



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLAS DE
HIDALGO**



FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA

**“Síntesis químicamente verde de indoles polifuncionalizados vía
condensación trimolecular tipo Yonemitsu”**

TESIS

Que para obtener el grado de
QUÍMICO FARMACOBIOLOGO

Presenta

Rolando Medina Ramírez

Asesora de tesis

D.C. Claudia Araceli Contreras Celedón

Co asesor de tesis

M.C. Abelardo Gutiérrez Hernández

Morelia Mich. Agosto 2023



**“Síntesis químicamente verde de indoles
polifuncionalizados vía condensación trimolecular
tipo Yonemitsu”**



AGRADECIMIENTOS

Primero, quisiera agradecer a mi asesora la D.C. Claudia Araceli Contreras Celedón, por darme la oportunidad de formar parte de su grupo de trabajo y por todo el apoyo y el conocimiento brindado, gracias a ello fue posible la realización de este proyecto.

Agradezco la disposición de mi co-asesor el M.C. Abelardo Gutiérrez Hernández por su atención y sobre todo el conocimiento brindado para que se pudiera realizar este proyecto.

A mis compañeros de laboratorio Juan y Lorena por sus consejos.

También quisiera agradecer infinitamente a mi familia, a mi padre y madre, a mis hermanos que siempre me acompañaron en esta parte de mi vida y que saben lo especiales que son para mí.



ÍNDICE GENERAL

	páginas
Índice de esquemas	iii
Índice de figuras	iv
Índice de ecuaciones	v
Índice de tablas	vi
Listado de moléculas	vii
Abreviatura y acrónimos	ix
Resumen Abstract	x
1. Introducción	1
2. Antecedentes	4
2.1 Química Verde	5
2.2 Las reacciones multicomponente	9
2.2.1 Reacción de Mannich	11
2.2.2 Reacción de Petasis	12
2.2.3 Reacción de Yonemitsu	12
2.3 Disolventes no contaminantes	14
2.3.1 Disolventes eutécticos profundos	16
2.4 El indol	18
2.4.1 Reacción de indoles con alcoholes	19
2.4.2 Reacción de indoles con aldehídos	20
2.4.3 Reacciones intramoleculares de indoles y alquinos	21
3. Objetivos	23
3.1 Objetivos generales	23
3.2 Objetivos particulares	24
4. Resultados y discusión	25
5. Conclusiones	36
6. Parte experimental	37
6.1 Métodos generales	37
6.2 Síntesis de DES	38
6.3 Metodología general reacción de Yonemitsu	39



6.3.1 Síntesis de 2-((1H-indol-3-il)(4-metoxifenil)metil)-3-hidroxi-5,5 dimetilciclohex-2-an-1-ona 4b	39
6.3.2 Síntesis de 2-((4-clorofenil)(1H-indol-3-il)metil)-3-hidroxi-5,5-dimetilciclohex-2-an-1-ona 4c	40
6.3.3 Síntesis de 3-hidroxi-2-((2-hidroxifenil)(1H-indol-3-il)metil)-5,5-dimetilciclohex-2-an-1-ona 4d	41
6.3.4 Síntesis de 2-((1H-indol-3-il)(fenil)metil)-3-hydroxi-5,5-dimetilciclohex-2-an-1-ona 4a	42
6.4 Datos espectroscópicos de productos sintetizados	43
7. Anexos	47



ÍNDICE DE ESQUEMAS

	páginas
Esquema 1. Reacción con alta economía atómica	9
Esquema 2. Reacción de Mannich	11
Esquema 3. Reacción de Petasis	12
Esquema 4. Reacción de Yonemitsu	13
Esquema 5. Síntesis de heterociclos vía reacción Yonemitsu	13
Esquema 6. Reacción de indol con alcoholes en condiciones ácidas	20
Esquema 7. Alquilación de Friedel-Crafts de indoles	21
Esquema 8. Síntesis de bisindoles a través de indoles y acetales	21
Esquema 9. Reactividad de alquinos por catalizadores de oro frente a indoles como nucleófilos	22
Esquema 10. Objetivo general	23
Esquema 11. Reacción modelo	25
Esquema 12. Ensayo en DES 1 (ChCl/p-TsOH)	26
Esquema 13. Ensayo en DES 2 (ChCl/ZnCl ₂) en dos etapas	27
Esquema 14. Ensayo en DES 3 (ChCl/Gly)	27
Esquema 15. Ensayo en DES 4 (Gly/K ₂ CO ₃)	28
Esquema 16. Aldehídos sustituidos	29
Esquema 17. Ensayo en DES 1 con diferentes aldehídos sustituidos	29
Esquema 18. Ensayo en DES 2 con diferentes aldehídos sustituidos	30
Esquema 19. Ensayo en DES 2 con 4-metoxibenzaldehído 3b	31
Esquema 20. Ensayo en DES 3 con diferentes aldehídos sustituidos	32
Esquema 21. Obtención de 4d en DES 3	33
Esquema 22. Ensayo en DES 4 con diferentes aldehídos sustituidos	33
Esquema 23. Reacción Yonemitsu en fase sólida	35



INDICE DE FIGURAS

	páginas
Figura 1. Compuestos amigables con el agradables al medio ambiente	2
Figura 2. Carbociclos saturados e insaturados con O, N o S	4
Figura 3. Doce principios de la química verde	8
Figura 4. Otras reacciones por multicomponente	10
Figura 5. Un disolvente ideal	16
Figura 6. Diagrama de fase para una mezcla eutéctica	17
Figura 7. Objetivos particulares	24



ÍNDICE DE ECUACIONES

	Páginas
Ecuación 1. Ecuación para calcular economía atómica teórica	8

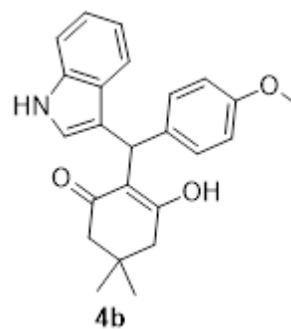
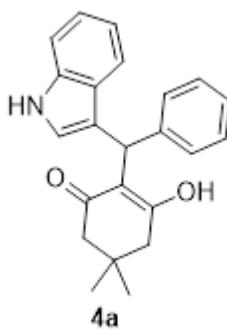
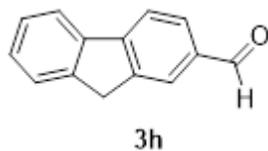
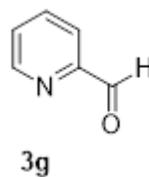
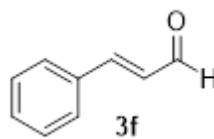
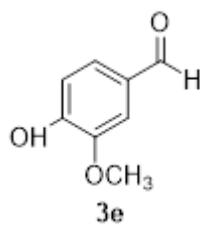
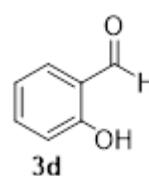
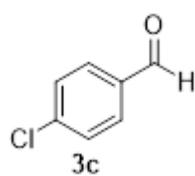
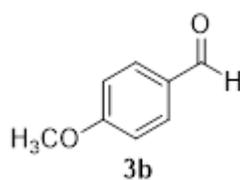
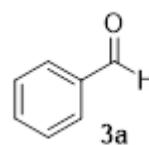
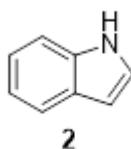
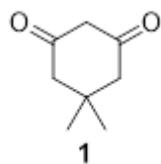


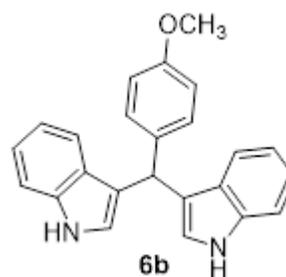
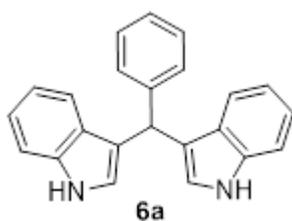
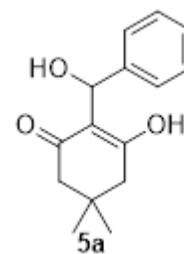
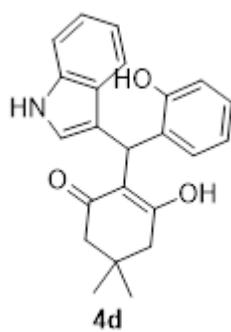
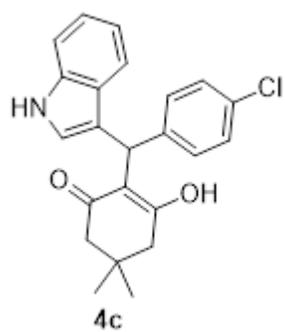
ÍNDICE DE TABLAS

	páginas
Tabla 1. DES sintetizados para ser utilizados como medio de reacción	25
Tabla 2. Reacción con aldehídos sustituidos en ChCl/ <i>p</i> -TsOH	30
Tabla 3. Reacción con aldehídos sustituidos en ChCl/ZnCl ₂	31
Tabla 4. Diferentes aldehídos y condiciones utilizados en DES 3	32
Tabla 5. Diferentes aldehídos y condiciones utilizadas en DES 4	34
Tabla 6. Diferentes condiciones para la obtención del producto deseado	34



LISTADO DE MOLECULAS







ABREVIATURA Y ACRÓNIMOS

AcEOt	acetato de etilo
CC	cromatografía en columna
CCF	cromatografía en capa fina
CDCl₃	cloroformo deuterado
CD₃OD	metanol deuterado
ChCl	cloruro de colina
ZnCl₂	cloruro de zinc
K₂CO₃	carbonato de potasio
p-TsOH	ácido p-toluensulfónico
DES	disolvente eutéctico profundo (por sus siglas en ingles)
eq	equivalentes
h	hora
mg	miligramos
t.a.	temperatura ambiente
Gly	glicerol
HBA	aceptor de puentes de hidrógeno (por sus siglas en ingles)
HBD	donador de puentes de hidrógeno (por sus siglas en ingles)
MeOH	metanol
MHz	megahertz



Resumen

En esta tesis describimos la síntesis de moléculas orgánicas nitrogenadas vía condensación trimolecular tipo Yonemitsu, donde utilizamos disolventes eutécticos profundos como medio de reacción. Los DES son inofensivos para la salud y el medioambiente debido a que no son inflamables, no tóxicos y no producen emisiones de compuestos orgánicos volátiles, por lo que se consideran como químicamente verdes.

DES (Disolventes eutécticos profundos)

Reacción multicomponente

Aldehídos aromáticos sustituidos

Heterociclos

Disolventes no contaminantes

Abstact

In this thesis we describe the synthesis of nitrogenous organic molecules via Yonemitsu-type three molecular condensation, where we use deep eutectic solvents as the reaction medium. DES are harmless to health and the environment because they are inflammable, non-toxic and do not produce emissions of volatile organic compounds, so they are considered as chemically green.



1. Introducción

Los compuestos heterocíclicos constituyen uno de los grupos más poblados e importantes de la química orgánica, prueba de ello es que se ha llegado a estimar que actualmente y a nivel mundial la química heterocíclica ocupa cuando menos, la mitad de la investigación desarrollada en el campo de la química orgánica. Dentro de la gran familia de los heterociclos, los compuestos nitrogenados reciben una gran atención, por su amplia difusión en la naturaleza junto con la diversidad de actividades biológicas y farmacológicas que pueden llegar a desarrollar.

El progreso de la química sintética es vital para el avance de la ciencia, ya que sin la capacidad de crear nuevas entidades químicas es imposible disponer de nuevos fármacos, nuevos materiales, entre otros. Esto debe llevar al químico sintético a seguir investigando en la búsqueda de nuevos métodos y herramientas de síntesis, que permitan la obtención de nuevas estructuras o nuevas metodologías, más rápidas, efectivas y respetuosas con el medio ambiente.

En las últimas décadas, los habitantes del Planeta nos enfrentamos a serios problemas ambientales como el cambio climático, la contaminación del aire, de los recursos hídricos, la erosión del suelo, la deforestación, el declive de la biodiversidad y el deterioro de la capa de ozono entre otros, lo que afecta seriamente nuestra calidad de vida, y que ha generado la necesidad de promover acciones dirigidas a preservar el medio ambiente. Gran parte de estos problemas son causados por procesos químicos, uso indiscriminado de recursos naturales, manejo inadecuado de residuos industriales, agrícolas y domésticos. Por consiguiente, ha surgido un conjunto de acciones encaminadas a reducir el deterioro ambiental, denominado "Química Verde".

El reto de la sostenibilidad del Planeta, está en encontrar nuevas tecnologías y procesos ambientales responsables, que son necesarios en la fabricación de productos que requiere la sociedad en la vida cotidiana y que repercuten en el entorno. Durante décadas, estos aspectos no se tuvieron en cuenta, actualmente, todos los procesos deben ser diseñados con metodologías no tóxicas que

prevengan la contaminación y sean seguras para los seres humanos y para el ambiente. Recientemente, se ha demostrado que la química verde puede utilizar materiales compatibles con el entorno, desarrollando procesos innovadores que reduzcan y/o eliminen la generación de sustancias peligrosas, residuos y tóxicos persistentes provenientes de diversas actividades industriales.

El uso de rutas alternativas para la síntesis de compuestos, es una de las herramientas que utiliza la industria química para reducir la emisión de sustancias contaminantes al ambiente, mejorando la calidad de vida de las personas que podrían verse afectadas. Es por esto, que en el presente trabajo de tesis se plantea la síntesis de moléculas orgánicas nitrogenadas empleando disolventes inofensivos para la salud y el ambiente debido principalmente a que no son inflamables ni tóxicos y no producen emisiones de compuestos orgánicos volátiles, es decir son químicamente verdes, con lo que se pretende disminuir o suprimir la formación de residuos y las emisiones contaminantes (Figura 1).



Figura 1. Los disolventes deben ser agradables al medio ambiente

Por otra parte, de acuerdo con los principios de la química verde, una reacción química debe ser catalítica, económica desde el punto de vista atómico,



respetuosa con el medio ambiente, llevarse a cabo bajo condiciones de reacción suaves, y sencilla desde el punto de vista operativo ya que debe proceder sin necesidad de proteger la atmósfera. Los disolventes orgánicos convencionales utilizados ampliamente para disolver las materias primas, extraer y lavar los productos y separar las mezclas de reacción, suelen ser volátiles, inflamables, explosivos y tóxicos para los seres humanos, los animales e incluso las plantas. Los disolventes orgánicos convencionales, no sólo son peligrosos para el medio ambiente, sino que también presentan efectos agudos y crónicos sobre la salud en algunos casos, carcinogenicidad, toxicidad ecológica y no biodegradabilidad. Las precauciones para minimizar los efectos de estos disolventes mediante la mejora de los procesos de reciclado tienen un éxito limitado y no se puede evitar algunas pérdidas hacia el medio ambiente. Por lo tanto, la sustitución de estos disolventes peligrosos por disolventes alternativos ecológicos y sostenibles parece ser la única alternativa válida para un uso sostenible de los disolventes.

2. Antecedentes

La síntesis química continúa siendo una actividad central para las diferentes disciplinas del conocimiento humano, ya que además de proporcionar las materias primas para la preparación de innumerables bienes de consumo cotidiano, es una pieza fundamental en el desarrollo de nuevos materiales, así como para el descubrimiento de nuevos medicamentos indispensables para la humanidad.

Los compuestos heterocíclicos constituyen un grupo grande de compuestos orgánicos formados por ciclos que contienen al menos un átomo diferente a C, siendo los heterociclos más comunes aquellos que tienen anillos de 5 o 6 miembros y que contienen a los heteroátomos nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S) y que pueden ser tanto saturados como insaturados (Figura 2).

