



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

ÁREA ACADÉMICA DE QUÍMICA

**OBTENCIÓN DE ALFA-CETOÉSTERES MEDIANTE
OXIDACIÓN DE ALFA-CIANOÉSTERES CON
DIMETILDIOXIRANO**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN QUÍMICA

PRESENTA:

JOSÉ JUAN CORDERO PÉREZ

DIRECTOR DE TESIS:

DR. OSCAR RODOLFO SUÁREZ CASTILLO

Mineral de la Reforma, Hidalgo

Junio de 2014



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

M. en C. Julio César Leines Medécigo
Director de Administración Escolar
Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo
PRESENTE

Por este conducto le comunico que el jurado asignado al Candidato a Maestro en Química, **Q. José Juan Cordero Pérez**, quien presenta el trabajo "OBTENCIÓN DE ALFA-CETOÉSTERES MEDIANTE OXIDACIÓN DE ALFA-CIANOÉSTERES CON DIMETILDIOXIRANO", después de revisar el trabajo en reunión de sinodales, ha decidido autorizar la impresión del mismo, una vez realizadas las correcciones que fueron acordadas.

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

PRESIDENTE: Dra. Susana Rojas Lima (AAQ)
SECRETARIO: Dr. Alejandro Álvarez Hernández (AAQ)
VOCAL: Dr. Oscar Rodolfo Suárez Castillo (AAQ)
SUPLENTE: Dra. Myriam Meléndez Rodríguez (AAQ)

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

ATENTAMENTE

"Amor, Orden y Progreso"

Mineral de la Reforma, Hgo., a 23 de junio de 2014


Dr. Orlando Ávila Pozo
Director del ICB



PROMOTORse

Ciudad Universitaria Carretera Pachuca-Tulancingo
Km. 4.5 s/n Col. Carboneras C.P. 42184
Mineral de la Reforma, Hidalgo, México.
Tel: (771)7172000 ext. 2230, 2231



Este trabajo de tesis se desarrolló en el Laboratorio 6 del Área Académica de Química de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Fue dirigida por el Doctor Oscar Rodolfo Suárez Castillo y desarrollada con una beca (No. de registro 330442) otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.

Este trabajo de tesis se llevó a cabo con el apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) y forma parte del proyecto intitulado “**Hidrólisis de ésteres y monohidrólisis de diésteres mediante el uso de *t*-BuNH₂/H₂O/disolvente/ácido de Lewis y radiación de microondas**” (CONACYT-2012, No. de referencia 183481).

Índice

	Pag.
1. Introducción	1
1.1 Alfa-cetoésteres	1
1.1.1 Aplicaciones de los alfa-cetoésteres	2
1.2 Síntesis orgánica	7
2. Antecedentes	9
3. Justificación	20
4. Objetivos	21
5. Resultados y discusión	22
5.1 Oxidación de alfa-cianoésteres con DMD	22
5.2 Oxidación de alfa-haloésteres con DMD	36
5.3 Oxidación del malononitrilo de bencilo (88) y del alfa-cianoéster α,β -insaturado 95 con DMD	42
5.4 Asignación de los espectros de RMN de ^1H de indoles sustituidos en la posición C3 con grupos carbonilo	47
5.5 Evidencias espectroscópicas por RMN de los compuestos sintetizados	58
6. Conclusiones	96
7. Parte experimental	97
8. Referencias	107
9. Apéndice	112

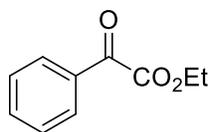
Lista de abreviaturas, acrónimos y símbolos.

Ac	Grupo acetilo
Acac	Acetilacetona
Ar	Grupo arilo
AIBN	2,2-Azobisisobutironitrilo
APTS	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
Bu	Grupo butilo
<i>t</i> -Bu	Grupo <i>terc</i> -butilo
bpy	2,2-Bipiridina
Bz	Grupo bencilo
B3LYP	Becke, Three-Parameter, Lee-Yang-Parr
c	Cuádruple
¹³ C	Carbono trece
CCF	Cromatografía en capa fina
CDI	1,1-Carbonildiimidazol
°C	Grado Celsius
δ	Desplazamiento químico
Δδ	Diferencia de desplazamiento químico
da	Doble ancha
dba	Dibencilidenoacetona
d	Doble
dd	Doble de dobles
ddc	Doble de dobles de cuádruples
ddd	Doble de dobles de dobles
dt	Doble de triples
DBU	1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undecen-7-eno
DMA	Dimetilacetamida
DMC	Carbonato de dimetilo

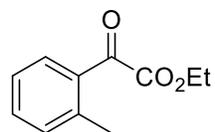
DMD	Dimetildioxirano
DMSO	Dimetilfóxido
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetilfóxido deuterado
DPPF	1,1-Difenilfosfinoferroceno
E	Energía
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
EMIE	Espectometría de Masa de Impacto Electrónico
Et	Grupo etilo
eq	Equivalentes
h	Hora
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HSQC	Heteronuclear Single Bond Correlation
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
kcal	Kilocalorías
L	Ligante
M	Concentración molar
m	Múltiple
m/z	Relación masa carga
Me	Grupo metilo
mg	Miligramo
MHz	Megahertz
min	Minutos
mmol	Milimol
mL	Mililitro
M.O.	Microondas
MMFF94	Mecánica molecular con campo de fuerza 94

NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidona
p.f.	Punto de fusión
ph	Grupo fenilo
ppm	Partes por millón
q	Quíntuple
RMN de ¹ H	Resonancia magnética nuclear de protón
RMN de ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono trece
RMS	Relación de mínimos cuadrados
s	Simple
sa	Simple ancha
sex	Séxtuple
sobrep	Sobrepuestas
T	Temperatura
t	Triple
TEMPO	<i>N</i> -oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina
t.a.	Temperatura ambiente
td	Triple de dobles
tdc	Triple de dobles de cuádruples
tt	Triple de triples
TFD	Teoría de funcionales de la densidad
THF	Tetrahidrofurano
TMEDA	Tetrametiletilendiamina
TMSCN	Cianuro de trimetilsililo
υ	Frecuencia

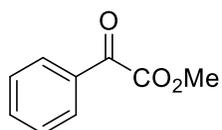
Compuestos sintetizados en este trabajo



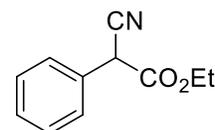
1c



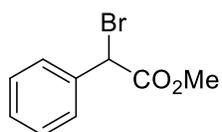
1d



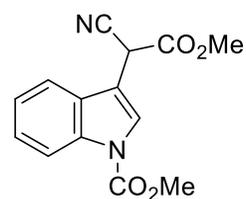
18



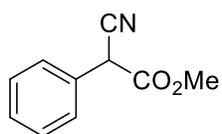
21



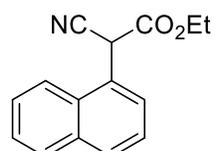
24



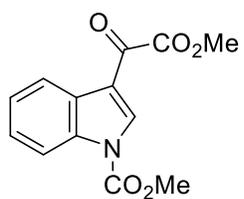
30



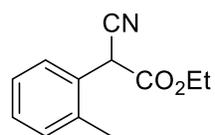
31



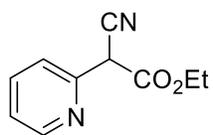
34b



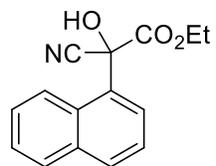
41



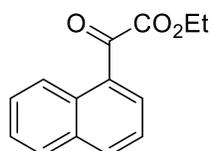
48b



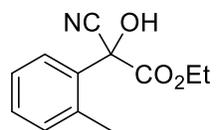
48c



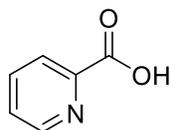
49



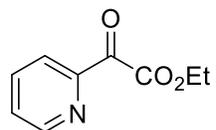
50



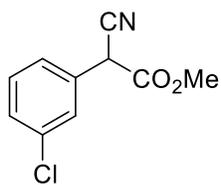
51



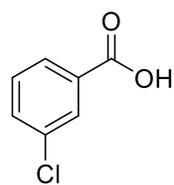
52



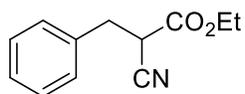
53



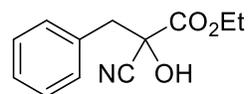
55



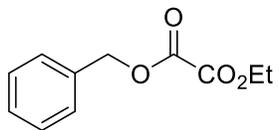
56



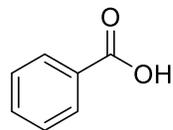
58



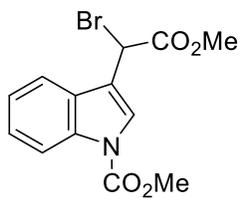
59



60



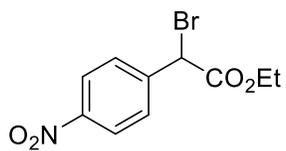
61



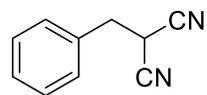
75



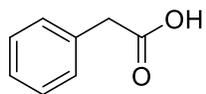
76



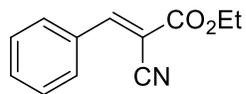
86



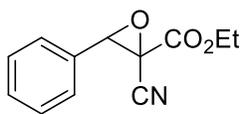
88



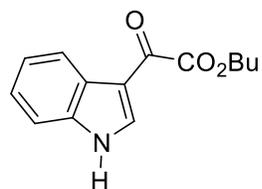
83



95



96



101

1. Introducción

Los productos naturales han servido como fuente importante de medicamentos desde la antigüedad. Aproximadamente la mitad de los fármacos que se comercializan actualmente se derivan de fuentes naturales, como plantas, microorganismos terrestres y organismos marinos, los cuales representan un recurso natural para el descubrimiento de nuevos compuestos con actividad biológica.

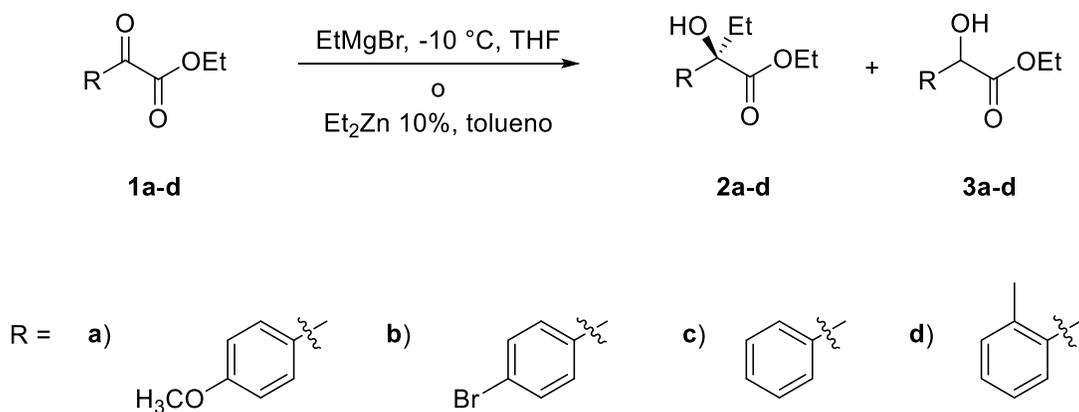
Por su parte, la síntesis química juega un papel muy importante en la química de los productos naturales, siendo uno de sus principales objetivos el desarrollar nuevas metodologías que permitan obtener compuestos orgánicos de manera fácil, rápida, con bajo costo, disponibilidad óptima, con menos efectos secundarios, un índice terapéutico aceptable y en consecuencia que puedan ser candidatos para el desarrollo de nuevos fármacos.¹

1.1 Alfa-cetoésteres

Los alfa-cetoésteres son intermediarios clave para la síntesis de sustancias importantes tal como compuestos ópticamente activos, fármacos y otras moléculas orgánicas. Son ampliamente utilizados como materiales de partida en reacciones de intercalación, síntesis de ácidos carboxílicos, compuestos heterocíclicos, síntesis asimétrica de alfa-hidroxicetonas,²⁻³ inhibidores de peptidasas,⁴⁻⁷ iniciadores de la fotopolimerización, precursores en la síntesis de diferentes aminoácidos,⁸ alfa-cetoácidos,^{9,10} alfa-hidroxiésteres¹¹⁻¹³ y otros son biológicamente activos.¹⁴⁻¹⁶ Además, estos compuestos poseen reactividad electrofílica en la síntesis de alcaloides y de otros productos naturales.¹⁷

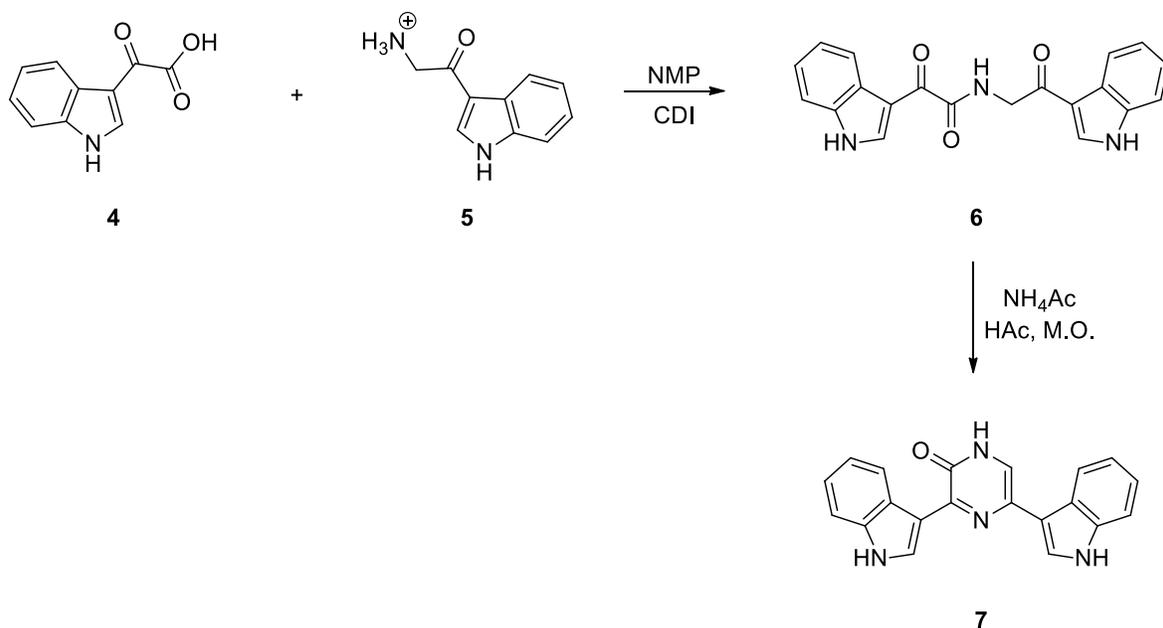
1.1.1 Aplicaciones de los alfa-cetoésteres

La generación de moléculas quirales es importante en la investigación de fármacos. Actualmente, existen numerosos catalizadores asimétricos homogéneos altamente eficientes han sido utilizados en la síntesis de moléculas quirales, pero sólo en número limitado de ellas se han utilizado en la industria debido a los problemas intrínsecos de la catálisis asimétrica homogénea, tales como la dificultad en la separación y purificación del producto y del reciclaje de los catalizadores.¹⁸ Existen muchos compuestos quirales que son ampliamente utilizados en la industria farmacéutica, dentro de los cuales se encuentran los alfa-hidroxiésteres, debido a que estos compuestos se utilizan como materiales de partida para la síntesis de compuestos naturales biológicamente activos y como precursores de alfa-aminoésteres.¹² Así, Fennie y colaboradores¹³ ejemplificaron el uso de los alfa-cetoésteres **1a-d** en la obtención de los alfa-hidroxiésteres **2a-d** y **3a-d** (Esquema 1) mediante la adición de un compuesto organometálico.



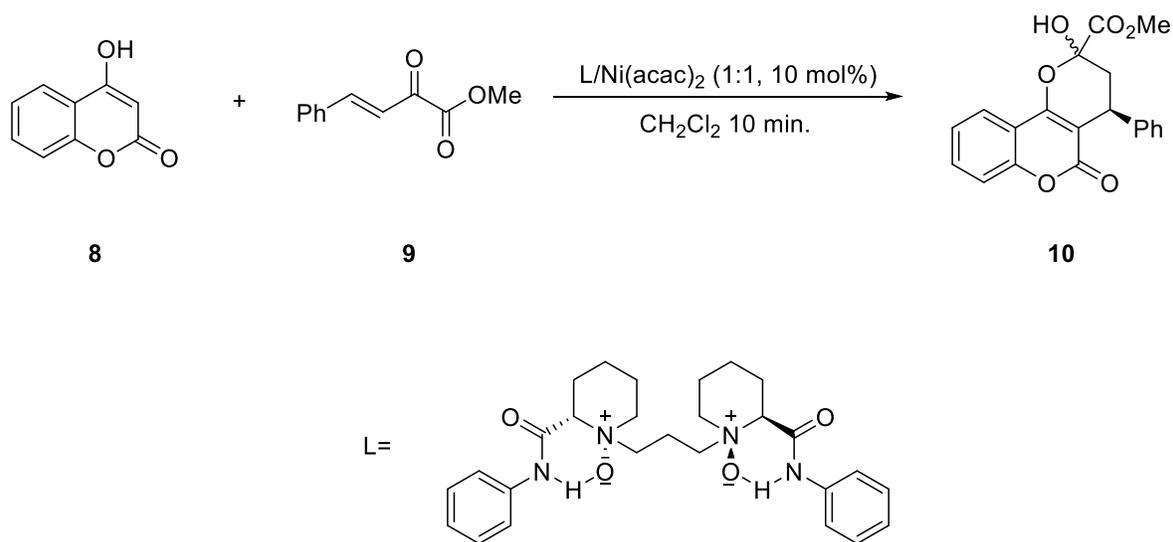
Esquema 1. Adición de un compuesto organometálico a un alfa-cetoéster **1a-d**.

Por su parte, los alfa-cetoácidos juegan un papel muy importante en la química y bioquímica ya que son compuestos intermediarios en la síntesis y biosíntesis de diversos productos naturales. Especialmente los alfa-cetoácidos análogos a los aminoácidos de origen natural son importantes en el metabolismo intermediario.¹⁰ Los derivados de (1*H*)-pirazin-2-ona están presentes de forma natural en un gran número de compuestos que muestran actividades biológicas interesantes. Estos productos naturales incluyen alcaloides marinos, son el núcleo central en compuestos farmacológicamente activos y se comercializan para fármacos como Olbetam, Alpagan y Ximovan. Johanes y Colaboradores¹⁹ describieron la síntesis de derivados de alcaloides marinos que poseen como unidad estructural la (1*H*)-pirazin-2-ona utilizando como materiales de partida el alfa-cetoácido **4** y la alfa-cetoamida **5**. La reacción de éstos produjo al intermediario de reacción **6** en el que se llevó a cabo el cierre de anillo para obtener al 3,5-diaril-(1*H*)-pirazin-2-ona **7** (Esquema 2).



Esquema 2. Síntesis del 3,5-diaril-(1*H*)-pirazin-2-ona **7**.

Al llevar a cabo la síntesis de compuestos que pudieran tener actividad biológica, un buen comienzo consiste en tomar como modelo la estructura de un producto natural bioactivo, esperando que la estructura y reactividad química del nuevo compuesto estén dentro de una acción biológica determinada. Entre otros compuestos, los derivados de las cumarinas son probablemente uno de los esqueletos más comunes que se encuentran entre los productos naturales biológicamente activos debido a sus propiedades farmacológicas. La síntesis de este tipo de compuestos se ha vuelto un desafío para los químicos orgánicos. Dong y colaboradores²⁰ reportaron la síntesis de derivados de cumarinas mediante una reacción de adición asimétrica de Michael del enol **8** al alfa-cetoéster β-γ-insaturado **9** obteniéndose el derivado de cumarina **10** (Esquema 3).



Esquema 3. Adición asimétrica de Michael del compuesto **8**.

Otra aplicación importante de los alfa-cetoésteres es en la síntesis de compuestos utilizados en el tratamiento contra el virus de hepatitis C, identificado por primera vez en 1989. Esta es una enfermedad infecciosa que afecta principalmente al hígado y es por lo general asintomática, pero la infección crónica puede producir cicatrización en el hígado y a la larga puede originar cirrosis. Más de 170 millones de personas en el mundo están infectadas con el virus de hepatitis C según la Organización Mundial de la Salud. Actualmente existen terapias para esta infección que incluyen el tratamiento con un interferón-alfa y su combinación con ribavirina. Estas terapias tienen limitada eficacia y se acompañan de efectos secundarios frecuentes. Han y colaboradores⁴ desarrollaron un tratamiento alternativo para la enfermedad al incorporar alfa-cetoamidas **11**, alfa-cetoésteres **12** y alfa-dicetonas **13** (Figura 1) a un esqueleto peptídico, lo cual origina una importante inhibición de la proteasa del virus de hepatitis C.

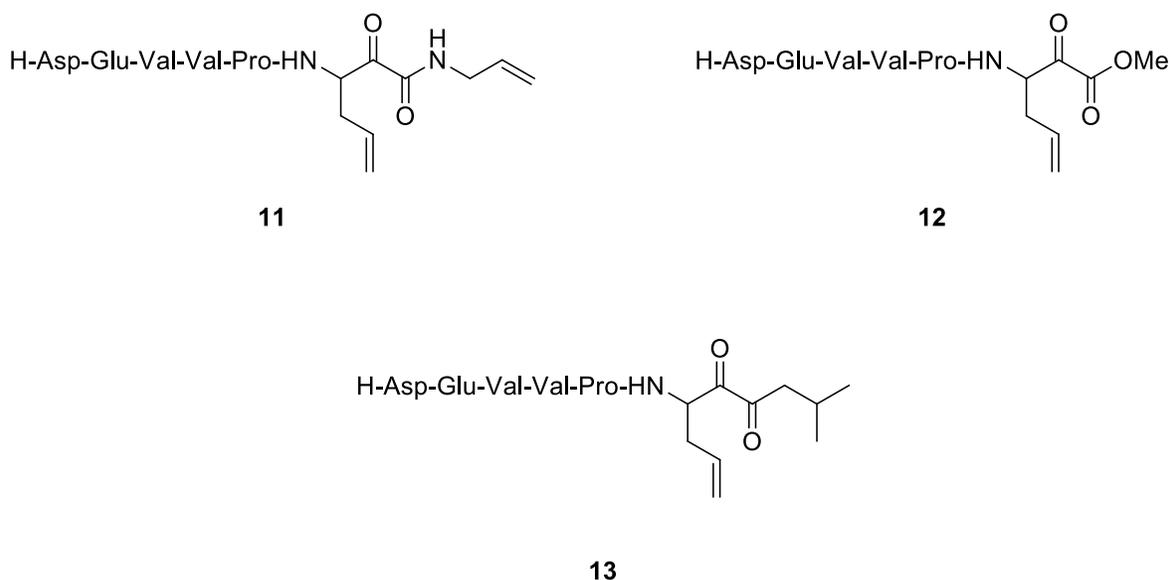
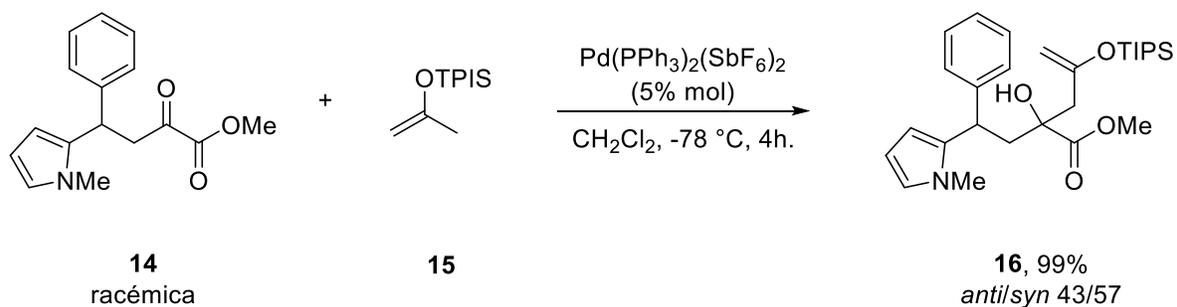


Figura 1

Por su parte, Aikawa y colaboradores²¹ ejemplificaron otro uso de los alfa-cetoésteres, al llevar a cabo una reacción enantioselectiva del alfa-cetoéster **14** con el silil éter **15** obteniéndose el producto **16** (Esquema 4).



Esquema 4. Reacción ene del alfa-cetoéster **16** con el silil éter **17**.

1.2 Síntesis orgánica

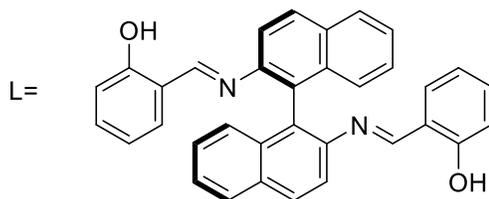
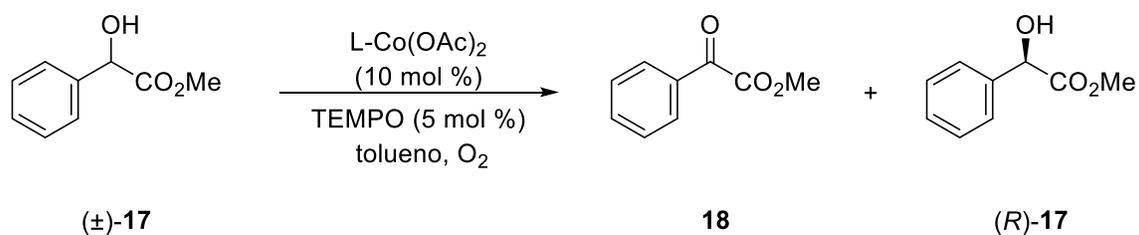
La mayoría de los más de 7 millones de compuestos orgánicos que se conocen hasta ahora existen porque los químicos orgánicos los han sintetizado. Sólo una pequeña fracción de estos compuestos se han aislado de fuentes naturales. Al planear una síntesis, se requiere pensar en retrosíntesis, partiendo de moléculas complejas hasta llegar a otras más simples que actuarán como el precursor para obtener los compuestos de interés.²² En la mayoría de los casos se requerirá de más de un paso de reacción para lograr la síntesis planeada. Debido a esto, los químicos en síntesis hacen uso de los diferentes tipos de reacciones: sustitución, adición, eliminación, reordenamientos, oxidación y reducción. De éstas, las reacciones de oxidación son de especial interés y utilidad en la química orgánica.²³ En general, la oxidación de un compuesto orgánico puede definirse como el incremento en el contenido de átomos de oxígenos en una molécula orgánica o la disminución de su contenido de hidrógenos.²³

El interés por obtener compuestos con aplicación biológica o que sirvan como precursores en la síntesis de otras moléculas importantes ha impulsado a la búsqueda de nuevos reactivos y condiciones de reacción que permitan llevar a cabo transformaciones novedosas y creativas permitiendo disminuir el número de pasos en una ruta de síntesis dada.²³ Se ha demostrado que los dioxiranos son utilizados como agentes oxidantes versátiles permitiendo de manera eficiente transferir un átomo de oxígeno a una gran variedad de diferentes sustratos.^{24,25} Entre los dioxiranos, el dimetildioxirano (DMD) ha demostrado ser un oxidante conveniente y eficaz en condiciones neutras²⁷ debido a su gran habilidad para transferir un átomo de oxígeno a una amplia variedad de compuestos.²⁸ Es generado *in-situ* a partir del peróxido inorgánico KHSO_5 y acetona, ha servido para oxidar diversos compuestos como alquenos, hidrocarburos saturados, hidrocarburos aromáticos policíclicos, aminas y compuestos con azufre entre otros (Esquema 5).²⁹⁻⁴³

2. Antecedentes

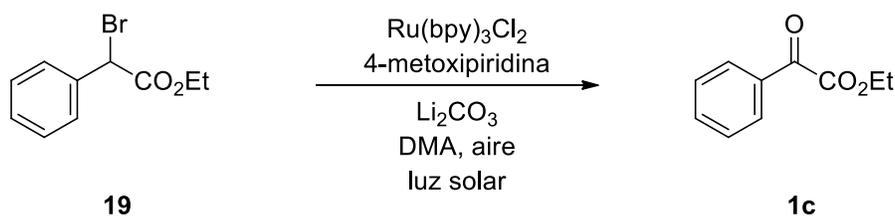
Debido a la importante actividad que tienen los alfa-cetoésteres, se han desarrollado diversas estrategias de síntesis para su obtención.

Entre los métodos más recientes está el descrito por Kumar y colaboradores⁴⁴ quienes llevaron a cabo una resolución cinética oxidativa de mezclas racémicas de diferentes alfa-hidroxiésteres para obtener alfa-hidroxiésteres enantioméricamente enriquecidos. Por ejemplo, llevaron a cabo la oxidación del alfa-hidroxiéster **17** con TEMPO (*N*-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina) en tolueno y un catalizador del tipo L-Co(OAc)₂, usando oxígeno molecular como único agente oxidante, dando lugar al alfa-cetoéster **18** en 40% de rendimiento y obteniendo el alfa-hidroxiéster (*R*)-**17** enriquecido enantioméricamente (Esquema 6).



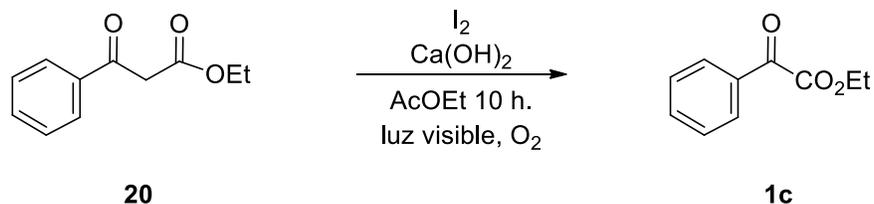
Esquema 6. Oxidación del alfa-hidroxiéster (\pm) -**17** con oxígeno molecular y el complejo L-Co(OAc)₂.

Por su parte, Su y colaboradores⁴⁵ llevaron a cabo la oxidación aeróbica del alfa-haloéster **19** con Li_2CO_3 utilizando el catalizador $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ y el cocatalizador 4-metoxipiridina en dimetilacetamida (DMA), expuesto a luz solar y al aire para obtener el alfa-cetoéster **1c** (Esquema 7).



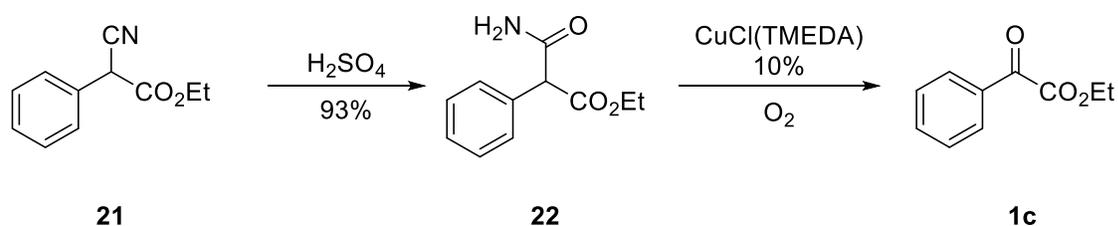
Esquema 7. Uso de luz solar y aire en la oxidación de alfa-haloésteres.

Tada y colaboradores⁴⁶ llevaron a cabo la oxidación aeróbica y descarboxilación del 1,3-cetoéster **20** con yodo y $\text{Ca}(\text{OH})_2$ en acetato de etilo, usando luz visible bajo atmósfera de oxígeno, dando lugar al alfa-cetoéster **1c** (Esquema 8).



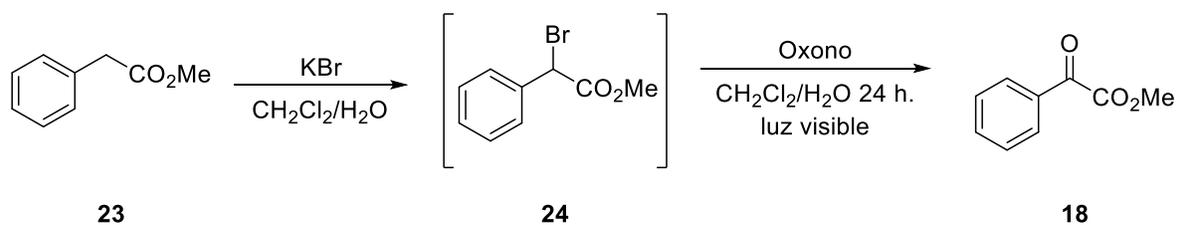
Esquema 8. Oxidación aeróbica y descarboxilación del 1,3-cetoéster **20** con oxígeno molecular.

Otro método para la obtención de alfa-cetoésteres es el desarrollado por Kozlowski y colaboradores⁴⁷ quienes llevaron a cabo la descianación oxidativa del alfa-cianofenilacetato de etilo (**21**) tratándolo con H₂SO₄ concentrado para dar el 3-amino-2-fenil-3-oxopropanoato de etilo (**22**) en 93% de rendimiento. Posteriormente, el tratamiento de **22** con el catalizador CuCl (TMEDA) en presencia de oxígeno molecular condujo al alfa-cetoéster **1c** (Esquema 9).



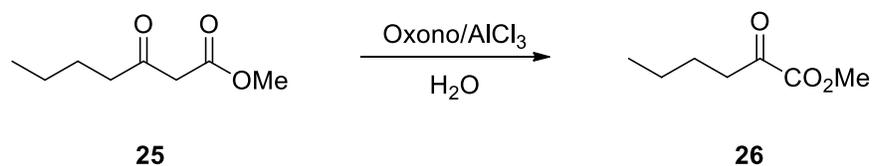
Esquema 9. Descianación oxidativa del alfa-cianofenilacetato de etilo (**21**).

Por su parte, Moriyama y colaboradores⁴⁸ desarrollaron un método de oxidación del fenilacetato de metilo (**23**) tratándolo primero con KBr generando el alfa-haloéster **24** correspondiente que posteriormente fue oxidado *in-situ* con oxono en CH₂Cl₂/H₂O (9:1) usando luz visible para dar el alfa-cetoéster **18** (Esquema 10).



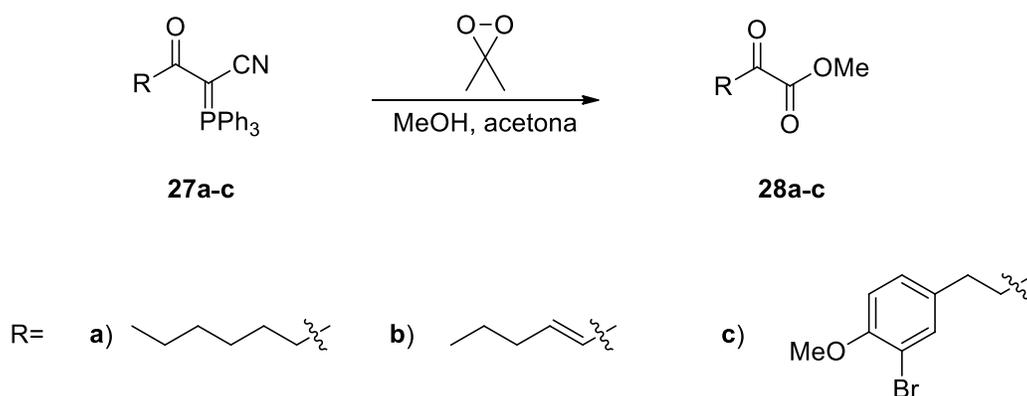
Esquema 10. Oxidación del fenilacetato de metilo (**23**).

Recientemente, Stergiou y colaboradores³ llevaron a cabo la descarboxilación del 1,3-cetoéster **25** con oxono y AlCl₃ en agua como disolvente, dando lugar al alfa-cetoéster **26** (Esquema 11).



Esquema 11. Descarboxilación del 1,3-cetoéster **25** con oxono.

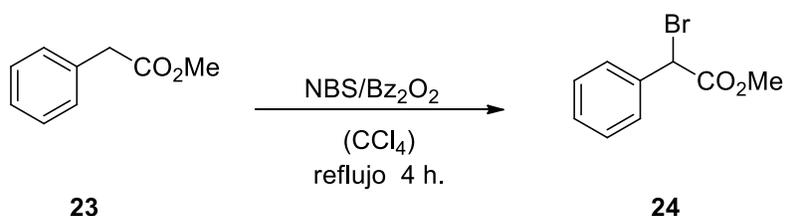
Man-Kin y colaboradores⁴⁹ desarrollaron una metodología de escisión oxidativa de cianocetofosfonatos **27a-c** en metanol usando como agente oxidante al DMD en acetona para formar los alfa-cetoésteres **28a-c** (Esquema 12).



Esquema 12. Escisión oxidativa de cianocetofosfonatos **27a-c**.

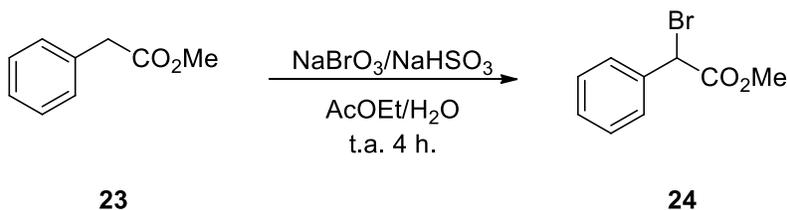
Debido a que los materiales de partida para el desarrollo del presente proyecto son los alfa-haloésteres y alfa-cianoésteres, es importante conocer el estado del arte en la obtención de dichos compuestos.

Referente a las metodologías para la obtención de compuestos alfa-haloésteres está la descrita por Meyer y colaboradores⁵⁰ quienes llevaron a cabo la bromación del fenilacetato de metilo (**23**) con NBS en tetracloruro de carbono y peróxido de benzoilo para obtener al alfa-haloéster **24** (Esquema 13). Prager y Schafer⁵¹ realizaron el mismo método de bromación del fenilacetato de etilo usando luz visible.



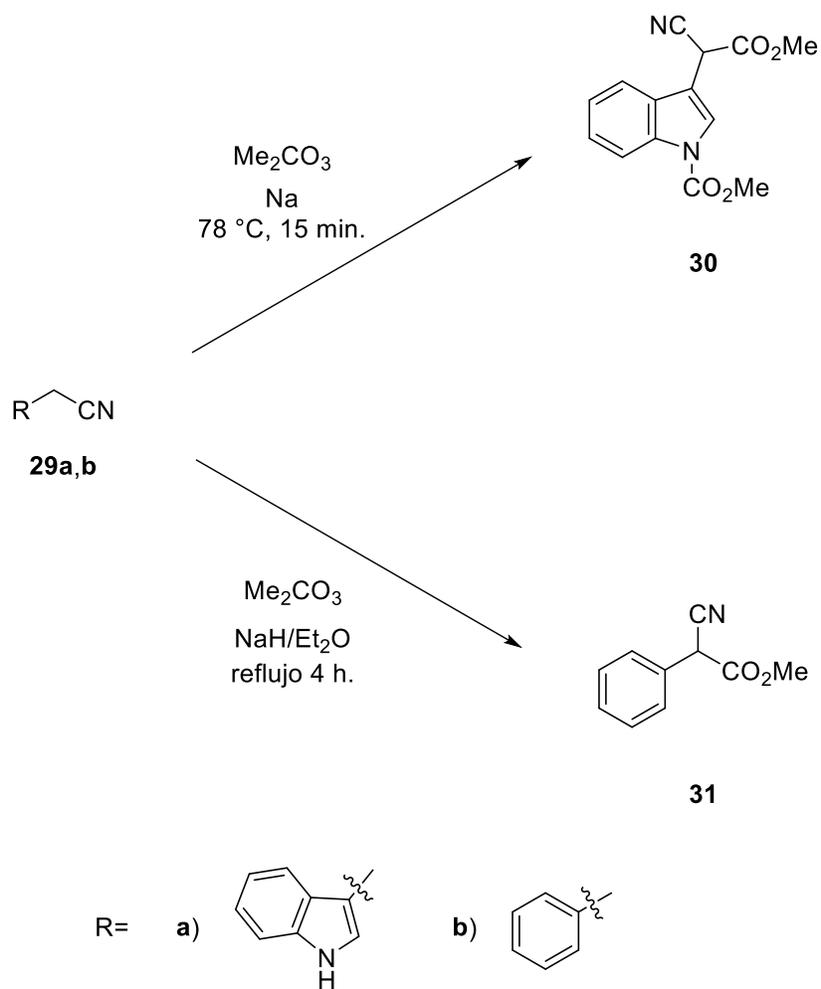
Esquema 13. Bromación del fenilacetato de metilo (**23**) con NBS y Bz₂O₂.

Por su parte, Kikuchi y colaboradores⁵² desarrollaron un método de bromación del fenilacetato de metilo (**23**) con NaBrO₃ en acetato de etilo y NaHSO₃, dando lugar al alfa-haloéster **24** (Esquema 14).



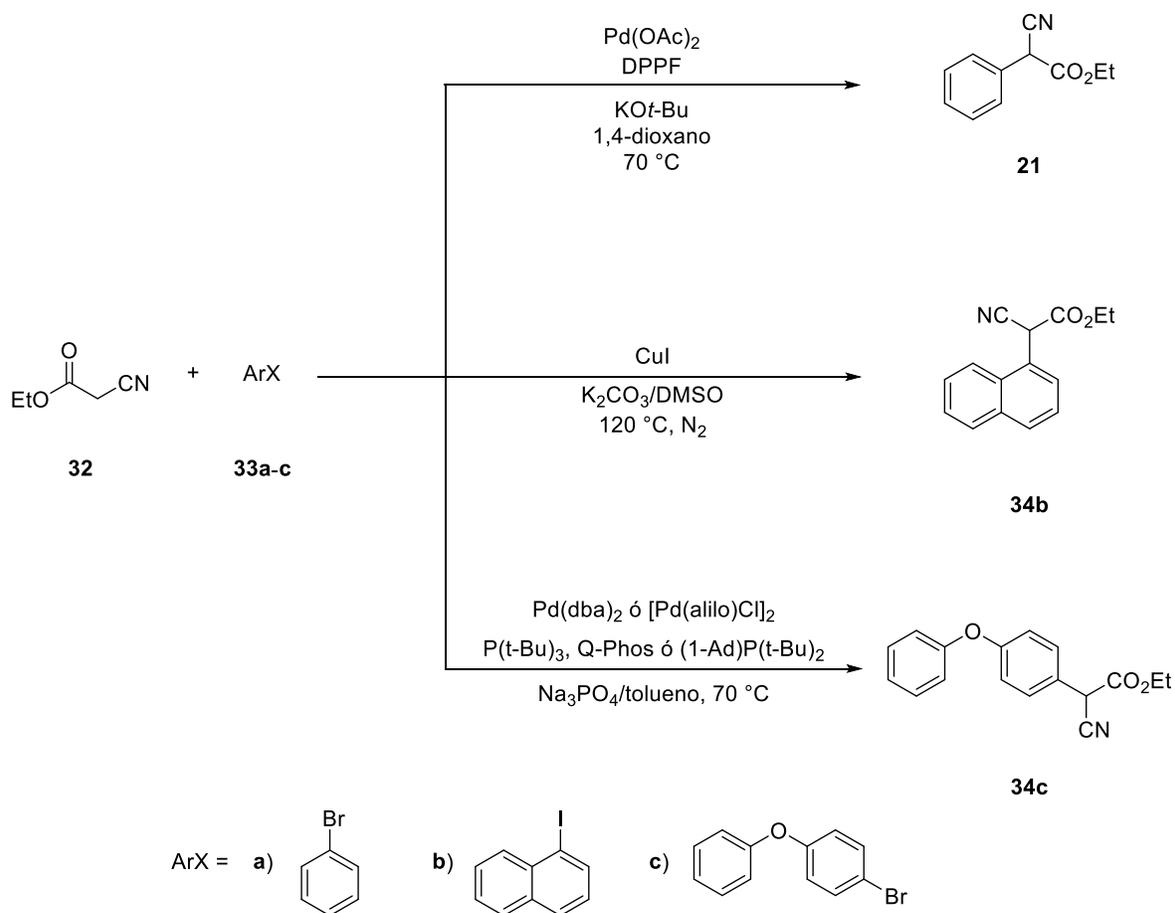
Esquema 14. Bromación del fenilacetato de metilo (**23**) con NaBrO₃ y NaHSO₃.

Respecto a la formación de compuestos alfa-cianoésteres, en nuestro grupo de trabajo se ha llevado a cabo la carboximetilación de **29a,b** con Me_2CO_3 ya sea usando NaH en Et_2O anhidro o sodio a $78\text{ }^\circ\text{C}$ para formar los correspondientes alfa-cianoésteres **30** y **31**^{23,53} (Esquema 15).



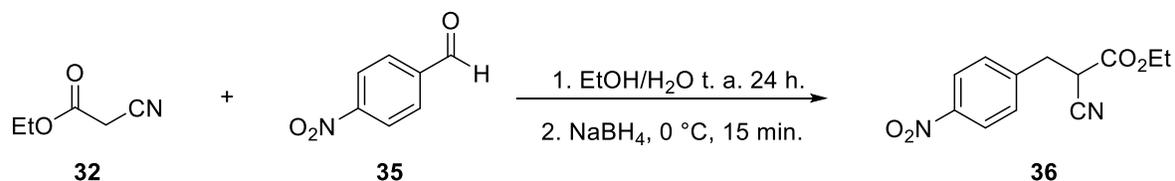
Esquema 15. Preparación de los alfa-cianoéster **30** y **31** a partir de **29a, b**.

Wang y colaboradores⁵⁴ desarrollaron un método para la arilación del cianoacetato de etilo (**32**) utilizando el catalizador Pd(OAc)₂/DPPF (DPPF = 1,1-difenilfosfino ferroceno), KO^t-Bu y bromobenceno (**33a**) en 1,4-dioxano a 70 °C durante 1 hora dando lugar al alfa-cianoéster correspondiente **21**. Por otro lado, Okuro y colaboradores⁵⁵ llevaron a cabo el mismo tipo de reacción, con 1-yodonaftaleno (**33b**) utilizando el catalizador CuI y K₂CO₃ en DMSO a 120 °C bajo atmósfera de nitrógeno para formar el correspondiente alfa-cianoéster **34b**. Otro método para la obtención de alfa-cianoésteres es el desarrollado por Beare y colaboradores⁵⁶⁻⁵⁸ quienes llevaron a cabo la arilación del cianoacetato de etilo (**32**) con 4-bromodifenil eter (**33c**) utilizando el catalizador Pd(dba)₂ ó [Pd(alilo)Cl]₂ con ligantes P(*t*-Bu)₃, Q-phos ó (1-Ad)P(*t*-Bu)₂ y Na₃PO₄ en tolueno a 70 °C dando lugar al alfa-cianoéster correspondiente **34c** (Esquema 16).



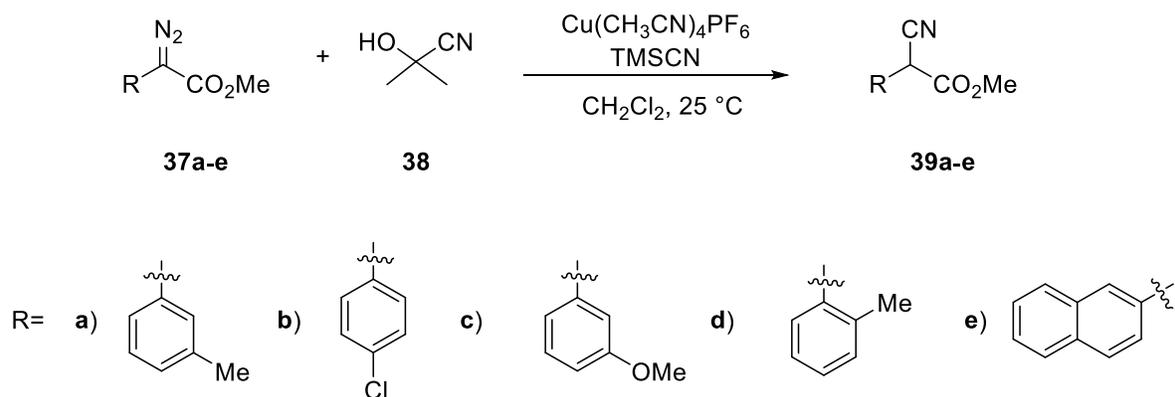
Esquema 16. Arilación de cianoacetato de etilo (**32**).

