

Capítulo XVIII

Uso de la reacción de Heck en la síntesis de compuestos orgánicos mediada por microondas[†]

Ana María Llaguno Rueda¹
Erick Cuevas Yañez
Aydeé Fuentes Benites²
Carlos González Romero^{2*}
David Corona Becerril^{1*}

¹ Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable (CCIQS), Universidad Autónoma del Estado de México-Universidad Nacional Autónoma de México, Toluca, México.

² Facultad de Química, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, México.

* cgonzalezr@uaemex.mx.

** dcoronab@uaemex.mx.

◆ (N. del E.) La ausencia de claridad en las Figuras 3 y 9 son imprevisiones de origen.

1. Introducción

La química verde consiste en el desarrollo de metodologías que modifiquen la naturaleza de los productos o procesos para reducir los riesgos que estos representan para la salud y el ambiente (Cornils, *et al.*, 1996). El diseño de productos y procesos ambientalmente amigables debe guiarse con los principios de la química verde (De Mejeire, *et al.*, 1994), que se basan en: 1) prevención de la creación de residuos; 2) maximización de la economía atómica; 3) uso de metodologías que generen productos con toxicidad reducida; 4) generar productos eficaces pero no tóxicos; 5) reducir el uso de sustancias auxiliares; 6) disminuir el costo energético; 7) utilización de materias primas renovables; 8) potenciación de la catálisis; 9) generar productos biodegradables; 10) desarrollar metodologías analíticas para la monitorización en tiempo real; y 11) minimizar el potencial de accidentes químicos.

Desde este punto de vista, el uso de la radiación de microondas (Miyaura y Suzuki, 1995) ha jugado un papel relevante en la síntesis de un amplio rango de moléculas orgánicas, cumpliendo con varias premisas de la química verde, ya que en principio disminuye el costo energético, emplea la utilización de catalizadores y minimiza los residuos; por lo cual la síntesis orgánica asistida con microondas se ha convertido en una disciplina reconocida en el ámbito del desarrollo de métodos de la química moderna.

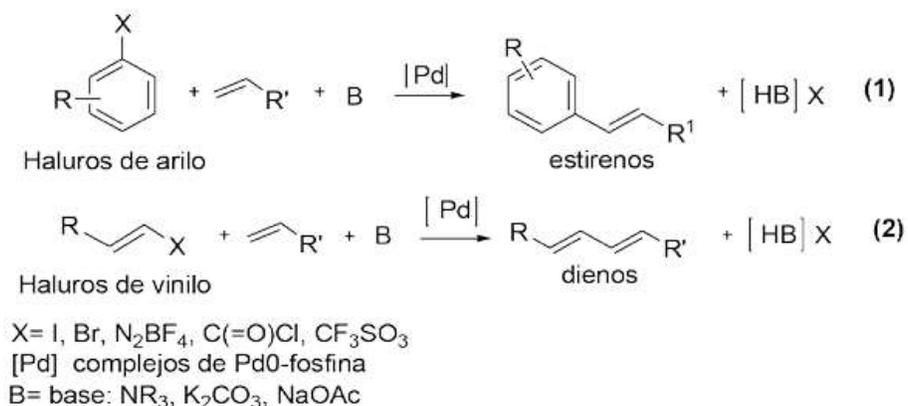
Adicionalmente, se pueden encontrar en la literatura gran número de ejemplos que implican el uso de la catálisis homogénea/heterogénea-ra-

diación microondas en la formación de enlaces carbono-carbono catalizadas por paladio, como son las reacciones tipo Heck (De Mejeire *et al.*, 1994), Suzuki (Miyaura y Suzuki, 1995) y Stille (1986), demostrando claramente que la transformación química puede disminuir los tiempos de reacción hasta en un orden de 10^3 veces en comparación con las reacciones catalizadas por metales de transición conducidas bajo condiciones típicas (calentamiento en un baño de aceite alrededor de 60-120 °C en un periodo de horas o días), lo cual disminuye de manera drástica el gasto energético.

1.1. La reacción de Heck: Acoplamiento carbono-carbono catalizado por complejos de Paladio

Mizoroki y Heck, descubrieron, independientemente, que las reacciones 1 y 2 (Esquema 1), llamadas actualmente "Olefinación de Heck" o "Reacción de Heck", se llevan a cabo con cantidades catalíticas de complejos de paladio (Cornils *et al.*, 1996).

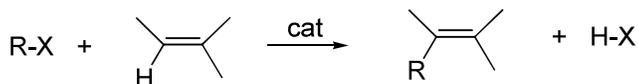
Esquema 1. Olefinación de Heck (Cornils, 1996)



El término "Reacción de Heck", resume los procesos catalíticos de acoplamiento C-C; que inicia con el reemplazo de un hidrógeno vinílico por un grupo vinilo, o arilo; este último grupo se introduce a partir de un halogenuro o un compuesto precursor relacionado (Esquema 2). El paso final que involucra la eliminación de un halogenuro de hidrógeno, requiere una base para atrapar el ácido. El paladio es prácticamente el único catalizador metálico utilizado como agente de la reacción de Heck, en forma de Pd^0 o sales de Pd^{II} o complejos de éstos, normalmente se utiliza de

1-5% en moles de catalizador (Cornils *et al.*, 1996). El alqueno también puede reaccionar con sales de diazonio, triflatos de arilo o compuestos de yodo hipervalentes. Los productos que se obtienen principalmente de estas reacciones son los 1,3-dienos y estírenos.

Esquema 2. Reacción de Heck (Cornils, 1996)



R= vinilo, arilo
X=grupo anionico saliente

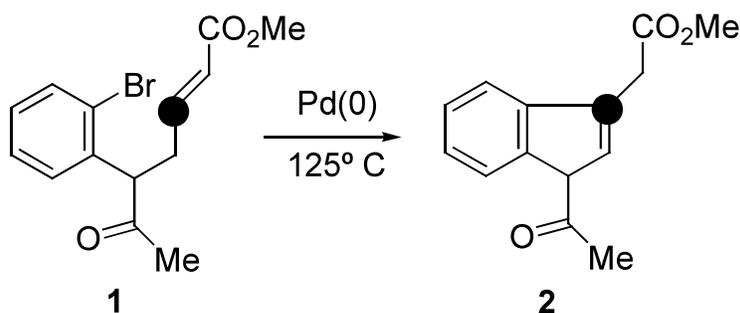
1.2. Condiciones de reacción

Los catalizadores típicos en la reacción de Heck son los complejos de Pd⁰-fosfina, por ejemplo: Pd[PPh₃]₄ o catalizadores generados *in-situ*, tales como: Pd(OAc)₂/PPh₃. Heck y Spencer notaron que las fosfinas son necesarias para que de algún modo estabilice al catalizador (Cornils *et al.*, 1996); por otro lado, las aminas (como NEt₃) son las bases más comunes, pero también se usan K₂CO₃, NaHCO₃ y NaOAc. En cuanto al catalizador que se usa con más frecuencia es, una combinación *in-situ* de Pd(OAc)₂ y PPh₃.

Las reacciones de Heck se llevan a cabo en disolventes polares apróticos o disolventes del tipo donador σ, tales como: acetonitrilo, sulfóxido de dimetilo (DMSO) o dimetil acetamida. La temperatura y tiempo de reacción, dependen de la naturaleza del haluro orgánico para ser activado y del límite de estabilidad del catalizador. Los disolventes polares como lo son la DMF, DMAc y NMP (*N*-metil pirrolidona) en combinación con NaOAc como base, son buenos en todos los casos, y aún en condiciones suaves de transferencia de fase en un sistema sólido/líquido empleando Pd(OAc)₂ (sin ligantes de fosfinas) (Cornils *et al.*, 1996).

