

Disseny i síntesi de compostos policíclics que contenen el nucli indòlic. Avaluació de l'activitat antitumoral

Joan Basset Olivé

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE BARCELONA

UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA

DEPARTAMENT DE FARMACOLOGIA I QUÍMICA TERAPÈUTICA

DISSENY I SÍNTESI DE COMPOSTOS POLICÍCLICS
QUE CONTENEN EL NUCLI INDÒLIC.
AVALUACIÓ DE L'ACTIVITAT ANTITUMORAL.

JOAN BASSET OLIVÉ, 2011

UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA

DEPARTAMENT DE FARMACOLOGIA I QUÍMICA TERAPÈUTICA

PROGRAMA DE DOCTORAT

BIENNI 2006 – 2008

DISSENY I SÍNTESI DE COMPOSTOS POLICÍCLICS QUE CONTENEN EL
NUCLI INDÒLIC. AVALUACIÓ DE L'ACTIVITAT ANTITUMORAL.

Memòria presentada per Joan Basset i Olivé per optar al títol de doctor per la universitat
de Barcelona

Directora: Dra. M. Dolors Pujol Dilmé

Doctorand: Joan Basset Olivé

JOAN BASSET OLIVÉ, 2011



DISSENY I SÍNTESI DE COMPOSTOS POLICÍCLICS QUE CONTENEN EL NUCLI INDÒLIC. AVALUACIÓ DE L'ACTIVITAT ANTITUMORAL.

Memòria presentada per **Joan Basset Olivé**, llicenciat en farmàcia per la Universitat de Barcelona, per optar al grau de doctor per la Universitat de Barcelona.

Els estudis de tercer cicle necessaris per tal efecte s'han emmarcat en el programa de doctorat de Química, **bienni 2006-2008**, de la Universitat de Barcelona, i el projecte de tesi doctoral es troba inscrit en el **Departament de Farmacologia i Química Terapèutica** de la Facultat de farmàcia de la Universitat de Barcelona. El treball experimental i la redacció de la memòria que es presenten han estat dirigits per la doctora **M. Dolors Pujol Dilmé**.

Aquesta Tesi Doctoral ha rebut el suport econòmic de la Generalitat de Catalunya.

Barcelona, 21 de març de 2011

Directora de la Tesi:

Doctorand:

Dra. M. Dolors Pujol Dilmé

Joan Basset Olivé

*Una experiència mai és un fracàs,
doncs sempre ve a demostrar alguna cosa.*

Thomas A. Edison (1847 – 1931)

*Als meus pares,
a la meva germana
i a la meva família*

Agraïments

Amb aquestes línies voldria agrair a tothom qui ha contribuït al bon desenvolupament d'aquest treball. En primer lloc, cal deixar constància que aquesta tesi s'ha dut a terme amb el suport econòmic del Departament d'Universitats, Recerca i Societat de la Informació de la Generalitat de Catalunya i del Fons Social Europeu (beques FI 2007 – 2010 i BE 2008) i del Ministerio de Ciencia y Tecnología (projecte CTQ2007-60614/BQU).

Desitjo agrair la realització d'aquesta tesi molt especialment a la Dra. M. Dolors Pujol, qui en tot moment ha seguit amb tot detall els avenços i entrebancs tan de la meua tesi com de la carrera i amb qui he compartit molts bons moments des del primer dia que em va acollir al seu laboratori per fer aquells Treballs Dirigits. També voldria agrair-li el seu suport, la seva confiança, els seus consells i tota la feina i els esforços que han fet possible la realització d'aquesta tesi.

Durant la meua estada a la Universitat de Huddersfield, he d'agrair al Dr. Andy Laws haver-me acceptat al seu laboratori i haver-me ajudat en tot el possible. He d'agrair al Dr. Jordi Morral la seva col·laboració en la meua estada i haver-me iniciat en el món de la fase sòlida.

També vull expressar la meua gratitud a la Dra. Isabel Sánchez per haver-me ajudat als meus inicis al laboratori, al Dr. Manel Romero, per la seva col·laboració en la síntesi d'alguns dels productes d'aquesta tesi, i també al Dr. Youssef Harrak. També voldria aprofitar per animar als companys amb qui vaig iniciar la tesi, la Núria i en Rubén, en aquesta etapa final. També m'agradaria donar ànims al José amb el doctorat que té per endavant.

També voldria recordar-me de tots els companys de laboratori, estudiants de treball dirigit, pràctiques i màster, amb qui he compartit molts bons moments.

Agraeixo també a la resta de professors i altre personal de la UB el seu suport. També voldria fer constar el meu agraïment a la Dra. Maria Grazia Cusimano per la realització dels testos *in vitro*.

Finalment, voldria agrair als membres del tribunal, així com als dos *referees*, haver acceptat formar-ne part. Espero que aquesta memòria els sigui amena, els agradi i també els ofereixi quelcom en què rumiar una estona.

Joan Basset i Olivé

ÍNDEX

Abreviatures	VII
1. Introducció	1
1.1. El càncer	3
1.1.1. Definició de càncer	3
1.1.2. Breu història del càncer	3
1.1.3. Característiques de les cèl·lules tumorals	5
1.1.4. Etiologia	6
1.1.5. Genètica	7
1.2. Tractaments del càncer	8
1.2.1. La quimioteràpia	8
1.2.2. El cicle cel·lular	9
1.2.3. La regulació de la transició G ₁ /S del cicle cel·lular	12
1.2.4. La proteïna del retinoblastoma en la transició G ₁ /S	14
1.3. Classificació dels agents quimioterapèutics	14
1.4. Disseny de nous antitumorals	19
1.4.1. <i>El·lipticina</i> i derivats	19
1.4.2. Antecedents	21
1.5. Relacions estructura-activitat	22
2. Objectius	29
3. Discussió teòrica	37
3.1. Preparació de compostos tetracíclics que contenen el nucli indòlic en la seva estructura	39
3.1.1. Retrosíntesi per als sistemes tetracíclics indòlics	40
3.1.2. Preparació de les lactones 1a-5a i 1b-5b	40
3.1.3. Preparació dels anhídrids 6 , 7a , 7b , 8a i 8b	44
3.1.4. Preparació d'imides	51
3.1.4.1. Preparació de les imides 9 , 10a , 10b , 11a i 11b	51
3.1.4.2. Preparació de les imides 12 , 13a , 13b , 14a , 14b i 15	52
3.1.5. Reducció d'anhídrid a lactona	53
3.2. Preparació de furo[3,4- <i>b</i>]indoles	54
3.2.1. Preparació de furo[3,4- <i>b</i>]indoles: mètode A	59
3.2.1.1. Preparació de furo[3,4- <i>b</i>]indoles mitjançant <i>N</i> -fenilsulfonilindoles...	67
3.2.1.2. Preparació de les lactones tricícliques	71
3.2.2. Preparació de furo[3,4- <i>b</i>]indoles: mètode B	73

3.2.2.1. Preparació d'imes conjugades i derivats	73
3.2.2.2. Assajos d'alquilació directa de la metilcetona 27	77
3.2.2.3. Alquilacions de l'èter d'enol corresponent a la metilcetona 27	78
3.2.2.4. Preparació d'acetals 112-114	85
3.2.2.5. <i>Orto</i> -litiació d'acetals	91
3.2.2.6. Ciclació d'hidroxiacetals	94
3.3. Estudis alternatius per a la preparació de diens de tipus furo[3,4- <i>b</i>]indoles	97
3.3.1. A partir de l'àcid indole-3-carboxílic	97
3.3.2. A partir de l'indole-3-acetonitril	101
3.4. Síntesi en fase sòlida i derivatització de l'àcid 3-acetil- <i>N</i> -hidroxi-2-metil indole-6-carboxílic	111
3.4.1. Introducció	111
3.4.2. Síntesi de l'àcid 3-acetil- <i>N</i> -hidroxi-2-metilindole-6-carboxílic	113
3.4.3. Estudi de la reducció del grup nitro	115
3.4.4. Oxidació de la posició benzílica	117
3.4.4.1. Hidroxilació de la posició benzílica	117
3.4.4.2. Bromació de la posició benzílica de 155	117
3.4.5. Protecció de l' <i>N</i> -hidroxil	121
3.4.6. Formació de l'acetal	121
3.4.7. Bromació de la posició benzílica de l'acetal 164	125
3.4.8. Altres alternatives per a la síntesi de carbazoles o derivats: aplicació de la metodologia de fase sòlida a compostos dicarbonílics cíclics	125
3.4.9. Perspectives de futur	127
3.4.9.1. Síntesi de compostos furoindòlics	127
3.4.9.2. Aplicació de la fase sòlida a la reacció de Diels-Alder.....	127
3.4.10. Comparació amb la fase líquida	128
3.5. Resultats de caracterització mitjançant RMN	130

CONFIDENCIAL

3.6. Relacions estructura-activitat	140
3.6.1. Activitat biològica sobre les línies cel·lulars K562, NCI-H460 i HT-29	140
3.6.1.1. Efectes sobre la línia cel·lular de leucèmia K-562	155
3.6.1.2. Efectes sobre la línia cel·lular de càncer de pulmó NCI-460	156

3.6.1.3. Efectes sobre la línia cel·lular de càncer de còlon HT-29	157
3.6.1.4. Efectes sobre la línia cel·lular de fibroblasts HuDe (toxicitat)	159
3.7. Designing a new HPLC-MS CDK4/6 inhibition test	161
4. Part experimental	169
Dades generals	171
4.1. Síntesi de compostos tetracíclics	172

CONFIDENCIAL

4.2. Síntesi de furo[3,4- <i>b</i>]indoles 1,3-disubstituïts	207
4.2.1. <i>Ruta A</i>	207
4.2.2. <i>Ruta B</i>	226
4.3. Altres rutes de síntesi de furo[3,4- <i>b</i>]indoles	271
4.4. Síntesi en fase sòlida	301
4.5. Assajos d'activitat citotòxica <i>in vitro</i>	321
4.6. Designing a new HPLC-MS CDK4/6 inhibition test. Experimental Procedures (capítol escrit en anglès)	323
5. Conclusions	325
6. Bibliografia	331
7. Annex	349

ABREVIATURES

Ac: acetil
AcOEt: acetat d'etil
ACN: acetonitril
ACS: àcid camforsulfònic
AFBN: àcid 4-fluoro-3-nitrobenzoic
AIBN: α,α' -azoisobutironitril
Al₂O₃: alúmina
APTS: àcid *p*-toluensulfònic
Ar: aromàtic
ba: banda ampla
Bu: butil
t-BuLi: *terc*-butil-liti
t-BuMe₂SiCl: clorur de *terc*-butildimetilsilil
cat: catalitzador
CCF: cromatografia de capa fina
CH₂Cl₂: diclorometà
 δ : desplaçament químic
d: doblet
DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-è
DCC: dicitclohexilcarbodiimida
DCM: diclorometà
DEPT: = Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DMF: dimetilformamida
DMSO: sulfòxid de dimetil
dt: doble triplet
EM: espectrometria de masses
EMAR: espectrometria de masses d'alta resolució
eq: equivalents
ESI: electrospray
Et: etil
Et₃N: trietilamina
Et₂OBF₃: trifluorur de bor eterat
EtOCOCl: cloroformiat d'etil
EtOH: etanol

g: gram

HCl_(aq): àcid clorhídric

HMBC: = Heteronuclear Multiple Bond Coherence

HMDS: hexametildisililamidur de liti, *bis*-(trimetilsilil)amidur de liti, (Me₃Si)₂NLi

HPLC: cromatografia de líquids d'alta pressió

HPLC-MS: cromatografia de líquids d'alta pressió acoblada a espectrometria de masses

HSQC: = Heteronuclear Single Quantum Coherence

HTIB: [hidroxi(tosiloxi)iodo]benzè, reactiu de Koser, C₆H₅I(OH)OTs

Hz: hertz

IE: impacte electrònic

*i*PrOH: isopropanol

IQ: ionització química

IR: infraroig

J: constant d'acoblament

KOH: hidròxid de potassi

LDA: diisopropilamidur de liti

LiCl: clorur de liti

m/z: relació massa/càrrega

m: multiplet

Me: metil

MeOH: metanol

mg: mil·ligram

MHz: megahertz

mL: mil·lilitre

mmol: mil·limol

MnO₂: òxid de manganès (IV)

Na₂SO₄: sulfat de sodi

NaOH: sosa, hidròxid de sodi

NBS: *N*-bromosuccinimida

NH₄Cl: Clorur d'amoni

NMP: *N*-metilpirrolidona

p.eb.: punt d'ebullició

p.f.: punt de fusió

PF: producte final

PM: massa molecular
PP: producte de partida
ppm: parts per milió
pRb: proteïna del Retinoblastoma
q: quadruplet
q.s.: quantitat suficient
qt: quintuplet
R_f: factor de retenció
R_f(PF): factor de retenció del producte final
R_f(PP): factor de retenció del producte de partida
RMN-¹³C: ressonància magnètica nuclear de carboni-13
RMN-¹H: ressonància magnètica nuclear de protó
Rt.: rendiment
R-X: halogenur d'alquil
s: singlet
SAR: relacions estructura-activitat
SDS: dodecil sulfat sòdic
sext: sextuplet
SiO₂: gel de sílice
SnCl₂: clorur d'estany
SOCl₂: clorur de tionil
t: triplet
t.a.: temperatura ambient
temp: temperatura
Tf: trifluorometansulfonat, triflat, -SO₂CF₃
TFA: àcid trifluoroacètic, CF₃COOH
THF: tetrahidrofuran
TMEDA: tetrametiletilendiamina
TMS: tetrametilsilan
Ts: tosil o *p*-metilfenilsulfonat
ν (cm⁻¹): freqüència (centímetres a la menys 1)
Yb(OTf)₃: triflat d'iterbi

1. INTRODUCCIÓ

1.1. El càncer

1.1.1. Definició de càncer

El càncer es defineix com a un creixement tumoral dels teixits de caràcter maligne i pertorbador de les funcions biològiques normals. Engloba un conjunt de malalties en què un grup de cèl·lules desenvolupen tres processos: creixement descontrolat (es divideixen més enllà dels límits normals), invasió (intrusió i destrucció dels teixits adjacents) i metàstasi (s'estenen a altres punts del cos a través de la sang o la limfa). Aquestes tres propietats distingeixen els càncers (malignes) dels tumors benignes, que s'autolimiten i ni envaeixen ni produeixen metàstasi.

El càncer és la segona causa de mortalitat després de les malalties cardíagues. Tanmateix, les morts per malalties cardiovasculars s'estan reduint, mentre que les morts per càncer estan augmentant. S'estima que al llarg del segle XXI, el càncer sigui la primera causa de mort als països desenvolupats. Malgrat això, s'ha produït un augment en la supervivència dels pacients amb càncer. Actualment, les cinc principals causes de mort per càncer per ordre d'importància en el total d'homes i dones són: càncer de pulmó, càncer de còlon, càncer de mama, càncer de pròstata i càncer de melsa.¹

Un dels principals factors de risc és l'edat, donat que les dues tercers parts de tots els càncers succeeixen en persones majors de 65 anys. El segon factor de risc és el tabac i li segueixen la dieta, l'exercici físic, l'exposició solar, i altres estils de vida.

Una bona notícia és que les taxes de mortalitat del càncer s'han reduït durant els últims anys, especialment entre els homes, que són el grup que tradicionalment ha experimentat unes taxes més elevades de mortalitat. La creixent conscienciació per part del conjunt de la societat ha comportat que un major nombre de persones realitzin exàmens periòdics de detecció de càncer i per tant es tracta més ràpid i de manera més eficient gràcies a l'avenç de la cirurgia, de la radioteràpia i de la quimioteràpia.

1.1.2. Breu història del càncer

La primera evidència de l'existència de càncer en l'antiguitat es troba en mòmies humanes egípcies. L'anàlisi de restes òssies va revelar la presència d'osteosarcoma. La primera descripció d'un càncer també es troba en l'Antic Egipte, en el papir d'Edwin Smith. Aquest és el document mèdic més antic del món conegut; està escrit cap a l'any

¹ (a) Istituto Superiore di Sanità. *Eurocare* [en línia]. Roma: R. De Angelis, **2011** [Consulta: 16 març 2011]. Eurocare-4. Disponible a: <www.eurocare.it>. (b) F. Berrino, R. De Angelis, M. Sant, S. Rosso, M. B. Lasota, J. W. Coebergh, M. Santaquilani. *Lancet Oncol.* **2007**, 8, 773-783. (c) M. Sant, C. Allemani, M. Santaquilani, A. Knijn, F. Marchesi, R. Capocaccia. *Eur. J. Cancer* **2009**, 45, 931-991.

1600 a. C., tot i que es creu que és una còpia de textos més antics (de l'any 3000 a. C.). És una compilació de 48 casos de ferides de guerra amb els tractaments que les víctimes havien rebut, entre els quals descriu 8 casos de tumors o úlceres de pit sense tractament possible. Actualment, el papir d'Edwin Smith (Figura 1) es conserva a l'Acadèmia de Medicina de Nova York i es pot consultar *online* a través de la web de la Biblioteca Nacional de Medicina.²



Figura 1. Fragment del papir d'Edwin Smith

Per a trobar l'etimologia del mot *càncer*, ens remuntem a l'època greco-romana. El metge grec Hipòcrates (460 - 370 d. C.), considerat el *pare de la Medicina*, va emprar els mots *carcinos* i *carcinoma* per a descriure tumors. En grec, aquests mots es refereixen a la paraula *cranc*, degut a les ramificacions que en recorden la forma. Més endavant, el filòsof grec Cels (s. II d. C.) va traduir *carcinos* del grec a *cancer*, mot llatí que també significa *cranc*. I més endavant, Galè (129 - 200 d. C.), considerat el *pare de la Farmàcia*, va emprar el mot *oncos* (que en grec significa *inflor*) per a descriure tumors.

El mot *càncer* s'utilitza actualment per a definir les neoplàsies malignes. Els tumors malignes formen ramificacions, que s'adhereixen als teixits adjacents, s'infil tren i envaeixen òrgans veïns, de forma similar a la d'un cranc (Figura 2).

² U.S. National Library of Medicine. *Edwin Smith Papyrus* [en línia]. Bethesda, M.D.: G. R. Thoma, 2010 [Consulta: 16 març 2011]. Disponible a: <<http://archive.nlm.nih.gov/proj/ttp/flash/smith/smith.html>>.

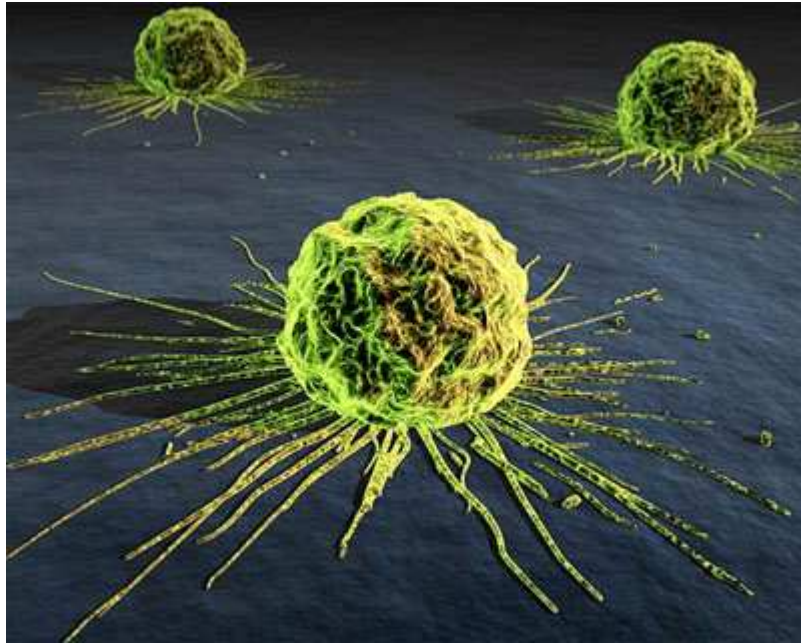


Figura 2. Ramificacions de les cèl·lules canceroses que recorden un cranc

1.1.3. Característiques de les cèl·lules tumorals

El creixement tumoral o la proliferació de cèl·lules tumorals té les següents propietats:

- **Accelerat:** per un augment de la divisió cel·lular que fa que les cèl·lules tumorals es trobin en continu divisió cel·lular amb un excés de proliferació cel·lular.
- **Descontrolat:** degut a que no es deixa influir pels factors controladors de creixement ni altres estímuls externs.
- **Autònom:** la divisió cel·lular és independent i no està coordinada amb la resta de cèl·lules del seu entorn.
- **Escapa al sistema immunitari** que reconeix a les cèl·lules tumorals com a pròpies.
- **Inhibició dels processos de mort:** les cèl·lules tumorals mai no entren en apoptosi o mort cel·lular programada.

La invasió és la capacitat que tenen les cèl·lules tumorals d'infiltrar-se o penetrar en els teixits normals i en els vasos sanguinis i produir metàstasi (Figura 3). La metàstasi és la disseminació a òrgans diferents dels del tumor primari maligne. Succeeix generalment per via sanguínia o limfàtica.

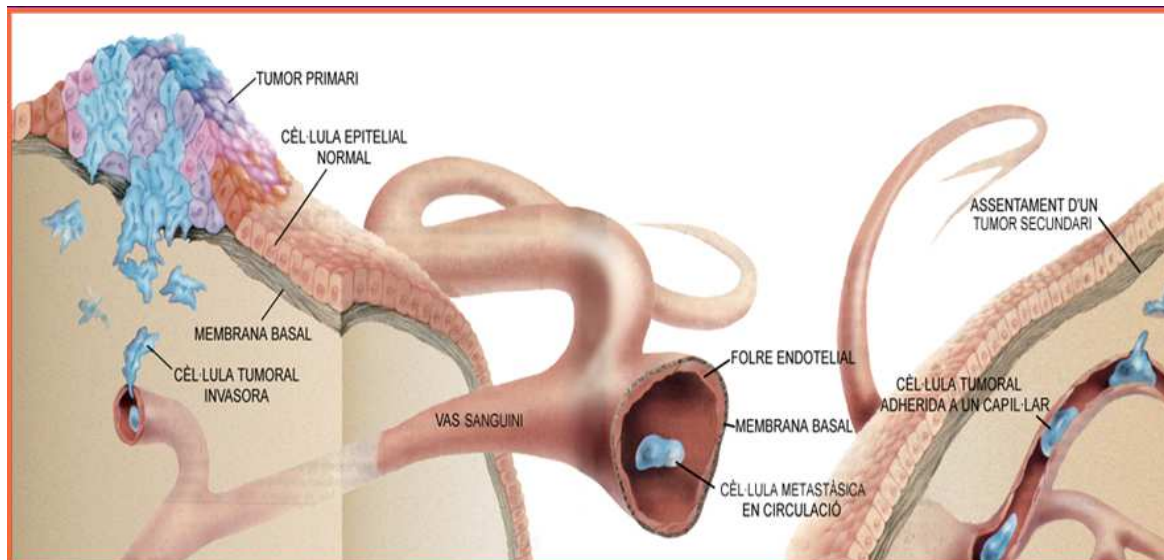


Figura 3. Disseminació del tumor primari maligne

1.1.4. Etiologia

El càncer té més de 150 causes conegudes. La principal dificultat es troba en concretar la causa desencadenant en cada cas. En general, les neoplàsies són el resultat final de dues sèries de circumstàncies interrelacionades: la constitució o dotació genètica de l'individu (factors endògens) i els aspectes relacionats amb l'ambient (factors exògens). Un 80% dels càncers aproximadament es consideren idiopàtics, és a dir, que no tenen una causa clara. Per algun motiu, certs gens normals inicien mutacions, multiplicant-se ràpidament i convertint-se en malignes. Hi ha diverses influències ambientals que poden causar aquestes mutacions genètiques. Molts càncers es podrien evitar perquè la majoria d'aquests factors poden ser controlats amb l'elecció d'estils de vida saludables.

Les causes ambientals del càncer inclouen:

- Contaminació ambiental: radó, metalls pesats, combustió de carburants, alimentació, telèfon mòbil.
- Edat: el càncer és més comú entre la gent gran.
- Dieta: les dietes amb un alt contingut en grasses i colesterol són un dels factors de risc comprovats en diversos tipus de càncer, especialment el de còlon. També contribueixen els colorants, conservants i d'altres additius alimentaris.
- Obesitat: tot i que no s'ha establert una relació clara, les investigacions indiquen que l'obesitat pot ser un factor contribuent en alguns càncers.

- Tabac: les cigarretes augmenten considerablement el risc de càncer de pulmó, també entre els no fumadors, que, degut a diverses circumstàncies, inhalen el fum produït pels fumadors. Altres productes que contenen tabac, com ara la pipa o el tabac per a mastegar, estan vinculats amb els càncers de la boca, la llengua i el coll, tot i que en molta menor proporció.
- Productes químics: l'exposició perllongada a productes químics com l'amiant (o asbest) i el benzè.
- Radiació radioactiva: l'exposició a nivells elevats de radioactivitat.
- Radiació ultraviolada: els nocius raigs ultraviolats del sol estan vinculats directament amb el melanoma i altres formes de càncer de la pell.
- Virus: alguns virus com els de la hepatitis B i C, el virus del papil·loma humà o el virus Epstein-Barr s'han associat amb un major risc de càncer.
- Altres malalties: les malalties del sistema immunitari, com la SIDA, poden provocar una major sensibilitat a certs càncers, així com certs tipus d'infeccions.

La predisposició a l'altre 20% de casos de càncer es considera hereditària. Això significa que el gen anormal responsable del càncer es transmet de pares a fills, fet que representa un major risc de patir un cert tipus de càncer per a tots els descendents de la família. Si hi ha sospites sobre un càncer hereditari, s'aconsella als familiars sotmetre's a controls i/o exàmens genètics per a determinar-ne el risc.

1.1.5. Genètica

La mutació de determinats gens, en una cèl·lula, fa que adquireixi característiques cancerígenes. Aquests gens poden ser de tres tipus:

- Oncogens: són gens mutants que procedeixen d'altres anomenats *protooncogens* encarregats de la regulació del creixement cel·lular.
- Gens supressors tumorals: són els encarregats de detenir la divisió cel·lular i de provocar l'apoptosi. Quan aquests gens pateixen una mutació, la cèl·lula es divideix sense control.
- Gens de reparació de l'ADN: quan el sistema de reparació és defectuós com a resultat d'una mutació adquirida o heretada, la taxa d'acumulació de mutacions en el genoma s'eleva a mesura que es produeixen divisions cel·lulars. Segons el

grau en què aquestes mutacions afecten oncogens i gens supressors tumorals, augmentarà la probabilitat de patir neoplàsies malignes.

Els càncers s'originen a partir d'una cèl·lula única després de múltiples mutacions en el genotip per a què es transformi en un fenotip maligne en el transcurs de diversos anys, donant lloc a un grup de cèl·lules clòniques que constitueixen el tumor.

1.2. Tractaments del càncer

Actualment es compta amb quatre tècniques diferents pel tractament del càncer: la cirurgia, la radioteràpia, la quimioteràpia i les teràpies biològiques. Dins aquestes últimes, s'inclou la immunoteràpia, les vacunes contra el càncer o la teràpia genètica. Així doncs, els mètodes de tractament més comuns inclouen:

- La cirurgia és la forma més antiga de tractament del càncer. Prop del 60% dels pacients de càncer se sotmeten a alguna forma de cirurgia, ja sigui com a tractament únic o en combinació amb altres teràpies.
- La quimioteràpia utilitza medicaments per tal d'eliminar les cèl·lules canceroses, així com per controlar-ne el creixement i alleujar els símptomes de dolor.
- La radioteràpia fa servir dosis importants de raigs o partícules d'alta energia per a destruir les cèl·lules canceroses en una àrea determinada.
- La immunoteràpia estimula els sistemes de defensa del cos per tal de combatre el càncer. Sempre s'utilitza com a coadjuvant d'alguna altra teràpia.

1.2.1. La quimioteràpia

La quimioteràpia és el tractament del càncer mitjançant fàrmacs. Aquests medicaments són transferits a tot l'organisme per mediació de la circulació sanguínia. La gran majoria de tractaments quimioteràpics consisteixen en l'administració de compostos altament citotòxics, tant en monoteràpia com en politeràpia. L'eficàcia d'aquests tractaments està freqüentment limitada per la intensitat dels efectes secundaris que obliga a reduir el nombre d'administracions i la durada dels tractaments.

Els agents quimioterapèutics afecten a totes les cèl·lules del nostre cos, tenen una baixa especificitat. Un altre dels difícils problemes actuals de la quimioteràpia anticancerosa és degut al fet que nombroses agrupacions de cèl·lules malignes presenten una resistència important als agents antitumorals. Sovint, aquesta resistència resulta de

l'existència de gens de multiresistència o de la freqüència de mutacions genètiques en certs tumors. Augmentar la resposta clínica i la selectivitat, disminuir la toxicitat i les resistències són sempre els criteris prioritaris en el desenvolupament de noves molècules susceptibles d'augmentar l'arsenal terapèutic per a la lluita contra el càncer. El punt de mira actual en la quimioteràpia del càncer se centra en les combinacions de fàrmacs, que tenen en compte la fase del cicle cel·lular afectat per cada fàrmac i les accions sinèrgiques potencials per tal de disminuir la toxicitat.

1.2.2. El cicle cel·lular

El cicle cel·lular és el període de creixement i divisió cel·lular, que té lloc durant el cicle vital d'una cèl·lula. Els cicles cel·lulars en eucariotes es produeixen sota els mateixos principis. Així, les proteïnes clau que el regulen han estat ben conservades durant l'evolució.³ El cicle cel·lular es divideix en dos etapes: divisió i interfase (Figura 4).

- **Divisió (M):** En aquesta etapa, cada cèl·lula somàtica dels eucariotes es divideix en dues cèl·lules filles. La divisió consta, a la vegada de dos processos fonamentals: mitosi i citocinesi.

- **Interfase:** Es denomina així al període que es dona entre dos divisions successives. Es compon de varies fases:

- **Fase G₁:** és el període de temps comprès entre el final de la divisió anterior i la síntesi d'ADN (fase S), durant el qual la cèl·lula duu a terme processos biosintètics, fonamentalment síntesi de proteïnes i reparació de l'ADN. Algunes cèl·lules es mantenen en estat de repòs i no es divideixen (en aquest cas es denomina fase G₀, que equivaldria a una fase G₁ permanent). El període de transició entre les fases G₁ i S rep el nom de punt de restricció.
- **Fase S:** etapa en que té lloc la duplicació de l'ADN.
- **Fase G₂:** la darrera etapa de preparació per a la divisió cel·lular. Al final d'aquesta etapa, l'ADN comença a condensar-se i els cromosomes es fan visibles.
- **Fase M:** procés de separació cel·lular

³ M. D. Murray, B. W. Darvell. *Aust. Dent. J.* **1993**, 38, 299-305.

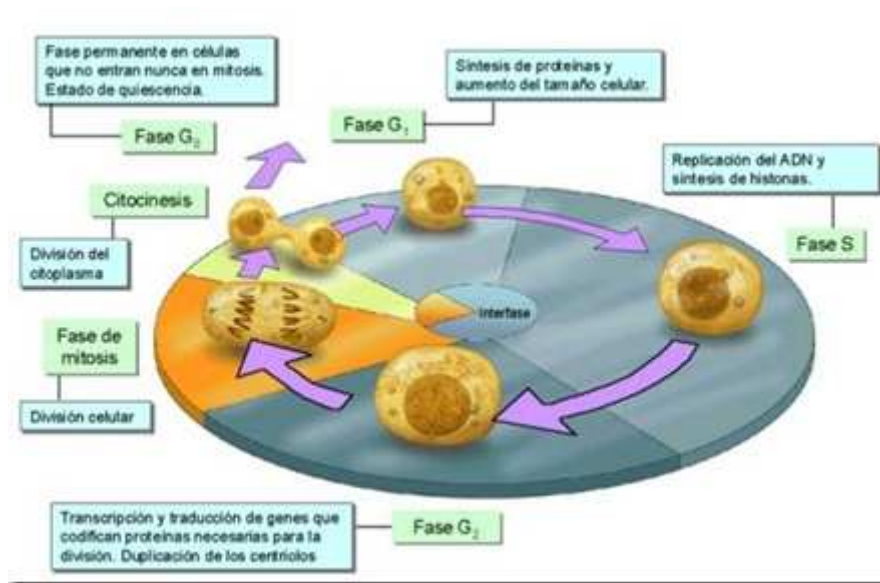


Figura 4. Fases del cicle cel·lular⁴

Després d'un nombre limitat de divisions, les cèl·lules moren per mantenir el bon funcionament de l'organisme; és el que es denomina mort cel·lular programada.

Així, les cèl·lules a la fase G₁ tenen un contingut diploide d'ADN (2n), mentre que les cèl·lules en la G₂ el tenen 4n. Les cèl·lules a la fase S es troben duplicant activament el seu material genètic, pel que els seu contingut d'ADN se situa entre 2n i 4n. Degut a les senyals mitogèniques apropiades, les cèl·lules poden sortir reversiblement del cicle cel·lular al final de la fase M i entrar en un estat de repòs (fase G₀), o bé, poden sortir de forma quasi irreversible del cicle, com succeeix durant la senescència o durant la diferenciació terminal.⁵

Els components principals que constitueixen la maquinària del cicle cel·lular són les quinases dependents de ciclins (CDKs), i tal com el seu nom indica, mai poden actuar per elles mateixes sinó que sempre depenen d'una subunitat reguladora, les ciclins. Les CDKs són serina/treonina quinases heterodimèriques. La funció de les ciclins associades a les CDKs és regular-ne l'activitat catalítica de les mateixes. Diversos parells de ciclina/CDK són actius durant cada fase del cicle cel·lular.⁵ Degut a que els nivells de CDK són constants, són els nivells de ciclins els que regulen l'activitat de les CDKs i la seva especificitat al substrat d'unió.

⁴ Universidad Nacional del Nordeste. *Hipertextos del Área de Biología* [en línia]. República Argentina: C. Sáenz, 2008 [Consulta: 18 març 2011]. Ciclo celular. Disponible a: <www.biologia.deu.ar>.

⁵ T. Hunter, J. Pines. *Cell* 1994, 79, 573-582.

Durant la fase G_1 actuen dues CDKs semblants, CDK4 i 6, que són actives al trobar-se unides amb la família de ciclines tipus D (D1, D2 i D3). El complex ciclina D/CDK4/6 col·labora amb el complex ciclina E/CDK2 per a conduir la cèl·lula cap a la fase S a través del punt de restricció R.⁶ El punt de restricció representa una etapa clau en el cicle vital de la cèl·lula ja que una vegada les cèl·lules l'han sobrepassat es veuen forçades a continuar el cicle cel·lular i esdevenen insensibles als factors de creixement externs; és un punt de no retorn. El complex ciclina A/CDK2 promou la finalització de la fase S. Finalment, l'associació de CDK1 amb ciclines A i B controlen la progressió a través de la fase G_2 i la segregació de l'ADN i citocinesi de la fase M (mitosi), la qual engloba profase, metafase, anafase i telofase.

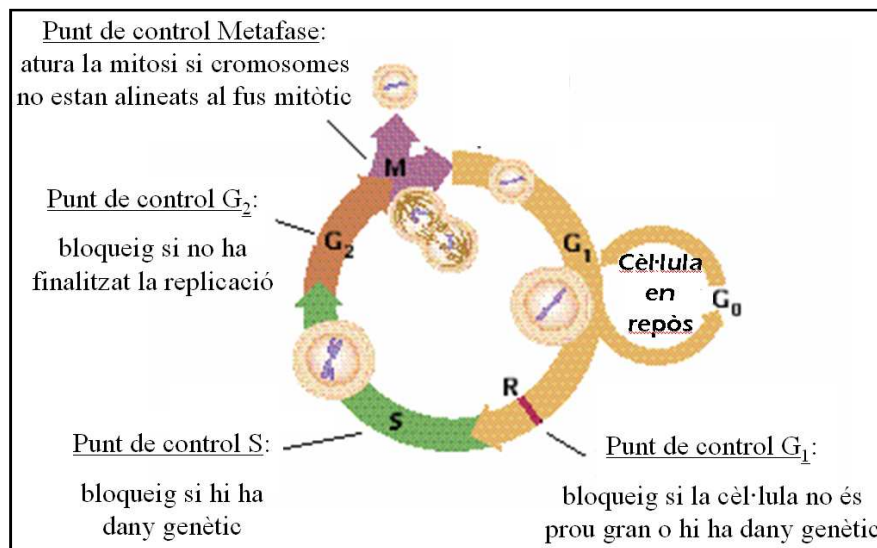


Figura 5. Principals punts de control (*checkpoints*) en la interfase del cicle cel·lular

Es requereixen mecanismes de vigilància que controlin cada pas en la progressió del cicle per tal que la cèl·lula procedeixi a la següent fase només en el cas de que l'etapa prèvia s'hagi completat amb èxit (Figura 5). Aquests mecanismes de control s'anomenen punts de control. El primer punt de control assegura que la cèl·lula no pugui avançar des de la fase G_1 a la S si fa falta reparar el genoma. Un altre actua a la fase S, reduint la velocitat o parant la replicació de l'ADN quan es detecten danys en aquest. Un tercer impedeix que la cèl·lula passi de la fase G_2 a la fase M a menys que la replicació d'ADN a la fase S estigui acabada. A més a més, durant la fase M, existeixen eficients punts de control que bloquegen l'anafase si les cromàtides no estan ben

⁶ M. D. Plana-Silva, R. A. Weinberg. *Curr. Opin. Cell Biol.* **1997**, 9, 768-72.

col·locades en el fus mitòtic. En molts tipus de càncer, la cèl·lula tumoral presenta una inactivació d'un o més punts de control, adquirint així la capacitat d'acumular ràpidament mutacions en el genoma que afavoriran la proliferació neoplàsica.⁷

1.2.3. La regulació de la transició G₁/S del cicle cel·lular

La cèl·lula pren la decisió crítica entre el creixement o la senescència en la fase G₁. La presència de senyals externs, siguin estimuladors o inhibidors, només poden influenciar en aquesta resolució en la fase G₁ primerenca; ja que, una vegada passat el punt de restricció (R) no hi ha possibilitat de tornar enrere, la cèl·lula ha de completar el cicle cel·lular.

Els complexos ciclines/CDKs a més de dirigir les fases que constitueixen el cicle cel·lular, també tenen una funció reguladora important sobre aquest. La via més important de regulació es deu a la variació dels nivells i disponibilitat de les ciclines. Normalment, les fluctuacions dels nivells de ciclines disponibles es troben ben programades al llarg del cicle cel·lular. La ciclina B, per exemple, es manté constant mentre que al final de la fase M augmenta considerablement. En ocasions, però, els nivells de ciclines estan regulats per senyals extracel·lulars, tal com succeeix amb la ciclina D. L'augment en els nivells de ciclina D es produeix degut a l'augment o disponibilitat de factors de creixement. Aquests, a través de l'activació de receptors tirosina quinasa, estimulen les vies de Ras i MAP quinases, conduint a una acumulació de ciclina D, que activa les CDK4/6.⁵ Així doncs, diversos senyals extracel·lulars influeixen en les activitats de CDK4/6 i, mitjançant els complexos ciclina D-CDK4/6, són capaços d'induir a la cèl·lula a entrar en la fase G₁ del cicle cel·lular i podent passar a través del punt de restricció R.

Existeixen altres vies de control que modulen l'activitat dels complexos ciclina-CDK, bàsicament en la fase G₁ del cicle cel·lular. Els més importants són un conjunt de proteïnes que genèricament s'anomenen inhibidors de CDK (CKI). Aquests inhibidors són induïts en la majoria de casos per senyals antiproliferatius (TGFβ). Existeixen dos grans famílies de CKI, la INK4 (Inhibidors de CDK4/6), que inclou, p16INK4a, p15INK4b, p18INK4c i p19INK4d, i la CIP/KIP o WAF/KIP (CDK interacting protein/kinase inhibitory protein/wild-type p53-activated fragment), que agrupa a p21CIP1/WAF1, p27KIP1 i p57KIP2 (Figura 6).

⁷ B. Alberts et al. *Molecular Biology of the Cell*, 5a ed. Garland Publishing: Nova York, 2008.

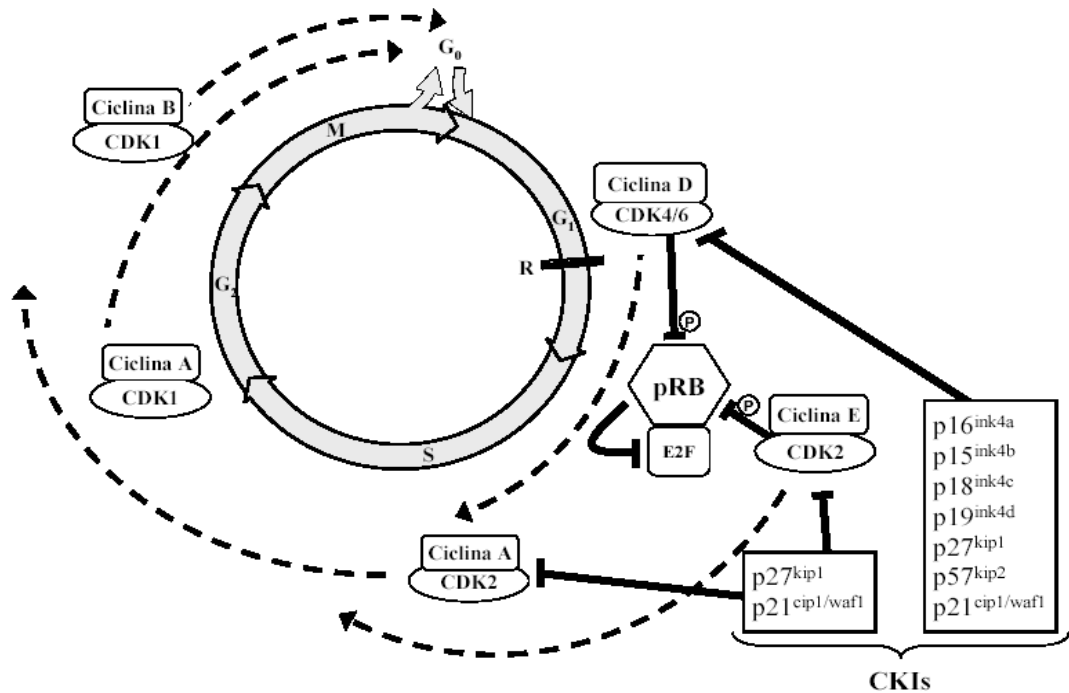


Figura 6. Esquema simplificat del cicle cel·lular i la transició G₁/S. Les línies discontinuïques indiquen la presència de cada complex ciclina/CDK al llarg del cicle. Les línies gruixudes representen inhibicions, sent aquesta produïda per fosforilació en els casos que s'indica amb una P.⁸

Un exemple de regulació per senyals externes el trobem en l'acció de TGF- β (factor antimitogènic). TGF- β induïx una forta expressió de p15INK4b i aquest és capaç de bloquejar les accions dels complexos ciclina D-CDK4/6.⁹ D'aquesta manera s'enredereix el pas a la fase S.

1.2.4. La proteïna del retinoblastoma en la transició G₁/S

El producte del gen supressor tumoral del retinoblastoma, la proteïna del retinoblastoma (pRb), és un regulador negatiu de la progressió a través del punt de restricció (R) de la fase G₁ del cicle cel·lular. El pRb s'uneix a factors de transcripció tals com E2F. Aquests factors de transcripció estan involucrats en l'expressió de gens implicats en les subseqüents etapes del cicle cel·lular. Durant la fase primerenca de G₁, la pRb és fosforilada per part dels complexos ciclina D-CDK4/6 i la conseqüent alliberació dels factors de transcripció de la família E2F del bloqueig de pRb. Els membres de la família INK4, com el supressor de tumors p16INK4a, inhibeixen la

⁸ A. F. Ramos-Montoya. *Aplicación de la metabolómica en la caracterización del metabolismo tumoral y en la evidencia del efecto de potenciales fármacos antitumorales*. Tesis doctoral, 2006. Universitat de Barcelona.

⁹ R. A. Weinberg. *The Biology of Cancer*. Garland Science, 2006.

funció quinasa de CDK4 i CDK6 unint-se a elles i distorsionant el centre d'unió de l'ATP. Aquesta inhibició manté el pRb hipofosforilat i la cèl·lula no traspasa el punt de restricció (R) ja que manté segrestat el factor de transcripció E2F.

1.3. Classificació dels agents quimioterapèutics

Els agents quimioteràpics per al tractament del càncer poden ser específics del cicle cel·lular, als quals no responen les cèl·lules que estan en repòs, o no específics del cicle cel·lular, com els agents alquilants o altres fàrmacs que es combinen directament amb l'ADN.

Des del punt de vista del disseny de nous fàrmacs, és important tenir en compte el seu mecanisme d'acció. Segons les principals dianes d'acció conegudes, els fàrmacs anticancerosos es poden classificar com a agents alquilants, antimetabòlits, antimitòtics, inhibidors de les topoisomerases, agents intercalants i fàrmacs que actuen sobre altres dianes.¹⁰ Darrerament, els inhibidors de CDK també han cridat l'atenció com a potencials dianes terapèutiques degut al seu paper clau en el control de la proliferació cel·lular.¹¹ A més a més, també existeixen compostos anticancerosos dels quals es desconeix la seva diana. De tota manera, molts fàrmacs actuen a través de múltiples mecanismes d'acció sobre les cèl·lules tumorals i posseeixen una àmplia varietat de propietats bioquímiques i farmacològiques.¹²

➤ Agents alquilants

Actuen sobre l'ADN creant ponts inter- i intracatenaris, gràcies a enllaços químics forts amb àtoms rics en electrons de l'ADN.

Els inicis de la quimioteràpia resulten d'un descobriment fortuït de l'estudi dels gasos de combat emprats durant la Segona Guerra Mundial. Els farmacòlegs Louis S. Goodman i Alfred Gilman del Departament de Defensa dels Estats Units van observar

¹⁰ S. A. Schepartz. *Introduction and Historical Background*. In *Cancer Chemotherapeutic Agents*, 1st edition, Ed. W. O. Foye, American Chemical Society: Washington D.C., **1995**, pp. 1-7.

¹¹ M. D. Garret, A. Fattaey. *Curr. Opin. Genet. Dev.* **1999**, 9, 104-111.

¹² (a) J. Flórez. *Farmacología Humana*, 5a edició. Ed. Elsevier Masson. Barcelona, **2008**. (b) D. S. Fischer, M. Tish Knobf, H. J. Durivage, N. J. Beaulieu. *Cancer Chemotherapy Handbook*, 6a edició. Ed. Elsevier Mosby, **2003**. (c) J. G. Hardman, L. E. Limbird, A. G. Gilman. *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica*, 11a edició. Ed. Interamericana McGraw Hill. Madrid, **2006**.

una severa disminució de la limfa en persones exposades a gas mostassa, demostrant que podria ser emprat per a tractar el limfoma.¹³

Dins els agents alquilants es distingeixen les mostasses nitrogenades (*ciclofosfamida, clorambucil, ifosfamida o melfalan*) també les nitrourees (*carmustina, lomustina i estreptozocina*), els alquilsulfonats (*busulfan*), les aziridines (*tiotepan*) i altres (*dacarbazina i temozolomida*).¹⁴ Els derivats de platí també es consideren agents alquilants.

➤ **Antimetabòlits**

Inhibeixen la síntesi d'àcids nucleics per una inhibició de diferents enzims que intervenen en el procés de biosíntesi. Actuen sobre la fase S del cicle cel·lular. N'hi ha de tres classes: anàlegs de l'àcid fòlic (com el *metotrexat*), anàlegs de bases púriques (com la *6-mercaptapurina*) i anàlegs de bases pirimidíniques (com el *5-fluorouracil* i la *citarabina*).

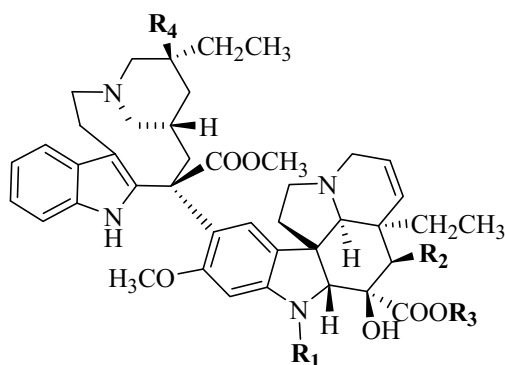
➤ **Antimitòtics**

Actuen sobre el fus cel·lular provocant alteracions del sistema microtubular en metafase i així bloquejant la mitosi. Són específics de la fase M i són anomenats *fase-dependents*. En aquest grup hi figuren els taxans (com el *paclitaxel*), que modifiquen el balanç tubulina soluble/polimeritzada afavorint la polimerització excessiva i la creació de microtúbuls anormalment estables, i també els alcaloides de la *Vinca sp.* (*vinblastina, vincristina i vindesina*) i els seus derivats semisintètics (*vinorelbina i vinflunina*),¹⁵ que contenen el nucli indòlic en la seva estructura (Figura 7) i provoquen la desorganització del fus cel·lular. Mentre que la *podofil·lotoxina* es considera antimitòtic perquè s'uneix a la tubulina prevenint la formació de microtúbuls.

¹³ L. S. Goodman, M. M. Wintrobe, W. Dameshek, M. J. Goodman, A. Gilman, M. T. McLennan. *J. Am. Med. Assoc.* **1946**, 132, 126-132.

¹⁴ Institut Català d'Oncologia. *Guia Farmacoterapèutica 2003* [en línia]. L'Hospitalet: Comissió Farmacoterapèutica, **2003** [Consulta: 16 març 2011]. Disponible a: <<http://www.iconcologia.net/comissio+farmacoterapeutica/index.htm>>

¹⁵ R. Airley. *Cancer Chemotherapy. Basic Science to the Clinic*. Wiley-Blackwell: Cíppenham, **2009**; pp 100-102.



Vincristina $R_1 = -\text{CHO}$, $R_2 = -\text{OAc}$, $R_3 = -\text{CH}_3$, $R_4 = -\text{OH}$, $R_5 = -\text{CH}_2\text{CH}_3$
Vinblastina $R_1 = -\text{CH}_3$, $R_2 = -\text{OAc}$, $R_3 = -\text{CH}_3$, $R_4 = -\text{OH}$, $R_5 = -\text{CH}_2\text{CH}_3$
Vindesina $R_1 = -\text{CH}_3$, $R_2 = -\text{OH}$, $R_3 = -\text{NH}_2$, $R_4 = -\text{OH}$, $R_5 = -\text{CH}_2\text{CH}_3$
Vinorelbina $R_1 = -\text{CH}_3$, $R_2 = -\text{OAc}$, $R_3 = -\text{CH}_3$, $R_4 = -\text{H}$, $R_5 = -\text{CH}_2\text{CH}_3$
Vinflunina $R_1 = -\text{CH}_3$, $R_2 = -\text{OAc}$, $R_3 = -\text{CH}_3$, $R_4 = -\text{H}$, $R_5 = -\text{CF}_2\text{CH}_3$

Figura 7. Alcaloides de la Vinca

➤ Els intercalants de l'ADN

Els agents intercalants, que tenen una estructura plana de 2, 3 o 4 anells. Els principals agents dels quals són antibiòtics citotòxics com les antraciclins, com la (*doxorubicina* i *mitoxantrona*) i altres antibiòtics com l'*actinomicina-D*.

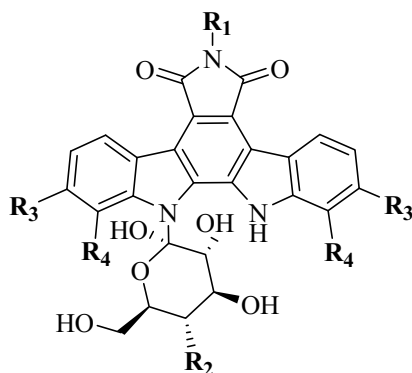
Els agents intercalants són fàrmacs que, gràcies a que posseeixen anells plans, s'insereixen entre parells de bases contigües de la doble hèlix de l'ADN. Això provoca una elongació de l'hèlix i pertorba la seva estructura, replicació i traducció en ARN. La formació d'aquests complexos és reversible, ja que la unió és una combinació d'interaccions electrostàtiques, d'enllaç d'hidrogen, de van der Waals i factors entròpics, la qual cosa provoca un replegament i una distorsió local de l'estructura de l'ADN.

➤ Els inhibidors de les topoisomerases

Les topoisomerases I i II són enzims que relaxen les tensions de torsió de l'ADN durant la replicació, la transcripció i la reparació. La seva acció consisteix en trencar un (topoisomerasa I) o dos filaments (topoisomerasa II) de la doble hèlix, els desencreuen i els tornen a relligar. Els inhibidors de topoisomerases es lliguen als enzims i impedeixen el relligament dels filaments, provocant així una aturada de la divisió cel·lular en fase G2. Si els trencaments són massa nombrosos, la cèl·lula no pot reparar-los i mor.

La *camptotecina* va ser el primer compost d'origen natural en presentar una inhibició de la topoisomerasa I, però la seva alta toxicitat no permet d'utilitzar-lo en

teràpia. Per modificacions moleculars han estat obtinguts sintèticament el *topotecan* i l'*irinotecan*, que estan actualment comercialitzats. Dins aquest grup també trobem l'*edotecarina* (Figura 8),¹⁶ que actualment es troba en assajos clínics de fase II.¹⁷ Aquest és un fàrmac derivat de la *rebecamicina*, que manté semblança estructural a l'*estaurosporina*.



Rebecamicina $R_1 = -H$, $R_2 = -OCH_3$, $R_3 = -H$, $R_4 = -Cl$

Edotecarina $R_1 = -NHCH(CH_2OH)_2$, $R_2 = -OH$, $R_3 = -OH$, $R_4 = -H$

Figura 8. *Rebecamicina* i *edotecarina*

La topoisomerasa II constitueix un dels principals llocs d'acció dels antitumorals. Entre els inhibidors de la topoisomerasa II podem diferenciar els que alhora són agents intercalants dels no-intercalants. Nombrosos intercalants de l'ADN (acridines, antraciclins, *actinomicina-D*...) estableixen un complex ternari amb topoisomerasa II-ADN, que provoca la ruptura de l'ADN i, eventualment, la mort cel·lular.

Al igual que els agents intercalants, els no intercalants com l'*etopòsid* i el *tenipòsid* (Figura 9) causen fragmentació reversible de l'ADN degut a la inhibició de la topoisomerasa II. Inhibeixen la síntesi d'ADN i d'ARN i provoquen una intensa fragmentació cromosòmica.

¹⁶ R. Airley. *Cancer Chemotherapy. Basic Science to the Clinic*. Wiley-Blackwell: Cíppenham, 2009; pp 95-97.

¹⁷ J. Pinkas, B. A. Teicher. *Biochem. Pharmacol.* 2006, 72, 523-529.

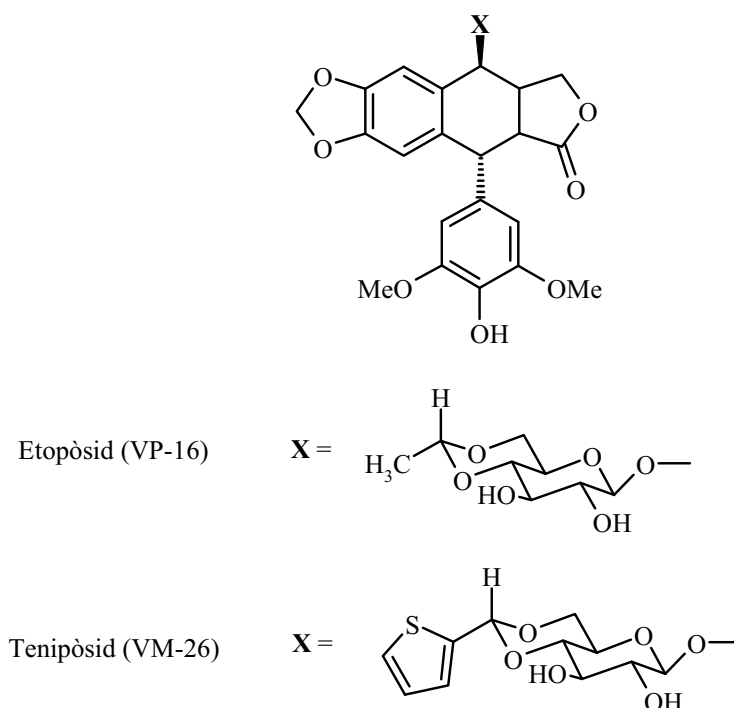
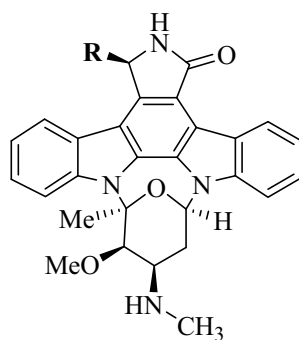


Figura 9. Inhibidors de topoisomerasa II derivats de podofil·lotoxina

➤ Altres compostos anticancerosos que contenen el nucli indòlic

Mentre la *rebecamicina* és un inhibidor de topoisomerasa I, l'*estaurosporina* i derivats (com la *7-hidroxiestaurosporina*, en assajos clínics de fase I) tenen un mecanisme d'acció diferent com a inhibidors de proteïnes quinases (Figura 10).¹⁸



Estaurosporina R = -H

7-Hidroxiestaurosporina (UCN-01) R = -OH

Figura 10. *Estaurosporina* i *7-hidroxiestaurosporina*

¹⁸ R. Airley. *Cancer Chemotherapy. Basic Science to the Clinic*. Wiley-Blackwell: Cippenham, **2009**; pp 188-189.

També trobem altres fàrmacs anticancerosos que contenen el nucli indòlic, com el *bizelesin* (Figura 11), actualment en fase preclínica.¹⁹ El seu mecanisme d'acció té lloc per unió al solc petit de la doble hèlix d'ADN.²⁰

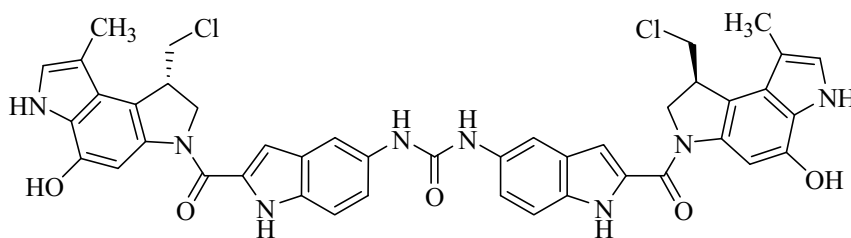


Figura 11. Bizelesin

1.4. Disseny de nous antitumorals

1.4.1. *El-lipticina* i derivats

El progrés en el tractament del càncer requereix de nous agents antitumorals per tal d'acaparar completament els diferents tipus de càncers amb òptima eficiència. Els nous compostos es poden desenvolupar per diferents aproximacions, des de l'elecció empírica fins al disseny racional: (a) de productes naturals, (b) per elecció de compostos preparats per altres finalitats, i (c) per hemisíntesi o síntesi total emprant nous descobriments biològics i les relacions estructura-activitat de compostos de potencial interès conegut.²¹

S'ha demostrat que l'*el-lipticina*, un compost aïllat originàriament d'*Ocrosia elliptica* Labill. (família *Apocinaceae*),²² posseeix una elevada activitat antiproliferativa.²³ La seva estructura química consisteix en un esquelet tetracíclic format de carbazole fusionat amb una piridina. L'*el-lipticina* i els seus derivats exerceixen els seus efectes citotòxics i antineoplàstics a través d'un mecanisme multimodal d'acció biològica (inhibició de l'ADN-topoisomerasa II, intercalació a

¹⁹ R. Airley. *Cancer Chemotherapy. Basic Science to the Clinic*. Wiley-Blackwell: Cíppenham, **2009**; pp 92-93.

²⁰ S. M. Nelson, L. R. Ferguson, W. A. Denny. *Mutat. Res.* **2007**, 623, 24-40.

²¹ a) T.-W. Doyle. En *Cancer and Chemotherapy*; S. T. Crooke, A. W. Prestayko Eds.; Academic Press: New York, **1980**; Vol. 1, pp 295-305. (b) S. K. Carter, M. T. Bakowski, K. Hellmann. En *Chemotherapy of Cancer*, 3rd edition. John Wiley & Sons: New York, **1987**; pp 43-52. (c) W. J. Slichenmyer, E. K. Rowinsky, R. C. Donehower, S. H. Kaufmann. *J. Natl. Cancer Inst.* **1993**, 85, 271-278.

²² S. Goodwin, A. F. Smith, E. C. Horning. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 1903-1908.

²³ (a) S. K. Sengupta. Topoisomerase II inhibitors. En *Cancer Chemotherapeutic Agents*; W. O. Foye Ed.; American Chemical Society: Washington, D. C., **1995**; pp 246-250. (b) W. O. Foye, S. K. Sengupta. *Cancer Chemotherapy*. En *Principles of Medicinal Chemistry*; W. O. Foye Ed.; American Chemical Society: Washington, D. C., **1995**; chapter 37, pp 822-845. (c) C. W. Mosher, O. P. Greus, E. M. Acton, L. Goodman. *J. Med. Chem.* **1966**, 9, 237-241. (d) K. W. Kohn, M. J. Waring, D. Galubiger, C. A. Friedman. *Cancer Res.* **1975**, 35, 71-76.

l'ADN, unió covalent a l'ADN i generació de radicals lliures citotòxics mitjançant reaccions d'oxidació-reducció).²⁴ S'ha descrit també que moltes sals quaternàries d'el·lipticinins (*datel·lipticium*, *pazel·lipticina* i altres) posseeixen elevada activitat citotòxica.^{25,26} Els substituents hidrofílics que contenen *datel·lipticium* i *pazel·lipticina* fan augmentar-ne la solubilitat en aigua i milloren la biodisponibilitat (Figura 12).

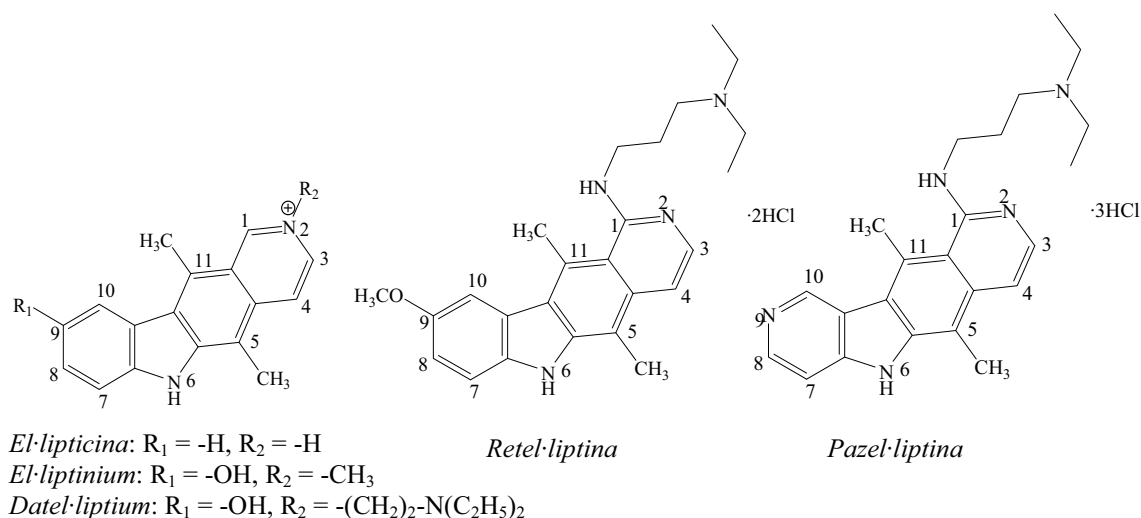


Figura 12. El-lipticina i derivats

La sal més freqüentment estudiada és l'acetat de 9-hidroxi-2-metilel·lipticina (*el·lipticinium* o *cel·lipticium*[®]), és un conegut agent antileucèmic.²⁷ Els estudis clínics també s'han centrat en els anàlegs que posseeixen cadenes bàsiques: el clorur de 2-(2-dietilamino)etil-9-hidroxiel·lipticina (*datel·lipticium*),²⁵ el clorhidrat de l'1-[(3-dietilamino)propil]amino-9-metoxiel·lipticina (*retel·lipticina*),²⁸ així com un dels derivats del tipus 9-azael·lipticina (*pazel·lipticina*),²⁹ la qual ha demostrat una excel·lent activitat antineoplàstica.

En general, aquests compostos, que presenten una cadena lateral en la posició C-1, presenten una activitat contra la leucèmia L1210 més elevada que els compostos

²⁴ (a) J. Jurayj, R. D. Haugwitz, R. K. Varma, K. D. Paull, J. F. Barret, M. Cushman. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 2190-2197. (b) M. Sainsbury. Ellipticines. En *Chemistry of Antitumor Agents*; Wilman, D. E. V., Ed.; Chapman and Hall: New York, **1990**; pp 410-435.

²⁵ C. Auclair, A. Pierre, E. Voisin, O. Pepin, S. Cros, C. Colas, J. M. Saucier, B. Verschuere, P. Gros, C. Paoletti. *Cancer Res.* **1987**, 47, 6254-6261.

²⁶ V. Pierson, A. Pierre, Y. Pommier, P. Gros. *Cancer Res.* **1988**, 48, 1404-1409.

²⁷ (a) J. Ronéssé, M. Spielman, F. Turpin, T. Le Chavalier, M. Azab, J. M. Mondésir. *Eur. J. Cancer.* **1993**, 29, 856-859. (b) M. Ohashi, T. Oki. *Exp. Op. Ther. Patents.* **1996**, 6, 1285-1294.

²⁸ G. Hagáis, P. Dumont, O. Pépin, O. Gros, P. Gros. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* **1989**, 30, 617.

²⁹ M. J. Vilarem, J. F. Rion, E. Multon, M. P. Gras, C. J. Larsen. *Biochem. Pharm.* **1986**, 35, 2087-95.

originaris.³⁰ Així, les cadenes bàsiques semblen tenir un paper clau, ja sigui incrementant o bé conferint propietats antitumorals.

La diversitat de variacions estructurals en aquestes *el·lipticines* de segona generació continua essent un repte pels químics sintètics, mentre que les activitats farmacològiques que han revelat les *el·lipticines* mantenen l'atracció de bioquímics i farmacòlegs.

Aquests compostos antitumorals són clínicament efectius, tot i que poden provocar greus reaccions adverses. La toxicitat de la gran majoria d'agents antitumorals, sols o en teràpia combinada, és la raó del seu ús restringit. Problemes com aquest motiven la recerca de nous compostos. S'han fet grans esforços en la recerca de nous agents anticancerosos per a poder el·lucidar relacions estructura-activitat i establir-ne els requisits estructurals.

La presència de lactones policíclics en una àmplia varietat de compostos antineoplàstics d'origen natural o sintètic³¹ van conduir al nostre grup de recerca i en treballs anteriors a introduir aquesta estructura en una nova línia de recerca. Dins el camp dels citotòxics és conegut que compostos que contenen un anell de butirolactona fusionat a sistemes policíclics, com la *podofil·lotoxina*³² o els seus anàlegs semisintètics *etopòsid* i *tenipòsid*,³³ mostren interessants activitats citotòxiques i antitumorals.

1.4.2. Antecedents

Les relacions estructura-activitat d'inhibició de la topoisomerasa II encara no estan ben establertes, i la recerca de nous agents d'aquest tipus resulta d'especial interès.

Prèviament en el grup de treball, s'han estudiat les 1,4-benzodioxinoisoquinolines dissenyades i sintetitzades com a anàlegs de l'*el·lipticina*.³⁴ Aquestes deriven formalment de la substitució de l'indole per la subunitat de 2,3-

³⁰ (a) C. Ducrocq, E. Bisagni, C. Rivalle, J.-M. Lhoste. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1979**, 142-145. (b) V. Pierson, A. Pierre, Y. Pommier, P. Gros. *Cancer Res.* **1988**, *48*, 1404-1409.

³¹ (a) J. R. Tormo, E. Estornell, T. Gallardo, M. C. González, S. Granell, D. Cortés, M. C. Zafra-Polo. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 681-684. (b) A. Quintero, A. Pelcastre, J. D. Solano. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* **1999**, *2*, 108-112.

³² (a) F. Zavala, D. Guenard, J.-P. Robin, E. Brown. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 546-549. (b) A. R. Beard, M. G. B. Drew, P. Hilgard, B. D. Hudson, J. Mann, S. Neidle, L. F. T. Wong. *Anticancer Drug Des.* **1987**, *2*, 257-252.

³³ T. Terada, K. Fujimoto, M. Nomura, J. Yamashita, K. Wierzbza, R. Yamazaki, J. Shibata, Y. Sugimoto, Y. Yamada. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1689-1699.

³⁴ (a) M. D. Pujol, M. Romero, I. Sánchez. *Curr. Med. Chem.: Anti-Cancer Agents* **2005**, *5*, 215-239. (b) N. Ruiz, P. Bouyssou, J. C. Maurizis, J. C. Madelmont, G. Coudert. *Heterocycl. Commun.* **1997**, *3*, 509-514.

dihidro-1,4-benzodioxí. Aquesta substitució ens va conduir a anàlegs que retenen una notable activitat citotòxica *in vitro*. Estructuralment contenen un àtom de nitrogen bàsic adequat per a la intercalació a l'ADN. A pH fisiològic, aquests compostos es troben ionitzats i presentaran interaccions iòniques amb la diana terapèutica. Aquesta línia de treball tenia per objectiu determinar l'efecte de la introducció d'un anell neutre de lactona enlloc del de piridina. Per això, es va preparar un nou sistema tetracíclic consistent en un esquelet de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxí fusionat amb una benzofuranona per tal d'accedir a 2,3-dihidroisobenzofuran[5,6-*b*][1,4]benzodioxins. L'objectiu d'aquest estudi va ser establir els requeriments estructurals d'aquests nous compostos i determinar la tolerància estructural de l'activitat citotòxica en cultiu de cèl·lules canceroses.³⁵

Es va centrar l'atenció en l'anell de lactona degut a la seva presència en epipodofil·lotoxines, com l'*etopòsid* o el *tenipòsid*, i en altres inhibidors de la topoisomerasa II. El nucli de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina es va elegir com a bioisòster heterocíclic de l'indole present en l'*el·lipticina*. Els estudis de relacions estructura-activitat (SAR) i les determinacions teòriques de paràmetres rellevants per a l'activitat citotòxica són de gran ajuda per al disseny i desenvolupament de nous compostos.

1.5. Relacions estructura–activitat

Nombrosos estudis experimentals indiquen que la mida, la forma i la planaritat de l'*el·lipticina* i derivats són factors importants pel seu mecanisme d'acció citotòxic i la seva activitat antitumoral.³⁶ A més a més, també cal tenir en compte les propietats àcid–base. Les activitats farmacològiques dels fàrmacs depenen de les seves interaccions. S'espera que siguin significativament diferents en estructures capaces d'ionitzar-se i en estructures neutres.³⁷

L'anàlisi de similitud detallat va mostrar que existeix una remarcable coincidència entre els nuclis de l'1-oxo-3(*H*)-isobenzofuran[5,6-*b*][1,4]benzodioxí i de

³⁵ M. Romero, P. Renard, D. H. Caignard, G. Atassi, X. Solans, P. Constants, C. Bailly, M. D. Pujol. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 294-307.

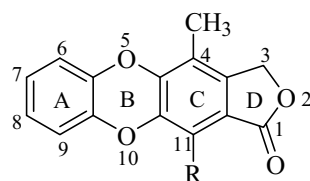
³⁶ (a) C. Auclair. *Arch. Biochem. Biophys.* **1987**, 259, 1-14. (b) M.-A. Schwaller, G. Dodin, J. Aubard. *Biopolymers* **1996**, 50, 510-527. (c) O. Mauffret, B. Rene, O. Convert, M. Monnot, E. Lescot, S. Fernandjian. *Biopolymers* **1991**, 31, 1325-1341.

³⁷ (a) G. Dodin, M. A. Schwaller, J. Aubard, C. Paoletti. *Eur. J. Biochem.* **1988**, 176, 371-376. (b) J. Aubard, G. Levi, J. Pantigny, J. P. Marsault, G. Dodin, M. A. Schwaller. *Spec. Publ.-R. Soc. Chem.* **1991**, 94, 385-386. (c) A. Canals, M. Purciolas, J. Aymani, M. Coll. *Acta Crystallogr. Sect. D* **2005**, 61, 1009-1012. (d) J. J. V. Cirino, P. Belletato, S. Dantas, L. Ribeiro, G. R. Ferreira, H. F. dos Santos. *Quim. Nova* **2005**, 28, 30-36.

l'*el-lipticina*. És important remarcar que, en el treball citat,³⁵ només es va estudiar el comportament del sistema tetracíclic, sense tenir en compte els substituents alquílics. Ambdues geometries són gairebé planars.

Es van assajar *in vitro* totes les lactones preparades en aquell estudi (compostos **1** – **19**)³⁸ per la seva capacitat d'inhibir el creixement de cultius de L1210 (leucèmia murina) i HT-29 (carcinoma de còlon humà).³⁹ També es va considerar la fase del cicle sobre la qual actuen (en la línia L1210). Els resultats s'expressen en valors d'IC₅₀ (mitjana d'almenys 4 determinacions per triplicat obtingudes en experiments independents amb variacions menors al 5%) (veure Annex, Taula 1).

La lactona **4a** (Figura 13) va ser també avaluada en 60 línies tumorals a l'NCI (National Cancer Institute, MD).⁴⁰ L'activitat citotòxica d'aquests compostos es va comparar amb l'activitat de l'*el-lipticina* i la *doxorubicina* (*Adriamicina*®). Aquestes van ser elegides com a referències per la seva similitud estructural i per les seves cadenes laterals voluminoses respectivament.



Lactona **4a**: R = -(CH₂)₃CH₃ (IC₅₀ = 0,58 μM)

Lactona **5a**: R = -(CH₂)₄CH₃ (IC₅₀ = 0,12 μM)

Lactona **6a**: R = -(CH₂)₅CH₃ (IC₅₀ = 0,38 μM)

Lactona **13a**: R = -(CH₂)₅CN (IC₅₀ = 0,12 μM)

Figura 13. Lactones que van presentar major citotoxicitat per a HT-29

Alguns d'aquests compostos posseeixen una activitat citotòxica important a concentracions micromolars. L'anàlisi d'SAR, porta a considerar quatre característiques o requisits estructurals: (a) la presència de substituents a l'anell A, (b) la naturalesa dels

³⁸ Aquesta numeració de compostos **1-19** fa referència a la que consta en l'article citat (referència 20) i no a la numeració de compostos presents en aquesta memòria.

³⁹ (a) A. Bermejo, I. Andreu, F. Suvire, S. Léonce, D. H. Caignard, P. Renard, A. Pierre, R. D. Enriz, D. Cortés, N. Cabedo. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 5058-5068. (b) E. Melliou, P. Magiatis, S. Mitaku, A.-L. Skaltsounis, A. Pierre, G. Atassi, P. Renard. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 607-612. (c) J. M. Wu, F. Shan, G. S. Wu, Y. Li, J. Ding, D. Xiao, J. X. Han, G. Atassi, S. Léonce, D. H. Caignard, P. Renard. *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, 36, 469-479. (d) A. Pierre, T. A. Dunn, L. Kraus-Berthier, S. Léonce, D. Saint-Dizier, G. Regnier, A. Dhainaut, J. P. Bizzari, G. Atassi. *Invest. New Drugs* **1992**, 10, 137-141. (e) C. Bojarski, A. H. Gitter, K. Bendfeldt, J. Mankertz, H. Schmitz, S. Wagner, M. Fromm, J. D. Schulzke. *J. Physiol.* **2001**, 535, 541-552.

⁴⁰ El disseny experimental i les dades públicament accessibles (incloent els resultants del compost descrit) es troben disponibles a <http://dtp.nci.nih.gov/yacds/default.html>.

substituents de l'anell **C**, (c) posició dels substituents de l'anell **C**, i (d) la naturalesa de l'anell **D**.

Primer, respecte als substituents de l'anell **A**, en general, la substitució d'*H* per un metoxi disminueix l'activitat. En altres treballs relacionats amb l'*el·lipticina*, els compostos amb un grup metoxi en l'anell **A**, mostren més citotoxicitat que els no substituïts.⁴¹

Generalment, aquests compostos són més potents contra la línia HT-29 que contra la leucèmia L1210, molts d'ells mostren selectivitat per HT-29. La millor activitat citotòxica és la del compost amb una cadena pentil al C-11 i un metil al C-4. La introducció de substituents amb menys de quatre C o més de 6 C a la posició C-11 disminueix l'activitat citotòxica. A més a més, els compostos amb la cadena alquílica al mateix costat que el grup carbonil de la lactona (sèrie *a*, cadena sobre C-11) són més actius que els compostos amb la cadena sobre C-4 (sèrie *b*). Particularment remarcable és la citotoxicitat de les lactones **4a** i **5a** (amb cadenes de butil i pentil sobre C-11, respectivament) en la línia cel·lular HT-29 ($IC_{50} = 5,8 \cdot 10^{-7}$ M i $IC_{50} = 1,2 \cdot 10^{-7}$ M, respectivament) i també l'elevada selectivitat per la fase G₂ del cicle cel·lular (indueixen l'acumulació d'un 67 i 80% de cèl·lules a la fase G₂/M, respectivament).

L'activitat sembla dependent del nombre de metilens en la cadena lateral de la posició C-11 i de la naturalesa d'aquests substituents. És interessant estudiar la introducció de diferents funcions en les cadenes laterals. Es pot veure que **13a** té major activitat que els compostos amb cadenes no-funcionalitzades sobre L1210. Mentre la introducció d'un grup nitril en la cadena lateral C-11 augmenta l'activitat, la introducció de funcions polars com un àcid carboxílic o amines primàries produeix una forta disminució de l'activitat, tot i que les amines secundàries són més actives que les primàries. Per altra banda, la introducció de substituents ramificats en la posició C-11 disminueix l'activitat més de 10 vegades.

La presència de dues cadenes laterals llargues i flexibles en C-4 i C-11 de la lactona tetracíclica, condueix a la inactivitat del compost. Aquest fet es podria explicar per l'augment de la lipofília i pel volum que conjuntament arriben a dificultar la unió amb la diana biològica.

Els compostos **4a**, **5a**, **6a** i **13a** van ser els més prometedors per la seva marcada activitat contra línies cel·lulars d'L1210 i HT-29. El compost **13a** posseeix potent

⁴¹ J. B. Le Pecq, N. Dat-Xuong, C. Gosse, C. Paoletti. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1974**, 71, 5078-5082.

activitat contra ambdues línies tumorals i, particularment, la seva activitat citotòxica contra HT-29 ($IC_{50} = 0,12 \mu M$) és major que l'*Adriamicina*[®] ($IC_{50} = 0,48 \mu M$) o l'*el·lipticina* ($IC_{50} = 14,9 \mu M$).

La influència favorable sobre l'activitat citotòxica de la presència d'una cadena alquílica lipòfila no s'havia mencionat abans en cap estudi sobre antitumorals. De fet, la introducció de cadenes polars que augmentin la solubilitat i les interaccions biològiques és molt més coneguda.

Alguns d'aquests compostos (**4a**, **5a**, **6a**) poden bloquejar la progressió del cicle cel·lular de L1210 en la fase G2/M, igual que l'*Adriamicina*[®], mentre que **13a** actua sobre la fase 8 N.

En resum, la presència d'una cadena alquílica en C-11 sembla ser un important requeriment estructural per a l'activitat citotòxica en aquestes sèries. La cadena òptima per a l'activitat és la que conté cinc carbonis lineals (Figures 14 i 15). La presència d'un grup ciano, àcid carboxílic o amino en la cadena lateral té una marcada influència en l'activitat. Considerant les substitucions de la cadena lateral sobre C-11, sembla que febles modificacions estructurals són responsables de les diferències d'activitat, i que aquestes sèries i les sèries de derivats d'*el·lipticina* no són comparables en termes de relacions estructura-activitat. Tot i la interessant activitat d'aquestes lactones, el seu mecanisme d'acció tant a nivell cel·lular com a nivell molecular encara no ha estat establert.

D'entre tots aquests compostos, l'NCI va seleccionar el **4a** (NSC: 707690-M/1) per avaluar-lo en 60 línies cel·lulars derivades de vuit tipus de càncers diferents. Només va mostrar una lleugera selectivitat pel càncer de còlon a les concentracions assajades. Els valors de citotoxicitat van confirmar els valors proporcionats per l'*Institute de Recherches Servier* (proves realitzades pel conegut farmacòleg G. Atassi).

En l'anàlisi de **4a** mitjançant COMPARE⁴² en la base de dades de compostos antitumorals de l'NCI, el coeficient de correlació de la determinació de Peterson és no significatiu ($P > 100$). La diana biològica d'aquests compostos no es coneix, i l'estudi es va continuar amb proves biològiques addicionals. En estudis duts a terme pel grup

⁴² (a) K. D. Paull, C. M. Lin, L. Malspeis, E. Hamel. *Cancer Res.* **1992**, 52, 3892-3900. (b) R. Bai, K. D. Paull, C. L. Herald, L. Malspeis, G. R. Pettit, E. Hamel. *J. Biol. Chem.* **1991**, 266, 15882-15889. (c) S. A. Schepartz. Prediction of Biochemical Mechanism of Action from the *In Vitro* Antitumor Screen of the National Cancer Institute. En *Cancer Chemotherapeutic Agents*, 1st edition. W. O. Foye, Ed.; American Chemical Society: Washington D.C., **1995**; pp 9-46.

del Dr. C. Bailly de Laboratoris Sanofi (Toulouse), no es va detectar unió a l'ADN⁴³⁻⁴⁴ ni inhibició de les topoisomerases I⁴⁵ ni II,⁴⁶ confirmant els resultats obtinguts amb l'anàlisi amb COMPARE. Aquests compostos no es correlacionen amb cap altra compost de la base de dades de l'NCI, suggerint un nou mecanisme d'acció propi.

Les relacions estructura-activitat permeten refinar els requeriments estructurals d'aquesta sèrie de compostos dioxigenats. L'anell de lactona sembla essencial per a la citotoxicitat, i la substitució pel de tiolactona provoca inactivitat. Pel que fa a les cadenes laterals, la substitució en C-11 condueix a un augment de l'activitat respecte la substitució sobre C-4. Finalment, aquest estudi d'SAR indica que el millor substituent posseeix una cadena lineal de pentil (**5a**) o bé un cianopentil (**13a**), ambdós lipòfils. L'activitat citotòxica d'aquests compostos és quantitativament comparable a l'*el·lipticina* natural, però mostren un mecanisme d'acció diferent i les característiques estructurals que influeixen en l'activitat antitumoral són també diferents.

Els compostos **4a**, **5a** i **13a** es consideren caps de sèrie per a futures modificacions estructurals. Els resultats d'aquest estudi proporcionen informació d'utilitat per al disseny de noves classes d'agents citotòxics.

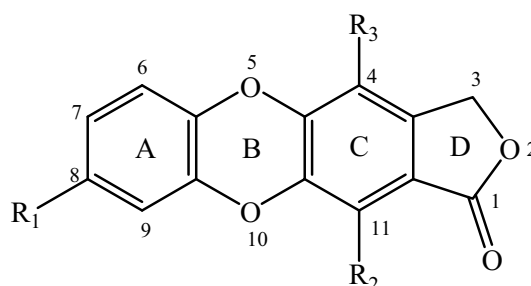


Figura 14. Sèrie de lactones tetracíclics derivades de l'*el·lipticina*

⁴³ C. Bailly, J. Kluza, C. Martin, T. Ellis, M. J. Waring. DNase I Footprinting of Small Molecule Binding Sites on DNA. In DNA Synthesis: Methods and Protocols. En *Methods in Mol. Biol.*; P. Herdewijn, Ed.; Humana Press: Totowa, NJ, **2004**; Vol. 288, pp 319-342.

⁴⁴ P. Fosse, B. Rene, M. Charra, C. Paoletti, J. M. Saucier. *Mol. Pharmacol.* **1992**, *42*, 590-595.

⁴⁵ C. Bailly. *Meth. Enzymol.* **2001**, *340*, 610-623.

⁴⁶ C. Bailly, R. K. Arafa, F. A. Tanious, W. Laine, C. Tardy, A. Lansiaux, P. Colson, D. W. Boykin, W. D. Wilson. *Biochemistry* **2005**, *44*, 1941-1952.

$R_1 = -H$
 Sèrie a: $R_2 = n\text{-alquil}$, $R_3 = -CH_3$
 Sèrie b: $R_2 = -CH_3$, $R_3 = n\text{-alquil}$

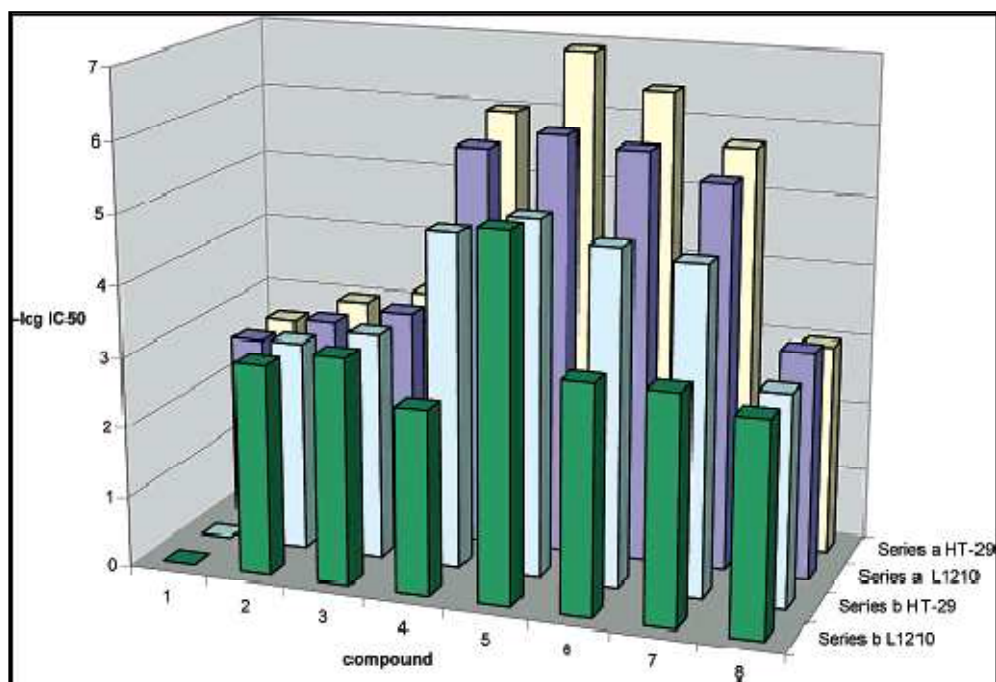


Figura 15. Gràfic dels resultats obtinguts per a la sèrie de lactones derivades de l'*el-lipticina*

2. OBJECTIUS

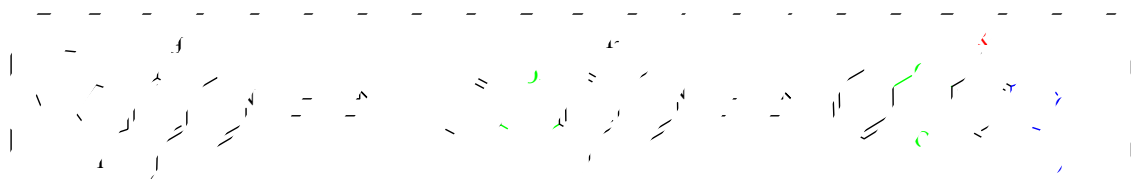
1er objectiu

El primer objectiu de la presentació és que els alumnes coneguin els conceptes bàsics de la mecànica i que puguin aplicar-los a problemes concrets. A més, es pretén que els alumnes desenvolupin les habilitats necessàries per a la resolució de problemes i que puguin treballar de manera autònoma i creativa.

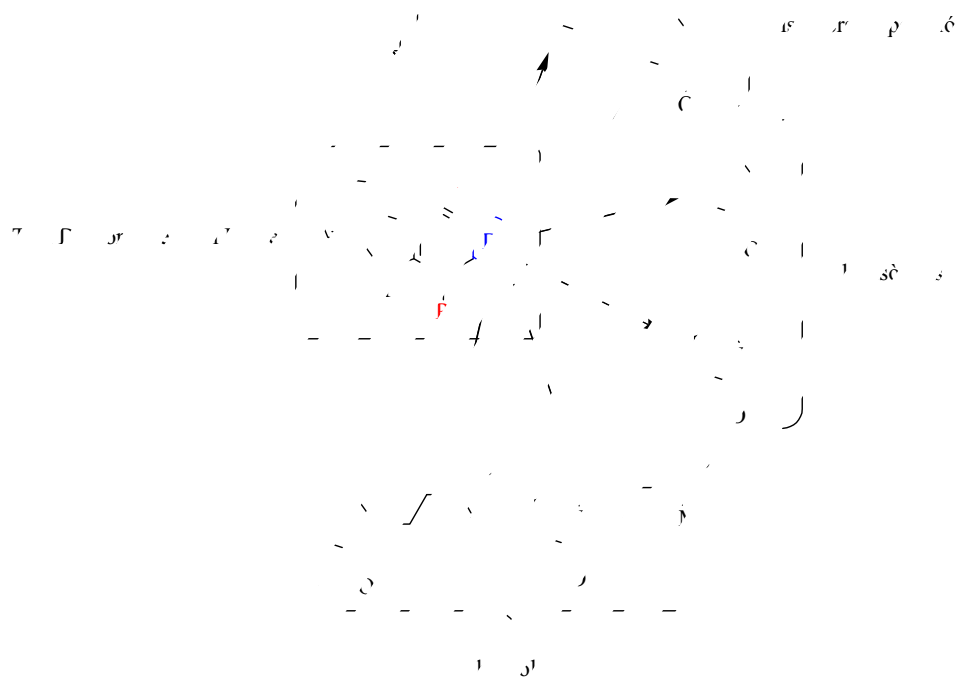
Per aconseguir aquests objectius, es planteja una sèrie d'activitats i exercicis que permetran als alumnes adquirir els coneixements necessaris i desenvolupar les habilitats necessàries. A més, es pretén que els alumnes puguin aplicar els conceptes a problemes concrets i que puguin treballar de manera autònoma i creativa.

El segon objectiu és que els alumnes puguin aplicar els conceptes a problemes concrets i que puguin treballar de manera autònoma i creativa. A més, es pretén que els alumnes puguin desenvolupar les habilitats necessàries per a la resolució de problemes i que puguin treballar de manera autònoma i creativa.

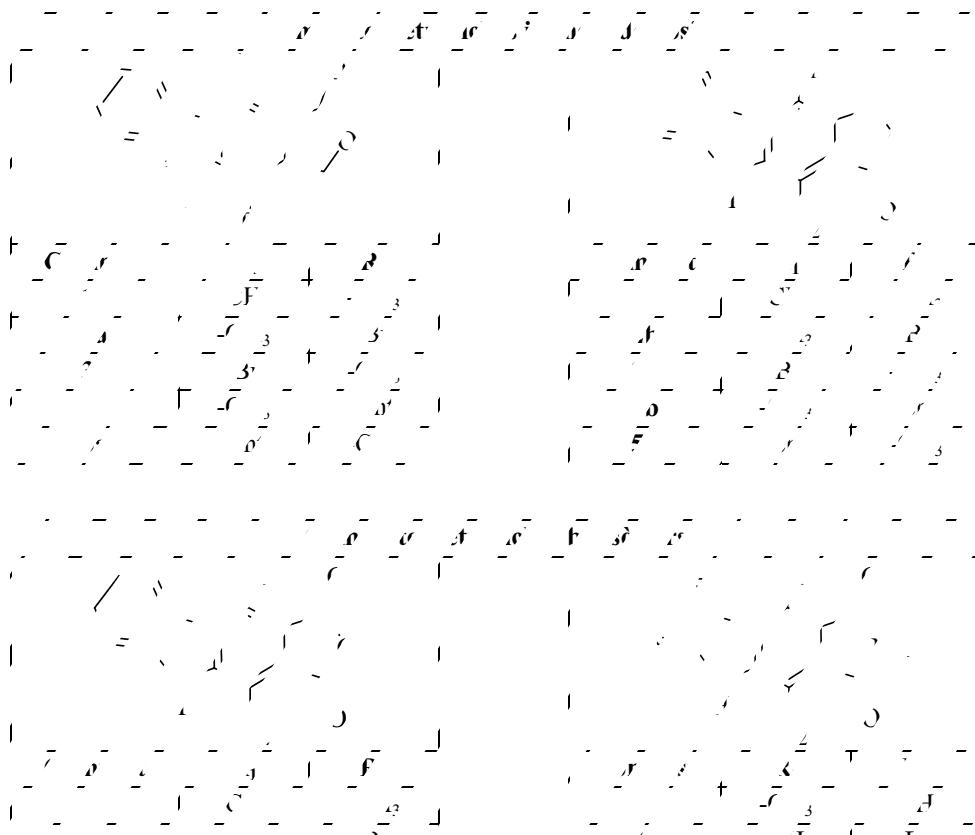
El tercer objectiu és que els alumnes puguin aplicar els conceptes a problemes concrets i que puguin treballar de manera autònoma i creativa. A més, es pretén que els alumnes puguin desenvolupar les habilitats necessàries per a la resolució de problemes i que puguin treballar de manera autònoma i creativa.



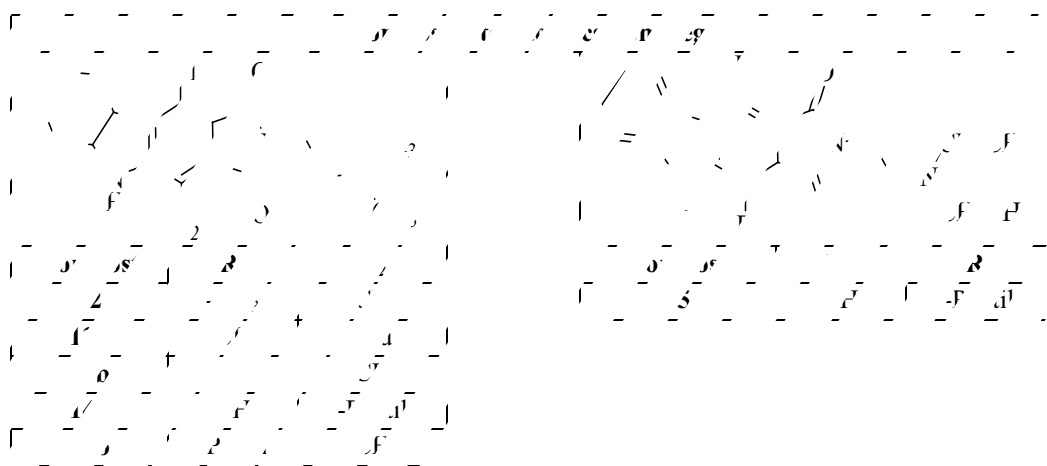
CONFIDENCIAL



A continuació s'indiquen els compostos que formen part d'aquest primer objectiu:

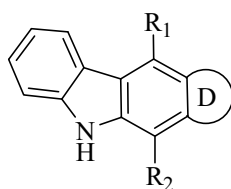


CONFIDENCIAL



2on objectiu

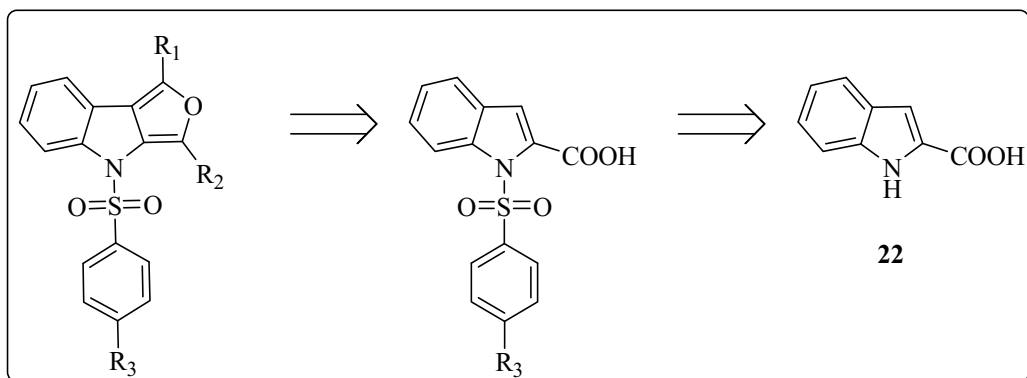
En tot moment l'eix principal del treball gira al voltant de la posada al punt i l'estudi de les diferents rutes sintètiques plantejades per assumir el primer objectiu. Així, en aquest segon objectiu, cal plantejar el disseny de metodologies sintètiques que ens permetin accedir de manera eficient als diens furoindòlics, precursors clau per a la síntesi dels compostos tetracíclics esmentats en el primer objectiu. En un primer lloc s'estableix una ruta sintètica a partir de l'àcid indole-2-carboxílic (*ruta A*). També es proposen d'altres rutes a partir del propi nucli indòlic (*ruta B*). Es posa especial èmfasi en l'estudi de la reactivitat i en l'estabilitat dels intermediaris implicats i aïllats de les diferents rutes sintètiques.



1 - 15

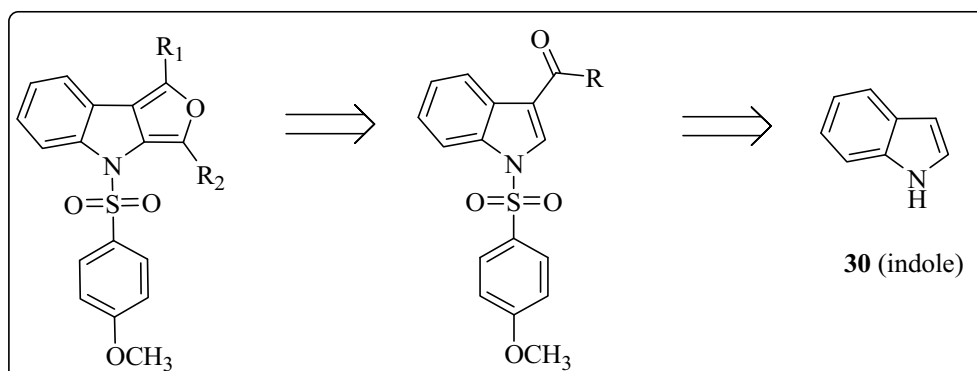


Ruta A

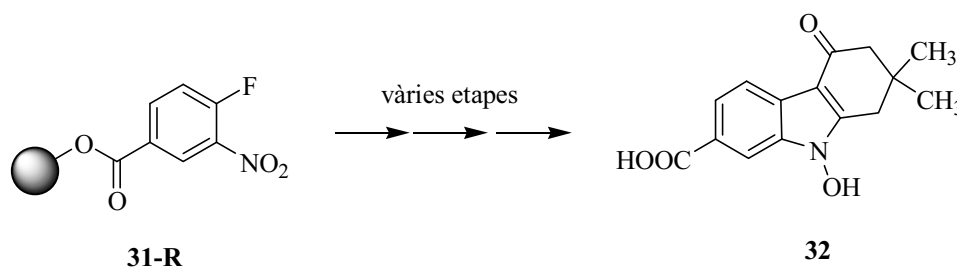


- 16.** $R_1 = R_2 = -CH_3$, $R_3 = -H$
17. $R_1 = R_2 = -CH_3$, $R_3 = -OCH_3$
18. $R_1 = -Bu$, $R_2 = -CH_3$, $R_3 = -H$
19. $R_1 = -CH_3$, $R_2 = -Bu$, $R_3 = -OCH_3$

- 20.** $R_3 = -H$
21. $R_3 = -OCH_3$

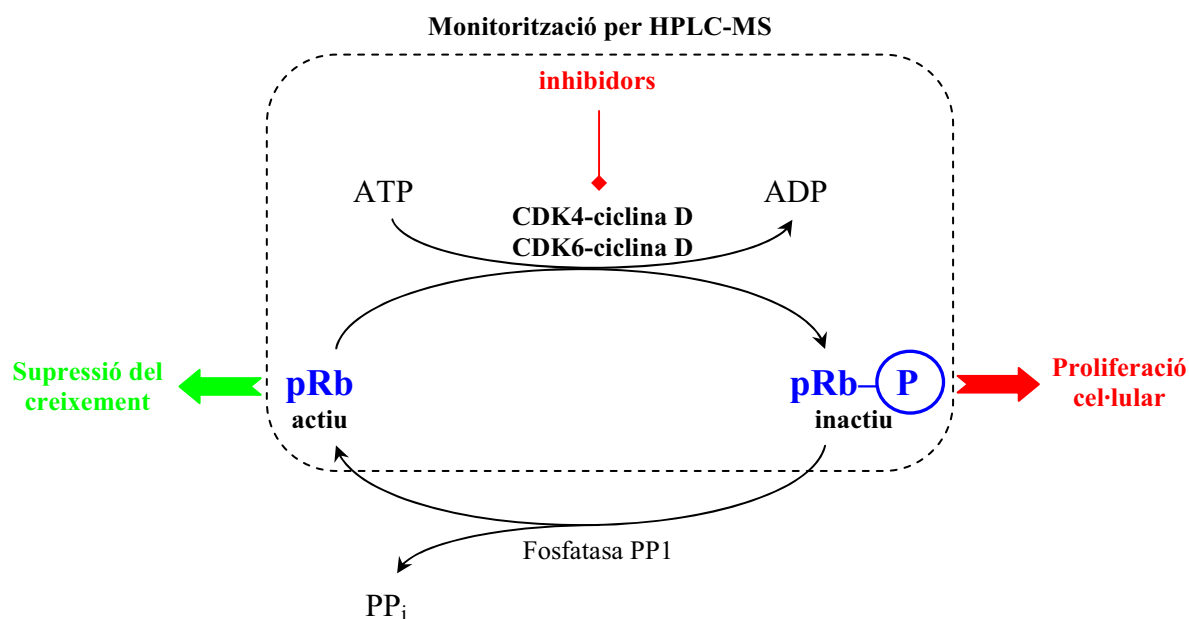
Ruta B17. $R_1 = R_2 = -CH_3$ 19. $R_1 = -CH_3$, $R_2 = -Bu$ 23. $R_1 = -Bu$, $R_2 = -CH_3$ 24. $R_1 = -CH_3$, $R_2 = -Pentil$ 25. $R_1 = -Pentil$, $R_2 = -CH_3$ 26. $R_1 = -CH_3$, $R_2 = -Hexil$ 27. $R = -CH_3$ 28. $R = -Bu$ 29. $R = -Pentil$ **3er objectiu**

L'estudi detallat de les diferents etapes de la síntesi dels furoindoles ens va conduir a considerar la preparació de derivats indòlics en fase sòlida a partir del 4-fluoro-3-nitrobenzoat, constituint la base del tercer objectiu d'aquest treball. Aquesta part del treball es va realitzar a la Universitat d'Huddersfield durant una estada de sis mesos (gener-juny 2009).

**4rt objectiu**

Relacionat amb l'avaluació de l'activitat citotòxica i aprofitant l'experiència en espectrometria de masses del grup de la Universitat d'Huddersfield va sorgir l'últim objectiu que consisteix en l'aplicació de l'espectrometria de masses d'alta resolució acoblada a cromatografia de líquids d'alta pressió (HPLC-MS) per al disseny d'un nou

mètode d'avaluació d'inhibidors de CDK4/6. Les quinases catalitzen la fosforilació de pRb, factor que activa la proliferació cel·lular. Molts inhibidors de quinases interfereixen en aquest procés de fosforilació inhibint la proliferació cel·lular i per tant poden esser d'utilitat pel tractament de tumors. La determinació del factor pRb i pRb-fosforilat per tècniques d'espectrometria de masses pot constituir un nou mètode per a l'avaluació de compostos inhibidors de quinases.

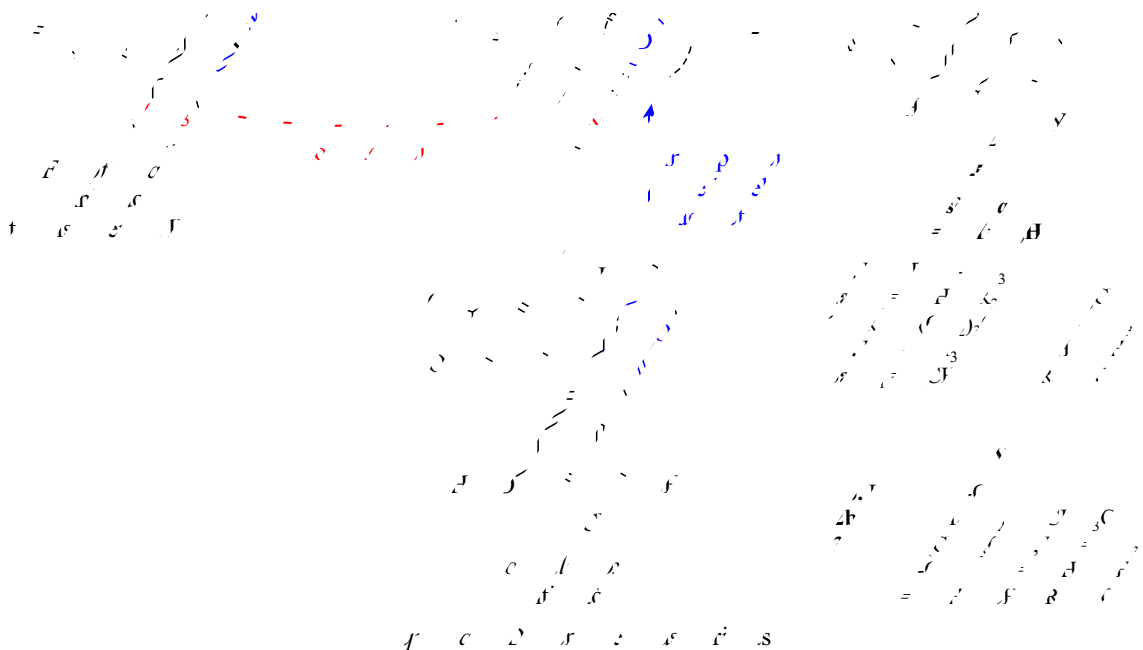


Finalment s'avaluarà l'activitat citotòxica en diferents línees cel·lulars dels sistemes tetracíclics preparats i es relacionarà amb l'estructura química.

3. DISCUSSIÓ TEÒRICA

[illegible]

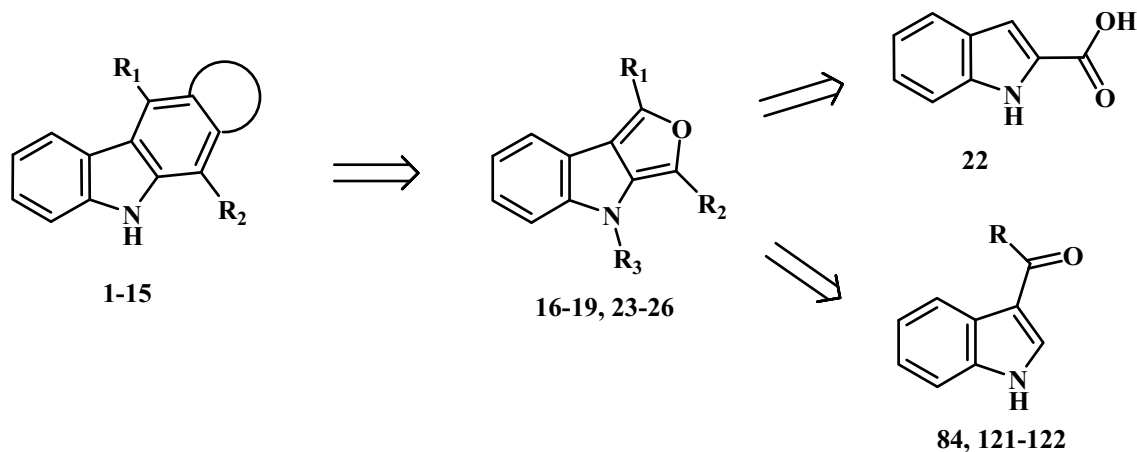
CONFIDENCIAL



39

3.1.1. Anàlisi retrosintètica per als sistemes tetracíclics indòlics

Per a la preparació dels compostos tetracíclics **1-15** es va plantejar la següent anàlisi retrosintètica (Esquema 2):



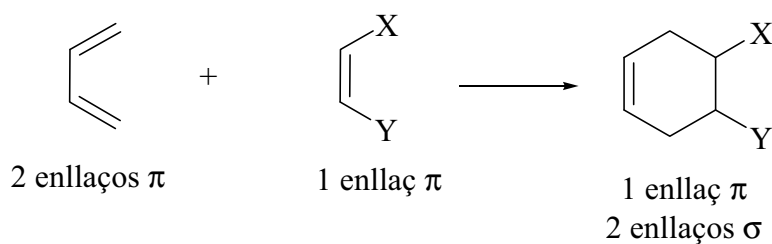
Esquema 2. Retrosíntesi dels sistemes tetracíclics

Per a la síntesi, interessa partir de compostos assequibles comercialment (**22** i **84**) o bé de fàcil i econòmica preparació (**121** i **122**).

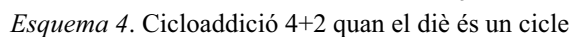
3.1.2. Preparació de les lactones 1a-5a i 1b-5b

La reacció de Diels-Alder va ser descoberta pels químics alemanys Otto Diels i Kurt Alder el 1928 i per la que varen obtenir el premi Nobel el 1950. És una reacció de cicloaddició 1,4 de gran versatilitat i utilitat.

La reacció d'addició de Diels-Alder es duu a terme entre un diè conjugat (sistema de 4 electrons π) i un compost amb un doble enllaç (sistema de 2 electrons π). En aquesta reacció es formen dos nous enllaços σ a partir dels dos enllaços π del diè i del dienòfil (Esquema 3). Si el diè és un sistema cíclic, l'adducte resultant és un bicicle (Esquema 4).

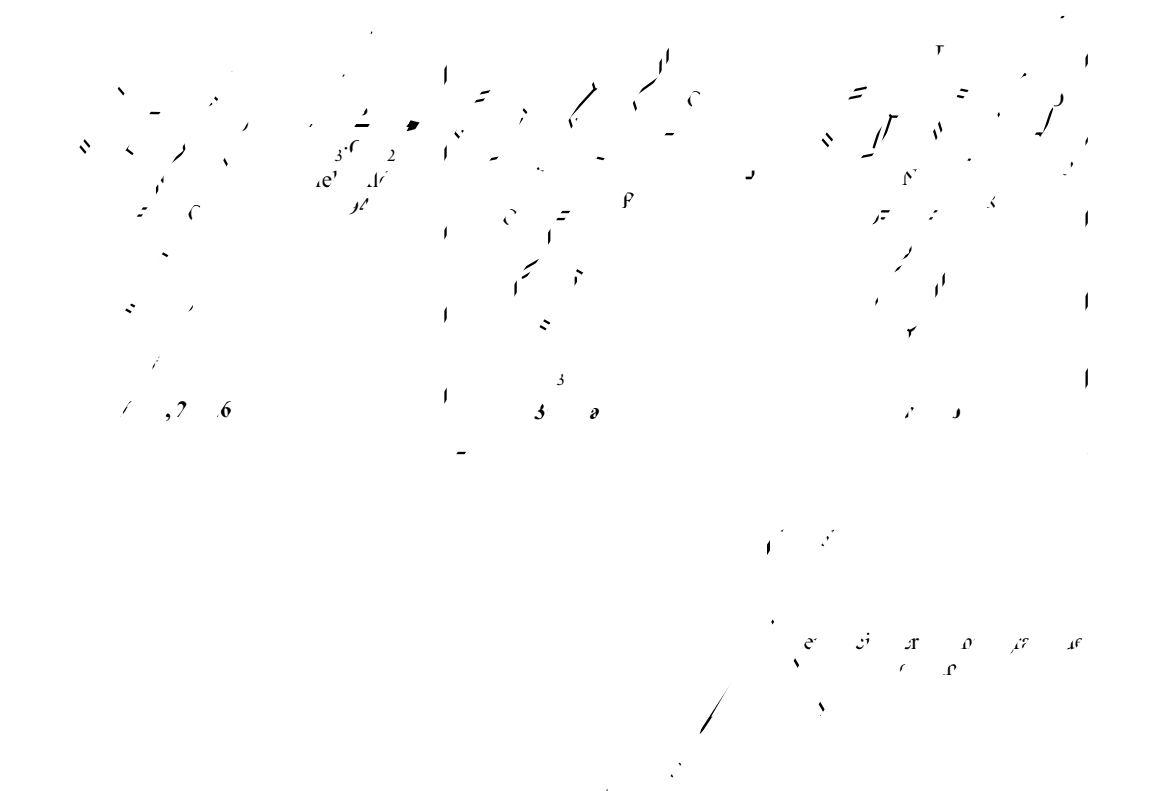


Esquema 3. Cicloaddició 4+2



La utilització de diens de tipus isobenzofuran és bastant coneguda,⁴⁸ però no s'han trobat referències respecte a la reacció amb lactones com a dienòfils,⁴⁹ tret dels treballs propis del nostre grup.

