



# BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS  
CENTRO DE QUÍMICA - INSTITUTO DE CIENCIAS

POSGRADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

*“Obtención de precursores quirales para la síntesis de  
alcaloides indólicos”*

Tesis presentada para obtener el grado de;

**Maestría en Ciencias Químicas en el Área de Química Orgánica**

Presenta:

**Quím. Divina Paloma Sánchez Pérez**

Director de tesis

**Dr. Jorge R. Juárez Posadas**

Profesor investigador

Centro de Química - Instituto de Ciencias



Junio de 2018



**BUAP**

**A QUIEN CORRESPONDA:**

Por este conducto la Comisión Revisora formada por la Dra. María Laura A. Orea Flores, Dra. Martha Virginia Sosa Rivadeneyra, Dra. Blanca Martha Cabrera Vivas y el Dr. José Jaime Vázquez Bravo, informan haber leído y aprobado para su impresión, la tesis denominada **“Obtención de precursores quirales para la síntesis de alcaloides indólicos”**, que presenta la alumna **Divina Paloma Sánchez Pérez** para obtener el grado de Maestría en Ciencias Químicas.

Se extiende la presente a los ocho días del mes de junio del año dos mil dieciocho.

**ATENTAMENTE**

Dra. María Laura A. Orea Flores

Dra. Martha Virginia Sosa Rivadeneyra

Dra. Blanca Martha Cabrera Vivas

Dr. José Jaime Vázquez Bravo

*Siento una enorme gratitud por los que me dijeron "NO",  
gracias a ellos, lo hice yo mismo.*

*Albert Einstein*

El presente trabajo se desarrolló en el laboratorio de Síntesis Orgánica Básica del Centro de Química del Instituto de Ciencias de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP), bajo la dirección del Dr. Jorge R. Juárez Posadas.

La realización de este trabajo se desarrolló con el apoyo económico recibido con la asignación de beca por CONACyT con No. de CVU 736683. Además, se agradece a la Vicerrectoría de Investigación y estudios de posgrado por el apoyo otorgado para la conclusión de esta tesis dentro del programa II. Investigación y Posgrado. Aseguramiento de la calidad en el posgrado. Indicador establecido en el Plan de Desarrollo Institucional 2013-2017) de la BUAP.

# **Dedicatoria**

**A mi madre**

**Guadalupe Pérez Robledo**

Por su apoyo incondicional, consejos y sobre todo su cariño, porque siempre me ha enseñado que las dificultades que se presenten en la vida hay que enfrentarlas con dedicación y perseverancia.

**A mi hijo**

**Joel De la Cruz Sánchez**

Por ser la razón que me impulsa a seguir mejorando para alcanzar el éxito. Por todos los momentos que ha tenido paciencia y comprensión cuando no he podido estar con él y aun así me ha apoyado y sigue apoyando a que logre mis metas y gracias a toda esta experiencia que hemos tenido, él está decidiendo seguir con nuestro ejemplo.

**A mi esposo**

**Joel De la Cruz Enríquez**

Por apoyarme en todo momento sobre todo cuando tenía problemas en el laboratorio, siempre estuviste aconsejándome y echándome ánimos que todo se podía solucionar y que no importaba que las cosas no me salieran, siempre me decías: “todos los resultados son buenos”.

A pesar de las dificultades y diferencias hemos podido apoyarnos mutuamente para cumplir nuestras metas.

# Agradecimientos

Un agradecimiento muy especial al **Dr. Jorge R. Juárez Posadas** por la dirección de esta tesis, por sus consejos, su apoyo, sobre todo por tenerme mucha paciencia y confiar en mí.

A los doctores **Joel Luis Terán Vásquez, María Laura Orea Flores, David Aparición Solano** y **Dino Gneco Medina**, por sus consejos, tiempo, apoyo y amistad.

A los integrantes del al H. comisión revisora por su tiempo y dedicación en la revisión de esta tesis, así como sus importantes comentarios y correcciones que realizaron de esta tesis.

**Dra. Martha Virginia Sosa Rivadeneyra (FCQ-BUAP)**

**Dra. Blanca Martha Cabrera Vivas (FCQ-BUAP)**

**Dra. María Laura Orea Flores (CQ-ICUAP)**

**Dr. José Jaime Vásquez Bravo (CQ-UAM)**

A mis compañeros del laboratorio VIP en especial a M.C. Manuel Velazco Ximello por enseñarme a manipular y brindarme sus conocimientos cuando los necesite, a M.C Ulises Hernández Pajera por ayudarme a veces explicándome al igual que ser un buen vecino de mesa, también al M.C Saúl Rene Torres Reyes por enseñarme a su manera, pero sobre todo porque fueron mi compañía estos dos años y a pesar de todo me brindaron su amistad. También a M.C. Susana Morales Barba que me apoyaba y aconsejaba en todo momento y la Q.F.B. Ana Gabriela Machorro Juárez ambas por ser unas personas muy agradables conmigo y brindarme su sincera amistad.

A mis compañeros del otro laboratorio: Carlos, Anita, Hugo, Kike, Hisami, Arturo, Ricardo, Fernando, Rodrigo, Alfredo, Dulce, la Dra. Mercedes y la Dra. Cristina, por compartir esta experiencia conmigo frente a todas las adversidades que presentábamos durante la parte experimental.

A todos mis amigos que estuvieron escuchando mis penas y estuvieron apoyándome en todo momento muchas gracias.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la concesión de Beca Nacional (2016-2017), a la Vicerrectoría de Investigación y Estudios de posgrados (VIEP) por el apoyo otorgado.

# Abreviaturas

[ $\alpha$ ] <sub>D</sub>	Rotación específica
°C	Grados Celsius
AcOEt	Acetato de etilo
Boc	Di- <i>tert</i> -butildicarbonato
CCF	Cromatografía en capa fina
CDCl <sub>3</sub>	Cloroformo deuterado
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Diclorometano
d	Señal doble
dd	Señal doble de dobles
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
e.d	Exceso diastereomérico
e.e	Exceso enantiomérico
eq.	Equivalentes
Et <sub>3</sub> N	Trietilamina
g	Gramos
gp	Grupo protector
h	Horas
Hz	Hertz
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Carbonato de potasio
M	Molar
MeOH	Metanol
MHz	Mega hertz
min	Minutos
ml	Mililitros
mp	Materia prima
ppm	Partes por millón
q	Señal cuádruple
rdto.	Rendimiento
RMN <sup>13</sup> C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
RMN <sup>1</sup> H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
sa	Señal ancha
t	Señal triple
TBDMSCI	Cloruro de <i>tert</i> -butildimetilsilano
TBDPSCI	Cloruro de <i>tert</i> -butildifenilsilano
TMS	Tetrametilsilano



## Contenido

I. INTRODUCCION.....	5
II. ANTECEDENTES .....	9
II.1 Método Pictet-Spengler.....	11
II.2 Síntesis de TH $\beta$ C racémicas.....	12
II.3 Síntesis asimétrica de TH $\beta$ C a partir de sustratos quirales .....	14
II.4 Rearreglos con amidas .....	19
III. JUSTIFICACIÓN .....	21
IV. OBJETIVO GENERAL .....	22
V. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....	23
VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	24
VI.1. Obtención de las acetamidas derivadas de ( <i>R</i> )-(-)-2-fenilglicinol y ( <i>S</i> )-metilbencilamina .....	24
VI.2. Obtención de ( <i>R</i> )-2-(2-hidroxi-1-feniletíl)-1,2,4,9-tetrahidro-3 <i>H</i> -pirido[3,4- <i>b</i> ]indol-3-ona .....	29
VI.3. Obtención de ( <i>R</i> )-3-(2-((2-hidroxi-1-feniletíl)amino)-2-oxoetil)-1 <i>H</i> -indol-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo y ( <i>S</i> )-3-(2-oxo-2-((1-feniletíl)amino)etil)-1 <i>H</i> -indol-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo derivados del ( <i>R</i> )-(-)-2-fenilglicinol y ( <i>S</i> )-metilbencilamina. ....	33
VI.4. Obtención de ( <i>R</i> )-TH $\beta$ C derivadas de ( <i>R</i> )-3-(2-((2-hidroxi-1-feniletíl)amino)-2-oxoetil)-1 <i>H</i> -indol-1-carboxilato <i>tert</i> -butilo 46.....	39
VI.5. Obtención de la ciclación a partir del compuesto ( <i>R</i> )-3-(2-((2-(( <i>tert</i> -butoxicarbonil)oxi)-1-feniletíl)amino)-2-oxoetil)-1 <i>H</i> -indol-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo 47.....	41
VI.6. Obtención de 1-((2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-2,4-difeniloxazolinidin-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il) etan-1 ona .....	44
VI.7. Protección del grupo OH en el ( <i>R</i> )-(-)-2-fenilglicinol.....	49
VI.8. Obtención de <i>Tert</i> -butil 3-(2-bromoetil)-1 <i>H</i> -indol-1-carboxilato.....	54
VI.9. Obtención de aminas derivadas de la condensación de ( <i>R</i> )-(-)-2-fenilglicinol protegidos con bromoetilindol protegido.....	57
VII. CONCLUSIONES.....	62
VII. PARTE EXPERIMENTAL .....	64
VII.1 Síntesis de acetamidas derivadas del ( <i>R</i> )-(-)-2-fenilglicinol y del ( <i>S</i> )-metilbencilamina.....	65
VII.3 Síntesis de carboxilatos derivados de las acetamidas 40a y 40b.....	68
VII.4 Síntesis de compuestos protegidos con grupos sililados .....	70

<b>VII.5 Síntesis de 3-(2-bromoetil)-1<i>H</i>-indol-1-carboxilato de <i>tert</i>-butilo .....</b>	<b>72</b>
<b>VII.6 Síntesis de aminas derivadas del (<i>R</i>)-(-)-2-fenilglicinol.....</b>	<b>73</b>

# RESUMEN

El indol es uno de los heterociclos aromáticos presente en gran número de productos naturales y compuestos con propiedades farmacológicas. Aunque se han desarrollado diferentes métodos para sintetizar derivados indólicos y modificar su estructura, la búsqueda de nuevas metodologías para obtener nuevos compuestos es todavía un tema de interés en química orgánica.

Desde tiempos remotos hasta hoy en día, es común en la mayoría de las sociedades el uso de la medicina tradicional para el tratamiento de diferentes trastornos. Esto es lo que ha motivado el interés de encontrar los principios bioactivos de dichas plantas, así como el diseño de rutas sintéticas que permitan la construcción de dichos sistemas y la síntesis total de ellos. Es por ello, el uso de auxiliares quirales los cuales permiten acceder en pocas etapas de reacción a compuesto quirales en elevados rendimientos químicos y estereoquímicos.

Las TH $\beta$ C quirales y sus derivados, así como sus precursores son utilizados en síntesis orgánica estereoselectiva, por ejemplo, como estructura central de diversos fármacos o bloques de construcción para macrocompuestos.

En este trabajo de tesis fueron sintetizados eficientemente precursores de las TH $\beta$ C enantioméricamente puras a partir del (*R*)-(-)-2-fenilglicinol y (*S*)-metilbencilamina como auxiliares quirales en buenos rendimientos químicos.

# I. INTRODUCCION

Una definición precisa de lo que es un producto natural es siempre objeto de discusión. En términos amplios loes cualquier producto aislado de fuentes naturales vivas ya sean éstas bacterias, hongos, plantas o animales. Cualquier organismo viviente contiene en su estructura una gran cantidad de productos químicos, en su mayoría orgánicos.

La síntesis de productos naturales ha desempeñado un papel crucial e imprescindible en la evolución de la química orgánica y en particular en el desarrollo de nuevos fármacos.<sup>1</sup> Es por ello, el interés de los químicos sintéticos en desarrollar nuevas y novedosas metodologías que permitan construir moléculas biológicamente activas y sean obtenidas en pocas etapas de reacción, así como estereoselectivas. Ya que la estereoselectividad es importante en la farmacología clínica debido a la gran diversidad de fármacos quirales, ya que los diferentes estereoisómeros presentan diferencias marcadas en su actividad biológica, farmacológica, toxicológica, farmacocinética y metabólica entre otras. Por lo tanto, es sumamente importante analizar los compuestos y realizar la separación de cada uno de los isómeros con el fin de encontrar la molécula que sea biológicamente activa.<sup>2</sup> Un ejemplo de ello es la talidomida que se utilizaban en un principio como mezcla racémica pero que posteriormente se descubrió que existían dos isómeros: la (*R*)-talidomida **1** que trata la ansiedad, el insomnio y en especial las náuseas durante la gestación y la (*S*)-talidomida **2** que provoca malformaciones fetales.<sup>3</sup>

---

<sup>1</sup> a) Cragg, M., Gordon; Newman, J., David; *Biochimica et Biophysica Acta*, **2013**, 1830, 3670-3695

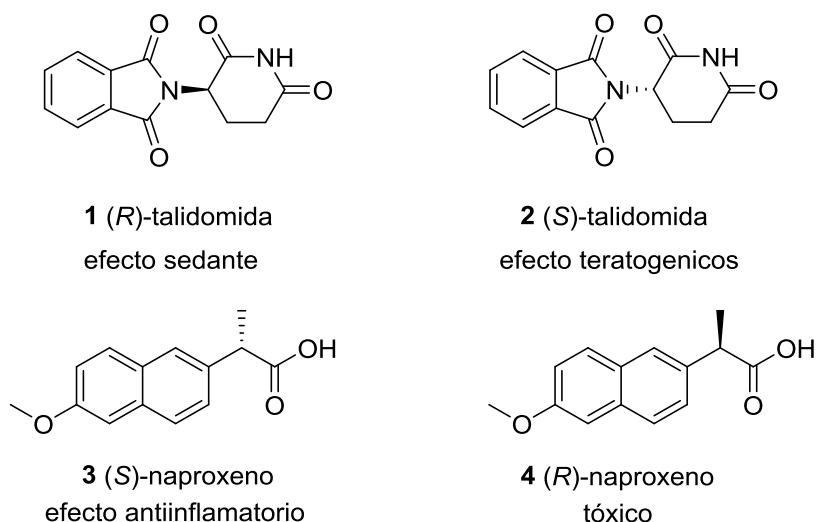
b) Mishra, B., Bhuwan; Tiwari, K., Vinod; *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**,46,4769-4807

<sup>2</sup> a) Nguyen, L.A.; He, Hua; Pham-Huy, Choung; *Inter. J. Biomed. Sci*; **2006**, 2, 85-100

b) Brocks, R., Dion; Jamali, Fakhreddin; *Pharmacotherapy*, **1995**, 15, 551-654

<sup>3</sup> a) Romaguera, Bosch, Catalina; *Estudio sobre la utilización de la talidomida desde los trágicos años sesenta hasta la actualidad*, 2012; Universidad de Barcelona

Por otra parte, el (*S*)-naproxeno **3** tiene propiedades antiinflamatorias mientras que su enantiómero (*R*)-naproxeno **4** produce daños al hígado.<sup>4</sup> (Figura 1).



**Figura 1.** Ejemplo de isómeros con diferente actividad biológica.

La utilización de auxiliares quirales que sean capaces de unirse fácilmente al sustrato además de ser estables en diferentes condiciones de reacción y poder ser eliminados al final de la síntesis,<sup>5</sup> es particularmente significativa en la síntesis asimétrica para la obtención de moléculas quirales enantioméricamente puras.

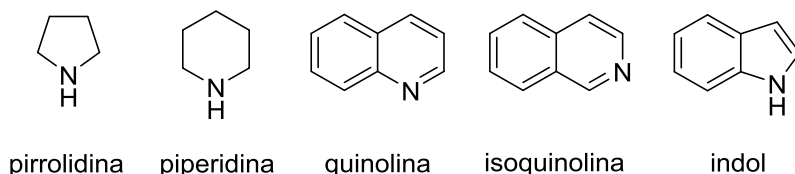
Hoy en día, la síntesis orgánica ha evolucionado debido a la capacidad de diseñar y construir todo tipo de moléculas complejas y con enfoques innovadores, empleando procesos más cortos.

Por lo tanto, la relación que existe entre la estructura molecular (pureza enantiomérica) y la actividad biológica que presentan las moléculas, debe ser el principal motivo para dirigir la stereoquímica de las reacciones. Su importancia en la síntesis asimétrica es debida a que los compuestos orgánicos obtenidos mediante estas reacciones posteriormente son utilizados como fármacos, pesticidas y aditivos alimenticios. Los alcaloides son sistemas de heterociclos diferentes que presentan el átomo de

<sup>4</sup> a) Khan, J., Stuart; Wang, Lili; Hashim, H., Nor; Mcdonald, A., James; *Chitality*, **2014**, 26, 739-746

<sup>5</sup> a) Mishra, B., Bhuwan; Timari, K., Vinod; *Eur. J. Med. Chemistry*, **2011**, 46, 4769-4808+

nitrógeno en su estructura y por ello se clasifican de acuerdo a la naturaleza de la estructura que contiene el átomo de nitrógeno; pirrolidina, piperidina, quinolina, isoquinolina e indol entre otros. (Figura 2).



**Figura 2.** Heterociclos nitrogenados presentes en alcaloides.

Una subdivisión de la clasificación de alcaloides es en grupos basados en donde los precursores son aminoácidos siendo los principales la ornitina, la lisina, el ácido nicotínico, la tirosina, el triptófano, el ácido antranílico y la histidina. Sin embargo, hay un grupo grande de alcaloides que adquieren sus átomos de nitrógeno a través de reacciones de transaminación, incorporando sólo el nitrógeno de un aminoácido, es por ello que se empleó el término "pseudocalcoide" que se utiliza a veces para distinguir a este grupo.

Los alcaloides del tipo indólico por lo general son derivados del triptófano. El cual actúa como precursor de una amplia gama de alcaloides de indol, pero también hay pruebas claras de que las reacciones de reordenamiento mayores pueden convertir el sistema de anillo de indol en un anillo de quinolina, aumentando así la capacidad de este aminoácido para actuar como un precursor de alcaloides.<sup>6</sup>

Un ejemplo que se puede mencionar de alcaloides que contienen el esqueleto indólico son los alcaloides del tipo  $\beta$ -carbolinas. Estos compuestos son de gran interés debido a su diversidad biológica, se ha mostrado que estos compuestos se intercalan en ADN, para inhibir la CDK, topisomerasa, y monoamina oxidasa, e interactuar con receptores de benzodiazepina y receptores de 5-hidroxiserotonina.

<sup>6</sup> Dewich, M., Paul (2002); *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*, pp: 291-292

Además, estos productos químicos también demostraron un amplio espectro de propiedades farmacológicas, incluyendo sedantes, ansiolíticos, hipnóticos, anticonvulsivos, antitumorales, antivirales, antiparasitarios y antimicrobianos.

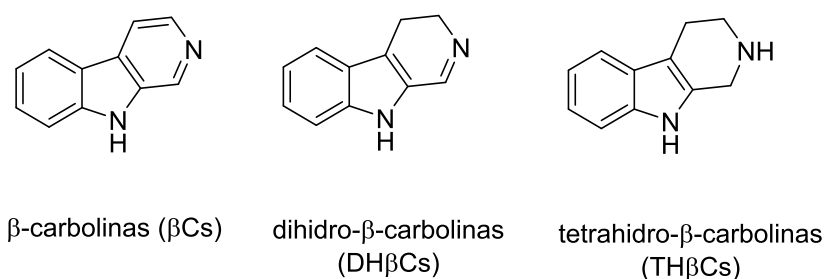
Por todo lo antes mencionado, actualmente es un reto muy importante para los químicos orgánicos<sup>7</sup> la búsqueda de nuevos métodos que permitan la síntesis de compuestos enantiopuros, así como la síntesis de sus diferentes precursores para la obtención de gran variedad de compuestos.

---

<sup>7</sup> Naresh, A; Rao, M., V.; Kotapalli, S., S.; Ummanni, R.; Rao, B., V.; *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *80*, 295.

## II. ANTECEDENTES

Los alcaloides del tipo  $\beta$ -carbolina son un gran grupo de alcaloides naturales y sintéticos que poseen una estructura tricíclica con un anillo pirido[3,4-b]indol. Estas moléculas se pueden clasificar según la saturación que posea el N que contiene en el anillo de seis miembros. Los insaturados se conocen como  $\beta$ -carbolinas ( $\beta$ Cs), los parcialmente saturados como dihidro- $\beta$ -carbolinas (DH $\beta$ Cs) y los saturados como tetrahidro- $\beta$ -carbolinas (TH $\beta$ Cs). (Figura 3).

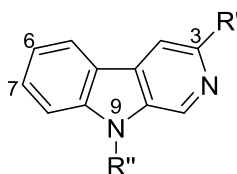


**Figura 3.** Clasificación de las  $\beta$ -carbolinas

Las  $\beta$ -carbolinas presentan sitios con los cuales pueden unirse a receptores y esto las lleva a presentar diferentes actividades biológicas, por ejemplo:

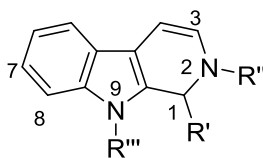
- a) Las relaciones de estructura-afinidad de  $\beta$ -carbolinas que se unen a BzR son: La introducción de un grupo hidroxilo en la posición 6 es aceptable para ser activo, pero si la sustitución se realiza en la posición 7 entonces la afinidad al receptor es abolida. También la posición C-3 es un sitio vinculante para BzR ya que si se sustituye por un grupo éster aumenta su afinidad mientras que, si se une a un grupo amino, alcoxi o ácido carboxílico lo afecta y por último si la sustitución es en la posición 9 disminuye la afinidad a las BzR. (Figura 4).





**Figura 4.**

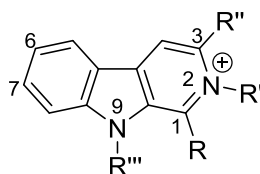
- b) Las relaciones estructura-actividad de  $\beta$ -carbolicinas que se unen a sitios de imidazolina son: La sustitución en C-1 con un grupo metilo es aceptable para el caso de 3,4-dihidro mientras que para 1,2,3,4-tetrahidro no. Reemplazando el átomo de H por un metilo no hay cambios por lo que se prefiere un centro catiónico. Si se introduce en la posición 3 un grupo carboxilato pierde la afinidad por este sitio, la afinidad también está asociada al sistema de anillo no sustituido, pero si se sustituye en la posición 7 con un grupo metoxi o en la posición 8 con un Br entonces si favorece la recepción. Y por último si la posición 9 es sustituida con un grupo metil entonces favorece a la unión con el sitio activo. (Figura 5).



**Figura 5.**

- c) Las relaciones estructura-actividad de  $\beta$ -carbolicinas con células tumorales: Si hay sustitución en el C-1, N-2 y C-3 entonces beneficia a la actividad antitumoral, pero en el caso de la sustitución en N-2 es más favorable si hay un grupo bencilo. Y en el caso de C-3 si se sustituye con un grupo amino, alcoxycarbonilamino e hidroximetilo se vuelve menos activo, si en la posición C-6 y C-7 se sustituye por un bromo y un grupo alcoxi respectivamente aumenta la actividad citotóxica de de  $\beta$ -carbolicina y derivados por último la sustitución en N-9 por un grupo alquilo aumenta la actividad antitumoral.<sup>8</sup> (Figura 6).

<sup>8</sup> Cao, Rihui; Peng, Enlie; Wang, Zihau; Xu, Anlong; *Current Med. Chem.* **2007**, *14*, 479-500.



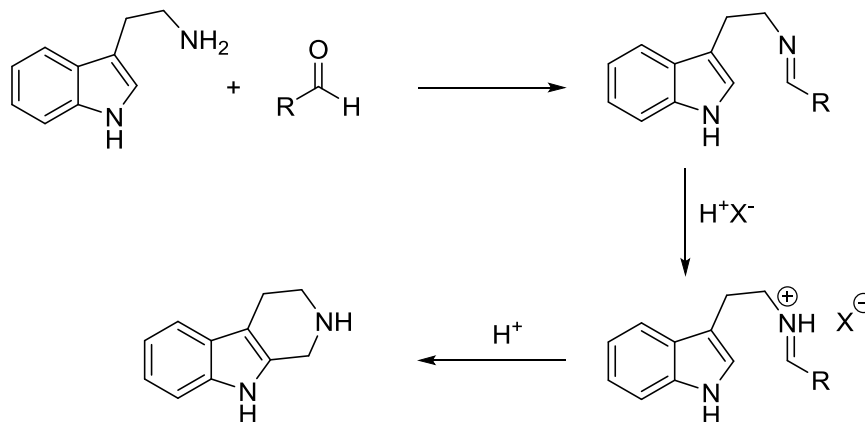
**Figura 6.**

Los métodos más desarrollados para la síntesis de las  $\beta$ -Carbolinas quirales son el método de Pictet-Spengler (PS)<sup>9</sup> y el de Bischler-Napieralski (BN).<sup>10</sup>

A continuación, se presentan los antecedentes para el método PS el cual va a ser empleado en esta tesis.