Se han informado reacciones de Heck tanto intra- como inter- moleculares. En cuanto a las olefinas monosustituídas pobres en electrones, son más reactivas que las olefinas ricas electrónicamente disustituidas o cíclicas. Varios grupos funcionales son compatibles con las condiciones de Heck, dando como resultados compuestos de carbono y heterocíclicos, incluyendo isomerizaciones de enlace (Esquema 3), precursores de productos naturales.

Esquema 3. Reacción de Heck para la ciclación intramolecular

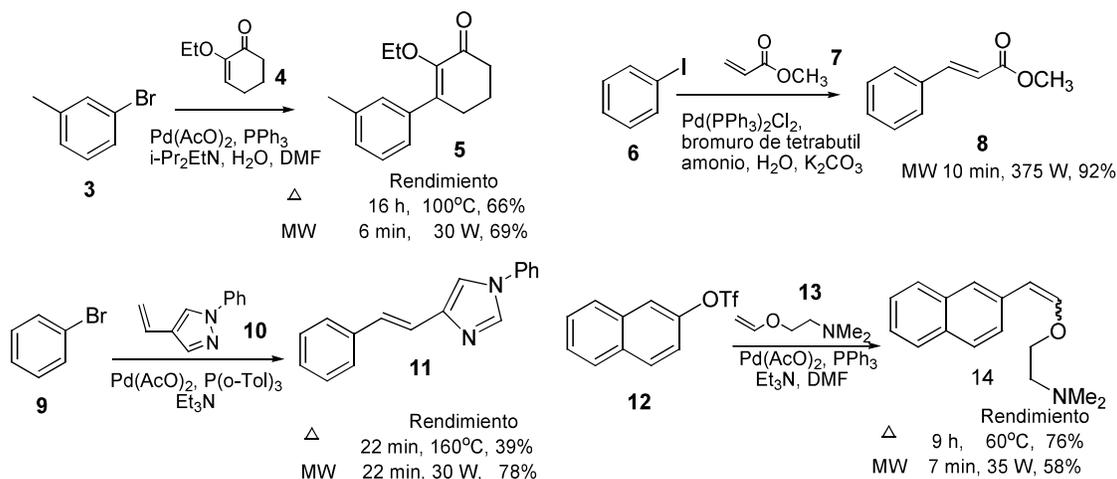


Debido al descubrimiento de la nueva generación de catalizadores, la reacción de Heck, ofrece una oportunidad excelente para su aplicación industrial, aún ante la baja reactividad de los cloruros de arilo. Otra gran demanda en esta área es el diseño de nuevos catalizadores quirales útiles para el acoplamiento de Heck estereoselectivo.

Adicionalmente, esta metodología puede llevarse a cabo en medio acuoso o incluso realizarse sin el uso de disolventes, lo cual hace que el proceso químico y residuos que se generan en la reacción sean más limpios; ofreciendo una nueva perspectiva en la disminución de disolventes de alto punto de ebullición que generalmente se requieren en éste tipo de reacciones por los métodos convencionales y que son difíciles de eliminar. Así, el acoplamiento de halogenuros de arilo con diferentes compuestos α , β -insaturados en medio acuoso han sido explorados bajo radiación microondas (MW) en un rendimiento que va de moderado a bueno y con una disminución de 16 horas a 6 minutos de reacción (ejemplos 2, 4 y 6, esquema 4) (Garg *et al.*, 1998, Villemin y Nechab, 2000; Díaz-Ortíz *et al.*, 1997).

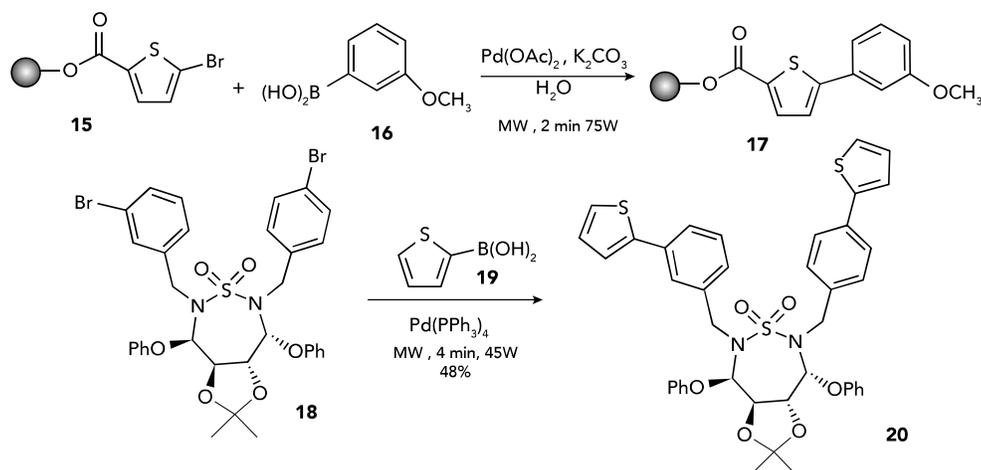
Otro aspecto importante es que la radiación por microondas mantiene la quelatación controlada y por tanto la regioselectividad que se observa en reacciones de Heck convencionales. Así la síntesis del éter vinílico 8 mostró la misma selectividad tanto por condiciones térmicas como por radiación microondas (Esquema 4), (Larhed y Hallberg, 1996).

Esquema 4. Aplicación de la radiación de microondas en la reacción de Heck



Existen nuevos materiales no tóxicos como son las resinas de polietilenglicol (PEG), los cuales se han utilizado en la síntesis de inhibidores de proteasas de HIV-1 (esquema 5) (Blettner *et al.*, 1999). Las resinas de PEG proceso, conocidas como síntesis en fase sólida, no solamente facilitan el proceso de purificación, sino que también ayudan en la solubilidad de los reactivos y estabilizan el catalizador de paladio en la ausencia de ligantes de fosfinas. Las reacciones concluyen en un tiempo de 2 minutos, mientras que las técnicas estándar requieren de 2 horas para finalizar la reacción. La estrategia de doble acoplamiento tipo Suzuki también fue utilizada para sintetizar un inhibidor C2-simétrico de proteasas HIV (esquema 5) (Schaal *et al.*, 2001).

Esquema 5. La reacción de Suzuki en la obtención de inhibidores de HIV-1



La gran versatilidad que presenta esta metodología se muestra en la fácil obtención de una variedad de sistemas heterocíclicos como son los indoles (Olofsson *et al.*, 1997, Namboodiri y Varma, 2001), pirimidinas (Villemin *et al.*, 2001), lactamas (Besson *et al.*, 2001), pirazoles (Kidwai *et al.*, 2000, Bentiss *et al.*, 2000), triazoles (Kidwai *et al.*, 2000, Bentiss, *et al.*, 2000), quinazolina (Besson *et al.*, 2000), benzodiazepina (Santagada *et al.*, 2001), piridinas (Alajarín *et al.*, 1992), cumarinas (Besson *et al.*, T. 2001) y quinolinas (Ranu *et al.*, 2000) a partir de materias comerciales disponibles.

