



UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO
CAMPUS GUANAJUATO
DIVISIÓN DE CIENCIAS NATURALES Y EXCTAS

- REACTIVOS DE I(III) EN LA SÍNTESIS DE HETEROCICLOS:**
- 1) OXIDACIÓN VINILICA EN LA FORMACIÓN DE INDOLES**
 - 2) SÍNTESIS DE ISOQUINOLONAS VÍA FORMACIÓN DEL ENLACE Csp-N**
 - 3) OPTIMIZACIÓN DEL ACOPLAMIENTO DE SUZUKI EN LA SÍNTESIS DEL FRAGMENTO ARILBENCIMIDAZOLONA DE LA KEALIIQUINONA.**

TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS QUÍMICAS

PRESENTA:
Q. KEVIN ARTURO JUÁREZ ORNELAS

ASESOR: DR. CÉSAR ROGELIO SOLORIO ALVARADO

GUANAJUATO, GTO., SEPTIEMBRE 2017



UNIVERSIDAD
DE GUANAJUATO

Guanajuato, Gto., Septiembre de 2017

Hago constar que este trabajo de investigación titulado: “*REACTIVOS DE I(III) EN LA SÍNTESIS DE HETEROCICLOS: 1) OXIDACIÓN VINILICA EN LA FORMACIÓN DE INDOLES. 2) SÍNTESIS DE ISOQUINOLONAS VÍA FORMACIÓN DEL ENLACE Csp-N. 3) OPTIMIZACIÓN DEL ACOPLAMIENTO DE SUZUKI EN LA SÍNTESIS DEL FRAGMENTO ARILBENCIMIDAZOLONA DE LA KEALIIQUINONA*” que presenta el Q. Kevin Arturo Juárez Ornelas, alumno de esta Universidad, para obtener el título de Maestro en Ciencias Químicas, es una idea original y ha sido realizado bajo nuestra dirección en la División de Ciencias Naturales y Exactas de la Universidad de Guanajuato, Campus Guanajuato.

DIRECTOR DE TESIS

Profesor Dr. César Rogelio Solorio Alvarado



UNIVERSIDAD
DE GUANAJUATO



CONACYT

Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología

prodep
TIPO SUPERIOR



CONCYTEC
CONSEJO NACIONAL DE CIENCIA,
TECNOLOGÍA E INNOVACIÓN TECNOLÓGICA

ÍNDICE GENERAL

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS	x
ÍNDICE DE FORMULAS	xi
ÍNDICE DE ESQUEMAS	xii
ÍNDICE DE FIGURAS	xiii
ÍNDICE DE ECUACIONES	xiv
ÍNDICE DE TABLAS	xv
RESUMEN GENERAL	xvi
INTRODUCCIÓN	1
JUSTIFICACIÓN	2
CAPÍTULO I OXIDACIÓN VINILICA EN LA FORMACIÓN DE INDOLES	3
1.1 Objetivo general	4
1.2 Objetivos específicos	4
1.3 Antecedentes	4
1.3.1 Estructura de los reactivos de yodo (iii) hipervalente	5
1.3.2 Indol	8
1.3.3 Activación C-H	11
1.4 Resultados	13
1.4.1 Metodología general	13
1.4.2 Síntesis del material de partida 23	13
1.4.3 Síntesis de los reactivos de I(III).	16
1.4.4 Activación oxidativa del enlace C _{sp} ² -H	18
1.5 Conclusiones	22
1.6 Perspectivas	23
1.7 Sección experimental	24

CAPÍTULO II SÍNTESIS DE ISOQUINOLONAS VÍA FORMACIÓN DEL ENLACE Csp-N	38
2.1 Objetivo general	39
2.2 Objetivos específicos	39
2.3 Antecedentes	42
2.4 Resultados	42
2.5 Conclusiones	49
2.6 Perspectivas	50
2.7 Sección experimental	51
CAPITULO III OPTIMIZACIÓN DEL ACOPLAMIENTO DE SUZUKI EN LA SÍNTESIS DEL FRAGMENTO ARILBENCIMIDAZOLONA DE LA KEALIIQUINONA.	65
3.1 Objetivos	66
3.2 Antecedentes	66
3.3 Resultados	68
3.4 Conclusiones	70
3.5 Perspectivas	70
3.6 Sección experimental	70
ANEXO DE ESPECTROS DE ¹H, ¹³C Y CG-MASAS	75

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

AcOEt	Acetato de etilo	w	Débil
AcOH	Ácido acético	δ	Desplazamiento químico
<i>p</i> -TsOH	Ácido <i>p</i> -Toluensulfónico	PIDA	(diacetoxi)yodobenceno
TfOH	Ácido triflico	DCB	1,4-Diclorobenceno
TFA	Ácido trifluoroacético	DCM	Diclorometano
Ar	Arilo	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
PIFA	Bis(trifluoroacetoxi)	DMSO	Dimetilsulfóxido
	yodobenceno	DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
¹³ C	Carbono-13	d	Doblete
cat	Catalizador	EtOH	Etanol
TsCl	Cloruro de tosilo		
Equiv	Equivalentes	MeOH	Metanol
s	Fuerte o singulete	mL	Mililitros
<i>R</i> _f	Factor de Retención	mm	Milímetros
cm ⁻¹	No. de onda	mmol	Milimol
g	Gramos	ppm	Partes por millón
°C	Grado Celsius	Py	Piridina
[H]	Hidrogenación catalítica	pf	Punto de fusión
¹ H	Hidrógeno	RMN	Resonancia magnética nuclear
Hept	Heptuplete	THF	Tetrahidrofurano
t.a.	Temperatura ambiente (25 °C)	Et ₃ N	Trietilamina
m	Medio o multiplete	TFE	Trifluoroetanol
MHz	Megahertz	I(III)	Yodo (III)
I(V)	Yodo (V)		

ÍNDICE DE FÓRMULAS

HCl	Ácido clorhídrico
NaHCO₃	Bicarbonato de sodio
NH₄Cl	Cloruro de amonio
Pd(PPh₃)Cl₂	Cloruro de <i>bis</i> -(trifenilfosfin)paladio (II)
Pd(PPh₃)₄	<i>tetrakis</i> -(trifenilfosfin)paladio (0)
NaOEt	Etóxido de potasio
PhIO	Iodosobenceno
NaOH	Hidróxido de sodio
KOH	Hidróxido de potasio
AgNO₃	Nitrato de plata
KMnO₄	Permanganato de potasio
Na₂SO₄	Sulfato de sodio
Cs₂CO₃	Carbonato de cesio
KOOCF₃	Trifluoroacetato de potasio
CuI	Yoduro de cobre (I)

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1.1	Reacción de oxidación de 3-yodotolueno con IBX.....	12
Esquema 1.2	Activación del enlace C _{sp} ² -H con PIFA.....	13
Esquema 1.3	Oxidación del enlace C-H bencílico utilizando PhIO en combinación con KBr	13
Esquema 1.4	Síntesis de indoles con reactivos de I(III).....	14
Esquema 1.5	Activación del enlace C _{sp} ² -H por medio de complejos organometálicos de Rh(I).....	18
Esquema 1.6	Propuesta para la síntesis de indoles mediada por I(III) vía activación C _{sp} ² -H.....	19
Esquema 1.7	Análisis retrosintético para obtención de la tosilamida 4	19
Esquema 1.8	Ruta general para la síntesis de la tosilamida 4	20
Esquema 1.9	PIFAs 25 , 26 y 27 sintetizados.	23
Esquema 1.10	Derivados de iodobenceno sintetizados.....	24
Esquema 1.11	Mecanismo de formación del reactivo de Koser.....	24
Esquema 1.12	Propuesta mecanística de la formación del indol 31 con el sistema ArIO/ <i>p</i> -TsOH.....	26
Esquema 1.13	Mecanismo de formación de la especie reactiva entre el ácido nítrico y el yodosobenceno.....	27
Esquema 2.1	Síntesis de isoquinolona de Capretta.....	46
Esquema 2.2	Síntesis de isoquinolona por Zhao.....	47
Esquema 2.3	Síntesis de la isoquinolona por Crews.....	47
Esquema 2.4	Retrosíntesis para la formación de la isoquinolona.....	48
Esquema 2.5	Retrosíntesis modelo para la preparación de los materiales de partida.....	48
Esquema 2.6	Ruta sintética de la preparación de las amidas.....	49
Esquema 2.7	Mecanismo propuesto para la formación de las isoquinolona 42	54
Esquema 3.1	Compuestos aislados de las esponjas <i>Leucetta</i> sp.....	72
Esquema 3.2	Síntesis de la Kealiiquinona por Ohishi.....	73

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1	Compuestos comunes de yodo hipervalente.....	7
Figura 1.2	Clasificación de compuestos de yodo hipervalente.....	11
Figura 1.3	Geometrías de los λ^3 -iodanos (a) y λ^5 -iodanos (b).....	12
Figura 1.4	Compuestos indólicos presentes en la naturaleza.....	15
Figura 1.5	Clasificación propuesta por Taber y Tirunahari.....	16
Figura 2.1	Estructura de la Isoquinol-1(2 <i>H</i>)-ona y los productos naturales que contienen dicho núcleo.....	46
Figura 2.2	Amidas sintetizadas para la obtención de la isoquinolona.....	52
Figura 2.3	Amidas alquiladas para la síntesis de la isoquinolona.....	52
Figura 2.4	Isoquinolona sintetizada mediante la ciclación oxidativa por el reactivo de Koser.....	53

INDICE DE ECUACIONES

Ecuación R1	xv
Ecuación R2	xv
Ecuación R2	xvi
Ecuación R2	xvi
Ecuación 1.1	21
Ecuación 1.2	21
Ecuación 1.3	21
Ecuación 1.4	21
Ecuación 1.5	22
Ecuación 1.6	24
Ecuación 2.1	49
Ecuación 2.2	49
Ecuación 2.3	51
Ecuación 2.4	52
Ecuación 2.5	53
Ecuación 3.1	74

ÍNDICE DE TABLAS

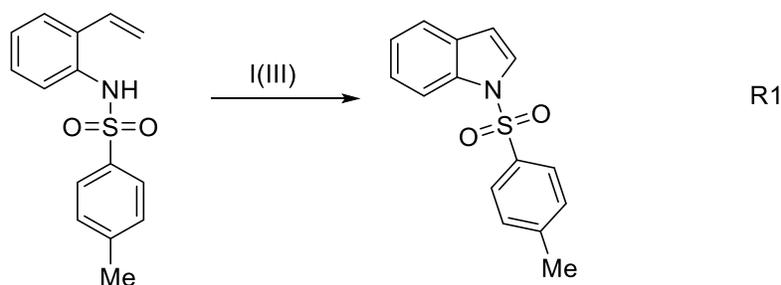
Tabla 1	Síntesis de derivados de PIFA	22
Tabla 2	Síntesis de derivados de iodosobenceno.....	23
Tabla 3	Exploración de las condiciones de reacción para la obtención del indol.....	24
Tabla 4	Optimización de las condiciones de reacción para la síntesis de amidas.....	50
Tabla 5	Optimización de las condiciones de reacción para la obtención de la amida 35	51
Tabla 6	Optimización de la reacción de Suzuki para la obtención de la arilbencimidazolona.....	73

RESUMEN GENERAL

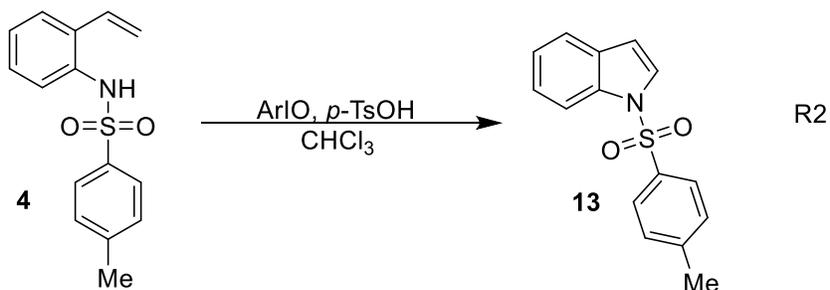
Capítulo I

En el presente trabajo se desarrolla la propuesta de la activación del enlace C_{sp^2} -H utilizando reactivos de yodo hipervalente (III), para llevar a cabo la síntesis de núcleos indólicos a partir de vinilanilinas.

Con lo anterior esperamos observar la oxidación del enlace C_{sp^2} -H del grupo vinilo, el cual será atrapado por el nitrógeno. De esta forma se generará el indol en un paso de reacción (Ec. R1).

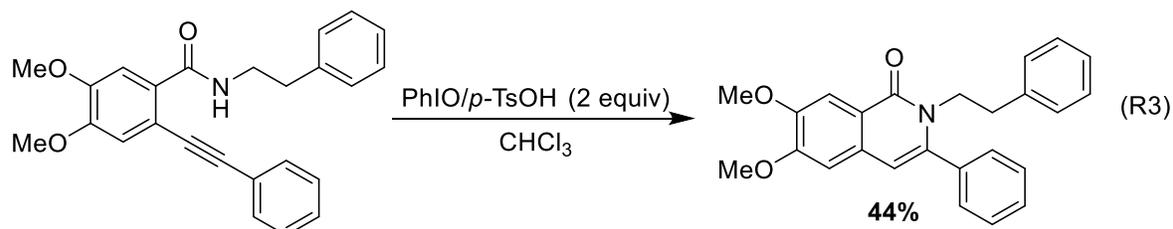


Validamos la hipótesis sobre la oxidación del enlace mediante diversos reactivos de I(III). Lo anterior con ayuda del ácido *p*-toluensulfónico dando como resultado la formación del indol **13** (Ec. RII).



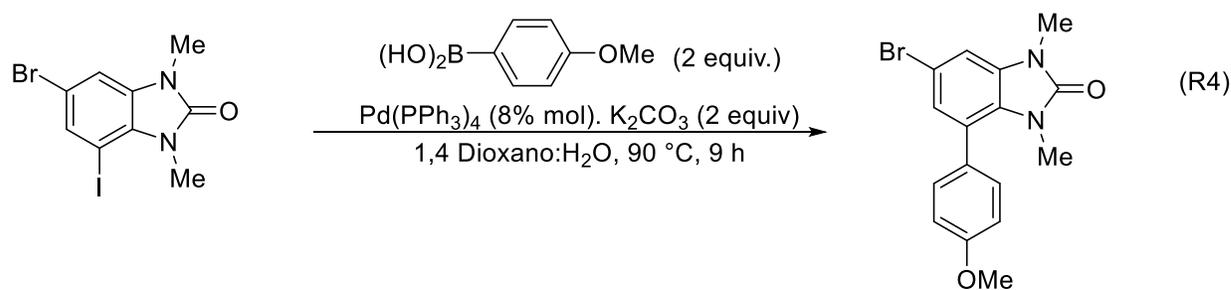
Capítulo II

Se desarrolló la síntesis de amidas con un alquino en posición *orto*. Con una de ellas se comprobó la hipótesis, de que por medio del reactivo de Koser generado *in situ*, es posible generar la ciclación oxidativa, produciendo así isoquinolonas.



Capítulo III

En este capítulo se logró optimizar las condiciones de la reacción de Suzuki para generar el fragmento de la arilbencimidazolona, en ruta para la síntesis de nuestro grupo de investigación de la Kealiquinona.



INTRODUCCIÓN

Desde mediados del siglo XIX los compuestos orgánicos de iodo monovalente se han empleado en transformaciones fundamentales en síntesis orgánica tales como la alquilación de Hofmann de aminas o la síntesis de éteres.¹

En cambio, durante las últimas dos décadas la química de los reactivos de yodo hipervalente (Figura 1.1) se ha desarrollado ampliamente. No solo por la gran variedad de transformaciones sintéticas que permiten llevar a cabo, sino además por las enormes ventajas que presentan frente a otros reactivos clásicos con actividad similar. Por ejemplo, los compuestos de I(III) presentan propiedades químicas y reactividades similares a compuestos de Hg(II), Tl(III), Pb(IV) y Bi(V)² pero carecen de la elevada toxicidad y problemas asociados a los mismos. Además, estos compuestos presentan una clara analogía con las transformaciones promovidas por metales de transición. Podemos mencionar el intercambio de ligandos, eliminación reductora y α - o β -eliminación. Por otro lado, gran parte de los compuestos polivalentes de yodo están disponibles de manera comercial o pueden prepararse rápidamente. Una ventaja extra que posee el yodo hipervalente es que las condiciones de reacción suelen ser suaves, con una gran estabilidad al oxígeno y a la humedad. Aunado a su baja toxicidad hacen del yodo una alternativa barata, limpia y eficaz.³

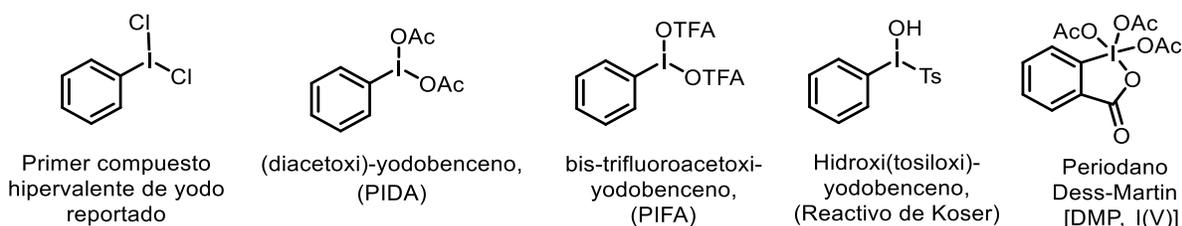


Figura 1.1. Compuestos comunes de yodo hipervalente.

¹ Greenwood N. N., Earnshaw A., Chemistry of the Elements; Pergamon Press: Oxford England, **1984**; 17, 925

² Barton, D. H. R.; Finet, J.-P.; Giannotti, C.; Halley, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 241-245.

³ Pérez-Calleja, C.; Tesis de Maestría, "Alquilación de azoles vía funcionalización $C(sp^3)$ -H promovida por I(III)," Universidad de Oviedo, **2013**.

JUSTIFICACIÓN

La siguiente propuesta que se expone plantea la activación del enlace $C_{sp^2}\text{-H}$ para generar un enlace C-N para la síntesis de indol por medio de reactivos de I(III). Además, dichos reactivos de yodo, funcionan para la ciclación de benzamidas con un alquino en posición *orto*, generando una isoquinolona.

Los reactivos de I(III) poseen un gran poder oxidante mediante el cual se pretende explorar y desarrollar ambas metodologías.

La principal ventaja de utilizar reactivos de yodo hipervalente (III) en este proyecto es que dichos compuestos mediaran la síntesis de ambos heterociclos y poseen poca o nula toxicidad. En comparación con otras metodologías, que utilizan reacciones catalizadas por metales de transición, donde el costo de la reacción se eleva y en el producto se pueden presentar trazas esos catalizadores.

CAPÍTULO I

OXIDACIÓN VINÍLICA EN LA FORMACIÓN DE INDOLES

1.1 OBJETIVO GENERAL

Desarrollar y optimizar dos nuevas metodologías para la síntesis de indoles e isoquinolonas, la cual involucre el uso de reactivos hipervalentes de I(III), capaces de activar el enlace C_{sp^2} -H.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Desarrollar una metodología para la síntesis de heterociclos funcionalizados.
- 2) Utilizar compuestos de yodo hipervalente (III). Específicamente la combinación de iodosobenceno y *p*-TsOH
- 3) Sintetizar el indol en base a la activación del enlace C_{sp^2} -H.

1.3 ANTECEDENTES

En los últimos años, la química del yodo se ha ido desarrollando a una gran velocidad. El interés por compuestos de yodo es principalmente a las propiedades altamente selectivas y lo suaves que son las condiciones de los reactivos de yodo hipervalente. Por otro lado, también está su baja toxicidad, no es dañino para el medio ambiente y su facilidad para encontrarlo comercialmente.¹ Dichos reactivos se clasifican de acuerdo a los ligandos que se encuentren unidos al átomo de yodo en diez tipos distintos (Figura 1.2) entre los que podemos encontrar los (difluoroyodo)arenos (1), (dicloroyodo)arenos (2), yodosilarenos (3), los carboxilatos (4), organosulfonatos (5), los heterociclos de cinco miembros conteniendo al yodo: benci-yodoxoles (6) y benci-yodazoles (7), además de sales de yodonio (8), iluros de yodonio (9), e imidas de yodonio (10). Entre la variedad mencionada, se destacan tres que son ampliamente conocidos por su fuerza oxidante y se les han encontrado aplicaciones para oxigenación y funcionalizaciones oxidativas de sustratos orgánicos, los del tipo 3, 4 y 5. De los

más conocidos son el (diacetoxi)yodobenceno $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ y el [hidroxi(tosiloxy)yodo]benceno $\text{PhI}(\text{OH})\text{OTs}$ conocido como reactivo de Koser.⁴

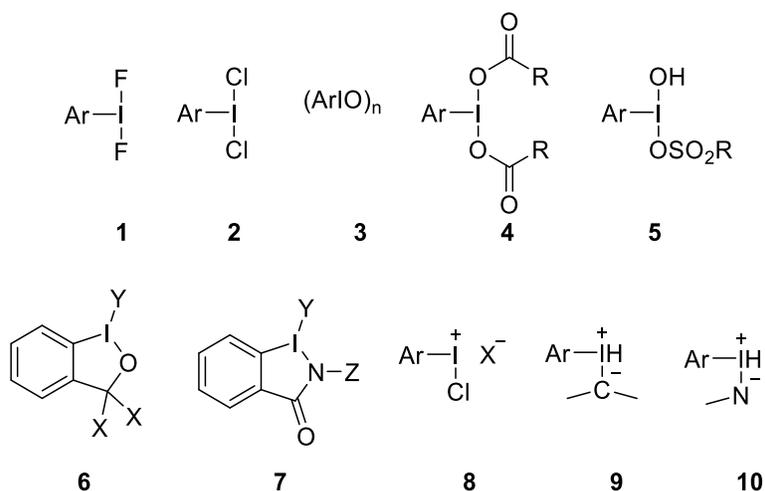


Figura 1.2. Clasificación de compuestos de yodo hipervalente.

1.3.1 ESTRUCTURA DE LOS REACTIVOS DE YODO (III) HIPERVALENTE.

Los compuestos orgánicos de yodo polivalente pertenecen a dos clases: 1) los derivados de yodo trivalente o λ^3 -iodanos (RIX_2) de acuerdo a la nomenclatura IUPAC y 2) los derivados de yodo pentavalente también conocidos como λ^5 -iodanos. En la estructura y enlace de los compuestos orgánicos de yodo (III) hipervalente el átomo de yodo posee diez electrones.

Tienen una geometría bipirámide trigonal distorsionada con dos ligandos con heteroátomos en las posiciones axiales y al menos un ligando de un carbono electronegativo R y dos pares de electrones libres en posiciones ecuatoriales. Las sales de yodonio, por su parte, poseen una estructura pseudo bipirámide trigonal, teniendo en cuenta la unión del débil enlace iónico por el fragmento aniónico de la molécula.

En el modelo hipervalente los enlaces en RIX_2 usan un orbital no híbrido del yodo en el enlace lineal X-I-X . Así como un enlace lineal de tres centros cuatro electrones (3c-4e). Dicho enlace está polarizado y además es más largo y débil en

⁴ Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5299.

comparación a un enlace covalente normal. Este enlace se denomina “hipervalente” y su presencia en los λ^3 -iodanos es responsable de su alta reactividad electrofílica. Los compuestos de I(V) o λ^5 -iodanos, poseen una geometría de una bipirámide cuadrada, con cuatro ligantes heteroatómicos en las posiciones basales y un grupo orgánico R y un par electrónico. Los ligantes X forman parte de dos enlaces hipervalentes 3c-4e mientras que el grupo R se conecta al yodo mediante un enlace covalente normal con un orbital híbrido $5sp$ (Figura 1.4).⁵

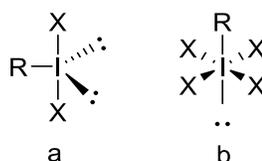
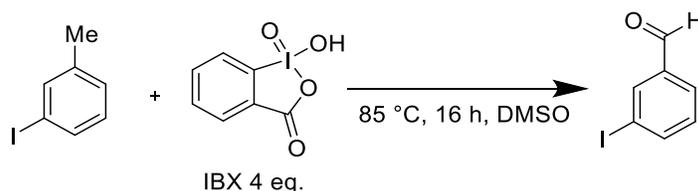


Figura 1.3. Geometrías de los λ^3 -iodanos (a) y λ^5 -iodanos (b).

Los reactivos de I(III) y I(V)⁶ son especialmente adecuados en reacciones orgánicas debido al alto estado de oxidación en el que se encuentra el yodo. Específicamente aquellas que involucran oxidaciones, por ejemplo, la ilustrada en el esquema (Esquema 1.1).⁷



Esquema 1.1. Reacción de oxidación de 3-yodotolueno con IBX.

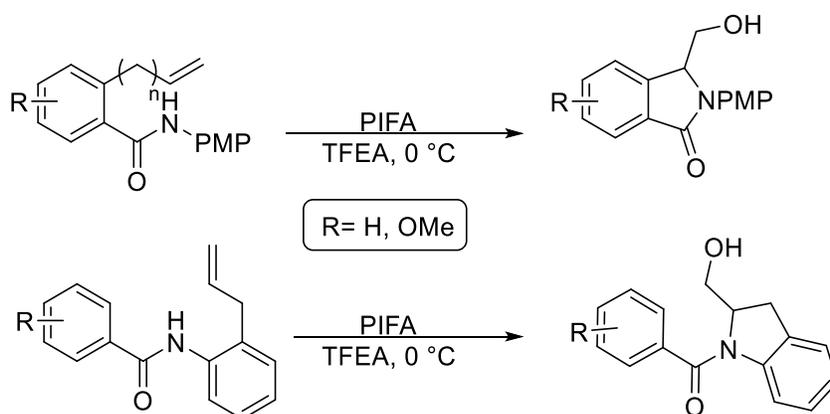
Sin embargo, la utilidad de dichos reactivos de yodo se ha expandido para poder tener acceso a moléculas con núcleos heterocíclicos, por ejemplo, las isoindolinas e indolinas desarrolladas por Tellitu⁸ (Esquema 1.2).

⁵ Yoshimura, A. J.; Zhdankin, V. V. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 3328–3435.

⁶ Uyanik, M.; Okamoto, H.; Yasui, T.; Ishihara, K. *Science* **2010**, *328*, 1376-1379.

⁷ Nicolau, K. C.; Montagnon, T.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245-2258.

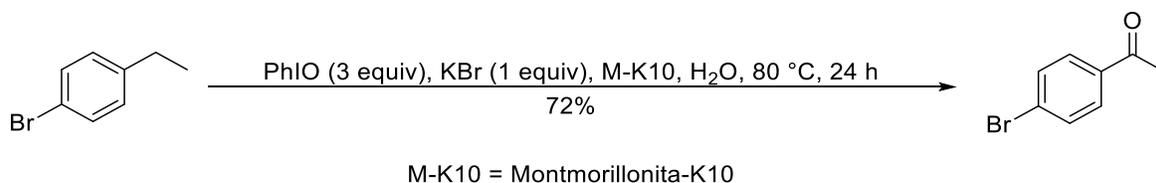
⁸ Tellitu, I. *An. Quím.* **2013**, *109*, 5-10.



Esquema 1.2. Activación del enlace $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ con PIFA.

A pesar de esto, hay reactivos de yodo (III) que son muy complicados para hacer reaccionar, un ejemplo de esto, son los yodosilarenos. Dicha dificultad es debida a su baja solubilidad, que a su vez es provocada por la naturaleza polimérica que tienen. Solamente son solubles en disolventes nucleofílicos como metanol y en dicha solución ocurre una depolimerización para dar $\text{PhI}(\text{OMe})_2$ con un mecanismo de intercambio de ligandos.⁹

A pesar de eso, se han encontrado metodologías para estabilizar a los yodosilarenos para que puedan ser usados como agentes oxidantes. Un ejemplo de esto es la oxidación bencílica desarrollada por Kita (Esquema 1.3).¹⁰



Esquema 1.3. Oxidación del enlace C-H bencílico utilizando PhIO en combinación con KBr .

Así como la reacción anterior, se han desarrollado una gran cantidad de metodologías como la fragmentación radicalaria de alcoholes y aminas con el sistema $\text{PhIO}\cdot\text{I}_2$,¹¹ o la preparación de imidazoles, tiazoles e imidazo[1,2-a]piridinas

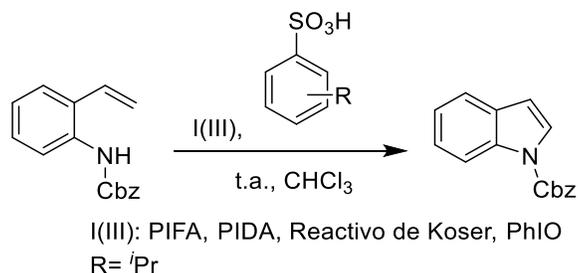
⁹ Schardt, B. C.; Hill, C. L. *Inorg. Chem.*, **1983**, *22*, 1563–1565.

¹⁰ Dohi, T.; Takenaga, N.; Goto, A.; Fujioka, H.; Kita, Y. *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 7365–7368.

¹¹ Francisco, C. G.; Herrera, A. J.; Suarez, E. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 1012–1017.

utilizando yodosobenceno y ácido *p*-toluensulfónico siendo mediada a transformación debido al reactivo de Koser generado *in situ*.¹²

En 2014, Killian Muñiz y su grupo de investigación desarrollaron un método en el que utilizaron varios reactivos de yodo (III) hipervalente y ácidos sulfónicos sustituidos para la síntesis de indol, generando *in situ* derivados del reactivo de Koser (Esquema 1.4).¹³



Esquema 1.4. Síntesis de indoles con reactivos de I(III).

1.3.2 INDOL

El indol (**11**) es un alcaloide que posee una gran presencia en la naturaleza, puede ser encontrado en heces fecales de mamíferos, en flores como jazmín, narciso y flor de limón, en alimentos como la flor de café, tomate, semilla de sésamo y algunos tipos de queso. Otros compuestos bien conocidos que contienen el núcleo indólico (Figura 1.4) son el escatol (**12**), la serotonina (**13**), L-triptófano (**14**) y triptamina (**15**).¹⁴ También hay compuestos farmacológicamente activos que contienen dicho heterociclo como la indometacina (**16**) un antiinflamatorio no esteroideo y ciclindol (**19**) un potente antipsicótico. El indol puede ser encontrado en polímeros naturales como la psicotrimina (**17**)¹⁵ y la kapakaina F (**18**).¹⁶

¹² Ueno, M.; Nabana, T.; Togo, H. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 6424–6426.

¹³ Muñiz, K.; Fra L.; Millán, A.; Souto, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7349-7353.

¹⁴ G.S. Clark, *Perf & Flav*, **1995**, *20*, 21–31.

¹⁵ Newhouse, T.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7247-7249.

¹⁶ Newhouse, T.; Lewis, C. A.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6360-6361.

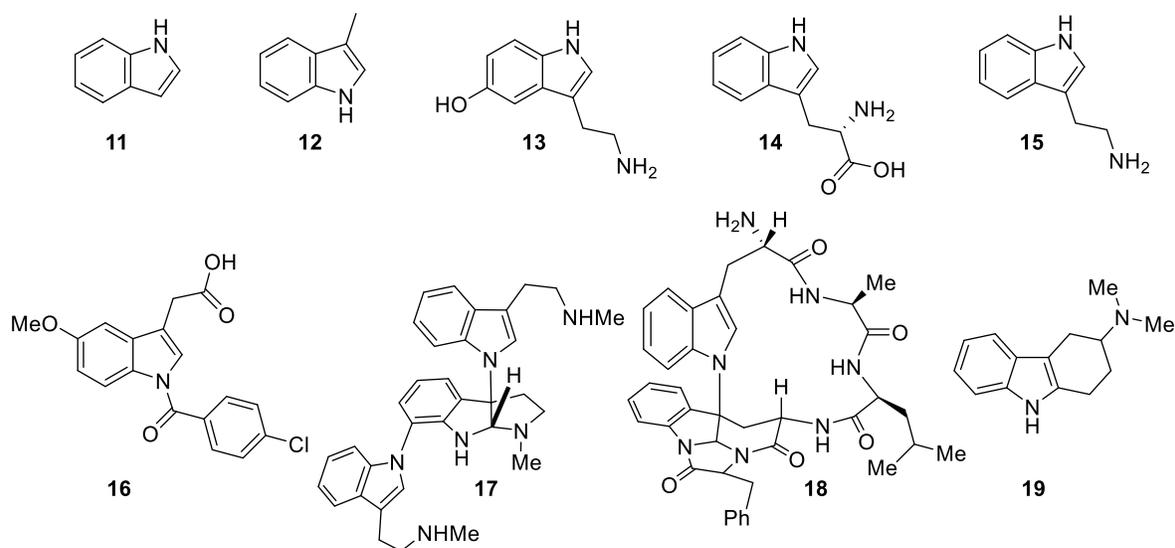


Figura 1.4. Compuestos indólicos presentes en la naturaleza.

Taber y Tirunahari,¹⁷ proponen una clasificación en la que proponen nueve tipos de síntesis de indol (Figura 1.5).

El primer tipo de síntesis consiste en la activación de un enlace C-H aromático para la obtención del indol, conocida como la síntesis de Fischer.^{18a-b} Por otro lado, en el segundo tipo conocido como de Mori,¹⁹ se utiliza una reacción intramolecular de Heck para poder acceder al núcleo.

¹⁷ Taber D.F., Tirunahari P.K. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 67, 7195-7210

¹⁸ a) Fischer, E.; Jourdan, F. *Ber.* **1883**, 16, 2241-2245. b) Fischer, E., Hess, O. *Ber.* **1884**, 17.

¹⁹ Mori, M.; Chiba, K.; Ban, Y. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 1037-1040.

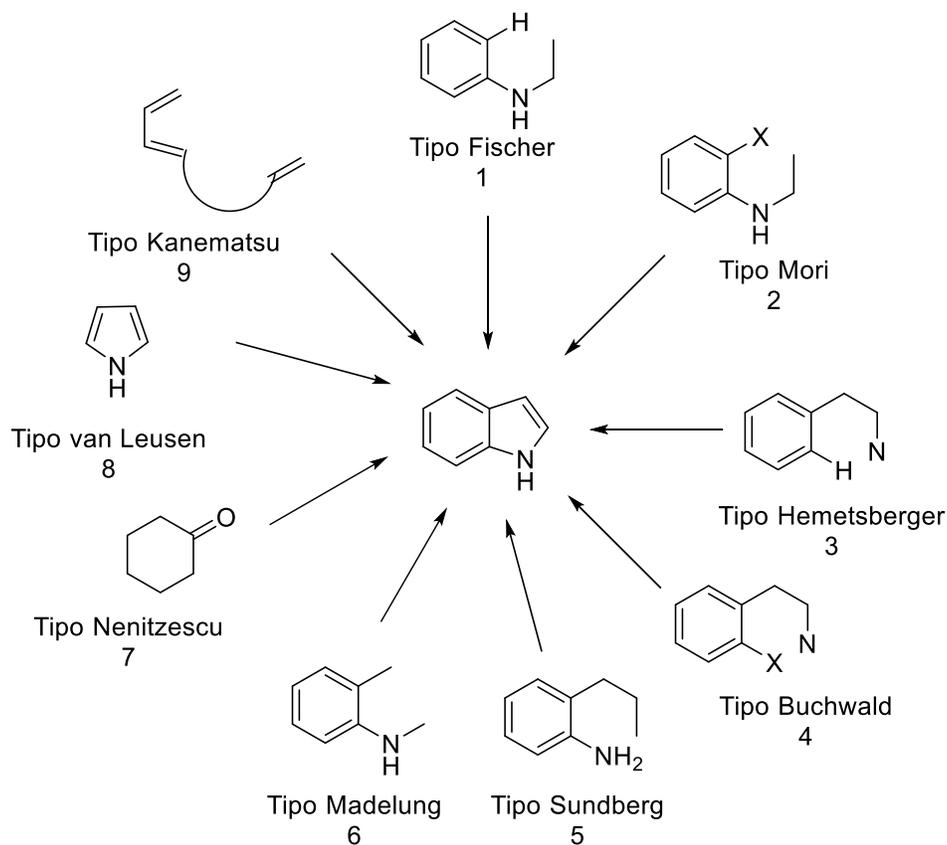


Figura 1.5. Clasificación propuesta por Taber y Tirunahari.