⁴⁹ E. Wenkert, P. D. R. Moeller, S. R. Piettre, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7188–7194.



CONFIDENCIAL

El present document és propietat de la Universitat de València i està sota la protecció de la llei de propietat intel·lectual. Qualsevol ús no autoritzat està expressament prohibit. La seva difusió o reproducció sense el consentiment escrit de la Universitat de València pot constituir un delicte contra la propietat intel·lectual segons la llei espanyola.

⁵⁰ (a) B. A. Anderson, W. D. Wulff, A. Rahm. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4602-4611. (b) D. C. Harrowven. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9039-9048.

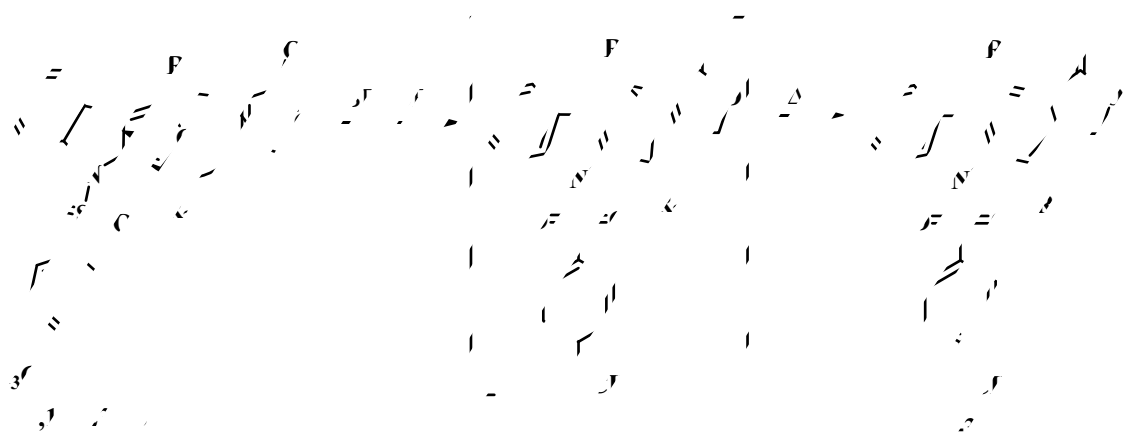
⁵¹ (a) A. Pelter, R. S. Ward, N. P. Storer. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10829-10838. (b) R. van Speybroeck, H. Guo, J. van der Eyken, M. Vandewalle. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4675-4682. (c) S. B. Hadimani, R. P. Tanjore, S. V. Bhat. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4791-4794.

El nostre objectiu és estudiar la relació entre la funció de cost i la funció de rendiment. Per això, hem dissenyat un experiment amb dos grups de participants. El grup control ha rebut una formació bàsica, mentre que el grup experimental ha rebut una formació avançada. Els resultats indiquen que el grup experimental ha aconseguit millors rendiments amb un cost menor. Aquesta diferència es pot atribuir a la qualitat de la formació, que ha permès als participants del grup experimental desenvolupar habilitats més sofisticades per a la tasca assignada.

En el nostre estudi, hem observat que els participants del grup experimental han mostrat una major capacitat per a la resolució de problemes complexos. Aquesta capacitat s'ha desenvolupat a través d'una sèrie de sessions de formació que han inclòs exercicis de lògica i matemàtiques avançades. Els resultats mostren que els participants del grup experimental han aconseguit completar les tasques amb menys errors i en menys temps que els participants del grup control.

Per tant, podem concloure que la formació avançada ha tingut un impacte positiu en el rendiment dels participants.

CONFIDENCIAL



El nostre estudi ha demostrat que la formació avançada és més efectiva que la bàsica.

En conclusió, els resultats del nostre estudi indiquen que la formació avançada té un impacte positiu en el rendiment dels participants. Aquesta conclusió es basa en els resultats obtinguts dels experiments realitzats amb els dos grups de participants. Els resultats mostren que el grup experimental ha aconseguit millors rendiments amb un cost menor.

El nostre estudi es basa en el treball de la literatura científica sobre el tema, així com en la nostra pròpia experiència i observació. Els resultats s'han analitzat mitjançant el mètode de l'anàlisi de continguts, que permet identificar i classificar els temes principals que apareixen en el text.

El nostre estudi es basa en el treball de la literatura científica sobre el tema, així com en la nostra pròpia experiència i observació. Els resultats s'han analitzat mitjançant el mètode de l'anàlisi de continguts, que permet identificar i classificar els temes principals que apareixen en el text.

El nostre estudi es basa en el treball de la literatura científica sobre el tema, així com en la nostra pròpia experiència i observació. Els resultats s'han analitzat mitjançant el mètode de l'anàlisi de continguts, que permet identificar i classificar els temes principals que apareixen en el text.

6

CONFIDENCIAL

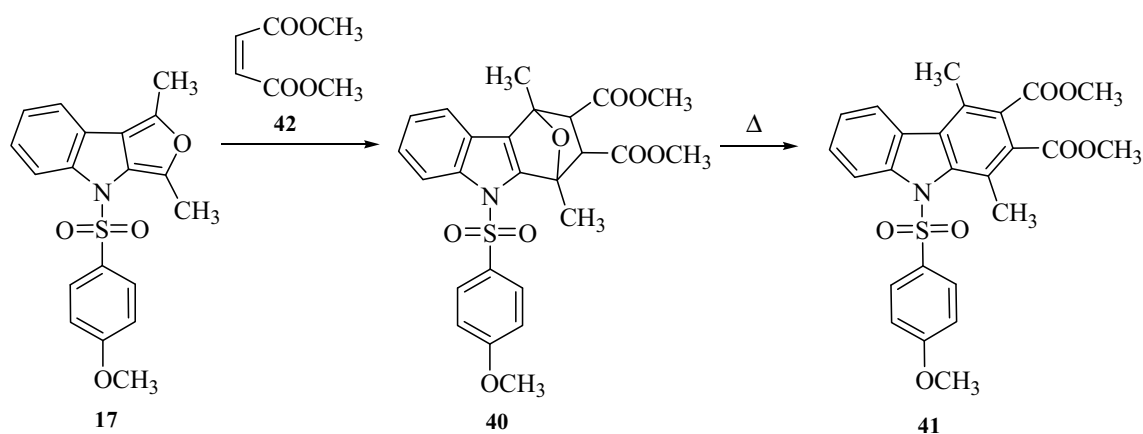


El nostre estudi es basa en el treball de la literatura científica sobre el tema, així com en la nostra pròpia experiència i observació.

El nostre estudi es basa en el treball de la literatura científica sobre el tema, així com en la nostra pròpia experiència i observació. Els resultats s'han analitzat mitjançant el mètode de l'anàlisi de continguts, que permet identificar i classificar els temes principals que apareixen en el text.

malauradament en cap cas de les condicions assajades fou possible el seu aïllament probablement degut a problemes de solubilitat en els medis emprats.

Aquests resultats ens varen dur a considerar d'altres alternatives com la cicloadició amb maleat de dimetil. Simultàniament, es va estimar convenient l'addició de l'àcid de Lewis com a catalitzador. D'aquesta forma, sota agitació, en condicions d'alta temperatura (90 °C) i operant dins un sistema tancat per mantenir una lleugera pressió interna, s'obté l'adducte 1,4-epòxid **40** amb rendiments quantitatius (Esquema 8). La presència de senyals de CH a 56,1 i 58,0 ppm en l'RMN-¹³C, atribuïbles als carbonis C-2 i C-3, i de senyals de C a 85,4 i 88,8, corresponents als carbonis C-4 i C-1, conjuntament amb la senyal de 517,9 (M + NH₄)⁺ obtinguda per cromatografia de gasos-espectrometria de masses, confirmen la formació de l'adducte intermediari **40** (Figures 16 i 17).



Esquema 8. Cicloadició entre el diè **17** i el maleat de dimetil **42**

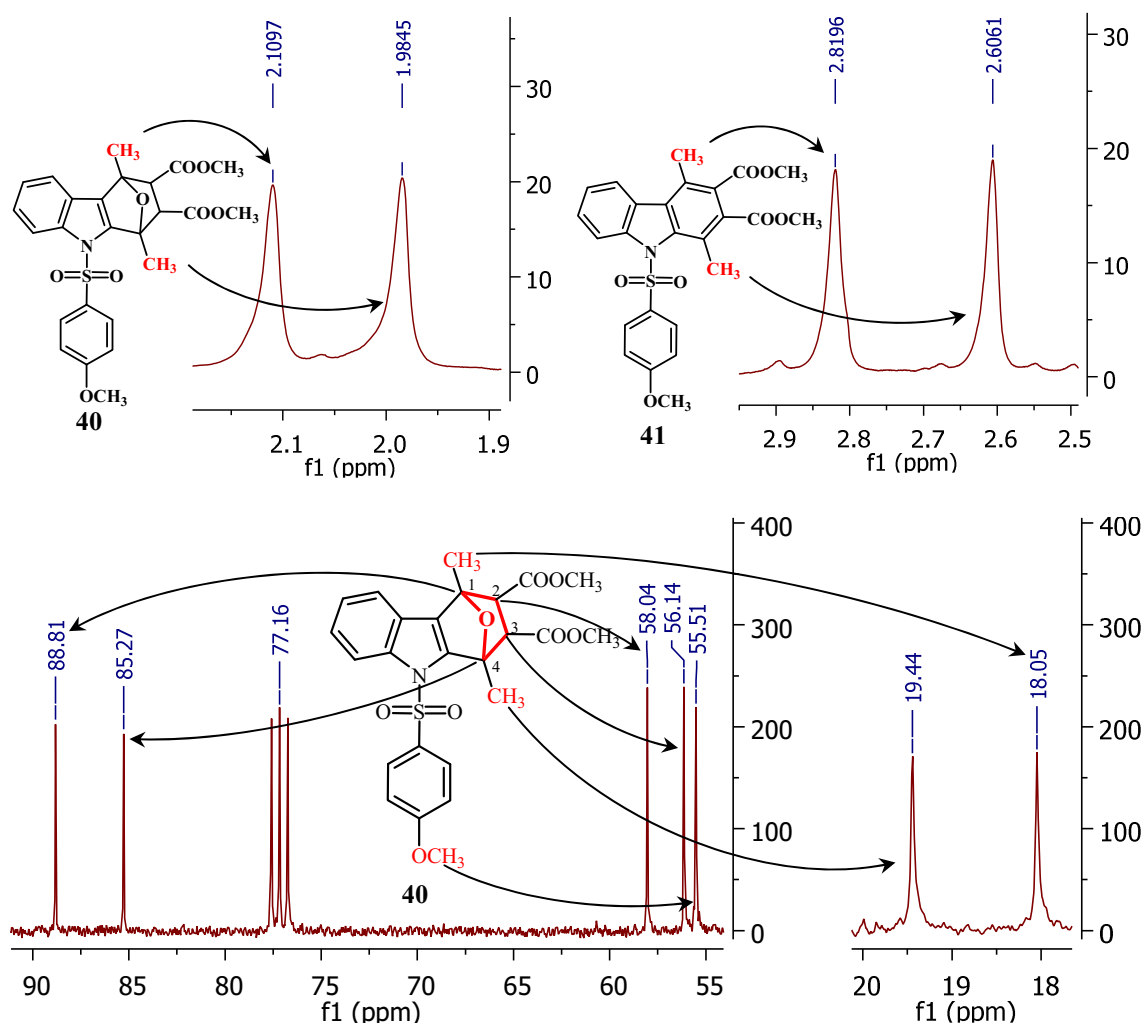
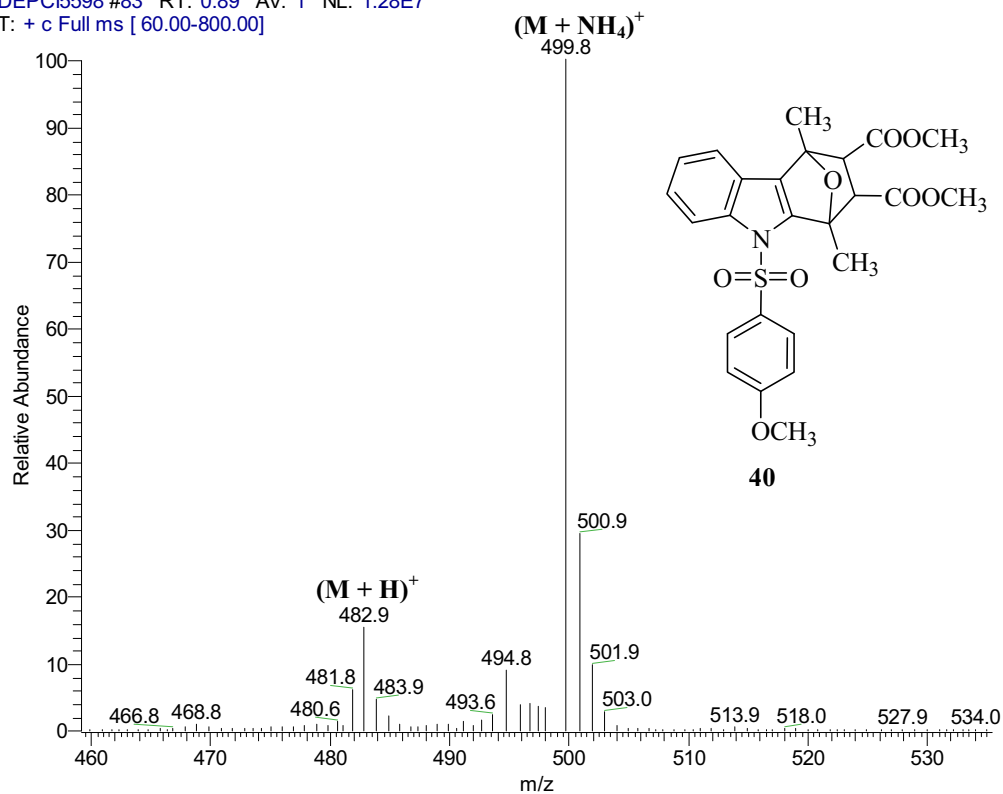


Figura 16. RMN-¹H (a dalt a l'esquerra) i RMN-¹³C (a baix) de les senyals més representatives de l'adducte **40** i RMN-¹H (a dalt a la dreta) del producte **41**

DEPCI5598 #83 RT: 0.89 AV: 1 NL: 1.28E7
T: + c Full ms [60.00-800.00]



DEPCI5600 #49-85 RT: 0.53-0.91 AV: 37 NL: 4.85E6
T: + c Full ms [60.00-800.00]

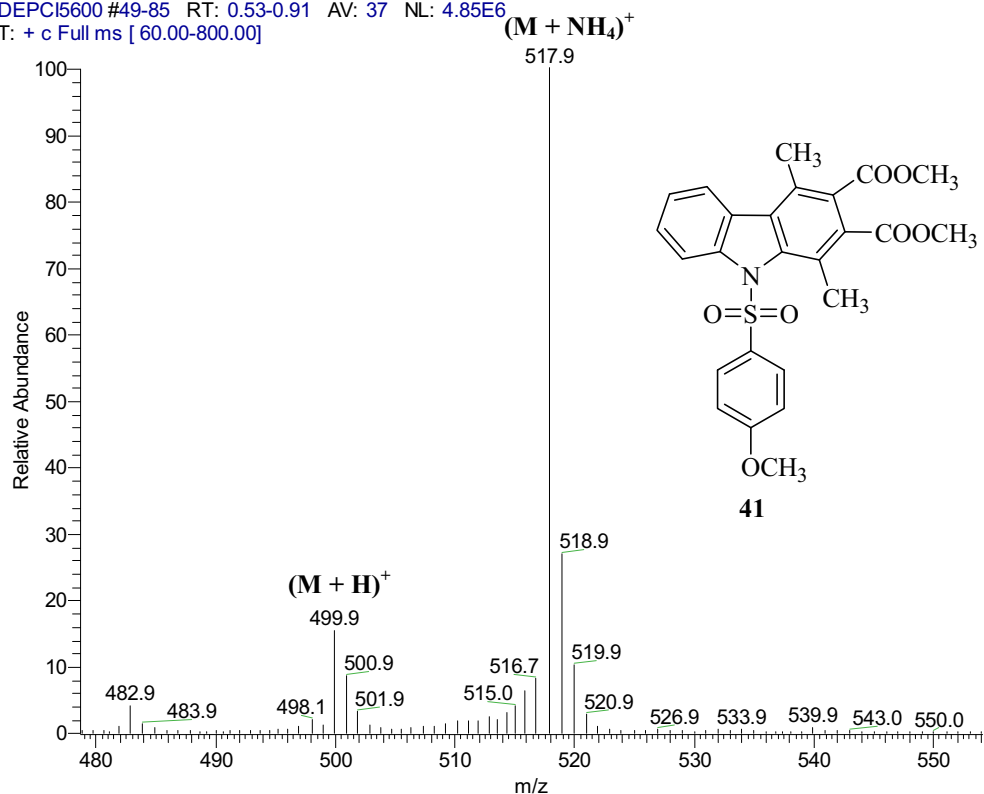
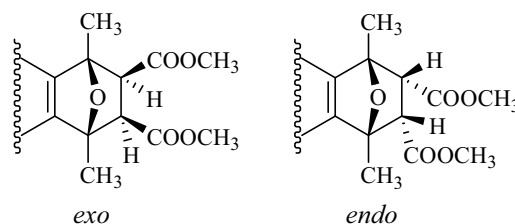


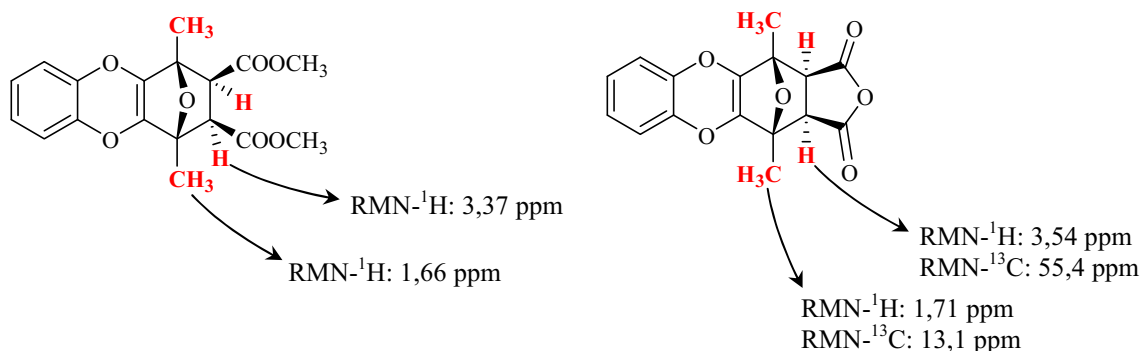
Figura 17. Espectrometria de masses de l'adducte **40** (a dalt) i del producte aromatitzat **41** (a baix)

Malgrat que el que ens interessa sigui el sistema tetracíclic aromàtic, en treballs anteriors del nostre grup s'ha estudiat l'estereoquímica. En general, la reacció de Diels-

Alder condueix, en el cas de sistemes diènics amb pont, a una mescla d'estereoisòmers *endo* i *exo*.⁵² En el nostre cas, emprant dienòfils simètrics, s'obté un sol estereoisòmer.



L'espectre de protó presenta dos singlets diferents pels grups metils de cap de pont (1,98 i 2,11 ppm) i sobre l'espectre de carboni-13 també apareixen dues senyals diferents a 18,1 i 19,4 ppm. Per analogia amb compostos preparats prèviament,^{53,54} l'adducte podria ser *exo*, encara que no podem confirmar aquest resultat amb les dades analítiques obtingudes.



Una vegada coneguda la formació de l'adducte intermediari **40**, es procedeix a la transformació en el corresponent anhidrid. En un primer assaig després d'eliminar l'excés de maleat de dimetil per destil·lació (p.eb. = 204-205 °C a pressió atmosfèrica) s'obté un 40% del dièster corresponent aromatitzat i es recupera un 40% del diè de partida procedent de la retro-Diels-Alder, que té lloc a temperatures elevades a les que ha estat sotmesa la reacció (Esquema 9).

⁵² (a) S. Chandrasekhar, S. K. Gorla. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 92-98. (b) A. Menzek, A. Altundas, U. Çoruh, N. Akbulut, E. M. Vázquez López, T. Hökelek, A. Erdönmez. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1143-1148. (c) R. Packe-Wirth, V. Enkelmann. *J. Mol. Struct.* **1998**, 448, 1-9.

⁵³ N. Ruiz. *Synthèse de composés polycycliques à structure benzodioxinique. Elaboration de dérivés à activité antitumorale potentielle*. Tesi doctoral **1995**. U. Orleáns – U. Barcelona.

⁵⁴ C. Bozzo. *Estudis sintètics i de reactivitat de derivats 1,4-benzodioxínics. Aplicacions en la preparació de nous agents policíclics amb potencial antitumoral*. Tesi doctoral, **1997**. Universitat de Barcelona.



CONFIDENCIAL

El resultat de la reacció és el producte final, el qual es forma a partir de la reacció de les espècies inicials. El mecanisme de reacció és el següent:

1. La reacció comença amb la reacció de les espècies inicials, formant un intermediari.

2. L'intermediari reacciona amb una altra espècie, formant un altre intermediari.

3. Finalment, l'intermediari reacciona amb una tercera espècie, formant el producte final.

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113 114 115 116 117 118 119 120 121 122 123 124 125 126 127 128 129 130 131 132 133 134 135 136 137 138 139 140 141 142 143 144 145 146 147 148 149 150 151 152 153 154 155 156 157 158 159 160 161 162 163 164 165 166 167 168 169 170 171 172 173 174 175 176 177 178 179 180 181 182 183 184 185 186 187 188 189 190 191 192 193 194 195 196 197 198 199 200 201 202 203 204 205 206 207 208 209 210 211 212 213 214 215 216 217 218 219 220 221 222 223 224 225 226 227 228 229 230 231 232 233 234 235 236 237 238 239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254 255 256 257 258 259 260 261 262 263 264 265 266 267 268 269 270 271 272 273 274 275 276 277 278 279 280 281 282 283 284 285 286 287 288 289 290 291 292 293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304 305 306 307 308 309 310 311 312 313 314 315 316 317 318 319 320 321 322 323 324 325 326 327 328 329 330 331 332 333 334 335 336 337 338 339 340 341 342 343 344 345 346 347 348 349 350 351 352 353 354 355 356 357 358 359 360 361 362 363 364 365 366 367 368 369 370 371 372 373 374 375 376 377 378 379 380 381 382 383 384 385 386 387 388 389 390 391 392 393 394 395 396 397 398 399 400 401 402 403 404 405 406 407 408 409 410 411 412 413 414 415 416 417 418 419 420 421 422 423 424 425 426 427 428 429 430 431 432 433 434 435 436 437 438 439 440 441 442 443 444 445 446 447 448 449 450 451 452 453 454 455 456 457 458 459 460 461 462 463 464 465 466 467 468 469 470 471 472 473 474 475 476 477 478 479 480 481 482 483 484 485 486 487 488 489 490 491 492 493 494 495 496 497 498 499 500 501 502 503 504 505 506 507 508 509 510 511 512 513 514 515 516 517 518 519 520 521 522 523 524 525 526 527 528 529 530 531 532 533 534 535 536 537 538 539 540 541 542 543 544 545 546 547 548 549 550 551 552 553 554 555 556 557 558 559 560 561 562 563 564 565 566 567 568 569 570 571 572 573 574 575 576 577 578 579 580 581 582 583 584 585 586 587 588 589 590 591 592 593 594 595 596 597 598 599 600 601 602 603 604 605 606 607 608 609 610 611 612 613 614 615 616 617 618 619 620 621 622 623 624 625 626 627 628 629 630 631 632 633 634 635 636 637 638 639 640 641 642 643 644 645 646 647 648 649 650 651 652 653 654 655 656 657 658 659 660 661 662 663 664 665 666 667 668 669 670 671 672 673 674 675 676 677 678 679 680 681 682 683 684 685 686 687 688 689 690 691 692 693 694 695 696 697 698 699 700 701 702 703 704 705 706 707 708 709 710 711 712 713 714 715 716 717 718 719 720 721 722 723 724 725 726 727 728 729 730 731 732 733 734 735 736 737 738 739 740 741 742 743 744 745 746 747 748 749 750 751 752 753 754 755 756 757 758 759 760 761 762 763 764 765 766 767 768 769 770 771 772 773 774 775 776 777 778 779 780 781 782 783 784 785 786 787 788 789 790 791 792 793 794 795 796 797 798 799 800 801 802 803 804 805 806 807 808 809 810 811 812 813 814 815 816 817 818 819 820 821 822 823 824 825 826 827 828 829 830 831 832 833 834 835 836 837 838 839 840 841 842 843 844 845 846 847 848 849 850 851 852 853 854 855 856 857 858 859 860 861 862 863 864 865 866 867 868 869 870 871 872 873 874 875 876 877 878 879 880 881 882 883 884 885 886 887 888 889 890 891 892 893 894 895 896 897 898 899 900 901 902 903 904 905 906 907 908 909 910 911 912 913 914 915 916 917 918 919 920 921 922 923 924 925 926 927 928 929 930 931 932 933 934 935 936 937 938 939 940 941 942 943 944 945 946 947 948 949 950 951 952 953 954 955 956 957 958 959 960 961 962 963 964 965 966 967 968 969 970 971 972 973 974 975 976 977 978 979 980 981 982 983 984 985 986 987 988 989 990 991 992 993 994 995 996 997 998 999 1000 1001 1002 1003 1004 1005 1006 1007 1008 1009 1010 1011 1012 1013 1014 1015 1016 1017 1018 1019 1020 1021 1022 1023 1024 1025 1026 1027 1028 1029 1030 1031 1032 1033 1034 1035 1036 1037 1038 1039 104



51

El resultat de la transformació de la funció d'ona de la molècula de l'etileno en la funció d'ona de la molècula de l'etileno, és la funció d'ona de la molècula de l'etileno, que és la funció d'ona de la molècula de l'etileno.

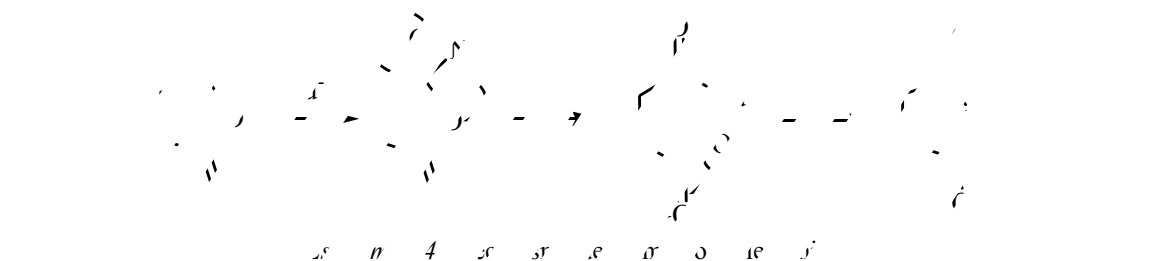
La funció d'ona de la molècula de l'etileno, és la funció d'ona de la molècula de l'etileno, que és la funció d'ona de la molècula de l'etileno, que és la funció d'ona de la molècula de l'etileno.



CONFIDENCIAL

La funció d'ona de la molècula de l'etileno, és la funció d'ona de la molècula de l'etileno, que és la funció d'ona de la molècula de l'etileno, que és la funció d'ona de la molècula de l'etileno.

La funció d'ona de la molècula de l'etileno, és la funció d'ona de la molècula de l'etileno, que és la funció d'ona de la molècula de l'etileno, que és la funció d'ona de la molècula de l'etileno.



⁵⁵ F. G. Baddar, M. F. El-Newaihy, M. R. Salem. *J. Chem. Soc.* **1971**, 716-721 i referències incloses.

3.1.5.2. El model de la reacció de Diels-Alder

El model de la reacció de Diels-Alder és un model de reacció de tipus [4+2] que es produeix entre un diene i un dienòfil. Aquesta reacció és reversible i es produeix a temperatura ambient. El mecanisme de la reacció de Diels-Alder és un procés concertat, és a dir, tots els passos de la reacció ocorren simultàniament. El model de la reacció de Diels-Alder és un model de reacció de tipus [4+2] que es produeix entre un diene i un dienòfil. Aquesta reacció és reversible i es produeix a temperatura ambient. El mecanisme de la reacció de Diels-Alder és un procés concertat, és a dir, tots els passos de la reacció ocorren simultàniament.



CONFIDENCIAL

3.1.5.3. El model de la reacció de Diels-Alder

El model de la reacció de Diels-Alder és un model de reacció de tipus [4+2] que es produeix entre un diene i un dienòfil. Aquesta reacció és reversible i es produeix a temperatura ambient. El mecanisme de la reacció de Diels-Alder és un procés concertat, és a dir, tots els passos de la reacció ocorren simultàniament. El model de la reacció de Diels-Alder és un model de reacció de tipus [4+2] que es produeix entre un diene i un dienòfil. Aquesta reacció és reversible i es produeix a temperatura ambient. El mecanisme de la reacció de Diels-Alder és un procés concertat, és a dir, tots els passos de la reacció ocorren simultàniament.

⁵⁶ T. Kochi, T. P. Tang, J. A. Ellman. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6518-6519.

⁵⁷ H. C. Brown, S. C. Kim, S. Krishnamurthy. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1-12.

⁵⁸ S. P. Forsey, D. Rajapaksa, N. J. Taylor, R. Rodrigo. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4280-4290.

⁵⁹ H. Tanaka, K. Ogasawara. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4417-4420.

CONFIDENCIAL

3.2. Preparació de furo[3,4-*b*]indoles

La família dels *o*-quinodimetans: mètodes sintètics

La família dels *o*-quinodimetans són diens molt reactius que s'utilitzen extensament en la formació o preparació d'una gran varietat de compostos policíclics aromàtics. A la literatura, es troben moltes referències bibliogràfiques que tracten de la generació i reactivitat de diversos *o*-xililens⁶⁰ i dels seus anàlegs heterocíclics que contenen un, dos o tres heteroàtoms (Figura 18, estructures **I**), com són els derivats indòlics,⁶¹ tiofènics,⁶² furànics,⁶³ benzofurànics⁶⁴ i també derivats d'1,4-benzodioxí.⁶⁵

⁶⁰ S. Inaba, R. M. Wehmeyer, M. W. Forkner, R. D. Rieke. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 339-344.

⁶¹ U. Pindur, H. Erfanian-Abdoust. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1681-1689.

⁶² D. J. Chadwick, A. Plant. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6085-6088.

⁶³ K. J. Stone, M. M. Greenberg, S. C. Blackstock, J. A. Berson. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3659-3671.

⁶⁴ S. B. Bedford, M. J. Begley, P. Cornwall, D. W. Knight. *Synlett* **1991**, 627-629.

⁶⁵ N. Ruiz, M. D. Pujol, G. Guillaumet, G. Coudert. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2965-2968.

Els isobenzofurans⁶⁶ i anàlegs (Figura 18, estructures **I**) són uns dels membres més interessants de la família d'*o*-quinodimetans i, com els anteriors, participen en reaccions de cicloaddició 4 + 2 inter- i intramoleculars. Dins dels anàlegs d'isobenzofurans es coneixen furoindoles,^{67,68} tienofurans,⁶⁸ i també derivats d'1,4-benzodioxí.⁶⁹ La manipulació posterior dels cicloadductes amb pont d'oxigen, procedents d'una cicloaddició de Diels-Alder, és una bona via d'obtenció de derivats naftalènics i sistemes policíclics aromàtics relacionats.

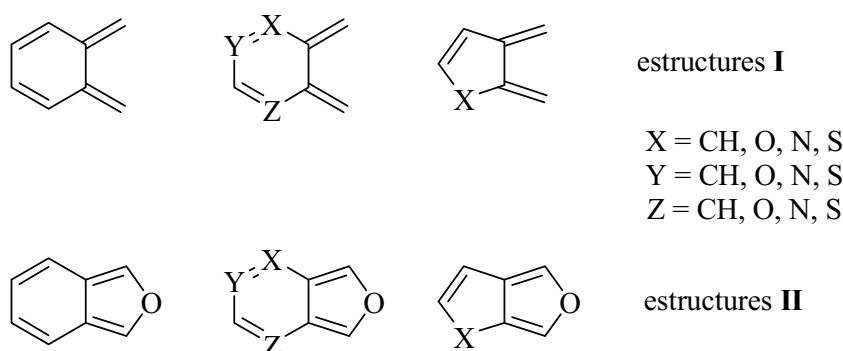


Figura 18. Estructures **I** i **II**

Dins dels mètodes coneguts de generació d'isobenzofurans, els més populars i versàtils són els que empren com a productes de partida derivats benzenoides *o*-disubstituïts i es passa per un precursor ftalànic que pot ésser o no aïllat. Rodrigo i col.⁶⁶ van classificar aquests mètodes seguin un criteri d'estat d'oxidació dels precursors i de l'isobenzofuran. El tipus de producte de partida implicat en aquestes transformacions, i també els intermediaris precursors dels diens de tipus isobenzofuran, s'esquematitzen a la Taula 3.

⁶⁶ R. Rodrigo. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2093-2135.

⁶⁷ M. G. Saulnier, G. W. Gribble. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5435-5438

⁶⁸ C. O. Kappe, A. Padwa. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6166-6174.

⁶⁹ N. Ruiz, C. Buon, M. D. Pujol, G. Guillaumet, G. Coudert. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 2057-2066.

Taula 3. Graus d'oxidació dels precursors de diens tipus isobenzofuran			
Estat d'oxidació	Producte de partida	Precursor de tipus ftalànic	Isobenzofuran
+III			
+IV			
+IV			
+V			

*R, R₁, R₂ = H, alquil o altres hidrocarburs.

Treballs previs d'obtenció dels diens furo[3,4-*b*][1,4]benzodioxins

Anteriorment en el grup, s'ha estudiat àmpliament la síntesi d'*o*-quinodimetans derivats de benzodioxà. El 2,3-dihidro-2,3-dimetilen-1,4-benzodioxí **III** (Figura 19) havia estat sintetitzat i estudiat a la tesi d'N. Ruiz,^{53,65} i, tot i ser un diè molt reactiu, va resultar un intermediari volàtil i altament inestable.

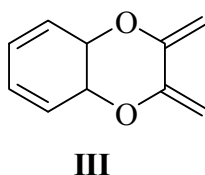
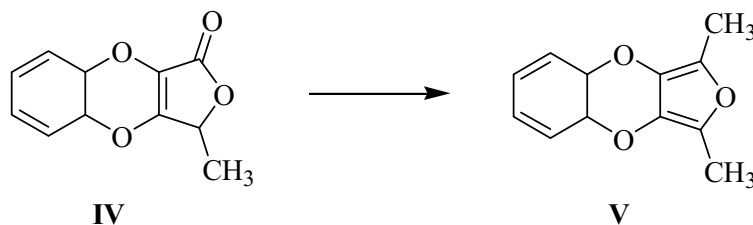


Figura 19. 2,3-dihidro-2,3-dimetilen-1,4-benzodioxí

Tot i que alguns intents d'obtenció de derivats substituïts foren infructuosos,⁷⁰ es va aconseguir preparar l'1,3-dimetilfuro[3,4-*b*][1,4]benzodioxí **V**, anàleg furànic de l'1,4-benzodioxí **III**, directament a partir de la lactona **IV** (Esquema 17).⁵⁴ Aquesta

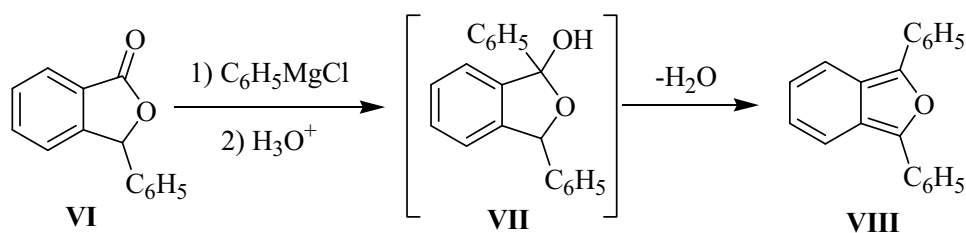
⁷⁰A. S. Capilla. *Estudi sintètic d'intermedis per a l'obtenció de sistemes tetracíclics que contenen una unitat d'1,4-benzodioxí*. Tesina de Llicenciatura 1992, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona.

aproximació sintètica general queda recollida a l'esquema proposat per Rodrigo⁶⁶ (Taula 3, remarcant en negreta), on es fa patent el canvi d'estat d'oxidació final en l'isobenzofuran respecte al producte de partida.



Esquema 17. 2,3-dihidro-2,3-dimetilen-1,4-benzodioxí

En la present tesi, ens vam proposar seguir la ruta sintètica del furobenzodioxí repetint les condicions que ja havien estat posades a punt en anteriors treballs,⁶⁹ però sobre el nucli indòlic i, paral·lelament, estudiar-ne la reactivitat. Sobre l'aplicació d'aquesta aproximació general a l'obtenció de diens de tipus isobenzofuran es troben diversos exemples en la literatura. Els compostos més freqüentment descrits són els 1,3-diarilbenzo[*c*]furans, que es poden preparar a partir d'arilftalides utilitzant reactius de Grignard o bé organolítics.⁷¹ És el cas de l'1,3-difenilisobenzofuran **VIII**, la síntesi s'assoleix amb bons rendiments en l'addició de clorur de fenilmagnesi sobre la corresponent lactona **VI** (87%), ja que l'intermediari deshidrata en el medi de reacció donant lloc al corresponent diè **VIII** (Esquema 18).



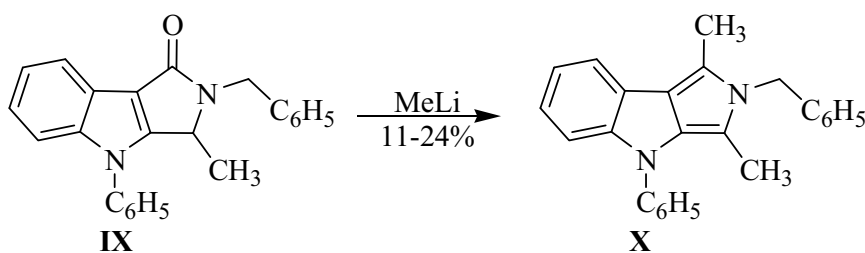
Esquema 18. Síntesi de l'1,3-difenilisobenzofuran **VIII**

Pel cas d'heterocicles, s'ha descrit la preparació del pirroloindole **X** a partir de la lactama **IX** per tractament d'aquesta amb metil-liti, segons la ruta sintètica descrita per Anderson i col.⁷² (Esquema 19). Però el rendiment d'obtenció de **X** no fou mai superior

⁷¹ (a) M. S. Newman. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 2630-2633. (b) J. A. Dodge, J. D. Bain, A. R. Chamberlin. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4190-4198.

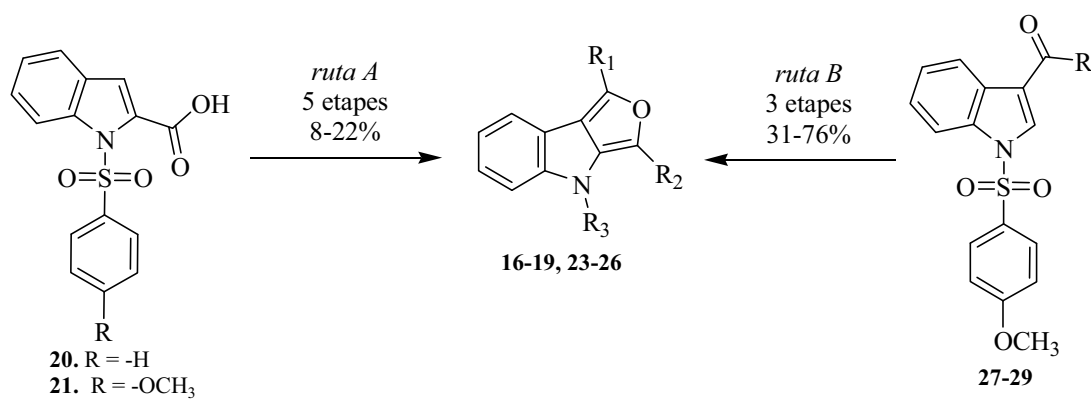
⁷² P. S. Anderson, M. E. Christy, C. D. Colton, W. Halczenko, G. S. Ponticello, K. L. Shepard. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1519-1533.

al 24% ja que en les condicions emprades no s'impedia l'obertura de l'anell lactàmic ni, per tant, la formació de productes procedents de la seva hidròlisi.



Esquema 19. Síntesi del pirroindole X

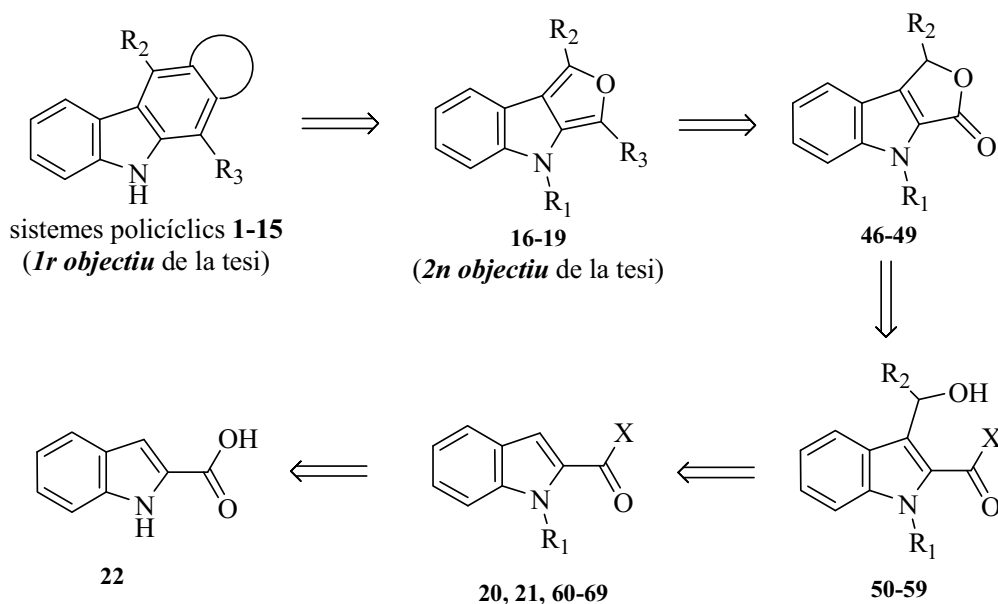
Relacionat amb els antecedents exposats anteriorment en aquest apartat, en el transcurs d'aquest treball de tesi doctoral s'ha dut a terme la preparació dels diens **16-19**, que constitueix el *segon objectiu* d'aquesta memòria (Esquema 20).



Esquema 20. Rutes de preparació dels diens furoindòlics **16-19** i **23-26**

3.2.1. Preparació de furo[3,4-*b*]indoles: mètode A

A continuació, s'indica l'anàlisi retrosintètica plantejada en un inici per a la preparació dels diens **16-19** (Esquema 21).



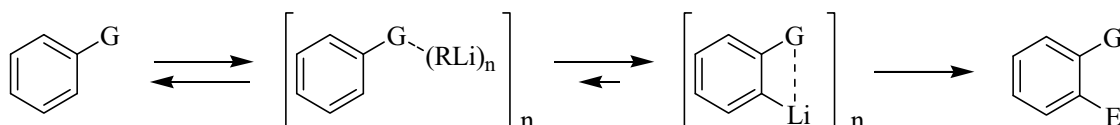
Esquema 21. Anàlisi retrosintètic per a la preparació dels diens furoindòlics **16-19**

Es considera la possibilitat d'efectuar l'alquilació de la posició 3 de l'àcid indole-2-carboxílic **22**, disponible comercialment, mitjançant la prèvia litiació d'aquesta posició. Aquest tipus de reaccions de transmetal·lació, que es troben àmpliament descrites a la bibliografia, i que es basen en la transferència d'un metall des d'un reactiu organometàl·lic a un substrat tipus hidrocarbur que intercanvia un àtom d'hidrogen unit a carboni.⁷³ La facilitat amb la qual es produeix aquest intercanvi hidrogen-metall no depèn només del gradient d'acidesa establert entre els dos hidrocarburs implicats en la reacció, sinó també en el caràcter electropositiu del metall emprat. Els reactius alquil·lítics, solubles en solucions orgàniques etèries i sovint en solvents parafínics, i també comercialment assequibles, són dels més convenients per treballar-hi, tot i que avui en dia existeix una àmplia gamma de reactius organometàl·lics comercials que faciliten el treball sintètic.

⁷³ N. S. Narasimhan, R. S. Mali. *Synthesis* **1983**, 957-986.

Assistència dels grups veïns en la transmetal·lació: *o*-metal·lació dirigida

El procés d'*orto*-metal·lació dirigida (DoM) consisteix en la desprotecció d'un àtom de carboni *orto* a un grup G que conté un heteroàtom amb un parell d'electrons sense compartir, generalment per mitjà d'un reactiu alquil·lític, que dona lloc a una espècie *orto*-litiada. Això permet fer substitucions electròfiles de manera *orto*-selectiva, i obtenir productes 1,2-disubstituïts. Aquest procés és una seqüència de tres etapes: coordinació de l'agregat (RLi)_n al grup G, desprotonació per a donar espècies de coordinació *orto*-litiades i reacció amb l'electròfil (Esquema 22).



Esquema 22. Mecanisme d'*orto*-litiació

Aquest fenomen és bastant general, i d'aquesta forma els heteroàtoms (del grup G) són capaços d'accelerar els intercanvis hidrogen-metall no només en substrats aromàtics, sinó també en heterocicles, olefines, ciclopropans i substrats alifàtics. Per tal de tenir èxit amb la desprotonació, el grup G ha de tenir unes propietats, com ésser un bon lloc de coordinació per a l'alquil·lític i un centre electrofílic pobre per a l'atac amb aquesta base. L'impediment estèric (-CONEt₂, oxazolina, -OCONEt₂, -P(O)NR₂), la desactivació de càrrega (-CONR, -CSNR, imidazolina) o ambdues propietats (-NCO₂tBu, -NCOtBu), es poden incorporar en el disseny d'un bon grup *orto*-dirigent. Segons queda recollit en la literatura,⁷⁴ l'eficiència dels grups *orto*-dirigents és molt variable: un ordre aproximat de jerarquia d'aquests en funció de la seva facilitat per a afavorir l'*orto*-litiació en condicions clàssiques, emprant THF com a dissolvent i a temperatura aproximada de -78 °C, es mostra a la Taula 4.

Es troben diversos exemples en la literatura, on s'empren *N,N'*-dietilamides com a grups dirigents de l'*orto*-metal·lació en sistemes aromàtics, sovint utilitzant *tert*-butilliti o *sec*-butilliti-TMEDA com a base.^{75,76,77,78,79} Les amides han demostrat donar alts rendiments i elevada regioselectivitat en reaccions de metal·lació i conseqüent

⁷⁴ V. Snieckus. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1988**, 67-78.

⁷⁵ V. Snieckus. *Chem. Rev.* **1990**, 879-933.

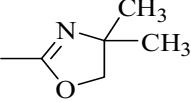
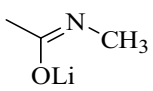
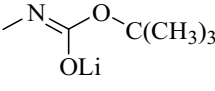
⁷⁶ M. Khaldi, F. Chrétien, Y. Chapleur. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 401-404.

⁷⁷ P. Beak, R. A. Brown. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 34-46.

⁷⁸ M. Kauch, V. Snieckus, D. Hoope. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7149-7158.

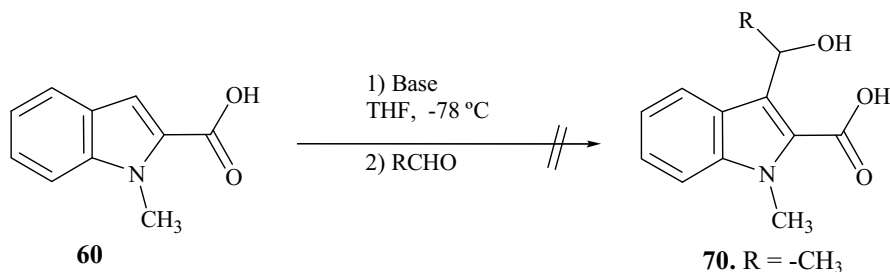
⁷⁹ L. Barsky, H. W. Gschwend, J. McKenna, H. R. Rodríguez. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 3651-3652.

alquilació, gràcies a què són grups atraients d'electrons amb elevada capacitat de coordinació, resistència a l'atac nucleofílic, i toleren molt bé les condicions fortament bàsiques de la reacció. Tot i que les *N,N'*-dialquilamides tenen la desavantatge, en transformacions posterior, de la seva resistència a la hidròlisi, aquest grup pot ésser hidrolitzat molt més ràpid en reaccions termodinàmicament afavorides, com reaccions de ciclació per a formar anells de 6 membres com quinones⁸⁰ o, en el cas d'espècies *orto*-hidroxialquilades, per a formar ftalides.⁸¹ Les hidrazides, en canvi, són més fàcilment transformables per oxidació a àcid carboxílic.

Taula 4. Poder <i>orto</i> -dirigent de substituents heterofuncionals típics		
	-NHN(CH ₃) ₂	
	-OCON(CH ₂ CH ₃) ₂	-SO ₂ C(CH ₃) ₃
-CON(CH ₂ CH ₃) ₂		
-CH ₂ N(CH ₃) ₂	-OCH ₂ OCH ₃	
-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	-CF ₃
	-F	

Assajos previs amb *N*-metilindoles

En primer lloc, en el grup s'havia assajat l'alquilació de la posició 3 de l'àcid indolecarboxílic **60**,⁸² comercialment assequible, però en cap de les diferents condicions de reacció dutes a terme es va detectar la presència d'indole-3-alquilat **70**. En els casos assajats s'obtenia el producte de partida o bé productes de descomposició del mateix (Esquema 23).



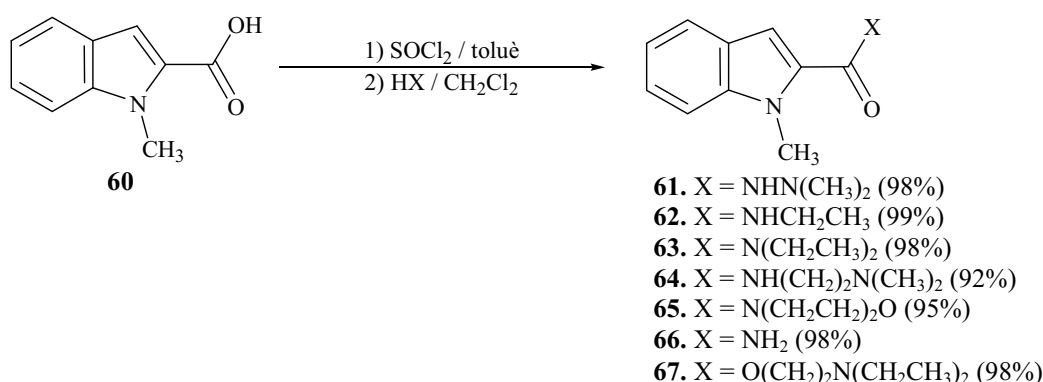
Esquema 23. Assajos d'alquilació de la posició 3 de l'àcid indolecarboxílic **60**

⁸⁰ X. Wang, V. Snieckus. *Synlett* **1990**, 313-316.

⁸¹ (a) M. Watanabe, V. Snieckus. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1457-1460. (b) M. P. Sibi, N. Altintas, V. Snieckus. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4593-4596.

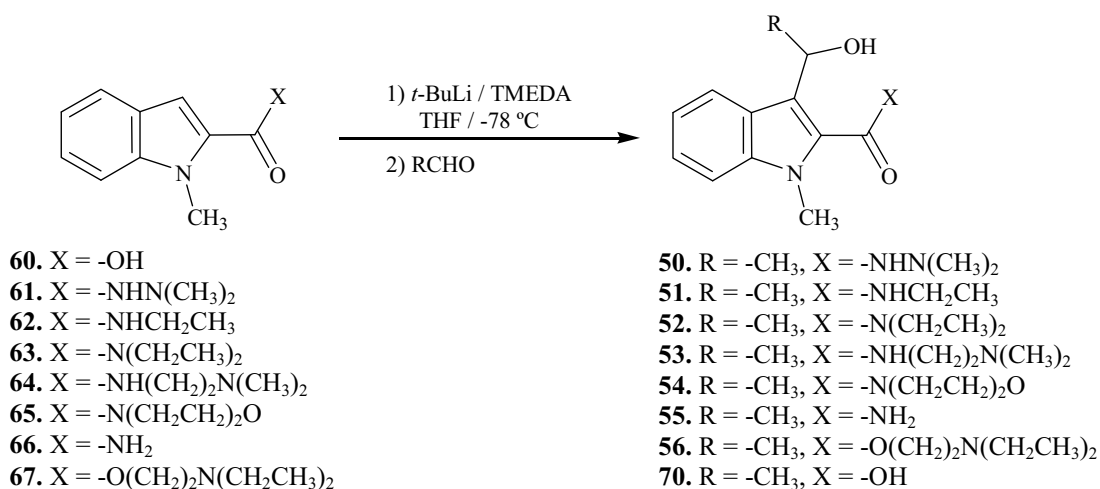
⁸² R. Silvestri, G. de Martino, G. la Regina, M. Artico, S. Massa, L. Vargiu, M. Mura, A. G. Loi, T. Marceddu, P. la Colla. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2482-2493.

En treballs previs del grup, donat el comportament de l'àcid 2-indolecarboxílic (**60**) s'havien considerat alternatives a l'àcid carboxílic com a grup *orto*-dirigent. Així, s'havien sintetitzat els corresponents derivats de l'àcid carboxílic: hidrazida (**61**), amides (**62-66**) i èster (**67**).⁸³ Aquests derivats s'havien preparat per tractament de l'àcid **60** dissolt en toluè amb clorur de tionil a reflux, per a generar el clorur d'àcid corresponent. Aquest últim, tractat, sense purificació prèvia, amb un excés de *N,N'*-dimetilhidrazina dissolta en diclorometà o bé amb d'altres nucleòfils va conduir als derivats **61-67** amb rendiments pràcticament quantitatius (Esquema 24).



Esquema 24. Derivatització de l'àcid indolecarboxílic **60**

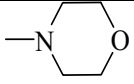
El tractament de cadascun dels derivats anteriors amb 3 equivalents *t*-BuLi en el si de THF a – 78 °C i posterior addició de l'aldehid adient va conduir als alcohols **50-53** amb rendiments acceptables, mentre que els alcohols **54-56** no es varen detectar en les condicions assajades (Esquema 25 i Taula 5).



Esquema 25. Preparació dels alcohols **50-56** i **70**

⁸³ M. Romero, M. D. Pujol. *Synlett* **2003**, 2, 173-178.

Tal com es desprèn de la Taula 2, resulta ser l'amida **62** la que condueix amb millors rendiments a l'alcohol desitjat.

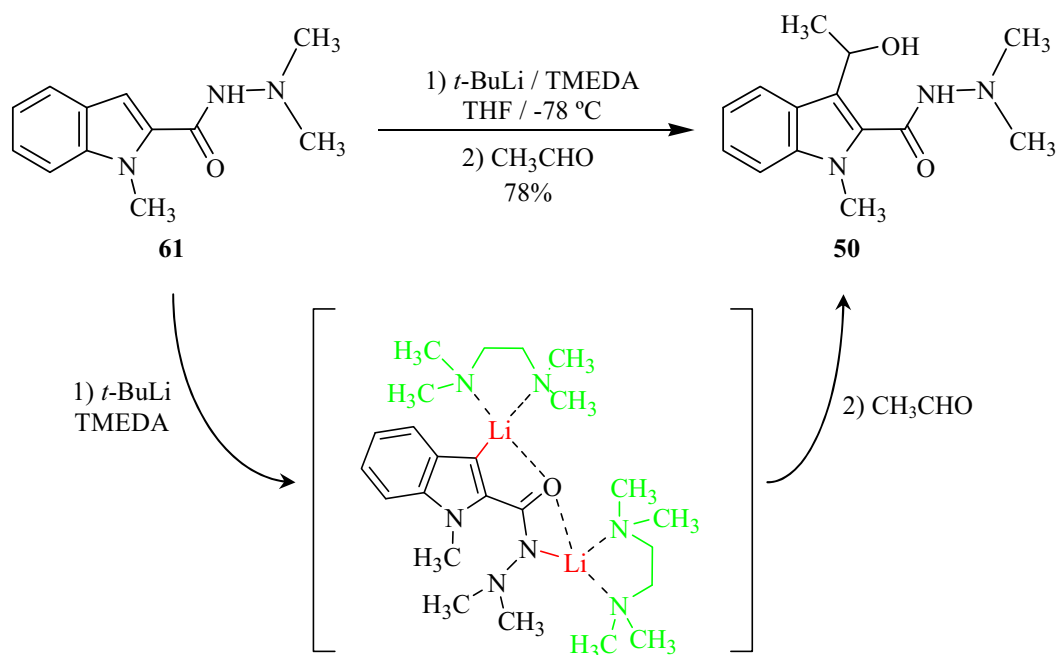
Taula 5. Orto-metal·lació			
X	R	Productes esperats	Rt. (%)
-OH	-CH ₃	70	-
-NHN(CH ₃) ₂	-CH ₃	50	78
	altres	altres ⁸³	59 – 85
-NHCH ₂ CH ₃	-CH ₃	51	98
-N(CH ₂ CH ₃) ₂	-CH ₃	52	70
-NH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	-CH ₃	53	24
 (N-morfolina)	-CH ₃	54	-
-NH ₂	-CH ₃	55	-
-O(CH ₂) ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂	-CH ₃	56	-

No obstant, cal fer esment a la dificultat mostrada per les amides per dur a terme la hidròlisi. S'havien assajat diferents condicions, però no es va aconseguir millorar (Taula 6). Aquest problema havia portat a considerar les hidrazides com a productes intermediaris per a l'alquilació de la posició 3, tot i que no s'havia tingut constància de la seva aplicació a nuclis indòlics.

Taula 6. Assajos de lactonització de les hidroxihidrazides 50-53			
X (producte de partida)	Condicions	Rendiment	Productes obtinguts
-NHCH ₂ CH ₃ (51)	BF ₃ ·eterat / THF	-	-
	ZnCl ₂ / THF	-	-
	HClO ₄	-	-
	NH ₂ NH ₂ / EtOH	-	-
	NaOH / H ₂ O / EtOH	-	-
	KOH	-	-
-N(CH ₂ CH ₃) ₂ (52)	NaH / THF	-	-
	BF ₃ ·eterat / THF	-	-
	ZnCl ₂ / THF	-	-
	HClO ₄	-	-
	NH ₂ NH ₂ / EtOH	-	-
	NaOH / H ₂ O / EtOH	-	-
	KOH	-	-
	NaOMe / MeOH	-	-
	1. MeLi / TMEDA / -78 °C 2. HCl 0,1 N	-	-
	1. MeLi / -40 °C 2. HCl 0,1 N	-	-
-NHN(CH ₃) ₂ (50)	CuCl ₂ / dioxà / H ₂ O	-	-
	MnO ₂ / AcOH / CH ₂ Cl ₂	> 90%	46, altres ⁸³

Cal remarcar que mentre que la utilització d'amides com a grups *orto*-dirigents de metal·lació és molt corrent,^{74,75} l'ús d'hidrazides és molt menys freqüent. Una desavantatge de l'ús de les amides és que posteriorment requereixen condicions dràstiques per a la hidròlisi. Aquest problema d'hidròlisi dels grups *orto*-dirigents obliga a emprar alternatives. Wuts⁸⁴ va emprar hidrazides com a grups *orto*-dirigents per a la metal·lació d'àcid benzoic donat que poden ser fàcilment hidrolitzades per tractament amb oxidants (Pb(OAc)₄, MnO₂, NaIO₄⁸⁵...) en condicions molt suaus. Les *N,N'*-dialquilhidrazides són bons grups *orto*-dirigents i, a més a més, són compatibles amb un gran nombre d'electròfils.⁸⁶

L'*N*-metilindole-2-hidrazida **61** es desprotona a -78 °C amb 3 equivalents de *t*-BuLi en el si de THF. La reacció transcorre bé amb THF la TMEDA millora el rendiment (Esquema 26). Normalment, la solució de les espècies intermèdies *orto*-litiades reacciona amb un excés de l'electròfil adequat (almenys 3 equivalents) a -78 °C i la mescla obtinguda es deixa temperar. Les condicions generals emprades s'havien seleccionat basant-se en experiments previs.⁸⁷



Esquema 26. Preparació de l'alcohol 50 (a dalt); complex intermedi (a baix) format per reacció de la base organolítica amb la hidrazida 61 i estabilitzat per la TMEDA en el transcurs de la reacció que condueix a l'alcohol 50

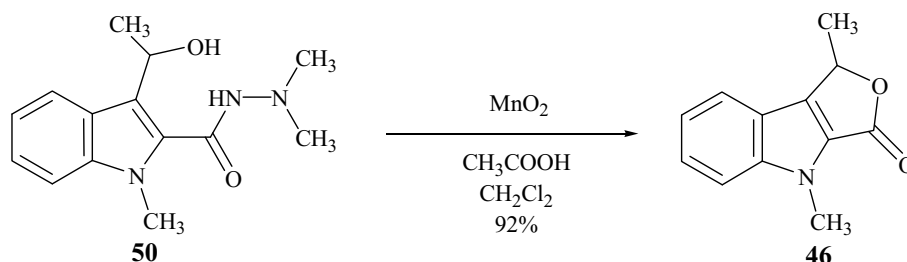
⁸⁴ S. A. Pratt, M. P. Goble, M. J. Mulvaney, P. G. M. Wuts. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3559-3562.

⁸⁵ M. J. V. Oliveira Baptista, A. G. M. Barret, D. H. R. Barton, M. Girijavallhan, R. C. Jennings, J. Kelly, V. J. Papadimtriou, J. V. Turner, N. A. Usher. *J. Chem. Soc., Perkins Trans. I* **1997**, 1477-1501.

⁸⁶ S. W. Combie, S. I. Lin, S. F. Vice. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8767-8770.

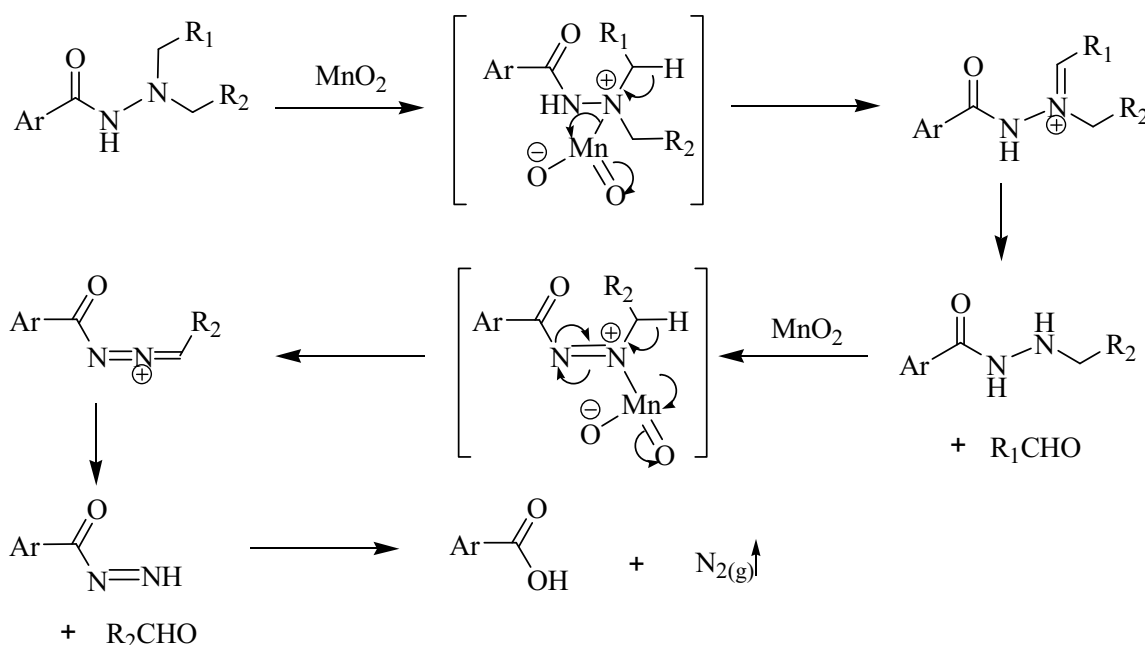
⁸⁷ T. Grimaldi, M. Romero, M. D. Pujol. *Synlett* **2000**, 12, 1788-1792.

Aquesta ruta per a l'alquilació de la posició 3 de les indolohidrazides resulta eficaç i, a més a més, les hidrazides obtingudes condueixen a les lactones corresponents en una sola etapa (Esquema 27). Aquest procés implica l'oxidació de l'àtom de nitrogen. Diferents reactius són capaços d'oxidar o hidrolitzar les hidrazides i permeten aïllar l'àcid carboxílic corresponent.⁸⁸ Anteriorment, en el nostre grup, es varen considerar i assajar oxidants com $K_3Fe(CN)_6/NH_3$, PbO_2 , $NaIO_4$ o Ag_2O . De tots els assajats, el que millor rendiment va aportar fou el diòxid de manganès (MnO_2).



Esquema 27. Lactonització de la hidroxihidrazida **50**

Un possible mecanisme per a l'oxidació de les hidrazides a la lactona **46** amb MnO_2 s'indica a continuació (Esquema 28). Té lloc un procés d'*N*-desalquilació de la hidrazida i per hidròlisi amb aigua es converteix en àcid carboxílic i es desprèn nitrogen.⁸⁵

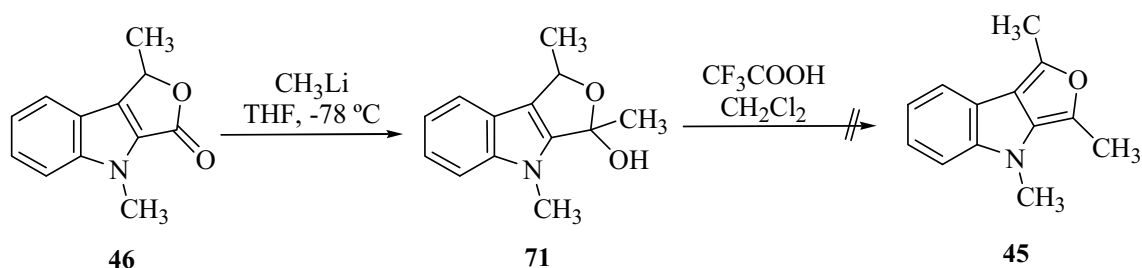


Esquema 28. Mecanisme d'oxidació de dialquilhidrazides

⁸⁸ (a) H. N. Wingfield, W. R. Harlan, H. R. Hanmer. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 5796-5798. (b) B. Ortiz, P. Villanueva, F. Walls. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2748-2750. (c) R. I. J. Amos, B. S. Gourlay, C. H. Schiesser, J. A. Smith, B. F. Yates. *Chem. Comm.* **2008**, 1695-1697. (d) P. G. M. Wuts, M. P. Goble. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2139-2140.

Per altra banda, Wuts proposa un mecanisme per a la hidròlisi d'hidrazides emprant HTIB ($\text{C}_6\text{H}_5\text{I}(\text{OH})\text{OTs}$, [hidroxi(tosiloxi)iodo]benzè) en què es forma una imina intermèdia que és eliminada en medi aquós.^{88d} Més recentment, Amos i col. han demostrat la formació d'un intermedi radicalari com a mecanisme predominant d'oxidació d'hidrazides en les condicions que descriuen.^{88c}

A continuació, es va tractar la lactona **46** amb la finalitat d'accedir al diè **45** (Esquema 29). El tractament amb MeLi i Me_3SiCl o $t\text{-Bu}_3\text{SiCl}$ varen conduir a una barreja complexa que no presentava el diè esperat. El tractament amb MeLi va permetre aïllar l'hemiacetal intermedi, el qual es va tractar amb diferents reactius i condicions. En cap cas es va obtenir el diè desitjat, sinó mescles complexes de diversos productes de degradació.



Esquema 29. Tractament de la lactona **46**

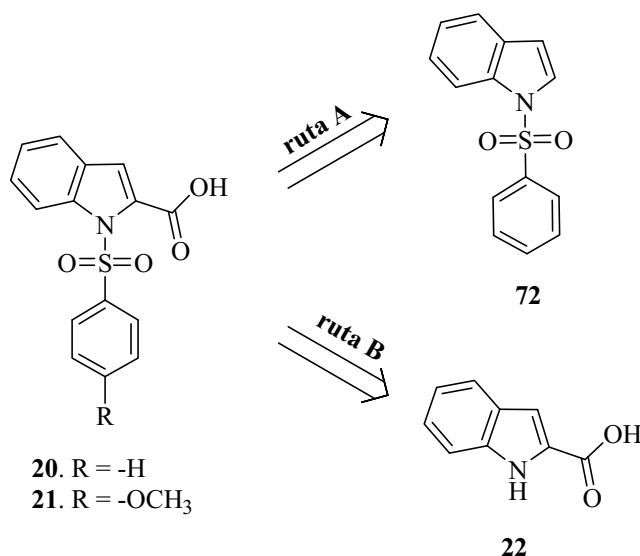
Els resultats obtinguts anteriorment per Manel Romero, en el nostre grup, amb l'*N*-metilindole **46** van fer replantejar la ruta sintètica i considerar la introducció d'un grup protector, de l'àtom de nitrogen indòlic, atraient d'electrons, treball que forma part d'aquesta tesi. En d'altres treballs s'havien introduït grups atraients com: $\text{CH}_3\text{CO}-$, CH_3SO_2- , $\text{CF}_3\text{CO}-$ o $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2-$, d'entre els quals es va escollir el fenilsulfonil per a continuar el treball degut a la major estabilitat i menor interferència en les demés etapes de la ruta sintètica plantejada. Paral·lelament, també s'ha treballat amb un derivat d'aquest grup protector com és el *p*-metoxifenilsulfonil,^{89,90} donat que facilita el control de la seva presència al llarg de la ruta sintètica per tècniques d'RMN- ^1H .

⁸⁹ R. J. Sunberg, H. F. Russel. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 3324-3330.

⁹⁰ R. J. Sunberg, R. L. Parton. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 163-165.

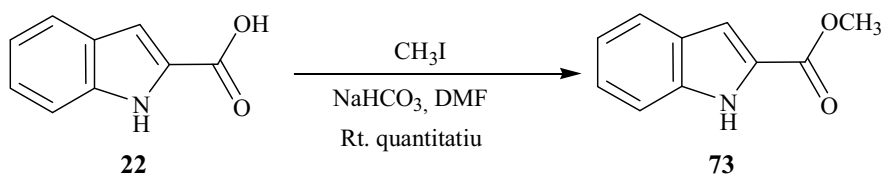
3.2.1.1. Preparació de furo[3,4-*b*]indoles mitjançant *N*-fenilsulfonilindoles

Els àcids carboxílics **20-21** són assequibles per les dues rutes sintètiques *A* i *B*, indicades a continuació, a partir dels corresponents productes comercials. Així, la ruta *A* implica la carboxilació de la posició 2 mitjançant la prèvia litiació d'aquesta posició seguida de borboleig d'anhidrid carbònic (Esquema 30).⁹¹



Esquema 30. Rutes de síntesi dels àcids *N*-fenilsulfonilindole-2-carboxílics **20** i **21**

La segona opció consisteix en la protecció del grup carboxílic de l'àcid **22**^{48,92} per tal d'evitar la formació de l'anhidrid mixta i posterior tractament amb el clorur de fenilsulfonil o de *p*-metoxifenilsulfonil. Dins les proteccions, en aquest treball, s'ha optat per la preparació de l'èster metílic (Esquema 31).



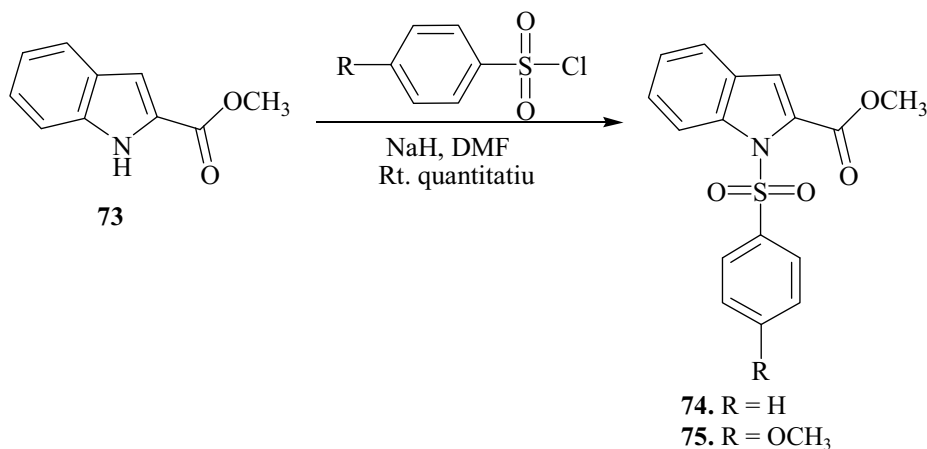
Esquema 31. Esterificació de l'àcid indole-2-carboxílic **22**

L'èster metílic **73** es va preparar amb rendiments pràcticament quantitatius per alquilació de l'àcid **22** amb un excés d'iodur de metil (Esquema 31). A continuació, el

⁹¹ S. Mahboobi, A. Uecker, A. Sellmer, C. Cénac, H. Höcher, H. Pongratz, E. Eichhorn, H. Hufsky, A. Trümpler, M. Sicker, F. Heidel, T. Fischer, C. Stocking, S. Elz, F.-D. Böhmer, S. Dove. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 3101-3115.

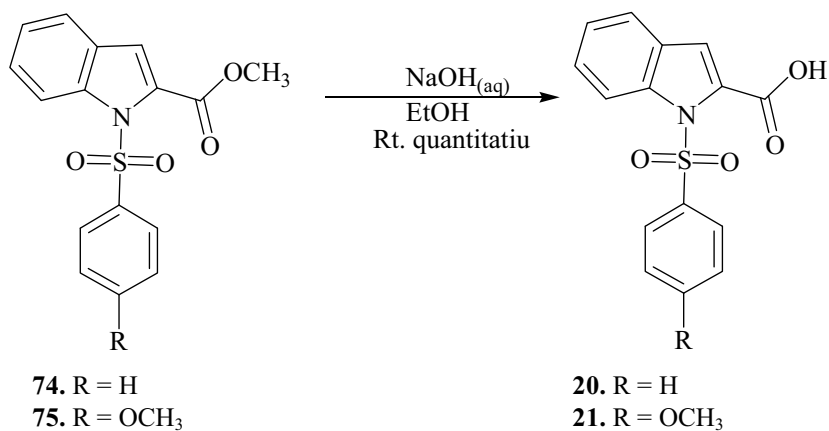
⁹² Treballs del grup no publicats, **2011**.

tractament de l'èster metílic **73** amb el clorur de fenilsulfonil o bé amb el clorur de *p*-metoxifenilsulfonil condueix als èsters intermediaris **74** i **75** (Esquema 32).



Esquema 32. *N*-protecció de l'èster **73**

La hidròlisi quimiosselectiva dels èsters **74** i **75** amb NaOH en solució hidroetanòlica condueix als àcids **20** i **21**, respectivament, amb rendiments excel·lents (Esquema 33).

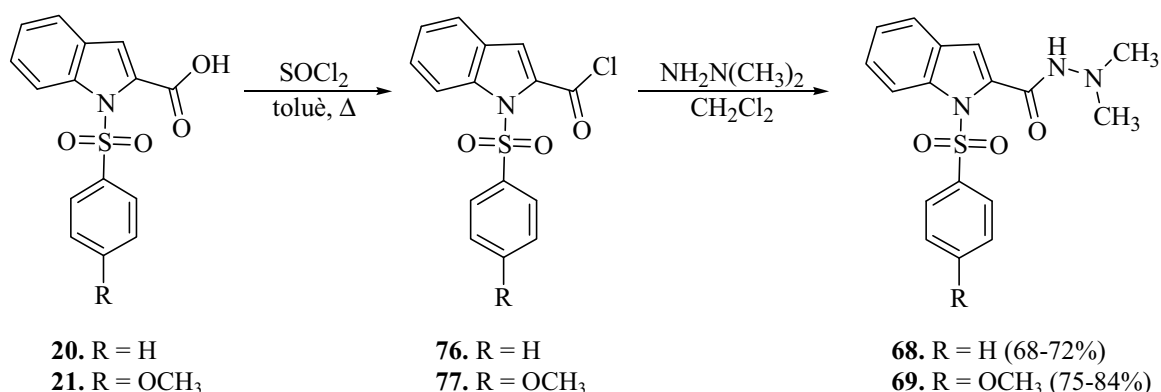


Esquema 33. Hidròlisi quimiosselectiva dels èsters *N*-protegits **74** i **75**

Cal remarcar que cal ser extremadament cautelós amb les condicions d'hidròlisi ja que modificacions de les condicions de reacció (allargament del temps de reacció o variacions de la temperatura) comporten una disminució del rendiment de reacció al produir-se la pèrdua del grup *N*-protector. En aquest mateix treball s'ha discutit anteriorment el grup *orto*-dirigent que millor condueix a indoles-2,3-disubstituïts. Els resultats ens mostren que les hidrazides, almenys en el cas dels derivats *N*-metilindoles,

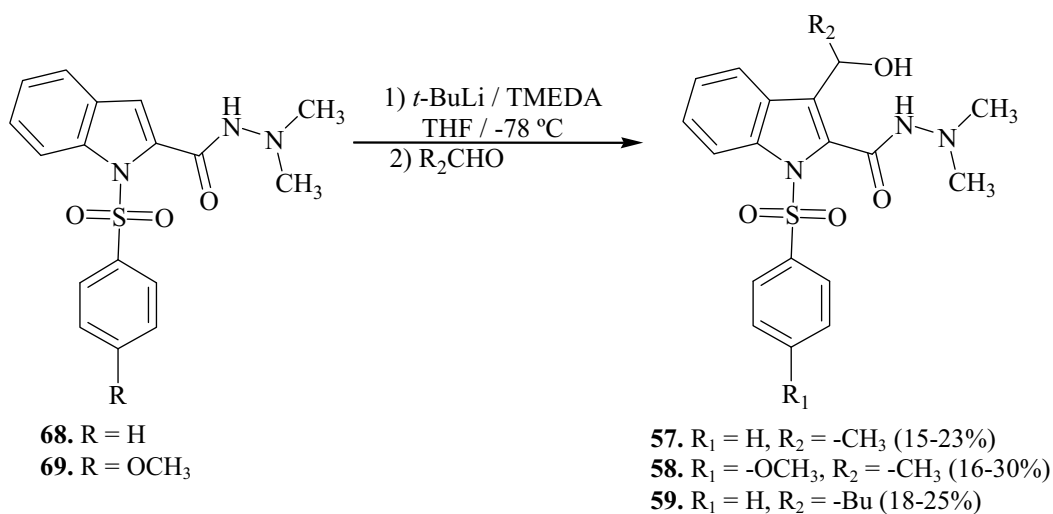
foren les que permeten millor l'alquilació de la posició 3 del nucli indòlic, i que, a més a més, presenten major facilitat de transformació en les lactones corresponents.

Els àcids **20** i **21** per tractament amb excés d' SOCl_2 en el si de toluè condueixen als clorurs d'àcid **76-77**, intermediaris de reacció, que no s'aïllen. A continuació, simplement es produeix un canvi de dissolvent, que consisteix en l'eliminació del toluè i posterior addició de CH_2Cl_2 . Seguidament, l'addició d'*N,N*-dimetilhidrazina condueix a les hidrazides **68-69** amb rendiments globals acceptables (a partir dels àcids **20-21**), després de la purificació per cromatografia de columna de gel de sílice (Esquema 34).



Esquema 34. Formació de les *N,N*-dimetilhidrazides **68** i **69**

Per a la litiació de la posició 3 de les hidrazides **68-69**, s'utilitza *t*-BuLi en el si de THF. L'addició de TMEDA estabilitza l'intermedi litiat que, posteriorment, per addició de l'aldehid adient, es transforma en les corresponents hidroxihidrazides **57-59** (Esquema 35).



Esquema 35. Alquilació de la posició 3 de les hidrazides **68** i **69**

Depenent de les condicions de reacció, s'observa la formació, en petites proporcions, d'una mescla de productes de desulfonació **78** i **79** (Figura 20) procedents de les hidrazides de partida **68** i **69** o dels alcohols **58** i **59** respectivament.

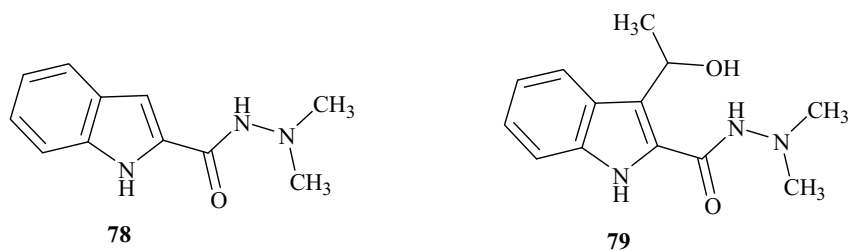


Figura 20. Subproductes de desulfonació **78** i **79**

La pèrdua del grup protector de l'*N*-indole es detecta clarament per RMN-¹H, degut a l'absència del singlet de 3,76 ppm assignable al grup –OCH₃ (Figura 21).

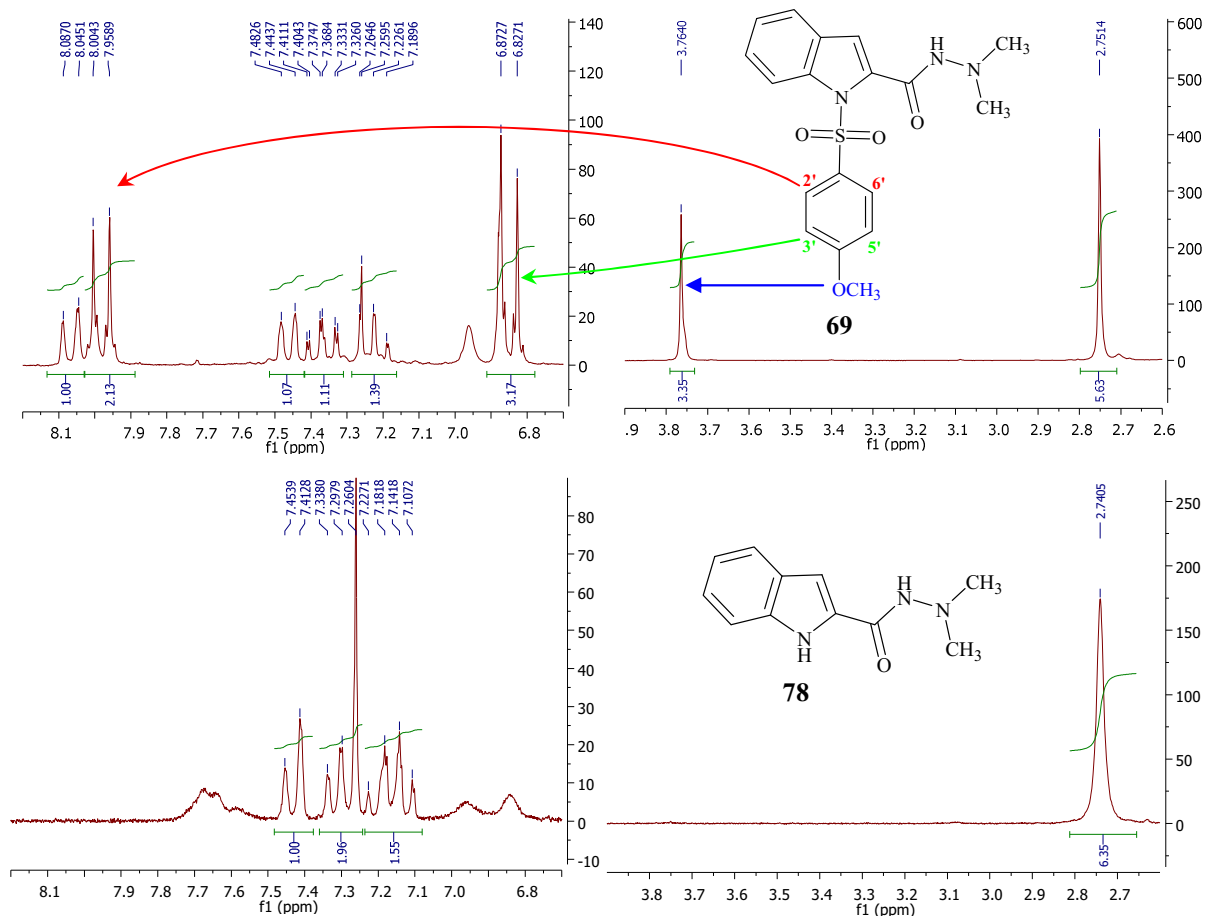
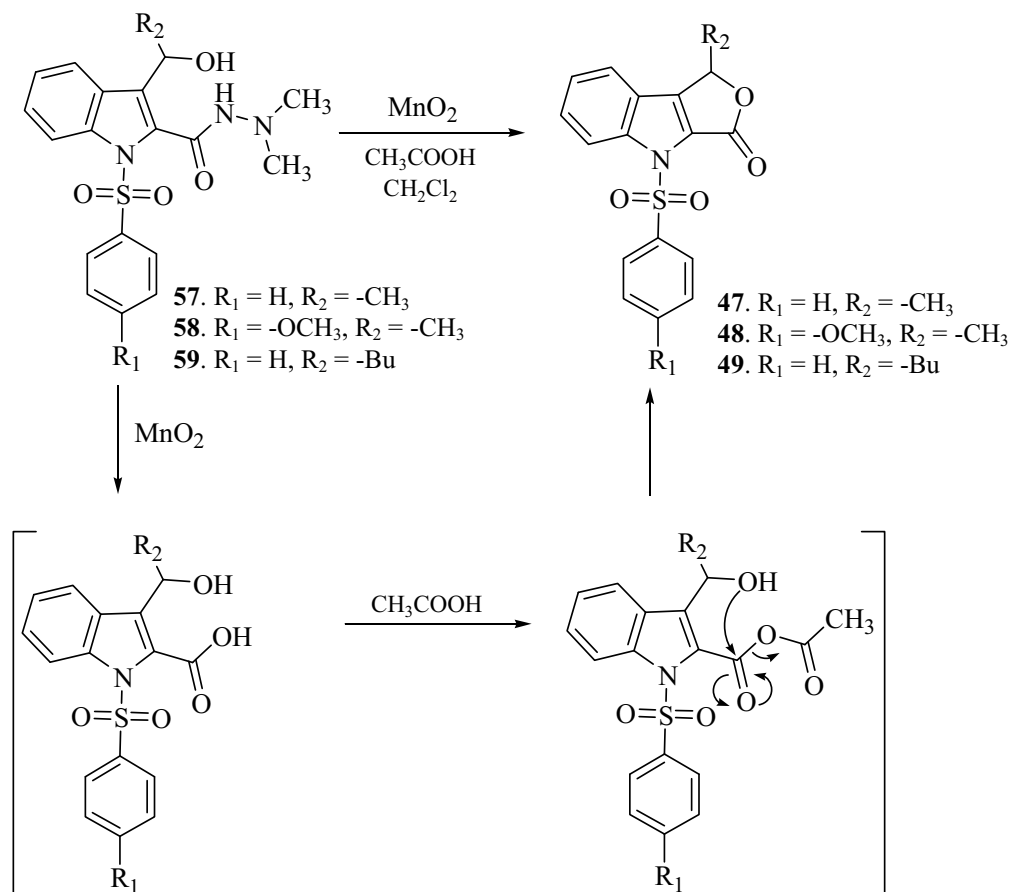


Figura 21. Comparació dels espectres d'RMN-¹H de la hidrazida *N*-protegida **69** i el subproducte de desulfonació **78**

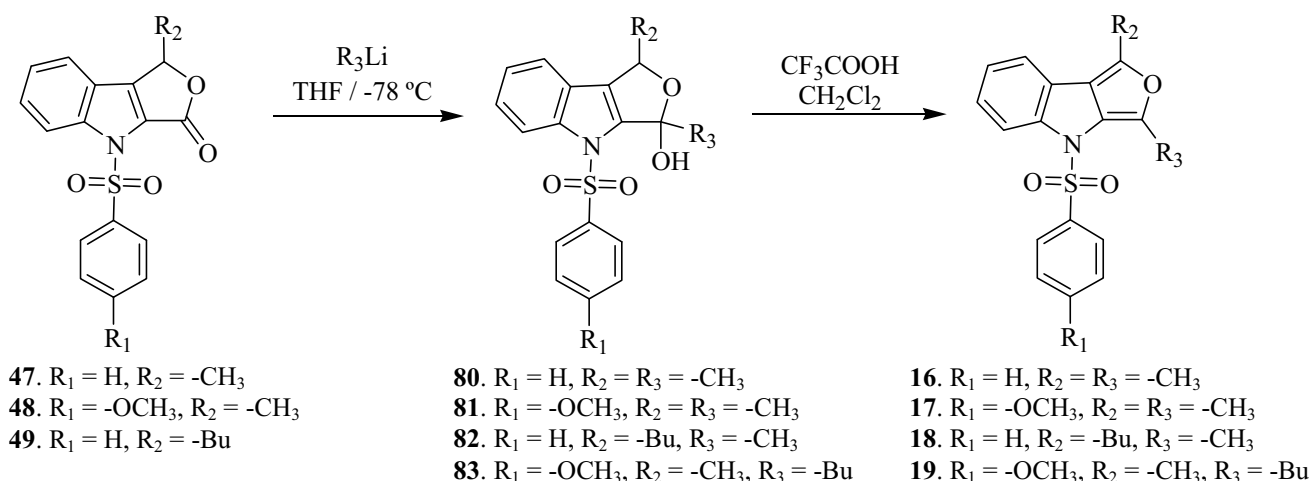
3.2.1.2. Preparació de les lactones tricícliques

Les hidroxihidrazides obtingudes **57-59**, per tractament amb diòxid de manganès donen lloc a les corresponents lactones amb rendiments pràcticament quantitatius. En aquesta etapa es produeix l'oxidació de les hidrazides, recuperació de l'àcid carboxílic i ciclació intramolecular de l'hidroxiàcid resultant en el medi de la reacció (Esquema 36).

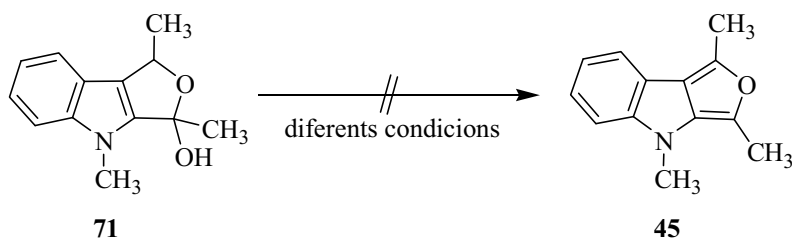


Esquema 36. Lactonització de les hidroxihidrazides **57-59**

A continuació, les lactones **47-49** es tracten amb l'alquil-liti adient en el si de THF a $-78\text{ }^{\circ}C$, i s'obtenen els corresponents hemiacetals **80-83**. Els esmentats hemiacetals, relativament estables (alguns d'ells va ser aïllats i es va poder obtenir els corresponents RMN- 1H), es sotmeten a agitació en medi àcid a temperatura ambient per a l'obtenció dels diens **16-19** (Esquema 37).

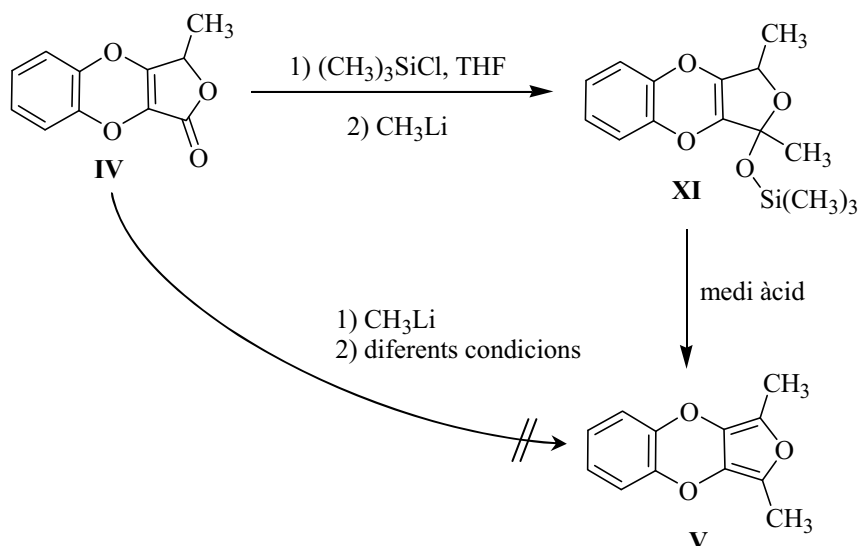
Esquema 37. Formació diens **16-19**

Cal esmentar l'important paper que juga el grup *N*-protector.⁹³ Mentre que l'*N*-metilindole **71** no condueix al diè esperat (Esquema 38), en el cas dels derivats d'1,4-benzodioxà, es necessita de la conversió del grup hidroxil en el mesilat, millor grup sortint per a la transformació posterior en el diè (Esquema 39).^{35,83,94} En canvi, en el cas d'indoles amb el grup *N*-protector atraient d'electrons, l'alquilació seguida de tractament en medi àcid condueix directament i amb rendiments del 80-88% als diens esperats.

Esquema 38. Deshidratació de l'hemiactal **71**

⁹³ H. Hamamoto, H. Umemoto, M. Umemoto, C. Ohta, M. Dohshita, Y. Miki. *Synlett* **2010**, 17, 2593-2596.

⁹⁴ M. Romero. *Preparació de nous agents antitumorals. Síntesi i avaluació citotòxica de sistemes policíclics que contenen el nucli d'1,4-benzodioxina*. Tesis doctoral, **2001**. Universitat de Barcelona.



Esquema 39. Formació del diè derivat de l'1,4-benzodioxí

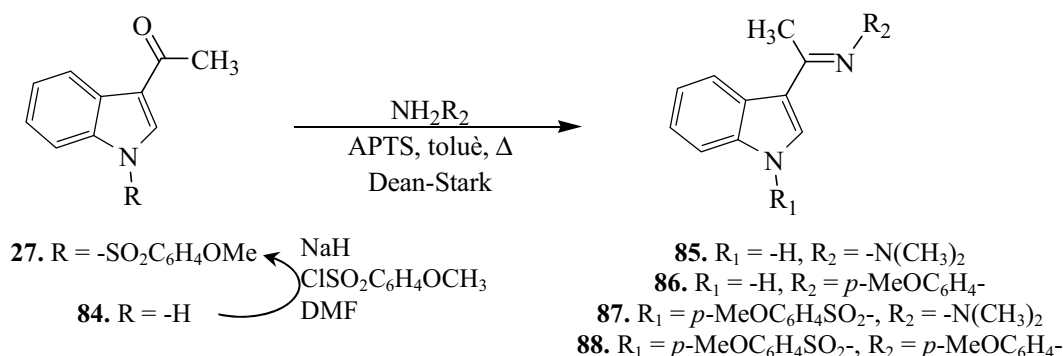
Els diens **16-19** obtinguts, manipulats amb precaució, s'han pogut purificar i caracteritzar. Aquests diens no suporten altes temperatures i es mostren sensibles a tractaments amb àcids.

3.2.2. Preparació de furo[3,4-*b*]indoles: mètode B

Segons s'ha discutit anteriorment, el mètode **A** permet accedir als furo[3,4-*b*]indoles esperats, però en aquesta ruta hi ha un gran nombre d'etapes que fan que el rendiment global minvi. Amb la intenció de solucionar aquest inconvenient, optimitzant la ruta d'accés als diens esperats es va intentar buscar altres vies alternatives.

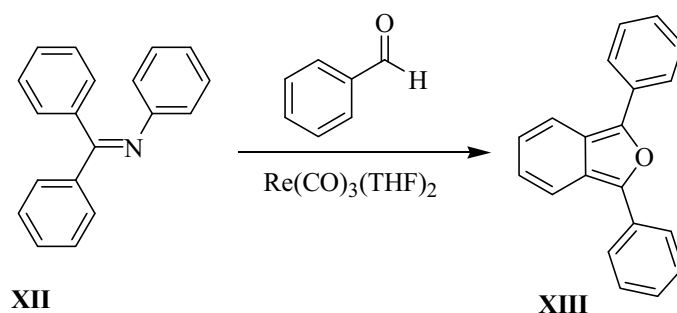
3.2.2.1. Preparació d'imines conjugades i derivats

En primer lloc, ens varem plantejar partir del 3-acetilindole i formar la corresponent imina o hidrazona, en condicions clàssiques, per tractament de les cetones (**27** i **84**) amb *p*-metoxianilina o amb *N,N*-dimetilhidrazina respectivament (Esquema 40).

Esquema 40. Formació de les imines **85-88**

Les imines obtingudes resulten ser poc estables (es realitza un control per CCF i un RMN- ^1H) i, per tant, sense purificació, es passa a la següent etapa. Mentre que la metilcetona **27** s'obté per sulfonació de la cetona **84** en condicions clàssiques descrites anteriorment en aquesta memòria, la cetona **84** és assequible comercialment. L'*N*-desprotecció s'aconsegueix per tractament amb *tert*-butòxid sòdic.⁹⁵

En l'any 2006, Y. Kuninobu i col.⁹⁶ descriuen la preparació de diens de tipus isobenzofuran per reacció entre imines i benzaldehyds en una sola etapa emprant catalitzadors de Re com el complex $\text{Re}(\text{CO})_3(\text{THF})_2$ (reni tricarbonil *bis*-tetrahidrofuran), prèviament descrits⁹⁷ (Esquema 41). Aquests treballs han donat lloc a diverses publicacions.^{98,99,100}



Esquema 41. Reacció proposada per Y. Kuninobu i col.⁹⁶

En el mecanisme, consideren la coordinació de l'àtom de nitrogen de la imina amb l'àtom de Re. S'hi introdueix l'aldehid formant-se un complex entre els tres components i, per eliminació reductiva de l'anilina, s'accedeix al diè de tipus isobenzofuran desitjat (Esquema 42).

⁹⁵ C. Chaulet, C. Croix, J. basset, M. D. Pujol, M. C. Viaud-Massuard. *Synlett* **2010**, 1481-1484.

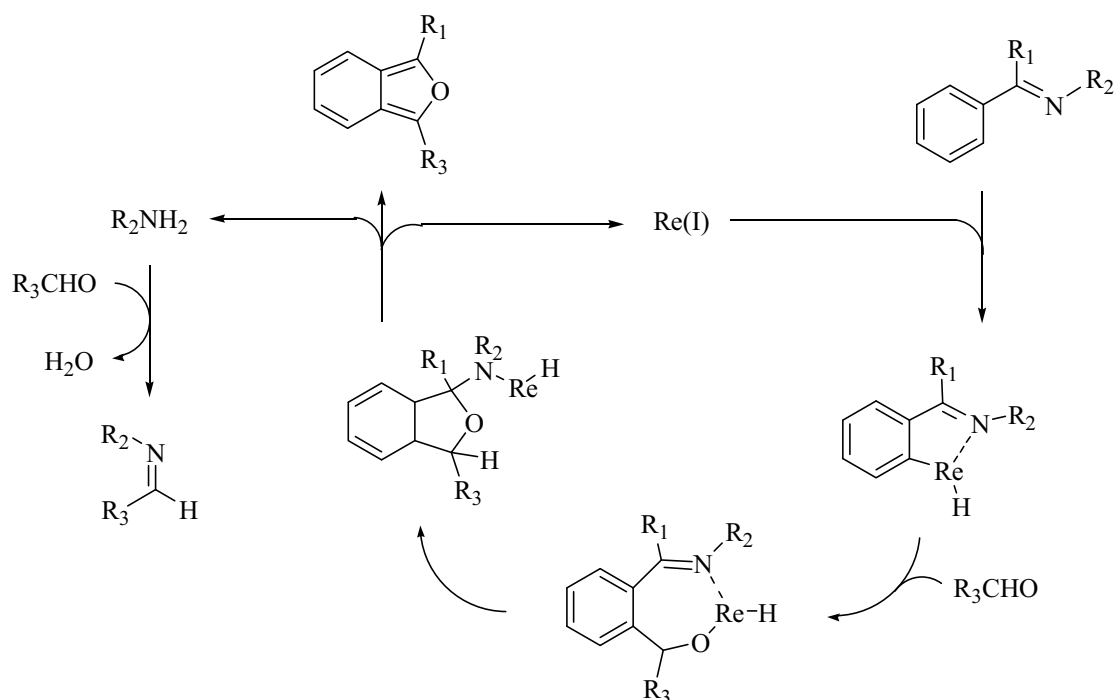
⁹⁶ Y. Kuninobu, Y. Nishina, C. Nakagawa, K. Takai. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 12376-12377.

⁹⁷ K. Yang, S. G. Bott, M. G. Richmond. *Organometallics* **1995**, 14, 2387-2394.

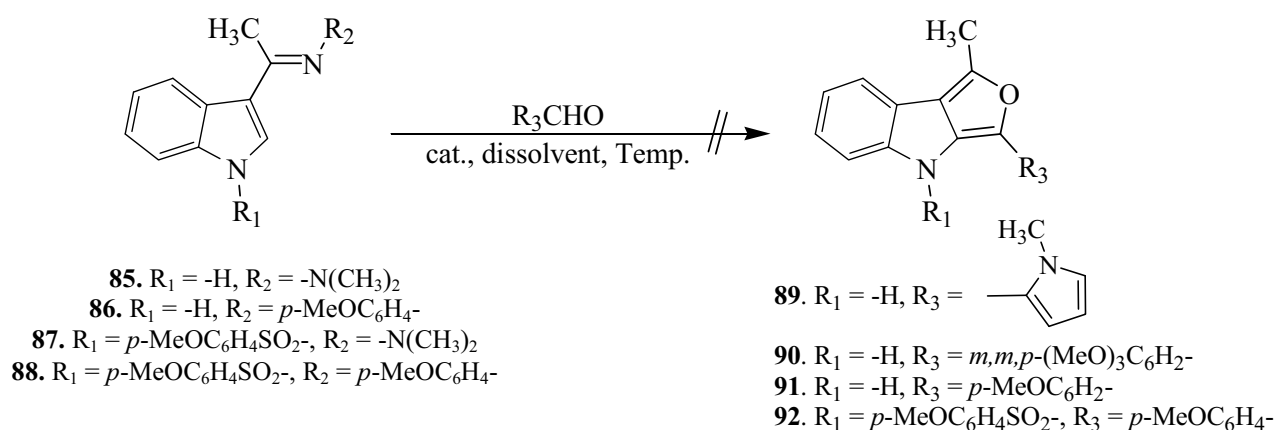
⁹⁸ Y. Kuninobu, Y. Nishina, C. Nakagawa, K. Takai. *Tetrahedron* **2007**, 63, 8463-8468.

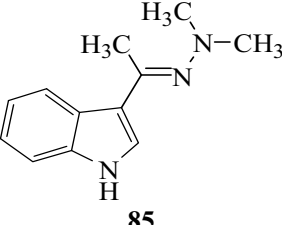
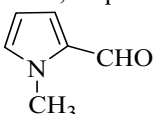
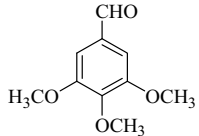
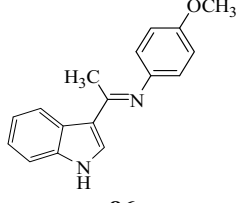
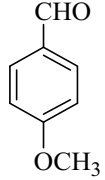
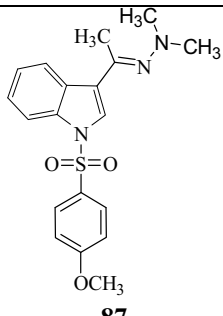
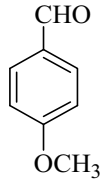
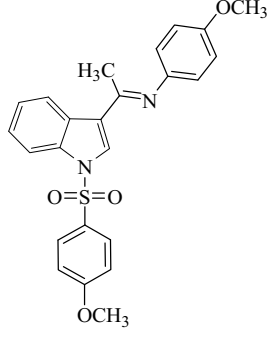
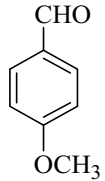
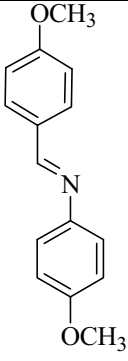
⁹⁹ Y. Kuninobu, T. Seiki, S. Kanamaru, Y. Nishina, C. Nakagawa, K. Takai. *Org. Lett.* **2010**, 12, 5287-5289.

¹⁰⁰ Y. Kuninobu, Y. Nishina, C. Nakagawa, K. Takai. *Chem. Lett.* **2007**, 36, 872-873.

Esquema 42. Mecanisme proposat per Y. Kuninobu i col.^{96,99}

Les condicions exposades pel grup de Y. Kuninobu⁹⁸ es varen assajar en les imines d'aquest treball i en cap cas es varen obtenir els diens esperats (Esquema 43 i Taula 7). A més a més, a fi de trobar una explicació als fets, es va assajar amb els mateixos productes de partida i seguint exactament les condicions descrites per aquest grup i en cap dels casos es va ni tan sols detectar traces dels productes que els autors descriuen (el diè **XIII** és comercial).

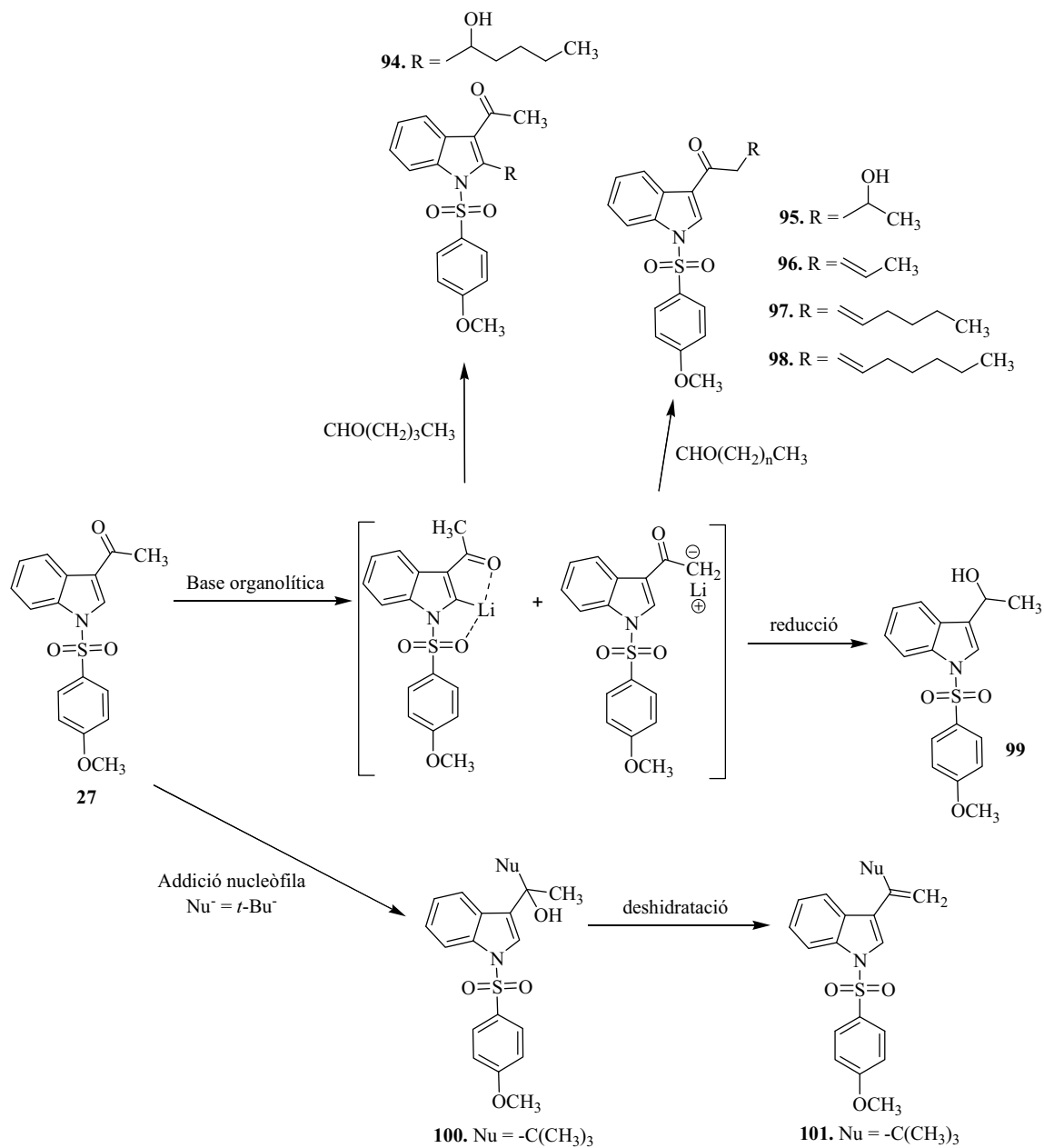
Esquema 43. Reacció de formació dels diens **89-92** a partir de les imides **85-88**

Taula 7. Proves de formació de diens					
Entrada	Producte de partida	Aldehid	Catalitzador	Condicions	Producte obtingut
1	 85	1,1 eq 	Grubbs 1a generació	Toluè, reflux, Dean-Stark	Producte de partida 85
2			Re(CO) ₃ (THF) ₂	Toluè (gotes), matràs segellat, tamís 4 Å, 110 °C	Producte de partida 85
3			Grubbs 1a generació	Toluè (gotes), matràs segellat, tamís 4 Å, 110 °C	Producte de partida 85
4			Grubbs 2a generació	Toluè (gotes), matràs segellat, tamís 4 Å, 110 °C	Producte de partida 85
5	 86		Re(CO) ₃ (THF) ₂	Toluè (gotes), matràs segellat, tamís 4 Å, 110 °C	Producte de partida 86
6	 87		Re(CO) ₃ (THF) ₂	Toluè (gotes), matràs segellat, tamís 4 Å, 110 °C	Producte de partida 87
7	 88		Re(CO) ₃ (THF) ₂	Toluè (gotes), matràs segellat, tamís 4 Å, 110 °C	 93 (99%)
8			-	1) 4 eq LDA, 3h, THF, -78 °C 2) 4 eq valeraldehid	Producte de partida 88

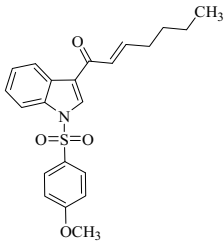
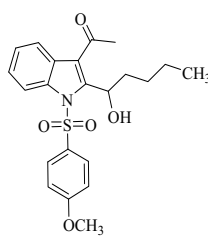
En vista dels resultats obtinguts i de les perspectives més aviat pessimistes de la ruta de les imines ens varem plantejar una altra alternativa per a la preparació de furo[3,4-*b*]indoles consistent en l'alquilació de la posició 2 de l'*N*-(*p*-

metoxifenilsulfonyl)-3-acetilindole amb reactius lítics voluminosos per impedir l'addició sobre el propi grup carbonil, seguit de l'addició del corresponent electròfil (Esquema 44).

3.2.2.2. Assajos d'alquilació directa de la metilcetona 27



Esquema 44. Alquilació directa de la cetona **27**

Taula 8. Alquilació del 3-acetil- <i>N</i> -(4-metoxifenilsulfonil)indole 27 amb valeraldehid					
Entrada	Base*	Temp.	Temps de reacció	 Producte secundari (97)	 Producte esperat (95)
1	<i>t</i> -BuLi 1,2 eq	-78 °C	3 h	31%	-
2	<i>t</i> -BuLi 1,2 eq + TMEDA 1,2 eq	-78 °C	1 h	13%	-
3	<i>t</i> -BuLi 1,2 eq	-100 °C	3 h	46%	-
4	LDA 1,2 eq	-15 °C	2,5 h	24%**	-
5	LDA 1,4 eq	-78 °C	2 h	37%	-
6	LDA 2,0 eq	-78 °C	1,5 h	42%	Traces
7	LDA 2,3 eq	-78 °C	2 h	33%	30%
8	LDA 2,5 eq	-78 °C	3 h	17%	19%
9	LDA 3,0 eq	-78 °C	2,5 h	27%	Traces
10	LDA 4,0 eq	-78 °C	1,5 h	11%	16%
11	LDA 4,0 eq	-78 °C	3 h	26%	9%
12	LDA 4,0 eq	-100 °C	2 h	38%	Traces

* S'han emprat *t*-BuLi 1,5 M en pentà i LDA 1,8 M en THF/heptà/etilbenzè.