Por su parte, Tayyari y colaboradores⁵⁹ llevaron a cabo la alquilación del cianoacetato de etilo (**32**) con 4-nitrobenzaldehído (**35**) en una mezcla de EtOH/H₂O seguido de tratamiento con NaBH₄ a 0 °C para obtener el alfa-cianoéster **36** (Esquema 17).



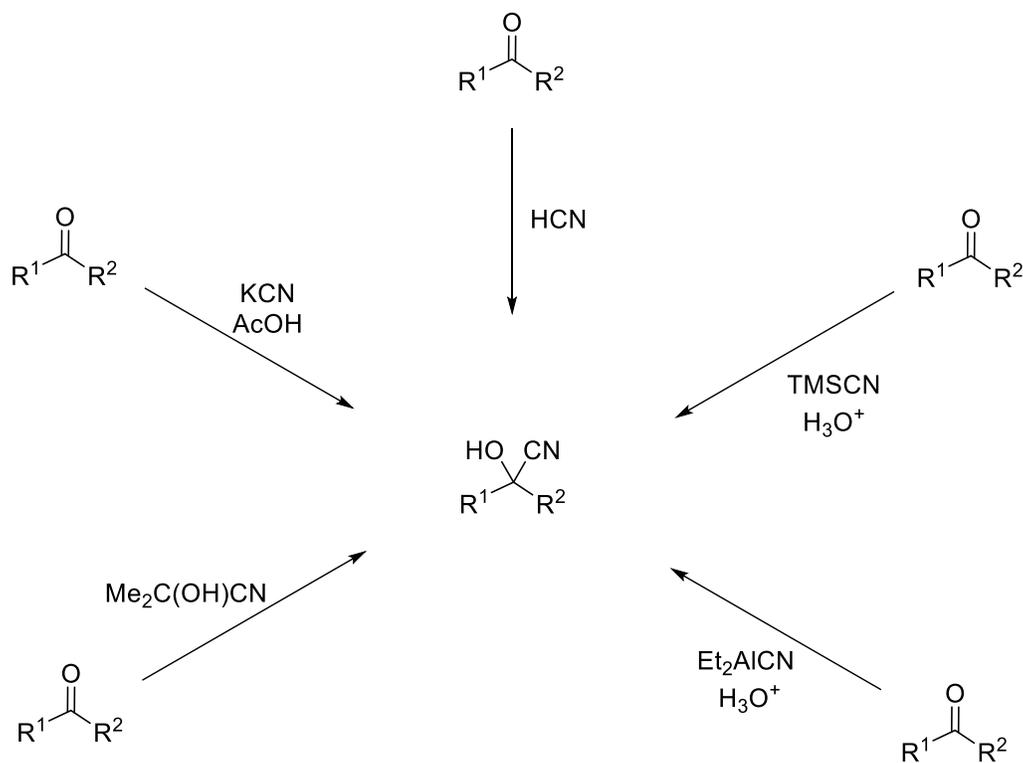
Esquema 17. Alquilación de cianoacetato de etilo (**32**).

Finalmente, Park y colaboradores⁶⁰ desarrollaron un método de hidrocianación de los alfa-diazoésteres **37a-e** con cianohidrina **38** utilizando el catalizador Cu(CH₃CN)₄PF₆ y TMSCN (cianuro de trimetilsililo) en diclorometano a 25 °C para formar los correspondientes alfa-cianoésteres **39a-e** (Esquema 18).



Esquema 18. Hidrocianación de alfa-diazoésteres **37a-e**.

La oxidación con DMD de los alfa-cianoésteres genera intermediarios de reacción que son importantes en síntesis orgánica. Dentro de éstos se encuentran las cianohidrinas, que ocupan un lugar importante entre la Química y la Biología. Probablemente una de las primeras moléculas de la Tierra prebiótica, las cianohidrinas se convirtieron en sustratos de las hidroxinitrilos liasas (HNLs) y tienen un considerable potencial sintético como bloques de construcción. Los avances en los últimos años en diferentes áreas científicas han sido notorios, en la comprensión de los procesos en los que participan y en la utilización de cianohidrinas enantioméricamente enriquecidas.⁶¹ Debido a la importante actividad que tienen las cianohidrinas, se han desarrollado diversas estrategias de síntesis para su obtención (Esquema 19).⁶¹⁻⁶⁴



Esquema 19. Métodos de hidrocianación racémica y cianación de compuestos carbonílicos.

La síntesis de productos naturales, en particular de derivados indólicos con potencial actividad biológica, es una de las líneas desarrolladas en nuestro grupo de investigación. Los derivados 3-indolilgloxílicos son intermediarios muy útiles en diversas síntesis. Aun cuando los datos de RMN de ^1H y ^{13}C de derivados 3-indolilgloxílicos están descritos en la literatura, estos presentan ambigüedad debido a que no se conocen con exactitud los valores de constante de acoplamiento y desplazamientos químicos. Esto es debido a que los espectros de RMN de ^1H de algunos de estos compuestos son de orden superior.⁶⁵ Por ejemplo el espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 del compuesto **40** es de primer orden, mientras que el espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 del compuesto **41** es de orden superior (Figura 2).

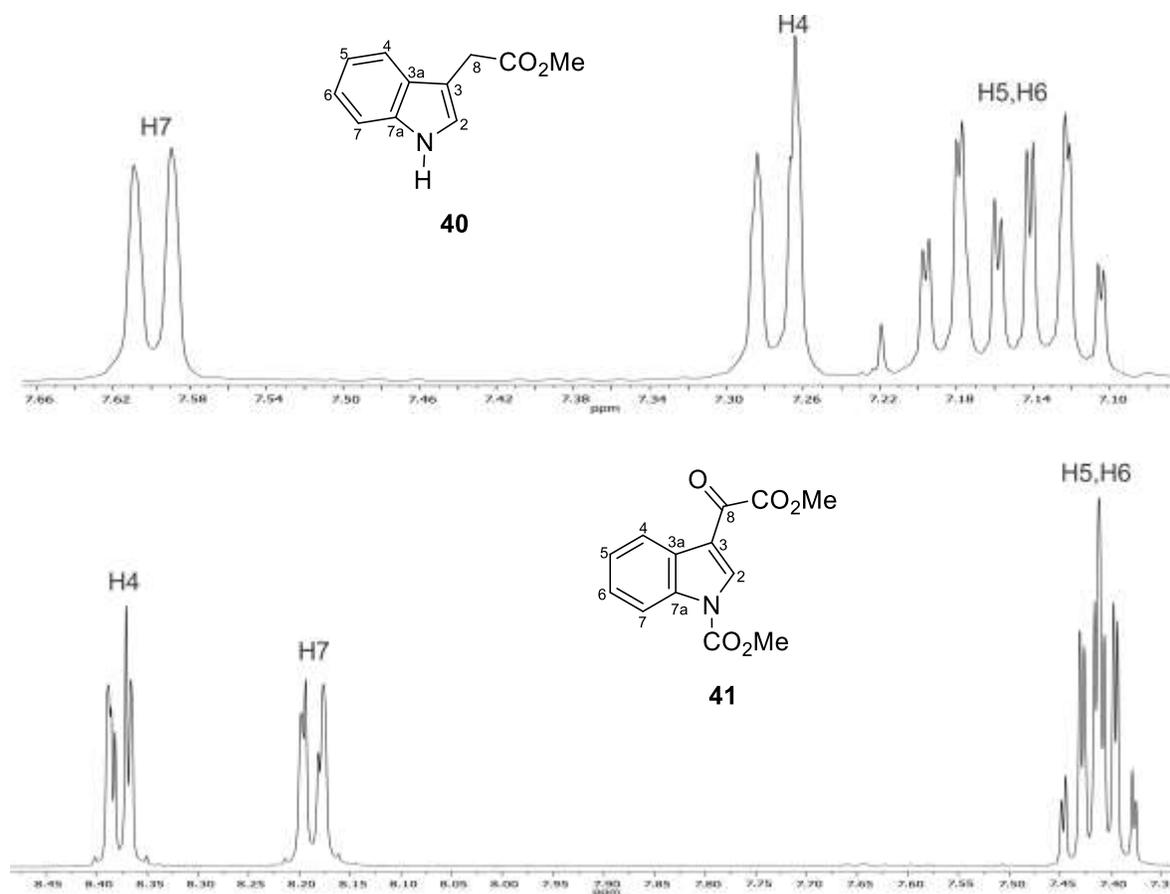


Figura 2. Espectros de RMN de ^1H en CDCl_3 de los compuestos **40** y **41**.

Cuando un espectro de RMN de ^1H contiene sólo señales simples se le denomina espectro de orden cero (una señal para cada tipo de protón diferente). Sin embargo, los espectros de RMN de ^1H no solo muestran señales simples, sino también múltiples que se deben a la interacción o acoplamiento entre los espines de los núcleos vecinos no equivalentes. Cuando la diferencia de desplazamiento químico ($\Delta\delta$) entre los núcleos acoplados es substancialmente mayor que el valor de la constante de acoplamiento ($\Delta\delta \gg J$), el espectro se considera de primer orden. A medida que el $\Delta\delta$ (en Hertz) decrece y comienza a ser similar al valor de la constante de acoplamiento (J) la forma de las señales cambian, dando lugar a señales complejas por lo que el espectro resultante se dice, es de orden superior.⁶⁵ En la literatura se han encontrado trabajos que incluyen asignaciones equivocadas en derivados 3-indolilglioxílicos, ya que sus espectros de RMN de ^1H son considerados de primer orden siendo que son de orden superior, tal es el caso del glioxiéster **42** (Figura 3).⁶⁶ Para el análisis de los espectros con espines fuertemente acoplados se realiza una simulación del espectro de RMN de ^1H mediante programas computacionales basados en métodos de iteración, utilizando valores de desplazamiento químico (δ) y de constantes de acoplamiento (J) hasta que el espectro calculado se parezca al experimental.⁶⁵

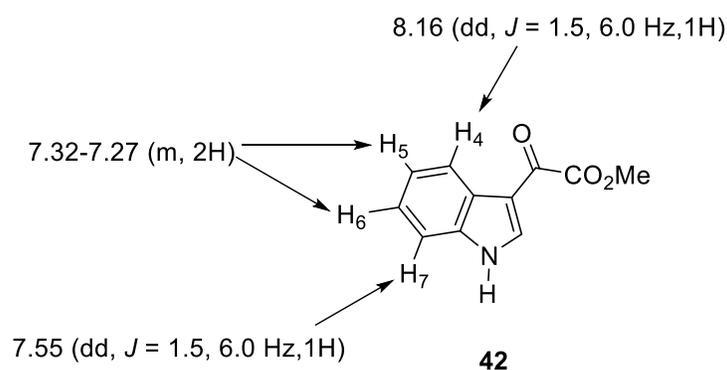


Figura 3.

3. Justificación

Debido a la importante actividad que presentan los alfa-cetoésteres, en la literatura se han descrito diversos métodos para su obtención; sin embargo, la mayoría de estos métodos implican condiciones drásticas de reacción o la utilización de catalizadores de metales de transición, los cuales en muchas ocasiones son tóxicos y de costo elevado o no son fáciles de conseguir.

Por tal motivo, en este trabajo de tesis se desarrolló un método fácil y rápido para la oxidación de compuestos derivados de alfa-haloésteres y alfa-cianoésteres utilizando dimetildioxirano (DMD).

4. Objetivos

Objetivo general

Desarrollar una metodología eficiente para la obtención de alfa-cetoésteres mediante la oxidación de alfa-cianoésteres con dimetildioxirano (DMD).

Objetivos específicos

Llevar a cabo la síntesis de los alfa-cianoésteres **21**, **30**, **31**, **34b**, **48b**, **48c**, **55** y **58** mediante metodologías descritas en la literatura.

Oxidar los alfa-cianoésteres **21**, **30**, **31**, **34b**, **48b**, **48c**, **55** y **58** con dimetildioxirano (DMD) en acetona para obtener los correspondientes alfa-cetoésteres.

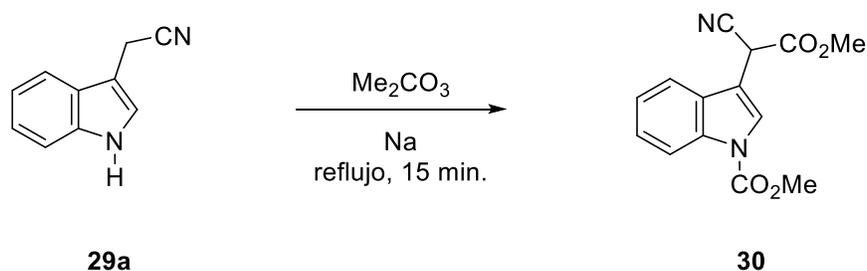
Identificar espectroscópicamente los compuestos sintetizados en este trabajo.

Llevar a cabo la asignación de los espectros de RMN de ^1H de los indoles **41**, **42** **97-104**.

5. Resultados y discusión

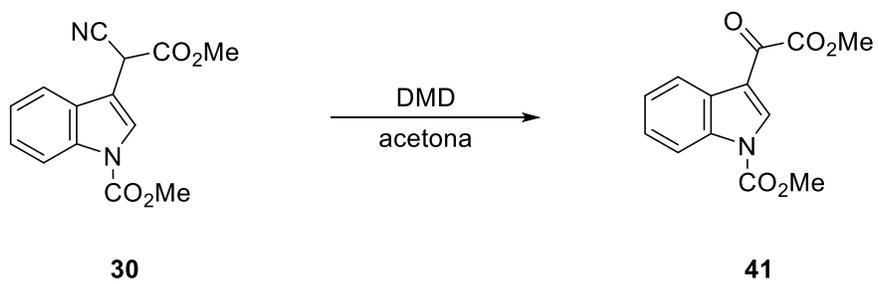
5.1. Oxidación de afa-cianoésteres con DMD.

El presente trabajo se inició con la síntesis del *N*-carbometoxi-3-indolilcianoacetato de metilo (**30**) mediante la carboximetilación del 3-indolilacetoneitrilo (**29a**) con carbonato de dimetilo y sodio bajo reflujo para obtener el compuesto **30** en 85% de rendimiento (Esquema 20).



Esquema 20. Obtención del *N*-carbometoxi-3-indolilcianoacetato de metilo (**30**).

Con el objetivo de llevar a cabo la oxidación de la posición alfa al grupo carbonilo del alfa-cianoéster **30**, éste se trató con DMD en acetona, generado *in-situ* a partir del peróxido inorgánico KHSO₅ y acetona, en buffer de NaHCO₃ durante 1.5 h para obtener como producto de oxidación el alfa-cetoéster **41** con 74% de rendimiento (Esquema 21). En la figura 4 se muestran los espectros de RMN de ¹H del material de partida **30** y del alfa-cetoéster **41** donde se puede observar la desaparición de H8 en **41** y además el cambio de orden del espectro evidenciado por las señales de la región aromática. La propuesta del mecanismo de reacción para la transformación de **30** en **41** se detalla en el esquema 22.



Esquema 21. Descianación oxidativa de **30** con DMD.

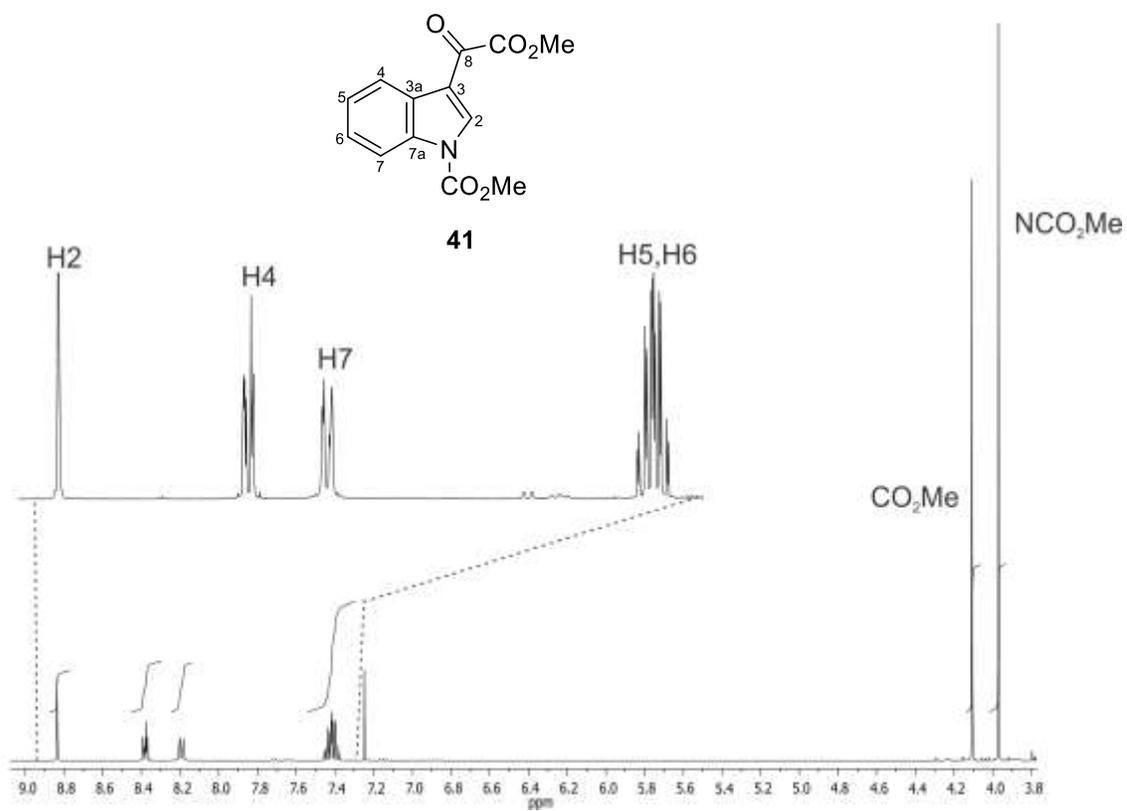
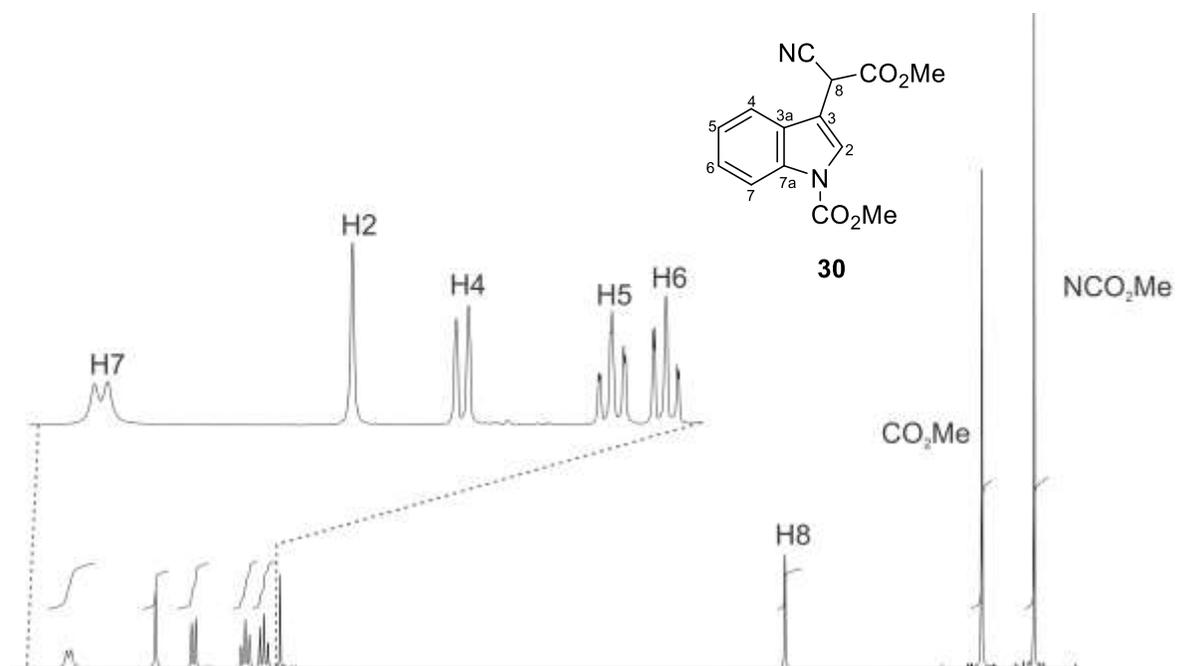
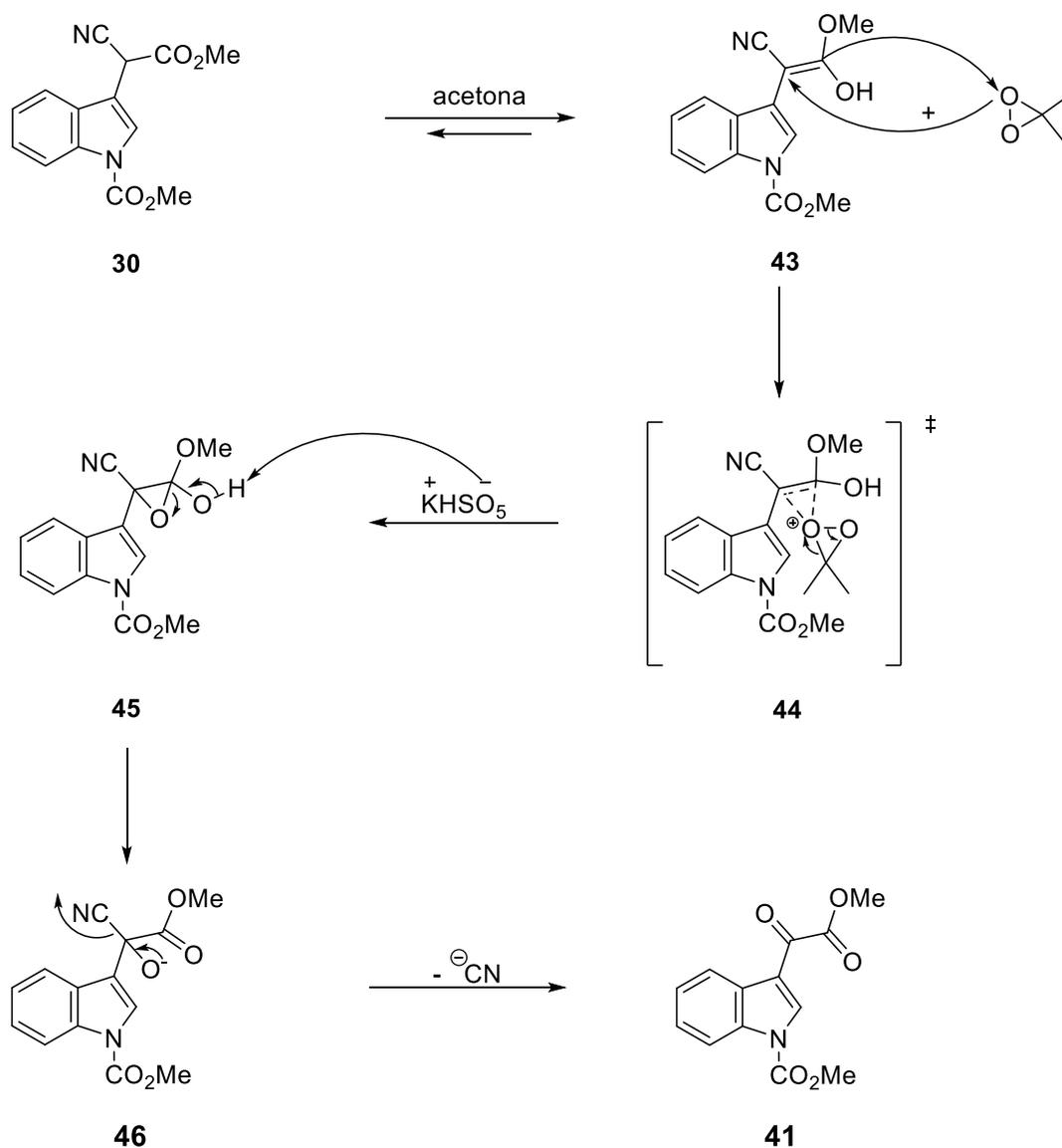


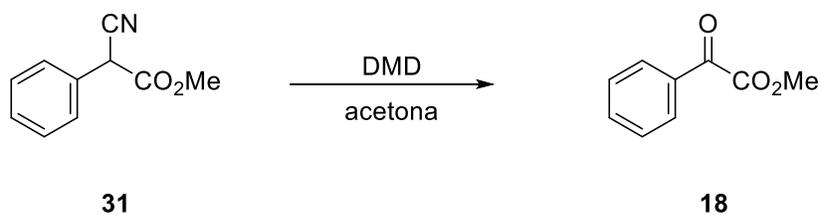
Figura 4. Espectros de RMN de ¹H de **30** y **41** en CDCl₃ a 400 MHz.

Se propone que la oxidación de **30** inicia con la generación del enol **43**, el cual reacciona con el DMD a través del estado de transición tipo mariposa **44**³⁵ para dar lugar al epóxido **45**, que bajo las condiciones del medio de reacción se abre a la cianohidrina **46**. Finalmente, la pérdida del grupo ciano da lugar al alfa-cetoéster **41**. Es necesario aclarar que la presente propuesta mecanística, como otras que se muestran más adelante en este trabajo sólo muestran deducciones lógicas para obtener los productos correspondientes y no están soportadas por estudios mecanísticos experimentales.

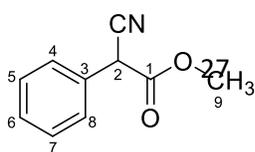
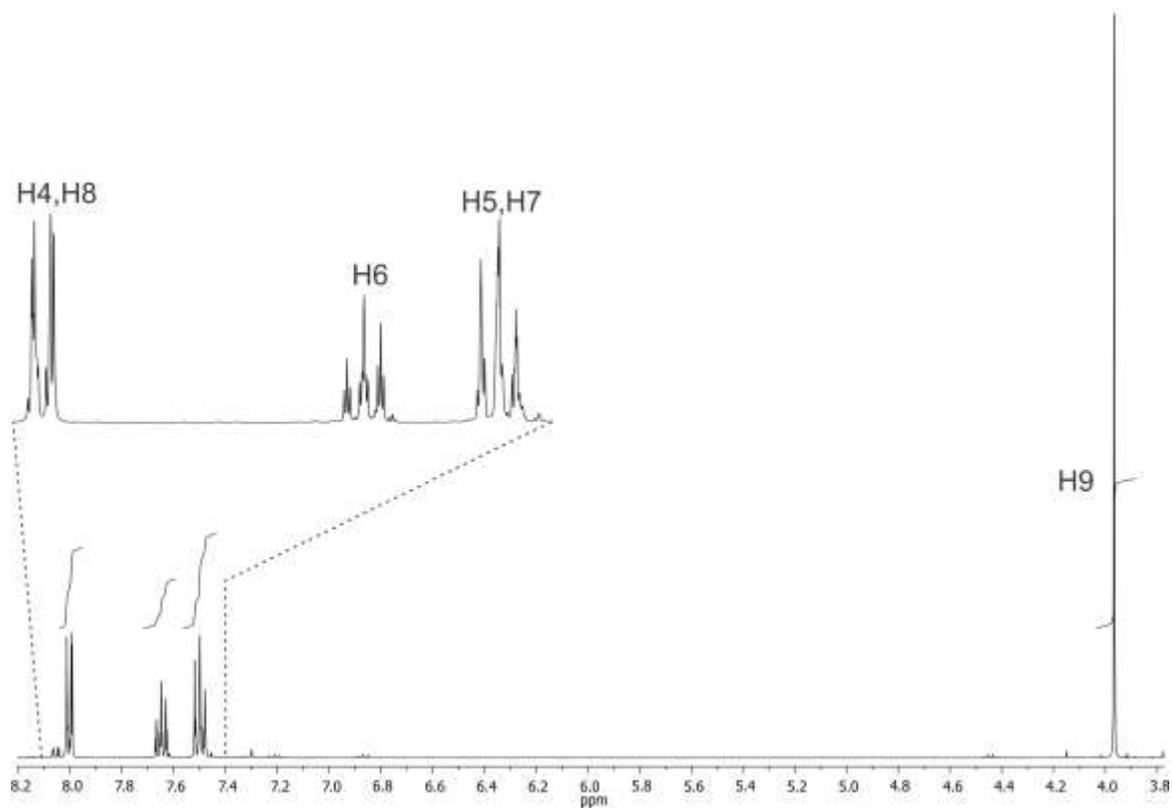
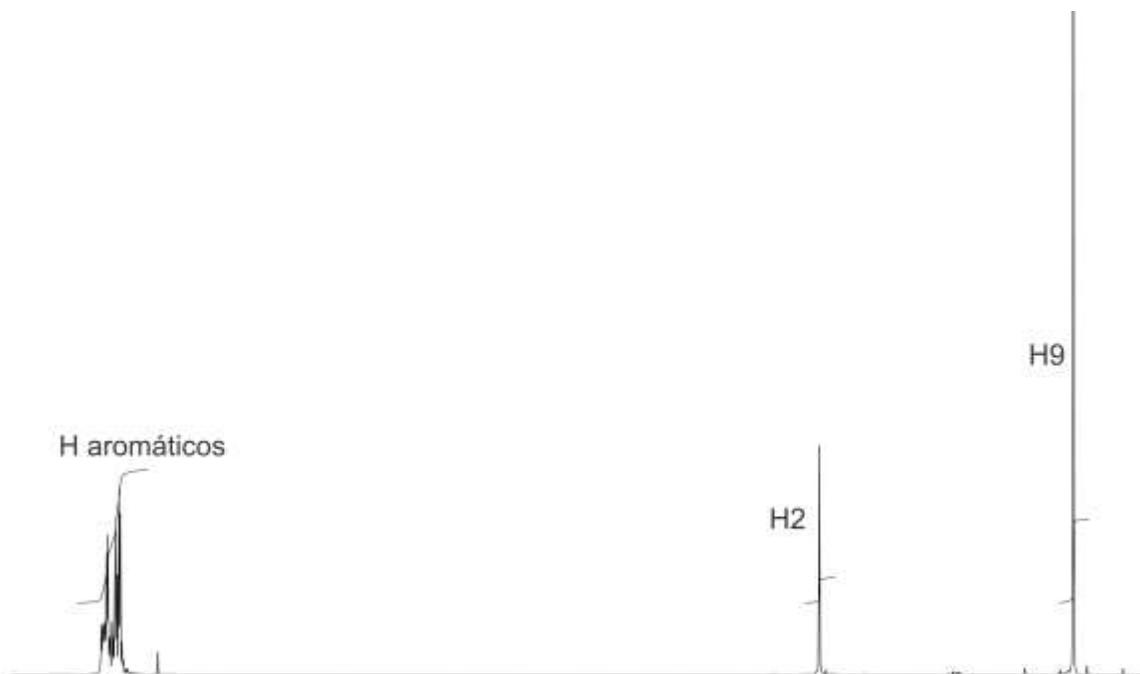


Esquema 22. Mecanismo de reacción propuesto para la transformación de **30** en **41**.

Habiendo encontrado las condiciones de reacción óptimas para la oxidación del alfa-cianoéster **30**, se decidió aplicar esta metodología a otros alfa-ciano y alfa-arylacetoacetatos con la intención de generalizar el método. Así, la reacción de oxidación del alfa-cianofenilacetato de metilo (**31**) dió el alfa-cetoéster **18** con un rendimiento del 77% (Esquema 23). En la figura 5 se muestran los espectros de RMN de ^1H del material de partida **31** y del alfa-cetoéster **18** donde se puede observar la desaparición de H2 en **18** y además del efecto anisotrópico desprotector del carbonilo sobre las señales de la región aromática.



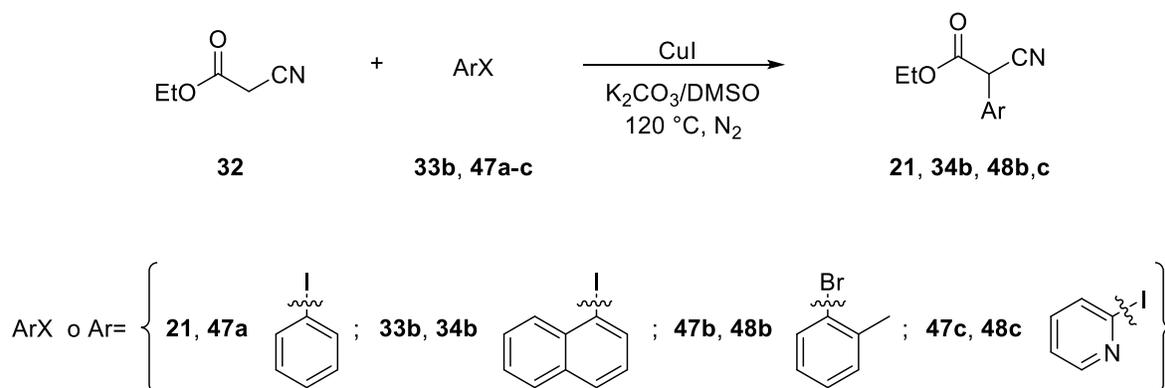
Esquema 23. Descianación oxidativa del alfa-cianofenilacetato de metilo (**31**).



31

Figura 5. Espectros de RMN de ^1H de **18** y **31** en CDCl_3 a 400 MHz.

Debido a que los aril-cianoacetatos y los β -aril- β -cetoésteres son compuestos muy versátiles ya que se utilizan para la síntesis de una gran variedad de compuestos que contienen nitrógeno tales como amino alcoholes, isoquinolinas, y β -aminoácidos,⁵⁴ haciendo una revisión bibliográfica se buscó un método para obtener fácilmente aril-cianoacetatos que posteriormente sean transformados a alfa-cetoésteres mediante oxidación con DMD. Así, en este proyecto se aplicó un método fácil y económico de arilación del cianoacetato de etilo **32**⁵⁵ utilizando el catalizador CuI y K_2CO_3 en DMSO a $120\text{ }^\circ\text{C}$ bajo atmósfera de nitrógeno para obtener los alfa-aril-alfa-cianoacetato de etilo **21**, **34b**, **48b** y **48c** (Esquema 24) cuyos espectros de RMN de ^1H se muestran en el apéndice figuras 40-43.

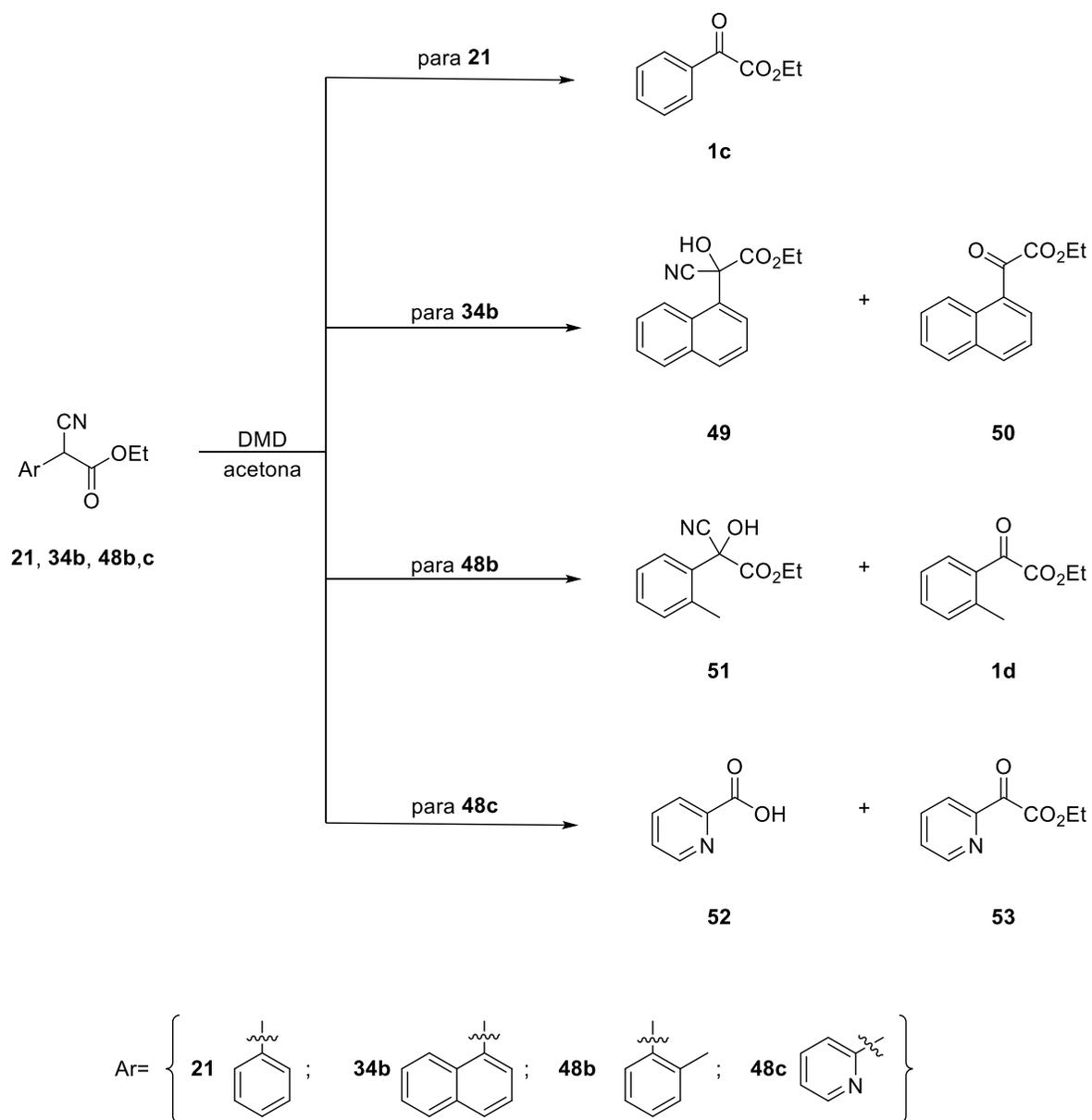


Esquema 24. Arilación de cianoacetato de etilo (**32**).

La oxidación del compuesto **21** con DMD condujo al alfa-cetoéster **1c** con el 97% de rendimiento, mientras que la oxidación de **34b** condujo a la cianohidrina **49** y al alfa-cetoéster **50** con el 10% y 72% de rendimiento respectivamente (Esquema 25). La oxidación de **48b** conteniendo un grupo metilo en la posición orto, que genera impedimento estérico, condujo a la cianohidrina **51** en trazas y al alfa-cetoéster **1d** con el 51% de rendimiento. Finalmente, la oxidación de **48c** condujo a la formación del ácido picolínico **52** con 42% de rendimiento y al alfa-cetoéster **53** con 20% de rendimiento (Esquema 25). Los espectros de RMN de **1c**, **52** y **53** se muestran en el apéndice figuras 44-48.

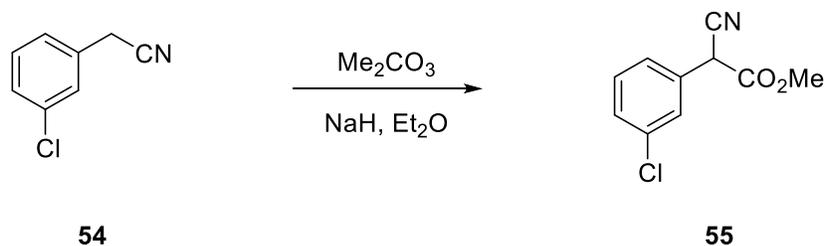
La obtención de las cianohidrinadas **49** y **51** resultó de gran importancia ya que sustenta el mecanismo propuesto en el esquema 22, donde se propone como intermediario de reacción la generación de una cianohidrina.

De estos resultados se deduce que en los alfa-aril-alfa-cianoésteres en donde exista impedimento estérico, como en **48b**, la reacción de oxidación con DMD no se favorece disminuyendo considerablemente el rendimiento del correspondiente alfa-cetoéster. Por otro lado, la obtención del ácido picolínico **52** se debe a que el alfa-cetoéster **53** generado en la oxidación reacciona con el oxono presente en el medio mediante una reacción del tipo Baeyer-Villiger.²⁹ La mayor reactividad de **53** en comparación con **1c**, **1d**, **18**, **41** y **50** podría deberse a que el anillo de piridina es un grupo electroattractor, haciendo que el grupo carbonilo en la posición alfa se vuelva más electrófilo.



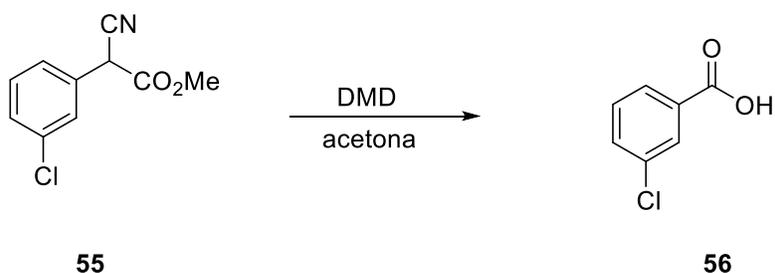
Esquema 25. Descianación oxidativa con DMD de los alfa-cianoésteres **21**, **34b**, **48b** y **48c**.

Habiendo observado la influencia que el efecto electroattractor del anillo de piridina tiene sobre la obtención de los productos de oxidación con DMD, se decidió sintetizar el compuesto **55** que tiene un sustituyente electronegativo en el anillo aromático. La síntesis del alfa-cianoéster **55** se llevó a cabo mediante la carboximetilación del 3-clorofenilacetnitrilo (**54**) con Me_2CO_3 usando NaH en Et_2O anhidro obteniendo a **55** en rendimiento cuantitativo (Esquema 26).



Esquema 26. Síntesis del alfa-cianoéster **55**.

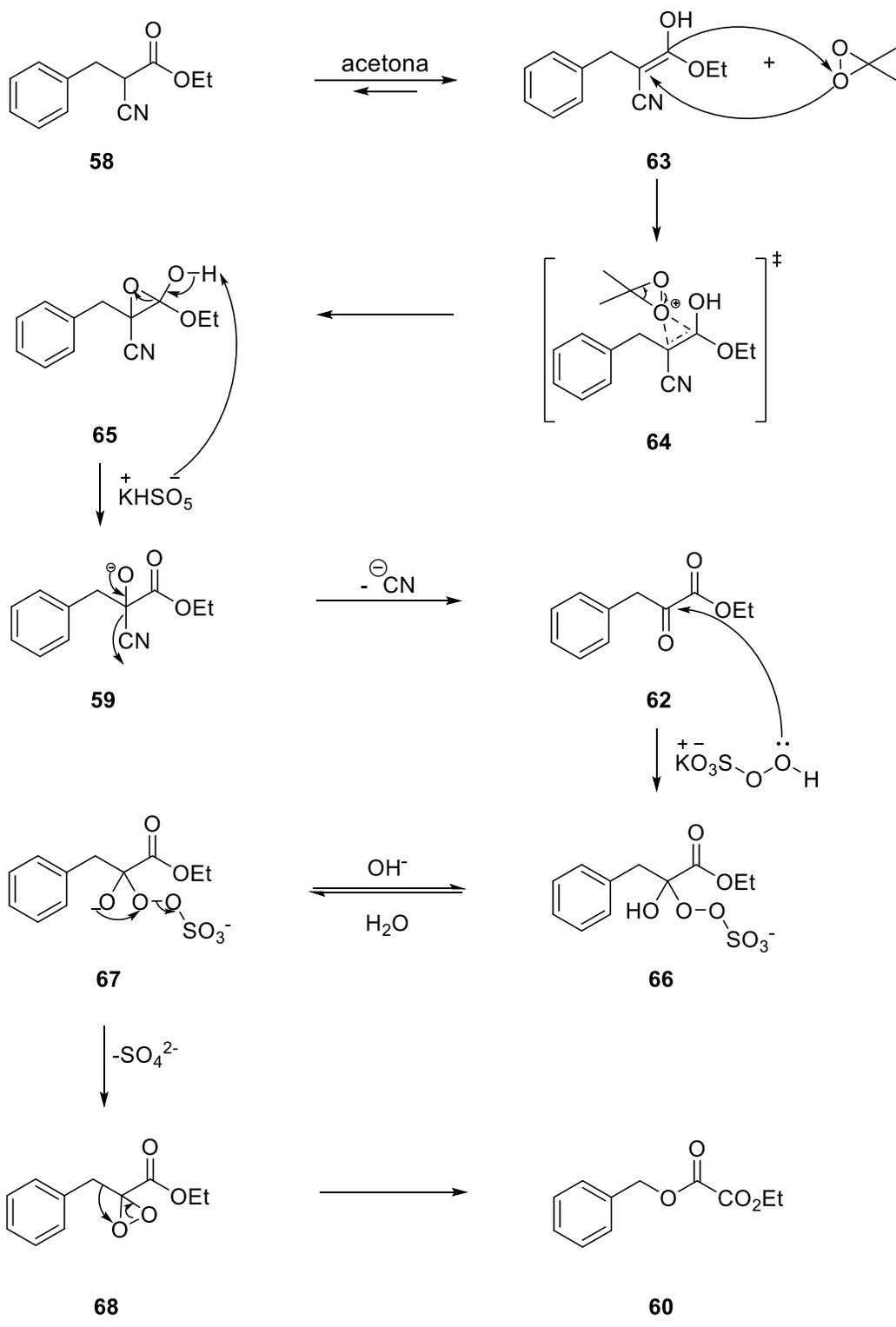
Una vez sintetizado **55**, éste se trató con DMD en acetona obteniéndose como producto al ácido 3-clorobenzoico (**56**) (Figura 49 del apéndice, espectro de RMN de ^1H de **56**) en rendimiento cuantitativo. La formación del compuesto **56** sugiere que al igual que en el caso de **53**, cuando el anillo aromático es electroattractor el alfa-cetoéster esperado es muy reactivo en el medio de reacción por lo que se sigue oxidando al ácido correspondiente (Esquema 27).