El enfoque del tercer tipo de síntesis en la clasificación es el tipo Hemetsberger, haciendo uso de un azido ester para obtener el indol.²⁰ Con el desarrollo de la química organometálica, Buchwald²¹ desarrolló una metodología que implica la activación de un dibromuro aromático en presencia de un catalizador de paladio y bencilamina, y un posterior tratamiento con formiato de amonio y paladio sobre carbono. Por su parte Sundberg²², el quinto tipo, utilizó estirenos con sustituyentes nitrogenados en posición *orto*, para realizar la síntesis del indol por medio de calentamiento. La sexta estrategia, conocida como Madelung, utiliza *N*-acil-*o*-alquilanilinas con bases fuertes para la ciclación intramolecular.²³ En el tipo Nenitzescu, incluye todos los tipos de rutas a indol utilizando *p*-benzoquinonas y

²⁰ Hemetsberger, H.; Knittel, D.; Weidmann, H. *Monatsh. Chem.* **1970**, *101*, 161-165.

²¹ Aoki, K.; Peat, A. J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3068-3073.

²² Sundberg, R. J.; Lin, L.-S.; Blackburn, D. E. *J. Heterocycl. Chem.*, **1969**, *6*, 441-441.

²³ Madelung, W. *Ber.* **1912**, *45*, 1128-1134.

enaminas.²⁴ El octavo tipo, tiene como principio el uso de compuestos que contienen el ciclo de 5 miembros preformado, y por medio de calentamiento lograr ciclar el compuesto y generar el indol, y es llamado van Leusen.²⁵ El último tipo, desarrollado por Kanematsu, se basa en la formación del sistema aromático, por medio de una reacción intramolecular de Diels-Alder.^{26a-b}

1.3.3 ACTIVACIÓN C-H

Los enlaces carbono-hidrógeno (C-H) son omnipresentes en los compuestos orgánicos. En este sentido la activación C-H representa una buena estrategia en síntesis, ya que permite la funcionalización directa de este tipo de compuestos.²⁷

La activación del enlace C-H, se ha definido como la transformación de una unidad inerte C-H en una más reactiva (v.g. C-M), la cual se logra a través de reacciones por ejemplo una adición oxidante.²⁸ Dicha ruptura, se ha desarrollado principalmente con el uso de metales de transición, como Pt,²⁹ Ru,³⁰ Pd,³¹ Au,³² o Ir¹⁶ que pueden activar enlaces con facilidad.

El generar la activación del enlace C-H mediante el uso de metales de transición es una de las estrategias más poderosas para la formación de enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo. Sin embargo, uno de los grandes retos que enfrenta el desarrollo de metodologías para la activación de enlace C-H es la reactividad y regioselectividad sobre los reactantes.

²⁴ Nenitzescu, C.D.; *Bull. Soc. Chim. Romania*, **1929**, *11*, 37–43.

²⁵ Moskal, J.; van Leusen, A. M. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 4131-4139.

²⁶ (a) Hayakawa, K.; Yasukouchi, T.; Kanematsu, K. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1837-1840; (b) Hayakawa, K.; Yasukouchi, T.; Kanematsu, K. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5895-5898.

²⁷ Naoto, C.; Rouquet, G. *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 11942-11959.

²⁸ Baran, P. S.; Gutekunst, W. R. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1976-1991.

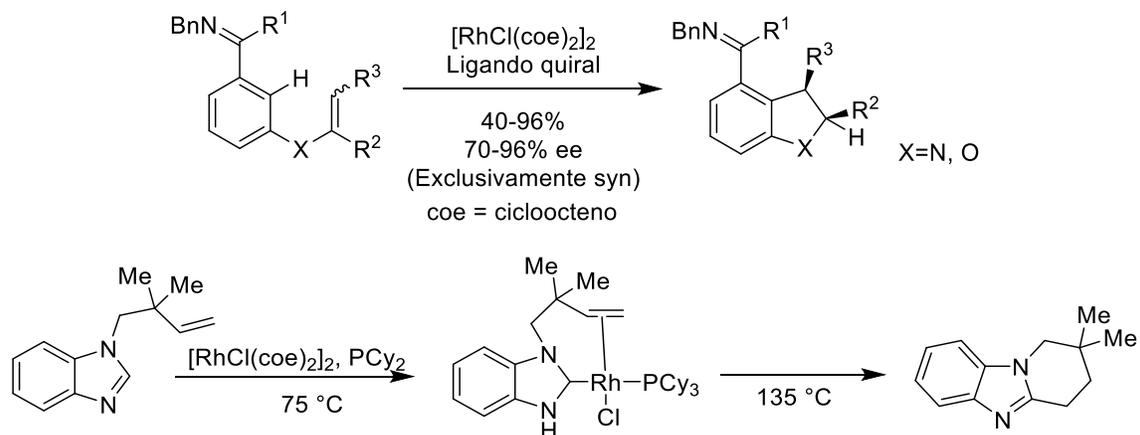
²⁹ Sames, D.; McQuaid, K. M.; Long, J. Z. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2972-2975.

³⁰ Hartwig, J. F.; Mkhallid, I. A. I.; Barnard, J. H.; Marder, T. B.; Murphy, J. M. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 890-931.

³¹ Lautens, M.; Alberico, D.; Scott, M. E. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 175-180.

³² Echavarren, A. M.; Jiménez-Núñez, E. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3330-3333.

Por ejemplo, la metodología desarrollada por Ellman y Bergman^{33a-b} en la cual se activan enlaces C_{sp}²-H mediante un complejo de rodio dando lugar a la ciclación del sistema aromático (Esquema 1.1).



Esquema 1.5. Activación del enlace C_{sp}²-H por medio de complejos organometálicos de Rh(I).

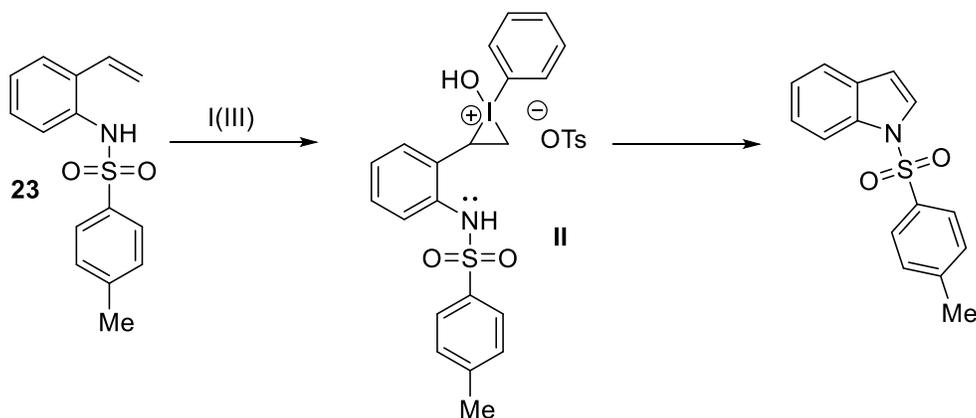
³³ a) Ellman, J. A.; Bergman, R. G.; Harada, H.; Thalji, R. K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6772-6779.
 b) Ellman, J. A.; Bergman, R. G.; Tan-Kian, L.; Park, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7329-7335.

1.4 RESULTADOS

Se realizó la optimización de la síntesis del *N*-tosilindol a partir de la *N*-tosil-2-vinilanilina con el sistema ArIO y ácidos diversos.

1.4.1 Metodología general.

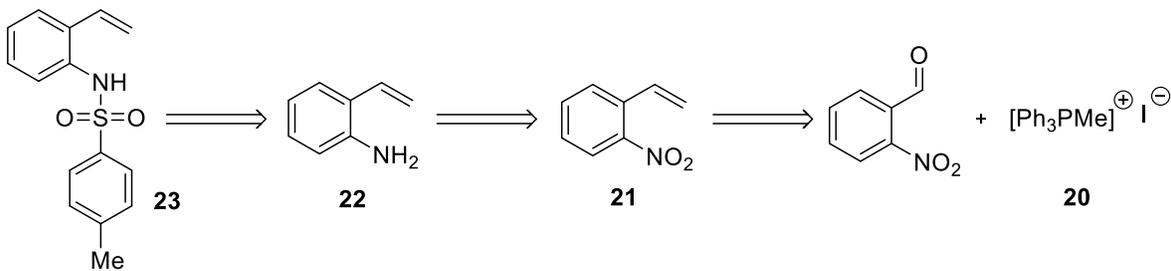
Siguiendo las referencias y el trabajo previo, se planteó una metodología en la cual se empleen reactivos de I(III), para activar el enlace C_{sp^2} -H. Se propuso que la síntesis de este indol podría llevarse a cabo mediante un ataque por parte del alqueno en la vinilanilina hacia el yodo, el cual generaría un intermedio **II**, que puede ser atrapado por el nitrógeno para formar el *N*-tosilindol (Esquema 1.6).



Esquema 1.6. Propuesta para la síntesis de indoles mediada por I(III) vía activación C_{sp^2} -H.

1.4.2 Síntesis del material de partida 23

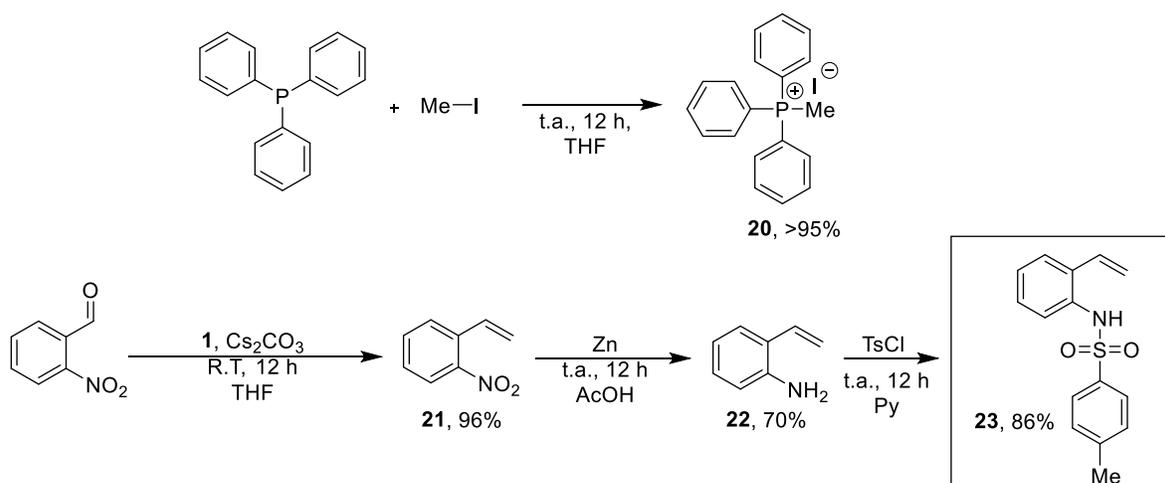
Para poder llevar a cabo la metodología descrita previamente se plantea la siguiente estrategia retrosintética (Esquema 1.7).



Esquema 1.7. Análisis retrosintético para la obtención de la tosilamida 4.

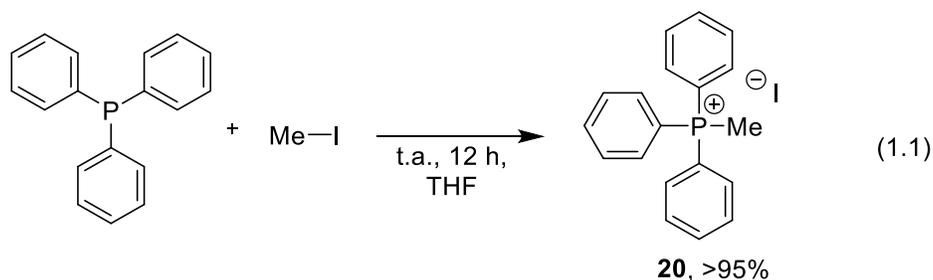
La tosilamida **23** sería preparada por tosilación de la anilina **22**. Este compuesto provendría de la reducción del grupo nitro en el estireno **21**. El sustrato **21** se sintetizaría a través de la formación del doble enlace por medio de la reacción de Wittig partiendo del nitrobenzaldehído correspondiente, el cual es comercial. Para dicha reacción se utiliza un iluro de fósforo que es preparado *in situ* a partir de la sal de fosfonio **20**. La sal de fosfonio provendría de la trifenilfosfina y el yodometano que son comerciales.

Una vez planteada la estrategia se dio inicio a la síntesis del material de partida **20** para poder llevar a cabo la ruta de síntesis de **23** (Esquema 1.8).

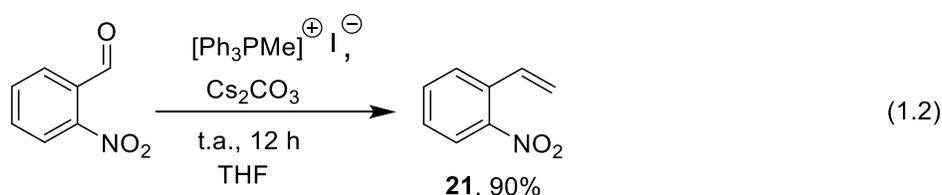


Esquema 1.8. Ruta general para la síntesis de la tosilamida **23**.

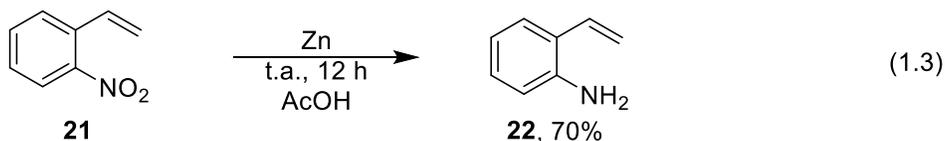
Se llevó a cabo la preparación de la sal de fosfonio **20**, mediante una reacción $\text{S}_{\text{N}}2$ entre la trifenilfosfina y el yodometano obteniendo un rendimiento superior al 95% (Ec. 1.1).



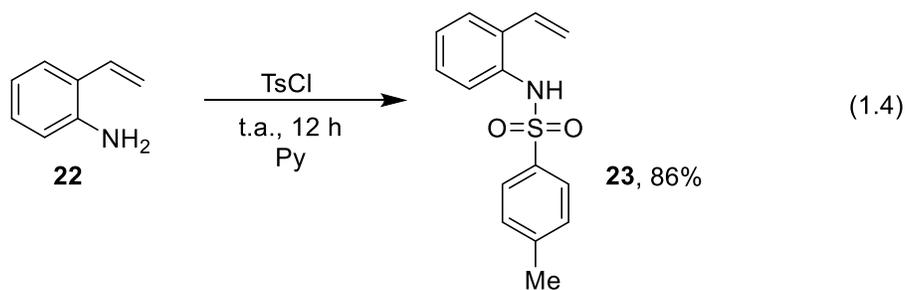
Una vez sintetizado **20** se lleva a cabo la preparación de **21** por medio de una reacción de Wittig, modificando la metodología de la literatura, cambiando la base por Cs₂CO₃ obteniendo un rendimiento del 96% (Ec. 1.2).



Obtenido **21** se llevó a cabo la preparación de **22** realizando la reducción del grupo nitro al grupo amino, utilizando el método reportado en la literatura (Zn/AcOH),³⁴ 70% (Ec. 1.10).



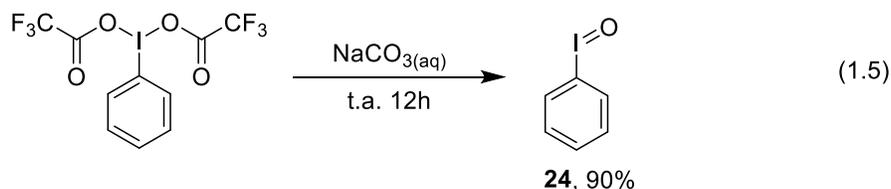
Con la síntesis de **22** se logró llevar a cabo la preparación de **23** mediante la protección del grupo amino con el grupo tosilo, siguiendo la metodología reportada en la literatura,³⁴ obteniendo 40% de rendimiento (Ec. 1.4).



³⁴Nishida, A.; Arisawa, M.; Nakagawa, M.; Theeraladanon, C. *Tetrahedron*, **2005**, *16*, 827-831.

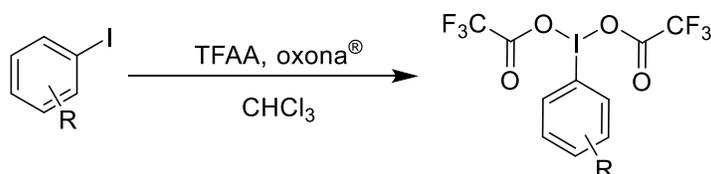
1.4.3 Síntesis de los reactivos de I(III).

Se utilizó el método reportado para preparar **24** bajo condiciones suaves, a partir de PIFA comercial (Ecuación 1.5).³⁵



Además del yodosobenceno **24**, se planteó sintetizar derivados funcionalizados del mismo, para así tener una más amplia visión de la reacción. Con esto en mente se prepararon los tres derivados de PIFA **25**, **26** y **27** con el procedimiento reportado en la literatura.³⁶ Para ello se tomaron como materiales de partida los correspondientes yodoarilos comerciales con sustituyentes electroattractores (Tabla 1).

Tabla 1. Síntesis de los derivados de PIFA



	Arl(COOCF ₃)	Ar	t (h)	% ^a
1	25	4-BrC ₆ H ₄	2.5	53
2	26	4-NO ₂ C ₆ H ₄	2.8	64
3	27	C ₆ F ₅	3	73

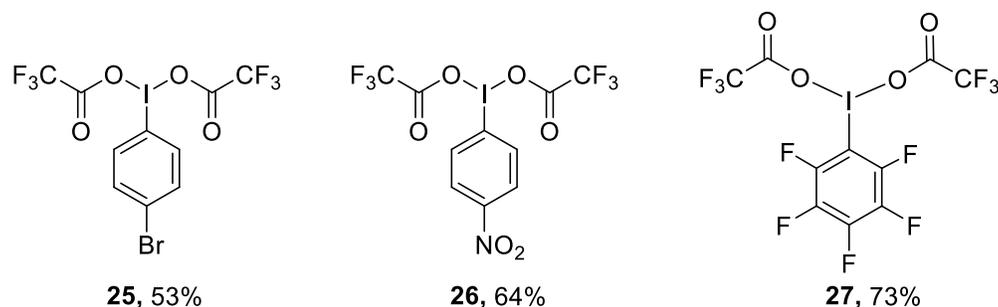
^aRendimiento de producto recristalizado en TFA/Hexanos.

Como podemos observar el derivado con cinco sustituyentes flúor en el anillo aromático se obtuvo con el mayor rendimiento (Tabla 1, entrada 3) siendo de 73%, así mismo se observa que cuando el anillo aromático posee un sustituyente nitro en

³⁵ Helber, J.; Frohn, H.; Klose, A.; Scholten T. *Commemorative Issue in Honor of Prof. Anastasios Varvoglis on the occasion of his 65th anniversary* **2003**, Issue 6, 71-82.

³⁶ Zhdankin, V. V.; Yusubov, M. S.; Zagulvaeva, A. A. *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 2119-2122.

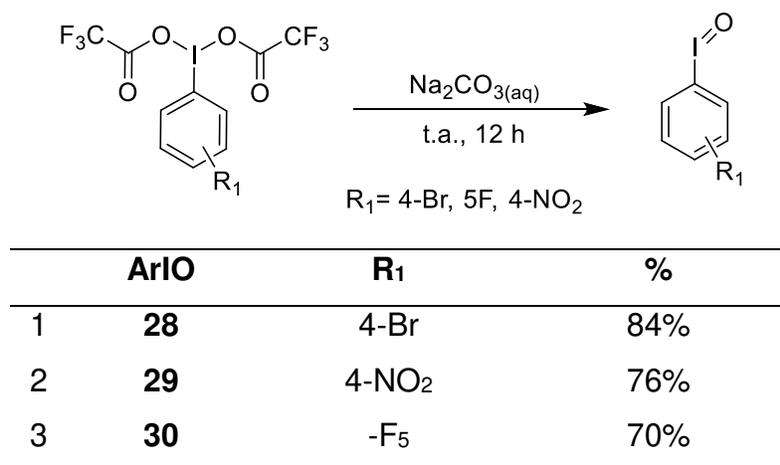
la posición *para* (Tabla 1, entrada 2) se obtuvo un rendimiento menor de 64%. Además, para el sustituyente bromo situado en posición *para* observamos el menor de los rendimientos con un 53% (Tabla 1, entrada 1).



Esquema 1.9. PIFAs **25**, **26** y **27** sintetizados.

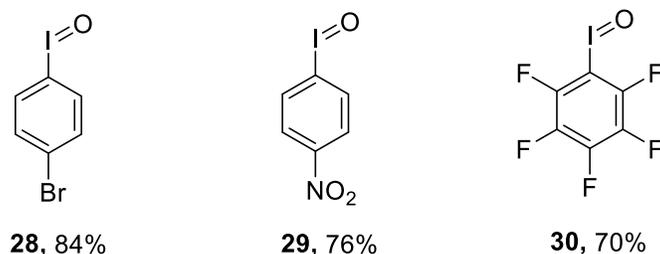
Generados estos tres análogos funcionalizados de PIFA (Esquema 1.9)., se procedió a generar los yodosilarilos, utilizando la metodología descrita anteriormente para **24** (Tabla 2).

Tabla 2. Síntesis de los derivados de yodosobenceno.



Se observó que el derivado de PIFA con el anillo aromático sustituido en *para* por bromo obtuvo el mayor rendimiento en su conversión al yodosobenceno con un 84% (Tabla 2, entrada 1), sin embargo, cuando tiene el grupo nitro en la misma posición se obtiene el producto deseado con un menor rendimiento del 76% (Tabla 2, entrada 2). Así mismo se logró obtener con un 70% del yodosobenceno con el anillo

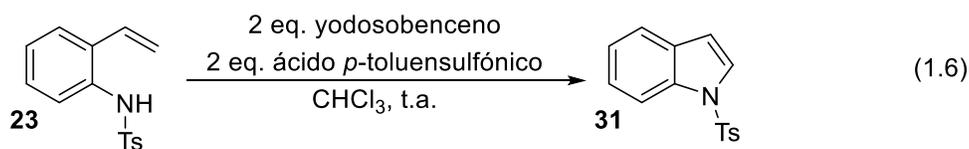
pentasustituido con flúor (Tabla 2, entrada 3), teniendo así los 3 derivados (Esquema 1.10) necesarios para la exploración de la ciclación oxidativa.



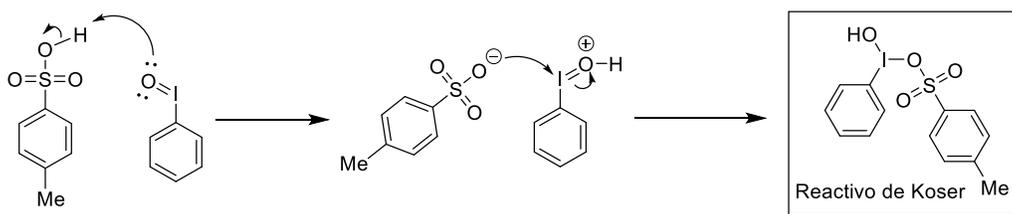
Esquema 1.10. Derivados de yodosobenceno sintetizados.

1.4.4 Activación oxidativa del enlace C_{sp}²-H

Obtenidos los reactantes necesarios para la síntesis del indol, se procedió a realizar las reacciones para demostrar nuestra hipótesis (Esquema 1.6, pág.). De una exploración previa, se llegó a la siguiente reacción, donde los equivalentes necesarios para la óptima formación del indol con el yodosobenceno y el ácido *p*-toluensulfónico son las de la ecuación 1.6.³⁷



Para dicha reactividad se propone que, para llevarse a cabo la reacción, primero tenga lugar la formación del reactivo de Koser *in situ* para así promover la activación del enlace C_{sp}²-H (Esquema 1.11).

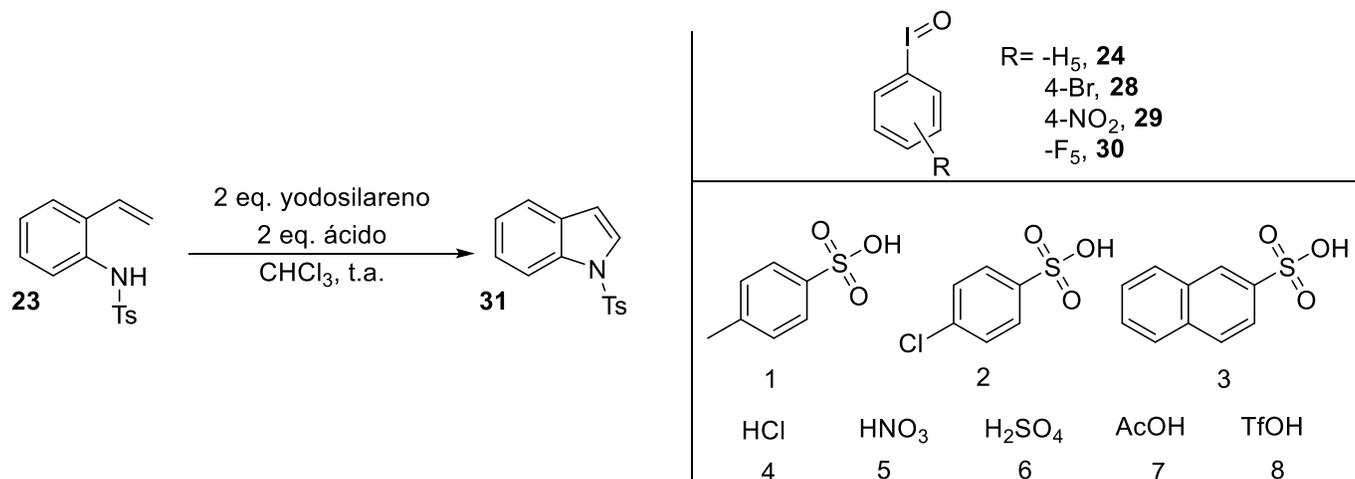


Esquema 1.11 Mecanismo de formación del reactivo de Koser *in situ*.

³⁷ Juárez-Ornelas K. A.; Tesis de Licenciatura, “*Síntesis total de alcaloides naturales y química del yodo (III) en la síntesis de indoles*”, Universidad de Guanajuato, 2015.

Comprendido esto, se realizó la exploración de la reactividad de los cuatro yodosilarilos sintetizados, y los ácidos.

Tabla 3. Exploración de las condiciones de reacción para la obtención del indol.



Entrada	ArIO	Ácido	Rendimiento (%) ^a
1	24	1	48
2	24	2	Dec ^b
3	24	3	12
4	24	4	Dec ^b
5	24	5	5
6	24	6	Dec ^b
7	24	7	Dec ^b
8	24	8	Dec ^b
9	28	1	38
10	29	1	Dec ^b
11	30	1	Dec ^b
12	Reactivo de Koser	-	30

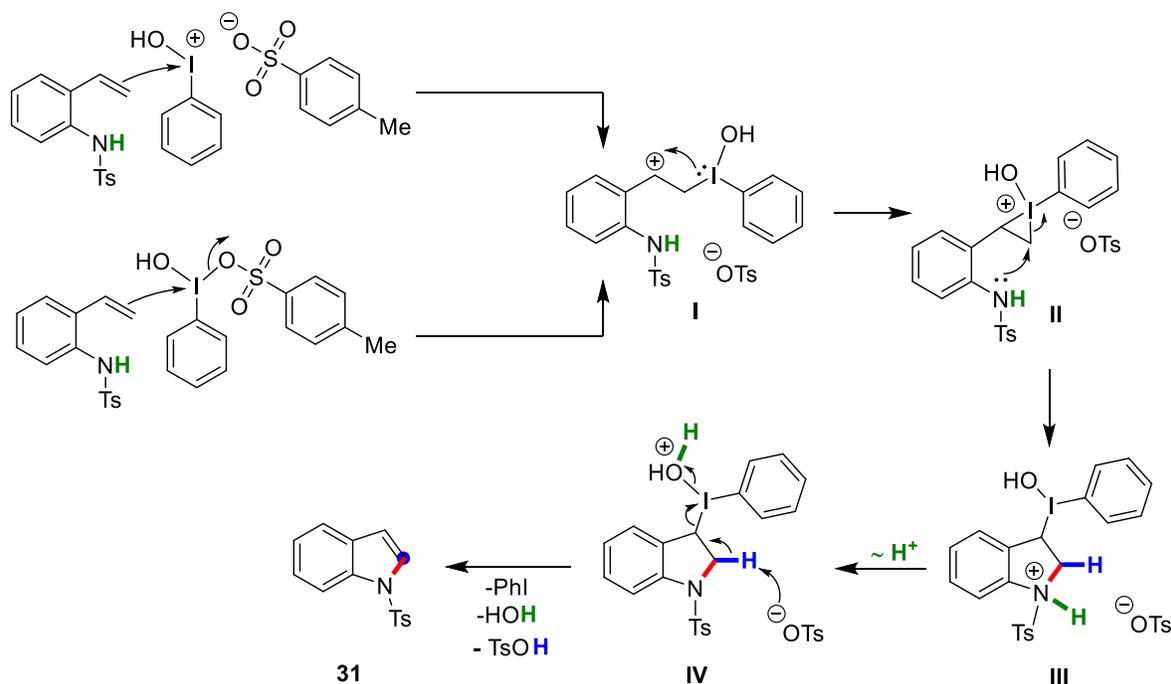
^aRendimiento calculado por RMN ¹H. ^bDescomposición del material de partida.

De los experimentos realizados, podemos observar que las condiciones iniciales son las óptimas para la obtención del indol (Tabla 3, entrada 1) con un 48% de rendimiento. Seguido tenemos el yodosobenceno sustituido en la posición *para* con un bromo, con el cual se obtuvo un 38% de rendimiento (Tabla 3, entrada 9). Se realizó un experimento con el reactivo de Koser, dando como resultado un 30% de

rendimiento para dicho heterociclo. Con rendimientos pobres tenemos que la combinación del yodosobenceno **24** con los ácidos 2-naftalensulfónico (Tabla 3, entrada 3) y nítrico (Tabla 3, entrada 5) se genera 12% y 5% del indol respectivamente.

Nos podemos percatar que, aunque las condiciones parecieran ser suaves al ser llevadas a cabo a temperatura ambiente, son lo suficientemente drásticas para descomponer el material de partida (Tabla 3, entradas 2,4,6,7,8,10 y 11).

Lo anterior demuestra que nuestra hipótesis es correcta y confirma la activación y funcionalización del enlace C_{sp^2} -H de la vinilanilina. Con base en estos resultados es posible plantear una propuesta mecanística para la formación del compuesto **31** (Esquema 1.12).

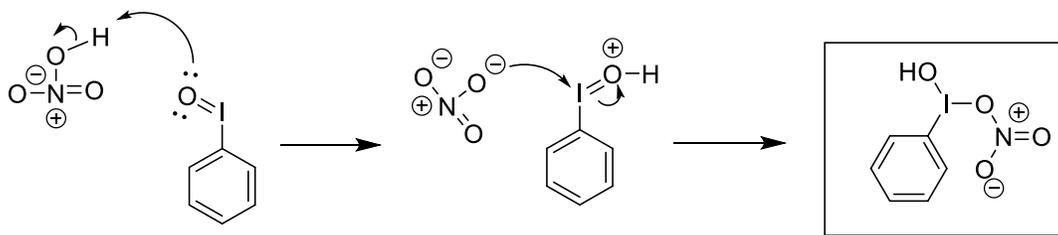


Esquema 1.12. Propuesta mecanística para la formación del indol **31** con el sistema $ArIO/p$ -TsOH.

La activación del enlace C_{sp^2} -H inicia con el ataque de **23** al reactivo de Koser para dar lugar al carbocatión **I**, el cual es atrapado por el par electrónico de no enlace del I(III) formando el yodonio **II**. El par electrónico de no enlace del nitrógeno ataca al

carbono menos impedido del ciclopropilyodonio en **II** para ciclar vía *5-exo-tet*,³⁸ generando **III**. Una transferencia de protones nos conduce a **IV**, quien finalmente origina el indol **13** por aromatización, eliminación reductora de yodobenceno y concomitante formación de agua y ácido *p*-toluensulfónico.

Es importante mencionar para el caso del ácido nítrico, la especie reactiva sería como se representa en la figura 1.13.



Esquema 1.13 Mecanismo de formación de la especie reactiva entre el ácido nítrico y el yodosobenceno.

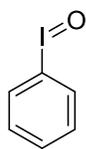
³⁸ La ciclación *5-exo-tet* es favorecida entrópica y termodinámicamente de acuerdo a las reglas empíricas de Baldwin.

1.5 CONCLUSIONES

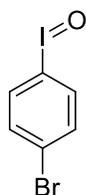
1. La activación del enlace C_{sp^2} -H logró llevarse a cabo con la metodología propuesta, esto debido a la formación *in situ* del reactivo de Koser, a partir del yodosobenceno y el ácido *p*-toluensulfónico, teniendo un rendimiento del 48% como condición óptima.

2. Pudimos sintetizar el indol deseado, demostrando la capacidad que tiene el I(III) de realizar este tipo de reacciones de activación C_{sp^2} -H, con lo cual se podría implementar la técnica para un futuro uso, e ir reemplazándolos por aquellos que se lleven a cabo por medio de metales de transición, haciéndolos menos costosos y en general menos tóxicos.

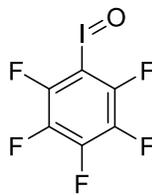
3. Se lograron sintetizar cuatro yodosobencenos (**24**, **28**, **29** y **30**) y se logró caracterizarlos por Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C , lo cual no está reportado al momento. Esto debido a la baja solubilidad que presentan este tipo de compuestos.



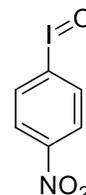
24, 99%



28, 84%



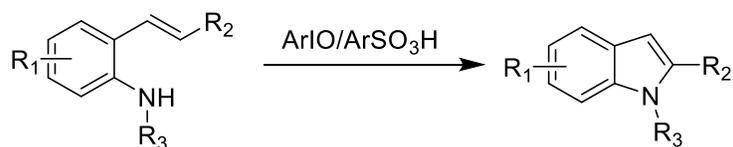
30, 70%



29, 69%

1.6 PERSPECTIVAS

1. Se desea cambiar la naturaleza electrónica del estireno, usando diversos sustituyentes tanto en el anillo aromático como en el vinilo, usando estilbenos por ejemplo, para poder tener una familia de indoles más sustituidos por ésta técnica.



R₁= -CF₃, -F, -Br, -Cl, -OMe, -Ph,

R₂= -ⁱPr, -^tBu, -Me, -Ph, -ⁿPr.

R₃= -Cbz, -TFA, -Boc

2. Hacer los cálculos computacionales para comprobar el mecanismo de reacción propuesto, así como la especie reactiva de yodo (III) para el caso del ácido nítrico.
3. Publicar los resultados esperados en una revista científica.

1.7 SECCIÓN EXPERIMENTAL

El material de vidrio se secó previamente con pistola de calentamiento. Los disolventes utilizados como medio de reacción (THF, MeCN, CH₂Cl₂) fueron secados sobre malla molecular de 4 Å bajo atmósfera de nitrógeno. El resto de los disolventes grado reactivo analítico fueron utilizados tal cual fueron adquiridos.

La cromatografía de capa fina se desarrolló en placas de gel de sílice sobre soporte de aluminio (0.25 mm) y es reportado su factor de retención (R_f). Las purificaciones de las reacciones se llevaron a cabo mediante columnas cromatográficas empleando gel de sílice como fase estacionaria (malla 60-200).

Los espectros de RMN de ¹H fueron obtenidos en un espectrómetro Bruker Ascend™ (500 MHz) y Bruker Ascend™ (400 MHz) en CDCl₃ a menos que se indique otro disolvente. Se referencia con respecto a la señal del CDCl₃ (7.26 ppm).³⁹ Los datos de los espectros se reportan en el siguiente orden: Desplazamiento químico en ppm (δ), multiplicidad, la constante de acoplamiento en Hz (J) e integración. Las multiplicidades se reportan como s (singulete), d (doblete), dd (doble de dobletes), t (triplete), c (cuadruplete) o m (multiplete). Las señales de ¹³C resaltadas en azul, no fueron encontradas en la adquisición sin embargo su desplazamiento químico se reporta en base a los datos descritos en la literatura para ese(os) compuesto(s) en específico.