** També s'ha detectat un 23% de dímer **106**.

Malgrat utilitzar alquil lítics voluminosos, s'obté l'alquilació de la posició 2 amb baixos rendiments (30%; Taula 8, entrada 7). Sempre s'obté acompanyat de productes secundaris com són els procedents de l'alquilació de la posició α -carbonílica (esquema 44), o bé el corresponent producte de deshidratació (Taula 8). En alguns casos es va aïllar el corresponent alcohol **99** procedent de la reducció amb el reactiu lític de la metilcetona de partida.¹⁰¹

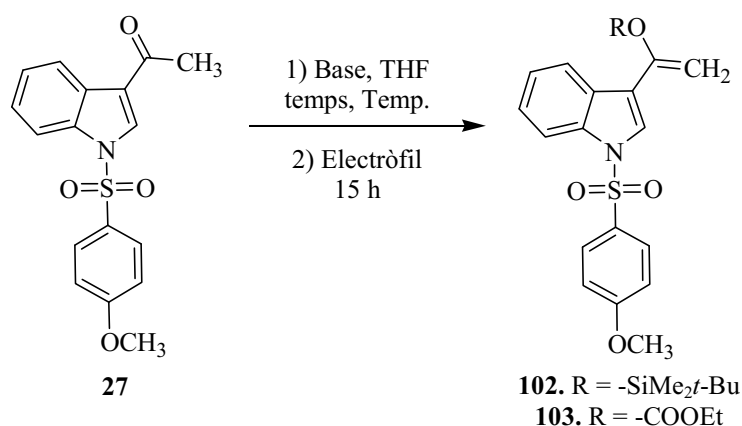
3.2.2.3. Alquilacions de l'èter d'enol corresponent a la metilcetona 27

Els resultats anteriors ens porten a considerar la possibilitat de modificar el grup carbonil per evitar l'alquilació de la posició α -carbonílica. En un primer lloc, es va tractar l'acetilindole **27** amb una base i posterior addició d'un electròfil amb la finalitat d'obtenir el corresponent èter d'enol (Esquema 45).^{102,103,104} Es varen assajar diferents bases, diferents electròfils i varies condicions de reacció, detallades en les Taules 9 i 10.

¹⁰¹ Y. S. Sokeirik, K. Sato, M. Omote, A. Ando, I. Kumadaki. *J. Fluor. Chem.* **2006**, 127, 150-152.

¹⁰² F. Frebault, N. S. Simpkins, A. Fenwick. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 4214-4215.

¹⁰³ K. S. Feldman, A. Y. Nuriye. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1914-1916.

Esquema 45. Enolització de **27**

Taula 9. Estudi d'enolització del 3-acetil-N-(p-metoxifenilsulfonil)indole				
Entrada	Base	Temp.	Temps	Electròfil
1	NaNH ₂ 2,2 eq	t.a.	15 min	SiMe ₂ t-BuCl 2,0 eq
2	NaNH ₂ 1,0 eq + <i>t</i> -BuOK 1 eq	t.a.	1 h 30'	SiMe ₂ t-BuCl 2,0 eq
3	NaNH ₂ 1,0 eq + <i>t</i> -BuOK 1 eq	-30 °C	40 min	EtOCOC1 5,0 eq
4	NaNH ₂ 3,0 eq	-20 °C	1 h	(CF ₃ SO ₂) ₂ O 3,3 eq
5	Antracè sòdic 1,2 eq	-30 °C	2 h 30'	EtOCOC1 3,5 eq

*Reactius emprats: SiMe₂t-BuCl (o TBDMSCl), (CF₃SO₂)₂O o EtOCOC1 per a obtenir R = -SiMe₃, R = -Si(CH₃)₂t-Bu, R = -SO₂CF₃ i R = COOEt, respectivament.

Cap de les bases assajades (NaNH₂, *t*-BuOK o antracè sòdic¹⁰⁵) ens va permetre la formació del producte desitjat; en tots els casos es va recuperar el producte de partida inalterat. A continuació es van assajar bases de tipus organolític,^{106,107} com l'LDA (Taula 10).

Taula 10. Estudi d'enolització amb LDA						
Entrada	LDA	Temp.	Temps	Electròfil	Enol obtingut	Productes secundaris
1	1,1 eq	-78 °C	30 min	2,4 eq (CF ₃ SO ₂) ₂ O	Producte de partida recuperat 27	
2	1,2 eq	-50 °C	3 h	4,0 eq (CF ₃ SO ₂) ₂ O		
3	1,2 eq	-20 °C	2 h	1,0 eq Me ₂ t-BuSiCl	-	104 (17%)
4	1,2 eq	0 °C	2 h	2,0 eq Me ₂ t-BuSiCl	-	104 (34%) 105 (10%)
5	1,5 eq	-30 °C	2 h 30'	3,5 eq EtOCOC1	103 (25%)	106 (traces)
6	1,5 eq	-40 °C	2 h 30'	3,5 eq EtOCOC1	103 (23%)	106 (23%)
7	2,0 eq	-78 °C	2 h 30'	6,0 eq EtOCOC1	103 (27%)	106 (51%)
8	2,2 eq	t.a.	1 h	6,0 eq Me ₃ SiCl	-	107 (20%)

¹⁰⁴ R. Moumné, M. Larregola, Y. Boutadla, S. Lavielle, P. Karoyan. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4704-4707.

¹⁰⁵ R. Bourhis, E. Frainnet. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 9, 3552-3553.

¹⁰⁶ Y. Ito, T. Hirao, T. Saegusa. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1011-1013.

¹⁰⁷ P. Langer, M. Döring, H. Görls. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1511-1517.

Amb 1,5-2 equivalents d'LDA a baixa temperatura (de -30 a -78 °C) s'aconsegueix la formació de l'enolat, que pot ser capturat en forma de carbonat amb baix rendiment (23-27%) i en presència de productes secundaris (Taula 10, entrades 5-7 i Figura 22). Mentre que en condicions semblants (Taula 3, entrades 1-4 i 8) no s'ha pogut capturar ni en forma de silil-derivat ni com a triflat.

En molts dels casos s'obté el producte de reacció de la posició 2 del nucli indòlic (Taula 3, entrades 3, 4 i 8). Mentre que en la reacció amb LDA i $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$, a temperatura ambient, s'obté el silil-derivat **107** (entrada 8), el tractament de la cetona **27** amb LDA i $(\text{CH}_3)_2t\text{-BuSiCl}$ (entrada 4) condueix als compostos **104** i **105** procedents de l'alquilació de la posició 2 amb la mateixa cetona **27**. En l'assaig indicat a l'entrada 3, s'obté **104** i, en l'assaig de l'entrada 4, es va poder aïllar, a més a més de la hidroxiketona **104**, el corresponent hemiacetal **105** procedent de l'addició de l'alcohol de **104** al grup carbonil cetònic. Cal remarcar que aquests assajos on es produeix majoritàriament l'alquilació de la posició 2 del nucli indòlic es varen dur a terme a temperatures pròximes a 0 °C o bé a temperatura ambient (totes elles més elevades que les habituals per a treballar amb derivats lítics).

Així, a l'assajar una d'aquestes reaccions a -78 °C (entrada 7), s'obté l'èter d'enol esperat amb un rendiment del 27%, mentre que fou majoritari el producte procedent de l'alquilació de la posició α -carbonílica. Al repetir aquesta reacció a temperatures més altes de -30 °C o -40 °C s'obté en menor proporció el producte procedent de l'alquilació de la posició α -carbonílica (entrades 5 i 6) acompanyat del corresponent èter d'enol.

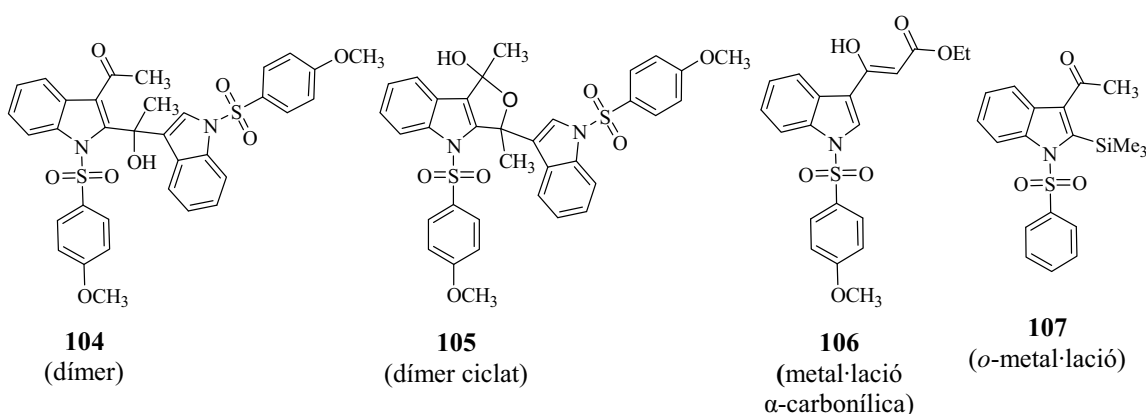
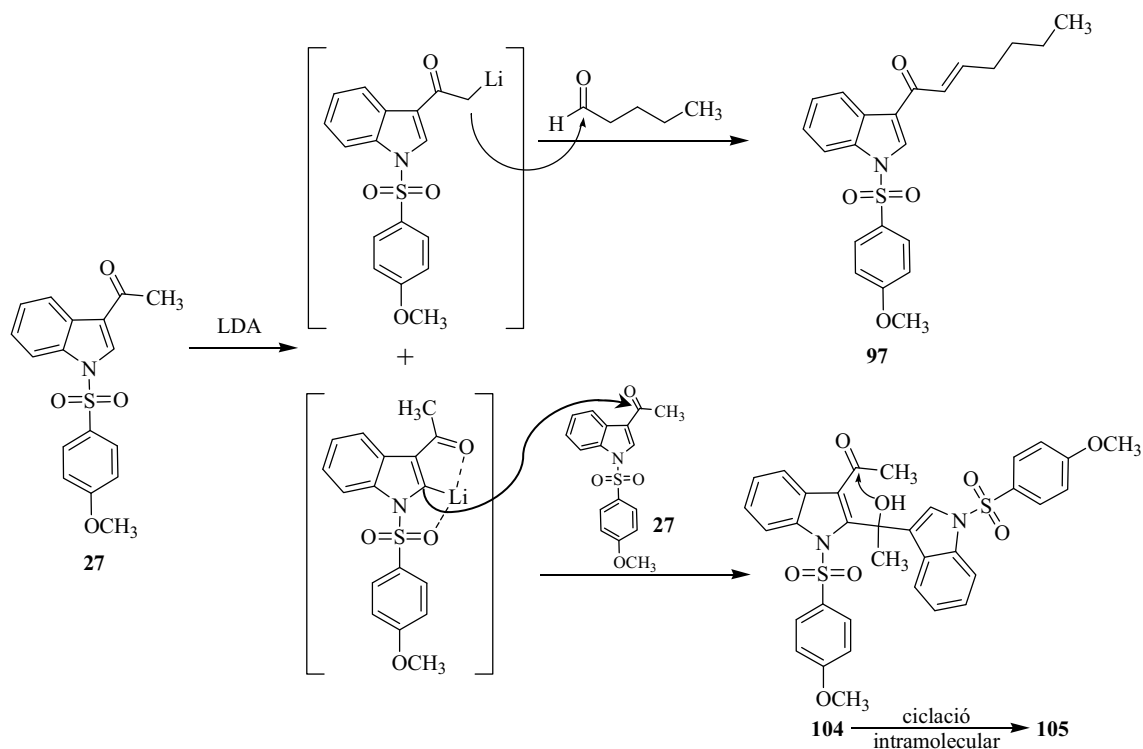


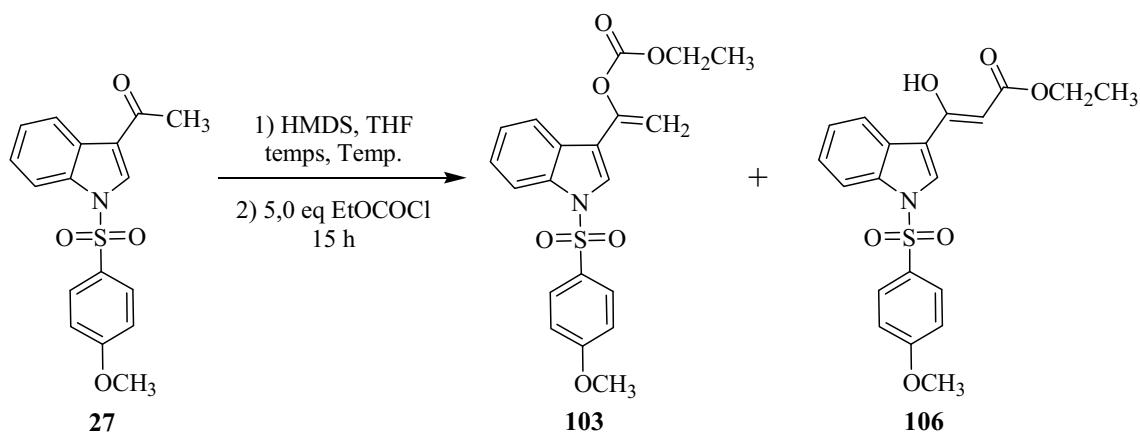
Figura 22. Productes secundaris obtinguts en l'enolització d'acilindoles amb LDA (**104-107**)

Aquests resultats obtinguts a diferents temperatures, ens varen portar a considerar de nou l'alquilació directa de les arilcetones. Així, el tractament de la cetona **27** amb LDA (1,2 eq) i posterior addició de valeraldehid a temperatura ambient ens va conduir a l'obtenció del dímer **104** (23% de rendiment) i del producte d'alquilació de la posició α -carbonílica **97** (24% de rendiment) (esquema 46).



Esquema 46. Alquilació directa de **27**

Per a la formació d'èters d'enol, també es varen assajar d'altres bases a fi d'establir una comparació amb els casos comentats anteriorment, en els quals s'havia emprat LDA. Amb HMDS (hexametildisililamidur de liti), més impedit estèricament que l'LDA, s'obtenen els següents resultats indicats a continuació (Esquema 47 i Taula 11).

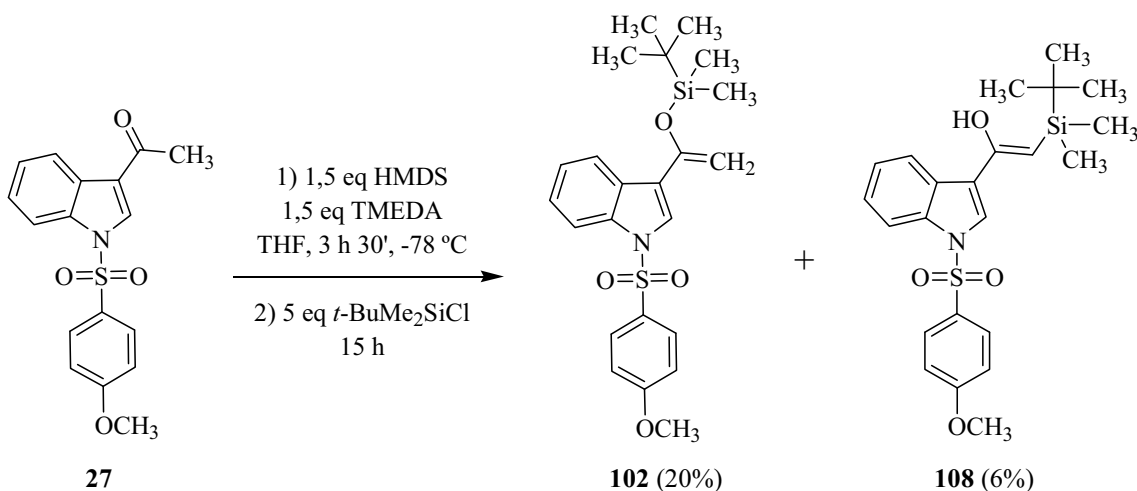
Esquema 47. Enolització de **27** i captació en forma de carbonat

Taula 11. Estudi d'enolització del 3-acetil-N-(p-metoxifenilsulfonil)indole 27 amb HMDS						
Entrada	Base	Temp.	Temps	Producte esperat (103)	Producte secundari (106)	Recuperació de producte de partida (27)
1	HMDS 2,0 eq	-40 °C	2 h 30'	62%	31%	-
2	HMDS 2,0 eq	-78 °C	2 h 30'	64%	27%	-
3	HMDS 1,2 eq	-78 °C	2 h 30'	30%	34%	27%
4	HMDS 1,2 eq	-30 °C	2 h 30'	45%	23%	23%
5	HMDS 1,2 eq + TMEDA 1,2 eq	-78 °C	2 h 30'	99%	-	-
6	HMDS 1,2 eq + TMEDA 1,2 eq	-50 °C	2 h 30'	50%	-	39%

Així, a -78 °C i amb 2 eq de base, emprant com a electròfil el cloroformat d'etil, s'obté l'èter d'enol **103** (64% rendiment) acompanyat del producte de reacció en posició α-carbonílica **106** (27% rendiment) (entrada 2). En augmentar la temperatura de reacció fins a -40 °C s'obtenen pràcticament els mateixos resultats, però amb tendència a disminuir l'èter d'enol i a augmentar la formació del producte procedent de l'alquilació de la posició α-carbonílica de la cadena de la posició 3 (entrada 1). En reduir el nombre d'equivalents d'HMDS, s'obté una barreja de compostos **103** i **106**, que, una vegada aïllats, resulta ser inferior a la obtinguda anteriorment, recuperant, en aquestes condicions, major quantitat de producte de partida (entrades 3 i 4).

En relació amb aquests darrers experiments, al mantenir els 1,2 eq d'HMDS però addicionant la mateixa quantitat de TMEDA quan la reacció es duu a terme a -50 °C (entrada 6), s'obté l'èter d'enol esperat (**103**) en un 50%, sense que s'apreciï el subproducte **106**. Mantenint la mateixa reacció a -78 °C s'obté l'èter d'enol **103** quantitativament (entrada 5).

En aquestes mateixes condicions ja optimitzades per a la formació del carbonat, es va intentar la formació d'un silil-derivat (Esquema 48). Però el rendiment va ser molt inferior (20%), recuperant-ne majoritàriament el producte de partida (60%) i no es va evitar la formació del producte secundari de reacció sobre la posició α -carbonílica (6%).



Esquema 48. Enolització de **27** i captació en forma de silil-derivat

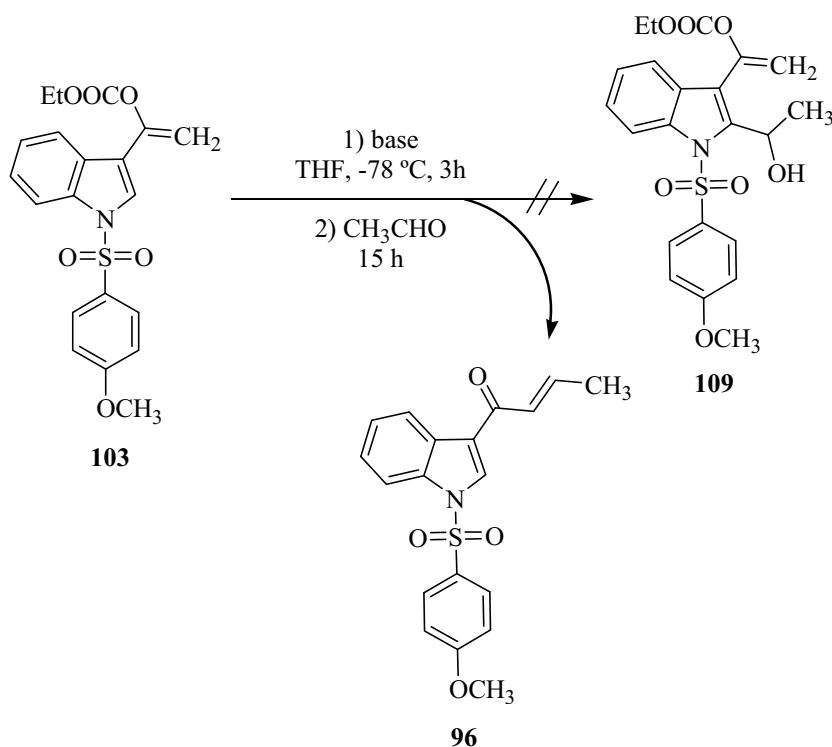
Una vegada optimitzada la derivatització de la cetona, es va procedir a la metal·lació del carbonat **103** (Esquema 49) assajant diferents condicions (Taula 12). Gribble i col. descriuen la preparació de l'1,3-dimetil-*N*-(fenilsulfonyl)furo[3,4-*b*]indole a partir del 3-acetil-*N*-(fenilsulfonyl)indole amb un 49% de rendiment global sense aïllar cap dels intermediaris.¹⁰⁸ L'etapa clau era la formació d'un èter d'enol per tractament de la metilcetona amb LDA seguit de l'addició de TBSOTf (triflat de *tert*-butildimetilsilil). Aquest èter d'enol podia ser alquilat en la posició 2 del nucli indòlic emprant de nou LDA com a base i, seguit de ciclació intramolecular en medi àcid, per a obtenir el furoindole desitjat. Malauradament, en el nostre cas, la derivatització en forma de carbonat no ha resultat útil, probablement degut a la seva poca estabilitat i labilitat.

Amb l'èter d'enol **103**, s'intenta l'alquilació de la posició 2 del nucli indòlic per tractament amb una base i posterior addició d'acetaldehid com a electròfil. Tant amb *t*-BuLi, amb LDA com amb HMDS s'obté majoritàriament el producte procedent de l'alquilació a la posició α -carbonílica¹⁰⁹ amb rendiments que van del 6 al 23% i tan sols es recupera una petita quantitat de la cetona **27** (Taula 12). En algunes referències

¹⁰⁸ J. Jiang, G. W. Gribble. *OPPI Briefs* **2002**, 34, 543-545.

¹⁰⁹ R. E. Tirpak, M. W. Rathke. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 5099-5102.

bibliogràfiques, s'indica que s'han aïllat derivats sililats estables en condicions com les emprades en aquest treball.^{110,111}



Esquema 49. Alquilació del carbonat **103**

Taula 12. Estudi de metal·lació del carbonat 103				
Entrada	Base	Temps	Producte obtingut (96)	Producte de partida recuperat (27)
1	<i>t</i> -BuLi 2,0 eq + TMEDA 2,0 eq	4 h	20%	12%
2	LDA 3,0 eq + TMEDA 4,0 eq	3 h	23%	-
3	HMDS 3,0 eq + TMEDA 4,0 eq	3 h	6%	33%

Aquests resultats suggereixen que l'èter d'enol emprat com a producte de partida en aquesta reacció no gaudeix de gaire estabilitat i, probablement, dins la reacció dóna lloc a la cetona de la que procedeix. Així es produeix l'alquilació i posterior deshidratació de la esmentada posició α -carbonílica conduint a la cetona α,β -insaturada **96**. Malgrat això, els èters d'enol **102** i **103** es varen aïllar i posteriorment purificar per cromatografia de columna de gel de sílice sense mostrar problemes d'inestabilitat.

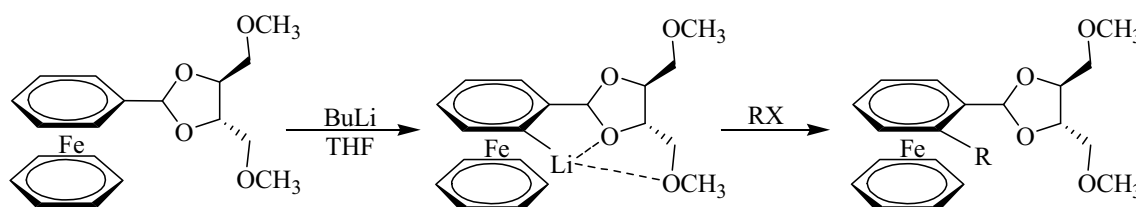
¹¹⁰ P. Magnus, J. Lacour. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3993-3994.

¹¹¹ A. Wissner. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4617-4622.

3.2.2.4. Preparació d'acetals

Cal indicar que no s'han trobat descrits èters d'enol en aquesta posició de l'indole fins al moment actual, a excepció de l'intermediari que postulen G. Gribble i col. en un treball anteriorment indicat,¹⁰⁸ però que en cap cas aïllen ni caracteritzen.

La poca estabilitat dels èters d'enol descrits anteriorment en aquest treball ens va dur a considerar la formació d'un acetal com a alternativa a la protecció de la cetona de partida. Els acetals s'obtenen per tractament del corresponent aldehyd o cetona amb un alcohol en medi àcid.¹¹² El tractament amb un alcohol dóna lloc a un acetal obert, mentre que si s'empra un diol s'obté un acetal cíclic, que generalment gaudeix de major estabilitat. Els acetals són grups protectors clàssics d'aldehyds i cetones, són estables en front a bases i es mostren inerts en front a nucleòfils.^{113,114} A més a més, els acetals són considerats grups *orto*-dirigents per a la metal·lació (Esquema 50).^{115,116}



Esquema 50. Orto-litiació del 2-ferrocenil-(4S,5S)-bis(metoximetil)-1,3-dioxolan

En vista d'això, varem considerar adient protegir la cetona **27** en forma d'acetal. Primerament, es va preparar el dimetoxi-acetal per tractament de **27** amb *orto*-formiat de metil en el si de metanol (Esquema 51).

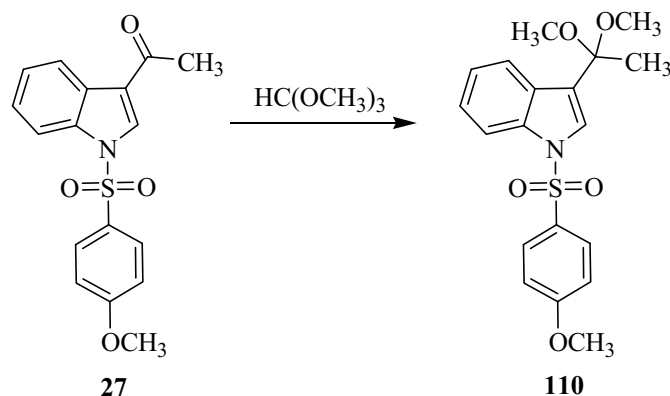
¹¹² T. W. Greene, P. G. M. Wuts. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed. Wiley: New York, **2007**, 300-344.

¹¹³ N. S. Narasimhan, A. C. Ranade, H. R. Deshpande, U. B. Gokhale, G. Jayalakshmi. *Synt. Commun.* **1984**, 14, 373-374.

¹¹⁴ A. L. Campbell, I. K. Khanna. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3963-3966.

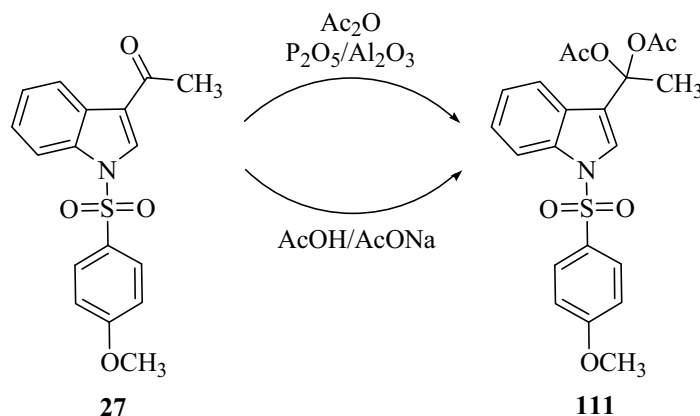
¹¹⁵ W. Zhang, F. Xie, H. Yoshinaga, T. Kida, Y. Nakatsuji, I. Ikeda. *Tetrahedron* **2006**, 62, 9038-9042.

¹¹⁶ O. Riant, O. Samuel, H. B. Kagan. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 5835-5836.

Esquema 51. Formació del dimetoxiacetal **110**

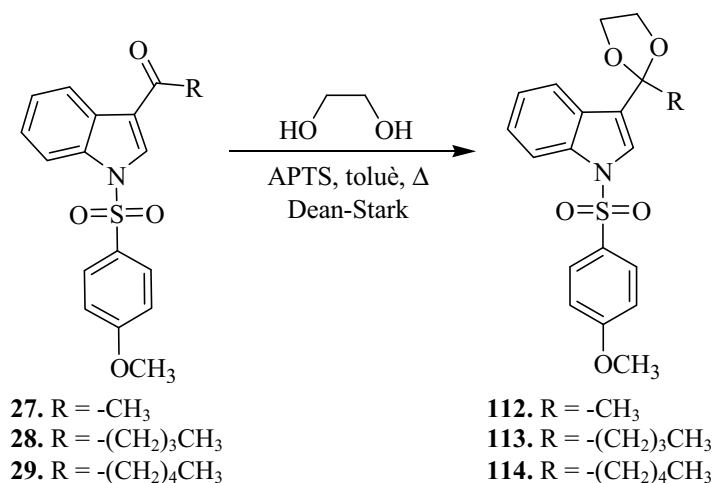
L'acetal **110** es va obtenir i va poder ser caracteritzat però la relativa estabilitat en certs dissolvents ens va dur a considerar d'altres alternatives.

El diacetoxiderivat **111** es va obtenir per dues vies: (a) per tractament de la cetona **27** amb $\text{Ac}_2\text{O}/\text{P}_2\text{O}_5$ i alúmina¹¹⁷ i (b) per reacció de la metilcetona **27** amb acetat sòdic en el si d'àcid acètic (Esquema 52). Si bé fou possible la formació dels productes esperats **110** i **111** respectivament, la purificació no fou possible degut a la poca estabilitat. L'agrupació *bis*(acetoxi) resulta més làbil que els acetals clàssics amb els que està relacionada estructuralment. Aquests resultats, ens varen dur a considerar la formació d'acetals cíclics, considerats més estables, almenys teòricament.

Esquema 52. Formació del diacetoxi-acetal **111**

Condicions clàssiques com ara el tractament de les cetones **27-29** amb etilenglicol en presència d'APTS a reflux de toluè condueixen als acetals cíclics **112-114** respectivament amb bons rendiments (Esquema 53).

¹¹⁷ A. R. Hajipour, A. Zarei, A. E. Ruoho. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 2881-2884.

Esquema 53. Formació dels acetals **112-114**

Els acetals **112-114**, que resultaren gaudir de major estabilitat que els seus anàlegs oberts, es varen caracteritzar per RMN-¹H (Figura 23), on s'aprecia a 8,2 ppm un singlet atribuïble al protó de la posició 2-indòlic de la cetona **27**, mentre que el protó de la posició 2-indòlic de l'acetal **112** apareix 0,6 ppm més apantallat (δ 7,6 ppm). Encara que fou possible l'aïllament de l'acetal **112**, en el procés de purificació s'hidrolitza amb facilitat i s'obté molt baix rendiment del producte pur (tant si es purifica per cromatografia de columna de gel de sílice com de sílice tractada amb Et₃N o d'alúmina).

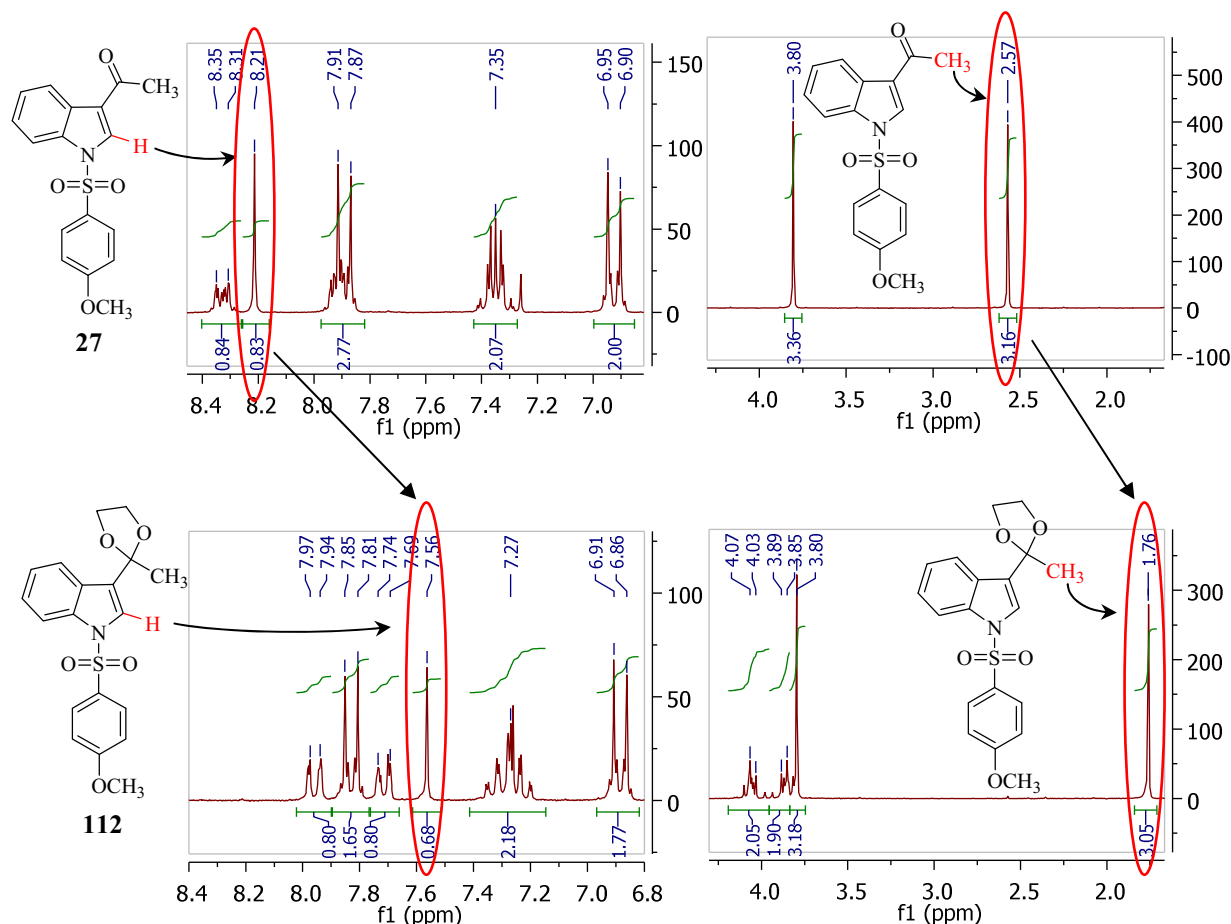


Figura 23. Comparació RMN-¹H de la cetona **27** (a dalt) i l'acetal **112** (a baix)

Per evitar pèrdues i donat que el cru de reacció té suficient grau de puresa per a continuar la ruta sintètica, s'opta per no purificar en aquesta etapa i només s'asseca completament dins un dessecador amb l'ajut del buit i d'agents dessecants.

La inestabilitat dels acetals és funció del temps i també de les condicions a les que està sotmès. Així, el control de reacció es pot realitzar per CCF, on es detecta correctament l'acetal format respecte al producte de partida. A més a més, s'evidencia el final de reacció al detectar-se només l'acetal sobre la placa de cromatografia.

Al purificar una mostra mitjançant un aparell de cromatografia automàtica durant un període de temps que no sobrepassa els deu minuts s'obté l'acetal pur sense presència de la cetona de partida (Figura 24).

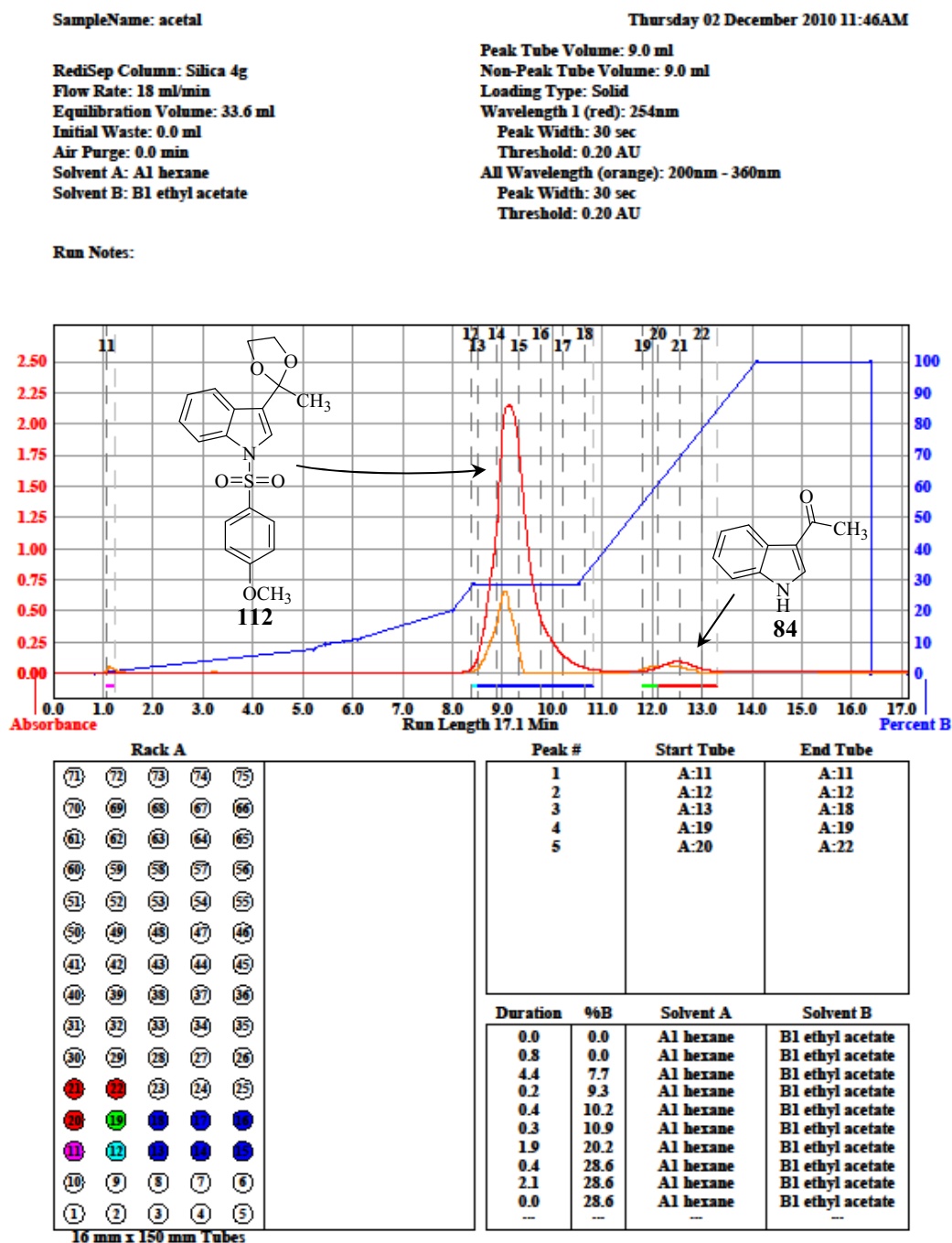
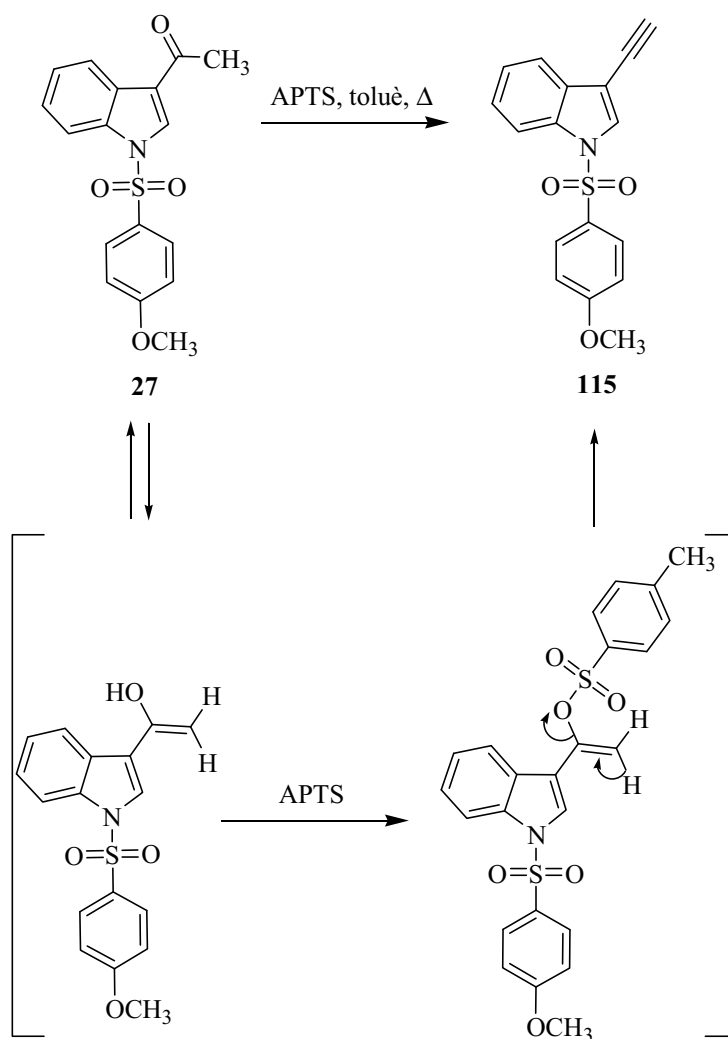


Figura 24. Purificació de l'acetal 112 per cromatografia *flash* automàtica

Els acetals **112-114** s'hidrolitzen amb facilitat en solució de diclorometà, cloroform, acetat d'etil o altres dissolvents, mentre que aquests acetals en absència de dissolvents, sota atmosfera d'argó i a temperatures $< 4\text{ }^{\circ}\text{C}$ es poden mantenir per a períodes superiors a 1 any.

Tant la temperatura com el temps de reacció per a la formació d'aquests acetals és important. Esmentar que es necessita la temperatura necessària per a mantenir un reflux continu de toluè durant unes 3-4 hores. Temps de reacció superiors a les 24 hores condueixen a la formació del producte secundari **115** (Esquema 54).



Esquema 54. Formació del producte secundari **115**

L'acetilè **115** es formaria per tautomerització de la metilcetona **27** al corresponent enol, el qual per reacció amb el propi àcid *p*-toluensulfònic (APTS) i posterior eliminació, conduiria a **115**. L'acetilè **115** es va aïllar per cromatografia de

columna i es va caracteritzar plenament. Aquest compost no es troba descrit a la literatura, però sí que apareixen descrits anàlegs amb d'altres grups protectors obtinguts mitjançant reaccions de tipus *cross-coupling* (Figura 25).^{118,119,120}

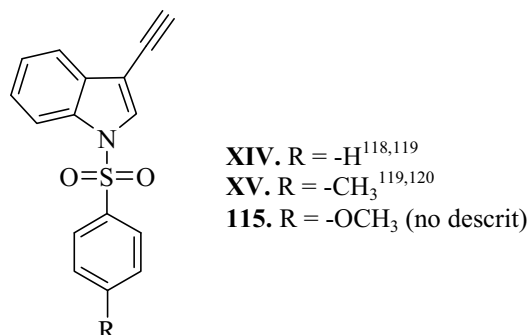
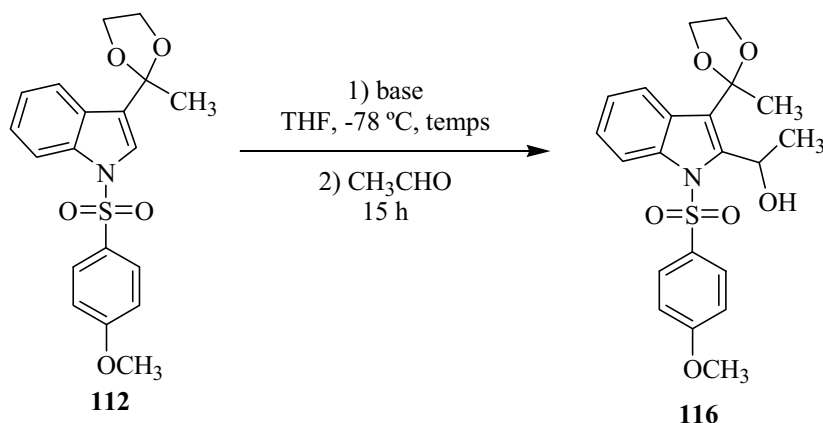


Figura 25. Acetilens descrits a la bibliografia

3.2.2.5. Orto-litiació d'acetals

Conegudes les propietats *orto*-dirigents dels acetals es va procedir a la litiació de la posició 2 del nucli indòlic de **112** (Esquema 55). Es varen estudiar diferents bases (HMDS, *t*-BuLi, LDA) i diferents condicions de reacció (temps, addició de TMEDA) exposades a la Taula 13, per a dur a terme regioselectivament l'alquilació de la posició 2 indòlica.



Esquema 55. Assajos d'alquilació de l'acetal **112**

¹¹⁸ A. Wada, G. Babu, S. Shimomoto, M. Ito. *Synlett* **2001**, 1759-1762.

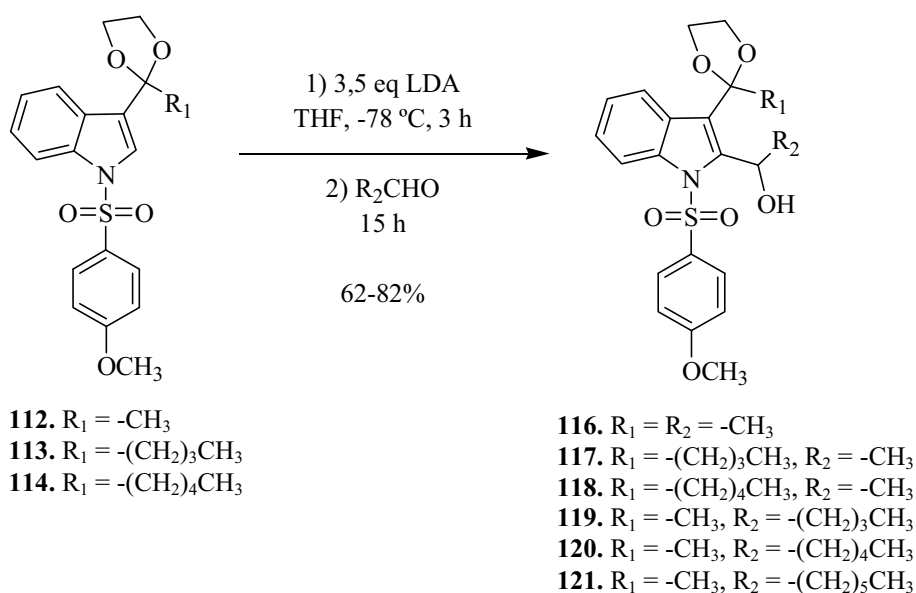
¹¹⁹ K. Tanaka, T. Kobayashi, H. Mori, S. Katsumura. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5906-5925.

¹²⁰ (a) D. J. Winternheimer, C. A. Craig. *Org. Lett.* **2010**, 12, 2508-2510. (b) S. Lauzon, F. Tremblay, D. Gagnon, C. Godbout, C. Chabot, C. Mercier-Shanks, S. Perreault, H. DeSeve, C. Spino. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6239-6250. (c) Y. Li, H. Zou, J. Gong, J. Xiang, T. Luo, J. I. Quan, G. Wang, Z. Yang. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4057-4060.

Taula 13. Estudi de metal·lació de l'acetal 112			
Entrada	Base	Temps	Rendiment (115)
1	HMDS 3,0 eq	3 h	-
2	<i>t</i> -BuLi 3,0 eq + TMEDA 3,0 eq	1 h	-
3	<i>t</i> -BuLi 3,0 eq + TMEDA 3,0 eq	3 h	33%
4	LDA 3,0 eq	3 h	62%
5	LDA 4,0 eq	3 h	63%
6	LDA 3,0 eq + TMEDA 3,0 eq	3 h	65%

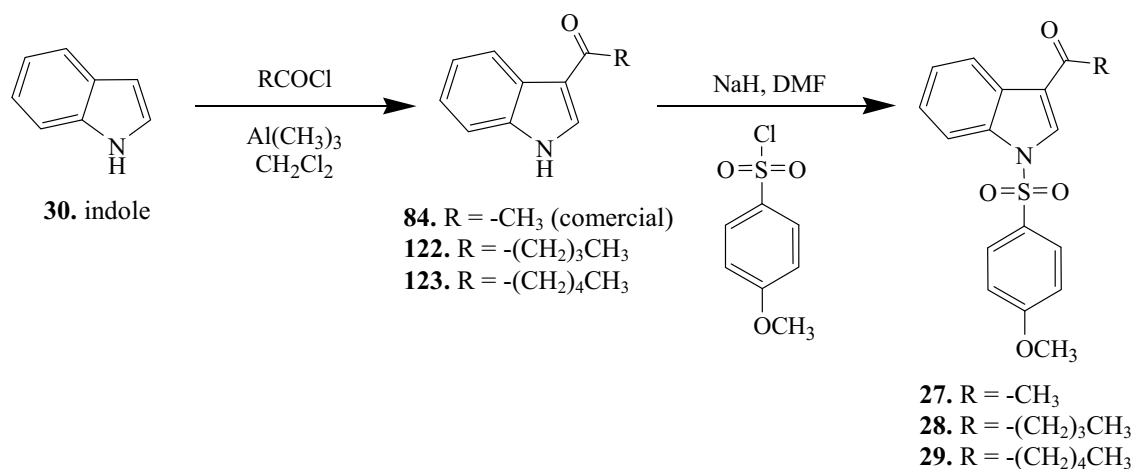
La utilització d'HMDS com a base no permet l'obtenció del producte alquilat **116** (Taula 13, entrada 1). Tampoc condueix a l'acetal alquilat **116**, la reacció amb *t*-BuLi + TMEDA durant un període d'una hora (Taula 13, entrada 2). Aquestes últimes condicions permeten aïllar el producte desitjat amb un 33% de rendiment, quan el temps de reacció es va allargar a 3 hores (Taula 13, entrada 3). La utilització d'LDA com a base condueix a l'hidroxiacetal **116** amb rendiments del mateix ordre (62 i 63%) en emprar 3 o 4 equivalents de base (Taula 13, entrades 4 i 5). Finalment, l'addició de TMEDA (Taula 13, entrada 6) condueix al mateix producte **116** amb un rendiment del 65%. Aquestes dades suggereixen que l'addició de 3 o 4 equivalents de base així com l'addició de TMEDA no modifiquen pràcticament el curs de la reacció.

L'hidroxiacetal **116** es va aïllar i caracteritzar per tècniques espectroscòpiques. Amb aquests resultats, es van escollir les condicions òptimes per a dur a terme la preparació de la resta de compostos de la sèrie, on varia tant el substituent alquil de la posició 3 com el grup alquil introduït a la posició 2 (Esquema 56).



Esquema 56. Preparació d'indoles 1,2,3-trisubstituïts **116-121**

Els acetals **112-114** s'obtenen per tractament de les corresponents cetones **27-29** amb etilenglicol i APTS a reflux de toluè amb rendiments pràcticament quantitatius (Esquema 53). Mentre que la cetona **27** s'obté directament del 3-acetilindole, que és assequible comercialment, les cetones **28** i **29** es varen preparar a partir de l'indole. Per acilació de l'indole amb el clorur d'àcid adient catalitzat amb AlMe_3 en el si de diclorometà,^{121,122} s'obtenen les cetones **122** i **123**. A continuació, i després de ser purificades per recristal·lització, es protegeix l'àtom de nitrogen indòlic per reacció amb el clorur de *p*-metoxifenilsulfonyl, seguint les condicions descrites anteriorment en aquesta memòria (Esquema 57).

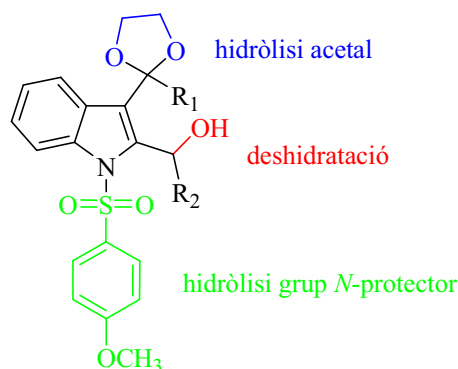


Esquema 57. Preparació de **27-29**

Els hidroxiacetals **116-121** no s'aïllen, però s'obtenen amb suficient grau de puresa per a continuar en la reacció següent. Tal com s'ha dit anteriorment, no es duu a terme la seva purificació degut a la fragilitat estructural que els caracteritza (facilitat d'hidròlisi i possibilitat de deshidratar) i es passa a la següent etapa de síntesi (Figura 26). Malgrat la inestabilitat de la que es fa palès, en algun cas, sí que ha estat possible detectar i aïllar l'hidroxiacetal i caracteritzar-lo per tècniques espectroscòpiques.

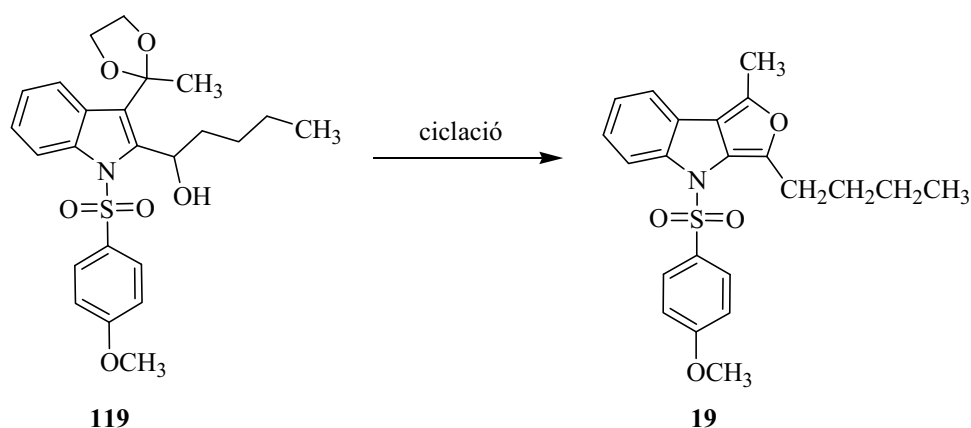
¹²¹ J. H. Wynne, C. T. Lloyd, S. D. Jensen, S. Boson, W. M. Stalick. *Synthesis* **2004**, 2277-2279.

¹²² T. Okauchi, M. Itonaga, T. Minami, T. Owa, K. Kitoh, H. Yoshino. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1485-1487.

Figura 26. Problemes d'estabilitat dels hidroxiacetals **116-121**

3.2.2.6. Ciclació d'hidroxiacetals

L'hidroxiacetal **119** es va preparar per posar a punt la transformació en el corresponent diè **19**. Per aquesta operació es varen dur a terme diferents proves, on es varen assajar varis àcids, dissolvents i diferents condicions de temps de reacció i temperatura (Esquema 58 i Taula 14).

Esquema 58. Assajos de ciclació de l'hidroxiacetal **119**

Taula 14. Estudi de ciclació de l'hidroxiacetal					
Entrada	Condicions	Dissolvent	Temp.	Temps	Rendiment (19)
1	CF ₃ COOH, K ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂	t.a.	2 h	-
2	CF ₃ COOH, Na ₂ SO ₄	CH ₂ Cl ₂	t.a.	72 h	-
3	CF ₃ COOH, (CF ₃ COO) ₂ O	Toluè	reflux	15 h	-
4	APTS	Toluè	reflux	15 h	-
5	Resina àcida	<i>i</i> PrOH / 1% H ₂ O	t.a.	15 h	92%

Es varen assajar diferents condicions encaminades a l'obtenció del diè **19**, totes elles en medi àcid. En primer lloc, es va assajar el tractament amb àcid trifluoroacètic en presència d'un agent dessecant com K₂CO_{3(s)} anhidre (Taula 14, entrada 1) i sulfat sòdic (Taula 14, entrada 2). També es va emprar àcid trifluoroacètic conjuntament amb

anhídrid trifluoroacètic (Taula 14, entrada 3) a reflux de toluè o bé APTS també a reflux de toluè (Taula 14, entrada 4). Cap d'aquestes condicions descrites condueix al producte esperat, ni tan sols es recupera el producte de partida ni productes secundaris definits. Aquests resultats negatius s'atribueixen a les condicions massa dràstiques i/o a la inestabilitat del producte de partida. Finalment, ens varem proposar dur a terme aquesta última etapa en condicions més suaus que ens proporciona la resina àcida de bescanvi iònic (Amberlyst-15[®])¹²³ en el si d'una mescla d'isopropanol:H₂O (99:1) (Taula 14, entrada 5). La reacció es deixa en agitació durant 15 hores a temperatura ambient i s'obté el diè esperat **19** amb una conversió del 100%, aïllant el producte amb un 92% de rendiment. El diè **19** presenta les mateixes dades analítiques que l'obtingut pel mètode **A** especificat anteriorment en aquest treball (apartat 3.2.1).

Aquestes condicions de ciclació (resina àcida en *i*PrOH / 1% H₂O) resulten realment eficaces ja que en cap cas s'ha detectat la presència de l'hidroxiacetal ni hidroxicetona sense ciclar. És a dir, després de la posterior purificació per cromatografia en columna de gel de sílice, només s'ha detectat el diè i la corresponent cetona de partida que no havia reaccionat en l'etapa organolítica prèvia. La resina d'intercanvi iònic juga un paper clau en aquesta etapa com a catalitzador àcid, sòlid, reciclable, barat i respectuós amb el medi ambient.¹²⁴

Els diens obtinguts, en aquestes condicions, són estables i poden ser purificats per cromatografia de columna de gel de sílice i completament caracteritzats per les seves dades analítiques. Els rendiments dels diens preparats amb aquest segon mètode, a partir de les cetones **27-29**, oscil·len entre 31-76%, mentre que la recuperació de les cetones de partida està entre el 19-34%.

Cal recordar que la resina àcida (Amberlyst-15[®]) es va emprar també en l'aromatització de l'adducte procedent de la reacció de Diels-Alder (apartat 3.1.). En aquell cas, s'utilitza en el si de diclorometà a reflux i s'obté el producte procedent de l'aromatització i de la *N*-desprotecció (veure apartat 3.1.3., pàgina 49). En canvi, en aquest últim assaig no es produeix la *N*-desprotecció dels diens. Aquest fet és atribuïble, per un costat, a la diferència de temperatura i, per l'altre, a la possibilitat que tenen els dissolvents per a *inflar* o *desinflar* la pròpia resina.^{125,126,127} En aquest cas, la resina

¹²³ P. Mazo, L. Galeano, G. Restrepo, L. Ríos. *Scientia et Technica Año XIII*. **2007**, 35, 461-465.

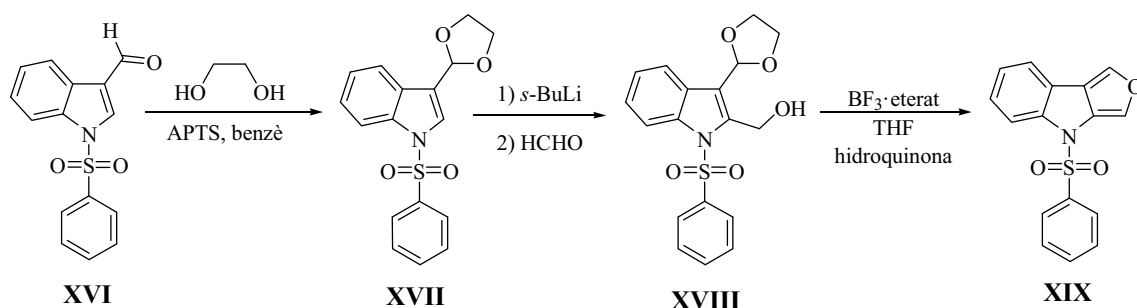
¹²⁴ (a) K. Wilson, J. H. Clark. *Pure Appl. Chem.* **2000**, 72, 1313-1319. (b) M. A. Harmer, Q. Sun. *Applied Catalysis A: General* **2001**, 221, 45-62.

¹²⁵ J. M. Aragón, J. M. R. Vegas, L. G. Jodra. *Ind. Eng. Chem. Res.* **1994**, 33, 592-599.

¹²⁶ Rohm & Haas. *Amberlyst 15 Technical Bulletin*. Rohm & Haas Co. Philadelphia, **1972**.

Amberlyst-15[®] a més del caràcter àcid pels seus grups sulfònics, pot adquirir diferents grau d'*hidratació* degut a l'estructura macroporosa. Aquesta resina és preferible a les de tipus gel degut a les majors velocitats de difusió de reactius i productes a través de la matriu rígida macroporosa.

L'any 2002, Gribble i col.¹²⁸ varen dur a terme la formació del diè furo[3,4-*b*]indole a partir de 3-formilindole amb un rendiment global del 48%. Aquest diè sense substituents en les posicions 1,3 del nucli heterocíclic no es pot aïllar degut a problemes d'estabilitat (Esquema 59).



Esquema 59. Síntesi publicada a *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1001-1003¹²⁸

Aquest mateix autor, va manifestar que aquesta ruta sintètica no era aplicable a 3-acilindoles.¹²⁹ Tenint en compte l'experiència del nostre grup de recerca i les dades bibliogràfiques relacionades amb aquest tema, en aquest treball de tesi, es parteix de 3-acilindoles i, seguint la ruta posada a punt en aquest treball de tesi i descrita en aquesta memòria, ha estat possible arribar als diens esperats (Figura 27) amb rendiments globals del 31-76%. Aquesta variació es deu a la llargària de les cadenes alquílques substituents de l'anell de furan. De fet, els grups alquílics d'aquestes posicions afavoreixen la ciclació en anells petits (de fins a 6 membres) com a conseqüència de l'efecte de Thorpe-Ingold, també conegut com a efecte *dialquil-geminal*.^{130,131}

¹²⁷ A. R. Pitochelli. *Ion-exchange catalysis and matrix effects*. Rohm & Haas Co. Philadelphia, **1975**.

¹²⁸ G. W. Gribble, J. Jiang, Y. Liu. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1001-1003.

¹²⁹ G. W. Gribble, D. J. Keavy, D. A. Davis, M. G. Saulnier, B. Pelcman, T. C. Barden, M. P. Sibi, E. R. Olson, J. J. BelBruno. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5878-5891.

¹³⁰ N. L. Allinger, V. Zalkow. *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 701-704.

¹³¹ E. Eliel, S. H. Wilen. *Stereochemistry of Organic Compounds*. Interscience, New York, **1994**, pàgs. 682-683.

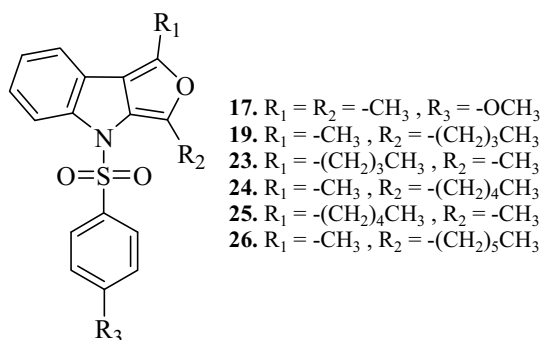


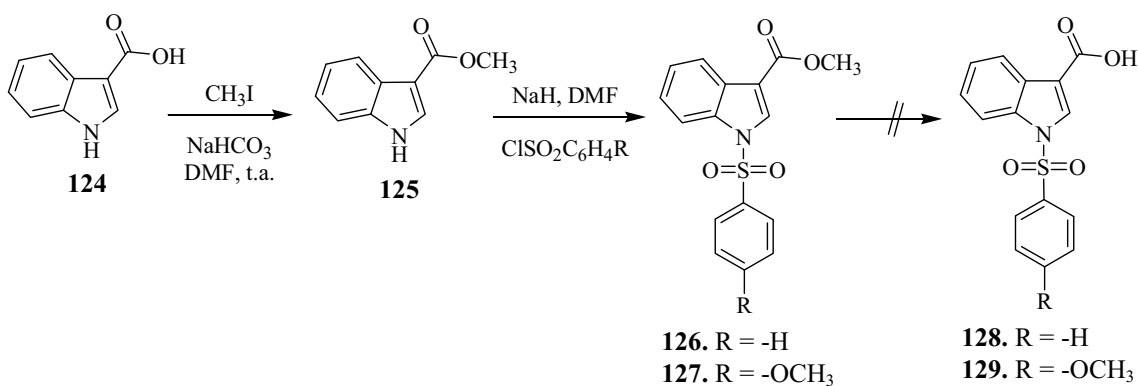
Figura 27. Diens sintetitzats en la present tesi doctora per la ruta B1

3.3. Estudis alternatius per a la preparació de diens de tipus furo[3,4-*b*]indoles

A més dels resultats obtinguts a partir dels 3-acilindoles, es va intentar esbrinar si derivats indòlics amb d'altres grups funcionals en aquesta posició 3 (grups àcid carboxílic, èsters...) permetien l'accés als diens desitjats.

3.3.1. A partir de l'àcid indole-3-carboxílic

Amb analogia amb la ruta sintètica *A* (apartat 3.2.1), es va considerar l'estudi a partir de l'àcid indole-3-carboxílic **124**, isòmer de posició del producte de partida emprat en aquella primera ruta sintètica (àcid indole-2-carboxílic **22**). Es va dur a terme l'alquilació de l'àcid **124** amb iodur de metil en medi bàsic i s'obté l'èster **125** amb rendiment quantitatiu. A continuació, per tractament de l'èster **125** amb el clorur de fenilsulfonil corresponent s'obtenen els èsters *N*-protegits **126** i **127** amb rendiments excel·lents (esquema 60).



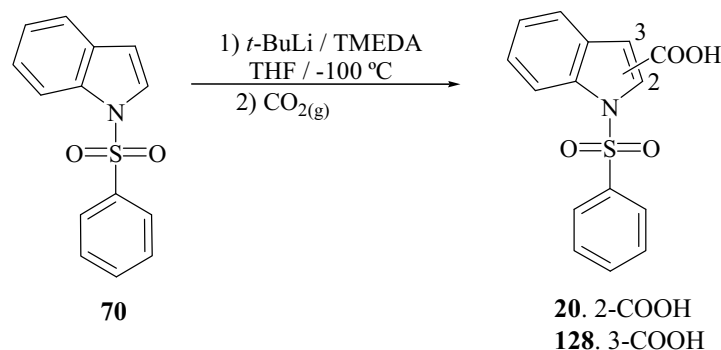
Esquema 60. Preparació dels èsters **125** - **127**

Per a la hidròlisi quimiosselectiva de l'èster metílic, es varen assajar diverses condicions, però en cap dels casos fou possible l'obtenció dels àcids **128-129** (Taula 15).

Taula 15. Assajos d'hidròlisi dels èsters 126 i 127					
Entrada	Èster de partida	Medi	Temperatura	Temps	Producte obtingut
1	126	NaOH 2 N/EtOH 1:1	40-50 °C	3 h	Àcid 124
2	126	NaOH 2 N/EtOH 4:1	reflux	35 min	Àcid 124
3	127	NaOH 2 N/EtOH 1:1	40-50 °C	16 h	Àcid 124
4	127	NaOH 2 N/EtOH 4:1	t.a.	48 h	Èster 125
5	127	NaHCO ₃ sat. _(aq) /MeOH 4:1	t.a.	24 h	Èster 125
6	127	NaHCO ₃ sat. _(aq) /MeOH 4:1	reflux	48 h	Àcid 124
7	127	Amberlyst-15 [®] /MeOH	t.a.	24 h	Èster 125

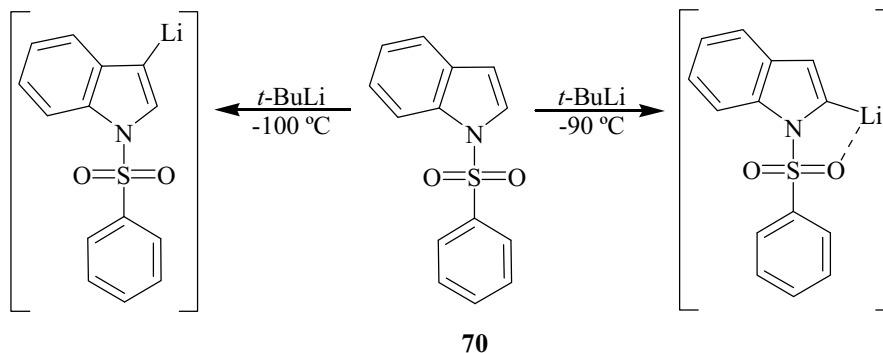
A temperatura ambient, es recuperava l'èster de partida **125**, mentre que en els assajos duts a terme en calent s'obtenia l'àcid indole-3-carboxílic **124**, tant si l'hidròlisi es realitzava en medi àcid com en medi bàsic.

D'altra banda es va intentar la carboxilació de l'*N*-fenilsulfonilindole (**70**) per tractament amb *t*-BuLi/TMEDA seguit de borbolleig d'anhidrid carbònic (esquema 46). Un dels principals problemes consisteix en la dificultat per mantenir la temperatura de -100 °C, donat que el medi de reacció suporta un corrent de CO₂ que prové d'una bombona gran que està a temperatura ambient. Malgrat haver assajat diverses condicions, en cap cas es va obtenir l'àcid **128** esperat (Esquema 61).



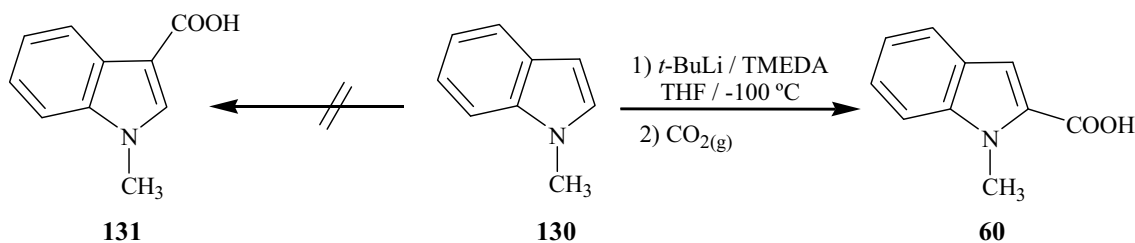
Esquema 61. Carboxilació de **70**.

La major limitació d'aquest mètode per a l'obtenció de 3-litioindoles és la fàcil transposició que experimenta l'àtom de liti a temperatures superiors a $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ per donar el corresponent 2-litioindole (Esquema 62).^{132,133,134,135,136}



Esquema 62. Litiació de **70**

La major acidesa dels protons de la posició α del nucli indòlic, junt amb l'estabilització que exerceix el grup fenilsulfonil per coordinació amb l'àtom de liti, faciliten la transposició. Per a comprovar aquest últim punt, es va intentar preparar l'àcid *N*-metilindole-3-carboxílic **131** a partir de l'*N*-metilindole **130**, assequible comercialment (Esquema 63).



Esquema 63. Carboxilació de **130**

En aquest cas, malgrat tenir un grup que no estabilitzaria el lític intermedi, s'obté solament el producte de reacció a la posició 2 (**60**). Aquest resultat confirmaria la facilitat de migració del 3-litioindole a 2-litioindole en funció de la temperatura més que de la presència de grups estabilitzadors amb els que pugui establir coordinacions. Això mateix confirmen els resultats publicats per Iwao i col.,¹³⁵ que per a obtenir indoles-3-

¹³² A. B. Levy. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 4684-4685.

¹³³ M. G. Saulnier, G. W. Gribble. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 757-761.

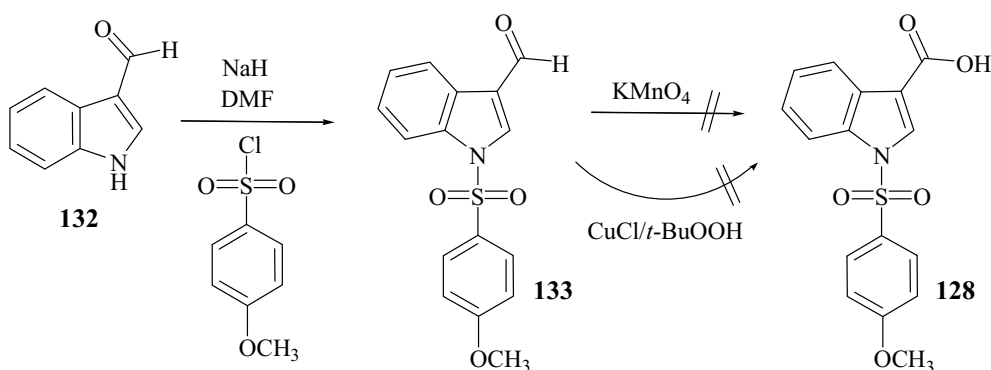
¹³⁴ Y. Kondo, A. Yoshida, S. Sato, T. Sakamoto. *Heterocycles* **1996**, 42, 105-108.

¹³⁵ M. Matsuzono, T. Fukuda, M. Iwao. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7621-7623.

¹³⁶ A. R. Katritzky, K. Akutagawa. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5935-5938.

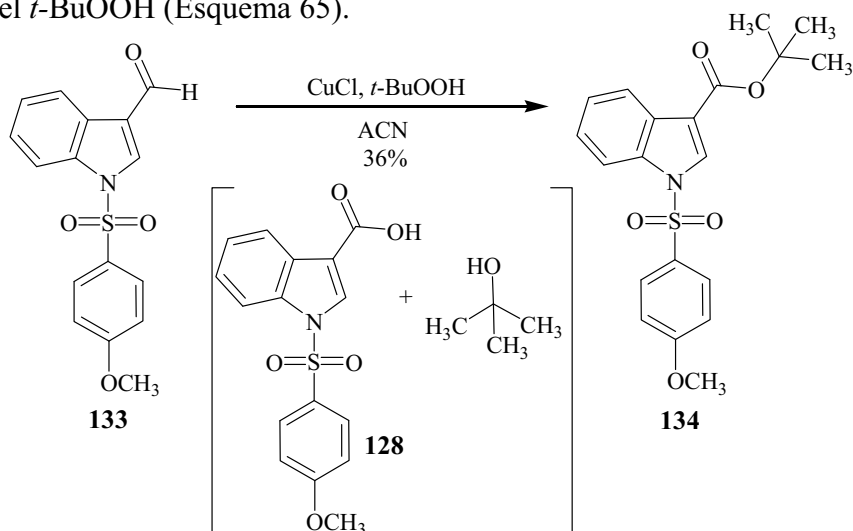
substituïts recorre a la protecció de l'àtom de nitrogen indòlic amb substituents voluminosos que, per impediment estèric, dificulten l'alquilació de la posició 2-indòlica més pròxima.

En vista dels resultats obtinguts en la carboxilació del nucli indòlic, fou considerada la possibilitat de transformar l'indole-3-carboxaldehyd **133**¹³⁷ a l'àcid indole-3-carboxílic **128** per oxidació (Esquema 64).¹³⁸



Esquema 64. Intents de preparació de **128** per oxidació de **133**

L'oxidació es va intentar per tractament de l'aldehyd **133** amb KMnO₄ i també amb CuCl/*t*-BuOOH.¹³⁹ En cap d'aquestes condicions assajades es va detectar l'àcid **128** desitjat. No obstant, en la utilització de clorur de coure (I) i hidroperòxid de *tert*-butil (*t*-BuOOH), es va aïllar un producte secundari procedent de l'oxidació de l'aldehyd **133** seguit d'esterificació amb el *t*-butanol format en el mateix medi de reacció per reducció del *t*-BuOOH (Esquema 65).



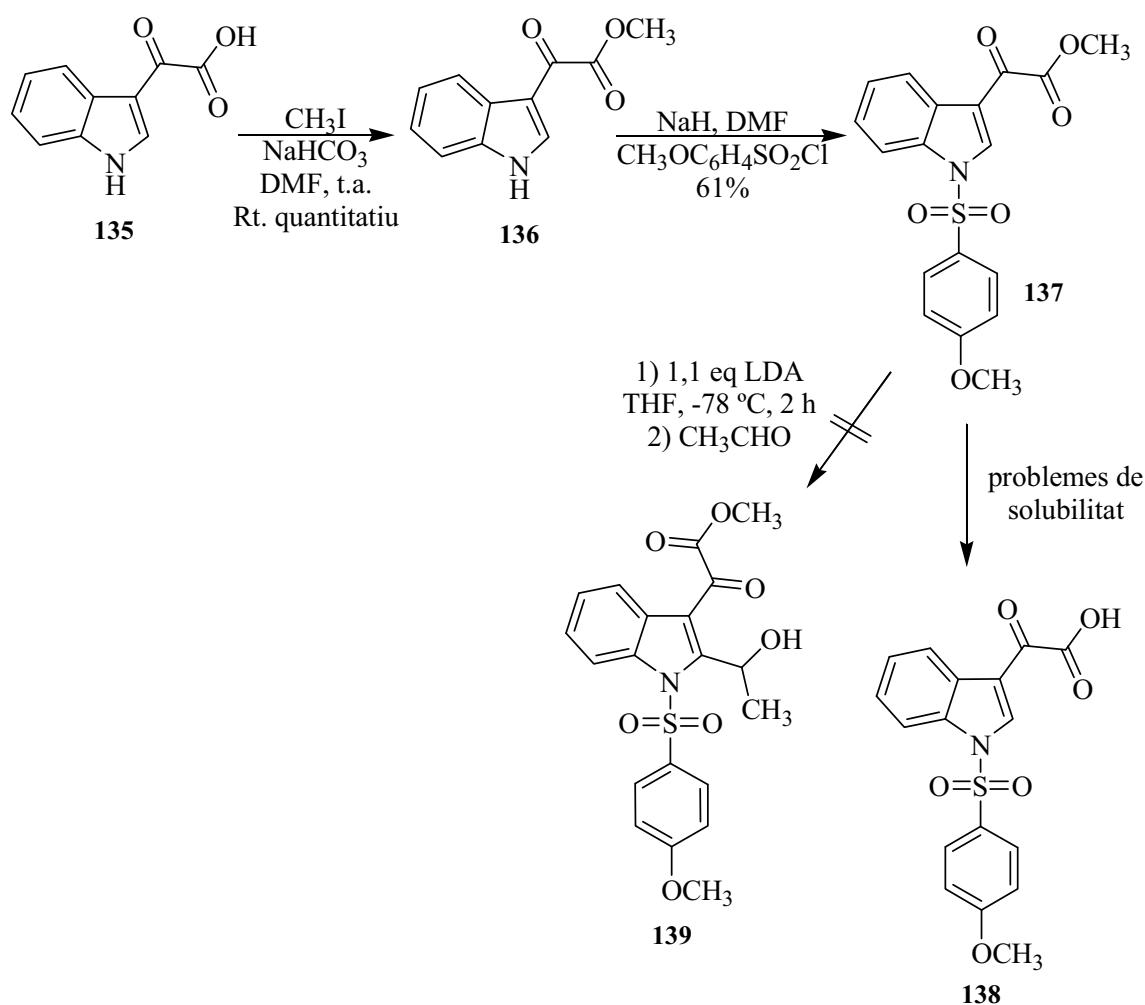
Esquema 65. Formació de **134** per oxidació i esterificació de **133**

¹³⁷ D. Coowar, J. Bouissac, M. Hanbali, M. Paschaki, E. Mohier, B. Luu. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 6270-6282.

¹³⁸ A. Mouaddib, B. Joseph, A. Hasnaoui, J.-Y. Mèroux. *Synthesis* **2000**, 4, 549-556.

¹³⁹ S. Mannam, G. Sekar. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1083-1086.

D'una altra part, es va assajar l'alquilació de l'àcid indole-3-glioxílic, assequible comercialment, per a estudiar el seu comportament. L'alquilació de l'àcid **135** en les mateixes condicions descrites anteriorment per a l'àcid **128** condueix a l'èster **136** en excel·lents rendiments. A continuació, la protecció amb el clorur de *p*-metoxifenilsulfonyl permet accedir a l'èster **137** amb rendiments acceptables. L'esmentat èster **137** va mostrar seriosos problemes de solubilitat que dificultaven enormement el treball de síntesi i que varen fer-nos desdir de continuar amb la ruta sintètica que ens havíem plantejat (Esquema 66).

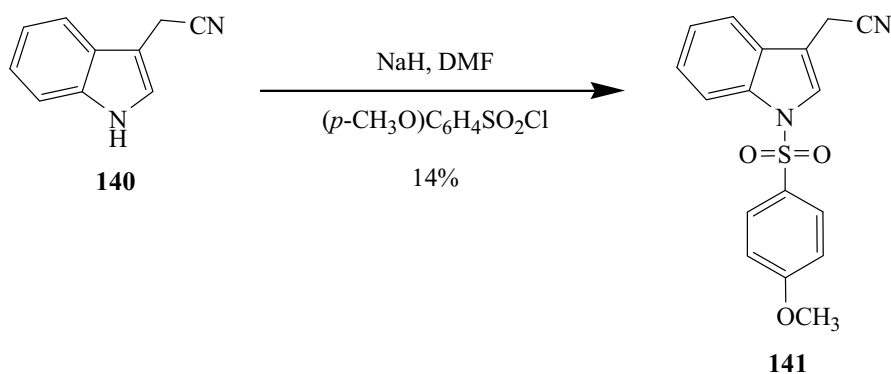


Esquema 66. Reaccions realitzades a partir de l'àcid indole-3-glioxílic **135**

3.3.2. A partir de l'indole-3-acetonitril

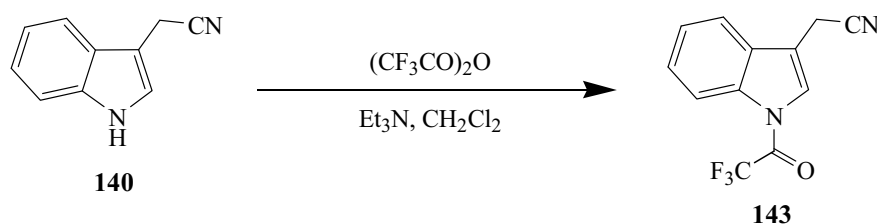
Una altra alternativa plantejada per a la preparació dels diens de tipus furo[3,4-*b*]indoles consisteix en la preparació d'intermediaris que permetin la funcionalització de les cadenes laterals. Així, en primer lloc, es van dissenyar una sèrie de rutes a partir de l'indole-3-acetonitril (**140**).

En aquest cas, els principals problemes van sorgir en intentar la protecció de l'àtom de nitrogen indòlic amb el clorur de *p*-metoxifenilsulfonil. Es van assajar diferents condicions i, tot i que es detectava el producte desitjat **141**, el qual va poder ser caracteritzat, en cap cas es va obtenir el producte desitjat en suficient quantitat per a poder continuar la ruta sintètica plantejada (Esquema 67).



Esquema 67. *N*-protecció de **140** amb *p*-metoxifenilsulfonil

A continuació, es van assajar diferents condicions per a la protecció de l'àtom de nitrogen indòlic, emprant diferents reactius que permetessin la introducció d'un grup amb caràcter atraient d'electrons. Substituents atraients a la posició 1 del nucli indòlic són necessaris per a la preparació dels diens de tipus furoindoles (Esquema 68 i Taula 16).

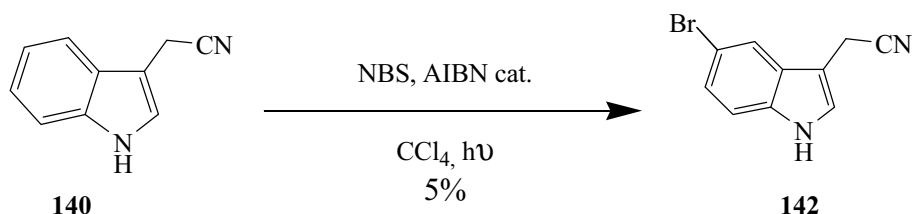


Esquema 68. *N*-protecció de **140** amb anhídrid trifluoroacètic

Taula 16. Condicions d' <i>N</i> -protecció de 140 amb anhídrid trifluoroacètic			
Entrada	Base	Dissolvent	Rendiment (143)
1	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	91%
2	Et ₃ N	CHCl ₃	81%
3	DBU	CHCl ₃	26%
4	NaH	DMF	85%

En un primer lloc, es varen realitzar assajos de diferents reactius per a la introducció de diferents grups protectors sobre l'àtom de nitrogen indòlic. El tractament amb l'anhidrid trifluoroacètic, en condicions clàssiques, condueix a **143** amb rendiments excel·lents, excepte quan es va emprar DBU (Taula 16, entrada 3) com a base enlloc d'Et₃N (Taula 16, entrada 1 i 2) o NaH (Taula 16, entrada 4). El producte **143** va ser purificat per cromatografia de columna de gel de sílice, encara que durant la purificació es produeix l'*N*-desprotecció en un alt percentatge. Les dades analítiques de **143** es descriuen a la part experimental d'aquesta memòria. El compost esmentat apareix referenciat dues vegades,^{140,141} però en cap d'elles es descriu amb detall.

La reacció que es volia dur a terme a continuació consistia en l'halogenació de la posició H-2 de l'indole. Es va assajar la bromació amb el producte de partida inicial sense protegir (Esquema 69).



Esquema 69. Bromació de **140**

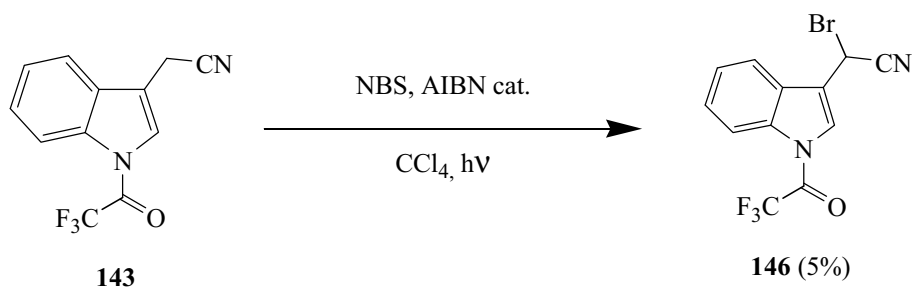
En aquest cas es va obtenir el compost **142** procedent de la bromació de la posició 5 del nucli indòlic. Aquest compost s'obtenia amb un 26% de rendiment i solament es recuperava el producte de partida **140** amb un 16%. El compost esmentat fou completament caracteritzat i les seves dades analítiques coincideixen amb les del producte descrit a la bibliografia (sintetitzat per altres vies).¹⁴²

Amb l'àtom de nitrogen protegit de l'indole-3-acetonitril, es va assajar de nou l'halogenació i s'obté amb rendiments molt baixos (5%) l'halogenació de la posició benzílica (Esquema 70).

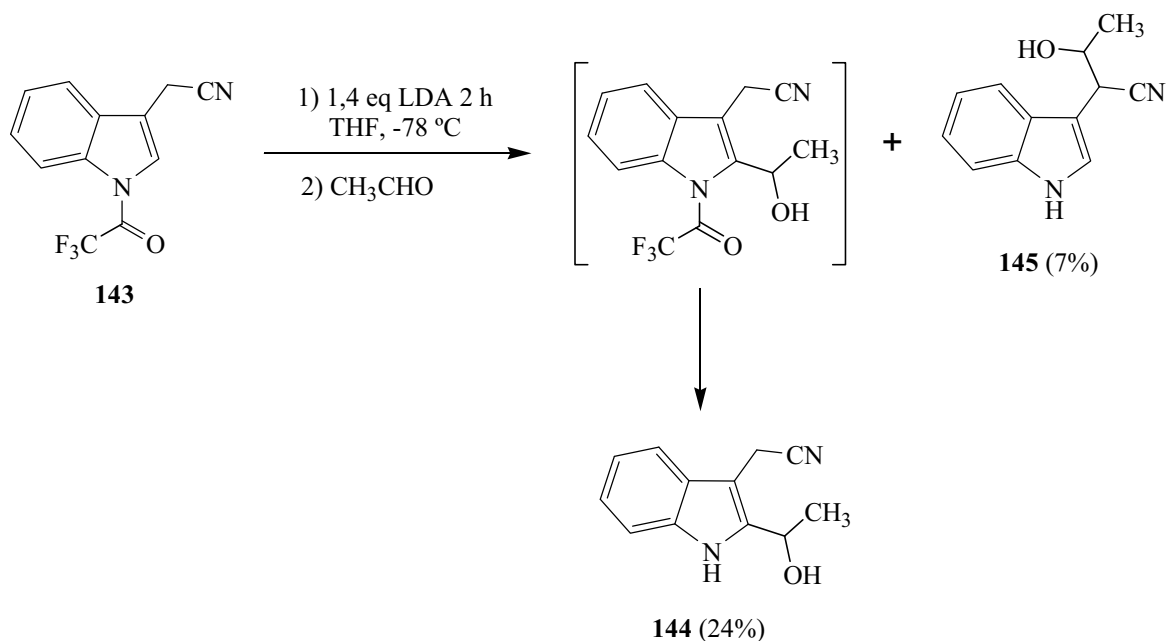
¹⁴⁰ J. L. Brook, R. H. Biggs, P. A. St. John, D. S. Anthony. *Anal. Biochem.* **1967**, *18*, 453-458.

¹⁴¹ T. Hayashi, H. Naruse, S. Kamada, Y. Iida, S. Daishima, M. Kuzuya, T. Okuda. *Shitsuryo Bunseki* **1983**, *31*, 289-295. CAN 101:30674.

¹⁴² M.-L. Go, J. L. Leow, S. K. Gorla, A. P. Schüller, M. Wang, P. J. Casey. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 6838-6850 i referències citades en l'article.

Esquema 70. Bromació de **143**

Donats els productes d'halogenació anteriorment indicats i aconseguida la protecció de l'àtom de nitrogen indòlic, es procedeix a l'alquilació de **143** per tractament amb LDA a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, afegint posteriorment acetaldehid. En aquestes condicions, s'obté una mescla de productes que, una vegada separats per cromatografia de columna, foren identificats com a l'alcohol **144** (24% rendiment), l'alcohol **145** procedent de la reacció en la posició benzílica (17% rendiment) i el 3-acetonitrilindole **140** (40%) procedent de l'*N*-desprotecció de **143** (Esquema 71).

Esquema 71. Alquilació de **143**

Cal remarcar que cap dels productes obtinguts presenta el grup protector trifluoroacetil, fet que corrobora la labilitat d'aquest grup protector. Segons descriu

Greene en el seu llibre,¹⁴³ la labilitat dels haloacetils ($N\text{-COCX}_3$) en front a hidròlisi suaus augmenta amb la substitució per halògens amb el següent ordre:

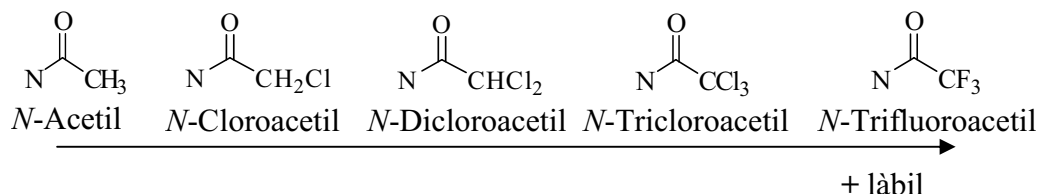
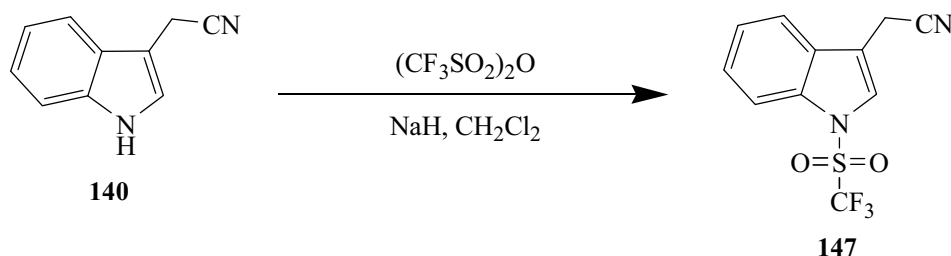


Figura 28. Labilitat dels grups N -haloacetyl en front a hidròlisi

Finalment, la protecció de l'acetonitril **140** es va realitzar per tractament amb anhídrid triflic en presència d'una base (Esquema 72). Es varen assajar diferents bases i dissolvents (Taula 17) i només es va obtenir el producte desitjat **147** a l'emprar NaH com a base en el si de diclorometà (Taula 17 entrada 1). El baix rendiment (24%) es pot atribuir, per una banda, a problemes de solubilitat del producte de partida **140** i, per l'altra banda, a la inestabilitat del triflat com a grup protector. Cal esmentar que emprant la trietilamina com a base només es va recuperar producte de partida. En el si d'altres dissolvents com l'acetonitril o bé la DMF tampoc es va observar la formació del derivat protegit **147**.



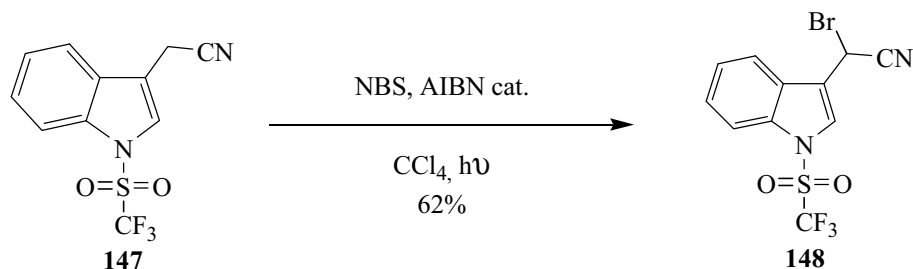
Esquema 72. N -protecció de **140** amb anhídrid triflic

Taula 17. Condicions d' N -protecció de 140 amb anhídrid triflic			
Entrada	Base	Dissolvent	Rendiment
1	NaH	CH_2Cl_2	24% (147)
2	Et_3N	CH_2Cl_2	Només producte de partida (140)
3	NaH	ACN	Aparició de productes secundaris
4	NaH	DMF	Només producte de partida (140)

A continuació, el tractament de **147** amb NBS condueix al derivat indòlic bromat regioselectivament en la posició benzílica amb un 62% de rendiment (Esquema 73). Cal

¹⁴³ T. W. Greene, P. G. M. Wuts. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed. Wiley: New York, **2007**, p. 773.

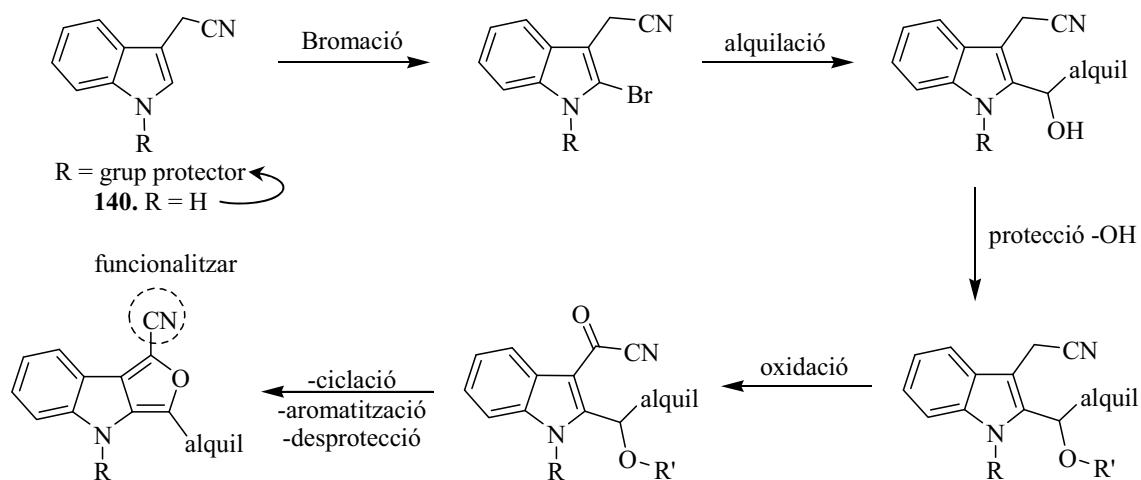
esmentar que en aquest cas s'obté millor rendiment que en la bromació del compost **143** descrita anteriorment.



Esquema 73. Bromació de **147**

Aquest millor rendiment es pot atribuir a la major estabilitat de l'*N*-OTf **147** front a l'*N*-COCF₃ **143**, donat que aquest últim perd amb més facilitat el grup *N*-protector.

Cal remarcar que en cap dels casos es va obtenir el producte procedent de l'halogenació a la posició 2 de l'indole, que era el que tenia interès per a continuar la síntesi (Esquema 74). La ruta sintètica que ens havíem plantejat s'indica a continuació:



Esquema 74. Síntesi plantejada a partir de **140**

Aquestes dades ens varen portar a fer una revisió exhaustiva de la bibliografia i ens va sorprendre el fet de no trobar mètodes directes eficients per a l'halogenació de derivats indòlics. Majoritàriament, s'utilitzen mètodes indirectes a través d'una reacció de litiació prèvia i posterior introducció de l'halogen com a agent electròfil.^{144,145} Aquest buit ens va fer considerar la recerca d'un mètode que permeti l'halogenació

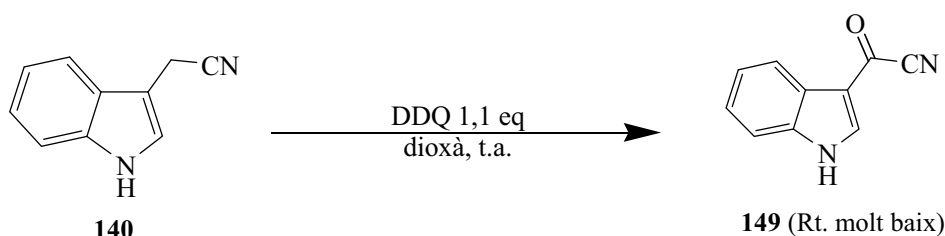
¹⁴⁴ I. Kawasaki, M. Yamashita, S. Ohta. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 1831-1839.

¹⁴⁵ I. Kawasaki, H. Katsuma, Y. Nakayama, M. Yamashita, S. Ohta. *Heterocycles* **1998**, *48*, 1887-1901.

directa de derivats indòlics i, encara que caigui fora de l'abast d'aquesta memòria, actualment en el laboratori he participat en la posta a punt d'una nova estratègia per a la iodació de nuclis indòlics i els seus isòsters aza-indòlics.¹⁴⁶

Degut als problemes esmentats anteriorment per a la posta a punt d'un bon mètode d'alquilació de la posició 2 del nucli indòlic, en el laboratori s'estan duent a terme, per un costat, assajos per a l'halogenació de la posició 2 del nucli indòlic i, per l'altre, s'intenta posar a punt l'oxidació de la posició benzílica. Respecte a aquest últim punt, la posta a punt es realitza sobre compostos assequibles comercialment.

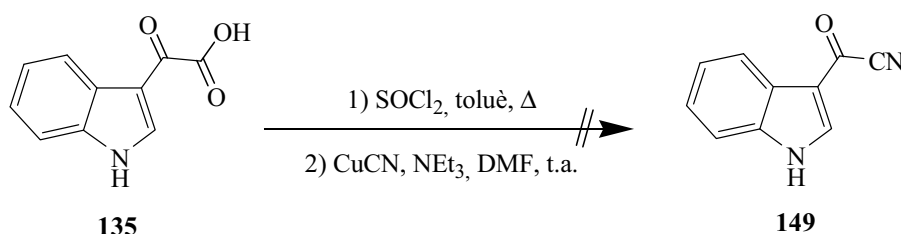
Primerament, partint de 3-indolilacetonitril, es va dur a terme l'oxidació amb DDQ en el si d'1,4-dioxà¹⁴⁷ i que ens va conduir a una mescla de diferents productes difícils d'identificar (Esquema 75).



Esquema 75. Oxidació de **140**

Es va intentar optimitzar les condicions de reacció, però en cap cas es va obtenir l'oxoacetonitril **149** amb suficient grau de puresa ni suficient rendiment.

El fracàs de l'oxidació, ens porta a considerar d'altres alternatives per aconseguir el 3-indoliloxoacetonitril **149**. D'acord amb un treball de D. A. Horne i col.,^{148,149} es va assajar la preparació de **149** a partir de l'àcid glioixílic per formació prèvia del clorur de l'àcid i posterior addició de cianur de coure (I) (Esquema 76).



Esquema 76. Preparació de **149** descrita per Horne i col.^{148,149}

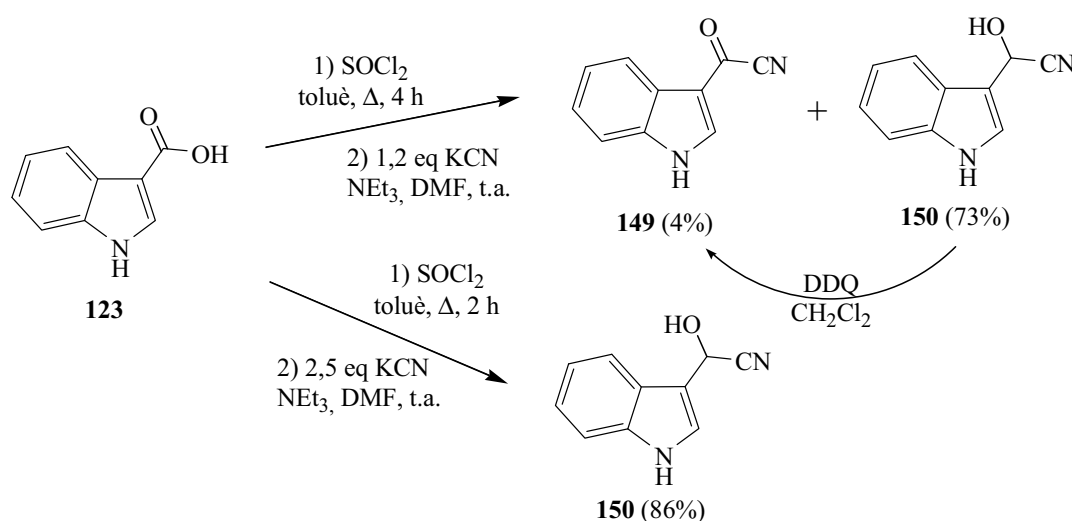
¹⁴⁶ S. Hamri, J. Basset, M. D. Pujol. Resultats no publicats, **2011**.

¹⁴⁷ T. Janosik, A.-L. Johnson, J. Bergman. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2813-2819.

¹⁴⁸ F. Y. Miyake, K. Yakushijin, D. A. Horne. *Org. Lett.* **2000**, *14*, 2121-2123.

¹⁴⁹ Y. Ma, K. Yakushijin, F. Y. Miyake, D. A. Horne. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4343-4345.

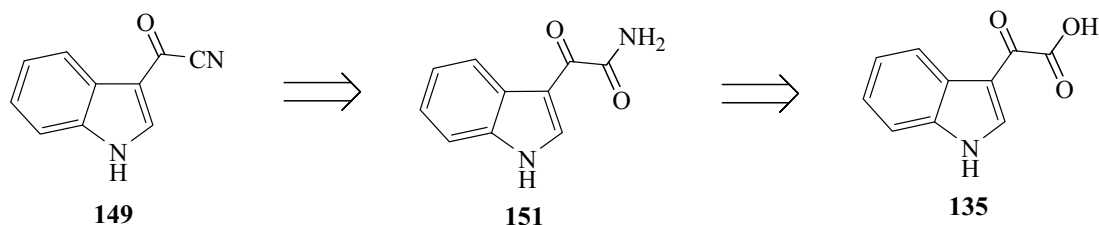
Aquestes mateixes condicions es van aplicar simultàniament a l'àcid indole-3-carboxílic **123** i, mentre que en el cas anterior es recuperava l'àcid de partida inalterat, en el segon cas s'obté una mescla de **149** i **150** (esquema 77). Ambdós compostos es varen separar per cromatografia de columna de gel de sílice. L'alcohol **150**, per tractament amb DDQ, es va oxidar a l'oxoacetonitril **149** amb baix rendiment degut a problemes en el seu aïllament, atribuïbles a la baixa solubilitat en dissolvents orgànics. A la bibliografia, es troben referències d'aquesta mateixa transformació aplicada a d'altres nuclis amb rendiments baixos.¹⁵⁰



Esquema 77. Obtenció de **149** i **150** a partir de **123**

Posteriorment es va dur a terme la reacció de l'àcid **123** amb 2,5 eq de KCN enlloc dels 1,2 eq emprats anteriorment i es va obtenir l'alcohol **150** amb un 86% de rendiment. La diferència de resultats respecte a la reacció anterior es pot atribuir més a la formació del clorur de l'àcid preparat *in situ* que a l'excés de KCN afegit.

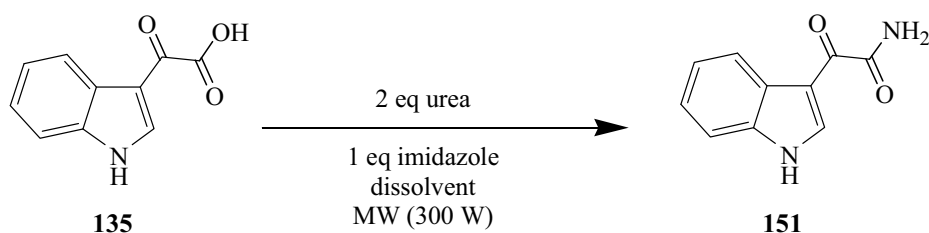
Una altra alternativa per a la preparació de l'oxoacetonitril **149** seria la que s'indica en l'Esquema 78.



Esquema 78. Preparació alternativa de **149**

¹⁵⁰ A. Marco. *Adiciones enantioselectivas a grupo carbonilo catalizadas por ligandos de tipo hidroxilamida*. Tesi Doctoral **2008**, Universitat de València.

L'amida **151** es va preparar per tractament del cetoàcid **135** amb urea i imidazole emprant com a dissolvent DMSO segons el mètode descrit per Khalafi-Nezhad i col. Es tracta d'un procés assistit per microones (esquema 79, Taula 18).¹⁵¹

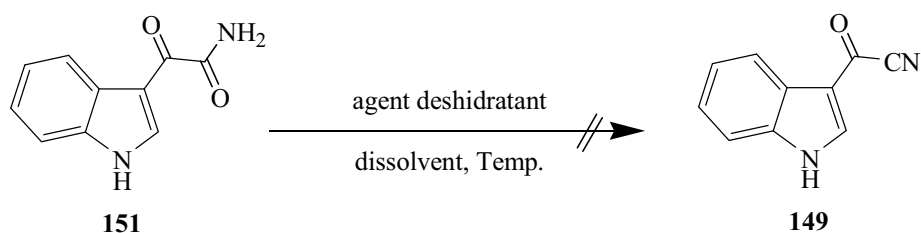


Esquema 79. Obtenció de **151**

Taula 18. Assajos d'obtenció de 151 a partir de 135				
Entrada	Producte de partida (135)	Dissolvent	Temps	Rendiment (151)
1	50 mg	1,4-Dioxà	5 min	-
2	50 mg	DMSO	7 min	51%
3	200 mg	DMSO	10 min	49%

Segons les condicions descrites a la Taula 18, els resultats obtinguts indiquen que el DMSO és millor dissolvent que l'1,4-dioxà. En el treball indicat com a referència aplicaven aquest mètode generalment a derivats de l'àcid benzoic (no heterocicles) i duien a terme reaccions en sec, sense addició de dissolvent.

A continuació, es varen assajar diferents condicions per a dur a terme la deshidratació de la cetoamida **151** (Esquema 80, Taula 19).

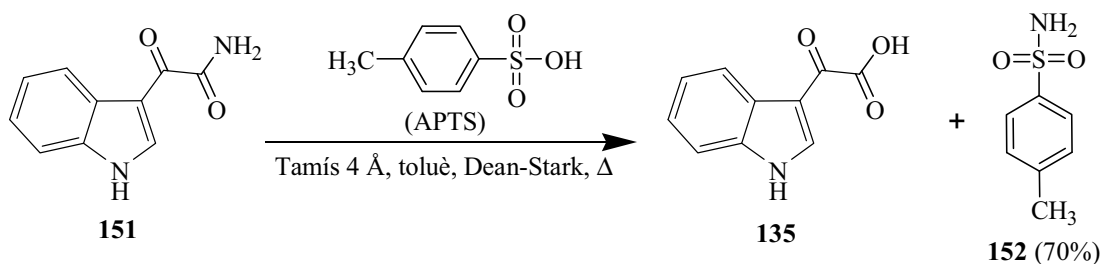


Esquema 80. Deshidratació de **151**

Taula 19. Assajos de deshidratació de 151				
Entrada	Dissolvent	Agent deshidratant	Temp.	Resultat
1	DCM	P ₂ O ₅	reflux	Producte de partida 151 + traces 149
2	DCM	P ₂ O ₅ , AcOH	t.a.	Producte de partida 151
3	Toluè	P ₂ O ₅	reflux	Producte de partida 151 + traces 149
4	Toluè	APTS, tamís 4 Å, Dean-Stark	reflux	Àcid 135 + sulfamida 152

¹⁵¹ A. Khalafi-Nezhad, B. Mokhtari, M. N. S. Rad. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7325-7328.

El tractament amb P_2O_5 , en cap dels casos estudiats va permetre la formació de **149** en rendiments acceptables i només quan la reacció es duia a terme a temperatures altes es detectava el producte esperat (taula 19, entrades 1-3). Per altra banda, el tractament de **151** amb un excés d'APTS a reflux de toluè durant 15 hores condueix a la recuperació pràcticament total de l'àcid indoleglixílic **135** acompanyat de la sulfamida **152** (Esquema 81 i Taula 19, entrada 4).



Esquema 81. Intent de deshidratació de **151** amb APTS

Donades les dificultats sintètiques per aconseguir intermediaris que permetin l'accés a diens de tipus furoindoles, es va abandonar aquesta ruta. Malgrat això, els resultats obtinguts ens permeten fer una avaluació global que hauria de permetre la reorientació i la continuació d'aquest treball per tal de poder accedir a nous diens amb cadenes funcionalitzades.

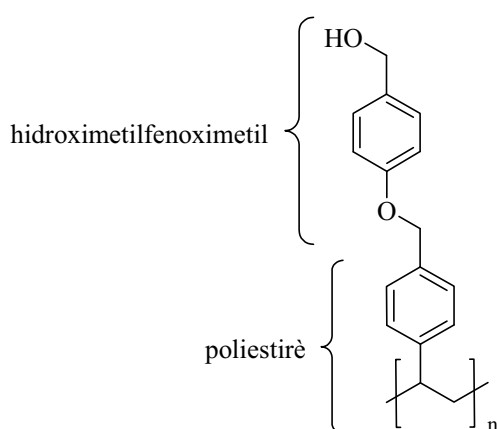
3.4. Síntesi en fase sòlida i derivatització de l'àcid 3-acetil -N-hidroxi-2-metilindole-6-carboxílic

3.4.1. Introducció

Els indoles substituïts són una classe important de compostos amb un ampli espectre d'activitats biològiques. Per tant, les seqüències sintètiques que permeten la síntesi automatitzada en paral·lel de derivats d'indole, resulten d'interès per a la preparació de biblioteques de compostos per al descobriment de nous fàrmacs.¹⁵²

Com a part d'aquesta tesi, encaminada a la síntesis de derivats indòlics amb potencial activitat anticàncer, durant una estada a la Universitat de Huddersfield (Anglaterra), s'ha treballat en la química orgànica sobre suport sòlid. Aquest treball s'enfoca a la síntesi en fase sòlida d'algunes de les etapes de compostos amb potencial activitat farmacològica, així com a l'estudi de la seva versatilitat per generar diversitat química, aprofitant les avantatges que comporta.

Pel que fa a la seva aplicació, la diversitat d'una biblioteca resulta d'interès per a cribatges generals, per provar l'activitat contra una gran varietat de dianes biològiques per al descobriment *de novo* de nous caps de sèrie (biblioteques universals).



Alternativament, una biblioteca pot ser dissenyada per abastir anàlegs d'estructures amb un nucli comú per tal d'establir relacions estructura-activitat (biblioteques dirigides).¹⁵³

La resina Wang, molt útil per a la obtenció de derivats d'indole,¹⁵⁴ consta d'una matriu de poliestirè enllaçada directament a l'hidroximetilfenoximetil (Figures 1 i 2).¹⁵⁵ Les

Figura 29. Resina Wang

resines tipus Wang (hidroximetilfenoxi, HMP) són els suports habituals per a la immobilització d'àcids^{156,157} i fenols^{158,159,160} per a la síntesi orgànica en fase sòlida.

¹⁵² H. Stephensen, F. Zaragoza. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5799-5802.