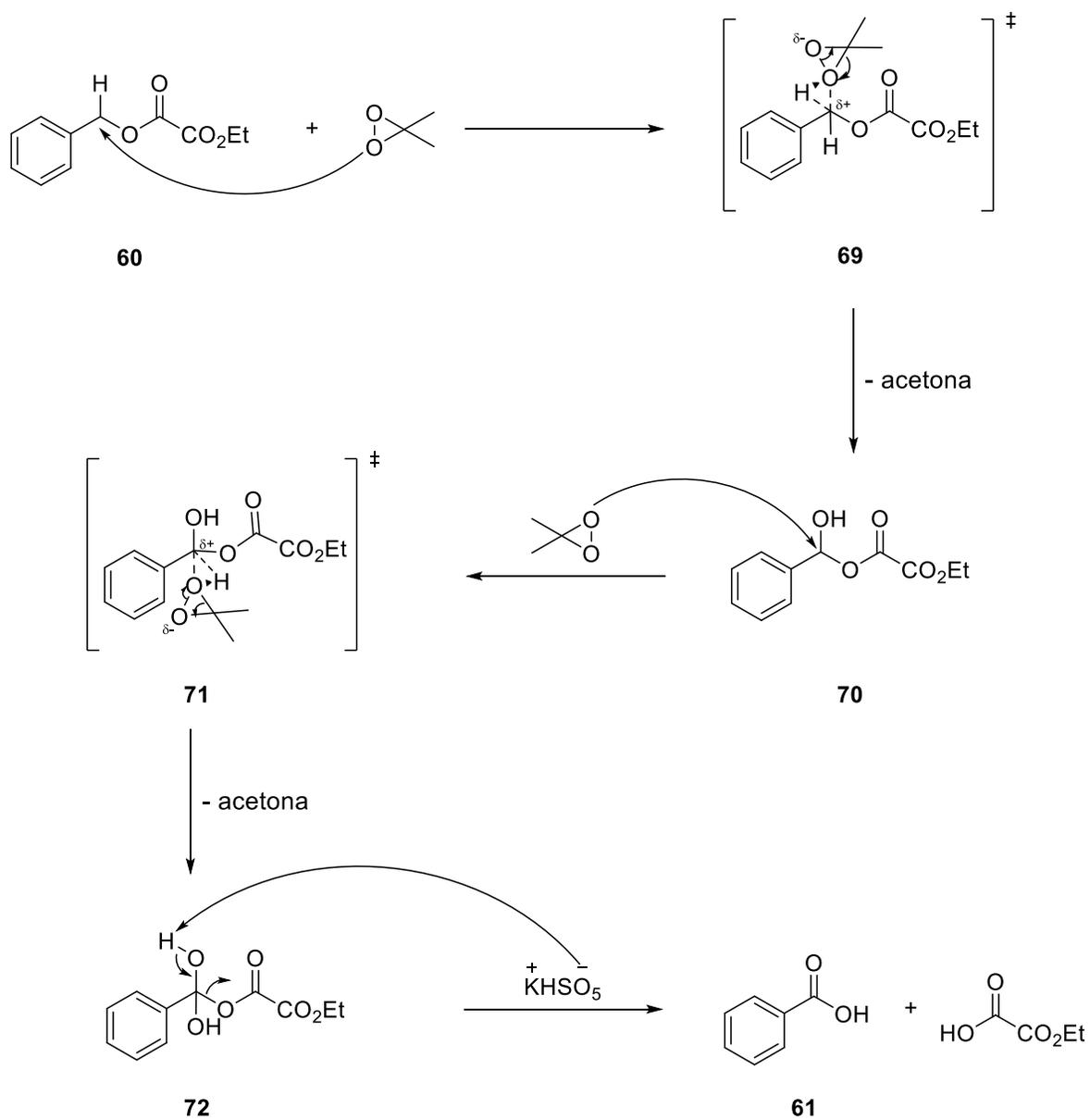
Esquema 27. Oxidación del alfa-cianoéster **55** con DMD.

La formación del compuesto **60** sugiere que el alfa-cetoéster esperado **62** si se forma en el seno de la reacción, pero sigue reaccionando con el DMD oxidándose al oxalato **60** mediante una oxidación del tipo Baeyer-Villiger.²⁹ El compuesto **60** a su vez se oxida en la posición bencílica para formar el compuesto **61**. Esto podría atribuirse a que los protones bencílicos son lo suficientemente ácidos para que la reacción con DMD proceda.

El esquema **30** muestra el mecanismo de reacción propuesto para la oxidación de **58** iniciando con la generación del enol **63**, el cual reacciona con el DMD, a través del estado de transición de mariposa **64**³⁵ para dar lugar al epóxido **65**. Éste se abre a la cianohidrina **59** donde la eliminación del grupo ciano da lugar al alfa-cetoéster **62** que a su vez sigue reaccionando con el oxono generando el dioxirano **68**,²⁹ el cual se reordena mediante la migración concertada del grupo bencilo al oxígeno adyacente para dar el oxalato **60**. Posteriormente el DMD oxida la posición bencílica de **60**³³ pasando por el estado de transición **69** y dando lugar al hemiacetal **70**, cuya oxidación a través de **71** da lugar al hidrato **72**, que se oxida finalmente al ácido benzoico **61**.



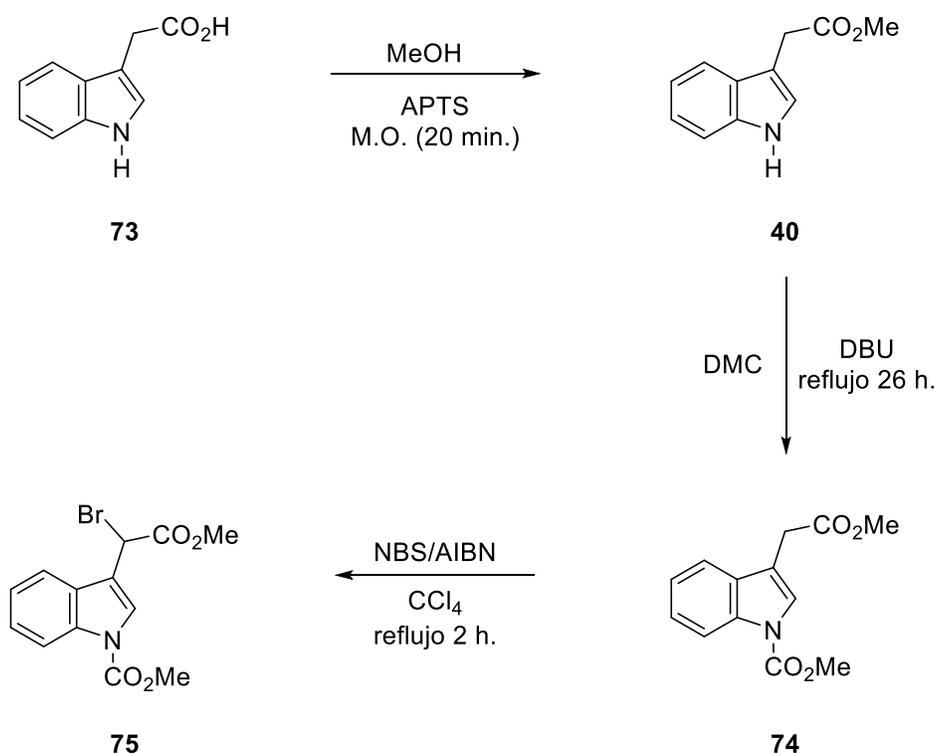
Esquema 30. Probable mecanismo de reacción para la transformación de **58** en **61**.



Esquema 30. (Continuación) Probable mecanismo de reacción para la transformación de **58** en **61**.

5.2. Oxidación de alfa-haloésteres con DMD.

Para explorar la oxidación de alfa-haloésteres con DMD se decidió sintetizar al alfa-haloéster **75** a partir del ácido 3-indolilacético (**73**). Así, la esterificación de **73** con MeOH/APTS condujo al éster **40** con 91% de rendimiento, cuya protección en el átomo de nitrógeno con DMC/DBU dió el compuesto **74** con 58% de rendimiento. Posteriormente, la bromación de **74** se llevó a cabo con NBS/AIBN en CCl₄ obteniéndose el alfa-haloéster **75** en rendimiento cuantitativo (Esquema 31). En la figura 6 se muestra el espectro de RMN de ¹H de **75**.



Esquema 31. Síntesis del alfa-haloéster **75**.

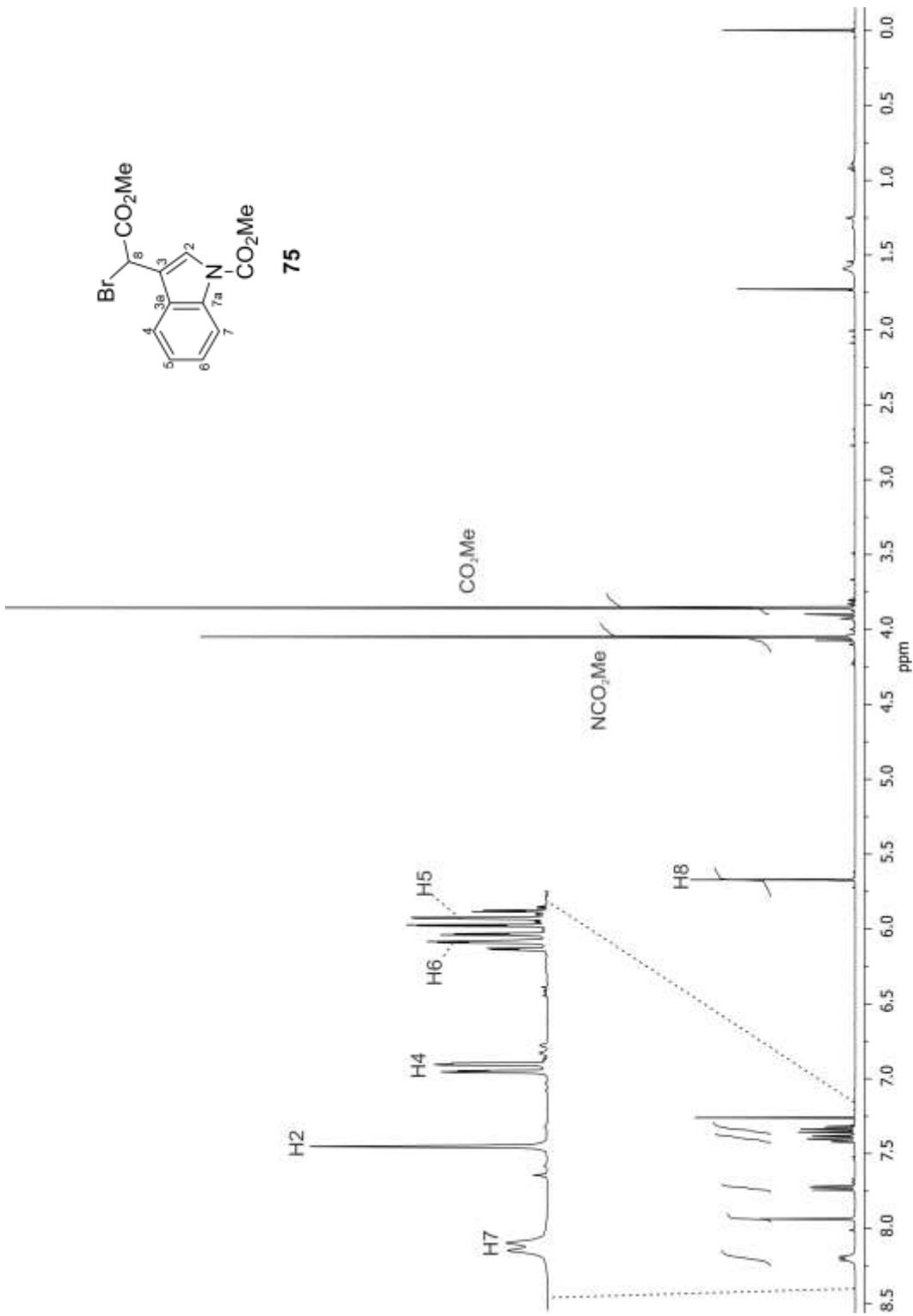
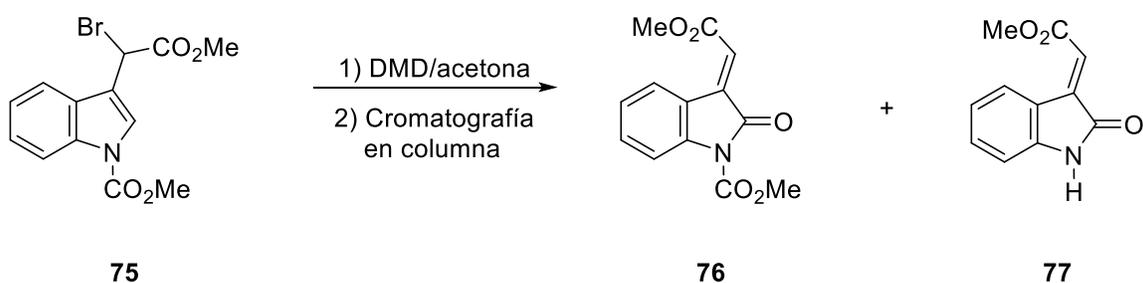


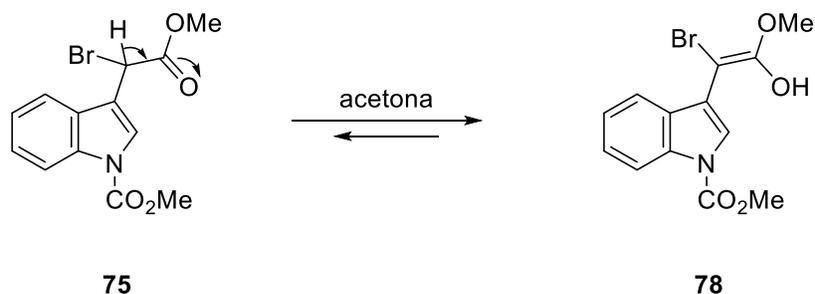
Figura 6. Espectro de RMN de ¹H de **75** en CDCl₃ a 400 MHz.

La oxidación con DMD en acetona de **75** no condujo al alfa-cetoéster esperado **41** sino que se obtuvo el isatilideno **76** con rendimiento del 98% (Esquema 32). Este compuesto se intentó purificar mediante cromatografía en columna eluyendo con hexano:AcOEt (4:1 v/v), sin embargo en el proceso de purificación **76** se desprotegió transformándose en **77** (Figura 51 del apéndice, espectro de RMN de ^1H de **77**). La propuesta del mecanismo de reacción para la transformación de **75** en **76** se detalla en el esquema 34.



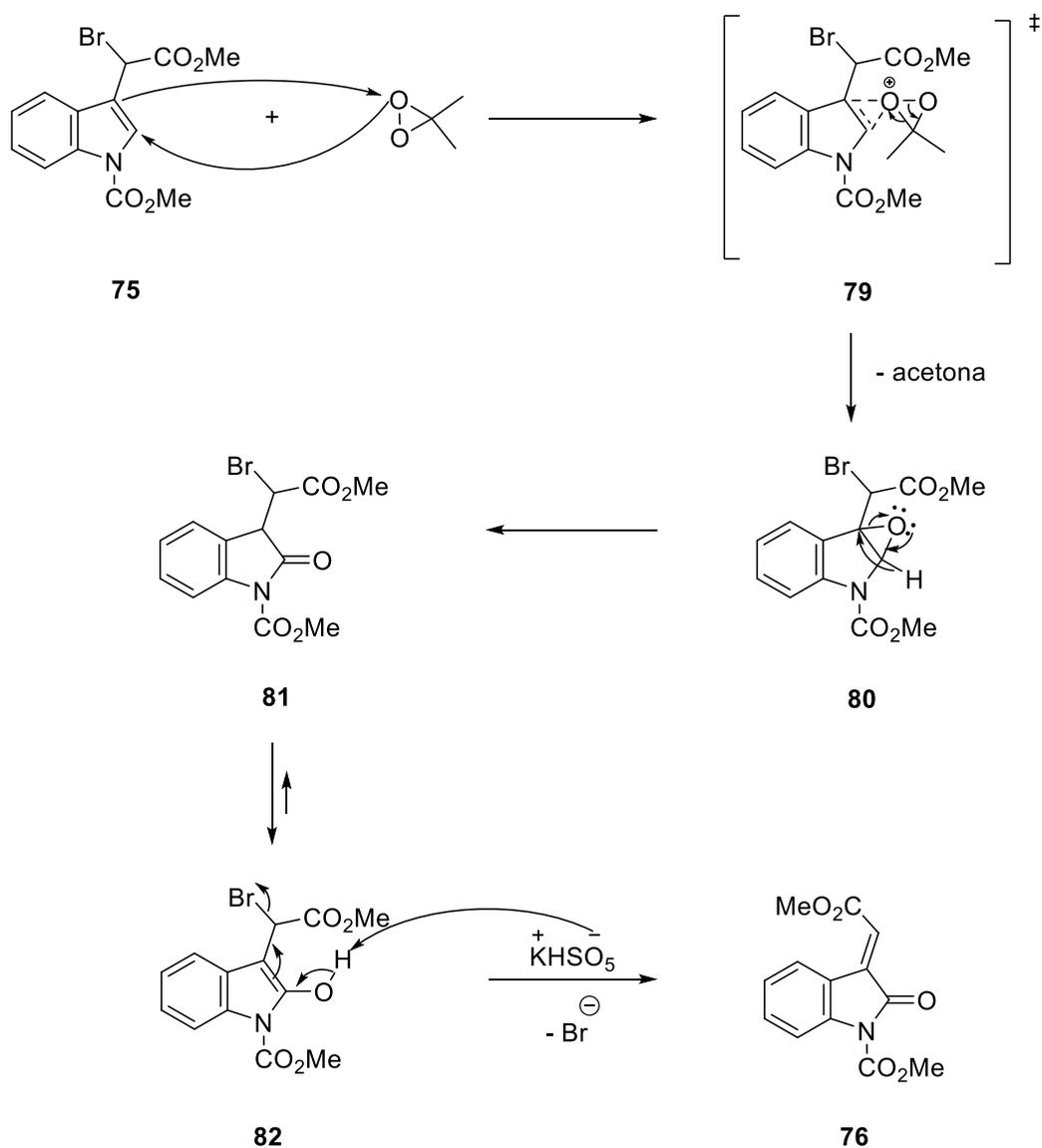
Esquema 32. Oxidación del alfa-haloéster **75** con DMD.

Es importante hacer notar que si el equilibrio ceto-enol en **75** se favorece (Esquema 33), el nuevo doble enlace formado en **78** no es propenso a la oxidación por parte del DMD, permitiéndose la oxidación del enlace doble C2=C3.



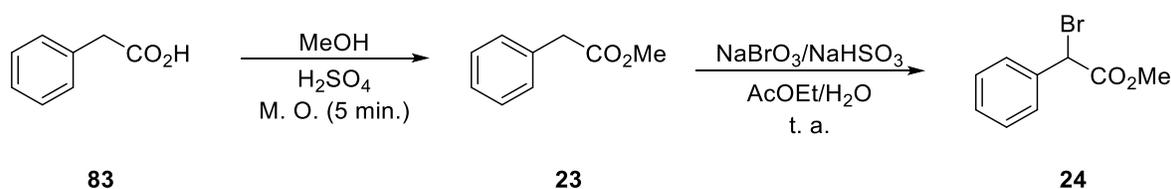
Esquema 33. Equilibrio ceto-enol de **75**.

Se propone que la oxidación de **75** inicia mediante la oxidación del enlace doble C2=C3 con DMD, a través del estado de transición tipo mariposa **79**³⁵ para dar lugar al epóxido **80**, el cual bajo las condiciones del medio de reacción se reordena al 2-oxindol **81**. Este último se tautomeriza al enol **82** y la concomitante eliminación de HBr da lugar al isatilideno **76**.



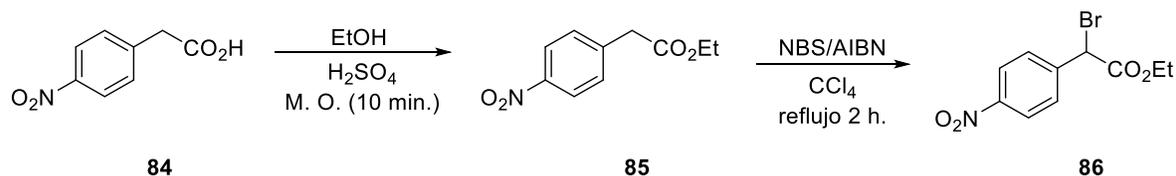
Esquema 34. Probable mecanismo de reacción para la transformación de **75** en **76**.

Debido a que la oxidación del alfa-haloéster **75** generó un producto diferente al alfa-cetoéster **41** esperado, se decidió sintetizar otros alfa-haloésteres, tales como **24** y **86** donde la posición alfa al carbonilo del grupo éster fuera la única posición donde el DMD pudiera llevar a cabo la oxidación. Para la obtención de **24**, la esterificación del ácido fenilacético (**83**) con MeOH y H₂SO₄ condujo al fenilacetato de metilo (**23**) que se bromo en la posición bencílica con NaBrO₃/NaHSO₃ en AcOEt/H₂O para formar el alfa-haloéster **24** (Figura 52 del apéndice, espectro de RMN de ¹H de **24**) en rendimiento cuantitativo (Esquema 35).



Esquema 35. Síntesis del alfa-haloéster **24**.

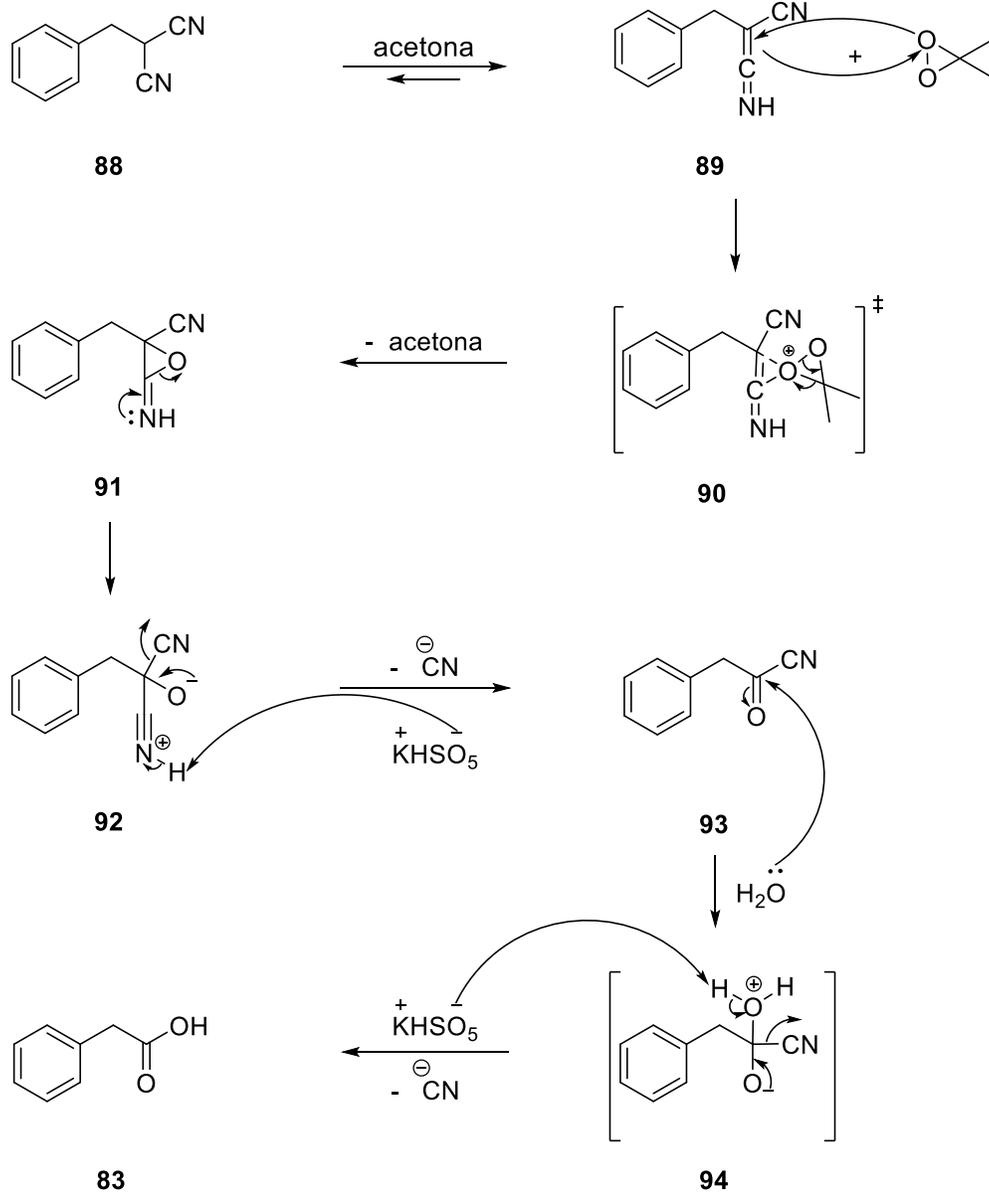
También, para la síntesis de **86** se llevó a cabo la esterificación del ácido *p*-nitrofenilacético (**84**) con EtOH y H₂SO₄ obteniendo el *p*-nitrofenilacetato de etilo (**85**), el cual se bromo en la posición bencílica con NBS/AIBN en CCl₄ para dar lugar al alfa-haloéster **86** (Figura 53 del apéndice, espectro de RMN de ¹H de **86**) en rendimiento del 48% (Esquema 36).



Esquema 36. Síntesis del alfa-haloéster **86**.

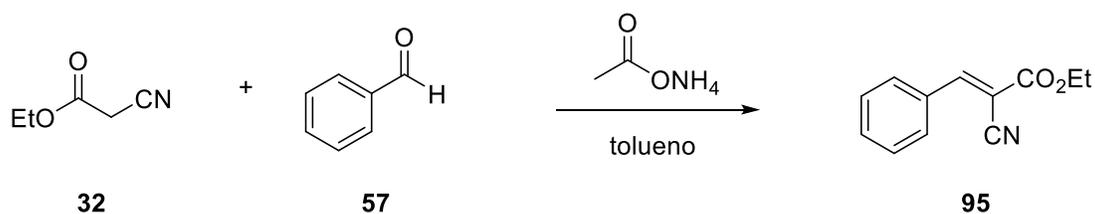
Al llevar a cabo la oxidación de los alfa-haloésteres **24** y **86** con DMD la reacción no procedió, en ambos casos se recuperaron los materiales de partida. En la literatura se encontró que para que los alfa-haloésteres puedan ser oxidados en la posición alfa al grupo carbonilo se requiere la generación de radicales libres, siendo estos los intermediarios clave en la reacción de oxidación.^{45,48}

Se propone que la oxidación de **88** inicia con la generación de **89**, el cual reacciona con el DMD a través del estado de transición tipo mariposa **90**³⁵ para dar lugar al epóxido **91**, que bajo las condiciones del medio de reacción se abre a la cianohidrina **92**. Posteriormente, la pérdida del grupo ciano da lugar al cianuro de acilo **93**. Finalmente **93** se hidroliza pasando por el intermediario **94** para dar el ácido fenilacético **83**. El ácido fenilacético **83** reacciona con el oxono generando el oxalato correspondiente, que sigue reaccionando con el DMD hasta generar el ácido benzoico **61**. El mecanismo propuesto del ataque nucleofílico por parte del KHSO_5 al carbonilo y de la oxidación de la posición bencílica se explica en el esquema 30 (Páginas 34 y 35).



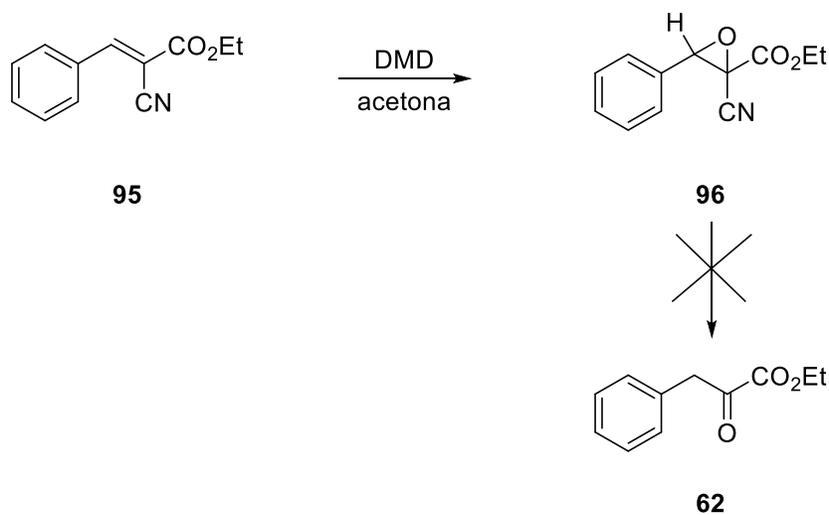
Esquema 39. Probable mecanismo de reacción para la transformación de **88** en **83**.

Por otro lado, se llevó a cabo la síntesis del alfa-cianoéster α,β -insaturado **95** mediante la condensación del cianoacetato de etilo (**32**) con benzaldehído (**57**) usando acetato de amonio en tolueno para obtener el alfa-cianoéster α,β -insaturado **95** con rendimiento cuantitativo (Esquema 40). El espectro de RMN de ^1H de **95** se muestra en el apéndice (Figura 57).



Esquema 40. Síntesis del alfa-cianoéster α,β -insaturado **95**.

El compuesto **95** se oxidó con DMD en acetona dando como resultado el epóxido **96** en 96% de rendimiento sin detectar el alfa-cetoéster **62** (Esquema 41). Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de **62** se muestran en el apéndice (Figuras 58 y 59).



Esquema 41. Oxidación del alfa-cianoéster α,β -insaturado **95** con DMD.

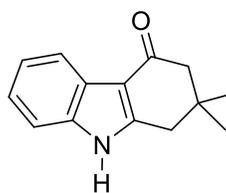
Cabe señalar que el epóxido **96** no experimenta el reordenamiento que sufre **80** (Página 39) para dar al alfa-cetoéster **62**. Se asume que esto es debido a que bajo las condiciones del medio de reacción el epóxido **96** es estable.

5.4. Asignación de los espectros de RMN de ^1H de indoles sustituidos en la posición C3 con grupos carbonilo.

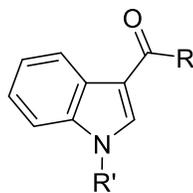
Una revisión minuciosa de la asignación de los espectros de RMN de ^1H de una serie de derivados indólicos conteniendo un grupo carbonilo en la posición C3 y en donde el anillo bencénico del esqueleto del indol no está sustituido (Figuras 2, 3 y 7) evidenció que el patrón de multiplicidad de las señales de los protones aromáticos H4-H7 representa un sistema fuertemente acoplado debido a que el tamaño de $^3J_{5,6}$ en Hz es mayor que el valor de $\delta_{\text{H}5} - \delta_{\text{H}6}$ en Hz (Tabla 1).



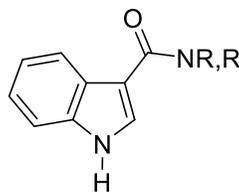
97: R = H
98: R = Me



99



41: R = R' = CO₂Me
42: R = CO₂Me, R' = H
100: R = OMe, R' = H
101: R = CO₂Bu, R' = H



102: R = Me, Me
103: R = *i*-Bu, H
104: R = *t*-Bu, H

Figura 7

Tabla 1. Desplazamientos químicos (300 MHz) y constantes de acoplamiento (Hz) en derivados del indol **41**, **42** y **97-104** conteniendo un sustituyente carbonilo en C3.

	Compuestos									
	41^a	42^b	97^c	98^d	99^e	100^f	101^g	102^h	103ⁱ	104^j
H-1	-	8.787	8.692	-	8.343	8.542	8.844	8.988	8.836	8.747
H-2	8.846	8.500	7.845	7.656	-	7.921	8.461	7.942	9.114	9.098
H-4	8.402	8.454	8.329	8.302	8.213	8.194	8.450	8.357	8.431	8.419
H-5	7.418	7.356	7.325	7.323	7.256	7.279	7.349	7.328	7.344	7.337
H-6	7.446	7.342	7.335	7.352	7.233	7.274	7.335	7.314	7.320	7.314
H-7	8.215	7.448	7.440	7.355	7.337	7.414	7.447	7.419	7.439	7.432
$J_{1,2}$	-	3.25	3.10	-	-	2.99	3.27	3.21	3.26	3.24
$J_{1,4}$	-	0.69	0.70	-	0.69	0.74	0.71	0.67	0.69	0.69
$J_{2,6}$	0.32	-	0.35	-	-	0.36	-	-	0.32	0.28
$J_{4,5}$	7.99	8.06	8.01	8.00	7.93	8.08	8.04	8.01	8.03	8.04
$J_{4,6}$	1.29	1.22	1.19	1.16	1.19	1.20	1.18	1.19	1.20	1.18
$J_{4,7}$	0.77	0.80	0.82	0.85	0.79	0.80	0.79	0.80	0.79	0.79
$J_{5,6}$	7.30	7.213	7.20	7.17	7.22	7.15	7.21	7.20	7.20	7.21
$J_{5,7}$	1.02	0.99	0.95	0.94	0.96	0.97	0.99	0.98	1.00	1.00
$J_{6,7}$	8.43	8.18	8.25	8.31	8.24	8.25	8.20	8.23	8.18	8.18
RMS (%)	0.063	0.108	0.092	0.100	0.095	0.098	0.098	0.073	0.095	0.107

^aCO₂Me 3.986, NCO₂Me 4.126; ^bCO₂Me 3.959; ^cCHO 10.082, $J_{4,CHO}$ 0.26, $J_{5,CHO}$ 0.16; ^dCHO 9.989, Me 3.860, $J_{4,CHO}$ 0.24, $J_{2,Me}$ 0.30; ^eCOCH₂ 2.471, CH₂ 2.837; 2Me 1.551 y 1.178; ^fCO₂Me 3.926; ^gOCH₂CH₂CH₂Me 4.359, 1.784, 1.472, 0.973; ^h2Me 3.103 y 3.071; ⁱNH 10.175, CH(Me)CH₂Me 3.971, (1.237), 1.588, 0.962; ^jNH 5.996, 3Me 1.463.

Debido a lo anterior las señales de los protones H4-H7 no pueden analizarse siguiendo las reglas de asignación para espectros de primer orden. Sin embargo, es frecuente encontrar que las señales para H2, H4-H7 y sus correspondientes señales en los espectros de RMN de ^{13}C en este tipo de compuestos son asignados incorrectamente. Por ejemplo, es común encontrar en la literatura, la asignación de las multiplicidades de H4 y H7 como doble de dobles, señales dobles anchas,^{67,68} del tipo doble de dobles,⁶⁸ combinación de doble de dobles y múltiples^{67,68} o simplemente dobles,^{69,70} mientras que las multiplicidades para H5 y H6 son descritas como triple de dobles,^{67,68} triples⁶⁹ o dobles de triples⁷¹ y en la mayoría de los casos sus desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento están asignados de forma errónea.

La tabla 1 muestra los desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento de los derivados indólicos **41**, **42**, **97-104** obtenidos de los espectros de RMN de ^1H calculados por análisis espectral usando el software PERCH y en la figura 8 se muestran dos espectros experimentales representativos de espectros de orden superior de los 3-carbonilindoles **100** (B) y **41** (D) y sus correspondientes espectros simulados mediante el software PERCH (A, C). De la tabla 1 es fácil diferenciar sin ambigüedad la señal de H4 respecto de la de H7 en los compuestos **42**, **97-104** debido al efecto anisotrópico de desprotección del grupo carbonilo C8=O sobre H4, dando lugar a su desplazamiento químico a frecuencias más altas (8.19-8.45 ppm) en comparación con la señal de H7 en 7.33-7.44 ppm (Figura 8, superior para **100**). La hipótesis del efecto de desprotección de C8=O sobre H4 se refuerza al analizar los desplazamientos químicos de H4 y H7 en el indol **41**, donde H7 aparece en 8.21 ppm (Figura 8) como consecuencia del efecto anisotrópico de desprotección del grupo carbonilo en la posición N1.⁷² Esto también se evidencia mediante la estructura obtenida por difracción de rayos X de **41** (Figura 9). Una opción adicional para poder diferenciar entre H4 y H7 es la correlación con sus respectivos átomos de carbono en el espectro de correlación $^1\text{J}_{\text{C-H}}$, debido a que en derivados del indol C7 tiene un desplazamiento a frecuencias bajas con respecto a los demás carbonos aromáticos protonados.⁷³

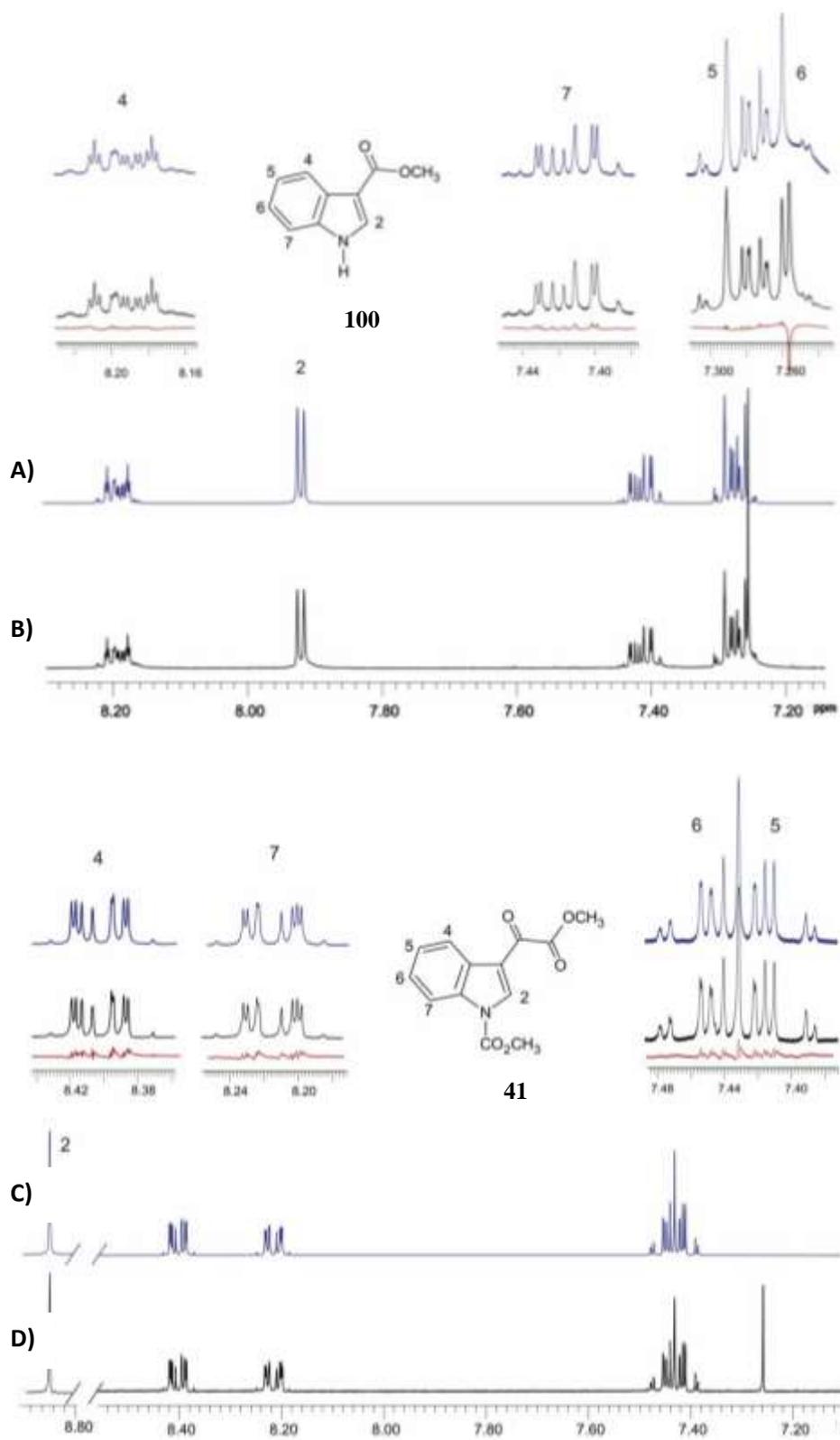


Figura 8. Espectros experimentales de RMN de ^1H de **100** (B) y **41** (D) en CDCl_3 y sus correspondientes espectros simulados (A) y (C) usando el software PERCH.

En este trabajo se observó que en los indoles no sustituidos en la posición N1 como **42**, **97**, **99-101** y **102-104**, además del acoplamiento de H1 con H2, también se presenta un acoplamiento selectivo a larga distancia entre H1 con sólo uno de los protones aromáticos, en este caso, H4 (Tabla 1), lo que representa una herramienta útil para poder diferenciar entre H4 y H7 como es evidente en la figura 10 para **97**, donde la saturación de H1 sólo afecta la multiplicidad de H4, mientras que las demás señales se mantienen idénticas.

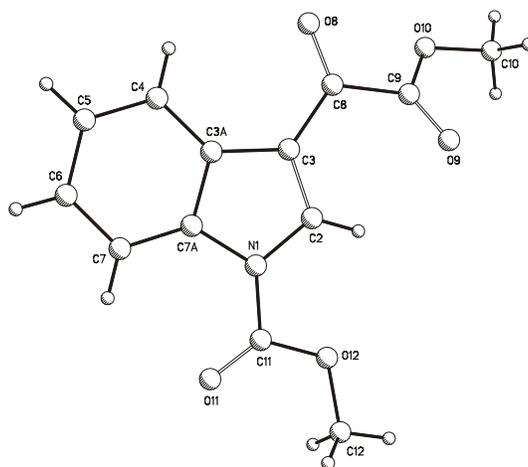


Figura 9. Estructura de **41** obtenida por difracción de rayos X.

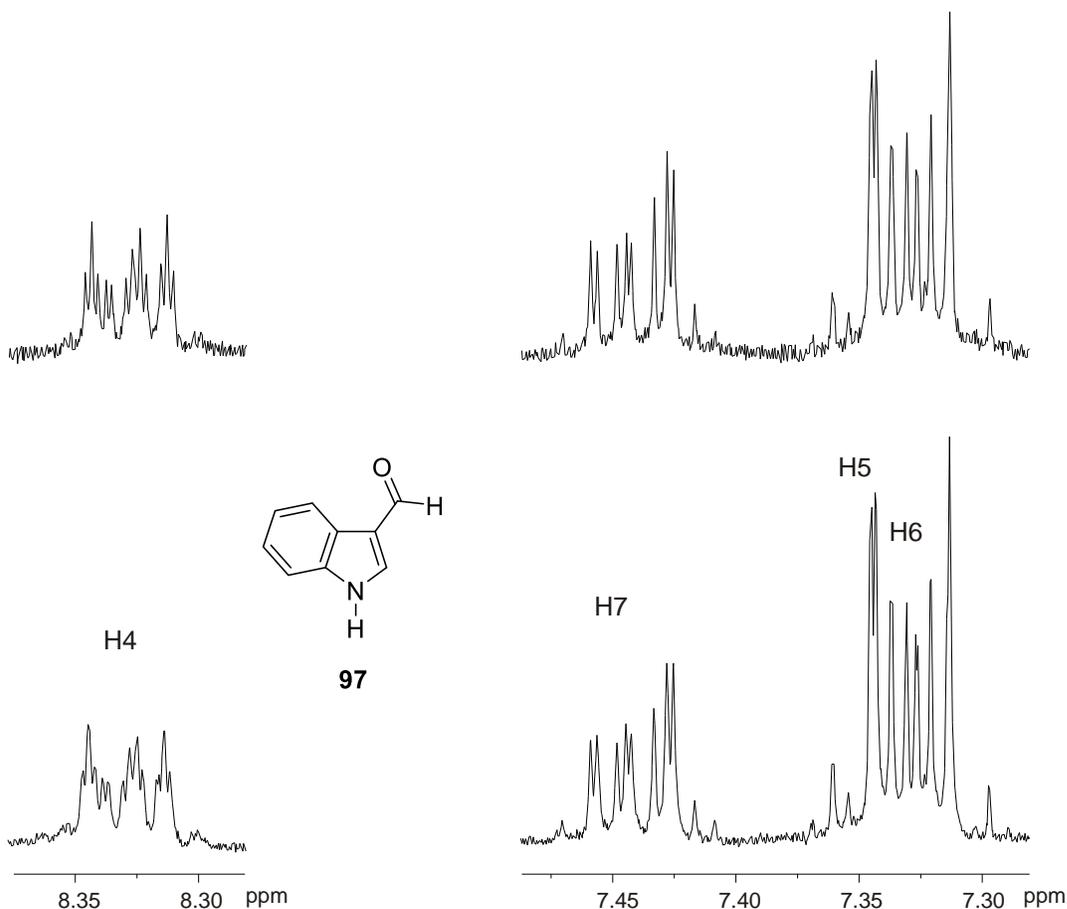
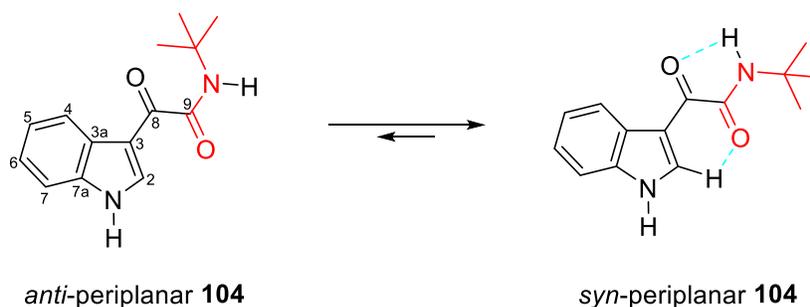


Figura 10. Fragmento del espectro de RMN de ^1H de **97** en CDCl_3 mostrando el acoplamiento selectivo $^5J_{\text{H1H4}}$ obtenido por irradiación del NH (Trazo superior).

Respecto de H2, vale la pena hacer notar que su desplazamiento químico en las glioxilamidas **103** y **104** está desplazado a frecuencias altas en 9.11 y 9.10 ppm, respectivamente (Tabla 1). Es bien conocido que las *N*-alquilglioxilamidas monosustituidas adoptan la conformación *syn*, donde el grupo *N*-alquilo está orientado *cis* al grupo carbonilo de la amida (Esquema 42).⁶⁷ En consecuencia, el ángulo de torsión $\text{O}=\text{C}8-\text{C}9=\text{O}$ es *trans* coplanar facilitando que el carbonilo $\text{C}9=\text{O}$ esté más cerca de H2, dando lugar a la desprotección de éste y como consecuencia su señal en el espectro de RMN de ^1H aparece a frecuencias altas (9.10 ppm). Se puede dar evidencia adicional de la presencia de los puentes de

hidrógeno de **103** y **104** al comparar los desplazamientos químicos de H2 en solución de CDCl₃ en 9.11 y 9.10 ppm, respectivamente (Tabla 1) con aquellos en solución de DMSO-*d*₆ en 8.69 y 8.72 ppm.⁷⁴ En las *N,N*-dialquilglioxilamidas, por el contrario, los puentes de hidrógeno intramoleculares no se forman debido al impedimento estérico originado por los grupos alquilo y como consecuencia el fragmento O=C8—C9=O está fuera de la planaridad, haciendo que la señal para H2 se observe a frecuencias más bajas⁷⁵ como en el caso de **102** donde H2 aparece en 7.94 ppm.



Esquema 42.

Por otro lado, en los derivados C3-monocarbonilindólicos **97**, **98** y **100**, la señal de H2 aparece a frecuencias bajas (7.66-7.92 ppm), situación similar a la que ocurre en el compuesto **102** donde H2 aparece en 7.94 ppm. Este resultado evidencia que H2 no podría estar influenciado por el efecto anisotrópico del grupo carbonilo en C8=O, el cual estaría orientado principalmente hacia H4. En los indolilglioxilatos **42** y **101** por el contrario, el desplazamiento químico de H2 aparece a frecuencias altas (8.50 y 8.46 ppm, respectivamente), misma situación que ocurre en las glioxilamidas **103** y **104**.

Para explicar los valores de desplazamientos químicos observados para H2 en **42** y **101** se llevó a cabo una búsqueda⁷⁶ conformacional y optimización de la geometría de **42** mediante cálculos de teoría de funcionales de la densidad (TFD) a nivel de teoría B3LYP/6-31G(d).⁷⁷ La búsqueda conformacional se hizo mediante mecánica molecular MMFF94,⁷⁸⁻⁸² metodología incluida en el programa

Spartan08.⁸³ La búsqueda dió lugar a 4 conformeros con intervalo de energía de 0.60 kcal/mol. La optimización de la geometría de estas estructuras se hizo mediante cálculos de TFD a nivel de teoría B3LYP/6-31G(d) dando lugar esencialmente al conformero **42A** mostrado en la figura 11. Por lo tanto, la conformación preferida para **42** es aquella en la que el ángulo de torsión O=C8—C9=O es *trans* coplanar (**42A**) con ángulo diedral C3—C8—C9=O de 0.48° lo que trae como consecuencia que el grupo carbonilo C9=O esté orientado hacia H2, originando el desplazamiento de su señal en 8.50 ppm en el espectro de RMN de ¹H. Se puede concluir entonces que, los derivados indólicos **41**, **42**, **101**, **103** y **104** deben presentar la misma preferencia conformacional en el fragmento O=C8—C9=O como se sugiere en la figura 9, en la que el indol **41** muestra la preferencia *trans* coplanar (-37.2°) de este fragmento en el estado sólido. Con todos estos resultados está claro que el sistema altamente acoplado H4-H7 es consecuencia de la planaridad del fragmento R-N1-C2=C3—C8=O.

