

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**DESARROLLO DE UN NUEVO MÉTODO DE ACOPLAMIENTO
CRUZADO, CATALIZADO POR PALADIO, ENTRE EL 1,3-
DILITIOPROPINO Y HALOGENUROS AROMÁTICOS, Y SUS
APLICACIONES EN SÍNTESIS**

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Posgrado
en Química para optar al grado y título de Maestría Académica en Química

NATASHA FERLLINI MONTEALEGRE

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2025

Dedicatoria

Esta tesis está dedicada a la memoria de mi querido papá, Luis Fernando, y a mi amada abuela, Lidia. Su ausencia dejó un profundo vacío en mi vida, pero su legado de valentía, fortaleza, sabiduría, amor y alegría vive y vivirá siempre en mi corazón. Aunque ya no estén físicamente conmigo, su amor y enseñanzas continúan guiándome en cada paso de este camino. Hubiera deseado compartir este momento con ustedes, su sonrisa orgullosa y sus palabras de felicitación, serían un consuelo para mi corazón; sin embargo, sé que, donde estén, se sienten profundamente orgullosos.

A la memoria de mi querido profesor y mentor Jorge Cabezas Pizarro, a quien siempre estaré profundamente agradecida por su orientación, apoyo y dedicación a lo largo de este proceso. Sin duda alguna, tu partida dejó un silencio profundo, pero también una luz encendida en quienes tuvimos el privilegio de aprender de ti. Esta tesis, que comenzó bajo tu mirada atenta y tu palabra sabia, es también fruto de tu confianza, paciencia y pasión por enseñar. Aunque ya no estés para ver culminado este proyecto, cada paso de este camino lleva tu huella. Gracias profe, por abrirme las puertas a su vida y al mundo de la síntesis un 6 de julio del 2018, prometo que tu gran experiencia, conocimiento y fortaleza serán siempre una fuente de inspiración constante.



“El mejor homenaje que podemos hacer a los que ya no están, es seguir viviendo”

Agradecimientos

A la mujer más dulce, amorosa y maravillosa que conozco, mi mamá Silvia. Gracias por educarnos con tanta dedicación y por cada sacrificio que hiciste.

A mis hermanas, Stephanie y Ana María, que han sido mis compañeras de aventuras; les agradezco su amor, apoyo y motivación constante en cada paso de este camino, me siento muy orgullosa de tenerlas como hermanas.

Al pilar de mi familia, mi abuelo Manuel, que me enseñó con su ejemplo el valor del trabajo honesto, la importancia del amor y la fuerza de la perseverancia. Gracias abuelo por ser como un papá para mí, por tu amor, consejos, sabiduría y paciencia infinita.

A mis amigos y compañeros que conocí en la Escuela de Química, especialmente a Yirlany, Fiorella, Lucía, Priscilla, Róger y Allan, a quienes aprecio mucho y ha sido un gran apoyo en mi vida. También a mis amigos de Chemtica, en especial a Aranza y Josué quienes me han brindado apoyo, motivación y optimismo en momentos críticos de mi vida y de la tesis.

A Grettel Montenegro, quien fue mi profesora de química en el colegio y a quien le guardo un profundo aprecio, pues gracias a ella nació en mí esta pasión por la química.

Al Dr. Víctor Hugo Soto, a quien estaré profundamente agradecida toda mi vida por haberme brindado su apoyo incondicional a lo largo de todo este proceso. Asimismo, le agradezco sus sabios consejos, los cuales han sido de gran valor para mi formación y crecimiento.

Al Dr. Max Chavarría, por brindarme su apoyo y asesoría a lo largo de este camino tan difícil y complicado.

Al Dr. Leslie Pineda, por su gran apoyo y sabiduría que aportaron significativamente en mi formación como profesional.

A la M. Sc. María Laura Arias, por su gran disposición y apoyo, especialmente en el área de microbiología.

Al Dr. Erick Castellón, por su apoyo y disposición.

A Jonathan Víquez, encargado administrativo del Posgrado en Química.

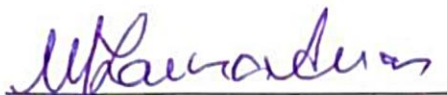
Al Dr. Jürgen Antony, de la Unidad de Resonancia Magnética Nuclear de la Escuela de Química.

A la Lic. Lorena Hernández, por las mediciones de espectrometría de masas en alta resolución.

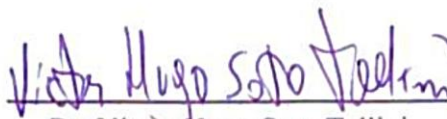
A Chichi, quien forma parte del área de mantenimiento de la Escuela de Química, gracias por brindarme su ayuda técnica y su apoyo incondicional.

A la Universidad de Costa Rica y a la Escuela de Química, por abrirme sus puertas desde el 2016 y permitirme culminar mis estudios.

Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Posgrado en Química de la
Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de
Maestría Académica en Química



Dra. María Laura Arias Echandi
Representante de la Decana Sistema de Estudios de Posgrado



Dr. Víctor-Hugo Soto Tellini
Director de Tesis



Dr. Leslie W. Pineda Cedeño
Asesor



Dr. Erick Castellón Elizondo
Asesor



Dr. Max Chavarría Vargas
Director Programa de Posgrado en Química



Natasha Ferllini Montealegre
Sustentante

Tabla de contenido

Dedicatoria	ii
Agradecimientos	iv
Tabla de contenido	vii
Resumen	ix
Lista de tablas	x
Lista de esquemas.....	xi
Lista de figuras.....	xviii
Lista de abreviaturas	xx
Capítulo I.....	1
Nuevo método de acoplamiento cruzado, catalizado por paladio, entre el 1,3-dilitiopropino y halogenuros aromáticos.....	1
I.1 Introducción.....	1
I.1.1 Antecedentes.....	1
I.1.2 Objetivos.....	18
I.2 Resultados y discusión.....	19
I.3 Conclusiones	34
I.4 Sección experimental	36
I.4.1 Consideraciones generales.....	36
I.4.2 Preparación del 1,3-dilitiopropino	37
I.4.3 Acoplamiento cruzado del 1,3-dilitiopropino con yoduros aromáticos.....	39
I.4.4 Caracterización de productos esperados	39
Capítulo II.....	45
Síntesis de indoles funcionalizados, mediante el uso del 1,3-dilitiopropino y acoplamientos cruzados catalizados por paladio.....	45
II.1 Introducción	45
II.1.1 Antecedentes.....	45
II.1.2 Objetivos.....	104
II.2 Resultados y discusión	105
II.3 Conclusiones.....	125
II.4 Sección experimental.....	126

II.4.1 Consideraciones generales.....	126
II.4.2 Preparación del 1,3-dilitiopropino.....	127
II.4.3 Acoplamiento del 1,3-dilitiopropino con benzaldehído	128
II.4.4 Actividad antibacteriana.....	130
I.4.4 Caracterización de productos esperados	131

Resumen

Las reacciones de acoplamiento cruzado, catalizadas por paladio, se han convertido en una poderosa herramienta para la formación de nuevos enlaces carbono-carbono. En ellas se hacen reaccionar halogenuros de arilo y vinilo con diversos organometálicos, en presencia de un catalizador metálico. Se han desarrollado varias metodologías exitosas de este tipo, tales como las reacciones de Kumada,¹ Suzuki,² Sonogashira,³ Stille⁴ y Negishi.⁵

Se ha sugerido que al realizar un acoplamiento cruzado con acetiluros de litio, no se obtienen buenos resultados si se utilizan cantidades catalíticas de paladio, debido a que los alquínil-litio son altamente nucleofílicos y pueden reaccionar con los complejos de paladio, formando paladatos de litio, los cuales no poseen actividad catalítica.

En este trabajo se desarrolló un nuevo método de acoplamiento cruzado, regioespecífico, entre el 1,3-dilitiopropino y halogenuros aromáticos para producir 1-propinilbencenos. Posteriormente, este procedimiento se utilizó para implementar una nueva metodología para la síntesis de indoles.

Lista de tablas

Tabla 1. Reacción entre (77) y (2) bajo diferentes condiciones de reacción.	21
Tabla 2. Reacción de acoplamiento cruzado entre el 1,3-dilitiopropino (2) y diferentes yoduros aromáticos.	25
Tabla 3. Datos cristalográficos para el 1-nitro-4-(1-propin-1-il)benceno (82).	27
Tabla 4. Distancias y ángulos de enlace seleccionados para el 1-nitro-4-(1-propin-1-il)benceno (82).	29
Tabla 5. Diferentes condiciones de reacción entre el intermediario (306) y la 2-yodosulfona, (302).	109
Tabla 6. Conversión en un solo frasco de reacción de aldehídos y cetonas (9) a indoles 2-sustituídos (309).	118

Lista de esquemas

Esquema 1. Obtención del dianión 1,3-dilitiopropino (2) bajo diferentes condiciones. ^{6, 7, 8}	1
Esquema 2. Protocolo de Hooz <i>et al</i> para la propargilación del cloruro de geranilo (5). ^{6, 2}	
Esquema 3. Conversión del 1,3-dilitiopropino (2) en diferentes alcoholes homopropargílicos. ⁷	3
Esquema 4. Síntesis del (4E,6Z,10Z)-4,6,10-hexadecatrien-1-ol (15). ¹⁰	4
Esquema 5. Conversión del 1,3-dilitiopropino (2) en diferentes alcoholes bishomopropargílicos. ¹¹	5
Esquema 6. Generación del dianión 1,3-dilitiopropino (2) por β -eliminación del intermediario (22). ⁸	6
Esquema 7. Conversión de aldehídos y cetonas en un solo paso a) en alcoholes homopropargílicos 4-sustituídos (23) y b) en 1,3-eninos (24). ⁸	6
Esquema 8. Esquema general para las reacciones de acoplamiento cruzado.	7
Esquema 9. Ciclo catalítico general para las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.	8
Esquema 10. Síntesis del producto natural quinina (36). ¹⁷	9
Esquema 11. Acoplamiento de Stephens-Castro para la síntesis de diarilacetilenos. ¹⁴ ..	10
Esquema 12. Preparación de acetilenos disustituídos mediante la reacción de acoplamiento de Heck. ¹⁹	10
Esquema 13. Acoplamiento de Cassar para la obtención de acetilenos disustituídos a partir de acetiluros aromáticos y halogenuros vinílicos o aromáticos. ²⁰	10
Esquema 14. Reacción de acoplamiento de Sonogashira para la síntesis de acetilenos mono y disustituídos. ³	11
Esquema 15. Ciclo catalítico para la reacción de acoplamiento de Sonogashira.	12
Esquema 16. Síntesis del agente antitumoral esperamicina/calichemicina, 56 . ²³	13
Esquema 17. Reacción de Sonogashira en la síntesis de SIB-1508Y (60). ²⁴	14
Esquema 18. Reacción de Sonogashira en la síntesis total del alcaloide de bencindenoazepina bulgaramina (64). ²⁵	15
Esquema 19. Síntesis del (9Z)-9,13-tetradecadien-11-ynal (69). ²⁶	16

Esquema 20. Reacción de acoplamiento entre halogenuros de arilo y etinilmetales. ⁵ ...	16
Esquema 21. Envenenamiento de un complejo de paladio por exceso de acetiluro de litio. ²⁷	17
Esquema 22. Fraccionamientos propuestos para el producto 1-metoxi-2-(propin-1-il)benceno.....	23
Esquema 23. Fraccionamientos propuestos para el producto 1-(4-(propin-1-il)fenil)etanona (88).	31
Esquema 24. Síntesis del 2-fenil-5-(propin-1-il)tiofeno (94).	33
Esquema 25. Reacción de Fischer para la síntesis de indoles (118) a partir de una arilhidrazina, (116) con un aldehído o cetona (117). ^{42, 43}	53
Esquema 26. Mecanismo para la síntesis de indoles por el método de Fischer. ^{44, 45}	54
Esquema 27. Reacción de acoplamiento de Stephens-Castro para la síntesis de indoles. ¹⁸	55
Esquema 28. Reacción de Castro y Gaughan-Owsle para sintetizar a) Indoles en DMF b) Acetileno no ciclado en piridina. ⁴⁶	55
Esquema 29. Obtención de indoles 2-sustituídos (132) a partir de 2-yodo-N(metanosulfonyl)anilinas (131) y acetilenos terminales (41) bajo catálisis de paladio. ⁴⁷	56
Esquema 30. Obtención de indoles 2,3-disustituídos (134) utilizando diferentes ligandos: a) Trifenilfosfina bajo el método de Larock ⁴⁸ b) Fenilurea mediante el método de Cui. ^{49,50}	56
Esquema 31. Síntesis de indoles (118) a partir de 2-bromoanilinas (135) y alquinos internos (42) catalizada por Pd/C sin uso de ligando. ⁵⁰	58
Esquema 32. Catálisis de paladio para la preparación de indol-2-carboxilatos sustituidos con nitrógeno (137). ⁵³	59
Esquema 33. Obtención de indoles 2,3-disustituídos (140) mediante la reacción de alquinos internos (42) con <i>o</i> -yodoanilina (138). ⁵⁴	59
Esquema 34. Catálisis de paladio entre 2-yodoanilinas (141) y alquinos terminales (41) en presencia de TBAF para obtener indoles. ⁵⁵	60
Esquema 35. Reacción entre alquinos fluoroalquilados (145) y <i>o</i> -yodoanilina (144) para la preparación de indoles preferencialmente a) 3-fluoroalquilados (147) en presencia de Pd ₂ (dba) ₃ CHCl ₃ y P(<i>o</i> -Tol) ₃ como ligando b) 2-fluoroalquilados (146) en presencia de Pd(PPh ₃) ₄ . ⁵⁶	60

Esquema 36. Síntesis de indoles bajo catálisis de paladio entre halogenuros de alqueno (148) y a) <i>o</i> -bromoanilinas (149) con davephos (152) o b) <i>o</i> -cloroanilinas (150) y xpos (153). ⁵⁷	61
Esquema 37. Estrategia general para la reacción en cascada de alqueno aminación/reacción de Heck. ⁵⁷	62
Esquema 38. Síntesis de indoles a partir de <i>o</i> -cloroarilaminas <i>N</i> -sustituidas derivadas (154) y alquinos (71) mediante una Sonogashira sin cobre. ⁵⁸	62
Esquema 39. Síntesis de 2-fenilindoles (156) a partir de 2-haloanilinas (133) y fenilacetileno (71) bajo catálisis de paladio. ⁵⁹	63
Esquema 40. Ciclación mediada por Pd/C para sintetizar indoles 2,5-disustituidos (158) en agua a partir de <i>o</i> -yodoanilina (157) y alquinos terminales (41). ⁶⁰	63
Esquema 41. Catálisis de paladio para la obtención de 3-cianoindoles (161) a partir de anilinas 2-halogenadas (159) y éster de pinacol de ácido isoxazol-4-borónico (160). ⁶¹ .64	
Esquema 42. Mecanismo propuesto para la catálisis en tándem propuesta por Shi <i>et al.</i> ⁶¹	65
Esquema 43. Síntesis de indoles de un solo recipiente catalizadas con 3%-Pd/MIL-101. ⁶²	66
Esquema 44. Síntesis de indol-2-carboxilatos funcionalizados (170) a partir de 2-yodoanilina (168) y 2-etoxiacrilato de etilo (169). ⁶³	66
Esquema 45. Ciclo catalítico propuesto para la ciclación de <i>o</i> -yodoanilinas (168) con alcoxiacrilato (169) a través del proceso de aminación en tándem Heck-Jeffery “sobre paladio”. ⁶³	67
Esquema 46. Reacción de catálisis por paladio entre <i>N</i> -metil anilina (177) con alquinos terminales, (41). ⁶⁴	68
Esquema 47. Ciclación entre alquinos (41) y 2-haloanilinas (180) en presencia de nanocristales de Pd-Fe ₃ O ₄ para obtener derivados de indol 2-sustituidos (181). ⁶⁵	69
Esquema 48. Reacción de tres componentes, entre <i>o</i> -dihaloarenos (183) alquinos terminales (71) y aminas sustituidas. ⁶⁶	70
Esquema 49. Ciclación intramolecular catalizada por paladio (II) para obtener indoles 2-sustituidos (185). ⁶⁷	70
Esquema 50. Síntesis de indoles 2,3-disustituidos (140) a partir de <i>o</i> -alquiltrifluoroacetanilidas (186) en presencia de triflatos de vinilo o halogenuros de arilo (25) bajo catálisis de paladio. ⁶⁸	71

Esquema 51. Mecanismo sugerido para la síntesis de indoles 2,3-disustituídos (140) a partir de <i>o</i> -alquinitrifluoroacetanilidas (186) en presencia de triflatos de vinilo o halogenuros de arilo bajo catálisis de paladio (25). ⁶⁸	72
Esquema 52. Ciclación de 2-alquilanilinas (189) en presencia de PdCl ₂ y ⁿ Bu ₄ NCl en un sistema bifásico de CH ₂ Cl ₂ -HCl ácido. ⁶⁹	73
Esquema 53. Preparación de 2-insustituídos-3-arilindoles (192) a partir de <i>o</i> -etinitrifluoroacetanilida (191) y yoduros de arilo (37) en presencia de cantidades catalíticas de Pd ₂ dba ₃ . ⁷⁰	73
Esquema 54. Reacción de <i>o</i> -alquinitrifluoroacetanilidas (186) con ésteres alílicos (193) bajo catálisis de paladio para sintetizar 3-alilindoles (194). ⁷¹	74
Esquema 55. Obtención de indoles 2,3-disustituídos (196) bajo catálisis de paladio entre <i>o</i> -alquinitrifluoroacetanilidas (186) con cloruros de arilo (195). ⁷²	74
Esquema 56. Síntesis de indoles 2,3-disustituídos (199) a partir de tetrafluoroboratos de arenodiazonio (198) y 2-alquinitrifluoroacetanilidas (197). ⁷³	75
Esquema 57. Ciclación de <i>N, N</i> -dimetil- <i>o</i> -(1-alquini)anilinas (200) usando I ₂ en CH ₂ Cl ₂ . ⁷⁴	75
Esquema 58. Mecanismo de ciclación para la <i>N, N'</i> -dimetil- <i>o</i> -(1-alquini)anilinas (202) usando I ₂ en CH ₂ Cl ₂ . ⁷⁴	76
Esquema 59. Preparación de indoles (208) a partir de <i>o</i> -alquinihalobencenos (206) y aminas (207) bajo catálisis de paladio. ⁷⁵	77
Esquema 60. Obtención de indoles (181) a partir de alquilanilinas (209) mediante el uso de una combinación catalítica FeCl ₃ -PdCl ₂ . ⁷⁶	78
Esquema 61. Ciclación de (2-nitroaril) alquinos (210) bajo catálisis de nanopartículas de Au soportadas en Fe ₂ O ₃ . ⁷⁷	78
Esquema 62. Ciclación-alquiniación dominó para la síntesis de indoles de 3-sililalquini 2-sustituídos (213). ⁷⁸	79
Esquema 63. Ciclación de 2-alquini bromoarenos (214) con metilamina, hidracina o amoniaco bajo catálisis de Pd/Josiphos (215). ⁷⁹	80
Esquema 64. Ciclación de <i>o</i> -alquinitrifluoroacetanilidas (197) en presencia de PdCl ₂ y dioxígeno como único oxidante. ⁸⁰	80
Esquema 65. Síntesis de acilindoles polifuncionalizados (219) a través de la reacción de ciclación oxidativa cocatalizada con Pd-Cu de aminoalquinos (218) utilizando TBHP. ⁸¹	81

Esquema 66. Obtención de indoles 2 y 3 sustituidos (222) a partir de 2-alquilil anilinas (220) y alcoholes alílicos (221). ⁸²	82
Esquema 67. Síntesis de 2-(aminometil) indoles (225) a partir de alcoholes 3-(<i>o</i> -trifluoroacetamidoaril)-1-propargílicos (223) y aminas (224). ⁸³	82
Esquema 68. Obtención del 1-H-indol (227) a partir del 2-(2-aminofenil)etan-1-ol (202) bajo catálisis de paladio. ⁸⁴	83
Esquema 69. Ciclación de <i>o</i> -vinilanilinas (228) a su correspondiente indol (229) bajo catálisis de paladio y en presencia de <i>p</i> -benzoquinona. ⁸⁵	83
Esquema 70. Síntesis de indoles (140) a través de la <i>N</i> -heterociclización reductora de derivados de <i>o</i> -nitroestireno (230). ⁸⁶	84
Esquema 71. Preparación de indoles (190) mediante la carbonilación de <i>o</i> -nitroestirenos (231) en un sistema catalítico de Pd(TMB) ₂ / TMPhen. ⁸⁷	84
Esquema 72. Catálisis de paladio/fosfina para producir indoles (233) bajo una <i>N</i> -heterociclación reductora de 2-nitroestirenos (232). ⁸⁸	85
Esquema 73. Catálisis de paladio de 3 componentes entre isocianuros de <i>o</i> -alquencilfenilo (235) yoduros o triflatos de arilo (234) y dietilamina (236) para la obtención de indoles 2,3-sustituidos (238). ⁸⁹	86
Esquema 74. Ruta catalizada por paladio/dpephos (241) para sintetizar indoles <i>N</i> -funcionalizados (242). ⁹⁰	86
Esquema 75. Ruta catalizada por paladio/ligando para preparar indoles 1-sustituidos (242) a partir de halogenuros de 2-(2-haloalquencil)-arilo (243) y (245) y anilina (240). ⁹¹	88
Esquema 76. Síntesis de indoles-3-carboxilato sustituidos (248) mediante la catálisis por paladio de derivados del ácido 3-indolcarboxílico (247) utilizando CO como agente reductor final. ⁹²	89
Esquema 77. Aminación C–H intramolecular de etil 2-acetamido-3-arilacrilatos (249). ⁹³	89
Esquema 78. Mecanismo catalítico simplificado para la ciclación oxidativa catalizada por Pd de 2-acetamido-3-arilacrilatos (249). ⁹³	90
Esquema 79. Ciclación catalizada por paladio de alquililiminas (254) para producir 3-(1-alquencil)indoles 2-sustituidos (255). ⁹⁴	91
Esquema 80. Utilización de <i>o</i> -yodo- <i>N</i> -aliliminas (256) para la preparación de indoles 2-sustituidos (190). ⁹⁵	91

Esquema 81. Posible mecanismo para la nueva reacción dominó Heck-desalquilación. ⁹⁵	92
Esquema 82. Ciclación catalizada por paladio de <i>N</i> -ariliminas (261) para obtener indoles (118). ⁹⁶	93
Esquema 83. Preparación de 2-aroil-/heteroaroilindoles (264) a partir de 2-gem-dibromovinilanilinas (262) y ácidos borónicos (263) bajo catálisis de paladio. ⁹⁷	93
Esquema 84. Catálisis de paladio para la síntesis de indoles (266) a partir de <i>o</i> -yodoanilinas (265) y cetonas (117) por Chen <i>et al.</i> ⁹⁸	94
Esquema 85. Mecanismo propuesto por Chen <i>et al</i> para la síntesis de indoles (266) a partir de <i>o</i> -yodoanilinas (265) y cetonas (117). ⁹⁸	95
Esquema 86. Reacción catalizada por paladio/ 1, 1'-bis(di-iso-propilfosfino)ferroceno para la síntesis de indoles 2-sustituídos (268) a partir de cetonas (267) y 2-yodoanilina (138). ⁹⁹	95
Esquema 87. Reacción catalizada por paladio/ 1, 1'-bis(di-iso-propilfosfino)ferroceno para la síntesis de indoles 2-sustituídos (270) a partir de aldehídos (269) y 2-yodoanilina (138). ¹⁰⁰	96
Esquema 88. Reacción catalizada por paladio para la síntesis de indoles 2,3-disustituídos (273) a partir de compuestos de carbonilo α , β -insaturados (272) y derivados de 2-alquinilanilina (271). ¹⁰¹	96
Esquema 89. Mecanismo para la síntesis de indoles 2,3-disustituídos (280) a partir de compuestos carbonílicos α , β -insaturados (277) y derivados de 2-alquinilanilina (274) bajo catálisis de paladio. ¹⁰¹	97
Esquema 90. Ciclación bajo catálisis de paladio entre <i>o</i> -haloanilinas (281) y aldehídos (269) para la síntesis de indoles (282) por el método de Zhu & Jia. ¹⁰²	98
Esquema 91. Obtención de alquil indol-2-carboxilatos funcionalizados, 284 , a partir de <i>o</i> -cloro/bromoanilinas, 283 , (pobres en electrones) y aldehídos, 269 . ¹⁰³	99
Esquema 92. Acoplamiento-ciclación de tres componentes entre 2-etinilanilinas (285) con una amina secundaria (224) y un aldehído (286). ¹⁰⁴	99
Esquema 93. Obtención de alquil indol-2-carboxilatos funcionalizados (289) a partir de β -nitroacrilatos (288) y <i>o</i> -bromoanilinas (135). ¹⁰⁵	100
Esquema 94. Amidocupración catalítica consecutiva de alenos y adición asimétrica de aldehídos y cetonas para la obtención de 2-(2-hidroxietil)indoles (293). ¹⁰⁶	101

Esquema 95. Síntesis de indoles 2-sustituídos (297) mediante catálisis de paladio y hierro como cocatalizador a partir de cianuros de <i>o</i> -nitrobencilo (295) y ácidos arilborónicos (296). ¹⁰⁷	102
Esquema 96. Formación de derivados 2-aminoindol (299) a partir de 2-ciano-2-(2-nitrofenilo) acetatos (298) en presencia de un catalizador de Pd/C y HEH. ¹⁰⁸	102
Esquema 97. Ruta sintética propuesta para la obtención de indoles altamente funcionalizados (303) bajo condiciones de Sonogashira.	106

Lista de figuras

Figura 1. a) TIC obtenido por GCMS para la reacción entre el 1,3-dilitiopropino 2 y el 2-yodoanisol 77 . b) Espectro de masas obtenido por impacto electrónico para 1-metoxi-2-(propin-1-il)benceno 78	22
Figura 2. Espectro ¹ H-RMN de la reacción entre el 1,3-dilitiopropino, 2 , y el <i>o</i> -yodoanisol, 77 , para formar el 1-metoxi-2-(propin-1-il)benceno, 78	24
Figura 3. Estructura en estado sólido para el 1-nitro-4-(1-propin-1-il)benceno, 82 . Elipsoides dibujadas al 50 % de probabilidad (C, gris; H, blanco; N, azul; O, rojo).	27
Figura 4. Celda unidad obtenida para el 1-nitro-4-(1-propin-1-il)benceno, 82 (C, gris; H, blanco; N, azul; O, rojo).	28
Figura 5. a) TIC obtenido por GCMS para la reacción entre el 1,3-dilitiopropino, 2 , y el 2-yodometilbenzoato, 87 . b) Espectro de masas obtenido por impacto electrónico para la 1-(4-(propin-1-il)fenil)etanona, 88	31
Figura 6. Diagrama del equipo utilizado en la generación del 1,3-dilitiopropino, 2	38
Figura 7. Estructuras de algunos indoles naturales: triptofano, 98 , triptamina, 99 , serotonina, 100 , y melatonina, 101	46
Figura 8. Productos naturales que contienen un núcleo de indol: indol 3-carbinol, 102 , y metil-3-indolilacetato, 103	47
Figura 9. Productos marinos que contienen núcleo de indol: evodiamina, 104 , y aplisinopsina, 105	48
Figura 10. Estructuras de indoles utilizados como medicamento: sumatriptán, 106 , y tadalafilo, 107	49
Figura 11. Estructuras de indoles utilizados en quimioterapia: vincristina, 108 , y ondansetrón, 109	50
Figura 12. Estructuras de algunos indoles: yohimbina, 110 , delavirdina, 111 , oxipertina, 112 , y arbidol, 113	51
Figura 13. Estructuras de algunos fármacos que contienen anillo indólico: indometacina, 114 , y zafirlukast, 115	52
Figura 14. Precursor de carbeno impedido estéricamente.	69

Figura 17. Espectro ^1H -RMN del subproducto formado en la reacción entre el intermediario, **306**, y la 2-yodosulfona, **302**. 112

Figura 18. Espectro ^1H -RMN de la reacción entre el intermediario, **306**, y la 2-yodosulfona, **302**, para formar el 1-fenil-2-(1-(fenilsulfonyl)-1*H*-indol-2-il)etan-1-ol, **307**. 115

Lista de abreviaturas

Ac	Acetilo
ACN	Acetonitrilo
AINE	Antiinflamatorio no esteroide
Ar	Arilo
BH ₃ .DMS	Dimetilsulfuro de borano
Bn	Bencilo
brd	Doblete ancho
brdd	Doble doblete ancho
bs	Singulete ancho
CCDC	Base Cristalográfica de Cambridge
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
¹³ C-RMN	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono
CYP3A4	Citocromo P450 3A4
Davephos	2-Dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl
d	Doblete
dd	Doblete de dobletes
ddd	Doble-doble de dobletes
dddd	Doble-doble-doble de dobletes
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
dppp	1,3-bis(difenilfosfino)propano
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano

dba	Dibencilideniacetona
DCE	1,2-dicloroetano
dipf	1,1'-bis(diiso-propilfosfino)ferroceno
DMA	N,N-Dimetilacetamida
DMF	N,N-dimetilformamida
DME	1,2-dimetoxietano
DMSO	Dimetilsulfóxido
Dpephos	Bis[(2-difenilfosfino)fenil] éter
E2	Eliminación bimolecular
EA	Enfermedad de Alzheimer
EI-MS	Espectroscopia de masas por ionización electrónica
EP	Enfermedad de Parkinson
eq	Equivalentes
Et	Etilo
eV	Electronvoltios
GC-MS	Cromatografía de Gases acoplada a Espectrometría de Masas
HEH	1,4-dihidropiridina de Hantzsch
¹ H-RMN	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
HRMS-ESI	Espectrometría de masas de ionización por electropulverización de alta resolución
5-HT	5-hidroxitriptamina
i-PrOH	Isopropanol

IR	Espectroscopía infrarroja
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
Josiphos	(2R)-1-[(1R)-1-(Diciclohexilfosfino)etil]-2-(difenilfosfino)ferroceno
KAPA	3-aminopropilamina de potasio
LTRA	Antagonista del receptor de leucotrienos oral
<i>m</i>	Multiplete
MAO	Monoaminoxidasa
Me	Metilo
MesBr	Bromuro de mesitilo
MIA	Metil-3-indolilacetato
MIL-101	[Cr ₃ F(H ₂ O) ₂ O(bdc) ₃]
MOFS	Metal organic frameworks
Ms	Mesilo
<i>m/z</i>	Relación masa/carga
Naph	Naftaleno
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -butilo
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butil litio
NHC	Carbeno N-Heterocíclicos
NOS	Óxido nítrico sintasa
<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -propilo
MOM	Metoximetilo
PCC	Clorocromato de piridinio

PDE5	Fosfodiesterasa tipo 5
p.f	Punto de fusión
Ph	Fenilo
ppm	Partes por millón
<i>p</i> -TSA	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
Pyr	Piridina
Q-TOF	Cuadrupolo de tiempo de vuelo
s	Singulete
SN1	Sustitución nucleofílica unimolecular
SN2	Sustitución nucleofílica bimolecular
SNC	Sistema nervioso central
Sphos	Diciclohexil(2',6'-dimetoxi[1,1'-bifenil]-2-il)fosfano
(S,S)-Ph-BPE	(+)-1,2-Bis((2 S ,5 S)-2,5-difenilfosfolano)etano
t.a	Temperatura ambiente
TBAB	Bromuro de tetrabutilamonio
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBAI	Yoduro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TBD	1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno
TBHP	Hidroperóxido de <i>tert</i> -butilo
<i>t</i> -BuLi	<i>Tert</i> -butillitio
<i>t</i> -Bu ₃ P·HBF ₄	Tri- <i>tert</i> -butilfosfonio
<i>t</i> -BuOK	<i>Tert</i> -butóxido

TDAH	Trastorno por déficit de atención con hiperactividad
Tf	Triflato
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TIC	Cromatograma de iones totales
TIPS-EBX	1-[(triisopropilsilil)etnil]-1,2benziodoxol-3(1H)-ona
TMBH	2,4,6-ácidotrimetilbenzoico
TMEDA	N, N, N', N'-tetrametiletilendiamina
TMPhen	3,4,7,8-tetrametil-1, 10-fenantrolina
TMS	Tetrametilsilano
Ts	Tosilo
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
v/v	Relación volumen/volumen
X-phos	Diciclohexil[2',4',6'-tris(propan-2-il)[1,1'-bifenil]-2-il]fosfano

Capítulo I.

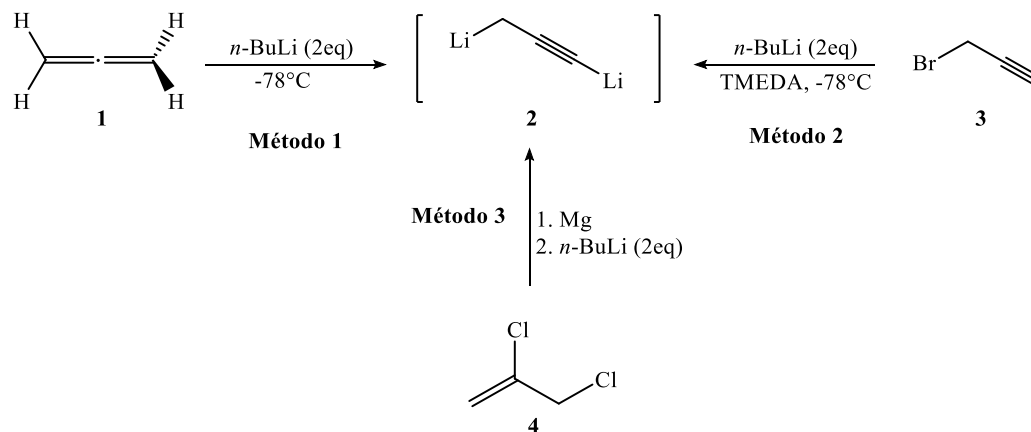
Nuevo método de acoplamiento cruzado, catalizado por paladio, entre el 1,3-dilitiopropino y halogenuros aromáticos.

I.1 Introducción

I.1.1 Antecedentes

Dianión 1,3-dilitiopropino (2)

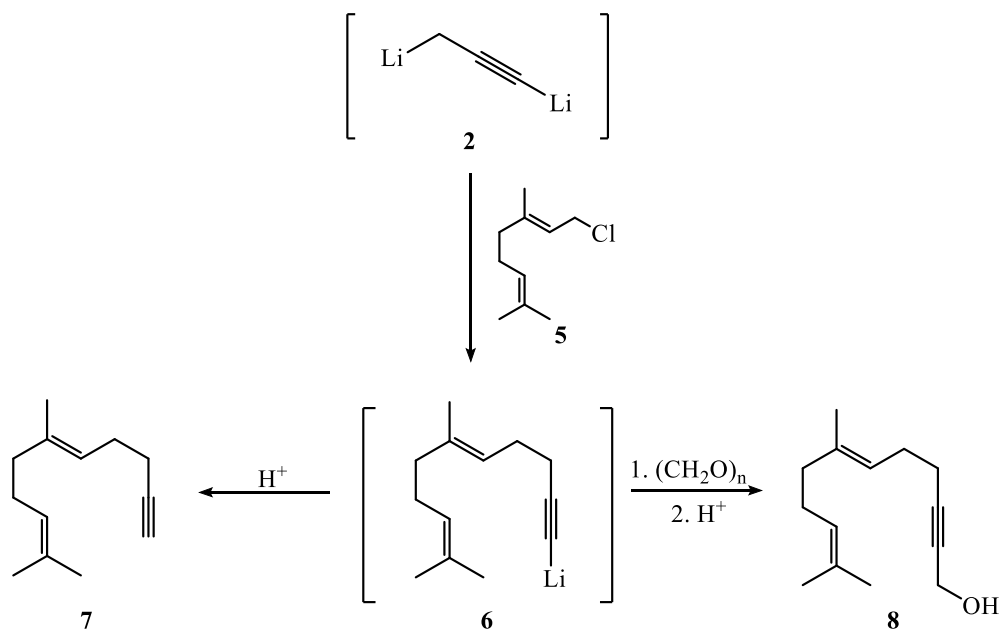
Hooz *et al*, prepararon el dianión 1,3-dilitiopropino (**2**), mediante una litiación controlada del aleno (**1**) con 2 equivalentes de *n*-BuLi (**esquema 1, método 1**). Cabe destacar que en este protocolo, se utilizó la relación de solvente (v/v) de éter:hexano (1:1), y bajo estas condiciones no se detectó la presencia de isómeros alénicos.⁶



Esquema 1. Obtención del dianión 1,3-dilitiopropino (**2**) bajo diferentes condiciones.^{6, 7, 8}

Con este protocolo se realizó una propargilación del cloruro de geranilo (**5**) para obtener el intermediario (**6**), el cual puede ser hidrolizado para obtener el derivado acetilénico (**7**) o se puede añadir un electrófilo como el paraformaldehído para la obtención de un

derivado funcionalizado (**8**).⁶ Además, se reportó que este acoplamiento con cloruro de geranilo se realizó regioespecíficamente y sin obtención del isómero alénico.

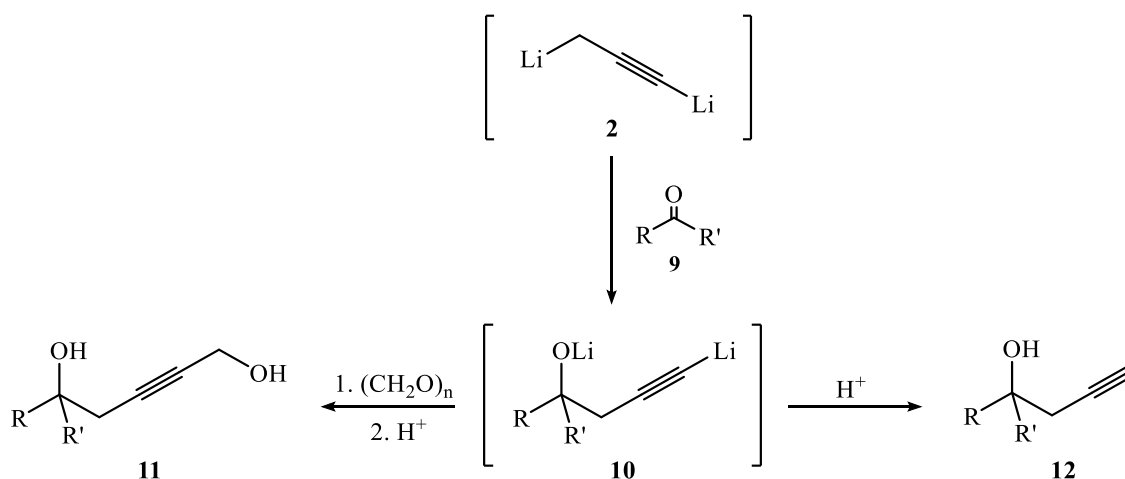


Esquema 2. Protocolo de Hooz *et al* para la propargilación del cloruro de geranilo (**5**).⁶

Años más tarde, se reportó la reacción de este dianión "propargílico" (**2**) con aldehídos y cetonas; en este protocolo se reporta la obtención de alcoholes homopropargílicos con alta regioselectividad. Además, los rendimientos obtenidos son excelentes, ya que oscilan entre 80-93%.⁹

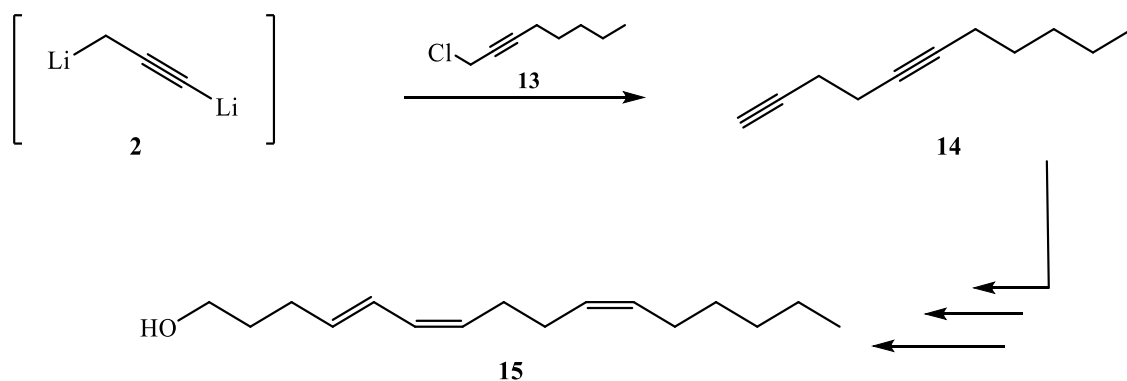
Este método posee grandes aplicaciones, no obstante, presenta la desventaja de que se parte de un material altamente costoso como lo es el aleno, el cual tiene un costo de \$ 1873 por 170 g o 4.2 mol, esto hace que la reacción sea bastante limitada sintéticamente cuando se habla de términos económicos.⁶

En busca de un método más económico, Cabezas *et al*, propusieron preparar el dianión 1,3-dilitiopropino tratando el bromuro de propargilo (**3**) con 2 equivalentes de *n*-BuLi en presencia de TMEDA (**esquema 1, método 2**). Con este protocolo, el dianión reacciona eficientemente con aldehídos y cetonas para producir alcoholes homopropargílicos en una ruta de un solo paso y con altos rendimientos (**esquema 3**).⁷



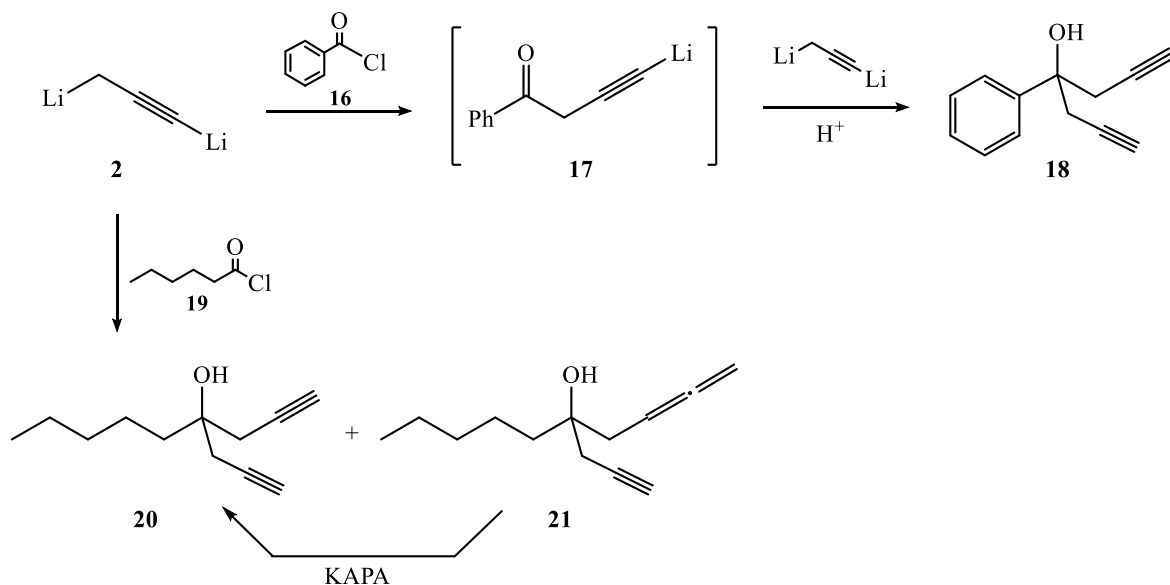
Esquema 3. Conversión del 1,3-dilitiopropino (**2**) en diferentes alcoholes homopropargílicos.⁷

Esta misma metodología fue utilizada para preparar el componente principal de la feromona de la polilla barrenadora del cacao *Conopomorpha cramerella*, la cual constituye la plaga más grave de las plantaciones de cacao en el Sudeste Asiático. Gracias a este protocolo fue posible obtener en tan solo 4 pasos el (4E,6Z,10Z)-4,6,10-hexadecatrien-1-ol (**15**) con un rendimiento total del 51% (**esquema 4**).¹⁰



Esquema 4. Síntesis del (4E,6Z,10Z)-4,6,10-hexadecatrien-1-ol (15).¹⁰

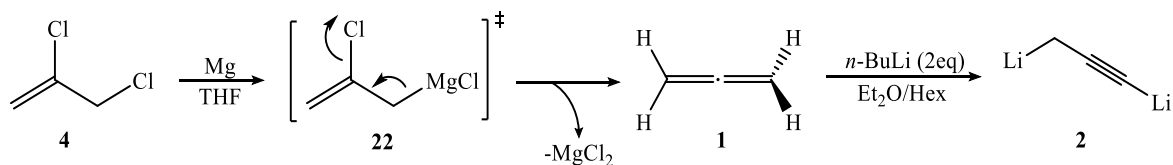
Este método fue aplicado por Cabezas y Vásquez para obtener alcoholes bishomopropargílicos (18) en un solo paso, a partir del 1,3-dilithiopropino y cloruros de ácido (esquema 5). Cuando se utiliza un cloruro de benzoilo (16) los rendimientos son moderados y el resultado es la adición de dos unidades propargilo para obtener (18) no obstante, cuando se utilizan cloruros de acilo alifáticos (19) se puede obtener la formación de un alcohol alénico (21) no deseado, pero, si se somete el crudo de reacción a una reacción “zipper”, es posible su conversión al alcohol bishomopropargílico objetivo (20).¹¹



Esquema 5. Conversión del 1,3-dilitiopropino (**2**) en diferentes alcoholes bishomopropargílicos.¹¹

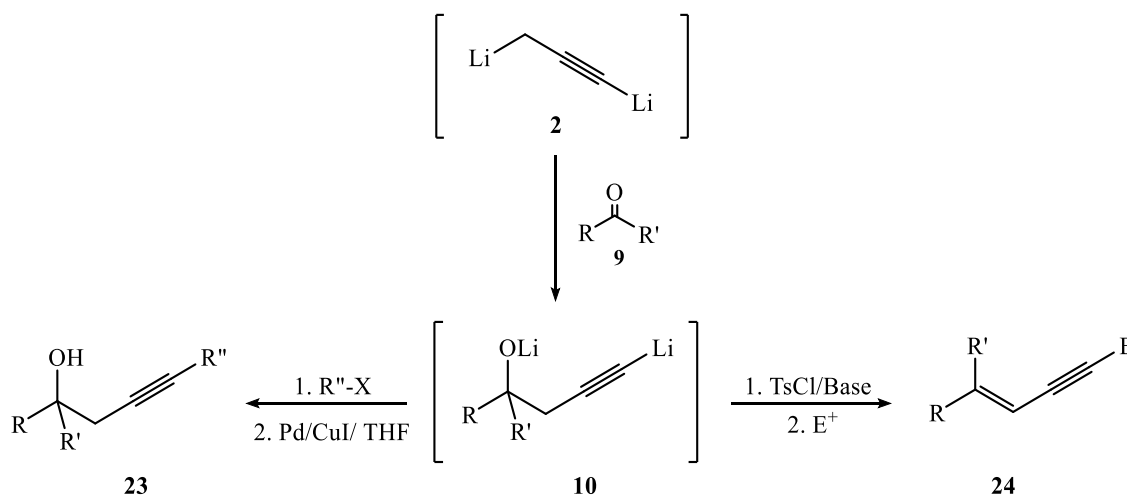
Este método de generación del 1,3-dilitiopropino, presenta la ventaja que se parte de bromuro de propargilo el cual es menos costoso (costo de \$684 por 625 g o 5.2 mol), no obstante, este protocolo no funciona cuando se quiere llevar a cabo acoplamientos cruzados con paladio entre el 1,3-dilitiopropino (**2**) y halogenuros arílicos y vinílicos. Probablemente este tipo de acoplamientos no son exitosos por la presencia de la TMEDA, ya que es una especie que posiblemente se coordina con el paladio inhibiendo su función catalítica.⁸

Cabezas y Umaña en el 2018 reportaron un método de preparación del 1,3-dilitiopropino, libre de TMEDA, a partir de 2,3-dicloropropeno (**4**) (**esquema 1, método 3**). El tratamiento de (**4**) con magnesio en THF produce el reactivo de Grignard (**22**) el cual sufre una β -eliminación y se genera aleno. Luego, el aleno se burbujea en una disolución de *n*-BuLi en éter:hexano a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, para finalmente obtener el 1,3-dilitiopropino.⁸



Esquema 6. Generación del dianión 1,3-dilitiopropino (2) por β-eliminación del intermediario (22).⁸

Usando el protocolo anterior se hizo reaccionar el dianión (2) con aldehídos y cetonas para obtener los alcoxiacetiluros correspondientes (10) con los cuales se logró realizar un acoplamiento cruzado, catalizado por paladio, en el acetiluro de litio correspondiente para obtener alcoholes homopropargílicos altamente funcionalizados (23).⁸ Posteriormente, se reportó que es posible hacer reaccionar el intermediario (10) con cloruro de tosilo y *t*-BuLi, para así producir 1,3-eninos sustituidos o disustituidos (24) en una reacción en un solo recipiente “one-pot”.¹²



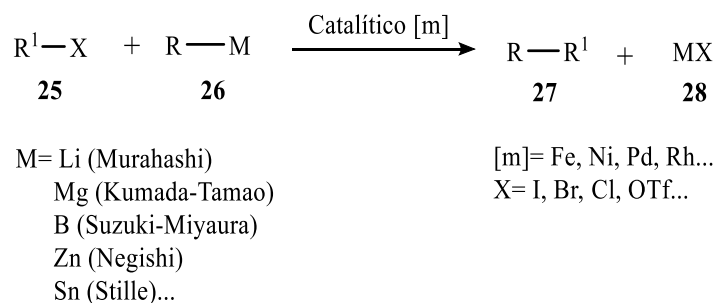
Esquema 7. Conversión de aldehídos y cetonas en un solo paso a) en alcoholes homopropargílicos 4-sustituídos (23) y b) en 1,3-eninos (24).⁸

Reacciones de acoplamiento cruzado sp^2 - sp

Las reacciones de acoplamiento cruzado han sido foco de interés para los investigadores en las últimas décadas debido a los enfoques sintéticos simples, generales y suaves que involucran el uso de ligandos altamente activos y complejos de metales de transición.¹³ El metal más utilizado en este tipo de acoplamientos es el paladio, pero también se han empleado otros metales, especialmente el níquel o inclusive el hierro.¹⁴

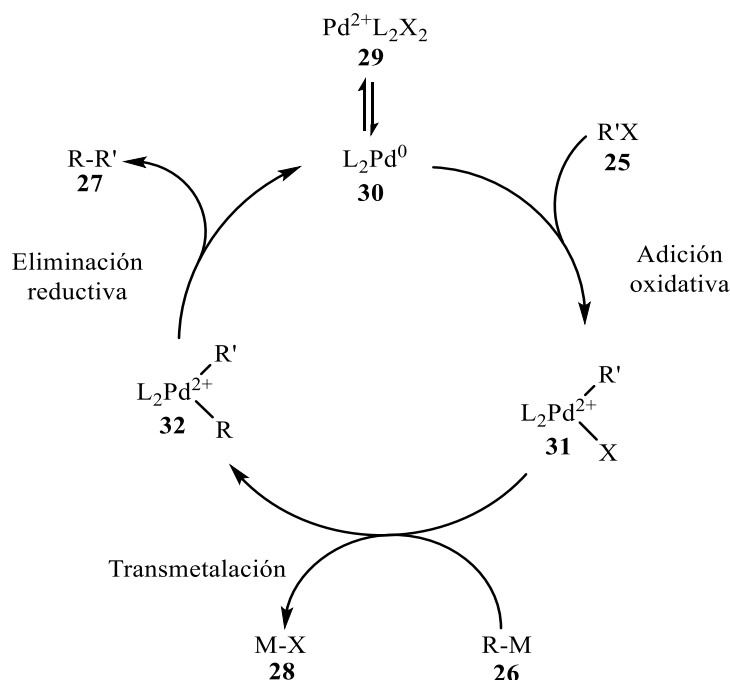
En general, un acoplamiento cruzado catalizado por paladio consiste en la unión de dos fragmentos, lo cual conduce a la formación de un nuevo enlace carbono-carbono. Estas reacciones se llevan a cabo bajo el acoplamiento de halogenuros de arilo o vinilo (**25**) con una olefina o un compuesto organometálico (**26**).¹⁴

Cabe destacar que se ha empleado una amplia variedad de metales (M) del grupo principal, donde algunos de los más utilizados son litio,¹⁵ magnesio (reacción de Kumada o Corriu-Kumada),¹ boro (reacción de Suzuki o Suzuki-Miyaura),² zinc (reacción de Negishi),⁵ estaño (acoplamiento de Stille)⁴ (**esquema 8**). Por otro lado, los derivados de cobre (I) de los alquinos, generados *in situ*, son importantes compañeros de acoplamiento (reacción de Sonogashira).¹⁴



Esquema 8. Esquema general para las reacciones de acoplamiento cruzado.