## II.1 Método Pictet-Spengler

La reacción de condensación Pictet-Spengler fue originalmente reportada en 1911. La cual hace reaccionar indoletilaminas o triptófano con aldehídos siendo catalizada en medio ácido generando un ion iminio como intermediario para posteriormente el grupo arilo realiza un ataque nucleofílico al carbono imínico obteniendo así el compuesto ciclado.<sup>11</sup> (Esquema 1)



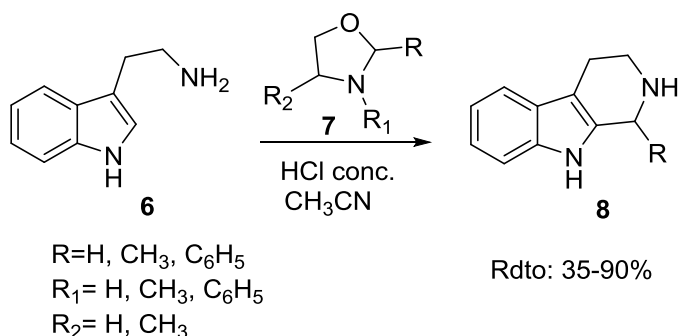
**Esquema 1** Mecanismo de reacción Pictet-Spengler

<sup>9</sup> a) Pictet, A.; Spengler, T.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1911**, 44, 2030

<sup>10</sup> a) Bischler, A.; Napieralski, B.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1893**, 26, 1903

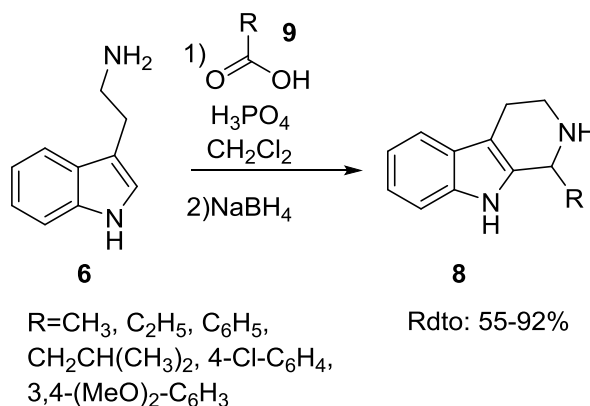
## II.2 Síntesis de TH $\beta$ C racémicas

Algunos métodos desarrollados para la síntesis de las TH $\beta$ C racémicas son: Harjit y Rakesh<sup>11</sup> en 1985 obtuvieron las TH $\beta$ C racémicas al hacer reaccionar la triptamina **6** con diferentes oxazolidinas **7** en acetonitrilo en presencia de HCl concentrado obteniendo rendimientos que van del 35-90%. (Esquema 2)



Esquema 2

Iliyan<sup>12</sup> y colaboradores en 2005 hicieron reaccionar la triptamina en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con diferentes ácidos carboxílicos en presencia de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> para posteriormente reducir con NaBH<sub>4</sub> obteniendo rendimientos que van del 55-92%. (Esquema 3).

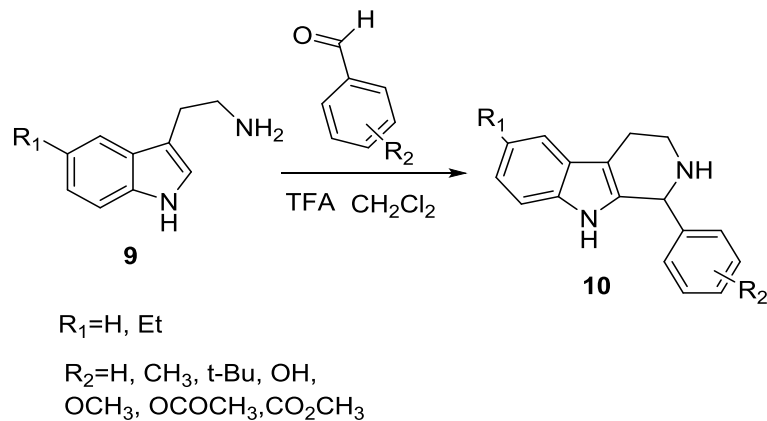


Esquema 3

<sup>11</sup> Harjit, Singh; Rakesh, Sarin, *Heterocycles.*, **1985**, 23,107-110

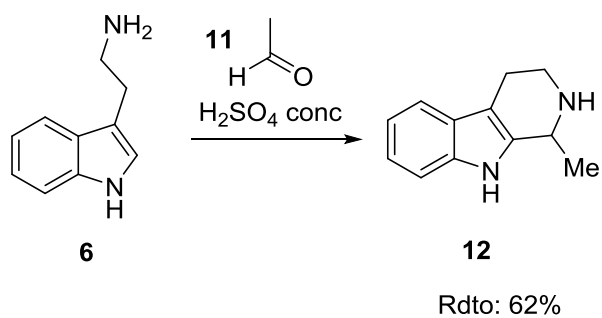
<sup>12</sup> Iliyan, Ivanov; Stoyanka, Nikolova; Stela Statkova-Abegne, *Heterocycles.*, **2005**, 65, 2483-24

En el 2008, Hadjaz Fariza <sup>13</sup> y colaboradores realizaron la ciclación Pictet-Spengler con la triptamina, utilizando al ácido trifluoroacético como catalizador obteniendo el compuesto **10** con rendimientos que van del 68-88%. (Esquema 4)



**Esquema 4**

Un caso más reciente es de Hongjan <sup>14</sup> y colaboradores en 2014 hizo reaccionar a la triptamina en una solución concentrada de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> con acetaldehído obteniendo el compuesto **12** en un rendimiento del 62%. (Esquema 5)



**Esquema 5**

<sup>13</sup> Hadjaz, Fariza; Yous, Saï; Lebegue, Nicolas; Berthelot, Pascal; Carato, Pascal; *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10004-10008

<sup>14</sup> Hongjan, Son; Yongxian, Liu; Yuxiu Liu, *J. Agric. Food Chem.*, **2014**, *62*, 1010-1018

## II.3 Síntesis asimétrica de TH $\beta$ C a partir de sustratos quirales

La utilización de los auxiliares quirales los cuales se asocian a sustratos ambos deben de contener grupos activos entre sí de tal manera que al unirse puedan influir en el curso estereoquímico de cada reacción<sup>15</sup>. (Figura 7)

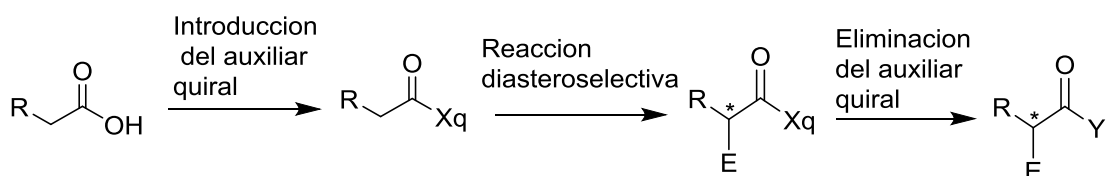


Figura 7

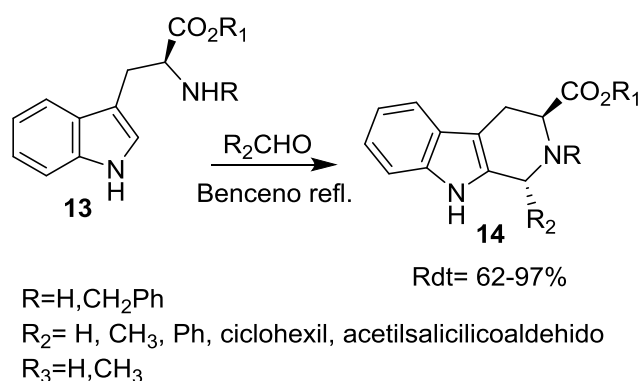
Estos deben tener una disponibilidad inmediata, costo accesible y un método apropiado para su eliminación sin afectar la integridad óptica del nuevo centro estereogénico.

Es por ello que durante las últimas dos décadas el incremento de la síntesis asimétrica por catalizadores o auxiliares quirales han producido un progreso importante en el descubrimiento de nuevas moléculas enantioselectivas.<sup>16</sup> Tal es el caso de los siguientes antecedentes:

<sup>15</sup> Christmann, M.; Biase, S.; *Asymetri Synthesis: The essentials Wiley*; VCH & Co. 2nda edición, **2008**

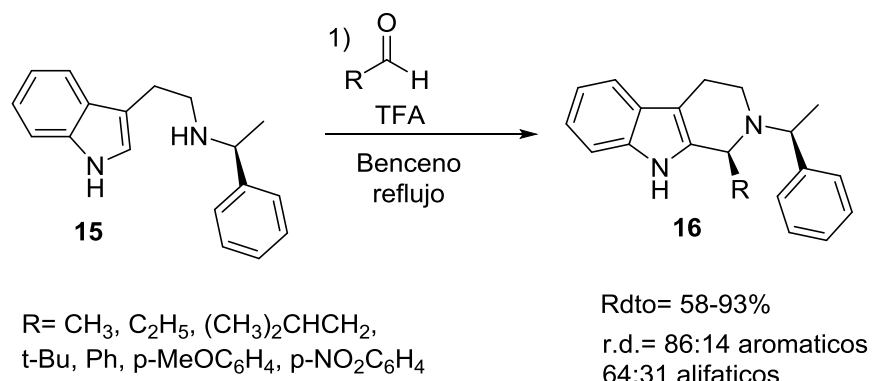
<sup>16</sup> Dalpozzo, Renato; *Molecules*; **2016**, *21*, 699-717

El primer caso de auxiliar natural para preparar las  $\beta$ -carbolinas es el triptófano y sus derivados. En 1979, Cook<sup>17</sup> y sus colaboradores estudiaron la reacción del triptófano con diversos aldehídos obteniendo los compuestos 14 con la configuración R con buenos rendimientos que van de 62-97%. (Esquema 6)



**Esquema 6**

Soe<sup>18</sup> y colaboradores en 1996 obtuvieron la TH $\beta$ C quiral 16 utilizando la  $\alpha$ -metilbencilamina como auxiliar quiral a reflujo con benceno y TFA como catalizador teniendo rendimientos que van del 53-93% y un r.d. 86:14 para aldehídos aromáticos y 64:31 para alifáticos. (Esquema 7)

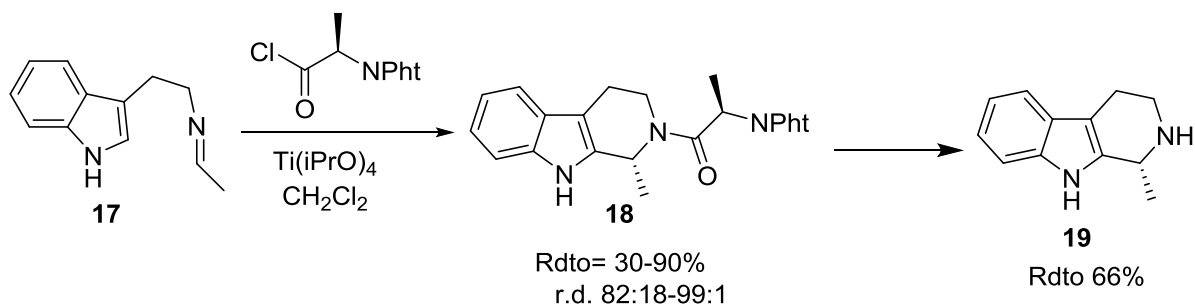


**Esquema 7**

<sup>17</sup> D., Soerens; J., Sandrin; F. Ungemach; P. Mokry; G. S. Wu; E. Yamanaks; L. Hutchins; M. Di Pierro; J. M. Cook; *J. Org. Chem.*; **1979**, *44*, 535-545

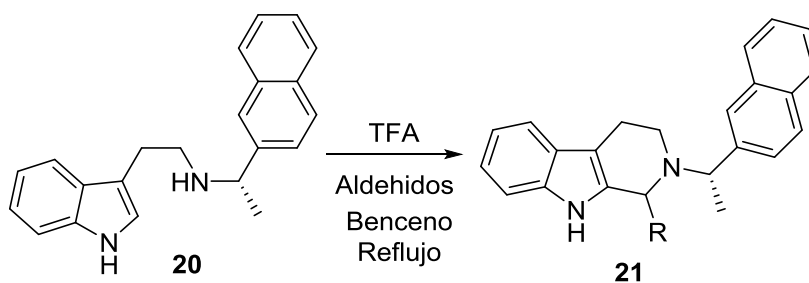
<sup>18</sup> Soe, Than; Kawate, Tomohiko; Fukui, Naoko; Hino, Tohiro; Nakagawa, Masako; *Heterocycles*, **1996**, *42*, 347-358

En ese mismo año Schmidt<sup>19</sup> y colaboradores utilizaron *N,N*-ftaloilo como auxiliar quiral haciéndolo reaccionar con la imina de la triptamina tratada con alcóxidos de titanio en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> obteniendo rendimientos que van del 30-99% y rd 82:18 a 99:1 a favor de la configuración (*R*). (Esquema 8)



**Esquema 8**

En 1999 Kawate Tomochiko<sup>20</sup> utilizó como grupo auxiliar al  $\alpha$ -etil naftaleno como auxiliar quiral en presencia de ácido trifluoroacético como catalizador y diferentes aldehídos con buenos rendimientos químicos y buena diastereoselectividad 93:7. (Esquema 9)

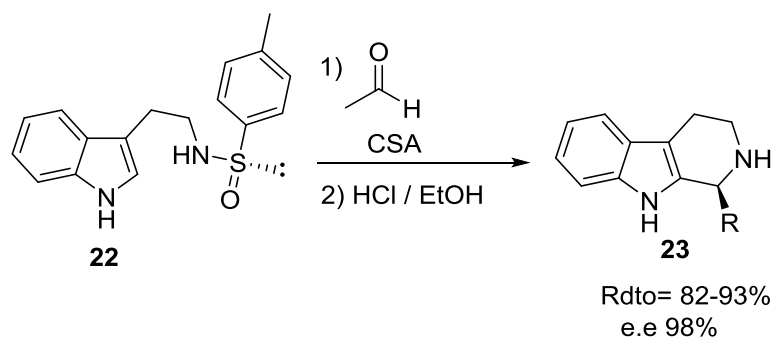


**Esquema 9**

<sup>19</sup> Schmidt, Gunther; Waldmann, Herbert; Henke, Henming; Burkard, Michael; *Chem. Eur. J.*, **1996**, *2*, 1566-1571

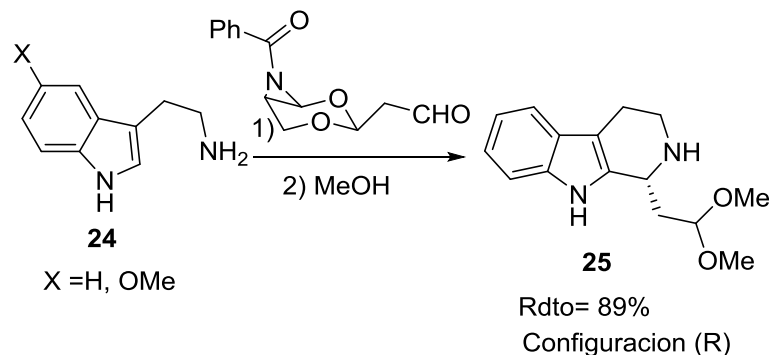
<sup>20</sup> Masako Nakagawa; Tomohiko Kawate; Massamivhi, Yamanaka; *Heterocycles*, **1999**, *50*, 1033-1039

En el 2000 Gremmen<sup>21</sup> y colaboradores utilizaron sulfoxidos quirales como auxiliar quiral en triptamina con CSA como catalizador en una mezcla CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ CH<sub>3</sub>Cl a -78° obteniendo rendimientos que van 82-93% y un e.e. >98%. Sin embargo, este auxiliar quiral no influye en la estereoquímica ya que al utilizar sulfóxidos racémicos se observaron resultados similares. (Esquema 10)



**Esquema 10**

Bi<sup>22</sup> y colaboradores en el 2002 hicieron reaccionar triptamina y 5-metoxitriptamina con malonaldehido manocicloacetal para posteriormente remover el auxiliar quiral con rendimientos del 89%. (Esquema 11)



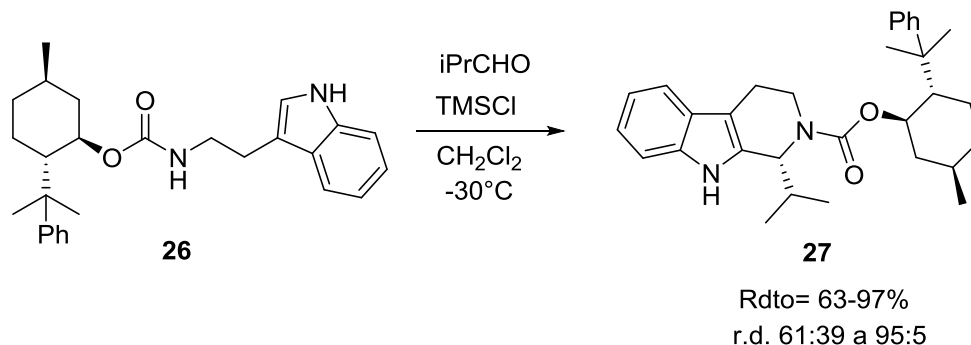
**Esquema 11**

<sup>21</sup> Gremmen, Christiaan; Willemse, Bianca; Wanner, J. Martin; Koomen, Gerrit-Jan, *Org. Lett.*, **2000**, 2, 1955-1958

<sup>22</sup> Bi, L.; Zhao, M.; Wang, C.; Peng, S.; Winterfeldt, T.; *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 22-26

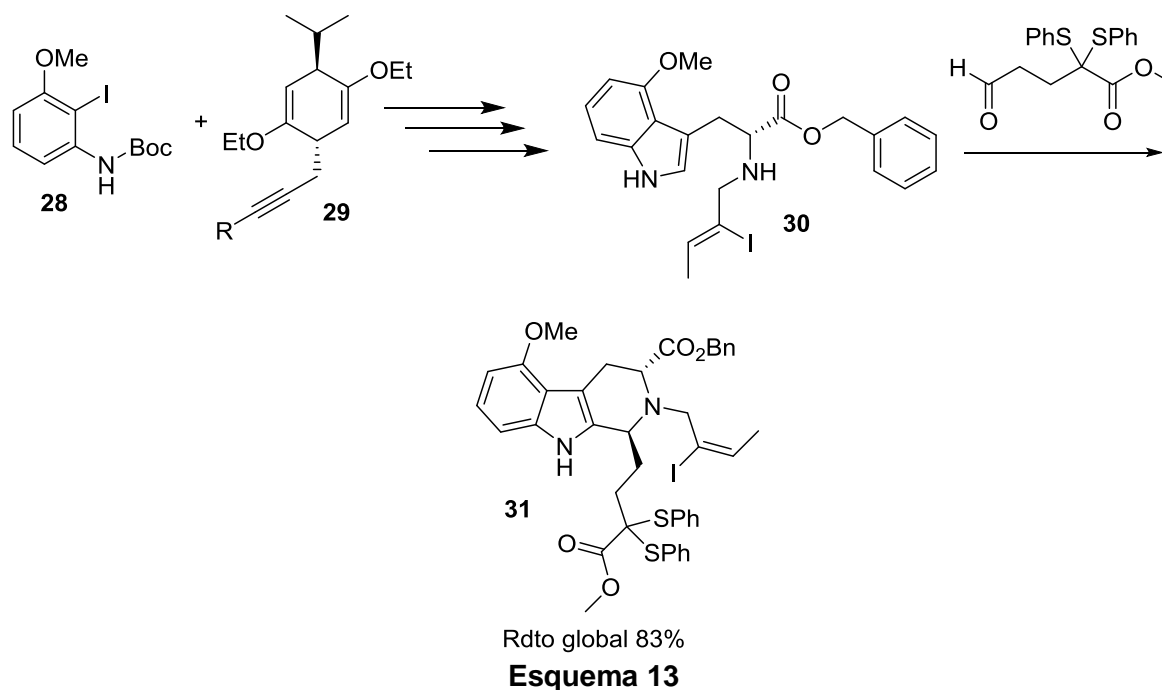


Tsuji<sup>23</sup> y colaboradores en el 2003 utilizaron un carbamato quiral con diferentes aldehidos obteniendo rendimientos que van del 63-97% con una relación diastereomerica de 61:39 a 95:5 prefiriendo la configuración (*R*). (Esquema 12)



**Esquema 12**

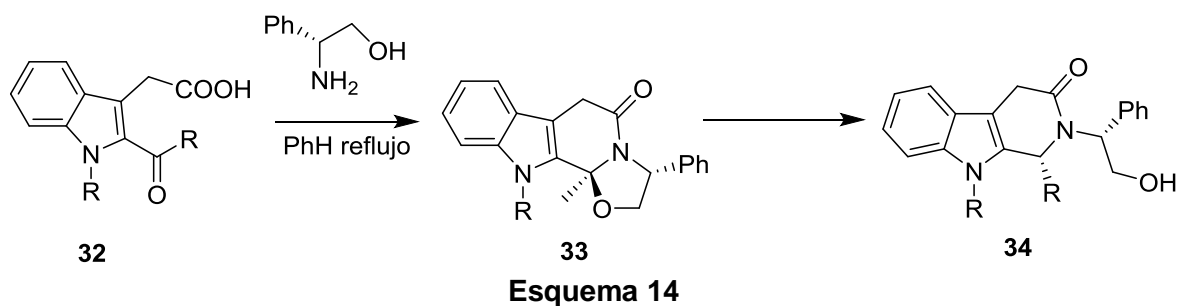
Una diferencia en el uso del auxiliar quiral es lo que presenta Cook<sup>24</sup> y colaboradores que en el 2007 realizaron la síntesis total de 9-metoxigeissoschizol y 9-metoxi-N<sub>6</sub>-metilgeissoschizol análogos de la mitraginina a partir de 2-yodo-3-metoxianilina protegida obteniendo rendimientos buenos. (Esquema 13)



<sup>23</sup> Tsuji, Riichiro; Nakagawa, Masako; Nishida, Atsushi; *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 177-180

<sup>24</sup> Ma, Jun; Yin, Wenyan; Zhou, Hao; Cook, James M.; *Org. Letters*, **2007**, *9*, 3491-3494

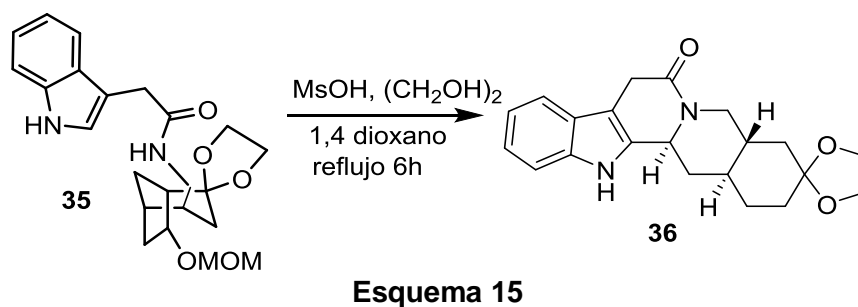
Finalmente, en 2012 Amat<sup>25</sup> y colaboradores presentan la síntesis de las  $\beta$ -carbolinas haciendo reaccionar las 2-acil-3-acido indoleacético con (*R*)-fenilglicinol. Teniendo rendimientos que van de 60-88%. (Esquema 14)



## II.4 Rearreglos con amidas

Por otro lado, también hay casos de ciclación de amidas por medio de re arreglos, los cuales se presentan a continuación:

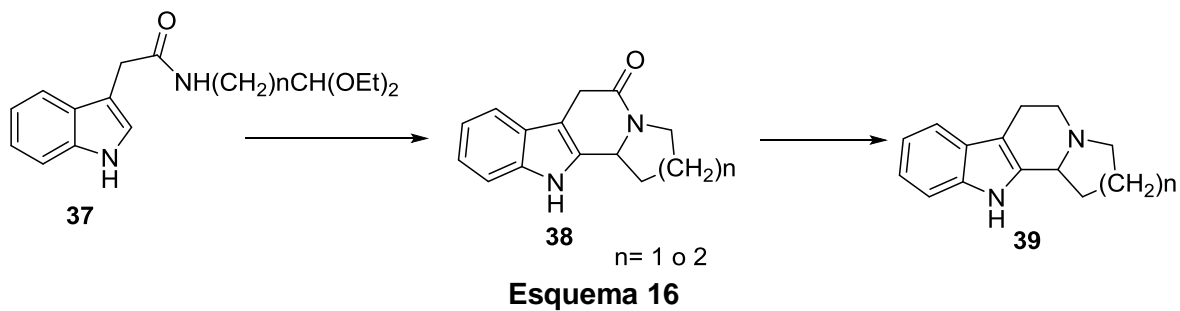
En el 2006, Ayako Tosaka<sup>26</sup> y colaboradores realizaron una reacción tándem Pictet-Spengler para obtener (-)-dihidrocorinanteol en un rendimiento del 52%. (Esquema 15)



<sup>25</sup> Amat, Mercedes; Subrizi, Fabiana; Elias, Viviane; Llor, Nuria; Molins, Elies; Bosch, Joan; *J. Org. Chem.*, **2012**, 2012, 1835-1842

<sup>26</sup> Ayako, Tosaka; Shinichiro, Ito; Norio, Miyazawa; Masatoshi, Shibuya; Yoshiharu, Iwabuchi *Heterocycles*, **2006**, 70, 153-159

En 2007 King<sup>27</sup> obtuvo un re arreglo a partir de una amida para la obtención de la THBC. (Esquema 16)



<sup>27</sup> King, D., Frank; *J. Heterocyclic Chem.*; 85, **2007**, 1033-1036

### III. JUSTIFICACIÓN

El anillo indólico ha demostrado una amplia aplicación de actividad biológica como anticancerígeno, antimicrobiano, anti fúngico, antiviral entre otros. Una gran cantidad de alcaloides han sido empleados en la medicina, y muchos de ellos aún son prominentes fármacos hoy en día. Por lo cual es el estudio de un grupo importante derivado del indol el cual ha empezado a tener una amplia importancia debido a las propiedades que presentan tal es el caso de las TH $\beta$ C las cuales se encuentran en numerosos compuestos farmacológicamente importantes.