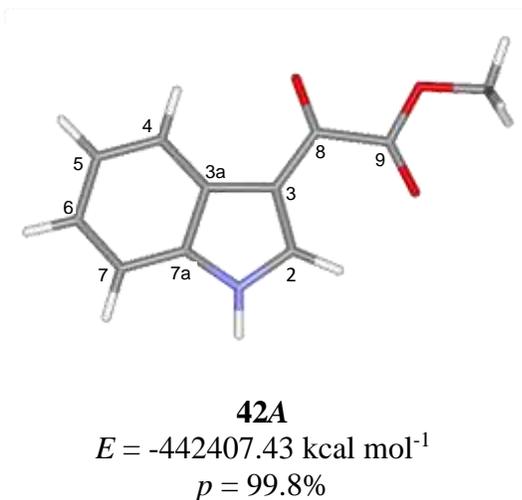


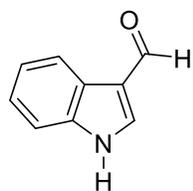
Figura 11. Geometría optimizada, energía calculada ($E/\text{kcal/mol}$) y población (p en %) para el conformero **42A** obtenido con el nivel de teoría TFD-B3LYP/6-31G(d).

Respecto de H5 y H6, la tabla 2 muestra los valores (en Hz) de $\delta_5 - \delta_6$ y ${}^3J_{5,6}$. Los valores de $\Delta\delta/J$ a 300 MHz evidenciaron que los espectros de los compuestos **41**, **42**, **97-104** no son de primer orden y que dicho orden no cambiará incluso a campos magnéticos más altos, como se pone de manifiesto por los valores obtenidos de $\Delta\delta/J$ a 750 MHz. En esta tabla también se puede ver que los desplazamientos químicos de H5 y H6 para algunos compuestos están intercambiados. Por lo tanto, se debe tener cuidado especial en la asignación de estos protones. En el presente trabajo se encontró que la mejor forma para poder diferenciar H5 de H6 es mediante la irradiación de H4. Así por ejemplo, la irradiación de H4 en **97** resulta en una señal intensa a frecuencias bajas en la porción de la señal múltiple H5-H6 (A y C en la figura 12) que corresponde a H5, para el caso de **41** (B y D en la figura 12) se observa el patrón de acoplamiento invertido.

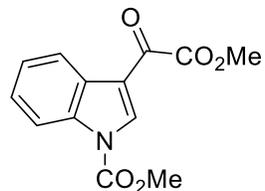
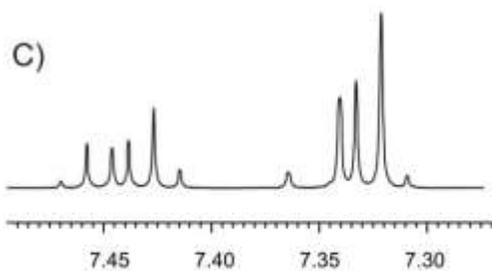
Tabla 2. Diferencias de desplazamientos químicos H5-H6 ($\delta_5-\delta_6$), constantes de acoplamiento H5, H6 (${}^3J_{5,6}$) para los derivados del indol **41**, **42**, **97-104**.



	R	R'	Hz en 300 MHz			Hz en 750 MHz
			$\delta_5-\delta_6$	${}^3J_{5,6}$	$\Delta\delta J$	$\Delta\delta J$
41	CO ₂ Me	CO ₂ Me	-8.33	7.30	-1.14	-2.85
42	H	CO ₂ Me	4.26	7.21	0.59	1.47
97	H	H	-2.92	7.20	-0.41	-1.01
98	Me	H	-8.64	7.17	-1.21	-3.01
99	H	cetona	6.90	7.22	0.96	2.39
100	H	OMe	1.33	7.15	0.19	0.46
101	H	CO ₂ Bu	4.15	7.21	0.57	1.44
102	H	CONMe,Me	4.38	7.20	0.61	1.52
103	H	CONH, <i>i</i> -Bu	7.19	7.20	1.00	2.50
104	H	CONH, <i>t</i> -Bu	6.86	7.21	0.95	2.38



97



41

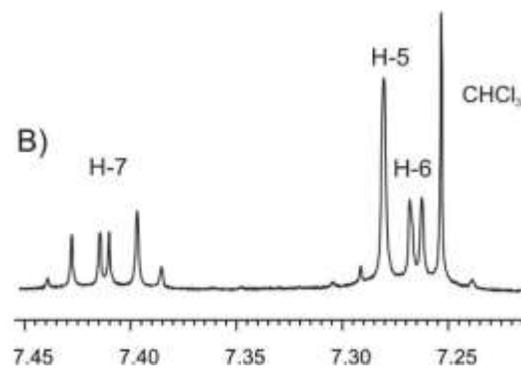
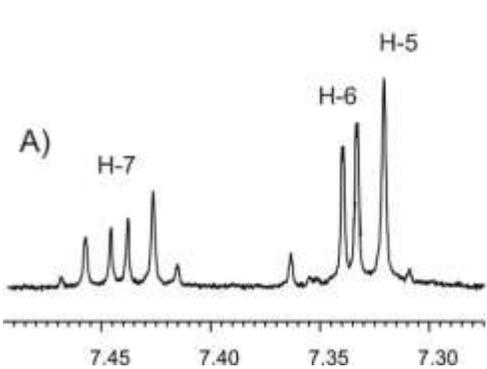
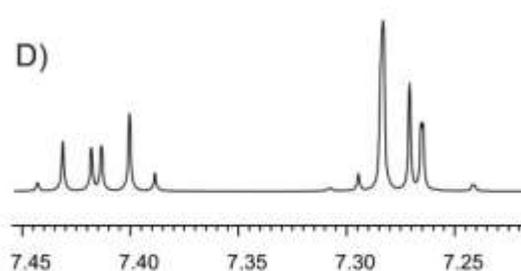


Figura 12. Trazos inferiores: espectros experimentales de **97** (A) y **41** (B) con irradiación en H4. Trazos superiores: análisis de Spin por iteración con PERCH a 300 MHz de **97** (C) y **41** (D).

5.5. Evidencias espectroscópicas por RMN de los compuestos sintetizados.

El compuesto **49** se caracterizó mediante la espectroscopía de RMN de ^1H y de ^{13}C , a 400 y 100 MHz en solución de CDCl_3 , respectivamente, y con diagramas de correlación heteronuclear de ^1H - ^{13}C a un enlace (HSQC) y a dos y tres enlaces (HMBC). En el espectro de RMN de ^1H de **49** (Figura 13) se observaron seis señales con desplazamientos químicos en la región de los protones aromáticos, una señal doble ancha en 8.12 ppm ($J = 8.4$ Hz) asignada a H4, una señal doble de dobles en 8.06 ppm ($J = 7.4, 1.1$ Hz) asignada a H10, una señal doble ancha en 7.99 ppm ($J = 8.3$ Hz) correspondiente a H8, una señal doble ancha en 7.96 ppm ($J = 8.5$ Hz) asignada a H7, una señal triple de dobles en 7.60 ppm ($J = 6.9, 1.6$ Hz) correspondiente a H5, una señal triple de dobles en 7.56 ppm ($J = 6.9, 1.2$ Hz) correspondiente a H6 y una señal doble de dobles en 7.55 ppm ($J = 8.3, 7.4$ Hz) asignada a H9. En la región de los desplazamientos químicos de los protones alifáticos se observan sobrepuestas las señales correspondientes a los protones diastereotópicos H11 en 4.28-4.40 ppm y una señal triple en 1.20 ppm ($J = 7.1$ Hz) asignada al metilo H12.

A partir del espectro de RMN de ^1H ya asignado fue posible asignar las señales de los carbonos protonados en el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 14) con la ayuda del diagrama HSQC (Figura 15), C8 en 132.1 ppm, C7 en 129.5 ppm, C5 en 127.5 ppm, C10 en 126.7 ppm, C6 en 126.5 ppm, C9 en 124.8 ppm, C4 en 123.2 ppm, C11 en 65.3 ppm y C12 en 13.6 ppm.

Las señales para los carbonos cuaternarios se asignaron con la ayuda del diagrama de correlación HMBC (Figura 16), C1 en 163.3 ppm ya que presenta un desplazamiento químico de grupo carbonilo de éster y correlaciona a tres enlaces con la señal de H11 (4.34 ppm), C7a en 134.3 ppm ya que muestra correlación a dos enlaces con H8 (7.99 ppm) y a tres enlaces con H4 (8.12 ppm), C3a en 128.8 ppm ya que muestra correlación a dos enlaces con H4 (8.12 ppm), a tres enlaces con H10 (8.06 ppm) y H8 (7.99 ppm), C3 en 127.9 ppm debido a que muestra correlación a tres enlaces con H4 (8.12 ppm) y H9 (7.55 ppm), C13 en 115.2 ppm ya que presenta un desplazamiento químico de grupo nitrilo y C2 en 61.1 ppm.

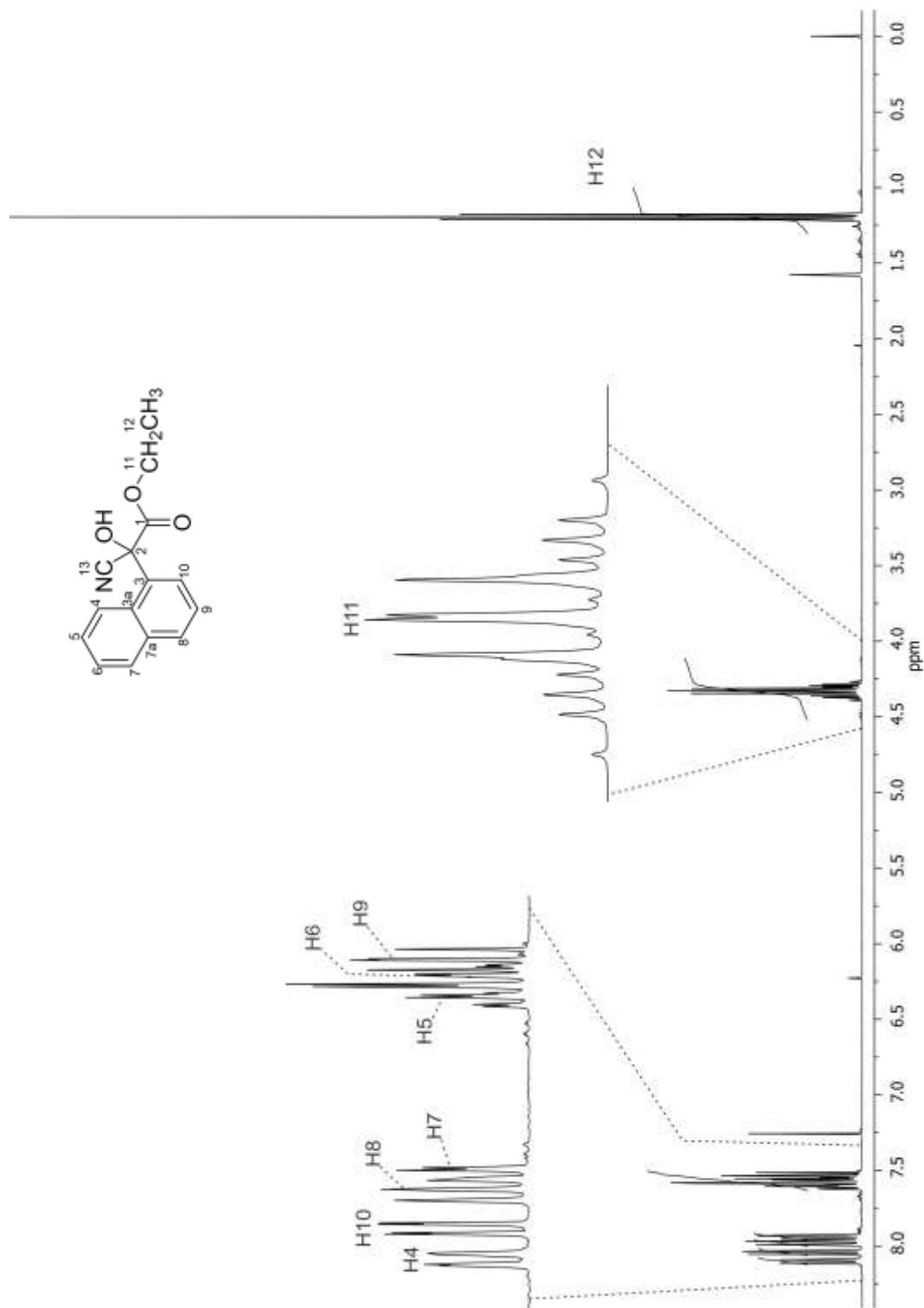


Figura 13. Espectro de RMN de ¹H de **49** en CDCl₃ a 400 MHz.

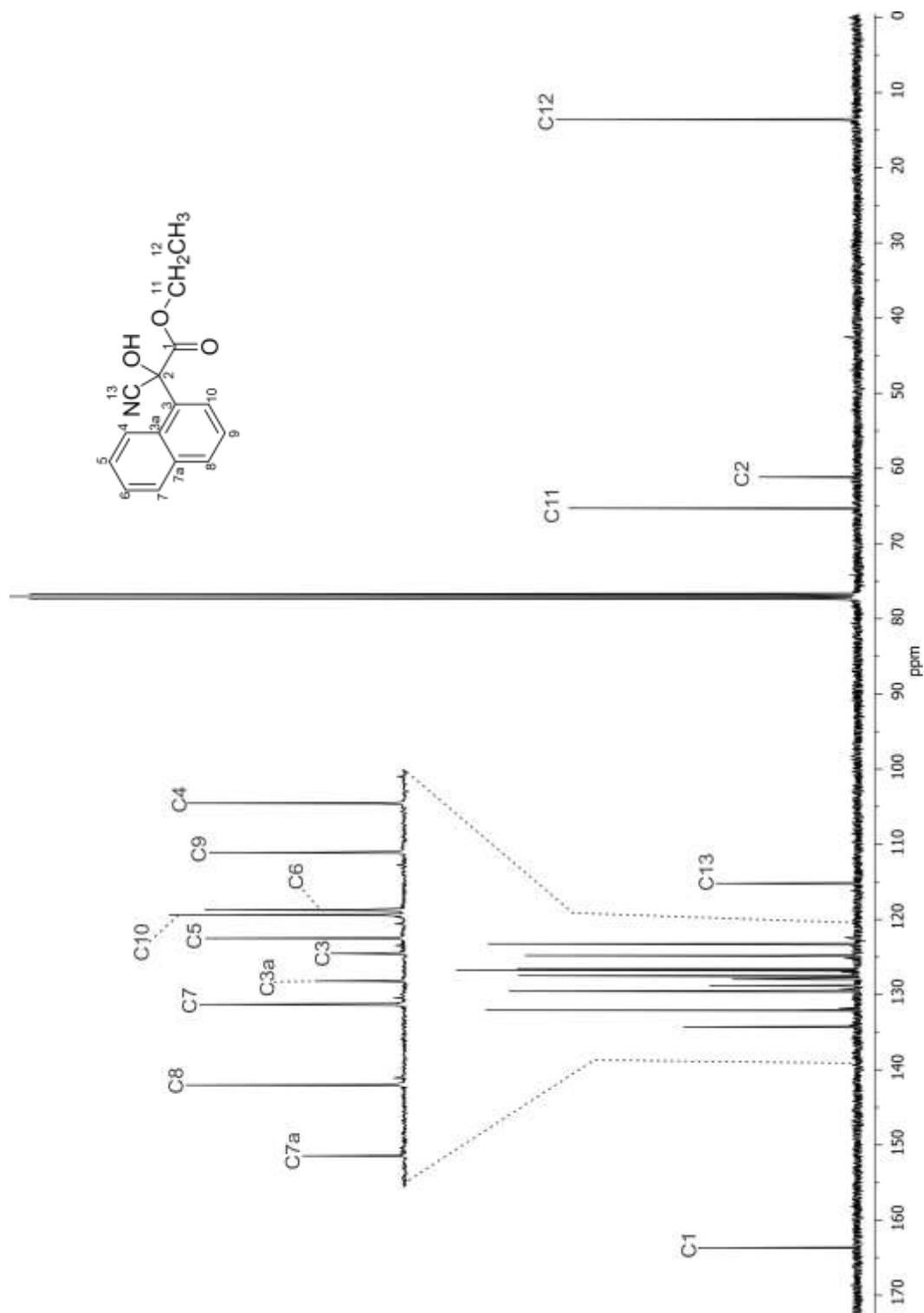


Figura 14. Espectro de RMN de ^{13}C de **49** en CDCl_3 a 100 MHz.

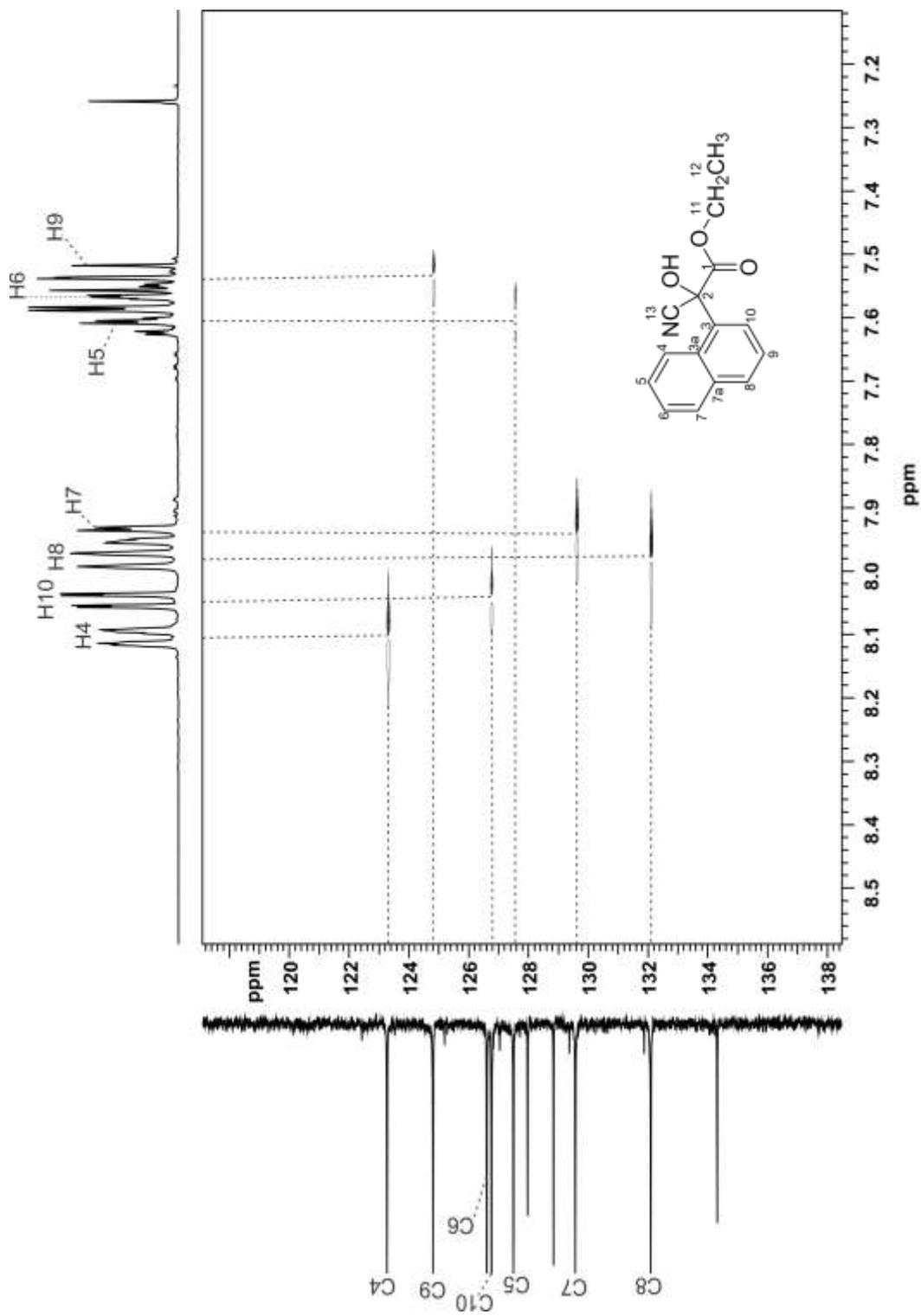


Figura 15. Fragmento del diagrama de correlación HSQC ^1H - ^{13}C de **49** en CDCl_3 a 400 MHz.

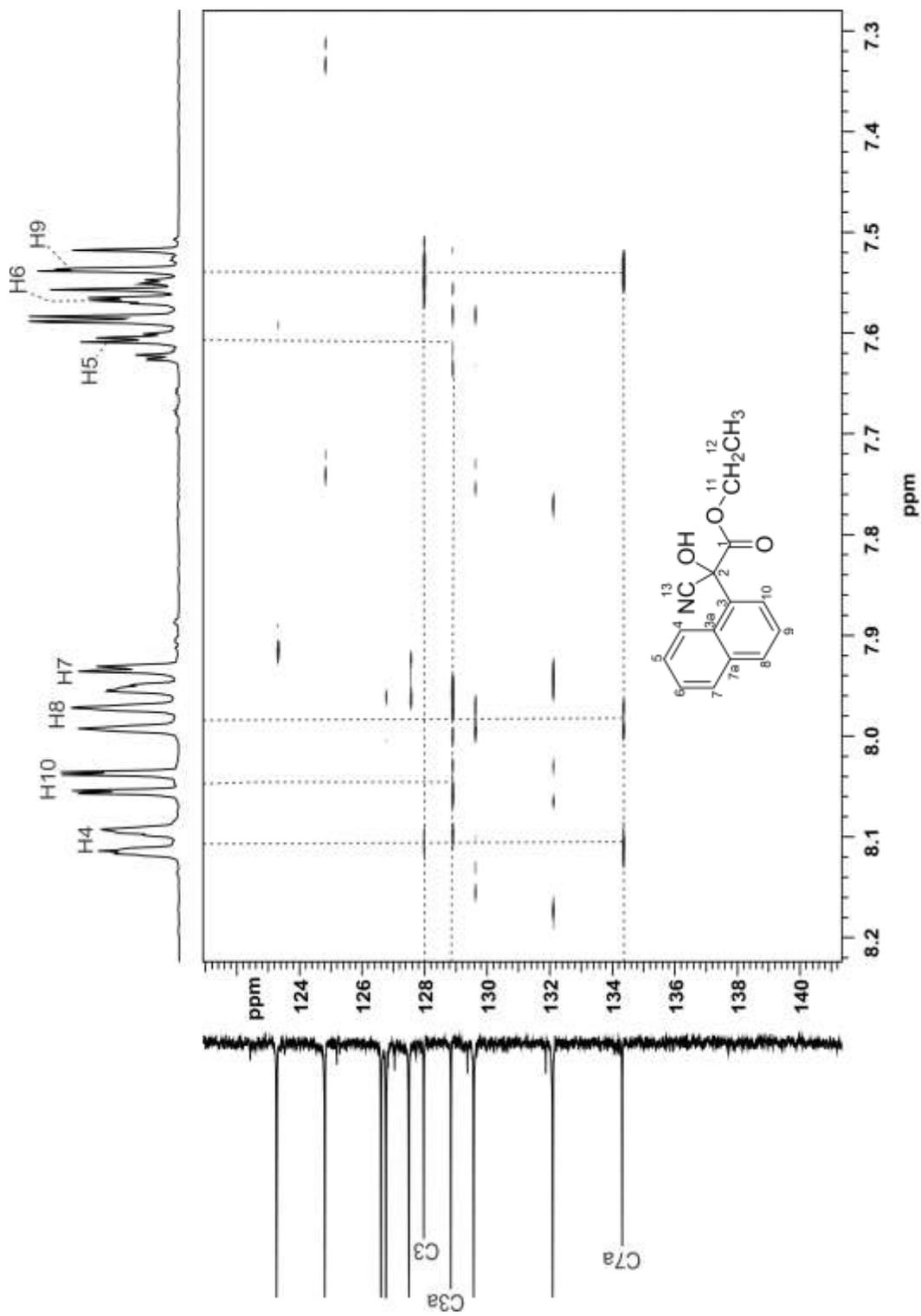


Figura 16. Fragmento del diagrama de correlación HMBC ^1H - ^{13}C de **49** en CDCl_3 a 400 MHz.

El compuesto **50** se caracterizó mediante la espectroscopía de RMN de ^1H y de ^{13}C , a 400 y 100 MHz en solución de CDCl_3 , respectivamente, y con diagramas de correlación heteronuclear de ^1H - ^{13}C a un enlace (HSQC) y a dos y tres enlaces (HMBC). En el espectro de RMN de ^1H de **50** (Figura 17) se observaron siete señales con desplazamientos químicos en la región de los protones aromáticos, una señal doble de dobles en 9.04 ppm ($J = 8.7, 0.8$ Hz) asignada a H4, una señal doble ancha en 8.12 ppm ($J = 8.2$ Hz) asignada a H8, una señal doble de dobles en 7.98 ppm ($J = 7.3, 1.2$ Hz) asignada a H10, una señal doble ancha en 7.92 ppm ($J = 8.2$ Hz) asignada a H7, una señal triple de dobles en 7.69 ppm ($J = 7.7, 1.5$ Hz) asignada a H5, una señal triple de dobles en 7.60 ppm ($J = 7.5, 1.2$ Hz) asignada a H6 y una señal doble de dobles en 7.56 ppm ($J = 8.2, 7.3$ Hz) asignada a H9. En la región de los desplazamientos químicos de los protones alifáticos se observa una señal cuádruple en 4.48 ppm ($J = 7.1$ Hz) asignada al metileno H11 y una señal triple en 1.44 ppm ($J = 7.1$ Hz) asignada al metilo H12.

A partir del espectro de RMN de ^1H ya asignado fue posible asignar las señales de los carbonos protonados en el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 18) con la ayuda del diagrama HSQC (Figura 19), C8 en 135.8 ppm, C10 en 133.9 ppm, C5 en 129.2 ppm, C7 en 128.7 ppm, C6 en 127.0 ppm, C4 en 125.6 ppm, C9 en 124.2 ppm, C11 en 62.4 ppm y C12 en 14.1 ppm.

Las señales para los carbonos cuaternarios se asignaron con la ayuda del diagrama de correlación HMBC (Figura 20), C2 en 188.7 ppm ya que presenta un desplazamiento químico de grupo carbonilo de cetona, C1 en 164.3 ppm ya que presenta un desplazamiento químico de grupo carbonilo de éster, C7a en 133.9 ppm ya que muestra correlación a tres enlaces con H9 (7.56 ppm), C3a en 130.9 ppm ya que muestra correlación a dos enlaces con H4 (9.04 ppm) a tres enlaces con H8 (8.12 ppm), H10 (7.98 ppm) y H5 (7.69 ppm) y C3 en 128.1 ppm debido a que muestra correlación a tres enlaces con H9 (7.56 ppm).

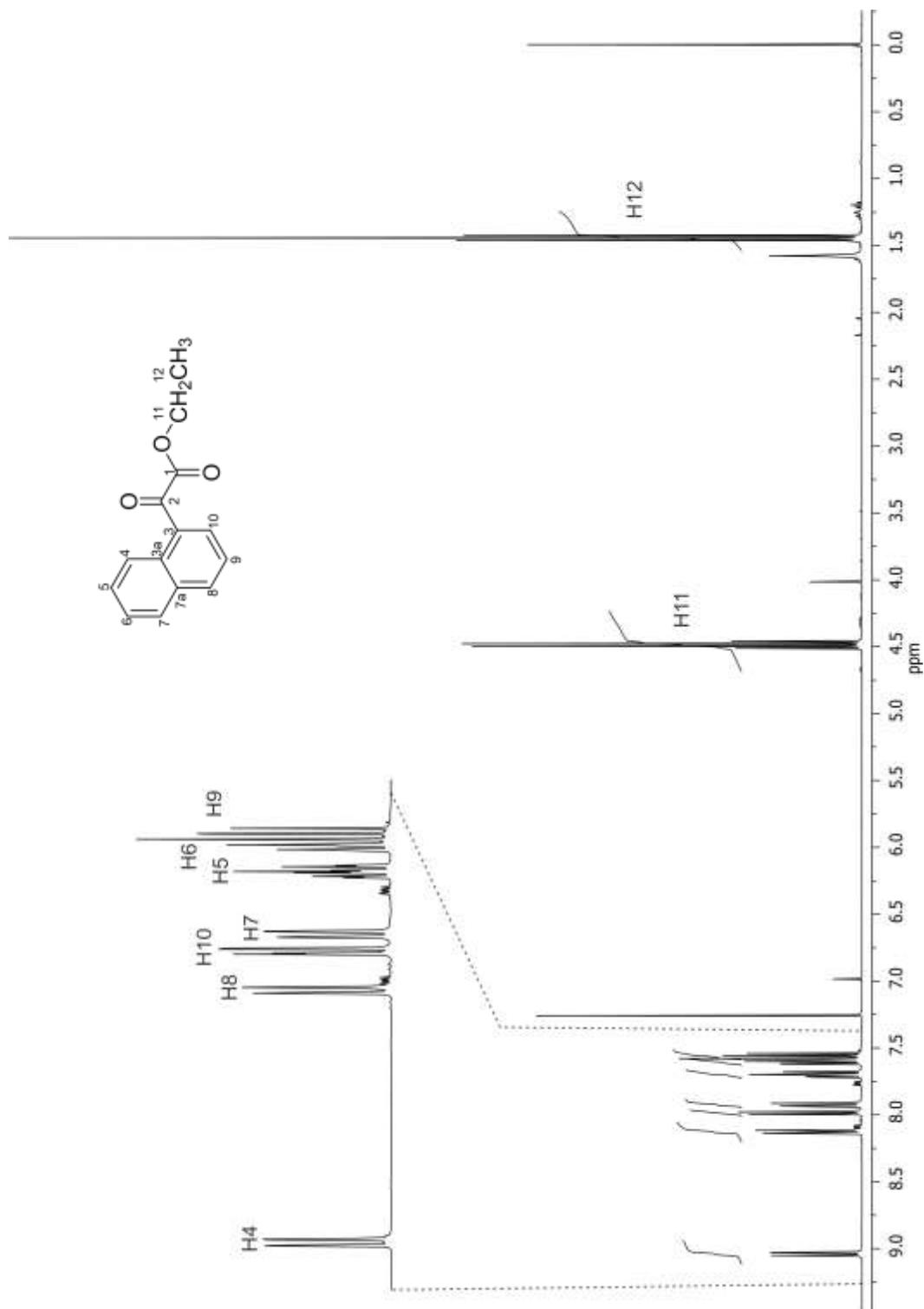


Figura 17. Espectro de RMN de ^1H de **50** en CDCl_3 a 400 MHz.

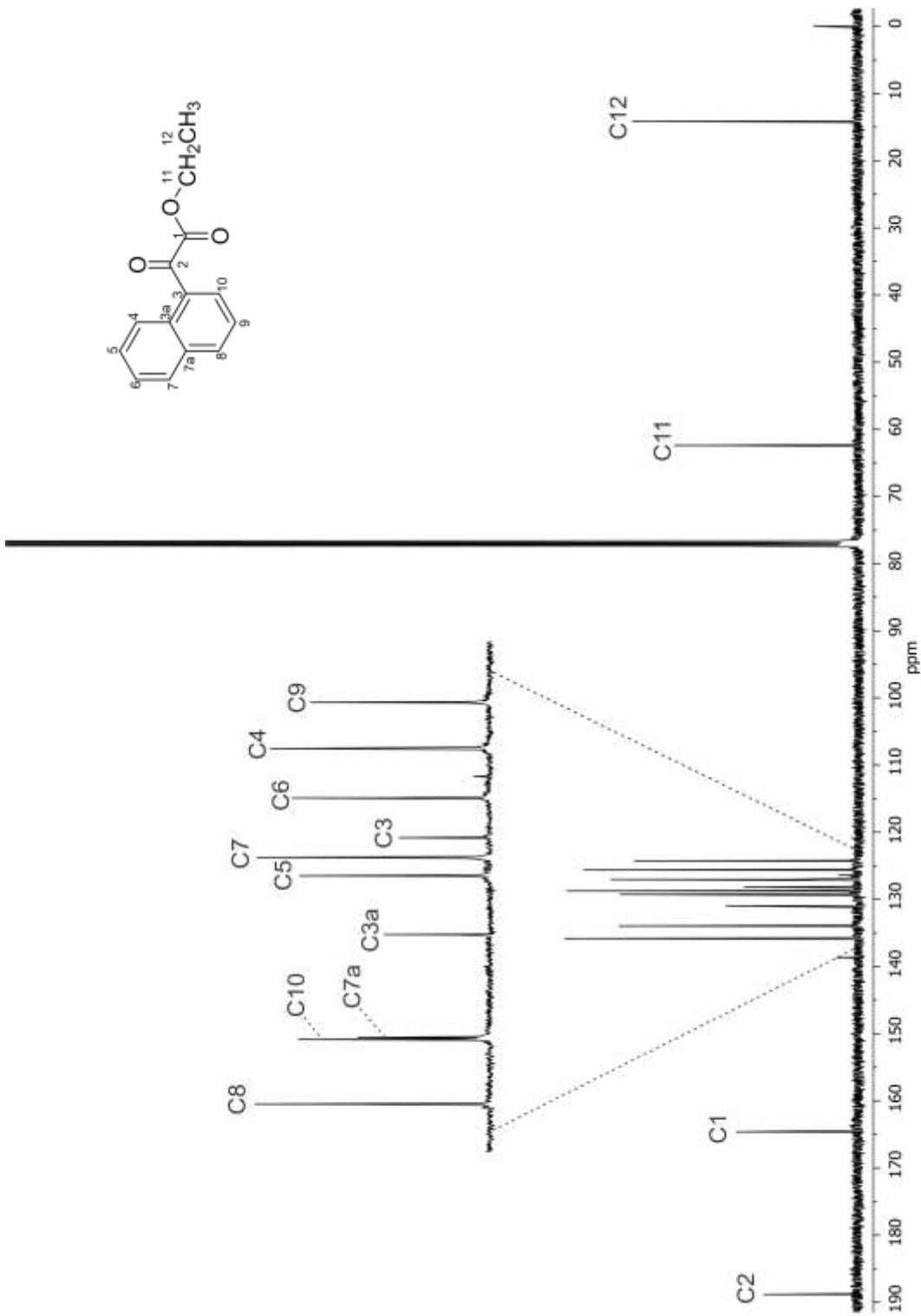


Figura 18. Espectro de RMN de ^{13}C de **50** en CDCl_3 a 100 MHz.

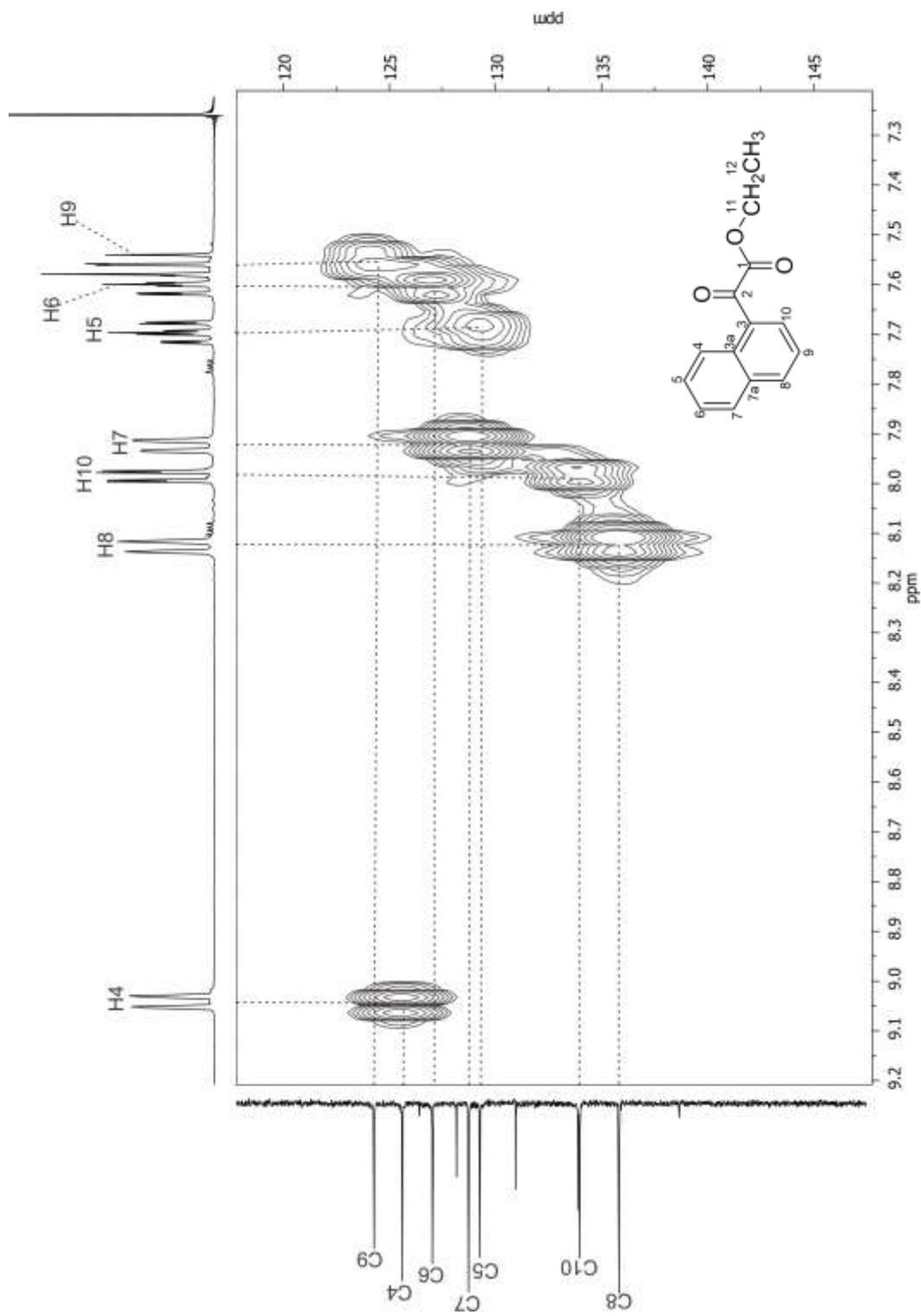


Figura 19. Fragmento del diagrama de correlación HSQC ^1H - ^{13}C de **50** en CDCl_3 a 400 MHz.

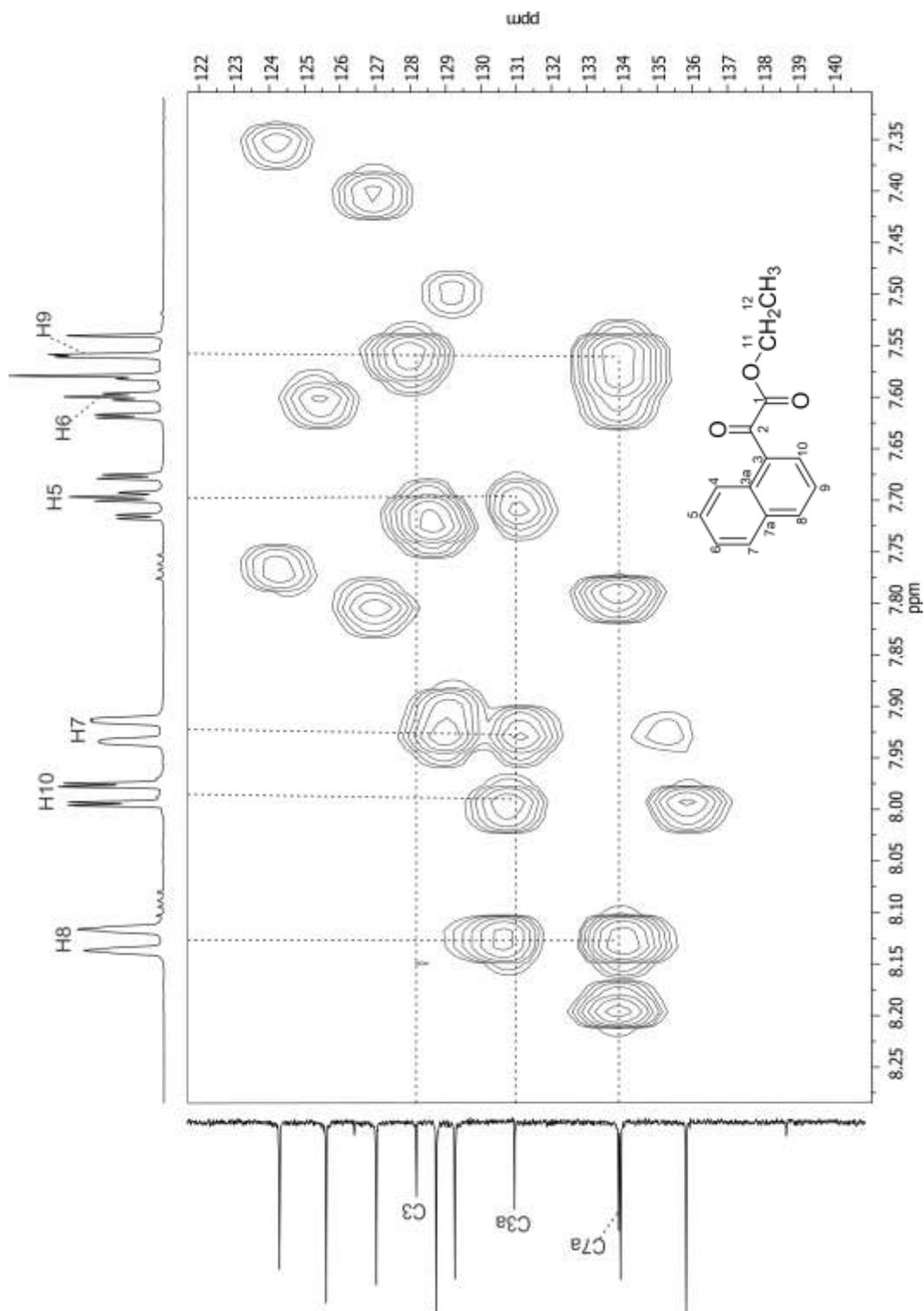


Figura 20. Fragmento del diagrama de correlación HMBC ^1H - ^{13}C de **50** en CDCl_3 a 400 MHz.

El compuesto **51** se caracterizó mediante la espectroscopía de RMN de ^1H y de ^{13}C , a 400 y 100 MHz en solución de CDCl_3 , respectivamente. En el espectro de RMN de ^1H de **50** (Figura 21) se observaron cuatro señales con desplazamientos químicos en la región de los protones aromáticos, una señal doble de dobles en 7.73 ppm ($J = 7.8, 1.4$ Hz) asignada a H4, una señal triple de dobles en 7.38 ppm ($J = 7.5, 1.4$ Hz) asignada a H5, una señal triple de dobles de cuádruples en 7.31 ppm ($J = 7.6, 1.6, 0.5$ Hz) asignada a H6 y una señal doble de dobles de cuádruples en 7.26 ppm ($J = 7.0, 1.2, 0.6$ Hz) asignada a H7. En la región de los desplazamientos químicos de los protones alifáticos se observa las señales sobrepuestas correspondientes a los protones diasterotópicos H10 en 4.35-4.47 ppm, una señal simple en 2.44 ppm asignada al metilo H9 y una señal triple en 1.34 ppm ($J = 7.1$ Hz) asignada al metilo H11. El espectro de RMN de ^{13}C de **51** (Figura 22) se asignó de acuerdo al desplazamiento químico de las señales y con base en la asignación de su análogo dicarbonílico **1d** (Figura 24, página 75), C1 en 163.5 ppm, C8 en 136.5 ppm, C3-C7 en 132.6, 130.8, 130.5, 127.5, 126.7 ppm, C12 en 115.1 ppm, C10 en 65.3 ppm, C2 en 60.4 ppm, C9 en 20.0 ppm y C11 en 13.8 ppm.

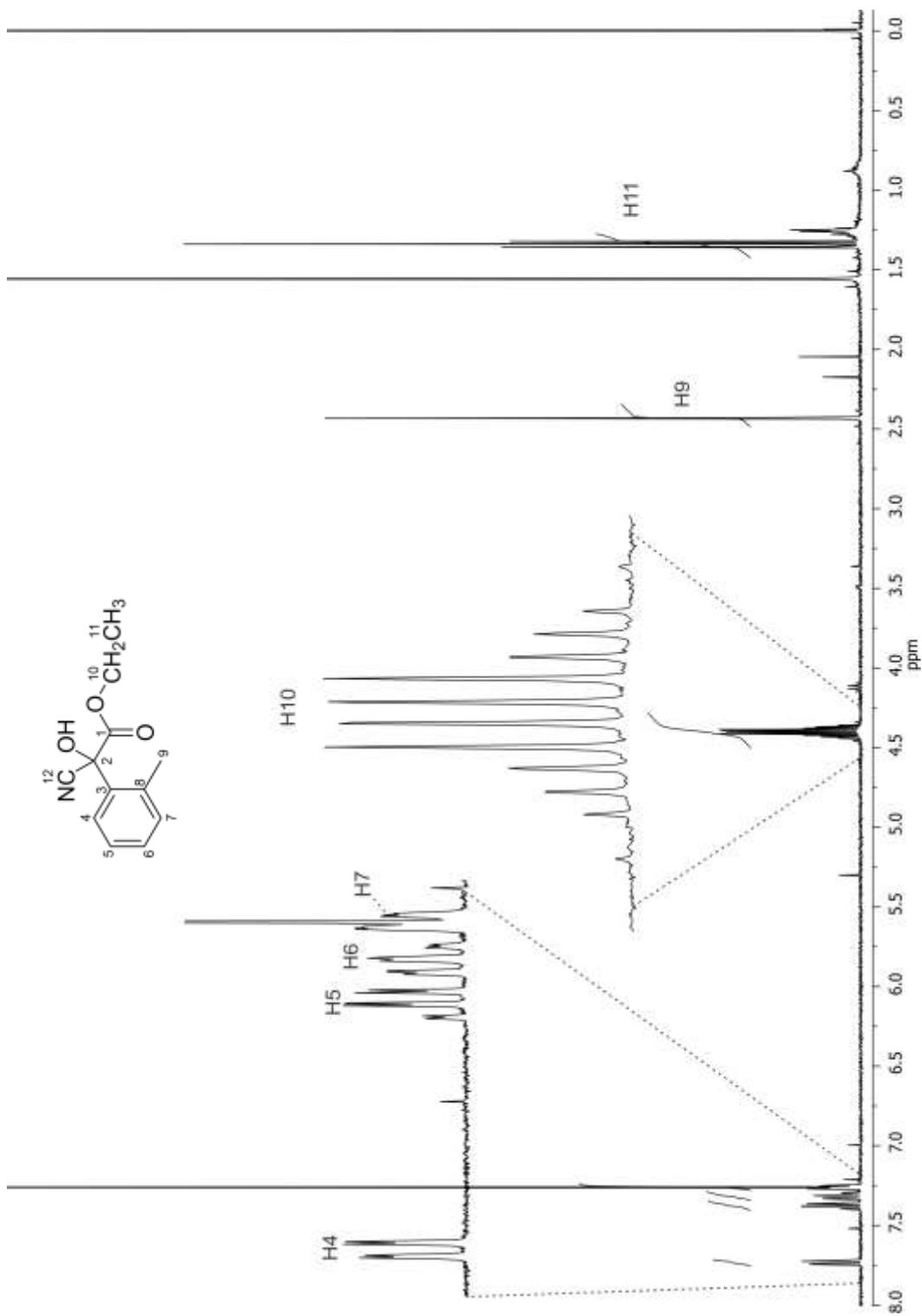


Figura 21. Espectro de RMN de ^1H de **51** en CDCl_3 a 400 MHz.