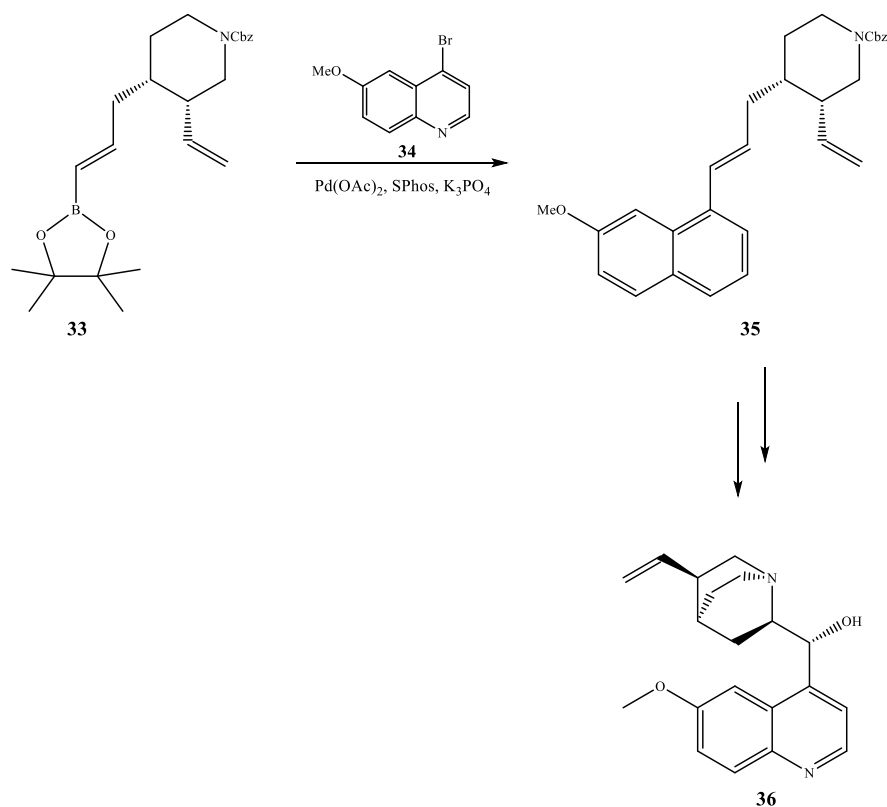
El ciclo catalítico o mecanismo de un acoplamiento cruzado (**esquema 9**), se basa en una combinación de adición oxidativa, transmetalación y eliminación reductiva. Una vez que se tiene la especie de paladio cero (**30**) el ciclo empieza con una adición oxidativa de un halogenuro de arilo como R'X, para producir el intermediario (**31**) donde el número de coordinación del metal incrementa dos unidades. Luego, en la etapa de transmetalación, ocurre un intercambio de ligandos entre la especie de paladio y otro centro metálico M, para producir la especie (**32**). La tercera reacción que ocurre es la eliminación reductiva que conduce al producto de acoplamiento cruzado (**27**) mientras que el catalizador de paladio regresa a su estado inicial al reducirse en dos unidades.¹⁶



Esquema 9. Ciclo catalítico general para las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.

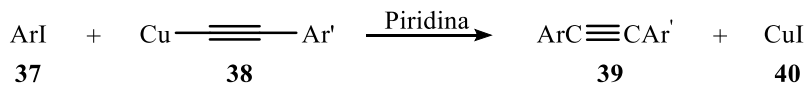
Cabe destacar que estas reacciones de acoplamiento han llegado a cumplir desafíos en la ruta sintética de gran cantidad de compuestos, tal es el caso de la quinina, (**36**) (**esquema**

10), en cuya síntesis se utilizó el acoplamiento de Suzuki para así poder obtener este producto natural de gran importancia medicinal, el cual ha sido utilizado durante siglos para el tratamiento de la malaria. Dicho acoplamiento fue el paso clave, ya que conectó las dos mitades de la molécula final cuando se acopló el boronato de vinilo (**33**) con la bromoquinolina (**34**).¹⁷



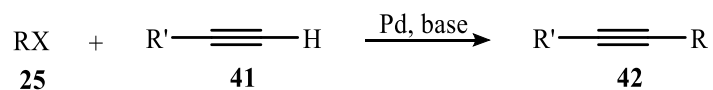
Esquema 10. Síntesis del producto natural quinina (**36**).¹⁷

El primer acoplamiento cruzado fue reportado en 1963 cuando Stephens-Castro calentaron acetiluros de cobre (I) (**38**) y yoduros de arilo (**37**) para así obtener diarilacetilenos (**39**).¹⁸ Sin embargo, su uso estaba limitado por las altas temperaturas a las cuales se llevaba a cabo esta reacción, además se manejaban acetiluros de cobre potencialmente explosivos.¹⁴



Esquema 11. Acoplamiento de Stephens-Castro para la síntesis de diarilacetilenos.¹⁴

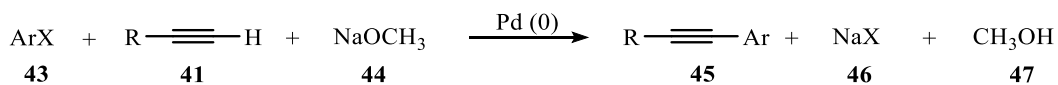
Otro método clásico para la síntesis de alquinos, fue reportado por Heck en 1975, donde convirtió acetilenos monosustituídos (**41**) en acetilenos disustituídos (**42**) mediante la reacción de bromuros o yoduros de arilo, heterocíclicos o vinílicos, en presencia de una amina y cantidades catalíticas de $\text{Pd}(\text{OAc})_2[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2]_2$ a una temperatura de 100 °C.¹⁹



X= I, Br; R= Aril, vinil; R'= Aril, alquil

Esquema 12. Preparación de acetilenos disustituídos mediante la reacción de acoplamiento de Heck.¹⁹

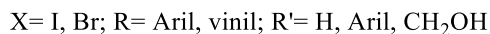
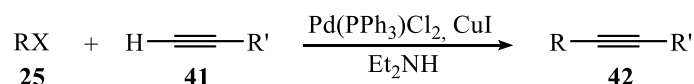
En este mismo año, Cassar reportó la obtención de acetilenos disustituídos (**45**) mediante la reacción entre acetiluros aromáticos o alquílicos con halogenuros aromáticos bajo catálisis de tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0); en presencia de una base como el metóxido de sodio y temperaturas que oscilaban los 40-100 °C.²⁰



X= I, Br; R= Aril, alquil

Esquema 13. Acoplamiento de Cassar para la obtención de acetilenos disustituídos a partir de acetiluros aromáticos y halogenuros vinílicos o aromáticos.²⁰

En 1975 Sonogashira desarrolló una metodología que es considerada superior a la de Stephens-Castro y la de Heck, ya que en este acoplamiento se utilizan condiciones suaves, es decir, sin necesidad de calentamiento.¹⁴ El acoplamiento cruzado de acetilenos de Sonogashira, ocupa una posición destacada entre el conjunto de reacciones catalíticas de acoplamiento cruzado que son clave para la síntesis moderna y de hecho, es el método más utilizado para la síntesis de acetilenos mono y disustituídos. Sonogashira logró el acoplamiento entre halogenuros aromáticos o vinílicos (**25**) con acetilenos terminales (**41**) haciendo uso de cobre(I) y paladio(0) como co-catalizadores en cantidades catalíticas.³

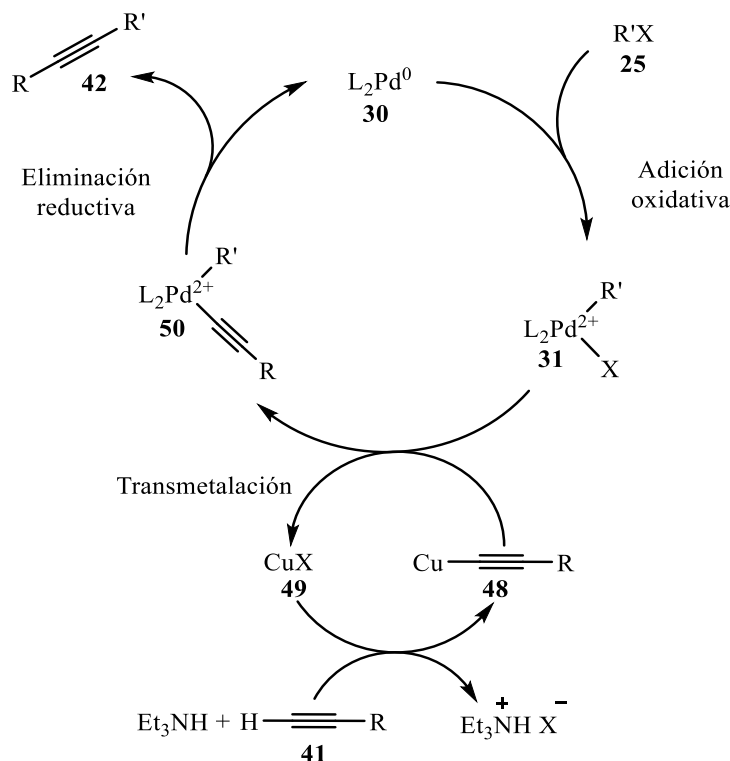


Esquema 14. Reacción de acoplamiento de Sonogashira para la síntesis de acetilenos mono y disustituídos.³

Se ha sugerido que el mecanismo para la Sonogashira involucra dos ciclos catalíticos (**esquema 15**), es decir, la formación del enlace C-C ocurre en un ciclo de paladio, mientras que un ciclo de cobre genera el acetiluro de cobre para la transmetalación.¹⁴ El ciclo catalítico aceptado para la Sonogashira, se basa en una adición oxidativa del halogenuro de arilo o vinilo (**25**) al complejo de paladio (**30**) que se considera el paso limitante de la velocidad de la reacción de Sonogashira.^{21, 22}

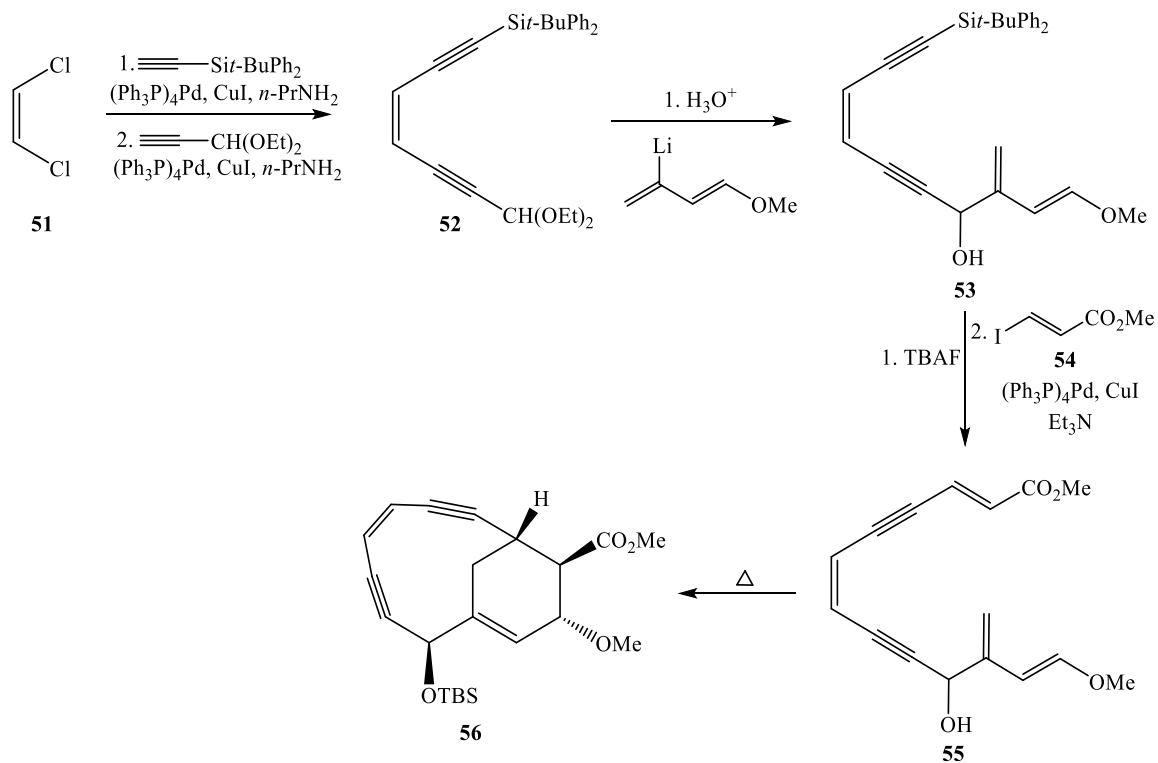
El siguiente paso de transmetalación en el ciclo de Pd se conectaría con el ciclo del cobre y aunque este último aún no se comprende bien, se ha propuesto que la amina abstrae el protón acetilénico del alquino terminal, formando así un acetiluro de cobre en presencia

de la sal de cobre (I). Posteriormente, la transmetalación ocurre entre el acetiluro de cobre (48) y el complejo (31) para generar una especie (50) que después de la eliminación reductiva, regenera el catalítico (30) y el alquino final (42).^{21, 22}



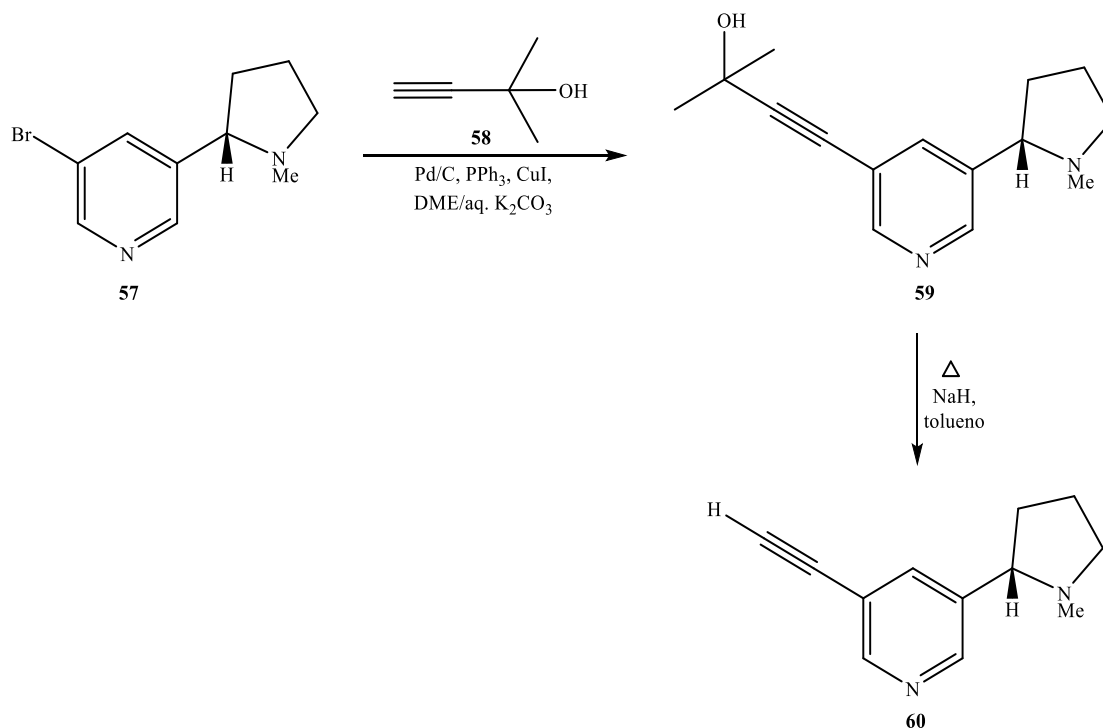
Esquema 15. Ciclo catalítico para la reacción de acoplamiento de Sonogashira.

Estas reacciones de acoplamiento han sido ampliamente utilizadas en la síntesis de una gran variedad de productos, tal es el caso de la obtención de un agente antitumoral esperamicina/calichemicina (56). En esta síntesis se reportan 3 reacciones Sonogashira (esquema 16), donde dos fueron utilizadas secuencialmente para agregar dos alquinos al *cis*-1,2-dicloroetileno (51) para obtener el endiino (52); la otra Sonogashira fue utilizada para transformar el intermediario (53) en el compuesto (55). La síntesis finaliza con una reacción intramolecular de Diels-Alder del intermediario (55).²³



Esquema 16. Síntesis del agente antitumoral esperamicina/calicheamicina, **56**.²³

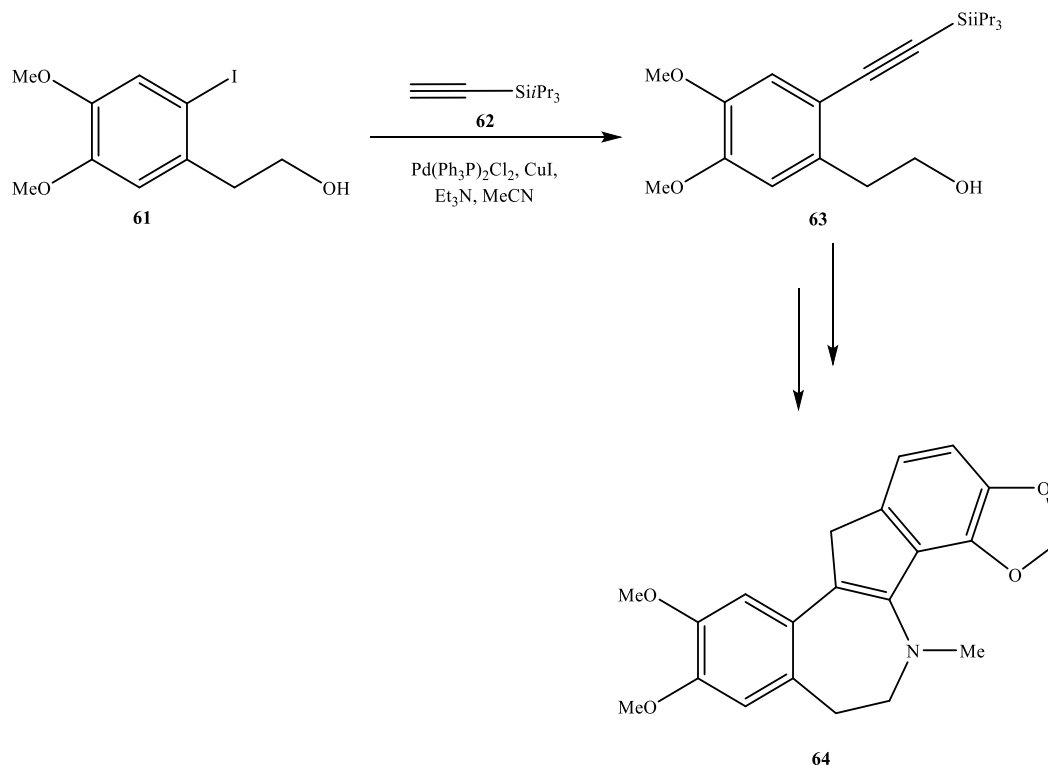
El acoplamiento de Sonogashira también ha sido utilizado en la síntesis del compuesto SIB-1508Y (**60**) (**esquema 17**), el cual es un antagonista del receptor nicotínico de acetilcolina, que ha demostrado ser un tratamiento potencial de la enfermedad de Parkinson (EP), la enfermedad de Alzheimer (EA), trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), síndrome de Tourette y esquizofrenia. Para esta síntesis, fue necesario el uso de una reacción de acoplamiento cruzado entre el bromuro (**57**) y 2-metil-3-butin-2-ol (mebinol) (**58**) en presencia de cantidades catalíticas de 10% Pd/C, PPh_3 , CuI , y K_2CO_3 en DME-acuoso. Se obtuvo el producto de acoplamiento con rendimiento del 92%. Posteriormente, la desprotección de (**59**) produjo (**60**) con alta eficiencia.²⁴



Esquema 17. Reacción de Sonogashira en la síntesis de SIB-1508Y (**60**).²⁴

La reacción de Sonogashira se utiliza frecuentemente en la síntesis de productos naturales, ya que muchos metabolitos que se encuentran en la naturaleza contienen grupos alquino o enino.²¹ En general, las plantas del género *Fumaria* se han utilizado por sus propiedades antipiréticas, analgésicas y diuréticas en varios países de Asia y Europa del Este. Se cree que una serie de compuestos basados en el sistema de anillos de bencindenoazepina, tal como la bulgaramina, podrían ser algunos de los responsables de darle las propiedades a estas plantas. En el 2005, Giese y Moser reportaron la síntesis total del alcaloide de bencindenoazepina bulgaramina (**64**), la cual se reportó con un rendimiento total del 23% a partir del alcohol 3,4-dimetoxifenético (**61**) disponible comercialmente (**esquema 18**). En este caso la Sonogashira se llevó a cabo entre un alcohol yodado (**61**) y un acetileno

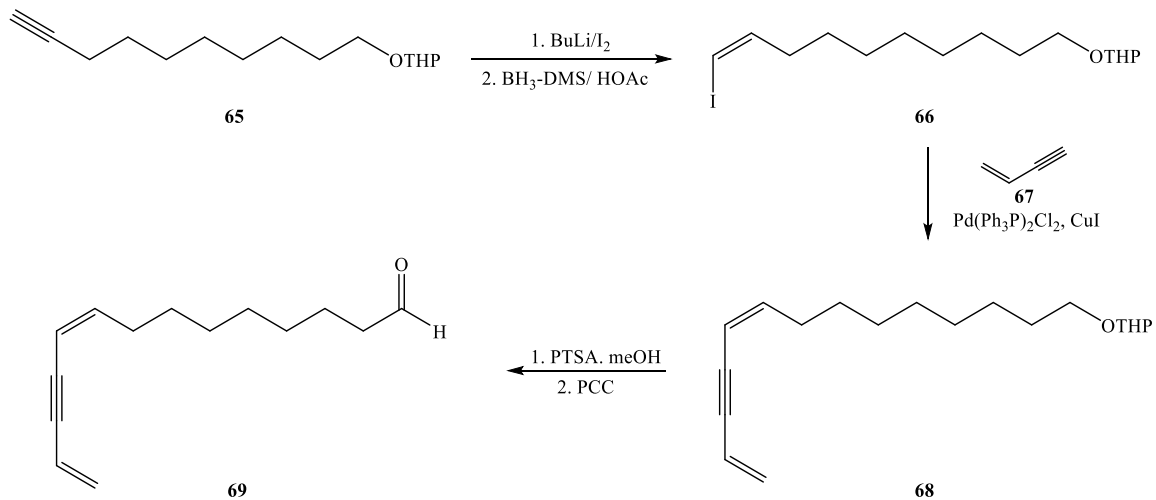
de arilo (**62**) como el tris(isopropil)sililacetileno, para así obtener el intermediario (**63**) el cual es posteriormente transformado en la bulgaramina (**64**).²⁵



Esquema 18. Reacción de Sonogashira en la síntesis total del alcaloide de bencindenoazepina bulgaramina (**64**).²⁵

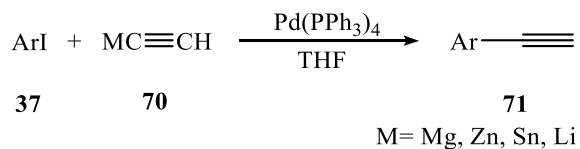
La reacción de Sonogashira ha sido utilizada en la síntesis de la feromona para la polilla de la semilla del aguacate, *Stenoma catenifer* (**esquema 19**). Se ha identificado a *S. Catenifer* como una de las amenazas más potentes en la producción del aguacate en América del Sur y Central, con daños tan severos que, en algunas áreas el insecto limita o incluso impide el cultivo comercial de aguacates. Se identificó al (9Z)-9,13-tetradecadien-11-ynal (**69**) como la feromona atrayente de la polilla y se desarrolló una síntesis eficiente

y corta en la cual se utiliza la reacción de Sonogashira entre un yoduro (**66**) y un alquino (**67**) para llegar al producto deseado.²⁶



Esquema 19. Síntesis del (9Z)-9,13-tetradecadien-11-ynal (**69**).²⁶

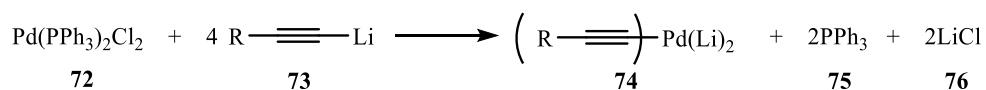
Por otro lado, el avance en las reacciones de acoplamiento cruzado por paladio, continuó con Negishi cuando en 1997 reportó el acoplamiento entre halogenuros de arilo (**37**) y etinilmetales (**70**). Los etinilmetales que contienen Mg, Zn y Sn proporcionan rendimientos casi cuantitativos, mientras que con Li se observan rendimientos muy bajos.⁵



Esquema 20. Reacción de acoplamiento entre halogenuros de arilo y etinilmetales.⁵

Se ha sugerido que los alquinillitios son al menos tan reactivos como los alquinilzincs correspondientes si se utiliza la cantidad estequiométrica de un complejo de paladio. Sin embargo, en presencia de una cantidad catalítica del mismo complejo de paladio, los

productos de acoplamiento se obtienen en muy bajo rendimiento (aproximadamente 3%). Una posible explicación es que los alquinitios altamente nucleofílicos (**73**) desplazan los ligandos fosfina de los complejos de paladio (**72**) formando paladatos de litio (**74**) que no exhiben actividad catalítica. Se pueden anticipar dificultades similares con Na, K y otros metales alcalinos.²⁷



Esquema 21. Envenenamiento de un complejo de paladio por exceso de acetiluro de litio.²⁷

Los aportes realizados en acoplamientos cruzados catalizados por paladio iniciaron hace más de 40 años, con los trabajos de científicos como Sonogashira, Stille, Tsuji-Trost, Suzuki-Miyaura, Hiyama, Kumada-Corriu, entre otros. Gracias a este gran avance científico fue que en el 2010 la Real Academia Sueca de Ciencias, otorgó el Premio Nobel de Química a tres pioneros y científicos destacados: Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi y Akira Suzuki. Este Premio Nobel está plenamente justificado, ya que se centra en uno de los metales más poderosos que puede actuar como catalizador y llevar a cabo transformaciones orgánicas que involucran la construcción de moléculas orgánicas complejas como derivados farmacéuticos, productos naturales y materiales moleculares. El campo de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio es muy rico y productivo, por lo que seguirá creciendo con importantes aplicaciones sintéticas e implicaciones "verdes" en el futuro.²⁸

I.1.2 Objetivos

Los objetivos planteados para la elaboración de esta investigación fueron:

- Desarrollar una metodología para la síntesis de 1-propinilbencenos por acoplamiento entre el 1,3-dilitiopropino y yoduros aromáticos, utilizando cantidades catalíticas de paladio.

I.2 Resultados y discusión

Anteriormente, Cabezas y Umaña⁸ reportaron una nueva metodología para la preparación del 1,3-dilitiopropino a partir de 2,3-dicloropropeno. En esta, el 2,3-dicloropropeno (**4**) reacciona con magnesio metálico en THF, para formar el reactivo de Grignard (**22**) el cual sufre una β -eliminación generando así aleno (**1**). Este aleno es burbujado sobre una disolución de *n*-BuLi en éter:hexano a -78 °C para poder formar el dianion (**2**) (**esquema 6**).

Esta nueva metodología para la generación del dianion, difiere de otros procedimientos en que no es necesario el uso de TMEDA, por esta razón fue posible pensar en la posibilidad de llevar a cabo acoplamientos catalizados por paladio entre este dianion (**2**) y halogenuros aromáticos.

Inicialmente, se llevó a cabo la optimización de la metodología utilizando el *o*-yodoanisol (**77**) como material de partida. El acoplamiento entre el 1,3-dilitiopropino (**2**) y el *o*-yodoanisol (**77**) (0.90 mmol) en presencia de cantidades catalíticas de Pd(PPh₃)₄ y CuI, dio un rendimiento entre 0-30% (**tabla 1, entrada 1**).

Posteriormente, se procedió a tratar al dianion (**2**) con ZnCl₂ para así formar la correspondiente especie de zinc, seguidamente, se adicionó el *o*-yodoanisol bajo catálisis de paladio, sin embargo, no hubo reacción bajo estas condiciones, con o sin CuI (**tabla 1, entrada 2 y 3**).

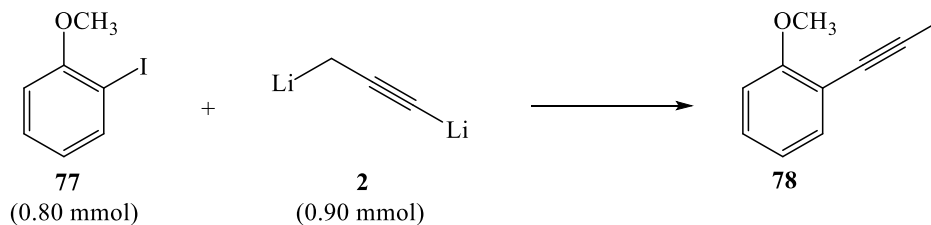
La reacción de acoplamiento entre (**2**) y (**77**) se repitió utilizando cantidades catalíticas de paladio (0), pero se realizó la modificación de aumentar la cantidad de CuI a 0.45 mmol,

no obstante, el GC-Masas reveló el producto deseado en un 20-25% (**tabla 1, entrada 4**). De manera sorprendente, cuando a la reacción anterior se le agregó un adicional de 0.45 mmol de CuI y se agitó a temperatura ambiente por 4 horas adicionales, el rendimiento aumentó a un 50% (**tabla 1, entrada 5**).

De los resultados anteriores, se dedujo que el dianion (**2**) se mantenía activo después de varias horas, a pesar de que se encontraba a temperatura ambiente; además, se observó que la reacción es altamente dependiente de la cantidad de CuI. Esto permitió considerar que en nuestra nueva metodología de acoplamiento cruzado de 1,3-dilitiopropino catalizado por paladio, la especie intermedia activa no era un acetiluro de litio, si no un cuprato acetilénico, donde el 1-propinilo actúa como un ligando transferible, y no como un ligando residual en el paso de transmetalación del ciclo catalítico de paladio.

En 1972 Corey introdujo el concepto de ligandos dummy o residuales, es decir, en organocupratos de tipo R^1R^1CuLi , los ligandos como el acetiluro son residuales debido a que se transfieren lento gracias a que están fuertemente unidos al cobre. En el caso de este protocolo, el acetiluro actúa como ligando transferible porque no está en competencia con ningún grupo orgánico y aunque su transferencia es lenta, al cabo de cierto tiempo, se transfiere por completo.²⁹

Posterior reacción entre el *o*-yodoanisol con paladio (0), en presencia de un equivalente de CuI, produjo el producto deseado cuantitativamente según el GC-Masas, el cual se purificó mediante cromatografía de columna, para obtener un 96% de producto aislado (**tabla 1, entrada 6**).

Tabla 1. Reacción entre (77) y (2) bajo diferentes condiciones de reacción.

Entrada	Catalizador (0.06 mmol)	Cantidad de CuI (mmol)	Aditivo (mmol)	Rendimiento (%) ^a
1	Pd(PPh ₃) ₄	0.04-0.08	-	0-30
2	Pd(PPh ₃) ₄	0.04-0.08	ZnCl ₂ (1.8)	0
3	Pd(PPh ₃) ₄	-	ZnCl ₂ (1.8)	0
4	Pd(PPh ₃) ₄	0.45	-	20-25
5	Pd(PPh ₃) ₄	Adicional 0.45	-	50
6	Pd(PPh ₃) ₄	0.90	-	96
7	-	0.90	-	0
8	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	0.90	-	95

a. El rendimiento calculado está basado en el análisis GC-MS.

El cromatograma de iones totales TIC obtenido del crudo de reacción mostró solamente un producto mayoritario con un tiempo de retención de aproximadamente 2.5 min (**figura 1a**), además, el espectro de masas concuerda con la masa molecular de 146.07 g/mol. En el espectro se observan varios fraccionamientos principales (**figura 1b**), por ejemplo: en 131 m/z, 115 m/z, 107 m/z y 77 m/z, donde el fraccionamiento de 131 m/z implica la

pérdida de un metilo, y el de 115 m/z es por la pérdida de un $-OCH_3$. En el caso del fraccionamiento de 107 m/z, este se debe a la pérdida de la unidad propargílica de 39 m/z (esquema 22).

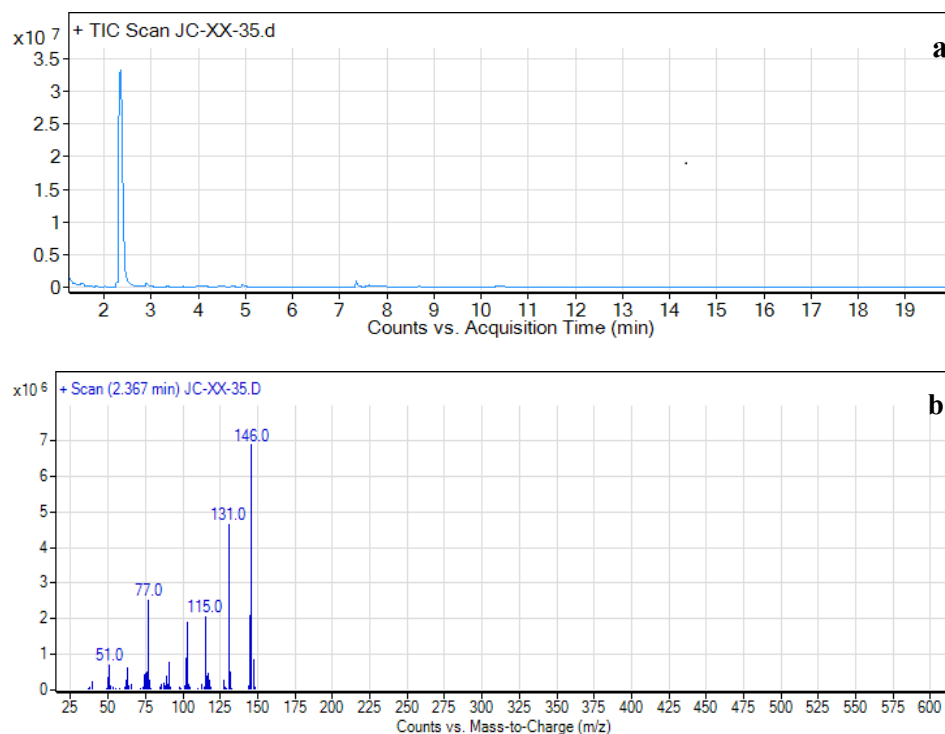
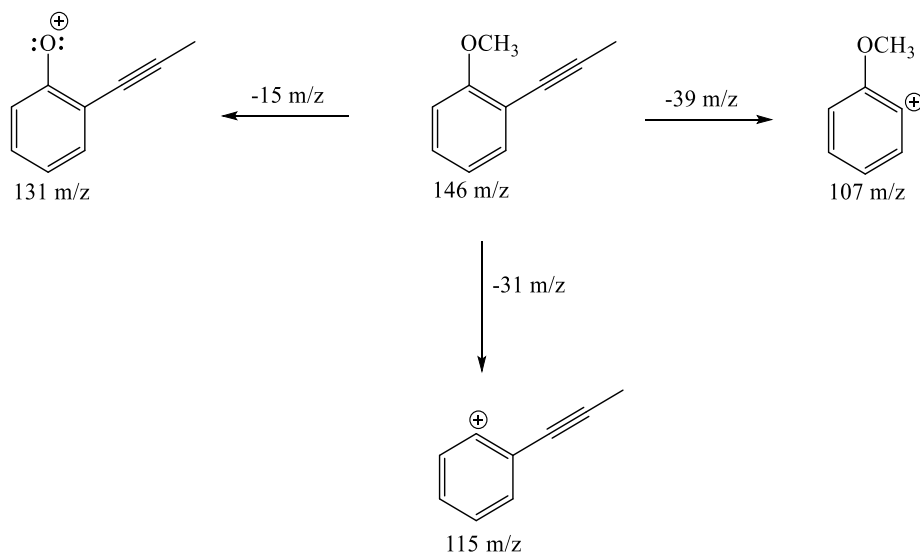


Figura 1. a) TIC obtenido por GCMS para la reacción entre el 1,3-dilitiopropino (2) y el 2-yodoanisol (77). b) Espectro de masas obtenido por impacto electrónico para 1-metoxi-2-(propin-1-il)benceno (78).



Esquema 22. Fraccionamientos propuestos para el producto 1-metoxi-2-(propin-1-il)benceno.

Con el objetivo de determinar si la nueva metodología requería paladio, se realizó la reacción pero sin el uso del mismo y en este caso, se recuperó el material de partida sin reaccionar (**tabla 1, entrada 7**). Finalmente, se utilizó un complejo de paladio (II) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ en lugar del paladio (0) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y se determinó que ambos son igual de eficientes catalizando la reacción de acoplamiento (**tabla 1, entrada 8**).

El producto de acoplamiento con el *o*-yodoanisol fue confirmado mediante el espectro ^1H -RMN, ya que se muestran dos singuletes que integran para 3 protones: uno en 2.12 ppm y otro en 3.88 ppm, correspondientes a **3''** y **1'**. Además, la sección aromática muestra 4 señales diferentes donde cada una integra para 1 protón, entonces, en 6.85 ppm hay un doblete, en 6.88 y 7.24 ppm hay dos ddd y finalmente, en 7.37 ppm hay un dd, correspondientes a los hidrógenos **6**, **4**, **5** y **3**.

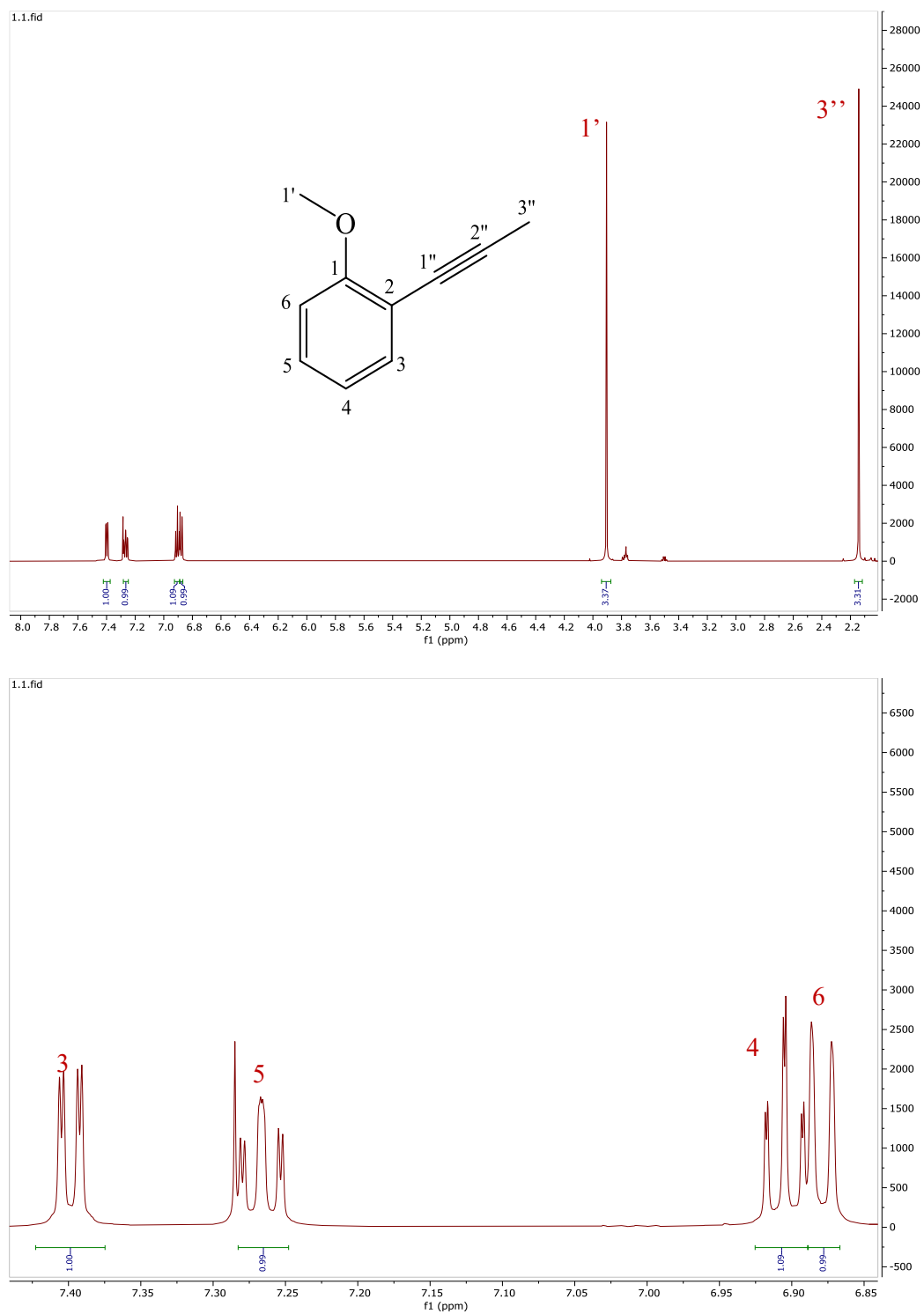


Figura 2. Espectro $^1\text{H-RMN}$ de la reacción entre el 1,3-ditiopropino (2) y el *o*-yodoanisol (77) para formar el 1-metoxi-2-(propin-1-il)benzeno (78).

Para demostrar la reproducibilidad y aplicabilidad de esta nueva metodología de acoplamiento cruzado y la tolerancia a diversos grupos funcionales, se decidió utilizar varios halogenuros aromáticos. Al utilizar bromuros, la reacción de acoplamiento no fue exitosa, y se recuperó el material de partida.

Tabla 2. Reacción de acoplamiento cruzado entre el 1,3-dilitiopropino (**2**) y diferentes yoduros aromáticos.

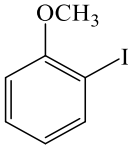
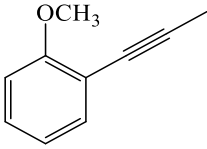
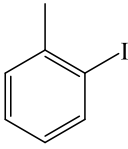
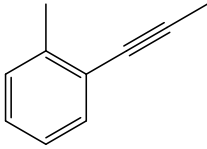
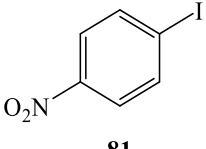
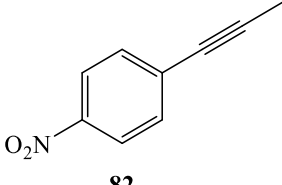
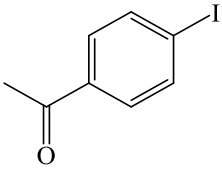
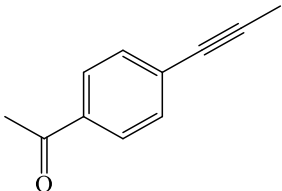
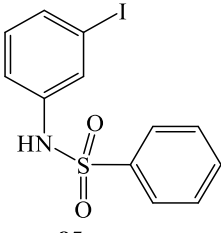
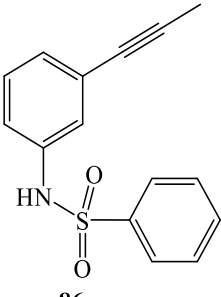
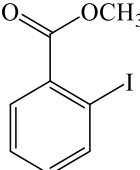
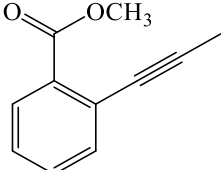
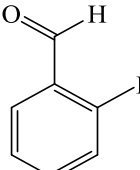
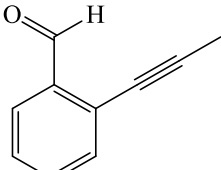
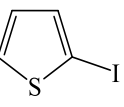
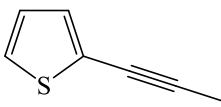
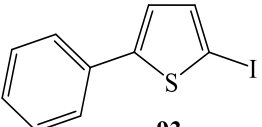
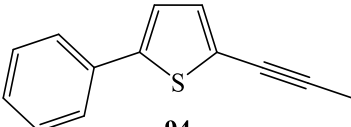
Entrada	Yoduro de partida	Producto	Rendimiento (%)
1	 77	 78	95
2	 79	 80	90
3	 81	 82	76
4	 83	 84	82

Tabla 2. Continuación.

5	 85	 86	97
6	 87	 88	85
7	 89	 90	68
8	 91	 92	86
9	 93	 94	97

Cuando la reacción se probó con diferentes yoduros aromáticos, los rendimientos obtenidos fueron muy altos, por ejemplo, la reacción del dianión con el *o*-yodotolueno

(79) dio un rendimiento del 90% (**tabla 2, entrada 2**), además, cuando se hizo la reacción con el *p*-yodonitrobenceno (**81**) se obtuvo un 76% (**tabla 2, entrada 3**). El compuesto 1-nitro-4-(propin-1-il)benceno (**82**) se recristalizó y se obtuvieron cristales aptos para difracción de rayos X de monocristal y la estructura obtenida se muestra en la **figura 3**.

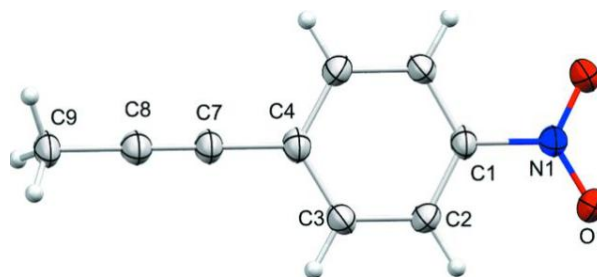


Figura 3. Estructura en estado sólido para el 1-nitro-4-(1-propin-1-il)benceno (**82**). Elipsoides dibujadas al 50% de probabilidad (C, gris; H, blanco; N, azul; O, rojo).

El producto obtenido cristaliza en un sistema monoclinico y posee un grupo espacial $I2/a$. En el caso del triple enlace, la distancia $C7\equiv C8$ es de 1.195(4) Å, que resulta consistente con los valores reportados anteriormente por Umaña *et al.*³⁰ La estructura extendida (**figura 4**) no muestra enlaces de hidrógeno ni apilamiento aromático $\pi - \pi$.

Tabla 3. Datos cristalográficos para el 1-nitro-4-(1-propin-1-il)benceno (**82**).