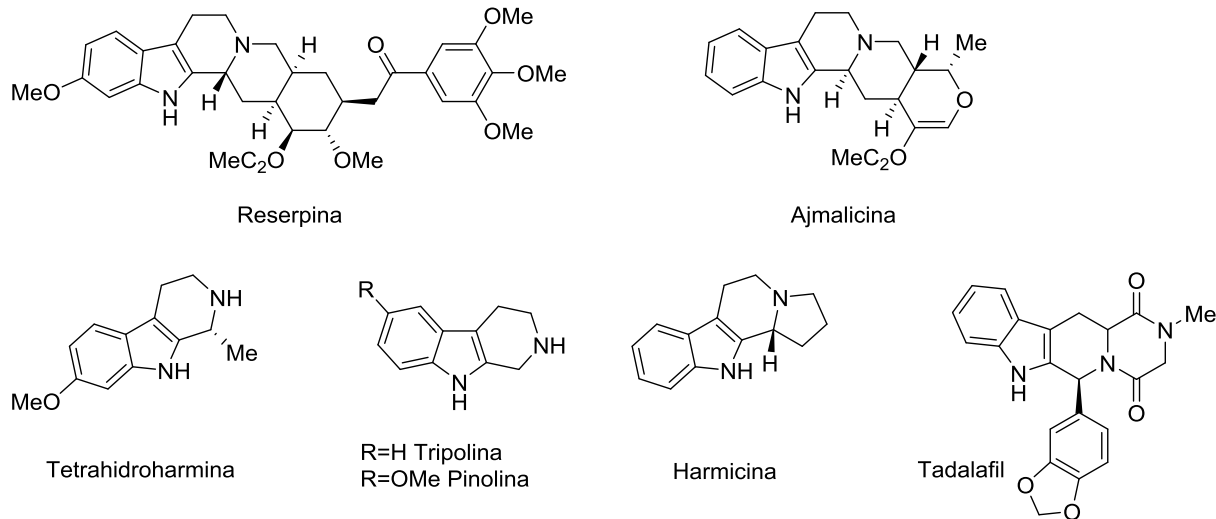
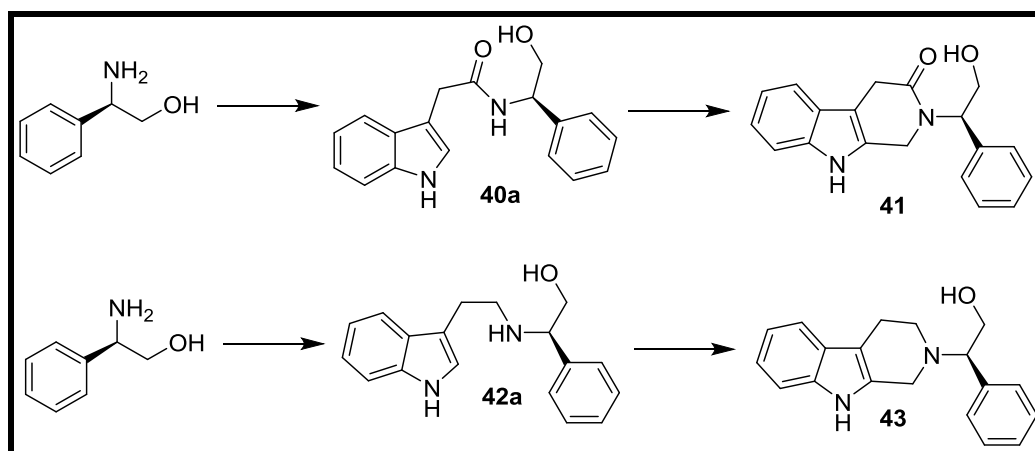


Figura 10

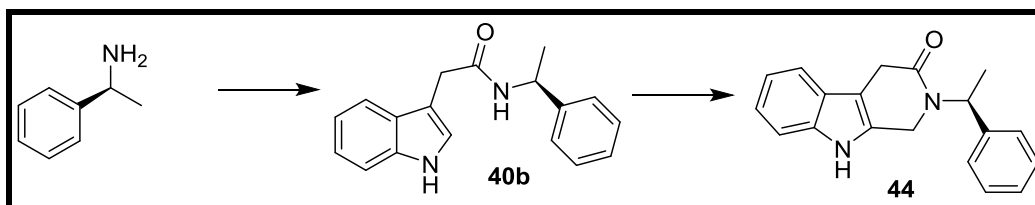
Por lo que el uso de un auxiliar quiral nos ayuda a preferir una estereoquímica a otra la cual nos ayudara a obtener los compuestos que son farmacológicamente importantes. Debido a esto en este trabajo nos enfocaremos en la síntesis de precursores de TH $\beta$ Cs, que posteriormente serán utilizadas para la obtención de compuestos quirales enantiomericamente puros no reportados en la literatura.

## IV. OBJETIVO GENERAL

Establecer una metodología para la síntesis de alcaloides del tipo indólico que presenten actividad biológica utilizando como auxiliares quirales al (*R*)-(-)-2-Fenilglicinol (Esquema 17) y a la (*S*)-metilbencilamina (Esquema 18) con buenos rendimientos químicos y comparar las metodologías para determinar cuál es la mejor opción para futuras reacciones.



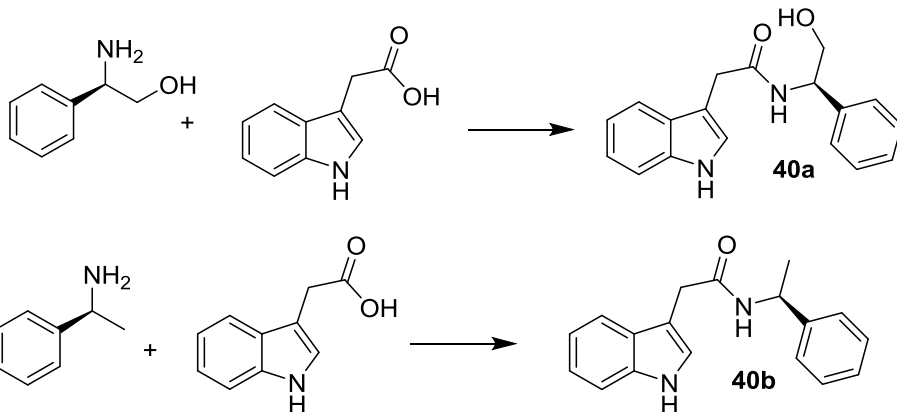
Esquema 17



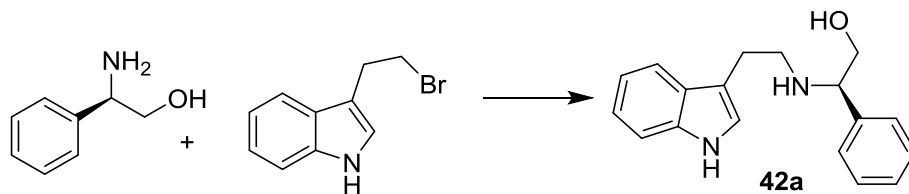
Esquema 18

## V. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

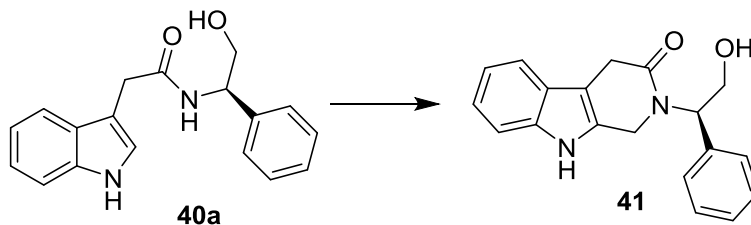
1. Establecer la metodología para la síntesis de (*R*)-(*N*)-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-(1*H*-indol-3-il)acetamida y (*S*)-2-(1*H*-indol-3-il)-*N*-(1-feniletil)acetamida en buenos rendimientos químicos a partir de los inductores quirales (*R*)-(-)-2-fenilglicinol y (*S*)-metilbencilamina.



2. Establecer la metodología para la síntesis de (*R*)-2-((2-(1*H*-1-indol-3-il)etil)amino)-2-feniletan-1-ol en buenos rendimientos químicos.



3. Buscar las condiciones de reacción para llevar a cabo la obtención de las TH $\beta$ C utilizando diferentes ácidos.

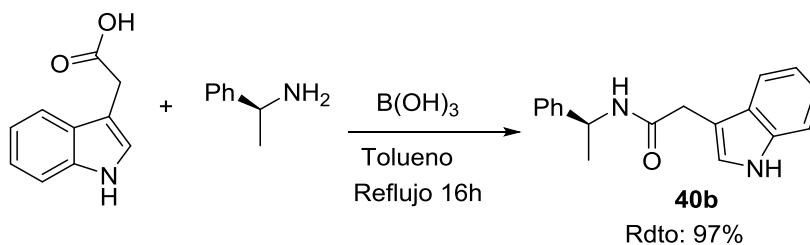
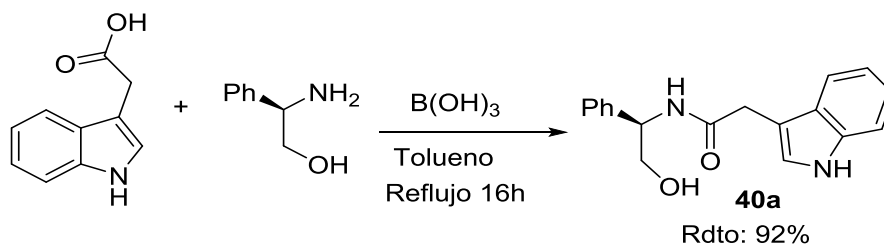


4. Caracterizar cada uno los productos obtenidos por espectroscopia de RMN, IR y polarimetría al igual que espectrometría de masas.

# VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

## VI.1. Obtención de las acetamidas derivadas de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol y (*S*)-metilbencilamina

En base a los objetivos planteados, la primera etapa de reacción consistió en la obtención de la amida (*R*)-(*N*)-(2-hidroxi-1-feniletíl)-2-(1*H*-indol-3-il)acetamida **40a** derivado de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol (Esquema 19) y la (*S*)-2-(1*H*-indol-3-il)-*N*-(1-fenil etil) acetamida **40b** derivada del (*S*)- metil bencil amina (Esquema 20). Para lo cual se siguen las condiciones de reacción descritas por Tang<sup>28</sup> para la formación de amidas, accediendo a las acetamida deseadas en un rendimiento del 92% y 97% respectivamente.



<sup>28</sup> Tang; P.; W.; *Org. Synth*; **2005**, *81*, 262

La amida **40** se obtuvo en forma de cristales blancos traslucidos (Figura 11)

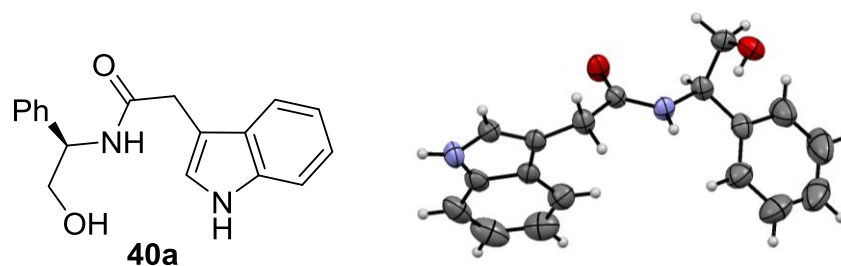
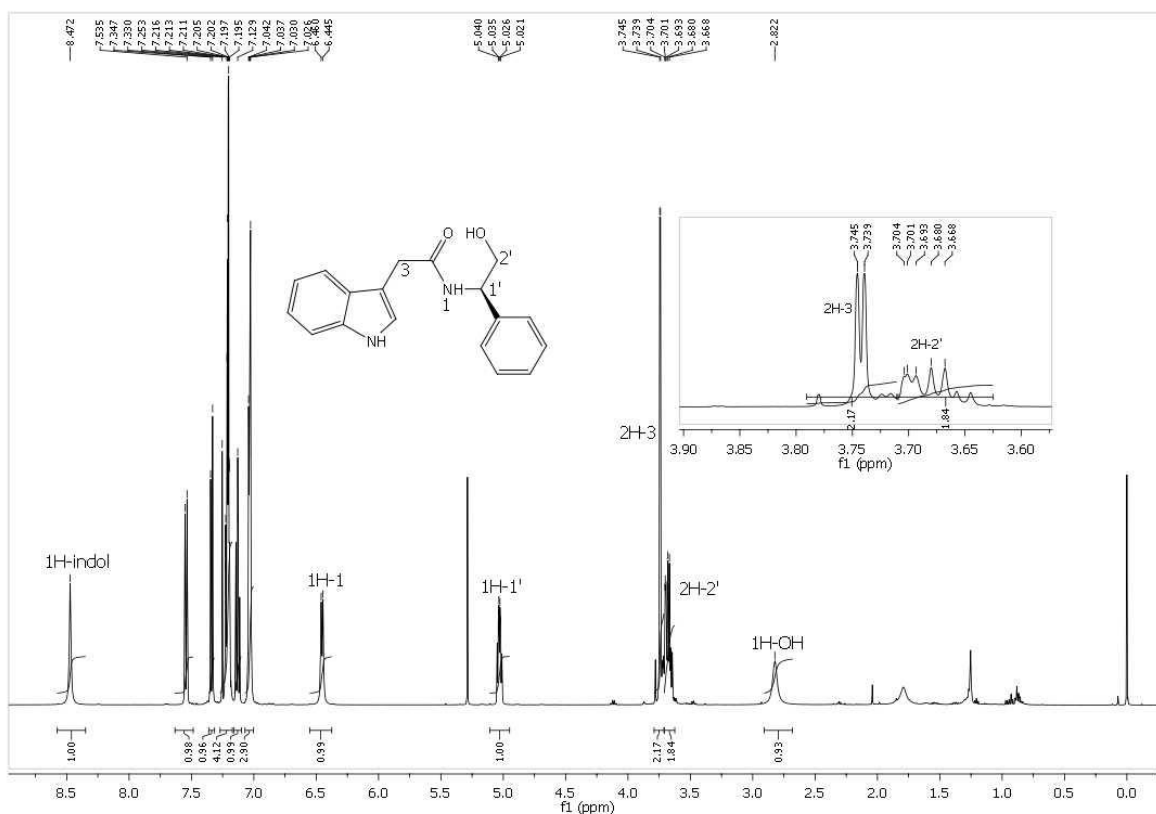


Figura 11. ORTEP del compuesto **40**.

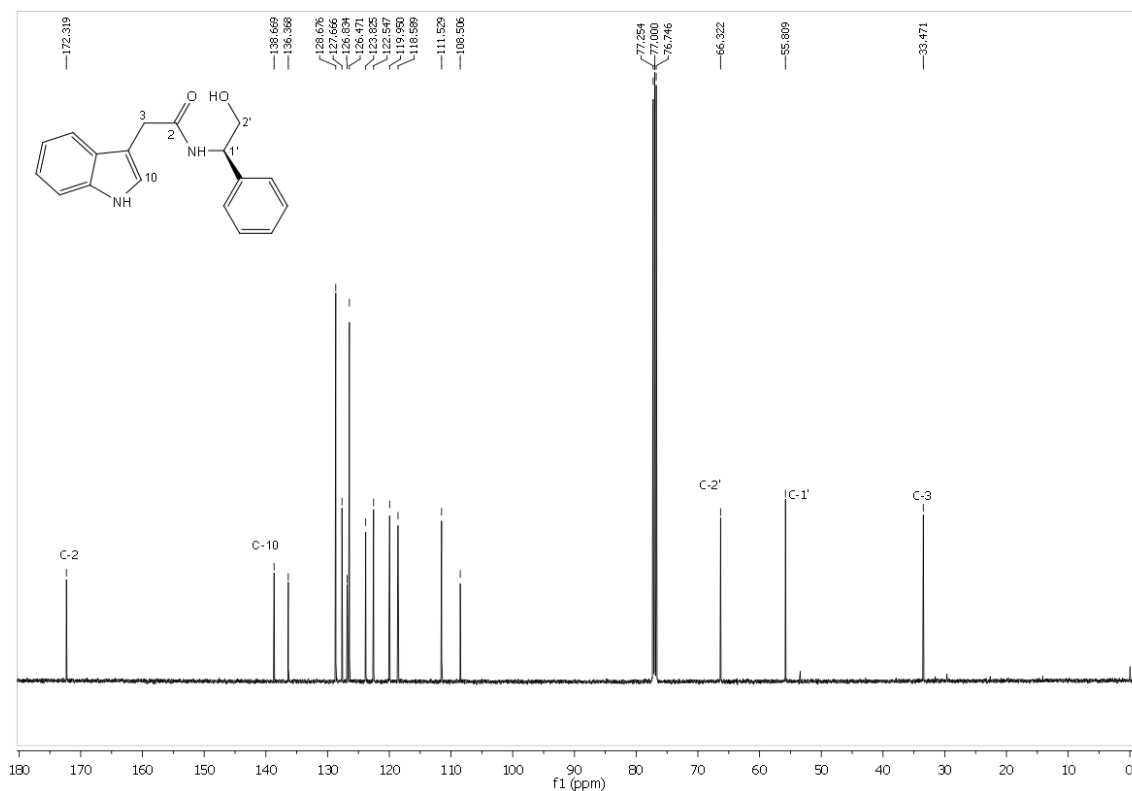
A continuación, se describen las características espectroscópicas más importantes de la amida **40a**.

En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H del compuesto **40a**, se observa una señal múltiple en 5.035 ppm con J=6.6, 4.1 Hz que integra para 1 hidrogeno asignada para H-1', en 3.68 ppm se encuentra una señal múltiple que integra para 2 hidrógenos asignadas para H-2', en 3.74 ppm una señal doble asignada a H-3. El resto de las señales concuerdan con la estructura propuesta. (Espectro 1).





En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C del compuesto **40a**, se observa una señal en 172.3 ppm asignada para el C-2, en 33.4 ppm una señal asignada para C-3, en 55.8 ppm una señal asignada para C-1' y en 66.3 ppm una señal asignada para C-2'. El resto de las señales confirman la estructura propuesta. (Espectro 2).

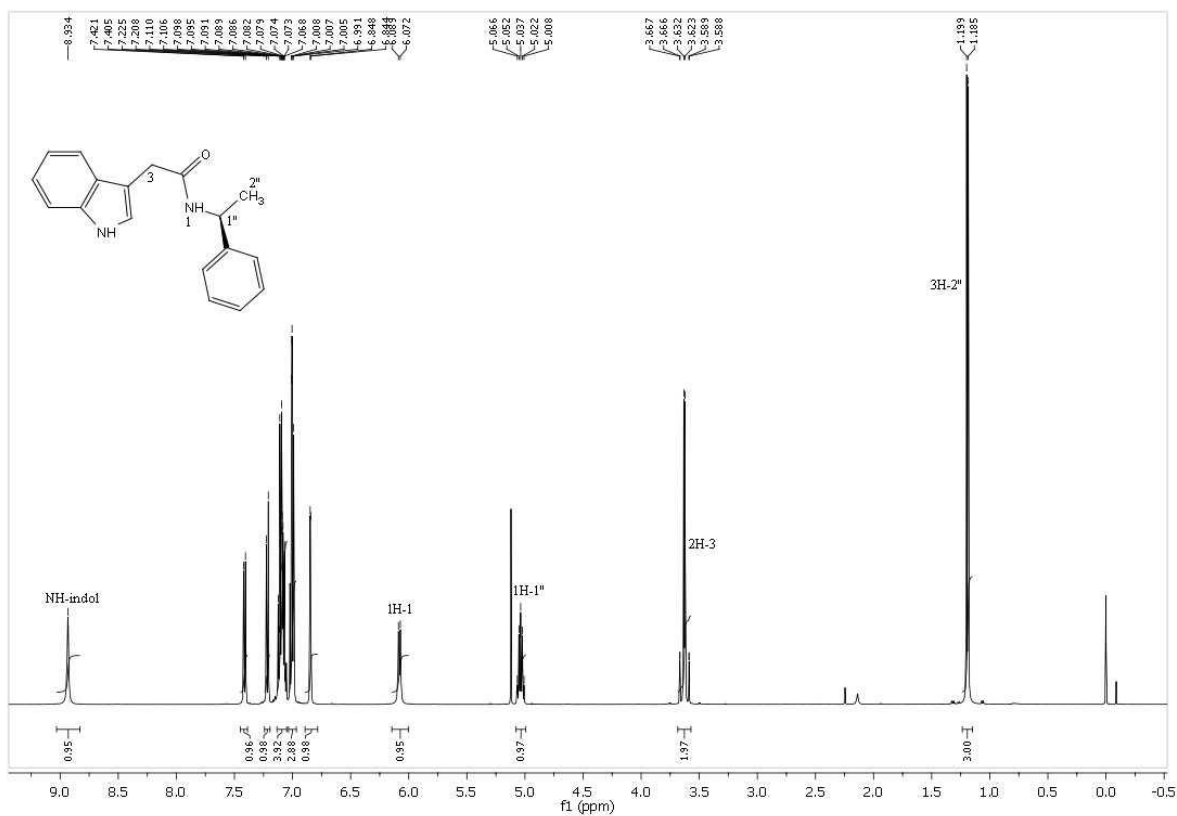


**Espectro 2.** RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **40a**.

El compuesto **40b** se obtuvo en cristales amarillo opaco y fue caracterizado únicamente por RMN-<sup>1</sup>H y RMN-<sup>13</sup>C debido a que los cristales eran demasiados pequeños y frágiles por lo que imposibilitaron la lectura en el equipo de rayos X. Aunque cabe mencionar que el análisis de difracción de rayos X del compuesto **40b** fue reportado por nuestro grupo de investigación.<sup>29</sup>

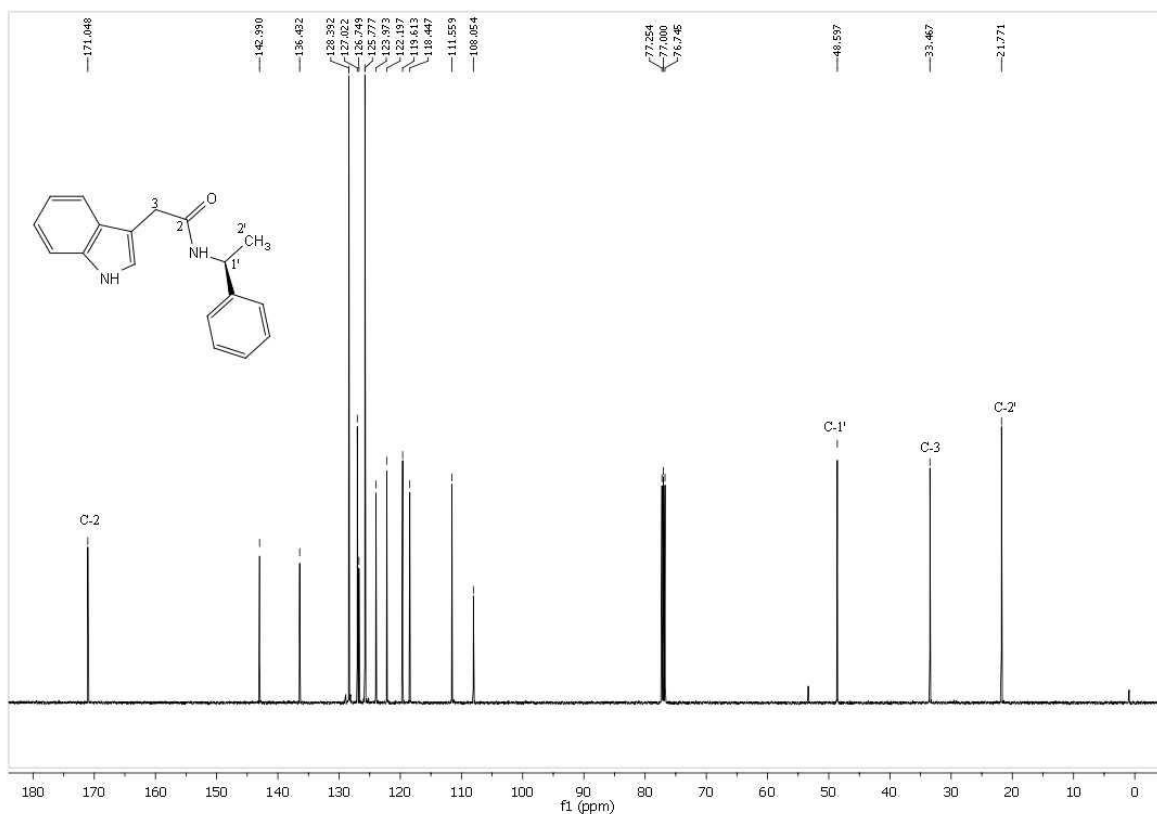
<sup>29</sup> Ramírez, Johana; Romero, Oscar; Juarez, Jorge R.; Terán, Joel L.; Mendoza, Angel; *Acta Crystallographica*, **2012**, *68*, 2252

A continuación, se describen las características espectroscópicas más importantes de la acetamida **40b**. En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H del compuesto, se observa una señal múltiple en 5.037 ppm con J= 7Hz asignada a H-1', en 1.19 ppm una señal doble con J=7 asignada a H-2'', en 3.623 ppm una señal dd asignada a H-3, en 6.08 una señal doble asignada a H-1, en 8.93 una señal asignada al NH-indol. El resto de las señales confirman la estructura del compuesto. (Espectro 3).



