



UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

Trabajo de Tesis Doctoral:

***Síntesis de compuestos heterocíclicos derivados del indol
empleando catalizadores heterogéneos***

Tesista: Lic. Darío Andrés Vargas

Directora: Dra. Alicia Susana Cánepa

Año: 2020

Este trabajo de Tesis Doctoral se realizó en el Centro de Estudio de Compuestos Orgánicos (CEDECOR), perteneciente al Departamento de Química de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata (UNLP), bajo la dirección de la Dra. Alicia Susana Cánepa.

Su desarrollo ha sido posible gracias a la Beca Interna de Posgrado otorgada por el CONICET.

Índice

I. Objetivos	9
I.1. Objetivo general	9
I.2. Objetivos particulares	9
II. Introducción	10
II.1. Compuestos Heterocíclicos	10
II.2. Indol	11
II.2.2 Importancia biológica y farmacológica del indol y sus derivados	14
II.2.3 Síntesis de indol y derivados	18
II.3. Reacciones de acilación y catalizadores	21
II.3.1. Reacciones de acilación: Catálisis homogénea	21
II.3.1.1. Acil indoles	23
II.3.2. Catálisis heterogénea	26
II.3.2.1 Zirconia sulfatada (ZS): Características y antecedentes	28
II.3.2.1.1. Acilaciones catalizadas por zirconia sulfatada (ZS)	31
II.3.2.2 Resinas Amberlyst 15 (A-15): Características y antecedentes	34
II.3.2.2.1 Acilaciones catalizadas por resina Amberlyst	37
II.4. Ureas	39
II.4.1. Aplicaciones de las ureas	41
II.4.2. Síntesis de ureas	43
II.4.2.1. Síntesis de ureas complejas a partir de ureas sencillas	52
III. Parte experimental	56

III.1. Consideraciones generales	56
III.2. Obtención de cetonas derivadas de 3-metilindol empleando catalizadores heterogéneos	59
III.2.1. Obtención de cetonas derivadas de 3-metilindol, utilizando Zirconia sulfatada (ZS)	59
III.2.2.1 Evaluación de la capacidad de reutilización de la zirconia sulfatada (ZS)	74
III.2.2.2 Caracterización del catalizador	76
III.2.3 Obtención de cetonas derivadas de 3-metilindol, utilizando Amberlyst 15 (A-15)	78
III.2.3.1 Evaluación de la capacidad de reutilización de la resina Amberlyst 15 (A-15)	86
III.2.3.2 Caracterización del catalizador	87
III.3 Obtención de 1-(3-metil-1-tosil-1H-indol-2-il)cetonas	90
III.3.1 Obtención de 1-(3-metil-1-tosil-1H-indol-2-il)cetonas (4) a partir de 1-(3-metil-1H-indol-2-il)cetonas (3)	89
III.3.2 Obtención de 1-(3-metil-1-tosil-1H-indol-2-il)cetonas a partir de 3-metil-1-tosil-1H-indol	95
III.4 Obtención de 1-(3-(bromometil)-1-tosil-1H-indol-2-il)cetonas (5)	99
III.5 Obtención de ureas (6)	105
III.6 Sustitución nucleofílica utilizando aminas	123
IV. Resultados y discusión	125
IV.1 Obtención de cetonas derivadas de 3-metilindol empleando catalizadores heterogéneos	125
IV.1.1 Obtención de cetonas derivadas del 3-metilindol utilizando Zirconia Sulfatada (ZS)	126
IV.1.1.1 Relación óptima sustrato/catalizador	126

IV.1.1.2 Relación óptima agente acilante/sustrato	127
IV.1.1.3 Acilación de 3-metilindol con diferentes agentes acilantes	128
IV.1.1.4 Evaluación de la capacidad de reutilización del catalizador	130
IV.1.1.5 Caracterización de la Zirconia Sulfatada	131
IV.1.2 Obtención de cetonas derivadas de 3-metilindol utilizando Amberlyst 15 (A-15)	134
IV.1.2.1 Relación óptima sustrato-catalizador	134
IV.1.2.2 Acilación de 3-metilindol con diferentes agentes acilantes	136
IV.1.2.3 Evaluación de la capacidad de reutilización del catalizador	137
IV.1.2.4 Caracterización de Amberlyst 15	137
IV.1.3 Evaluación de los rendimientos obtenidos para los distintos catalizadores	140
IV.2 Obtención de 1-(3-metil-1-tosil-1H-indol-2-il)cetonas	141
IV.2.1 Obtención de 1-(3-metil-1-tosil-1H-indol-2-il)cetonas, vía acilación/protección	141
IV.2.2 Obtención de 1-(3-metil-1-tosil-1H-indol-2-il)cetonas a partir de 3-metil-1-tosil-1H-indol, vía protección/acilación	144
IV.2.3 Rendimiento global de las reacciones en las diferentes rutas de obtención de 1-(3-metil-1-tosil-1H-indol-2-il)cetonas	146
IV.3 Obtención de 1-(3-(bromometil)-1-tosil-1H-indol-2-il)cetonas (5)	148
IV.4 Obtención de ureas	150
IV.5 Sustitución nucleofílica utilizando aminas	153
IV.6 Análisis de espectros de resonancia magnética nuclear de los compuestos obtenidos	155
V. Resumen y Conclusiones	190

V.1 Obtención de cetonas derivadas de 3-metilindol empleando catalizadores heterogéneos	190
V.2 Obtención de 1-(3-metil-1-tosil-1H-indol-2-il)cetonas	191
V.3 Obtención de 1-(3-(bromometil)-1-tosil-1H-indol-2-il)cetonas (5)	192
V.4 Obtención de ureas complejas	192
V.5 Obtención y caracterización de nuevos compuestos	193
VI. Expectativas futuras	194
VII. Producción y formación	195
VIII. Anexo	197

Abreviaturas utilizadas

<i>A-15</i>	<i>Amberlyst-15</i>
<i>Bn</i>	<i>Bencilo</i>
<i>But</i>	<i>Butilo</i>
<i>CC</i>	<i>Columna cromatografica</i>
<i>CCD</i>	<i>Cromatografía en capa delgada</i>
δ	<i>Desplazamiento químico</i>
<i>Et</i>	<i>Etil</i>
<i>EtOH</i>	<i>Etanol</i>
<i>FT-IR</i>	<i>Espectroscopía infrarroja con Transformada de Fourier</i>
$^1\text{H-RMN}$	<i>Espectroscopia de resonancia magnética nuclear de proton</i>
$^{13}\text{C-RMN}$	<i>Espectroscopia de resonancia magnética nuclear de proton</i>
<i>H-COSY</i>	<i>Espectroscopia de correlación $^1\text{H-}^1\text{H}$</i>
<i>HSQC</i>	<i>Espectroscopia de correlación heteronuclear $^1\text{H-}^{13}\text{C}$ (Heteronuclear single quantum correlation)</i>
<i>HMBC</i>	<i>Correlación de enlace múltiple heteronuclear (Heteronuclear Multiple Bond Coherence)</i>
<i>g</i>	<i>gramos</i>
<i>MeOH</i>	<i>Metanol</i>
<i>meq</i>	<i>miliequivalente</i>
<i>mmol</i>	<i>Milimol</i>
<i>ml</i>	<i>mililitros</i>
<i>Peb</i>	<i>Punto de ebullición</i>
<i>Pf</i>	<i>Punto de fusión</i>
<i>Ph</i>	<i>Fenil</i>
<i>ppm</i>	<i>Parte por millon</i>
<i>Rf</i>	<i>Relación de frente</i>
<i>Rto</i>	<i>Rendimiento</i>
<i>RMN</i>	<i>Resonancia magnética nuclear</i>
<i>Slc</i>	<i>Solución</i>
<i>T</i>	<i>temperatura</i>

<i>t</i>	<i>tiempo</i>
<i>Ts</i>	<i>p-toluensulfonilo</i>
<i>ZS</i>	<i>Circonia sulfatada</i>

I. Objetivos

I.1. Objetivo general

Sintetizar nuevos compuestos heterocíclicos derivados del indol, de importancia biológica y con potencial actividad farmacológica, planteando una ruta sintética diferente a la que se utiliza en la obtención de compuestos similares.

Emplear catalizadores heterogéneos en algunas etapas de síntesis, como alternativa eco-compatible.

I.2. Objetivos particulares

Empleo y evaluación de la eficacia, eficiencia y reutilización de catalizadores heterogéneos en obtención de cetonas derivadas de 3-metilindol mediante acilación de Friedel Crafts.

Obtención de nuevos compuestos bromados, a partir de 3-metil-1*H*-indolilcetonas, de gran importancia como intermediarios sintéticos.

Obtención de nuevas ureas heterocíclicas derivadas de indol con potencial actividad farmacológica.

Análisis estructural de los nuevos compuestos obtenidos mediante ^1H -RMN y ^{13}C -RMN.

II. Introducción

Teniendo en cuenta los objetivos del presente trabajo la introducción constará de tres partes.

En la primera se dará una descripción breve de los compuestos heterocíclicos, en particular aquellos que pertenecen a la familia de los índoles, haciendo hincapié en la importancia que tienen estos en el área biológica y farmacológica, así como también su empleo como intermediarios sintéticos.

En la segunda se describirán los catalizadores heterogéneos utilizados y sus principales ventajas frente a los homogéneos.

Y en la tercera se describirán las rutas sintéticas existentes para la obtención de ureas y se indicarán las diferentes aplicaciones que pueden encontrarse para esta familia de compuestos.

II.1. Compuestos Heterocíclicos

Los heterociclos son compuestos carbocíclicos en los que uno o más átomos de carbono se reemplazan por heteroátomos como nitrógeno, oxígeno o azufre. Estos compuestos pueden ser tanto saturados como insaturados. **(Fig.II.1)**

El estudio de los compuestos heterocíclicos ha adquirido gran importancia con el correr de los años, esto se debe a que presentan un amplio rango de aplicaciones tanto en el área biológica como farmacológica.

La química de los heterociclos es una de las fuentes más valiosas de compuestos nuevos con actividad biológica. Estos compuestos tienen una capacidad única para imitar la estructura de los péptidos y unirse de manera reversible a las proteínas.

Con respecto al área farmacológica, la utilidad que tienen las estructuras heterocíclicas es debida a que permiten sintetizar un gran conjunto de compuestos con un esqueleto central y analizarlos contra una variedad de receptores diferentes, produciéndose en muchos casos varios compuestos activos.¹

¹ Kaushik, N.; Attri, P.; Kumar, N.; Kim, C.; Verma, A.; Choi, E.; *Molecules*, **2013**, *18*, 6620.

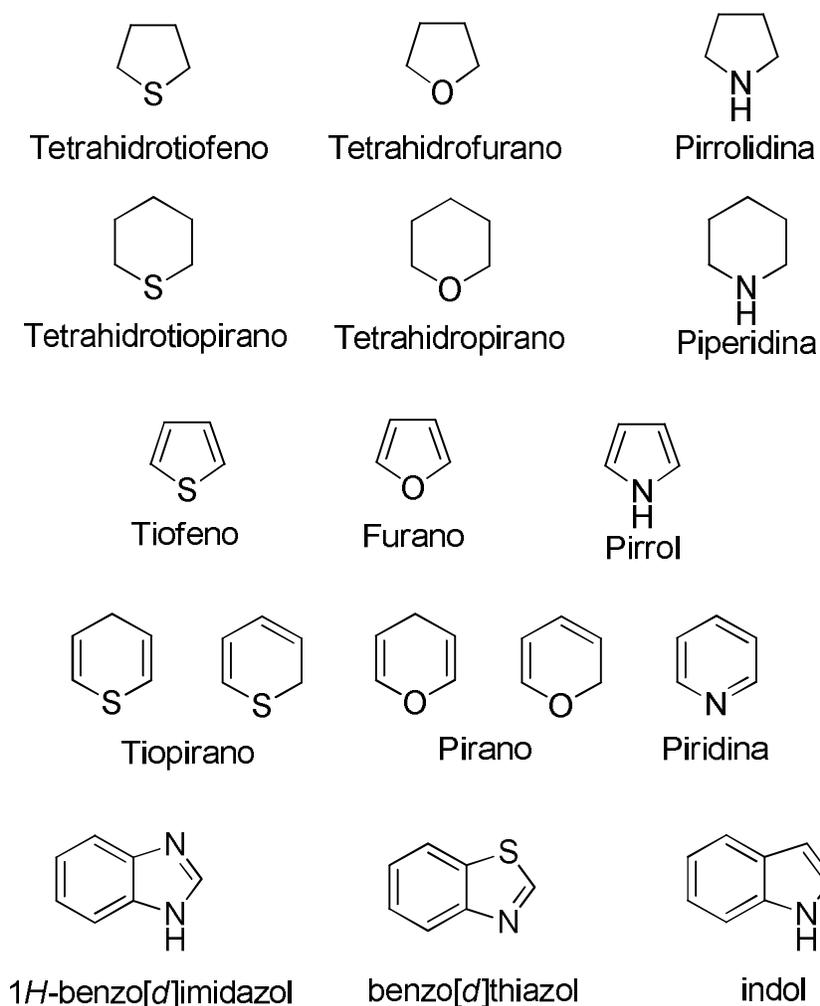


Fig.II.1: Estructuras de compuestos heterocíclicos.

II.2. Indol

El indol es un compuesto heterocíclico aromático que presenta exceso de electrones pi (10 electrones).

El par de electrones solitarios del átomo de nitrógeno (que presenta una hibridación sp^2) pertenece a estos diez electrones que se deslocalizan en el anillo. Como en el caso del pirrol, la naturaleza excesiva del anillo aromático gobierna su reactividad y propiedades químicas.

Debido a que la protonación del nitrógeno interrumpiría la aromaticidad del anillo de 5 miembros, el indol se comporta como una base débil. Por otro lado, siendo este un heterociclo con exceso de electrones reacciona con facilidad en reacciones de

sustitución electrofílica. A diferencia del pirrol la sustitución electrofílica tiene lugar preferentemente en el C3. Una explicación simple para este comportamiento se puede deducir mediante el análisis de los intermedios de Wheland resultantes del ataque del electrófilo en C2 y C3.

La diferencia que presentan los ataques en los C2 y C3 es que el intermediario formado en el primer caso, la carga positiva no se puede deslocalizar sin interrumpir la aromaticidad del anillo de 6 miembros. Por este motivo, a pesar de tener mayor cantidad de estructuras resonantes, el intermediario formado en la sustitución en C2 es menos estable. **(Fig.II.2)**

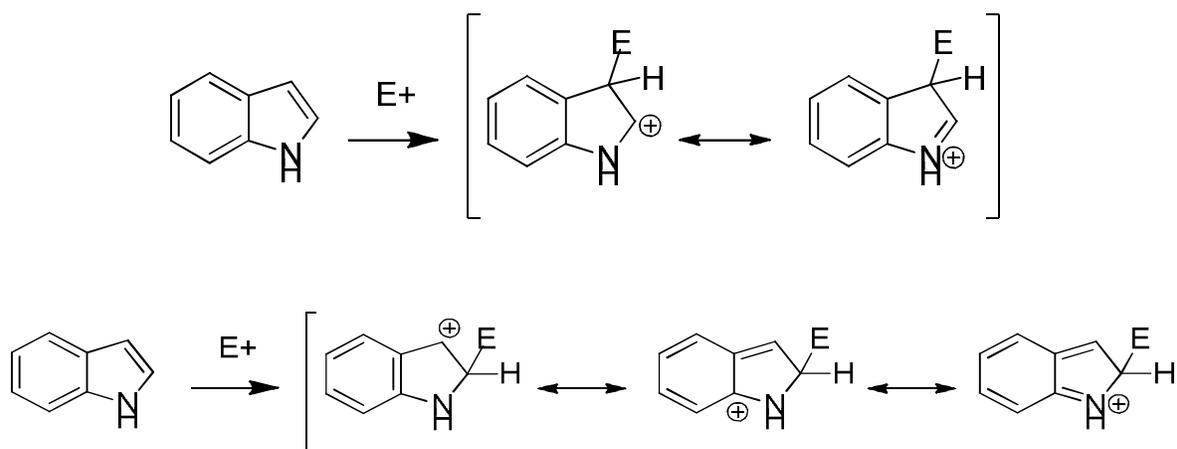


Fig.II.2: Entrada de un electrófilo en las posiciones 2 y 3.

La teoría funcional de la densidad y la teoría de la órbita molecular también proporcionan una explicación teórica para la reactividad observada. Estas permiten calcular la función de Fukui y la función de Fukui condensada. Al realizar los cálculos con el indol, la función de Fukui condensada para el ataque electrofílico² toma valores de 0.08, 0.05 y 0.15 para N, C2 y C3 respectivamente, indicando la mayor reactividad del C3 hacia los electrófilos blandos.³

En el caso del presente trabajo el indol está sustituido en la posición 3, motivo por el cual la sustitución electrofílica está favorecida hacia la posición 2. Sin embargo, se han planteado mecanismos que establecen que primero se produce la adición en la

² Méndez, F.; Gázquez, J. L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 9298.

³ Martínez, A.; Vázquez, M. V.; Carreón-Macedo, J. L.; Sansores, L. E.; Salcedo, R. B; *Tetrahedron*, **2003**, *59* (34), 6415.

posición 3 y posteriormente se genera un reordenamiento para producir la sustitución en el C2. **(Fig.II.3)**

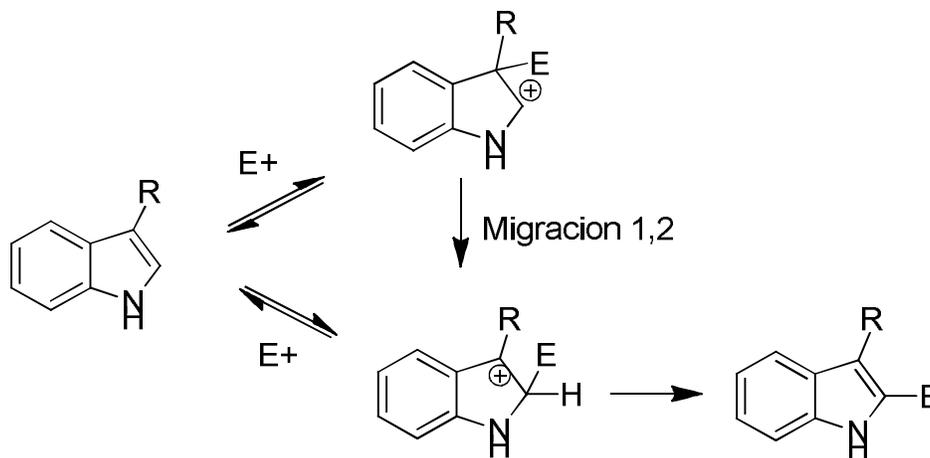


Fig.II.3: Adición electrofílica en la posición 3, con posterior migración a la posición 2.

Por otro lado, el enlace N-H del indol es débilmente ácido (pKa: 16.7 en agua), por lo que el heterociclo puede ser sustituido en el N en procesos catalizados por bases como alquilaciones, acilaciones o arilaciones **(Fig.II.4)**.

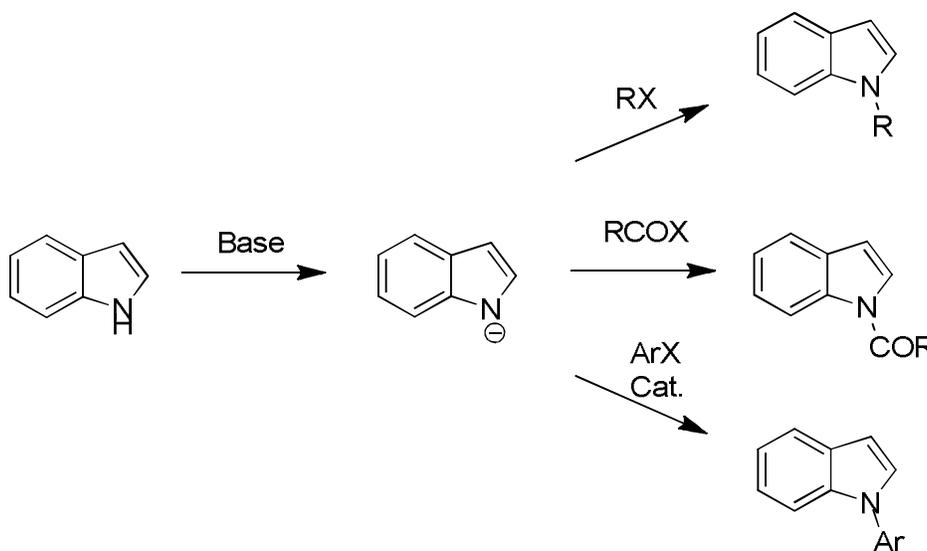


Fig.II.4: Sustituciones en el nitrógeno catalizadas por base.

En el presente trabajo se van a realizar y evaluar los dos tipos de reacciones, la sustitución electrofílica (utilizando catálisis ácida heterogénea) y la adición electrofílica en el nitrógeno catalizada por base (**Fig.II.5**).

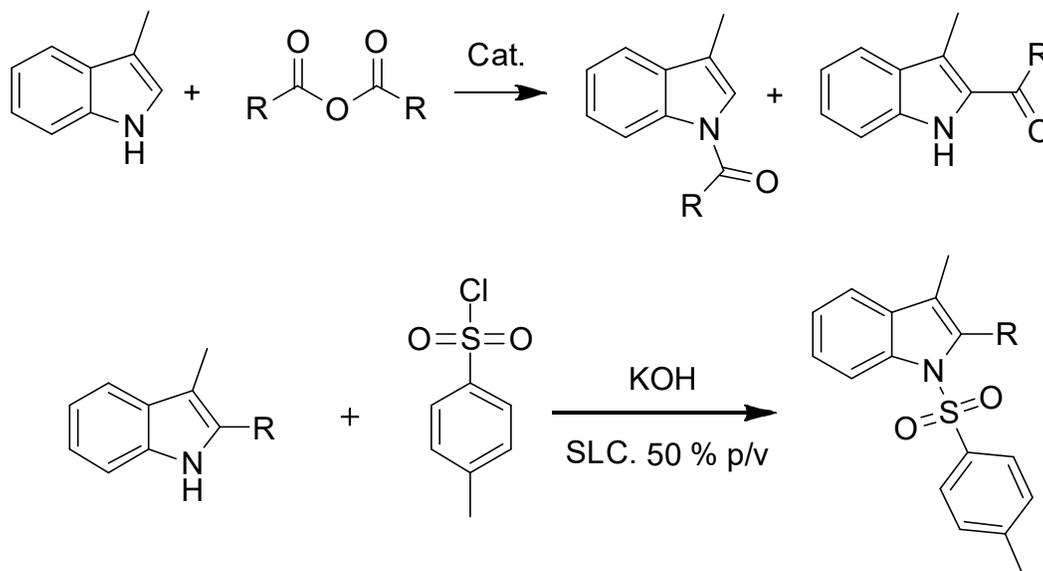


Fig.II.5: Sustitución mediante catálisis ácida heterogénea y catálisis básica.

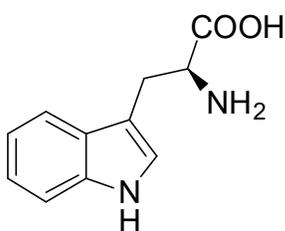
II.2.2 Importancia biológica y farmacológica del indol y sus derivados

El núcleo de indol está presente en el aminoácido esencial triptófano (**1**), en muchos metabolitos derivados del triptófano y también en moléculas derivadas de productos naturales con alta complejidad estructural.