Datos del cristal	
Fórmula química (g/mol)	C ₉ H ₇ NO ₂
Masa molecular	161.16
Sistema cristalino	Monoclinico
Grupo espacial	$I2/a$
Temperatura (K)	100

Tabla 3. Continuación.

Dimensiones de la celda unidad (Å)	A = 7.363 b = 12.064 c = 8.9185
Ángulos de la celda unidad (°)	$\beta = 103.738$
Volumen (Å ³)	769.6
Z	4
F (000)	336
Tipo de radiación	Cu $k\alpha$
Número de reflexiones	717
Rango de θ (°) para la medida de la celda	6.3- 68.4
μ (mm ⁻¹)	0.83
Factor R (%)	0.057

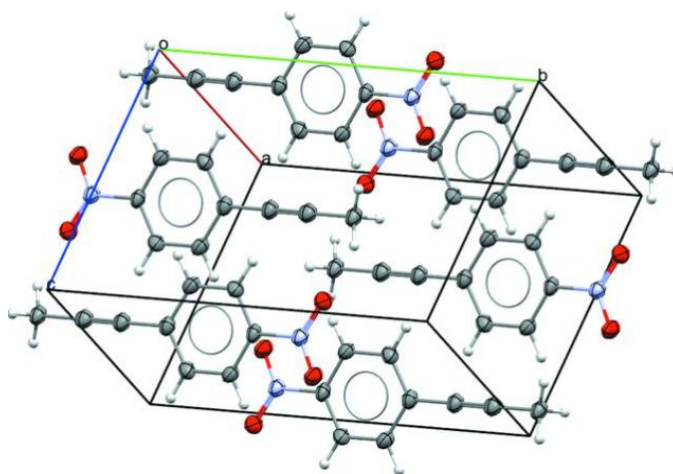


Figura 4. Celda unidad obtenida para el 1-nitro-4-(1-propin-1-il)benceno (**82**) (C, gris; H, blanco; N, azul; O, rojo).

La molécula completa se genera mediante un doble eje cristalográfico con los átomos C1, C4, C7, C8, C9 y N1 situados en el eje de rotación. El grupo nitro está cerca de ser coplanario con su anillo adjunto, como lo indica el ángulo de torsión O1—N1—C1—C2 de 171.25(14) ° (**figura 4 y tabla 4**).

Tabla 4. Distancias y ángulos de enlace seleccionados para el 1-nitro-4-(1-propin-1-il)benceno (**82**).

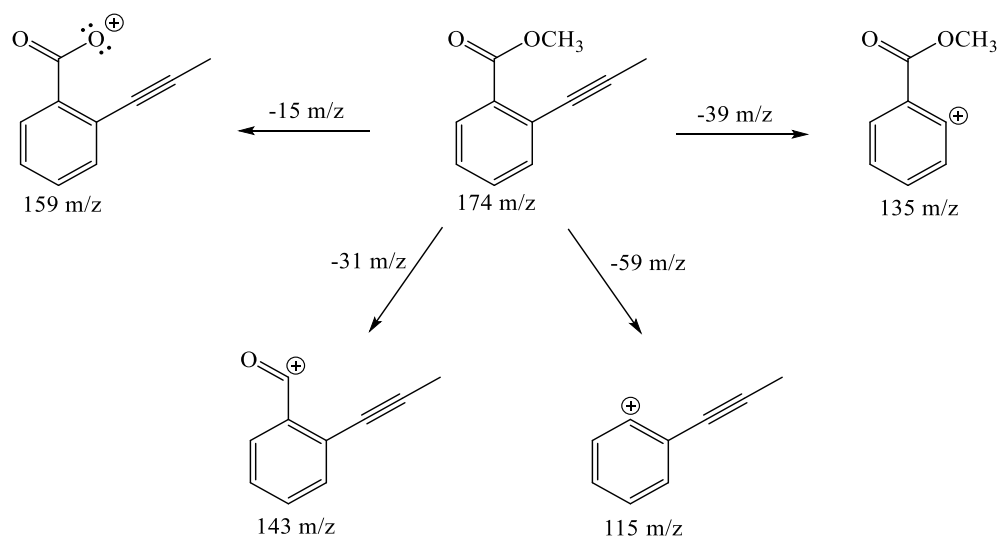
Átomos	Distancia (Å)	Ángulos (°)
O1–N1	1.226	-
N1–C1	1.473	-
C2–C3	1.391	-
C7–C8	1.195	-
C8–C9	1.468	-
O1–N1–C1	-	118.13
O1–N1–C1–C2	171.25	
C4–C7–C8	-	180.0
C7–C8–C9	-	180.0

Además, se probó la tolerancia a más grupos funcionales y por ello se utilizó la 4-yodoacetofenona (**83**) como yoduro de partida. Basado en el producto aislado, se obtuvo el producto (**84**) en un 82% de rendimiento; sorprendentemente, en este caso no se observó adición del dianión (**2**) al carbonilo de la 4-yodoacetofenona (**tabla 2, entrada 4**). Este hecho favorece ampliamente la suposición que el reactivo activo, en esta reacción, es el cuprato correspondiente y no el dianión de litio (**2**). De igual forma, este resultado muestra

la gran tolerancia a otros grupos funcionales que esta metodología proporciona. Por otro lado, también se obtuvo el compuesto (**86**) con un 97 % de rendimiento, el cual posee actividad biológica (**tabla 2, entrada 5**).³¹

Otro material de partida utilizado fue el 2-yodometilbenzoato (**87**) con el cual se obtuvo el producto de acoplamiento (**88**) en un 85% de rendimiento (**tabla 2, entrada 6**). En este caso, también se muestra la tolerancia a grupos éster.

El cromatograma de iones totales TIC obtenido para este crudo de reacción mostró únicamente un producto mayoritario con un tiempo de retención de aproximadamente 3.5 min (**figura 5a**), además, el espectro de masas concuerda con lo esperado para el producto deseado, ya que la masa molecular es de 174 g/mol. En el espectro se observan varios fraccionamientos principales (**figura 5b**), por ejemplo: en 159.2 m/z, 143.2 m/z, 135.2 m/z y 115.2 m/z, donde el fraccionamiento de 159 m/z implica la pérdida de un metilo, y el de 143 m/z es por la pérdida de un -OCH₃. Además, se puede perder un -COOCH₃ y se obtiene el pico de 135 m/z, por último, en el caso del fraccionamiento de 115 m/z, ocurre la pérdida de la unidad propargílica de 39 m/z (**esquema 23**).



Esquema 23. Fraccionamientos propuestos para el producto 1-(4-(propin-1-il)fenil)etanona (**88**).

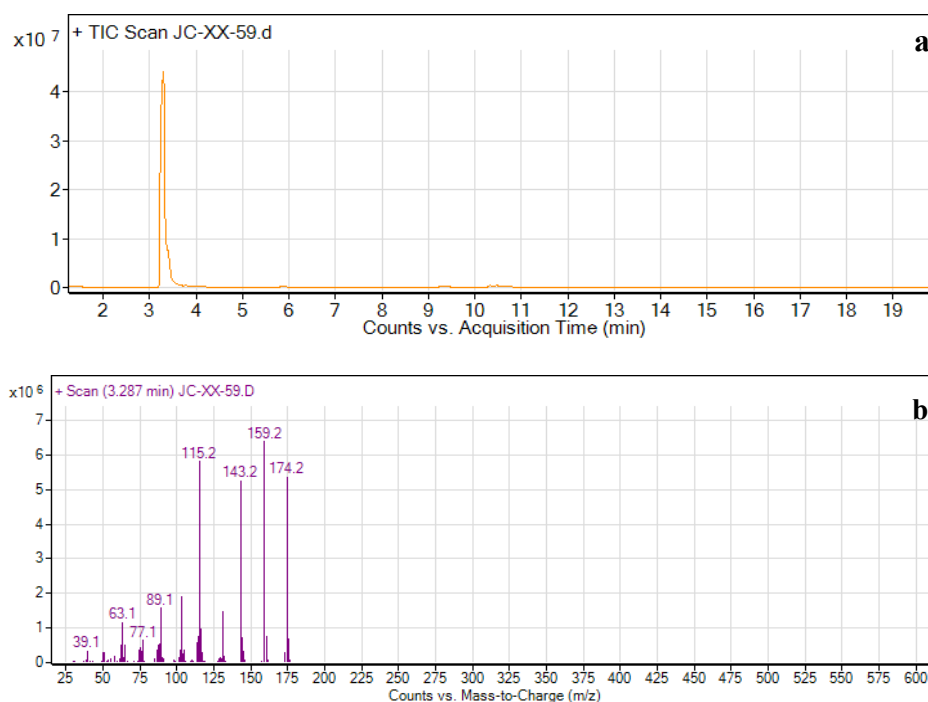
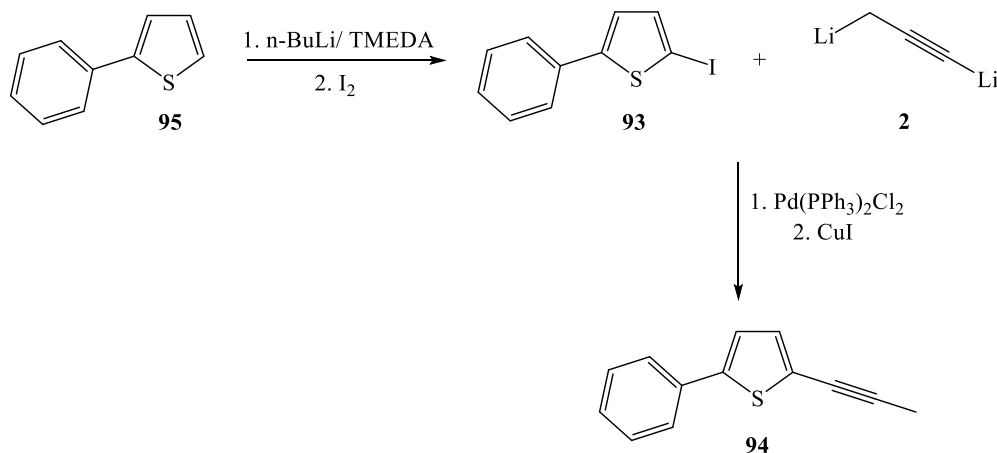


Figura 5. a) TIC obtenido por GCMS para la reacción entre el 1,3-dilitiopropino (**2**) y el 2-yodometilbenzoato (**87**). b) Espectro de masas obtenido por impacto electrónico para la 1-(4-(propin-1-il)fenil)etanona (**88**).

Esta metodología de propinilación también fue probada con el 2-yodobenzaldehído (**89**) el cual, a pesar de ser extremadamente lábil, dio rendimientos del 68% (**tabla 2, entrada 7**). También, otro yoduro utilizado fue el 2-yodotiofeno (**91**), con el cual se obtuvo un 86% del producto deseado y su importancia radica en que este puede ser utilizado como intermediario para sintetizar varios productos naturales (**tabla 2, entrada 8**).

Este protocolo se utilizó en la síntesis del 2-fenil-5-(propin-1-il)tiofeno (**94**) el cual es un compuesto natural aislado de las flores y hojas de la *Coreopsis grandiflora*.³² Este compuesto demostró tener actividades nematocidas efectivas contra *Caenorhabditis elegans* y *Bursaphelenchus xylophilus*. Este último, es conocido como el nemátodo de la madera del pino, el cual afecta al pino negro japonés y el pino rojo japonés, que son las principales especies en Japón con la mayor susceptibilidad a enfermedad del marchitamiento por nemátodos.³³

El 2-fenil-5-(propin-1-il)tiofeno (**94**) fue obtenido con un rendimiento total del 88%. Esta representa la síntesis más corta y con el rendimiento más alto reportado hasta la fecha (**tabla 2, entrada 9**). Para la síntesis del yoduro aromático (**93**) se partió del 2-feniltiofeno (**95**) el cual se trató con *n*-BuLi y TMEDA a -78 °C, con posterior calentamiento a temperatura ambiente. Luego de enfriar nuevamente a -78 °C, se hizo reaccionar con una solución de yodo en THF para luego calentar hasta temperatura ambiente. Cuando se aisló el yoduro, se obtuvo el producto con un rendimiento del 91%, luego, se llevó a cabo la propinilación del yoduro (**93**) bajo las condiciones anteriormente desarrolladas, para obtener el producto (**94**) con un rendimiento del 97% (**tabla 2, entrada 9**).



Esquema 24. Síntesis del 2-fenil-5-(propin-1-il)tiofeno (**94**).

El método más utilizado para realizar la propinilación de anillos aromáticos es la reacción de Sonogashira, por esta razón se compararon ambos métodos. Se sintetizó la sulfonamida (**84**) haciendo reaccionar el yoduro (**83**) con gas propino bajo las condiciones de Sonogashira y se obtuvo un rendimiento del 70%, el cual resultó ser más bajo si se compara con el nuevo método de acoplamiento (**tabla 2, entrada 4**).

La nueva metodología no solamente tiene la ventaja de dar excelentes rendimientos, sino que también se parte del 2,3-dicloropropeno, el cual es fácil de manipular y es bastante económico. Por otro lado, en el caso específico del compuesto (**84**) la reacción de Sonogashira utiliza gas propino, que tiene la desventaja de tener un punto de ebullición bajo ($-23\text{ }^\circ\text{C}$) y por esta razón debe ser burbujeado en gran exceso.

I.3 Conclusiones

Se logró desarrollar una nueva metodología de acoplamiento cruzado, catalizada por paladio, entre el 1,3-dilitiopropino y yoduros aromáticos. Se obtuvieron 1-propinilbencenos y 2-(1-propinil)tiofenos con muy buenos rendimientos y alta pureza, utilizando cantidades catalíticas de paladio y cantidades estequiométricas de yoduro de cobre.

Cabe destacar que el 1,3-dilitiopropino posee dos sitios nucleofílicos, por lo cual existe la posibilidad de obtener dos o más posibles productos, no obstante, el método desarrollado es regioespecífico, ya que solo se observó acoplamiento por el carbono *sp* del 1,3-dilitiopropino, sin productos secundarios como alquinos terminales o isómeros alénicos.

En el caso específico de la propinilación, este método que se reporta tiene la ventaja sobre la reacción de Sonogashira que el 1,3-dilitiopropino se prepara fácilmente a partir de 2,3-dicloropropeno, el cual es un líquido de punto de ebullición de 94 °C, por lo que se puede manipular más fácilmente que el gas propino, ya que este último debido a su bajo punto de ebullición debe burbujearse durante largo tiempo en la mezcla de reacción.

Se sintetizaron y caracterizaron 9 compuestos, además, cabe destacar que esta reacción tolera una amplia variedad de grupos funcionales como ésteres, cetonas y aldehídos. Además, se logró caracterizar mediante cristalografía de rayos X un nuevo compuesto (**82**) el cual no se encontraba reportado en la Base Cristalográfica de Cambridge (CCDC). Finalmente, para extender las aplicaciones de esta metodología, se logró sintetizar el

producto natural (**94**) cuya síntesis es la más corta reportada hasta la fecha y con el rendimiento más alto.

I.4 Sección experimental

I.4.1 Consideraciones generales

Toda la cristalería utilizada, incluyendo las jeringas, fue secada en una estufa durante toda la noche a 140 °C, además, el equipo fue ensamblado mientras se encontraba caliente y se enfrió bajo atmósfera de nitrógeno inmediatamente antes de su uso. Todas las reacciones fueron llevadas a cabo bajo atmósfera inerte de nitrógeno. Para poder alcanzar la temperatura de -78 °C, se utilizó una mezcla de etanol saturada con hielo seco.

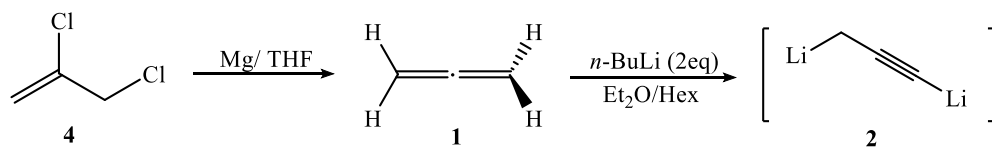
Los disolventes como el éter dietílico y THF, fueron utilizados recién destilados sobre sodio y potasio respectivamente, utilizando benzofenona como indicador y bajo atmósfera de nitrógeno. El hexano, fue destilado y mantenido sobre tamices moleculares activados antes de usar. Todos los disolventes y reactivos fueron adicionados con la ayuda de jeringas equipadas con agujas de acero inoxidable.

Los reactivos sensibles al aire y a la humedad como el $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ y CuI fueron manipulados en una caja de guantes bajo nitrógeno. La titulación del *n*-BuLi fue llevada a cabo según el método propuesto por Watson y Eastham.³⁴

Los espectros infrarrojos se obtuvieron con un Perkin Elmer FT-IR Spectrum 1000. La masa de alta resolución fue determinada con un Waters Synapt HMDS G1, Q-TOF y los espectros de masas de baja resolución se obtuvieron con un Agilent Technologies 7820A GC acoplado a una unidad de espectrómetro de masas 5977E operado usando impacto de electrones a 70 eV. Los espectros ^1H -RMN y ^{13}C -RMN se registraron con espectrómetros

Bruker NMR de 600 MHz y 400 MHz respectivamente. Los puntos de fusión se determinaron con un aparato Fisher Scientific y se informan sin corrección.

1.4.2 Preparación del 1,3-dilitiopropino



El equipo consiste en un balón de fondo redondo de tres bocas de 100 mL provisto con una pastilla de agitación magnética y unido a un condensador Liebig. La parte superior del condensador se une a un burbujeador de glicerina, cuya salida lleva un septum pinchado con una aguja de doble punta. El otro extremo de la aguja, se inserta en un balón de dos bocas provisto de una pastilla de agitación magnética. (**Nota 1**) Este último balón posee una jeringa unida a un globo, en el cual se va a recolectar el aleno generado. (**Figura 6**)

En balón de tres bocas, se colocaron virutas de magnesio (1.55 g, 64 mmol) (**Nota 2**), un pequeño cristal de yodo y THF (25 ml). Al balón anterior, se le añadieron pequeñas cantidades (~0.5 mL) de una disolución de 2,3-dicloropropeno (2.22 g, 20 mmol) en THF (5 mL). (**Nota 3**) El gas aleno generado, se burbujeó al matraz de dos bocas que contiene una disolución de *n*-BuLi (0.70 mL, 1.80 mmol) en éter dietílico anhidro (5 ml) y hexano anhidro (4.30 mL) a -78 °C.

El aleno que se va generando, es recolectado con el globo que se encuentra en el segundo balón, y una vez que cesa la generación de aleno, se retiró la cánula del segundo matraz.

Finalmente, la disolución de *n*-BuLi-aleno se dejó calentar gradualmente por un período de 3 horas a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, tiempo durante el cual se obtuvo un precipitado blanco.

Nota 1. Todas las uniones fueron engrasadas y aseguradas con Parafilm, para así evitar pérdida del aleno.

Nota 2. Las virutas de magnesio deben macerarse en un mortero, con el objetivo de eliminar el óxido que se acumula en el magnesio con el paso del tiempo.

Nota 3. Para que la reacción inicie, es necesario calentar el balón de 3 bocas y solamente se deben añadir pequeñas porciones de 0.5 mL del dicloropropeno, ya que la reacción es bastante exotérmica.

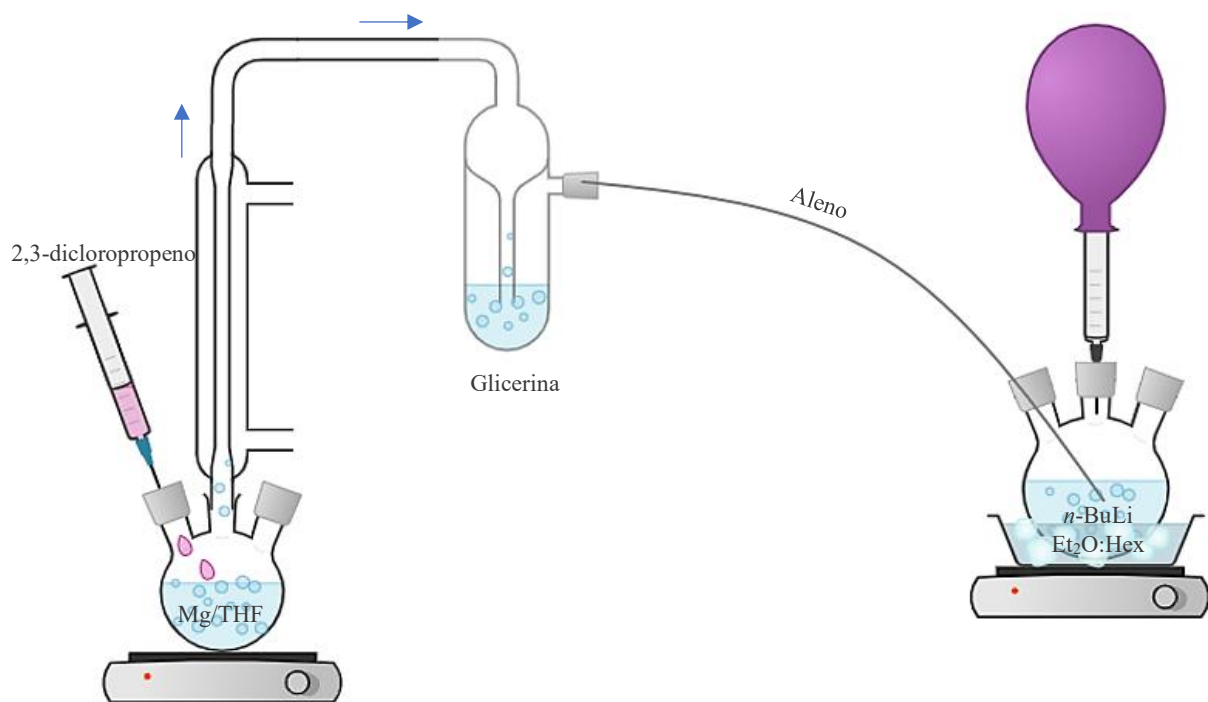
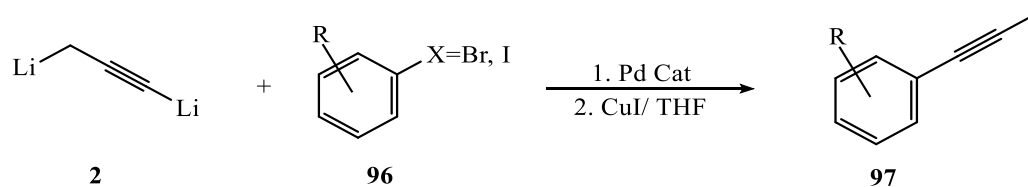


Figura 6. Diagrama del equipo utilizado en la generación del 1,3-dilitiopropino (2).

I.4.3 Acoplamiento cruzado del 1,3-dilitiopropino con yoduros aromáticos

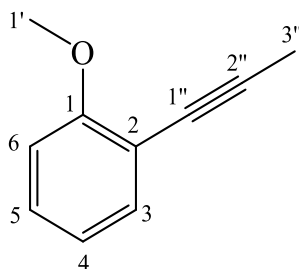


A la disolución de 1,3-dilitiopropino, preparada anteriormente, se le añadió CuI (0.175 g, 0.92 mmol), luego, se agitó durante 5 minutos a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Posteriormente, se adicionó THF (5 ml) y se agitó durante 30 minutos adicionales.

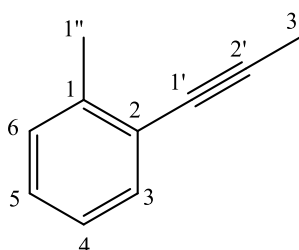
Se añadió una disolución de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.045 g, 0.06 mmol) y el yoduro aromático (0.80 mmol) en THF (7 ml), a través de una cánula de doble vía bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche.

La reacción se trató con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con éter. Los extractos se secaron con MgSO_4 y se concentraron al vacío, a excepción del producto, **92**, que se concentró por destilación utilizando una columna Vigreux. Todos los productos se purificaron por cromatografía en columna.

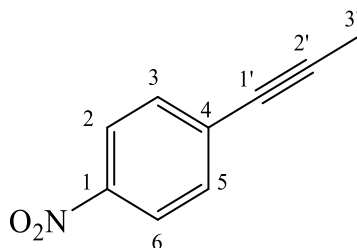
I.4.4 Caracterización de productos esperados



1-metoxi-2-(propin-1-il)benceno ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): $\delta = 7.37$ (dd, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.24 (ddd, $J = 8.3, 7.5, 1.7$ Hz, 1H), 6.88 (ddd, $J = 7.5, 7.5, 0.9$ Hz, 1H), 6.85 (br d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.12 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): $\delta = 160.0, 133.8, 129.0, 120.5, 113.2, 110.6, 90.1, 75.9, 55.9, 4.91$. MS (EI): m/z (%) = 39 (2), 51 (8), 63 (6), 77 (28), 91 (8), 103 (18), 115 (22), 131 (50), 146 (100) $[\text{M}]^+$. HRMS (ESI, V^+): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}$: 147.0810; encontrado: 147.0812.

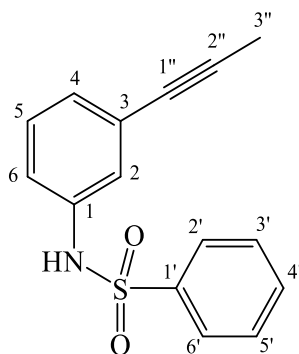


1-metil-2-(propin-1-il)benceno ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): $\delta = 7.37$ (brd, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.11 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): $\delta = 140.3, 132.2, 129.6, 127.8, 125.7, 124.1, 89.9, 78.9, 21.0, 4.8$. MS (EI): m/z (%) = 39 (8), 51 (9), 63 (13), 77 (10), 89 (10), 102 (7), 115 (87), 130 (100) $[\text{M}]^+$. HRMS (ESI, V^+): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}$: 131.0861; encontrado: 131.0862.

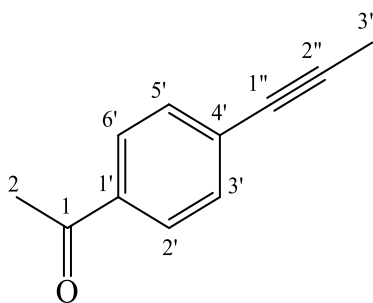


1-nitro-4-(propin-1-il)benceno ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): $\delta = 8.15$ (m, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.51 (m, $J = 8.8$ Hz, 2H), 2.10 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): $\delta = 146.6,$

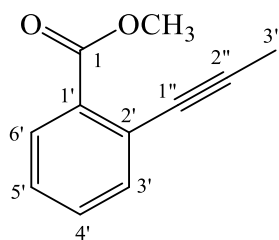
132.2, 131.1, 123.5, 92.2, 78.5, 4.5. MS (EI): m/z (%) = 39 (7), 51 (7), 63 (20), 77 (20), 89 (39), 103 (17), 115 (55), 131 (22), 161 (100) $[M]^+$. HRMS (ESI, V^+): m/z $[M + H]^+$ calculado para $C_9H_8NO_2$: 162.0555; encontrado: 162.0552.



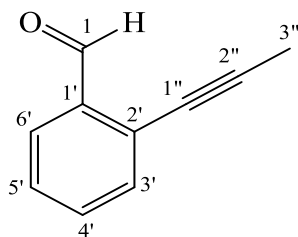
N-[3-(Propin-1-il)fenil]bencenosulfonamida 1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz): δ = 7.79 (m, 2H), 7.53 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 2H), 7.11 (m, 3H), 7.01 (m, 1H), 2.01 (s, 3H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz): δ = 138.8, 136.4, 133.1, 129.2, 129.1, 128.5, 127.2, 125.3, 124.3, 120.6, 86.9, 78.9, 4.3. IR (KBr): 3253, 3067, 2955, 2929, 2856, 1603, 1581, 1470, 1330, 1257, 1159, 1091, 836, 785 cm^{-1} . MS (EI): m/z (%) = 39 (5), 51 (20), 77 (90), 103 (65), 115 (4), 130 (100), 141 (10), 165 (10), 180 (10), 192 (7), 206 (47), 207 (25), 271 (90) $[M]^+$. HRMS (ESI, V^+): m/z $[M + H]^+$ calculado para $C_{15}H_{14}NSO_2$: 272.0745; encontrado: 272.0748.



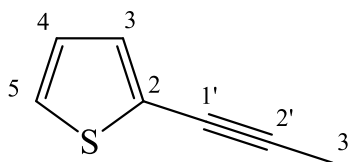
1-(4-(Propin-1-il)fenil)etanona ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.86$ (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.07 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 197.5$, 135.8, 131.7, 129.2, 128.3, 89.9, 79.4, 26.7, 4.6. IR (KBr): 2251, 1678, 1599, 1355, 1258, 1181, 956, 842, 595 cm^{-1} . MS (EI): m/z (%) = 39 (8), 43 (10), 63 (18), 89 (23), 115 (90), 143 (100), 158 (68) $[\text{M}]^+$. HRMS (ESI, V^+): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}$: 159.0810; encontrado: 159.0809.



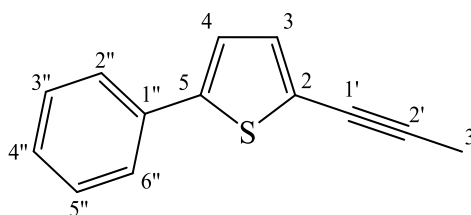
2-(Propin-1-il)benzoato de metilo ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.88$ (dd, $J = 7.7, 0.9$ Hz, 1H), 7.51 (br d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.42 (ddd, $J = 7.7, 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.30 (ddd, $J = 7.7, 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.12 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 166.9$, 134.3, 131.8, 131.6, 130.1, 127.2, 124.6, 91.5, 78.3, 52.1, 4.8. IR (film): 3056, 2950, 2915, 2244, 1731, 1434, 1293, 1252, 1132, 1084, 758, 743, 694, 453 cm^{-1} . MS (EI): m/z (%) = 39 (15), 63 (25), 89 (35), 103 (37), 115 (85), 143 (90), 159 (100), 174 (67) $[\text{M}]^+$. HRMS (ESI, V^+): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_2$: 175.0759; encontrado: 175.0758.



2-(propin-1-il)benzalhído ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 10.51$ (s, 1H), 7.87 (br d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 2.12 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 192.2, 136.1, 133.7, 133.3, 127.9, 127.8, 126.9, 93.5, 75.5, 4.5$. IR (KBr): 3063, 2916, 2849, 2746, 2240, 2210, 1694, 1594, 1476, 1435, 1249, 1193, 1011 cm^{-1} . MS (EI): m/z (%) = 39 (4), 50 (4), 63 (36), 74 (8), 89 (18), 101 (8), 115 (100), 116 (52), 129 (3), 144 (72) $[\text{M}]^+$. HRMS (ESI, V^+): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}$: 145.0653; encontrado: 145.0654.



2-(propin-1-il)tiofeno ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.17$ (dd, $J = 5.2, 1.1$ Hz, 1H), 7.11 (br d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J = 5.2, 3.6$ Hz, 1H), 2.08 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 130.7, 126.5, 125.6, 124.0, 89.8, 72.7, 4.4$. MS (EI): m/z (%) = 39 (8), 51 (13), 63 (15), 77 (21), 96 (28), 121 (97), 122 (100) $[\text{M}]^+$. HRMS (ESI, V^+): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_7\text{H}_7\text{S}$: 123.0268; encontrado: 123.0267.



2-fenil-5-(propin-1-il)tiofeno ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.60$ (br d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.41 (br dd, $J = 7.9, 7.3$ Hz, 2H), 7.32 (dddd, $J = 7.3, 7.3, 1.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 2.13 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta =$

144.2, 133.7, 131.8, 128.7, 127.5, 123.3, 122.6, 90.6, 73.0, 4.5. MS (EI): m/z (%) = 39 (4), 51 (5), 63 (5), 77 (8), 99 (5), 121 (8), 139 (5), 152 (10), 165 (30), 198 (100) $[M]^+$.

HRMS (ESI, V^+): m/z $[M + H]^+$ calculado para $C_{13}H_{11}S$: 199.0581; encontrado: 199.0582.

Capítulo II.

Síntesis de indoles funcionalizados, mediante el uso del 1,3-dilitiopropino y acoplamientos cruzados catalizados por paladio.

II.1 Introducción

II.1.1 Antecedentes

Un compuesto heterocíclico se define como aquel compuesto cíclico en el que uno o más de los carbonos del anillo son reemplazados por otro átomo, tal como nitrógeno, oxígeno o azufre. Un heterociclo que contiene un anillo pirrol, unido a un benceno compartiendo un doble enlace, se conoce como indol.³⁵

El esqueleto del indol se encuentra presente en gran número de compuestos naturales, muchos de ellos con importante actividad biológica. Un ejemplo es el triptófano (**98**) el cual es un aminoácido esencial que se produce de forma natural y como tal es un componente de la mayoría de las proteínas; también sirve como precursor biosintético para una amplia variedad de metabolitos secundarios que contienen triptamina-indol (**99**).³⁶

Este esqueleto está presente en la serotonina (**100**) (5-hidroxitriptamina, 5-HT), el cual es un neurotransmisor importante en el sistema nervioso central (SNC), cardiovascular y gastrointestinal.³⁷ Se cree que la hormona melatonina (**101**) controla el ritmo diurno de las funciones fisiológicas.

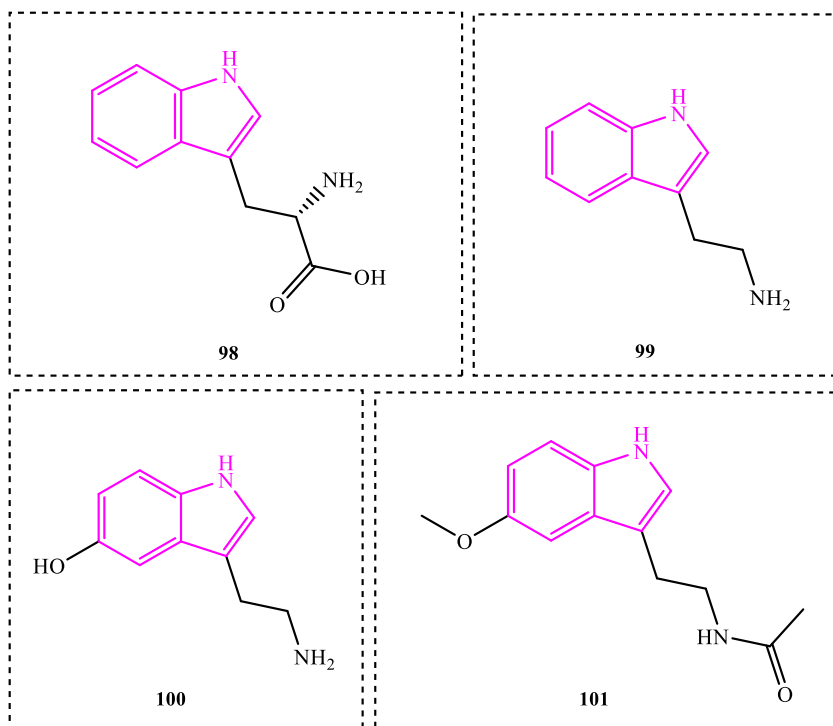


Figura 7. Estructuras de algunos indoles naturales: triptófano (**98**) triptamina (**99**) serotonina (**100**) y melatonina (**101**).

El indol 3-carbinol (**102**), se puede encontrar en vegetales crucíferos y ha sido bastante explorada para la prevención de algunos tipos de cánceres como el colorrectal, linfoma, mama, cáncer transplacentario en la descendencia y cáncer de próstata. Recientemente se reportó que tiene efectos antiinflamatorios y, además, puede ofrecer protección contra enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas. El metil-3-indolilacetato (MIA) (**103**) es otra molécula clave que se encuentra en las verduras crucíferas como el brócoli, repollo, mostaza, coles de Bruselas, entre otros. Este actúa inhibiendo la invasión de células cancerosas al dirigirse a la vía de señalización MEK1/2-ERK1/2.³⁶

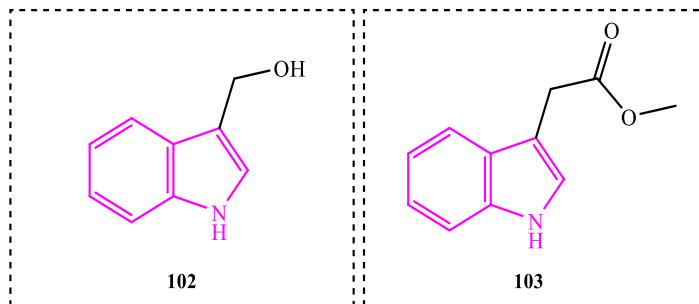


Figura 8. Productos naturales que contienen un núcleo de indol: indol 3-carbinol (**102**) y metil-3-indolilacetato (**103**).

El fruto de *Evodiae fructus* (Wu-Zhu-Yu) es muy utilizado en China como tratamiento para el dolor de cabeza y abdominal, vómitos, diarrea, entre otros. Uno de los principales ingredientes bioactivos de este fruto es la evodiamina (**104**) el cual es un alcaloide indólico natural activo contra varios trastornos, incluidos el cáncer, la obesidad, la inflamación, las enfermedades cardiovasculares, la enfermedad de Alzheimer, las enfermedades infecciosas y tiene efectos termorreguladores.³⁶

Algunos productos naturales marinos, que poseen el esqueleto indólico son las aplisinopsinas (**105**) las cuales están ampliamente distribuidas en las regiones del Pacífico, Indonesia, el Caribe y el Mediterráneo, además, contienen indol derivados del triptófano aislados de esponjas, corales, una anémona de mar y un nudibranquio. Tienen toxicidad contra muchas células cancerosas, actividad antiplasmódica y antimicrobiana, también, funcionan como moduladores de neurotransmisión y tienen potencial para influir en las actividades de la monoaminoxidasa (MAO) y la óxido nítrico sintasa (NOS).³⁶

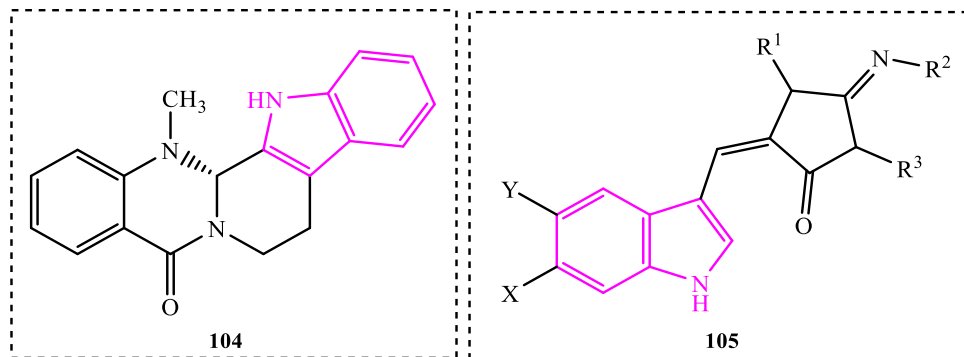


Figura 9. Productos marinos que contienen núcleo de indol: evodiamina (**104**) y aplisinopsina (**105**).

El estudio de receptores de 5-hidroxitriptamina ha dado como resultado el diseño y la síntesis de medicamentos altamente selectivos como el sumatriptán (**106**) que es utilizado para el tratamiento de la migraña.³⁶ El tadalafilo (**107**) (Cialis[®]; Eli Lilly and Company, Indianápolis, IN, EE. UU.) es un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) utilizado como tratamiento eficaz para la disfunción eréctil. Su característica más exclusiva es su mayor duración de acción, es decir, su vida media es de 17.5 horas.³⁸ En el 2005 Cialis obtuvo el “estatus de superventas” cuando alcanzó los 1000 millones de dólares en ventas mundiales y, de hecho, para el 2012 las ventas incrementaron hasta 1900 millones de dólares (aumento del 3%).³⁹

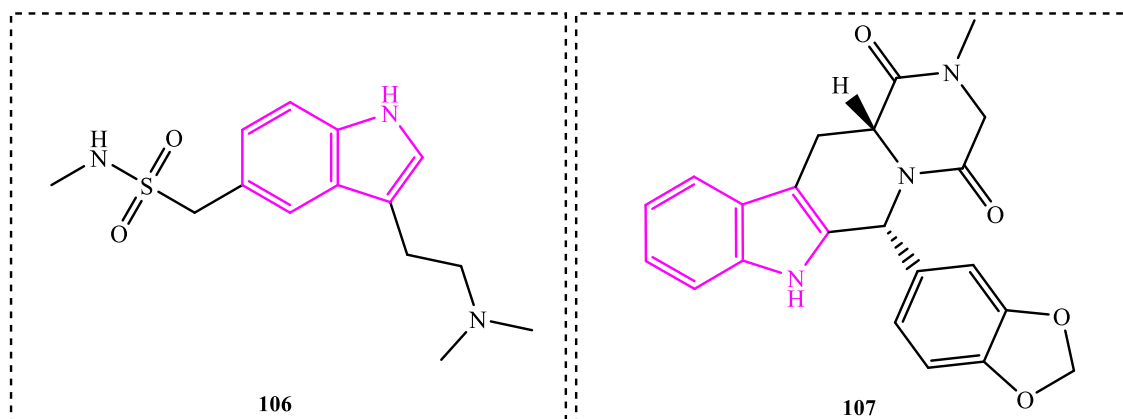


Figura 10. Estructuras de indoles utilizados como medicamento: sumatriptán (**106**) y tadalafilo (**107**).

La vincristina (**108**) es un alcaloide aislado de la vincapervinca de Madagascar (*Catharanthus roseus*; *Apocynaceae*), la cual fue reconocida en 1965 como uno de los primeros agentes antitumorales inhibidores de la polimerización de tubulina deteniendo el ciclo celular en la fase G2/M. La vincristina se utiliza en terapias combinadas para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, cáncer de mama y de próstata.^{40, 36} Una de las muchas complicaciones asociadas al tratamiento del cáncer, son las náuseas y vómitos causados por la quimioterapia y radioterapia. El ondansetrón (**109**) se convirtió en un medicamento esencial para los pacientes con cáncer, ya que suprime las náuseas y vómitos al ser un antagonista selectivo del receptor 5-HT₃ de serotonina.^{41, 36}

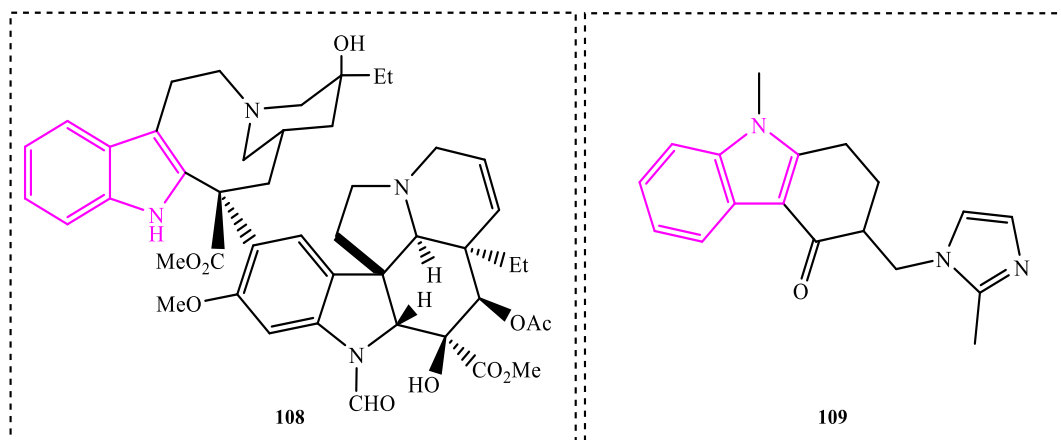


Figura 11. Estructuras de indoles utilizados en quimioterapia: vincristina (**108**) y ondansetrón (**109**).

El anillo indólico está presente en muchos de los fármacos comercializados, como el caso de la yohimbina (**110**) que es útil para el tratamiento de disfunción sexual eréctil y para la diabetes tipo II. La delavirdina (**111**) es un inhibidor de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, que funciona para el tratamiento del VIH tipo 1. La oxipertina (**112**) es un antipsicótico y antidepresivo utilizado como tratamiento para la esquizofrenia. Otro ejemplo es el arbidol (**113**) el cual está funcionalizado con diferentes sustituyentes en todas sus posiciones excepto una, y es usado como tratamiento antiviral para la infección por influenza en Rusia y China. Este fármaco funciona inhibiendo la entrada viral de células objetivo y a su vez estimula la respuesta inmune.³⁶

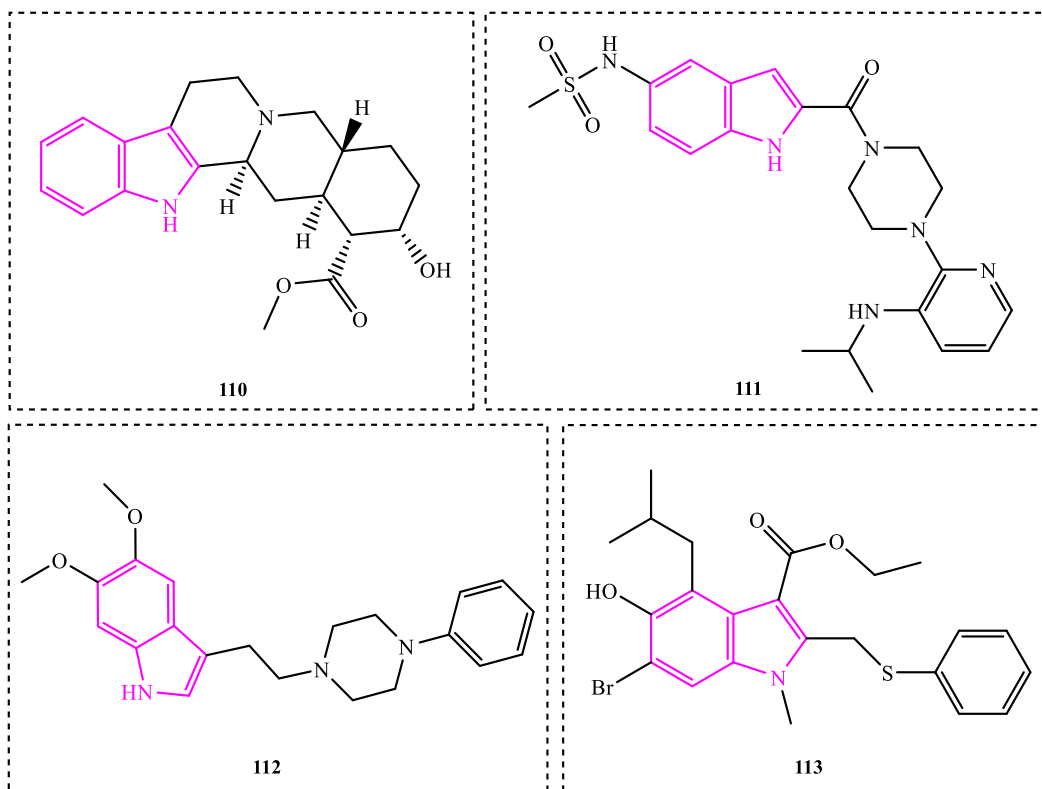


Figura 12. Estructuras de algunos indoles: yohimbina (**110**), delavirdina (**111**), oxipertina (**112**), y arbidol (**113**).

La indometacina (**114**) es un fármaco antiinflamatorio no esteroide (AINE) utilizado comúnmente para reducir la fiebre, el dolor, la rigidez y la hinchazón. Dicho fármaco funciona inhibiendo la producción de prostaglandinas, las cuales son causantes de estos síntomas. Zafirlukast (**115**) es un antagonista del receptor de leucotrienos oral (LTRA) y se utiliza como tratamiento para el asma en conjunto con un esteroide inhalado y/o un broncodilatador de acción prolongada.³⁶

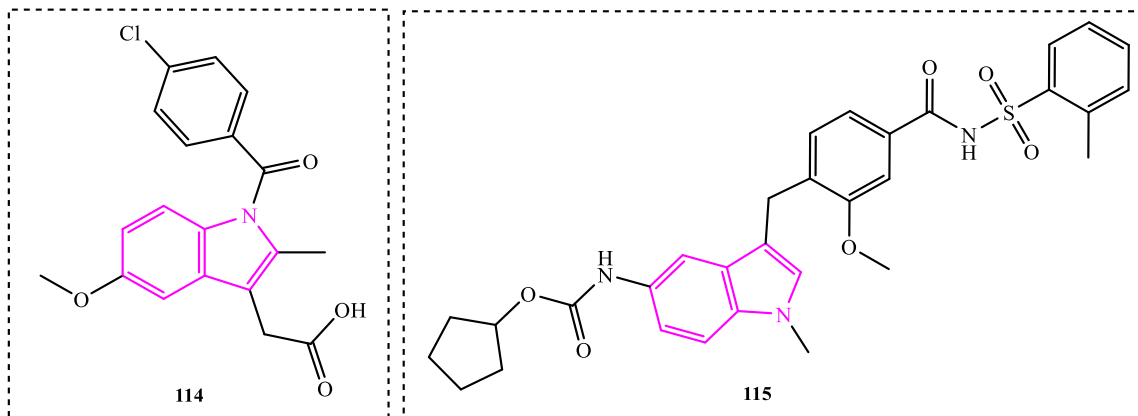
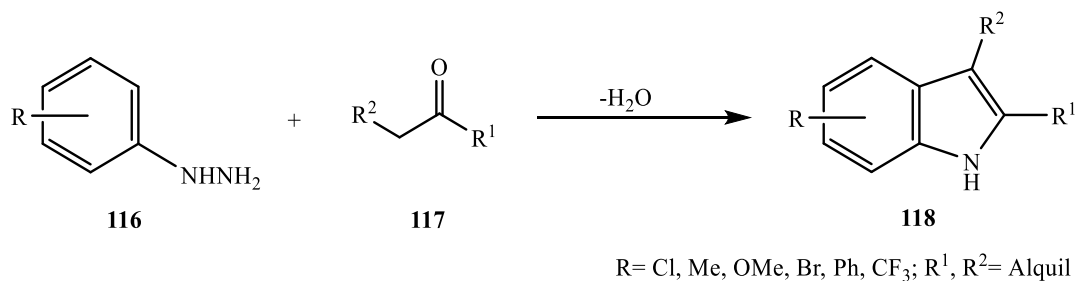


Figura 13. Estructuras de algunos fármacos que contienen anillo indólico: indometacina (**114**) y zafirlukast (**115**).

