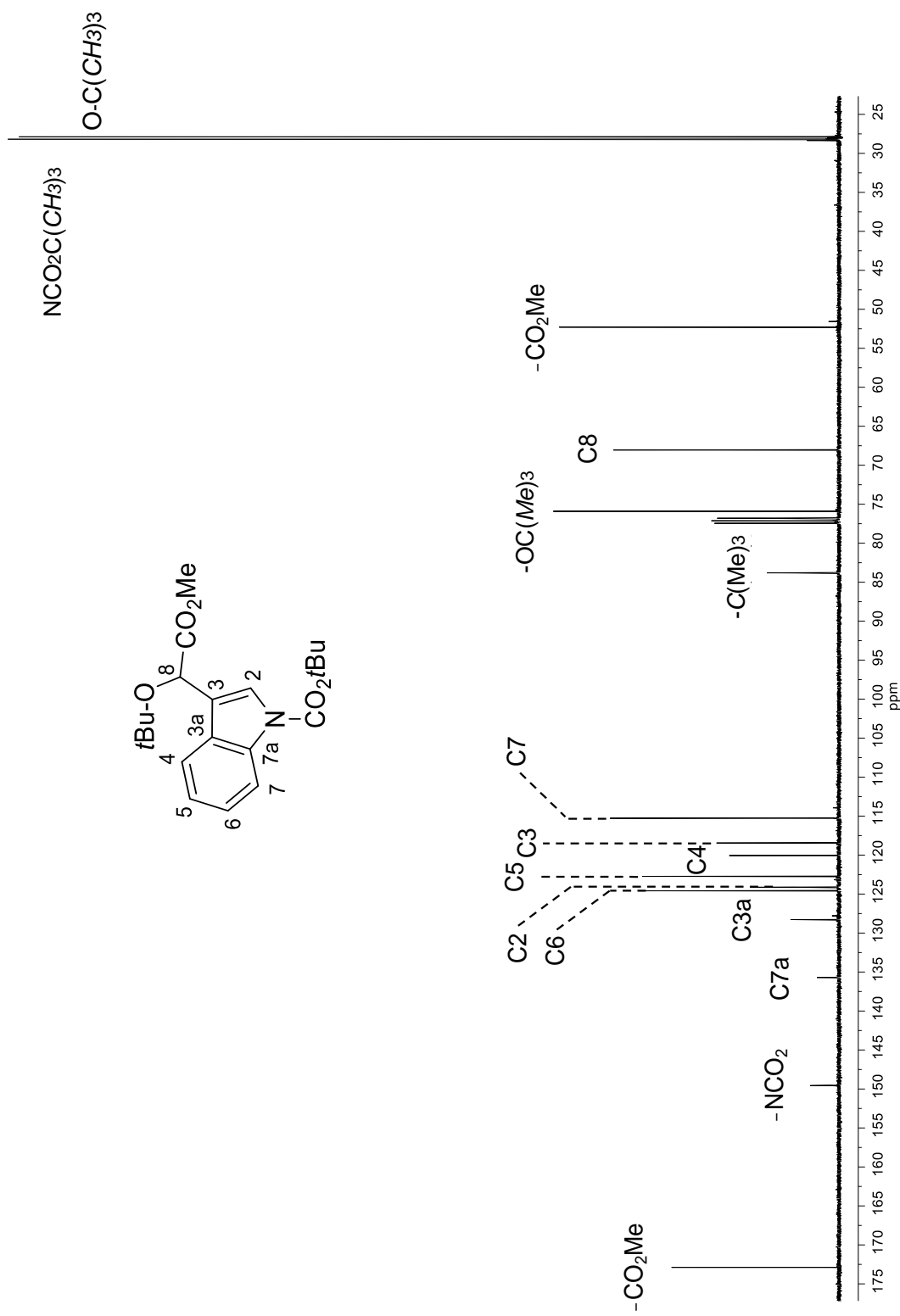
**Figura 19.** Diagrama de correlación heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC para **8h** a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **8i** (Figura 20) se observó una señal doble ancha en 8.06 ppm ( $J = 8.4$  Hz) que se asignó a H7. Una señal doble en 7.67 ppm ( $J = 7.6$  Hz) que se asignó a H4. Una señal simple en 7.58 ppm que se asignó a H2. Dos señales triples de dobles en 7.23 ppm ( $J = 7.8, 1.4$  Hz) y 7.16 ( $J = 7.5, 1.2$  Hz) asignadas a H6 y H5, respectivamente. Una señal simple en 5.25 ppm asignada a H8. Tres señales simples en 3.62, 1.56 y 1.21 ppm asignadas a los grupos metilo del éster  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ , del *terc*-butilo del carbamato y del *terc*-butoxilo, respectivamente.

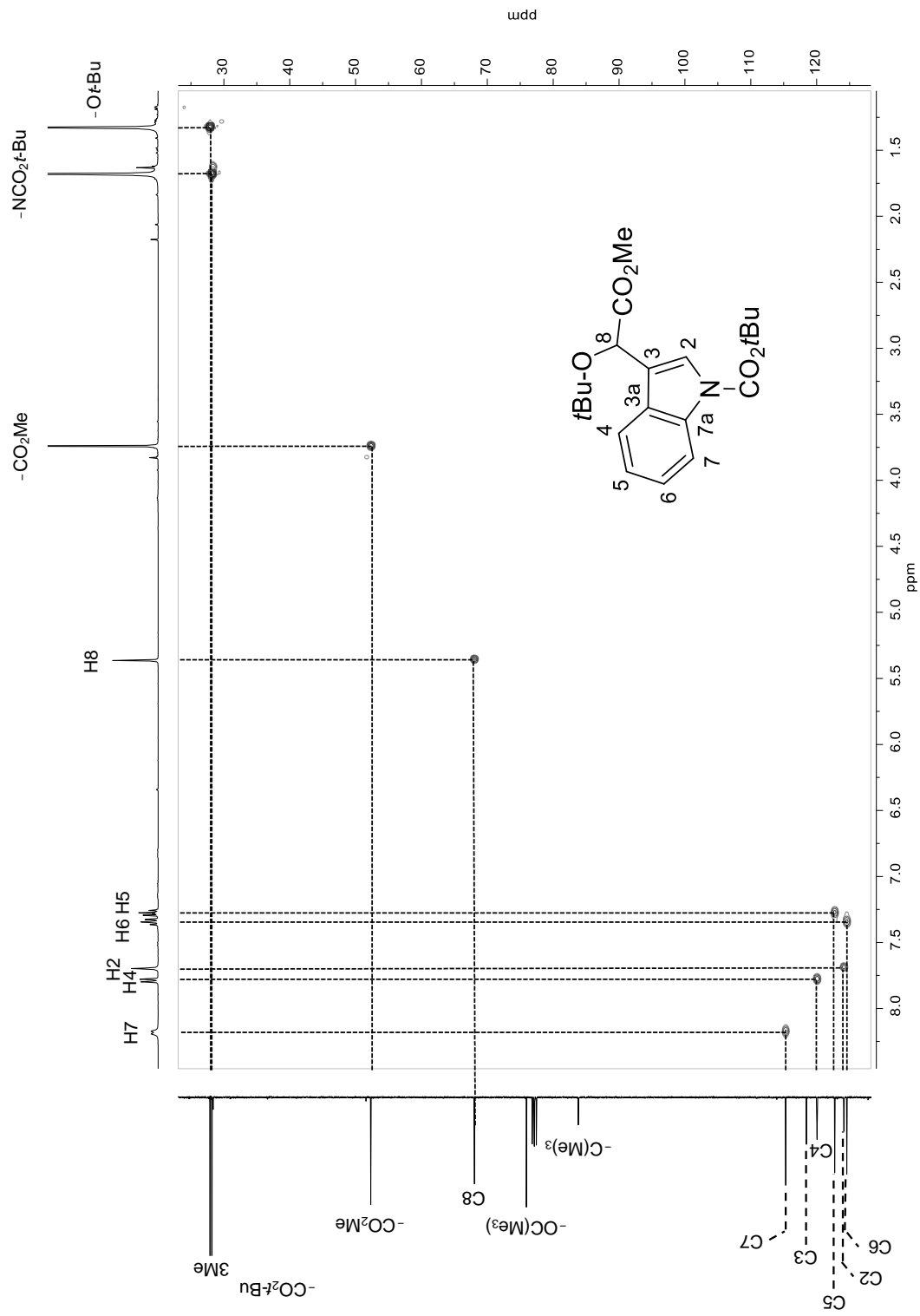
Una vez asignado el espectro de  $^1\text{H}$ , las señales de los carbonos protonados C2, C4, C5, C6, C7, C8, los carbonos del fragmento *terc*-butoxilo y los carbonos de los grupos metilo del grupo *terc*-butilo del carbamato y del éster fueron asignadas en el espectro de  $^{13}\text{C}$  (Figura 21) con ayuda del diagrama HSQC (Figura 22). Las señales de los carbonos cuaternarios C3, C3a, C7a, de los grupos *terc*-butilo del carbamato, *terc*-butoxilo y de los carboxilos del éster y del carbamato se asignaron con ayuda del diagrama HMBC (Figura 23).