**Espectro 3.** RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **40b**.

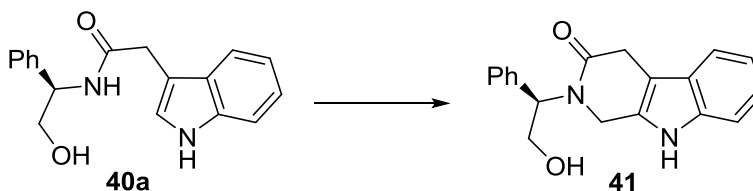
En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C del compuesto **40b**, se observa una señal en 171.0 ppm asignada al C-2, en 33.4 ppm una señal asignada al C-3, en 48.5 ppm una señal asignada al C-1', en 21.7 una señal asignada al carbono C-2'. El resto de las señales confirman la estructura propuesta. (Espectro 4).



**Espectro 4.** RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **40b**.

## VI.2. Obtención de (*R*)-2-(2-hidroxi-1-feniletíl)-1,2,4,9-tetrahidro-3*H*-pirido[3,4-*b*]indol-3-ona

La siguiente etapa de reacción consistió en determinar las condiciones de reacción que permitieran la formación de la (*R*)-TH $\beta$ C-3-ona a través de una reacción intramolecular de la acetamida **40a**. (Esquema 21).



Esquema 21

Para determinar las mejores condiciones de reacción se llevaron a cabo diversas pruebas experimentales variando la temperatura, el disolvente y el ácido. Pero desafortunadamente en ninguna de ellas ocurrió la reacción de ciclación, sino que reacciono en el N de la parte indólica formando el compuesto (*R*)-*N*-(2-hidroxi-1-feniletíl)-2-(1-(hidroximetil)-1*H*-indol-3-il)acetamida **45**. Las cuales se resumen en la tabla 1.

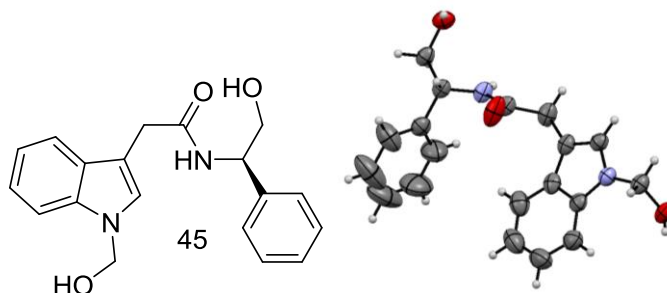
Tabla 1 Experimentos de ciclación intramolecular

A temperatura ambiente				
Exp.	Disolvente	Acido	Tiempo	Rendimiento
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	12 H	MP y <b>23.41%</b>
2	CH <sub>3</sub> CN	CH <sub>3</sub> COOH	36 H	MP y <b>57.63%</b>
3		NaHCO <sub>3</sub> sol 5%	12 H	MP y <b>24.12</b>
A temperatura de reflujo				
4	CHCl <sub>3</sub>	PPA	1 H	MP y 18%
5	Tolueno	PTSA (NaSO <sub>4</sub> anh)	3 H	Degradación de mp.
6	Benceno	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H		MP y <b>28.16%</b>
A temperatura de -78°C				
7	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /CH <sub>3</sub> Cl	CSA	4 H	MP y <b>32.21%</b>

Con base a la literatura se tomaron diversas referencias para comparar los resultados de cada una de ellas, primero se trabajó a temperatura ambiente donde se utilizó en el primer experimento  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como disolvente en ácido trifluoroacético posteriormente se observó por CCF la presencia de materia prima y un producto un poco más polar y un producto menos polar junto con la materia prima y como la reacción no avanzaba después de 12 hrs de reacción se decidió terminarla obteniendo un compuesto diferente al esperado en un rendimiento del 23.41%.

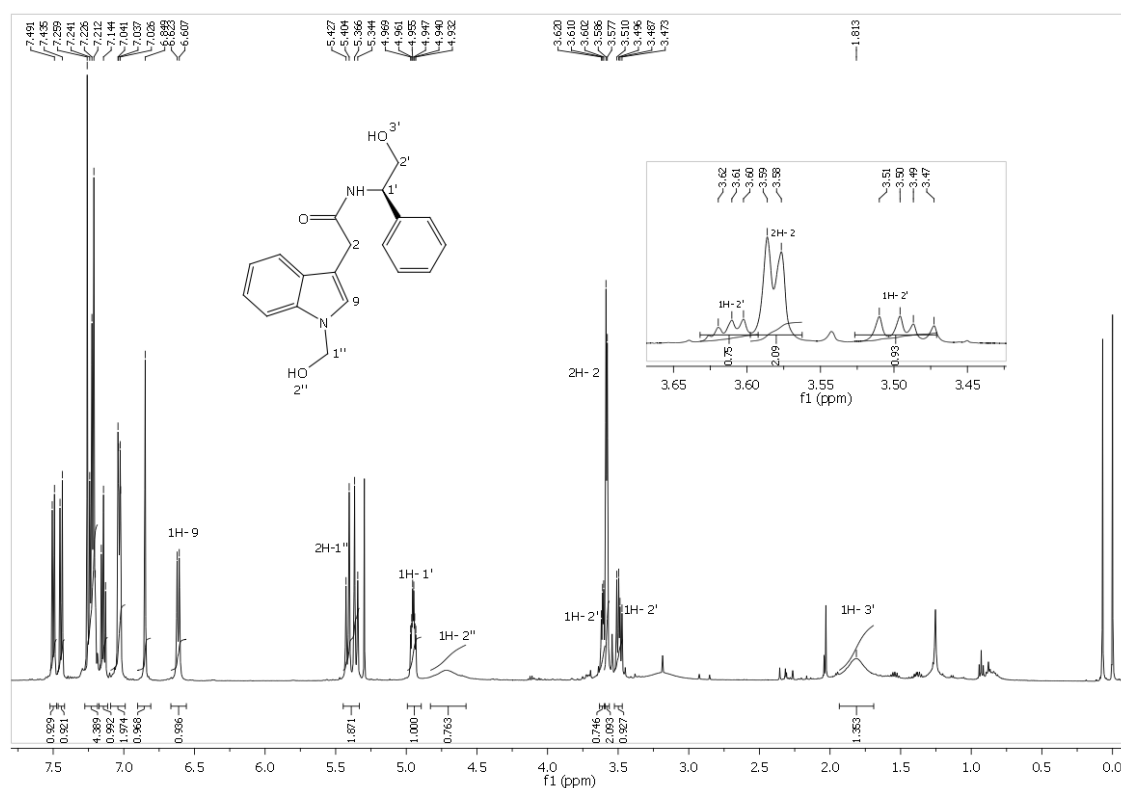
Lo mismo paso con el experimento 2 y 3 por lo que se decidió cambiar la temperatura. Para los experimentos a temperatura de reflujo se utilizaron el  $\text{CH}_3\text{Cl}$ , tolueno y benceno para comprobar a que temperatura favorecía la reacción, pero ninguno de ellos dio el resultado esperado. Así que como último recurso se optó por bajar la temperatura, pero el resultado fue similar al de los anteriores.

El compuesto **45** fue obtenido en forma de cristales amarillos y fue caracterizado por RMN- $^1\text{H}$ , RMN- $^{13}\text{C}$  y análisis de difracción de rayos X. (Figura 12).



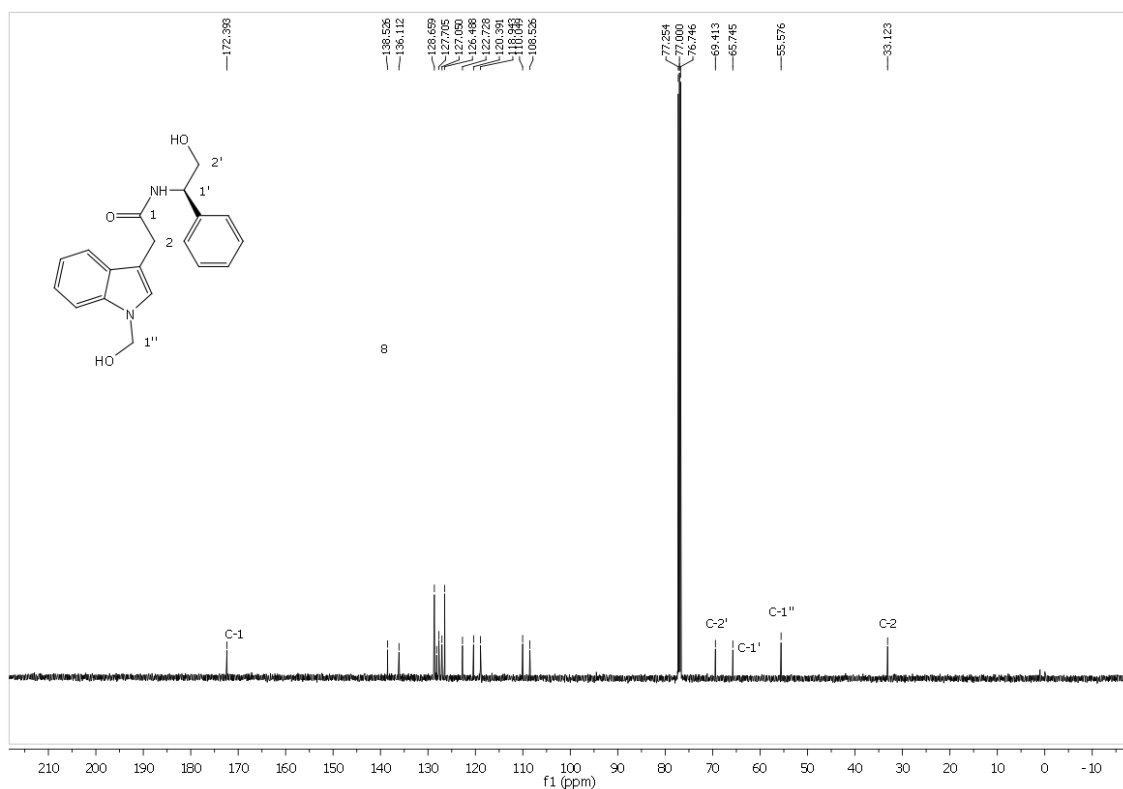
**Figura 12.** ORTEP del compuesto **45**.

A continuación, se describen las características espectroscópicas más importantes del producto obtenido. En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H del compuesto, se observa una señal múltiple en 4.955 ppm con  $J=7.3,4\text{Hz}$  que integra para 1 hidrógenos asignados para H-1', en 3.61 y 3.50 se encuentran dos señales múltiples con  $J=11.6, 7.1\text{ Hz}$  asignadas cada una para un hidrogeno de H-2'. El resto de la señal confirma la estructura propuesta. (Espectro 5).



**Espectro 5.** RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **45**.

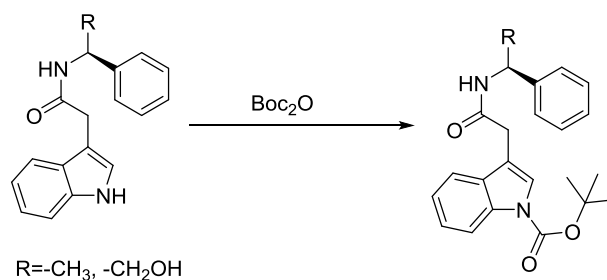
En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C del compuesto, se observa una señal en 172.3 ppm asignada al C-1, una señal en 33.1 ppm asignada al C-2, también dos señales en 65.7 ppm y otra en 69.4 ppm asignadas para el C-1' y C-2' respectivamente, una señal en 55.5 ppm asignada al C-1''. El resto de las señales confirman la estructura propuesta. (Espectro 6).



**Espectro 6.** RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **45**.

### VI.3. Obtención de (*R*)-3-(2-((2-hidroxi-1-feniletíl)amino)-2-oxoetil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo y (*S*)-3-(2-oxo-2-((1-feniletíl)amino)etil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo derivados del (*R*)-(-)-2-fenilglicinol y (*S*)-metilbenciamina.

Debido a los resultados anteriores se optó por proteger el átomo de nitrógeno del indol y se planteó usar como grupo protector al dicarbonato de di-*tert*-butilo utilizando diferentes metodologías descritas en la literatura.

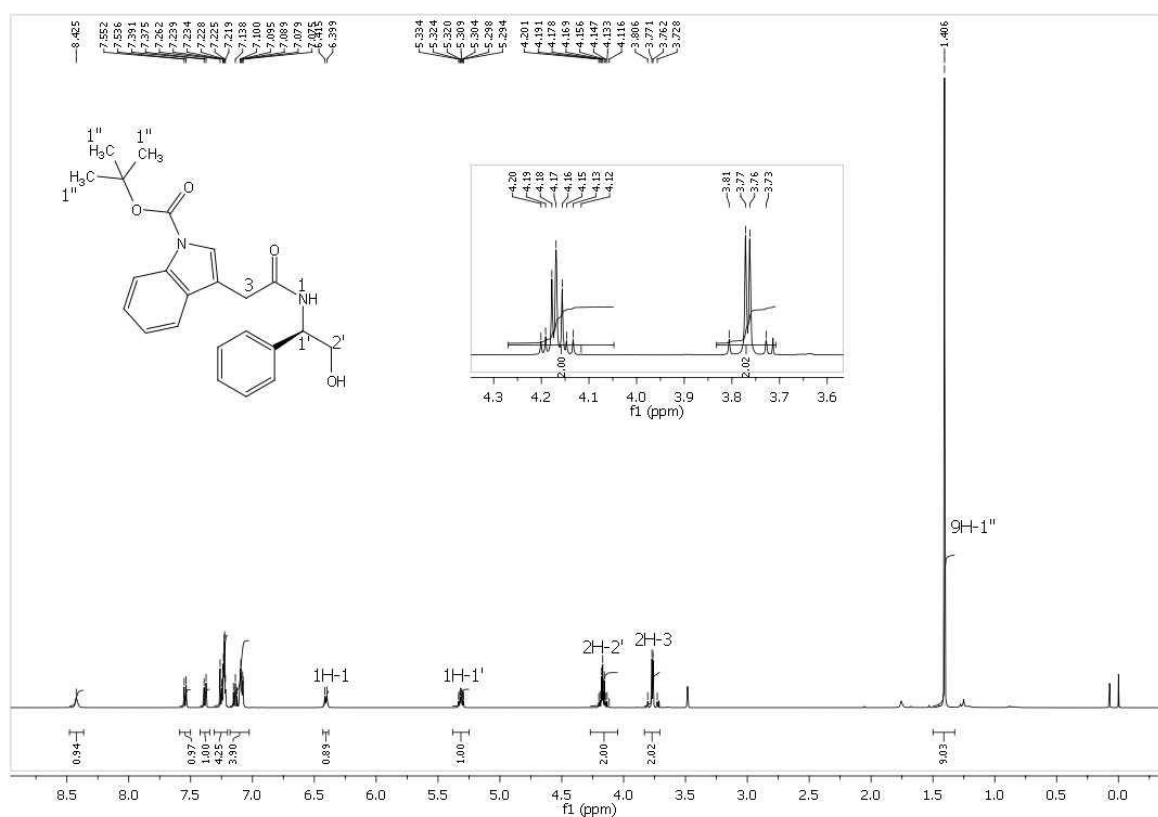


Exp	eq	Disolvente	Base	Temperatura	Tiempo	Rdto % ( <b>46</b> )
1	1.1	THF/H <sub>2</sub> O	NaHCO <sub>3</sub>	0° a 25° C	10 h	MP
2	1.1	MeCN	DMAP cat.	25 °C	7 h	MP y 16%
3	1.1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMAP cat y Et <sub>3</sub> N	0° a 25 °C	2 h	80%
4	1.8	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMAP cat y Et <sub>3</sub> N	0° a 25 °C	12 h	65% y 45% ( <b>47</b> )

En el primer experimento se optó por el método que se utiliza en el laboratorio para proteger N<sub>2</sub> pero solo obtuvimos materia prima sin importar que dejáramos la reacción 24hrs, luego investigando en la literatura se encontraron otros métodos para proteger el cual consistía disolver la muestra en acetonitrilo y DMAP como catalizador obteniendo mucha materia prima y un rendimiento del 16%, entonces se probó una segunda referencia la cual era en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con 1.1 eq. de dicarbamato de di-*tert*-butilo obteniendo un buen rendimiento del 80% al cabo de 2 h., se trató de mejorar las condiciones de reacción aumentando el número de equivalentes de grupo protector, así como el tiempo, pero al cabo de 12 h., se observó que el producto deseado se empezó a degradar por lo que se dio terminada la reacción.

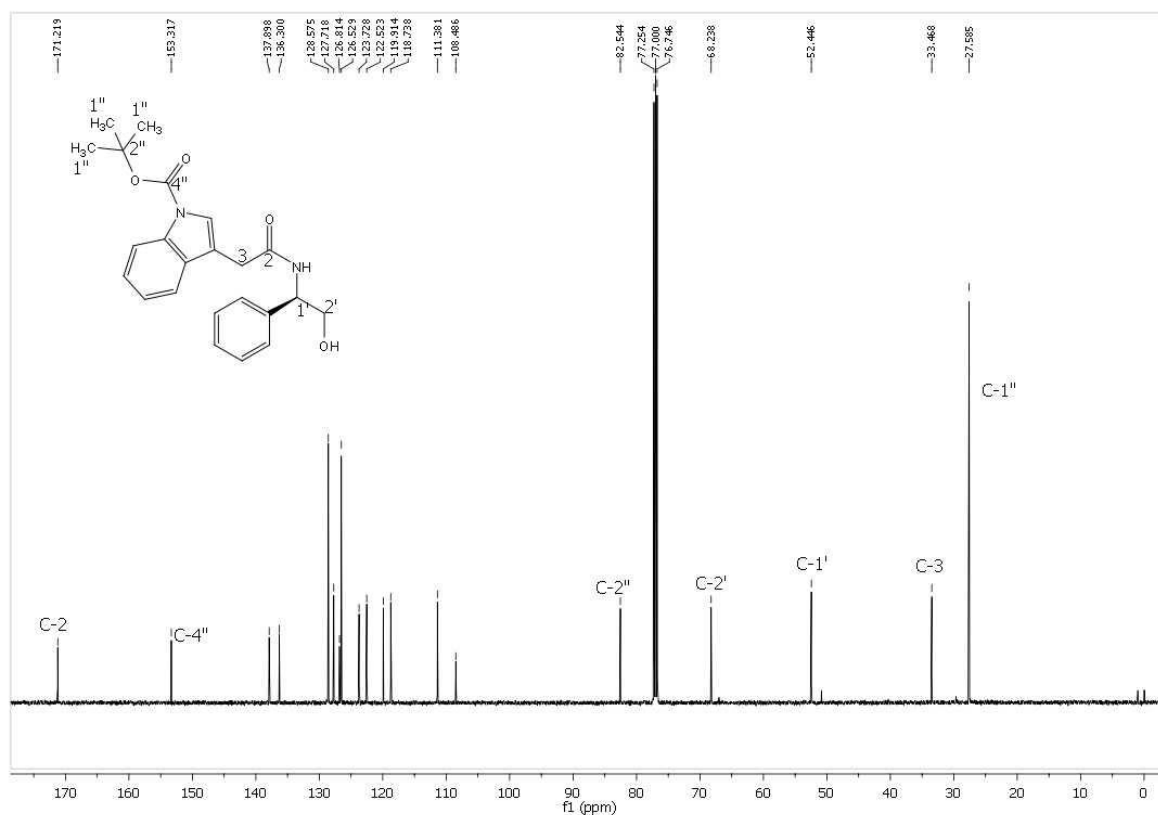


A continuación, se describen las características espectroscópicas más importantes del carbamato. En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H del compuesto **46**, se observa una señal múltiple en 5.309 ppm con J=7.4, 5.1 Hz que integra para 1 hidrogeno de H-1', una señal múltiple en 4.17 ppm que integra para 2 hidrógenos de H-2', en 1.406 ppm una señal simple que integra para 9 hidrógenos H-1'', en 3.762 ppm una señal doble que integra para 2 hidrógenos de H-2. El resto de la señal confirma la estructura propuesta. (Espectro 7).



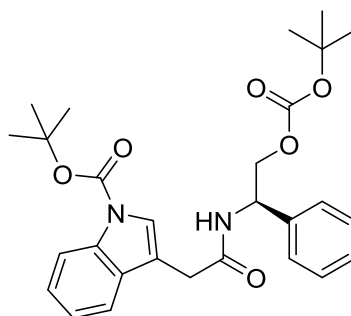
**Espectro 7.** RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **46**.

En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C del compuesto **46**, se observa una señal en 52.4 ppm que corresponde a C-1', una señal en 68.2 ppm que corresponde a C-2', una señal en 171.2 ppm que corresponde a C-2, una señal en 153.3 ppm que corresponde a C-4'', una señal en 27.5 ppm asignada a C-1'', una señal en 82.5 ppm asignada al C-2''. El resto de las señales confirma la estructura propuesta. (Espectro 8).



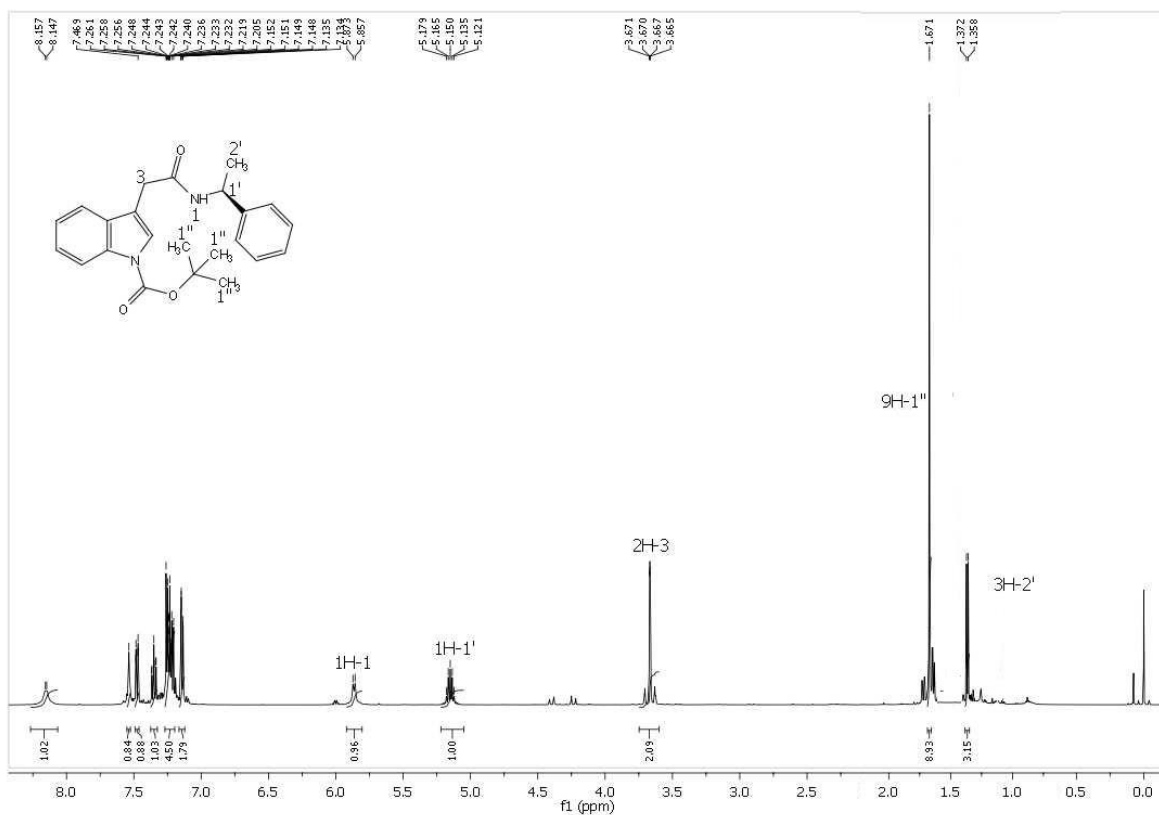
**Espectro 8.** RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **46**.