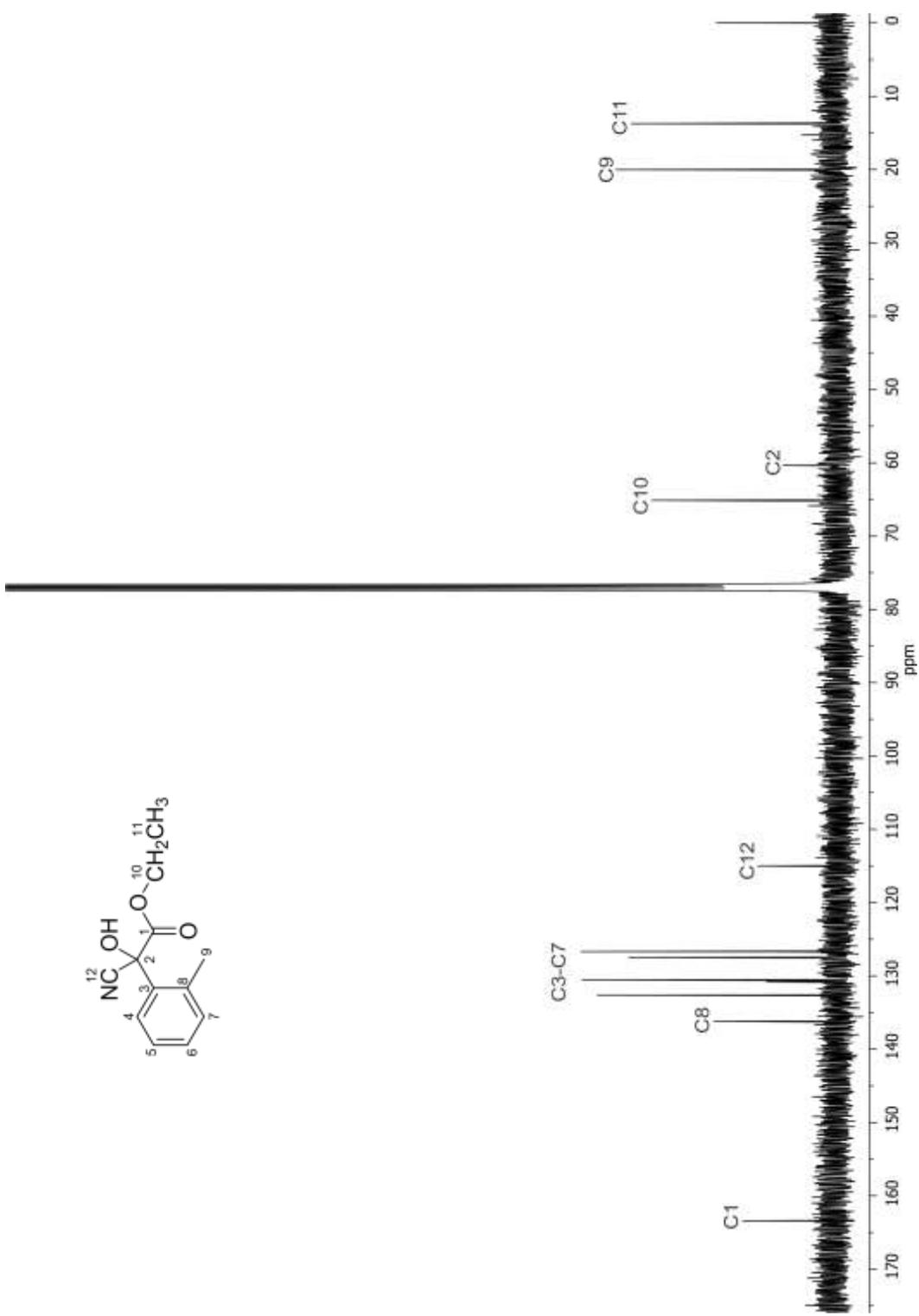


Figura 22. Espectro de RMN de ^{13}C de **51** en CDCl_3 a 100 MHz.

El compuesto **1d** se caracterizó mediante la espectroscopía de RMN de ^1H y de ^{13}C , a 400 y 100 MHz en solución de CDCl_3 , respectivamente, y con diagramas de correlación heteronuclear de ^1H - ^{13}C a un enlace (HSQC) y a dos y tres enlaces (HMBC). En el espectro de RMN de ^1H de **1d** (Figura 23) se observaron cuatro señales con desplazamientos químicos en la región de los protones aromáticos, una señal doble ancha en 7.69 ppm ($J = 7.9$ Hz) asignada a H4, una señal triple de dobles en 7.49 ppm ($J = 7.5, 1.4$ Hz) asignada a H6, una señal triple en 7.33 ppm ($J = 8.2$ Hz) asignada a H5 y una señal doble en 7.31 ppm ($J = 7.5$ Hz) asignada a H7. En la región de los desplazamientos químicos de los protones alifáticos se observa una señal cuádruple en 4.43 ppm ($J = 7.2$ Hz) asignada a los protones H10, una señal simple en 2.61 ppm asignada al metilo H9 y una señal triple en 1.42 ppm ($J = 7.2$ Hz) asignada al metilo H11.

A partir del espectro de RMN de ^1H ya asignado fue posible asignar las señales de los carbonos protonados en el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 24) con la ayuda del diagrama HSQC (Figuras 25 y 26), C6 en 133.6 ppm, C7 en 132.3 ppm, C4 en 132.2 ppm, C5 en 125.9 ppm, C10 en 62.4 ppm, C9 en 21.5 ppm y C11 en 14.1 ppm.

Las señales para los carbonos cuaternarios se asignaron con la ayuda del diagrama de correlación HMBC (Figura 27), C2 en 188.9 ppm ya que presenta un desplazamiento químico de grupo carbonilo de cetona y correlaciona a tres enlaces con la señal de H4 (7.69 ppm), C1 en 164.6 ppm ya que presenta un desplazamiento químico de grupo carbonilo de éster y correlaciona a tres enlaces con la señal de H10 (4.43 ppm), C8 en 141.4 ppm ya que muestra correlación a tres enlaces con H4 (7.69 ppm) y H6 (7.49 ppm) y a dos enlaces con H9 (2.61 ppm), y C3 en 131.2 ppm debido a que muestra correlación a tres enlaces con H7 (7.31 ppm), H5 (7.33 ppm) y H9 (2.61 ppm).

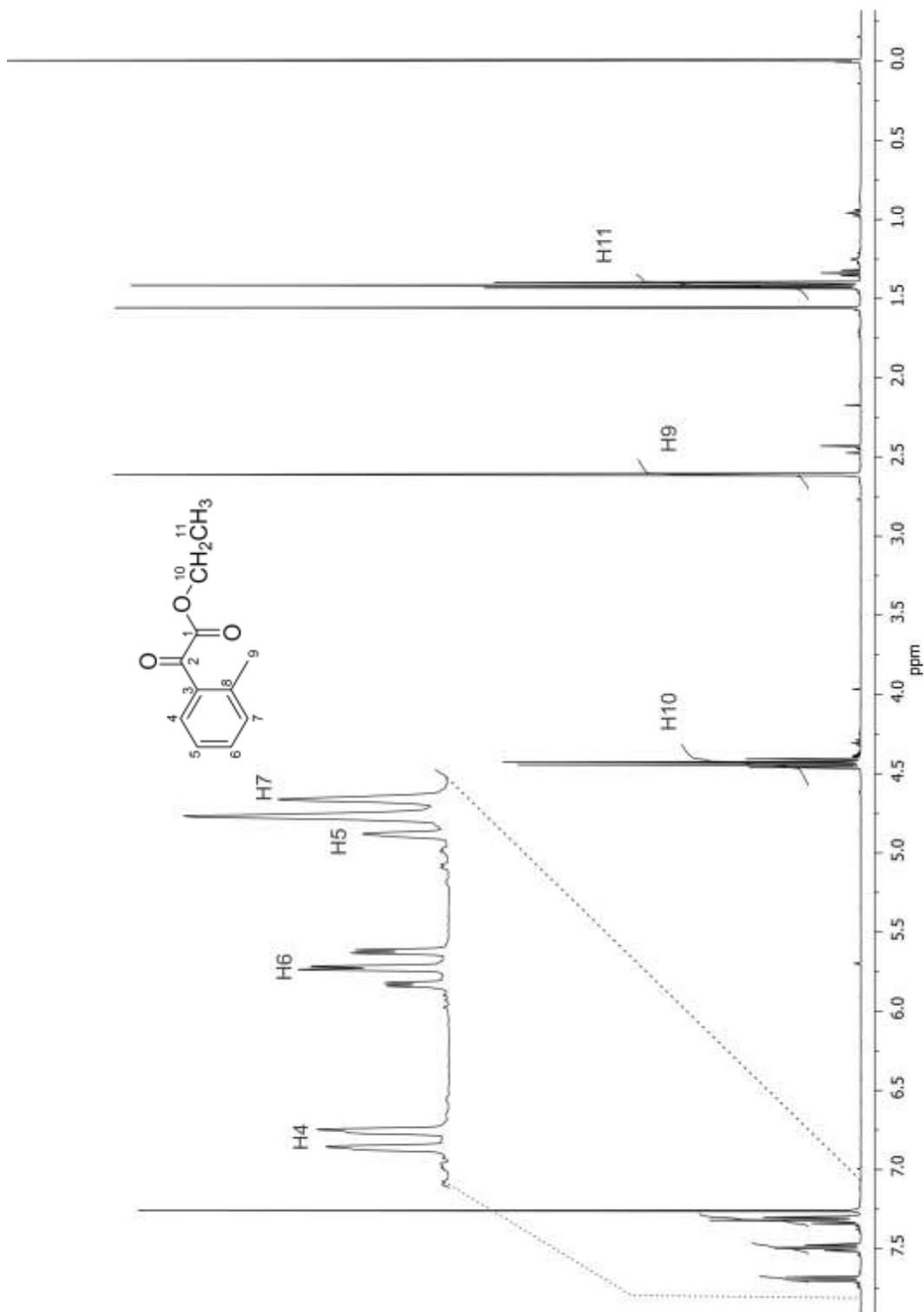


Figura 23. Espectro de RMN de ^1H de **1d** en CDCl_3 a 400 MHz.

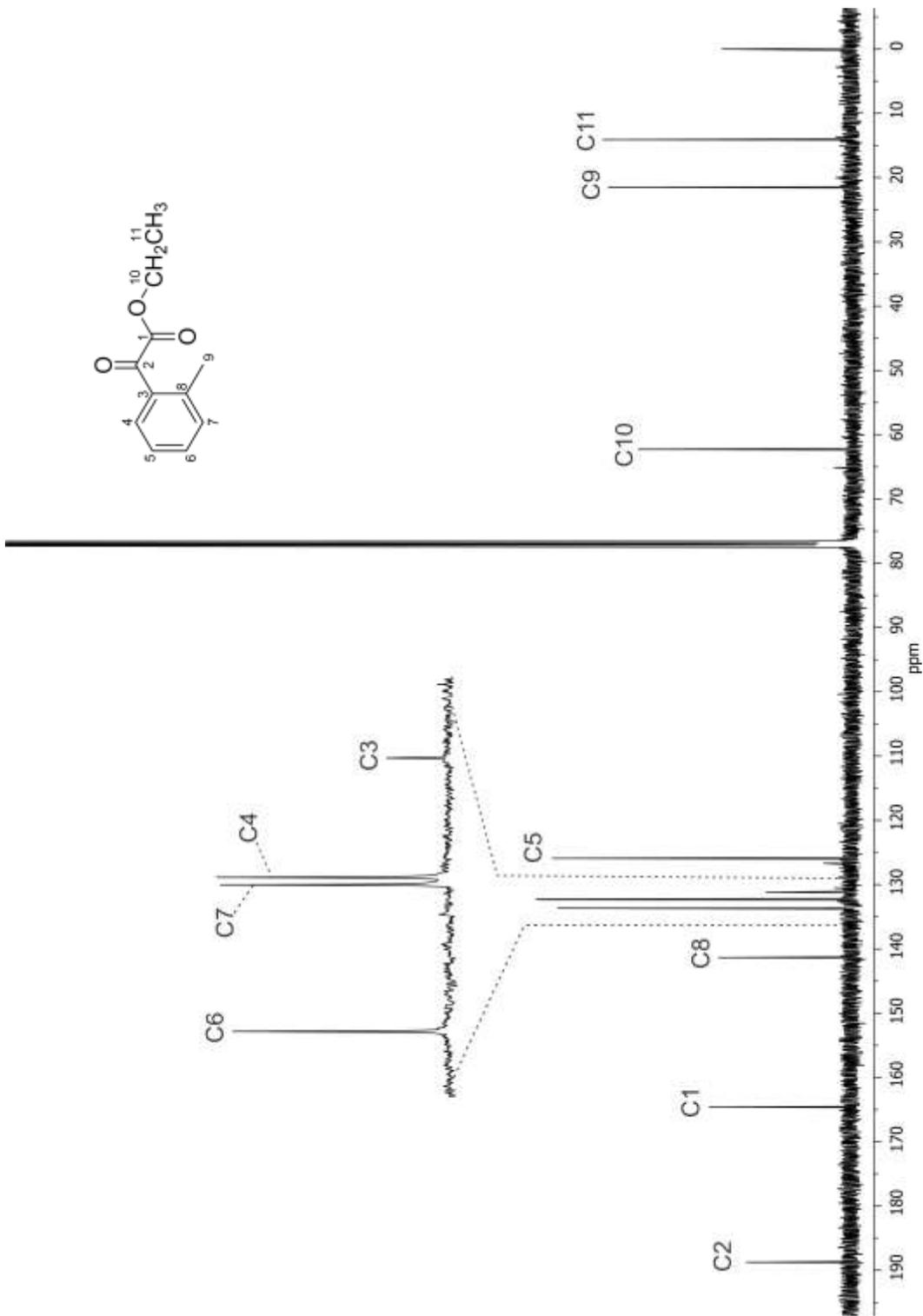


Figura 24. Espectro de RMN de ^{13}C de **1d** en CDCl_3 a 100 MHz.

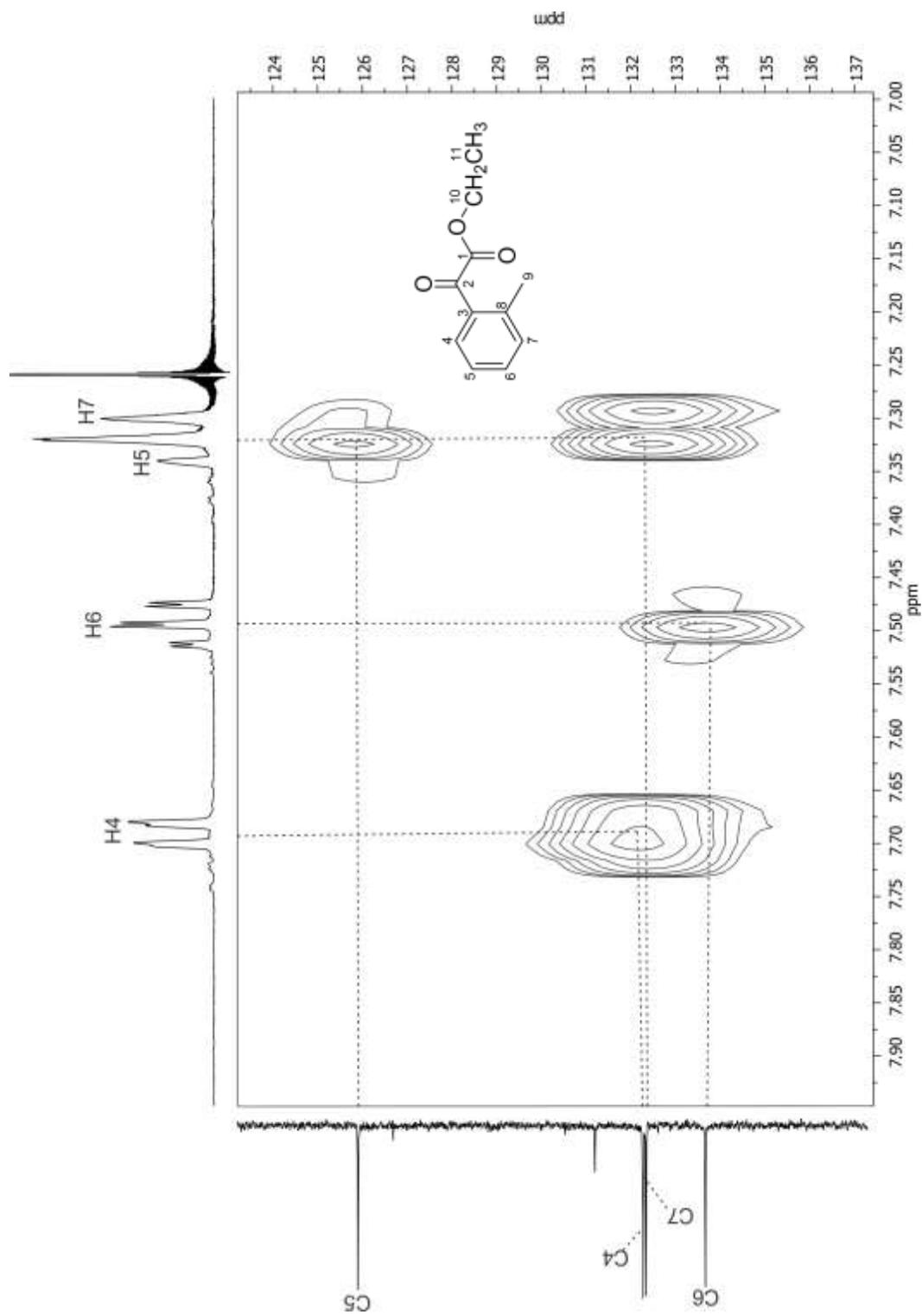


Figura 25. Fragmento del diagrama de correlación HSQC ^1H - ^{13}C de **1d** en CDCl_3 a 400 MHz.

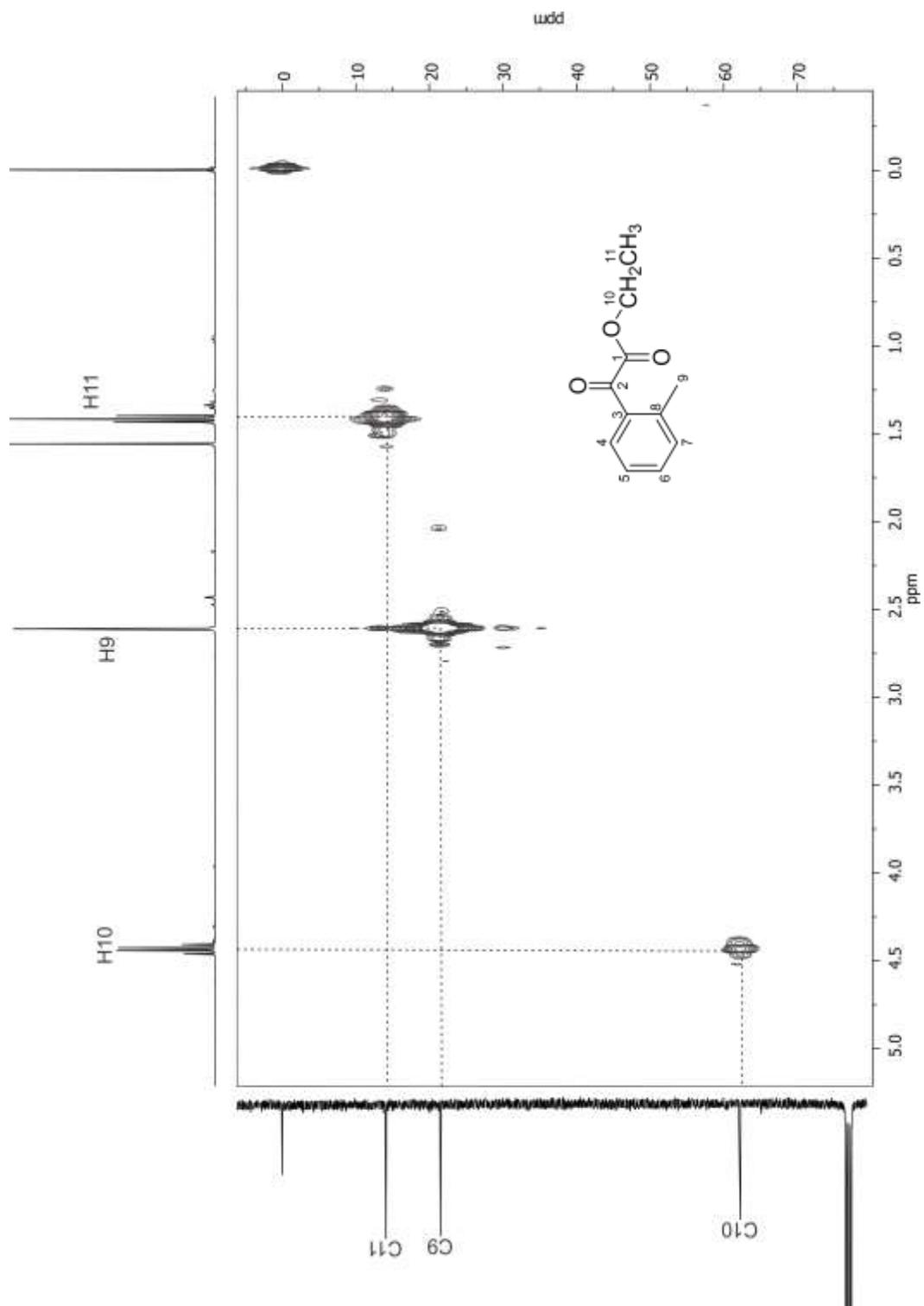


Figura 26. Fragmento del diagrama de correlación HSQC ^1H - ^{13}C de **1d** en CDCl_3 a 400 MHz.

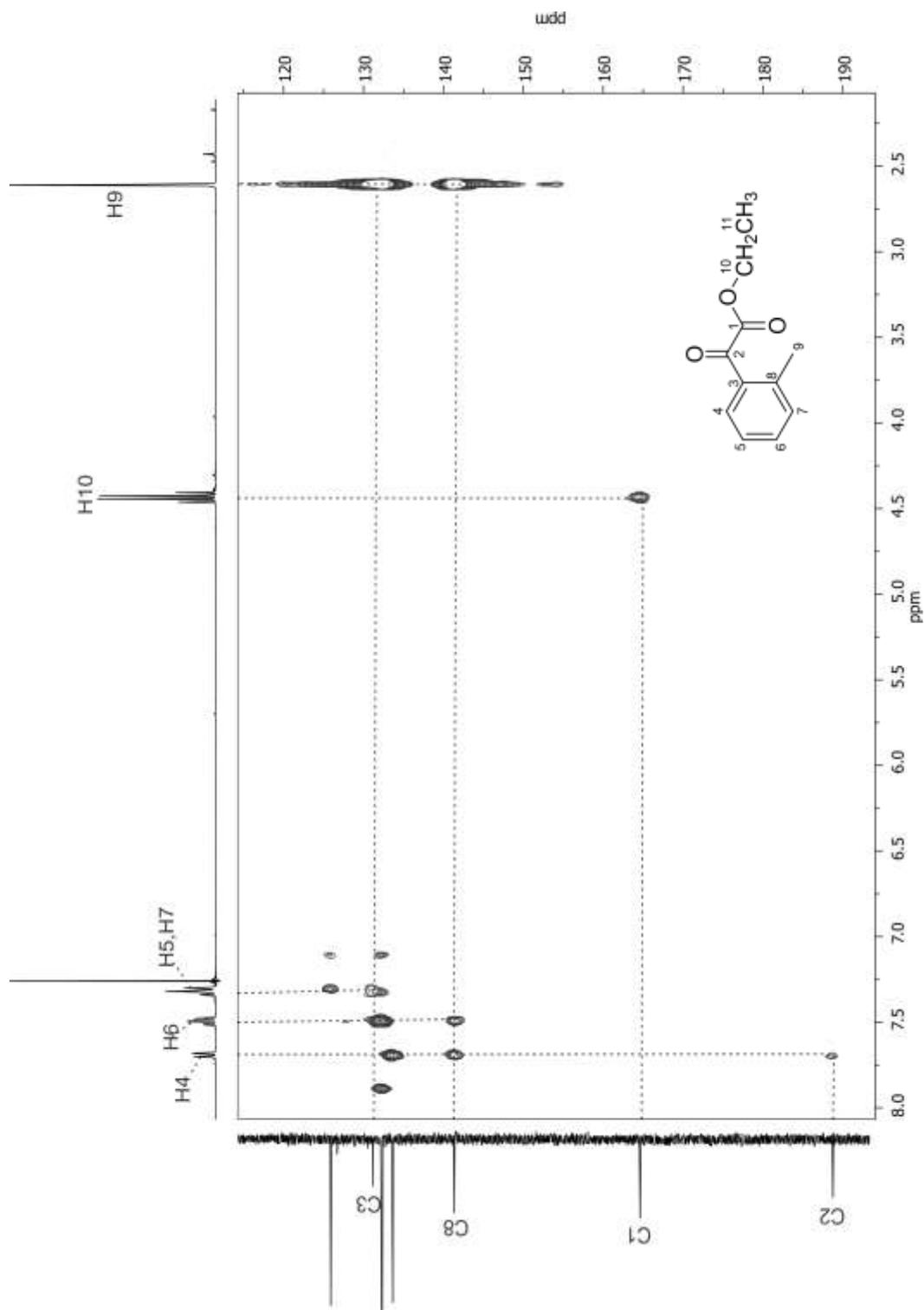


Figura 27. Fragmento del diagrama de correlación HMBC ^1H - ^{13}C de **1d** en CDCl_3 a 400 MHz.

El compuesto **59** se caracterizó mediante la espectroscopía de RMN de ^1H y de ^{13}C , a 400 y 100 MHz en solución de CDCl_3 , respectivamente. El espectro de RMN de ^1H de **59** (Figura 28) muestra sobrepuestas las señales en 7.36 ppm correspondientes a los protones aromáticos H5-H9, en 4.23-4.36 ppm aparecen sobrepuestas las señales correspondientes a los protones diasterotópicos H10, en 3.62 y 3.48 ppm se observa un sistema AB ($J = 13.8$ Hz) que se asignó a los hidrógenos de la posición C3 y en 1.27 ppm se observa una señal triple ($J = 7.1$ Hz) asignada al metilo H11. El espectro de RMN de ^{13}C de **59** (Figura 29) muestra a C1 en 163.8 ppm, C4 en 131.7 ppm, C5 y C9 en 130.4 ppm, C6 y C8 en 128.9 ppm, C7 en 128.6 ppm, C12 en 115.1 ppm, C10 en 64.5 ppm, C2 en 57.5 ppm, C3 en 45.8 ppm y C11 en 13.8 ppm.

El compuesto **60** se caracterizó mediante la espectroscopía de RMN de ^1H y de ^{13}C , a 400 y 100 MHz en solución de CDCl_3 , respectivamente. El espectro de RMN de ^1H de **60** (Figura 30) muestra sobrepuestas las señales en 7.39 ppm correspondientes a los protones aromáticos H5-H9, en 5.29 ppm se encuentra una señal simple asignada al metilo H3, en 4.33 ppm una señal cuádruple ($J = 7.2$ Hz) asignada a los protones H10 y una señal triple en 1.35 ppm ($J = 7.1$ Hz) asignada al metilo H11. El espectro de RMN de ^{13}C de **60** (Figura31) muestra a C1 en 157.7 ppm, C2 en 157.6 ppm, C4 en 134.2 ppm, C7 en 128.8 ppm, C5 y C9 en 128.7 ppm, C6 y C8 en 128.6 ppm, C3 en 68.5 ppm, C10 en 63.2 ppm y C11 en 13.9 ppm.

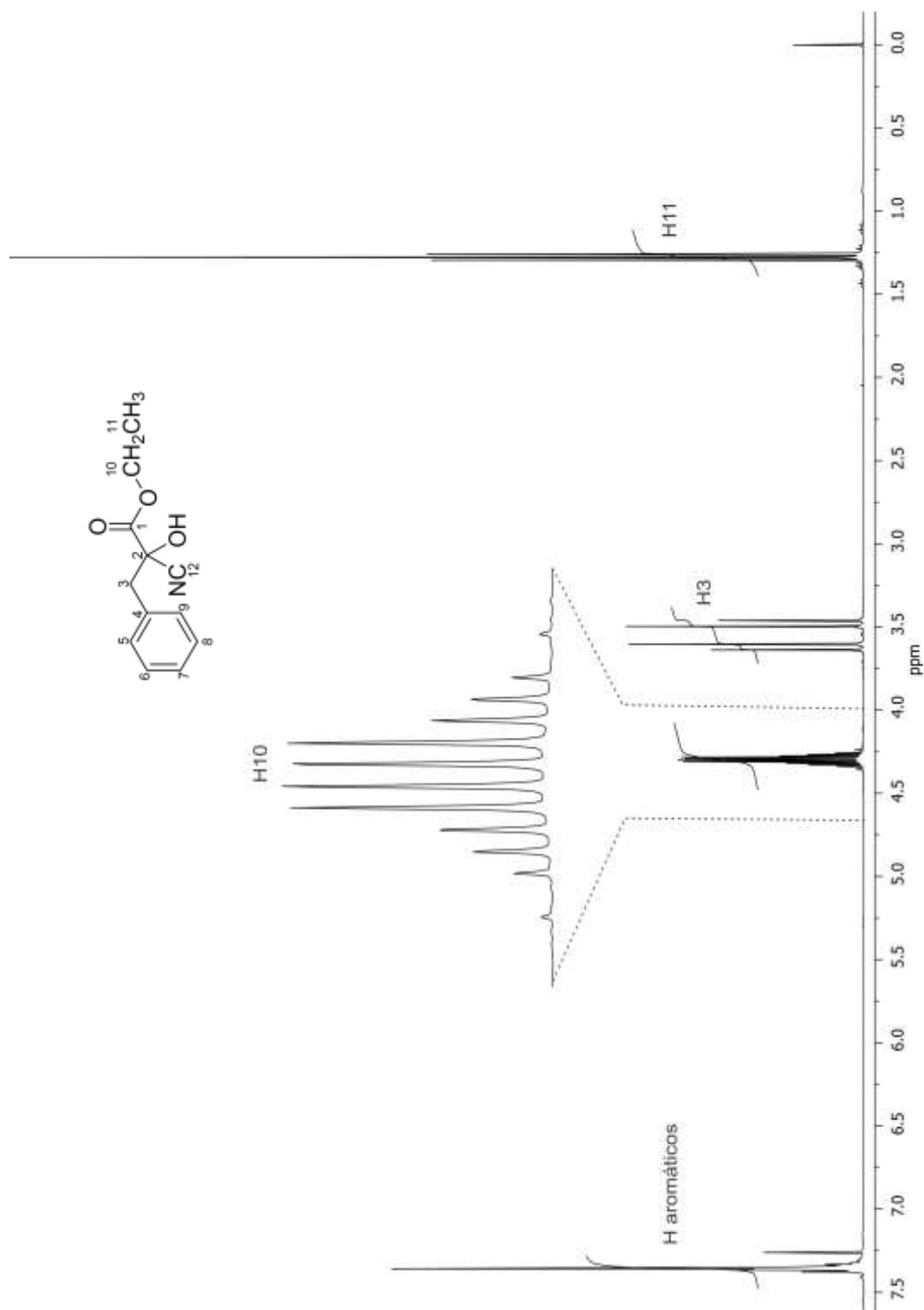


Figura 28. Espectro de RMN de ^1H de **59** en CDCl_3 a 400 MHz.

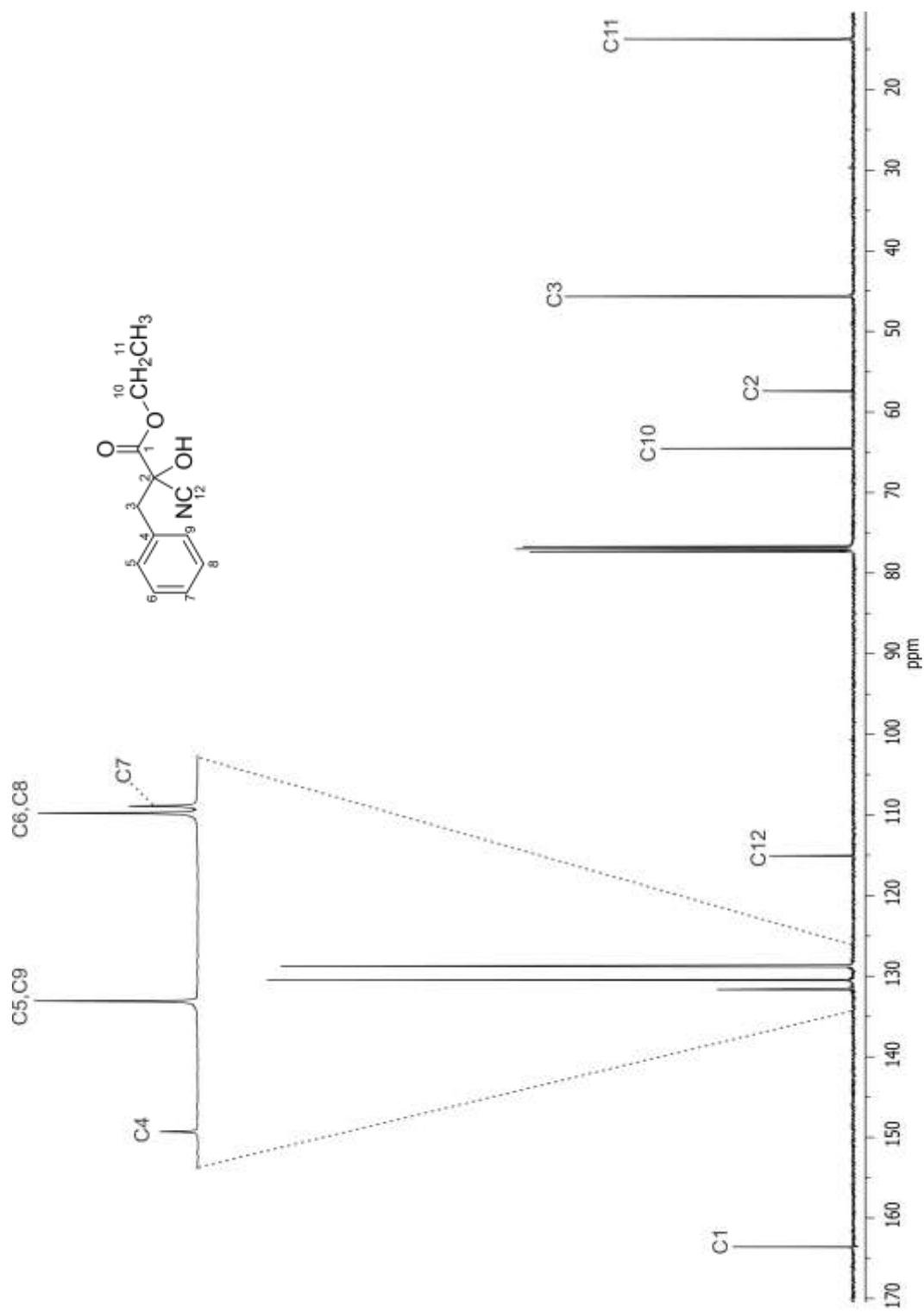


Figura 29. Espectro de RMN de ^{13}C de **59** en CDCl_3 a 100 MHz.

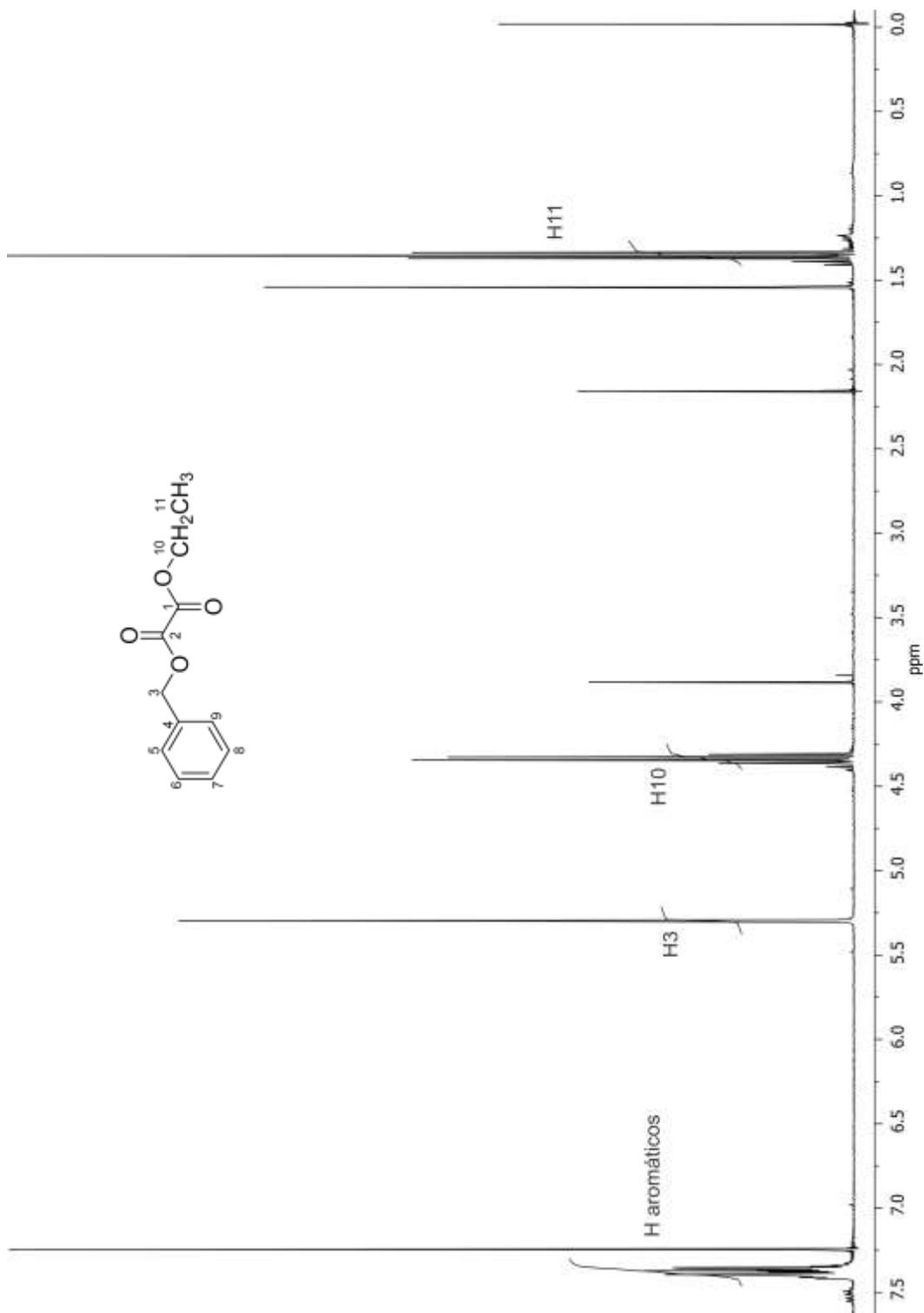


Figura 30. Espectro de RMN de ^1H de **60** en CDCl_3 a 400 MHz.

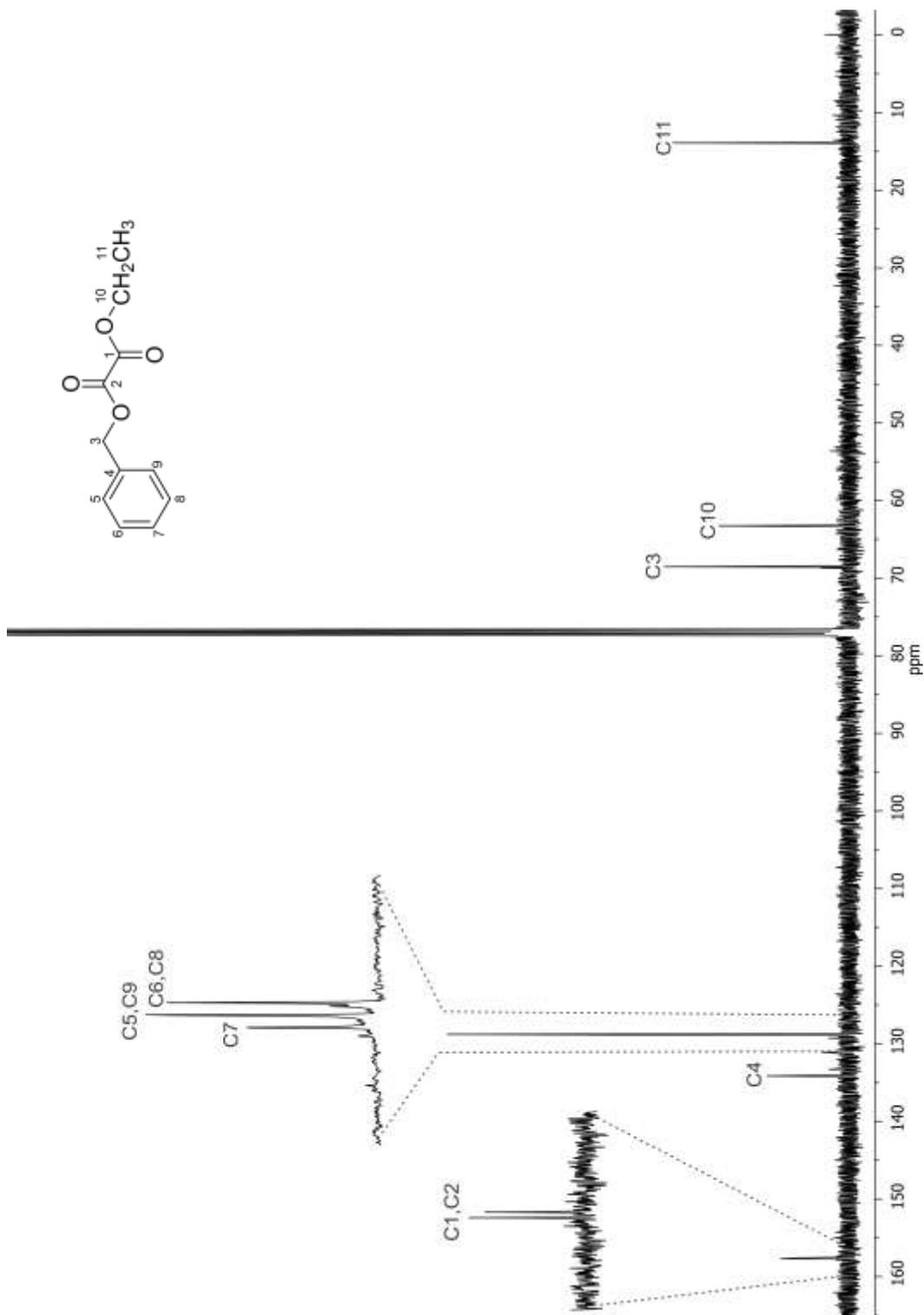


Figura 31. Espectro de RMN de ^{13}C de **60** en CDCl_3 a 100 MHz.

El compuesto **76** se caracterizó mediante la espectroscopía de RMN de ^1H y de ^{13}C , a 400 y 100 MHz en solución de CDCl_3 , respectivamente, y con diagramas de correlación heteronuclear de ^1H - ^{13}C a un enlace (HSQC) y a dos y tres enlaces (HMBC). En el espectro de RMN de ^1H de **76** (Figura 32) se observaron cinco señales con desplazamientos químicos en la región de los protones aromáticos, una señal doble en 8.69 ppm ($J = 7.7$ Hz) asignada a H4, una señal doble en 7.99 ppm ($J = 8.2$ Hz) asignada a H7, una señal triple de dobles en 7.47 ppm ($J = 7.9, 1.2$ Hz) asignada a H6, una señal triple de dobles en 7.24 ppm ($J = 7.7, 1.0$ Hz) asignada a H5 y una señal simple en 6.94 ppm correspondiente a H8. En la región de los protones alifáticos se observaron dos señales simples, una en 4.04 ppm asignada a los protones del metilo del grupo carbamato y otra en 3.89 ppm asignada a los protones del metilo del grupo éster.

A partir del espectro de RMN de ^1H ya asignado fue posible asignar las señales de los carbonos protonados en el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 33) con la ayuda del diagrama HSQC (Figura 34), C6 en 132.9 ppm, C4 en 128.3 ppm, C5 en 125.0 ppm, C8 en 123.0 ppm, C7 en 115.0 ppm, las señales de los carbonos de los metilos de los grupos carbamato y éster en 54.1 y 52.3 ppm, respectivamente.

Las señales para los carbonos cuaternarios se asignaron con la ayuda del diagrama de correlación HMBC (Figura 35). La señal en 165.6 ppm se asignó a C2 ya que muestra correlación a tres enlaces con la señal H8 (6.94 ppm), la señal en 165.4 ppm se asignó al carbonilo del grupo éster ya que muestra correlación a tres enlaces con la señal en 3.89 ppm debida a los protones del grupo metilo del éster, la señal en 151.0 ppm se asignó al carbonilo del grupo carbamato ya que muestra correlación a tres enlaces con la señal en 4.04 ppm debida a los protones del metilo del mismo grupo. La señal en 141.3 ppm se asignó a C7a ya que muestra correlación a dos enlaces con la señal H7 (7.99 ppm) y a tres enlaces en 8.69 y 7.47 ppm debidas a H4 y H6. La señal en 136.2 ppm se asignó a C3 ya que

muestra correlación a tres enlaces con la señal H4 (8.61 ppm) y a dos enlaces con la señal H8 (6.85 ppm) y la señal en 120.1 ppm se asignó a C3a ya que muestra correlación a tres enlaces con H7 (7.99 ppm), H5 (7.24 ppm) y H8 (6.94 ppm).

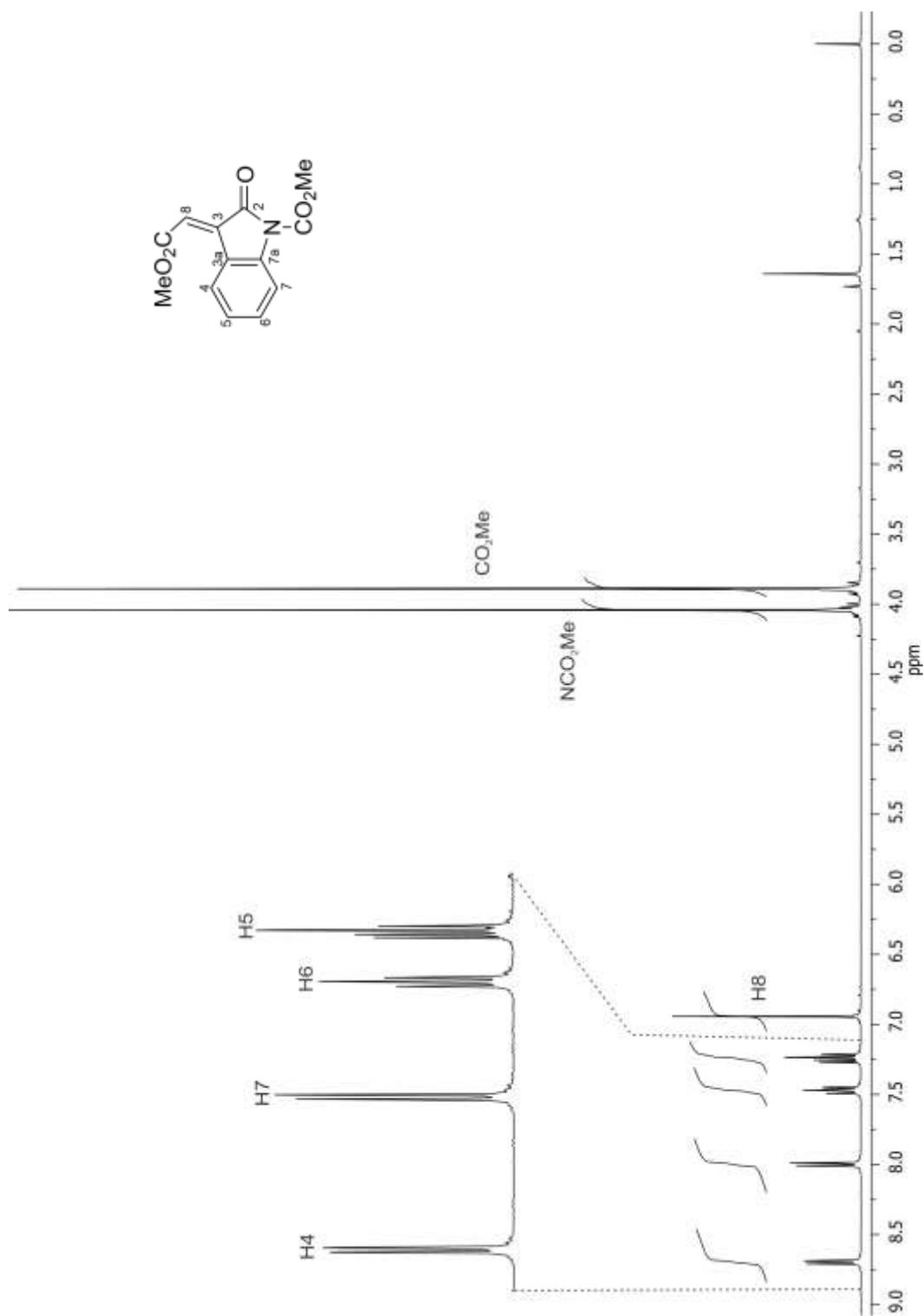


Figura 32. Espectro de RMN de ^1H de **76** en CDCl_3 a 400 MHz.