**Figura 20.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **8i** a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 21.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **8i** a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 22.** Diagrama de correlación heteronuclear  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$  a un enlace (HSQC) para **8i** a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

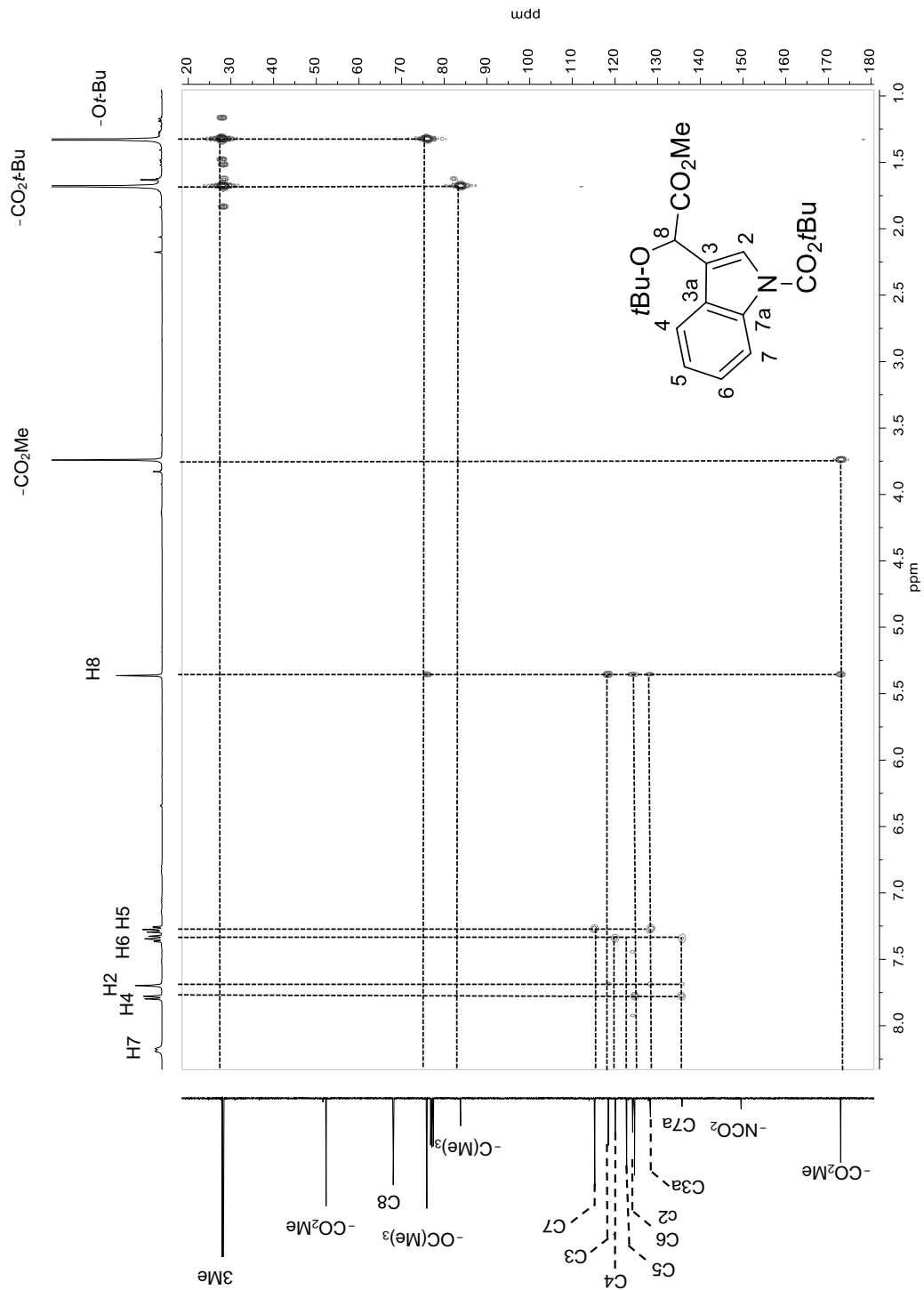


Figura 23. Diagrama de correlación heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC para **8i** a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

## 6. CONCLUSIONES

Se llevó a cabo la síntesis de derivados análogos a las auxinas **8e-i**, específicamente derivados del ácido indolilacético (**8a**) a partir del derivado halogenado **45** con diferentes alcoholes, en presencia y ausencia de tamiz molecular. Los resultados obtenidos demostraron que un mayor impedimento estérico del grupo *N*-protector carbamato de *tert*-butilo desfavorece el ataque nucleofílico de un alcohol en la posición C2 del fragmento indólico y favorece el ataque en la posición C8, lo que se traduce en rendimientos más altos de los derivados 3-indolil- $\alpha$ -alcoxiacetatos de interés. Al usar diferentes alcoholes se encontró que, a mayor volumen del alcohol usado, mayor es el rendimiento de la reacción.

Además, se encontró que en ausencia de tamiz molecular la presencia del grupo *N*-protector carbamato de *tert*-butilo desfavorece la sustitución del bromo por el grupo alcoxido en la posición C8. Es así que al usar un grupo *N*-protector voluminoso como el carbamato de *tert*-butilo, la reacción de alcoxilación para obtener los derivados 3-indolil- $\alpha$ -alcoxiacetatos se debe llevar a cabo en presencia de tamiz molecular.

Adicionalmente, el evidenciar la formación del aducto bromado **45** como intermediario de reacción permitió reforzar y proponer el mecanismo de reacción que da lugar a la formación de los derivados [2-(*N*-Boc-3-indolil)-2-alcoxiacetato de metilo] (**8e-i**) sintetizados.

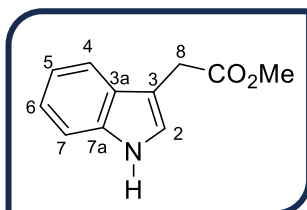


## 7. PARTE EXPERIMENTAL

### 7.1 Generalidades

Los compuestos sintetizados se purificaron a través de columna cromatográfica rápida (flash),<sup>41</sup> utilizando sílica gel 60 de Merck de 230-400 mallas. La cromatografía en capa fina (ccf), se hizo en placas de aluminio con sílica gel 60 F<sub>254</sub> (0.25 mm de espesor). La visualización se realizó con indicador fluorescente en una cámara con luz UV (254 nm). Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher Johns y no están corregidos. Los espectros de IR se realizaron en un espectrofotómetro Perkin Elmer 2000 FT-IR. Los espectros RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C se obtuvieron a temperatura ambiente en un espectrómetro de RMN Bruker Avance a 400 y 100 MHz respectivamente, empleando CDCl<sub>3</sub> como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos se dan en ppm a frecuencias altas a partir del tetrametilsilano y las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hz. Para las reacciones que se llevaron a cabo con radiación de microondas se utilizó un horno de tipo multimodal de la compañía CEM Corporation, MARS 5 (Microwave, Accelerated Reaction System) el cual cuenta con un magnetrón con frecuencia de 2455 MHz y una potencia de hasta 1200 watts ± 15%, así como una sonda sensora de presión (ESP-1500 Plus. Pressure control system) y un sensor de temperatura (RTP – 300 plus temperature control system).<sup>42</sup>

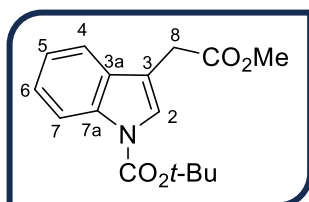
### 7.2 Síntesis de los compuestos 43 y 44.



