



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLAS DE HIDALGO

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICO BIOLÓGICAS MAESTRÍA EN CIENCIAS QUÍMICAS

“Síntesis de 2,2'-biindoles mediante catálisis con oro(I)”

Tesis

PARA OBTENER EL TITULO DE MAESTRA EN CIENCIAS QUÍMICAS

PRESENTA

QFB. BRIDLLY YOALY DELGADO PIEDRA

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Luis Chacón García

CODIRECTOR DE TESIS

Dr. César Rogelio Solorio Alvarado

Morelia, Mich. Febrero 2024

El presente trabajo fue desarrollado en el laboratorio de Diseño Molecular del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, en colaboración con la División de Ciencias Naturales y Exactas de la Universidad de Guanajuato, Campus Guanajuato, contando con el financiamiento del Consejo Nacional de Humanidades Ciencias y Tecnologías (Conahcyt) por medio de la Beca de Maestría con registro No. 793453.

"Me enseñaron que el camino del progreso no es ni rápido ni fácil".

-Marie Curie

"Cualquiera que sepa un poco de historia sabe que el progreso sería imposible sin la figura femenina"

-Karl Marx

Lo que es para ti, siempre llega a tiempo.

DEDICATORIA

A mi madre, quien siempre ha velado por mi bienestar.

*Entre tus alas dormí y en tu mirada compasiva, crecí, siempre confiaste
en todo lo que soñé, me cuidaste y me guiaste hasta aquí.*

Eres mi amor eterno, te amo mamá.

A mis hermanos; Uriel, Mario y Oscar, gracias por cuidarme siempre.

*En la memoria del Dr. Juan Diego Hernández Hernández † y el Dr. Mauricio Coronado Martínez †, un
placer coincidir en esta vida, sin duda su amor por compartir lo que sabían, siempre nos hará falta.*

AGRADECIMIENTOS

A mi familia

A mi mamá, por estar siempre para mí en cada paso que he dado durante toda mi vida, sin duda yo no sería nada de lo que soy hoy, sin ti, ni mis hermanos, Uriel, Mario y Oscar, gracias a ustedes por cuidarme y estar siempre para mí, son mi lugar seguro. Los amo.

A mi tía flor y Lai, por ser parte de esta familia.

A mis asesores

Dr. Luis Chacón, gracias por darme la oportunidad de trabajar con usted y gracias por poner en mi camino al Dr. César Solorio, sin duda era lo que necesitaba, he aprendido mucho de ustedes, gracias por todo.

A mi segunda familia

Panteras Morelia, porque parte de mi esencia es pantera desde hace 11 años, gracias Coach, Coach Maki, por su apoyo dentro y fuera del campo.

A mis amigas-hermanas tocheras; Koré, Vania, Astrid, Lucy, Monito, Pixie, Andy, Bekah, gracias porque estar con ustedes es disfrutar de la vida riendo siempre. Las amo.

A mis hermanos de otra de Mamá

Mi barrio esquina; Liany, Cristina, Jair, Luis, Chema y Lalo, que llevan desde de la secundaria haciéndome feliz, que honor crecer juntos, y por todo lo que aún nos queda por vivir. Los adoro.

AGRADECIMIENTOS

Al laboratorio de Diseño Molecular

Meli, gracias por tu apoyo para todo, Cesia y Gaby Rodríguez, por su amistad y orientación en todo lo que les pedía.

A mi Gaby Servín, con quien conecte desde el momento uno, por esa amistad que forjamos durante esta etapa y por muchas cosas más. A Vero, porque por fin pudimos ser amigas, y a Eli, sin duda eran parte de mi felicidad para ir al laboratorio. Las quiero.

A mis insti amigos

Lizza, gracias por ser tú, porque también estuviste en cada paso que di durante toda esta etapa, porque tú y Gaby Servín fueron mi salvavidas en los momentos difíciles. Y por qué me hicieron conocer personas increíbles, con las que ahorita no imagino como sería mi vida sin esas personas, como Sinuhe, quien siempre está al pie del cañón, sin duda ustedes son mi top 3 del instituto, los amo.

Ceci, Xavi, Ulises, Ramiro, Jisselle por hacer el ambiente de laboratorio más cool.

A Esau, Brayan, Montse, Irving, Jacob, Toño, Gracias por su amistad.

A la Dra Rosy, por su apoyo.

A la Dra Yliana, por su amabilidad y orientación.

A la Maestra Lorena, por escucharme, apoyarme siempre que la necesite.

A mis amigos de Guanajuato.

Beto, gracias por todo tu apoyo, por compartir tu conocimiento conmigo, por tu amistad, por orientarme siempre que te lo pedí.

Jaime, gracias por compartir este proyecto conmigo.

A mis amigas

Ligia, gracias por esa amistad que tenemos ahora y por tu apoyo siempre.

Nuri Lizbeth, por esa conexión que tuvimos desde que nos conocimos y por tu respaldo.

INDICE

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS	II
ÍNDICE DE FIGURAS	III
ÍNDICE DE ESQUEMAS	IV
ÍNDICE DE TABLAS	V
LISTA DE COMPUESTOS	VI
RESUMEN	VIII
ABSTRACT	IX

1. Introducción	1
I.I Actividad biológica y farmacológica de los biindoles	2
I.II Química del oro	4
I.III Primeras reacciones catalizadas por oro(I).	8
2. Antecedentes	11
3. Justificación	17
4. Objetivo General	17
5. Objetivos específicos	17
6. Resultados y discusión	18
7. Resumen de resultados	29
8. Conclusiones	30
9. Sección experimental	31
10. Anexos	53

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

FDA	Food and Drug Administration	DCE	Dicloroetano
NaAuCl₄	Tetracloroaurato de sodio	K₂CO₃	Carbonato de Potasio
MeOH	Metanol	MeCN	Acetonitrilo
Cy	Ciclohexilo	eq	Equivalente
<i>t</i>-Bu	terc-butilo	h	Hora
PPh₃	Trifenilfosfina	min	Minutos
Ph	Fenilo	mL	Mililitros
PMB	<i>p</i> -metoxibenzaldehído	μL	Microlitros
Bn	Bencilo	Ts	Tosilo
AcOEt	Acetato de etilo	Ms	Mesilo
PBr₃	Tribromuro de fósforo	TMS	Trimetilsilano
THF	Tetrahidrofurano	Hz	Hertz
Pd(PPh₃)₂Cl₂	Bistrifenilfosfina dicloruro de paladio(II)	RMN	Resonancia magnética nuclear
CuI	Yoduro de cobre(I)	mg	Miligramos
Et₃N	Trietilamina	CDCl₃	Cloroformo deuterado
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio	DMSO-<i>d</i>6	Dimetilsulfoxido deuterado
AcOH	Ácido acético	TLC	Thin layer chromatography
Cu(OAc)₂	Acetato de cobre(II)	IR	Infrarrojo
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida	p.f	Punto de fusión

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Ejemplos de heterociclos nitrogenados que se encuentran presentes en fármacos.	1
Figura 2. Ejemplos de estructuras con esqueletos de biindoles unidos en diferentes posiciones.	3
Figura 3. Análogos representativos de 3,3'-bisindolilmetano naturales con bioactividad relevante.	4
Figura 4. Configuración electrónica del Au.	5
Figura 5. Comparación de los tamaños y energías calculados de los orbitales Au 6s y 5d con y sin consideración de los efectos relativistas.	6
Figura 6. Modelo de enlace DCD el complejo oro-alquino.	7
Figura 7. Modelo de enlace para el complejo carbeno-oro(I).	8
Figura 8. Ejemplos de catalizadores catiónicos y neutros de oro(I).	10
Figura 9. Catalizadores catiónicos de Au(I) ensayados en este trabajo.	25
Figura 10. 2,2'-biindoles sintetizados en este trabajo.	26
Figura 11. Comparación del intermedio V del mecanismo de reacción para la formación del 2,2'-biindol 59 y 81 .	28

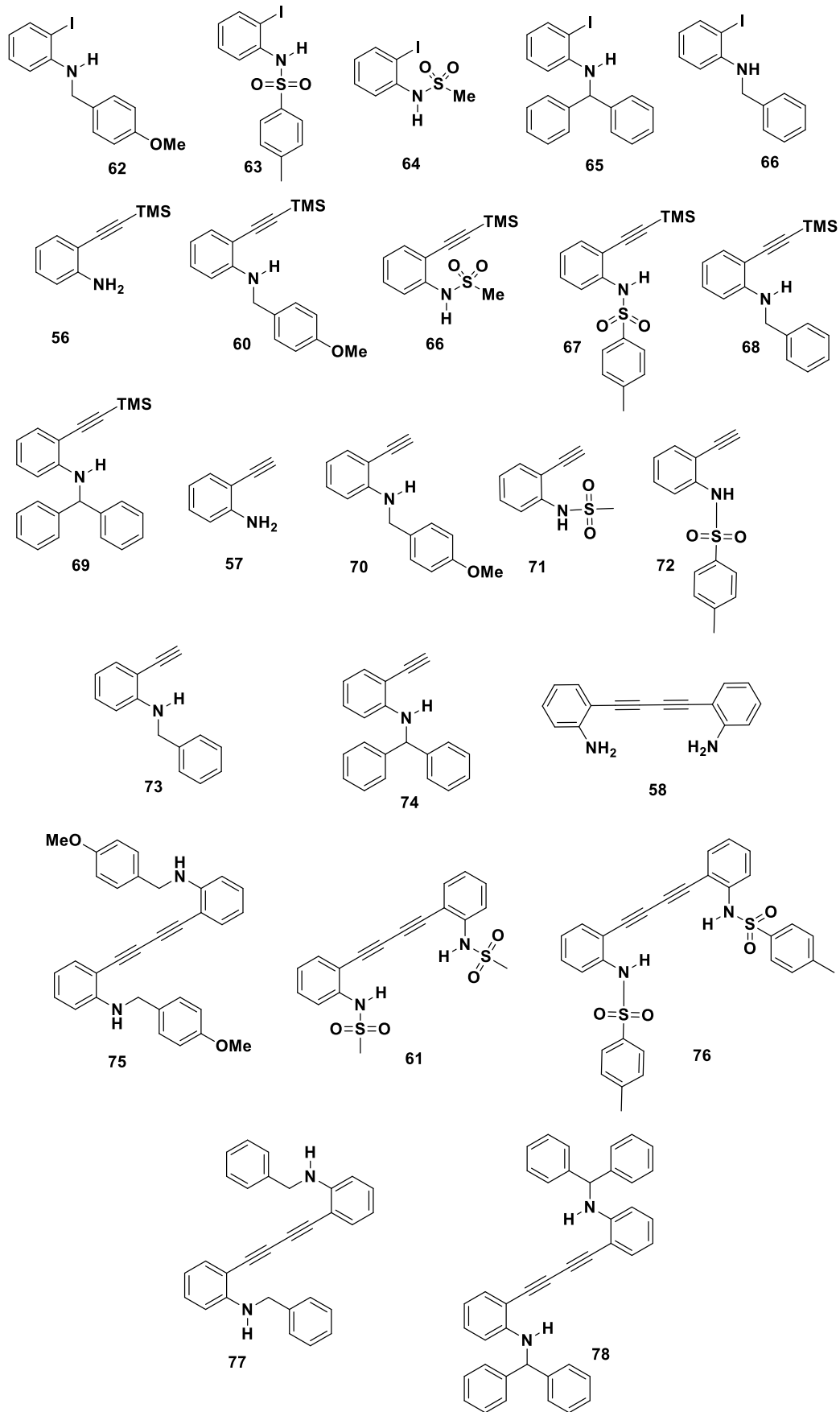
INDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Síntesis de Jeon para la obtención de un receptor reconocedor de aniones.	13
Esquema 2. Esquema general de síntesis.	18
Esquema 3. Obtención de los compuestos 62-66 correspondientes a la etapa 1 de la estrategia de síntesis.	19
Esquema 4. Síntesis de los compuestos 56a-f correspondientes a la etapa 2 de nuestra estrategia de síntesis.	20
Esquema 5. Síntesis de los compuestos 57a-f correspondientes a la etapa 3 de nuestra estrategia de síntesis.	22
Esquema 6. Síntesis de los compuestos 58a-f correspondientes a la etapa 4 de nuestra estrategia de síntesis.	23

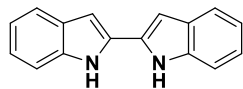
INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Optimización para la reacción de Sonogashira.	21
Tabla 2. Reacción de desililación.	21
Tabla 3. Tabla de optimización de condiciones de reacción para la obtención de 59 utilizando los diferentes catalizadores catiónicos de Au(I) C1-C9.	25

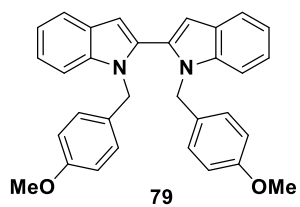
LISTA DE COMPUESTOS



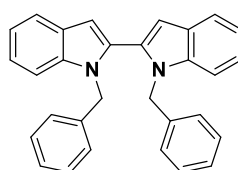
LISTA DE COMPUESTOS



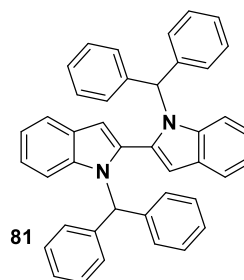
59



79



80



81

RESUMEN

El núcleo de 2,2'-biindol es un compuesto dimérico heterocíclico presente en una gran cantidad de productos naturales, colorantes y forma parte de estructuras de relevancia electrónica. La obtención sistemática de estos heterociclos ha sido abordada con poca exactitud y generalmente no está dirigida a la obtención modular y específica de este tipo de núcleos.

Por lo tanto, el desarrollo de procesos catalíticos bajo condiciones suaves de reacción ha sido un reto actual debido a que con las metodologías reportadas es complicado obtener 2,2'-biindoles de manera eficaz y con variedad estructural.

En el presente trabajo se llevó la síntesis de estos compuestos bajo una metodología eficaz mediante el uso de catálisis homogénea, utilizando catalizadores de oro(I) para aprovechar su capacidad de activar sistemas π frente al ataque de nucleófilos, particularmente suaves.

Palabras Clave: 2,2'-biindoles, catálisis con oro(I), cicloisomerización, diinoanilinas.

ABSTRACT

The 2,2'-biindole nucleus is a dimeric heterocyclic compound present in a large number of natural products, dyes and electronically relevant structures. The synthesis of these heterocycles has been approached with low accuracy and is generally not directed to the modular and specific obtaining of this type cores.

Therefore, the development of catalytic processes under mild reaction conditions has been a current challenge since with the methodologies reported up to now it is complicated to obtain the 2,2'-biindoles in an efficient way and with structural diversity.

In the present work, the synthesis of these compounds was carried out under an efficient methodology such as homogeneous catalysis, using gold(I) catalysts taking advantage of its ability to activate π -systems against nucleophilic attack.

Keywords: 2,2'-biindoles, catalysis with gold(I), cycloisomerization, diinoanilines.

I. INTRODUCCIÓN

La química heterocíclica es una de las áreas más importantes dentro de la química orgánica que tiene como finalidad el estudio y síntesis de compuestos heterocíclicos, siendo estas estructuras cíclicas que presentan al menos un heteroátomo pudiendo ser sistemas aromáticos o no aromáticos.¹ Los sistemas heterocíclicos se encuentran presentes en una gran variedad de compuestos naturales, compuestos bioactivos y fármacos.² Entre estos, los heterociclos nitrogenados tanto aromáticos como no aromáticos, son uno de los sistemas más estudiados y de mayor relevancia biológica y sintética, debido a que se encuentran presentes en una gran cantidad de medicamentos aprobados por la FDA³ (Figura 1). Estos heterociclos que al variar su funcionalidad química varía su bioactividad son conocidos por su capacidad de interactuar con diferentes dianas biológicas.

Algunos ejemplos de compuestos heterocíclicos nitrogenados se describen en la figura 1.

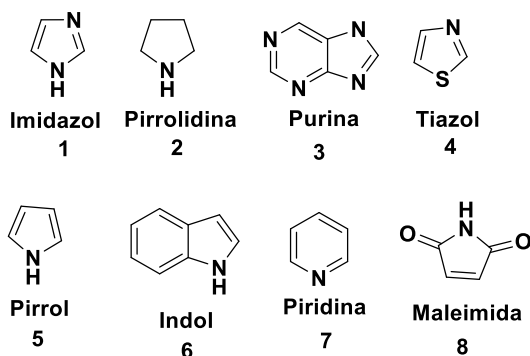


Figura 1. Ejemplos de heterociclos nitrogenados que se encuentran presentes en fármacos.

¹Sudipta, P.; Majumdar, K, C. *RSC, ADV.* **2016**, 6, 37784

²Ritchie, T, J.; Simon, J.; Macdonald, S, J, F.; Peace, S.; Pickettc, S, D.,Luscombec, C, N. *Med. Chem. Commun.* **2012**, 3, 1062- 1069.

³Markandewar, R, A.; Zia, H, M.; Baseer, Orient. *J Chem.* **2013**, 29, 1531-1534

Por otro lado, un campo ampliamente desarrollado dentro de la química orgánica es la síntesis de quimiotecas que contengan en su estructura dos o más núcleos de relevancia, esto se conoce como síntesis de *bis*-heterociclos. Por lo que resulta de interés el explorar nuevas estrategias de síntesis para la obtención de estos sistemas heterocíclicos, ya que se encuentran presentes en moléculas beneficiosas para los seres humanos. Para su obtención se hace uso de herramientas de síntesis modernas, como la catálisis homogénea empleando la química del oro.

Debido al tema que atañe al desarrollo de este proyecto, a continuación se abordarán los aspectos más relevantes concernientes a la actividad biológica así como los métodos de síntesis más representativos de los biindoles.

I.I ACTIVIDAD BIOLÓGICA Y FARMACOLÓGICA DE LOS BIINDOLES

En la naturaleza existen diversos compuestos biológicamente activos y estructuralmente atractivos para los químicos orgánicos. Estos presentan un papel importante en el descubrimiento de fármacos, como lo indica su existencia por aquellos aprobados por la FDA. Así como el núcleo de indol es de gran interés, también lo son los biindoles y los bis-indoles, los cuales se diferencian por la forma en la que están unidos. Los biindoles son dímeros de indoles unidos directamente entre los residuos de indol,⁴ siendo ejemplos los compuestos **9-11** (Fig 2), mientras que los bis-indoles no tienen que estar unidos directamente entre los núcleos de indol sino a través de un espaciador.⁵

El fármaco vinblastina **12**, un ejemplo de estos últimos, proveniente de un alcaloide de *Vinca rosea*, es utilizado como tratamiento antineoplásico para la inhibición del crecimiento celular específicamente en la fase M del ciclo celular.⁶

⁴Zhang, L.; Li, Y.; Yang, S. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 4553-4555.

⁵ Netz, N.; Opatz, T. *Mar. Drugs.* **2015**, 13, 4814-4914.

⁶ Properties and uses of Vinblastine. *ecosostenibile* . **2021**

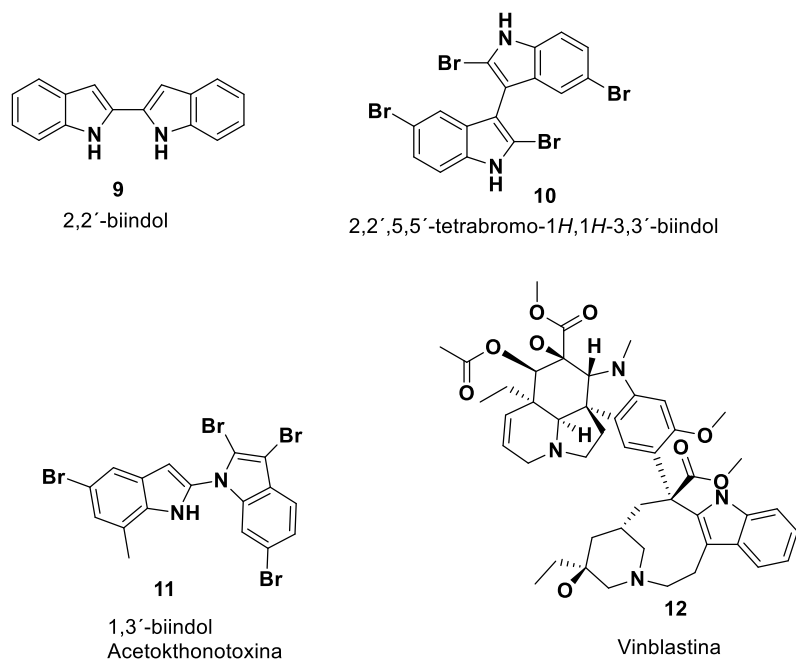


Figura 2. Ejemplos de estructuras con esqueletos de biindoles unidos en diferentes posiciones

Por otro lado los ejemplos ilustrados en la Figura 3, fueron aislados de diferentes fuentes, como plantas crucíferas, de organismos terrestres y marinos, los cuales han presentado propiedades medicinales:⁷ la arundina (**13**), vibrindol A (**14**), estreptindol (**15**), arsindolina A (**16**), tris(1*H*-indol-3-il)metano (**17**) y trisindolina (**19**). Las actividades biológicas esenciales que presentan, como propiedades antineurodegenerativas, antiinflamatorias, anticancerígenas, antibióticas, insecticidas, antimicrobianas, antifúngicas y antioxidantes.

⁷ Kailas, A. C.; Manjari, S.; Amar, N. S. C.; Sushobhan, M.; Ghanshyam, M.; Sudipta, B.; Rohan, D. E. *ACS Omega*. **2022** 7 (12), 10438-10446

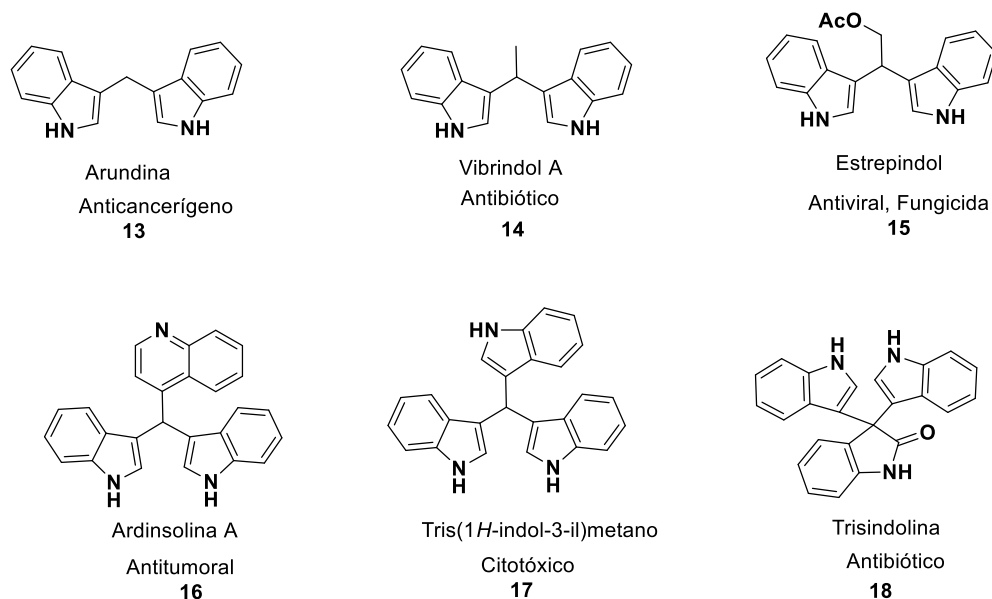


Figura 3. Análogos representativos de 3,3'-bisindolilmetano naturales con bioactividad relevante.

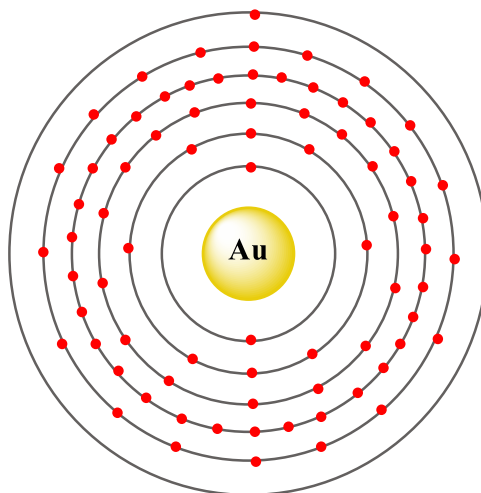
I.II QUÍMICA DEL ORO

Teniendo presente que los biindoles son sistemas heterociclos que pueden considerarse de gran interés, abordar su síntesis de manera eficiente, pero sobre todo modular, nos permitirá acceder a una gran cantidad de derivados. Para lograr este objetivo, cabe mencionar que recientemente hemos desarrollado una metodología para obtener este tipo de sistemas utilizando la catálisis con oro en su estado de oxidación (I), por lo que, resulta importante introducir brevemente los aspectos más relevantes que conciernen a la química del oro.

Dentro de los metales de transición, se encuentra el oro en el grupo 11 de la tabla periódica con número atómico 79 y con la configuración electrónica $[\text{Xe}] 4f^{14}5d^{10}6s^1$.

79

Au



Masa atómica: 196.96

Figura 4. Configuración electrónica del Au⁰.

Es considerado como un ácido de Lewis blando según la teoría de Pearson,⁸ por ser de radio atómico grande, baja densidad electrónica y fuertemente polarizable uniéndose preferentemente a átomos blandos como el carbono.⁹ Otra característica interesante del oro, así como otros metales del quinto y sexto periodo de la tabla periódica es que presentan efectos relativistas, ayudando a entender mejor su reactividad para su uso en la catálisis. De manera sucinta, la alta velocidad de los electrones de la capa interna que viajan a una velocidad cercana a la de la luz, genera que los orbitales más externos y de valencia presenten la contracción de los orbitales 6s y 6p así como la expansión de los orbitales 5d.¹⁰

⁸ Pearson, R. G.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85(22), 3533–3539.

⁹ Pearson, R. G. *J. Chem. Sci.* **2005**, 3669–377.

¹⁰ Gorin, D. J.; Toste, F. D.; *Nature*, **2007**, 446(7134), 395–403

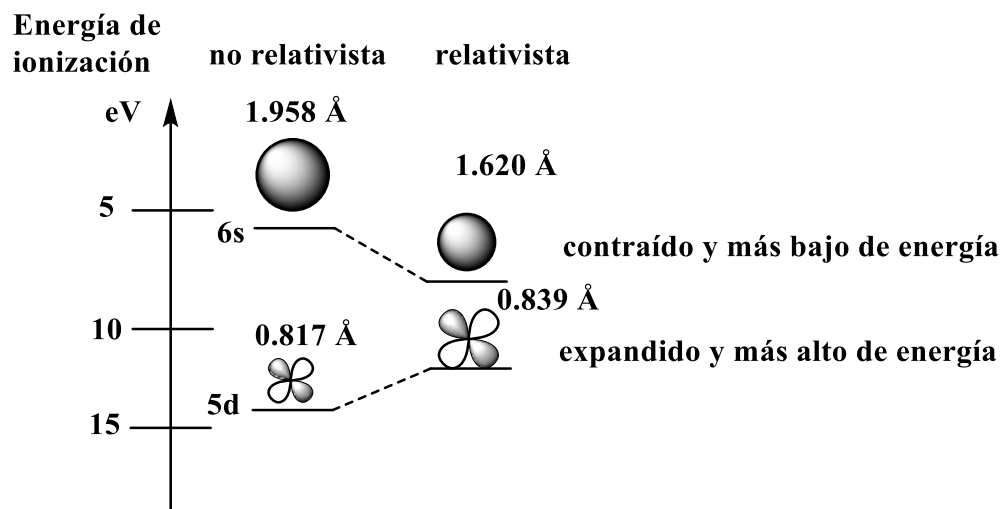


Figura 5. Una comparación de los tamaños y energías calculados de los orbitales 6s y 5d del oro, con y sin la consideración de los efectos relativistas.

La contracción de los orbitales 6s y 6p inciden en el carácter π -ácido esto genera que el oro sea el ácido de Lewis más fuerte de la tabla periódica. Por otro lado, la expansión de los orbitales 5d provoca una nube electrónica difusa dificultando la oxidación de Au(I) a Au(III).¹¹

En catálisis se toma ventaja del hecho de que los complejos de oro(I) tienen alta afinidad por los sistemas π , como alquinos, alquenos y alenos.

Una forma de entender este tipo de afinidad se puede explicar mediante el modelo de orbitales de Dewar-Chatt-Duncanson (DCD). Aquí se puede explicar la interacción entre los metales y los sistemas π insaturados considerando dos componentes en la formación de enlaces¹²:

1. La σ -donación que se obtiene por la interacción del orbital π enlazante lleno del alquino el cual cede densidad electrónica a un orbital atómico d vacío del metal.

¹¹ Toste, F.; Shapiro, N.; Synlett, **2010**, 2015(5), 675–691.

¹² Chatt, J.; Duncanson, L. A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, 2939-2947.

- La π -retrodonación, en donde un orbital d lleno del metal cede densidad electrónica al orbital π vacío del alqueno.

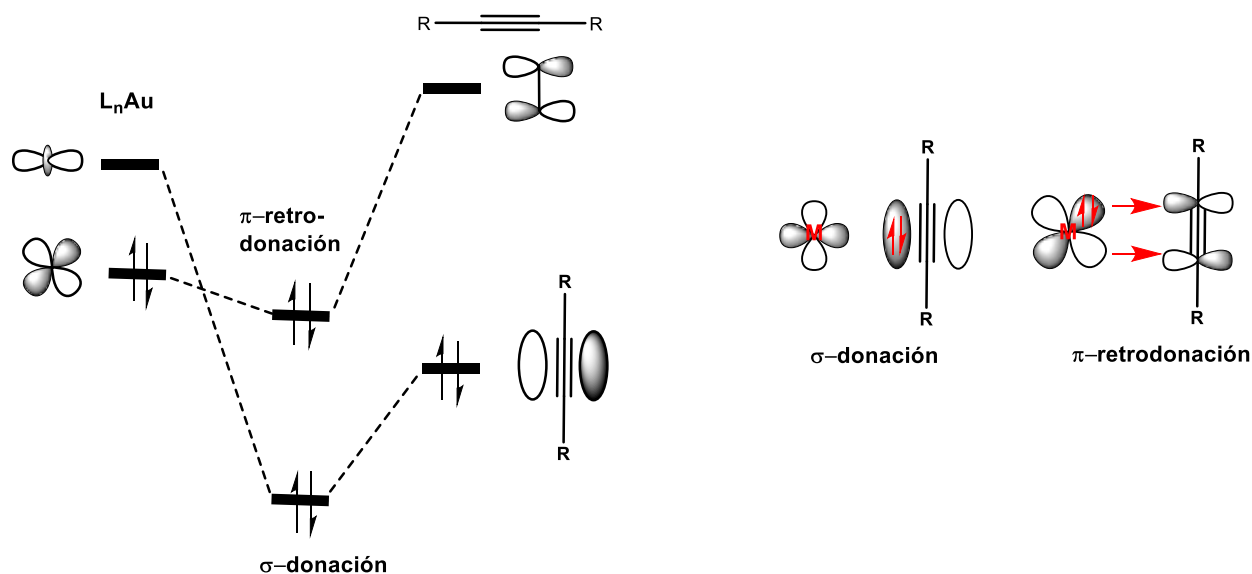


Figura 6. Modelo de enlace DCD donde se muestra σ -donación y la π -retrodonación en el complejo oro-alquino.

En los procesos catalíticos con Au(I) se reconocen a los carbenos como intermedios de reacción. En este contexto Toste y Goddard describieron un modelo de enlace, ligando-oro-carbено donde describen que el enlace principal entre el oro y el carbono es un enlace tipo σ , mientras que la π -retrodonación del metal al carbено cambia de acuerdo al tipo del ligando.

La formación del enlace σ es por donación de los electrones del ligando y del carbено al oro, mientras que la formación del enlace π es por la donación de los electrones en el orbital d del metal al carbено o al ligando (figura 7).¹³

¹³ Benitez, D.; Shapiro, N. D.; Tkatchouk, E.; Wang, Y.; Godarr III, W. A.; Toste, F. D *Nat. Chem.* **2009**,1, 482-486.

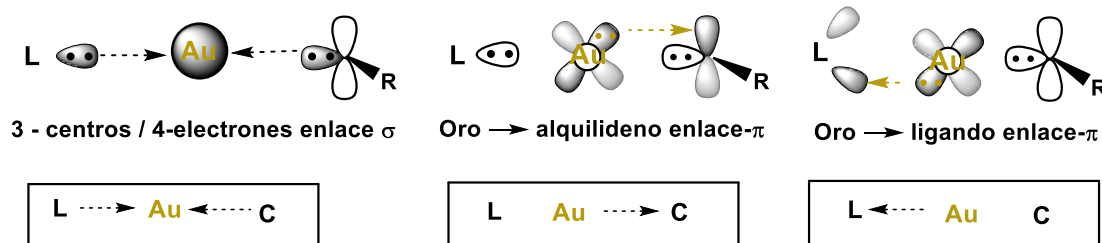


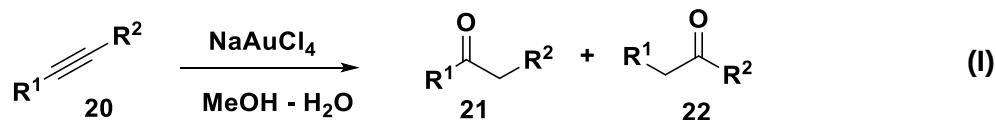
Figura 7. Modelo de enlace para el complejo carbeno-oro(I).

I.III PRIMERAS REACCIONES CATALIZADAS POR ORO(I).

A pesar de ser el oro uno de los metales más conocidos desde la antigüedad, no fue de los primeros en usarse en la química organometálica y la catálisis con otros metales, como el paladio, cobre, platino, rodio e incluso con plata, tomó ventaja. Sin embargo, el oro resultó ser mucho más reactivo y selectivo siendo de gran utilidad en la síntesis orgánica, sobre todo en la activación de triples enlaces. Su mayor impacto es en el uso de la catálisis homogénea, el cual ha sido ampliamente utilizado los últimos 15 años.

Las primeras reacciones catalizadas con oro, utilizaron sales de Au(III) como el NaAuCl_4 en la transformación de alquinos a cetonas mediante hidratación. La inestabilidad de estas sales a temperaturas elevadas representó un inconveniente importante en su aplicación sintética (Ec. I).¹⁴

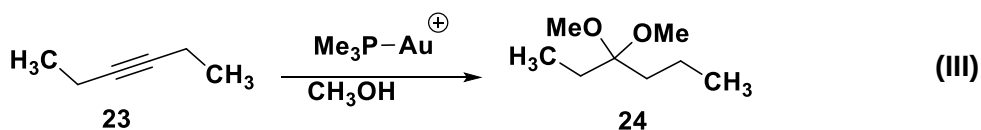
¹⁴ Fukuda, Y.; Utimoto, K.; *J. Org. Chem.*, **1991**, 56(11), 3729-3731.