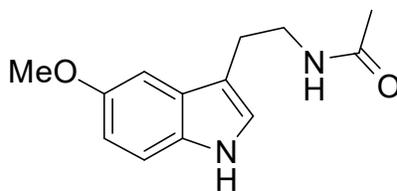
Entre las moléculas derivadas de productos naturales que presentan el anillo de indol en su estructura caben destacar dos: la familia de las triptaminas ⁴ y la familia de las auxinas. En el primer grupo se destacan la melatonina (**2**), que es una hormona que participa en la regulación de los ritmos circadianos (sueño-vigilia) y la serotonina (**3**) que es un neurotransmisor muy importante con numerosas funciones en el cuerpo humano. El segundo grupo corresponde a las auxinas, un grupo de fitohormonas que actúan como reguladoras del crecimiento vegetal, como la auxina ácido 2-(1*H*-indol-3-il)acético (**4**) y la auxina sintética ácido 4-(1*H*-indol-3-il)butanoico (**5**).

⁴ Hibino, S.; Choshi, T.; *Nat. Prod. Rep.*, **2002**, *19*, 148.

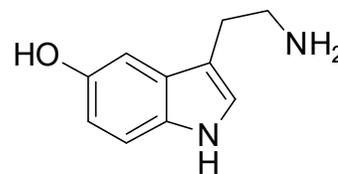
La estructura del indol también está presente en alcaloides estructuralmente complejos que presentan actividad biológica. Algunos de los que se pueden nombrar son: el ácido alucinógeno dietil amida lisérgico (LSD) **(6)**; la familia strychnous de alcaloides (por ejemplo, estricnina, **7**); la familia de los alcaloides marinos del indol aislados de algas azules, como Fischer-indol I **(8)**⁵, los alcaloides de bis indol: Vinblastina **(9)** y Vincristina **(10)** que son agentes citotóxicos extremadamente potentes, utilizados en el tratamiento de ciertos tipos de cáncer^{6,7}; y la Reserpina **(11)**, un alcaloide pentacíclico que es un depresor del sistema nervioso central, empleado en el tratamiento de la hipertensión y los trastornos psiquiátricos.⁸



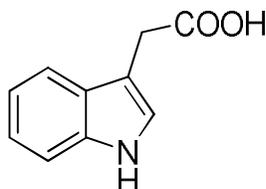
(1) L- triptófano



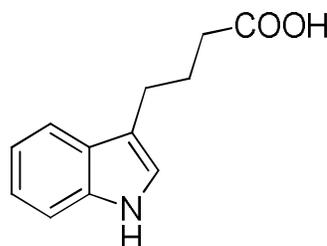
(2) Melatonina



(3) Serotonina



(4) Ácido 2-(1H-indol-3-il) acético



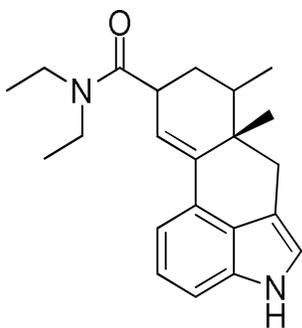
(5) Ácido 4-(1H-indol-3-il) butanoico

⁵ Stratmann, K.; Moore, R.E.; Bonjouklian, R.; Deeter, J.B.; Patterson, G.M.L.; Shaffer, S.; Smith, C.D.; Smitka, T.A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116* (22), 9935.

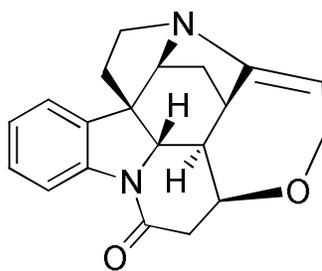
⁶ Brossi, A. ;(ed.) *The Alkaloids*, **1990**, *37*, Academic Press, New York.

⁷ Yokoshima, S.; Ueda, T.; Kobayashi, S.; Sato, A.; Kuboyama, T.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124* (10), 2137.

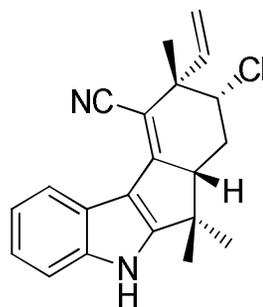
⁸ Schlitter, E. *The Alkaloids: Chemistry and Physiology*, **1965**. Vol. VIII (ed. R.H.F. Manske), Academic Press, New York, 287.



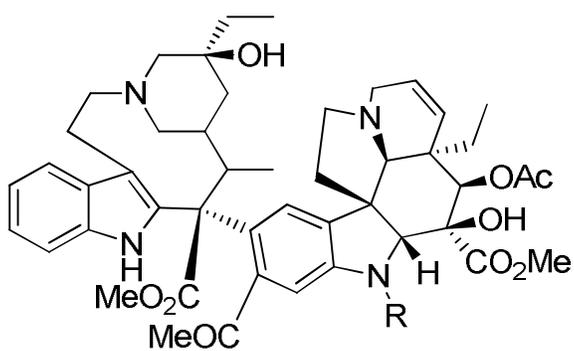
(6) Dietil amida del ácido lisérgico



(7) Estrictina

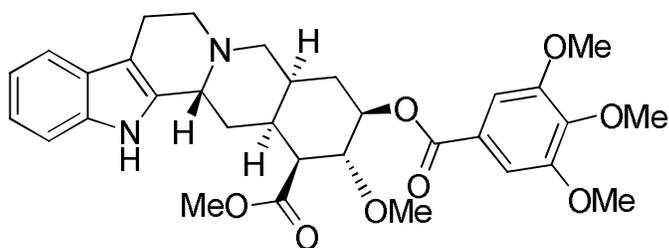


(8) Fischer-Indol I



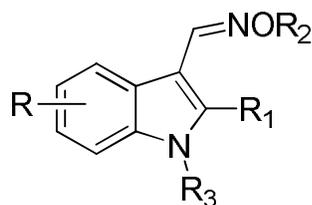
(9) R = CH₃, vinblastina

(10) R = CHO, vincristina

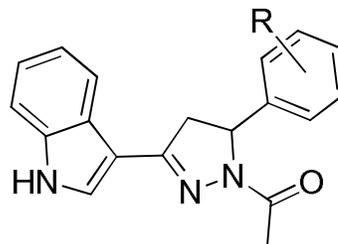


(11) (-)-Reserpina

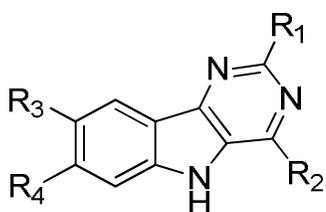
Los derivados del indol también han mostrado diversas actividades farmacológicas. Por ejemplo, ciertas oximas como las del 3-indolcarbaldehído⁹ (**12**) exhiben actividad anti-rítmica. Otros compuestos que presentan el esqueleto del indol en su estructura exhiben actividades antiinflamatorias¹⁰ (**13**), anti-VIH-1¹¹ (**14**) y antioxidantes (**15**).¹²



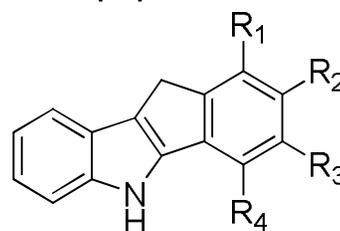
(12)



(13)

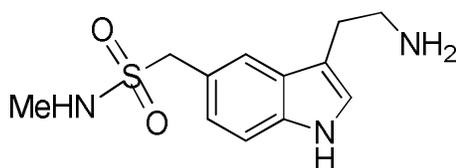


(14)

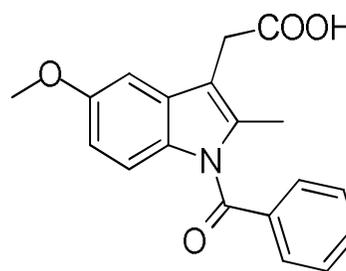


(15)

Por otro lado, la estructura indólica también está presente en varias drogas sintéticas actualmente en uso, como el sumatriptan (**16**) que es una triptamina sintética utilizada en el tratamiento de la migraña¹³, y los fármacos no esteroideos antiinflamatorios indometacina (**17**) y Etodolac (**18**).



(16) Sumatriptan



(17) Indometacina

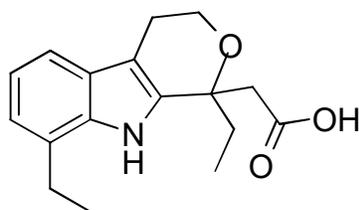
⁹ Lattrell R.; Bartmann W.; Musil J.; E. Grancer E.; Ger. Patent 2707268; *Chem. Abstr.*, **1978**, 89, 179858

¹⁰ Rani, P.; Srivastava, V. K.; Kumar, A. *Eur J Med Chem*, **2004**, 39, 449.

¹¹ Merino, I.; Monge, A.; Font, M.; Irujo, J. J. M.; Alberdi, E.; Santiago, E.; Prieto, I.; Lasarte, J. J.; Sarobe, P.; Borra's, F. *Il Farmaco*, **1999**, 54, 255.

¹² Talaz, O.; Gulcin, I.; Goksu, S.; Saracoglu, N. *Bioorg Med Chem*, **2009**, 17, 6583.

¹³ A) Yevich, J. P.; Yocca, F. D.; *Curr. Med. Chem.*, **1997**, 4, 295; B) Dahloef, C.; *Therapy*, **2005**, 2, 349.



(18) Etodolac

II.2.3 Síntesis de indol y derivados

El indol es uno de los heterociclos más importantes debido a su abundancia en productos naturales y productos farmacéuticos. Por esta razón, la síntesis del heterociclo ha llamado la atención en el área de la química orgánica sintética, generándose un gran número de enfoques diferentes para la síntesis del anillo indólico.¹⁴ Debido al interés de su estructura, y a pesar del amplio repertorio de métodos disponibles para construir el anillo de indol, su síntesis sigue siendo un área de investigación activa.

Aunque la mayoría de los enfoques clásicos para generar el compuesto se basan en una ciclación final a través de una reacción de condensación, se han desarrollado nuevas metodologías en las que la etapa de ciclación es catalizada por metales, como por ejemplo el paladio.^{15,16}

En los siguientes párrafos, se describirán algunos de los métodos más comunes de síntesis de indoles.

La **síntesis de indoles de Fischer**¹⁷ se descubrió por primera vez en 1883 y es considerada la más popular y una de las más generales y eficientes para la obtención de los anillos indólicos. Esta consiste en la ciclación catalizada por un ácido de aril hidrazonas, con la posterior pérdida de amoníaco. Las aril hidrazonas se obtienen fácilmente mediante la condensación de una cetona con una aril hidracina (**Fig.II.5**).

¹⁴ Pindur U.; Adam, R.; *J. Heterocycl. Chem.*, **1988**, 25, 1.

¹⁵ A) Moody, C.J.; *Synthesis of Carbazole Alkaloids. Synlett*, **1994**, 681; B) Sundberg, R.J. *Indoles*, **1996**, Academic Press, San Diego; C) Gribble, G.W., *Journal of the Chemical Society*, Perkin Transactions 1, **2000**, 145.

¹⁶ Cacchi, S.; Fabrizzi, C.; *Chem. Rev.*, **2005**, 105 (7), 2873.

¹⁷ A) Robinson, B.; *Chemical Reviews*, **1963**, 63, 373; B) Robinson, B.; *Chemical Reviews*, **1969**, 69, 227; C) Robinson, B.; *The Fischer Indole Synthesis*, **1986**, Wiley-Interscience, New York; D) Hughes, D.L.; *Organic Preparations and Procedures International*, **1993**, 25, 609.

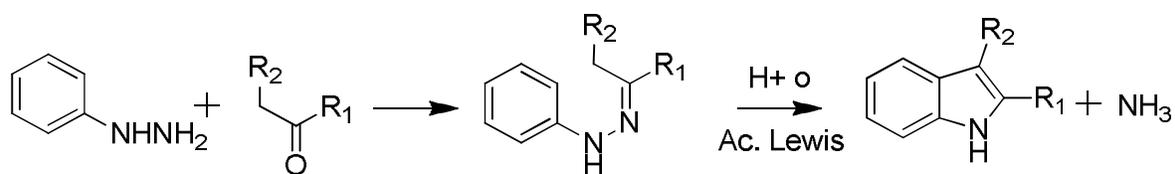


Fig. II.5: Síntesis de Fischer.

Para promover la reacción de ciclación se han utilizado soluciones de ácido sulfúrico o clorhídrico, así como ácido *p*-toluensulfónico y tricloruro de fósforo. Entre los ácidos de Lewis, el $ZnCl_2$ es el catalizador más utilizado. Recientemente se han empleado soportes sólidos como la montmorillonita AK10 / $ZnCl_2$ para promover la formación del anillo, en combinación con el calentamiento por microondas. Esta técnica permite la preparación de indoles no disponibles a través de las condiciones estándar.¹⁸

Una variación interesante de la reacción de Fischer es la **síntesis de Grandberg**. En esta se hacen reaccionar aril hidracinas con 4-halobutanales dando como producto triptaminas.¹⁹

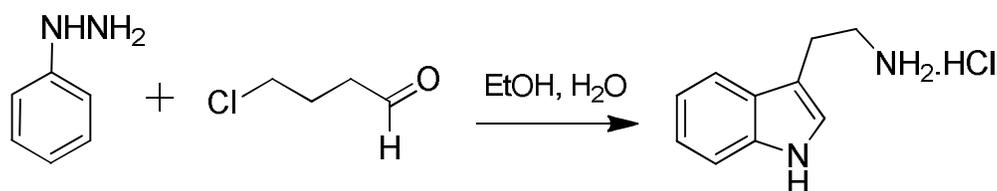


Fig. II.6: Síntesis de Grandberg.

En el caso de la reacción de **Japp-Klingemann**²⁰ se produce un acoplamiento de sales de diazonio con enolatos de cetonas. La hidrazona se genera después de una etapa de desacilación del diazo intermedio que se forma. La ciclación final se produce en medio ácido como en el caso de la reacción de Fischer.

¹⁸ Lipinska, T.; *Tetrahedron Letters*, **2004**, 45, 8831.

¹⁹ Hugel, H.; Kennaway, D. J.; *Org. Prep. Proced. Int.*, **1995**, 27, 1.

²⁰ Phillips, R.R.; *Organic Reactions*, **1959**, 10, 143.

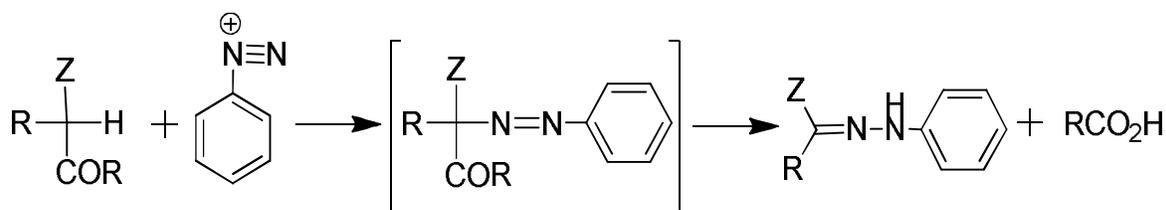


Fig.II.7: Reacción de Japp-Klingemann.

La **síntesis de Bartoli** es otro método simple para la obtención de indoles sustituidos en la posición 7 del heterociclo. En este caso, se hacen reaccionar nitrobenzenos orto sustituidos con 3 equivalentes de cloruro de vinil magnesio.²¹ (Fig.II.8)

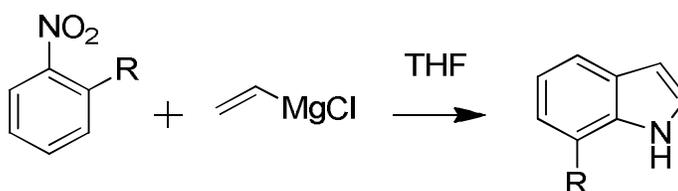


Fig.II.8: Síntesis de Bartoli.

Otros métodos conocidos para la síntesis de indoles son: la **síntesis de Reissert**²², la de **Leimgruber–Batcho**²³, la **ciclación reductiva de o-nitroestirenos**²⁴ y la **síntesis de Sugasawa**,^{25,26} entre otros.

Como se indicó anteriormente, la síntesis del indol y sus derivados siguen siendo de gran interés, por este motivo se siguen generando nuevas rutas.

Entre los métodos más recientes se pueden nombrar: la síntesis mediante acoplamiento oxidativo de acetanilidas y alquinos internos catalizados por rodio;²⁷ el acoplamiento de hidracinas y alquinos catalizados por rodio;²⁸ la síntesis catalizada

²¹ A) Bartoli, G.; Palmieri, G.; Bosco, M.; Dalpozzo, R.; *Tetrahedron Letters*, **1989**, *30*, 21; B) Bartoli, G.,Bosco; M.,Dalpozzo; R., Palmieri, G.; Marcantoni, E. *J. Chem. Scie.*, **1991**, *1*, 27; C) Bosco, M.; Dalpozzo, R.; Bartoli, G.; Palmieri G.; Petini, M.; *J. Chem. Scie.*, **1991**, *2*, 657; D) Dobson, D.R.; Gilmore, J.; Long, D.A., *Synlett*, **1992**, 79.

²² Noland, W.E.; Baude, F.J., *Org. Synth*, **1973**, *5*, 567.

²³ Batcho, A.D.; Leimgruber, W.; *Organic Syntheses*, **1990**, *7*, 34.

²⁴ Murphy, B.P.; *The Journal of Organic Chemistry*, **1985**, *50*, 5873.

²⁵ Sugasawa, T.; Toyoda, T.; Adachi, M.; Sasakura, K.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 4842.

²⁶ Douglas, A.W.; Abramson, N.L.; Houpis, I.N.; Karady, S.; Molina, A.; Xavier, L.C.; Yasuda, N.; *Tetrahedron Letters*, **1994**, *35*, 6807

²⁷ Stuart D.R.; Bertrand-Laperle M.; Burgess K. M.N. ; Fagnou K.; *J. Am. Chem. Soc.*,**2008**, *130* (49), 16474.

²⁸ Zhao, D. B.; Shi, Z. Z.; Glorius, F.; *Angew. Chem.*, **2013**, *125*, 12652

por paladio;²⁹ la ciclación oxidativa aeróbica catalizada con paladio a partir de anilinas y cetonas;³⁰ y la síntesis catalizada por sales de Cu (II),³¹ entre otros.

II.3. Reacciones de acilación y catalizadores

En este trabajo se utilizaron acilaciones para obtener una familia de cetonas derivadas del 3-metilindol, debido a ello se hará una introducción a este tipo de reacciones, en especial a las de Friedel-Crafts que son las más desarrolladas y utilizadas.

Por otro lado, también se hará una presentación de los catalizadores heterogéneos que se utilizaron para llevarlas a cabo. En este punto se hará tanto una descripción estructural, así como un resumen de los antecedentes que estos presentan catalizando diferentes tipos de reacciones, haciendo una mención especial a las acilaciones.

II.3.1. Reacciones de acilación: Catálisis homogénea

Una de las reacciones de acilación más utilizada y estudiada es la de Friedel-Crafts. Esta se utiliza en compuestos aromáticos y se convirtió en un pilar de la química sintética, tanto a nivel académico como industrial. La reacción ha permitido la síntesis de un gran número de cetonas con importancia como intermediarios en la industria farmacéutica, alimenticia, de fragancias y agroquímica.^{32,33}

En sus primeras experiencias y durante muchos años las reacciones de Friedel-Crafts se llevaron a cabo utilizando catalizadores homogéneos. Los mismos podían ser ácidos próticos o ácidos de Lewis.^{34,35,36,37,38} Entre los agentes acilantes más

²⁹ Cacchi, S.; Fabrizzi, C.; *Chem. Rev.*, **2005**, *105*(7), 2873.

³⁰ Wei, Y.; Deb, I.; Yoshikai, N.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134* (22), 9098.

³¹ Hiroya, K.; Itoh, S.; Sakamoto, T.; *J. Org. Chem.*, **2004**, *69* (4), 1126.

³² Olah, G. A.; Tolgyesi, W. S.; In *Friedel-Crafts and Related Reactions*; OM, G. A., Ed.; Interscience: New York; **1964**; *11*, 659.

³³ Franck, H. G.; Stadelhofer, J. W.; *Industrial Aromatic Chemistry*, Springer-verlang, Berlin, **1988**.

³⁴ Aichaoui, H.; Poupaert, J. H.; Lesieur, D. H.; Enichart, J.P.; *Tetrah.*, **1991**, *47*, 6649.

³⁵ Mukhamedov, N.S.; Dushamov, D.A.; Aliev, N.A.; *Chemistry of Heterocyclic Compounds.*, **2002**, *38*, 438.

³⁶ Guenadil F.; Aichaoui, H.; *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, **2002**, *177* (11), 2633.

³⁷ Pivsa-Art S.; Okuro K.; Miura M.; Murata S.; Nomura M.; *J. Chem. Soc.*, **1994**, 1703.

³⁸ Kangani C. O.; Day B. W.; *Org. Lett.*; **2008**, *10* (13), 2645.

utilizados se encuentran los cloruros de ácidos y los anhídridos. Sin embargo, a pesar de ser menos reactivos, también se han utilizado ácidos carboxílicos.

Los grupos R unidos al carbonilo del acilo (RCO-) pueden ser variados y pueden ser tanto aromáticos como alifáticos. Esto permite generar familias de cetonas a partir de un esqueleto carbonado inicial, sobre el que se realizan las acilaciones.

A continuación, se presentan algunos ejemplos de estos tipos de reacciones utilizando diferentes catalizadores homogéneos y reactivos acilantes.

En el primer caso se muestran dos métodos de obtención de 6-acil-2(3H)-benzoxazolonas. En el método 1 se utilizan ácido polifosfórico como solvente/catalizador y ácidos carboxílicos como agentes acilantes. En el método 2 se emplea tricloruro de aluminio en dimetilformamida como catalizador y anhídridos o cloruros de ácido como agentes acilantes. **(Fig.II.9)**³⁴

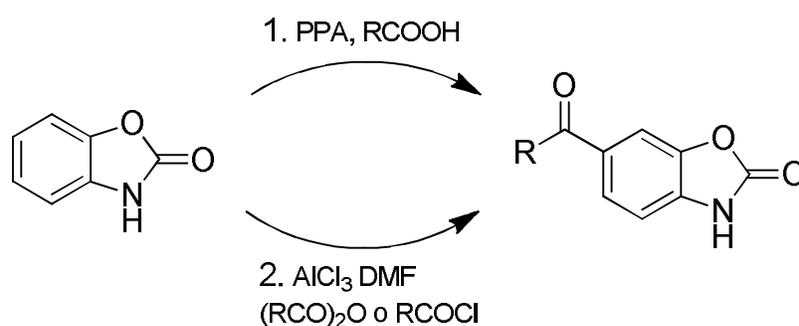


Fig.II.9: Acilación regioselectiva de 2(3H)- benzoxazolonas.

En otro caso se llevó a cabo la acilación de una familia de benzotiazolin-2-onas utilizando cloruros de benzoilo sustituidos en la posición 4 como acilantes. Esta reacción se realizó con una variedad de catalizadores heterogéneos: FeCl₃, FeCl₃·6H₂O, FeCl₃·12H₂O, ZnCl₂, ZnCl₂·2H₂O y AlCl₃. **(Ej. Fig.II.10)**

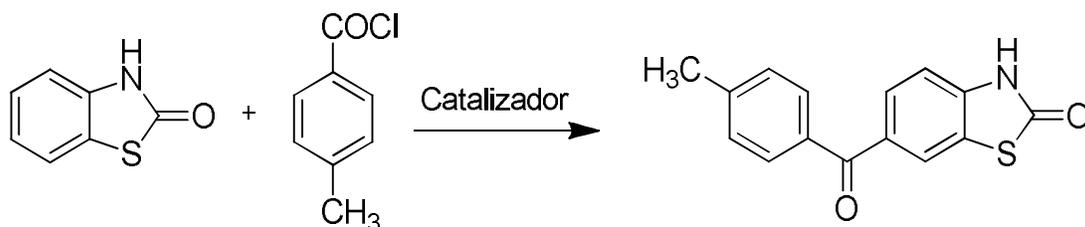


Fig.II.10: Acilación de benzotiazolin-2-onas.

