



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**“SÍNTESIS DE MACROCICLOS DERIVADOS DE INDOLES 1,3-DISUBSTITUIDOS
UTILIZANDO UNA SECUENCIA UGI-4-CR/CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR TIPO
CLICK”**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. LIZBETH CHÁVEZ ACEVEDO

DR. LUIS DEMETRIO MIRANDA GUTIÉRREZ
INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM

MÉXICO, D.F. FEBRERO 2016.

Este trabajo se realizó en el laboratorio 2-3 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México U.N.A.M., bajo la dirección del Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez con apoyo financiero de la beca doctoral CONACYT número: 235614.

Este trabajo fue presentado en:

- ✚ Simposio Interno Instituto de Química U.N.A.M. 2015.
- ✚ Congreso de química QUIMIUNAM 2015, UNAM, México D.F.
- ✚ “9^a Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica 2013“, Veracruz, Veracruz.

Como resultado de este trabajo se publicaron y están en proceso de publicación los siguientes trabajos:

- ✚ Lizbeth Chávez-Acevedo, Luis D. Miranda. “Synthesis of novel tryptamine-based macrocycles using an Ugi 4-CR/microwave assisted click-cycloaddition reaction protocol.” *Org. Biomol. Chem.*, 2015, **13**, 4408–4412.
- ✚ Lizbeth Chávez-Acevedo, Luis D. Miranda. Patente. En preparación.

DEDICATORIA

*A mi familia, especialmente a mis padres Irma y Mariano, mi hermana Gabriela.
Gracias por el gran apoyo y amor que me brindan cada día.*

*A Raúl gracias por tu compañía en esta aventura, por los consejos y amor
brindado.*

*A todos mis amigos: a los ya presentes en mi vida y a los que me han dado la
oportunidad de conocer recientemente.*

DEDICATORIA

Quiero agradecer a mi asesor Dr. Luis D. Miranda por la oportunidad de formar parte de su grupo de investigación, pero sobre todo por ser una gran guía académica y personal.

A mis compañeros de trabajo, por los consejos diarios, los buenos momentos y agradable compañía.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y al Instituto de Química; a los técnicos académicos Ángeles Peña, Elizabeth Huerta, Carmen González, Javier Pérez, Luis Velasco, Simón Ortega, Alfredo Toscano y Rocío Patiño.

Al Posgrado en Ciencias Químicas: Dr. Adela Rodríguez, Q.F.B. Josefina Tenopala, Ana María Nuñez, L.A. Mary Cruz Salazar, Ana Valeria Barrientos, M.C. Eric Iván Sánchez.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca doctoral otorgada: 235614.

Agradezco a mi comité tutor por sus valiosas aportaciones e interés mostrado: Dr. José Gustavo Ávila Zarraga y Dr. Erick Cuevas Yañez.

A cada uno de los integrantes del honorable jurado: Dr. Roberto Martínez, Dr. José Norberto Farfán García, Dr. Erick Cuevas Yañez, Dr. Marcos Hernández Rodríguez, Dr. Braulio Víctor Rodríguez Molina.

INDICE

Abreviaturas y acrónimos	1
Resumen	3
Abstract	4
1. Introducción	5
2. Antecedentes	6
2.1 Macrociclos en la naturaleza	6
2.1.1 Metodologías para la construcción de macrociclos	7
2.1.1.1 Macrolactonización	8
2.1.1.2 Reacciones de acoplamiento cruzado catalizados por metales de transición.	9
2.1.1.3 Reacciones de Metátesis (RCM)	11
2.1.2 El indol como componente de los macrociclos	12
2.2 Reacciones de Multicomponentes	14
2.2.1 Isonitrios	15
2.2.1.1 Química de los isonitrilos	15
2.2.1.1.1 Síntesis de los isonitrilos	17
2.2.2 Reacción de Multicomponentes de Ugi (U-4CR)	19
2.2.3 Macrociclaciones vía una Reacción de Multicomponentes de Ugi (U-4CR)	20
2.3 Química click	23
2.3.1 Cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen catalizada por Cu (I)	24
2.3.2 Triazoles y su actividad biológica	28
2.3.3 Macrociclaciones vía “Reacción Click”	31
2.4 Cáncer	33
2.4.1 Definición de cáncer	33
2.4.2 Estadísticas	33
2.4.3 Cáncer y su relación con la proteína cinasa (PKC)	34
2.4.4 Síntesis descrita para la Ruboxistaurina	37
2.4.4.1 Síntesis formal de la Ruboxistaurina.	39
2.4.4.2 Síntesis de análogos de la Ruboxistaurina.	40
2.4.5 Anticancerígenos comerciales para contrarrestar el cáncer de próstata.	41
2.4.5.1 Cisplatino	41
2.4.5.2 Etopósido	42
2.4.5.3 Estramustina	43
3. Planteamiento del problema	44
4. Objetivos	45
5. Discusión y Resultados	46
5.1 Preparación de moléculas bifuncionales	46

5.1.1	Preparación de aminas – azidas	46
5.1.1.1	Protección y <i>N</i> -alquilación de triptamina	46
5.1.1.2	Sustitución por azida	49
5.1.1.3	Desprotección de la amina	51
5.1.2	Preparación de aldehído – alquino	52
5.2	Aductos de Ugi	53
5.3	Cicloadición dipolar 3+2 catalizada por cobre (“reacción click”)	57
5.4	Pruebas biológicas	62
5.4.1	Síntesis de análogo de la ruboxistaurina	66
5.4.2	Análogos del compuesto líder	69
6.	Conclusiones	76
7.	Apéndice	79
8.	Parte experimental	83

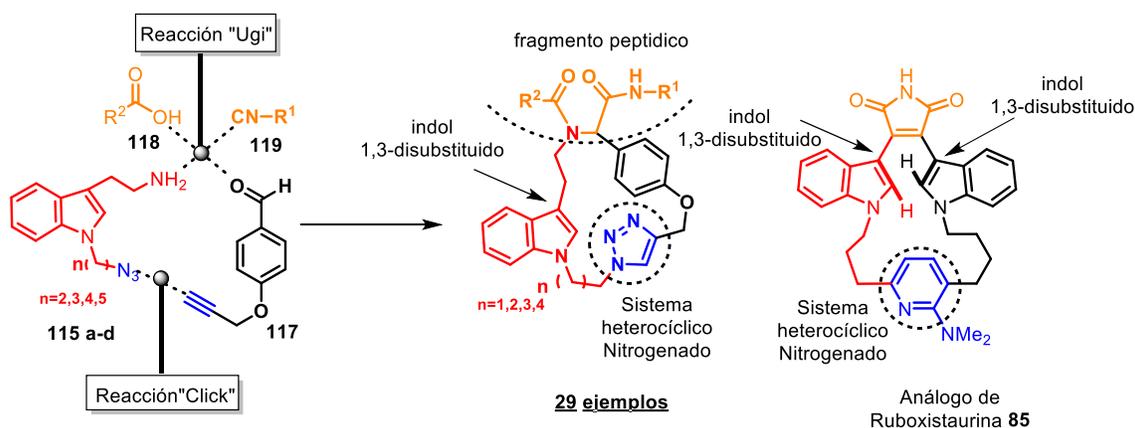
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonano
AcOEt	Acetato de etilo
AcONa	Acetato de sodio
AIBN	Azobisisobutironitrilo
Amberlist CuPF ₆	Amberlita unida a hexafluorofosfato de cobre (I)
COOH	Ácido carboxílico
DBU	1,8-diazabicycloundecen-7-eno
DCM	Diclorometano
DIBAL-H	Hidruro de diisobutilaluminio
DMAP	Dimetilamino piridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetil sulfóxido deuterado
DNA	Ácido desoxirribonucleico
E2	Eliminación tipo 2
FGH	Cultivo primario de fibroblastos gingivales de humano sano
HCT-15	Células cancerígenas de colon
HMDS	Hexametildisilazano
IC50	Índice de concentración 50 micromolar
IMCRs	Reacciones de Multicomponentes que involucran Isonitrilo
K562	Células cancerígenas de leucemia
MCRs	Reacciones de Multicomponentes
MeOH	Metanol
MFC-7	Células cancerígenas de mama
MsCl	Cloruro de metansulfonilo
nBu ₄ NI	Yoduro de tetrabutilamonio
NC	No citotóxico
NH's	Grupo funcional amina
OH	Grupo funcional alcohol
OMS	Organización Mundial de la Salud
PC3	Células cancerígenas de próstata
PKC	Proteína cinasa C
PMN	Polimorfonucleares

PSA	Antígeno prostático específico
SKLU	Células cancerígenas de pulmón
S _N 2	Sustitución nucleofílica tipo 2
t.a.	Temperatura ambiente
TBTA	Tris[(1-benzyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]amine
^t BuNC	Terbutil isonitrilo
TFA	Ácido trifluoroacético
TfOH	Ácido trifluorometansulfónico
THF	Tetrahidrofurano
TIPS	Eter de triisopropilsililo
TLC	Cromatografía en capa fina
TMSCN	Cianotrimetilsilano
U251	Células cancerígenas de glía de células del sistema nervioso central
U-4CR	Reacción de multicomponentes de Ugi

RESUMEN

En el presente trabajo se describe una metodología para la construcción de macrociclos inspirados en el análogo de la ruboxistaurina **85**. Estos macrociclos contienen en su estructura un triazol, un indol 1,3-disustituido y un fragmento peptídico. Fueron preparados mediante una secuencia de reacciones de multicomponentes de Ugi–cicloación click. La economía atómica del proceso global es alta, ya que solo se pierde una molécula de agua (Esquema A).

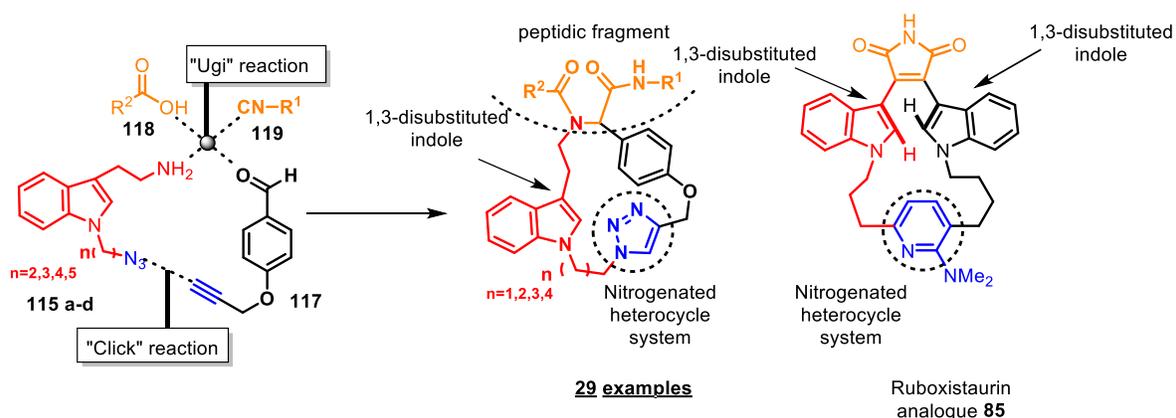


Esquema A. Metodología descrita.

La síntesis inició con la preparación de las amina–azidas **115 a-d**, las cuales fueron construidas a partir de triptamina mediante una secuencia de reacciones de: protección de la amina primaria, *N*-alquilación del indol, sustitución nucleofílica y desprotección. El aldehído–alquino **117** se obtuvo a través de una *O*-alquilación del 4-hidroxibenzaldehído. Diferentes isonitrilos comercialmente disponibles (**118**) y ácidos carboxílicos (**119**) se utilizaron en la reacción de Ugi, tanto alifáticos como aromáticos. La cicloación se llevó a cabo utilizando CuBr y DBU en tolueno, bajo irradiación de microondas. Utilizando esta estrategia, se obtuvieron 29 nuevos macrociclos de entre 18 y 21 miembros. Además se construyó un macrociclo bis-indólico. Finalmente, se estudió la actividad citotóxica de estos macrociclos. Interesantemente dos de estos reportaron un IC₅₀ (16.2 ± 1.6 y 11.1 ± 0.7 mM) cercano al del cisplatino (9.3 ± 0.4). Ambos contienen un anillo de 18 miembros y un sustituyente benzoilo. Es importante remarcar que estas moléculas no presentaron citotoxicidad en células sanas.

ABSTRACT

In the present work a methodology for the construction of macrocycles inspired in the analogue of ruboxistaurin **85** describes. These macrocycles contain in its structure a triazole, an 1,3-disubstituted indole and a peptidic fragment. They were prepared by a reaction sequence of Ugi multicomponent-cycloaddition click. The overall process has a high atom economy because only one water molecule is lost (Scheme A).



Scheme A. Methodology described.

The synthesis began with the preparation of the amine-azides **115 a-d**, from tryptamine using a reactions sequence of: primary amine protection, indole *N*-alkylation, nucleophilic substitution and deprotection. The aldehyde-alkyne **117** was obtained through O-alkylation of 4-hydroxybenzaldehyde. Different isonitriles commercially available (**118**) and carboxylic acids (**119**) both aliphatic and aromatic, were used in the Ugi reaction. The cycloaddition was carried out using CuBr and DBU in toluene, under microwave irradiation. With this strategy 29 new macrocycles of 18-21 member ring were obtained. A bis-indolic analog was also constructed. Finally, the cytotoxic activity of these macrocycles was studied. Interestingly two of them displayed similar IC₅₀ (16.2 ± 1.6 and 11.1 ± 0.7) of the cisplatin (9.3 ± 0.4), both containing an 18 members ring and a benzoyl substituent. It is noteworthy that these molecules did not show cytotoxicity in normal cells.

1. INTRODUCCION

Un concepto que ha cobrado interés recientemente es “economía atómica”, introducido por Barry Trost en 1995. Este concepto hace referencia a que los métodos de síntesis deberán diseñarse de tal manera que los átomos presentes en los reactivos, se incorporen al máximo en el producto final, minimizando o evitando la formación de subproductos (Figura 1).¹ Las reacciones de multicomponentes se apegan a este principio al definirse como reacciones en las cuales más de dos componentes reaccionan en un solo paso para formar un producto que contiene la mayoría de los átomos presentes en los reactivos.²

De igual manera se puede citar la filosofía de la “química click”, la cual se refiere al desarrollo de procesos adaptados para generar sustancias de manera rápida y eficiente, generando enlaces tipo carbono-carbono y carbono-heteroátomo tal como lo hace la naturaleza. Para que una reacción sea elegible debe ser modular, con una versatilidad muy alta, generar buenos rendimientos y subproductos inofensivos, ser estereoespecífica aunque no necesariamente enantioselectiva. Dentro de esta química destaca la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen entre un alquino y una azida catalizada por cobre, para generar un triazol 1,4-disustituido.³

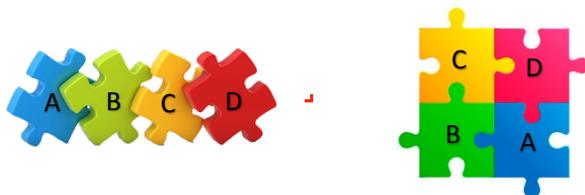


Figura 1. Representación del concepto de “Economía atómica”

2. ANTECEDENTES

¹ B. M Trost *Angew. Chem.Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259-281.

² A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem.int. Ed.* **2000**, *39*, 3168-3210.

³ H. C. Kolb, M. G. Finn, K.B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021.

2.1 Macrociclos en la naturaleza

Los productos naturales macrocíclicos presentan una notable actividad biológica y por lo cual muchos de esos compuestos son usados como fármacos. Su diversidad química es inmensa y generalmente sirven como inspiración para diseños innovadores en busca de nuevos fármacos. Los macrociclos se han definido como un sistema que contiene un anillo de 12 o más miembros.⁴

A pesar de su complejidad estructural, los macrociclos tienen una aplicación muy amplia en el desarrollo y descubrimientos de nuevos fármacos. Además, numerosos compuestos naturales y sintéticos presentan un sin fin de actividades biológicas y por lo tanto un excepcional potencial terapéutico. Notablemente, los antibióticos macrocíclicos constituyen uno de los grupos de fármacos más importantes. Un ejemplo de ellos es la Vancomicina **1**, un antibiótico glicopeptídico que es usado para el tratamiento de infecciones bacterianas resistentes a la penicilina.⁵ También se han encontrado compuestos macrocíclicos con actividad citotóxica importante; un ejemplo de esto es la macrolactona policétida de 16 miembros epotilona B **2**⁶ que ejerce su efecto citotóxico mediante el ensamble de microtúbulos, interfiriendo con la fase mitótica G₂, inhibiendo así la replicación.⁷ Se ha comprobado también actividad antiparasitaria; un representante de este grupo es la Ivermectina **3**, una lactona macrocíclica.⁸ La manera en que esta ejerce su actividad, es uniéndose con alta selectividad y afinidad a canales membranales de células nerviosas y musculares de invertebrados. Este fenómeno incrementa la permeabilidad de la membrana celular permitiendo el paso libre de los iones cloruro, lo que lleva a la muerte del parásito.⁹ Finalmente, se han

⁴ E. M. Driggers, S. P. Hale, J. Lee, N. K. Terrett., *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2008**, 7, 608–624.

⁵ M. Rybak, B. Lomaestro, J.C. Rotschafer, R. Moellering, W. Craig, M. Billeter, J.R. Levine, *Am. J. Health Syst. Pharm.*, **2009**, 66, 82-98.

⁶ G.Höfle, N. Bedorf, K. Gerth, H. Reichenbach, H. *Chem. Abst.*, **1993**, 120, 52841.

⁷ *Lexi-Comp Online™*. Medical database. Lexi-Comp, Inc.: Hudson, OH, USA, Enero, 2015.

⁸ H. Ikeda, H. Kotaki, S. Omura, *Journal of Bacteriology*, 169, 5615–5621.

⁹ W.C Campbell, M.H. Fisher, E.O. Stapley, G. Albers-Schönberg, T.A. Jacob, *Science* **1983**, 221, 823–828.

encontrado también macrociclos con actividad antifúngica; por ejemplo la anfotericina B **4**, un polieno que se une al ergosterol de la pared del hongo y rompe la membrana celular¹⁰ (Figura 2).

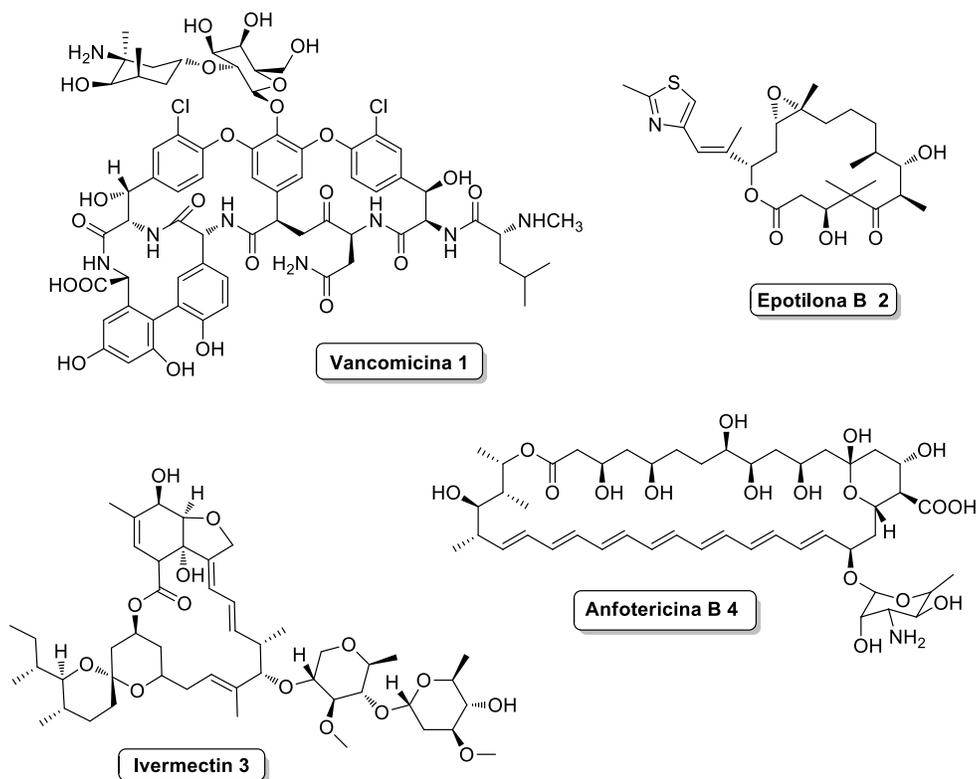


Figura 2. Productos naturales macrocíclicos.

2.1.1 Metodologías para la construcción de macrociclos

La complejidad estructural de los macrociclos naturales ha inspirado el desarrollo de métodos sintéticos para su preparación; entre las metodologías más utilizadas se encuentran: macrolactonizaciones, macrolactamizaciones, reacciones de acoplamiento catalizadas por metales, metátesis, química click y en menor

¹⁰ a) M.K Kathiravan, A.B Salake, A.S. Chothe, P.B. Dudhe, R.P. Watode, M.S. Mukta, S. Gadhwé, *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 5678–5698. b) F.C. Odds, A.J.P. Brown, N.A.R. Gow, *Trends Microbiol.* **2003**, *11*, 272–279.

grado, reacciones de multicomponentes. Estas últimas dos metodologías serán abordadas posteriormente de manera más amplia.

2.1.1.1 Macrolactonización

Las macrolactonas constituyen uno de los grupos más grandes de macrociclos naturales con actividad biológica. Para su síntesis existen infinidad de reportes; sin embargo, las macrolactonizaciones generalmente son reacciones complicadas y los métodos han evolucionado con los años. Actualmente, las estrategias de activación se pueden clasificar en (Figura 3):

- 1) Activación del grupo ácido para incrementar la electrofilicidad del grupo carbonilo.
- 2) Conversión del grupo alcohol en un grupo saliente para que el anión carboxilato pueda ciclarse de una manera más fácil y
- 3) Activación de ambos.¹¹

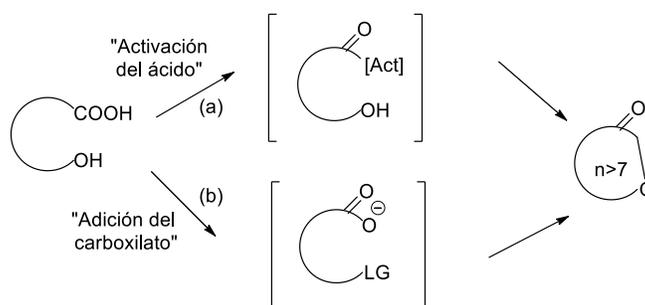
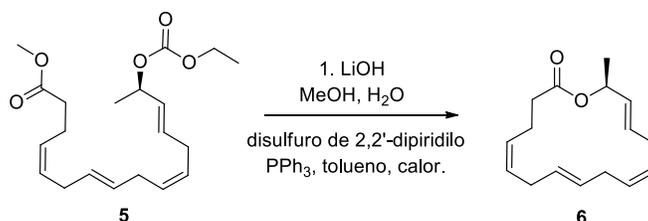


Figura 3. Esquema de estrategias de macrociclación.

La síntesis de la (-) Apliolida A **6** se muestra como ejemplo de macrolactonización (Esquema 1). En este caso se recurrió al conocido método de

¹¹ a) E.J. Corey, K.C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5614–5616. b) C. Palomo, M. Oiarbide, J.M. García, A. González, R. Pazos, J.M. Odriozola, P. Bañuelos, M. Tello, A. Linden, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4126–4134.

Corey y Nicolaou¹³ que consiste en el uso de una solución de disulfuro de 2,2'-dipiridilo y trifenilfosfina en tolueno, la cual activa tanto al alcohol, como al ácido carboxílico. Estas condiciones permitieron obtener satisfactoriamente 78% de rendimiento global (hidrólisis del éster y el carbonato, y la macrolactonización) de la lactona (-)-Apliolida **6**.¹²



Esquema 1. Macrolactonización, paso final para la obtención de (-) Apliolida A.

2.1.1.2 Reacciones de acoplamiento cruzado catalizados por metales de transición.

Una reacción donde se lleva a cabo la unión (acoplamiento) de dos fragmentos moleculares (alquílicos, vinílicos, propargílicos, arílicos, R-heteroátomo-), catalizado por un metal de transición, para generar un nuevo enlace químico, se conoce como una reacción de acoplamiento. Estas reacciones se han convertido en una herramienta indispensable para la construcción de nuevos enlaces C-C, C-O o C-N. Una de las versiones más importantes de este tipo de procesos, son aquellos que involucran un compuesto organometálico del tipo R-M (donde M es un elemento del grupo principal) y un halogenuro orgánico R-X, para formar un enlace C-C. El mecanismo generalmente implica una adición oxidativa, una transmetalación y una eliminación reductiva. Las principales reacciones de este tipo de acoplamientos se ilustran en la Figura 4.¹³

¹² T.V. Hansen, Y. Stenstrom, *Tetr. Asymmetry*, **2001**, 12, 1407-1409.

¹³ P.S. Deore, N.P.Argade, *Synthesis*, **2014**, 2811-289.

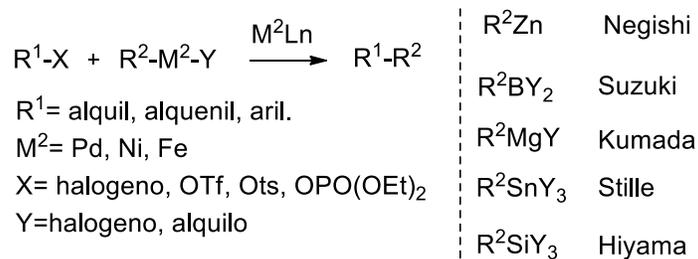
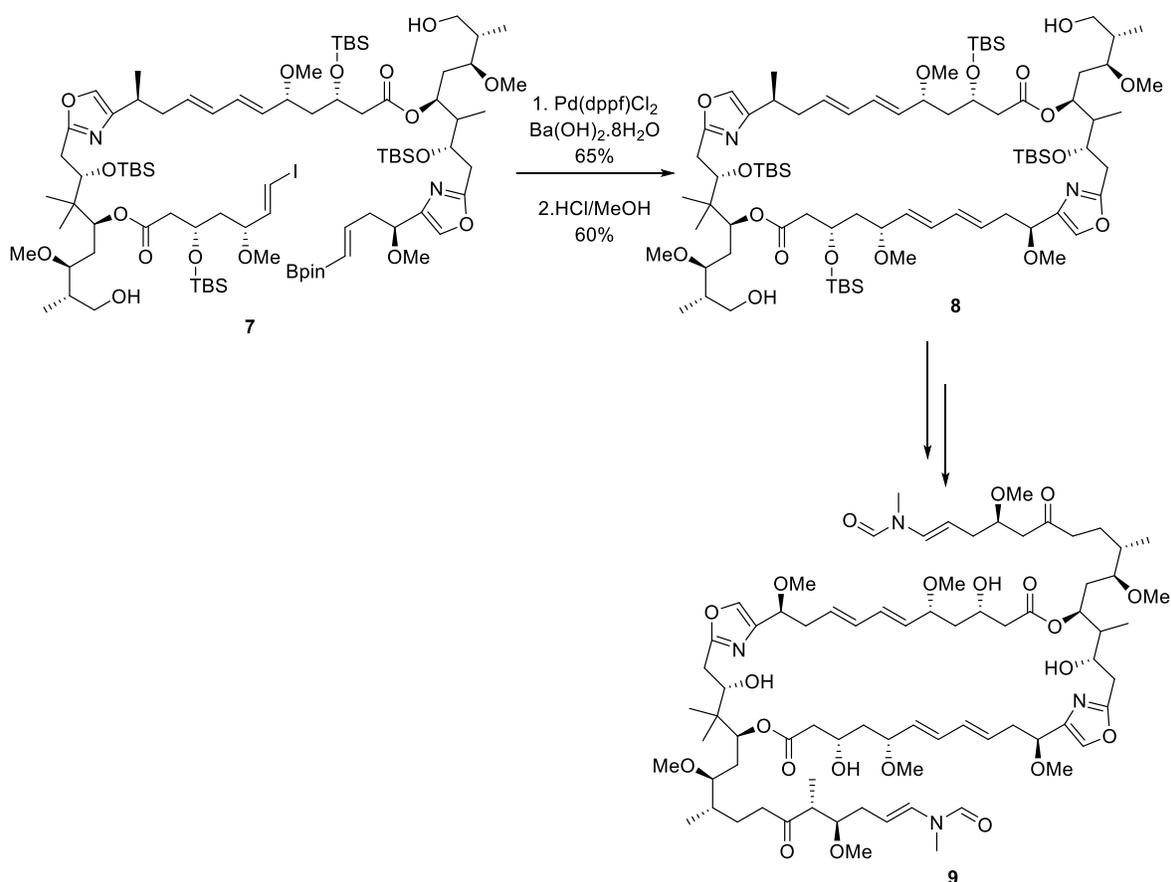


Figura 4. Resumen de las reacciones de acoplamiento.



Esquema 2. Obtención de Rizhopodin, utilizando un acoplamiento de Suzuki como paso clave.

Un ejemplo de macrociclación utilizando un acoplamiento cruzado es la síntesis de la rizopodina **9**, en la cual se efectuó un acoplamiento de Suzuki en el intermediario avanzado **7** para generar el macrociclo **8**, con un rendimiento del

65% en esta etapa (Esquema 2). La molécula completa **9** que exhibe propiedades antifúngicas y citotóxicas, se sintetizó en 31 pasos.¹⁴

2.1.1.3 Reacciones de Metátesis (RCM).

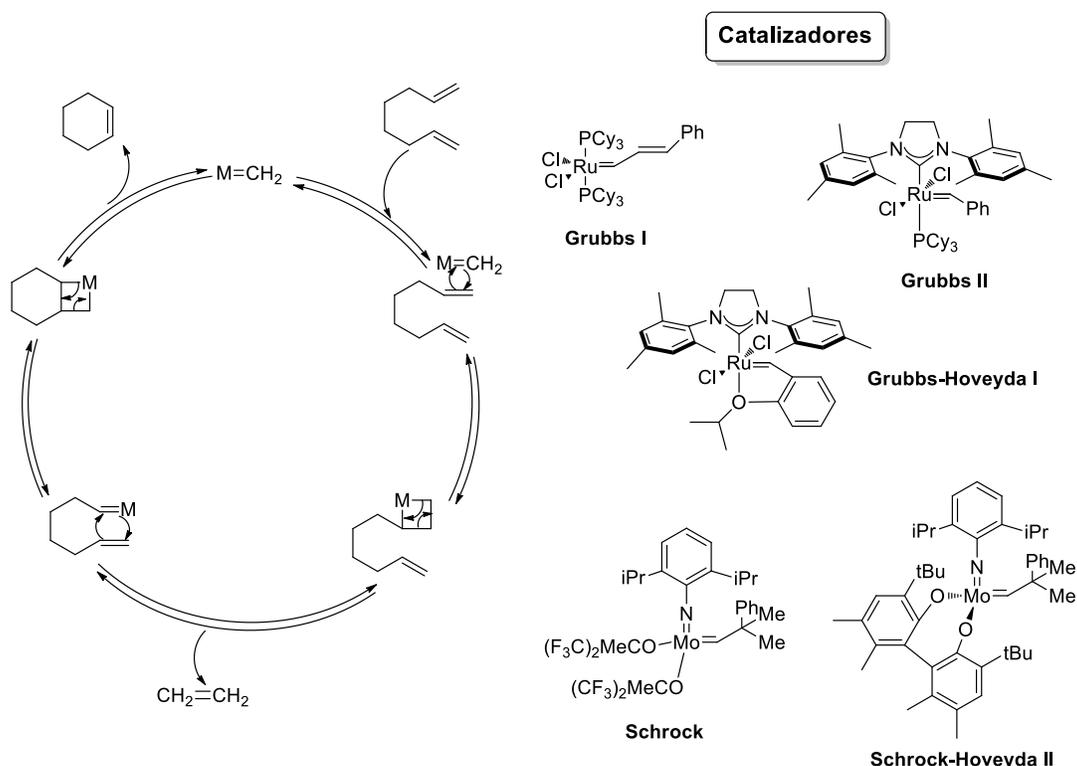


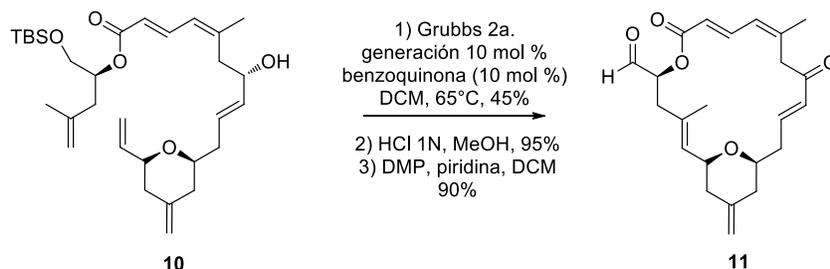
Figura 5. Reacción de RCM.

La reacción de metátesis (RCM) ha emergido como una herramienta eficiente y versátil para la formación de enlaces C-C. Desde el surgimiento de esta reacción, una variedad de macrociclos, han sido sintetizados por este medio. En el mecanismo de esta reacción (Figura 5) es indispensable un catalizador metálico (principalmente de rutenio o molibdeno), ya sea de tipo Grubbs o Schrock, y procede mediante un intermediario metalociclobutano.¹⁵

¹⁴ M. Dieckmann, M. Kretschmer, P. Li, S. Rudolph, D. Herkimmer, D. Menche, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5667-5670.

¹⁵ H.G. Schmalz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, *34*, 1833-1836.

La síntesis total de la (-)-dactilolida (**11**), una macrolactona con actividad citotóxica, fue completada mediante una RCM como paso principal en un 45% de rendimiento, utilizando en este caso un catalizador de Grubbs de segunda generación¹⁶ (Esquema 3).



Esquema 3. Etapa clave de la síntesis de (-)-dactilolide, utilizando RCM.

2.1.2 El indol como componente de los macrociclos.

Dentro de los sistemas heterocíclicos, la estructura del indol es uno de los núcleos más ampliamente distribuidos en la naturaleza. Se encuentra presente tanto en pequeñas moléculas (alcaloides), como en la mayoría de las estructuras peptídicas ya que forma parte del aminoácido esencial triptófano. Adicionalmente, se han aislado moléculas macrocíclicas conteniendo un sistema indólico. Es de reconocer que la mayoría de las moléculas derivadas de indol exhiben una amplia gama de actividades biológicas, como se muestra en la Figura 6.¹⁷

Algunos productos macrocíclicos naturales y sintéticos que contienen el núcleo de indol, poseen actividad anticancerígena. Por ejemplo, la Celogentina C (**12**) aislada de *Celosia argentea*. Este péptido bicíclico inhibe la polimerización de la tubulina en concentraciones muy bajas, dato que ha despertado el interés por su síntesis de varios grupos de investigación.¹⁸ Otro ejemplo, la Vinblastina **13** es un agente quimioterapéutico que se ha usado con buenos resultados, el cual fue

¹⁶ S.Y. Yun, E.C. Hansen, I. Volchkov, E.J. Cho, W. Y. Lo, D. Lee, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 4261-4263.

¹⁷ V. Sharma, P. Kumar, D. Pathak, *J. Heterocyclic Chem.*, **2010**, 47, 491-507.

¹⁸ W. Hu, F. Zhang, Z. Xu, Q. Liu, Y. Cui, Y. Jia, *Org. Lett.* **2010**, 12, 956-959.

aislado de *Catharanthus roseus* en 1958¹⁹ y sintetizado posteriormente (Figura 7).²⁰

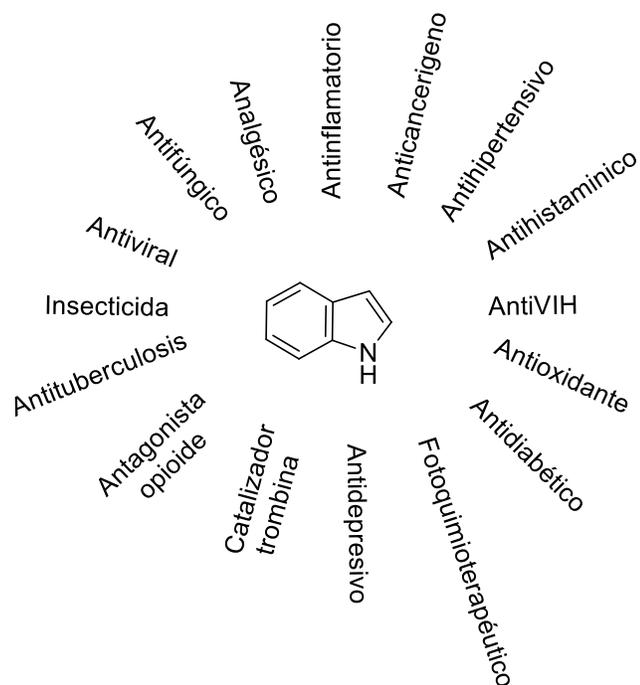


Figura 6. Actividad biológica relacionada con el indol.

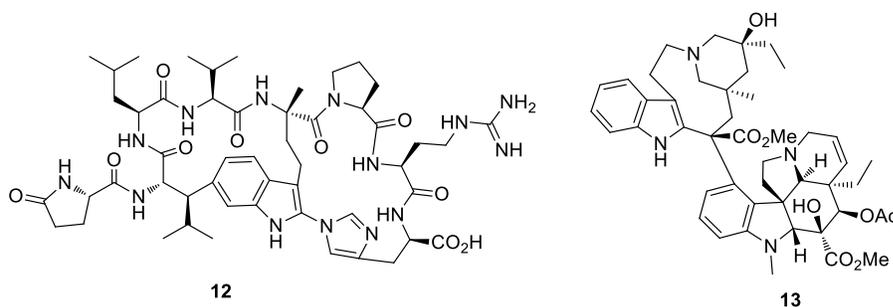


Figura 7. Vinblastina y Celogentina C, macrociclos que contienen indol.

2.2 Reacciones de Multicomponentes

Las reacciones de multicomponentes (MCRs) son reacciones “*one-pot*”, o en un solo paso, en las cuales se combinan más de dos sustratos, y en donde la

¹⁹ R .L Noble, C.T. Beer, J.H. Cutts. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1958**, 76, 882.

²⁰ S. Yokoshima, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *The Chemical Record*, **2010**, 10, 101–118.

mayoría de los átomos de las materias de partida, están incorporados en el producto final.²¹ Estas reacciones presentan ventajas respecto a la síntesis lineal; por ejemplo, un sustrato complejo y altamente sustituido puede ser construido en menos pasos, o bien en un solo paso (Figura 8). Estos procesos representan una herramienta muy útil dentro de la química moderna en la búsqueda de reacciones sustentables y amigables con el medio ambiente. Las MRCs exhiben varias características; por ejemplo: alta economía atómica, con poca generación de subproductos, alta convergencia y procedimientos de purificación sencillos.²²

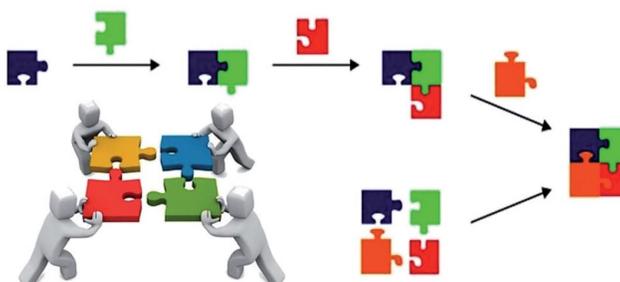


Figura 8. Comparación entre una síntesis lineal y una reacción de multicomponentes.

Las MCRs han tenido un desarrollo histórico muy interesante, comenzando con la síntesis de aminoácidos (1850) por Strecker;²³ posteriormente, la de Hantzsch para la síntesis de dihidropiridinas (1882),²⁴ la de Biginelli en la síntesis de dihidropirimidinas (1891),²⁵ y la reacción de Mannich (1912) para preparar compuestos β -aminocarbonílicos²⁶ (Esquema 4).

²¹ A. Domling, W. Wang and K. Wang, *Chem. Rev.* **2012**, 3083-3135.

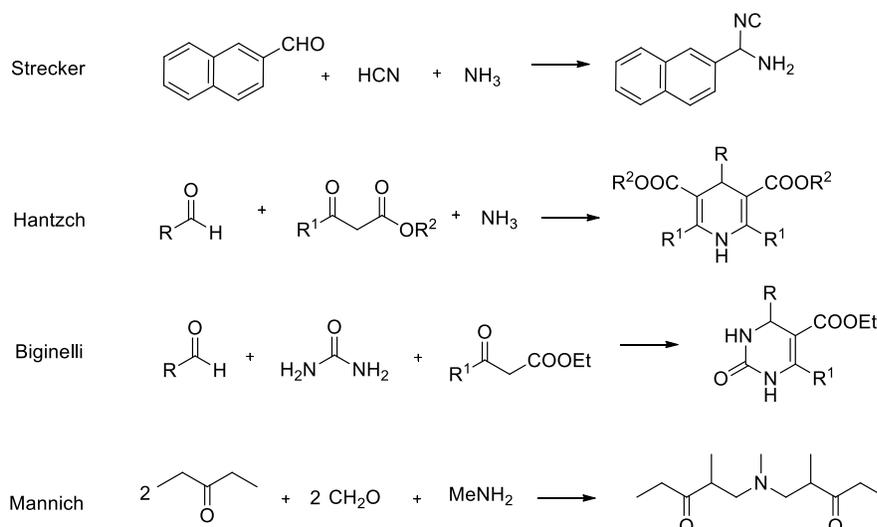
²² H. G. O. Alvim, E. M. da Silva Junior, B. A. Neto, *RSC Adv.*, **2014**, 4, 54282-54299.

²³ A. Strecker, *Liebigs Ann. Chem.*, **1850**, 75, 27.