Durante el último siglo se han desarrollado varias rutas para sintetizar indoles debido a su enorme importancia biológica y farmacológica. Algunos de los métodos encontrados para la síntesis de estos heterociclos son los siguientes:

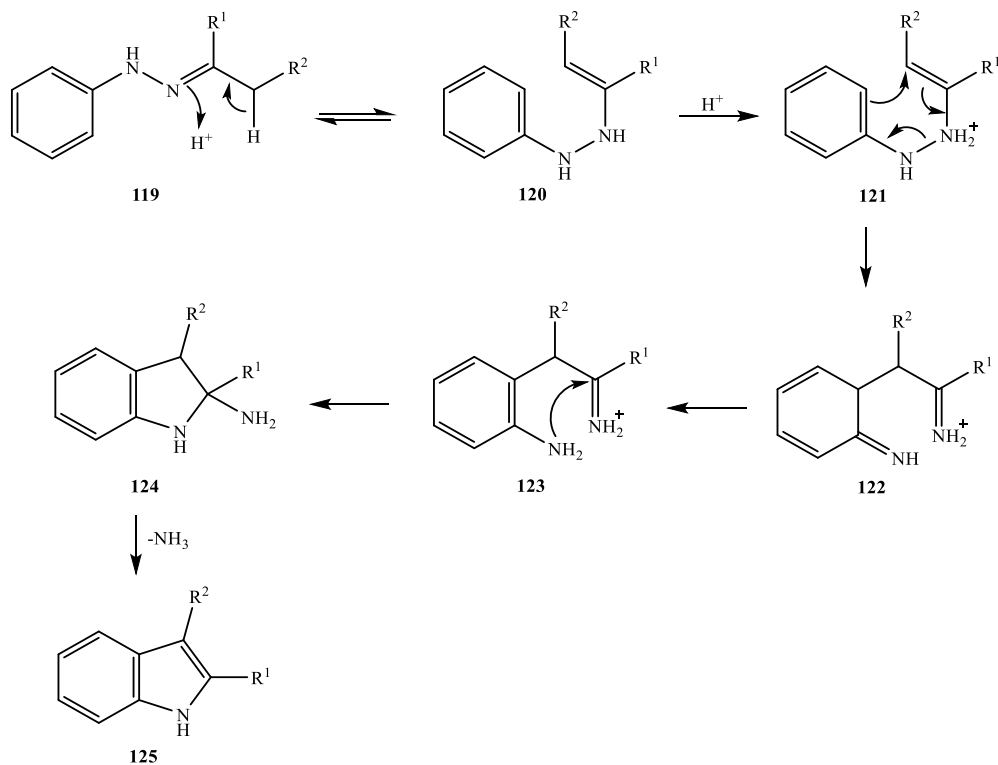
a) Síntesis de Fisher

La reacción de Fisher fue reportada por primera vez en 1883, y consiste en el acoplamiento de una arilhidrazina (**116**) con un aldehído o cetona (**117**). Esta reacción presenta el inconveniente de tener una gama relativamente pequeña de arilhidrazinas disponibles comercialmente.^{42, 43}



Esquema 25. Reacción de Fischer para la síntesis de indoles (**118**) a partir de una arilhidrazina, (**116**) con un aldehído o cetona (**117**).^{42, 43}

De varios mecanismos propuestos, el que finalmente fue aceptado, es el propuesto por Robinson y Robinson en 1918, que después de una extensión adicional de Allen y Wilson en 1943 y la interpretación a la luz de la teoría electrónica moderna de Carlin y Fischer en 1948 puede ser representada de la siguiente manera: primero se forma una hidrazona (**119**) cuando se pone a reaccionar una hidrazina (**116**) con un aldehído o cetona (**117**). Luego, ocurre una tautomerización donde hay un equilibrio entre la hidrazona (**119**) y la enehidracina (**120**) seguidamente ocurre una protonación y la formación de un nuevo enlace C-C, es decir, se produce un reordenamiento [3,3]-sigmatrópico interrumpiendo la aromaticidad del anillo de arilo (**121**→**122**). La rearomatización sucede a través de un intercambio de protones para formar (**123**) donde la amina ataca a la imina protonada para cerrar el anillo. El último paso es la pérdida de amoníaco para así obtener el indol (**125**).^{44,}

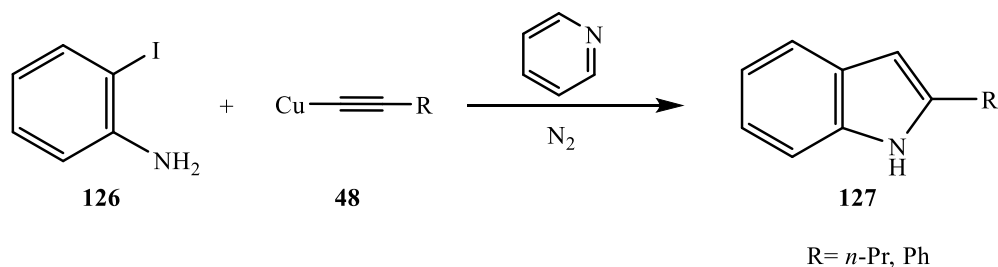


Esquema 26. Mecanismo para la síntesis de indoles por el método de Fischer.^{44, 45}

Para la reacción de Fischer, el THF era el disolvente satisfactorio, no obstante, Wagaw en 1998 encontró que eran preferibles los protocolos que utilizaban etanol.⁴³

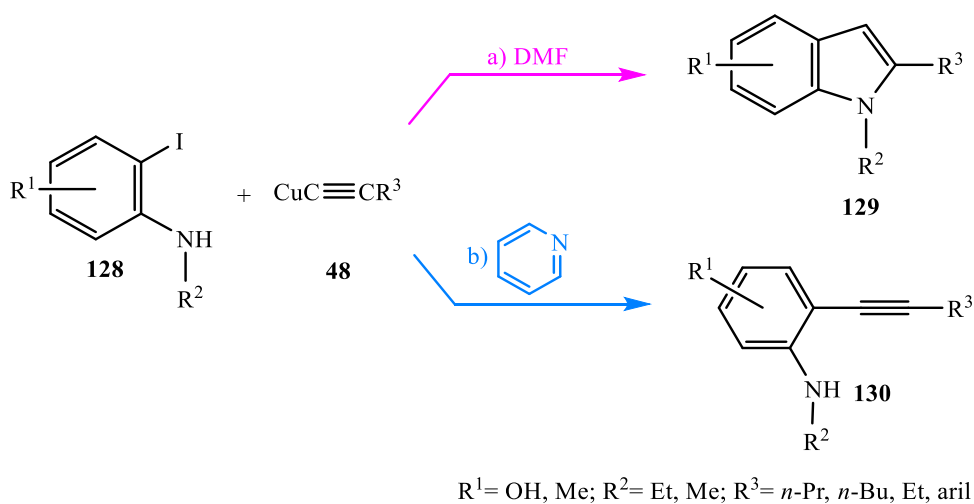
b) Síntesis a partir de halogenuros aromáticos

En 1963 Stephens-Castro reportaron la síntesis de diarilacetilenos y también, convirtieron los yoduros de arilo sustituidos en la posición orto (**126**) en su correspondiente heterociclo (**127**) con altos rendimientos. Dicha ciclación se llevó a cabo utilizando piridina, reflujo y atmósfera de nitrógeno.¹⁸



Esquema 27. Reacción de acoplamiento de Stephens-Castro para la síntesis de indoles.¹⁸

En 1966 Castro junto con Gaughan-Owsle observaron que, contrariamente a lo reportado anteriormente, la dimetilformamida es más efectiva que la piridina para obtener indoles (**129**) en un solo paso. Ellos hicieron reaccionar el halogenuro (**128**) y el acetiluro (**48**) en el solvente a 120 °C durante 22 horas, obteniéndose rendimientos que van desde 50-90%.⁴⁶

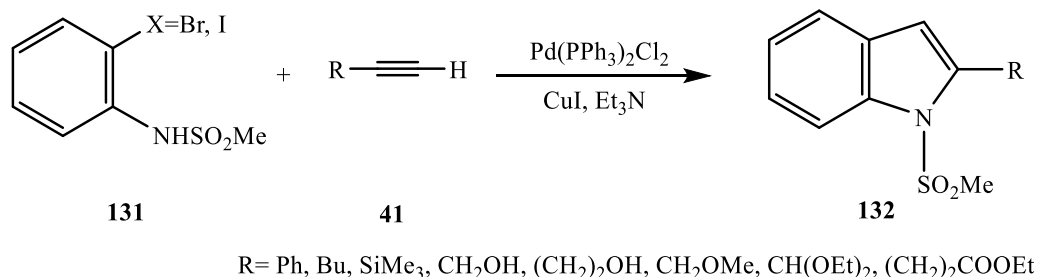


Esquema 28. Reacción de Castro y Gaughan-Owsle para sintetizar a) Indoles en DMF b)

Acetileno no ciclado en piridina.⁴⁶

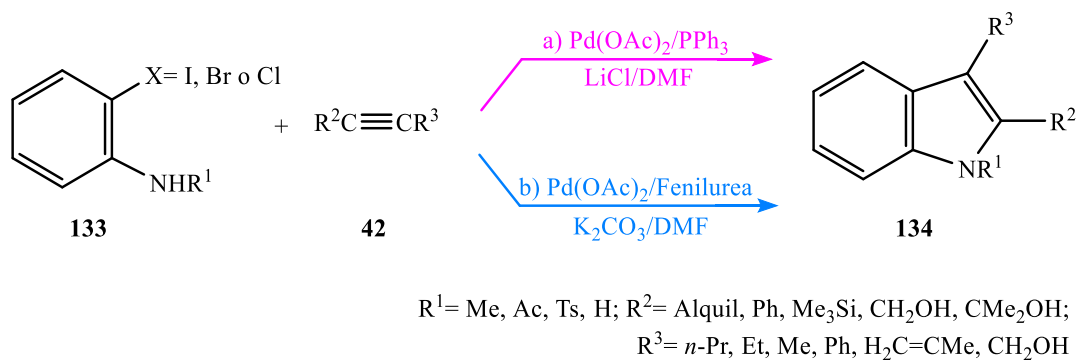
En 1988, fue reportada por Yamanaka *et al* la conversión de 2-yodo-N(metanosulfonyl)anilinas (**131**) a indoles 2-sustituidos (**132**) mediante la reacción de un

solo paso con acetilenos terminales (**41**) y un sistema catalizador que implica CuI, Et₃N y Pd(PPh₃)₂Cl₂. Los rendimientos oscilaron entre el 31% y el 71%.⁴⁷



Esquema 29. Obtención de indoles 2-sustituídos (**132**) a partir de 2-yodo-N(metanosulfonyl)anilinas (**131**) y acetilenos terminales (**41**) bajo catálisis de paladio.⁴⁷

En 1991, Larock-Kgun Yum sintetizaron indoles 2,3-disustituídos (**134**) al hacer reaccionar yodoanilinas (**133**) con alquinos internos (**42**) usando catálisis de paladio. Las reacciones se llevaron a cabo utilizando una base (acetato o carbonato), *n*-Bu₄NCl o LiCl y trifenilfosfina y en presencia de cantidades catalíticas de Pd(OAc)₂. Bajo estas condiciones se obtuvieron rendimientos entre 60-98%.⁴⁸

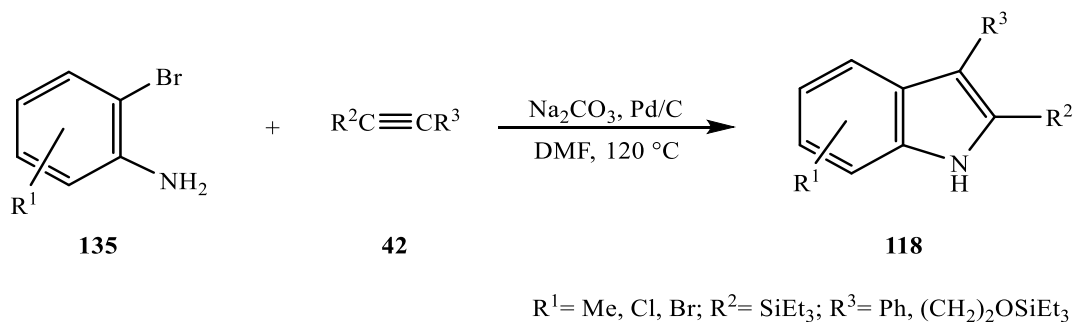


Esquema 30. Obtención de indoles 2,3-disustituídos (**134**) utilizando diferentes ligandos: a) Trifenilfosfina bajo el método de Larock⁴⁸ b) Fenilurea mediante el método de Cui.^{49,50}

La metodología de Larock se convirtió en una poderosa herramienta, no obstante, pese a que es bastante efectiva, presenta el inconveniente ligado al uso de catalizadores homogéneos, que generalmente se combinan con aditivos (sal y ligandos) para mantener una alta actividad. Además, la indolización de Larock solo permite el uso de 2-yodoanilinas como reactivo, esto debido a que se cree a que la inserción oxidativa a los enlaces C-Br o C-Cl de las 2-bromo y 2-cloroanilinas, requieren de paladio rico en electrones.⁴⁹

En 2008, Cui *et al* reportaron que era posible utilizar ligandos libres de fosfina para promover la indolización catalizada por paladio de 2-bromoanilinas con alquinos internos. De todos los ligandos utilizados, se determinó que la fenilurea era el ligando óptimo para reemplazar las fosfinas y, de hecho, se obtuvieron indoles 2,3-disustituídos con buenos rendimientos (60-85%) y alta regioselectividad.^{49,50}

En 2011, con el objetivo de extender la síntesis de indol de Larock a las 2-bromoanilinas menos costosas y más robustas, Djakovitch *et al* reportaron por primera vez una síntesis regioselectiva de indol a partir de 2-bromoanilinas (**135**) y alquinos internos (**42**) catalizada por Pd/C sin agregar ningún ligando o sal. El nuevo protocolo es una alternativa al uso de ligandos y catálisis homogénea de Larock, donde se hace uso de la catálisis heterogénea libre de ligando, lo cual condujo a rendimientos aislados útiles y altos (55-95%).⁵⁰

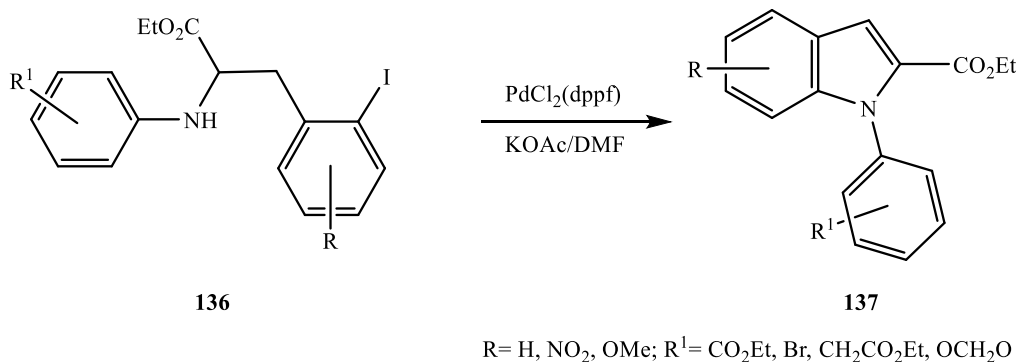


Esquema 31. Síntesis de indoles (**118**) a partir de 2-bromoanilinas (**135**) y alquinos internos (**42**) catalizada por Pd/C sin uso de ligando.⁵⁰

En 2013 He *et al*, sintetizaron diferentes complejos de paladio de carbenos *N*-heterocíclicos funcionalizados con ferrocenilo. Luego, estudiaron la influencia de estos complejos en las reacciones de indolización de Larock de 2-bromoanilinas con difenilacetileno. En estos estudios se concluyó que actúan como buenos catalíticos, no obstante, el complejo con sustituyente mesitilo mostró una mayor actividad.⁵¹

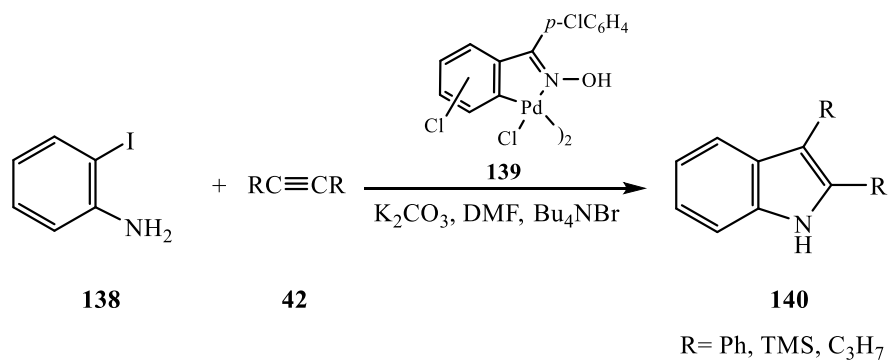
En este mismo año, He *et al* determinaron que el complejo NHC-paladio funcionalizado con ferrocenilo también funcionaba en la catálisis de indol de Larock. Además, este complejo podría reemplazar los costosos complejos de paladio-fosfina utilizados tradicionalmente en la heteroanulación de Larock, ya que se lograron obtener buenos rendimientos (73-90%).⁵²

Luego, en el 2000 Brown reportó la preparación de indol-2-carboxilatos sustituidos con nitrógeno (**137**) mediante la reacción de aminación intramolecular, catalizada por paladio, de derivados de didehidrofenilalanina (**136**) utilizando PdCl₂(dppf) y KOAc en DMF a 90 °C. Al cabo de 4 horas, se obtuvieron los indoles con rendimientos altos (83-94%).⁵³



Esquema 32. Catálisis de paladio para la preparación de indol-2-carboxilatos sustituidos con nitrógeno (**137**).⁵³

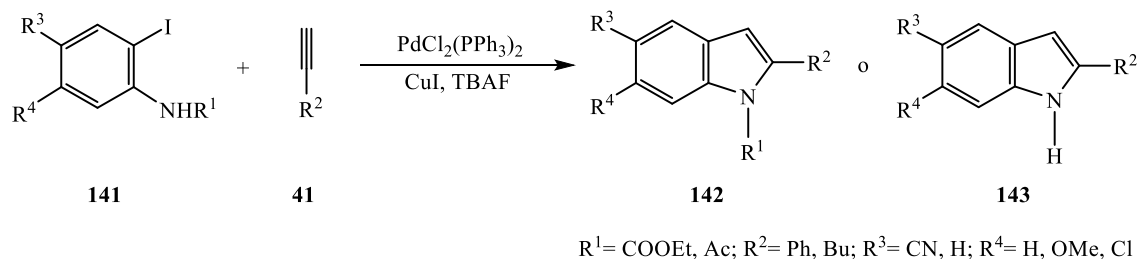
Nájera *et al*, en 2002 descubrieron que los complejos paladacílicos con puentes de cloro derivados de oxima (**139**) catalizan la síntesis de indoles 2,3-disustituidos (**140**) mediante la reacción entre alquinos internos (**42**) y *o*-yodoanilina (**138**). Los mejores resultados fueron obtenidos con K_2CO_3 y Bu_4NBr en DMF .⁵⁴



Esquema 33. Obtención de indoles 2,3-disustituidos (**140**) mediante la reacción de alquinos internos (**42**) con *o*-yodoanilina (**138**).⁵⁴

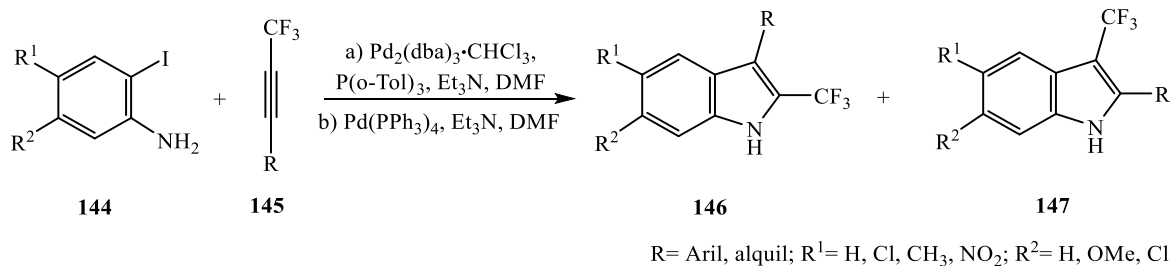
En 2003, Sakamoto *et al* obtuvieron indoles 2-sustituidos a partir de 2-yodoanilinas (**141**) y alquinos terminales (**41**) en presencia de un catalizador de paladio, CuI y fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF), ya que se evidenció que el TBAF funciona efectivamente en la

ciclación a indol y en la Sonogashira. Dichas reacciones se sometieron a reflujo y se obtuvieron rendimientos entre el 75-94%, lo cual permite mostrar que TBAF funciona mejor que la trietilamina en esta reacción.⁵⁵



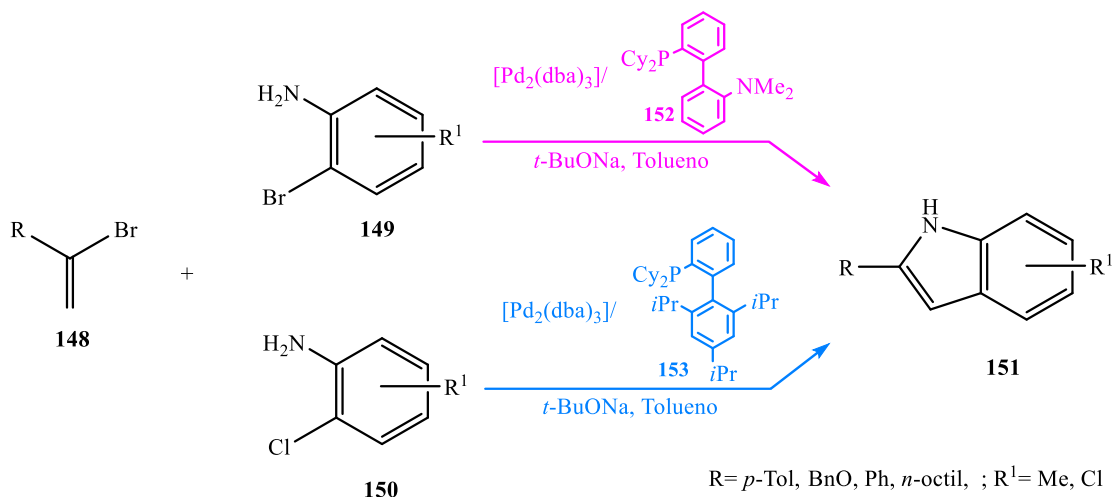
Esquema 34. Catálisis de paladio entre 2-yodoanilinas (**141**) y alquinos terminales (**41**) en presencia de TBAF para obtener indoles.⁵⁵

Konno *et al* en 2004 mencionan que se pueden obtener preferentemente indoles 2-fluoroalquilados (**146**) a partir del tratamiento de alquinos fluoroalquilados (**145**) con *o*-yodoanilina (**144**) en presencia de Pd(PPh₃)₄ en DMF a 80 °C, mientras que la reacción en presencia de Pd₂(dba)₃CHCl₃ y P(*o*-Tol)₃ como ligando, dio la formación de indoles 3-fluoroalquilados (**147**) mayoritariamente.⁵⁶



Esquema 35. Reacción entre alquinos fluoroalquilados (**145**) y *o*-yodoanilina (**144**) para la preparación de indoles preferencialmente a) 3-fluoroalquilados (**147**) en presencia de Pd₂(dba)₃CHCl₃ y P(*o*-Tol)₃ b) 2-fluoroalquilados (**146**) en presencia de Pd(PPh₃)₄.⁵⁶

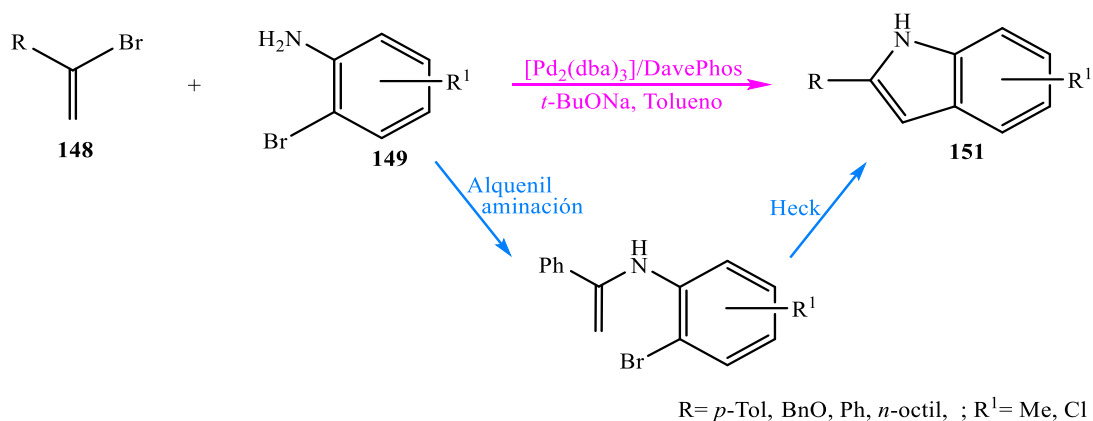
En 2005 Barluenga *et al*, describieron una síntesis novedosa para los indoles bajo catálisis de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, utilizando diversos ligandos como las bifenilfosfinas voluminosas ricas en electrones y *t*-BuONa como base en tolueno a 100 °C. La reacción posee una alta sensibilidad en cuanto a la estructura del ligando, ya que por ejemplo DavePhos (**152**) fue el mejor ligando para *o*-bromoanilinas (**149**) pero falló con cloroanilinas (**150**) no obstante, X-Phos (**153**) proporcionó mejores resultados para las *o*-cloroanilinas (**150**) que para los análogos de bromo más reactivos.⁵⁷



Esquema 36. Síntesis de indoles bajo catálisis de paladio entre halogenuros de alqueno (**148**) y

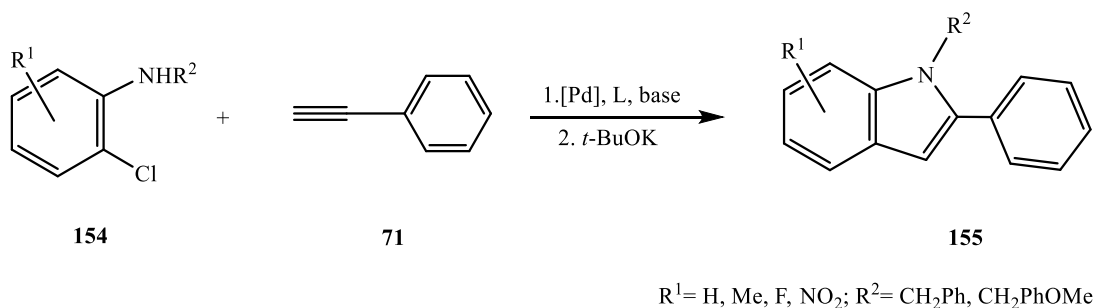
a) *o*-bromoanilinas (**149**) con davephos (**152**) o b) *o*-cloroanilinas (**150**) y xphos (**153**).⁵⁷

Dichos anillos fueron obtenidos a partir de halogenuros de alqueno (**148**) y *o*-bromoanilinas (**149**) en un proceso en cascada catalizado por Pd que implica una aminación de alqueno seguida de una reacción de Heck intramolecular.⁵⁷



Esquema 37. Estrategia general para la reacción en cascada de alquenil aminación/reacción de Heck.⁵⁷

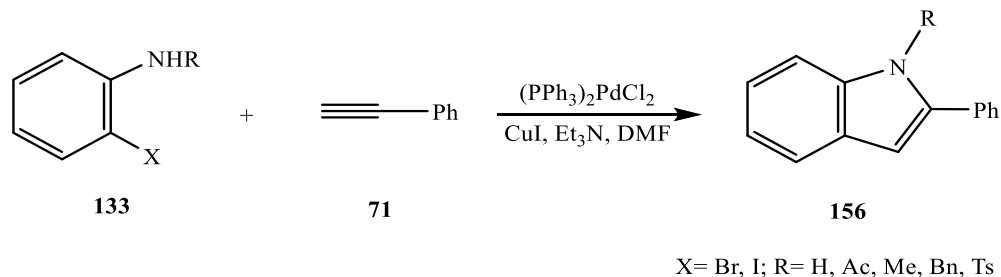
McLaughlin en 2006, demostró que es posible obtener indoles o azaindoles a partir de *o*-cloroarilaminas *N*-sustituidas (**154**) y alquinos (**71**) mediante una Sonogashira sin cobre utilizando PdCl₂(MeCN)₂, X-Phos y K₂CO₃ en MeCN, posteriormente una indolización promovida por base como *t*-BuOK.⁵⁸



Esquema 38. Síntesis de indoles a partir de *o*-cloroarilaminas *N*-sustituidas derivadas (**154**) y alquinos (**71**) mediante una Sonogashira sin cobre.⁵⁸

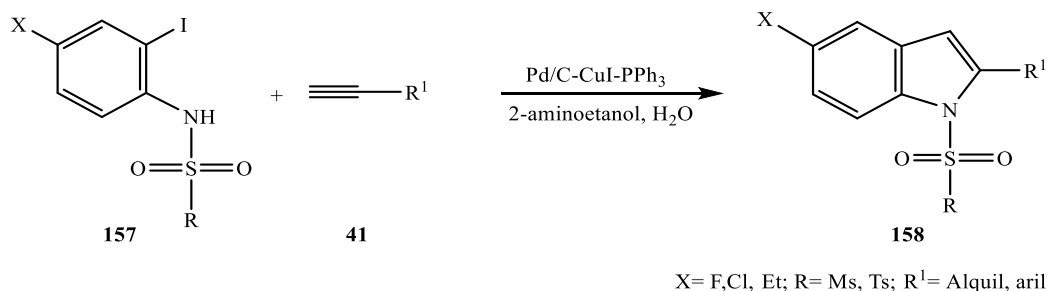
Oskooie y su grupo obtuvieron, en 2007, 2-fenilindoles (**156**) a partir de la ciclación de 2-haloanilina (**133**) y fenilacetileno (**71**) catalizada por Pd(PPh₃)₂Cl₂ y CuI en DMF y

triethylamina. Dicha reacción se agitó por 24 horas a temperatura ambiente y se obtuvieron rendimientos de 68-82%.⁵⁹



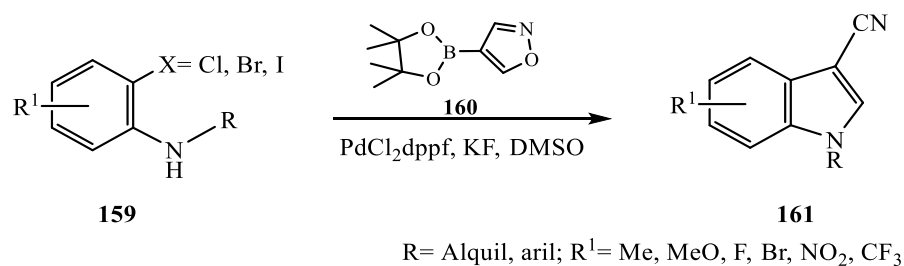
Esquema 39. Síntesis de 2-fenilindoles (**156**) a partir de 2-haloanilinas (**133**) y fenilacetileno (**71**) bajo catálisis de paladio.⁵⁹

Pal *et al* en 2009, describieron un método de ciclación mediado por Pd/C-Cu para sintetizar indoles 2,5-disustituidos (**158**) en agua. La *o*-yodoanilida (**157**) se hizo reaccionar con alquinos terminales (**41**) a 25 °C durante 1 hora, en presencia de Pd/C, PPh₃, CuI y 2-aminoetanol en H₂O. Los derivados de indol fueron obtenidos con rendimientos que van entre 65-90%.⁶⁰



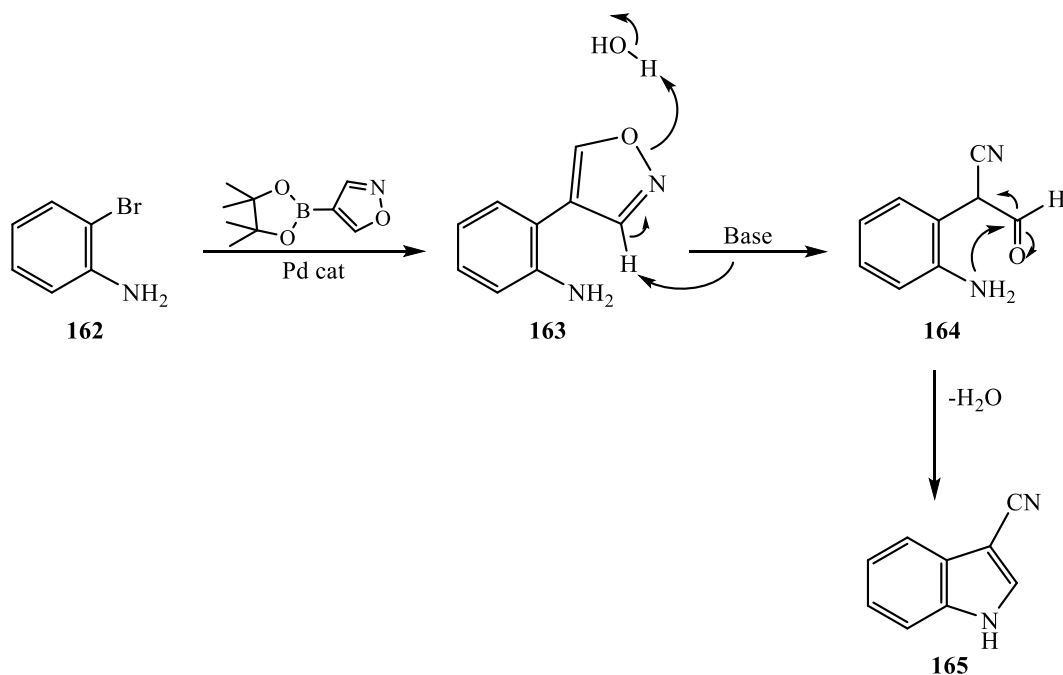
Esquema 40. Ciclación mediada por Pd/C para sintetizar indoles 2,5-disustituidos (**158**) en agua a partir de *o*-yodoanilina (**157**) y alquinos terminales (**41**).⁶⁰

Shi *et al* en 2020, desarrollaron una ruta para obtener *N*-alquil o *N*-aril 3-cianoindoles (**161**) utilizando anilinas 2-halogenadas (**159**) y el éster de pinacol del ácido isoxazol-4-borónico (**160**) como sustratos en KF, PdCl₂dppf y DMSO.⁶¹



Esquema 41. Catálisis de paladio para la obtención de 3-cianoindoles (**161**) a partir de anilinas 2-halogenadas (**159**) y éster de pinacol de ácido isoxazol-4-borónico (**160**).⁶¹

El mecanismo para la catálisis de tándem de estos compuestos heterocíclicos consiste en un acoplamiento cruzado de Suzuki, seguido de una fragmentación inducida por bases de isoxazol (**163**) para dar (**164**) el cual se convierte en (**165**) a través de una condensación de aldimina.⁶¹

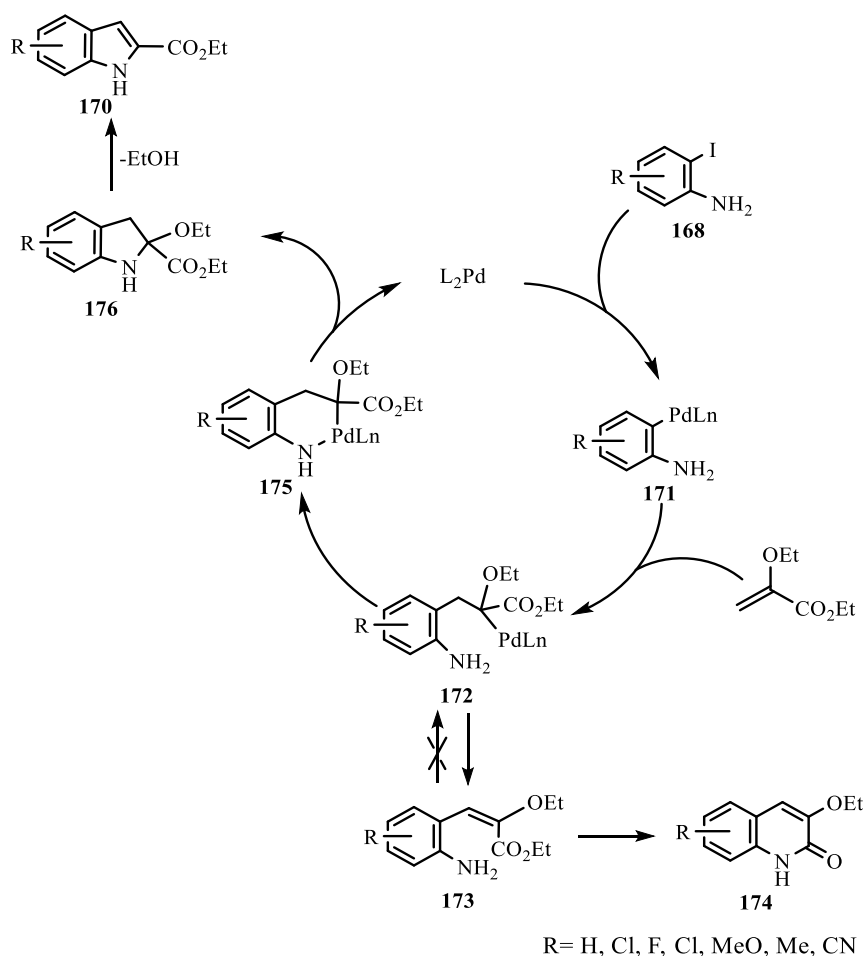


Esquema 42. Mecanismo propuesto para la catálisis en tándem propuesta por Shi *et al.*⁶¹

Por otro lado, en la actualidad, los MOFs (metal organic frameworks por sus siglas en inglés) han sido foco de interés debido a sus características porosas únicas que los hace ser candidatos atractivos para soportes de catalizador, de hecho, los MOF se han utilizado como matrices anfitrionas para incorporar nanopartículas metálicas debido a que, su gran área superficial y su estrecha distribución de microporos facilitan una alta dispersión metálica, que es de gran interés para la actividad catalítica.

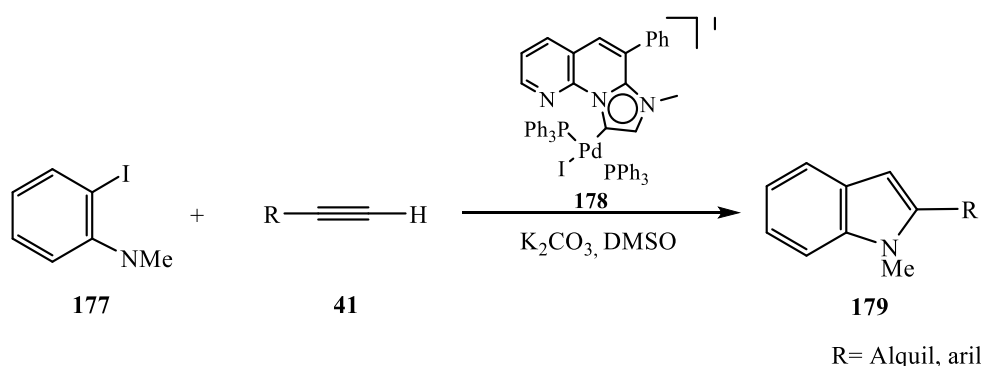
En 2011 Li *et al*, incrustaron nanopartículas de Pd dentro de MIL-101 [Cr₃F(H₂O)₂O(bdc)₃] a través de un procedimiento de humectación incipiente seguido de reducción con hidrógeno. Se evaluó la actividad catalítica de MIL-101, como soporte para un catalizador de nanopartículas de Pd metálico en la síntesis de indoles, el cual exhibió mayor eficiencia en comparación a otros catalizadores comerciales como el Pd/C. MIL-

La reacción entre *o*-yodoanilinas y alcoxi acrilato parece ser mecanísticamente diferente de una reacción de Heck estándar. Se cree que la formación de anillo es llevada a cabo a través del proceso de aminación en tándem Heck-Jeffery "sobre paladio". Bajo estas condiciones, el mecanismo implica una aminación intramolecular crítica, o paso de intercambio de ligando, (171→172) que interviene y compite efectivamente con el proceso Heck estándar (171→173).⁶³



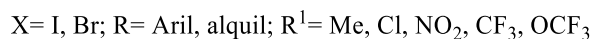
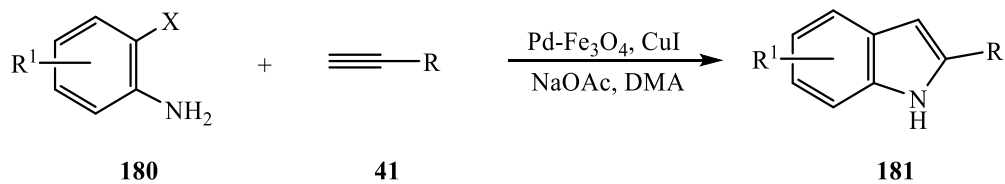
Esquema 45. Ciclo catalítico propuesto para la ciclación de *o*-yodoanilinas (**168**) con alcoxiacrilato (**169**) a través del proceso de aminación en tándem Heck-Jeffery “sobre paladio”.⁶³

Bera *et al* en 2020, prepararon un catalizador de Pd(II) con un ligando de carbeno mesoiónico anillado, [Pd(aPmic)(PPh₃)₂(I)]I (**178**) el cual fue utilizado para obtener indoles. Estos fueron sintetizados al hacer reaccionar *N*-metil anilina (**177**) con alquinos terminales (**41**) en presencia de Pd y K₂CO₃ en DMSO. El producto es obtenido a través de un proceso que implica el acoplamiento de Sonogashira y la posterior ciclación asistida por metal.⁶⁴



Esquema 46. Reacción de catálisis por paladio entre *N*-metil anilina (**177**) con alquinos terminales, (**41**).⁶⁴

Kim *et al*, en 2016 desarrollaron una metodología en la cual sintetizan derivados de indol 2-sustituidos (**181**) a partir de la reacción entre alquinos (**41**) y 2-haloanilinas (**180**); utilizando como catalizador nanocristales de Pd-Fe₃O₄ en presencia de CuI, NaOAc y dimetilacetamida (DMA). Los derivados de indol se obtuvieron con rendimientos de 67-96%, esto al ocurrir acoplamiento de Sonogashira seguida de la ciclación en tándem. Por otro lado, no se observa pérdida de actividad catalítica al reciclar hasta diez veces los nanocristales de Pd-Fe₃O₄.⁶⁵



Esquema 47. Ciclación entre alquinos (**41**) y 2-haloanilinas (**180**) en presencia de nanocristales de Pd-Fe₃O₄ para obtener derivados de indol 2-sustituídos (**181**).⁶⁵

c) Ciclaciones a partir de dihalogenuros

Ackerman-Kaspar en 2005 reportaron la reacción de tres componentes, entre *o*-dihaloarenos (**183**) alquinos terminales (**71**) y aminas monosustituídas, para sintetizar indoles (**155**). Para obtener el producto, se hace uso de una solución de Cs₂CO₃ y un sistema multicatalítico que consiste en un complejo de carbeno-paladio *N*-heterocíclico (**182**) y CuI. Se obtienen rendimientos que van del 50-67% luego de añadir a la reacción *t*-BuOK y la amina a 105 °C durante 21 horas.⁶⁶

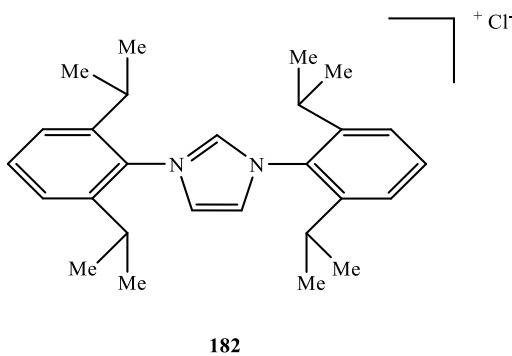
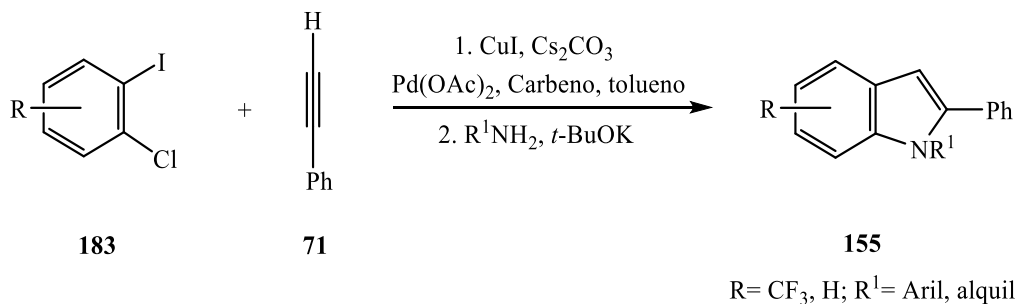


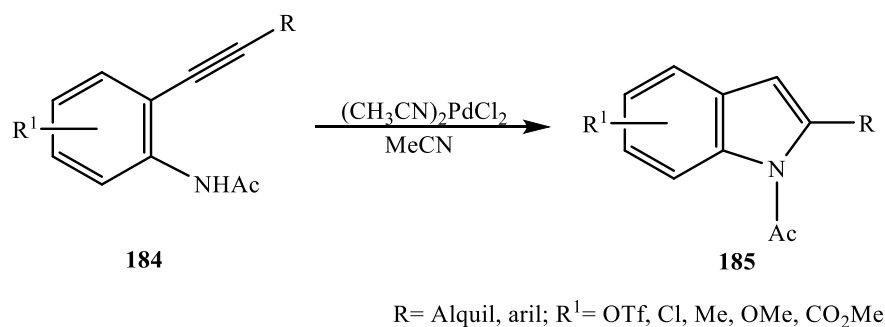
Figura 14. Precursor de carbeno impedido estéricamente.