Otro de los ejemplos que utiliza ácidos carboxílicos como agentes acilantes es el que se lleva a cabo con cloruro cianúrico, piridina y AlCl_3 . Se utilizaron tanto ácidos alifáticos como aromáticos. Las acilaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente y en tiempos cortos de reacción y podían ocurrir tanto de manera intermolecular como intramolecular (en los casos en los que fuera posible). (Ejs. Fig.II.11)³⁸

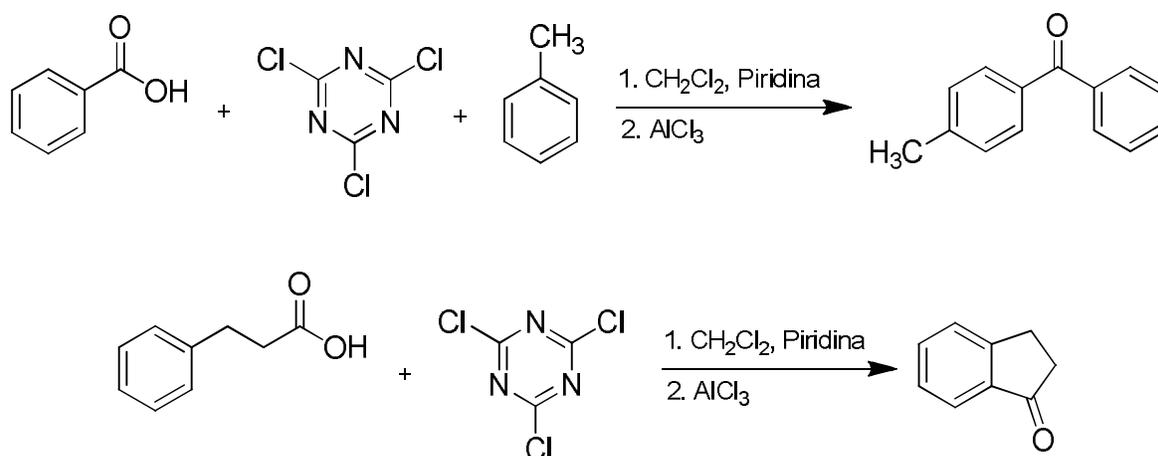


Fig.II.11: Acilaciones utilizando ácido carboxílico y cloruro cianurico.

II.3.1.1. Acil indoles

A la hora de hablar de los acilindoles, unos de los productos obtenidos en este trabajo, estos presentan un interés apreciable no solo por sus propiedades biológicas, sino también por ser ampliamente utilizados como intermedios en la síntesis de alcaloides y de diferentes familias de compuestos heterocíclicos.^{39,40} Existen diferentes métodos de síntesis para estos compuestos, entre ellos las reacciones de Friedel-Crafts,^{41,42,43,44} la reacción de Vilsmeier-Haack⁴⁵ y el uso de las reacciones de Grignard.

³⁹ Knölker H-J, The alkaloids: chemistry and biology, vol 76. Academic Press, New York, **2016**, 1.

⁴⁰ Sundberg R.J.; Indoles. Academic, London, **1996**.

⁴¹ Stalick W.M.; Wynne J.H.; Lloyd C.T.; Jensen S.D.; Boson S.; *Synthesis*; **2004**, *14*, 2277.

⁴² Metwally M.A.; Shaaban S.; Abdel-Wahab B.F.; El-Hiti G.A.; *Curr Org Chem*, **2009**, *13*, 1475.

⁴³ Bai, G.; Li, T.; Yang Y.; Zhang, H.; Lan, X.; Li, F.; Han, J.; Ma, Z.; Chen, Q.; Chen, G.; *Catal. Commun.*, **2012**, *29*, 114.

⁴⁴ Guchhait, S.K.; Kashyap, M.; Kamble, H.; *J. Org. Chem.*, **2012**, *76*, 4753.

⁴⁵ Chatterjee, A.; Biswas, K.M.; *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 4002.

En el caso de la obtención mediante acilaciones de Vilsmeier-Haack, estas dan buenos rendimientos pero las amidas utilizadas son limitadas (por ejemplo, formamida, alquilcarboxamida). Además, se usa una gran cantidad de POCl_3 lo que causa complicaciones en el ambiente.

Cuando esta reacción se lleva a cabo utilizando 3-metilindol y DMF como agente acilante se obtienen algunos resultados que caben destacar. **(Fig.II.12)**

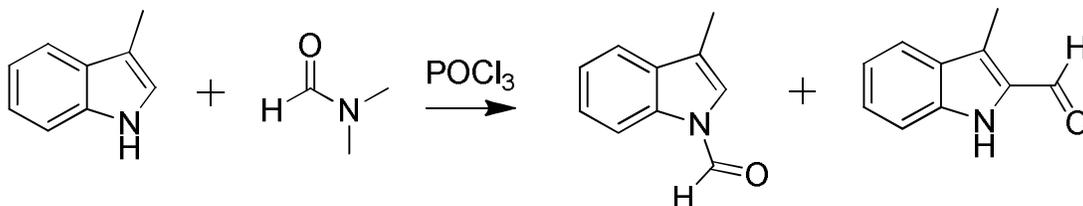


Fig.II.12: Síntesis de Vilsmeier-Haack utilizando 3-metilindol y DMF.

El primer punto para marcar es la obtención de dos productos: el acilado en el nitrógeno y el acilado en la posición 2, con mayor rendimiento del producto de acilación sobre el N. El otro punto para destacar es que al aumentar la temperatura el rendimiento de cada uno de los productos aumenta.

Con respecto a la reacción de Friedel-Crafts los indoles sufren esta sustitución electrofílica preferentemente en el C-3. La acilación en la posición C-2 puede ocurrir para los indoles 1,3-disustituídos o 3 sustituídos.

Existen varios antecedentes de reacciones de Friedel-Crafts realizadas sobre el anillo de indol. En estas se obtiene selectivamente el producto acilado en la posición 3 utilizando diferentes catalizadores: cloruro de dietil aluminio,^{46,47,48} perclorato de trifenilfosfonio $\text{PPh}_3\text{-HClO}_4$ (TPP)⁴⁹, tricloruro de indio y triflato de indio,⁵⁰ tetracloruro de estaño⁵¹, AlCl_3 ⁵² y cloruro de zinc.⁵³

Las mismas se llevaron a cabo empleando diversos agentes acilantes alifáticos y aromáticos.

⁴⁶ Barreca, M.L.; Ferro, S.; Rao, A.; De Luca, L.; Zappalà, M.; Monforte, A.-M.; Debyser, Z.; Witvrouw, M.; Chimirri, A; *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 7084.

⁴⁷ Wynne, J.H.; Lloyd, C.T.; Jensen, S.D.; Boson, S.; Stalick, W.M.; *Synthesis*, **2005**, 2277.

⁴⁸ Okauchi, T.; Itonaga, M.; Minami, T.; Owa, T.; Kitoh K.; Yoshino, H. A; *Org. Lett.*; **2000**, *2*, 1485.

⁴⁹ Nagarajan, R.; Perumal, P.T.; *Synth. Commun.* , **2002**, *32*, 105.

⁵⁰ Nagarajan, R.; Perumal, P.T.; *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 1229.

⁵¹ Ottoni, O.; Neder, A.V.F.; Dias, A.K.B.; Cruz, R.P.A.; Aquino, L.B.; *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 1005.

⁵² Yang, C.; Patel, H.H.; Ku, Y.-Y.; Shah, R.; Sawick, D.; *Synth. Commun.*, **1997**, *27*, 2125.

⁵³ Bergman, J.; Venemalm, L.; *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 6061.

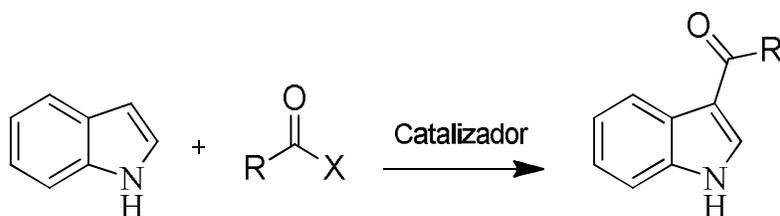
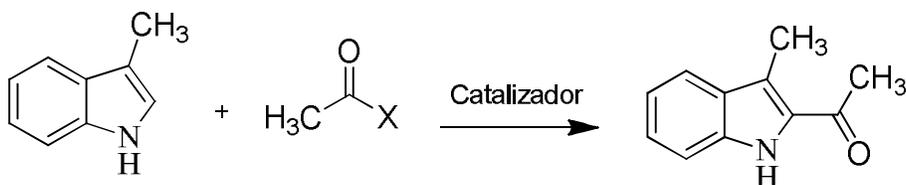


Fig.II.13: Acilación selectiva del indol.

Para la reacción de acilación de 3-metilindol se registran algunos antecedentes mediante el uso de cloruro de acetilo como agente acilante y diversos catalizadores: $ZrCl_4$, $SnCl_4$, $ZnCl_2$, y $AlCl_3$. Estos presentaron diferentes rendimientos que oscilaron entre el 45 y 75%.⁵⁴

El 2-acetil-3-metilindol también fue obtenido con excelente rendimiento (93%) utilizando anhídrido acético y BF_3 como catalizador.⁵⁵



Catalizador: $ZrCl_4$, $SnCl_4$, $ZnCl_2$, $AlCl_3$ o BF_3
 X: Cl, CH_3COO

Fig.II.14: Obtención del 2-acetil-3-metilindol mediante acilación de Friedel-Crafts.

Si bien los catalizadores homogéneos presentan gran cantidad de antecedentes que avalan la efectividad y, en muchos casos, la gran selectividad que exhiben; estos poseen grandes desventajas: no son reusables; son muy sensibles a la humedad⁵⁶ y además deben usarse en cantidades estequiométricas o en grandes excesos con respecto al reactivo, generando de esta manera una inmensa cantidad de residuos altamente corrosivos perjudiciales para el medio ambiente.

⁵⁴ Pal, M.; Dakarapu, R.; Padakanti, S. *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 2913.

⁵⁵ Kisun'ko, D. A.; Kisun'ko, N. S.; Brusova, G. P.; Lemenovskii, D. A. *Russ. J. Org. Chem.*, **1999**, 5, 727.

⁵⁶ Kaveh Parvanak Boroujeni Friedel-crafts acylation of arenes with carboxylic acids using silica gel supported $AlCl_3$, Department of Chemistry, Shahrekord University, **2009**.

II.3.2. Catálisis heterogénea

En los últimos años, el uso de catalizadores heterogéneos ha recibido una considerable atención en diferentes áreas de la síntesis orgánica. La alta selectividad, baja toxicidad, fácil separación del medio de reacción, reciclabilidad, tolerancia al aire y la humedad; y su fácil manipulación hacen que el uso de catalizadores heterogéneos sea una alternativa atractiva al uso de catalizadores homogéneos tradicionales.⁵⁷ Entre los catalizadores de mayor uso que pueden encontrarse en la literatura para la síntesis de diferentes compuestos, podemos citar a las H-Beta y H-ZSM-5 zeolitas,^{58,59,60} Montmorillonita,^{61,62} resina Amberlyst 15 y XN 1010,^{63,64} Nafión^{65,66,67} y zirconia sulfatada. Estos presentan varios antecedentes en un amplio rango de reacciones, entre las cuales se encuentra la acilación de compuestos aromáticos.

Como se puede ver en la figura 15 las H-Beta y H-ZSM-5 zeolitas catalizan la acetilación del anisol con anhídrido acético. Esta reacción se da con excelente regioselectividad obteniéndose en ambos casos más del 98% del producto acilado en la posición para.

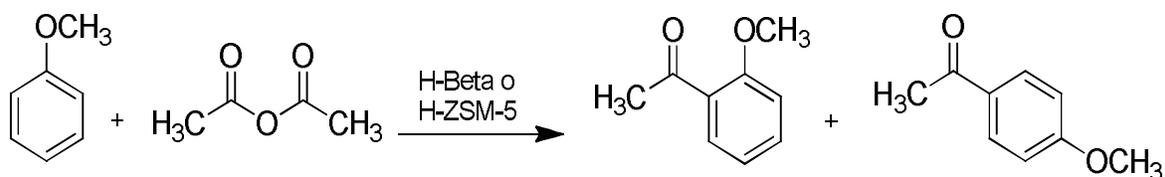


Fig.II.15: Acilación del anisol catalizada por H-Beta y H-ZSM-5 zeolitas.

⁵⁷ Ley, S. V.; Baxandale, I. R.; Jackson, P. S.; Leach, A. G.; Longbottom, D. A.; Nesi, M.; Scott, J. S.; Storer, R. I.; Taylor, S. J.; *J. Chem. Soc.*, **2000**, *1*, 3815.

⁵⁸ Bhattacharya, D.; Sharma, S.; Singh, A. P.; *Applied Catalysis A: General*, **1997**, *53*.

⁵⁹ Bhaskar, P. M.; Loganathan, D.; *Synlett*, **1999**, 129.

⁶⁰ Freese, U.; Heinrich, F.; Roessner F.; *Catalysis Today*, **1999**, *47*, 237.

⁶¹ Chiche, B.; Finiels, A.; Gauthier, C.; Geneste, P.; Graille, J.; Pioch, D.; *J. of Molec. Catal.*; **1987**, *42*, 229.

⁶² Motokura, K.; Nakagiri, N.; Mizugaki, T.; Ebitani, K.; Kaneda, K.; *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 16, 6006.

⁶³ Cánepa, A. S.; Bravo, R. D.; *J. het. Chem.*, **2004**, *41*, 979.

⁶⁴ Sasiambarrena, L. D.; Cánepa, A. S.; Bravo, R. D.; **2015**; *Tetrahedron Lett.*, *56*(52), 7184.

⁶⁵ Olah, G. A.; Malhotra, R.; Narang, S. C.; Olah, J. A. *Synthesis* **1978**, *9*, 672

⁶⁶ Yamato, T.; Hideshima, C.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. J.; *J. Org. Chem.*; **1991**, *56*(12), 3955.

⁶⁷ Olah, G. A.; Mathew, T.; Farnia, M.; Surya Prakash, G. K.; *Synlett*, **1999**, 1067.

Otro ejemplo particular de catálisis heterogénea es la acilación intramolecular catalizada por Nafion-H. En esta reacción la molécula posee dos anillos, uno contiene al grupo acilante y el otro anillo es el que sufre la acilación.

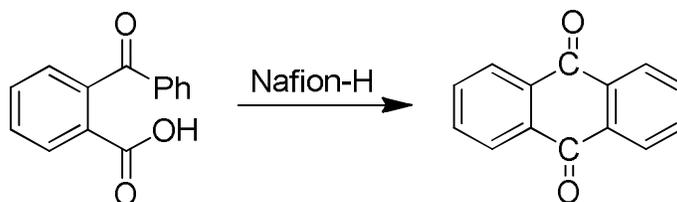


Fig.II.16: Acilación intramolecular catalizada por Nafion-H.

Otro caso de reacción intramolecular es la estudiada en nuestro laboratorio por L. D. Sasiambarrena, en esta se produce la ciclación de las 2-naftilmetansulfonamidas con trioxano mediante la catálisis ácida de la resina Amberlyst XN1010.⁶⁸

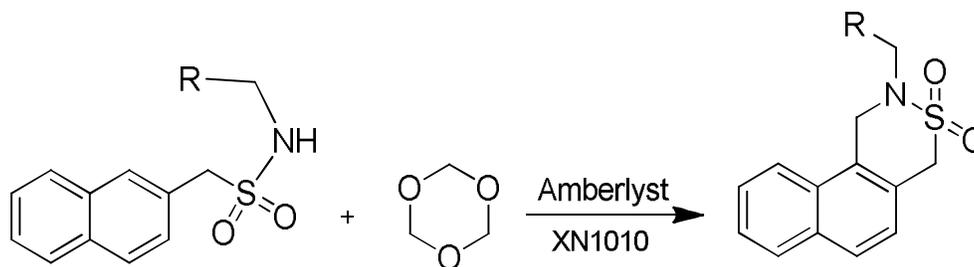


Fig. II.17: Ciclación intramolecular catalizada por Amberlyst XN1010.

Otro ejemplo de reacciones que se pueden llevar a cabo mediante este tipo de catálisis son las sustituciones nucleofílicas sobre alcoholes catalizadas por Montmorillonita. En el ejemplo de la figura se puede ver el indol que actúa como nucleófilo y reemplaza al grupo OH de la molécula de alcohol.⁶⁹

⁶⁸ Sasiambarrena, L. D.; Cánepa, A. S.; Luna, C. L.; Bravo, R. D.; *Tetrah. Lett.*; **2015**, 59, 16, 2054.

⁶⁹ Motokura, K.; Nakagiri, N.; Mizugaki, T.; Ebitani, K.; Kaneda, K; *J. Org. Chem.*; **2007**, 72, 16, 6006.

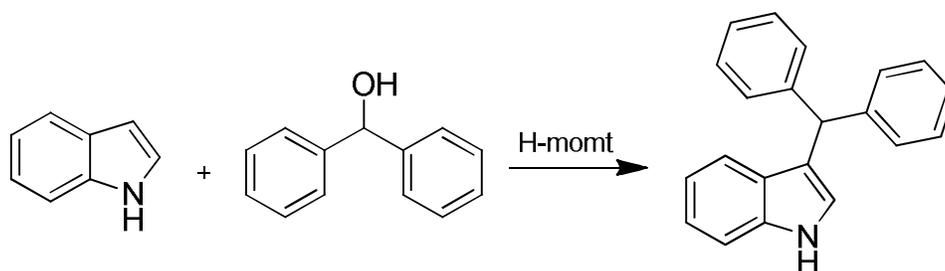


Fig. II.18: Sustituciones nucleofílicas sobre alcoholes catalizadas por Montmorillonita.

II.3.2.1 Zirconia sulfatada (ZS): Características y antecedentes

Debido al aumento de las restricciones sobre las emisiones de desechos en muchos países, la búsqueda de tecnologías catalíticas eficientes y no contaminantes ha crecido considerablemente.

El uso de catalizadores ácidos es muy común en las industrias químicas y de refinería. Las tecnologías que empleaban ácidos líquidos, que generalmente son corrosivos, peligrosos y contaminantes, están tratando de ser reemplazadas por ácidos sólidos, como las arcillas tratadas con ácido, las zeolitas, los zeotipos, las resinas de intercambio iónico y óxidos metálicos.

En cuanto a la síntesis orgánica, se ha observado que algunos de estos ácidos soportados producen una mejor regioselectividad y estereoselectividad en diferentes tipos de reacciones.

En estos tipos de catalizadores no solo la fuerza del ácido es importante, sino también el tipo de acidez (Brønsted o Lewis) para mejorar la actividad y la selectividad.

En esta tendencia de obtener catalizadores ácidos sólidos, la producción de sólidos superácidos ha atraído especial atención. Entre estos se destaca la zirconia sulfatada que presenta varias aplicaciones y que, debido a su posible utilización en varias reacciones de importancia industrial, genera muchas expectativas.

En cuanto a su estructura se han utilizado diversas técnicas para determinar el origen y la naturaleza de los sitios activos de la zirconia. Sin embargo, a pesar de los esfuerzos, no se ha podido dar una descripción definitiva de las mismas.

Con el correr del tiempo surgieron varias propuestas pero ninguna de ellas fue completamente aceptada.

Entre estas se encuentran la de Kumbhar⁷⁰, Yamaguchi⁷¹, Davis⁷², Arata e Hino⁷³, Clearfield⁷⁴, Kustov⁷⁵ y Adeeva.⁷⁶

A pesar de no haber llegado a un acuerdo en la estructura del catalizador, la propuesta de que la zirconia sulfatada presenta sitios ácidos de los dos tipos (Brønsted y Lewis) ha tenido gran aceptación y fue apoyada por varios trabajos de diferentes autores.^{77,78,79,80,81,82}

Mediante el uso de espectroscopia de infrarrojo (IR) y técnicas espectroscópicas de rayos X (XRD), Ward y Ko propusieron un modelo de estructura del catalizador. En este se indicó la presencia de centros ácidos tipo Brønsted y Lewis, donde un grupo oxidrilo está unido a un átomo de Zr adyacente a otro Zr complejoado con especies sulfato. Así, el protón tiene una mayor fuerza por el efecto inductivo de dos uniones S=O en el grupo sulfato. Las figuras II.19 y II.20 muestran los modelos propuestos para la estructura hidratada y deshidratada.

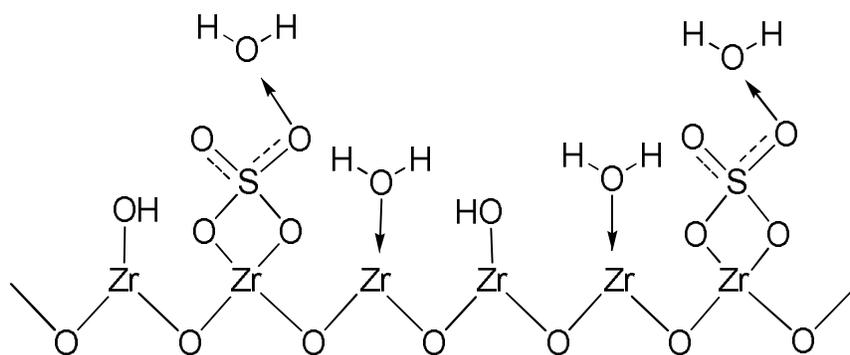


Fig.II.19: Estructura hidratada.

⁷⁰ Kumbhar, P.S.; Yadav, V.M.; Yadav, G.D.; D.E. Leyden, W.T. Collins (Eds.), *Chemically Modified Oxide Surfaces*, Gordon and Breach, **1989**, 81.

⁷¹ Yamaguchi, T.; *Appl. Catal.*, **1990**, *61*, 1.

⁷² Davis, B.H.; Keogh, R.A.; Srinivasan, R.; *Catal. Today*, **1994**, *20*, 219.

⁷³ Arata, K.; Hino, M.; *Appl. Catal.*, **1990**, *59*, 197.

⁷⁴ Clearfield, A.; Serrete, G.P.D.; Khazi-Syed, A.H.; *Catal Today*, **1994**, *20*, 295.

⁷⁵ Kustov, L.M.; Kazansky, V.B.; Figueras, F.; Tichit, D.; *J. Catal.*, **1994**, *150*, 143.

⁷⁶ Adeeva, V.; J.W. de Haan; Janchen, J.; Lei, G.D.; Schunemann, V.; Van de Ven, L.J.M.; Sachtler, W.M.H.; Van Santen, R.A.; *J. Catal.*, **1995**, *151*, 364.

⁷⁷ Fogash, K.B.; Yaluris, G.; Gonzalez, M.R.; Ouraipryvan, P.; Ward, D.A.; Ko, E.I.; Dumesic, J.A.; *Catal. Lett.*, **1995**, *32*, 241.

⁷⁸ Lunsford, J.H.; Sang, H.; Campbell, S.M.; Liang, C.H.; Anthony, R.G.; *Catal. Lett.*; **1994**, *27*, 305.

⁷⁹ Hino, M.; Arata, K.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1980**, 851.

⁸⁰ Sohn, J.R.; Kim, H.W.; *J. Mol. Catal.*, **1989**, *52*, 361.

⁸¹ Guo, C.; Yao, S.; Cao, J.; Qian, Z.; *Appl. Catal.*, **1994**, *107*, 229.

⁸² Clearfield, A.; Serrete, G.P.D.; Khazi-Syed, A.H.; *Catal. Today*, **1994**, *20*, 295.

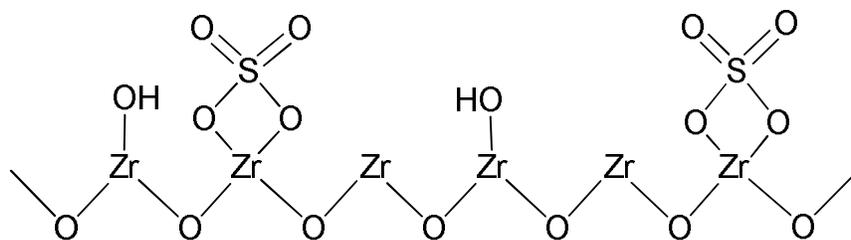


Fig.II.20: Estructura deshidratada.