²⁴ A. Hantzsch, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1882**, 215, 1.

²⁵ P. Biginelli, *Ber Dtsch. Chem. Ges.*, **1893**, 26, 447.

²⁶ C. Mannich, W. Kroschl, *Arch. Pharm.*, **1912**, 250, 647.



Esquema 4. Reacciones de Multicomponentes.

Dentro de la extensa variedad de reacciones de multicomponentes se encuentra un grupo de reacciones que involucran isonitrilos, conocidas como IMCRs (reacciones de multicomponentes de isonitrilos): las reacciones de Passerini (1920)²⁷ y Ugi (1959).²⁸

2.2.1 Isonitrilos

2.2.1.1 Química de Isonitrilos

El grupo isonitrilo se encuentra presente en algunos productos naturales, especialmente aislados de fuentes marinas.²⁹ La mayoría de estos productos exhiben propiedades antibióticas, antifúngicas o efectos antineoplásicos. En la figura 9 se pueden observar algunos ejemplos de productos naturales con funcionalidad isonitrilo.

²⁷ M. Passerini, M. Gazz. *Chim. Ital.*, **1922**, 52, 432.

²⁸ I. Ugi, C. Steinbrückner, *Angew. Chem.*, **72**, 267.

²⁹ a) P.J. Scheuer, *Acc. Chem., Res.*, **1992**, 25, 433—439. b) M.S. Edensor, R.D. Herbert, *Nat. Prod. Rep.*, **1988**, 5, 229-245.

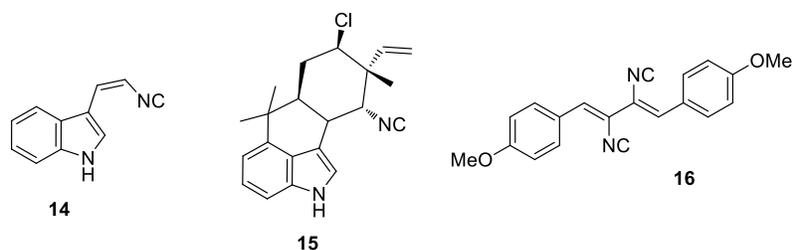
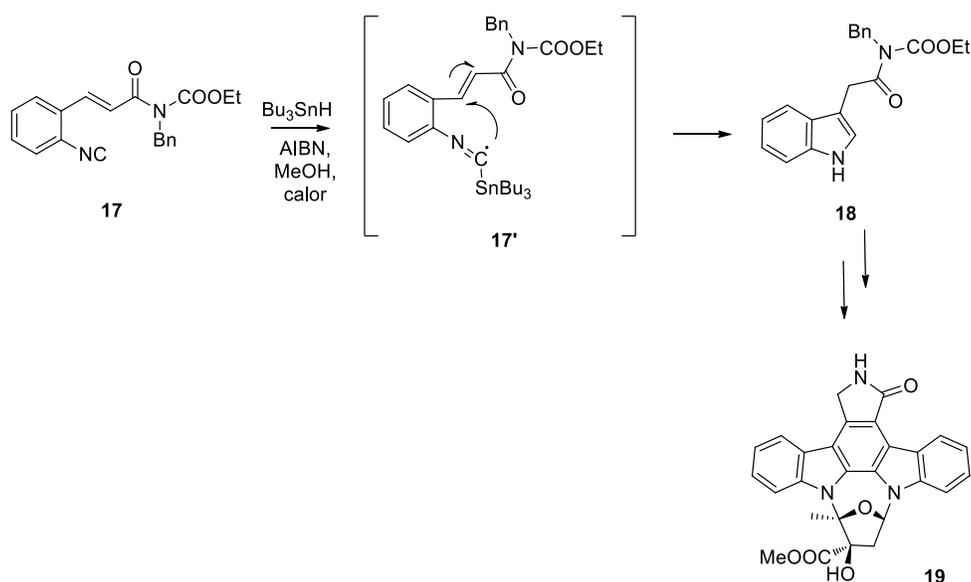


Figura 9. B371 **14**, Hapalindol **15**, antibiótico Xantocilina **16**.

La química de los isonitrilos se caracteriza por tres reacciones principalmente: **1.** Adición α , **2.** Sus hidrógenos α son relativamente ácidos lo cual permite transformaciones posteriores, y **3.** Tienden a adicionar un radical libre para formar un nuevo radical α -iminilo, especialmente los fenilisonitrilos. Un ejemplo de una adición radical se puede encontrar en la síntesis del indol **18**, útil para la preparación del producto natural (+)-K252a **19**, inhibidor de quinasa. En este caso la *o*-isocianocinamida **17** fue transformada al indol **18**, mediante un proceso de adición-ciclación radical utilizando Bu_3SnH y AIBN en metanol, a través del intermediario **17'** (Esquema 5).³⁰



Esquema 5. Síntesis del inhibidor de quinasa (+)-K252a, utilizando una ciclación radicalaria de un isonitrilo.

³⁰ H. Joisen, S.-B. Ko, D. P. Curran, *Chem. Eur. J.*, **1998**, *4*, 1043.

La acidez de los hidrógenos α a un isonitrilo es una característica que puede ser incrementada con sustituyentes electroattractores en la misma posición alfa, por ejemplo: ésteres carboxílicos, nitrilos, ésteres fosfóricos o grupos sulfonilos.³¹

La propiedad más importante de los isonitrilos es que pueden adicionar un nucleófilo y un electrófilo en su átomo de carbono, característica que comparte sólo con los carbenos y el monóxido de carbono.

2.2.1.1 Síntesis de Isonitrilos

Hasta la fecha, se han descrito una gran variedad de métodos para la preparación de isonitrilos (Tabla 1); sin embargo, hasta el día de hoy la reacción de deshidratación de *N*-formamidas con fosgeno u otros agentes deshidratantes y base, es el método de elección por su eficiencia, bajo costo y manejo en el laboratorio.³² Históricamente, el primer isonitrilo fue sintetizado por Lieke de manera accidental, ya que al intentar obtener un nitrilo a partir de cianuro de plata y un ioduro de alilo, obtuvo en su lugar un compuesto de olor muy desagradable, correspondiente al alil isonitrilo (Tabla 1).³³

Posteriormente, en el año 1867, Hoffman introdujo una nueva forma de sintetizar isonitrilos vía la formación de un carbeno. Este protocolo consiste en la formación del diclorocarbeno (utilizando hidróxido de potasio y cloroformo), el cual posteriormente, reacciona con una amina primaria generando finalmente el isonitrilo esperado (Tabla 1, ecuación 2).³⁴

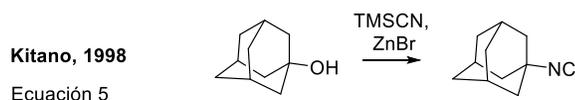
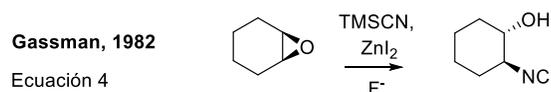
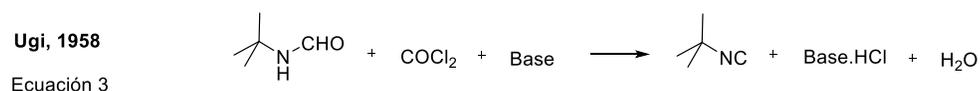
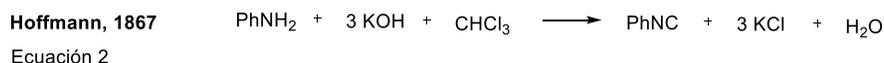
³¹ a) D. Hoppe, *Angew. Chem.*, **1974**, 86, 878. b) D. Hoppe, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1974**, 13, 786.

³² G. Skorna, I. Ugi, *Angew. Chem.*, **1977**, 89, 267.

³³ W. Lieke, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1869**, 1112-1123.

³⁴ A. W. Hoffman, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1867**, 144, 114.

Tabla 1. Métodos más comunes de preparación de Isonitrilos.



Debido a su olor desagradable, la síntesis de isonitrilos se dejó a un lado por muchos años; hasta 1958, cuando Ugi describió un método que consiste en la obtención de la correspondiente formamida, seguida de su deshidratación en presencia de fosgeno.³⁵ Actualmente, este es uno de los métodos más utilizados, aunque el agente deshidratante más popular es el oxiclورو de fósforo (Tabla 1, ecuación 3).

Otra técnica para obtener isonitrilos es la desarrollada por Gassman en 1982,³⁶ la cual consiste en la apertura de epóxidos con TMSCN, en presencia de ioduro de zinc, en reflujo de diclorometano. Con esta metodología se obtienen β-hidroxi isonitrilos (Tabla 1, ecuación 4).

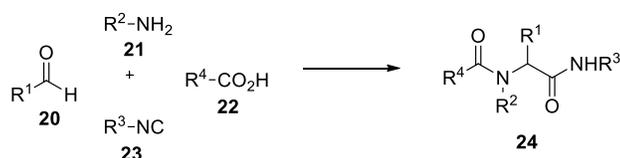
³⁵ I. Ugi, R. Meyr, *Angew. Chem.* **1958**, 70, 702.

³⁶ P. G. Gassman, T. L. Guggenheim, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 5849.

Finalmente, Kitano, describió un método de preparación de isonitrilos a partir del alcohol correspondiente, utilizando TMSCN y bromuro de zinc como ácido de Lewis (Tabla 1, ecuación 5).³⁷

2.2.2 Reacción de Multicomponentes de Ugi (U-4CR)

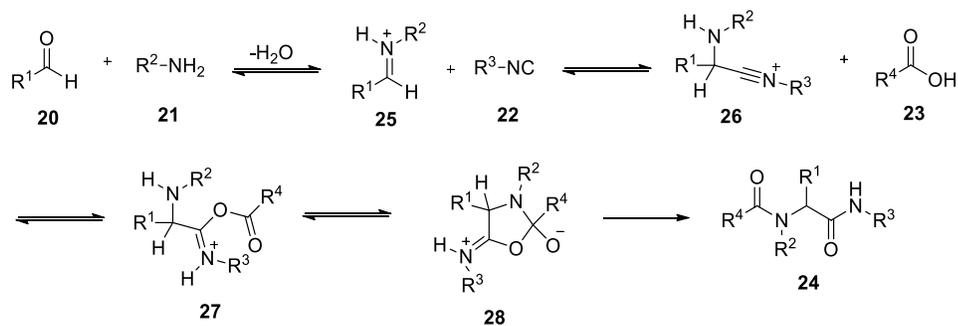
Descrita por Ugi (Ugi-4CR) en 1959, esta reacción típicamente involucra cuatro componentes: un isonitrilo, una cetona o aldehído, una amina primaria y un ácido carboxílico (Esquema 6), que reaccionan entre sí en una sola etapa de reacción para generar un aducto. En esta reacción se forman dos enlaces tipo peptídicos, cualidad que ha sido ampliamente explotada para la preparación de una variedad de moléculas de naturaleza diversa.



Esquema 6. Esquema general de reacción de multicomponentes de Ugi.

El mecanismo de reacción que se ha propuesto (Esquema 7) implica en un primer paso la formación del iminio **25**, el cual se puede considerar una especie lo suficientemente electrofílica para permitir la adición nucleofílica del isonitrilo **22**. Posteriormente, se lleva a cabo una segunda adición nucleofílica, ahora por parte del ácido carboxílico **23** generando un intermediario que mediante una transferencia de acilo (conocido como rearreglo de Mumm), da paso finalmente al aducto de Ugi **24**. Cabe mencionar que hasta antes de que ocurra esta transferencia todos los pasos anteriores son reversibles.³⁰

³⁷ Y. Kitano, K. Chiba, M. Taba, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 1911.

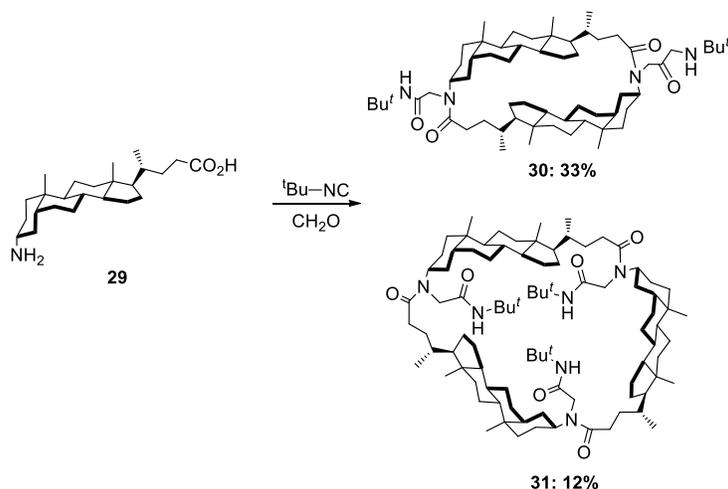


Esquema 7. Mecanismo de reacción de multicomponentes Ugi.

2.2.3 Macrociclaciones vía una Reacción de Multicomponentes de Ugi (U-4CR)

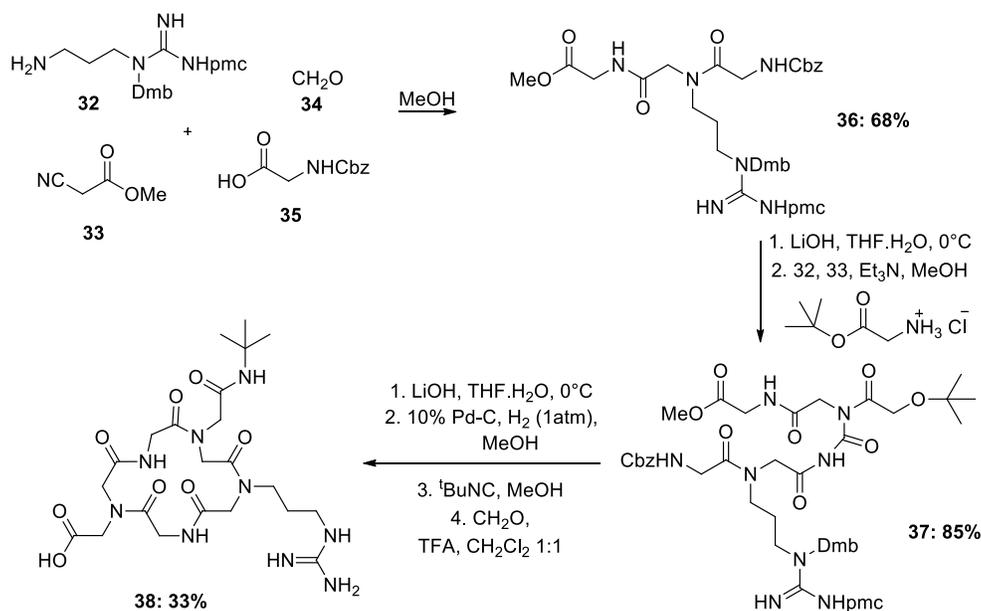
En los últimos años se han desarrollado algunas estrategias de macrociclación utilizando reacciones de multicomponentes, en especial de Ugi. Con la combinación de diferentes espaciadores, se ha logrado preparar una variedad de macrociclos muy interesantes. Por ejemplo, a partir del esteroide bifuncional ácido–amina **29**, *tert*-butil isonitrilo y formaldehído, se generaron dos tipos de macrociclos rígidos; el derivado de la dimerización **30** y el correspondiente a la trimerización **31**, favoreciéndose la formación del macrociclo más pequeño. (Esquema 8).³⁸

³⁸ D. G. Rivera, L. A. Wessjohann, *Molecules* **2007**, *12*, 1890.



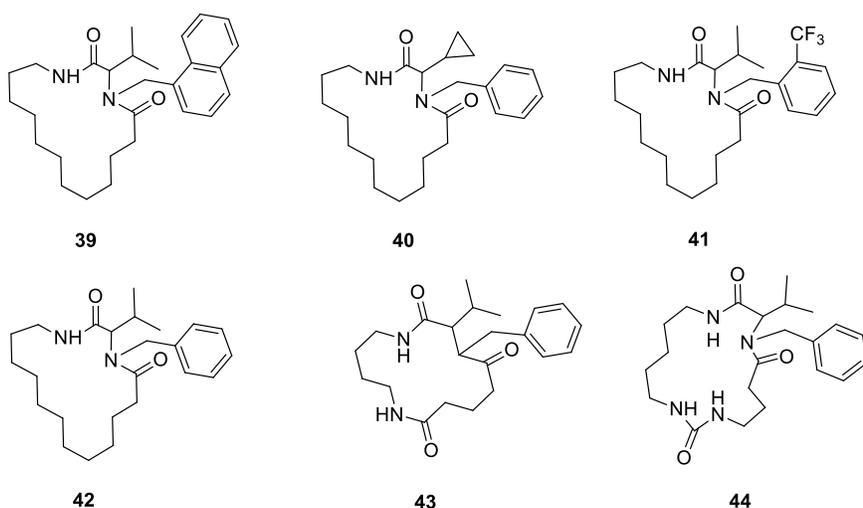
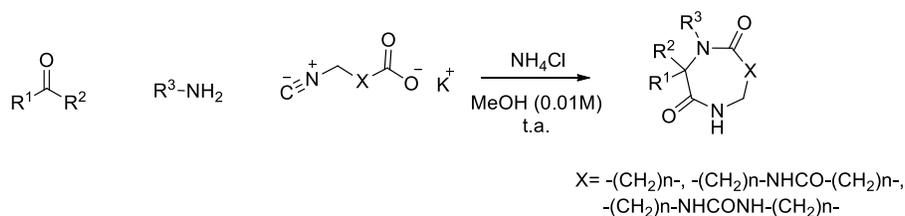
Esquema 8. Macrociclo de tipo esteroideo preparado mediante una reacción de Ugi-4CR.

Otro ejemplo que se basa en una estrategia de reacciones de multicomponentes de Ugi, es la síntesis de péptidos cíclicos del tipo **38**, (Esquema 9). Este tipo de sustratos han llamado la atención debido a que son moléculas no naturales que pueden actuar como ligantes de proteínas con buena afinidad. Este protocolo se inspira en la oportunidad que brinda la reacción de Ugi para formar enlaces tipo peptídico. Con esta estrategia se pudieron construir sistemas macrocíclicos tipo **38** a partir de moléculas sencillas, en pocos pasos de reacción y con el uso de pocos grupos protectores.



Esquema 9. Péptido cíclico preparado mediante una reacción de multicomponentes de Ugi.

Un método más sencillo para la construcción de péptidos cíclicos fue descrito por Dömling y colaboradores en 2015. Estos investigadores hicieron uso de α -Isociano- ω -ácidos carboxílicos, preparados a partir de aminoácidos comerciales. La construcción del macrociclo se llevó a cabo a través de una reacción de multicomponentes de Ugi utilizando la sal del ácido, en una solución diluida de metanol 0.01M. Con esta metodología fue posible la construcción de macrociclos de 12 a 16 miembros (**39-44**).³⁹ (Esquema 10).



Esquema 10. Metodología de macrociclación mediante reacción de multicomponentes de Ugi.

³⁹ G. P. Liao, E. M. M. Abdelraheem, C. G. Neochoritis, K. Kurpiewska, J. Kalinowska-Tluscik, D. C. McGowan, A. Domling. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4980-4983.

2.3 Química Click

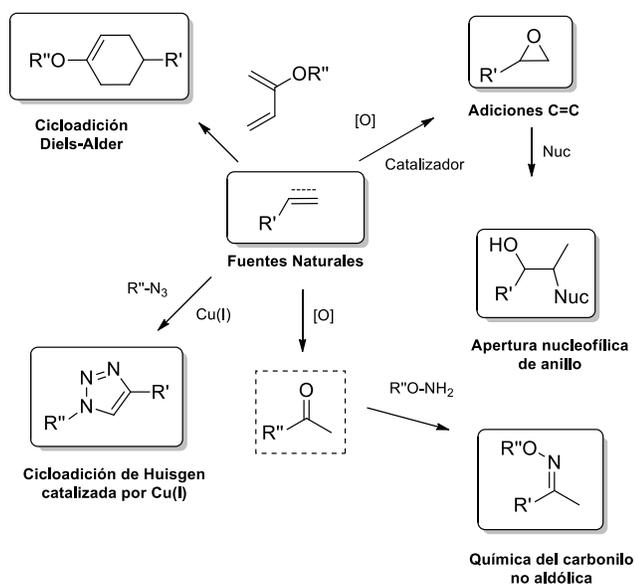
El concepto de “Química Click” introducido por Sharpless en 2001, es una filosofía que se refiere al desarrollo de procesos adaptados para generar sustancias de manera rápida y eficiente, generando enlaces tipo carbono-carbono y carbono-heteroátomo tal como lo hace la naturaleza. Esta filosofía incluye solamente aquellas reacciones que cumplan con los siguientes requisitos:

- Generar altos rendimientos.
- Generar sólo subproductos inofensivos que puedan ser removidos por métodos no cromatográficos.
- Ser estereoespecífica, aunque no necesariamente enantioselectiva.
- Condiciones de reacción simples, idealmente procesos que no sean sensibles al oxígeno ni al agua.
- Que los materiales de partida o reactivos sean fácilmente accesibles.
- No usar disolventes, o bien utilizar disolventes no contaminantes como agua, o fáciles de remover.
- Fácil purificación del producto.³

Algunas de las reacciones que cumplen o se apegan a este principio se ilustran en el Esquema 11:

- Cicloadiciones de especies insaturadas, especialmente cicloadiciones 1,3-dipolares y algunas reacciones Diels-Alder.
- Sustitución nucleofílica, particularmente apertura de anillos de heterociclos electrófilos rígidos, por ejemplo: epóxidos, aziridinas, iones aziridinio.
- Química del carbonilo tipo “no aldólica”, por ejemplo, formación de ureas, tiureas, heterociclos aromáticos, oximas, éteres, hidrazonas y amidas.

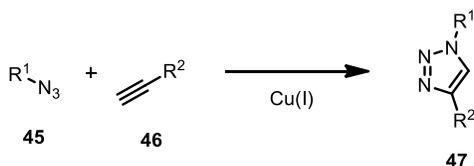
- Adiciones a enlaces múltiples carbono-carbono, especialmente algunos tipos de epoxidación, dihidroxilación, aziridinación y adición de haluro sulfenilo.⁴⁰



Esquema 11. Reacciones involucradas en la “Química Click”.

2.3.1 Cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen catalizada por Cu (I).

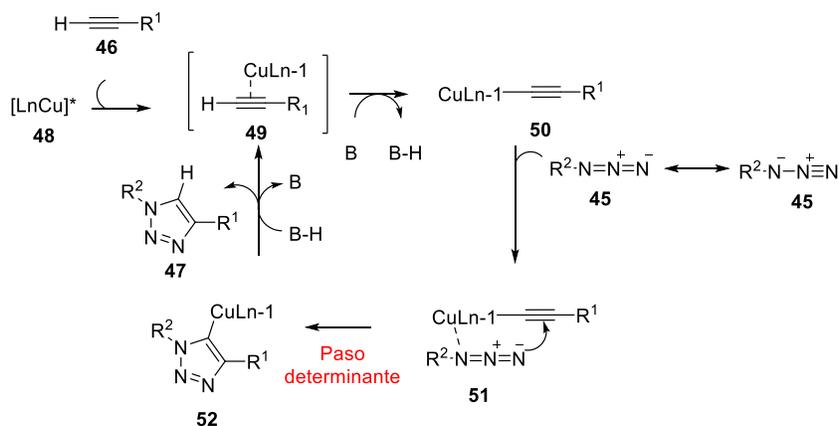
El ejemplo estrella de las reacciones click descritas en la sección anterior, es sin duda la cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen catalizada por cobre entre alquinos (46) y azidas (45) terminales, para generar triazoles 1,4-disustituidos (47) (Esquema 12).³



Esquema 12. Esquema general de la “Reacción click”.

⁴⁰ J. E. Moses, A.N.D. Moorhouse, *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, 36, 1249-1262.

En 2010 el grupo de Peiyi Wu realizó un estudio mecanístico de la cicloadición entre una azida y un alquino (Esquema 13). La reacción fue monitoreada por espectroscopia de infrarrojo y correlación espectroscópica en dos dimensiones, demostrando que el consumo del alquino **46** y la azida **45** es en una relación 1:1. Además, permitió observar la formación de intermediarios cupratos (**48**, **49**, **50**, **51**). El mecanismo de reacción descrito consiste en la formación del acetiluro **49** donde el cobre aparentemente tiene un ángulo de 90°, respecto del sustituyente. Posteriormente, con la ayuda de una base se abstrae el protón del acetiluro y el cobre se orienta a 180°. Este ángulo permite una interacción con la azida y la formación de los enlaces carbono-nitrógeno, necesarios para la síntesis del heterociclo **52**. La base (B-H) presente en el medio elimina el cobre, generando el triazol **47**.⁴¹ Estos resultados concordaron con el mecanismo catalítico anteriormente propuesto por Sharpless.³

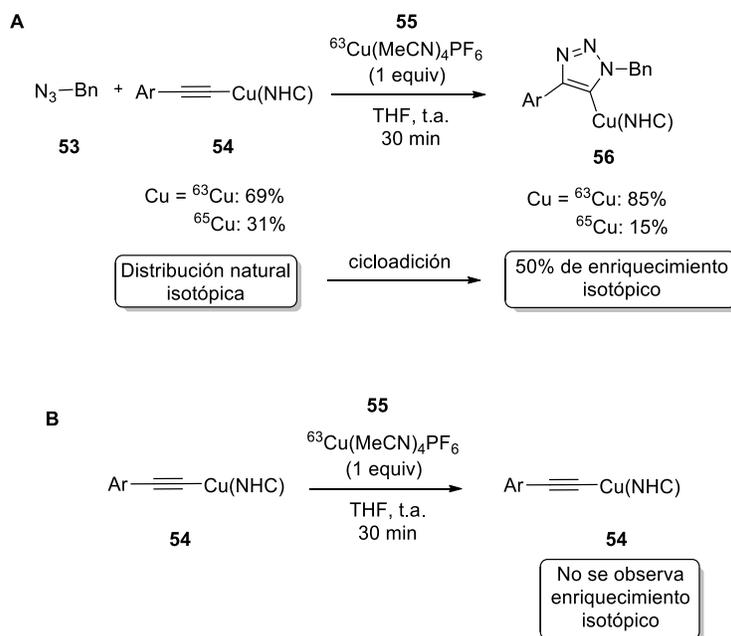


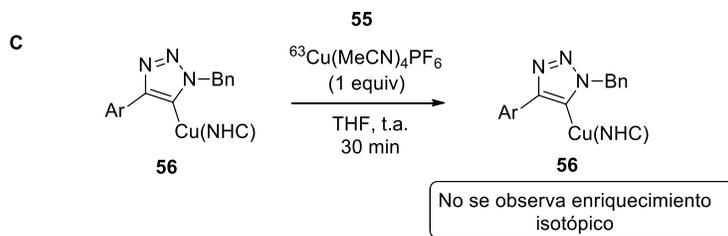
Esquema 13. Mecanismo propuesto para la "Reacción click".

Posteriormente, en el año 2013 se publicó un estudio donde se hace énfasis en que en el mecanismo de reacción están involucradas dos especies de cobre diferentes. El estudio incluyó la reacción (**A**, Esquema 14) de bencil azida (**53**) con el acetiluro de cobre (I) **54** como una mezcla de ^{63}Cu y ^{65}Cu 69:31, tal

⁴¹ Sun S., Wu P. *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114*, 8331–8336.

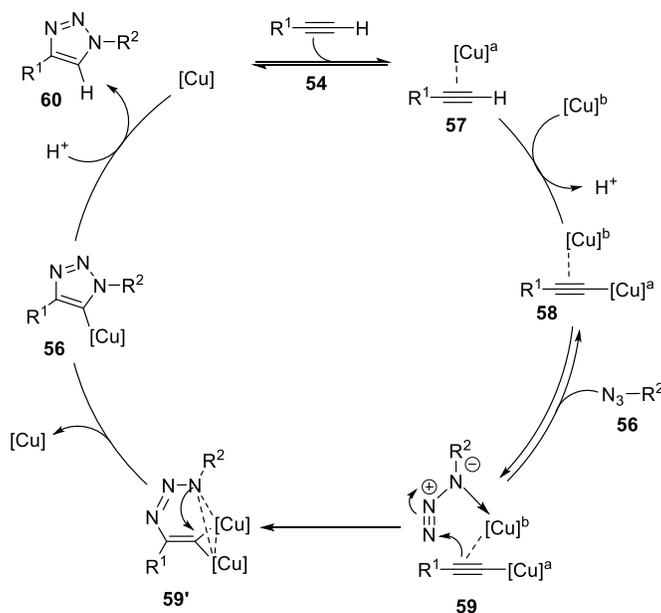
como se encuentra en la naturaleza. Adicionalmente, se utilizó un catalizador de cobre (I) preformado **55** marcado isotópicamente con ^{63}Cu . La reacción procedió en un tiempo de 20 a 30 minutos, advirtiéndose que hubo un enriquecimiento isotópico del 50% en el cuprato final. Este experimento se repitió en ausencia del catalizador adicional, al que se encuentra formando el acetiluro. Bajo estas condiciones, sin embargo no se notó ningún avance en la reacción durante los primeros 30 minutos. Este experimento es el que fundamenta la teoría de que son necesarias dos especies de cobre para catalizar la cicloadición. En el ejemplo **B**, se intentó comprobar que el enriquecimiento isotópico se lleva a cabo durante la reacción de cicloadición, y no solamente al colocar el acetiluro de cobre y el catalizador enriquecido. Finalmente, con el experimento **C** se corroboró que el enriquecimiento isotópico se lleva a cabo durante la formación del triazol. En este caso se preparó el triazol **56** que aún contenía cobre natural y se hizo reaccionar con el complejo de cobre marcado **55**, observando nuevamente que no había enriquecimiento.





Esquema 14. Experimentos diseñados para comprobar que son necesarias dos especies de cobre

En base a los experimentos anteriores, se propuso el mecanismo de reacción mostrado en el Esquema 15, en el cual se observa como primer paso la formación del acetiluro de cobre **57** y posteriormente la inserción de una segunda especie de cobre **58**. Este proceso permite el acercamiento de la azida y la formación del primer enlace C-N **59** y una geometría adecuada **59'** para que se lleve a cabo la ciclación y formación del intermediario **56**. Finalmente, con la base presente, ocurre la liberación del cobre y formación del triazol. En este artículo se menciona también que en el paso de **59** a **59'**, se lleva a cabo un intercambio de ligante, el cual ocurre más rápido que el cierre del anillo. Es por esta razón que se puede observar el enriquecimiento del 50%.⁴²



⁴² B. T. Worrell, J. A. Malik, V. V. Fokin. *Science*, **2013**, *340*, 457-460.

Esquema 15. Segunda propuesta de mecanismo para la “Reacción click”.

Es importante mencionar que la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen catalizada por Cu(I) para generar triazoles 1,4-disustituidos, cumple además con algunas características como son:

- Una alta estabilidad del producto formado (1,4-triazoles).
- La tolerancia a una amplia variedad de grupos funcionales y condiciones de reacción.
- No requiere grupos protectores.
- En la mayoría de las reacciones se observa una completa conversión de materia prima.
- Alta regioselectividad al generar solo triazoles 1,4-disustituidos.

2.3.2 Triazoles y su actividad biológica

Los triazoles son compuestos que contienen tres átomos de nitrógeno contiguos en un anillo aromático de cinco miembros. El desarrollo de triazoles con actividad biológica está basado en su relación estructural con los azoles y los oxazoles, ya que de estos existe una amplia gama de productos comercialmente disponibles y su mecanismo de acción está ya bien establecido.

Los triazoles han sido empleados, o son candidatos a usarse en tratamientos antifúngicos, anticancerígenos, antibacteriales, antituberculosos, antivirales, anti-inflamatorios, analgésicos, anticonvulsivos, antiparasitarios, antidiabético, anti-obesidad, entre otras actividades.

Antifúngicos: el triazol **61** es un análogo del miconazol **62** que muestra actividad contra *C. albicans* y *A. fumigatus*, en el cual la molécula de imidazol y el grupo 2,4-diclorofenilo se han remplazado por triazol y 2,4-difluorofenilo.⁴³

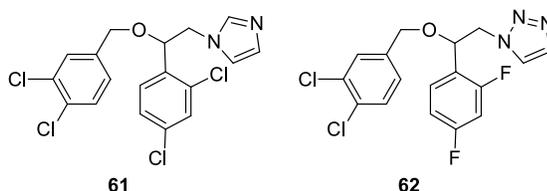


Figura 10. Ejemplo de compuestos triazólicos con actividad antifúngica.

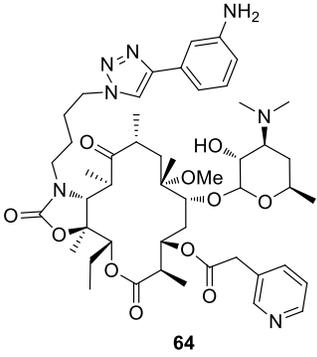
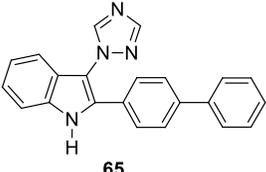
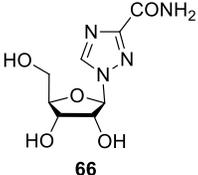
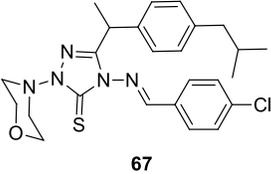
Con la finalidad de ampliar el conocimiento de los compuestos que contienen triazol y una destacada actividad biológica, se construyó la tabla 2.

Tabla 2. Compuestos que contienen triazol y actividad biológica.

Compuesto	Actividad biológica
<p style="text-align: center;">63</p>	<p>Anticancerígeno: el anastrozol 63 es utilizado contra cáncer de mama de forma post operatoria y en caso de metástasis. Es un ejemplo de medicamento altamente utilizado, debido a que presenta una toxicidad menor que sus análogos que no contienen la molécula de triazol.⁴⁴</p>

⁴³ C.H. Zhou, J. L.Mi, Patent, **2009**, CN101391986

⁴⁴ S. Kim Cho, T. Lee, S. Lee, H. Y. E. Min, S. K. Lee, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, 17, 4584-4587.

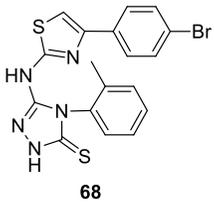
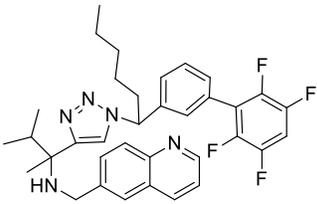
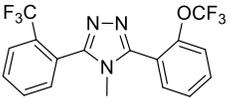
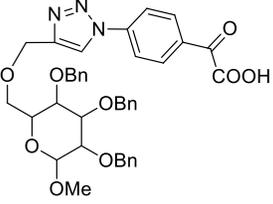
 <p style="text-align: center;">64</p>	<p>Antibacteriano: algunos macrólidos que contienen triazoles de tipo 64, han mostrado actividad antibacteriana <i>in vitro</i> dirigida a <i>Streptococcus pneumoniae</i> y <i>Streptococcus pyogenes</i>.⁴⁵</p>
 <p style="text-align: center;">65</p>	<p>Anti tuberculosis: el derivado del 2-triazolilindol 65 ha sido utilizado en tratamiento anti-tuberculosis, mostrando actividad similar a la rifampina, medicamento líder en el tratamiento contra esta enfermedad.⁴⁶</p>
 <p style="text-align: center;">66</p>	<p>Antiviral: el ribarvirin 66 es el compuesto triazólico más representativo de este grupo, al presentar elevada actividad contra <i>Hepatitis C</i> y fiebre hemorrágica.⁴⁷</p>
 <p style="text-align: center;">67</p>	<p>Analgésico y anti-inflamatorio: la base de Schiff 67, ha mostrado tener una mejor actividad antiinflamatoria y analgésica, respecto a uno de los compuestos líder en el mercado, el ibuprofeno.⁴⁸</p>

⁴⁵ D. Pereira, P. Fernandes, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, 21, 510-513.

⁴⁶ D. Zampieri, M.G. Mamolo, E. Laurini, G. Scialino, E. Banfi, *Arch. Pharm.*, **2009**, 342, 716-722.

⁴⁷ J.L. Mi C.H. Zhou, X.Bai, *Chin. J. Antibiot.*, **2007**, 32, 587-593.

⁴⁸ G.L.Xu, F. Liu, G.Z. Ao, S.Y. He, M. Ju, Y. Zhao, T. Xue, *Eur. J. Pharmacol.*, **2009**, 611, 100-106.

 <p style="text-align: center;">68</p>	<p>Agente anticonvulsivo: el compuesto 68 ha sido comparado con compuestos líder en el mercado como fenitoína, etosuximida y fenobarbital, mostrando una actividad similar, pero con una dosis más baja y por lo tanto menores efectos neurotóxicos.⁴⁹</p>
 <p style="text-align: center;">69</p>	<p>Agente antiparasitario: El derivado triazólico 69 es un compuesto que en este momento se encuentra en fase II, para el tratamiento de la enfermedad de Chagas; este compuesto muestra una toxicidad muy baja.⁵⁰</p>
 <p style="text-align: center;">70</p>	<p>Agente antidiabético: el 3-aryl-5-fenil-(1,2,4)-triazol 70 y algunos análogos han sido identificados como inhibidores de 11β-Hidroxiesteroideo deshidrogenasa tipo 1, hormona que está relacionada directamente con la diabetes.⁵¹</p>
 <p style="text-align: center;">71</p>	<p>Agente anti-obesidad: se ha comprobado que el triazol 71 puede inhibir la proteína tirosina fosfatasa. La inhibición de dicha enzima es una estrategia para el tratamiento de la obesidad.⁵²</p>

2.3.3 Macrociclaciones vía “Reacción Click”

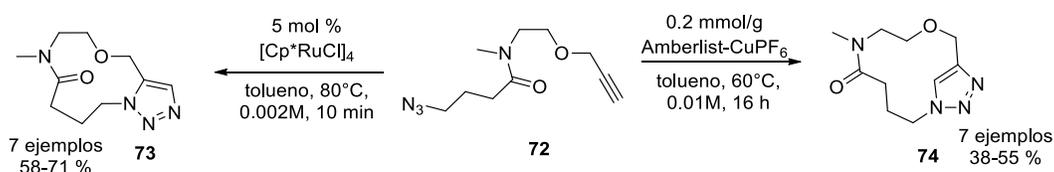
⁴⁹ H.J. Lankau, K. Unverferth, C. Grunwald, H. Hartenhauer, K. Heinecke, K. Bernoester, R.Dost, U. Egerland, C. Rundfeldt, *Eur. J. Med. Chem.*, **2007**, *42*, 873-879.

⁵⁰ K. Brak, I. D. Kerr, K. T. Barrett, N. Fuchi, M. Debnath, K. Ang, J. C. Engel, J. H. McKerrow, P. S. Doyle, L. S. Brine, J. A. Ellman, *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 1763-1773.

⁵¹ Y. P. Zhu, S. H. Olson, A. Hermanowski-Vosatka, S. Mundt, K. Shah, M. Springer, R. Thieringer, S. Wright, J. Y. Xiao, H. Zokian, J. M Balkove, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, *18*,3405-3411.

⁵² Z. Song, X. P. He, C. Li, L. X. Gao, Z. X. Wang, Y. Tang, J. Xie, J. Li, G. R. Chen, *Carbohydr. Res.*, **2011**, *346*, 140-145.

A pesar del alcance sintético que han demostrado tener las cicloadiciones click, aún son pocos los ejemplos de acoplamientos intramoleculares, especialmente aquellos que dan origen a sistemas macrocíclicos. Un ejemplo muy ilustrativo es el presentado en el Esquema 16, en el cual se describe una metodología en la que la regioselectividad está basada en el catalizador, es decir, cuando se utiliza un catalizador de cobre, el triazol formado preferentemente es el 1,4-disustituido, mientras que al usar un complejo de rutenio, el triazol que se forma preferentemente es el 1,5-disustituido.⁵³

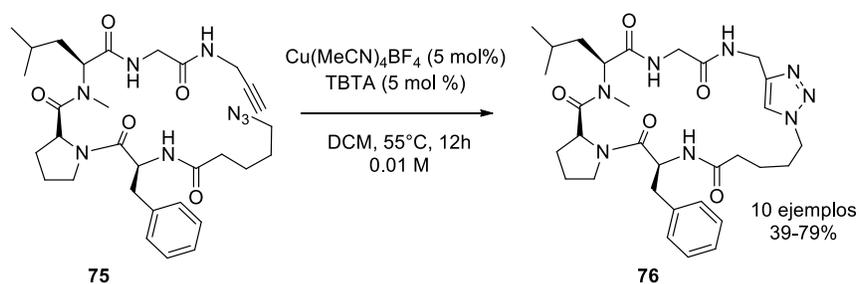


Esquema 16. Formación de macrociclos mediante “Reacción click” comparando la regioselectividad proporcionada por Rutenio y Cobre.