También se prepararon sales de Au(I), por reducción de compuestos de Au(III). Sin embargo estas presentan un desequilibrio redox, obteniendo Au(III), halógeno molecular y oro elemental (Ec. II)



En 1998 Teles y colaboradores intentaban llevar a cabo la adición de alcoholes a alquinos utilizando un catalizador de Au(III) pero debido a las complicaciones que presentaba el uso de estas sales, optaron por la utilización de complejos catiónicos de Au(I) (Ec. III).¹⁵

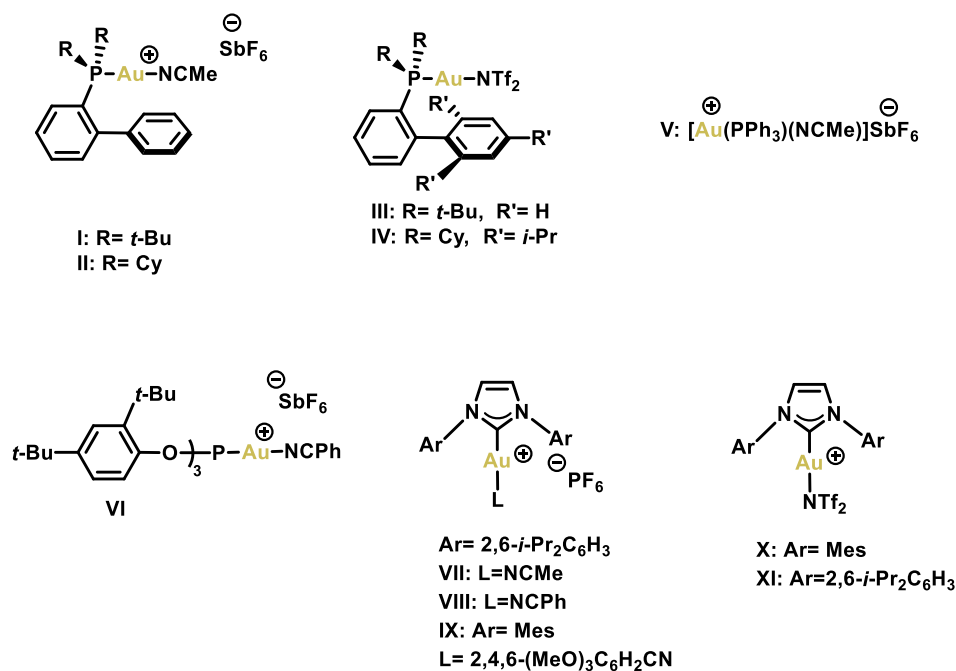


Existen 2 tipos de complejos de Au(I), los complejos de 14 electrones y los que se encuentran en forma neutra de 16 electrones por lo general se encuentran unidos a un halógeno y adquieren un carácter catiónico tras la abstracción de este halógeno, típicamente usando un equivalente de sales de Ag(I),¹⁶ como se observa en la figura 8.

¹⁵Teles, J. H.; Brode, S.; Chabanas, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1415-1418.

¹⁶ Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M. P.; Buñuel, E.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43(18), 2402–2406.

Catalizadores de oro(I) de 14 electrones



Catalizadores de oro(I) de 16 electrones

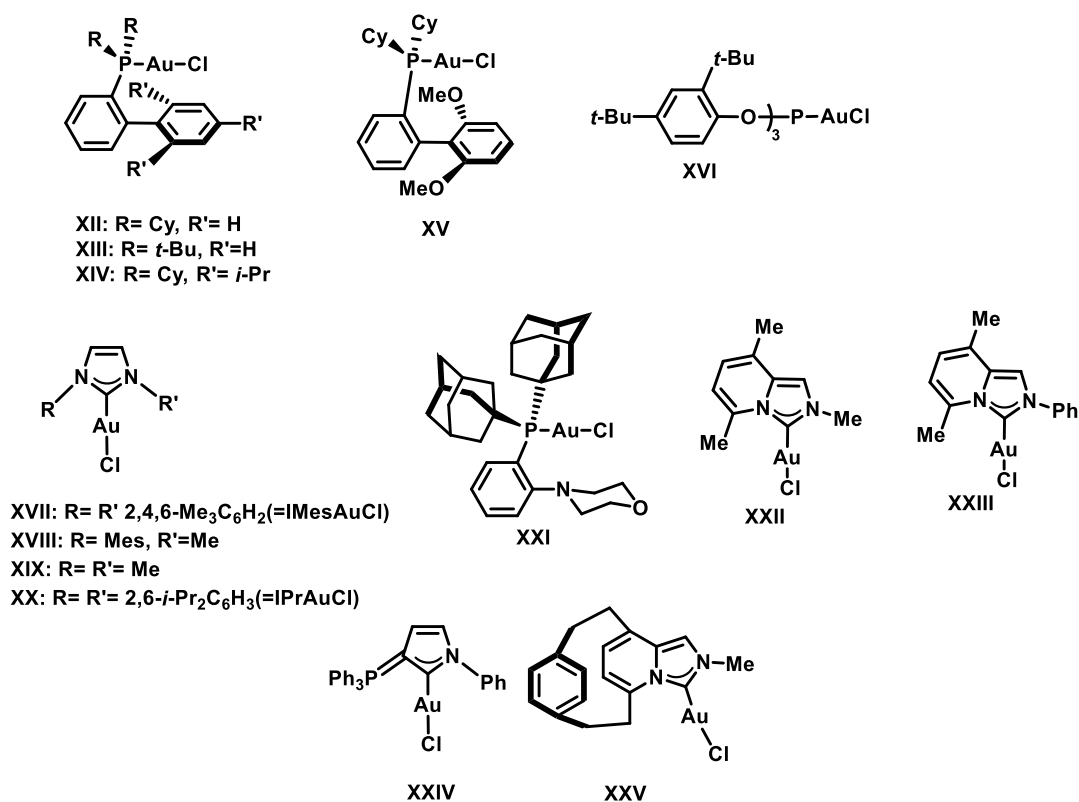


Figura 8. Ejemplos de catalizadores catiónicos y neutros de oro(I).

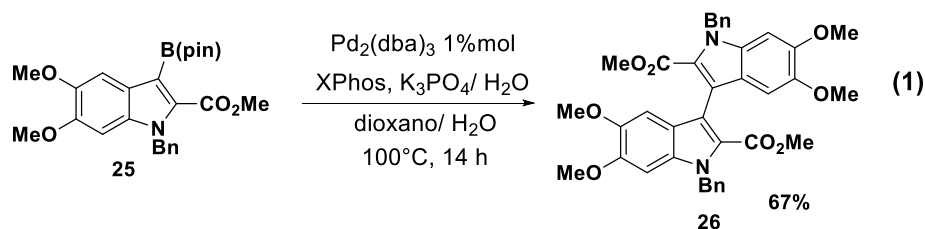
Los complejos de Au(I) dan lugar a una geometría de coordinación lineal, estos tienen ligandos de tipo fosfinas y fosfitos los cuales determinan el ciclo catalítico del oro(I) ya que puede ser de tipo carbenoide cuando se tienen ligandos de tipos fosfinas y carbocatiónico si es por uso de ligandos tipo fosfitos.

Una vez bosquejados los aspectos más básicos de la química del oro, nos centraremos en describir los antecedentes sintéticos de los biindoles, dado que es nuestro tema de tesis.

II. ANTECEDENTES

II.I ANTECEDENTES SINTETICOS DE BIINDOLES

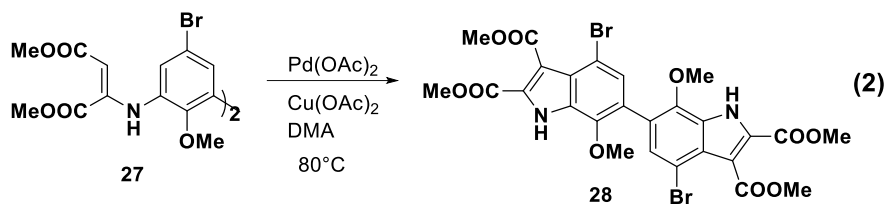
En la literatura se encuentra reportado la obtención de 3,3'-biindoles **26** a partir de un acoplamiento de Suzuki-Miyaura ya que permite la formación de enlaces C-C estéricamente impedidos entre 2-bromoindoles **25** (Ec. 1).¹⁷



Keller en 2010 llevó a cabo la síntesis para la obtención de 6,6'-biindoles **28** a partir de una ciclación intramolecular catalizada por Pd(II) y ciclación de Sandmeyer a los productos **27** (Ec. 2).¹⁸

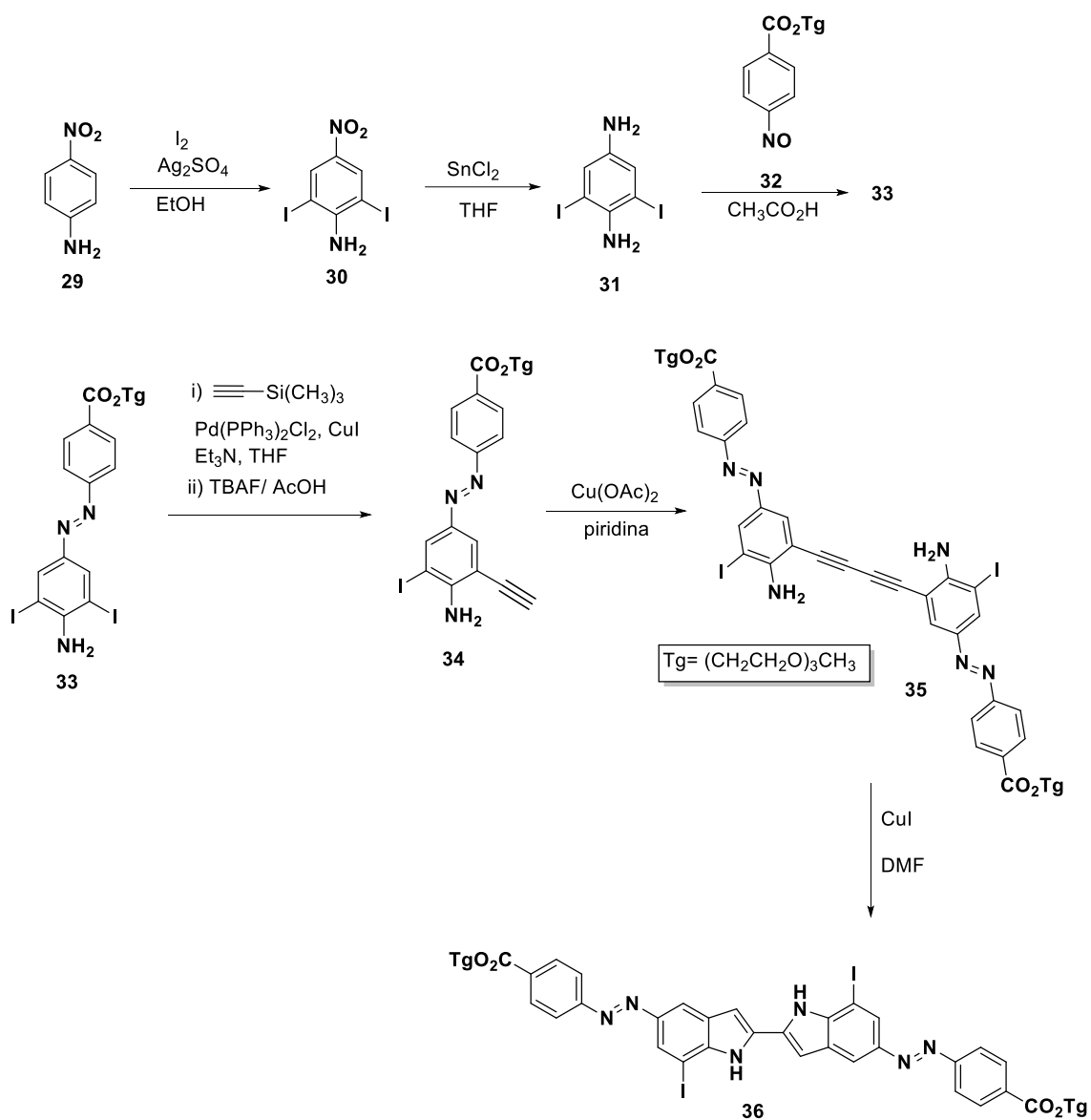
¹⁷ Hung, A. D.; Sheena, C.; Paul, B. H.; Christina, L. L. C. *J. Org. Chem.*, **2008**.

¹⁸ Keller, P. A.; Gamble, A. B. *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 4076–4078



Jeong y colaboradores sintetizaron un receptor de anión colorimétrico basado en un sistema de conjugación biindol-diazo en donde partieron de la 4-nitroanilina **29** la cual fue yodada con I_2 donde obtuvieron el compuesto **30**: posteriormente hicieron una reducción con SnCl_2 , llevando a cabo una reacción de condensación entre **31** y **32**, obteniendo el compuesto **33** el cual fue sometido a una reacción de Sonogashira usando trimetil silil acetileno, seguido de una desililación obteniendo el producto **34**, mismo que fue sometido a un homoacoplamiento tipo Glaser para dar lugar al producto **35** y por último llevando a cabo la ciclación con CuI logrando así la obtención del 2,2'-biindol **36** (Esquema 1).¹⁹

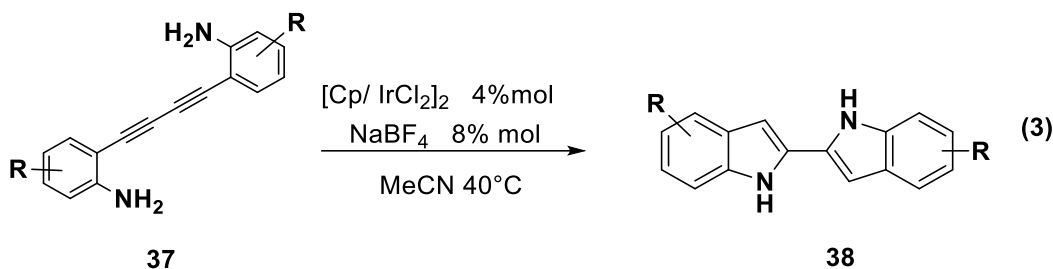
¹⁹ Jeong, K, S.; Kim, N, K.; Lee, G.; Org. Lett., **2010**, 2634-2637.



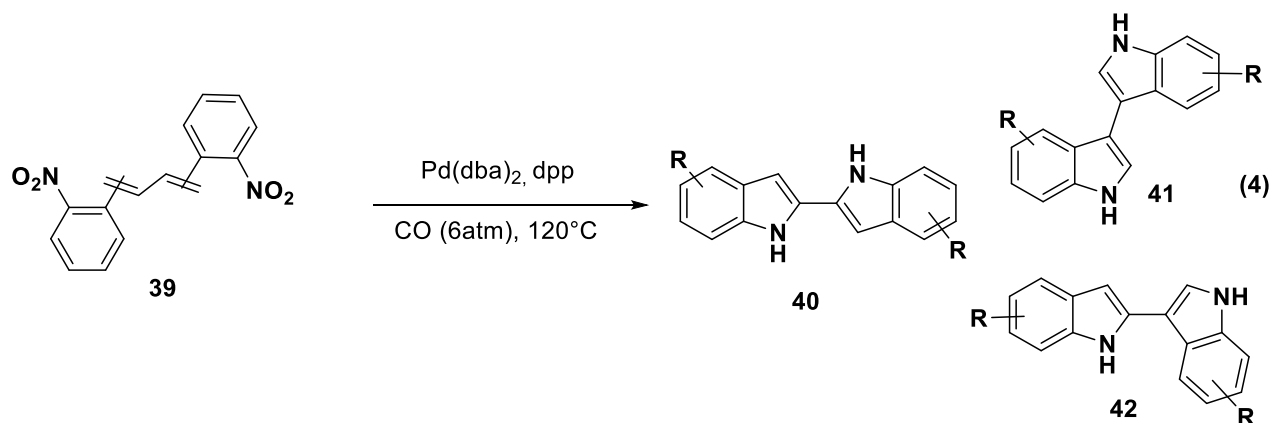
Esquema 1. Síntesis de Jeon para la obtención de un receptor reconocedor de aniones.

Kumaran y Leong catalizaron la formación de 2,2'-biindoles **38** a partir de 2-etinilanilinas **37** haciendo uso de complejos de iridio de tipo $[\text{Cp}^*/\text{IrCl}_2]_2$ en donde el alquino terminal o fracciones alquinilo, sufren ciclación para formar 2,2'-biindoles (Ec. 3)

²⁰



Por otra parte Söderberg sintetizó una variedad de biindoles **40-42** a través de una ciclación reductora de diversos 2-nitroestirenos **39** catalizada con Pd(0) en presencia de monóxido de carbono, obteniendo rendimientos entre el 70 y 90% (Ec. 4)²¹

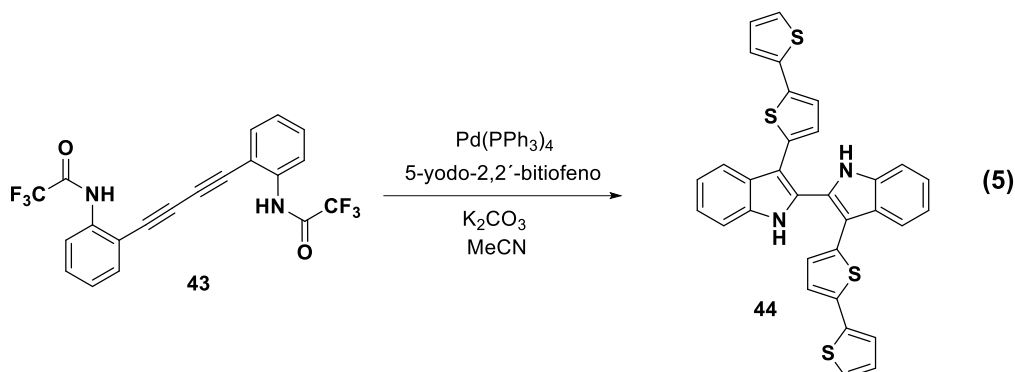


En un estudio reciente Grecchi y colaboradores llevaron a cabo la síntesis del sistema 2,2'-biindol **44** con un 36% de rendimiento haciendo reaccionar el diino **43** con

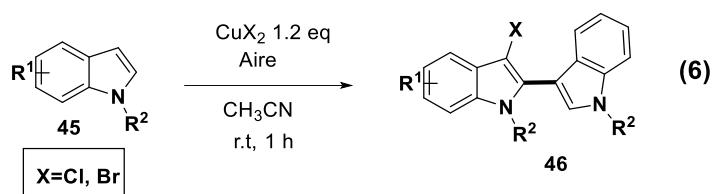
²⁰Kumaran, E.; Leong, W, K. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55(40),5495-5498.

²¹ Ansari, N, H.; Dacki, C, A.; Akhmedow, N, G.; Söderberg, B, C, G. *J. Org. Chem.*, **2016**, 81(19),9337-9349

el 5-yodo-2,2'-biondolo (Ec 5). Resultó de interés que el sistema mostro quiralidad gracias a un evidente atropoisomerismo generado por el enlace 2,2' del sistema.²²



El grupo de investigación de Liang en 2021 desarrolló la 2,3-difuncionalización de índoles **45** mediada por cobre para producir 2,3'-biíndoles halogenados **46**, ya que el uso de esta sal de cobre además de catalizar también proporciona la fuente de halógeno en la posición 3 libre del otro núcleo de indol (Ec. 6).²³

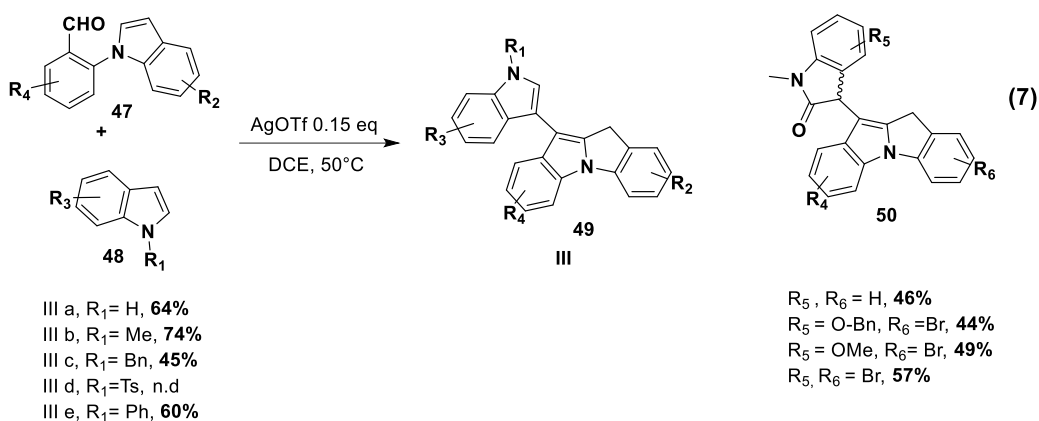


En la literatura se encuentra descrito un método para la síntesis de derivados policíclicos a partir de los índoles **47** y **48** en los que resulta parte fundamental la formación del sistema 3,3'-biindol **49** y **50**. En este trabajo destaca el uso de la plata (AgOTf) como parte fundamental del catalizador de una reacción en dos procesos que son cicloisomerización y adición nucleofílica con rendimientos moderados aunque con la formación de indolonas como parte de los productos (Ec. 7).²⁴

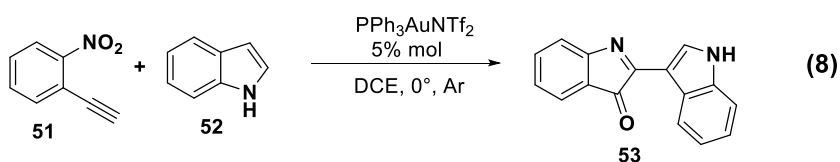
²² Scapinello L, Grecchi S, Rossi S, Arduini F, Arnaboldi S, Penoni A, Cirilli R, Romana Mussini P, Benincori T. *Chem. Sci.* **2018**

²³ Zhang, X.; Zhang, Y.; Gu, X.; Zhang, Z.; Wei, W.; Liang, T. *Org. Biomol. Chem.*, **2021**, 19, 10403-10407

²⁴ Zhao, Y.; Li, S.; Fan, Y.; Wang, H.; Kang, X.; Ji, Z.; Tian, Z. *J. Org. Chem.* **2022** 87 (9), 6418-6425



En 2021 Xu y colaboradores llevaron la síntesis de derivados 2,3'-biindoles **53** a través de una transformación redox catalizada con Au(I) haciendo uso de O-nitroalquinos **51** con índoles **52**. Apreciaron además que el disolvente influía considerablemente pues obtuvieron un mejor porcentaje de rendimiento cuando hicieron uso de DCE como disolvente con los catalizadores de Au(I) en comparación con los catalizadores de Au(III) (Ec. 8).²⁵



Por los antecedentes aquí descritos, es claro por una parte que el uso de metales en la síntesis de los sistemas 2,2'-biindólicos ha sido explorada con el uso del paladio, iridio, y cobre mientras que la contribución con catalizadores de oro es nula en la literatura química y representa una contribución novedosa en este trabajo de tesis.

²⁵ Xu, X.; Zhou, S.; Liu, Q.; Bao, M.; Huang, J.; Wang, J.; Hu, W. *Org. Chem. Front.*, **2021**, 8, 1808–1816

III. JUSTIFICACIÓN

Dado que los biindoles continúan siendo objeto de estudio tanto para su aplicación biológica como en ciencias de los materiales entre otras, es importante explorar nuevas metodologías que lleven a la obtención de este sistema de manera sistemática a través de un procedimiento catalítico que involucre condiciones de reacción novedosas y dar lugar a series de compuestos a ser evaluados en áreas emergentes dentro de las que se encuentran los compuestos citotóxicos.

III. OBJETIVO GENERAL

Obtener una familia de biindoles mediante cicloisomerización catalizada por complejos catiónicos de oro(I) utilizando *orto*-diinoanilinas como materias primas.

IV. OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Desarrollar un protocolo para la síntesis de 2,2'-biindoles en las siguientes 5 etapas;

Etapa 1. *N*-Alquilación/ arilación de 2-yodoanilinas

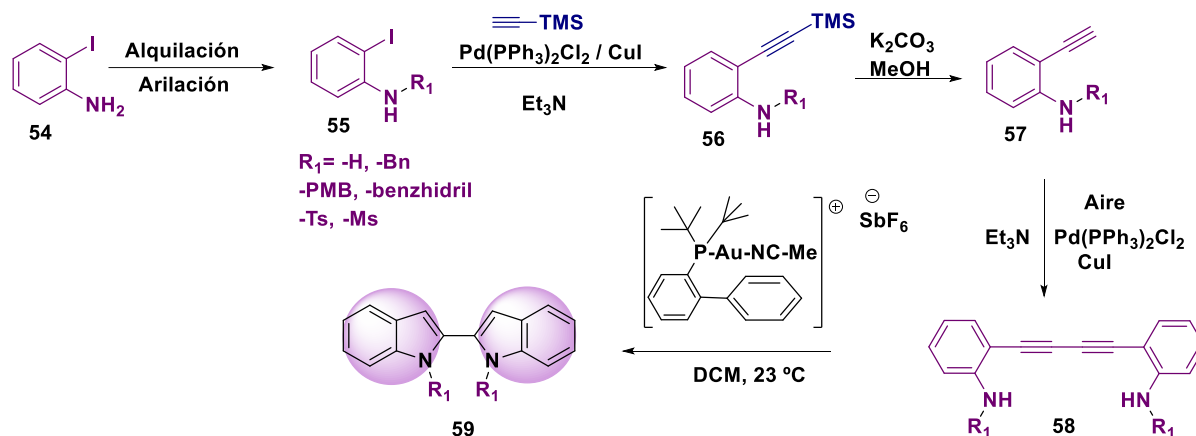
Etapa 2. Alquilación de Sonogashira de las materias obtenidas en la etapa I

Etapa 3. Desililación de los compuestos obtenidos en la etapa II

Etapa 4 y 5. Dimerización-Cicloisomerización catalizada con oro(I) de los compuestos obtenidos en la etapa (III)

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La síntesis de los 2,2'-biindoles se materializó conforme a la secuencia de reacciones ilustradas en el esquema general de síntesis (esquema 2). En la primer etapa se partió de la 2-yodoanilina **54** para llevar a cabo reacciones de *N*-arilación/ alquilación obteniendo los productos *N*-sustituídos **55**. En la etapa 2 se llevó a cabo una reacción de Sonogashira que dio lugar a la incorporación del grupo trimetil silil etinilo **56**. En la etapa 3 se hizo una reacción de desililación dando lugar a la serie de NR₁-o-fenilacetenos **57**. En la etapa 4 se llevó a cabo la reacción de Cadiot-Chodkiewicz obteniendo así los productos de dimerización **58** para concluir en la etapa 5 con las reacciones de cicloisomerización catalizada por complejos catiónicos de Au(I) y de esta manera acceder a los compuestos **59**.



Esquema 2. Esquema general de síntesis desarrollado en el presente trabajo.

Etapa 1.

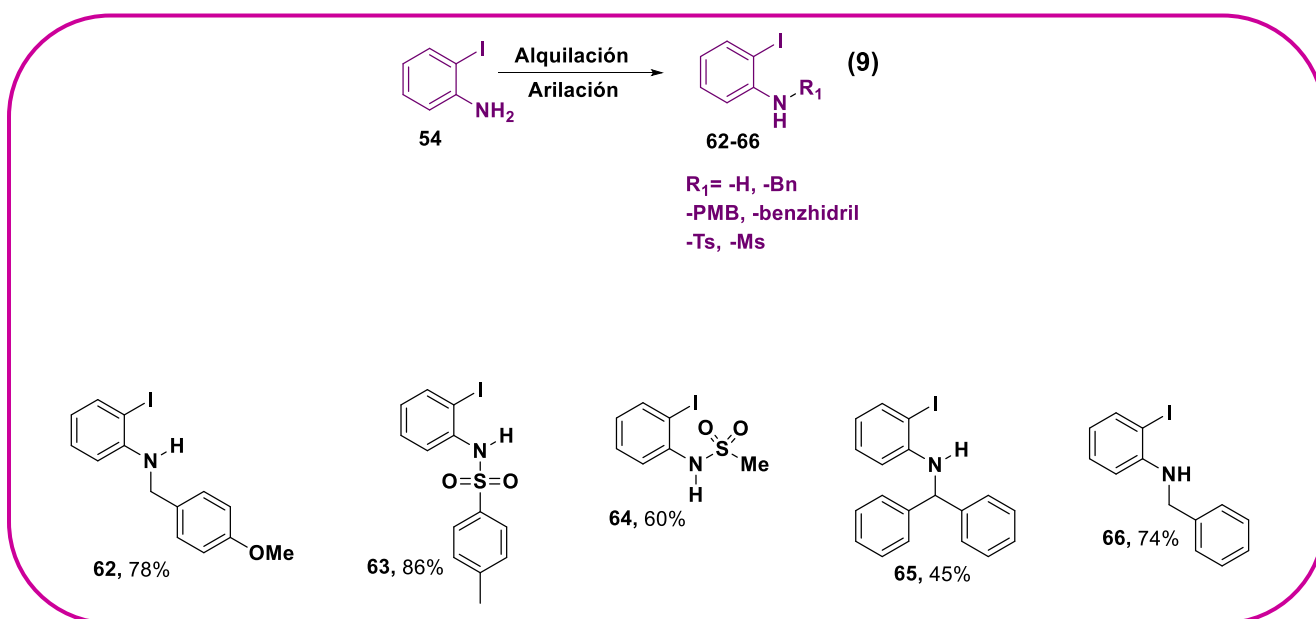
Se comenzó con la preparación de las materias primas **62-66**, donde se hizo reaccionar la 2-yodoanilina **54** comercial bajo diversas condiciones de reacción descritas a continuación (Ec. 9).

Para la obtención de **62** se hizo a través de una aminación reductiva con la 2-yodoanilina **54** y el *p*-metoxibenzaldehído usando NaBH_3CN y CH_3COOH y MeOH como disolvente.

Los compuestos **63** y **64** se obtuvieron a través de una reacción de sustitución utilizando cloruro de tosilo o cloruro de mesilo y usando piridina como disolvente.

El producto **65** se obtuvo a través de la reducción de la benzofenona con NaBH_4 y MeOH como disolvente a 0°C , posteriormente se hizo reaccionar con PBr_3 obteniendo el (bromometileno)dibenceno para hacerlo reaccionar con la 2-yodoanilina en MeCN y K_2CO_3 .

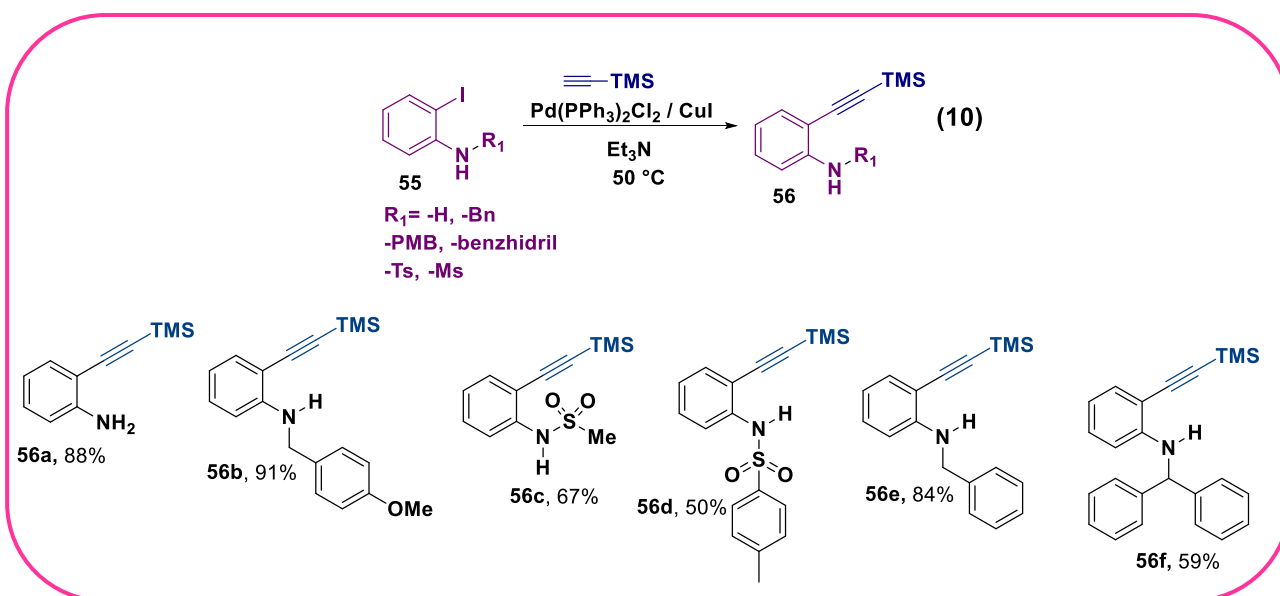
Para la obtención de **66** se hizo reaccionar **54** con bromuro de bencilo en DMF y K_2CO_3 (esquema 3).



Esquema 3. Obtención de los compuestos **62-66** correspondientes a la etapa 1 de la estrategia de síntesis.

Etapa 2.

A partir de los productos obtenidos **62-66**, se comenzó la alquínización de Sonogashira utilizando como fuente de alquino el etiniltrimetilsilano catalizada con paladio y yoduro de cobre: sin embargo, esta etapa fue una de las que presento mayor complicación. Los primeros intentos, de acuerdo a la metodología descrita, no dieron lugar a producto alguno observable por TLC. Posteriormente cambiando los equivalentes, temperatura y tiempo de reacción (Tabla 1) se apreció un producto con un R_f muy similar al de la materia prima por lo que su purificación mediante columna cromatográfica resultó complicada sumado al, de por si bajo, porcentaje de rendimiento. Por lo tanto, se procedió a modificar las condiciones de reacción diluyendo la materia prima con Et_3N y, una vez disuelta dejándola reaccionar únicamente con los catalizadores de paladio y cobre por 15 min a 50°C , para posteriormente agregar el alquino observándose un cambio de coloración para después de 10 min de reacción obtener mayor cantidad de producto desde que reaccionaba toda la materia prima en su totalidad (Ec 10) facilitando entonces la purificación los productos **56a-f** con rendimientos del 50% al 91%. (esquema 4).



Esquema 4. Síntesis de los compuestos **56a-f** correspondientes a la etapa 2 de nuestra estrategia de síntesis.

entrada	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	CuI	Alquino	°C	tiempo	rendimiento
1	5 mol%	7 mol%	1 eq	23°	3 h	n.r
2	10 mol%	8 mol%	1 eq	23°	24 h	17%
3	10 mol%	10 mol%	1 eq	60°	1 h 30 min	32%
4	5 mol%	3 mol%	1.5 eq	40°	1 h	9%
5	5 mol%	3 mol%	1.5 eq	50°	10 min	50-91%

n.r= no reacciono

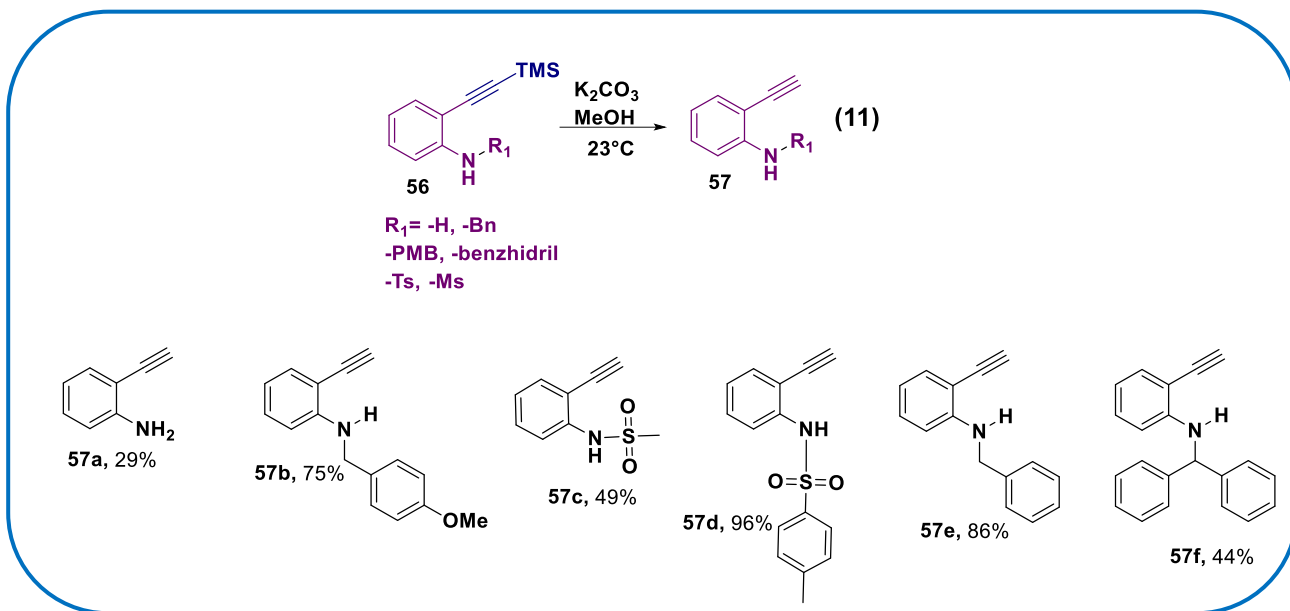
Tabla 1. Optimización para la reacción de Sonogashira.