En el experimento 4 se trató de aumentar el rendimiento de la reacción por lo que se le aumento los equivalentes y el tiempo de reacción, desafortunadamente el rendimiento bajo y a su vez otro producto empezó a formarse. Debido a esto se decidió purificar y analizar el otro compuesto formado el cual cristalizo muy rápidamente y fue enviado a Rayos x para su análisis el cual nos confirmó su estructura.



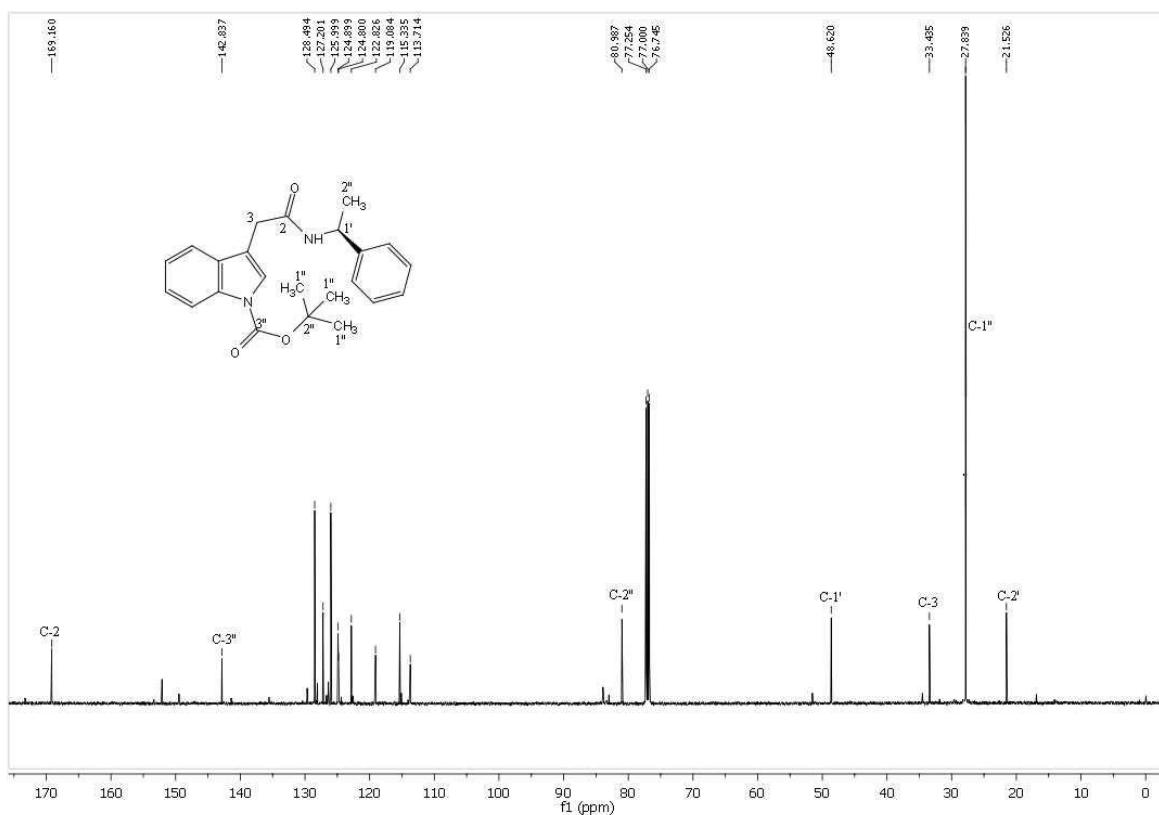
**Figura 13.** (*R*)-3-(2-((2-((*tert*-butoxycarbonyl) oxi)-1-feniletíl) amino)-2-oxoetil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo **47**.

También se protegió el compuesto **40b** en base a los resultados obtenidos, por lo que a continuación se describen las características espectroscópicas más importantes del carbamato **40b**. En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H se observa una señal múltiple en 5.15 ppm asignada a un hidrogeno de H-1', en 3.67 ppm una señal simple asignada a dos hidrógenos de H-3, en 1.67 una señal simple asignada a nueve hidrógenos de H-1'', en 1.37 ppm una señal doble asignada a tres hidrógenos de H-2'. El resto de las señales confirman la estructura propuesta. (Espectro 9).



**Espectro 9.** RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **48**.

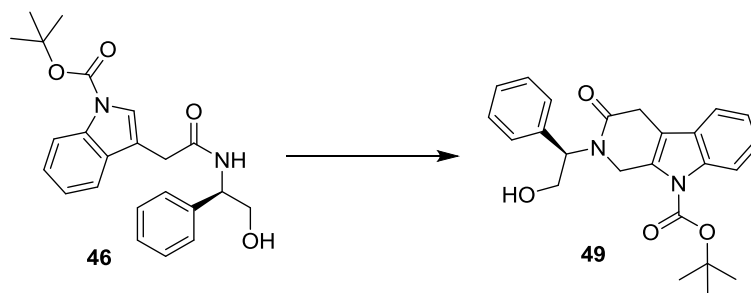
En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C se observa una señal en 169.1 ppm una señal asignada al C-2, en 142.8 ppm una señal asignada al C-3'', en 80.9 ppm una señal asignada al C-2'', en 48.6 ppm una señal asignada al C-1', en 33.4 ppm una señal asignada al C-3, en 27.8 ppm una señal asignada al C-1'', en 21.5 una señal asignada al C-2'. El resto de las señales confirman la estructura propuesta. (Espectro 10).



**Espectro 10.** RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **48**.

#### VI.4. Obtención de (R)-TH $\beta$ C derivadas de (R)-3-(2-((2-hidroxi-1-feniletil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-1carboxilato *tert*-butilo 46

La siguiente etapa de reacción consistió en volver a ciclar el compuesto (R)-3-(2-((2-hidroxi-1-feniletil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-1carboxilato de *tert*-butilo para obtener las TH $\beta$ C a través de una reacción intramolecular.(Esquema 22).



Esquema 22

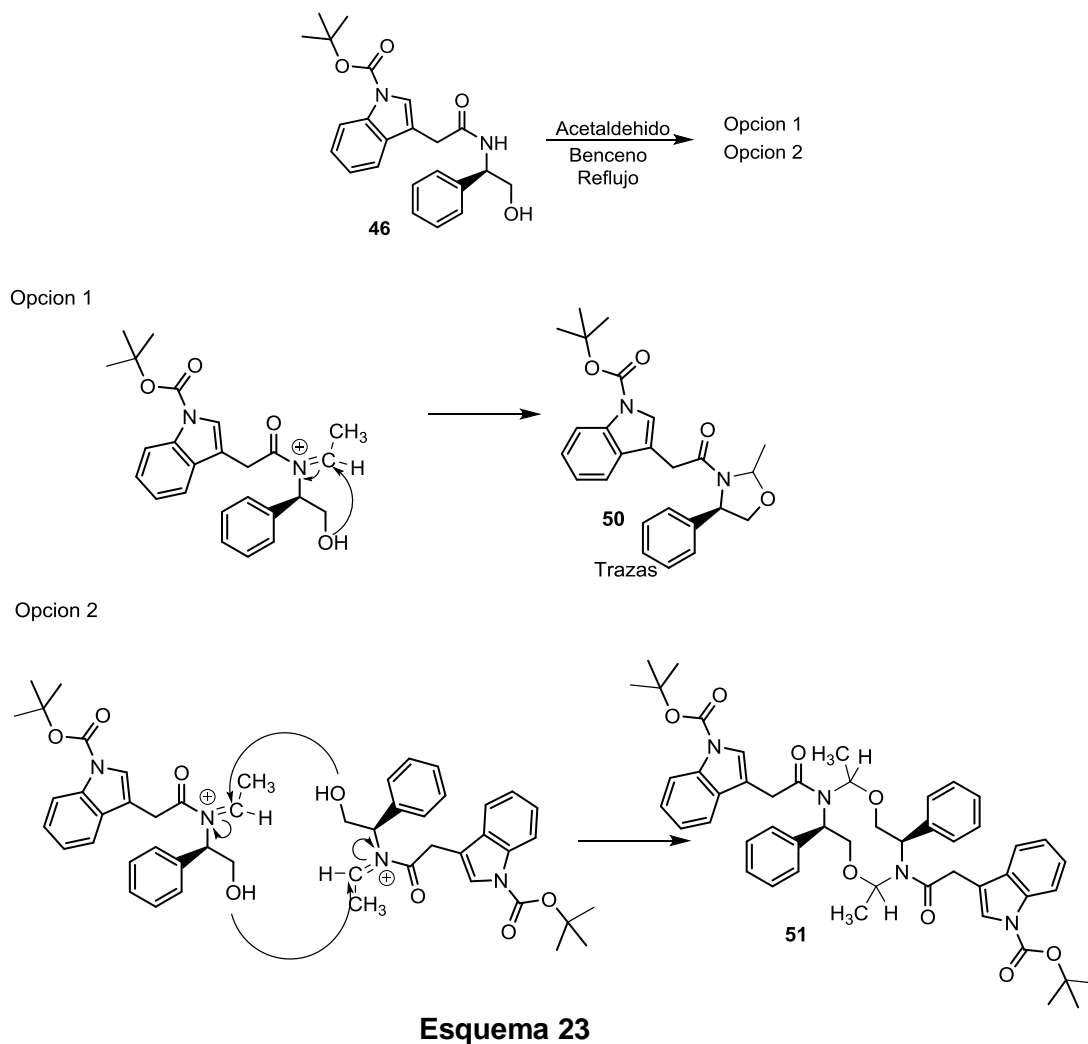
Para determinar las mejores condiciones de reacción se tomó de referencia la tabla 1 y se utilizaron solo algunos experimentos. Los cuales se utilizaron tanto el cambio del ácido, temperatura y disolvente. En la tabla 2 se resumen los resultados obtenidos.

Tabla 2 Experimentos de ciclación intramolecular

A temperatura ambiente				
Exp.	Disolvente	Acido	Tiempo	Rendimiento
1	CH <sub>3</sub> CN	CH <sub>3</sub> COOH	36 H	MP
A temperatura de reflujo				
2	Tolueno	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	18 H	Trazas 50, 40a, degradación de mp.
3	Benceno	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	18	MP, trazas 50, 40a, degradación de mp.
A temperatura de -78°C				
4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / CH <sub>3</sub> Cl	CSA	4 H	MP

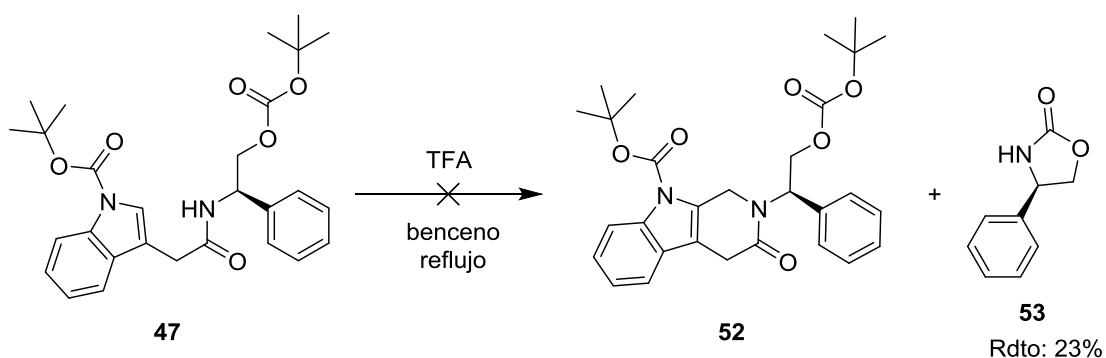
En el experimento 1 se optó por utilizar ácido acético porque en la tabla 1 nos dio mejores rendimientos, pero al cabo de 36 horas solo se obtuvo materia prima. Posteriormente se realizó el experimento 4 para ver el comportamiento de nuestro compuesto, pero al cabo de 4 horas seguía existiendo la materia prima por lo que se

decidió interrumpir la reacción. Entonces solo nos quedaban los experimentos a temperatura de reflujo por lo que en base a la literatura el benceno es más utilizado para realizar las ciclaciones y empezamos con el experimente 3 en ácido trifluoroacético el cual después de 18 horas de reacción se monitorio por CCF y se observaban hasta 5 compuestos, se decidió purificar pero cada mancha traía consigo otras dos manchas que imposibilitaban la claridad del espectro e inclusive algunas eran solo ruido porque en el espectro no se observaba nada o habían demasiadas señales. Por lo que se planteó una hipótesis que al tener el OH libre este reaccionaba más rápidamente con el ion iminio que el doble enlace por lo que se formaba un nuevo compuesto que este al ser un ciclo de 10 era muy inestable y se degradaba. (Esquema 23).



## VI.5. Obtención de la ciclación a partir del compuesto (*R*)-3-(2-((2-((*tert*-butoxicarbonil)oxi)-1-feniletil)amino)-2-oxoetil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo **47**

Debido a los resultados se optó por reaccionar el compuesto (*R*)-3-(2-((2-((*tert*-butoxicarbonil)oxi)-1-feniletil)amino)-2-oxoetil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo **47** para provocar la ciclación en benceno y ácido trifluoroacético. (Esquema 24).

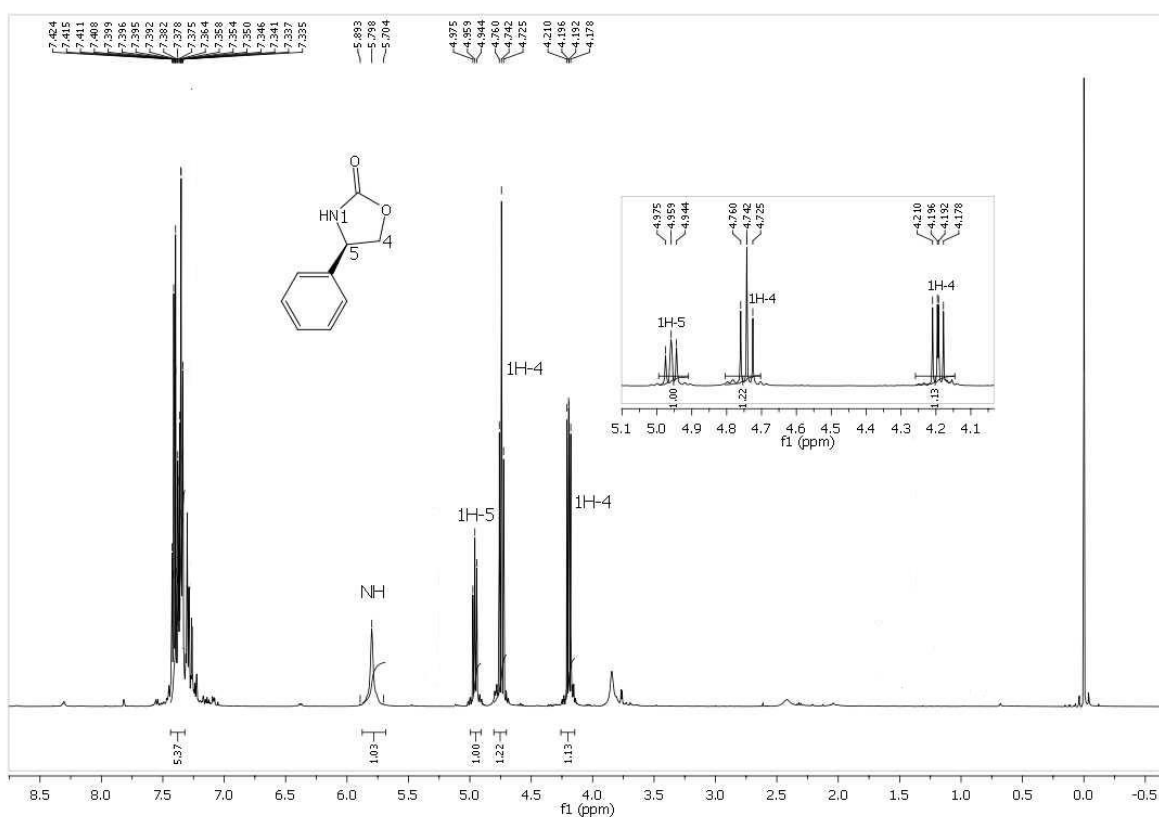


**Esquema 24**

Los resultados obtenidos después de 4 h., de reacción no fueron los esperados ya que obtuvimos trazas del compuesto **40a** y un nuevo compuesto el cual para nuestra sorpresa fue la oxazolidinona **53**.

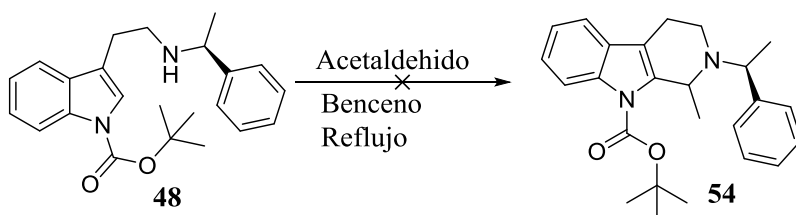


A continuación, se describen las características espectroscópicas más importantes del compuesto obtenido **53**. En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H del compuesto, se observa en 4.959 una señal dd con J=4.6 que integra para 1 hidrogeno asignada a H-5, en 4.742 y 4.19 dos señales dd con J=8.6, 7 Hz asignadas a H-4. El resto de las señales confirman la estructura propuesta. (Espectro 11).



**Espectro 11.** RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **53**.

Debido a los resultados obtenidos se formuló la hipótesis que el grupo OH interfería mucho en la reacción por lo que no permitía llevar a cabo la ciclación obteniendo diversos subproductos. A partir de ello se trató de ciclar sin tener un grupo que pudiera interferir en la reacción. (Esquema 25).

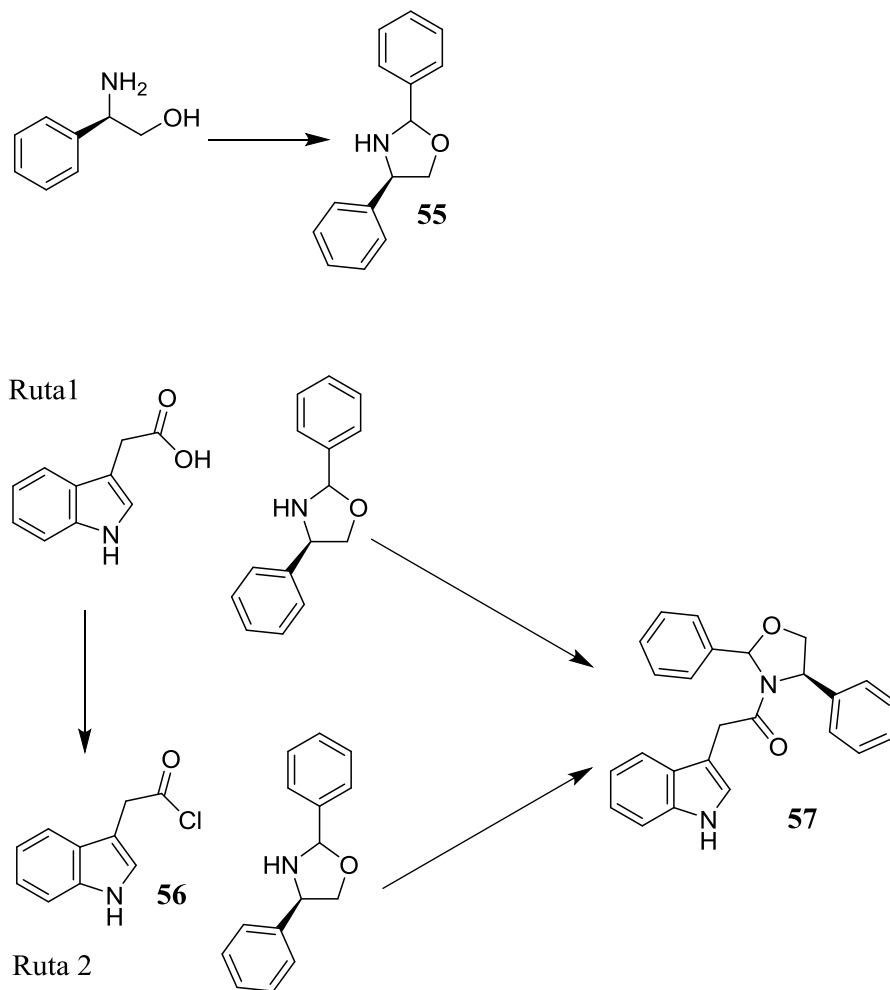


**Esquema 25**

Entonces decidimos emplear el compuesto **48** haciéndolo reaccionar en benceno a reflujo con acetaldehído durante 12 h., al término se obtuvo materia prima y trazas de compuesto **40b**. Por lo que se decidió cambiar de ruta sintética.

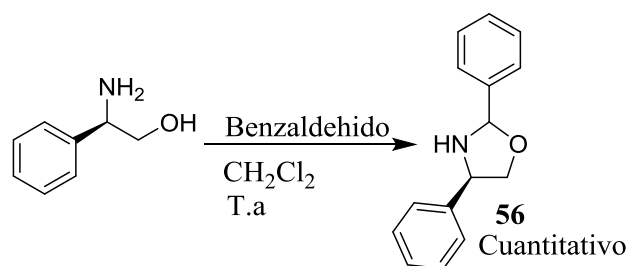
## VI.6. Obtención de 1-((2*R*,4*R*)-2,4-difeniloxazolinidin-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il) etan-1 ona

Como hasta el momento los resultados no habían sido favorables se optó por cambiar de ruta sintética, a lo cual nos planteamos la siguiente ruta. (Esquema 26).



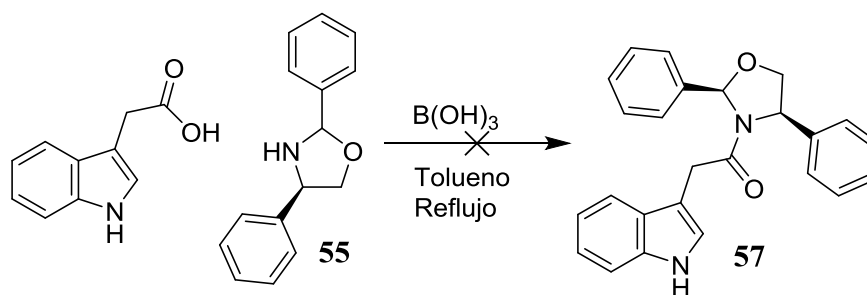
Esquema 26. Ruta sintética alterna 2.

Primero se obtuvo la oxazolidina, esta reacción se llevó a cabo siguiendo las condiciones previamente establecidas en el laboratorio, la cual consistió en la condensación de (R)-(-)-2-fenilglicinol con benzaldehído en diclorometano, accediendo a la oxazolidina **55** en un rendimiento cuantitativo. (Esquema 27).



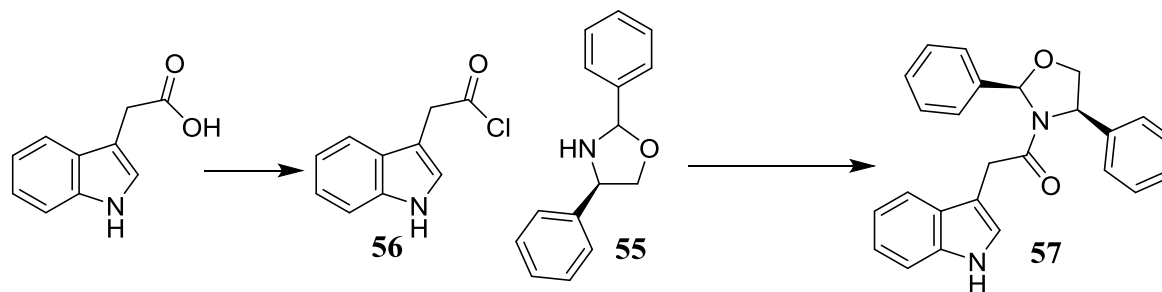
Esquema 27

La siguiente etapa de reacción consistió en condensar la oxazolidina **55** con el ácido indólico utilizando las condiciones de reacción ya conocidas por Tang así poder asesar a la formación de compuesto 1-((2R, 4R)-2,4-difeniloxazolinidin-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etan-1 ona **57**. (Esquema 28).