Las moléculas peptídicas son bastante importantes para la industria farmacéutica como agentes terapéuticos; por ejemplo en la modulación de cambios conformacionales en las moléculas objetivo, también en interacciones proteína-proteína. Sin embargo, los péptidos lineales son bastantes flexibles y esto puede limitar su selectividad, por lo cual se ha pensado en hacer péptidos cíclicos. Una manera de hacerlo es mediante “química click”, en el Esquema 17 se muestra un ejemplo donde la especie de cobre (I) es activada con tris[(1-benzyl-1*H*-1, 2,3-triazol-4-yl)methyl] amine (TBTA), obteniendo 10 ejemplos de péptidos macrocíclicos de diversos tamaños.⁵⁴

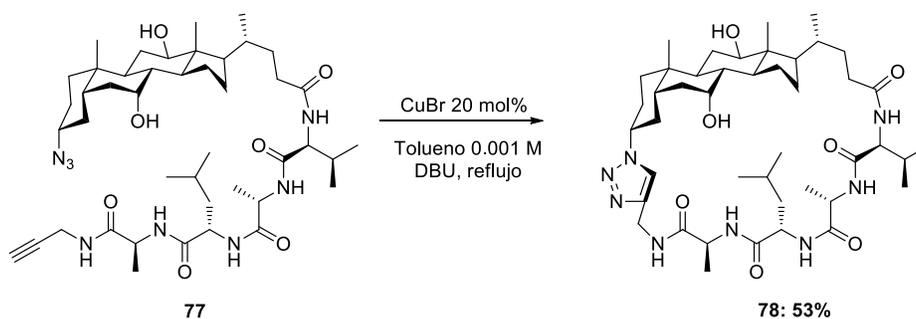
⁵³ A. Kelly, J. Wei, S. Kesavan, J. C. Marie, N. Windmon, D. Young, L. Marcaurelle, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2257-2250.

⁵⁴ G. Chouhan, K. James, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2754-2757.



Esquema 17. Obtención de péptidos macrocíclicos mediante “reacción click”.

Basándose en las cualidades descritas de los péptidos cíclicos, en el ejemplo mostrado en el Esquema 18 se observa un caso en donde se integra un fragmento esteroideo con la finalidad de proporcionar mayor rigidez al macrociclo. Esto se llevó a cabo utilizando CuBr y DBU como base, reactivos de fácil obtención. Además el rendimiento reportado es muy bueno considerando el tamaño de anillo y la rigidez del esteroide⁵⁵



Esquema 18. Obtención de un péptido esteroideo macrocíclico mediante “reacción click”.

2.4. Cáncer

2.4.1. Definición de Cáncer

⁵⁵ R. Echemendía, O. Concepcion, F. Morales, M. Paixao, D. Rivera, *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 3297-3305.

Según la OMS, cáncer es un término genérico que designa un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo. Una característica del cáncer es la multiplicación rápida de células anormales que se extienden más allá de sus límites habituales y pueden invadir partes adyacentes del cuerpo o propagarse a otros órganos, proceso conocido como metástasis. La metástasis es la principal causa de muerte por cáncer.⁵⁶

2.4.2. Estadísticas

- El cáncer es una de las principales causas de mortalidad en todo el mundo. En 2012 hubo 14 millones de nuevos casos y 8.2 millones de muertes relacionadas con esta enfermedad.
- Se prevé que el número de nuevos casos aumente en aproximadamente un 70% en los próximos 20 años.
- En 2012, los cánceres diagnosticados con más frecuencia en el hombre fueron los de pulmón, próstata, colon y recto, estómago e hígado.
- En la mujer fueron los de mama, colon y recto, pulmón, cuello uterino y estómago.³⁷

2.4.3. Cáncer y su relación con la proteína cinasa (PKC)

Las proteínas cinasas C (PKC) son una familia de al menos 12 enzimas que han sido identificadas como señalizadores involucrados en la proliferación celular, diferenciación, apoptosis y angiogénesis. Cualquier alteración en la actividad de alguna PKC produce daños severos. Como consecuencia se han convertido en un blanco terapéutico en el tratamiento del cáncer. La Figura 11, intenta mostrar la ruta de señalización que siguen las PKC's y al mismo tiempo da una idea de lo

⁵⁶ <http://www.who.int/topics/es/> Diciembre 2015.

que pasa si se inhibe o activa selectivamente una de ellas. Por ejemplo, los ésteres de forbol, son compuestos conocidos por su capacidad de reducir algunos tumores, mediante la activación de la proteína cinasa C.⁵⁷ Lo que se ha podido observar a grandes rasgos es que cuando la célula entra en contacto con dicha molécula, se activa una cascada de señalización (indicada como ruta de señalización 2, en la figura 11): PKC α o δ activan inmediatamente a ERK 1/2 y al activarse esta enzima se induce la muerte celular programada, conocida como apoptosis, la cual sucede como consecuencia de esta cascada de activación que envía señales de daño celular. Es conocido que si una célula de cualquier tipo recibe estas señales, automáticamente se destruye antes de replicarse y causar un daño al sistema general.

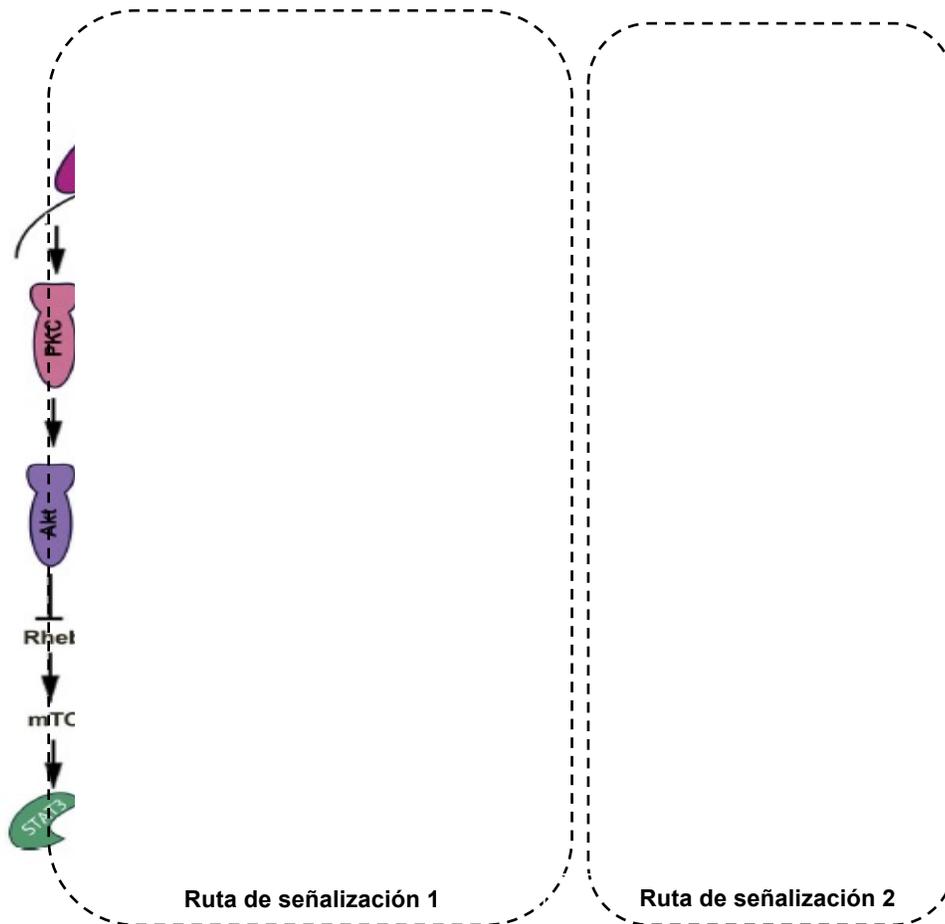


Figura 11. Ruta de señalización de las PKC's.

⁵⁷ P.M. Blumberg, *Cancer Res.* 1988, 1-8.

Sin embargo, existen compuestos que activan otras enzimas como la EGFR F, o P13K, que mediante una ruta de señalización específica (ruta 1, figura 11) guían hacia angiogénesis, o bien a un crecimiento celular desordenado que en un futuro se podría diagnosticar como tumor.

Hasta el momento, se ha comprobado que algunos productos naturales pueden funcionar como inhibidores o activadores de PKC's. Algunos de ellos, junto con su fuente natural y actividad anticancerígena se muestran en la Tabla 3. Las estructuras de dichas substancias se presentan en la figura 12.⁵⁸

Tabla 3. Compuestos naturales probados como inhibidores de PKC.

Compuesto Natural	Fuente	Efecto	Tumor
Briostatina (79)	<i>Bugula neritina</i> – invertebrado marino	Inhibidor	Tumores sólidos, leucemia
Estaurosporina (80)	<i>Streptomyces staurosporeus</i> – bacteria	Inhibidor	Melanoma, pulmón
Curcumina (81)	<i>Curcuma longa</i> – turmeric	Inhibidor	Mielomas múltiples, páncreas, colon, próstata
Resveratrol (82)	Piel de uvas rojas	Activador	Mama, próstata, hepático, pulmón.

⁵⁸ A.S. Ali, S. Ali, B. F. El-Reyes, P.A. Philip, F.H. Sarkar., *Cancer Treatment Reviews*, **2009**, 35, 1-8.

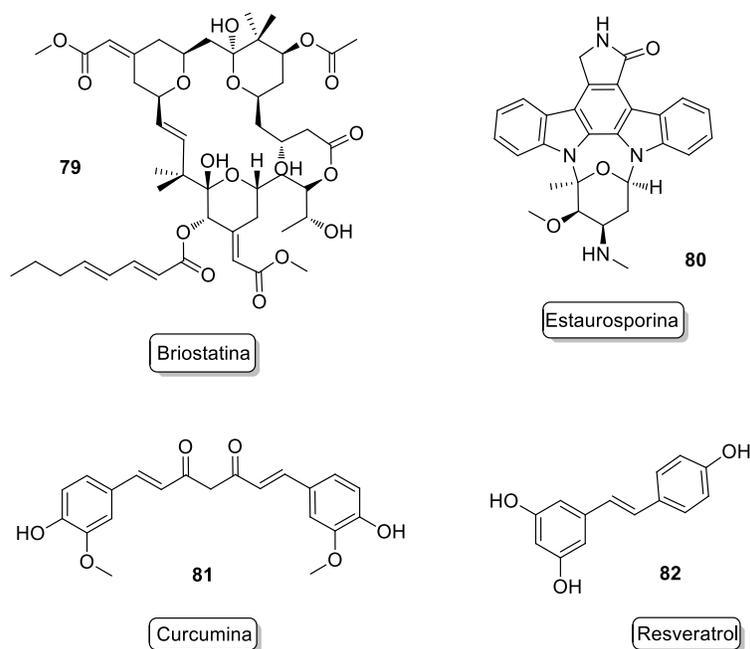


Figura 12. Estructuras de los compuestos naturales probados como inhibidores de PKC's.

A partir de estos resultados se han sintetizado algunos análogos de estos productos naturales. La ruboxistaurina **83** y sus análogos **84** y **85**, son ejemplos que estuvieron inspirados en la estaurosporina (Figura 13). Se ha demostrado que estos inhiben selectivamente las isoformas PKC β (**83** y **85**) y GSK3 β (**84**) y se han utilizado en el tratamiento de retinopatía diabética y edema macular.⁵⁹

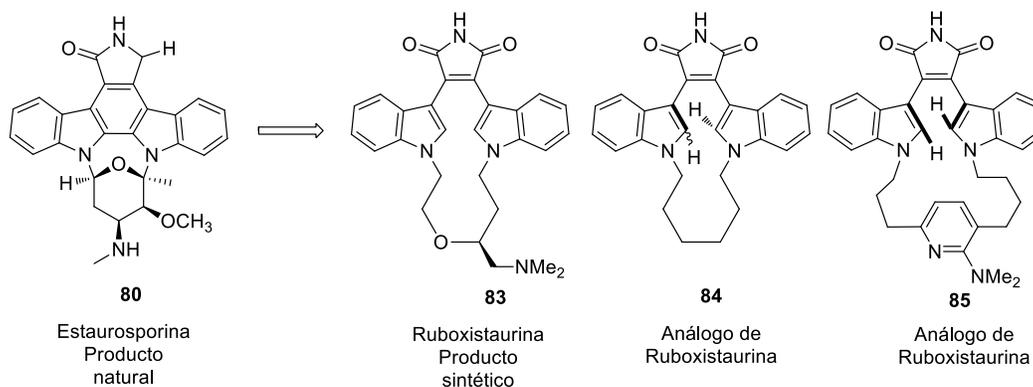
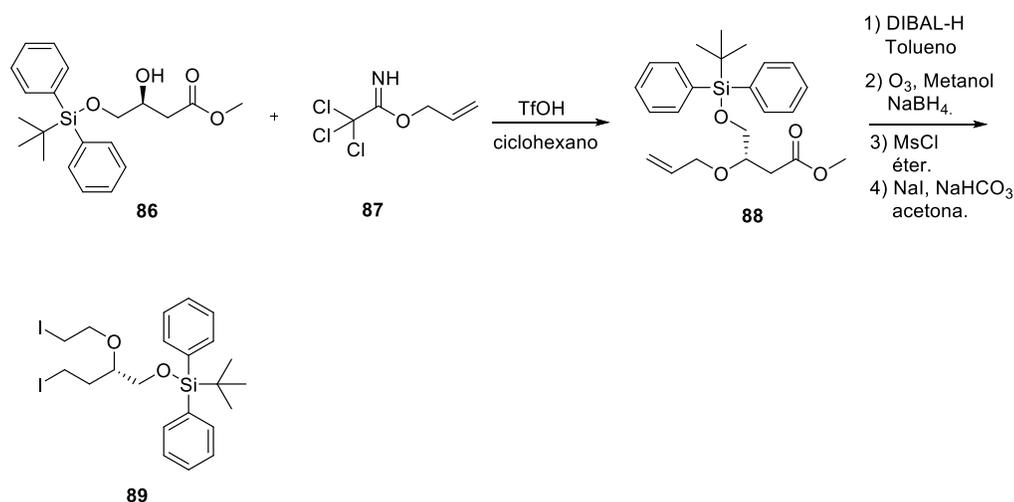


Figura 13. Ruboxistaurina y análogos inspirados en el producto natural estaurosporina.

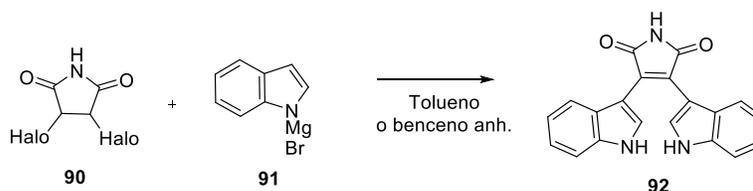
⁵⁹ S. Bartlett, G. S. Beddard, R. M. Jackson, V. Kayser, C. Kilner, A. Leach, A. Nelson, P. R. Oledzki, P. Parker, G. D. Reid, S. L. Warriner, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 11699–11708.

2.4.4. Síntesis descrita para la Ruboxistaurina.

Hasta el momento existen algunas descripciones para la obtención de la ruboxistaurina, las cuales están inspiradas en una versión patentada por la compañía Lilly, donde resalta la importancia de la construcción de dos fragmentos principalmente **89** y **92**. El primero de ellos es descrito a partir de una aminación reductiva de (S)-metil-4-ter-butildifenilsililoxi-3-hidroxiacetato **86** y tricloroacetamido de alilo **87**. Posteriormente, el éster es reducido a alcohol mediante el uso de DIBAL-H y el doble enlace transformado al alcohol también mediante ozonolisis. Después el di-alcohol es mesilado para finalmente ser sustituido por yodo, obteniendo el compuesto **89**.⁶⁰ En cuanto al fragmento bis-indólico **92** se construyó bajo el protocolo de Brenner, descrito en el esquema 20, que consiste en una adición de la succinimida halogenada al carbono 3 del compuesto indol-Grignard, el cual es formado *in situ*.⁶¹



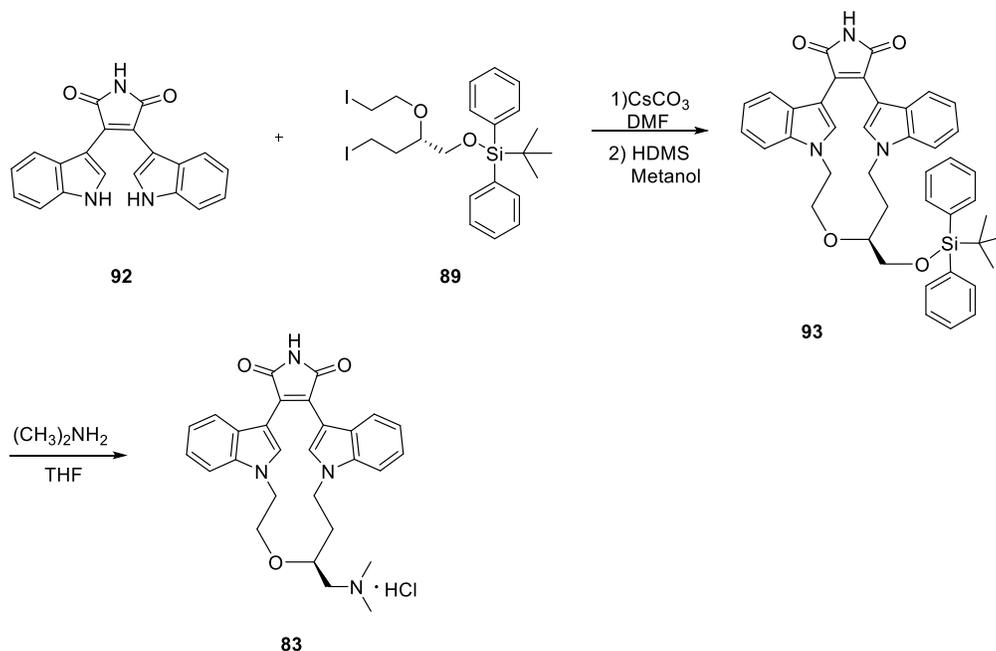
Esquema 19. Síntesis de (S) 4-ter-butildifenilsililoxi-3-(2-iodoetoxi)-1-iodobutano (**89**).



⁶⁰ V. Kral; J. Jirman; D. Flubacher. **2010**. EP2181999A1.

⁶¹ Brenner, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *44*, 2887-2892.

Esquema 20. Preparación de bisindolmaleimida



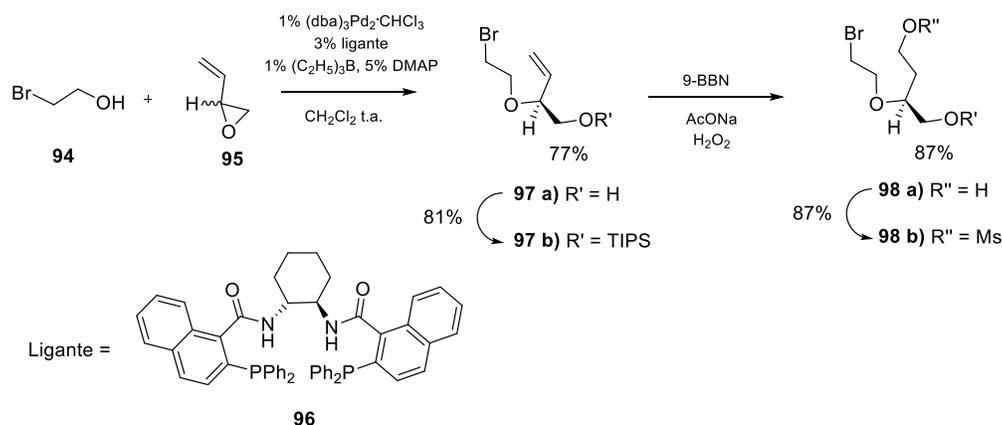
Esquema 21. Síntesis de la Ruboxistaurina.

Una vez obtenidos los fragmentos clave, el protocolo describe una doble alquilación del compuesto di-iodado **89** al bisimidaindol **92**, utilizando como base carbonato de cesio en DMF. En este paso se forma el anhídrido correspondiente, el cual es tratado con HMDS en metanol, obteniendo el compuesto **93**. El último paso para la obtención de la ruboxistaurina **83**, en forma de sal es la sustitución del grupo sililoxi por dimetilamina en THF.

2.4.4.1 Síntesis formal de la Ruboxistaurina.

Se ha propuesto también una estrategia enantioselectiva para la obtención de bisindolmaleimidias macrocíclicas, esto en siete pasos utilizando como materia de partida bromoetanol (**94**). El primer paso fue la obtención del bromuro **97** mediante la adición enantioselectiva del bromoetanol al epóxido alílico **95**, utilizando un complejo de paladio (0) en presencia del ligante **96** (Esquema 22).

Posteriormente, el grupo OH fue protegido con TIPS para generar **97b**. La hidroboración con 9-BBN, oxidando con peróxido de hidrógeno y finalmente mesilando el alcohol resultante se generó el agente alquilante **98b**.⁶² Para la formación del macrociclo deseado, se siguió el protocolo de Lilly.⁶¹



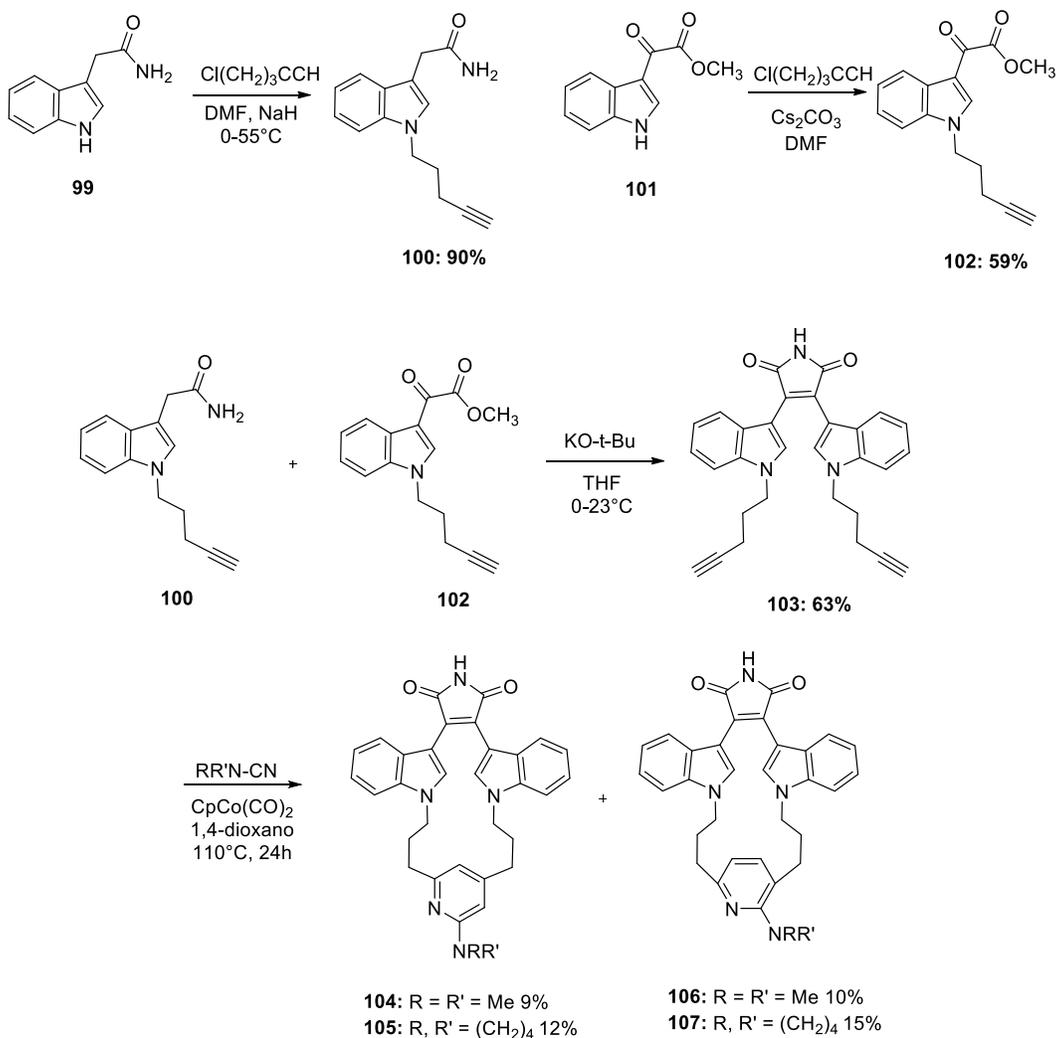
Esquema 22. Síntesis formal de la Ruboxistaurina.

2.4.4.2 Síntesis de análogos de la Ruboxistaurina.

Algunos análogos de la ruboxistaurina se han preparado, mediante una cicloadición [2+2+2] utilizando un catalizador de cobalto (Esquema 23). Como primer paso en esta estrategia, el Indol-3-acetamida y el Indol-3-glioxilato fueron *N*-alquilados con 5-cloro-1-pentino. Posteriormente, **100** y **102** se condensaron con *t*-BuOK dando en buen rendimiento el di-alquino **103**. Finalmente, la formación del macrociclo se realizó por medio de una cicloadición [2+2+2], para generar una mezcla de isómeros (**104-107**) en rendimientos entre 10 y 15%.⁶³

⁶² B. M. Trost, W. Tang, *Org. Lett.*, **2001**, 3, 3409-3411.

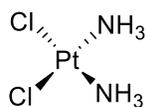
⁶³ H. C. Zhang, L.V.R. Boñaga, H. Ye, C.K. Derian, B.P. Damiano, B.E. Maryanoff, *Bioorg. and Med. Chem. Lett.*, **2007**, 17, 2863-2868.



Esquema 23. Síntesis de análogos de la Ruboxistaurina.

2.4.5 Anticancerígenos comerciales para contrarrestar el cáncer de próstata.

2.4.5.1 Cisplatino

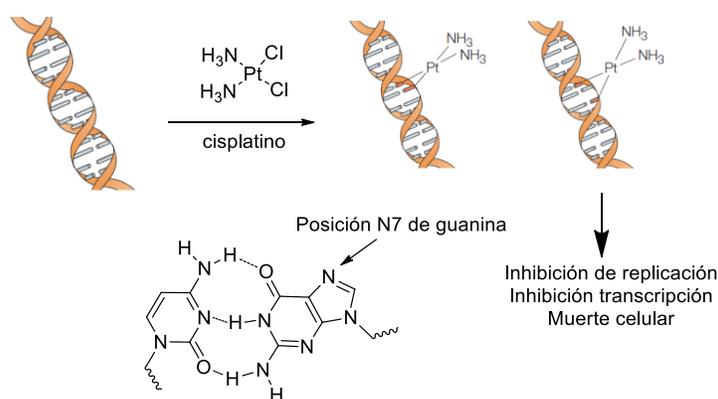


108

El cisplatino es un fármaco antineoplásico utilizado principalmente en el tratamiento de cáncer de ovario, testículo, riñón,

tumores sólidos en cabeza y cuello; también, se recurre a su uso en algunos otros tipos de cáncer.⁶⁴

Dentro de su mecanismo de acción se ha podido observar que forma aductos purina-purina⁶⁵ que atrapan proteínas de alta movilidad, estos bloques complejos actúan sobre el DNA y activan rutas de señalización de peligro, lo cual guía a la célula finalmente a la muerte.⁶⁶



Esquema 24. Mecanismo de acción del cisplatino.

A pesar de ser un agente anticancerígeno ampliamente utilizado, se conocen varias desventajas del fármaco; por ejemplo, su tendencia a isomerizarse a la forma *trans* e inactivarse. Por lo tanto, es necesario que su aplicación sea intravenosa y en solución salina.⁶⁷ Además de producir diversos efectos secundarios como son: nefrotoxicidad,⁶⁸ neurotoxicidad,⁶² náusea y vómito, ototoxicidad, disturbios en los electrolitos (hipomagnesemia, hipocalcemia), mielotoxicidad.⁶⁹

⁶⁴ N. Milosavljevic, C. Durantou, N. Djerbi, P. H. Puech, P. Gounon, D. Lagadic-Gossmann, M. T. Dimanche-Boitrel, C. Rauch, M.I Tauc, L. Counillon, M. Poët, *Cancer Research*, **2010**, *70*, 7514-7522.

⁶⁵ H. Huang, L. Zhu, B.R. Reid, G. P. Drobny, P. B. Hopkins, *Science*, **1995**, *270*, 1842-1845

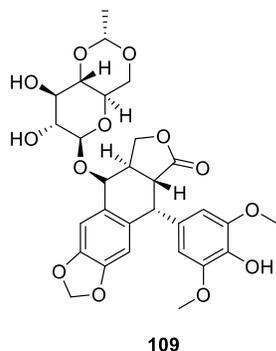
⁶⁶ Z.H. Siddik, *Oncogene*, **2003**, *22*, 7265-7269.

⁶⁷ <http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/cisplatin>. Diciembre 2015.

⁶⁸ P. J. Loehrer, L.H. Einhorn L.H. *Annals of Internal Medicine*, **1984**, *100*, 704-713.

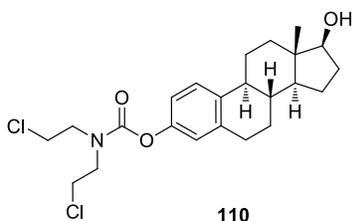
⁶⁹ R.E. Windsor, A.J. Strauss, C. Kallis, N.E. Wood, J.S. Whelan. *Cancer*, **2012**, *118*, 1856-1867.

2.4.5.2 Etopósido



El etopósido es un compuesto anticancerígeno, catalogado como inhibidor de la topoisomerasa; su mecanismo de acción consiste en formar un complejo con en el DNA y la topoisomerasa, evitando que la doble hélice pueda adoptar su forma original y así inhibir la replicación.⁷⁰

2.4.5.3 Estramustina



Estructuralmente la estramustina es una mostaza nitrogenada unida a una molécula de estradiol y es utilizada para el tratamiento de cáncer de próstata avanzado. Sin embargo, los efectos secundarios que provoca son altamente peligrosos; entre los más comunes están: daño pulmonar y cardiovascular (efectos tromboembólicos).⁷¹

Otra desventaja de este medicamento es que no está disponible a nivel mundial debido a la poca tolerancia gastrointestinal y cardíaca.⁷²

El cáncer de próstata es el tipo de cáncer más frecuentemente diagnosticado en hombres a nivel mundial.⁷³ Recientemente, la quimioterapia no ha tenido avances en cáncer de próstata no dependiente de hormonas. De hecho, en la mayoría de los casos se ha recurrido a la combinación de fármacos. Por ejemplo, en 2004 reportaron un estudio de un tratamiento en pacientes con cáncer de próstata en fase II que combinaba estramustina y etopósido oral. Este consistió

⁷⁰ M. Gordaliza, P.A. García, J.M. del Corral, M.A. Gómez-Zurita, *Toxicol.* **2004**, 44(4), 441-459.

⁷¹ V. Ravery, Karim Fizazi, S. Oudard, L. Drouet, J.C. Eymard, S. Culine, G. Gravis, C. Hennequin, M. Zerbib, *BJU International*, **2011**, 108, 1782-1786.

⁷² W.K. Kelly, T. Curley, S. Savin, G. Heller, J. McCaffrey, D. Bajorin, *J. Clin. Oncol.*, **2001**, 19, 44-53.

⁷³ A.Jemal, F.Bray, M.M.Center, J.Ferlay, E.Ward, D.Forman, *Global Cancer Statistics, CA:CancerJ.Clin.* **2011**, 61, 69-90.

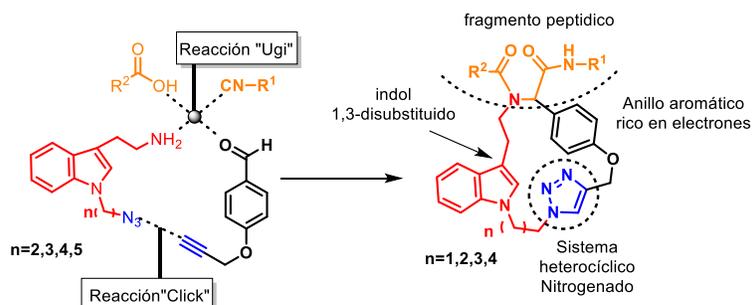
en una dosis diaria de 4 tabletas de estramustina de 140 mg y etopósido de 100 mg por 21 o 28 días, con un total de 205 ciclos de terapia. El nivel de antígeno prostático específico **PSA** (que puede detectarse en sangre) se vió disminuido en un 50% en 23 pacientes y de 46-75% en 9 de ellos. Dentro de los efectos secundarios de esta terapia, se encuentra granulocitopenia como el efecto más común y trombocitopenia como el menos común. Los ciclos de tratamiento fueron disminuyendo en algunos pacientes al notar mejoría.⁷⁴

3. Planteamiento del problema

Tomando en cuenta la importancia farmacológica y estructural que recientemente han reportado los sistemas macrocíclicos, en el presente trabajo se planteó la posibilidad de construir sistemas de este tipo que contuvieran tres elementos principales: una parte peptóide proveniente de una reacción de Ugi, un anillo de indol 1,3-disustituido y un triazol creado mediante una cicloadición click (Esquema 25). Dado que la construcción de macrociclos bajo la combinación de reacciones de multicomponentes de Ugi-cicloadición click no ha sido reportada, este trabajo da la oportunidad de explorar el alcance de esta estrategia, para la construcción de bibliotecas de macrociclos con potencial aplicación en química medicinal. En principio, este protocolo da acceso a macrociclos de diferente naturaleza debido a la diversidad estructural que se puede alcanzar mediante un proceso de multicomponentes de Ugi. Es fácil visualizar que las ventajas combinadas de los dos procesos, la cicloadición y la reacción de Ugi, permiten la construcción de colecciones de macrociclos con diversidad estructural, de manera práctica y con una alta economía atómica ya que solo se pierde una molécula de agua de los dos procesos combinados. Por otro lado, los macrociclos planteados contienen grupos farmacofóricos similares a los encontrados en el **análogo de la ruboxistaurina 85**, como son: un indol 1,3-disustituido, un sistema heterocíclico nitrogenado (triazol en

⁷⁴ A. Berruti, E. Fara, M. Tucci, R. Tarabuzzi, A. Mosca, C. Terrone, G. Gorzegno, G. Fasolis, M. Tampellini, F. Porpiglia, M. Stefanis, D. Fortuna, O. Bertetto, L. Dogliotti, *Urologic Oncology*, **2005**, 23, 1-7.

lugar de piridina); una parte peptóide con un hidrógeno ácido que sustituye a la succinimida del compuesto padre, junto con otro sistema aromático que en el caso de la molécula activa es otro anillo de indol 1,3-disustituido y en nuestro caso, inicialmente será un anillo aromático.



Esquema 25. Diseño de macrociclos que contienen un fragmento peptóide, un indol o anillo aromático rico en electrones y un triazol.

4. Objetivos

4.1 Objetivo general.

Desarrollar y optimizar una metodología práctica y eficiente para la síntesis de macrociclos derivados de triptamina utilizando una secuencia de reacciones Ugi-cicloaddición click.

4.2 Objetivos particulares.

- Diseñar macrociclos que contengan elementos con conocida actividad farmacológica: indol 1,3-disustituido,⁴ triazol,⁷⁵ además de un segmento peptóide proveniente de una reacción de multicomponentes de Ugi.²

⁷⁵ Tron G. C., Pirali T., Billington R. A., Canonico P. L., Sorba G., Genazzani A. A. *Med. Res. Rev.*, **2008**, 28, 278-308.

- Desarrollar una metodología eficiente para la síntesis de macrociclos a partir de un indol 3-sustituido (triptamina), utilizando una secuencia de reacciones Ugi-cicloadición Click
- Construir una familia de macrociclos derivados de triptamina de diferente tamaño y con diferentes sustituyentes.
- Evaluar la actividad citotóxica de los macrociclos sintetizados en siete líneas cancerígenas, apeándose a protocolos oficiales del “National Cancer Institute”
- Sintetizar un análogo bis-indólico similar a la ruboxistaurina, con el objetivo de explorar el alcance de la metodología desarrollada. Evaluar la actividad citotóxica de este compuesto.

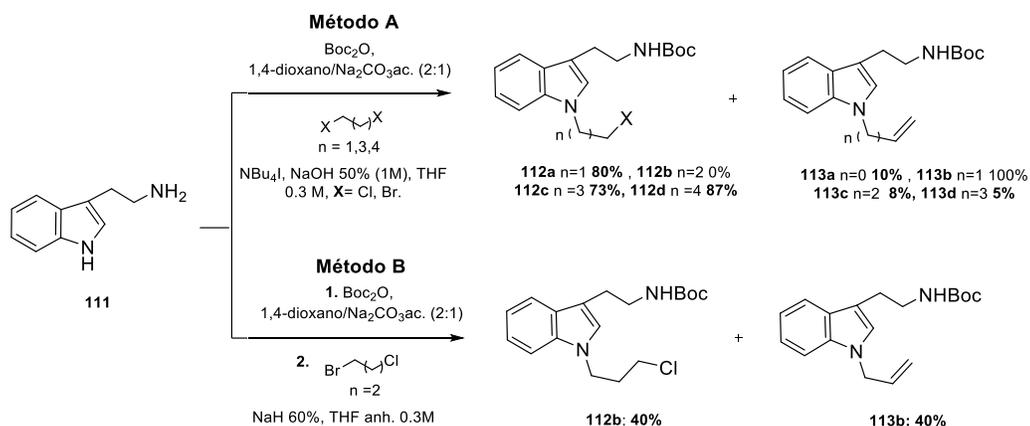
5. Discusión y Resultados

5.1 Preparación de moléculas bifuncionales.

5.1.1 Preparación de amina–azidas.

5.1.1.1 Protección y *N*-alquilación de triptamina

El primer objetivo del trabajo fue la funcionalización de la triptamina para la preparación de un sustrato bifuncional que fuera útil tanto en una reacción de Ugi como en una cicloadición click. De esta manera, la triptamina comercialmente disponible **111**, fue protegida con di-*t*erbutil dicarbonato (Boc_2O), en una mezcla de dioxano/solución saturada de bicarbonato de sodio (2:1), para obtener el compuesto triptamina-boc, de manera cuantitativa. Posteriormente, se realizó una *N*-alquilación utilizando dihalogenuros de alquilo de diferente tamaño (Esquema 36).



Esquema 26. Protección y N-alkilación de triptamina.

En el caso del método A se emplearon 1,2-dicloroetano, 1,4-dibromobutano y 1,5-dibromopentano, utilizando como base una solución acuosa de NaOH 50%. Bajo estas condiciones se forma un sistema bifásico, por lo que fue necesario el uso de un agente de transferencia de fase, en este caso el yoduro de tetrabutilamonio (nBu_4NI). Con este reactivo se favorece la presencia de la base en la fase orgánica mediante el intercambio de iones entre las dos fases y en principio también una reacción de Finkelstein, que consiste en un intercambio de halógeno y genera *in situ* los yoduros correspondientes, acelerando la reacción y mejorando el rendimiento (Figura 14).⁷⁶ Con estas condiciones se pudieron obtener los derivados de triptamina alquilados **112a**, **112c** y **112d** en rendimientos moderados. En estos tres casos se observó como producto secundario aquel que proviene de la eliminación del halógeno, aunque solo en bajos rendimientos. En contraste, para la obtención del producto **112b**, que tiene una cadena de tres carbonos, fue necesario utilizar NaH como base y THF anhidro como disolvente (método B), ya que cuando se seguía el procedimiento estándar (método A), se obtenía mayoritariamente el producto de eliminación. Esto sucedía tanto si se utilizaba 1,3-dibromopropano como 1-bromo-3-cloro-propano. Se recurrió a este último pensando en que el cloro al no ser tan buen grupo saliente, evitaría la

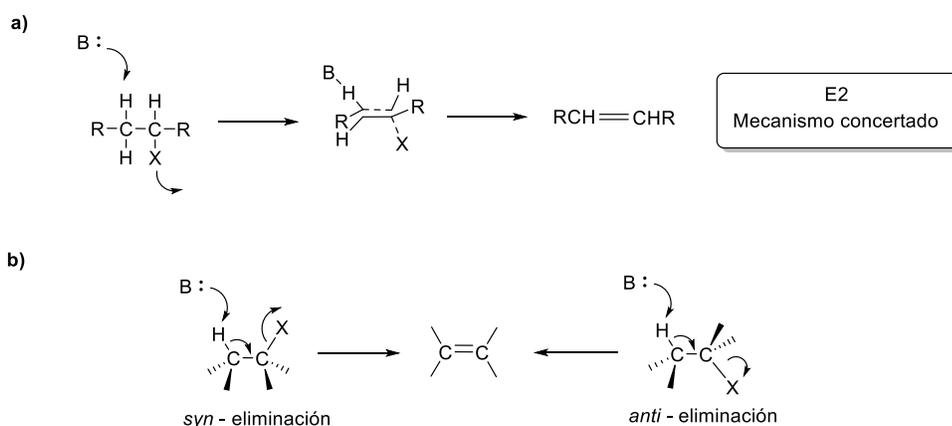
⁷⁶ L. D. Miranda, R. Cruz-Almanza, M. Pavón, E. Alva, J. M. Muchowski, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 7153-7157

eliminación; sin embargo, se obtuvieron resultados muy similares.⁷⁷ El objetivo de utilizar el NaH fue tener un mayor control sobre la cantidad de base en el medio, para lo cual se utilizó 1.1 eq de éste. Bajo estas condiciones se preformó el anión del indol inicialmente, para posteriormente agregar el agente alquilante, evitando en principio la formación del producto de eliminación.



Figura 14. Representación de la reacción de Finkelstein.

Es conocido que generalmente en una reacción de sustitución, se genera también el producto de eliminación, en este caso la reacción de sustitución que ocurre es una de tipo S_N2 y por ende la eliminación es del mismo tipo. Las reacciones $E2$ y S_N2 se guían por un mecanismo concertado, y en principio la $E2$ puede proceder con estereoquímica *syn*-periplanar o *anti*-periplanar; sin embargo, se ha comprobado que para sistemas alifáticos, la preferencia es que suceda a través de una conformación *anti*-periplanar entre el protón que se abstrae y el grupo saliente.⁷⁸ (Esquema 27).



⁷⁷ M. A. de la Mora, E. Cuevas, J. M. Muchowski, R. Cruz-Almanza, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 5351–5353.

⁷⁸ F. A. Carey, R.J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry*, Fifth Edition, 2007.

Esquema 27. Representación de una reacción de E₂.