A pesar de las ventajas que tienen los catalizadores heterogéneos en general, la zirconia en particular presenta algunas desventajas. Se desactiva rápidamente a muy altas temperaturas (mayores a 800°C), así como en presencia de una atmósfera reductora (se forma H₂S y SO_x). También se puede generar H₂SO₄ en presencia de agua, que a altas temperaturas puede generar agentes contaminantes. Sin embargo, en la mayoría de las reacciones de síntesis orgánica estas desventajas no serían un problema, ya que la mayoría de estas reacciones se llevan a cabo a temperaturas moderadas y en una atmósfera inerte (N₂ o Ar).

Aunque la estructura del catalizador no quedó determinada de manera precisa, la eficacia de este para llevar a cabo diferentes tipos de reacciones está fuera de discusión.

Dentro del amplio rango de reacciones en las que se ha utilizado la ZS se puede nombrar la preparación de 1,3-benzodioxoles por reacción entre catecol y aldehídos o cetonas.⁸³ Los compuestos carbonílicos utilizados en estas reacciones pueden ser tanto alifáticos como aromáticos. **(Fig. II.21)**

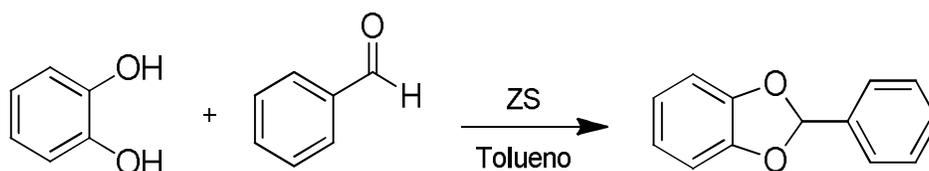


Fig. II.21: Preparación de 1,3-benzodioxoles a partir de catecol y aldehídos o cetonas.

⁸³Tong-Shou Jin; Su-Ling Zhang; Xiao-Feng Wang; Jun-Jie Guo; Tong-Shuang Li ; *J. Chem. Res. (S)*, **2001**, 289.

También se registra su actividad catalítica en la reacción de Mukaiyama entre el 1-trimetilsililoxi-1-ciclohexeno y benzaldehído. En este caso el catalizador favorece la formación del producto anti (31:69).⁸⁴ (Fig. II.22)

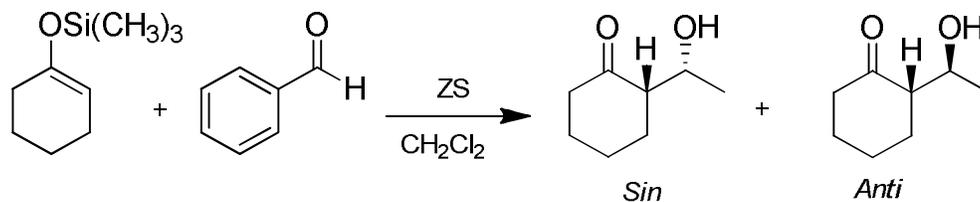


Fig. II.22: Reacción de Mukaiyama entre 1-trimetilsililoxi-1-ciclohexeno y benzaldehído.

Otro ejemplo que puede mencionarse es su empleo en la síntesis eficiente de 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-onas y tionas. En esta se produce la reacción entre un compuesto β-dicarbonílico una urea/tiourea y un aldehído.⁸⁵ En la figura se ilustra un ejemplo utilizando urea. (Fig. II.23)

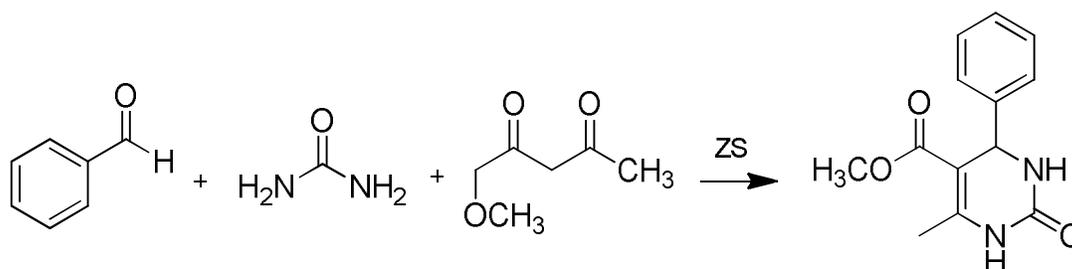


Fig. II.23: Síntesis 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-onas.

II.3.2.1.1. Acilaciones catalizadas por zirconia sulfatada (ZS)

Si hablamos estrictamente de las reacciones que presentan interés en este trabajo, la ZS presenta varios antecedentes de su uso en acilaciones de Friedel-Crafts. El primer ejemplo que se puede citar es la acilación del benceno con cloruro de 4-clorobenzoilo⁸⁶. En este caso, además de probar la efectividad catalítica de la ZS, se estudió la cinética de la reacción. De este modo, establecieron que la reacción

⁸⁴ Nakamura H.; Matsushashi H.; Arata K.; *Synlett*; **2000**; 668

⁸⁵ Ezhilarasi, M.; Govindaraju, R.; Thanusu, J.; Kanagarajan, V.; Sureshkumar, P.; Gopalakrishnan, M.; *Lett. Org. Chem.*, **2006**, *3*, 484.

⁸⁶ Yadav, G. D.; Pujari, A. A.; *Green Chem.*; **1999**, 69.

obedece al mecanismo Langmuir-Hinshelwood-Hougen-Watson con una adsorción muy débil de los reactivos, y que la misma está controlada cinéticamente. Basándose en la información reunida se planteó un mecanismo a través del cual se podría desarrollar la reacción catalizada. **(Fig.II.24)**

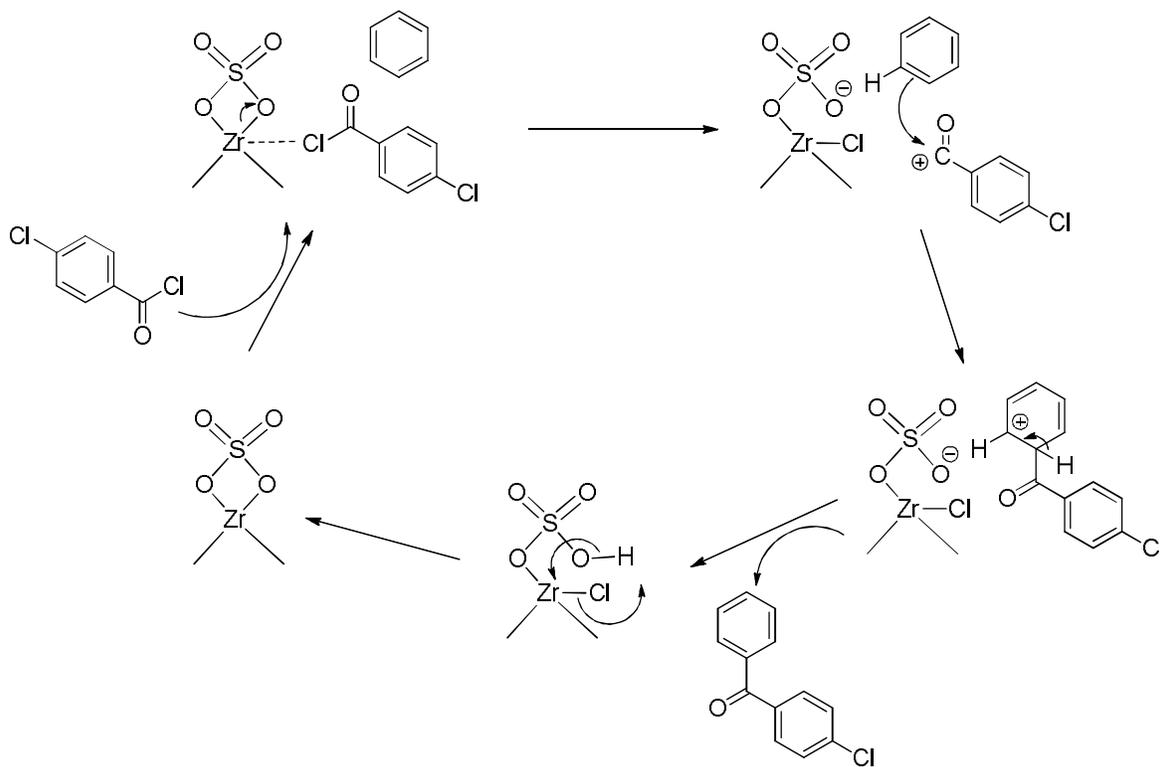


Fig.II.24: Mecanismo de benzoilación del benceno catalizado por ZS.

Por otra parte, se ha estudiado la benzoilación del anisol, 2-cloroanisol, 3-cloroanisol, mesitileno y m-xileno utilizando como agentes acilantes anhídrido benzoico, cloruro de benzoilo y anhídrido acético (para este último caso no se utilizó 3-cloroanisol).⁸⁷ **(Ej. Fig.II.25)**

De manera sorprendente, comparando los dos reactivos benzoilantes se observó que el cloruro era menos activo que el anhídrido.

⁸⁷ Deutsch, J.; Trunschke, A.; Müller, D.; Quaschnig, V.; Kemnitz, E.; Lieske, H; *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2004**, 207, 51.

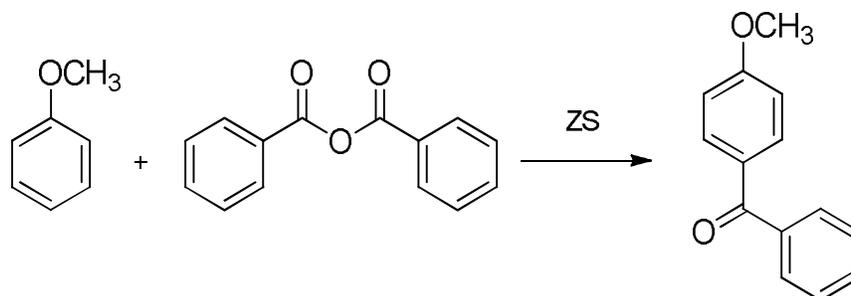


Fig.II.25: acilación anisol catalizada por ZS.

El catalizador también se ha utilizado en la acilación de metoxinaftalenos, metilnaftalenos, naftaleno y antraceno con anhídrido benzoico, cloruro de benzoilo y anhídrido acético para sintetizar cetonas aromáticas.⁸⁸

Con este grupo de compuestos se observaron diferentes resultados. El 1-metoxinaftaleno presentó el más alto rendimiento para la benzoilación, mientras que el naftaleno fue el menos reactivo. En los casos en los que se usó anhídrido acético como agente acilante para 1-metilnaftaleno, 2-metilnaftaleno y naftaleno no se observó reacción. Mientras que la acetilación del 1-metoxinaftaleno y 2-metoxinaftaleno fue efectiva. **(Fig.II.26)**

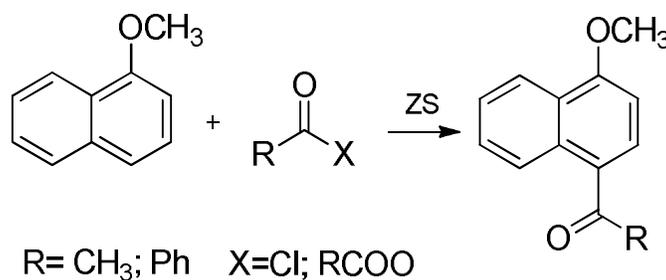


Fig.II.26: Acilación 1-metoxinaftaleno catalizada por ZS.

La ZS también ha sido utilizada para llevar a cabo la acilación de alcoholes, fenoles y aminas. Las reacciones produjeron buenos rendimientos a temperatura ambiente y con tiempos de reacción cortos.⁸⁹ **(Fig.II.27)**

⁸⁸ Deutsch, J.; Prescott, H. A.; Müller, D.; Kemnitz, E.; Lieske, H.; *J.Catal.*; **2005**, 231, 269.

⁸⁹ Ratnam, K. J.; Reddy, R. S.; Sekhar, N. S.; Kantam, M. L.; Figueras, F. J. *Mol. Catal., A: Chem.* **2007**, 276, 230.

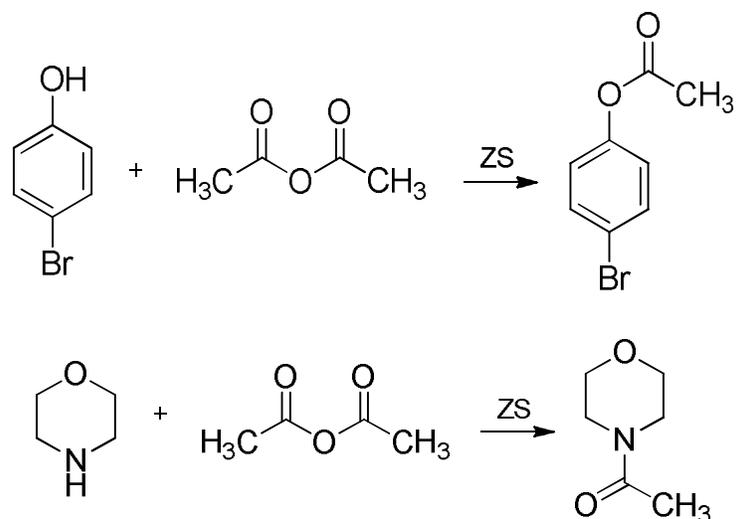


Fig.II.27: Acetilación de fenoles y aminas.

II.3.2.2 Resinas Amberlyst 15 (A-15): Características y antecedentes

La resina Amberlyst 15 es uno de los catalizadores heterogéneos más utilizado en síntesis orgánica, y a través del tiempo se siguen descubriendo reacciones que son catalizadas eficientemente por esta. Algunas de las características que alientan a la utilización de este catalizador son: su alta selectividad, su carácter ambientalmente benigno, la facilidad con la que se separa del medio de reacción, su posibilidad de reutilización, su estabilidad química y física, y su disponibilidad comercial.

Es una resina macroporosa de intercambio catiónico ácida, formada por una matriz de estireno-divinilbenceno⁹⁰ donde se insertan grupos sulfónicos fuertemente ácidos.

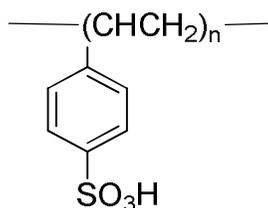


Fig.II.28: Estructura de resina Amberlyst 15.

⁹⁰ Pitochelli, A.R.; "Ion-exchange catalysis and matrix effects", Philadelphia: Rohm and Haas Company, 1980.

El polímero está entrecruzado con grupos aniónicos, que generan una carga negativa excedente. Esta está balanceada con contraiones que son libres de moverse en la superficie y pueden ser reemplazados por otros iones.

En la mayoría de las aplicaciones donde se utilizan resinas de intercambio iónico como catalizadores, son los iones ($-\text{HSO}_3^-$) los que aportan la carga negativa y los protones los responsables de la actividad catalítica.⁹¹

Una desventaja que presenta dicha matriz polimérica es que es relativamente termolábil, no siendo conveniente su utilización a temperaturas por encima de 120 °C.

Como se indicó anteriormente las resinas catalizan diferentes tipos de reacciones, entre ellas se pueden nombrar reacciones de esterificación^{92,93} y transesterificación.⁹⁴

En la figura II.29 se describen ejemplos de esterificaciones catalizadas por resina A-15, las mismas ocurrieron a temperatura ambiente en presencia de metanol.

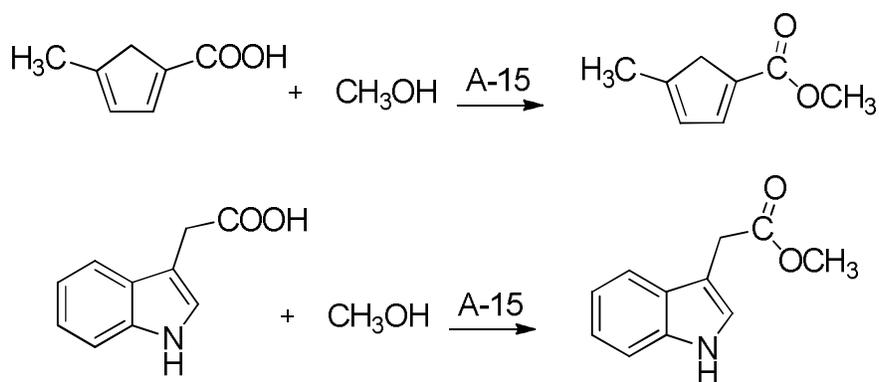


Fig. II.29: Esterificación catalizada por A-15.

La resina también es capaz de promover la reacción de adición de Michel entre el pirrol y diferente tipo de cetonas α,β -insaturadas.^{95,96}

En el ejemplo de la figura (Fig.II.30) se observa la formación de dos productos, presentando una mayor proporción del compuesto dialquilado.

⁹¹ Chakrabarti, A.; Sharma, M. M.; *React. Polym.*, **1993**, 20, 1.

⁹² Petrini, M.; Ballini, R.; Marcantoni, E.; *Synth. Commun.*, **1988**, 18, 847.

⁹³ Talukder, M. R.; Wu, J. C.; Lau, S. K.; Cui, L. C.; Shimin, G.; Lim, A.; *Energy Fuel*, **2009**, 23, 2.

⁹⁴ Pappu, V. K. S.; Yanez, A. J.; Peereboom, L.; Muller, E.; Lira, C. T.; Miller, D. J.; *Bioresource Technology*, **2011**, 102, 4270.

⁹⁵ Das, B.; Damodar, K.; Chowdhury, N.; *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2007**, 269, 81.

⁹⁶ Bandini, M.; Fagioli, M.; Umami-Ronchi, A.; *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, 346, 545.

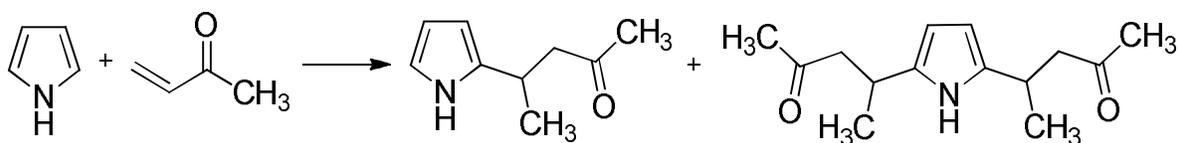


Fig.II.30: Adición de Michel entre el pirrol y cetona α , β -insaturada.

Este catalizador también favorece condensaciones de olefinas con compuestos carbonílicos.^{97,98}

En el caso particular esquematizado el compuesto carbonílico es el benzaldehído y la reacción ocurre con alto rendimiento a una temperatura de 141°C (1,2-dicloroetano).

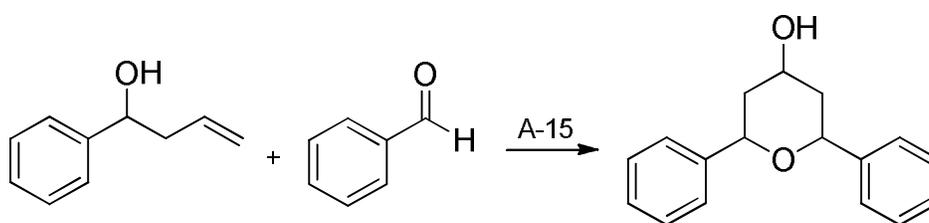


Fig.II.31: Condensación de olefina con benzaldehído.

Reacciones de halogenación de 1,3-cetoésteres con N-halosuccinimidás también fueron catalizadas de manera efectiva por la resina. Estas se llevaron a cabo a temperatura ambiente obteniéndose 2-halo-1,3-cetoésteres con altos rendimientos.⁹⁹ (Ej.: Fig.II.32)

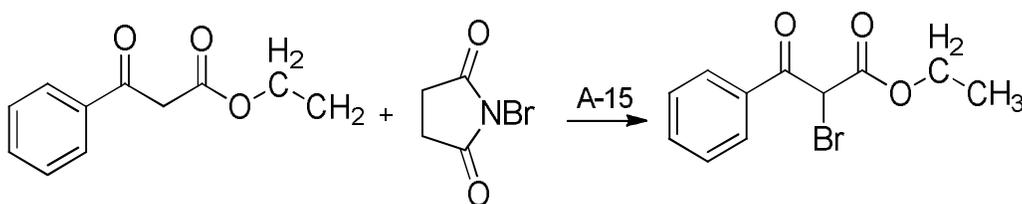


Fig. II.32: Halogenación de 1,3-cetoésteres.

⁹⁷ Adams, D. R.; Bhatnagar, S. P.; *Synthesis*, **1977**, 661

⁹⁸ S Yadav, BVS Reddy, KC Sekhar, D Gunasekar; *Synt.*, **2001**, 885

⁹⁹ Meshram, H. M.; Reddy, P. N.; Sadashiv, K.; Yadav, J. S.; *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 623.

Otros usos del polímero son la desprotección de acetales,^{100,101,102} la condensación de compuestos carbonílicos e indoles¹⁰³ y síntesis de sulfonas a través de la reacción de Friedel-Crafts con arenos activados.¹⁰⁴

II.3.2.2.1 Acilaciones catalizadas por resina Amberlyst 15

La resina Amberlyst 15 ha probado también su efectividad para catalizar reacciones de acilación. Un ejemplo de ello es la síntesis de una serie de N-acilsulfonamidas a partir de sulfonamidas.¹⁰⁵

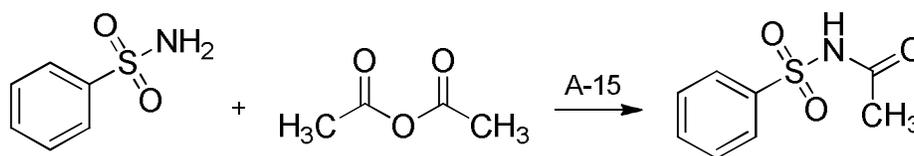


Fig. II.33: Síntesis de N-acilsulfonamidas.

El polímero también cataliza la acetilación del glicerol con ácido acético, obteniéndose el producto mono, di y triacetilado. De los productos obtenidos, el mayoritario es el diacetilado, seguido por el monoacetilado.¹⁰⁶

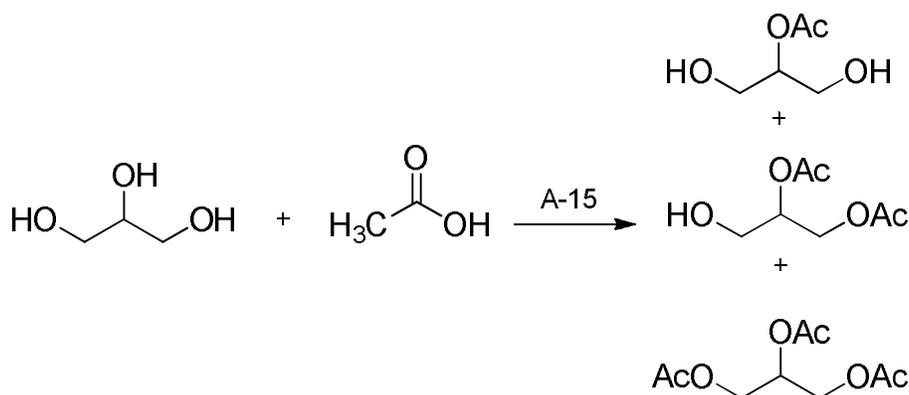


Fig. II.34: Acetilación del glicerol.

¹⁰⁰ Tanis, S. P.; Nakanishi, K.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 7, 409.

¹⁰¹ Oliveto, E. P.; Gerold, C.; Hershberg, E. B.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 6113.

¹⁰² Howard, W. L.; Lorette, N. B.; *J. Org.Chem.*, **1960**, 25, 525.