Esquema 28

El compuesto **57** no fue obtenido solo se recuperó materia prima por lo que se cambió de ruta formando primero el cloruro del ácido indólico para posteriormente condensarlo con la oxazolidina **55**. (Esquema 29).



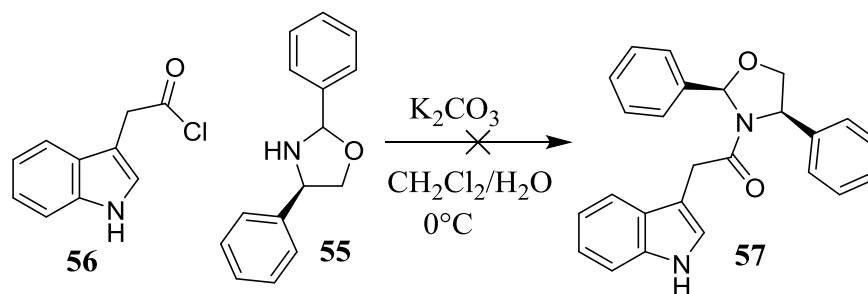
**Esquema 29**

Se utilizaron dos metodologías reportadas para obtener el cloruro del ácido indólico para comparar cuál de las dos nos beneficiaba en la reacción. (Tabla 3).

**Tabla 3.** Condiciones para la obtención del cloruro del ácido indólico.

Exp	Electrófilo	Temperatura	Disolvente
1	SOCl <sub>2</sub>	0°C	THF
2	SOCl <sub>2</sub>	40 °C – 0 °C	Tolueno

Posteriormente *in situ* se realizó la condensación con las condiciones de reacción ya utilizadas en el laboratorio, utilizando K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en diclorometano/agua. (Esquema 30)



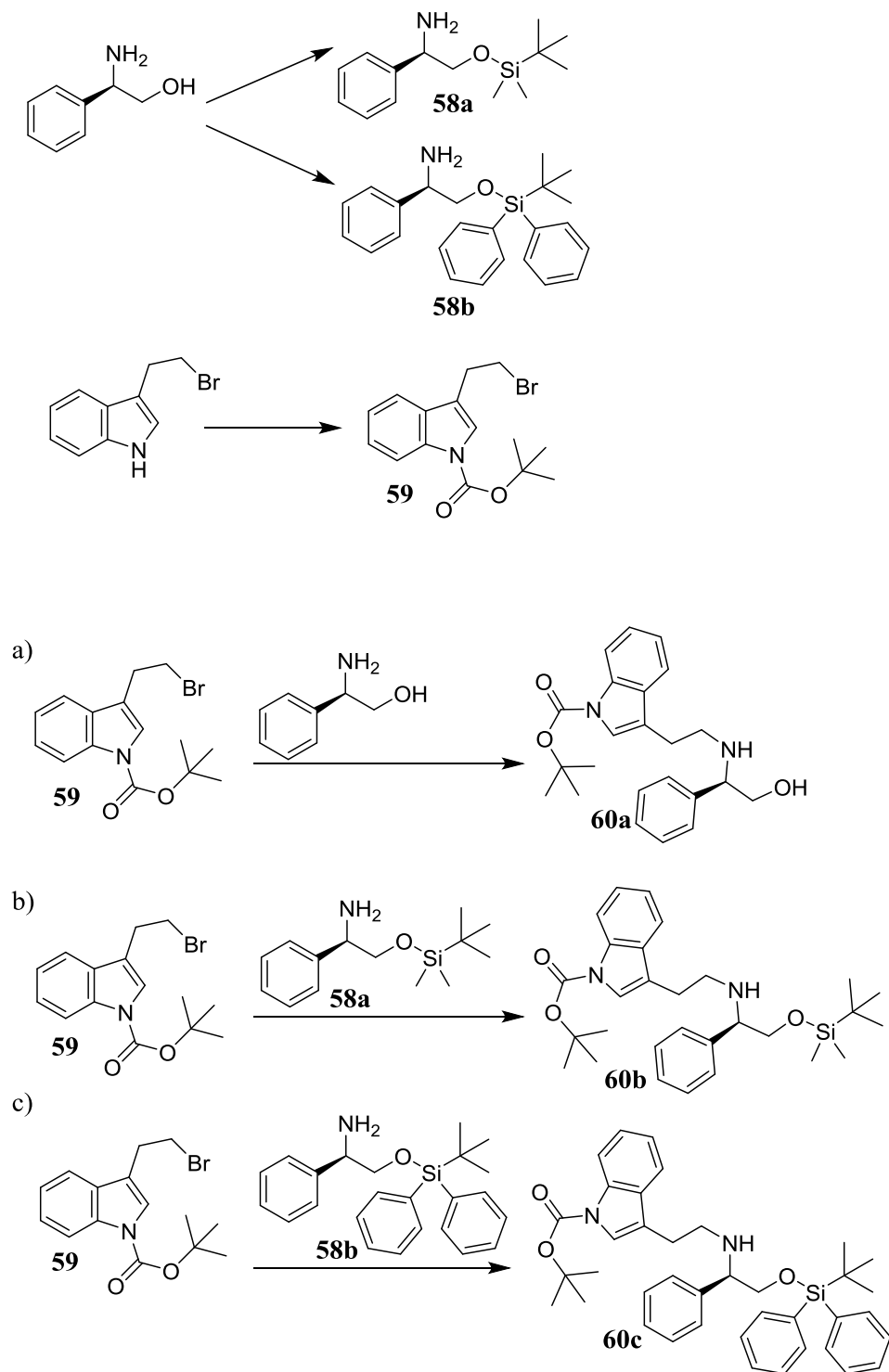
**Esquema 30**

Cabe mencionar que en ningún caso se obtuvo el compuesto **57**, lo atribuimos a que el cloruro del ácido era muy inestable ya que al enviarlo a RMN el espectro presentaba demasiadas señales además que comparamos el punto de fusión reportado con el del compuesto y había una enorme diferencia.

**Tabla 4** Comparación de Puntos de fusión

	Punto de Fusión
Reportado	115-117 °C
Obtenido	68-80°

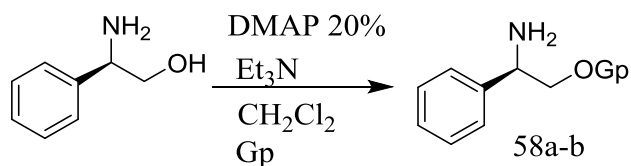
Debido a los resultados desfavorables se decidió volver a cambiar de ruta sintética y se planteó una nueva ruta. (Esquema 31).



Esquema 31. Ruta alterna 3

## VI.7. Protección del grupo OH en el (*R*)-(-)-2-fenilglicinol

Como primer paso en la ruta de síntesis se protege el grupo OH del fenilglicinol con grupos sililados. (Esquema 32) (Tabla 5)



**Esquema 32**

**Tabla 5.** Protección del grupo OH del (*R*)-(-)-2-fenilglicinol

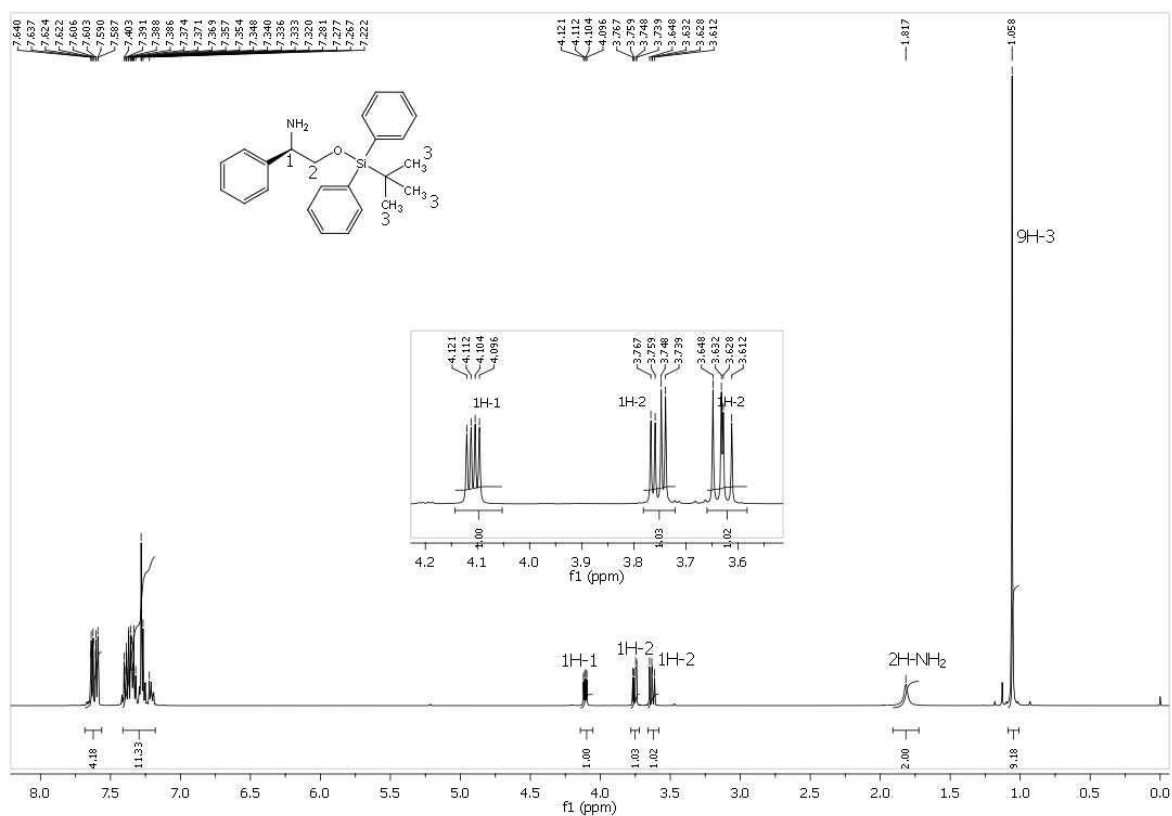
Exp.	Grupo protector	Base	Rdto.
1	TBDMSi-Cl	DMAP 20% /Et <sub>3</sub> N	Cuantitativo
2	TBDPhSi-Cl	DMAP 20% /Et <sub>3</sub> N	97%

A continuación, se describen las características espectroscópicas más importantes del compuesto **58a**.

En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H del compuesto, se observa una señal en 4.11 dd con J=8.1, 4.1 Hz asignada a 1 hidrogeno de H-1, en 3.75 y 3.63 ppm se observan dos señales dd con J=9.9,8.1 Hz que integra cada una para un hidrogeno asignado a H-2. El resto

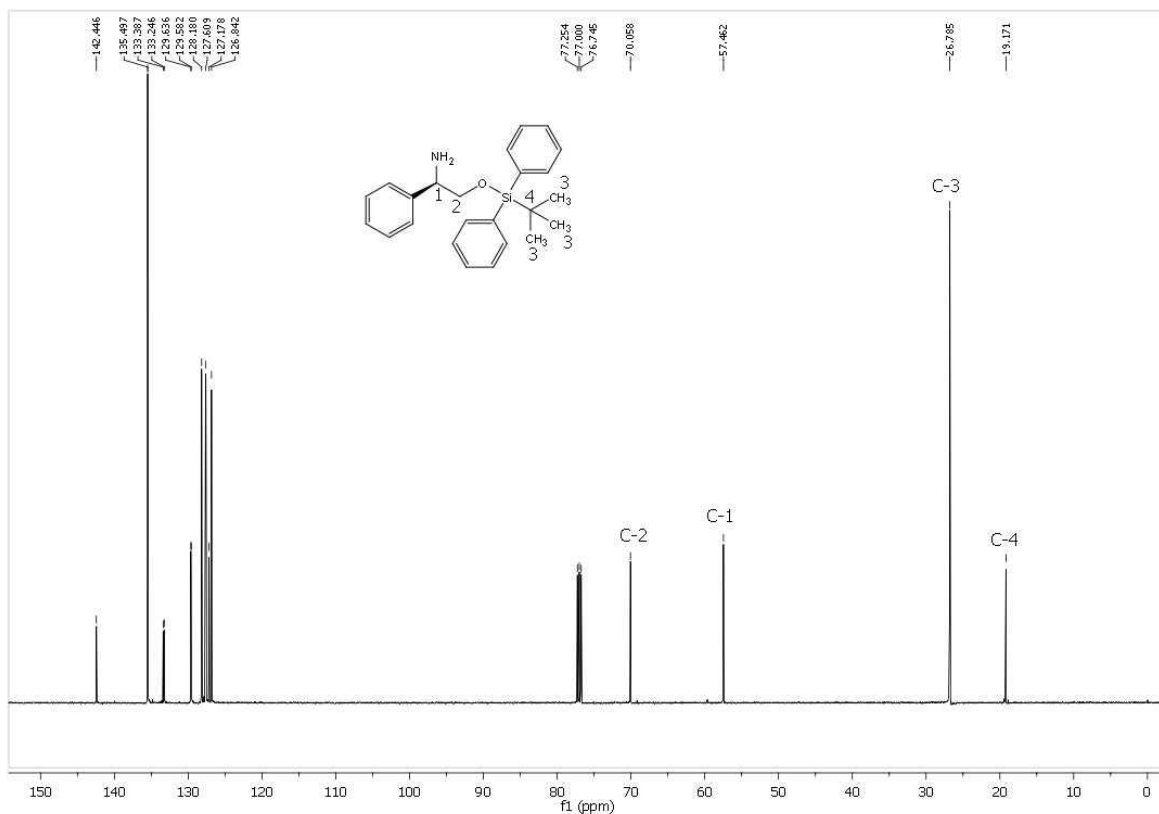


de las señales confirman la estructura propuesta. (Espectro 12).



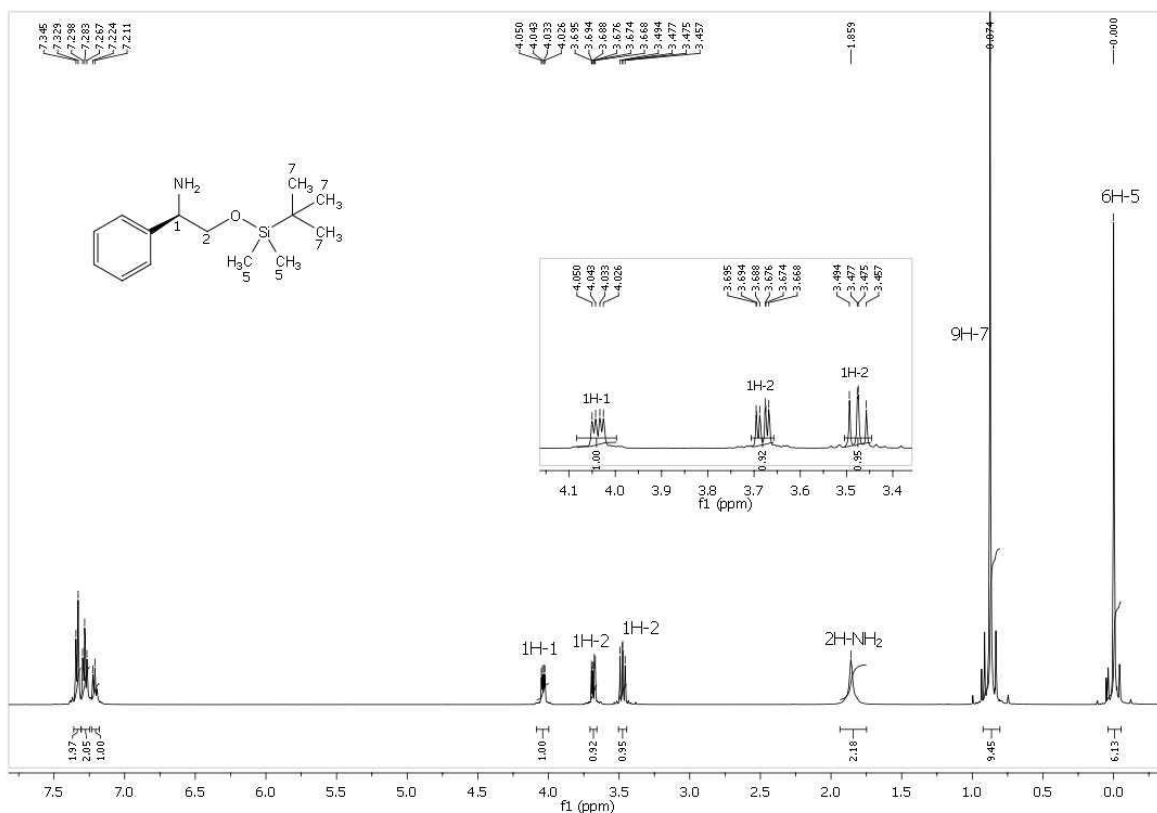
**Espectro 12.** RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **58a**.

En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C del compuesto **58a**, se observa una señal en 57.4 ppm asignada a C-1, en 70.0 ppm se observa una señal asignada al C-2, en 26.7 ppm una señal asignada al C-3, en 19.1 ppm asignada al C-4. El resto de las señales confirman la estructura propuesta. (Espectro 13).



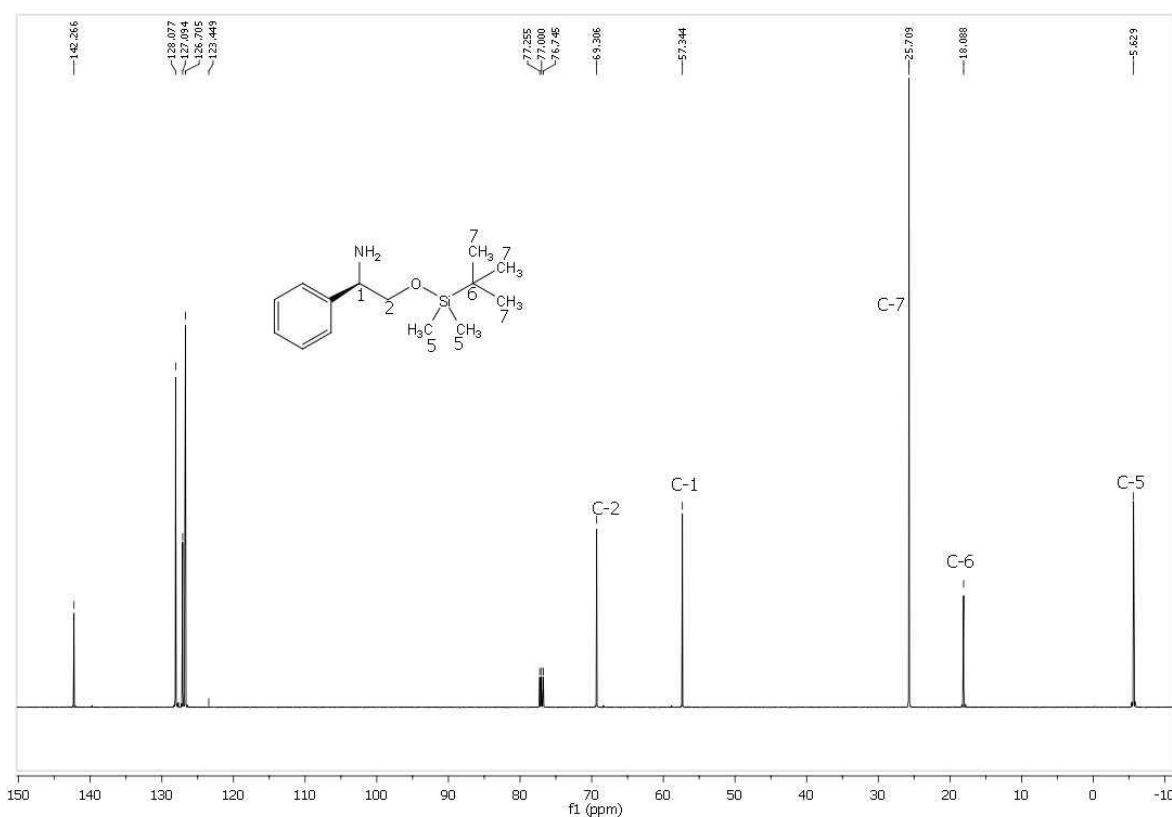
**Espectro 13.** RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **58a**.

Para el compuesto 58b fue caracterizado por RMN-<sup>1</sup>H y RMN-<sup>13</sup>C las cuales describen a continuación. En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H se observa una señal dd en 4.04 ppm asignada al H-1, en 3.68 ppm y 3.48 ppm dos señales dd con J=9.7, 8.6 Hz asignadas cada una para un hidrógeno de H-2, en 0 ppm una señal simple asignada a 6 hidrógenos de H-5, en 0.074 ppm una señal simple asignada a 9 hidrógenos de H-7. El resto de las señales corresponden a la estructura propuesta. (Espectro 14).



**Espectro 14.** RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **58b**.

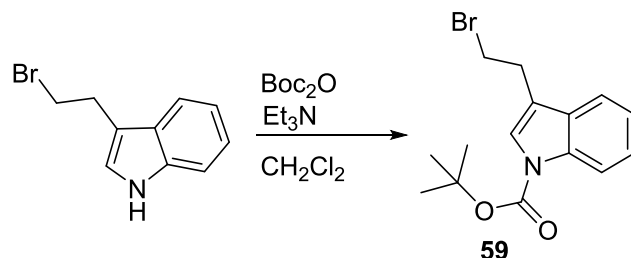
En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C se observa una señal en 69.3 ppm asignada al C-2, una señal en 57.3 ppm asignada al C-1, una señal en 25.7 ppm asignada al C-7, una señal en 18.0 ppm asignada al C-6, una señal en 5.6 ppm asignada al C-5. El resto de las señales confirman la estructura propuesta. (Espectro 15).



**Espectro 15.** RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **58b**.

## VI.8. Obtención de Tert-butil 3-(2-bromoetil)-1H-indol-1-carboxilato

Continuando con la ruta sintética se partió del bromoetilindol y se protegió el grupo NH del indol con dicarbonato de di-*tert*-butilo en diferentes condiciones de reacción.