Con el fin de explicar los rendimientos de los productos *N*-alquilados y eliminados, especialmente para el producto **112b**, se planteó una hipótesis basada en el proceso de eliminación. Para ello se propuso la figura 15, en el que se puede observar que, la conformación requerida para una eliminación *anti*-periplanar en el producto **112a**, está restringida por el impedimento estérico entre el cloro y el anillo de indol. Mientras que en el producto **112b**, al tener una cadena alifática con un carbono más, este efecto disminuye y permite que se alcance más fácilmente una conformación *anti*-periplanar, entre uno de los hidrógenos y el átomo de cloro; formándose preferentemente el producto de eliminación.

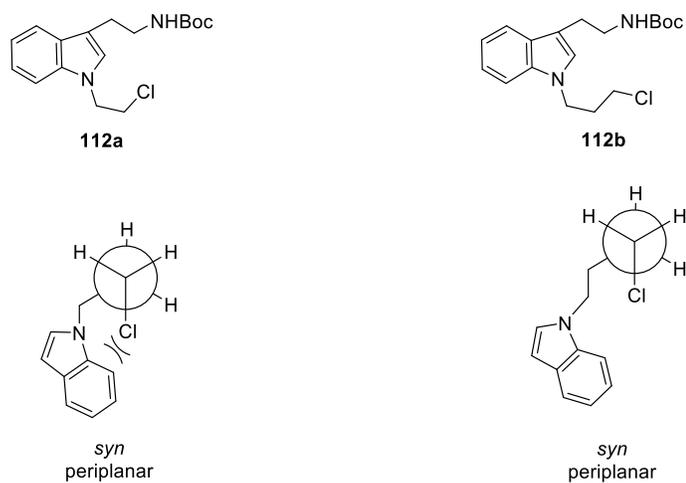


Figura 15. Hipótesis formulada para explicar el proceso de eliminación.

5.1.1.2 Sustitución por azida

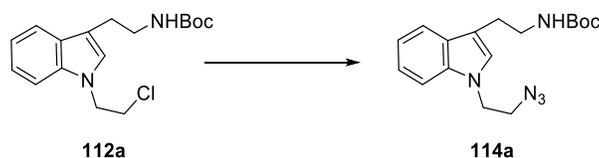
Una vez obtenidos y purificados los productos *N*-alquilados, la siguiente etapa fue la sustitución nucleofílica S_N2 con azida de sodio (NaN₃), utilizando como disolvente DMSO.⁴⁶ Es conocido que este tipo de reacciones son favorecidas en disolventes polares como DMF y DMSO, debido a que estos ayudan a solvatar las sales. Se realizó una pequeña búsqueda de las condiciones

ideales para esta reacción (Tabla 4), tomando como sustrato el cloruro **112a**. De este estudio se desprenden algunos puntos interesantes:

- La azida de sodio debe estar en un exceso de 2.2 equivalentes. A mayor exceso no se ve una mejora en el rendimiento.
- El control de la temperatura es indispensable, ya que como se muestra en el experimento 3, a temperaturas elevadas sólo hay descomposición de la materia prima.
- No es necesario un aditivo como el KI, donde el papel a desempeñar es una reacción de Finkelstein (experimento 2).
- Como en todas las reacciones de sustitución nucleofílica intermolecular la concentración es importante. A mayor concentración, el tiempo de reacción se reduce drásticamente.

Con base a este estudio se estableció que el uso de DMSO como disolvente a 80 °C por un tiempo de 3 horas y 2.2 equivalentes de azida de sodio, son las mejores condiciones, ya que la azida **114a** se formó en un aceptable 80% de rendimiento.

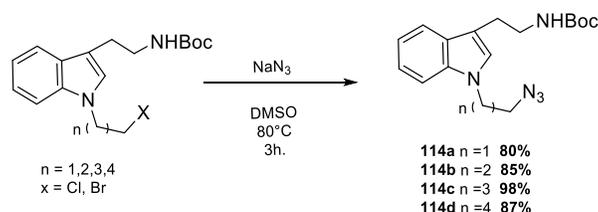
Tabla 4. Condiciones probadas para la reacción de sustitución con NaN_3 .



Experimento	Disolvente	Temperatura	Tiempo	NaN_3	Aditivo	Rendimiento
1	DMSO 0.08M	25°C	72h	4eq	--	40%
2	DMSO 0.08M	50°C	72h	4eq	KI	73%

3	DMSO 0.08M	189°C	72h	4eq	--	--
4	DMSO 0.03M	80°C	3h	2.2eq	--	80%

Una vez que se establecieron las condiciones ideales, el protocolo se extendió a los halogenuros **112b-d** para obtener las azidas requeridas **114b**, **114c** y **114d** con muy buenos rendimientos (Esquema 28). Un detalle técnico importante es que el DMSO fue eliminado de la reacción mediante extracción, y la forma más eficiente de hacerlo fue utilizando una solución saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo, seguido de un lavado de la fase orgánica con salmuera (tres veces). Debido a que la reacción no genera subproductos no fue necesario un proceso de purificación en columna cromatográfica.



Esquema 28. Sustitución de halógeno por azida.

5.1.1.3 Desprotección de la amina

El último proceso para la obtención de la molécula amina-azida fue la desprotección del grupo *N*-Boc, para lo cual existen múltiples reportes en la literatura. Las condiciones que se probaron se resumen en la Tabla 5. El primer experimento que se llevó a cabo fue utilizando hexafluoroisopropanol como disolvente a 150 °C, utilizando microondas como fuente de calentamiento. Bajo estas condiciones, la reacción procedió en un tiempo corto, pero con bajo rendimiento.⁷⁹ El segundo experimento se basó en el uso de BiCl₃ como ácido de Lewis, el cual se ha utilizado exitosamente en péptidos y moléculas sensibles a un

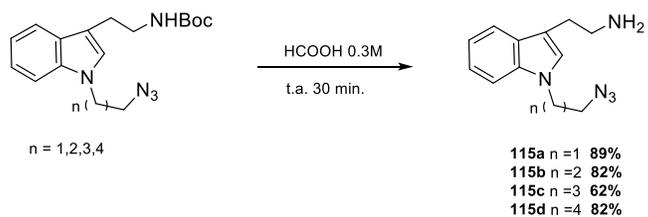
⁷⁹ J. Choy, S. Jaime-Figueroa, L. Jiang, P. Wagner, *Synthetic Comm.*, **2008**, 38, 3840–3853.

tratamiento con ácidos próticos; sin embargo, en nuestro caso después de 1 hora la reacción no había avanzado considerablemente, por lo que este método se descartó sin determinar su rendimiento.⁸⁰ Finalmente, la reacción se ensayó utilizando ácido trifluoroacético (TFA) en CH₂Cl₂⁸¹ y otra con ácido fórmico 0.03M (experimentos 3 y 4).⁸² La reacción con TFA avanza muy lento y para conseguir el resultado mostrado (84% de rendimiento) se necesitaron 10 eq de dicho ácido. En el experimento donde se utilizó ácido fórmico, la desprotección ocurrió en mejor rendimiento y en solo 30 minutos, además de que su tratamiento fue más sencillo, por lo cual se eligió como método estándar (Esquema 29).

Tabla 5. Desprotección del grupo boc.



EXPERIMENTO	SUSTRATO	TEMPERATURA	TIEMPO	RENDIMIENTO
1	1,1,1-3,3,3-hexafluoro-2-propanol 0.1M	150°C Mw	0.5h	40%
2	BiCl ₃	55°C	1h	--
3	Ac. Fórmico 0.3M	25°C	0.5h	89%
4	Ac. Trifluoroacético	25°C	0.5h	84%



Esquema 29. Desprotección del grupo N-Boc.

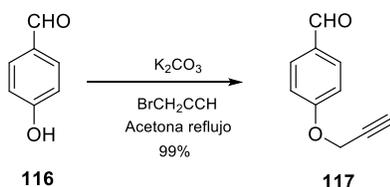
⁸⁰ R. S. Navath, B. Kumar, Pabbisetty, H. Longqin, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 389–393.

⁸¹ R. D. Connel, T. Rein, B. Akermark, *J.Org. Chem.*, **1988**, 53, 3845-3847.

⁸² A. E. Mathew, M. R. Mejillano, J. P. Nath, R. H. Himes, V. J. Stella, *J. Med. Chem.*, **1992**, 35,145-151.

5.1.2 Preparación de aldehído-alquino.

La preparación del aldehído-alquino **117** consistió en una O-alkilación del 4-hidroxibenzaldehído con bromuro de propargilo en acetona a reflujo. Este procedimiento permitió obtener la molécula objetivo de manera cuantitativa.⁸³



Esquema 30. Preparación de la molécula aldehído-alquino.

5.2 Aductos de Ugi

Una vez que se construyeron las moléculas bifuncionales aldehído-alquino **117** y amino-azidas **115a-d**, se comenzó la exploración de la reacción de multicomponentes de Ugi. Para lo cual se eligió como modelo de reacción aquella donde se utiliza *ter*-butilisonitrilo, la amina **115a**, ácido acético y el aldehído **117** que será el único componente que se mantuvo fijo en todos los experimentos.

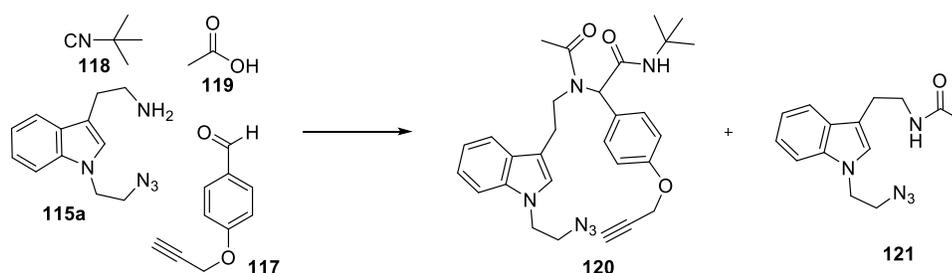
Es conocido que las reacciones de multicomponentes de Ugi son más eficientes cuando son catalizadas con un ácido de Lewis. De hecho, en un estudio realizado por Prasad se demuestra que el InCl₃ es el catalizador más efectivo.⁸⁴ Por esta razón en el presente trabajo se realizaron algunos experimentos utilizando este catalizador específicamente. Además se estudió la influencia del disolvente y la concentración del mismo (Tabla 6). En todos los experimentos se observó como producto mayoritario el aducto de Ugi **120**, y en algunos casos como subproducto la amida **121**.

⁸³ S.C. Zammit, A. J. Cox, R. M. Gow, Y. Zhang, R. E. Gilbert, H. Krum, D.J. Kelly, S. J. Williams, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*, 7003–7006.

⁸⁴ E. Yamuna, M. Zeller, K. J. R. Prasad, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 6805–6808.

En el primer experimento se analizó el desempeño del catalizador, haciendo una prueba a temperatura ambiente, obteniendo una mezcla de productos **120** y **121** en bajo rendimiento. Cabe mencionar que el proceso de purificación es complejo debido a que la amida y el aducto de Ugi presentan un *rf* muy parecido, motivo por el cual se exploraron diferentes condiciones con la finalidad de incrementar el rendimiento del aducto de Ugi, y disminuir el de la amida. Una de estas condiciones fue una prueba a reflujo (experimento 2), en la que se observó un ligero incremento el rendimiento del aducto de Ugi, pero sin solucionar el problema de la formación de la amida. Cuando se repitió la prueba sin el uso de catalizador (experimento 3) la formación de la amida no se observó, aunque se abatió ligeramente el rendimiento del producto deseado.

Tabla 6. Exploración de la reacción de multicomponentes de Ugi.



Experimento	Catalizador 10 mol%	Temperatura	Disolvente/ Concentración	Tiempo horas	Producto 120	Producto 121
1^a	InCl ₃	25°C	Metanol 0.3M	48	30	20
2^a	InCl ₃	65°C	Metanol 0.3M	72	40	20
3^a	----	65°C	Metanol 0.3M	72	30	--
4^{a, b}	InCl ₃	50°C	Metanol 0.3M	2	47	20
5^{a, b}	----	50°C	Metanol 0.3M	2	60	----
6^{a, b}	InCl ₃	120°C	Metanol 0.3M	2	60	10
7^{a, b}	----	120°C	Metanol 0.3M	2	75	----
8^{a, b}	InCl ₃	120°C	Acetonitrilo 0.3M	2	35	50
9^{a, b}	InCl ₃	120°C	Diclorometano 0.3M	2	Trazas	40
10^a	InCl ₃	25°C	Metanol 1M	48	60	20
11^a	----	25°C	Metanol 1M	48	75	--

a) 1Eq aldehído, 1Eq de amina, 1Eq de ácido, 1Eq de aldehído.

b) 1Eq de cada componente, calentamiento en microondas.

Previamente, en el grupo de trabajo se había explorado el uso de irradiación de microondas, con la ventaja de que la reacción procedía en tiempos cortos y buenos rendimientos.⁸⁵ Basándonos en esta metodología se diseñó un experimento bajo irradiación de microondas, en un sistema abierto a 50 °C (experimento 4). Sin embargo, bajo estas condiciones solo se obtuvo un rendimiento modesto del aducto esperado, mezclado con la amida **121**. En contraste, cuando la reacción se llevó a cabo en ausencia del ácido de Lewis se observó nuevamente la ausencia de la amida y el aducto se formó en 60% de rendimiento (experimento 5). Con base en estas observaciones se pensó que para evitar la formación de dicha amida no se debía utilizar el aditivo. En los siguientes experimentos 6 y 7, la reacción se llevó a cabo en un sistema cerrado con irradiación de microondas a una temperatura de 120 °C. Bajo estas condiciones, se observó un incremento en el rendimiento, repitiéndose el patrón de no formación de amida. Se probaron los disolventes acetonitrilo y diclorometano (experimentos 8 y 9), sin embargo el que mejor funcionó fue siempre el metanol.

Por otro lado, se ha descrito que en las reacciones de multicomponentes, el uso de concentraciones altas favorece la formación del aducto esperado.⁸⁶ Es por esto que se hizo una prueba utilizando una concentración 1M en metanol. Así, en el experimento 11 se obtuvo un 75% de rendimiento del aducto de Ugi **120** y la ausencia de formación de la amida **121**, además el proceso de purificación fue mucho más sencillo. Con base en esto, estas condiciones se establecieron como las óptimas para llevar a cabo la reacción de multicomponentes.

Una vez establecidas las condiciones, el siguiente paso consistió en la construcción de una familia de aductos de Ugi, utilizando las cuatro amino-azidas

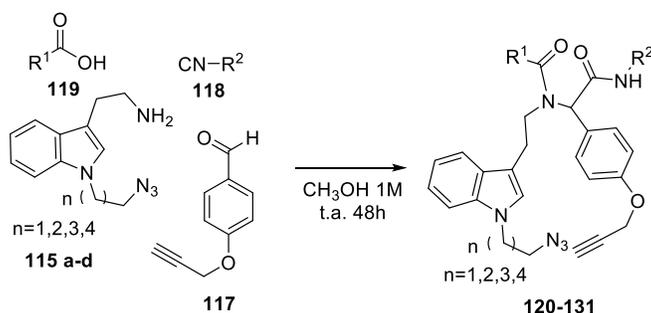
⁸⁵ M. A. Cano-Herrera, L. D. Miranda, *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 10770–10772.

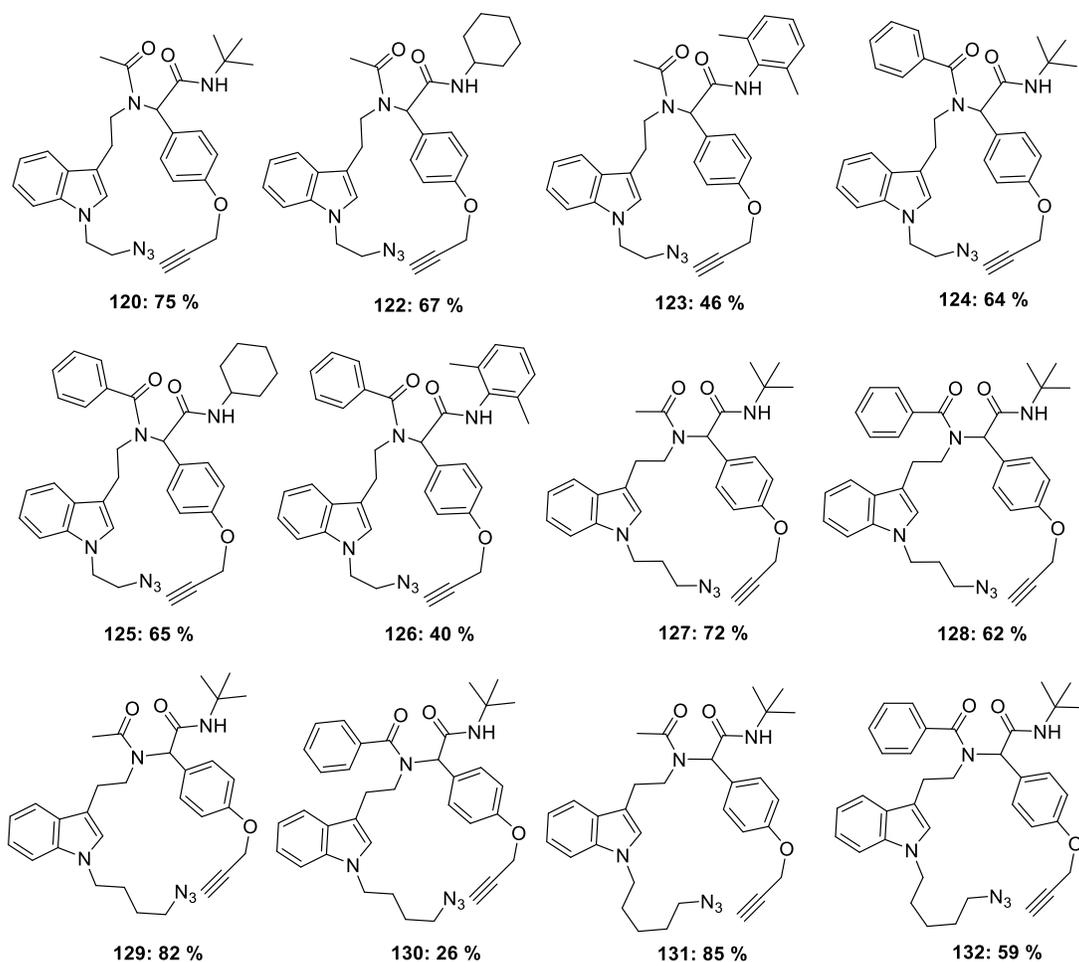
⁸⁶ R. Gámez-Montaño, T. Ibarra-Rivera, L. El Kaïm, L. D. Miranda, *Synthesis*, **2010**, 8, 1285–1290.

115a-d, con cadenas de distinta elongación, el alquino–aldehído, ácido acético y benzoico, además de *tert*butil, ciclohexil y 2,6-dimetilfenil isonitrilo. Los rendimientos de cada una de estas reacciones y la estructura de los productos se muestran en la Tabla 7. Como se puede observar, en todas las reacciones se obtuvo el aducto esperado y los rendimientos van de moderados a buenos (26% a 85%). Algunos puntos importantes son:

- Aquellos aductos de Ugi provenientes de ácido alifático (ácido acético) se obtienen en mayor rendimiento respecto a los provenientes de ácidos aromáticos (ácido benzoico).
- Experimentalmente es más fácil trabajar con los crudos de reacción de los aductos de Ugi provenientes de ácido acético, que de los provenientes de ácido benzoico, ya que estos tienden a formar un poco de amida y como se mencionó anteriormente, el proceso de purificación es más complicado. Esta razón justifica que los rendimientos aislados sean menores.
- El tamaño de cadena de las amino-azidas **115a-d** no influye en el rendimiento de la reacción.

Tabla 7. Familia de aductos de Ugi.





5.3 Cicloadición dipolar 3+2 catalizada por cobre (“reacción click”)

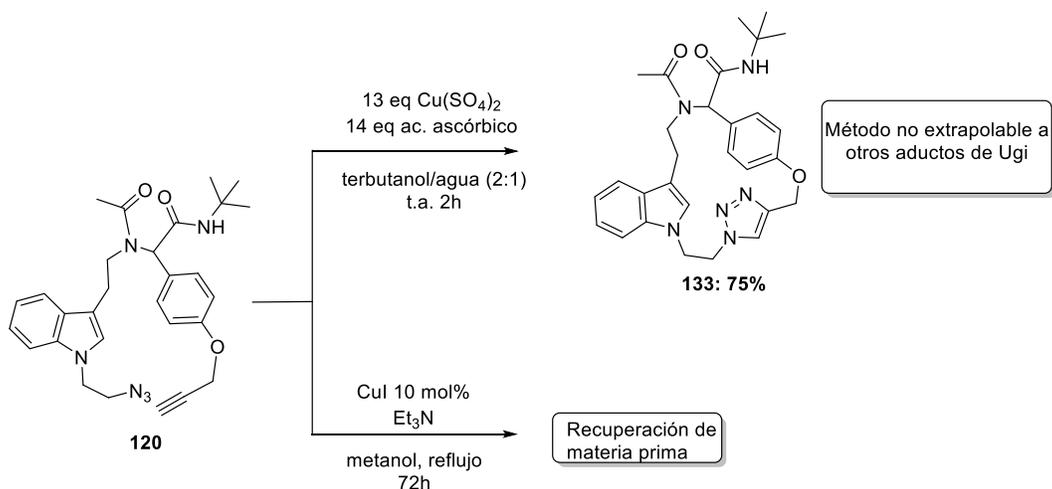
La cicloadición de Huisgen catalizada por cobre (CuAAC) o “reacción click” se puede considerar una reacción joven y en proceso de estudio, ya que fue introducida apenas en el año 2001 por K.B. Sharpless.³ Es importante considerar que la mayoría de los reportes de dicha reacción son para procesos intermoleculares; razón por la cual, en un inicio la macrociclación propuesta representaba un reto adicional para este proyecto.

Inicialmente, se realizaron algunas pruebas preliminares de la “reacción de cicloadición click”, tomando como modelo el aducto de Ugi **120**. En este experimento se emplearon las condiciones descritas por Le Chevalier y colaboradores,⁸⁷ quienes utilizaron 13 eq de Cu(SO₄)₂ y 14 eq de ácido ascórbico, en una mezcla de terbutanol/agua como disolvente. Bajo estas condiciones se obtuvo un 75% de rendimiento del macrociclo de 18 miembros **133** (Esquema 31). Sin embargo, estas condiciones no se pudieron extrapolar a otros aductos de Ugi, debido a que al realizar la extracción para eliminar las sales de cobre, se observó que los productos eran más afines al agua que a disolventes como AcOEt o CH₂Cl₂. Para solucionar el problema se intentó eliminar las sales mediante filtración, lo cual resultó insuficiente, pues aún después de purificar por columna cromatográfica, el producto seguía contaminado con dichas sales. Se probó también saturando la fase acuosa con EDTA, teniendo en cuenta que esta sal es capaz de quelatar al cobre y eliminarlo del medio; sin embargo, debido a la afinidad del producto seguía quedándose en la fase acuosa.

Otra metodología probada para la cicloadición fue la desarrollada por el grupo de Cuevas-Yáñez, quienes utilizaron como fuente de cobre CuI 15 mol%, previamente purificado y como base NaOH en metanol a reflujo. Sin embargo, bajo estas condiciones la reacción no procedió y solamente se recuperó la materia prima.⁸⁸

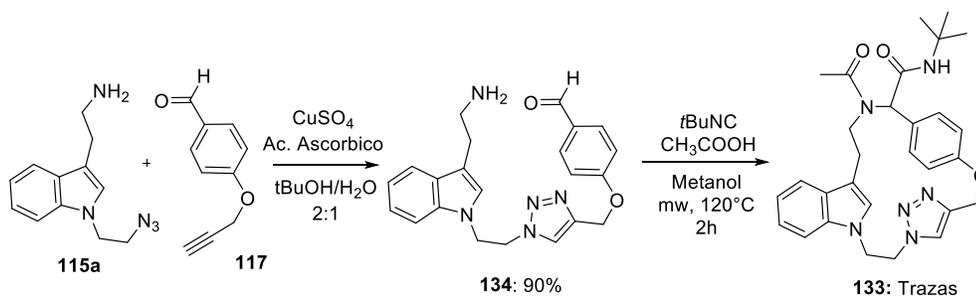
⁸⁷ Le Chevalier A., Papini A.M., Chorevc M., Rovero P. *J. Pept. Sci.* **2009**, *15*, 451–454.

⁸⁸ González J., Perez V., Jimenez D., Lopez-Valdez G., Corona D., Cuevas-Yáñez E. *Tetrahedron Lett.*, **52** (2011) 3514-3517.



Esquema 31. Intentos de macrociclación, basándose en metodologías intermoleculares.

Conociendo que los reportes de la “reacción click” intermolecular genera muy buenos rendimientos, se decidió probar la secuencia inversa, llevando a cabo primero la formación del triazol y finalmente hacer la ciclación mediante una reacción de multicomponentes de Ugi. Interesantemente, la reacción intermolecular entre la azida **115a** y el alquino **117** se llevó a cabo en excelente rendimiento para generar el triazol **134**. Sin embargo, esta estrategia al final se descartó pues la materia prima **134** nunca se pudo consumir en la reacción de Ugi, generando un rendimiento bastante malo (Esquema 32).



Esquema 32. Cambio de secuencia para acceder a macrociclos deseados.

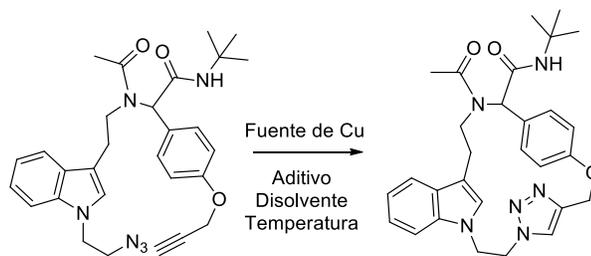
En vista de que con los experimentos probados no era posible obtener los macrociclos deseados, se realizó una nueva búsqueda bibliográfica, encontrando tres propuestas de condiciones de reacción para la reacción de cicloadición click

(Tabla 8). La primer metodología fue en base al reporte hecho por Marcaurelle y colaboradores,⁵² (experimento 1), que consiste en el uso de una resina básica (Amberlita 21) impregnada con CuPF_6 , la cual se hace reaccionar en tolueno 0.02M a temperatura ambiente. Se observó que bajo estas condiciones nuevamente, sólo se recuperó materia prima. Sin embargo, cuando la mezcla se calentó a reflujo de tolueno, se aisló un 48% del producto deseado, recuperándose 52% de materia prima (experimento 2).

Posteriormente, se ensayaron las condiciones reportadas por James⁵³ (experimento 3), donde se utiliza $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{BF}_4$ en 5 mol% en dicloroetano 0.02M a reflujo y utilizando como aditivo TBTA. En este experimento se observó un 50% de conversión de materia prima. Pensando en desarrollar una metodología económica, y tomando en cuenta que el reactivo TBTA es bastante costoso, se realizó también un experimento en ausencia de éste. Sin embargo, la reacción no procedió (experimento 4) indicando que bajo estas condiciones, es necesario el TBTA para generar la especie activa de cobre. También se probaron las condiciones descritas en el experimento 5, donde se usó calentamiento de microondas; sin embargo en este caso el rendimiento fue menor que con calentamiento convencional.

Finalmente, se exploraron las condiciones publicadas por Echemendía,⁵⁴ que tiene la peculiaridad de utilizar reactivos económicos y de fácil acceso (DBU como base y CuBr como catalizador, en tolueno 0.0001 M), bajo las cuales en un inicio solamente se recuperó la materia prima (experimento 6). Sin embargo, en vista de que esta metodología es más económica comparándolas con las dos anteriores, se procedió a su optimización. En el siguiente experimento se decidió utilizar el doble de catalizador y usar una concentración de 0.005 M para obtener solo un bajo porcentaje de producto esperado (experimento 7). Sin embargo, al cambiar la fuente de calor a microondas el rendimiento se vio satisfactoriamente incrementado (experimento 8), llegando hasta un 75% de rendimiento, cuando se utilizaron las condiciones del experimento 9.

Tabla 8. Condiciones de ciclación mediante “reacción click”.

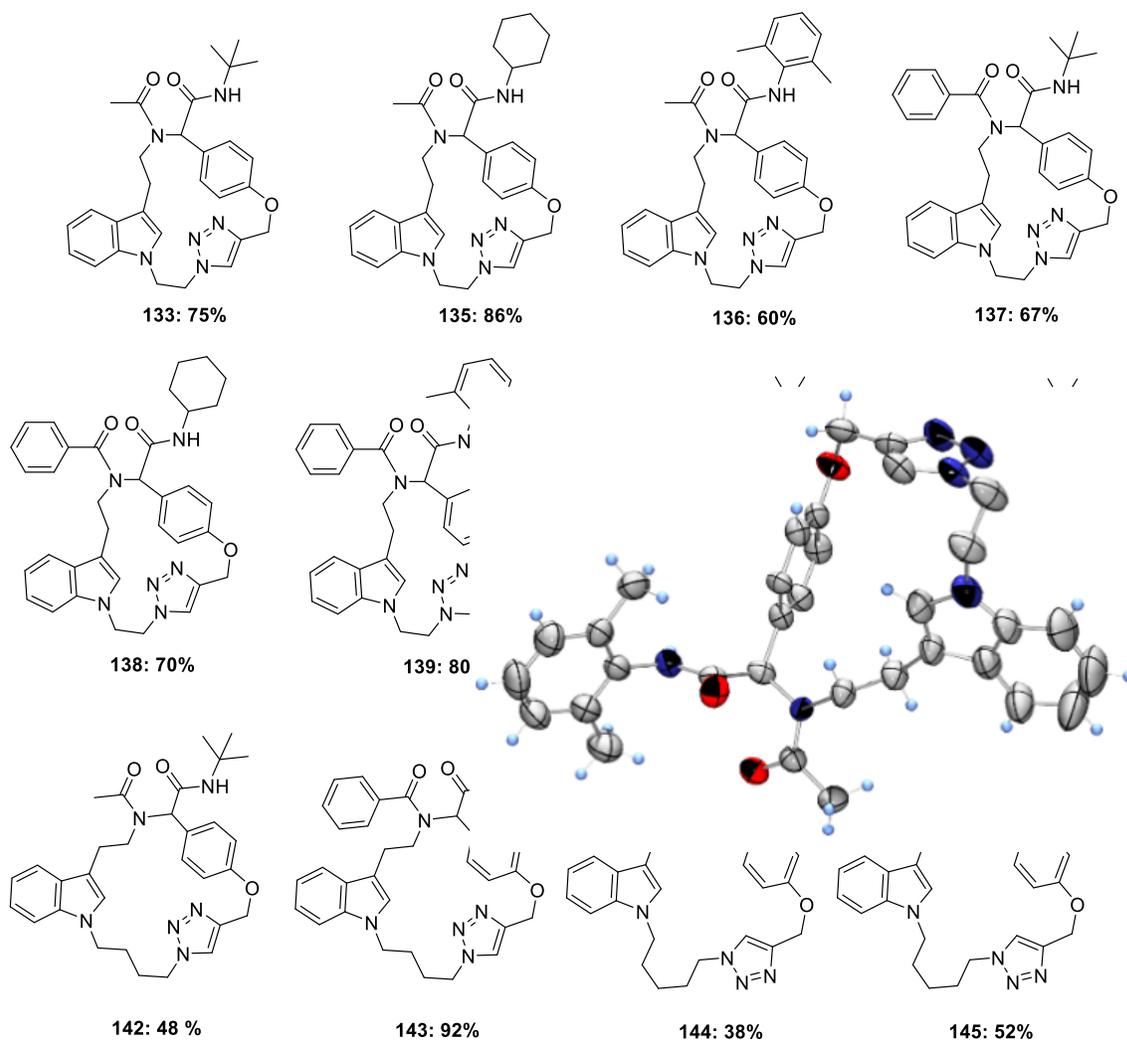


Exp.	Fuente de Cobre	Aditivo	Disolvente	Temperatura	Tiempo Reacción	Rendimiento
1	Amberlita 21/CuPF ₆	-	Tolueno 0.02M	25 °C	72 horas	-
2 ^a	Amberlita 21/CuPF ₆	-	Tolueno 0.02M	110 °C	72 horas	48%
3 ^a	Cu(MeCN) ₄ BF ₄ 5 mol%	TBTA 5 mol%	DCE 0.01M	55 °C	72 horas	50%
4 ^a	Cu(MeCN) ₄ BF ₄ 5 mol%	-	DCE 0.02M	55 °C	72 horas	-
5 ^b	Cu(MeCN) ₄ BF ₄ 5 mol%	TBTA 5 mol%	DCE 0.02M	55 °C	4 horas	42%
6 ^a	CuBr 20 mol%	DBU 100 mol%	Tolueno 0.005M	110 °C	72 horas	-
7 ^a	CuBr 40 mol%	DBU 100 mol%	Tolueno 0.005M	110 °C	72 horas	20%
8 ^b	CuBr 20 mol%	DBU 100 mol%	Tolueno 0.005M	110 °C	4 horas	32%
9 ^b	CuBr 40 mol%	DBU 100 mol%	Tolueno 0.005M	110 °C	4 horas	75%

^a Calentamiento convencional. ^b Microondas

Una vez que se estandarizaron las condiciones para la ciclación, el siguiente paso fue la ciclación de los aductos de Ugi (**120-132**) para la obtención de una familia de doce macrociclos de 18, 19, 20 y 21 miembros, con diferentes sustituyentes. Como se mencionó antes, la reacción de multicomponentes de Ugi (4-CR), permitió utilizar elementos tanto aromáticos como alifáticos en la parte proveniente del ácido carboxílico y del isonitrilo (Tabla 9).

Tabla 9. Familia de macrociclos con diversidad estructural.



Cada uno de los macrociclos sintetizados se caracterizó por resonancia magnética nuclear de protón y carbono, infrarrojo y masas. Adicionalmente, el macrociclo **137** se logró cristalizar por evaporación lenta en una mezcla de hexano/acetona obteniendo cristales adecuados para su análisis de rayos X, confirmando la estructura propuesta como se aprecia en el diagrama ORTEP de la Figura 16.

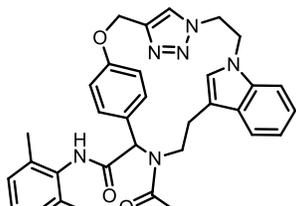




Figura 16. Rayos X del macrociclo 137.

5.4 Pruebas biológicas

Como ya se había mencionado, los macrociclos sintetizados tienen cierta similitud con el análogo de la ruboxistaurina **85** (Figura 17), esto es: la presencia del indol 1,3-disustituido, enlaces tipo amida y un heterociclo nitrogenado. En base a esto y sabiendo que tanto la ruboxistaurina **83** como su análogo **85**, son capaces de inhibir la enzima PKC β , y la relación que tiene ésta con el cáncer, consideramos que los macrociclos sintetizados podrían también inhibir la PKC β y tener potencial actividad citotóxica. Por lo cual se decidió evaluar su posible actividad citotóxica en diferentes líneas celulares cancerígenas. Es importante mencionar que estas pruebas fueron llevadas a cabo por el laboratorio de pruebas biológicas del Instituto de Química de la UNAM.

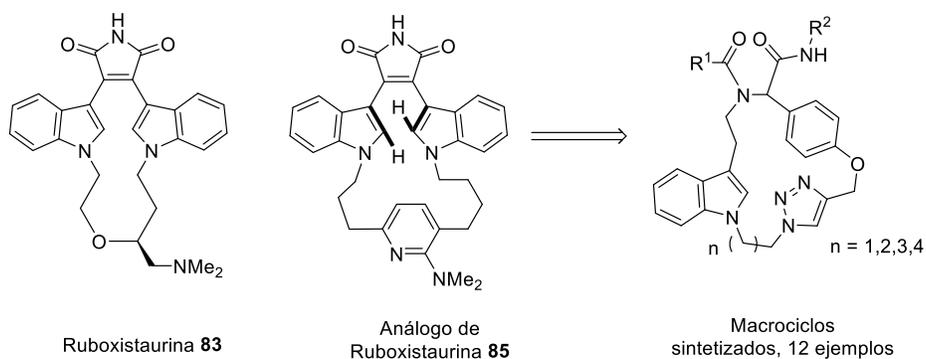


Figura 17. Relación estructural entre los macrociclos sintetizados vs la ruboxistaurina y análogo.

Tabla 10. Ensayo preliminar de citotoxicidad.

% DE INHIBICIÓN DEL CRECIMIENTO POR LA LÍNEA CELULAR							
COMPUESTO	U251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1	FBH
133	NC	31.48	16.07	NC	NC	NC	----
139	23.1	71.99	41.97	22.17	NC	14.01	3.26
137	36.69	76.85	50.83	29.95	NC	5.92	62.95
136	31.14	45.15	32.48	18.64	NC	16.78	----
135	3.04	73.02	46.37	19.2	NC	NC	NC
138	43.43	91.05	48.83	25.03	NC	15.53	NC
142	17.57	48.55	57.67	21.83	NC	19.71	----
144	19.33	71.79	40.82	41.05	NC	58.31	NC
140	9.6	22.31	64.85	40.48	NC	32.08	----
141	35.34	NC	NC	NC	NC	NC	----
143	17.61	40.29	30.54	7.45	NC	NC	----
145	30.88	63.58	34.16	12.30	NC	28.34	NC

En un ensayo primario se analizó el porcentaje de inhibición de los macrociclos en siete líneas celulares, utilizando como vehículo o disolvente DMSO a una concentración 50 µM. Este ensayo primario sigue el protocolo establecido por el “National Cancer Institute” y las líneas analizadas son: **U251** = glía de sistema nervioso central, **PC-3** = próstata, **K562** = leucemia, **HCT-15** = colon, **MCF-7** = mama, **SKLU** = pulmón, **FGH** = cultivo primario de fibroblastos de humano sano **NC** = No Citotóxica (Tabla 10).

En este ensayo preliminar se puede observar una clara inhibición selectiva a la línea celular de cáncer de próstata, específicamente de los compuestos **135**, **137**, **138**, **139**, **144** y **145**; además la prueba en fibroblastos gingivales humanos nos muestra que estos compuestos no son nocivos en células sanas. Concluyendo así que los compuestos más activos en la línea celular de cáncer de próstata son selectivamente citotóxicos en células cancerígenas vs células sanas. En la Tabla 11, se muestran por separado las estructuras de los compuestos que presentaron una inhibición de más del 50% en PC-3.

Tabla 11. Macrociclos más activos en línea celular de próstata.

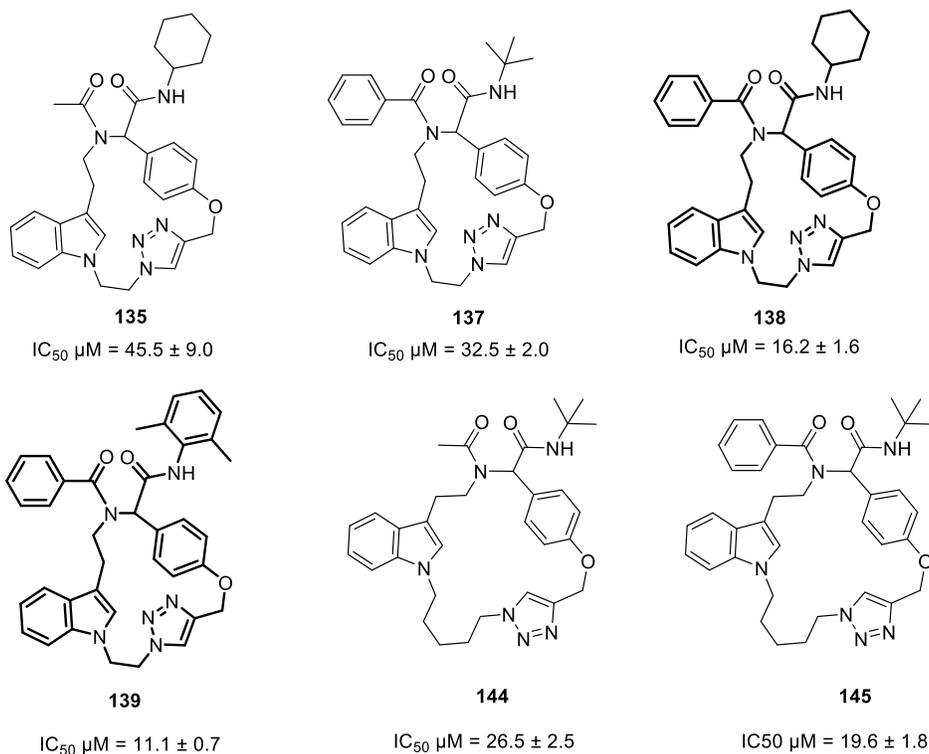


Tabla 12. Resultados de IC₅₀ μM en línea celular de cancer de próstata (PC-3).

COMPUESTO	IC ₅₀ μM PC-3
139	11.1 ± 0.7
137	32.5 ± 2.0
135	45.5 ± 9.0
138	16.2 ± 1.6
144	26.5 ± 2.5
145	19.6 ± 1.8
Cisplatino	9.3 ± 0.4
Etopósido	28.64 ± 2.7

La siguiente prueba sugerida fue la determinación de los correspondientes IC₅₀, en este caso solo de los derivados más activos presentados en la tabla 12. Este análisis consiste en encontrar la cantidad necesaria del compuesto para que

la mitad de las células analizadas estén vivas y la otra mitad estén muertas. Estos resultados se comparan con anticancerígenos conocidos que se recomiendan como tratamiento para este tipo de cáncer, por ejemplo el cisplatino y el etopósido. Los resultados de este análisis se muestran en la Tabla 12.

En base a la tabla anterior se puede concluir que dos compuestos presentan la mayor actividad, con un IC_{50} cercano al del cisplatino (9.3 ± 0.4): el derivado **138** con un IC_{50} de 16.2 ± 1.6 y el **139** con un IC_{50} de 11.1 ± 0.7 .