¹⁰³ Ramesh, C.; Banerjee, J.; Pal, R.; Das, B.; *Adv. Synth. Catal.*, **2003**, 345, 557.

¹⁰⁴ Santosh, T.; Kadam, P. T.; Sung, S. K.; *Tetrahedron*, **2009**, 65, 10383.

¹⁰⁵ Wu, L.; Yang, C.; Zhang, C.; Yang, L.; *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2009**, 30, 1665.

¹⁰⁶ Gonçalves V.L.C.; Pinto B.P.; Silva J.C.; Mota C.J.A.; *Catal. Tod.*, **2008**, 673

La resina, además ha participado en la catálisis de la acetilación de otro grupo de alcoholes y fenoles. En estos casos las reacciones se llevaron a cabo con anhídrido acético y a temperatura ambiente.¹⁰⁷ (Ej.: Fig.II.35 y Fig.II.36)

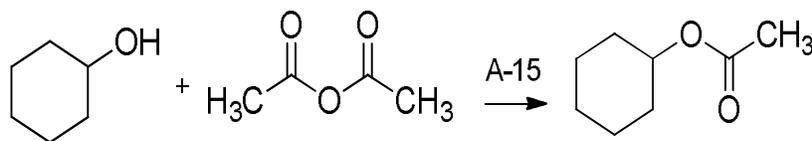


Fig.II.35: Acetilación alcoholes.

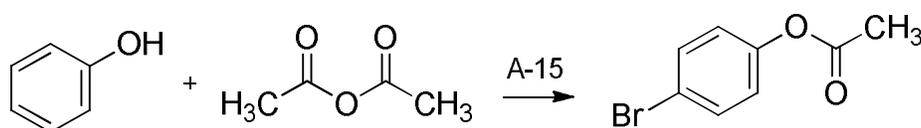


Fig. II.36: Acetilación fenoles.

Dentro de los compuestos heterocíclicos se vio que el pirrol experimenta reacciones de acilación de Friedel-Crafts en presencia de A-15.¹⁰⁸ Al utilizar anhídrido acético en condiciones libres de solvente, este produce el 3-acetilpirrol y 2,4-diacetilpirrol.

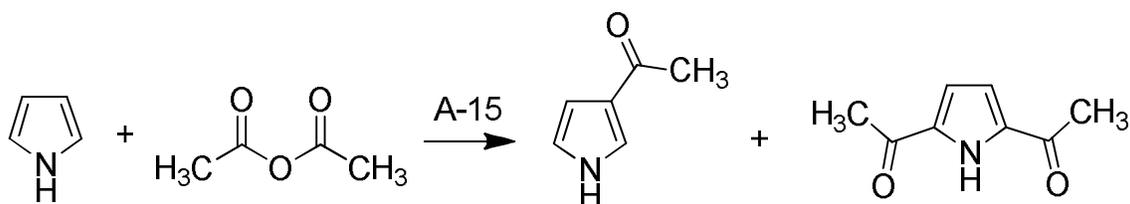


Fig. II.37: Acilación pirrol, catalizada por A-15.

Hablando específicamente de la familia de compuestos a la que pertenece la molécula de estudio, la resina presenta antecedentes sobre la acilación del indol y el 2-metilindol.

¹⁰⁷ Manoj A. P.; Shrinivas D. S.; *Rec. Catal.*; **2012**, 1, 6.

¹⁰⁸ Das, B.; Pal, R.; Banerjee, J.; Mahender, G.; Holla, H.; Venkateswarlu, K.; *Indian J.Chem.*, **2005**, 44B, 198.

En estos casos el agente acilante, anhídrido acético, se utilizó también como solvente. En el caso del indol se produjeron dos productos: el 3-acetilindol y el N-acetilindol. Por otro lado, el 2-metilindol generó 3 productos, el N-acetil-2-metilindol (a); N, 3-diacetil-2-metilindol (b) y el 5-acetil-2-metilindol (c).¹⁰⁶

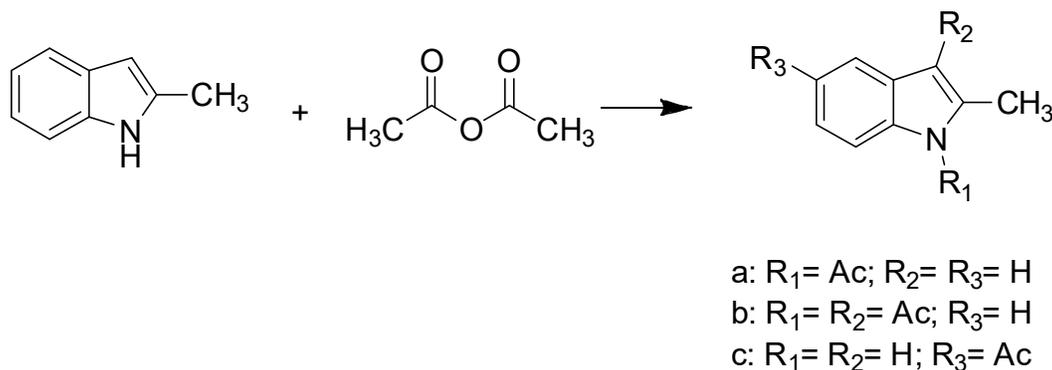


Fig. II.38: Acilación 2-metilindol catalizada por A-15.

II.4. Ureas

La urea (NH₂CONH₂) es un compuesto nitrogenado formado por un grupo carbonilo unido a dos grupos aminos. La presencia del doble enlace carbono-oxígeno le da a este grupo funcional una estructura plana.

Los hidrógenos que presenta la molécula pueden ser sustituidos por grupos alquílicos R, dando lugar a diferentes tipos de ureas sustituidas. Las mismas pueden estar mono, di, tris o tetra sustituidas y a su vez pueden ser simétricas (mismos grupos R unidos a los N) o asimétricas (diferentes R unidos a los N). Además, este grupo funcional puede estar presente en una cadena carbonada abierta o estar contenida en un ciclo.

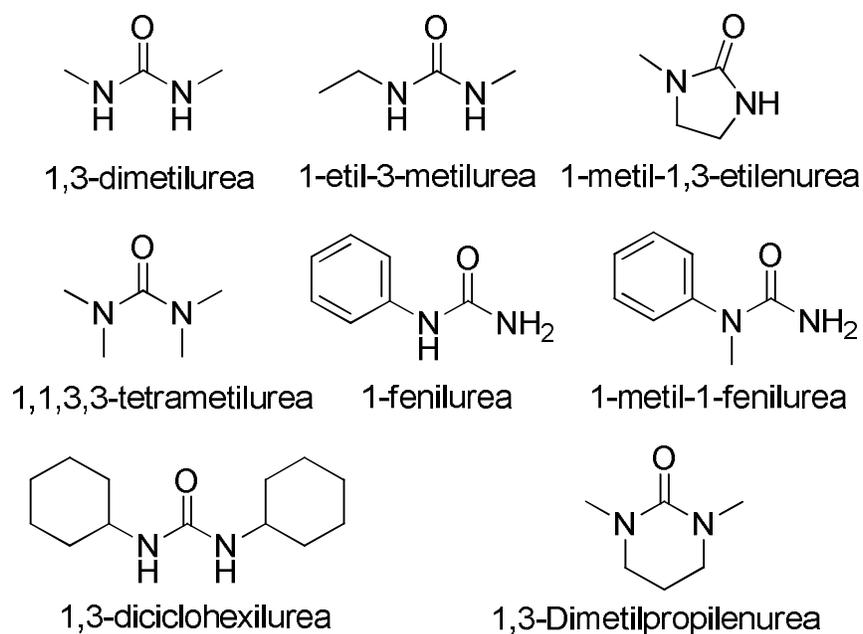


Fig.II.39: Estructuras de ureas sustituidas.

Debido a que los nitrógenos están unidos a un carbonilo sus pares de electrones libres están en resonancia en la molécula. Esta característica hace que las ureas no sean tan básicas como las aminas. Por otra parte, su carácter básico es más fuerte que el de las amidas. En ambos compuestos la carga positiva que se genera al protonar el oxígeno puede ser estabilizada por los pares de electrones libres del nitrógeno. Debido a que las ureas presentan dos grupos amino la estabilidad será mayor.

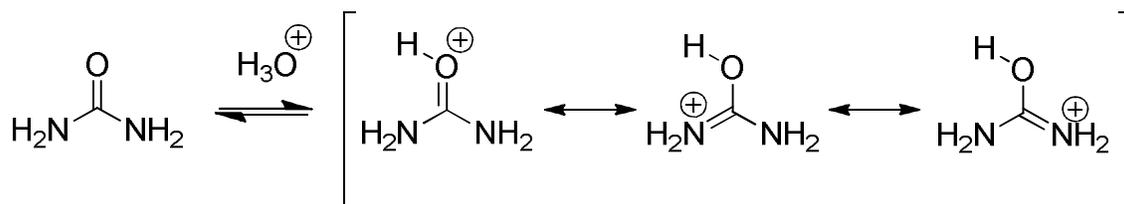


Fig.II.40: Protonación de ureas.

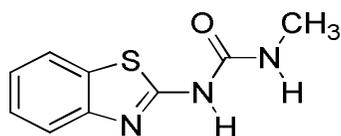
Esta característica que exhiben los electrones libres del nitrógeno también afecta la fuerza como nucleófilo que presentan los compuestos. Los electrones no estarán tan disponibles para atacar a un electrófilo por lo tanto no serán nucleófilos muy fuertes.

Las características que tengan los grupos unidos a los nitrógenos también afectaran la nucleofilia de la molécula. Estos grupos podrán favorecer o perjudicar la reactividad tanto por efectos estéricos como electrónicos.

II.4.1. Aplicaciones de las ureas

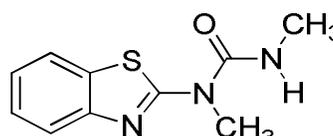
El interés que despiertan las ureas se debe a la amplia gama de aplicaciones que tienen estos compuestos en diferentes áreas, como la de los productos petroquímicos, agroquímicos y farmacéuticos.¹⁰⁹

Estas también se utilizan como herbicidas (**15**, **16**), pesticidas, como colorante para fibras de celulosa, antioxidante en la gasolina y regulador del crecimiento de plantas.



(15)

1-(benzo[d]tiazol-2-il)-3-metilurea



(16)

1-(benzo[d]tiazol-2-il)-1,3-dimetilurea

Por otro lado, el grupo funcional urea se ha introducido en varios potentes inhibidores de la proteasa de VIH-1.¹¹⁰ Posteriormente se incorporó también a

¹⁰⁹ Vishnyakova, T. P.; Golubeva, A.; Glebova, E. V.; *Russ. Chem. Rev.*, **1985**, *54*, 429.

¹¹⁰ (a) Getman, D. P.; De Crescenzo, G. D.; Heintz, R. M.; Reed, K. L.; Talley, J. J.; Bryant, M. L.; Clare, M.; Housman, K. A.; Marr, J. J.; Mueller, R. A.; Vazquez, M. L.; Shieh, H.S.; Stallings, W. C.; Stegeman, R. A.; *J. Med. Chem.*; **1993**, *36*, 288

(b) Lam, P. Y. S.; Ru, Y.; Jadhav, P. K.; Aldrich, P. E.; De Lucca, P. E.; Eyermann, C. J.; Chang, C. H.; Emmett, G.; Holler, E. R.; Daneker, W. F.; Li, L.; Confalone, P. N.; McHugh, R. J.; Han, Q.; Li, R.; Markwalder, J. A.; Seitz, S. P.; Sharpe, T. R.; Bacheler, L. T.; Rayner, M. M.; Klabe, R. M.; Shum, L.; Winslow, D. L.; Kornhauser, D. M.; Jackson, D. A.; Erickson-Viitanen, S.; Hodge, C. N.; *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 3514.

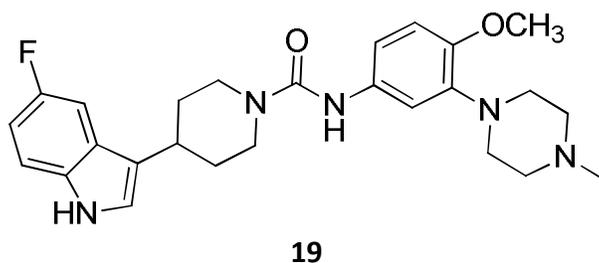
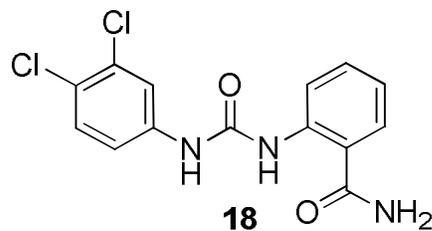
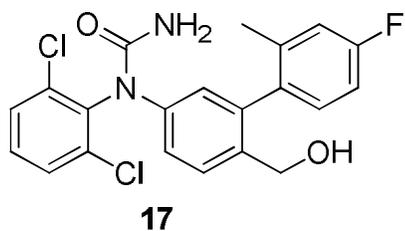
(c) Han, V.; Chang, C.-H.; Li, R.; Ru, Y.; Jadhav, P. K.; Lam, P. Y.S.; *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 2019.

(d) Stone, B. R. P.; Harris, G. D.; Cann, R. O.; Smyser, T. E.; Confalone, P. N.; *Tetrah. Lett.*, **1998**, *39*, 6127.

(e) Patel, M.; Kaltenbach, R. F.; Nugiel, D. A.; McHugh, R. J. Jr.; Jadhav, P. K.; Bacheler, L. T.; Cordova, B. C.; Klabe, R. M.; Erickson-Viitanen, S.; Garber, S.; Reid, C.; Seitz, S. P.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1988**, *8*, 1077.

(f) Patel, M.; Rodgers, J. D.; McHugh, R. J. Jr.; Johnson, B. L.; Cordova, B. C.; Klabe, R. M.; Bacheler, L. T.; Erickson-Viitanen, S.; *Bioorg. Med. Chem. Rev.*, **1999**, *9*, 3217.

inhibidores de la quinasa MAP p-38¹¹¹ (**17,18**), así como en inhibidores de la recaptación de 5-HT¹¹² (**19**), y en posibles inhibidores de la peptidasa aspártica.¹¹³



Asimismo, se observó que varias ureas presentaban actividad hipertensiva como las 1- [4- (indol-3-il) piperazinil] ureas 3-sustituidas¹¹⁴ (**20**) y derivados de piridiniliden arilurea (**21**).¹¹⁵ También derivados de la urea del 5-aminopirazoles se han descrito recientemente como potentes inhibidores de la quinasa p38¹¹⁶ (**22**), la producción

¹¹¹ (a) Dumas, J.; Sibley, R.; Riedl, B.; Monahan, M. K.; Lee, W.; Lowinger, T. B.; Redman, A. M.; Johnson, J. S.; Kingery-Wood, J.; Scott, W. J.; Smith, R. A.; Bobko, M.; Schoenleber, R.; Ranges, G. E.; Housley, T. J.; Bhargava, A.; Wilhelm, S. M.; Shrikhande, A.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, *10*, 2047.

(b) Dumas, J.; Hatoum-Mokdad, H.; Sibley, R.; Riedl, B.; Scott, W. J.; Monahan, M. K.; Lowinger, T. B.; Brennan, C.; Natero, R.; Turner, T.; Johnson, J. S.; Schoenleber, R.; Bhargava, A.; Wilhelm, S. M.; Housley, T. J.; Ranges, G. E.; Shrikhande, A.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, *10*, 2051.

(c) Regan, J.; Breitfelder, S.; Cirillo, P.; Gilmore, T.; Graham, A. G.; Hickey, E.; Klaus, B.; Madwed, J.; Moriak, M.; Moss, N.; Pargellis, C.; Pav, S.; Proto, A.; Swinamer, A.; Tong, L.; Torcellini, C.; *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 2994.

(d) Redman, A. M.; Johnson, J. S.; Dally, R.; Swartz, S.; Wild, H.; Paulsen, H.; Caringal, Y.; Gunn, D.; Renick, J.; Osterhout, M.; Kingery-Wood, V.; Smith, R. A.; Lee, W.; Dumas, J.; Wilhelm, S. M.; Housley, T. J.; Bhargava, A.; Ranges, G. E.; Shrikhande, A.; Young, D.; Bombaraand, M.; Scott, W. J.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, *11*, 9.

¹¹² Matzen, L.; Van Amsterdam, C.; Rautenberg, W.; Greiner, H. E.; Harting, J.; Seyfried, C. A.; Bottcher, H.; *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 1149.

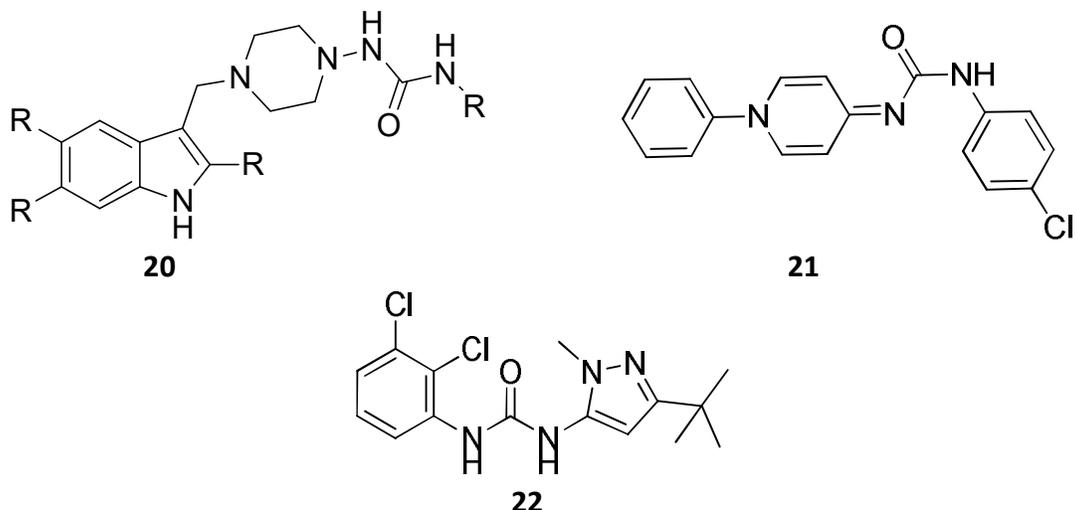
¹¹³ Dales, N. A.; Bohacek, R. S.; Satyshur, K. A.; Rich, D. H.; *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 2313.

¹¹⁴ Glamkowski, E. J.; Reitano, P. A.; Woodward, D. L.; *J. Pharm. Sci.*, **1978**, *67*(12), 1773.

¹¹⁵ Ludden, C. T.; Scriabine, A.; Ulm, E. H.; Morgan, G.; Fisher, M. H.; Ruyle, W. V.; *Experientia*, **1979**, *35*(6), 799.

¹¹⁶ Dumas, J.; Hatoum-Mokdad, H.; Sibley, R.; Riedl, B.; Scott, W. J.; Monahan, M. K.; Lowinger, T. B.; Brennan, C.; Natero, R.; Turner, T.; Johnson, J. S.; Schoenleber, R.; Bhargava, A.; Wilhelm, S. M.; Housley, T. J.; Ranges, G. E.; Shrikhande, A.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, *10*, 2051

de TNF- α ¹¹⁷ y la aciltransferasa de colesterol.¹¹⁸ Las ureas de 2-aminotiazoles también son bien conocidos en la literatura y son activos como antivirales,¹¹⁹ inhibidores de VLA-4,¹²⁰ y agentes antitumorales.¹²¹



Observando las estructuras de los compuestos mencionados se puede ver que en la mayoría de estos el grupo funcional urea está a grupos R que contienen diferentes heterociclos. A lo largo del tiempo esta combinación de estructuras urea-heterociclo ha generado una gran cantidad de compuestos con actividad biológica y farmacológica. El problema que tienen estos compuestos es que en general, en los métodos de síntesis de mayor uso se emplean reactivos peligrosos y que generan desechos nocivos para el medio ambiente. Por lo tanto, su producción a gran escala genera grandes inconvenientes.

II.4.2. Síntesis de ureas

La síntesis más simple y directa de ureas sustituidas esta descrita por el esquema general de la fig.II.41. El proceso consiste en dos pasos: (1) reacción de la amina

¹¹⁷ Regan, J. R.; Cirillo, P. F.; Hickey, E. R.; Moss, N.; Cywin C. L.; Pargellis, C.; Gilmore, T. A.; *Chem. Abstr.*, **1999**, *130*, 325145

¹¹⁸ Creswell, M. W.; White, A. D. U.S. Patent 5,162,360, 1993; *Chem. Abstr.* **1993**, *118*, 147556.

¹¹⁹ Liebig, H.; Pftzing, H.; Grafe, A.; *Arzneim.-Forsch.*, **1974**, *24*, 887.

¹²⁰ Baldwin, J. J.; McDonald, E.; Moriarty, K. J.; Sarko, C.R.; Machinaga, N.; Nakayama, A.; Chiba, J.; Iimura, S.; Yoneda, Y.; *Chem. Abstr.*, **2001**, *134*, 86149

¹²¹ Pevarello, P.; Amici, R.; Traquandi, G.; Villa, M.; Vulpetti, A.; Isacchi, A.; *Chem. Abstr.*, **2000**, *132*, 334455.

seleccionada con el reactivo 1 que contiene el grupo carbonilo para formar el intermedio 2, que aún posee un grupo saliente unido al carbonilo; (2) reacción adicional del compuesto intermedio 2 con la misma amina o con una amina diferente para formar la urea sustituida simétrica o asimétrica. Se puede llegar a ese producto directamente o a través del isocianato que es más reactivo.

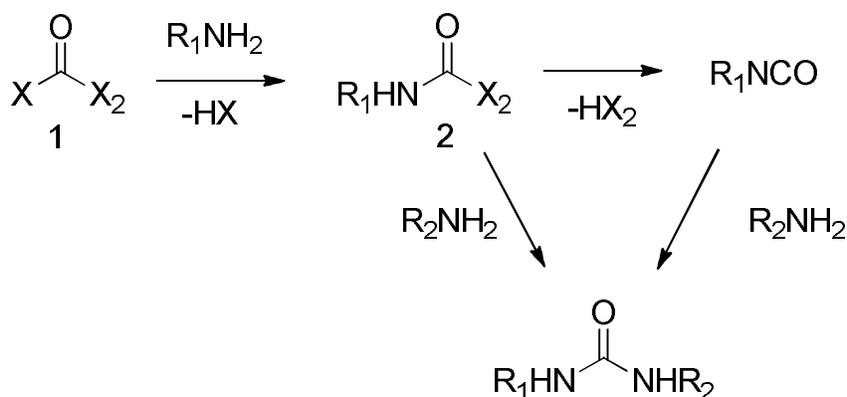


Fig. II.41: Obtención general de ureas sustituidas.

El método clásico de síntesis de ureas también se ha utilizado para la obtención de ureas heterocíclicas. Tal es el caso del ejemplo de la figura II.42, donde se hizo reaccionar una familia de 2-aminobenzimidazoles con distintos isocianatos obteniendo las correspondientes benzimidazolureas.¹²² (Fig. II.42)

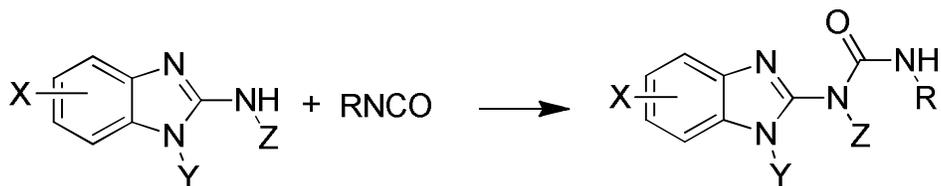


Fig. II.42: Síntesis de ureas heterocíclicas, utilizando isocianatos.

Stevens también obtuvo una familia de ureas heterocíclicas de manera similar a la indicada anteriormente.¹²³

¹²² Paget, C. J.; Kisner, K.; Stone, R. L.; De Long, D. C.; *J. Med. Chem.*, **1969**, 126, 1010.