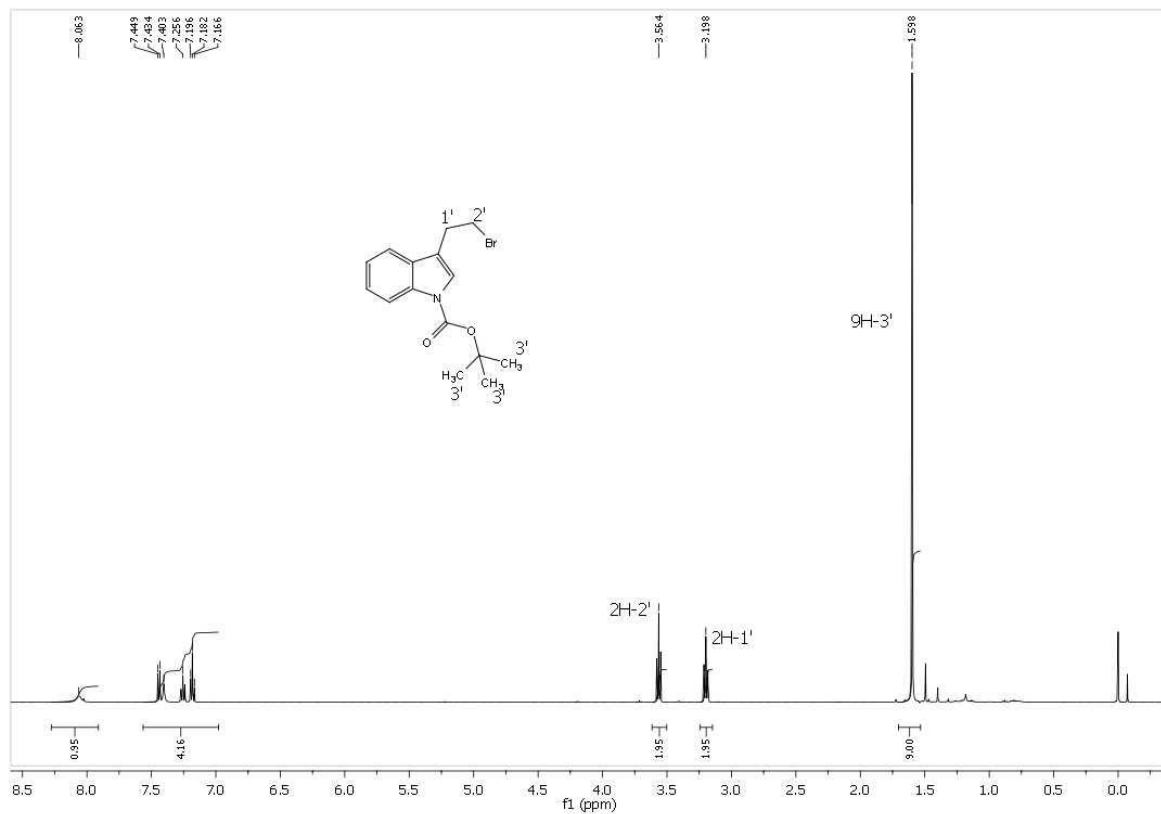
**Esquema 33**

**Tabla 6** Condiciones de reacción para proteger el grupo NH del indol.

Exp.	Base	Temperatura	Tiempo (h)	Rdto. (%)
1	2 eq. $\text{Et}_3\text{N}$	0° C a ambiente	10	MP y 44.12
2	0.05 eq. DMAP y 2 eq $\text{Et}_3\text{N}$	ambiente	4	MP y 52
3	0.05 eq. DMAP y 3.2 eq $\text{Et}_3\text{N}$	0° C a ambiente	4	92

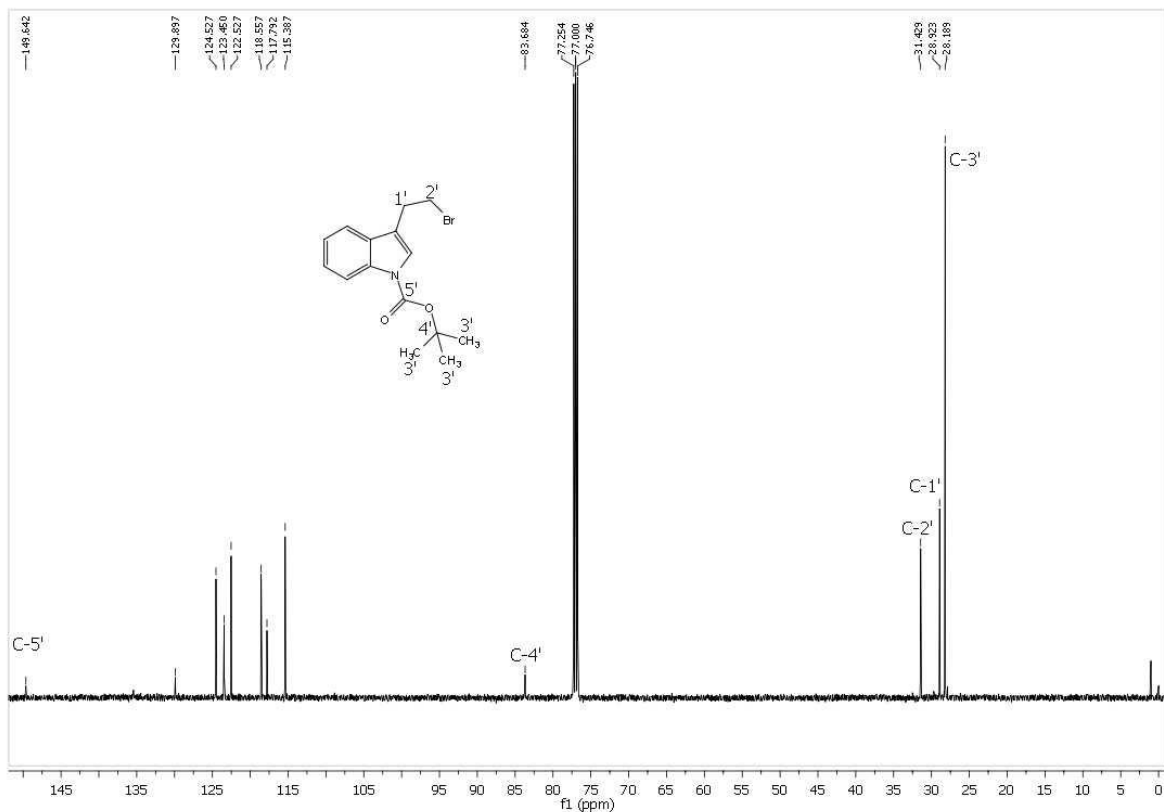
En todos los casos se usó  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como disolvente.

El compuesto **59** obtenido fue analizado por RMN- $^1\text{H}$  y RMN- $^{13}\text{C}$  por lo que a continuación se describen las características espectroscópicas más importantes. En 3.564 ppm se observa una señal t asignada a dos hidrógenos de H-2', una señal t en 3.19 ppm asignada a dos hidrógenos de H-1', en 1.60 ppm una señal simple asignada a nueve hidrógenos de H-3'. El resto de las señales comprueban la estructura propuesta. (Espectro 16).



**Espectro 16.** RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **59**.

En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C se observa una señal en 149.6 ppm asignada al C-5', una señal en 83.6 ppm asignadas al C-4', una señal en 31.4 ppm asignadas al C-2', una señal en 28.9 ppm asignada al C-1', una señal en 28.1 asignada a tres carbonos de C-3'. El resto de las señales corresponde a la estructura propuesta. (Espectro 17).

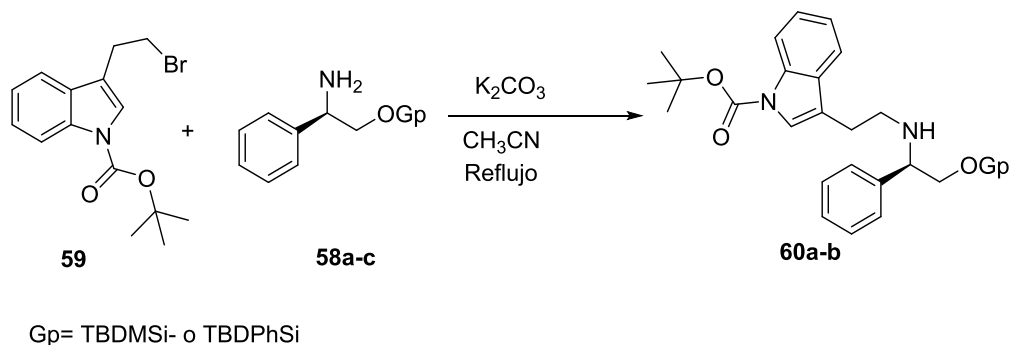


**Espectro 17. RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto 59.**

## VI.9. Obtención de aminas derivadas de la condensación de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol protegidos con bromoetilindol protegido

El siguiente paso en la ruta sintética fue la condensación de los compuestos 58a-b con el compuesto **59**. (Esquema 34)

Para determinar las mejores condiciones de reacción se llevaron tres diferentes pruebas experimentales. Las tres pruebas se realizaron una por una debido a número de resirculadores disponibles por lo que el mejor resultado fue cuando el compuesto **59** fue tratado con 3 eq de  $K_2CO_3$  durante 4 h. (Tabla 7).



**Esquema 34**

**Tabla 7** Condiciones de reacción para la condensación de los compuestos **59** y **58**.

Exp.	Base	tiempo	Rdto.
1	1.2 eq $K_2CO_3$	18 h	MP y 52%
2	2 eq $K_2CO_3$	4 h	MP y 82%
3	3 eq $K_2CO_3$	4 h	MP y 94%

Una vez encontrado las mejores condiciones de reacción se prosiguió a condensarlas con (*R*)-(-)-2-fenilglicinol, y los compuestos **58a** y **58b**. Los resultados obtenidos se

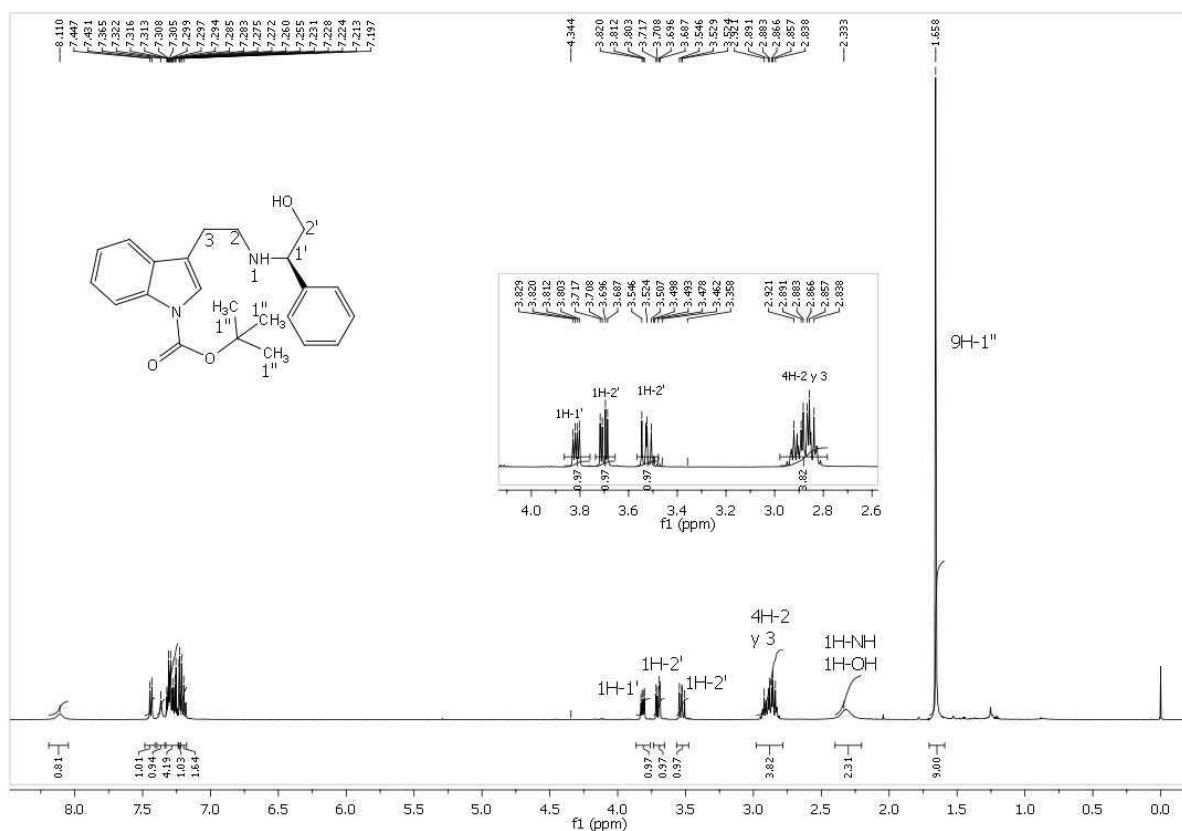


presentan en la siguiente tabla 8.

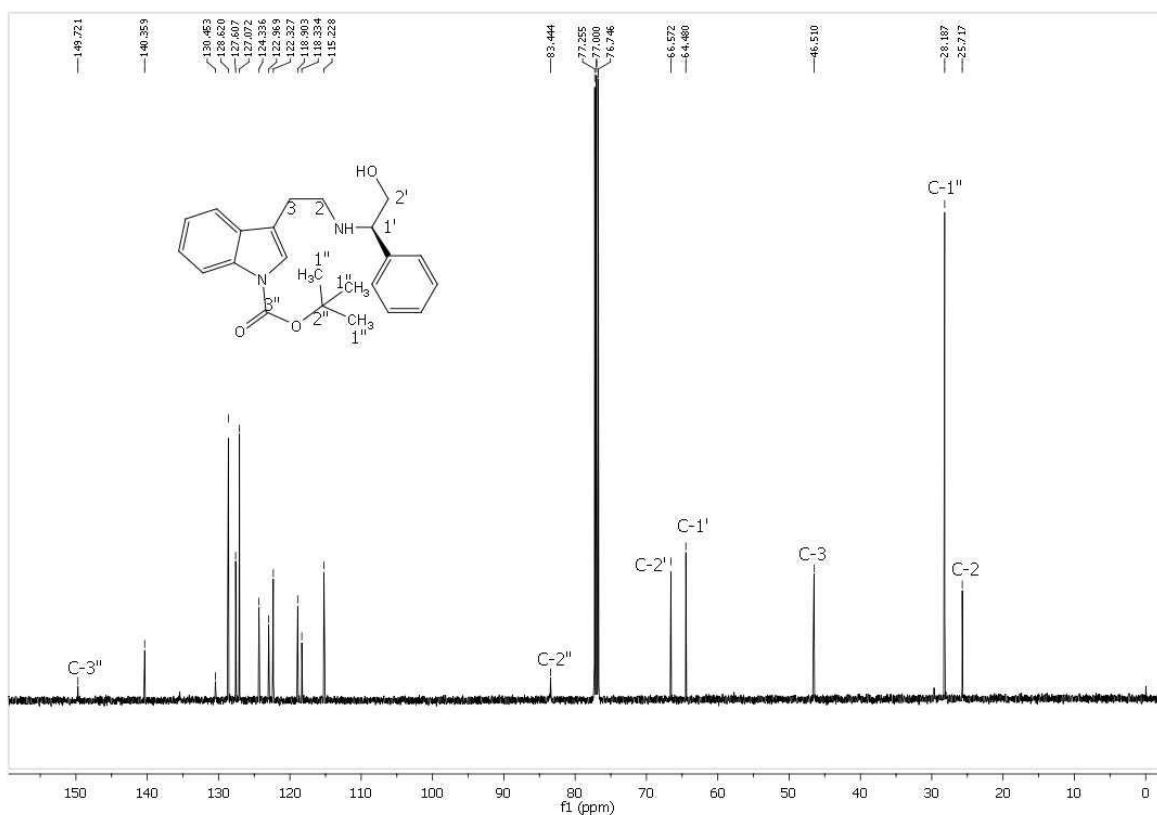
**Tabla 8** Compuestos obtenidos

Exp	Amina	Rdto (%)
1	<b>58c</b> (R)-(-)-2-fenilglicinol	92
2	<b>58a</b>	94
3	<b>58b</b>	88

El compuesto (R)-3-(2-((2-hidroxi-1-feniletil)amino)etil)-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo **58c** fue obtenido como una sustancia viscosa, la cual fue caracterizada por RMN-<sup>1</sup>H y RMN<sup>13</sup>C. En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H se observa una señal dd en 3.82 ppm con  $J=8.6, 4.5$  Hz asignada a H-1', dos señales múltiples en 3.70 ppm y 3.53 ppm con  $J=10.8, 8.7$  Hz asignadas a cada uno a un hidrogenos de H-2', una señal multiple en 2.88 ppm asignada a cuatro hidrogenos de H-2 y H-3, una señal ancha asignada a un hidrogeno de NH de la amina y un hidrogeno de OH. El resto de las señales corresponden a la estructura propuesta. (Espectro 18).

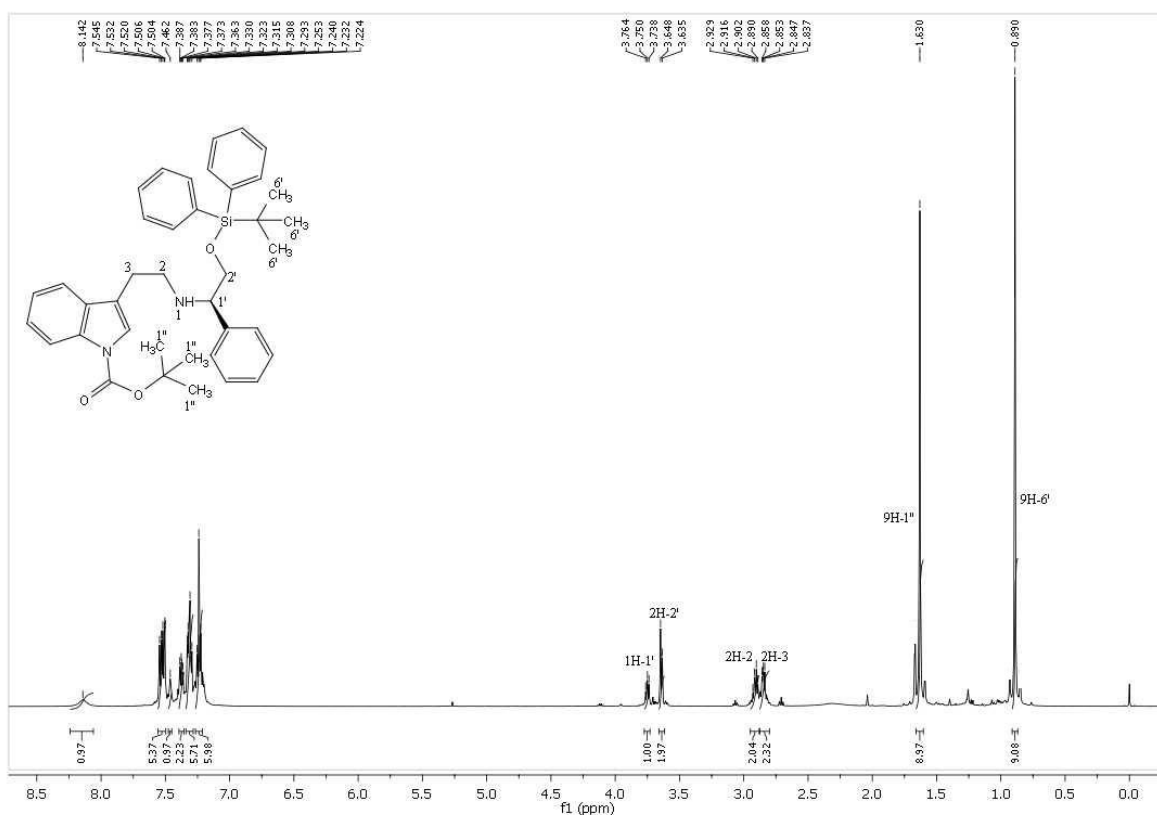


En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C se observa una señal en 149.7 ppm asignada a C-3'', en 83.4 ppm una señal asignada a C-2'', en 28.1 ppm una señal asignada a C-1'', en 66.5 ppm una señal asignada a C-2', una señal en 64.4 ppm asignada a C-1' una señal en 46.5 asignada al C-3, una señal en 25.7 asignada a C-2. El resto de las señales confirman la estructura propuesta. (Espectro 19).



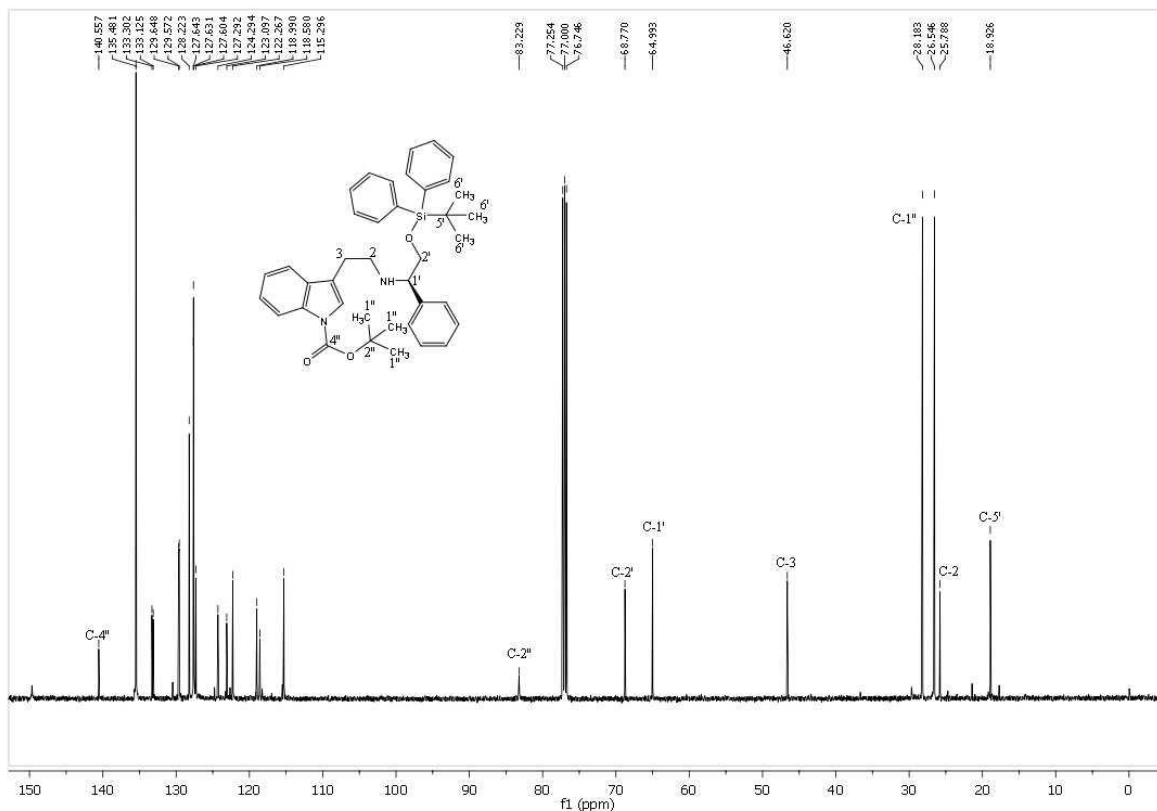
**Espectro 19.** RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **58c**.

Para el siguiente compuesto **58b** se obtuvo un compuesto viscoso amarillo pálido el cual fue analizado por RMN-<sup>1</sup>H y RMN-<sup>13</sup>C por lo que a continuación se describen las características más importantes del espectro. En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H se observa una señal t en 3.75 ppm asignada a un hidrogeno de H-1', en 3.64 ppm una señal d asignada para dos hidrógenos de H-2'', en 1.69 ppm una señal simple asignada a nueve hidrógenos de H-1'', en 0.89 ppm una señal simple asignada a nueve hidrógenos de H-6', en 3.73 ppm y 3.64 ppm se observan dos señales m con J=6.2Hz asignadas a dos hidrógenos cada una para H-2 y H-3 respectivamente. El resto de las señales corresponden a la estructura propuesta.



**Espectro 20.** RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **58b**.

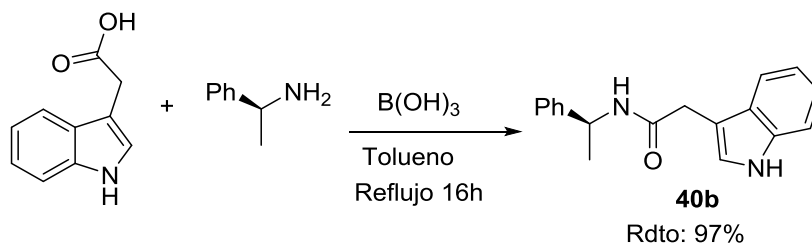
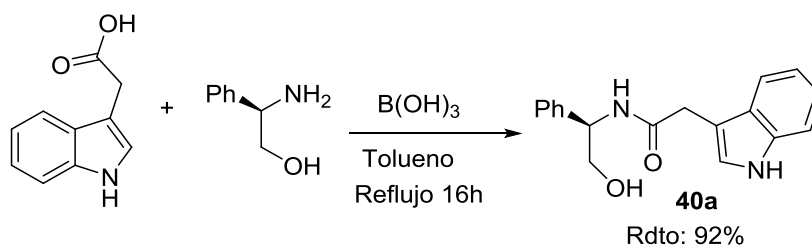
En el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  se observa una señal en 140.5 ppm asignada al C-4'', en 83.2 ppm una señal asignada al C-2'', en 68.7 ppm una señal asignada a C-2', en 64.9 ppm se observa una señal asignada al C-1', en 46.6 ppm se observa una señal asignada para el C-3, en 28.1 ppm una señal asignada al C-1'', en 26.5 ppm una señal asignada al C-6', en 25.7 se observa una señal asignada al C-2. El resto de las señales confirman la estructura propuesta.



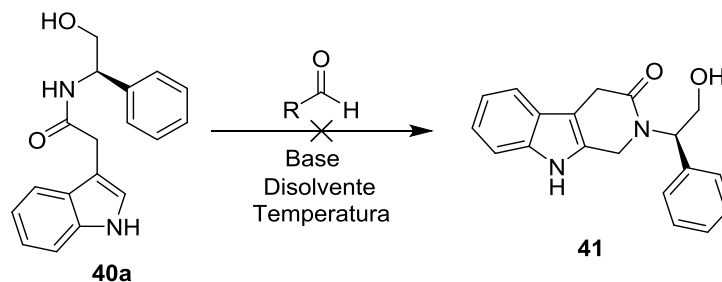
**Espectro 21.** RMN- $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **58b**.

## VII. CONCLUSIONES

- Se realizó la síntesis de las acetamidas **40a** y **40b** a partir de los inductores quirales de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol y (*S*)-metilbencilamina en buenos rendimientos químicos.

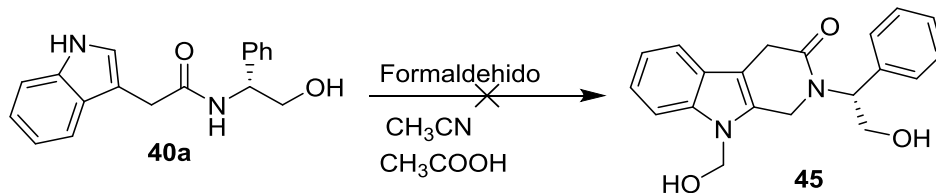


- A partir de la acetamida **40a**, se trató de ciclar utilizando la metodología Pictet Spengler pero en varios intentos la ciclación no ocurrió.