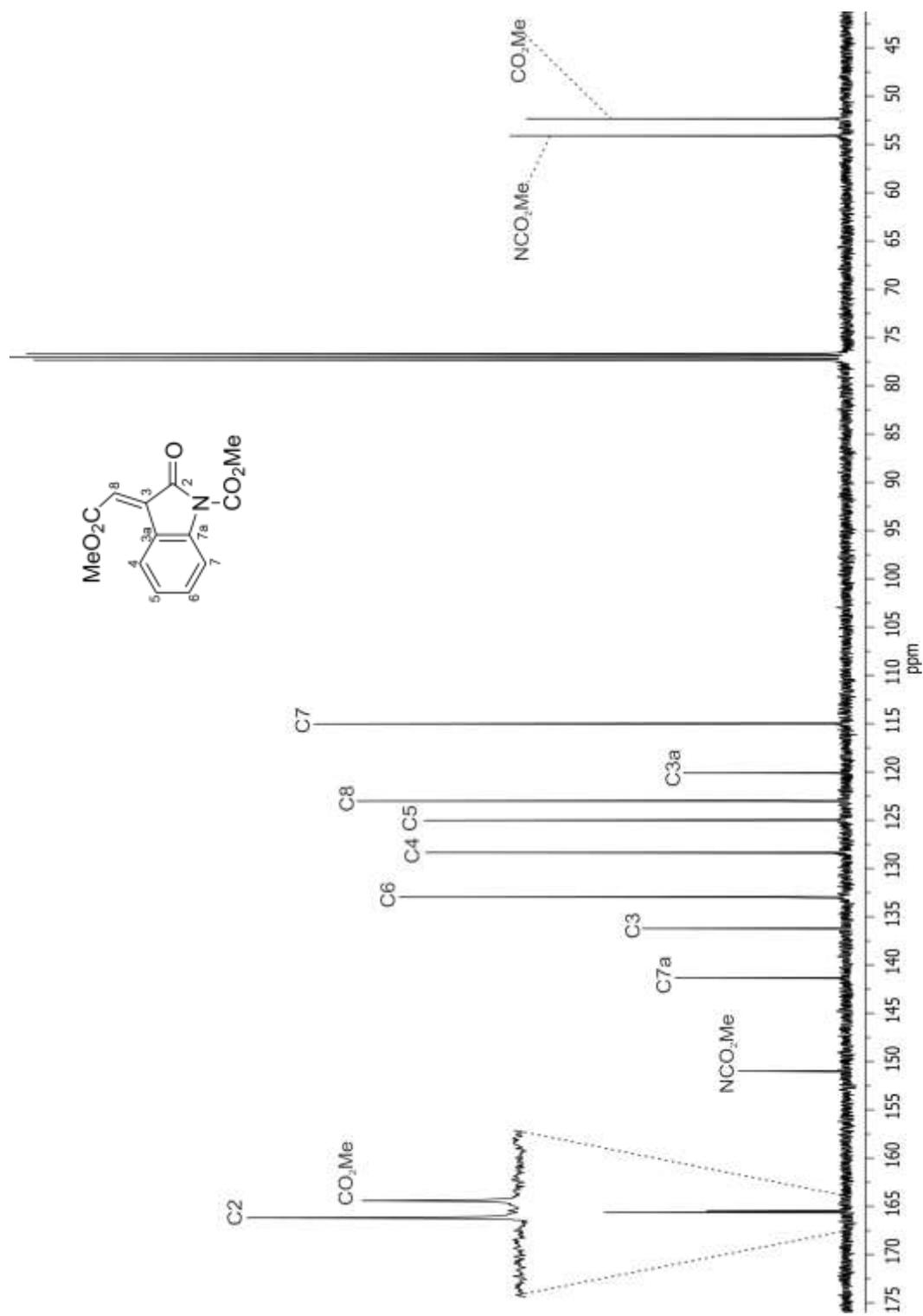


Figura 33. Espectro de RMN de ¹³C de **76** en CDCl₃ a 100 MHz.

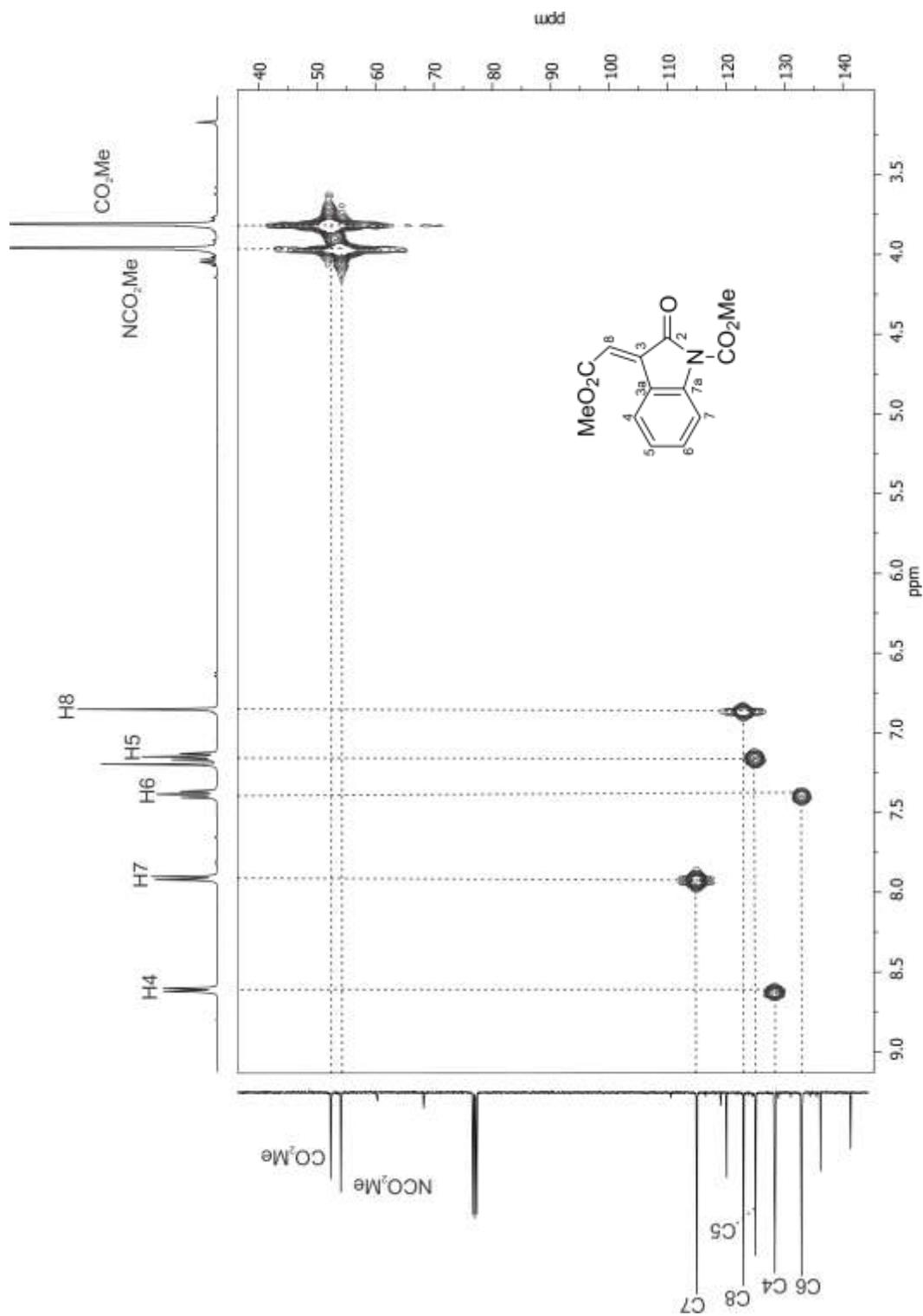


Figura 34. Diagrama de correlación HSQC ^1H - ^{13}C de **76** en CDCl_3 a 400 MHz.

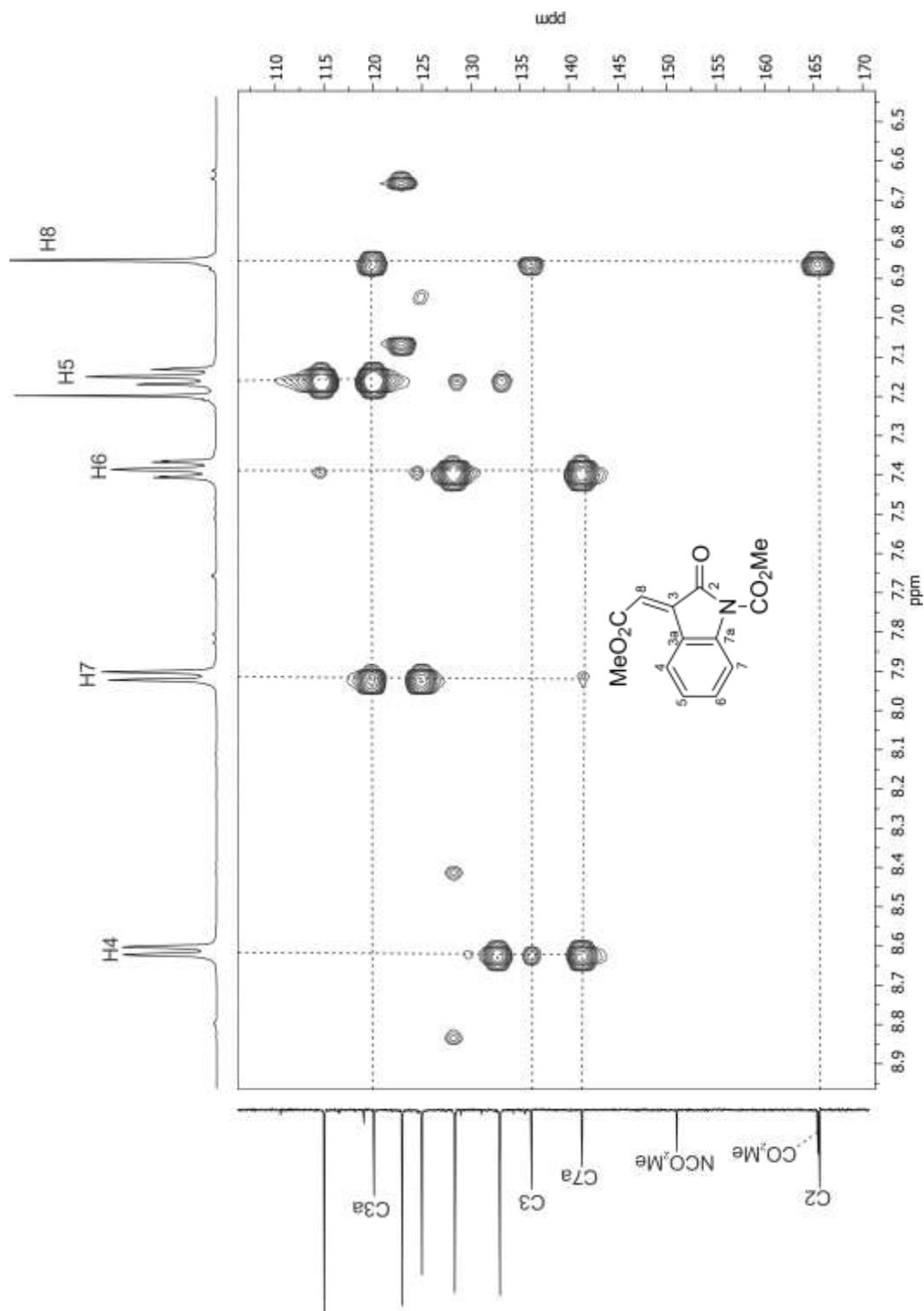


Figura 35. Fragmento del diagrama de correlación HMBC ^1H - ^{13}C de **76** en CDCl_3 a 400 MHz.

El compuesto **101** se asignó mediante la espectroscopía de RMN de ^1H y de ^{13}C , a 400 y 100 MHz en solución de $\text{DMSO-}d_6$, respectivamente, y con diagramas de correlación heteronuclear de $^1\text{H-}^{13}\text{C}$ a un enlace (HSQC) y a dos y tres enlaces (HMBC). En el espectro de RMN de ^1H de **101** (Figura 36) se observó una señal simple ancha en 12.42 ppm asignada al grupo NH y cinco señales con desplazamientos químicos en la región de los protones aromáticos; una señal simple en 8.40 ppm correspondiente a H2, una señal múltiple en 8.15 ppm asignada a H4, una señal múltiple en 7.55 ppm asignada a H7 y las señales sobrepuestas en 7.32-7.25 ppm para los protones H6 y H5. En la región de los desplazamientos químicos de los protones alifáticos se observaron cuatro señales; una señal triple en 4.31 ppm ($J = 6.6$, Hz) asignada a H10, una señal quintuple en 1.69 ppm ($J = 7.1$, Hz) asignada a H11, una señal séxtuple en 1.38 ppm ($J = 7.5$, Hz) asignada a H12 y una señal triple en 0.92 ppm ($J = 7.4$, Hz) asignada a H13.

A partir del espectro de RMN de ^1H ya asignado fue posible asignar las señales de los carbonos protonados en el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 37) con la ayuda del diagrama HSQC (Figura 38), C2 en 138.6 ppm, C6 en 124.3 ppm, C5 en 123.3 ppm, C4 en 121.5 ppm, C7 en 113.2 ppm, C10 en 65.6 ppm, C11 en 30.4 ppm, C12 en 19.2 ppm y C13 en 14.0 ppm.

Las señales para los carbonos cuaternarios se asignaron con la ayuda del diagrama de correlación HMBC (Figura 39), C8 en 179.5 ppm ya que presenta un desplazamiento químico de grupo carbonilo de cetona y correlaciona a tres enlaces con la señal de H2 (8.40 ppm), C9 en 164.1 ppm ya que presenta un desplazamiento químico de grupo carbonilo de éster y correlaciona a tres enlaces con la señal de H10 (4.31 ppm), C7a en 137.1 ppm ya que muestra correlación a tres enlaces con H2 (8.40 ppm), H4 (8.15 ppm) y H6 (7.29 ppm), C3a en 125.8 ppm ya que muestra correlación a tres enlaces con H2 (8.40 ppm), H7 (7.55 ppm)

y H5 (7.26 ppm) y C3 en 112.8 ppm debido a que muestra correlación a dos enlaces con H2 (8.40 ppm).

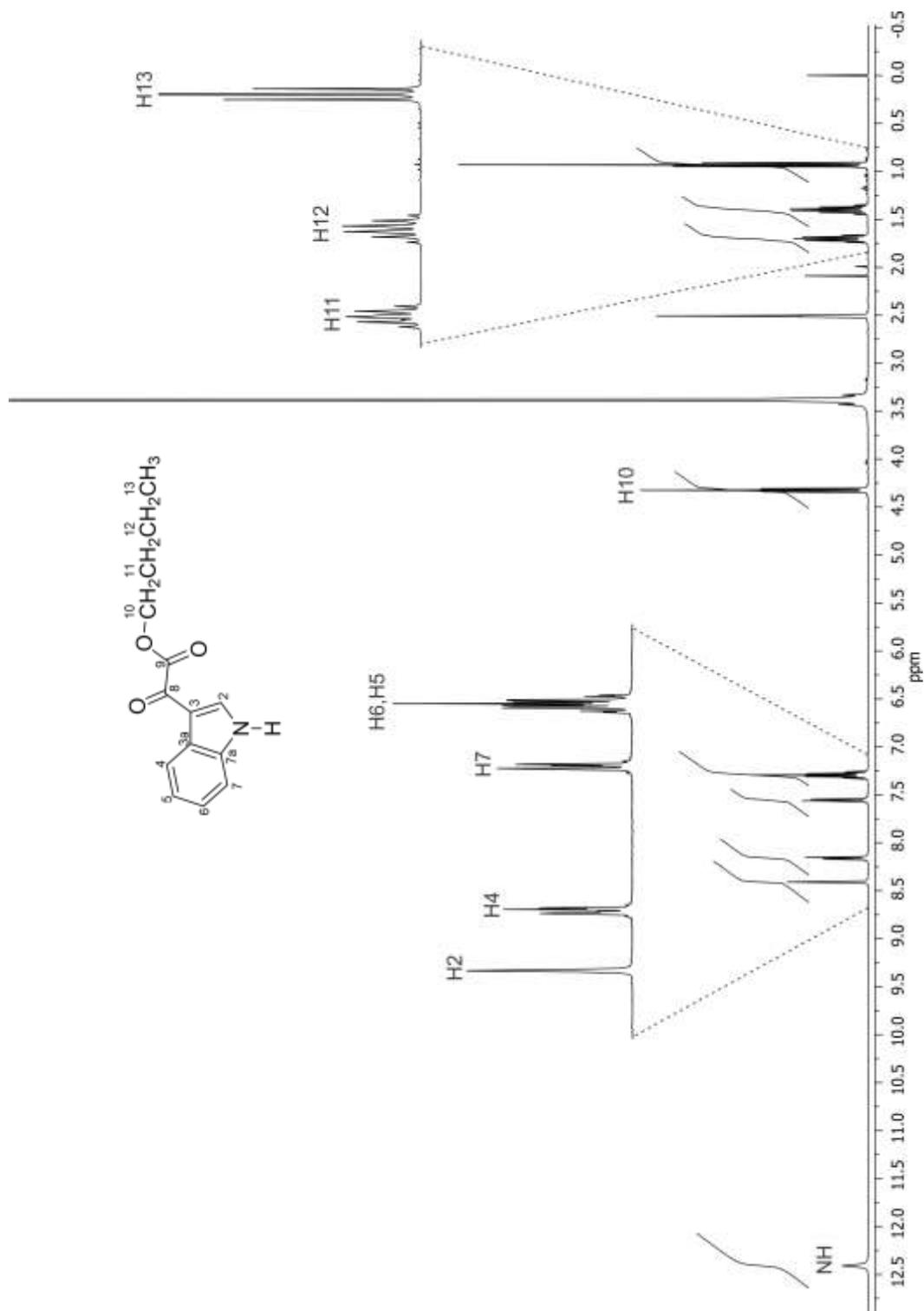


Figura 36. Espectro de RMN de ^1H de **101** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

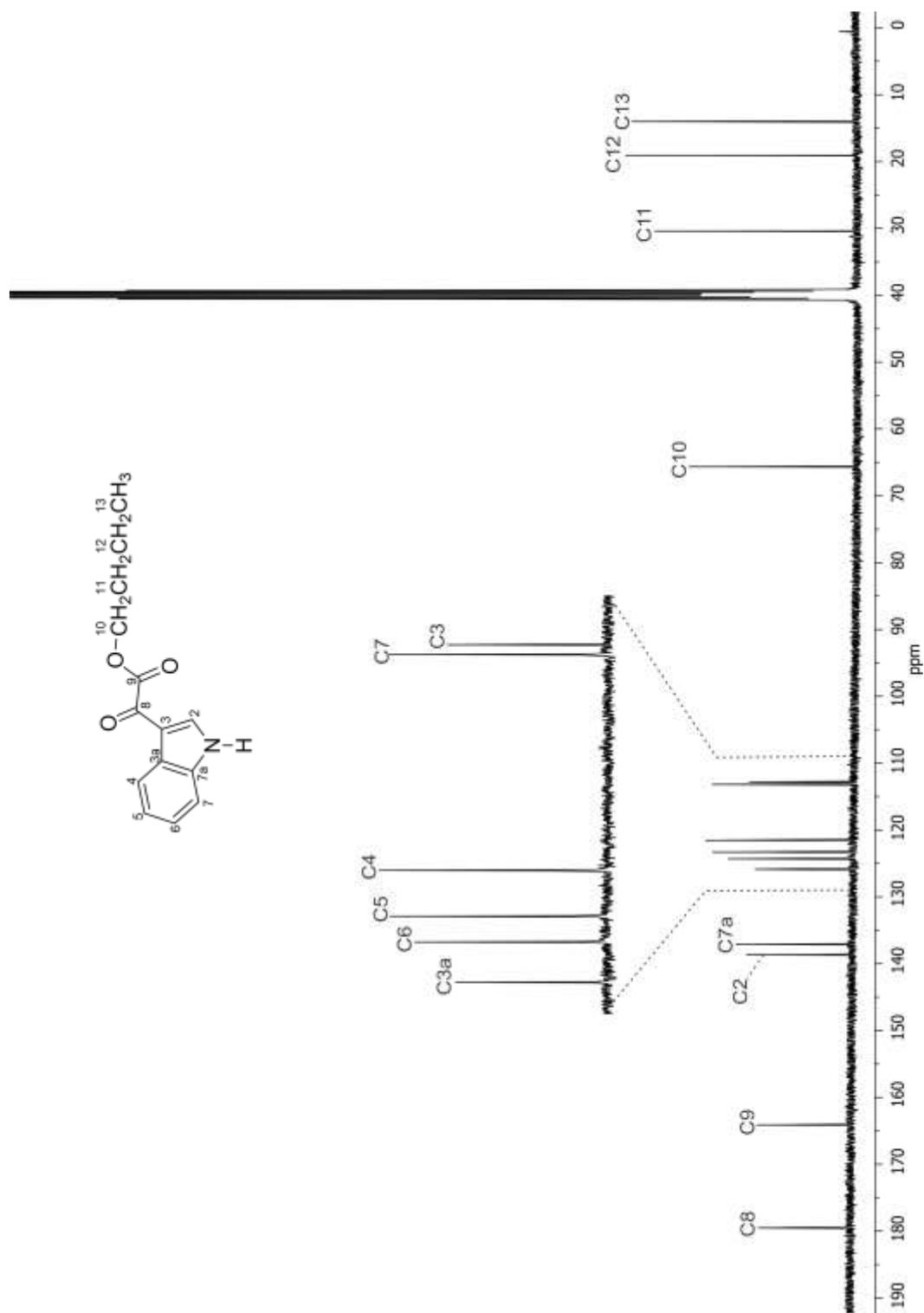


Figura 37. Espectro de RMN de ^{13}C de **101** en $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.

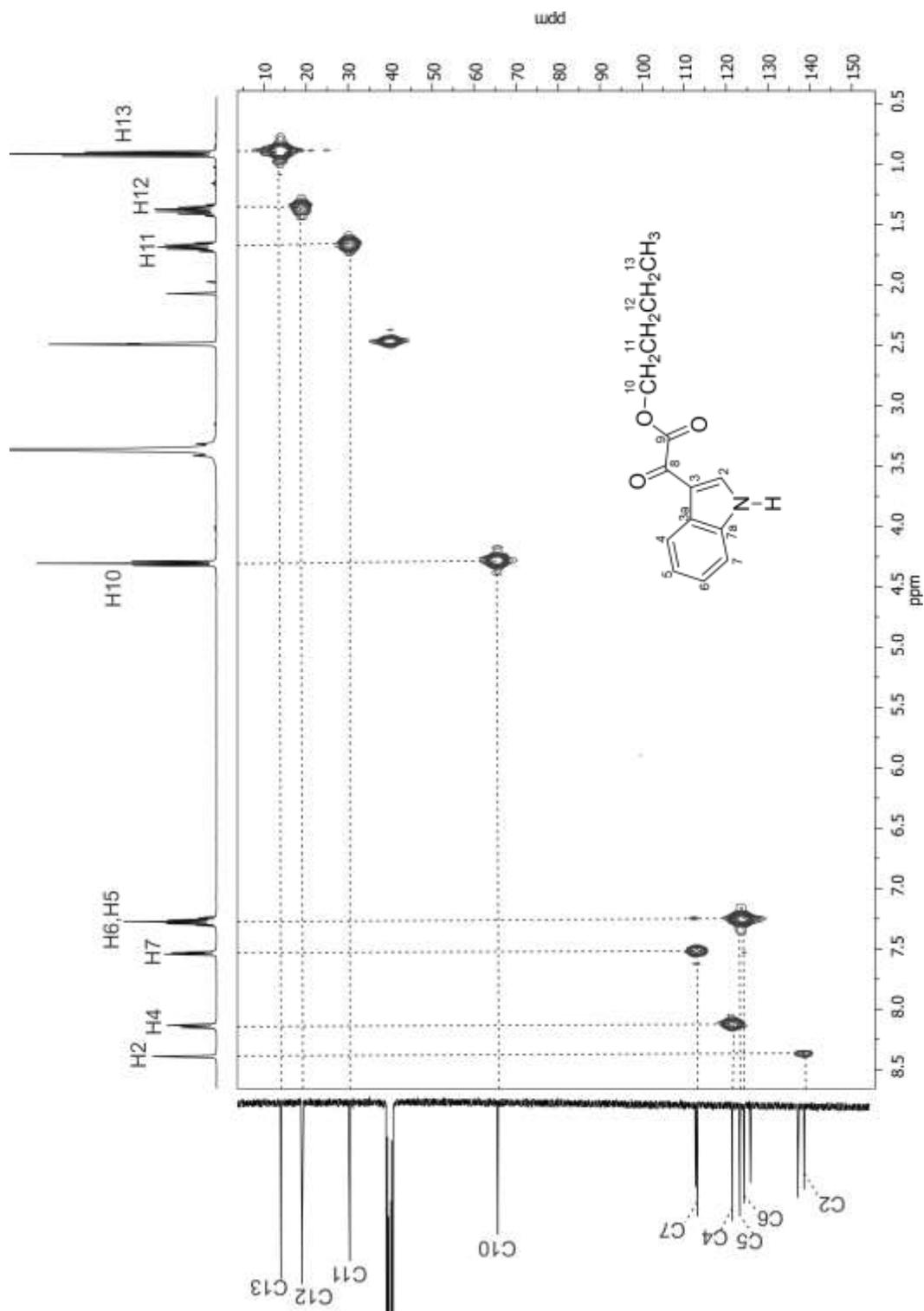


Figura 38. Diagrama de correlación HSQC ¹H-¹³C de **101** en DMSO-*d*₆ a 400 MHz.

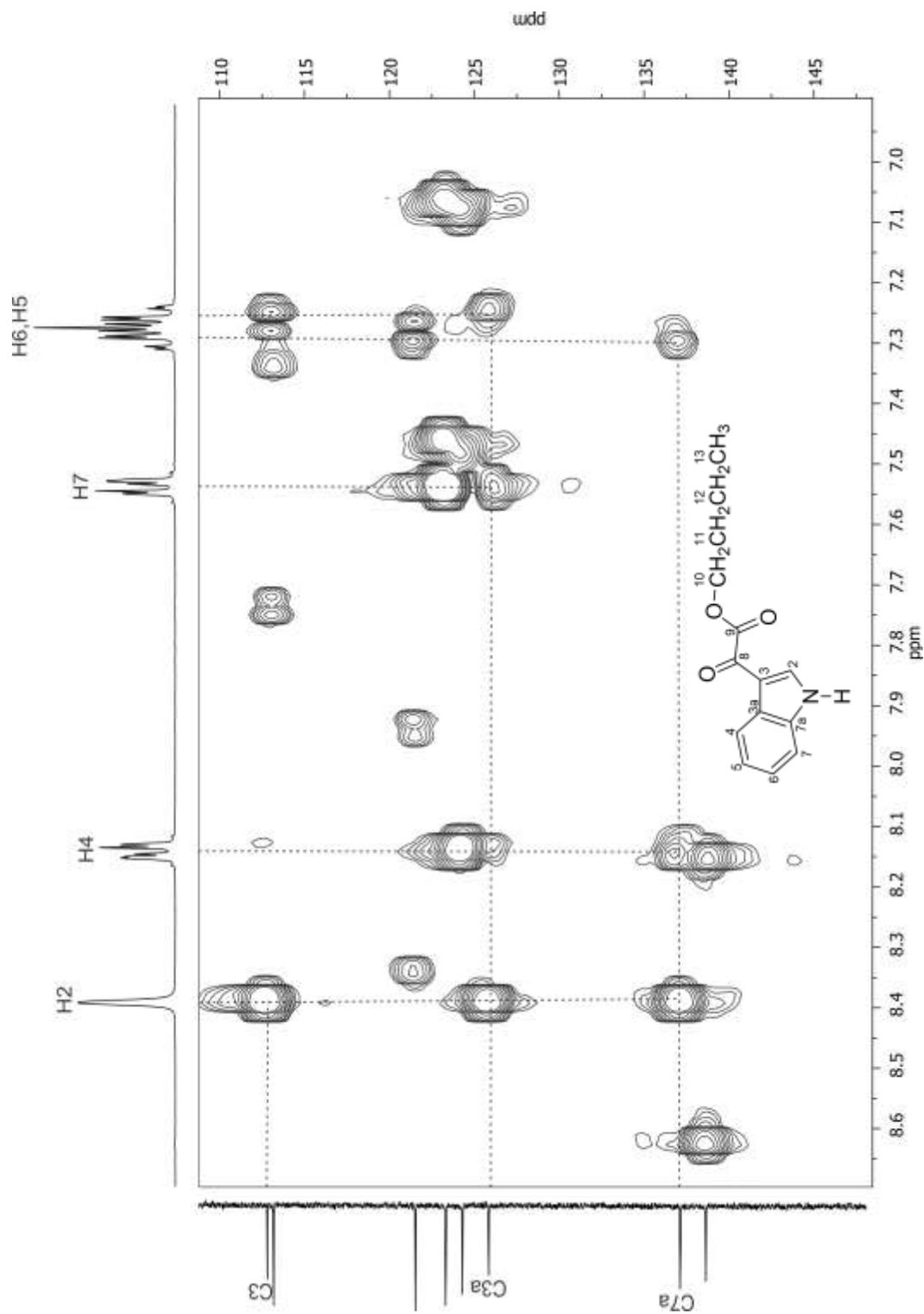


Figura 39. Fragmento del diagrama de correlación HMBC $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ de **101** en $\text{DMSO}-d_6$ a 400 MHz.

6. Conclusiones.

La reacción de oxidación con DMD de los alfa-cianoésteres **21**, **30**, **31**, **34b** y **48b** dió los correspondientes alfa-cetoésteres **1c**, **41**, **18**, **50**, y **1d** de manera eficiente. Debido a que la oxidación del alfa-cianoéster **48c** y **55** generaron respectivamente el ácido picolínico **52** y el ácido 3-clorobenzoico **56** como compuestos principales se concluye que cuando el anillo aromático contiene átomos que originan que tenga naturaleza electroattractora el alfa-cetoéster esperado es muy reactivo en el medio de reacción por lo que se oxida hasta al ácido correspondiente.

La oxidación con DMD del alfa-haloéster **75** dió como resultado el isatilideno **76** en rendimiento cuantitativo. Sin embargo, la oxidación de los alfa-haloésteres **24** y **86** no procedió, recuperándose en ambos casos los materiales de partida.

Se concluye así que los enoles intermediarios para la oxidación de los alfa-cianoésteres se forman más fácilmente que los correspondientes enoles de los alfa-haloésteres.

Se desarrolló una metodología sencilla para poder asignar los espectros de RMN de ^1H de los derivados indólicos sustituidos con un grupo carbonilo en la posición C3. Ésta consiste en la simulación de los espectros de RMN de ^1H con el programa PERCH para poder calcular los desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento en el sistema fuertemente acoplado H4-H7. Posteriormente la diferenciación entre las señales para los protones de H5 y H6 se logra mediante la irradiación de H4.

7. Parte experimental.

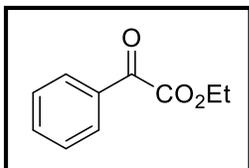
Los compuestos sintetizados en este trabajo fueron purificados a través de columna cromatográfica rápida (flash)⁸⁴ utilizando sílica gel 60 de Merck de 230-400 mallas. La cromatografía analítica de capa delgada se hizo en placas de aluminio con sílica gel 60 F₂₅₄ (0.25 mm de espesor) con un indicador fluorescente. La visualización se llevó a cabo con luz UV (254 nm). Los puntos de fusión se determinaron en un aparato BÜCHI Melting-Point B-540 utilizando tubos capilares abiertos y no están corregidos. Los espectros de IR se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin Elmer 2000 FT-IR. Los espectros de EMIE se determinaron en un espectrómetro Hewlett Packard 5989 A. Los espectros de RMN de ¹H y de ¹³C se obtuvieron a temperatura ambiente en un espectrómetro VARIAN VNMRS 400 MHz a 400 y 100 MHz, respectivamente, empleando CDCl₃ y DMSO-*d*₆. Los desplazamientos químicos se dan en ppm a campo bajo a partir del tetrametilsilano y las constantes de acoplamiento (*J*) en Hz.

Preparación general de los alfa-cianoésteres **21**, **34b**, **48b** y **48c**.

A una solución del haluro de arilo apropiado **33b** (450 mg, 1.77 mmol), **47a** (408 mg, 2.0 mmol), **47b** (589 mg, 3.4 mmol), **47c** (450 mg, 2.2 mmol), en DMSO (5-10 mL), se adicionó cianoacetato de etilo **32** (4.0 mmol), K₂CO₃ (8 mmol) y CuI (0.2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C con agitación constante durante 1 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se enfrió a temperatura ambiente y se trató con una solución de ácido clorhídrico al 10%. Se extrajo con dietil éter (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna eluyendo con hexano:AcOEt (8:1 v/v) para **21** y **34b**, hexano:AcOEt (10:1 v/v) para **48b** y hexano:AcOEt (1:1 v/v) para **48c** obteniendo rendimientos semejantes a los descritos en la literatura.⁵⁴⁻⁵⁸

Procedimiento general para la oxidación de los alfa-cianoésteres 21, 30, 31, 34b, 48b, 48c, 55 y 58.

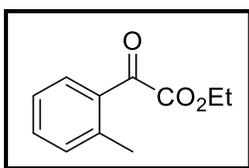
A una solución del alfa-cianoéster apropiado (130 mg, 0.69 mmol para **21**, 300 mg, 1.1 mmol para **30**, 1 g, 5.7 mmol para **31**, 374 mg, 1.56 mmol para **34b**, 90 mg, 0.44 mmol para **48b**, 463 mg, 2.4 mmol para **48c**, 500 mg, 2.38 mmol para **55** y 128 mg, 0.63 mmol para **58**) en acetona (7.5-15 mL) se adicionó NaHCO₃ (3.5 equiv.) disuelto en H₂O (5 mL). Después, se adicionó gota a gota una solución acuosa de oxono (2.5 equiv.) y EDTA-disódico (0.01 equiv.) en H₂O (7.5 mL). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo con agitación constante durante 1.5 h. Posteriormente se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió con AcOEt (50 mL) y se lavó con solución saturada de NaCl (3 x 20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. Los diferentes crudos de reacción se purificaron por cromatografía en columna eluyendo con hexano:AcOEt (4:1 v/v) para **1c** (partiendo de **21**), para **18** (partiendo de **31**) y para **41** (partiendo de **30**), hexano:AcOEt (8:1 v/v) para **1d** y **51** (partiendo de **48b**), para **49** y **50** (partiendo de **34b**), para **59**, **60** y **61** (partiendo de **58**) y hexano:AcOEt (3:1 v/v) para **52** y **53** (partiendo de **48c**). El compuesto **56**, obtenido a partir de **55**, se purificó por cristalización con AcOEt.



Alfa-oxofenilacetato de etilo (1c)

Obtenido a partir de **21** como aceite amarillo (119 mg, 97%).

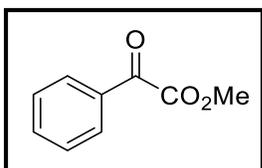
RMN de ¹H, CDCl₃, δ 7.99 (2H, m, H4, H8); 7.65 (1H, tt, *J* = 7.4, 1.3 Hz, H6); 7.50 (2H, m, H5, H7); 4.44 (2H, c, *J* = 7.1 Hz, H9); 1.41 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, H10). **RMN de ¹³C**, CDCl₃, δ 186.4 (C2); 163.8 (C1); 134.9 (C6); 132.4 (C3); 130.0 (C4, C8); 128.8 (C5, C7); 62.3 (C9); 14.1 (C10).



Alfa-oxo-o-tolilacetato de etilo (1d)

Obtenido a partir de **48b** como aceite amarillo (15 mg, 51%).

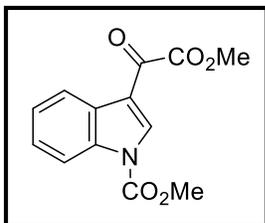
RMN de ¹H, CDCl₃, δ 7.69 (1H, da, *J* = 7.9 Hz, H4); 7.49 (1H, td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, H6); 7.33 (1H, t, *J* = 8.2 Hz, H5); 7.31 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, H7); 4.43 (2H, c, *J* = 7.2 Hz, H10); 2.61 (3H, s, H9); 1.42 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, H11). **RMN de ¹³C**, CDCl₃, δ 188.9 (C2); 164.6 (C1); 141.4 (C8); 133.6 (C6); 132.3 (C7); 132.2 (C4); 131.2 (C3); 125.9 (C5); 62.4 (C10); 21.5 (C9); 14.1 (C11).



Alfa-oxofenilacetato de metilo (18)

Obtenido a partir de **31** como aceite amarillo (722 mg, 77%).

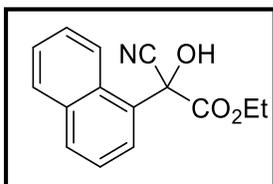
RMN de ¹H, CDCl₃, δ 8.00 (2H, m, H4, H8); 7.65 (1H, tt, *J* = 8.8, 1.4 Hz, H6); 7.50 (2H, m, H5, H7); 3.97 (3H, s, H9). **RMN de ¹³C**, CDCl₃, δ 186.1 (C2); 164.0 (C1); 135.0 (C6); 132.4 (C3); 130.0 (C4, C8); 128.9 (C5, C7); 52.7 (C9).



N-carbomethoxy-3-indolilglioxilato de metilo (41)

Obtenido a partir de **30** como sólido amarillo (214 mg, 74%).

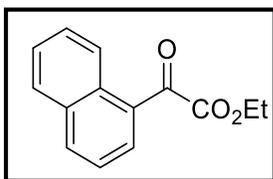
RMN de ^1H , CDCl_3 , δ 8.84 (1H, s, H2); 8.38 (1H, m, H4); 8.19 (1H, m, H7); 7.41 (2H, m, H5, H6); 4.11 (3H, s, CO_2Me); 3.97 (3H, s, NCO_2Me). **RMN de ^{13}C** , CDCl_3 , δ 178.6 (C8); 162.2 (C=O éster); 150.5 (C=O carbamato); 136.7 (C2); 135.2 (C7a); 127.1 (C3a); 126.1 (C5); 125.1 (C6); 122.5 (C4); 116.7 (C3); 115.0 (C7); 54.7 (NCO_2Me); 53.1 (CO_2Me).



Alfa-ciano-alfa-hidroxi-naftalenacetato de etilo (49)

Obtenido a partir de **34b** como aceite ligeramente amarillo

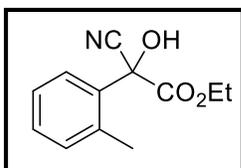
(40 mg, 10%). **RMN de ^1H** , CDCl_3 , δ 8.12 (1H, da, $J = 8.4$ Hz, H4); 8.06 (1H, dd, $J = 7.4, 1.1$ Hz, H10); 7.99 (1H, da, $J = 8.3$ Hz, H8); 7.96 (1H, da, $J = 8.5$ Hz, H7); 7.60 (1H, td, $J = 6.9, 1.6$ Hz, H5); 7.56 (1H, td, $J = 6.9, 1.2$ Hz, H6); 7.55 (1H, dd, $J = 8.3, 7.4$ Hz, H9); 4.28-4.40 (2H, m, H11); 1.20 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, H12). **RMN de ^{13}C** , CDCl_3 , δ 163.3 (C1); 134.3 (C7a); 132.1 (C8); 129.5 (C7); 128.8 (C3a); 127.9 (C3); 127.5 (C5); 126.7 (C10); 126.5 (C6); 124.8 (C9); 123.2 (C4); 115.2 (C13); 65.3 (C11); 61.1 (C2); 13.6 (C12). **EMIE** m/z 238, 210, 201, 182 155.1, 114.9.



Alfa-oxonaftalenacetato de etilo (50)

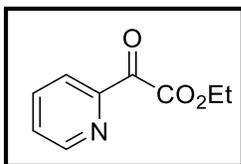
Obtenido a partir de **34b** como aceite amarillo (256 mg, 72%).

RMN de ^1H , CDCl_3 , δ 9.04 (1H, dd, $J = 8.7, 0.8$ Hz H4); 8.12 (1H, da, $J = 8.2$ Hz, H8); 7.98 (1H, dd, $J = 7.3, 1.2$ Hz, H10); 7.92 (1H, da, $J = 8.2$ Hz, H7); 7.69 (1H, td, $J = 7.7, 1.5$ Hz, H5); 7.60 (1H, td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, H6); 7.56 (1H, dd, $J = 8.2, 7.3$ Hz, H9); 4.48 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, H11); 1.44 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, H12). **RMN de ^{13}C** , CDCl_3 , δ 188.7 (C2); 164.3 (C1); 135.8 (C8); 133.9 (C10); 133.9 (C7a); 130.9 (C3a); 129.2 (C5); 128.7 (C7); 128.1 (C3); 127.0 (C6); 125.6 (C4); 124.2 (C9); 62.4 (C11); 14.1 (C12).



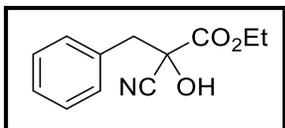
Alfa-ciano-alfa-hidroxitolilacetato de etilo (51)

Obtenido a partir de **48b** (en trazas) como aceite ligeramente amarillo. **RMN de ^1H** , CDCl_3 , δ 7.73 (1H, dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, H4); 7.38 (1H, td, $J = 7.5, 1.4$ Hz, H5); 7.31 (1H, tdc, $J = 7.6, 1.6, 0.5$ Hz, H6); 7.26 (1H, ddc, $J = 7.0, 1.2, 0.6$ Hz, H7); 4.35-4.47 (2H, m, H10); 2.44 (3H, s, H9); 1.34 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, H11). **RMN de ^{13}C** , CDCl_3 , δ 163.5 (C1), 136.5 (C8), 132.6, 130.8, 130.5, 127.5, 126.7 (C3-C7), 115.1 (C2), 65.3 (C10), 60.4 (C2), 20.0 (C9) y 13.8 (C11).



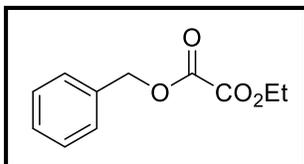
Alfa-oxopiridinacetato de etilo (53)

Obtenido a partir de **48c** como aceite amarillo (85 mg, 20%). **RMN de ^1H** , CDCl_3 , δ 8.76 (1H, ddd, $J = 4.8, 1.7, 0.9$ Hz, H7); 8.12 (1H, dt, $J = 7.8, 1.1$ Hz, H4); 7.92 (1H, td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, H5); 7.56 (1H, ddd, $J = 7.6, 4.7, 1.3$ Hz, H6); 4.49 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, H8); 1.42 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, H9). **RMN de ^{13}C** , CDCl_3 , δ 187.7 (C2); 165.3 (C1); 150.2 (C3); 149.8 (C7); 137.3 (C5); 128.3 (C6); 123.4 (C4); 62.20 (C8); 14.07 (C9).



Alfa-ciano-alfa-hidroxi-3-fenilpropanoato de etilo (59)

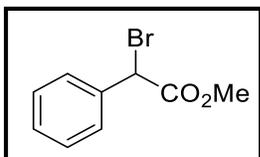
Usando el procedimiento descrito para la oxidación con DMD en acetona de los alfa-cianoésteres, **59** se obtuvo a partir de **58** como aceite ligeramente amarillo (54 mg, 39%). **RMN de ^1H** , CDCl_3 , δ 7.36 (5H, m, H5-H9); 4.23-4.36 (2H, m, H10); 3.62 y 3.48 (2H, AB, $J = 13.8$ Hz, H3); 1.27 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, H11). **RMN de ^{13}C** , CDCl_3 , δ 163.8 (C1); 131.7 (C4); 130.5 (C5, C9); 128.9 (C6, C8); 128.8 (C7); 115.1 (C12); 64.5 (C10); 57.5 (C2); 45.8 (C3); 13.8 (C11). **EMIE** m/z (intensidad relativa) 202 (50), 174 (36), 156 (41), 130 (27), 102 (25), 91 (100), 65 (9).



Benciloxalato de etilo (60)

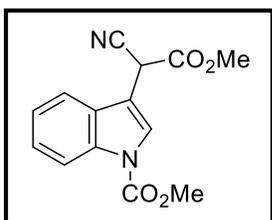
Usando el procedimiento descrito para la oxidación con DMD en acetona de los alfa-cianoésteres, **60** se obtuvo a partir de **58** como aceite ligeramente amarillo (5 mg, 4%).

RMN de ^1H , CDCl_3 , δ 7.39 (5H, m, H5-H9); 5.29 (2H, s, H3); 4.33 (2H, c, $J = 7.2$ Hz, H10); 1.35 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, H11). **RMN de ^{13}C** , CDCl_3 , δ 157.7 (C1); 157.6 (C2); 134.2 (C4); 128.8 (C7); 128.7 (C5, C9); 128.6 (C6, C8); 68.5 (C3); 63.2 (C10); 13.9 (C11).



Alfa-bromofenilacetato de etilo (24)

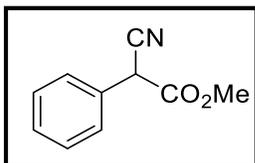
A una solución del fenilacetato de metilo (**23**) (4.5 mL, 3 mmol) en AcOEt (6 mL) se adicionó NaBrO_3 (1.35 g, 9 mmol) en H_2O (5 mL). Posteriormente se adicionó NaHSO_3 (930 mg, 9 mmol) en H_2O (9 mL) durante un periodo de 15 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se extrajo dos veces con dietil éter (50 mL). La fase orgánica se lavó con solución de Na_2SO_3 (3 x 20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna eluyendo con hexano:AcOEt (10:1 v/v), para obtener a **24** como aceite color amarillo en rendimiento cuantitativo.



Preparación del N-carbometoxi-3-indolilcianoacetato de metilo (30)

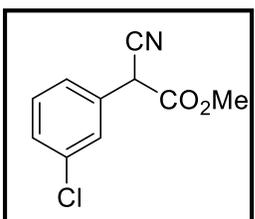
A una solución del indol **29a** (500 mg, 3.25 mmol) en CO_3Me_2 (7.5 mL) se adicionó Na (85 mg). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo con agitación constante durante 15 min, se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se trató con una solución de 1 mL de ácido acético en H_2O (5 mL), se extrajo con AcOEt (50 mL), se lavó con solución saturada de NaCl (3 x 20

mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para obtener de manera pura el compuesto **30** como un sólido amarillo (751 mg, 85% de rendimiento).