Esquema 48. Reacción de tres componentes, entre *o*-dihaloarenos (**183**) alquinos terminales (**71**) y aminas sustituidas.⁶⁶

*d) Síntesis a partir de *o*-alquinil anilinas y sus derivados*

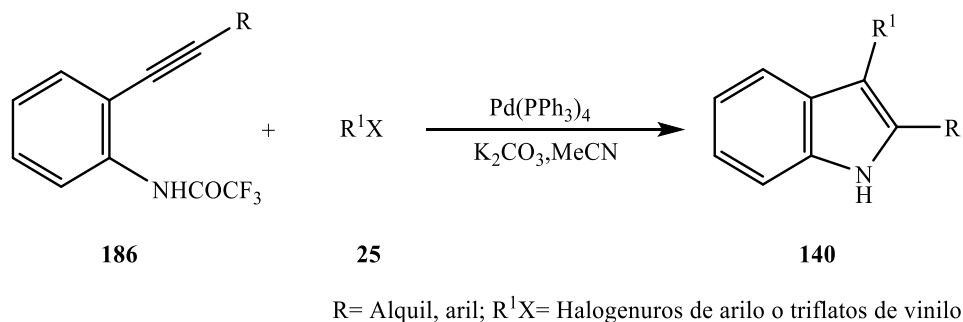
Rudisill y Stille desarrollaron la ciclación de las 2-alquinilanilinas (**184**) al hacerlas reaccionar con PdCl₂(CH₃CN)₂ en acetonitrilo a 80 °C. El rendimiento reportado varía del 69% al 93%, no obstante, algunas reacciones resultaron en la descomposición del material de partida.⁶⁷



Esquema 49. Ciclación intramolecular catalizada por paladio (II) para obtener indoles 2-sustituidos (**185**).⁶⁷

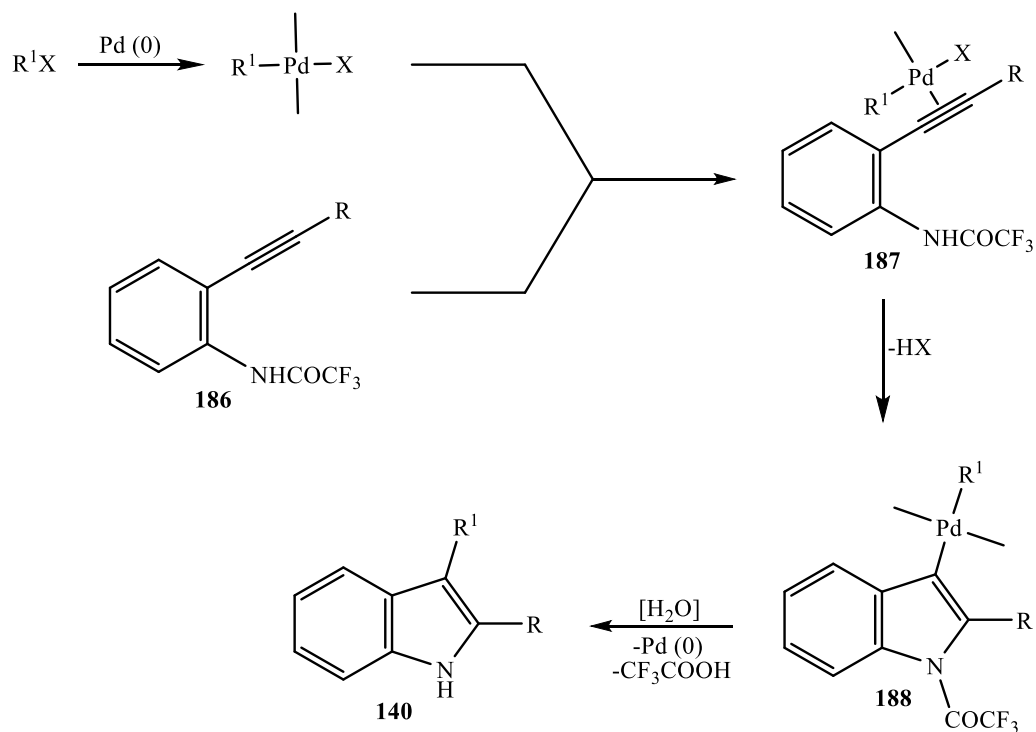
Cacchi *et al* en 1992 presentaron una nueva ruta para la síntesis de indoles 2,3-disustituidos (**140**) basada en la ciclación catalizada por paladio de *o*-

alquiniltrifluoroacetanilidas (**186**) y triflatos de vinilo o halogenuros de arilo (**25**). Se obtuvieron rendimientos desde el 50% hasta el 90% al utilizar K_2CO_3 como base.⁶⁸



Esquema 50. Síntesis de indoles 2,3-disustituídos (**140**) a partir de *o*-alquiniltrifluoroacetanilidas (**186**) en presencia de triflatos de vinilo o halogenuros de arilo (**25**) bajo catálisis de paladio.⁶⁸

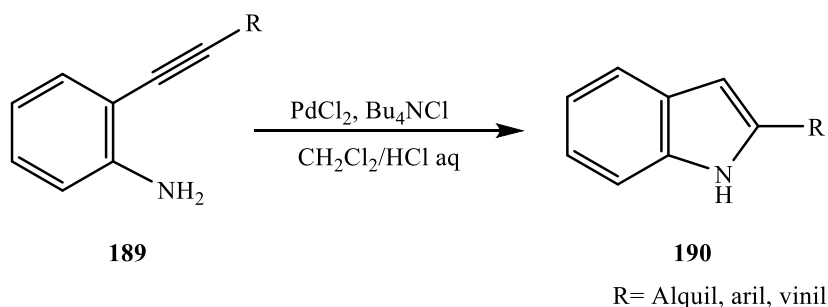
Mecánicamente, se cree que lo primero que ocurre es una adición oxidativa de $Pd(0)$ a triflatos de vinilo y halogenuros de arilo, luego se da la formación del complejo π -paladio (**187**) seguido de la transición intramolecular de nitrógeno a través del triple enlace coordinado, y posteriormente la eliminación reductiva de especies de $Pd(0)$ del σ -vinilpaladio (**188**) resultando en la regeneración del catalizador y se libera el derivado de indol (**140**).⁶⁸



R= Alquil, aril; R^1X = Halogenuros de arilo o triflatos de vinilo

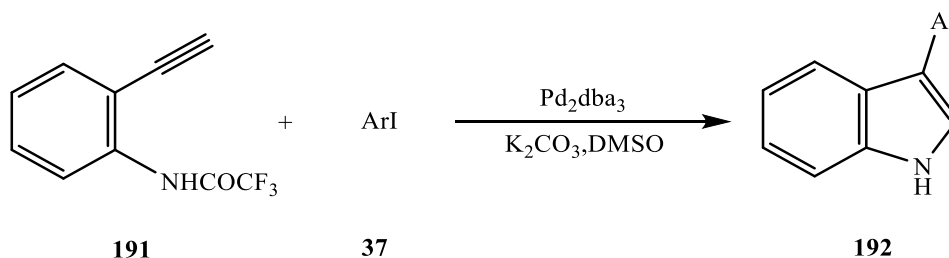
Esquema 51. Mecanismo sugerido para la síntesis de indoles 2,3-disustituídos (**140**) a partir de o-alkiniltrifluoroacetanilidas (**186**) en presencia de triflatos de vinilo o halogenuros de arilo bajo catálisis de paladio (**25**).⁶⁸

En 1994 se prepararon indoles 2-sustituídos (**190**) al ciclar 2-alkinilanilinas (**189**) en presencia de $PdCl_2$ y nBu_4NCl en un sistema ácido bifásico de CH_2Cl_2-HCl . La reacción es particularmente adecuada para preparar indoles 2-sustituídos, **190**, a partir de 2-etinilanilina, además, no es necesaria la protección del grupo amino. Los rendimientos para esta reacción oscilan entre 14-98%. Además, las condiciones ácidas de dos fases (temperatura ambiente) dieron rendimientos comparables o superiores a los obtenidos con $PdCl_2$ en acetonitrilo (60-80 °C).⁶⁹



Esquema 52. Ciclación de 2-alcinilanilinas (**189**) en presencia de PdCl_2 y ${}^t\text{Bu}_4\text{NCl}$ en un sistema bifásico de CH_2Cl_2 - HCl ácido.⁶⁹

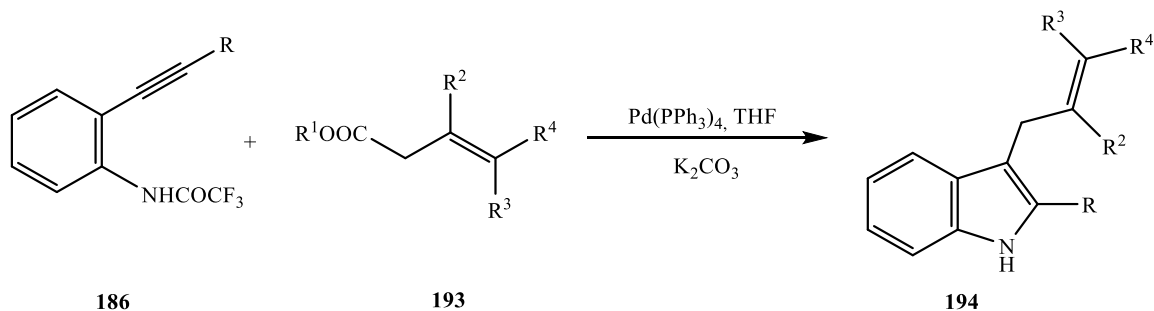
En 1997 a partir de *o*-etinitrifluoroacetanilida (**191**) y yoduros de arilo (**37**) se obtuvieron 3-arilindoles (**192**) con buen rendimiento (56-86%), en presencia de cantidades catalíticas de Pd_2dba_3 , K_2CO_3 en exceso y DMSO a 40°C . Adicionalmente, a partir de la *o*-etinitrifluoroacetanilida (**191**) bajo las mismas condiciones de reacción y en ausencia de yoduros de arilo, se obtuvo el producto con un 80% de rendimiento.⁷⁰



Esquema 53. Preparación de 2-insustituídos-3-arilindoles (**192**) a partir de *o*-etinitrifluoroacetanilida (**191**) y yoduros de arilo (**37**) en presencia de cantidades catalíticas de Pd_2dba_3 .⁷⁰

Un año más tarde, se reportó una nueva ruta en un solo recipiente valiosa para sintetizar 3-alilindoles (**194**). En el protocolo utilizado hicieron reaccionar las *o*-alquinitrifluoroacetanilidas (**186**) con ésteres alílicos (**193**) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ en THF a 60°C

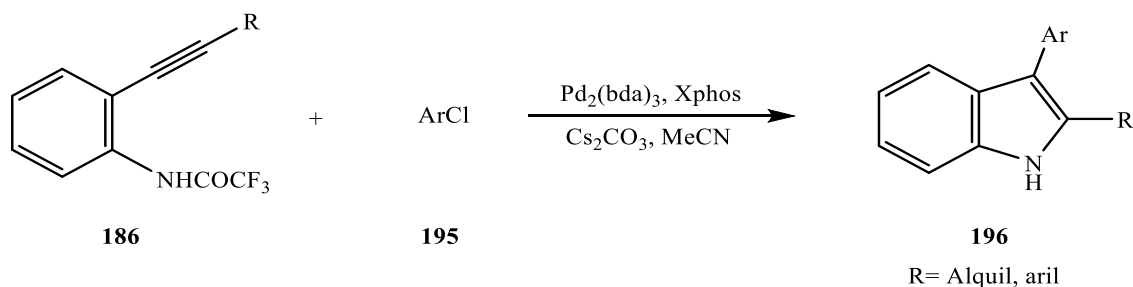
hasta la desaparición de la *o*-alquiltrifluoroacetanilida; finalmente, se adicionó K_2CO_3 y se elevó la temperatura de reacción a $80\text{ }^\circ\text{C}$. Los rendimientos obtenidos fueron entre 45% al 91%.⁷¹



R= Alquil, aril, H, CH_2OTHP , $CH_2NHCOEt$; R^1 = MeO, EtO; R^2 , R^3 , R^4 = Alquil, aril, $SiMe_3$, Me, H

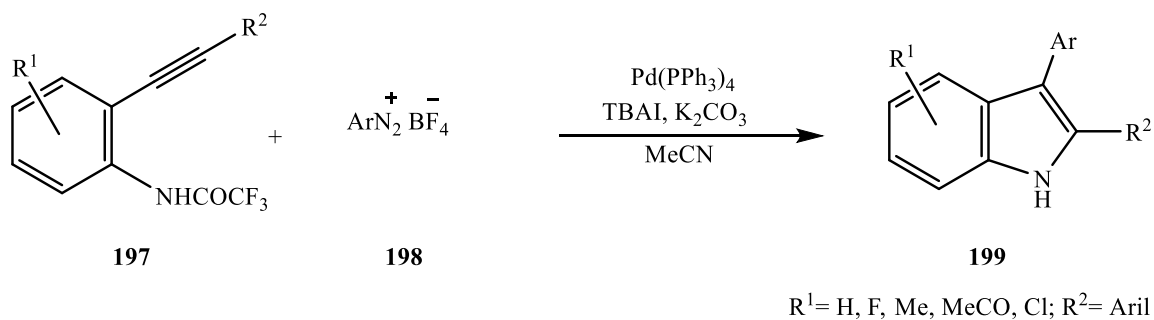
Esquema 54. Reacción de *o*-alquiltrifluoroacetanilidas (**186**) con ésteres alílicos (**193**) bajo catálisis de paladio para sintetizar 3-alilindoles (**194**).⁷¹

Luego, en 2006 se realizó una catálisis entre *o*-alquiltrifluoroacetanilidas (**186**) con cloruros de arilo (**195**) en presencia de $Pd_2(dba)_3$, Xphos, CS_2CO_3 y MeCN a $120\text{ }^\circ\text{C}$. Los indoles 2,3-disustituídos (**196**) se obtuvieron con rendimientos entre el 40-94%.⁷²



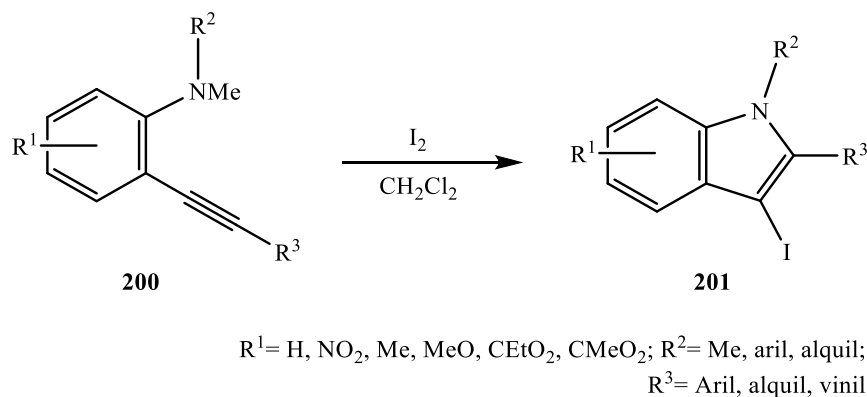
Esquema 55. Obtención de indoles 2,3-disustituídos (**196**) bajo catálisis de paladio entre *o*-alquiltrifluoroacetanilidas (**186**) con cloruros de arilo (**195**).⁷²

En el 2010, se desarrolló un método para la síntesis de indoles 2,3-disustituídos (**199**) a partir de tetrafluoroboratos de arenodiazonio (**198**) y 2-alquinitrifluoroacetanilidas (**197**). La reacción se llevó a cabo en presencia de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y K_2CO_3 en MeCN a 60 °C usando TBAI (yoduro de tetra-*n*-butilamonio). Esta metodología tolera una variedad de sustituyentes útiles en el alquino de partida (**197**) y en la sal de arenodiazonio (**198**).⁷³



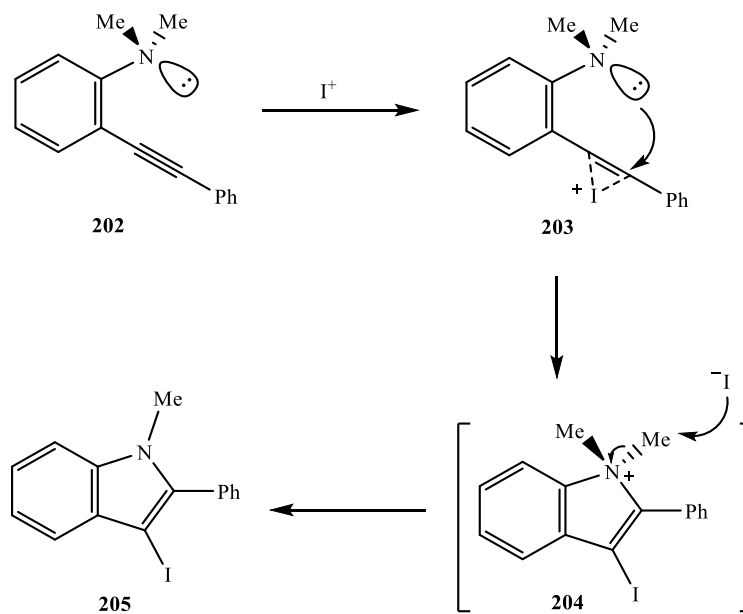
Esquema 56. Síntesis de indoles 2,3-disustituídos (**199**) a partir de tetrafluoroboratos de arenodiazonio (**198**) y 2-alquinitrifluoroacetanilidas (**197**).⁷³

Larock *et al* en 2006, encontraron que las *N,N*-dimetil-*o*-(1-alquini)anilinas (**200**) se pueden ciclar usando I_2 en CH_2Cl_2 . Estas ciclaciones electrofílicas con yodo dan 3-yodoindoles (**201**) con excelentes rendimientos que van del 50-100%.⁷⁴



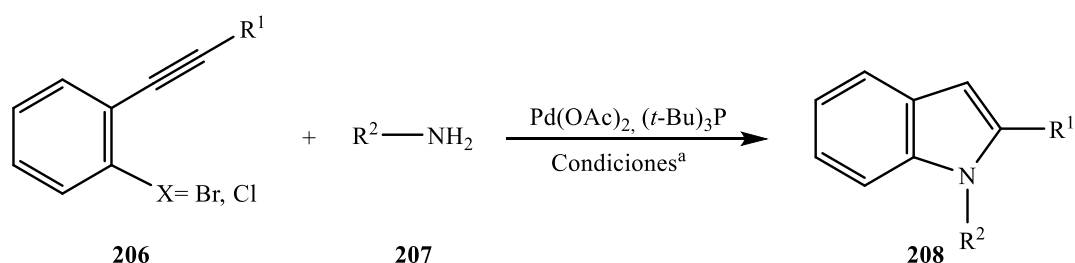
Esquema 57. Ciclación de *N,N*-dimetil-*o*-(1-alquini)anilinas (**200**) usando I_2 en CH_2Cl_2 .⁷⁴

Mecanísticamente, se cree que estas ciclaciones electrofílicas con yodo proceden de un antiataque del electrófilo y el nitrógeno del grupo *N,N'*-dialquilamino en el alquino para producir una sal de indolio (**203**). Luego, se pierde un grupo alquilo a través de la sustitución SN1 o SN2 o posiblemente la eliminación E2, promovida por el nucleófilo de yoduro presente en la mezcla de reacción. El éxito de esta reacción se debe presumiblemente a: 1. Los dos grupos alquilo en el nitrógeno hacen que este sea altamente nucleofílico, 2. La interacción entre los dos grupos alquilo y el triple enlace interno favorece una orientación del nitrógeno con su único par de electrones apuntando hacia el triple enlace, 3. El ion yoduro altamente nucleofílico formado después de la ciclación facilita la eliminación del grupo metilo u otro alquilo.⁷⁴



Esquema 58. Mecanismo de ciclación para la *N,N'*-dimetil-*o*-(1-alquini)anilinas (**202**) usando I_2 en CH_2Cl_2 .⁷⁴

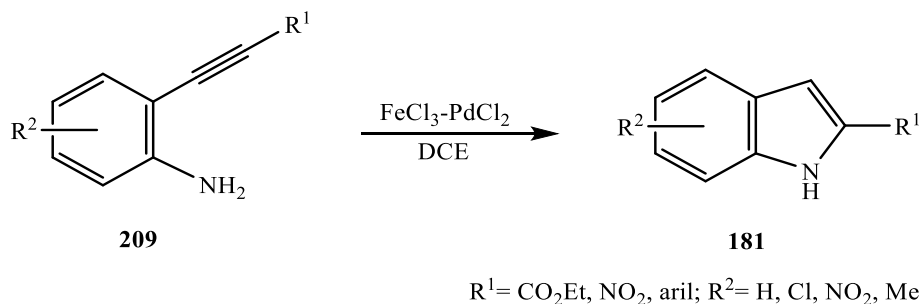
Hu-Tang, lograron obtener indoles (**208**) a partir de *o*-alquinihalobencenos (**206**) y aminas (**207**) bajo catálisis de acetato de paladio (II)/ tri-*tert*-butilfosfina. El producto fue obtenido por dos métodos diferentes: Método A) *t*-BuOK y tolueno a 110-128 °C por 14 h, Método B) K₃PO₄, DMA a 130 °C por 14 h. Para ambos métodos se obtuvieron rendimientos buenos a excelentes (23-99%).⁷⁵



a. Método A: *t*-BuOK, tolueno; Método B: K₃PO₄, DMA
R¹, R²= Alquil, aril

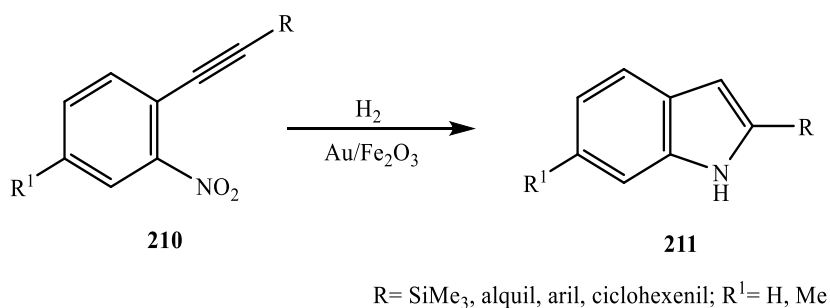
Esquema 59. Preparación de indoles (**208**) a partir de *o*-alquinihalobencenos (**206**) y aminas (**207**) bajo catálisis de paladio.⁷⁵

En 2007, Campagne *et al* sintetizaron indoles (**181**) a partir de alquilanilinas (**209**) mediante el uso de una combinación catalítica FeCl₃ (2 mol-%)-PdCl₂ (1 mol-%) en 1,2-dicloroetano (DCE) por 4 horas a 80 °C. El FeCl₃ tiene un papel dual como cooxidante y ácido de Lewis, lo cual amplía el alcance de la combinación hierro-paladio.⁷⁶



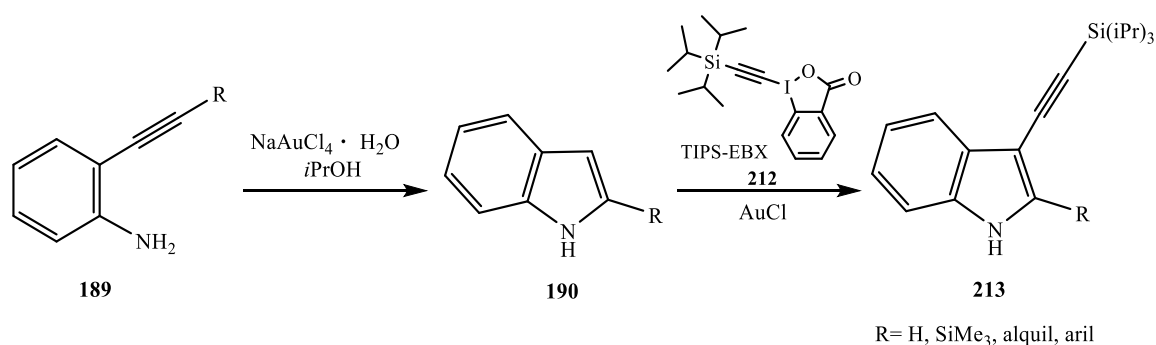
Esquema 60. Obtención de indoles (**181**) a partir de alquilanilinas (**209**) mediante el uso de una combinación catalítica $\text{FeCl}_3\text{-PdCl}_2$.⁷⁶

Tokunaga *et al*, en 2009 utilizaron (2-nitroaril) alquinos (**210**) para sintetizar indoles (**211**) bajo catálisis de nanopartículas de Au soportadas en Fe_2O_3 . La secuencia de hidrogenación/ hidroaminación de un solo recipiente se probó en varios sustratos con dos diferentes métodos: A) Un paso (2.0 MPa H_2 , 120 °C, 1 h) B) Dos pasos (2.0 MPa H_2 , 60 °C, 1 h y luego 0.1 MPa H_2 , 120 °C, 1 h). De los dos métodos, se observó que el B dio ligeramente mejores resultados, ya que con este se obtuvieron rendimientos de hasta 97%, mientras que con el A llegaron hasta el 77%.⁷⁷



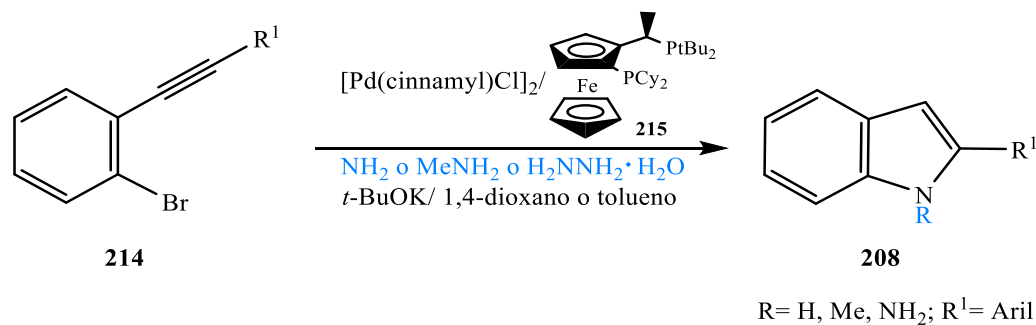
Esquema 61. Ciclación de (2-nitroaril) alquinos (**210**) bajo catálisis de nanopartículas de Au soportadas en Fe_2O_3 .⁷⁷

Waser *et al*, reportó en 2011 el acceso a indoles de 3-sililalquinilo 2-sustituídos (**213**) en un solo recipiente, por medio de la ciclación secuencial, de las 2-alquinilanilinas (**190**) bajo catálisis con Au (III), seguido de una alquinilación directa mediada por Au (I) y TIPS-EBX (1-[(trisisopropilsilil)etnil]-1,2benziodoxol-3(1H)-ona) (**212**). Esta transformación no requirió protección previa con anilina y es fácil de realizar ya que no requiere atmósfera inerte ni disolventes especiales, además, es el primer ejemplo de un proceso de un solo recipiente que combina un catalizador de Au (III) y uno de Au (I).⁷⁸



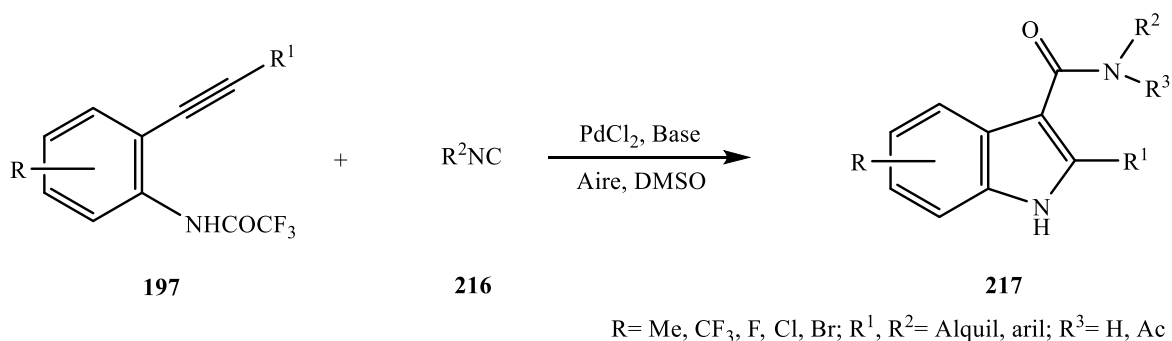
Esquema 62. Ciclación-alquinilación dominó para la síntesis de indoles de 3-sililalquinilo 2-sustituídos (**213**).⁷⁸

Stradiotto y su equipo de trabajo en 2011, reportaron una secuencia de aminación de alquino/ acoplamiento cruzado en tándem para la síntesis de 2-arilindoles (**208**). En este protocolo se hizo reaccionar los 2-alquinilbromoarenos (**214**) con metilamina, hidracina o amoniaco bajo catálisis de Pd/Josiphos (**215**); además, se utilizó *t*-BuOK en 1,4-dioxano o tolueno.⁷⁹



Esquema 63. Ciclación de 2-alqunilbromoarenos (**214**) con metilamina, hidracina o amoniaco bajo catálisis de Pd/Josiphos (**215**).⁷⁹

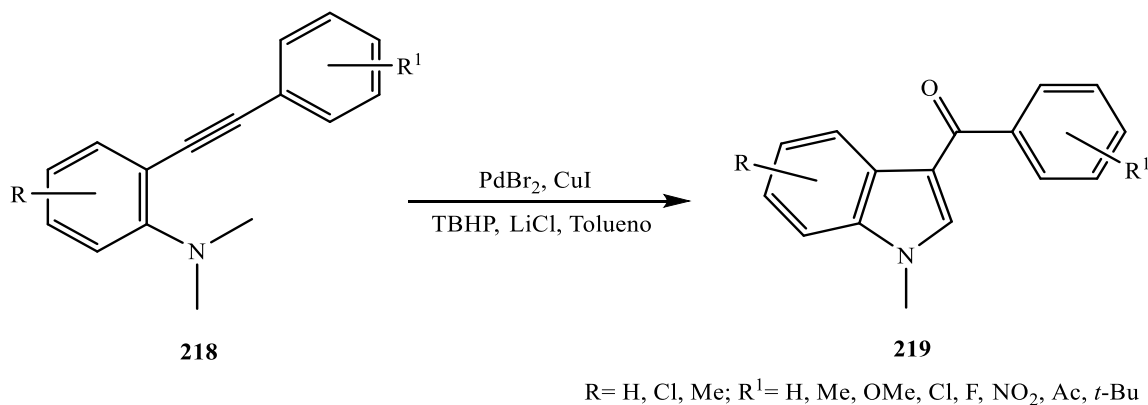
Zhu *et al* en 2012, realizaron una ciclación de *o*-alquniltrifluoroacetanilidas (**197**) en presencia de PdCl_2 , seguido de una inserción del grupo isocianuro. La reacción transcurre suavemente a temperatura ambiente, utilizando dióxígeno en el aire (como el único oxidante para el catalizador de paladio) y una base (Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , KOAc) en DMSO. Se sintetizaron selectivamente 1*H*-indol-3-carboxamidas secundarias y terciarias 2-sustituidas (**193**) por la elección de las bases, con rendimientos entre el 51-98%.⁸⁰



Esquema 64. Ciclación de *o*-alquniltrifluoroacetanilidas (**197**) en presencia de PdCl_2 y dióxígeno como único oxidante.⁸⁰

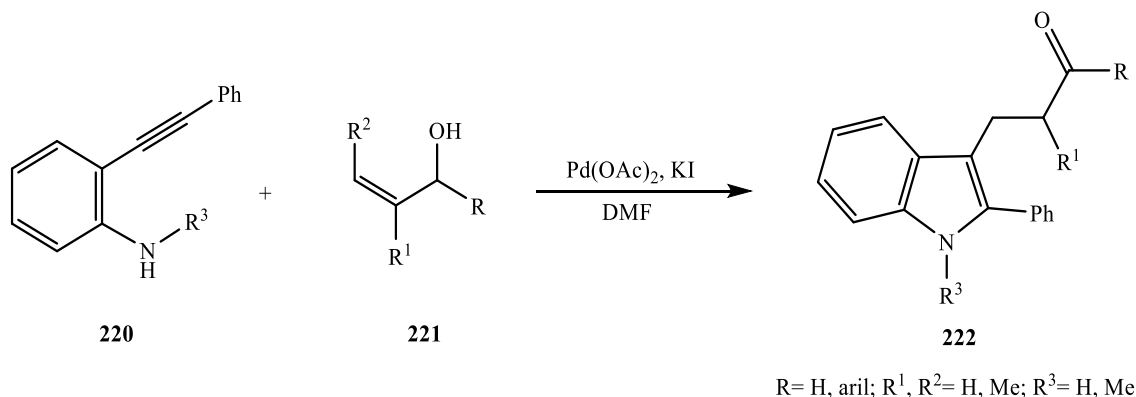
En el 2013 Liang *et al*, reportaron que los aminoalquinos (**218**) pueden convertirse en 3-acilindoles (**219**) por medio de una ciclación oxidativa cocatalizada con $\text{PdBr}_2\text{-CuI}$. En la

reacción, el hidropéroxido de *tert*-butilo (TBHP) actúa como oxidante e incorpora el átomo de oxígeno al producto final; además, el uso de LiCl en tolueno proporciona mejores resultados con rendimientos que van entre el 35% al 75%.⁸¹



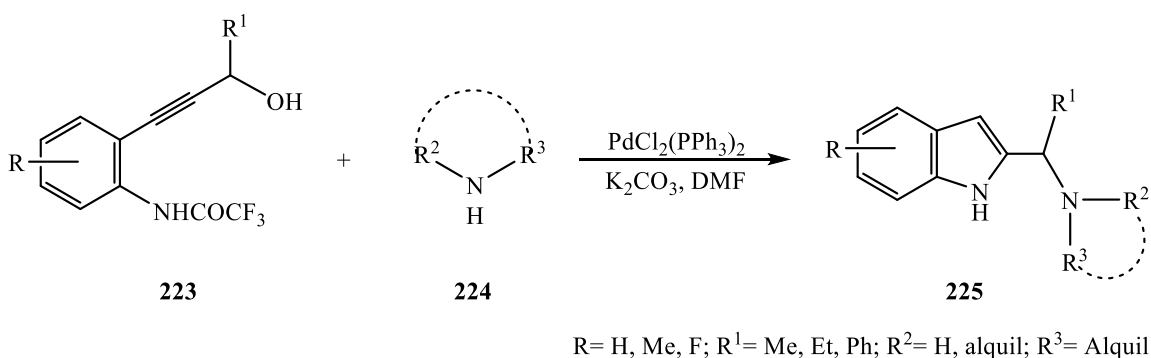
Esquema 65. Síntesis de acilindoles polifuncionalizados (**219**) a través de la reacción de ciclación oxidativa cocatalizada con Pd-Cu de aminoalquinos (**218**) utilizando TBHP.⁸¹

Jiang *et al* en 2013, desarrollaron un acoplamiento oxidativo entre 2-alquil anilinas (**220**) y alcoholes alílicos (**221**) al utilizar dióxígeno como oxidante y KI en DMF en presencia de Pd(OAc)₂ para sintetizar indoles sustituidos en 2 y 3 (**222**) con rendimientos entre 56-80%.⁸²



Esquema 66. Obtención de indoles 2 y 3 sustituidos (**222**) a partir de 2-alquinil anilinas (**220**) y alcoholes alílicos (**221**).⁸²

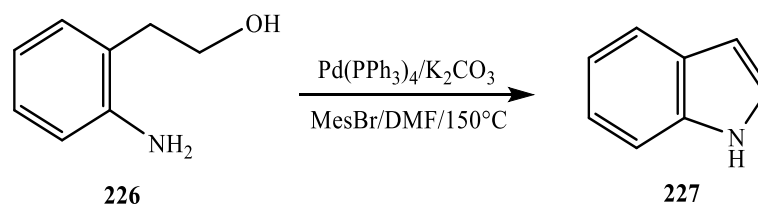
Cacchi *et al* en 2014 describieron la catálisis de paladio para la síntesis de 2-(aminometil) indoles (**225**) a partir de alcoholes 3-(*o*-trifluoroacetamidoaril)-1-propargílicos (**223**) y aminas (**224**). El procedimiento fue llevado a cabo en DMF bajo una atmósfera de nitrógeno usando K_2CO_3 y $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$. La reacción tiene buenos resultados con aminas secundarias, incluso con alcoholes 3-(*o*-trifluoroacetamidoaril)-1-propargílicos que llevan un sustituyente alquilo en el carbono propargílico.⁸³



Esquema 67. Síntesis de 2-(aminometil) indoles (**225**) a partir de alcoholes 3-(*o*-trifluoroacetamidoaril)-1-propargílicos (**223**) y aminas (**224**).⁸³

e) Síntesis a partir de alcoholes

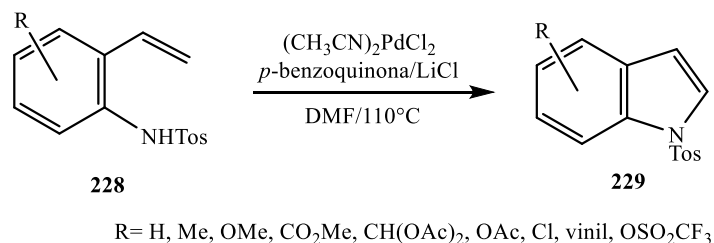
Ohta *et al* en 1996 hicieron reaccionar el 2-(2-aminofenil)etan-1-ol (**226**) con Pd(PPh₃)₄, bromuro de mesitilo, carbonato de potasio y *N,N*-dimetilformamida (DMF) a 150 °C, y obtuvieron el 1-H-indol (**227**) con un rendimiento del 78%.⁸⁴



Esquema 68. Obtención del 1-H-indol (**227**) a partir del 2-(2-aminofenil)etan-1-ol (**202**) bajo catálisis de paladio.⁸⁴

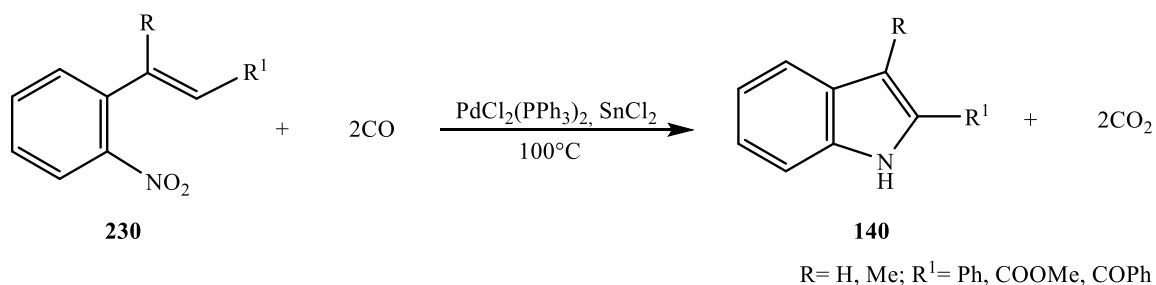
f) Ciclaciones con derivados de estireno

En 1988 se realizaron ciclaciones a partir de *o*-vinilanilinas (**228**) utilizando paladio (II) como catalizador en presencia de *p*-benzoquinona como reoxidante, además, se utiliza un exceso de LiCl en DMF a 100 °C. Los rendimientos para dichas ciclaciones oscilan entre 48-88%.⁸⁵



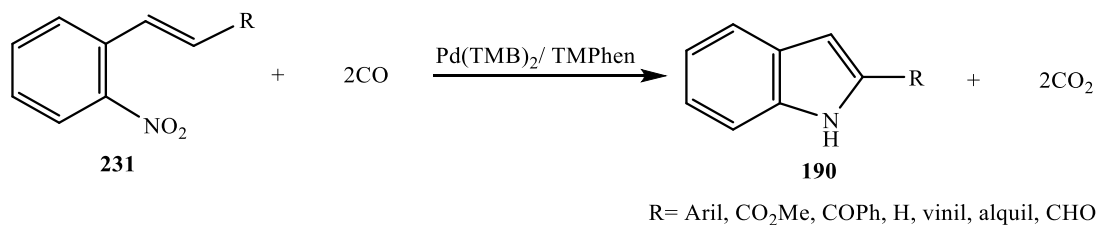
Esquema 69. Ciclación de *o*-vinilanilinas (**228**) a su correspondiente indol (**229**) bajo catálisis de paladio y en presencia de *p*-benzoquinona.⁸⁵

En 1992 fueron preparados indoles (**140**) a través de la *N*-heterociclización reductora de derivados de *o*-nitroestireno (**230**) por Watanabe *et al.*⁸⁶ Se obtuvieron rendimientos entre el 50-75% al sintetizar indoles (**140**) en presencia de una cantidad catalítica de Pd(PPh₃)₂C₂-SnCl₂ bajo presión de monóxido de carbono a 100 °C durante 16 horas.



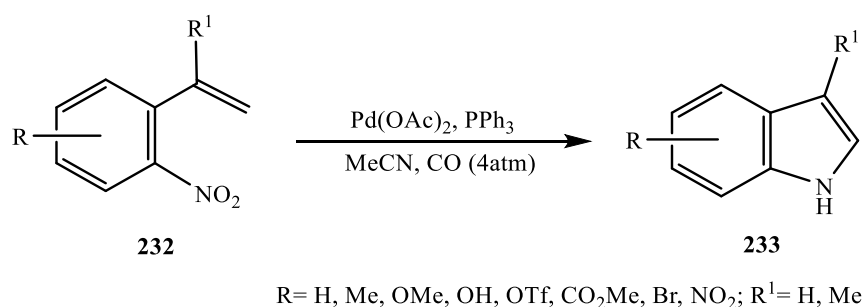
Esquema 70. Síntesis de indoles (**140**) a través de la *N*-heterociclización reductora de derivados de *o*-nitroestireno (**230**).⁸⁶

En 1994, Cenini *et al.*, utilizaron un sistema catalítico de Pd(TMB)₂/ TMPhen (TMBH = 2,4,6-ácido-trimetilbenzoico; TMPhen = 3,4,7,8-tetrametil-1, 10-fenantrolina) para la síntesis de indoles (**190**). La reacción de carbonilación de *o*-nitroestirenos (**231**) se hizo a 100-180 °C y 40-60 atm de CO, donde finalmente se obtuvieron los indoles (**190**) con rendimientos de hasta el 95%.⁸⁷



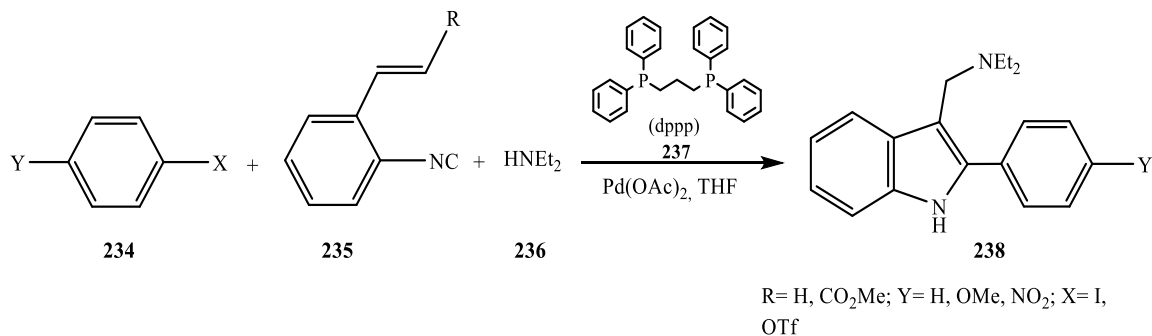
Esquema 71. Preparación de indoles (**190**) mediante la carbonilación de *o*-nitroestirenos (**231**) en un sistema catalítico de Pd(TMB)₂/ TMPhen.⁸⁷

Posteriormente, Soderberg-Shriver realizaron una *N*-heterociclación reductora de 2-nitrostirenos (**232**) para producir indoles (**233**) bajo catálisis de paladio/fosfina en presencia de CO. Los mejores rendimientos se obtuvieron utilizando el sistema catalítico anterior, bajo 4 atm de CO en acetonitrilo a 70 °C. Los 2-nitrostirenos (**232**) utilizados, pueden tener sustituyentes aceptores de electrones (NO₂ y CO₂-Me) o donadores de electrones (Br, OH, Me, OMe y OTf) en el anillo aromático.⁸⁸



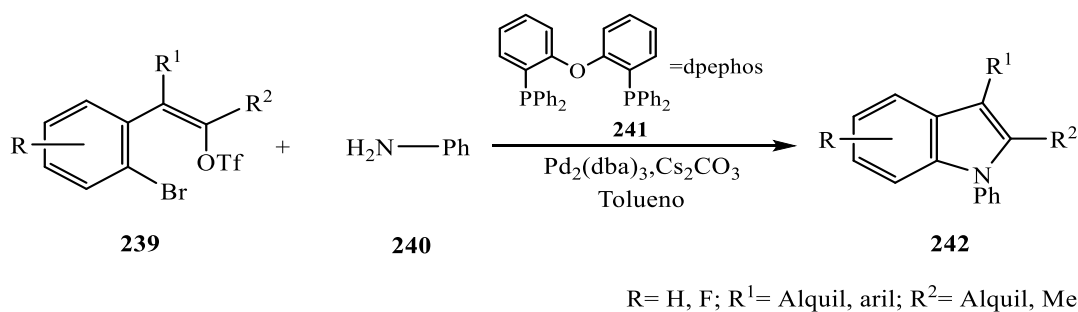
Esquema 72. Catálisis de paladio/fosfina para producir indoles (**233**) bajo una *N*-heterociclación reductora de 2-nitrostirenos (**232**).⁸⁸

En 2002 Takahashi *et al*, realizaron un acoplamiento de 3 componentes entre isocianuros de *o*-alquenilfenilo (**235**) yoduros o triflatos de arilo (**234**) y dietilamina (**236**) en presencia de Pd(OAc)₂ y dppp (1,3-bis(difenilfosfino)propano) (**237**) como ligando en THF a 40 °C. Se sintetizaron indoles 2,3-sustituídos (**238**) con rendimientos que oscilan entre el 10-42%.⁸⁹



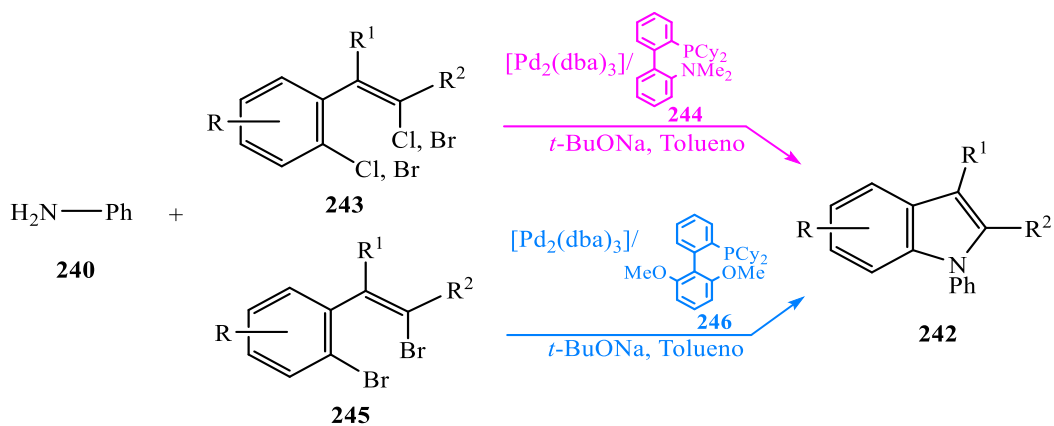
Esquema 73. Catálisis de paladio de 3 componentes entre isocianuros de *o*-alquilfenilo (235) yoduros o triflatos de arilo (234) y dietilamina (236) para la obtención de indoles 2,3-sustituidos (238).⁸⁹

En 2005 Willis *et al*, desarrollaron una nueva síntesis de acoplamiento, donde se puede introducir un átomo de nitrógeno al núcleo de indol como operación sintética final al utilizar triflatos de alqueno (239) y anilina (240) como precursores. La catálisis de paladio [Pd₂(dba)₃] se llevó a cabo con carbonato de cesio y un ligando como dpephos (241) en tolueno. Bajo estas condiciones, se obtuvieron indoles (242) con rendimientos que van del 65% al 90%.⁹⁰



Esquema 74. Ruta catalizada por paladio/dpephos (241) para sintetizar indoles *N*-funcionalizados (242).⁹⁰

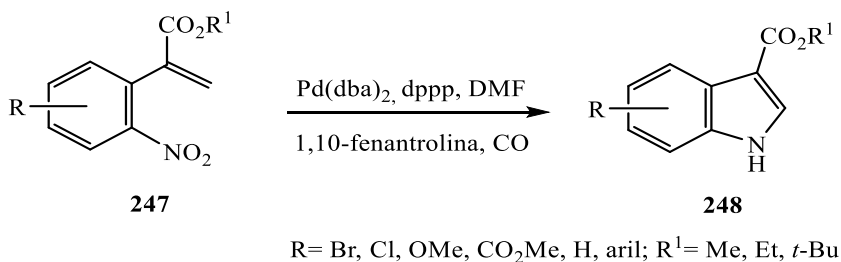
A pesar del éxito del método mencionado anteriormente, una limitación es que los sustratos de triflato de alqueno (239) requieren una síntesis de dos pasos a partir de compuestos comerciales, además, es complicado acceder a estos sustratos, probablemente por su pobre estabilidad. Willis *et al* hicieron la sustitución del triflato por un halogenuro, proporcionando sustratos más robustos, entonces, un año después demostraron que los halogenuros de 2-(2-haloalqueno)-arilo (243) y (245) pueden ser preparados en un solo paso a partir de los correspondientes *o*-halobenzaldehídos. Cuando se realizó la catálisis de Pd₂(dba)₃, Cs₂CO₃ y dpephos en tolueno, la reacción no fue exitosa, pero cuando se utilizó *t*-BuONa en lugar del Cs₂CO₃ el rendimiento aumentó. También, se probaron otros ligandos, donde se observó que el ligando sustituido con dimetilamino (244) daba mejores rendimientos para cualquiera de los sustratos que contienen cloro (243) mientras que para el sustrato dibromo (245) el ligando sustituido con dimetoxi (246) funciona mejor. Los rendimientos para la formación de indoles 1-sustituídos (242) van desde un 51-94%, esto cuando los haloalquenoaril halogenuros (243) y (245) se hacen reaccionar con aminas (240) bajo catálisis de Pd₂(dba)₃, *t*-BuONa y tolueno a 80 °C. Por otro lado, se pueden utilizar todas las combinaciones de grupos salientes Br y Cl, y se tolera una gama amplia de sustituyentes en el areno, alqueno y amina.⁹¹



R = Me, F, Cl, H, metilendioxi; R¹ = H, Me, Ph; R² = H, Me, aril

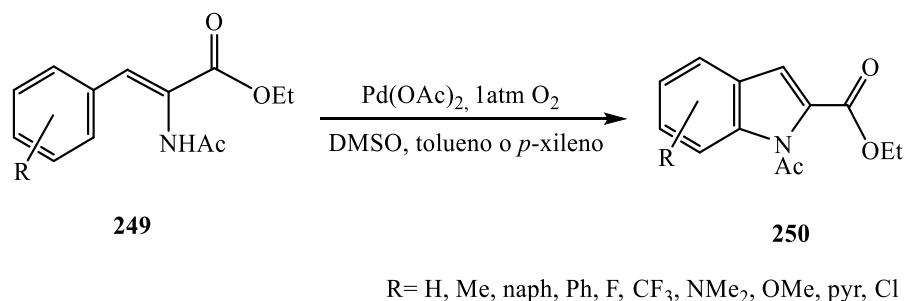
Esquema 75. Ruta catalizada por paladio/ligando para preparar indoles 1-sustituídos (242) a partir de halogenuros de 2-(2-haloalquenil)-arilo (243) y (245) y anilina (240).⁹¹

En el 2008 Soderberg *et al*, prepararon indoles (248) que poseen un grupo éster o atractor de electrones en la posición 3 de su esqueleto, a partir de la reacción de derivados del ácido 2-(2-nitrofenil) propenoico (247) catalizada por $\text{Pd}(\text{dba})_2$, 1,3-bis (difenilfosfino) propano (dppp) y 1,10-fenantrolina monohidrato como ligandos en DMF. Se toleró una amplia variedad de grupos funcionales en el anillo aromático, incluidos los grupos metoxi, bromo, cloro y éster metílico, además, la *N*-heterociclación reductora se llevó a cabo utilizando monóxido de carbono como agente reductor final y se obtuvieron indoles-3-carboxilato sustituidos (248) con un rendimiento del 81 al 99%.⁹²