Etapas 3.

Una vez que se logró aumentar el porcentaje de rendimiento en los productos de alquilación, se llevó a cabo la tercera etapa del esquema general de síntesis que consistió en una reacción de desililación (Ec.11). Esta reacción se llevó a cabo de manera sencilla disolviendo los compuestos **56** en MeOH y posteriormente agregando K₂CO₃. El término de la reacción fue variable y se dio entre 30 min y 3 h dependiendo principalmente de la solubilidad del compuesto a reaccionar, ya que una de las limitantes fue la diferencia de solubilidad en MeOH (tabla 2). Obteniendo los productos **57a-f** con porcentajes de rendimiento desde el 29% al 96% (esquema 5). Todos los compuestos resultaron inestables siendo evidente una degradación con el tiempo, por lo que no solamente la purificación debió realizarse sino además la obtención de su espectroscopia por RMN.

Entrada	compuesto	MeOH	K ₂ CO ₃	tiempo	rendimiento
1	57a	0.5 M	1.2 eq	30 min	29%
2	57b	0.5 M	1.2 eq	30 min	75%
3	57c	0.5 M	3.2 eq	3 h	49%
4	57d	0.5 M	3.2 eq	3 h	96%
5	57e	0.5 M	1.2 eq	30 min	86%
6	57f	0.5 M	1.2 eq	30 min	44%

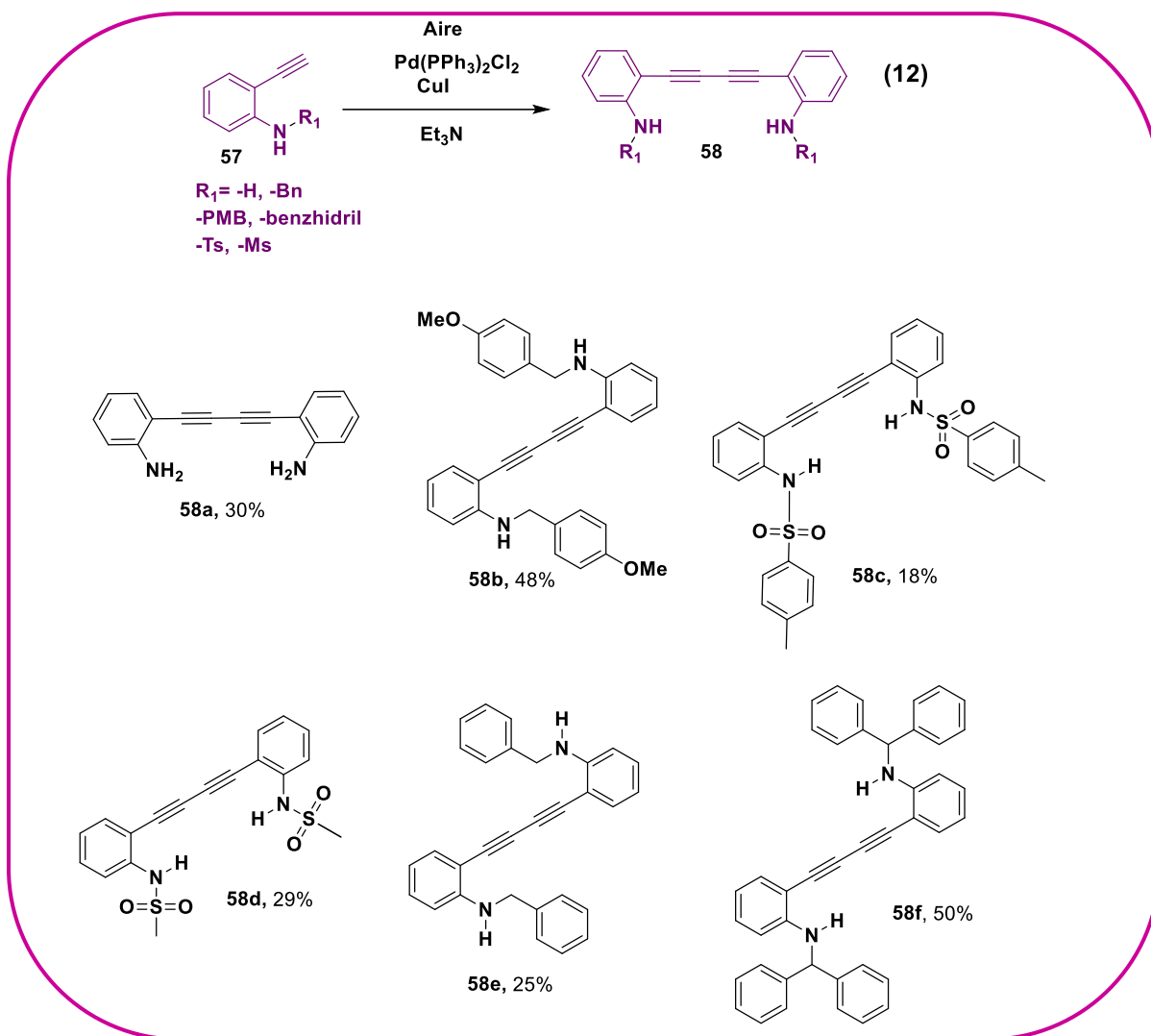
Tabla 2. Reacción de desililación.



Esquema 5. Síntesis de los compuestos **57a-f** correspondientes a la etapa 3 de nuestra estrategia de síntesis.

Etapa 4.

La reacción de Cadiot-Chodkiewicz consiste en la dimerización de alquinos utilizando cobre (Ec 12). Los productos de desililación **57**, como primer paso se disolvieron en Et_3N y posteriormente a la solución se agregó el catalizador de paladio y yoduro de cobre, en donde el tiempo de reacción fue de 30 min a 3 h dependiendo del reactante. En esta etapa pese a que no hubo contratiempos en la obtención de los compuestos deseados **58a-f** los porcentajes de rendimiento fueron del 18%-50% (esquema 6).

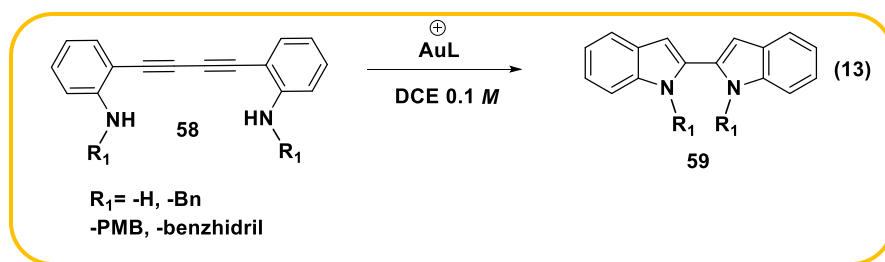


Esquema 6. Síntesis de los compuestos **58a-f** correspondientes a la etapa 4 de nuestra estrategia de síntesis.

Etapa 5.

Una vez sintetizado y caracterizado el diino 58 se procedió a llevar a cabo la reacción de cicloisomerización. De las etapas de reacción descritas, la ciclización es la aportación más relevante de este trabajo de tesis al no haber descritas condiciones para ello. Por este motivo, el primer paso fue llevar a cabo una optimización de las condiciones de reacción considerando los catalizadores catiónicos de Au(I) **C1-C9**. Primeramente se exploró el catalizador de Echavarren (**C9**) utilizándolo en diferentes porcentajes mol, en donde pudo apreciarse que al usar 8 mol% la reacción terminó en tan solo 10 min, aunque con muy bajo rendimiento comparado con el uso de menor porcentaje mol de catalizador (5 mol%), en donde la reacción terminó en 1 h 40 min con rendimiento mayor. Remarcablemente al utilizar 1 mol% y 3mol% no hubo reacción de cicloisomerización lo que demuestra la alta sensibilidad a pequeños cambios en la cantidad del catalizador.

Una vez establecido el porcentaje mol a utilizar (5 mol%) se probaron los otros catalizadores catiónicos de Au(I) (Tabla 3). De acuerdo a los resultados resumidos en la tabla 3, los catalizadores **C1-C3** y **C5** son los que presentaron mayor porcentaje de rendimiento; sin embargo, desafortunadamente no se contó con un buen stock de estos por lo que todas las reacciones de cicloisomerización se hicieron con el catalizador que, por disponibilidad en el laboratorio, garantizará la conclusión del estudio siendo este el catalizador de Echavarren (**C9**) al 5 mol%.



entrada	catalizador	mol %	tiempo	rdimiento(%)
1	C9	8%	10 min	54
2	C9	5%	1 h 40 min	84
3	C9	3%	24 h	N.R
4	C9	1%	24 h	N.R
5	C1	5%	15 min	96
6	C2	5%	45 min	99
7	C3	5%	45 min	97
8	C4	5%	5 h	76
9	C5	5%	15 min	95
10	C6	5%	24 h	48
11	C7	5%	24 h	64
12	C8	5%	24 h	62

Tabla 3. Tabla de optimización de condiciones de reacción para la obtención de **59** utilizando los diferentes catalizadores catiónicos de Au(I) C1-C9.

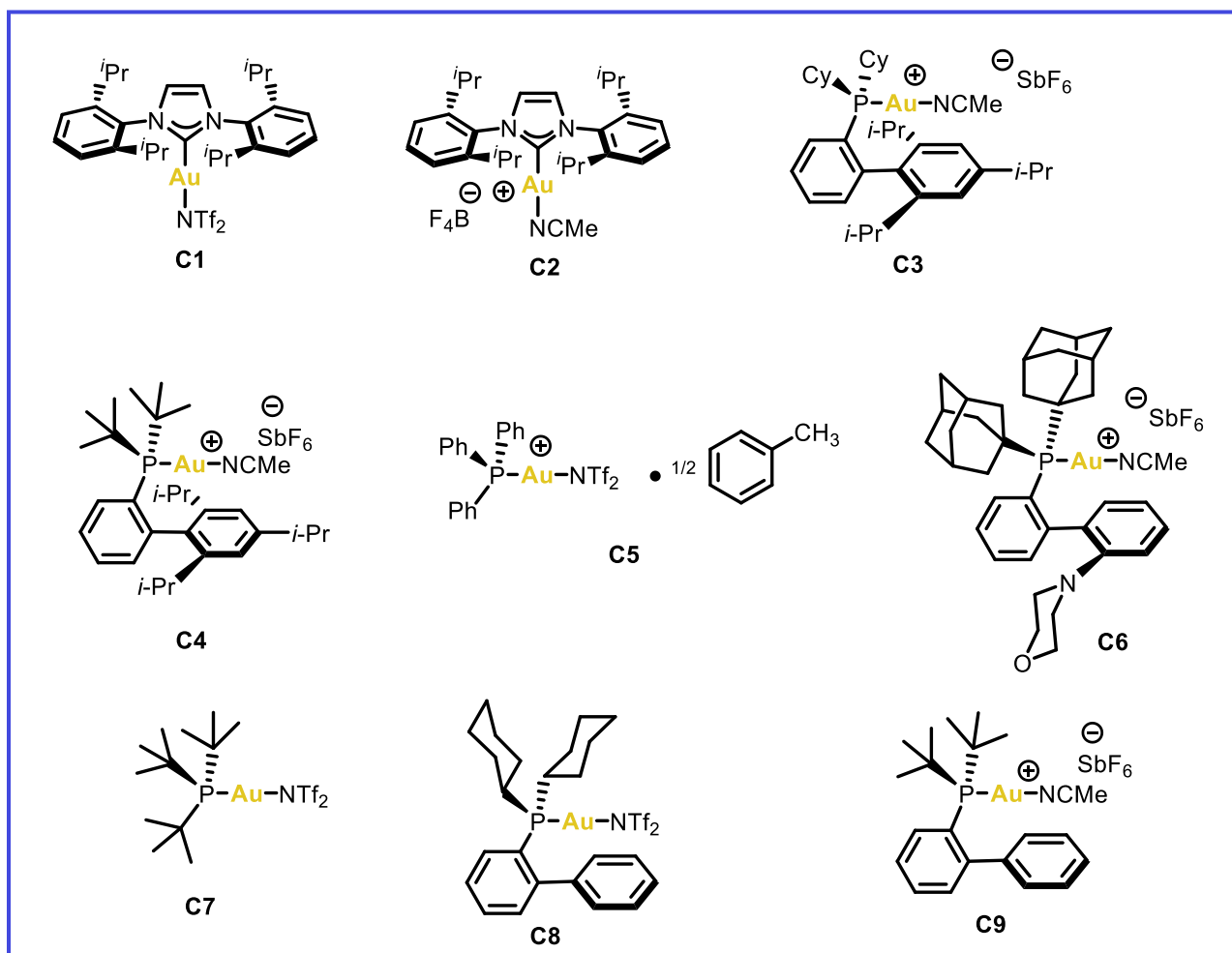


Figura 9. Catalizadores catiónicos de Au(I) ensayados en este trabajo.

A pesar de que se había establecido que el porcentaje mol a utilizar era del 5 mol%, para la obtención del 2,2'-biindol **81**, se utilizó 20 mol% de catalizador **C9** y necesitando mayor tiempo de reacción que los compuestos **59,79** y **80**. Atribuimos este cambio en las condiciones debido al gran congestionamiento estérico que se observa en los benzhidrilos. Esto se aprecia en el mecanismo de reacción que se ilustra en el esquema 7.

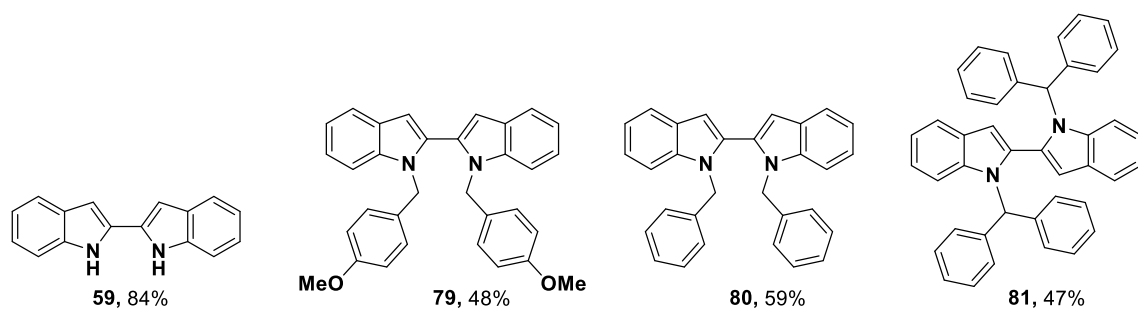
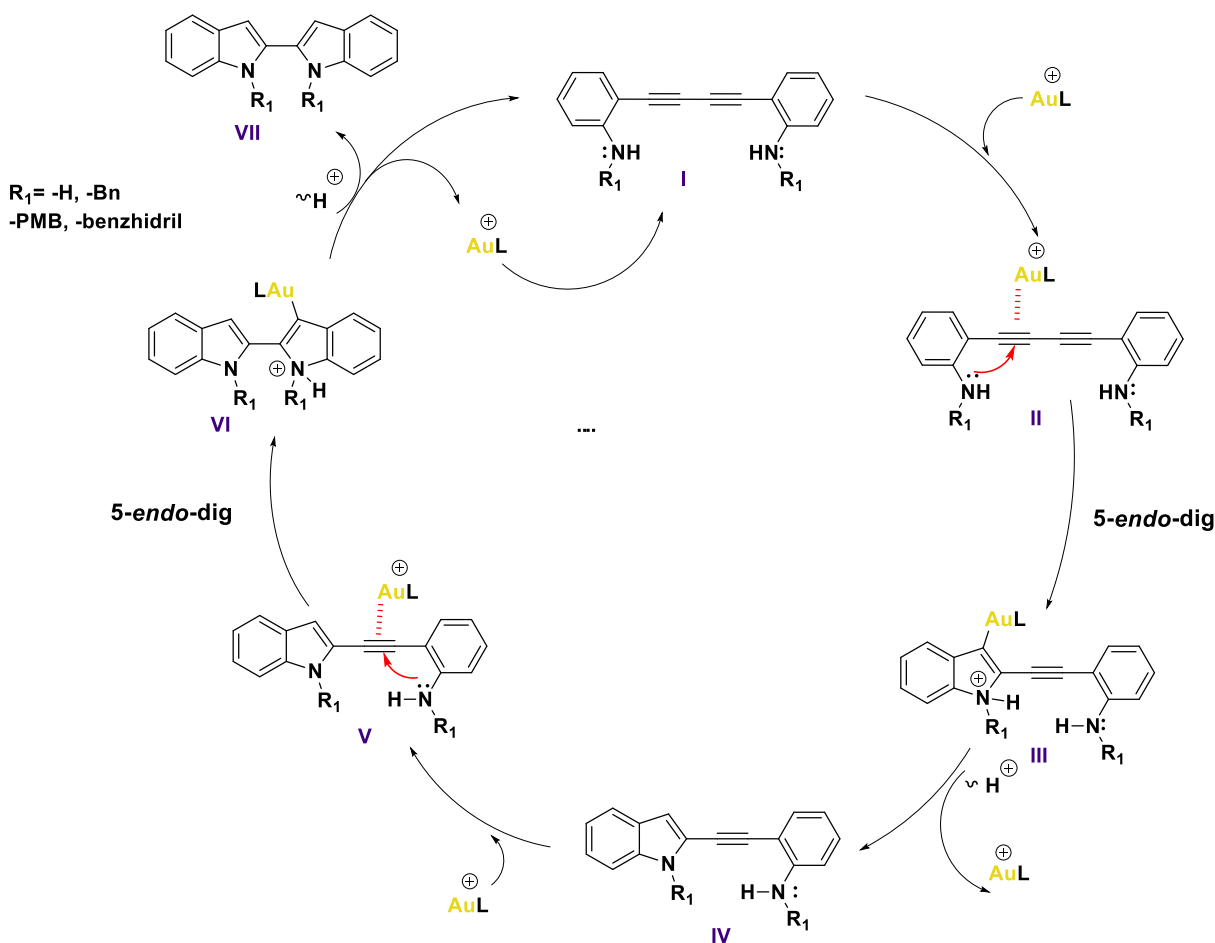


Figura 10. 2,2'-biindoles sintetizados en este trabajo.



Esquema 7. Mecanismo de reacción propuesto para la reacción de ciclación catalizada por complejos catiónicos de oro(I) para la formación de 2,2'-biindoles.

El mecanismo comienza con la coordinación del complejo catiónico de oro(I) a uno de los triples enlaces de la 2,2'-(buta-1,3-diino-1,4-diil)-anilina **I** obteniendo el intermedio catiónico **II**. Posteriormente se da el ataque de los electrones de no enlace del nitrógeno de la amina al carbono terminal del triple enlace, llevando a cabo una ciclación vía 5-*endo-dig* formando el intermedio **III**. Seguido de una protodeauración, dando lugar a la aromaticidad del primer anillo indólico **IV** con la regeneración simultánea del catalizador. Continuando así con la segunda coordinación al triple enlace restante unido al indol 2-etinilanilina formando ahora el complejo **V**, lo que provoca el ataque de los electrones de no enlace del nitrógeno de la amina al carbono terminal del triple enlace para una segunda ciclación via 5-*endo-dig* formando así el segundo anillo indólico **VI**, seguido de

una segunda protodeauración final para formar los 2,2'-biindoles **VII** con la regeneración simultanea del catalizador que continua otro ciclo. Este mecanismo ayuda a explicar el bajo rendimiento del 2,2'-biindol **81**, el cuál debido al impedimento estérico del grupo benzhidril dificulta el ataque de los electrones libres de la amina dando como consecuencia que se requiera más carga catalítica y mayor tiempo de reacción como se puede apreciar en la figura 11.

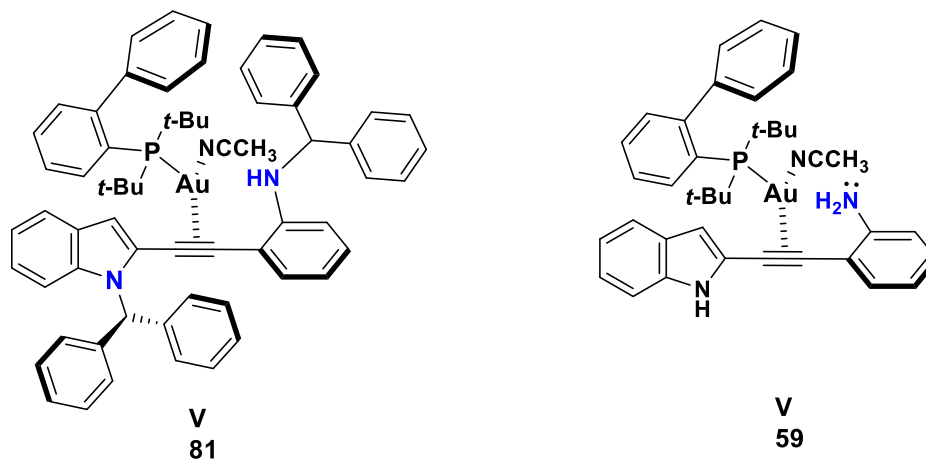
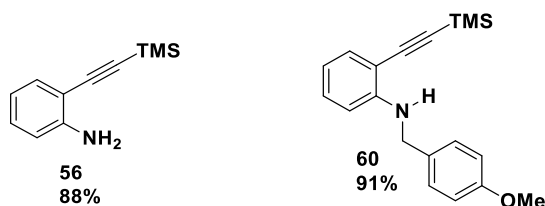


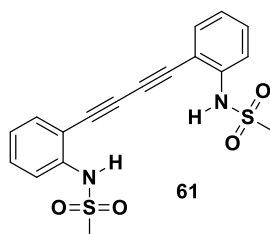
Figura 11. Comparación del intermedio V del mecanismo de reacción para la formación del 2,2'-biindol **59** y **81**.

VI. RESUMEN DE RESULTADOS

1. Se logró la obtención de los productos de alquínilación de Sonogashira a pesar de las complicaciones iniciales, ya que en la mayoría reaccionaba toda la materia prima y hubo productos que no fue necesario llevar a cabo columna de purificación como lo fue para el producto **56** y **60**.



2. Fue posible llevar a cabo la reacción de Cadiot-Chodkiewicz para cada uno de los productos deseados, sin embargo el único que no se logró caracterizar fue el producto **61**, ya que se degradaba muy rápido por lo que no se pudo ni siquiera intentar la reacción de cicloisomerización con ese ejemplo.



3. Se logró la optimización de las condiciones de reacción para la ciclización de diinos utilizando los catalizadores catiónicos de oro en su estado de oxidación(I) C1-C9 en donde todos presentaron buenos porcentajes de rendimiento.
4. Por ultimo se pudo llevar a cabo la reacción de cicloisomerización de la serie de los diinos utilizando el catalizador (**C9**), en donde se obtuvieron los 2,2'-biindoles mediante una doble reacción de ciclación vía 5-*endo*-dig.

VII. CONCLUSIONES

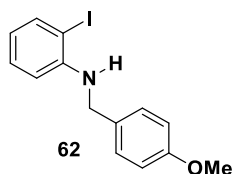
La obtención de 2,2'-biindoles es factible mediante una reacción de cicloisomerización utilizando catálisis con oro a través de una doble reacción de ciclación vía 5-*endo*-dig. Dentro de los catalizadores empleados, todos demostraron ser útiles en la reacción piloto que dio lugar al 2,2'-biindol **59**. Por su parte el catalizador de Echavarren, que fue eficiente en la ciclización de toda la serie de diinos, es un indicador de la generalidad del uso de catalizadores de oro en su estado de oxidación (I), lo cuál tendrá que demostrarse en su momento. La ruta sintética para la obtención de los diinos precursores a partir de 2-iodo anilinas es viable y versátil además de que abre la posibilidad de obtener biindoles asimétricos y de alta complejidad estructural.

VIII. SECCIÓN EXPERIMENTAL

Todos los reactivos empleados se compraron de fuentes comerciales y se usaron sin purificación adicional. La cromatografía en columna se realizó usando gel de sílice de tamaños 100-200 y malla 230-400 (Sigma-Aldrich). La cromatografía en capa fina se realizó con placas de TLC gel de sílice 60 F256 y la visualización se efectuó con luz UV de longitud de onda corta (254 nm). Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C se registraron con un equipo Mercury Plus 400 MHz y 100 MHz así como también con un equipo de 500MHz y Bruker advance de 125MHz usando disolventes deuterados de Sigma-Aldrich como CDCl_3 y $(\text{DMSO})-d_6$. Los espectros de ^1H se referenciaron con tetrametilsilano (TMS, 0.0ppm) o cloroformo (CDCl_3 , 7.26ppm) y se informan de la siguiente manera: singlete (s), doblete (d), triplete (t), cuarteto (c), doblete de dobles (dd), señal amplia (bs), doblete de tripletes (dt), triplete de dobletes (td), cuarteto de dobletes (cd), multiplete (m), triplete (t), constante de acoplamiento (Hz) e integración. Se midieron los desplazamientos químicos de los espectros de RMN de ^{13}C con respecto a CDCl_3 ($\delta = 77,16$ ppm). Los análisis de masas de alta resolución (HRMS) se obtuvieron mediante el siguiente procedimiento: Las muestras se introdujeron mediante infusión directa a $3 \mu\text{L min}^{-1}$ en la fuente de ionización por electropulverización (ESI) de un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo cuadrupolo (Bruker Daltonics ESI- QTOF-MS maXis impact), equipado con Data Analysis 4.1. El ESI se hizo funcionar en modo positivo con un voltaje de pulverización de iones de 4 500 V, gas seco de nitrógeno 4 L min^{-1} , temperatura de secado 180°C y presión de gas 0,4 bar. La calibración de masa se realizó basándose en grupos de formiato de sodio. La nomenclatura química se generó usando Chemdraw. Los espectros infrarrojos (IR) se registraron usando un espectrómetro FT-IR 2000 del sistema PerkinElmer. Los puntos de fusión de los sólidos se midieron usando un aparato de punto de fusión Fisher-Johns.

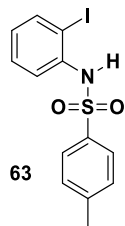
ETAPA 1: ALQUILACIÓN/ ARILACIÓN

Síntesis de 2-yodo-N-(4-metoxibencil)anilina



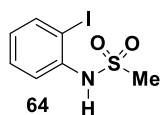
En un vial equipado con un agitador magnético se añadió la 2-yodoanilina comercial (500mg, 1eq) y se disolvió con MeOH (4.5mL, 0.5 M). Una vez disuelto se agregó el 4-anisaldehído (417 μ L, 1.5 eq) y el ácido acético (196 μ L, 1.5 eq) dejándose en agitación por 30 min a temperatura ambiente, posteriormente se pasó a baño de hielo para agregar la mitad del CNBNa (187mg, 1.3 eq) dejando en agitación por 30 min y después de ese tiempo se agregó la otra mitad del CNBNa dejándolo en agitación a 0°C por 10 min después de ese tiempo la reacción se quedó en agitación por 24 h a temperatura ambiente. Para el término de la reacción se neutralizó con una solución saturada de NaHCO₃ y se observó un precipitado por lo que se filtró con ayuda de la bomba de vacío utilizando H₂O fría donde se obtuvo un sólido color blanco con un 78% de rendimiento. p.f: 70-73°C. ¹H RMN(400MHz, CDCl₃): δ 7.67 (d, J= 7.8Hz, 1H), 7.29 (d, J= 8.64Hz, 2H), 7.17 (t, J=16.76Hz, 1H), 6.90 (d, J= 8.64Hz, 2H), 6.55 (d, J= 7.04Hz, 1H), 6.45 (t, J= 15.08Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.32 (d, J= 4.84Hz, 2H), 3.81 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 198.6, 147.2, 138.8, 130.8, 129.5, 128.3, 118.7, 113.8, 110.7, 85.1, 55.1, 47.9

Síntesis de *N*-(2-yodofenil)-4-metilbencenosulfonamida



En un matraz balón de 25 mL equipado con un agitador magnético se agregaron (500mg, 1eq) de 2-yodoanilina, se disolvió con 5 mL de piridina, una vez disuelto se agregó (783mg, 1.8eq) de cloruro de 4-toluenosulfonilo dejando en agitación por 30 min a temperatura ambiente el terminó de la reacción fue en este tiempo verificando por TLC. Se le añadió solución saturada de NaCl para posteriormente hacer extracción con AcOEt-H₂O, secando la fase orgánica con Na₂SO₄ y concentrándolo bajo presión reducida obteniendo cristales color beige con un 86% de rendimiento.²⁶ ¹H RMN(500MHz, CDCl₃): δ 7.64 (m, *J*= 20.95Hz, 3H), 7.30 (t, *J*= 15.5Hz, 1H), 7.21 (d, *J*= 8.15Hz, 2H) 6.81(ddd, *J*=15.35Hz, 16.7Hz, 2H), 2.38 (s, 3H). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃): δ 144.3, 139.2, 137.6, 136.1, 129.8, 129.6, 127.6, 126.9, 122.6, 92.4, 21.7.

Síntesis de *N*-(2-yodofenil)metanosulfonamida

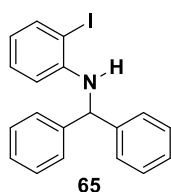


En un matraz balón de 25mL equipado con un agitador magnético se agregaron (500mg, 1eq) de 2-yodoanilina, se disolvió en 5mL de piridina, una vez disuelto se agregó (318μl, 1.8 eq) de cloruro de mesilo y se dejó en agitación a temperatura ambiente, el terminó de la reacción fue a los 30 min verificado por TLC, posteriormente se le hizo

²⁶ Andrew, J, McCarrol.; Tracey, D, Bradshaw.; Andrew, D, Westwell.; Charles, S, Matthews.; Malcom, F, G, Stevens. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 1707-1710.

extracción AcOEt-H₂O, secando la fase orgánica con Na₂SO₄ y concentrándolo bajo presión reducida, obteniendo cristales color beige con un rendimiento del 60%.²⁷ ¹H RMN(500MHz, CDCl₃): δ 7.82 (d, J= 9.25Hz, 1H), 7.65 (d, J= 7.7Hz, 1H), 7.37 (t, J= 15.35Hz, 1H), 6.93 (t, J= 15.3Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.01 (s, 3H). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃): δ 139.6, 137.8, 130.1, 127.4, 122.5, 92.2, 40.2.

Síntesis de *N*-bencidril -2-yodoanilina



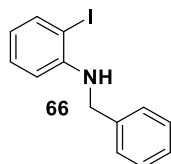
En un matraz balón de 25ml equipado con un agitador magnético se agregaron (500mg, 1eq) de benzofenona se disolvió en 5.5 ml de MeOH a 0°C por 5 min posteriormente se agregaron (156mg, 1.5 eq) de NaBH₄, el terminó de la reacción fue a los 30 min determinada por TLC. Se le hizo extracción AcOEt- H₂O, concentrando la fase orgánica donde se obtuvo el difenil metanol de forma pura siendo un sólido color beige. El difenil metanol se disolvió en 5ml de DCM a 0°C y posteriormente se agregaron 272 µl de PBr₃, la reacción terminó a los 10 min, se agregó una solución saturada de NaHCO₃ para hacer extracción DCM-H₂O, secando la fase orgánica con Na₂SO₄ y concentrándolo bajo presión reducida donde se obtuvo el (bromometileno)dibenceno, un aceite color café. En un matraz balón equipado con un agitador magnético se agregaron (250mg, 1eq) de 2-yodoanilina, se disolvió en MeCN (2.3mL, 0.5M), después se agregó K₂CO₃ (315mg, 2eq) se dejó en agitación a temperatura ambiente, la reacción terminó a los 60 min verificado por TLC, se le hizo extracción AcOEt-H₂O. Se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice gel con el sistema hexano. Al final se aislo el *N*-bencidril -2-yodoanilina con un 45% de rendimiento.²⁸ ¹H RMN(500MHz, CDCl₃): δ 7.64 (m, J=

²⁷ Takao, S.; Yoshinori, K.; Shigeki, I.; Tatsuo, N.; Hiroshi, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**. 36 (4) 1305-1308.

²⁸ Narendra, Sulkalal, M. Gold(I)-Catalyzed Intermolecular Alkyne Dimerization for the Synthesis of Pentacyclic Bisindolic Trans-Fused System Via Domino Process. Tesis de doctorado presentada en la Universidad de Guanajuato, **2022**.

20.95Hz,3H), 7.30 (t, $J= 15.5\text{Hz}$, 1H), 7.21 (d, $J= 8.15\text{Hz}$, 2H) 6.81(ddd, $J=15.35\text{Hz}$, 16.7Hz, 2H), 2.38 (s, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) : δ 144.37, 139.2, 137.6, 136.0, 129.7, 129.6, 129.6,127.6, 126.9, 122.6, 92.4, 21.7.

Síntesis de N-bencil-2-yodoanilina

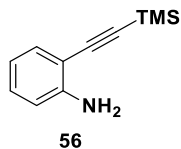


En una matraz balón de 25 mL equipado con un agitador magnético se agregó (300mg, 1eq) de 2-yodoanilina, se disolvió en (2.7mL, 0.5M) de DMF, una vez disuelto se agregó (378mg, 2eq) de K_2CO_3 , posteriormente se agregó (211 μl , 1.3eq) de bromuro de bencilo, se dejó en agitación a 50°C , el término de la reacción fue a los 60 min.verificado por TLC, después se le hizo extracción $\text{AcOEt-H}_2\text{O}$, secando la fase orgánica con Na_2SO_4 y concentrándolo bajo presión reducida. Se purifico mediante cromatografía en columna sobre sílice gel con el sistema hexano, obteniendo un aceite color ámbar con un 74% de rendimiento.²⁹ ^1H RMN (500MHz, CDCl_3): δ 7.60 (d, $J= 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.19 (m, $J= 45.9\text{Hz}$, 7H), 7.07 (t, $J= 13.9\text{Hz}$, 1H), 6.46 (d, $J= 8.15\text{Hz}$, 1H), 6.36 (t, $J= 13.7\text{Hz}$, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.31 (s, 2H). ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) : δ 147.1, 139.1, 129.5, 128.8, 127.4, 127.3, 118.9, 111.1, 85.4, 48.4.

²⁹ Lizos, D, E.; Murphy, J, A. *Org. Biomol. Chem.* **2003**. 1, 117-122.

ETAPA 2: SONOGASHIRA

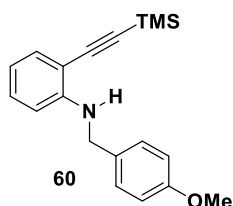
Síntesis de 2-((trimetilsilil)etinin)anilina



En un matraz balón de 2 bocas purgado con Argón y equipado con un agitador magnético se agregó (500mg, 1eq) de 2-yodoanilina, se disolvió en (4.5mL, 0.5M) de Et₃N, una vez disuelto se agregó (80mg, 5 mol%) de Pd(PPh₃)₂Cl₂ y (13mg, 3 mol%) de CuI, dejándose en agitación por 15 min a 50°C, posteriormente se agregó (480μL, 1.5 eq) de etiniltrimetilsilano dejándose en agitación, la reacción terminó a los 10 min verificando por TLC. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se hizo extracción AcOEt-H₂O colectando la fase orgánica, secándola con Na₂SO₄, se filtró y se concentró eliminando el solvente bajo presión reducida. Se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice gel con el Sistema hexano, obteniendo un aceite color café con un 88% de rendimiento.³⁰ ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.29 (d, J=7.48Hz, 1H), 7.11 (t, J= 15.48Hz, 1H), 6.65(c, J=20.69Hz, 2H), 0.26 (s,9H).¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 148.4, 132.4, 130.0, 117.8, 114.3, 100.9, 0.3.

³⁰ Álvarez, R.; Martínez, C.; Madich, Y.; Denis, J, G.; Aurrecochea, J, M.; R. de Lera, A. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16-12746-12753.