#### Síntesis de 3-indolil acetato de metilo (43).

A una solución de 2.94 g (16.8 mmol) de ácido 3-indolilacético (**8a**) en 20 mL de MeOH se adicionaron 4 gotas de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La mezcla de reacción se calentó mediante radiación de microondas a (300 W, 100 psi, 75°C, durante 15 minutos). Concluida la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se adicionaron 50 mL de AcOEt, la fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 20 mL)

y una solución saturada de NaCl (3 x 20 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía rápida en sílica gel usando como eluyente hexano/AcOEt (8:2 v/v), el producto se identificó mediante comparación con una muestra auténtica obteniéndose el éster **43** como un sólido anaranjado p.f.=160-163°C (2.6 g, 82 %).



#### Síntesis de N-Boc-3-indolil acetato de metilo (**44**).

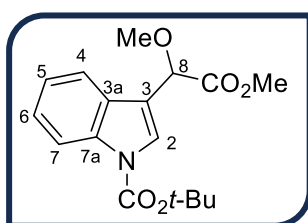
A una solución fría (5°C) de 2.32 g (12.2 mmol) de 3-indolilacetato de metilo (**43**) en 25 mL de THF seco y 1.2 equivalentes (3.21 g 14.71 mmol) de Boc<sub>2</sub>O se le adicionó 1 equivalente de NaH (0.29 g, 12.1 mmol). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 5 h. Posteriormente se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron 50 mL de AcOEt y 10 mL de agua destilada. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (3 x 15 mL) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna rápida en sílica gel usando como eluyente hexanos/AcOEt (95:5 v/v), el producto se identificó mediante comparación con una muestra auténtica confirmando la obtención de **44** como un sólido incoloro con punto de fusión de 58°C (3.46 g), 98 %.

### 7.3 Síntesis de los compuestos alcoxiderivados 8e-i.

#### Procedimiento general para la obtención de los compuestos alcoxiindólicos 8e-i.

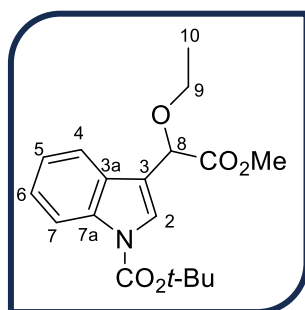
A una solución de 500 mg (1.72 mmol) de **44** en 20 mL de CCl<sub>4</sub> se le adicionaron 1.1 equivalentes (339 mg, 1.90 mmol) de *N*-bromosuccinimida (NBS), 0.025 equivalentes (7 mg, 0.042 mmol) de 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (AIBN). La solución se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 3 h. Posteriormente,

la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con una solución saturada de NaCl (3 x 20 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de esta reacción se trató con 30 mL del alcohol apropiado (MeOH, EtOH, *i*-PrOH, *n*-PrOH, *t*-BuOH) y 7.5 g de tamiz molecular 3Å seco y se calentó a reflujo durante 1 h para **8e** y **8f**, 2 h para **8g** y **8h** y 3 h para **8i**. Una vez finalizada la reacción la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el crudo de reacción se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. Para el caso en el que no se usó tamiz molecular, los tiempos de reflujo fueron 2 h para **8e** y **8f**, 7 h para **8h**, 8 h para **8g** y 16 h para **8i**. Los productos resultantes se purificaron mediante cromatografía rápida en sílica gel usando como eluyente hexanos/AcOEt (95:5 v/v).



#### 2-(*N*-Boc-3-indolil)-2-metoxiacetato de metilo (**8e**)

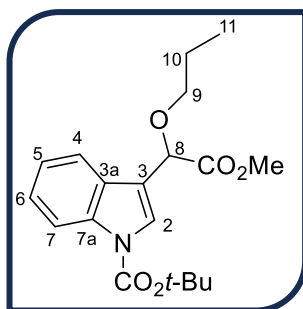
Obtenido a partir de **44** como un aceite color amarillo (70 mg, 13 % con tamiz molecular y 258.4 mg, 48 % sin tamiz molecular). **RMN de <sup>1</sup>H**, CDCl<sub>3</sub> δ 8.16 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, H7); 7.74 (1H, d, *J* = 7.7 Hz, H4); 7.70 (1H, s, H2); 7.34 (1H, td, *J* = 7.9, 1.3 Hz, H6); 7.25 (1H, td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, H5); 5.06 (1H, s, H8); 3.74 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.45 (3H, s, OCH<sub>3</sub>); 1.66 (9H, s, 3CH<sub>3</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C**, CDCl<sub>3</sub> δ 170.9 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 149.5 (N-CO<sub>2</sub>); 135.8 (C7a); 128.3 (C3a); 125.4 (C2); 125.0 (C6); 123.1 (C5); 120.2 (C4), 115.9 (C3), 115.4 (C7); 84.2 (N-COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 76.4 (C8); 57.4 (OCH<sub>3</sub>); 52.5 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 28.3 (N-COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).



#### 2-(*N*-Boc-3-indolil)-2-etoxiacetato de metilo (**8f**)

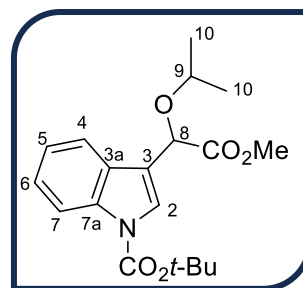
Obtenido a partir de **44** como un aceite color amarillo (250 mg, 44 % con tamiz molecular y 45.5 mg, 8 % sin tamiz molecular). **RMN de <sup>1</sup>H**, CDCl<sub>3</sub>. δ 8.15 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, H7); 7.76 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, H4); 7.69 (1H, s, H2); 7.32 (1H, td, *J* = 7.8, 1.3 Hz, H6); 7.25 (1H, td, *J* = 7.8, 1.2 Hz, H5); 5.16 (1H, s, H8);

3.73 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.62 (1H, dc, *J* = 26.8, 7.0 Hz, H<sub>9</sub>); 3.60 (1H, dc, *J* = 26.8, 6.9 Hz, H<sub>9</sub>); 1.66 (9H, s, NCO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1.28 (3H, t, *J* = 7.0 Hz, H<sub>10</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** δ 171.1 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 149.5 (N-CO<sub>2</sub>); 135.7 (C<sub>7a</sub>); 128.3 (C<sub>3a</sub>); 125.0 (C<sub>6</sub>); 124.8 (C<sub>2</sub>); 122.9 (C<sub>5</sub>); 120.2 (C<sub>4</sub>); 116.4 (C<sub>3</sub>); 115.3 (C<sub>7</sub>); 84.0 (N-COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 74.6 (C<sub>8</sub>); 65.3 (C<sub>9</sub>); 52.4 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 28.2 (N-COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 15.2 (C<sub>10</sub>).



### 2-(N-Boc-3-indolil)-2-*n*-propoxiacetato de metilo (8g)

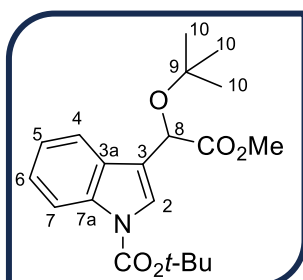
Obtenido a partir de **44** como un aceite color amarillo (298 mg, 50 % con tamiz molecular y trazas sin tamiz molecular). **RMN de <sup>1</sup>H**, CDCl<sub>3</sub> δ 8.15 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, H<sub>7</sub>); 7.76 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, H<sub>4</sub>); 7.68 (1H, s, H<sub>2</sub>); 7.33 (1H, td, *J* = 7.8, 1.5 Hz, H<sub>6</sub>); 7.25 (1H, td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, H<sub>5</sub>); 5.15 (1H, s, H<sub>8</sub>); 3.73 (1H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.56 (1H, dt, *J* = 9.1, 6.7 Hz, H<sub>9</sub>); 3.47 (1H, dt, *J* = 9.1, 6.8 Hz, H<sub>9</sub>); 1.68 (2H, sext, *J* = 7.1 Hz, H<sub>10</sub>); 1.67 (9H, s, N-COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 0.94 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, H<sub>11</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** CDCl<sub>3</sub> δ 171.0 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 149.4 (N-CO<sub>2</sub>); 135.6 (C<sub>7a</sub>); 128.3 (C<sub>3a</sub>); 124.8 (C<sub>6</sub>); 124.7 (C<sub>2</sub>); 122.8 (C<sub>5</sub>); 120.2 (C<sub>4</sub>); 116.4 (C<sub>3</sub>); 115.2 (C<sub>7</sub>); 83.9 (N-COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 74.8 (C<sub>8</sub>); 71.5 (C<sub>9</sub>); 52.2 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 28.1 (N-COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 22.8 (C<sub>10</sub>); 10.4 (C<sub>11</sub>).