Los espectros de IR fueron obtenidos en un espectrómetro Perkin Elmer Spectrum 100, en pastilla de KBr, y están reportados en cm⁻¹.

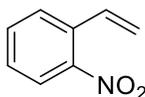
³⁹ Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 7512–7515.

Los siguientes reactivos fueron adquiridos de la casa comercial Sigma Aldrich grado reactivo:

- | | |
|------------------------|-----------------------------|
| 1. Trifenilfosfina | 8. Oxona® |
| 2. Yodometano | 9. Ácido Triflico |
| 3. 2-Nitrobenzaldehido | 10. Pentafluoro-yodobenceno |
| 4. Zinc en polvo | 11. Carbonato de Cesio |
| 5. Piridina | 12. 4-Bromo-yodobenceno |
| 6. Cloruro de tosilo | 13. Hidruro sódico |
| 7. PIFA | 14. 4-Nitro-yodobenceno |

A continuación, se describe la síntesis y caracterización de los compuestos obtenidos.

2-nitroestireno (21)⁴⁰



En un matraz de dos bocas seco, se colocó el yoduro de trifenilfosfonio (4.0 g, 9.90 mmol, 1.30 equiv), bajo atmósfera inerte y se disolvió en THF anhidro (15 mL). Se añadió el carbonato de cesio (3.58 g, 11.00 mmol, 1.43 equiv) y se dejó agitando por 30 minutos. Se adicionó lentamente el 2-nitrobenzaldehido (1.0 g, 6.60 mmol, 1.00 equiv) y se agitó por 12 horas a temperatura ambiente. La reacción se detuvo añadiendo salmuera y se extrajo con AcOEt (3x20 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Se recuperó la fase orgánica y se concentró. Se redisolvió en AcOEt y se adsorbió en sílica gel. Se purificó por medio de columna cromatográfica (5% AcOEt/hexanos). Se obtuvo un aceite amarillo (0.93 g, 95%).

R_f = 0.88 (25 % AcOEt/hexanos).

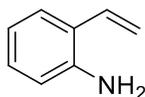
IR (cm⁻¹) = 3094 (w), 3071 (m), 2958(s), 2927 (s), 2871(s), 1943(w), 1855 (w), 1570 (s), 1526 (s), 1467 (m), 1349(a), 1302(m), 1078 (s), 982 (s).

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.93 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.63 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.41 (m, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 17.3, 11.0 Hz, 1H), 5.75 (d, *J*= 17.3 Hz, 1H), 5.49 (d, *J*= 11.0 Hz, 1H).

¹³C RMN (CDCl₃, 126 MHz): 147.8, 133.4, 133.1, 132.5, 128.5, 128.3, 124.4, 119.00.

⁴⁰ Denmark, S. E.; Butler, C. R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 63-66.

2-vinilanilina (**22**)⁴¹



En un matraz se colocó el 2-nitroestireno **2** (0.93 g, 7.80 mmol, 1.00 equiv), bajo atmósfera inerte y se disolvió en 5 mL ácido acético. Se enfrió a 0 °C y se agregó poco a poco zinc en polvo (1.53 g, 23.00 mmol, 3.00 equiv) y se agitó por 6 horas. Al finalizar la reacción se neutralizó el exceso de ácido acético con NaHCO_{3(aq)} (250 mL), y se hizo la extracción con éter dietílico (3x20 mL). Se colectó la fase orgánica y se secó sobre Na₂SO₄. Se concentra la fase orgánica. Se obtuvo un aceite rojo (0.55 g, 75%).

R_f = 0.44 (25 % AcOEt/hexanos).

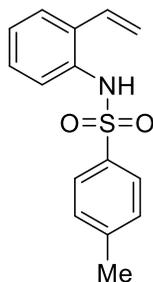
IR (cm⁻¹) = Debido a la alta susceptibilidad de polimerización no fue posible determinar el espectro de infrarrojo.

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.10 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.90 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.60 – 6.50 (m, 2H), 6.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.50 (bs, 2H).

¹³C RMN (CDCl₃, 126 MHz): 143.7, 132.7, 128.7, 127.3, 119.0, 116.1, 115.7.

⁴¹ You, S.; He, H.; Liu, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8346-8347.

N-tosil-2-vinilanilina (**3**)⁴²



En un matraz de dos bocas seco y bajo atmósfera inerte se colocó la 2-vinilanilina **3** (0.55 g, 4.63 mmol, 1.00 equiv). Se disolvió en 5 mL de piridina anhidra y se agita vigorosamente. Se añadió el cloruro de tosilo (0.88 g, 4.66 mmol, 1.01 equiv) y se agitó por 12 horas. La reacción se detuvo añadiendo salmuera (10 mL). Se extrajo con AcOEt (3x10mL). Se recuperó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se redisolvió en AcOEt y se adsorbió sobre sílica gel. Se purificó mediante columna cromatográfica (15% AcOEt/hexanos). Se recristalizó de CH₂Cl₂. Se obtiene un sólido cristalino café (380 mg, 30%).

R_f = 0.3 (30 % AcOEt/hexanos).

pf. = 122-123 °C.

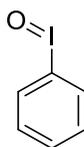
IR (cm⁻¹) = 3281 (s), 3089 (w), 1627 (w), 1596 (m), 1324 (m), 1178 (s), 1089 (m), 952 (w), 920 (m).

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.60 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.37 – 7.29 (m, 2H), 7.20 (dd, *J* = 10.3, 4.8 Hz, 3H), 7.15 (td, *J* = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 6.57 – 6.48 (m, 2H), 5.50 (dd, *J* = 17.4, 1.1 Hz, 1H), 5.26 (dd, *J* = 11.0, 1.1 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H).

¹³C RMN (CDCl₃, 126 MHz): 144.00, 136.4, 133.2, 132.9, 131.6, 129.7, 128.7, 127.3, 127.0, 126.6, 125.0, 118.3, 21.6.

⁴² Nishida, A.; Arisawa, M.; Nakagawa, M.; Theeraladanon, C. *Tetrahedron*, **2005**, *16*, 827-831.

Iodosobenceno (24)⁴³



En un matraz de una boca se colocó el (bis-(trifluoroacetoxi)yodo)benceno (0.5 g, 1.16 mmol, 1.00 equiv) y se le agregaron 15 mL de una solución saturada de NaHCO₃ y se dejó agitando a matraz abierto por 12 horas. Al finalizar la reacción se filtró el precipitado formado y se dejó secando al aire durante 3 horas, después se puso en alto vacío. Se obtuvo un sólido amarillo (0.25 g, 99%)

R_f = 0.1 (AcOEt).

pf. = >300 °C.

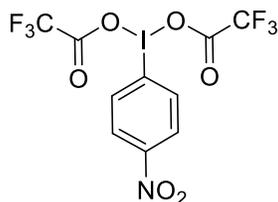
IR = 3048 (w), 1567 (w), 1276 (w), 1048 (w), **715 (s)**, 460 (w).

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 7.135 (dt, *J* = 6.5, 1.4 Hz, 2H), 6.79 – 6.70 (m, 3H).

¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 126 MHz): 150.9, 131.4, 129.0, 126.5.

⁴³ AIST: Integrated Spectral Database System of Organic Compounds. (Data were obtained from the National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (Japan)). 24/08/2015.

(Diacetoxi)yodo-4-nitrobenceno (26)⁴⁴



En un matraz de una boca se colocó el 4-nitro-yodobenceno (0.28 g, 1.00 mmol, 1.00 equiv) y se disolvió en 1 mL de CHCl_3 . Se adicionó ácido trifluoroacético (4.46 g, 39.00 mmol, 40.00 equiv). Se adicionó oxona[®] (0.46 g, 1.50 mmol, 1.50 equiv). Se dejó agitando por 3 horas y se evaporó el exceso del ácido. Se redisolvió en CHCl_3 y se filtró, lavando con hexanos (3x5 mL). Se concentró y se obtuvo un sólido blanco (0.35 g, 95%).

$R_f = 0.71$ (AcOEt).

pf. = 120-122° C.

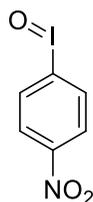
IR (cm^{-1}) = 3090 (w), 1675 (w), 1515 (s), 1338 (s), 1178 (w), 1051 (w), 836 (s), 455 (w).

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.94 (dt, $J = 9.0, 2.0$ Hz, 2H), 7.91 (dt, $J = 9.0, 2.0$ Hz, 2H), 2.17 (s, 6H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 126 MHz): 176.1, 138.8, 136.2, 125.7, 125.0, 21.2.

⁴⁴ Delwar, H. *Synthesis* **2005**, 12, 1932-1934.

4-nitro-iodosobenceno (29)



En un matraz de una boca se colocó el (bis-(trifluoroacetoxi)yodo)-4-bromobenceno (0.2 g, 0.54 mmol, 1.00 equiv). Se le agregaron 5 mL de una solución saturada de NaOH y se dejó agitando a matraz abierto por 12 horas. Al finalizar la reacción se filtró el precipitado formado, se lavó con agua 3 veces hasta que ésta tuviera un pH=7 y se dejó secando al aire durante 3 horas, después se secó al alto vacío. Se obtuvo un sólido amarillo (0.127 g, 88%).

$R_f = 0.09$ (AcOEt).

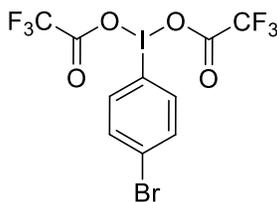
pf. > 300 °C.

IR (cm^{-1}) = 3090 (w), 1594 (w), 1352 (s), 1178 (w), 1051 (w), **732 (s)**, 456 (w).

^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 8.06 (dt, $J = 9.0, 2.0$ Hz, 2H), 7.97 (dt, $J = 9.0, 2.0$ Hz, 2H).

^{13}C RMN (DMSO- d_6 , 126 MHz): 147.3, 138.7, 124.9, 104.4.

(Bis(trifluoroacetoxi)yodo)4-bromobenceno (25)⁴⁵



En un matraz de una boca se colocó el 4-bromo-yodobenceno (0.28 g, 1.00 mmol, 1.00 equiv) y se disolvió en 1 mL de CHCl_3 . Se adicionó ácido trifluoroacético (4.46 g, 39.00 mmol, 40.00 equiv). Se adicionó oxona[®] (0.46 g, 1.50 mmol, 1.50 equiv). Se dejó agitando por 3 horas y se evaporó el exceso del ácido. Se redisolvió en CHCl_3 y se filtró, lavando con hexanos (3x5 mL). Se concentró y se obtuvo un sólido blanco (0.39 g, 77%).

$R_f = 0.08$ (AcOEt).

pf. = 123-125 ° C.

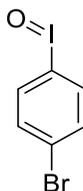
IR = 3100 (w), 1702 (s), 1557 (m), 1214 (s), 1120 (s), 1068 (m), 809 (m), 417 (w).

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): δ 8.05 (dt, $J = 9.0, 2.0$ Hz, 2H), 7.74 (dt, $J = 9.0, 2.0$ Hz, 2H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 126 MHz): δ 139.2, 136.7, 135.5, 133.6.

⁴⁵ Helber, J.; Frohn, H.; Klose, A.; Scholten T. *Commemorative Issue in Honor of Prof. Anastasios Varvoglis on the occasion of his 65th anniversary 2003*, Issue 6, 71-82.

4-bromo-yodosobenceno (28)



En un matraz de una boca se coloca el (bis-(trifluoroacetoxi)yodo)-4-bromobenceno (0.2 g, 0.40 mmol, 1.00 equiv) y se le agregaron 5 mL de una solución saturada de NaHCO_3 y se dejó agitando a matraz abierto por 12 horas. Al finalizar la reacción se filtró el precipitado formado y se dejó secando al aire durante 3 horas, después se puso en alto vacío. Se obtuvo un sólido amarillo (0.1 g, 85%)

$R_f = 0.05$ (AcOEt).

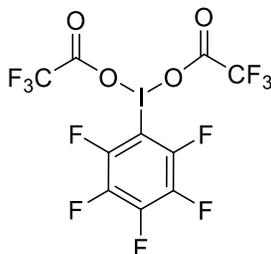
pf. = >300 °C.

R (cm^{-1}) = 3069 (w), 1552 (w), 1062 (m), 815 (s), **702 (w)**, 478 (s).

^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 7.67 (dt, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 2H), 7.37 (dt, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 2H).

^{13}C RMN (DMSO- d_6 , 126 MHz): 139.3, 133.5, 121.5, 93.4.

(Bis(trifluoroacetoxi)yodo)4-bromobenceno (27)⁴⁵



En un matraz de una boca se colocó el pentafluoro-yodobenceno (0.29 g, 1.00 mmol, 1.00 equiv) y se disolvió en 1 mL de CHCl_3 , se adicionó ácido trifluoroacético (4.46 g, 39.00 mmol, 40.00 equiv). Se agregó oxona[®] (0.46 g, 1.50 mmol, 1.50 equiv). Se dejó agitando por 3 horas y se evaporó el exceso del ácido. Se redisolvió en CHCl_3 y se filtró, lavando con hexanos (3x5 mL). Se concentró y se obtuvo un sólido blanco (0.27 g, 53%).

$R_f = 0.28$ (AcOEt).

pf. = 94-96° C.

IR (cm^{-1}) = 1690 (s), 1512 (s), 1350 (w), 1208 (s), 1133 (s), 839 (s), 417 (w).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 126 MHz): 162.1, 115.5, 114.5, 111.6, 31.0.

2,3,4,5,6-pentafluoro-yodosobenceno (30)



En un matraz de una boca se colocó el [bis-(trifluoroacetoxi)yodo]-2,3,4,5,6-pentafluorobenceno (0.2 g, 0.38 mmol, 1.00 equiv). Se le agregaron 5 mL de una solución saturada de NaHCO_3 y se dejó agitando a matraz abierto por 12 horas. Al finalizar la reacción se filtró el precipitado formado y se dejó secando al aire durante 3 horas, después se secó al alto vacío. Se obtuvo un sólido blanco (0.065 g, 53%).

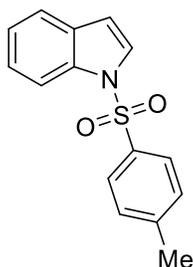
$R_f = 0.1$ (AcOEt).

pf. = >300 °C.

IR(cm^{-1}) = 1618 (m), 1453 (m), 1300 (s), 998 (s), 836 (s), **696 (s)**.

^{13}C RMN ($\text{DMSO-}d_6$, 126 MHz): 128.0, 125.5.

***N*-Tosilindol (31)⁴⁶**



En un matraz seco se colocó la *N*-tosil-2-vinilanilina (0.02 g, 0.073 mmol, 1.00 equiv) y se disolvió en CHCl_3 . Se agregaron el iodosobenceno (0.034 g, 0.146 mmol, 2.00 equiv) y el ácido *p*-toluensulfónico (0.03 g, 0.146 mmol, 2.00 equiv). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente por 6 horas. La reacción se detuvo evaporando el disolvente y redisolviendo en AcOEt, se adsorbió en sílica gel. Se purificó por medio de columna cromatográfica (5-15 % AcOEt/hexanos). Se obtuvo un sólido amarillo (0.01 g, 48%).

$R_f = 0.2$ (30% AcOEt/hexanos).

pf= 78-79 °C.

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): δ 8.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 1H), 7.25 – 7.18 (m, 3H), 6.65 (bs, 1H), 2.34 (s, 3H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 126 MHz): 144.9, 135.2, 134.7, 130.7, 129.8, 126.8, 126.3, 124.5, 123.2, 121.3, 113.5, 109.0, 21.6.

⁴⁶ a) Potavathri, S.; Pereira, K. C.; Gorelsky, S. I.; Pike, A.; LeBris, A.; DeBoef, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14676-14681. b) Tobisu, M.; Nakamura, R.; Kita, Y.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3174-3175.

CAPÍTULO II

SÍNTESIS DE ISOQUINOLONAS VÍA FORMACIÓN DEL ENLACE C_{SP}-N

2.1 OBJETIVO GENERAL

Llevar a cabo la formación del enlace C_{sp}-N, mediada por el sistema del ArIO/ácido (reactivo de Koser *in situ*).

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Realizar la optimización de la metodología de síntesis de isoquinolonas.
2. Utilizar el sistema PhIO/ácido que dé las condiciones óptimas en la etapa clave para la síntesis de isoquinolonas para obtener algunas isoquinolonas.

2.3 ANTECEDENTES

Derivados de la isoquinol-1(2*H*)-ona se encuentran presentes en muchos productos naturales como talifolina, dorianina, coridaldina, licoricidina, narciclacina, iseluxina, pericampilinona A (Figura 2.1), entre otros que son bloques versátiles para la biosíntesis de alcaloides naturales. La ventaja de los compuestos que poseen dicho núcleo, ostentan varias actividades biológicas y medicinales. Por ejemplo, actividad antihipertensiva, como antagonistas NK3, agonistas de los receptores de melatonina MT1 y MT2, inhibidores de Rho-cinasa, e inhibidores de cinasas JNK. Algunos de ellos también son usados como nuevos antagonistas 5-HT3 y también como inhibidores de timidilato sintasa (TS) o para tratamiento de tumores de estómago y enfermedades cerebrales humanas.⁴⁷

⁴⁷ Molander, G. A; Rombouts F.; Oehlrich D.; Presset, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1528-1531.

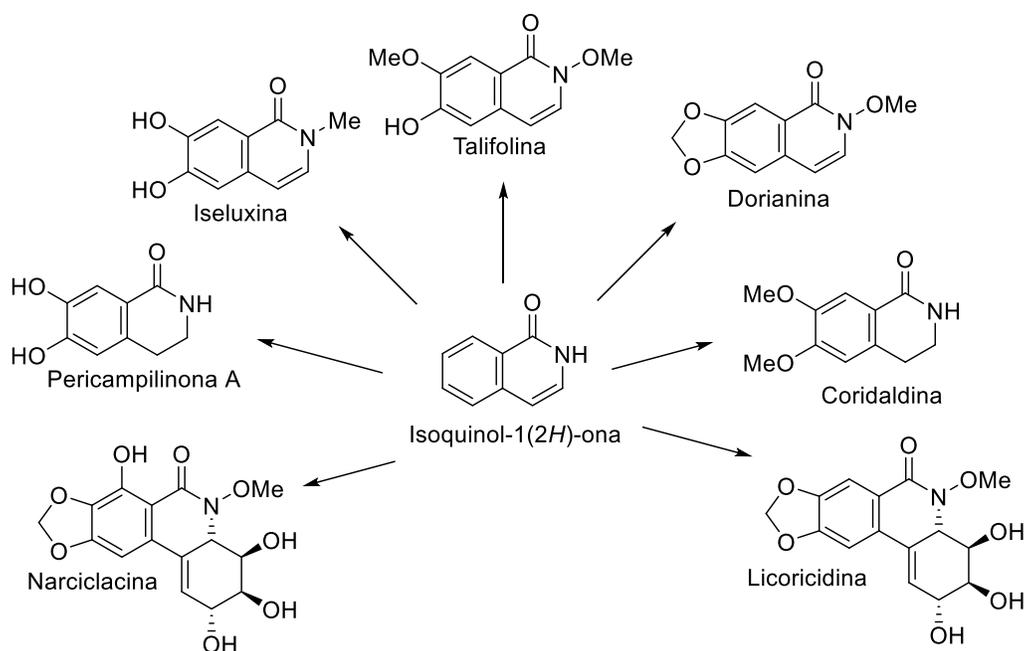
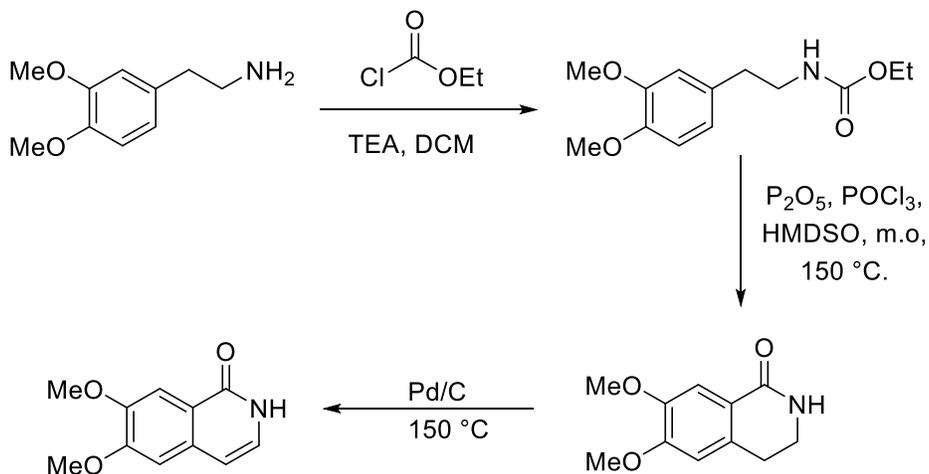


Figura 2.1. Estructura de la Isoquinol-1(2H)-ona y los productos naturales que contienen dicho núcleo.

Para acceder a dicho núcleo se han desarrollado diversos métodos para la síntesis de isoquinolonas.

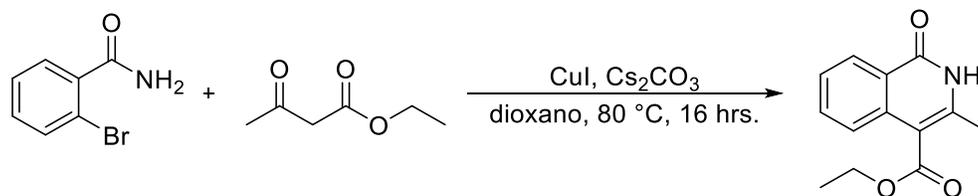
Entre los principales está la desarrollada por Capretta⁴⁸, en el que partiendo de una feniletilamina obtiene la isoquinolona (Esquema 2.1)



Esquema 2.1. Síntesis de isoquinolona de Capretta.

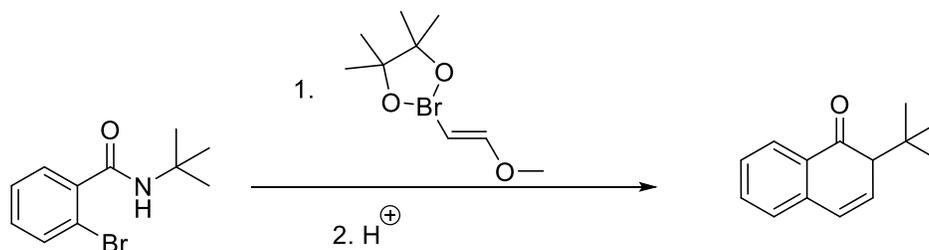
⁴⁸ Awuah E.; Capretta A. *J. Org. Chem.*, **75**, 2010, 5627-5634.

Otra síntesis, es la descubierta por Zhao⁴⁹ (Esquema 2.2), la cual involucra *o*-bromo-benzamida y acetoacetato de etilo, con cobre y carbonato de cesio como reactantes, para formar la isoquinolona.



Esquema 2.2. Síntesis de isoquinolona por Zhao.

Una síntesis más involucra una reacción de Suzuki y una posterior desprotección de un grupo funcional enol en medio ácido y se obtiene la ciclación correspondiente, fue implementada por Crews.⁵⁰



Esquema 2.3. Síntesis de la isoquinolona por Crews.

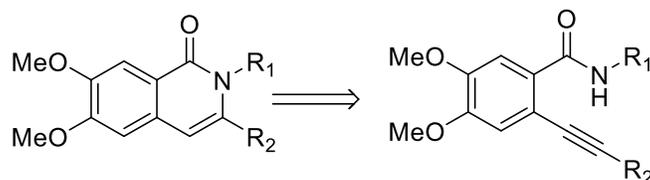
Es muy importante ver que las síntesis involucran pasos de altas a muy altas temperaturas y utilizando metales de transición como Pd y Cu, los cuales son factores muy importantes a la hora de la economía si se quiere escalar las reacciones a nivel industrial.

⁴⁹ Feng W., Liu H., Fu H., Jiang Y., Zhao Y. *Organic Letters* **2009**, *11*, 2469-2472.

⁵⁰ Toure M., S. J., George M. Burslem, Craig M. Crews, , *Chem Inform*, **2016**, *47*, 52

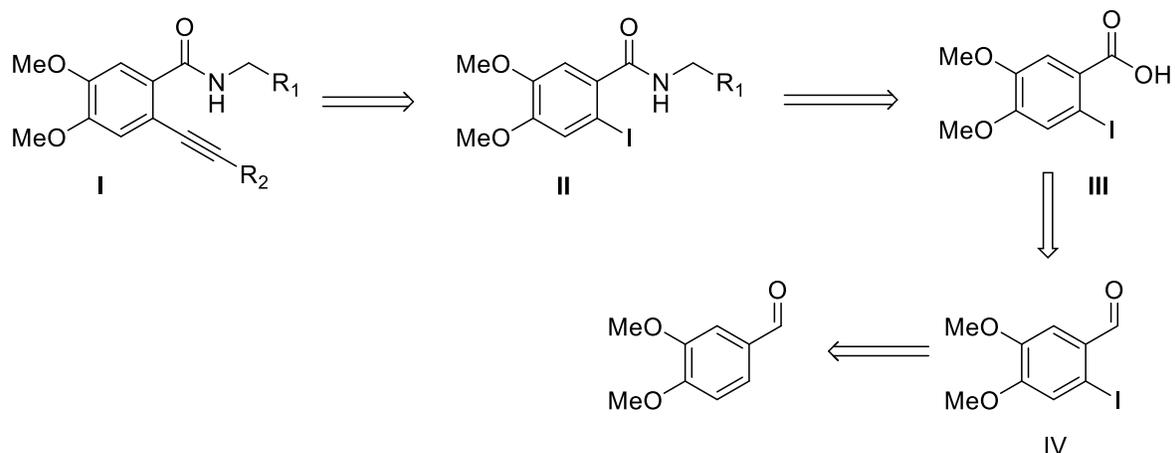
2.4 RESULTADOS

Se planteó la ciclación de una amida con un alquino en posición *orto* para llevar a cabo la síntesis de isoquinolinonas, por medio de la oxidación del enlace C_{sp}-H del alquino y ciclación por parte del nitrógeno (Esquema 2.4).



Esquema 2.4. Retrosíntesis para la formación de la isoquinolona.

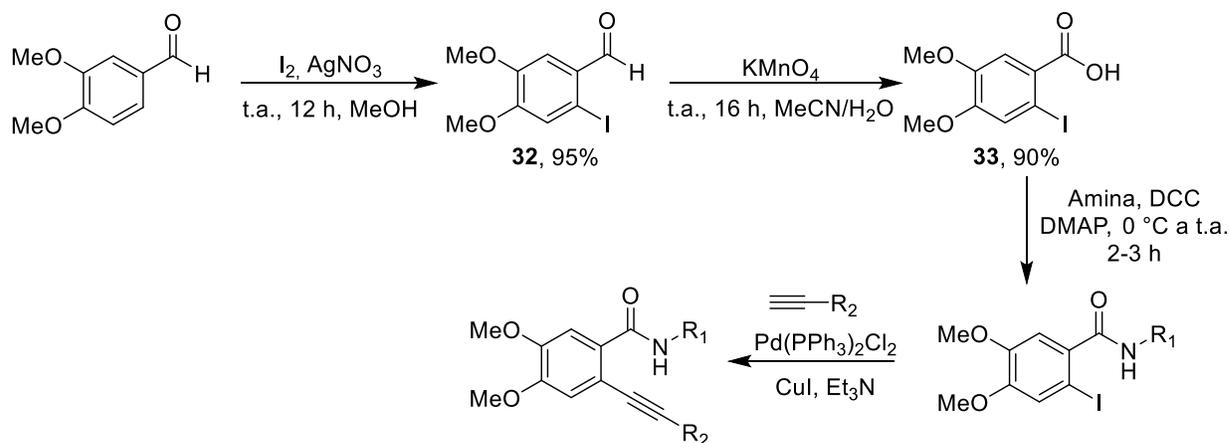
Para acceder a la amida con el alquino en posición *orto*, se pensó en una ruta sintética que se presenta a continuación (Esquema 2.5).



Esquema 2.5. Retrosíntesis modelo para la preparación de los materiales de partida.

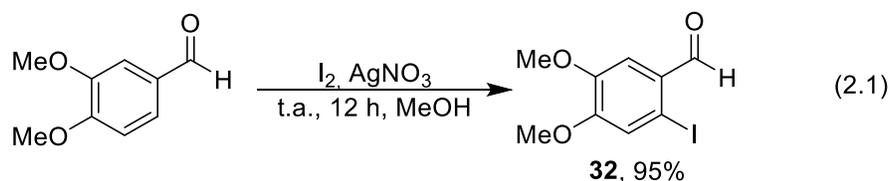
Se puede preparar diversas amidas del tipo **I**, a partir de la alquiniación de Sonogashira de las amidas yodadas en posición *orto* **II**, que a su vez será preparado por el acoplamiento peptídico utilizando DCC, DMAP y el ácido carboxílico **III**, aquí se puede hacer uso de diversas aminas para darle una diversidad estructural a partir de esta reacción. Por otro lado **III** se genera por la oxidación del aldehído **IV**. Accederíamos a este primer compuesto vía yodación del anillo aromático en posición *orto* al carbonilo del veratraldehído que es comercial.

De esta forma se inició la serie de reacciones descritas para obtener diversas amidas a partir de la siguiente ruta de síntesis. (Esquema 2.6).

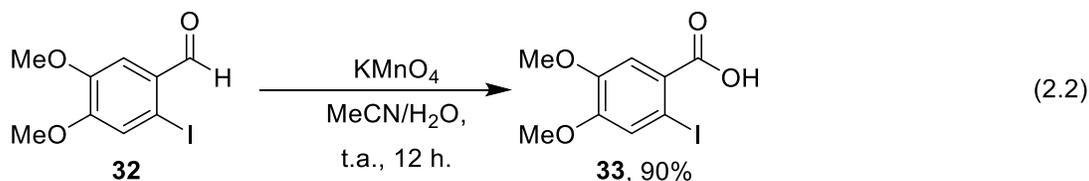


Esquema 2.6. Ruta sintética de la preparación de las amidas.

De manera detallada la ruta inició con la yodación del 4,5-dimetoxibenzaldehído reportada en la literatura,⁵¹ para formar **31** en 95% de rendimiento (Ec. 2.1).



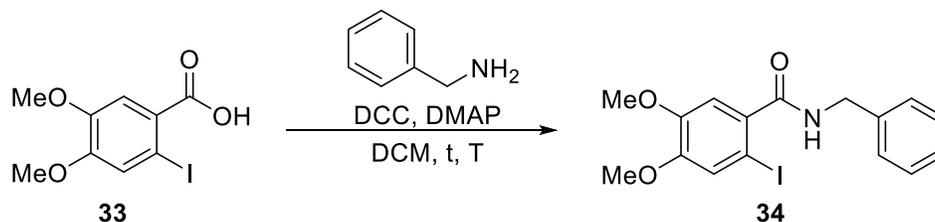
Para preparar **32** se realizó la oxidación del aldehído **31**, con KMnO_4 , la cual tiene lugar en 12 h con un 90% de rendimiento (Ec. 2.2).



⁵¹ McGill, M. E.; Hathaway, B. A.; White, K. L. *Synthetic Communications*, **2007**, *37*, 3855–3860,

Teniendo **32**, se probaron diversas condiciones para la síntesis de la amida **33** (Tabla 4), para posteriormente poder acceder a diversas amidas para su consiguiente alquilación.

Tabla 4. Optimización de las condiciones de reacción para la síntesis de amidas.

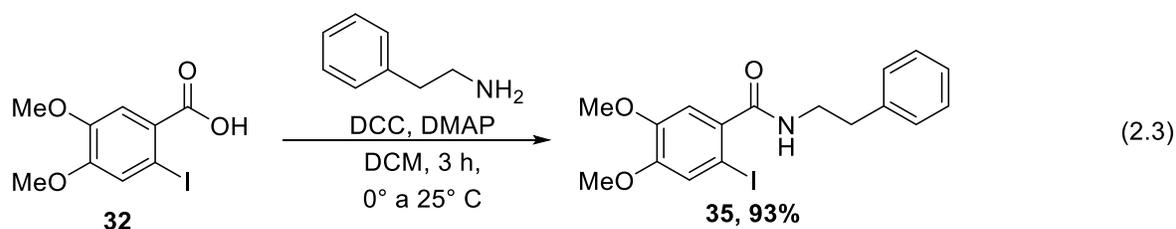


	T (°C)	t (h)	% ^a
1	25	6	88
2	50	6	91
3	0	12	90
4	0 a 25	3	95

^aRendimiento de producto purificado por columna cromatográfica.

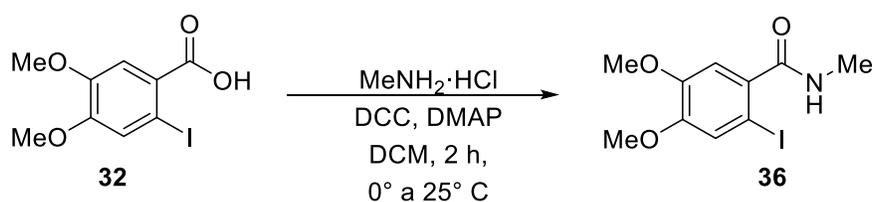
Podemos observar que la reacción tiene variaciones del rendimiento y el tiempo de reacción de la amida de acuerdo con la temperatura a la que se realice, cabe mencionar que la reacción se detuvo hasta que el ácido carboxílico se agotara. Las variaciones son pequeñas pero significativas. Para los casos donde la reacción se realiza a temperatura ambiente (Tabla 4, Entrada 1) y 50° C (Tabla 4, Entrada 2), se obtuvieron rendimientos muy similares del 88% y 91% respectivamente y se pueden considerar prácticamente iguales, sin embargo, el tiempo de reacción es de seis horas. Para la reacción a 0° C, se mantuvo la reacción durante 12 horas, dando un rendimiento total de 90% (Tabla 4, Entrada 3). Sin embargo, la mejor de las condiciones se logró con un ligero incremento en rendimiento y una considerable reducción en el tiempo de reacción de 6 a 3 horas (Tabla 4, Entrada 4).

Con la condición más apropiada (Tabla 4, Entrada 4), se sintetizó la amida **34** distintas (Ec. 2.3) utilizando la feniletilamina.



Se realizaron dos intentos para la síntesis de una amida más, con la utilización de metilamina, en su forma de hidrocloreuro (Tabla 5).

Tabla 5. Optimización de las condiciones de reacción para la obtención de la amida **35**.



	Base	%^a
1	DMAP (0.05 equiv)	22
2	DMAP (0.05 equiv)/K ₂ CO ₃ (2 equiv)	93

^aRendimiento de producto purificado por columna cromatográfica.

Podemos ver que únicamente con la DMAP como base (Tabla 5, entrada 1), obtenemos un rendimiento del 22%, esto puede deberse a la metilamina que en su forma de hidrocloreuro no posee la suficiente nucleofilia para el ataque por parte del nitrógeno y poder llevar a cabo la síntesis de la amida. Por lo que se adicionó en una nueva reacción una base inorgánica (Tabla 5, entrada 2), la cual tiene como función activar la amina, neutralizando el HCl de la presentación de la amina comercial.

Se sintetizaron tres aminas (Figura 2.2), las cuales se hicieron pasar por un proceso de alquilación.