¹⁵³ G. T. Wang, S. Li, N. Wideburg, G. A. Kraftt, D. J. Kempf. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 2995-3002.

¹⁵⁴ J. Tois, R. Franzén, A. Koskinen. *Tetrahedron* **2003**, 59, 5395-5405.

¹⁵⁵ R. Santini, M. C. Griffith, M. Qi. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8951-8954.

¹⁵⁶ S.-S. Wang. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 1328-1333.

¹⁵⁷ G.-S. Lu, S. Mojsov, J. P. Tam, R. B. Merrifield. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3433-3436.

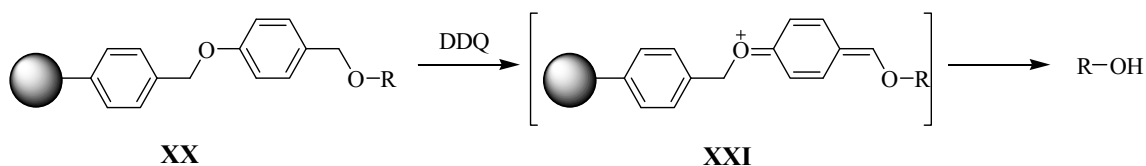
¹⁵⁸ L. S. Richter, T. R. Gadek. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4705-4706.

¹⁵⁹ V. Krchnák, Z. Flegelová, A. S. Weichsel, M. Lebl. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6193-6196.

¹⁶⁰ Y. Wang, S. R. Wilson. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4021-4024.

L'escissió de la resina, per hidròlisi del corresponent grup èster, es pot efectuar per tractament amb diferents concentracions d'àcid trifluoroacètic en diclorometà que van del 15 al 95%.^{160,161} Altres resines HMP funcionalitzades amb grups amida o sulfamida són més robustes que la Wang, particularment en condicions àcides, perquè no contenen enllaços d'èter benzílic, sensibles al medi àcid.^{162,163}

Aquest grup èster també es pot considerar làbil en medi bàsic donat que es pot trencar amb NaOMe¹⁶⁴ o TEA/MeOH/KCN,¹⁶⁵ formant-se l'èster metílic (transesterificació). La posició benzílica, rica electrònicament, també és susceptible de la ruptura oxidativa.¹⁶⁶ La DDQ es pot emprar per a l'escissió d'èters ancorats al *linker* Wang (Esquema 82).^{167,168}



Esquema 82. Oxidació de l'enllaç èter de la resina Wang

Per dur a terme la síntesi en fase sòlida, s'utilitza un utillatge de laboratori especial que es descriu a continuació (Figura 30):

¹⁶¹ A. S. Kiselyov, R. W. Armstrong. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6163-6166.

¹⁶² Novabiochem. *Resins for solid phase organic synthesis*. Novabiochem® *Peptide Synthesis Catalogue* **2009**, San Diego, pp. 227-228.

¹⁶³ I. W. James. *Tetrahedron* **1999**, 55, 4855-4946.

¹⁶⁴ G. Bhalay, P. Blaney, V. H. Palmer, D. Baxter. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8375-8378.

¹⁶⁵ G. J. Kuster, H. W. Scheeren. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3613-3616.

¹⁶⁶ C. U. Kim, P. F. Misco. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2027-2030.

¹⁶⁷ T. L. Deegan, O. W. Gooding, S. Baudart, J. A. Porco Jr. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4973-4976.

¹⁶⁸ Y. Ito, T. Ogawa. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 5562-5566.

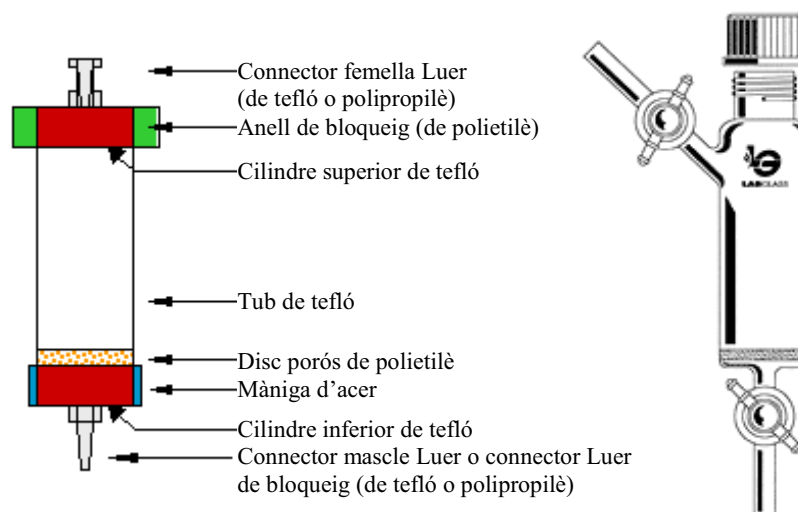
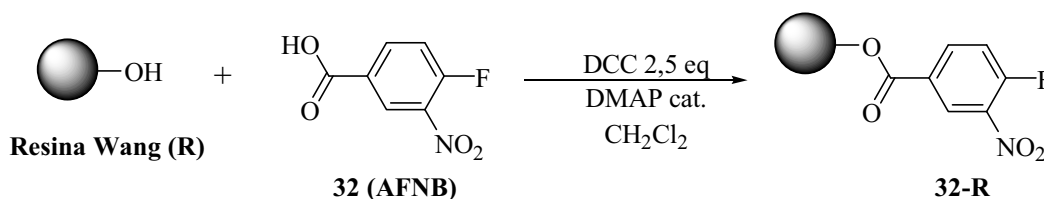


Figura 30. Embuts de reacció per a fase sòlida de tefló (imatge del catàleg de *Torvig*, a l'esquerra) i de vidre (imatge del catàleg de *Wilmad*, a la dreta). Les parts nombrades en la imatge de l'esquerra (de dalt a baix) són: connector femella Luer (de tefló o polipropilè), anell de bloqueig (de polietilè), cilindre superior de tefló, tub de tefló, disc porós de polietilè, màniga d'acer, cilindre inferior de tefló i connector mascle Luer o connector Luer de bloqueig (de tefló o polipropilè)

3.4.2. Síntesi de l'àcid 3-acetil-*N*-hidroxi-2-metilindole-6-carboxílic

En primer lloc, es va preparar l'àcid 3-acetil-*N*-hidroxi-2-metilindole-6-carboxílic unit a una resina de poliestirè. La síntesi en fase sòlida d'aquest compost va ser descrita per Stephensen et al.¹⁵²

L'àcid 4-fluoro-3-nitrobenzoic (AFNB) unit a la resina pot preparar-se eficaçment per acoblament a la resina Wang en presència de DCC i una quantitat catalítica de DMAP en diclorometà (Esquema 83), o bé, per acoblament a la resina Wang bromometilada¹⁶⁹ emprant CsI en DMF.¹⁷⁰



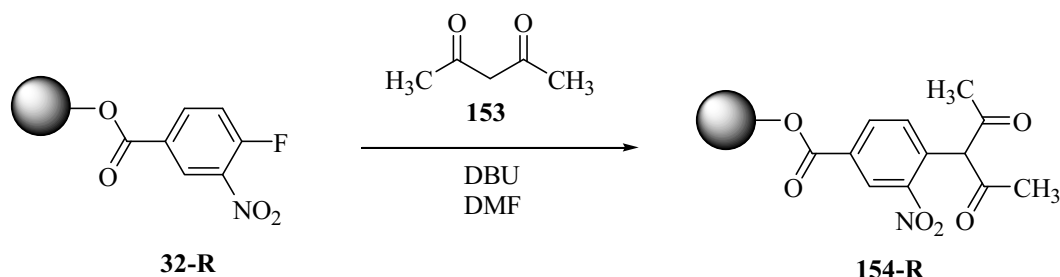
Esquema 83. Ancoratge de l'AFNB a la resina Wang

El tractament de l'AFNB unit a la resina Wang amb acetilacetona condueix al derivat dicetònic **154**, precursor de l'àcid 3-acetil-*N*-hidroxi-2-metilindole-6-carboxílic **155** (Esquema 84). L'ús de diferents compostos 1,3-dicarbonílics o també nitril

¹⁶⁹ M. Mergler, R. Nyfeler, J. Gosteli. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6741-6744.

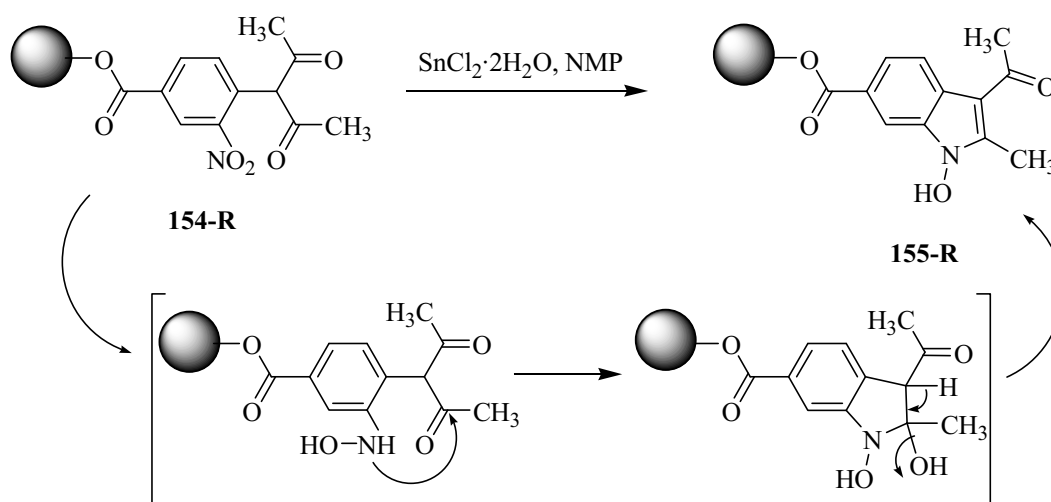
¹⁷⁰ G. A. Morales, J. W. Corbett, W. F. DeGrado. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1172-1177.

derivats, ofereix la possibilitat de sintetitzar sèries de compostos amb el nucli de nitrobenzè que pot acabar transformant-se en sistemes heterocíclics aromàtics com l'indole.



Esquema 84. $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ de l'AFNB unit a la resina Wang (**32-R**) amb acetilacetona (**153**)

La reducció del grup nitro promou la ciclació intramolecular, al formar-se grups nucleòfils que s'addicionen al/-s corresponent/-s grup/-s carbonil/-s conduint als derivats indòlics 2,3-disubstituïts (Esquema 85).



Esquema 85. Reducció parcial del grup nitro a hidroxilamino i ciclació intramolecular

Per reducció amb clorur d'estany (II) només s'ha obtingut el producte procedent d'una reducció parcial del grup nitro a hidroxilamina, inclús a 80 °C en atmosfera inert. Mentre que altres substrats similars, en dissolvents polars apròtics, són reduïts als corresponents aminoderivats.^{171,172} Morales i col.¹⁷⁰ van estudiar aquest mateix problema i, tot i que van aconseguir la reducció del grup nitro a amino de substrats similars a 80 °C en atmosfera d'argó, proposen com a alternativa la utilització de resines

¹⁷¹ F. Zaragoza, H. Stephensen. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2555-2557.

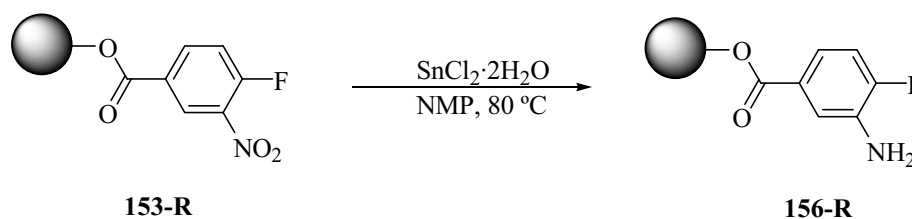
¹⁷² D. A. Goff, R. N. Zuckermann. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5744-5745.

de major cost, com les Tentagel o Argogel, per a intentar aconseguir la reducció completa del grup nitro. En el nostre cas, no es varen realitzar nous assajos al no disposar del material necessari, sinó que ens vàrem decantar per estudiar la reducció en si de l'esmentat nitro-derivat.

3.4.3. Estudi de la reducció del grup nitro

La reducció del grup N-OH no és possible ni amb clorur de titani (III)¹⁷³ ni amb el complex equimolar de borohidruir de sodi/acetilacetona de coure (II)¹⁷⁴ i les condicions àcides no són recomanables degut a la possibilitat d'escissió prematura de la resina Wang.

La reducció d'aquest enllaç N-OH té especial interès per a la preparació de productes finals que continguin NH lliure en la seva estructura. Per això, es va intentar la reducció del grup nitro a l'amino corresponent prèviament a l'acoblament amb el compost dicarbonílic.



Esquema 86. Reducció total del grup nitro a amino

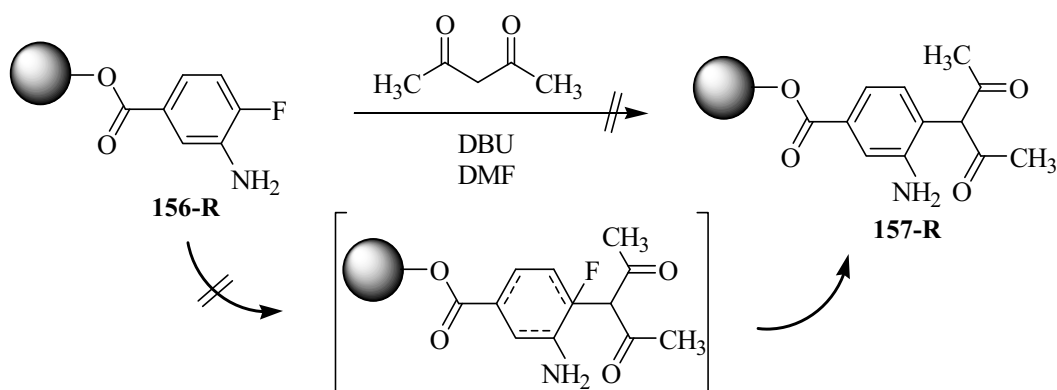
La reducció total del grup nitro a amino s'ha aconseguit en les mateixes condicions emprades anteriorment (solució aquosa 2 M d'SnCl₂ en NMP a 80 °C sota atmosfera de nitrogen).

Malauradament, sense un grup electroatraient com el grup nitro en posició *orto* del fluor, el complex de ressonància de Meisenheimer¹⁷⁵ no és estable i la substitució nucleòfila aromàtica no té lloc (Esquema 87).

¹⁷³ T. Ruhland, H. Künzer. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2757-2760.

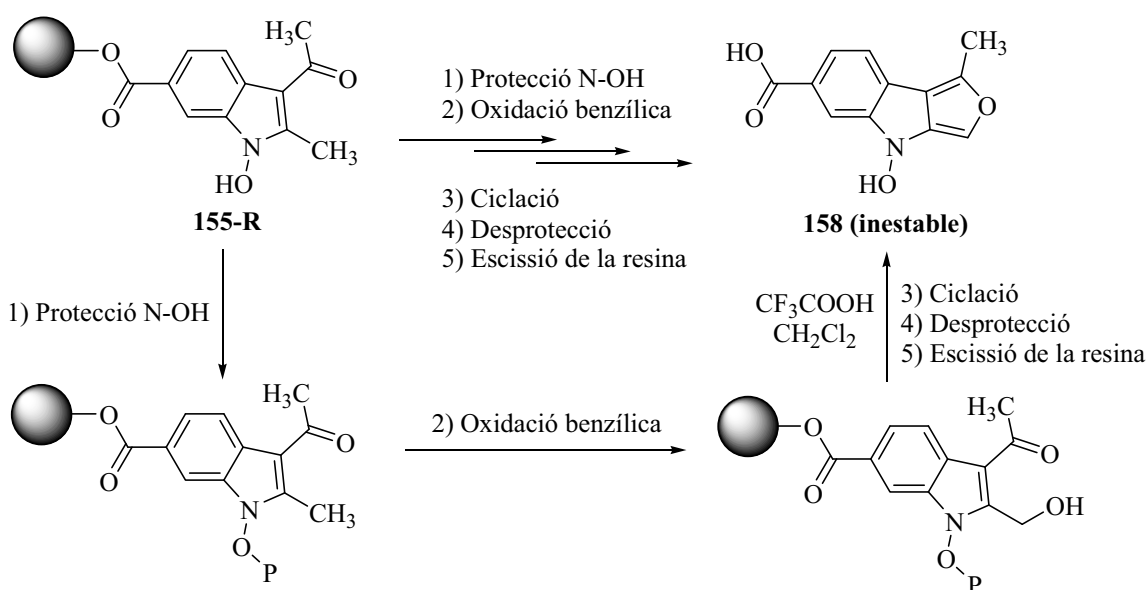
¹⁷⁴ G. B. Phillips, G. P. Wei. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4887-4890.

¹⁷⁵ J. Meisenheimer. *Liebigs Annalen* **1902**, 323, 205-246.



Esquema 87. Intent de S_NAr entre l'àcid 3-amino-4-fluorobenzoic unit a resina (**156-R**) i l'acetilacetona

Així doncs, la reducció del grup nitro a amina no ha permès la posterior reacció de tipus S_NAr amb el compost dicarbonílic. Caldrà intentar-ho en alguna de les etapes posteriors en la síntesi de compostos tricíclics de tipus furoindole (Esquema 88) o bé plantejar-se dur a terme la formació de l'anell indòlic mitjançant condicions de substitució nucleòfila radicalària aromàtica.

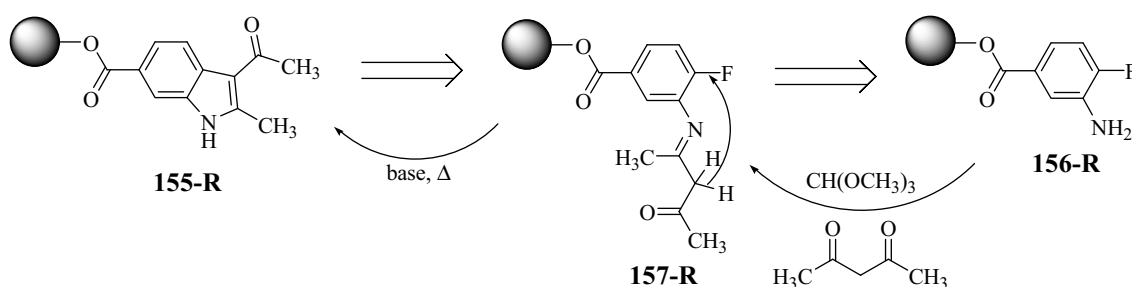


Esquema 88. Etapes necessàries per a la obtenció de derivats furoindòlics a partir del 3-acetil-2-metilindole derivat

Una altra via que es podria assajar aprofitant que s'ha obtingut l'amino derivat **156-R** (producte **156** unit a la resina) és la formació d'imines en condicions ja descrites¹⁷⁶ i posterior ciclació intramolecular (Esquema 89). La prèvia formació de la

¹⁷⁶ G. C. Look, M. M. Murphy, D. A. Campbell, M. A. Gallop. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2937-2940.

imina podria facilitar l'atac nucleofilic intramolecular sobre el fluor, que no havia estat possible prèviament, tal com s'indica en la pàgina anterior.



Esquema 89. Possible ruta alternativa per a la obtenció de **155-R**

3.4.4. Oxidació de la posició benzílica

3.4.4.1. Hidroxilació de la posició benzílica

La hidroxilació de la posició benzílica hauria de permetre la posterior ciclació seguida de deshidratació per obtenir diens furoindòlics. Alguns oxidants, com la DDQ, podrien permetre l'oxidació parcial de la posició benzílica.¹⁷⁷ Però, tal i com s'ha explicat anteriorment, aquestes condicions podrien provocar l'escissió de la resina.

A la bibliografia es descriuen hidroxilacions benzíliques catalitzades per enzims.^{178,179} Molts fàrmacs són hidroxilats pel citocrom P450 en el metabolisme de fase I.¹⁸⁰ De tota manera, les reaccions enzimàtiques no són apropiades per a la fase sòlida perquè requereixen de medi aquós i d'alcohols, que desinflen la resina.¹⁵⁵

3.4.4.2. Bromació de la posició benzílica

Una altra alternativa per a la hidroxilació de la posició benzílica consisteix en la bromació prèvia d'aquesta posició en condicions clàssiques. A la bibliografia es descriuen precedents de bromació de 3-metilindoles amb NBS en condicions radicalàries (Esquema 90).¹⁸¹

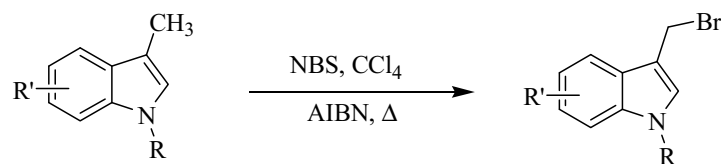
¹⁷⁷ Y. Oikawa, O. Yonemitsu. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1213-1216.

¹⁷⁸ V. P. Miller, R. A. Tschirret-Guth, P. R. Ortiz de Montellano. *Arch. Bioch. & Biophys.* **1995**, 319, 333-340.

¹⁷⁹ L. P. Wackett, L. D. Kwart, D. T. Gibson. *Biochemistry* **1988**, 27, 1360-1367.

¹⁸⁰ B. Meunier, S. P. de Visser, S. Shaik. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 3947-3980.

¹⁸¹ (a) D. Nagarathnam, E. M. Johnson. *Synth. Commun.* **1993**, 23, 2011-2017. (b) P. Zhang, R. Liu, J. M. Cook. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3103-3106. (c) T. Gan, J. M. Cook. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1301-1304.



Esquema 90. Bromació en posició benzílica de 3-metilindoles

En fase sòlida, hi ha precedents d'halogenacions amb NBS sense iniciador radicalari de sèries de compostos heterocíclics aromàtics en reaccions assistides per radiacions de microones.¹⁸² En aquest cas s'obtenien principalment compostos monobromats i dibromats a la posició benzílica.

Un mètode adient per a la modificació i substitució d'indoles a la posició 3 en fase sòlida es va desenvolupar via bromació selectiva de 2-carboxindoles, seguida per reacció de *cross-coupling* tipus Suzuki amb àcids aril o heteroaril borònics emprant la resina Merrifield.¹⁸³

Es troba descrita la bromació de *linkers* benzílics emprant reactius com el complex de trifenilfosfina/brom ($\text{PPh}_3 \cdot \text{Br}_2$)¹⁸⁴ o bromur de tionil,¹⁸⁵ els quals generen àcid bromhídric. Però el propi reactiu o l'àcid alliberat provoquen l'escissió del *linker* en molts casos.¹⁶⁹

Un mètode alternatiu per a la fase sòlida podria ser l'ús d'NBS i sulfur de dimetil (Me_2S).¹⁸⁶ Aquest mètode havia estat descrit per E. J. Corey i col.¹⁸⁷ per a la conversió d'alcohols al·lílics i benzílics en bromurs. Per altra banda, en fase sòlida es troba descrita la bromació de la posició α de cetones per tractament amb 1 equivalent sintètic de bromur, com tribromur de piridina o tribromur de feniltrimetilamoni (DCM, 20 °C, 3 h).¹⁸⁸

En el nostre cas, s'ha intentat una bromació radicalària en presència de llum ($h\nu$) i NBS (Esquema 91). El dissolvent emprat per a la reacció ha estat CHCl_3 , donat que és preferible al CCl_4 tant per motius mediambientals com pel millor comportament de la resina: la resina Wang presenta un volum de 5,6 mL/g en CHCl_3 , mentre que en CCl_4 és

¹⁸² S. Goswami, S. Dey, S. Jana, A. K. Adak. *Chem. Lett.* **2004**, 33, 916-917.

¹⁸³ J. Tois, R. Franzen, O. Aitio, I. Laakso, J. Huuskonen, J. Taskinen. *Comb. Chem. High Throughput Screen.* **2001**, 4, 521-524. CAN 136:200067

¹⁸⁴ K. Ngu, D. V. Patel. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 973-976.

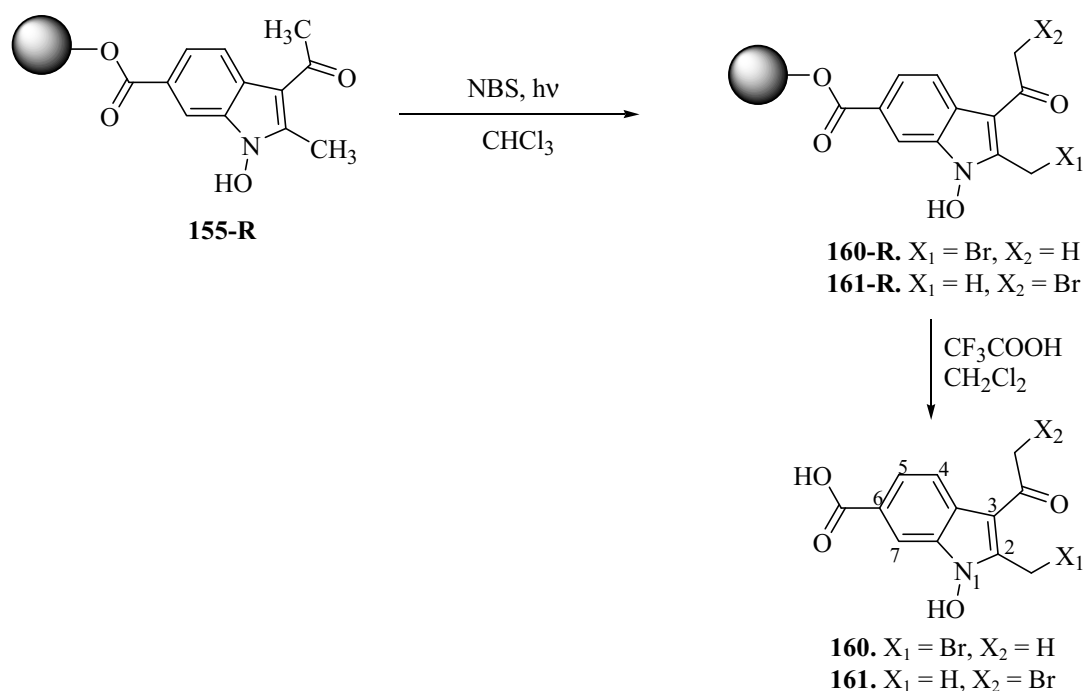
¹⁸⁵ B. Raju, T. P. Kogan. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4965-4968.

¹⁸⁶ T. Zoller, J.-B. Ducep, M. Hibert. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9985-9988.

¹⁸⁷ E. J. Corey, C. U. Kim, M. Takeda. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 4339-4342.

¹⁸⁸ F. Zaragoza. *Organic Synthesis on Solid Phase*. Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.

de només 2,4 mL/g.¹⁵⁵ L'addició d'1 equivalent sintètic d'NBS condueix a una barreja de productes monobromats i producte de partida sense reaccionar.



Esquema 91. Bromació en condicions radicalàries de **155-R**

En l'espectrometria de masses d'aquesta barreja, es detecten les masses del producte de partida i del producte monobromat. Per RMN-¹H, es confirma la presència del producte de partida i també s'observen les senyals corresponents a H-4, H-5 i H-7 de dos derivats indòlics diferents (Figura 31). A més a més, la multiplicitat d'H-5 en forma de doble doblet indica un acoblament tant amb H-4 com amb H-7 i, per tant, cap de les posicions aromàtiques es troba bromada en la mescla de reacció.

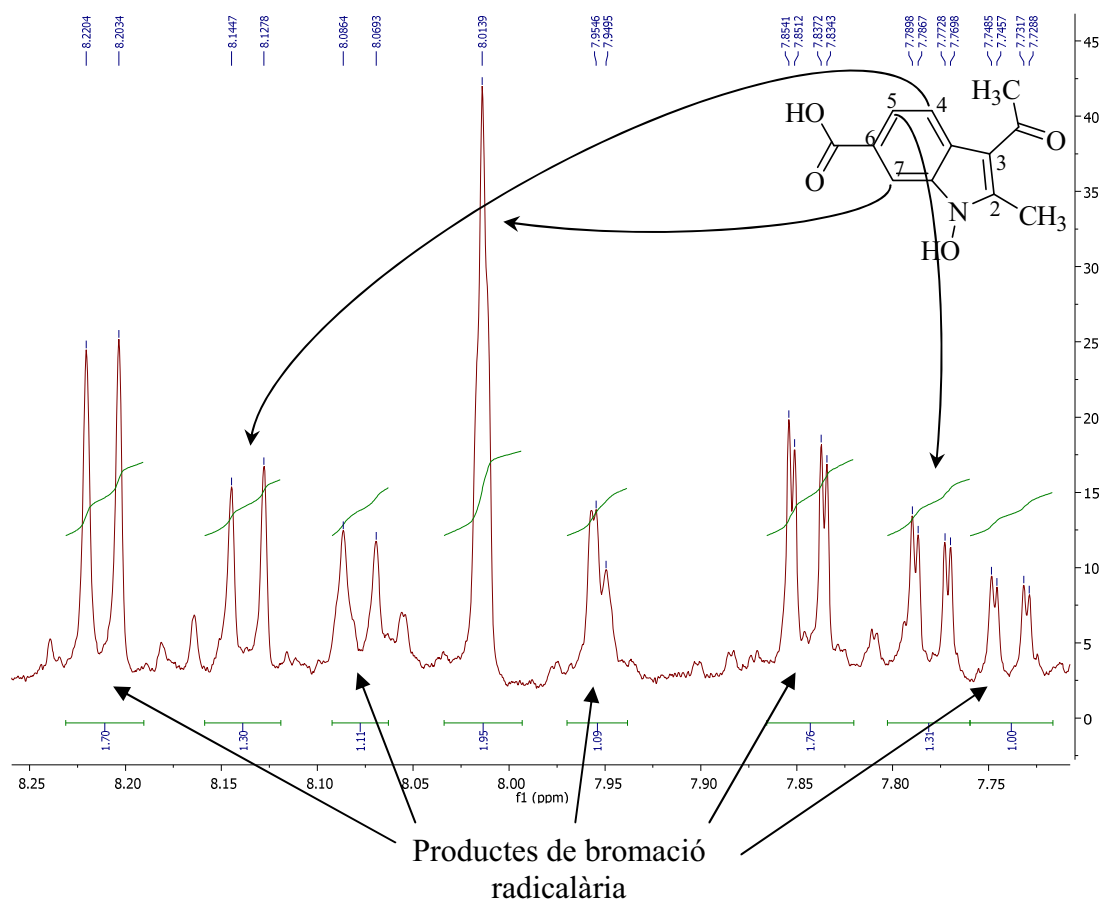


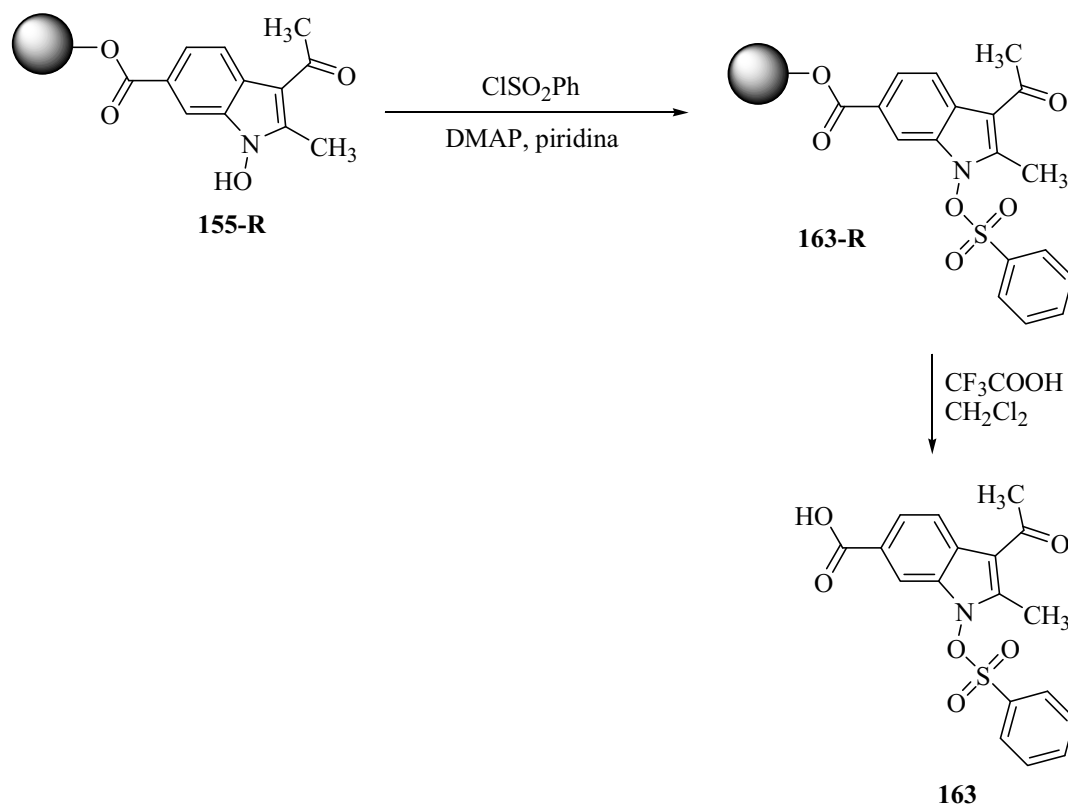
Figura 31. RMN- ^1H de la barreja de productes **155**, **160** i **161**

El principal problema es troba en la baixa selectivitat de la bromació entre les posicions 2-indòlica i α -carbonílica. Les posicions benzíliques de l'estructura de la resina també podrien ser una interferència. De tota manera, no seria detectable després del tractament àcid per a l'escissió del producte. A més a més, en augmentar el nombre d'equivalents d'NBS, es produeix l'escissió prematura del producte degut al medi àcid generat per la formació de succinimida (Taula 20).

Taula 20. Assajos de bromació radicalària de 155					
Entrada	Quantitat de resina carregada	Temps de reacció	NBS	Dissolvent	Resultat
1	250 mg	3 h	1,1 eq	3 mL CHCl_3	Barreja de productes monobromats i producte de partida
2	190 mg	3 h	2,0 eq	2 mL CHCl_3	Escissió majoritària del producte de la resina
3	500 mg	2,5 h	3,5 eq	15 mL CHCl_3	
4	51 mg	3 h	3,5 eq	10 mL CHCl_3 2,5 eq piridina	

3.4.5. Protecció de l'*N*-hidroxil

Per tal de millorar la selectivitat de la bromació i també reduir el nombre d'equivalents d'*N*BS necessaris, es pot derivatitzar l'hidroxil a fenilsulfoniloxi i protegir la cetona en forma d'acetal. Per a la formació del *N*-fenilsulfoniloxi, s'ha tractat el compost **155-R** (**155** unit a resina) amb ClSO_2Ph en piridina i DMAP com a catalitzador (Esquema 92).



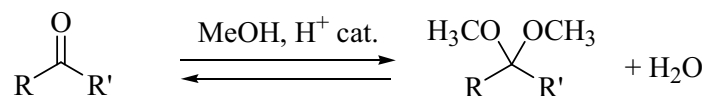
Esquema 92. Protecció del grup hidroxil de **155-R**

El tractament amb CF_3COOH per escindir el producte de la resina, també podria afectar al grup *N*-benzenesulfoniloxi. Però, en el nostre cas, el tractament amb CF_3COOH al 50% en DCM durant 1 hora, ha resultat adequat al no trencar totalment el grup protector. Així doncs, sí que ha estat possible detectar el producte desitjat per EM i RMN, però no s'ha obtingut totalment pur.

3.4.6. Formació de l'acetal

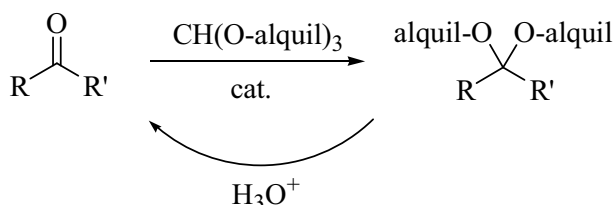
Clàssicament, els dimetilacetals es poden preparar a partir de compostos carbonílics amb un excés de metanol i un àcid de Brønsted (pròtic) o de Lewis com a

catalitzador juntament amb un agent deshidratant o altres mitjans d'eliminació d'aigua que desplacin l'equilibri cap a la formació del producte esperat (Esquema 93).



Esquema 93. Formació de dimetilacetals amb metanol catalitzat per un àcid

Una altra opció per a la preparació dels esmentats acetals consisteix en utilitzar ortoformiat de trialquil. Aquest juga el paper de deshidratant i genera formiat d'alquil (HCOO-alquil), fàcil d'eliminar i per tant contribueix a un medi de reacció net que facilita l'aïllament del producte esperat (Esquema 94).



Esquema 94. Formació de dialquilacetals amb ortoformiat de trialquil

La desprotecció del dimetilacetal pot tenir lloc per transacetalització catalitzada amb medi àcid o per hidròlisi en dissolvents aquosos o en medi àcid aquós.

En aquest treball, es necessita un mètode que permeti la formació d'acetals en fase sòlida. Mentre que els mètodes clàssics d'eliminació azeotròpica de l'aigua¹⁸⁹ i reacció en presència de tamís molecular¹⁹⁰ resulten de gran utilitat en la síntesi química convencional. Per a la síntesi en fase sòlida, cal un mètode que no requereixi de temperatures gaire elevades ni de l'addició de sòlids que caldria separar de la resina. L'ortoformiat de trimetil s'ha emprat com a agent deshidratant barat i eficaç per a la formació d'acetals.^{191,192,193,194} A més a més, hi ha precedents del seu ús en fase sòlida com a dissolvent amb poder deshidratant per a la formació d'imines.¹⁷⁶ Aquest

¹⁸⁹ R. B. Moffett. *Org. Synth. Coll.* **1963**, 4, 605-608.

¹⁹⁰ D. P. Roelofsen, E. R. J. Wils, H. V. Bekkum. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1971**, 90, 1141-1152.

¹⁹¹ A. Thurkauf, A. E. Jacobson, K. C. Rice. *Synthesis* **1988**, 233-234.

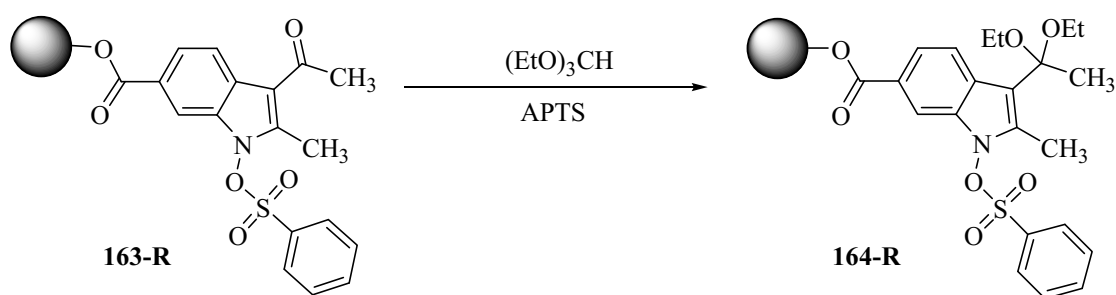
¹⁹² A. L. Gemal, J. L. Luche. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4187-4189.

¹⁹³ E. Wenkert, T. E. Goodwin. *Synth. Commun.* **1977**, 7, 409-415.

¹⁹⁴ E. C. Taylor, C.-S. Chiang. *Synthesis* **1977**, 467-467.

dissolvent resulta adequat tant per a suports sòlids com per a síntesis orgànica en solució.¹⁹⁵ També és important tenir en compte que tant el metanol com el formiat de metil, generats com a productes secundaris, poden ser eliminats fàcilment per filtració de la resina quan la reacció ha finalitzat.

La reacció es va realitzar emprant $\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$ (ortoformiat de trietil) a reflux durant 2 hores i APTS com a catalitzador sense observar-ne l'escissió prematura del producte (Esquema 95).



Esquema 95. Formació del dimetilacetal de **163-R**

Degut a que l'acetal es trenca totalment en les condicions d'escissió, caldria trobar un mètode que ens permeti monitoritzar el producte directament unit a la resina. L'espectroscòpia d'IR és una tècnica que permet analitzar el producte unit a la resina.¹⁹⁶ En el nostre cas, l'espectre d'IR permet observar la desaparició de l'enllaç $\text{C}=\text{O}$ corresponent a la cetona protegida en forma d'acetal (Figura 32).

¹⁹⁵ S. H. Dewitt, J. S. Kiely, C. J. Stankovic, M. C. Schroeder, D. M. R. Cody, M. R. Pavia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, 90, 6909-6913.

¹⁹⁶ Exemples de monitorització de reaccions en suport sòlid per a IR: (a) C. Chen, L. A. A. Randell, R. B. Miller, A. D. Jones, M. J. Kurth. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2661-2662. (b) J. M. Frechet, C. J. Schuerch. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 492-496.

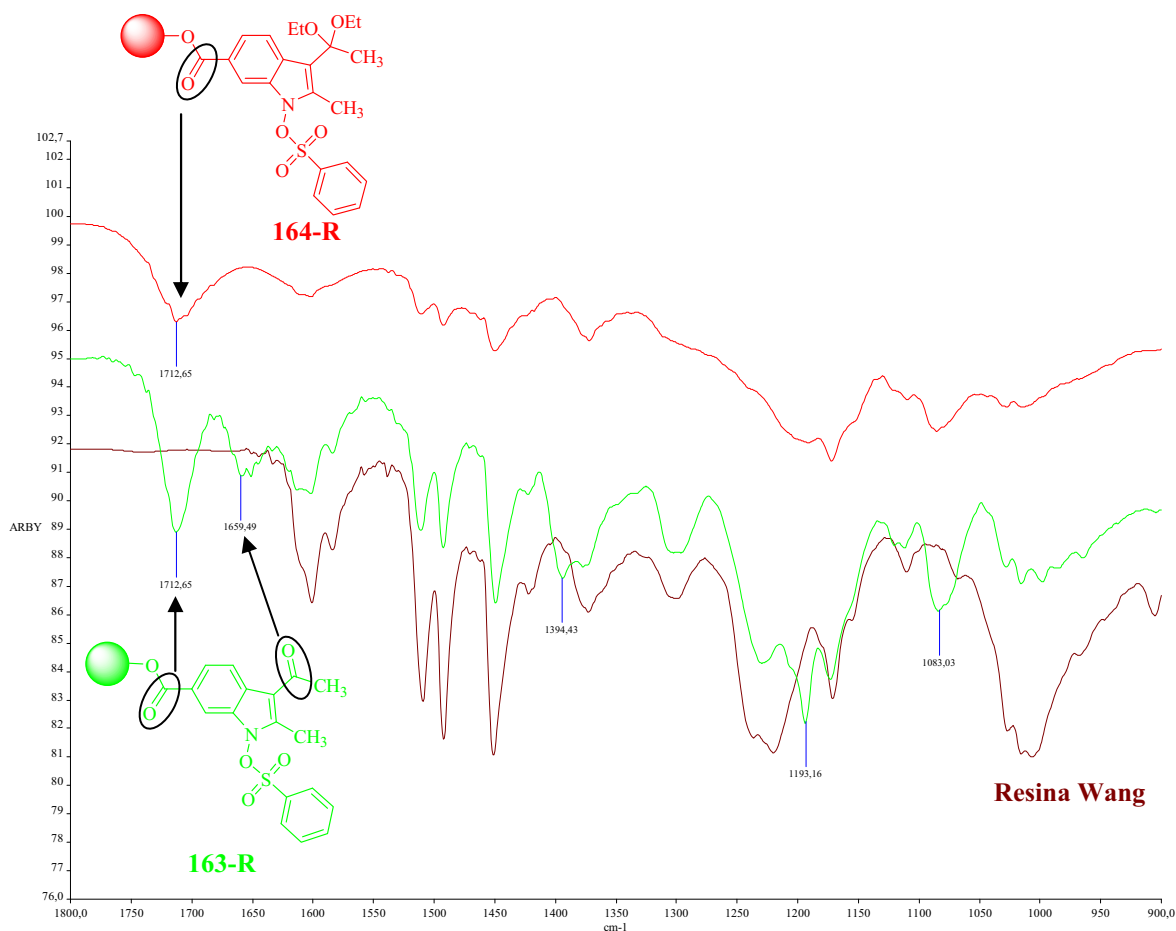


Figura 32. Espectre d'IR sobreposat de **163-R** (verd), **164-R** (vermell) i de la mateixa **resina Wang** (marró)

Un altre mètode que permet analitzar grups làbils units a la resina Wang es troba descrit més recentment a la bibliografia.^{176,197} Aquest mètode de monitorització consisteix en la realització d'espectres de d'RMN-¹³C en producte unit a resina en els dissolvents deuterats habituals; però cal que el producte s'hagi preparat a partir de reactius enriquits en ¹³C, a més de la utilització d'una tècnica i de tubs d'RMN fora de l'habitual.

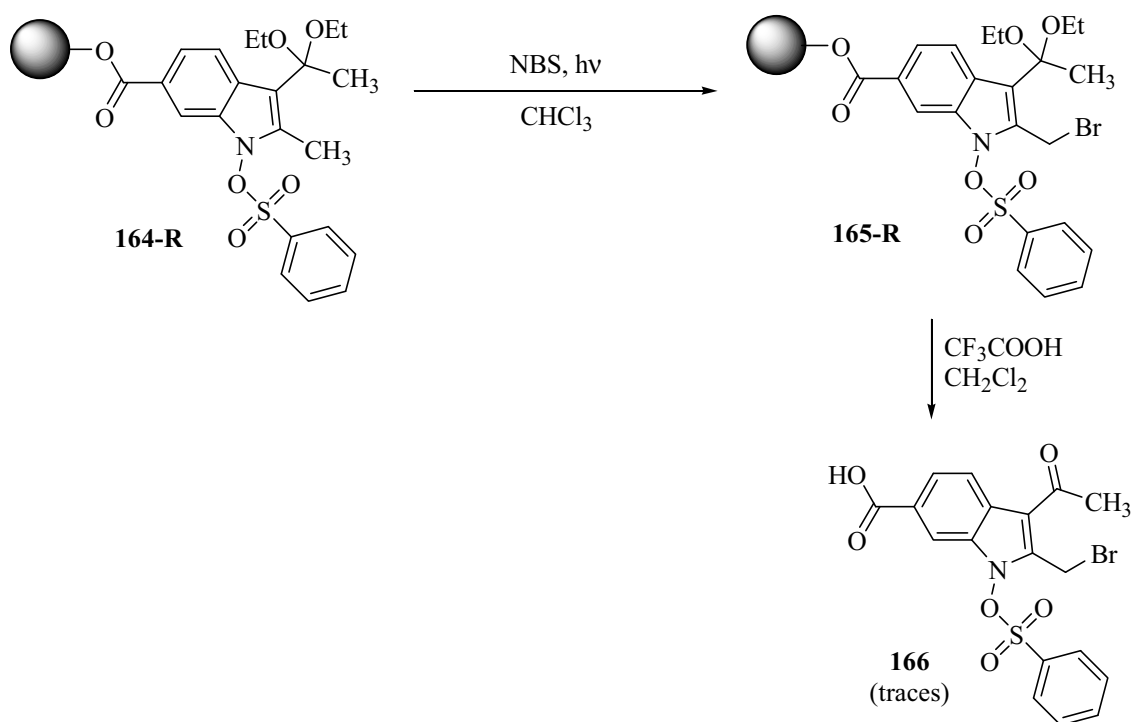
La mateixa formació d'imines podria ser una alternativa per a la protecció cetònica. Es coneix que imines que gaudeixen de gran conjugació ofereixen més estabilitat que molts acetals, encara que en el nostre cas l'experiència ens ha demostrat que no sempre és així.¹⁹⁸

¹⁹⁷ G. C. Look, C. P. Holmes, J. P. Chinn, M. A. Gallop. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7588-7590.

¹⁹⁸ T. W. Greene, P. G. M. Wuts. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed. Wiley: New York, **1999**, p. 359.

3.4.7. Bromació de la posició benzílica de l'acetal

Per a la bromació amb els grups hidroxil i carbonil ja protegits, s'ha emprat 1 equivalent d'NBS (Esquema 96). Tot i que s'han detectat traces d'un producte monobromat per espectrometria de masses d'alta resolució, s'observa gran quantitat de producte sense reaccionar. És possible que els hidroxils lliures de la resina (no s'ha confirmat la seva presència) o posicions benzíliques del *linker* hagin reaccionat, consumint part del reactiu (NBS) i disminuint així el rendiment de la reacció.

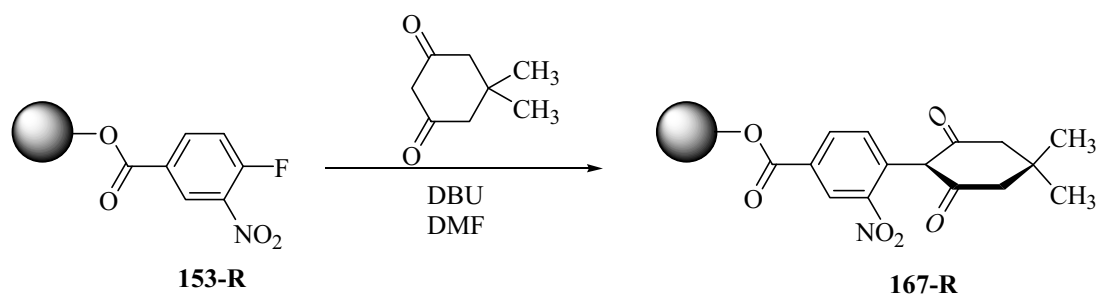


Esquema 96. Bromació del dimetilacetal **164-R**

Dins aquest estudi de derivats indòlics, també es va intentar la condensació del nitrofluorofenil derivat **153-R** amb compostos dicarbonílics cíclics tal com s'indica a continuació per tal de conèixer l'abast d'aquest tipus de reaccions en fase sòlida.

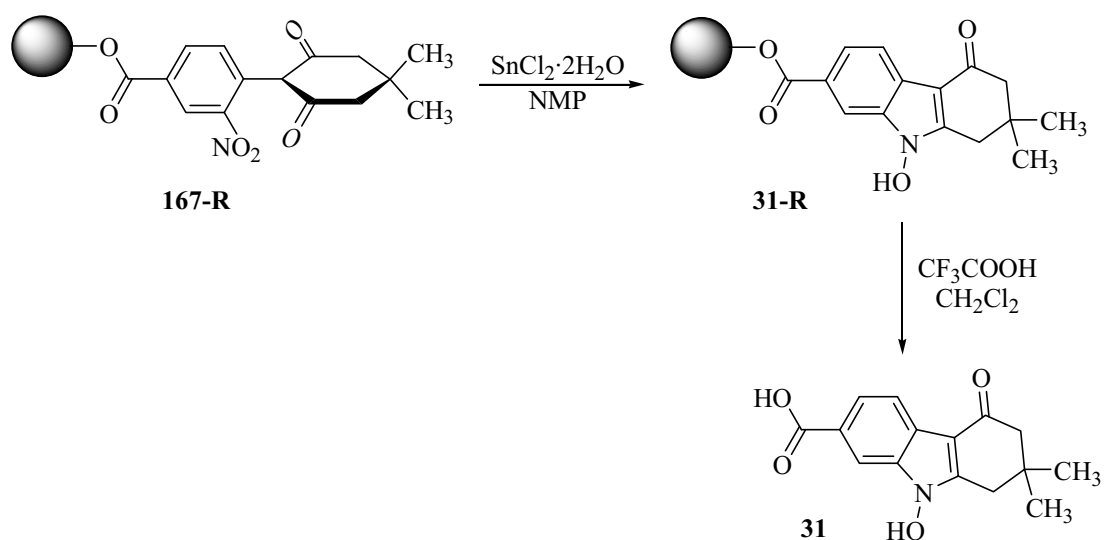
3.4.8. Altres alternatives per a la síntesi de carbazoles o derivats: aplicació de la metodologia de fase sòlida a compostos dicarbonílics cíclics

Per tal d'estudiar la reactivitat i aplicacions d'aquest mètode de síntesi de derivats d'indole en fase sòlida, es va realitzar la reacció de l'AFNB (àcid 4-fluoro-3-nitrobenzoic) unit a resina amb una 1,3-dicetona cíclica, com la 5,5-dimetil-1,3-ciclohexandiona (Esquema 97). La reacció va tenir lloc emprant les mateixes condicions descrites anteriorment amb l'acetilacetona.



Esquema 97. $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ de l'AFNB unit a la resina Wang amb 5,5-dimetil-1,3-ciclohexandiona

Una petita part del producte **167-R** es va escindir de la resina per tal de valorar el rendiment de la reacció. Aquest producte **167**, resultant de la escissió, es va detectar per espectrometria de masses d'alta resolució, sense rastre del producte de partida. A continuació, la reducció parcial del grup nitro amb clorur d'estany (II) promou la ciclació intramolecular (Esquema 98), tal i com s'ha descrit anteriorment en aquest mateix treball (pàgina 115).



Esquema 98. Reducció parcial del grup nitro a hidroxilamino i ciclació intramolecular

El producte **31** escindit de la resina, s'ha analitzat per espectrometria de masses d'alta resolució (HRMS), sense detectar-se la presència de producte de partida en la mostra escindida. També en aquest cas fou impossible la reducció de nitro a amino; en tots els casos s'obté l'*N*-hidroxiindole o derivats.

3.4.9. Perspectives de futur

3.4.9.1. Síntesi de compostos furoindòlics

Per a la síntesi de diens furoindòlics, seria convenient acoblar a l'AFNB (àcid 4-fluoro-3-nitrobenzoic), unit a resina, una tetrahidrofuran-2,4-diona 5-substituida per a simplificar la síntesi (Figura 33). De tota manera, aquest tipus de compost no és assequible comercialment i caldria sintetitzar-lo.

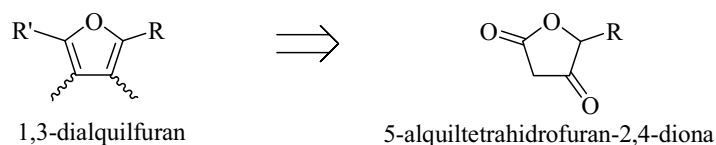
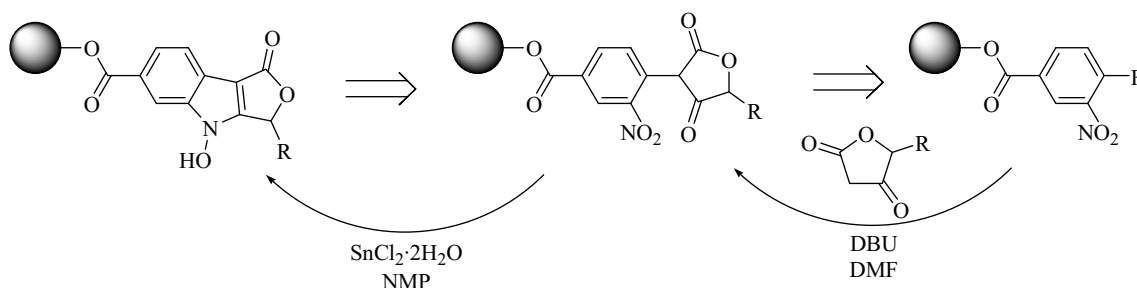


Figura 33. Compost dicarbonílic ideal per a la síntesi realitzada

Un compost dicarbonílic d'aquest tipus podria donar lloc a la S_NAr amb l'AFNB en les condicions ja assajades i, seguidament, per reducció formaria un sistema tricíclic de tipus dihidrofuroindole (Esquema 99).



Esquema 99. Reducció parcial del grup nitro a hidroxilamino i ciclació intramolecular

De tota manera, aquesta condensació podria formar els isòmers dihidrofuro[2,3-*b*]indole i dihidrofuro[3,4-*b*]indole 1,3-disubstituïts, que caldria separar posteriorment a l'escissió. De tota manera, l'atac al carbonil cetònic per formar l'isòmer d'interès es veurà més afavorit ja que l'altre carbonil és de tipus èster.

3.4.9.2. Aplicació de la fase sòlida a la reacció de Diels-Alder

La realització d'una última etapa de cicloaddició de Diels-Alder en fase sòlida permetria la formació de gran varietat de compostos. Aquest tipus de reacció de cicloaddició ja ha estat descrita en suport sòlid per tractament amb el dienòfil desitjat en solució de THF anhidre i en presència d'un àcid de Lewis.¹⁶⁰ El triflat d'iterbi ($\text{Yb}(\text{OTf})_3$), àcid de Lewis tolerant a l'aigua, donava el millor rendiment, mentre altres

catalitzadors (ZnCl_2 , AlCl_3 , Et_2AlCl , TiCl_4 and $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$) resultaven menys eficients o causaven una escissió prematura, conduint a pitjors resultats.

En cas que es desitgi realitzar la síntesi d'una sèrie de compostos per tal d'establir relacions estructura-activitat, la síntesi en fase sòlida i la química combinatòria en aquesta etapa serien eines de gran utilitat per a la preparació de gran nombre de compostos en poc temps, facilitant la creació d'una biblioteca de compostos (Figura 34).

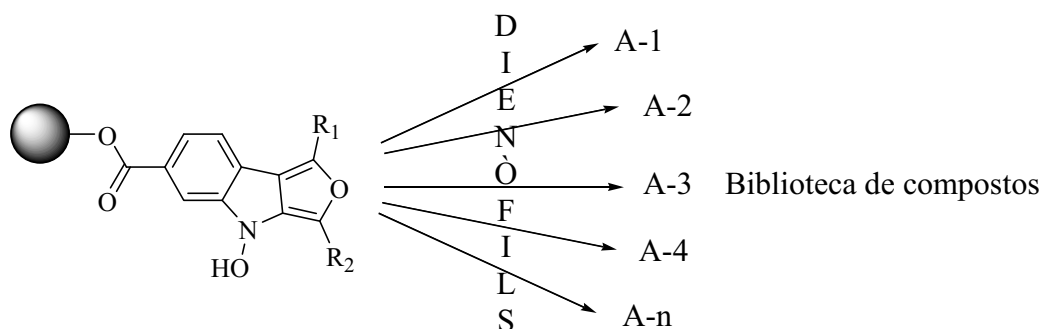
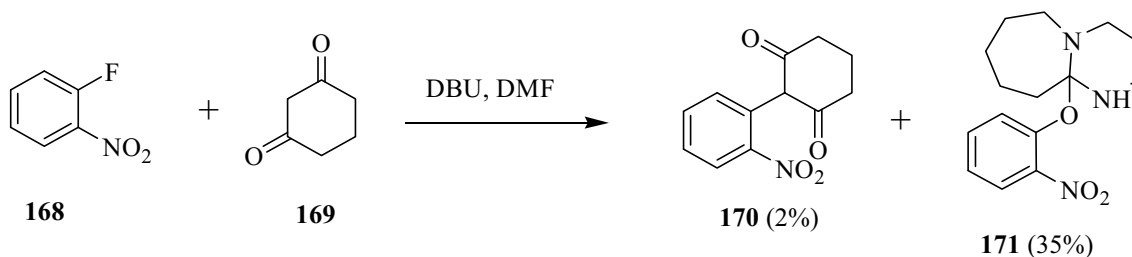


Figura 34. Generació d'una biblioteca de compostos per cicloadició de Diels-Alder del diè de tipus furo-indole amb diferents dienòfils

3.4.10. Comparació amb la fase líquida

Per tal de completar el treball iniciat en fase sòlida a la Universitat d'Huddersfield, es va intentar reproduir la mateixa ruta sintètica en fase líquida. En primer lloc, es va assajar la reacció entre l'*o*-fluoronitrobenzè i un compost dicarbonílic cíclic, la 1,3-ciclohexandiona (Esquema 100).

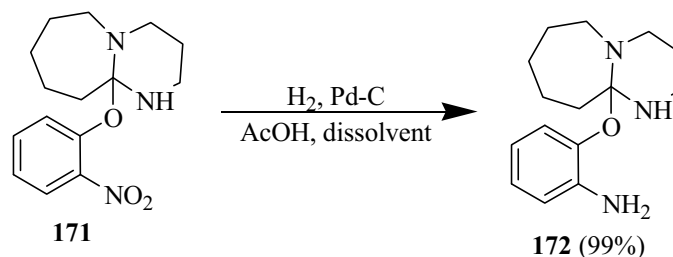


Esquema 100. $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ entre l'*o*-fluoronitrobenzè i la 1,3-ciclohexandiona

En aquest cas, només es va obtenir un 2% del producte esperat **170**. En canvi, el producte majoritari va ser el bicicle substituït **171**, resultant de la reacció entre l'*o*-fluoronitrobenzè i la DBU emprada com a base al 10% v/v en DMF. El producte **171** ha estat caracteritzat per espectrometria de masses i per tècniques d'RMN. A més de

l'espectrometria de masses d'alta resolució, l'anàlisi amb detall de la RMN- ^{13}C ens porta a concloure que el desplaçament del C-11 del bicicle (131,8 ppm) és típic d'un enllaç a un àtom d'oxigen fenòlic.

Finalment, es va assajar la reducció del compost **171** (Esquema 101). Per hidrogenació catalítica a alta pressió, es va aconseguir reduir el grup nitro a amino.



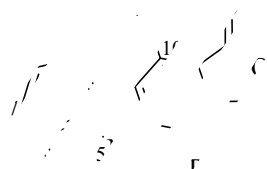
Esquema 101. Hidrogenació catalítica del compost **171**

L'esmentat sistema bicíclic **172** ha demostrat estabilitat i, per tant, es durà a terme l'avaluació d'una potencial activitat antivírica¹⁹⁹ (equip del Dr. J. Balzirini, Bèlgica).

¹⁹⁹ F. Beaulieu, C. Ouellet, B. N. Naidu, M. Patel, Y. Ueda, T. P. Connolly, J. R. Weiss, M. A. Walker, N. A. Meanwell, K. M. Peese, M. E. Sorenson. *PCT Int. Appl.* **2009**, WO 2009117540.

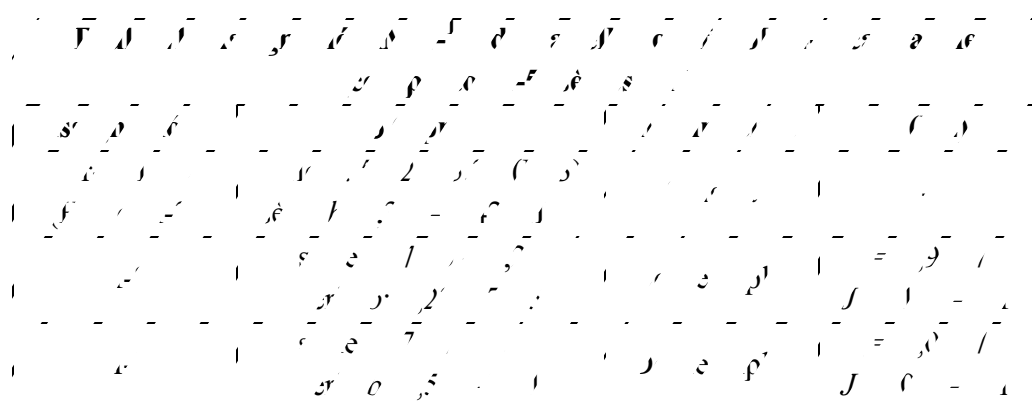
3.5. Resultats de caracterització dels productes sintetitzats

3.5.1. Anàlisi de 4,1-alquidol i 4,1-alquidol-2,3-bis(4,1-alquidol) i 4,1-alquidol-2,3-bis(4,1-alquidol)-2,3-bis(4,1-alquidol)

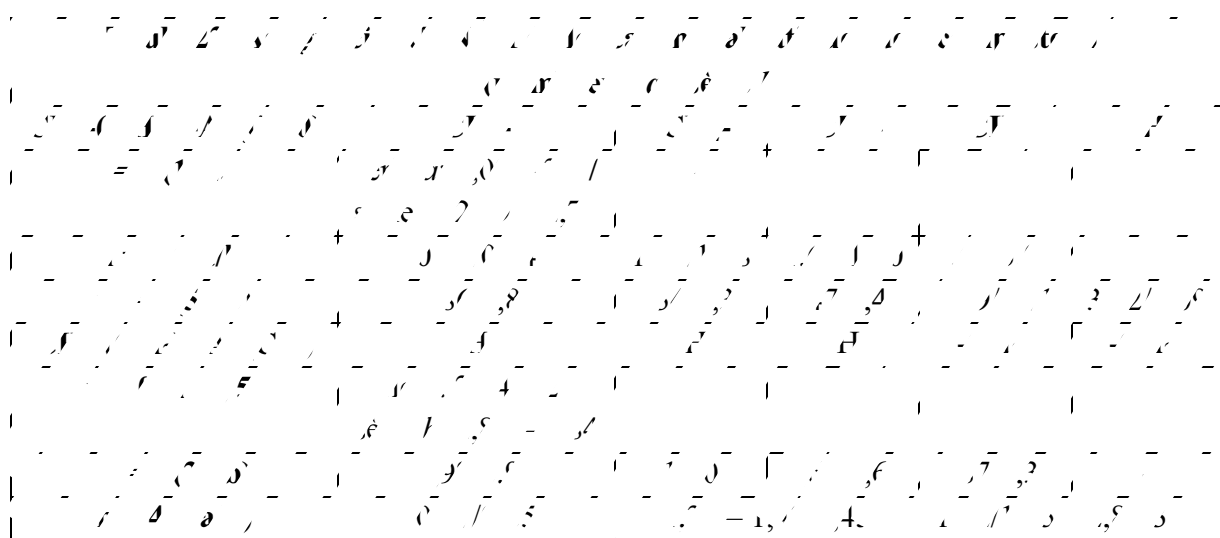
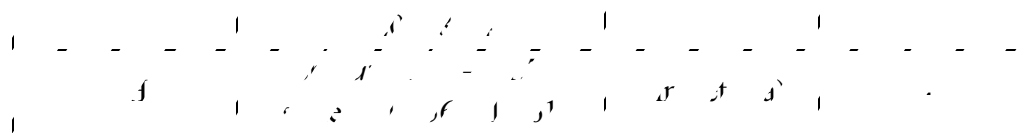


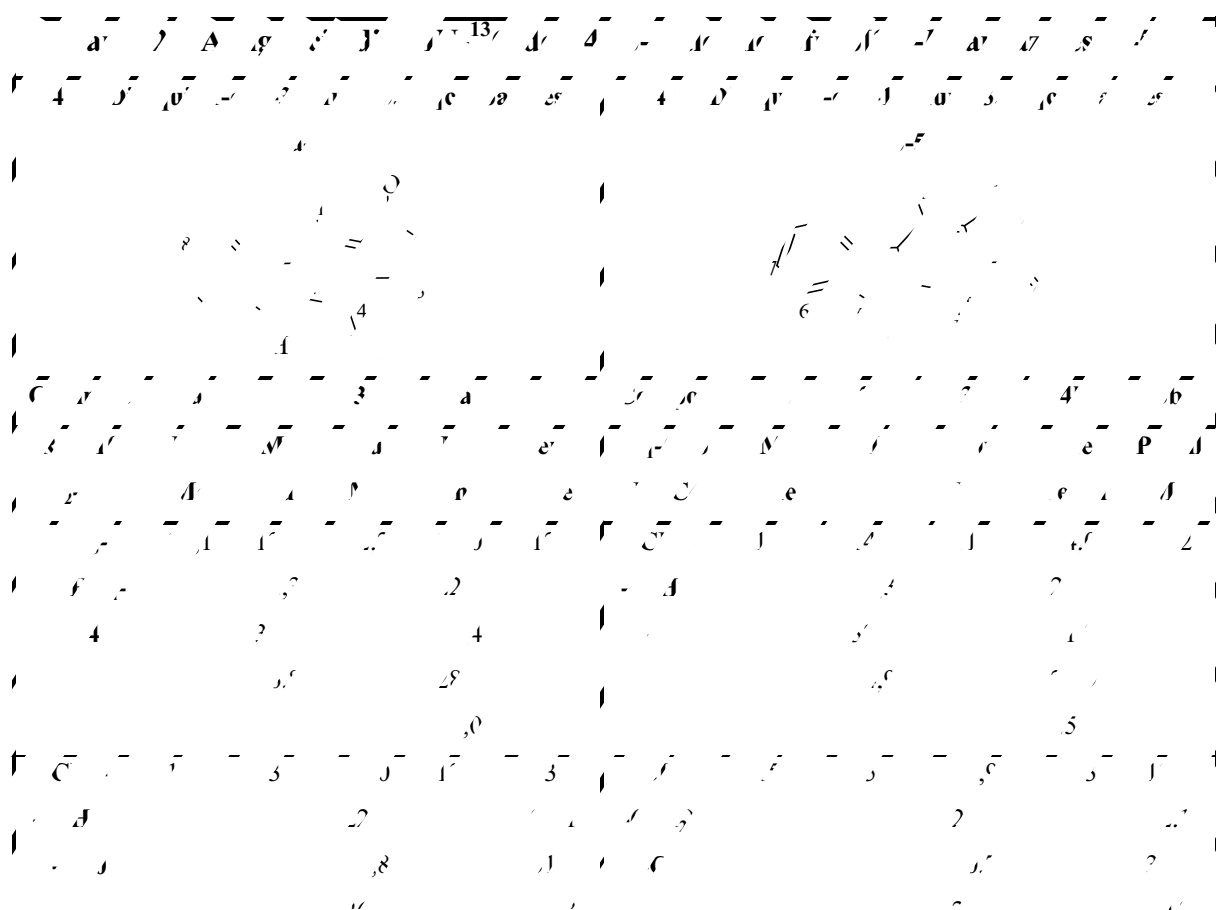
4,1-alquidol-2,3-bis(4,1-alquidol)-2,3-bis(4,1-alquidol)

4,1-alquidol-2,3-bis(4,1-alquidol)-2,3-bis(4,1-alquidol)-2,3-bis(4,1-alquidol)

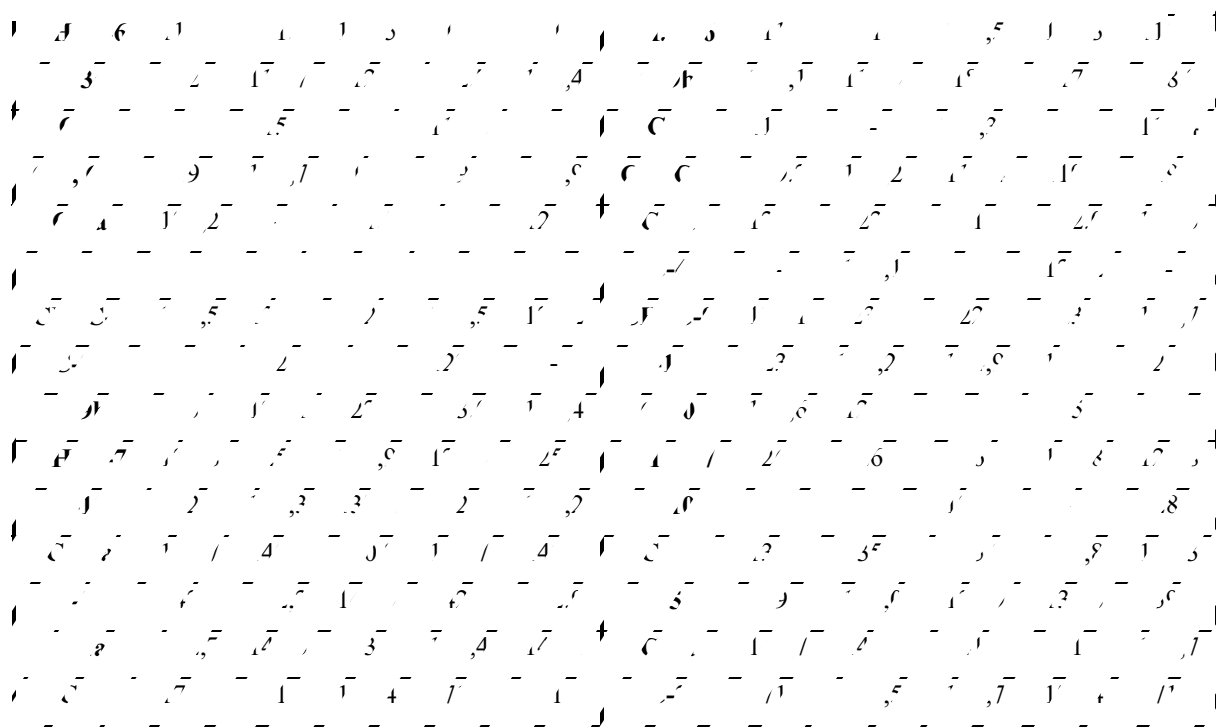


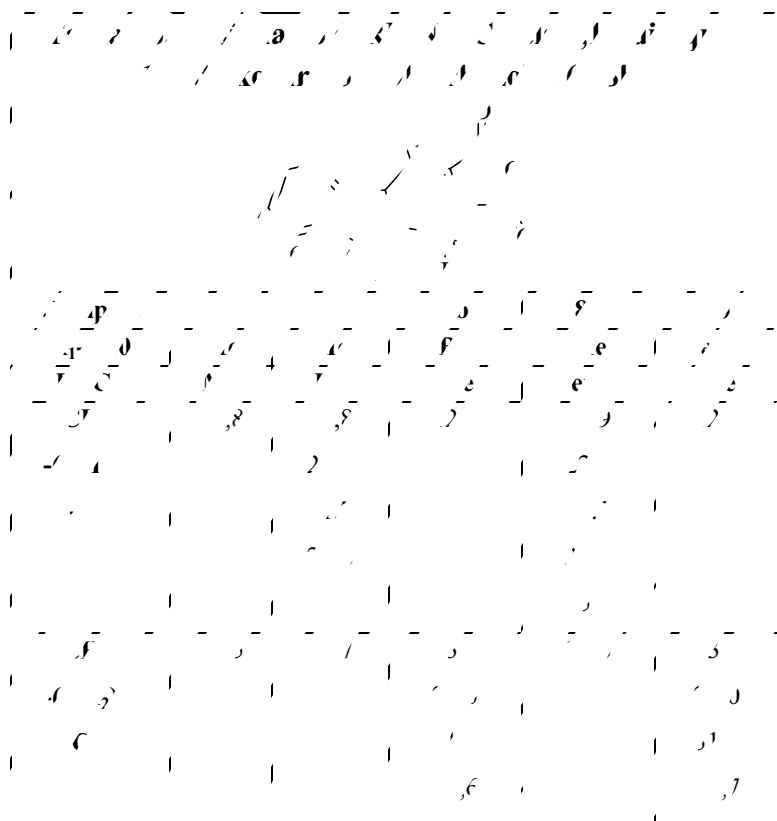
CONFIDENCIAL



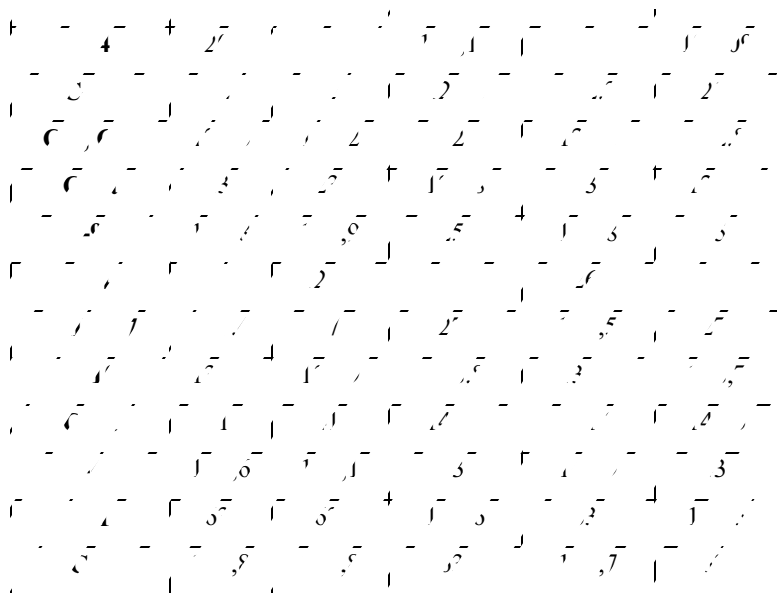


CONFIDENCIAL





CONFIDENCIAL




$$\mathcal{D} = \{T, C, I, A, P, C', \dots, A', \mathcal{D}'\}$$

1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100. 101. 102. 103. 104. 105. 106. 107. 108. 109. 110. 111. 112. 113. 114. 115. 116. 117. 118. 119. 120. 121. 122. 123. 124. 125. 126. 127. 128. 129. 130. 131. 132. 133. 134. 135. 136. 137. 138. 139. 140. 141. 142. 143. 144. 145. 146. 147. 148. 149. 150. 151. 152. 153. 154. 155. 156. 157. 158. 159. 160. 161. 162. 163. 164. 165. 166. 167. 168. 169. 170. 171. 172. 173. 174. 175. 176. 177. 178. 179. 180. 181. 182. 183. 184. 185. 186. 187. 188. 189. 190. 191. 192. 193. 194. 195. 196. 197. 198. 199. 200. 201. 202. 203. 204. 205. 206. 207. 208. 209. 210. 211. 212. 213. 214. 215. 216. 217. 218. 219. 220. 221. 222. 223. 224. 225. 226. 227. 228. 229. 230. 231. 232. 233. 234. 235. 236. 237. 238. 239. 240. 241. 242. 243. 244. 245. 246. 247. 248. 249. 250. 251. 252. 253. 254. 255. 256. 257. 258. 259. 260. 261. 262. 263. 264. 265. 266. 267. 268. 269. 270. 271. 272. 273. 274. 275. 276. 277. 278. 279. 280. 281. 282. 283. 284. 285. 286. 287. 288. 289. 290. 291. 292. 293. 294. 295. 296. 297. 298. 299. 300. 301. 302. 303. 304. 305. 306. 307. 308. 309. 310. 311. 312. 313. 314. 315. 316. 317. 318. 319. 320. 321. 322. 323. 324. 325. 326. 327. 328. 329. 330. 331. 332. 333. 334. 335. 336. 337. 338. 339. 340. 341. 342. 343. 344. 345. 346. 347. 348. 349. 350. 351. 352. 353. 354. 355. 356. 357. 358. 359. 360. 361. 362. 363. 364. 365. 366. 367. 368. 369. 370. 371. 372. 373. 374. 375. 376. 377. 378. 379. 380. 381. 382. 383. 384. 385. 386. 387. 388. 389. 390. 391. 392. 393. 394. 395. 396. 397. 398. 399. 400. 401. 402. 403. 404. 405. 406. 407. 408. 409. 410. 411. 412. 413. 414. 415. 416. 417. 418. 419. 420. 421. 422. 423. 424. 425. 426. 427. 428. 429. 430. 431. 432. 433. 434. 435. 436. 437. 438. 439. 440. 441. 442. 443. 444. 445. 446. 447. 448. 449. 450. 451. 452. 453. 454. 455. 456. 457. 458. 459. 460. 461. 462. 463. 464. 465. 466. 467. 468. 469. 470. 471. 472. 473. 474. 475. 476. 477. 478. 479. 480. 481. 482. 483. 484. 485. 486. 487. 488. 489. 490. 491. 492. 493. 494. 495. 496. 497. 498. 499. 500. 501. 502. 503. 504. 505. 506. 507. 508. 509. 510. 511. 512. 513. 514. 515. 516. 517. 518. 519. 520. 521. 522. 523. 524. 525. 526. 527. 528. 529. 530. 531. 532. 533. 534. 535. 536. 537. 538. 539. 540. 541. 542. 543. 544. 545. 546. 547. 548. 549. 550. 551. 552. 553. 554. 555. 556. 557. 558. 559. 560. 561. 562. 563. 564. 565. 566. 567. 568. 569. 570. 571. 572. 573. 574. 575. 576. 577. 578. 579. 580. 581. 582. 583. 584. 585. 586. 587. 588. 589. 590. 591. 592. 593. 594. 595. 596. 597. 598. 599. 600. 601. 602. 603. 604. 605. 606. 607. 608. 609. 610. 611. 612. 613. 614. 615. 616. 617. 618. 619. 620. 621. 622. 623. 624. 625. 626. 627. 628. 629. 630. 631. 632. 633. 634. 635. 636. 637. 638. 639. 640. 641. 642. 643. 644. 645. 646. 647. 648. 649. 650. 651. 652. 653. 654. 655. 656. 657. 658. 659. 660. 661. 662. 663. 664. 665. 666. 667. 668. 669. 670. 671. 672. 673. 674. 675. 676. 677. 678. 679. 680. 681. 682. 683. 684. 685. 686. 687. 688. 689. 690. 691. 692. 693. 694. 695. 696. 697. 698. 699. 700. 701. 702. 703. 704. 705. 706. 707. 708. 709. 710. 711. 712. 713. 714. 715. 716. 717. 718. 719. 720. 721. 722. 723. 724. 725. 726. 727. 728. 729. 730. 731. 732. 733. 734. 735. 736. 737. 738. 739. 740. 741. 742. 743. 744. 745. 746. 747. 748. 749. 750. 751. 752. 753. 754. 755. 756. 757. 758. 759. 760. 761. 762. 763. 764. 765. 766. 767. 768. 769. 770. 771. 772. 773. 774. 775. 776. 777. 778. 779. 780. 781. 782. 783. 784. 785. 786. 787. 788. 789. 790. 791. 792. 793. 794. 795. 796. 797. 798. 799. 800. 801. 802. 803. 804. 805. 806. 807. 808. 809. 810. 811. 812. 813. 814. 815. 816. 817. 818. 819. 820. 821. 822. 823. 824. 825. 826. 827. 828. 829. 830. 831. 832. 833. 834. 835. 836. 837. 838. 839. 840.

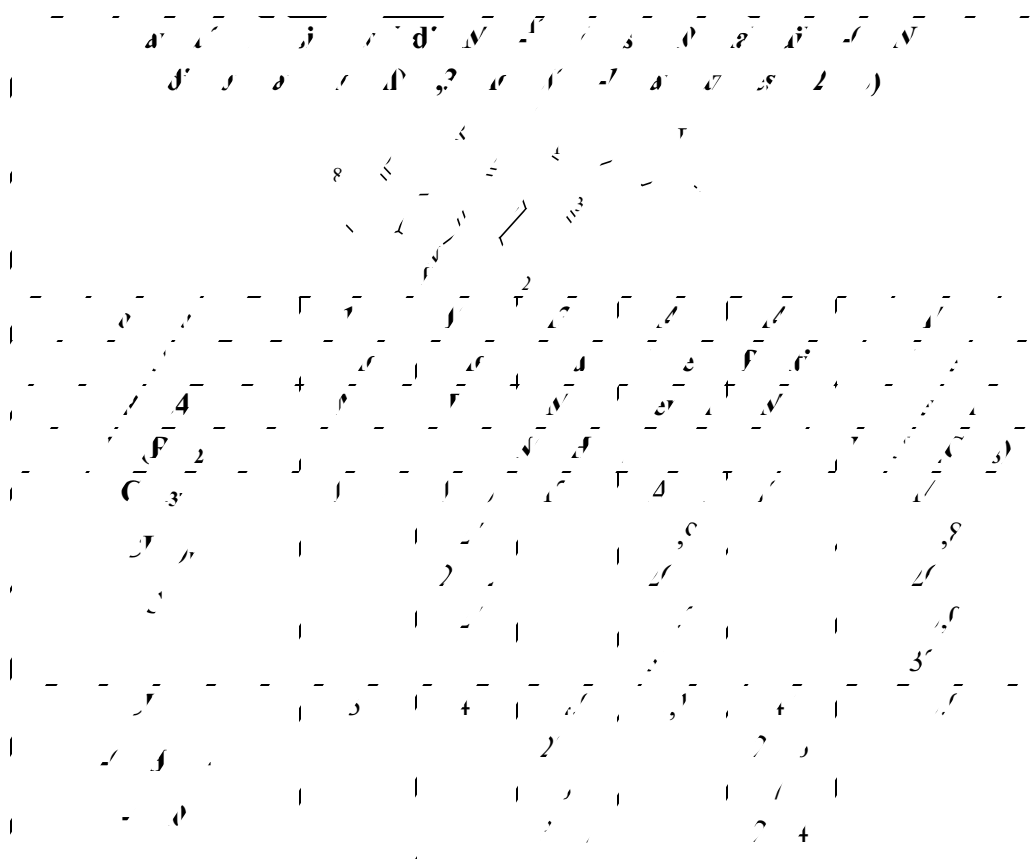
CONFIDENCIAL

[illegible]

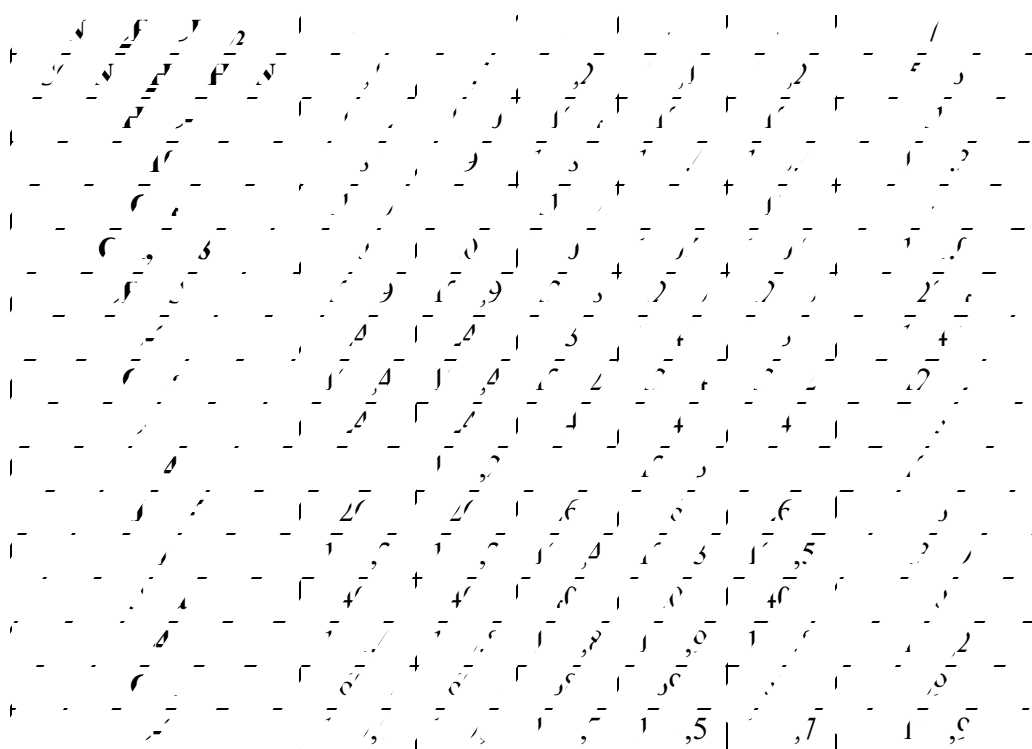
(The page contains musical notation consisting of staves with notes and rests.)

CONFIDENCIAL

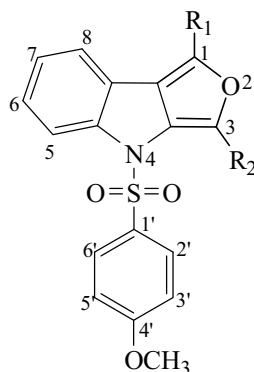
[illegible]



CONFIDENCIAL



3.5.5. Anàlisi d'1,3-dialquil-*N*-(4-metoxifenilsulfonyl)furo[3,4-*b*]indoles (17, 19, 23-26)

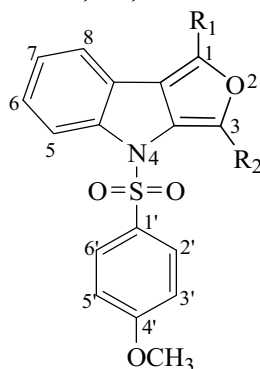


1,3-Dialquil-*N*-(4-metoxifenilsulfonyl)furo[3,4-*b*]carbazoles (17, 19, 23-26)

| Taula 33. Assignació RMN-¹H del sistema
d'<i>N</i>-(4-metoxifenilsulfonyl)furo[3,4-<i>b</i>]índole (17, 19, 23-26) | | | |
|--|----------------|----------------------|----------------------|
| Assignació H_{Ar} | δ (ppm) | multiplicitat | <i>J</i> (Hz) |
| H-3', H-5' | 6,64 – 6,75 | Doblet | 9,0 – 9,1 |
| H-7 | 7,12 – 7,18 | Triplet | 7,4 – 7,5 |
| H-6 | 7,23 – 7,28 | Triplet | 7,5 – 8,3 |
| H-5 | 7,34 – 7,40 | Doblet | 7,2 – 7,6 |
| H-2', H-6' | 7,48 – 7,56 | Doblet | 8,6 – 9,0 |
| H-8 | 8,01 – 8,03 | Doblet | 7,5 – 8,4 |

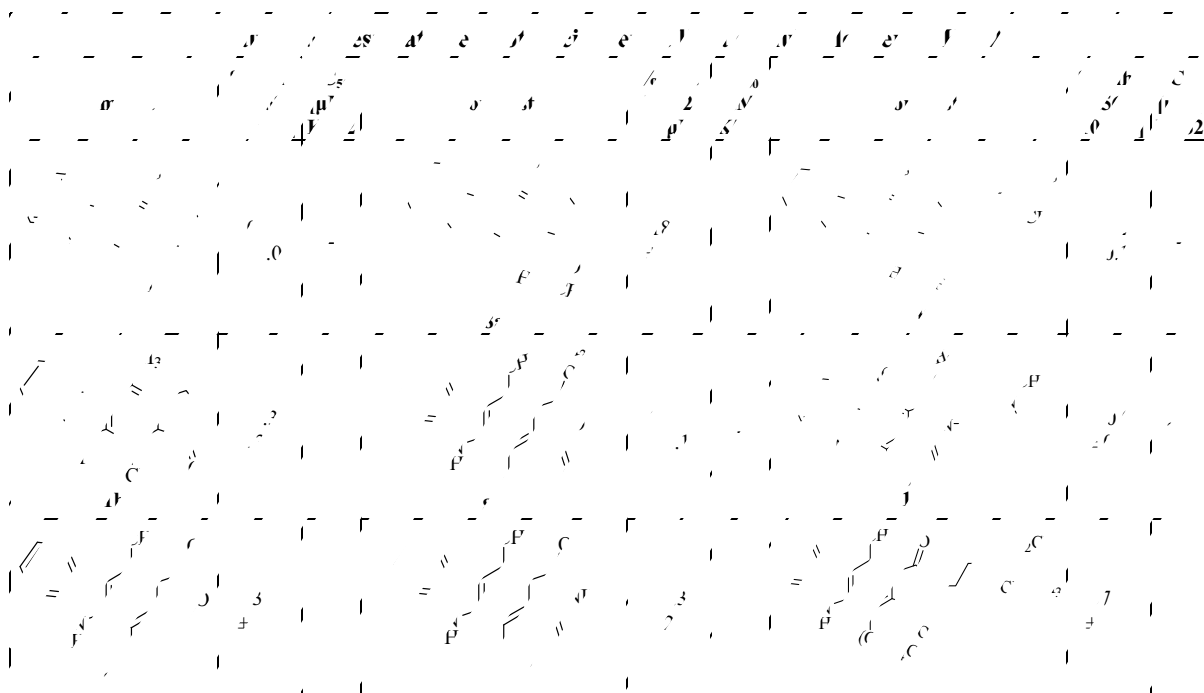
| Taula 34. Assignació d'RMN-¹H de les cadenes alifàtiques dels diens
17, 19, 23-26
δ (ppm) | | | | | | |
|---|------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| CH₃-(CH₂)_n-Ar(C-1) | CH₃- | -CH₂- | -CH₂- | -CH₂- | -CH₂- | - |
| n = 0 (17, 19, 24, 26) | 2,39 - 2,44 | - | - | - | - | - |
| n = 3 (23) | 0,90 | 1,31 | 1,67 | 2,77 | - | - |
| n = 4 (25) | 0,85 | 1,25 – 1,31 | | 1,69 | 2,76 | - |
| CH₃-(CH₂)_n-Ar(C-3) | CH₃- | -CH₂- | -CH₂- | -CH₂- | -CH₂- | -CH₂- |
| n = 0 (17, 23, 25) | 2,68 - 2,69 | - | - | - | - | - |
| n = 3 (19) | 0,98 | 1,43 | 1,74 | 3,10 | - | - |
| n = 4 (24) | 0,91 | 1,30 | 1,40 | 1,77 | 3,10 | - |
| n = 5 (26) | 0,90 | 1,21 – 1,45 | | | 1,76 | 3,10 |

Taula 35. Assignació d'RMN-¹³C dels 1,3-dialquìlfuro[3,4-*b*]carbazoles 17, 19, 23-26

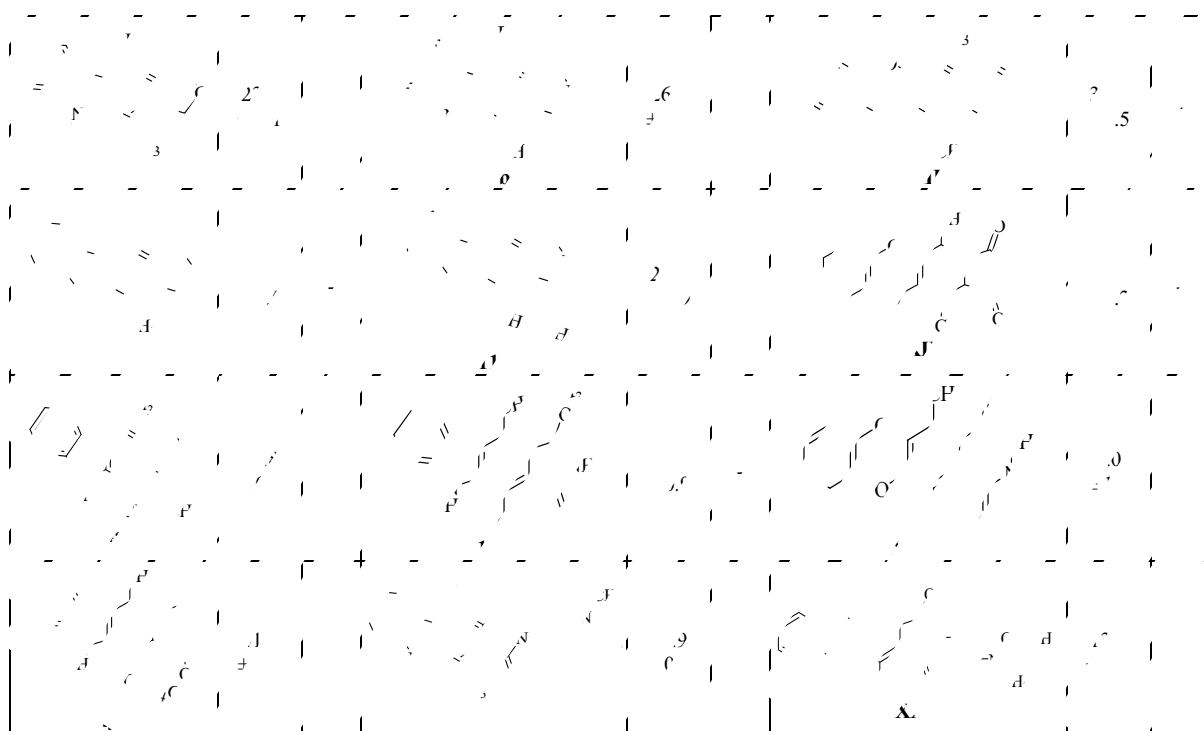


| Compost | 17 | 19 | 23 | 24 | 25 | 26 |
|--|--|------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--|
| R-C1 | Me | Me | Bu | Me | Pentil | Me |
| R-C3 | Me | Bu | Me | Pentil | Me | Hexil |
| CH ₃ -
-(CH ₂) _n -
-C3 | 13,1 | 13,7
22,7
31,1
26,8 | 13,2 | 13,4
22,5
31,7
28,6
26,9 | 13,1 | 13,5
22,7
31,8
29,2
28,9
27,0 |
| CH ₃ -
-(CH ₂) _n -
-C1 | 14,3 | 14,1 | 13,9
22,4
30,5
28,0 | 14,1 | 14,1
22,5
31,4
28,2
28,1 | 14,2 |
| CH ₃ -O-Ar | 55,3 – 55,6 | | | | | |
| CH, C-3', C-5' | 113,8 – 114,1 | | | | | |
| CH, C-5 | 116,7 – 117,0 | | | | | |
| C, C-8b | 118,4 – 118,6 | | | | | |
| CH, C-8 | 120,9 – 121,4 | | | | | |
| C, C-3a | 123,7 – 124,0 | | | | | |
| CH, C-6 | 124,5 – 124,7 | | | | | |
| CH, C-7 | 126,2 – 126,5 | | | | | |
| C, C-8a | 127,7 – 128,2 | | | | | |
| C, C-1' | 128,2 – 128,5 | | | | | |
| CH, C-2', C-6' | 129,1 – 129,3 | | | | | |
| C, C-3 | 132,5 – 132,6 (1-alquìl-3-metil)diens 17, 23, 25
137,2 – 137,4 (3-alquìl-1-metil)diens 17, 19, 24, 26 | | | | | |
| C, C-1 | 138,1 – 138,2 (3-alquìl-1-metil)diens 17, 19, 24, 26
142,7 – 142,8 (1-alquìl-3-metil)diens 17, 23, 25 | | | | | |
| C, C-4a | 145,1 – 145,3 | | | | | |
| C, C-4' | 163,4 – 163,5 | | | | | |

per la reacció de butiro lactona, **2b**) per la reacció de dismutació de l'acetal i c) tancada de la cadena de la lactona.



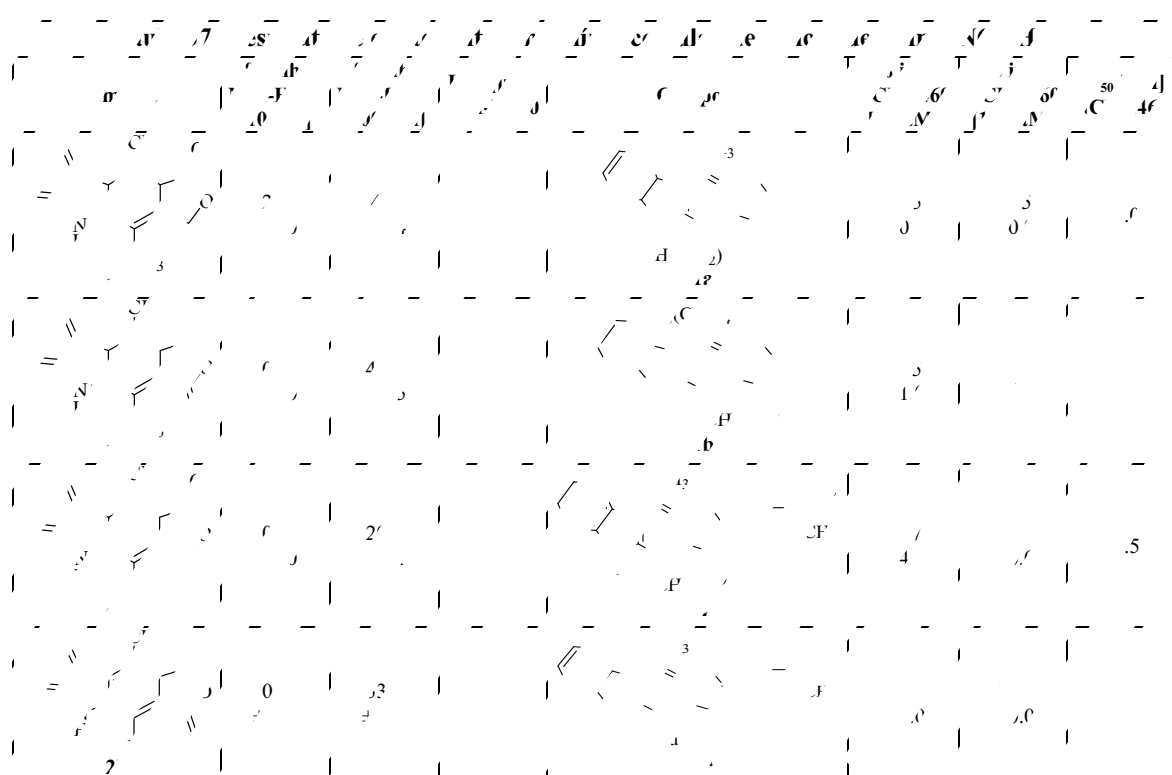
CONFIDENCIAL

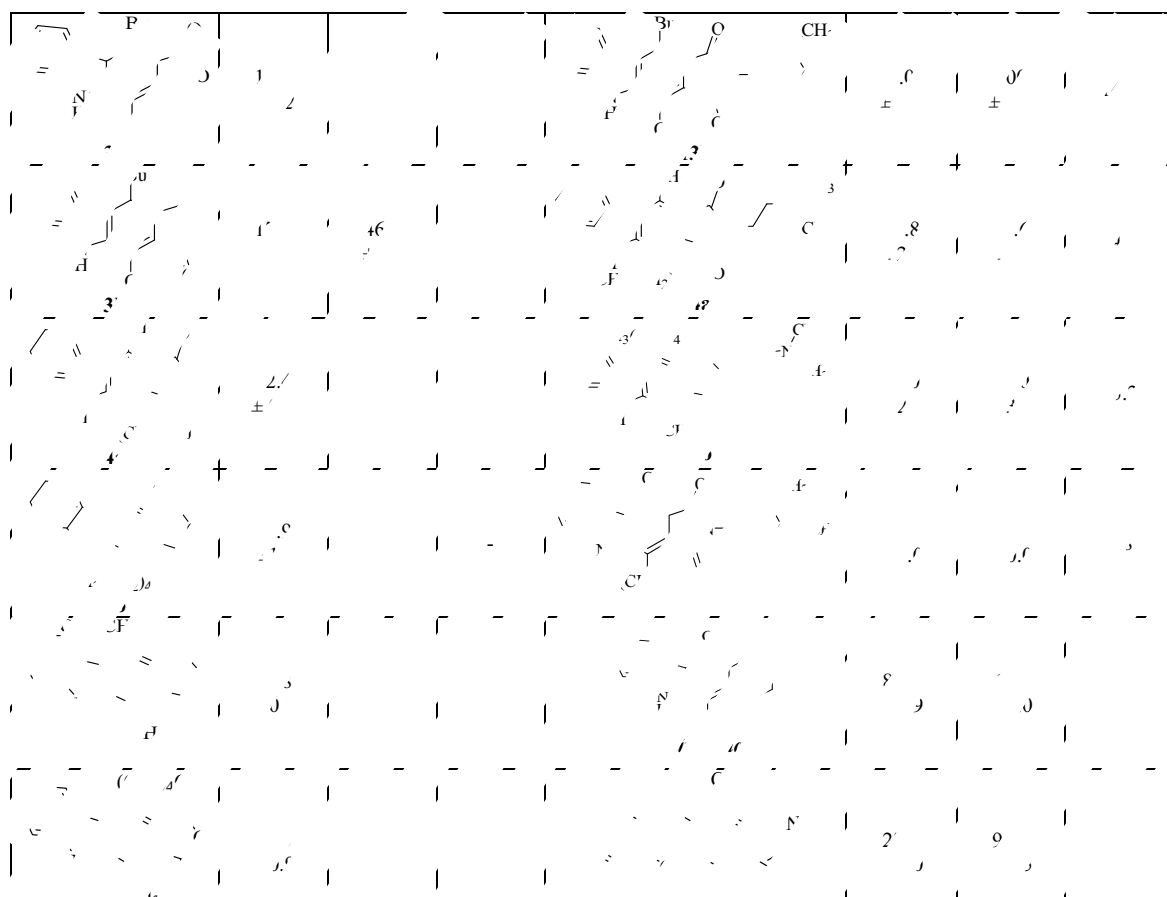




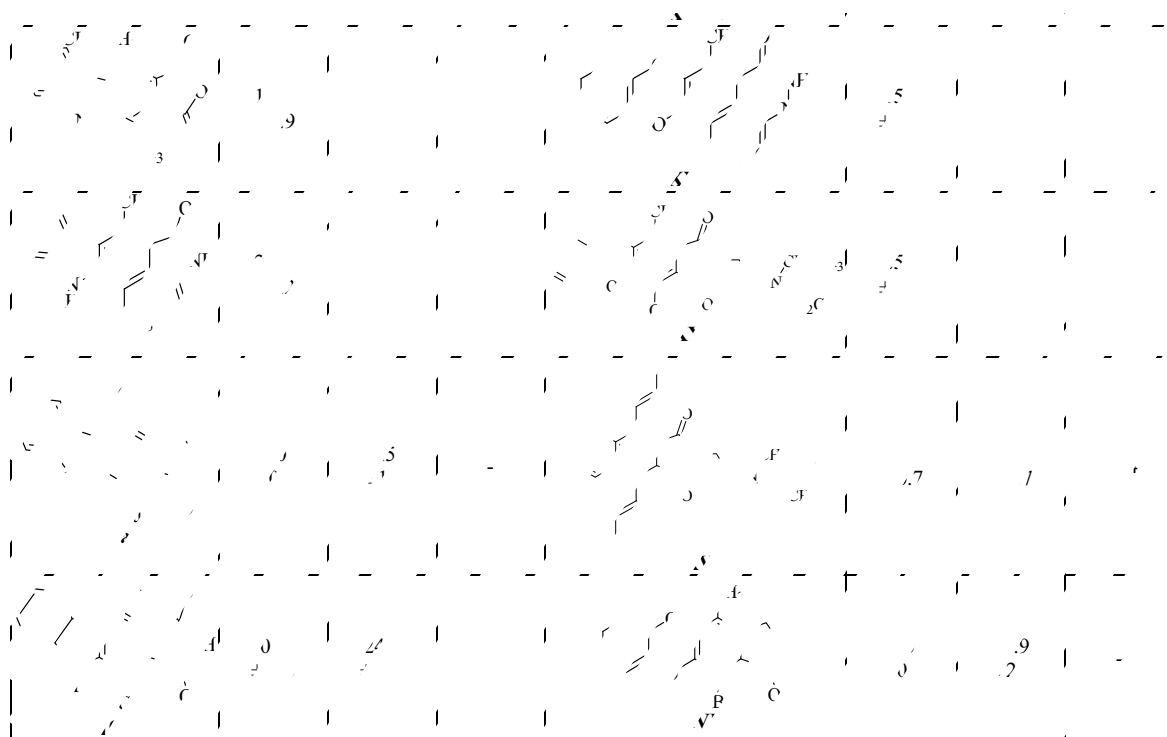
El copiar i afegir els sistemes de carboxilats és, al mateix temps, el més difícil de realitzar. La dificultat rau en el fet que els carboxilats són molt sensibles a la degradació i, per tant, cal prendre mesures per evitar-ho. A més, el procés de copiar i afegir els sistemes de carboxilats és molt lent i requereix molta paciència i detall.

CONFIDENCIAL





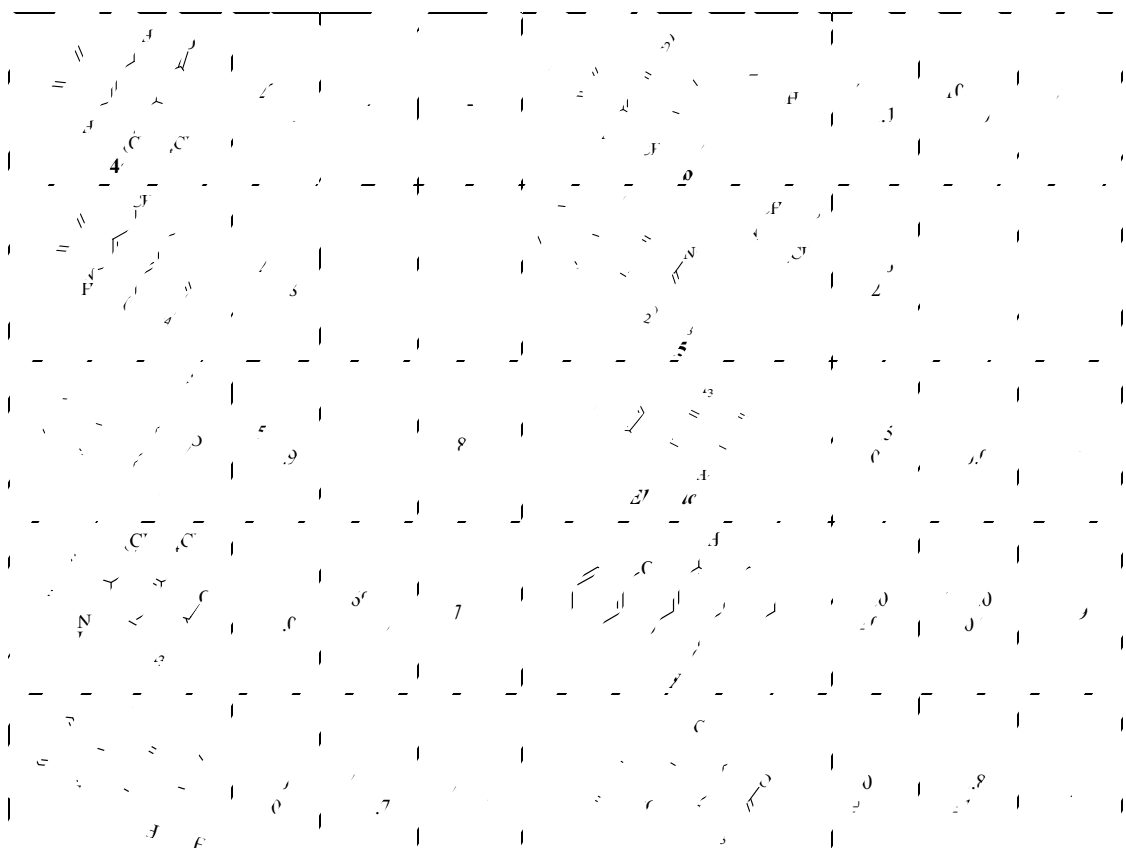
CONFIDENCIAL



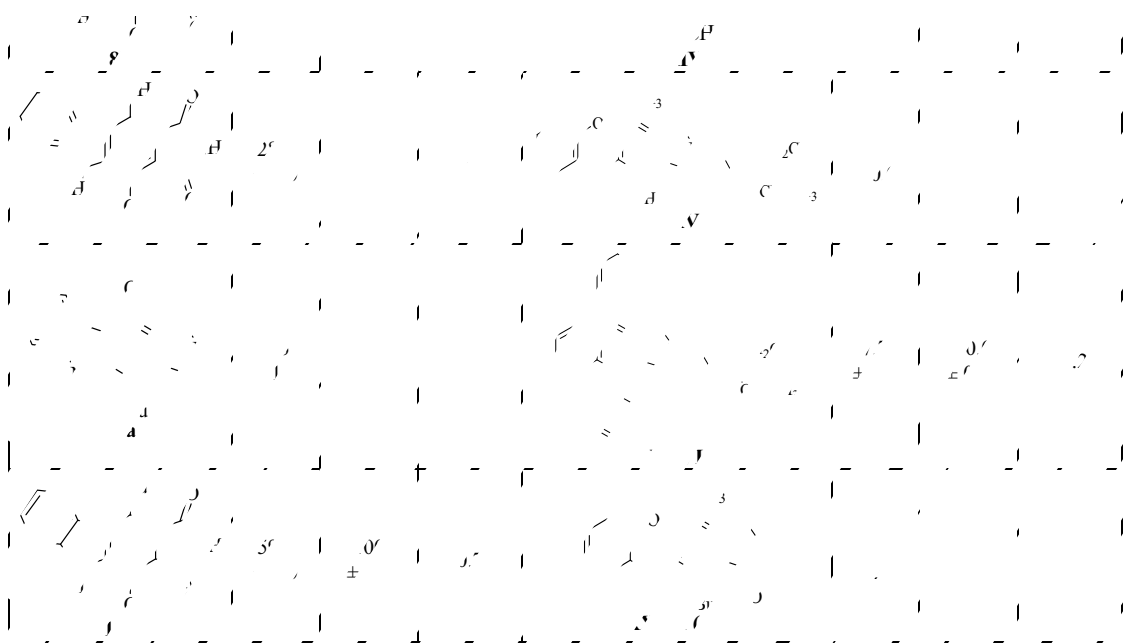
[illegible]

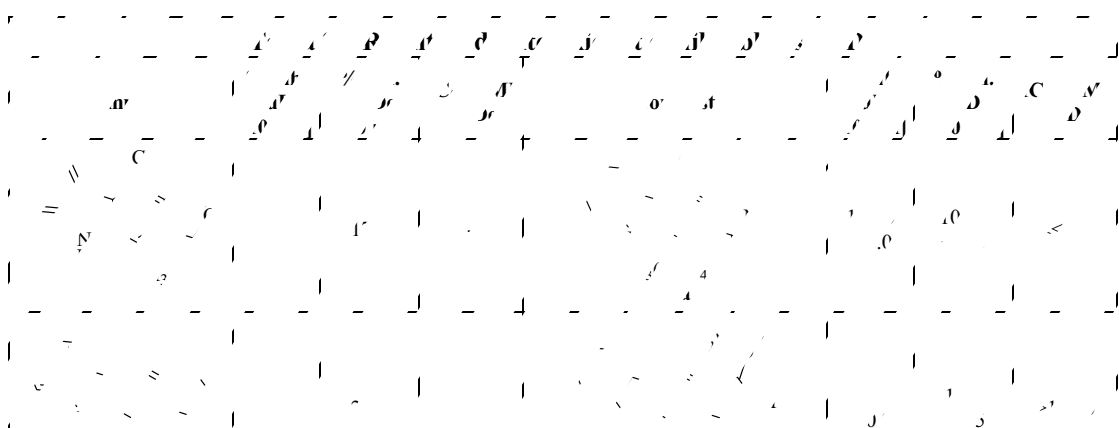
The image displays a 4x4 grid of 16 hand-drawn sketches of mechanical components, labeled 1 through 16. The sketches are arranged in four rows and four columns:

- Row 1:**
 - Sketch 1: A small gear or pulley with a central shaft.
 - Sketch 2: A lever arm with a fulcrum and a weight.
 - Sketch 3: A gear or pulley with a central shaft.
 - Sketch 4: A gear or pulley with a central shaft.
- Row 2:**
 - Sketch 5: A gear or pulley with a central shaft.
 - Sketch 6: A lever arm with a fulcrum and a weight.
 - Sketch 7: A gear or pulley with a central shaft.
 - Sketch 8: A gear or pulley with a central shaft.
- Row 3:**
 - Sketch 9: A gear or pulley with a central shaft.
 - Sketch 10: A lever arm with a fulcrum and a weight.
 - Sketch 11: A gear or pulley with a central shaft.
 - Sketch 12: A gear or pulley with a central shaft.
- Row 4:**
 - Sketch 13: A gear or pulley with a central shaft.
 - Sketch 14: A lever arm with a fulcrum and a weight.
 - Sketch 15: A gear or pulley with a central shaft.
 - Sketch 16: A gear or pulley with a central shaft.