### 2-(N-Boc-3-indolil)-2-*iso*-propoxiacetato de metilo (8h).

Obtenido a partir de **44** como un aceite color amarillo (330 mg, 55 % con tamiz molecular y 168 mg, 28 % sin tamiz molecular) **RMN de <sup>1</sup>H**, CDCl<sub>3</sub> δ 8.14 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, H<sub>7</sub>); 7.77 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, H<sub>4</sub>); 7.67 (1H, s, H<sub>2</sub>); 7.32 (1H, td, *J* = 7.2, 1.4 Hz, H<sub>6</sub>); 7.25 (1H, td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, H<sub>5</sub>); 5.26 (1H, s, H<sub>8</sub>); 3.76 (1H, sept, *J* = 6.1 Hz, H<sub>9</sub>); 3.72 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.66 (9H, s, NCO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1.27 (3H, d, *J* = 6.1 Hz, H<sub>10</sub> o H<sub>11</sub>); 1.21 (3H, d, *J* = 6.1, H<sub>10</sub> o H<sub>11</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** CDCl<sub>3</sub> δ 171.5 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 149.4 (N-CO<sub>2</sub>); 135.6 (C<sub>7a</sub>); 128.3 (C<sub>3a</sub>); 124.7 (C<sub>6</sub>); 124.6 (C<sub>2</sub>); 122.8 (C<sub>5</sub>); 120.2

(C4); 116.8 (C3); 115.2 (C7); 84.0 (N-COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 72.2 (C8); 70.7 (C9); 52.3 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 28.1 (N-COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 22.1 (C10 o C11); 21.9 (C10 o C11).



**2-(N-Boc-3-indolil)-2-terc-butoxiacetato de metilo (8i).**

Obtenido a partir de **44** como un aceite color amarillo (280 mg, 45 % con tamiz molecular y 360.9 mg, 58 % sin tamiz molecular). **RMN de <sup>1</sup>H**, CDCl<sub>3</sub> δ 8.06 (1H, d, *J* = 8.4 Hz; H7); 7.67 (1H, d, *J* = 7.6 Hz, H4); 7.58 (1H, s, H2); 7.23 (1H, td, *J* = 7.8, 1.4 Hz, H6); 7.16 (1H, td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, H5); 5.25 (1H, s, H8); 3.62 (3H, s, COOCH<sub>3</sub>); 1.56 (9H, s, NCOOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1.21 (9H, s, COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** CDCl<sub>3</sub> δ 172.8 (COOCH<sub>3</sub>); 149.4 (N-CO<sub>2</sub>); 135.6 (C7a); 128.2 (C3a); 124.5 (C6); 124.0 (C2); 122.6 (C5); 120.0 (C4); 118.3 (C3); 115.2 (C7); 83.7 (N-COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 75.8 (O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 67.9 (C8); 52.2 (COOCH<sub>3</sub>); 28.1 (N-COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 27.8 (O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

## 8. REFERENCIAS

1. Kepinski, S. (2006). Integrating hormone signaling and patterning mechanisms in plant development. *Current Opinion In Plant Biology*, 9(1), 28-34.
2. Kucera, B.; Cohn, M. A.; Leubner-Metzger, G. (2005). Plant hormone interactions during seed dormancy release and germination. *Seed Science Research*, 15(4), 281-307.
3. Xu, J.; Zhang, S. (2014). Ethylene Biosynthesis and Regulation in Plants. En *Springer eBooks* (pp. 1-25).
4. Ghorbel, M.; Brini, F.; Sharma, A.; Landi, M. (2021). Role of jasmonic acid in plants: the molecular point of view. *Plant Cell Reports*, 40(8), 1471-1494.
5. Xiong, L.; Zhu, J. (2003). Regulation of Abscisic Acid Biosynthesis. *Plant Physiology*, 133(1), 29-36.
6. Hernández-Silva, E.; García-Martínez, I. (2016). Brasinoesteroides en la agricultura. I. *Revista mexicana de ciencias agrícolas*, 7(2), 441-450.
7. Yoneyama, K.; Xie, X.; Yoneyama, K.; Takeuchi, Y. (2009). Strigolactones: structures and biological activities. *Pest Management Science*, 65(5), 467-470.
8. Sakakibara, H. (2006). CYTOKININS: Activity, Biosynthesis, and Translocation. *Annual Review Of Plant Biology*, 57(1), 431-449.
9. Cen, Y.; Lin, J.; Wang, Y.; Wang, J.; Liu, Z.; Zheng, Y. (2020). The Gibberellin Producer *Fusarium fujikuroi*: Methods and Technologies in the Current Toolkit. *Frontiers In Bioengineering And Biotechnology*, 8, 232.
10. a) Abel, S. (2007). Auxin is surfacing. *ACS Chemical Biology*, 2(6), 380-384.  
b) Jordán, M.; Casaretto, J. (2006). Hormonas y reguladores del crecimiento: auxinas, giberelinas y citocininas. Squeo, F, A.; Cardemil, L. (eds.). *Fisiología Vegetal*, 1-28.
11. Pérez, V. C.; Zhao, H.; Lin, M.; Kim, J. (2023). Occurrence, Function, and Biosynthesis of the Natural Auxin Phenylacetic Acid (PAA) in Plants. *Plants*, 12(2), 266.

12. Blythe, E. K.; Sibley, J. L. (2012). Winter Stem Cutting Propagation of Heller's Japanese Holly with and without Use of a Conventional Auxin Treatment. *Hort Technology*, 22(6), 771-773.
13. a) Křeček, P.; Skůpa, P.; Libus, J.; Naramoto, S.; Tejos, R.; Friml, J.; Zažímalová, E. (2009). The PIN-FORMED (PIN) protein family of auxin transporters. *Genome Biology*, 10(12), 249. b) Depuydt, S.; Hardtke, C. S. (2011). Hormone Signalling Crosstalk in Plant Growth Regulation. *CB/Current Biology*, 21(9), R365-R373.
14. Michniewicz, M.; Zago, M. K.; Abas, L.; Weijers, D.; Schweighofer, A.; Meskiene, I.; Heisler, M. G.; Ohno, C.; Zhang, J.; Huang, F.; Schwab, R.; Weigel, D.; Meyerowitz, E. M.; Luschnig, C.; Offringa, R.; Friml, J. (2007). Antagonistic Regulation of PIN Phosphorylation by PP2A and PINOID Directs Auxin Flux. *Cell*, 130(6), 1044-1056.
15. Ljung, K.; Hull, A. K.; Celenza, J.; Yamada, M.; Estelle, M.; Normanly, J.; Sandberg, G. (2005). Sites and Regulation of Auxin Biosynthesis in Arabidopsis Roots. *The Plant Cell*, 17(4), 1090-1104.
16. Muday, G. K.; DeLong, A. (2001). Polar auxin transport: controlling where and how much. *Trends In Plant Science*, 6(11), 535-542.
17. Korasick, D. A.; Enders, T. A.; Strader, L. C. (2013). Auxin biosynthesis and storage forms. *Journal of Experimental Botany*, 64(9), 2541-2555.
18. Monselise, S. (1979). The use of growth regulators in citriculture; a review. *Scientia Horticulturae*, 11(2), 151-162.
19. Schrader, J.; Baba, K.; May, S. T.; Palme, K.; Bennett, M.; Bhalerao, R. P.; Sandberg, G. (2003). Polar auxin transport in the wood-forming tissues of hybrid aspen is under simultaneous control of developmental and environmental signals. *Proceedings of The National Academy of Sciences of The United States of America*, 100(17), 10096-10101.
20. Zhao, Y. (2010). Auxin Biosynthesis and Its Role in Plant Development. *Annual Review of Plant Biology*, 61(1), 49-64.
21. Carreño-Lopez, R.; Campos-Reales, N.; Elmerich, C.; Baca, B. (2000). Physiological evidence for differently regulated tryptophan-dependent