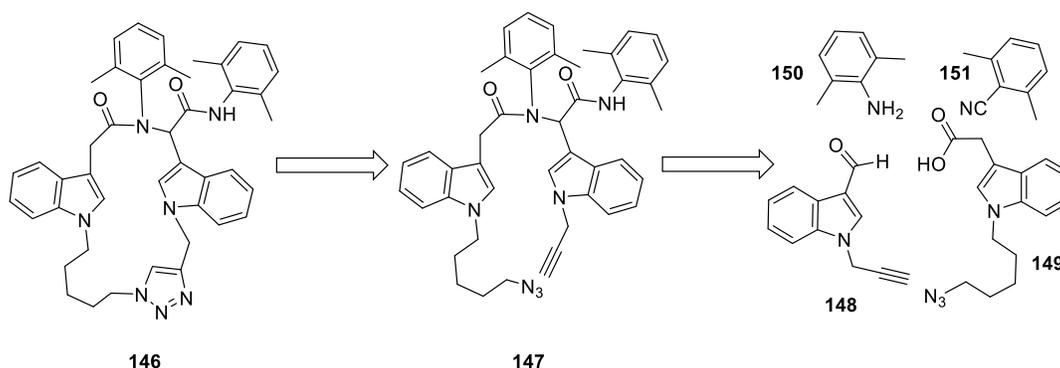
El etopósido tiene un IC_{50} de 28.64 ± 2.7 , y es utilizado en el tratamiento de cáncer de próstata. En base a esto, se encontró que cuatro de los compuestos sintetizados en este trabajo, son relativamente más potentes que éste: **138** (16.2 ± 1.6), **139** (11.1 ± 0.7), **144** (26.5 ± 2.5) y **145** (19.6 ± 1.8).

Mediante un análisis estructural de estos compuestos, se puede decir que los macrociclos de 18 miembros: **138** y **139**, y de 21 miembros: **144** y **145** son los que presentaron mayor selectividad e IC_{50} 's más altos. Los macrociclos de 18 miembros **138** y **139** reportaron los IC_{50} 's más bajos, por lo que, hasta este momento se consideraron compuestos líderes. Es interesante notar que ambos compuestos presentan un sustituyente benzoilo en común, proveniente de ácido benzoico en la reacción de Ugi.

El análogo de la ruboxistaurina **85** presenta un tamaño de 19 miembros y es un derivado bis-indólico, por lo cual el siguiente objetivo en este trabajo fue la síntesis de un análogo de la ruboxistaurina empleando la metodología desarrollada, además de la elaboración de una pequeña biblioteca adicional de análogos del compuesto líder.

5.4.1 Síntesis de análogo de la ruboxistaurina

Con el objetivo de probar el alcance de la metodología desarrollada, se diseñó la síntesis de un análogo macrocíclico de 19 miembros bis-indólico **146** más cercano a la estructura del análogo de la ruboxistaurina **85**. La retrosíntesis plantea la obtención del macrociclo mediante una “reacción click intramolecular” sobre el aducto de Ugi **147** (Esquema 33). Para la construcción de este aducto se requiere nuevamente la síntesis de dos moléculas bifuncionales; el aldehído-alquino **148** y el ácido-azida **149**, ambas derivadas de un indol 1,3-disustituido.



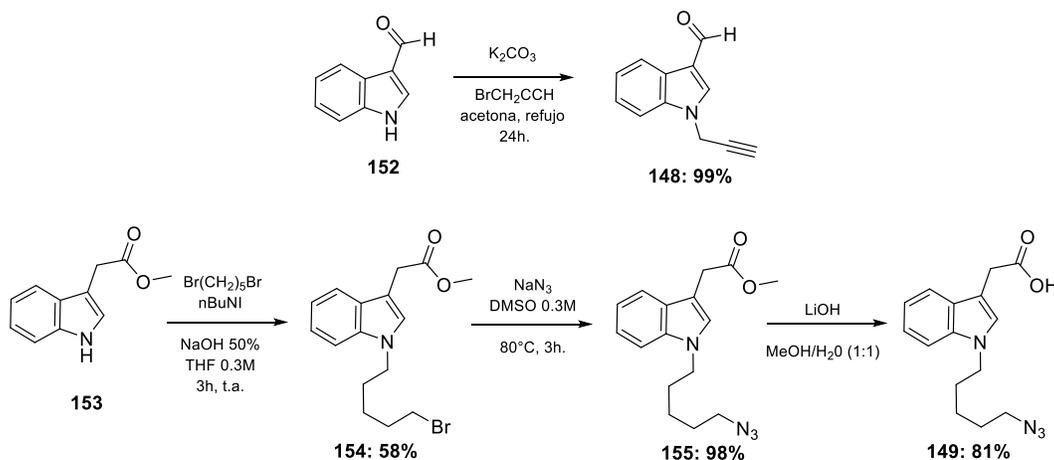
Esquema 33. Propuesta retrosintética para la construcción de un análogo de la Ruboxistaurina.

Para la elaboración de la molécula bifuncional aldehído-alquino, se utilizó el indol-3-carboxaldehído **152** comercialmente disponible, el cual mediante una *N*-alquilación con bromuro de propargilo, en acetona a reflujo se transformó en el aldehído-alquino **148**, de manera cuantitativa (Esquema 34).

Por otro lado, para la obtención de la ácido-azida **149**, se realizó una secuencia de 3 pasos, para lo cual sólo fue necesario un proceso de purificación con columna cromatográfica. La síntesis inició con el indolacetato **153**, que puede ser preparado a partir del ácido indol 3-acético, mediante una esterificación con MeOH y ácido sulfúrico,⁸⁹ o bien, adquirido comercialmente. Con **153** en las

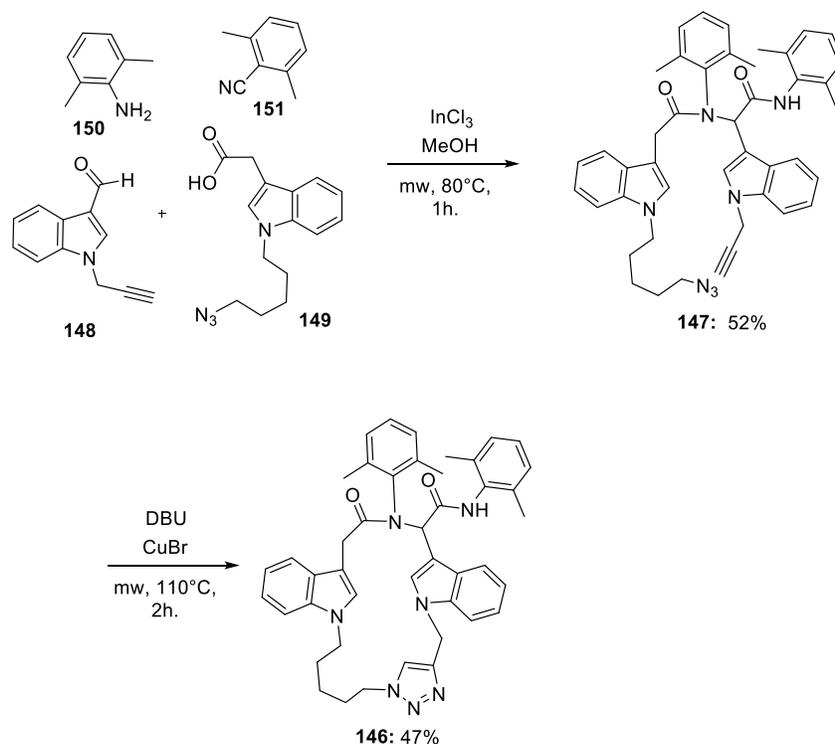
⁸⁹ Z. Casar, D. Bevk, J. Svete, B. Stanovnik, *Tetrahedron*, **2005**, 61, 7508-7519.

manos se llevó a cabo una *N*-alquilación con 1,5-dibromopentano, utilizando un sistema bifásico de THF y NaOH 50% durante 3 horas, para obtener el indol **154**.⁶⁴ Es importante resaltar que después de las 3 horas, el producto comienza a descomponerse. El siguiente paso fue la sustitución del halógeno por el grupo azida **155** y finalmente una saponificación del éster utilizando LiOH, en una mezcla de metanol/H₂O (1:1), para generar el ácido indolacético *N*-alquilado **149**.



Esquema 34. Síntesis de las moléculas bifuncionales necesarias para construir el análogo de la Ruboxistaurina.

Una vez que se habían sintetizado las materias primas **148** y **149**, se llevó a cabo la reacción de Ugi. En este caso se hicieron varios ensayos: el primero de ellos fue a temperatura ambiente. Sin embargo, bajo estas condiciones solamente se obtuvo la amida, resultante del acoplamiento entre el ácido y la amina. Esto se observó aún adicionando InCl_3 . Posteriormente, se realizó una prueba utilizando irradiación de microondas a 80 °C durante una hora. En este caso fue necesario el uso de InCl_3 ⁷² como ácido de Lewis, ya que cuando éste no se utilizaba se obtenía una mezcla 1:1 del aducto de Ugi y la amida. Finalmente, se llevó a cabo la cicloadición alquino/azida bajo las condiciones establecidas: DBU, CuBr en tolueno 0.005M, en microondas a 110 °C y 300 watts.⁷⁸



Esquema 35. Reacción de multicomponentes de Ugi y “reacción click” para sintetizar el análogo de la Ruboxistaurina.

5.4.2 Análogos del compuesto líder

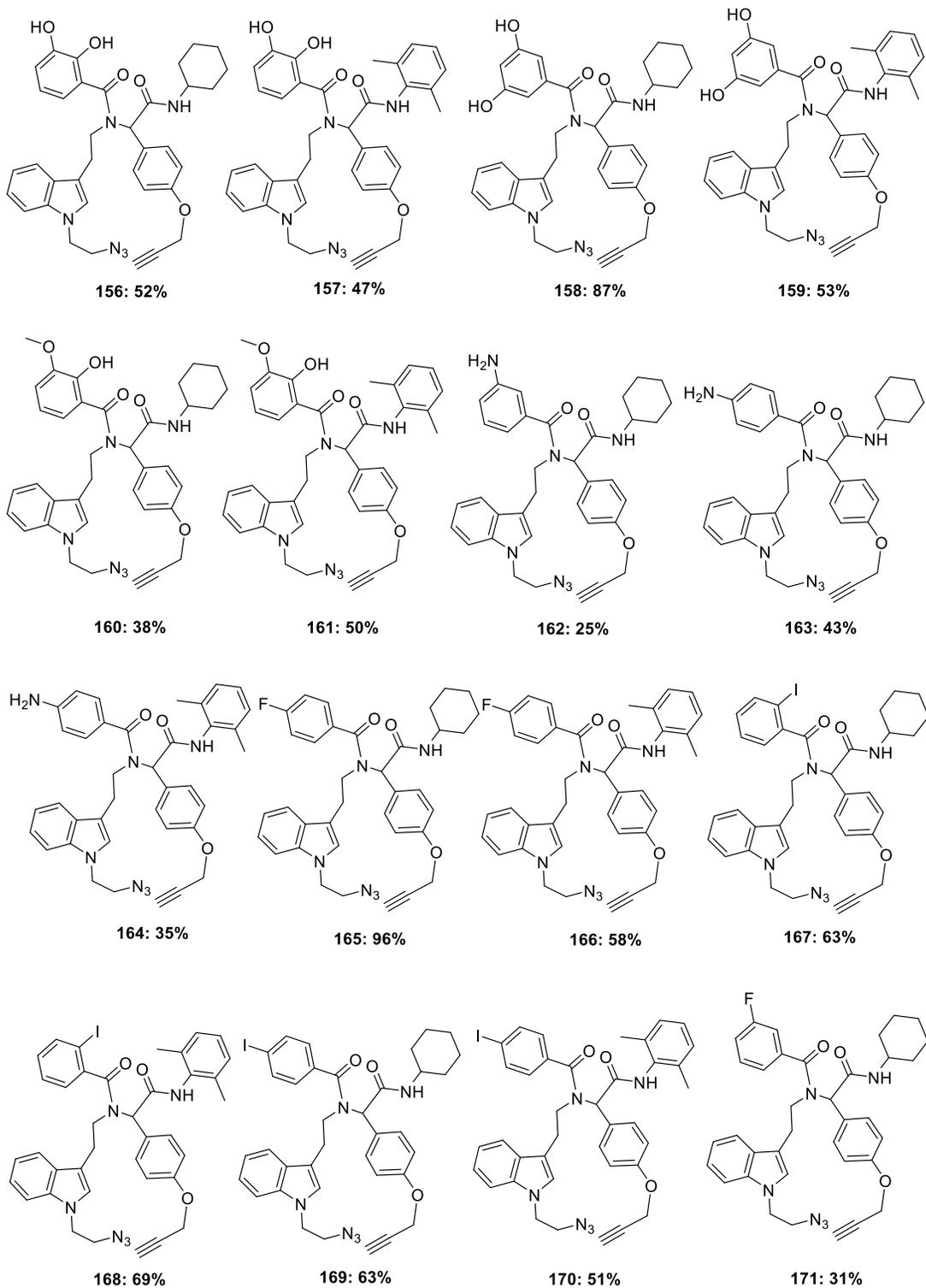
En este punto de la investigación, se propuso como moléculas líder los macrociclos de 18 miembros **138** y **139**. Esto con base a que ambos presentaron IC_{50} 's cercanos al del cisplatino e inferiores al etopósido. Se puede observar que ambos tienen benzoilo en el nitrógeno (provenientes del ácido benzoico) y un anillo de seis miembros de carbono (ciclohexilo o arilo) proveniente del isonitrilo, por lo que se decidió sintetizar aductos derivados de estos dos sustratos. De igual forma, dado que ambas estructuras contienen un sustituyente benzoilo, se seleccionó un grupo de ácidos benzoicos sustituidos principalmente en la posición

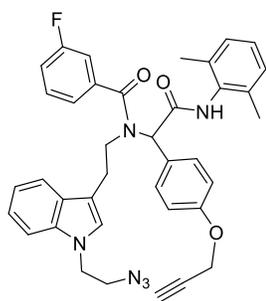
2 y 4, tanto con sustituyentes electroattractores como electrodonadores. Entre los ácidos que se utilizaron se encuentran los ácidos: 1,3-dihidroxibenzoico, 1,2-dihidroxibenzoico, 2-hidroxi-3-metoxibenzoico, 2-aminobenzoico, 4-aminobenzoico, 2-iodobenzoico, 4-iodobenzoico, 2-fluorobenzoico, 4-fluorobenzoico, 2,3,4-trimetoxibenzoico.

Los rendimientos obtenidos en las reacciones de Ugi van de un 25% a un 96% y no se observa una tendencia en cuanto a rendimientos respecto a los aductos provenientes de ácidos benzoicos con sustituyentes electrodonadores o electroattractores (tabla 13).

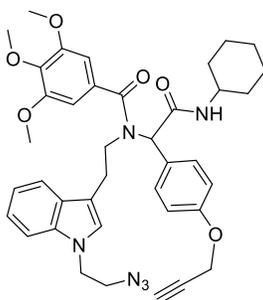
Posterior a la obtención de los aductos de Ugi **156–174**, se realizó la cicloadición click con las condiciones ya optimizadas y descritas anteriormente. De esta manera se obtuvieron finalmente 18 nuevos macrociclos con un tamaño de anillo de 18 miembros, decorados en su periferia con diferentes grupos funcionales (tabla 14).

Tabla 13. Aductos de Ugi, precursores de macrociclos análogos del compuesto líder.

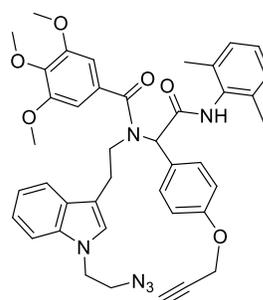




172: 55%

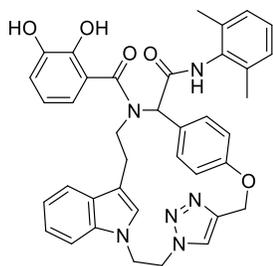


173: 33%

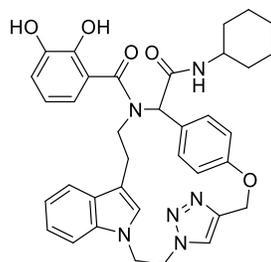


174: 32%

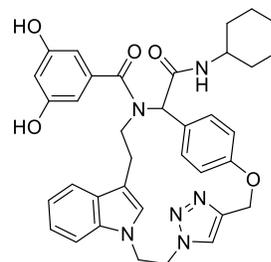
Tabla 14. Análogos del compuesto líder. Macrociclos.



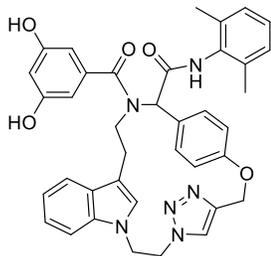
175: 47%



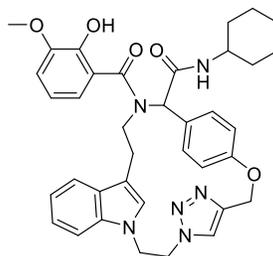
176: 28%



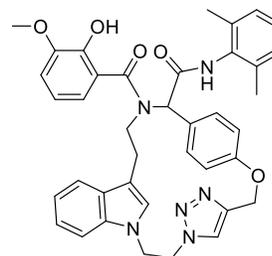
177: 44%



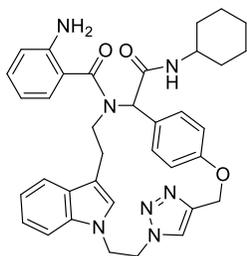
178: 51%



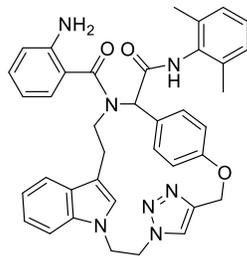
179: 48%



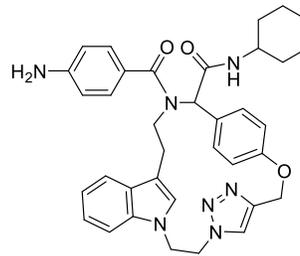
180: 37%



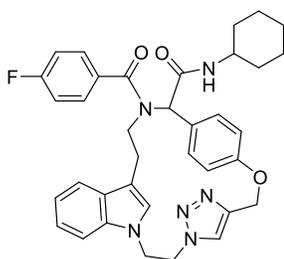
181: 25%



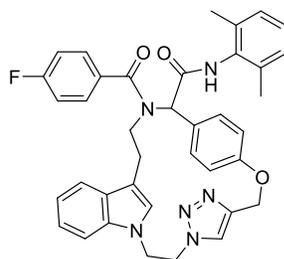
182: 26%



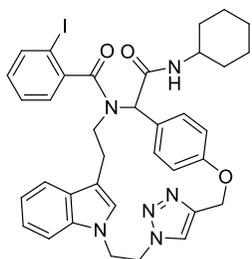
183: 42%



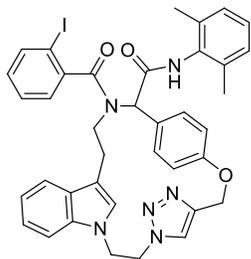
184: 53%



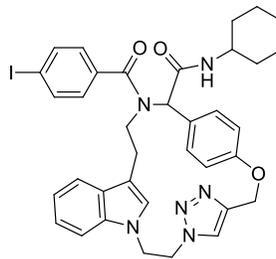
185: 15%



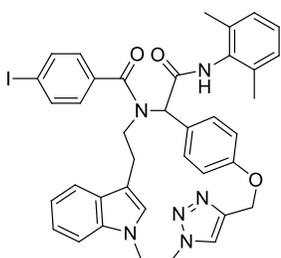
186: 41%



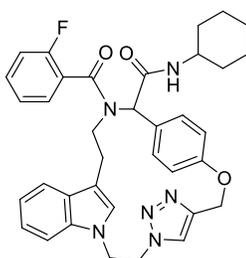
187: 70%



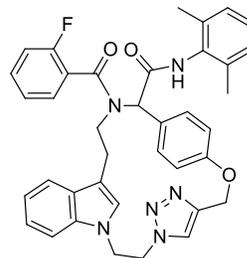
188: 61%



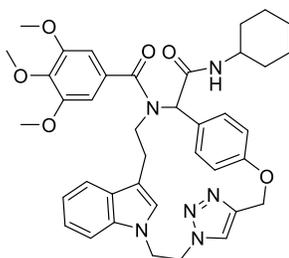
189: 51%



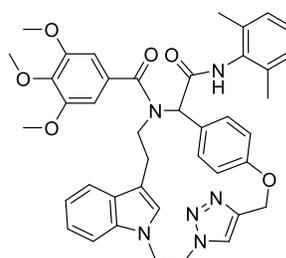
190: 52%



191: 87%



192: 38%



193: 55%

Una vez obtenidos los 18 macrociclos en cantidad suficiente, se realizó el correspondiente ensayo primario en las líneas celulares cancerígenas antes mencionadas (todas contenidas en el protocolo del “National Cancer Institute”),

además de una línea de células sanas, **FGH** = cultivo primario de fibroblastos de humano sano, generando los resultados de la Tabla 15.

Tabla 15. Ensayo primario de citotoxicidad de los análogos del compuesto líder.

% Inhibición del crecimiento por línea celular							
Compuesto	U251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1	FG H
188	28.2	42.1	36.88	37.35	46.29	17.9	37.4
179	48.01	74.95	66.49	58.82	72.42	38.84	95.42
180	21.95	47.06	66.17	36.95	35.59	45.86	47.07
186	7.17	28.32	65.81	47.15	18.41	21.51	36.9
187	13.49	17.63	42.84	20.53	29.48	12.13	26.72
188	27.27	63.44	98.52	53.77	100	83.85	21.63
182	18.82	58.96	40.72	47.46	22.71	35.67	34.1
190	16.83	28.03	25.39	20.13	9.83	18.02	29.52
193	9.59	22.93	21.58	20.71	18.12	11.65	34.1
177	99.86	34.22	NC	23.86	NC	36.4	NC
178	100	55.16	NC	30.24	NC	38.58	NC
189	49.93	49.87	66.84	84.94	NC	91.45	NC
176	100	95.45	100	93.98	100	100	7.3
175	70.5	63.81	95.04	87.35	100	100	NC
191	70.07	37.92	8.67	29.64	NC	37.35	NC
184	57.59	86.49	100	57.47	88.92	100	17.10
185	100	100	100	100	100	100	40.8
192	33.88	46.37	58.88	38.55	100	55.35	3.37
146	100	100	100	100	100	100	5.0

Líneas celulares de cáncer: **U251**= glía de sistema nervioso central, **PC-3**= próstata, **K562**= leucemia, **HCT-15**= colon, **MCF-7**= mama, **SKLU**= pulmón, **FGH**= cultivo primario de fibroblastos de humano sano.

Con base a los resultados de la Tabla 15 se puede resaltar que la selectividad hacia la línea cancerígena de próstata se perdió, esto en comparación con los resultados observados a la primera serie (tabla 10). Por otro lado, también se observa que algunos compuestos como lo son el **146**, **175**, **176** y **185**, tienen una alta inhibición en todas las líneas celulares cancerígenas, pero una baja o nula citotoxicidad en células sanas.

Con la finalidad de hacer más claros los resultados de la Tabla 15 y poder hacer un pequeño análisis de estructura-actividad, se elaboró la Figura 18. Se puede observar que la actividad citotóxica está relacionada únicamente con aquellos macrociclos que contienen como sustituyentes sobre el anillo de benceno exocíclico (proveniente del ácido carboxílico) fenoles y halógenos. Interesantemente, el análogo de la ruboxistaurina **146** también presenta una elevada actividad citotóxica.

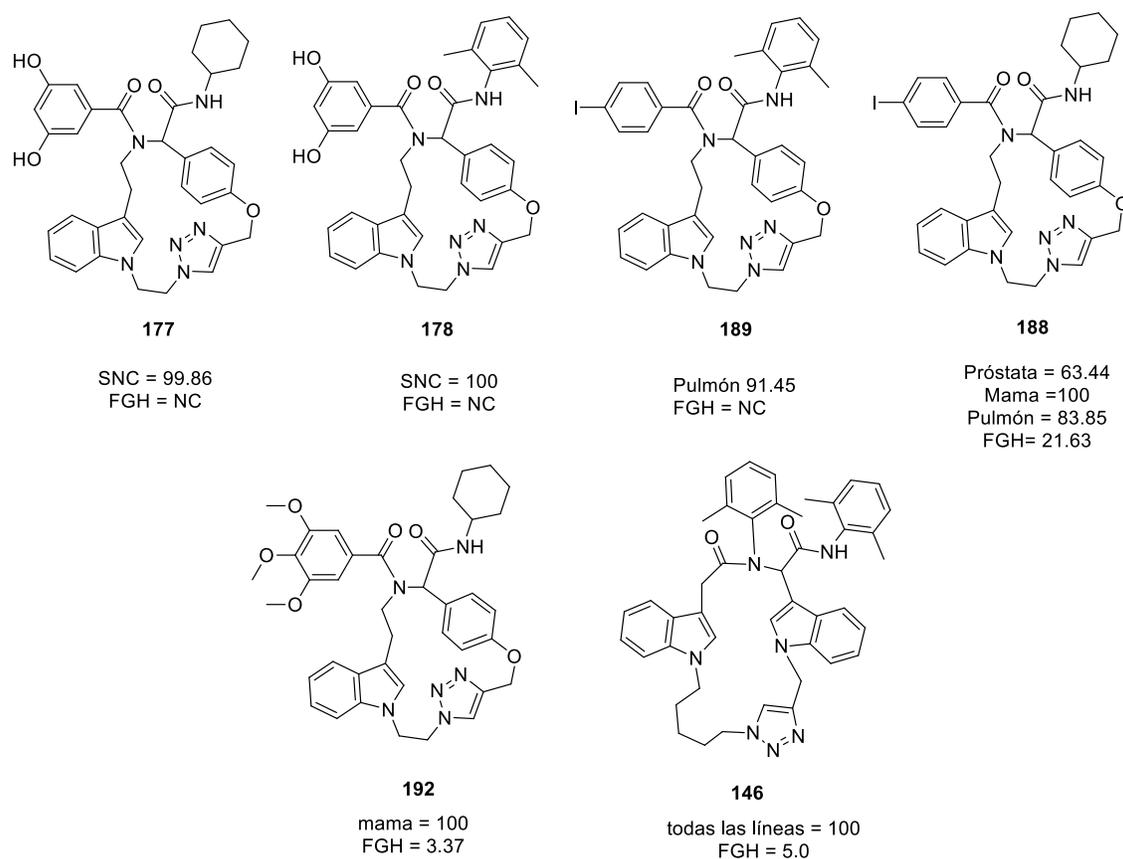


Figura 18. Relación estructura – actividad que presentan los análogos del compuesto líder y de la Ruboxistaurina.

Particularmente, se puede ver que los compuestos **177** y **178** que son similares estructuralmente, despliegan una elevada y selectiva actividad en la línea celular cancerígena de Sistema Nervioso Central y no presentan

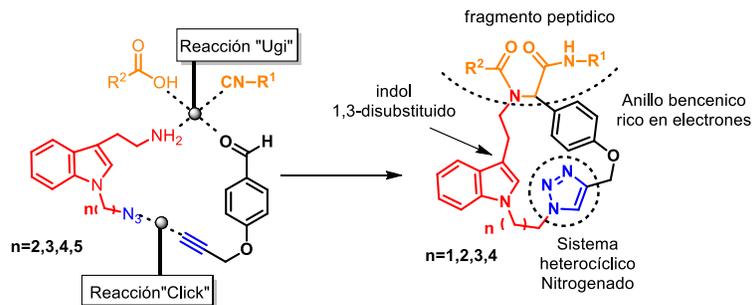
citotoxicidad en células sanas. En cuanto a los compuestos **175** y **176** que también contienen grupos hidroxilos en su estructura, pero en posición 2,3 son activos en todas las líneas celulares probadas. De manera similar, estos presentaron una muy baja, o nula citotoxicidad sobre células sanas.

En cuanto a los compuestos halogenados, los que resultaron tener mayor actividad, son aquellos en posición *para* (**184**, **185**, **188** y **189**). Estos no presentan una actividad tan alta hacia una o todas las líneas celulares, comparados con los que poseen grupos hidroxilos, además de que su citotoxicidad sobre células sanas es relativamente alta.

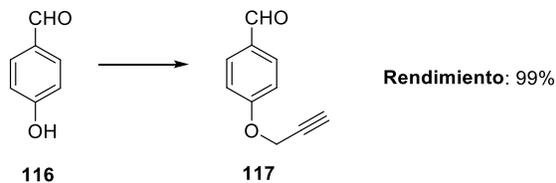
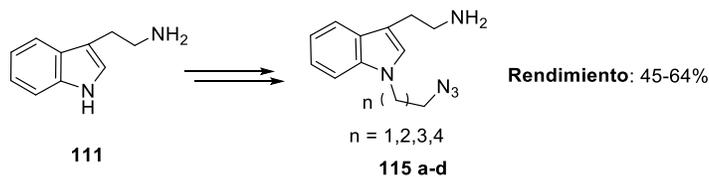
El compuesto **192** presenta un 100% de inhibición y es selectivo a la línea cancerígena de mama, además de no ser citotóxico en células sanas. Finalmente, el análogo bis-indólico **146**, presenta un 100% de inhibición en todas las líneas celulares y solo ligeramente citotóxico en células sanas. En realidad esta característica es muy atractiva ya este compuesto podría figurar como un anticancerígeno de primera elección ya que se podría utilizar en cualquier tipo de cáncer con la ventaja de no ser toxico a células sanas.

6. Conclusiones

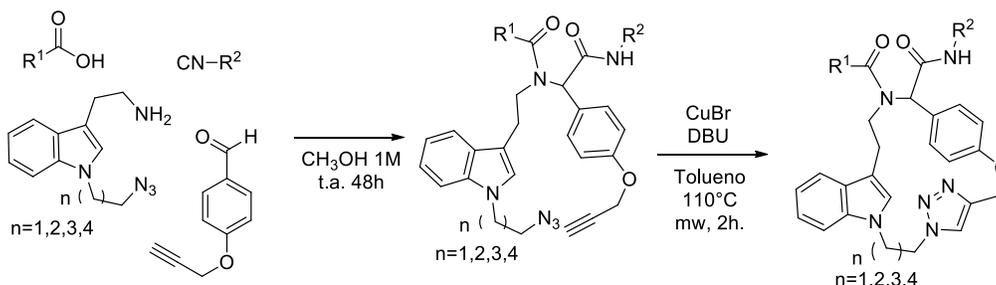
- Se desarrolló una metodología para la construcción de macrociclos derivados de triptamina, utilizando una secuencia de reacciones Ugi-cicloaddición click. Este protocolo fue inspirado en el concepto de “economía atómica” ya que como se puede corroborar, se pierde solo una molécula de agua en el protocolo global.



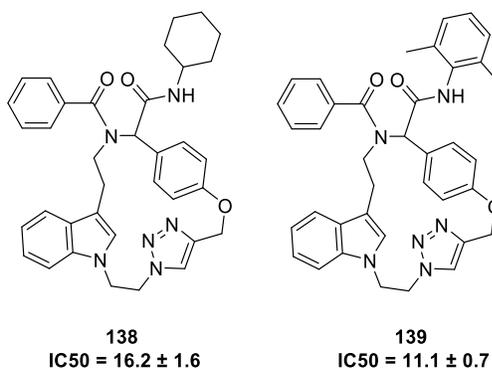
- La síntesis de precursores de los macrociclos fue sencilla y eficiente, ya que consta sólo de tres pasos para la obtención de amina-azida y un paso para el aldehído-alquino. Además en ambos casos se recurre solamente a una columna cromatográfica.



- La construcción de macrociclos de 18 a 21 miembros mediante una estrategia Ugi-CuAAC es átomo económica y es posible realizarla en dos etapas de reacción a partir de las moléculas bifuncionales.



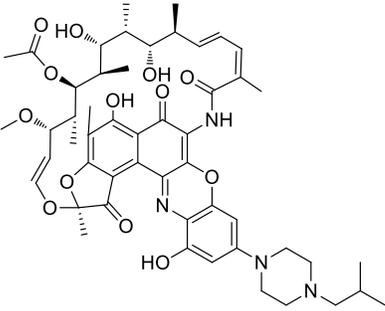
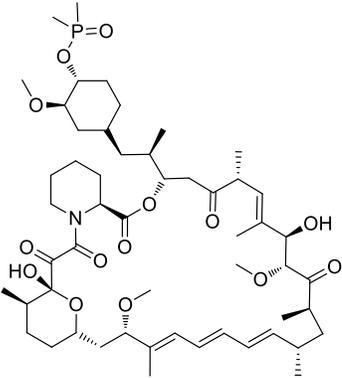
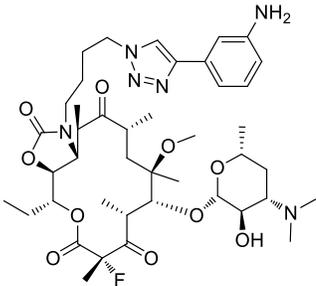
- A través de la secuencia inversa CuAAC-Ugi no fue posible la obtención del macrociclo.
- Mediante un estudio primario de actividad citotóxica de los primeros doce macrociclos obtenidos se observó una marcada selectividad hacia la línea celular de cáncer de próstata. Posteriormente, se determinaron los IC₅₀ de los compuestos más activos, utilizando como referencia el cisplatino y el etopósido. Los macrociclos **138** y **135** resultaron tener un IC₅₀ menor al etopósido y similar al cisplatino. Estos macrociclos contienen un benzoilo en el nitrógeno, proveniente del ácido benzoico y un anillo de seis miembros (ciclohexilo o arilo) proveniente del isonitrilo.

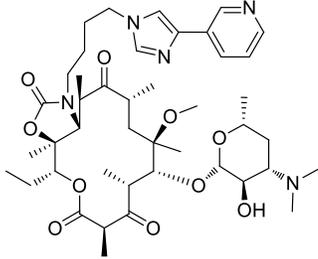
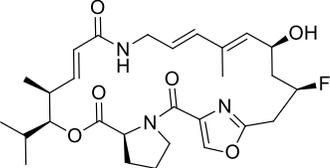
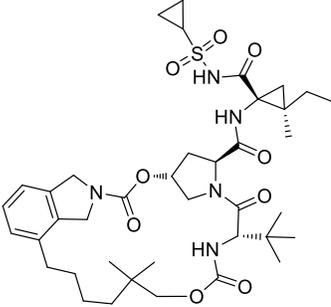
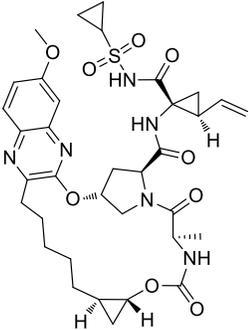
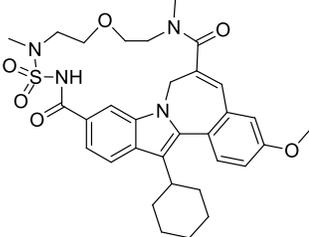


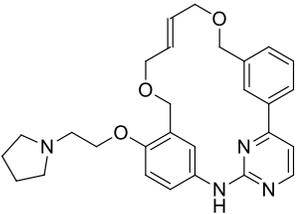
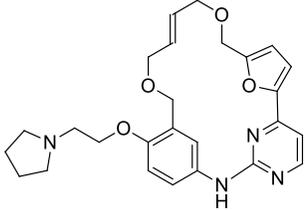
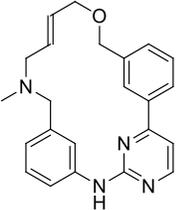
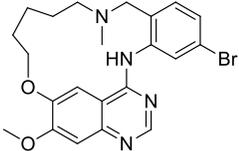
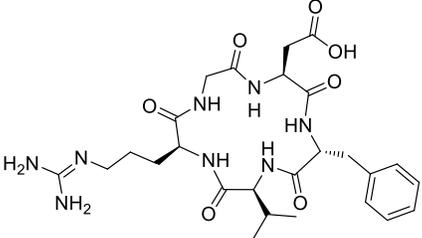
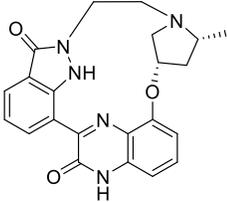
- Con base a los estudios iniciales, se sintetizaron 18 nuevos macrociclos, análogos al compuesto líder **139**, utilizando diferentes ácidos benzoicos con sustituyentes electroattractores y electrodonadores, esto mediante la metodología establecida anteriormente.
- La prueba de citotoxicidad inicial en estos nuevos macrociclos, indicó que la selectividad hacia la línea celular de próstata se perdió, sin embargo se conserva la selectividad hacia células cancerígenas sobre células sanas.
- Finalmente, se sintetizó un macrociclo bis-indólico análogo a la Ruboxistaurina utilizando la metodología descrita. Las pruebas de citotoxicidad demostraron que este compuesto tiene un porcentaje de inhibición de 100% (a 50 μM) en todas de las líneas celulares cancerígenas ensayadas. También se observó que solo es ligeramente citotóxico en células sanas.

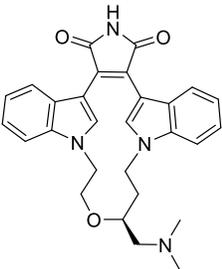
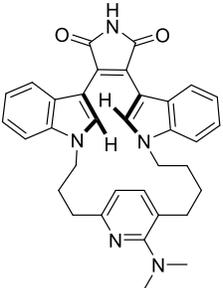
7. Apéndice

Macrociclos que se encuentran en estudio

NOMBRE DEL FÁRMACO	ESTRUCTURA	AREA TERAPEÚTICA	FASE CLINICA
Rifalazil (ABI 1648, KRM 1648, PA 1648)		Infección	II
Ridaforolimus (AP23573, Deforolimus, MK 8669)		Infección	Pre-registro
Solithromycin (CEM 101, OP-1068)		Infección	III

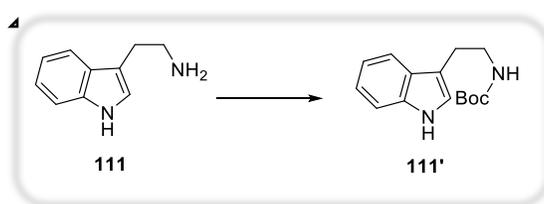
Telithromycin		Infección	III
Flopristin		Infección	II
Vaniprevir (MK 7009)		Infección	III
MK-5172		Infección	II
TMC647055		Infección	II

<p>Pacritinib (ONX0803, SB1518)</p>		<p>Oncología</p>	<p>III</p>
<p>SB1578/ CT1578</p>		<p>Inmunología</p>	<p>I</p>
<p>SB1317/ TG02</p>		<p>Oncología</p>	<p>I</p>
<p>JNJ-26483327</p>		<p>Oncología</p>	<p>I</p>
<p>Cilengitide</p>		<p>Oncología</p>	<p>III</p>
<p>Compuesto M</p>		<p>Oncología</p>	

<p>Ruboxistaurina</p>	 <p>The chemical structure of Ruboxistaurina is a xanthine derivative. It features a central xanthine ring system with two benzimidazole rings attached at the 2 and 6 positions. A side chain is attached at the 7-position, consisting of a propyl chain ending in a dimethylamino group, which is linked via an ether oxygen to the 2-position of the benzimidazole ring.</p>	<p>Retinopatía Macular</p>	<p>III</p>
<p>Análogo de Ruboxistaurina 2-dimetilamino piridina</p>	 <p>The chemical structure is an analog of Ruboxistaurina. It has the same xanthine core and benzimidazole substituents. However, the side chain is modified: it consists of a propyl chain with a dimethylamino group at the end, which is connected via a methylene bridge to the 2-position of a pyridine ring. The pyridine ring is further substituted with a methyl group at the 4-position.</p>	<p>Retinopatía Macular</p>	<p>III</p>

8. Parte experimental

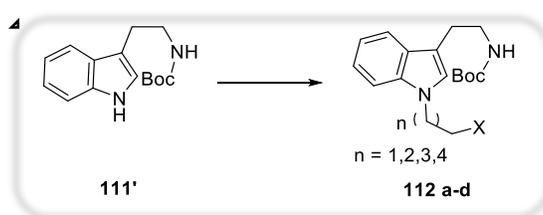
Consideraciones generales: Las materias primas y disolventes fueron adquiridas comercialmente y usadas sin proceso de purificación previo. El avance de las reacciones se monitoreó por TLC (Cromatografía de Capa Fina) y luz UV (254nm). La cromatografía flash se realizó en sílica gel de 230-400 mesh. Los puntos de fusión se determinaron en un Fisher-Johns y no se corrigieron posteriormente. Algunas reacciones fueron asistidas por microondas usando un equipo CEM Discover Synthesis TM unit (CEM corp., Matthews, NC) con un sistema abierto y en casos específicos sistema cerrado. Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C NMR fueron tomados en los equipos Varian Unit (300 MHz) y Bruker Avance (300 MHz); el TMS fue usado como referencia interna. Las masas de alta resolución fueron tomadas en un Jeol SX-102A y Jeol JMS-T 100LC. Para los espectros de IR se utilizó un espectrofotómetro Bruker Tensor 27. El análisis de difracción de rayos X del monocristal fueron tomadas en un difractor Bruker Smart Apex (CCD detector). En algunos casos se recurrió a análisis elemental, para el cual se utilizó un equipo Analizador elemental, marca Thermo Scientific, modelo Flash 2000, Temperatura del horno: 950 °C y una Microbalanza, marca Mettler Toledo, modelo XP6.



ter-butil (2-(1H-indol-3-il)etil)carbamato 111'.⁹⁰ A una solución de triptamina **111** (1.0 g, 6.24 mmol) en dioxano/solución saturada de NaHCO_3 1:2 (13.21 mL) se adicionó di-ter-butil dicarbonato (1.49 g, 6.86 mmol) y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se extrajo con salmuera y AcOEt, posteriormente se secó la fase orgánica sobre NaSO_4 . La mezcla de reacción fue

⁹⁰ Bang D., Chopra N., Kent S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12888.

concentrada bajo presión reducida y no es necesario realizar purificación por cromatografía flash, el producto es obtenido como un sólido blanco (1.58g, 98%). P.F: 97 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 8.11 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.09 - 7.38 (m, 3H), 7.01 (s, 1H), 4.59 (br, 1H), 3.46 (t, $J = 13.8$ Hz, 2H), 2.95 (t, $J_1 = 6.6$ Hz, 2H), 1.44 (s, 9H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 156.06, 136.41, 127.39, 122.12, 122.01, 119.39, 118.79, 113.13, 111.16, 79.32, 41.06, 28.42, 25.85; IR (película) ν cm^{-1} : 3328, 3056, 2976, 2932, 1692; ESIHRMS m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ 260.1525, encontrado 260.1528.