1.3. Resultados

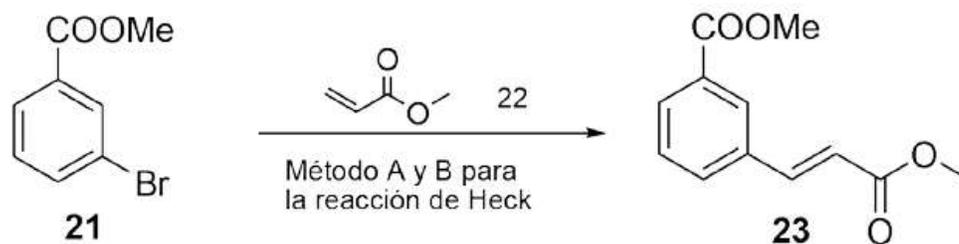
El presente trabajo de investigación partió del antecedente de la utilización de la reacción de Heck para la formación de enlaces carbono-carbono, tomando esta premisa el primer estudio trató sobre la formación de derivados comúnmente denominados chalconas, o sistemas α,β -insaturados a partir de la reacción de Heck entre un halogenuro aromático y un alqueno deficiente de electrones. El segundo estudio de este tipo de reacciones se centro en la formación de sistemas heterocíclicos a través de una reacción de Heck intermolecular. En los párrafos siguientes se describen estos procesos.

1.3.1. Generación del compuestos α,β -insaturados

1.3.1.1. Reacción de Heck del 3-bromobenzoato de metilo y acrilato de metilo

El primer estudio de la reacción de Heck que involucra la formación de los compuestos α,β -insaturados se realizó para la reacción del 3-bromobenzoato de metilo (21) con acrilato de metilo (22) (esquema 6), utilizando dos metodologías diferentes las cuales se resumen en la tabla 1.

Esquema 6. Reacción de Heck en tubo sellado a presión



Las reacciones de Heck, en ambas metodologías, fueron purificadas por cromatografía en columna de Silica-Gel en un sistema de elución hexano-acetato de etilo (9:1), obteniéndose el 3-(3'-carbometoxi-1-fenil) acrilato de metilo (23) como un sólido de color blanco con un punto de fusión de 137-138 °C.

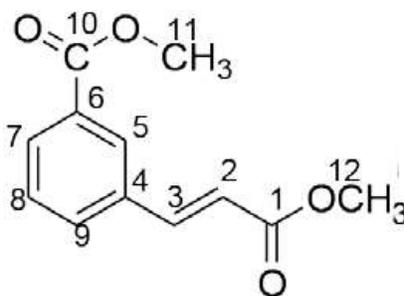
De los resultados observados en la tabla se puede concluir que la primera metodología es más eficiente en comparación con la segunda, ya que se obtiene mayor rendimiento en el mismo tiempo de reacción, quizás esto se deba a que en la primera metodología la ausencia de disolvente promueve que las moléculas se encuentran en mayor contacto y por lo tanto haya mayor interacción entre ellas, en comparación con la segunda metodología donde las moléculas se encuentran en solución y por lo tanto están más dispersas en el medio.

Tabla 1. Reacción de Heck por los métodos A y B

| Método | Alqueno (equivalentes) | Condiciones de reacción | Rendimiento (%) |
|--------|------------------------|--|-----------------|
| A | 22 (1.25) | Pd(OAc) ₂ (0.01 equivalentes), tri- <i>o</i> -tolilfosfina (0.02 equivalentes), Et ₃ N (1 equivalente), tubo sellado, sin disolvente, 3 días en calentamiento. | 41 |
| B | 22 (1.1) | PdCl ₂ (0.05 equivalentes), PPh ₃ (0.01 equivalente), Et ₃ N (3 equivalentes), CuI (0.05 equivalentes, DMF (5 mL, disolvente), 3 días a reflujo. | 10 |

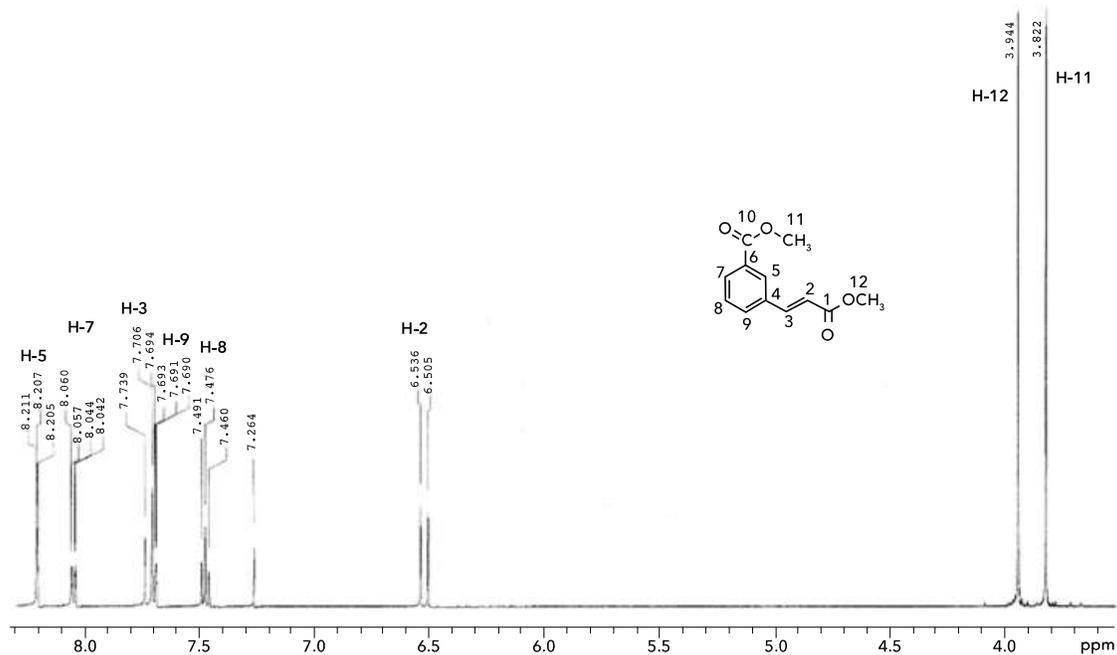
El compuesto 3-(3'-carbometoxi-1-fenil) acrilato de metilo (23) (figura 1), fue caracterizado por técnicas espectroscópicas de resonancia magnética nuclear de hidrógeno y carbono-13 (RMN ¹H y RMN ¹³C) e infrarrojo (IR).

Figura 1. Benzoato 23



El espectro de infrarrojo muestra señales características de los grupos funcionales presentes en el compuesto 23, así en 2953 cm^{-1} se observan las bandas de los metilos, en 1729 cm^{-1} y 1749 cm^{-1} las bandas de los carbonilos de los éster de metilo y en 673 y 749 cm^{-1} las bandas correspondientes a un sistema aromático disustituido.

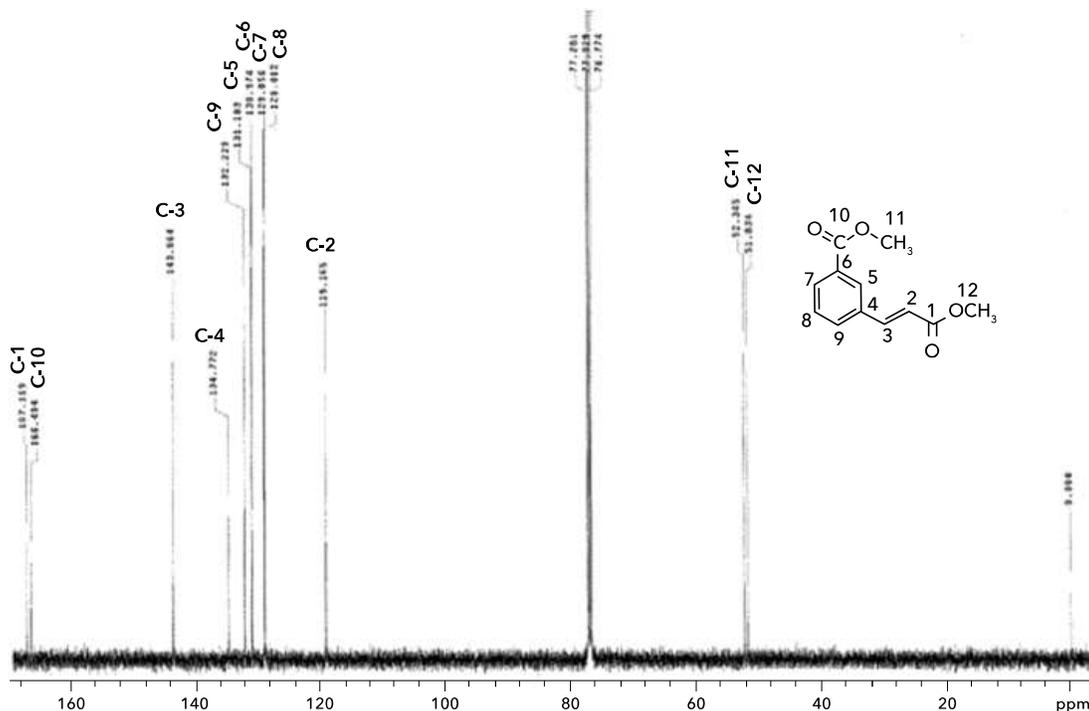
Figura 2. Espectro de RMN ^1H del benzoato 23