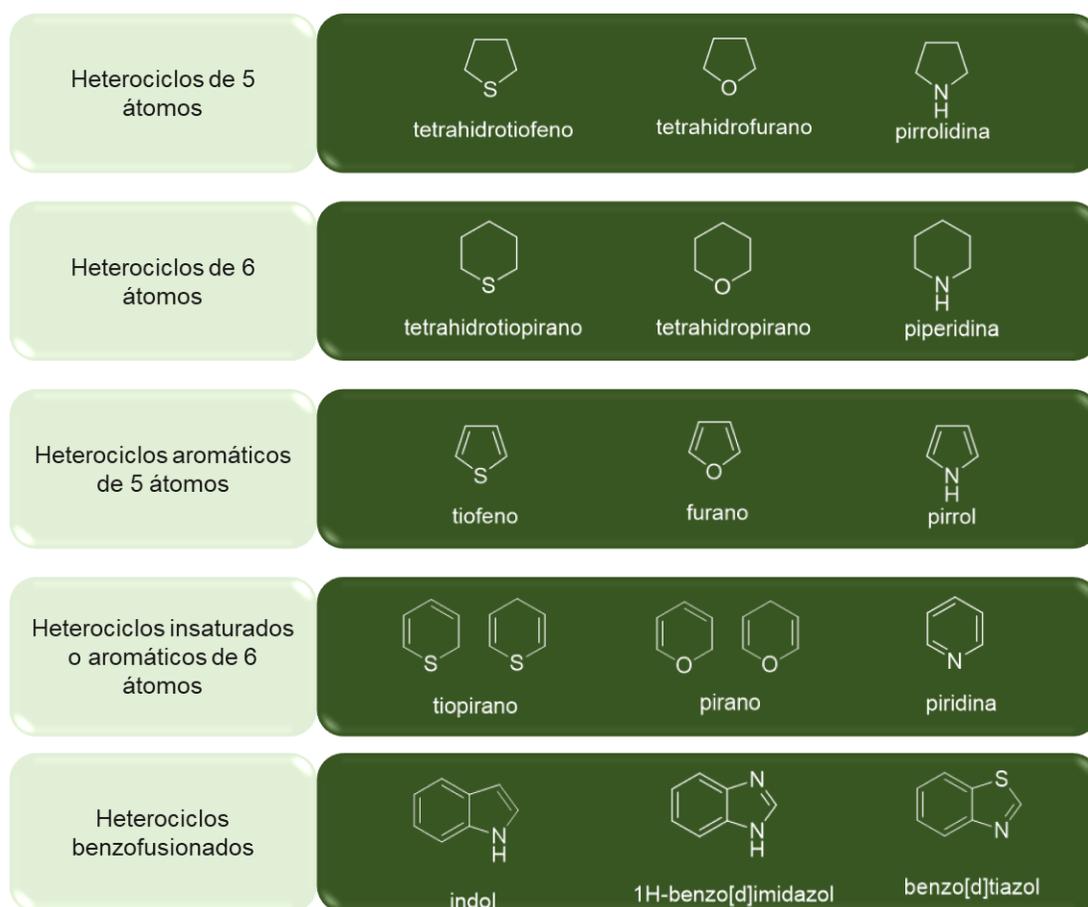


Figura 2. Carbociclos saturados e insaturados con O, N o S



La química de los heterociclos es una de las fuentes más valiosas de compuestos nuevos con actividad biológica. Con respecto al área farmacológica, la utilidad que tienen las estructuras heterocíclicas es debida a que permiten sintetizar un gran conjunto de compuestos con un esqueleto central y analizarlos contra una variedad de receptores diferentes, produciéndose en muchos casos, varios compuestos activos. Existen numerosos ejemplos de compuestos heterocíclicos nitrogenados de gran importancia en el desarrollo de la farmacéutica moderna. Desde el descubrimiento de la penicilina y el uso del sulfatiazol hasta la actualidad, gran cantidad de fármacos que estructuralmente contienen sistemas heterocíclicos nitrogenados, suelen utilizarse con fines terapéuticos, como por ejemplo analgésicos y antipiréticos (dipírona), sedantes e hipnóticos, como los derivados del ácido barbitúrico (amital, fenobarbital, etc.), o hipnóticos no barbitúricos como las benzodiazepinas (nitrazepam, diazepam, etc.) y el clorometiazol, etc.

Por otro lado, la implementación de procesos amigables con el medio ambiente surge como alternativa para cambiar los procesos y productos contaminantes por otros más amigables con el medio ambiente. Así es como se desarrolla la llamada química verde, o química sostenible, la cual consiste en la creación de productos y procesos amigables con el medio ambiente y tomando muy en cuenta la salud de las personas que manipulan estas sustancias. En el siguiente apartado, se mencionan algunas de las características de esta química.

2.1 Química Verde

El concepto de química verde se desarrolló como una evolución natural de las medidas de prevención de la contaminación.¹ Debido a los esfuerzos por mejorar nuestra forma de vida desarrollando productos que favorecieran la protección de los cultivos, la obtención de una diversidad enorme de productos comerciales y fabricación de medicamentos, se han causado daños involuntarios a nuestro planeta incluyendo a los seres humanos.²

¹ Hjeresen, D. L.; Schutt, D. L.; Boese, J. M. *J. Chem. Educ.*, **2000**, 77, 12, 1543.

² (a) Anastas, P. T.; Warner, J. C. en *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New



A mediados del siglo XX, debido a los avances tecnológicos e industriales se empezaron a notar algunos de los efectos negativos que causaba este desarrollo y que ya no podían ignorarse. La contaminación estaba presente en muchas de las vías fluviales del mundo y la lluvia ácida deterioraba la salud de los bosques y también, había agujeros apreciables en la capa de ozono terrestre. Se sospechaba que algunas sustancias químicas de uso común causaban o estaban directamente relacionadas con el cáncer humano y otros efectos adversos para la salud humana y medioambiental. Muchos gobiernos empezaron a regular la generación y eliminación de residuos y emisiones industriales. En 1970, Estados Unidos creó la Agencia de Protección del Medio Ambiente (EPA), encargada de proteger la salud humana y del medio ambiente a través del establecimiento y la aplicación de leyes medioambientales. La química verde, lleva la propuesta de la EPA un paso más allá y crea una nueva realidad para la química y la ingeniería al pedir a químicos e ingenieros que diseñen procesos químicos y productos comerciales de manera que, como mínimo, eviten la creación de productos tóxicos y residuos peligrosos.

Actualmente, podemos diseñar y desarrollar procesos químicos que sean respetuosos con el medio ambiente reduciendo los residuos y la demanda de recursos cada vez más escasos, se pueden emplear procesos que utilicen menores cantidades de energía, al mismo tiempo que podemos seguir manteniendo el crecimiento económico proporcionando productos y servicios asequibles a una población mundial en crecimiento.³ Se trata de un campo abierto a la innovación, las nuevas ideas y el progreso revolucionario, así podemos decir que, el futuro de la química es la química verde.

En términos muy sencillos, la química verde o sostenible y ecológica, no es más que una forma diferente de concebir la química. A lo largo de los años se han propuesto diferentes principios que pueden utilizarse a la hora de pensar en el diseño, desarrollo y aplicación de productos y procesos químicos. Estos principios

York, **1998** (b) Horvath, I.; Anastas, P. T., *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 2167 (c) Anastas, P. T.; Williamson, T. C. *Green Chemistry: Designing Chemistry for the Environment*, American Chemical Series Books, Washington, DC, **1996**, pag 1–20.

³ Gallezot, P. *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 1538-1558



permiten a científicos proteger y beneficiar a la economía, las personas y el planeta encontrando formas creativas e innovadoras de reducir los residuos, conservar la energía y descubrir sustitutos para las sustancias peligrosas.

La química verde plantea 12 principios con los cuales se podrán disminuir contaminantes⁴ (Figura 3):

1. Prevención de residuos: la síntesis y el procesamiento no deben dejar materiales de desecho que limpiar y eliminar.
2. Debe maximizarse la economía atómica: hay que evitar el desperdicio de átomos
3. Prevención de riesgos: evitar la formación de materiales o procesos peligrosos
4. Seguridad: el proceso no debe generar materiales tóxicos
5. Deben utilizarse disolventes seguros: se prefieren cantidades mínimas de disolventes reciclables
6. Hay que maximizar la eficiencia energética: es preferible utilizar temperaturas y presiones ambientales
7. Preferencia por materias primas renovables: evitar el agotamiento de materias primas procedentes de la minería o de combustibles fósiles
8. Evitar derivados químicos: los derivados requieren reactivos adicionales para la regeneración de los productos deseados
9. Preferencia por reacciones catalíticas: los catalizadores son preferibles a los reactivos estequiométricos
10. Se prefieren productos y reactivos degradables: los materiales no deben acumularse en el medio ambiente
11. Control en tiempo real: supervisión de las reacciones para la eliminación de subproductos no deseados
12. Minimización del potencial de accidentes: explosión, incendio y contaminación

⁴ Anastas, P. T.; Eghbali, N. *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 301-312



Figura 3. Los 12 principios de la química verde.

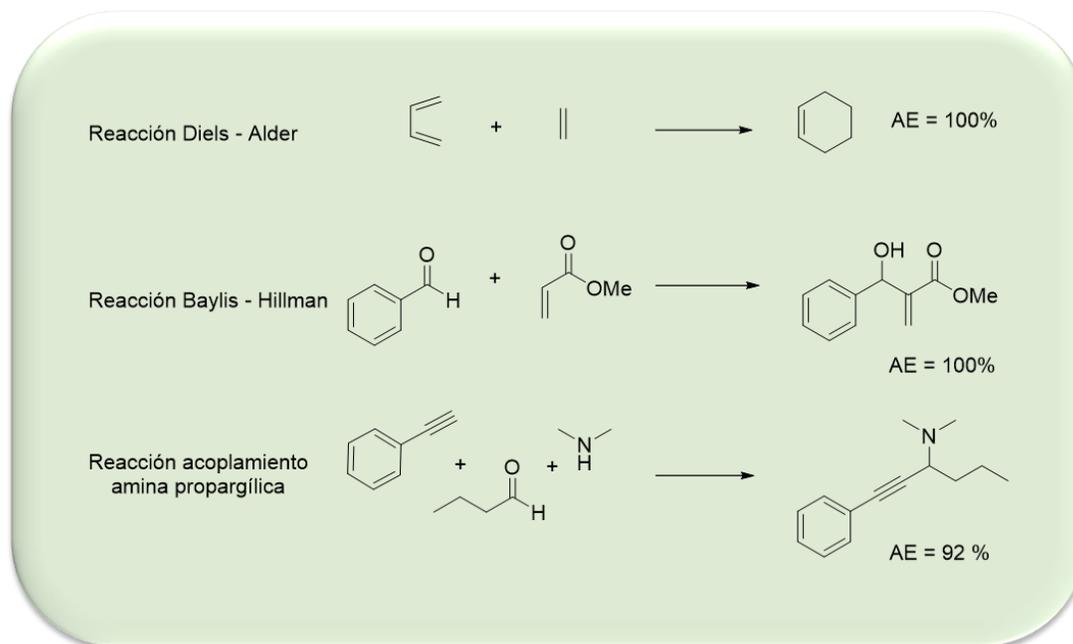
Uno de los aspectos importantes en la química verde fue el desarrollado por Barry Trost en 1990, cuando introdujo el concepto de eficiencia sintética, también llamada: Economía Atómica (EA) o Eficiencia Atómica.⁵ Este concepto se refiere a maximizar el uso de materias primas para que el producto final contenga el mayor número de átomos de los reactantes. En una reacción ideal se incorporarían todos los átomos de los reactantes, es decir una EA = 100%. El valor de EA se mide como la relación entre el peso molecular del producto deseado y los pesos moleculares de todos los reactantes utilizados en la reacción (Ec.1). Se trata de un valor teórico que permite evaluar rápidamente la eficacia de una reacción.

$$AE = \frac{\text{Peso molecular del producto}}{\text{peso molecular de los reactivos}}$$

Ecuación 1. Ecuación para calcular economía atómica teórica

⁵ (a) Trost, B. M., *Science*, **1991**, 254, 1471 (b) Trost, B. M, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1995**, 34, 259

Algunas reacciones orgánicas que presentan un alto valor de economía atómica se muestran a continuación en el esquema 1:



Esquema 1. Reacciones con alta economía atómica

A continuación, se hará una breve descripción de otras reacciones que tienen alta eficiencia atómica.

2.2 Las reacciones multicomponentes

Las reacciones multicomponente (MCR) han surgido como herramientas valiosas en la preparación de bibliotecas químicas de compuestos heterocíclicos estructuralmente diversos, llegando hoy en día a tener una gran importancia.⁶ La historia de las reacciones multicomponente comenzó en 1850 con la publicación de

⁶ (a) Ugi, I.; Dömling, A.; Hörl, W. *Endeavour* **1994**, *18*,115. (b) Tietze, L. F.; Modi, A. *Med. Res. Rev.* **2000**, *20*, 304. (c) Ugi, I.; Dömling, A.; Werner, B. *J. Heterocyclic Chem.* **2000**, *37*, 647. (d) Orru R. V. A.; de Greef, M. *Synthesis* **2003**, 1471.

la reacción de Strecker,⁷ A partir de entonces, se han descrito notables avances en estas reacciones, por ejemplo, la reacción de Biginelli,⁸ la de Mannich⁹ y la de Passerini.¹⁰ En 1959, Ugi publicó la RCM más versátil basada en la reactividad de los isocianuros.¹¹ Estas reacciones de acoplamiento de multicomponentes de un solo paso son más eficaces y conservan átomos, ya que el 92% de los átomos originales utilizados se encuentran en el producto final. En la Figura 4, se mencionan otras reacciones que también son consideradas multicomponentes.

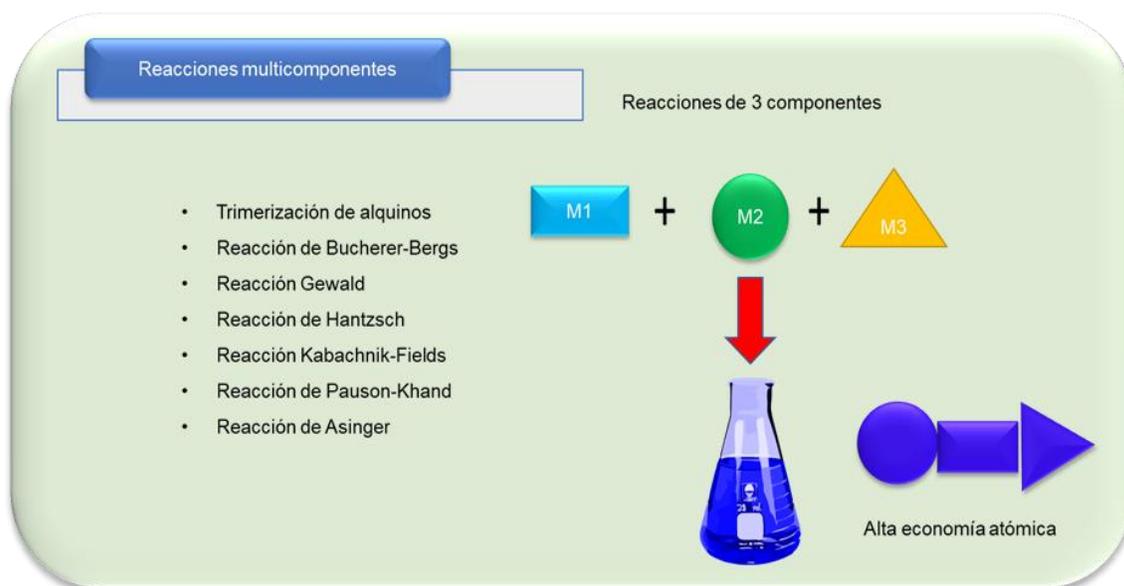


Figura 4. Otras reacciones por multicomponentes

En vista del creciente interés por la preparación de heterocíclicos nitrogenados de gran tamaño, el desarrollo de nuevas reacciones multicomponente

⁷ Strecker, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75, 27.

⁸ (a) Biginelli P. *Gazz. Chim. Ital.* **1891**, 24, 1317. (b) Kappe, O. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 879.

⁹ (a) Mannich, C.; Kröschl, W. *Arch. Pharm.* **1912**, 250, 647. (b) Mannich, C. *Arch. Pharm.* **1917**, 255, 261. (c) Tramontini, M.; Angiolini, L. *Tetrahedron* **1990**, 46, 1791.

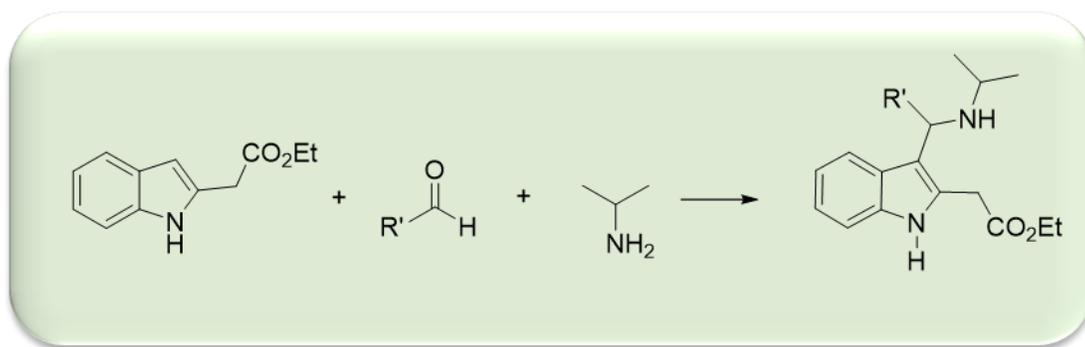
¹⁰ (a) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 126. (b) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 181.

¹¹ (a) Ugi, I.; Steinbrückner C. *DE-B 1*, **1959**, 103, 337. (b) Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U. *Angew. Chem.* **1959**, 71, 386. (c) Ugi, I.; Steinbrückner, C. *Chem. Ber.* **1961**, 94, 734. (d) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 3168. (e) Ugi, I.; Werner, B.; Dömling, A. *Targets in Heterocyclic Systems* **2000**, 4, 1. (f) Dömling, A. *Curr. Opinion in Chem. Biol.* **2002**, 6, 306.

y sintéticamente valiosas sigue siendo un reto para los equipos de investigación académicos e industriales.¹² A continuación se describen algunas de las reacciones de multicomponentes en donde se obtienen heterociclos nitrogenados.

2.2.1 Reacción de Mannich

La condensación de compuestos carbonílicos activados con especies de iminio formadas *in situ*, denominada reacción de Mannich, da lugar a compuestos β-amino carbonílicos.¹³ Cuando estas especies de iminio se someten a un ataque nucleofílico por derivados del indol, se pueden preparar graminas, que generalmente son compuestos inestables, sin embargo, son intermedios muy importantes para la obtención de diversas triptaminas, triptófano, β-carbolina, carbazol y otros alcaloides indólicos.¹⁴ Un esquema general de esta reacción, se muestra a continuación (esquema 2).