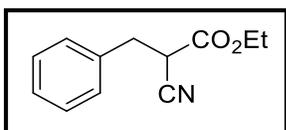
Preparación del alfa-cianofenilacetato de metilo (**31**)

A una solución de cianuro de bencilo (**29b**) (500 mg, 4.26 mmol) en Et₂O anhidro (10 mL) se adicionó NaH (666 mg) y CO₃Me₂ (3.33 mL). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo con agitación constante durante 4 h. Posteriormente, se adicionó AcOEt (20 mL) y se colocó en un baño de hielo para adicionar solución saturada de NH₄Cl (40 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo con AcOEt (2 x 40 mL). Las fases orgánicas se juntaron y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna eluyendo con hexano:AcOEt (4:1 v/v). El compuesto **31** se obtuvo como aceite amarillo (800 mg) en rendimiento cuantitativo.



Alfa-ciano-3-clorofenilacetato de metilo (**55**)

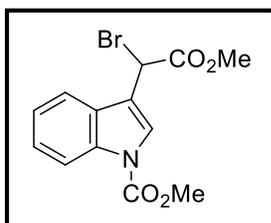
Usando el procedimiento descrito para la obtención de **31**, **55** se obtuvo a partir de **54** como aceite rojo (800 mg) en rendimiento cuantitativo.



Alfa-ciano-3-fenilpropanoato de etilo (**58**)

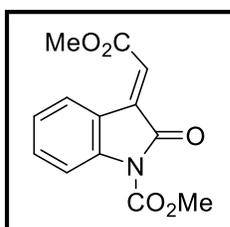
A una solución de cianoacetato de etilo (**32**) (1.181 g, 10 mmol) en EtOH al 95% (10 mL) se adicionó benzaldehído (**57**) (1.62 g, 10 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 73 °C con agitación constante durante 6 h. Posteriormente se adicionó EtOH (20 mL) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C para adicionar NaBH₄ (189 mg, 5 mmol) con agitación constante durante 15 min. Después se adicionó H₂O (50 mL) y una solución de

HCl 1.0 M hasta consumir todo el hidruro. La mezcla se extrajo con AcOEt (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna eluyendo con hexano:AcOEt (8:1 v/v) para obtener a **58** como un aceite incoloro (330 mg, 40% de rendimiento).



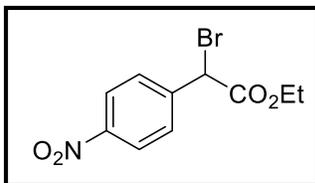
Preparación del *N*-carbometoxi-3-indolilbromoacetato de metilo (**75**)

A una solución del indol **74** (500 mg, 2.02 mmol) en CCl₄ seco (15 mL), se adicionó NBS (475 mg, 2.2 equiv.) y AIBN (8 mg, 0.04 equiv.). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo con agitación constante durante 2 h bajo atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se extrajo con AcOEt (50 mL) y se lavó con solución saturada de NaCl (3 x 20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto **75** como un aceite amarillo (653 mg) en rendimiento cuantitativo.



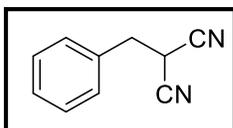
N-carbometoxi-3-isatilidenacetato de metilo (**76**)

Obtenido a partir de **75** como sólido amarillo (350 mg, 98%).
RMN de ¹H, CDCl₃, δ 8.69 (1H, d, *J* = 7.7 Hz, H4); 7.99 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, H7); 7.47 (1H, td, *J* = 7.9, 1.2 Hz, H6); 7.24 (1H, td, *J* = 7.7, 1.0 Hz, H5); 6.94 (1H, s, H8); 4.04 (3H, s, NCO₂Me); 3.89 (3H, s, CO₂Me). **RMN de ¹³C**, CDCl₃, δ 165.6 (C2); 165.4 (C=O éster); 151.0 (C=O carbamato); 141.3 (C7a); 136.2 (C3); 132.9 (C6); 128.3 (C4); 125.0 (C5); 123.0 (C8); 120.1 (C3a); 115.0 (C7); 54.1 (NCO₂Me); 52.3 (CO₂Me). **EMIE** m/z (intensidad relativa) 261 (100), 230 (15), 217 (21), 202 (30), 186 (34), 172 (21), 158 (76), 130 (48), 115 (18), 103 (10), 89 (16).



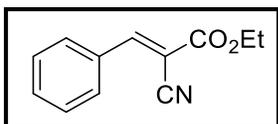
Alfa-bromo-*p*-nitrofenilacetato de etilo (**86**)

Usando el procedimiento descrito para la obtención de **75**, **86** se obtuvo a partir de **85** como aceite amarillo (330 mg, 48% de rendimiento).



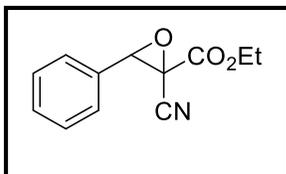
Malononitrilo de bencilo (**88**)

A una solución de malononitrilo (**87**) (667 mg, 10 mmol) en EtOH al 95% (10 mL) se adicionó benzaldehído (**57**) (1.07 g, 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Posteriormente se adicionó EtOH (20 mL) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C para adicionar NaBH₄ (189 mg, 5 mmol) con agitación constante durante 15 min. Después se adicionó H₂O (50 mL) y una solución de HCl 1.0 M hasta consumir todo el hidruro. Se continuó adicionando agua fría hasta lograr la precipitación completa de **88** y se filtró, obteniéndose como sólido blanco cristalino (1.27 g, 81% de rendimiento).



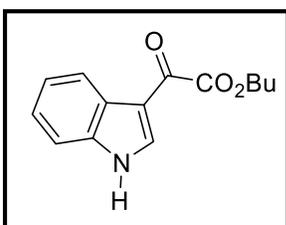
Preparación del 2-ciano-3-fenilacrilato de etilo (**95**)

Usando una trampa de Dean Stark inversa, a una solución de cianoacetato de etilo (**32**) (1.13 g, 10 mmol) y benzaldehído (**57**) (1.06 g, 10 mmol) en tolueno (50 mL) con agitación constante, bajo reflujo se agregó acetato de amonio (2.3 g, 30 mmol) en 3 porciones, una porción cada 2 h. Una vez concluida la adición la mezcla de reacción se mantuvo bajo reflujo con agitación constante durante 24 h. Posteriormente se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se extrajo con AcOEt (50 mL), se lavó con H₂O destilada (3 x 100 mL) y con solución saturada de NaCl (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto **75** como un sólido amarillo (1.82 g) en rendimiento cuantitativo.



2-Ciano-3-feniloxirano-2-carboxilato de etilo (96)

Usando el procedimiento descrito para la oxidación con DMD de los alfa-cetoésteres, **96** se obtuvo a partir de **95** como un aceite ligeramente amarillo 114 mg con el 96% de rendimiento. **RMN de ¹H**, CDCl₃, δ 7.45 (5H, m, H5-H9); 4.52 (1H, s, H3); 4.30-4.47 (2H, m, H10); 1.39 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, H11). **RMN de ¹³C**, CDCl₃, δ 162.7 (C1); 130.4 (C7); 129.8 (C4); 128.8 (C6, C8); 126.8 (C5, C9); 112.9 (C12); 64.5 (C3); 64.2 (C10); 53.3 (C2); 13.9 (C11). **EMIE** m/z (intensidad relativa) 218 (16), 172 (13), 143 (41), 135 (100), 116 (32), 107 (98), 89 (81), 77 (25), 63 (21), 51 (13), 39 (8).



1H-3-indolilglioxilato de butilo (101)

A una solución del indol **42** (30 mg, 0.13 mmol) en butanol (5 mL) se adicionó LiBr (13.5 mg, 0.16 mmol) y *t*-BuNH₂ (170.4 mg, 2.3 mmol). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo con agitación constante durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se extrajo con AcOEt (50 mL), se lavó con solución saturada de NH₄Cl (3 x 20 mL), con solución saturada de NaCl (3 x 20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto **101** (37.8 mg, 99%). **RMN de ¹H**, DMSO-*d*₆, δ 12.42 (1H, sa, NH); 8.40 (1H, s, H2); 8.15 (1H, m, H4); 7.55 (1H, m, H7); 7.32-7.25 (2H, m, H6, H5); 4.31 (2H, t, *J* = 6.6 Hz, H10); 1.69 (2H, q, *J* = 7.1 Hz, H11); 1.38 (2H, sex, *J* = 7.5 Hz, H12); 0.92 (3H, t, *J* = 7.4 Hz, H13). **RMN de ¹³C**, DMSO-*d*₆, δ 179.5 (C8); 164.1 (C9); 138.6 (C2); 137.1 (C7a); 125.8 (C3a); 124.3 (C6); 123.3 (C5); 121.5 (C4); 113.2 (C7); 112.8 (C3); 65.6 (C10); 30.4 (C11); 19.2 (C12); 14.0 (C13). **EMIE** m/z (intensidad relativa) 246 (4), 144 (100), 116 (16), 89 (8).

8. Referencias.

1. Tringali C. en *Bioactive Compounds from Natural Sources. Isolation, characterisation and biological properties*. 1 ed, TAYLOR & FRANCIS, e-Library Italia, **2004**.
2. Xiao Y., Xia Y., Rong C., Huang H., Mao L., Fu Z., Yu N. y Yin D., *Catal. Commun.*, **2013**, 37 109-113.
3. Stergiou A., Bariotaki A., Kalaitzakis D. y Smonou I., *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 7268-7273.
4. Han W., Hu Z., Jiang X. y Decicco C.P., *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, **2000**, 10, 711-713.
5. Li Z., Patil G. S., Golubski Z. E., Hori H., Tehrani K., Foreman J. E., Eveleth D. D., Bartus R. T. y Powers J. C., *J. Med. Chem.*, **1993**, 36, 3472-3480.
6. Angelastro M. R., Mehdi S., Burkhardt J. P., Peet N. P. y Bey P., *J. Med. Chem.*, **1990**, 33, 11-13.
7. Otto H.-H. y Schirmeister T., *Chem. Rev.*, **1977**, 97, 133-171.
8. Katritzky A. R., Wang Z. y Wells A. P., *Org. Prep. and Proced. INT.*, **1995**, 4, 457-462.
9. Nimitz S. J. y Mosher S. H., *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 211-213.
10. Cooper J. L. A., Ginos Z. J. y Meister A., *Chem. Rev.*, **1983**, 83, 321-358.
11. Nakamura K., Inoue K., Ushio K., Oka S. y Ohno A., *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 2589-2593.
12. Grison C., Coutrot F. y Coutrot P., *Tetrahedron*, **2002**, 58, 2735-2741.
13. Fennie W. M., DiMauro F. E., O'Brien M. E., Annamalai V. y Kozlowski C. M., *Tetrahedron*, **2005**, 61, 6249-6265.
14. Harb W., Ruiz-López M. F., Coutrot F., Grison C. y Coutrot P., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 6996-7008.
15. Harvey A. J. y Abell A. D., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, 11, 2441-2444.
16. Harvey A. J. y Abell A. D., *Tetrahedron.*, **2000**, 56, 9763-9771.

17. Ihmels H., Maggini M., Prato M. y Scorrano G., *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 6215-6218.
18. Chen Z., Guan Z., Li M., Yang Q. y Li C., *Angew. Chem. Int.*, **2011**, 50, 4913-4917.
19. Johannes E., Horbert R., Schlosser J., Schmidt D. y Peifer C., *Tetrahedron Lett.*, **2013**, 54, 4067-4072.
20. Dong Z., Feng J., Cao W., Liu X., Lin L. y Feng X., *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 3433-3436.
21. Aikawa K., Honda K., Mimura S. y Mikami K., *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 6682-6686.
22. Solomons T.W. G., *Química Orgánica*, 3 ed, Limusa Wiley, México, **2004**.
23. Patricio Quiroga M., *Tesis de licenciatura "Oxidación de α -cianoésteres y α -alcoxicarbonilésteres con dimetildioxirano"*. Centro de Investigaciones Químicas de la U.A.E.H. Mineral de la Reforma, Hidalgo (2005).
24. Córdova-Guerrero I., San Andrés L., Leal-Orozco E. A., Padrón M. J., Cornejo-Bravo M. J. y León F., *Tetrahedron Lett.*, **2013**, 54, 4479-4482.
25. Winkeljohn R. W., Vásquez C. P., Streckowski L. y Baumstark L. A., *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 8295-8297.
26. Ferrer M., Gibert M., Sánchez-Baeza F. y Messeguer A., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 3585-3586.
27. Adam W., Jeko J., Lévai A., Nemes C., Patonay T. y Sebok P., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 3669-3672.
28. Mikula H., Svatunek D., Lumpi D., Glöcklhofer F., Hametner C. y Fröhlich J., *Org. Process Res. Dev.*, **2013**, 17, 313-316.
29. Murray W. R., *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 1187-1201.
30. Murray W. R. y Jeyaraman R., *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 2847-2853.
31. Murray W. R., Jeyaraman R. y Mohan L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 2470-2472.
32. Murray W. R. y Singh M., *Org. Synth.*, **1997**, 74, 91.
33. Freccero M., Gandolfi R., Sarzi-Amade M. y Rastelli A., *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 811-823.

34. Zeller K-P., Kowallik M. y Haiss P., *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, 3, 2310-2318.
35. Adam W., Curci R. y Edwards J. O., *Acc. Chem. Res.*, **1989**, 22, 205-211.
36. Adam W. y Prechtel F., *Chem. Ber.*, **1991**, 124, 2369-2372.
37. Adam W. y Smerz A. K., *Tetrahedron.*, **1996**, 52, 5799-5804.
38. Mello R., González-Núñez M. E. y Asensio G., *Synlett*, **2007**, 47-50.
39. Shustov G. V. y Rauk A., *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 5413-5422.
40. Adam W., Yuk-Yee C., Cremer D., Gauss J., Scheutzow D. y Schindler M., *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 2800-2803.
41. D'Accolti L., Fusco C., Annese C., Rella M. R., Turteltaub J. S., Williard P. G. y Curci R., *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 8510-8513.
42. Schobert R., Siegfried S., Weingärtner J. y Nieuwenhuyzen M., *J. Chem. Perkin Trans. 1*, **2001**, 2009-2011.
43. Suárez-Castillo O. R., Sánchez-Zavala M., Meléndez-Rodríguez M., Castelán-Duarte L. E., Morales-Ríos M. S. y Joseph-Nathan P., *Tetrahedron*, **2006**, 62, 3040-3051.
44. Kumar A. S. y Sekar G., *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 7235-7237.
45. Su Y., Zahang L. y Jiao N., *Org. Lett.*, **2011**, 13, 2168-2171.
46. Tada N., Shomura M., Nakayama H., Miura T. y Itoh A., *Synlett.*, **2010**, 1979-1983.
47. Kozlowski C. M., DiVirgilio S. E., Malolanarasimhan K. y Mulrooney A. C., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, 16, 3599-3605.
48. Moriyama K., Takemura M. y Togo H., *Org. Lett.*, **2012**, 14, 2414-2417.
49. Man-Kin W., Chun-Wing Y., Wai-Hung y Yang D., *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 3606-3609.
50. Meyer E., Joussef A., Gallardo H. y de Souza L., *Synthetic Commun.*, **2004**, 34, 783-793.
51. Prager R. H. y Schafer K., *Aust. J. Chem.*, **1997**, 50, 813-823.
52. Kikuchi D., Sakaguchi S. y Ishii Y., *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 6023-6026.
53. Morales-Ríos M. S. y Joseph-Nathan P., *Magn. Reson. Chem.*, **1987**, 25, 911-918.

54. Wang X., Guram A., Bunel E., Guo-Quiang C., Allen J. R. y Faul M. M., *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 1643-1645.
55. Okuro K., Furuune M., Miura M. y Nomura M., *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 7606-7607.
56. Beare N. A. y Hartwig J. F., *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 541-555.
57. Stauffer S. R., Beare N. A., Stambuli J. P. y Hartwig J. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 4641-4642.
58. Culkin D. A. y Hartwig J. F., *Acc. Chem. Res.*, **2003**, 36, 234-245.
59. Tayyari F., Wood D. E., Fanwick P. E. y Sammelson R. E., *Synthesis*, **2008**, 279-285.
60. Park E. J., Lee S. y Chang S., *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 2760-2762.
61. Gregory H. J. R., *Chem. Rev.*, **1999**, 99, 3649-3682.
62. Takeuchi Y., Itoh N., Satoh T., Koizumi T. y Yamaguchi K., *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 1812-1820.
63. Li F., Widyan K., Wingstrand E. y Moberg C., *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 3917-3922.
64. Babler H. J., Marcuccilli J. C. y Oblong E. J., *Synthetic Commun.*, **1990**, 12, 1831-1836.
65. De Ita Gutiérrez S. L., *Tesis de Maestría "Estudio por RMN y cálculos de TFD de indolilglioxilamidas, indolilglioxiésteres y 3-carboindoles"*. Centro de Investigaciones Químicas de la U.A.E.H. Mineral de la Reforma, Hidalgo (2010).
66. Wang M., Xu L., Gao M., Miller D. K., Sledge W. G. y Zheng Q-H., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, 21, 1649-1653.
67. Mansell D., Brandt S. D., Nasima S., Turvey N., Alder J. F., Freeman S. y Schwalbe C. H., *Spectrosc. Lett.*, **2009**, 42, 156-166.
68. Uchiyama N., Kawamura M., Kikura-Hanajiri R. y Goda Y., *Forensic Toxicol.*, **2012**, 30, 114-125.
69. Bao B., Zhang P., Lee Y., Hong J., Lee C. O. y Jung J. H., *Mar. Drugs*, **2007**, 5, 31-39.
70. Tanimori S., Ura H. y Kirihata M., *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 3977-3980.

71. Stefani H. A., Vasconcelos S. N. S., Souza B. F., Manarin F. y Zukerman-Schpector J., *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*, 5821-5825.
72. Suárez-Castillo O. R., Contreras-Martínez M. A., Beiza-Granados L., Meléndez-Rodríguez M., Villagómez-Ibarra J. M., Torres-Valencia J. M., Morales-Ríos M. S. y Joseph-Nathan P., *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 8809-8820.
73. Morales-Ríos M. S., Espiñeira J. y Joseph-Nathan P., *Magn. Reson. Chem.*, **1987**, *25*, 377-395.
74. Crisp G. T. y Jiang Y. L., *ARKIVOC*, **2001**, *vii*, 77-87.
75. Rothchild, *Spectrosc*, **2005**, *38*, 521-537.
76. Chang G., Guida W. C. y Still W. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 4379-4386.
77. Hehre W. J., Radom L., Schleyer P. V. R. y Pople J. A. en *Ab Initio Molecular Orbital Theory*; Wiley: New York, 1986.
78. Halgren T. A., *J. Comput. Chem.*, **1996**, *17*, 490-519.
79. Halgren T. A., *J. Comput. Chem.*, **1996**, *17*, 520-552.
80. Halgren T. Z., *J. Comput. Chem.*, **1996**, *17*, 553-586.
81. Halgren T. A. y Nachbar R. B., *J. Comput. Chem.*, **1996**, *17*, 587-615.
82. Halgren T. A., *J. Comput. Chem.*, **1996**, *17*, 616-641.
83. Tal como está implementado en el paquete informático Spartan08, Windows v 1.2.0; Wavefunction Inc.: Irvine, CA, USA, 2009.
84. Still W. C., Kahn M. y Mitra A., *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 2923-2925.

9. Apéndice

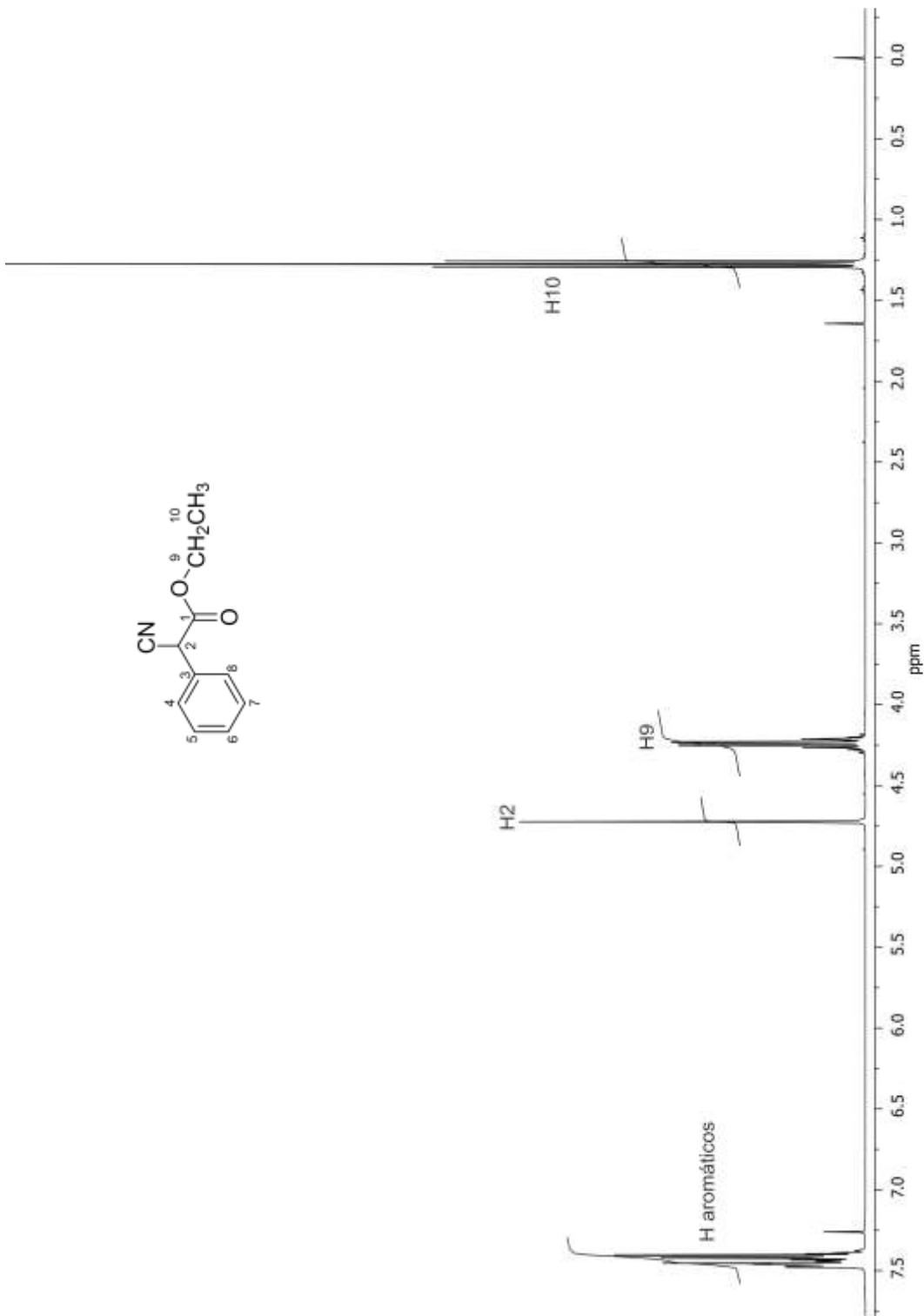


Figura 40. Espectro de RMN de ^1H de **21** en CDCl_3 a 400 MHz.

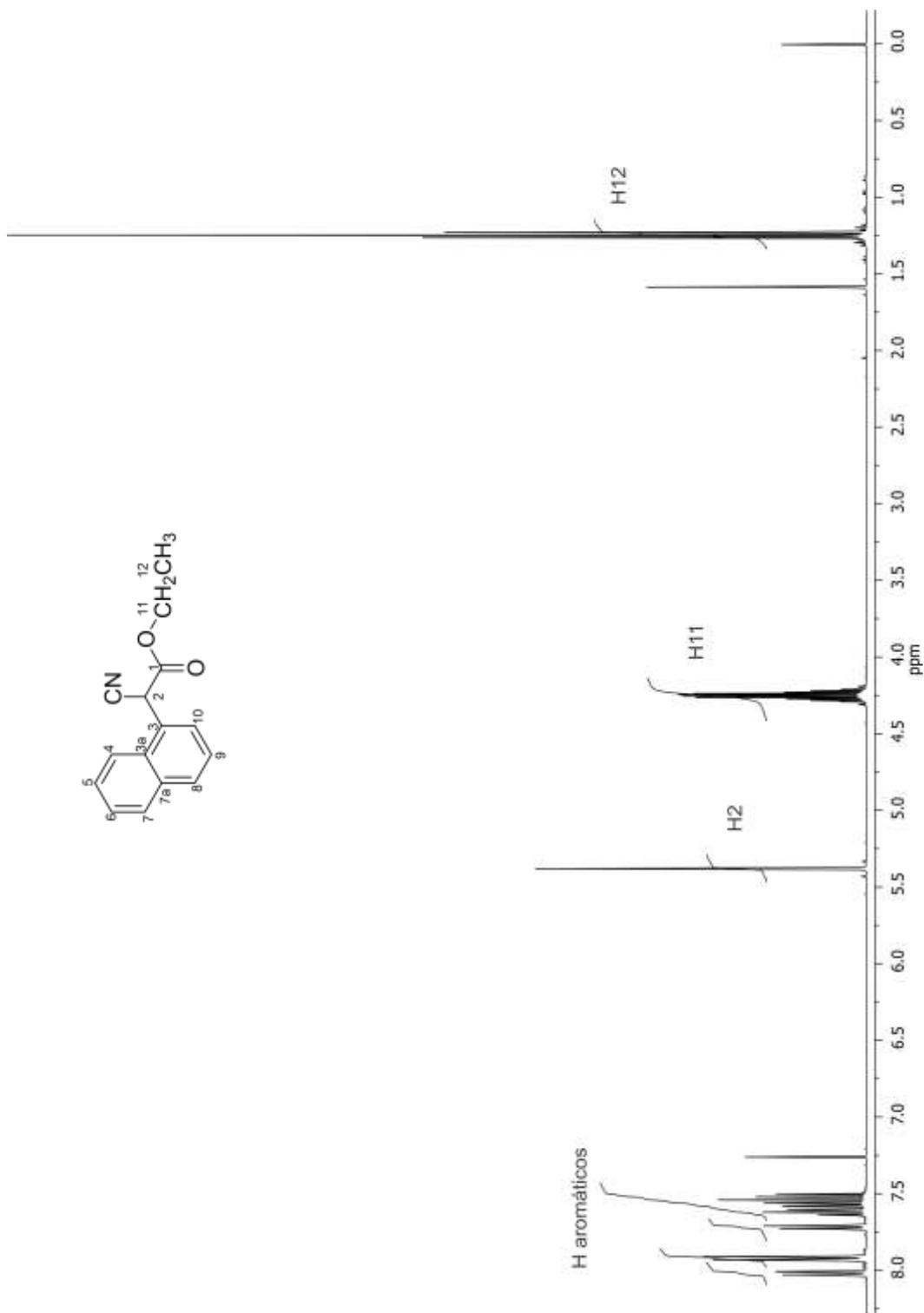


Figura 41. Espectro de RMN de ¹H de **34b** en CDCl₃ a 400 MHz.

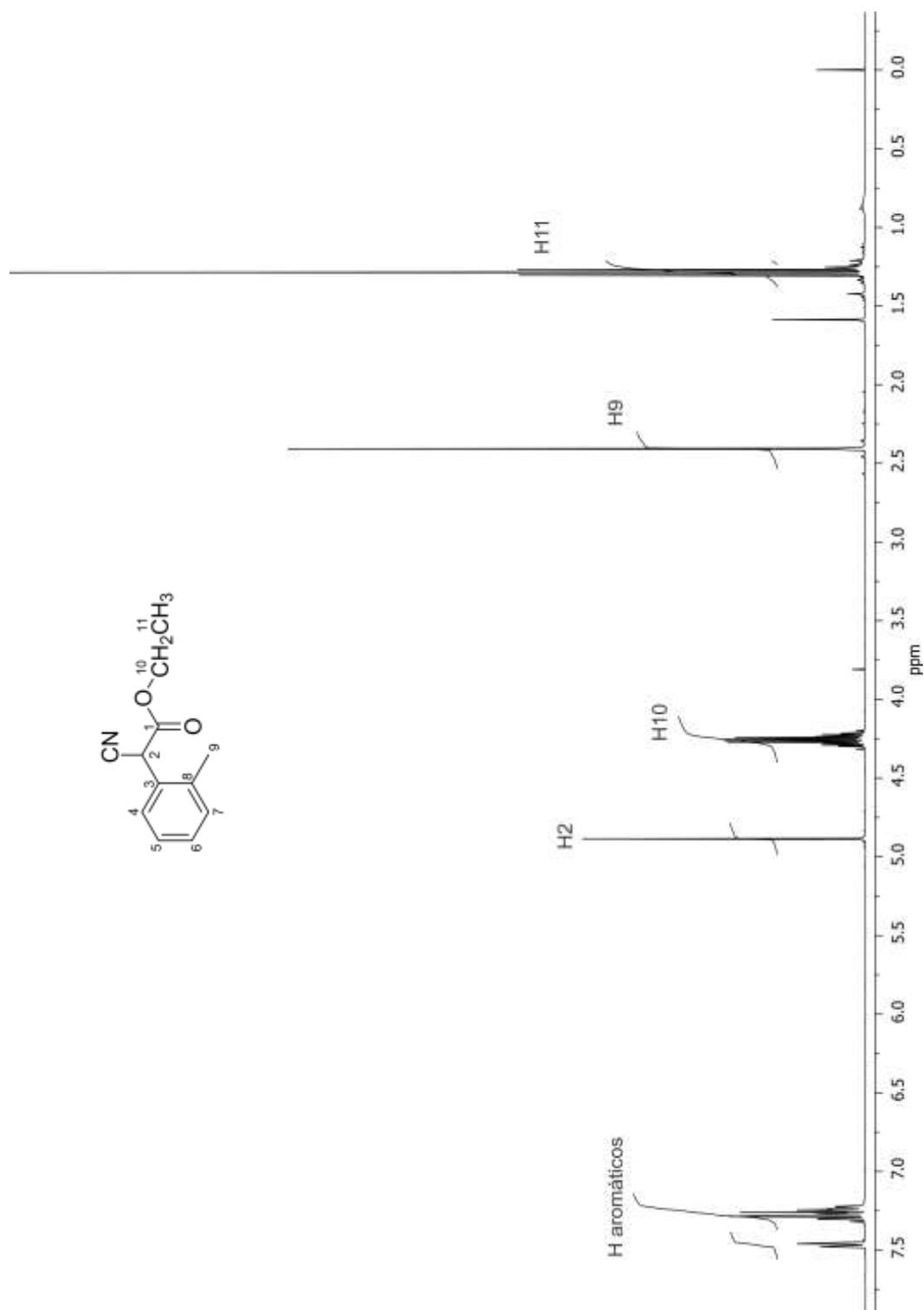


Figura 42. Espectro de RMN de ^1H de **48b** en CDCl_3 a 400 MHz.

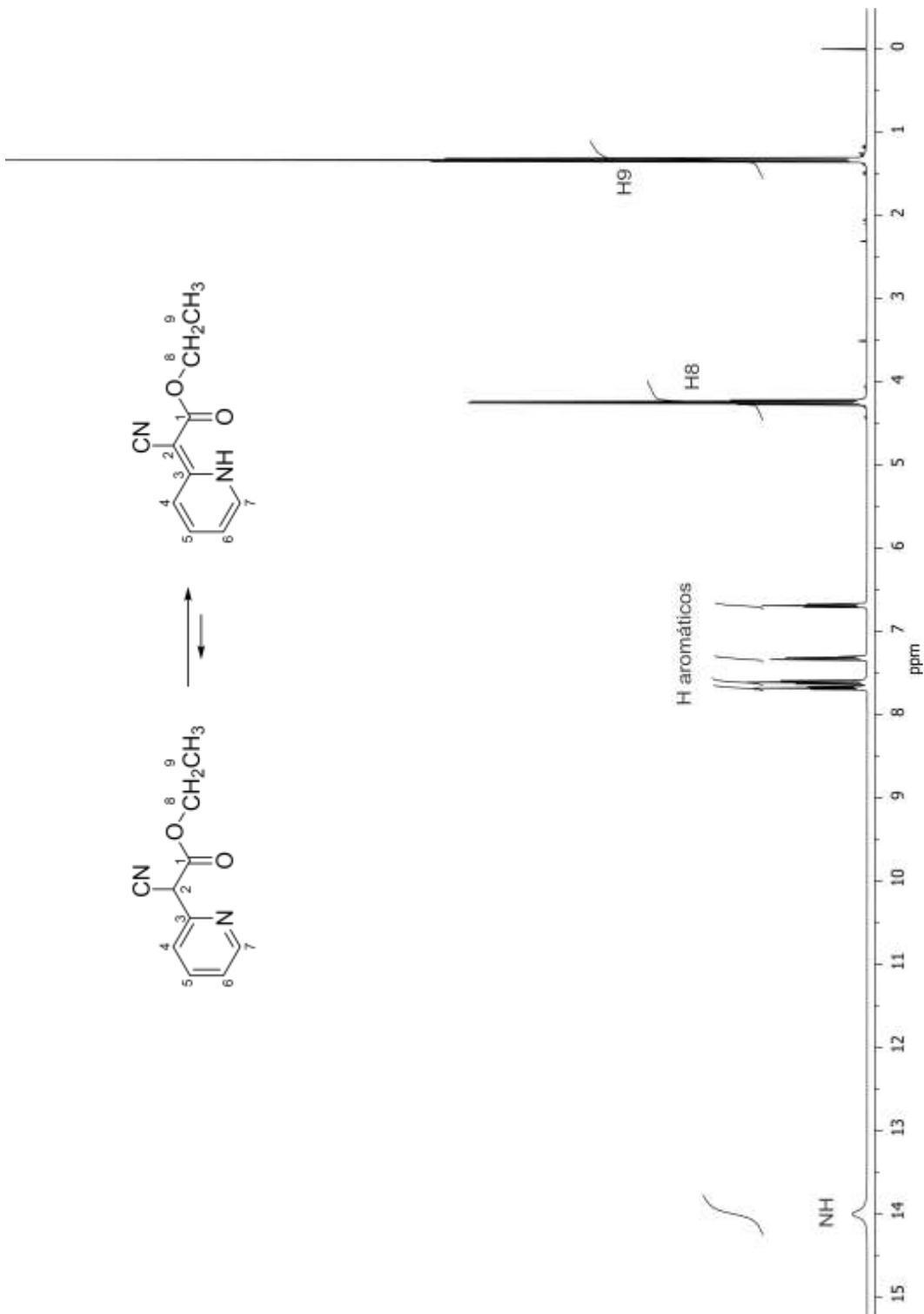


Figura 43. Espectro de RMN de ¹H de **48c** en CDCl₃ a 400 MHz.

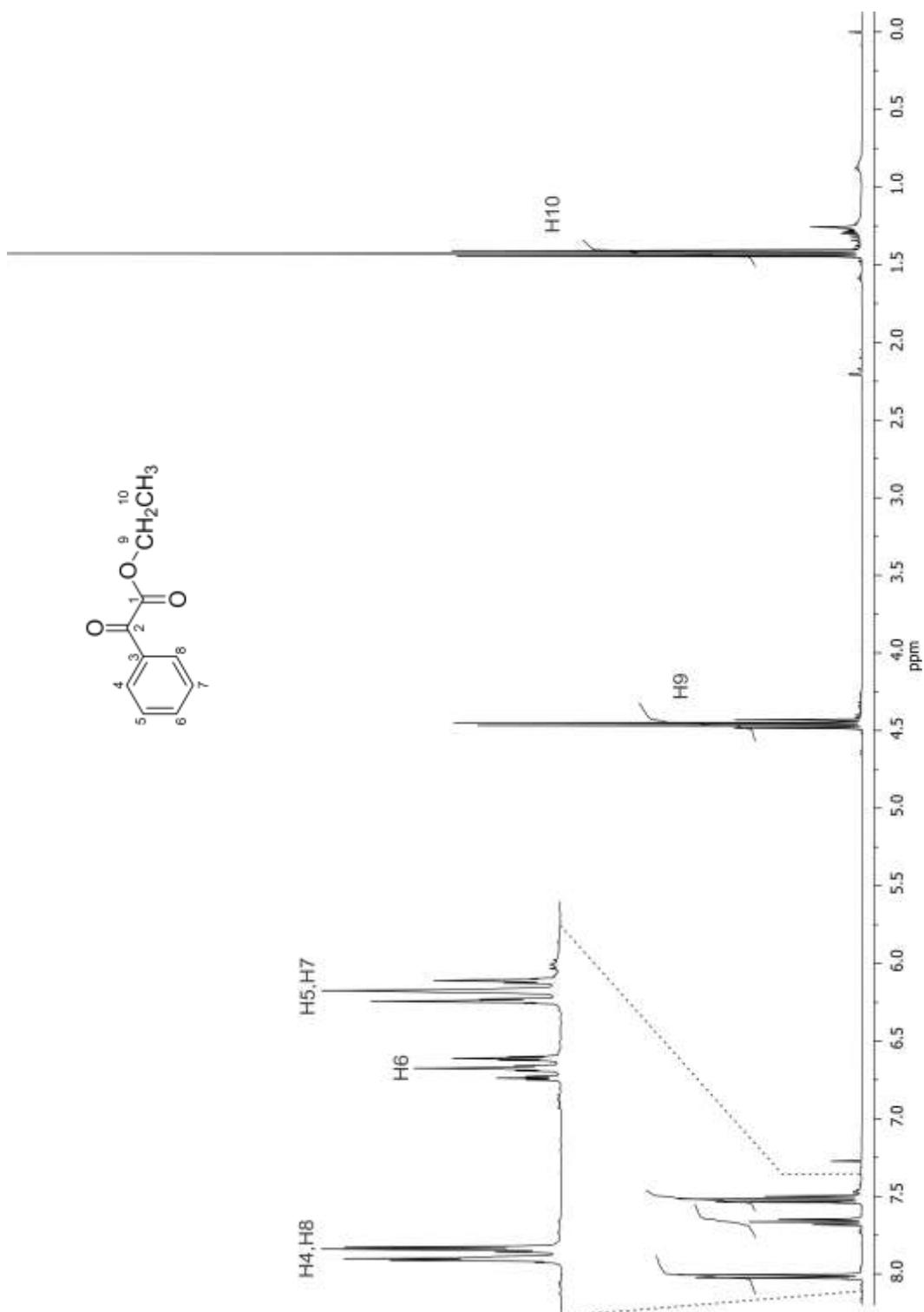


Figura 44. Espectro de RMN de ^1H de **1c** en CDCl_3 a 400 MHz.

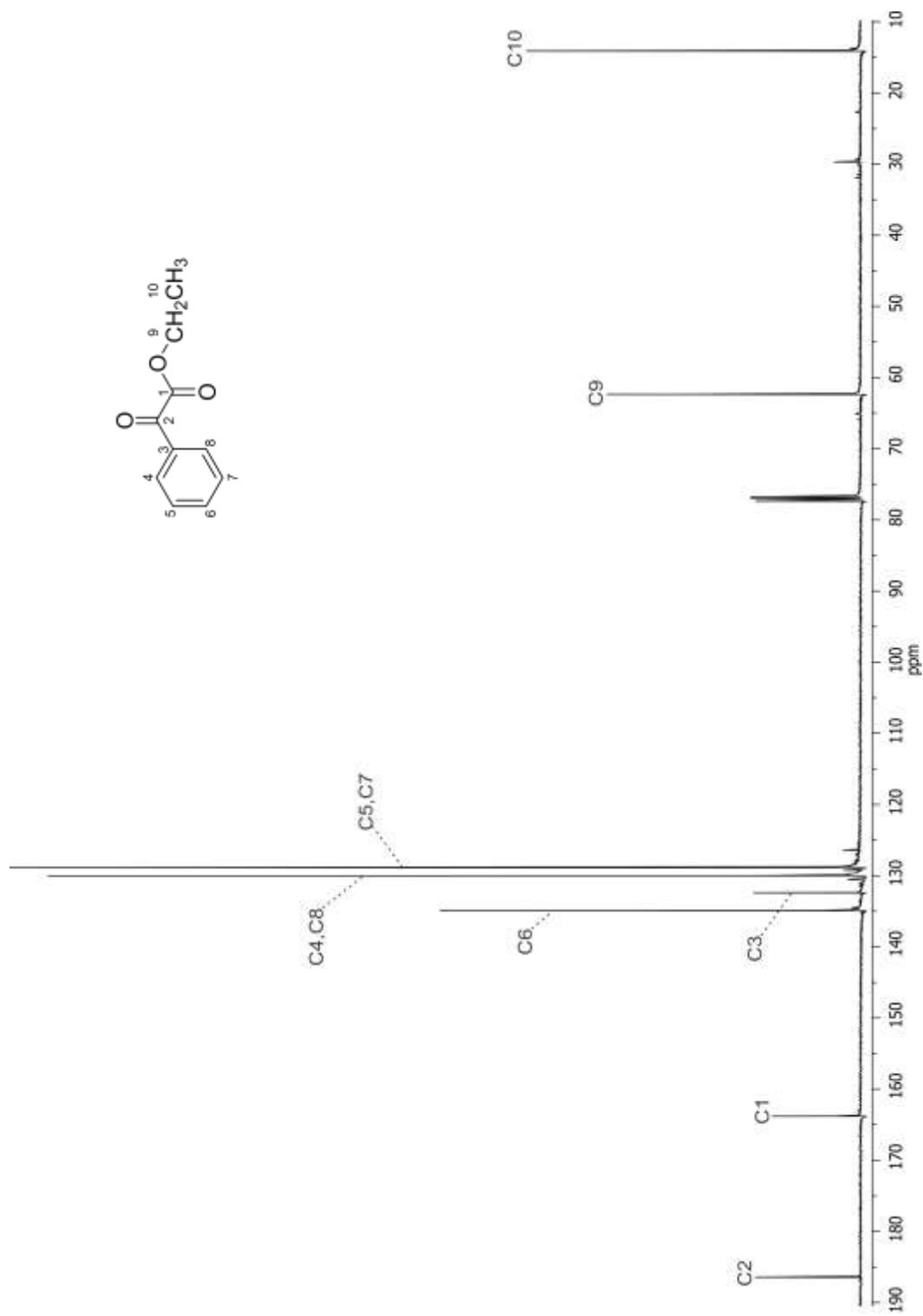


Figura 45. Espectro de RMN de ^{13}C de **1c** en CDCl_3 a 100 MHz.

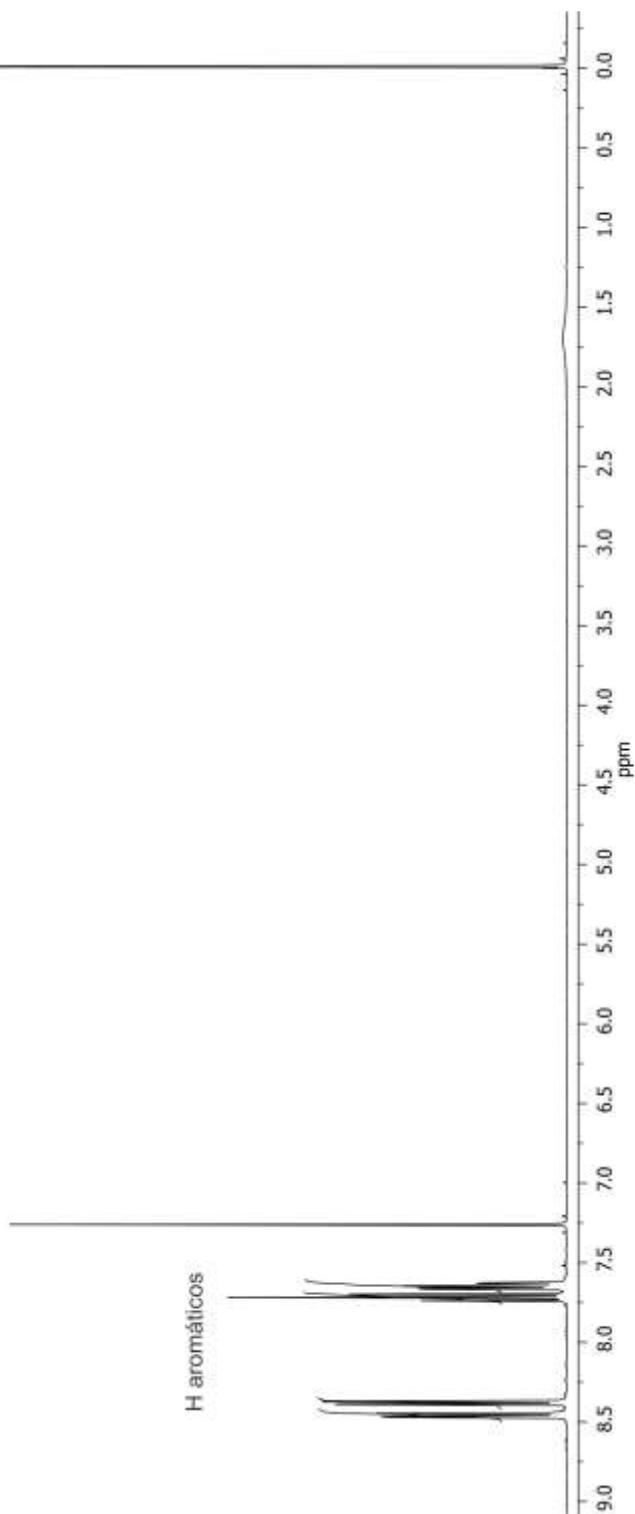
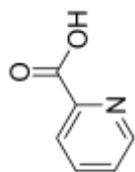


Figura 46. Espectro de RMN de ^1H de **52** en CDCl_3 a 400 MHz.

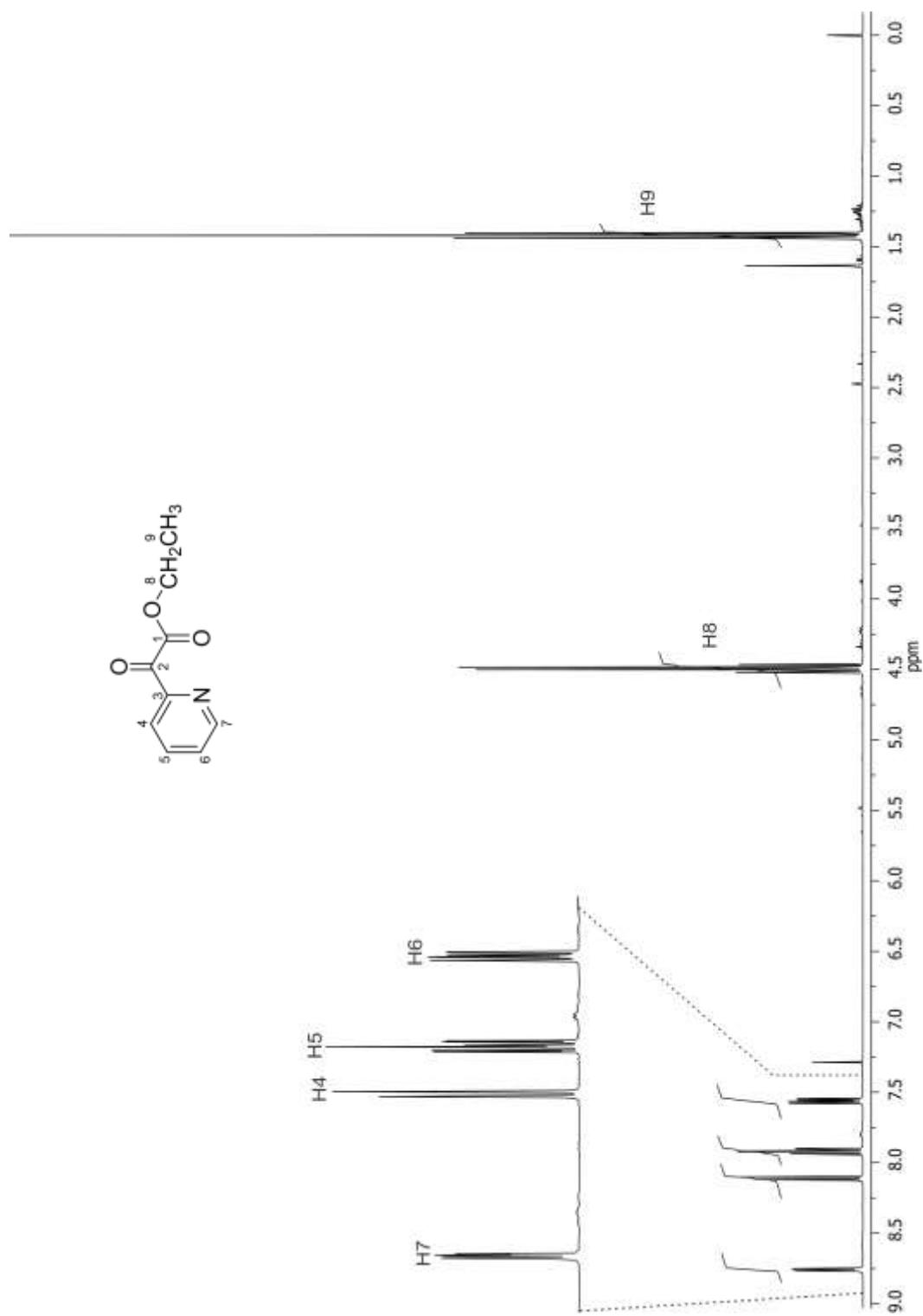


Figura 47. Espectro de RMN de ¹H de **53** en CDCl₃ a 400 MHz.