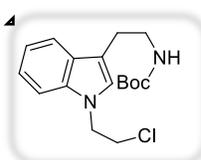


Método A. Una solución de ter-butil (2-(1H-indol-3-il)etil) carbamato **111'** (.50 g, 1.92 mmol), ioduro de tetrabutilamonio (1.06g, 2.88 mmol), 1,2-dicloroetano (10 mL) y NaOH 50% (5 mL) fue calentada a 50°C con agitación vigorosa durante 8 horas. La mezcla de reacción se extrajo con HCl 2N y CH_2Cl_2 y la fase orgánica fue secada sobre NaSO_4 . La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía flash (9:1 hexano:AcOEt).

Método B. A una solución de ter-butil (2-(1H-indol-3-il)etil) carbamato **111'** (.50 g, 1.92 mmol), en THF anhidro 0.5M (3.8 mL) se adicionó NaH 60% en aceite mineral (0.066 g, 2.3 mmol) y se agitó durante 0.5 horas a temperatura ambiente. Posteriormente se adicionó 1-bromo-3-cloropropano (0.91 g, 5.76 mmol) y se agitó vigorosamente durante 24 horas. La mezcla de reacción se extrajo con HCl 2N y AcOEt, posteriormente la fase orgánica fue secada sobre NaSO_4 . La mezcla de reacción fue concentrada a presión reducida y purificada en cromatografía flash (8:2 hexano:AcOEt).

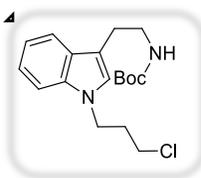
Método C. Una solución of ter-butil (2-(1H-indol-3-il)etil) carbamato **111'** (.50 g, 1.92 mmol), ioduro de tetrabutilamonio (0.71 g, 1.92 mmol), 1,4-dibromobutano (0.621, 2.88 mmol), NaOH 50% (5 mL) and THF 0.3M (6.4 mL) fue agitada vigorosamente por 12 horas. La mezcla de reacción se extrajo con HCl 2N y AcOEt, posteriormente fue secada sobre NaSO₄. La mezcla de reacción se concentró baja presión reducida y purificada por cromatografía flash (9:1 hexano:AcOEt).

ter-butil (2-(1-(2-cloroetil)-1H-indol-3-il)etil) carbamato 112a. Este compuesto



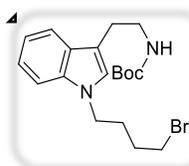
fue obtenido por el método A como un sólido rosa pálido. P.F. 67-68°C (1.04 g, 84%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.38 – 7.21 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.75 (bs, 1H), 4.48 – 4.25 (m, 2H), 3.77 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.48 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.08 – 2.80 (m, 2H), 1.49 (s, 9H); ¹³C RMN(75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 155.96, 136.25, 128.22, 126.04, 122.07, 119.42, 119.29, 112.58, 108.95, 79.19, 47.84, 42.49, 40.96, 28.42, 25.74; IR (película) ν, cm⁻¹: 3349, 3085, 2982, 2928, 1677, ; HRMS (FAB⁺, M⁺) calculado para C₁₇H₂₃O₂N₂Cl₁: 322.1448, encontrado: 322.1444.

ter-butil (2-(1-(3-bromopropil)-1H-indol-3-il)etil) carbamato 112b. Este



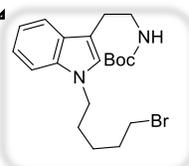
compuesto fue obtenido por el método B como un aceite amarillo (0.52 g, 80%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.65 (bs, 1H), 4.30 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.52 – 3.37 (m, 4H), 2.95 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.25 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 155.88, 136.24, 127.99, 125.85, 121.78, 119.03, 112.11, 109.23, 42.61, 41.82, 40.90, 32.58, 28.36.; IR (película) ν cm⁻¹ 3347, 3050, 2973, 2930, 1693, 1612, 1506, 1465, 1391, 1363, 1330, 1245, 1164, 1059, 1018, 959, 865, 739, 651, 556, 526, 463, 427; HRMS (FAB⁺, M⁺) calculado para C₁₈H₃₆ClN₂O₂: 337.16, encontrado: 337.16

ter-butil(2-(1-(4-bromobutil)-1H-indol-3-il)etil)carbamato 112c. Este compuesto



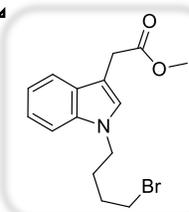
fue obtenido por el método C como un aceite amarillo (0.57g, 75%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.25 – 7.17 (m, 1H), 7.10 (ddd, $J = 8.1, 6.9, 1.1$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.10 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.44 (q, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.25 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.93 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.96 – 1.84 (m, 2H), 1.62 – 1.50 (m, 2H), 1.43 (s, 9H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 155.90, 136.32, 127.94, 125.49, 121.68, 119.08, 118.91, 111.97, 109.22, 51.01, 45.58, 40.97, 28.39, 27.48, 26.41, 25.75; IR (película) ν cm^{-1} 3363, 2977, 2932, 1730, 1713, 1511, 1454, 1380, 1367, 1254, 1162, 1091, 1017, 745; HRMS (FAB^+ , M^+) calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{BrN}_2\text{O}_2$: $[\text{M}+1]$ 395.1334, encontrado: 395.1324.

ter-butil(2-(1-(5-bromopentil)-1H-indol-3-il)etil) carbamato 112d. Este



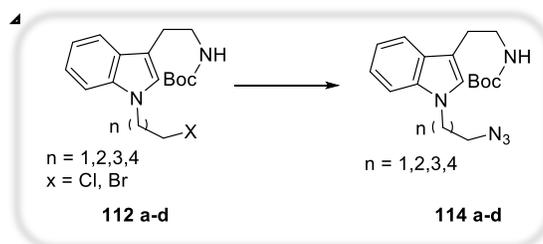
compuesto se obtuvo por el método C como un aceite amarillo (.71g, 90%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.23 – 7.14 (m, 1H), 7.09 (td, $J = 7.4, 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.60 (bs, 1H), 4.07 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.44 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.35 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.93 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.84 (m, 4H), 1.52 – 1.45 (m, 2H), 1.43 (s, 9H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 155.49, 135.90, 127.50, 125.20, 121.17, 118.42, 111.33, 108.85, 45.52, 40.57, 32.83, 31.84, 28.98, 27.99, 25.18; IR (película) ν cm^{-1} 3342, 3052, 2925, 2854, 1693, 1613, 1511, 1459, 1394, 1365, 1247, 1169, 1041, 1013, 960, 867, 741, 671, 609, 583; HRMS (FAB^+ , M^+) calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{BrN}_2\text{O}_2$: 408.1412, encontrado: 408.1406.

metil 2-(1-(2-cloroetil)-1H-indol-3-il)acetato 154. Este compuesto se obtuvo se



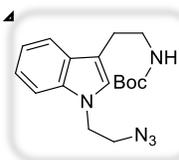
obtuvo por el método C como un aceite café oscuro (.71g, 95%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (s, 2H), 7.72 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.27 (s, 6H), 6.97 (s, 2H), 4.24 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.87 (s, 4H), 3.77 (s, 6H), 2.14 (s, 2H), 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 172.04, 136.23, 127.91, 126.69, 121.77, 119.21, 109.44, 107.14, 72.52, 70.35, 66.19, 46.12, 33.88, 31.96, 27.88, 25.07, 15.38; IR (película) ν cm^{-1} 3365, 2974,

2934, 2867, 2096, 1708, 1509, 1467, 1365, 1249, 1168, 741; HRMS (FAB⁺, M⁺) calculado para C₂₀H₂₉O₂N₅: 371.2321, encontrado: 371.2319.



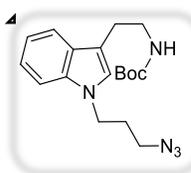
Procedimiento general para la sustitución de halógeno por azida. ter-butil (2-(1-(2-cloroetil)-1H-indol-3-il) etil) carbamato (0.50 g, 1.54 mmol) fue disuelto en dimetil sulfóxido 0.3M (5.16 mL) y se adicionó azida de sodio (0.02 g, 3.38 mmol). La solución formada fue calentada a 80°C durante 6 horas y después enfriada a temperatura ambiente. La reacción fue detenida mediante la adición de una solución saturada de NaHCO₃, posteriormente se extrae con AcOEt. La fase acuosa se extrae nuevamente con AcOEt y el total de fase orgánica es lavado un par de veces más con salmuera, con la finalidad de eliminar el DMSO presente, finalmente es secada sobre Na₂SO₄ y el disolvente es eliminado bajo presión reducida. El crudo de reacción no es purificado, y es usado así para la siguiente reacción.

ter-butil (2-(1-(2-azidoetil)-1H-indol-3-il)etil) carbamato 114 a. El producto



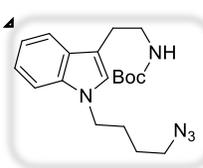
deseado se obtuvo como un aceite amarillo pálido.(0.42 g, 82%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.16 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 3.48 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 2.98 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 1.51 (s, 9H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 156.14, 136.34, 128.41, 125.87, 122.10, 119.43, 112.94, 109.16, 79.00, 51.02, 45.38, 41.09, 28.54, 25.79; IR (película) ν, cm⁻¹: 3414, 3052, 2929, 2101, 1706; HRMS (FAB⁺, M⁺) calculado para C₁₇H₂₄O₂N₅: 330.1930, encontrado: 330.1915.

ter-butil(2-(1-(3-azidopropil)-1H-indol-3-il)etil) carbamato 114 b. El producto



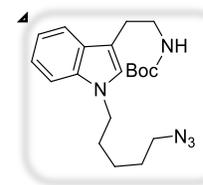
deseado se obtuvo como un aceite amarillo claro. (0.41 g, 80%); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.66 – 7.57 (d, 1H), 7.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.36 – 3.97 (m, 2H), 3.46 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.33 – 3.14 (m, 2H), 3.08 – 2.75 (m, 2H), 2.07 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.45 (s, 9H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 156.06, 136.46, 128.14, 125.81, 122.01, 119.21, 112.41, 109.35, 48.55, 42.97, 41.09, 29.48, 8.54; IR (película) ν , cm^{-1} : 3349, 2973, 2930, 2095, 1693, 1507, 1464, 1364, 1246, 1166, 740; HRMS (FAB $^+$, M $^+$) calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_5$: 344.2076, encontrado: 344.2086.

ter-butil(2-(1-(4-azidobutil)-1H-indol-3-il)etil) carbamato 114 c. El producto



deseado se obtuvo como un aceite amarillo pálido (0.44 g, 98%); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.11 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.47 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.26 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.96 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.91 (p, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.59 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.48 (s, 9H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 156.12, 136.49, 128.12, 125.70, 121.84, 119.08, 112.12, 109.42, 51.15, 45.72, 41.15, 28.57, 27.63, 26.55, 25.91; IR (película) ν cm^{-1} 3352, 2975, 2932, 2873, 2097, 1705, 1509, 1365, 1468, 1250, 1169, 740; HRMS (FAB $^+$, M $^+$) calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{N}_5$: 357.2165, encontrado: 357.2154.

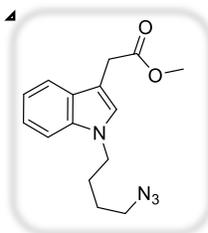
ter-butil(2-(1-(5-azidopentil)-1H-indol-3-il)etil) carbamato 114 d. El producto



deseado se obtuvo como un aceite amarillo pálido (1.48 g, 87%); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.66 – 7.48 (d, 1H), 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.08 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.44 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.23 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.93 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.83 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.58 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.38 (m, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 155.51, 135.89, 127.48, 125.21, 121.17, 118.63, 118.41, 111.32, 108.85, 78.60, 50.73,

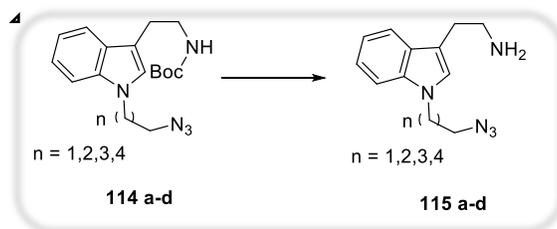
45.53, 40.53, 29.38, 28.09, 27.97, 25.31, 23.78; IR (película) ν cm^{-1} 3365, 2974, 2934, 2867, 2096, 1708, 1509, 1467, 1365, 1249, 1168, 741; HRMS (FAB⁺, M⁺) calculado para C₂₀H₂₉O₂N₅: 371.2321, encontrado: 371.2319.

metil 2-(1-(4-azidobutil)-1H-indol-3-il)acetato 155. El producto deseado se



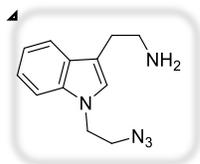
obtuvo como un aceite amarillo pálido (1.03 g, 99%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39 – 7.07 (m, 4H), 4.21 – 4.03 (m, 2H), 3.80 (d, J = 27.2 Hz, 3H), 3.40 – 3.13 (m, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.70 – 1.56 (m, 1H), 1.52 – 1.35 (m, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 171.92, 171.51, 135.72, 127.41, 127.39, 126.26, 126.23,

121.24, 118.72, 118.69, 118.66, 108.98, 106.59, 63.90, 51.43, 50.69, 45.50, 33.10, 31.84, 28.93, 25.09. ; IR (película) ν cm^{-1} 3116, 3048, 2942, 2091, 1694, 1532, 1438, 1378, 1203, 1105, 747; HRMS (FAB⁺, M⁺) calculado para C₁₅H₁₉O₂N₄: 287.1508, encontrado: 287.1508.



Procedimiento general para la desprotección de amida: Se disolvió *tert*-butil (2-(1-(2-azidoetil)-1H-indol-3-il)etil) carbamato (0.10 g, 0.32 mmol) en ácido fórmico 0.3M (1 mL) y se agitó vigorosamente durante 1 hora. La mezcla de reacción fue llevada a un pH de 8 con NaHCO₃ y diluida con AcOEt. La fase acuosa se extrajo con AcOEt Na₂SO₄, se filtró y concentró. El crudo de reacción no es purificado, y es usado así para la siguiente reacción.

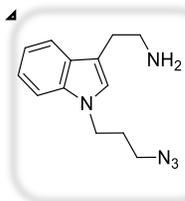
2-(1-(2-azidoeti)-1H-indol-3-il)etanamina 115 a. El producto deseado se obtuvo



como un aceite café (0.06 g, 89%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32 – 7.18 (m, 2H), 7.17 – 7.08 (m, 1H),

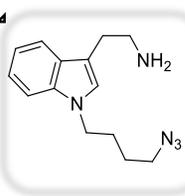
6.97 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.24 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.65 – 3.48 (m, 3H), 3.15 – 2.84 (m, 4H).; ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 136.17, 128.24, 125.76, 121.88, 119.27, 119.16, 113.15, 108.89, 50.93, 45.31, 42.11; IR (película) ν cm^{-1} 3357, 3052, 2926, 2855, 2101, 1612, 1466, 1352, 1267, 1181, 970, 743; HRMS (FAB^+ , M^+) calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2$: 230.1405, encontrado: 230.1391.

2-(1-(3-azidopropil)-1H-indol-3-il) etanamina 115 b. El producto deseado se



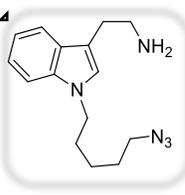
obtuvo como un aceite café (0.054 g, 70%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.18 (ddt, $J = 48.7, 20.2, 7.8$ Hz, 3H), 6.93 (s, 1H), 4.13 (dq, $J = 13.2, 6.6$ Hz, 2H), 3.20 (dq, $J = 13.1, 6.4$ Hz, 2H), 3.09 – 2.79 (m, 4H), 1.99 (dq, $J = 21.0, 7.7, 7.0$ Hz, 2H), 1.31 – 1.07 (m, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 136.32, 127.96, 125.82, 121.78, 119.09, 112.30, 109.18, 48.38, 42.76, 41.92, 29.28, 28.36; IR (película) ν cm^{-1} 3345, 2923, 2872, 2092, 1632, 1610, 1463, 1250, 1171, 739, 426; HRMS (FAB^+ , M^+) calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_5$: 244.15, encontrado: 244.15.

2-(1-(4-azidobutil)-1H-indol-3-il) etanamina 115 c. El producto deseado se



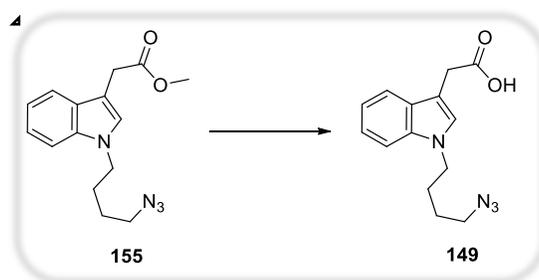
obtuvo como un aceite café (0.04g, 62%); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.30 – 7.09 (m, 3H), 7.02 (dq, $J = 14.1, 7.1$ Hz, 2H), 4.51 (bs, 2H), 4.03 (dt, $J = 14.9, 7.4$ Hz, 2H), 3.21 – 3.06 (m, 4H), 1.84 (h, $J = 6.9, 5.3$ Hz, 2H), 1.54 (d, $J = 22.5$ Hz, 2H), 1.41 – 1.23 (m, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 136.34, 127.86, 125.83, 121.64, 119.06, 118.88, 109.25, 50.99, 45.55, 27.46, 26.39; IR (película) ν cm^{-1} 3050, 2929, 2871, 2096, 1621, 1468, 1369, 1254, 742, 634; HRMS (FAB^+ , M^+) calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_5$: 258.1716, encontrado: 258.1718.

2-(1-(5-azidopentil)-1H-indol-3-il) etanamina 115 d. El producto deseado se

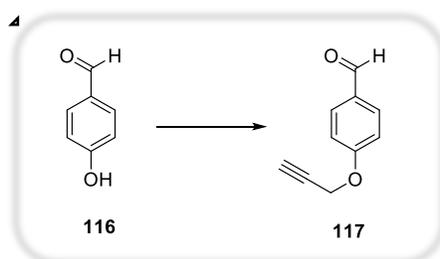


obtuvo como un aceite café (0.06g, 82%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.26 – 7.14 (m, 1H), 7.10 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.04 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.42 (bs, 2H), 3.23 (dt, $J = 19.7, 6.7$ Hz, 4H), 3.08 – 2.89

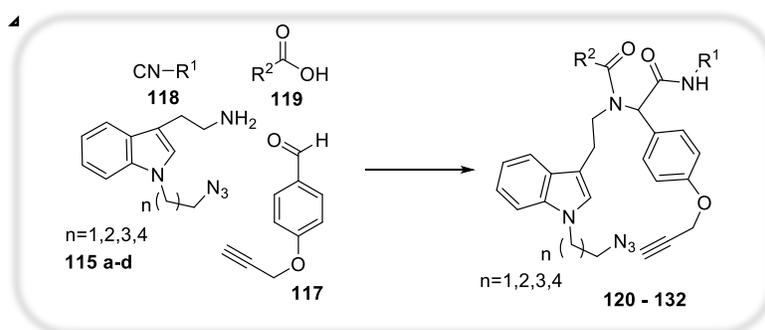
(m, 4H), 1.81 (p, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.56 (d, $J = 12.8$ Hz, 4H), 1.38 (tdd, $J = 20.3, 11.0, 4.3$ Hz, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 161.41, 136.46, 127.92, 125.88, 121.84, 119.10, 109.47, 51.27, 45.88, 29.91, 28.63, 24.28, 9.02; IR (película) ν cm^{-1} 3293, 3051, 2934, 2861, 2096, 1673, 1612, 1466, 1371, 1251, 1164, 1014, 742; HRMS (FAB^+ , M^+) calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_5$: 272.1875, encontrado: 272.1868.



Procedimiento de obtención del ácido – azida 149: A una solución de metil 2-(1-(4-azidobutil)-1H-indol-3-il)acetato **155** (0.202 g, 0.673 mmol) en una mezcla de metanol/agua 1:1 (60 mL) se adicionó LiOH (0.06g, 2.01 mmol) y se agitó durante 12 horas a reflujo de metanol. Posteriormente el crudo de reacción se extrae con AcOEt y posteriormente la fase acuosa es acidificada a un pH de 5 y se vuelve a extraer con AcOEt, la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se obtuvo ya de manera pura el ácido carboxílico como un aceite muy viscoso de color café (0.097g, 53%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10.39 (s, 2H), 7.68 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.41 – 7.09 (m, 7H), 4.09 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.65 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.25 (t, $J = 6.7$ Hz, 4H), 2.12 (s, 1H), 1.93 – 1.79 (m, 3H), 1.68 – 1.54 (m, 5H), 1.50 – 1.35 (m, 4H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 172.54, 135.87, 126.86, 123.18, 121.64, 119.16, 118.35, 111.18, 107.39, 51.70, 33.20, 30.84, 26.47. IR (película) ν cm^{-1} 3220, 3031, 2950, 2921, 1172, 1648, 1265, 1102, 708; HRMS (FAB^+ , M^+) calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$: 272.3104, encontrado: 272.3009.

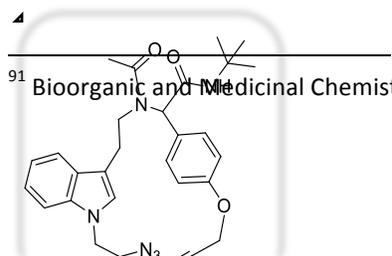


Procedimiento general para O-alkilación. Bromuro de propargilo 80% en tolueno (0.567 mL, 6.35 mmol) se adicionó a solución of 4-hidroxibenzaldehído (.500 g, 4.09 mmol) y carbonato de potasio (1.69 g, 12.28 mmol) en acetona 0.65M (7.21 mL). La mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante 16 horas. Después fue filtrada sobre celita y concentrada bajo presión reducida. La mezcla de reacción fue purificada por columna cromatográfica (8:2 hexano:AcOEt).⁹¹ El producto deseado se obtuvo como un sólido blanco. P.F. 70-72°C (0.658 g, 99%); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9.81 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.21 – 6.74 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.69 (s, 2H), 2.56 (s, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 190.79, 162.40, 131.91, 115.23, 76.60, 56.01; IR (película) ν cm⁻¹ 3209, 2831, 2808, 2749, 2120, 1678, 1600, 1573, 1244, 1167, 1010, 825, 761, 698, 652, 507; HRMS (FAB⁺, M⁺) calculado para C₁₀H₉O₂: 161.0602, encontrado: 161.0616.



Procedimiento general para la síntesis de aductos de Ugi. Una solución of 4-(prop-2-in-1-iloxi)benzaldehído **117** (0.10 g, 0.624 mmol), ácido acético **119** (0.037 g, 0.624 mmol), 2-(1-(2-azidoetil)-1H-indol-3-il) etanamina **115 a-d** (0.142 g, 0.624 mmol), t-butil isonitrilo **118** (0.052g, 0.624 mmol) en MeOH 1M (0.62 mL) fue agitada durante 48 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y purificada por cromatografía flash.

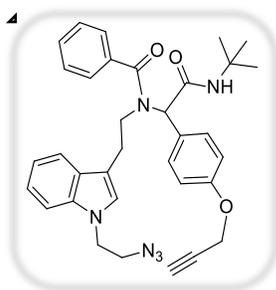
2-(N-(2-(1-(2-azidoetil)-1H-indol-3-il)etil)acetamido)-N-(tert-butil)-2-(4-(prop-2-



⁹¹ Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters **2009**,19(24), 7003-7006.

in-1-iloxi)fenil)acetamida 120. El producto deseado se obtuvo como un sólido blanco. P.F. 280-282°C (0.24g, 75%); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.20 (dt, $J = 15.6, 7.7$ Hz, 4H), 6.98 (q, $J = 11.9, 10.7$ Hz, 5H), 6.71 (s, 1H), 5.92 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.12 (q, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.54 (dt, $J = 10.3, 7.2$ Hz, 4H), 2.50 (s, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.32 (s, 10H); δ ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 171.36, 169.12, 157.44, 135.75, 130.80, 128.60, 127.67, 125.30, 121.74, 119.06, 118.75, 115.00, 112.07, 108.77, 78.11, 75.73, 61.35, 53.31, 51.27, 50.73, 47.67, 45.07, 28.41, 25.46, 21.71; IR (película) ν cm^{-1} 3414, 3357, 2975, 2929, 2101, 1706, 1510, 1465, 1365, 1250, 1171, 1050, 963, 742; HRMS (FAB^+ , M^+) calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{N}_6$: 514.2692, encontrado: 514.2700.

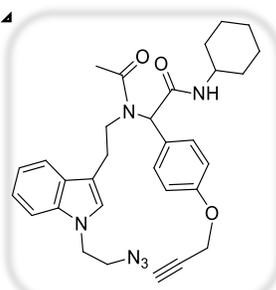
N-(2-(1-(2-azidoetil)-1H-indol-3-il)etil)-N-(2-(tertbutilamino)-2-oxo-1-(4-(prop-2-



in-1-iloxi)fenil)etil)benzamide 122. El producto deseado se obtuvo como un sólido amarillo pálido. P.F. 268-270°C (0.23 g, 64%); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.58 – 7.47 (m, 2H), 7.47 – 7.44 (m, 6H), 7.13 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.08 – 6.98 (m, 1H), 6.95 – 6.89 (m, 3H), 6.62 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.62 – 5.34 (m, 4H), 4.75 – 4.55 (m, 4H), 4.50 (d, $J = 9.6$ Hz,

2H), 3.65 (ddt, $J = 23.5, 18.8, 6.9$ Hz, 2H), 3.33 – 3.14 (m, 1H), 2.94 (ddd, $J = 22.0, 12.7, 5.4$ Hz, 1H), 2.51 (q, $J = 5.6, 5.2$ Hz, 1H), 1.51 – 1.07 (m, 6H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 171.68, 168.55, 157.82, 135.89, 135.38, 133.53, 131.19, 127.98, 127.06, 125.66, 121.89, 119.24, 118.80, 115.21, 112.00, 108.93, 78.13, 75.83, 62.30, 55.77, 50.84, 48.00, 45.18, 25.51, 21.75, 18.39; IR (película) ν cm^{-1} 3289, 3055, 2965, 2926, 2869, 2100, 1676, 1615, 1508, 1461, 1221, 1176, 1015, 738, 702, 572, 426; HRMS (FAB^+ , M^+) calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{N}_6$: 576.2849, encontrado: 576.2838.

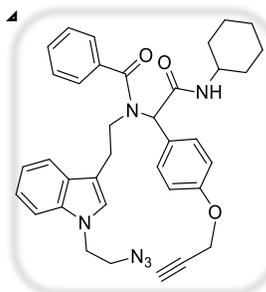
2-(N-(2-(1-(2-azidoetil)-1H-indol-3-il)etil)acetamido)-N-ciclohexil-2-(4-(prop-2-



in-1-iloxi)fenil)acetamida 123. El producto deseado se obtuvo como un sólido amarillo pálido. P.F. 140-142°C (0.23g, 67%) ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H),

7.33 – 7.15 (m, 3H), 7.04 (dd, $J = 22.9, 7.9$ Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.74 – 4.64 (m, 2H), 4.17 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.87 – 3.72 (m, 1H), 3.58 (q, $J = 6.4, 5.3$ Hz, 3H), 2.93 – 2.38 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.95 – 1.82 (m, 3H), 1.71 – 1.55 (m, 4H), 1.33 (ddd, $J = 27.7, 11.2, 5.8$ Hz, 4H), 1.19 – 1.03 (m, 4H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 171.49, 168.92, 157.58, 135.89, 130.88, 128.50, 125.51, 121.89, 119.22, 118.87, 115.10, 112.20, 108.88, 75.76, 61.49, 55.75, 50.87, 48.43, 47.98, 45.22, 32.70, 25.46, 25.39, 24.64, 21.80; IR (película) ν cm^{-1} 3291, 2932, 2855, 2102, 1661, 1630 1510, 1467, 1331, 1231, 1179, 1015, 825; HRMS (FAB^+ , M^+) calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{O}_3\text{N}_6$: 541.2927, encontrado: 541.2917.

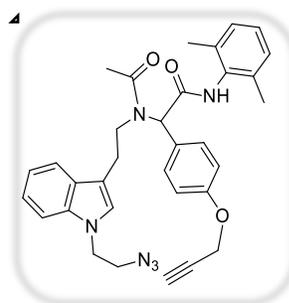
N-(2-(1-(2-azidoetil)-1H-indol-3-il)etil)-N-(2(ciclohexilamino)-2-oxo-1-(4-(prop-



2-in-1-iloxi)fenil)etil)benzamida 124. El producto deseado se obtuvo como un sólido amarillo pálido. P.F. 167-169°C (0.24 g, 65%) ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.62 – 7.35 (m, 7H), 7.04 (tt, $J = 38.9, 10.7$ Hz, 4H), 6.70 – 5.96 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.16 – 4.01 (m, 1H), 3.93 – 3.74 (m, 1H), 3.54 – 3.44 (m, 2H), 2.52 (s, 1H), 2.44 – 2.09 (m, 1H), 1.91 (d, $J =$

12.1 Hz, 2H), 1.70 – 1.58 (m, 2H), 1.45 – 1.26 (m, 2H), 1.12 (q, $J = 14.9, 13.0$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 173.07, 169.08, 157.98, 137.08, 136.17, 131.10, 129.77, 128.95, 126.87, 125.80, 122.04, 119.37, 115.55, 109.03, 78.57, 76.21, 56.16, 51.19, 48.86, 45.47, 33.11, 25.18, 25.07; IR (película), ν cm^{-1} 3293, 3060, 2969, 2102, 1678, 1622, 1601, 1510, 1465, 1365, 1221, 1175, 1016, 744; HRMS (FAB^+ , M^+) calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{N}_6$: 602.3005, encontrado: 602.3015.

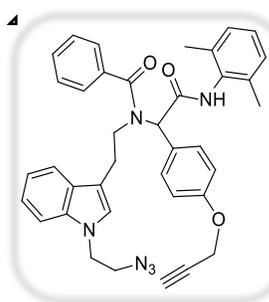
2-(N-(2-(1-(2-azidoetil)-1H-indol-3-il)etil)acetamido)-N-(2,6-dimetilfenil)-2-(4-



(prop-2-in-1-iloxi)fenil)acetamide (125). El producto deseado se obtuvo como un sólido blanco. P.F. 174-176°C (0.16g, 46%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.59 – 7.52 (m, 4H), 7.31 – 7.22 (m, 4H), 7.07 – 7.04 (m, 5H), 6.76 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.72 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 4.14 (q, $J = 7.0, 6.4$ Hz,

4H), 3.56 (dt, $J = 11.8, 5.9$ Hz, 6H), 2.89 (ddd, $J = 15.7, 9.8, 5.8$ Hz, 1H), 2.54 (q, $J = 3.0$ Hz, 3H), 2.16 (s, 6H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 171.67, 168.55, 157.82, 135.89, 135.37, 133.53, 131.19, 127.97, 125.66, 121.89, 119.24, 118.79, 115.21, 111.99, 108.92, 78.13, 75.83, 62.30, 55.77, 50.84, 48.00, 45.18, 25.51, 21.75, 18.40; IR (película) ν cm^{-1} 3270, 3130, 3048, 2928, 2863, 2101, 1896, 1665, 1617, 1508, 1467, 1372, 1228, 1176, 1011, 831, 742, 427; HRMS (FAB^+ , M^+) calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{N}_6$: 562.2692, encontrado: 562.2684.

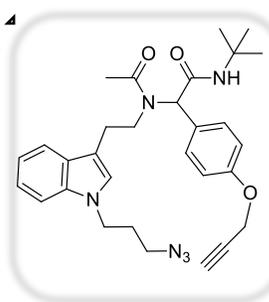
N-(2-(1-(2-azidoetil)-1H-indol-3-il)etil)-N-(2-((2,6-dimetilfenil)amino)-2-oxo-1-(4-



(prop-2-in-1-iloxi)fenil)etil)benzamida 126. El producto deseado se obtuvo como un sólido amarillo pálido. P.F. 149-151°C (0.16 g, 40%) ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.46 – 7.37 (m, 7H), 7.08 – 6.99 (m, 8H), 6.66 – 6.35 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.03 – 3.95 (m, 2H), 3.62 – 3.34 (m, 5H), 2.55 (s, 1H), 2.12 (s, 6H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ

172.82, 170.92, 168.31, 157.68, 136.41, 135.63, 135.26, 135.08, 133.55, 132.69, 130.93, 129.69, 128.39, 128.03, 127.87, 126.31, 125.33, 121.50, 118.82, 115.08, 108.57, 78.05, 75.77, 60.14, 55.63, 44.86, 30.60, 20.76, 18.38, 13.94; IR (película) ν cm^{-1} 3274, 3056, 3010, 2936, 2102, 1668, 1611, 1510, 1466, 1377, 1231, 745, 610; HRMS (FAB^+ , M^+) calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{35}\text{O}_3\text{N}_6$: 623.2771, encontrado: 623.2773.

2-(N-(2-(1-(3-azidopropil)-1H-indol-3-il)etil)acetamido)-N-(tert-butil)-2-(4-(prop-

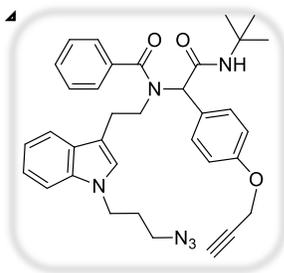


2-in-1-iloxi)fenil)acetamida 127. El producto deseado se obtuvo como un sólido blanco. P.F. 121-123°C (0.237 g, 72%) ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.15 – 6.98 (m, 5H), 6.89 – 6.66 (m, 1H), 5.82 (dt, $J = 43.0, 10.3$ Hz, 1H), 5.21 – 5.13 (m, 1H), 4.65 (d, $J = 24.7$ Hz, 1H), 4.25 – 3.95 (m, 2H), 3.64 – 3.46 (m,

2H), 2.77 (dd, $J = 15.3, 7.5$ Hz, 1H), 2.39 – 2.28 (m, 2H), 2.17 – 2.09 (m, 3H), 1.32 (s, 9H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 173.33, 169.41, 167.45, 157.83, 131.76,

129.96, 128.94, 128.23, 127.74, 115.05, 114.92, 111.79, 78.19, 75.65, 75.08, 64.30, 58.32, 51.40, 30.57, 29.58, 28.72, 28.51, 28.43, 28.36; IR (película) ν cm^{-1} 3305, 305, 2967, 2929, 2099, 1679, 1624, 1510, 1454, 1223, 1017, 749; HRMS (FAB⁺, M⁺) calculado para C₃₀H₃₇O₃N₆: 529.2807, encontrado: 529.2812.

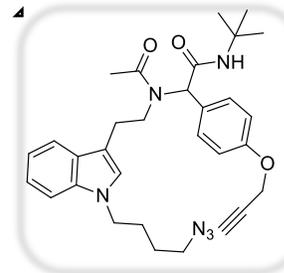
N-(2-(1-(3-azidopropil)-1H-indol-3-il)etil)-N-(2-(tert-butilamino)-2-oxo-1-(4-



(prop-2-in-1-iloxi)fenil)etil)benzamida 128. El producto

deseado se obtuvo como un aceite amarillo pálido. (0.228 g, 62%); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.56 – 7.45 (m, 7H), 7.25 – 6.99 (m, 6H), 6.99 – 6.85 (m, 1H), 6.37 (dd, *J* = 95.6, 61.0 Hz, 2H), 4.70 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 3.69 – 3.48 (m, 2H), 3.19 – 3.06 (m, 2H), 2.56 (s, 1H), 2.49 – 2.26 (m, 1H), 2.04 – 1.84 (m, 2H), 1.39 (d, *J* = 5.1 Hz, 11H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 173.02, 169.29, 157.86, 137.09, 136.14, 131.05, 129.63, 128.83, 126.76, 125.61, 121.74, 118.94, 115.43, 109.19, 78.53, 76.22, 56.02, 51.73, 48.48, 42.80, 29.38, 28.81; IR (película) ν cm^{-1} 3419, 3305, 2967, 2929, 2099, 1679, 1624, 1510, 1223, 1179, 1017, 749; HRMS (FAB⁺, M⁺) calculado para C₃₅H₃₈O₃N₆: 591.3076, encontrado: 591.3074.

2-(N-(2-(1-(4-azidobutil)-1H-indol-3-il)etil)acetamido)-N-(ter-butil)-2-(4-(prop-2-

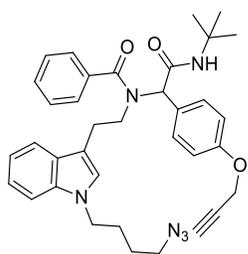


in-1-iloxi)fenil)acetamida 129. El producto deseado se

obtuvo como un sólido café. P.F. 86-87°C (0.28g, 82%) ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.41 – 7.02 (m, 10H), 7.00 – 6.90 (m, 1H), 6.20 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.94 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.12 (t, *J* = 6.8 Hz, 4H), 3.61 (dq, *J* = 19.3, 6.4 Hz, 4H), 3.26 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.97 (q, *J* = 6.8, 5.1 Hz, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.30 (s, 9H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 171.64, 169.53, 157.75, 136.17, 131.12, 129.05, 127.73, 125.51, 121.73, 118.98, 115.30, 111.48, 109.39, 76.14, 61.62, 60.45, 55.97, 51.54, 51.07, 48.08, 45.60, 28.74, 27.56, 26.44, 22.04, 14.32; IR (película) ν cm^{-1} 3290, 3059, 2962, 2930, 2870, 2094, 1675, 1624, 1508, 1221, 1176, 1011,

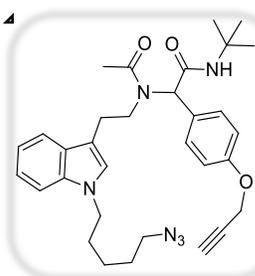
741, 522, 427; HRMS (FAB⁺, M⁺) calculado para C₃₁H₃₉O₃N₆: 543.3083, encontrado: 543.3059.

N-(2-(1-(4-azidobutil)-1H-indol-3-il)etil)-N-(2-(ter-butilamino)-2-oxo-1-(4-(prop-



2-in-1-iloxi)fenil)etil)benzamida 130. El producto deseado se obtuvo como un sólido amarillo pálido. P.F. 108-109°C (0.1g, 26%)¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.64 – 7.37 (m, 7H), 7.35 – 6.95 (m, 6H), 6.84 (s, 1H), 6.66 – 6.28 (m, 1H), 6.15 – 5.87 (m, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.15 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.96 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.73 – 4.66 (m, 1H), 4.01 (q, *J* = 50.0, 44.6 Hz, 5H), 3.50 (s, 2H), 3.19 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.31 (s, 1H), 1.73 (d, *J* = 19.7 Hz, 2H), 1.36 (q, *J* = 5.1, 3.0 Hz, 9H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 171.49, 168.91, 157.58, 135.89, 130.88, 128.50, 127.81, 125.51, 121.88, 119.22, 118.87, 115.10, 114.74, 112.20, 108.88, 78.18, 75.76, 61.49, 55.75, 50.87, 48.43, 47.98, 45.22, 32.91, 32.69, 25.46, 25.39, 25.33, 24.68, 24.64, 21.80; IR (película) ν cm⁻¹ 3288, 3055, 2960, 2927, 2869, 2094, 1678, 1616, 1508, 1221, 1176, 1017, 740, 702, 427; HRMS (FAB⁺, M⁺) calculado para C₃₆H₄₁O₃N₆: 605.3240, encontrado: 605.3227.

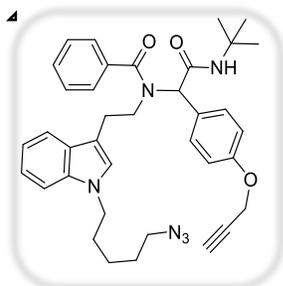
2-(N-(2-(1-(5-azidopentil)-1H-indol-3-il)etil)acetamido)-N-(ter-butil)-2-(4-(prop-



2-in-1-iloxi)fenil)acetamida 131. El producto deseado se obtuvo como un sólido amarillo pálido. P.F. 105-106°C (0.30g, 85%)¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.54 – 7.34 (m, 2H), 7.33 – 7.08 (m, 3H), 7.08 – 6.94 (m, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.70 (q, *J* = 10.0, 8.5 Hz, 1H), 5.96 – 5.85 (m, 1H), 5.16 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.99 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.34 – 4.12 (m, 1H), 3.97 (dd, *J* = 11.9, 6.6 Hz, 2H), 3.56 (q, *J* = 7.7, 7.0 Hz, 2H), 2.77 (dd, *J* = 13.5, 6.9 Hz, 1H), 2.18 – 2.10 (m, 3H), 1.94 – 1.67 (m, 4H), 1.33 (s, 9H), 1.35 (m, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 171.48, 169.26, 158.29, 135.96, 130.94, 127.50, 125.42, 121.51, 118.64, 115.00, 111.16, 109.21, 76.18, 61.94, 51.46, 49.92, 47.96, 45.67, 29.74, 29.47, 28.59, 25.58, 23.77, 21.88; IR (película) ν cm⁻¹ 3292, 3055,

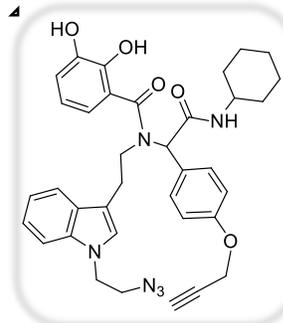
2929, 2865, 2093, 1677, 1623, 1507, 1220, 1177, 1011, 740, 521, 426; HRMS (FAB⁺, M⁺) calculado para C₃₂H₄₁O₃N₆: 557.3240, encontrado: 557.3223.