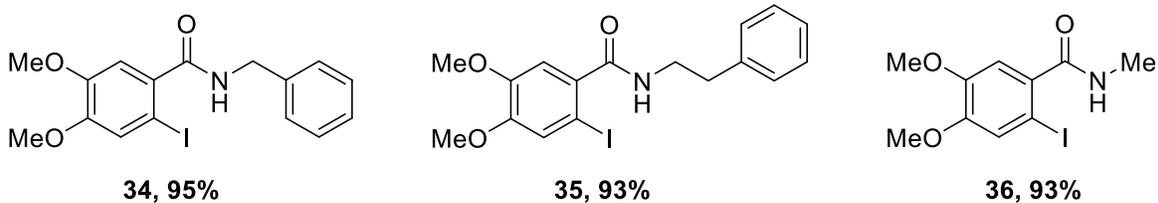
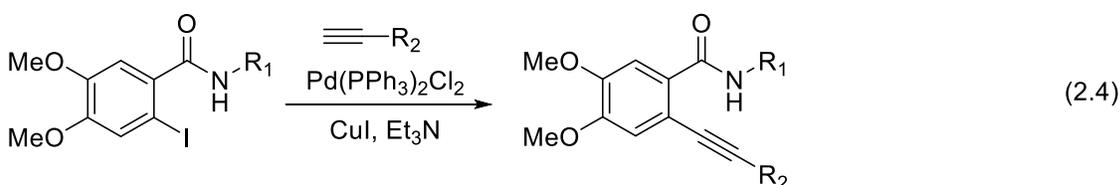


Figura 2.2. Amidas sintetizadas para la obtención de la isoquinolona.

Se utilizaron las condiciones de la reacción de Sonogashira (Ec. 2.4) para llevar a cabo un proceso de alquilación, y poder proseguir en la síntesis de la isoquinolona.



R₁ = Me, Bn, PhEt.
R₂ = TMS, Ph.

Con dicha reacción se lograron sintetizar 6 amidas distintas (Figura 2.3), las cuales se lograron aislar por medio de una columna cromatográfica.

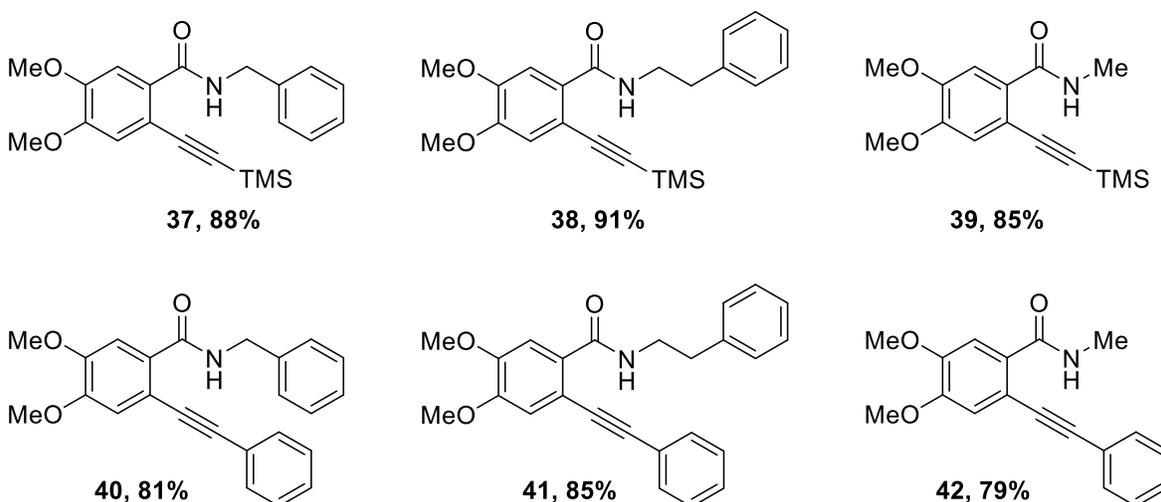
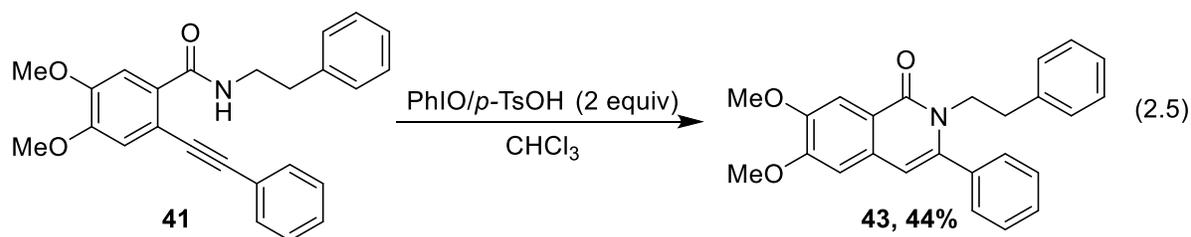


Figura 2.3. Amidas alquiladas para la síntesis de la isoquinolona.

Para realizar la ciclación oxidativa para la síntesis del núcleo de la isoquinolona se llevó a cabo con el reactivo de Koser generado *in situ*, obteniendo que con dos equivalentes de dicho reactivo se obtiene el consumo completo del material de partida (Ec. 2.5).



Se realizó la ciclación de la amida **40** (Figura 2.3).

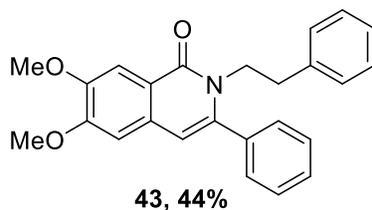
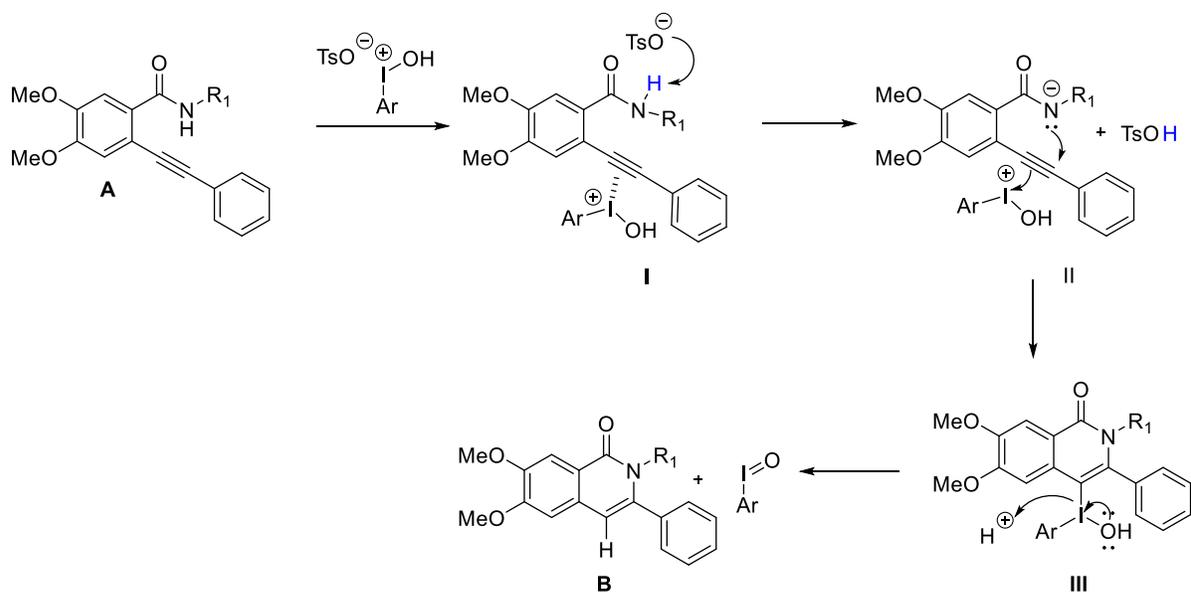


Figura 2.4. Isoquinolona sintetizada mediante la ciclación oxidativa por el reactivo de Koser.

A continuación, planteamos la siguiente hipótesis mecanística preliminar para la formación de **42** con el sistema PhIO/*p*-TsOH (Esquema 2.7).

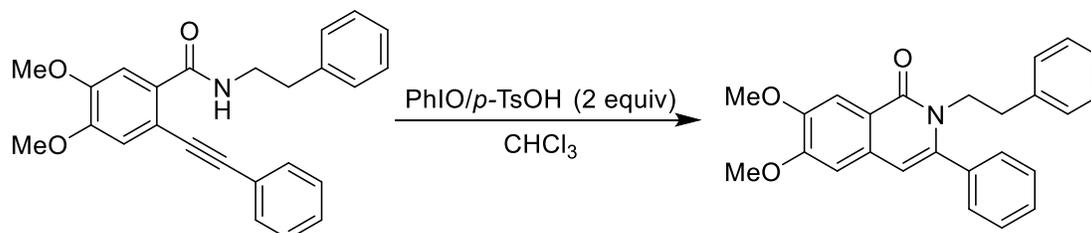


Esquema 2.7 Mecanismo propuesto para la formación de las isoquinolona **42**.

El mecanismo parte de la coordinación entre el yodo (III) y el alquino de **A**, para formar **I**. El Tosilato abstrae el protón de la amida llevando a la formación de **II**. En **II** ocurre el ataque del nitrógeno al C_{sp} y la formación del enlace formal C-I y generar **III**. Tras la liberación del oxonio de iodosobenceno, se forma el producto **B**, y regenerando el yodosobenceno.

2.5 CONCLUSIONES

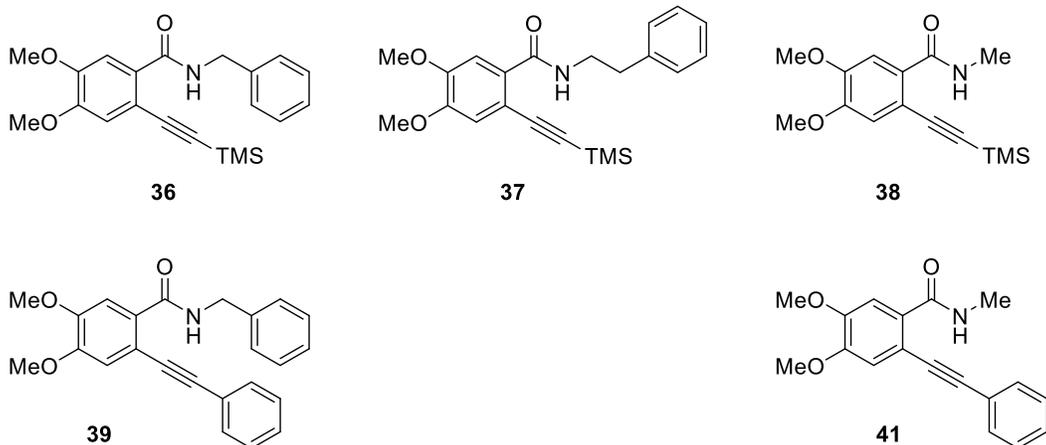
1. Logramos una ruta sintética modelo para la preparación del heterociclo isoquinolona.



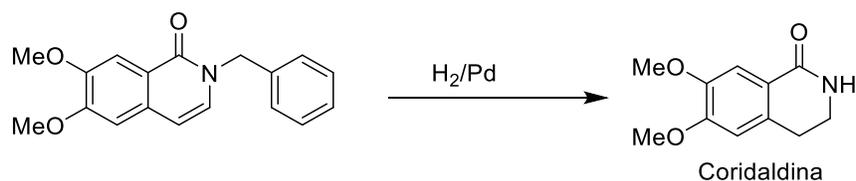
2. Obtuvimos la activación del enlace C_{sp}-R₂, mediante el sistema PhIO/*p*-TsOH, de manera que tenemos acceso al heterociclo, sin el uso de metales de transición.

2.6 PERSPECTIVAS

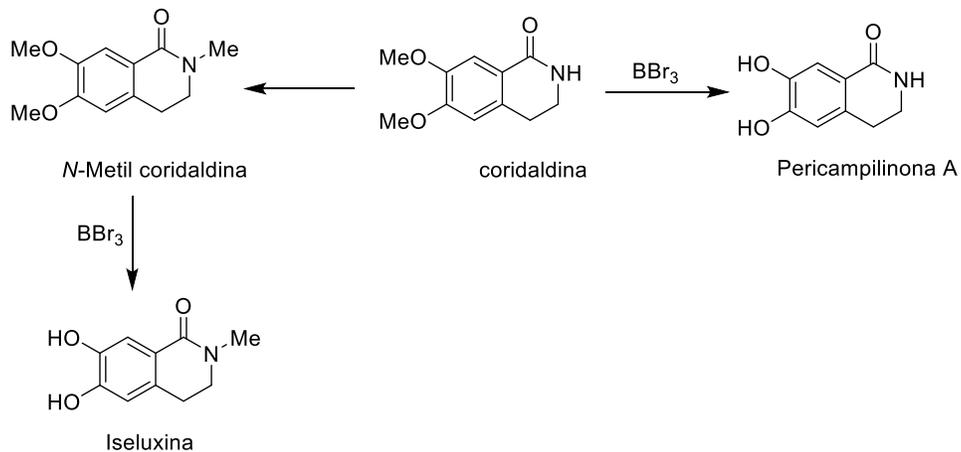
1. Realizar la ciclación de los productos de la reacción de Sonogashira, que por falta de tiempo no se pudieron realizar.



2. Realizar la reacción de hidrogenación catalítica, en la cual podríamos remover el grupo bencilo, reduciendo simultáneamente el doble enlace del heterociclo para generar el producto natural Coridaldina.



3. Con este procedimiento tenemos la posibilidad de sintetizar análogos estructurales de la coridaldina, ya que con reacciones simples se puede llegar a diversos productos naturales que probablemente presenten un efecto farmacológico.



2.7 SECCIÓN EXPERIMENTAL

El material de vidrio se secó previamente con pistola de calentamiento. Los disolventes utilizados como medio de reacción (THF, MeCN, CH₂Cl₂) fueron secados sobre malla molecular de 4 Å bajo atmósfera de nitrógeno. El resto de los disolventes grado reactivo analítico fueron utilizados tal cual fueron adquiridos.

La cromatografía de capa fina se desarrolló en placas de gel de sílice sobre soporte de aluminio (0.25 mm), y es reportado su factor de retención (R_f). Las purificaciones de las reacciones se llevaron a cabo mediante columnas cromatográficas empleando gel de sílice como fase estacionaria (malla 60-200).

Los espectros de RMN de ¹H fueron obtenidos en un espectrómetro Bruker Ascend™ (500 MHz) y Bruker Ascend™ (400 MHz) en CDCl₃ a menos que se indique otro disolvente. Se referenciaron con respecto a la señal del CDCl₃ (7.26 ppm).³⁹ Los datos de los espectros se reportan en el siguiente orden: Desplazamiento químico en ppm (δ), multiplicidad, la constante de acoplamiento en Hz (J) e integración. Las multiplicidades se reportan como s (singulete), d (doblete), dd (doble de dobletes), t (triplete), c (cuadruplete) o m (multiplete).

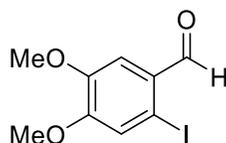
Los espectros de IR fueron obtenidos en un espectrómetro Perkin Elmer Spectrum 100, en pastilla de KBr, y están reportados en cm⁻¹.

Los siguientes reactivos fueron adquiridos de la casa comercial Sigma Aldrich grado reactivo:

- | | |
|-------------------------------|---|
| 1. 4,5-dimetoxibenzaldehido | 7. Trimetilsililacetileno |
| 2. Yodo | 8. Feniletilamina |
| 3. Nitrato de plata | 9. Cloruro de <i>bis</i> (trifenilfosfin) |
| 4. Permanganato de potasio | paladio (II). |
| 5. Hidrocloruro de Metilamina | 10. Ácido <i>p</i> -toluensulfónico |
| 6. Bencilamina | 11. Fenilacetileno |

A continuación, se describe la síntesis y caracterización de los compuestos obtenidos:

2-yodo-4,5-dimetoxibenzaldehído (32)⁵²



En un matraz de una boca se colocó el 4,5-dimetoxibenzaldehído (1.67 g, 5.71 mmol, 1.00 equiv), se disolvió en MeOH (100 mL) y se dejó en agitación 10 min. Se adicionó AgNO₃ (1.81 g, 10.65 mmol, 1.86 equiv) y I₂ (2 g, 7.80 mmol, 1.36 equiv). Se dejó en agitación y se monitoreó hasta que se consumió el material de partida (18 h). Se filtró el sólido (AgI) y se lavó con MeOH (3x15 mL). La solución filtrada se concentró y posteriormente se le adicionaron 25 mL de una solución acuosa de NaHSO₃ 1 M. Se realizó una extracción con AcOEt (3x20 mL), se eliminó el disolvente y se secó en bomba de vacío por dos horas. Se obtuvo un sólido amarillo (4.0 g, 95%).

R_f = 0.57 (30 % AcOEt/hexanos).

pf. = 141-142°C.

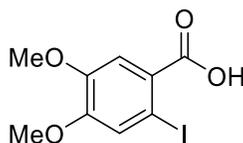
IR (cm⁻¹): 3120 (w), 3005 (w), 2838(m), 1775(w), 1673(s), 1290(s), 1152(s), 1113(s), 1022(s), 863(s).

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ 9.85 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.90 (s, 3H).

¹³C RMN (CDCl₃, 126 MHz): 195.0, 154.6, 149.9, 128.5, 121.9, 111.2, 92.9, 56.6, 56.2.

⁵² Moorthy, J. N.; Senapati, K.; Kumar, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6287-6290.

Ácido 2-yodo-4,5-dimetoxibenzoico (33)⁵³



En un matraz de una boca se agregó el 2-yodo-4,5-dimetoxibenzaldehído (2.00 g, 6.80 mmol, 1.00 equiv) y se disolvió en MeCN (50 mL), se dejó en agitación 10 min. Se adicionaron 150 mL de una solución acuosa de KMnO_4 3 M, se dejó en agitación y se monitoreó hasta que se consumió el material de partida. Se agregaron 50 mL de HCl al 20%. Se extrajo con AcOEt (3x150 mL), se secó sobre NaSO_4 y se eliminó el disolvente. Se secó en bomba de alto vacío por dos horas. Se obtuvo un sólido amarillo (1.90 g, 90%).

$R_f=0.28$ (30 % AcOEt/hexanos).

pf. >300 °C.

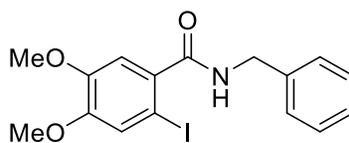
IR (cm^{-1}): 3400 (w), 3106(w), 2991(w), 2925(w), 2840 (w), 2609(w), 1690(s), 1592(s), 1115(s), 1014(s), 873(m).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.92 (s, 3H).

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) 169.9, 152.7, 148.8, 124.4, 124.3, 114.7, 85.8, 56.5, 56.2.

⁵³ Pal, M.; Subramanian, V.; Batchu, V. R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4778-4783.

N-benzil-4,5-dimetoxi-2-yodobenzamida (34)⁵⁴



En un matraz de una boca seco y bajo atmósfera de nitrógeno, se colocó el ácido 4,5-dimetoxi-2-yodobenzoico (0.523 g, 1.62 mmol, 1.00 equiv), se disolvió en DCM seco y se agitó vigorosamente hasta disolución. Posteriormente se adicionaron el DCC (0.4 g, 1.8 mmol, 1.10 equiv) y la DMAP (0.04 g, 0.16 mmol, 0.05 equiv). El matraz fue colocado en un baño de hielo durante 5 minutos, y se le adicionó gota a gota la bencilamina (0.190 g, 1.78 mmol, 1.10 equiv). Se dejó agitando por 3 h. La reacción se detuvo añadiendo salmuera y se extrajo con AcOEt (3x10 mL). Se colectó la fase orgánica y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se removió hasta sequedad y se redisolvió en 5 mL de AcOEt para que fuera adsorbido en silica gel. El crudo así obtenido se purificó por columna cromatográfica (50-100% AcOEt/hexanos). Se obtuvo un sólido café (0.630 g, 95%).

R_f = 0.16 (30 % AcOEt/hexanos).

pf. = 185-186 °C.

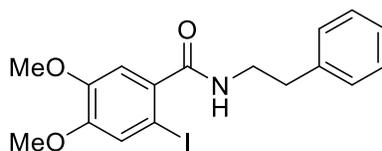
IR (cm⁻¹) = 3290 (s), 3068 (w), 3035(w), 2961 (w), 2925 (w), 1655 (s), 1597(s), 1277(m), 1256 (s), 1173 (m), 1020 (m), 867(w).

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.42 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.37 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.64 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.11 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).

¹³C RMN (CDCl₃, 126 MHz) 168.8, 150.7, 149.3, 137.6, 134.2, 128.9, 128.4, 127.9, 122.1, 112.1, 81.0, 56.4, 56.2, 44.5.

⁵⁴ Kaeobamrung, J.; Rukachaisirikul, V.; Promsuk, J.; Songsichan, T. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4571-4573.

N-fenetil-4,5-dimetoxi-2-yodobenzamida (35)



En un matraz de una boca seco y bajo atmósfera de nitrógeno, se colocó el ácido 4,5-dimetoxi-2-yodobenzoico (0.523 g, 1.62 mmol, 1.00 equiv), se disolvió en DCM seco y se agitó vigorosamente hasta disolución. Posteriormente se adicionaron el DCC (0.4 g, 1.8 mmol, 1.1 eq) y la DMAP (0.04 g, 0.16 mmol, 0.05 equiv). El matraz fue colocado en un baño de hielo durante 5 minutos, y se le adicionó gota a gota la feniletilamina (0.215 g, 1.78 mmol, 1.10 equiv). Se dejó agitando por 3 h. La reacción se detuvo añadiendo salmuera y se extrajo con AcOEt (3x10 mL). Se colectó la fase orgánica y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se removió hasta sequedad y se redisolvió en 5 mL de AcOEt para que fuera adsorbido en silica gel. El crudo así obtenido se purificó por columna cromatográfica (50-100% AcOEt/hexanos). Se obtuvo un sólido amarillo (0.619 g, 93%).

$R_f = 0.17$ (30 % AcOEt/hexanos).

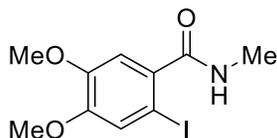
pf. = 184-186 °C.

IR (cm⁻¹) = 3298 (s), 3071 (w), 3025(w), 2967 (w), 2920 (w), 1652 (s), 1590(s), 1270(m), 1254 (s), 1189 (m), 1017 (m), 878(w).

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.28 – 7.15 (m, 5H), 7.12 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.82 (bt, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.66 (q, $J = 12.9, 6.9$ Hz, 1H), 2.91 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H).

¹³C RMN (CDCl₃, 126 MHz): ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 168.91, 150.63, 149.33, 138.86, 134.49, 129.03, 128.84, 126.75, 122.23, 112.02, 80.96, 56.38, 56.16, 41.26, 35.48.

N-metil-4,5-dimetoxi-2-yodobenzamida (36)



En un matraz de una boca seco y bajo atmósfera de nitrógeno, se colocó el ácido 4,5-dimetoxi-2-yodobenzoico (0.523 g, 1.62 mmol, 1.00 equiv), se disolvió en DCM seco y se agitó vigorosamente hasta disolución. Posteriormente se adicionaron el DCC (0.4 g, 1.8 mmol, 1.1 eq), DMAP (0.04 g, 0.16 mmol, 0.05 equiv) y K_2CO_3 (0.44 g, 3.24 mmol, 2 equiv.). El matraz fue colocado en un baño de hielo durante 5 minutos, y se le adicionó la metilamina (0.11 g, 0.16 mmol, 1.1 equiv). Se dejó agitando por 2 h. La reacción se detuvo añadiendo salmuera y se extrajo con AcOEt (3x10 mL). Se colectó la fase orgánica y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se removió hasta sequedad y se redisolvió en 5 mL de AcOEt para que fuera adsorbido en silica gel. El crudo así obtenido se purificó por columna cromatográfica (80-100% AcOEt/hexanos). Se obtuvo un sólido amarillo (0.48 g, 93%).

$R_f=0.11$ (30 % AcOEt/hexanos).

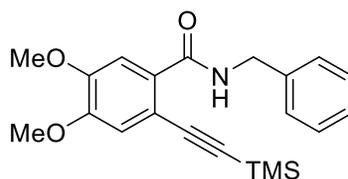
pf.= 187-189 °C.

IR (cm^{-1}) = 3288 (s), 3054 (w), 3029(w), 2976 (w), 2975 (w), 1643 (s), 1579(s), 1271(m), 1250 (s), 1188 (m), 1027 (m), 845(w).

1H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 7.19 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.98 (s, 3H).

^{13}C RMN ($CDCl_3$, 101 MHz):

N-Bencil-4,5-dimetoxi-2-((trimetilsilil)etnil)benzamida (37)⁵⁵



En un matraz de una boca, se colocó la N-Bencil-4,5-dimetoxi-2-yodobenzamida (0.2 g, 0.5 mmol, 1.00 equiv) y se disolvió en Et₃N. Se añadió el trimetilsilisacetileno (0.05 g, 0.65 mmol, 1.30 equiv), el Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.01 g, 0.015 mmol, 3% mol) y el CuI (0.005 g, 0.025 mmol, 5% mol). Se calentó la reacción a 50 °C por dos horas. La reacción se terminó añadiendo salmuera. Se realizó la extracción con AcOEt (3x5 mL) y se colectó la fase orgánica. Se secó sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se concentró a sequedad y se redisolvió en AcOEt. Se adsorbió el compuesto en sílica gel y se purificó por cromatografía en columna (50-75% AcOEt/Hex). Se obtuvo un sólido café (0.17 g, 88%).

R_f = 0.42 (30 % AcOEt/hexanos).

pf. = 156-158 °C.

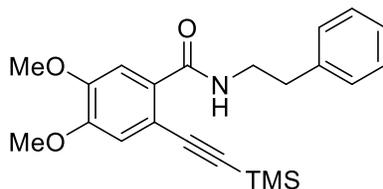
IR (cm⁻¹) = 3421 (m), 3285 (m), 3061 (w), 2957 (m), 2847 (w), 1655 (s), 1596 (s), 1273 (s), 1252 (s), 855 (s).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.32 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.26 (d, J = 10.0 Hz, 3H), 7.18 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 0.00 (s, 9H).

¹³C RMN (CDCl₃, 101 MHz): 165.3, 150.6, 149.8, 138.3, 128.9, 128.4, 128.0, 127.6, 115.7, 113.0, 112.2, 104.1, 101.0, 56.3, 56.25, 44.3, -0.3.

⁵⁵ Larock, R.C.; Yao, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1432–1437.

N-fenetil-4,5-dimetoxi-2-((trimetilsilil)etnil)benzamida (38)



En un matraz de una boca, se colocó la N-fenetil-4,5-dimetoxi-2-yodobenzamida (0.2 g, 0.48 mmol, 1.00 equiv) y se disolvió en Et₃N. Se añadió el trimetilsilisacetileno (0.05 g, 0.65 mmol, 1.30 equiv), el Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.01 g, 0.015 mmol, 3% mol) y el CuI (0.005 g, 0.025 mmol, 5% mol). Se calentó la reacción a 50 °C por dos horas. La reacción se terminó añadiendo salmuera. Se realizó la extracción con AcOEt (3x5 mL) y se colectó la fase orgánica. Se secó sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se concentró a sequedad y se redisolvió en AcOEt. Se adsorbió el compuesto en sílica gel y se purificó por cromatografía en columna (50-75% AcOEt/Hex). Se obtuvo un sólido café (0.17 g, 91%).

R_f = 0.40 (30 % AcOEt/hexanos).

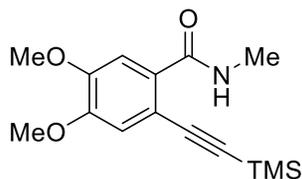
pf. = 154-156 °C.

IR (cm⁻¹) = 3444 (m), 3412(s), 3283 (m), 3095 (w), 2942 (m), 2885 (w), 1660 (s), 1592 (s), 1274 (s), 1238 (s), 875 (s).

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ 8.11 (bt, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.71 (q, 1H), 2.97 (t, 1H), 0.25 (s, 1H).

¹³C RMN (CDCl₃, 126 MHz): δ 165.45, 150.54, 149.89, 139.30, 132.30, 132.22, 128.96, 128.89, 128.75, 128.70, 128.60, 126.60, 115.73, 112.89, 112.10, 104.21, 100.53, 56.30, 56.23, 41.91, 36.23, -0.06.

N-metil-4,5-dimetoxi-2-((trimetilsilil)etininil)benzamida (39)⁵⁶



En un matraz de una boca, se colocó la N-metil-4,5-dimetoxi-2-yodobenzamida (0.2 g, 0.62 mmol, 1.00 equiv) y se disolvió en Et₃N. Se añadió el trimetilsilisacetileno (0.05 g, 0.65 mmol, 1.30 equiv), el Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.01 g, 0.015 mmol, 3% mol) y el CuI (0.005 g, 0.025 mmol, 5% mol). Se calentó la reacción a 50 °C por dos horas. La reacción se terminó añadiendo salmuera. Se realizó la extracción con AcOEt (3x5 mL) y se colectó la fase orgánica. Se secó sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se concentró a sequedad y se redisolvió en AcOEt. Se adsorbió el compuesto en sílica gel y se purificó por cromatografía en columna (50-75% AcOEt/Hex). Se obtuvo un sólido café (0.15 g, 85%).

R_f = 0.38 (30 % AcOEt/hexanos).

pf. = 15-158 °C.

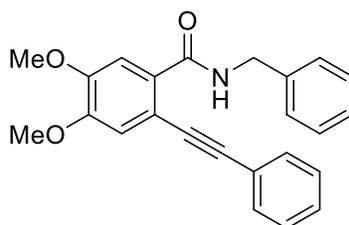
IR (cm⁻¹) = 3472 (m), 3245 (m), 3094 (w), 2931 (m), 2842 (w), 1645 (s), 1552 (s), 1285 (s), 1232 (s), 850 (s).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.59 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.64 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.62 (s, 1H), 2.71 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 0.00 (s, 1H).

¹³C RMN (CDCl₃, 101 MHz):

⁵⁶ Larock, R.C; Yao, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1432–1437.

N-bencil-4,5-dimetoxi-2-((fenil)etnil)benzamida (40)



En un matraz de una boca, se colocó la N-bencil-4,5-dimetoxi-2-yodobenzamida (0.2 g, 0.5 mmol, 1.00 equiv) y se disolvió en Et₃N. Se añadió el fenilacetileno (0.06 g, 0.65 mmol, 1.30 equiv), el Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.01 g, 0.015 mmol, 3% mol) y el CuI (0.005 g, 0.025 mmol, 5% mol). Se calentó la reacción a 50 °C por dos horas. La reacción se terminó añadiendo salmuera. Se realizó la extracción con AcOEt (3x5 mL) y se colectó la fase orgánica. Se secó sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se concentró a sequedad y se redisolvió en AcOEt. Se adsorbió el compuesto en sílica gel y se purificó por cromatografía en columna (50-75% AcOEt/Hex). Se obtuvo un sólido café (0.15 g, 81%).

R_f = 0.42 (30 % AcOEt/hexanos).

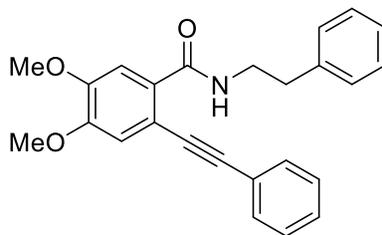
pf. = 140-142 °C.

IR (cm⁻¹) = 3489 (m), 3275 (m), 3061 (m), 2932 (m), 2812 (w), 1621 (s), 1574 (s), 1285 (s), 1225 (s), 812 (s).

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ 8.00 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.30 (dd, J = 6.3, 2.6 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.22 – 7.14 (m, 2H), 7.03 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.62 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.87 (s, 1H).

¹³C RMN (CDCl₃, 126 MHz): δ 165.62, 150.79, 149.81, 138.19, 131.43, 128.97, 128.94, 128.59, 128.37, 127.70, 122.10, 115.51, 113.18, 112.41, 94.97, 88.01, 56.34, 56.29, 44.80.

N-fenil-4,5-dimetoxi-2-((fenil)etinil)benzamida (41)



En un matraz de una boca, se colocó la N-fenil-4,5-dimetoxi-2-yodobenzamida (0.2 g, 0.48 mmol, 1.00 equiv) y se disolvió en Et₃N. Se añadió el fenilacetileno (0.06 g, 0.65 mmol, 1.30 equiv), el Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.01 g, 0.015 mmol, 3% mol) y el CuI (0.005 g, 0.025 mmol, 5% mol). Se calentó la reacción a 50 °C por dos horas. La reacción se terminó añadiendo salmuera. Se realizó la extracción con AcOEt (3x5 mL) y se colectó la fase orgánica. Se secó sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se concentró a sequedad y se redisolvió en AcOEt. Se adsorbió el compuesto en sílica gel y se purificó por cromatografía en columna (50-75% AcOEt/Hex). Se obtuvo un sólido café (0.16 g, 85%).

R_f = 0.42 (30 % AcOEt/hexanos).

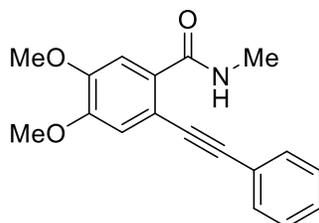
pf. = 140-143 °C.

IR (cm⁻¹) = 3413 (m), 3561 (m), 3258 (m), 3016 (w), 2975 (m), 2787 (w), 1653 (s), 1578 (s), 1237 (s), 1152 (s), 876 (s).

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.56 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.21 – 7.13 (m, 3H), 7.09 – 6.91 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.57 (dd, J = 13.2, 6.9 Hz, 1H), 2.73 (t, J = 7.2 Hz, 1H).

¹³C RMN (CDCl₃, 101 MHz): δ 165.86, 150.71, 149.81, 139.19, 131.52, 129.09, 128.91, 128.85, 128.72, 128.70, 126.58, 122.34, 115.45, 113.00, 112.32, 94.66, 88.02, 56.31, 56.25, 41.79, 36.01.

N-metil-4,5-dimetoxi-2-((fenil)etnil)benzamida (42)



En un matraz de una boca, se colocó la N-benzil-4,5-dimetoxi-2-yodobenzamida (0.2 g, 0.62 mmol, 1.00 equiv) y se disolvió en Et₃N. Se añadió el fenilacetileno (0.06 g, 0.65 mmol, 1.30 equiv), el Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.01 g, 0.015 mmol, 3% mol) y el CuI (0.005 g, 0.025 mmol, 5% mol). Se calentó la reacción a 50 °C por dos horas. La reacción se terminó añadiendo salmuera. Se realizó la extracción con AcOEt (3x5 mL) y se colectó la fase orgánica. Se secó sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se concentró a sequedad y se redisolvió en AcOEt. Se adsorbió el compuesto en sílica gel y se purificó por cromatografía en columna (50-75% AcOEt/Hex). Se obtuvo un sólido café (0.14 g, 79%).

R_f = 0.37 (30 % AcOEt/hexanos).

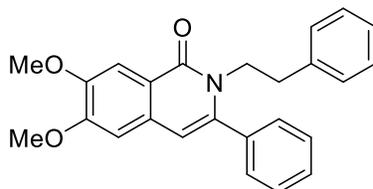
pf. = 145-147 °C.

IR (cm⁻¹) = 3323 (m), 3252 (m), 3285 (m), 3009 (w), 2985 (m), 2738 (w), 1638 (s), 1596 (s), 1377 (s), 1132 (s), 896 (s).

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.68 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 – 7.48 (m, J = 6.6, 3.6 Hz, 1H), 7.42 – 7.35 (m, J = 9.3, 6.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.06 (d, J = 4.8 Hz, 1H).

¹³C RMN (CDCl₃, 126 MHz): δ 166.62, 150.57, 149.74, 131.48, 129.15, 129.13, 128.83, 122.44, 115.17, 112.86, 112.16, 94.50, 88.14, 56.30, 56.25, 26.97.

6,7-dimetoxi-2-fenetilil-3-(trimetilsilil)isoquinol-1(2H)-ona (43)



En un matraz seco se colocó el iodobenceno (0.11 g, 0.05 mmol, 2.00 equiv) y el ácido *p*-toluensulfónico (0.11 g, 0.05 mmol, 2.00 equiv) y se disolvieron en 4 mL de CHCl_3 . Posteriormente se adicionó la N-fenetil-4,5-dimetoxi-2-((fenil)etnil)benzamida (0.100 g, 0.025 mmol, 1.00 equiv). La reacción se monitoreó por CCD hasta observar el consumo total del material de partida. Se finalizó la reacción evaporando el disolvente y redisolviendo en AcOEt para que fuese adsorbido en sílica gel. Se purificó por cromatografía en columna (5-10% AcOEt/hexanos). Se obtuvo un sólido amarillo (0.042 g, 44%).