La estructura del producto α,β -insaturado 23 se corroboró a través del análisis de su espectro de RMN- ^1H (V. figura 2), el cual muestra la presencia de los metilos de ésteres, como una señal simple para tres hidrógenos en 3.94 ppm que corresponde a H-11, y la señal del metilo H-12 que se presenta como una señal simple que integra para tres hidrógenos en 3.82 ppm. Además, el alqueno se presentan como dos señales dobles en 6.5 ppm y 7.71 ppm que integran cada uno para un hidrógeno con una constante de acoplamiento de 16 Hz; esta constante de acoplamiento indica una geometría *trans* del alqueno. En la región de los hidrógenos aromáticos encontramos la señal del hidrógeno H-8 en 7.47 ppm como un doble de dobles con constantes de acoplamiento ambas de 8 Hz, en 7.69 ppm aparece la señal doble que integra para un hidrógeno con constante de acoplamiento de 8 Hz que fue asignada al hidrógeno H-9; el hidrógeno H-7 se presenta como una señal doble en 8.05 ppm con constante de acoplamiento de 8 Hz, finalmente a campos más bajos en 8.21 ppm se presenta el hidrógeno H-5 como una señal simple.

El experimento de RMN- ^{13}C (Figura 3) confirma la presencia del producto a partir de los desplazamientos químicos de sus carbonos, los cuales se resumen a continuación: 132 (C-1), 132.5 (C-2), 122.4 (C-3), 135.8 (C-4), 129.9 (C-5), 128.1 (C-6), 165.7 (C-7), 52.3 (C-8) ppm.

Figura 3. Espectro de RMN ^{13}C del benzoato 23

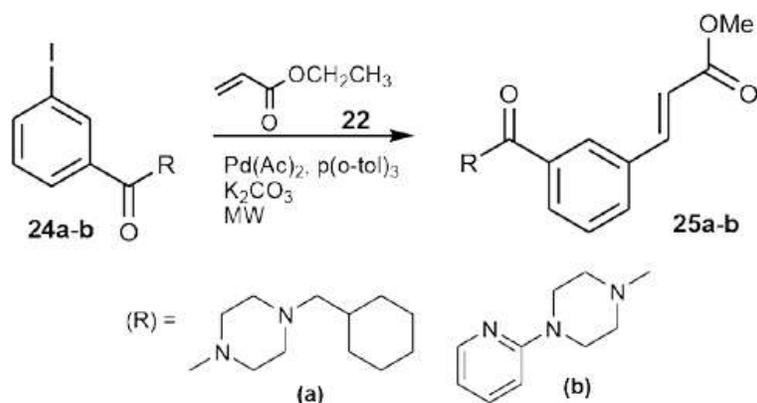


1.3.1.2 Reacción de arilamidas y acrilato de metilo

La generación del compuesto α,β -insaturado para la segunda serie de ejemplos, se realizó utilizando las arilamidas 24a-b y su reacción con acrilato de metilo (22) (esquema 7), a través de la reacción de Heck. La metodología empleada en esta parte utilizó a la radiación de MW como una fuente alternativa de energía; la cual tiene como finalidad disminuir los tiempos de reacción y aumentar los rendimientos de la reacción. El procedimiento para esta reacción se describe a continuación: en un vial; que contiene las especificaciones para someterlo a radiación de microondas, se disolvió la amida correspondiente (24a-b) en dimetilformamida (DMF), utilizando como catalizador $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.01 equiv) y como ligante a la tri-*o*-tolilfosfina (0.02 equivalentes), como base K_2CO_3 (1 equivalente) y como grupo vinílico se utilizó al acrilato de metilo (1.25 equivalentes), el vial de reacción se sometió a radiación de microondas en un equipo

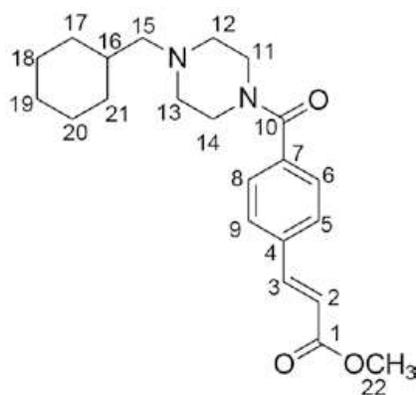
Anton-Paar Synthos 300, bajo las siguientes condiciones de reacción: un potencial de 600Watts, a 120°C y 20 minutos. Después de la purificación por cromatografía en columna, se obtuvieron sólidos de color blanco en ambas reacciones, en un rendimiento del 41% y 52% respectivamente para los compuestos 25a y 25b.

Esquema 7. Reacción de Heck llevada a cabo en Microondas



El compuesto 25a (figura 4) fue caracterizado por técnicas espectroscópicas de resonancia magnética nuclear de hidrógeno y carbono-13 (RMN ^1H y RMN ^{13}C).