Esquema 2. Reacción de Mannich

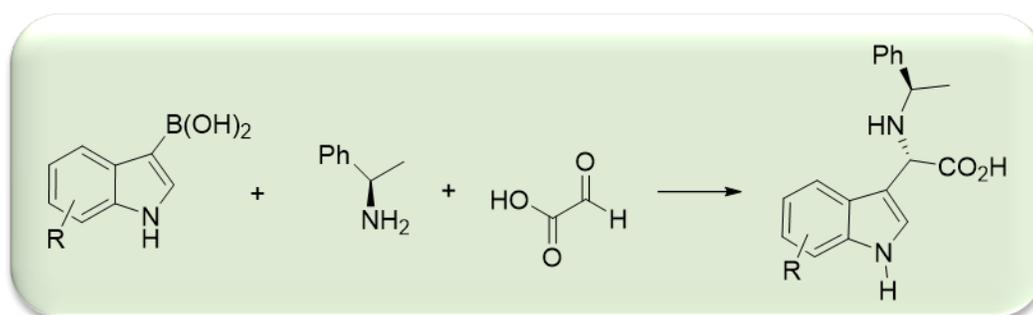
¹² (a) Weber, L.; Illgen, K.; Almstetter, M. *Synlett* 1999, 366. (b) Bienaymé, H.; Hulme, C.; Odon, G.; Schmitt, P. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3321.

¹³ (a) Mannich, C.; Kröschl, W. *Arch. Pharm.* **1912**, 250, 647. (b) Mannich, C. *Arch. Pharm.* **1917**, 255, 261. (c) Tramontini, M.; Angiolini, L. *Tetrahedron* **1990**, 46, 1791.

¹⁴ Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V. en *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Eds.; Elsevier Ltd.: Oxford, **1996**; Vol. 2

2.2.2 Reacción de Petasis

En la década de los 90's, Petasis desarrolló un nuevo método sintético que utilizaba ácidos vinil borónicos como nucleófilos en reacciones de tipo Mannich para la preparación de varias alilaminas. Más tarde, este método se extendió a la preparación de aminoácidos no naturales. Así, una condensación trimolecular en la que participaron diversos ácidos 3-indolil borónicos, ácido glicoxálico y una amina quiral permitió la preparación de N-indolilglicinas sustituidas (Esquema 3) con excelente diastereoselectividad (de>99%).¹⁵



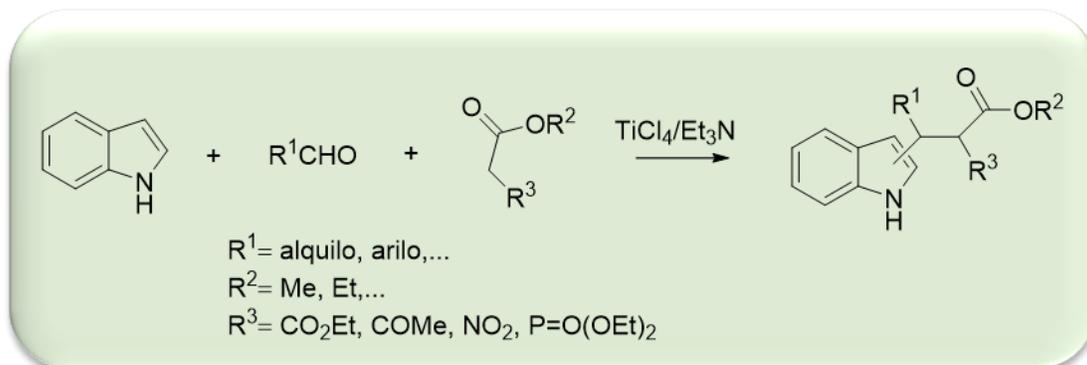
Esquema 3. Reacción de Petasis

2.2.3 Reacción de Yonemitsu

La reacción de Yonemitsu es una condensación trimolecular de compuestos heteroaromáticos, aldehídos y compuestos con metilenos activos. Esta reacción se lleva a cabo con catálisis por ácidos de Lewis como sales de titanio y en presencia de bases como Et₃N.¹⁶ El producto se obtiene en un paso, en donde no es necesario aislar ningún intermediario, por lo que es una herramienta importante en la formación de bibliotecas de compuestos heterocíclicos polifuncionalizados en la búsqueda de compuestos biológicamente activos (Esquema 4).

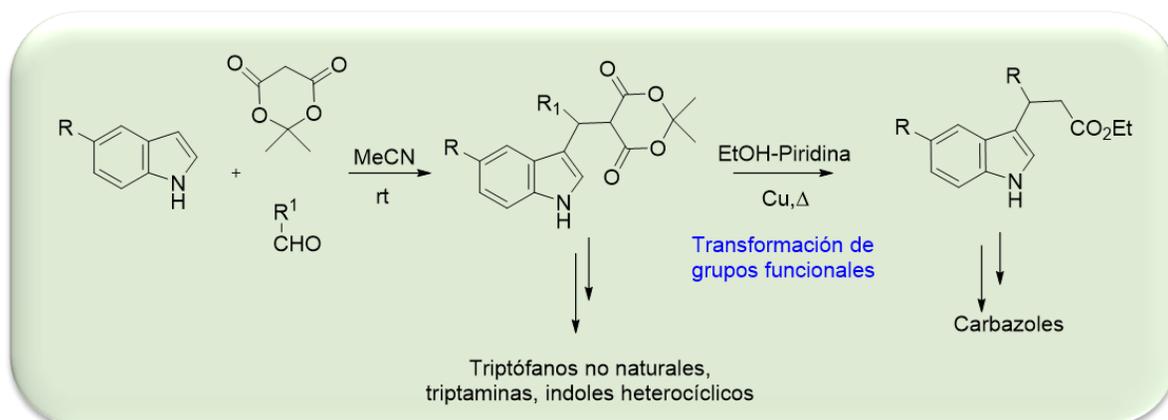
¹⁵ Wu, P.; Givskov, M.; Nielsen, T. E., *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 11245–11290

¹⁶ (a) Renzetti, A., Dardennes, E.; Fontana, A., De Maria, P., Sapi J., Gérard, S., *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 6824–6827. (b) Gérard, S., Renzetti, A., Lefevre, B., Fontana, A., De Maria, P., Sapi, J., *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 3065–3069.



Esquema 4. Reacción de Yonemitsu

El estudio de esta reacción se inicia en 1978, cuando el grupo de investigación dirigido por Yonemitsu describió por primera vez una reacción por multicomponentes en donde se hacía reaccionar el indol y el ácido de Meldrum con diferentes aldehídos, dando lugar a la formación de indoles sustituidos.¹⁷ Así, esta reacción, ha sido utilizada como método de síntesis de triptófanos β -sustituidos, β -carbolinas y carbazoles de interés biológico (esquema 5).¹⁸



Esquema 5. Síntesis de heterociclos vía reacción Yonemitsu

¹⁷ Oikawa, Y., Hirasawa, H., Yonemitsu, O., *Tetrahedron Lett.* **1978**, *20*, 1759–1762.

¹⁸ (a) Cochard, F., Laronze, M., Sigaut, P., Sapi, J., Laronze, J.-Y., *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1703–1708. (b) Dardennes, E., Kovács-Kulyassa, A., Boisbrun, M., Petermann, C., Laronze, J.-Y., Sapi, J., *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1329–1339.



También, la reacción de condensación de Yonemitsu se ha extendido al uso de compuestos con metilenos activos como ésteres malónicos, nitroacetatos, acetatos de trifenilfosfonio, especies que bajo condiciones clásicas de condensación no son reactivas.

Aunque las sales de titanio son reactivos comunes en diversos procedimientos sintéticos para la formación de enlaces C-C,¹⁹ su utilización en procesos por multicomponentes rara vez han sido investigados.²⁰ Sin embargo, las condiciones de reacción en la propuesta de Yonemitsu presenta algunos inconvenientes, por ejemplo, como el uso de sales de titanio (IV), debido a que el TiCl_4 o el $\text{TiCl}_2(\text{O}-i\text{Pr})_2$ son reactivos peligrosos por ser altamente corrosivos, la Et_3N es una base fuerte, tóxica e inflamable y el CH_2Cl_2 que se usa como disolvente en estas reacciones es carcinogénico. Además de esto, las sales de titanio y la Et_3N son reactivos que se requieren en cantidades equimolares, lo que hace más difícil la aplicación de estas condiciones de reacción a una escala mayor. Durante el transcurso de la reacción, estos reactivos, se convierten en TiOCl_2 , HCl , y Et_3NH^+ lo que generan una gran cantidad de desechos. Debido a la gran limitación de esta condensación promovida por sales de titanio (IV) es importante desarrollar procesos más ecológicos y amigables con el medio ambiente.

2.3 Disolventes no contaminantes

Teniendo en cuenta que los disolventes representan una gran cantidad de masa desperdiciada en síntesis y procesos químicos, y que su volatilidad y solubilidad han contribuido a la contaminación del aire, el agua y el suelo, en los últimos años se han empezado a estudiar las opciones que se presentan con la utilización de disolventes verdes.²¹ Cabe mencionar que, los disolventes

¹⁹ Sana, S. *Synlett* **2002**, 364–365.

²⁰ Kalinski, C., Lemoine, H., Schmidt, J., Burdack, C., Kolb, J., Umkehrer, M., Ross, G., *Synthesis* **2008**, *24*, 4007–4011.

²¹ (a) Anastas, P. T. *Clean Solvent Alternative Media for Chemical Reactions and Processing*, ACS Symposium series 819, Washington, DC, **2002**, ch. 1 (b) DeSimone, J. M. *Science*, **2002**, *297*, 799, (c) Sheldon, R. A., *Green Chem.*, **2005**, *7*, 267 (d) Li, C.-J.; Trost, B. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2008**, *105*, 13197



convencionales, como pueden ser tolueno, cloroformo, dimetilsulfóxido, hexano, etc., provienen todos del petróleo, por lo que su uso en un futuro es insostenible. Por otra parte, la huella de carbono de estos disolventes comunes volátiles es enorme, si tenemos en cuenta tanto su proceso de fabricación, reciclado y destrucción final.²²

En un esfuerzo por subsanar todas esas deficiencias, los químicos iniciaron la búsqueda de soluciones más seguras. El agua podría ser considerada como el disolvente ideal, dado su precio, toxicidad, inflamabilidad y su impacto medioambiental.²³ Aunque presenta serias limitaciones en cuanto a la solubilidad de los compuestos orgánicos, su nucleofilia, así como su difícil y costosa purificación, lo que ha hecho que su utilización sea limitada. Otra opción, que se está utilizando actualmente en la industria agroalimentaria, son los fluidos supercríticos, principalmente el dióxido de carbono, sin embargo, su uso está muy limitado por el alto costo del equipamiento necesario, la baja solubilidad de los reactivos orgánicos y la alta reactividad de las moléculas que forman este fluido.²⁴ Los disolventes fluorados también han sido propuestos como alternativa, pero su elevado precio y su presencia en la atmosfera por mucho tiempo hace que su aplicación sea muy reducida.²⁵ Otra posibilidad es el uso de los llamados líquidos iónicos, los cuales generalmente están formados por un catión de amonio, como puede ser de imidazolio o de piridinio, y un anión que tenga una baja nucleofilia. En un principio se creyó que estos disolventes eran los ideales, ya que son térmicamente muy estables, tienen una presión de vapor casi nula, no son inflamables, son inmiscibles con muchos disolventes orgánicos típicos y, lo más importante, sus propiedades se pueden modular de forma racional en función de su síntesis.²⁶ Sin embargo, frente a todas estas virtudes, han ido apareciendo diferentes inconvenientes, como pueden ser su alto precio, estabilidad frente al

²² Amelio, A.; Genduso, G.; Vreysen, S.; Luis, P.; Van der Bruggen, B. *Green Chem.* **2014**, *16*, 3045

²³ Dixneuf, P. H., Cadierno, V. en *Metal-Catalyzed Reactions in Water*; Eds. Wiley-VC, Weinheim, **2013**

²⁴ H. Zhang, S. Heinonen, E. Levänen, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 61137

²⁵ Shuklov, I. A. Dubrovina, N. V. Börner, A., *Synthesis* **2007**, 2925

²⁶ García-Verdugo, E.; Altava, B.; Burguete, M. I.; Lozano, P.; Luis, S. V., *Green Chem.* **2015**, *17*, 2693.

agua, toxicidad intrínseca, baja biodegradabilidad,²⁷ e ineficiencia en su síntesis (usando disolventes orgánicos, reactivos derivados del petróleo y generando muchos residuos). En teoría, un disolvente ideal debe ser seguro, tanto para los seres humanos como para el medio ambiente, siendo su uso y obtención también sostenible (figura 5).

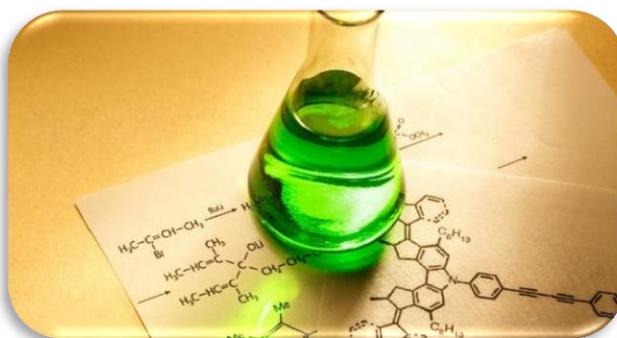


Figura 5. Un disolvente ideal debe de ser seguro para la persona y el ambiente

2.3.1 Disolventes eutécticos profundos (DES)

Particularmente interesante y actual es el uso de disolventes eutécticos profundos (*deep eutectic solvents*, DES) en síntesis orgánica, una disciplina en la que el disolvente siempre juega un papel importante desde el punto de vista del impacto medioambiental cuando se pretende escalar los procesos a nivel industrial. Una mezcla eutéctica es una composición única de dos o más componentes sólidos de fase inmiscible que experimenta un cambio completo de fase a líquido a una temperatura precisa (Figura 6).

²⁷ Welton, T.; *Green Chem.* **2011**, *13*, 225.

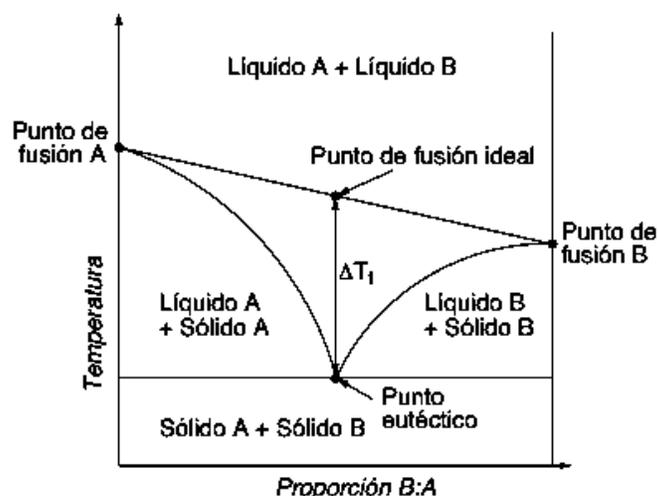


Figura 6. Diagrama de fase para una mezcla eutéctica

La toxicidad de estas mezclas eutécticas, sobre todo de aquellas que provienen de fuentes naturales es inexistente o prácticamente nula, mientras que su biodegradabilidad es muy alta.²⁸ La formación de cualquier DES, a partir de sus componentes es muy sencilla, no genera ningún tipo de subproducto y no necesita ninguna etapa de purificación, por lo que su huella ecológica es la ideal. Además, la alta solubilidad en agua de los componentes del DES hace que la adición de esta genere una nueva capa orgánica líquida con solo los productos orgánicos, precipitando estos en algunos casos, por lo que el tratamiento final de las reacciones llevadas a cabo en DES es muy simple y económico. La polaridad de estos disolventes va desde una polaridad semejante al cloroformo hasta una polaridad semejante al agua, por lo que la solubilidad tanto de los compuestos orgánicos como los inorgánicos es relativamente fácil.²⁹

A pesar de todas las ventajas, las mezclas eutécticas también poseen algunos inconvenientes, como su alta densidad y viscosidad, lo que puede llegar a

²⁸ (a) Dai, Y.; van Spronsen, J.; Witkamp, G.-J.; Verpoorte, R.; Choi, Y. H., *Anal. Chim. Acta* **2013**, 766, 61. (b) Hayyan, M.; Hashim, M. A.; Hayyan, A.; Al-Saadi, M. A.; Al Nashef, I. M.; Mirghani, M. E. S.; Saheed, O. K., *Chemosphere* **2013**, 90, 2193.

²⁹ Pandey, A.; Rai, R.; Pal, M.; Pandey, S., *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, 16, 1559



ser un problema importante sobre todo a escala industrial.³⁰ Sin embargo, este problema comienza a ser solucionado con la adición de un tercer componente, como puede ser agua, ácidos carboxílicos, haluros, y la generación de mezclas ternarias eutécticas.³¹

Estas cualidades han hecho que las mezclas eutécticas sean el disolvente ideal para muchas aplicaciones, como puede ser en biotecnología,³² química analítica,³³ reacciones de polimerización,³⁴ procesos de extracción y separación,³⁵ o nanotecnología³⁶. Incluso, comenzamos a tener evidencias de que el mecanismo para sobrevivir de ciertas células a temperaturas extremas,[33] así como el metabolismo y biosíntesis de moléculas fuertemente lipofílicas,[34] tiene lugar en este tipo de disolventes eutécticos.

