



ESTUDIO TEÓRICO DE LA CICLACIÓN INTRAMOLECULAR CATALIZADA POR PALADIO DE UN DERIVADO BROMADO DEL INDOL PARA OBTENER PAULONA Y DIMETIL PAULONA

Carlos Velásquez, Ana Torres, Gustavo Zárraga, Fernando Colmenares
Facultad de Química, UNAM
carlosvelasquez@comunidad.unam.mx

Una amplia variedad de tumores humanos están relacionados con los mecanismos de desregulación de ciertas enzimas denominadas CDK's (ciclina dependientes de quinasa). En este sentido las paulonas son una clase de compuestos orgánicos de gran importancia, ya que resultan ser excelentes agentes inhibidores de dichas enzimas. Existen procedimientos estándares para la síntesis de la estructura básica del anillo de paulona, sin embargo, ninguno de ellos permite alcanzar rendimientos significantes de productos.

En 2010, Zárraga y colaboradores llevaron a cabo la ciclación intramolecular catalizada por paladio de algunos derivados bromados del indol bajo condiciones de reacción tipo Heck [1]. Ellos obtuvieron como producto principal la dimetil paulona (86%) usando como base carbonato de cesio en dimetil formamida (la presencia de una base resultó jugar un papel importante en el proceso de catálisis). Aunque se ha sugerido que bajo estas condiciones la reacción podría seguir un mecanismo tipo Heck, la información experimental disponible no permite llegar a una conclusión en este sentido.

Con base en lo mencionado, se llevó a cabo un estudio DFT sobre la ciclación intramolecular catalizada por paladio de dos derivados bromados del indol, para analizar algunos de los factores electrónicos que podrían ser relevantes en el mecanismo que conduce a la formación de los productos de reacción paulona y dimetil paulona.

En particular, se analizó el efecto de la base (carbonato de cesio) sobre el perfil de reacción que conecta reactivos con productos.

No se encontraron trayectorias energéticamente viables que conduzcan al producto ciclado (paulona) en ausencia de la base; el átomo de bromo no es lo suficientemente básico para abstraer un protón en posición alfa al nitrógeno del anillo del indol (esta abstracción es muy importante en el proceso de la ciclación intramolecular). A diferencia de la reacción libre de base, en presencia de carbonato de cesio se encontró un perfil de energía favorable para este proceso. En este último caso, la barrera energética asociada a la ciclación intramolecular tiene un valor de 39 kcal/mol por arriba del estado basal de referencia, mientras que el valor de energía calculado para el producto se encuentra a 157.3 kcal/mol por debajo de los reactivos. De acuerdo con estos resultados, la base podría favorecer la abstracción del átomo de hidrógeno enlazado al carbono en la etapa de ciclación intramolecular.

[1] Zárraga, J. G; Montelongo, A; Covarrubias, A; Romero, M. *Tetrahedron Letters* (2006), 45, 7987–7989.