$R_f = 0.40$ (30 % AcOEt/hexanos)

pf. = 145-148°C.

IR (cm^{-1}) = 3223 (m), 3172 (m), 3825 (m), 3013 (w), 2755 (m), 2710 (w), 1643 (s), 1516 (s), 1374 (s), 1159 (s), 886 (s).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.99 – 6.90 (m, 1H), 6.88 – 6.76 (m, 2H), 6.71 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.54 (s, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.47 – 3.41 (m, 1H), 2.60 (t, $J = 15.4, 7.8$ Hz, 1H)

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 150.76, 129.43, 128.97, 128.83, 128.67, 128.43, 128.37, 126.12, 124.49, 108.10, 106.95, 56.13, 29.69, 22.68, 14.10.

CAPÍTULO III

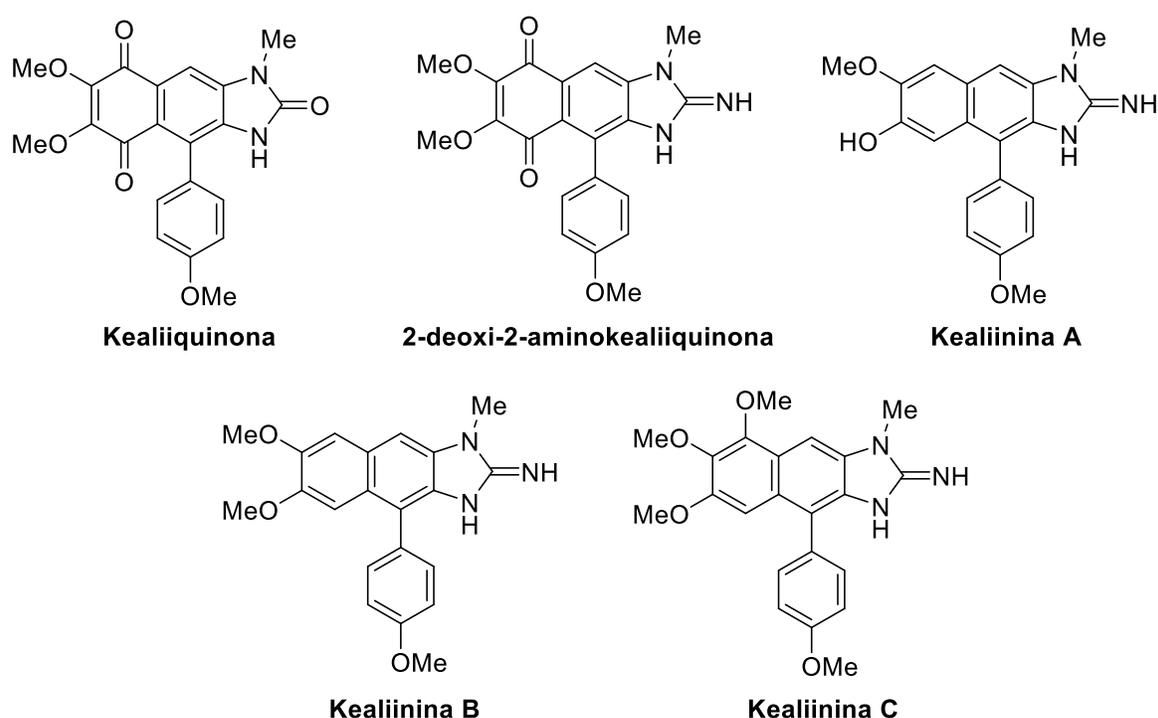
OPTIMIZACIÓN DEL ACOPLAMIENTO DE SUZUKI EN LA SÍNTESIS DEL FRAGMENTO ARILBENCIMIDAZOLONA DE LA KEALIIQUINONA

3.1 OBJETIVO GENERAL

Optimizar las condiciones para la generación del fragmento arilbencimidazolona del producto natural Kealiiquinona mediante la reacción de Susuki.

3.2 ANTECEDENTES

Las esponjas marinas producen una gran variedad de metabolitos estructuralmente únicos, que presentan actividades biológicas interesantes y algunos nos sirven para programas de descubrimiento de fármacos.⁵⁷ La kealiiquinona es un alcaloide que contiene un imidazol en su estructura, y fue aislado de una esponja marina del género *Leucetta* sp. en 1990.⁵⁸ Dichas esponjas, son conocidas por producir varios tipos de productora naturales, incluyendo compuestos alcaloides con núcleos de imidazol (Figura 3.1).

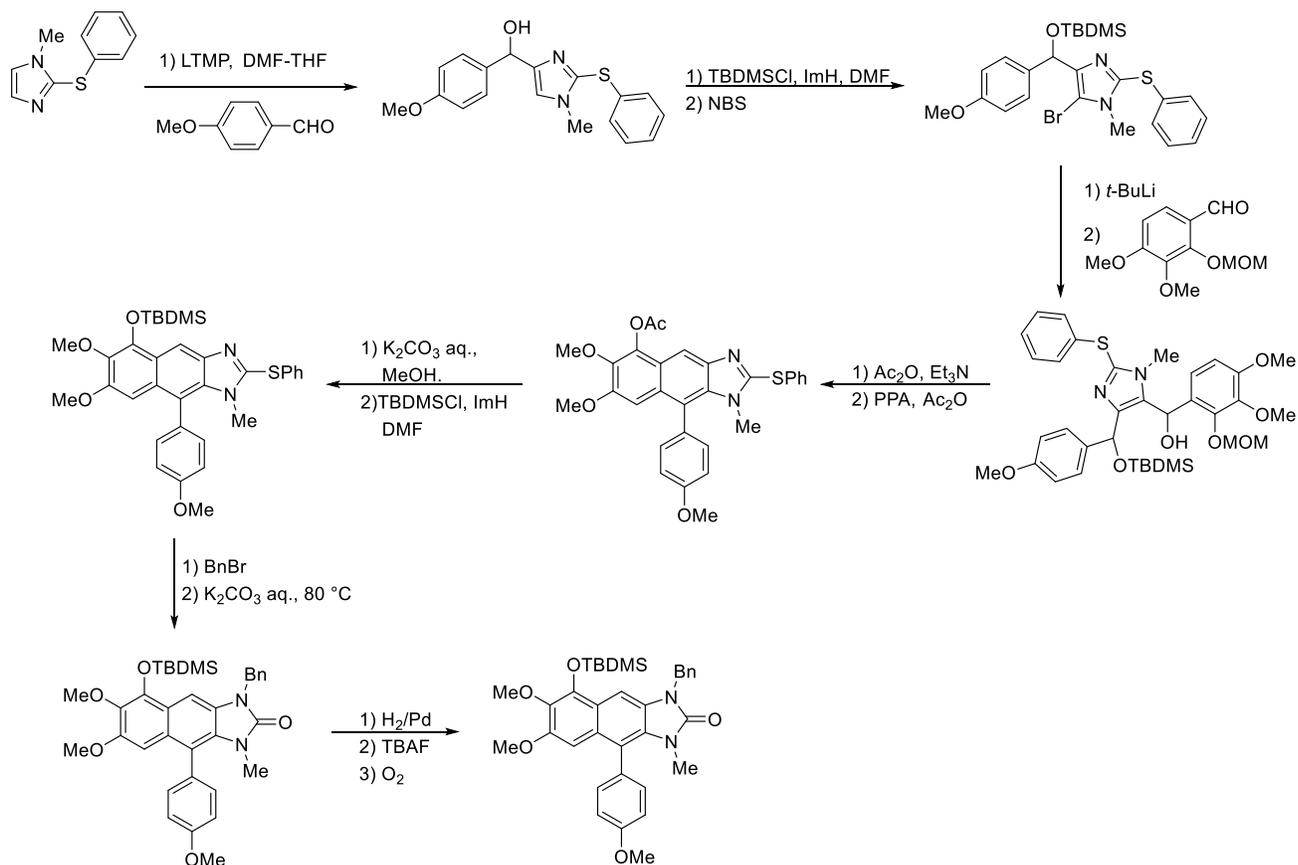


Esquema 3.1 Compuestos aislados de las esponjas *Leucetta* sp.

⁵⁷ Morris, J. C.; Phillips, A. *J. Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 269-289.

⁵⁸ Akee, R. K.; Carroll, T. R.; Yoshida, W. Y.; Scheuer, P. J.; Stout, T. J.; Clardy, J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1944-1946.

Una de las síntesis reportadas en la literatura, es la realizada por Ohishi en 2001, partiendo de un imidazol para llevar a cabo la síntesis de la kealiiquinona. Al realizar la evaluación biológica de la kealiiquinona, se determinó que el compuesto es citotóxico, con un débil pero único mecanismo de inhibición de crecimiento, de una gran variedad de líneas celulares.⁵⁹

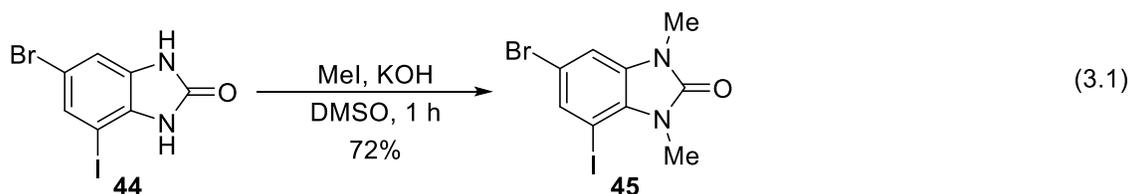


Esquema 3.2 Síntesis de la Kealiiquinona por Ohishi.

⁵⁹ Nakamura, S.; Tsuno, N.; Yamashita, M.; Kawasaki, I.; Ohta, S.; Ohishi, Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **2001**, 1, 429-436.

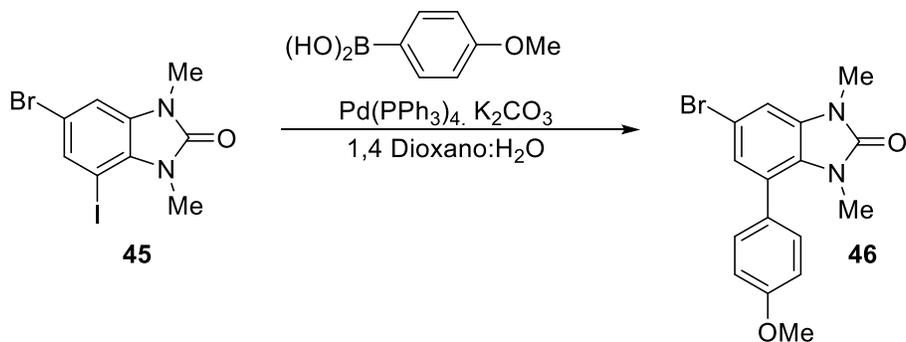
3.3 RESULTADOS

Se parte del compuesto **44** sintetizado por el M.C. Velayudham Ramadoss (Ec. 3.1), con el cual se le realiza una doble metilación de los nitrógenos del bencimidazol, generando el compuesto **45**.



Teniendo el compuesto **45** se procede a realizar el acoplamiento de Suzuki, para generar el fragmento arilbencimidazolona **46** de la kealiiquinona. Se realizó una serie de reacciones hasta encontrar las condiciones óptimas de reacción (Tabla 6).

Tabla 6. Optimización de la reacción de Suzuki para la obtención de la arilbencimidazolona.



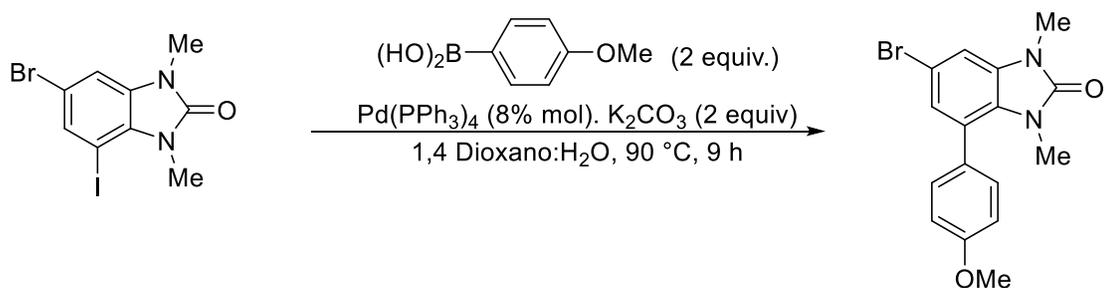
Entrada	Equiv. Ac. Borónico	% Pd(PPh ₃) ₄	Equiv. K ₂ CO ₃	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento (%) ^a
1	2.0	0.8	2.2	27	12	N.R. ^b
2	2.0	0.8	2.2	90	10	55
3	2.0	0.8	2.5	90	12	76
4	1.8	0.7	2.0	90	9	79
5	1.3	0.5	2.0	90	48	72

^aRendimiento por purificación en columna. ^bNo reacción.

Podemos ver a temperatura ambiente no se tuvo reacción (Tabla 6, entrada 1), con lo cual procedimos a elevar la temperatura, pero al tener ser la mezcla dioxano agua, no se podía ir a una temperatura demasiado alta. Se probó a 90 °C, bajo las mismas condiciones y se obtuvo un rendimiento del 55% del producto esperado (Tabla 6, entrada 2). Se decidió incrementar la cantidad del K_2CO_3 , obteniendo un incremento en el rendimiento (Tabla 6, entrada 3). En base a esto, se optó por bajar los equivalentes del ácido borónico, de la fuente de paladio y del K_2CO_3 y se obtuvo el mejor rendimiento, del 79% (Tabla 6, entrada 4). Al seguir bajando los equivalentes del ácido borónico y de la fuente de paladio, se encontró que el rendimiento disminuye ligeramente, a un 72%, por lo cual consideramos que la mejor condición se encontró con la entrada 4.

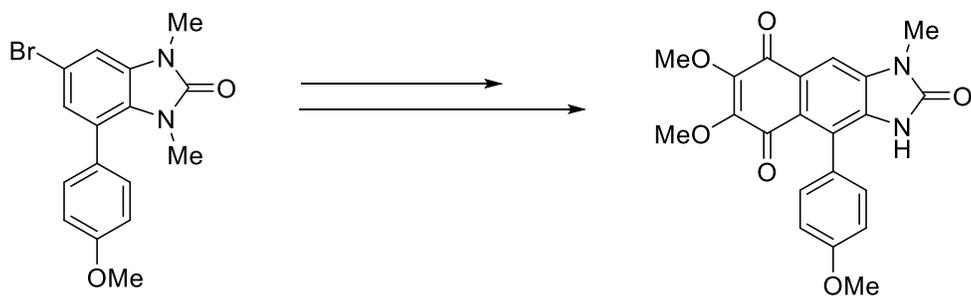
3.4 CONCLUSIONES

- 1) Se realizó la optimización del acoplamiento de Suzuki para la obtención de la arilbencimidazolona.
- 2) Las condiciones óptimas para dicha reacción son:



3.5 PERSPECTIVAS

- 1) Llevar a cabo la síntesis total de la Kealiiquinona, explorar las reacciones correspondientes para formar la 1,4-quinona con el uso de la química del ácido escuarílico.



3.6 SECCIÓN EXPERIMENTAL

El material de vidrio se secó previamente con pistola de calentamiento. Los disolventes utilizados como medio de reacción (THF, MeCN, CH₂Cl₂) fueron secados sobre malla molecular de 4 Å bajo atmósfera de nitrógeno. El resto de los disolventes grado reactivo analítico fueron utilizados tal cual fueron adquiridos.

La cromatografía de capa fina se desarrolló en placas de gel de sílice sobre soporte de aluminio (0.25 mm), y es reportado su factor de retención (R_f). Las purificaciones de las reacciones se llevaron a cabo mediante columnas cromatográficas empleando gel de sílice como fase estacionaria (malla 60-200).

Los espectros de RMN de ¹H fueron obtenidos en un espectrómetro Bruker Ascend™ (500 MHz) y Bruker Ascend™ (400 MHz) en CDCl₃ a menos que se indique otro disolvente. Se referenciaron con respecto a la señal del CDCl₃ (7.26 ppm).³⁹ Los datos de los espectros se reportan en el siguiente orden: Desplazamiento químico en ppm (δ), multiplicidad, la constante de acoplamiento en Hz (J) e integración. Las multiplicidades se reportan como s (singulete), d (doblete), dd (doble de dobletes), t (triplete), c (cuadruplete) o m (multiplete).

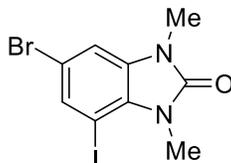
Los espectros de IR fueron obtenidos en un espectrómetro Perkin Elmer Spectrum 100, en pastilla de KBr, y están reportados en cm⁻¹.

Los siguientes reactivos fueron adquiridos de la casa comercial Sigma Aldrich grado reactivo:

1. Yodometano
2. Dimetilsulfóxido
3. 1,4-dioxano
4. Ácido 4-metoxifenilborónico
5. *Tetrakis*(trifenilfosfina)paladio(0)

A continuación, se describe la síntesis y caracterización de los compuestos obtenidos:

6-Bromo-1,3-dimetil-4-yodo-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (45)



Se disuelve la 6-bromo-4-yodo-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (1 g, 2.5 mmol, 1 equiv) en 10 mL de DMSO, y se agrega el KOH (0.34 g, 6 mmol, 2.4 equiv) y se deja agitando por cinco minutos. Posteriormente se añade a la mezcla de reacción el MeI (1 g, 7.5 mmol, 3 equiv) y se deja agitando por una hora. Al finalizar se agregan 30 mL de agua a la mezcla de reacción para detener la reacción. Se extrae con acetato de etilo (3x15 mL) y posteriormente se realizan cinco lavados con agua para eliminar residuos de DMSO. Se colectó la fase orgánica y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se removió hasta sequedad y se redisolvió en 5 mL de AcOEt para que fuera adsorbido en silica gel. El crudo así obtenido se purificó por columna cromatográfica (50-80% AcOEt/hexanos). Se obtuvo un sólido blanco (0.66 g, 72%).

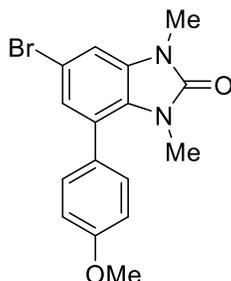
R_f = 0.4 (% AcOEt/hexanos).

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.57 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.36 (s, 3H).

¹³C RMN (CDCl₃, 126 MHz): 154.60, 134.26, 132.13, 129.64, 114.47, 110.38, 70.46, 29.82, 27.25.

6-bromo-4-(4-metoxifenil)-1,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona

(46)



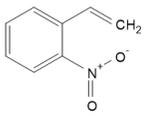
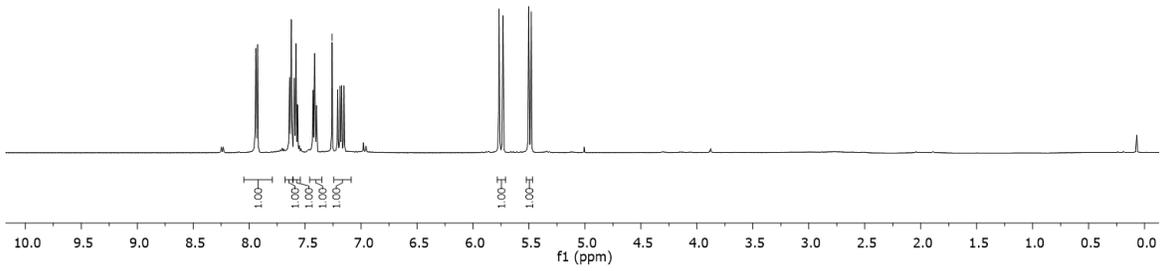
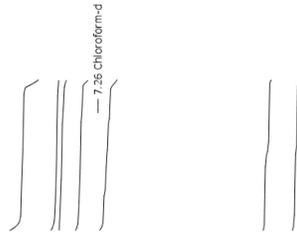
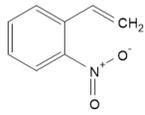
Se disuelve la 6-Bromo-1,3-dimetil-4-yodo-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (0.1 g, 0.27 mmol, 1 equiv) en 2 mL 1,4-dioxano:agua, y se añade el K_2CO_3 (0.074 g, 0.54 mmol, 2 equiv). Se adiciona el $Pd(PPh_3)$ (0.025 g, 0.02 mmol, 0.08 equiv). Finalmente se agrega el Ácido 4-metoxifenilborónico (0.082 g, 0.54 mmol, 2 equiv). Al finalizar se agregan 10 mL de agua a la mezcla de reacción para detener la reacción. Se extrae con acetato de etilo (3x5 mL). Se colectó la fase orgánica y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se removió hasta sequedad y se redisolvió en 5 mL de AcOEt para que fuera adsorbido en silica gel. El crudo así obtenido se purificó por columna cromatográfica (50-80% AcOEt/hexanos). Se obtuvo un sólido naranja (0.66 g, 72%).

$R_f = 0.35$ (40% AcOEt/hexanos).

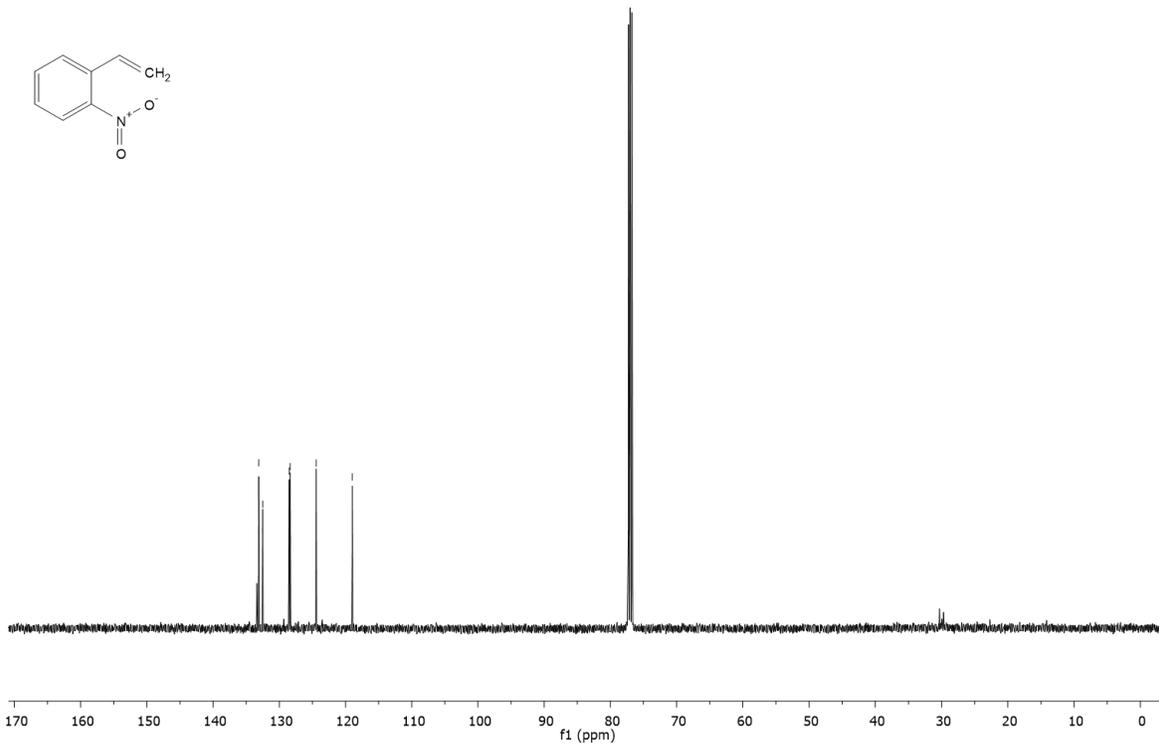
1H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 7.28 (d, $J=5$ Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.98 (d, $J=5$ Hz, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.44 (s, 1H), 2.99 (s, 1H).

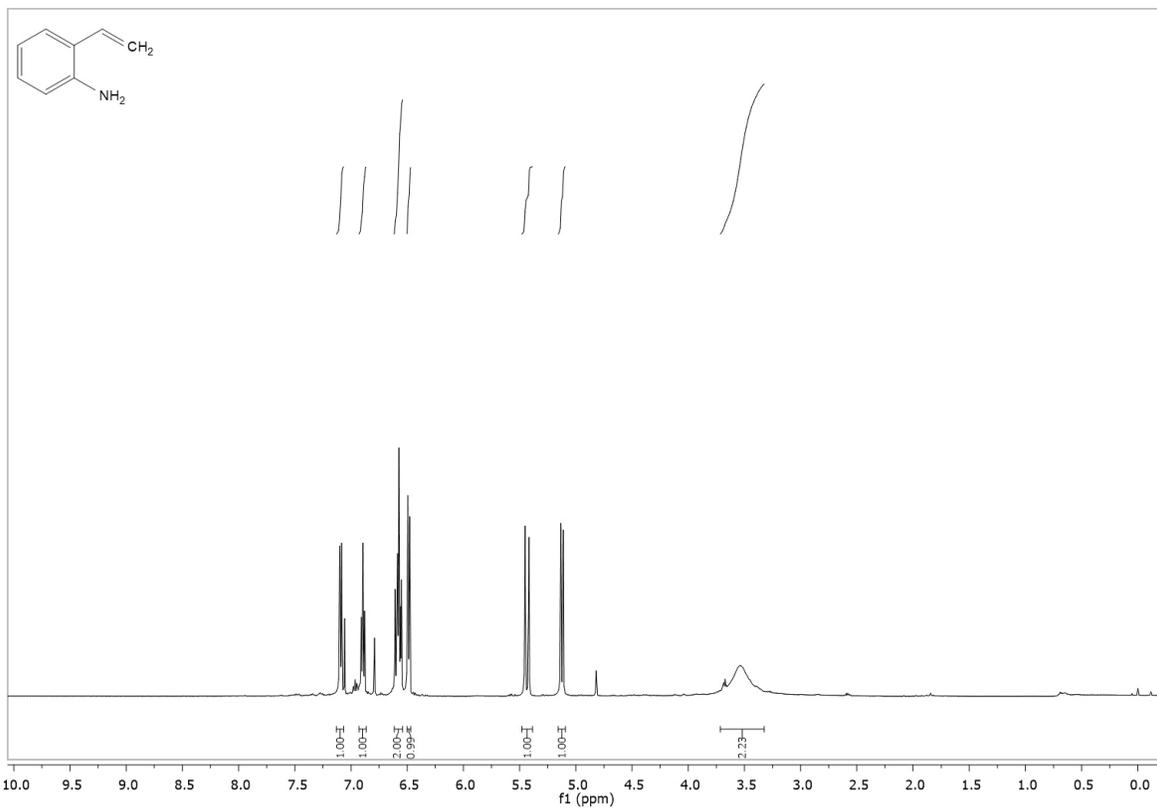
^{13}C RMN ($CDCl_3$, 126 MHz): 159.44, 154.97, 131.59, 130.73, 128.99, 126.46, 25.91, 113.36, 113.05, 190.20, 55.28, 30.33, 27.33

ANEXO
ESPECTROS ^1H , ^{13}C y CG-Masas.

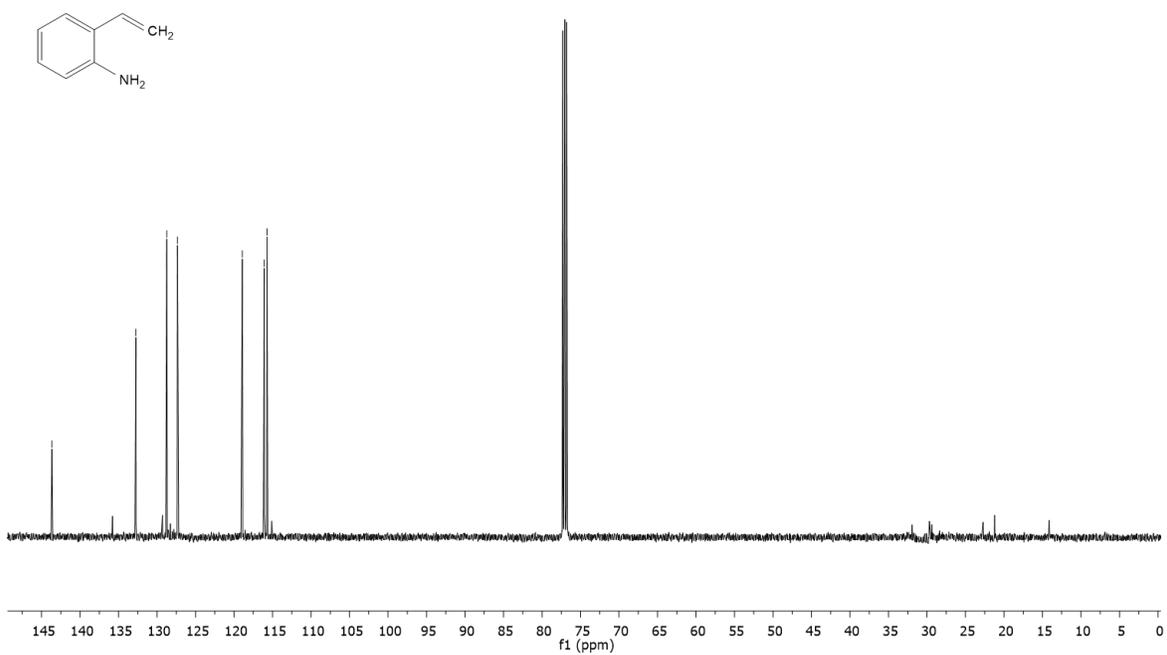


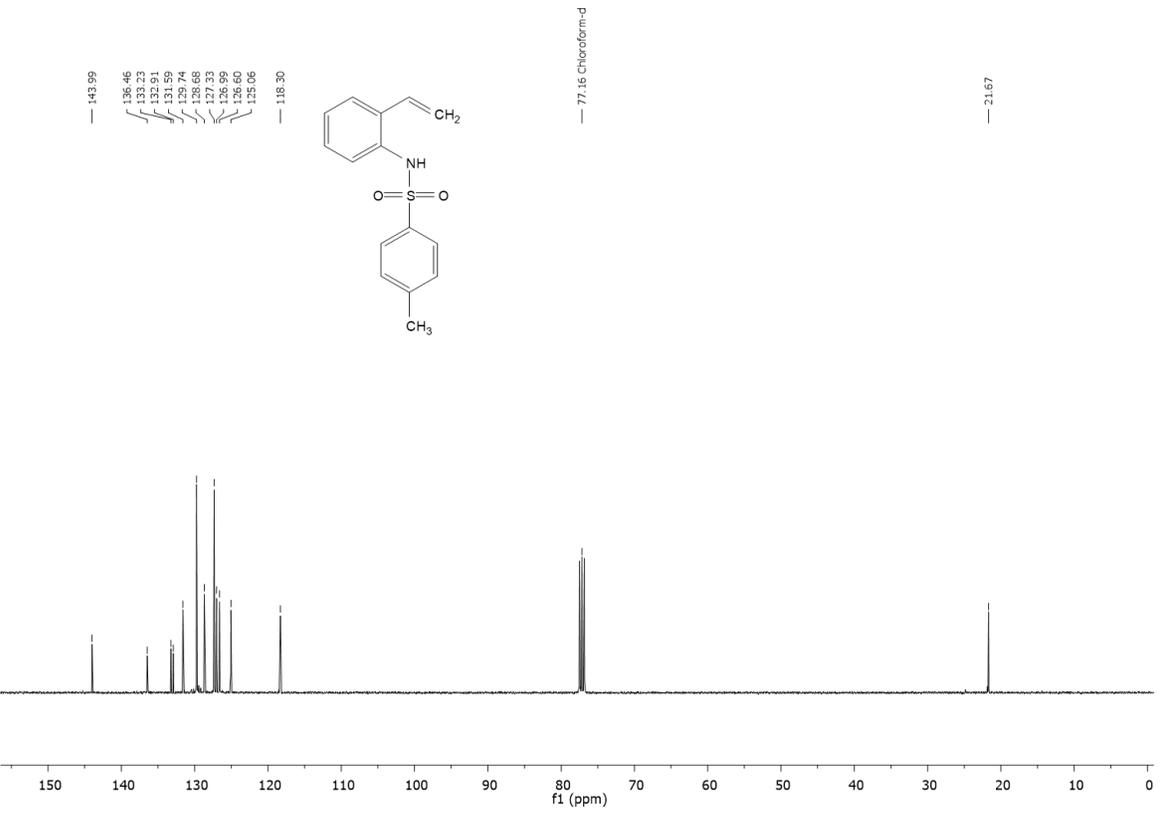
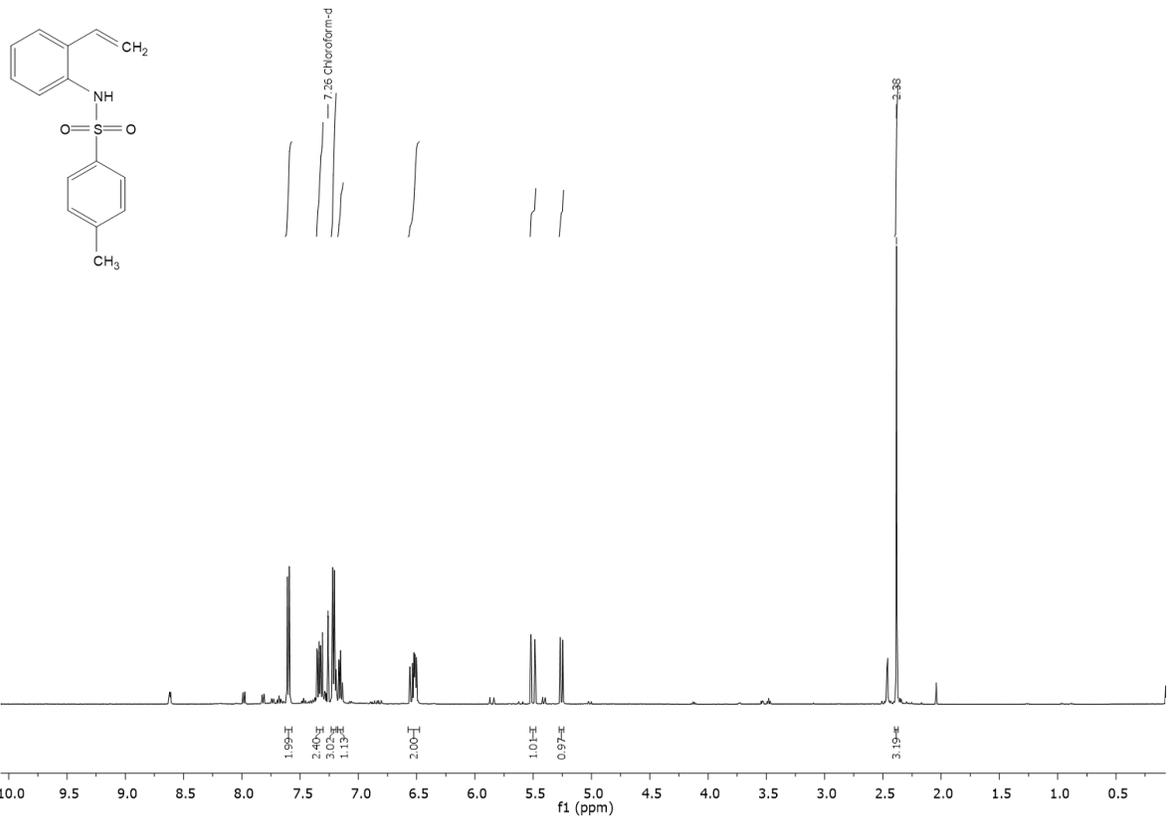
133.11
132.50
128.51
128.35
124.43
118.98