2.4 El indol

Dentro de los carbociclos nitrogenados, se encuentra el indol, el cual es un heterociclo aromático. Normalmente se emplea como nucleófilo en reacciones tipo Michael con sustratos α,β -insaturados, reacciones de adición a aldehídos, cetonas, e iminas, entre otras. Esta elevada nucleofilia se debe a que el par de electrones del átomo de nitrógeno se encuentra conjugado con el sistema π del anillo aromático, lo que trae como consecuencia que el C-3 del indol reaccione con

³⁰ Yadav, A.; Pandey, S.; *J. Chem. Eng. Data* **2014**, *59*, 2221.

³¹ (a) Liu, Y.-T.; Chen, Y.-A.; Xing, Y.-J., *Chin. Chem. Lett.* **2014**, *25*, 104. (b) Dai, Y.; Witkamp, G.-J.; Verpoorte, R.; Choi, Y. H., *Food Chem.* **2015**, *187*, 14

³² (a) Domínguez de María, P.; Maugeri, Z., *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2011**, *15*, 220. (b) Durand, E.; Lecomte, J.; Villeneuve, P., *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2013**, *115*, 379. (c) Domínguez de María, P.; Hollmann, F., *Front. Microbiol.* **2015**, *6*, 1257

³³ (a) Lavilla, I.; Romero, V.; Costas, I.; Bendicho, C., *Trends Anal. Chem.* **2014**, *61*, 1-10, (b) Pena-Pereira, F.; Kloskowski, A.; Namieśnik, J., *Green Chem.* **2015**, *17*, 3687.

³⁴ (a) Carriazo, D.; Serrano, M. C.; Gutiérrez, M. C.; Ferrer, M. L.; del Monte, F., *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4996. (b) del Monte, F., Carriazo, D., Serrano, M. C.; Gutiérrez, M. C.; Ferrer, M. L., *ChemSusChem* **2014**, *7*, 999

³⁵ (a) Pena-Pereira, F.; Namieśnik J., *ChemSusChem* **2014**, *7*, 1784, (b) García, G.; Aparicio, S.; Ullah, R.; Atilhan, M., *Energy Fuels* **2015**, *29*, 2616.

³⁶ (a) Wagle, D. V.; Zhao, H.; Baker, G. A., *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2299. (b) Abo-Hamad, A.; Hayyan, M.; AlSaadi, M. A. H.; Hashim, M. A., *Chem. Eng. J.* **2015**, *273*, 551.



electrófilos más rápidamente que la mayoría de los derivados del benceno. El C-2 del indol también posee carácter nucleofílico, sin embargo, esta posición sólo interviene cuando la posición C-3 del anillo está bloqueada.

Algunas de las metodologías donde se emplea indol como nucleófilo y que permiten su funcionalización por la posición 3, son las que se mencionan a continuación:

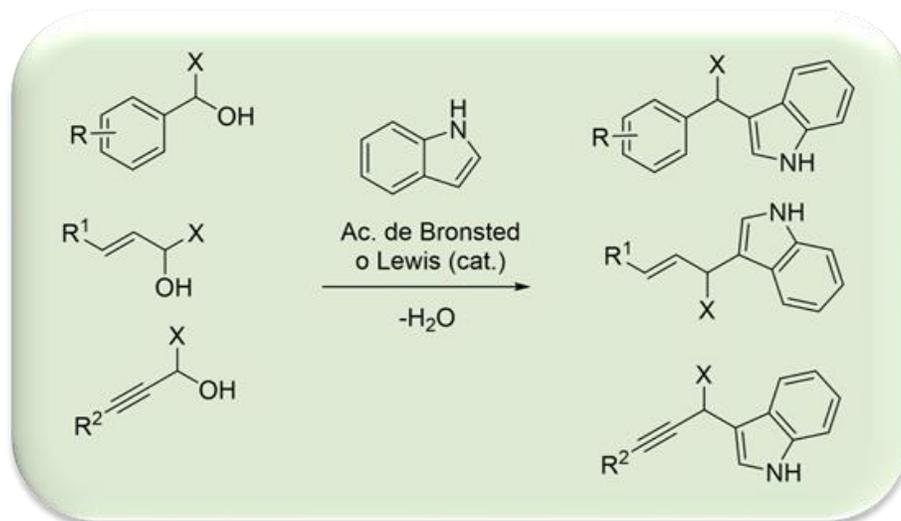
- ✓ Alquilación de Friedel-Crafts con alcoholes como agentes alquilantes
- ✓ Alquilación Friedel-Crafts con aldehídos como agentes alquilantes.
- ✓ Reacciones intramoleculares de indoles y alquinos

2.4.1 Reacciones de indol con alcoholes

Debido a la presencia de sustituyentes en C-3 del indol en una gran variedad de productos naturales o sintéticos empleados en la industria farmacéutica por su actividad biológica, la funcionalización regioselectiva del anillo indólico en esta posición sigue siendo uno de los grandes retos para los químicos sintéticos. En este sentido, la reacción de alquilación Friedel-Crafts de indoles con alcoholes es una de las metodologías más eficaces.

Desde el punto de vista de la química verde este proceso puede ser considerado como ideal ya que se genera agua como único subproducto. Además, la alta disponibilidad de los alcoholes, así como la facilidad con la que se preparan, hace de esta reacción una opción atractiva desde el punto de vista sintético. Sin embargo, la baja capacidad que presenta el grupo hidroxilo como grupo saliente hace necesario el empleo de cantidades estequiométricas de catalizadores ácidos y/o condiciones drásticas de reacción, además de grandes excesos de aditivos (Esquema 6).³⁷

³⁷ (a) Müller, T.-J.-J. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2021-2033 (b) Teobald, B.-J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4133-4170. (c) Bandini, M., Tragni, M. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1501-1507. (d) Emer, E., Sinisi, R., Guiteras-Capdevila, M., Petruzzello, D., De Vincentiis, F., Cozzi, P. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 647-666. (e) Chen, L., Ping-Yin, X., Hong-Wang, C., Zhou, J. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6033-6048. (f) Dryzhakov, M., Richmond, E., Moran, J., *Synthesis* **2016**, *48*, 935-959.

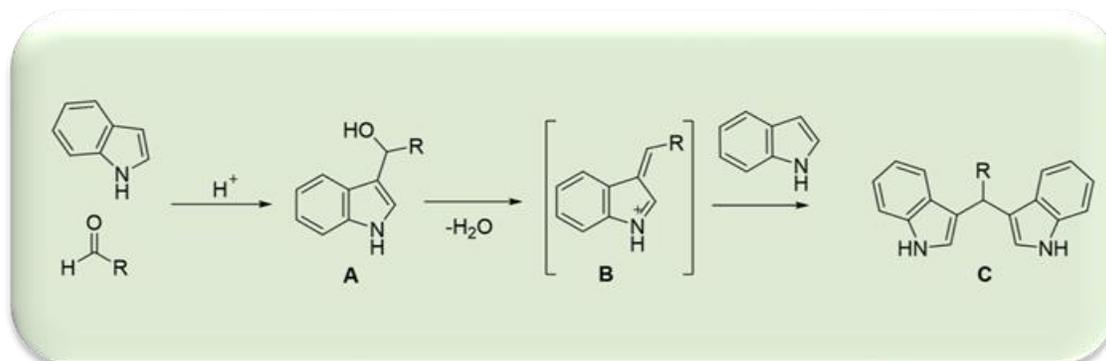


Esquema 6. Reacción de indol con alcoholes en condiciones ácidas

2.4.2 Reacciones de indol con aldehídos

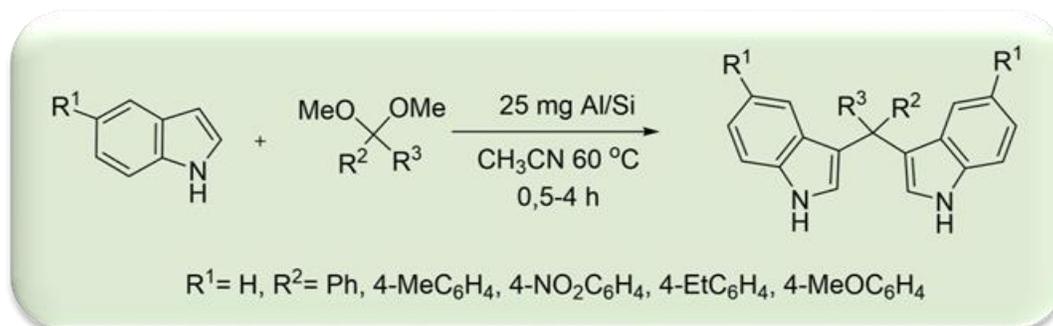
Los aldehídos también pueden ser empleados como agentes alquilantes en la reacción de alquilación Friedel-Crafts con indoles. Debido a su elevado carácter nucleofílico, los indoles son capaces de reaccionar de manera muy rápida con aldehídos en presencia de una gran variedad de catalizadores ácidos de Lewis o de Brønsted.³⁸ En estos casos, una primera reacción Friedel-Crafts entre el indol y el aldehído da lugar a un intermediario **A** de 3-indolilmetanol. Este intermediario **A** es inestable en medio ácido y experimenta la eliminación de una molécula de agua conduciendo al intermediario **B** de tipo alquilideniminio. Posteriormente, una adición tipo Michael de otra molécula del indol sobre el intermediario **B** conduciría a la formación del 3,3'-bisindolilmetano **C** (3,3'-BIMs). El intermedio **B** es una especie catiónica muy reactiva que una vez generada reacciona rápidamente con nucleófilos, para dar productos finales análogos a **C** (Esquema 7).

³⁸ (a) Shiri, M., Ali, M., Gerhardous, H., Tanbakouchian, Z. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2250-2293. (b) Praveen, P.-J., Parameswaran, P.S., Majik, M.-S. *Synthesis* **2015**, *47*, 1827-1837.



Esquema 7. Alquilación de Friedel-Crafts de indoles

Los aldehídos protegidos en forma de acetales también son capaces de reaccionar con indoles en presencia de catalizadores ácidos para dar 3,3'-BIMs, aunque en la bibliografía existen muy pocos ejemplos que describen el uso de acetales como agentes alquilantes de indoles. Graham y su grupo, describieron la reacción de indoles y acetales empleando aluminio y un silicato como catalizadores. La reacción permitió aislar los bisindoles con buenos rendimientos cuando se emplearon acetales aromáticos o alifáticos (Esquema 8).

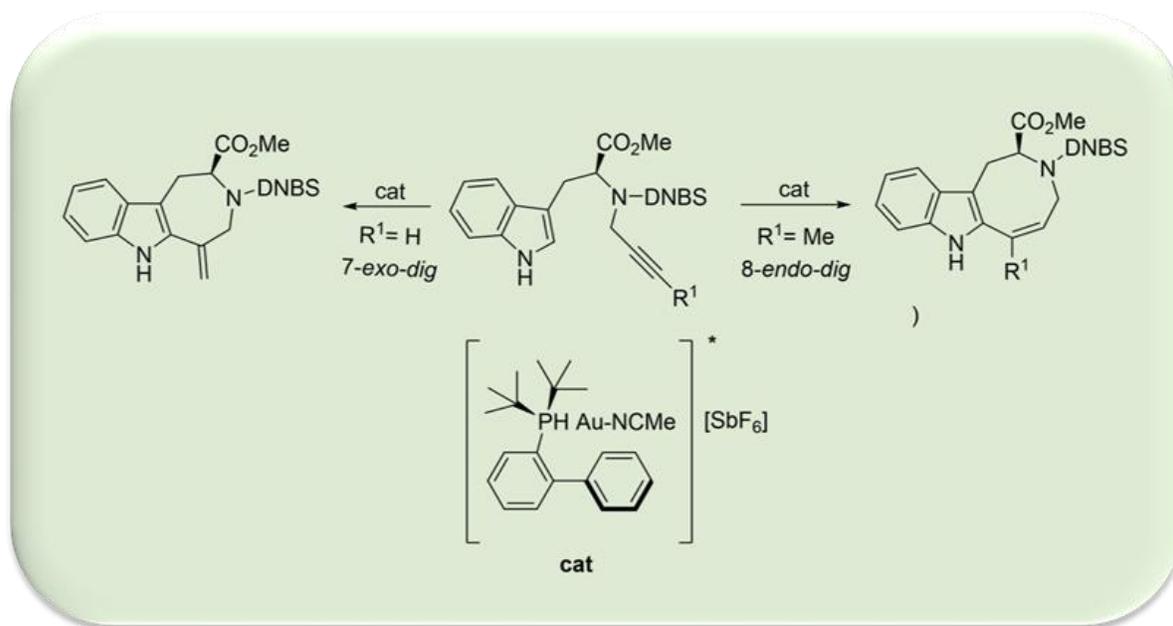


Esquema 8. Síntesis de bisindoles a través de indoles y acetales

2.4.3 Reacciones intramoleculares de indoles y alquinos

En los últimos años la catálisis homogénea con sales y complejos de oro ha

experimentado un crecimiento exponencial convirtiéndose en una de las áreas de investigaciones más activas en química orgánica. Gran parte de la reactividad que poseen los complejos de oro viene de su escasa participación en procesos redox.³⁹ Estos efectos también son los responsables de que los complejos de oro puedan actuar como excelentes ácidos de Lewis con una afinidad muy alta por los enlaces múltiples C-C, lo que hace que estos complejos sean capaces de promover transformaciones complejas mediante metodologías de síntesis convencionales. En este sentido varios autores han empleado la reactividad de alquinos activados por catalizadores de oro frente a indoles como nucleófilos para acceder a estructuras más complejas basadas en el esqueleto indólico (Esquema 9).⁴⁰



Esquema 9. Reactividad de alquinos por catalizadores de oro frente a indoles como nucleófilos

³⁹ Vogler, A., Kunkely, H. *Coord. Chem. Rev.* **2001**, 209, 489-507.

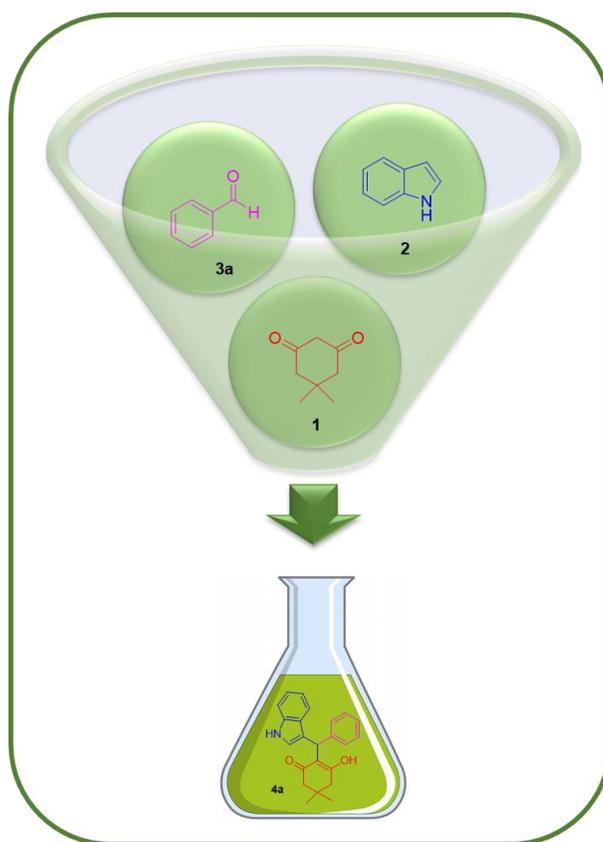
⁴⁰ Michael-Barbour, P., Marholz, L.-J., Chang, L.; Xu, W., Wang, X. *Chem. Lett.* **2014**, 43, 572-578

3. Objetivos

Aunque los anillos heteroaromáticos de indol con diversos sustituyentes se han encontrado con frecuencia en moléculas biológicamente activas, los derivados de indol como componente de algunas de las MCR han sido muy poco estudiados. Por lo que en este trabajo de tesis proponemos los siguientes objetivos:

3.1 Objetivo general

Establecer las condiciones de reacción para llevar a cabo en disolventes eutécticos profundos (DES), la síntesis del anillo heteroaromático indólico **4** sustituido empleando la estrategia de multicomponente descrita como reacción de Yonemitsu, utilizando como materias primas la dimedona **1**, el indol **2** y diferentes aldehídos aromáticos sustituidos **3** (Esquema 10).



Esquema 10. Objetivo general

3.2 Objetivos particulares

- Analizar los alcances y limitaciones de esta reacción cuando se emplean disolventes eutécticos profundos como medio de reacción
- Evaluar las características electrónicas de los grupos funcionales que estarán presentes como sustituyentes en el aldehído.
- Estudiar la reacción en ausencia de base, ligando o cualquier otro reactivo adicional.
- Aislar, purificar e identificar todos los productos obtenidos espectroscópicamente (Figura 7).