Esquema 76. Síntesis de indoles-3-carboxilato sustituidos (**248**) mediante la catálisis por paladio de derivados del ácido 3-indolcarboxílico (**247**) utilizando CO como agente reductor final.⁹²

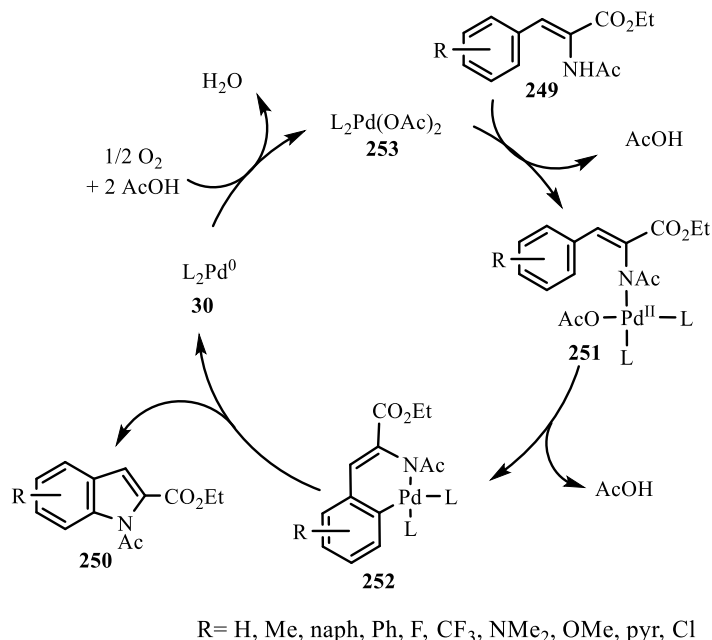
Stahl *et al* en el año 2016 utilizaron 2-acetamido-3-arylacrilatos (**249**) para obtener 1-acetil-indolcarboxilatos (**250**) a partir de una aminación oxidativa directa de C-H. La aminación se llevó a cabo bajo catálisis de Pd (II) con oxígeno como oxidante terminal y fue probada con numerosos sustratos ricos en electrones y pobres en electrones, para lo cual se obtuvieron rendimientos de hasta el 95%.⁹³



Esquema 77. Aminación C-H intramolecular de etil 2-acetamido-3-arylacrilatos (**249**).⁹³

Un posible mecanismo para la reacción de ciclación oxidativa catalizada por Pd para producir indoles comienza con la acetamida (**249**) sufriendo metátesis con un ligando de acetato para producir una especie de Pd(II)-amidato (**251**) que puede metalar el areno para producir la especie quelada de Pd(II)-(aril)(amidato (**252**)). Seguidamente, una eliminación

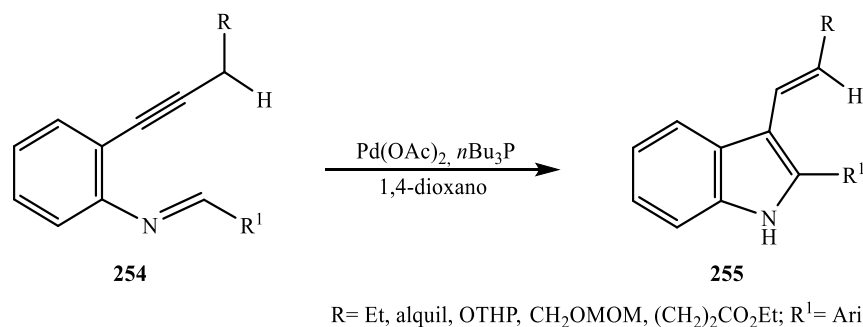
reductiva de C-N proporciona el indol (**250**) y una especie de Pd(0) (**30**) ligada capaz de sufrir oxidación por O₂ para regenerar Pd(OAc)₂ catalítico.⁹³



Esquema 78. Mecanismo catalítico simplificado para la ciclación oxidativa catalizada por Pd de 2-acetamido-3-arylacrilatos (**249**).⁹³

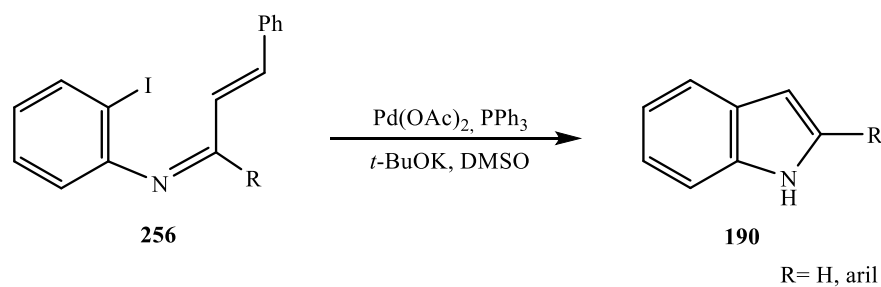
g) Ciclaciones de iminas

Yamamoto en el 2000, presentó una nueva síntesis de 3-(1-alquenil)indoles 2-sustituídos (**255**) catalizada por Pd(OAc)₂. El producto es obtenido al ciclar de forma intramolecular los grupos funcionales alquino e imina de (**254**) bajo catálisis de Pd(OAc)₂ y tri-*n*butilfosfina en 1,4-dioxano. Este acoplamiento es obtenido con buenos rendimientos (55-71%).⁹⁴



Esquema 79. Ciclación catalizada por paladio de alquinilimas (**254**) para producir 3-(1-alquenil)indoles 2-sustituidos (**255**).⁹⁴

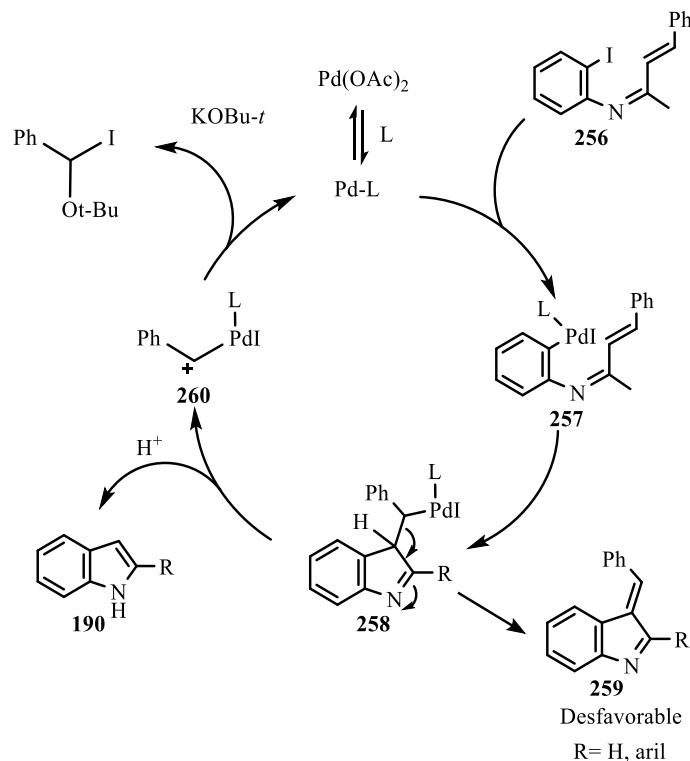
En 2010, Sun *et al* utilizaron *o*-yodo-*N*-alilimas (**256**) bajo catálisis de Pd(OAc)₂/PPh₃ en presencia de *t*-BuOK y DMSO como disolvente para preparar indoles 2-sustituidos (**190**). Esta nueva transformación tiene un patrón de reacción sin precedentes, en comparación con la reacción clásica de Heck, y se observa que al utilizar grupos R donantes de electrones, se obtuvieron rendimientos más altos que si se utilizaban grupos aceptores de electrones.⁹⁵



Esquema 80. Utilización de *o*-yodo-*N*-alilimas (**256**) para la preparación de indoles 2-sustituidos (**190**).⁹⁵

Los autores propusieron un mecanismo donde el complejo paladio-ligando generado a partir de la reducción de Pd(OAc)₂, primero sufre una adición oxidativa al enlace carbono-

yodo para producir el intermediario (**257**). Luego, ocurre la inserción de Heck intramolecular y se forma la especie secundaria de alquilpaladio (**258**). Finalmente, la eliminación β , desfavorable, produciría (**259**) y por ello, mientras que la desalquilación perdida del anillo bencénico produce el indol (**190**) más estable.



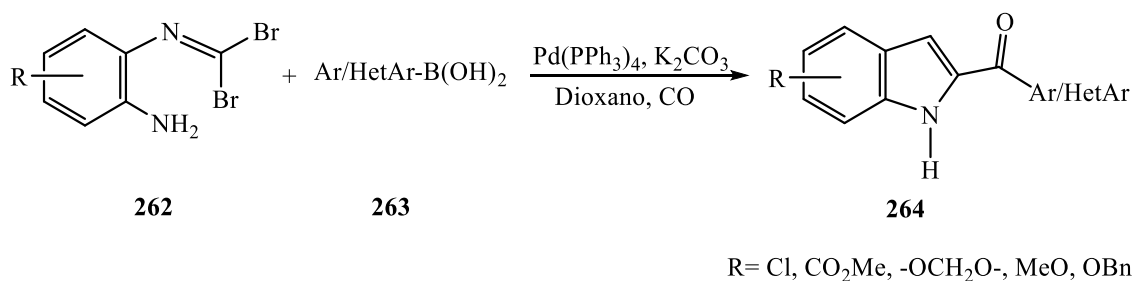
Esquema 81. Posible mecanismo para la nueva reacción dominó Heck-desalquilación.⁹⁵

Yoshikai *et al*, utilizaron Pd(OAc)₂ para catalizar las ciclaciones de *N*-ariliminas (**261**) y producir indoles (**118**) utilizando oxígeno molecular como único oxidante y Bu₄NBr en DMSO. El producto se obtuvo con excelentes rendimientos (de hasta un 93%) y tiene la ventaja de que las *N*-ariliminas (**261**) se pueden sintetizar a partir de anilinas y cetonas.⁹⁶



Esquema 82. Ciclación catalizada por paladio de *N*-ariliminas (**261**) para obtener indoles (**118**).⁹⁶

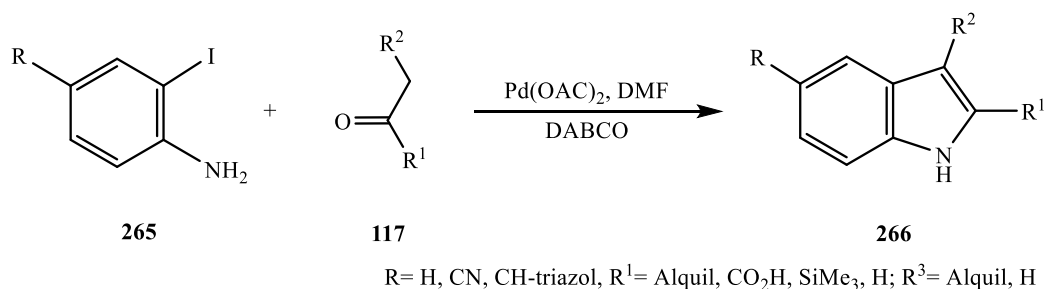
En 2009 Florent *et al*, utilizaron una secuencia de acoplamiento C, N/ carbonilación/ C, C catalizada por paladio para preparar indoles (**264**) con rendimientos satisfactorios. Se sintetizó una variedad de 2-aroil-/heteroaroilindoles (**264**) altamente funcionalizados al combinar 2-gem-dibromovinilanilinas (**262**) y ácidos borónicos (**263**) utilizando Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃ y dioxano bajo atmósfera de CO.⁹⁷



Esquema 83. Preparación de 2-aroil-/heteroaroilindoles (**264**) a partir de 2-gem-dibromovinilanilinas (**262**) y ácidos borónicos (**263**) bajo catálisis de paladio.⁹⁷

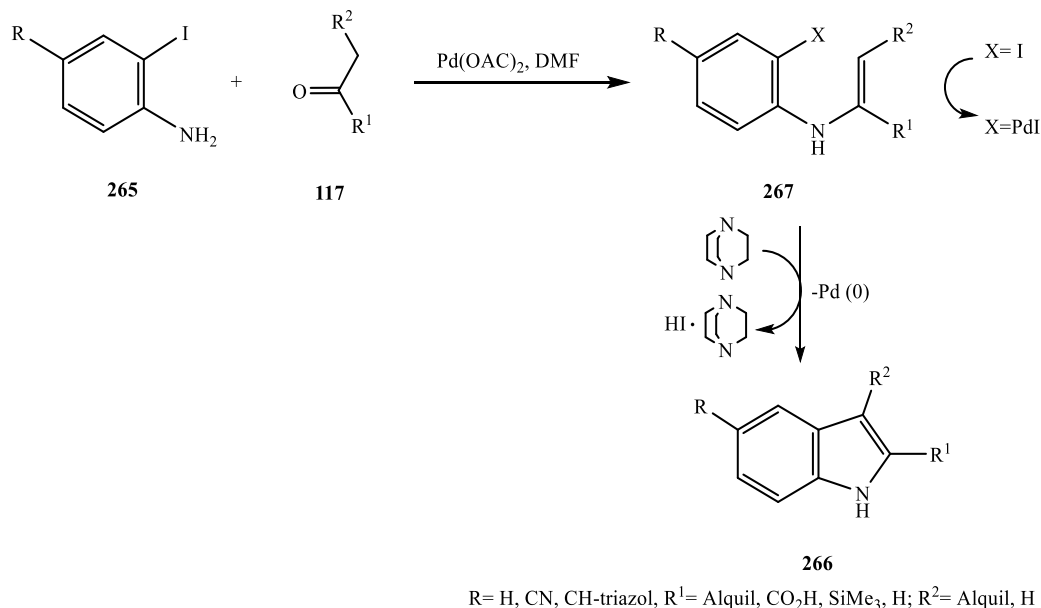
h) Ciclaciones con compuestos carbonílicos

En 1997 se publicó un método nuevo por Chen *et al*, donde se sintetizaron indoles (**266**) a partir de la catálisis por paladio entre *o*-yodoanilinas (**265**) y cetonas (**117**). Para este método se obtuvieron rendimientos de 53-82%.⁹⁸



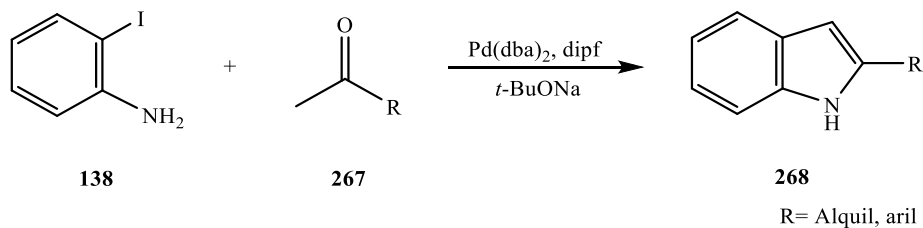
Esquema 84. Catálisis de paladio para la síntesis de indoles (**266**) a partir de *o*-yodoanilinas (**265**) y cetonas (**117**) por Chen *et al*.⁹⁸

Mecánicamente la reacción procede mediante la formación de una enamina (**267**) seguida de una reacción intramolecular de Heck. Para que el acoplamiento resulte ser exitoso, es fundamental utilizar una amina terciaria como base.⁹⁸



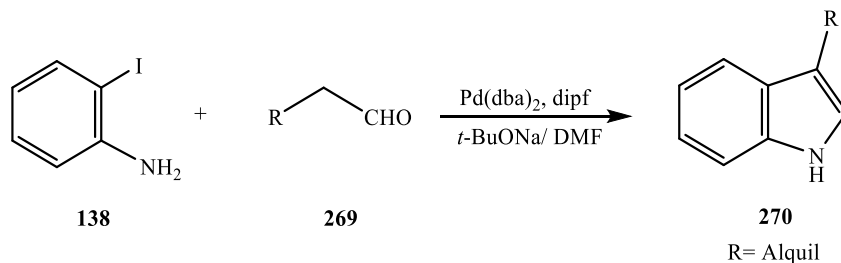
Esquema 85. Mecanismo propuesto por Chen *et al* para la síntesis de indoles (**266**) a partir de o-yodoanilinas (**265**) y cetonas (**117**).⁹⁸

En 2004 Sik Cho *et al*, notaron que las cetonas (**267**) se ciclan con la 2-yodoanilina (**138**) en dioxano a reflujo bajo catálisis de Pd(dba)₂/ 1, 1'-bis(di-iso-propilfosfino)ferroceno junto con *t*-BuONa para sintetizar indoles 2-sustituídos (**268**). Dichos productos se obtuvieron en rendimiento de 35-75% regioselectivamente.⁹⁹



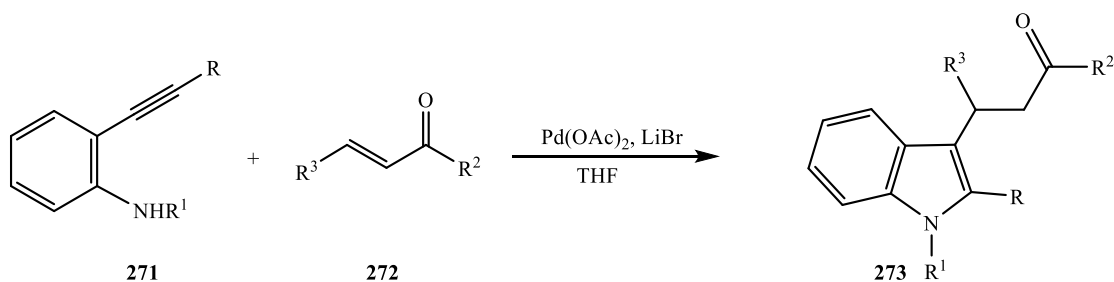
Esquema 86. Reacción catalizada por paladio/ 1, 1'-bis(di-iso-propilfosfino)ferroceno para la síntesis de indoles 2-sustituídos (**268**) a partir de cetonas (**267**) y 2-yodoanilina (**138**).⁹⁹

En este mismo año, se obtuvieron rendimientos de 40-58% para indoles 3-sustituídos (**270**) al hacer reaccionar la 2-yodoanilina (**138**) con varios aldehídos (**269**) bajo Pd(dba)₂/ 1,1'-bis(diiso-propilfosfino)ferroceno/ *t*-BuONa/ DMF.¹⁰⁰



Esquema 87. Reacción catalizada por paladio/ 1, 1'-bis(di-iso-propilfosfino)ferroceno para la síntesis de indoles 2-sustituídos (**270**) a partir de aldehídos (**269**) y 2-yodoanilina (**138**).¹⁰⁰

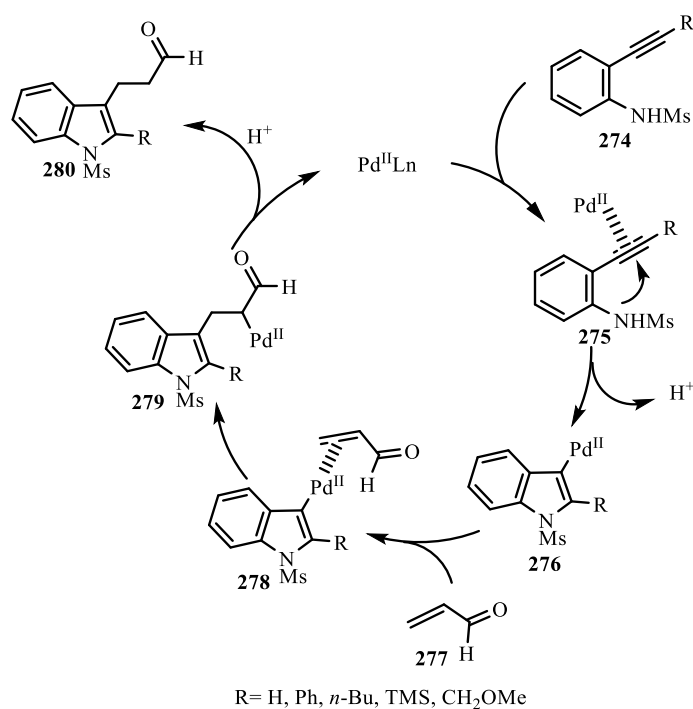
Lu-Shen en 2006, reportaron un método para sintetizar indoles 2,3-disustituídos (**273**) a partir de compuestos de carbonilo α , β -insaturados (**272**) y derivados de 2-alquinilanilina (**271**). Dicha reacción catalizada por Pd(OAc)₂ en presencia de LiBr y THF, mostró alta selectividad. El producto esperado se obtuvo con rendimientos entre el 27% al 94%, sin la eliminación del hidruro en posición β .¹⁰¹



R= H, Ph, *n*-Bu, TMS, CH₂OMe; R¹= Ts, Ms, Ac, COCF₃, H; R², R³, R⁴= H, Me

Esquema 88. Catálisis de paladio para la síntesis de indoles 2,3-disustituídos (**273**) a partir de compuestos de carbonilo α , β -insaturados (**272**) y derivados de 2-alquinilanilina (**271**).¹⁰¹

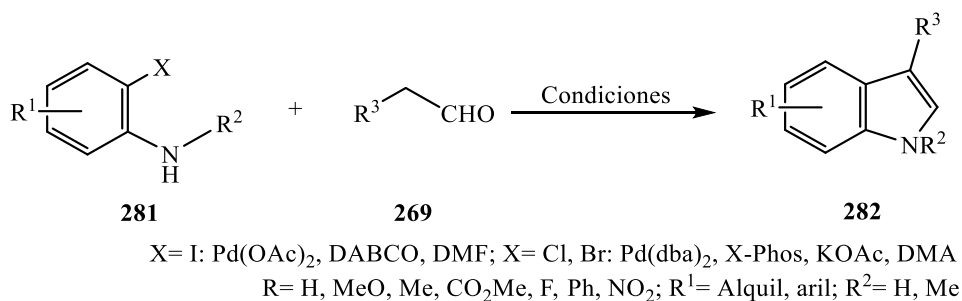
Se sugiere que, en el mecanismo, primero ocurre una coordinación del Pd(II) al triple enlace del sustrato (**275**). Luego, sucede un ataque trans del anión mesilo o tosil amida al triple enlace coordinado para así generar el intermediario (**276**) (aminopaladación).¹⁰¹



Esquema 89. Mecanismo para la síntesis de indoles 2,3-disustituídos (**280**) a partir de compuestos carbonílicos α,β -insaturados (**277**) y derivados de 2-alquinilanilina (**274**) bajo catálisis de paladio.¹⁰¹

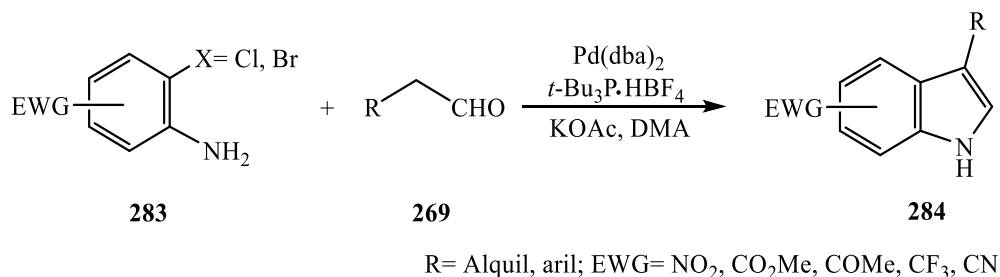
Seguidamente ocurre la inserción del doble enlace de la acroleína y la protonólisis del enlace carbono-paladio recién formado a través del enolato de paladio (**279**) en presencia de iones de halogenuro para producir el indol (**280**) y regenerar las especies de paladio divalente para completar el ciclo catalítico. La clave de esta reacción es que los iones de halogenuro pueden bloquear la eliminación del β -hidruro de una especie de (2-oxoalquil)-paladio, dando preferentemente el producto de protonólisis en medios ácidos.

En 2006, Zhu & Jia realizaron la formación del anillo al acoplar *o*-haloanilinas (**281**) y aldehídos (**269**) bajo condiciones suaves de Pd(OAc)₂, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) y DMF a 85 °C. Por otro lado, las *o*-cloroanilinas y *o*-bromoanilinas se acoplan al aldehído utilizando X-Phos (como ligando de elección), Pd(dba)₂, KOAc y DMA a 120 °C.¹⁰²



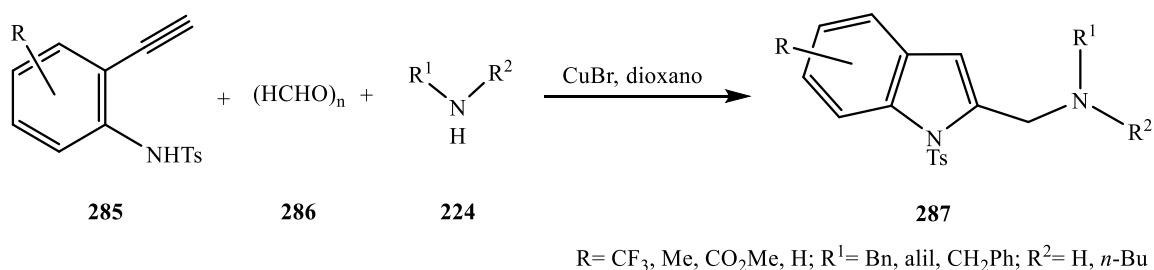
Esquema 90. Ciclación bajo catálisis de paladio entre *o*-haloanilinas (**281**) y aldehídos (**269**) para la síntesis de indoles (**282**) por el método de Zhu & Jia.¹⁰²

Jia *et al* en 2008 realizaron ciclación a partir de *o*-cloro/bromoanilinas (**283**) (pobres en electrones) con aldehídos (**269**) tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfonio (*t*-Bu₃P·HBF₄) y KOAc en DMA anhidro. Dicha reacción se catalizó con Pd(dba)₂, lo cual permitió acceso a una variedad de indoles (**284**) con rendimientos de hasta el 71%, a partir de precursores simples y fácilmente accesibles.¹⁰³



Esquema 91. Obtención de alquil indol-2-carboxilatos funcionalizados, **284**, a partir de *o*-cloro/bromoanilinas, **283**, (pobres en electrones) y aldehídos, **269**.¹⁰³

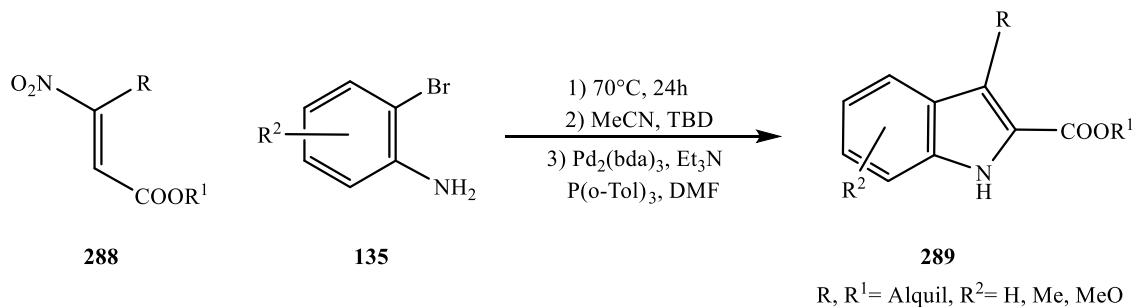
En 2009 Ohno *et al*, realizaron un acoplamiento-ciclación de tres componentes entre 2-etinilanilinas (**285**) con una amina secundaria (**186**) y un aldehído (**286**). La reacción se hizo en presencia de CuBr en 1,4-dioxano a 80 °C, y se logró obtener 2-(aminometil) indoles sustituidos (**287**) con rendimientos entre 78-89%.¹⁰⁴



Esquema 92. Acoplamiento-ciclación de tres componentes entre 2-etinilanilinas (**285**) con una amina secundaria (**224**) y un aldehído (**286**).¹⁰⁴

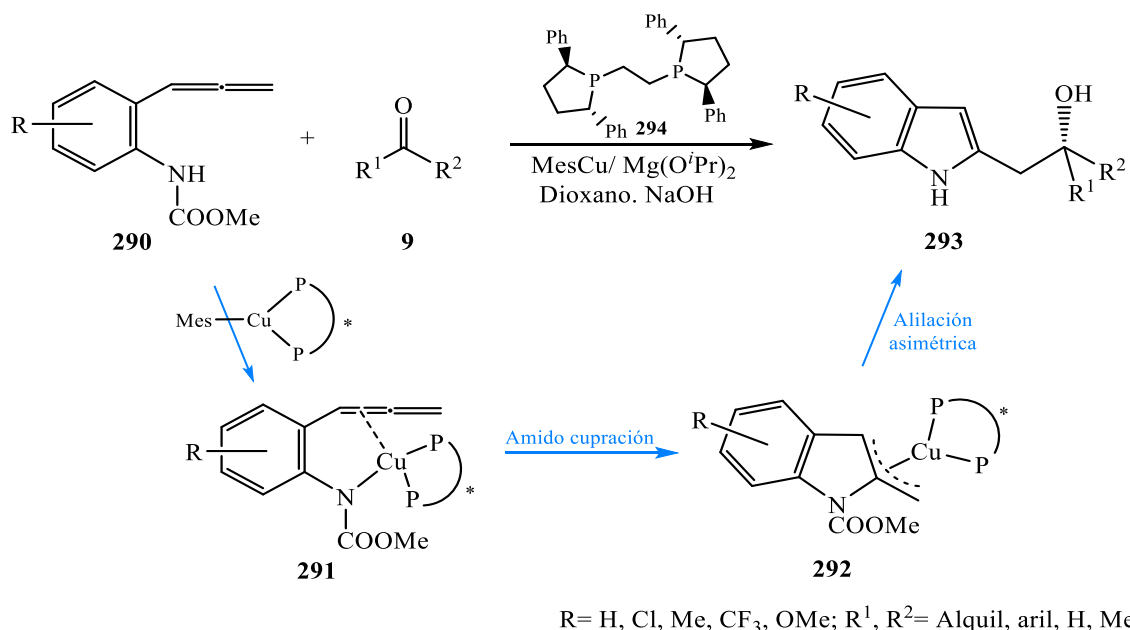
Palmieri *et al* en 2013, proporcionaron acceso a alquil indol-2-carboxilatos funcionalizados (**289**). La síntesis se realiza a partir de β-nitroacrilato (**288**) y *o*-bromoanilina (**135**) mediante un proceso de adición-eliminación, donde ambos precursores se agitan por 24 horas a 70 °C y luego, se agita en MeCN y TBD (1,5,7-

triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno) para que finalmente ocurra la reacción de Heck catalizada por $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ con DMF, $\text{P}(o\text{-Tol})_3$ y Et_3N .¹⁰⁵



Esquema 93. Obtención de alquil indol-2-carboxilatos funcionalizados (**289**) a partir de β -nitroacrilatos (**288**) y *o*-bromoanilinas (**135**).¹⁰⁵

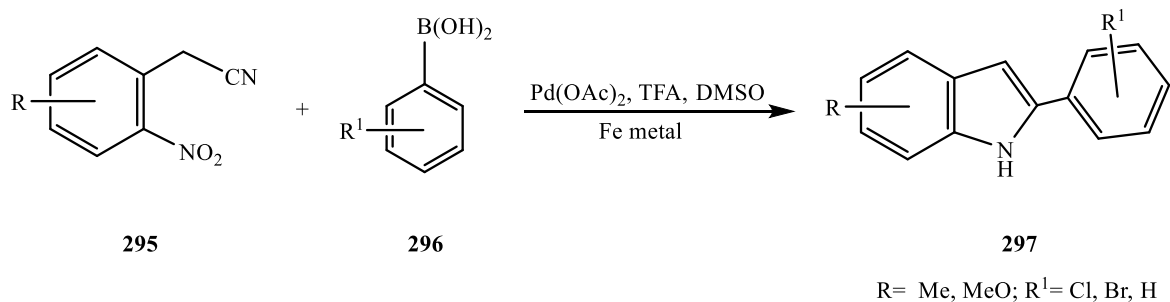
En el 2014, Kanai *et al* desarrollaron un método catalítico enantioselectivo para la síntesis de estructuras de 2-(2-hidroxietil)indol (**293**) el cual consiste en una amidocupración catalítica intramolecular de un aleno (**290**) para generar una nueva especie de alilcobre (**291**) seguida de la adición asimétrica a compuestos carbonílicos como aldehídos y cetonas. Se obtuvieron rendimientos que van del 9% al 98%, al utilizar un catalizador mesitil de cobre, (S,S)-Ph-BPE (**294**) en dioxano y $\text{Mg}(\text{O}^i\text{Pr})_2$ como aditivo.¹⁰⁶



Esquema 94. Amidocupración catalítica consecutiva de alenos y adición asimétrica de aldehídos y cetonas para la obtención de 2-(2-hidroxietil)indoles (293).¹⁰⁶

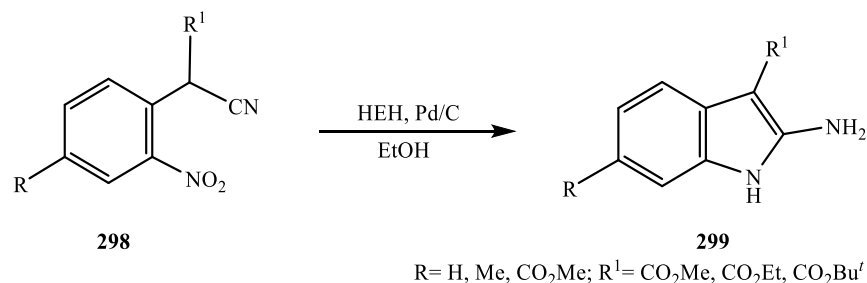
i) Ciclaciones a partir de nitrilos

Rashinkar en el 2012, hizo reaccionar nitrilos de *o*-nitrobencilo (295) con ácidos arilborónicos (296) para producir indoles 2-sustituídos (297). La transformación en cascada ocurre mediante el acoplamiento cruzado catalizado por Pd(OAc)₂ con TFA (ácido trifluoroacético) y DMSO, además, se utilizó polvo metálico de Fe como co-catalizador.¹⁰⁷



Esquema 95. Síntesis de indoles 2-sustituídos (**297**) mediante catálisis de paladio y hierro como cocatalizador a partir de cianuros de *o*-nitrobencilo (**295**) y ácidos arilborónicos (**296**).¹⁰⁷

En el 2013 Xing junto con su equipo de trabajo emplearon la 1,4-dihidropiridina (HEH) de Hantzsch en presencia de un catalizador de Pd/C para sintetizar derivados 2-aminoindol (**299**) a partir de 2-ciano-2-(2-nitrofenilo) acetatos (**298**). El éster de Hantzsch actúa como agente reductor y esta reacción se llevó a cabo bajo reflujo en etanol.¹⁰⁸



Esquema 96. Formación de derivados 2-aminoindol (**299**) a partir de 2-ciano-2-(2-nitrofenilo) acetatos (**298**) en presencia de un catalizador de Pd/C y HEH.¹⁰⁸

Existen gran cantidad de trabajos que se han hecho con respecto a la síntesis de indoles, donde la mayoría de protocolos reportados fueron llevados a cabo haciendo uso de la química del paladio. Muchos de los avances que se han hecho en este tema son de la última década y, a medida que el área de la síntesis de indoles continúe creciendo, la química del

paladio proporcionará más y mejores métodos para la síntesis de derivados complejos de este heterociclo de nitrógeno, lo que permitirá el descubrimiento de nuevas moléculas con aplicaciones importantes.

En el presente trabajo se desarrolló una nueva metodología para la adición regioselectiva del dianion (**2**) sobre aldehídos y cetonas para generar alcoholes homopropargílicos tipo (**10**). Se planteó que la reacción del intermediario (**10**) con la 2-yodosulfona (**302**) bajo catálisis de paladio, podría producir indoles del tipo (**309**).

II.1.2 Objetivos

Los objetivos planteados para la elaboración de esta investigación fueron:

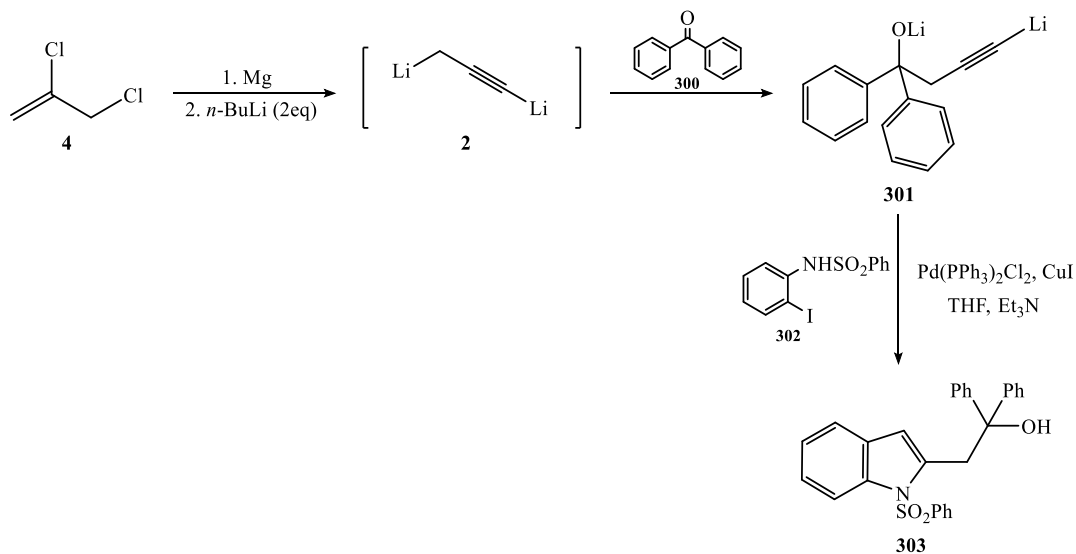
- Desarrollar una nueva síntesis de indoles funcionalizados a partir de aldehídos y cetonas, y su reacción en cascada con 1,3-ditiopropino y posterior acoplamiento con 2-yodosulfona, bajo catálisis de paladio.

II.2 Resultados y discusión

En nuestro laboratorio se han desarrollado tres métodos para la obtención del 1,3-dilitiopropino (**2**). En la primera metodología desarrollada se reportó la preparación del dianion (**2**) a partir del tratamiento de aleno (**1**) con 2 equivalentes de *n*-BuLi (**esquema 1, método 1**). Debido a que el alto costo del aleno (**1**) desalienta el uso de esta metodología, más tarde se desarrolló un procedimiento más económico, donde se preparó el dianion (**2**) por tratamiento del bromuro de propargilo (**3**) con *n*-BuLi en presencia de TMEDA (**esquema 1, método 2**). No obstante, la presencia de TMEDA hace que los acoplamientos catalizados por paladio no sean exitosos, ya que posiblemente se coordina con el paladio inhibiendo su función catalítica.

En la última metodología se utilizó el 2,3-dicloropropeno (**4**) como material de partida para preparar el dianion (**2**). El tratamiento de (**4**) con magnesio en THF produjo el aleno (**1**) el cual es burbujeado sobre una disolución de éter/hexano a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ para obtener el 1,3-dilitiopropino (**2**) (**esquema 1, método 3**). Con el protocolo libre de TMEDA reportado por Cabezas y Umaña⁸ para la generación del dianión (**2**) se planteó una ruta para la formación de indoles funcionalizados. La ruta que se propone son dos pasos en un solo recipiente “one-pot”, es decir, no es necesario aislar el alcohol homopropargílico para luego hacer la Sonogashira (**esquema 97**).

Reacciones iniciales del dianion (**2**) con benzofenona (**300**) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, produjeron el alcohol homopropargílico (**304**) en rendimiento cuantitativo (**figura 15**). Sin embargo, sorprendentemente cuando la reacción se llevó a cabo a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, el acoplamiento se obtuvo por el carbono *sp* y en dicho caso se obtuvo 1,1-difenilbut-2-in-1-ol (**305**) (**figura 16**).



Esquema 97. Ruta sintética propuesta para la obtención de indoles altamente funcionalizados (**303**) bajo condiciones de Sonogashira.

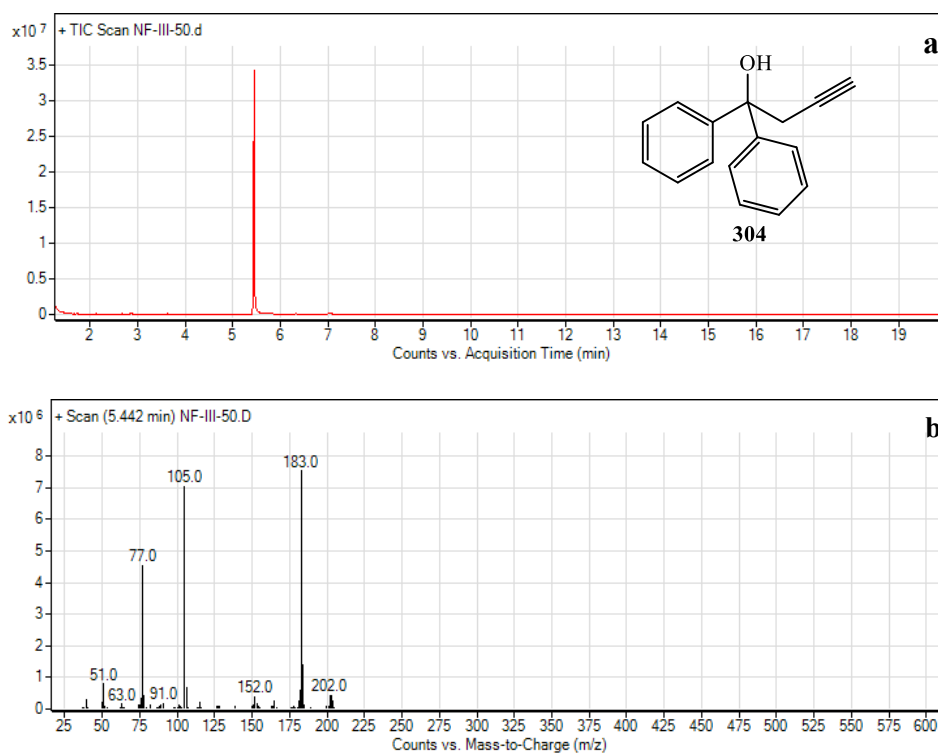


Figura 15. a) TIC obtenido por GCMS para el 1,1-difenilbut-3-in-1-ol (**304**). b) Espectro de masas obtenido por impacto electrónico para 1,1-difenilbut-3-in-1-ol (**304**).

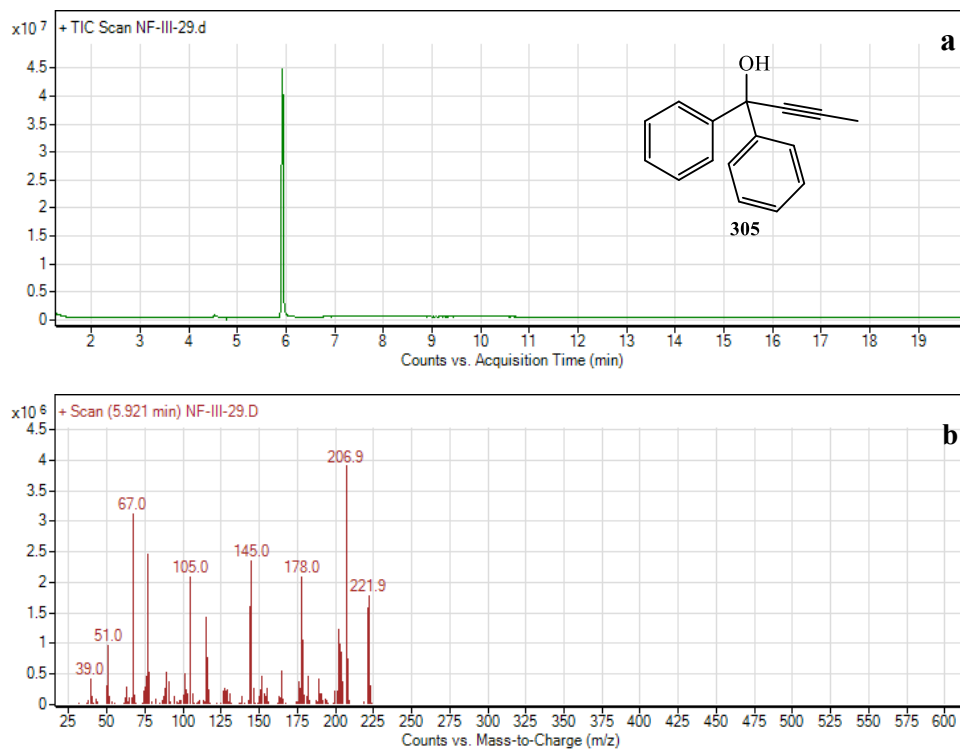


Figura 16. a) TIC obtenido por GCMS para el 1,1-difenilbut-2-in-1-ol (**305**) b) Espectro de masas obtenido por impacto electrónico para el 1,1-difenilbut-2-in-1-ol (**305**).

La optimización de la nueva metodología se llevó a cabo utilizando la 2-yodosulfona (**302**) y el benzaldehído (**310**) como materiales de partida. Inicialmente, cuando se realizó el acoplamiento en presencia de cantidades catalíticas de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y CuI , se obtuvo un 0 % de rendimiento (**tabla 5, entrada 1**). Posteriormente, se probó formando el cuprato acetilénico para luego agregarle $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, tal como se informó en la sección **I.4.3** de esta tesis, no obstante, nuevamente se obtuvo un rendimiento del 0% (**tabla 5, entrada 2**).

En el procedimiento típico de Sonogashira, se convierte un acetileno, por medio de una amina en un acetiluro de cobre en cantidades catalíticas (~5% CuI). Cabezas *et al*¹² reportaron la protonólisis selectiva de acetiluros de litio alcoxi, del tipo (**306**) para realizar

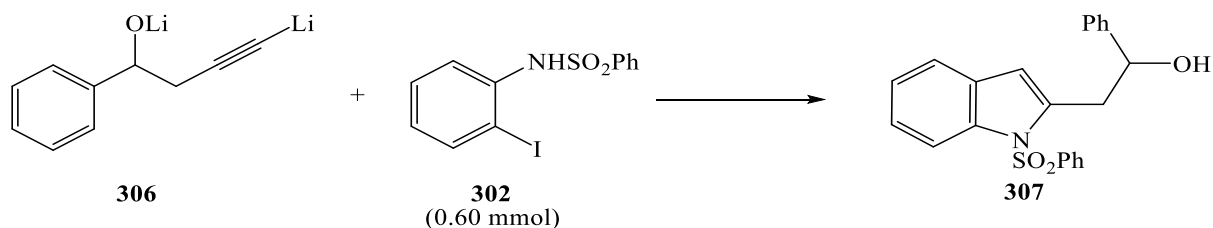
una reacción de acoplamiento cruzado bajo condiciones de Sonogashira y así obtener mejores rendimientos. Ellos protonaron selectivamente el acetiluro de litio en (**306**) sobre el alcóxido de litio, debido a las diferencias de pK_a de los ácidos conjugados (pK_a $RC\equiv CH \sim 25$; pK_a $ROH \sim 16$). Siguiendo este mismo principio de trabajar bajo las condiciones de Sonogashira, se decidió llevar a cabo una protonólisis controlada sobre el acetiluro de litio alcoxi (**306**) utilizando así 1.8 mmol de agua, y se obtuvo un 26% de rendimiento (**tabla 5, entrada 3**). Así mismo, se probó el etanol y metanol como alternativa a la protonólisis con agua, lo cual dio un 26% y un 25% de rendimiento respectivamente (**tabla 5, entrada 4 y 5**).

Se intentó disminuyendo la cantidad de CuI, de 0.08 mmol a 0.04 mmol, no obstante, el rendimiento obtenido fue de un 27% (**tabla 5, entrada 6**). Con el objetivo de determinar si dicha metodología requería Et_3N , se realizó la reacción sin el uso de la misma, pero solo se obtuvo material de partida sin reaccionar, por lo cual se concluyó que sí era determinante (**tabla 5, entrada 7**).

En vista que el método con $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ o $Pd(PPh_3)_4$ no dio los resultados esperados, se procedió a cambiar la estrategia por $Pd(OAc)_2$, ya que se han reportado muchas metodologías para la síntesis de indoles, con buenos rendimientos, basadas en el protocolo original de Larock.⁴⁸ En estos métodos se utilizan cantidades catalíticas de $Pd(OAc)_2$, LiCl y PPh_3 como ligando, no obstante, también se ha reportado el uso de K_2CO_3 ¹⁰⁹ o Na_2CO_3 ⁵⁰ como base e inclusive, fenilurea como ligando.^{49,50} Cuando se probó la metodología con $Pd(OAc)_2$, K_2CO_3 y PPh_3 , se obtuvo una mezcla de productos con un 16% de rendimiento

(**tabla 5, entrada 8**). Los resultados poco alentadores, motivaron a abandonar la estrategia anterior y tratar con la original.

Tabla 5. Diferentes condiciones de reacción entre el intermediario (**306**) y la 2-yodosulfona, (**302**).