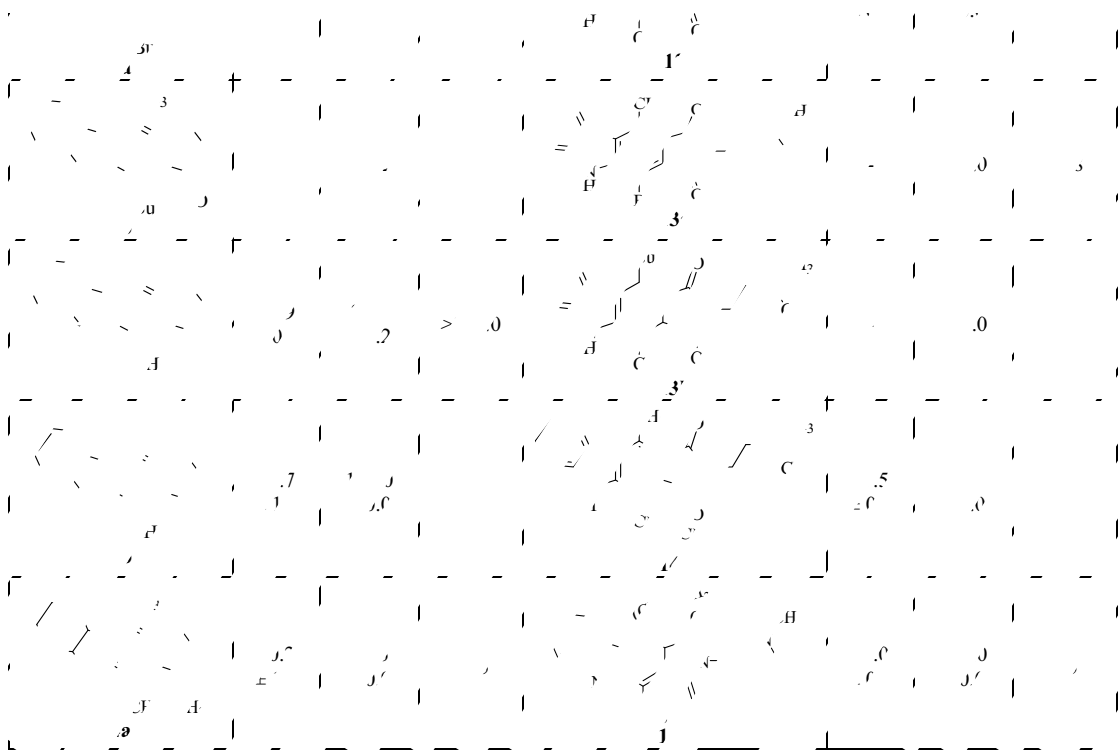


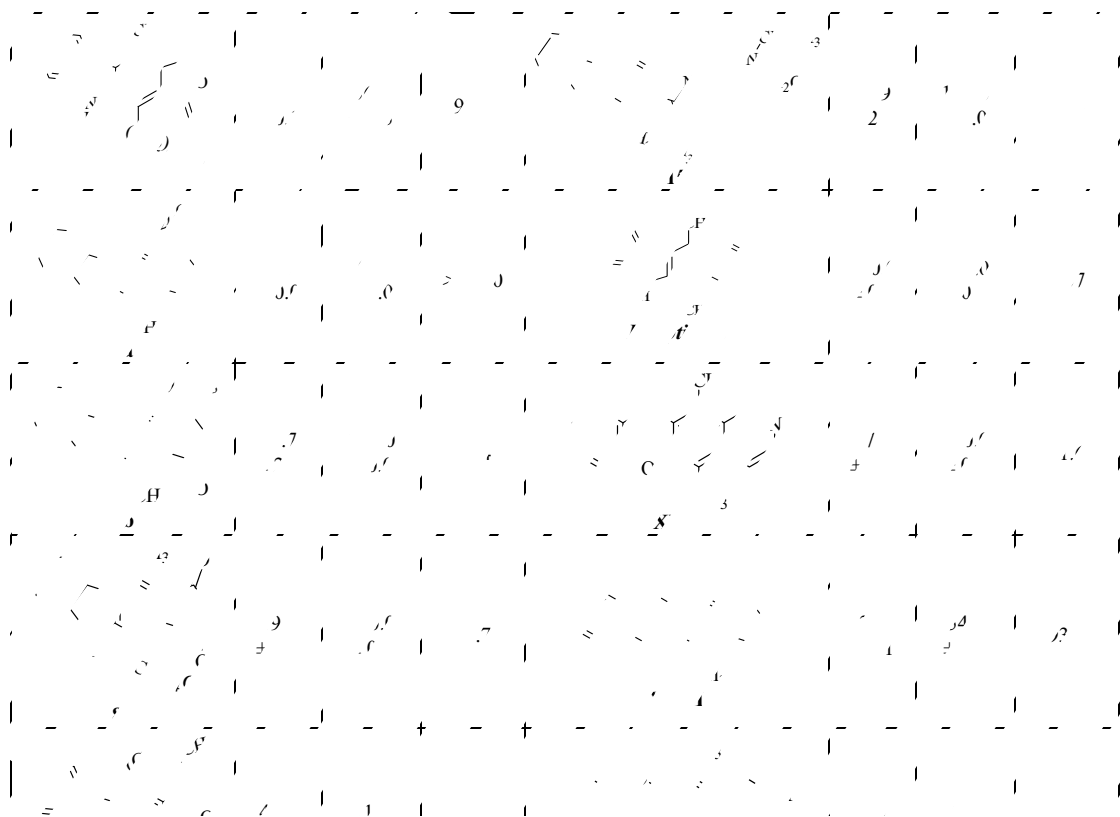
CONFIDENCIAL



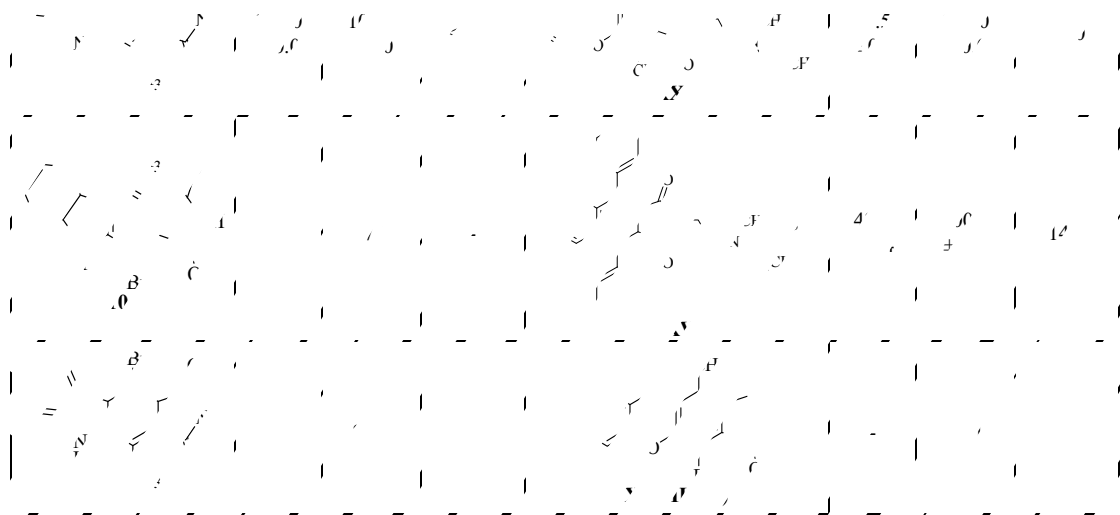


CONFIDENCIAL





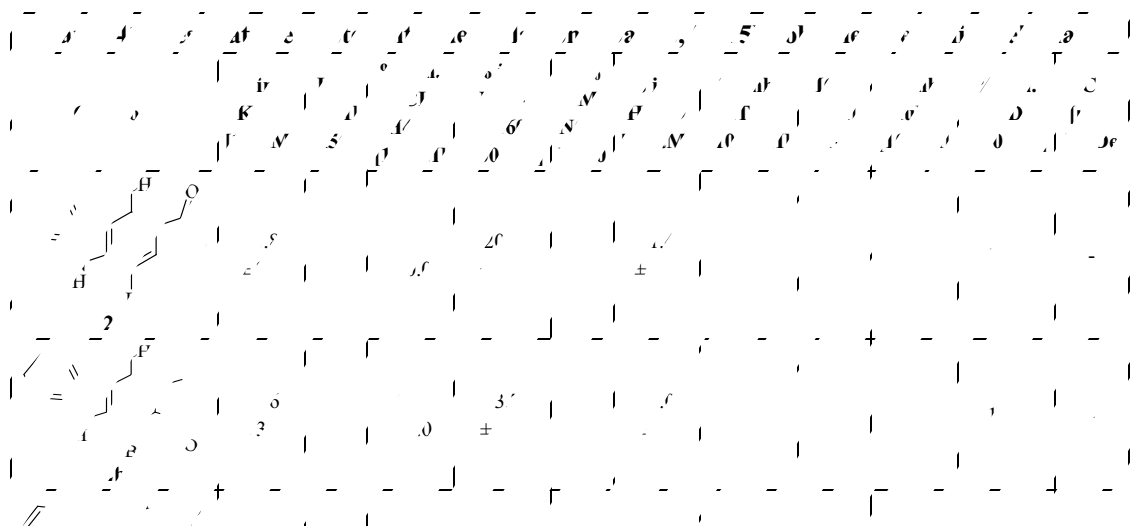
CONFIDENCIAL



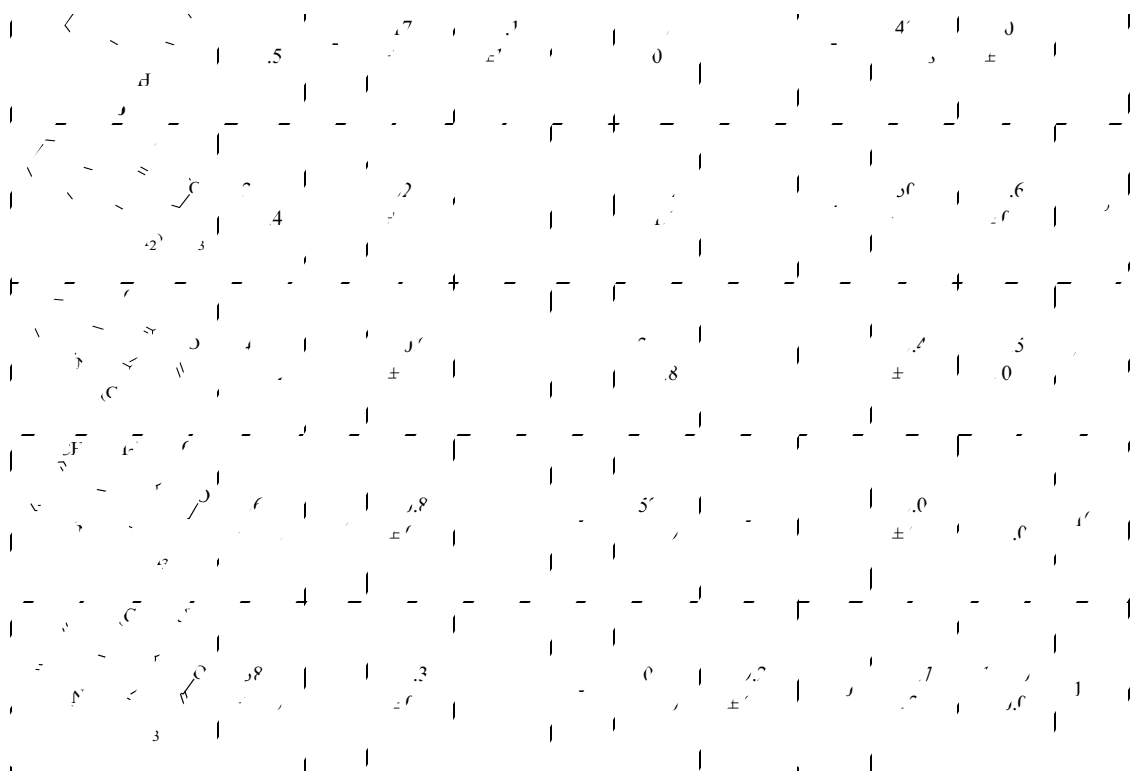
partitura musical de la obra de la que se ha extraído el material musical que se presenta en el anexo 4

| Taula | | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | |
|-------|--|---|--|---|--|---|--|---|--|---|--|---|--|---|--|---|--|----|--|----|--|
| C | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | | | |
| C | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | | | |
| C | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | | | |
| C | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | | | |
| C | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | | | |
| C | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | | | |
| C | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | | | |
| C | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | | | |
| C | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | | | |
| C | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | | | |
| C | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | | | |
| C | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | | | |
| C | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | | | |
| C | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | | | |
| C | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | | | |
| C | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | | | |
| C | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | | | |
| C | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | | | |
| C | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | | | |
| C | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | | | |
| C | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | | | |
| C | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | | | |
| C | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | | | |
| C | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | | | |
| C | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | | | |
| C | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | | | |
| C | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | | | |
| C | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | | | |
| C | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | | | |
| C | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | | | |
| C | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | | | |
| C | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | | | |
| C | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | | | |
| C | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | | | |
| C | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | | | |
| C | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | | | |
| C | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | | | |
| C | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | | | |
| C | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | | | |
| C | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | | | |
| C | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | | | |
| C | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | | | |
| C | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | | | |
| C | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | | | |
| C | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | | | |
| C | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | | | |
| C | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | | | |
| C | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | | | |
| C | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | | | |
| C | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | | | |
| C | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | | | |
| C | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | | | |
| C | | 2 | | 3 | | 4 | | | | | | | | | | | | | | | |

Si es considera l'efecte de les forces de van der Waals, per a les molècules de carboxilats i carboxils, el resultat és que la interacció és més forta en els carboxils que en els carboxilats, ja que els carboxils tenen una estructura més rígida i, per tant, les forces de van der Waals són més efectives. A més, els carboxils tenen una estructura més rígida i, per tant, les forces de van der Waals són més efectives. A més, els carboxils tenen una estructura més rígida i, per tant, les forces de van der Waals són més efectives.



CONFIDENCIAL



El nostre objectiu és estudiar la funció de la temperatura en la velocitat de la reacció. Per això, hem dissenyat un experiment on canviem la temperatura i mesurem el temps que triga a produir-se un canvi de color. Aquesta funció es representa gràficament a la figura 1. El resultat és una corba que mostra que la velocitat de la reacció augmenta amb la temperatura. Aquesta relació es pot explicar mitjançant la teoria de la col·lisió, que afirma que les molècules necessiten una certa energia mínima per poder reaccionar. Quan la temperatura augmenta, les molècules tenen més energia cinètica i, per tant, més probabilitat de superar aquesta energia mínima i reaccionar.

En aquest experiment, hem utilitzat una solució de colorant que canvia de color quan reacciona amb una altra substància. Hem mesurat el temps que triga a produir-se aquest canvi de color a diferents temperatures. Els resultats obtenits són els següents:

| Temperatura (°C) | Temps (s) |
|------------------|-----------|
| 20 | 120 |
| 25 | 90 |
| 30 | 70 |
| 35 | 55 |
| 40 | 45 |
| 45 | 35 |
| 50 | 25 |
| 55 | 18 |
| 60 | 12 |

CONFIDENCIAL

| Temperatura (°C) | Temps (s) |
|------------------|-----------|
| 20 | 120 |
| 25 | 90 |
| 30 | 70 |
| 35 | 55 |
| 40 | 45 |
| 45 | 35 |
| 50 | 25 |
| 55 | 18 |
| 60 | 12 |

La solució més adequada ens donarà el mètode més apropiat per a l'estudi de la reacció. En aquest cas, el mètode més adequat és el mètode de les velocitats inicials, ja que permet determinar la velocitat inicial de la reacció a partir de les dades obtingudes en els primers segons de la reacció. Aquest mètode és el més adequat perquè permet determinar la velocitat inicial de la reacció a partir de les dades obtingudes en els primers segons de la reacció. Aquest mètode és el més adequat perquè permet determinar la velocitat inicial de la reacció a partir de les dades obtingudes en els primers segons de la reacció.

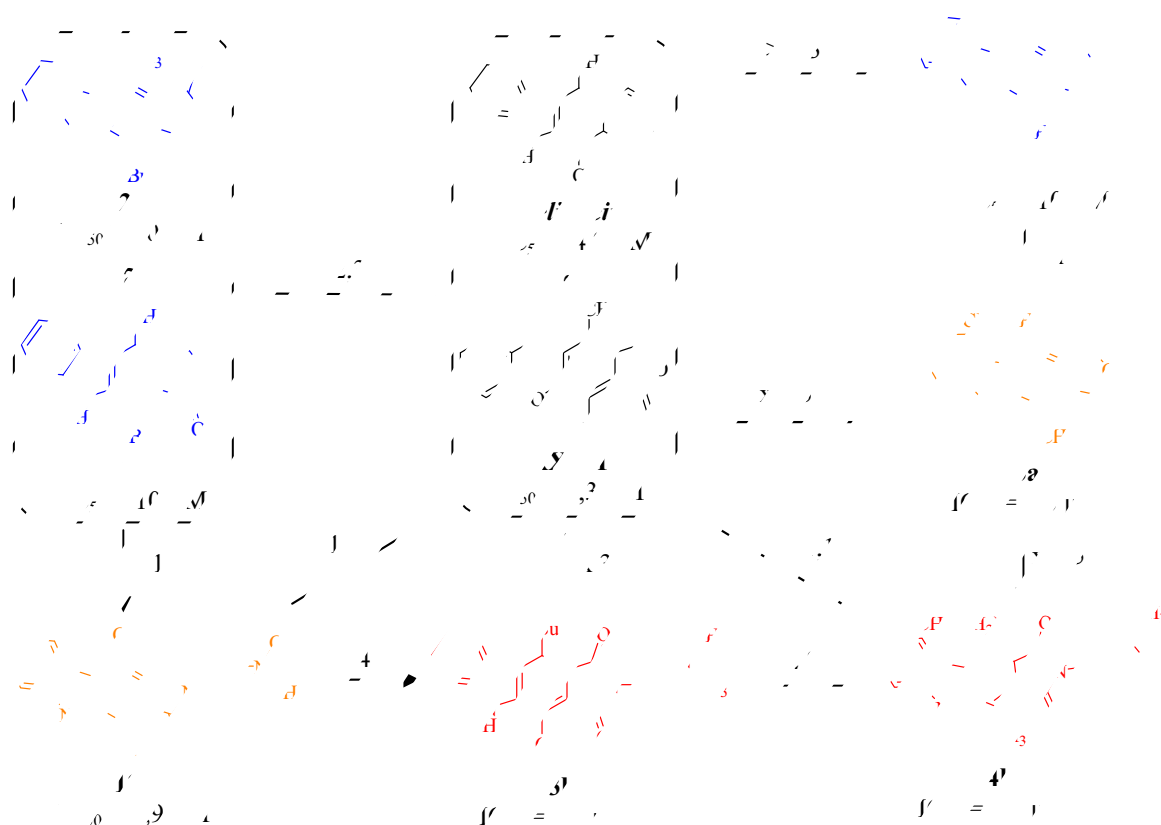


[illegible]

27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113 114 115 116 117 118 119 120 121 122 123 124 125 126 127 128 129 130 131 132 133 134 135 136 137 138 139 140 141 142 143 144 145 146 147 148 149 150 151 152 153 154 155 156 157 158 159 160 161 162 163 164 165 166 167 168 169 170 171 172 173 174 175 176 177 178 179 180 181 182 183 184 185 186 187 188 189 190 191 192 193 194 195 196 197 198 199 200 201 202 203 204 205 206 207 208 209 210 211 212 213 214 215 216 217 218 219 220 221 222 223 224 225 226 227 228 229 230 231 232 233 234 235 236 237 238 239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254 255 256 257 258 259 260 261 262 263 264 265 266 267 268 269 270 271 272 273 274 275 276 277 278 279 280 281 282 283 284 285 286 287 288 289 290 291 292 293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304 305 306 307 308 309 310 311 312 313 314 315 316 317 318 319 320 321 322 323 324 325 326 327 328 329 330 331 332 333 334 335 336 337 338 339 340 341 342 343 344 345 346 347 348 349 350 351 352 353 354 355 356 357 358 359 360 361 362 363 364 365 366 367 368 369 370 371 372 373 374 375 376 377 378 379 380 381 382 383 384 385 386 387 388 389 390 391 392 393 394 395 396 397 398 399 400 401 402 403 404 405 406 407 408 409 410 411 412 413 414 415 416 417 418 419 420 421 422 423 424 425 426 427 428 429 430 431 432 433 434 435 436 437 438 439 440 441 442 443 444 445 446 447 448 449 450 451 452 453 454 455 456 457 458 459 460 461 462 463 464 465 466 467 468 469 470 471 472 473 474 475 476 477 478 479 480 481 482 483 484 485 486 487 488 489 490 491 492 493 494 495 496 497 498 499 500 501 502 503 504 505 506 507 508 509 510 511 512 513 514 515 516 517 518 519 520 521 522 523 524 525 526 527 528 529 530 531 532 533 534 535 536 537 538 539 540 541 542 543 544 545 546 547 548 549 550 551 552 553 554 555 556 557 558 559 560 561 562 563 564 565 566 567 568 569 570 571 572 573 574 575 576 577 578 579 580 581 582 583 584 585 586 587 588 589 590 591 592 593 594 595 596 597 598 599 600 601 602 603 604 605 606 607 608 609 610 611 612 613 614 615 616 617 618 619 620 621 622 623 624 625 626 627 628 629 630 631 632 633 634 635 636 637 638 639 640 641 642 643 644 645 646 647 648 649 650 651 652 653 654 655 656 657 658 659 660 661 662 663 664 665 666 667 668 669 670 671 672 673 674 675 676 677 678 679 680 681 682 683 684 685 686 687 688 689 690 691 692 693 694 695 696 697 698 699 700 701 702 703 704 705 706 707 708 709 710 711 712 713 714 715 716 717 718 719 720 721 722 723 724 725 726 727 728 729 730 731 732 733 734 735 736 737 738 739 740 741 742 743 744 745 746 747 748 749 750 751 752 753 754 755 756 757 758 759 760 761 762 763 764 765 766 767 768 769 770 771 772 773 774 775 776 777 778 779 780 781 782 783 784 785 786 787 788 789 790 791 792 793 794 795 796 797 798 799 800 801 802 803 804 805 806 807 808 809 810 811 812 813 814 815 816 817 818 819 820 821 822 823 824 825 826 827 828 829 830 831 832 833 834 835 836 837 838 839 840 841 842 843 844 845 846 847 848 849 850 851 852 853 854 855 856 857 858 859 860 861 862 863 864 865 866 867 868 869 870 871 872 873 874 875 876 877 878 879 880 881 882 883 884 885 886 887 888 889 890 891 892 893 894 895 896 897 898 899 900 901 902 903 904 905 906 907 908 909 910 911 912 913 914 915 916 917 918 919 920 921 922 923 924 925 926 927 928 929 930 931 932 933 934 935 936 937 938 939 940 941 942 943 944 945 946 947 948 949 950 951 952 953 954 955 956 957 958 959 960 961 962 963 964 965 966 967 968 969 970 971 972 973 974 975 976 977 978 979 980 981 982 983 984 985 986 987 988 989 990 991 992 993 994 995 996 997 998 999 1000 1001 1002 1003 1004 1005 1006 1007 1008 1009 1010 1011 1012 1013 1014 1015 1016 1017 1018 1019 1020 1021 1022 1023 1024 1025 1026 1027 1028 1029 1030 1031 1032 1033 1034 1035 1036 1037 1038 1039 1040 1041 1042 1043 1044 1045 1046 1047 1048 1049 1050 1051 1052 1053 10

CONFIDENCIAL

3.6.1.1. Efectes sobre la Unitat Cel·lular de leucèmia K-562

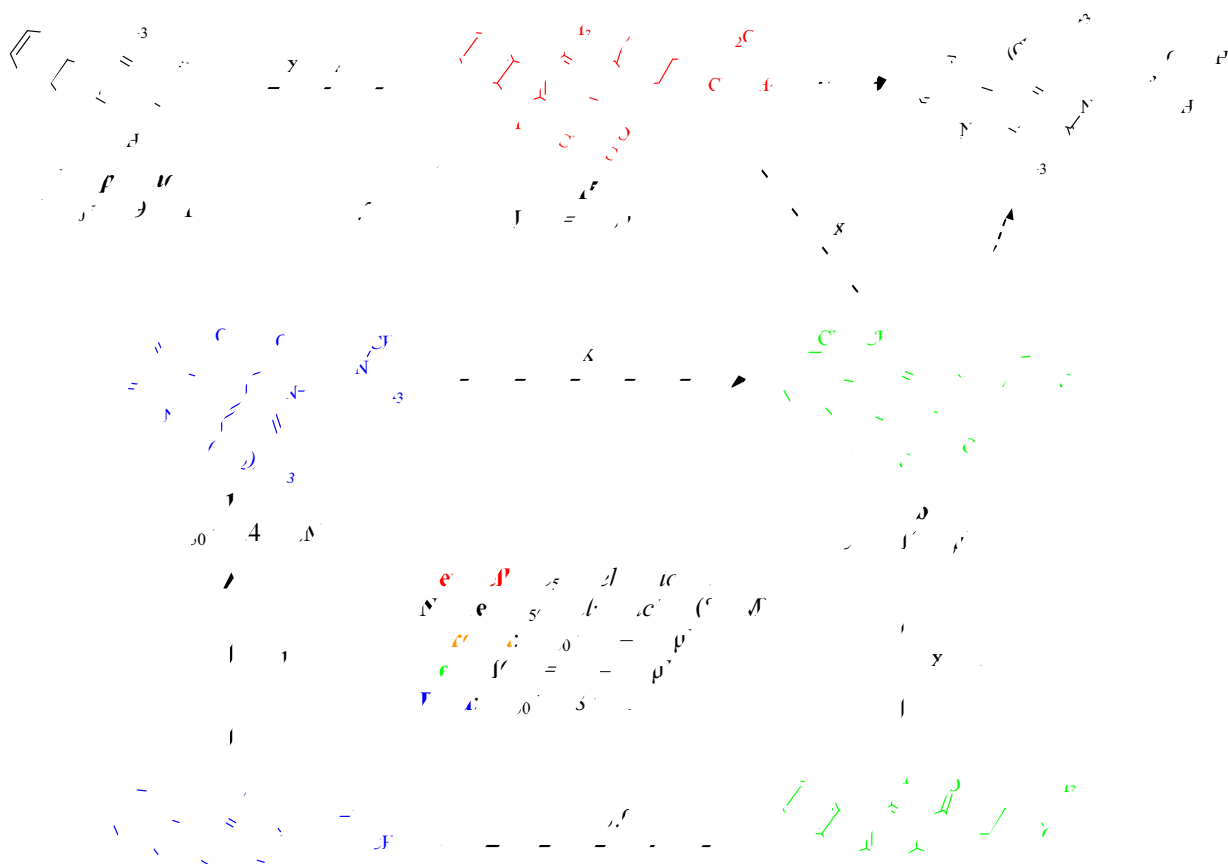


CONFIDENCIAL

El present document és una obra de la Universitat de València, propietat de la Universitat de València. La seva difusió i ús està subjecte a les condicions establertes en el Reglament de la Universitat de València. La seva difusió i ús està subjecte a les condicions establertes en el Reglament de la Universitat de València. La seva difusió i ús està subjecte a les condicions establertes en el Reglament de la Universitat de València.

La Universitat de València es reserva el dret de retirar o modificar aquest document en qualsevol moment sense previ avís. La Universitat de València es reserva el dret de retirar o modificar aquest document en qualsevol moment sense previ avís. La Universitat de València es reserva el dret de retirar o modificar aquest document en qualsevol moment sense previ avís.

3.6.1.2. Efectes sobre la línia cel·lular de càncer de pulmó NCI-460

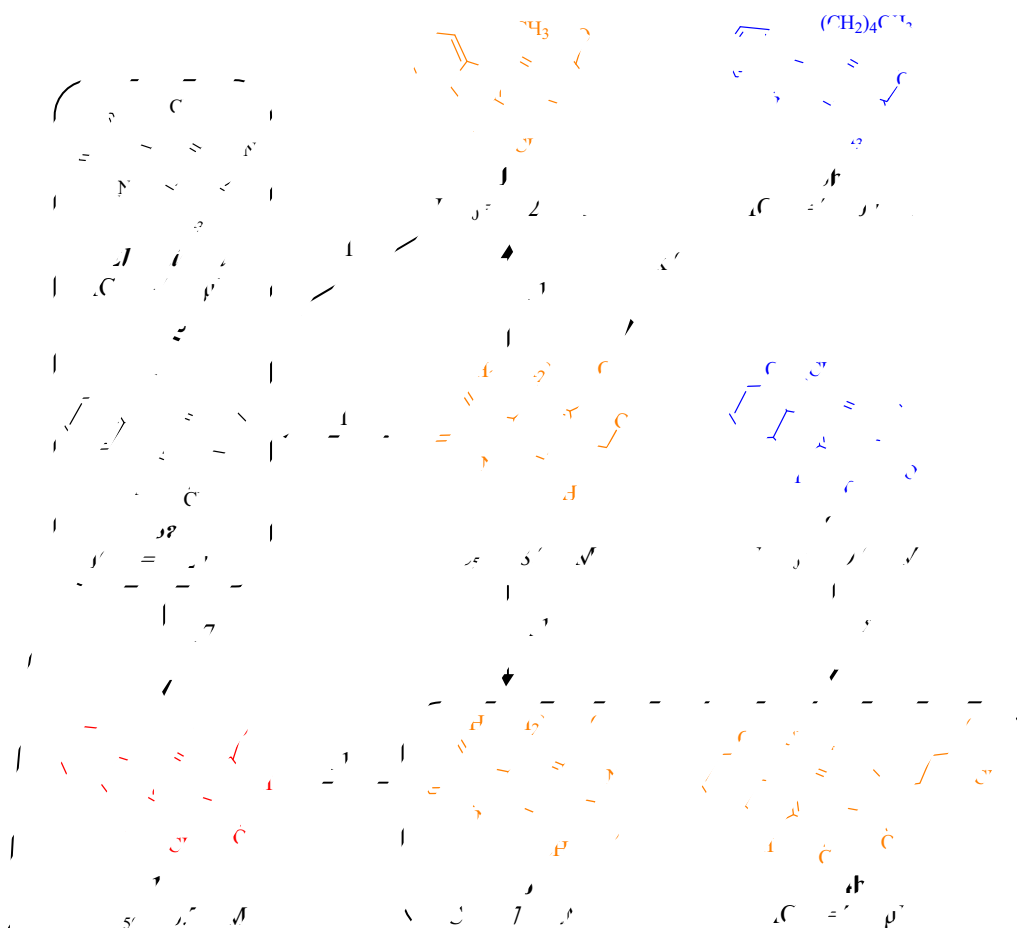


CONFIDENCIAL

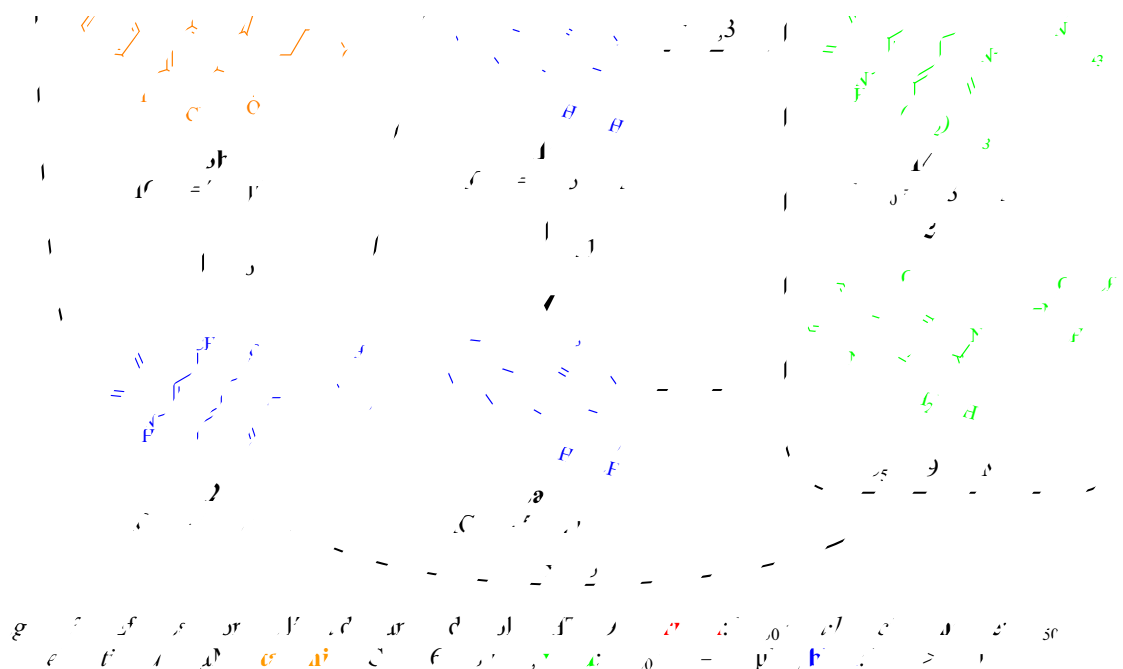
El present document és una obra de propietat intel·lectual de la Universitat de València i està sota la protecció de la llei de propietat intel·lectual. Qualsevol ús no autoritzat d'aquesta obra podrà ser sancionat segons la llei de propietat intel·lectual.

Si es copia o es publica tot o part d'aquesta obra sense el permís de la Universitat de València, es podrà considerar un delicte contra la propietat intel·lectual i es podrà sancionar amb multa o presó. La Universitat de València no es fa responsable dels danys o perjudicis que puguin derivar d'aquesta obra.

3.6.1.3. Efectes sobre la línia cel·lular de càncer de còlon HT-29



CONFIDENCIAL



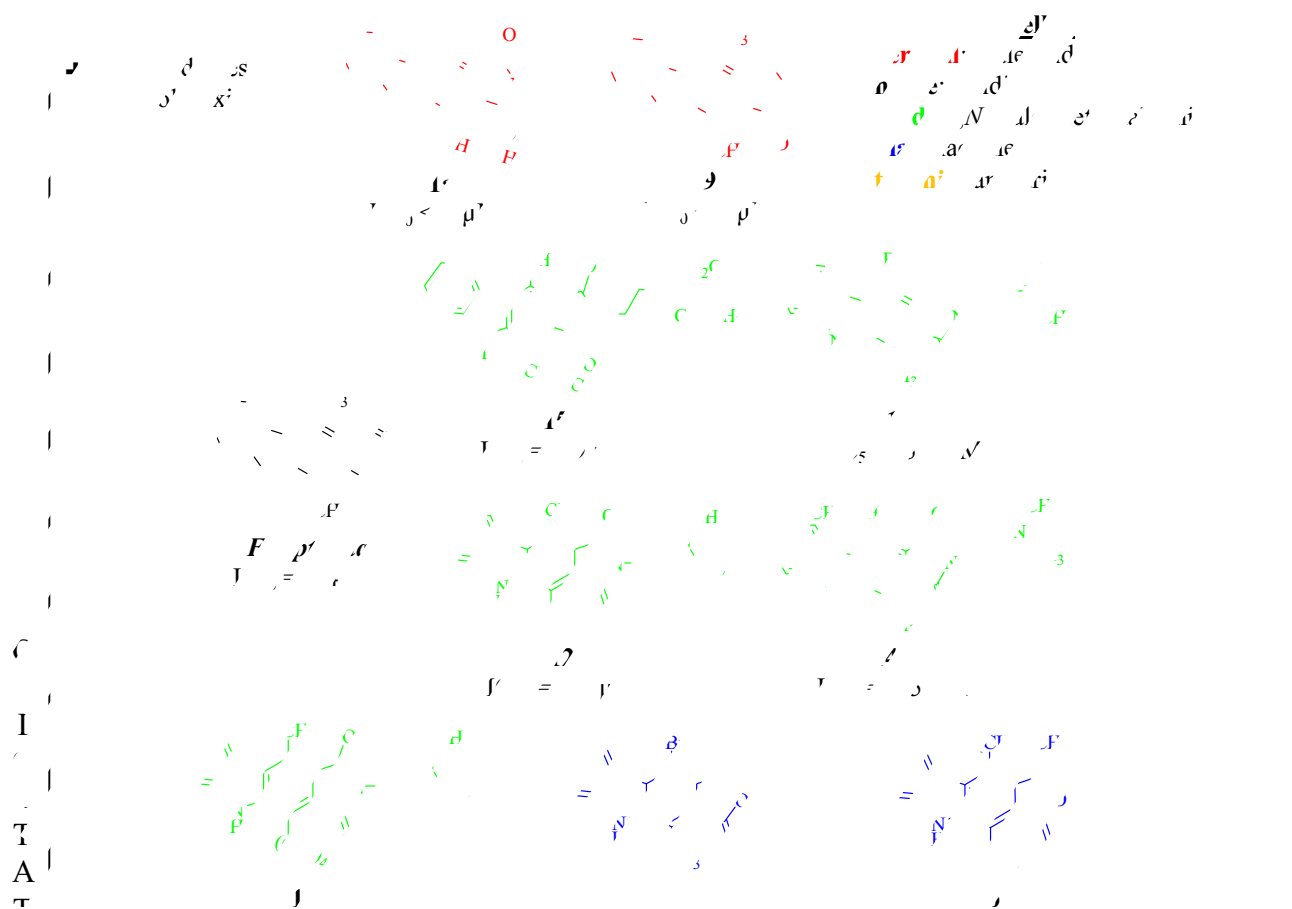
Si es considera el sistema de coordenades (x, y) en el pla xy , la funció $f(x, y)$ es pot escriure en forma de sèrie de potències de x i y . Aquesta sèrie es pot escriure en forma de sèrie de potències de x i y en forma de sèrie de potències de x i y .

La funció $f(x, y)$ es pot escriure en forma de sèrie de potències de x i y en forma de sèrie de potències de x i y . Aquesta sèrie es pot escriure en forma de sèrie de potències de x i y en forma de sèrie de potències de x i y .

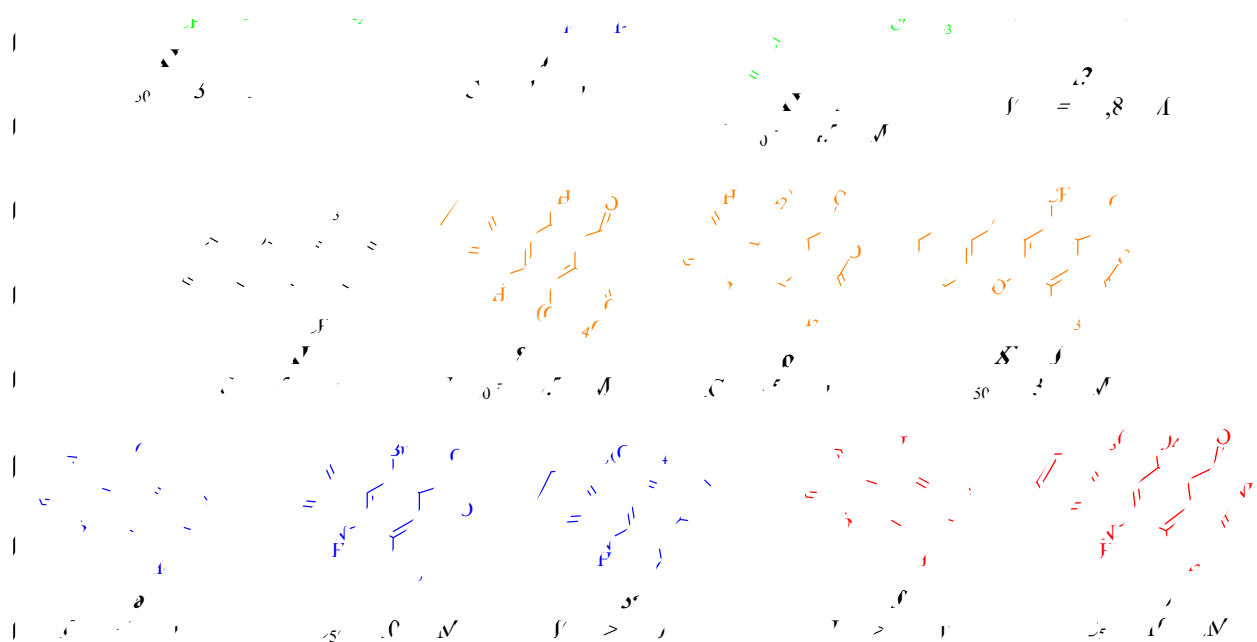
La funció $f(x, y)$ es pot escriure en forma de sèrie de potències de x i y en forma de sèrie de potències de x i y . Aquesta sèrie es pot escriure en forma de sèrie de potències de x i y en forma de sèrie de potències de x i y .

CONFIDENCIAL

3.6.1.4. Efectes sobre la línia cel·lular de fibroblasts HuDe (toxicitat)



CONFIDENCIAL



El nostre objectiu és descriure el procés de creació i desenvolupament de les polítiques públiques de salut pública, així com les seves característiques i les seves funcions. Aquesta descripció es farà mitjançant un enfocament teòric i metodològic que permeti comprendre el procés de creació i desenvolupament de les polítiques públiques de salut pública.

El nostre enfocament teòric i metodològic es basa en la teoria de les polítiques públiques, que és una disciplina que estudia el procés de creació i desenvolupament de les polítiques públiques. Aquesta teoria es basa en la teoria de la decisió, que és una disciplina que estudia el procés de presa de decisions. Aquesta teoria es basa en la teoria de la conducta, que és una disciplina que estudia el comportament dels individus i dels grups.

El nostre enfocament teòric i metodològic es basa en la teoria de les polítiques públiques, que és una disciplina que estudia el procés de creació i desenvolupament de les polítiques públiques. Aquesta teoria es basa en la teoria de la decisió, que és una disciplina que estudia el procés de presa de decisions.

CONFIDENCIAL

El nostre enfocament teòric i metodològic es basa en la teoria de les polítiques públiques, que és una disciplina que estudia el procés de creació i desenvolupament de les polítiques públiques. Aquesta teoria es basa en la teoria de la decisió, que és una disciplina que estudia el procés de presa de decisions.

El nostre enfocament teòric i metodològic es basa en la teoria de les polítiques públiques, que és una disciplina que estudia el procés de creació i desenvolupament de les polítiques públiques. Aquesta teoria es basa en la teoria de la decisió, que és una disciplina que estudia el procés de presa de decisions.

3.7. Designing a new HPLC-MS CDK4/6 inhibition test

Identifying phosphorylated residues within proteins has historically been accomplished using *in vitro* studies by scintillation counting of radioactive phosphate released from γ -[^{32}P]-ATP.²⁰⁰ While radioactive isotopes have been used quite successfully for a number of years, they have a number of drawbacks that are not simply limited to safety and regulatory issues.²⁰¹ Several other methods for measurement of inorganic phosphate (P_i) have been used for assay of the ATPase activity, which detect P_i released from ATP by spectral analysis.²⁰² For example, in the Fiske–Subbarow method²⁰³, Youngberg–Youngberg method²⁰⁴, modified malachite green method²⁰⁵, and others^{206,207,208,209}, P_i is quantified indirectly by measurement of phosphomolybdic or molybdovanadophosphoric acid complexes.

These widely used spectrophotometric methods involve cumbersome procedures, and the colour reactions for P_i measurement are quite unstable, making accurate measurement of P_i difficult.^{208,209} They also require more than 1 nmol of P_i , while the amount released is too small for colour reactions to detect. Radioisotope methods, on the other hand, can detect P_i in the femtomole range but require cautious handling and special facilities²¹⁰.

ATPase activity is also measured by utilizing firefly luciferase bioluminescence to quantify ATP.^{211,212} Amounts of 1–10 fmol of ATP are measurable by this method. However, the protein-denaturing reagent used to terminate the ATPase reaction should be removed or diluted, because the enzymatic activity of luciferase is necessary for the bioluminescence reaction. It is possible that removal or dilution of the denaturing reagent may also cause the recovery of the activity of ATPase protein and further consumption of ATP. Therefore, the proteins measurable by the bioluminescence method are limited. Similarly, the enzymatic assays to quantify the amount of ADP with pyruvate kinase/lactate dehydrogenase or hexokinase/glucose-6-phosphate

²⁰⁰ N. R. Sims, P. R. Carnegie. *Anal. Biochem.* **1975**, 63, 271–273

²⁰¹ M. Zhou, Z. Meng, A. G. Jobson, Y. Pommier, T. D. Veenstra. *Anal. Chem.* **2007**, 79, 7603–7610.

²⁰² B. B. Marsh. *Biochim. Biophys. Acta* **1952**, 9, 247–260.

²⁰³ C. H. Fiske, Y. Subbarow. *J. Biol. Chem.* **1925**, 66, 375–400.

²⁰⁴ G. E. Youngburg, M. V. Youngburg. *J. Lab. Clin. Med.* **1930**, 16, 158–168

²⁰⁵ T. Kodama, K. Fukui, K. Kometani. *J. Biochem.* **1986**, 99, 1465–1472

²⁰⁶ J. B. Martin, D. M. Doty. *Anal. Chem.* **1949**, 21, 965–967

²⁰⁷ K. Itaya, M. Ui. *Clin. Chim. Acta* **1966**, 14, 361–366

²⁰⁸ T. I. Lin, M. F. Morales. *Anal. Biochem.* **1977**, 77, 10–17

²⁰⁹ K. M. Chan, D. Delfert, K. D. Junger. *Anal. Biochem.* **1986**, 157, 375–380

²¹⁰ S. Burlacu, W. D. Tap, E. A. Lumpkin, A. J. Hudspeth. *Biophys. J.* **1997**, 72, 263–271.

²¹¹ S. J. Gould, S. Subramani. *Anal. Biochem.* **1988**, 175, 5–13

²¹² L. J. Kricka. *Anal. Biochem.* **1988**, 175, 14–21

dehydrogenase²¹³ or quantify the amount of P_i with P_i-binding protein²¹⁴ seem to be limited.

The assay of GTPase activity can be performed by using a DEAE ion-exchange column.²¹⁵ After the GTPase reaction is terminated by addition of ethanol, hydrolysed GDP and substrate GTP are separated by DEAE ion-exchange chromatography, and the amount of GDP is quantified from the chromatographic peak. This method is useless to measure myosin ATPase activity, since ethanol doesn't completely stop the enzyme reaction, and DEAE ion-exchange chromatography doesn't separate ADP and ATP.

A method to detect myosin ATPase activity utilizing reversed-phase high-performance liquid chromatography (HPLC) to analyze the breakdown of ATP to ADP was reported in 2001.²¹⁶ In 2003, this method was improved²¹⁷ to detect as little as 0.05 nmol of ADP. Another HPLC method was more recently described to separate and analyse adenosine nucleotides in larger amounts from pericarp tissue of litchi fruit²¹⁸.

In 2005, a liquid chromatography/mass spectrometry-based method for selection of ATP competitive kinase inhibitors was reported.²¹⁹ The authors developed an LC-MS-based method to monitor binding of ATP competitive protein kinase inhibitors using FSBA (5'-fluorosulfonylbenzoyl 5'-adenosine) as a nonselective activity-based probe for protein kinases. The FSBA is an ATP-affinity reagent that covalently modifies a conserved lysine present in the nucleotide-binding site of most kinases. Their method provides a general, rapid, and reproducible means to screen and validate selective ATP competitive inhibitors of protein kinases. However, this is a partial evaluation of kinase inhibitors and probably useless for selective inhibitors due to bi-substrate kinetics of protein kinases.²²⁰

To overcome the need for radioactivity, here we have turned to mass spectrometry (MS) to develop a new method to test CDK4/6 inhibitors. Despite quantification of ATP/ADP seems to be a general method for any kinase reaction, it

²¹³ L. Fontanella, S. Pozzuolo, A. Costanzo, R. Favaro, G. Deho, P. Tortora. *Anal. Biochem.* **1999**, 269, 353–358

²¹⁴ A. P. Jackson, C.R. Bagshaw. *Biochem. J.* **1988**, 251, 527–540

²¹⁵ T. Shimada, H. Ito, H. Kasai. *Seikagaku* **1995**, 67, 475–477

²¹⁶ K. Samizo, R. Ishikawa, A. Nakamura, K. Kohama. *Anal. Biochem.* **2001**, 293, 212–215

²¹⁷ M. Ushimaru, Y. Fukushima. *Anal. Biochem.* **2003**, 313, 173–175

²¹⁸ H. Liu, Y. Jiang, Y. Luo, W. Jiang. *Food Technol. Biotechnol.* **2006**, 44 (4), 531–534

²¹⁹ S. S. Khandekar, B. Feng, T. Yi, S. Chen, N. Laping, N. Bramson. *J. Biomol. Screen.* **2005**, 10, 447–455

²²⁰ P. Chène. *Drug Discovery Today* **2008**, 13 (11/12), 522–529

could result in a large rate of false positive and false negative values. Therefore, we first preferred to focus on the analysis of the substrate and direct product quantification.

Selection of substrate

The retinoblastoma tumor suppressor protein (pRb) is the natural occurring substrate for CDK4 and CDK6. *In vitro*, the C domain (the C-terminus 15-KDa fragment, 792 – 928 aa) can serve equally well substrate as the wild-type 56-KDa retinoblastoma protein, while in vivo, A and B domains are necessary.²²¹ CDK 1, 2, 4 and 6 phosphorylate the consensus motif S/T* – P – X – R/K (single letter amino acid code, where S/T* represents the phosphorylated residue and X represents any amino acid).²²² The main Rb phosphorylation sites, which are initially phosphorylated, are Ser795, Ser807, Ser811, Thr821 and Thr826. The wild type is also phosphorylated at Ser780, Ser788 and an imprecisely defined number of Ser/Thr residues during G1 phase.²²³ Arg+3 in the consensus motif, increases the initial phosphorylation rate.²²⁴

In this work, we used electrospray ionization (ESI) source, which efficiently produces gas-phase ions from solutions of nonvolatile species. In particular, ion-molecule and ion-ion reactions have easier access to multiply charged ions and macroions. These reactions are indicative of a rich class of gas-phase processes.²²⁵ Neither pRb nor C-domain was available in HPLC-MS grade and ESI source resulted in complexes mass spectra.

Histone H₁ is an isolated lysine rich fraction of mainly subfraction f₁ in character.²²⁶ It is the natural substrate for CDK2 and can be scarcely phosphorylated by CDK4/6. Anyway, available H₁ is a mixture of different subtypes of histones with slightly different molecular weights²²⁷, resulting again in complexes mass spectra. Although H₁ can be fractionated by the method of Kinkade and Cole²²⁸ using a very shallow Gdn-HCl gradient, and characterization of phosphorylation sites on H₁

²²¹ W. Pan, T. Sun, R. H. Hoess, R. H. Grafstrom. *Carcinogenesis* **1998**, 19, 765-769

²²² J. A. Endicott, M. E. Noble, J. A. Tucker. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1999**, 9, 738-744

²²³ A. S. Lundberg, R. A. Weinberg. *Mol. Cell. Biol.* **1998**, 18, 753-761

²²⁴ W. Pan, S. Cox, R. H. Hoess, R. H. Grafstrom. *Carcinogenesis* **1999**, 20, 193-198

²²⁵ R. R. O. Loo, H. R. Udseth, R. D. Smith. *J. Phys. Chem.* **1991**, 95, 6412-6415

²²⁶ E. H. De Nooij, H. G. K. Westenbrink. *Biochim. Biophys. Acta* **1962**, 62, 608

²²⁷ M. J. Smerdon, I. Isenberg. *Biochemistry* **1976**, 15 (19), 4233-4242

²²⁸ J. M. Kinkade, R. D. Cole. *J. Biol. Chem.* **1966**, 241, 5790-5797

isoforms can be performed by tandem mass spectrometry after enzymatic digestion²²⁹, our aim is to seek an easy method to evaluate CDK4/6 inhibitors.

Finally, we selected a short peptide (pRb^{ING}) as the most appropriate substrate for this HPLC-MS-based method. This peptide can be directly isolated from enzymatic reaction by injection into the HPLC-MS system. It is a 14 aminoacid peptide (INGSPRTPRRGQNR) with a molecular weight of about 1,608 Da: Ile – Asn – Gly – Ser – Pro – Arg – **Thr** – Pro – Arg – Arg – Gly – Gln – Asn – Arg. Only Thr is a phosphorylation site due to consensus motif T/S-P-X-R/K and the Arg+3, as described above.

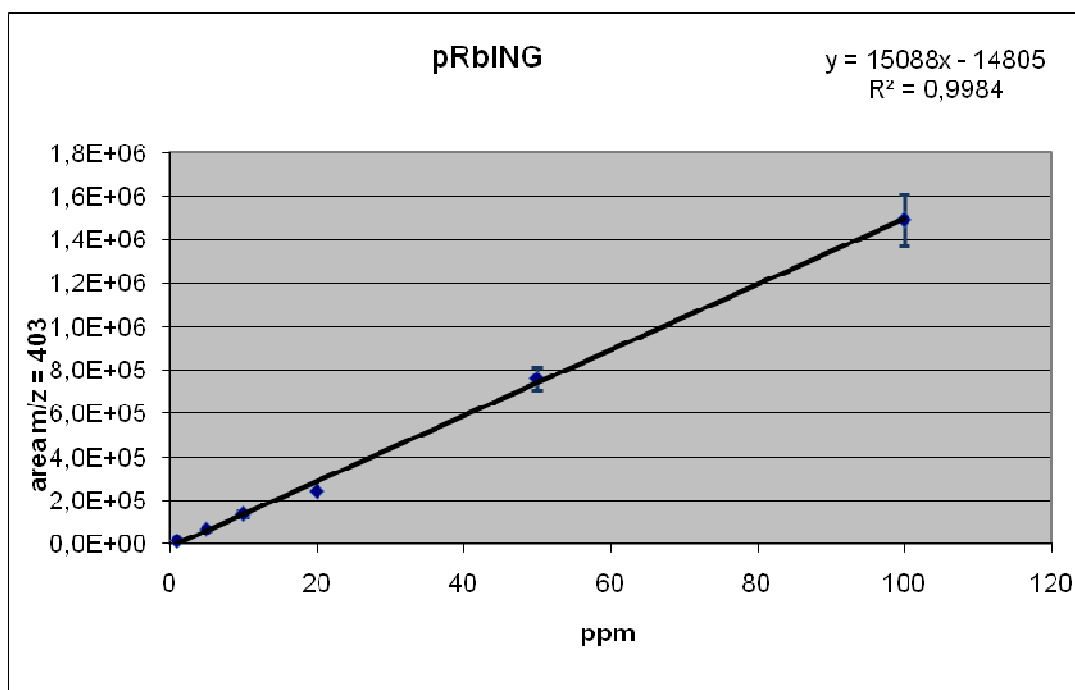
We have to bear in mind that no short peptide has cyclin recruitment site and CDK cannot phosphorylate them extensively. Therefore, relatively large amounts of CDK are required in this assay.

Quantification of peptide I14R

Peptide pRb^{ING} requires formic acid for the ionization in ESI+. Addition of 0.1 % formic acid in water generates ions from +2 to +5. Just the main ion (+4, m/z = 403.0 ± 0.1) was used to quantify.

A calibration curve was determined by linear regression in the range of 1 – 100 ppm pRb^{ING} (standard deviation = ±7 – 16%). At same concentrations, no peak was able for quantification in the UV due to lower sensitivity of UV detector.

²²⁹ B. A. Garcia, S. A. Busby, C. M. Barber, J. Shabanowitz, C. D. Allis, D. F. Hunt. *J. Proteome Res.* **2004**, 3, 1219-1227



According to this linear regression, the pRb^{ING} detection limit is:

$$1 \text{ ppm} = 1 \text{ ng} / \mu\text{L}$$

$$5 \mu\text{L} * 1 \text{ ng} / \mu\text{L} * 1 \text{ nmol} / 1608 \text{ ng} = 0.0031 \text{ nmol} = 3.1 \text{ pmol}$$

Under ppm concentration, the response was not linear due to low s/n ratio.

Chemical Phosphorylation

To develop an HPLC-MS method to quantify both peptide and phosphorylated peptide, we first attempt to chemically phosphorylate the peptide. Despite some methods to phosphorylate proteins are described in some steps,²³⁰ Medina et al. reported a method to phosphorylate aqueous casein with a 20% POCl₃ solution in CCl₄.²³¹ On the contrary, we were not able to phosphorylate the peptide in aqueous solution due to the low concentration (POCl₃ reacted with water). But, we achieved single phosphorylation by adding 20% POCl₃ in DCM to a solution of our short peptide in ACN as a non-protic solvent. Area of ion⁺ m/z = 423.0 ± 0.1 was quantified against m/z = 403.0 ± 0.1, giving a ratio of 23% phospho-pRb^{ING}. Unfortunately, HPLC-MS/MS studies didn't show completed *b* or *y* ion series and the phosphorylation site could not be fully determined; further purification and concentration would be required.

²³⁰ P. A. Cole, A. D. Courtney, K. Shen, Z. Zhang, Y. Qiao, W. Lu, D. M. Williams. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 444-452

²³¹ A. L. Medina, D. Mesnier, G. Tainturier, D. Lorient. *Food Chem* **1996**, 57, 261-265

CDK4/CycD1 Activity / Stability Improvement

It is widely recognised that phosphothreonine and phosphoserine, under alkaline conditions or by MS ionization source, can undergo β -elimination reaction, where the end are dehydroaminobutyric acid and dehydroalanine, respectively²³². In 1 h kinase reactions, we observed up to 5% dehydro-pRb^{ING} and over 10% after 1 day reactions. Therefore, we had to study the dehydration process in order to decide whether dehydro-pRb^{ING} is a by-product coming directly from pRb^{ING}, suggesting a buffer-mediated dehydration, or a β -elimination from phospho-pRb^{ING} that should be taken into account when quantifying phosphorylation reactions. Dehydro-pRb^{ING} was quantified as a ratio of ion⁺⁴ $m/z = 398.5 \pm 0.1$ against $m/z = 403.0 \pm 0.1$.

First, we studied the presence of CDK4 and ATP (1 mM) in 4 reactions: with CDK4 and ATP, without any of them and with just one of them. In all of these reactions, we found traces of dehydro-pRb^{ING} after 1 h and 10 – 12% after 24 h at 30 °C.

A. Konstantinidis et al. (1998)²³³ optimized a number of factors such as buffer type, pH and ionic strength that might affect the activity and stability of CDK4/CycD1. They concluded that the optimal composition for a maximum activity was: 50 mM Hepes buffer, pH 7.0, 14.3 mM Mg²⁺, 5 mM DTT, 0.02% Triton X-100 and 4% DMSO. We took advantage of our HPLC-MS method to optimise and deeply evaluate the influence on the substrate itself of some of these factors as well as β -glycerophosphate and Na₃VO₄, two phosphatase inhibitors.

Then, we prepared mixtures of 100 ppm pRb^{ING} in water with each compound of a typical kinase buffer: MgCl₂, EGTA, DTT, Triton X-100, β -glycerophosphate, Na₃VO₄, Hepes and Tris. We observed that slow dehydration (less than 3% in 24 h) occurred either in water, 5 mM MgCl₂, 0.5 mM EGTA, 5 mM DTT or 0.02% Triton X-100, while larger dehydration took place in presence of 0.5 mM Na₃VO₄ (7%) as well as in 50 mM Tris (10%), 25 mM Hepes (13%) and the complete kinase buffer (11%), suggesting a buffer-mediated dehydration. Alternatively, we observed that the addition of 100 mM NaCl helped on reducing the dehydration (from 13% to 9%) as well as using lower concentrations of Hepes did, but they may negatively affect CDK activity in reactions. Interestingly, addition of 5 mM β -glycerophosphate provoked fast fragmentation of peptide, giving 70% of fragment I9R (INGSPRTPR) and 30% of

²³² M. Mann, S.-E. Ong, M. Gronborg, H. Steen, O. N. Jensen, A. Pandey. *Trends Biotechnol.* **2002**, 20, 261-268

²³³ A. K. Konstantinidis, R. Radhakrishnan, F. Gu, R. N. Rao, W. K. Yeh. *J. Biol. Chem.* **1998**, 273, 26506-26515

dehydro-pRb^{ING}. Despite this fragment was not observed when adding β -glycerophosphate into a complete kinase buffer, we preferred to use just Na₃VO₄ as a phosphatase inhibitor.

In kinase reactions, despite being much lower than saturating concentrations, ATP was held constant at 1 mM, and the highest Rb^{ING} concentration that could be properly analyzed by this HPLC-MS method was 60 μ M (100 ppm). Under our assay conditions, we found stronger influence of DMSO than previously reported.²³³ Addition of 4% DMSO increased CDK4 activity by 3.8-fold (7% phospho-pRb^{ING} versus 27%). Addition of 0.5 mM Na₃VO₄ was critical as well, increasing phospho-pRb^{ING} up to 41%.

CDK4/CycD1 kinetics

In order to determine the optimal reaction time, we analyze the same reaction sample over the time (at 30, 60, 90, 120 and 150 min). We realized that phosphorylation was maximum at 30 min and then both pRb^{ING} and phospho-pRb^{ING} concentrations decreased quite fast, while dehydro-pRb^{ING} slowly increased. And that variation was not proportional to the concentration nor to the dehydro-pRb^{ING} increment, suggesting an important and fast binding to the reaction vessel walls.

Highlights

- Peptide pRb^{ING} was efficiently quantified by HPLC-MS (ESI-ToF), within a range between 1 – 100 ppm and a detection limit as low as 3 pmol.

- A very simple chemical method, using POCl₃, was used to achieve a single phosphorylation of pRb^{ING}.

- We developed a 22-min HPLC-MS method to elute and quantify the phospho-pRb^{ING} product and the pRb^{ING} substrate from reaction samples containing buffer solution, ATP and CDK4/6.

- MS allows us an accurate analysis of phosphorylation reactions since we are capable to quantify not only the product and the substrate, but also dehydration products that could interfere in our study.

4. PART EXPERIMENTAL

Dades generals

Els espectres de ressonància magnètica nuclear de protó i de carboni-13 han estat realitzats amb espectròmetres Varian Gemini-200 (200 i 50,3 MHz, respectivament), Varian Gemini-300 (300 i 75,4 MHz, respectivament) i Mercury-400 (400 i 100,6 MHz, respectivament) emprant CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ o altres dissolvents deuterats com a dissolvent amb tetrametilsilà com a referència interna. Durant l'estada a la Universitat de Huddersfield, s'han emprat espectròmetres Bruker-400 (400 i 100,6 MHz, respectivament) i Bruker-500 (500 i 125 MHz, respectivament). Els desplaçaments químics són expressats en parts per milió (ppm).

Els espectres de masses de tipus electrospray han estat realitzats amb un espectròmetre de masses Agilent LC/MSD-ToF. Els espectres de masses per ionització química (CI) i per impacte electrònic (EI) han estat realitzats amb un espectròmetre ThermoFinnigan TRACE DSQ. Durant l'estada a la Universitat de Huddersfield, s'ha emprat un espectròmetre de masses micrOTOF-Q Bruker Daltonics.

Els espectres d'infraroig han estat realitzats amb un espectrofotòmetre FT-IR Perkin Elmer model *Spectrum RX I*. Només s'han anotat les freqüències rellevants, expressades en cm^{-1} .

Els punts de fusió han estat determinats amb un aparell Gallenkamp model MFB.595.010M, i no han estat corregits.

Les cromatografies de columna han estat realitzades amb gel de sílice Merck 60 (40 – 60 μm). Per a les cromatografies de capa fina s'han utilitzat plaques cromatogràfiques de gel de sílice 60 F₂₅₄ Merck.

Les microdestil·lacions s'han realitzat en un forn de boles giratori Büchi GKR-50.

Tots els reactius són de qualitat comercial per a síntesis o s'han purificat abans del seu ús. Els dissolvents orgànics són de grau analític o s'han purificat mitjançant procediments habituals. Els productes comercials s'han obtingut de Sigma-Aldrich.

El THF, adquirit a Carlo Erba – SDS, s'ha recollit en presència de sodi i benzofenona per poder ser destil·lat posteriorment abans de fer-ne ús per a les reaccions amb organometalls.

CONFIDENCIAL

2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113 114 115 116 117 118 119 120 121 122 123 124 125 126 127 128 129 130 131 132 133 134 135 136 137 138 139 140 141 142 143 144 145 146 147 148 149 150 151 152 153 154 155 156 157 158 159 160 161 162 163 164 165 166 167 168 169 170 171 172 173 174 175 176 177 178 179 180 181 182 183 184 185 186 187 188 189 190 191 192 193 194 195 196 197 198 199 200 201 202 203 204 205 206 207 208 209 210 211 212 213 214 215 216 217 218 219 220 221 222 223 224 225 226 227 228 229 230 231 232 233 234 235 236 237 238 239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254 255 256 257 258 259 260 261 262 263 264 265 266 267 268 269 270 271 272 273 274 275 276 277 278 279 280 281 282 283 284 285 286 287 288 289 290 291 292 293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304 305 306 307 308 309 310 311 312 313 314 315 316 317 318 319 320 321 322 323 324 325 326 327 328 329 330 331 332 333 334 335 336 337 338 339 340 341 342 343 344 345 346 347 348 349 350 351 352 353 354 355 356 357 358 359 360 361 362 363 364 365 366 367 368 369 370 371 372 373 374 375 376 377 378 379 380 381 382 383 384 385 386 387 388 389 390 391 392 393 394 395 396 397 398 399 400 401 402 403 404 405 406 407 408 409 410 411 412 413 414 415 416 417 418 419 420 421 422 423 424 425 426 427 428 429 430 431 432 433 434 435 436 437 438 439 440 441 442 443 444 445 446 447 448 449 450 451 452 453 454 455 456 457 458 459 460 461 462 463 464 465 466 467 468 469 470 471 472 473 474 475 476 477 478 479 480 481 482 483 484 485 486 487 488 489 490 491 492 493 494 495 496 497 498 499 500 501 502 503 504 505 506 507 508 509 510 511 512 513 514 515 516 517 518 519 520 521 522 523 524 525 526 527 528 529 530 531 532 533 534 535 536 537 538 539 540 541 542 543 544 545 546 547 548 549 550 551 552 553 554 555 556 557 558 559 560 561 562 563 564 565 566 567 568 569 570 571 572 573 574 575 576 577 578 579 580 581 582 583 584 585 586 587 588 589 590 591 592 593 594 595 596 597 598 599 600 601 602 603 604 605 606 607 608 609 610 611 612 613 614 615 616 617 618 619 620 621 622 623 624 625 626 627 628 629 630 631 632 633 634 635 636 637 638 639 640 641 642 643 644 645 646 647 648 649 650 651 652 653 654 655 656 657 658 659 660 661 662 663 664 665 666 667 668 669 670 671 672 673 674 675 676 677 678 679 680 681 682 683 684 685 686 687 688 689 690 691 692 693 694 695 696 697 698 699 700 701 702 703 704 705 706 707 708 709 710 711 712 713 714 715 716 717 718 719 720 721 722 723 724 725 726 727 728 729 730 731 732 733 734 735 736 737 738 739 740 741 742 743 744 745 746 747 748 749 750 751 752 753 754 755 756 757 758 759 760 761 762 763 764 765 766 767 768 769 770 771 772 773 774 775 776 777 778 779 780 781 782 783 784 785 786 787 788 789 790 791 792 793 794 795 796 797 798 799 800 801 802 803 804 805 806 807 808 809 810 811 812 813 814 815 816 817 818 819 820 821 822 823 824 825 826 827 828 829 830 831 832 833 834 835 836 837 838 839 840 841 842 843 844 845 846 847 848 849 850 851 852 853 854 855 856 857 858 859 860 861 862 863 864 865 866 867 868 869 870 871 872 873 874 875 876 877 878 879 880 881 882 883 884 885 886 887 888 889 890 891 892 893 894 895 896 897 898 899 900 901 902 903 904 905 906 907 908 909 910 911 912 913 914 915 916 917 918 919 920 921 922 923 924 925 926 927 928 929 930 931 932 933 934 935 936 937 938 939 940 941 942 943 944 945 946 947 948 949 950 951 952 953 954 955 956 957 958 959 960 961 962 963 964 965 966 967 968 969 970 971 972 973 974 975 976 977 978 979 980 981 982 983 984 985 986 987 988 989 990 991 992 993 994 995 996 997 998 999 1000 1001 1002 1003 1004 1005 1006 1007 1008 1009 1010 1011 1012 1013 1014 1015 1016 1017 1018 1019 1020 1021 1022 1023 1024 1025 1026 1027 1028 1029 1030 1031 1032 1033 1034 1035 1036 1037 1038 1039 1040 104

f j e i

$$\Gamma_{\alpha\beta\gamma\delta\epsilon\zeta\eta\theta\iota\kappa\lambda\mu\nu\rho\sigma\tau\upsilon\phi\chi\psi\omega} = \rho\Delta\omega^2C^{-4}$$

f e i r f e j r c

f *2* *3* *4* *5* *6*

$d \quad r \quad r' \quad r'' \quad \theta \quad r \quad \theta \quad s$

C A B D E F G H I J

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99

Por lo tanto, el primer paso es el de la identificación de los actores y de sus intereses. En este sentido, el primer paso es el de la identificación de los actores y de sus intereses. En este sentido, el primer paso es el de la identificación de los actores y de sus intereses.

x d' x x

The first part of the experiment is the preparation of the sample. The sample is prepared by mixing the two components in a certain ratio. The second part of the experiment is the measurement of the properties of the sample. The properties are measured by using a certain method.

The first part of the experiment is the preparation of the sample.

The second part of the experiment is the measurement of the properties of the sample. The properties are measured by using a certain method. The third part of the experiment is the analysis of the results. The results are analyzed by using a certain method.

x d' x x

The first part of the experiment is the preparation of the sample.

The second part of the experiment is the measurement of the properties of the sample.

The third part of the experiment is the analysis of the results.

The first part of the experiment is the preparation of the sample.

CONFIDENCIAL

The first part of the experiment is the preparation of the sample.

x d' x x

The second part of the experiment is the measurement of the properties of the sample. The properties are measured by using a certain method.

x d' x x

The third part of the experiment is the analysis of the results. The results are analyzed by using a certain method. The fourth part of the experiment is the conclusion. The conclusion is drawn by using a certain method.

The first part of the experiment is the preparation of the sample. The second part of the experiment is the measurement of the properties of the sample. The third part of the experiment is the analysis of the results. The fourth part of the experiment is the conclusion.

The first part of the experiment is the preparation of the sample. The second part of the experiment is the measurement of the properties of the sample. The third part of the experiment is the analysis of the results. The fourth part of the experiment is the conclusion.

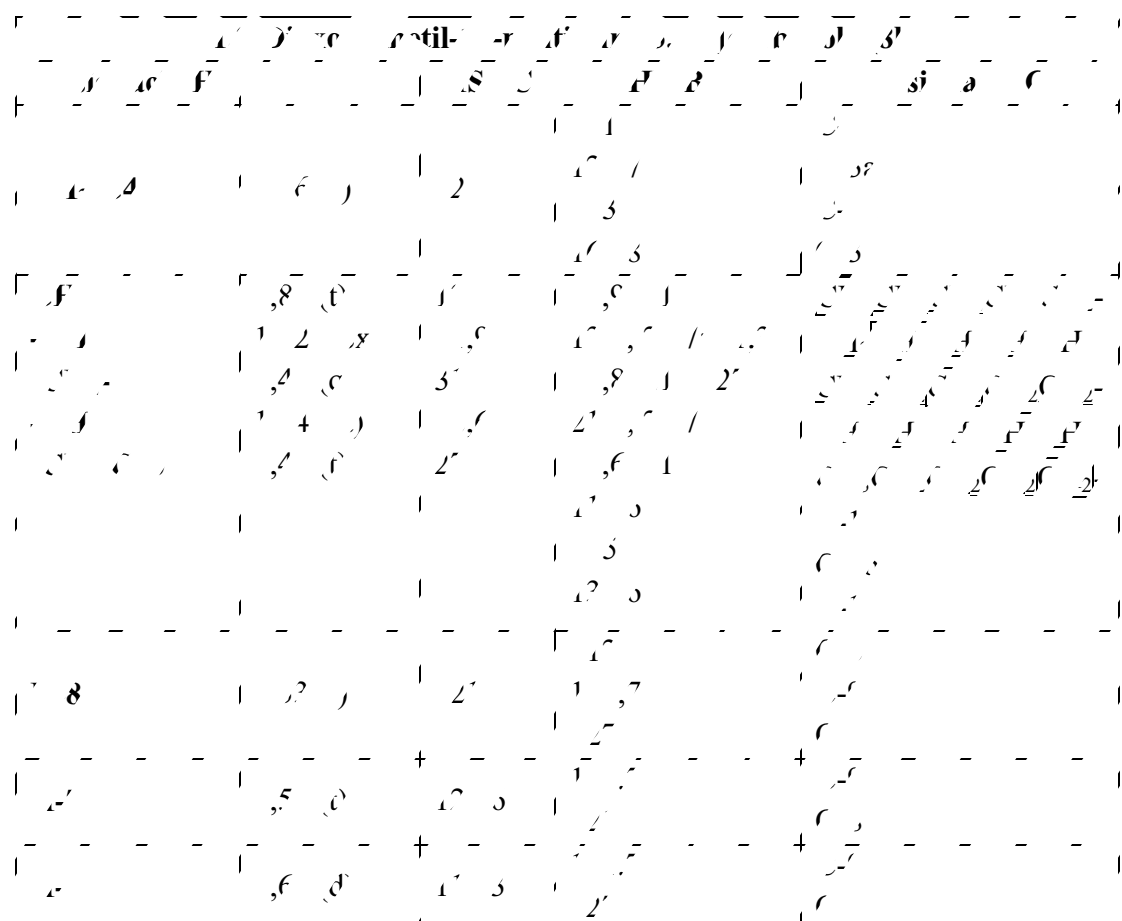
$\mathcal{C} \quad \mathcal{C} \quad \mathcal{H}$

$\rho = 2^{-\frac{1}{2}} \approx 0.7071$

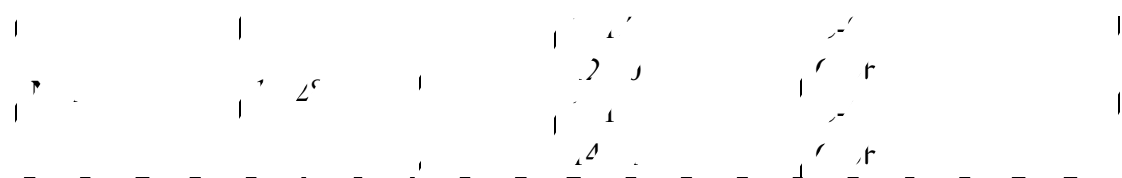
P R T S U V, W X Y Z, [\] ^ _ ` { | } ~ , ' " % & * + , - . / : ;

[illegible][illegible]
$$\begin{aligned} & \left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} - \frac{\partial^2}{\partial x^2} \right) u(x,t) = f(x,t), \\ & u(0,t) = g(t), \quad u(x,0) = h(x). \end{aligned}$$
[illegible]

$\tilde{f} = f - \rho_{\text{eff}} \cdot \nabla \cdot \mathbf{N} \in C_c^\infty(\mathbb{S}^1 \times \mathbb{R}^d)$, $\tilde{f} = 0$ if $t \geq 0$ or $|x| \geq R$.
 $\tilde{f} = f - \rho_{\text{eff}} \cdot \nabla \cdot \mathbf{C} \in C_c^\infty(\mathbb{S}^1 \times \mathbb{R}^d)$, $\tilde{f} = 0$ if $t \geq 0$ or $|x| \geq R$.



CONFIDENCIAL



$\rho^{\dagger} \mathbf{a}^{\dagger} \rho$, $\rho^{\dagger} \mathbf{e}^{\dagger} \rho$ posts $\rho^{\dagger} \mathbf{c}^{\dagger} \rho$ $\rho^{\dagger} \mathbf{d}^{\dagger} \rho$ $\rho^{\dagger} \mathbf{f}^{\dagger} \rho$ $\rho^{\dagger} \mathbf{a}^{\dagger} \rho$
 $\rho^{\dagger} \mathbf{c}^{\dagger} \rho$ $\rho^{\dagger} \mathbf{e}^{\dagger} \rho$ $\rho^{\dagger} \mathbf{f}^{\dagger} \rho$ $\rho^{\dagger} \mathbf{d}^{\dagger} \rho$

B A D I L J

[illegible][illegible]

2' r a' d' e' 0 r d' 5 x' r' / r' d' d'
 r' d' r' (0 r' d' a' d' 6 r' d' / . 0 g' r' (r' ;
 ' e' 1 r' f' 4C' e' r' d' d' 0 r' r' x' r' d' e' d' d'
 r' d' 2 j' e' d' s' d' r' f' e' r' d' d' d' a' , e' e' e'
 r' f' r' d' x' e' r' d' 3 g' , d' r' f' e' d' d' r' r' p' r' i
 r' r' r' r' d' r' d' /

7 8 9 0 1 2 3 4

CONFIDENCIAL

f r e f o

1 2 3 4

 $\mathcal{C} \quad \mathcal{U} \quad \mathcal{C}'$ [illegible]
$$R = \{f, g, h, i, j, j', j''\}$$

f 3 4 5 6 7 8 9

[illegible]

[illegible]

CONFIDENCIAL

[illegible]

U **U** **U** **U** **U**
U **U** **U**

$$= \frac{1}{\sqrt{\pi}} \int_0^{\infty} \frac{e^{-t}}{t^{3/2}} dt = \frac{1}{\sqrt{\pi}}$$

p **r** **s** **t** **u** **v** **w** **x** **y** **z**

$P = A^T J_1 J_2 \dots J_{n-1} A^1 A^2 \dots A^n$; $A^i = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix}$ if $i \neq j$, $A^j = \begin{pmatrix} 1 & 1 \\ 0 & 1 \end{pmatrix}$, $J_i = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & -1 \end{pmatrix}$ if $i \neq j$, $J_j = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix}$.

[illegible]

Prüfungsausschuss

Die Prüfungsausschüsse sind für die Durchführung der Prüfungen zuständig. Sie sind für die Organisation der Prüfungen, die Abgabe der Aufgaben und die Bewertung der Arbeiten verantwortlich.

Prüfungsausschuss

Die Prüfungsausschüsse sind für die Durchführung der Prüfungen zuständig. Sie sind für die Organisation der Prüfungen, die Abgabe der Aufgaben und die Bewertung der Arbeiten verantwortlich. Die Prüfungsausschüsse sind für die Durchführung der Prüfungen zuständig. Sie sind für die Organisation der Prüfungen, die Abgabe der Aufgaben und die Bewertung der Arbeiten verantwortlich.

Prüfungsausschuss

Die Prüfungsausschüsse sind für die Durchführung der Prüfungen zuständig. Sie sind für die Organisation der Prüfungen, die Abgabe der Aufgaben und die Bewertung der Arbeiten verantwortlich. Die Prüfungsausschüsse sind für die Durchführung der Prüfungen zuständig. Sie sind für die Organisation der Prüfungen, die Abgabe der Aufgaben und die Bewertung der Arbeiten verantwortlich. Die Prüfungsausschüsse sind für die Durchführung der Prüfungen zuständig. Sie sind für die Organisation der Prüfungen, die Abgabe der Aufgaben und die Bewertung der Arbeiten verantwortlich.

CONFIDENCIAL

Die Prüfungsausschüsse sind für die Durchführung der Prüfungen zuständig. Sie sind für die Organisation der Prüfungen, die Abgabe der Aufgaben und die Bewertung der Arbeiten verantwortlich. Die Prüfungsausschüsse sind für die Durchführung der Prüfungen zuständig. Sie sind für die Organisation der Prüfungen, die Abgabe der Aufgaben und die Bewertung der Arbeiten verantwortlich.

Prüfungsausschuss

Prüfungsausschuss

Prüfungsausschuss

Prüfungsausschuss

Prüfungsausschuss

Prüfungsausschuss

Prüfungsausschuss

Prüfungsausschuss

Prüfungsausschuss

1. 1. 1. 1. 1. 1.

2. 2. 2. 2. 2. 2.

3. 3. 3. 3. 3. 3.

4. 4. 4. 4. 4. 4.

5. 5. 5. 5. 5. 5.

6. 6. 6. 6. 6. 6.

7. 7. 7. 7. 7. 7.

CONFIDENCIAL

8. 8. 8. 8. 8. 8.

9. 9. 9. 9. 9. 9.

4. The first part of the experiment is the preparation of the sample. The sample is prepared by the reaction of the reactants in the presence of a catalyst. The reaction is carried out in a closed system at a constant temperature. The reaction time is 10 minutes. The reaction is then stopped by the addition of a reagent. The reaction mixture is then analyzed by the method of the standard curve.



The reaction is carried out in a closed system at a constant temperature. The reaction time is 10 minutes. The reaction is then stopped by the addition of a reagent. The reaction mixture is then analyzed by the method of the standard curve.

Experimental

The reaction is carried out in a closed system at a constant temperature. The reaction time is 10 minutes. The reaction is then stopped by the addition of a reagent. The reaction mixture is then analyzed by the method of the standard curve.

CONFIDENCIAL

The reaction is carried out in a closed system at a constant temperature. The reaction time is 10 minutes. The reaction is then stopped by the addition of a reagent. The reaction mixture is then analyzed by the method of the standard curve.

The reaction is carried out in a closed system at a constant temperature. The reaction time is 10 minutes. The reaction is then stopped by the addition of a reagent. The reaction mixture is then analyzed by the method of the standard curve.

The reaction is carried out in a closed system at a constant temperature. The reaction time is 10 minutes. The reaction is then stopped by the addition of a reagent. The reaction mixture is then analyzed by the method of the standard curve. The reaction is carried out in a closed system at a constant temperature. The reaction time is 10 minutes. The reaction is then stopped by the addition of a reagent. The reaction mixture is then analyzed by the method of the standard curve. The reaction is carried out in a closed system at a constant temperature. The reaction time is 10 minutes. The reaction is then stopped by the addition of a reagent. The reaction mixture is then analyzed by the method of the standard curve.

The reaction is carried out in a closed system at a constant temperature. The reaction time is 10 minutes. The reaction is then stopped by the addition of a reagent. The reaction mixture is then analyzed by the method of the standard curve.

The reaction is carried out in a closed system at a constant temperature. The reaction time is 10 minutes. The reaction is then stopped by the addition of a reagent. The reaction mixture is then analyzed by the method of the standard curve. The reaction is carried out in a closed system at a constant temperature. The reaction time is 10 minutes. The reaction is then stopped by the addition of a reagent. The reaction mixture is then analyzed by the method of the standard curve.

$f = 2^6 \cdot 3 \cdot 5^2 \cdot 7^2$

$\mathcal{C} = \{c_1, c_2, \dots, c_{f-1}\}$ is a set of $f-1$ elements

$\mathcal{C} = \{c_1, c_2, \dots, c_{f-1}\}$

$\mathcal{C} = \{c_1, c_2, \dots, c_{f-1}\}$

$\mathcal{C} = \{c_1, c_2, \dots, c_{f-1}\}$ is a set of $f-1$ elements

$\mathcal{C} = \{c_1, c_2, \dots, c_{f-1}\}$ is a set of $f-1$ elements

$\mathcal{C} = \{c_1, c_2, \dots, c_{f-1}\}$ is a set of $f-1$ elements

$\mathcal{C} = \{c_1, c_2, \dots, c_{f-1}\}$ is a set of $f-1$ elements

$\mathcal{C} = \{c_1, c_2, \dots, c_{f-1}\}$ is a set of $f-1$ elements

$\mathcal{C} = \{c_1, c_2, \dots, c_{f-1}\}$ is a set of $f-1$ elements

$\mathcal{C} = \{c_1, c_2, \dots, c_{f-1}\}$ is a set of $f-1$ elements

$\mathcal{C} = \{c_1, c_2, \dots, c_{f-1}\}$ is a set of $f-1$ elements

$\mathcal{C} = \{c_1, c_2, \dots, c_{f-1}\}$ is a set of $f-1$ elements

$\mathcal{C} = \{c_1, c_2, \dots, c_{f-1}\}$ is a set of $f-1$ elements

$\mathcal{C} = \{c_1, c_2, \dots, c_{f-1}\}$ is a set of $f-1$ elements

$\mathcal{C} = \{c_1, c_2, \dots, c_{f-1}\}$ is a set of $f-1$ elements

$\mathcal{C} = \{c_1, c_2, \dots, c_{f-1}\}$ is a set of $f-1$ elements

CONFIDENCIAL

$\mathcal{C} = \{c_1, c_2, \dots, c_{f-1}\}$ is a set of $f-1$ elements

$\mathcal{C} = \{c_1, c_2, \dots, c_{f-1}\}$ is a set of $f-1$ elements

$\mathcal{C} = \{c_1, c_2, \dots, c_{f-1}\}$ is a set of $f-1$ elements

$\mathcal{C} = \{c_1, c_2, \dots, c_{f-1}\}$ is a set of $f-1$ elements

$\mathcal{C} = \{c_1, c_2, \dots, c_{f-1}\}$ is a set of $f-1$ elements

$\mathcal{C} = \{c_1, c_2, \dots, c_{f-1}\}$ is a set of $f-1$ elements

$\mathcal{C} = \{c_1, c_2, \dots, c_{f-1}\}$ is a set of $f-1$ elements

$\mathcal{C} = \{c_1, c_2, \dots, c_{f-1}\}$ is a set of $f-1$ elements

$\mathcal{C} = \{c_1, c_2, \dots, c_{f-1}\}$ is a set of $f-1$ elements

$\mathcal{C} = \{c_1, c_2, \dots, c_{f-1}\}$ is a set of $f-1$ elements

$\mathcal{C} = \{c_1, c_2, \dots, c_{f-1}\}$ is a set of $f-1$ elements

$\mathcal{C} = \{c_1, c_2, \dots, c_{f-1}\}$ is a set of $f-1$ elements

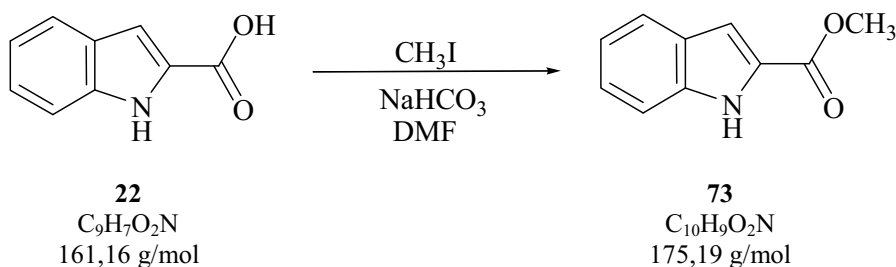
$\mathcal{C} = \{c_1, c_2, \dots, c_{f-1}\}$ is a set of $f-1$ elements

CONFIDENCIAL

4.2. Síntesi de furo[3,4-*b*]indoles 1,3-disubstituïts

4.2.1. Ruta A

4.2.1.1. Síntesi de l'indole-2-carboxilat de metil (73)



Reactius

| | |
|--------------------|-----------------|
| NaHCO ₃ | 1,5 equivalents |
| CH ₃ I | 2 equivalents |

Procediment

En un matràs de 100 mL de capacitat es dissol l'àcid indol-2-carboxílic **22** (2,0 g; 12,4 mmols) amb 20 mL de DMF destil·lada. S'hi addicionen l'NaHCO₃ (1,5 g; 17,8 mmol) i 2 equivalents de CH₃I (1,5 mL; 24,1 mmol). La reacció es deixa en agitació a temperatura ambient durant 15 hores.

Per al control de la reacció, es pren una mica del cru de la mateixa i es fa una petita extracció *in situ* dins un tub d'assaig amb unes gotes d'aigua i èter per separar la DMF. S'analitza la fase etèria en una placa de CCF (eluent: 100% AcOEt, R_f (**73**) = 0,73).

Final de reacció

El cru de reacció s'agita amb uns 20 mL d'aigua destil·lada, s'extreu tres vegades amb 30 mL d'èter etílic. S'ajunten les fases orgàniques i es renten cinc vegades amb uns 10 mL d'aigua per eliminar la DMF. Després s'assequen sobre Na₂SO₄, es filtren i es concentren per evaporació al rotavapor.

Aspecte del producte: sòlid blanc

Massa teòrica: 2,17 g

Massa obtinguda: 2,04 g (11,6 mmol)

Conversió: 100%

Rendiment: 94%

Repeticions de la reacció

Es realitzen cinc repeticions de la reacció seguint el mateix procediment, a partir de 2,0 g d'àcid indol-2-carboxílic.

Rendiments: 93%, 88%, 92%, 95% i 97%

Dades analítiques

Compost 73

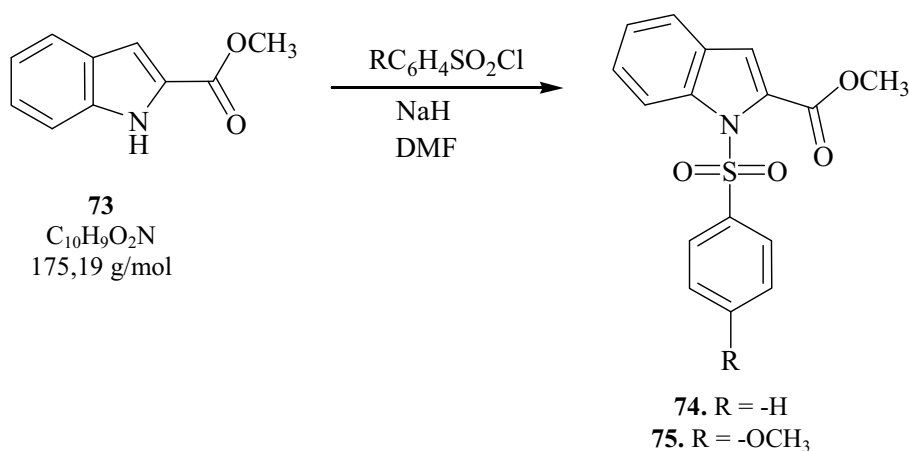
$R_f = 0,73$ (AcOEt)

p.f.: 151-153°C (èter etílic)

IR (KBr) ν cm^{-1} : 3334 (N-H); 1694 (C=O); 1529 (C=C); 1257 (C-O).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 3,95 (s, 3H, CH_3); 7,16 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-5); 7,23 (s, 1H, H-3); 7,33 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-6); 7,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H-4); 7,67 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, H-7); 8,95 (ba, 1H, NH).

4.2.1.2. Síntesi dels èsters *N*-arilsulfonilindole-2-carboxilat de metil (74-75)



Reactius

| | |
|---|-----------------|
| NaH (60%) | 1,1 equivalents |
| $\text{ClSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{R}$ | 1,2 equivalents |

Procediment

Dins un matràs de 100 mL de capacitat, que contingui DMF destil·lada i refredat en un bany extern d'aigua i gel (donat que es produeix una reacció exotèrmica), s'hi afegeix lentament l'NaH.²³⁷ Seguidament, s'hi addiciona el producte de partida i, finalment, el reactiu. La reacció es deixa en agitació a temperatura ambient durant 15 hores.

Per al control de la reacció, es pren una mica del cru de la mateixa i es fa una petita extracció *in situ* dins un tub d'assaig amb unes gotes d'aigua i èter per separar la DMF. S'analitza la fase etèria en una placa de CCF (eluent: hexà / AcOEt 4:6, R_f (**23b**) = 0,33).

Final de reacció

S'hi afegeixen 20 mL d'aigua i es manté en agitació durant 5 minuts. Llavors, es fan tres extraccions amb 30 mL d'èter etílic. Les fases orgàniques es renten cinc vegades amb 10 mL d'aigua, s'assequen sobre Na₂SO₄, es filtren i es concentren per evaporació dels dissolvents al rotavapor.

Purificació

En els casos en què el producte no és suficientment pur, es purifica per precipitació de metanol.

a) Obtenció d'*N*-fenilsulfonilindole-2-carboxilat de metil (**74**)

S'ha sintetitzat l'anàleg **74** (*N*-fenilsulfonilindole-2-carboxilat de metil) mitjançant el mateix mètode, a partir de 2,0 g de producte de partida i afegint en últim lloc el reactiu C₆H₅SO₂Cl (1,6 mL).

Aspecte del producte: sòlid blanc

Rendiments: 84% i 88%

Dades analítiques

Compost 74

R_f = 0,46 (hexà / AcOEt 4:6)

p.f.: 125-127 °C (metanol)

²³⁷ Tot el material en contacte amb l'NaH cal rentar-lo primer amb acetat d'etil o etanol per evitar la reacció violenta amb l'aigua.

IR (KBr) ν cm^{-1} : 1694 (C=O); 1525 (C=C); 1256 (C-O); 1207 (S-O).

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm) : 3,93 (s, 3H, CH_3); 7,18 (s, 1H, H-3); 7,44 (t, $J = 7$ Hz, 1H, H-5); 7,48 (m, 6H, H-6, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'); 8,02 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-4); 8,12 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-7).

b) Obtenció d'*N*-(4-metoxifenilsulfonil)indole-2-carboxilat de metil (75)

A partir d'1,86 g de producte de partida (10,6 mmol), 20 mL de DMF, 0,47 g d'NaH (11,7 mmol) i $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{Cl}$ (2,6 g; 12,7 mmol), mitjançant el mètode descrit anteriorment, s'han obtingut 2,91 g del compost **75** (87% de rendiment).

Aspecte del producte: sòlid blanc

Massa teòrica: 3,35 g

Massa obtinguda: 2,91 g (8,4 mmols)

Conversió: 100%

Rendiment: 87%

Repeticions de la reacció

Es realitzen sis repeticions de la reacció seguint el mateix procediment, a partir de 1,8 g, 2,1 g, 1,0 g, 1,4 g, 2,2 g i 2,2 g de producte de partida respectivament.

Rendiments: 59%, 65%, 87%, 86%, 85% i 85%, respectivament.

Dades analítiques

Compost 75

R_f = 0,33 (hexà / AcOEt 4:6)

p.f.: 116-118 °C (metanol)

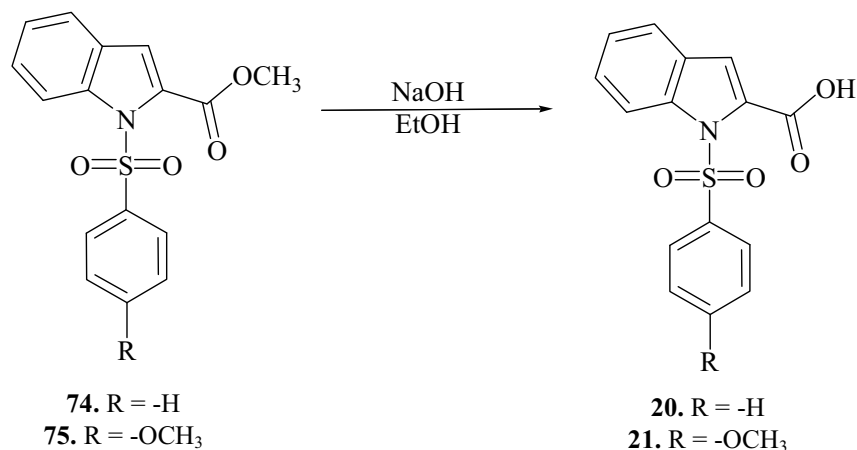
IR (KBr) ν cm^{-1} : 1731 (C=O); 1594 (C=C); 1260 (Ar-O); 1205 (Ar-S); 1087 (C-O).

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm) : 3,71 (s, 3H $\text{CH}_3\text{-OC}_6\text{H}_4$); 3,92 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-OOC}$); 6,85 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, H-3', H-5'); 7,12 (s, 1H, H-3); 7,22 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-5); 7,39 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H, H-6); 7,51 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, H-4); 7,96 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, H-2', H-6'); 8,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H-7).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50,3 MHz) δ (ppm): 52,6 ($\text{CH}_3\text{-OOC}$); 55,4 ($\text{CH}_3\text{-OC}_6\text{H}_4$); 113,9 (CH, C-3', C-5'); 115,1 (CH, C-3); 116,4 (CH, C-7); 122,3 (CH, C-6); 123,8 (CH, C-5);

126,7 (CH, C-4); 127,1 (C, C-2); 127,9 (C, C-1'); 129,5 (C, C-2', C-6'); 131,2 (C, C-3a); 137,8 (C, C-7a); 161,6 (C, C-4'); 163,5 (C, C=O).

4.2.1.3. Síntesi dels àcids *N*-fenilsulfonilindole-2-carboxílics (20-21)



Reactius

| | |
|----------|-------------|
| NaOH 2 N | 0,2 mL/mmol |
| EtOH | 0,2 mL/mmol |

Procediment

En un matràs de 100 mL de capacitat, es dissol l'èster metílic de partida en etanol i amb ajut d'ultrasons. S'hi afegeixen la mateixa quantitat d'una solució aquosa d'NaOH 2N i s'agita a temperatura ambient durant 15 hores. Si durant el temps de reacció s'observa la precipitació d'un sòlid, s'hi afegeix més quantitat d'NaOH i també d'etanol. El control de la reacció es fa per CCF (eluent: hexà / acetal d'etil 7:3, $R_f = 0$).

Final de reacció

Del cru de reacció, s'evapora l'etanol al rotavapor. Posteriorment, s'acidifica amb HCl 2N i es fan tres extraccions amb uns 25 mL d'èter etílic cadascuna. Les fases orgàniques s'assequen sobre sulfat sòdic anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent a sequedat al rotavapor.

a) Obtenció de l'àcid *N*-fenilsulfonilindole-2-carboxílic (20)

S'ha sintetitzat el compost **20** protegit amb el grup *N*-fenilsulfonil mitjançant el mateix mètode a partir d'1,5 g i 2,5 g de producte de partida.

Aspecte del producte: sòlid blanc

Rendiments: 86% i 92%, respectivament.

Dades analítiques

Compost 20

R_f = 0 (hexà / acetal d'etil 7:3)

p.f.: 182-184 °C (èter etílic)

IR (KBr) ν cm⁻¹: 3352 (COOH); 1712 (C=O); 1544 (C=C); 1369 (C-O); 1204 (S-O).

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 7,14 (t, J = 7 Hz, 1H, H-5); 7,29 (m, 6H, H-6, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'); 7,43 (d, J = 8 Hz, 1H, H-4); 7,78 (d, J = 8 Hz, 1H, H-7), 9,80 (ba, 1H, OH).

b) Obtenció de l'àcid *N*-(4-metoxifenilsulfonil)indole-2-carboxílic (21)

A partir de 2,01 g de producte de partida (5,8 mmol) i 30 mL de solució hidroetanòlica d'NaOH, mitjançant el mètode descrit anteriorment, s'han obtingut 1,51 g del compost **21** (4,6 mmol) amb un 78% de rendiment.

Aspecte del producte: sòlid blanc

Massa teòrica: 1,92 g

Massa obtinguda: 1,51 g (4,6 mmol)

Conversió: 100%

Rendiment: 78 %

Repeticions de la reacció

Es realitzen sis repeticions de la reacció seguint el mateix procediment, a partir de 1,5 g, 2,5 g, 1,0 g, 1,0 g, 1,1 g i 5,7 g de producte de partida.

Rendiments: 59%, 78%, 90%, 86%, 83% i 88%, respectivament.

Dades analítiques

Compost 21

R_f = 0 (hexà / acetal d'etil 7:3)

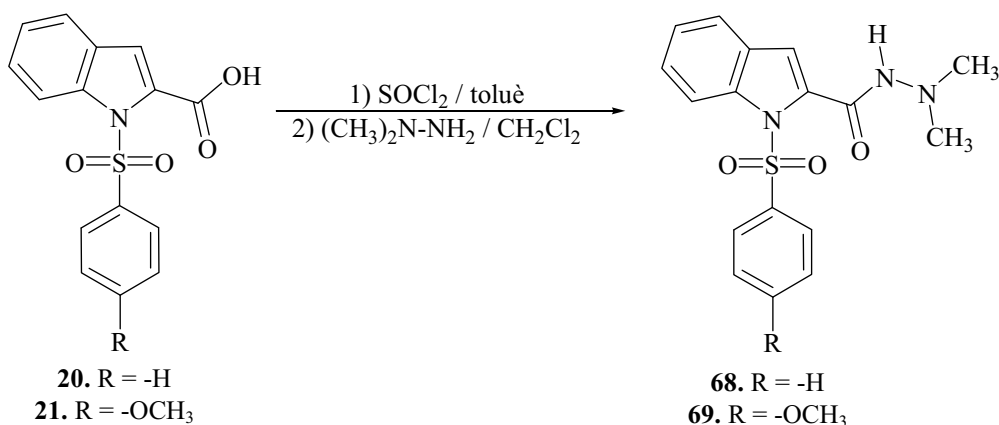
p.f.: 147-149 °C (èter etílic)

IR (KBr) ν cm^{-1} : 3405 (OH); 1686 (C=O); 1594 (C=C); 1269 (Ar-O); 1236 (Ar-S); 1168 (C-O); 1087 (C-O).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) : 3,62 (s, 3H, CH_3); 6,78 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, H-3', H-5'); 7,18 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H, H-5); 7,22 (s, 1H, H-3); 7,38 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H, H-6); 7,45 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-4); 7,95 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, H-2', H-6'); 8,11 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, H-7); 9,79 (ba, 1H, OH).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50,3 MHz) δ (ppm): 55,7 (CH_3); 114,1 (CH, C-3', C-5'); 115,6 (CH, C-3); 121,0 (CH, C-7); 122,8 (CH, C-6); 124,1 (CH, C-5); 127,4 (CH, C-4); 127,7 (C, C-2); 127,8 (C, C-1'); 129,8 (C, C-2', C-6'); 130,4 (C, C-3a); 139,1 (C, C-7a); 152,4 (C, C-4'); 164,9 (C, C=O).

4.2.1.4. Síntesi de 2-(*N,N*-dimetilhidrazinacarbonil)-1-fenilsulfonilindoles (68-69)



Reactius

| | |
|----------------------------|-----------------|
| SOCl ₂ | 5 equivalents |
| 1,1-Dimetilhidrazina (98%) | 2,5 equivalents |

Procediment

En un matràs de 100 mL de capacitat proveït d'un refrigerant, es dissol l'àcid de partida amb toluè. S'hi addiciona el clorur de tionil i s'escalfa la reacció a la temperatura de reflux del toluè durant 2 hores amb agitació constant. La reacció es controla per CCF (eluent: 100 % d'acetat d'etil).

No es procedeix a l'aïllament del clorur d'acil perquè és inestable, s'evapora el toluè al rotavapor. El cru de reacció es dissol de nou en diclorometà (30 mL), s'hi addicionen unes gotes de trietilamina (0,1 mL) per neutralitzar l'excés de clorur de tionil i s'hi

addiciona l'1,1-dimetilhidrazina (0,4 mL; 5,26 mmol). La reacció s'agita a temperatura ambient durant 13 hores. La reacció es controla per CCF (eluent: 100 % d'acetat d'etil amb gotes de metanol, $R_f(\mathbf{25b}) = 0,38$).

Final de reacció

El cru de reacció es renta dues vegades amb 15 mL d'aigua destil·lada. La fase orgànica s'asseca sobre Na_2SO_4 , es filtra i es concentra per evaporació al rotavapor. S'obté un sòlid marró fosc.

Purificació

El producte obtingut s'escalfa en 20 mL d'hexà / AcOEt 5:5 fins a la dissolució completa. Es deixa refredar fins obtenir un precipitat. Si el producte no és prou net, es purifica per cromatografia de columna de gel de sílice (10 cm de sílice i 2,5 cm de diàmetre). Per incorporar el producte a la columna es dissol en la mínima quantitat de diclorometà. L'eluent utilitzat inicialment és 100% d'hexà. Després es va augmentant la polaritat progressivament amb un percentatge creixent d'acetat d'etil. El compostos **25a-b** elueixen al 60-70% d'acetat d'etil.

a) Obtenció de 2-(*N,N*-dimetilhidrazinacarbonil)-1-fenilsulfonilindole (**68**)

S'ha sintetitzat l'anàleg **68** protegit amb el grup *N*-fenilsulfonil mitjançant el mateix mètode a partir de 0,8 g i 2,4 g de producte de partida.

Aspecte del producte: sòlid ocre

Rendiments: 68% i 72%, respectivament.

Dades analítiques

Compost 68

$R_f = 0,40$ (AcOEt)

p.f.: 171-173 °C (hexà / AcOEt)

IR (KBr) $\nu \text{ cm}^{-1}$: 3201 (NH); 1660 (C=O); 1448 (C=C); 1369 (S-O); 1182 (C-O).

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2,77 (s, 6H, CH_3); 6,92 (s, 1H, NH); 7,27 (t, $J = 7$ Hz, 1H, H-5); 7,47 (m, 7H, H-3, H-6, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'); 8,08 (d, $J = 7$ Hz, 1H, H-4); 8,20 (d, $J = 7$ Hz, 1H, H-7).

b) Obtenció de 2-(*N,N*-dimetilhidrazinacarbonil)-1-(4-metoxifenilsulfonil)indole (69)

A partir de 0,70 g de producte de partida (2,1 mmol), 30 mL de toluè, clorur de tionil (0,8 mL; 11,0 mmol), 30 mL de diclorometà, 1,1-dimetilhidrazina (0,4 mL; 5,26 mmol) i mitjançant el mètode descrit anteriorment, s'han obtingut 0,56 g (1,50 mmol) del compost **69** amb un 71% de rendiment.

En el control per CCF emprant AcOEt com a eluent, s'observa el producte esperat amb un R_f (clorur d'àcid) = 0,73).

Aspecte del producte: sòlid de color ocre

Massa teòrica: 0,79 g

Massa obtinguda: 0,56 g (1,50 mmol)

Conversió: < 100% (s'observa la formació de productes secundaris, com el compost *N*-desprotegit)

Rendiment: 71%

Dades analítiques

Compost 69

R_f = 0,38 (AcOEt)

p.f.: 126-128 °C (hexà / AcOEt)

IR (KBr) ν cm^{-1} : 3202 (NH); 1664 (C=O); 1594 (C=C); 1265 (Ar-O); 1211 (Ar-S); 1169 (C-O); 1092 (C-O).

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm) : 2,76 (s, 6H, $\text{CH}_3\text{-N}$); 3,77 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$); 6,87 (s, 3H, H-3); 6,86 (d, J = 9,0 Hz, 2H, H-3', H-5'); 6,97 (s, 1H, NH); 7,23 (t, J = 7,4 Hz, 1H, H-5); 7,38 (t, J = 7,0 Hz, 1H, H-6); 7,47 (d, J = 7,8 Hz, 1H, H-4); 7,99 (d, J = 9,0 Hz, 2H, H-2', H-6'); 8,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H, H-7).

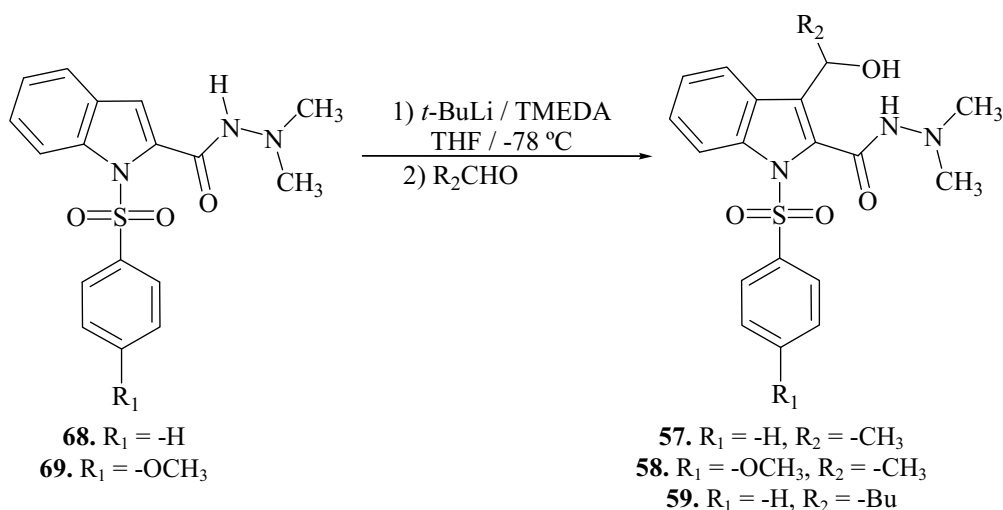
Repeticions de la reacció

Les repeticions s'han realitzat amb el mateix procediment i condicions, tant durant les reaccions com en el final de reacció i purificació.

Per a les quatre repeticions de la reacció s'ha partit de 0,9 g, 2,8 g, 2,4 g, i 4,8 g de producte de partida.

Rendiments: 84%, 45%, 70% i 54%, respectivament.

4.2.1.5. Síntesi d'1-fenilsulfonil-3-(1-hidroxi R_2 alquil)-2-(N,N -dimetilhidrazinacarbonil)indoles (57-59)



Reactius

| | |
|------------------------|---------------------|
| <i>t</i> -BuLi (1,7 M) | 3 equivalents |
| TMEDA | 3 equivalents |
| Aldehid | 10 – 20 equivalents |

Procediment

En un matràs de 2 boques de 25 mL de capacitat flamejat i sotmès a una atmosfera d'argó, s'hi transfereix la hidrazida de partida dissolta en THF destil·lat (5 mL). Aquesta dissolució es porta a -78°C mitjançant un bany d'acetona saturada amb neu carbònica. S'hi addicionen la TMEDA i el *t*-BuLi. En afegir els reactius, s'observa un enfosquiment del color de la reacció (de groguenc a marronós). Es manté la reacció en agitació i sense variació de temperatura durant 3 hores.

Es continua amb l'addició d'aldehid. La reacció vira cap a un color més clar. Com que l'acetaldehid és molt volàtil, es refreda l'acetaldehid i la xeringa amb un bany extern de gel abans d'addicionar-lo al matràs. És imprescindible que l'atmosfera sigui inert, però sense mantenir el flux d'argó per evitar pèrdues d'acetaldehid. Per aquesta mateixa raó, és preferible repetir l'addició d'acetaldehid passats uns 30 minuts. Es deixa la reacció a temperatura ambient i agitació constant durant 15 hores.

Final de reacció

El cru de reacció s'hidrolitza amb 1 mL aprox. d' NH_4Cl mantenint l'agitació durant 15 minuts més. El control de la reacció es fa per CCF (eluent: 100 % d'acetat d'etil).

S'evapora el THF al rotavapor i es fan tres extraccions amb 10 mL d'èter etílic i unes gotes d'acetat d'etil. Les fases orgàniques s'assequen sobre Na₂SO₄, es filtren i es concentren per evaporació al rotavapor.