N-(2-(1-(5-azidopentil)-1H-indol-3-il)etil)-N-(2-(ter-butilamino)-2-oxo-1-(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)etil)benzamida 132. El producto deseado se



obtuvo como un aceite café (0.23g, 59%)¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (d, *J* = 9.4 Hz, 7H), 7.18 – 6.96 (m, 4H), 6.95 – 6.77 (m, 1H), 6.67 – 6.32 (m, 1H), 6.14 – 5.84 (m, 1H), 5.17 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.97 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.32 – 4.06 (m, 2H), 4.00 – 3.73 (m, 1H), 3.48 (dq, *J* = 18.6, 10.0, 7.6 Hz, 1H), 2.77 – 2.01 (m, 1H), 1.92 – 1.63 (m, 3H), 1.57 (s, 9H), 1.36 (d, *J* = 3.5 Hz, 9H), 1.00 – 0.80 (m, 1H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 172.82, 170.92, 157.68, 136.41, 135.63, 135.25, 130.92, 129.68, 129.22, 128.39, 128.03, 127.87, 126.92, 126.31, 125.33, 121.49, 118.82, 115.08, 108.57, 78.05, 75.77, 60.14, 55.62, 50.61, 44.85, 30.60, 20.76, 18.37, 13.94; IR (película) ν cm⁻¹ 3303, 3059, 2965, 2937, 2869, 2097, 1680, 1621, 1510, 1453, 1224, 1179, 1020, 748; HRMS (FAB⁺, M⁺) calculado para C₃₇H₄₃O₃N₆: 619.3396, encontrado: 619.3392.

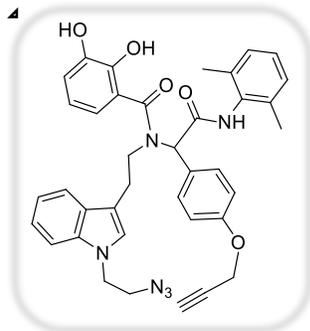
N-(2-(1-(2-azidoetil)-1H-indol-3-il)etil)-N-(2-(ciclohexilamino)-2-oxo-1-(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)etil)-2,3-dihidroxibenzamida 156. El



producto deseado se obtuvo como un aceite verde-café (0.147g, 52%)¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.48 – 7.33 (m, 3H), 7.18 – 6.84 (m, 8H), 6.77 (s, 2H), 5.24 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.08 (dt, *J* = 17.1, 8.4 Hz, 5H), 3.71 (d, *J* = 34.3 Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.55 (s, 1H), 1.83 (s, 2H), 1.59 (s, 4H), 1.12 – 0.98 (m, 4H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 171.35, 171.20, 158.05, 145.28, 136.00, 131.85, 127.85, 125.65, 123.16, 121.90, 120.96, 119.30, 118.41, 115.46, 108.92, 78.40, 76.17, 60.52, 55.99, 53.64, 51.00, 49.40, 32.64, 25.45, 24.93, 21.10, 14.27; IR (película) ν cm⁻¹ 2926, 2852, 2098, 1726, 1638, 1610, 1586, 1509, 1467, 1448, 1369, 1305, 1221, 1178, 1141, 1023, 829, 793, 740, 636, 560, 426 ; Fórmula

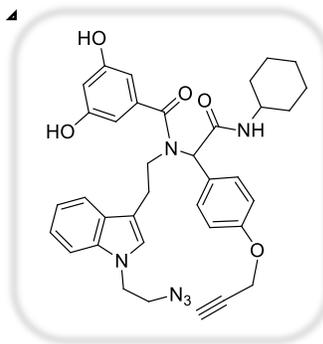
molecular: $C_{36}H_{38}O_5N_6$; Peso molecular: 634.29; Análisis elemental: Calculado: C=68.10%, H=5.99%, N=13.24%. Experimental: C=66.58%, H=6.39%, N=9.05%.

N-(2-(1-(2-azidoetil)-1H-indol-3-il)etil)-N-(2-((2,6-dimetilfenil)amino)-2-oxo-1-(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)etil)-2,3-dihidroxi-benzamida 157.



El producto deseado se obtuvo como un aceite verde-café (0.150g, 50%); 1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6 + CDCl_3$) δ 9.34 (dd, $J = 72.0, 11.0$ Hz, 1H), 7.69 – 7.24 (m, 3H), 7.00 (s, 5H), 6.83 (d, $J = 2.6$ Hz, 4H), 6.41 (d, $J = 2.7$ Hz, 5H), 4.74 – 4.47 (m, 4H), 3.78 – 3.49 (m, 1H), 3.32 (s, 1H), 2.92 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.51 – 2.51 (m, 2H), 2.08 (s, 7H), 1.86 – 1.42 (m, 1H), 1.35 – 0.92 (m, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, $DMSO-d_6 + CDCl_3$) δ 206.45, 168.34, 159.17, 143.40, 135.81, 133.46, 128.12, 121.71, 119.13, 115.24, 109.50, 108.03, 107.22, 104.92, 104.71, 100.00, 82.53, 77.88, 61.62, 60.85, 56.08, 48.52, 32.68, 31.09, 25.14, 18.77; IR (película) ν cm^{-1} 3268, 3051, 2923, 2856, 2099, 1662, 1607, 1507, 1464, 1406, 1373, 1300, 1221, 1221, 1177, 1021, 831, 733, 630, 573, 469, 425.

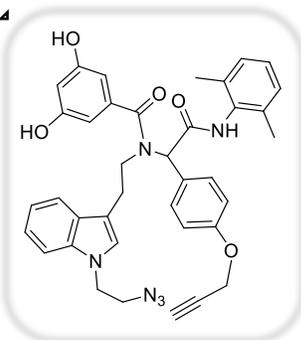
N-(2-(1-(2-azidoetil)-1H-indol-3-il)etil)-N-(2-(ciclohexilamino)-2-oxo-1-(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)etil)-3,5-dihidroxi-benzamida 158.



El producto deseado se obtuvo como un aceite café (0.247g, 87%); 1H RMN (300 MHz, $Acetone-d_6$) δ 7.58 – 7.25 (m, 10H), 7.17 – 6.78 (m, 3H), 6.59 – 6.41 (m, 5H), 5.60 – 5.40 (m, 1H), 5.07 (dd, $J = 17.2, 9.6$ Hz, 1H), 4.87 – 4.43 (m, 4H), 4.33 – 4.14 (m, 2H), 3.85 – 3.72 (m, 3H), 3.67 – 3.41 (m, 4H), 3.11 (s, 4H), 2.25 (dp, $J = 17.5, 10.1, 7.0$ Hz, 1H), 1.90 – 1.82 (m, 4H), 1.69 – 1.56 (m, 3H), 1.38 – 1.20 (m, 4H); ^{13}C RMN (75 MHz, $Acetone-d_6$) δ 205.85, 159.18, 158.81, 157.79, 139.50, 130.70, 125.74, 121.43, 118.97, 118.81, 115.05, 109.26, 107.99, 106.97, 104.88, 103.58, 78.93, 76.64, 76.55, 55.65, 51.09, 48.41, 44.94, 39.89, 39.61, 39.34, 39.06, 38.78, 32.59, 32.54, 25.53, 24.92, 24.85; IR (película) ν cm^{-1} 3065, 2926, 2254, 2102, 1690, 1596,

1508, 1449, 1413, 1335, 1299, 1226, 1162, 1021, 993, 853, 822, 746, 705, 554, 520, 430.

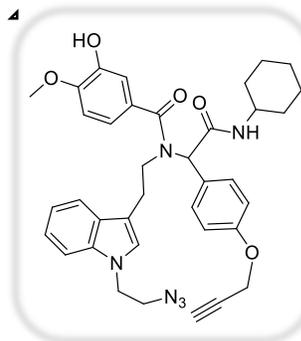
N-(2-(1-(2-azidoetil)-1H-indol-3-il)etil)-N-(2-((2,6-dimetilfenil)amino)-2-oxo-1-(4-



(prop-2-in-1-iloxi)fenil)etil)-3,5-dihidroxi-benzamida 159. El producto deseado se obtuvo como un sólido amarillo P.F. 207 – 210°C. (0.173g, 59%)¹H RMN (75 MHz, Acetona-D₆) δ 9.34 (dd, *J* = 72.0, 11.0 Hz, 1H), 7.69 – 7.24 (m, 3H), 7.00 (s, 5H), 6.83 (d, *J* = 2.6 Hz, 4H), 6.41 (d, *J* = 2.7 Hz, 5H), 4.83 – 4.30 (m, 6H), 3.78 – 3.49 (m, 1H), 3.32 (s, 1H), 2.92 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.51 (s, 1H), 2.14 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 1.86 –

1.42 (m, 1H), 1.35 – 0.92 (m, 4H); ¹³C RMN (75 MHz, Acetona-D₆) δ 201.70, 155.01, 154.65, 153.63, 135.35, 121.58, 117.27, 114.82, 110.89, 105.17, 103.84, 103.06, 100.67, 99.33, 74.78, 72.40, 51.49, 46.94, 44.24, 40.79, 28.44, 21.38, 20.70.; IR (película) ν cm⁻¹ 3223, 3067, 2929, 2853, 2552, 2100, 1660, 1594, 1508, 1446, 1415, 1347, 1300, 1222, 1165, 1046, 1022, 997, 821, 745, 554, 521, 428.

N-(2-(1-(2-azidoetil)-1H-indol-3-il)etil)-N-(2-(ciclohexilamino)-2-oxo-1-(4-(prop-

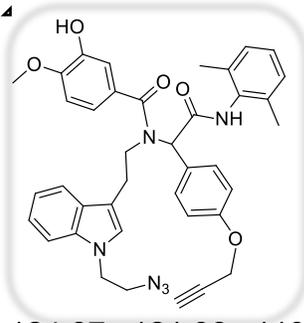


2-in-1-iloxi)fenil)etil)-3-hidroxi-4-metoxibenzamida 160. El producto deseado se obtuvo como un sólido crema. P.F. 144 – 146°C. (0.171g, 59%)¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.20 – 7.13 (m, 3H), 7.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.79 (s, 2H), 5.62 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.46 – 5.40 (m, 1H), 4.74 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 4.09 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.51 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.27 (s, 2H), 1.88 (s,

2H), 1.61 (s, 6H), 1.28 (d, *J* = 15.2 Hz, 2H), 1.06 (s, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 171.94, 169.56, 157.91, 135.76, 132.31, 131.62, 127.67, 127.44, 125.35, 124.61, 121.68, 119.36, 119.01, 118.87, 115.33, 108.60, 78.07, 75.90, 60.28, 55.77, 50.77, 49.16, 48.21, 45.04, 32.54, 32.44, 25.24, 24.63, 24.59, 20.90, 16.06, 14.06.; IR (película) ν cm⁻¹ 2923, 2852, 2096, 1608, 150, 1463, 1221, 1177, 1141, 1019, 831, 793, 739, 627, 551, 469, 426; Fórmula molecular: C₃₇H₄₀N₆O₅; Peso

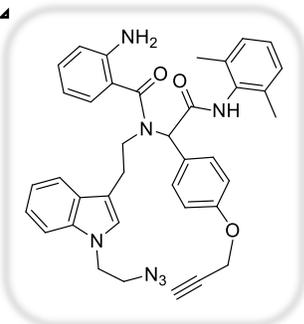
molecular: 648.09; Análisis elemental: Calculado: C=68.50%, H=6.17 %, N=12.96 %.
Experimental: C=67.02%, H=5.85 %, N=11.09 %

N-(2-(1-(2-azidoetil)-1H-indol-3-il)etil)-N-(2-((2,6-dimetilfenil)aminollokjhbv)-2-oxo-1-(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)etil)-3-hidroxi-4-



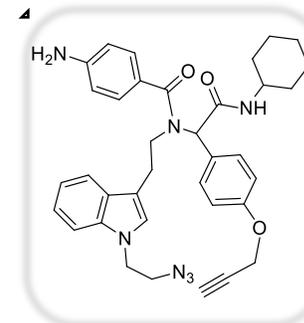
metoxibenzamida 161. El producto deseado se obtuvo como un sólido amarillo. P.F. 163 – 165°C (0.150 g, 50%)¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ . ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 172.60, 169.72, 158.35, 136.03, 135.68, 133.41, 132.76, 131.95, 128.29, 127.92, 127.63, 127.27, 126.60, 125.77, 124.87, 121.98, 119.61, 119.32, 119.07, 115.64, 111.89, 108.92, 78.30, 76.20, 60.57, 56.04, 51.01, 48.82, 45.27, 26.14, 21.16, 18.64, 18.30, 16.22, 15.82, 14.32; IR (película) ν cm⁻¹ 3268, 3051, 2923, 2856, 2099, 1662, 1607, 1507, 1464, 1406, 1373, 1300, 1264, 1221, 1177, 1021, 831, 733, 630, 537, 469, 425

2-amino-N-(2-(1-(2-azidoetil)-1H-indol-3-il)etil)-N-(2-((2,6 dimetilfenil) amino)-2-oxo-1-(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)etil)benzamida 162. El



producto deseado se obtuvo como un aceite muy viscoso color café oscuro.(0.117 g, 41%)¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ . ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 184.72, 174.55, 170.28, 143.71, 135.79, 129.84, 128.37, 127.66, 126.72, 125.31, 122.01, 121.84, 119.11, 118.91, 118.46, 117.32, 115.68, 114.56, 114.06, 108.70, 78.24, 75.36, 61.79, 60.21, 55.64, 53.33, 50.80, 48.47, 46.70, 45.11, 32.78, 27.85, 25.46, 24.97, 24.76, 20.88, 14.05.; IR (película) ν cm⁻¹ 3292, 2926, 2852, 2100, 1610, 1507, 1449, 1366, 1330, 1222, 1173, 1016, 740, 589, 428.

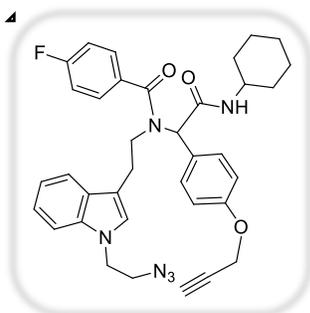
4-amino-N-(2-(1-(2-azidoetil)-1H-indol-3-il)etil)-N-(2-(ciclohexilamino)-2-oxo-1-(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)etil)benzamida 163. El producto



deseado se obtuvo como un aceite amarillo. (0.119 g, 43%)¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 7H),

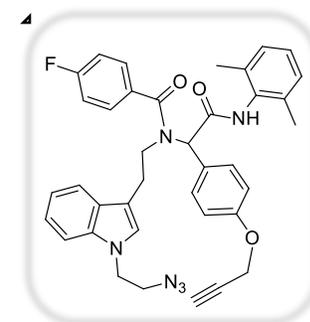
7.18 (s, 2H), 6.97 (d, $J = 7.9$ Hz, 3H), 6.66 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 5.89 – 5.75 (m, 1H), 4.68 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 3.85 (dt, $J = 6.9, 3.7$ Hz, 2H), 3.66 (ddd, $J = 16.0, 11.4, 5.3$ Hz, 1H), 3.53 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.56 – 2.45 (m, 1H), 1.96 – 1.81 (m, 2H), 1.77 – 1.49 (m, 4H), 1.42 – 1.29 (m, 2H), 1.19 – 1.01 (m, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 173.17, 157.41, 148.21, 135.86, 130.47, 128.78, 128.65, 127.95, 125.88, 125.45, 121.68, 119.32, 119.03, 115.05, 114.32, 108.64, 78.26, 77.42, 75.73, 60.30, 55.78, 50.86, 48.37, 45.12, 32.79, 25.39, 24.69, 20.96, 14.12; IR (película) ν cm^{-1} 3339, 3285, 2924, 2854, 2100, 1670, 1609, 1508, 1222, 1019, 835, 745, 664, 539, 428; Fórmula molecular: $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{O}_2\text{N}_6$; Peso molecular: 617.31; Análisis elemental: C = 67.75 %, H = 6.57 %, N = 12.18 %.

N-(2-(1-(2-azidoetil)-1H-indol-3-il)etil)-N-(2-(ciclohexilamino)-2-oxo-1-(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)etil)-4-fluorobenzamida 164. El producto deseado se obtuvo como un sólido crema P.F. 193 – 195 °C.



(0.119 g, 43%) ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (s, 7H), 7.18 – 6.95 (m, 9H), 6.20 – 5.83 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.52 – 4.34 (m, 1H), 4.09 (d, $J = 7.2$ Hz, 4H), 3.83 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 3.50 (s, 4H), 2.52 (s, 1H), 2.13 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.62 (s, 4H), 1.39 – 1.26 (m, 3H), 1.09 (d, $J = 10.7$ Hz, 5H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 170.98, 157.63, 135.76, 132.64, 130.68, 128.77, 128.65, 128.19, 125.40, 121.67, 118.98, 115.17, 108.66, 78.09, 75.81, 60.22, 55.71, 50.76, 48.49, 45.05, 32.65, 29.11, 28.01, 25.28, 24.63, 20.86, 14.03; IR (película) ν cm^{-1} 3291, 3056, 2928, 2853, 2102, 1668, 1605, 1507, 1464, 1507, 1449, 1370, 1303, 1221, 1177, 1155, 1013, 843, 739, 595, 544, 425.

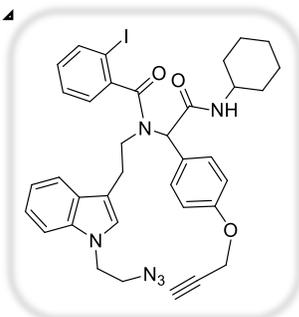
N-(2-(1-(2-azidoetil)-1H-indol-3-il)etil)-N-(2-((2,6-dimetilfenil)amino)-2-oxo-1-(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)etil)-4-fluorobenzamida 165. El producto deseado se



obtuvo como un aceite amarillo claro. (0.167 g, 58%) ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.17 – 7.90 (m, 2H), 7.76 – 7.34 (m, 6H), 7.05 (s, 7H), 6.02 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.07 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.53 (dq, $J = 16.6, 4.8$ Hz, 3H), 2.54 (s, 1H), 2.20 (s, 7H), 1.63 (s, 1H). ^{13}C RMN

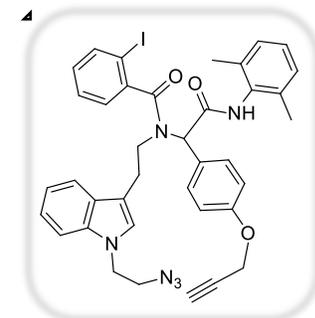
(75 MHz, CDCl₃) δ 207.04, 190.77, 172.18, 168.20, 158.00, 135.36, 132.17, 131.11, 128.74, 128.66, 128.15, 125.62, 121.86, 115.49, 115.42, 115.25, 115.15, 114.96, 108.82, 78.15, 75.95, 55.86, 50.87, 45.16, 30.87, 28.15, 18.64, 18.59; IR (película) ν cm⁻¹ 3269, 3008, 2954, 2858, 2102, 1679, 1605, 1509, 1467, 1413, 1375, 1230, 1177, 1156, 1016, 846, 751.

N-(2-(1-(2-azidoetil)-1H-indol-3-il)etil)-N-(2-(ciclohexilamino)-2-oxo-1-(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)etil)-3-iodobenzamida 166.



El producto deseado se obtuvo como un sólido crema P.F. 193 – 195.(0.205 g, 63%)¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.46 – 7.21 (m, 2H), 7.20 – 6.96 (m, 5H), 6.62 – 6.33 (m, 2H), 6.18 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.93 – 3.66 (m, 1H), 3.55 – 3.17 (m, 4H), 2.53 (dt, *J* = 5.2, 2.4 Hz, 1H), 1.91 (s, 2H), 1.61 (d, *J* = 15.7 Hz, 4H), 1.41 – 1.23 (m, 1H), 1.18 – 0.99 (m, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 171.20, 157.50, 142.11, 138.99, 135.60, 131.06, 127.98, 121.47, 118.77, 114.93, 108.60, 78.12, 75.73, 60.11, 55.62, 50.63, 48.47, 44.92, 32.62, 25.28, 24.61, 20.79, 13.97.; IR (KBr) ν cm⁻¹ 3294, 3050, 2926, 2099, 1668, 1624, 1057, 1446, 1221, 1178, 1014, 740, 635, 545, 428; HRMS (FAB⁺, M⁺) calculado para C₃₆H₃₇I O₃ N₆: 728.1972, encontrado: 728.1978 .

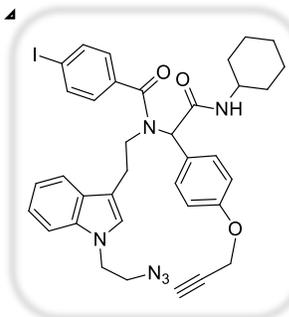
N-(2-(1-(2-azidoetil)-1H-indol-3-il)etil)-N-(2-((2,6-dimetilfenil)amino)-2-oxo-1-(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)etil)-3-iodobenzamida 167.



Se obtuvo como un aceite amarillo claro. (0.232 g, 69%)¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (dd, *J* = 36.2, 8.2 Hz, 3H), 7.37 (s, 2H), 7.10 (d, *J* = 9.0 Hz, 11H), 6.85 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.65 – 6.36 (m, 3H), 5.92 (s, 1H), 4.75 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 4.66 – 4.31 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.54 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.29 (s, 6H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 171.46, 168.33, 159.48, 158.01, 157.36, 142.07, 139.10, 135.79, 135.51, 135.17, 133.51, 131.57, 130.16, 128.61, 128.29, 128.20, 128.08, 127.78, 127.67, 127.61, 127.43, 127.28, 127.22,

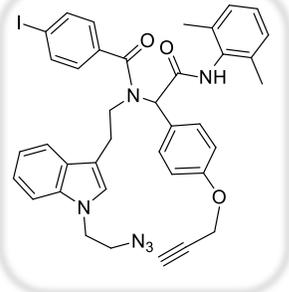
125.49, 121.69, 118.99, 118.66, 115.30, 111.98, 108.74, 92.79, 78.17, 75.89, 55.84, 50.80, 45.10, 25.65, 18.89; IR (KBr) ν cm^{-1} 3281, 3255, 3047, 2920, 2859, 2098, 1678, 1613, 1506, 1466, 1410, 1372, 1331, 1300, 1222, 1177, 1014, 830, 768, 740, 637, 537, 426; HRMS (FAB⁺, M⁺) calculado para C₃₈H₃₅I₃O₃N₆: 750.1815, encontrado: 750.1810.

N-(2-(1-(2-azidoetil)-1H-indol-3-il)etil)-N-(2-(ciclohexilamino)-2-oxo-1-(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)etil)-4-iodobenzamida 169.



El producto se obtuvo como un sólido crema. P.F 167 – 169°C (0.205 g, 63%) ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (s, 3H), 7.57 – 7.31 (m, 2H), 7.29 – 6.86 (m, 11H), 6.63 – 6.36 (m, 2H), 6.07 – 5.84 (m, 2H), 5.48 (s, 1H), 5.01 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.71 (s, 4H), 4.10 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.90 – 3.70 (m, 2H), 3.55 – 3.23 (m, 2H), 2.53 (s, 1H), 1.88 (s, 2H), 1.63 (dt, *J* = 8.9, 4.7 Hz, 4H), 1.32 (s, 3H), 1.11 (d, *J* = 12.3 Hz, 6H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 171.81, 168.56, 157.76, 157.71, 137.65, 137.58, 135.99, 135.80, 131.31, 130.89, 128.26, 128.09, 127.77, 125.49, 121.79, 119.52, 119.19, 115.27, 115.14, 108.71, 78.11, 75.88, 55.79, 50.83, 48.59, 45.14, 32.73, 25.42, 25.35, 24.69, 24.64; IR (KBr) ν cm^{-1} 2925, 2851, 2096, 1668, 1614, 1584, 1507, 1462, 1446, 1370, 1221, 1005, 536, 425; Fórmula molecular: C₃₆H₃₇I₃O₃N₆; peso molecular: 728.20; Análisis elemental: Calculado: C=59.32%, H=5.08%, N=11.53%. Experimental: C=58.21%, H=4.99%, N=10.56%.

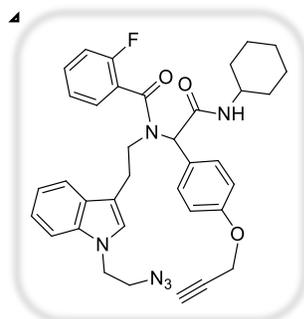
N-(2-(1-(2-azidoetil)-1H-indol-3-il)etil)-N-(2-((2,6-dimetilfenil)amino)-2-oxo-1-(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)etil)-4-iodobenzamida 170.



Se obtuvo como un aceite amarillo claro. (0.171 g, 51%) ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ¹H RMN 7.92 – 7.55 (m, 6H), 7.34 – 6.88 (m, 12H), 6.54 (d, *J* = 28.4 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.66 – 3.38 (m, 4H), 2.57 (s, 1H), 2.18 (d, *J* = 16.7 Hz, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 198.01, 193.13, 171.93, 168.10, 157.86, 137.50, 135.74, 135.27, 133.50, 131.09, 128.01, 127.61, 127.11, 125.52, 121.75, 119.16, 115.26, 108.71, 78.07, 75.89, 62.84, 55.74, 53.36,

50.73, 48.70, 45.01, 25.79; IR (KBr) ν cm^{-1} 3286, 3006, 2953, 2924, 2856, 2102, 1678, 1612, 1586, 1509, 1467, 1296, 1227, 1227, 1179, 1117, 1007, 830, 753, 665; Fórmula: $\text{C}_{38}\text{H}_{35}\text{IO}_3\text{N}_6$; Peso molecular=750.18; Análisis elemental: Calculado: C=60.78%, H=4.66%, N=11.19%. Experimental: C=54.95%, H=4.20%, N=8.51%

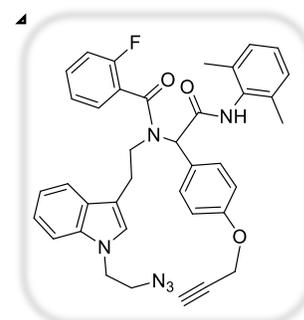
N-(2-(1-(2-azidoetil)-1H-indol-3-il)etil)-N-(2-(ciclohexilamino)-2-oxo-1-(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)etil)-2-fluorobenzamida 171. Se obtuvo



como un aceite amarillo claro. (0.086 g, 31%) ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 26.5$, 7.8 Hz, 4H), 7.31 – 6.93 (m, 7H), 6.88 (td, $J = 18.9$, 17.3, 9.1 Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.51 – 6.36 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.05 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H),

3.87 (dd, $J = 14.7$, 6.2 Hz, 3H), 3.47 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 2.78 – 2.58 (m, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.35 (s, 2H), 2.01 – 1.78 (m, 3H), 1.77 – 1.52 (m, 4H), 1.45 – 0.96 (m, 7H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 168.41, 167.84, 157.51, 135.68, 132.28, 130.98, 130.78, 128.67, 127.86, 127.46, 125.46, 124.61, 123.70, 123.65, 121.57, 118.89, 118.36, 116.78, 116.49, 115.94, 115.66, 115.05, 111.51, 108.68, 99.70, 78.16, 75.72, 61.98, 60.22, 55.67, 50.68, 48.56, 48.47, 44.97, 32.55, 32.48, 25.46, 25.28, 24.57, 24.52; IR (KBr) ν cm^{-1} 3268, 3016, 2955, 2927, 2619, 2102, 1710, 1635, 1612, 1510, 1489, 1231, 1180, 1018, 841, 755, 641.

N-(2-(1-(2-azidoetil)-1H-indol-3-il)etil)-N-(2-((2,6-dimetilfenil)amino)-2-oxo-1-(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)etil)-2-fluorobenzamida 172. Se

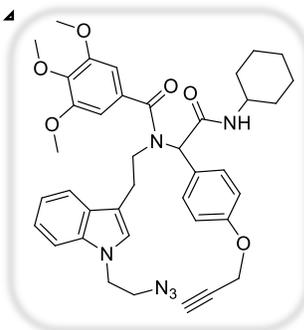


obtuvo un sólido café claro P.F. 118 -120 (0.158 g, 55%) ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.06 – 7.90 (m, 3H), 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 7.58 – 7.33 (m, 1H), 7.29 – 7.01 (m, 14H), 6.54 (d, $J = 20.2$ Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.73 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 4.42 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.06 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.51 (dt, $J = 11.8$, 5.3 Hz, 4H), 2.55 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 2.27 (s, 6H), 1.50 – 1.20 (m, 1H); ^{13}C

RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 194.57, 190.47, 168.31, 163.94, 160.49, 157.88, 135.80, 135.46, 134.76, 134.64, 132.47, 131.03, 128.57, 128.05, 127.59, 127.24, 125.65,

123.87, 123.82, 121.66, 118.98, 118.46, 116.97, 116.67, 115.28, 111.52, 108.74, 78.16, 75.83, 62.94, 55.78, 50.76, 45.04, 18.44; IR (KBr) ν cm^{-1} 3293, 3065, 2929, 2853, 2098, 1712, 1629, 1610, 1508, 1450, 1219, 1177, 1096, 826, 739, 639, 537, 425.

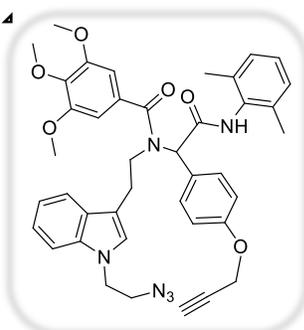
N-(2-(1-(2-azidoetil)-1H-indol-3-il)etil)-N-(2-(ciclohexilamino)-2-oxo-1-(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)etil)-3,4,5-trimetoxibenzamida 173. Se



obtuvo como un sólido amarillo P.F. 139 – 141 (0.102 g, 33%) ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (s, 2H), 7.27 – 6.84 (m, 6H), 6.71 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.73 – 4.31 (m, 2H), 4.16 – 4.00 (m, 1H), 3.87 – 3.76 (m, 9H), 3.49 (s, 2H), 2.52 (s, 1H), 1.87 (s, 2H), 1.58 (d, J = 19.2 Hz, 3H), 1.40 – 1.23 (m, 2H), 1.07 (s, 4H); ^{13}C RMN (75

MHz, CDCl_3) δ 172.10, 168.72, 157.63, 153.31, 128.32, 125.30, 121.67, 119.01, 115.19, 108.66, 103.82, 78.05, 75.80, 60.77, 56.12, 55.71, 53.33, 50.76, 48.53, 45.07, 32.67, 25.25, 24.56; IR (KBr) ν cm^{-1} 3292, 3001, 2931, 2854, 2098, 1669, 1613, 1582, 1507, 1461, 1411, 1332, 1124, 1003, 744, 664, 528.

N-(2-(1-(2-azidoetil)-1H-indol-3-il)etil)-N-(2-((2,6-dimetilfenil)amino)-2-oxo-1-(4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)etil)-3,4,5-trimetoxibenzamida 174. Se



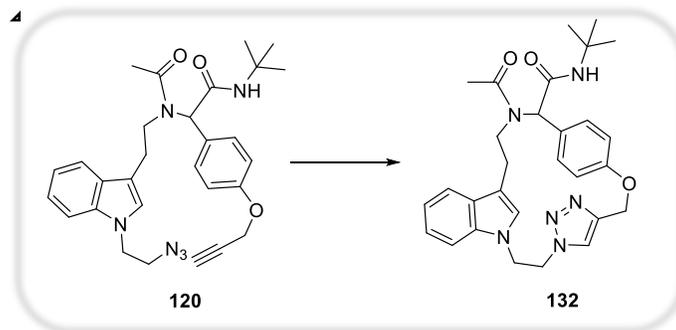
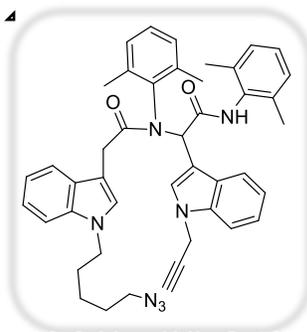
obtuvo como un aceite muy viscoso amarillo. (0.102 g, 32%) ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (d, J = 10.0 Hz, 3H), 7.26 – 6.88 (m, 9H), 6.78 – 6.61 (m, 2H), 4.76 – 4.41 (m, 3H), 4.10 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.91 – 3.73 (m, 11H), 2.55 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 2.24 (s, 2H), 2.24 – 2.12 (m, 7H), 2.02 (s, 1H), 1.62 (s, 1H), 1.25 (d, J = 6.9 Hz, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz,

CDCl_3) δ 190.68, 172.51, 157.91, 153.32, 152.66, 141.91, 138.99, 135.73, 135.30, 135.03, 131.87, 131.72, 131.17, 129.74, 128.85, 128.50, 128.05, 128.00, 127.94, 127.53, 127.13, 125.37, 121.73, 119.06, 115.28, 115.15, 115.00, 108.72, 106.98, 103.82, 78.04, 75.87, 60.79, 60.70, 60.23, 56.14, 55.98, 55.77, 55.73, 55.65, 50.72, 45.04, 30.71, 28.00, 20.85, 18.45, 18.32, 14.02; IR (KBr) ν cm^{-1} 3271, 3007,

2939, 2849, 2102, 1681, 1600, 1586, 1509, 1464, 1414, 1331, 1231, 1127, 1026, 1005, 835, 751, 665.

2-(1-(5-azidopentyl)-1H-indol-3-yl)-N-(2,6-dimethylphenyl)-N-(2-((2,6-dimethylphenyl)amino)-2-oxo-1-(1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-indol-3-yl)ethyl)acetamide. El producto deseado se obtuvo

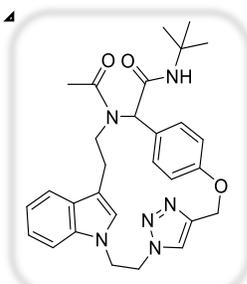
como un líquido café oscuro (0.122 g, 52%); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.65 – 8.46 (m, 2H), 8.35 (s, 2H), 7.87 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.48 – 7.20 (m, 6H), 7.08 (d, J = 7.4 Hz, 4H), 6.93 (s, 1H), 4.92 (d, J = 2.6 Hz, 4H), 3.74 (d, J = 26.2 Hz, 1H), 2.48 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 6.2 Hz, 13H), 1.62 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 1.26 (s, 2H), 0.87 (d, J = 7.2 Hz, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 184.29, 156.03, 152.15, 142.52, 136.59, 134.46, 132.42, 128.35, 127.93, 127.74, 127.44, 127.27, 126.02, 123.90, 123.25, 122.92, 122.80, 122.63, 121.89, 121.64, 121.26, 118.87, 117.57, 115.17, 109.70, 109.35, 75.17, 74.36, 61.91, 51.03, 50.83, 36.10, 35.72, 31.86, 28.17, 22.72, 18.52, 18.22, 17.26; IR (KBr) ν cm^{-1} 2923, 2853, 2009, 1690, 1602, 1508, 1464, 1229, 1013, 740, 426.



Procedimiento general para la síntesis de macrociclos. Una solución de 2-(N-(2-(1-(2-azidoetil)-1H-indol-3-il)etil)acetamido)-N-(ter-butyl)-2-(4-(prop-2-in-1 iloxi)fenil)acetamida (0.10 g, 0.194 mmol), bromuro de cobre (0.01 g, 0.077 mmol), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (0.029 g, 0.194 mmol), en tolueno 0.005M (38.8 mL) se calentó a 110 °C bajo irradiación de microondas (300 W) durante 2

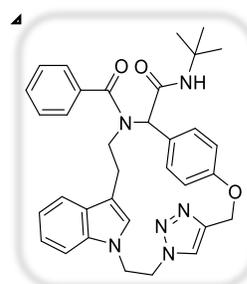
horas. La mezcla de reacción fue concentrada a presión reducida y purificada por TLC (9:1 DCM / Metanol).

Macrociclo 132. El producto deseado se obtuvo como un sólido blanco. P.F. 278-



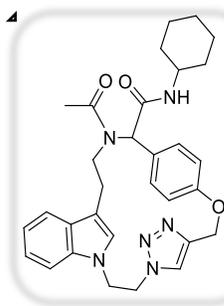
280°C (0.075g, 75%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 5.7 Hz, 3H), 7.11 (ddd, J = 8.2, 6.4, 1.7 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.90 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.55 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.50 – 5.30 (m, 2H), 4.81 – 4.37 (m, 4H), 3.48 – 3.10 (m, 1H), 2.73 (td, J = 13.7, 5.6 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.94 (ddd, J = 15.4, 12.2, 4.4 Hz, 1H), 1.34 (s, 9H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 171.20, 169.53, 157.25, 135.38, 128.03, 127.57, 125.06, 123.61, 122.32, 119.73, 119.12, 112.19, 108.68, 62.00, 61.81, 51.74, 51.08, 46.36, 46.29, 28.74, 25.16, 22.07; IR (película) ν cm^{-1} 3383, 3013, 2978, 2933, 1799, 1693, 1600, 1509, 1310, 1253, 1217, 1164, 1026, 833, 757, 667; HRMS (FAB $^+$, M $^+$) calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{O}_3\text{N}_6$:515.2771, encontrado: 515.2781.

Macrociclo 133. El producto deseado se obtuvo como un sólido blanco. P.F. 276-



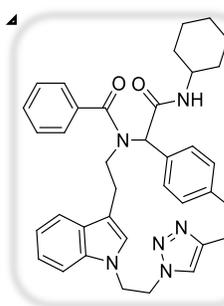
278 °C (0.067g, 67%) ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (d, J = 3.0 Hz, 5H), 7.21 – 7.07 (m, 5H), 6.92 (dd, J = 12.2, 7.9 Hz, 4H), 6.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.59 – 5.31 (m, 4H), 4.72 – 4.60 (m, 1H), 4.51 – 4.38 (m, 3H), 3.28 – 2.86 (m, 3H), 2.48 (td, J = 13.5, 5.2 Hz, 1H), 1.99 (qd, J = 14.6, 13.1, 5.7 Hz, 3H), 1.38 (s, 9H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 172.54, 168.95, 157.10, 143.91, 137.03, 135.13, 129.15, 128.43, 127.45, 127.10, 126.26, 124.55, 123.45, 121.85, 119.20, 112.13, 108.26, 62.19, 61.54, 51.58, 51.04, 50.49, 46.85, 45.62, 29.49, 28.55, 25.47; IR (película) ν cm^{-1} 3402, 3050, 2971, 2929, 1672, 1629, 1510, 1458, 1390, 1364, 1176, 996, 991, 867, 733, 698, 521, 450; HRMS (FAB $^+$, M $^+$) calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{O}_3\text{N}_6$:577.2627, encontrado: 577.2918.

Macro ciclo 134. El producto deseado se obtuvo como un sólido amarillo pálido.



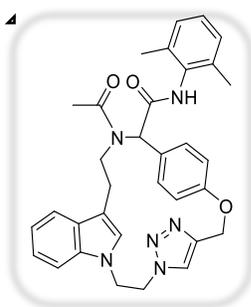
P.F. 110-112°C (0.086g, 86%)¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.29 – 7.17 (m, 3H), 7.14 – 7.03 (m, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.85 (s, 1H), 5.79 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.38 (q, *J* = 14.4 Hz, 6H), 3.78 (s, 0H), 3.31 (t, *J* = 14.2 Hz, 2H), 3.15 (d, *J* = 17.0 Hz, 0H), 2.84 – 2.64 (m, 1H), 2.26 (s, 2H), 2.17 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 1.91 (d, *J* = 10.1 Hz, 6H), 1.63 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 1.41 – 0.84 (m, 8H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 171.08, 169.12, 157.06, 143.96, 135.24, 127.79, 127.21, 124.84, 123.42, 122.13, 119.54, 118.89, 111.97, 108.54, 61.58, 50.90, 48.56, 46.15, 32.70, 25.41, 24.93, 24.64, 21.85; IR (película) ν cm⁻¹ 3274, 2928, 2853, 1628, 1508, 1447, 1369, 1216, 1174, 1000, 731, 644, 560, 503, 424; HRMS (FAB⁺, M⁺) calculado para C₃₃H₃₉O₄N₃: 541.2940, encontrado: 541.2913.

Macro ciclo 135. El producto deseado se obtuvo como un sólido amarillo pálido.