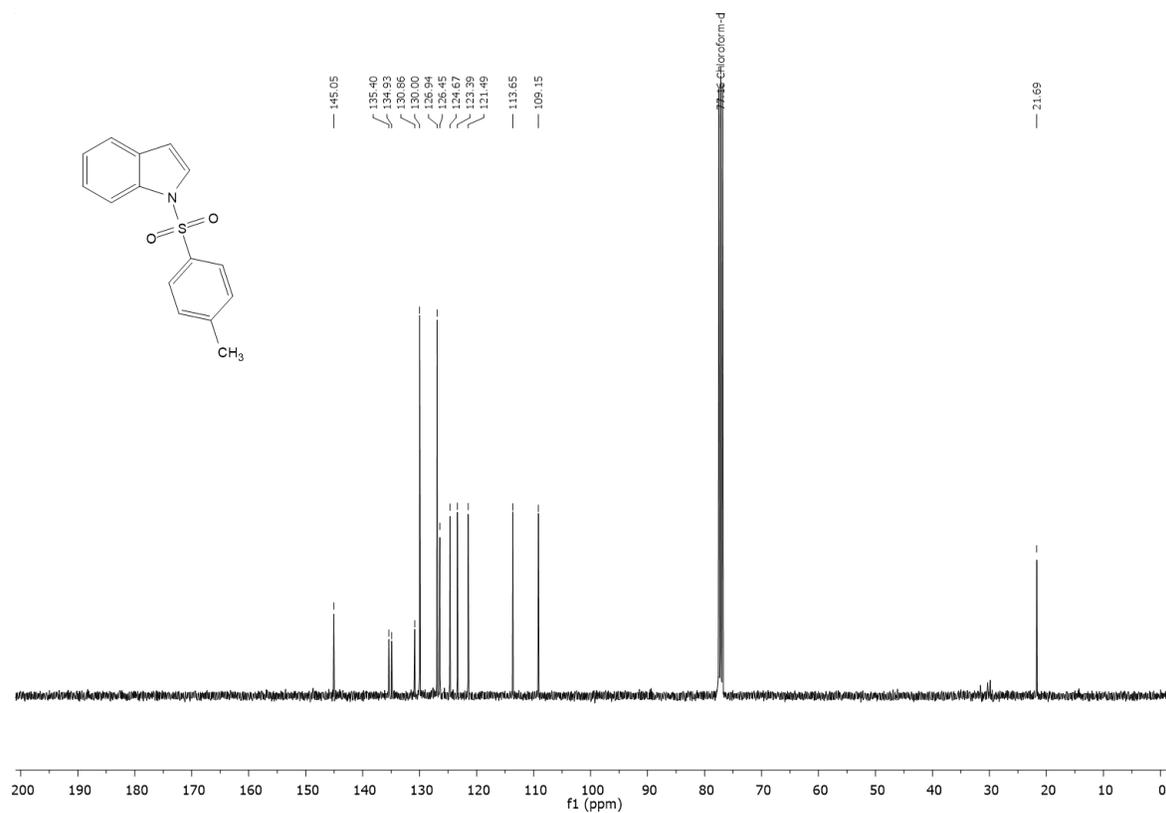
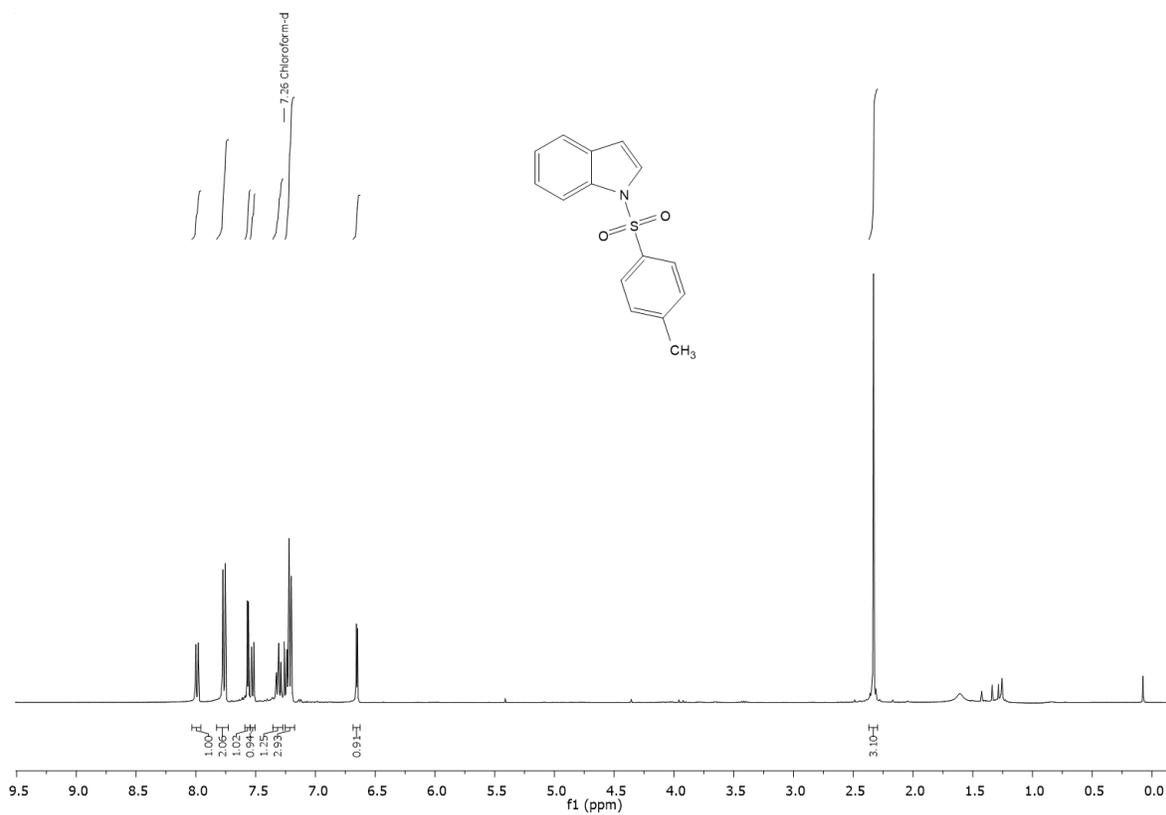


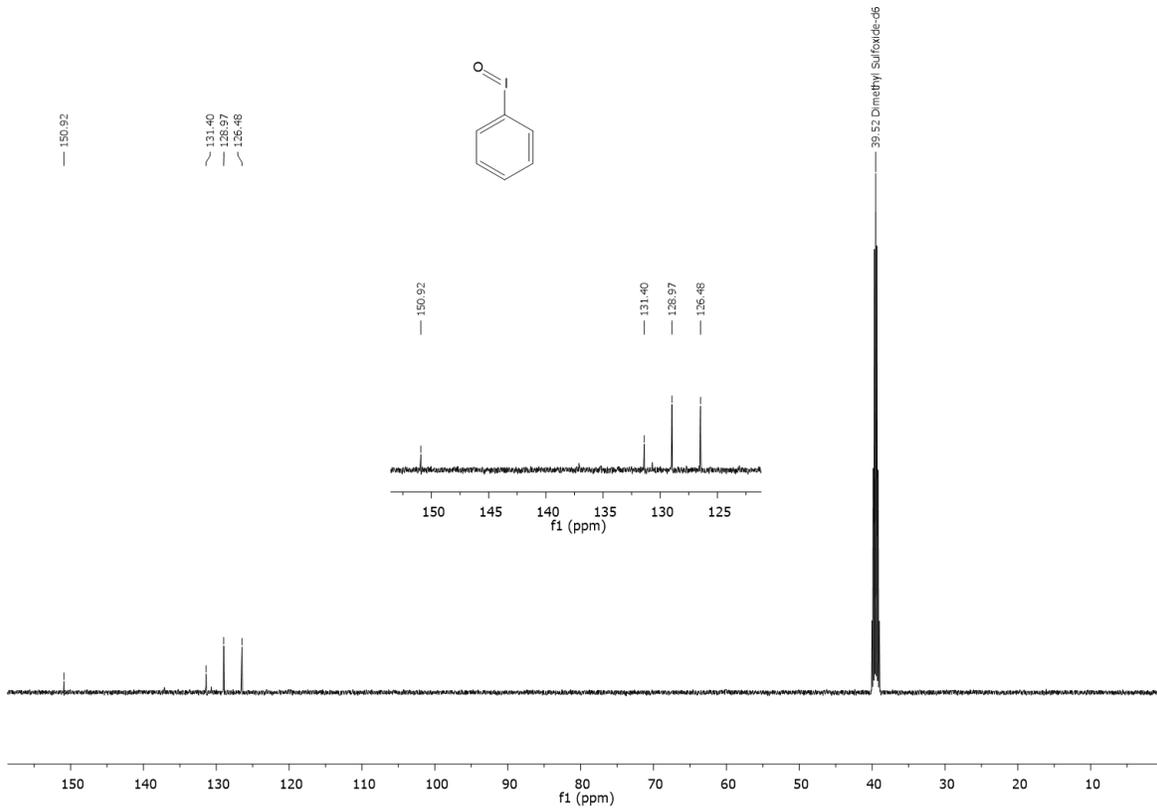
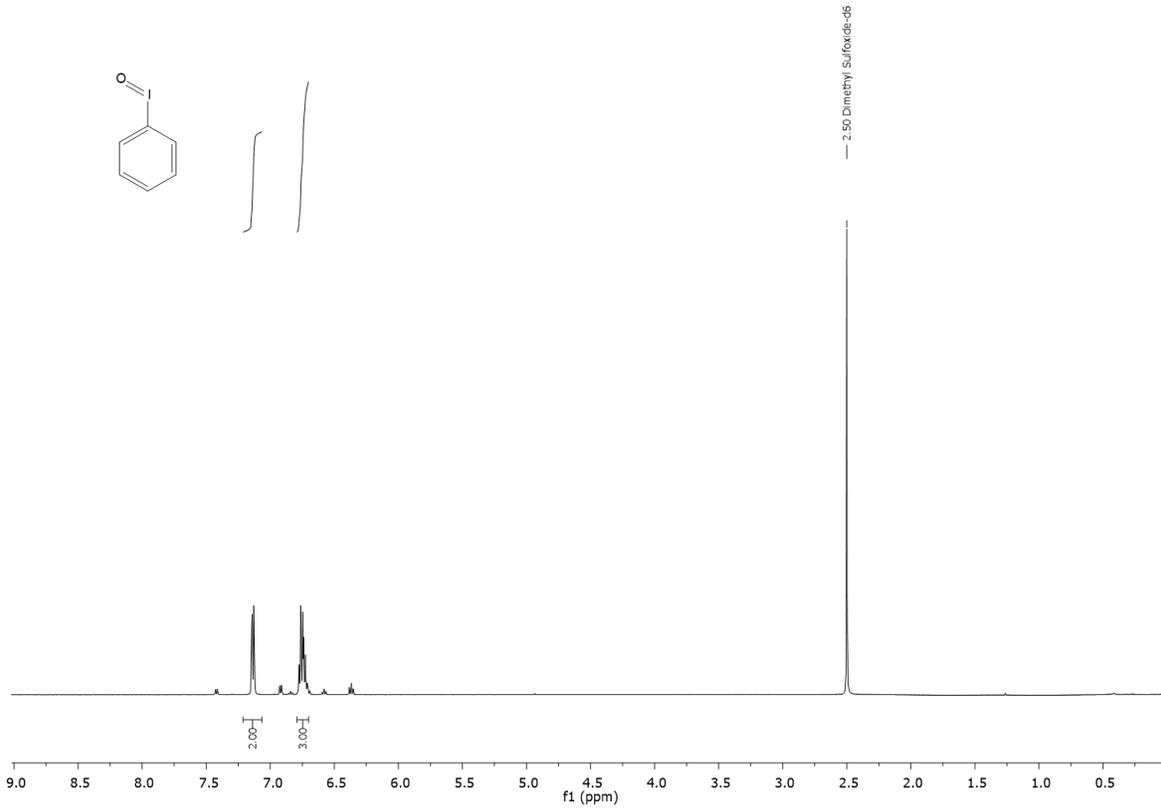


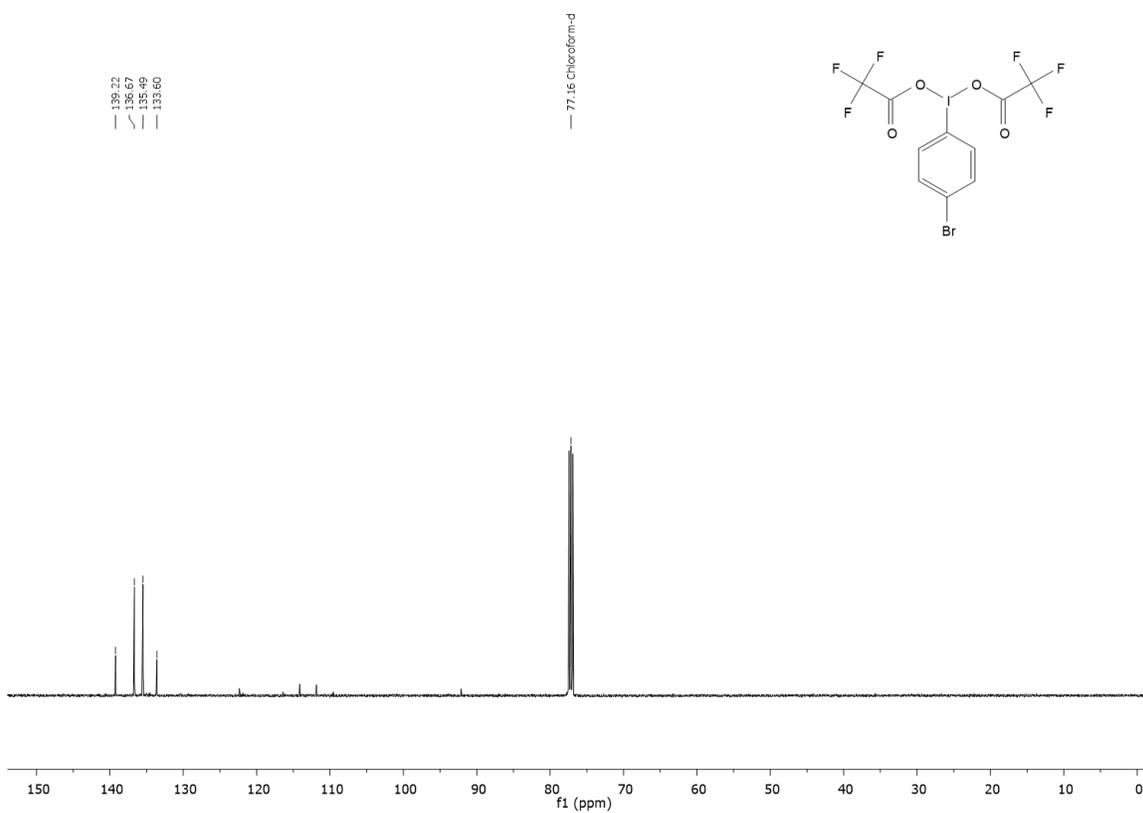
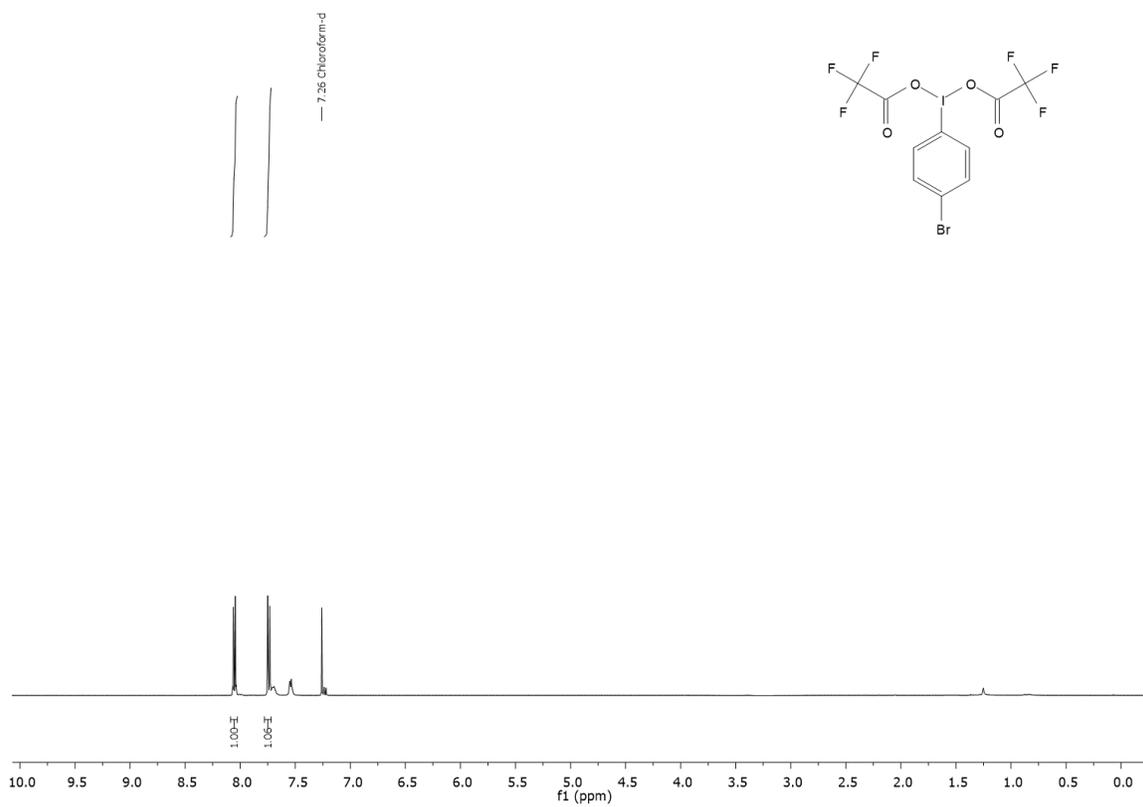
143.66
132.75
128.74
127.34
118.93
116.08
115.70

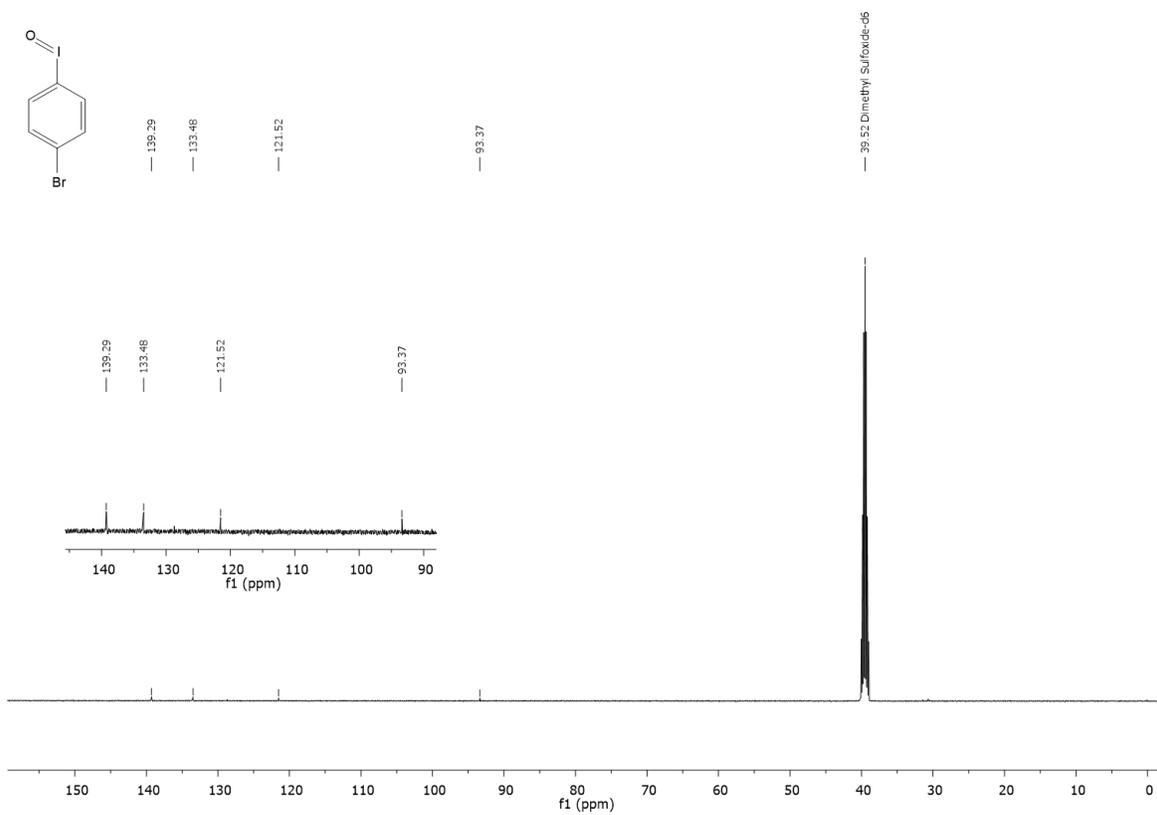
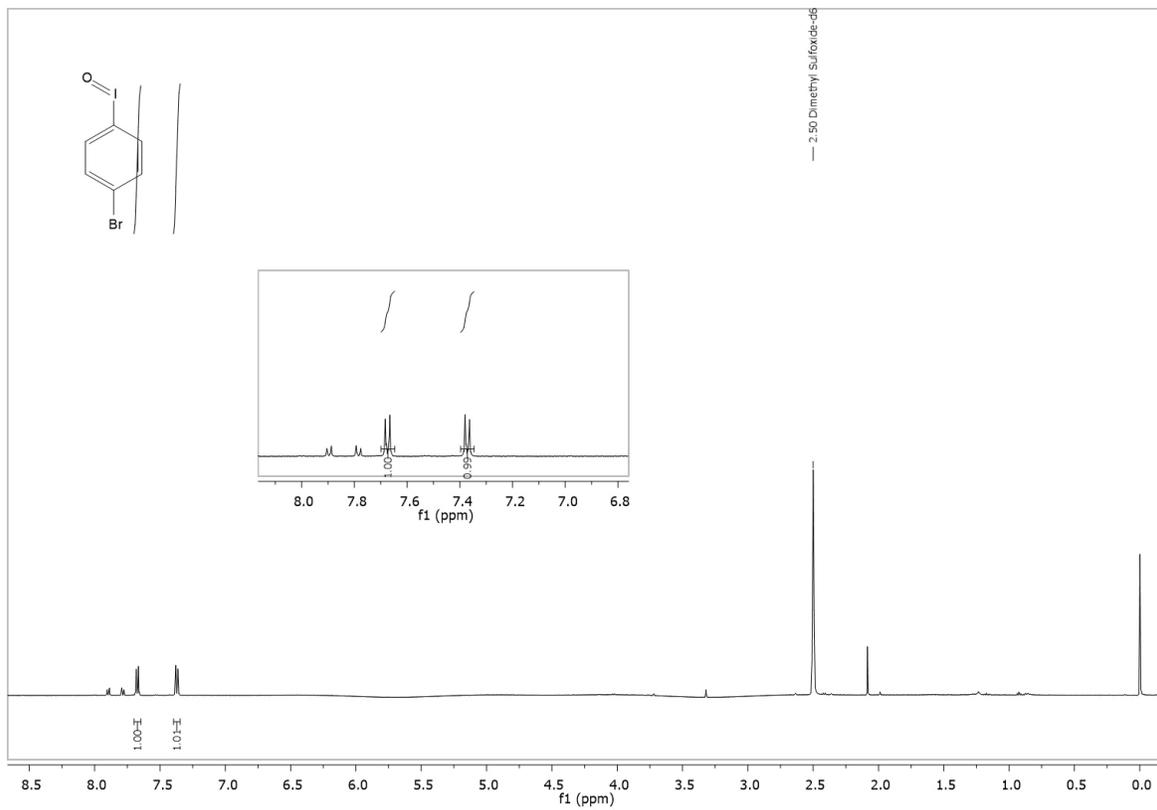


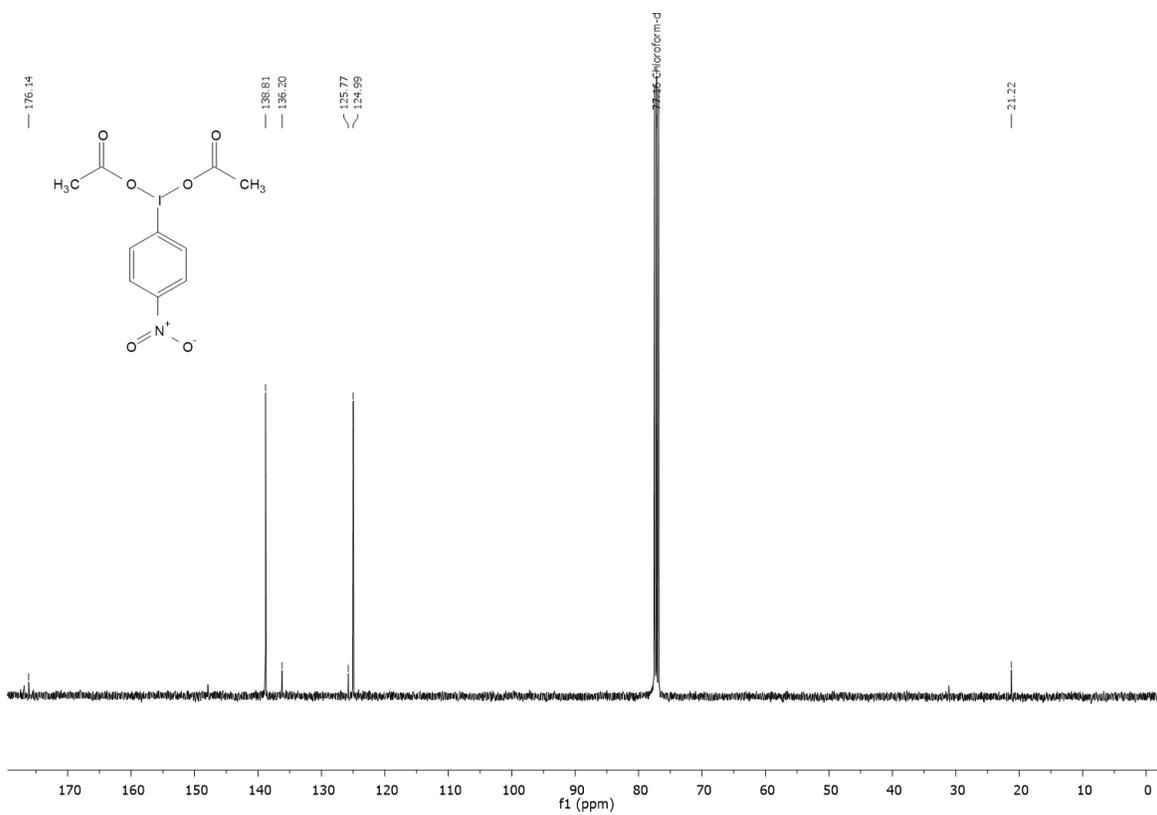
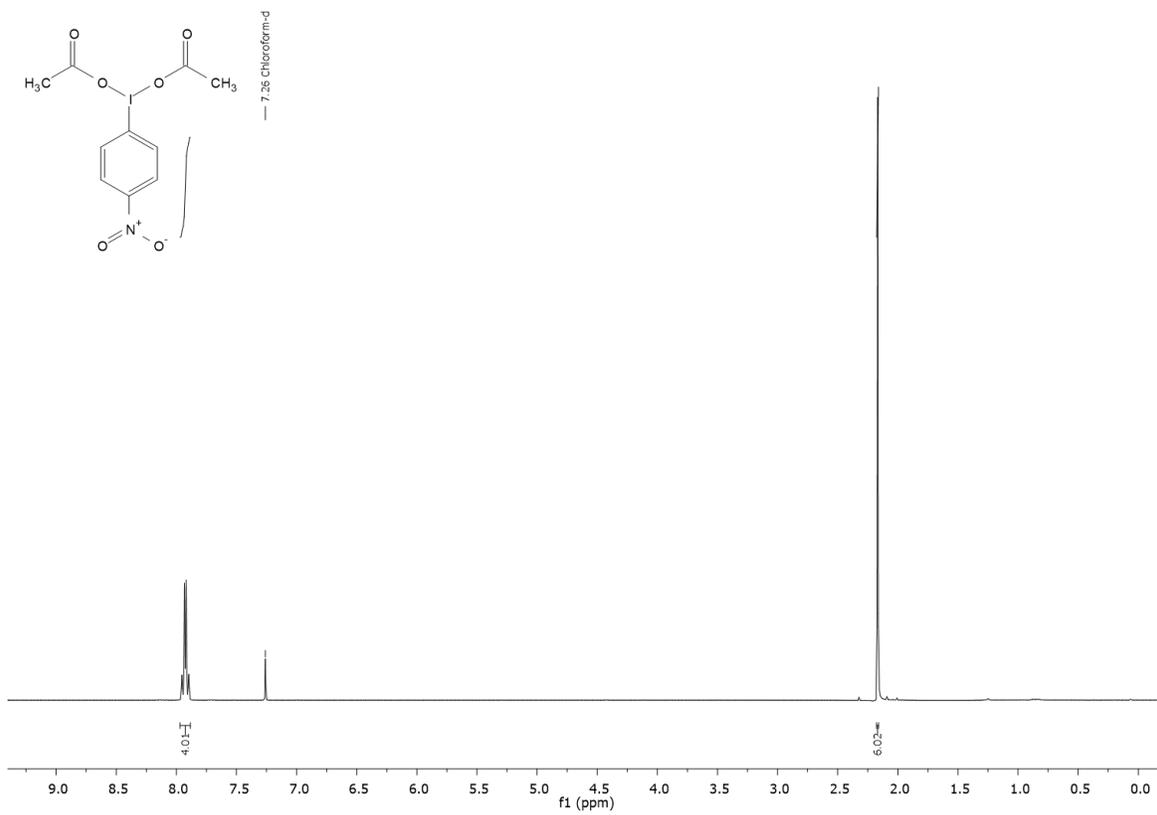


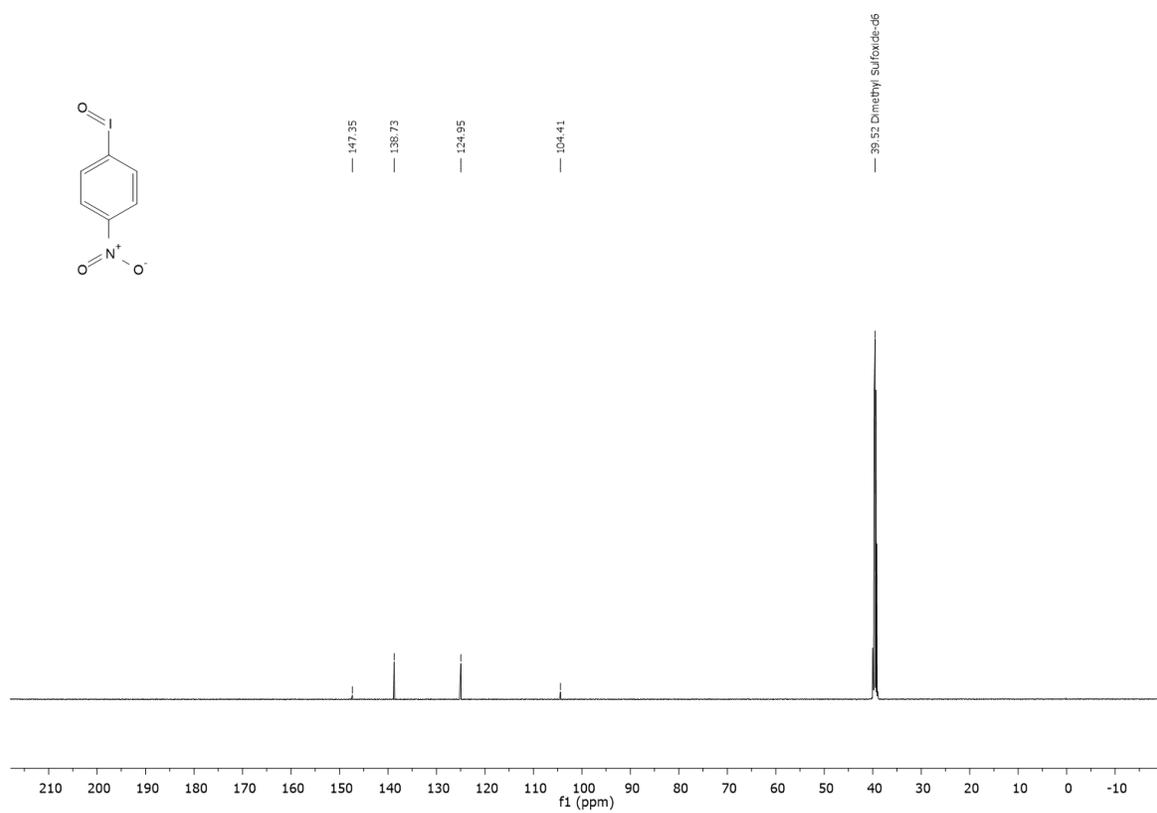
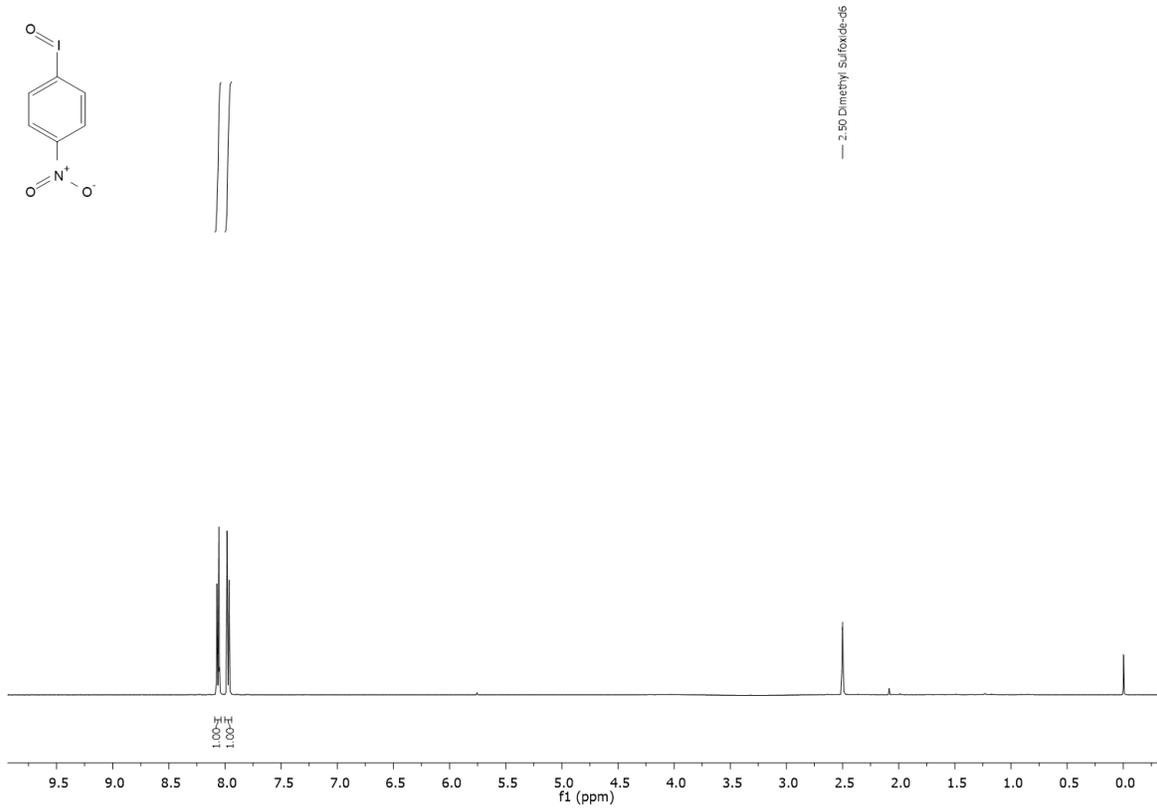