Purificació

El producte es purifica per cromatografia de columna de gel de sílice (5 cm de sílice; 2,5 cm de diàmetre) emprant com a eluent mesclades d'hexà / acetat d'etil amb polaritat creixent amb l'objectiu de recuperar el producte de partida sense reaccionar. En general, el producte final elueix a un 70-80% d'acetat d'etil, però no s'obté amb suficient grau de puresa. En aquests casos, es fa necessària una segona purificació també per cromatografia de columna de gel de sílice per obtenir el producte desitjat amb més puresa.

a) Obtenció d'1-fenilsulfonil-3-(1-hidroxietil)-2-(*N,N*-dimetilhidrazinacarbonil)indole (57)

S'ha sintetitzat el compost **57** protegit amb el grup *N*-fenilsulfonil mitjançant el mètode descrit anteriorment, a partir de 0,20 i 0,34 g de producte de partida i emprant acetaldehid com a aldehyd.

Aspecte del producte: sòlid groc

Rendiments: 15% i 23%, respectivament.

Dades analítiques

Compost 57

R_f = 0,20 (acetat d'etil)

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 1,51 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H, CH₃), 2,65 (s, 3H, CH₃); 2,78 (s, 3H, CH₃); 5,18 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H, CH-O); 7,09 (t, *J* = 7 Hz, 1H, H-5); 7,44 (m, 6H, H-6, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'); 7,90 (d, *J* = 7 Hz, 1H, H-4); 8,05 (d, *J* = 7 Hz, 1H, H-7); 9,60 (ba, 1H, NH).

b) Obtenció d'1-(4-metoxifenilsulfonil)-3-(1-hidroxietil)-2-(*N,N*-dimetilhidrazinacarbonil)indole (58)

A partir de 4 reaccions d'aproximadament 0,25 g de producte de partida (0,67 mmol), 3 mL de THF, TMEDA (0,3 mL; 2,0 mmol), *t*-BuLi (1,2 mL; 2,01 mmol), acetaldehid

(0,5 mL; 8,96 mmol) i mitjançant el mètode descrit anteriorment, s'han obtingut en una mateixa purificació 0,32 g (0,77 mmol) del compost **58** amb un 30% de rendiment.

Aspecte del producte: sòlid groc

Massa teòrica: 1,07 g

Massa obtinguda: 0,32 g (0,77 mmol)

Conversió: < 100% (en ocasions es recupera producte de partida inalterat o *N*-desprotegit)

Rendiment: 30%²³⁸

Recuperació producte de partida: 24%

Repeticions de la reacció

Les repeticions s'han realitzat amb el mateix procediment i condicions, tant durant les reaccions com en el final de reacció i purificació.

Per a les dotze repeticions de la reacció s'ha partit de 0,40 g, 0,50 g, 0,48 g, 0,5 g, 0,48 g, 0,25 g, 0,20 g, 0,35 g, 0,30 g, 0,54 g, 0,65 g i 0,36 g de producte de partida. S'ha tingut en compte no excedir la quantitat de 0,5 g per reacció degut a la gran inestabilitat dels reactius organometàl·lics pel que fa a la temperatura. Per al final de reacció i purificació s'han ajuntat algunes d'aquestes reaccions.

Rendiments i recuperació de producte de partida: 26%, 27% (61% recuperat), 17% (58% recuperat), 16% (62% recuperat) i 16% (68% recuperat) , respectivament.

Dades analítiques

Compost 58

R_f = 0,16 (acetat d'etil)

p.f.: 144-146 °C (hexà / acetat d'etil)

IR (KBr) ν cm⁻¹: 3268 (OH, NH); 1645 (C=O); 1594 (C=C); 1265 (Ar-O); 1210 (Ar-S); 1170 (C-O); 1070 (C-O).

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm) : 1,51 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H, CH₃-C); 2,70 (s, 6H, CH₃-N); 3,70 (s, 3H, CH₃-O); 5,13 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H, CH-O); 6,80 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, H-3', H-5'); 7,19 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H, H-5); 7,34 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H, H-6); 7,70 (d, *J* = 7,8

²³⁸ Rendiments calculats mitjançant els espectres d'RMN-¹H.

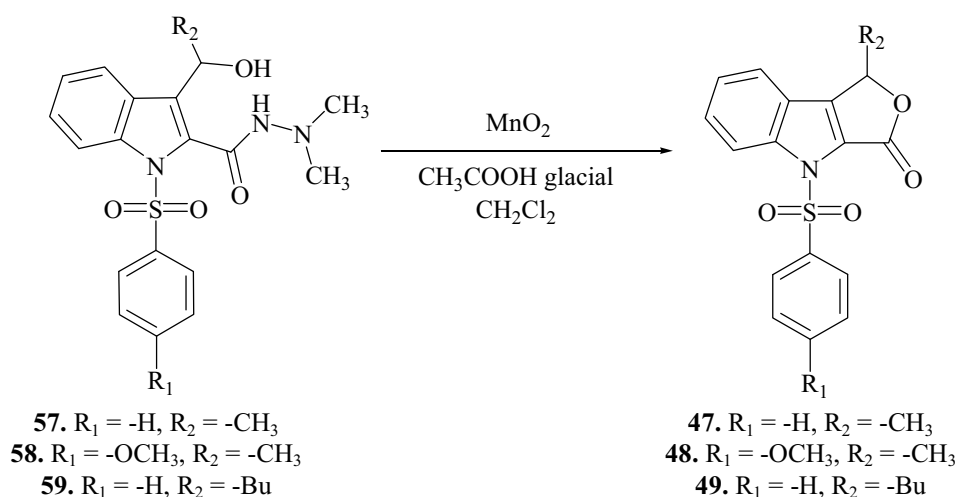
Hz, 1H, H-4); 7,91 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, H-2', H-6'); 8,02 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-7); 9,81 (s, 1H, NH).

c) Obtenció d'1-fenilsulfonil-3-(1-hidroxipentil)-2-(*N,N*-dimetilhidrazinacarbonil)indole (59)

S'ha sintetitzat el compost **57** protegit amb el grup *N*-fenilsulfonil mitjançant el mètode, descrit anteriorment, però emprant valeraldehid com a electròfil. Aquest producte no s'ha aïllat, sinó que s'ha utilitzat directament en la següent etapa.

Aspecte del producte: sòlid groc

4.2.1.6. Síntesi d'1-alkil-4-fenilsulfonil-3-oxo-(1*H*)-furo[3,4-*b*]indoles (47-49)



Reactius

| | |
|--------------------|---------------|
| MnO_2 (85 %) | 5 equivalents |
| CH_3COOH glacial | 5 equivalents |

Procediment general

Dins un matràs de 50 mL de capacitat, prèviament flamejat per eliminar-ne la humitat i sotmès a una atmosfera inert d'argó, es dissol el producte de partida en CH_2Cl_2 anhidre. S'hi afegeixen el diòxid de manganès i l'àcid acètic glacial i es proveeix el matràs d'un tub de $CaCl_2$ com a sortida de gasos per impedir que hi accedeixi la humitat. Es mantenen les condicions d'agitació i temperatura ambient durant 15 hores. El control de la reacció es realitza per CCF (eluent: $AcOEt$).

Final de reacció

Amb l'ajut d'uns 20 mL de diclorometà, es filtra el cru de reacció a través d'un filtre de plecs. El filtrat es renta tres vegades amb uns 10 mL d'una solució d'NaHCO₃ saturat per extreure l'acid acètic. La fase orgànica s'asseca sobre Na₂SO₄, es filtra i es concentra evaporant al rotavapor.

Purificació

El producte es purifica per cromatografia de columna de gel de sílice (10 cm de sílice i 2,5 cm de diàmetre). L'eluent inicial és 100% d'hexà, després es va augmentant la polaritat progressivament amb un percentatge creixent d'acetat d'etil. El producte d'interès comença a eluir amb el 30% d'acetat d'etil i 70 % d'hexà.

a) Obtenció de 4-fenilsulfonil-1-metil-3-oxo-(1*H*)-furo[3,4-*b*]indole (47)

S'ha sintetitzat el compost **47** protegit amb el grup *N*-fenilsulfonil mitjançant el mètode descrit anteriorment, a partir de 0,15 i 0,24 g de producte de partida.

Aspecte del producte: sòlid pastós groc

Rendiments: 87% i 93%, respectivament.

Dades analítiques***Compost 47***

R_f = 0,60 (AcOEt)

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 1,65 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H, CH₃), 5,58 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H, CH); 7,52 (m, 7H, H-6, H-7, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'); 8,14 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H, H-8); 8,38 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H, H-5).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50,3 MHz) δ (ppm): 20,0 (CH₃); 73,9 (CH, CH-O); 115,7 (CH, C-5); 120,9 (CH, C-6); 121,5 (C, C-8b); 124,5 (CH, C-7), 127,4 (CH, C-2', C-6'); 127,8 (C, C-1'); 128,9 (CH, C-4'); 129,4 (CH, C-3', C-5'); 134,4 (CH, C-8); 137,9 (C, C-8a); 143,2 (C, C-3a); 148,0 (C, C-4a); 160,1 (C, C=O).

b) Obtenció de 4-(4-metoxifenilsulfonil)-1-metil-3-oxo-(1*H*)-furo[3,4-*b*]indole (48)

A partir de 0,40 g de producte de partida (0,96 mmol), 20 mL de diclorometà, MnO₂ (0,49 g; 5,6 mmol), àcid acètic glacial (0,3 mL; 4,96 mmol) i mitjançant el mètode descrit anteriorment, s'han obtingut 0,29 g (0,81 mmol) del compost **48** amb un 85% de rendiment.

Aspecte del producte: sòlid groc

Massa teòrica: 0,34 g

Massa obtinguda: 0,29 g (0,81 mmol)

Conversió: 100%

Rendiment: 85%

Dades analítiques***Compost 48***

R_f = 0,53 (AcOEt)

p.f.: 139-141 °C (hexà/AcOEt)

IR (KBr) ν cm⁻¹ : 1768 (C=O); 1594 (C=C); 1263 (Ar-O); 1221 (Ar-S); 1171 (C-O); 1084 (C-O).

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm) : 1,67 (d, J = 6,8 Hz, 3H, CH₃-C); 3,81 (s, 3H, CH₃-O); 5,56 (q, J = 6,8 Hz, 1H, CH-O); 6,92 (d, J = 9,0 Hz, 2H, H-3', H-5'); 7,37 (t, J = 7,0 Hz, 1H, H-5); 7,58 (m, 2H, H-4, H-6); 8,10 (d, J = 9,0 Hz, 2H, H-2', H-6'); 8,36 (d, J = 8,8 Hz, 1H, H-7).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50,3 MHz) δ (ppm): 19,9 (CH₃-C); 55,7 (CH₃-O); 73,8 (CH, CH-O); 114,5 (CH, C-3', C-5'); 115,7 (CH, C-5); 120,8 (CH, C-6); 121,3 (C, C-8b); 123,3 (C, C-1'); 124,2 (CH, C-7); 127,3 (C, C-8a); 128,7 (C, C-8); 129,8 (CH, C-2', C-6'); 142,8 (C, C-3a); 147,5 (C, C-4'); 143,2 (C, C-3a); 149,3 (C, C-4a); 164,1 (C, C=O).

Repeticions de la reacció

Les repeticions s'han realitzat amb el mateix procediment i condicions, tant durant les reaccions com en el final de reacció i purificació.

Per a les quatre repeticions de la reacció s'ha partit de 0,46 g, 0,36 g, 0,26 g i 0,52 g de producte de partida.

Rendiments: 60%, 95%, 84% i 92%, respectivament.

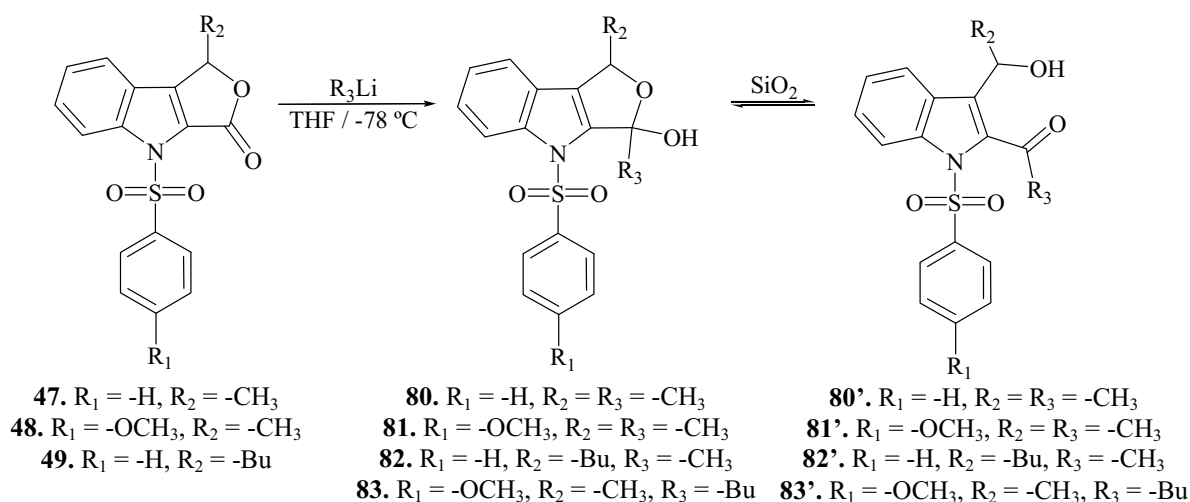
En alguna ocasió s'ha obtingut també l'àcid 1-(4-metoxifenilsulfonyl)-3-(1-hidroxiethyl)indole-2-carboxylic impur en les últimes fraccions de la purificació per cromatografia de columna. Posteriorment, aquestes fraccions s'han tornat a purificar. En aquests casos, s'ha aconseguit la ciclació amb 2 equivalents de clorur de zinc i tamís molecular en diclorometà anhidre i en agitació a temperatura ambient durant 15 h.

c) Obtenció d'1-butyl-4-fenilsulfonyl-3-oxo-(1*H*)-furo[3,4-*b*]indole (49)

S'ha sintetitzat també el compost **49** protegit amb el grup *N*-fenilsulfonyl mitjançant el mateix mètode.

Aspecte del producte: sòlid pastós groc

4.2.1.7. Síntesi d'1,3-dialquil-4-fenilsulfonyl-3-hidroxi-furo[3,4-*b*]indole (80-83)



Reactius

Alquil-liti 1,2 equivalents

Procediment

En un matràs de tres boques de 50 mL de capacitat sense humitat i sotmès a una atmosfera d'argó, es dissol la lactona de partida amb uns 2 – 3 mL de THF destil·lat. Es refreda amb un bany d'acetona saturada amb neu carbònica fins a la temperatura de -78°C i s'hi afegeix l'alquil-liti. El color de la reacció passa de groc a marró fosc. Es deixa en agitació i temperatura constants durant 2 – 4 hores. El control de la reacció es fa per CCF (eluent: hexà / AcOEt 5:5).

Final de reacció

Al cru de reacció s'hi addiciona 1 mL aprox. d' NH_4Cl mantenint l'agitació durant 15 minuts. S'evapora el THF al rotavapor i es fan tres extraccions amb 10 mL d'èter etílic i unes gotes d'acetat d'etil. Les fases orgàniques s'assequen sobre Na_2SO_4 , es filtren i es concentren per evaporació al rotavapor.

En aquesta etapa no es purifica el producte per cromatografia en gel de sílice per evitar la ruptura de l'hemiactal. Simplement s'ha controlat la reacció per CCF i per espectre d' $\text{RMN-}^1\text{H}$. Tot i que en una ocasió sí que es va realitzar la purificació del producte:

Aspecte del producte: oli groc

Massa teòrica: 0,21 g

Massa obtinguda: 0,15 g (0,40 mmol)

Conversió: 100%

Rendiment: 62%

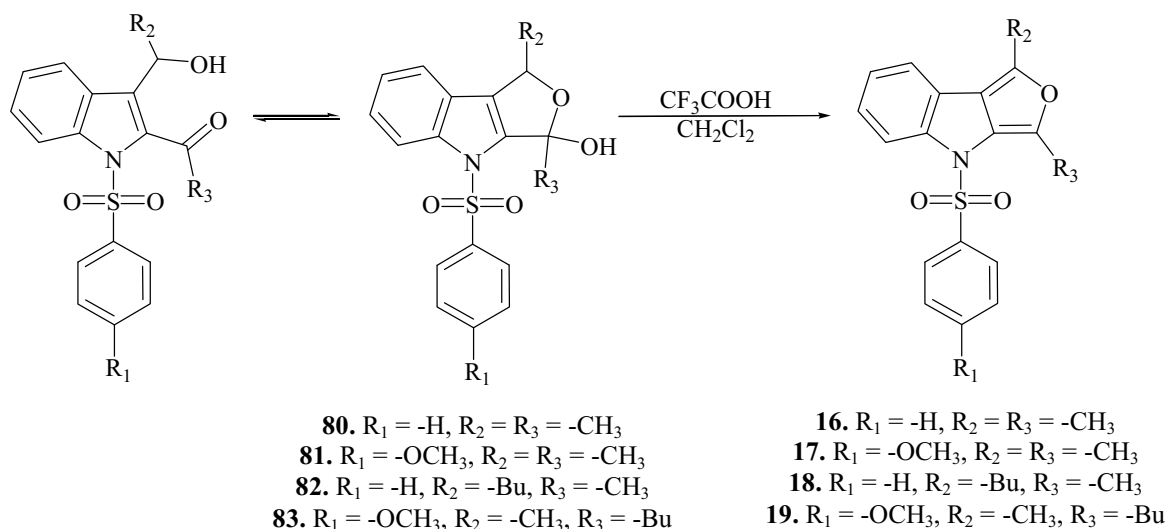
Dades analítiques***Compost 81'***

R_f = 0,27 (hexà / AcOEt 5:5)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) : 1,45 (m, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-O}$); 2,72 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C=O}$); 3,72 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$); 5,05 (m, 1H, CH-O); 6,72 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H-3', H-5'); 7,23 (m, 1H, H-5); 7,40 (m, 1H, H-6); 7,68 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H, H-4); 8,05 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, H-7).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,4 MHz) δ (ppm): 23,7 ($\text{CH}_3\text{-C=O}$); 32,6 ($\text{CH}_3\text{-C-O}$); 55,5 ($\text{CH}_3\text{-O}$); 63,5 (CH, CH-O); 113,8 (CH, C-3', C-5'); 116,1 (CH, C-7); 122,2 (CH, C-6); 124,8 (CH, C-4); 126,6 (C, C-3); 127,3 (C, C-5); 128,9 (C, C-3a); 129,3 (CH, C-2', C-6'); 134,3 (C, C-1'); 135,4 (C, C-2); 137,5 (C, C-4'); 148,9 (C, C-7a); 163,8 (C, C=O).

4.2.1.8. Síntesi d'1,3-dialquil-4-fenilsulfonilfuro[3,4-*b*]indoles (16-19)



Reactius

CF_3COOH

5 equivalents

Procediment

En un matràs de 50 mL de capacitat sense humitat i sotmès a una atmosfera d'argó, es dissol el producte de partida en diclorometà anhidre. S'hi addicionen l'àcid trifluoroacètic i sulfat de sodi anhidre com a dessecant. Es proveeix el matràs d'un tub de clorur de calci com a sortida de gasos i es manté l'agitació a temperatura ambient durant 4 hores. El control de la reacció es realitza per CCF (eluent: hexà/AcOEt 7:3).

Final de reacció

El producte es purifica per cromatografia de columna de gel de sílice (10 cm de sílice i 2,5 cm de diàmetre). L'eluent inicial és 100% d'hexà, després es va augmentant la polaritat progressivament amb un percentatge creixent d'acetat d'etil.

Purificació

El producte es purifica per cromatografia en columna amb gel de sílice (10 cm de sílice i 2,5 cm de diàmetre). L'eluent inicial és 100% d'hexà, després es va augmentant la polaritat progressivament amb un percentatge creixent d'acetat d'etil.

a) Obtenció de 4-fenilsulfonil-1,3-dimetilfuro[3,4-*b*]indole (16)

A partir de 0,10 g de producte de partida (0,27 mmol), 10 mL de diclorometà, àcid trifluoroacètic (0,1 mL; 1,35 mmol) i mitjançant el mètode descrit anteriorment, s'han obtingut 0,06 g (0,17 mmol) del compost **16** amb un 61% de rendiment.

Aspecte del producte: sòlid pastós groc

Massa teòrica: 0,09 g

Massa obtinguda: 0,06 g

Conversió: 100%

Rendiment: 61%

Les dades analítiques d'aquest compost coincideixen amb les dades publicades a la bibliografia.²³⁹

b) Obtenció de 4-(4-metoxifenilsulfonil)-1,3-dimetilfuro[3,4-*b*]indole (17)

S'ha obtingut també el compost **17**, les dades analítiques del qual coincideixen amb les del producte obtingut per l'altra ruta sintètica recollida en aquesta memòria.

c) Obtenció d'1-butil-4-fenilsulfonil-3-metilfuro[3,4-*b*]indole (18)

A partir de dues reaccions a partir de 0,07 g i 0,15 g de producte de partida i mitjançant el mètode descrit anteriorment, s'ha obtingut del compost **18** amb un 71% de rendiment.

Dades analítiques***Compost 18***

mp: 110-112 °C (hexà/AcOEt)

IR (KBr) ν cm⁻¹: 1678 (C=C); 1455; 1362 (Ar-O); 1180 (Ar-S).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0,98 (t, J = 7,3 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂-Ar); 1,44 (sext, J = 7,3 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂-Ar); 1,75 (qt, J = 7,3 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂-Ar); 2,44 (s, 3H, CH₃-Ar); 3,11 (t, J = 7,3 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂-Ar); 7,18 (dt, J_1 = 7,5 Hz, J_2 = 1,1 Hz, 1H, H-6); 7,20 – 7,24 (m, 1H, H-7); 7,25 – 7,33 (dt, J_1 = 7,3 Hz, J_2 = 1,3 Hz, 2H, H-3', H-5'); 7,39 (dd, J_1 = 7,5 Hz, J_2 = 1,1 Hz, 1H, H-5); 7,43 – 7,45 (m, 1H, H-4'); 7,64 (dd, J_1 = 8,4 Hz, J_2 = 1,4, 2H, H-2', H-6'); 8,03 (dt, J_1 = 8,3 Hz, J_2 = 0,4 Hz, 1H, H-8).

²³⁹ G. W. Gribble, M. G. Saulnier, M. P. Sibi, J. A. Obaza-Nutatis. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4518-4523.

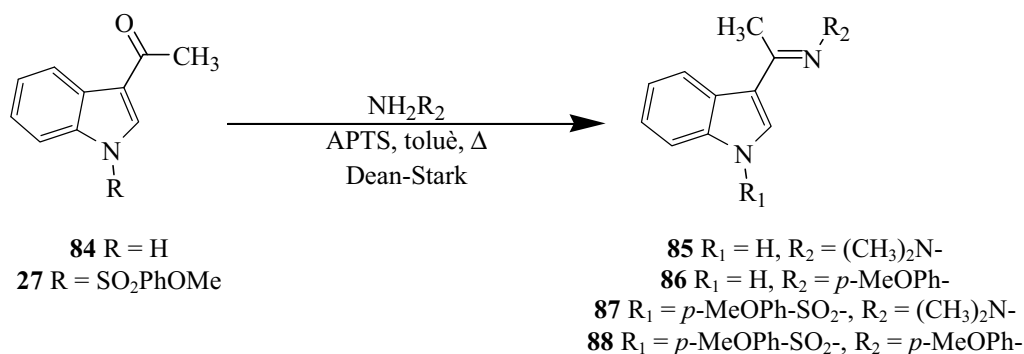
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) δ (ppm): 13,5 (CH_3 , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Ar}$); 14,0 (CH_3 , $\text{CH}_3\text{-Ar}$); 22,5 (CH_2 , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Ar}$); 26,6 (CH_2 , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Ar}$); 31,0 (CH_2 , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Ar}$); 116,7 (CH , C-5); 118,3 (C , C-8b); 120,9 (CH , C-8); 123,7 (C , C-3a); 124,6 (CH , C-6); 126,3 (CH , C-7); 126,9 (CH , C-2', C-6'); 127,5 (C , C-4a); 128,7 (CH , C-3', C-5'); 133,4 (CH , C-4'); 136,6 (C , C-8a); 137,2 (C , C-1'); 138,1 (C , C-1); 144,9 (C , C-3).

d) Obtenció de 3-butil-4-(4-metoxifenilsulfonil)-1-metilfuro[3,4-*b*]indole (19)

S'ha obtingut també el compost **19**, les dades analítiques del qual coincideixen amb les del producte obtingut per l'altra ruta sintètica.

4.2.2. Síntesi de furo[3,4-*b*]indoles 1,3-disubstituïts: *Ruta B*

4.2.2.1. Preparació d'hidrazones i imines. Mètode General.



Reactius

| | |
|----------------|----------------------|
| Amina primària | excés |
| APTS | quantitat catalítica |
| Toluè | q.s. |

Procediment general

En un matràs de 50 mL de capacitat proveït d'un dispositiu tipus Dean-Stark, s'hi addiciona la cetona i es dissol en toluè. S'hi afegeixen l'amina en excés i una punta d'espàtula d'APTS. A continuació, la mescla resultant s'escalfa fins a reflux de toluè. Es manté en aquesta temperatura i sota agitació durant 3 – 4 hores. Es realitza un control de la reacció per CCF (eluent: hexà / acetal d'etil 5:5).

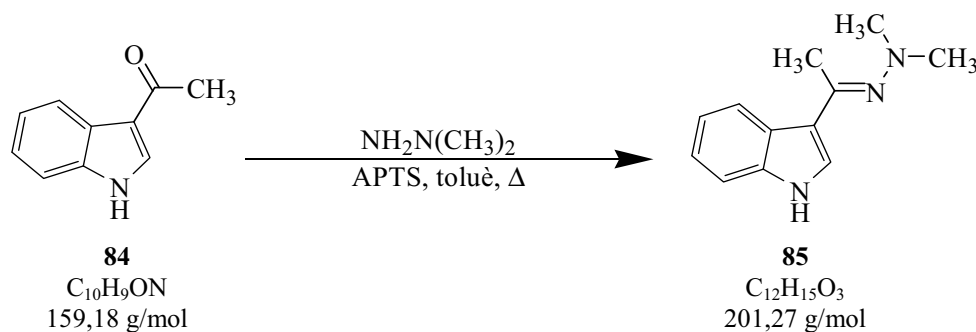
Final de reacció

El cru de reacció es refreda amb un bany extern de gel-aigua i s'hi addiciona una petita quantitat d' $\text{NaHCO}_{3(s)}$. Es dilueix el cru amb uns 30 mL d'AcOEt i es renta tres vegades amb una solució d' $\text{NaHCO}_{3(aq)}$ 0,5 N. La fase orgànica s'asseca sobre sulfat sòdic anhidre, es filtra i els dissolvents s'evaporen en el rotavapor.

Purificació

Degut a la poca estabilitat dels productes formats, no es realitza cap purificació ni cristal·lització en aquesta etapa. Simplement es realitza un control per CCF i per espectre d'RMN- ^1H . Tot i no que no s'ha pogut aïllar, el producte final és fàcilment identificable per RMN- ^1H perquè el singlet corresponent al grup $\text{CH}_3\text{-CO-Ar}$ es veu lleugerament apantallat en formar l'enllaç imina.

**a) Obtenció d' N' -[1-(1*H*-indol-3-il)-etiliden]- N,N -dimetilhidrazina (85),
o també: N,N' -dimetilhidrazona de 3-acetilindole**



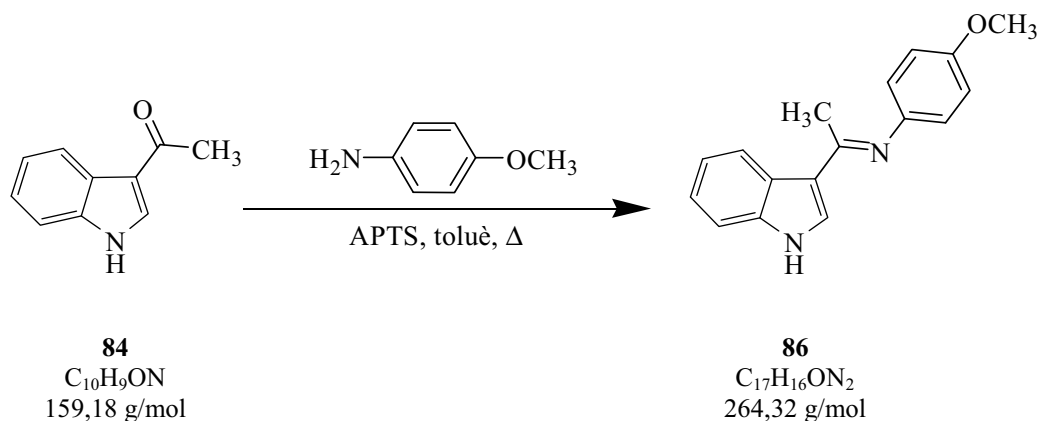
Dades analítiques

Compost 85

R_f (85) = 0,51 (hexà / acetal d'etil 5:5); R_f (84) = 0,22 (hexà / acetal d'etil 5:5)

Aspecte del producte pur: sòlid blanc

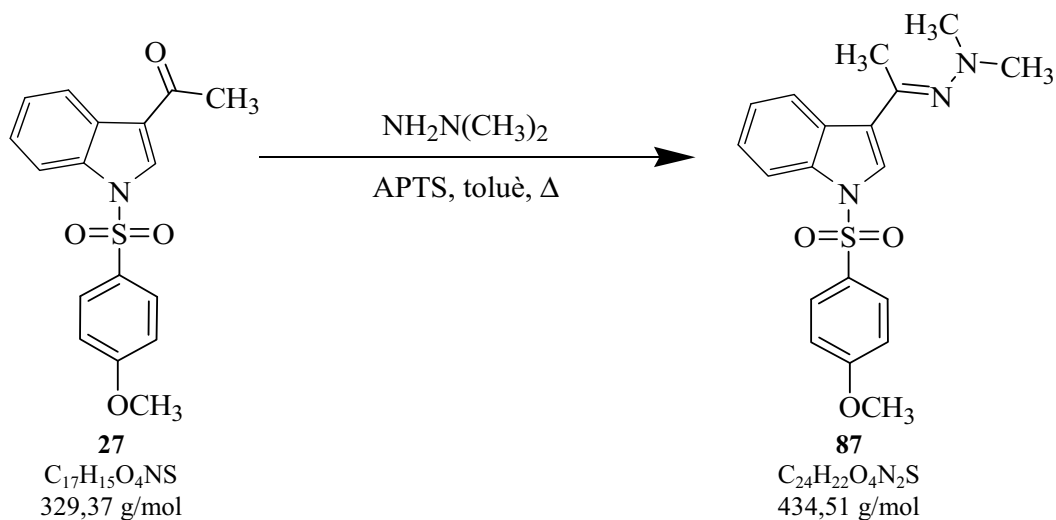
p.f. = 86 – 88 °C (AcOEt)

b) Obtenció d'*N*-{1-[1*H*-indol-3-il]-etiliden}-4-metoxianilina (86)Dades analítiques*Compost 86*

R_f (86) = 0,50 (hexà / acetal d'etil 3:7); R_f (84) = 0,36 (hexà / acetal d'etil 3:7);

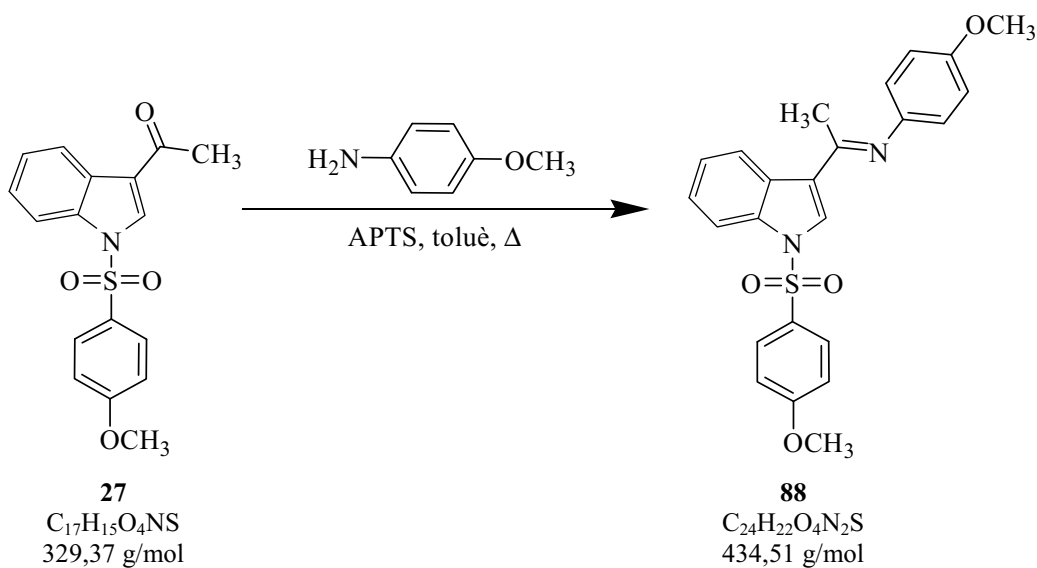
R_f (amina) = 0,38 (hexà / acetal d'etil 3:7)

Aspecte del producte pur: sòlid blanc

 c) Obtenció d'*N*-{1-[1-(4-metoxifenilsulfonil)-1*H*-indol-3-il]-etiliden}-*N,N*-dimetilhidrazina (87), o també: *N,N'*-dimetilhidrazona d'*N*-(4-metoxifenilsulfonil)-3-acetilindole
Dades analítiques*Compost 87*

R_f (87) = 0,60 (hexà / acetal d'etil 5:5); R_f (27) = 0,44 (hexà / acetal d'etil 5:5)

d) Obtenció d'*N*-{1-[1-(4-metoxifenilsulfonyl)-1*H*-indol-3-il]-etiliden}-4-metoxianilina (88)



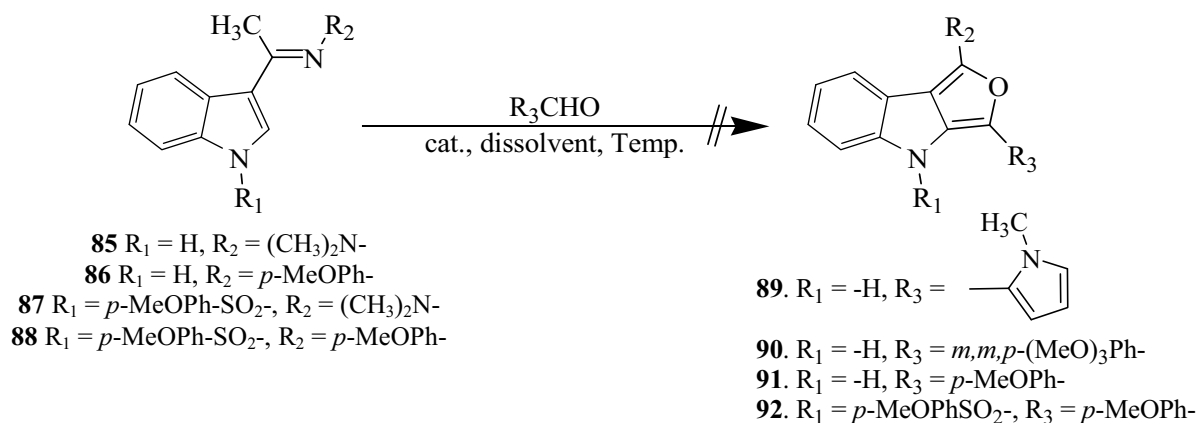
Dades analítiques

Compost 88

R_f (88) = 0,67 (hexà / acetal d'etil 3:7); R_f (27) = 0,58 (hexà / acetal d'etil 3:7); R_f (amina) = 0,38 (hexà / acetal d'etil 3:7)

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm) : 2,26 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-CO}$); 3,80 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-OC}_6\text{H}_4$); 3,82 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-OC}_6\text{H}_4$); 6,62 – 6,96 (m, 3H, H-7, H-3', H-5'); 7,28 – 7,41 (m, 2H, H-5, H-6); 7,88 (d, 2H, $J = 9,1$ Hz, 2H, H-2', H-6'); 7,98 (s, 1H, H-2); 8,58 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H, H-4).

4.2.2.2. Intents de condensació d'imines amb aldehids

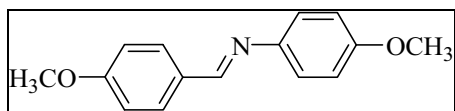


Procediment general

S'ha seguit el procediment descrit a la literatura: *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 12376-12377⁹⁶ i *Tetrahedron* **2007**, 63, 8463-8468.⁹⁸ Només s'ha obtingut el producte secundari **93**.

Dades analítiques

Compost 93



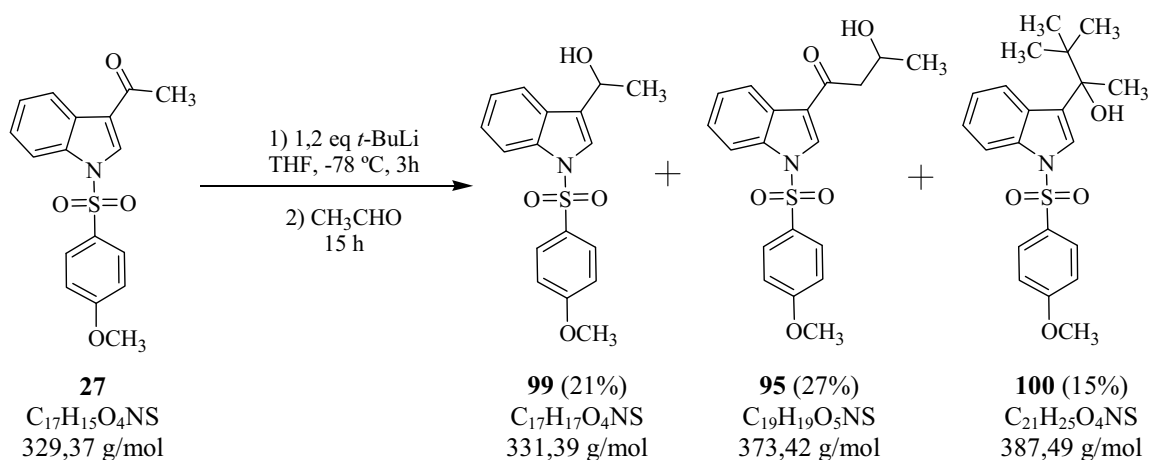
$R_f = 0,25$ (hexà / acetal d'etil 7:3)

IE(+)-EM (m/z): 241 (M^+).

4.2.2.3. Assajos d'alquilació del 3-acetil-*N*-(4-metoxifenilsulfonil)indole

a) Electròfil: acetaldehid

Intent 1. Base: *t*-BuLi



Reactius

| | |
|---------------------------------|--------------------|
| <i>t</i> -BuLi (1,5 M en pentà) | 1,2 equivalents |
| THF | 15 mL / g |
| Acetaldehid | 5 – 10 equivalents |

Procediment

En un matràs de 2 boques de 25 mL de capacitat flamejat i sotmès a una atmosfera d'argó s'hi transfereix la cetona de partida (0,62 g; 1,67 mmol) dissolta en uns 5 mL de THF destil·lat. Seguidament, es refreda amb un bany extern d'acetona amb neu carbònica a saturació (-78°C), i s'hi addiciona el *t*-BuLi 1,5 M en pentà (1,1 mL; 1,65 mmol). La reacció es manté a baixa temperatura i en agitació constant durant 3 hores. Passat aquest temps, es continua amb l'addició d'acetaldehid (0,5 mL; 8,96 mmol). La reacció vira cap a un color més clar. El cru de reacció es deixa temperar lentament fins l'endemà (unes 15 h aproximadament).

Final de reacció

El cru de reacció s'hidrolitza amb uns 2 mL d' NH_4Cl , mantenint l'agitació durant 5 minuts més. El control de la reacció es fa per CCF (eluent: hexà / d'acetat d'etil 5:5, $R_f(\mathbf{99}) = 0,31$; $R_f(\mathbf{95}) = 0,16$; $R_f(\mathbf{100}) = 0,59$).

El cru de reacció es dilueix amb uns 15 mL d'AcOEt i es renta la fase orgànica tres vegades amb una solució saturada d' $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$, s'asseca sobre Na_2SO_4 , es filtra i es concentra per evaporació dels dissolvents al rotavapor.

Purificació

El producte es purifica per cromatografia de columna de gel de sílice (10 cm d'alçada de sílice i 2 cm de diàmetre). L'eluent inicial fou 100% d'hexà, després es va augmentant la polaritat progressivament amb un percentatge creixent d'acetat d'etil. El producte **100** comença a eluir amb el 10% d'acetat d'etil; el producte **99**, amb el 20% i el producte **95**, amb el 30%.

Rendiment: 21% (**99**), 27% (**95**) i 15% (**100**)

Recuperació de producte de partida: 12%

Dades analítiques

Compost 99

$R_f(\mathbf{99}) = 0,31$ (hexà / AcOEt 5:5)

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm) : 1,68 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H $\underline{\text{CH}_3}$ -CH); 3,75 (s, 3H, $\underline{\text{CH}_3}$ -OC $_6\text{H}_4$); 5,37 (q, $J = 6,5$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}$ -OH); 6,67 (s, 1H, H-2); 6,82 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, H-3', H-5'); 7,21 - 7,30 (m, 2H, H-5, H-6); 7,47 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H, H-7); 7,73 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, H-2', H-6'); 8,01 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, H-4).

Compost 95: 3-hidroxi-[*N*-(4-metoxifenilsulfonil)indol-3-il]butan-1-ona

$R_f(\mathbf{95}) = 0,16$ (hexà / AcOEt 5:5)

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm) : 1,36 (d, $J = 7,6$ Hz, 3H $\underline{\text{CH}_3}$ -CH); 3,06 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}_2}$ -CO); 3,79 (s, 3H, $\underline{\text{CH}_3}$ -OC $_6\text{H}_4$); 4,22 - 4,35 (m, 1H, $\underline{\text{CH}}$ -OH); 6,91 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, H-3', H-5'); 7,31 - 7,40 (m, 2H, H-5, H-6); 7,88 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, H-2', H-6'); 7,92 - 7,95 (m, 1H, H-7); 8,26 (s, 1H, H-2); 8,31 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H, H-4).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) δ (ppm): 22,7 (CH $_3$, $\underline{\text{CH}_3}$ -CH); 47,8 (CH $_2$, $\underline{\text{CH}_2}$ -CO); 55,9 (CH $_3$, $\underline{\text{CH}_3}$ -OC $_6\text{H}_4$); 64,4 (CH, CH-OH); 113,2 (CH, C-7); 115,0 (CH, C-3', C-5'); 121,1 (C, C-3); 123,1 (CH, C-4); 125,0 (CH, C-6); 125,9 (CH, C-5); 127,4 (C, C-3a); 128,7 (C, C-1'); 129,6 (CH, C-2', C-6'); 132,5 (CH, C-2); 135,0 (C, C-7a); 164,5 (C, C-4'); 185,4 (C, C=O).

Compost 100: 3-(1-hidroxi-1,2,2-trimetil)propil-*N*-(4-metoxifenilsulfonil)indole

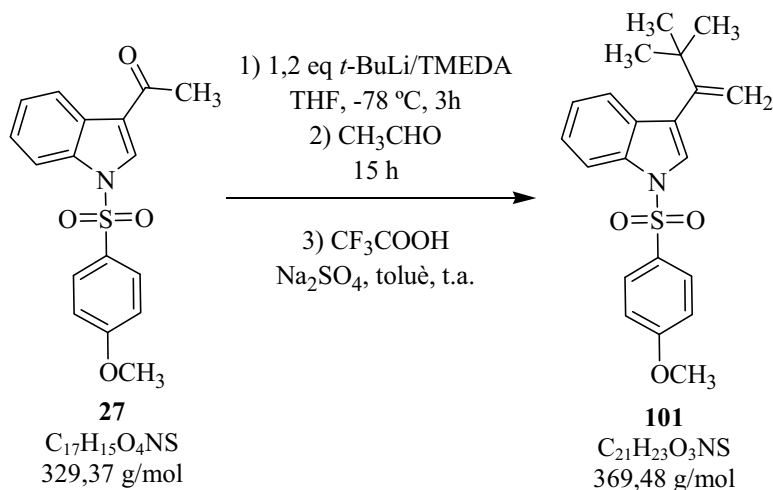
$R_f(\mathbf{100}) = 0,59$ (hexà / AcOEt 5:5)

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm) : 0,96 (s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1,64 (s, 3H CH_3-C); 1,86 (ba, 1H, OH); 3,77 (s, 3H, $\text{CH}_3-\text{OC}_6\text{H}_4$); 6,84 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, H-3', H-5'); 7,13 - 7,30 (m, 2H, H-5, H-6); 7,39 (s, 1H, H-2); 7,78 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, H-2', H-6'); 7,89 – 7,98 (m, 2H, H-4, H-7).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50,3 MHz) δ (ppm) : 26,1 (CH_3 , $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 26,3 (CH_3 , CH_3-C); 38,9 (C, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 55,7 (CH_3 , CH_3-O); 78,4 (C, C-OH); 113,4 (CH, C-7); 114,4 (CH, C-3', C-5'); 122,9 (CH, C-6); 123,9 (CH, C-5); 124,0 (CH, C-4); 124,1 (CH, C-2); 128,6 (C, C-1'); 129,0 (CH, C-2', C-6'); 129,5 (C, C-3*); 130,6 (C, C-3a*); 135,0 (C, C-7a); 163,7 (C, C-4').

*Bescanviabiles

Intent 2. Base: *t*-BuLi i posterior tractament amb àcid trifluoroacètic



Reactius

| | |
|---------------------------------|----------------------------------|
| <i>t</i> -BuLi (1,5 M en pentà) | 1,2 equivalents |
| TMEDA | 1,2 equivalents |
| THF | 15 mL / g |
| Acetaldehid | 5 – 10 equivalents |
| CF_3COOH | unes gotes, quantitat catalítica |
| Na_2SO_4 | punta d'espàtula |
| Toluè | 25 mL / g |

Procediment

En un matràs de 2 boques de 25 mL de capacitat totalment flamejat i sotmès a una atmosfera d'argó s'hi transfereix la cetona de partida (0,31 g; 0,94 mmol) dissolta en uns 5 mL de THF recent destil·lat. Seguidament, es refreda amb un bany extern

d'acetona amb neu carbònica a saturació (-78 °C), s'hi addiciona el *t*-BuLi 1,5 M en pentà (0,7 mL; 1,05 mmol) i la TMEDA (0,2 mL; 1,33 mmol). La reacció es manté a baixa temperatura i en agitació constant durant 3 hores.

Passat aquest temps, es continua amb l'addició d'acetaldehid (0,5 mL; 8,96 mmol). La reacció vira cap a un color més clar. El cru de reacció es deixa temperar lentament fins l'endemà (unes 15 h aproximadament).

El cru de reacció s'hidrolitza amb uns 2 mL d' NH_4Cl , mantenint l'agitació durant 5 minuts més. El cru de reacció es dilueix amb uns 15 mL d'AcOEt i es renta la fase orgànica tres vegades amb una solució saturada d' $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$, s'asseca sobre Na_2SO_4 , es filtra i es concentra per evaporació dels dissolvents al rotavapor.

El residu sòlid obtingut es dissol en 15 mL de toluè, s'hi afegeixen unes gotes d'àcid trifluoroacètic i una punta d'espàtula de sulfat de sodi. La reacció es deixa en agitació constant fins l'endemà (14 h aproximadament).

Final de reacció

Amb l'ajut d'uns 10 mL de diclorometà, es filtra el cru de reacció a través d'un filtre de plects. El filtrat es renta tres vegades amb uns 10 mL d'una solució aquosa d' NaHCO_3 saturat per extreure l'àcid trifluoroacètic. La fase orgànica s'asseca sobre Na_2SO_4 , es filtra i es concentra per evaporació dels dissolvents al rotavapor.

Purificació

El producte es purifica per cromatografia de columna de gel d'alúmina (5 cm d'alçada de sílice i 2 cm de diàmetre). L'eluent inicial és 100% hexà i el producte **4b** elueix ràpidament sense necessitat d'augmentar la polaritat de l'eluent.

Rendiment: 65% (**101**)

Dades analítiques

Compost 101: 3-(1-*terc*-butil)vinil-*N*-(4-metoxifenilsulfonil)indole

$R_f(\text{101}) = 0,60$ (hexà / AcOEt 5:5)

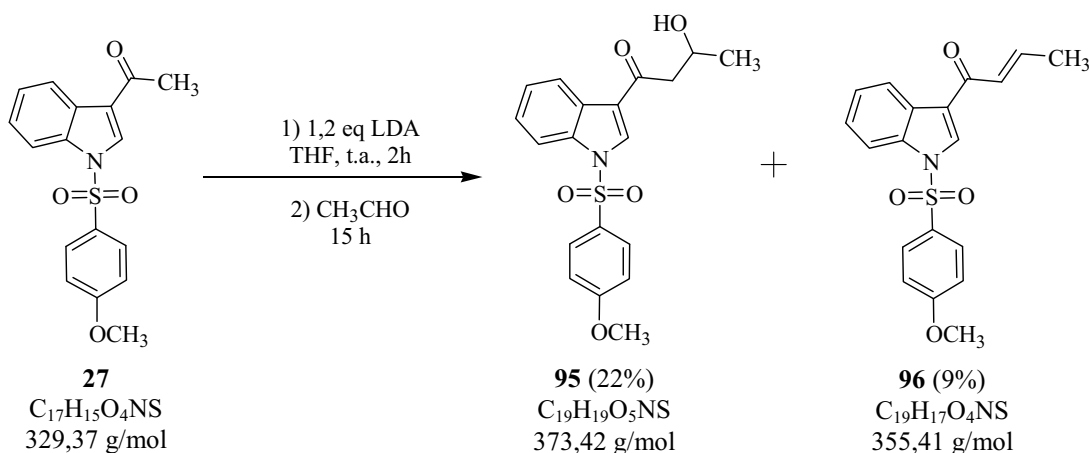
ESI(+)-EM (m/z): 370,7 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; 387,3 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) : 1,12 (s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 3,79 (s, 3H, CH_3 - OC_6H_4); 4,93 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$); 5,41 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$); 6,87 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H, H-3', H-5'); 7,21 (dt, $J_1 = 7,8$ Hz, $J_2 = 1,2$ Hz, 1H, H-5); 7,30 (dt, $J_1 = 7,5$

Hz, $J_2 = 1,3$ Hz, 1H, H-6); 7,36 (s, 1H, H-2); 7,43 (qd, $J_1 = 7,7$, $J_2 = 0,7$ Hz, 1H, H-7); 7,82 (d, 2H, $J = 9,1$ Hz, H-2', H-6'); 7,97 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, H-4).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) δ (ppm): 29,5 (CH_3 , $-\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_3$); 36,5 (C, $-\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$); 55,8 (CH_3 , $\underline{\text{CH}_3}\text{-OC}_6\text{H}_4$); 113,5 (CH, C-7); 114,45 (CH, C-3', C-5'); 114,54 (CH_2 , $\text{C}=\underline{\text{CH}_2}$); 121,0 (CH, C-2); 123,0 (CH, C-6); 123,2 (CH, C-5); 124,1 (C, C-3); 124,5 (CH, C-4); 129,1 (CH, C-2', C-6'); 129,7 (C, C-1'); 132,4 (C, C-3a); 134,5 (C, C-7a); 149,7 (C, $\text{CH}_2=\underline{\text{C}}$); 163,7 (C, C-4').

Intent 3. Base: LDA



Reactius

| | |
|------------------------------------|--------------------|
| LDA (1,8 M en THF/heptà/etilbenzè) | 1,2 equivalents |
| THF | 15 mL / g |
| Acetaldehid | 5 – 10 equivalents |

Procediment

En un matràs de 2 boques de 25 mL de capacitat flamejat i sotmès a una atmosfera d'argó s'hi transfereix la cetona de partida (0,10 g; 0,33 mmol) dissolta en uns 3 mL de THF recent destil·lat. Seguidament, es refreda amb un bany extern d'acetona amb neu carbònica a saturació (-78°C) i s'hi addiciona l'LDA 1,8 M en THF/heptà/etilbenzè (0,2 mL; 0,36 mmol). La reacció es manté a baixa temperatura i en agitació constant durant 2 hores.

Passat aquest temps, es continua amb l'addició d'acetaldehid (0,5 mL; 8,96 mmol). La reacció vira cap a un color més clar. El cru de reacció es deixa temperar lentament fins l'endemà (unes 15 h aproximadament).

Final de reacció

El cru de reacció s'hidrolitza amb uns 2 mL d'una solució saturada d' NH_4Cl , mantenint l'agitació constant durant 5 minuts més. El control de la reacció es fa per CCF (eluent: hexà / d'acetat d'etil 5:5, $R_f(95) = 0,16$; $R_f(96) = 0,49$).

Es dilueix el cru de reacció amb uns 15 mL d'AcOEt i es renta la fase orgànica tres vegades amb una solució saturada d' $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$, s'asseca sobre Na_2SO_4 , es filtra i es concentra per evaporació dels dissolvents al rotavapor, amb l'ajut del buit.

Purificació

El producte es purifica per cromatografia de columna de gel de sílice (10 cm d'alçada de sílice i 2 cm de diàmetre). L'eluent inicial és 100% hexà, després es va augmentant la polaritat progressivament amb un percentatge creixent d'acetat d'etil. El producte **96** comença a eluir amb el 20% d'acetat d'etil i el producte **95**, amb el 50%.

Rendiment: 22% (**95**) i 9% (**96**)

Recuperació de producte de partida: 15%

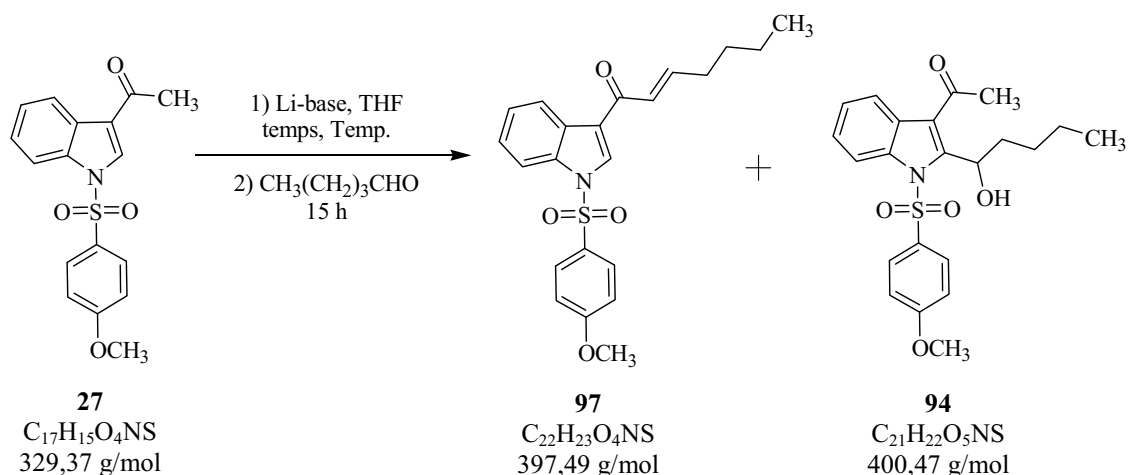
Dades analítiques

Compost 96: [*N*-(4-metoxifenilsulfonyl)indol-3-yl]but-2-en-1-ona

$R_f(96) = 0,49$ (hexà / AcOEt 5:5)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) : 2,02 (dd, $J_1 = 6,8$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, 3H, $\underline{\text{CH}_3}$ -CH); 3,81 (s, 3H, $\underline{\text{CH}_3}$ - OC_6H_4); 6,82 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}$ -CO); 6,92 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, H-3', H-5'); 7,10 (dd, $J_1 = 15,1$ Hz, $J_2 = 6,9$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}$ - CH_3); 7,32 - 7,43 (m, 2H, H-5, H-6); 7,89 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, H-2', H-6'); 7,92 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H, H-7); 8,23 (s, 1H, H-2); 8,38 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H, H-4).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) δ (ppm): 18,5 (CH_3 , $\underline{\text{CH}_3}$ -CH); 55,9 (CH_3 , $\underline{\text{CH}_3}$ - OC_6H_4); 113,2 (CH, C-7); 114,9 (CH, C-3', C-5'); 121,7 (C, C-3); 123,4 (CH, C-4); 124,8 (CH, C-6); 125,9 (CH, C-5); 128,4 (CH, C-2); 128,3 (C, C-3a); 129,0 (C, C-1'); 129,6 (CH, C-2', C-6'); 131,7 (CH, $\underline{\text{CH}}$ -CO); 136,1 (C, C-7a); 143,2 (CH, $\underline{\text{CH}}$ - CH_3); 164,5 (C, C-4'); 185,4 (C, C=O).

b) Electròfil: valeraldehid**Reactius**

| | |
|--|---------------------|
| Base organolítica (segons taula adjunta) | 1,2 – 4 equivalents |
| THF | 15 mL / g |
| Valeraldehid | 1,5 – 5 equivalents |

Procediment general

En un matràs de 2 boques de 25 mL de capacitat totalment flamejat, sota una atmosfera d'argó i refredat amb un bany extern d'acetona ($-78\text{ }^{\circ}C$) o èter ($-100\text{ }^{\circ}C$) amb neu carbònica a saturació, s'hi addiciona la base organolítica (*t*-BuLi o l'LDA). Seguidament, es transfereix la cetona de partida (0,50 g; 1,34 mmol) dissolta en uns 8 mL de THF recent destil·lat. La reacció es manté a baixa temperatura i en agitació constant durant unes hores.

Passat aquest temps, es continua amb l'addició del valeraldehid (almenys tants equivalents com base). La reacció vira cap a un color més clar. El cru de reacció es deixa temperar lentament fins l'endemà (unes 15 h aproximadament).

Final de reacció

El cru de reacció s'hidrolitza amb l'addició d'uns 2 mL d'una solució aquosa saturada d' NH_4Cl , mantenint l'agitació durant 5 minuts més. El control de la reacció es fa per CCF (eluent: hexà / d'acetat d'etil 5:5, $R_f(94) = 0,54$; $R_f(97) = 0,59$).

Es dilueix el cru de reacció amb uns 15 mL d'AcOEt i es renta la fase orgànica tres vegades amb una solució saturada d' $NaCl_{(aq)}$, s'asseca sobre Na_2SO_4 , es filtra i es concentra per evaporació del dissolvent al rotavapor, amb l'ajut del buit.

Purificació

El producte es purifica per cromatografia de columna de gel de sílice (10 cm d'alçada de sílice i 2 cm de diàmetre). Els productes d'interès tenen un R_f molt proper i cal eluir-los amb una polaritat constant del 10% d'acetat d'etil.

Dades analítiques

Compost 97: [*N*-(4-metoxifenilsulfonil)indol-3-il]hept-2-en-1-ona

R_f = 0,59 (hexà / AcOEt 5:5)

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm) : 0,93 (t, J = 6,8 Hz, 3H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,13 – 1,72 (m, 4H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2,31 (q, J = 7,0 Hz, 2H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3,75 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-OC}_6\text{H}_4$); 6,79 (d, J = 15,4 Hz, 1H, $\text{CO-CH}=\text{CH}$); 6,87 (d, J = 9,0 Hz, 2H, H-3', H-5'); 7,08 (dd, J_1 = 14,6 Hz, J_2 = 7,5 Hz, 1H, $\text{CO-CH}=\text{CH}$); 7,23 - 7,52 (m, 2H, H-5, H-6); 7,87 (d, J = 9,0 Hz, 2H, H-2', H-6'); 7,92 – 7,94 (m, 1H, H-7); 8,28 (s, 1H, H-2); 8,39 (d, J = 9,0 Hz, 1H, H-4).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50,3 MHz) δ (ppm): 13,9 (CH_3 , $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 22,4 (CH_2 , $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 30,4 (CH_2 , $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 32,3 (CH_2 , $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 55,7 (CH_3 , $\text{CH}_3\text{-OC}_6\text{H}_4$); 113,0 (CH, C-7); 114,7 (CH, C-3', C-5'); 121,6 (C, C-3); 123,2 (CH, C-4); 124,6 (CH, C-6); 125,7 (CH, C-5); 126,4 (CH, C-2); 128,1 (C, C-3a); 128,6 (C, C-1'); 129,4 (CH, C-2', C-6'); 131,6 (CH, $\text{CO-CH}=\text{CH}$); 134,8 (C, C-7a); 148,1 (CH, $\text{CO-CH}=\text{CH}$); 164,2 (C, C-4'); 185,3 (C, $\text{C}=\text{O}$).

Compost 94: 3-acetil-2-(1-hidroxipentil)-*N*-(4-metoxifenilsulfonil)indole

R_f = 0,54 (hexà / AcOEt 5:5)

p.f.: 87-89 °C (AcOEt)

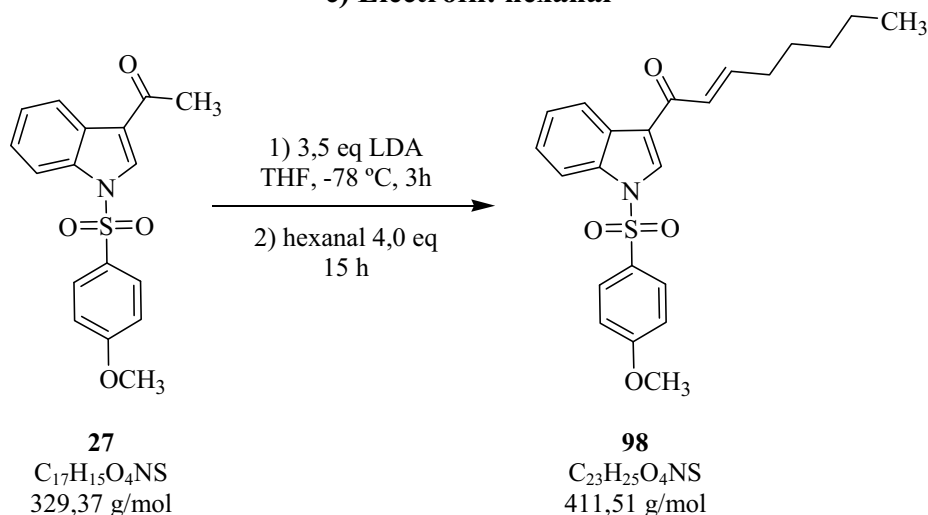
IR (ATR) ν cm^{-1} : 1645 ($\text{C}=\text{O}$); 1593 ($\text{C}=\text{C}$); 1376 (Ar-O); 1170 (Ar-S); 1088 (C-O).

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm) : 0,90 (t, J = 6,8 Hz, 9H) 1,17 – 1,47 (m, 4H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2,76 (s, 3H $\text{CH}_3\text{-CO}$); 3,79 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-OC}_6\text{H}_4$); 5,73 (d, ba, J = 3,0 Hz, 2H, -OH, -CH(OH)-); 6,91 (d, J = 9,0 Hz, 2H, H-3', H-5'); 7,29 - 7,48 (m, 2H, H-5, H-6); 7,77 – 7,79 (m, 1H, H-7); 7,84 (d, 2H, J = 9,0 Hz, H-2', H-6'); 8,35 (m, 1H, H-4).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) δ (ppm): 14,2 (CH_3 , $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 22,5 (CH_2 , $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 28,7 (CH_2 , $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 32,6 (CH_3 , COCH_3); 55,8 (CH_3 , $\text{CH}_3\text{-OC}_6\text{H}_4$); 67,3 (CH, Ar- CH(OH)-); 114,8 (CH, C-3', C-5'); 115,6 (CH, C-4); 120,5 (CH,

C-7); 124,6 (CH, C-5); 125,2 (CH, C-6); 126,8 (C, C-3); 129,0 (CH, C-2', C-6'); 129,8 (C, C-1'); 130,3 (C, C-3a); 136,8 (C, C-7a); 151,6 (C, C-2); 164,2 (C, C-4'); 199,3 (C, C=O).

c) Electròfil: hexanal



Reactius

| | |
|------------------------------------|-----------------|
| LDA (1,8 M en THF/heptà/etilbenzè) | 3,5 equivalents |
| THF | 15 mL / g |
| Hexanal | 4 equivalents |

Procediment

En un matràs de 2 boques de 25 mL de capacitat totalment flamejat i sota una atmosfera d'argó s'hi transfereix la cetona de partida (0,41 g; 1,10 mmol) dissolta en 6 mL de THF destil·lat. Seguidament, es refreda amb un bany extern d'acetona (-78 °C) amb neu carbònica a saturació i s'hi addiciona l'LDA (2,1 mL; 3,8 mmol). La reacció es manté a baixa temperatura i en agitació constant durant 3 hores.

Passat aquest temps, es continua amb l'addició d'hexanal (0,55 mL; 4,6 mmol). La reacció vira cap a un color més clar. El cru de reacció es deixa temperar lentament fins l'endemà (unes 15 h aproximadament).

Final de reacció

El cru de reacció s'hidrolitza amb uns 2 mL d' NH_4Cl , mantenint l'agitació durant 5 minuts més. El control de la reacció es fa per CCF (eluent: hexà / d'acetat d'etil 5:5, $R_f(PF) = 0,64$; $R_f(PP) = 0,44$).

Es dilueix el cru de reacció amb uns 15 mL d'AcOEt i es renta la fase orgànica tres vegades amb una solució saturada d' $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$, s'asseca sobre Na_2SO_4 , es filtra i es concentra per evaporació del dissolvent al rotavapor.

Repeticions de la reacció

La reacció anterior s'ha realitzat simultàniament per duplicat a partir de 0,35 g (0,94 mmol) de l'acil **27**, 1,8 mL d'LDA 1,8 M (3,2 mmol), 5 mL de THF, 0,45 mL d'hexanal (3,8 mmol), seguint el mateix procediment exposat anteriorment, i s'ha purificat conjuntament.

Purificació

El producte es purifica per cromatografia de columna de gel de sílice (10 cm d'alçada de sílice i 2 cm de diàmetre). L'eluent inicial és 100% d'hexà, després es va augmentant la polaritat progressivament amb un percentatge creixent d'acetat d'etil. El producte d'interès comença a eluir amb el 10% d'acetat d'etil.

Massa obtinguda: 0,14 g (0,34 mmol)

Rendiment: 17%

Dades analítiques

Compost 98: [*N*-(4-metoxifenilsulfonil)indol-3-il]oct-2-en-1-ona

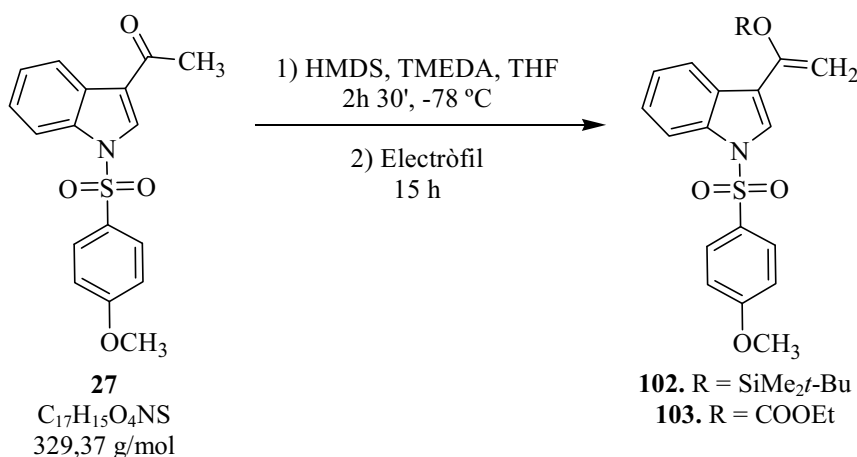
$R_f = 0,64$ (hexà / AcOEt 5:5)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) : 0,92 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,30 – 1,40 (m, 4H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,55 (qt, $J = 7,2$ Hz, 2H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2,33 (dq, $J_1 = 7,1$ Hz, $J_2 = 1,4$ Hz, 2H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3,79 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-OC}_6\text{H}_4$); 6,77 (dt, $J_1 = 15,2$ Hz, $J_2 = 1,4$ Hz, 1H, $\text{COCH}=\text{CHCH}_2$); 6,91 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, H-3', H-5'); 7,10 (dt, $J_1 = 15,2$ Hz, $J_2 = 7,0$ Hz, 1H, $\text{COCH}=\text{CHCH}_2$); 7,29 - 7,43 (m, 2H, H-5, H-6); 7,88 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, H-2', H-6'); 7,90 – 7,95 (m, 1H, H-7); 8,24 (s, 1H, H-2); 8,31 – 8,46 (m, 1H, H-4).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) δ (ppm): 14,1 (CH_3 , $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 22,6 (CH_2 , $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 28,0 (CH_2 , $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 31,5 (CH_2 , $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 32,7 (CH_2 , $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 55,8 (CH_3 , $\text{CH}_3\text{-OC}_6\text{H}_4$); 113,1 (CH, C-7); 114,8 (CH, C-3', C-5'); 121,7 (C, C-3); 123,3

(CH, C-4); 124,7 (CH, C-6); 125,8 (CH, C-5); 126,6 (CH, C-2); 128,2 (C, C-3a); 128,8 (C, C-1'); 129,5 (CH, C-2', C-6'); 131,6 (CH, COCH=CH); 134,9 (C, C-7a); 148,3 (CH, COCH=CH); 164,3 (C, C-4'); 185,5 (C, C=O).

4.2.2.4. Preparació de l'èter d'enol de 3-acetil-*N*-(4-metoxifenilsulfonyl)indole. Mètode general.



Reactius

| | |
|--|-----------------|
| (Me ₃ Si) ₂ NLi (1,0 M en THF) | 1,2 equivalents |
| TMEDA | 1,2 equivalents |
| THF | 10 mL / g |
| Electròfil | 5 equivalents |

Procediment general

En un matràs de 2 boques de 25 mL de capacitat totalment flamejat i sota una atmosfera d'argó s'hi transfereix la cetona de partida (**27**) dissolta en uns 5 mL de THF destil·lat. Seguidament, es refreda amb un bany extern d'acetona amb neu carbònica a saturació (-78 °C) i s'hi addicionen la base organolítica HMDS 1,0 M en THF (1,2 eq) i la TMEDA (1,2 eq). La reacció es manté a baixa temperatura i en agitació constant durant 2,5 hores.

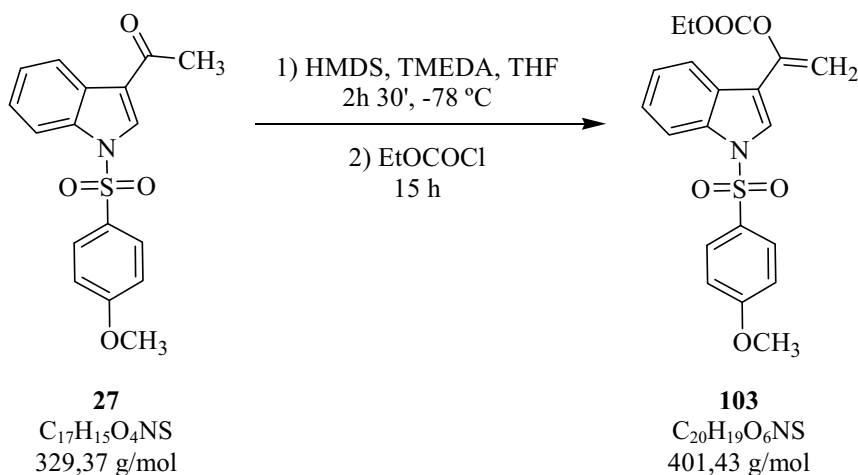
Passat aquest temps, es continua amb l'addició de l'electròfil (5 eq). La reacció vira cap a un color més clar. El cru de reacció es deixa temperar lentament fins l'endemà (unes 15 h aproximadament).

Final de reacció

El cru de reacció s'hidrolitza amb l'addició d'uns 2 mL d'una solució aquosa saturada d' NH_4Cl , mantenint l'agitació durant 5 minuts més. El control de la reacció es fa per CCF (eluent: hexà / d'acetat d'etil 5:5, $R_f(\text{PP}) = 0,44$).

A continuació, es dilueix el cru de reacció amb uns 15 mL d'AcOEt i es renta la fase orgànica tres vegades amb una solució saturada d' NaCl , s'asseca sobre Na_2SO_4 , es filtra i es concentra per evaporació del dissolvent al rotavapor.

a) Captació en forma de carbonat



Reactius

| | |
|---|-----------------|
| $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NLi}$ o HMDS (1,0 M) | 1,2 equivalents |
| TMEDA | 1,2 equivalents |
| THF | 10 mL / g |
| EtOCOC(=O)Cl | 5 equivalents |

Procediment

A partir de 0,62 g (1,67 mmol) de l'acil **27**, 5 mL de THF, 2 mL d'HMDS (2 mmol), 0,3 mL de TMEDA (2 mmol) i 0,4 mL de cloroformiat d'etil (4,2 mmol) s'ha seguit el procediment general exposat anteriorment per a obtenir el carbonat **103**.

Purificació

El producte sintetitzat per aquest procediment s'obté amb suficient grau de puresa i no requereix de posterior purificació (per CCF i RMN- ^1H s'observa el un producte únic i pur). Però, en altres ocasions, s'ha purificat per cromatografia de columna de gel de sílice (10 cm d'alçada de sílice i 2 cm de diàmetre). L'eluent inicial és 100% hexà,

després es va augmentant la polaritat progressivament amb un percentatge creixent d'acetat d'etil. El producte d'interès comença a eluir amb el 15% d'acetat d'etil.

Massa obtinguda: 0,66 g (1,65 mmol)

Rendiment: 99%

Dades analítiques

Compost 103: Carbonat d'etil-1-[(4-metoxifenilsulfonil)indol-3-il]vinil

R_f = 0,52 (hexà / AcOEt 5:5)

Aspecte del producte: sòlid blanc

p.f.: 82-84 °C (AcOEt)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 1,36 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, COOCH₂CH₃); 3,79 (s, 3H, CH₃-OC₆H₄); 4,28 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, COOCH₂CH₃); 5,26 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, CH=CH₂); 5,45 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, CH=CH₂); 6,88 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, H-3', H-5'); 7,26 - 7,42 (m, 2H, H-5, H-6); 7,72 - 7,76 (m, 1H, H-7); 7,74 (s, 1H, H-2); 7,83 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, H-2', H-6'); 7,98 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, H-4).

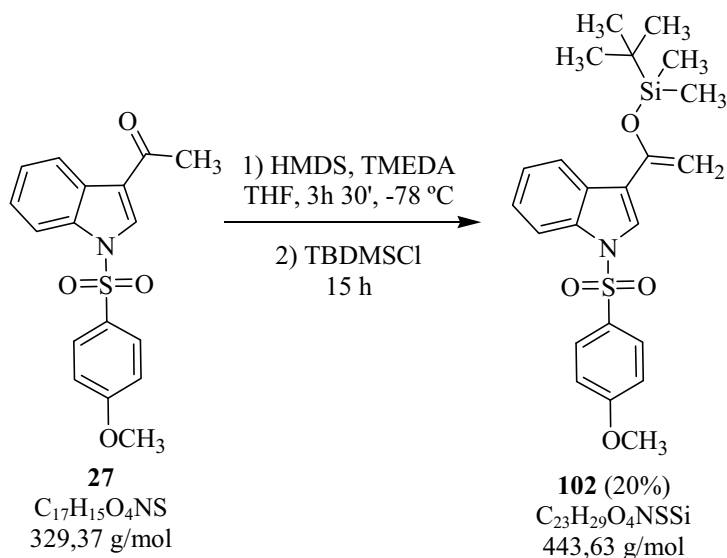
RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz) δ (ppm): 14,4 (CH₃, COOCH₂CH₃); 55,8 (CH₃, CH₃-OC₆H₄); 65,0 (CH₂, COOCH₂CH₃); 103,1 (CH₂, CH₂=C-COOEt); 113,9 (CH, C-7); 114,7 (CH, C-3', C-5'); 117,4 (C, C-3); 120,8 (CH, C-2); 123,9 (CH, C-6); 124,8 (CH, C-5); 125,2 (CH, C-4); 127,4 (C, C-3a); 129,35 (CH, C-2', C-6'); 129,41 (C, C-1'); 135,4 (C, C-7a); 147,6 (C, CH₂=C-COOEt); 153,2 (C, CH₂=C-COOEt); 164,1 (C, C-4').

Compost 106: 3-hidroxi-3-[1-(4-metoxifenilsulfonil)indol-3-il]-acrilat d'etil

R_f = 0,48 (hexà / AcOEt 5:5)

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm) : 1,21 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, COOCH₂CH₃); 2,52 (s, 1H, C=CHCOOEt); 3,69 (s, 3H, CH₃-OC₆H₄); 4,20 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, COOCH₂CH₃); 4,98 (ba, 1H, OH); 6,83 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, H-3', H-5'); 7,14 - 7,42 (m, 2H, H-5, H-6); 7,73 - 7,95 (m, *J* = 8,9 Hz, 3H, H-7, H-2', H-6'); 8,19 - 8,39 (m, 2H, H-2, H-4).

b) Captació en forma de silil

**Reactius**

| | |
|--|-----------------|
| $(Me_3Si)_2NLi$ o HMDS (1,0 M) | 1,5 equivalents |
| TMEDA | 1,5 equivalents |
| THF | 10 mL / g |
| <i>t</i> -BuMe ₂ SiCl (o TBDMSCl) | 5 equivalents |

Procediment

A partir de 0,15 g (0,47 mmol) de l'acil **27**, 2 mL de THF, 0,7 mL d'HMDS (0,7 mmol), 0,1 mL de TMEDA (0,7 mmol) i 0,35 g mL de TBDMSCl (2,3 mmol) es segueix el mètode general exposat anteriorment per a la obtenció del silil derivat **102**.

Purificació

El producte es purifica per cromatografia de columna de gel d'alúmina neutra (10 cm de sílice i 2 cm de diàmetre). L'eluent inicial és 100% d'hexà, després es va augmentant la polaritat progressivament amb un percentatge creixent d'acetat d'etil. El producte d'interès comença a eluir amb el 5% d'acetat d'etil.

Massa obtinguda: 0,04 g (0,09 mmol)

Rendiment: 20%

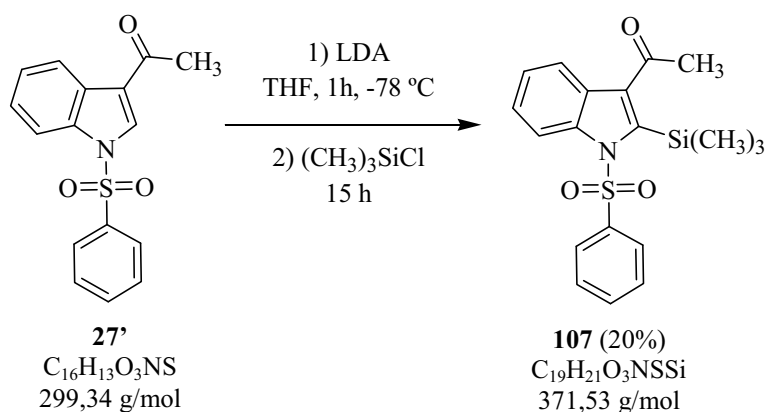
Recuperació de producte de partida: 60%

Dades analítiques**Compost 102:** 3-[1-(*tert*-butildimetilsililoxi)etè]-1-(4-metoxifenilsulfonyl)indole**R_fPF** = 0,69 (hexà / AcOEt 5:5)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 0,21 (s, 6H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃); 1,01 (s, 9H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃); 3,78 (s, 3H, CH₃-OC₆H₄); 4,58 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H, CH=CH₂); 4,87 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H, CH=CH₂); 6,87 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, H-3', H-5'); 7,19 - 7,41 (m, 2H, H-5, H-6); 7,72 (s, 1H, H-2); 7,78 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H, H-7); 7,82 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz, H-2', H-6'); 8,01 (dd, *J*₁ = 8,0 Hz, *J*₂ = 0,8 Hz, 1H, H-4).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz) δ (ppm): -4,4 (CH₃, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃); 18,5 (C, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃); 26,0 (CH₃, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃); 55,8 (CH₃, CH₃-OC₆H₄); 93,8 (CH₂, CH₂=C-OSi); 113,9 (CH, C-7); 114,6 (CH, C-3', C-5'); 121,2 (CH, C-2); 121,5 (C, C-3); 123,6 (CH, C-4); 124,8 (CH, C-6); 125,1 (CH, C-5); 127,9 (C, C-3a); 129,2 (CH, C-2', C-6'); 129,7 (C, C-1'); 135,7 (C, C-7a); 150,7 (C, CH₂=C-OSi); 163,9 (C, C-4').

c) Obtenció de 3-acetil-2-trimetilsilil-N-(4-metoxifenilsulfonyl)indole com a subproducte de reacció

**Reactius**

| | |
|--------------------------------------|-----------------|
| LDA (1,8 M) | 2,2 equivalents |
| THF | 10 mL / g |
| (CH ₃) ₃ SiCl | 6 equivalents |

Procediment

En un matràs de 2 boques de 25 mL de capacitat flamejat i sotmès a una atmosfera d'argó s'hi transfereix la cetona de partida (0,32 g; 1,07 mmol) dissolta en 5 mL de THF destil·lat. Seguidament, es refreda amb un bany extern d'acetona (-78 °C) amb neu

carbònica a saturació i s'hi addiciona l'LDA (1,3 mL; 2,3 mmol). La reacció es manté a baixa temperatura i en agitació constant durant 1 hora.

Passat aquest temps, es continua amb l'addició del clorotrimetilsilà (0,8 mL; 6,3 mmol). Després d'1 hora de reacció, es retira el bany i es deixa la reacció a temperatura ambient durant 2 hores més.

Final de reacció

El cru de reacció s'hidrolitza amb l'addició d'uns 2 mL d'una solució aquosa saturada d' NH_4Cl , mantenint l'agitació durant 5 minuts més. El control de la reacció es fa per CCF (eluent: hexà / d'acetat d'etil 5:5, $R_f(\text{PF}) = 0,63$; $R_f(\text{PP}) = 0,44$).

Es dilueix el cru de reacció amb uns 15 mL d'AcOEt i es renta la fase orgànica tres vegades amb una solució saturada d' $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$, s'asseca sobre Na_2SO_4 , es filtra i es concentra per evaporació del dissolvent al rotavapor.

Purificació

El producte es purifica per cromatografia de columna de gel d'alúmina neutra (10 cm d'alçada de sílice i 2 cm de diàmetre). L'eluent inicial és 100% hexà, després es va augmentant la polaritat progressivament amb un percentatge creixent d'acetat d'etil. El producte d'interès comença a eluir amb el 5% d'acetat d'etil.

Rendiment: 20%

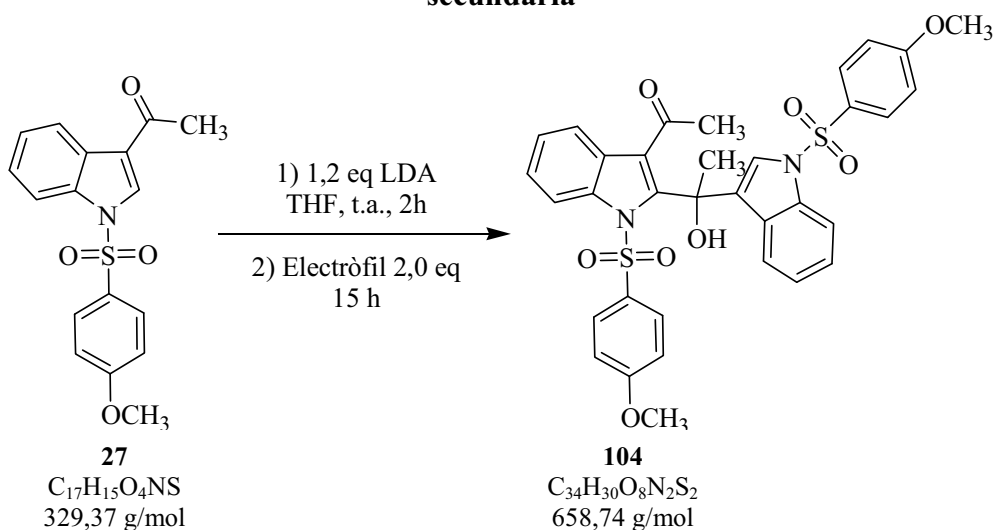
Dades analítiques

Compost 107: 3-acetil-2-trimetilsilil-*N*-fenilsulfonil)indole

$R_f = 0,63$ (hexà / AcOEt 5:5)

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) : 0,49 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 2,65 (s, 3H, COCH_3); 7,20 – 7,31 (m, 2H, H-5, H-6); 7,33 – 7,37 (m, 2H, H-7, H-4'); 7,44 – 7,48 (m, 2H, H-3', H-5'); 7,61 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, H-2', H-6'); 7,90 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, H-4).

d) Dimerització del 3-acetil-*N*-(4-metoxifenilsulfonyl)indole com a reacció secundària



Reactius

| | |
|------------------------------------|-----------------|
| LDA (1,8 M en THF/heptà/etilbenzè) | 1,2 equivalents |
| THF | 10 mL / g |
| Electròfil | 2 equivalents |

Procediment

En un matràs de 2 boques de 25 mL de capacitat flamejat i sota una atmosfera d'argó s'hi transfereix la cetona de partida (0,10 g; 0,30 mmol) dissolta en 2,5 mL de THF destil·lat. Seguidament, es refreda amb un bany extern d'aigua-gel/NaCl i s'hi addiciona la base organolítica LDA (0,2 mL; 0,35 mmol). Es retira el bany després de l'addició i la reacció es manté en agitació constant a temperatura ambient durant 2 hores.

Passat aquest temps, es continua amb l'addició de l'electròfil i es deixa la reacció a temperatura ambient fins l'endemà (15 – 24 h).

Final de reacció

El cru de reacció s'hidrolitza amb uns 2 mL d' NH_4Cl , mantenint l'agitació durant 5 minuts més. El control de la reacció es fa per CCF (eluent: hexà / d'acetat d'etil 5:5, $R_f(104) = 0,57$; $R_f(PP) = 0,44$).

Es dilueix el cru de reacció amb uns 15 mL d'AcOEt i es renta la fase orgànica tres vegades amb una solució saturada d' $NaCl_{(aq)}$, s'asseca sobre Na_2SO_4 , es filtra i es concentra per evaporació dels dissolvents en el rotavapor.

Purificació

El producte es purifica per cromatografia de columna de gel d'alúmina (10 cm d'alçada de sílice i 2 cm de diàmetre). L'eluent inicial és 100% d'hexà, després es va augmentant la polaritat progressivament amb un percentatge creixent d'acetat d'etil. El producte obtingut (**104**) comença a eluir al 20% d'acetat d'etil.

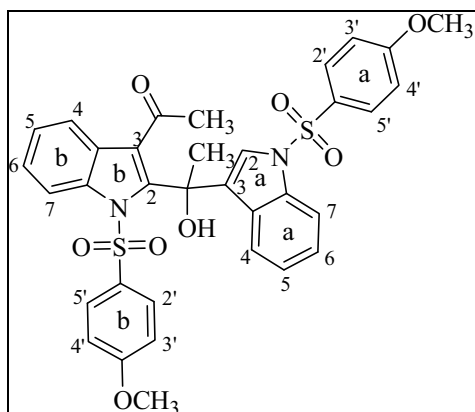
Repeticions de la reacció: les diverses repeticions de la reacció es resumeixen en la taula següent:

| Entrada | Base | Electròfil | Temperatura d'addició de la base* | Dímer (104) | Recuperació de producte de partida |
|---------|------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------|------------------------------------|
| 1 | LDA 1,2 eq | <i>t</i> -BuMe ₂ SiCl | -20 °C | 17% | 28% |
| 2 | LDA 1,2 eq | <i>t</i> -BuMe ₂ SiCl | 0 °C | 34% | 35% |
| 3 | LDA 1,2 eq | Valeraldehid | -15 °C | 23%** | 50% |

* Aquesta temperatura només es manté inicialment per a l'addició de la base i, seguidament, es deixa temperar.

També s'ha detectat un 24% de producte d'alquilació sobre la posició α -carbonílica (97**).

Dades analítiques



Compost **104**

$R_f(\mathbf{104}) = 0,57$ (hexà / AcOEt 5:5)

ESI(+)-EM (m/z, massa exacta): 659,1493 (M+H)⁺.

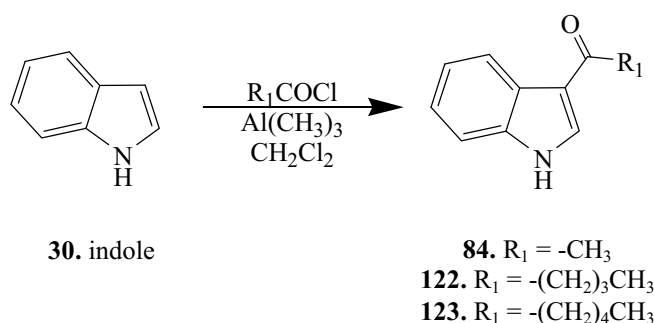
CI(+)-EM (m/z): 330,2 (C₁₇H₁₅O₄NS+H)⁺.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 1,26 (s, 3H, CH₃-C-OH); 2,04 (s, 3H, CH₃CO); 3,80 (s, 3H, ArOCH₃ anell a); 3,82 (s, 3H, ArOCH₃, anell b); 5,12 (m, 1H, OH); 6,88 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, H-3', H-5' anell a); 6,95 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H, H-3', H-5' anell b); 7,03 (dt, *J*₁ = 7,5, *J*₂ = 1,0 Hz, 1H, H-5 anell a); 7,19 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, H-7 anell a); 7,23 – 7,45 (m, 3H, H-6 anell a, H-5, H-6 anell b); 7,70 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H-7 anell b); 7,77

(d, $J = 9,0$ Hz, 2H, H-2', H-6' anell *a*); 7,89 – 8,03 (m, 1H, H-4 anell *a*); 7,95 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, H-2', H-6' anell *b*); 8,23 – 8,30 (m, 1H, H-4 anell *b*); 8,40 (s, 1H, H-2).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) δ (ppm): 28,0 (CH_3 , COCH_3); 47,0 (CH_3 , $\text{CH}_3\text{-C-OH}$); 55,7 (CH_3 , $\text{CH}_3\text{-OC}_6\text{H}_4$ anell *a*); 55,9 (CH_3 , $\text{CH}_3\text{-OC}_6\text{H}_4$ anell *b*); 77,4 (C, $\text{CH}_3\text{-C-OH}$); 113,3 (CH, C-7 anell *a*); 114,3 (CH, C-3', C-5' anell *a*); 115,0 (CH, C-3', C-5' anell *b*); 116,1 (CH, C-7 anell *b*); 120,7 (C, C-3 anell *b*); 123,0 (CH, C-4 anell *a*); 124,3 (CH, C-6 anell *a*); 124,9 (CH, C-6 anell *b*); 125,6 (CH, C-5 anell *a*); 125,9 (CH, C-5 anell *b*); 127,3 (C, C-3a anell *a*); 128,4 (C, C-3a anell *b*); 128,9 (C, C-1' anell *a*); 129,0 (C, C-1' anell *b*); 129,5 (CH, C-4 anell *a*); 129,8 (CH, C-3', C-5' anell *a*); 129,9 (CH, C-3', C-5' anell *b*; C, C-2 anell *b*); 133,0 (CH, C-2 anell *a*); 135,0 (C, C-7a anell *a*); 141,4 (C, C-7a anell *b*); 163,7 (C, C-4' anell *a*); 164,5 (C, C-4' anell *b*); 193,6 (C, C=O).

4.2.2.5. Preparació de 3-acilindoles o 1-(1*H*-indol-3-il)-alcan-1-ones (1b-c). Mètode general.



Reactius

| | |
|----------------------------|--------------------|
| R_1COCl | 2,0 equivalents |
| $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$ | 1,5 equivalents |
| CH_2Cl_2 | 30 mL / g producte |

Procediment general

Per a la preparació de 3-acilindoles (**122-123**), s'ha seguit el procediment descrit a *Synthesis* **2004**, 2277-2282²⁴⁰ i a *Org. Lett.* **2000**, 2, 1485-1487.²⁴¹ El 3-acetilindole és comercial i s'ha adquirit a Sigma-Aldrich.

R_f (indole) = 0,63 (hexà/AcOEt 5:5)

²⁴⁰ J. H. Wynne, C. T. Lloyd, S. D. Jensen, S. Boson, W. M. Stalick. *Synthesis* **2004**, 2277-2282.

²⁴¹ T. Okauchi, M. Itonaga, T. Minami, T. Owa, K. Kitoh, H. Yoshino. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1485-1487.

Repeticions de la reacció

Es realitzen diverses repeticions de la reacció seguint el mateix procediment a partir d'1,0 g d'indole i de diferents clorurs d'acil.

Conversió: 100% (per CCF i per RMN-¹H)

a) Obtenció de 3-valeroïlindole o 1-(1*H*-indol-3-il)-pentan-1-ona (122)

A partir d'1,00 g d'indole (8,5 mmol), 30 mL de CH₂Cl₂, 6,4 mL de trimetilalumini 2,0 M (12,8 mmol), 2,1 mL de clorur de valeril i seguint les condicions generals exposades anteriorment, s'obtenen 1,26 g d'un sòlid rosat corresponent a l'acil **1b** amb rendiment del 73%.

Dades analítiques***Compost 122***

Les dades analítiques obtingudes per a l'acil **122** coincideixen amb les descrites a la literatura.²⁴²

R_f = 0,51 (hexà/AcOEt 5:5)

b) Obtenció de 3-caproïlindole o 3-hexanoïlindole o 1-(1*H*-indol-3-il)-hexan-1-ona (123)

A partir d'1,00 g d'indole (8,5 mmol), 30 mL de CH₂Cl₂, 6,4 mL de trimetilalumini 2,0 M (12,8 mmol), 2,0 mL de clorur de caproïl i seguint les condicions generals exposades anteriorment, s'obtenen 1,82 g d'un sòlid rosat corresponent a l'acil **1c** amb rendiment del 99%.

Dades analítiques***Compost 123***

Les dades analítiques obtingudes per a l'acil **123** coincideixen amb les descrites a la literatura: *Synthesis* **2004**, 2277-2282.²⁴⁰

R_f = 0,63 (hexà/AcOEt 5:5)

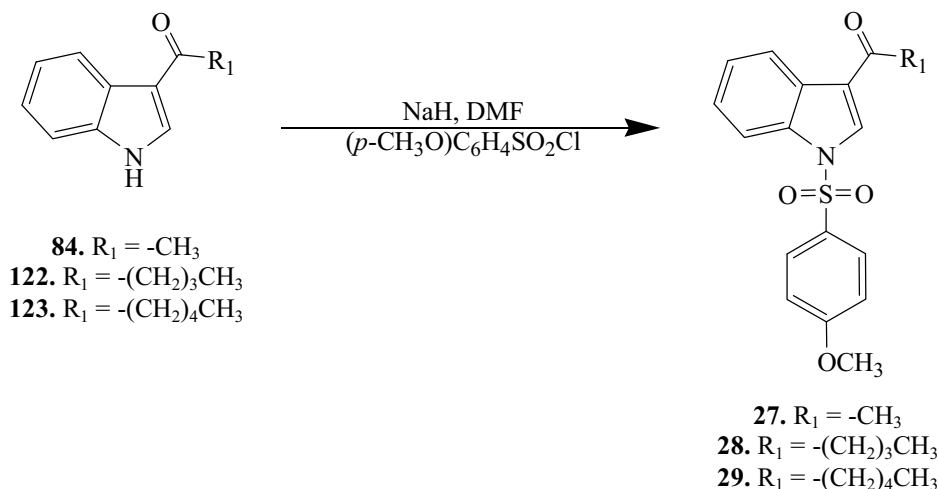
p.f. (trobat): 141-143 °C (AcOEt)

p.f. (lit.): 155-156 °C

²⁴² (a) P. N. James, H. R. Snyder. *Org. Synth.* **1959**, 39, 30-33. (b) Y. M. Na, M. Le Borgne, F. Pagniez, G. Le Baut, P. Le Pape. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, 38, 75-87.

4.2.2.6. Preparació de 3-acil-N-(4-metoxifenilsulfonyl)indoles (27-29).

Mètode general.



Reactius

| | |
|---------------------|-------------------|
| NaH (60%) | 1,3 equivalents |
| $CH_3OC_6H_4SO_2Cl$ | 1,3 equivalents |
| DMF | 5 mL / g producte |

Procediment general

Dins un matràs de 25 mL de capacitat, es pesa l'NaH, es renta amb hexà, es decanta el dissolvent i s'asseca al buit. Seguidament, s'hi addicionen 10 mL de DMF destil·lada i l'acil de partida (**84**, **122-123**), s'agita a temperatura ambient durant uns 30 min fins a la completa dissolució dels reactius (amb l'ajut de sonicació si és necessari). Llavors, es refreda amb un bany extern d'aigua i gel i s'hi afegeix lentament el reactiu $CH_3OC_6H_4SO_2Cl$ diluït en 2,5 mL de DMF. La reacció es deixa en agitació a temperatura ambient fins l'endemà.

Per al control de la reacció, es pren una alíquota del cru de la mateixa i es fa una petita extracció *in situ* dins un tub d'assaig amb unes gotes d'aigua i AcOEt per separar la DMF. S'analitza la fase orgànica en una placa de CCF (eluent: hexà / AcOEt 5:5).

Final de reacció

S'hi afegeixen 5 mL d'aigua i es manté en agitació durant 5 minuts per desactivar les restes d'NaH. Llavors, es dilueix el cru de reacció amb 50 mL d'AcOEt i es renta la fase orgànica cinc vegades amb 10 mL d'aigua. S'asseca la fase orgànica sobre Na_2SO_4 , es filtra i es concentra per evaporació del dissolvent al rotavapor.

Repeticions de la reacció

Es realitzen diverses repeticions de la reacció seguint el mateix procediment a partir d'1 o 2 g de diferents 3-acilindoles com a productes de partida.

Aspecte dels productes: sòlid blanc

Conversió: 100% (per CCF i per RMN-¹H)

a) Preparació de 3-acetil-*N*-(4-metoxifenilsulfonil)indole (27)

A partir de 2,00 g (12,6 mmol) de l'acil **1a**, 0,67 g (16,7 mmol) d'NaH, 3,38 g (16,4 mmol) de CH₃OC₆H₄SO₂Cl i seguint les condicions generals exposades anteriorment, s'obtenen 3,99 g (12,1 mmol) d'un sòlid blanc corresponent a l'acil *N*-protegit **27** amb rendiment del 96%.

Massa teòrica: 4,16 g

Massa obtinguda: 3,99 g (12,1 mmols)

Rendiment: 96%

Dades analítiques

Compost 27: 3-acetil-*N*-(4-metoxifenilsulfonil)indole

R_f(27) = 0,44 (hexà / AcOEt 5:5); **R_f(PP)** = 0,22 (hexà / AcOEt 5:5)

Aspecte del producte: sòlid blanc

p.f.: 116-118 °C (AcOEt)

IR (ATR) ν cm⁻¹: 1666 (C=O); 1593 (C=C); 1368 (Ar-O); 1138 (Ar-S); 1088 (C-O).

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 2,57 (s, 3H, CH₃-CO); 3,80 (s, 3H, CH₃-OC₆H₄); 6,93 (d, *J* = 9,08 Hz, 2H, H-3', H-5'); 7,32 – 7,35 (m, 2H, H-5, H-6); 7,88 – 7,94 (m, 1H, H-7); 7,89 (d, 2H, *J* = 9,12 Hz, 2H, H-2', H-6'); 8,21 (s, 1H, H-2); 8,30 – 8,36 (m, 1H, H-4).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50,3 MHz) δ (ppm): 28,0 (CH₃-CO); 55,9 (CH₃-OC₆H₄); 113,1 (CH, C-7); 114,9 (CH, C-3', C-5'); 121,5 (C, C-3); 123,2 (CH, C-6); 124,8 (CH, C-5); 125,7 (CH, C-4); 127,6 (C, C-3a); 128,8 (C, C-1'); 129,6 (CH, C-2', C-6'); 132,3 (CH, C-2); 134,9 (C, C-7a); 164,4 (C, C-4'); 193,5 (C, C=O).

b) Preparació d'1-(*N*-(4-metoxifenilsulfonil)indol-3-il)-pentan-1-ona (28)

A partir de 0,71 g (3,5 mmol) de l'acil **122**, 0,20 g (5,0 mmol) d'NaH, 1,03 g (5,0 mmol) de CH₃OC₆H₄SO₂Cl i seguint les condicions generals exposades anteriorment,

s'obtenen 1,09 g (2,9 mmol) d'un sòlid blanc corresponent a l'acil *N*-protegit **28** amb rendiment del 83%.

Massa teòrica: 1,32 g

Massa obtinguda: 1,09 g (2,9 mmols)

Rendiment: 83%

Dades analítiques

Compost 28: 1-(*N*-(4-metoxifenilsulfonyl)indol-3-yl)-pentan-1-ona

R_f = 0,60 (hexà / AcOEt 5:5)

Aspecte del producte: sòlid blanc

p.f.: 82-84 °C (AcOEt)

IR (ATR) v cm⁻¹: 1664 (C=O); 1593 (C=C); 1376 (Ar-O); 1139 (Ar-S); 1086 (C-O).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0,95 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H, COCH₂CH₂CH₂CH₃); 1,41 (sext, *J* = 7,3 Hz, 2H, COCH₂CH₂CH₂CH₃); 1,74 (qt, *J* = 7,5 Hz, 2H, COCH₂CH₂CH₂CH₃); 2,90 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H, COCH₂CH₂CH₂CH₃); 3,76 (s, 3H, CH₃-OC₆H₄); 6,89 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H, H-3', H-5'); 7,27 – 7,42 (m, 2H, H-5, H-6); 7,87 (d, 2H, *J* = 9,1 Hz, 2H, H-2', H-6'); 7,90 – 7,97 (m, 1H, H-7); 8,25 (s, 1H, H-2); 8,29 – 8,41 (m, 1H, H-4).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz) δ (ppm): 14,0 (CH₃, COCH₂CH₂CH₂CH₃); 22,6 (CH₂, COCH₂CH₂CH₂CH₃); 26,8 (CH₂, COCH₂CH₂CH₂CH₃); 39,9 (CH₂, COCH₂CH₂CH₂CH₃); 55,8 (CH₃-OC₆H₄); 113,0 (CH, C-7); 114,8 (CH, C-3', C-5'); 121,2 (C, C-3); 123,2 (CH, C-6); 124,7 (CH, C-5); 125,6 (CH, C-4); 127,8 (C, C-3a); 128,8 (C, C-1'); 129,5 (CH, C-2', C-6'); 131,7 (CH, C-2); 134,9 (C, C-7a); 164,3 (C, C-4'); 196,5 (C, C=O).

c) Preparació d'1-(*N*-(4-metoxifenilsulfonyl)indol-3-yl)-hexan-1-ona (29)

A partir de 1,57 g (7,3 mmol) de l'acil **123**, 0,41 g (10,3 mmol) d'NaH, 2,15 g (10,4 mmol) de CH₃OC₆H₄SO₂Cl i seguint les condicions generals exposades anteriorment, s'obtenen 2,78 g (7,2 mmol) d'un sòlid blanc corresponent a l'acil *N*-protegit **29** amb rendiment del 99%.

Massa teòrica: 2,81 g

Massa obtinguda: 2,78 g (7,2 mmols)

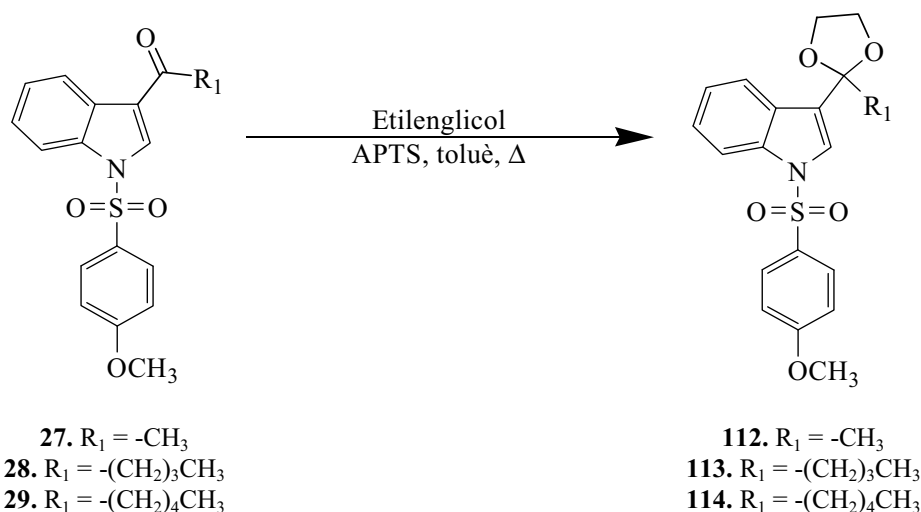
Rendiment: 99%

Dades analítiques**Compost 29:** 1-(*N*-(4-metoxifenilsulfonyl)indol-3-yl)-hexan-1-ona**R_f** = 0,67 (hexà / AcOEt 5:5); 0,46 (hexà / AcOEt 7:3)**Aspecte del producte:** sòlid blanc**p.f.:** 95-97 °C (AcOEt)**IR (ATR) ν cm⁻¹:** 1675 (C=O); 1593 (C=C); 1372 (Ar-O); 1166 (Ar-S); 1085 (C-O).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0,88 (t, J = 6,3 Hz, 3H, COCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃); 1,28 - 1,41 (m, 4H, COCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, COCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃); 1,75 (qt, J = 6,9 Hz, 2H, COCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃); 2,90 (t, J = 7,4 Hz, 2H, COCH₂CH₂CH₂CH₃); 3,70 (s, 3H, CH₃-OC₆H₄); 6,83 (d, J = 9,1 Hz, 2H, H-3', H-5'); 7,25 - 7,37 (m, 2H, H-5, H-6); 7,86 (d, 2H, J = 9,1 Hz, 2H, H-2', H-6'); 7,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H, H-7); 8,29 (s, 1H, H-2); 8,35 (d, J = 7,6 Hz, 1H, H-4).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz) δ (ppm): 13,9 (CH₃, COCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃); 22,5 (CH₂, COCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃); 24,2 (CH₂, COCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃); 31,5 (CH₂, COCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃); 39,9 (CH₂, COCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃); 55,6 (CH₃-OC₆H₄); 113,0 (CH, C-7); 114,7 (CH, C-3', C-5'); 121,1 (C, C-3); 123,0 (CH, C-6); 124,6 (CH, C-5); 125,5 (CH, C-4); 127,7 (C, C-3a); 128,6 (C, C-1'); 129,3 (CH, C-2', C-6'); 131,7 (CH, C-2); 134,8 (C, C-7a); 164,2 (C, C-4'); 196,4 (C, C=O).

4.2.2.7. Preparació d'3-acildietoxiacetal-*N*-(4-metoxifenilsulfonyl)indoles (112-114). Mètode General.



Reactius

| | |
|--------------|------------------------------|
| Etilenglicol | gran excés (1 mL / g; 6 eq.) |
| APTS | quantitat catalítica |
| Toluè | 15 – 20 mL / g |

Procediment

En un matràs de 50 mL de capacitat proveït d'un dispositiu tipus Dean-Stark, s'hi addiciona l'acetal **112-114** (1 – 2 g) i es dissol en 25 mL de toluè. S'hi afegeixen l'etilenglicol en excés i una punta d'espàtula d'APTS i la mescla resultant s'escalfa fins a reflux de toluè. Es manté en aquesta temperatura i sota agitació durant almenys 3 – 4 hores. Per al compost **3a**, es realitza un control de la reacció per CCF (eluent: hexà / acetal d'etil 5:5, $R_f(\mathbf{112}) = 0,49$, $R_f(\mathbf{27}) = 0,44$); per als compostos **113-114**, la CCF no resulta d'utilitat ja que el seu R_f és massa proper al producte de partida corresponent.

Final de reacció

El cru de reacció es refreda amb un bany extern de gel-aigua i s'hi addiciona una petita quantitat d' $NaHCO_{3(s)}$. Es dilueix el cru amb uns 30 mL d'AcOEt i es renta tres vegades amb una solució d' $NaHCO_{3(aq)}$ 0,5 N. La fase orgànica s'asseca sobre sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent al rotavapor.

Purificació

Degut a la poca estabilitat dels acetals, no es realitza cap purificació ni cristal·lització en aquesta etapa. Simplement es realitza un control per CCF i RMN-¹H.

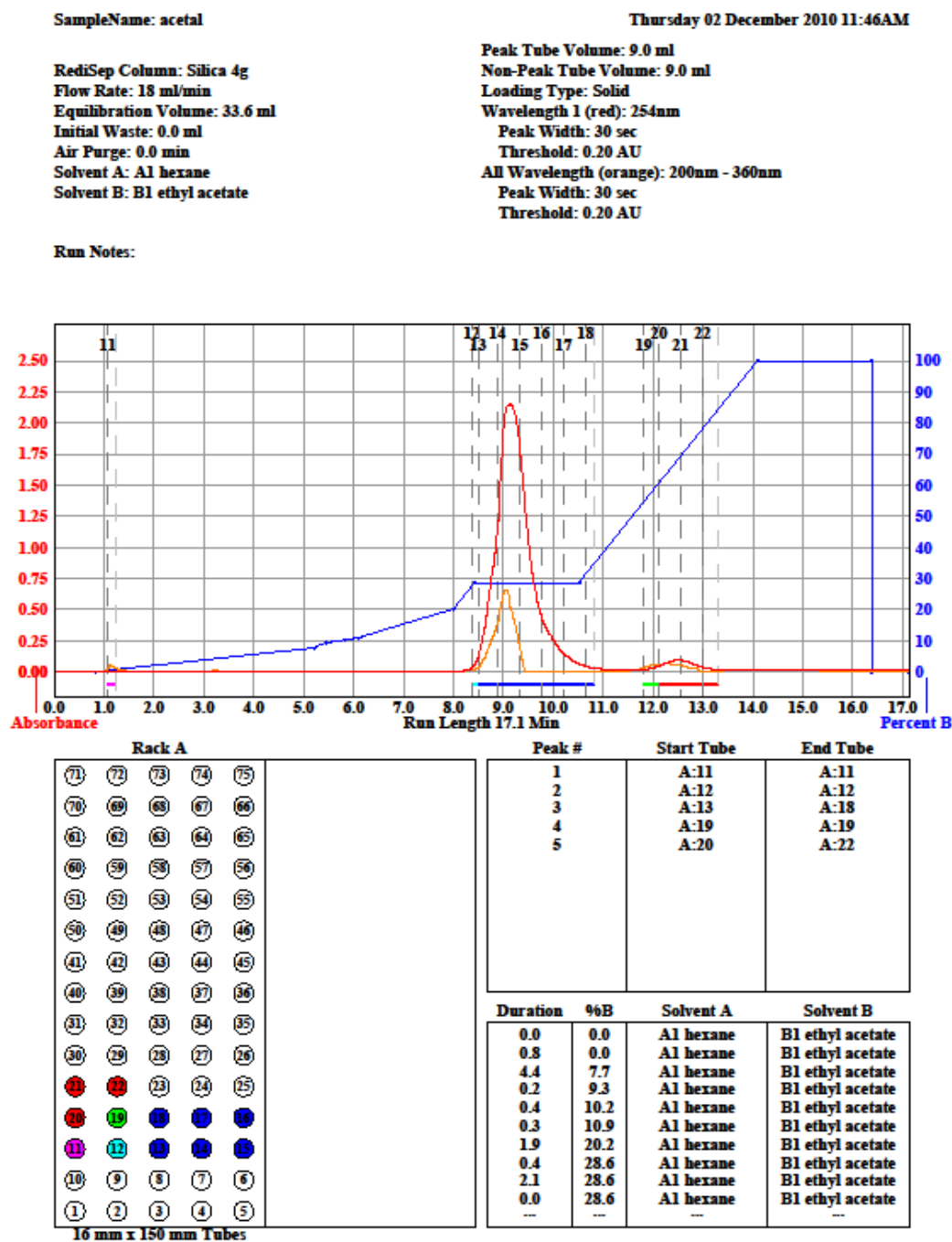
Conversió: per RMN-¹H es comprova el percentatge de conversió de la reacció i, sense posterior purificació, es continua amb la següent etapa. En general, la conversió és elevada (> 80%), però es detecten petites quantitats de producte de partida resultants de la hidròlisi de l'acetal durant el final de reacció o durant la realització del mateix espectre d'RMN-¹H. La senyal més clara que ens permet determinar la proporció d'acil/acetal és el singlet H-2 de l'indole, que en l'acil es troba més desapantallat, entre la senyal d'H-4 i el doblet d'H-2' i H-6'; mentre que en l'acetal s'apantalla fins a situar-se entre la senyal d'H-5 i H-6 i la senyal d'H-7. També s'ha comprovat que l'acetal **3a** dissolt en CDCl₃ s'hidrolitza al 50% en 6 hores aproximadament. Per això, no s'ha pogut obtenir cap espectre d'RMN-¹³C net, ja que sempre s'obté una barreja d'acetal i cetona.

a) Preparació de 3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-N-(4-metoxifenilsulfonil)indole (**112**)

A partir de 1,50 g de l'acil **27** (4,56 mmol), 25 mL de toluè, 1,7 mL d'etilenglicol (30,5 mmol) i seguint les condicions generals exposades anteriorment, s'obté un sòlid pastós corresponent a l'acetal **112** amb una conversió total.