- pathways for indole-3-acetic acid synthesis in *Azospirillum brasilense*. *Molecular Genetics and Genomics*, 264(4), 521-530.
22. Ljung, K. (2013). Auxin metabolism and homeostasis during plant development. *Development*, 140(5), 943-950.
23. Tromas, A.; Perrot-Rechenmann, C. (2010). Recent progress in auxin biology. *Comptes Rendus Biologies*, 333(4), 297-306.
24. Woodward, A. W. (2005). Auxin: Regulation, Action, and Interaction. *Annals of Botany*, 95(5), 707-735.
25. Tao, Y.; Ferrer, J.; Ljung, K.; Pojer, F.; Hong, F.; Long, J. A.; Li, L.; Moreno, J. E.; Bowman, M. E.; Ivans, L. J.; Cheng, Y.; Lim, J.; Zhao, Y.; Ballaré, C. L.; Sandberg, G.; Noel, J. P.; Chory, J. (2008). Rapid Synthesis of Auxin via a New Tryptophan-Dependent Pathway Is Required for Shade Avoidance in Plants. *Cell*, 133(1), 164-176.
26. Stepanova, A. N.; Robertson-Hoyt, J.; Yun, J.; Benavente, L. M.; Xie, D.; Doležal, K.; Schlereth, A.; Jürgens, G.; Alonso, J. M. (2008). TAA1-Mediated Auxin Biosynthesis Is Essential for Hormone Crosstalk and Plant Development. *Cell*, 133(1), 177-191.
27. Mitchell, J. W.; Linder, P. J. (1962). Molecular Structure and Activity, Effect of Alpha-Methoxylation and Nitrogen Acetylation on Absorption and Translocation of a Plant Regulator, Methyl Indole-3-Acetate. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 10(1), 82-83.
28. a) Oikawa, Y.; Yonemitsu, O. (1977). Selective oxidation of the side chain at C-3 of indoles. *The Journal of Organic Chemistry*, 42(7), 1213-1216. b) Cain, M.; Mantei, R.; Cook, J. M. (1982). Dichlorodicyanoquinone oxidations in the indole area. Synthesis of crenatine. *The Journal of Organic Chemistry*, 47(25), 4933-4936. c) Wang, T.; Xu, Q.; Yu, P.; Liu, X.; Cook, J. M. (2001). Stereocontrolled Total Synthesis of Alkaloid G via the Oxy-anion Cope Rearrangement and Improved Total Synthesis of (+)-Ajmaline. *Organic Letters*, 3(3), 345-348. d) Yu, J.; Wang, T.; Wearing, X. Z.; Ma, J.; Cook, J. M. (2003). Enantiospecific Total Synthesis of (–)-(E)16-Epiaffinisine, (+)-(E)16-Epinormacusine B, and (+)-Dehydro-16-epiaffinisine as well as the