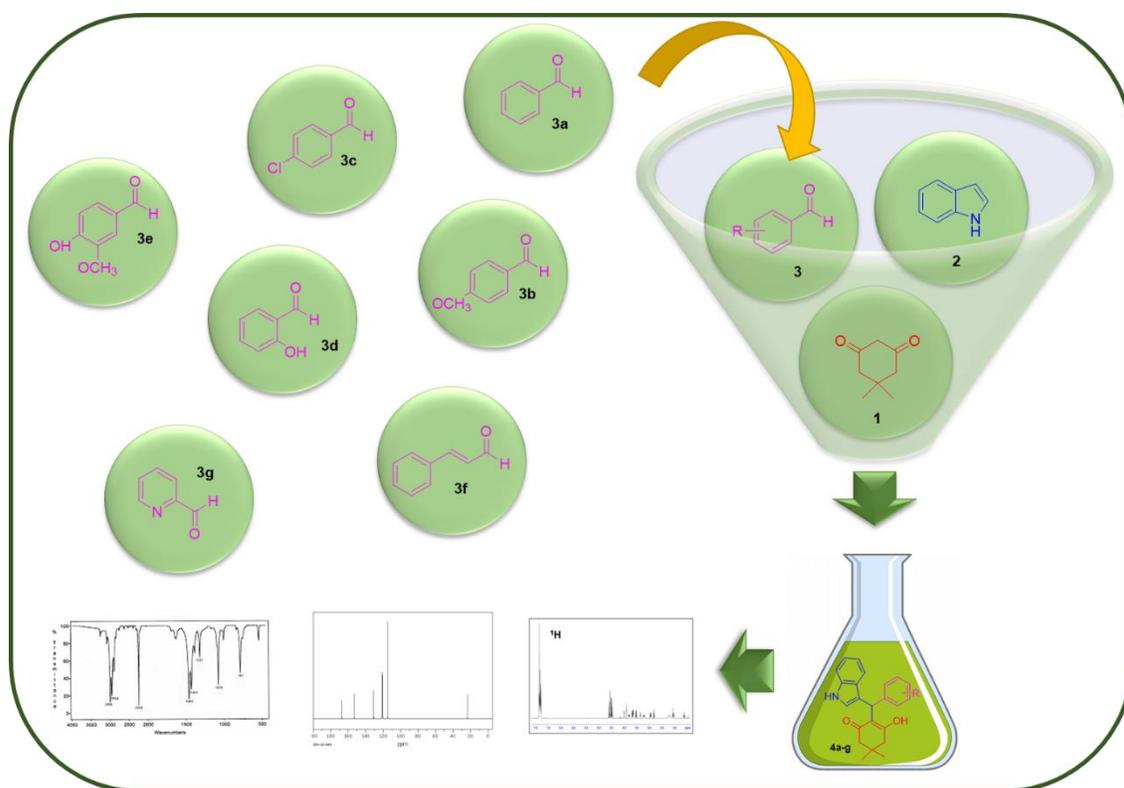
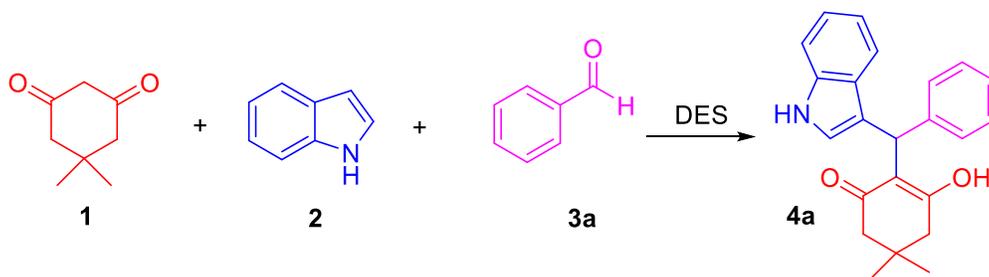


Figura 7. Objetivos particulares

4. Resultados y discusión

Como reacción modelo, utilizamos la dimedona **1**, el indol **2** y el benzaldehído **3a**. En este caso todas las moléculas empleadas como materias primas carecían de ~~fueren sin~~ sustituyentes, para obtener el producto **4a** en presencia de un disolvente eutéctico profundo DES empleado como medio de reacción (Esquema 11).



Esquema 11. Reacción modelo

Preparamos 4 diferentes DES de acuerdo a las metodologías ya descritas para este fin, las cuales se muestra en la tabla 1.

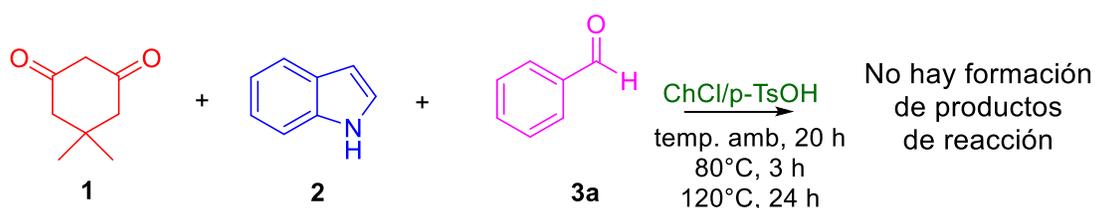
Tabla 1. DES sintetizados para ser utilizados como medio de reacción

DES	HBA/HBD	Temperatura (°C)	Relación molar
1	ChCl/ <i>p</i> -TsOH	120	1:1
2	ChCl/ZnCl ₂	140	1:2
3	ChCl/Gly	120	1:2
4	Gly/K ₂ CO ₃	120	2:1

Los DES obtenidos son mezclas homogéneas y transparentes a excepción del DES 4 (Gly/K₂CO₃) que se observa un poco opaco y con una mayor viscosidad que el resto, sin embargo, estas características corresponden a las descritas en la bibliografía para este DES 4.

A continuación, realizamos la reacción indicada en el esquema 11, para lo cual utilizamos 1 eq de dimedona **1** (0.05 g), 1 eq de indol **2** (0.0417 g) y 1 eq de benzaldehído **3a** (0.0363 mL) para llevar a cabo la reacción de Yonemitsu en los 4 diferentes DES. En estos ensayos no utilizamos base, ligando o cualquier otro reactivo adicional. Las observaciones obtenidas en cada uno de estos ensayos se describen a continuación:

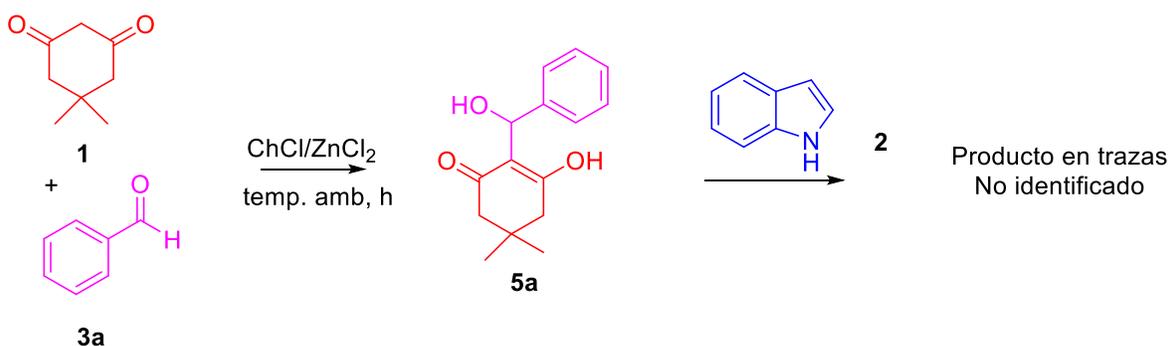
Para el ensayo donde se utilizó el DES 1 (ChCl/p-TsOH) (Esquema 12) como medio de reacción, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente, observando un cambio de color de incoloro a rojo opaco. Después de 20 horas de reacción se tomó una alícuota de la mezcla de reacción para ver el avance de la reacción a través de CCF observándose aun la presencia de las materias primas sin formación de ningún producto de reacción, por lo que se procedió a aumentar la temperatura a 80°C. A las 3 horas de reacción no se observó por CCF ningún producto de reacción, por lo que se decidió aumentar de nuevo la temperatura hasta 120°C. Sin embargo, después de 24 horas a esa temperatura no se observó la formación de ningún producto.



Esquema 12. Ensayo en DES 1 (ChCl/p-TsOH)

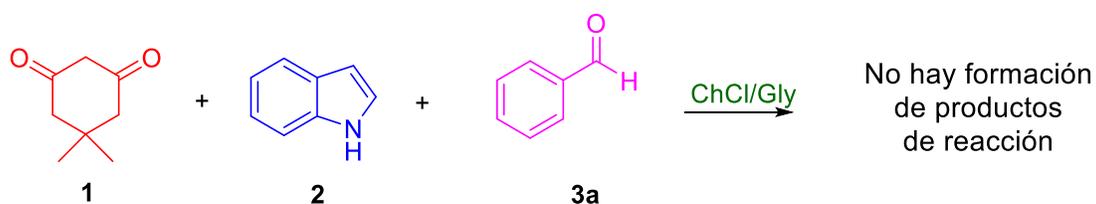
Para el segundo ensayo se utiliza el DES 2 (ChCl/ZnCl₂) (Esquema 13) y haciendo la reacción en dos etapas. En la primera etapa se propuso llevar a cabo la formación de **5a** a partir de **1** y **3**. El compuesto **5a**, no fue aislado, y una vez formado se adicionó el indol **2** para formar **4a**. Para esto, se dejó reaccionar a la dimedona **1** con el benzaldehído **3a** a temperatura ambiente durante 2 horas. Al cabo de este tiempo, se tomó una alícuota para observar por CCF la formación del producto **5**, además se pudo observar la presencia de trazas de **1** y **3a**. La reacción

continuó bajo las mismas condiciones y en este momento se agregó 1 eq de indol **2**. Después de 24 horas de reacción, se observó en CCF el consumo total de **1**, trazas de **3a** y **2** sin reaccionar y la presencia de trazas de un producto de reacción nuevo. Una vez terminada la reacción se hizo la extracción, el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, separando el compuesto formado. Una vez puro, una vez purificado el producto se obtuvo muy poca cantidad, lo que impidió su análisis por RMN (Esquema 13).



Esquema 13. Ensayo en DES 2 (ChCl/ZnCl₂) en 2 etapas

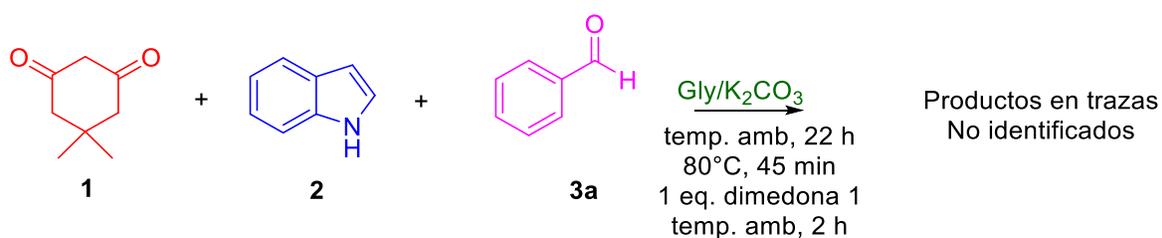
Para el tercer ensayo se utilizó el DES 3 (ChCl/Gly) (Esquema 14) con las mismas materias primas **1**, **2** y **3a**, sin embargo, después de utilizar diferentes tiempos de reacción y temperatura no se observó la formación de ningún producto de reacción bajo las condiciones empleadas.



Esquema 14. Ensayo en DES 3 (ChCl/Gly)

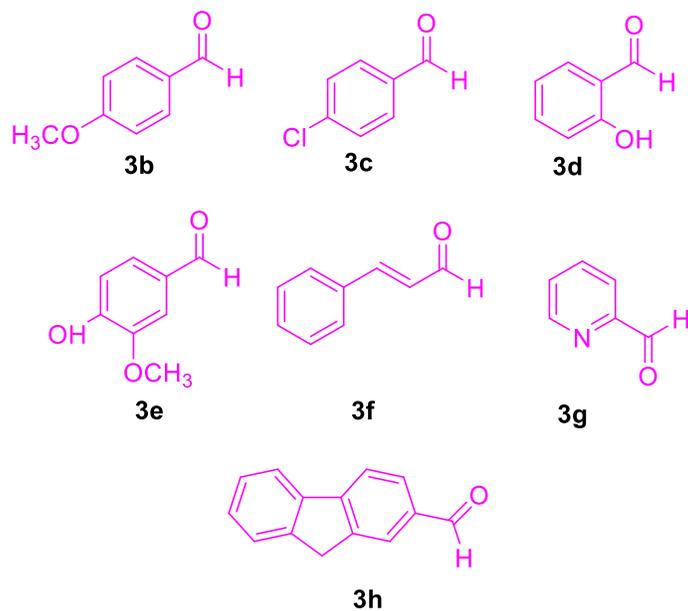
En el cuarto ensayo se utilizó el DES 4 (Gly/K₂CO₃) (Esquema 15), la dimedona **1**, el indol **2**, y el benzaldehído **3a**. Después de agitar la mezcla de

reacción durante 22 horas a temperatura ambiente; se observó en CCF la presencia de las materias primas sin reaccionar, por lo que se aumentó la temperatura a 80°C. Al cabo de 45 minutos se tomó una alícuota y por medio de CCF se observó la desaparición de la dimedona **1**, aunque aún se observó la presencia de indol **2** y benzaldehído **3a**, además se observó la presencia de dos manchas con Rf diferente al de las materias primas. Decidimos agregar 1 eq más de dimedona **1** a la mezcla de reacción. Después de 2 horas de reacción se observó por CCF la desaparición de la dimedona **1** y el benzaldehído **3a**. Una vez terminada la reacción se hizo la extracción, el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, separando los 2 compuestos formados. Una vez puros, los productos obtenidos, no fueron analizados por RMN, debido a que se obtuvo poca cantidad de ellos.



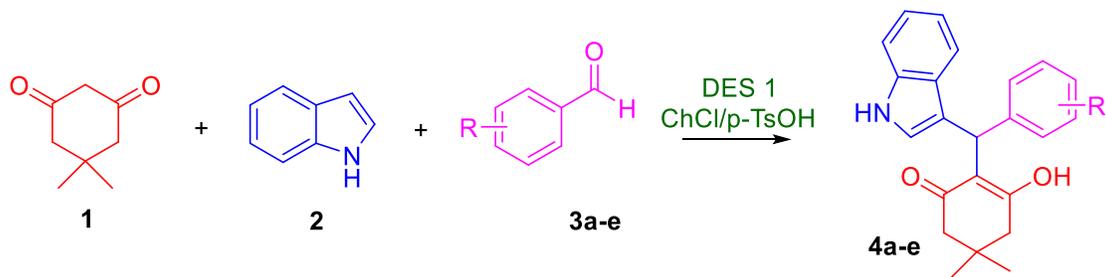
Esquema 15. Ensayo en DES 4 (Gly/K₂CO₃)

Con los resultados obtenidos hasta este momento, decidimos hacer una evaluación con aldehídos con diferente sustitución, esperando que la presencia de algún grupo funcional pudiera favorecer la formación del producto **4** en un mayor rendimiento. En el esquema 16, se muestran los aldehídos sustituidos que se utilizaron.



Esquema 16. Aldehídos sustituidos

En un primer ensayo se eligió al DES 1 (ChCl/p-TsOH) (Esquema 17), como medio de reacción. Los aldehídos y las condiciones de reacción que se utilizaron en estos ensayos al igual que los resultados obtenidos se describen a continuación en la tabla 2.



Esquema 17. Ensayo en DES 1 (ChCl/p-TsOH) y diferentes aldehídos sustituidos

**Tabla 2.** Reacción con aldehídos sustituidos en ChCl/p-TsOH

Entrada	Aldehído	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento 4 (%)
1	benzaldehído 3a	25	22 h	n.r. ^a
		40-60	2 h	n.r. ^a
2	4-metoxibenzaldehído 3b	60	2 h	n.r. ^a
3	4-clorobenzaldehído 3c	80	1 h	trazas
4	salicilaldehído 3d	80	5 h	n.r. ^a
5	vainilina 3e	80	1 h	n.r. ^a

^a No hay reacción

Se continuó analizando el efecto de los sustituyentes en los aldehídos, pero ahora empleando el DES 2 (ChCl/ZnCl₂) (Esquema 18) como disolvente y con las mismas materias primas. Cabe mencionar que, debido a que este DES tiene una mayor viscosidad que el DES 1, fue necesario adicionar 0.1 mL de agua destilada para lograr una mejor agitación a temperatura ambiente. Las mezclas de reacción se mantuvieron en agitación a temperatura ambiente y se monitoreó su progreso por medio de CCF. Los resultados de estos ensayos se muestran en la tabla 3.