L'acetal **112** s'ha pogut purificar per cromatografia de columna de gel de sílice. L'eluent inicial és 100% d'hexà, després es va augmentant la polaritat progressivament amb un percentatge creixent d'acetat d'etil. El producte d'interès comença a eluir amb el 20% d'acetat d'etil. S'obtenen 0,48 g de l'acetal **112** (1,28 mmol) com a sòlid blanc amb un rendiment del 28% (la resta s'ha recuperat com a producte de partida resultant de la hidròlisi en el mateix gel de sílice).

En canvi, sí que podria purificar-se mitjançant un aparell de cromatografia flash automàtica en les condicions que s'indiquen a la pàgina següent. En la petita prova realitzada, l'acetal elueix amb un temps de retenció d'uns 9 minuts. Aquest sistema és prou ràpid com per evitar-ne la hidròlisi durant la purificació.



Page 1 of 1

Imatge 1. Purificació de l'acetal 112 per cromatografia flash automàtica.

També és possible cristal·litzar el producte en MeOH/AcOEt, però igualment disminueix molt el rendiment (52%).

Dades analítiques***Compost 112***

$R_f = 0,49$ (hexà / acetal d'etil 5:5)

Aspecte del producte pur: sòlid blanc

p.f.: 138-140 °C (hexà/AcOEt)

IR (ATR) ν cm^{-1} : 1593 (C=C); 1505; 1362 (Ar-O); 1267 (Ar-O); 1163 (S-O); 1089 (C-O); 1017.

ESI(+)-EM (m/z): 374,1058 (M+H)⁺; 396, 0878 (M+Na)⁺; 769,1854 (2M+Na)⁺; 785,1618 (2M+K)⁺.

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm) : 1,76 (s, 3H $\text{CH}_3\text{-CO}$); 3,80 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-OC}_6\text{H}_4$); 3,87 (d, $J = 8$ Hz, 2H, O- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 4,05 (d, $J = 8$ Hz, 2H, O- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 6,89 (d, $J = 9,06$ Hz, 2H, H-3', H-5'); 7,20 – 7,35 (m, 2H, H-5, H-6); 7,56 (s, 1H, H-2); 7,72 (d, $J = 8,48$ Hz, 1H, H-7); 7,83 (d, 2H, $J = 9,08$ Hz, H-2', H-6'); 7,95 (d, $J = 7,10$ Hz, 1H, H-4).

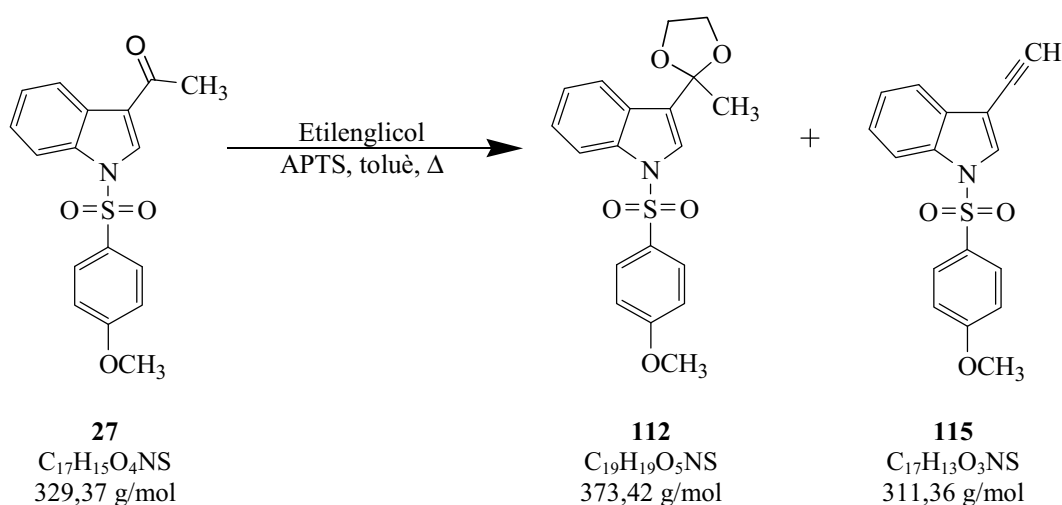
b) Preparació de 3-(2-butil-1,3-dioxolan-2-il)-N-(4-metoxifenilsulfonil)indole (113)

A partir de 0,94 g de l'acil **27** (2,54 mmol), 20 mL de toluè, 1,4 mL d'etilenglicol (25,1 mmol) i seguint les condicions generals exposades anteriorment, s'obté un sòlid pastós corresponent a l'acetal **113** amb una conversió del 88%.

c) Preparació de 3-(2-pentil-1,3-dioxolan-2-il)-N-(4-metoxifenilsulfonil)indole (114)

A partir de 1,18 g (3,06 mmol) de l'acil **28**, 20 mL de toluè, 1,0 mL d'etilenglicol (17,9 mmol) i seguint les condicions generals exposades anteriorment, s'obté un sòlid pastós corresponent a l'acetal **114** amb una conversió del 66%. Es repeteix la reacció seguint les mateixes condicions i emprant aproximadament les mateixes quantitats i s'obté una conversió del 86%.

d) Formació de 3-etinil-*N*-(4-metoxifenilsulfonyl)indole (115) com a producte secundari



A partir de 0,51 g (1,52 mmol) de l'acil **27**, 15 mL de toluè, 2,1 mL d'etilenglicol (42,5 mmol) es segueixen les condicions generals exposades anteriorment, però mantenint el reflux durant 48 hores.

Es purifica per cromatografia en columna d'alúmina. L'eluent inicial és 100% hexà, després es va augmentant la polaritat progressivament amb un percentatge creixent d'acetat d'etil. El producte **115** elueix al 20% d'acetat d'etil, just abans que l'acetal **112**, que comença a eluir amb el 25% d'acetat d'etil. S'obtenen 0,086 g de l'acetal **112** (0,23 mmol) com a sòlid blanc amb un rendiment del 15% i 0,022 g del subproducte **115** (0,07 mmol) com a sòlid blanc amb un rendiment del 5%.

Dades analítiques

Compost 115

R_f = 0,56 (hexà / acetal d'etil 5:5)

IR (ATR) ν cm^{-1} : 1539 (C=C); 1362 (Ar-O); 1168 (S-O); 1091 (C-O).

ESI(+)-EM (m/z): 288,0694 ($C_{15}H_{13}O_3NS+H$)⁺; 310, 0513 ($C_{15}H_{13}O_3NS+Na$)⁺; 326,0257 ($C_{15}H_{13}O_3NS+K$)⁺; 597,1124 ($2C_{15}H_{13}O_3NS+Na$)⁺.

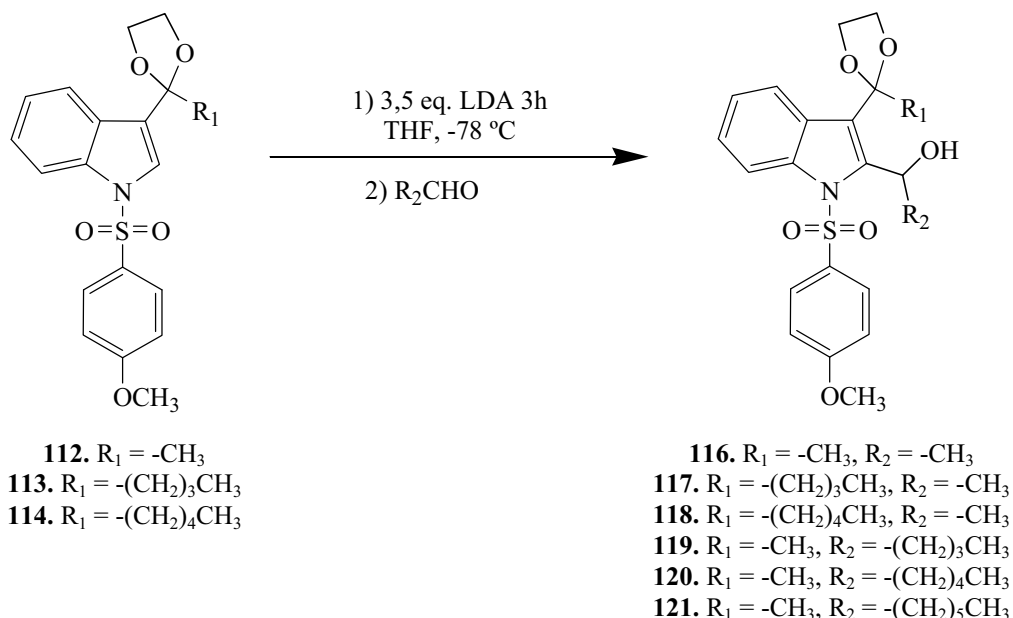
RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz) δ (ppm) : 3,77 (s, 3H, $\underline{CH_3}$ -OC₆H₄); 6,64 (d, J_I = 3,7 Hz, J_2 = 0,6 Hz, 1H, $\underline{CH=C}$ -); 6,86 (d, J = 8,9 Hz, 2H, H-3', H-5'); 7,16 – 7,36 (m, 2H, H-5,

H-6); 7,49 – 7,52 (m, 1H, H-7); 7,55 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H, H-2); 7,81 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz, H-2', H-6'); 7,98 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, H-4).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) δ (ppm): 55,7 ($\text{CH}_3\text{-OC}_6\text{H}_4$); 109,0 (CH, $\text{CH}\equiv\text{C-}$); 113,6 (CH, C-7); 114,5 (CH, C-3', C-5'; C, C-3); 121,5 (CH, C-2); 123,3 (CH, C-6); 124,6 (CH, C-5); 126,4 (CH, C-4); 129,1 (CH, C-2', C-6'; C, C-1'); 129,8 (C, C-3a); 130,8 (C, $\text{CH}\equiv\text{C-}$); 134,8 (C, C-7a); 163,8 (C, C-4').

Les dades analítiques coincideixen amb les dades de la literatura: V. C. Wentrup, H.-W. Winter. *Angew. Chem.* **1978**, 90, 643-644 i N. N. Surovov, A. B. Kamenskii, Yu. I. Smushkevich, A. I. Livshits. *Zh. Org. Khim.* **1977**, 13, 197-199.²⁴³

4.2.2.8. Preparació de 3-(2-alkil-1,3-dioxolan-2-il)- 2-(1-hidroxi-alkil)-N-(4-metoxifenilsulfonyl)indole (116-121)



Reactius

| | |
|-------------|--------------------|
| LDA (1,8 M) | 3,5 equivalents |
| THF | 15 mL / g |
| Aldehid | 5 – 10 equivalents |

Procediment

En un matràs de 2 boques de 25 mL de capacitat flamejat, sota atmosfera d'argó i refredat amb un bany extern d'acetona saturada amb neu carbònica, s'hi addiciona

²⁴³ (a) V. C. Wentrup, H.-W. Winter. *Angew. Chem.* **1978**, 90, 643-644. (b) N. N. Surovov, A. B. Kamenskii, Yu. I. Smushkevich, A. I. Livshits. *Zh. Org. Khim.* **1977**, 13, 197-199.

l'LDA (3,5 eq). Seguidament, s'hi transfereix l'acetal de partida (**3a-c**) dissolt en THF destil·lat. La reacció es manté a baixa temperatura i en agitació constant durant 3 hores. Passat aquest temps, es continua amb l'addició de l'aldehid. La reacció vira cap a un color més clar. El cru de reacció es deixa temperar lentament fins l'endemà (unes 15 – 24 h).

Final de reacció

El cru de reacció s'hidrolitza amb uns 2 mL d' NH_4Cl , mantenint l'agitació durant 5 minuts més. El control de la reacció es fa per CCF (eluent: hexà / d'acetat d'etil 5:5). Es dilueix el cru de reacció amb uns 15 mL d'AcOEt i es renta la fase orgànica tres vegades amb una solució saturada d' $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$, s'asseca sobre Na_2SO_4 , es filtra i es concentra per evaporació del dissolvent al rotavapor.

Purificació

Degut a la poca estabilitat dels acetals, no es purifica el producte obtingut, sinó que es procedeix amb la següent etapa. Simplement es realitza un control per CCF i per RMN- ^1H . L'espectre d'RMN- ^1H permet calcular la conversió en aquesta etapa a partir de la proporció producte final/producte de partida.

a) Obtenció de 3-acetildietoxiacetal-2-(1-hidroxietil)-N-(4-metoxifenilsulfonil)indole (**116**)

A partir de 0,42 g (1,14 mmol) de l'acetal **112**, 5 mL de THF, 2,2 mL d'LDA (3,96 mmol), 0,5 mL d'acetaldehid (8,96 mmol) i seguint les condicions generals exposades anteriorment, s'obté un sòlid pastós corresponent a l'hidroxiacetal **116**. Les conversions per a aquesta reacció s'observen en la següent taula:

| Conversió de l'acetal 112 en producte 116 | |
|---|-------------------------------|
| Entrada | Producte final (116) |
| 1 | 33% |
| 2 | 62% |
| 3 | 25% |
| 4 | 67% |

Conversió mitjana: 47%

Per a poder caracteritzar el producte, una petita quantitat de l'hidroxiacetal **116** s'ha purificat per cromatografia de columna d'alúmina. L'eluent inicial és 100% d'hexà, després es va augmentant la polaritat progressivament amb un percentatge creixent d'acetat d'etil. El producte d'interès comença a eluir amb el 10% d'acetat d'etil. S'obté l'hidroxiacetal **116** com a sòlid blanc.

Dades analítiques

Compost 116

$R_f = 0,42$ (hexà / AcOEt 5:5)

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm) : 1,72 (d, $J = 6,72$ Hz, 3H $\text{CH}_3\text{-CH}$); 1,77 (s, 3H $\text{CH}_3\text{-CO}$); 3,77 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-OC}_6\text{H}_4$); 3,89 (s, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 4,08 (s, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 5,83 (q, $J = 5,02$ Hz, $J = 6,70$ Hz, 1H, CH-OH); 6,82 (d, $J = 9,08$ Hz, 2H, H-3', H-5'); 7,16 - 7,30 (m, 2H, H-5, H-6); 7,74 (d, 2H, $J = 9,10$ Hz, H-2', H-6'); 7,91 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, H-7); 8,01 (d, $J = 8,88$ Hz, 1H, H-4).

b) Obtenció de 3-(2-butil-1,3-dioxolan-2-il)-2-(1-hidroxietil)-N-(4-metoxifenilsulfonil)indole (117)

A partir d'1,38 mmol del cru de reacció anterior, 6 mL de THF, 2,7 mL d'LDA (4,82 mmol), 0,4 mL d'acetaldehid (7,17 mmol) i seguint les condicions generals exposades anteriorment, s'obté un sòlid pastós corresponent a l'hidroxiacetal **117**.

$R_f(117) = 0,51$ (hexà / AcOEt 5:5)

c) Obtenció de 3-(2-pentil-1,3-dioxolan-2-il)-2-(1-hidroxietil)-N-(4-metoxifenilsulfonil)indole (118)

A partir de 1,47 mmol del cru de reacció anterior, 5 mL de THF, 2,8 mL d'LDA (5,04 mmol), 0,5 mL d'acetaldehid (8,96 mmol) i seguint les condicions generals exposades anteriorment, s'obté un sòlid pastós corresponent a l'hidroxiacetal **4c**.

$R_f(118) = 0,63$ (hexà / AcOEt 5:5)

d) Obtenció de 3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-2-(1-hidroxipentil)-N-(4-metoxifenilsulfonil)indole (119)

A partir de 0,52 g (1,40 mmol) de l'acil **112**, 8 mL de THF, 2,8 mL d'LDA (5,04 mmol), 0,55 mL de valeraldehid (5,17 mmol) i seguint les condicions generals exposades anteriorment, s'obté un sòlid pastós corresponent a l'hidroxiacetal **119**. Es

realitza un control per RMN- ^1H per a controlar el percentatge de conversió de la reacció. Les conversions obtingudes per a aquesta reacció es recullen en la següent taula:

$R_f(119) = 0,51$ (hexà / AcOEt 5:5)

| Conversió de l'acetal de partida (112) en producte final (119) | |
|--|----------------------|
| Entrada | Producte final (119) |
| 1 | 50% |
| 2 | 67% |

e) Obtenció de 2-(1-hidroxihexil)-3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-N-(4-metoxifenilsulfonil)indole (120)

A partir de 1,52 mmol del cru de la reacció anterior, 7 mL de THF, 2,5 mL d'LDA (4,50 mmol), 0,75 mL d'hexanal (6,25 mmol) i seguint les condicions generals exposades anteriorment, s'obté un sòlid pastós corresponent a l'hidroxiacetal **120** amb un 82% de conversió.

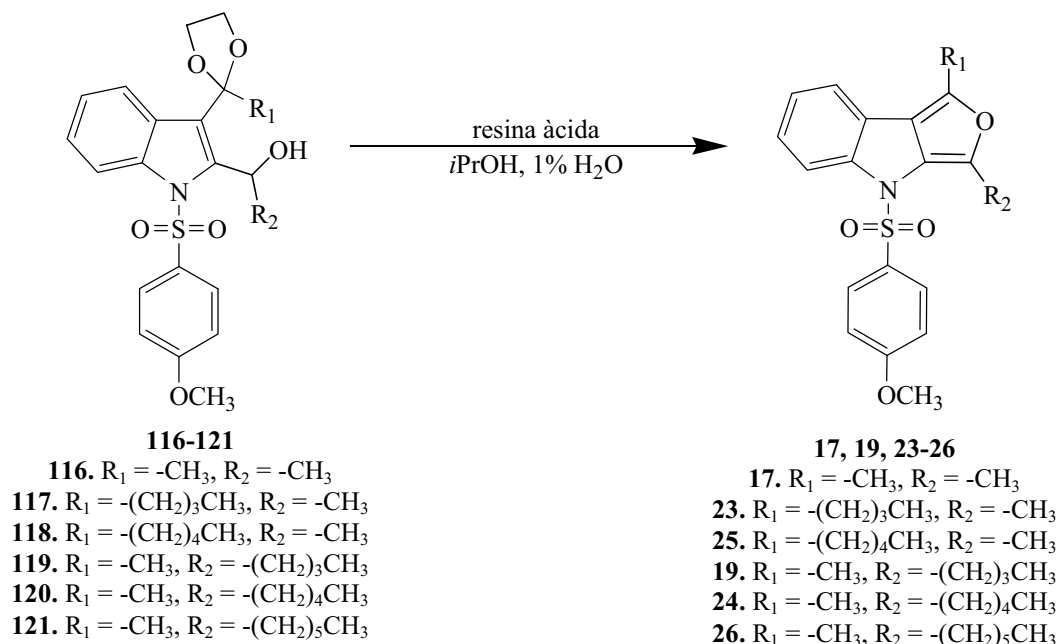
$R_f(120) = 0,54$ (hexà / AcOEt 5:5)

f) Obtenció de 2-(1-hidroxiheptil)-3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-N-(4-metoxifenilsulfonil)indole (121)

A partir de dues reaccions que contenen 1,20 mmol del cru de reacció anterior, 5 mL de THF, 2,3 mL d'LDA (4,14 mmol) i 0,8 mL d'heptanal (6,0 mmol) cadascuna i seguint les condicions generals exposades anteriorment, s'obté un sòlid pastós corresponent a l'hidroxiacetal **121**. La conversió calculada per RMN- ^1H és del 57%.

$R_f(121) = 0,50$ (hexà / AcOEt 5:5)

4.2.2.9. Preparació d'1,3-dialquil-*N*-(4-metoxifenilsulfonyl)furo[3,4-*b*]indoles (5a-f)



Reactius

| | |
|---|-----------------------|
| Resina àcida (Amberlyst [®] -15) | 1 g / 500 mg producte |
| Isopropanol | 75 mL / g producte |
| H ₂ O | 1% v/v |

Procediment

En un matràs de 100 mL de capacitat, es dissol el compost **116-121** amb isopropanol. S'hi addicionen aigua (1% v/v) i de resina àcida d'intercanvi iònic (Amberlyst[®]-15). Es deixa en agitació a temperatura ambient durant almenys 2 hores. El control de la reacció es realitza per CCF (eluent: hexà/AcOEt 5:5).

Final de reacció

El cru de reacció es filtra, rentant la resina amb MeOH i es concentra per evaporació del dissolvent al rotavapor.

Purificació

El producte es purifica per cromatografia de columna de gel de sílice (10 cm de sílice i 2 cm de diàmetre). L'eluent inicial fou 100% hexà, després es va augmentant la polaritat

progressivament amb un percentatge creixent d'acetat d'etil. Els productes d'interès comencen a eluir amb el 3% d'acetat d'etil.

Repeticions de la reacció

Es realitzen diverses repeticions de la reacció seguint el mateix procediment, a partir de 0,5 – 1 g i emprant productes de partida amb diferents cadenes alquíliques sobre les posicions 2 i 3 del nucli indòlic.

a) Obtenció de 1,3-dimetil-*N*-(4-metoxifenilsulfonyl)furo[3,4-*b*]indole (17)

A partir d'1,80 mmol del cru de la reacció anterior, 60 mL d'isopropanol, 0,6 mL d'aigua destil·lada, 1,2 g de resina àcida d'intercanvi iònic i seguint les condicions generals exposades anteriorment, s'obté un sòlid blanc corresponent al diè **17** amb un rendiment del 40% i un 20% de cetona **27** recuperada.

Dades analítiques

Compost 17: 1,3-Dimetil-*N*-(4-metoxifenilsulfonyl)furo[3,4-*b*]indole

Aspecte del producte: sòlid blanc

R_f = 0,38 (hexà/AcOEt 7:3); **R_f** = 0,56 (hexà/AcOEt/MeOH 7:2:1); **R_f** = 0,60 (hexà/AcOEt 5:5)

p.f.: 166-168 °C (hexà/AcOEt)

IR (ATR) ν cm⁻¹: 1594 (C=C); 1262 (Ar-O); 1184 (Ar-S); 1167 (C-O).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 2,43 (s, 1H, CH₃-Ar); 2,68 (s, 1H, CH₃-Ar); 3,74 (s, 3H, CH₃-O); 6,75 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, H-3', H-5'); 7,13 – 7,32 (m, 2H, H-6, H-7); 7,40 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, H-5); 7,56 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, H-2', H-6'); 8,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, H-8).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100,6 MHz) δ (ppm): 13,1 (CH₃, CH₃-Ar); 14,3 (CH₃, CH₃-Ar); 55,6 (CH₃, CH₃-O); 114,1 (CH, C-3', C-5'); 116,8 (CH, C-5); 118,7 (C, C-8b); 121,1 (CH, C-8); 123,8 (C, C-3a); 124,6 (CH, C-6); 126,5 (CH, C-7); 128,2 (C, C-8a); 128,4 (C, C-1'); 129,3 (CH, C-2', C-6'); 132,6 (C, C-3); 138,1 (C, C-1); 145,2 (C, C-4a); 163,6 (C, C-4').

b) Obtenció d'1-butil-3-metil-*N*-(4-metoxifenilsulfonil)furo[3,4-*b*]indole (23)

A partir de 2,56 mmol del cru de la reacció anterior, 60 mL d'isopropanol, 0,6 mL d'aigua destil·lada, 2,0 g de resina àcida d'intercanvi iònic i seguint les condicions generals exposades anteriorment, s'obtenen 271 mg d'un sòlid blanc corresponent al diè **5b** amb un rendiment global del 34% des de la cetona **28** i un 34% de cetona **28** recuperada. Es repeteix la reacció seguint el mateix procediment i emprant aproximadament les mateixes quantitats i s'obté el diè amb un rendiment global del 47% i es recuperen un 32% de la cetona.

Els rendiments obtinguts en les diferents repeticions d'aquesta reacció es recullen en la següent taula:

| Rendiment global d'obtenció del diè (23) des de la cetona (28) | | |
|---|-----------------|-------------------------------|
| Entrada | Diè (23) | Cetona de partida (28) |
| 1 | 34% | 34% |
| 2 | 47% | 32% |

Dades analítiques

Compost 23: 1-Butil-3-metil-*N*-(4-metoxifenilsulfonil)furo[3,4-*b*]indole

Aspecte del producte: sòlid blanc

R_f = 0,48 (hexà/AcOEt 7:3)

p.f. : 87-89 °C (hexà/AcOEt)

IR (ATR) v cm⁻¹ : 1594 (C=C); 1261 (Ar-O); 1184 (Ar-S); 1163 (C-O).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 0,90 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂-Ar); 1,31 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂-Ar); 1,67 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂-Ar); 2,68 (s, 1H, CH₃-Ar); 2,77 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂-Ar); 3,74 (s, 3H, CH₃-O); 6,75 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, H-3', H-5'); 7,18 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, H-7); 7,28 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, H-6); 7,40 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, H-5); 7,55 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, H-2', H-6'); 8,03 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, H-8).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz) δ (ppm): 13,2 (CH₃, CH₃-Ar); 13,9 (CH₃, CH₃CH₂CH₂CH₂-Ar); 22,4 (CH₂, CH₃CH₂CH₂CH₂-Ar); 28,0 (CH₂, CH₃CH₂CH₂CH₂-Ar); 30,5 (CH₂, CH₃CH₂CH₂CH₂-Ar); 55,6 (CH₃, CH₃-O); 114,1 (CH, C-3', C-5'); 116,9 (CH, C-5); 118,4 (C, C-8b); 121,4 (CH, C-8); 124,0 (C, C-3a); 124,7 (CH, C-6); 126,4 (CH, C-7); 128,2 (C, C-8a); 128,3 (C, C-1'); 129,3 (CH, C-2', C-6'); 132,6 (C, C-3); 142,7 (C, C-1); 145,3 (C, C-4a); 163,5 (C, C-4').

c) Obtenció de 3-metil-1-pentil-*N*-(4-metoxifenilsulfonil)furo[3,4-*b*]indole (25)

A partir de 2,20 mmol del cru de la reacció anterior, 50 mL d'isopropanol, 0,5 mL d'aigua destil·lada, 1,00 g de resina àcida d'intercanvi iònic i seguint les condicions generals exposades anteriorment, s'obtenen 285 mg d'un sòlid blanc corresponent al diè **25** amb un rendiment global del 32% des de la cetona **29** i es recuperen 255 mg de cetona **29** (30%). Es repeteix la reacció a partir de 2,38 mmol i s'obtenen 306 mg del diè **25** amb un rendiment global del 31% i es recuperen 312 mg (34% de recuperació) de la cetona **29**. Els rendiments obtinguts en les diferents repeticions d'aquesta reacció es recullen en la següent taula:

| Rendiment global d'obtenció del diè (5c) des de la cetona (29) | | |
|--|----------|------------------------|
| Entrada | Diè (25) | Cetona de partida (29) |
| 1 | 32% | 30% |
| 2 | 31% | 34% |

Dades analítiques

Compost 25: 3-Metil-*N*-(4-metoxifenilsulfonil)-1-pentilfuro[3,4-*b*]indole

Aspecte del producte: oli groc

R_f = 0,51 (hexà/AcOEt 7:3)

IR (ATR) ν cm⁻¹: 1594 (C=C); 1261 (Ar-O); 1181 (Ar-S); 1165 (C-O).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0,85 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂-Ar); 1,25 – 1,31 (m, 4H, CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂-Ar, CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂-Ar); 1,69 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂-Ar); 2,69 (s, 1H, CH₃-Ar); 2,76 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂-Ar); 3,71 (s, 3H, CH₃-O); 6,73 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H, H-3', H-5'); 7,17 (td, *J*₁ = 1,1 Hz, *J*₂ = 7,5 Hz, 1H, H-7); 7,28 (td, *J*₁ = 1,4 Hz, *J*₂ = 7,5 Hz, 1H, H-6); 7,40 (dd, *J*₁ = 0,9 Hz, *J*₂ = 7,5 Hz, 1H, H-5); 7,48 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, H-2', H-6'); 8,03 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, H-8).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz) δ (ppm): 13,1 (CH₃, CH₃-Ar); 14,1 (CH₃, CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂-Ar); 22,5 (CH₂, CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂-Ar); 28,1 (CH₂, CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂-Ar); 28,2 (CH₂, CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂-Ar); 31,4 (CH₂, CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂-Ar); 55,6 (CH₃, CH₃-O); 114,0 (CH, C-3', C-5'); 116,8 (CH, C-5); 118,4 (C, C-8b); 121,4 (CH, C-8); 123,9 (C, C-3a); 124,7 (CH, C-6); 126,4 (CH, C-7); 128,1 (C, C-8a); 128,3 (C, C-1'); 129,3 (CH, C-2', C-6'); 132,5 (C, C-3); 142,8 (C, C-1); 145,2 (C, C-4a); 163,5 (C, C-4').

d) Obtenció de 3-butil-1-metil-*N*-(4-metoxifenilsulfonil)furo[3,4-*b*]indole (19)

A partir d'1,40 mmol del cru de la reacció anterior, 20 mL d'isopropanol, 0,2 mL d'aigua destil·lada, 1,0 g de resina àcida d'intercanvi iònic i seguint les condicions generals exposades anteriorment, s'obté un sòlid blanc corresponent al diè **19** amb un rendiment global del 47% des de la cetona **27** i un 22% de cetona **27** recuperada. En repetir la reacció s'ha obtingut un rendiment del 68% i s'ha recuperat un 24% de cetona. Els rendiments obtinguts en les diferents repeticions d'aquesta reacció es recullen en la següent taula:

| Rendiment global d'obtenció del diè (19) des de la cetona (27) | | |
|--|----------|------------------------|
| Entrada | Diè (19) | Cetona de partida (27) |
| 1 | 47% | 22% |
| 2 | 68% | 24% |

Dades analítiques

Compost 19: 3-butil-1-metil-*N*-(4-metoxifenilsulfonil)furo[3,4-*b*]indole

Aspecte del producte: sòlid blanc

R_f = 0,38 (hexà/AcOEt 7:3); **R_f** = 0,49 (hexà/AcOEt/MeOH 7:2:1); **R_f** = 0,60 (hexà/AcOEt 5:5)

p.f. : 94-96 °C (hexà/AcOEt)

IR (ATR) v cm⁻¹ : 1594 (C=C); 1264 (Ar-O); 1180 (Ar-S); 1161 (C-O).

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm) : 0,98 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂-Ar); 1,43 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂-Ar); 1,74 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂-Ar); 2,44 (s, 1H, CH₃-Ar); 3,10 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂-Ar); 3,73 (s, 3H, CH₃-O); 6,74 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, H-3', H-5'); 7,17 (td, *J*₁ = 1,3 Hz, *J*₂ = 7,4 Hz, 1H, H-7); 7,27 (td, *J*₁ = 1,5 Hz, *J*₂ = 7,5 Hz, 1H, H-6); 7,39 (dd, *J*₁ = 1,0 Hz, *J*₂ = 7,2 Hz, 1H, H-5); 7,55 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, H-2', H-6'); 8,02 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, H-8).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz) δ (ppm): 13,7 (CH₃, CH₃CH₂CH₂CH₂-Ar); 14,1 (CH₃, CH₃-Ar); 22,7 (CH₂, CH₃CH₂CH₂CH₂-Ar); 26,8 (CH₂, CH₃CH₂CH₂CH₂-Ar); 31,1 (CH₂, CH₃CH₂CH₂CH₂-Ar); 55,6 (CH₃, CH₃-O); 114,0 (CH, C-3', C-5'); 117,0 (CH, C-5); 118,6 (C, C-8b); 121,1 (CH, C-8); 123,9 (C, C-3a); 124,7 (CH, C-6); 126,4 (CH, C-7); 127,9 (C, C-8a); 128,5 (C, C-1'); 129,3 (CH, C-2', C-6'); 137,4 (C, C-3); 138,2 (C, C-1); 145,3 (C, C-4a); 163,5 (C, C-4').

Anal. Calct. per C₂₂H₂₃NO₄S: C 66,48; H 5,83; N 3,52. Trobat: C 66,76; H 6,22; N 3,11.

e) Obtenció d'1-metil-3-pentil-*N*-(4-metoxifenilsulfonil)furo[3,4-*b*]indole (24)

A partir de 3,04 mmol del cru de la reacció anterior, 50 mL d'isopropanol, 0,5 mL d'aigua destil·lada, 1,0 g de resina àcida d'intercanvi iònic i seguint les condicions generals exposades anteriorment, s'obtenen 761 mg d'un sòlid blanc corresponent al diè **24** amb un rendiment global del 51% des de la cetona **27**. S'ha repetit una vegada la reacció en les mateixes condicions i quantitats, obtenint un rendiment global del 66%.

Dades analítiques

Compost 24: 1-Metil-*N*-(4-metoxifenilsulfonil)-3-pentilfuro[3,4-*b*]indole

Aspecte del producte: oli groc

R_f = 0,45 (hexà/AcOEt 7:3)

IR (ATR) v cm⁻¹: 1594 (C=C); 1262 (Ar-O); 1180 (Ar-S); 1166 (C-O).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0,91 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂-Ar); 1,30 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂-Ar); 1,40 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂-Ar); 1,77 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂-Ar); 2,39 (s, 1H, CH₃-Ar); 3,10 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂-Ar); 3,60 (s, 3H, CH₃-O); 6,64 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, H-3', H-5'); 7,12 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, H-7); 7,23 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H, H-6); 7,34 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, H-5); 7,53 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H-2', H-6'); 8,01 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, H-8).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz) δ (ppm): 13,4 (CH₃, CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂-Ar); 14,1 (CH₃, CH₃-Ar); 22,5 (CH₂, CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂-Ar); 26,9 (CH₂, CH₃CH₂CH₂CH₂-CH₂-Ar); 28,6 (CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂-Ar); 31,7 (CH₂, CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂-Ar); 55,3 (CH₃, CH₃-O); 113,8 (CH, C-3', C-5'); 116,7 (CH, C-5); 118,4 (C, C-8b); 120,9 (CH, C-8); 123,7 (C, C-3a); 124,5 (CH, C-6); 126,2 (CH, C-7); 127,7 (C, C-8a); 128,2 (C, C-1'); 129,1 (CH, C-2', C-6'); 137,2 (C, C-3); 138,1 (C, C-1); 145,1 (C, C-4a); 163,4 (C, C-4').

Anal. Calct. per C₂₃H₂₅NO₄S: C 67,13; H 6,12; N 3,40. Trobat: C 67,15; H 6,57; N 3,20.

f) Obtenció de 3-hexil-1-metil-*N*-(4-metoxifenilsulfonil)furo[3,4-*b*]indole (26)

A partir de dues reaccions que contenen cadascuna 1,20 mmol del cru de la reacció anterior, 50 mL d'isopropanol, 0,5 mL d'aigua destil·lada, 1,0 g de resina àcida d'intercanvi iònic i seguint les condicions generals exposades anteriorment, s'obtenen

780 mg d'un sòlid blanc corresponent al diè **26** amb un rendiment global del 76% des de la cetona **27** i es recuperen 150 mg de cetona **27** (19%).

Dades analítiques

Compost 26: 3-Hexil-1-metil-*N*-(4-metoxifenilsulfonyl)furo[3,4-*b*]indole

Aspecte del producte: sòlid blanc

R_f = 0,70 (hexà/AcOEt 5:5)

p.f. : 92-94 °C (hexà/AcOEt)

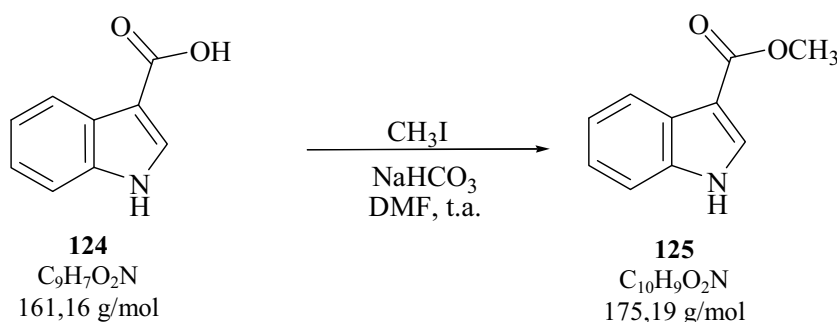
IR (ATR) ν cm⁻¹ : 1593 (C=C); 1256 (Ar-O); 1183 (Ar-S); 1169 (C-O).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 0,90 (t, J = 6,9 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-Ar); 1,21 – 1,45 (m, 6H, CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-Ar, CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-Ar, CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-Ar); 1,76 (q, J = 7,6 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-Ar); 2,42 (s, 1H, CH₃-Ar); 3,10 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-Ar); 3,68 (s, 3H, CH₃-O); 6,70 (d, J = 9,0 Hz, 2H, H-3', H-5'); 7,15 (td, J_1 = 1,1 Hz, J_2 = 7,5 Hz, 1H, H-7); 7,25 (td, J_1 = 1,4 Hz, J_2 = 7,5 Hz, 1H, H-6); 7,37 (dd, J_1 = 1,0 Hz, J_2 = 7,5 Hz, 1H, H-5); 7,55 (d, J = 9,0 Hz, 2H, H-2', H-6'); 8,02 (d, J = 8,2 Hz, 1H, H-8).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz) δ (ppm): 13,5 (CH₃, CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-Ar); 14,2 (CH₃, CH₃-Ar); 22,7 (CH₂, CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-Ar); 27,0 (CH₂, CH₃CH₂-CH₂CH₂CH₂-Ar); 28,9 (CH₂, CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-Ar); 29,2 (CH₂, CH₃CH₂CH₂-CH₂CH₂CH₂-Ar); 31,8 (CH₂, CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-Ar); 55,5 (CH₃, CH₃-O); 113,9 (CH, C-3', C-5'); 116,8 (CH, C-5); 118,5 (C, C-8b); 121,0 (CH, C-8); 123,8 (C, C-3a); 124,6 (CH, C-6); 126,3 (CH, C-7); 127,8 (C, C-8a); 128,4 (C, C-1'); 129,2 (CH, C-2', C-6'); 137,3 (C, C-3); 138,1 (C, C-1); 145,2 (C, C-4a); 163,5 (C, C-4').

4.3. Altres rutes de síntesi de furo[3,4-*b*]indoles

4.3.1. Síntesi de l'indole-3-carboxilat de metil



Reactius

| | |
|--------------------|-----------------|
| NaHCO ₃ | 1,5 equivalents |
| CH ₃ I | 2 equivalents |

Procediment

En un matràs de 50 mL de capacitat es dissol l'àcid indole-3-carboxílic **124** (0,20 g; 1,24 mmols) amb 7 mL de DMF destil·lada. S'hi addicionen l'NaHCO₃ (1,5 g; 17,8 mmol) i 2 equivalents de CH₃I (1,5 mL; 24,1 mmol). La reacció es deixa en agitació a temperatura ambient fins l'endemà (15 hores aproximadament).

Per al control de la reacció, es pren una mica del cru de la mateixa i es fa una petita extracció *in situ* dins un tub d'assaig amb unes gotes d'aigua i èter per separar la DMF. Es pica la fase etèria en una placa de CCF (eluent: hexà/AcOEt 5:5, **R_f(125)** = 0,52).

Final de reacció

El cru de reacció s'agita amb uns 20 mL d'aigua destil·lada, s'extreu tres vegades amb 30 mL d'èter etílic. S'ajunten les fases orgàniques i es renten cinc vegades amb uns 10 mL d'aigua per eliminar la DMF. Després s'assequen sobre Na₂SO₄, es filtren i es concentren evaporant el dissolvent al rotavapor.

Massa teòrica: 0,22 g

Massa obtinguda: 0,18 g (1,03 mmol)

Conversió: 100%

Rendiment: 83%

Repeticions de la reacció

S'ha repetit la reacció seguint el mateix procediment descrit anteriorment, a partir de 0,25 g d'àcid indole-3-carboxílic, 0,33 g d'NaHCO₃ i 0,4 mL de CH₃I i s'ha obtingut el producte final amb un rendiment del 70%.

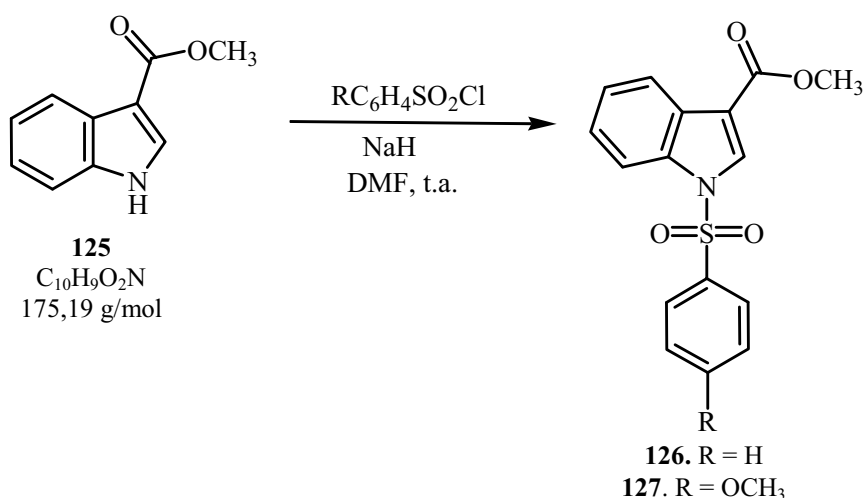
Dades analítiques**Compost 125**

Els espectres d'¹H-RMN i d'IR coincideixen amb les dades publicades en la literatura per a aquest compost: M. G. Saulnier, G. W. Gribble *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 757-761.

R_f(125) = 0,52 (hexà / AcOEt 5:5); 0,36 (hexà / AcOEt 7:3)

RMN ¹³C (CDCl₃, 50,3 MHz) δ (ppm): 51,3 (CH₃-OOC); 108,8 (C, C-3); 111,7 (CH, C-7); 121,5 (CH, C-6); 122,1 (CH, C-5); 123,3 (CH, C-4); 125, 8 (C, C-3a); 131,2 (CH, C-2); 136,2 (C, C-7a); 165,9 (C, C=O).

4.3.2. Síntesi d'*N*-fenilsulfonilindoles 3-substituïts (22a-b). Mètode general.

**Reactius**

| | |
|---|-----------------|
| NaH (60%) | 1,1 equivalents |
| RC ₆ H ₅ SO ₂ Cl | 1,2 equivalents |

Procediment general

Dins un matràs de 50 mL de capacitat, que contingui uns 20 mL de DMF destil·lada i refredat en un bany extern d'aigua i gel (perquè es produeix una reacció exotèrmica), s'hi afegeix lentament l'NaH (0,045 g; 1,17 mmol). Seguidament, s'hi addiciona el compost **125** (0,18 g; 1,06 mmol) i, finalment, el reactiu RC₆H₄SO₂Cl (1,27 mmol). La

reacció es deixa en agitació a temperatura ambient fins l'endemà (15 hores aproximadament).

Per al control de la reacció, es pren una mica del cru de la mateixa i es fa una petita extracció *in situ* dins un tub d'assaig amb unes gotes d'aigua i èter etílic per separar la DMF. Es pica la fase etèria en una placa de CCF (eluent: hexà / AcOEt 5:5, $R_f(125) = 0,52$).

Final de reacció

S'hi afegeixen 20 mL d'aigua i es manté en agitació durant 5 minuts. Llavors, es fan tres extraccions amb 30 mL d'èter etílic. Les fases orgàniques es renten cinc vegades amb 10 mL d'aigua, s'assequen sobre Na_2SO_4 , es filtren i es concentren per evaporació del dissolvent al rotavapor.

a) Obtenció d'*N*-(fenilsulfonil)indole-3-carboxilat de metil (126)

A partir de 0,45 g de l'èster **125** (2,57 mmol), 0,13 g d'NaH (3,34 mmol), 0,4 mL de $\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Cl}$ (3,08 mmol) i seguint les condicions generals exposades anteriorment, s'obtenen 0,80 g (2,54 mmol) d'un sòlid blanc corresponent a l'èster *N*-protegit **126** amb rendiment del 99%.

Dades analítiques

Compost 126

$R_f(126) = 0,60$ (hexà / AcOEt 5:5)

Els espectres d' ^1H -RMN i d'IR coincideixen amb les dades publicades en la literatura: E. Wenkert, P. D. R. Moeller, S. R. Piettre *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7188-7194.²⁴⁴

b) Obtenció d'*N*-(4-metoxifenilsulfonil)indole-3-carboxilat de metil (127)

A partir de 0,18 g de l'èster **125** (1,06 mmol), 0,045 g d'NaH (1,17 mmol), 0,26 g de $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Cl}$ (1,27 mmol) i seguint les condicions generals exposades anteriorment, s'obtenen 0,36 g (1,04 mmol) d'un sòlid blanc corresponent a l'èster *N*-protegit **127** amb rendiment del 98%.

²⁴⁴ E. Wenkert, P. D. R. Moeller, S. R. Piettre *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7188-7194.

Dades analítiques**Compost 127**

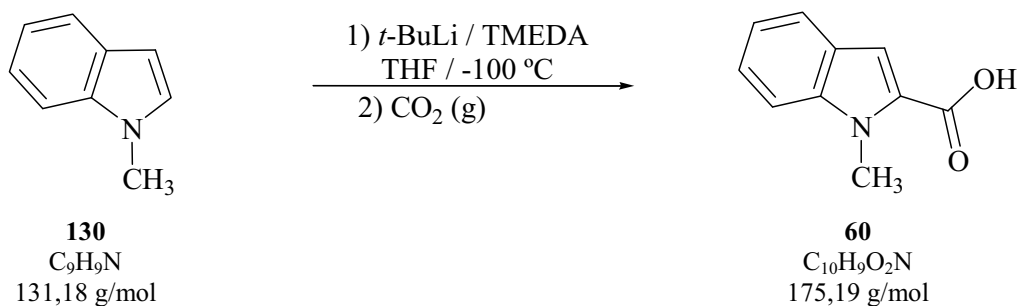
$R_f(127) = 0,59$ (hexà / AcOEt 5:5); 0,36 (hexà / AcOEt 7:3)

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm) : 3,78 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$); 3,92 (s, 3H, COOCH_3); 6,89 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H, H-3', H-5'); 7,30 – 7,43 (m, 2H, H-5, H-6); 7,87 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H, H-2', H-6'); 7,93 – 8,00 (m, 1H, H-7); 8,07 – 8,19 (m, 1H, H-4); 8,28 (s, 1H, H-2).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50,3 MHz) δ (ppm): 51,8 (CH_3 , COOCH_3); 55,8 (CH_3 , $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$); 113,3 (CH, C-7); 114,8 (CH, C-3', C-5'); 122,0 (C, C-3); 122,2 (CH, C-6); 124,4 (CH, C-5); 125,4 (CH, C-4); 127,8 (C, C-3a); 128,8 (C, C-1'); 129,5 (CH, C-2', C-6'); 132,1 (CH, C-2); 134,8 (C, C-7a); 164,2 (C, C-4'); 164,3 (C, C=O).

4.3.3. Assajos d'alquilació d'indole *N*-protegit

A) Metal·lació d'*N*-metilindole

**Reactius**

| | |
|---------------------------------|---------------|
| <i>t</i> -BuLi (1,7 M en pentà) | 2 equivalents |
| TMEDA | 2 equivalents |
| CO ₂ (g) | barboteig |

Procediment

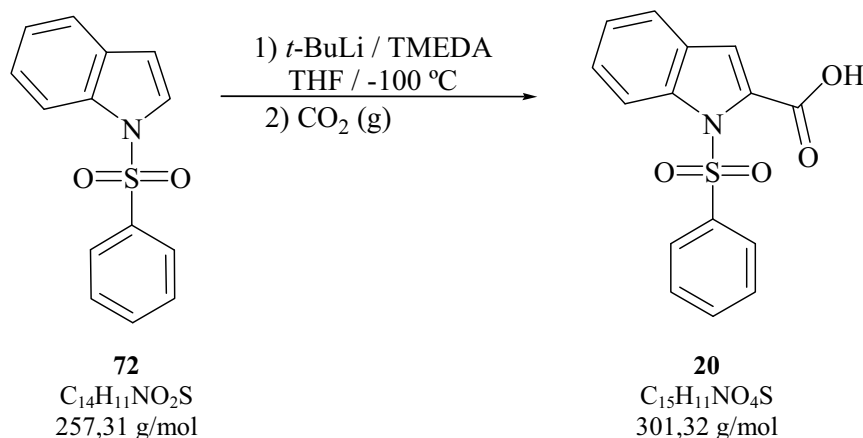
En un matràs de 2 boques de 25 mL de capacitat flamejat i sotmès a una atmosfera d'argó, s'hi transfereix el compost **130** (0,46 g; 3,51 mmol) dissolt en uns 2 mL de THF destil·lat. Aquesta dissolució es porta a -100°C mitjançant un bany d'èter etílic saturat amb neu carbònica. S'hi addicionen la TMEDA (1,1 mL; 7,30 mmol) i el *t*-BuLi (4,0 mL; 6,80 mmol). Es manté la reacció en agitació i a temperatura constant durant 2 hores. A continuació, s'hi afegeix diòxid de carboni mitjançant un borbolleig constant durant 1 h 30 min.

Final de reacció

El cru de reacció s'hidrolitza amb 2 mL aprox. d' NH_4Cl mantenint l'agitació durant 15 minuts. El control de la reacció es fa per CCF. S'evapora el THF al rotavapor i es fan tres extraccions amb 10 mL d'èter etílic i unes gotes d'acetat d'etil. Les fases orgàniques s'assequen sobre Na_2SO_4 , es filtren i es concentren evaporant el dissolvent al rotavapor.

Per RMN- ^1H es detecta com a producte majoritari l'àcid *N*-metilindole-2-carboxílic amb un 35% de conversió. Les dades analítiques coincideixen amb les dades del producte comercial de Sigma-Aldrich.

B) Metal·lació d'*N*-(fenilsulfonil)indole



Reactius

| | |
|----------------------------------|---------------|
| $t\text{-BuLi}$ (1,7 M en pentà) | 2 equivalents |
| TMEDA | 2 equivalents |
| CO_2 (g) | borballeig |

Procediment

En un matràs de 2 boques de 25 mL de capacitat flamejat i sotmès a una atmosfera d'argó, s'hi transfereix el compost **72** (0,30 g; 1,17 mmol) dissolt en uns 2 mL de THF destil·lat. Aquesta dissolució es porta a -100°C mitjançant un bany d'èter etílic saturat amb neu carbònica. S'hi addicionen la TMEDA (0,4 mL; 2,65 mmol) i el $t\text{-BuLi}$ (1,4 mL; 2,38 mmol) i seguidament s'hi afegeix diòxid de carboni amb un barboteig constant durant 6 h.

Final de reacció

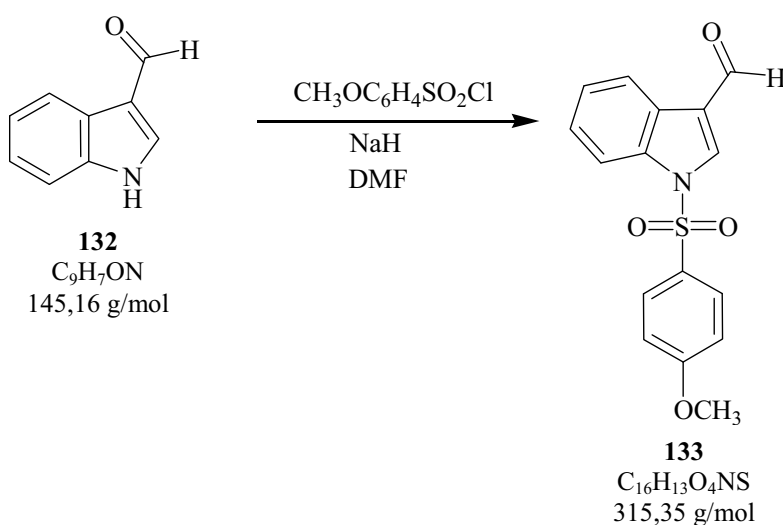
El cru de reacció s'hidrolitza amb 1 mL d'una solució saturada d' NH_4Cl mantenint l'agitació durant 15 minuts. El control de la reacció es fa per CCF. S'evapora el THF al rotavapor i es fan tres extraccions amb 10 mL d'èter etílic i unes gotes d'acetat d'etil. Les fases orgàniques s'assequen sobre Na_2SO_4 , es filtren i es concentren evaporant el dissolvent al rotavapor.

Per RMN- ^1H es detecta com a producte majoritari l'àcid *N*-(fenilsulfonyl)indole-2-carboxílic amb un 87% de conversió.

Repeticions de la reacció

S'ha repetit la reacció emprant $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$ com a reactiu enlloc de $\text{CO}_2(\text{g})$ i, en un altre intent, s'ha emprat HMDS enlloc de *t*-BuLi com a base. Però en aquests dos intents únicament s'ha recuperat el producte de partida.

4.3.4. Preparació d'*N*-(4-metoxifenilsulfonyl)indole-3-formaldehid



Reactius

| | |
|---|-----------------|
| NaH (60%) | 1,1 equivalents |
| (<i>p</i> - CH_3O) $\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Cl}$ | 1,2 equivalents |

Procediment general

Dins un matràs de 50 mL de capacitat, que contingui el compost **132** (0,70 g; 4,84 mmol) dissolt en uns 7 mL de DMF destil·lada i refredat en un bany extern d'aigua i gel, s'hi afegeix lentament l'NaH (0,23 g; 5,81 mmol). Passats uns 10 min, s'hi

addicionen 1,25 g de $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Cl}$ (6,06 mmol) dissolts en 2 mL de DMF. La reacció es deixa en agitació a temperatura ambient fins l'endemà (15 hores aproximadament).

Per al control de la reacció, es pren una mica del cru de la mateixa i es fa una petita extracció *in situ* dins un tub d'assaig amb unes gotes d'aigua i èter etílic per separar la DMF. Es pica la fase etèria en una placa de CCF (eluent: hexà / AcOEt 2:8, $R_f(\text{PF}) = 0,68$; $R_f(\text{PP}) = 0,48$).

Final de reacció

S'hi afegeixen 5 mL d'aigua i es manté en agitació durant 5 minuts. Llavors, es fan tres extraccions amb 20 mL d'èter etílic. Les fases orgàniques es renten cinc vegades amb 10 mL d'aigua, s'assequen sobre Na_2SO_4 , es filtren i es concentren evaporant el dissolvent al rotavapor.

Purificació

El producte es purifica per cromatografia de columna de gel de sílice (10 cm de sílice i 2 cm de diàmetre). L'eluent inicial fou 100% hexà, després es va augmentant la polaritat progressivament amb un percentatge creixent d'acetat d'etil. El producte d'interès comença a eluir al 20% d'acetat d'etil.

Aspecte del producte: sòlid blanc

Massa teòrica: 1,53 g

Massa obtinguda: 0,95 g (3,00 mmols)

Rendiment: 62%

Recuperació de producte de partida: 9%

Dades analítiques

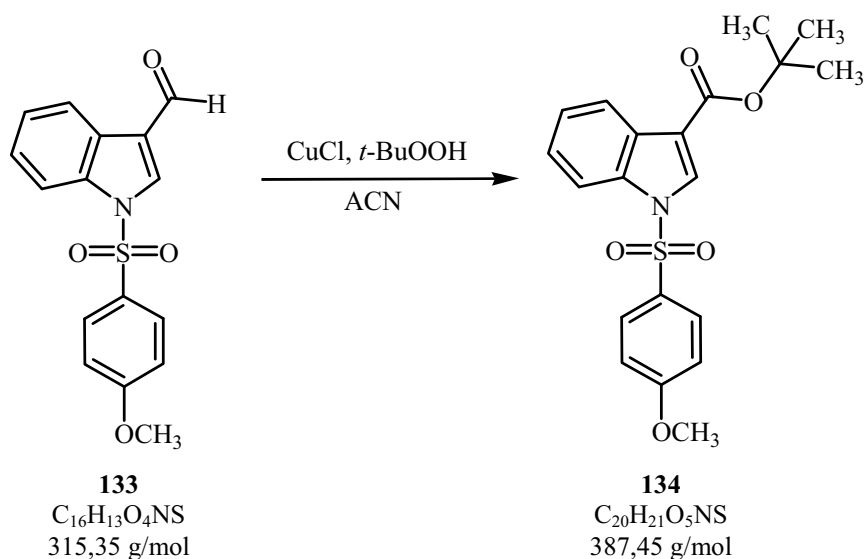
Compost 133

Aspecte del producte: sòlid blanc

$R_f = 0,68$ (hexà/AcOEt 2:8)

Els espectres d'RMN- ^1H i d'IR coincideixen amb les dades publicades en la literatura: *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 6270-6282.¹³⁷

4.3.5. Intent d'oxidació d'*N*-(4-metoxifenilsulfonyl)indole-3-formaldehid a àcid carboxílic



Reactius

| | |
|-------------------------------------|-------------------------------|
| CuCl | quantitat catalítica (5 mol%) |
| <i>t</i> -BuOOH _(aq) 70% | 1 eq |
| ACN | 5 mL / 100 mg |

Procediment

S'ha seguit el mètode descrit a *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1083-1086.¹³⁹

Dins un matràs de 25 mL de capacitat, que contingui el compost **133** (0,10 g; 0,32 mmol) dissolt en uns 5 mL d'acetonitril, s'hi addicionen una punta d'espàtula de CuCl i 0,04 mL d'una solució aquosa de *t*-BuOOH al 70% (0,30 mg *t*-BuOOH; 0,33 mmol). La mescla resultant pren un color marró i en uns 30 min ha virat a verd. La reacció es deixa en agitació a temperatura ambient durant 48 hores. Per al control de la reacció, es realitza una CCF (eluent: hexà / AcOEt 5:5, $R_f(PP) = 0,57$).

Final de reacció

S'evapora el dissolvent al rotavapor i el residu es dissol en uns 10 mL de diclorometà. Es filtra la mescla i es renta tres vegades amb 5 mL d'HCl 1 N. La fase orgànica s'asseca sobre Na₂SO₄, es filtra i es concentra evaporant el dissolvent al rotavapor.

Purificació

El producte es purifica per cromatografia de columna de gel de sílice (10 cm de sílice i 2 cm de diàmetre). L'eluent inicial és 100% hexà, després es va augmentant la polaritat progressivament amb un percentatge creixent d'acetat d'etil. El producte d'interès comença a eluir al 20% d'acetat d'etil.

Rendiment: 36%

Dades analítiques

Compost 134

N-(4-Metoxifenilsulfonyl)indole-3-carboxilat de *terc*-butil

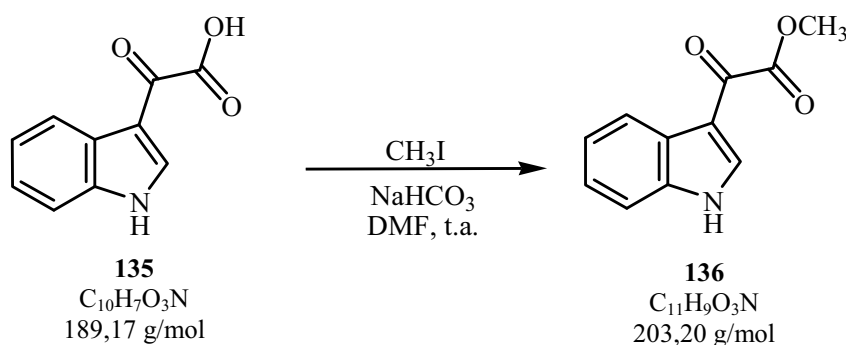
Aspecte del producte: sòlid blanc

R_f = 0,64 (hexà/AcOEt 5:5)

RMN ¹H (acetona, 200 MHz) δ (ppm) : 1,27 (s, 9H, C(CH₃)₃); 3,85 (s, 3H, CH₃-O); 7,02 – 7,09 (m, 2H, H-3', H-5'); 7,28 – 7,34 (m, 2H, H-5, H-6); 8,01 – 8,19 (m, 4H, H-4, H-7, H-2', H-6'); 8,33 (s, 1H, H-2).

ESI(+)-EM (m/z): 369,7 (M-OH)⁺.

4.3.6. Síntesi d'1*H*-indole-3-glioxilat de metil



Reactius

| | |
|--------------------|-----------------|
| NaHCO ₃ | 1,5 equivalents |
| CH ₃ I | 2 equivalents |

Procediment

En un matràs de 50 mL de capacitat es dissol l'àcid indole-3-glioxílic **135** (0,50 g; 2,64 mmols) amb 10 mL de DMF destil·lada. S'hi addicionen l'NaHCO₃ (0,34 g; 4,04 mmol)

i 2 equivalents de CH_3I (0,3 mL; 4,8 mmol). La reacció es deixa en agitació a temperatura ambient fins l'endemà (15 hores aproximadament).

Per al control de la reacció, es pren una mica del cru de la mateixa i es fa una petita extracció *in situ* dins un tub d'assaig amb unes gotes d'aigua i èter per separar la DMF. Es pica la fase etèria en una placa de CCF (eluent: hexà/AcOEt 5:5; $R_f(136) = 0,40$).

Final de reacció

El cru de reacció s'agita amb uns 20 mL d'aigua destil·lada, s'extreu tres vegades amb 30 mL d'èter etílic. S'ajunten les fases orgàniques i es renten cinc vegades amb uns 10 mL d'aigua per eliminar la DMF. Després s'assequen sobre Na_2SO_4 , es filtren i es concentren evaporant el dissolvent al rotavapor.

Aspecte del producte: sòlid blanc

Massa teòrica: 0,54 g

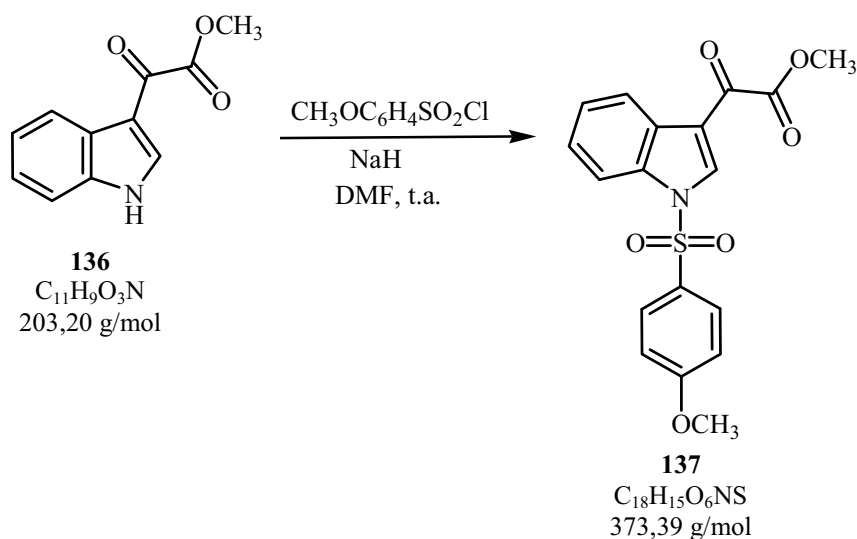
Massa obtinguda: 0,53 g (2,61 mmol)

Conversió: 100%

Rendiment: 98%

Les dades analítiques coincideixen amb les del producte comercialment disponible a Sigma-Aldrich.

4.3.7. Síntesi d'*N*-(4-metoxifenilsulfonil)indole-3-glioxilat de metil



Reactius

| | |
|--|-----------------|
| NaH (60%) | 1,3 equivalents |
| $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Cl}$ | 1,3 equivalents |

Procediment

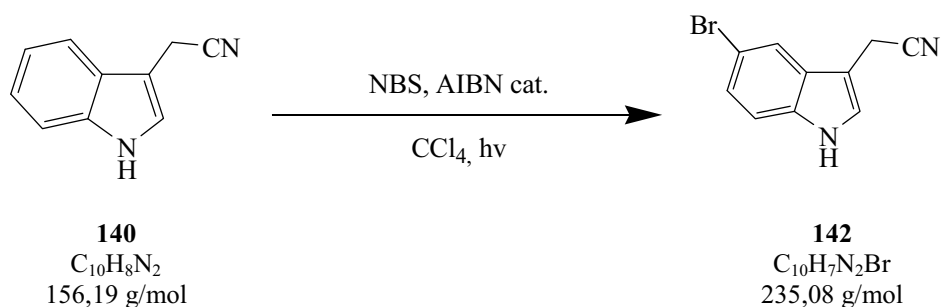
Dins un matràs de 50 mL de capacitat, que contingui uns 20 mL de DMF destil·lada i refredat en un bany extern d'aigua i gel (perquè es produeix una reacció exotèrmica), s'hi afegeix lentament l'NaH (78 mg; 1,95 mmol). Seguidament, s'hi addiciona el compost **136** (0,33 g; 1,16 mmol) i, finalment, el reactiu $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Cl}$ (0,40 g; 1,94 mmol). La reacció es deixa en agitació a temperatura ambient fins l'endemà (15 hores aproximadament).

Per al control de la reacció, es pren una mica del cru de la mateixa i es fa una petita extracció *in situ* dins un tub d'assaig amb unes gotes d'aigua i èter etílic per separar la DMF. Es pica la fase etèria en una placa de CCF (eluent: hexà / AcOEt 5:5, $R_f(\mathbf{137}) = 0,58$).

Final de reacció

S'hi afegeixen 20 mL d'aigua i es manté en agitació durant 5 minuts. Llavors, es fan tres extraccions amb 30 mL d'èter etílic. Les fases orgàniques es renten cinc vegades amb 10 mL d'aigua, s'assequen sobre Na_2SO_4 , es filtren i es concentren per evaporació dels dissolvents al rotavapor.

4.3.8. Preparació de 3-acetonitril-5-bromoindole (**142**)



Reactius

| | |
|----------------|----------------------|
| NBS | 1,3 equivalents |
| AIBN | quantitat catalítica |
| CCl_4 | q.s. |

Procediment general

Dins un matràs de 25 mL de capacitat, es dissolen 102 mg del producte de partida (0,65 mmol) en 10 mL de CCl_4 . S'hi addicionen 146 mg d'NBS (0,82 mmol) i una punta d'espàtula d'AIBN. La reacció es deixa en agitació sota una làmpada de tungstè de 100

W²⁴⁵ fins l'endemà; tot el sistema es cobreix amb paper d'alumini. La mescla pren un color vermellós durant la reacció.

Per al control de la reacció, es pren una alíquota del cru de la mateixa i s'analitza en una placa de CCF (eluent: hexà / AcOEt 5:5; $R_f(\mathbf{140}) = 0,45$; $R_f(\mathbf{142}) = 0,60$).

Final de reacció

Es dilueix el cru de reacció amb 10 mL més de CH₂Cl₂ i es renta la fase orgànica tres vegades amb 5 mL d'una solució aquosa saturada d'NaHCO₃. S'asseca la fase orgànica sobre Na₂SO₄, es filtra i es concentra per evaporació del dissolvent al rotavapor.

Purificació

El producte es purifica per cromatografia de columna d'alúmina (10 cm d'alúmina i 2 cm de diàmetre). L'eluent inicial és 100% hexà, després es va augmentant la polaritat progressivament amb un percentatge creixent d'acetat d'etil. El producte d'interès comença a eluir amb el 25% d'acetat d'etil.

Massa obtinguda: 40 mg

Massa teòrica: 154 mg

Rendiment: 26%

Recuperació de producte de partida: 16%

Dades analítiques

Compost 142: 3-acetonitril-5-bromoindole

$R_f(\mathbf{142}) = 0,60$ (hexà / AcOEt 5:5)

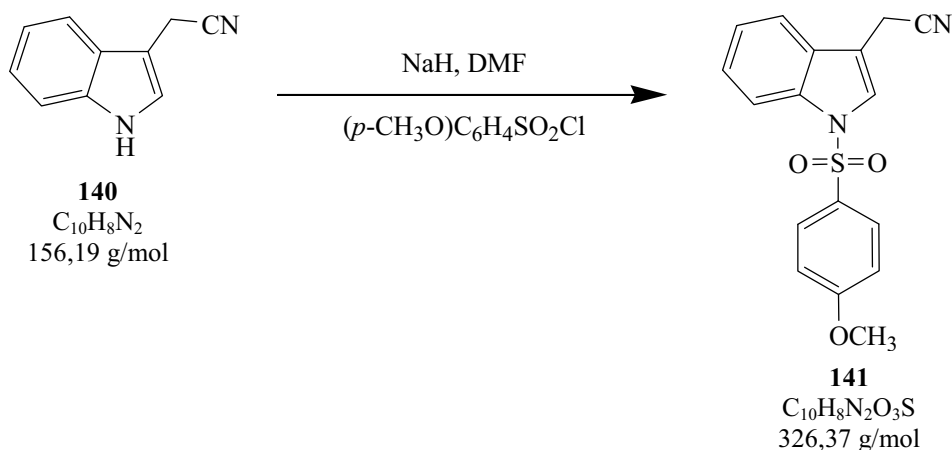
Aspecte del producte: sòlid blanc

p.f. : 107 – 109 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm) : 3,78 (s, 2H, Ar-CH₂-CN); 7,17 – 7,33 (m, 3H, H-2, H-6, H-7); 7,59 – 7,64 (m, 1H, H-4); 8,38 (ba, 1H, NH).

²⁴⁵ S'aconsegueix amb la llum potent que s'escalfa el dissolvent fins a la temperatura de reflux.

4.3.9. Preparació de 3-acetonitril-*N*-(4-metoxifenilsulfonyl)indole (**141**)



Reactius

| | |
|---------------------|----------------------|
| NaH (60%) | 1,1 equivalents |
| $CH_3OC_6H_4SO_2Cl$ | 1,2 equivalents |
| DMF | 10 mL / 1 g producte |

Procediment

Dins un matràs de 25 mL de capacitat, es pesen 87 mg d'NaH (2,18 mmol), es renta amb hexà, es decanta el dissolvent i s'asseca al buit. Seguidament, s'hi addicionen 3 mL de DMF destil·lada i 312 mg de producte de partida **140** (2,00 mmol), s'agita a temperatura ambient durant uns 30 min fins a la completa dissolució dels reactius (amb l'ajut de sonicació si és necessari). Llavors, es refreda amb un bany extern d'aigua i gel i s'hi afegeixen lentament 497 mg de reactiu $CH_3OC_6H_4SO_2Cl$ (2,41 mmol) diluïts en 2 mL de DMF. La reacció es deixa en agitació a temperatura ambient fins l'endemà.

Per al control de la reacció, es pren una alíquota del cru de la mateixa i es fa una petita extracció *in situ* dins un tub d'assaig amb unes gotes d'aigua i AcOEt per separar la DMF. S'analitza la fase orgànica en una placa de CCF (eluent: hexà / AcOEt 5:5; $R_f(\text{PP}) = 0,45$; $R_f(\text{PF}) = 0,39$).

Final de reacció

S'hi afegeixen 5 mL d'aigua i es manté en agitació durant 5 minuts per desactivar les restes d'NaH. Llavors, es dilueix el cru de reacció amb 20 mL d'AcOEt i es renta la fase orgànica cinc vegades amb 5 mL d'aigua. S'asseca la fase orgànica sobre Na_2SO_4 , es filtra i es concentra per evaporació del dissolvent al rotavapor.

Purificació

El producte es purifica per cromatografia de columna de gel de sílice (15 cm de sílice i 2 cm de diàmetre). L'eluent inicial és 100% hexà, després es va augmentant la polaritat progressivament amb un percentatge creixent d'acetat d'etil. El producte d'interès comença a eluir amb el 30% d'acetat d'etil.

Massa obtinguda: 90 mg

Massa teòrica: 651 mg

Rendiment: 14%²⁴⁶

Repeticions de la reacció

S'ha intentat aquesta reacció emprant d'altres bases i dissolvents: KOH en DMF, KOH i KI en DMF, KOH en DMSO, piridina o Et₃N en CH₂Cl₂. En cap d'aquests casos la reacció ha estat satisfactòria.

Dades analítiques

Compost 141: 3-acetonitril-*N*-(4-metoxifenilsulfonyl)indole

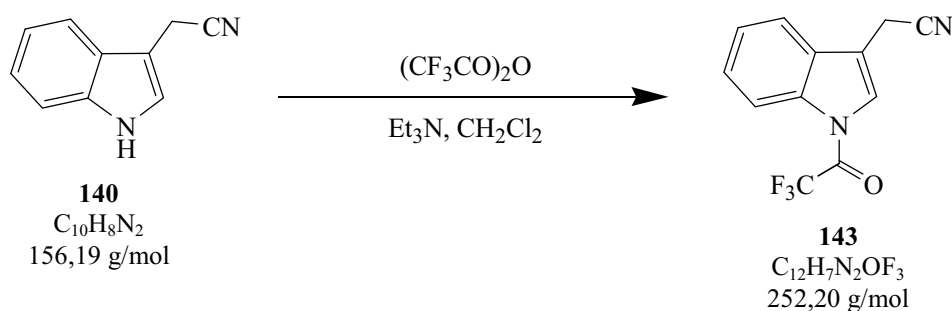
R_f(141) = 0,39 (hexà / AcOEt 5:5)

Aspecte del producte: sòlid blanc

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm) : 3,82 (s, 3H, CH₃-OC₆H₄); 3,93 (s, 2H, Ar-CH₂-CN); 6,95 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, H-3', H-5'); 7,31 – 7,51 (m, 2H, H-5, H-6); 7,90 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, H-2', H-6'); 7,95 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, H-7); 8,06 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H, H-4); 8,35 (s, 1H, H-2).

²⁴⁶ El baix rendiment es deu a la presència d'una barreja complexa de productes secundaris.

4.3.10. Preparació de 3-acetonitril-*N*-(trifluoroacetil)indole (143)



Reactius

| | |
|--------------------------|----------------------|
| Et_3N | 1,3 equivalents |
| Anhídrid trifluoroacètic | 1,4 equivalents |
| CH_2Cl_2 | 20 mL / 1 g producte |

Procediment

Dins un matràs de 25 mL de capacitat prèviament flamejat i sota atmosfera inert d'argó, es dilueixen 0,50 g del producte de partida (3,20 mmol) en 10 mL de diclorometà destil·lat. Seguidament, es refreda amb un bany extern de gel i aigua i s'hi addicionen 0,6 mL de trietilamina (4,29 mmol) i 0,64 mL d'anhídrid trifluoroacètic (4,53 mmol). La reacció es deixa en agitació a temperatura ambient fins l'endemà.

Per al control de la reacció, es pren una alíquota del cru de la mateixa i s'analitza en una placa de CCF (eluent: hexà / AcOEt 5:5; $R_f(\text{PP}) = 0,45$; $R_f(\text{PF}) = 0,64$).

Final de reacció

Es dilueix el cru de reacció amb 10 mL més de CH_2Cl_2 i es renta la fase orgànica tres vegades amb 5 mL d'aigua. S'asseca la fase orgànica sobre Na_2SO_4 , es filtra i es concentra per evaporació del dissolvent al rotavapor.

Purificació

Per tal de poder-lo caracteritzar, el producte s'ha pogut aïllar per cromatografia de columna de gel de sílice (6 cm de sílice i 2 cm de diàmetre). L'eluent inicial és 100% hexà, després es va augmentant la polaritat progressivament amb un percentatge creixent d'acetat d'etil. El producte d'interès comença a eluir amb el 10% d'acetat d'etil. De tota manera, no és recomanable purificar-lo degut a la poca estabilitat del grup *N*-protector.

Massa obtinguda: 12 mg

Massa teòrica: 807 mg

Rendiment: 2%

Recuperació de producte de partida: 74%²⁴⁷

Repeticions de la reacció

S'ha intentat aquesta reacció emprant d'altres bases i dissolvents. Les condicions i rendiments (sense posterior purificació per cromatografia de columna) s'indiquen en la taula següent:

| Entrada | Base | Dissolvent | Rendiment |
|---------|-------------------|---------------------------------|-----------|
| 1 | Et ₃ N | CH ₂ Cl ₂ | 91% |
| 2 | Et ₃ N | CHCl ₃ | 81% |
| 3 | DBU | CHCl ₃ | 26% |
| 4 | NaH | DMF | 85% |

Dades analítiques

Compost 143: 3-acetonitril-*N*-(trifluoroacetil)indole

R_f(143) = 0,64 (hexà / AcOEt 5:5)

Aspecte del producte: sòlid blanc

p.f.: 67-69 °C (AcOEt)

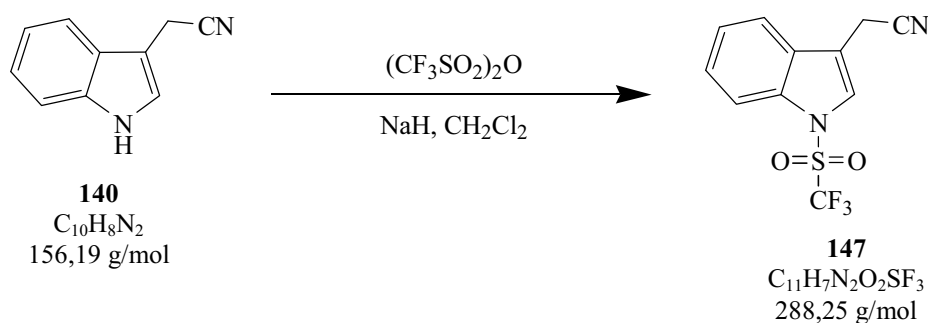
IR (ATR) ν cm⁻¹: 2256 (C≡N); 1718 (C=O); 1459 (C=C); 1190 (CF₃); 1146 (CF₃).

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm) : 3,82 (d, J = 1,3 Hz, 2H, Ar-CH₂-CN); 7,42 – 7,62 (m, 4H, H-2, H-5, H-6, H-7); 8,46 (d, 1H, J = 7,1 Hz, H-4).

Degut a la poca estabilitat del compost, no s'ha pogut obtenir l'espectre d'RMN-¹³C.

²⁴⁷ Es recupera gran quantitat de producte de partida degut a la ruptura del grup protector durant el procés de purificació, però la conversió de la reacció és major.

4.3.11. Preparació de 3-acetonitril-*N*-(trifluorometansulfonyl)indole (147)



Reactius

| | |
|--|----------------------|
| NaH (60% en oli mineral) | 1,1 equivalents |
| Anhídrid trifluorometansulfònic | 1,2 equivalents |
| CH ₂ Cl ₂ destil·lat | 20 mL / 1 g producte |

Procediment

Dins un matràs de 25 mL de capacitat, es pesen 145 mg d'NaH (3,63 mmol), es renta amb hexà, es decanta el dissolvent i s'asseca al buit. Seguidament, s'hi addicionen 3 mL de DMF destil·lada i 513 mg de producte de partida **140** (3,28 mmol), s'agita a temperatura ambient durant uns 30 min fins a la completa dissolució dels reactius (amb l'ajut de sonicació si és necessari). Llavors, es refreda amb un bany extern d'aigua i gel i s'hi afegeixen lentament 0,7 mL de (CF₃SO₂)₂O (4,14 mmol). La reacció es deixa en agitació a temperatura ambient fins l'endemà.

Per al control de la reacció, es pren una alíquota del cru de la mateixa i s'analitza en una placa de CCF (eluent: hexà / AcOEt 7:3; R_f(**PP**) = 0,19; R_f(**PF**) = 0,36).

Final de reacció

Es dilueix el cru de reacció amb 10 mL més de CH₂Cl₂ i es renta la fase orgànica tres vegades amb 5 mL d'aigua. S'asseca la fase orgànica sobre Na₂SO₄, es filtra i es concentra per evaporació del dissolvent al rotavapor.

Purificació

Tot i que el producte s'ha pogut aïllar per cromatografia en columna de gel de sílice (6 cm de sílice i 2 cm de diàmetre), és preferible no purificar-lo degut a la poca estabilitat del grup *N*-protector. L'eluent inicial és 100% hexà, després es va augmentant la polaritat progressivament amb un percentatge creixent d'acetat d'etil. El producte d'interès comença a eluir amb el 10% d'acetat d'etil.

Massa obtinguda: 227 mg

Massa teòrica: 947 mg

Rendiment: 24%²⁴⁸

Recuperació de producte de partida: 59%

Repeticions de la reacció

S'ha intentat aquesta reacció emprant d'altres bases i dissolvents. Les condicions i rendiments s'indiquen en la taula següent:

| Entrada | Base | Dissolvent | Resultat |
|---------|-------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| 1 | Et ₃ N | CH ₂ Cl ₂ | Només PP |
| 2 | NaH | ACN | Aparició de productes secundaris |
| 3 | NaH | DMF | Només PP |

Dades analítiques

Compost 147: 3-acetonitril-*N*-(trifluoroacetil)indole

R_f(147) = 0,36 (hexà / AcOEt 7:3)

Aspecte del producte: sòlid blanc

p.f.: 76-78 °C (AcOEt)

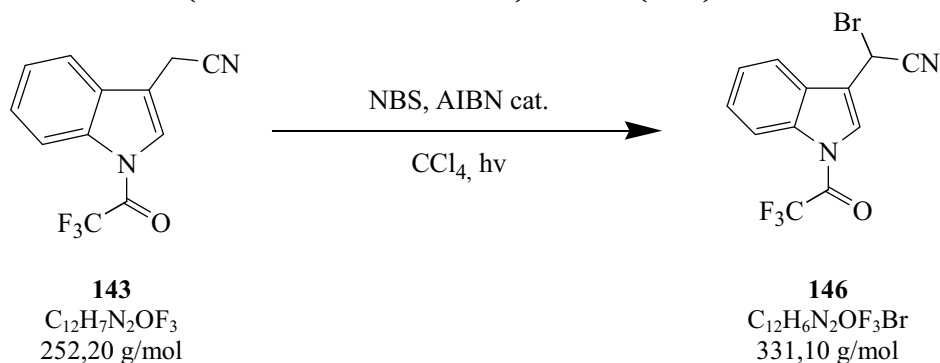
IR (ATR) ν cm⁻¹: 2161 (C≡N); 1455 (C=C); 1399 (S=O); 1208 (CF₃); 1149 (CF₃).

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm) : 3,82 i 3,83 (s, 2H, Ar-CH₂-CN); 7,40 – 7,56 (m, 3H, H-2, H-5, H-6); 7,59 – 7,67 (m, 1H, H-7); 7,94 (dd, J_1 = 6,6 Hz, J_2 = 2,3 Hz, 1H, H-4).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50,3 MHz) δ (ppm): 14,7 (CH₂, Ar-CH₂-CN); 114,3 (CH, C-7); 114,6 (C, CN); 116,1 (C, C-3); 119,4 (CH, C-2); 119,6 (C, d, J = 323,4 Hz, CF₃); 124,4 (CH, C-6); 125,4 (CH, C-5); 127,0 (CH, C-4); 128,9 (C, C-3a); 135,8 (C, C-7a).

²⁴⁸ El baix rendiment es deu a la ruptura en bona part del grup protector durant el procés de purificació, però la conversió és major.

4.3.12. Preparació de 3-(α -bromoacetonitril)-*N*-(trifluometansulfonil)indole (146)



Reactius

| | |
|----------------|----------------------|
| NBS | 1,3 equivalents |
| AIBN | quantitat catalítica |
| CCl_4 | q.s. |

Procediment general

Dins un matràs de 25 mL de capacitat, es dissolen 280 mg del producte de partida (1,11 mmol) en 15 mL de CCl_4 . S'hi addicionen 234 mg d'NBS (1,31 mmol) i una punta d'espàtula d'AIBN. La reacció es deixa en agitació sota una làmpada de tungstè de 100 W fins (s'aconsegueix amb la llum potent que s'escalfi la reacció fins a la temperatura de reflux).

Per al control de la reacció, es pren una alíquota del cru de la mateixa i s'analitza en una placa de CCF (eluent: hexà / AcOEt 5:5; $R_f(\text{PP}) = 0,64$; $R_f(\text{PF}) = 0,36$).

Final de reacció

Es dilueix el cru de reacció amb 10 mL més de CH_2Cl_2 i es renta la fase orgànica tres vegades amb 5 mL d'una solució aquosa saturada d' NaHCO_3 . S'asseca la fase orgànica sobre Na_2SO_4 , es filtra i es concentra per evaporació del dissolvent al rotavapor.

Purificació

Tot i que el producte s'ha pogut aïllar per cromatografia de columna d'alúmina (10 cm d'alúmina i 2 cm de diàmetre), és preferible no purificar-lo degut a la poca estabilitat del grup *N*-protector. L'eluent inicial és 100% hexà, després es va augmentant la polaritat progressivament amb un percentatge creixent d'acetat d'etil. El producte d'interès comença a eluir amb el 40% d'acetat d'etil.

Massa obtinguda: 18 mg

Massa teòrica: 368 mg

Rendiment: 5%

Recuperació de producte de partida: 59%

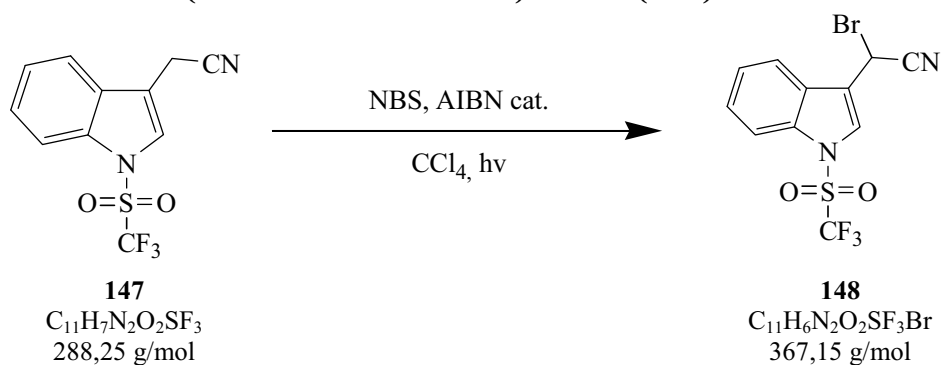
Dades analítiques

Compost 146: 3-(α -bromoacetonitril)-*N*-(trifluoroacetil)indole

R_f (146) = 0,36 (hexà / AcOEt 5:5)

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm) : 6,30 (s, 1H, $-\text{CHBr}-\text{CN}$); 6,89 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, H-7); 7,06 – 7,18 (m, 1H, H-5); 7,32 – 7,46 (m, 2H, H-2, H-6); 8,07 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H, H-4).

4.3.13. Preparació de 3-(α -bromoacetonitril)-*N*-(trifluometansulfonil)indole (148)



Reactius

| | |
|----------------|----------------------|
| NBS | 1,3 equivalents |
| AIBN | quantitat catalítica |
| CCl_4 | q.s. |

Procediment general

Dins un matràs de 25 mL de capacitat, es dissolen 129 mg del producte de partida (0,45 mmol) en 10 mL de CCl_4 . S'hi addicionen 109 mg d'NBS (0,61 mmol) i una punta d'espàtula d'AIBN. La reacció es deixa en agitació sota una làmpada de tungstè de 100 W fins l'endemà (s'aconsegueix amb la llum potent que s'escalfi la reacció fins a la temperatura de reflux).

Per al control de la reacció, es pren una alíquota del cru de la mateixa i s'analitza en una placa de CCF (eluent: hexà / AcOEt 7:3; $R_f(\text{PP}) = 0,36$; $R_f(\text{PF}) = 0,44$).

Final de reacció

Es dilueix el cru de reacció amb 10 mL més de CH_2Cl_2 i es renta la fase orgànica tres vegades amb 5 mL d'una solució aquosa saturada d' NaHCO_3 . S'asseca la fase orgànica sobre Na_2SO_4 , es filtra i es concentra per evaporació del dissolvent al rotavapor.

Purificació

Tot i que el producte s'ha pogut aïllar per cromatografia en columna de gel de sílice (10 cm de sílice i 2 cm de diàmetre), és preferible no purificar-lo degut a la poca estabilitat del grup *N*-protector. L'eluent inicial és 100% hexà, després es va augmentant la polaritat progressivament amb un percentatge creixent d'acetat d'etil. El producte d'interès comença a eluir amb el 5% d'acetat d'etil.

Massa obtinguda: 102 mg

Massa teòrica: 165 mg

Rendiment: 62%

Recuperació de producte de partida: 29%

Dades analítiques

Compost 148: 3-(α -bromoacetnitril)-*N*-(trifluorometansulfonil)indole

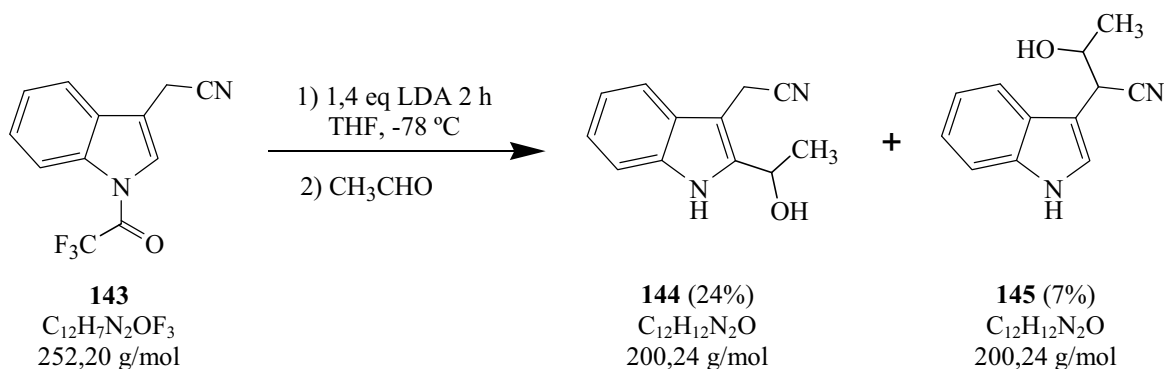
$R_f(148)$ = 0,44 (hexà / AcOEt 7:3)

IR (ATR) ν cm^{-1} : 2161 ($\text{C}\equiv\text{N}$); 1450 ($\text{C}=\text{C}$); 1422 ($\text{S}=\text{O}$); 1206 (CF_3); 1154 (CF_3).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 5,72 (s, 1H, Ar- $\underline{\text{CH}}$ Br-CN); 7,45 – 7,64 (m, 2H, H-5, H-6); 7,72 (s, 1H, H-2); 7,81 – 7,84 (m, 1H, H-7); 7,93 – 7,96 (m, 1H, H-4).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) δ (ppm): 18,5 (CH_2 , Ar- $\underline{\text{CH}}$ Br-CN); 114,4 (CH, C-7); 115,0 (C, CN); 118,0 (C, C-3); 119,5 (C, d, J = 323,64 Hz, CF_3); 120,4 (CH, C-2); 125,3 (CH, C-6); 125,7 (CH, C-5); 126,9 (C, C-3a); 127,5 (CH, C-4); 136,1 (C, C-7a).

4.3.14. Intent d'alquilació de 3-acetonitril-*N*-(trifluoacetil)indole



Reactius

| | |
|-------------------------|--------------------|
| LDA (2 M) | 1,4 equivalents |
| THF | q.s. |
| CH_3CHO | 5 – 10 equivalents |

Procediment

En un matràs de 2 boques de 25 mL de capacitat flamejat, sota atmosfera d'argó i refredat amb un bany extern d'acetona saturada amb neu carbònica, s'hi transfereixen 200 mg de producte de partida **143** (0,79 mmol) dissolts en 5 mL THF destil·lat. Seguidament, s'hi addicionen 0,6 mL d'LDA (1,08 mmol). La reacció es manté a baixa temperatura i en agitació constant durant 2 hores.

Passat aquest temps, es continua amb l'addició de 0,8 mL d'acetaldehid (5,6 mmol). Després de 3 h de reacció, es retira el bany extern i es deixa en agitació a temperatura ambient durant 1 h.

Final de reacció

El cru de reacció s'hidrolitza amb 1 mL d'una solució aquosa saturada d' NH_4Cl , mantenint l'agitació durant 5 minuts més. El control de la reacció es fa per CCF (eluent: hexà / d'acetat d'etil 5:5; $R_f(\mathbf{143}) = 0,64$; $R_f(\mathbf{144}) = 0,51$; $R_f(\mathbf{145}) = 0,29$). El cru de reacció es dilueix amb uns 15 mL de diclorometà, es renta la fase orgànica tres vegades amb 5 mL d'una solució saturada d' $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$, s'asseca sobre Na_2SO_4 , es filtra i es concentra per evaporació del dissolvent al rotavapor.

Purificació

El producte s'ha intentat purificar per cromatografia de columna d'alúmina (7 cm de sílice i 2 cm de diàmetre), però no s'ha separat prou bé els productes, així que s'ha tornat a purificar per cromatografia en columna de gel de silicagel flash. L'eluent inicial és 100% hexà, després es va augmentant la polaritat progressivament amb un percentatge creixent d'acetat d'etil. El producte **144** elueix al 30% d'acetat d'etil i el **145**, al 40%.

Massa obtinguda: 181 mg (**144**) + 38 mg (**145**)

Massa teòrica: 750 mg

Rendiment: 24% (**144**) + 7% (**145**)

Recuperació de producte de partida *N*-desprotegit (140**):** 40%

Dades analítiques***Compost 144***

$R_f(\mathbf{144}) = 0,51$ (hexà / AcOEt 5:5)

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm) : 1,38 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, $-\text{CHOHCH}_3$); 3,91 (d, $J = 0,7$ Hz, 2H, $\text{Ar-CH}_2\text{-CN}$); 4,31 (q, $J = 5,7$ Hz, 1H, $-\text{CHOHCH}_3$); 7,23 – 7,43 (m, 3H, H-2, H-5, H-6); 7,47 – 7,55 (m, 1H, H-7); 7,68 – 7,76 (m, 1H, H-4); 8,92 (ba, 1H, NH).

Compost 145

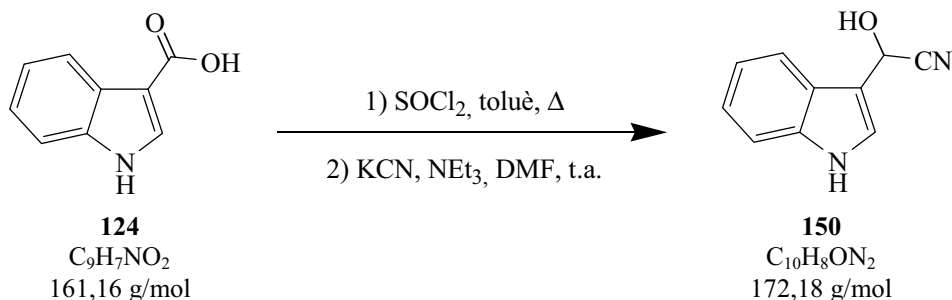
$R_f(\mathbf{145}) = 0,29$ (hexà / AcOEt 5:5)

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm) : 1,38 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, $-\text{CHOHCH}_3$); 4,11 (dt, $J_1 = 4,7$ Hz, $J_2 = 0,7$ Hz, 1H, $-\text{CHCN}$); 4,23 (qt, $J = 6,2$ Hz, 1H, $-\text{CHOHCH}_3$); 7,07 – 7,32 (m, 3H, H-2, H-5, H-6); 7,39 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H, H-7); 7,60 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, H-4); 8,62 (ba, 1H, NH).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50,3 MHz) δ (ppm): 21,0 (CH, CHCH_3); 38,4 (CH, CHCN); 68,5 (CH, CHCH_3); 107,5 (C, C-3); 111,9 (CH, C-7); 118,4 (CH, C-2); 119,3 (C, CN); 120,4 (CH, C-6); 122,9 (CH, C-5); 124,0 (CH, C-4); 125,4 (C, C-3a); 136,4 (C, C-7a).

4.3.15. Assajos de preparació de 3-(α -oxoacetonitril)indole (149)

Assaig 1



Reactius

| | |
|-----------------|-------------------|
| SOCl_2 | 5 – 7 equivalents |
| Toluè | q.s. |
| KCN | 2,5 equivalents |
| NEt_3 | 10 mL/g producte |
| DMF | q.s. |

Procediment

En un matràs de 25 mL de capacitat proveït d'un refrigerant, es dissol el compost **124** (0,50 g; 3,10 mmol) en 10 mL de toluè. S'hi addiciona el clorur de tionil (1,4 mL; 19 mmol), s'escalfa la reacció a la temperatura de reflux del toluè i es sotmet a agitació constant durant 2 hores.

No es procedeix a l'aïllament del clorur d'acil perquè és inestable; s'evapora el toluè al rotavapor, el residu es dissol en DMF (10 mL) i es refreda mitjançant un bany extern d'aigua-gel. Seguidament, s'hi addicionen trietilamina (5 mL) per neutralitzar restes de clorur de tionil²⁴⁹ i KCN (0,50 g; 7,7 mmol). La reacció s'agita a temperatura ambient durant 15 hores. La reacció es controla per CCF (eluent: hexà/AcOEt 2:8, $R_f(\text{PP}) = 0,45$; $R_f(\text{150}) = 0,53$).

Final de reacció

Es dilueix el cru de reacció amb 10 mL d'una solució aquosa saturada d' Na_2CO_3 i s'extreu tres vegades amb 15 mL d'èter etílic. Es renta la fase orgànica 5 vegades amb 10 mL d'aigua destil·lada per extreure la DMF i la fase orgànica s'asseca sobre Na_2SO_4 , es filtra i es concentra per evaporació del dissolvent al rotavapor.

²⁴⁹ La trietilamina dona caràcter bàsic a la mescla, evitant la formació d'àcid cianhídric.

Purificació

El producte es purifica per cromatografia en columna de gel de sílice (10 cm de sílica i 2 cm de diàmetre). L'eluent inicial és 100% hexà, després es va augmentant la polaritat progressivament amb un percentatge creixent d'acetat d'etil. El producte **17** comença a eluir amb el 10% d'acetat d'etil.

Massa obtinguda: 462 mg

Rendiment: 86%

Dades analítiques

Compost 150: 3-(α -hidroxiacetonitril)indole

R_f(150) = 0,53 (hexà/AcOEt 2:8)

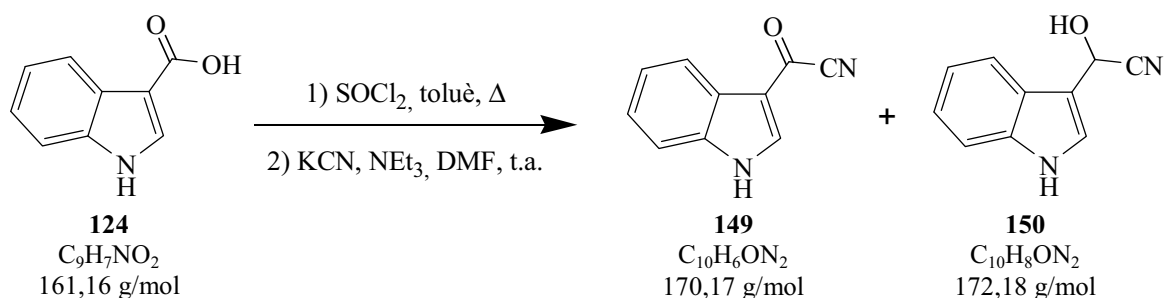
RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm) : 6,53 (s, 1H, -CHOH-CN); 7,05 – 7,23 (m, 3H, H-2, H-5, H-6); 7,32 (d, J = 7,8 Hz, 1H, H-7); 7,64 (d, J = 7,8 Hz, 1H, H-4), 7,96 (ba, 1H, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz) δ (ppm): 102,4 (CH, Ar-CHOH-CN); 111,2 (CH, C-7); 119,7 (CH, C-2); 120,7 (CH, C-6); 121,9 (CH, C-5); 124,3 (CH, C-4); 125,9 (C, CN); 127,1 (C, C-3); 127,9 (C, C-3a); 135,9 (C, C-7a).

Aquest producte només consta en una patent japonesa: *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* **1988**. *Manufacture of carbonyl compounds by oxidation of hydroxyl compounds in the presence of aryltellurinic acid anhydrides.*²⁵⁰

²⁵⁰ F. Ogura, T. Otsubo, Y. Aso, N. KO. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* **1988**. JP63079848.

Assaig 2



Reactius

| | |
|-------------------|-------------------|
| SOCl ₂ | 5 – 7 equivalents |
| Toluè | q.s. |
| KCN | 1,2 equivalents |
| NEt ₃ | 10 mL/g producte |
| DMF | q.s. |

Procediment

En un matràs de 25 mL de capacitat proveït d'un refrigerant, es dissol el compost **16** (0,20 g; 1,24 mmol) amb 10 mL de toluè. S'hi addiciona el clorur de tionil (0,5 mL; 6,89 mmol), s'escalfa la reacció a la temperatura de reflux del toluè i es sotmet a agitació constant durant 4 hores.

No es procedeix a l'aïllament del clorur d'acil perquè és inestable; s'evapora el toluè al rotavapor, el residu es dissol en DMF (10 mL) i s'hi addicionen trietilamina (3 mL) per neutralitzar restes de clorur de tionil i KCN (0,16 g; 2,5 mmol). La reacció s'agita a temperatura ambient durant 15 hores. La reacció es controla per CCF (eluent: hexà/AcOEt 2:8, $R_f(\text{PP}) = 0,45$; $R_f(\text{150}) = 0,53$; $R_f(\text{149}) = 0,68$).

Final de reacció

Es dilueix el cru de reacció amb 10 mL d'una solució aquosa saturada d'Na₂CO₃ i s'extreu tres vegades amb 15 mL d'èter etílic. Es renta la fase orgànica 5 vegades amb 10 mL d'aigua destil·lada per extreure la DMF i la fase orgànica s'asseca sobre Na₂SO₄, es filtra i es concentra per evaporació del dissolvent al rotavapor.

Purificació

El producte es purifica per cromatografia de columna de gel de sílice (10 cm de sílica i 2 cm de diàmetre). L'eluent inicial és 100% hexà, després es va augmentant la polaritat progressivament amb un percentatge creixent d'acetat d'etil. El producte secundari **150** elueix al 10% d'acetat d'etil, mentre que el producte esperat **149** comença a eluir amb el 30% d'acetat d'etil.

Rendiment: 4% (**149**) + 73% (**150**)

Dades analítiques

Compost 149: 3-(α -oxoacetonitril)indole

$R_f(\mathbf{149}) = 0,47$ (AcOEt)

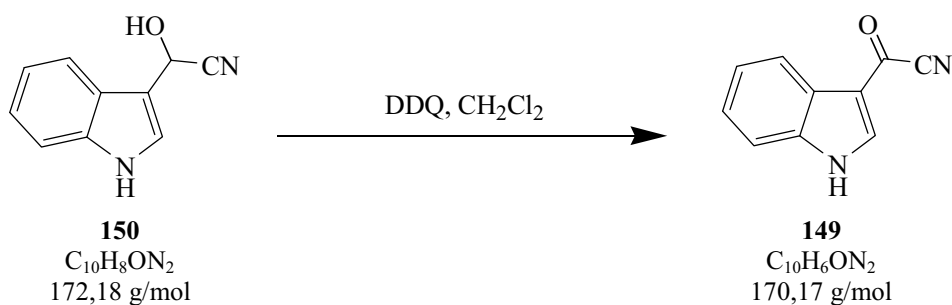
IE(+)-EM (m/z): 170,0 (M^+).

IR (ATR) ν cm^{-1} : 2161 ($\text{C}\equiv\text{N}$); 1686 ($\text{C}=\text{O}$); 1448 ($\text{C}=\text{C}$).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7,27 – 7,37 (m, 2H, H-5, H-6); 7,48 (dd, $J_1 = 6,5$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, 1H, H-7); 7,73 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, H-2); 7,78 (dd, $J_1 = 6,3$ Hz, $J_2 = 2,2$ Hz, 1H, H-4); 8,81 (ba, 1H, NH).

Les dades analítiques coincideixen amb les dades publicades en la literatura per a aquest compost: *Tetrahedron* **1984**, 40, 681-682.²⁵¹

Assaig 3



Reactius

| | |
|--------------------------|---------------|
| DDQ | 2 equivalents |
| CH_2Cl_2 | q.s. |

Procediment

En un matràs de 25 mL de capacitat proveït d'un refrigerant, es dissol el compost **150** (84 mg; 0,49 mmol) amb 10 mL de diclorometà. S'hi addicionen 110 mg de DDQ (0,49

²⁵¹ I. T. Hogan, M. Sainsbury. *Tetrahedron* **1984**, 40, 681-682.

mmol) i la reacció s'agita a temperatura ambient durant 15 hores. La reacció es controla per CCF (eluent: hexà/AcOEt 2:8).

Final de reacció

Es dilueix el cru de reacció amb 10 mL d'una solució aquosa saturada d' Na_2CO_3 i s'extreu tres vegades amb 15 mL d'èter etílic. Es renta la fase orgànica 5 vegades amb 10 mL d'aigua destil·lada per extreure la DMF i la fase orgànica s'asseca sobre Na_2SO_4 , es filtra i es concentra per evaporació del dissolvent al rotavapor.

Purificació

El producte es purifica per cromatografia de columna de gel de sílice (12 cm de sílica i 2 cm de diàmetre). L'eluent inicial és 100% hexà, després es va augmentant la polaritat progressivament amb un percentatge creixent d'acetat d'etil. El producte **15** comença a eluir amb el 30% d'acetat d'etil.

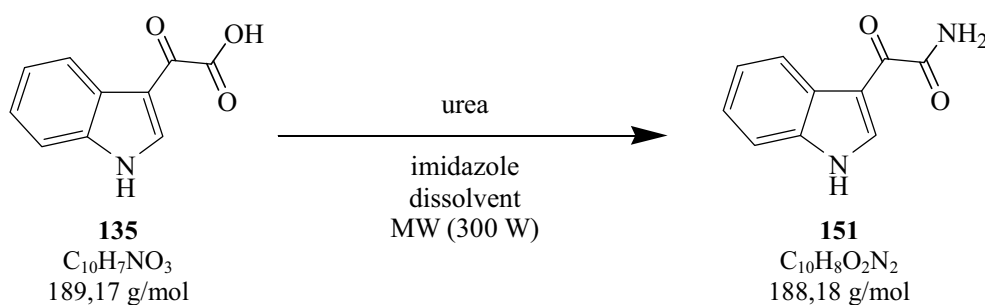
Massa obtinguda: 8 mg

Massa esperada: 83 mg

Rendiment: 10%

4.3.16. Ruta alternativa per a la preparació de 3-(α -oxoacetnitril)indole (**151**) en dues etapes

Etapa 1 – Formació de 2-(1*H*-indol-3-il)-2-oxoacetamida



Reactius

| | |
|------------|---------------|
| urea | 2 equivalents |
| imidazole | 1 equivalent |
| dissolvent | 5-15 mL |

Procediment general

S'ha seguit el procediment descrit a *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7325-7328,²⁵² emprant 1,4-dioxà o DMSO com a dissolvents.

| Entrada | Dissolvent | Temps | Producte de partida | Rendiment |
|---------|------------|--------|---------------------|-----------|
| 1 | Dioxà | 5 min | 50 mg | - |
| 2 | DMSO | 7 min | 50 mg | 51% |
| 3 | DMSO | 10 min | 200 mg | 49% |

Dades analítiques

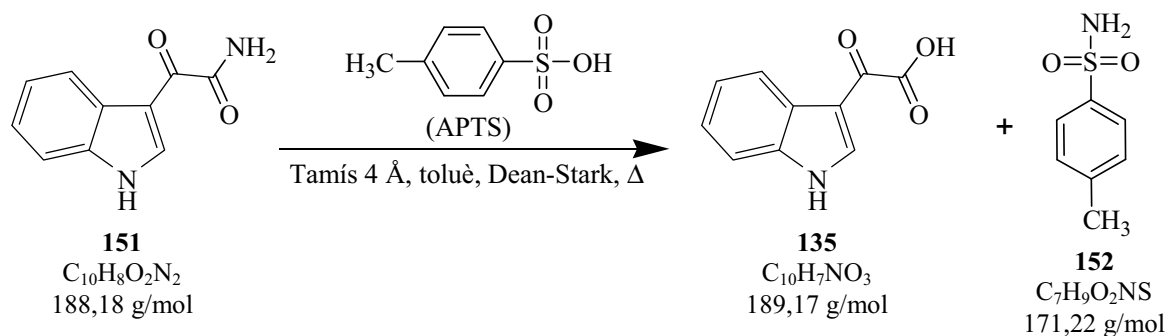
Compost 151: 2-(1*H*-indol-3-il)-2-oxoacetamida

$R_f(151) = 0,50$ (hexà/AcOEt 3:7)

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm) : 5,19 (s, 2H, CONH_2); 7,30 – 7,40 (m, 2H, H-5, H-6); 7,43 – 7,50 (m, 1H, H-7); 7,85 (s, 1H, H-2); 8,27 – 8,36 (m, 1H, H-4), 10,02 (s, 1H, NH).

Les dades analítiques coincideixen amb les dades publicades en la literatura per a aquest compost: *Marine Drugs* **2007**, 5, 31-39.²⁵³

Etapa 2 – Deshidratació



Reactius

| | |
|------------------------|----------------------|
| APTS | quantitat catalítica |
| Tamís molecular de 4 Å | q.s. |
| Toluè | q.s. |

²⁵² A. Khalafi-Nezhad, B. Mokhtari, M. N. S. Rad. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7325-7328.

²⁵³ B. Bao, P. Zhang, Y. Lee, J. Hong, C.-O. Lee, J. H. Jung. *Marine Drugs* **2007**, 5, 31-39.

Procediment general

En un matràs de 25 mL de capacitat, proveït d'un refrigerant i d'un dispositiu Dean-Stark, es dissol el compost **151** (200 mg; 1,06 mmol) amb 15 mL de toluè. S'hi addicionen una punta d'espàtula d'APTS i tamís molecular. Com que per CCF no s'observa la formació de cap producte nou, s'addiciona APTS varies vegades. La reacció s'agita a la temperatura indicada a la taula durant 15 hores.

Purificació

El producte es purifica per cromatografia de columna de gel de sílice (10 cm de sílica i 2 cm de diàmetre). L'eluent inicial és 100% hexà, després es va augmentant la polaritat progressivament amb un percentatge creixent d'acetat d'etil. El producte **19** elueix al 20% d'acetat d'etil.

Massa obtinguda: 63 mg

Rendiment: 70%

Dades analítiques

Compost 152: *p*-toluensulfonamida

R_f(152) = 0,50 (hexà/AcOEt 3:7)

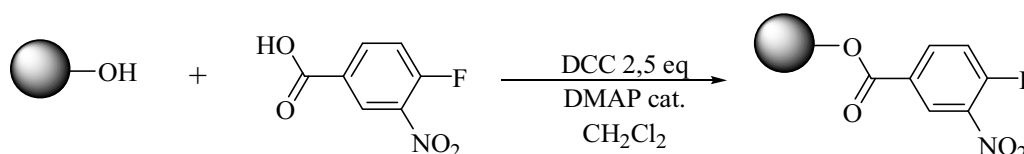
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 2,37 (s, 3H, Ar-CH₃); 7,27 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H-3, H-5); 7,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, H-2, H-6).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz) δ (ppm): 21,6 (CH₃, Ar-CH₃); 127,6 (CH, C-2, C-6); 129,9 (CH, C-3, C-5); 139,1 (C, C-1); 144,0 (C, C-4).

Les dades analítiques coincideixen amb les dades del producte comercialment disponible a Sigma-Aldrich.

4.4. Síntesi en fase sòlida

4.4.1. Acoblament de l'àcid 4-fluoro-3-nitrobenzoic a la resina Wang



Reactius

| | |
|---------------------------------|----------------------|
| Resina Wang (0,6 – 1,0 mmol/g) | 1,0 g |
| Àcid 4-fluoro-3-nitrobenzoic | 2 equivalents |
| DCC | 2,5 equivalents |
| DMAP | quantitat catalítica |
| CH ₂ Cl ₂ | 10 – 15 mL/g resina |

Procediment

En un matràs o embut de fase sòlida que contingui 1,01 g de resina Wang, s'hi afegeixen 384 mg d'àcid 4-fluoro-3-nitrobenzoic (2,07 mmol), 567 mg de DCC (2,75 mmol), una punta d'espàtula de DMAP i 10 – 15 mL de diclorometà. La mescla s'agita mitjançant un borboleig d'argó a temperatura ambient fins l'endemà (unes 18 hores).

Final de reacció

La mescla es filtra al buit i la resina es renta per duplicat i successivament amb 25 mL de DMF en calent, isopropanol, DMF en calent, diclorometà i isopropanol.