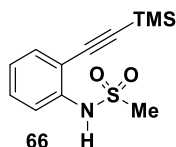
Síntesis *N*-(4-metoxibencil)-2-((trimetilsilil)(etinil)anilina



En un matraz balón de 2 bocas purgado con Argón y equipado con un agitador magnético se agregó (300mg, 1eq) del compuesto 2-yodo-*N*-(4-metoxibencil)anilina sintetizado previamente, se disolvió en (2mL, 0.5M) Et₃N, una vez disuelto se agregó (31mg, 5 mo%) de Pd(PPh₃)₂Cl₂ y (5mg, 3 mol%) de CuI dejándose en agitación por 15 min a 50°C, posteriormente se agregó (186μL, 1.5eq) de etiniltrimetilsilano, el terminó de la reacción fue a los 10min verificado por TLC. Después la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente para hacer extracción AcOEt-H₂O colectando la fase orgánica, secándola con Na₂SO₄, se filtró y se concentró eliminando el solvente bajo presión reducida, obteniendo un sólido color café con un 91% sin necesidad de usar columna cromatográfica.³¹ ¹H RMN(400MHz, CDCl₃): δ 7.31 (t, *J*= 12.48Hz, 2H), 7.16 (t, *J*= 12.48Hz, 1H), 6.90 (d, *J*= 6.96Hz, 2H), 6.62 (t, *J*= 12.56Hz, 1H), 6.58 (d, *J*= 6.6Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 0.22 (s, 9H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 159, 149.3, 132.1, 130.1, 130.3, 128.5, 106.4, 104.1, 110, 107.5, 102.1, 100.5, 55.4, 47.3, 0.4, 0.2, 0.1.

³¹ Ilies, L.; Isomura, M.; Yamauchi, S.I.; Nakamura, T.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**.

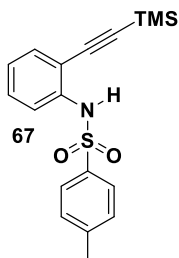
Síntesis de N-(2-((trimetilsilil)etnil)fenil)metanosulfonamida



En un matraz de 2 bocas purgado con Argón y equipado con un agitador magnético se agregó (300mg, 1eq) del compuesto *N*-(2-yodofenil)metanosulfonamida sintetizado previamente, se disolvió en (2mL, 0.5M) de Et₃N, una vez disuelto se agregó (35mg, 5 mol%) de Pd(PPh₃)₂Cl₂ y (6mg, 3 mol%) de CuI dejándose en agitación a 50°C por 15 min, después se agregó (225μL, 1.5 eq) de etiniltrimetilsilano, el terminó de la reacción fue a los 25min verificado por TLC. Después la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente para hacer extracción DCM-H₂O, colectando la fase orgánica, secándola con Na₂SO₄, se filtró y se concentró eliminando el solvente bajo presión reducida. Se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice gel con el sistema (95:5 hex-AcOEt), obteniendo cristales color blanco con un 67% de rendimiento.³² ¹H RMN(400MHz, CDCl₃): δ 7.57(d, *J*= 8.28 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*= 7.68 Hz, 1H), 7.35 (t, *J*= 7.35Hz,1H), 7.11 (t, *J*= 15.2 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 2.99 (s, 3H), 0.28(s, 9H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 138.3, 132.3, 130.3, 124.6, 119.7, 114.5, 102.9, 99.7, 39.8, 0.1.

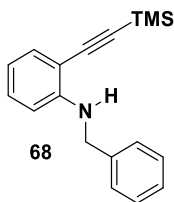
³² Lu, X.; Shen, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 3107-3112.

Síntesis de 4-metil-N-(2-((trimetilsilil)etininil)fenil)bencenosulfonamida



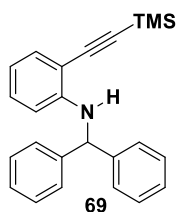
En un matraz de 2 bocas purgado con Argón y equipado con un agitador magnético se agregó (400mg, 1eq) del compuesto *N*-(2-yodofenil)-4-metilbencenosulfonamida sintetizado previamente se disolvió en (2mL, 0.5 M) de Et₃N, una vez disuelto se agregó (38mg, 5 mol%) de Pd(PPh₃)₂Cl₂ y (6mg, 3 mol%) de CuI dejándose en agitación a 50°C por 15 min, después se agregó (212μL, 1.5 eq) de etiniltrimetilsilano, el terminó de la reacción fue a los 10min verificado por TLC. Después la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente para hacer extracción DCM-H₂O, colectando la fase orgánica, secándola con Na₂SO₄, se filtró y se concentró eliminando el solvente bajo presión reducida. Se purifico mediante cromatografía en columna sobre sílice gel con el sistema (98:2 hex-AcOEt), obteniendo cristales color beige con un 50% de rendimiento. ¹H RMN(400MHz, CDCl₃): δ 7.60 (c, *J*= 23.52 Hz, 3H), 7.24(c, *J*= 19.06 Hz, 2H), 7.16 (d, *J*= 8Hz, 3H), 6.98 (t, *J*=15.2 Hz), 2.34 (s, 3H), 0.23 (s, 9H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ 144.1, 138.2, 136.2, 132.1, 129.9, 129.7, 127.4 124.4, 119.8, 114.3, 102.4, 99.6, 21.7, 19.9, 0.1.

Síntesis de N-bencil-2-((trimetilsilil)etininil)anilina



En un matraz de 2 bocas purgado con Argón y equipado con un agitador magnético se agregó (340mg, 1eq) del compuesto *N*-bencil-2-yodoanilina sintetizado previamente el cual se disolvió en (2mL, 0.5M) de Et₃N, una vez disuelto se agregó (39mg, 5 mol%) de Pd(PPh₃)₂Cl₂ y (6mg, 3 mol%) de CuI dejándose en agitación a 50°C por 15 min, después se agregó (231μL, 1.5 eq) de etiniltrimetilsilano, el terminó de la reacción fue a los 40min verificado por TLC. Después la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente para hacer extracción DCM-H₂O, colectando la fase orgánica, secándola con Na₂SO₄, se filtró y se concentró eliminando el solvente bajo presión reducida. Se purifico mediante cromatografía en columna sobre sílice gel con el sistema hexano, se obtuvo un aceite café con un 84% de rendimiento.³³ ¹H RMN(400MHz, CDCl₃): δ 7.40-7.37 (m, *J*=14.4Hz, 3H), 7.35-7.28 (m, *J*=28.13Hz, 3H), 7.16 (t, *J*=13.76Hz, 1H), 6.63(t, *J*= 12Hz, 1H), 6.57(d, *J*= 6.6Hz, 1H), 5.09 (s,1H), 4.43 (s, 2H), 0.24 (s, 9H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 149.3, 139, 132.2, 130.3, 128.7, 127.3, 127.2, 116.5, 109.8, 107.5, 102. 1, 100.6, 96.8, 47.7, 36.7, 0.1.

Síntesis de *N*-bencidril-2-((trimetilsilil)etnil)anilina



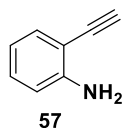
En un matraz de 2 bocas purgado con Argón y equipado con un agitador magnético se agregaron (200mg, 1eq) del compuesto *N*-bencidril -2-yodoanilina se disolvieron en (1mL, 0.5M) de Et₃N posteriormente se agregaron (18mg, 5 mol%) de Pd(PPh₃)₂Cl₂ y (3mg, 3 mol%) de CuI dejándose en agitación a 50°C por 15 min, después se agregó (109μL, 1.5 eq) de etiniltrimetilsilano, el terminó de la reacción fue a los 15min verificado por TLC. Después la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente para hacer extracción AcOEt-H₂O, colectando la fase orgánica, secándola con Na₂SO₄, se filtró y se concentró eliminando el solvente bajo presión reducida. Se purifico mediante

³³ Senadi, G, C.; Wang, J,Q.; Gore, B, S.; Wang, J,J. *Adv. Synth. Catal.* **2017**.359(16), 2747-2753.

cromatografía en columna sobre sílice gel con el sistema hexano, obteniendo sólido color blanco con un 59% de rendimiento. ^1H RMN(400MHz, CDCl_3): δ 7.2528 (d, $J=5.48$ Hz 4H), 7.2159-7.1718 (m, $J=17.64$ Hz, 5H), 7.1273 (t, $J=11.36$ Hz, 2H), 6.9135 (t, $J=13.72$ Hz, 1H), 6.4627(t, $J=13.72$ Hz, 1H), 6.2527(d, $J=6.6$ Hz, 1H), 5.4075 (s, 1H), 5.2022 (s, 1H), 0.0088 (s, 9H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 148.9, 142.3, 131.5, 130.1, 128.9, 127.2, 116.5, 110.9, 107.9, 102.9, 100.9, 78.4, 62.8, 0.1.

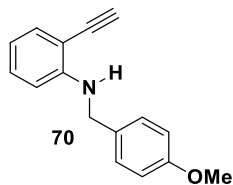
Etapa 3. Desililación

Síntesis de 2-etinilanilina



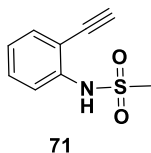
En un matraz balón de 25 mL equipado con un agitador magnético se agregaron (662mg, 1eq) del compuesto **56** y se disolvió en (7mL, 0.5M) de MeOH, una vez disuelto se agregó (580mg, 1.2eq) de K_2CO_3 y se dejó en agitación 30 min a 25°C , el terminó de la reacción fue a los 30min verificado por TLC, por lo que se procedió a hacer extracción $\text{AcOEt-H}_2\text{O}$, colectando la fase orgánica, secándola con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró eliminando el solvente bajo presión reducida obteniendo un aceite color café oscuro con un 29% de rendimiento sin necesidad de hacer columna cromatográfica.³¹ ^1H RMN(400MHz, CDCl_3): δ 7.33 (d, $J=6.88$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J=12.4$ Hz, 1H), 6.68 (t, $J=13$ Hz, 2H), 4.24 (bs, 2H), 3.34 (s, 1H).

Síntesis de 2-etinil-N-(4-metoxibencil)anilina



En un matraz balón de 25mL equipado con un agitador magnético se agregó (443mg, 1eq) del compuesto **60**, se disolvió en (3mL, 0.5 M) de MeOH y se agregaron (237mg, 1.2 eq) de K₂CO₃ dejándose en agitación por 30min a 25°C, el terminó de la reacción fue en ese tiempo verificando por TLC por lo que se le hizo extracción AcOEt-H₂O, colectando la fase orgánica, secándola con Na₂SO₄, se filtró y se concentró eliminando el solvente bajo presión reducida. El crudo de reacción se disolvió en DCM y se absorbió en silica gel, para su posterior purificación en columna cromatográfica sobre gel de sílice con un sistema (9:1 hex-AcOEt) obteniendo un sólido amarillo con un 75% de rendimiento.³⁰ ¹H RMN(400MHz, CDCl₃): δ 7.36 (d, J= 6.08Hz, 1H), 7.29 (d, J= 6.92Hz, 2H), 7.18 (t, J= 13.8Hz, 1H), 6.89 (d, J= 8Hz, 2H), 6.64 (t, J=11.32Hz, 1H), 6.59 (d, J=6.64Hz, 1H), 5.01 (bs, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.39(s, 1H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 198.9, 198.7, 149.5, 132.7, 131, 130.5, 128.6, 116.4, 114.2, 110, 106.3, 83.1, 80.9, 83.1, 80.9, 55.4, 47.2.

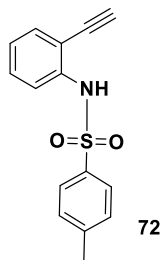
Síntesis de *N*-(2-etinilfenil)metanosulfonamida



En un matraz balón de 25mL equipado con un agitador magnético se agregó (167mg, 1eq) del compuesto **66** y se agregó (1mL, 0.5 M) de MeOH y 1mL de DCM porque no es soluble en MeOH, una vez disuelto se agregó (104mg, 1.2eq) de K₂CO₃, la reacción se monitoreó a los 30 min de reacción y aun se veía presencia de materia prima y se agregó 1eq más de K₂CO₃, la reacción se dejó en agitación por una hora más y se siguió monitoreando con TLC y aún se veía materia prima por lo que se agregó un 1eq más de K₂CO₃, la reacción se monitoreó a los 30 min y se observó que la reacción iba avanzando por lo que se dejó otros 30 min y la reacción había finalizado. Posteriormente se le hizo extracción DCM-H₂O, colectando la fase orgánica, secándola con Na₂SO₄, se filtró y se concentró eliminando el solvente bajo presión reducida y columna de

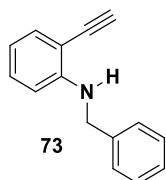
purificación, obteniendo cristales transparentes con un 49% de rendimiento.³¹ ^1H RMN(400MHz, CDCl_3): δ 7.61 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.50, (d, $J= 6.16\text{Hz}$, 1H), 7.39 (t, $J= 12.64\text{Hz}$, 1H), 7.13(t, $J=12.16\text{Hz}$, 1H), 7.01 (bs, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.02(s, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 138.7, 130.0, 130.7, 124.8, 119.6, 113, 84.9, 39.8.

Síntesis de *N*-(2-etinilfenil)-4-metilbencenosulfonamida



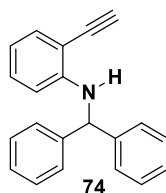
En un matraz balón de 25mL equipado con un agitador magnético se agregó (75mg, 1eq) del compuesto **67** previamente sintetizado y se agregó (0.5mL, 0.5M) de MeOH, una vez disuelto se agregó (36mg, 1.2eq) de K_2CO_3 , la reacción se monitoreó a los 30 min de reacción y aun se veía presencia de materia prima y se agregó 1eq más de K_2CO_3 , la reacción se dejó en agitación por una hora más y se siguió monitoreando con TLC y aún se veía materia prima por lo que se agregó otro 1eq más de K_2CO_3 , la reacción se monitoreó a los 30 min y se observó que la reacción iba avanzando por lo que se dejó otros 30 min y la reacción había finalizado. Posteriormente se le hizo extracción $\text{AcOEt-H}_2\text{O}$, colectando la fase orgánica, secándola con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró eliminando el solvente bajo presión reducida y columna de purificación, obteniendo un aceite color café con un 96% de rendimiento.

Síntesis de *N*-bencil-2-etinilanilina



En un matraz balón de 25mL equipado con un agitador magnético se agregaron (319mg, 1eq) del compuesto *N*-bencil-2-((trimetilsilil)etinil)anilina y se disolvió en (2mL, 0.5 M) de MeOH, una vez disuelto se agregó (189mg, 1.2eq) de K₂CO₃, la reacción finalizó a los 30 min verificado por TLC. Después se le hizo extracción AcOEt-H₂O colectando la fase orgánica, secándola con Na₂SO₄, se filtró y se concentró eliminando el solvente bajo presión reducida y columna de purificación obteniendo cristales color café con un 86% de rendimiento.³²

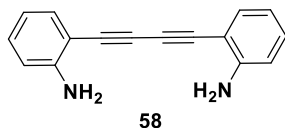
Síntesis de *N*-bencidril-2-etinilanilina



En un matraz balón de 25mL equipado con un agitador magnético se agregaron (290mg, 1eq) del compuesto **69** y (2mL, 0.5M) de MeOH, una vez disuelto se agregó (135mg, 1.2eq) de K₂CO₃, la reacción finalizó a los 30 min verificado por TLC. Después se le hizo extracción AcOEt-H₂O colectando la fase orgánica, secándola con Na₂SO₄, se filtró y se concentró eliminando el solvente bajo presión reducida y columna de purificación obteniendo un aceite color beige con un 44% de rendimiento. ¹H RMN(400MHz, CDCl₃): δ 7.39-7.27 (m, J= 48.56 Hz, 12H), 7.09 (t, J= 11.64, 1H), 6.64 (t, J= 11.8Hz, 1H), 6.44 (d, J=6.68Hz, 1H), 5.60 (d, J= 3.8Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 3.38 (s, 1H).

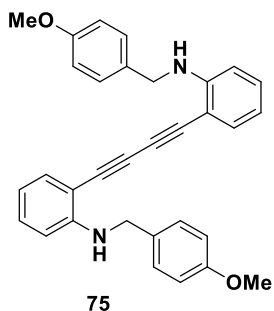
Etapa 4. Reacción de Cadiot-Chodkiewicz

Síntesis de 2,2'-(buta-1,3-diino-1,4-diil)dianilina



En un matraz balón de 25mL equipado con un agitador magnético se agregaron (432mg, 1eq) del compuesto **57**, se disolvió en (7mL, 0.5 M) de Et₃N sin embargo el compuesto no es muy soluble por lo que se agregó THF, una vez disuelto se le agregó (78mg, 3 mol%) de Pd(PPh₃)₂Cl₂ y (56mg, 8 mol%) de CuI dejándose en agitación y el terminó de reacción fue a los 30min verificado por TLC. Posteriormente se le hizo extracción AcOEt-H₂O colectando la fase orgánica, secándola con Na₂SO₄, se filtró y se concentró eliminando el solvente bajo presión reducida y columna de purificación obteniendo cristales color amarillo con un 30% de rendimiento.³⁴ ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ 7.34 (d, J= 8Hz, 1H), 7.16 (t, J=15.52Hz, 1H), 6.69 (t, J=14.44 Hz, 2H), 4.32(bs, 2H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 149.6, 133.1, 130.7, 118.1, 114.5, 106.3, 79.8, 79.1.

Síntesis de 2,2'-(buta-1,3-diino-1,4-diil)bis(N-(4-metoxibencil)anilina)

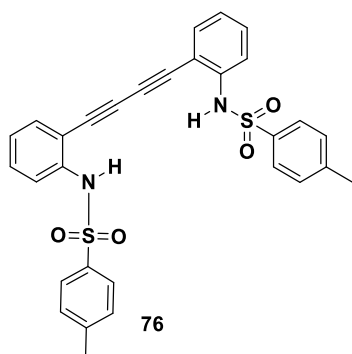


En un matraz balón de 25mL equipado con un agitador magnético se agregaron (60mg, 1eq) del compuesto **70** se disolvió en (0.5 mL, 0.5 M) de Et₃N una vez disuelto ser agregó (5mg, 3 mol%) de Pd(PPh₃)₂Cl₂ y (4mg, 8 mol%) de CuI, dejándose en

³⁴ Bettanin, L.; Botteselle, V, G.; Godoi, M.; L. Braga. *Green Chemistry Letters and Reviews*. **2014**

agitación y el terminó de la reacción fue a los 30min verificado por TLC. Posteriormente se le hizo extracción AcOEt-H₂O colectando la fase orgánica, secándola con Na₂SO₄, se filtró y se concentró eliminando el solvente bajo presión reducida y columna de purificación obteniendo un sólido amarillo con un 48% de rendimiento. IR (neat) ν/cm^{-1} = 3373, 2932, 2827, 2140, 1598, 1570, 1244, 1042. ¹H RMN(400MHz, CDCl₃): δ 7.36 (d, J =5.92Hz, 1H), 7.28(d, J = 6.64Hz, 2H), 7.16 (t, J =12.08Hz, 1H), 6.88 (d, J = 6.76 Hz, 2H), 6.62 (t, J =11.92Hz, 1H), 6.56 (d, J =6.64Hz, 1H), 5.12 (bs, 1H), 4.37(s, 2H), 3.7982 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 159., 150.38, 133.43, 131, 130.8, 128.4, 116.7, 114.2, 110.2, 105.9, 80.2, 79.7, 55.4, 55.3, 47.1. p.f=115-120°C.HRMS (ESI): m/z calculado para C₃₂H₂₉N₂O₂ [M+H]⁺= 473.2229, encontrado 473.2227.

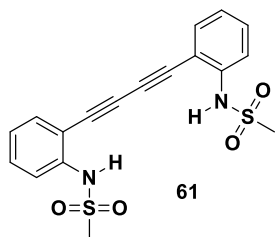
Síntesis de *N,N'*-(buta-1,3-diino-1,4-diilbis(2,1-fenileno))bis(4-metilbencenosulfonamida)



En un matraz balón de 25mL equipado con un agitador magnético se agregaron (126mg, 1eq) del compuesto **72**, y se disolvió en (1mL, 0.5 M) de Et₃N sin embargo no fue soluble totalmente por lo que se decidió agregar THF para solubilizar, una vez disuelto se agregó (10mg, 3 mol%) de Pd(PPh₃)₂Cl₂ y (7mg, 8 mol%) de CuI, dejándose en agitación y a los 5 min de reacción se observó que la reacción se clarifico y ese fue el terminó de la reacción, confirmado por TLC. Posteriormente se le hizo extracción AcOEt-H₂O colectando la fase orgánica, secándola con Na₂SO₄, se filtró y se concentró

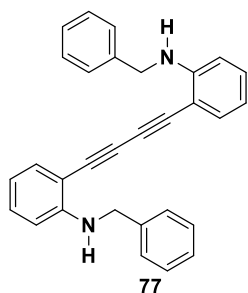
eliminando el solvente bajo presión reducida y columna de purificación obteniendo un aceite transparente con un 18% de rendimiento. IR (neat) ν/cm^{-1} = ^1H RMN(500MHz, CDCl_3): δ 7.99 (d, J = 8.96, 1H), 7.76(d, J = 8.4Hz, 2H), 7.56 (d, J = 3.65Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.30 (t, J =15.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.65Hz,3H), 6.65 (d, J =4.2Hz, 1H), 2.33(s, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) : δ 144.9, 135.3, 134.8, 130.8, 129.8, 126.9, 126.3, 124.4, 123.3, 121.4, 113.6, 108.9, 21.7.

Síntesis de *N,N'*-(buta-1,3-diino-1,4-diilbis(2,1-fenileno))dimetanosulfonamida



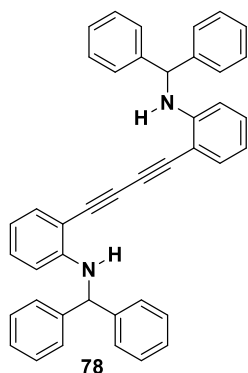
En un matraz balón de 25mL equipado con un agitador magnético se agregaron (80mg, 1eq) del compuesto **71**, y se disolvió en (0.8mL, 0.5 M) de Et_3N , una vez disuelto se agregó (8mg, 3 mol%) de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ y (6mg, 8 mol%) de CuI dejándose en agitación, la reacción terminó a los 30min verificado por TLC. Posteriormente se le hizo extracción $\text{AcOEt-H}_2\text{O}$ colectando la fase orgánica, secándola con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró eliminando el solvente bajo presión reducida y columna de purificación obteniendo un sólido amarillo con un 29% de rendimiento, sin embargo, no fue posible obtener una buena caracterización ya que se degradó el compuesto.

Síntesis de 2,2'-(buta-1,3-diino-1,4-diil)bis(*N*-bencilanilina)



En un matraz balón de 25mL equipado con un agitador magnético se agregaron (156mg, 1eq) del compuesto **75**, se disolvió en (1.5mL, 0.5M) de Et₃N, una vez disuelto se agregó (16mg, 3 mol%) de Pd(PPh₃)₂Cl₂ y (11mg, 8 mol%) de CuI dejándose en agitación y el terminó de la reacción fue a los 30min verificado por TLC. Posteriormente se le hizo extracción AcOEt-H₂O colectando la fase orgánica, secándola con Na₂SO₄, se filtró y se concentró eliminando el solvente bajo presión reducida y columna de purificación obteniendo un aceite color café con un 25% de rendimiento, sin embargo tiende a degradarse por lo que se hizo reaccionar rápidamente para obtener el producto final de cicloisomerización. ¹H RMN(500MHz, CDCl₃): δ 7.35 (d, J= 7.9Hz, 3H), 7.30 (t, J= 14.95Hz, 3H), 7.24 (s, 3H), 7.14 (t, J= 15.7Hz, 2H), 4.46(s, 2H).

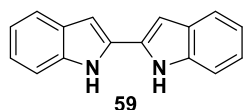
Síntesis de 2,2'-(buta-1,3-diino-1,4-diil)bis(*N*-bencidrilanilina)



En un matraz balón de 25mL equipado con un agitador magnético se agregaron (102mg, 1eq) del compuesto **93**, y se disolvió en (0.7mL, 0.5 M) de Et₃N, una vez disuelto se agregó (8mg, 3 mol%) de Pd(PPh₃)₂Cl₂ y (5mg, 8 mol%) de CuI dejándose en agitación, el terminó de la reacción fue a los 30min verificado por TLC. Posteriormente se le hizo extracción AcOEt-H₂O colectando la fase orgánica, secándola con Na₂SO₄, se filtró y se concentró eliminando el solvente bajo presión reducida y columna de purificación utilizando sistema (98:2) hex-AcOEt, obteniendo un sólido amarillo con un 50% de rendimiento. IR (neat) ν/cm^{-1} = 3403, 2135, 1883, 1595, 1568, 1277, 745. ¹H RMN(400MHz, CDCl₃): δ 7.31-7.26 (m, *J*= 20.76Hz, 9H), 7.22-7.19 (m, *J*= 10.8Hz, 3H), 7.02 (t, *J*= 13.84Hz, 1H), 6.55 (t, *J*= 12Hz, 1H), 6.37(d, *J*=6.64Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.18 (s, 1H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ 149.2, 142.31, 130.8, 129, 127.6, 127.4, 117.1, 112.2, 111, 62.3, 56.3.

Etapa 5. Cicloisomerización catalizada por Au (I)

Síntesis de 1*H*,1'*H*-2,2'-biindol

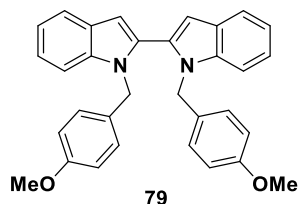


En un matraz balón de 25mL equipado con un agitador magnético se agregaron (50mg, 1eq) del compuesto **58** se disolvió en (2mL, 0.1 M) de DCE anhidro, una vez disuelto se agregó (9mg, 5 mol%) del catalizador catiónico de Echavarren **C9**, dejándose en agitación a 23°C y el terminó de la reacción fue a la 1 h y 40 min, verificado por TLC. Posteriormente se le agregaron 3 gotas de Et₃N y se hizo extracción DCM-H₂O colectando la fase orgánica, secándola con Na₂SO₄, se filtró y se concentró eliminando el solvente bajo presión reducida y columna de purificación obteniendo un sólido color blanco con un 84% de rendimiento.³⁵ ¹H RMN(500MHz, DMSO): δ 11.53 (s, 1H), 7.55 (d, *J*= 7.8 Hz, 1H), 7.39 (d, *J*= 8.1Hz, 1H), 7.10 (t, *J*=15.05Hz, 1H), 7.00 (t, *J*=14.85Hz,

³⁵ García Rubia, A.; Urones, B.; Gómez, A.; Carretero, J, C. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 9676-9685.

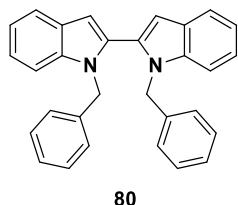
1H), 6.91 (s, 1H). ¹³C RMN (126 MHz, DMSO): δ 136.8, 131.4, 128.4, 121.7, 120.3, 120.0, 119.4, 111.0, 98.4.

Síntesis de 1,1'-bis(4-metoxibencil)-1*H*,1'*H*-2,2'-biindol



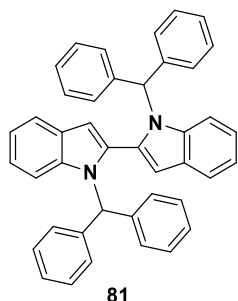
En un matraz balón de 25mL equipado con un agitador magnético se agregaron (91mg, 1eq) del compuesto **75**, se disolvió en (2mL, 0.1 M) de DCE anhidro, una vez disuelto se agregó (7mg, 5 mol%) del catalizador catiónico de Echavarren **C9**, dejándose en agitación y el terminó de la reacción fue a los 10 min, verificado por TLC. Posteriormente se le agregaron 3 gotas de Et₃N y se hizo extracción DCM-H₂O colectando la fase orgánica, secándola con Na₂SO₄, se filtró y se concentró eliminando el solvente bajo presión reducida y columna de purificación obteniendo un sólido color amarillo con un 48% de rendimiento. p.f= 115-125°C. IR (neat) v/cm⁻¹= 2962, 2928, 1611, 1507, 1351, 1324, 1175. ¹H RMN(400MHz, DMSO): δ 7.60 (d, *J*= 7.72Hz, 1H), 7.38 (d, *J*= 8.32Hz, 1H), 7.14 (t, *J*= 15.32Hz, 1H), 7.07 (t, *J*=14.8 Hz, 1H), 6.77 (t, *J*= 26.52 Hz, 3H), 6.70 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.66 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, DMSO): δ 196.2, 174.6, 168.5, 167.8, 167.3, 165.1, 159.9, 158.0 157.6, 151.3, 148.7, 141.9, 92.4, 84.0. HRMS (ESI): m/z calculado para C₃₂H₂₉N₂O₂ [M+H]⁺= 473.2229, encontrado 473.2227.

Síntesis de 1,1'-dibencil-1*H*,1'*H*-2,2'-biindol



En un vial equipado con un agitador magnético se agregaron (24mg, 1eq) del compuesto **77**, se disolvió en (0.5mL, 0.1 M) de DCE anhidro, una vez disuelto se agregó (2mg, 5 mol%) del catalizador catiónico de Echavarren (**C9**), dejándose en agitación y el terminó de la reacción fue a los 30 min, verificado por TLC. Posteriormente se le agregaron 3 gotas de Et₃N y se hizo extracción DCM-H₂O colectando la fase orgánica, secándola con Na₂SO₄, se filtró y se concentró eliminando el solvente bajo presión reducida y columna de purificación obteniendo un aceite color café con un 59% de rendimiento. ¹H RMN(500MHz, DMSO): δ 7.59 (d, J= 7.8Hz, 1H), 7.36 (d, J= 8.25 Hz, 1H), 7.21 (d, J= 7.55Hz, 3H), 7.14 (t, J= 14.35 Hz, 1H), 7.07 (t, J=14.7Hz, 1H), 6.87 (d, J= 6.25Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 5.39 (s, 1H). ¹³C RMN (126 MHz, DMSO): δ 138.1, 137, 130.7, 128.5, 127.2, 127.0, 126, 122.3, 120.6, 110.9, 104.3, 46.7.

Síntesis de 1,1'-dibencidril-1*H*,1'*H*-2,2'-biindol

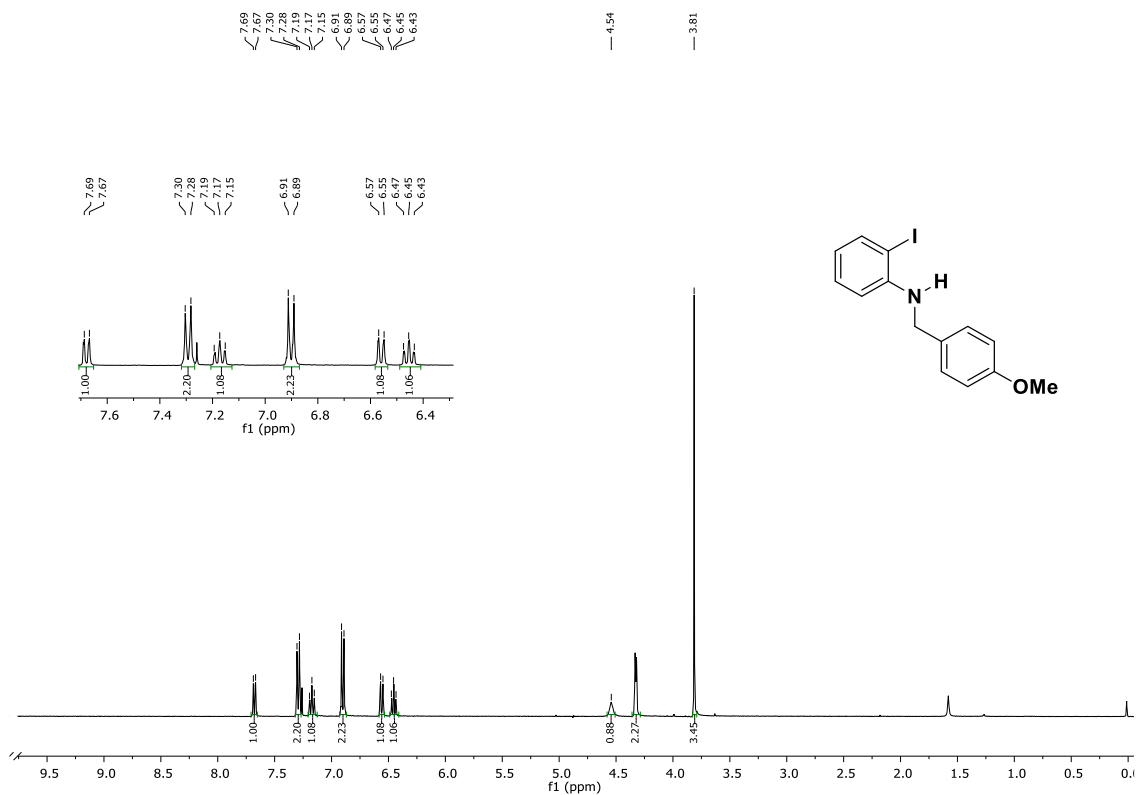


En un vial equipado con un agitador magnético se agregaron (21mg, 1eq) del diino **78**, y se disolvió en (0.5mL, 0.1 M) de DCE anhidro, una vez disuelto se agregó (2mg, 5 mol%) del catalizador catiónico de Echavarren (**C9**) dejándose en agitación y monitoreando la reacción por TLC a cada hora de reacción y aun se observaba bastante materia prima por lo que se dejó en agitación por 24h y la reacción no avanzó mucho, añadiendo 5 mol% más del catalizador y DCE anhidro y aumentando la temperatura de reacción a 50°C, monitoreándolo con TLC a la hora de reacción y aun se observaba materia prima y esto nos hizo cambiar de disolvente descartando el DCE anhidro por el tolueno y cargando 10 mol% más de catalizador y a una temperatura de 100°C, y el terminó de la reacción fue a los 60 min, verificado por TLC. Posteriormente se le agregaron 3 gotas de

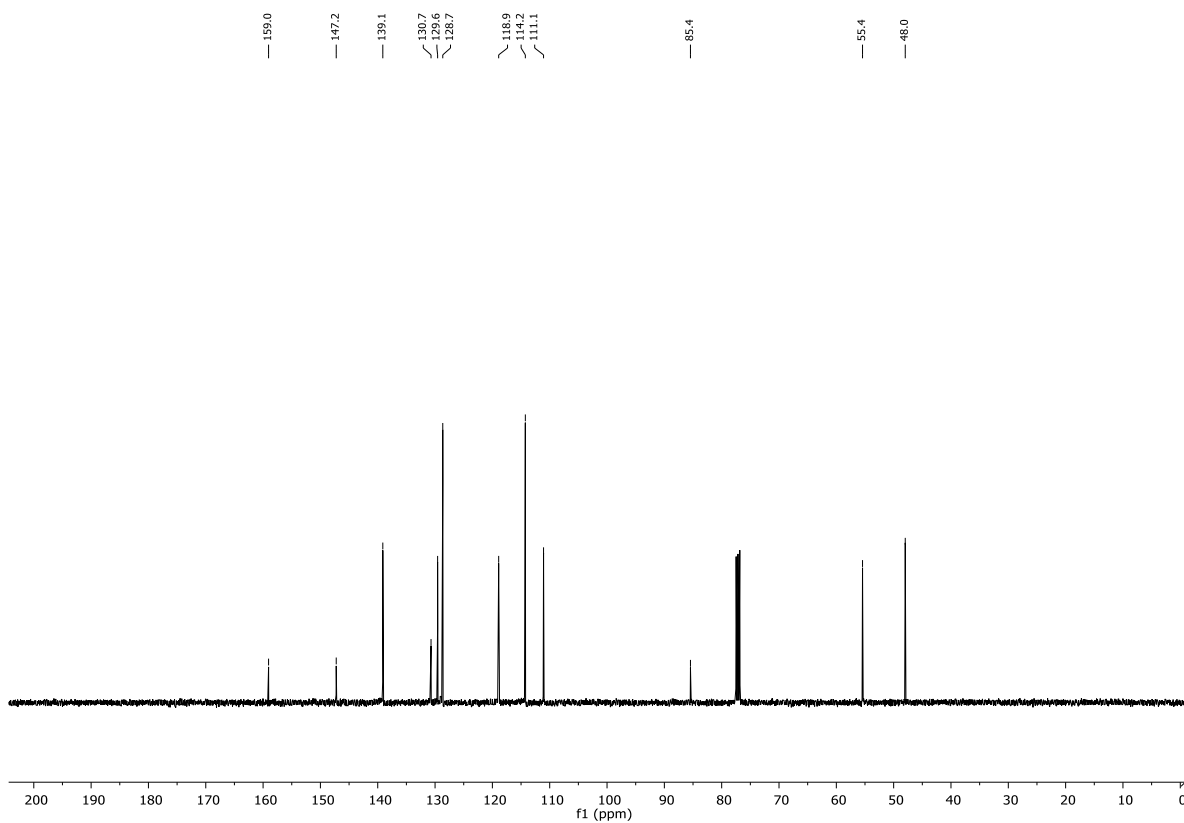
Et₃N y se hizo extracción AcOEt-H₂O colectando la fase orgánica, secándola con Na₂SO₄, se filtró y se concentró eliminando el solvente bajo presión reducida y columna de purificación, obteniendo un sólido color beige con un 47% de rendimiento. ¹H RMN(400MHz, CDCl₃): δ 7.55 (d, J= 7.6Hz, 1H), 7.08 (m, J= 23.96Hz, 13H), 6.88 (t, J= 15.24 Hz, 2H), 6.72 (d, J= 8.32Hz, 1H), 6.50 (s, 1H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 137.1, 132.1, 128.5, 128.3, 128.2, 127.6, 122.1, 120.9, 119.9, 113.7, 106.2, 63.1