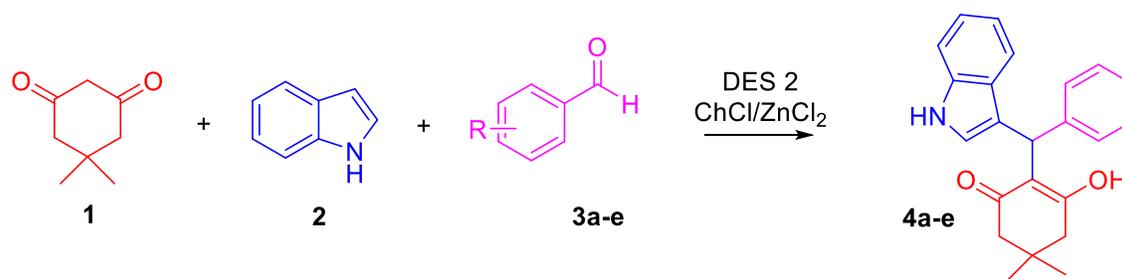
**Esquema 18.** Ensayo en DES 2 (ChCl/ZnCl₂) y diferentes aldehídos sustituidos

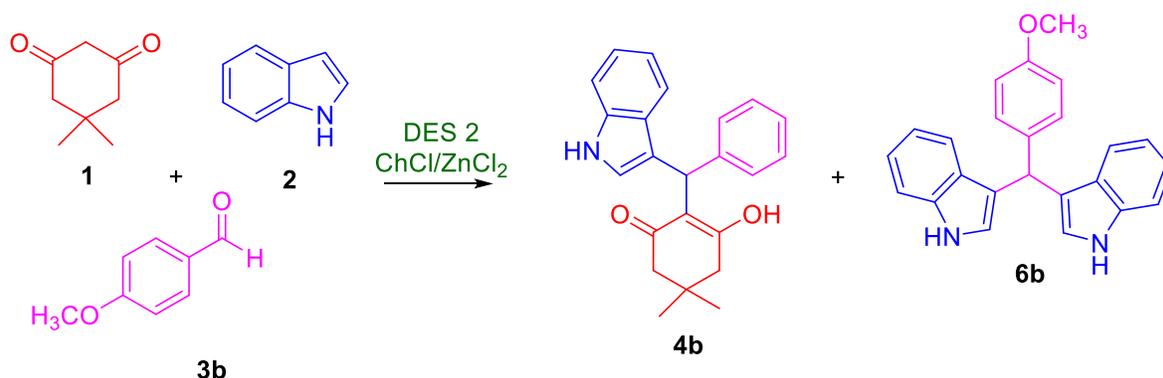


Tabla 3. Reacción con aldehídos sustituidos en $\text{ChCl}/\text{ZnCl}_2$

Entrada	Aldehído	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento 4 (%)
1	benzaldehído 3a	120	13	trazas
2	4-metoxibenzaldehído 3b	t. a.	22	13.7
3	4-clorobenzaldehído 3c	t. a.	20	30.5
4	salicilaldehído 3d	80	2	trazas
5	vainilina 3e	75	22	n.r. ^a

^a No reaccionó

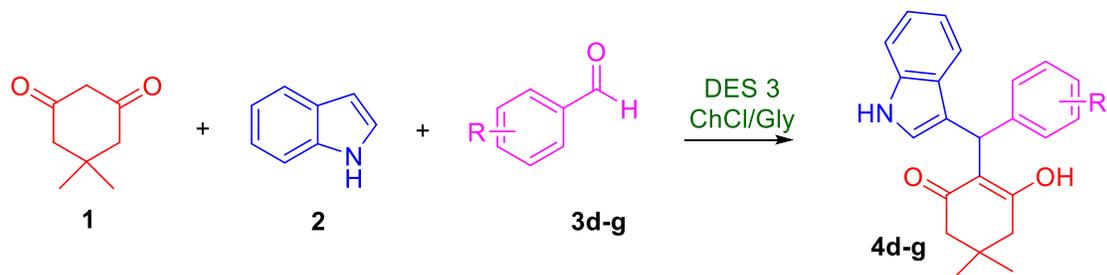
En el caso donde se utilizó el 4-metoxibenzaldehído **3b**, después de 22 horas, se observó la presencia de dos productos de reacción y trazas de dimedona **1**. Se realizó la extracción con 3 mL de agua y 3 gotas de jabón líquido neutro. Se obtuvo como mezcla de reacción, un líquido viscoso color naranja, el cual se purificó por columna de cromatografía obteniendo 36 mg (13%) del producto **4b** como un polvo café claro, que se identificó por RMN-¹H y ¹³C y el segundo producto se obtuvo en una cantidad de 0.124 mg (49%), se identificó por medio de RMN-¹H y ¹³C como el producto **6b**, y las señales de los espectros indicaron que pertenecían al bisindol **6b** (Esquema 19).



Esquema 19. Ensayos en DES 2 ($\text{ChCl}/\text{ZnCl}_2$) con 4-metoxibenzaldehído **3b**



El siguiente paso fue probar ahora con el DES 3 (ChCl/Gly) como medio de reacción (Esquema 20). Los resultados se muestran en la tabla 4.



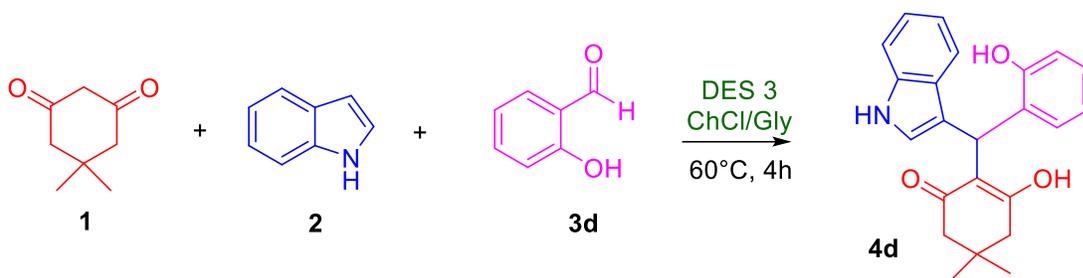
Esquema 20. Ensayos en DES 3 (ChCl/Gly) y diferentes aldehídos sustituidos

Tabla 4. Diferentes aldehídos y condiciones utilizados con el DES 3

Entrada	Aldehído	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	salicilaldehído 3d	60	4	41
2	cinamaldehído 3f	50	22	n.r. ^a
3	2-piridincarboxaldehído 3g	60	3	Trazas

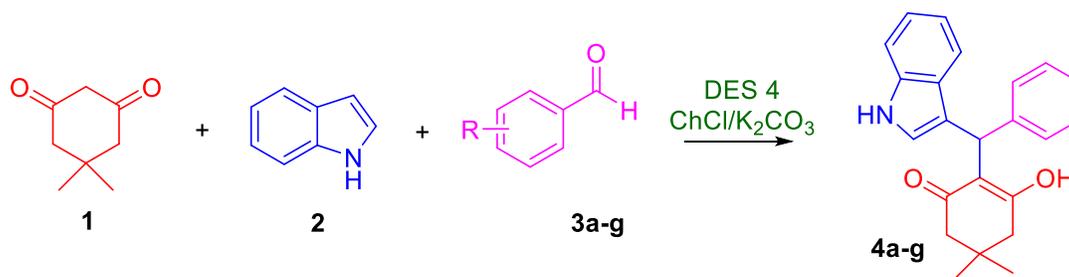
^a No reaccionó

En el ensayo de la 1, se dejó reaccionar 60°C, monitoreando la reacción por CCF. Después de 4 horas, se observó la presencia de un producto, trazas de dos materias primas y el consumo total del salicilaldehído **3d**. Se agregó agua y jabón líquido alcalino para hacer la extracción del crudo de reacción con AcOEt. Se purificó por cromatografía en columna eluyendo con Hex: AcOEt (1:1), obteniendo 52 mg (41%) del producto **4d** como un sólido blanco (Esquema 21).



Esquema 21. Obtención de **4d** en el DES 3 ChCl/Gly

Finalmente, se analizó el efecto de los grupos sustituyentes en el aldehído usando el DES 4 (ChCl/K₂CO₃) como medio de reacción (Esquema 22).



Esquema 22. Ensayos en DES 4 (ChCl/K₂CO₃) y diferentes aldehídos sustituidos

En este caso, se siguieron utilizando las mismas concentraciones de las materias primas, dimedona **1**, indol **2** y aldehídos sustituidos **3** a diferentes temperaturas y durante un tiempo de reacción diferente. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 5.

**Tabla 5.** Diferentes aldehídos y condiciones utilizados con el DES 4 (ChCl/K₂CO₃)

Entrada	Aldehído	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento 4 (%)
1	benzaldehído 3a	90	3	n.r. ^a
2	4-metoxibenzaldehído 3b	t.a.	22	n.r. ^a
3	4-clorobenzaldehído 3c	60	22	Trazas
4	salicilaldehído 3d	60	23	n.r. ^a
5	vainilina 3e	80	21	n.r. ^a

^aNo reaccionó

Con toda la información obtenida de los experimentos anteriores, observamos que los productos **4** se pudieron obtener en tres de los cuatro DES utilizados, aunque con rendimientos moderados, por lo que se procedió a optimizar las condiciones de la reacción, analizando factores como la temperatura, el tiempo de reacción. Estos resultados los podemos observar en la tabla 6.

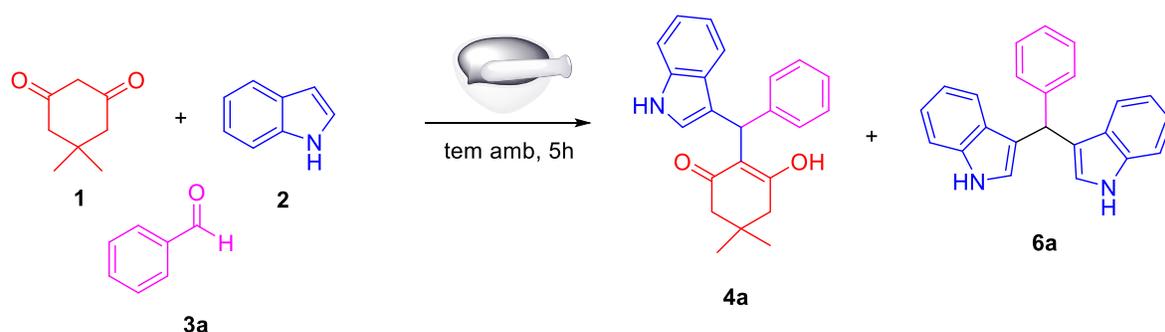
Tabla 6. Diferentes condiciones para la obtención del producto

Entrada	Aldehído	DES	Temp. (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento 4 (%)
1	benzaldehído 2a	-	t.a	5	4a (17)
2	4-metoxibenzaldehído 2b	ChCl/ZnCl ₂	t.a.	22	4b (13)
3	4-clorobenzaldehído 2c	ChCl/ZnCl ₂	t.a	20	4c (30)
4	salicilaldehído 2d	ChCl/Gly	60	4	4d (41)

Los productos **4a** - **4d** obtenidos en esta etapa del proyecto, se purificaron a través de cromatografía en columna o por cristalización. La identificación se llevó a cabo a través de espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protón y carbono.

Como un ensayo adicional a los objetivos particulares de este trabajo de tesis realizado, propusimos llevar a cabo la reacción de Yonemitsu en fase sólida, aun así, continuamos cumpliendo con lo establecido dentro de los lineamientos de la química verde. El fin de este ensayo fue comprar los resultados obtenidos en DES con respecto a los obtenidos en fase sólida.

Para este ensayo, utilizamos un mortero en donde se agregó la dimedona **1** y el benzaldehído **3a**, se trituraron hasta obtener una mezcla lo más homogénea posible, después se le agregó el indol **2** (Esquema 23). Utilizamos la misma cantidad de equivalentes de las materias primas que en los ensayos con los DES. La trituración en el mortero se hizo de forma manual durante 5 horas con descansos alternados de 10 minutos aproximadamente. Al cabo de este tiempo, se observó por medio de CCF la presencia de dos manchas diferentes a las materias primas, además de la presencia de materias primas aún sin reaccionar. El crudo de reacción se purificó mediante columna de cromatografía, obteniendo 2 productos principales, uno de ellos se identificó por comparación con el R_f como el producto **4a** el cual se obtuvo en una cantidad de 0.021 g (17%) y el otro producto se identificó por comparación de su R_f con el bisindol **6a**, obteniéndose en una cantidad de 0.054g (48%). Una vez aislados se caracterizaron por medio de espectroscopía de RMN-¹H (CDCl₃) y RMN-¹³C (CDCl₃).



Esquema 23. Reacción Yonemitsu en fase sólida



5. Conclusiones

Hemos cumplido con los objetivos establecidos, llegando a describir las condiciones de reacción de Yonemitsu para la formación de indoles polifuncionalizados empleando disolventes verdes.

Aunque los rendimientos obtenidos solo fueron moderados, es la primera vez que se describe la reacción de Yonemitsu en DES, por lo que los resultados obtenidos son un precedente para futuras propuestas.

Los resultados obtenidos en la formación del producto **4a** en fase sólida fueron menores que en DES, por lo que resulta necesario seguir estudiando este tipo de reacción de funcionalización de indoles, empleando disolventes DES con características ácidas o básicas diferentes a los analizados para así poder obtener mejores rendimientos.



6. Parte experimental

6.1 Métodos generales

Las reacciones se llevaron a cabo según la temperatura descrita en cada caso. Los DES empleados como medios de reacción se sintetizaron de acuerdo a procedimientos descritos para cada uno de ellos. Las materias primas empleadas fueron adquiridas a la casa Aldrich.

La purificación de los crudos de reacción se llevó a cabo por cromatografía en columna utilizando gel de sílice E.Merck 230 – 400 mesh y como sistema eluyente el indicado en cada caso. La detección de productos de reacción se realizó por medio de cromatografía en capa fina (Kiesegel 60F-254) utilizando radiación ultravioleta (254nm) y en vapores de yodo. La extracción de los crudos de reacción se llevó a cabo utilizando AcOEt y agua, en algunos casos se utilizó jabón alcalino líquido para facilitar la separación de fases. Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. El porcentaje del rendimiento en cada reacción se obtuvo después de purificar el crudo de cromatografía en columna. Los puntos de fusión fueron determinados por medio del equipo Fisher-Jones y no han sido corregidos.

Los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN se realizaron en aparato Mercury 400. El CDCl_3 fue el disolvente deuterado empleado en la obtención de los espectros, también se tomó como referencia interna. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón. En cada caso, se utilizaron abreviaturas para indicar la multiplicidad de las señales.



6.2 Síntesis de DES

DES 1 (ChCl/p-TsOH)

1 eq de ChCl (0.250 g) y 1 eq de p-TsOH (0.340 g) se colocaron en un tubo de ensaye y se colocó en baño de arena, se calentó a 120°C por 15 minutos aproximadamente, con agitación constante hasta que los componentes se fundieran completamente. Se obtuvo una mezcla homogénea transparente e incolora.

DES 2 (ChCl/ZnCl₂)

1 eq de ChCl (0.250 g) y 2 eq de ZnCl₂ (0.490 g) se colocaron en tubo de ensaye y se colocó en un baño de arena, se dejó calentar hasta 140°C, aproximadamente por 15 minutos en agitación constante, hasta que los componentes se fundieran y mezclaran completamente. La mezcla obtenida fue transparente e incolora.

DES 3 (ChCl: Gly)

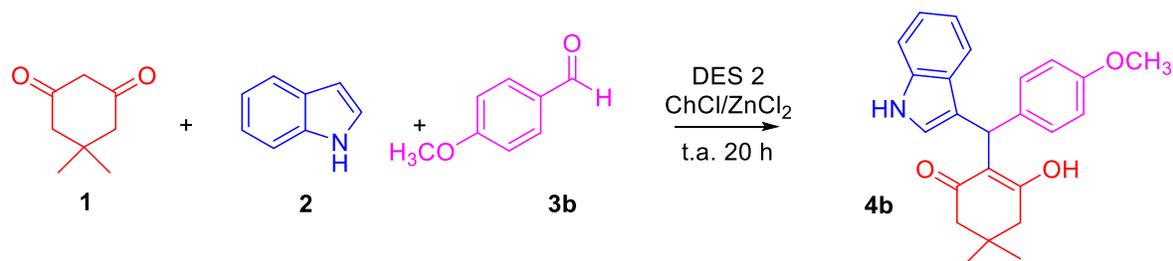
En un tubo de ensaye se mezclaron 1 eq de ChCl (0.250 g) y 2 eq de glicerol (0.330 g), el cual se colocó en un baño de arena, dejando alcanzar una temperatura de 120°C, agitando por 15 minutos aproximadamente hasta que se observó la disolución de los componentes y se integró de una manera homogénea. El DES formado fue incoloro y transparente.

DES 4 (Gly/K₂CO₃)

En un tubo de ensaye se colocó 2 eq de glicerol (0.330 g) y 1 eq de K₂CO₃ (0.247 g) y se colocó en un baño de arena de 120°C en agitación constante por 20 minutos aproximadamente hasta que se fundieron los componentes. Se obtuvo un líquido homogéneo con una ligera turbidez y con alta viscosidad.