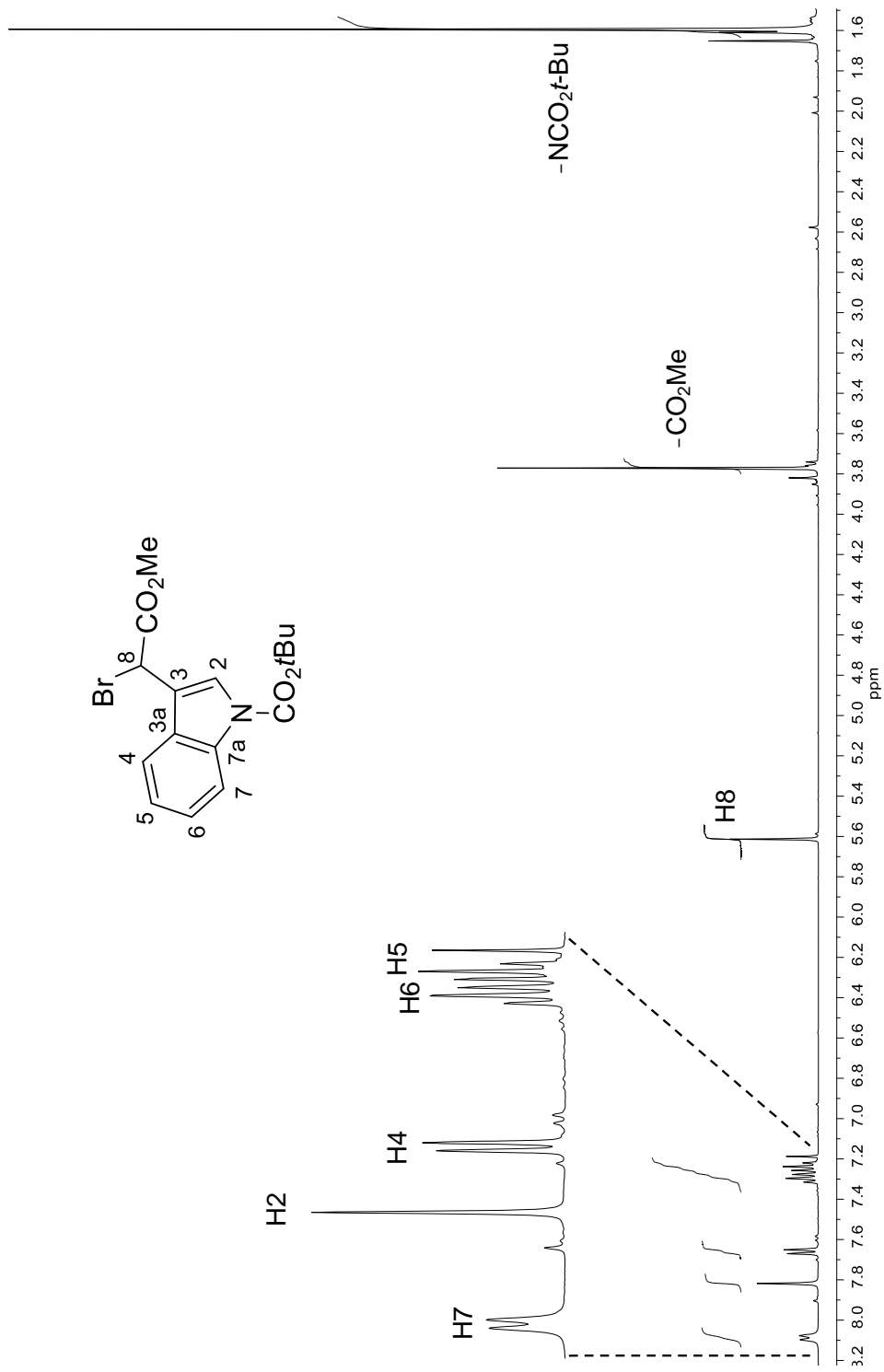


- Stereocontrolled Total Synthesis of Alkaloid G. *The Journal of Organic Chemistry*, 68(15), 5852-5859. e) Yu, J.; Liao, X.; Cook, J. M. (2002). Stereospecific, Enantiospecific Total Synthesis of the Sarpagine Indole Alkaloids (*E*)-16-Epiaffinisine, (*E*)-16-Epinormacusine B, and Dehydro-16-epiaffinisine. *Organic Letters*, 4(26), 4681-4684. f) Massiot, G.; Nuzillard, J.; Richard, B.; Men-Olivier, L. L. (1990). Alternative partial synthesis of bisindole alkaloids. *Tetrahedron Letters*, 31(20), 2883-2884.
29. Campos, O.; Cook, J. M. (1979). Selenium dioxide entry into 3-acylindoles. *Tetrahedron Letters*, 20(12), 1025-1028.
30. Bergman, J.; Bergman, S.; Lindström, J. (1989). Oxidation of methyl indole-3-acetate induced by FeCl<sub>3</sub> and secondary amines. *Tetrahedron Letters*, 30(39), 5337-5340.
31. Planas, L.; Martens, T.; Billon-Souquet, F.; Royer, J. (2004). Anodic Oxidation of Tetrahydro-β-Carboline Derivatives: Formal Oxidation of Protonated Tertiary Amines. *Heterocycles*, 63(4), 765-771.
32. a) Amat-Guerri, F.; Martinez-Utrilla, R.; Pascual, C. (1981). The formation of 1- and 3-Substituted indoles in the reaction between indole and sodium glyoxylate. *Chemistry Letters*, 10(4), 511-514. b) Chakrabarty, M.; Karmakar, S.; Harigaya, Y. (2005). First Isolation of Both Indolylcarbinols and Diindolylalkanes from Microwave-Assisted Acid (Clay)-Catalyzed Reaction of Indoles with Diethyl Ketomalonate. *Heterocycles*, 65(1), 37-48. c) Reeve, W.; Hudson, R. S.; Woods, C. (1963). The synthesis of several methyl α-methoxyindoleacetates related to the natural auxin, indoleacetic acid. *Tetrahedron*, 19(8), 1243-1249. d) Zhuang, W.; Jørgensen, K. A. (2002). Friedel-Crafts reactions in water of carbonyl compounds with heteroaromatic compounds. *Chemical Communications*, 13, 1336-1337. e) Li, H.; Wang, Y.; Deng, L. (2006). Enantioselective Friedel-Crafts Reaction of Indoles with Carbonyl Compounds Catalyzed by Bifunctional Cinchona Alkaloids. *Organic Letters*, 8(18), 4063-4065. f) Earle, M. J.; Fairhurst, R. A.; Heaney, H. (1991). Bis-trimethylsilylacetamide: A reagent for the control of Friedel-Crafts alkylation reactions using methyl chloromethoxyacetate. *Tetrahedron Letters*,

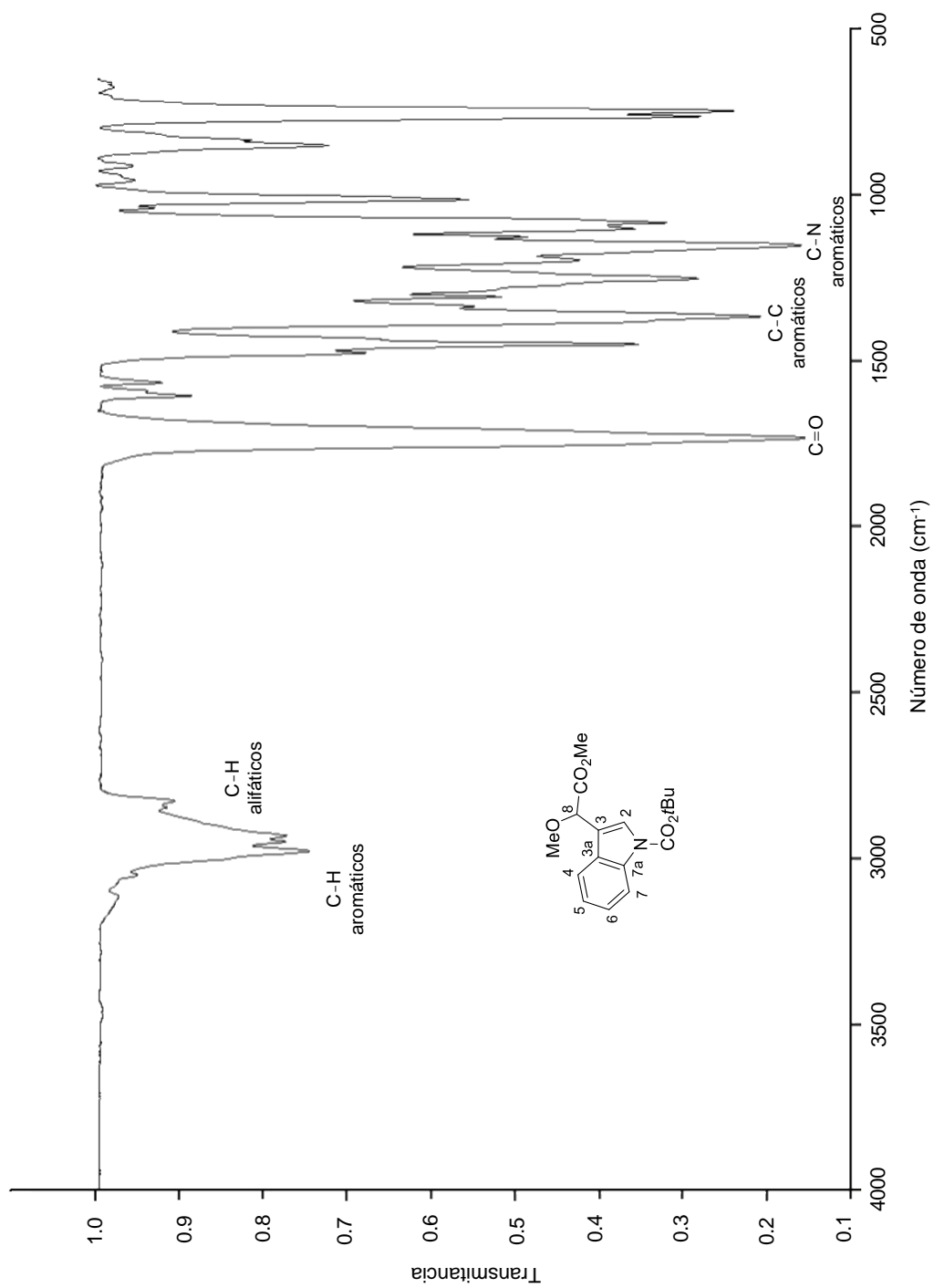
- 32(43), 6171-6174. g) Dong, H.; Lu, H.; Lu, L.; Chen, C.; Xiao, W. (2007). Titanium-Catalyzed asymmetric Friedel-Crafts alkylations. *Synfacts*, 2007(10), 1062.
33. a) Leete, E. (1959). 3-Hydroxymethylindoles. *Journal of the American Chemical Society*, 81(22), 6023-6026. b) Magnus, P.; Sear, N. L.; Kim, C. S.; Vicker, N. (1992). Studies on the synthesis of *Strychnos* alkaloids. A new entry into the azocino[4,3-*b*]indole core structure and related studies. *The Journal of Organic Chemistry*, 57(1), 70-78.
34. LeStrat, F.; Murphy, J. A.; Hughes, M. (2002). Direct Electroreductive Preparation of Indolines and Indoles from Diazonium Salts. *Organic Letters*, 4(16), 2735-2738.
35. Anary-Abbasinejad, M.; Talebizadeh, M. (2013). Reaction of arylglyoxals with pyrrole or indole in aqueous media: facile synthesis of heteroaryl  $\alpha$ -acyloins. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 11(4), 963-968.
36. Suárez-Castillo, O. R.; Meléndez-Rodríguez, M.; Cano-Escudero, I. C.; De Ita-Gutiérrez, S. L.; Sánchez-Zavala, M.; Morales-Ríos, M. S.; Joseph-Nathan, P. (2010). Regioselective Synthesis of 3-Indolyl(alkoxy)acetates. *Heterocycles*, 81(5), 1169.
37. Vázquez-Arredondo, R. M.; Suárez-Castillo, O. R.; Meléndez-Rodríguez, M.; Sánchez-Zavala, M.; Cano-Escudero, I. C.; Bautista-Hernández, C. I.; Cruz-Borbolla, J.; Morales-Ríos, M. S.; Joseph-Nathan, P. (2012). Absolute configuration assignment of 3-indolylacetate esters. *Tetrahedron Asymmetry*, 23 (17), 1279-1293.
38. Ljung, K. (2013). Auxin metabolism and homeostasis during plant development. *Development*, 140(5), 943-950.
39. Cano-Escudero I. C. (2008). Estudio de la reactividad de indoles en la síntesis de 2-alcoxiindoleninas, alfa-alcoxiindoles y bisindoles. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.
40. Morales-Ríos M. S., Joseph-Nathan P. (1987). NMR Studies of indoles and their N-carboalkoxy derivatives. *Magnetic Resonance in Chemistry*, 25, 911-918.