IX. ANEXOS

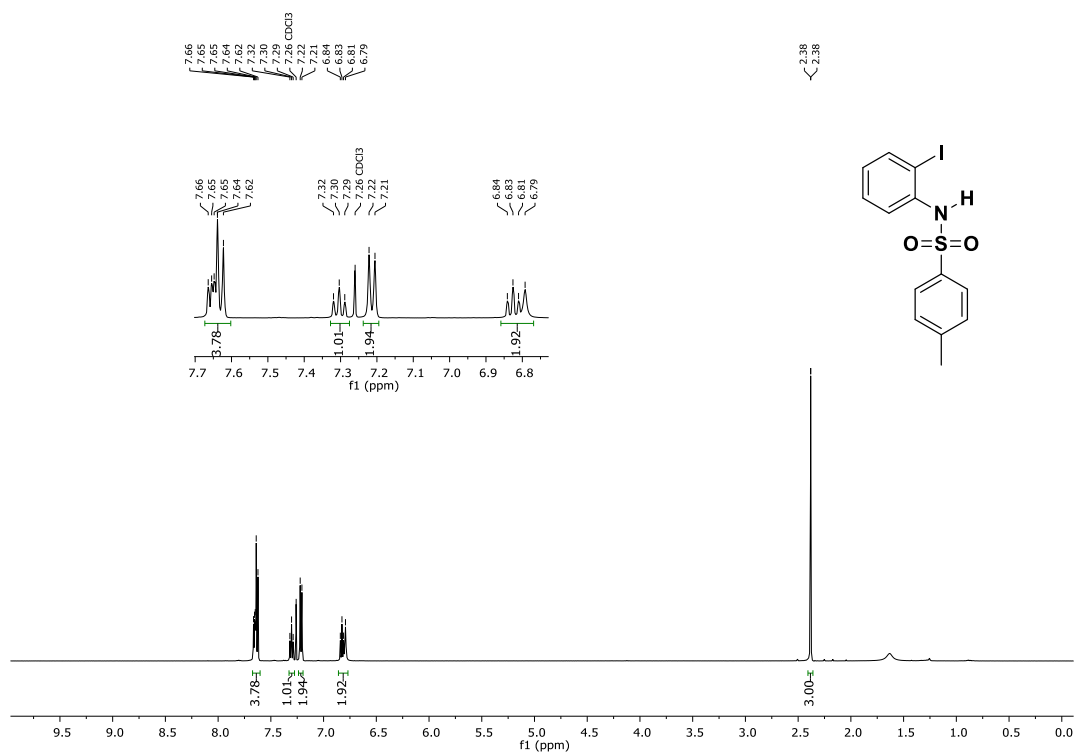
Espectros de ^1H y ^{13}C



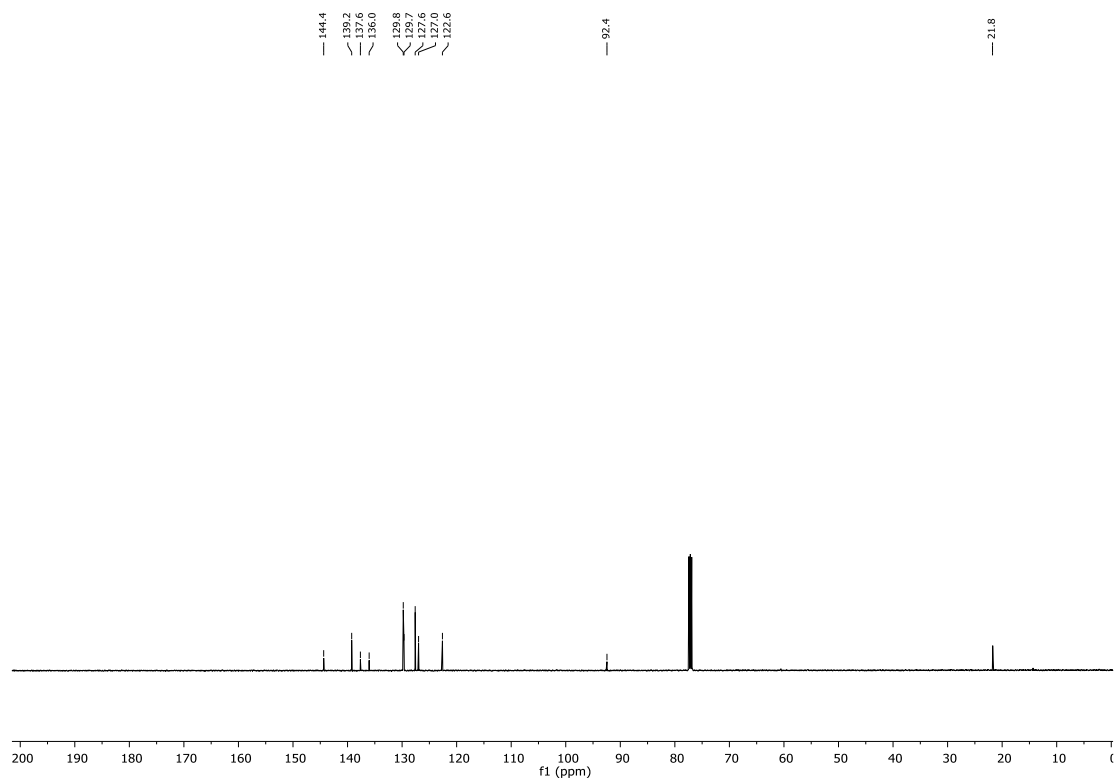
Espectro 1. RMN de ¹H del compuesto 62 en CDCl₃.



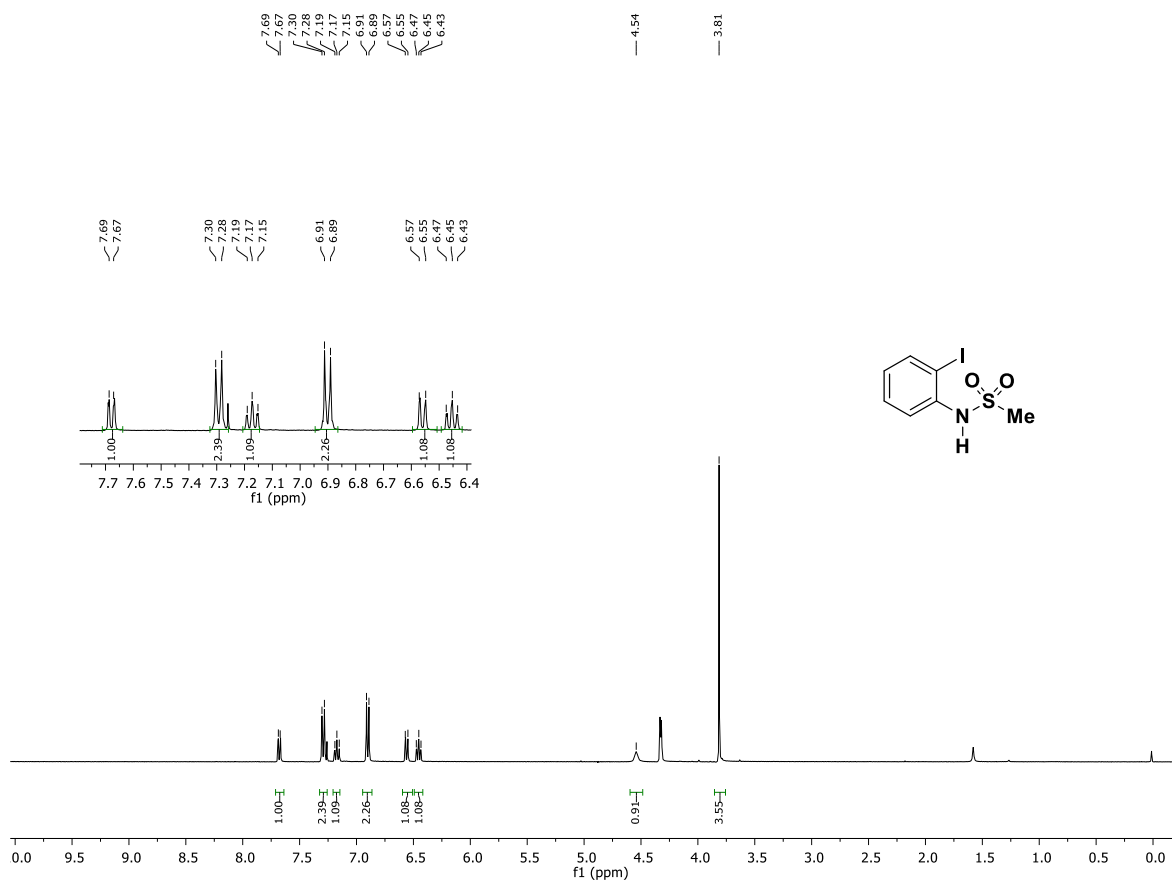
Espectro 2. RMN de ¹³C del compuesto 62 en CDCl₃.



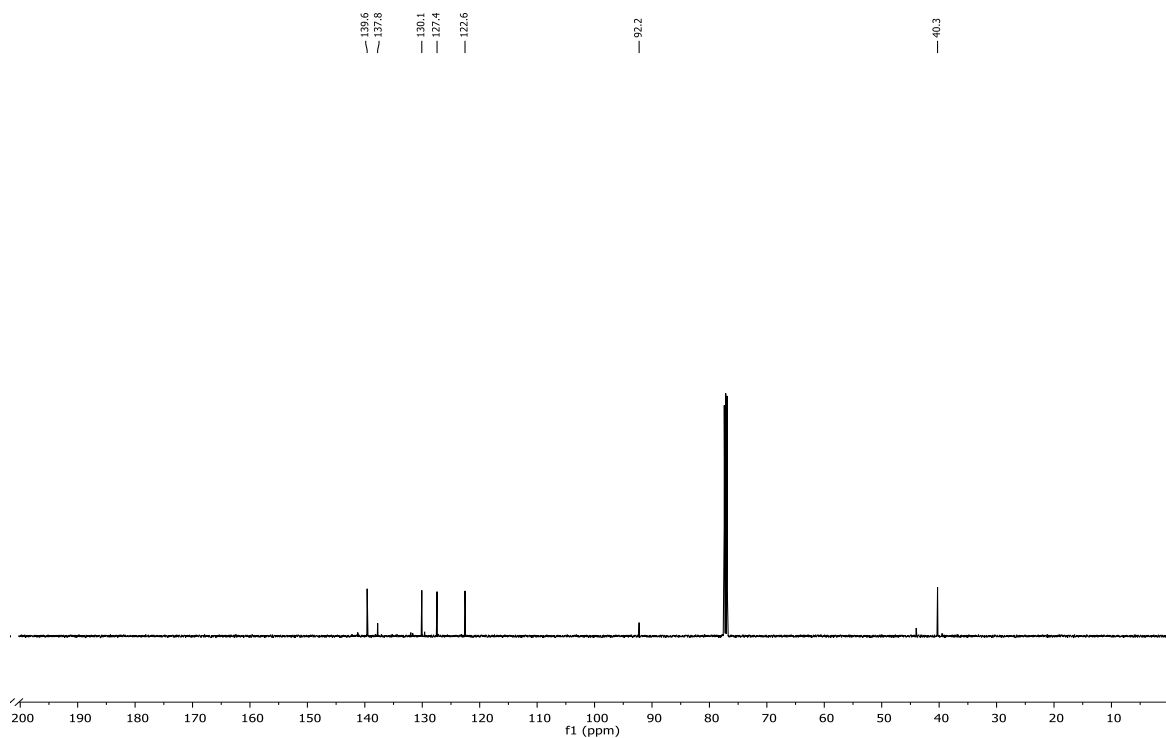
Espectro 3. RMN de ¹H del compuesto 63 en CDCl₃.



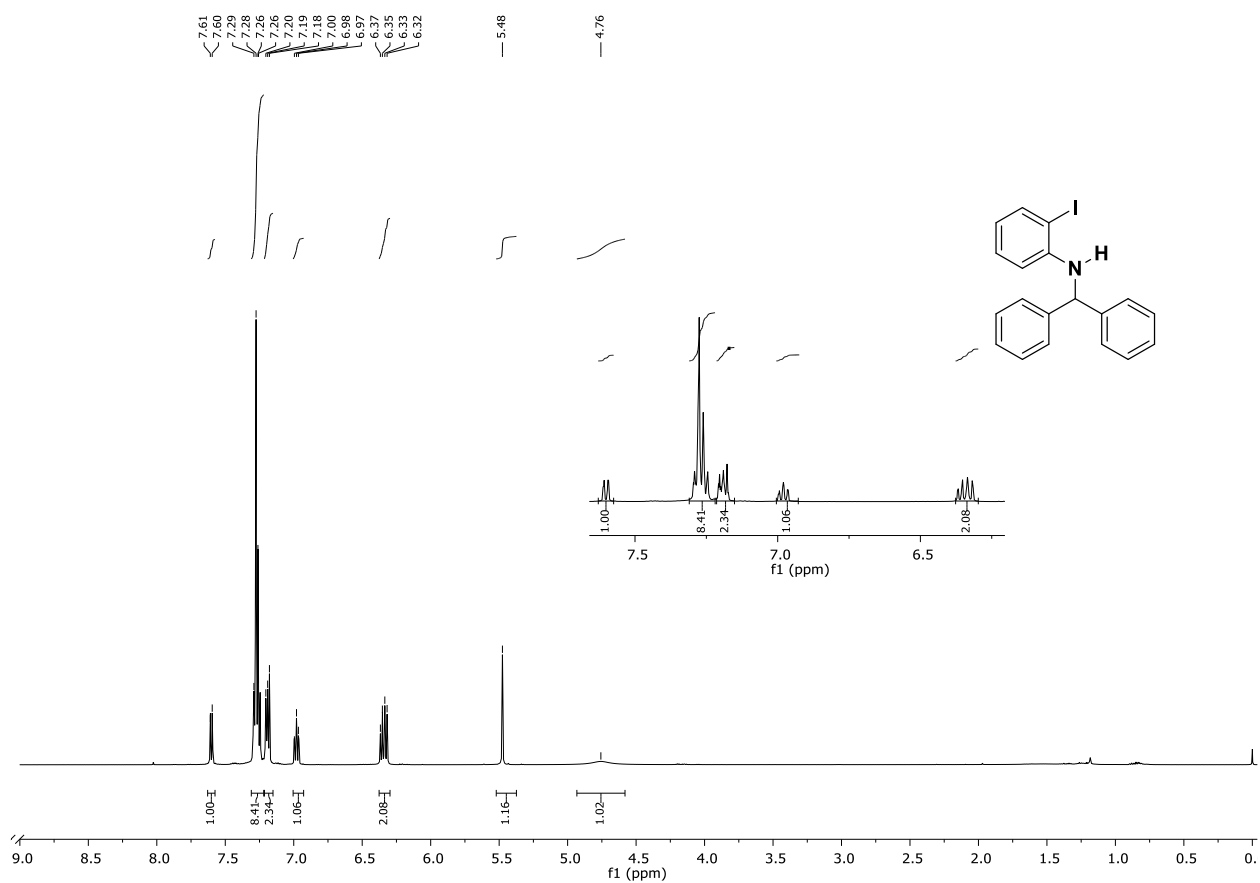
Espectro 4. RMN de ¹³C del compuesto 63 en CDCl₃.



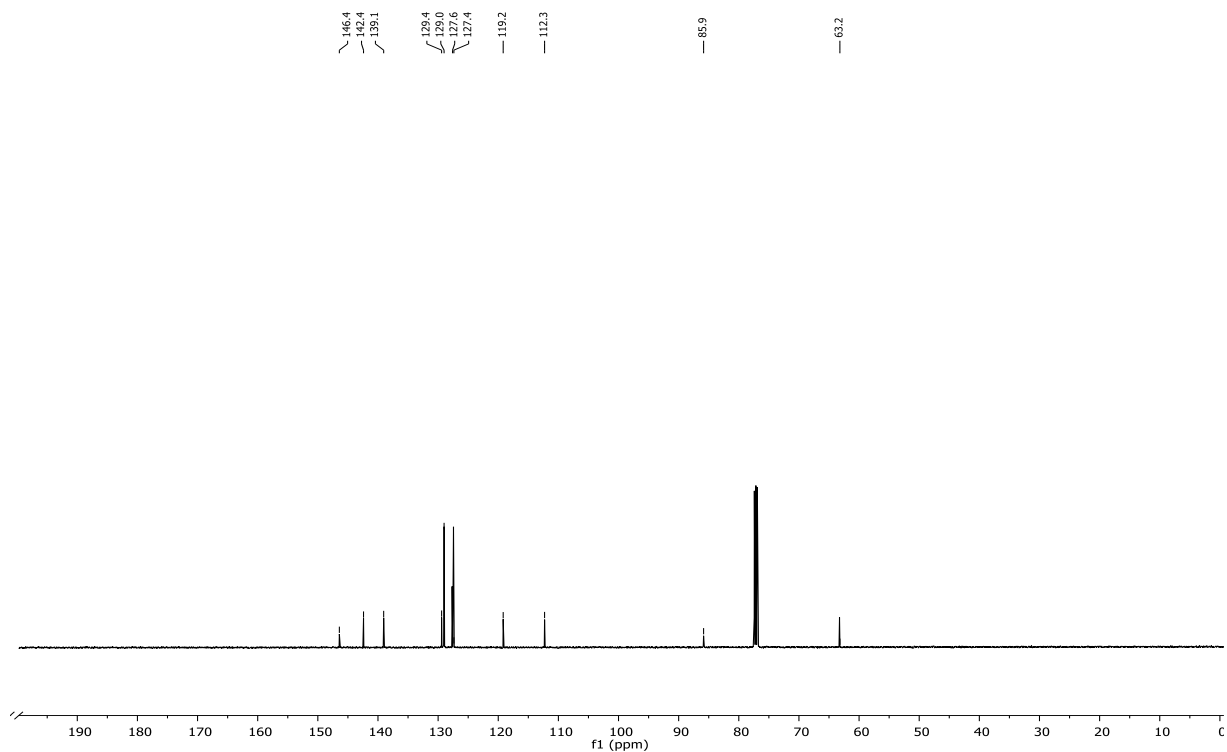
Espectro 5. RMN de ¹H del compuesto 64 en CDCl₃.



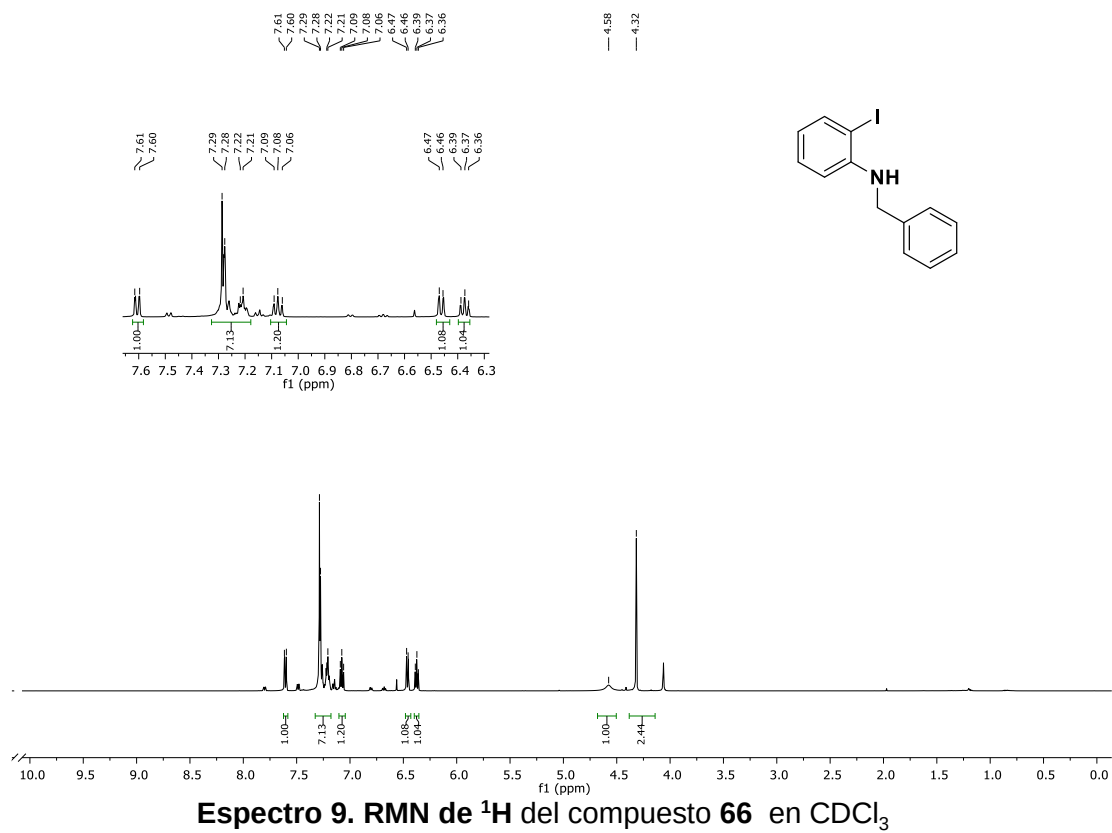
Espectro 6. RMN de ¹³C del compuesto 64 en CDCl₃.



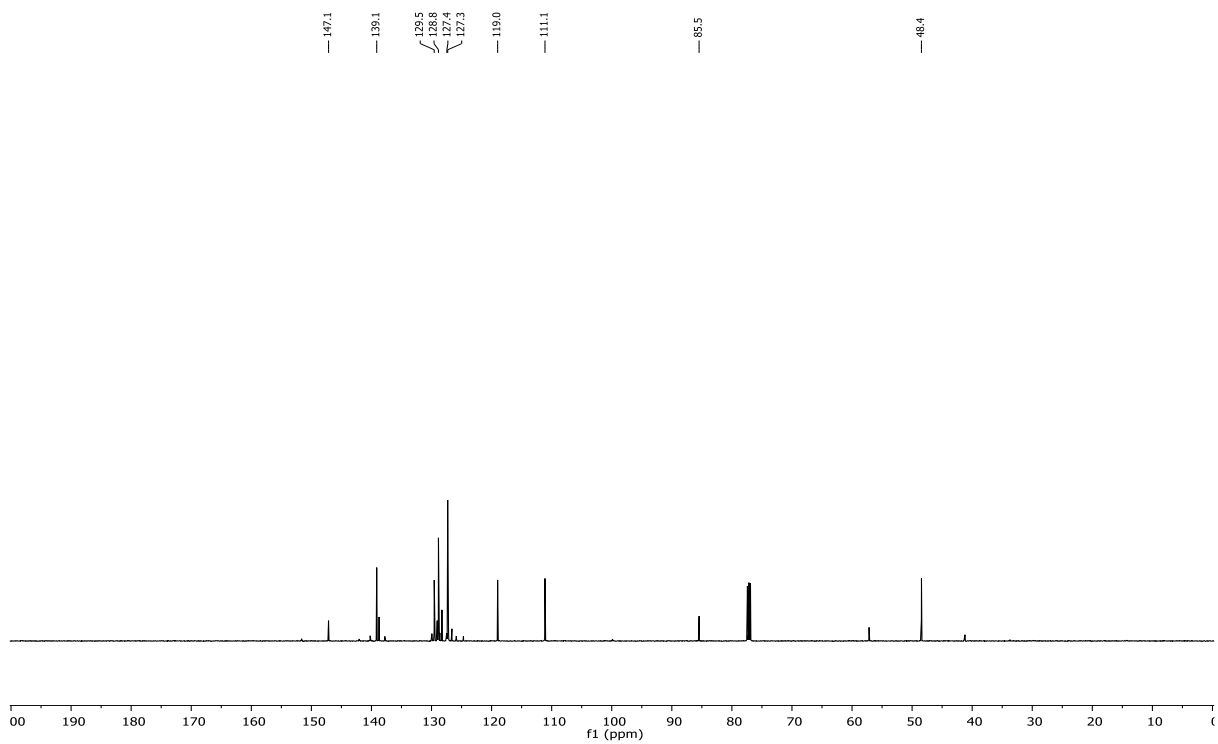
Espectro 7. RMN de ¹H del compuesto 65 en CDCl₃.



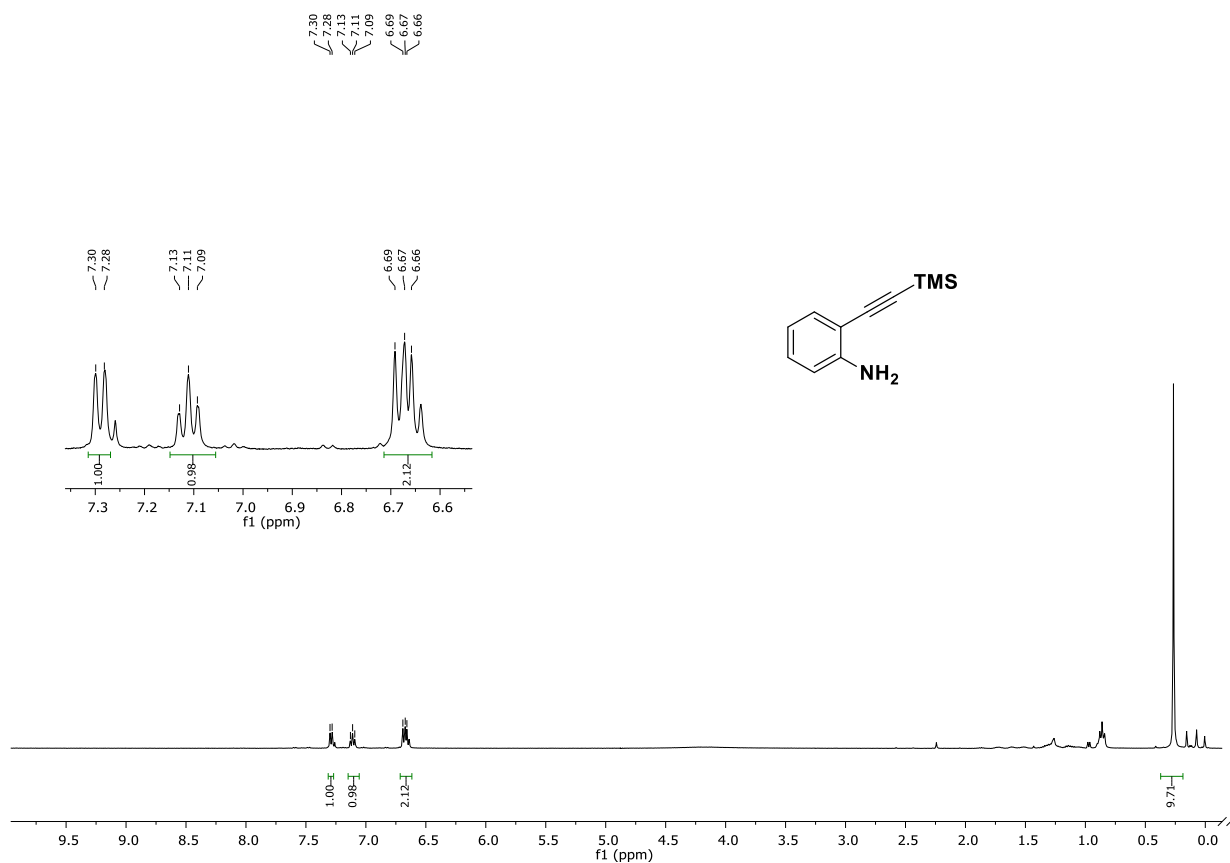
Espectro 8. RMN de ¹³C del compuesto 65 en CDCl₃.



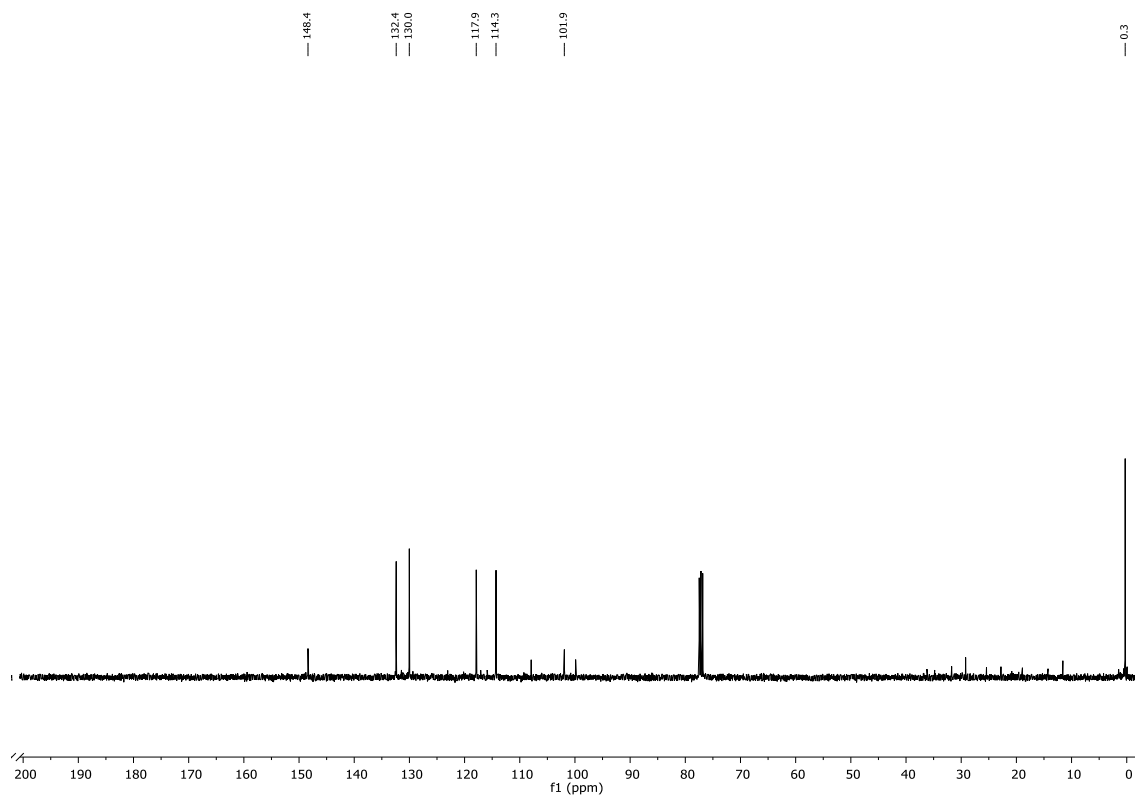
Espectro 9. RMN de ¹H del compuesto 66 en CDCl₃



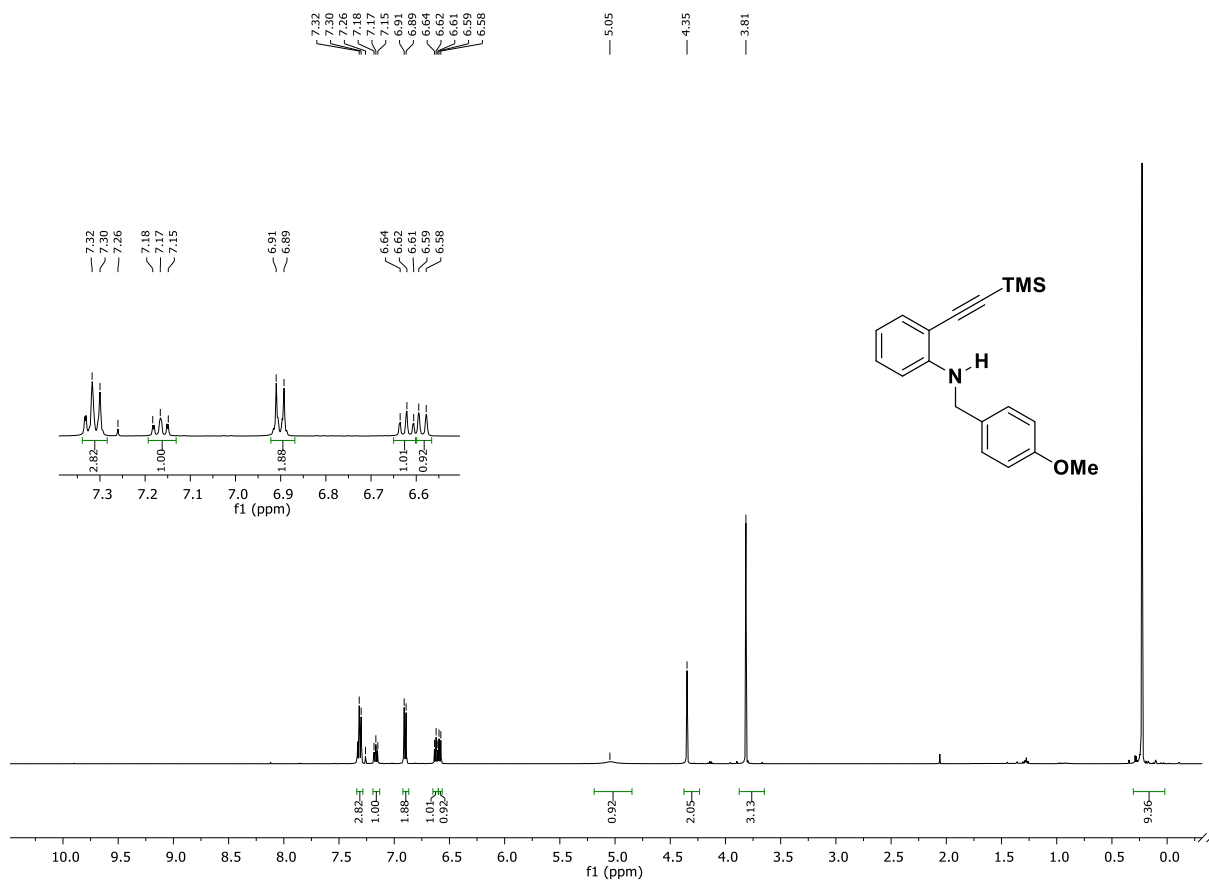
Espectro 10. RMN de ¹³C del compuesto 66 en CDCl₃.