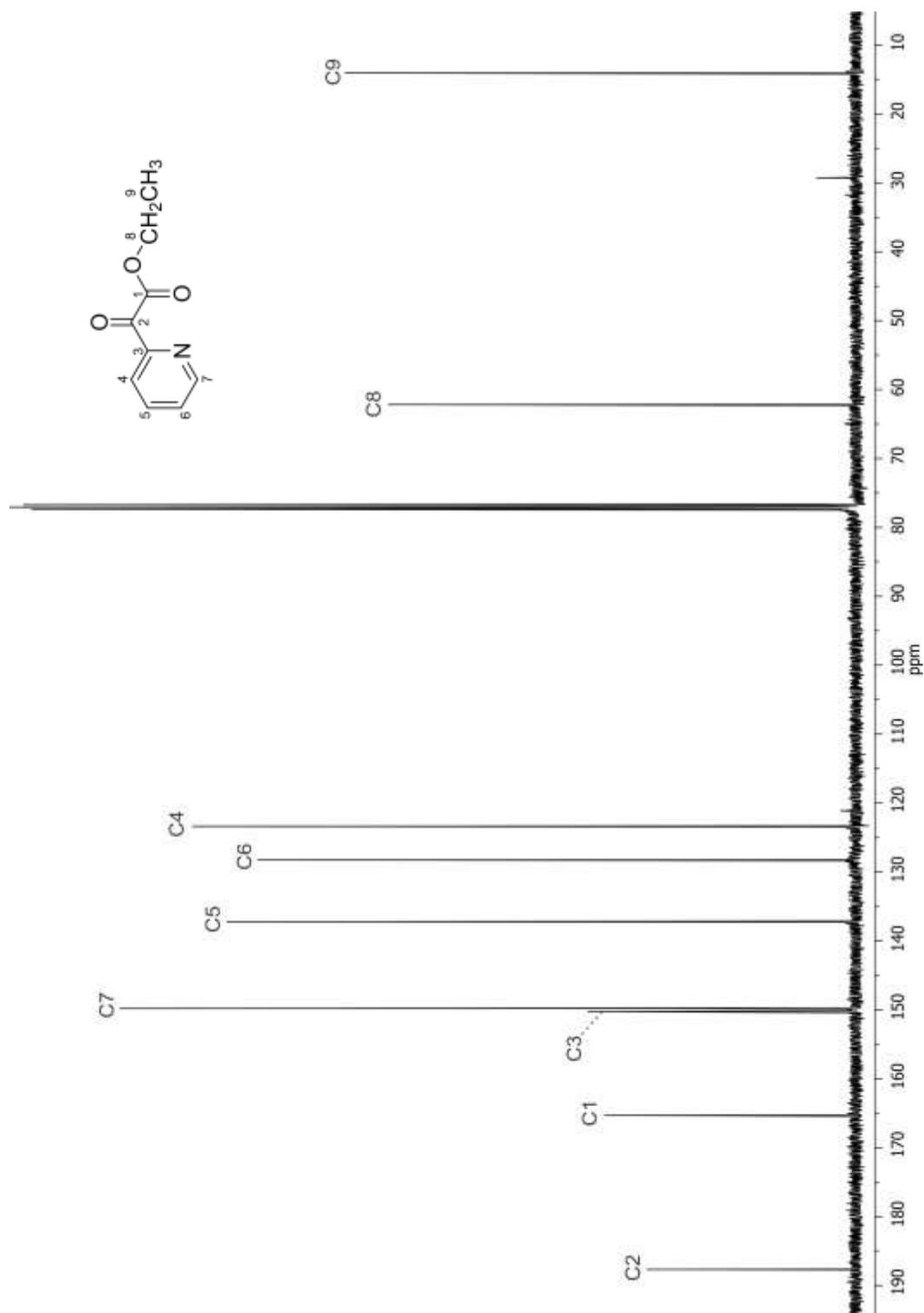


Figura 48. Espectro de RMN de ^{13}C de **53** en CDCl_3 a 100 MHz.

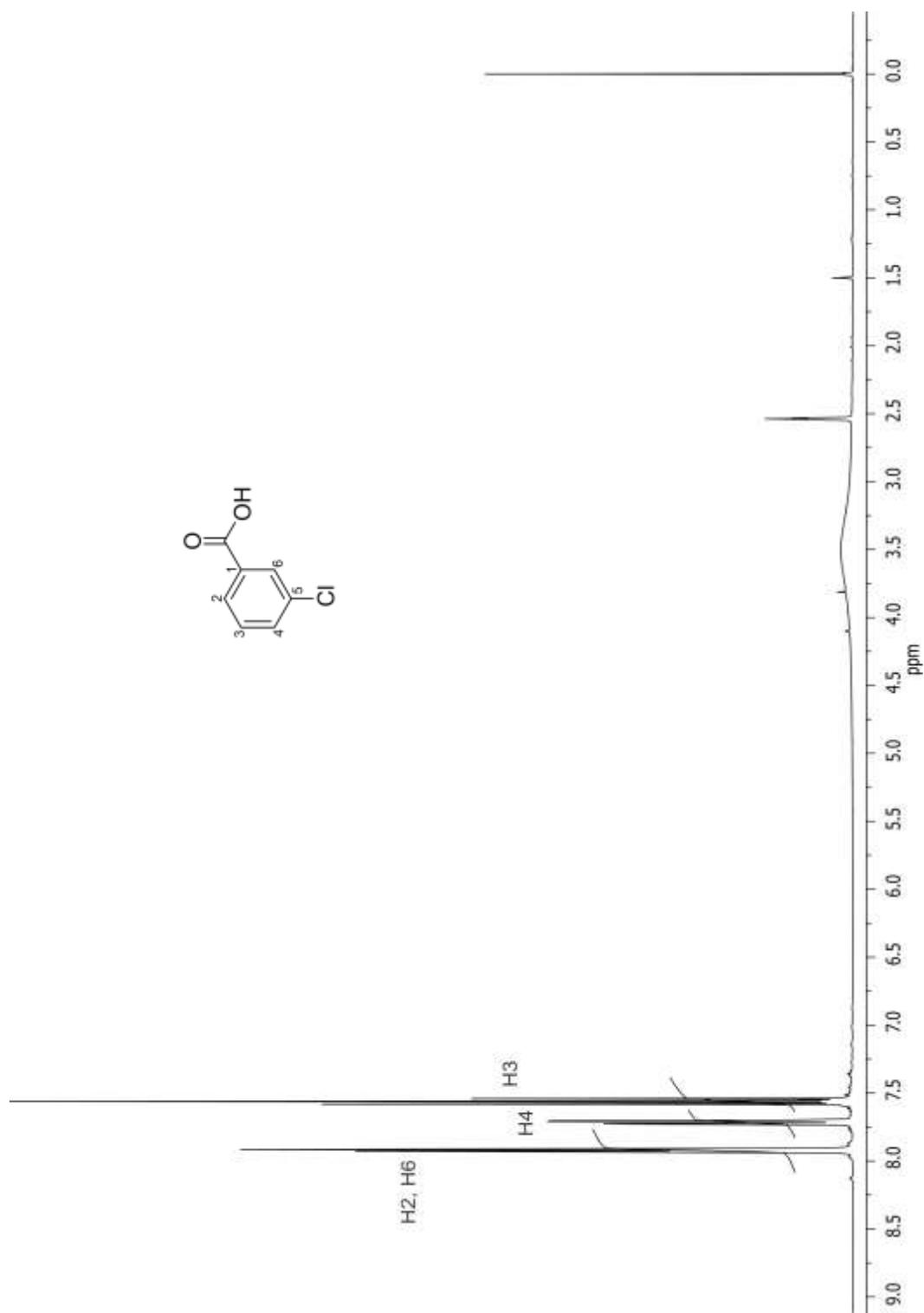


Figura 49. Espectro de RMN de ^1H de **56** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

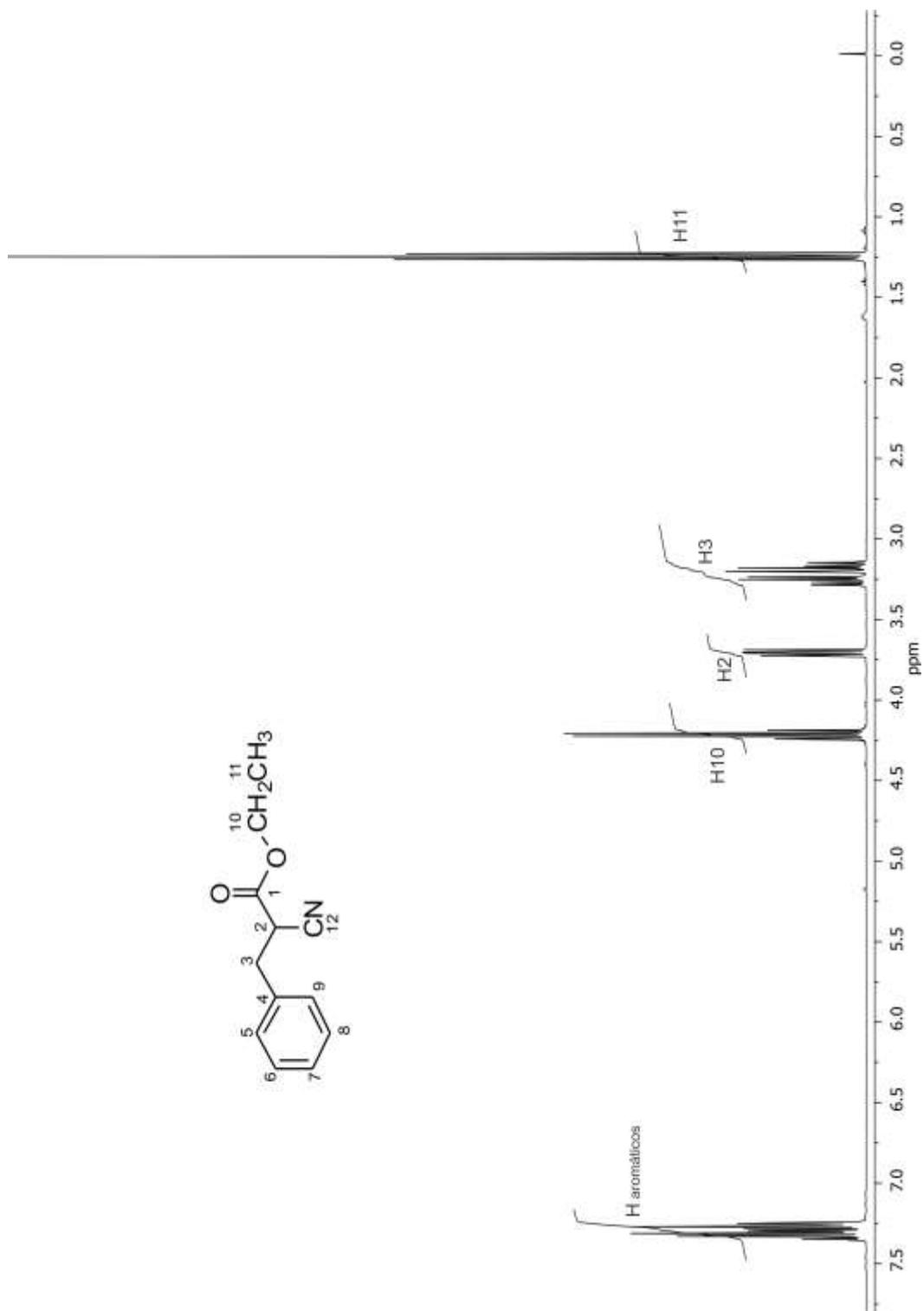
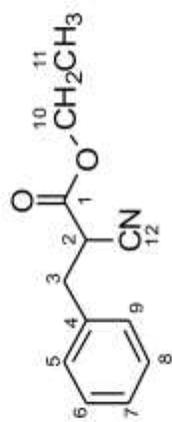


Figura 50. Espectro de RMN de ¹H de 58 en CDCl₃ a 400 MHz.

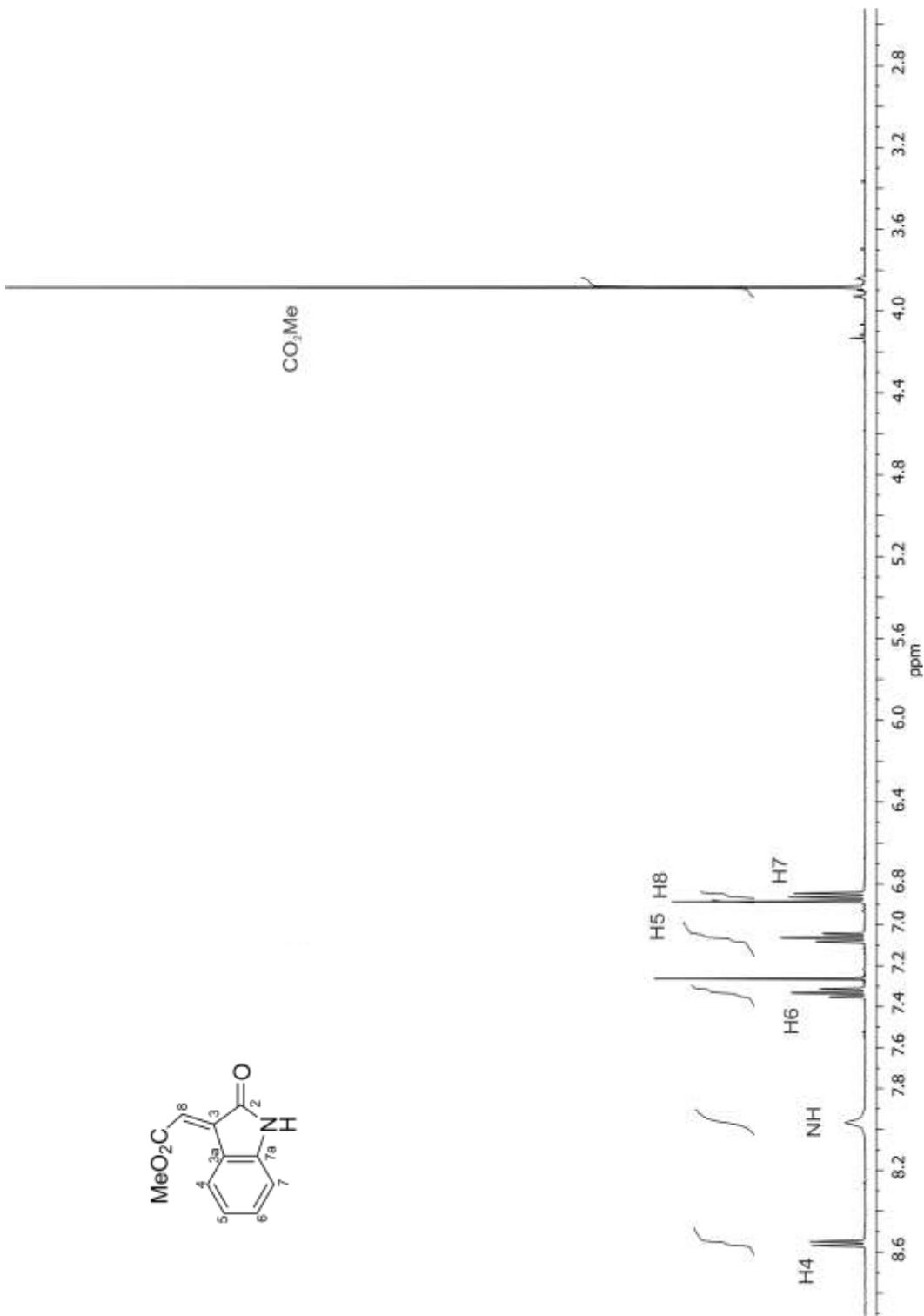
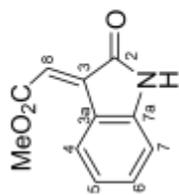


Figura 51. Espectro de RMN de ¹H de **77** en CDCl₃ a 400 MHz.

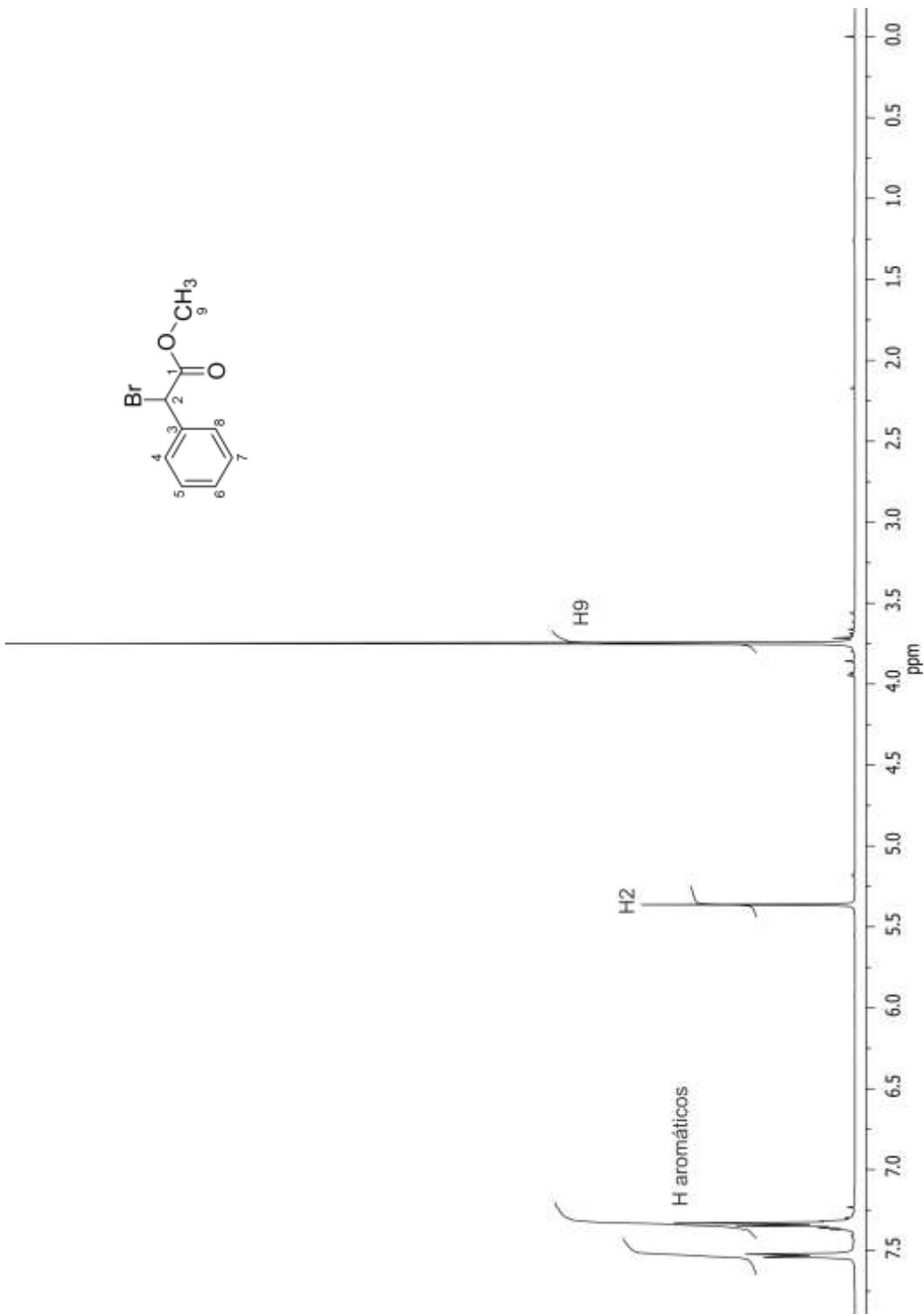


Figura 52. Espectro de RMN de ^1H de **24** en CDCl_3 a 400 MHz.

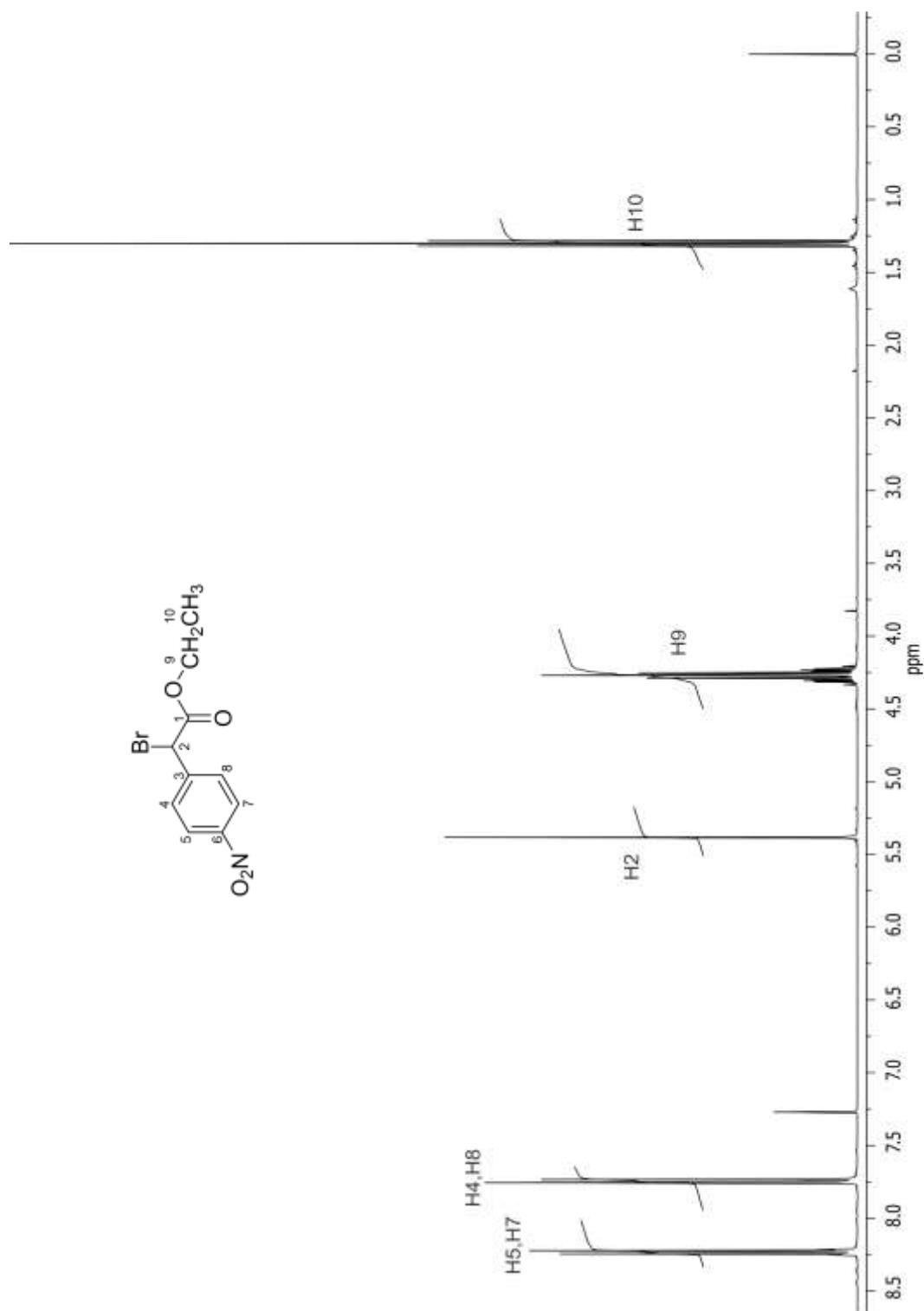


Figura 53. Espectro de RMN de ^1H de **86** en CDCl_3 a 400 MHz.

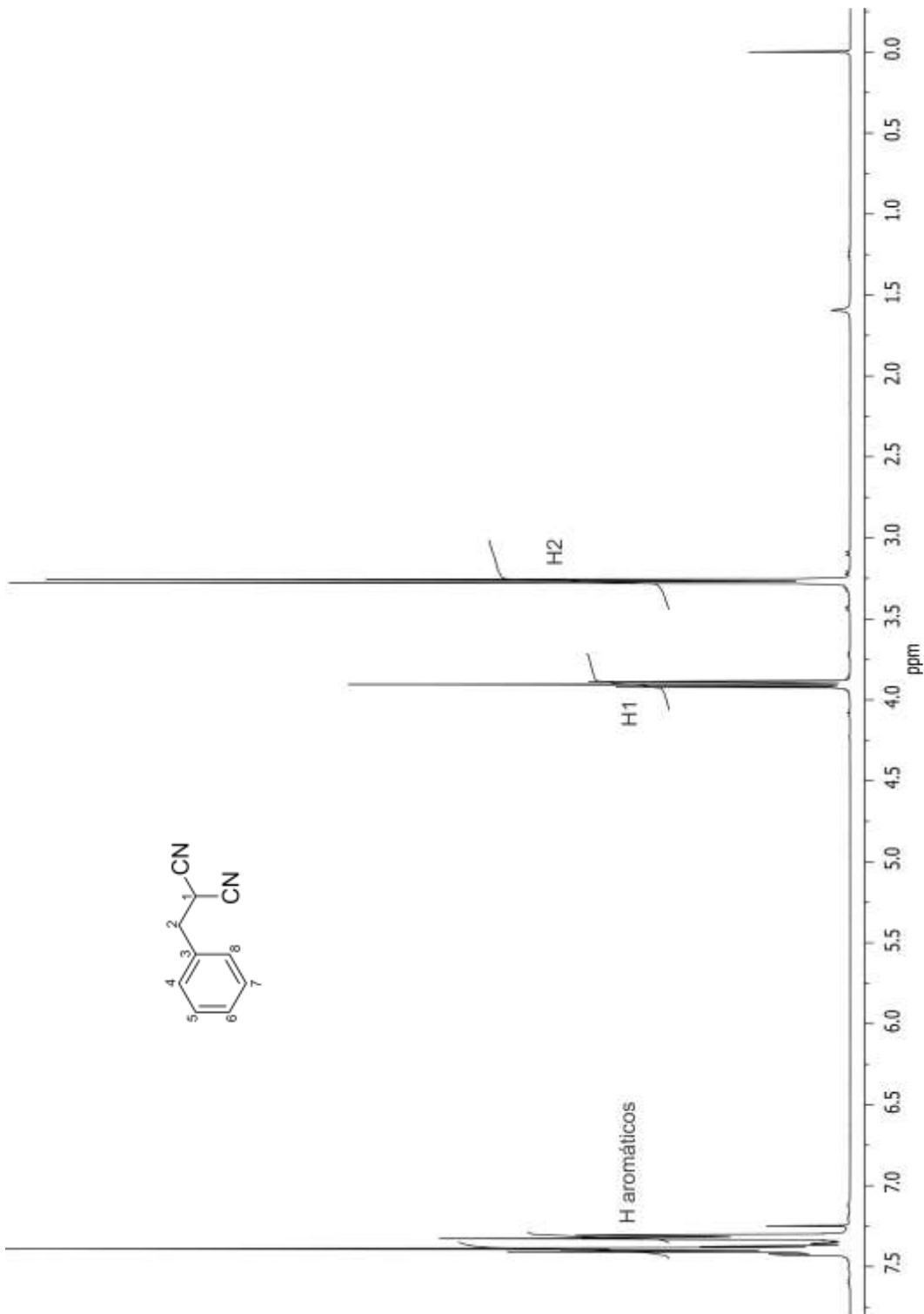


Figura 54. Espectro de RMN de ^1H de **88** en CDCl_3 a 400 MHz.

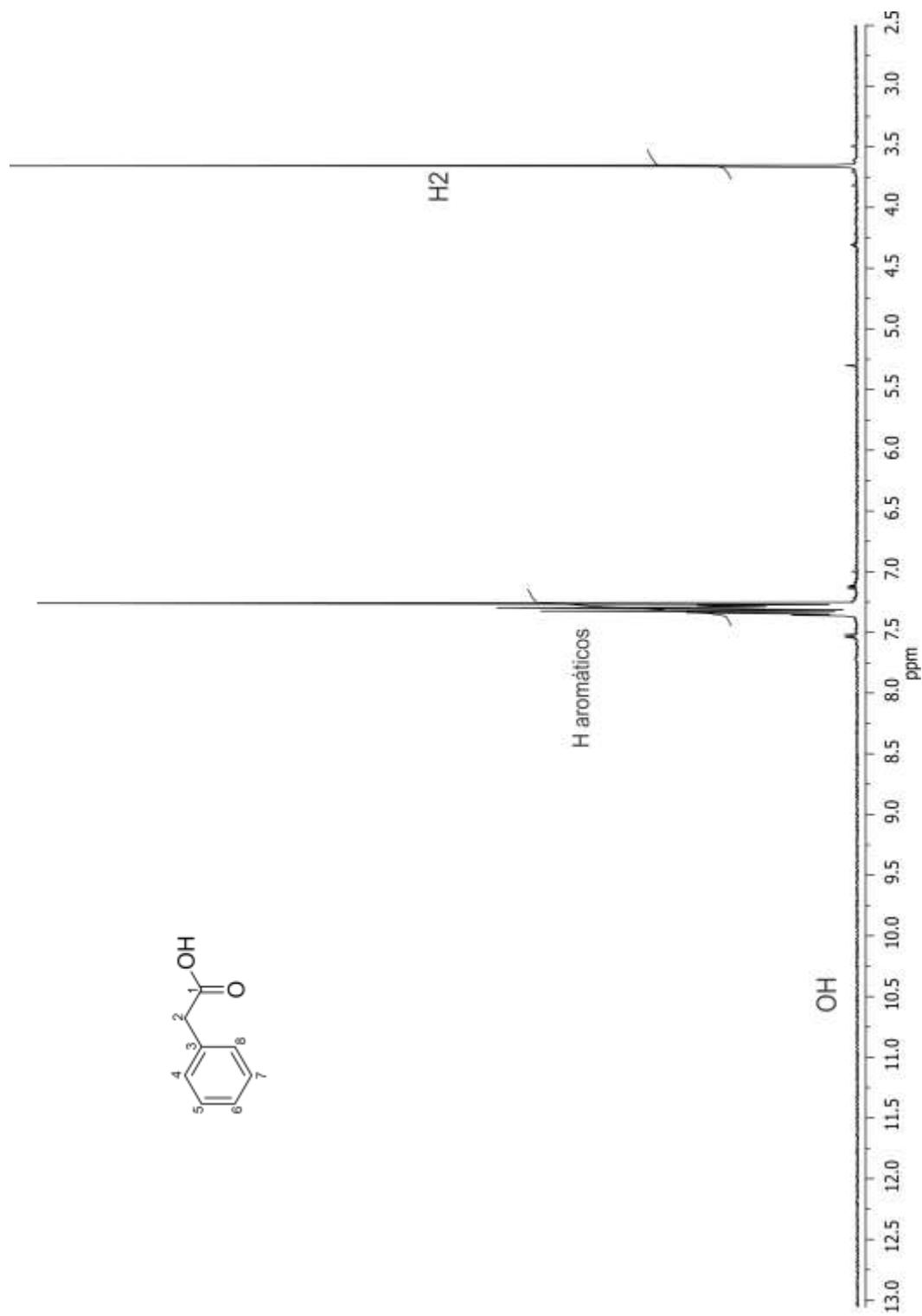
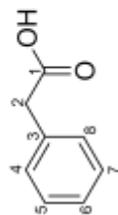


Figura 55. Espectro de RMN de ^1H de **83** en CDCl_3 a 400 MHz.

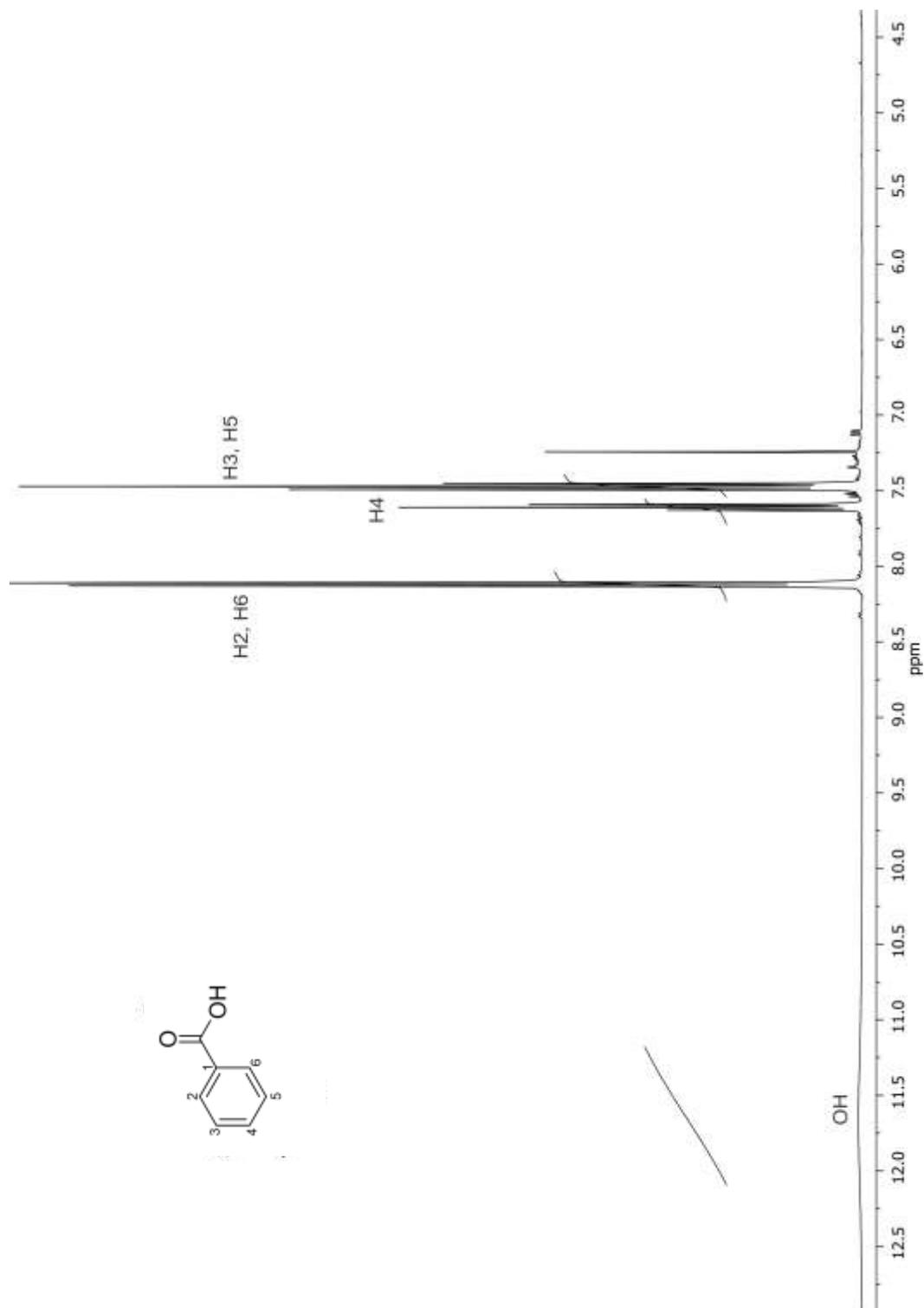


Figura 56. Espectro de RMN de ^1H de **61** en CDCl_3 a 400 MHz.

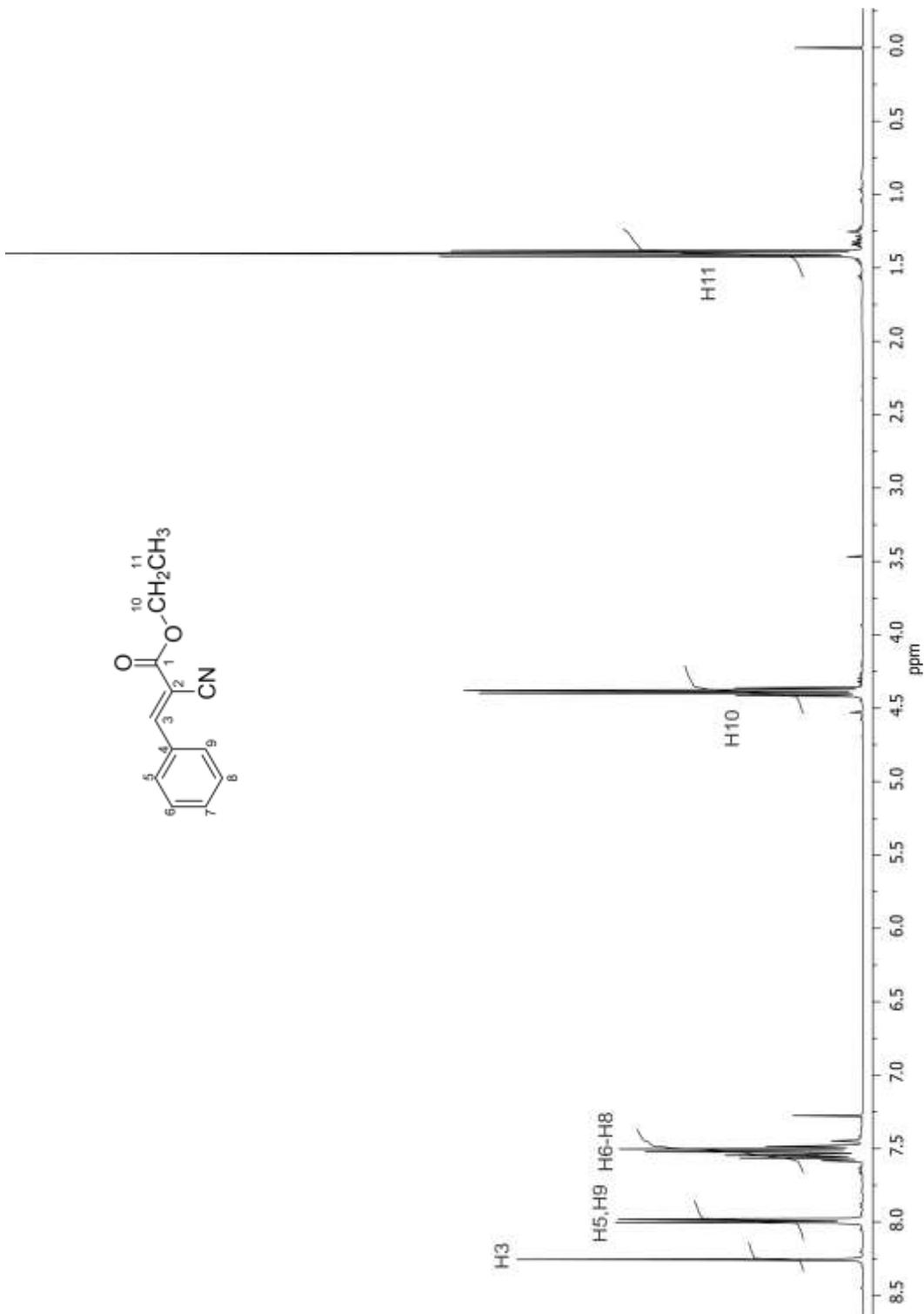


Figura 57. Espectro de RMN de ^1H de **95** en CDCl_3 a 400 MHz.

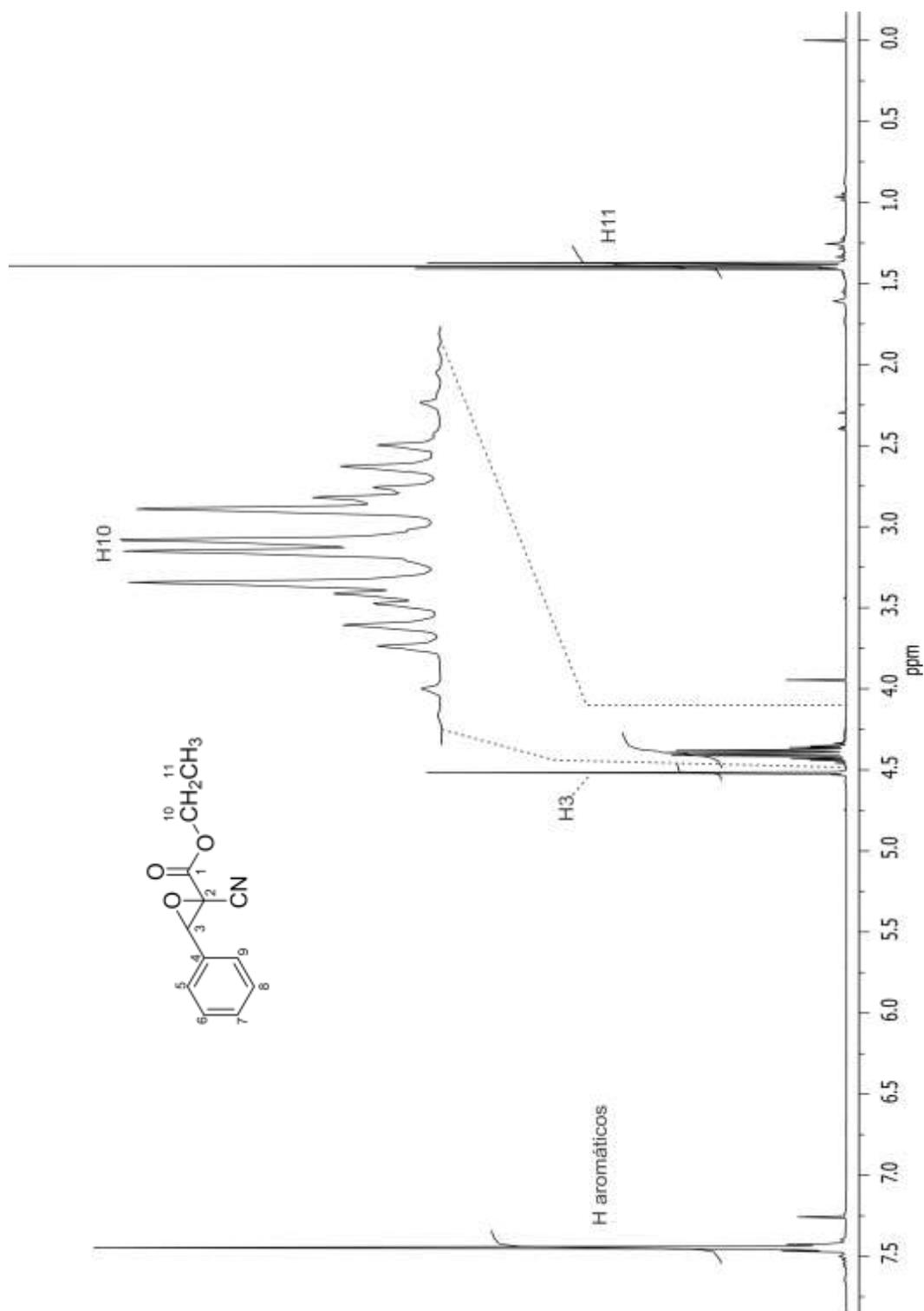


Figura 58. Espectro de RMN de ^1H de **96** en CDCl_3 a 400 MHz.

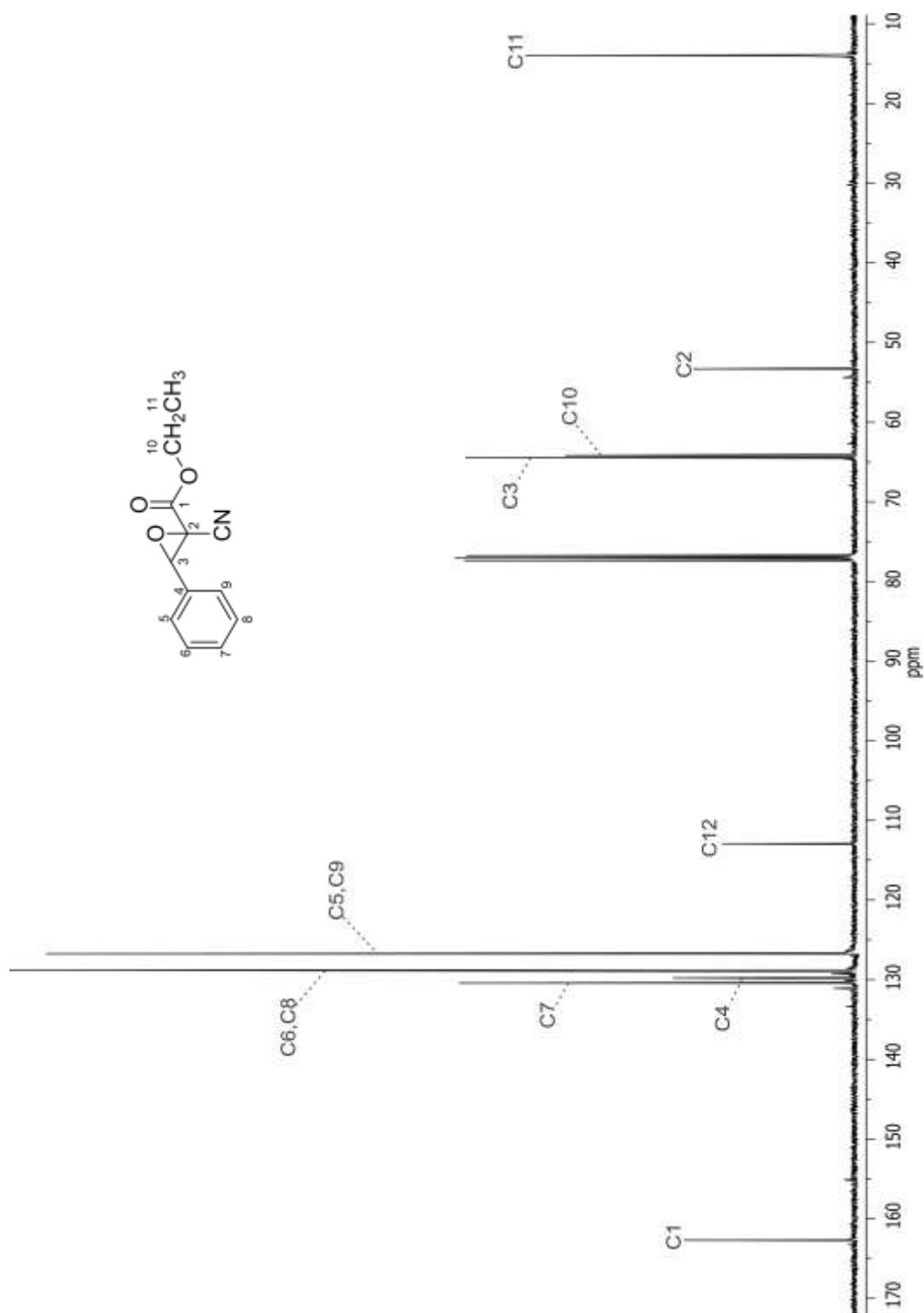


Figura 59. Espectro de RMN de ^{13}C de **96** en CDCl_3 a 100 MHz.