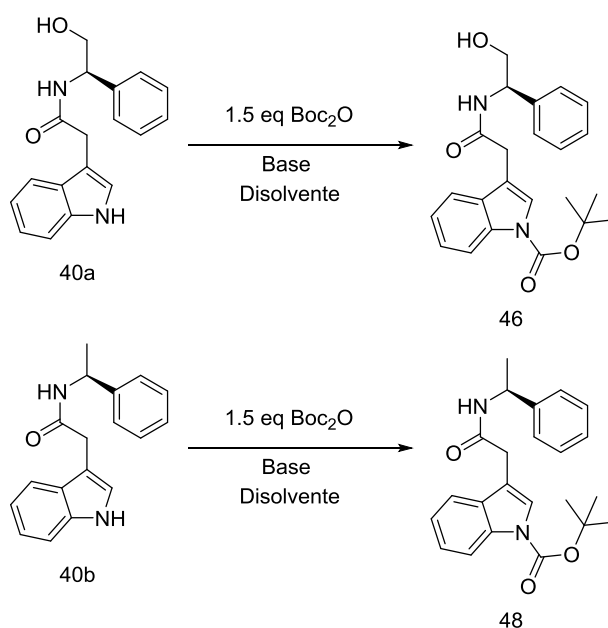


R= CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, Ph

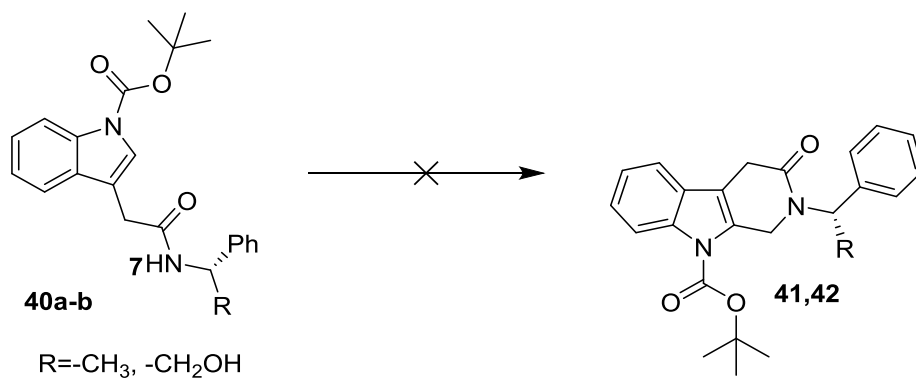
- A pesar de no ocurrir la ciclación se obtuvo un nuevo subproducto inesperado.



- A partir de los resultados obtenidos se protegió el N del indól para que este no interviniera en la reacción y se eligió al dicarbonato de di-*tert*-butilo.



5. Después de haber protegido se volvió a intentar ciclar, pero después de varios intentos no se logró encontrar la metodología adecuada para obtener las TH $\beta$ C deseadas.



6. A pesar de los cambios de rutas sintéticas, ninguna de ellas nos logró obtener las TH $\beta$ C.
7. Se obtuvieron las aminas deseadas para la ciclación, pero por falta de tiempo no se lograron ciclar.

## VII. PARTE EXPERIMENTAL

Todas las reacciones se realizaron en condiciones anhidras y bajo atmósfera de nitrógeno. Los reactivos químicos utilizados se adquirieron de la casa comercial Aldrich Chemical Co. y se utilizaron directamente sin purificar. Los disolventes empleados fueron destilados de acuerdo a los métodos reportados en la literatura. El seguimiento de las reacciones se realizó por CCF utilizando cromatofolios de sílice, Merck 60 F<sub>254</sub>. Se revelaron en lámparas de UV, vapor de yodo, solución Dragendorff y permanganato de potasio.

La purificación de los productos se llevó a cabo por cromatografía en columna, se utilizó gel de sílice Merck 60 de 63-200 mallas, como fase estacionaria y mezclas de disolventes en las proporciones adecuadas como eluente.

Los espectros de infrarrojo fueron realizados en un equipo Perkin Elmer modelo Spectrum One, FT-IR Spectrometer. Rango de longitud de onda: 7800-350 cm<sup>-1</sup> con KBr.

Los experimentos de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C se realizaron en un equipo de RMN Bruker Avance III (500 MHz y 125 MHz respectivamente). Todos los experimentos utilizando al TMS como referencia interna.

Las rotaciones específicas [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> se determinaron en un polarímetro PerkinElmer modelo 341 utilizando la línea D de sodio. Las mediciones se realizaron a 20 °C y la concentración de las muestras es reportada en g/mL.

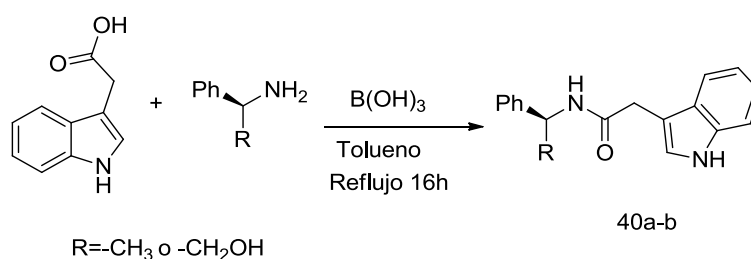
Los puntos de fusión se determinaron con la técnica de capilar abierto utilizando un fusiómetro marca SEV con escala en grados Celsius y no fueron corregidos.

Los datos de difracción de rayos X se obtuvieron en un difractómetro marca Agilent modelo Oxford-Gemini-Atlas con detección de área y radiación monocromática de Mo K $\alpha$  ( $\lambda=0.71073$  Å).

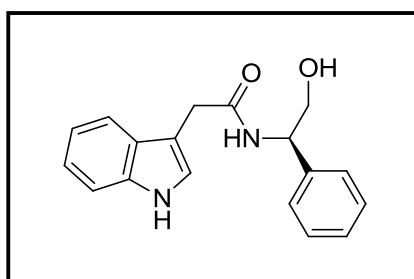
El análisis de espectrometría de masas se realizó en un equipo Jeol, modelo JMStation-700.

## VII.1 Síntesis de acetamidas derivadas del (*R*)-(-)-2-fenilglicinol y del (*S*)-metilbencil amina

La reacción se lleva a cabo en un matraz de dos bocas y una trampa de Dean Stark en atm de N<sub>2</sub>, se adiciona ácido indólico con tolueno 0.05M y ácido bórico al 15% mol, se deja agitando durante 30 min. Posteriormente se adiciona la amina quiral y se deja en reflujo 16 h., el seguimiento de la reacción se llevó a cabo por CCF. La mezcla de reacción se concentró y se extrajo con acetato de etilo recuperando la fase orgánica y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. La reacción se purificó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 3% obteniéndose en un rendimiento final promedio de 94.5%. Posteriormente se analizó por RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C.



### (*R*)-(*N*)-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-(1H-indol-3-il)acetamida



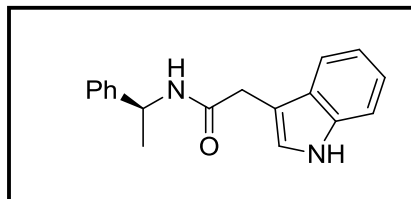
CARACTERÍSTICAS: Rendimiento 92%, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -37.2 (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), sólido cristalino blanco, p.f. 118°C.

RMN<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.47 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.26 – 7.18 (m, 4H), 7.13 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 5.5, 2.3 Hz, 3H), 6.45 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.03 (dd, *J* = 6.9, 2.5 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 3.1 Hz, 2H), 3.71 – 3.64 (m, 2H), 2.82 (s, 1H); RMN<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  172.3, 138.6, 136.3, 128.6, 127.6, 126.4, 123.8, 122.5, 119.9,



111.5, 108.5, 66.3, 55.8, 33.4. C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, EI<sup>+</sup>(m/Z) = [294]<sup>+</sup>.

**(S)-2-(1*H*-Indol-3-il)-*N*-(1-feniletil)acetamida**

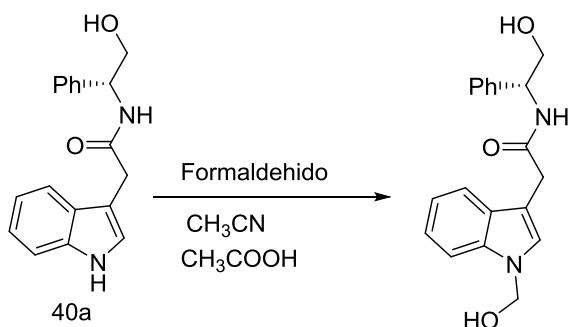


CARACTERÍSTICAS: Rendimiento 97%,  $[\alpha]_D^{25} = -45.6^\circ$  (c 1.5, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), sólido cristalino amarillo.

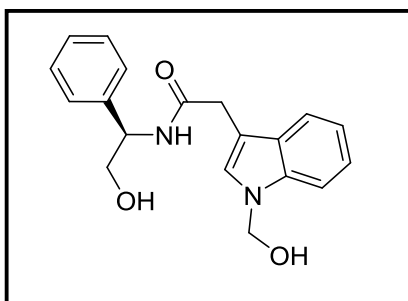
RMN<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.93 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.13 – 7.05 (m, 4H), 7.00 (dd, *J* = 4.8, 3.8 Hz, 3H), 6.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.04 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.04 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.68 – 3.57 (m, 2H), 3.69 – 3.57 (m, 2H), 1.19 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.19 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). RMN<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.0, 142.9, 136.4, 128.3, 127.0, 126.7, 125.7, 123.9, 122.1, 119.6, 118.4, 111.5, 109.0, 48.5, 33.4, 21.7. C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. EI<sup>+</sup> (m/Z) = [306]<sup>+</sup>.

## VII.2 Síntesis de (*R*)-*N*-(2-hidroxi-1-feniletíl)-2-(1-(hidroximetil)-1*H*-indol-3-il)acetamida

En un matraz de bola se colocó la amida **40a**, se disolvió en acetonitrilo, posteriormente se adiciona el formaldehído y el ácido acético al 20% mol durante 36 h. El seguimiento de la reacción se lleva a cabo por medio de la cromatografía en capa fina. La mezcla de reacción se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La reacción se purificó con hexano/AcOEt 1:1 obteniéndose en un rendimiento del 58%. Posteriormente se analizó por RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ .



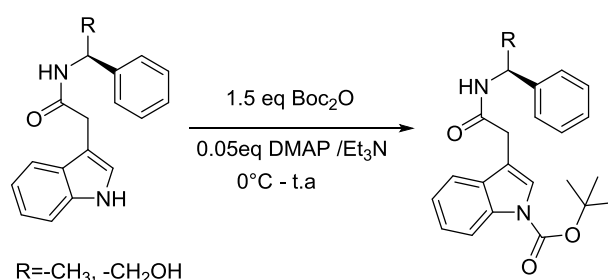
### (*R*)-*N*-(2-hidroxi-1-feniletíl)-2-(1-(hidroximetil)-1*H*-indol-3-il)acetamida



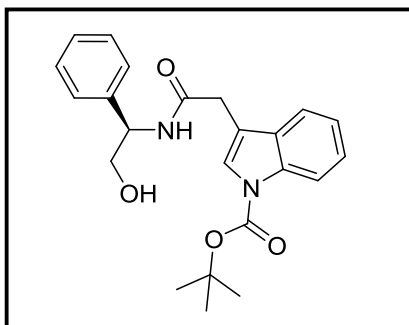
CARACTERÍSTICAS: Rendimiento 58%,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -41.1^\circ$  ( $c$  1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), sólido cristalino blanco. RMN $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.53 – 7.42 (m, 1H), 7.28 – 7.19 (m, 2H), 7.14 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.03 (dd,  $J = 7.4, 1.7$  Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.62 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 5.39 (dd,  $J = 30.4, 11.1$  Hz, 1H), 4.95 (td,  $J = 7.3, 4.0$  Hz, 1H), 4.66 (d,  $J = 53.8$  Hz, 1H), 3.64 – 3.59 (m, 1H), 3.58 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 3.49 (dd,  $J = 11.6, 7.1$  Hz, 1H), 1.81 (s, 1H). RMN $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.3, 138.5, 136.1, 128.6, 128.1, 127.7, 127.0, 126.4, 122.7, 120.3, 118.9, 110.0, 108.5, 69.4, 65.7, 55.5, 33.1.  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ . EI $^+$  ( $m/z$ ) = [324] $^+$

### VII.3 Síntesis de carboxilatos derivados de las acetamidas 40a y 40b

En un matraz se colocó una solución de 1 eq. de la amida en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, posteriormente se adicionó el Boc<sub>2</sub>O a 0 °C. Luego se agregaron 3.2 eq. de Et<sub>3</sub>N y 0.05 eq. de DMAP y se dejó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se extrajo con acetato de etilo. El producto se purificó por columna con bencina/AcOEt 85:15 obteniéndose el correspondiente compuesto en un rendimiento del 80% y posteriormente se analizó por RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C.

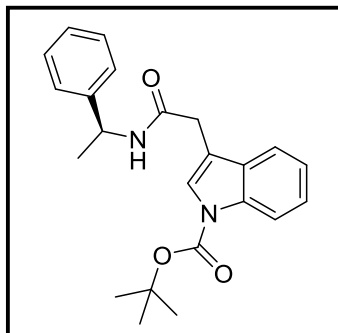


#### **(R)-3-(2-((2-Hidroxi-1-feniletil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo**



CARACTERÍSTICAS: Rendimiento 80%,  $[\alpha]_D^{20} = -42.7^\circ$  (*c* 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), sólido cristalino blanco. RMN<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.42 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.30 – 7.19 (m, 2H), 7.11 (ddd, *J* = 10.8, 9.6, 4.8 Hz, 2H), 6.41 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.37 – 5.25 (m, 1H), 4.25 – 4.08 (m, 1H), 3.85 – 3.68 (m, 1H), 1.41 (s, 4H). RMN<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171.2, 153.3, 137.8, 136.3, 128.5, 127., 126.8, 126.5, 123.7, 122.5, 119.9, 118.7, 111.3, 108.4, 82.5, 68.2, 52.4, 33.4, 27.5. C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. EI<sup>+</sup> (*m/z*) = [394]<sup>+</sup>

**(S)-3-(2-Oxo-2-((1-phenyletil)amino)etil)-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo**

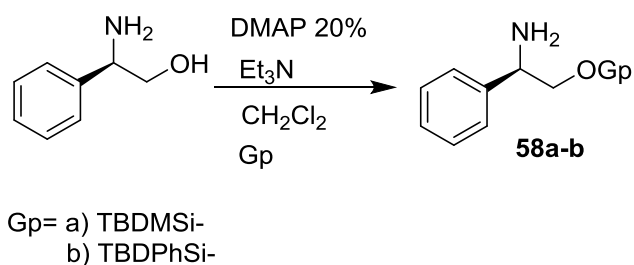


CARACTERÍSTICAS: Rendimiento 92%,  $[\alpha]_D^{20} = -38.6^\circ$  (c 1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), sólido cristalino amarillo.

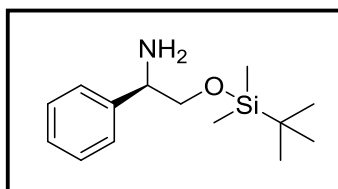
RMN<sup>1</sup>H (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.15 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 1H), 7.35 (ddd,  $J = 8.3, 7.3, 1.1$  Hz, 1H), 7.27 – 7.18 (m, 5H), 7.17 – 7.12 (m, 2H), 5.86 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 5.19 – 5.10 (m, 1H), 5.24 – 5.05 (m, 1H), 3.67 (dd,  $J = 2.4, 0.9$  Hz, 2H), 1.66 (d,  $J = 11.8$  Hz, 9H), 1.38 – 1.33 (m, 3H). RMN<sup>13</sup>C (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.1, 142.8, 128.4, 127.2, 125.9, 124.8, 124.8, 122.8, 119.0, 115.3, 113.7, 80.9, 48.6, 33.4, 27.8, 21.5.  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ . EI<sup>+</sup> (m/Z) = [378]<sup>+</sup>

## VII.4 Síntesis de compuestos protegidos con grupos siliados

En un matraz se pesa el (*R*)-(-)-2-fenilglicinol y se disuelve en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh y 20% mol de DMAP se adiciona luego se agrega 1.05 eq de Et<sub>3</sub>N, se mantiene en agitación 10 min y posteriormente se agrega 1.2 eq de cloruro de *tert*-butil dimetil silanio. La mezcla de reacción se deja 8h. el crudo de reacción de extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se purifico en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 2%. Posteriormente se analizó por RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C.



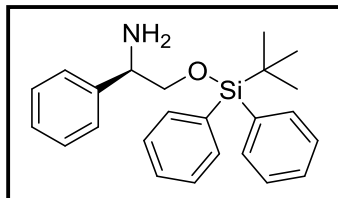
### (*R*)-2-((*tert*-Butildimetilsilil)oxy)-1-feniletan-1-amina



CARACTERÍSTICAS: Rendimiento: Cuantitativo,  $[\alpha]_D^{20} = -25.50^\circ$  (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

RMN<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.34 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.04 (dd, *J* = 8.5, 3.8 Hz, 1H), 3.71 – 3.63 (m, 1H), 3.48 (dd, *J* = 9.7, 8.6 Hz, 1H), 1.86 (s, 2H), 0.87 (s, 9H), -0.00 (s, 6H). RMN<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  142.2, 128.0, 127.0, 126.7, 123.4, 69.3, 57.3, 25.7, 18.0, 5.6, C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>NOSi. EI<sup>+</sup> (m/Z) = [251]<sup>+</sup>

**(R)-2-((*tert*-Butildifenilsilil)oxi)-1-feniletan-1-amina**

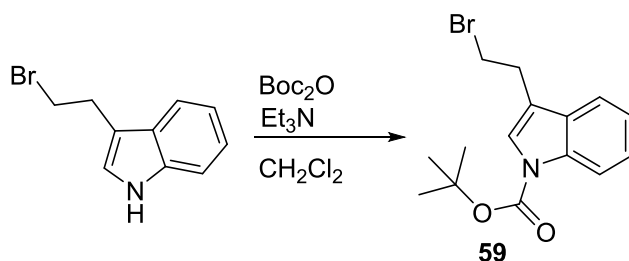


CARACTERÍSTICAS: Rendimiento: 97%,  $[\alpha]_D^{20} = -32.11^\circ$  (c 1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

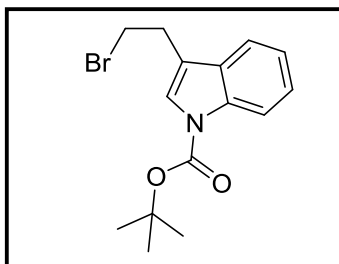
RMN<sup>1</sup>H (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.65 – 7.62 (m, 1H), 7.61 – 7.58 (m, 1H), 7.42 – 7.31 (m, 3H), 7.28 (s, 2H), 7.24 – 7.18 (m, 1H), 4.11 (dd,  $J = 8.1, 4.1$  Hz, 1H), 3.75 (dd,  $J = 9.9, 4.1$  Hz, 1H), 3.63 (dd,  $J = 9.9, 8.1$  Hz, 1H), 1.82 (s, 1H), 1.06 (s, 5H). RMN<sup>13</sup>C (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  142.4, 135.5, 133.3, 133.2, 129.6, 129.5, 128.1, 127.6, 127.1, 126.8, 70.0, 57.4, 26.7, 19.1.  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NOSi}$ . EI<sup>+</sup> (m/Z) = [251]<sup>+</sup>

## VII.5 Síntesis de 3-(2-bromoetil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo

En un matraz se pesa el 3-(2-bromoetil)-1*H*-indol y se disuelve en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> posteriormente se adiciona el Boc<sub>2</sub>O a 0° C. Luego se agregó 3.2 eq de Et<sub>3</sub>N y 0.05 eq. de DMAP y se deja a temperatura ambiente durante 4h. La mezcla de reacción se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La reacción se purifico con Bencina/AcOEt 95:5 obteniéndose en un rendimiento del 92% y posteriormente se analizó por RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C.



### 3-(2-Bromoetil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo

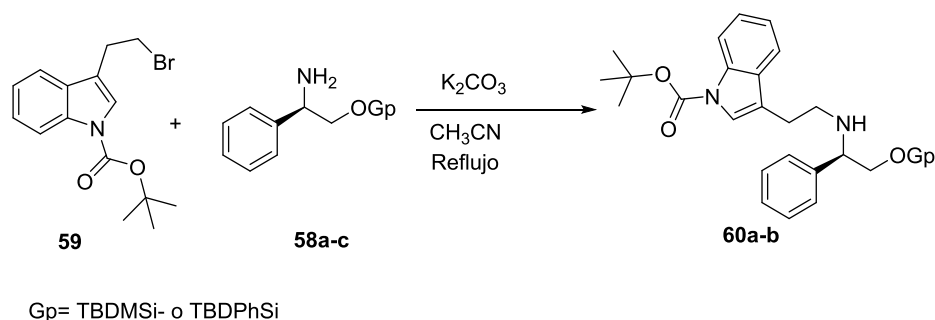


CARACTERÍSTICAS: Rendimiento: 92%, Cristales blancos

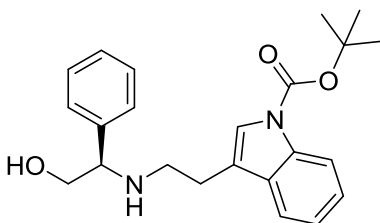
RMN<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.06 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.20 (s, 2H), 1.60 (s, 10H). RMN<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 149.6, 129.8, 124.5, 123.4, 122.5, 118.5, 117.7, 115.3, 83.6, 31.4, 28.9, 28.1. C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>2</sub>. EI<sup>+</sup> (*m/z*) = [323]<sup>+</sup>

## VII.6 Síntesis de aminas derivadas del (*R*)-(-)-2-fenilglicinol

En un matraz se disolvió 3-(2-bromoetil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo en acetonitrilo. Posteriormente se adiciono 3 eq K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se dejó en agitación 10 min. Luego se agrega (*R*)-2-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-1-feniletan-1-amina y se coloca a reflujo durante 4h. La mezcla de reacción se deja 8h., el crudo de reacción de extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se purificó en hexano/AcOEt 10%. Posteriormente se analizó por RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C.



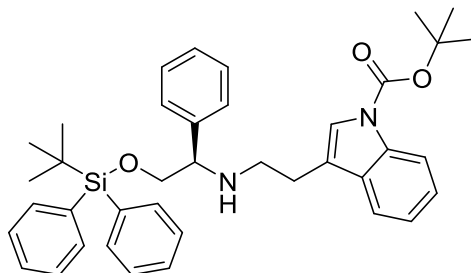
### (*R*)-3-(2-((2-Hidroxi-1-feniletil)amino)etil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo



CARACTERÍSTICAS: Rendimiento: 92%,  $[\alpha]_D^{20} = -32.9^\circ$  (c 1,0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), aceite amarillo.  
RMN<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.14 (s, 1H), 7.56 – 7.49 (m, 6H), 7.46 (s, 1H), 7.42 – 7.35 (m, 3H), 7.31 (td, *J* = 7.5, 3.8 Hz, 6H), 7.24 (dd, *J* = 9.1, 5.2 Hz, 5H), 3.77 – 3.72 (m, 1H), 3.64 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.91 (dd, *J* = 13.2, 6.5 Hz, 2H), 2.85 (dt, *J* = 12.3, 6.6 Hz, 2H), 1.63 (s, 9H), 0.89 (s, 9H). RMN<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ .149.7, 140.3, 130.4, 128.6, 127.6, 127.0, 124.3, 122.9, 122.3, 118.9, 118.3, 115.2, 83.4, 66.5, 64.4, 46.5, 28.1, 25.7. C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. EI<sup>+</sup> (m/z) = [380]<sup>+</sup>



**(R)-3-(2-((2-((*tert*-Butildifenilsilil)oxi)-1-feniletil)amino)etil)-1*H*-indol-1-carboxilato  
de *tert*-butilo**



CARACTERÍSTICAS: Rendimiento: 88%,  $[\alpha]_D^{20} = -41.4^\circ$  (c 1,0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), aceite amarillo.

RMN<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.14 (s, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 6H), 7.46 (s, 1H), 7.40 – 7.35 (m, 3H), 7.34 – 7.28 (m, 6H), 7.24 (dd,  $J = 9.1, 5.2$  Hz, 6H), 3.78 – 3.73 (m, 1H), 3.64 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 2.91 (dd,  $J = 13.2, 6.5$  Hz, 2H), 2.85 (dd,  $J = 6.7, 4.0$  Hz, 2H), 1.63 (s, 9H), 0.89 (s, 9H). RMN<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  140.5, 135.4, 133.3, 133.1, 129.6, 129.5, 128.2, 127.6, 127.6, 127.6, 127.2, 124.2, 123.0, 122.2, 118.9, 118.5, 115.2, 83.2, 68.7, 64.9, 46.6, 28.1, 26.5, 25.7, 18.9. C<sub>39</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si. EI<sup>+</sup> (m/Z) = [618]<sup>+</sup>