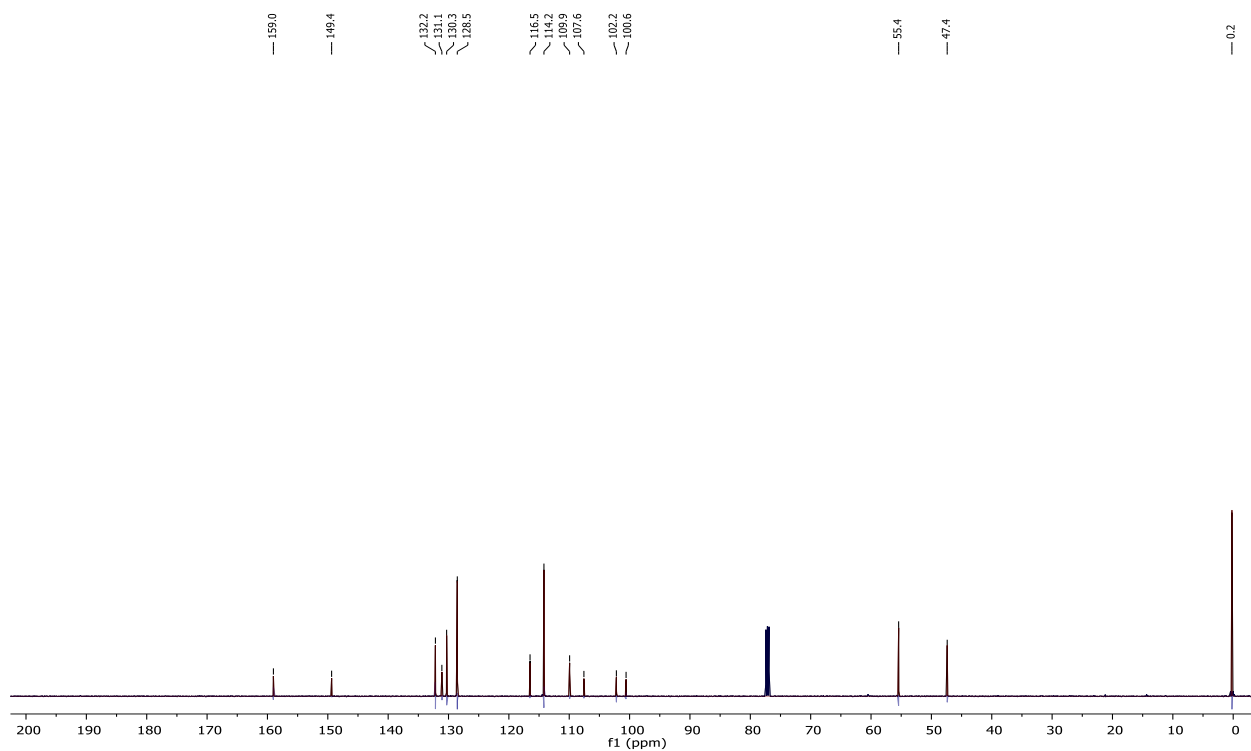
Espectro 11. RMN de ¹H del compuesto 56 en CDCl₃



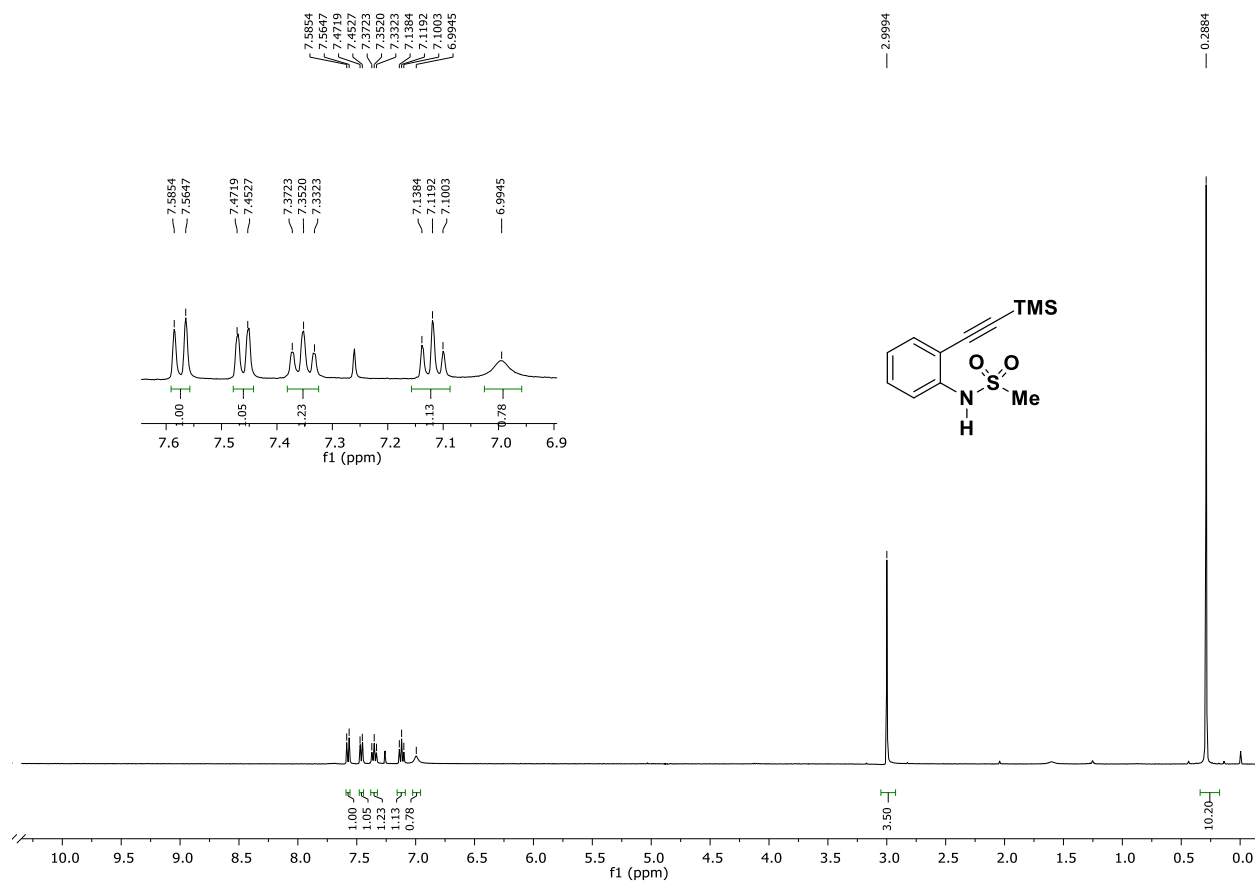
Espectro 12. RMN de ¹³C del compuesto 56 en CDCl₃.



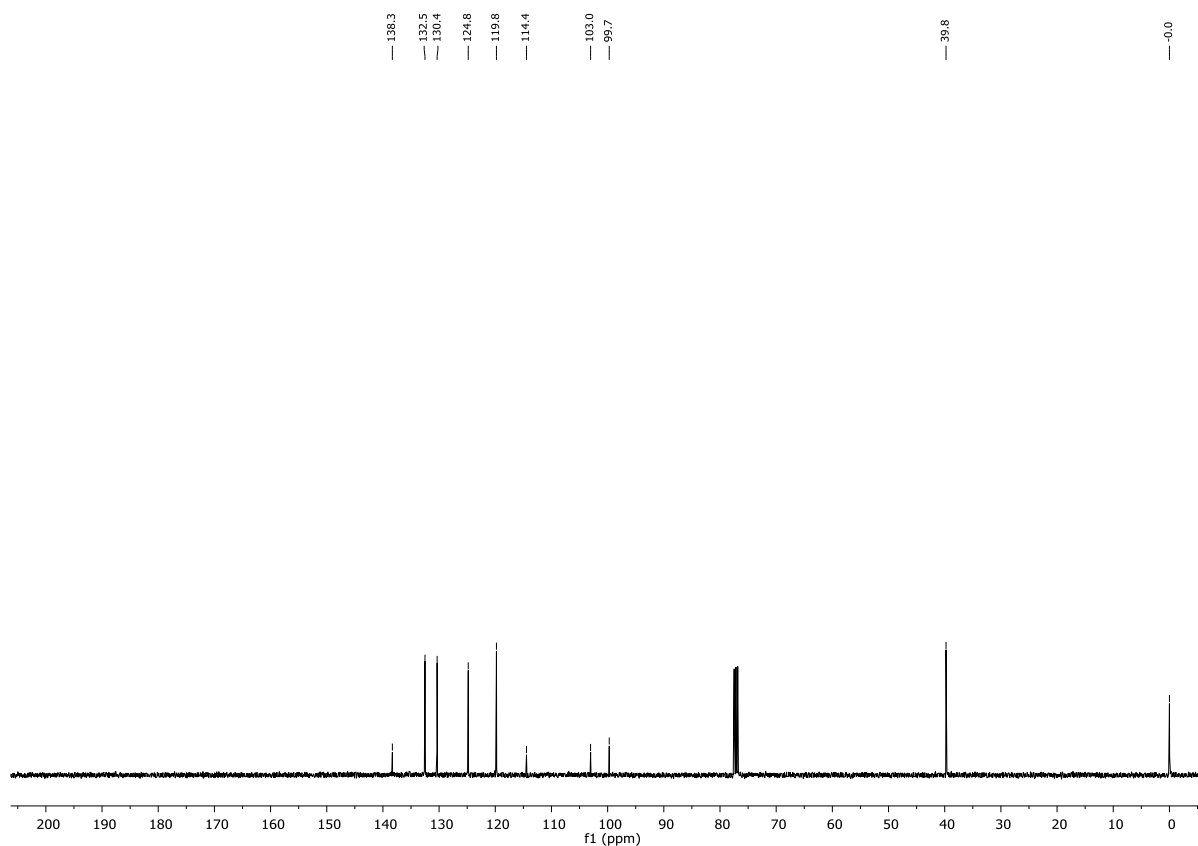
Espectro 13. RMN de ¹H del compuesto 60 en CDCl₃



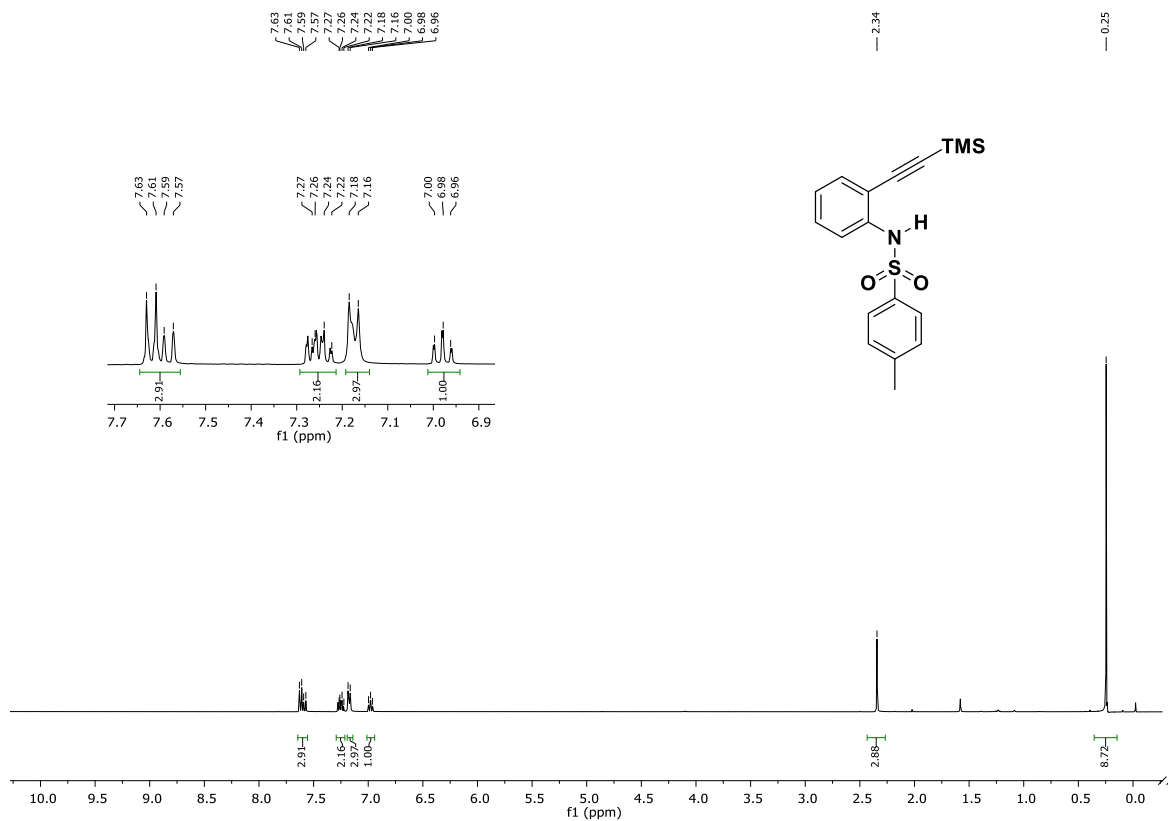
Espectro 14. RMN de ¹³C del compuesto 60 en CDCl₃.



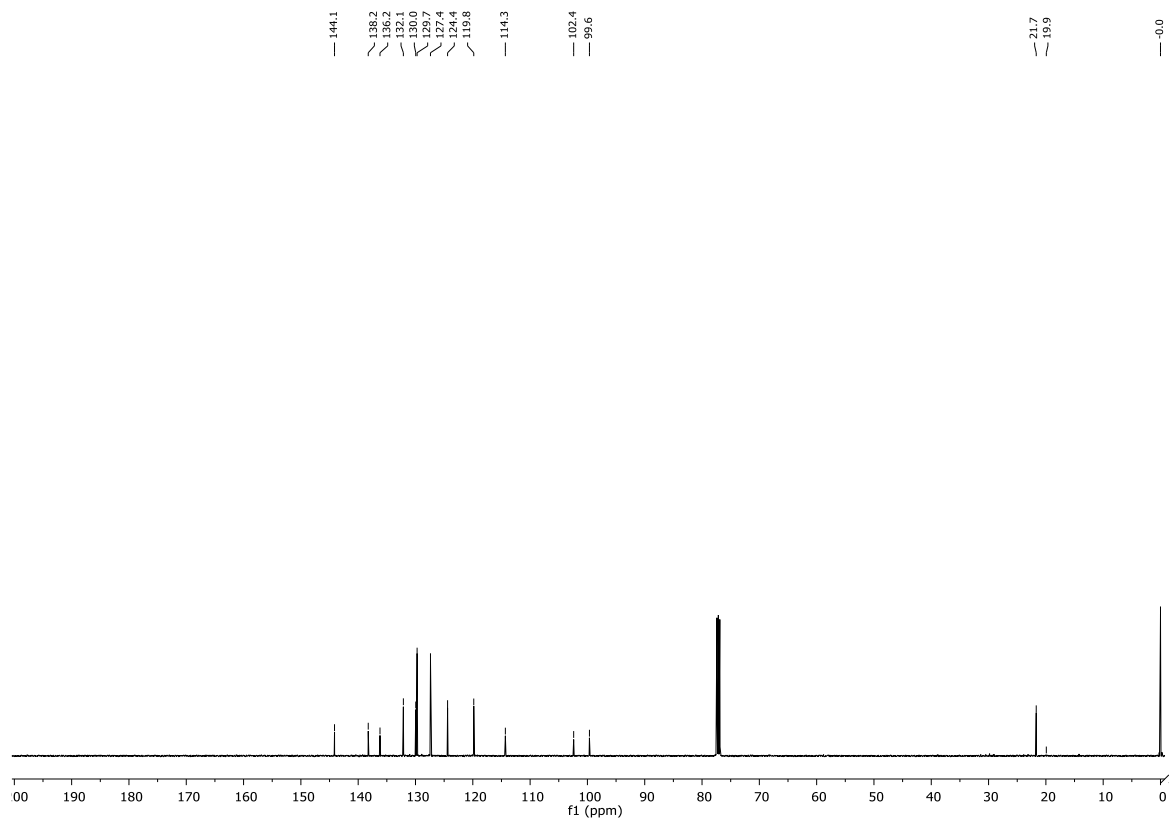
Espectro 15. RMN de ¹H del compuesto 66 en CDCl₃



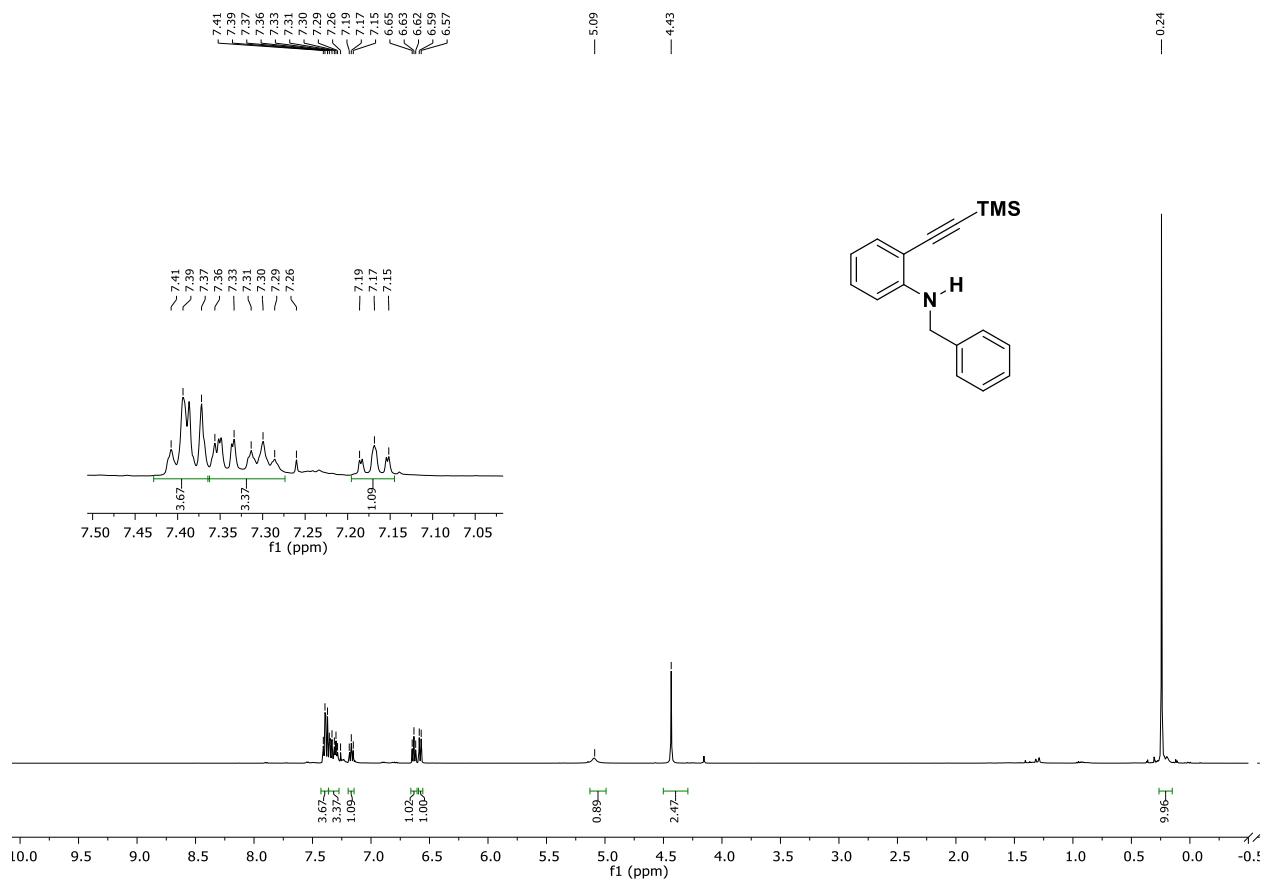
Espectro 16. RMN de ¹³C del compuesto 66 en CDCl₃.



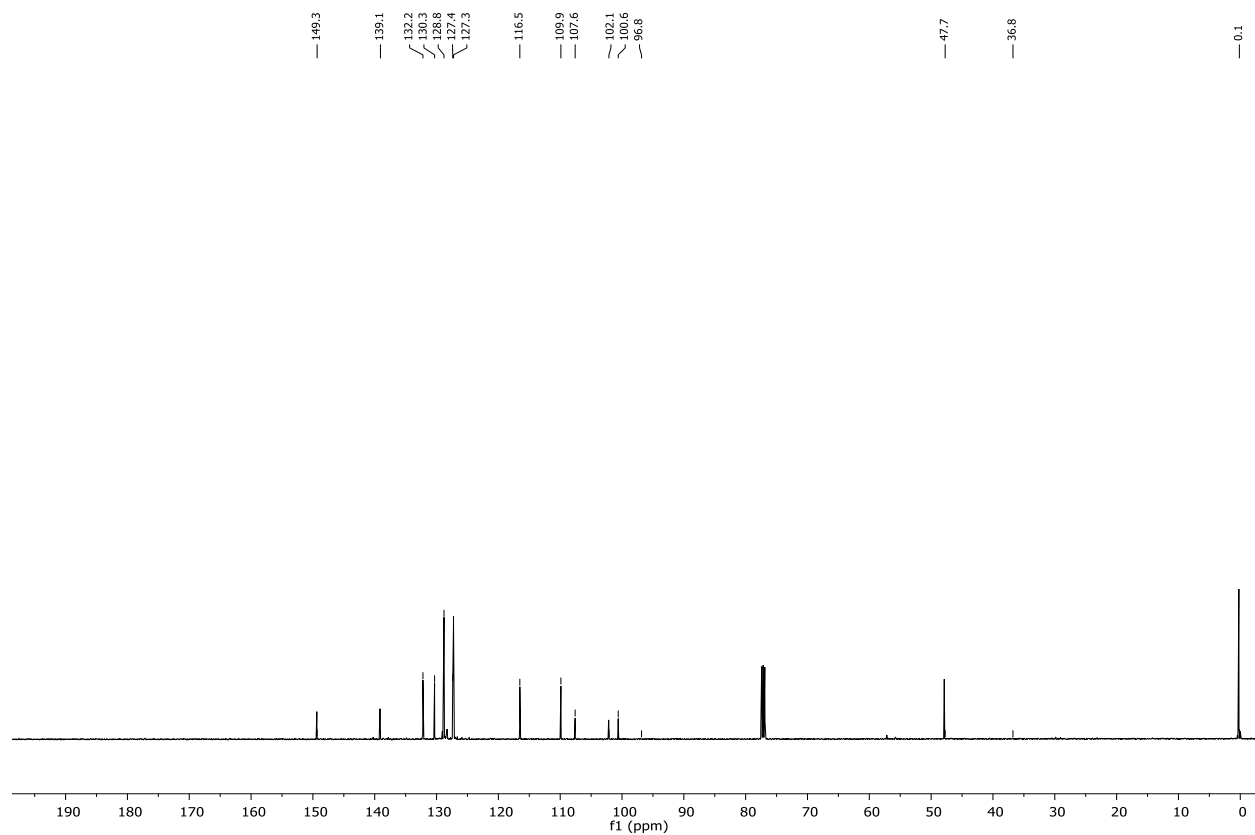
Espectro 17. RMN de ¹H del compuesto 67 en CDCl₃.



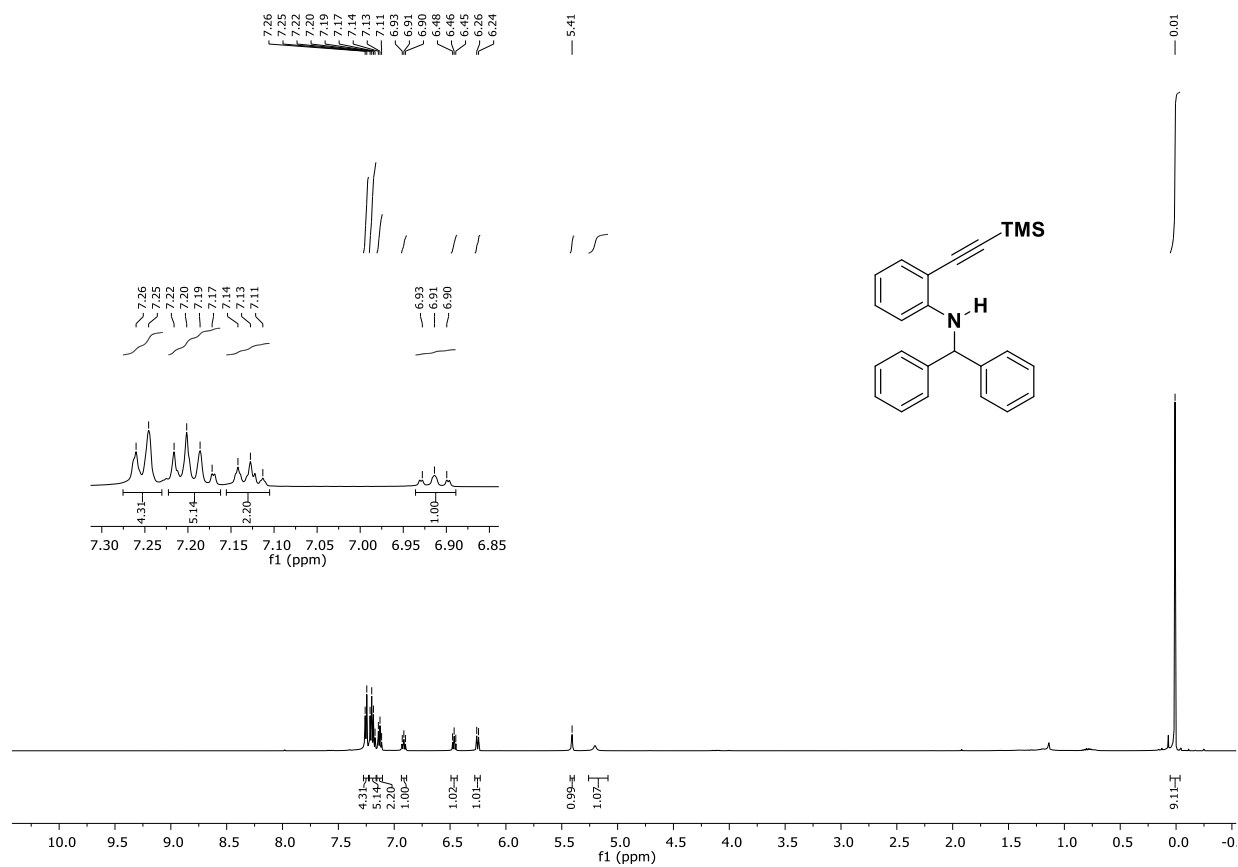
Espectro 18. RMN de ¹³C del compuesto 67 en CDCl₃.



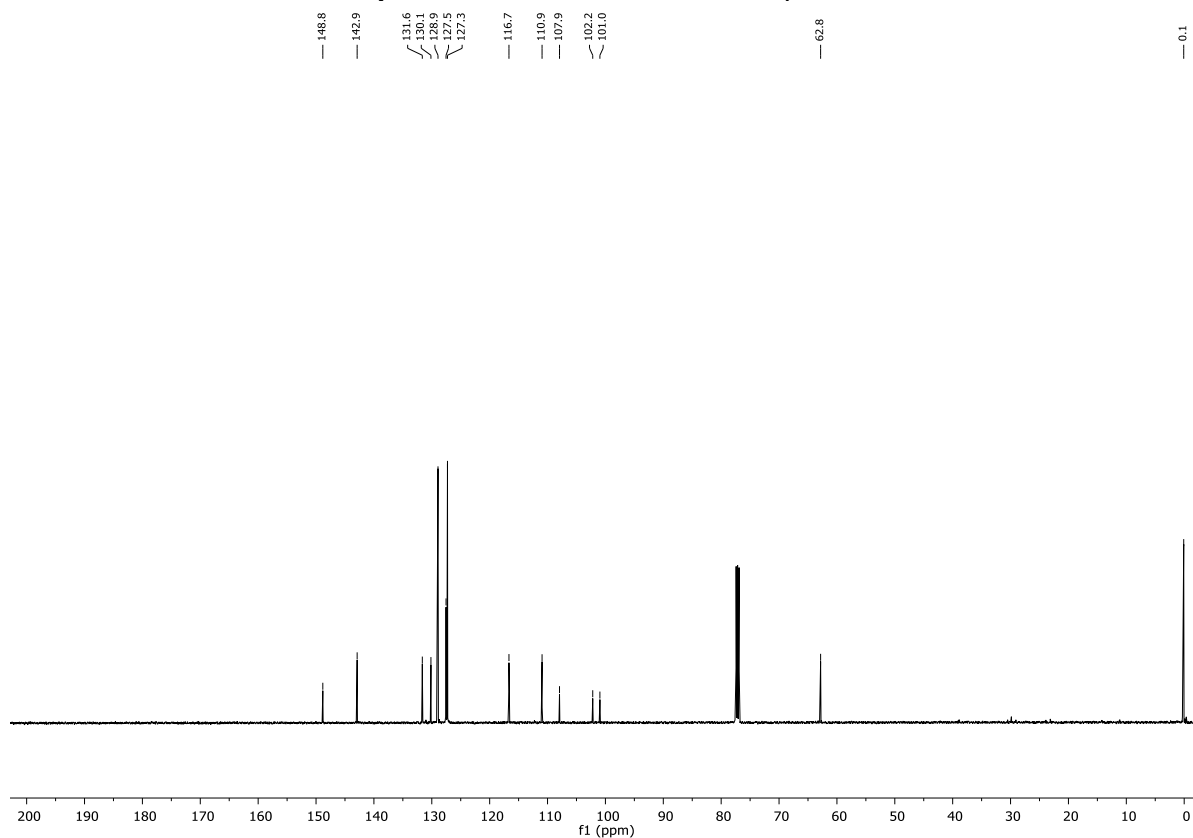
Espectro 19. RMN de ¹H del compuesto 68 en CDCl₃.



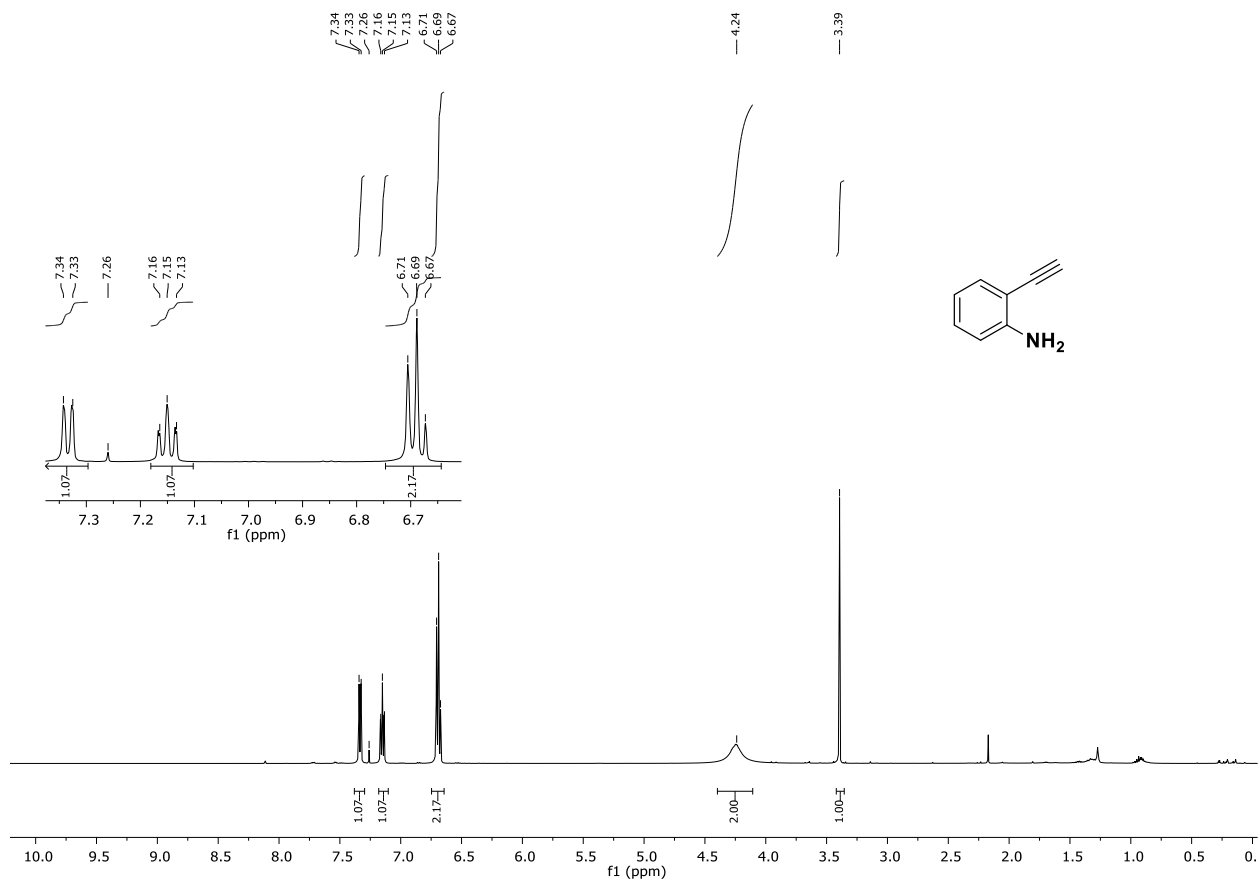
Espectro 20. RMN de ¹³C del compuesto 68 en CDCl₃.



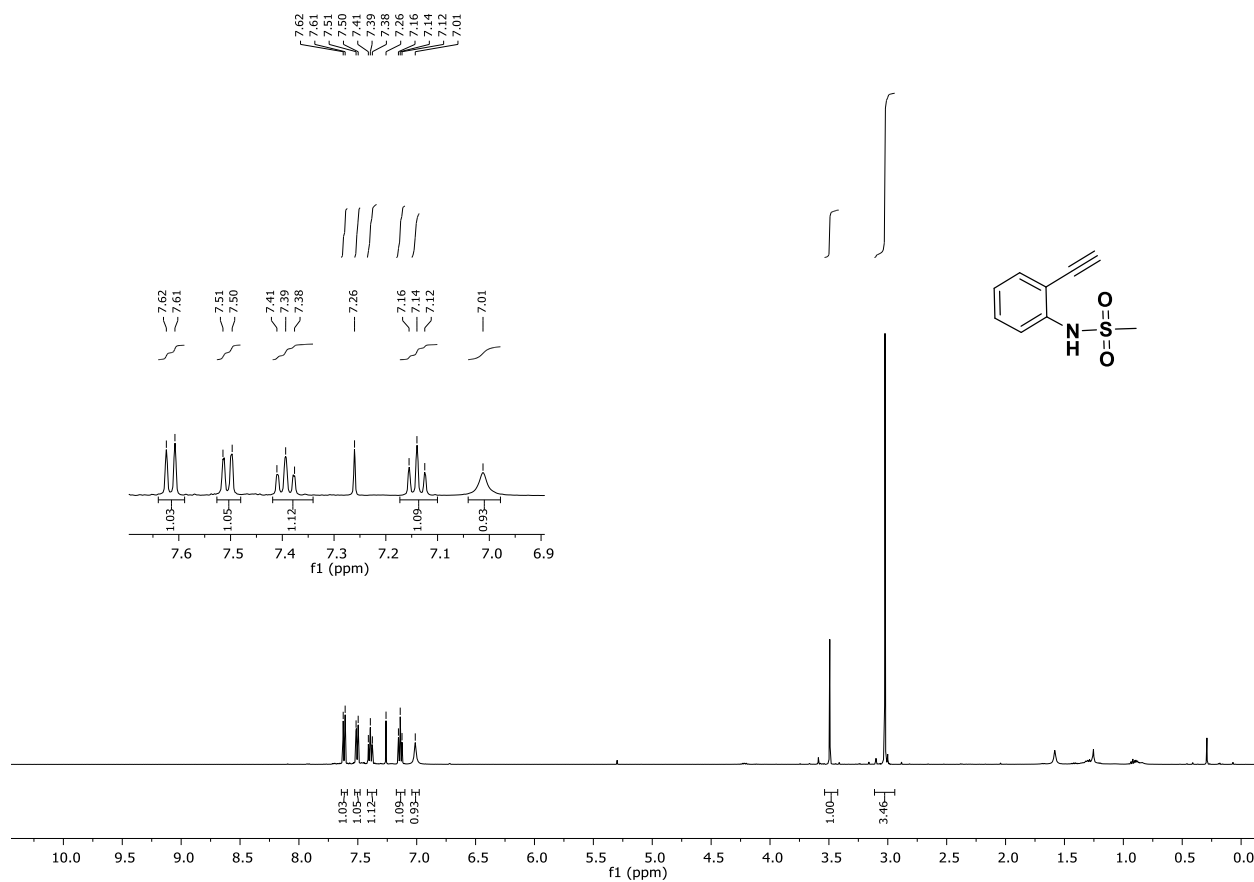
Espectro 21. RMN de ¹H del compuesto 69 en CDCl₃.