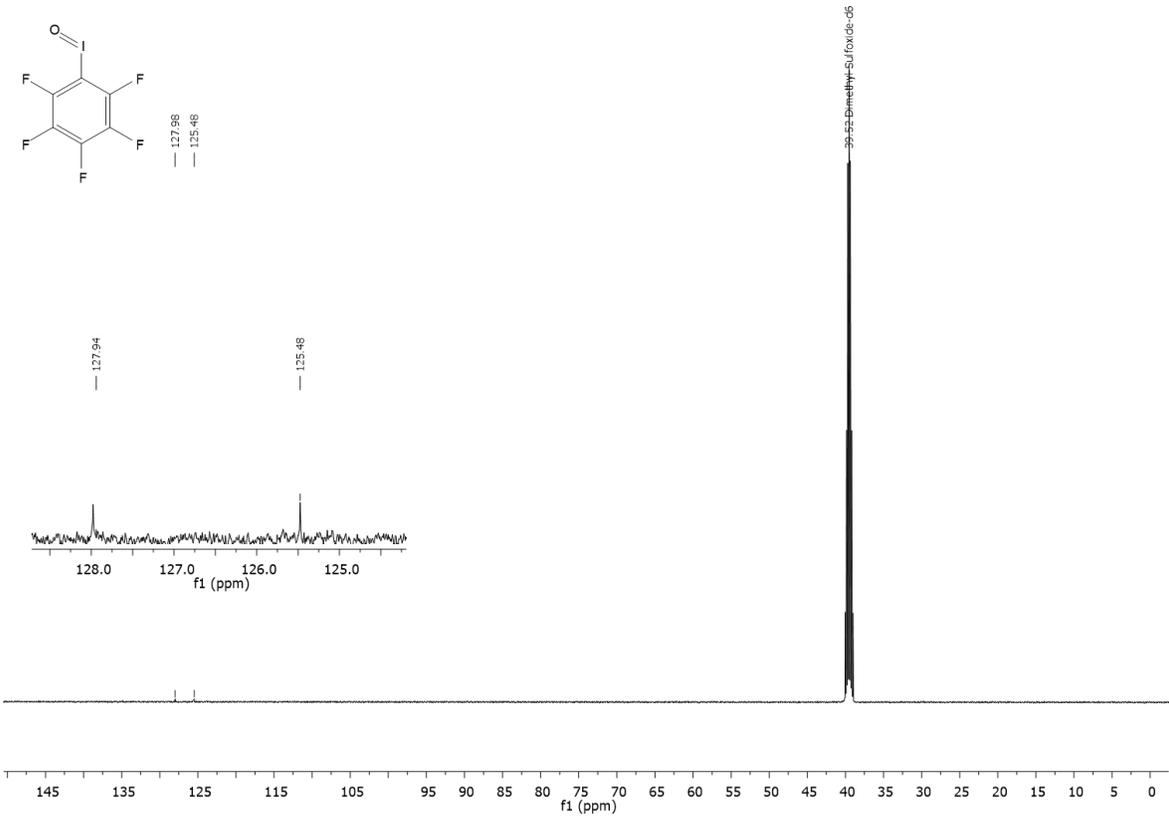
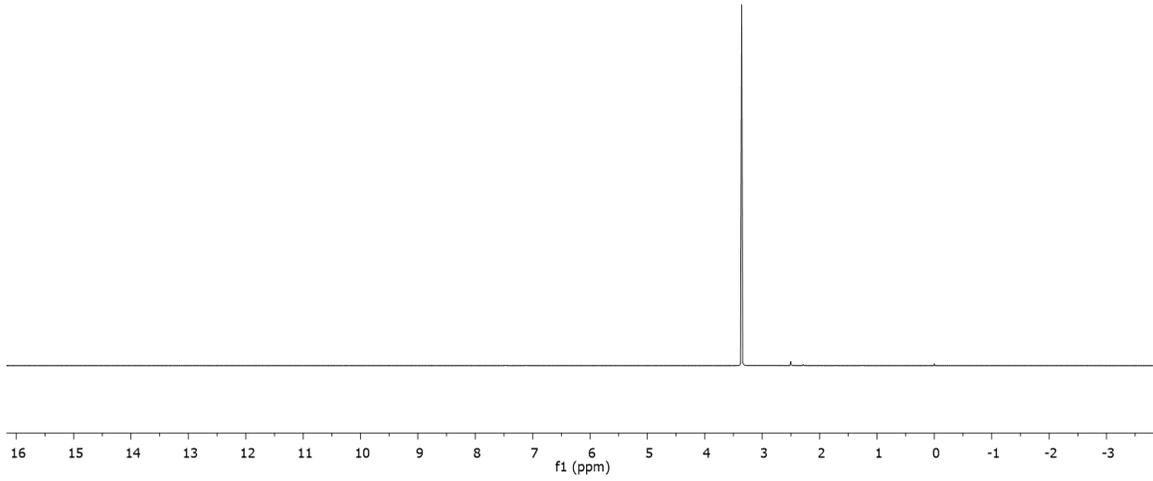
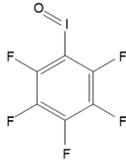


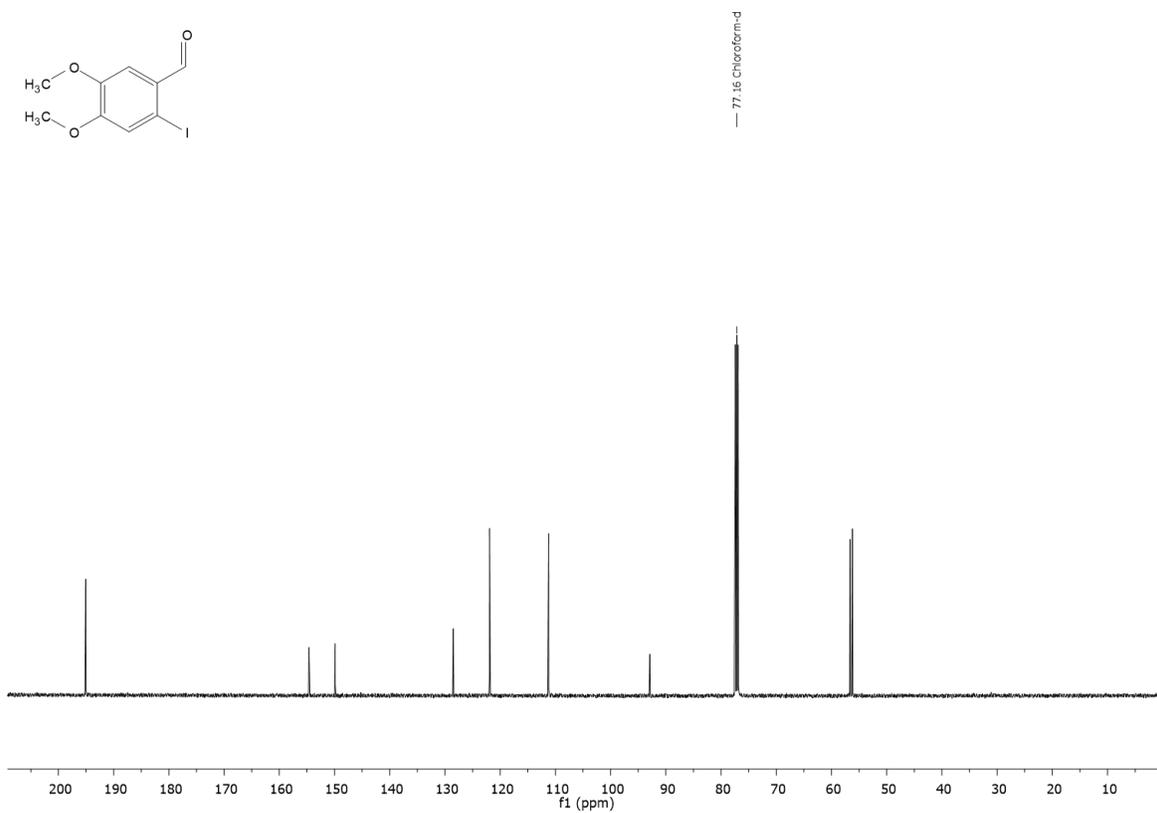
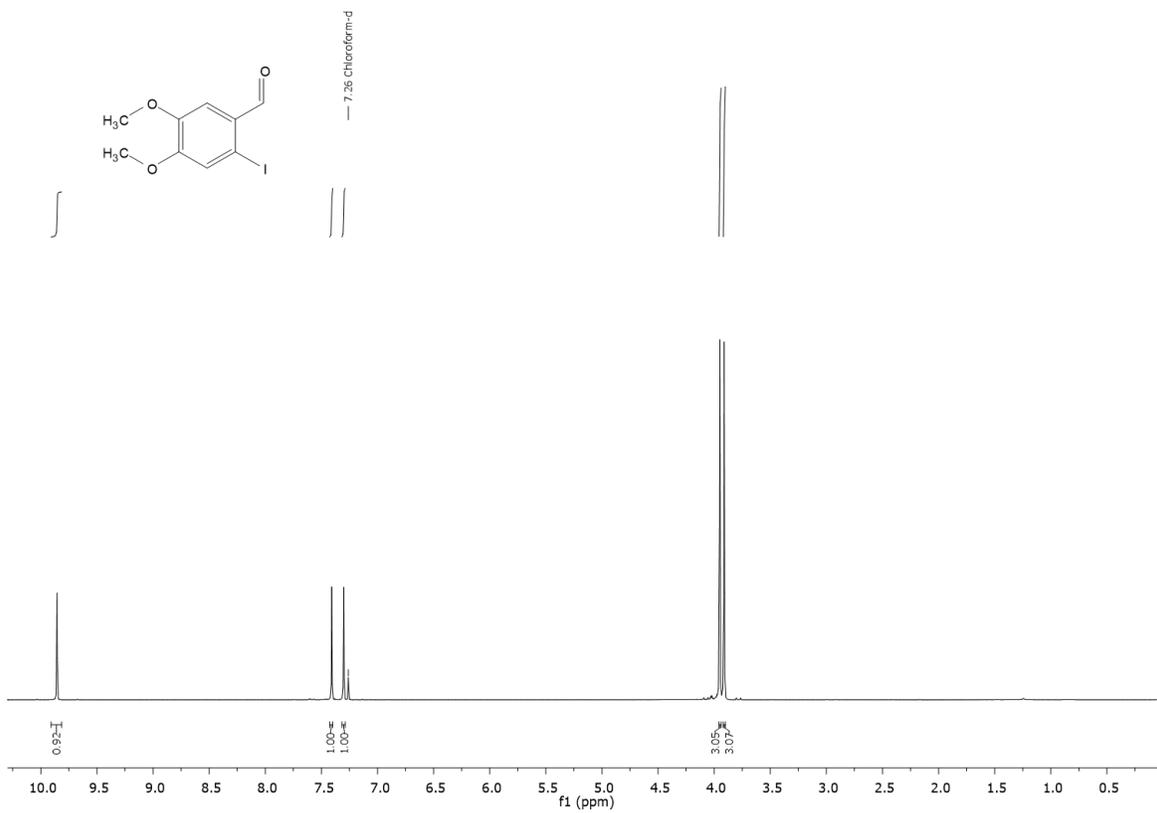


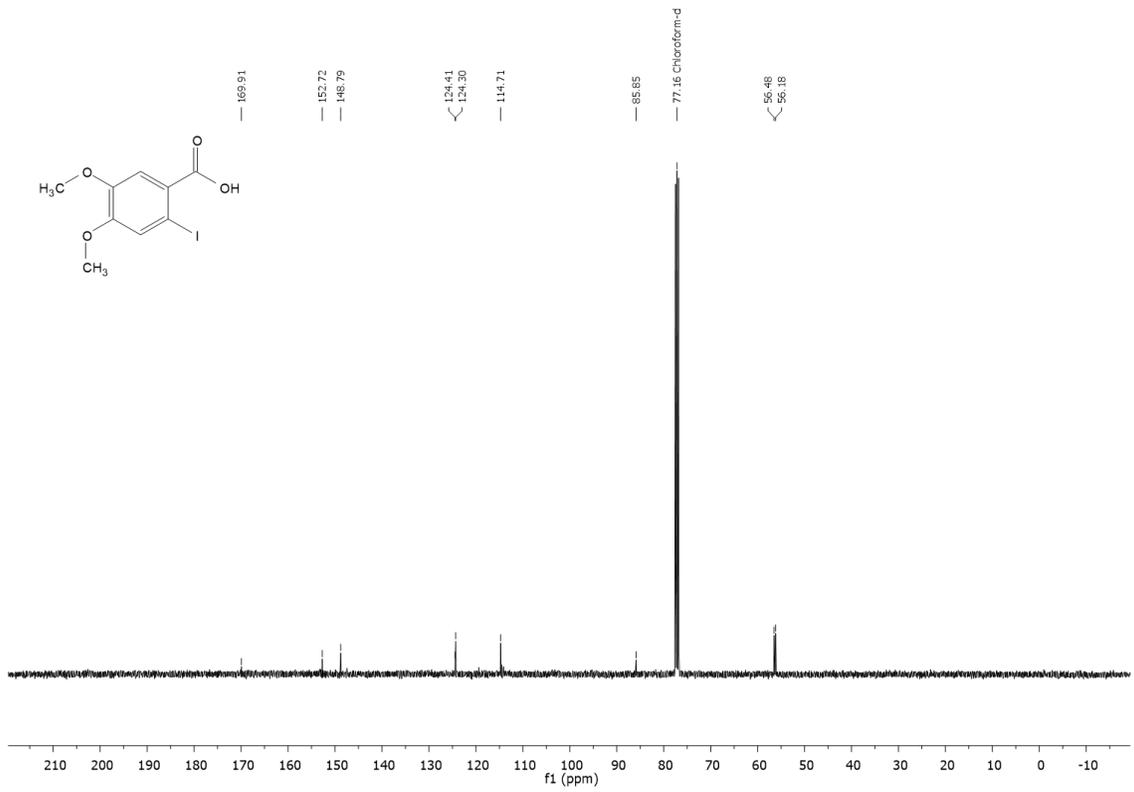
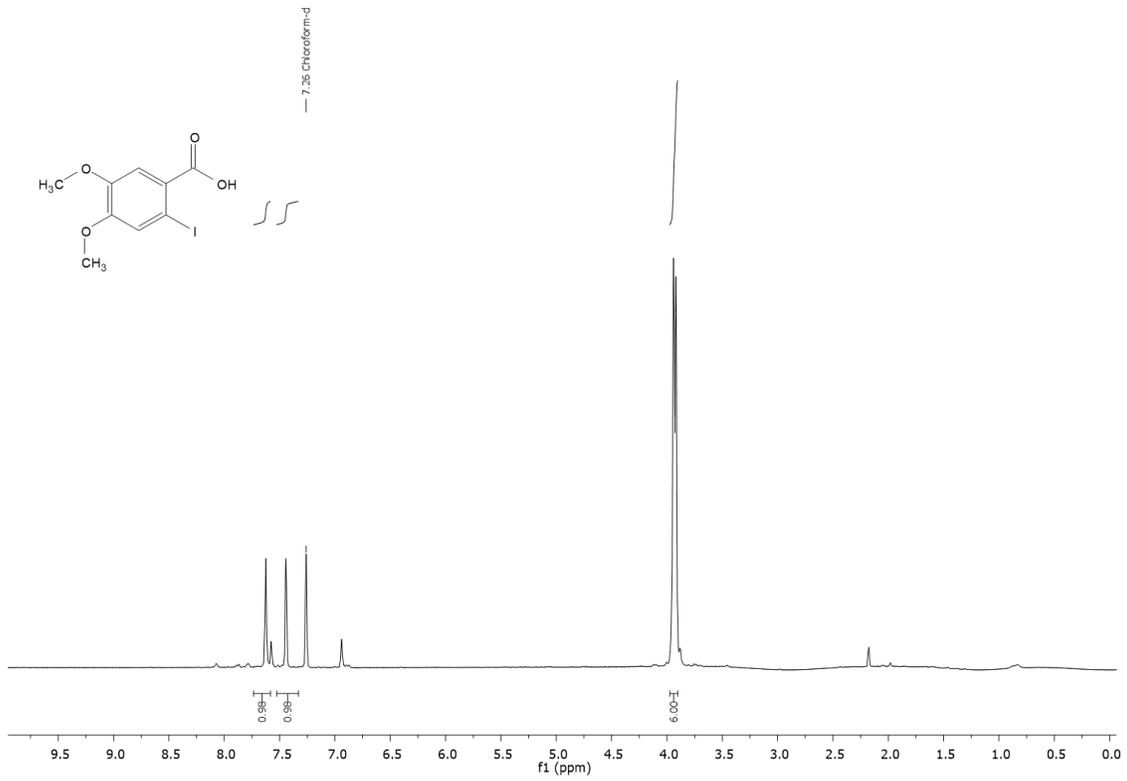


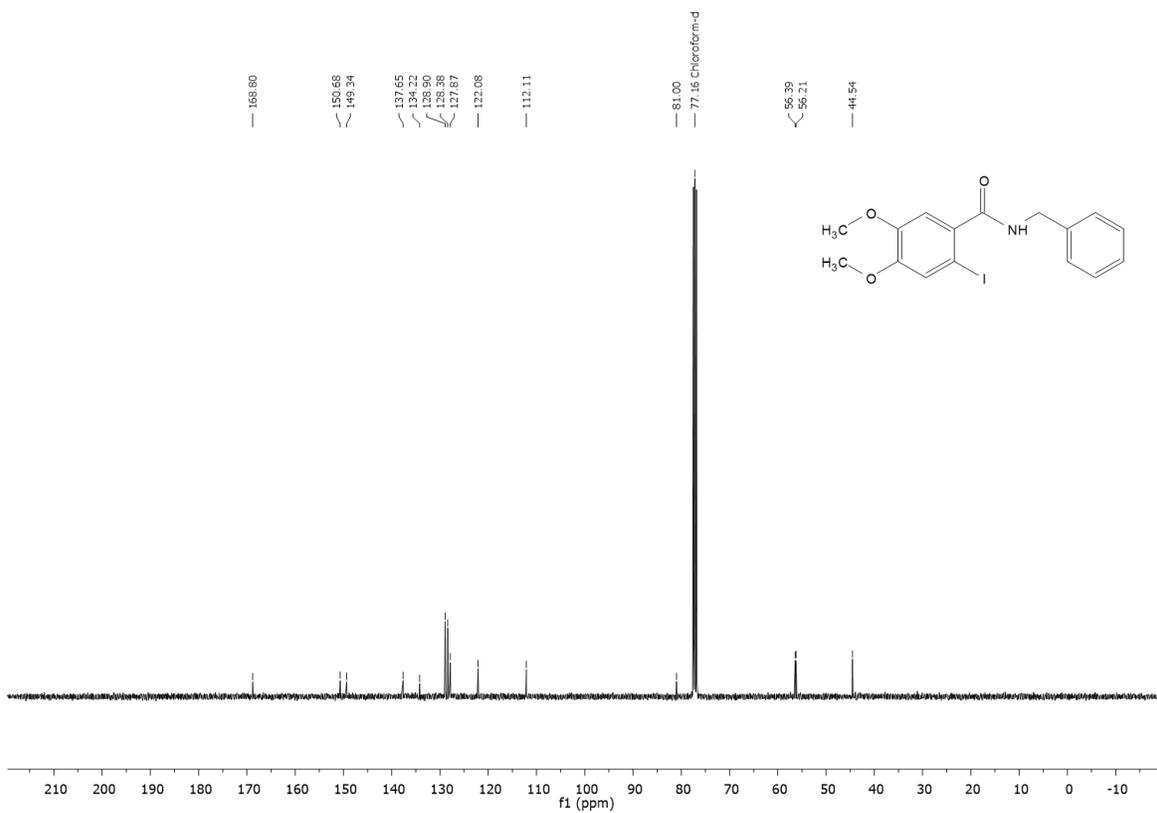
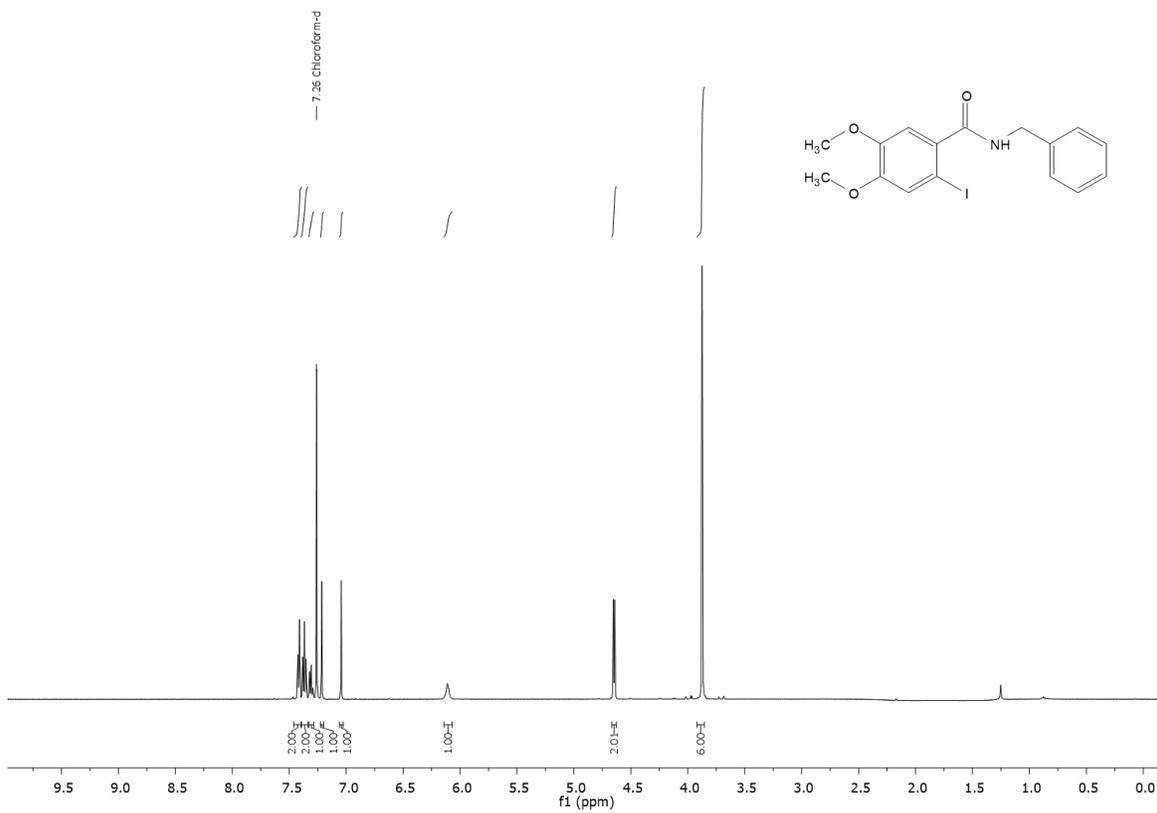


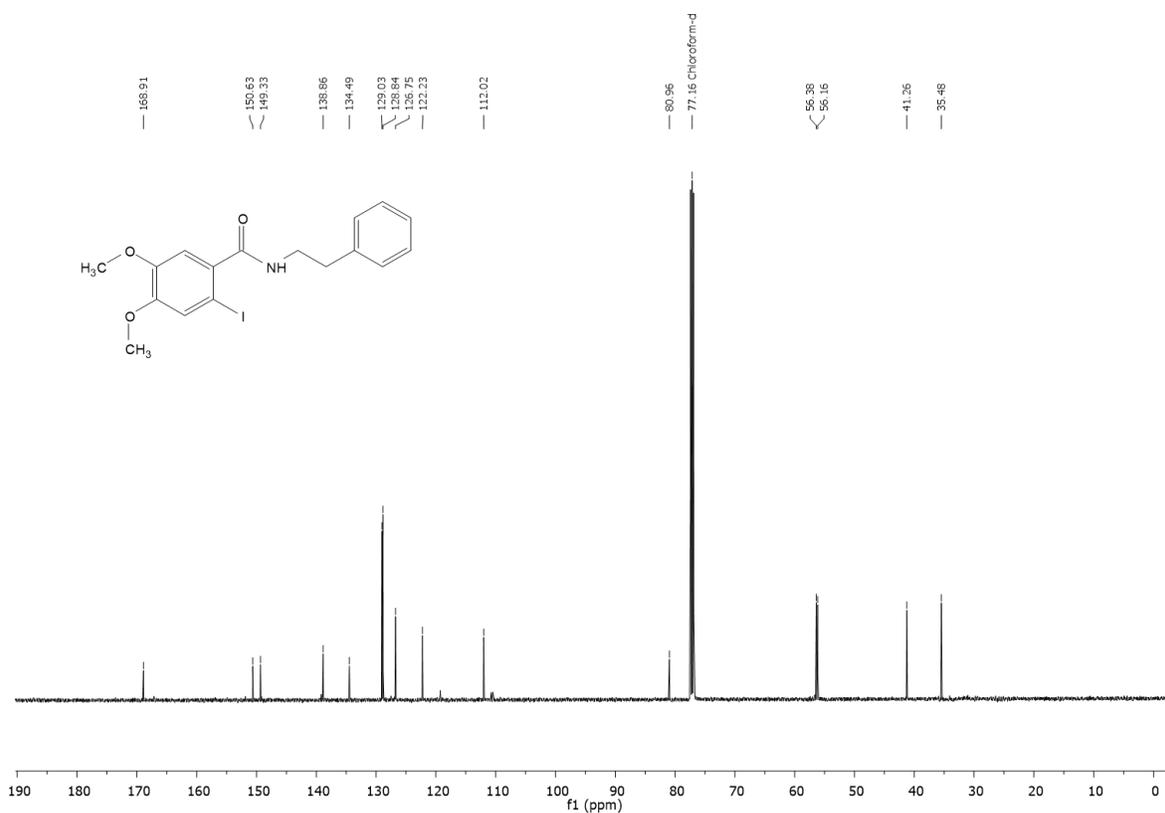
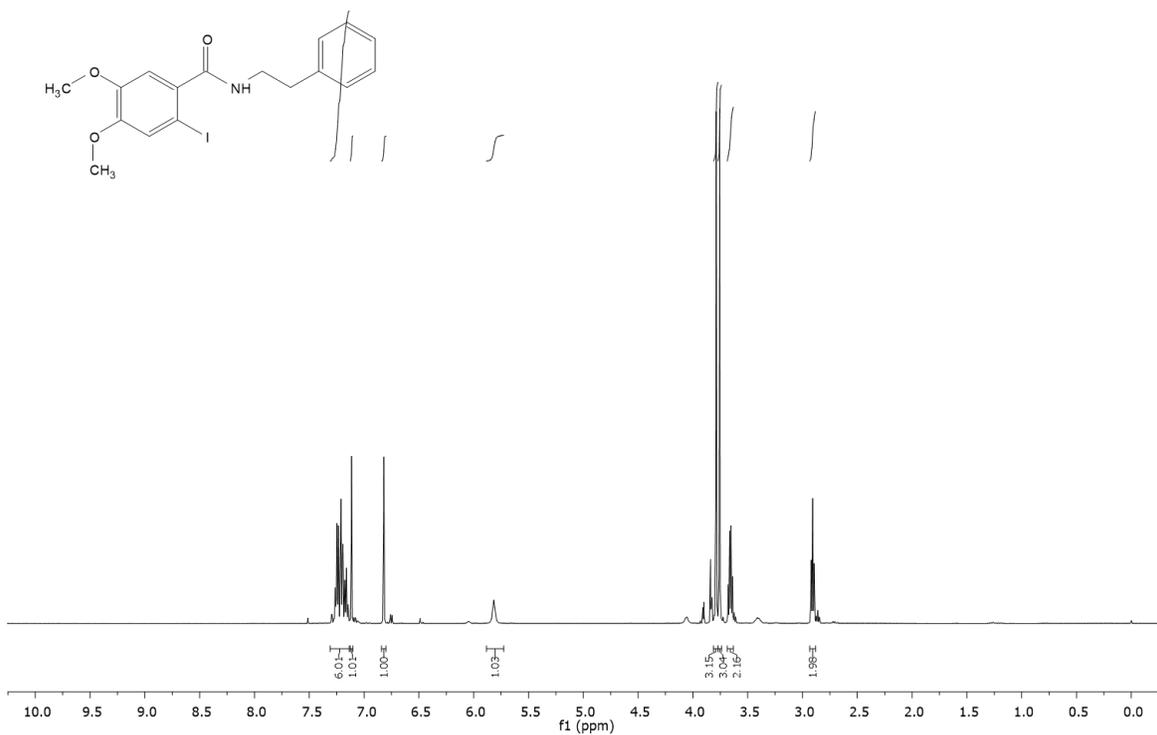


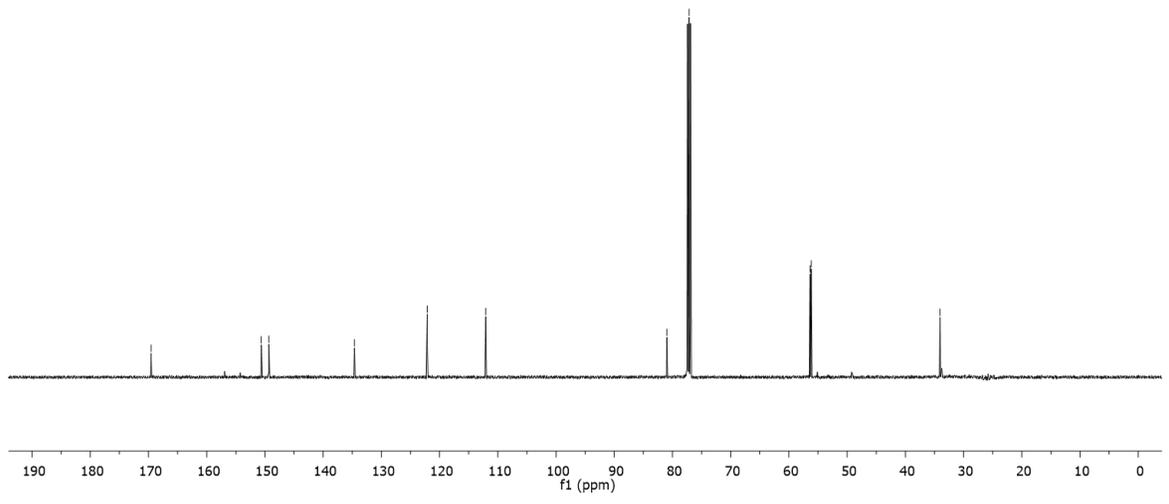
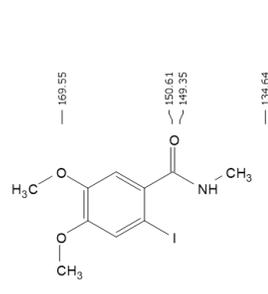
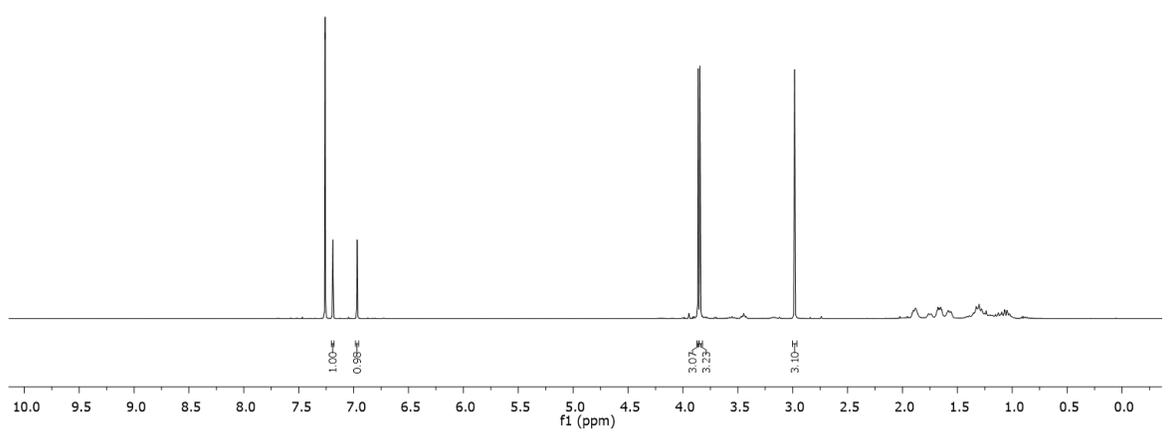
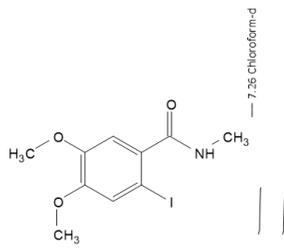


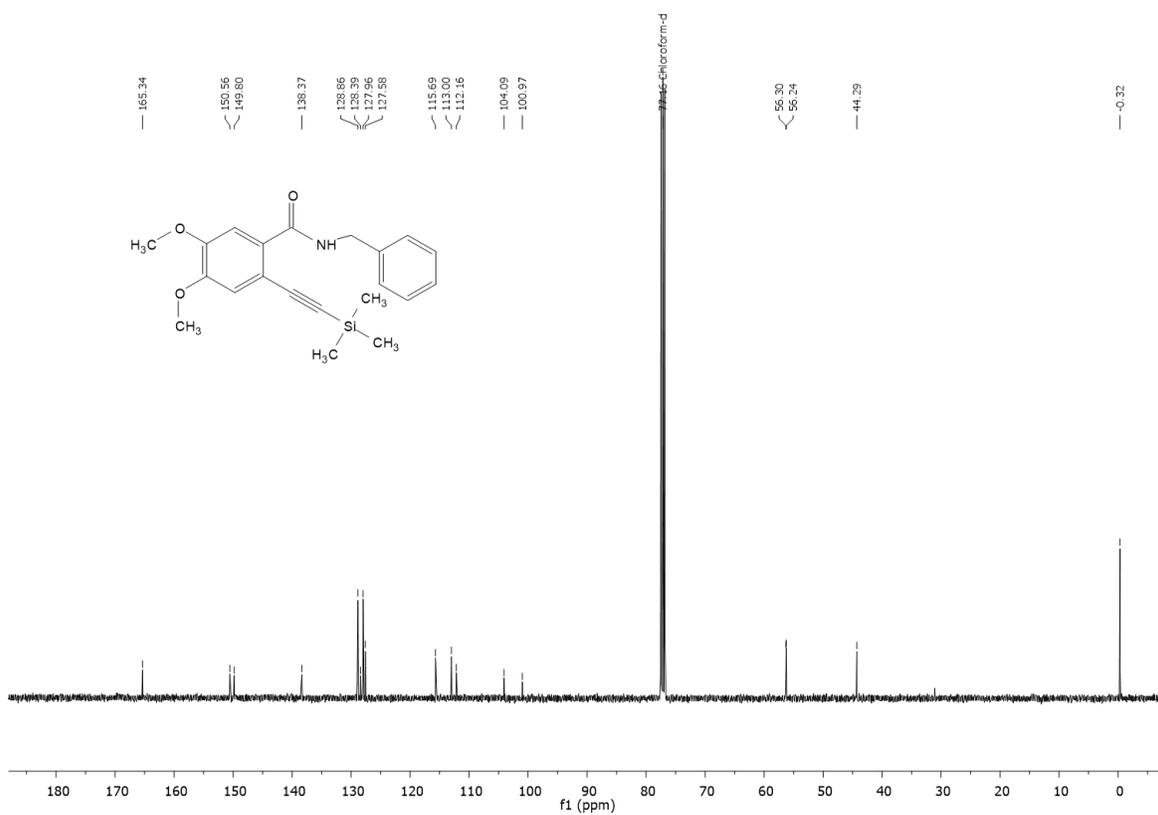
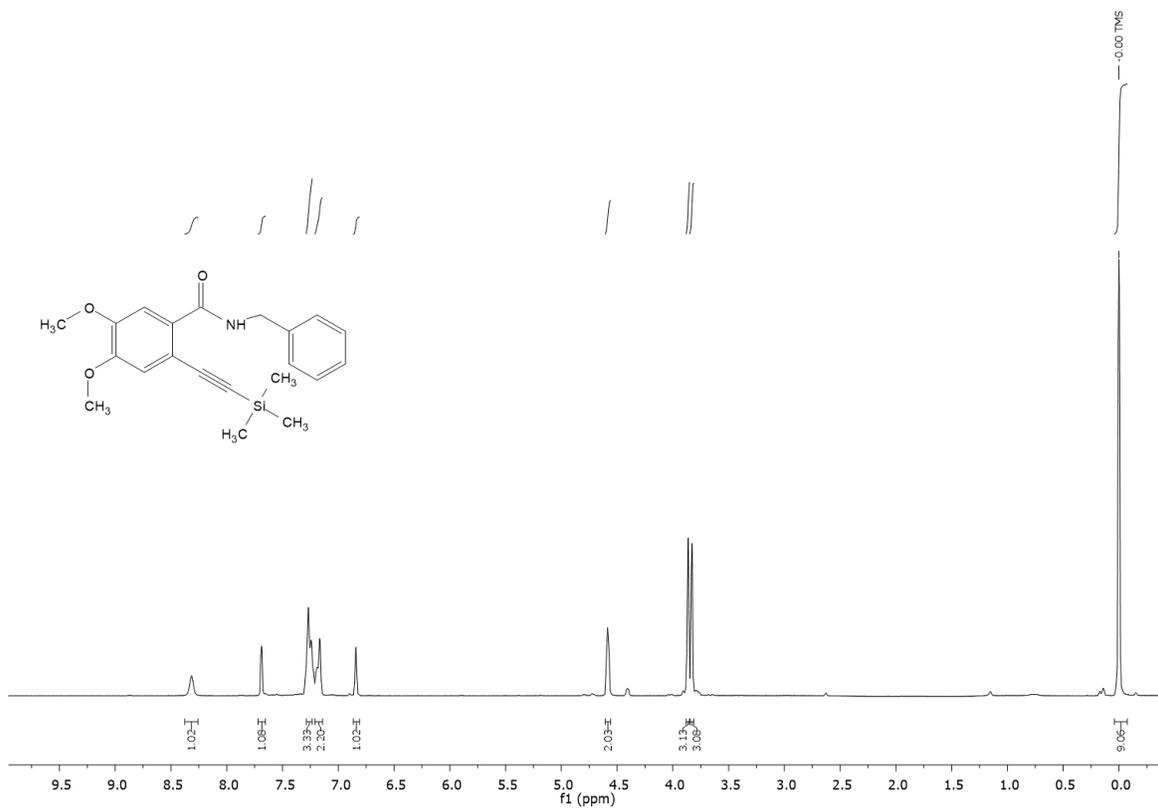