¹²³ De Stevens, G.; Luts, H.; Halamandaris, A.; *J. Org. Chem.*; **1958**, 231, 114.

Aparte de la preparación de urea (NH_2CONH_2) producida comercialmente por deshidratación del carbamato de amonio, el que a su vez se obtiene por reacción directa de amoníaco con dióxido de carbono,¹²⁴ el método clásico para la preparación de ureas sustituidas simétricamente implica la reacción de aminas con fosgeno (Rvo. 1 de la fig.II.41 con X, X₂ = Cl).

Por otro lado, para la obtención de ureas asimétricas se utiliza la adición de aminas a isocianatos. Sin embargo, es importante subrayar que estos son tóxicos y generalmente se preparan a partir de fosgeno, que genera problemas toxicológicos muy importantes debido a que para su síntesis se utilizan grandes cantidades de cloro, generándose soluciones acuosas contaminadas. Además, debe tenerse en cuenta el riesgo de su almacenamiento y transporte, por ser este un reactivo con alta volatilidad y toxicidad. No obstante, alrededor del mundo se producen y utilizan aproximadamente 2 millones de toneladas de fosgeno.¹²⁵

Con el paso del tiempo y la toma de conciencia de lo peligroso y perjudicial que son estos métodos de síntesis, se ha tratado de encontrar metodologías menos contaminantes para la obtención de compuestos de este tipo.

En algunos casos se intentó reemplazar al fosgeno por reactivos que no generen desechos peligrosos pero con una estructura similar, es decir un grupo carbonilo unido a dos grupos salientes.

A continuación se van a citar algunos ejemplos de este tipo de reactivos estructuralmente similares al fosgeno.

El primer caso es el del bis(4-nitrofenil)carbonato, que se convierte en carbamatos al reaccionar con cantidades equimolares de aminas primarias alifáticas o aromáticas. Estos, a su vez pueden reaccionar con una segunda molécula de la misma amina o una diferente para dar ureas simétricas o asimétricas respectivamente.¹²⁶ **(Fig.II.43)**

¹²⁴ a) Kirk-Othmer, *Encyclopedia of Chemical Technology*, ed. M. Grayson, Wiley Interscience, New York, **1983**, 23, 548; b) U. Petersen, in *Methoden der Organischen Chemie, Kohlensäurederivate*, Houben-Weyl, E4, G. Thieme, Verlag, Stuttgart, **1983**, 334

¹²⁵ L. Cassar; *Chem. Ind.*, **1990**, 72, 18.

¹²⁶ J. Izdebski; D. Pawlak; *Synthesis*, **1989**, 423.

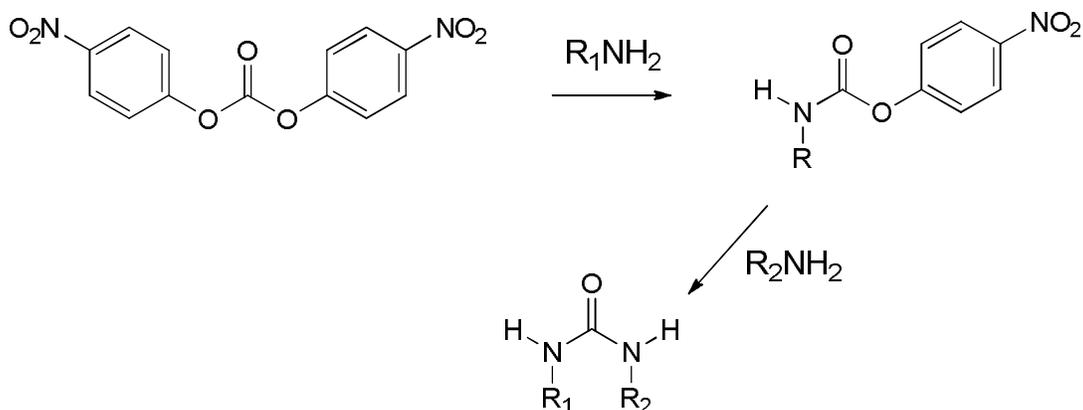


Fig. II.43: Síntesis de ureas a partir de bis(4-nitrofenil)carbonato.

De forma similar se puede utilizar dicarbonato de di-terc-butilo (BOC), el que al reaccionar con aminas primarias genera N-BOC que puede convertirse en ureas simétricas o asimétricas al reaccionar con una segunda molécula de amina. En este caso se utiliza una base fuerte para formar el isocianato intermediario.¹²⁷

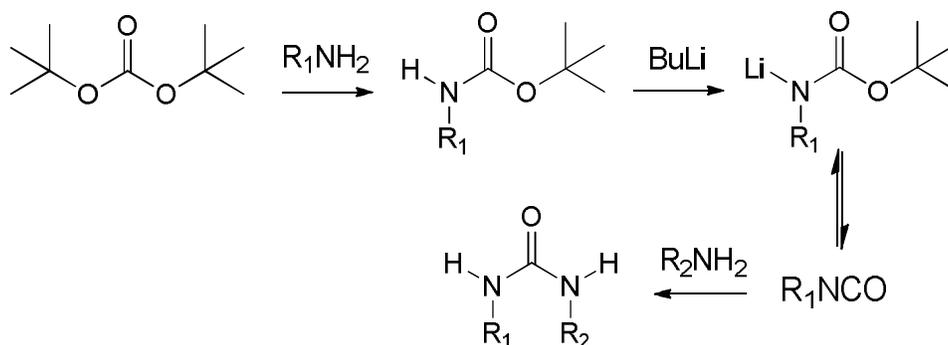


Fig.II.44: Síntesis de ureas a partir de dicarbonato de di-terc-butilo.

El *N,N'*-carbonildiimidazol se puede utilizar para obtener ureas tetra sustituidas asimétricamente. En el primer paso se hace reaccionar con una amina secundaria y posteriormente se realiza una N-alkilación del producto para hacerlo más reactivo. Por último se adiciona otra amina secundaria diferente a la primera.¹²⁸(Fig.II.45)

¹²⁷ Lamothe, M.; Perez, M.; Colovray-Gotteland, V.; Halazy, S.; *Synlett.*, **1996**, 507.

¹²⁸ Batey, R. A.; Santhakumar, V.; Yoshina-Ishii, C.; Taylor, S. D.; *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 6267.

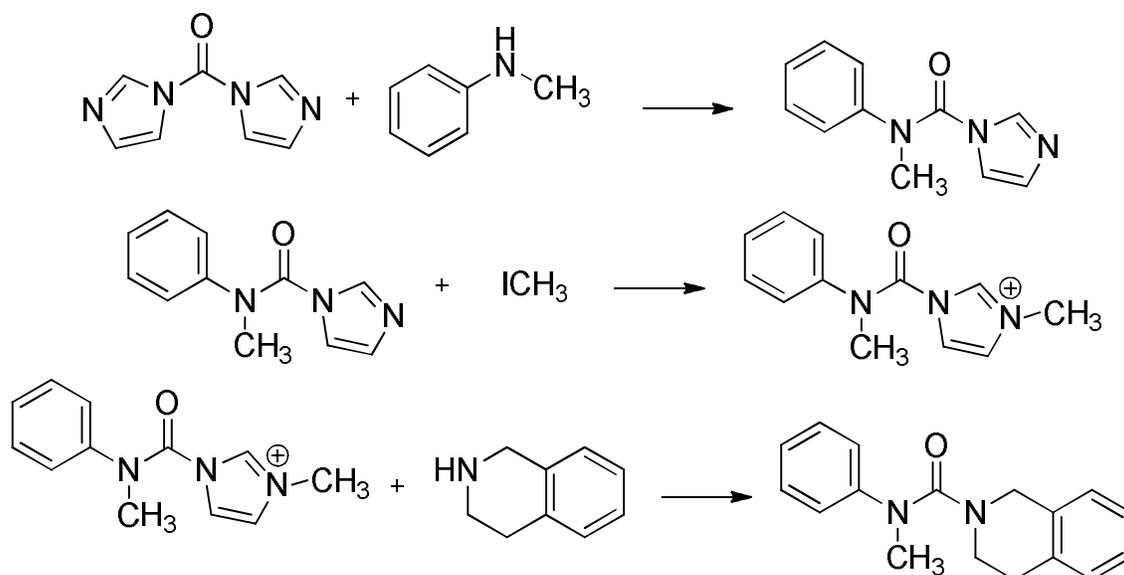


Fig.II.45: Síntesis de ureas a partir de *N,N'*-carbonildiimidazol

Si se parte de *N,N'*-carbonildibenzotriazol (**Fig.II.46**) en un procedimiento similar pero sin realizar el paso de alquilación, se pueden obtener ureas asimétricas tetra sustituidas.¹²⁹

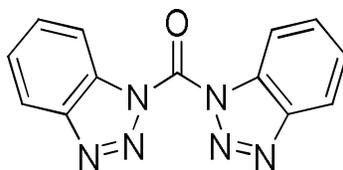


Fig.II.46: *N,N'*-carbonildibenzotriazol

Otro método de síntesis de ureas simétricas utiliza carbonato de dietilo y 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno como catalizador básico.¹³⁰ (**Fig.II.47**)

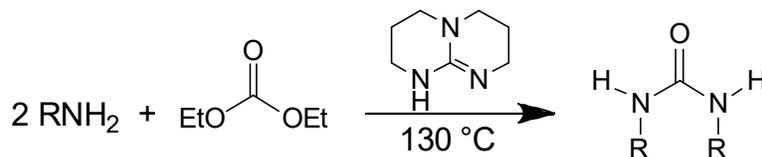


Fig. II.47: Síntesis de ureas a partir de carbonato de dietilo.

¹²⁹ Katritzky, A. R.; Pleyne, D. P. M.; Yang, B.; *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 4155

¹³⁰ Ballini, R.; Fiorini, D.; Maggi, R.; Righi, P.; Sartori, G.; Sartorio, R.; *Green Chem.*, **2003**, *5*, 396.

En los casos anteriores se citaron todos reactivos de estructura simétrica. Sin embargo, esto no es estrictamente necesario y se pueden utilizar reactivos similares al fosgeno pero con estructura asimétrica.

Los trihaloacetilos se pueden convertir cuantitativamente en las trihaloacetamidas. Estos compuestos reaccionan con diferentes aminas alifáticas en presencia de 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno (DBU) dando ureas asimétricas como Neburon y Siduron que presentan actividad biológica como herbicidas.¹³¹ A pesar de formarse un isocianato toxico, este no traería problemas ya que no es aislado del medio de reacción.

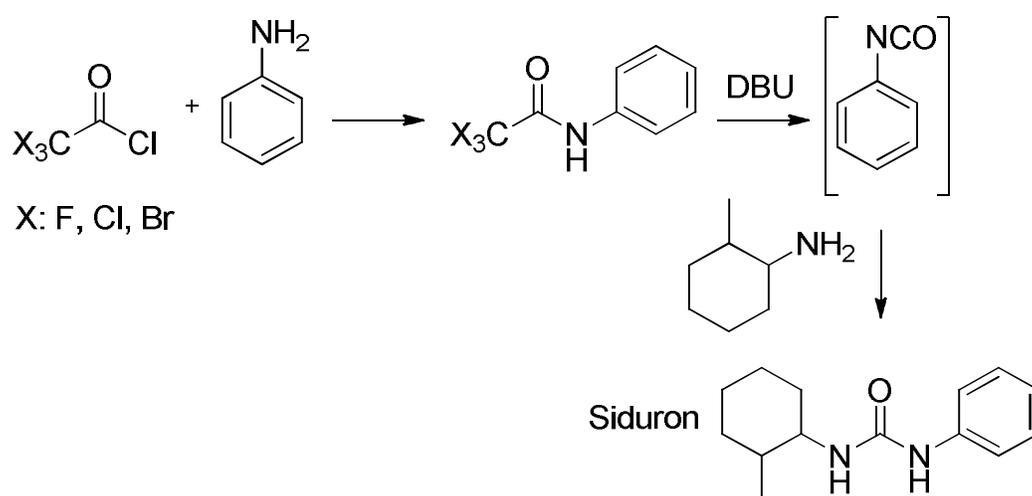


Fig. II.48: Síntesis de ureas a partir de trihaloacetiluros

También se han obtenido un conjunto de ureas complejas a partir del cloroformiato de 4-nitrofenilo.

En el ejemplo de la figura II.49 la S-metil-O-bencil-L-penicilamina reacciona con cloroformiato de 4-nitrofenilo dando el carbamato. La adición adicional de ciclopropilmetilamina en presencia de NaHCO₃ da la urea con un rendimiento del 92%.**(Fig.II.49)**

¹³¹ Braverman, S.; Cherkinsky, M.; Kedrova, L.; Reiselman, A.; *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 3235.

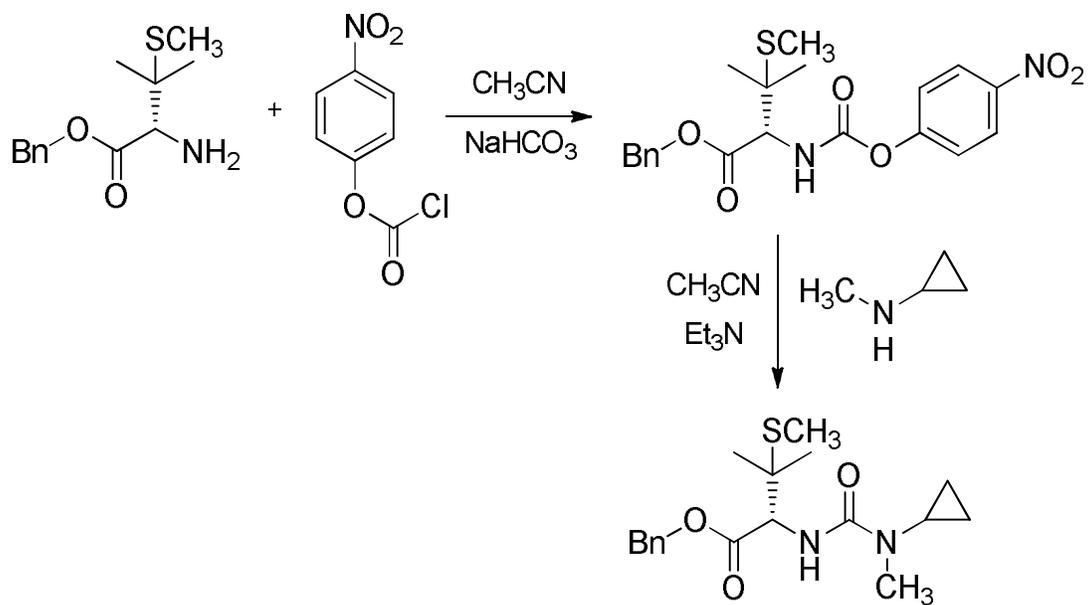


Fig.II.49: Síntesis de ureas a partir de cloroformiato de 4-nitrofenilo.

En otro de los métodos de síntesis el trifosgeno [carbonato de bis (triclorometilo)] se hace reaccionar con el hidrocloreuro de éster metílico de valina, en presencia de diisopropiletamina (DIEA) en diclorometano. Al producto obtenido se le agrega clorhidrato de éster bencílico de serina y DIEA obteniéndose la urea di sustituida. La reacción se puede aplicar con éxito a diferentes aminas que contienen múltiples funcionalidades, tales como alcoholes primarios y secundarios. **(Fig.II.50)**

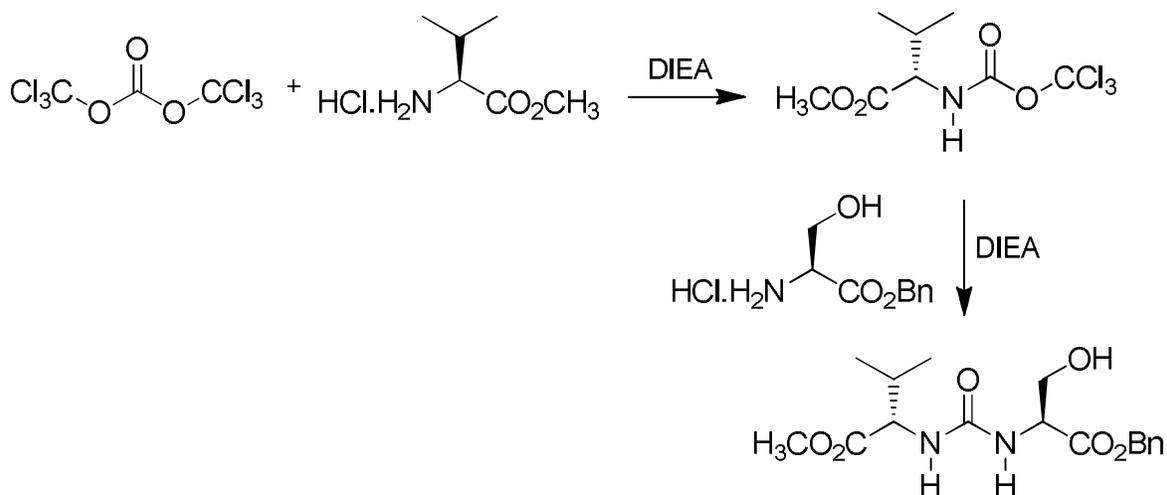


Fig.II.50: Síntesis de ureas a partir de Trifosgeno.

Todas las metodologías descritas anteriormente representan los resultados de los esfuerzos dirigidos hacia el desarrollo de reactivos suaves y seguros que pueden utilizarse en lugar de fosgeno en la síntesis de ureas. Sin embargo, el bis(4-nitrofenil)carbonato, 1,1-carbonilbisimidazol (CDI), 1,1-carbonilbisbenzotriazol, cloroformiato de fenilo y el dicarbonato de di-terc-butilo (BOC), son preparados a partir de fosgeno. Las excepciones son los cloruros de trihalometilo y el trifosgeno. Por lo tanto, la utilización de estos reactivos es solo una forma de eludir, y no enfrentar y resolver el problema de evitar el uso de fosgeno.

También se ha utilizado la carbonilación directa de aminas para sintetizar ureas. Un ejemplo de esto es la utilización de complejos carbonílicos de tungsteno (IV). Desafortunadamente, el proceso requiere una cantidad estequiométrica del complejo de carbonilo y las ureas solo se obtienen con aminas primarias, ya que las secundarias proporcionan formamidas.¹³²

Otro método de síntesis emplea selenio, el que reacciona con monóxido de carbono y aminas en condiciones suaves (15 ° C, 1 atm) para dar carbamoselenoatos de amonio, que luego se convierten en las ureas correspondientes por aminólisis tras la oxidación con oxígeno molecular.¹³³

El enfoque anterior es aplicable a la síntesis de fenilureas asimétricas a través de la carbonilación reductora catalizada por selenio de nitrobenzono en presencia de aminas secundarias alifáticas, usadas como co-reactivos.¹³⁴

Complejos de Pd (II) con trifenilfosfina también fueron empleados con excelentes resultados en la síntesis de difenil urea (DPU) a partir de nitrobenzono, anilina y CO.¹³⁵

Las ureas sustituidas asimétricas también se han sintetizado por carbonilación reductora de nitrobenzenos 4-sustituidos en presencia de un exceso de una amina secundaria alifática usando acetato de paladio, bipyridilo y tosilato de cobre como co-catalizador.¹³⁶

El óxido de trifenilstibina (Ph₃SbO) cataliza la carbonilación de las diaminas H₂N(CH₂)_nNHR (n = 2, 3; R = CH₃, CH₂CH₂OH, CH₂CH(CH₃)OH) con CO₂ en presencia de tamices moleculares, dando las correspondientes ureas cíclicas.¹³⁷ El catalizador

¹³² McCusker, J. E.; Abboud, K. A.; McElwee-White, L.; *Organometallics*, **1997**, *16*, 3863.

¹³³ Sonoda, S.; *Pure Appl. Chem.*, **1993**, *65*, 699.

¹³⁴ Yang, Y.; Lu, S.; *Tetrah. Lett.*, **1999**, *40*, 4845.

¹³⁵ Kim, K. D.; Lee, S. M.; Cho, N. S.; Oh, J. S.; Lee, C. W.; Lee, J. S.; *J. Mol. Catal.*, **1992**, *75*, L1

¹³⁶ Goodall, B. L.; Terlouw, W.; *Eur. Pat.*, EP 319111, **1989** (*Chem. Abstr.*, **1989**, *111*, 214245t).

¹³⁷ Nomura, R.; Yamamoto, M.; Matsuda, H.; *Ind. Eng. Chem. Res.*, **1987**, *26*, 1056.

modificado $\text{Ph}_3\text{SbO} / \text{P}_4\text{S}_{10}$ es altamente efectivo para la carbonilación de aminas y diaminas que dan ureas lineales y cíclicas.¹³⁸

En otro ejemplo a citar, la reacción de aminas primarias, alifáticas o aromáticas, con CO_2 en presencia de una mezcla de $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O} / \text{Bu}_3\text{P}$ y un exceso de un derivado de alcohol propargílico proporciona ureas simétricas disustituidas.¹³⁹

El carbonato de etileno, que se prepara en grandes cantidades haciendo reaccionar óxido de etileno con CO_2 , representa un reactivo de carbonilación eficaz para la conversión de propilamina en N,N-dipropilurea. La reacción se lleva a cabo con exceso de amina en NaOMe metanólico al 28% con altos rendimiento. **(Fig.II.51)**

El procedimiento se puede aplicar eficientemente a la síntesis en gran escala de ureas simétricas y asimétricas.¹⁴⁰

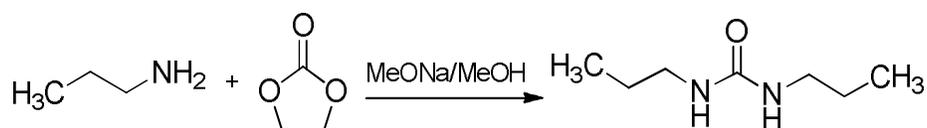


Fig.II.51: Síntesis de ureas a partir de carbamatos de etileno.

Asimismo, los carbamatos han sido utilizados como reactivos de partida para la obtención de ureas. En este caso se produce el desplazamiento de un grupo alcoxi, por la sal de magnesio de una amina, la que se genera in situ cuando se trata la amina con bromuro de etilmagnesio.¹⁴¹ **(Fig.II.52)**

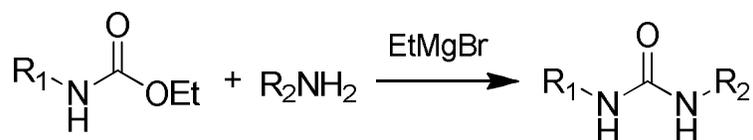


Fig.II.52: Síntesis de ureas a partir de carbamatos.

¹³⁸ Nomura, R.; Hasegawa, Y.; Ishimoto, M.; Toyosaki, T.; Matsuda, H.; *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 7339.

¹³⁹ Fournier, J.; Bruneau, C.; Dixneuf P.H.; Lécolier, S.; *J. Org. Chem.*; **1991**, 56, 4456.

¹⁴⁰ Hayashi, T.; Yasuoka, J.; *Eur. Pat.*, EP 846679, **1998** (*Chem. Abstr.*, **1998**, 129, 40921q).

¹⁴¹ Basha, A.; *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2525.