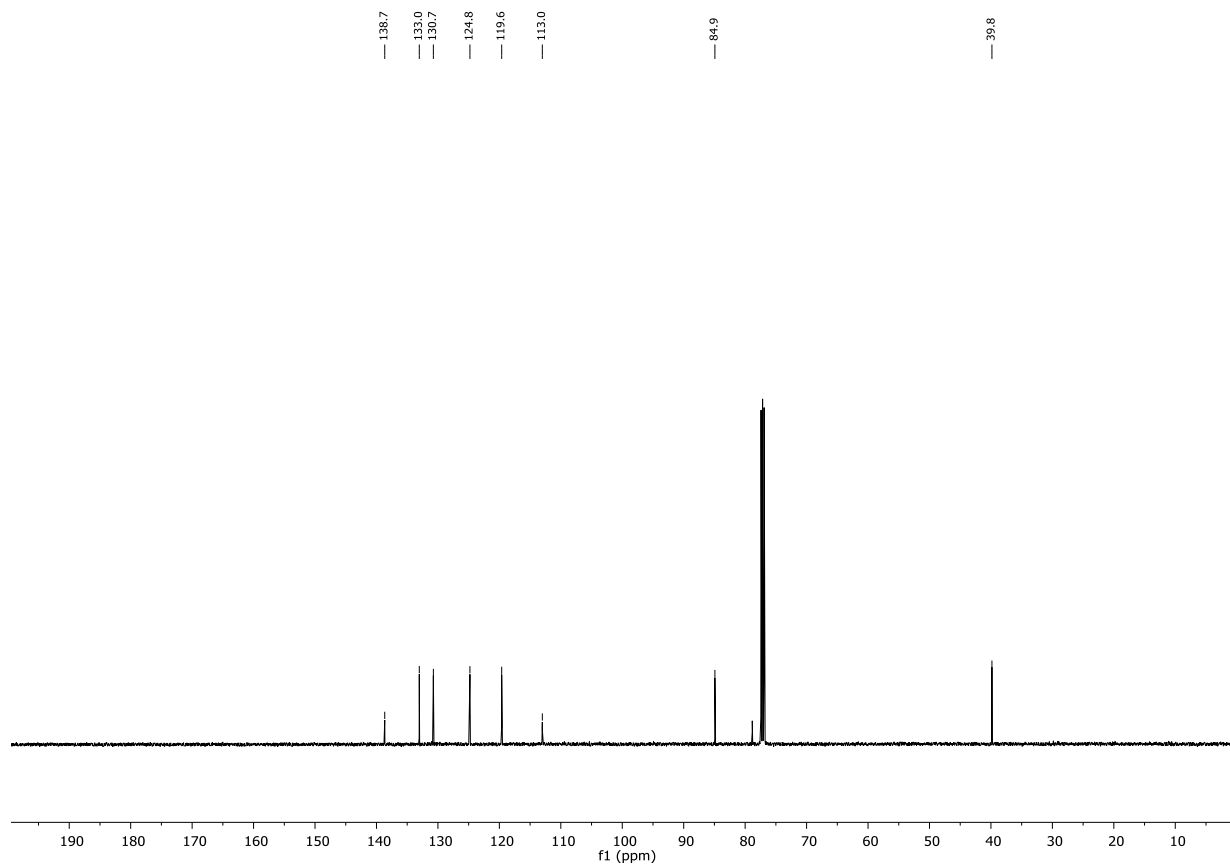
Espectro 22. RMN de ¹³C del compuesto 69 en CDCl₃.



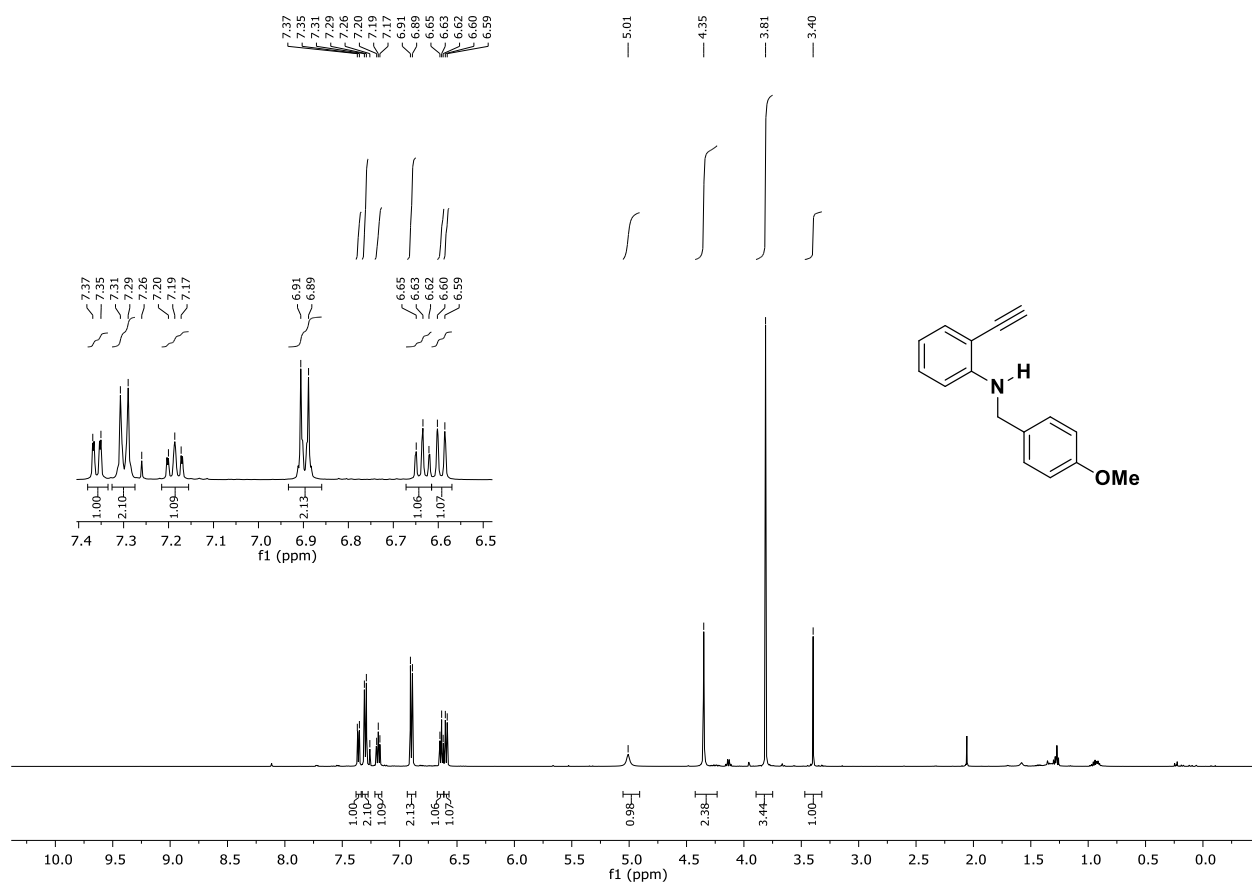
Espectro 23. RMN de ^1H del compuesto **57 en CDCl_3 .**



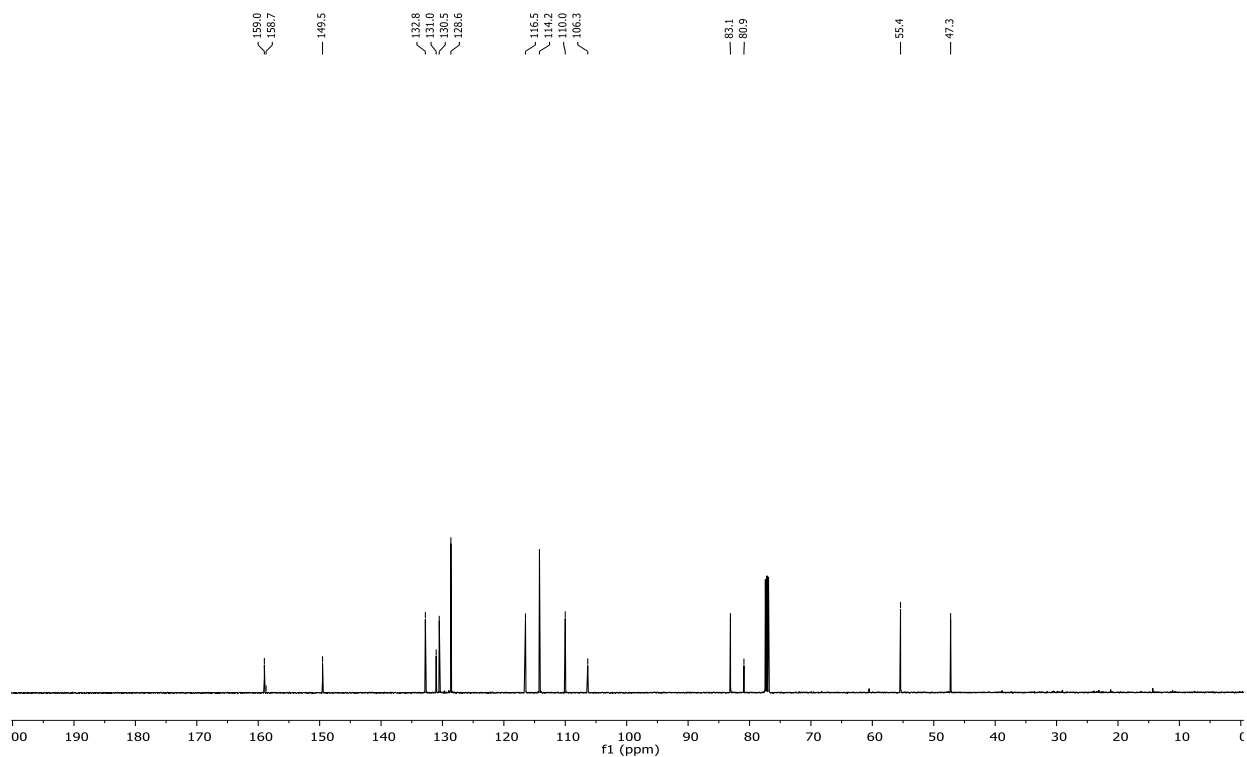
Espectro 24. RMN de ¹H del compuesto 71 en CDCl₃.



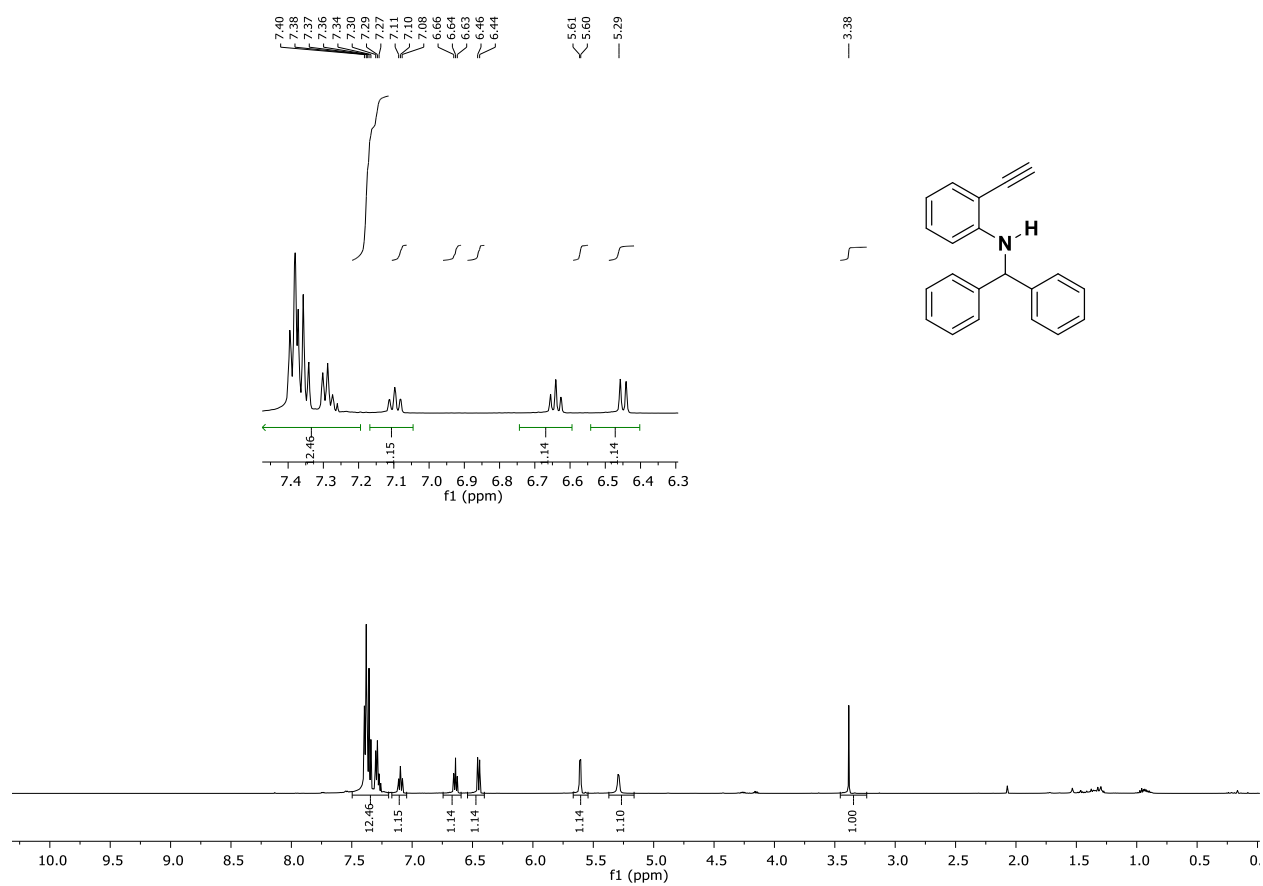
Espectro 25. RMN de ¹³C del compuesto 71 en CDCl₃.



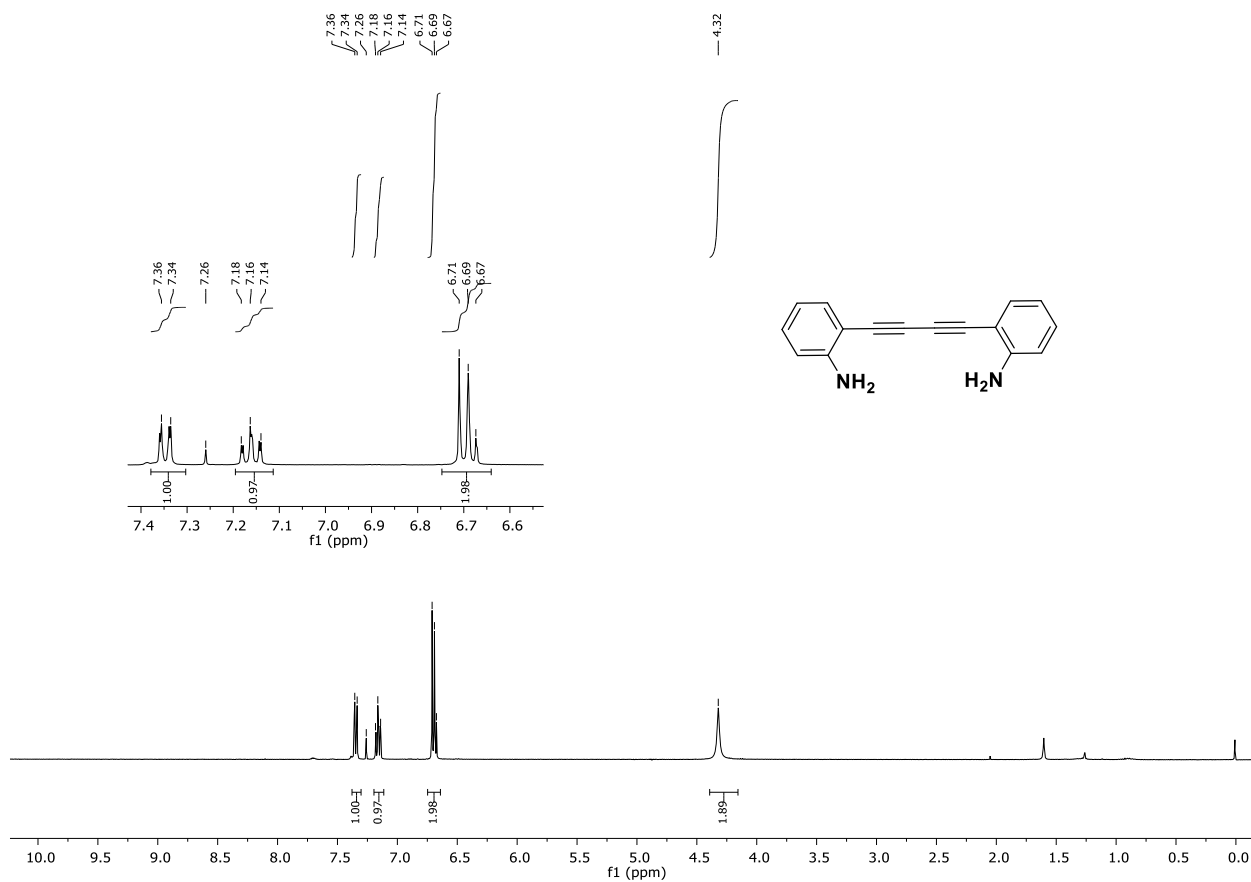
Espectro 26. RMN de ¹H del compuesto 70 en CDCl₃.



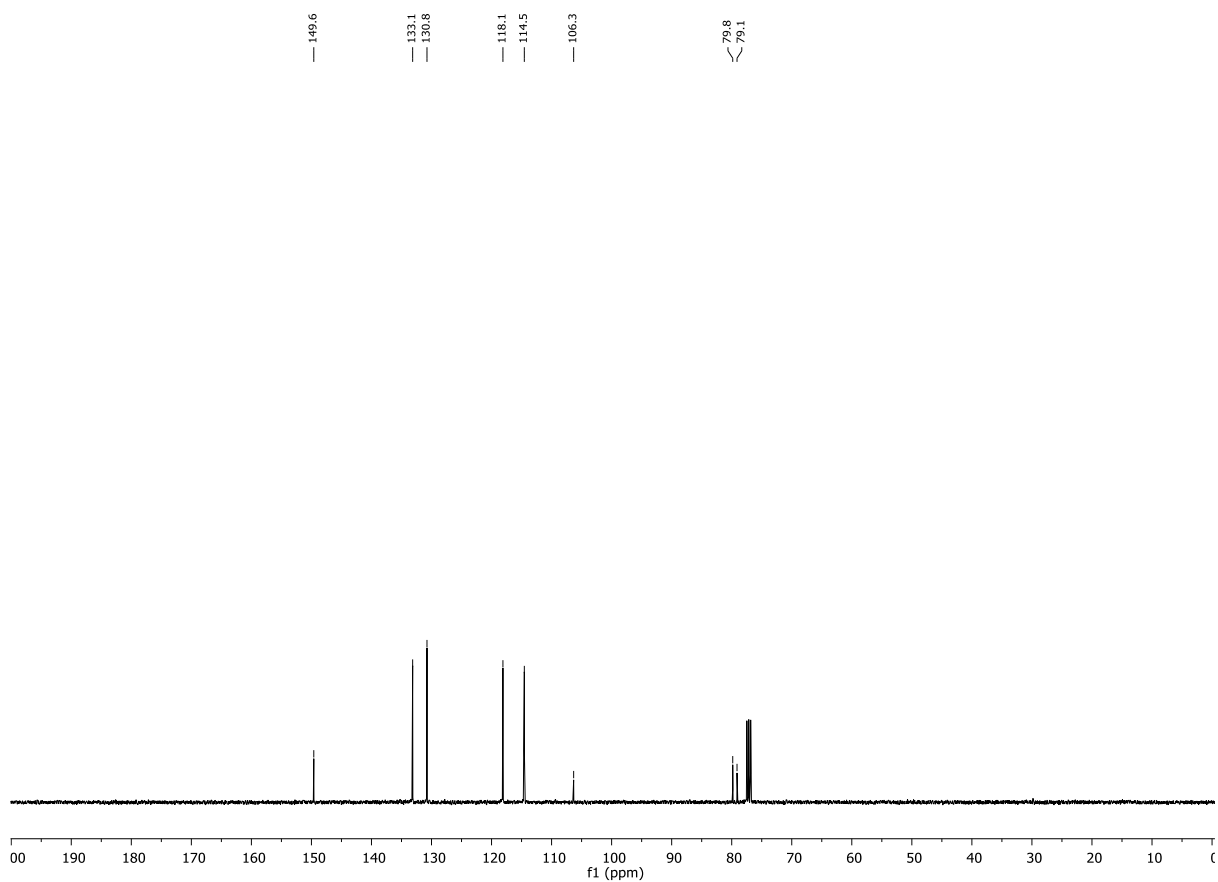
Espectro 27. RMN de ¹³C del compuesto 70 en CDCl₃



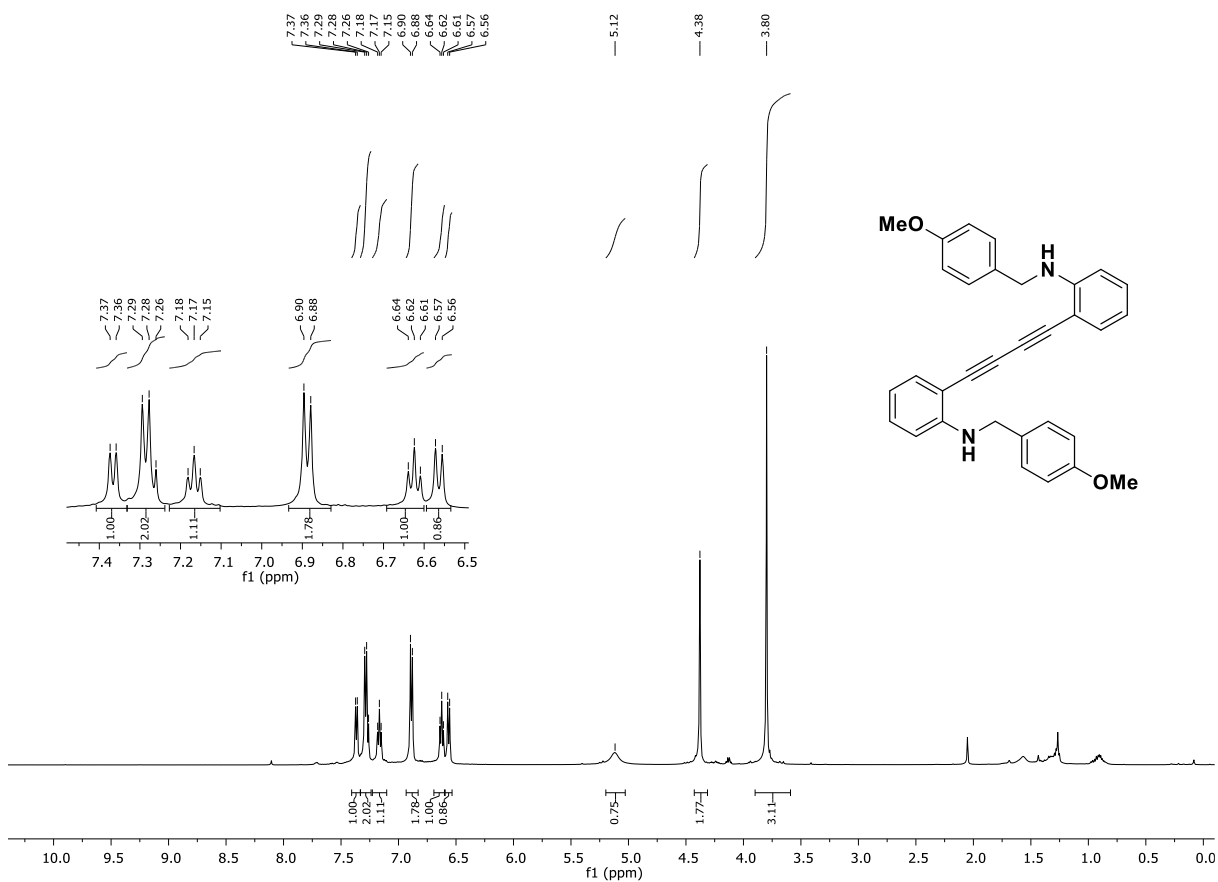
Espectro 28. RMN de ¹H del compuesto 74 en CDCl₃.



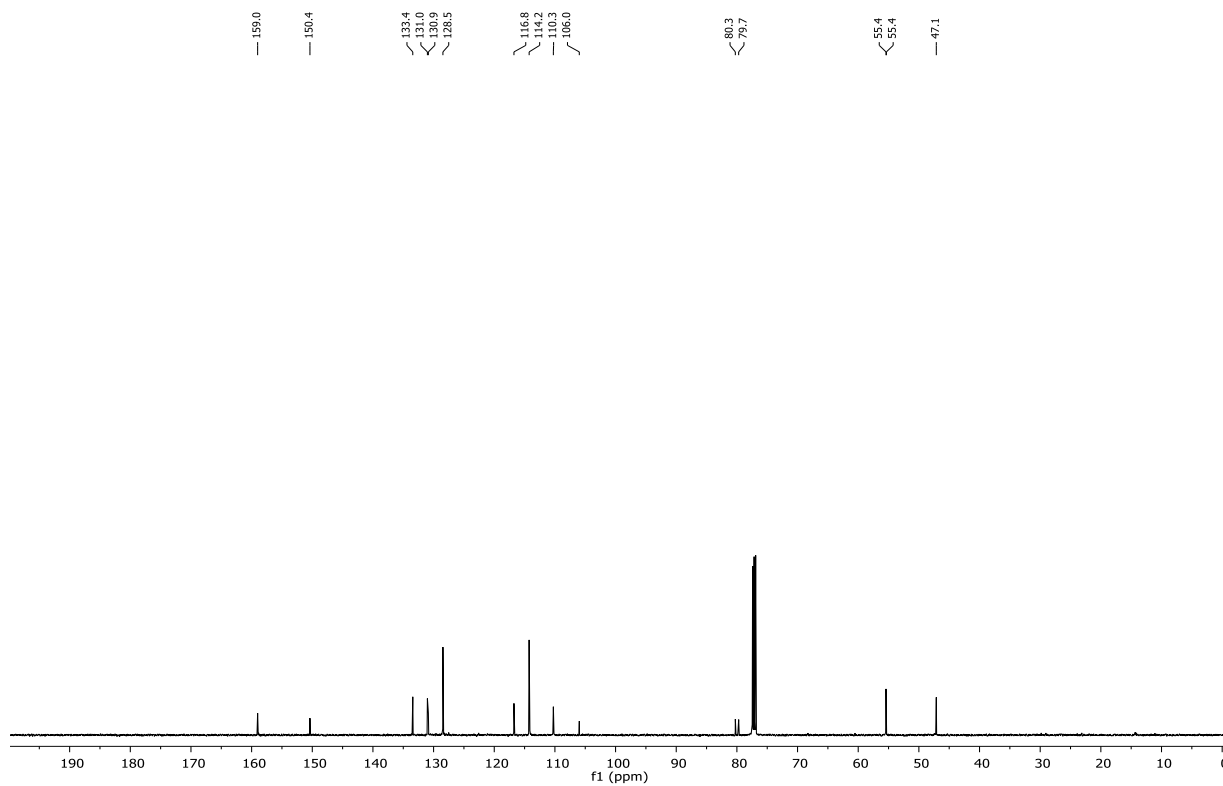
Espectro 29. RMN de ¹H del compuesto 58 en CDCl₃.



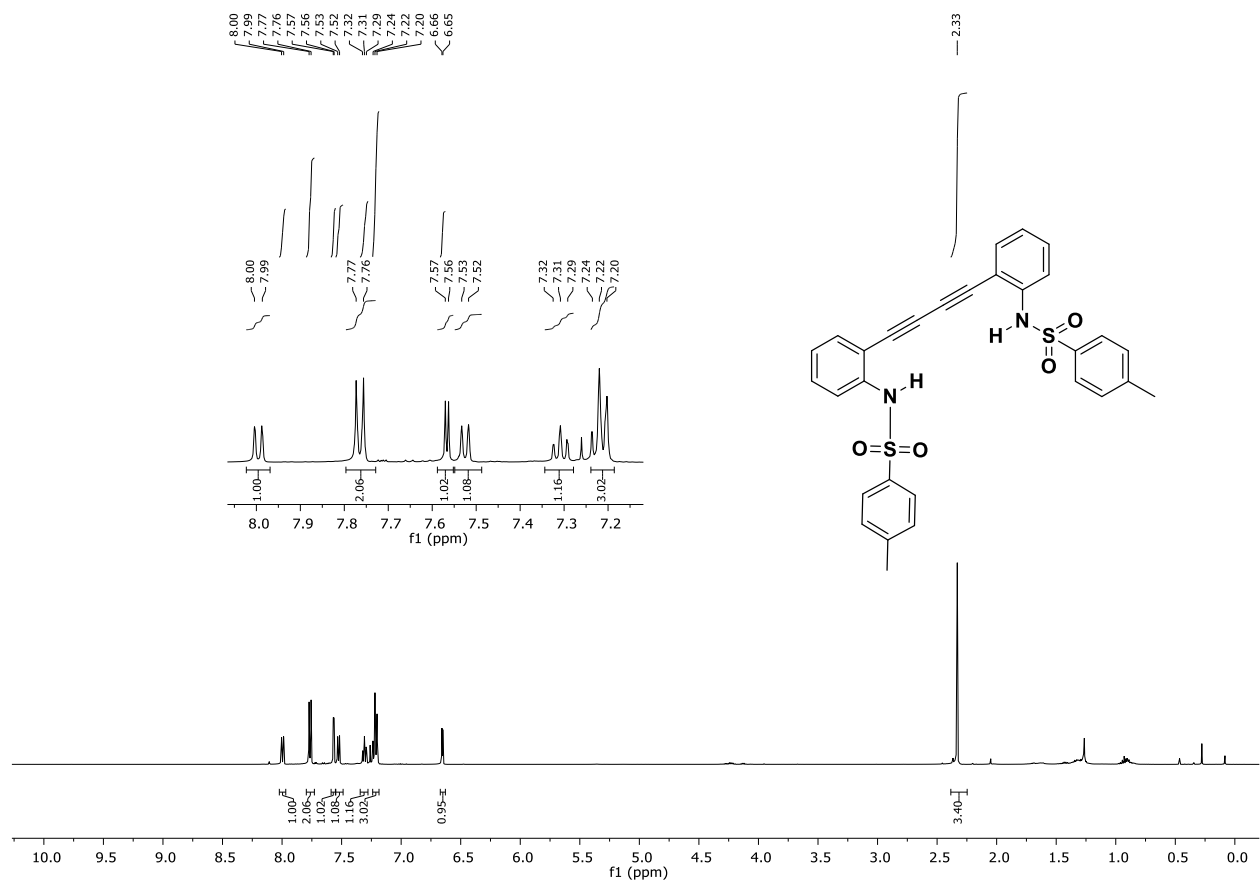
Espectro 30. RMN de ¹³C del compuesto 58 en CDCl₃.



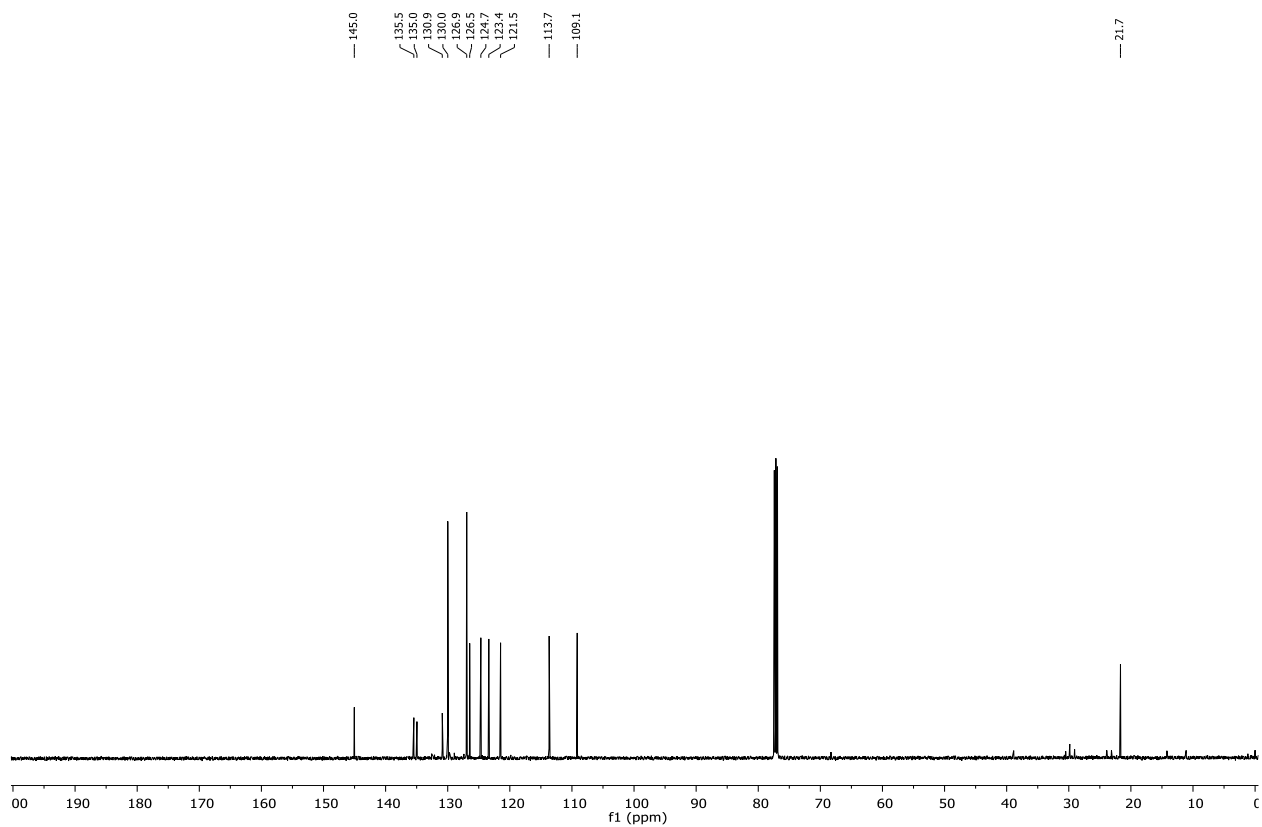
Espectro 31. RMN de ¹H del compuesto 75 en CDCl₃.