Control de la reacció

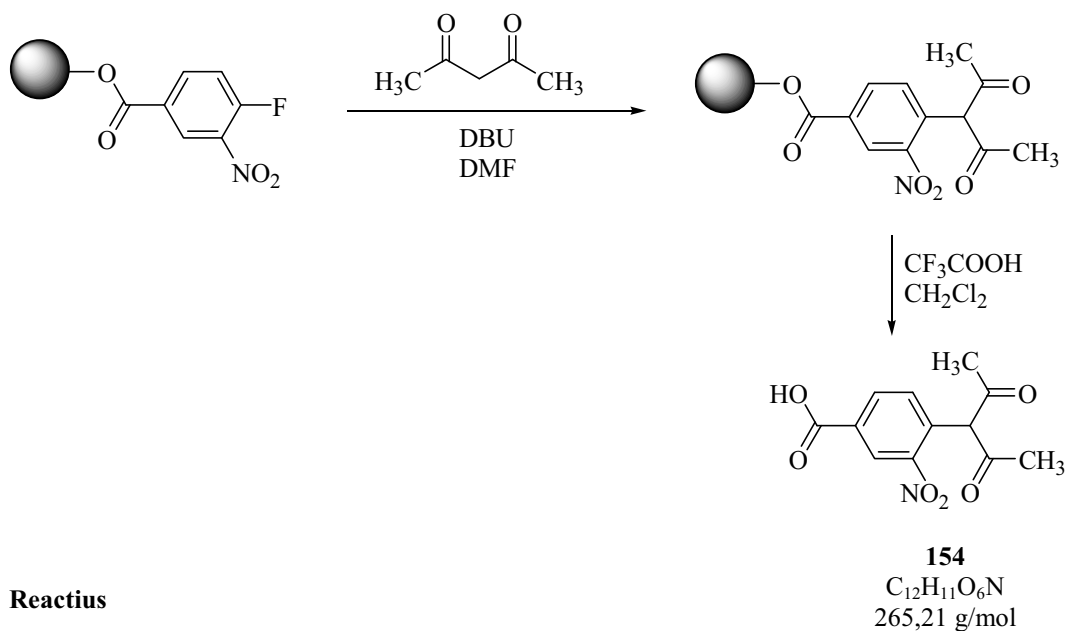
Després de 4 hores d'assecar la resina a 70 °C i sota un corrent de nitrogen gas, es pesa la resina i es calcula la càrrega.

Massa de resina carregada: 1,16 g

Massa de producte acoblat: 1,16 – 1,01 = 0,15 g

Càrrega de la resina: 0,9 mmol/g resina

4.4.2. Síntesi en fase sòlida de l'àcid 4-(1-acetil-2-oxopropil)-2-nitrobenzoic (154)



Reactius

| | |
|---------------|----------------|
| Acetilacetona | 10 equivalents |
| DBU | 10% v/v |
| DMF | 10 mL/g resina |

Procediment

En un matràs o embut de fase sòlida que conté 1,16 g de resina unida al producte de partida (0,90 mmol de producte), s'hi afegeixen 10 mL d'una mescla de DBU al 10% en DMF i un excés d'acetilacetona (1 mL; 9,74 mmol). La mescla s'agita mitjançant un borboleig d'argó a temperatura ambient fins l'endemà (unes 18 hores).

Final de reacció

La mescla es filtra al buit i la resina es renta per duplicat i successivament amb 25 mL de DMF, diclorometà i metanol.

Escissió de la resina i control de la reacció

Per al control de la reacció, es pren una petita mostra de la resina (24,1 mg) i s'escindeix el producte per tractament amb 2 mL d'una mescla de CF_3COOH i CH_2Cl_2 a parts iguals durant 1 hora en agitació a temperatura ambient. La mescla es filtra i el dissolvent s'evapora a sequedat al rotavapor. Tot seguit, el producte obtingut s'analitza per espectrometria de masses d'alta resolució.

Massa obtinguda: 5,8 mg

Conversió: 100%

Rendiment: 100% (considerant una càrrega de 0,9 mmol/g resina)

Per EM d'alta resolució, només s'ha detectat el producte esperat, sense traces de producte de partida.

Dades analítiques

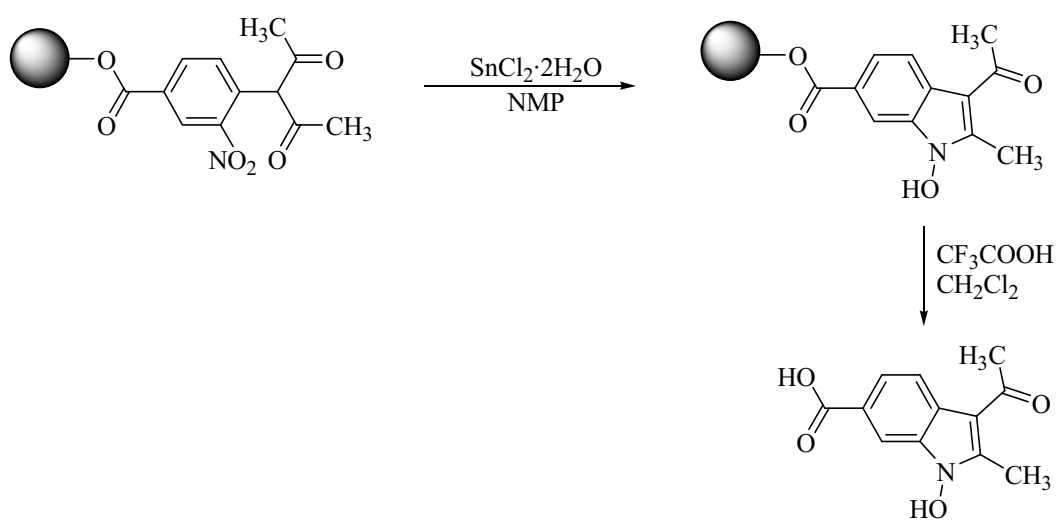
Compost 154: àcid 4-(1-acetil-2-oxopropil)-2-nitrobenzoic

Massa exacta calculada: 265,0586

EM (m/z, calculada): 264,0508 (M-H)⁻.

IR (ATR) ν cm⁻¹: 2927(-COOH, ba); 1711 (C=O); 1625 (C=O); 1493 (Ar-NO₂); 1434 (C=C); 1287 (C-O); 1206; 1097; 1021.

4.4.3. Síntesi en fase sòlida d'àcid 3-acetil-*N*-hidroxi-2-metilindol-6-carboxílic (155)



Reactius

| | |
|--|----------------|
| SnCl ₂ ·2H ₂ O | 3 g/10 mL NMP |
| NMP | 10 mL/g resina |
| CF ₃ COOH/CH ₂ Cl ₂ (1:1) | q.s. |

155
C₁₂H₁₁O₄N
233,22 g/mol

Procediment

En un matràs o embut de fase sòlida que contingui la resina (1,2 g) unida al producte de partida, s'hi afegeix una mescla de 3,0 g (13,3 mmol) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en 10 mL d'NMP. La mescla s'agita mitjançant un borboleig d'argó a temperatura ambient fins l'endemà (unes 18 hores).

Final de reacció

La mescla es filtra i la resina es renta per duplicat i successivament amb 25 mL de DMF, diclorometà i metanol.

Escissió de la resina i control de la reacció

Per al control de la reacció, es pren una petita mostra de la resina i s'escindeix el producte per tractament amb una mescla de CF_3COOH i CH_2Cl_2 a parts iguals durant 1 hora en agitació a temperatura ambient. La mescla es filtra i el dissolvent s'evapora a sequedat al rotavapor. Tot seguit, el producte obtingut s'analitza per espectrometria de masses d'alta resolució i d'RMN.

Paral·lelament, també es realitza un espectre d'I.R. del producte unit a la resina:

IR (ATR) $\nu \text{ cm}^{-1}$: 1710 (C=O); 1601 (C=O); 1373; 1296 (C-O); 1230; 1296; 1230; 1206; 1079.

Massa recuperada: 11 mg

Rendiment: 100%

Dades analítiques

Compost 155: àcid 3-acetil-*N*-hidroxi-2-metilindol-6-carboxílic

Massa exacta calculada: 233,0688 (M).

ESI(-)-EM (m/z, massa exacta): 232,0705 (M-H)⁻.

ESI(+)-EM (m/z, massa exacta): 489,1322 (2M+Na)⁺; 467,1536 (2M+H)⁺; 256,0594 (M+Na)⁺; 234,0776 (M+H)⁺.

ESI(-)-EM/EM (m/z, massa exacta, fragmentació): 232,0705 (M-H)⁻; 215,0687 (M-H-OH)⁻; 202,0586 (M-H-COOH)⁻; 189,0522 (M-H-COCH₃)⁻.

IR (ATR) $\nu \text{ cm}^{-1}$: 2400-3200 (COOH , ba); 1684 (Ar-C=O); 1590 (C=O); 1485; 1445; 1417; 1388; 1351 (N-O); 1298; 1274 (C-O); 1202; 1147; 1033.

RMN ^1H (DMSO, 500 MHz) δ (ppm) : 1,23 (s, 1H, N-OH); 2,56 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-COAr}$); 2,73 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ar}$); 7,78 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 1,3$ Hz, 1H, H-5); 8,02 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H, H-7); 8,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H-4); 11,97 (s, 1H, COOH).

RMN ^{13}C (DMSO, 125 MHz) δ (ppm) : 11,3 (CH_3 , $\text{CH}_3\text{-Ar}$); 30,8 (CH_3 , $\text{CH}_3\text{-COAr}$); 109,0 (C, C-3); 110,3 (CH, C-7); 120,2 (CH, C-4); 122,7 (CH, C-5); 124,2 (C, C-3a); 125,2 (C, C-6); 132,3 (C, C-7a); 143,8 (C, C-2); 167,6 (C, Ar-COOH); 192,5 (C, $\text{CH}_3\text{-COAr}$).

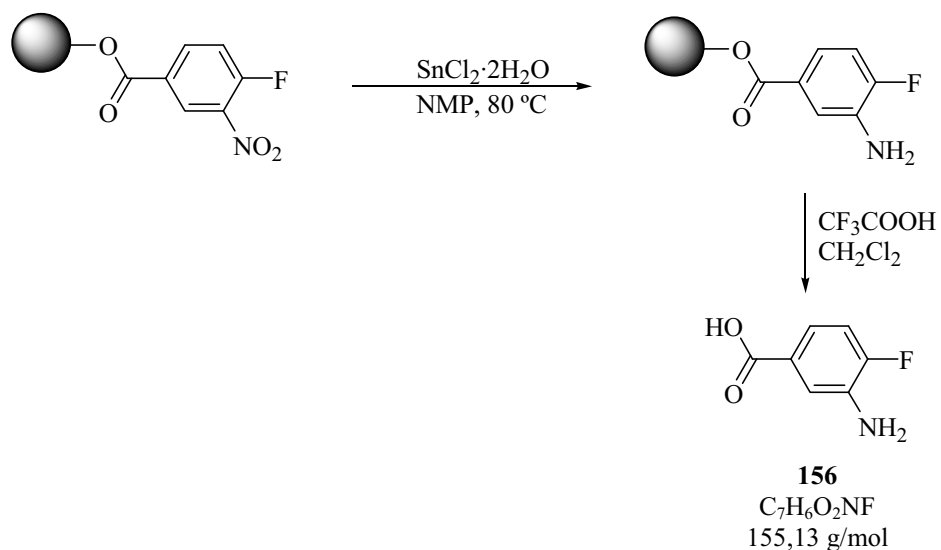
| Assignació H | RMN- ^1H | HSQC (RMN- ^{13}C) | HMBC | Assignació C |
|---------------------------|-------------------|------------------------------|----------------------------------|---|
| N-OH | 1,23 | - | - | - |
| $\text{CH}_3\text{-COAr}$ | 2,56 | 30,8 | 109,0
192,5 | C-3
$\text{CH}_3\text{-COAr}$ |
| $\text{CH}_3\text{-Ar}$ | 2,73 | 11,3 | 109,0
143,8
192,5 | C-3
C-2
$\text{CH}_3\text{-COAr}$ |
| H-5 | 7,78 | 122,7 | 110,3
125,2
167,6 | C-7
C-6
COOH |
| H-7 | 8,02 | 110,3 | 122,7
125,2
132,3
167,6 | C-5
C-6
C-7a
COOH |
| H-4 | 8,14 | 120,2 | 109,0
124,2 | C-3
C-3a |
| COOH | 11,97 | - | - | - |

Les dades analítiques coincideixen amb les dades publicades en la literatura per a aquest compost: *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5799-5802.¹⁵²

Repeticions de la reacció

Es repeteix la reacció seguint el procediment descrit anteriorment i emprant 105 mg de resina i 5 mL d'una mescla 2 M d' $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en NMP, però la mescla s'escalfa a 80 °C enlloc de mantenir-se a temperatura ambient. S'obté el mateix producte **155** amb rendiment quantitatiu.

4.4.4. Síntesi en fase sòlida d'àcid 3-amino-4-fluorobenzoic (156)



Reactius

| | |
|-----------------------------------|----------------|
| $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (2 M en NMP) | 10 equivalents |
| CF_3COOH/CH_2Cl_2 (1:1) | q.s. |

Procediment

En un matràs o embut de fase sòlida que contingui 147 mg de la resina unida al producte de partida, s'hi afegeixen 7,4 mL d'una mescla 2 M d' $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (3,35 g; 14,8 mmol) en NMP. La reacció s'escalfa a 80 °C i s'agita mitjançant un borboleig d'argó fins l'endemà (unes 18 hores).

Final de reacció

La mescla es filtra i la resina es renta per duplicat i successivament amb 25 mL de DMF, diclorometà i metanol.

Escissió de la resina i control de la reacció

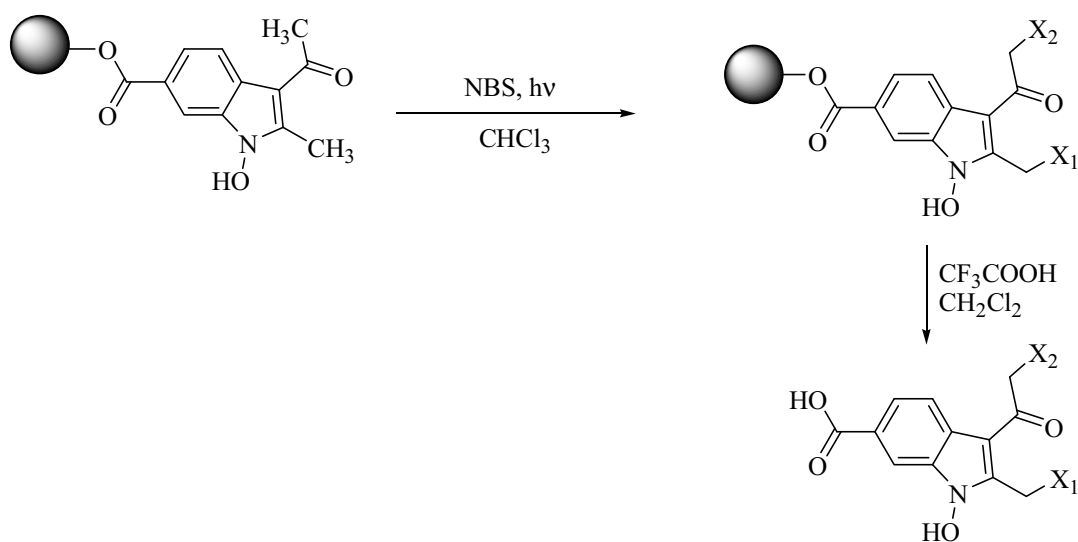
Per al control de la reacció, es pren una petita mostra de la resina (34 mg) i s'escindeix el producte per tractament amb una mescla de CF_3COOH i CH_2Cl_2 a parts iguals durant 1,5 hores en agitació a temperatura ambient. La mescla es filtra i el dissolvent s'evapora a sequedat al rotavapor. Tot seguit, el producte obtingut s'analitza per espectrometria de masses d'alta resolució i tècniques d'RMN.

Conversió: 100%

Dades analítiques**Compost 156:** Àcid 3-amino-4-fluorobenzoic**Massa exacta calculada:** 155,0383 (M).**ESI(-)-EM (m/z, massa exacta):** 154,0370 (M-H)⁻.**RMN ¹H (DMSO, 400 MHz) δ (ppm) :** 7,11 (dt, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, 1H, H-5); 7,23 – 7,31 (m, 1H, H-2); 7,42 (dd, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, 1H, H-6).

Les dades analítiques coincideixen amb les dades del producte comercialment disponible amb número CAS 2365-85-7.

4.4.5. Bromació en fase sòlida de l'àcid 3-acetil-*N*-hidroxi-2-metilindol-6-carboxílic

**160.** X₁ = H, X₂ = Br**161.** X₁ = Br, X₂ = HC₁₂H₁₀O₄N

312,12 g/mol

Reactius

| | |
|--|-----------------|
| NBS | 1,1 equivalents |
| CHCl ₃ | 10 mL/g resina |
| CF ₃ COOH/CH ₂ Cl ₂ (1:1) | q.s. |

Procediment

En un matràs proveït d'un refrigerant s'hi disposen 0,25 g de la resina unida al producte de partida, s'hi afegeixen 3 mL de CHCl₃ com a dissolvent, 49 mg d'NBS (0,27 mmol) i es deixa en agitació sota una làmpada de tungstè de 100 W durant 3 hores; tot el sistema es cobreix amb paper d'alumini (s'aconsegueix amb la llum potent que s'escalfi la

reacció fins a la temperatura de reflux). La mescla pren un color vermellós durant la reacció.

Final de reacció

La mescla es filtra i la resina es renta successivament i per duplicat amb 10 mL de cloroform, DMF, metanol, DMF, diclorometà i metanol.

Escissió de la resina i control de la reacció

Per al control de la reacció, es pren una petita mostra de la resina (38 mg) i s'escindeix el producte per tractament amb 2 mL d'una mescla de CF_3COOH i CH_2Cl_2 a parts iguals durant 1 hora en agitació a temperatura ambient. La mescla es filtra i el dissolvent s'evapora a sequedat al rotavapor.

Massa obtinguda: 5,7 mg

Conversió: 67% (es detecta un 33% de producte de partida per espectre d'RMN- H^1)

Per RMN- H^1 , s'observa una mescla de 3 productes. Per EM, es confirma que les masses dels productes corresponen al producte de partida i a productes monobromats.

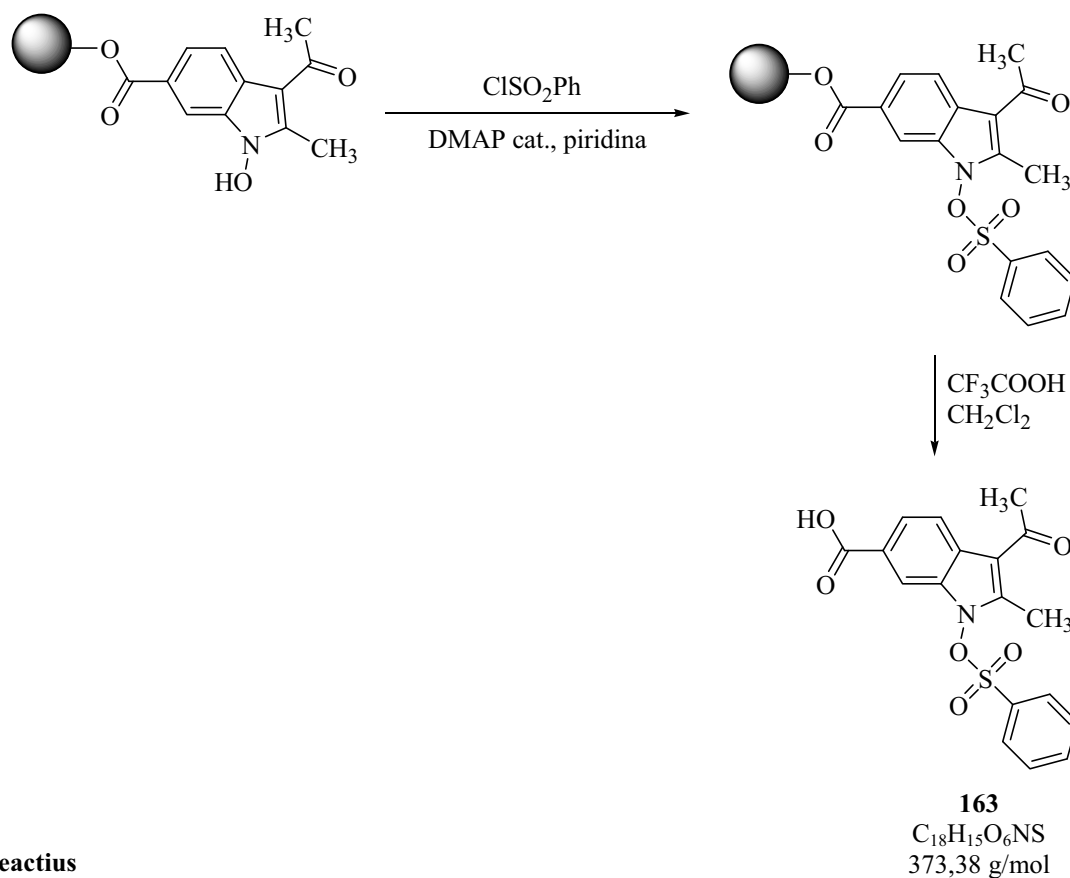
Repeticions de la reacció

Es repeteix la reacció seguint el procediment descrit anteriorment i emprant les quantitat exposades a la taula següent:

| Entrada | Quantitat de resina carregada | Temps de reacció | NBS | Dissolvent | Resultat |
|---------|-------------------------------|------------------|--------|--|--|
| 1 | 190 mg | 3 h | 2,0 eq | 2 mL CHCl_3 | Escissió majoritària del producte de la resina degut a l'excés d'HBr |
| 2 | 500 mg | 2,5 h | 3,5 eq | 15 mL CHCl_3 | |
| 3 | 51 mg | 3 h | 3,5 eq | 10 mL CHCl_3
2,5 eq piridina | |

En tots els casos, l'àcid bromhídric format en la reacció ha provocat l'escissió prematura del producte de la resina.

4.4.6. Síntesi en fase sòlida d'àcid 3-acetil-*N*-fenilsulfoniloxi-2-metilindol-6-carboxílic (163)



Reactius

| | |
|----------------------|----------------------|
| ClSO ₂ Ph | 8 equivalents |
| DMAP | quantitat catalítica |
| Piridina | q.s. |

Procediment

En un matràs o embut de fase sòlida que contingui 96 mg de la resina unida al producte de partida, s'hi afegeixen 2 mL de piridina, una punta d'espàtula de DMAP i 100 µL de ClSO₂Ph. La mescla s'agita mitjançant un borboleig d'argó a temperatura ambient fins l'endemà (unes 18 hores).

Final de reacció

La mescla es filtra i la resina es renta per duplicat i successivament amb 10 mL de diclorometà i metanol.

Escissió de la resina i control de la reacció

Per al control de la reacció, es pren una petita mostra de la resina (38 mg) i s'escindeix el producte per tractament amb 2 mL d'una mescla de CF_3COOH i CH_2Cl_2 a parts iguals durant 1 hora en agitació a temperatura ambient. La mescla es filtra i el dissolvent s'evapora a sequedat al rotavapor.

El tractament amb una mescla de CF_3COOH i CH_2Cl_2 per a escindir el producte de la resina, també trencarà simultàniament, almenys parcialment, el grup fenilsulfonil. Així doncs, tot i que sí que ha estat possible detectar el producte desitjat per EM i RMN, no s'ha pogut obtenir pur.

Paral·lelament, es realitza un espectre d'I.R. del producte unit a la resina:

IR (ATR) $\nu \text{ cm}^{-1}$: 1713 (C=O); 1393 (-SO₂-); 1296; 1193 (-SO₂-); 1083.

Repeticions de la reacció

Es repeteix la reacció seguint el procediment descrit anteriorment i emprant 1,0 g resina carregada, 10 mL de piridina, 0,5 mL $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{Cl}$ i punta d'espàtula de DMAP.

Dades analítiques

Compost 163: àcid 3-acetil-*N*-fenilsulfoniloxi-2-metilindol-6-carboxílic

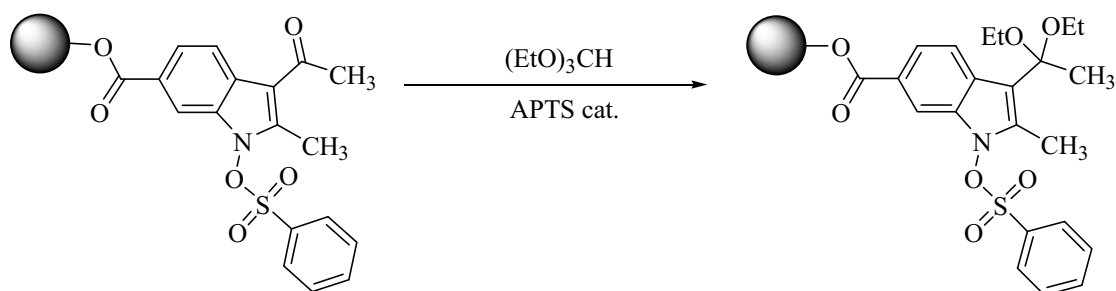
Massa exacta calculada: 373,0620 (M).

EM (m/z, calculada): 372,0542 (M-H)⁻.

ESI(-)-EM (m/z, massa exacta): 372,0788 (M-H)⁻.

RMN ¹H (DMSO, 400 MHz) δ (ppm) : 2,42 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-COAr}$); 2,56 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ar}$); 7,30 – 7,34 (m, 1H, H-4'); 7,44 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H, H-7); 7,58 – 7,64 (m, 2H, H-2', H-6'); 7,72 – 7,82 (m, 2H, H-3', H-5'); 8,07 (dd, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 1,1$ Hz, 1H, H-5); 8,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H-4).

4.4.7. Síntesi en fase sòlida de l'acetal de l'àcid 3-acetil-*N*-fenilsulfoniloxi-2-metilindol-6-carboxílic



Reactius

| | |
|-----------------------|----------------------|
| (EtO) ₃ CH | q.s. |
| APTS | quantitat catalítica |

Procediment

En un matràs proveït d'un refrigerant i que contingui 114 mg de la resina unida al producte de partida, s'hi afegeixen 4 mL d'ortoformiat de trietil (com a dissolvent i reactiu) i una punta d'espàtula d'APTS. La mescla s'escalfa fins a la temperatura de reflux i es deixa en agitació durant 2 hores.

Final de reacció

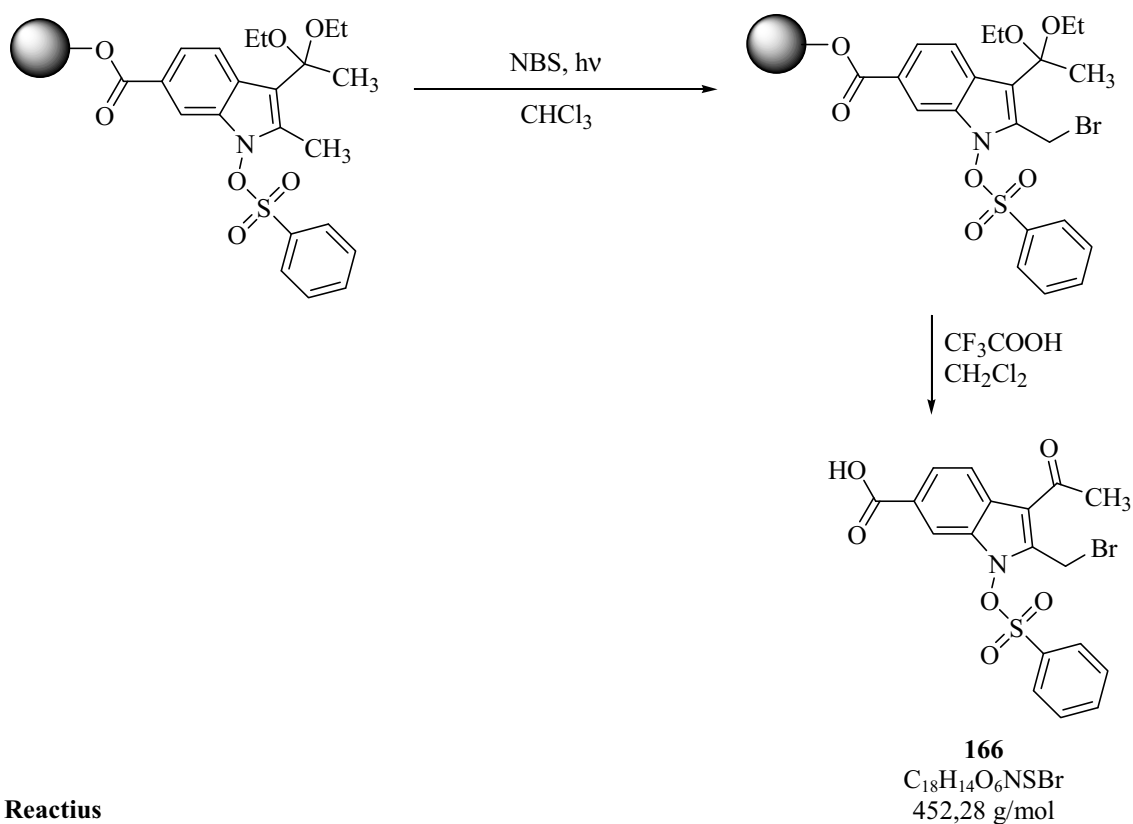
La mescla es filtra i la resina es renta dues vegades amb cadascun dels dissolvents següents: 15 mL d'etanol, diclorometà i metanol.

Control de la reacció

El tractament amb una mescla de CF₃COOH i CH₂Cl₂ per a escindir el producte de la resina, també trencarà l'acetal format. Així doncs, es procedeix amb la següent etapa. Només ha estat possible realitzar un espectre d'IR de la resina carregada:

IR (ATR) ν cm⁻¹: 1713 (C=O, d'àcid carboxílic); 1371 (-SO₂-); 1173 (C-O); 1083; 1013.

4.4.8. Bromació en fase sòlida de l'àcid 3-(1,1-dietoxietil)-*N*-fenilsulfoniloxi-2-metilindol-6-carboxílic



Reactius

| | |
|---|---------------------|
| NBS | 1,2 equivalents |
| CHCl_3 | 10 mL/100 mg resina |
| $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ pp. | q.s. |

Procediment

En un matràs proveït d'un refrigerant que contingui 114 mg de la resina unida al producte de partida, s'hi afegeixen 10 mL de CHCl_3 com a dissolvent, 26 mg d'NBS (14,6 mmol) i es deixa en agitació sota una làmpada de tungstè de 100 W durant 3 hores; tot el sistema es cobreix amb paper d'alumini (s'aconsegueix amb la llum potent que s'escalfi la reacció fins a la temperatura de reflux). La mescla pren un color vermellós durant la reacció.

Final de reacció

La mescla es filtra i la resina es renta per duplicat i successivament amb 15 mL de diclorometà i metanol.

Escissió de la resina i control de la reacció

S'escindeix el producte de la resina per tractament amb una mescla de CF_3COOH i CH_2Cl_2 a parts iguals durant 2 hores en agitació a temperatura ambient. La mescla es filtra i el dissolvent s'evapora a sequedat al rotavapor.

Per espectrometria de masses es detecta el producte de monobromació en molt petita proporció. Majoritàriament s'observa el producte sense bromar i també es detecta producte de partida en el dissolvent del rentat de la resina, procedent de l'escissió prematura del producte per efecte de la succinimida generada en la mateixa reacció.

Dades analítiques

Compost 166: Àcid 3-acetil-2-bromometil-*N*-(fenilsulfoniloxi)indol-6-carboxílic

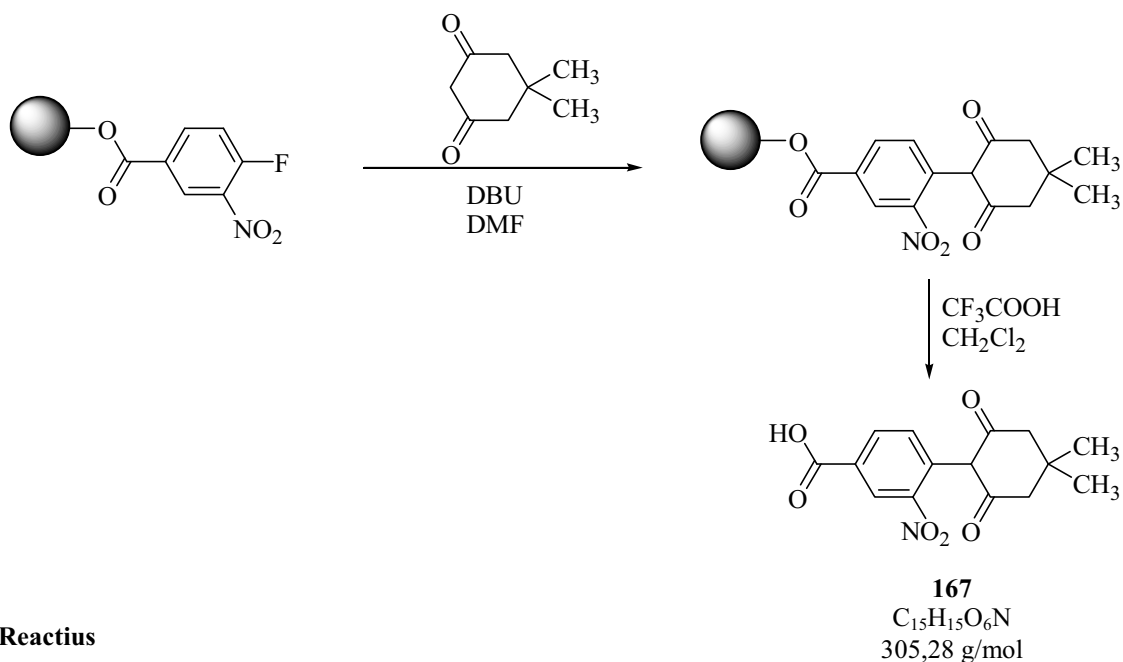
Massa exacta calculada: 450,9725 (M, Br^{79}); 452,9705 (M, Br^{81}).

ESI(-)-EM (m/z, massa exacta): 509,9566 (M+ $\text{CH}_3\text{COOH-H}$, Br^{79}); 511,9447 (M+ $\text{CH}_3\text{COOH-H}$, Br^{81})⁻.

ESI(-)-EM (m/z, massa exacta, fragmentació m = 510±0,1): 368,9424 (M+ $\text{CH}_3\text{COOH-SO}_2\text{Ph-H}$)⁻.

ESI(-)-EM (m/z, massa exacta, fragmentació m = 512±0,1): 370,9297 (M+ $\text{CH}_3\text{COOH-SO}_2\text{Ph-H}$)⁻.

4.4.9. Síntesi en fase sòlida d'àcid 4-(5,5-dimetil-1,3-dioxo-2-ciclohexil)-3-nitrobenzoic (167)



Reactius

| | |
|--|--------------------|
| 5,5-dimetil-1,3-hexandiona | 5,0 equivalents |
| DBU | 10% v/v |
| DMF | 5 mL/200 mg resina |
| CF ₃ COOH/CH ₂ Cl ₂ (1:3) | q.s. |

Procediment

En un matràs o embut de fase sòlida que conté 207 mg de resina unida al producte de partida, s'hi afegeixen 5 mL d'una mescla de DBU al 10% en DMF i un excés de 5,5-dimetil-1,3-hexandiona (140 mg; 1,0 mmol). La mescla s'agita mitjançant un borbolleig d'argó a temperatura ambient fins l'endemà (unes 18 hores).

Final de reacció

La mescla es filtra al buit i la resina es renta per duplicat i successivament amb 25 mL de diclorometà i metanol.

Escissió de la resina i control de la reacció

Per al control de la reacció, es pren una petita mostra de la resina (51 mg) i s'escindeix el producte per tractament amb 4 mL d'una mescla de CF₃COOH / CH₂Cl₂ (1:3) durant 1,5 hores en agitació a temperatura ambient. La mescla es filtra i el dissolvent s'evapora

a sequeadat al rotavapor. Tot seguit, el producte obtingut s'analitza per espectrometria de masses d'alta resolució.

Conversió: 100% (no es detecta producte de partida).

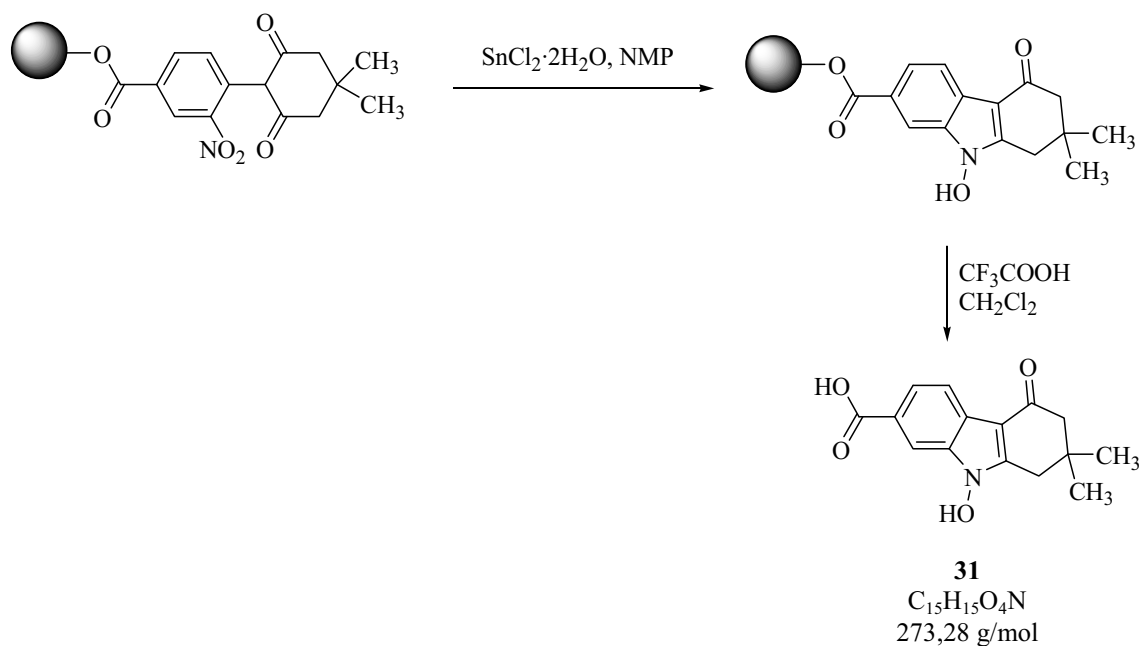
Compost 167: àcid 4-(5,5-dimetil-1,3-dioxo-2-ciclohexil)-3-nitrobenzoic

Massa exacta calculada: 305,0899 (M).

ESI(-)-EM (m/z, massa exacta): 304,0823 (M-H)⁻.

ESI(-)-EM/EM (m/z, massa exacta, fragmentació): 304,0823 (M-H)⁻; 257,0803 (fragment)⁻; 213,0924 (fragment)⁻.

4.4.10. Síntesi en fase sòlida d'àcid 7,7-dimetil-N-hidroxi-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydrocarbazole-2-carboxílic (31)



Reactius

| | |
|--|----------------|
| SnCl ₂ ·2H ₂ O | 0,3 g/mL NMP |
| NMP | 10 mL/g resina |
| CF ₃ COOH/CH ₂ Cl ₂ (1:1) | q.s. |

Procediment

En un matràs o embut de fase sòlida que contingui la resina (186 mg) unida al producte de partida, s'hi afegeix una mescla de 0,9 g (4,0 mmol) SnCl₂·2H₂O en 3 mL d'NMP.

La mescla s'agita mitjançant un borboleig d'argó a temperatura ambient fins l'endemà (unes 18 hores).

Final de reacció

La mescla es filtra i la resina es renta per duplicat i successivament amb 25 mL de DMF, diclorometà i metanol.

Escissió de la resina i control de la reacció

Per al control de la reacció, es pren una mostra de la resina (100 mg) i s'escindeix el producte per tractament amb una mescla de CF_3COOH i CH_2Cl_2 a parts iguals durant 1 hora en agitació a temperatura ambient. La mescla es filtra i el dissolvent s'evapora a sequedat al rotavapor. Tot seguit, el producte obtingut s'analitza per espectrometria de masses d'alta resolució.

Paral·lelament, es realitza un espectre d'IR del producte unit a la resina:

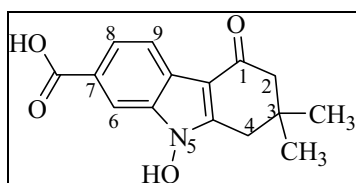
IR (ATR) $\nu \text{ cm}^{-1}$: 2980; 1715; 1601; 1379.

Massa recuperada: 24 mg

Conversió: 100% (no es detecta producte de partida)

Rendiment: 87%

Dades analítiques



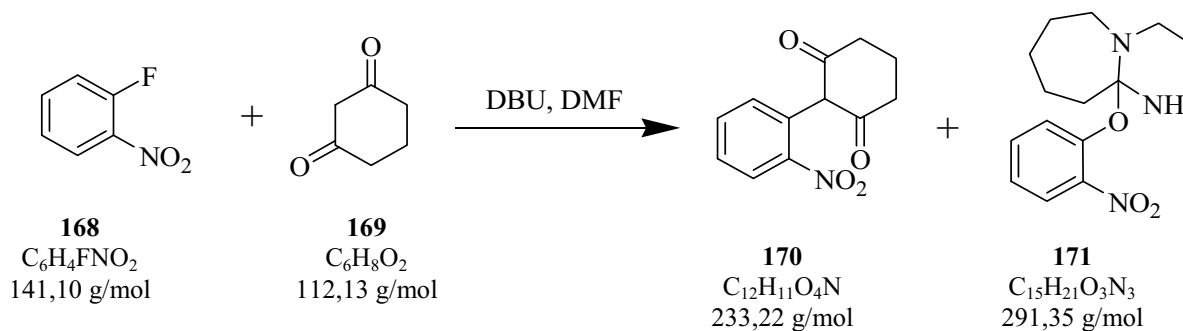
Compost 31: àcid 7,7-dimetil-*N*-hidroxi-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydrocarbazole-2-carboxílic

Massa exacta calculada: 273,1001 (M).

ESI(-)-EM (m/z, massa exacta): 272,0925 (M-H)⁻.

ESI(-)-EM/EM (m/z, massa exacta, fragmentació): 240,0763 (fragment)⁻; 228,1166 (fragment)⁻; 195,0802 (fragment)⁻; 188,0481 (fragment)⁻.

4.4.11. Preparació de 2-(2-nitrofenil)-1,3-ciclohexanodiona



Reactius

| | |
|---------------------|-----------------|
| 1,3-ciclohexandiona | 1,1 equivalents |
| DBU | 10% v/v (DMF) |
| DMF | q.s. |

Procediment general

En un matràs de 10 mL de capacitat s'hi addicionen 0,67 g d'*o*-fluoronitrobenzè (4,73 mmol) i 0,58 g de diona **56** (5,17 mmol) i es dissolen en 5 mL de DMF. A continuació, s'hi afegeix un 10% v/v de DBU i la reacció vira a marró fosc. Es manté a temperatura ambient i sota agitació fins l'endemà (unes 15 hores aproximadament). Es realitza un control de la reacció per CCF (eluent: hexà / acetal d'etil 3:7; R_f (1-fluoro-2-nitrobenzè) = 0,68; R_f (1,3-ciclohexanodiona) = 0,15; R_f (diona **170**) = 0,46; R_f (subproducte **171**) = 0,27).

Final de reacció

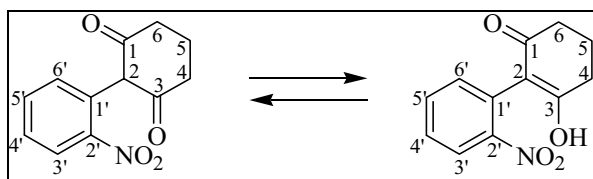
Es dilueix el cru de reacció amb uns 20 mL d'AcOEt i es renta cinc vegades amb 10 mL d'aigua destil·lada. La fase orgànica s'asseca sobre sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a sequedat al rotavapor.

Purificació

El producte es purifica per cromatografia en columna de gel de sílice (10 cm d'alçada de sílice i 2 cm de diàmetre). L'eluent inicial és 100% d'hexà, després es va augmentant la polaritat progressivament amb un percentatge creixent d'acetat d'etil. El producte **170** comença a eluir amb el 60% d'acetat d'etil i el subproducte **171**, amb el 70%.

Rendiment: 2% (**170**) i 35% (**171**)

Recuperació de producte de partida: 54%

Dades analítiques

Compost 170: 2-(2-nitrofenil)-1,3-ciclohexanodiona i

3-hidroxi-2-(2-nitrofenil)ciclohex-2-enona

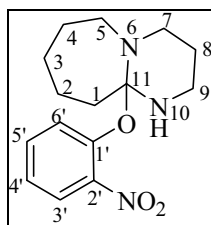
R_f(170) = 0,46 (hexà / AcOEt 3:7)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 2,11 (qt, $J = 6,4$ Hz, 2H, H-5); 2,39 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H, H-4); 2,73 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H, H-6); 5,02 (s, 1H, H-2); 7,24 (dd, $J_1 = 7,8$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, 1H, H-6'); 7,37 - 7,49 (m, 1H, H-4'); 7,67 (dt, $J_1 = 7,8$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, 1H, H-5'); 8,10 (dd, $J_1 = 8,2$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, 1H, H-3').

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz) δ (ppm): 21,1 (CH₂, C-5); 28,3 (CH₂, C-4); 36,7 (CH₂, C-6); 106,3 (CH, C-2); 125,1 (CH, C-4'); 126,5 (CH, C-6'); 127,1 (CH, C-3'); 135,1 (CH, C-5'); 146,0 (C, C-1'); 177,6 (C, C-2'); 199,2 (C, C-1, C-3).

Massa exacta calculada: 233,0688

ESI(+)-EMAR (m/z): 233,1164 (M)⁺; 234,0782 (M+H)⁺; 255,0984 (M+Na)⁺; 256,0603 (M+Na)⁺; 487,2075 (2M+Na)⁺; 488,1711 (M+M+Na)⁺; 489,1319 (2M+Na)⁺.



Compost 171: 11-(2-nitrofeniloxi)-6,10-diazabicyclo[5.4.0]undecà

R_f(171) = 0,27 (hexà / AcOEt 3:7)

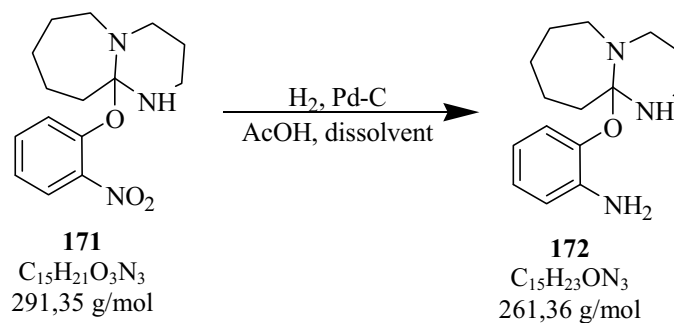
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 1,62 (m, 6H, H-2, H-3, H-4); 1,84 (qt, $J = 6,4$ Hz, 2H, H-8); 2,48 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H, H-1); 3,16 – 3,36 (m, 4H, H-5, H-7); 3,45 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H, H-9); 6,54 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-4'); 6,78 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, H-6'); 7,34 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-5'); 8,06 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, H-3').

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz) δ (ppm): 23,4 (CH₂, C-2); 27,6 (CH₂, C-3); 28,6 (CH₂, C-4); 29,8 (CH₂, C-1); 37,1 (CH₂, C-8); 40,5 (CH₂, C-9); 45,9 (CH₂, C-5); 49,7 (CH₂, C-7); 113,6 (CH, C-4'); 115,0 (CH, C-6'); 126,7 (CH, C-3'); 131,8 (C, C-11); 136,1 (CH, C-5'); 145,2 (C, C-1'); 176,1 (C, C-2').

Massa exacta calculada: 291,1583

ESI(+)-EMAR (m/z): 154,1226 ($C_9H_{17}N_2+H$)⁺; 292,1668 ($M+H$)⁺; 314,1475 ($M+H$)⁺; 583,3217 ($2M+H$)⁺; 605,3088 ($2M+H$)⁺.

4.4.12. Reducció del subproducte 171 per hidrogenació catalítica



Reactius

| | |
|---------------------------|----------------------|
| $H_{2(g)}$ | 10 – 12 bar |
| Pd-C (5%) | 10% p/p |
| AcOH | quantitat catalítica |
| Dissolvent (AcOEt o MeOH) | 20 mL |

Procediment general

En la càpsula de l'hidrogenador, s'hi addicionen 33 mg del producte **171** (0,12 mmol) dissolts en 20 mL d'AcOEt, 3 mg de Pd-C al 5% (0,01 mmol) i unes gotes d'àcid acètic. La càpsula de reacció es sotmet a una pressió d'hidrogen de 10 – 12 bar i es manté sota agitació 2 h 30 min. Es realitza un control de la reacció per CCF (eluent: acetal d'etil i gotes de MeOH; R_f (**171**) = 0,33; R_f (**172**) = 0,13).

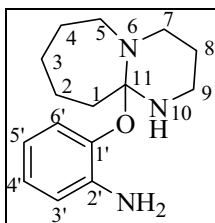
Final de reacció

El cru de reacció es filtra a través d'un filtre de plecs i amb l'ajut d'uns 50 mL més d'AcOEt. La fase orgànica es renta tres vegades amb 10 mL d'una solució aquosa saturada d' $NaHCO_3$, s'asseca sobre sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent al rotavapor.

Rendiment: 99%

Repeticions de la reacció

S'ha repetit la reacció a partir de 215 mg de producte de partida, 22 mg de Pd-C, 1 mL d'AcOH i seguint el mateix mètode anteriorment descrit, però emprant MeOH com a dissolvent enlloc d'AcOEt. S'ha obtingut el producte **172** amb un rendiment quantitat.

Dades analítiques

Compost 172: 11-(2-aminofeniloxi)-6,10-diazabicyclo[5.4.0]undecà

R_f(60) = 0,13 (AcOEt i gotes de MeOH)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 1,58 – 1,75 (m, 6H, H-2, H-3, H-4); 1,82 (qt, *J* = 6,5 Hz, 2H, H-8); 2,46 – 2,61 (m, 2H, H-1); 3,15 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H, H-4); 3,30 – 3,38 (m, 2H, H-5); 3,50 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H, H-9); 6,60 – 6,71 (m, 3H, H-4', H-5', H-6'); 6,77 (dt, *J*₁ = 7,4 Hz, *J*₂ = 1,8 Hz, 1H, H-3').

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz) δ (ppm): 23,6 (CH₂, C-2); 27,1 (CH₂, C-3); 28,7 (CH₂, C-4); 30,1 (CH₂, C-1); 37,3 (CH₂, C-8); 40,7 (CH₂, C-9); 45,5 (CH₂, C-5); 49,7 (CH₂, C-7); 111,8 (CH, C-4'); 116,4 (CH, C-6'); 118,3 (CH, C-3'); 120,3 (CH, C-5'); 134,6 (C, C-11); 137,3 (C, C-1'); 176,3 (C, C-2').

Massa exacta calculada: 261,1841

IE(+)-EM (m/z): 262,3 (M+H)⁺.

Comportament àcid-base: color vermell en medi bàsic i color blau en medi àcid. En fer l'extracció, és soluble en solució aquosa àcida i només es pot extreure amb dissolvents orgànics en medi bàsic.

4.5. Assajos d'activitat citotòxica *in vitro*

Els assajos d'activitat *in vitro* han estat realitzats a la Universitat Degli Studio di Palermo (Itàlia) per la Dra. Maria Grazia Cusimano i el Professor Salvatore Plescia.

Línies cel·lulars i cultius cel·lulars

Una línia cel·lular de leucèmia mielògena humana crònica, K562, es va fer créixer en un cultiu en suspensió en el medi RPMI1640 (SIGMA-Aldrich, cat.#R8758) complementat amb 10% sèrum fetal boví (FBS: SIGMA-Aldrich, cat.#F6178), 100 U/mL de penicil·lina / 100 µg/mL d'estreptomicina (SIGMA-Aldrich, cat.#P4333) i 0,25 µg/mL amfotericina B (SIGMA-Aldrich, cat.#A2411) a 37 °C en 5% CO₂ (medi complet).

Una línia cel·lular de càncer de pulmó humà de cèl·lules no-petites, NCI-H460, una línia cel·lular de càncer de còlon humà, HT-29, que expressa constitutivament COX-2, i una línia cel·lular de fibroblasts humans, HuDe, es van cultivar en medi MEM (SIGMA-Aldrich, cat.#M4655) complementat amb 10% FBS, 100 U/mL de penicil·lina, 100 µg/mL d'estreptomicina i 0,25 µg/mL amfotericina B a 37 °C en 5% CO₂.

Assaig d'exclusió de blau tripan

L'assaig d'exclusió de blau tripan es va realitzar per avaluar l'efecte de tots els compostos avaluats i l'*el·lipticina* emprada com a patró en la viabilitat de cèl·lules K562, com es descriu prèviament.²⁵⁴

Resumidament, unes 2×10^5 cèl·lules/mL es van cultivar durant 24 hores i els compostos es van afegir a la concentració de 10 µM (o a diferents concentracions per a calcular l'IC₅₀). El nombre de cèl·lules viables es va comptar cada 24 hores després de resuspendre-les al 0,2%.

Assaig MTT

L'assaig MTT (bromur de 3-(4,5 dimetiltiliazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium) es va realitzar tal i com es descriu anteriorment.²⁵⁵ L'MTT és una sal de tetrazolium de color

²⁵⁴ K. K. Chiruvella, V. Kari, B. Choudhary, M. Nambiar, R. G. Ghanta, S. C. Raghavan. *FEBS Lett.* **2008**, 582, 4066-4076.

²⁵⁵ (a) M. S. Shahabuddin, M. Nambiar, B. Choudhary, G. M. Advirao, S. C. Raghavan. *Invest. New Drugs* **2010**, 28, 35-48. (b) F. M. Freimoser, C.A. Jakob, M. Aebl, U. Tuor. *Appl. Environ. Microbiol.* **1999**, 65, 3727-3729.

groc que s'absorbeix i altera només les cèl·lules metabòlicament actives, les quals el transformen en una sal de formazan acolorida i insoluble en aigua. El derivat de formazan solubilitzat es pot quantificar per absorbància a 570 nm (690 nm pel blanc), la qual es mesura emprant un espectrofotòmetre de 96 pous (ELx800-BioTek instruments). L'absorbància es correlaciona directament amb el nombre de cèl·lules presents.

Resumidament, es van cultivar unes 2×10^5 cèl·lules/mL; l'*el·lipticina* i els compostos a avaluar es van afegir a la concentració de 10 μ M o 100 μ M després de 24 hores de la sembra. Les cèl·lules eren recol·lectades després de 72 hores de cultiu, i subjectes a l'assaig MTT. Les cèl·lules es van incubar amb 10 μ L d'MTT (5 mg/mL en PBS) a 37 °C durant 3 h. Els cristalls de tetrazolium es van solubilitzar per addició de 4,5 mL d'isopropanol i 0,5 mL de tritonX-100 en 150 μ L 37% HCl. Les cèl·lules crescudes només en medi de cultiu o amb concentracions apropiades de DMSO van ser emprades com a controls.

4.6. Designing a new HPLC-MS CDK4/6 inhibition test.

Experimental Procedures.

Reagents

All reagents were of analytical grade and used as received. Aqueous solutions were prepared using ultra-purified water obtained with Milli-Q apparatus (Millipore).

Apparatus and operating conditions

LC/MS studies were carried out on an ultraflow-LC attached to an ESI-TOF MS instrument as described. The LC instrument included an UFLC-XR (Shimadzu Corp.) with two pumps, a continuous wavelength detector, and a system control computer (LCSolution Version 1.24 SP1, Shimadzu Corporation). The MS instrument included an ESI-TOF mass spectrometer (micrOTOF-Q Bruker Daltonics) and a system control computer (Bruker Daltonics micrOTOF control Version 2.2 and DataAnalysis Version 3.4).

The MS instrument was calibrated with HCOONa solution directly infused into the ESI interface at a flow rate of 3.0 $\mu\text{L}/\text{min}$. Reverse-phase high-performance liquid chromatography (HPLC) parameters were essentially as described. The flow rate was 0.4 mL/min for 2.0 mm i.d. columns. Ultraviolet (UV) absorbance was monitored at the range from 190 to 300 nm wavelength. The column used was a Shim-Pack XR-ODS II 2.2 μm , 2.0 mm i.d. x 75 mm (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japan). Other columns such as Agilent ZORBAX SB-C18 5 μm , 4.6 mm i.d. x 150 mm were less efficient.

Mixtures of aqueous 0.2 % formic acid and 0.2 % formic acid in MeOH were used in a 22 min gradient method as described. 0.5 % MeOH for 5 min to elute buffer components, then it was increased to 30 % in 0.1 min and maintained for 3.4 min to elute proteins, then MeOH was gradually increased from 30 to 90 % during 2.5 min and kept constant for 5 min to wash the column, and finally MeOH was decreased to 0.5 % in 1 min and kept for 5 min to stabilize the column. Substrate pRb^{ING} eluted at retention time (RT) = 7.0 min and phospho-pRb^{ING} and dehydro- pRb^{ING} overlapped at RT = 7.1 min.

When samples were diluted just in aqueous formic acid, without any other salt or buffer, a shorter 15 min method was equally efficient. 0.5 % MeOH for 2 min, then it was increased to 30 % in 0.1 min and maintained for 3.4 min to elute proteins, then MeOH was gradually increased from 30 to 50 % during 2.5 min and kept constant for 3 min,

and finally MeOH was decreased to 0.5 % in 1 min and kept for 3 min. Substrate pRb^{ING} eluted at RT = 5.0 min.

Quantification of pRb^{ING}

A calibration curve was determined by linear regression using 18 samples at 6 different concentrations: 100, 50, 20, 10, 5 and 1 ppm pRb^{ING}. Samples were dissolved in 0.1% formic acid in ultrapure filtrate water and 5 μ L were injected through the HPLC system. Area of ion +4 m/z = 403.0 $\pm$ 0.1 was quantified.

Chemical phosphorylation

A mixture of 48 μ L ACN, 6 μ L 1,000 ppm pRb^{ING} in water and 6 μ L 20% POCl₃ in DCM was sonicated for 1 h. Then, 140 μ L of water or kinase buffer were added to terminate reaction and dilute the sample before injection into the HPLC-MS system. Area of ion m/z = 423.0 $\pm$ 0.1 was quantified.

Kinase assays – general method

The peptide substrate was incubated at 1 - 100 ppm final concentration in 50 mM Hepes buffer (pH 7.0), 14.3 mM Mg²⁺, 5 mM DTT, 0.02% Triton X-100, 0.5% Na₃VO₄, 4% DMSO and 1 mM ATP in a 5.5- μ L volume at 37 °C for 1 h. The reaction was initiated by addition of 10 - 100 ng CDK4/6 per reaction. The reaction was terminated by freezing at -20 °C. Samples were thawed at room temperature for 1 min before analysis.

5. CONCLUSIONS

1. Els diens de tipus 1,3-disubstituïts-*N*-(fenilsulfonyl)furo[3,4-*b*]indole (**16-19**) constitueixen excel·lents precursors per a la síntesi dels compostos tetracíclics **1-15** de tipus

CONFIDENCIAL

CONFIDENCIAL . Aquests diens furànics s'obtenen a partir de l'àcid indole-2-carboxílic seguint una ruta sintètica de 8 etapes amb rendiments globals del 8-22%.

2. L'acetalització dels *N*-(4-metoxifenilsulfonyl)-3-acilindoles, seguida de l'alquilació de la posició 2 del nucli indòlic i posterior desprotecció i ciclació intramolecular constitueix una gran alternativa per a la preparació dels diens furànics **17**, **19** i **23-26** de tipus 1,3-disubstituïts-*N*-(4-metoxifenilsulfonyl)furo[3,4-*b*]indole. Aquesta nova via permet reduir a 5 les etapes sintètiques i s'obtenen els diens amb rendiments globals superiors a les altres rutes posades a punt (rendiments globals del 31-76%).

3. Un estudi minuciós de la ciclació de l'hidroxiacetal 3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-2-(1-hidroxipentil)-*N*-(4-metoxifenilsulfonyl)indole (**118**) ens porta a considerar la utilització de diferents àcids per a la hidròlisi de la funció acetal; entre els quals cal destacar una resina de bescanvi iònic, que en el si d'isopropanol, permet aconseguir el corresponent diè 3-butil-1-metil-*N*-(4-metoxifenilsulfonyl)furo[3,4-*b*]indole (**19**) amb un rendiment excel·lent (92%). En aquestes condicions es produeix la hidròlisi de l'acetal, l'addició de l'alcohol secundari sobre el grup carbonil cetònic i la deshidratació.

4. Mentre que la transformació de 3-acilindoles a les corresponents imides per condensació directa amb les amines o anilines corresponents, així com la preparació d'èters d'enol sililats per tractament dels 3-acilindoles amb HMDS/TMEDA/*t*-Bu(CH₃)₃SiCl s'han aconseguit en el treball descrit en aquesta memòria, en cap d'ambdós casos fou possible l'alquilació de la posició 2 del nucli indòlic.

5. La presència de substituents atraients d'electrons sobre l'àtom de nitrogen indòlic (fenilsulfonyl o derivats) esdevé necessària per a la preparació dels corresponents diens furànics. Amb substituents donadors (-CH₃) o absència de substituents sobre l'àtom de nitrogen indòlic no s'aconsegueix la formació de l'anell furànic tetrasubstituït.

6. Els àcids *N*-fenilsulfonyl-2-indolilcarboxílics **20** i **21** s'obtenen amb bons rendiments (pràcticament quantitativs) per tractament de l'àcid indole-2-carboxílic amb $\text{NaHCO}_3/\text{CH}_3\text{I}$, sulfonylació i hidròlisi quimiosselectiva de l'èster metílic en medi bàsic (solució hidroetanòlica d' NaOH). L'àcid carboxílic de la posició 2 de l'indole interfereix en el procés d'*N*-sulfonylació, inclús amb un gran excés del corresponent clorur de sulfonyl no fou possible aïllar el producte procedent d'*N*-sulfonylació.

7. Els intermediaris més adients per a l'alquilació de la posició 3 del nucli indòlic foren les *N',N'*-dimetil-(*N*-fenilsulfonylindole)-2-hidrazides **68** i **69**, mentre que les condicions òptimes han estat litiació amb *t*-BuLi/TMEDA en el si de THF a -78°C i posterior addició de l'aldehid corresponent a la llargària de la cadena alquíllica que es desitgi introduir. L'alquilació directa de l'àcid *N*-fenilsulfonyl-2-carboxílic no fou possible en cap de les condicions assajades.

8. El tractament de les *N',N'*-dimetil-[3-(1-hidroxiàlquil)-*N*-fenilsulfonylindole]-2-hidrazides **57-59** amb $\text{MnO}_2/\text{CH}_3\text{COOH}$ condueix directament a les lactones tricícliques **47-49** de tipus 1-àlquil-*N*-(fenilsulfonyl)-1*H*-3-oxofuro[3,4-*b*]indole; el diòxid de manganès oxida la hidroxi-hidrazida conduint a l'hidroxi-àcid intermediari que, per ciclació intramolecular, dona lloc a les lactones. La utilització d'amides enlloc d'hidrazides com a grups *orto*-dirigents per a la litiació no ha permès accedir a les lactones tricícliques **47-49** degut a problemes relacionats amb la dificultat que suposa la hidròlisi.

9. La transformació de les lactones **47-49** en els diens **16-19** s'aconsegueix amb èxit en dues etapes. En primer lloc, per tractament de les lactones amb l'àlquil lític corresponent es forma l'hemiacetal intermedi. Aquest últim, per tractament en medi àcid addicionat posteriorment, dona lloc al diè furànic.

10. El tractament dels diens **17**, **19** i **23-26** amb els dienòfils adients (butirolactona o maleat de dimetil) condueix als adductes corresponents. En el cas de la butirolactona s'obté una mescla de lactones tetracícliques isomèriques separables per cromatografia de columna. La lactona que presenta el grup carbonil més allunyat de l'àtom de nitrogen indòlic s'obté en major quantitat que el corresponent isòmer de posició amb el grup carbonil a la posició 3.

11. La síntesi en fase sòlida proporciona un mètode per a la preparació de l'àcid 3-acetil-*N*-benzenesulfoniloxi-2-metilindol-6-carboxílic unit a la resina (**170-R**) i la seva posterior bromació de la posició benzílica, així com per a la preparació de l'àcid *N*-hidroxi-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-5-oxo-carbazole-2-carboxílic **173**. Mentre que les reaccions dutes a terme en fase sòlida són senzilles i de fàcil manipulació, aquesta metodologia sintètica no va ser reproducible en les condicions emprades en fase líquida.

La síntesi en fase sòlida proporciona un mètode per a la preparació de l'àcid 3-acetil-*N*-benzenesulfoniloxi-2-metilindol-6-carboxílic unit a la resina (**170-R**) i la seva posterior bromació de la posició benzílica, així com per a la preparació de l'àcid *N*-hidroxi-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-5-oxo-carbazole-2-carboxílic **173**. Mentre que les reaccions dutes a terme en fase sòlida són senzilles i de fàcil manipulació, aquesta metodologia sintètica no va ser reproducible en les condicions emprades en fase líquida.

La síntesi en fase sòlida proporciona un mètode per a la preparació de l'àcid 3-acetil-*N*-benzenesulfoniloxi-2-metilindol-6-carboxílic unit a la resina (**170-R**) i la seva posterior bromació de la posició benzílica, així com per a la preparació de l'àcid *N*-hidroxi-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-5-oxo-carbazole-2-carboxílic **173**. Mentre que les reaccions dutes a terme en fase sòlida són senzilles i de fàcil manipulació, aquesta metodologia sintètica no va ser reproducible en les condicions emprades en fase líquida.

CONFIDENCIAL

La síntesi en fase sòlida proporciona un mètode per a la preparació de l'àcid 3-acetil-*N*-benzenesulfoniloxi-2-metilindol-6-carboxílic unit a la resina (**170-R**) i la seva posterior bromació de la posició benzílica, així com per a la preparació de l'àcid *N*-hidroxi-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-5-oxo-carbazole-2-carboxílic **173**. Mentre que les reaccions dutes a terme en fase sòlida són senzilles i de fàcil manipulació, aquesta metodologia sintètica no va ser reproducible en les condicions emprades en fase líquida.

La síntesi en fase sòlida proporciona un mètode per a la preparació de l'àcid 3-acetil-*N*-benzenesulfoniloxi-2-metilindol-6-carboxílic unit a la resina (**170-R**) i la seva posterior bromació de la posició benzílica, així com per a la preparació de l'àcid *N*-hidroxi-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-5-oxo-carbazole-2-carboxílic **173**. Mentre que les reaccions dutes a terme en fase sòlida són senzilles i de fàcil manipulació, aquesta metodologia sintètica no va ser reproducible en les condicions emprades en fase líquida.

CONFIDENCIAL

16. En l'estada a la Universitat de Huddersfield, es va posar a punt un mètode analític basat en les tècniques d'HPLC-Masses (ESI-ToF) per a la quantificació del pèptid fosfo-pRb^{ING} procedent de la reacció de fosforilació del pèptid pRb^{ING} mediada per CDK4/6. Aquest nou mètode constitueix una alternativa a la determinació de l'activitat de compsosos inhibidors de CDK4/6 amb l'avantatge que no necessita de derivats de fòsfor marcats radioactivament i, per tant, ofereix menys riscos i major seguretat en el treball del laboratori.

6. BIBLIOGRAFIA

1. (a) Istituto Superiore di Sanità. *Eurocare* [en línia]. Roma: R. De Angelis, **2011** [Consulta: 16 març 2011]. Eurocare-4. Disponible a: <www.eurocare.it>. (b) F. Berrino, R. De Angelis, M. Sant, S. Rosso, M. B. Lasota, J. W. Coebergh, M. Santaquilani. *Lancet Oncol.* **2007**, 8, 773-783. (c) M. Sant, C. Allemani, M. Santaquilani, A. Knijn, F. Marchesi, R. Capocaccia. *Eur. J. Cancer* **2009**, 45, 931-991.
2. U.S. National Library of Medicine. *Edwin Smith Papyrus* [en línia]. Bethesda, M.D.: G. R. Thoma, **2010** [Consulta: 16 març 2011]. Disponible a: <http://archive.nlm.nih.gov/proj/ttp/flash/smith/smith.html >.
3. M. D. Murray, B. W. Darvell. *Aust. Dent. J.* **1993**, 38, 299-305.
4. Universidad Nacional del Nordeste. *Hipertextos del Área de Biología* [en línia]. República Argentina: C. Sáenz, **2008** [Consulta: 18 març 2011]. Ciclo celular. Disponible a: <www.biologia.deu.ar>.
5. T. Hunter, J. Pines. *Cell* **1994**, 79, 573-582.
6. M. D. Plana-Silva, R. A. Weinberg. *Curr. Opin. Cell Biol.* **1997**, 9, 768-72.
7. B. Alberts et al. *Molecular Biology of the Cell*, 5a ed. Garland Publishing: Nova York, **2008**.
8. A. F. Ramos-Montoya. *Aplicación de la metabolómica en la caracterización del metabolismo tumoral y en la evolución del efecto de potenciales fármacos antitumorales*. Tesis doctoral, **2006**. Universitat de Barcelona.
9. R. A. Weinberg. *The Biology of Cancer*. Garland Science, **2006**.
10. S. A. Schepartz. *Introduction and Historical Background*. In *Cancer Chemotherapeutic Agents*, 1st edition, Ed. W. O. Foye, American Chemical Society: Washington D.C., **1995**, pp. 1-7.
11. M. D. Garret, A. Fattaey. *Curr Opin Genet Dev* **1999**, 9, 104-111.
12. (a) J. Flórez. *Farmacología Humana*, 5a edició. Ed. Elsevier Masson. Barcelona, **2008**. (b) D. S. Fischer, M. Tish Knobf, H. J. Durivage, N. J. Beaulieu. *Cancer Chemotherapy Handbook*, 6a edició. Ed. Elsevier Mosby, **2003**. (c) J. G. Hardman, L. E. Limbird, A. G. Gilman. *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica*, 11a edició. Ed. Interamericana McGraw Hill. Madrid, **2006**.
13. L. S. Goodman, M. M. Wintrobe, W. Dameshek, M. J. Goodman, A. Gilman, M. T. McLennan. *J. Am. Med. Assoc.* **1946**, 132, 126-132.

14. Institut Català d'Oncologia. *Guia Farmacoterapèutica 2003* [en línia]. L'Hospitalet: Comissió Farmacoterapèutica, **2003** [Consulta: 16 març 2011]. Disponible a:
<<http://www.iconcologia.net/comissio+farmacoterapeutica/index.htm>>
15. R. Airley. *Cancer Chemotherapy. Basic Science to the Clinic*. Wiley-Blackwell: Cippenham, **2009**; pp 100-102.
16. R. Airley. *Cancer Chemotherapy. Basic Science to the Clinic*. Wiley-Blackwell: Cippenham, **2009**; pp 95-97.
17. J. Pinkas, B. A. Teicher. *Biochem. Pharmacol.* **2006**, 72, 523-529.
18. R. Airley. *Cancer Chemotherapy. Basic Science to the Clinic*. Wiley-Blackwell: Cippenham, **2009**; pp 188-189.
19. R. Airley. *Cancer Chemotherapy. Basic Science to the Clinic*. Wiley-Blackwell: Cippenham, **2009**; pp 92-93.
20. S. M. Nelson, L. R. Ferguson, W. A. Denny. *Mutat. Res.* **2007**, 623, 24-40.
21. (a) T.-W. Doyle. En *Cancer and Chemotherapy*; S. T. Crooke, A. W. Prestayko Eds.; Academic Press: New York, **1980**; Vol. 1, pp 295-305. (b) S. K. Carter, M. T. Bakowski, K. Hellmann. En *Chemotherapy of Cancer*, 3rd edition. John Wiley & Sons: New York, **1987**; pp 43-52. (c) W. J. Slichenmyer, E. K. Rowinsky, R. C. Donehower, S. H. Kaufmann. *J. Natl. Cancer Inst.* **1993**, 85, 271-278.
22. S. Goodwin, A. F. Smith, E. C. Horning. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 1903-1908.
23. (a) S. K. Sengupta. Topoisomerase II inhibitors. En *Cancer Chemotherapeutic Agents*; W. O. Foye Ed.; American Chemical Society: Washington, D. C., **1995**; pp 246-250. (b) W. O. Foye, S. K. Sengupta. Cancer Chemotherapy. En *Principles of Medicinal Chemistry*; W. O. Foye Ed.; American Chemical Society: Washington, D. C., **1995**; chapter 37, pp 822-845. (c) C. W. Mosher, O. P. Greus, E. M. Acton, L. Goodman. *J. Med. Chem.* **1966**, 9, 237-241. (d) K. W. Kohn, M. J. Waring, D. Galubiger, C. A. Friedman. *Cancer Res.* **1975**, 35, 71-76.
24. (a) J. Jurayj, R. D. Haugwitz, R. K. Varma, K. D. Paull, J. F. Barret, M. Cushman. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 2190-2197. (b) M. Sainsbury. Ellipticines. En *Chemistry of Antitumor Agents*. Wilman, D. E. V., Ed.; Chapman and Hall: New York, **1990**; pp 410-435.

25. C. Auclair, A. Pierre, E. Voisin, O. Pepin, S. Cros, C. Colas, J. M. Saucier, B. Verschuere, P. Gros, C. Paoletti. *Cancer Res.* **1987**, *47*, 6254-6261.
26. V. Pierson, A. Pierre, Y. Pommier, P. Gros. *Cancer Res.* **1988**, *48*, 1404-1409.
27. (a) J. Ronëssé, M. Spielman, F. Turpin, T. Le Chavalier, M. Azab, J. M. Mondésir. *Eur. J. Cancer.* **1993**, *29*, 856-859. (b) M. Ohashi, T. Oki. *Exp. Op. Ther. Patents.* **1996**, *6*, 1285-1294.
28. G. Hagáis, P. Dumont, O. Pépin, O. Gros, P. Gros. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* **1989**, *30*, 617.
29. M. J. Vilarem, J. F. Rion, E. Multon, M. P. Gras, C. J. Larsen. *Biochem. Pharm.* **1986**, *35*, 2087-95.
30. (a) C. Ducrocq, E. Bisagni, C. Rivalle, J.-M. Lhoste. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1979**, 142-145. (b) V. Pierson, A. Pierre, Y. Pommier, P. Gros. *Cancer Res.* **1988**, *48*, 1404-1409.
31. (a) J. R. Tormo, E. Estornell, T. Gallardo, M. C. González, S. Granell, D. Cortés, M. C. Zafra-Polo. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 681-684. (b) A. Quintero, A. Pelcastre, J. D. Solano. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* **1999**, *2*, 108-112.
32. (a) F. Zavala, D. Guenard, J.-P. Robin, E. Brown. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 546-549. (b) A. R. Beard, M. G. B. Drew, P. Hilgard, B. D. Hudson, J. Mann, S. Neidle, L. F. T. Wong. *Anticancer Drug Des.* **1987**, *2*, 257-252.
33. T. Terada, K. Fujimoto, M. Nomura, J. Yamashita, K. Wierzba, R. Yamazaki, J. Shibata, Y. Sugimoto, Y. Yamada. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1689-1699.
34. (a) M. D. Pujol, M. Romero, I. Sánchez. *Curr. Med. Chem.: Anti-Cancer Agents* **2005**, *5*, 215-239. (b) N. Ruiz, P. Bouyssou, J. C. Maurizis, J. C. Madelmont, G. Coudert. *Heterocycl. Commun.* **1997**, *3*, 509-514.
35. M. Romero, P. Renard, D. H. Caignard, G. Atassi, X. Solans, P. Constants, C. Bailly, M. D. Pujol. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 294-307.
36. (a) C. Auclair. *Arch. Biochem. Biophys.* **1987**, *259*, 1-14. (b) M.-A. Schwaller, G. Dodin, J. Aubard. *Biopolymers* **1996**, *50*, 510-527. (c) O. Mauffret, B. Rene, O. Convert, M. Monnot, E. Lescot, S. Fernandjian. *Biopolymers* **1991**, *31*, 1325-1341.
37. (a) G. Dodin, M. A. Schwaller, J. Aubard, C. Paoletti. *Eur. J. Biochem.* **1988**, *176*, 371-376. (b) J. Aubard, G. Levi, J. Pantigny, J. P. Marsault, G. Dodin, M. A. Schwaller. *Spec. Publ.-R. Soc. Chem.* **1991**, *94*, 385-386. (c) A. Canals, M. Purciolas, J. Aymani, M. Coll. *Acta Crystallogr. Sect. D* **2005**, *61*, 1009-1012.

- (d) J. J. V. Cirino, P. Belletato, S. Dantas, L. Ribeiro, G. R. Ferreira, H. F. dos Santos. *Quim. Nova* **2005**, 28, 30-36.
38. Aquesta numeració de compostos **1-19** fa referència a la que consta en l'article citat (referència 20) i no a la numeració de compostos presents en aquesta memòria.
39. (a) A. Bermejo, I. Andreu, F. Suvire, S. Léonce, D. H. Caignard, P. Renard, A. Pierre, R. D. Enriz, D. Cortés, N. Cabedo. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 5058-5068. (b) E. Melliou, P. Magiatis, S. Mitaku, A.-L. Skaltsounis, A. Pierre, G. Atassi, P. Renard. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 607-612. (c) J. M. Wu, F. Shan, G. S. Wu, Y. Li, J. Ding, D. Xiao, J. X. Han, G. Atassi, S. Léonce, D. H. Caignard, P. Renard. *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, 36, 469-479. (d) A. Pierre, T. A. Dunn, L. Kraus-Berthier, S. Léonce, D. Saint-Dizier, G. Regnier, A. Dhainaut, J. P. Bizzari, G. Atassi. *Invest. New Drugs* **1992**, 10, 137-141. (e) C. Bojarski, A. H. Gitter, K. Bendfeldt, J. Mankertz, H. Schmitz, S. Wagner, M. Fromm, J. D. Schulzke. *J. Physiol.* **2001**, 535, 541-552.
40. El disseny experimental i les dades públicament accessibles (incloent els resultants del compost descrit) es troben disponibles a <http://dtp.nci.nih.gov/yacds/default.html>.
41. J. B. Le Pecq, N. Dat-Xuong, C. Gosse, C. Paoletti. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1974**, 71, 5078-5082.
42. (a) K. D. Paull, C. M. Lin, L. Malspeis, E. Hamel. *Cancer Res.* **1992**, 52, 3892-3900. (b) R. Bai, K. D. Paull, C. L. Herald, L. Malspeis, G. R. Pettit, E. Hamel. *J. Biol. Chem.* **1991**, 266, 15882-15889. (c) S. A. Schepartz. Prediction of Biochemical Mechanism of Action from the *In Vitro* Antitumor Screen of the National Cancer Institute. En *Cancer Chemotherapeutic Agents*, 1st edition. W. O. Foye, Ed.; American Chemical Society: Washington D.C., **1995**; pp 9-46.
43. C. Bailly, J. Kluza, C. Martin, T. Ellis, M. J. Waring. DNase I Footprinting of Small Molecule Binding Sites on DNA. En DNA Synthesis: Methods and Protocols. In *Methods in Mol. Biol.*; P. Herdewijn, Ed.; Humana Press: Totowa, NJ, **2004**; Vol. 288, pp 319-342.
44. P. Fosse, B. Rene, M. Charra, C. Paoletti, J. M. Saucier. *Mol. Pharmacol.* **1992**, 42, 590-595.
45. C: Bailly. *Meth. Enzymol.* **2001**, 340, 610-623.

46. C. Bailly, R. K. Arafa, F. A. Tanious, W. Laine, C. Tardy, A. Lansiaux, P. Colson, D. W. Boykin, W. D. Wilson. *Biochemistry* **2005**, *44*, 1941-1952.
47. O. Middel, H. J. Woerdenbag, W. v. Uden, A. v. Oeveren, J. F. G. A. Jansen, B. L. Feringa, A. W. T. Konnings, N. Pras, R. M. Kellogg. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2112-2118.
48. O. C. Kappe, S. S. Murphree, A. Padwa. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14179-14233.
49. E. Wenkert, P. D. R. Moeller, S. R. Piettre. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7188-7194.
50. (a) B. A. Anderson, W. D. Wulff, A. Rahm. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4602-4611. (b) D. C. Harrowven. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9039-9048.
51. (a) A. Pelter, R. S. Ward, N. P. Storer. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10829-10838. (b) R. van Speybroeck, H. Guo, J. van der Eyken, M. Vandewalle. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4675-4682. c) S. B. Hadimani, R. P. Tanjure, S. V. Bhat. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4791-4794.
52. (a) S. Chandrasekhar, S. K. Gorla. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 92-98. (b) A. Menzek, A. Altundas, U. Çoruh, N. Akbulut, E. M. Vázquez López, T. Hökelek, A. Erdönmez. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1143-1148. (c) R. Packe-Wirth, V. Enkelmann. *J. Mol. Struct.* **1998**, *448*, 1-9.
53. N. Ruiz. *Synthèse de composés polycycliques à structure benzodioxinique. Elaboration de dérivés à activité antitumorale potentialle*. Tesi doctoral **1995**. U. Orleáns – U. Barcelona.
54. C. Bozzo. *Estudis sintètics i de reactivitat de derivats 1,4-benzodioxínics. Aplicacions en la preparació de nous agents policíclics amb potencial antitumoral*. Tesi doctoral, **1997**. Universitat de Barcelona.
55. F. G. Baddar, M. F. El-Newaihy, M. R. Salem. *J. Chem. Soc.* **1971**, 716-721.
56. T. Kochi, T. P. Tang, J. A. Ellman. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6518-6519.
57. H. C. Brown, S. C. Kim, S. Krishnamurthy. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1-12.
58. S. P. Forsey, D. Rajapaksa, N. J. Taylor, R. Rodrigo. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4280-4290.
59. H. Tanaka, K. Ogasawara. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4417-4420.
60. S. Inaba, R. M. Wehmeyer, M. W. Forkner, R. D. Rieke. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 339-344.
61. U. Pindur, H. Erfanian-Abdoust. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1681-1689.
62. D. J. Chadwick, A. Plant. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6085-6088.

63. K. J. Stone, M. M. Greenberg, S. C. Blackstock, J. A. Berson. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3659-3671.
64. S. B. Bedford, M. J. Begley, P. Cornwall, D. W. Knight. *Synlett* **1991**, 627-629.
65. N. Ruiz, M. D. Pujol, G. Guillaumet, G. Coudert. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2965-2968.
66. R. Rodrigo. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2093-2135.
67. M. G. Saulnier, G. W. Gribble. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5435-5438.
68. C. O. Kappe, A. Padwa. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6166-6174.
69. N. Ruiz, C. Buon, M. D. Pujol, G. Guillaumet, G. Coudert. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 2057-2066.
70. S. Capilla. *Estudi sintètic d'intermedis per a l'obtenció de sistemes tetracíclics que contenen una unitat d'1,4-benzodioxí*. Tesina de Llicenciatura **1992**, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona.
71. (a) M. S. Newman. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2630-2633. (b) J. A. Dodge, J. D. Bain, A. R. Chamberlin. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4190-4198.
72. P. S. Anderson, M. E. Christy, C. D. Colton, W. Halczenco, G. S. Ponticello, K. L. Shepard. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1519-1533.
73. N. S. Narasimhan, R. S. Mali. *Synthesis* **1983**, 957-986.
74. V. Snieckus. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1988**, 67-78.
75. V. Snieckus. *Chem. Rev.* **1990**, 879-933.
76. M. Khaldi, F. Chrétien, Y. Chapleur. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 401-404.
77. P. Beak, R. A. Brown. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 34-46.
78. M. Kauch, V. Snieckus, D. Hoope. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7149-7158.
79. L. Barsky, H. W. Gschwend, J. McKenna, H. R. Rodríguez. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3651-3652.
80. X. Wang, V. Snieckus. *Synlett* **1990**, 313-316.
81. (a) M. Watanabe, V. Snieckus. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1457-1460. (b) M. P. Sibi, N. Altintas, V. Snieckus. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4593-4596.
82. R. Silvestri, G. de Martino, G. la Regina, M. Artico, S. Massa, L. Vargiu, M. Mura, A. G. Loi, T. Marceddu, P. la Colla. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2482-2493.
83. M. Romero, M. D. Pujol. *Synlett* **2003**, *2*, 173-178.
84. S. A. Pratt, M. P. Goble, M. J. Mulvaney, P. G. M. Wuts. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3559-3562.

85. M. J. V. Oliveira Baptista, A. G. M. Barret, D. H. R. Barton, M. Girjavallhan, R. C. Jennings, J. Kelly, V. J. Papadimtriou, J. V. Turner, N. A. Usher. *J. Chem. Soc., Perkins Trans. I* **1997**, 1477-1501.
86. S. W. Combie, S. I. Lin, S. F. Vice. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8767-8770.
87. T. Grimaldi, M. Romero, M. D. Pujol. *Synlett* **2000**, 12, 1788-1792.
88. (a) H. N. Wingfield, W. R. Harlan, H. R. Hanmer. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 5796-5798. (b) B. Ortiz, P. Villanueva, F. Walls. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2748-2750. (c) R. I. J. Amos, B. S. Gourlay, C. H. Schiesser, J. A. Smith, B. F. Yates. *Chem. Comm.* **2008**, 1695-1697. (d) P. G. M. Wuts, M. P. Goble. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2139-2140.
89. R. J. Sunberg, H. F. Russel. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 3324-3330.
90. R. J. Sunberg, R. L. Parton. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 163-165.
91. S. Mahboobi, A. Uecker, A. Sellmer, C. Cénac, H. Höcher, H. Pongratz, E. Eichhorn, H. Hufsky, A. Trümpler, M. Sicker, F. Heidel, T. Fischer, C. Stocking, S. Elz, F.-D. Böhmer, S. Dove. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 3101-3115.
92. Treballs del grup no publicats, **2011**.
93. H. Hamamoto, H. Umemoto, M. Umemoto, C. Ohta, M. Dohshita, Y. Miki. *Synlett* **2010**, 17, 2593-2596.
94. M. Romero. *Preparació de nous agents antitumorals. Síntesi i avaluació citotòxica de sistemes policíclics que contenen el nucli d'1,4-benzodioxina*. Tesis doctoral, **2001**. Universitat de Barcelona.
95. C. Chaulet, C. Croix, J. Basset, M. D. Pujol, M. C. Viaud-Massuard. *Synlett* **2010**, 1481-1484.
96. Y. Kuninobu, Y. Nishina, C. Nakagawa, K. Takai. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 12376-12377.
97. K. Yang, S. G. Bott, M. G. Richmond. *Organometallics* **1995**, 14, 2387-2394.
98. Y. Kuninobu, Y. Nishina, C. Nakagawa, K. Takai. *Tetrahedron* **2007**, 63, 8463-8468.
99. Y. Kuninobu, T. Seiki, S. Kanamaru, Y. Nishina, C. Nakagawa, K. Takai. *Org. Lett.* **2010**, 12, 5287-5289.
100. Y. Kuninobu, Y. Nishina, C. Nakagawa, K. Takai. *Chem. Lett.* **2007**, 36, 872-873.
101. Y. S. Sokeirik, K. Sato, M. Omote, A. Ando, I. Kumadaki. *J. Fluor. Chem.* **2006**, 127, 150-152.

102. F. Frebault, N. S. Simpkins, A. Fenwick. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4214-4215.
103. K. S. Feldman, A. Y. Nuriye. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1914-1916.
104. R. Moumné, M. Larregola, Y. Boutadla, S. Lavielle, P. Karoyan. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4704-4707.
105. R. Bourhis, E. Frainnet. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, *9*, 3552-3553.
106. Y. Ito, T. Hirao, T. Saegusa. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1011-1013.
107. P. Langer, M. Döring, H. Görls. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1511-1517.
108. J. Jiang, G. W. Gribble. *OPPI Briefs* **2002**, *34*, 543-545.
109. R. E. Tirpak, M. W. Rathke. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5099-5102.
110. P. Magnus, J. Lacour. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3993-3994.
111. A. Wissner. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4617-4622.
112. T. W. Greene, P. G. M. Wuts. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed. Wiley: New York, **2007**, 300-344.
113. N. S. Narasimhan, A. C. Ranade, H. R. Deshpande, U. B. Gokhale, G. Jayalakshmi. *Synt. Commun.* **1984**, *14*, 373-374.
114. A. L. Campbell, I. K. Khanna. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3963-3966.
115. W. Zhang, F. Xie, H. Yoshinaga, T. Kida, Y. Nakatsuji, I. Ikeda. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9038-9042.
116. O. Riant, O. Samuel, H. B. Kagan. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5835-5836.
117. A. R. Hajipour, A. Zarei, A. E. Ruoho. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2881-2884.
118. A. Wada, G. Babu, S. Shimomoto, M. Ito. *Synlett* **2001**, 1759-1762.
119. K. Tanaka, T. Kobayashi, H. Mori, S. Katsumura. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5906-5925.
120. (a) D. J. Winterheimer, C. A. Craig. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2508-2510. (b) S. Lauzon, F. Tremblay, D. Gagnon, C. Godbout, C. Chabot, C. Mercier-Shanks, S. Perreault, H. DeSeve, C. Spino. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6239-6250. (c) Y. Li, H. Zou, J. Gong, J. Xiang, T. Luo, J. I. Quan, G. Wang, Z. Yang. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4057-4060.
121. J. H. Wynne, C. T. Lloyd, S. D. Jensen, S. Boson, W. M. Stalick. *Synthesis* **2004**, 2277-2279.
122. T. Okauchi, M. Itonaga, T. Minami, T. Owa, K. Kitoh, H. Yoshino. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1485-1487.

123. P. Mazo, L. Galeano, G. Restrepo, L. Ríos. *Scientia et Technica Año XIII*. **2007**, 35, 461-465.
124. (a) K. Wilson, J. H. Clark. *Pure Appl. Chem.* **2000**, 72, 1313-1319. (b) M. A. Harmer, Q. Sun. *Applied Catalysis A: General* **2001**, 221, 45-62.
125. J. M. Aragón, J. M. R. Vegas, L. G. Jodra. *Ind. Eng. Chem. Res.* **1994**, 33, 592-599.
126. Rohm & Haas. *Amberlyst 15 Technical Bulletin*. Rohm & Haas Co. Philadelphia, **1972**.
127. A. R. Pitochelli. *Ion-exchange catalysis and matrix effects*. Rohm & Haas Co. Philadelphia, **1975**.
128. G. W. Gribble, J. Jiang, Y. Liu. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1001-1003.
129. G. W. Gribble, D. J. Keavy, D. A. Davis, M. G. Saulnier, B. Pelcman, T. C. Barden, M. P. Sibi, E. R. Olson, J. J. BelBruno. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5878-5891.
130. N. L. Allinger, V. Zalkow. *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 701-704.
131. E. Eliel, S. H. Wilen. *Stereochemistry of Organic Compounds*. Interscience, New York, **1994**, pàgs. 682-683.
132. A. B. Levy. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 4684-4685.
133. M. G. Saulnier, G. W. Gribble. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 757-761.
134. Y. Kondo, A. Yoshida, S. Sato, T. Sakamoto. *Heterocycles* **1996**, 42, 105-108.
135. M. Matsuzono, T. Fukuda, M. Iwao. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7621-7623.
136. A. R. Katritzky, K. Akutagawa. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5935-5938.
137. D. Coowar, J. Bouissac, M. Hanbali, M. Paschaki, E. Mohier, B. Luu. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 6270-6282.
138. A. Mouaddib, B. Joseph, A. Hasnaoui, J.-Y. Mérour. *Synthesis* **2000**, 4, 549-556.
139. S. Mannam, G. Sekar. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1083-1086.
140. J. L. Brook, R. H. Biggs, P. A. St. John, D. S. Anthony. *Anal. Biochem.* **1967**, 18, 453-458.
141. T. Hayashi, H. Naruse, S. Kamada, Y. Iida, S. Daishima, M. Kuzuya, T. Okuda. *Shitsuryo Bunseki* **1983**, 31, 289-295. CAN 101:30674.
142. M.-L. Go, J. L. Leow, S. K. Gorla, A. P. Schüller, M. Wang, P. J. Casey. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 6838-6850 i referències citades en l'article.

143. T. W. Greene, P. G. M. Wuts. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed. Wiley: New York, **2007**, p. 773.
144. I. Kawasaki, M. Yamashita, S. Ohta. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 1831-1839.
145. I. Kawasaki, H. Katsuma, Y. Nakayama, M. Yamashita, S. Ohta. *Heterocycles* **1998**, *48*, 1887-1901.
146. S. Hamri, J. Basset, M. D. Pujol. Resultats no publicats, **2011**.
147. T. Janosik, A.-L. Johnson, J. Bergman. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2813-2819.
148. F. Y. Miyake, K. Yakushijin, D. A. Horne. *Org. Lett.* **2000**, *14*, 2121-2123.
149. Y. Ma, K. Yakushijin, F. Y. Miyake, D. A. Horne. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4343-4345.
150. A. Marco. *Adiciones enantioselectivas a grupo carbonilo catalizadas por ligandos de tipo hidroxilamida*. Tesi Doctoral **2008**, Universitat de València.
151. A. Khalafi-Nezhad, B. Mokhtari, M. N. S. Rad. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7325-7328.
152. H. Stephensen, F. Zaragoza. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5799-5802.
153. G. T. Wang, S. Li, N. Wideburg, G. A. Kraftt, D. J. Kempf. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2995-3002.
154. J. Tois, R. Franzén, A. Koskinen. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5395-5405.
155. R. Santini, M. C. Griffith, M. Qi. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8951-8954.
156. S.-S. Wang. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 1328-1333.
157. G.-S. Lu, S. Mojssov, J. P. Tam, R. B. Merrifield. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3433-3436.
158. L. S. Richter, T. R. Gadek. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4705-4706.
159. V. Krchnák, Z. Flegelová, A. S. Weichsel, M. Lebl. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6193-6196.
160. Y. Wang, S. R. Wilson. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4021-4024.
161. A. S. Kiselyov, R. W. Armstrong. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6163-6166.
162. Novabiochem. *Resins for solid phase organic synthesis*. Novabiochem[®] Peptide Synthesis Catalogue **2009**, San Diego, pp. 227-228.
163. I. W. James. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4855-4946.
164. G. Bhalay, P. Blaney, V. H. Palmer, D. Baxter. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8375-8378.
165. G. J. Kuster, H. W. Scheeren. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3613-3616.
166. C. U. Kim, P. F. Misco. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2027-2030.

167. T. L. Deegan, O. W. Gooding, S. Baudart, J. A. Porco Jr. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4973-4976.
168. Y. Ito, T. Ogawa. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 19, 5562-5566.
169. M. Mergler, R. Nyfeler, J. Gosteli. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6741-6744.
170. G. A. Morales, J. W. Corbett, W. F. DeGrado. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1172-1177.
171. F. Zaragoza, H. Stephensen. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2555-2557.
172. D. A. Goff, R. N. Zuckermann. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5744-5745.
173. T. Ruhland, H. Künzer. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2757-2760.
174. G. B. Phillips, G. P. Wei. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4887-4890.
175. J. Meisenheimer. *Liebigs Annalen* **1902**, 323, 205-246.
176. G. C. Look, M. M. Murphy, D. A. Campbell, M. A. Gallop. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2937-2940.
177. Y. Oikawa, O. Yonemitsu. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1213-1216.
178. V. P. Miller, R. A. Tschirret-Guth, P. R. Ortiz de Montellano. *Arch. Bioch. & Biophys.* **1995**, 319, 333-340.
179. L. P. Wackett, L. D. Kwart, D. T. Gibson. *Biochemistry* **1988**, 27, 1360-1367.
180. B. Meunier, S. P. de Visser, S. Shaik. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 3947-3980.
181. (a) D. Nagarathnam, E. M. Johnson. *Synth. Commun.* **1993**, 23, 2011-2017. (b) P. Zhang, R. Liu, J. M. Cook. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3103-3106. (c) T. Gan, J. M. Cook. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1301-1304.
182. S. Goswami, S. Dey, S. Jana, A. K. Adak. *Chem. Lett.* **2004**, 33, 916-917.
183. J. Tois, R. Franzen, O. Aitio, I. Laakso, J. Huuskonen, J. Taskinen. *Comb. Chem. High Throughput Screen.* **2001**, 4, 521-524. CAN 136:200067
184. K. Ngu, D. V. Patel. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 973-976.
185. B. Raju, T. P. Kogan. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4965-4968.
186. T. Zoller, J.-B. Ducep, M. Hibert. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9985-9988.
187. E. J. Corey, C. U. Kim, M. Takeda. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 4339-4342.
188. F. Zaragoza. *Organic Synthesis on Solid Phase*. Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
189. R. B. Moffett. *Org. Synth. Coll.* **1963**, 4, 605-608.
190. D. P. Roelofsen, E. R. J. Wils, H. V. Bekkum. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1971**, 90, 1141-1152.
191. A. Thurkauf, A. E. Jacobson, K. C. Rice. *Synthesis* **1988**, 233-234.
192. A. L. Gemal, J. L. Luche. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4187-4189.

193. E. Wenkert, T. E. Goodwin. *Synth. Commun.* **1977**, 7, 409-415.
194. E. C. Taylor, C.-S. Chiang. *Synthesis* **1977**, 467-467.
195. S. H. Dewitt, J. S. Kiely, C. J. Stankovic, M. C. Schroeder, D. M. R. Cody, M. R. Pavia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, 90, 6909-6913.
196. Exemples de monitorització de reaccions en suport sòlid per a IR: (a) C. Chen, L. A. A. Randell, R. B. Miller, A. D. Jones, M. J. Kurth. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2661-2662. (b) J. M. Frechet, C. J. Schuerch. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 492-496.
197. G. C. Look, C. P. Holmes, J. P. Chinn, M. A. Gallop. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7588-7590.
198. T. W. Greene, P. G. M. Wuts. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed. Wiley: New York, **1999**, p. 359.
199. F. Beaulieu, C. Ouellet, B. N. Naidu, M. Patel, Y. Ueda, T. P. Connolly, J. R. Weiss, M. A. Walker, N. A. Meanwell, K. M. Peese, M. E. Sorenson. *PCT Int. Appl.* **2009**, WO 2009117540.
200. N. R. Sims, P. R. Carnegie. *Anal. Biochem.* **1975**, 63, 271-273.
201. M. Zhou, Z. Meng, A. G. Jobson, Y. Pommès, T. D. Veenstra. *Anal. Chem.* **2007**, 79, 7603-7610
202. B. B. Marsh. *Biochim. Biophys. Acta* **1952**, 9, 247-260
203. C. H. Fiske, Y. Subbarow. *J. Biol. Chem.* **1925**, 66, 375-400
204. G. E. Youngburg, M. V. Youngburg. *J. Lab. Clin. Med.* **1930**, 16, 158-168
205. T. Kodama, K. Fukui, K. Kometani. *J. Biochem.* **1986**, 99, 1465-1472
206. J. B. Martin, D. M. Doty. *Anal. Chem.* **1949**, 21, 965-967
207. K. Itaya, M. Ui. *Clin. Chim. Acta* **1966**, 14, 361-366
208. T. I. Lin, M. F. Morales. *Anal. Biochem.* **1977**, 77, 10-17
209. K. M. Chan, D. Delfert, K. D. Junger. *Anal. Biochem.* **1986**, 157, 375-380
210. S. Burlacu, W. D. Tap, E. A. Lumpkin, A. J. Hudspeth. *Biophys. J.* **1997**, 72, 263-271.
211. S. J. Gould, S. Subramani. *Anal. Biochem.* **1988**, 175, 5-13
212. L. J. Kricka. *Anal. Biochem.* **1988**, 175, 14-21
213. L. Fontanella, S. Pozzuolo, A. Costanzo, R. Favaro, G. Deho, P. Tortora. *Anal. Biochem.* **1999**, 269, 353-358
214. A. P. Jackson, C.R. Bagshaw. *Biochem. J.* **1988**, 251, 527-540
215. T. Shimada, H. Ito, H. Kasai. *Seikagaku* **1995**, 67, 475-477

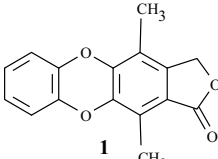
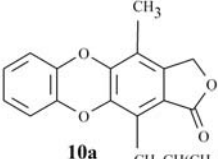
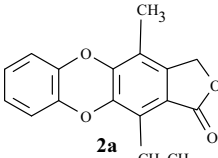
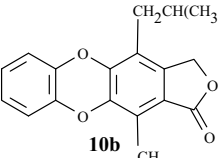
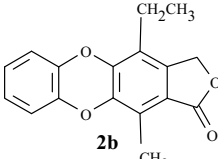
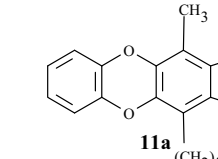
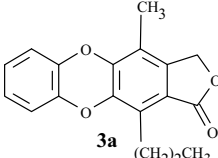
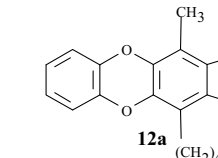
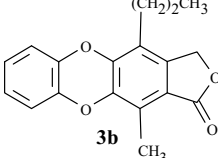
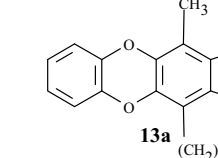
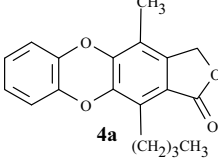
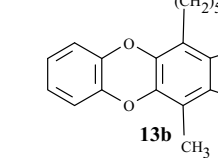
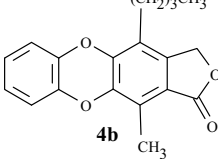
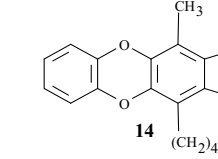
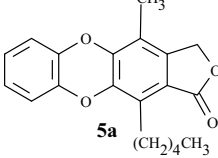
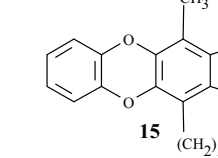
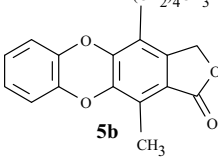
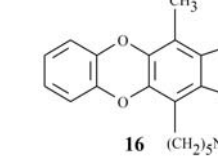
216. K. Samizo, R. Ishikawa, A. Nakamura, K. Kohama. *Anal. Biochem.* **2001**, 293, 212-215
217. M. Ushimaru, Y. Fukushima. *Anal. Biochem.* **2003**, 313, 173-175
218. H. Liu, Y. Jiang, Y. Luo, W. Jiang. *Food Technol. Biotechnol.* **2006**, 44 (4), 531-534
219. S. S. Khandekar, B. Feng, T. Yi, S. Chen, N. Laping, N. Bramson. *J. Biomol. Screen.* **2005**, 10, 447-455
220. P. Chène. *Drug Discovery Today* **2008**, 13 (11/12), 522-529
221. W. Pan, T. Sun, R. H. Hoess, R. H. Grafstrom. *Carcinogenesis* **1998**, 19, 765-769
222. J. A. Endicott, M. E. Noble, J. A. Tucker. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1999**, 9, 738-744
223. A. S. Lundberg, R. A. Weinberg. *Mol. Cell. Biol.* **1998**, 18, 753-761
224. W. Pan, S. Cox, R. H. Hoess, R. H. Grafstrom. *Carcinogenesis* **1999**, 20, 193 - 198
225. R. R. O. Loo, H. R. Udseth, R. D. Smith. *J. Phys. Chem.* **1991**, 95, 6412-6415
226. E. H. De Nooij, H. G. K. Westenbrink. *Biochim. Biophys. Acta* **1962**, 62, 608
227. M. J. Smerdon, I. Isenberg. *Biochemistry* **1976**, 15 (19), 4233-4242
228. J. M. Kinkade, R. D. Cole. *J. Biol. Chem.* **1966**, 241, 5790-5797
229. B. A. Garcia, S. A. Busby, C. M. Barber, J. Shabanowitz, C. D. Allis, D. F. Hunt. *J. Proteome Res.* **2004**, 3, 1219-1227
230. P. A. Cole, A. D. Courtney, K. Shen, Z. Zhang, Y. Qiao, W. Lu, D. M. Williams. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 444-452
231. A. L. Medina, D. Mesnier, G. Tainturier, D. Lorient. *Food Chem.* **1996**, 57, 261-265
232. M. Mann, S.-E. Ong, M. Gronborg, H. Steen, O. N. Jensen, A. Pandey. *Trends Biotech.* **2002**, 20, 261-268
233. A. K. Konstantinidis, R. Radhakrishnan, F. Gu, R. N. Rao, W. K. Yeh. *J. Biol. Chem.* **1998**, 273, 26506-26515
234. Per acció de la temperatura també té lloc simultàniament la reacció de retro-Diels-Alder, donant lloc a una elevada proporció de producte de partida recuperat, que no s'havia detectat en el control per CCF.
235. No es microdestil·la l'excés de dienòfil per evitar la reacció de retro-Diels-Alder.

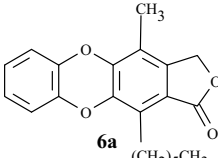
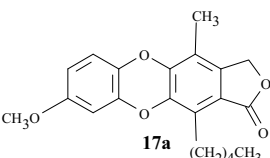
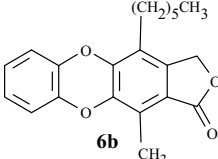
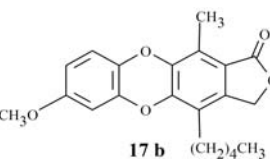
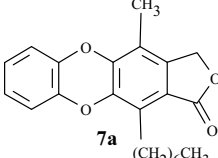
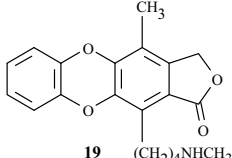
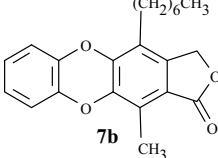
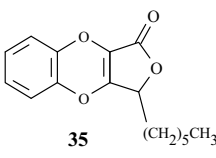
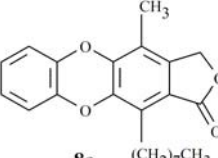
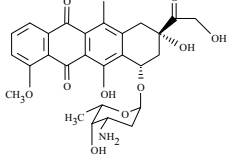
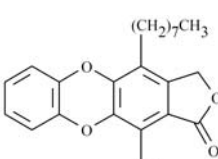
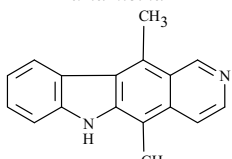
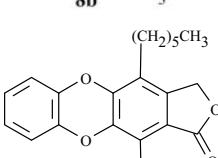
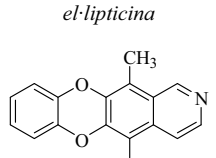
236. N. Haider, R. Jbara, J. Käferböck, U. Traar. *ARKIVOC* **2009**, 38-47
237. Tot el material en contacte amb l'NaH cal rentar-lo primer amb acetat d'etil o etanol per evitar la reacció violenta amb l'aigua.
238. Rendiments calculats mitjançant els espectres d'RMN-¹H.
239. G. W. Gribble, M. G. Saulnier, M. P. Sibi, J. A. Obaza-Nutatis. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4518-4523.
240. J. H. Wynne, C. T. Lloyd, S. D. Jensen, S. Boson, W. M. Stalick. *Synthesis* **2004**, 2277-2282.
241. T. Okauchi, M. Itonaga, T. Minami, T. Owa, K. Kitoh, H. Yoshino. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1485-1487.
242. (a) P. N. James, H. R. Snyder. *Org. Synth.* **1959**, *39*, 30-33. (b) Y. M. Na, M. Le Borgne, F. Pagniez, G. Le Baut, P. Le Pape. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 75-87.
243. (a) V. C. Wentrup, H.-W. Winter. *Angew. Chem.* **1978**, *90*(8), 643-644. (b) N. N. Surovov, A. B. Kamenskii, Yu. I. Smushkevich, A. I. Livshits. *Zh. Org. Khim.* **1977**, *13*, 197-199
244. E. Wenkert, P. D. R. Moeller, S. R. Piettre *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7188-7194.
245. La llum és tan potent que escalfa el dissolvent fins a temperatura de reflux.
246. El baix rendiment es deu a la presència d'una barreja complexa de productes secundaris.
247. Es recupera gran quantitat de producte de partida degut a la ruptura del grup protector durant el procés de purificació, però la conversió de la reacció és major.
248. El baix rendiment es deu a la ruptura del grup protector durant el procés de purificació, però la conversió és major.
249. T. Janosik, A.-L. Johnson, J. Bergman. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2813-2819.
250. F. Ogura, T. Otsubo, Y. Aso, N. KO. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* **1988**. JP63079848.
251. F. Y. Miyake, K. Yakushijin, D. A. Horne. *Org. Lett.* **2000**, *14*, 2121-2123
252. La trietilamina dona caràcter bàsic a la mescla, evitant la formació d'àcid cianhídric.
253. I. T. Hogan, M. Sainsbury. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 681-682.

254. A. Khalafi-Nezhad, B. Mokhtari, M. N. S. Rad. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7325-7328.
255. B. Bao, P. Zhang, Y. Lee, J. Hong, C.-O. Lee, J. H. Jung. *Marine Drugs* **2007**, *5*, 31-39.
256. K. K. Chiruvella, V. Kari, B. Choudhary, M. Nambiar, R. G. Ghanta, S. C. Raghavan. *FEBS Lett.* **2008**, *582*, 4066–4076.
257. (a) M. S. Shahabuddin, M. Nambiar, B. Choudhary, G. M. Advirao, S. C. Raghavan. *Invest. New Drugs* **2010**, *28*, 35-48. (b) F. M. Freimoser, C. A. Jakob, M. Aebi, U. Tuor. *Appl. Environ. Microbiol.* **1999**, *65*, 3727-3729.

7. ANNEX

Taula 1. Activitat citotòxica dels compostos 1 – 19. Assaig *in vitro* d'inhibició de la proliferació de cèl·lules L1210 i HT-29. n.t. = no provat.

| Compost | IC ₅₀ L1210 (μM) | IC ₅₀ HT-29 (μM) | Cicle (L1210) | Compost | IC ₅₀ L1210 (μM) | IC ₅₀ HT-29 (μM) | Cicle (L1210) |
|--|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|---|-----------------------------|-----------------------------|---------------|
| 
1 | > 100 | > 100 | n.t. | 
10a | 13.5 | > 10 | n.t. |
| 
2a | > 10 | > 10 | n.t. | 
10b | > 10 (70 %) | > 10 | n.t. |
| 
2b | > 10 | > 10 | n.t. | 
11a | 19 | 34.5 | n.t. |
| 
3a | > 10 (111%) | > 10 | n.t. | 
12a | 77 | 24.1 | n.t. |
| 
3b | > 10 (115%) | > 10 | n.t. | 
13a | 0.54 | 0.12 | 88% 8N 5μM |
| 
4a | 2.4 | 0.58 | G ₂ /M, 8N 67% 5μM | 
13b | > 10 | > 10 | n.t. |
| 
4b | > 100 | 17.7 | n.t. | 
14 | 89 | > 10 | n.t. |
| 
5a | 1.8 | 0.12 | G ₂ /M, 8N 80% 5μM | 
15 | > 10 | > 10 | n.t. |
| 
5b | 7.2 | 9.2 | G ₂ /M, 8N 35% 5μM | 
16 | 12.8 | 5.7 | n.t. |

| | | | | | | | |
|--|----------------|------|-------------------------------------|--|---------------|------|-------------------------------------|
|  <p>6a</p> | 2.0 | 0.38 | G ₂ /M,
8N 86%
5μM |  <p>17a</p> | > 10
(78%) | > 10 | n.t. |
|  <p>6b</p> | > 10 (118.3 %) | 18.2 | n.t. |  <p>17b</p> | > 10 (70 %) | > 10 | n.t. |
|  <p>7a</p> | 3.9 | 1.9 | 70% 8N
20μM |  <p>19</p> | 2.4 | 0.54 | G ₂ /M,
8N 86%
5μM |
|  <p>7b</p> | > 10 | 21.8 | n.t. |  <p>35</p> | > 10 | > 10 | n.t. |
|  <p>8a</p> | > 10 | > 10 | n.t. |  <p><i>Adriamicin</i>[®]</p> | 0.029 | 0.48 | G ₂ /M
86%
1 μM |
|  <p>8b</p> | > 10 | > 10 | n.t. |  <p><i>el-lipticina</i></p> | 0.19 | 14.9 | G ₂ 50%
1 μM |
|  <p>9</p> | > 10 | > 10 | n.t. |  | 1.2 | 22.1 | - |