También hay registros de la utilización de isopropenil carbamatos para la síntesis de ureas asimétricas. A través de este método se obtuvieron diferentes tipos de ureas heterocíclicas.¹⁴²

Los carbonimidoditioatos, representados en la figura II.53, se preparan por reacción de aminas primarias o ésteres de aminoácidos con CS₂, seguido de la metilación con ioduro de metilo. Estos compuestos se convierten en S-metiltiocarbamatos que, al reaccionar con aminas primarias o secundarias, conduce a ureas asimétricas.¹⁴³

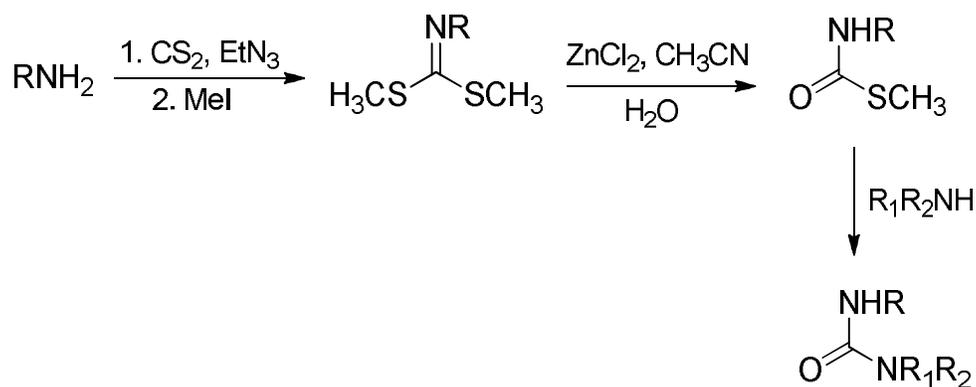


Fig. II.53: Síntesis de ureas a partir de carbonimidoditioatos.

II.4.2.1. Síntesis de ureas complejas a partir de ureas sencillas

En otro enfoque diferente de síntesis, la urea y las ureas *N,N'*-sustituidas se pueden utilizar como bloques de construcción para la obtención de compuestos que tengan ese grupo funcional pero sean más complejos, utilizando reacciones que producen el desplazamiento de uno o ambos grupos aminos.

De esta forma, la *N,N'*-difenilurea (Fig.II.54; R = Ph) se convierte en *N*-fenil-*N'*-alquilurea por tratamiento con un gran exceso de amina primaria y una pequeña cantidad de Et₃N en DMF a reflujo¹⁴⁴(Fig.II.54, reacción 1). El método no procede con aminas secundarias impedidas, aminas gaseosas o aminas aromáticas que poseen sustituyentes atractores de electrones.

¹⁴² Gallou, I.; Eriksson, M.; X. Zeng; Senanayake, C.; Farina, V.; *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 6960.

¹⁴³ Anbazhagan, M.; Deshmukh A.R.A.S.; Rajappa, S.; *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 3609

¹⁴⁴ Ramadas, K.; Srinivasan, N.; *Org. Prep. Proced. Int.*, **1993**, 25,600.

Por otra parte, *N,N'*-diarilureas simétricas pueden obtenerse con muy buenos rendimientos por irradiación de microondas de una mezcla de aminas aromáticas y urea.¹⁴⁵ (R = H) (Fig.II.54, reacción 2)

Asimismo, se pueden preparar ureas cíclicas por condensación de urea o *N,N'*-dialquilureas con glicoxal o compuestos carbonílicos funcionalizados, seguido de hidrogenólisis o eliminación de agua (Fig.II.54, reacciones 3 y 4) .¹⁴⁶

La *N*-alquilación de ureas representa otro método útil para la síntesis selectiva de ureas *N,N,N',N'*-tetrasustituidas, tanto lineales como cíclicas. De este modo se prepara *N,N'*-divinilpropilenurea mediante la adición de vinilpropionato a una mezcla de propilenurea y DMAP a reflujo (Fig.II.54, reacción 5) .¹⁴⁷

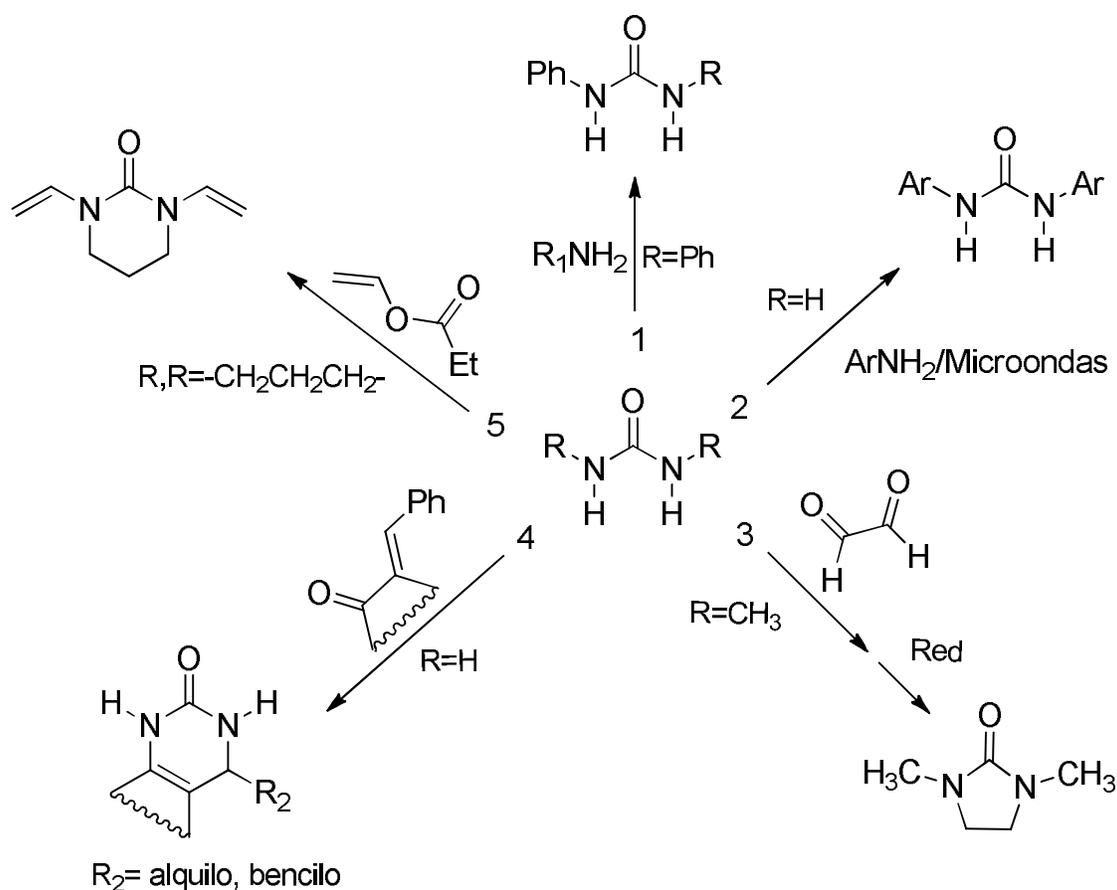


Fig.II.54: Síntesis de ureas complejas a partir de ureas más sencillas.

¹⁴⁵ Mojtahedi, M. M.; Saidi, M. R., Bolourtchian, M.; *J. Chem. Res. (S)*, **1999**, 710.

¹⁴⁶ A) Kramer, A.; Siegel, W.; *Eur. Pat.*, EP 906905, **1999** (*Chem. Abstr.*, **1999**, 130, 283683p); B) Rapole, K. R.; Siddiqui, A. H.; Daxal, B.; Batta, A. K.; Rao, S. J.; Kumar, P.; Salen, G.; *Synth. Commun.*, **1996**, 26,3511; C) Zou, J. P.; Lu, Z. E.; Qiu, L. H.; Chen, K. Q.; *Heterocycles*, **1996**, 43, 49.

¹⁴⁷ Henkelmann, J.; Heider, M.; Ruehl, T.; *Eur. Pat.*, EP 752417, **1997** (*Chem. Abstr.*, **1997**, 126, 157923w).

La aminación reductora de aldehídos con mono alquileas, en presencia de isopropóxido de titanio (IV) y borohidruro de sodio en THF, representa una ruta viable a escala de laboratorio de producción de ureas disustituidas *N,N'*asimétricas.¹⁴⁸ (Fig.II.55).

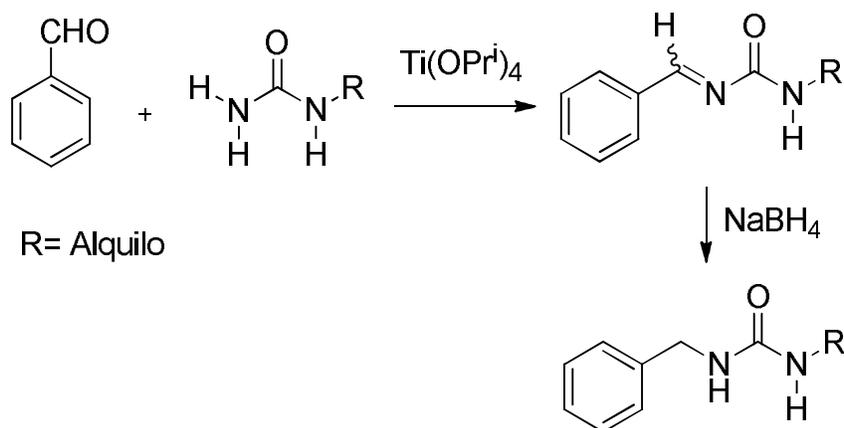


Fig.II.55: Síntesis de ureas por aminación reductora de aldehídos.

Un método similar, basado en la alquilación reductora de ureas, implica el uso de cloruro de trimetilsililo (TMSCl) como catalizador en la etapa de condensación y, como en el caso anterior, borohidruro de sodio como agente reductor. De esta forma la urea original puede convertirse en ureas mono y di sustituidas.¹⁴⁹

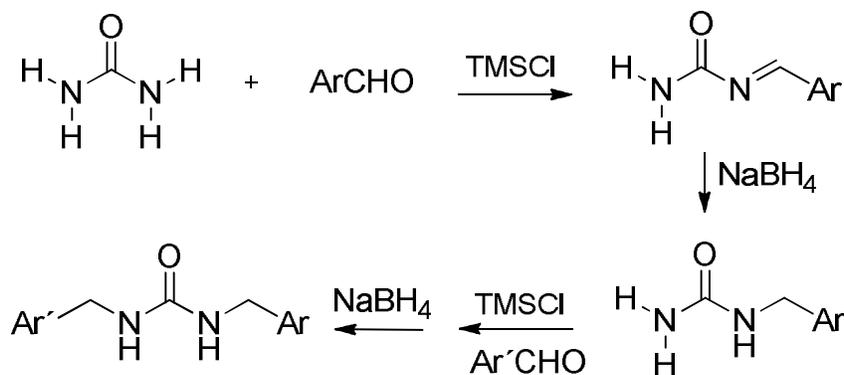


Fig.II.56: Aminación reductora catalizada por TMSCl.

¹⁴⁸ Armstrong III, J. D.; Wolfe, C.N.; Keller, J.L.; Lynch, J.; Bhupathy, M.; Volante, R. P.; De Vita, R. J.; *Tetrah. Lett.*, **1997**, *38*, 1531.

¹⁴⁹ Xu, D.; Ciszewski, L.; Li, T.; Repic, O.; Blacklock, T. J.; *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 1107.

La zeolita ácida HSZ-360 HY disponible comercialmente cataliza eficiente la producción de ureas. La reacción de aminas aromáticas con acetoacetato de etilo en presencia de esta proporciona diarilureas simétricas.¹⁵⁰ (Fig.II.57, ruta 1)

Este tipo de síntesis no se puede aplicar a las aminas alifáticas. Sin embargo, se pueden producir con éxito ureas alifáticas simétricas haciendo reaccionar aminas alifáticas primarias, partiendo de acetoacetanilida, empleando el mismo catalizador zeolítico.¹⁵¹ (Fig.II.57, ruta 2)

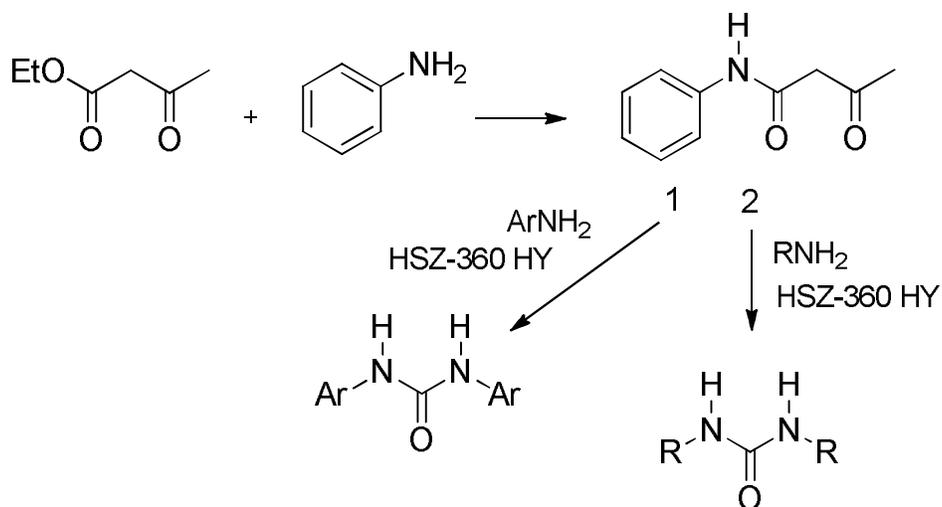


Fig.II.57: Aminación reductora catalizada por zeolita HSZ-360 HY.

¹⁵⁰ Bigi, F.; Maggi, R.; Sartori, G.; Zambonin, E.; *Chem. Commun.*, **1998**, 513.

¹⁵¹ Bigi, F.; Frullanti, B.; Maggi, R.; Sartori, G.; Zambonin, E.; *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 1004.

III. Parte experimental

III.1. Consideraciones generales

Reactivos y materiales de partida

1) Reactivos inorgánicos

- Bicarbonato de sodio, Anedra
- Hidróxido de sodio, Anedra
- Pentóxido de fósforo, Fluka
- Silica gel: Grace-Davison, grado 62, 60 x 200 mesh.
- Sulfato de sodio anhidro, Anedra
- Zirconia sulfatada, Mel Chemical Co.

2) Reactivos orgánicos.

- 1,1,2,2-tetracloroetano, Fluka
- 1,2-Dicloroetano purum BDH secado y destilado desde P_2O_5 .
- Acetato de etilo, Anedra
- Diclorometano, Anedra
- Etanol absoluto, Anedra
- Metanol, Anedra
- Tetracloruro de carbono, Carlo Erba Puro
- Tolueno, Carlo Erba Puro
- 1,3-metilurea, Aldrich
- 3-metilindol, SAFC 98 %
- Amberlyst 15, Aldrich
- Anhídrido acético, Biopack
- Anhídrido benzoico, Biopack
- Anhídrido butanoico, Aldrich
- Anhídrido cloroacético, Aldrich
- Anhídrido isovalérico, Aldrich
- Anhídrido propanoico, Aldrich

- Cloruro de acetilo, Merck
- Cloruro de benzoilo, Merck
- Cloruro de propanoilo, Merck
- Cloruro de p-toluensulfonilo, Merck
- Etilenurea, Aldrich
- Etilurea, 98 % Aldrich
- Hexano, Anedra
- Isopropilamina, 99 % Carlo Erba
- Metilurea, Sigma-Aldrich
- N-bromosuccinimida ReagentPlus®, 99 % Aldrich
- n-butilamina, ≥99 % Sigma-Aldrich
- Peróxido de benzoilo, Sigma-Aldrich
- Urea, Sigma-Aldrich

Sustrato de partida

El 3-metilindol fue de origen comercial y fue recrystalizado con una mezcla de Hex-AcoEt previo a su uso. Para evitar la oxidación del reactivo se almacenó en un desecador y protegido de la luz.

Agentes acilantes

Los agentes acilantes utilizados, también fueron de origen comercial. Para las reacciones se emplearon diferentes anhídridos: anhídridos de ácido acético, cloroacético, propiónico, butírico, isovalérico y benzoico.

También se emplearon cloruros de ácido: cloruros de acetilo, propanoilo, butanoilo y benzoilo.

Los agentes acilantes fueron purificados mediante destilación o recrystalización, según corresponda el caso.

Catalizadores heterogéneos

Antes de ser utilizados los catalizadores sufrieron diferentes tratamientos.

Resina Amberlyst 15: De procedencia comercial, se activó en tambor de vacío (0,1 torr) a 40 °C durante 5 horas. El catalizador se mantuvo en desecador y fue activado nuevamente durante 1 hora, antes de llevar a cabo cada una de las reacciones.

Zirconia sulfatada (ZrO_2/SO_4^-): de origen comercial, fue calcinada por 6 horas a 550°C. En el caso de no ser utilizada en el momento, se guardó en desecador y se activó en tambor de vacío (0,1 torr) a 40 °C durante 1 hora en caso de ser necesario.

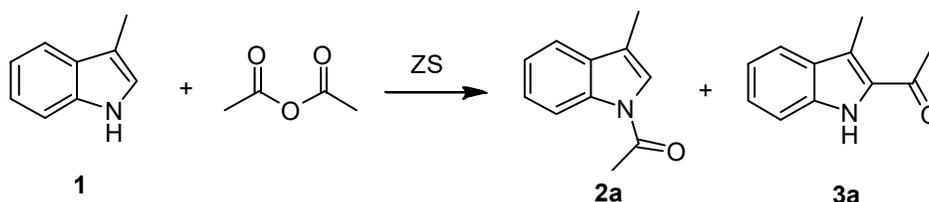
Los compuestos fueron caracterizados e identificados mediante la medición de sus propiedades físicas (pf y Rf cromatográfico) y espectros de resonancia magnética nuclear.

- Los espectros de resonancia magnética nuclear fueron realizados en un Espectrómetro de resonancia magnética nuclear marca Bruker 600, Magneto Bruker UltraShield 14.1 tesla con sistema de shim BOSS II, frecuencia de resonancia del 1H 600.13 MHz y ^{13}C 150.91 MHz. Probe multinuclear Bruker Smart Probe BBFO (5 mm), sistema de adquisición y control Bruker Avance III. Se emplearon como solventes cloroformo o dimetilsulfóxido deuterado ($CDCl_3$ y d_6 -DMSO Aldrich).
Los desplazamientos químicos se indican como partes por millón respecto del tetrametilsilano (TMS, patrón interno de referencia) o de la señal del cloroformo ($\delta H=7,26$ ppm, $\delta C=77,04$).
- La medida de punto de fusión fue realizada en un equipo Büchi-Tottoli, utilizando tubos capilares de vidrio.
- Las cromatografías en columna fueron realizadas utilizando silicagel Grace-Davison grade 62, 60 x 200 mesh.
- Para las cromatografías en capa delgada se utilizaron cromatofolios de silicagel Merk 60 F₂₅₄, con indicador de fluorescencia. Para revelarlas se utilizó luz UV (254 nm).

III.2. Obtención de cetonas derivadas de 3-metilindol empleando catalizadores heterogéneos

III.2.1. Obtención de cetonas derivadas de 3-metilindol, utilizando Zirconia sulfatada (ZS)

III.2.1.1 Obtención de 1-(3-metil-1*H*-indol-2-il)etanona (3a) y 1-(3-metil-1*H*-indol-1-il)etanona (2a)



Optimización de condiciones de reacción

Reacciones realizadas a 80 °C:

En primer lugar, se llevaron a cabo ensayos para seleccionar la relación óptima sustrato/catalizador, la que será utilizada posteriormente para realizar las reacciones con los distintos agentes acilantes.

En un tubo de reacción se colocaron 2 mmoles de 3-metilindol (0,262 g) y 4 ml de 1,2-dicloroetano. Al sistema se le adaptó un refrigerante a reflujo y se calentó con agitación magnética bajo atmosfera de Argón. Una vez a reflujo, se agregaron 8 mmoles de anhídrido acético (0.76 ml) y cantidades variables de ZS (25, 50 y 100% P/P).

El avance de la reacción se controló mediante CCD, utilizando tolueno como solvente de elución.

Transcurridos 30 minutos de reacción, se realizó una CCD observándose la presencia de una mancha coincidente con patrón de 3-metilindol sin reaccionar (Rf: 0.65) y la aparición de dos manchas adicionales de mayor polaridad a la del reactivo (Rf: 0.33 y Rf: 0.13).

Empleando 25, 50 y 100% P/P de ZS se observó el mismo resultado por CCD aunque con variación en la intensidad de las manchas sobre el cromatograma.

Independientemente de la proporción de catalizador utilizada, luego de 1 hora la reacción se dio por finalizada. Esto se debió a que en todos los casos se observó la desaparición completa del 3-metilindol.

Una vez finalizada la reacción, los diferentes ensayos se aislaron y purificaron de la siguiente manera:

El crudo obtenido se centrifugó a 2000 rpm y el sobrenadante se separó del catalizador con una pipeta pasteur. La ZS se lavó dos veces con el solvente de reacción, a reflujo durante 10 minutos, se centrifugó y se extrajo el sobrenadante. Luego se realizaron tres lavados con AcOEt y se procedió de igual manera que en el caso anterior.

Los extractos orgánicos se reunieron en ampolla de decantación y se hicieron dos lavados con solución de NaHCO₃ (10%) y uno con H₂O.

A la fase orgánica se le agregó desecante (Na₂SO₄), luego se filtró y se procedió a eliminar el solvente en evaporador rotatorio. Por último, se secó el crudo a presión reducida hasta peso constante.

A la mezcla obtenida se le realizó una CC de sílica gel (80 veces el peso), usando tolueno como solvente de elución.

Cada una de las fracciones obtenidas, homogéneas por CCD, se purificó mediante una recristalización, empleando EtOH como solvente.

Los rendimientos obtenidos utilizando las diferentes proporciones de catalizador se listan en la siguiente tabla III.1.

Tabla III.1: Rendimientos obtenidos con diferentes proporciones de ZS.

<i>Catalizador</i>	<i>Proporción cat. (% P/P)</i>	<i>Relación Sust./ Ag. Acil</i>	<i>Rto. 1</i>	<i>Rto. 2</i>
ZS	25	1:4	28 % (0.097 g)	40 % (0.138 g)
	50	1:4	25 % (0.085 g)	49 % (0.170 g)
	100	1:4	26 % (0.090 g)	53 % (0.183 g)

Al observar que el mejor rendimiento de la reacción de acilación fue obtenido empleando 100 % P/P de ZS, se continuó con el empleo de esta relación sustrato/catalizador en las reacciones siguientes.

Luego se procedió a encontrar la relación sustrato/agente acilante óptima. Para ello se realizaron diferentes pruebas variando la cantidad anhídrido acético en proporciones 1:2, 1:3 y 1:4.

Para llevar a cabo cada uno de los ensayos se procedió experimentalmente de manera idéntica al caso anterior. Sin embargo, en esta oportunidad se mantuvo constante la cantidad de catalizador y se varió la del reactivo acilante. El tiempo de reacción para cada ensayo se mantuvo en 1 hora, ya que al realizar a este tiempo la CCD de control no se observó la mancha coincidente con el reactivo.

Los rendimientos obtenidos en las distintas reacciones se resumen en la tabla II.2.

Tabla III.2: Rendimientos obtenidos con distintas proporciones agente acilante.

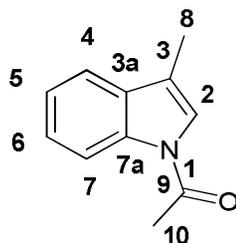
<i>Catalizador</i>	<i>Relación Sust./Ag. Acil</i>	<i>Rto. 1</i>	<i>Rto. 2</i>
ZS (100 % p/p)	1:2	35 % (0.114 g)	46 % (0.159 g)
	1:3	31 % (0.107 g)	48 % (0.166 g)
	1:4	26 % (0.090 g)	53 % (0.183 g)

Los compuestos obtenidos en estas reacciones se caracterizaron mediante punto de fusión y espectroscopia RMN. El compuesto de Rf: 0.33 fue identificado como 1-(3-metil-1*H*-indol-1-il)etanona (2a) y el de Rf: 0.13 como 1-(3-metil-1*H*-indol-2-il)etanona (3a).

1) 1-(3-metil-1*H*-Indol-1-il)etanona (2a):

- *Solido marrón; P_fexp.: 70–72 °C, P_flit.: 66-67 °C*¹⁵²

- **Datos espectroscópicos:**



¹⁵² A., Geissman; *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 3916

¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃)

δ 8.33 (s, 1H, H-7), **7.41** (d, J = 7.7 Hz, 1H, H-4), **7.32–7.24** (m, 1H, H-6), **7.21** (t, J = 7.7 Hz, 1H, H-5), **7.08** (s, 1H, H-2), **2.50** (s, 3H, H-10), **2.20** (d, J = 1.4 Hz, 3H, H-8).