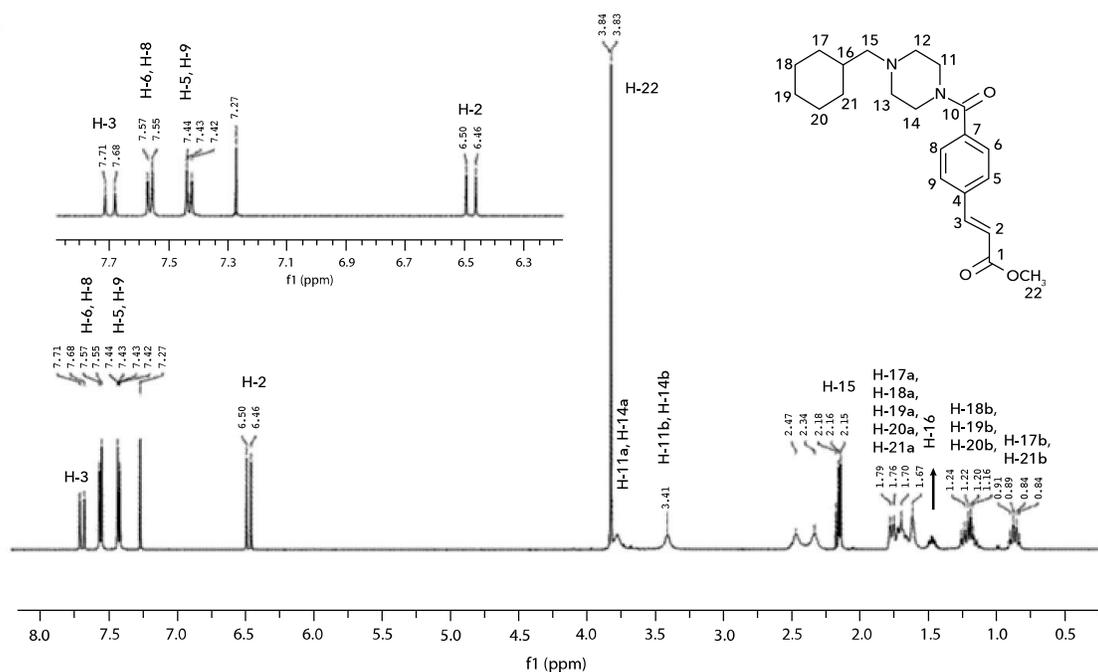
Figura 4. Ester-amida 25a



El espectro de RMN- ^1H del producto 25a (figura 5) fue fundamental para su caracterización; encontrando que los hidrógenos aromáticos se presentan como un sistema AB como dos señales dobles en 7.8 ppm (H-6; H8) y 7.4 ppm (H-5; H-9) con constantes de acoplamiento de 8 Hz; los hidrógenos vinílicos H-2 y H-3 se asignaron a las señales en 6.4 ppm y

7.6 ppm respectivamente, que forman otro sistema AB con constantes de acoplamiento de 15 Hz, lo cual indica una geometría de tipo *trans* sobre el doble enlace; en 3.8 ppm se observa una señal simple que integra para tres hidrógenos que corresponde al metilo del éster (H-22). Las señales de la piperazina se asignaron como a continuación se describe en 3,7 y 3.2 ppm dos señales amplias que integra para cuatro hidrógenos correspondientes a H-11, H-14, dos señales amplias que integra para cuatro hidrógenos en 2.46 y 2.33 ppm asignada a los hidrógenos H-13, H-12. Las señales para el anillo del ciclohexilo se asignaron de la siguiente manera; en 1.5 ppm una señal múltiple se asignó al hidrógeno H-16, las señales de los metilenos 17 al 21 se asignaron a las señales múltiples centradas en 0.78 ppm que integra para dos hidrógenos (H-17a; H-21-a), 1.2 ppm que integra para dos hidrógenos (H-18a; H-20a), 1.57 ppm que integra para seis hidrógenos (H-17b; H-21-b; H-18b; H-20b, H-19), y en 2.15 ppm una señal doble que integra para dos hidrógenos correspondientes al metileno H-15.

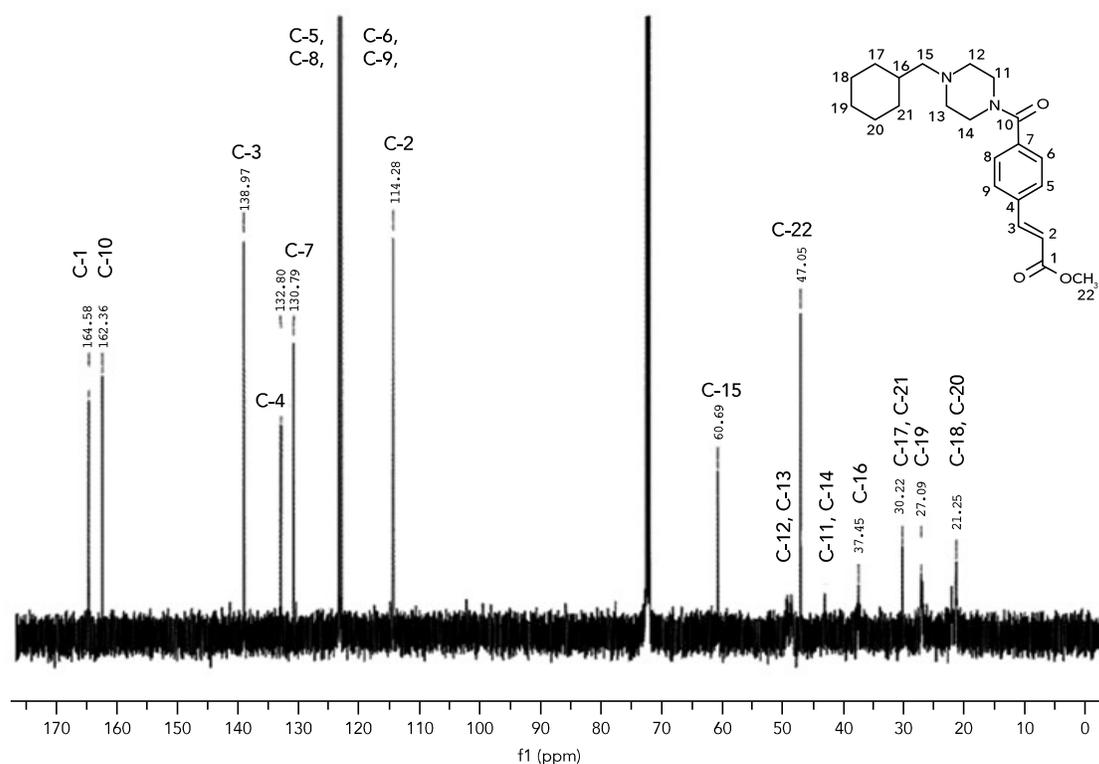
Figura 5. Espectro de RMN ^1H del éster-amida 25a



Por otro lado, el espectro de RMN de ^{13}C (V. figura 6), muestra dos señales en 169.6 ppm (C-10) y 167.3 ppm (C-1), que corresponden a los carbonos de los carbonilos de amida y éster respectivamente; en 143 ppm (C-3) y 119 ppm (C-2) se asignaron las señales para los carbonos del al-

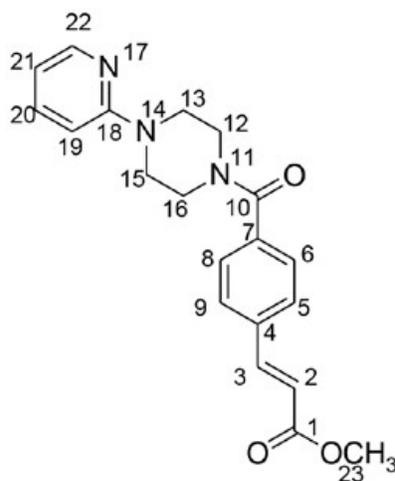
queno, las señales para el anillo de benceno se asignaron a las siguientes señales: 137.7 ppm (C-4), 135.4 ppm (C-7), 128.3 ppm (C-6), y 127.9 ppm (C-5), finalmente se puede apreciar el metoxilo del éster acrilato en 78 ppm (C22) (figura 9). Las señales para los carbonos de la pirazina fueron asignados en los siguientes desplazamientos: 54.2 ppm (C12; C-13) y 35.2 ppm (C-11; C-14). El carbono del metileno C-15 fue asignado a la señal de 65.6 ppm. Finalmente, los desplazamientos para los carbonos del ciclohexilo corresponden a las siguientes señales: 32 ppm (C-16), 31.1 ppm (C-17; C-21), 26.9 ppm (C-19) y 26.2 ppm (C-18; C-20).