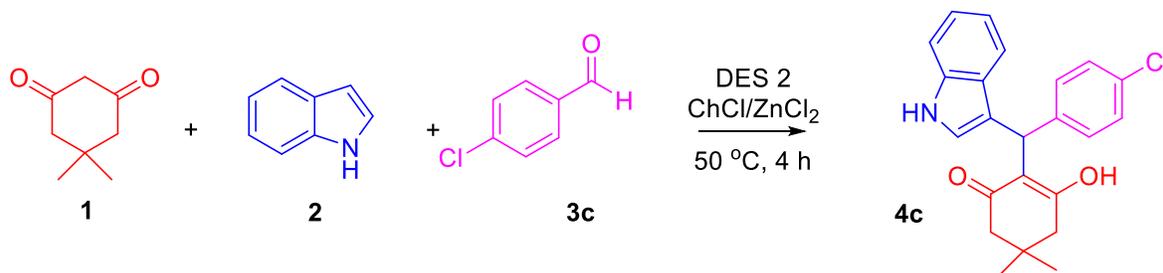
6.3 Metodología General Reacción de Yonemitsu

6.3.1 Síntesis de 2-((1H-indol-3-il)(4-metoxifenil)metil)-3-hydroxi-5,5-dimetilciclohex-2-an-1-ona **4b**



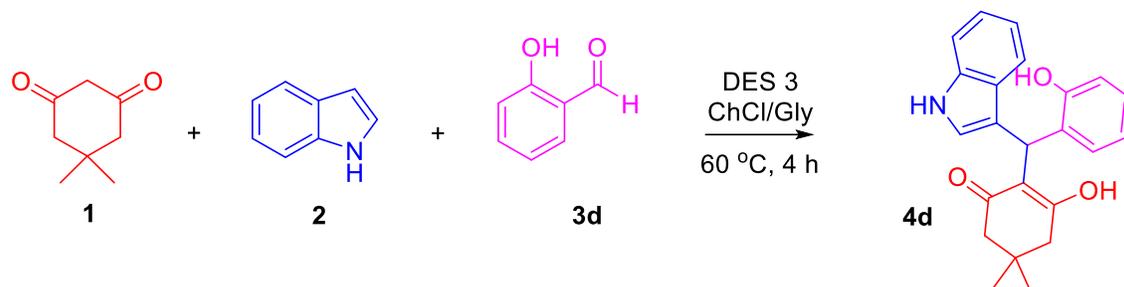
En un matraz de reacción se agregó 1 mL de DES 2, se agregó 1 eq de dimedona **1** (0.1 g) y 1 eq de 4-metoxibenzaldehído **3b** (0.2733 g, 0.0866 mL), se dejó en agitación para que los compuestos se integraran al disolvente después se agregó 1 eq de indol **2** (0.0835 g); se dejó en agitación magnética a temperatura ambiente teniendo una mezcla homogénea opaca, ligeramente transparente. Se dejó reaccionar por 20 horas, se observó una coloración color naranja de la reacción y se fue monitoreando por CCF observándose la desaparición de las materias primas y la aparición del compuesto **4b**. Para realizar la extracción se utilizó 5 mL de agua destilada con 5 gotas de jabón líquido neutro y 2 mL de AcEOt, se sometió a agitación vigorosa y se logró separar la fase orgánica con la inorgánica, se repitió este proceso otras 3 veces. La fase orgánica se evaporó y se purificó mediante columna de cromatografía eluyendo con una mezcla de Hex: AcEOt [9:1] obteniendo un polvo color gris, el cual se identificó por RMN- ^1H y ^{13}C como el compuesto **4b**.

6.3.2 Síntesis de 2-((4-clorofenil)(1H-indol-3-il)metil)-3-hidroxi-5,5-dimetilciclohex-2-an-1-ona **4c**



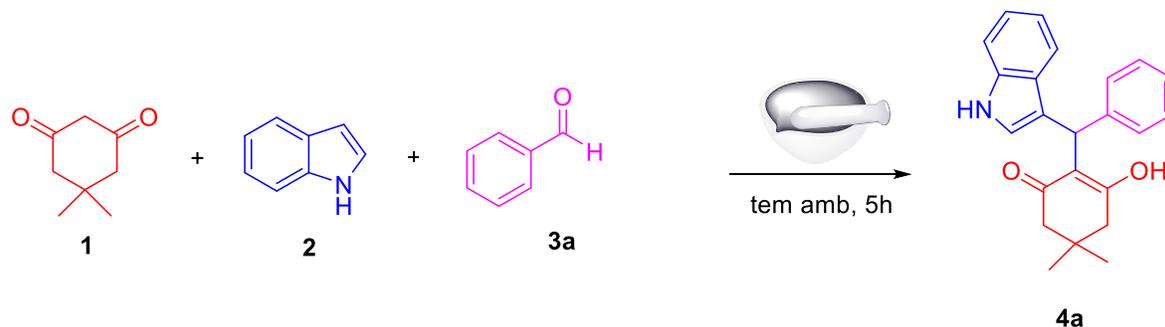
En un tubo de ensaye se agregó aproximadamente 1 mL de DES 2 y ahí se agregó 1 eq de dimedona **1** (0.1 g) y 1 eq de 4-clorobenzaldehído **3c** (0.1002 g), se dejaron en agitación magnética para que los reactivos se integraran al DES, después se agregó 1 eq de indol **2** (0.0835 g), la mezcla de reacción cambió de ser incolora y transparente a un color rojizo transparente. Se dejó reaccionar a 50°C por 4 horas, se monitoreó por CCF observándose la ausencia de las materias primas y la formación del producto, a este momento, la coloración de la reacción era naranja. Para la extracción se utilizó 5 mL de agua destilada con 10 gotas de jabón líquido alcalino con agitación vigorosa logrando separar la fase orgánica con la fase inorgánica, esta operación se repitió por 3 veces consecutivas. Se evaporó la fase orgánica y se purificó en columna cromatografica con un sistema de elusión Hex: AcEOt [8:2] obteniendo un polvo grisáceo, el cual se identificó por RMN-¹H y ¹³C como el producto **4c**.

6.3.3 Síntesis de 3-hidroxi-2-((2-hidroxifenil)(1H-indol-3-il)metil)-5,5dimetilciclohex-2-an-1-ona **4d**



En un matraz de reacción se agregó 1 mL de DES 3 para después agregar los reactivos, primero se agregó la dimedona **1** después el indol **2** y se mantuvieron en agitación magnética para que se integraran en el DES. Después se agregó el salicilaldehído **3d**; observándose un cambio en la apariencia de la mezcla de reacción a un líquido blanco opaco. Se dejó reaccionar en baño de arena a 60°C con agitación magnética por 4 horas. Se monitoreó por CCF observándose la ausencia de materia prima y la formación de un compuesto. Se realizó la extracción con 5 mL de agua destilada con 10 gotas de jabón líquido alcalino y se sometió a agitación vigorosa logrando la separación de la fase orgánica y la acuosa. Se secó y evaporó la fase orgánica. Se realizaron lavados de lo evaporado con una mezcla de Hexano y AcEOt con una proporción de [1:1] obteniéndose un polvo blanco, el cual se identificó por RMN-¹H y ¹³C como el producto **4d**.

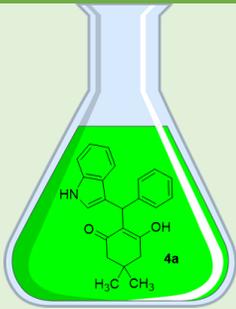
6.3.4 Síntesis de 2-((1H-indol-3-il) (fenil)metil)-3-hidroxi-5,5-dimetilciclohexan-2-en-1-ona **4a**



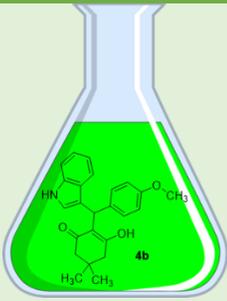
En un mortero se le agregó 1 eq de dimedona **1** (0.300 g) y 1 eq de benzaldehído **3a** (0.0218 g) se mezclaron hasta obtener una mezcla homogénea de las dos materias primas y después se agregó 1 eq de indol **2** (0.25 g). Se realizó la trituration de forma manual en el mortero. Se trituran durante 5 horas y a temperatura ambiente haciendo intervalos de descanso. La mezcla de reacción fue cambiando hasta formar una pasta color naranja. Se monitoreó mediante CCF y se observó la presencia de una mancha con R_f diferente a las materias primas. Se agregó AcEOt para recuperar la mayor cantidad de producto del mortero. Después se evaporó y se purificó en columna cromatográfica con un sistema de elusión Hex: AcEOt [9:1]; se obtuvo un producto sólido color café claro, el cual se identificó por RMN-¹H y ¹³C como el producto **4a**.

6.4 Datos espectroscópicos de productos sintetizados

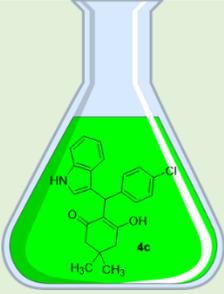


	2-((1H-indol-3-il)(fenil)metil)-3-hidroxi-5,5-dimetilciclohex-2-an-1-ona, 4a
Rendimiento:	17.04 %
Apariencia:	Sólido café claro
Rf:	0.4, Hex:AcEOt [7:3]
Punto de fusión:	165 - 173°C
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm)	7.27 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.22 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.15 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.08 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.02 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.86 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 2.30 (s, 4H), 1.04 (s, 6H)
¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD) δ (ppm)	144.04, 136.86, 128.37, 127.71, 127.42, 125.22, 123.81, 121.03, 118.76, 118.23, 117.35, 116.42, 110.93, 35.99, 31.72, 27.37

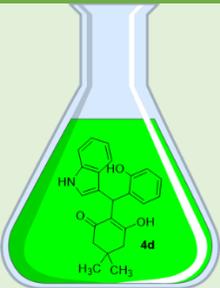


	2-((1H-indol-3-yl)(4-metoxifenil)metil)-3-hidroxi-5,5-dimetilciclohex-2-an-1-ona, 4b
Rendimiento:	13.72 %
Apariencia:	Sólido café claro
Rf:	0.65, Hex:AcEOt [7:3]
Punto de fusión:	178 – 181 °C
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)	7.45 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 7.10 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.91 – 6.86 (m, 3H), 6.61 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.32 (dd, <i>J</i> = 17.8, 12.3 Hz, 4H), 1.12 (s, 3H), 1.08 (s, 3H)
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm)	158.55, 137.45, 133.79, 129.46, 126.76, 123.51, 123.47, 120.30, 119.79, 118.73, 115.88, 114.32, 111.67, 55.48, 50.81, 36.09, 32.02, 28.61

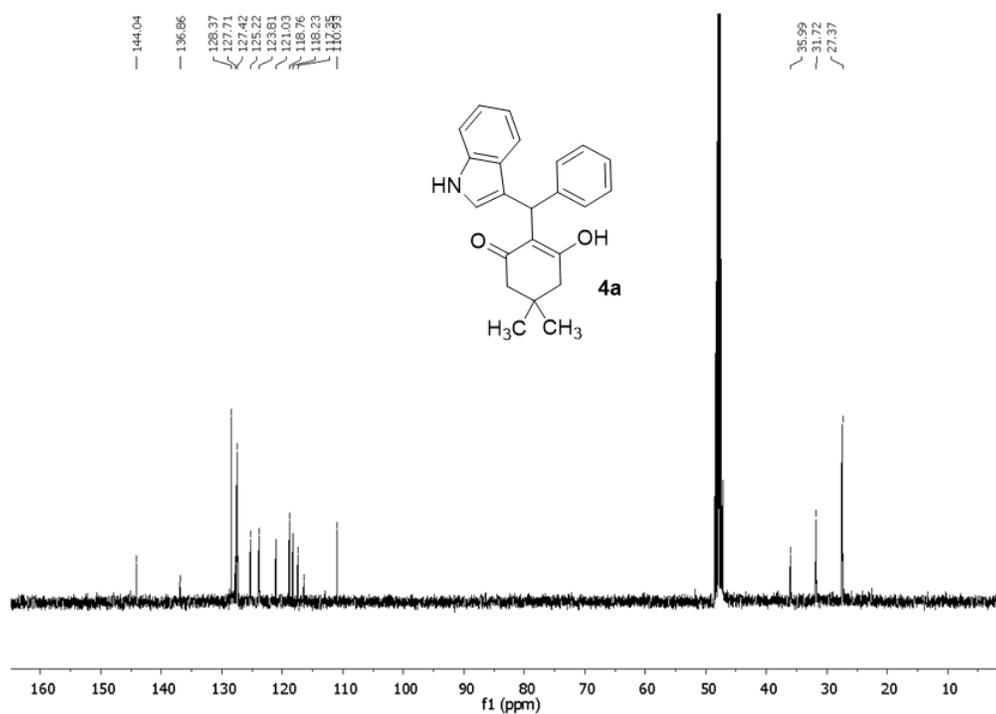
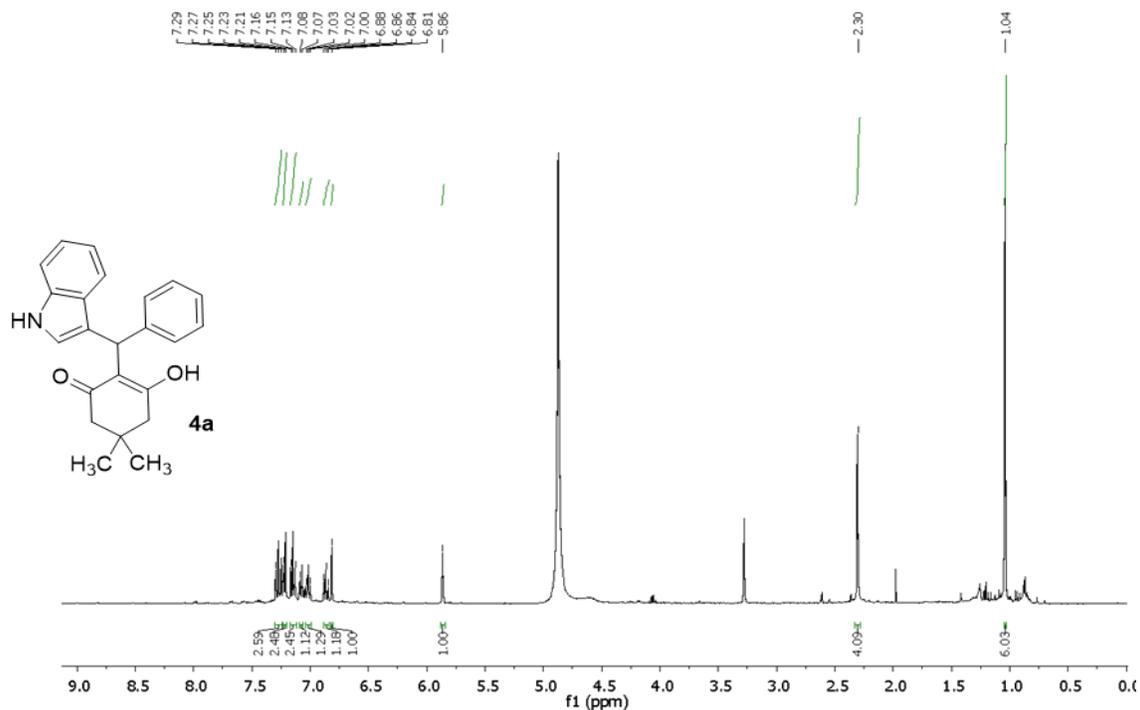


 <p>The image shows a chemical structure of compound 4c inside a flask. The structure is 2-((4-chlorophenyl)(1H-indol-3-yl)methyl)-3-hydroxy-5,5-dimethylcyclohex-2-en-1-one. It features a cyclohexene ring with a ketone group at C1, a hydroxyl group at C3, and two methyl groups at C5. At C2, there is a side chain consisting of a methylene group connected to a 1H-indol-3-yl ring, which is further connected to a 4-chlorophenyl ring.</p>	<p>2-((4-clorofenil)(1H-indol-3-il)metil)-3-hidroxi-5,5-dimetilciclohex-2-an-1-ona, 4c</p>
<p>Rendimiento:</p>	<p>30.5 %</p>
<p>Apariencia:</p>	<p>Sólido gris</p>
<p>Rf:</p>	<p>0.52, Hex: AcEOt [6:4]</p>
<p>Punto de fusión:</p>	<p>105 – 112°C</p>
<p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm)</p>	<p>7.27 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.02 – 6.97 (m, 1H), 6.85 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 6.3, 2.4 Hz, 2H), 5.84 (s, 1H), 2.29 (s, 4H), 1.02 (s, 6H)</p>
<p>¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD) δ (ppm)</p>	<p>143.25, 136.76, 130.64, 129.95, 127.63, 127.26, 123.83, 120.99, 118.69, 118.26, 117.25, 115.72, 110.94, 35.33, 31.75, 27.35</p>