41. Still W. C., Kahn M., Mitra A. (1978). Rapid chromatographic technique for preparative separations with moderate resolution. *The Journal of Organic Chemistry*, 43 (14), 2923-2925.
42. Hayes B. L. (2002). Microwave synthesis. Chemistry at the speed of light. CEM publishing.

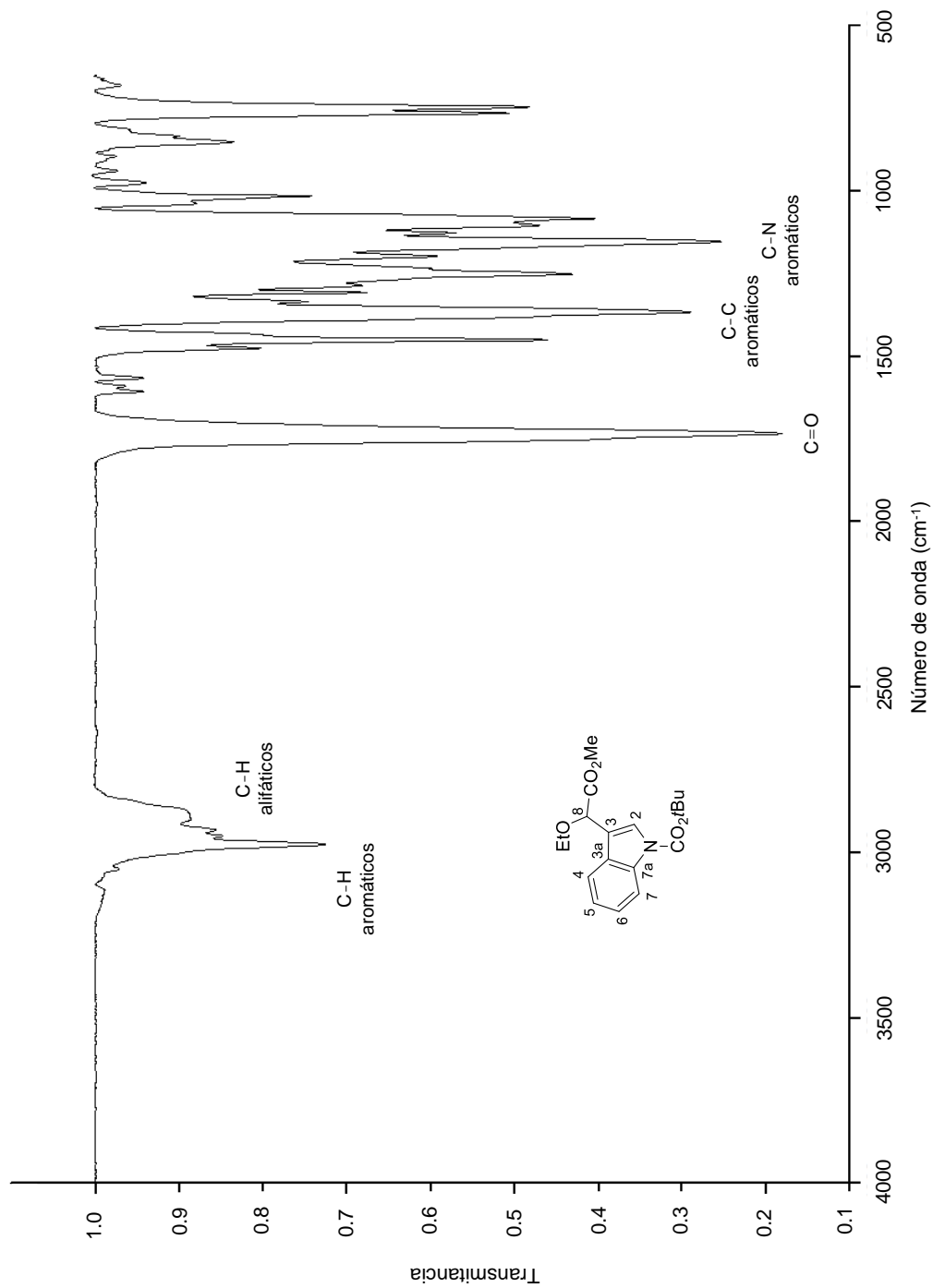
## 9. APÉNDICE



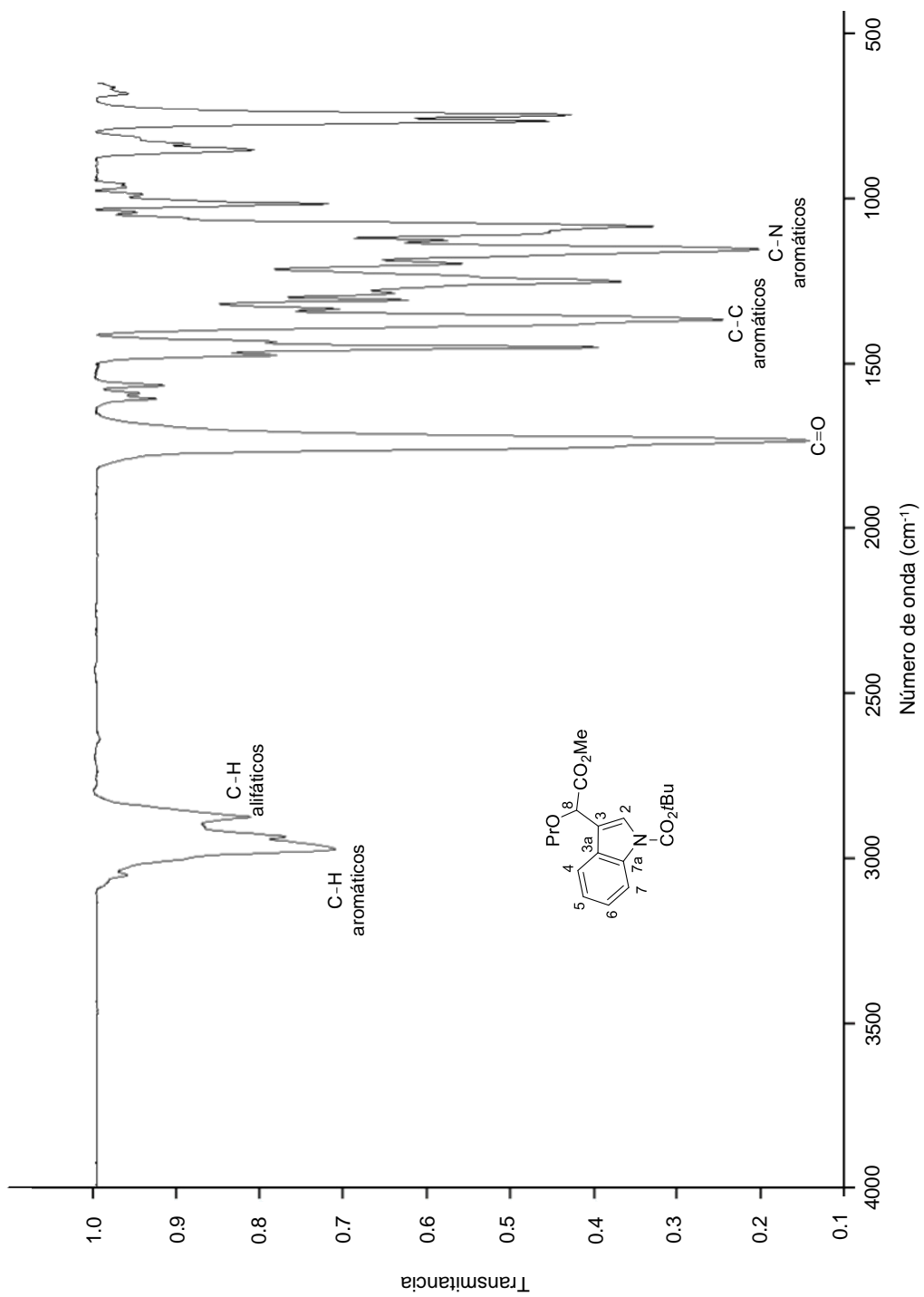
**Figura 23.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del intermediario **45** (crudo de reacción) a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub>.