Figura 6. Espectro de RMN ^{13}C del ester-amida 25a



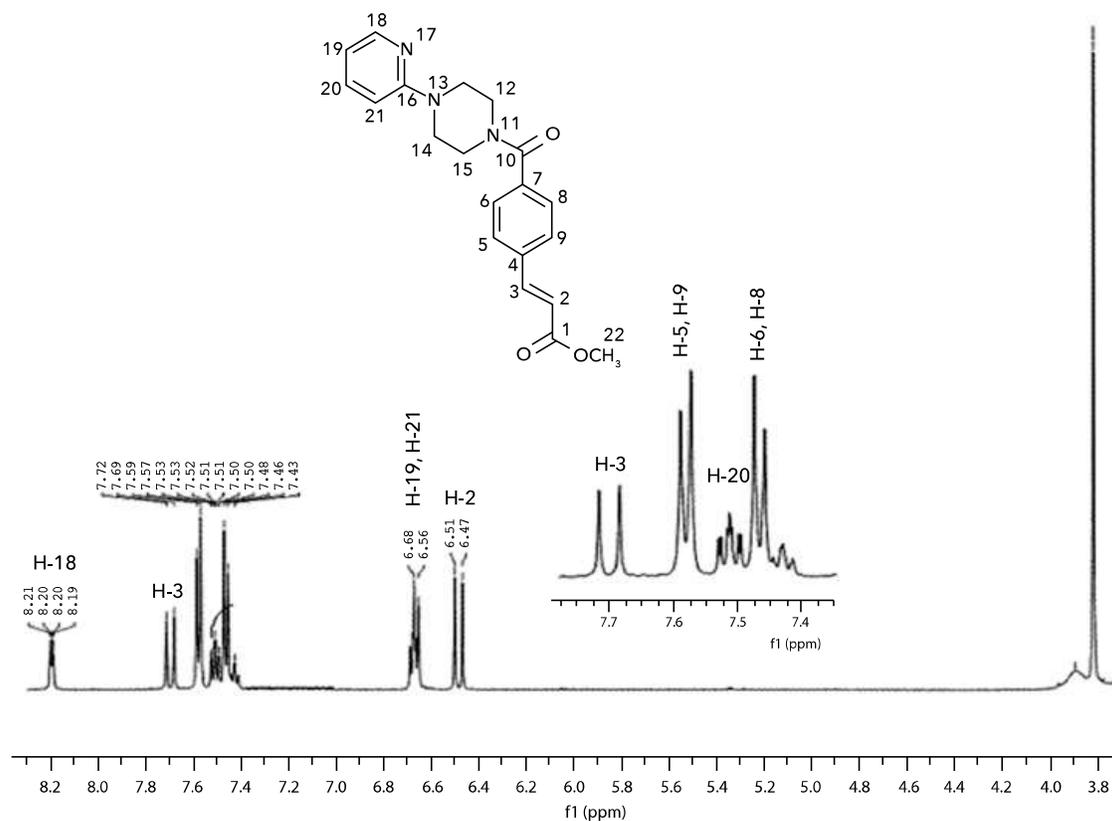
La caracterización del producto 25b (figura 7) se realizó por las técnicas espectroscópicas de RMN ^1H y ^{13}C .

Figura 7. Ester-amida 25b

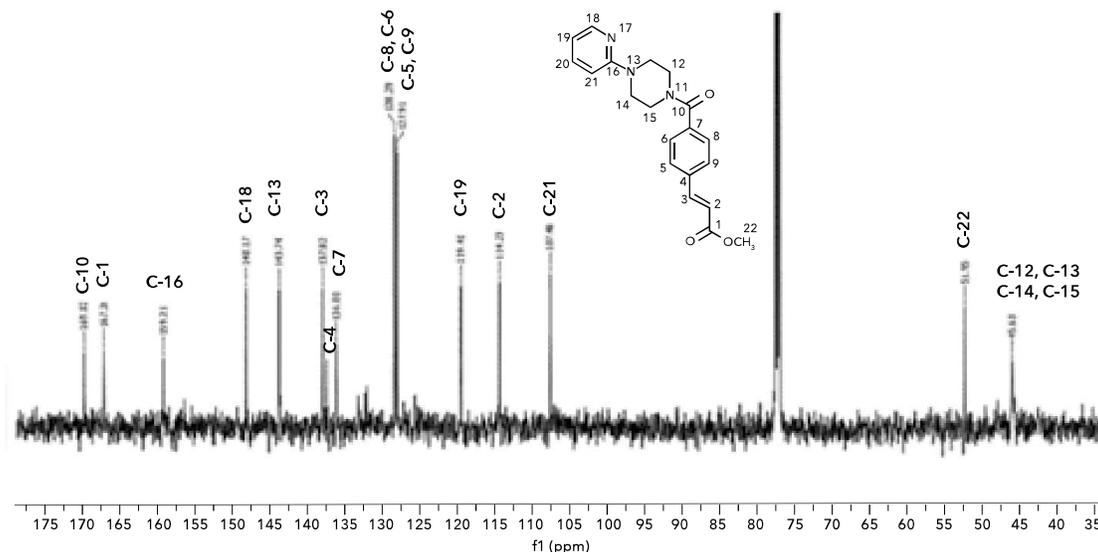


El análisis del espectro de RMN ^1H del producto 25b (figura 8) fue fundamental para elucidar su estructura inequívocamente. El análisis, región por región, muestra a los hidrógenos aromáticos del fenilo como un sistema AB, como dos señales dobles en 7.7 ppm (H-6; H-8) y 7.6 ppm (H-5; H-9) ambos con constantes de acoplamiento de 8.1 Hz; en esa región aromática se presentan los hidrógenos del anillo de la piridina en 8.2 ppm (H-22), 7.4 ppm (H-20) y 6.6 ppm (H-19), los hidrógenos vinílicos H-2 y H-3 se asignaron a las señales en 6.45 ppm y 8.2 ppm respectivamente, que forman otro sistema AB con constantes de acoplamiento de 16 Hz, lo cual indica una geometría de tipo *trans* sobre el doble enlace. En 3.8 ppm se observa una señal simple que integra para tres hidrógenos que corresponde al metilo del éster (H-23), las señales de la piperazina se asignaron como a continuación se describe en 2.2 ppm una señal amplia que integra para cuatro hidrógenos correspondientes a H-13 y H-15, una señal amplia que integra para cuatro hidrógenos en 1.6 ppm asignada a los hidrógenos H-16, H-12.

Figura 8. RMN ¹H del ester-amida 25b



La revisión del espectro de RMN de ¹³C del compuesto 25b (ver figura 9), muestra dos señales en 170 ppm (C-10) y 167 ppm (C-1), que corresponden a los carbonos de los carbonilos de amida y éster respectivamente; en 143 ppm (C-3) y 119 ppm (C-2) se asignaron las señales para los carbonos del alqueno, las señales para el anillo de fenilo se asignaron a las siguientes señales: 137.7 ppm (C-4), 135.4 ppm (C-7), 128.3 ppm (C-6), y 127.9 ppm (C-5), finalmente se puede apreciar el metoxilo del éster en 77.2 ppm (C22) (figura 9). Las señales para los carbonos de la pirazina fueron asignados en los siguientes desplazamientos: 51.8 ppm (C15; C-13) y 43.4 ppm (C-12; C-16). Los desplazamientos para los carbonos del anillo de piridina corresponden a las siguientes señales: 159 ppm (C-18, C-22), 114 ppm (C-21), 107.3 ppm (C-19) y 148 ppm (C-20).