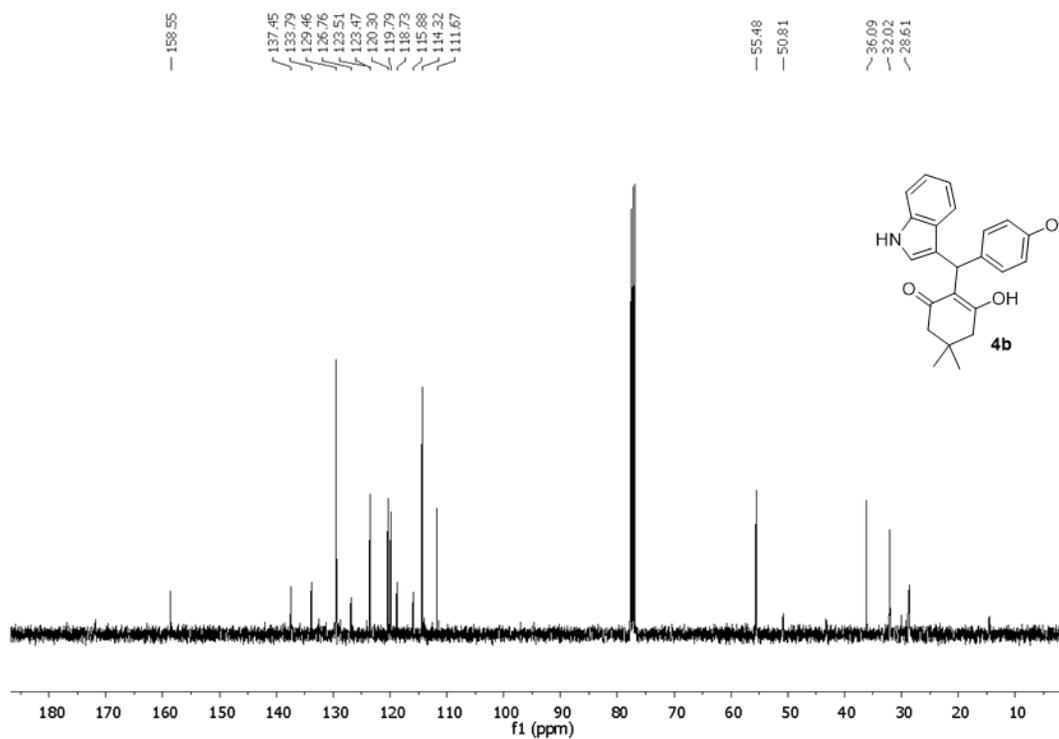
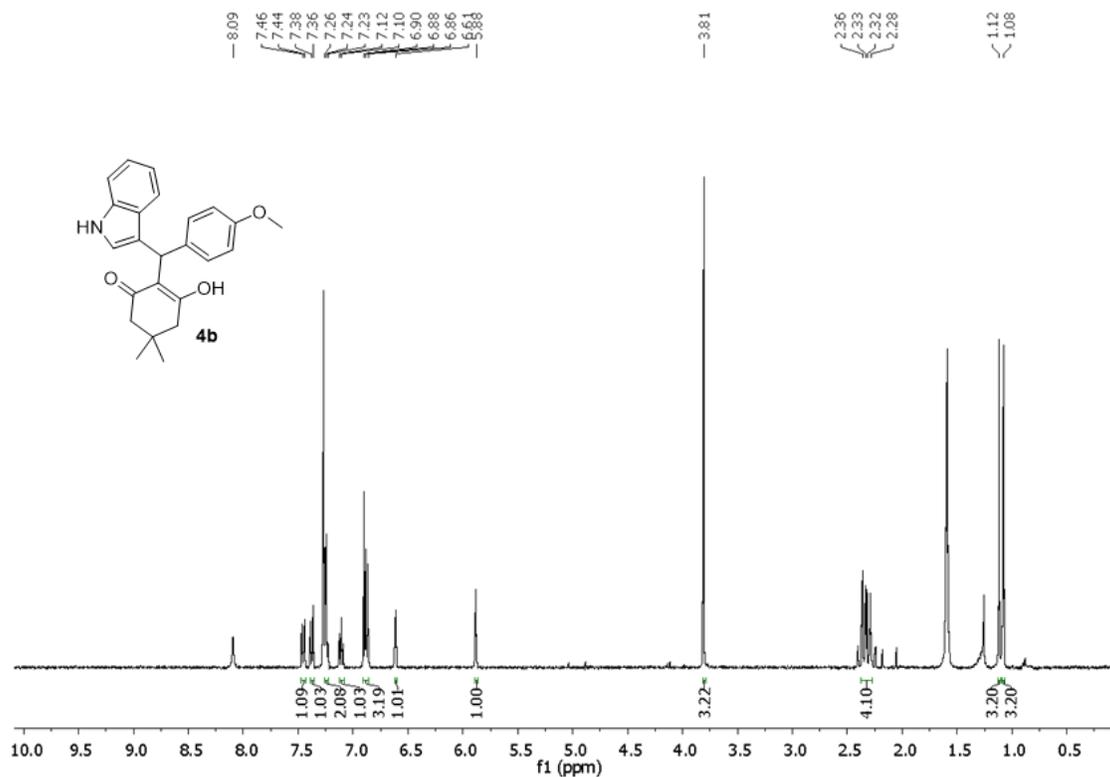


	3-hidroxi-2-((2-hidroxifenil)(1H-indol-3-il)metil)-5,5-dimetilciclohex-2-an-1-ona, 4d
Rendimiento:	41 %
Apariencia:	Sólido blanco
Rf:	0.37, Hex: AcEOt [7:3]
Punto de fusión:	195 – 203 °C
¹H NMR (400 MHz, Acetona d₆) δ (ppm)	7.50 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.28 (dd, <i>J</i> = 12.3, 7.9 Hz, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.14 (ddd, <i>J</i> = 9.4, 7.5, 1.3 Hz, 2H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 11.4, 4.2 Hz, 2H), 6.93 – 6.88 (m, 1H), 5.29 (s, 1H), 2.94 (s, 2H), 2.27 (d, <i>J</i> = 16.1 Hz, 1H), 2.12 (d, <i>J</i> = 16.1 Hz, 1H), 1.11 (s, 3H), 0.98 (s, 3H)
¹³C NMR (101 MHz, Acetona d₆) δ (ppm)	196.40, 164.64, 150.62, 137.87, 130.84, 128.18, 127.00, 126.71, 125.48, 123.54, 121.88, 121.22, 119.62, 119.49, 117.01, 113.58, 112.25, 71.24, 51.35, 41.78, 32.49, 27.45

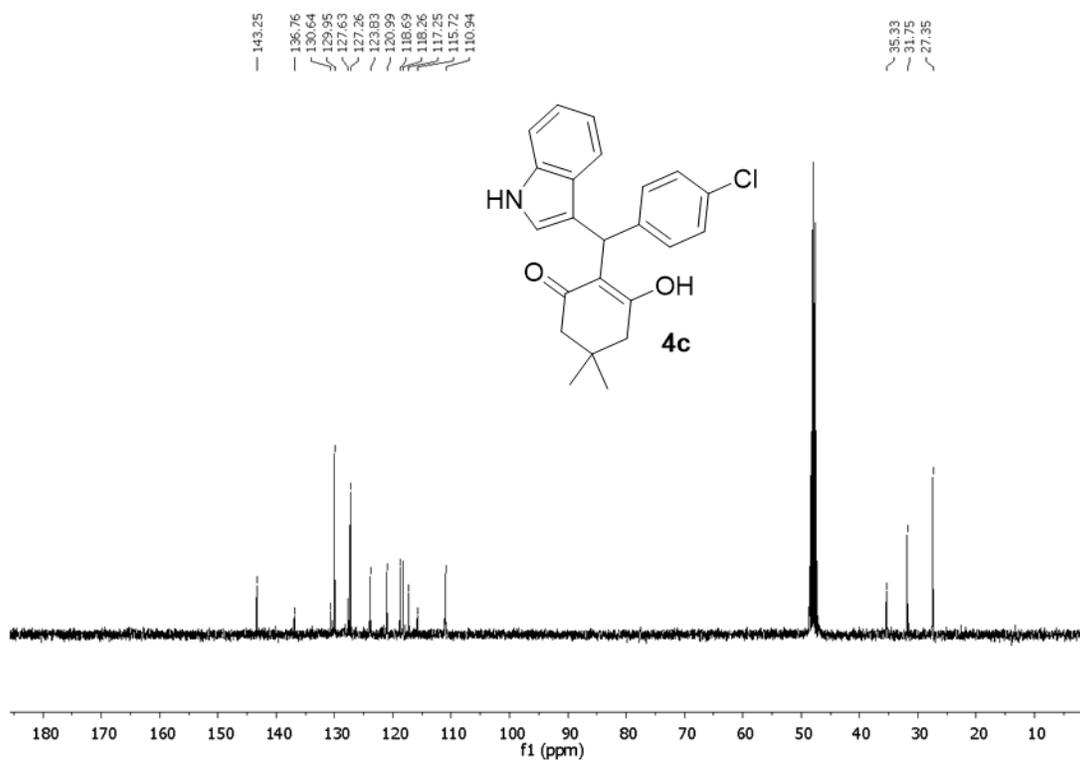
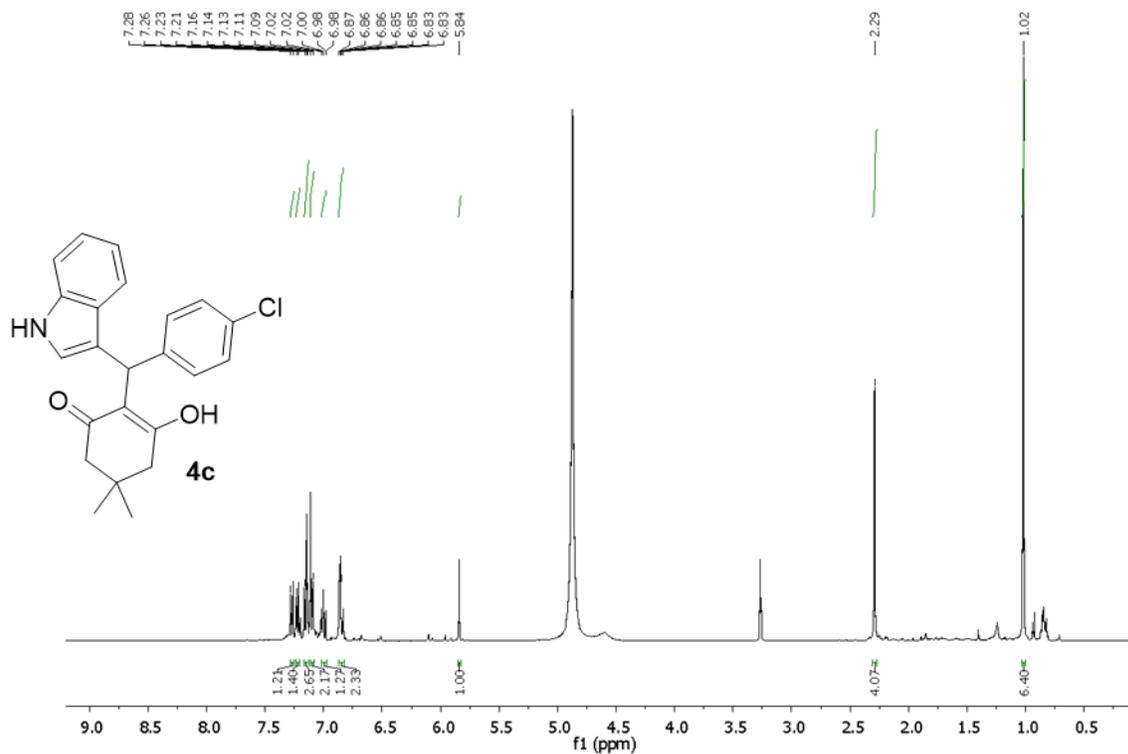
7. Anexos



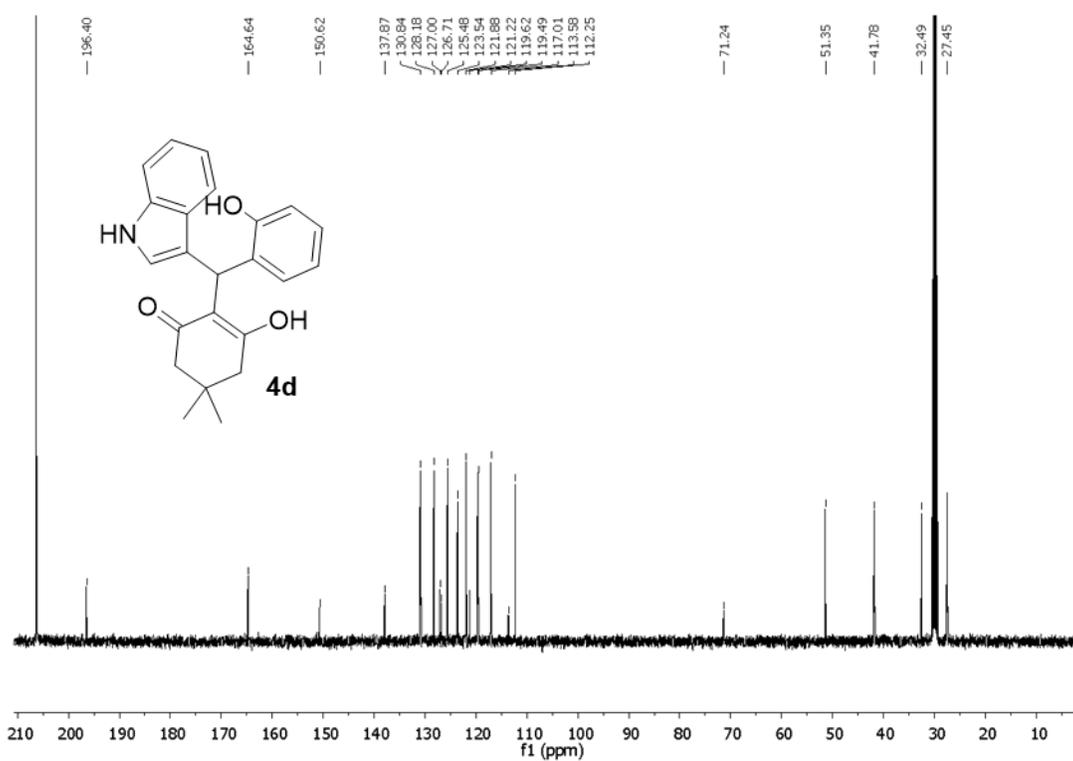
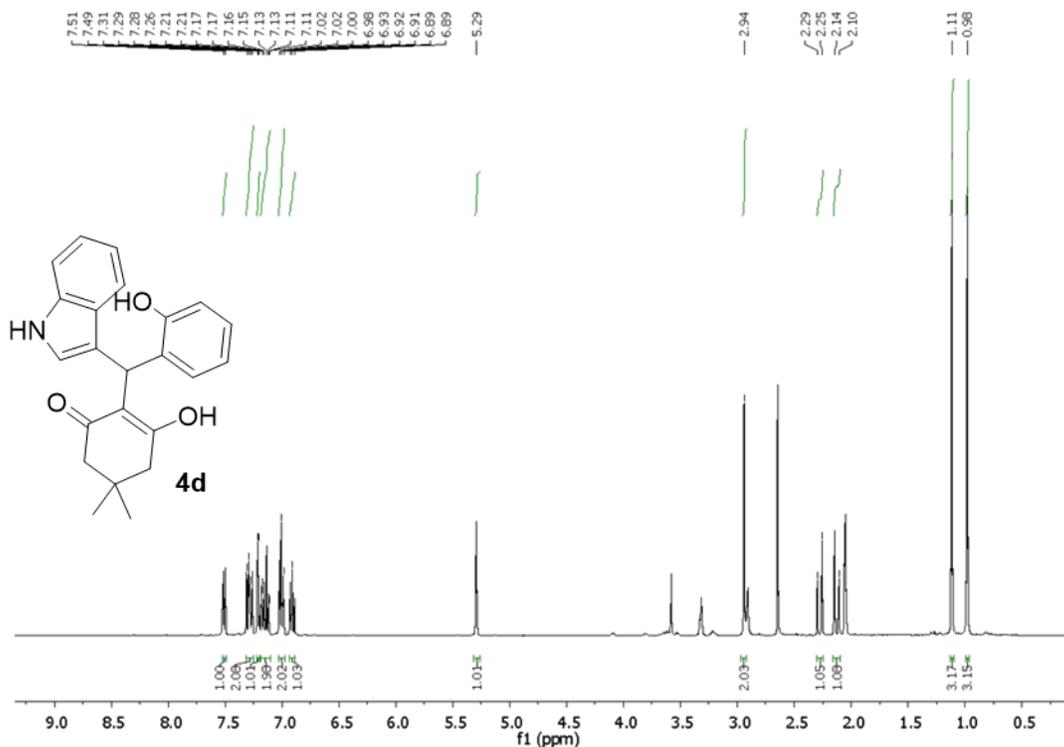
Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (CD₃OD, 400MHz) y $^{13}\text{C-RMN}$ (CD₃OD, 101 MHz) de 2-((1H-indol-3-il)(fenil)metil)-3-hidroxi-5,5-dimetilciclohex-2-an-1-ona **4a**



Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) y ¹³C-RMN (CDCl₃, 101 MHz) de 2-((1H-indol-3-il)(4-metoxifenil)metil)-3-hidroxi-5,5-dimetilciclohex-2-an-1-ona **4b**



Espectro de ¹H-RMN (CD₃OD, 400MHz) y ¹³C-RMN (CD₃OD, 101 MHz) de 2-((4-clorofenil)(1H-indol-3-il)metil)-3-hidroxi-5,5-dimetilciclohex-2-an-1-ona **4c**



Espectro de ¹H-RMN (Acetona d₆, 400MHz) y ¹³C-RMN (Acetona d₆, 101 MHz) de 3-hidroxi-2-((2-hidroxifenil)(1H-indol-3-il)metil)-5,5-dimetilciclohex-2-an-1-ona **4d**