Entrada	Disolvente	Condiciones (mmol)	CuI (mmol)	Aditivo (1.7 mmol)	Rendimiento (%)
1	THF	Pd(PPh ₃) ₄ (0.031), Et ₃ N	0.05	-	0
2	THF	Pd(PPh ₃) ₄ (0.031)	0.90	-	0
3	THF	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ (0.034), Et ₃ N	0.08	H ₂ O / THF	26
4	THF	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ (0.034), Et ₃ N	0.08	EtOH	26
5	THF	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ (0.034), Et ₃ N	0.08	MeOH	25
6	THF	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ (0.034), Et ₃ N	0.04	H ₂ O	27
7	THF	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ (0.034)	0.04	H ₂ O	0
8	THF	Pd(OAc) ₂ (0.11), PPh ₃ (0.16), K ₂ CO ₃ (1.74)	-	H ₂ O/ THF	16
9	THF	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ (0.034), Et ₃ N, KI (1.2)	0.04	H ₂ O	23
10	THF	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ (0.034), Cs ₂ CO ₃ (0.9)	0.05	H ₂ O	0

Tabla 5. Continuación.

11	THF	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ (0.108), Et ₃ N	0.04	H ₂ O	21
12	THF	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ (0.034), Et ₃ N, <i>p</i> -benzoquinona (0.6)	0.05	H ₂ O	0
13	THF	Pd(PhCN) ₂ Cl ₂ (0.034), Et ₃ N, <i>p</i> -benzoquinona (0.6)	0.05	H ₂ O	0
14	THF	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ (0.034), Et ₃ N	0.05	PhCOOH	29
15 ¹	Éter: hexano	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ (0.034), Et ₃ N	0.05	PhCOOH	23
16 ¹	1. THF/ 2. Hexano	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ (0.034), Et ₃ N	0.05	PhCOOH	22
17 ²	1. THF/ 2. Éter:hexano	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ (0.034), Et ₃ N	0.05	PhCOOH	77

1. El benzoato de litio fue filtrado bajo atmósfera inerte.

2. El THF se evaporó y se agregó eter:hexano. El benzoato de litio fue filtrado bajo atmósfera inerte.

Rychnovsky *et al.*,¹¹⁰ reportaron un nuevo método para la síntesis de enediinos aromáticos a partir de 1,2-ditriplatatos y alquinos aromáticos. Ellos mencionan que el KI o *n*-Bu₄NI, aceleran enormemente el acoplamiento catalizado por Pd, lo cual conlleva al producto deseado en tan solo 4 horas y con rendimiento del 91%. El aumento definitivo de la velocidad con yoduro sugiere que el halogenuro añadido no simplemente aumenta la fuerza iónica del disolvente, sino que forma un catalizador de Pd más reactivo. En este caso, se agregó KI con el objetivo de ver si aceleraba la reacción, sin embargo, se obtuvo un 23% de rendimiento (**tabla 5, entrada 9**).

Muchos de los protocolos reportan el uso de Cs_2CO_3 ^{66, 72, 80} como base en lugar de Et_3N . Rychnovsky *et al* reportan que cuando se utilizó Cs_2CO_3 , el rendimiento aumentó de un 5% a un 69%¹¹¹, pero cuando se utilizó dicha base en esta nueva metodología, el rendimiento fue de un 0% (**tabla 5, entrada 10**).

Algo que se notó en todas las reacciones, fue la presencia de un subproducto, el cual tenía un Rf menor al del producto deseado. Además, siempre se encontró mucha 2-yodosulfona (**302**) sin reaccionar, pero todo el alcohol homopropargílico se consumía, este dato ligado al resultado del ^1H -RMN (**figura 17**), ayudó a determinar la identidad del producto secundario (**308**).

La identidad del subproducto (**308**) se elucidó mediante ^1H -RMN. Se muestra en 7.4 ppm la región aromática que integra para 10 protones, también hay un doblete en 2.7 ppm con una $J = 6.22$ Hz que integra para 4 protones, correspondientes a **2** y **7**; y un triplete en 4.9 ppm con una $J = 6.22$ Hz que integra para los protones **1** y **8**. Además, la identidad de (**308**) se terminó de confirmar debido a que no se observó ningún triplete en 2.5 ppm correspondiente al hidrógeno de acetileno terminal, es decir, esos dos carbonos están unidos. La formación de este subproducto indica que no se está completando el ciclo catalítico ya que, es más rápido el homoacoplamiento entre los dos acetiluros de cobre. Por la razón anterior, se decidió aumentar 3.5 veces la cantidad de paladio (cálculo basado en el rendimiento obtenido del subproducto), no obstante, se obtuvo un 21% de rendimiento (**tabla 5, entrada 11**).

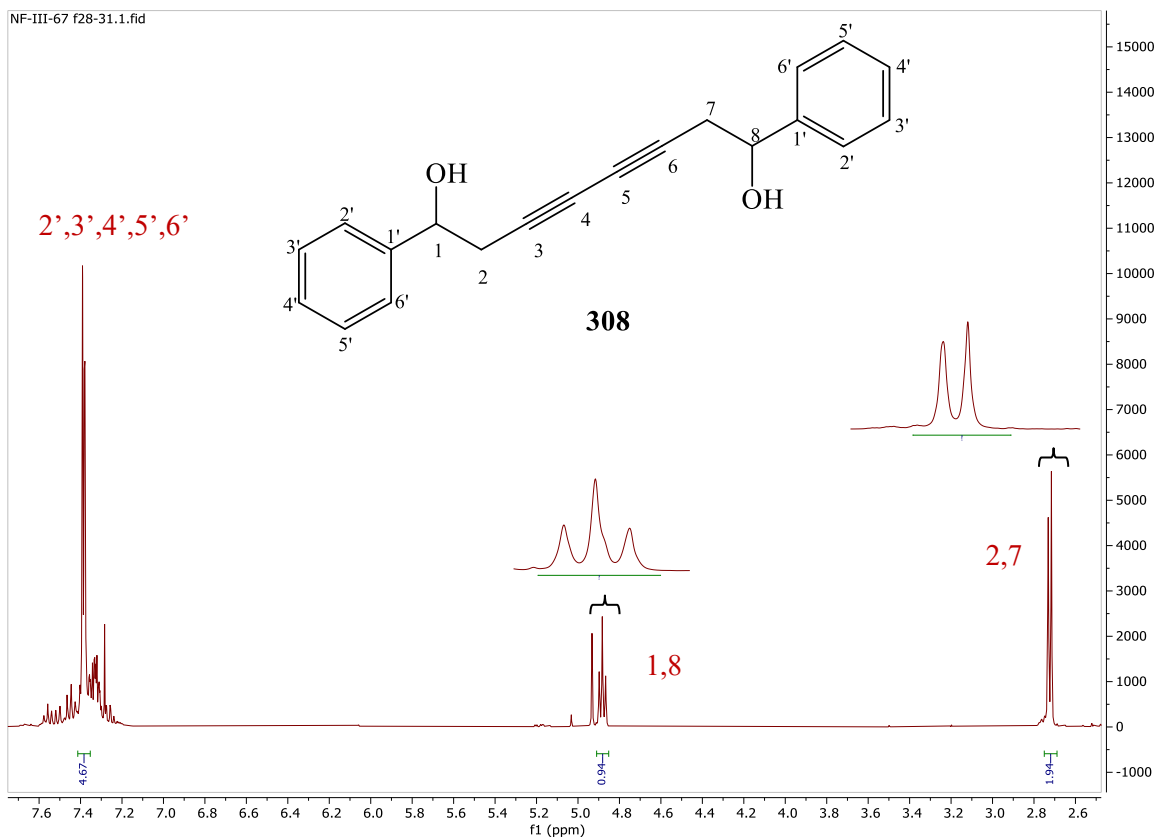


Figura 17. Espectro ^1H -RMN del subproducto formado en la reacción entre el intermediario (306) y la 2-yodosulfona (302).

El paladio (II) es requerido para activar alquenos o alquinos y así formar un complejo π -paladio del tipo (187) no obstante, en muchos procesos se obtiene el paladio (0), por lo cual el necesario reoxidarlo a paladio (II) para que reingrese al ciclo catalítico. Se han reportado varios sistemas capaces de reoxidar el Pd(0) a Pd(II), tal como la *p*-benzoquinona que es un reoxidante suave, a diferencia del basado en cobre-oxígeno que destruye las anilinas e indoles.^{112, 113} La *p*-benzoquinona se decidió probar con dos diferentes catalíticos de paladio: 1. Pd(PPh₃)₂Cl₂ y 2. Pd(PhCN)₂Cl₂, donde en ambos casos se obtuvo un 0% de rendimiento (tabla 5, entrada 12 y 13).

Anteriormente, se mencionó que los alquiniolitos altamente nucleofílicos desplazan los ligandos fosfina del paladio para formar especies que no poseen actividad catalítica. En las entradas anteriores, se adicionó agua para protonar el intermediario de litio (**306**) esto conlleva a la formación de hidróxido de litio, el cual, al ser una base fuerte puede ser altamente nucleofílica y podría actuar envenenando el paladio. Por esta razón, se decidió utilizar ácido benzoico para la protonólisis, ya que el benzoato de litio formado es una base más débil, pero el rendimiento obtenido fue de 29% (**tabla 5, entrada 14**).

En condiciones típicas de Sonogashira el acoplamiento, entre el carbono acetilénico y yoduros aromáticos, se lleva a cabo utilizando cantidades catalíticas de paladio y yoduro de cobre en dietilamina. En el caso de nuestra metodología, el benzoato de litio que se formó al momento de realizar la protonólisis pudo ser la variable que afectó el acoplamiento. Con el objetivo de seguir las mismas condiciones de Sonogashira, se decidió hacer un cambio en la polaridad del disolvente de THF a éter:hexano para así precipitar la base conjugada y luego, separarla de la reacción mediante filtración. En este disolvente se observó que cuando se agregó el ácido benzoico, inmediatamente se formó un precipitado blanco, presumiblemente de benzoato de litio, el cual fue filtrado al vacío. El producto indólico se obtuvo con un rendimiento del 23% (**tabla 5, entrada 15**).

Una observación muy importante que se obtuvo al momento de realizar este cambio de disolvente, fue que se detectó un problema ligado a la primera etapa, es decir, en la formación de **306**. Anteriormente, cuando se utilizó THF, únicamente se obtuvo dicho intermediario, pero cuando se cambió a éter: hexano, se obtuvo (**306**) en una mezcla de varios productos.

De la entrada anterior, se observó que el THF fue el disolvente apropiado para generar el intermediario (**306**); no obstante, cuando se utilizó la mezcla éter: hexano, el benzoato de litio precipitó mejor que en THF (**entrada 15, tabla 5**). Se decidió generar (**306**) en THF y una vez agregado el ácido benzoico, se adicionó hexano para precipitar la sal y poder filtrarla. En este caso, aunque el hexano ayudó a precipitar la sal, no se observó la misma cantidad de precipitado que en éter:hexano, y se obtuvo un 22% de rendimiento (**tabla 5, entrada 16**).

Se planteó preparar el intermediario (**306**) en THF para posteriormente, eliminar dicho disolvente al vacío. Una vez evaporado el THF de la reacción, se agregó una nueva mezcla de éter:hexano para precipitar el benzoato de litio y así removerlo de la reacción mediante filtración al vacío. En esta misma mezcla de éter: hexano, se llevó a cabo el acoplamiento entre el alcohol homopropargílico (**306**) y la 2-yodosulfona (**302**). Bajo estas condiciones, se obtuvo el indol (**307**) con un rendimiento del 77% (**tabla 5, entrada 17 y tabla 6, entrada 1**).

La identidad del producto (**307**) se elucidó mediante $^1\text{H-RMN}$. Se muestra entre 7.25-8.20 ppm la región aromática que integra para 14 protones: **4'**, **5'**, **6'**, **7'**, **2''**, **3''**, **4''**, **5''**, **6''**, **2'''**, **3'''**, **4'''**, **5'''**, **6'''**. También hay un singulete ancho en 6.53 ppm que integra para 1 protón, correspondiente a **3'**. La señal en 5.25 ppm se asignó al protón de (**1**) y es un dd que acopla con los dos protones diastereotópicos de (**2**) con una $J = 9.0, 3.6$ Hz. En 3.57 ppm y en 3.26 ppm se observaron dos dd, donde cada señal integra para uno de los protones diastereotópicos de (**2**) con una $J = 15.0, 3.6, 0.9$ Hz y de $J = 15.0, 9.0$ Hz, respectivamente (**figura 18**).

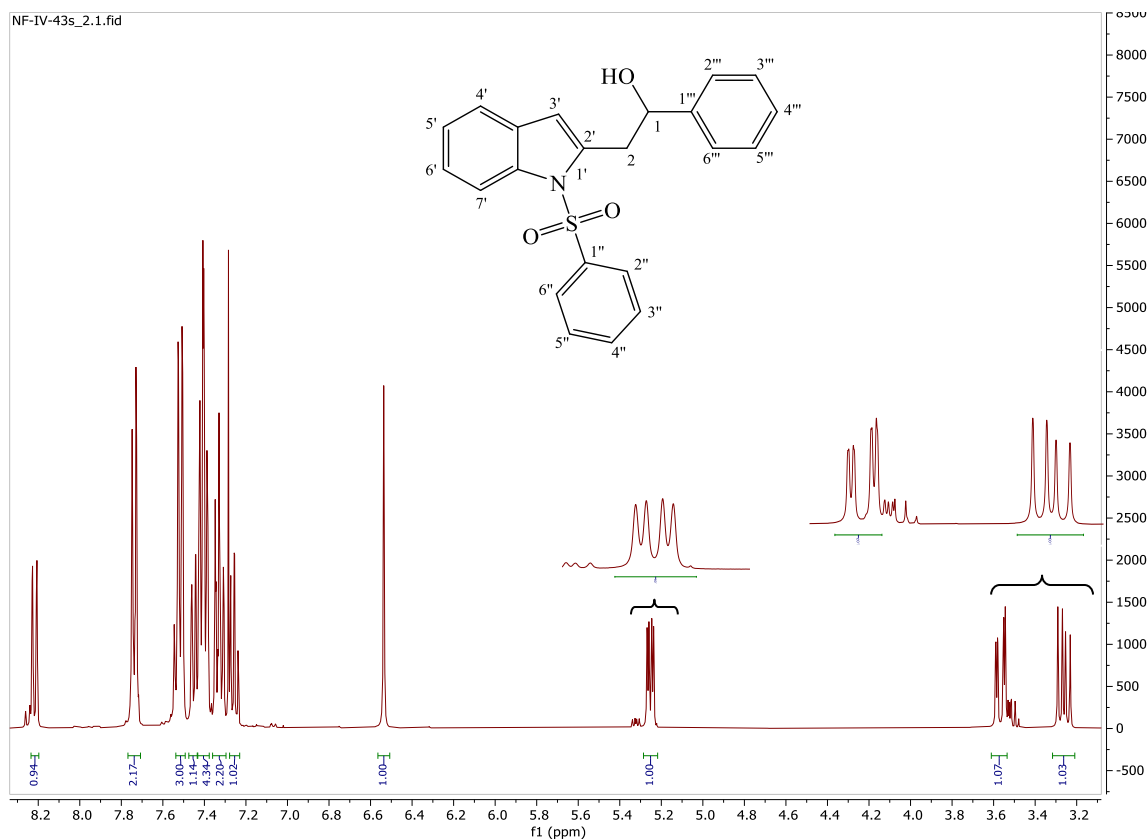


Figura 18. Espectro ^1H -RMN de la reacción entre el intermediario (**306**) y la 2-yodosulfona (**302**) para formar el 1-fenil-2-(1-(fenilsulfonyl)-1*H*-indol-2-il)etan-1-ol (**307**).

El espectro HMBC ayudó a confirmar la identidad del producto (**307**) ya que se observó que los dos protones diastereotópicos, H_{2a} y H_{2b} en 3.57 ppm y 3.26 ppm, acoplan a larga distancia con el carbono en 73.21 ppm, el cual corresponde al carbono **1** unido al OH. A su vez, el protón de **1** en 5.25 ppm, acopla con el carbono en 40.04 ppm, al cual están unidos los protones H_{2a} y H_{2b} (**figura 19**). Adicionalmente, se observaron todas las demás correlaciones esperadas en los espectros H,H-COSY, HSQC y HMBC.

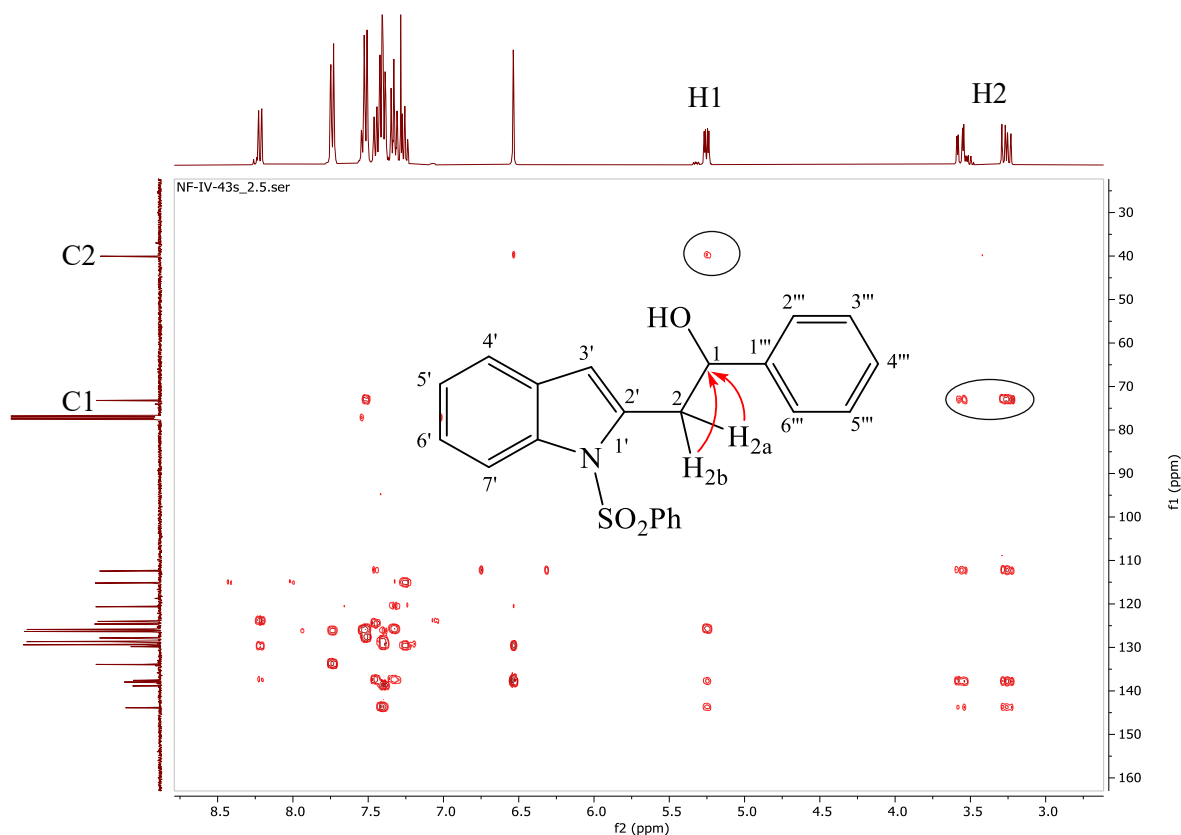


Figura 19. Espectro HMBC de la reacción entre el intermediario (**306**) y la 2-yodosulfona (**302**) para formar el 1-fenil-2-(1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)etan-1-ol (**307**).

Anteriormente, se reportó que esta nueva metodología se optimizó utilizando benzaldehído (**tabla 5**). Con este sustrato en específico, se observó que el THF fue el disolvente apropiado para la formación del intermediario (**306**) mientras que la mezcla de éter: hexano favoreció la precipitación del benzoato de litio que estaba interfiriendo en el paso posterior. Afortunadamente, en los 9 ejemplos posteriores, mostrados en la **tabla 6**, se notó que utilizando una mezcla inicial de éter:hexano para la formación de los intermediarios del tipo (**10**) no se generó ningún subproducto. Lo anterior significó una gran ventaja, ya que no se tuvo que hacer ningún cambio en el disolvente debido a que en

esta misma mezcla se favorece la precipitación del benzoato de litio para así separar dicha sal de la mezcla de reacción y continuar con el acoplamiento.

Para mostrar la reproducibilidad y aplicabilidad de este nuevo método, se decidió utilizar diferentes aldehídos y cetonas para así preparar varios indoles funcionalizados del tipo **(309)** (**tabla 6, entradas 1-10**). Cuando se utilizó piperonal **(311)** como sustrato, se obtuvo un 60% de rendimiento (**tabla 6, entrada 2**).

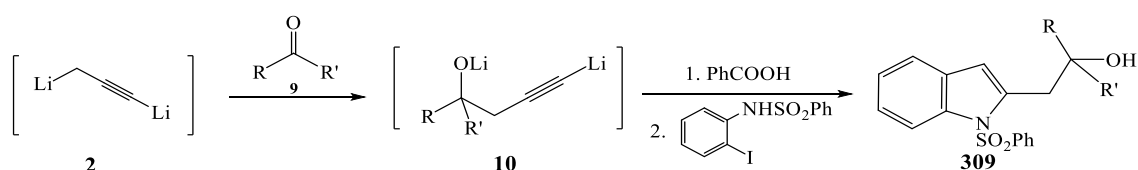
El tiofeno es una unidad presente en muchos compuestos naturales¹¹⁴ que poseen una amplia gama de propiedades biológicas, tales como actividades antimicrobianas, antivirales, inhibidoras de la proteasa del VIH-1, nematocidas, insecticidas, fototóxicas y anticancerígenas, por lo que se procedió a utilizar el 4-feniltiofeno-2-carboxaldehído **(313)** y el tiofeno-2-carboxaldehído **(315)** para preparar los indoles **(314)** y **(316)** con un 58% y 65% de rendimiento, respectivamente (**tabla 6, entrada 3 y 4**). Otro material de partida utilizado fue el anisaldehído **(317)** donde se obtuvo el indol deseado con un 75% (**tabla 6, entrada 5**).

El furfural **(319)** puede experimentar varias reacciones y dar lugar a una variedad de productos valiosos debido a la presencia del grupo aldehído y del sistema conjugado de enlaces dobles en su estructura. Cuando se utilizó este sustrato, se obtuvo el indol deseado con un 54% de rendimiento (**tabla 6, entrada 6**).

El cinamaldehído **(321)** es un compuesto natural importante y representativo, ya que posee dos grupos funcionales insaturados: el aldehído y el doble enlace carbono-carbono α al carbonilo. En este caso se obtuvo **(322)** con un 44% de rendimiento (**tabla 6, entrada 7**).

Por otro lado, la metodología también fue verificada con varias cetonas, donde al utilizar benzofenona (**300**) se obtuvo un 85% de rendimiento (**tabla 6, entrada 8**). Otras cetonas utilizadas fueron la acetofenona (**323**) y 4-metilacetofenona (**325**) con los cuales se obtuvieron rendimientos de 75 y 50% (**tabla 6, entrada 9 y 10**).

Tabla 6. Conversión en un solo frasco de reacción de aldehídos y cetonas (**9**) a indoles 2-sustituídos (**309**).



Entrada	Compuesto carbonílico	Producto	Rendimiento (%)
1			77
2			60
3			58

Tabla 6. Continuación.

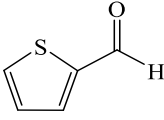
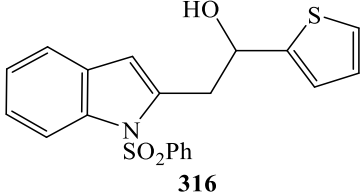
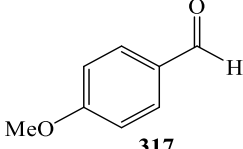
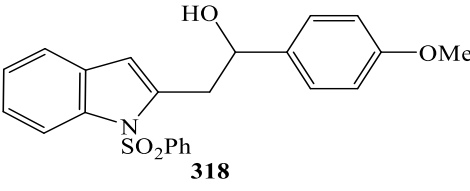
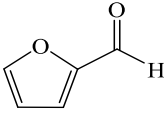
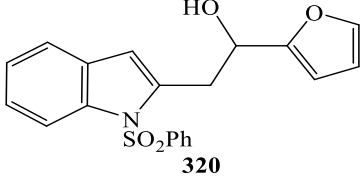
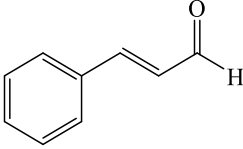
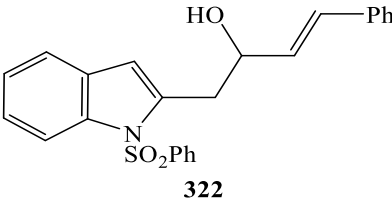
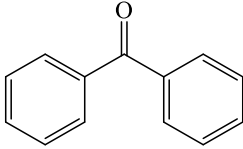
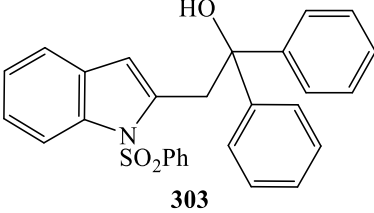
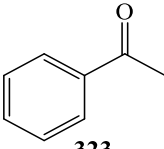
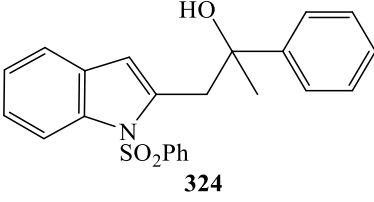
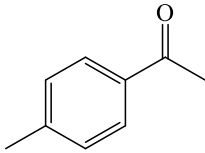
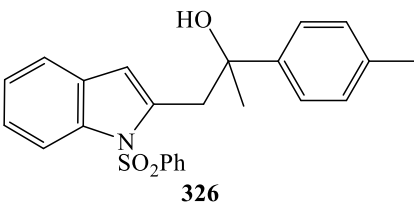
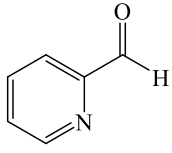
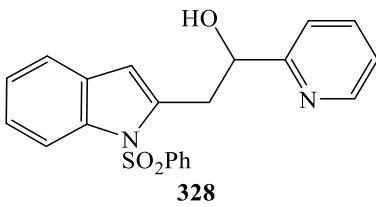
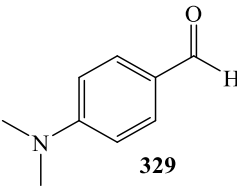
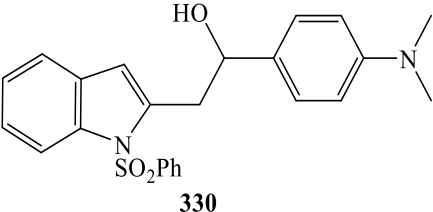
4	 315	 316	65
5	 317	 318	75
6	 319	 320	54
7	 321	 322	44
8	 300	 303	85
9	 323	 324	75

Tabla 6. Continuación.

10	 325	 326	50
11	 327	 328	0
12	 329	 330	0

Cuando la metodología se probó con 2-piridinacarboxaldehído (**327**) y 4-dimetilaminobenzaldehído (**329**) únicamente se recuperó el material de partida (**tabla 6, entrada 11 y 12**). Si se compara la estructura del benzaldehído (**310**) con el 2-piridinacarboxaldehído (**327**) la única diferencia es el nitrógeno. El nitrógeno, al ser altamente nucleofílico puede funcionar como un potente ligando para el paladio (II) al coordinarse fuertemente a este, es decir, probablemente el nitrógeno está envenenando el catalítico de paladio impidiendo así el acoplamiento cruzado.¹¹²

En el 2014 Kanai *et al*¹⁰⁶ reportaron un método donde se sintetizan indoles altamente funcionalizados partiendo de cetonas o aldehídos y de alenilanilidas, no obstante, estas

últimas no son comerciales ni sencillas de sintetizar. La metodología que se propone en este documento tiene como diferencia el uso de materiales económicos y sencillos como la 2-yodosulfona, cetonas o aldehídos y 2,3-dicloropropeno; además, se obtuvieron rendimientos entre el 44-85%, los cuales son bastante altos considerando que es una metodología de varios pasos múltiples en un solo recipiente “one-pot”.

Las enfermedades infecciosas son una causa importante de mortalidad y morbilidad en todo el mundo. Para controlar estas enfermedades se han utilizado antibióticos, pero su uso prolongado ha provocado la aparición de bacterias patógenas resistentes a dichos fármacos. Ejemplos comunes incluyen algunos Gram-positivos como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y Gram-negativos como *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae* y *Escherichia coli*. Esto ha generado la necesidad de desarrollar estudios sobre nuevos compuestos antimicrobianos.¹¹⁵

Los indoles son compuestos orgánicos naturales con una estructura heterocíclica aromática clave para la síntesis y el desarrollo de nuevos fármacos. El indol está ampliamente distribuido en el entorno natural, este metabolito se ha encontrado en más de 85 especies de bacterias. También se ha reportado que el indol puede actuar como una señal química bacteriana, tanto intra como interespecie. Este heterociclo es generado por especies bacterianas mediante la acción de la enzima triptofanasa (TnaA) sobre el triptófano, sin embargo, muchas bacterias no productoras de indol, que carecen de triptofanasa, presentan cambios en su comportamiento en respuesta a la presencia de indol extracelular. El indol actúa regulando algunos procesos como la formación de esporas, la

estabilidad de plásmidos, la farmacorresistencia, la formación de biopelículas y la virulencia.^{116, 117}

Se ha reportado que el comportamiento bacteriano también se ve afectado no solamente por el propio indol, sino también por algunas moléculas naturales o sintéticas derivadas del indol. Por tanto, el andamiaje del indol se ha aprovechado para el diseño de pequeñas moléculas con el potencial de controlar el comportamiento bacteriano y así conducir al descubrimiento de nuevas terapias.¹¹⁷

Debido a la importancia del anillo indólico fue que en este capítulo se evaluó la actividad antibacteriana de todos los compuestos indólicos sintetizados, contra microorganismos Gram-positivos (*Staphylococcus aureus*) y Gram-negativos (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Salmonella enterica* subsp. *enterica*). A través de diluciones en microplatos se determinó la concentración inhibitoria mínima (CIM) de cada producto sintetizado obteniéndose, que los compuestos **(312)**, **(320)** y **(324)** presentaron actividad inhibitoria en el orden de los $\mu\text{g/ml}$ contra bacterias Gram-negativas (**tabla 7**). Por su parte, el compuesto **(316)** mostró actividad antibiótica contra *Staphylococcus aureus* (Gram-positiva) en el orden de los mg/mL , lo cual indica que la actividad antibacteriana varía según la sustitución que presenten R y R' en el compuesto **(309)**.

Tabla 7. Concentración inhibitoria mínima (CIM) de algunos compuestos indólicos contra una serie de bacterias Gram positivas y Gram negativas.

Concentración inhibitoria mínima (mg/mL)					
Entrada	Compuesto	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Salmonella enterica</i>
1	316	-	-	0.625	-
2	312	0.002	-	-	-
3	320	0.002	0.002	-	-
4	324	-	0.002	-	-

Muchos compuestos que contienen azufre, forman constituyentes esenciales e indispensables de todas las células vivas, además, suelen presentar actividad biológica.¹¹⁸

El grupo funcional tiofeno se encuentra presente en el compuesto (**316**), el cual resultó ser el único en inhibir parcialmente *S. aureus* hasta una dilución de 1/8 (**tabla 7, entrada 1**), no obstante, su análogo fenilado (**314**) fue completamente inactivo.

Al sustituir el tiofeno del compuesto (**316**) por un 1,3-benzodioxol, se obtuvo el compuesto (**312**) el cual presentó una mayor inhibición frente a *E. coli* (**tabla 7, entrada 2**). Por otro lado, al introducir el grupo funcional furilo, el compuesto (**320**) mostró una mayor actividad biológica contra *P.aeruginosa*, manteniéndose sin cambios frente a *E.coli* (**tabla 7, entrada 3**).

No es de sorprender que (**312**) y (**320**) presentaran actividad biológica, de hecho, no es la primera vez que se reporta un incremento en la actividad inhibitoria de compuestos que incluían estos dos grupos funcionales. Yang *et al* reportaron la preparación de una serie

de 4-aminoquinolinas que contenían 1,3-benzodioxol, cuyo andamiaje resultó interesante para el desarrollo de nuevos agentes antifúngicos, además, cuando se introdujo un grupo furilo en la posición 2, el compuesto mostró aproximadamente el doble de actividad. Este compuesto exhibió actividades más prometedoras y de amplio espectro contra todos los hongos probados, especialmente frente a *C. Lunata* y *A. alternate*.¹¹⁹

Curiosamente, se observó que el compuesto (**324**) inhibió a *P.aeruginosa* en el orden de los $\mu\text{g/ml}$ (**tabla 7, entrada 4**); sin embargo, al añadirle a (**324**) un grupo metilo en la posición *para* (**326**), se perdió la actividad frente a *P. aeruginosa*, lo cual parece indicar que la bioactividad se ve influenciada significativamente por la metilación y fenilación. Anteriormente, *Magozwi et al* revelaron que la metilación de los grupos hidroxilo en C-3 o C-7 redujo la actividad antimicrobiana de flavonoides.¹²⁰

Estos cambios en la bioactividad pueden generarse debido al impedimento estérico en los sitios reactivos, así como a modificaciones en la hidrofobicidad y en la conformación molecular, por ejemplo, mediante la eliminación de enlaces de hidrógeno intramoleculares que estabilizan conformaciones específicas.¹²¹ Realizar estudios computacionales (acoplamiento molecular o “Docking”) puede resultar en una herramienta útil que ayude a obtener información sobre el modo de unión de estos nuevos compuestos.

II.3 Conclusiones

Se logró desarrollar una nueva metodología para la síntesis de indoles altamente funcionalizados a partir de la reacción entre el 1,3-dilitiopropino y cetonas o aldehídos. El intermediario formado en esta reacción se hizo reaccionar con la 2-yodosulfona bajo catálisis de paladio. Se obtuvieron los indoles funcionalizados con muy buenos rendimientos y alta pureza, utilizando cantidades catalíticas de paladio y de yoduro de cobre.

Este método que se reporta tiene la ventaja de que se realiza en un solo frasco de reacción, es decir, no es necesario aislar el alcohol homopropargílico y luego realizar la Sonogashira para obtener el compuesto de interés.

Se sintetizaron y caracterizaron 10 indoles altamente funcionalizados, además, esta reacción tolera tanto cetonas como aldehídos. Los rendimientos obtenidos son bastante altos considerando la cantidad de pasos involucrados para su obtención.

Se evaluó la actividad antibacteriana de todos los indoles sintetizados contra bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. Se determinó que únicamente los compuestos **(312)**, **(316)**, **(320)** y **(324)** presentaron una moderada actividad inhibitoria.

En la única referencia donde se sintetizan indoles altamente funcionalizados, utilizan alenilanilinas, que no son un material de partida comercial ni sencillo de obtener. No obstante, en esta nueva metodología, se forman dichos indoles a partir de materiales sencillos como la 2-yodosulfona, cetonas o aldehídos y 2,3-dicloropropeno.

II.4 Sección experimental

II.4.1 Consideraciones generales

Toda la cristalería utilizada, incluyendo las jeringas, fue secada en una estufa durante toda la noche a 140 °C, además, el equipo fue armado mientras se encontraba caliente y se enfrió bajo atmósfera de nitrógeno inmediatamente antes de su uso. Todas las reacciones fueron llevadas a cabo bajo atmósfera inerte de nitrógeno. Para poder alcanzar la temperatura de -78 °C, se utilizó una mezcla de etanol saturada con hielo seco.

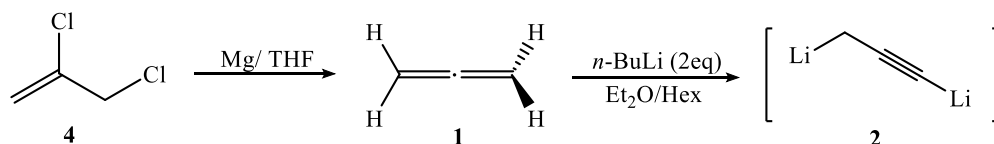
Los disolventes como el éter dietílico y THF, fueron utilizados recién destilados sobre sodio y potasio respectivamente, utilizando benzofenona como indicador y bajo atmósfera de nitrógeno. El hexano, fue destilado y mantenido sobre tamices moleculares activados antes de usar. Todos los disolventes y reactivos fueron adicionados con la ayuda de jeringas equipadas con agujas de acero inoxidable.

Los reactivos sensibles al aire y a la humedad como el $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ y CuI fueron manipulados en una caja de guantes bajo nitrógeno. La titulación del *n*-BuLi fue llevada a cabo según el método propuesto por Watson y Eastham.³⁴

Los espectros infrarrojos se obtuvieron con un Perkin Elmer FT-IR Spectrum 1000. La masa de alta resolución fue determinada con un Waters Synapt HMDS G1, Q-TOF y los espectros de masas de baja resolución se obtuvieron con un Agilent Technologies 7820A GC acoplado a una unidad de espectrómetro de masas 5977E operado usando impacto de electrones a 70 eV. Los espectros ^1H -RMN y ^{13}C -RMN se registraron con espectrómetros

Bruker NMR de 600 MHz y 400 MHz respectivamente. Los puntos de fusión se determinaron con un aparato Fisher Scientific y se informan sin corrección.

II.4.2 Preparación del 1,3-dilitiopropino



El equipo consiste en un balón de fondo redondo de tres bocas de 100 mL provisto con una pastilla de agitación magnética y unido a un condensador Liebig. La parte superior del condensador se une a un burbujeador de glicerina, cuya salida lleva un septum pinchado con una aguja de doble punta. El otro extremo de la aguja, se inserta en un balón de dos bocas provisto de una pastilla de agitación magnética. (**Nota 1**) Este último balón posee una jeringa unida a un globo, en el cual se va a recolectar el aleno generado. (**Figura 6**)

En balón de tres bocas, se colocaron virutas de magnesio (1.55 g, 64 mmol) (**Nota 2**), un pequeño cristal de yodo y THF (25 ml). Al balón anterior, se le añadieron pequeñas cantidades (~0.5 mL) de una disolución de 2,3-dicloropropeno (2.22 g, 20 mmol) en THF (5 mL). (**Nota 3**) El gas aleno generado, se burbujeó al matraz de dos bocas que contiene una disolución de *n*-BuLi (0.70 mL, 1.80 mmol) en éter dietílico anhidro (5 ml) y hexano anhidro (4.30 mL) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ (**Nota 4**).

El aleno que se va generando, es recolectado con el globo que se encuentra en el segundo balón, y una vez que cesa la generación de aleno, se retiró la cánula del segundo matraz. Finalmente, la disolución de *n*-BuLi-aleno se dejó a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por tres horas.

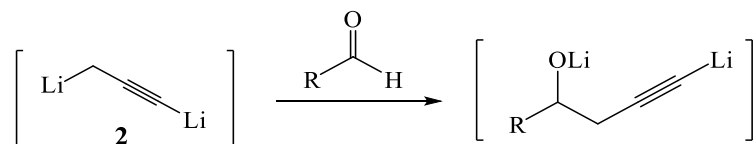
Nota 1. Todas las uniones fueron engrasadas y aseguradas con Parafilm, para así evitar pérdida del aleno.

Nota 2. Las virutas de magnesio deben macerarse en un mortero, con el objetivo de eliminar el óxido que se acumula en el magnesio con el paso del tiempo.

Nota 3. Para que la reacción inicie, es necesario calentar el balón de 3 bocas y solamente se deben añadir pequeñas porciones de 0.5 mL del dicloropropeno, ya que la reacción es bastante exotérmica.

Nota 4. Cuando se utilizó benzaldehído como sustrato, el aleno generado se burbujeó sobre una disolución de THF en lugar de éter:hexano.

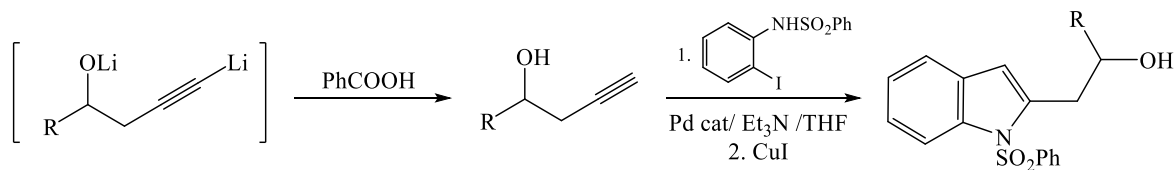
II.4.3 Acoplamiento del 1,3-dilitiopropino con benzaldehído



A la disolución de 1,3-dilitiopropino, preparada anteriormente, se le añadió aldehído o la cetona (0.60 mmol) en 5 mL de éter (**nota 5**). Posteriormente, se agitó durante 2 horas hasta llegar a temperatura ambiente.

Nota 5. Únicamente en el caso del benzaldehído, fue agregado en 5 mL de THF, en lugar de éter. Posteriormente, este disolvente se eliminó mediante evaporación y se continuó la siguiente etapa con éter:hexano.

II.4.3 Acoplamiento cruzado con paladio entre el alcohol homopropargílico y la 2-yodosulfona



Se añadió una disolución de ácido benzoico (0.213 g, 1.70 mmol) en 5 mL de éter y se dejó agitando por 5 min, hasta la formación de un precipitado. Luego, dicho precipitado se filtró bajo atmósfera inerte, tal como se muestra en la **figura 20**.

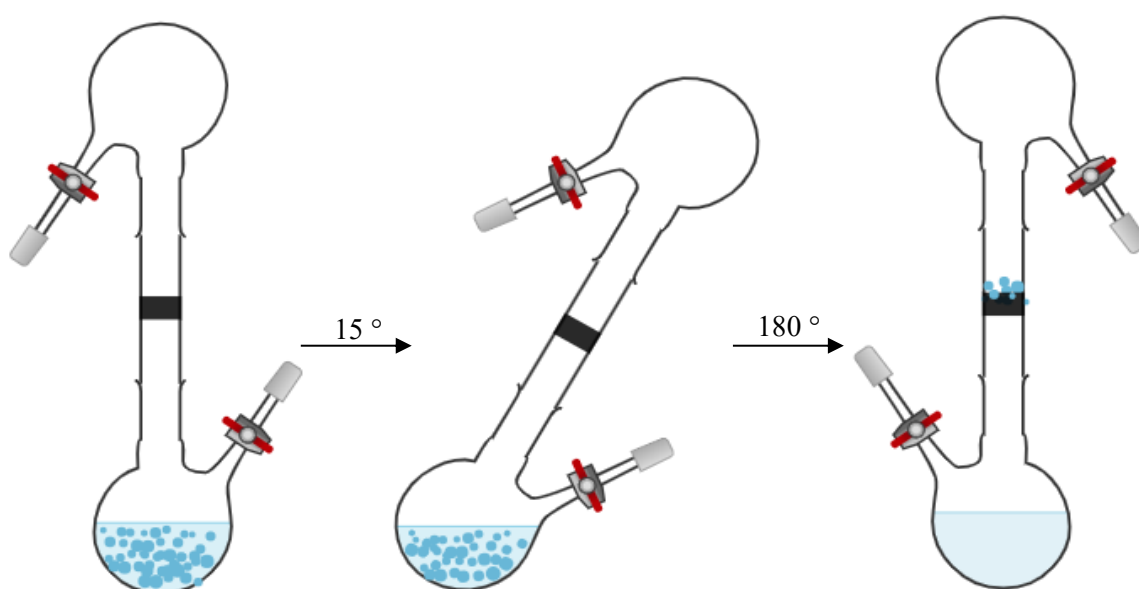


Figura 20. Equipo de filtración (del precipitado formado) bajo atmósfera inerte.

Se agregó $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.024 g, 0.034 mmol) y la 2-yodosulfona (0.213g, 0.60 mmol) en THF (7 mL), a través de una cánula de doble vía bajo atmósfera de nitrógeno. Luego, se adicionó la Et_3N (5 mL) y se dejó agitando 5 minutos para posteriormente hacer la adición del CuI (0.011 g, 0.058 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche.

La reacción se trató con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con éter. Los extractos se secaron con MgSO₄ y se concentraron al vacío. Todos los productos se purificaron por cromatografía en columna.

II.4.4 Actividad antibacteriana

Microorganismos analizados

La actividad bactericida se evaluó contra *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 15442), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) y *Salmonella enterica* subsp. *Enterica* DSM 19587 (ATCC 14028). Todas las bacterias fueron suplidas por el Laboratorio de Bacteriología de la Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica.

Preparación de la suspensión

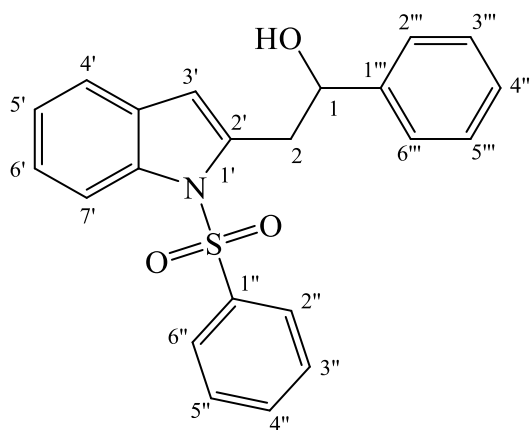
Cada microorganismo se inoculó en caldo tripticase soya (TSB) + levadura (Oxoid®) y se cultivó a 37 °C hasta alcanzar la concentración deseada. La suspensión bacteriana a cultivar fue equivalente a 0.5 del estándar McFarland (1.5×10^8 UFC /mL).

Pruebas en placas de microtítulo

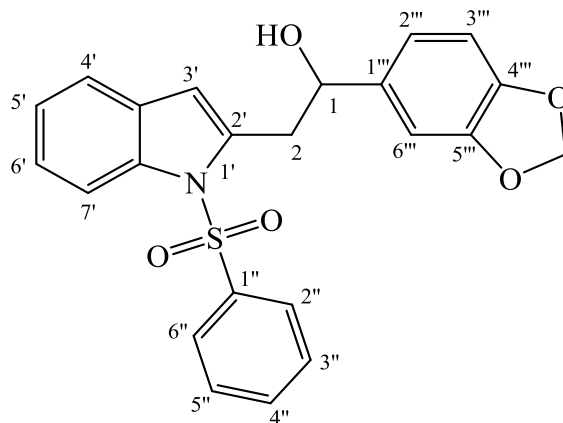
Todas las pruebas se realizaron por duplicado. En cada ensayo se utilizó una placa de microtítulo de 96 pocillos. La mezcla del bioensayo consistió en 50 µL de tripticase soya (TSB) + levadura (Oxoid®). Se utilizaron 50 µL de cada suspensión de bacterias así como 50 µL de cada compuesto a las diferentes concentraciones (desde 5 mg/mL hasta 0.002 mg/mL). Los sistemas de prueba se incubaron durante 24 h a 35 °C en condiciones aeróbicas. La CMI se definió como la concentración más baja de la muestra que impidió

el crecimiento visible. La lectura de la absorbancia se realizó con un lector de multidetección Biotek Synergy HT a 450 nm.

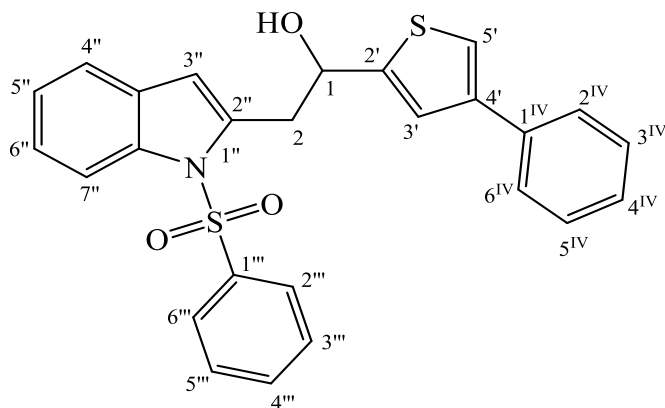
I.4.4 Caracterización de productos esperados



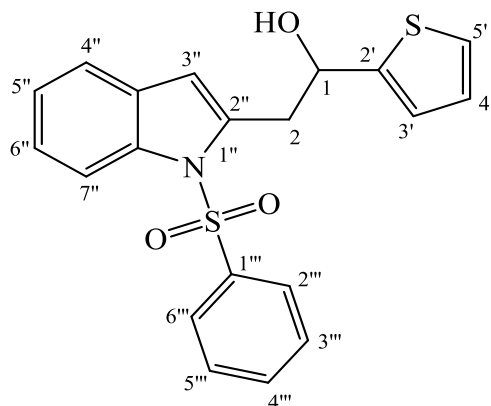
1-fenil-2-(1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)etan-1-ol ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ = 8.22 (dd, J = 8.3, 0.7 Hz, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.52 (m, 3H), 7.45 (m, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.33 (m, 2H), 7.25 (ddd, J = 7.5, 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.53 (bs, 1H), 5.25 (dd, J = 9.0, 3.6 Hz, 1H), 3.57 (ddd, J = 15.0, 3.6, 0.9 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 15.0, 9.0 Hz, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): δ = 143.87, 138.86, 137.96, 137.58, 133.91, 129.82, 129.40, 128.66, 127.81, 126.33, 125.87, 124.62, 124.02, 120.65, 115.20, 112.45, 73.21, 40.04. MS (EI): m/z (%) = 83.0602 (18.5), 113.0706 (7.5), 171.1489 (1.5), 219.1039 (32), 272.0735 (10), 360.1046 (100), 361.1078 (24.5) $[\text{M}]^+$. HRMS (ESI, V^+): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{S}$: 378.1164; encontrado: 378.1160.