Figura 9. RMN ^{13}C del ester-amida 25b

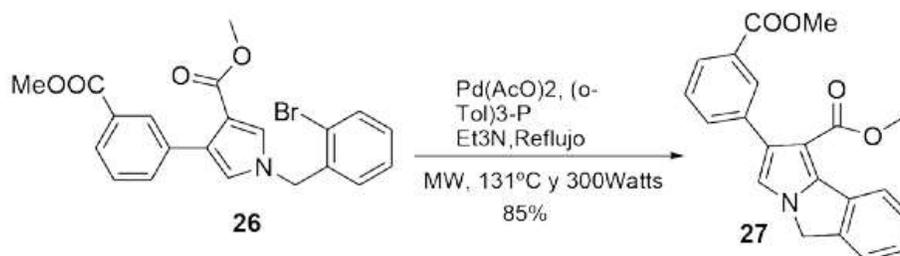
1.3.2. Reacción de ciclación intramolecular vía reacción de Heck

Una parte importante de esta investigación fue la de llevar a cabo la reacción de Heck intramolecular para la síntesis de compuestos heterociclos derivados de pirroloisindoles, con lo cual la metodología ya establecida serviría como una herramienta sintética importante hacia la formación de productos con posibles actividad biológica. La reacción final de esta investigación involucró la ciclación *vía* reacción de Heck del pirrol intermediario 26 adecuadamente funcionalizado, el cual fue preparado previamente en el laboratorio por nuestro grupo de investigación, y que se colocó en presencia de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.01 equivalentes) como catalizador, tri-*o*-tolilfosfina (0.02 equivalentes) como ligante y se utilizó como base Et_3N (1 equivalente), todos los reactivos se disolvieron en DMF conforme las condiciones descritas para la reacción de acoplamiento en la formación de los derivados 25a-b.

Parte importante de este paso de reacción fue el uso de la radiación de microondas como fuente de energía con la finalidad de aumentar el rendimiento, y disminuir el tiempo de reacción haciendo más eficiente el gasto de energía. La mezcla de reacción se colocó bajo las siguientes condiciones: 131°C a 300 Watts durante 20 minutos. Después de la purificación por cromatografía en columna se obtuvo al derivado 1-carbo-

metoxi-2-(3-(metoxicarbonil)fenil)-5H-pirrolo[2,1-a]isoindol 27 como un sólido de color amarillo con un rendimiento de 85% (esquema 8).

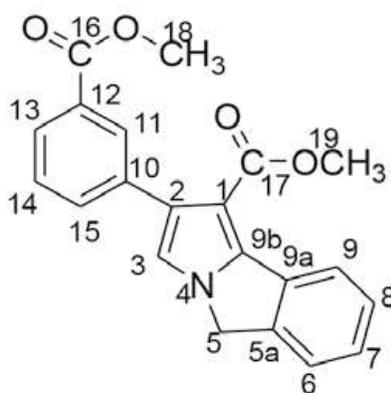
Esquema 8. Reacción de ciclación intramolecular a través de la reacción de Heck



La caracterización del producto 27 (figura 10) se realizó por las técnicas espectroscópicas de RMN ¹H y ¹³C e infrarrojo (IR).

El espectro de infrarrojo del compuesto 27 presenta bandas en 1698 cm⁻¹ y 1734 cm⁻¹ características de los grupos funcionales de los carbonilos del éster y de la amida respectivamente como información principal.

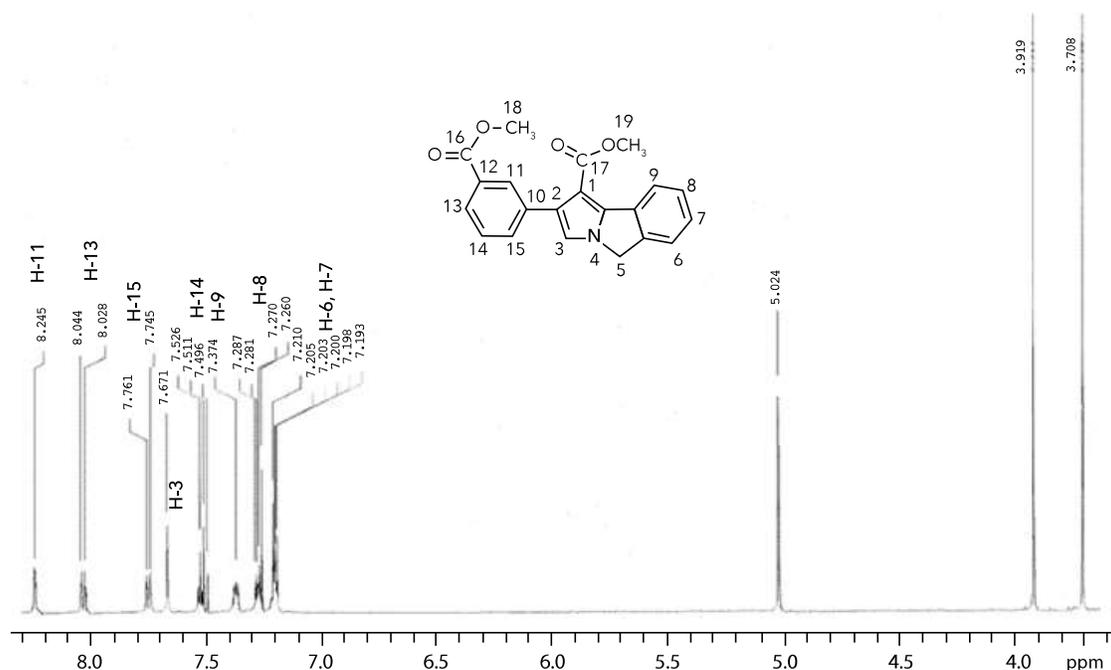
Figura 10. Indol 27



El análisis del espectro de RMN de ¹H del compuesto 27 (figura 11) confirma que se realizó el proceso de ciclación a través de la reacción de Heck, observando la presencia de los grupos metoxilo H-18 y H-19 como señales simples en de 3.91 y 3.7 ppm respectivamente. También se observa la presencia del metileno (H-5) en 5.02 ppm, otra de las señales importantes dentro del espectro, es la presencia del hidrógeno del anillo de pirrol H-3, en 7.67 ppm, como una señal simple. Para el caso del anillo aromático que contiene al grupo éster, se aprecian hidrógenos en la posición *orto* H-11 y H-15 con señales doble de dobles en 8.24 ppm y

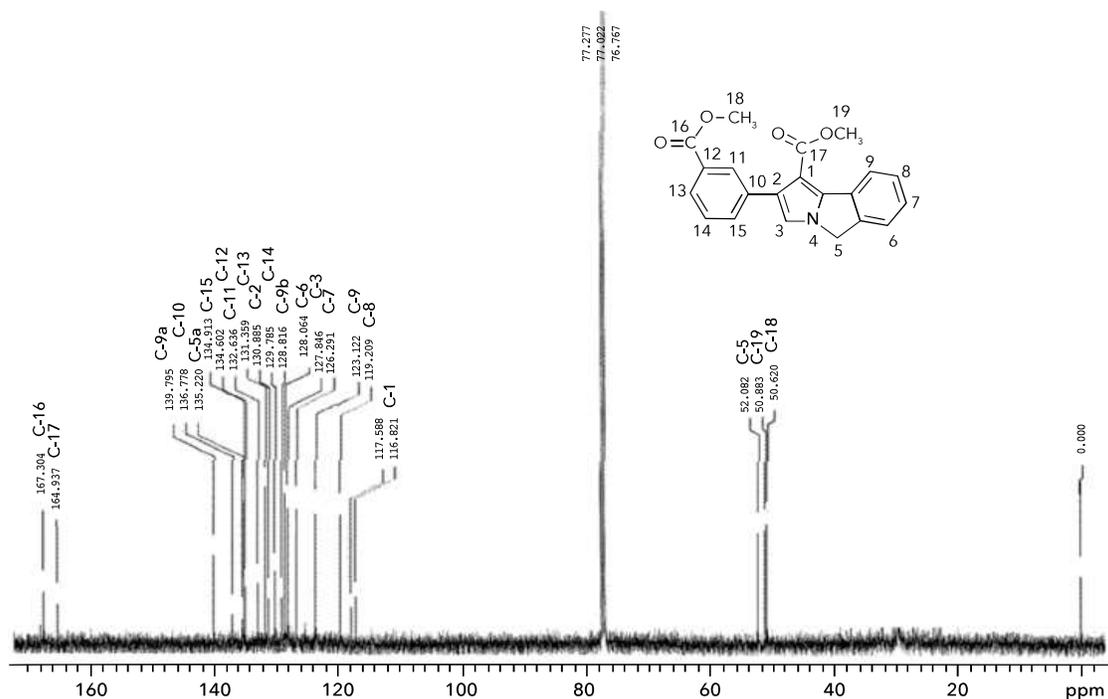
señales doble de dobles de dobles en 7.75 ppm en cada uno; con respecto al pirrol, también aparecen señales para los hidrógenos *meta* H-14 y *para* H-13 con señales doble de doble en 7.51 ppm y doble de dobles de dobles en 8.04 ppm. Finalmente, se encuentran los hidrógenos H-6, H-7, H-8 y H-9 para el anillo aromático que se encuentra unido al anillo de cinco miembros presentando señales múltiples en las regiones 7.28 ppm, 7.19 ppm, 7.21 ppm y 7.37 ppm respectivamente.