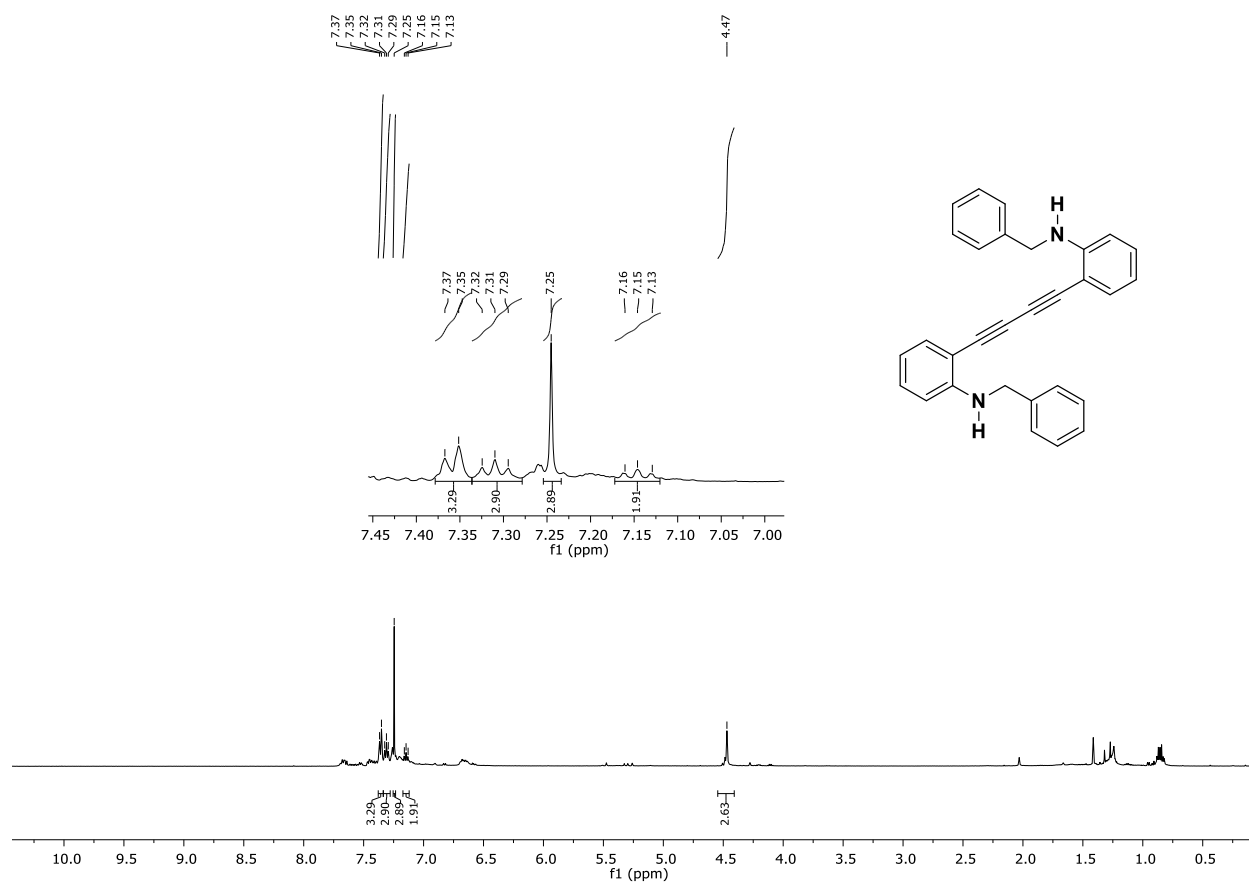
Espectro 32. RMN de ¹³C del compuesto 75 en CDCl₃.



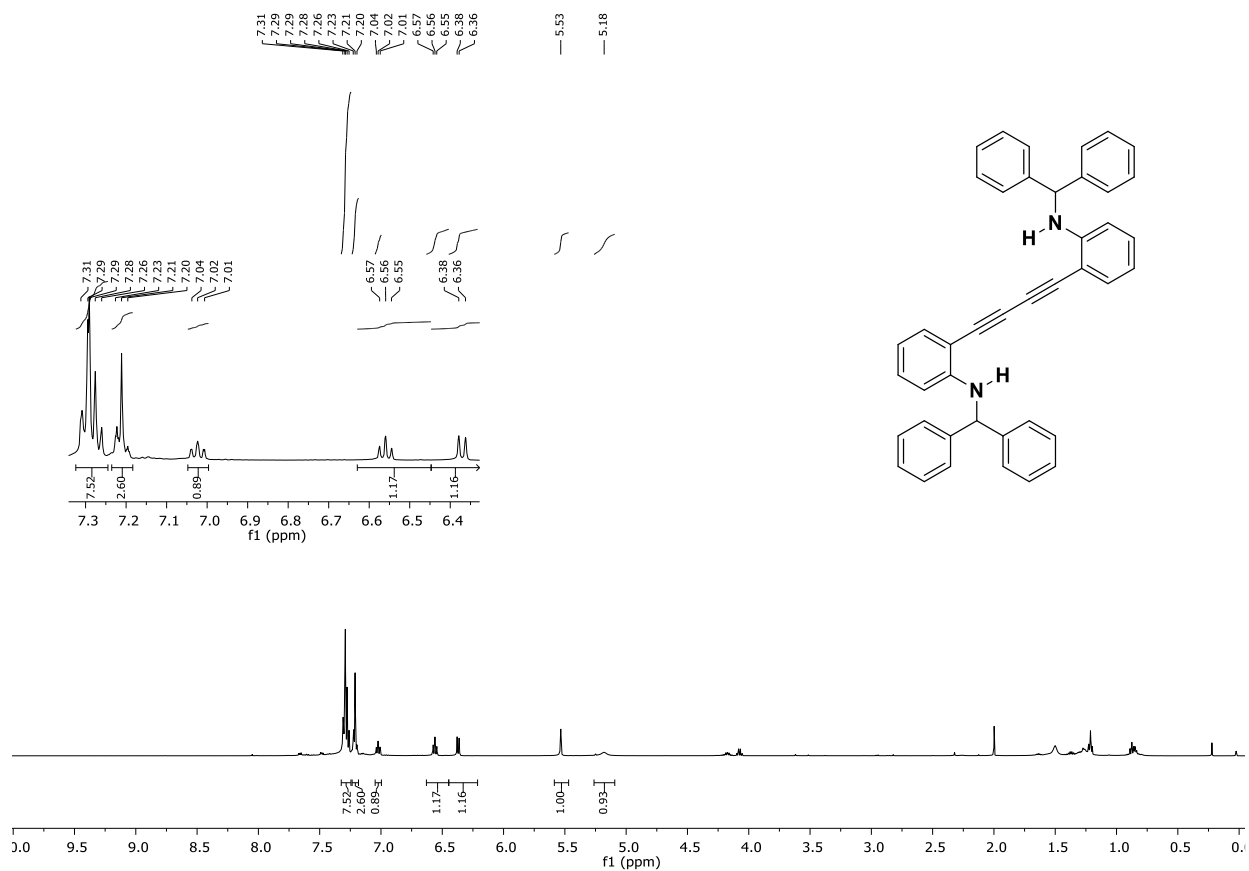
Espectro 33. RMN de ¹H del compuesto 76 en CDCl₃



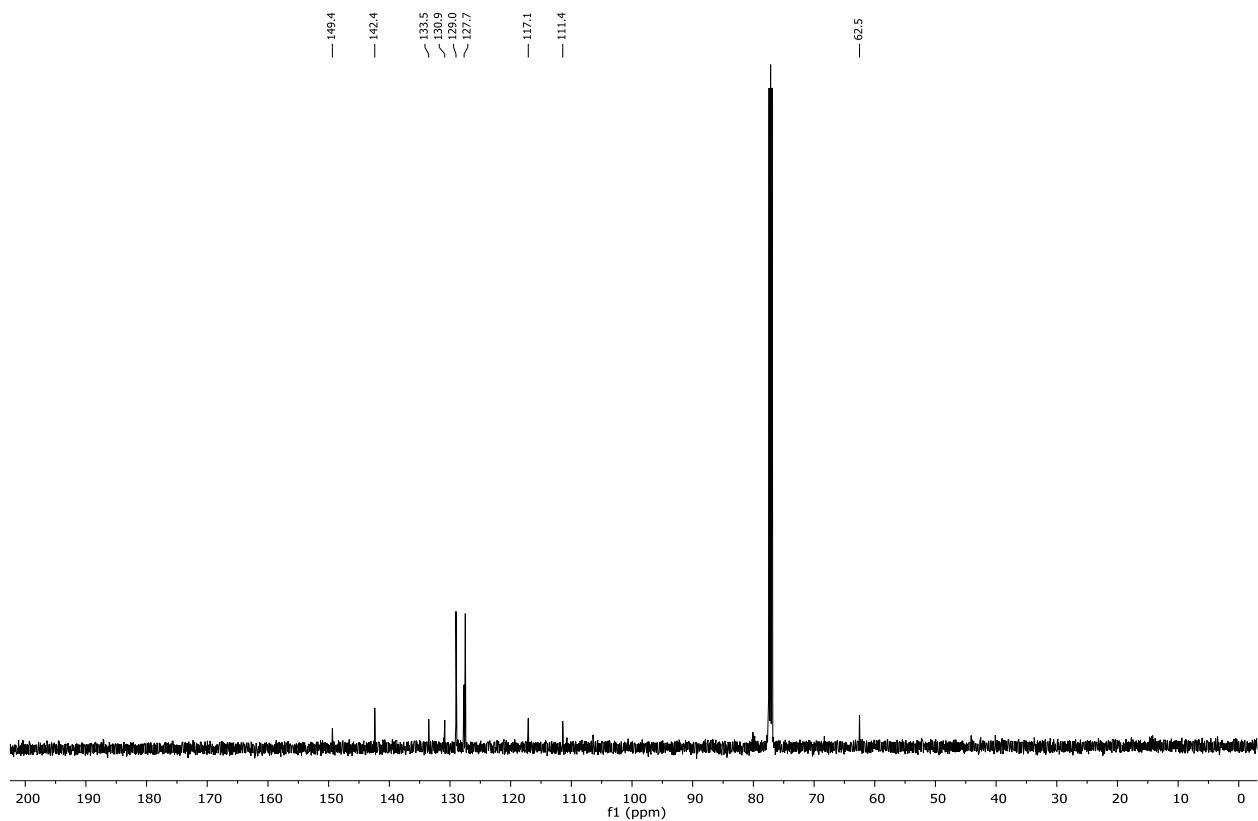
Espectro 34. RMN de ¹³C del compuesto 76 en CDCl₃



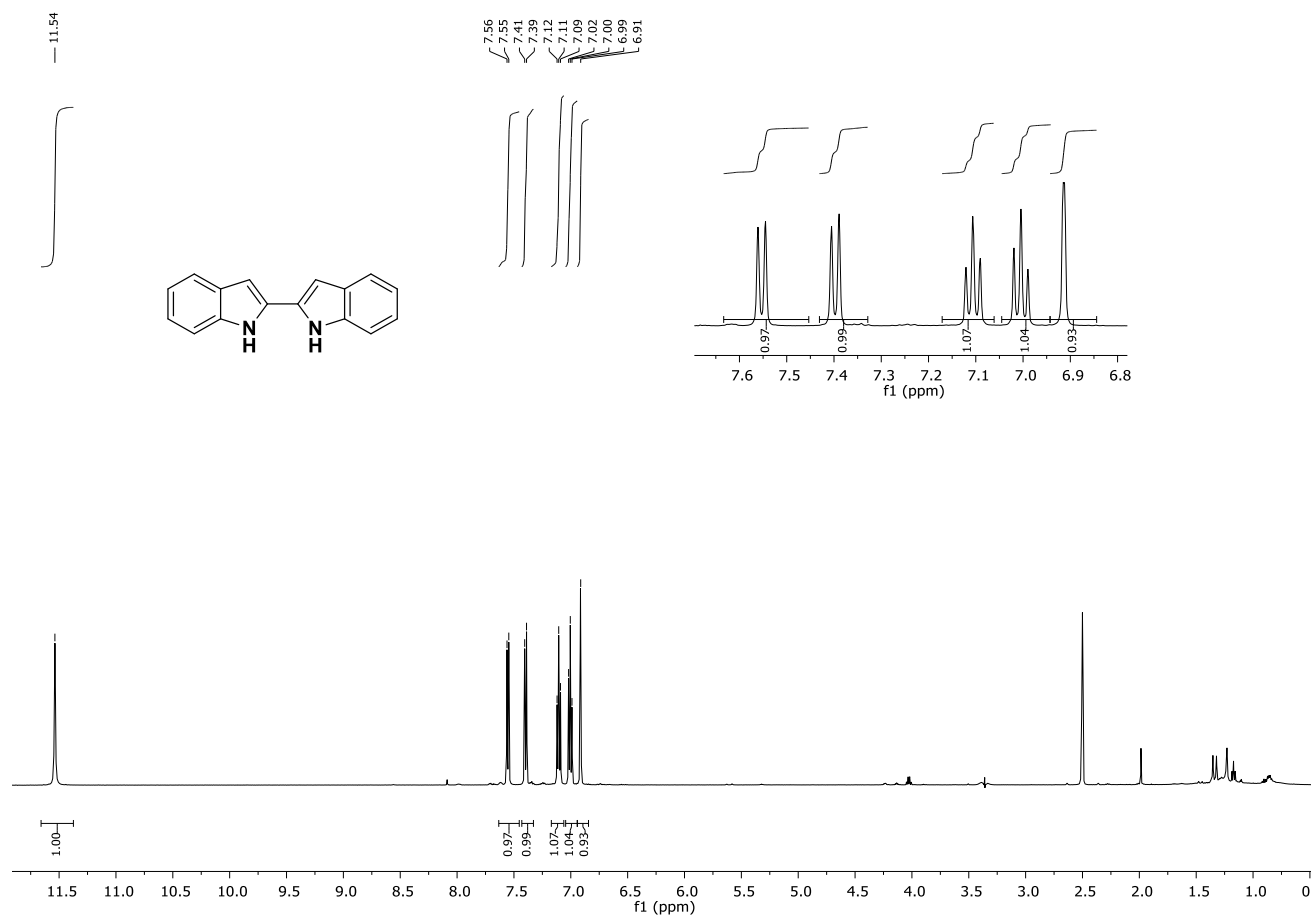
Espectro 35. RMN de ^1H del compuesto 77 en CDCl_3 .



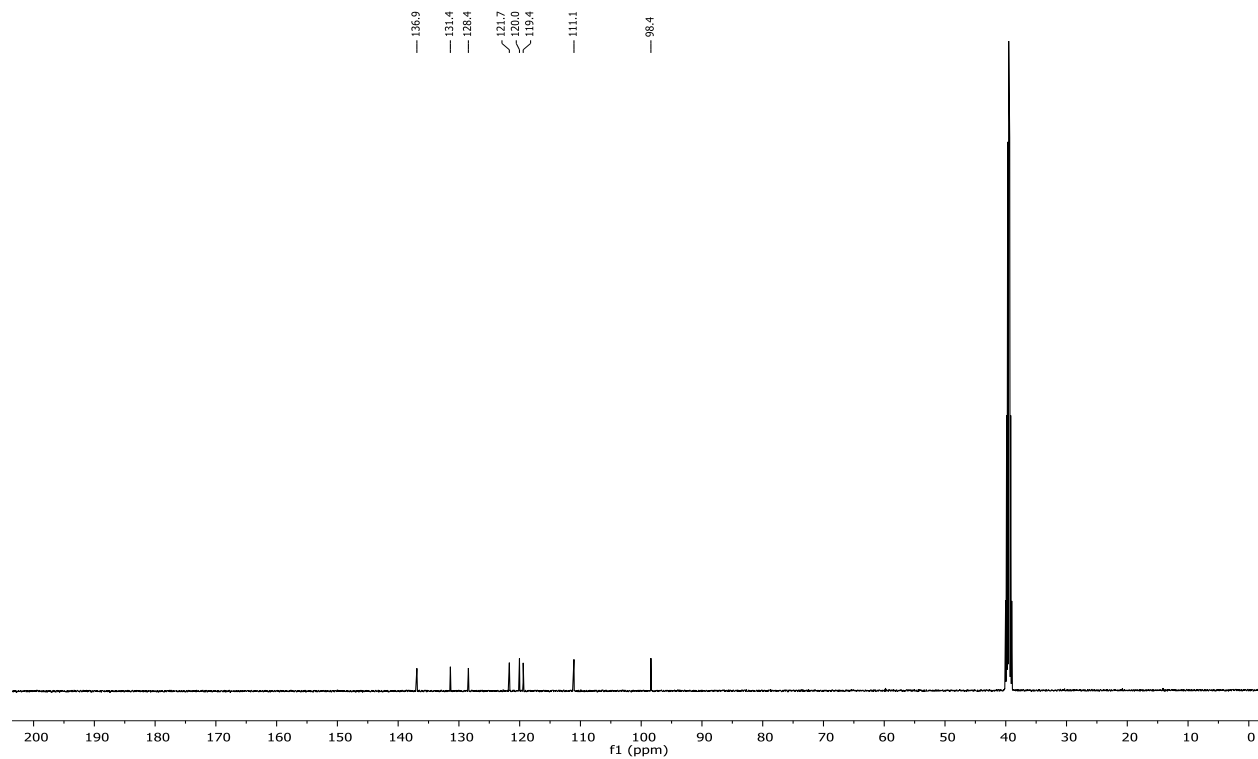
Espectro 36. RMN DE ¹H del compuesto 78 en CDCl₃



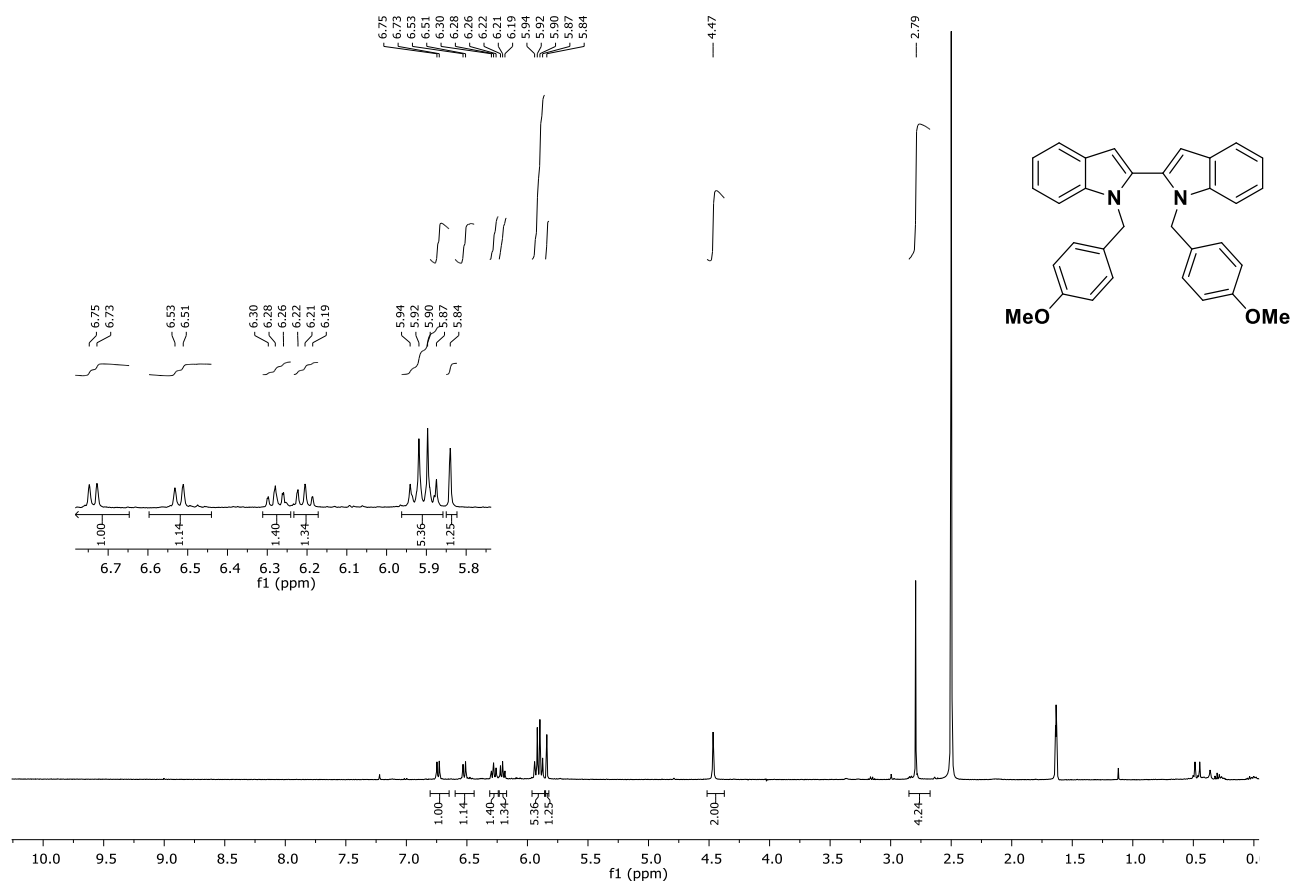
Espectro 37. RMN DE ¹³C del compuesto 78 en CDCl₃



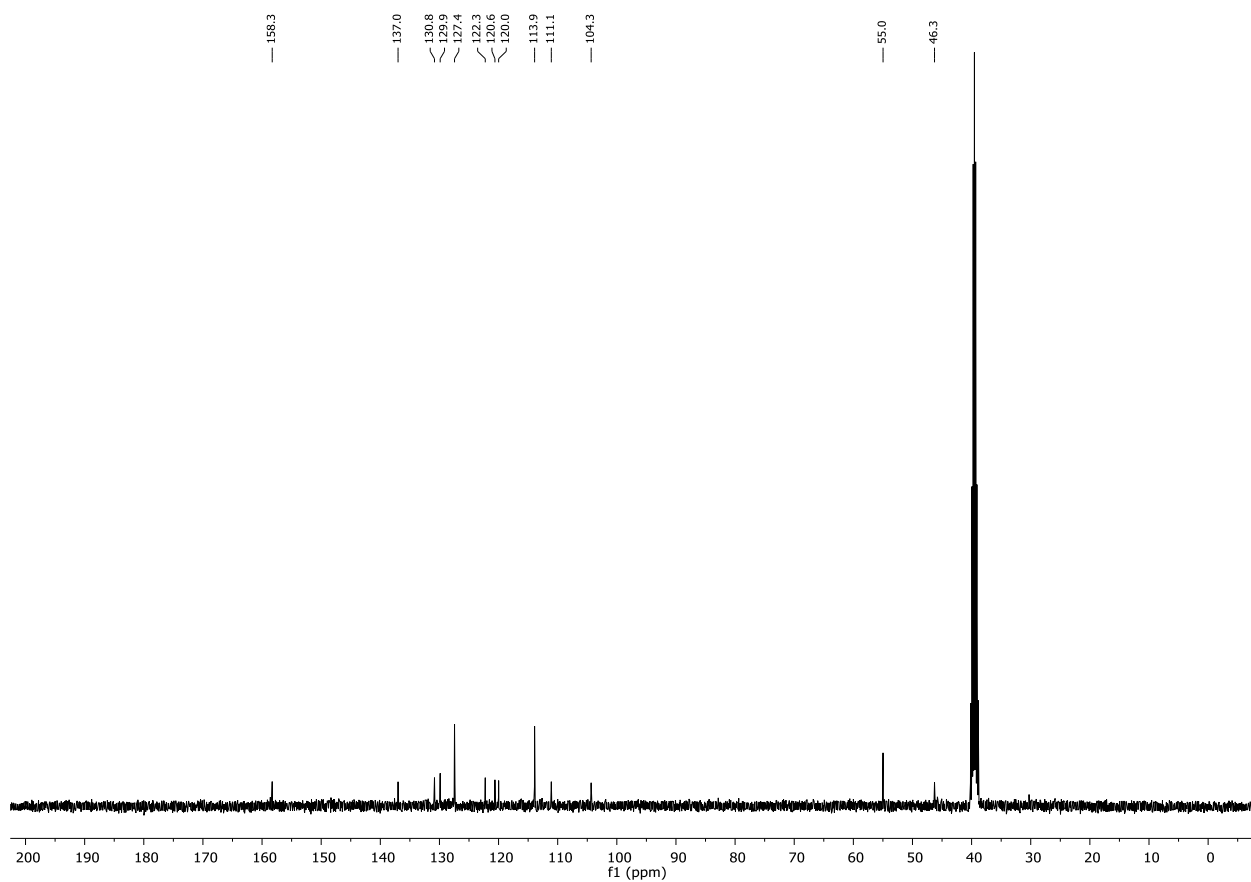
Espectro 38. RMN de ¹H del compuesto 59 en DMSO-*d*₆.



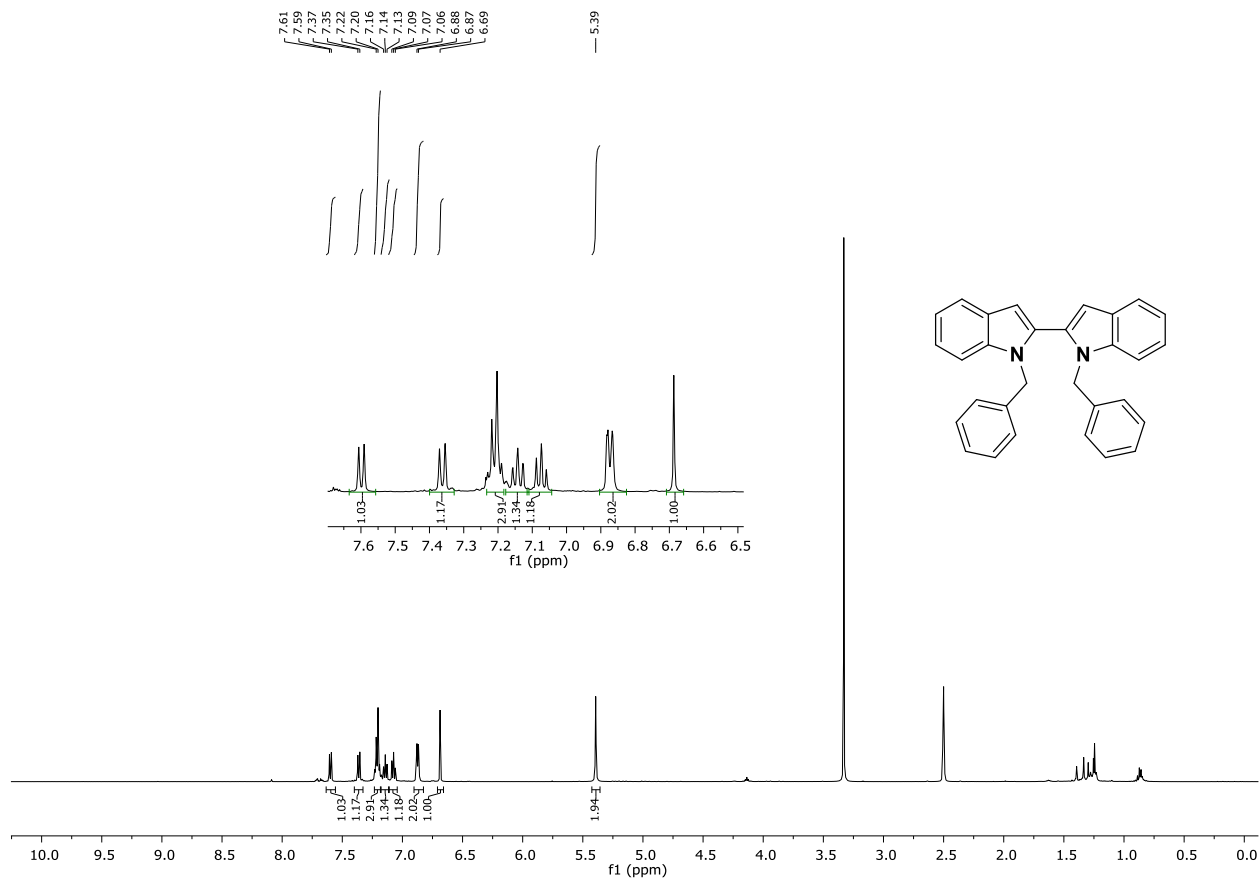
Espectro 39. RMN de ¹³C del compuesto 59 en DMSO-*d*₆.



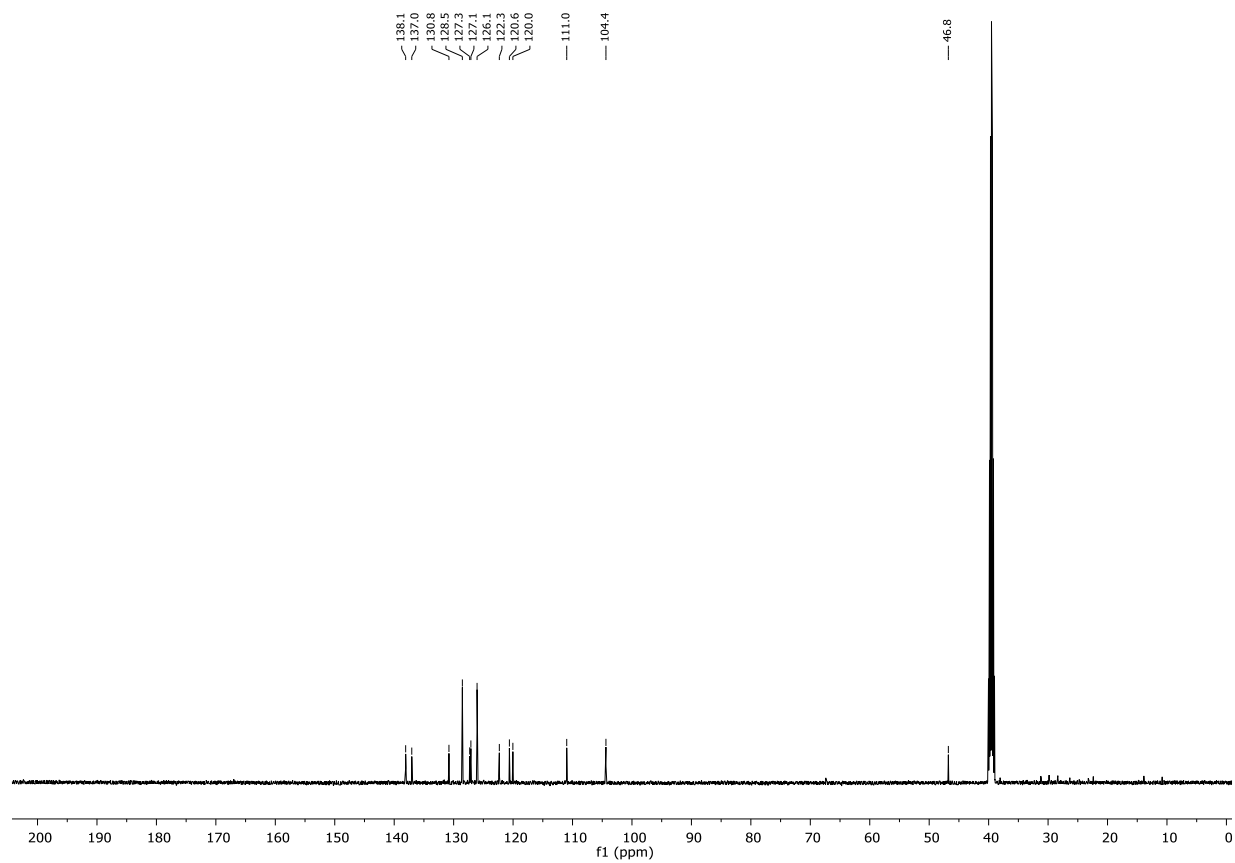
Espectro 40. RMN de ¹H del compuesto 79 en DMSO-*d*₆.



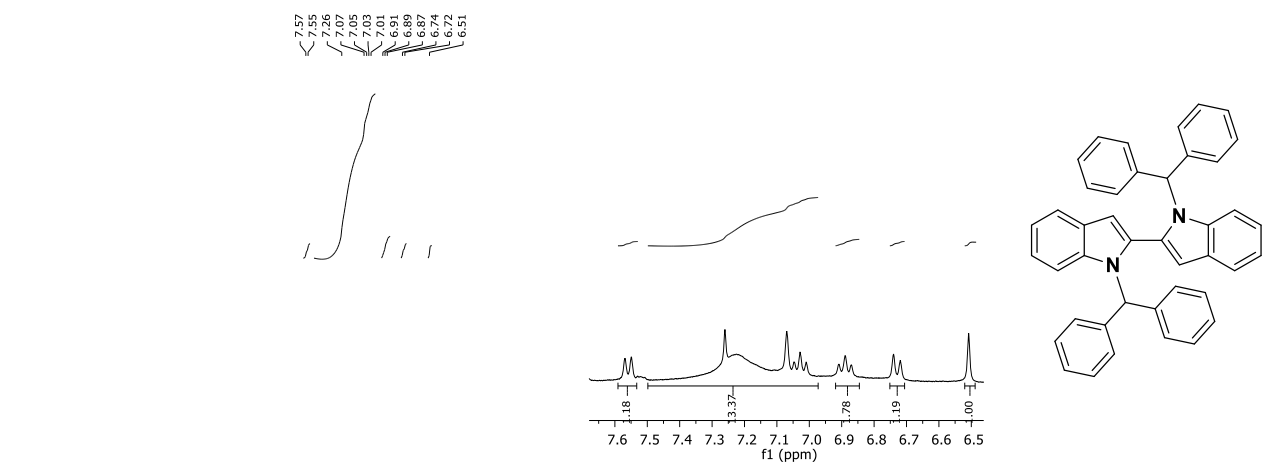
Espectro 41. RMN de ¹³C del compuesto 79 en DMSO-*d*₆.



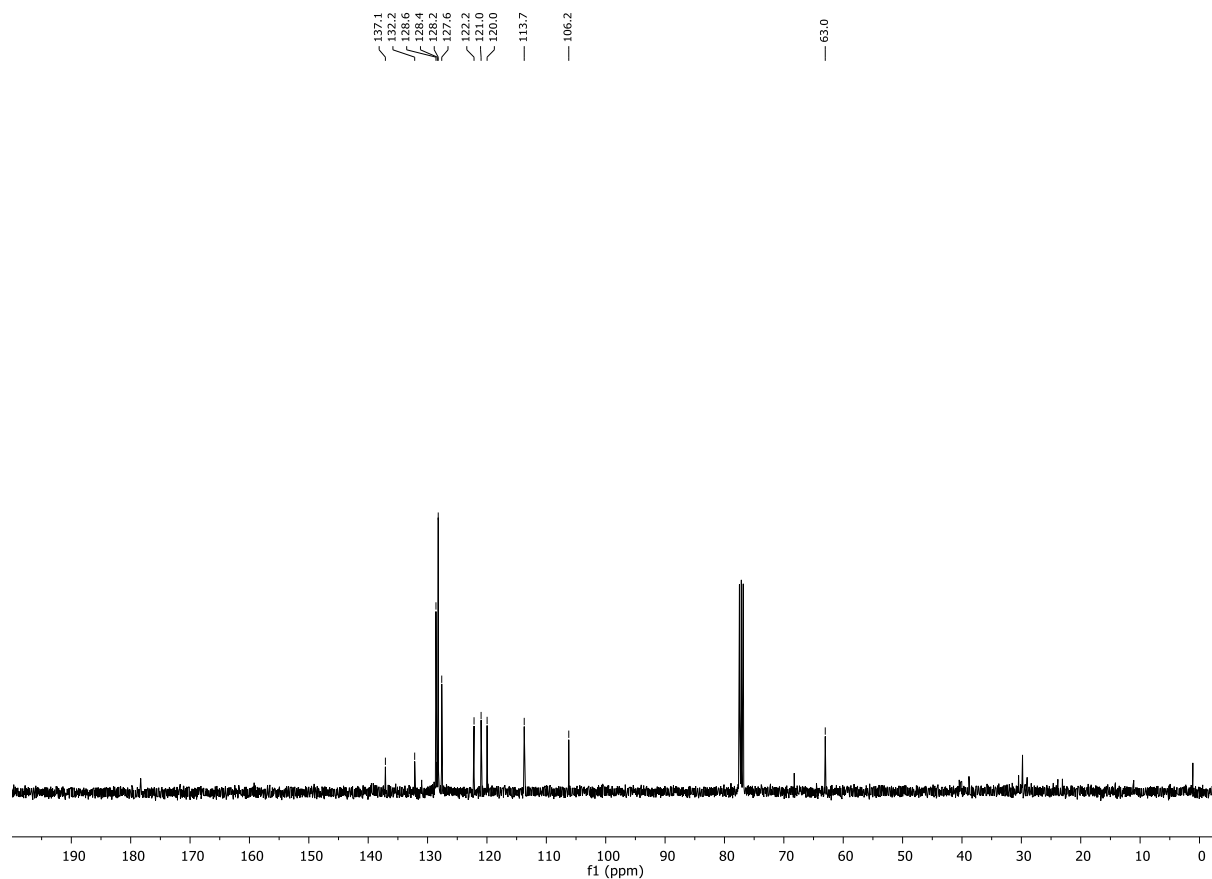
Espectro 42. RMN de ¹H del compuesto 80 en DMSO-*d*₆.



Espectro 43. RMN de ¹³C del compuesto 80 en DMSO-*d*₆.



Espectro 44. RMN de ¹H del compuesto **81 en CDCl₃.**



Espectro 45. RMN de ¹³C del compuesto **81 en CDCl₃.**