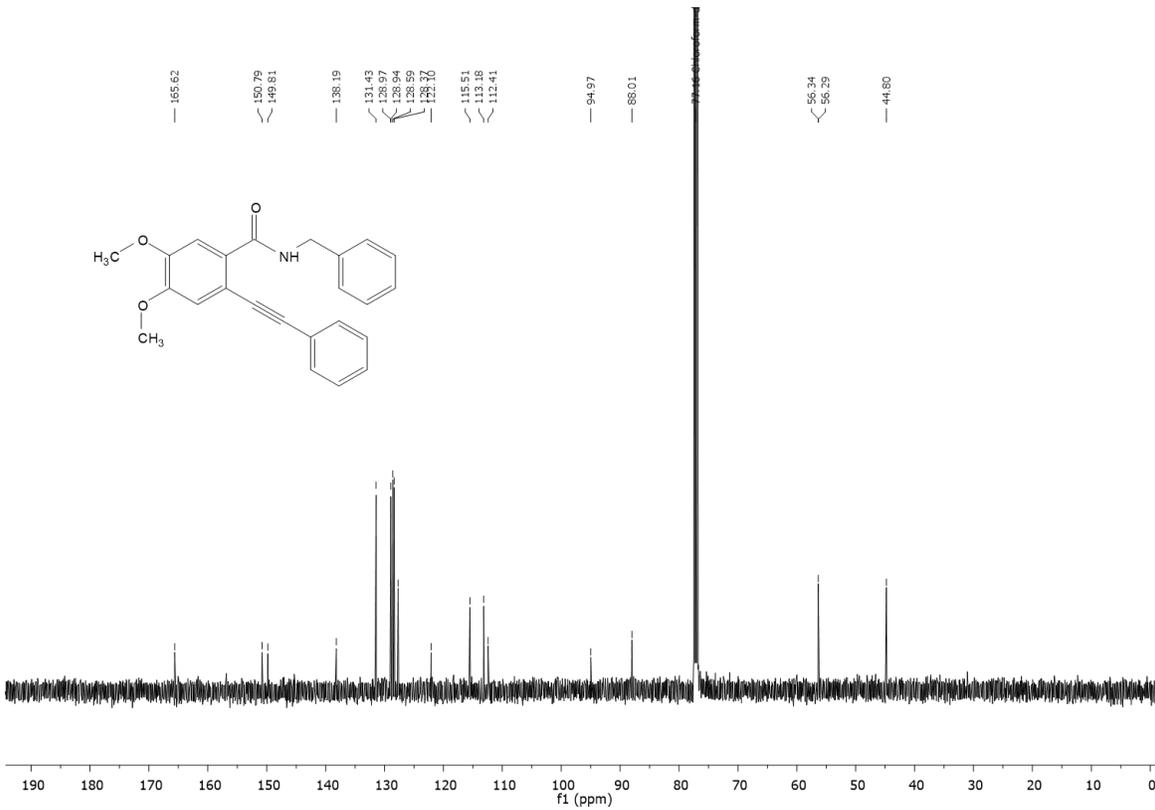
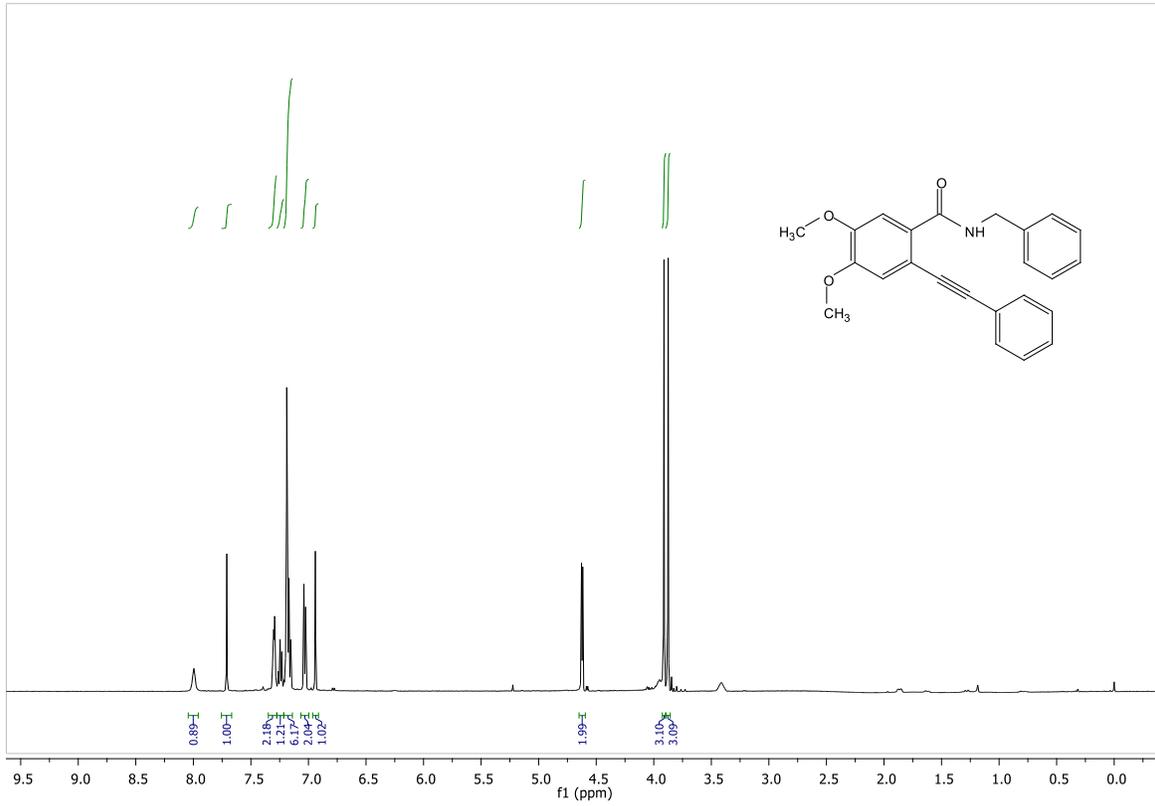


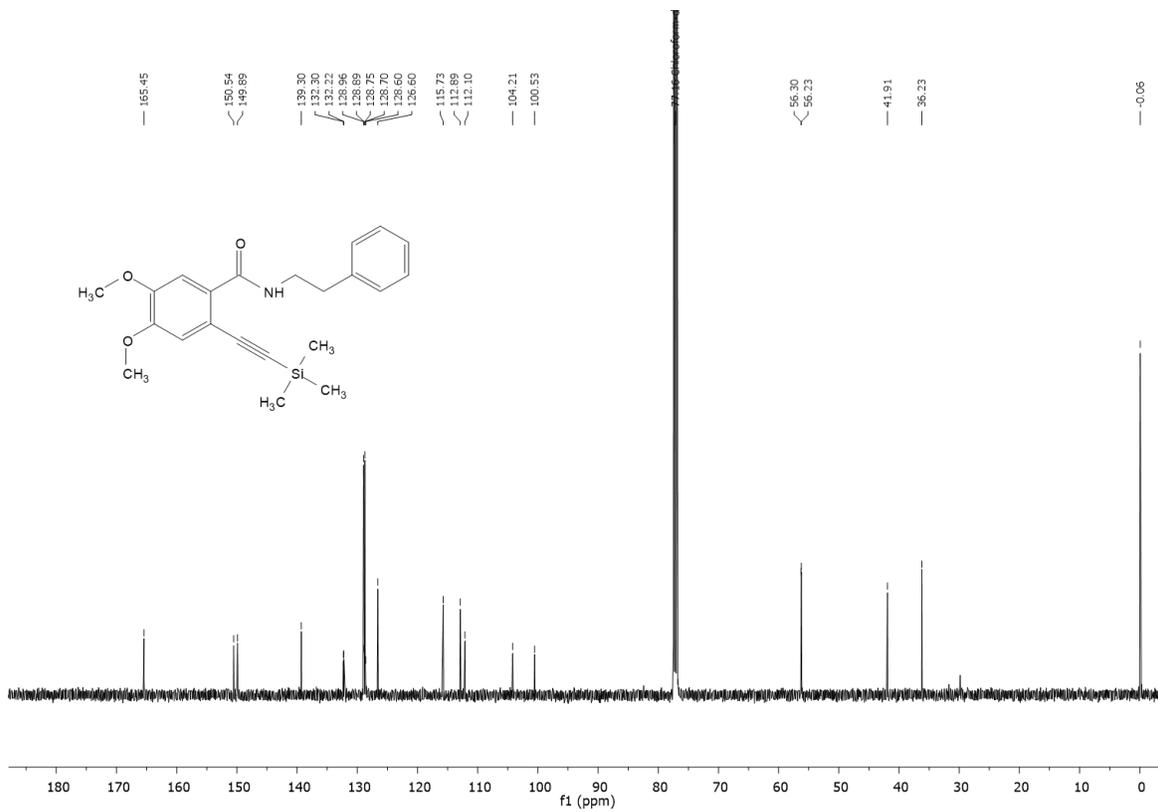
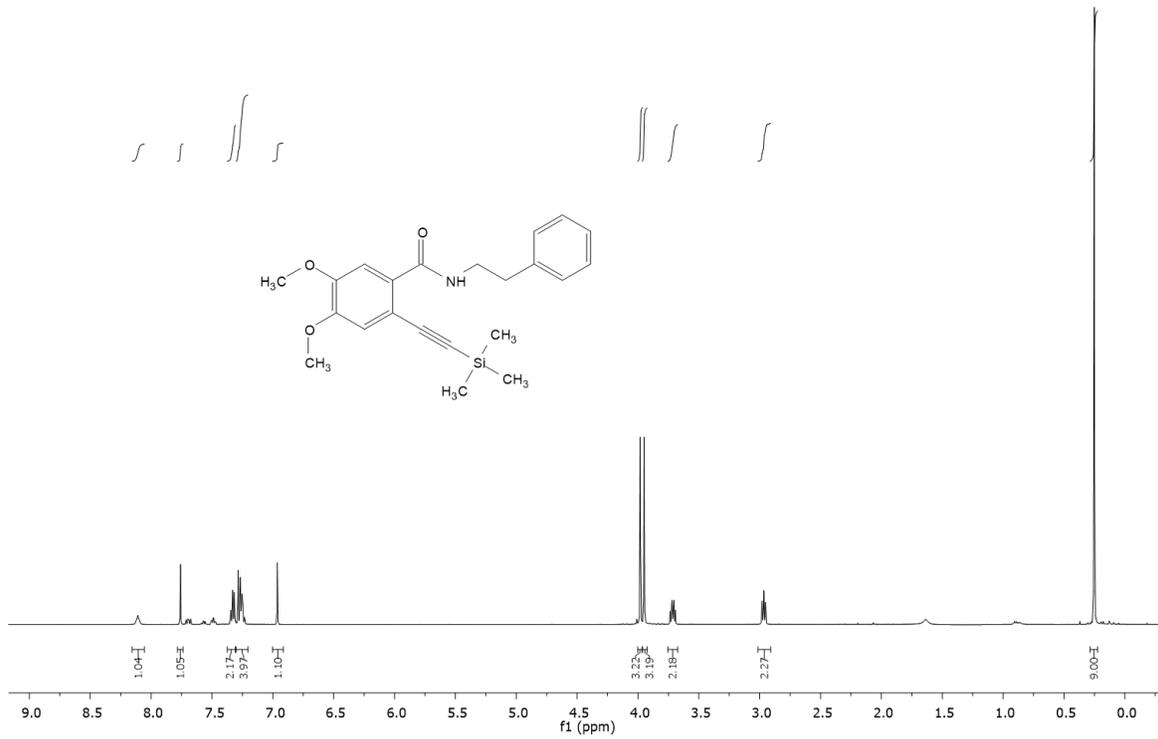


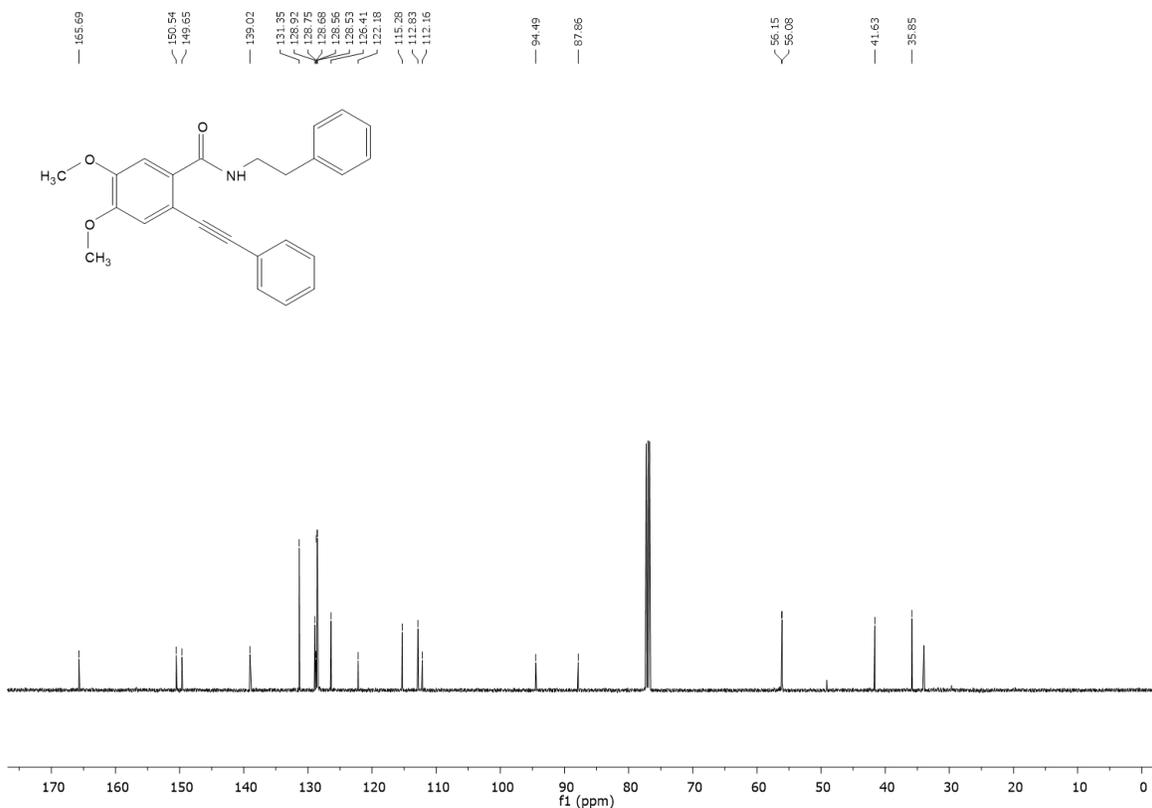
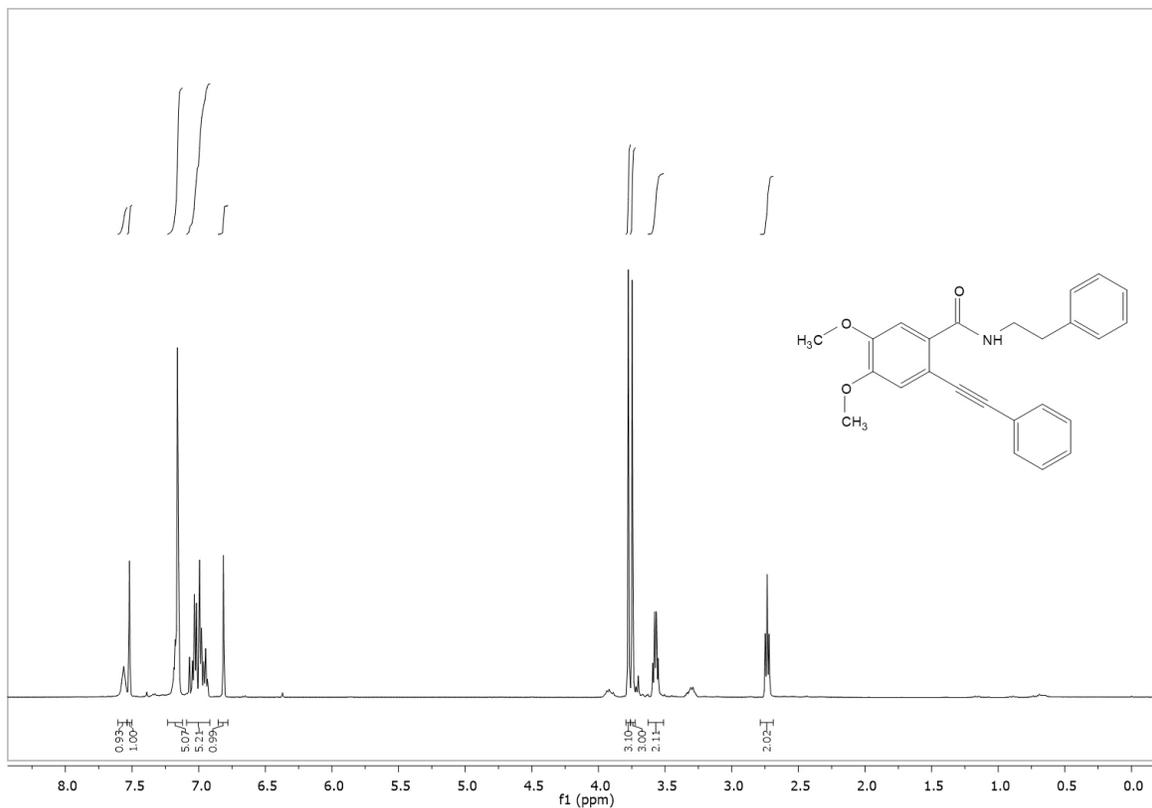


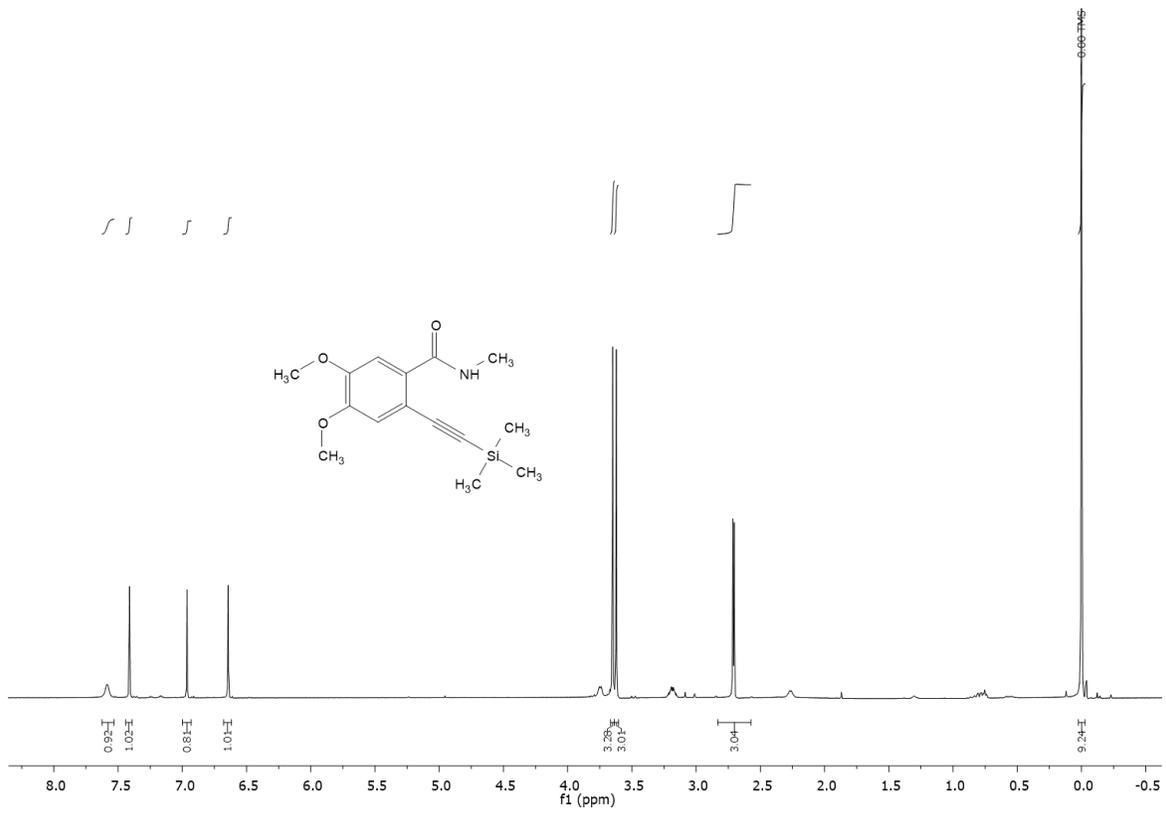


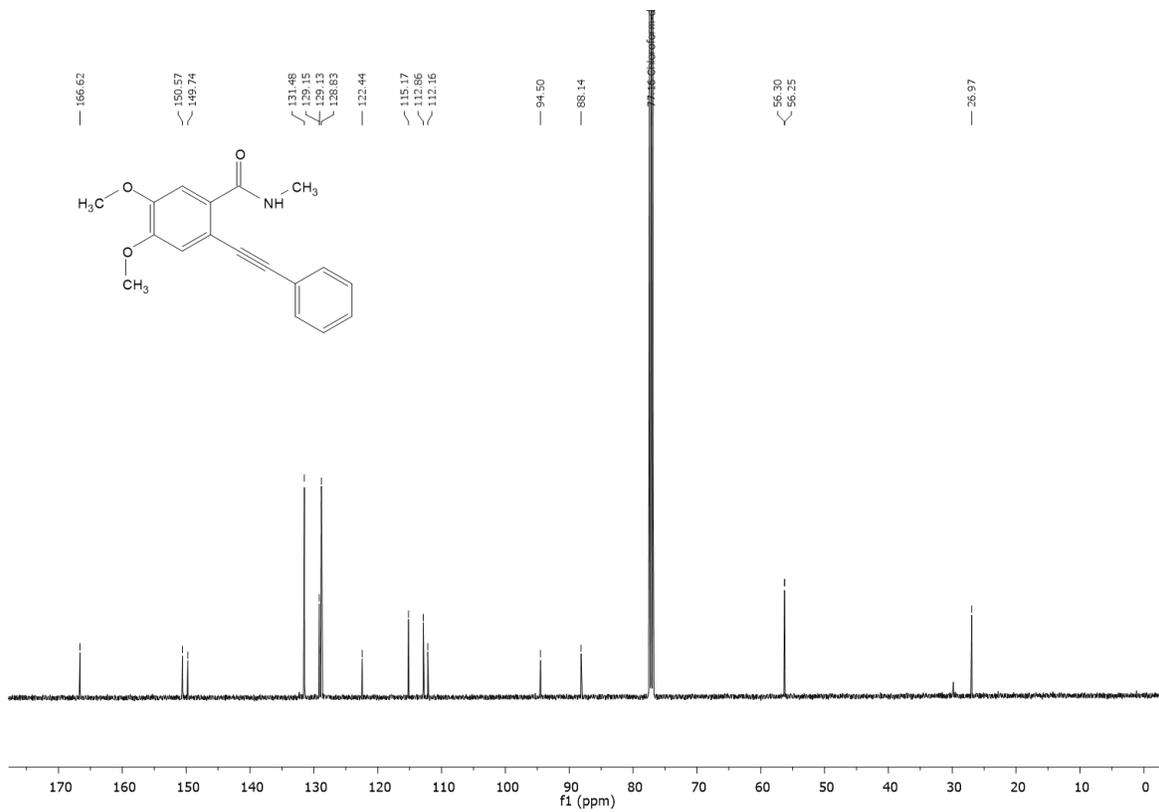
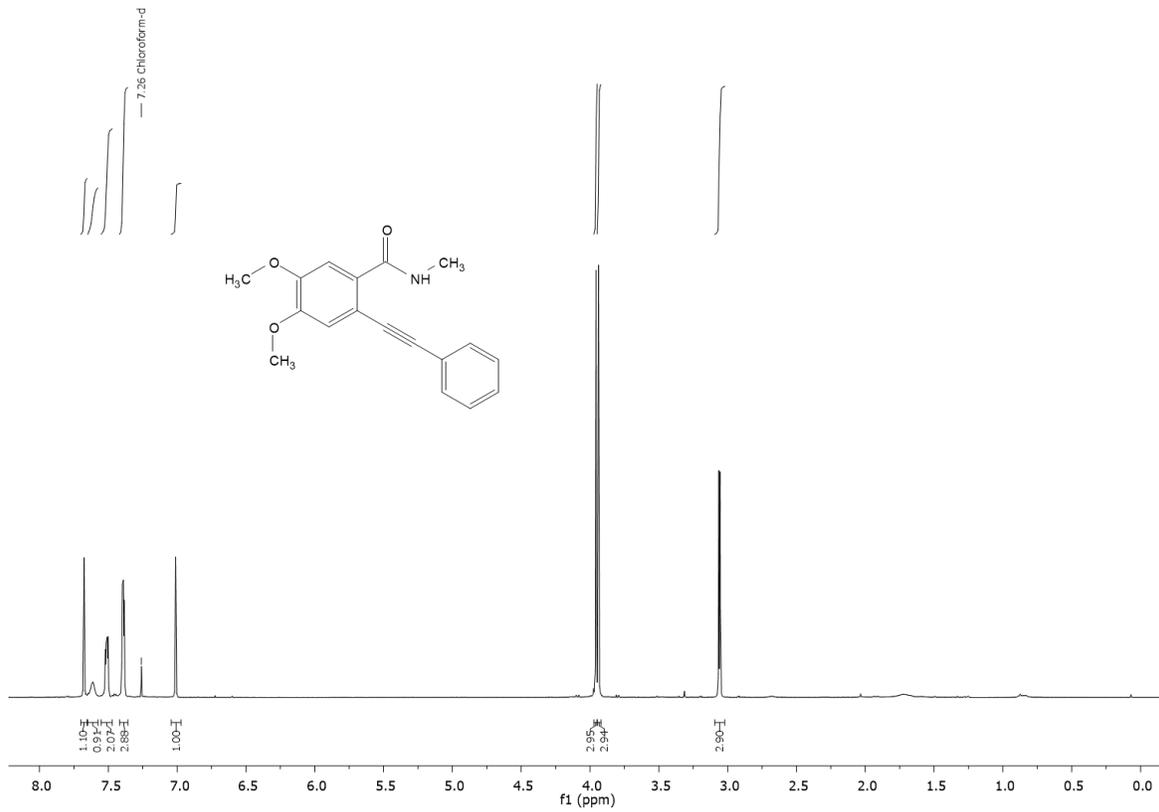


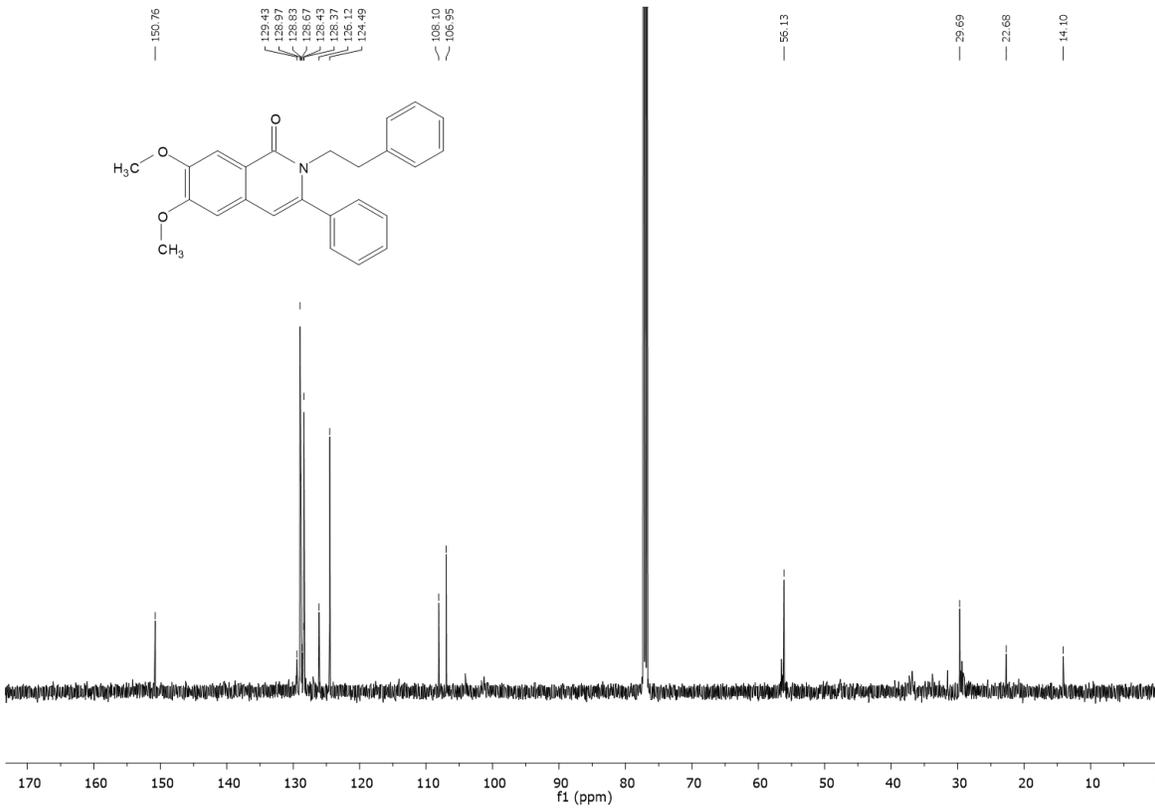
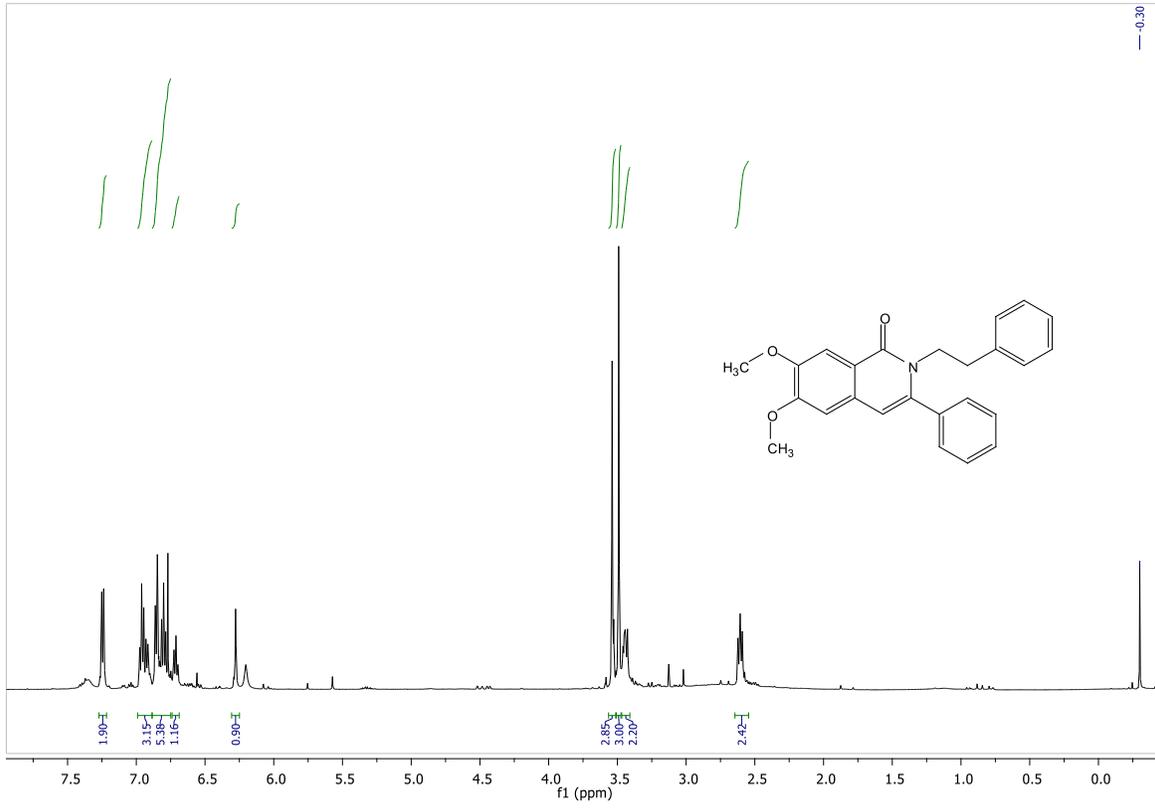


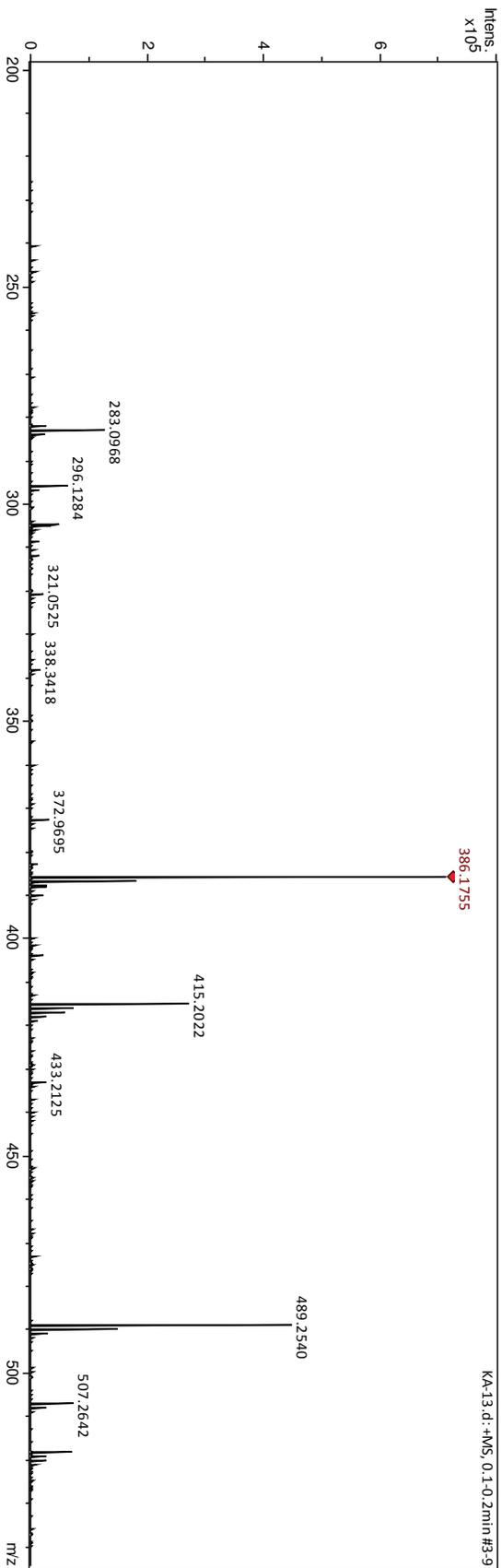












RV-C-110(1)-26082016.010.001.1r.esp