Figura 11. Espectro de RMN ^1H del indol 27



En cuanto al espectro de RMN de ^{13}C del derivado de pirrolo[2,1-*a*]isoin-
dol 27, se observan los carbonos de los grupo metoxilo C-18 y C-19 en
las regiones de 52.08 ppm y 50.8 ppm, al igual que continúan apare-
ciendo las señales de los grupos carbonilos C-16 y C-17 en las regiones
167.3 ppm y 164.9 ppm, uno de los carbono importantes que continúa
apareciendo es el carbono del metileno C-5 en 50.6 ppm. En tanto que,
los carbonos del anillo aromático C-11, C-13, C-14 y C-15 unido al grupo
éster se encuentran en las regiones 131.3 ppm, 128 ppm, 127.8 ppm y
134.9 ppm. Finalmente, el último anillo aromático unido al anillo de cinco
miembros presenta señales para los carbonos C-6, C-7, C-8 y C-9, en las
regiones de 119.2 ppm, 126.2 ppm, 128.2 ppm y 123.2 ppm (figura 12).

Figura 12. Espectro de RMN ^{13}C del Indol 27



2. Conclusiones

Se logró obtener una metodología para la formación de enlaces carbono-carbono a través de una ruta de síntesis que planteó el uso de la reacción de Heck en conjunción con las microondas como parte central del proceso central, dando como producto importante un derivado de pirrolo[2,1-*a*]isoindol (27).

Finalmente, hemos logrado encontrar condiciones ideales para la formación de derivados de derivados de pirrolo[2,1-*a*]isoindol (27), a través de metodologías ambientalmente amigables como la utilización de catalizadores y su combinación con radiación de microondas.

3. Referencias

Alajarín, R., Vaquero, J. J., García-Navío, J. L. y Alvarez-Builla, J. (1992). Synthesis of 1, 4-Dihydropyridines under Microwave Irradiation. *Synlett*. 4: 297-298.

- Bentiss, F., Lagrenée, M. y Barbry, D. (2000). Accelerated Synthesis of 3, 5-Disubstituted 4-Amino-1, 2, 4-Triazoles under Microwave Irradiation. *Tetrahedron Lett.* 41 (10): 1539.
- Besson, T., Guillard, J., Rees, C.W. (2000). Multistep Synthesis of Thiazoloquinazolines under Microwave Irradiation in Solution. *Tetrahedron Lett.* 41: 1027.
- Besson, T., Thiéry, V. y Frère, S. (2001). Microwave Acceleration of the Pechmann Reaction on Graphite/montmorillonite K10: application to the preparation of 4-substituted 7-aminocoumarins. *Tetrahedron Lett.* 42 (15): 2791.
- Blettner, C. G., König, W. A., Stenzel, W. y Schotten, T., (1999). Microwave-Assisted Aqueous Suzuki Cross-Coupling Reactions. *J. Org. Chem.* 64 (11): 3885-3890.
- Bose, A.K., Banik, B.K., Barakat, K.J. and Manhas, M. S. (1993). Simplified Rapid Hydrogenation Under Microwave Irradiation: Selective Transformations of β -Lactams. *Synlett.* 8:575.
- De Meijere A. y Meyer, F. E. (1995). Fine Feathers Make Fine Birds: The Heck Reaction in Modern Garb. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 33: 2379-2411.
- Díaz-Ortiz, A., Prieto, P. and Vázquez, E. (1997). Heck Reactions under Microwave Irradiation in Solvent-Free Conditions. *Synlett.* 3: 269.
- Garg, N., Larhed, M. y Hallberg, A. (1998). Heck Arylation of 1, 2-Cyclohexanedione and 2-Ethoxy-2-cyclohexenone. *J. Org. Chem.* 63: 4158.
- Herrmann, W. A. (1996). *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*. Vol. 2. Alemania: Ed. VCH.
- Kidwai, M., Bhushan, K.R. y Misra, P. (2000). Microwave Assisted Synthesis of New Fungicidal Pyrazoles. *Indian. J. Chem.* 39B: 458-461.
- Larhed, M. y Hallberg, A. (1996). Microwave-Promoted Palladium-Catalyzed Coupling Reactions. *J. Org. Chem.* 61 (26): 9582.
- Miyaura, N. y Suzuki, A. (1995). Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron compounds. *Chem. Rev.* 95 (7): 2457-2486.

- Namboodiri, V. V. y Varma, R. S. (2001). Microwave-Accelerated Suzuki Cross-Coupling Reaction in Polyethylene Glycol (PEG). *Green Chem.* 3: 146-145.
- Olofsson, K., Kim, S. Y., Larhed, M., Curran, D.P. y Hallberg, A. (1999). High-Speed Highly Fluorous Organic Reaction. *J. Org. Chem.* 64: 4529-4541.
- Ranu, R.C., Hajra, A. y Jana, U. (2000). Microwave-Assisted Simple Synthesis of Quinolones from Anilines and Alkyl Vinyl Ketones on the Surface of Silica Gel in the Presence of Lindium. *Tetrahedron Lett.* 41(4): 531-533.
- Santagada, V., Persutti, E., Fiorino, F., Vivencio, B. y Caliendo, G. (2001). Microwave Enhanced Solution Synthesis of 1, 4-benzodiazepin-5-ones. *Tetrahedron Lett.* 42: 2397.
- Schaal, W., Karlsson, A., Ahlsen, G., Lindberg, J., Andersson, H. O., Danielson, U. H., Classon, B., Unge, T., Samuelsson, B., Hultén, J., Hallberg, A. y Karlén, A. (2001). Synthesis and Comparative Molecular Field Analysis (CoMFA) of Symmetric and Nonsymmetric Cyclic Sulfamide HIV-1 Protease Inhibitors. *J. Med. Chem.* 44 (20):155-169.
- Stille, J. K. (1986). The Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organotin Reagents with Organic Electrophiles. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (6): 508-524.
- Villemin, D., Gomez-Escolinilla, M.J. y Saint-Calir, J.F. (2001). Palladium-Catalysed Phenylation of Heteroaromatics in Water or Methylformamide under Microwave Irradiation. *Tetrahedron Lett.* 42 (4): 635.
- Villemin, D. y Nechab, B. (2000). Rapid and Efficient Palladium Catalysed Reduction of Aryl Halides by Triethylsilane under Microwave Irradiation. *J. Chem. Res.* 9 (1): 432-434.