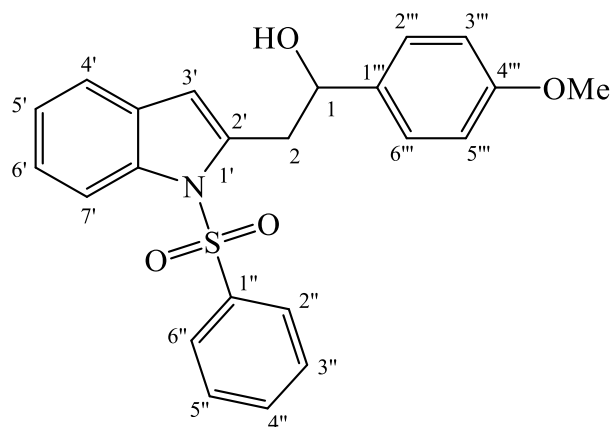
1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-2-(1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-2-yl)ethan-1-ol ^1H NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ = 8.21 (dd, J = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.25 (ddd, J = 7.4, 7.4, 1.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.52 (bs, 1H), 5.98 (m, 2H), 5.16 (dd, J = 9.0, 3.7 Hz, 1H), 3.51 (ddd, J = 15.0, 3.7, 0.9 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 15.0, 9.0 Hz, 1H). ^{13}C NMR (CDCl₃, 150 MHz): δ = 147.92, 147.12, 138.85, 137.93, 137.90, 137.55, 133.92, 129.79, 129.40, 126.32, 124.62, 124.02, 120.64, 119.31, 115.18, 112.37, 108.33, 106.44, 101.13, 73.05, 40.05. MS (EI): m/z (%) = 83.0602 (26), 113.0706 (10), 171.1489 (4), 263.0935 (64), 264.0969 (12), 279.1586 (4), 404.0943 (100), 406.0897 (3) $[\text{M}]^+$. HRMS (ESI, V^+): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para C₂₃H₂₀NO₅S: 422.1062; encontrado: 422.1060.



2-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)-1-(4-feniltiofen-2-il)etan-1-ol ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ = 8.23 (dd, J = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.40 (m, 6H), 7.30 (m, 3H), 6.58 (bs, 1H), 5.52 (dd, J = 8.6, 4.1 Hz, 1H), 3.70 (ddd, J = 15.0, 4.1, 0.9 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 15.0, 8.6 Hz, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): δ = 148.34, 142.10, 138.78, 137.52, 137.16, 135.95, 133.96, 129.74, 129.43, 128.92, 127.28, 126.43, 126.33, 124.73, 124.05, 123.30, 120.74, 119.45, 115.15, 112.65, 69.78, 40.10. MS (EI): m/z (%) = 83.0602 (31), 124.0866 (20), 149.0230 (13.5), 279.1585 (6), 300.0836 (10), 301.0913 (27), 442.0920 (100), 443.0952 (29), 445.0901 (3). $[\text{M}]^+$. HRMS (ESI, V^+): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{S}_2$: 460.1041; encontrado: 460.1039.

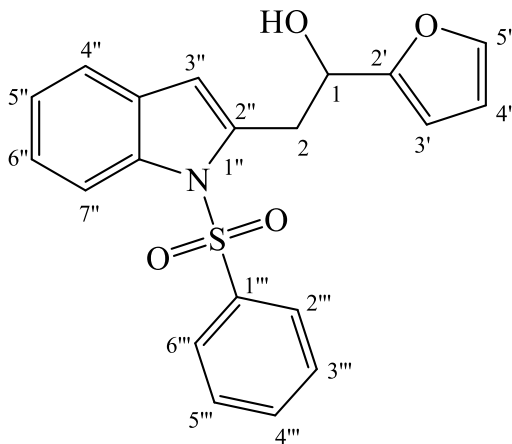


2-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)-1-(tiofen-2-il)etan-1-ol ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): $\delta = 8.20$ (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.40 (m, 6H), 7.29 (m, 3H), 7.08 (m, 1H), 7.00 (dd, $J = 5.0, 3.5$ Hz, 1H), 6.54 (bs, 1H), 5.50 (dd, $J = 8.5, 4.2$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 15.0, 4.2$ Hz, 1H), 3.43 (dd, $J = 15.0, 8.5$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): $\delta = 147.52, 138.85, 137.52, 137.29, 133.95, 129.76, 129.43, 126.92, 126.35, 124.70, 124.68, 124.09, 124.02, 120.70, 115.15, 112.49, 69.68, 40.09$. MS (EI): m/z (%) = 83.0602 (19.5), 124.0866 (11), 225.0603 (31.5), 226.0630 (3.5), 279.1586 (3.5), 366.0609 (100), 367.0640 (22), 368.0558 (8), 369.0595 (1.5). $[\text{M}]^+$. HRMS (ESI, V^+): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{S}_2$: 384.0728; encontrado: 384.0724.

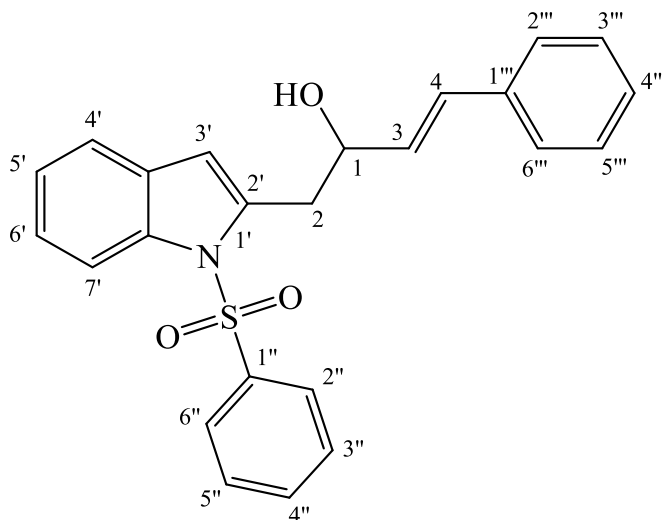


1-(4-metoxifenil)-2-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)etan-1-ol ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): $\delta = 8.21$ (dd, $J = 8.3, 0.8$ Hz, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.42 (m, 5H), 7.32 (ddd, $J = 8.5, 7.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.25 (ddd, $J = 7.4, 7.4, 1.0$ Hz, 1H), 6.93 (m, 2H), 6.51 (bs, 1H), 5.20 (dd, $J = 8.8, 3.8$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.52 (ddd, $J = 15.0, 3.8, 0.9$ Hz, 1H), 3.27 (dd, $J = 15.0, 8.8$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): $\delta = 159.25, 138.88, 138.10, 137.53, 136.05, 133.88, 129.83, 129.38, 127.12, 126.32, 124.55, 123.98, 120.62, 115.16, 114.02, 112.29, 72.85, 55.44, 39.92$. MS (EI): m/z (%) = 83.0602 (13), 113.0706 (5),

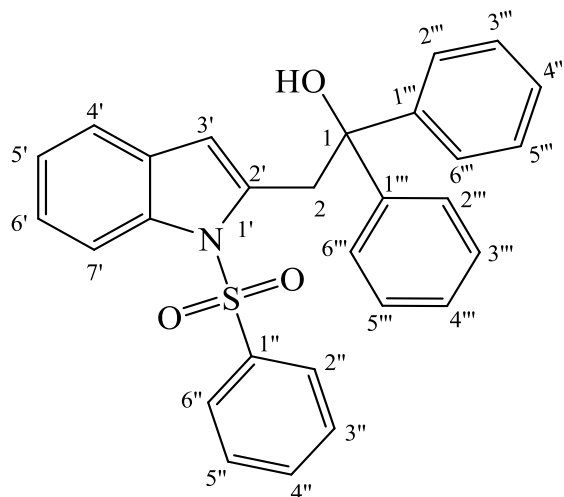
249.1143 (34.5), 150.1174 (6), 279.1587 (1), 390.1151 (100), 392.1103 (3). $[M]^+$. HRMS (ESI, V^+): m/z $[M + H]^+$ calculado para $C_{23}H_{22}NO_4S$: 408.1269; encontrado: 408.1267.



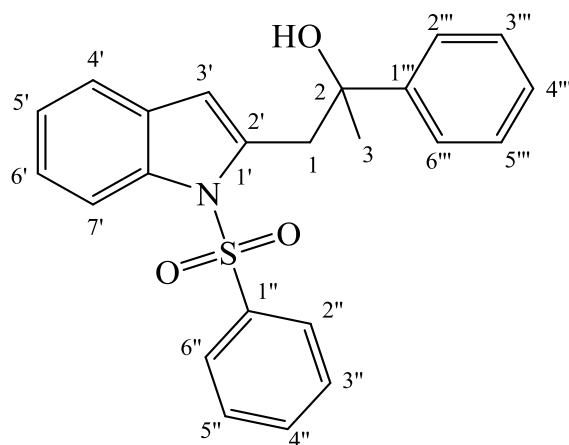
1-(furan-2-yl)-2-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)etan-1-ol 1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz): δ = 8.19 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.43 (m, 4H), 7.31 (m, 1H), 7.24 (ddd, J = 7.4, 7.4, 1.0 Hz, 1H), 6.52 (bs, 1H), 6.34 (m, 2H), 5.23 (dd, J = 8.3, 4.9 Hz, 1H), 3.67 (ddd, J = 15.2, 4.9, 0.9 Hz, 1H), 3.51 (ddd, J = 15.2, 8.3, 0.9 Hz, 1H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz): δ = 155.50, 142.34, 138.89, 137.44, 137.23, 133.93, 129.78, 129.42, 126.36, 124.59, 123.96, 120.65, 115.09, 112.14, 110.42, 106.80, 67.12, 35.92. MS (EI): m/z (%) = 83.0602 (17.5), 113.0706 (6.5), 279.1586 (2), 350.0838 (100), 351.0870 (23). $[M]^+$. HRMS (ESI, V^+): m/z $[M + H]^+$ calculado para $C_{20}H_{18}NO_4S$: 368.0956; encontrado: 368.0952.



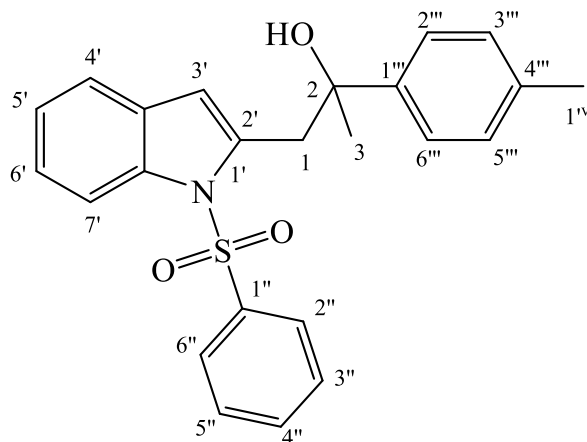
4-fenil-1-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)but-3-en-2-ol ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ = 8.22 (m, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.38 (m, 11H), 6.73 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.61 (bs, 1H), 6.38 (dd, J = 15.9, 6.2 Hz, 1H), 4.84 (m, 1H), 3.48 (dd, J = 15.1, 4.4 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 15.1, 8.2 Hz, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): δ = 138.80, 137.67, 137.44, 136.70, 133.86, 131.21, 130.76, 129.79, 129.35, 128.65, 127.79, 126.66, 126.27, 124.50, 123.94, 120.60, 115.08, 112.10, 71.74, 37.72. MS (EI): m/z (%) = 141.0018 (26.5), 233.1550 (13.5), 280.9833 (8), 284.0391 (5), 384.1066 (100), 385.1101 (26). $[\text{M}]^+$. HRMS (ESI, V^+): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{S}$: 404.1320; encontrado: 404.1321.



1,1-difenil-2-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)etan-1-ol ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ = 8.16 (m, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.46 (m, 6H), 7.29 (m, 8H), 7.18 (ddd, J = 7.5, 7.2, 1.0 Hz, 1H), 5.84 (bs, 1H), 4.12 (s, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): δ = 146.75, 139.01, 137.27, 136.56, 133.92, 129.70, 129.43, 128.24, 127.09, 126.34, 126.30, 124.35, 123.81, 120.61, 115.14, 113.04, 78.12, 40.61. MS (EI): m/z (%) = 83.0602 (13.5), 113.0706 (5.5), 183.0801 (5), 295.1350 (13.5), 196.1382 (3), 436.1356 (100), 438.1421 (1). $[\text{M}]^+$. HRMS (ESI, V^+): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{S}$: 454.1477; encontrado: 454.1478.



2-fenil-1-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)propan-2-ol ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): $\delta = 8.20$ (dd, $J = 8.4, 0.9$ Hz, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.53 (m, 3H), 7.38 (m, 5H), 7.30 (m, 2H), 7.23 (ddd, $J = 7.4, 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 6.32 (bs, 1H), 3.72 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.48 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 1.64 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): $\delta = 147.95, 138.66, 137.50, 137.18, 133.90, 129.92, 129.34, 128.35, 126.88, 126.31, 124.93, 124.50, 124.05, 120.56, 115.48, 113.43, 74.46, 42.35, 29.73$. MS (EI): m/z (%) = 83.0602 (7), 233.1195 (25), 246.0909 (8.5), 272.0736 (7.5), 374.1201 (100), 375.1233 (25), 376.1159 (3). $[\text{M}]^+$. HRMS (ESI, V^+): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{S}$: 392.1320; encontrado: 392.1318.



1-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)-2-(p-tolil)propan-2-ol ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): $\delta = 8.20$ (dd, $J = 8.4, 1.0$ Hz, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.40 (m, 5H), 7.25 (m, 4H), 6.35 (bs, 1H), 3.69 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.47 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 2.38 (s, 1H), 1.61 (s, 3 H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): $\delta = 145.13, 138.71, 137.50, 137.33, 136.43, 133.88, 129.96, 129.32, 129.05, 126.32, 124.83, 124.46, 124.03, 120.56, 115.49, 113.37, 74.34, 42.32, 29.75, 21.14$. MS (EI): m/z (%) = 83.0602 (16.5), 113.0707 (6.5), 247.1351 (29), 260.1066 (15), 262.1221 (4.5), 272.0736 (2), 388.1359 (100), 389.1391 (27), 390.1314

(3.5). $[M]^+$. HRMS (ESI, V^+): m/z $[M + H]^+$ calculado para $C_{24}H_{24}NO_3S$: 406.1477;
encontrado: 406.1474.

Referencias

- (1) Yamamoto, K.; Hayashi, T.; Kumada, M.; Organometal, J.; D Morrison, see J.; Mosher, H. S.; Sommer, L. H.; Lyons, J. E.; Fujimoto, H.; Kiso, Y.; Yamamoto, K.; Tamao, K.; Kumada, M. Selective Carbon-Carbon Bond Formation by Cross-Coupling of Grignard Reagents with Organic Halides. Catalysis by Nickel-Phosphine Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94* (12), 4374–4276.
- (2) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. A New Stereospecific Cross-Coupling by the Palladium-Catalyzed Reaction of 1-Alkenylboranes with 1-Alkenyl or 1-Alkynyl Halides. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20* (36), 3437–3440.
- (3) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. A Convenient Synthesis of Acetylenes: Catalytic Substitutions of Acetylenic Hydrogen with Bromoalkenes, Iodoarenes and Bromopyridines. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *50*, 4467–4470.
- (4) Godschalx, J.; Stille, J. K. Catalyzed Cross-Coupling of Allyl Bromides with Allyl Tin Reagents. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21* (27), 2599–2602. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)92815-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)92815-6).
- (5) Negishi, E.; Kitora, M.; Xu, C. Direct Synthesis of Terminal Alkynes via Pd-Catalyzed Cross Coupling of Aryl and Alkenyl Halides with Ethynylmetals Containing Zn, Mg, and Sn. Critical Comparison of Counteractions. *J. Org. Chem.* **1997**, *62* (25), 8957–8960.
- (6) Hooz, J.; Cabezas, J.; Musmanni, S.; Calzada, J. Propargylation of Alkyl Halides: (E)-6,10-Dimethyl-5,9-Undecadien-1-Yne and (E)-7,11-Dimethyl-6,10-Dodecadien-2-Yn-1-ol. *Org. Synth.* **1990**, *69*, 120. <https://doi.org/10.15227/orgsyn.069.0120>.
- (7) Cabezas, J. A.; Pereira, A. R.; Amey, A. A New Method for the Preparation of 1,3-Dilithiopropyne: An Efficient Synthesis of Homopropargyl Alcohols. *Tetrahedron* **2001**, *42*, 6819–6822. <https://doi.org/10.1002/chin.200201034>.
- (8) Umana, C. A.; Cabezas, J. A. Palladium-Catalyzed One-Pot Conversion of

- Aldehydes and Ketones into 4-Substituted Homopropargyl Alcohols and 5-En-3-Yn-1-Ols †. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (18), 9505–9514. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b01529>.
- (9) Cabezas, J. A.; Alvarez, L. X. Propargylation of Carbonyl Compounds: An Efficient Method for the Synthesis of Homopropargyl Alcohols. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3935–3938.
- (10) Pereira, A. R.; Cabezas, J. A. A New Method for the Preparation of 1,5-Diynes. Synthesis of (4E,6Z,10Z)-4,6,10-Hexadecatrien-1-ol, the Pheromone Component of the Cocoa Pod Borer Moth *Conopomorpha cramerella*. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (7), 2594–2597. <https://doi.org/10.1021/jo048019y>.
- (11) Vásquez, S.; Cabezas, J. A. A Facile Method for the Preparation of Bishomopropargylic Alcohols from Acyl Chlorides. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55* (11), 1894–1897. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.01.144>.
- (12) Cabezas, J. A.; Poveda, R. R.; Brenes, J. A. One-Pot Conversion of Aldehydes and Ketones into 1-Substituted and 1,4-Disubstituted 1,3-Enynes. *Synth.* **2018**, *50* (17), 3307–3321. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1610197>.
- (13) Tabassum, S.; Zahoor, A. F.; Ahmad, S.; Noreen, R.; Khan, S. G.; Ahmad, H. *Cross-Coupling Reactions towards the Synthesis of Natural Products*; Springer International Publishing, 2022; Vol. 26. <https://doi.org/10.1007/s11030-021-10195-6>.
- (14) Bates, R. *Organic Synthesis Using Transition Metals*, 2 ed.; Wiley: West Sussex, 2012.
- (15) Murahashi, S. I.; Tanba, Y.; Yamamura, M.; Moritani, I. The Reactions of Ortho-Carbon σ -Bonded Aromatics-Palladium Complexes with Alkylolithium. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15* (43), 3749–3752. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)91999-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)91999-9).
- (16) Leeuwen, P. W. N. M. Van. *Homogeneous Catalysis*; Kluwer Academic

Publishers: Amsterdam, 2004.

- (17) Raheem, I. T.; Goodman, S. N.; Jacobsen, E. N. Catalytic Asymmetric Total Syntheses of Quinine and Quinidine. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (3), 706–707. <https://doi.org/10.1021/ja039550y>.
- (18) Stephens, R. D.; Castro, C. E. The Substitution of Aryl Iodides with Cuprous Acetylides. A Synthesis of Tolanes and Heterocyclics. *J. Org. Chem.* **1963**, *28* (12), 3313–3315. <https://doi.org/10.1021/jo01047a008>.
- (19) Dieck, H. A.; Heck, F. R. Palladium Catalyzed Synthesis of Aryl, Heterocyclic and Vinylic Acetylene Derivatives. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93* (2), 259–263. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(00\)94049-X](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(00)94049-X).
- (20) Cassar, L. Synthesis of Aryl- and Vinyl-Substituted Acetylene Derivatives by the Use of Nickel and Palladium Complexes. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93* (2), 253–257. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(00\)94048-8](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(00)94048-8).
- (21) Chinchilla, R.; Nájera, C. The Sonogashira Reaction: A Booming Methodology in Synthetic Organic Chemistry. *Chem. Rev.* **2007**, *107* (3), 874–922. <https://doi.org/10.1021/cr050992x>.
- (22) Chinchilla, R.; Nájera, C. Recent Advances in Sonogashira Reactions. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40* (10), 5084–5121. <https://doi.org/10.1039/c1cs15071e>.
- (23) Schreiber, S. L.; Kiessling, L. L. Synthesis of the Bicyclic Core of the Esperamicin/Calicheamicin Class of Antitumor Agents. *Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 631–633.
- (24) Bleicher, L. S.; Cosford, N. D. P.; Herbaut, A.; Stuart McCallum, J.; McDonald, I. A. A Practical and Efficient Synthesis of the Selective Neuronal Acetylcholine-Gated Ion Channel Agonist (S)-(-)-5-Ethynyl-3-(1-Methyl-2-Pyrrolidinyl)Pyridine Maleate (SIB-1508Y). *J. Org. Chem.* **1998**, *63* (4), 1109–1118. <https://doi.org/10.1021/jo971572d>.
- (25) Giese, M. W.; Moser, W. H. Construction of the Benzindenoazepine Skeleton via

- Cyclopentannulation of Fischer Aminocarbene Complexes: Total Synthesis of Bulgaramine. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (16), 6222–6229. <https://doi.org/10.1021/jo050631h>.
- (26) Zou, Y.; Millar, J. G. Improved Synthesis of (9Z)-9,13-Tetradecadien-11-Ynal, the Sex Pheromone of the Avocado Seed Moth, *Stenoma Catenifer*. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51* (9), 1336–1337. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.01.010>.
- (27) Negishi, E.; Anastasia, L. Palladium-Catalyzed Alkynylation. *Chem. Rev.* **2017**, *103*, 1979–2017.
- (28) Astruc, D. The 2010 Chemistry Nobel Prize to R.F. Heck, E. Negishi, and A. Suzuki for Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions. *Anal Bioanal Chem* **2011**, *399*, 1811–1814. <https://doi.org/10.1007/s00216-010-4555-1>.
- (29) Corey, E. J.; Beames, D. J. Mixed Cuprate Reagents of Type R₁R₂CuLi Which Allow Selective Group Transfer. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94* (20), 7210–7211. <https://doi.org/10.1021/ja00775a089>.
- (30) Umaña, C. A.; Pineda, L. W.; Cabezas, J. A. Homopropargyl Alcohol 1,1-Diphenylbut-3-Yn-1-Ol. *IUCrData* **2018**, *3* (11), 1–7. <https://doi.org/10.1107/s241431461801619x>.
- (31) Cabezas, J.; Arias, M. L. Synthesis of N-[3-(Prop-1-Yn-1-Yl)Phenyl] Benzene Sulfonamide and Determination of Its Antibacterial Activity. *Int. J. Curr. Res.* **2019**, *11* (07), 5224–5227.
- (32) Sorensen, J. S.; Sorensen, N. A. Naturally Occurring Acetylene Compounds. XXIV. 2-Phenyl-5-(α -Propynyl)Thiophene from the Essential Oils of *Coreopsis Grandiflora*. *Acta Chem. Scand.* **1958**, *12*, 771–776.
- (33) Kimura, Y.; Hiraoka, K.; Kawano, T.; Fujioka, S.; Shimada, A. Nematicidal Activities of Acetylene Compounds from *Coreopsis Lanceolata* L. *J. Biosci.* **2008**, *63* (11–12), 843–847. <https://doi.org/10.1515/znc-2008-11-1210>.
- (34) Watson, S. C.; Eastham, J. F. Colored Indicators for Simple Direct Titration of

- Magnesium and Lithium Reagents. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 165–168.
- (35) Sharma, Vikas; Kumar, Pradeep; Pathak, D. Biological Importance of the Indole Nucleus in Recent Years: A Comprehensive Review. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47* (491), 491–502. <https://doi.org/10.1002/jhet>.
- (36) Kaushik, N. K.; Kaushik, N.; Attri, P.; Kumar, N.; Kim, C. H.; Verma, A. K.; Choi, E. H. Biomedical Importance of Indoles. *Molecules* **2013**, *18* (6), 6620–6662. <https://doi.org/10.3390/molecules18066620>.
- (37) Patil, S.; Buolamwini, J. Recent Uses of Palladium Chemistry in Indole Synthesis. *Curr. Org. Synth.* **2006**, *3* (4), 477–498. <https://doi.org/10.2174/157017906778699495>.
- (38) Coward, R. M.; Carson, C. C. Tadalafil in the Treatment of Erectile Dysfunction. *Ther. Clin. Risk Manag.* **2008**, *4* (6), 1315–1330. <https://doi.org/https://doi.org/10.2147/tcrm.s3336>.
- (39) Eli Lilly and Company. Cialis® (tadalafil) marks 10 years since U.S. approval <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/cialisr-tadalafil-marks-10-years-us-approval> (accessed Sep 29, 2024).
- (40) Škubník, J.; Pavlíčková, V.; Ruml, T.; Rimpelová, S. Vincristine in Combination Therapy of Cancer: Emerging Trends in Clinics. *Biology (Basel)*. **2021**, *10* (9), 25.
- (41) Ashour, A. M. The Preventive Effects of Ondansetron on Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Adult Cancer Patients: Systematic Review from ClinicalTrials.Gov. *Frontiers in Pharmacology*. **2023**, p 6. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1310455>.
- (42) Inman, M.; Moody, C. J. Indole Synthesis-Something Old, Something New. *Chem. Sci.* **2013**, *4* (1), 29–41. <https://doi.org/10.1039/c2sc21185h>.
- (43) Wagaw, S.; Yang, B. H.; Buchwald, S. L. A Palladium-Catalyzed Method for the Preparation of Indoles via the Fischer Indole Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (44), 10251–10263. <https://doi.org/10.1021/ja992077x>.

- (44) Robinson, B. The Fischer Indole Synthesis. *Chem. Rev.* **1963**, *63* (4), 373–401. <https://doi.org/10.1021/cr60224a003>.
- (45) Hughes, D. L. Progress in the Fischer Indole Reaction. A Review. *Org. Prep. Proced. Int.* **1993**, *25* (6), 607–632.
- (46) Castro, C.; Gaughan, E.; Owsley, D. Indoles, Benxofurans, Phthalides, and Tolanes via Copper (I) Acetylides. *J. Org. Chem* **1966**, *31*, 4071–1078.
- (47) Sakamoto, T.; Kondo, Y.; Iwashita, S.; Nagano, T.; Yamanaka, H. One-Step Synthesis of 2-Substituted 1-Methylsulfonylindoles from N-(2-Halophenyl)Methanesulfonamides. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 1305–1308.
- (48) Larock, R.; Kgun Yum, E. Synthesis of Indoles via Palladium-Catalyzed Heteroannulation of Internal Alkynes. *J. Am. Chem. Soc* **1991**, *113*, 6689–6690.
- (49) Cui, X.; Li, J.; Fu, Y.; Liu, L.; Guo, Q. X. Regioselective Pd-Catalyzed Indolization of 2-Bromoanilines with Internal Alkynes Using Phosphine-Free Ligands. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49* (21), 3458–3462. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.03.112>.
- (50) Batail, N.; Dufaud, V.; Djakovitch, L. Larock Heteroannulation of 2-Bromoanilines with Internal Alkynes via Ligand and Salt Free Pd/C Catalysed Reaction. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52* (16), 1916–1918. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.02.044>.
- (51) He, P.; Du, Y.; Wang, S.; Cao, C.; Wang, X.; Pang, G.; Shi, Y. Synthesis, Structure, and Reactivity of Ferrocenyl-NHC Palladium Complexes. *Zeitschrift fur Anorg. und Allg. Chemie* **2013**, *639* (6), 1004–1010. <https://doi.org/10.1002/zaac.201300097>.
- (52) He, P.; Du, Y.; Liu, G.; Cao, C.; Shi, Y.; Zhang, J.; Pang, G. The Regioselective Larock Indole Synthesis Catalyzed by NHC-Palladium Complexes. *RSC Adv.* **2013**, *3* (40), 18345–18350. <https://doi.org/10.1039/c3ra42788a>.
- (53) Brown, J. A. Synthesis of N-Aryl Indole-2-Carboxylates via an Intramolecular

- Palladium-Catalysed Annulation of Didehydrophenylalanine Derivatives. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41* (10), 1623–1626. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(99\)02344-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(99)02344-8).
- (54) Alonso, D. A.; Nájera, C.; Pacheco, M. C. Oxime-Derived Palladium Complexes as Very Efficient Catalysts for the Heck-Mizoroki Reaction. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344* (2), 172–183. [https://doi.org/10.1002/1615-4169\(200202\)344:2<172::AID-ADSC172>3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/1615-4169(200202)344:2<172::AID-ADSC172>3.0.CO;2-9).
- (55) Suzuki, N. S.; Yasaki, S. Y.; Yasuhara, A. Y.; Sakamoto, T. S. Convenient Indole Synthesis from 2-Iodoanilines and Terminal Alkynes by the Sequential Sonogashira Reaction and the Cyclization Reaction Promoted by Tetrabutylammonium Fluoride (TBAF). *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51* (10), 1170–1173.
- (56) Konno, T.; Chae, J.; Ishihara, T.; Yamanaka, H. A Facile Regiocontrol in the Palladium-Catalyzed Annulation of Fluorine-Containing Internal Alkynes with Variously Substituted 2-Iodoanilines: A New Regioselective Synthesis of 2- or 3-Fluoroalkylated Indole Derivatives. *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (24), 8258–8265. <https://doi.org/10.1021/jo048872x>.
- (57) Barluenga, J.; Fernández, M. A.; Aznar, F.; Valdés, C. Cascade Alkenyl Amination/Heck Reaction Promoted by a Bifunctional Palladium Catalyst: A Novel One-Pot Synthesis of Indoles from o-Haloanilines and Alkenyl Halides. *Chem. - A Eur. J.* **2005**, *11* (8), 2276–2283. <https://doi.org/10.1002/chem.200401274>.
- (58) McLaughlin, M.; Palucki, M.; Davies, I. W. Efficient Access to Azaindoles and Indoles. *Org. Lett.* **2006**, *8* (15), 3307–3310. <https://doi.org/10.1021/ol061232r>.
- (59) Oskooie, H. A.; Heravi, M. M.; Behbahani, F. K. A Facile, Mild and Efficient One-Pot Synthesis of 2-Substituted Indole Derivatives Catalyzed by Pd(PPh₃)₂Cl₂. *Molecules* **2007**, *12* (7), 1438–1446. <https://doi.org/10.3390/12071438>.
- (60) Layek, M.; Lakshmi, U.; Kalita, D.; Barange, D. K.; Islam, A.; Mukkanti, K.; Pal,

- M. Pd/C-Mediated Synthesis of Indoles in Water. *Beilstein J. Org. Chem.* **2009**, *5*.
<https://doi.org/10.3762/bjoc.5.46>.
- (61) Wu, J.; Liu, J.; Zhou, K.; He, Z.; Wang, Q.; Wu, F.; Miao, T.; Qian, J.; Shi, Q. Efficient Construction of Diverse 3-Cyanoindoles under Novel Tandem Catalysis. *Chem. Commun.* **2020**, *56* (83), 12660–12663.
<https://doi.org/10.1039/d0cc05439a>.
- (62) Li, H.; Zhu, Z.; Zhang, F.; Xie, S.; Li, H.; Li, P.; Zhou, X. Palladium Nanoparticles Confined in the Cages of MIL-101: An Efficient Catalyst for the One-Pot Indole Synthesis in Water. *ACS Catal.* **2011**, *1* (11), 1604–1612.
<https://doi.org/10.1021/cs200351p>.
- (63) McNulty, J.; Keskar, K. A Tandem “on-Palladium” Heck-Jeffery Amination Route toward the Synthesis of Functionalized Indole-2-Carboxylates. *European J. Org. Chem.* **2011**, No. 34, 6902–6908. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201101072>.
- (64) Tyagi, A.; Reshi, N. U. D.; Daw, P.; Bera, J. K. Palladium Complexes with an Annellated Mesoionic Carbene (MIC) Ligand: Catalytic Sequential Sonogashira Coupling/Cyclization Reaction for One-Pot Synthesis of Benzofuran, Indole, Isocoumarin and Isoquinolone Derivatives. *Dalt. Trans.* **2020**, *49* (43), 15238–15248. <https://doi.org/10.1039/d0dt02918a>.
- (65) Kwon, J.; Chung, J.; Byun, S.; Kim, B. M. Efficient Synthesis of Indole Derivatives via Tandem Cyclization Catalyzed by Magnetically Recoverable Palladium/Magnetite (Pd-Fe₃O₄) Nanocrystals. *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5* (4), 470–476. <https://doi.org/10.1002/ajoc.201500536>.
- (66) Kaspar, L. T.; Ackermann, L. Three-Component Indole Synthesis Using Ortho - Dihaloarenes. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *61*, 11311–11316.
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2005.09.095>.
- (67) Rudisill, D.; Stille, J. Palladium-Catalyzed Synthesis of 2-Substituted Indoles. *J. Org. Chem.* **1989**, *54* (9), 5856–5866.

- (68) Antonio, A.; Sandro, C.; Fabio, M. A Versatile Approach to 2,3-Disubstituted Indoles through the Palladium-Catalysed Cyclization of *o*-Alkynyltrifluoroacetanilides with Vinyl Triflates and Aryl Halides. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33* (27), 3915–3918. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)74818-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)74818-0).
- (69) Cacchi, S.; Carnicelli, V.; Marinelli, F. Palladium-Catalysed Cyclization of 2-Alkynylanilines to 2-Substituted Indoles under an Acidic Two-Phase System. *J. Organomet. Chem.* **1994**, *475* (1–2), 289–296. [https://doi.org/10.1016/0022-328X\(94\)84034-2](https://doi.org/10.1016/0022-328X(94)84034-2).
- (70) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Marinello, F.; Moro, L.; Pace, P. 3-Aryl-2-Unsubstituted Indoles through the Palladium-Catalyzed Reaction of *o*-Ethynyltrifluoroacetanilide with Aryl Iodides. *Synlett* **1997**, *12*, 1363–1366.
- (71) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Moro, L. Palladium-Catalyzed Cyclization of *o*-Alkynylphenols with Allyl Carbonates. A Regioselective Synthesis of 2-Substituted-3-Allylbenzo[b]Furans. *Synlett* **1998**, *3263* (7), 741–745. <https://doi.org/10.1055/s-1998-1758>.
- (72) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A. 2,3-Disubstituted Indoles through the Palladium-Catalyzed Reaction of Aryl Chlorides with *o*-Alkynyltrifluoroacetanilides. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348* (10–11), 1301–1305. <https://doi.org/10.1002/adsc.200606060>.
- (73) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A.; Perboni, A.; Sferrazza, A.; Stabile, P. 2,3-Disubstituted Indoles Via Palladium-Catalyzed Reaction of 2-Alkynyltrifluoroacetanilides With Arenediazonium Tetrafluoroborates. *Org. Lett.* **2010**, *12* (14), 3279–3281. <https://doi.org/10.1021/ol101321g>.
- (74) Yue, D.; Yao, T.; Larock, R. C. Synthesis of 3-Iodoindoles by the Pd/Cu-Catalyzed Coupling of *N,N*-Dialkyl-2-Iodoanilines and Terminal Acetylenes, Followed by Electrophilic Cyclization. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (1), 62–69. <https://doi.org/10.1021/jo051549p>.
- (75) Tang, Z. Y.; Hu, Q. S. Efficient Synthesis of 2-Substituted Indoles Based on

- Palladium(II) Acetate/Tri-Tert-Butylphosphine-Catalyzed Alkynylation/Amination of 1,2-Dihalobenzenes. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348* (7–8), 846–850. <https://doi.org/10.1002/adsc.200606022>.
- (76) Terrasson, V.; Michaux, J.; Gaucher, A.; Wehbe, J.; Marque, S.; Prim, D.; Campagne, J. M. Iron-Palladium Association in the Preparation of Indoles and One-Pot Synthesis of Bis(Indolyl)Methanes. *European J. Org. Chem.* **2007**, *5332* (32), 5332–5335. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200700831>.
- (77) Yamane, Y.; Liu, X.; Hamasaki, A.; Ishida, T.; Haruta, M.; Yokoyama, T.; Tokunaga, M. One-Pot Synthesis of Indoles and Aniline Derivatives from Nitroarenes under Hydrogenation Condition with Supported Gold Nanoparticles. *Org. Lett.* **2009**, *22* (3–4), 5162–5165. <https://doi.org/10.1016/j.apcatb.2009.08.021>.
- (78) Brand, J. P.; Chevalley, C.; Waser, J. One-Pot Gold-Catalyzed Synthesis of 3-Silylethynyl Indoles from Unprotected o-Alkynylanilines. *J. Org. Chem.* **2011**, *7* (Scheme 1), 565–569. <https://doi.org/10.3762/bjoc.7.65>.
- (79) Alsabeh, P. G.; Lundgren, R. J.; Longobardi, L. E.; Stradiotto, M. Palladium-Catalyzed Synthesis of Indoles via Ammonia Cross-Coupling-Alkyne Cyclization. *Chem. Commun.* **2011**, *47* (24), 6936–6938. <https://doi.org/10.1039/c1cc11874a>.
- (80) Hu, Z.; Liang, D.; Zhao, J.; Huang, J.; Zhu, Q. Palladium-Catalyzed Cyclization of o-Alkynyltrifluoroacetanilides Followed by Isocyanide Insertion: Synthesis of 2-Substituted 1H-Indole-3-Carboxamides. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (59), 7371–7373. <https://doi.org/10.1039/c2cc33435f>.
- (81) Xia, X. F.; Zhang, L. L.; Song, X. R.; Niu, Y. N.; Liu, X. Y.; Liang, Y. M. Palladium-Copper-Cocatalyzed Intramolecular Oxidative Coupling: An Efficient and Atom-Economical Strategy for the Synthesis of 3-Acylindoles. *Chem. Commun.* **2013**, *49* (14), 1410–1412. <https://doi.org/10.1039/c2cc37805a>.
- (82) Wang, Q.; Huang, L.; Wu, X.; Jiang, H. Nucleopalladation Triggering the Oxidative Heck Reaction : A General Strategy to Diverse β - Indole Ketones. **2013**,

No. 8, 2011–2014. <https://doi.org/10.1039/C3OB41590B.B>.

- (83) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A.; Molinaro, C.; Verdiglione, R.; Roma, U.; Moro, P. A. Palladium-Catalyzed Synthesis of 2 - (Aminomethyl)Indoles from 3-(O-Trifluoroacetamidoaryl)-1-Propargylic Alcohols and Amines. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 401–407.
- (84) Aoyagi, Y.; Mizusaki, T.; Ohta, A. Facile and Efficient Synthesis of Pyrroles and Indoles via Palladium-Catalyzed Oxidation of Hydroxy-Enamines and -Amines. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37* (51), 9203–9206. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(96\)02134-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(96)02134-X).
- (85) Kroski, M.; Renaldo, A.; Rudisill, D.; Stille, J. Palladium-Catalyzed Coupling of 2-Bromoanilines with Vynylstannanes. A Regiocontrolled Synthesis of Substituted Indoles. *J. Org. Chem.* **1988**, *53* (2), 1170–1176.
- (86) Akazome, M.; Kondo, T.; Watanabe, Y. Novel Synthesis of Indoles via Palladium-Catalyzed Reductive N-Heterocyclization of o -Nitrostyrene Derivatives. *Chem. Lett.* **1992**, *21* (5), 769–772. <https://doi.org/10.1246/cl.1992.769>.
- (87) Tollari, S.; Cenini, S.; Crotti, C.; Gianella, E. Synthesis of Heterocycles via Palladium-Catalyzed Carbonylation of Ortho-Substituted Organic Nitro Compounds in Relatively Mild Conditions. *J. Mol. Catal.* **1994**, *87* (2–3), 203–214. [https://doi.org/10.1016/0304-5102\(93\)E0228-9](https://doi.org/10.1016/0304-5102(93)E0228-9).
- (88) Söderberg, B. C.; Shriver, J. A. Palladium-Catalyzed Synthesis of Indoles by Reductive N-Heteroannulation of 2-Nitrostyrenes. *J. Org. Chem.* **1997**, *62* (17), 5838–5845. <https://doi.org/10.1021/jo970516+>.
- (89) Onitsuka, K.; Suzuki, S.; Takahashi, S. A Novel Route to 2,3-Disubstituted Indoles via Palladium-Catalyzed Three-Component Coupling of Aryl Iodide, o-Alkenylphenyl Isocyanide and Amine. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43* (35), 6197–6199. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(02\)01316-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(02)01316-3).
- (90) Willis, M. C.; Brace, G. N.; Holmes, I. P. Palladium-Catalyzed Tandem Alkenyl

- and Aryl C-N Bond Formation: A Cascade N-Annulation Route to 1-Functionalized Indoles. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2005**, *44* (3), 403–406. <https://doi.org/10.1002/anie.200461598>.
- (91) Willis, M. C.; Brace, G. N.; Findlay, T. J. K.; Holmes, I. P. 2-(2-Haloalkenyl)-Aryl Halides as Substrates for Palladium-Catalysed Tandem C-N Bond Formation: Efficient Synthesis of 1-Substituted Indoles. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348* (7–8), 851–856. <https://doi.org/10.1002/adsc.200505484>.
- (92) Söderberg, B. C. G.; Banini, S. R.; Turner, M. R.; Minter, A. R.; Arrington, A. K. Palladium-Catalyzed Synthesis of 3-Indolecarboxylic Acid Derivatives. *Synthesis (Stuttg.)* **2008**, No. 6, 903–912. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1032208>.
- (93) Clagg, K.; Hou, H.; Weinstein, A. B.; Russell, D.; Stahl, S. S.; Koenig, S. G. Synthesis of Indole-2-Carboxylate Derivatives via Palladium-Catalyzed Aerobic Amination of Aryl C-H Bonds. *Org. Lett.* **2016**, *18* (15), 3586–3589. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b01592>.
- (94) Takeda, A.; Kamijo, S.; Yamamoto, Y.; V, T. U.; February, R. V. Indole Synthesis via Palladium-Catalyzed Intramolecular Cyclization of Alkynes and Imines Indole Is One of the Most Basic Units among a Wide Variety of Naturally Occurring Alkaloids , and Much Attention Has Been Paid to Developing a New Methodology for Th. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *133* (eq 2), 5662–5663.
- (95) Mao, H.; Wan, J. P.; Pan, Y.; Sun, C. Synthesis of 2-Substituted Indoles via a Palladium-Catalyzed Domino Heck Reaction and Dealkylation. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51* (14), 1844–1846. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.01.113>.
- (96) Wei, Y.; Deb, I.; Yoshikai, N. Palladium-Catalyzed Aerobic Oxidative Cyclization of N-Aryl Imines: Indole Synthesis from Anilines and Ketones. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (22), 9098–9101. <https://doi.org/10.1021/ja3030824>.
- (97) Arthuls, M.; Pontikis, R.; Florent, J. C. Palladium-Catalyzed Domino C,N-Coupling/Carbonylation/Suzuki Coupling Reaction: An Efficient Synthesis of 2-Aroyl-/Heteroaroylindoles. *Org. Lett.* **2009**, *11* (20), 4608–4611.

<https://doi.org/10.1021/ol901875z>.

- (98) Chen, C.; Lieberman, D.; Larsen, R.; Verhoeven, T.; Reider, P. Synthesis of Indoles via a Palladium-Catalyzed Annulation between Iodoanilines and Ketones. *J. Org. Chem.* **1997**, *62* (2), 2676–2677.
- (99) Cho, C. S.; Kim, J. H.; Kim, T.-J.; Shim, S. C. Palladium-Catalyzed Synthesis of 2-Substituted Indoles. *J. Chem. Res.* **2004**, *2004* (9), 630–631. <https://doi.org/10.3184/0308234042430502>.
- (100) Sik Cho, C.; Sup Shim, H.; Jin Choi, H.; Kim, T. J. Palladium-Catalyzed Synthesis of 3-Substituted Indoles from 2-Iodoaniline and Aldehydes. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2004**, *25* (4), 441–442.
- (101) Shen, Z.; Lu, X. Palladium(II)-Catalyzed Tandem Intramolecular Aminopalladation of Alkynylanilines and Conjugate Addition for Synthesis of 2,3-Disubstituted Indole Derivatives. *Tetrahedron* **2006**, *62* (47), 10896–10899. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.08.086>.
- (102) Jia, Y.; Zhu, J. Palladium-Catalyzed, Modular Synthesis of Highly Functionalized Indoles and Tryptophans by Direct Annulation of Substituted o-Haloanilines and Aldehydes. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (20), 7826–7834. <https://doi.org/10.1021/jo061471s>.
- (103) Xu, Z.; Hu, W.; Zhang, F.; Li, Q.; Lü, Z.; Zhang, L.; Jia, Y. Palladium-Catalyzed Indole and Azaindole Synthesis by Direct Annulation of Electron-Poor o-Chloroanilines and o-Chloroaminopyridines with Aldehydes. *Synthesis (Stuttg.)* **2008**, No. 24, 3981–3987. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1083225>.
- (104) Ohta, Y.; Chiba, H.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. Construction of Nitrogen Heterocycles Bearing an Aminomethyl Group by Copper-Catalyzed Domino Three-Component Coupling-Cyclization. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (18), 7052–7058. <https://doi.org/10.1021/jo901328q>.
- (105) Palmieri, A.; Gabrielli, S.; Maggi, R.; Ballini, R. B-Nitroacrylates As Useful

- Building Blocks for the Synthesis of Alkyl Indole-2-Carboxylates. *Synlett* **2014**, 25 (1), 128–132. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1340075>.
- (106) Chikkade, P. K.; Shimizu, Y.; Kanai, M. Catalytic Enantioselective Synthesis of 2-(2-Hydroxyethyl)Indole Scaffolds via Consecutive Intramolecular Amido-Cupration of Allenes and Asymmetric Addition of Carbonyl Compounds. *Chem. Sci.* **2014**, 5 (4), 1585–1590. <https://doi.org/10.1039/c3sc52803k>.
- (107) Jadhav, J.; Gaikwad, V.; Kurane, R.; Salunkhe, R.; Rashinkar, G. Pd-Catalyzed Cascade Reaction for the Synthesis of 2-Substituted Indoles. *Synlett* **2012**, 23 (17), 2511–2515. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1317320>.
- (108) Xing, R.; Tian, Q.; Liu, Q.; Li, Y. Synthesis of 2-Aminoindole Derivatives with Hantzsch Ester Catalyzed by Pd/C. *Chinese J. Chem.* **2013**, 31 (2), 263–266. <https://doi.org/10.1002/cjoc.201200834>.
- (109) Lu, B. Z.; Zhao, W.; Wei, H. X.; Dufour, M.; Farina, V.; Senanayake, C. H. A Practical Mild, One-Pot, Regiospecific Synthesis of 2,3-Disubstituted Indoles via Consecutive Sonogashira and Cacchi Reactions. *Org. Lett.* **2006**, 8 (15), 3271–3274. <https://doi.org/10.1021/ol061136q>.
- (110) Powell, N. A.; Rychnovsky, S. D. Iodide Acceleration in the Pd-Catalyzed Coupling of Aromatic 1,2-Ditriflates with Alkynes: Synthesis of Eneidyne. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37 (44), 7901–7904.
- (111) Urgaonkar, S.; Verkade, J. G. Ligand-, Copper-, and Amine-Free Sonogashira Reaction of Aryl Iodides and Bromides with Terminal Alkynes. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5752–5755.
- (112) Schlosser, M. *Organometallics in Synthesis: A Manual*; John Wiley & Sons: New York, 1994; Vol. 1.
- (113) Hegedus, L. S. *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*, 2nd ed.; University Science Books: California, 1999.
- (114) Ibrahim, S. R. M.; Abdallah, H. M.; El-Halawany, A. M.; Mohamed, G. A.

- Naturally Occurring Thiophenes: Isolation, Purification, Structural Elucidation, and Evaluation of Bioactivities. *Phytochem. Rev.* **2016**, *15* (2), 197–220. <https://doi.org/10.1007/s11101-015-9403-7>.
- (115) Sieberi, B. M.; Omwenga, G. I.; Wambua, R. K.; Samoei, J. C.; Ngugi, M. P. Screening of the Dichloromethane: Methanolic Extract of *Centella Asiatica* for Antibacterial Activities against *Salmonella Typhi*, *Escherichia Coli*, *Shigella Sonnei*, *Bacillus Subtilis*, and *Staphylococcus Aureus*. *Sci. World J.* **2020**, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2020/6378712>.
- (116) Lee, J. H.; Lee, J. Indole as an Intercellular Signal in Microbial Communities. *FEMS Microbiol. Rev.* **2010**, *34* (4), 426–444. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2009.00204.x>.
- (117) Melander, R. J.; Minvielle, M. J.; Melander, C. Controlling Bacterial Behavior with Indole-Containing Natural Products and Derivatives. *Tetrahedron* **2014**, *70* (37), 6363–6372. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2014.05.089>.
- (118) Řezanka, T.; Sobotka, M.; Spížek, J.; Sigler, K. Pharmacologically Active Sulfur-Containing Compounds. *Antiinfect. Agents Med. Chem.* **2006**, *5* (2), 187–224. <https://doi.org/10.2174/187152106776359002>.
- (119) Yang, R.; Li, Z.; Xie, J.; Liu, J.; Qin, T.; Liu, J.; Du, H.; Ye, H. 4-Aminoquinolines Bearing a 1,3-Benzodioxole Moiety: Synthesis and Biological Evaluation as Potential Antifungal Agents. *Chem. Biodivers.* **2021**, *18* (5), 2–9. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202100106>.
- (120) Magozwi, D. K.; Dinala, M.; Mokwana, N.; Siwe-Noundou, X.; Krause, R. W. M.; Sonopo, M.; McGaw, L. J.; Augustyn, W. A.; Tembu, V. J. Flavonoids from the Genus *Euphorbia*: Isolation, Structure, Pharmacological Activities and Structure–Activity Relationships. *Pharmaceuticals* **2021**, *14* (5). <https://doi.org/10.3390/ph14050428>.
- (121) Alseekh, S.; Perez de Souza, L.; Benina, M.; Fernie, A. R. The Style and Substance of Plant Flavonoid Decoration; towards Defining Both Structure and Function.

Phytochemistry

2020,

174,

1–15.

<https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2020.112347>.