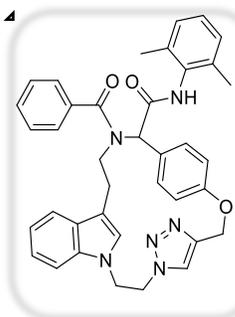
P.F. 251-252°C (0.070g, 70%)¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.53 – 7.49 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 3.7 Hz, 4H), 7.40 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.14 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.90 (dd, *J* = 15.0, 7.5 Hz, 3H), 6.58 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.53 – 5.29 (m, 1H), 4.73 – 4.33 (m, 4H), 3.86 (dtt, *J* = 11.4, 8.4, 4.0 Hz, 1H), 3.21 (dp, *J* = 20.2, 7.2, 6.0 Hz, 1H), 2.90 (ddd, *J* = 15.1, 12.1, 5.0 Hz, 1H), 2.51 (td, *J* = 13.6, 5.2 Hz, 1H), 2.00 – 1.92 (m, 3H), 1.81 – 1.55 (m, 5H), 1.45 – 1.28 (m, 2H), 1.25 (s, 1H), 1.12 (ddd, *J* = 25.3, 15.6, 8.1 Hz, 4H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 172.57, 168.81, 157.13, 137.00, 135.26, 129.15, 128.45, 127.44, 126.90, 126.23, 124.52, 123.45, 121.86, 119.22, 118.80, 112.14, 112.14, 108.27, 61.88, 61.57, 51.06, 48.71, 46.91, 45.61, 32.73, 25.41, 24.65; IR (película) ν cm⁻¹ 3404, 3120, 3067, 2924, 2851, 1667, 1628, 1509, 1360, 1131, 995, 733, 699, 517, 424; HRMS (FAB⁺, M⁺) calculado para C₃₆H₃₉O₃N₆: 603.3083, encontrado: 603.3076

Macrociclo 136. El producto deseado se obtuvo como un sólido café. P.F. 174-



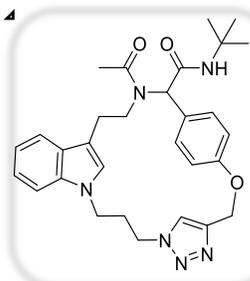
175°C (0.060g, 60%)¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (q, J = 8.4, 7.8 Hz, 2H), 7.15 – 6.97 (m, 4H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.00 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.67 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.63 (td, J = 12.4, 11.9, 5.8 Hz, 1H), 4.47 (dt, J = 12.1, 5.5 Hz, 2H), 3.63 – 3.24 (m, 1H), 3.13 – 2.88 (m, 1H), 2.70 (tt, J = 19.9, 9.7 Hz, 1H), 2.18 (s, 10H), 2.06 – 1.92 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.2 Hz, 1H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 171.12, 169.12, 157.22, 143.70, 135.70, 135.28, 133.58, 127.99, 127.73, 127.15, 126.40, 124.95, 123.53, 122.09, 119.51, 118.85, 111.72, 108.57, 62.14, 61.24, 50.74, 46.03, 45.78, 21.78, 18.40; IR (película) ν cm⁻¹ 3238, 3129, 2922, 2855, 1673, 1610, 1465, 1370, 1219, 1174, 998, 771, 737, 505, 424; HRMS (FAB⁺, M⁺) calculada para C₃₃H₃₅O₃N₆: 563.2770, encontrada: 563.2765.

Macrociclo 137. El producto deseado se obtuvo como un sólido blanco. P.F. 172-



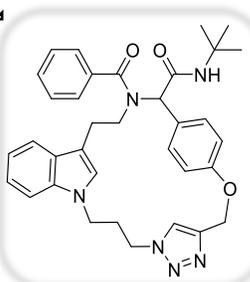
174 °C (0.080g, 80%)¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (s, 1H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 7.15 – 6.97 (m, 8H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 6.01 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.34 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 4.72 – 4.39 (m, 5H), 3.35 (ddd, J = 17.1, 13.0, 4.5 Hz, 1H), 3.06 (ddd, J = 15.7, 12.3, 5.4 Hz, 1H), 2.81 – 2.58 (m, 1H), 2.18 (s, 7H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 171.12, 169.10, 157.23, 143.72, 135.70, 135.28, 133.56, 128.00, 127.74, 127.17, 126.40, 124.94, 123.53, 122.11, 119.53, 118.87, 111.75, 108.57, 62.15, 61.28, 50.77, 46.03, 45.82, 30.83, 24.99, 21.80, 18.41; IR(película) ν cm⁻¹ 3252, 3129, 2924, 2858, 1674, 1611, 1506, 1466, 1370 1219, 1174, 998, 771, 739, 505, 425; HRMS (FAB⁺, M⁺) calculada para C₃₆H₃₉O₃N₆: 603.3008, encontrada: 603.3010.

Macrociclo 138. El producto deseado se obtuvo como un sólido amarillo pálido.

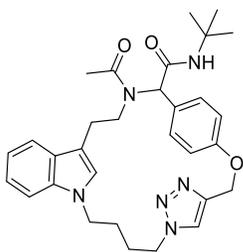


P.F. 255-256°C (0.048g, 48%)¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (t, *J* = 8.7 Hz, 3H), 7.27 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H), 7.18 (d, *J* = 18.2 Hz, 2H), 7.05 (dd, *J* = 26.4, 8.0 Hz, 3H), 6.02 (s, 1H), 5.66 – 5.35 (m, 4H), 4.74 – 4.57 (m, 1H), 4.31 – 4.02 (m, 2H), 3.79 (ddd, *J* = 15.2, 10.8, 4.4 Hz, 1H), 3.52 (dddd, *J* = 22.9, 17.3, 11.7, 4.8 Hz, 2H), 3.29 (ddd, *J* = 15.9, 12.1, 4.6 Hz, 1H), 2.79 (dt, *J* = 11.1, 4.1 Hz, 1H), 2.65 (td, *J* = 12.7, 5.8 Hz, 1H), 2.52 – 2.37 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.31 (s, 9H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 171.00, 169.03, 157.26, 144.07, 135.19, 128.72, 128.07, 127.35, 123.66, 121.80, 119.33, 118.28, 110.77, 109.45, 61.72, 60.53, 51.54, 48.73, 45.96, 42.00, 28.57, 26.70, 24.81, 21.75; IR (KBr) ν cm⁻¹ 3393, 2964, 2926, 1666, 1629, 1508, 1455, 1367, 1216, 1178, 994, 809, 741, 504; HRMS (FAB⁺, M⁺) calculado para C₃₀H₃₇O₃N₆: 529.2997, encontrado: 529.2989.

Macrociclo 139. El producto deseado se obtuvo como un sólido blanco. P.F. 276-



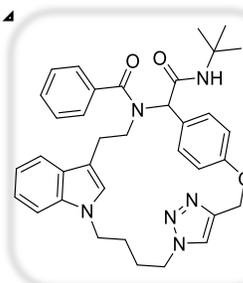
277°C (0.059g, 59%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 5.0 Hz, 7H), 7.24 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.19 – 6.95 (m, 5H), 6.90 – 6.77 (m, 1H), 6.48-6.15 (m, 1H), 5.62 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.58 – 5.36 (m, 2H), 4.10 (dd, *J* = 26.3, 14.4 Hz, 2H), 3.82 – 3.68 (m, 1H), 3.56 – 3.28 (m, 2H), 3.19 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.81 – 2.65 (m, 1H), 2.39 – 1.54 (m, 1H), 1.35 (s, 9H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 172.52, 168.66, 157.36, 144.01, 136.90, 135.07, 129.17, 128.54, 128.40, 126.97, 126.39, 123.65, 121.57, 119.00, 118.32, 110.76, 109.10, 61.71, 61.04, 51.62, 49.10, 45.94, 41.83, 28.61, 26.63, 25.07; IR (KBr) ν cm⁻¹ 3406, 2967, 2928, 1673, 1627, 1510, 1218, 1178, 998, 830, 738, 697; HRMS (FAB⁺, M⁺) calculado para C₃₅H₃₉O₃N₆: 591.3078, encontrado: 591.3087.



Macrociclo 140. El producto deseado se obtuvo como un sólido amarillo pálido. M.p. 93-94°C (0.048g, 48%)⁴¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (dt, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.37 – 7.33 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.24 – 7.13 (m, 4H), 7.06 (ddd, *J* = 8.0, 6.7, 1.4 Hz, 1H), 6.96 – 6.92 (m, 2H), 6.06 (d, *J* = 77.9 Hz, 2H), 5.54 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.44 (dd, *J* = 13.6, 6.7 Hz, 1H),

4.10 (tt, *J* = 12.7, 6.0 Hz, 3H), 3.92 – 3.82 (m, 1H), 3.47 (ddd, *J* = 15.4, 12.7, 5.5 Hz, 2H), 3.33 – 3.20 (m, 1H), 2.87 (td, *J* = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.26 – 2.21 (m, 1H), 2.20 – 2.07 (m, 2H), 1.34 (s, 9H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 171.32, 169.33, 157.64, 144.79, 136.02, 131.32, 127.95, 127.39, 124.01, 121.88, 121.68, 118.98, 118.52, 115.10, 111.78, 109.06, 62.01, 61.17, 51.54, 49.76, 46.97, 44.54, 28.60, 27.61, 26.58, 25.24, 21.89; IR (película) ν cm⁻¹ 3302, 2961, 2921, 2853, 1675, 1625, 1508, 1452, 1217, 1176, 1003, 738, 520; HRMS (FAB⁺, M⁺) calculado para C₃₁H₃₉O₃N₆: 543.3046, encontrado: 543.3050.

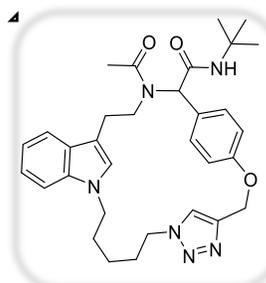
Macrociclo 141. El producto deseado se obtuvo como un sólido café. M.p. 82-



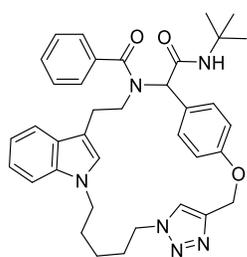
83°C (0.092g, 92%)⁴¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (qd, *J* = 9.3, 6.1, 4.9 Hz, 9H), 7.27 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.15 – 7.01 (m, 3H), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.80 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.07 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.29 – 5.09 (m, 1H), 4.39 (dt, *J* =

13.6, 6.4 Hz, 1H), 4.12 – 3.97 (m, 2H), 3.97 – 3.73 (m, 2H), 3.56 – 3.00 (m, 1H), 2.76 – 2.50 (m, 1H), 2.18 – 1.99 (m, 2H), 1.67 – 1.55 (m, 5H), 1.36 (d, *J* = 5.7 Hz, 9H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 172.70, 168.87, 157.52, 136.86, 135.79, 131.29, 128.59, 127.71, 126.46, 124.02, 121.92, 121.37, 118.61, 115.19, 108.73, 61.82, 51.54, 49.69, 44.98, 44.38, 29.57, 28.56, 26.32; IR (KBr) ν cm⁻¹ 2962, 2866, 1677, 1616, 1219, 1177, 1011, 735, 525; HRMS (FAB⁺, M⁺) calculado para C₃₆H₄₀N₆O₃: 605.3240, encontrado: 605.3230.

Macrociclo 142: El producto deseado se obtuvo como un sólido amarillo pálido.

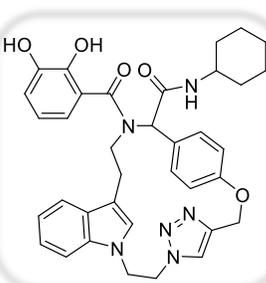


P.F. 98-100°C (0.038g, 38%)⁴¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (t, *J* = 8.4 Hz, 3H), 7.31 – 7.20 (m, 1H), 7.19 – 6.98 (m, 5H), 6.24 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.12 (ddt, *J* = 14.1, 10.5, 5.4 Hz, 2H), 4.04 – 3.82 (m, 2H), 3.66 – 3.28 (m, 4H), 2.66 – 2.52 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.98 (ddd, *J* = 13.9, 11.4, 5.2 Hz, 1H), 1.78 – 1.53 (m, 3H), 1.31 (s, 9H), 1.06 – 0.91 (m, 1H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 171.39, 169.29, 157.90, 143.97, 135.59, 131.51, 128.15, 127.65, 125.69, 122.35, 121.48, 118.85, 118.49, 115.22, 110.71, 109.34, 61.72, 60.71, 53.36, 51.50, 50.27, 47.15, 46.22, 29.58, 28.64, 28.56, 28.30, 25.35, 24.12, 21.76. IR (KBr) ν cm⁻¹ 3304, 2925, 2863, 1675, 1623, 1508, 1362, 1217, 1177, 734, 427; HRMS (FAB⁺, M⁺) calculado para C₃₂H₄₀N₆O₃: 556.3273, encontrado: 556.3280.



Macrociclo 143: El producto deseado se obtuvo como un sólido amarillo. P.F. 99-100°C (0.052g, 52%)⁴¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.63 – 7.37 (m, 12H), 7.29 – 6.98 (m, 4H), 6.82 (q, *J* = 7.8, 7.1 Hz, 1H), 6.64 – 6.26 (m, 1H), 6.20 – 6.00 (m, 1H), 5.46 – 5.07 (m, 2H), 4.32 – 3.20 (m, 6H), 2.74 – 2.02 (m, 1H), 1.67 (tt, *J* = 18.4, 9.4 Hz, 3H), 1.45 – 0.79 (m, 13H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 172.82, 168.99, 158.38, 157.97, 133.00, 131.73, 130.80, 129.93, 128.57, 128.27, 126.49, 121.29, 118.54, 115.19, 109.04, 61.92, 55.83, 51.59, 50.33, 46.01, 29.62, 28.63, 28.33, 24.08, 23.68; IR (KBr) ν cm⁻¹ 3302, 3056, 2927, 1677, 1615, 1508, 1450, 1220, 1177, 732, 427; HRMS (FAB⁺, M⁺) calculado para C₃₇H₄₃N₆O₃: 619.3329, encontrado: 619.3345.

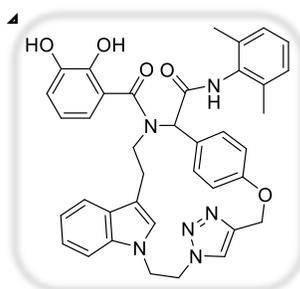
Macrociclo 176. El producto deseado se obtuvo como un aceite café. (0.028g,



28%); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.62 – 6.62 (m, 14H), 5.42 (s, 1H), 4.90 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 12.3 Hz, 3H), 3.88 – 3.53 (m, 4H), 2.63 (s, 1H), 2.54 (d, *J* = 11.2 Hz,

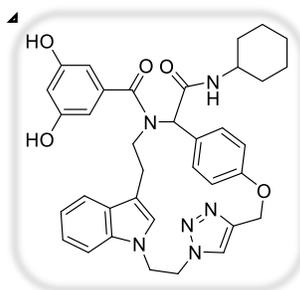
2H), 2.02 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 1.86 (s, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.41 (s, 2H), 1.23 (d, $J = 11.6$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 4H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 175.45, 170.96, 130.23, 129.19, 128.20, 123.01, 122.13, 121.74, 120.15, 117.15, 116.12, 115.21, 115.10, 114.68, 114.20, 60.49, 55.80, 53.76, 48.92, 47.84, 32.95, 29.21, 27.83, 25.47, 25.36, 24.76, 24.67; IR (película) ν cm^{-1} 3293, 3066, 2931, 2855, 1651, 1612, 1511, 1451, 1370, 1307, 1227, 1179, 1028, 752, 665; Fórmula: $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_5$; Peso molecular: 634.29; Análisis elemental: Calculado: C=68.10%, H=5.99%, N=13.24 %. Experimental: C=66.97%, H=7.22%, N=6.62 %.

Macrociclo 175. El producto deseado se obtuvo como un sólido amarillo. P.F.



133-134°C (0.047g, 47%); ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.29 (d, $J = 6.5$ Hz, 8H), 7.08 (s, 6H), 6.85 (s, 5H), 6.54 (t, $J = 7.2$ Hz, 5H), 5.74 (s, 1H), 4.88 (s, 4H), 4.31 (s, 1H), 3.86 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.76 – 3.46 (m, 4H), 2.17 (s, 6H), 1.62 (s, 2H), 1.19 (dd, $J = 16.4, 9.3$ Hz, 2H), 0.87 (s, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 184.44, 173.56, 152.06, 146.24, 135.33, 128.28, 127.97, 127.17, 122.14, 120.99, 119.53, 119.10, 118.29, 116.63, 115.90, 110.40, 56.49, 56.16, 55.46, 51.22, 49.22, 45.25, 28.27, 23.64, 18.85; IR (película) ν cm^{-1} 3406, 2920, 2256, 2101, 1718, 1718, 1672, 1509, 1468, 1376, 1237, 1153, 1024, 999, 825, 742, 662.

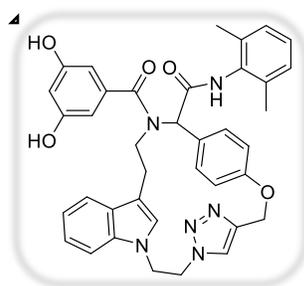
Macrociclo 177. El producto deseado se obtuvo como un sólido amarillo. P.F. 118



-121°C (0.044g, 44%); ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.62 – 6.98 (m, 7H), 6.91 – 6.69 (m, 1H), 6.45 – 6.21 (m, 2H), 5.60 – 5.27 (m, 1H), 4.61 (q, $J = 14.5, 11.8$ Hz, 2H), 3.01 (ddt, $J = 47.1, 23.1, 7.5$ Hz, 3H), 2.50 (s, 1H), 2.09 (d, $J = 25.3$ Hz, 3H), 1.20 (dd, $J = 22.6, 7.5$ Hz, 3H), 0.94 – 0.82 (m, 6H); ^{13}C RMN (75 MHz, $\text{DMSO}-D_6$) δ 202.63, 200.83, 172.02, 159.11, 157.31, 143.34, 139.66, 135.85, 129.21, 128.16, 127.45, 125.94, 124.99, 119.26, 111.02, 110.14, 104.63, 103.41, 100.01, 64.96, 50.63, 46.16, 27.66, 23.63, 19.75, 18.72, 14.05, 11.54, 9.10; IR (KBr) ν cm^{-1} 3134, 3043, 2922,

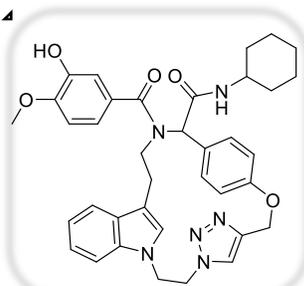
2852, 1667, 1592, 1507, 1463, 1443, 1420, 1373, 1332, 1213, 1165, 1003, 846, 742, 716, 699, 567, 521, 506, 425. Fórmula $C_{36}H_{38}N_6O_5$; Peso molecular: 634.29; Análisis elemental: Calculado: C=68.10%, H=5.99%, N=13.24%. Experimental: C=60.51%, H=6.16%, N=9.84%.

Macrociclo 178. El producto deseado se obtuvo como un sólido café. P.F. 86-



88°C (0.051 g, 51%); 1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.67 – 6.96 (m, 11H), 6.91 – 6.65 (m, 1H), 6.31 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 5.58 – 5.25 (m, 1H), 4.62 (q, $J = 14.9, 11.7$ Hz, 2H), 3.02 (ddt, $J = 47.2, 23.0, 7.9$ Hz, 3H), 2.58 – 2.34 (m, 1H), 2.21 – 1.96 (m, 3H), 1.29 – 1.09 (m, 5H), 0.96 – 0.74 (m, 6H); ^{13}C RMN (75 MHz, $DMSO-d_6$) δ 178.13, 172.03, 159.11, 157.31, 143.34, 135.87, 130.21, 128.17, 127.02, 125.94, 125.00, 122.03, 119.26, 118.55, 111.02, 104.63, 100.00, 27.66, 19.74, 18.72, 14.04; IR (KBr) ν cm^{-1} 3234, 2927, 2854, 1592, 1547, 1508, 1451, 1411, 1362, 1330, 1211, 1166, 1044, 1003, 826, 765, 740, 655, 563, 517, 425; Fórmula molecular: $C_{38}H_{36}N_6O_5$; Peso molecular: 656.27; Análisis elemental: calculado: C=69.48%, H=5.48%, N=12.79%, experimental: C=57.06%, H=5.64%, N=10.80 %.

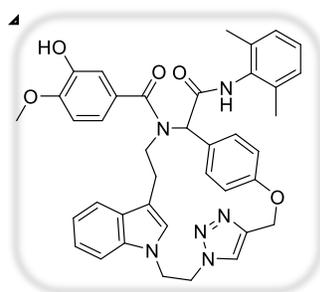
Macrociclo 179. El producto deseado se obtuvo como un aceite amarillo (0.038 g,



38%); 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (dd, $J = 44.1, 8.4$ Hz, 1H), 7.78 (ddd, $J = 32.6, 16.3, 8.1$ Hz, 1H), 7.36 – 7.11 (m, 7H), 6.96 (s, 1H), 6.62 (dd, $J = 13.3, 7.3$ Hz, 1H), 6.33 – 6.12 (m, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.17 – 4.96 (m, 1H), 4.78 – 4.42 (m, 7H), 3.82 (s, 2H), 3.60 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.35 (ddd, $J = 23.0, 10.6, 5.6$ Hz, 2H), 3.11 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 2.96 – 2.79 (m, 1H), 2.22 (d, $J = 4.6$ Hz, 4H), 1.89 (s, 3H), 1.63 (s, 7H), 1.23 (s, 3H), 1.08 (t, $J = 12.6$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 186.29, 184.72, 171.25, 170.41, 168.46, 166.20, 164.74, 162.02, 159.82, 157.30, 135.30, 133.68, 132.58, 126.76, 126.36, 124.25, 124.17, 122.00, 119.61, 119.52, 119.46, 119.35, 114.93, 114.39,

108.26, 61.28, 49.41, 46.11, 45.67, 40.41, 37.06, 33.76, 32.61, 32.59, 32.48, 29.82, 29.60, 25.75, 25.51, 25.32, 24.85, 24.80, 24.68, 23.31, 16.20, 16.09, 15.70; IR (KBr) ν cm^{-1} 3271, 2929, 2853, 1727, 1634, 1605, 1508, 1464, 1247, 1214, 1167, 1049, 1024, 1003, 820, 745, 562, 427; HRMS (FAB^+ , M^+) calculado para 647.2982 $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_5$, encontrado: 647.2992.

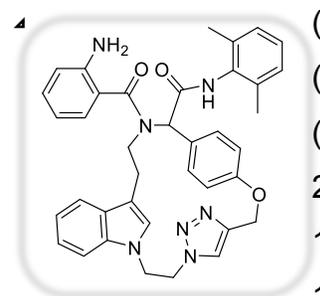
Macro ciclo 180. El producto deseado se obtuvo como un aceite claro (0.050 g,



50%); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (s, 1H), 7.54 – 7.38 (m, 3H), 7.31 – 6.89 (m, 15H), 6.28 (s, 1H), 5.48 – 5.33 (m, 2H), 4.75 – 4.37 (m, 5H), 3.37 (ddt, $J = 29.0, 13.7, 6.7$ Hz, 2H), 2.93 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 2.63 – 2.36 (m, 2H), 2.17 (d, $J = 10.5$ Hz, 8H), 1.76 – 1.52 (m, 2H), 1.25 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 171.47, 170.28,

164.82, 159.51, 157.49, 151.45, 143.74, 135.69, 135.20, 133.14, 132.45, 128.65, 128.12, 127.35, 126.19, 125.63, 124.29, 123.61, 122.05, 119.60, 119.38, 119.02, 114.93, 111.86, 108.31, 63.11, 61.26, 51.07, 46.29, 45.48, 37.00, 29.84, 29.63, 26.17, 18.48, 16.02; IR (KBr) ν cm^{-1} 3234, 3016, 2921, 2853, 1658, 1608, 1508, 1464, 1212, 1175, 1212, 1175, 1101, 739, 502, 425.

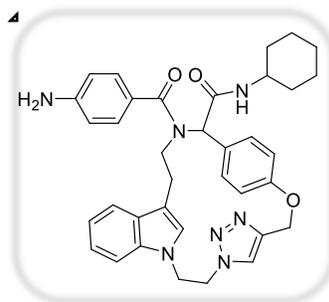
Macro ciclo 182. El producto deseado se obtuvo como un aceite café oscuro.



(0.026 g, 26%); ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 7.48 – 6.84 (m, 6H), 6.80 – 6.59 (m, 1H), 5.74 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.58 (ddp, $J = 31.1, 11.7, 5.7$ Hz, 4H), 3.94 – 3.18 (m, 7H), 2.92 – 2.74 (m, 1H), 2.65 – 2.43 (m, 1H), 2.27 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.67 (s, 6H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 193.33, 186.16, 174.80, 169.41, 157.39, 154.33, 145.45, 136.03, 134.10,

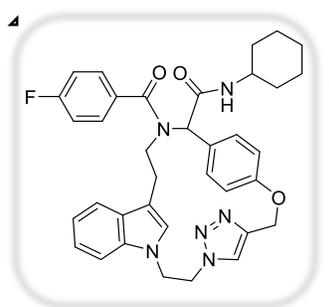
131.72, 128.45, 127.00, 122.45, 119.73, 119.31, 115.99, 114.48, 114.30, 111.93, 108.52, 77.53, 53.87, 48.78, 37.26, 33.16, 33.02, 31.84, 29.78, 29.36, 25.68, 24.95, 23.52; IR (KBr) ν cm^{-1} : 3333, 2927, 2852, 1619, 1509, 1450, 1361, 1228, 1165, 1016, 741, 637, 538, 426.

Macrociclo 183. El producto deseado se obtuvo como un aceite muy viscoso color



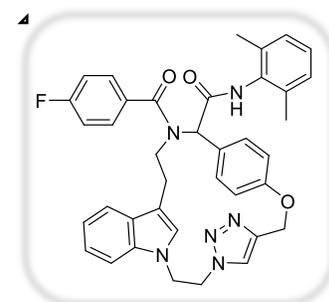
café oscuro (0.042g, 42%); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (s, 3H), 7.11 (d, $J = 30.7$ Hz, 6H), 6.91 (s, 4H), 6.64 (dd, $J = 17.2, 8.3$ Hz, 4H), 5.55 – 5.32 (m, 2H), 4.67 (s, 1H), 4.53 – 4.41 (m, 2H), 3.77 (d, $J = 35.7$ Hz, 7H), 2.85 (s, 1H), 2.62 (s, 1H), 1.89 (s, 5H), 1.29 (s, 3H), 1.19 – 1.08 (m, 8H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 175.36, 174.59, 169.03, 157.07, 135.28, 131.53, 128.17, 127.71, 124.62, 123.52, 121.94, 119.38, 115.27, 114.36, 113.72, 113.01, 108.28, 62.17, 61.69, 53.78, 51.54, 51.10, 48.59, 48.08, 47.80, 33.00, 32.90, 29.23, 28.15, 27.88, 25.59, 25.48, 24.78; IR (KBr) ν cm^{-1} 3335, 2928, 2852, 1603, 1509, 1464, 1449, 1365, 1276, 1252, 1172, 1021, 1007, 836, 766, 739, 560, 514, 425.

Macrociclo 184. El producto deseado se obtuvo como un sólido amarillo. P.F. 145



- 147°C (0.090 g, 90%); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.46 (d, $J = 5.7$ Hz, 5H), 7.09 (t, $J = 8.4$ Hz, 6H), 6.92 (s, 3H), 6.64 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.48 – 5.26 (m, 2H), 4.61 (d, $J = 11.4$ Hz, 4H), 3.88 – 3.69 (m, 1H), 3.17 (t, $J = 11.8$ Hz, 1H), 2.93 (t, $J = 11.1$ Hz, 1H), 2.44 (t, $J = 10.7$ Hz, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.58 (d, $J = 24.4$ Hz, 4H), 1.34 – 1.21 (m, 4H), 1.14 – 0.98 (m, 2H) ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 171.67, 168.72, 157.21, 143.91, 135.27, 128.44, 124.57, 122.00, 119.41, 118.65, 115.38, 108.35, 61.64, 53.37, 51.05, 48.62, 32.77, 30.84, 29.20, 28.34, 25.41, 24.67; IR (KBr) ν cm^{-1} 3252, 3026, 2924, 2854, 1668, 1628, 1610, 1508, 1464, 1413, 1374, 1218, 1176, 1013, 828, 763, 738, 603, 536, 501, 425.

Macrociclo 185. El producto deseado se obtuvo como un sólido café claro. P.F.

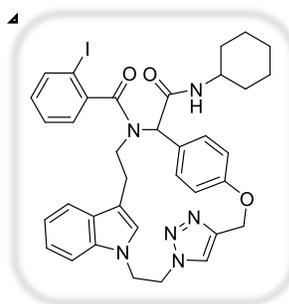


144 -146°C (0.058 g, 58%); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H), 7.30 – 7.09 (m, 5H), 7.00 (dd, $J = 7.8, 4.7$ Hz, 5H), 6.69 (s, 2H), 6.01 (d, $J = 17.7$ Hz, 4H), 4.67 (d, $J = 2.5$ Hz, 4H), 4.08 (dd, $J = 8.2, 4.8$ Hz, 4H), 3.58

(t, $J = 8.5$ Hz, 4H), 3.15 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H), 2.86 – 2.70 (m, 1H), 2.51 (s, 1H), 2.40 – 2.27 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 2.02 – 1.89 (m, 3H);) ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 186.56, 174.95, 171.39, 168.73, 157.54, 144.04, 142.65, 139.08, 136.00, 135.57, 133.74, 130.38, 128.62, 128.25, 127.98, 127.47, 124.70, 123.73, 122.08, 119.43, 118.91, 112.39, 108.60, 92.96, 62.98, 61.81, 51.29, 46.68, 45.67, 40.97, 29.80, 25.56, 18.77; IR (KBr) ν cm^{-1} 3250, 2920, 2851, 1664, 1627, 1603, 1506, 1463, 1405, 1370, 1220, 1174, 1116, 1009, 844, 742, 600, 537, 424.

Macrociclo 186. El producto deseado se obtuvo como un sólido amarillo. P.F. 235

4

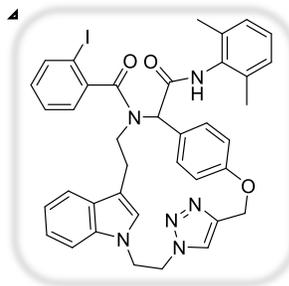


-237°C (0.041 g, 41%); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 7.2$ Hz, 4H), 7.09 (ddd, $J = 20.8$, 9.0, 4.4 Hz, 3H), 6.93 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.48 (dd, $J = 45.8$, 8.0 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.67 – 5.29 (m, 1H), 5.10 – 4.90 (m, 2H), 4.70 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 3.95 – 3.67 (m, 2H), 3.19 (d, $J = 16.1$ Hz, 2H), 2.16 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H), 1.90 (d, $J = 31.9$ Hz, 5H), 1.66 (t, $J = 13.1$ Hz, 3H), 1.34 (t, $J = 12.2$ Hz, 2H), 1.14 (dd, $J = 10.3$, 5.0 Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) 167.58, 165.95, 155.91, 134.37, 129.95, 127.52, 126.29, 126.11, 123.81, 123.56, 120.61, 117.99, 117.02, 114.70, 110.26, 107.81, 60.71, 60.02, 49.71, 47.43, 45.97, 44.20, 31.56, 24.40, 24.09, 23.75.

; IR (KBr) ν cm^{-1} 3343, 3294, 3038, 2922, 2850, 1665, 1624, 1508, 1465, 1447, 1405, 1249, 1218, 1134, 1010, 820, 767, 738, 562, 518, 439; HRMS (FAB $^+$, M $^+$) calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{IN}_6\text{O}_3$, 728.1972 encontrado: 728.1967.

Macrociclo 187. El producto deseado se obtuvo como un aceite amarillo. (0.070 g,

4

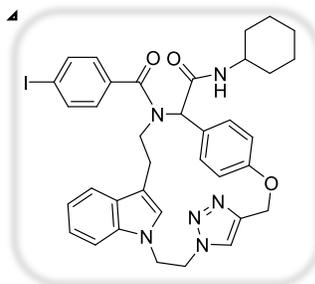


70%); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.62 (s, 2H), 7.42 – 7.39 (m, 2H), 7.15 – 7.03 (m, 9H), 6.86 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.49 – 5.27 (m, 2H), 4.64 (d, $J = 14.9$ Hz, 2H), 4.48 (s, 5H), 3.19 (td, $J = 13.5$, 13.0, 4.8 Hz, 2H), 2.78 (s, 1H), 2.46 – 2.34 (m, 1H), 2.26 (s, 9H), 1.27 (s, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz,

CDCl₃) δ 186.56, 174.95, 171.39, 168.73, 157.54, 144.04, 142.65, 139.08, 136.00, 135.57, 133.74, 130.38, 128.62, 128.25, 127.98, 127.47, 124.70, 123.73, 122.08, 119.43, 118.91, 112.39, 108.60, 92.96, 62.98, 61.81, 51.29, 46.68, 45.67, 40.97, 29.80, 25.56, 18.77; IR (KBr) ν cm⁻¹ 3232, 3167, 3122, 2922, 2855, 2489, 1675, 1625, 1506, 1465, 1371, 1216, 1176, 1010, 767, 738, 560, 425; HRMS (FAB⁺, M⁺) calculado para C₃₈H₃₅N₆O₃, 750.1819 encontrado: 750.1815.

Macro ciclo 188. El producto deseado se obtuvo como un sólido amarillo. P.F. 199

4

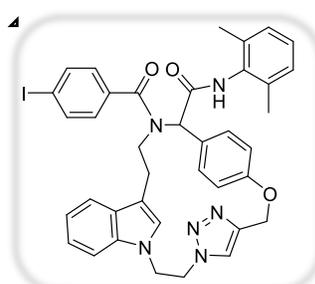


- 201°C (0.061 g, 61%); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, *J* = 7.8 Hz, 4H), 7.53 – 6.82 (m, 4H), 6.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.01 – 5.82 (m, 1H), 5.52 – 5.31 (m, 2H), 4.70 – 4.32 (m, 3H), 3.90 – 3.72 (m, 1H), 3.24 – 2.37 (m, 2H), 1.97 – 1.84 (m, 2H), 1.68 – 1.52 (m, 3H), 1.36 – 0.80 (m, 7H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 171.44, 168.55, 157.16, 143.81, 13

7.53, 136.43, 135.24, 128.03, 127.32, 126.72, 124.43, 123.44, 121.94, 119.46, 118.63, 111.88, 108.32, 94.97, 61.91, 61.54, 51.04, 48.71, 46.87, 45.51, 32.69, 32.63, 29.55, 25.39, 24.72, 24.62; IR (KBr) ν cm⁻¹ 3306, 3062, 2924, 2851, 1633, 1508, 1462, 1369, 1176, 1130, 1118, 1003, 824, 738, 557, 515, 424; HRMS (FAB⁺, M⁺) calculado para C₃₆H₃₇N₆O₃, 728.1972 encontrado: 728.1974.

Macro ciclo 189. El producto deseado se obtuvo como un aceite amarillo. (0.051 g,

4

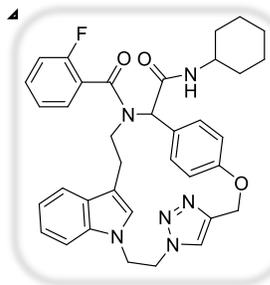


51%); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.19 – 7.00 (m, 10H), 6.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.58 – 5.30 (m, 3H), 4.75 – 4.34 (m, 6H), 3.16 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 2.90 – 2.71 (m, 1H), 2.53 (dt, *J* = 13.9, 8.0 Hz, 1H), 2.21 (s, 7H), 1.26 (s, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 171.44, 168.55, 157.16, 138.10, 137.54, 136.43,

135.25, 128.04, 127.32, 126.72, 124.43, 123.45, 121.94, 119.47, 118.64, 111.88, 108.33, 94.97, 61.91, 61.54, 51.05, 48.71, 46.88, 45.51, 32.69, 29.55, 25.38, 24.72, 24.63; IR (KBr) ν cm⁻¹ 3252, 3125, 2947, 2922, 2851, 1663, 1627, 1583,

1507, 1463, 1404, 1372, 1217, 1175, 1129, 1117, 1003, 814, 759, 740, 558, 518, 422.

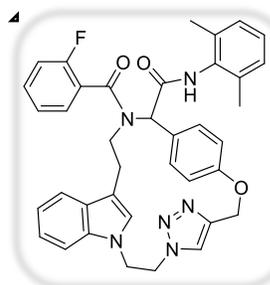
Macrociclo 190. El producto deseado se obtuvo como un sólido color crema.



P.F. 198-200°C (0.031g, 31%); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.88 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.22 (s, 2H), 6.92 – 6.52 (m, 9H), 6.10 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.14 – 4.94 (m, 2H), 4.14 (s, 3H), 2.75 (s, 5H), 2.56 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 2.21 – 1.98 (m, 1H), 1.79 (d, $J = 40.7$ Hz, 6H), 0.90 (s, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 170.36, 167.90, 156.28, 136.64,

135.98, 134.93, 134.58, 133.55, 127.27, 126.94, 125.82, 123.78, 120.91, 118.40, 117.48, 110.56, 107.93, 93.97, 61.57, 60.22, 49.96, 46.15, 44.34, 24.74, 17.65; IR (KBr) ν cm^{-1} 3275, 3042, 2928, 2854, 1670, 1628, 1611, 1508, 1463, 1412, 1373, 1219, 1177, 1014, 828, 760, 740, 603, 502, 425.

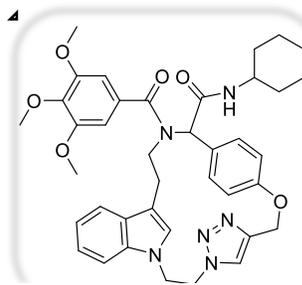
Macrociclo 191. El producto deseado se obtuvo como un aceite amarillo. (0.031 g,



31%); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H), 7.30 – 7.09 (m, 5H), 7.00 (dd, $J = 7.8, 4.7$ Hz, 5H), 6.69 (s, 2H), 6.01 (d, $J = 17.7$ Hz, 4H), 4.67 (d, $J = 2.5$ Hz, 4H), 4.08 (dd, $J = 8.2, 4.8$ Hz, 4H), 3.58 (t, $J = 8.5$ Hz, 4H), 3.15 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H), 2.86 – 2.70 (m, 1H), 2.51 (s, 1H), 2.40 – 2.27 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 2.02 – 1.89 (m, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz,

CDCl_3) δ 186.56, 174.95, 171.39, 168.73, 157.54, 144.04, 142.65, 139.08, 136.00, 135.57, 133.74, 130.38, 128.62, 128.25, 127.98, 127.47, 124.70, 123.73, 122.08, 119.43, 118.91, 112.39, 108.60, 92.96, 62.98, 61.81, 51.29, 46.68, 45.67, 40.97, 29.80, 25.56, 18.77;; IR (KBr) ν cm^{-1} 3335, 2926, 2851, 1669, 1639, 1611, 1461, 1176, 996, 747, 558, 421.

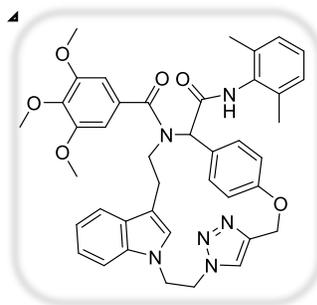
Macrociclo 192. El producto deseado se obtuvo como un sólido amarillo. P.F. 142



-144°C (0.031 g, 31%); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.61 – 6.83 (m, 9H), 6.69 (dd, $J = 7.5, 4.0$ Hz, 2H), 6.17 – 5.35 (m,

1H), 5.16 – 4.85 (m, 1H), 4.77 – 4.27 (m, 3H), 3.94 – 3.71 (m, 9H), 2.63 (s, 1H), 1.89 (s, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.36 – 1.28 (m, 1H), 1.19 – 1.02 (m, 2H), 0.91 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 191.80, 188.97, 153.74, 139.18, 122.34, 122.08, 115.32, 108.56, 106.48, 103.94, 102.97, 99.86, 69.36, 60.93, 56.29, 48.71, 32.87, 29.64, 29.22, 24.74, 18.62, 13.56; IR (KBr) ν cm^{-1} 3306, 2925, 2851, 1667, 1612, 1582, 1410, 1231, 1122, 1002, 740, 527.

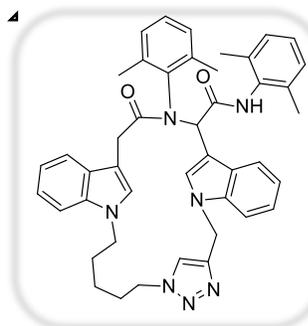
Macrociclo 193. El producto deseado se obtuvo como un sólido café. P.F. 104 -



106 (0.031 g, 31%); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.76 – 7.38 (m, 2H), 7.24 – 6.91 (m, 8H), 6.72 (s, 2H), 5.62 – 5.35 (m, 1H), 4.79 – 4.39 (m, 3H), 3.84 (d, $J = 15.1$ Hz, 9H), 3.40 (ddd, $J = 31.8, 20.6, 7.9$ Hz, 2H), 2.97 – 2.47 (m, 2H), 2.29 – 2.18 (m, 6H), 1.79 – 1.55 (m, 3H), 1.24 (s, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 168.78, 153.44, 135.71, 132.30, 128.64,

128.14, 124.54, 119.49, 112.14, 108.42, 103.56, 60.91, 56.26, 46.85, 29.19, 28.31, 28.10, 18.51; IR (KBr) ν cm^{-1} 3253, 2928, 2854, 1675, 1608, 1582, 1461, 1230, 1123, 1001, 768, 742, 528.

Macrociclo 146. El producto deseado se obtuvo como un líquido café oscuro



(0.029 g, 29%); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.71 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.48 (dd, $J = 13.3, 6.6$ Hz, 3H), 7.21 (dd, $J = 15.4, 7.6$ Hz, 3H), 7.07 (t, $J = 8.2$ Hz, 6H), 6.79 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.90 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.54 (s, 4H), 2.37 (s, 5H), 2.28 (d, $J = 9.0$ Hz, 14H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 156.07, 152.25, 142.59, 136.70, 132.40,

127.84, 126.15, 123.39, 122.78, 121.43, 117.74, 74.46, 35.89, 18.68, 18.33, 17.39; IR (KBr) ν cm^{-1} 3306, 2925, 2851, 1667, 1612, 1582, 1507, 1464, 1410, 1231, 1120, 1002, 740, 527.