**Figura 24.** Espectro de infrarrojo de la auxina **8e**, en pastilla de KBr a temperatura ambiente.

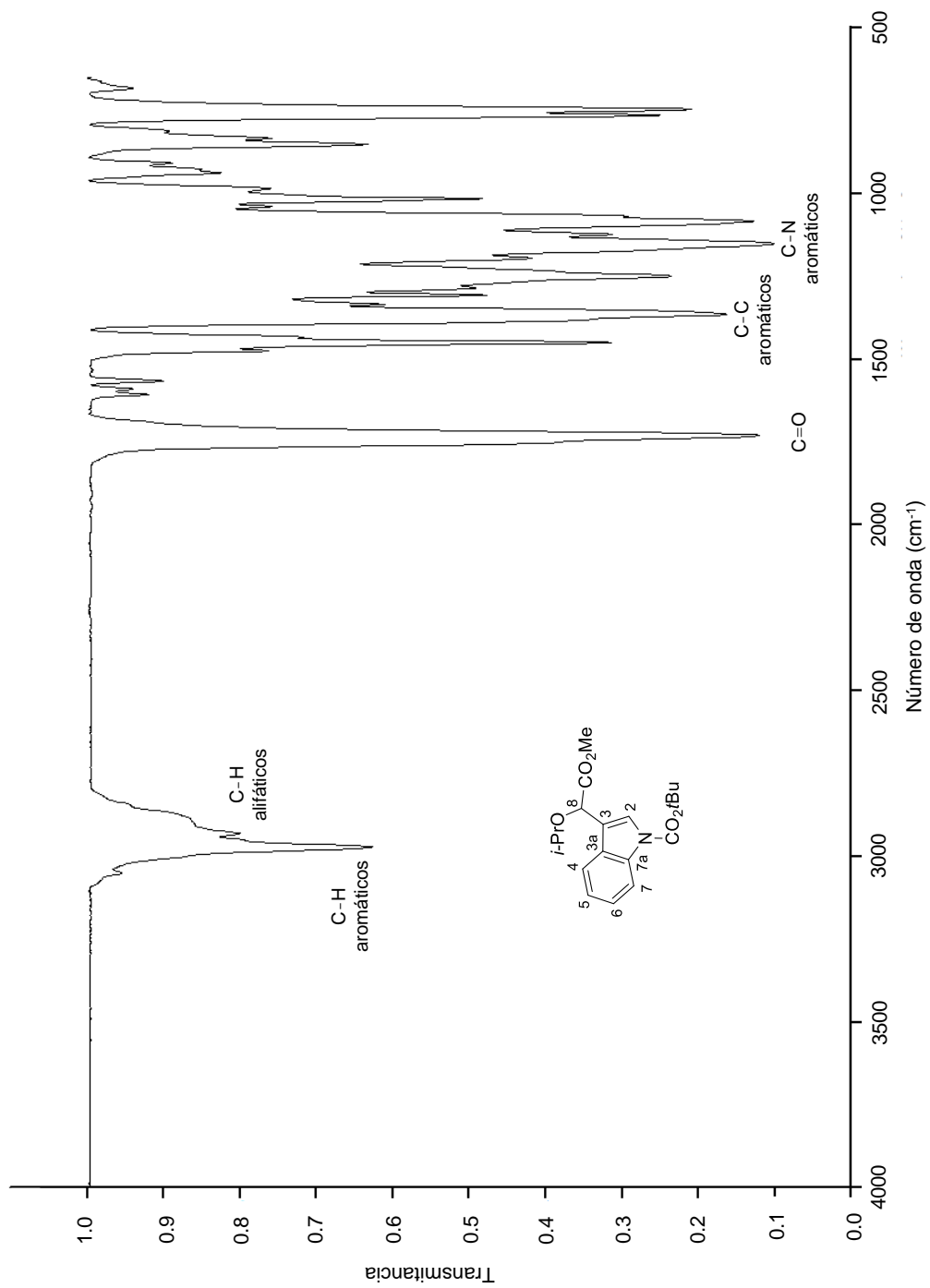


**Figura 25.** Espectro de infrarrojo de la auxina **8f**, en pastilla de KBr a temperatura ambiente.

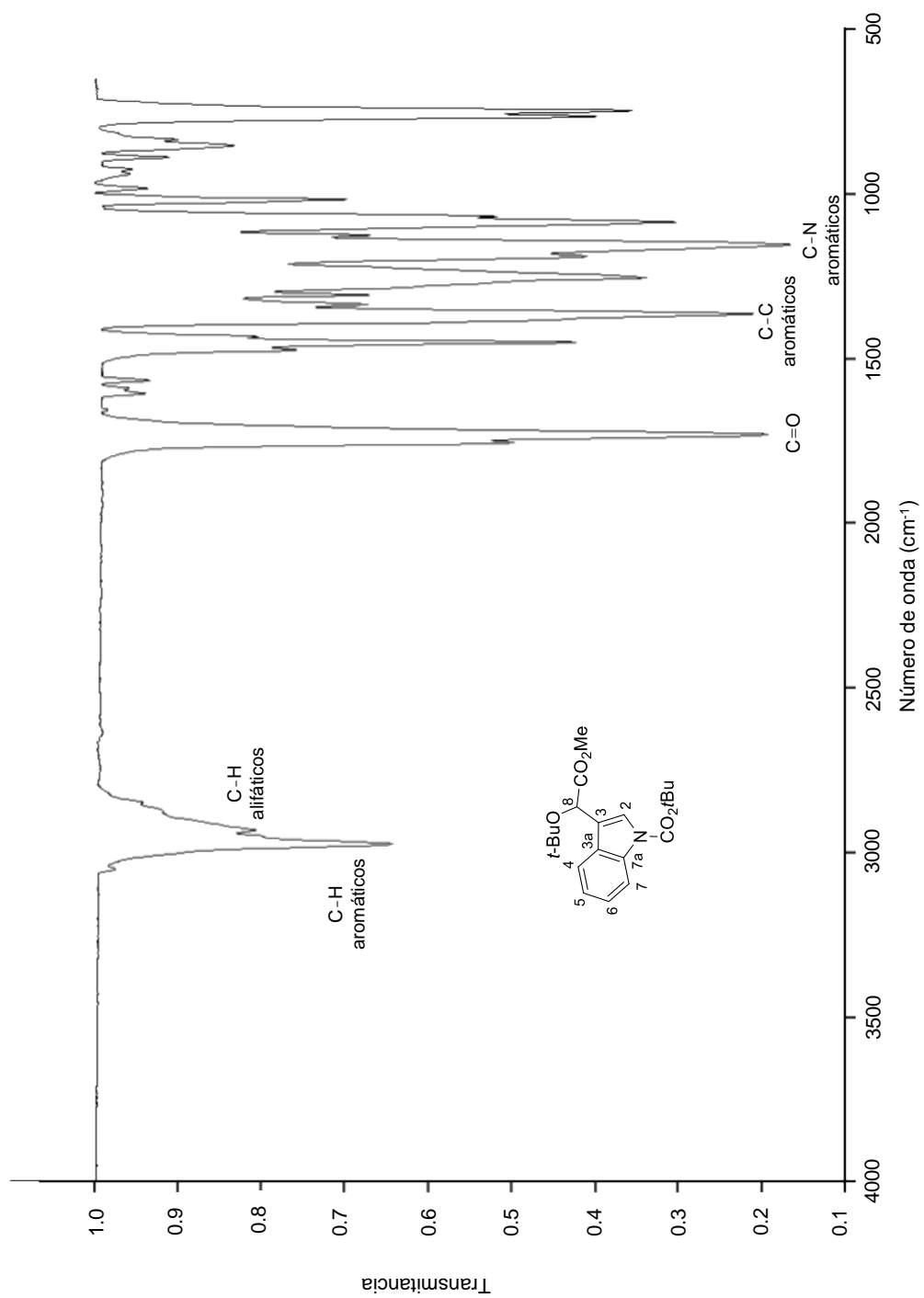


**Figura 26.** Espectro de infrarrojo de la auxina **8g**, en pastilla de KBr a temperatura ambiente.





**Figura 27.** Espectro de infrarrojo de la auxina **8h**, en pastilla de KBr a temperatura ambiente.



**Figura 28.** Espectro de infrarrojo de la auxina **8i**, en pastilla de KBr a temperatura ambiente.