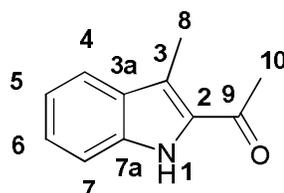
¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃)

δ 168.32 (C-9), **135.85** (C-7a), **131.44** (C-3a), **125.17** (C-6), **123.39** (C-5), **122.22** (C-2), **118.82** (C-4), **118.40** (C-3), **116.59** (C-7), **23.99** (C-10), **9.70** (C-8).

2) 1-(3-metil-1H-Indol-2-il)etanona (3a)

- *Solido amarillo; P_fexp.: 147–148 °C, P_flit.: 147–149 °C*¹⁵³

- **Datos espectroscópicos:**



¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃):

δ 9.18 (s, 1H, H-1), **7.67** (d, J=8.1 Hz, 1H, H-4), **7.35** (m, 1H, H-7), **7.32** (m, 1H, H-6), **7.13** (ddd, J = 8.1 Hz, 6.5 Hz, 1.5 Hz, 1H, H-5), **2.62** (s, 6H, H-8, H-10).

¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃):

δ 190.59 (C-9), **136.13** (C-2), **132.66** (C-7a), **128.85** (C-3a), **126.48** (C-6), **121.40** (C-4), **120.02** (C-5), **118.86** (C-3), **111.95** (C-7), **29.07** (C-10), **11.13** (C-8).

Reacción realizada a 141 °C

El equipo utilizado, la proporción 3-metilindol/anhídrido/catalizador y el procedimiento de agregado de reactivos fueron idénticos al caso anterior. En este caso el solvente fue 1,1,2,2-tetracloroetano (peb: 141 °C). Transcurridos 15 minutos de reacción, se realizó una CCD utilizando tolueno como solvente de elución. En la misma se observó la aparición de dos manchas de productos, de una polaridad mayor

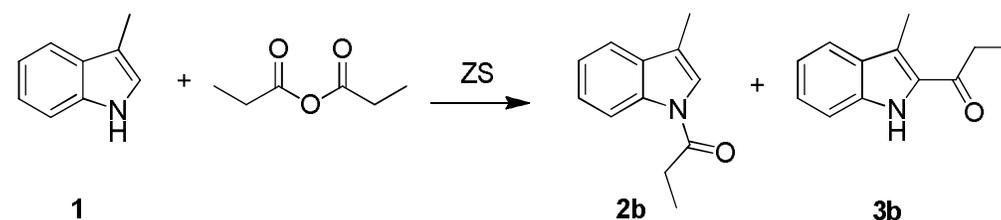
¹⁵³ A. Fuerstner A, D.N. Jumbam, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1993**, *2*, 211.

a la del reactivo, y la ausencia de 3-metilindol sin reaccionar. Debido a esto se dio por finalizada la reacción.

El procedimiento de aislamiento y purificación se completó del mismo modo que en el caso anterior.

- **Rto (2a): 30% (0.1038 g)**
- **Rto (3a): 60% (0.2076 g)**

III.2.1.2 Obtención de 1-(3-metil-1H-indol-1-il)propan-1-ona (2b) y 1-(3-meil-1H-indol-2-il)propan-1-ona (3b)



Reacción realizada a 80 °C:

El equipo utilizado, la proporción 3-metilindol/anhídrido/catalizador y el procedimiento de agregado de reactivos fueron idénticos al caso anterior.

El avance de la reacción se siguió cada 30 min mediante CCD (solvente elución tolueno). En el primer control se observó la aparición de dos manchas (Rf: 0.35 y Rf: 0.14) de una polaridad mayor a la del reactivo y la presencia de 3-metilindol sin reaccionar (Rf: 0.65). La reacción se dio por finalizada transcurridas las de 3 hrs, ya que no se observó variación en la intensidad de las manchas de reactivo y producto. A la mezcla obtenida se le realizó una CC de sílica gel (80 veces el peso), usando tolueno como solvente de elución.

Cada una de las fracciones obtenidas, homogéneas por CCD, se purificó mediante una recristalización, empleando EtOH como solvente.

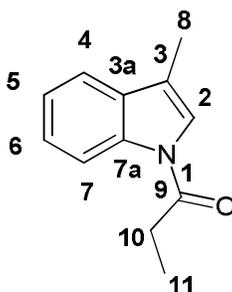
- **Rto 1: 16% (0.060 g)**
- **Rto 2: 37% (0.138 g)**

Los compuestos obtenidos en estas reacciones se caracterizaron mediante punto de fusión y espectroscopia RMN. El compuesto de Rf: 0.35 fue identificado como 1-(3-metil-1*H*-indol-1-il)-propan-1-ona (2b) y el de Rf: 0.14 como 1-(3-metil-1*H*-indol-2-il)-propan-1-ona (3b).

1) 1-(3-metil-1*H*-indol-1-il)-propan-1-ona (2b):

- *Solido marrón; P_fexp.: 53-54 °C, P_flit.: 45 °C*¹⁵⁴

- **Datos espectroscópicos:**



¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃)

δ 8.48 (d, J=8.1 Hz, 1H, H-7), **7.52** (dd, J = 8.2 Hz, 0.9 Hz, 1H, H-4), **7.38** (t, J = 8.3 Hz, 1H, H-6), **7.32** (t, J = 8.2 Hz, 1H, H-5), **7.25** (s, 1H, H-2), **2.93** (c, J = 7.2 Hz, 3H, H-10), **2.32** (d, J=1.3, 3H, H-8), **1.36** (t, J = 7.2 Hz, 3H, H-11).

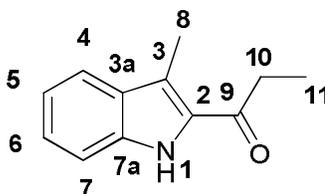
¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃):

δ 171.86 (C-9), **135.94** (C-7a), **131.30** (C-3a), **125.14** (C-6), **123.26** (C-5), **121.52** (C-2), **118.78** (C-4), **118.23** (C-3), **116.60** (C-7), **29.18** (C-10), **9.74** (C-8), **8.80** (C-11).

2) 1-(3-metil-1*H*-indol-2-il)-propan-1-ona (3b)

- *Solido amarillo; P_fexp.: 166-167 °C, P_flit.: 161 °C*¹⁵⁵

- **Datos espectroscópicos:**



¹⁵⁴ Oddo G., *Gazzetta Chimica Italiana*, **1913**, 43, 198.

¹⁵⁵ Jones C.D., Suárez T., *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 3622.

¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃):

δ 9.22 (s, 1H, H-1), **7.72** (dd, J = 8.2, 0.9 Hz, 1H, H-4), **7.42** (dt, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H, H-6), **7.37** (m, 1H, H-7), **7.17** (ddd, J = 8.1, 6.8, 1.1 Hz, 1H, H-5), **3.01** (c, J = 7.2 Hz, 2H, H-10), **2.67** (s, 3H, H-8), **1.33** (t, J = 7.2 Hz, 3H, H-11).

¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃):

δ 193.85 (C-9), **136.00** (C-7a), **132.37** (C-2), **128.93** (C-3a), **126.23** (C-6), **121.12** (C-4), **119.94** (C-5), **117.91** (C-3), **111.90** (C-7), **34.30** (C-10), **11.24** (C-8), **8.06** (C-11).

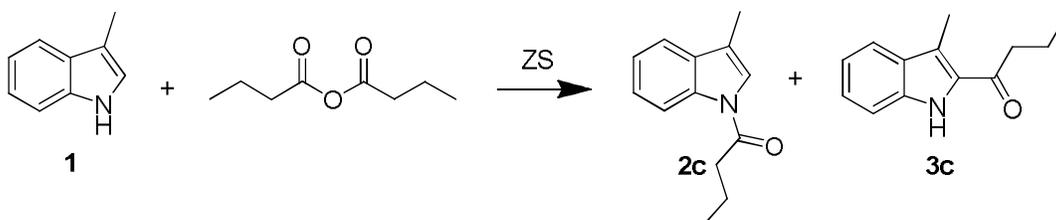
Reacción realizada a 141 °C:

El equipo utilizado, la proporción 3-metilindol/anhídrido/catalizador y el procedimiento de agregado de reactivos fueron idénticos al caso anterior. En este caso el solvente fue 1,1,2,2-tetracloroetano (Peb: 141 °C). Transcurridos 15 minutos de reacción, se realizó una CCD utilizando tolueno como solvente de elución. En la misma se observó la aparición de dos manchas (Rf: 0.35 y Rf: 0.14) de una polaridad mayor a la del reactivo y la ausencia de 3-metilindol sin reaccionar. Debido a esto se dio por finalizada la reacción.

El procedimiento de aislamiento y purificación se completó del mismo modo que en el caso anterior.

- **Rto 2b: 39% (0.146 g)**
- **Rto 3b: 40% (0.150 g)**

III.2.1.3 Obtención 1-(3-metil-1H-indol-1-il)butan-1-ona (2c) y 1-(3-metil-1H-indol-2-il)butan-1-ona (3c)



Reacción realizada a 80 °C:

El equipo utilizado, la proporción 3-metilindol/anhídrido/catalizador y el procedimiento de agregado de reactivos fueron idénticos al caso anterior.

El avance de la reacción se siguió cada 30 min mediante CCD (solvente elución tolueno). En el primer control se observó la aparición de dos manchas (Rf: 0.39 y Rf: 0.18) de una polaridad mayor a la del reactivo y la presencia de 3-metilindol sin reaccionar (Rf: 0.65). La reacción se dio por finalizada transcurridas las de 3 hrs, ya que no se observó variación en la intensidad de las manchas de reactivo y producto. A la mezcla obtenida se le realizó una CC de sílica gel (80 veces el peso), usando tolueno como solvente de elución.

Cada una de las fracciones obtenidas, homogéneas por CCD, se purificó mediante una recristalización, empleando EtOH como solvente.

- **Rto 1: 30% (0.121 g)**
- **Rto 2: 48% (0.193 g)**

Con la finalidad de corroborar que la reacción no seguía transcurriendo luego de las 3 hrs. Se repitió el mismo procedimiento y se dejó durante 24 hrs. Transcurrido el tiempo se realizó una CCD en la que se observó la aparición de dos manchas (Rf: 0.39 y Rf: 0.18) de una polaridad mayor a la del reactivo y no se observó la presencia de 3-metilindol sin reaccionar.

A la mezcla obtenida se le realizó una CC de sílica gel (80 veces el peso), usando tolueno como solvente de elución.

Cada una de las fracciones obtenidas, homogéneas por CCD, se purificó mediante una recristalización, empleando EtOH como solvente.

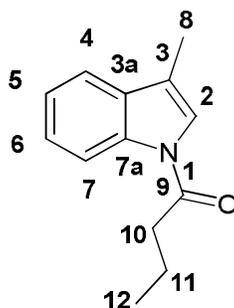
- **Rto 1: 31% (0.125 g)**
- **Rto 2: 51% (0.205 g)**

Los compuestos obtenidos en estas reacciones se caracterizaron mediante punto de fusión y espectroscopia RMN. El compuesto de Rf: 0.39 fue identificado 1-(3-metil-1H-indol-1-il)butan-1-ona (2c) y el de Rf: 0.18 como 1-(3-metil-1H-indol-2-il)butan-1-ona (3c).

1) 1-(3-metil-1H-indol-1-il)butan-1-ona (2c)

- *Solido marron; P_fexp.: 56-58 °C*

- Datos espectroscópicos:



¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃)

δ 8.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H-7), **7.53** (d, J = 7.8 Hz, 1H, H-4), **7.38** (t, J = 7.9 Hz, 1H, H-6), **7.32** (t, J = 7.8 Hz, 1H, H-5), **7.25** (s, 1H, H-2), **2.88** (t, J = 7.4 Hz, 1H, H-10), **2.32** (d, J = 1.4 Hz, 3H, H-8), **1.89** (sext, J = 7.4 Hz, 1H, H-11), **1.10** (t, J = 7.4 Hz, 3H, H-12)

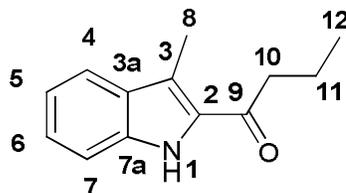
¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃)

δ 171.11 (C-9), **135.92** (C-7a), **131.32** (C-3a), **125.10** (C-6), **123.26** (C-5), **121.65** (C-2), **118.74** (C-4), **118.15** (C-3), **116.65** (C-7), **37.77** (C-10), **18.19** (C-11), **13.83** (C-12), **9.72** (C-8).

2) 1-(3-metil-1H-indol-2-il)butan-1-ona (3c)

- *Sólido amarillo; P_fexp.: 144-146 °C, P_flit.: 150-152 °C*¹⁵⁶

- Datos espectroscópicos:



¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃)

δ 9.21 (s, 1H, H-1), **7.72** (dc, J = 8.2, 0.9 Hz, 1H, H-4), **7.43–7.38** (m, 1H, H-7), **7.36** (ddd, J = 7.9, 6.8, 1.1 Hz, 1H, H-6), **7.17** (ddd, J = 8.1, 6.7, 1.2 Hz, 1H, H-5), **2.96** (t, J = 7.4 Hz, 2H, H-10), **2.68** (s, 3H, H-8), **1.87** (sext, J = 7.4 Hz, 2H, H-11), **1.09** (t, J = 7.4, 3H, H-13).

¹⁵⁶ A.N. Grinev, V.I. Shvedov, E.S. Krichevskii, O.B. Romanova, L.B. Altukhova, G.N. Kurilo, N.I. Andreeva, S.M. Golovina, M.D. Mashkovskii, *Pharm. Chem. J.*, **1984**, *18*, 94.

¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃)

δ 193.36 (C-9), 136.01 (C-7a), 132.49 (C-2), 128.96 (C-3a), 126.26 (C-5), 121.15 (C-6), 119.95 (C-4), 117.95 (C-3), 111.89 (C-7), 42.93 (C-10), 17.64 (C-11), 14.00 (C-8), 11.23 (C-12).

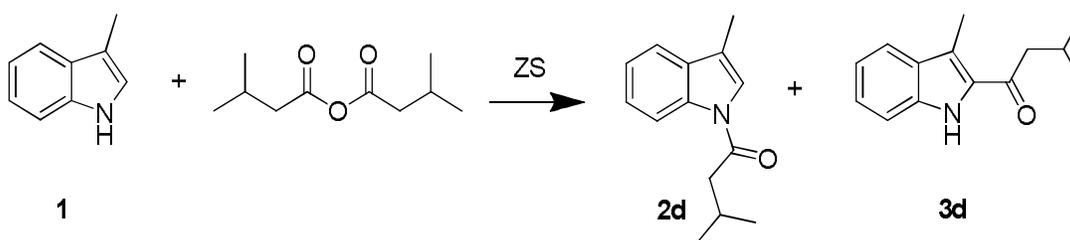
Reacción realizada a 141 °C

El equipo utilizado, la proporción 3-metilindol/anhídrido/catalizador y el procedimiento de agregado de reactivos fueron idénticos al caso anterior. En este caso el solvente fue 1,1,2,2-tetracloroetano (Peb: 141 °C). Transcurridos 15 minutos de reacción, se realizó una CCD utilizando tolueno como solvente de elución. En la misma se observó la aparición de dos manchas (Rf: 0.39 y Rf: 0.18) de una polaridad mayor a la del reactivo y la ausencia de 3-metilindol sin reaccionar. Debido a esto se dio por finalizada la reacción.

El procedimiento de aislamiento y purificación se completó del mismo modo que en el caso anterior.

- Rto 2c: 38% (0.153 g)
- Rto 3c: 60% (0.241 g)

III.2.1.4 Obtención 3-metil-1-(3-metil-1*H*-indol-1-il)butan-1-ona (2d) y 3-metil-1-(3-metil-1*H*-indol-2-il)butan-1-ona (3d)



Reacción realizada a 80 °C:

El equipo utilizado, la proporción 3-metilindol/anhídrido/catalizador y el procedimiento de agregado de reactivos fueron idénticos al caso anterior.

El avance de la reacción se siguió cada 30 min mediante CCD (solvente elución tolueno). En el primer control se observó la aparición de dos manchas (Rf: 0.51 y Rf:

0.23) de una polaridad mayor a la del reactivo y la presencia de 3-metilindol sin reaccionar (Rf: 0.65). La reacción se dio por finalizada transcurridas las de 3 hrs, ya que no se observó variación en la intensidad de las manchas de reactivo y producto. A la mezcla obtenida se le realizó una CC de sílica gel (80 veces el peso), usando tolueno como solvente de elución.

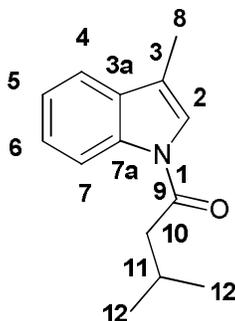
Cada una de las fracciones obtenidas, homogéneas por CCD, se purificó mediante una recristalización, empleando EtOH como solvente.

- **Rto 1: 25% (0.108 g)**
- **Rto 2: 43% (0.185 g)**

Los compuestos obtenidos en estas reacciones se caracterizaron mediante punto de fusión y espectroscopia RMN. El compuesto de Rf: 0.51 fue identificado 3-metil-1-(3-metil-1*H*-indol-1-il)butan-1-ona (2d) y el de Rf: 0.23 como 3-metil-1-(3-metil-1*H*-indol-2-il)butan-1-ona (3d).

1) 3-metil-1-(3-metil-1*H*-indol-1-il)butan-1-ona (2d)

- *Aceite marrón*
- **Datos espectroscópicos:**



¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃)

δ 8.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-7), **7.52** (ddd, J = 7.7, 1.2, 0.7 Hz, 1H, H-4), **7.39** (m, 1H, H-6), **7.33** (m, 1H, H-5), **7.24** (s, 1H, H-2), **2.76** (d, J = 7.0 Hz, 2H, H-10), **2.39** (m, 1H, H-11), **2.32** (s, 3H, H-8), **1.11** (d, J = 6.7 Hz, 6H, H-12).

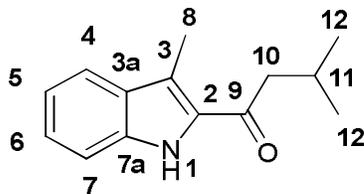
¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃)

δ 170.68 (C-9), **135.97** (C-7a), **131.38** (C-3a), **125.11** (C-6), **123.32** (C-5), **121.82** (C-2), **118.76** (C-4), **118.08** (C-3), **116.76** (C-7), **44.77** (C-10), **25.59** (C-11), **22.32** (C-12), **9.73** (C-8).

2) 3-metil-1-(3-metil-1H-indol-2-il)butan-1-ona (3d)

- *Sólido amarillo, P_{f exp.}: 168-169 °C*

- **Datos espectroscópicos:**



¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃)

δ 9.30 (s, 1H, H-1), **7.72** (d, J = 8.2 Hz, 1H, H-4), **7.41** (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-7), **7.37** (ddd, J = 8.2 Hz, 6.8 Hz, 1.1 Hz, 1H, H-6), **7.17** (ddd, J = 8.1 Hz, 6.8 Hz, 1.1 Hz, 1H, H-5), **2.86** (d, J = 6.9 Hz, 2H, H-10), **2.68** (s, 3H, H-8), **2.41** (m, 1H, H-11), **1.10** (d, J = 6.6 Hz, 6H, H-12).

¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃)

δ 193.14 (C-9), **136.06** (C-7a), **132.72** (C-2), **129.03** (C-3a), **126.30** (C-6), **121.18** (C-4), **119.97** (C-5), **117.94** (C-7), **111.92** (C-3), **49.80** (C-10), **25.09** (C-11), **22.84** (C-12), **11.28** (C-8).

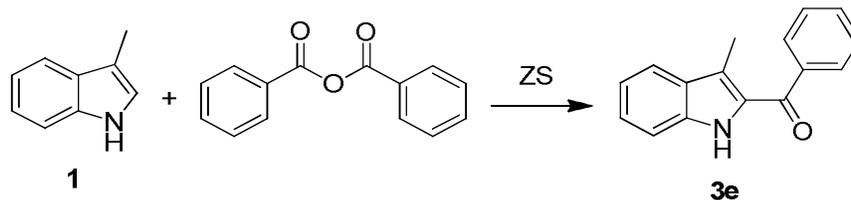
Reacción realizada a 141 °C

El equipo utilizado, la proporción 3-metilindol/anhídrido/catalizador y el procedimiento de agregado de reactivos fueron idénticos al caso anterior. En este caso el solvente fue 1,1,2,2-tetracloroetano (Peb: 141 °C). Transcurridos 15 minutos de reacción, se realizó una CCD utilizando tolueno como solvente de elución. En la misma se observó la aparición de dos manchas (R_f: 0.51 y R_f: 0.23) de una polaridad mayor a la del reactivo y la ausencia de 3-metilindol sin reaccionar. Debido a esto se dio por finalizada la reacción.

El procedimiento de aislamiento y purificación se completó del mismo modo que en el caso anterior.

- **Rto 1: 35% (0.151 g)**
- **Rto 2: 50% (0.215 g)**

III.2.1.5 Obtención (3-metil-1H-indol-2-il)(fenil)metanona (3e)



Reacción realizada a 80 °C

En un tubo de reacción se colocaron 2 mmoles de 3-metilindol (0,262 g) y 4 ml de 1,2-dicloroetano. Al sistema se le adaptó un refrigerante a reflujo y se calentó con agitación magnética bajo atmosfera de Argón. Una vez a reflujo, se agregaron 4 mmoles de anhídrido benzoico (0,488 g) y 0,262 g de ZS. El avance de la reacción se controló mediante CCD, utilizando tolueno como solvente de elución.

Transcurridos 30 minutos de reacción se realizó una CCD observándose la aparición de una mancha ($R_f = 0.22$) de una polaridad mayor a la del reactivo, además de la presencia de anhídrido ($R_f = 0.40$) y 3-metilindol sin reaccionar ($R_f = 0.65$).

El avance de la reacción se controló mediante CCD cada 30 min. Luego de 3 hrs la misma se dio por finalizada, ya que no se observó variación en la intensidad de las manchas de reactivos y producto.

El crudo obtenido se centrifugó a 2000 rpm y el sobrenadante se separó del catalizador con una pipeta pasteur. La ZS se lavó dos veces con el solvente de reacción, a reflujo durante 10 minutos, se centrifugó y se extrajo el sobrenadante. Luego se realizaron tres lavados con AcOEt y se procedió de igual manera que en el caso anterior.

Los extractos orgánicos se reunieron en ampolla de decantación y se hicieron dos lavados con solución de NaHCO_3 (10%) y uno con H_2O .

A la fase orgánica se le agregó desecante (Na_2SO_4), luego se filtró y se procedió a eliminar el solvente en evaporador rotatorio. Por último, se secó el crudo a presión reducida hasta peso constante.

A la mezcla obtenida se le realizó una CC de sílica gel (80 veces el peso), usando tolueno como solvente de elución.

La fracción de producto obtenida, homogénea por CCD, se purificó mediante una recristalización, empleando EtOH como solvente.

- **Rto: 75% (0.353 g)**

Con la finalidad de corroborar que la reacción no seguía transcurriendo luego de las 3 hrs. Se repitió el mismo procedimiento y se dejó durante 24 hrs. Transcurrido el tiempo se realizó una CCD observándose la aparición de una mancha (Rf= 0.22) de una polaridad mayor a la del reactivo, además de la presencia de anhídrido (Rf= 0.40). En este caso no se observó 3-metilindol sin reaccionar (Rf= 0.65).

A la mezcla obtenida se le realizó una CC de sílica gel (80 veces el peso), usando tolueno como solvente de elución.

La fracción obtenida, homogénea por CCD, se purificó mediante una recristalización, empleando EtOH como solvente.

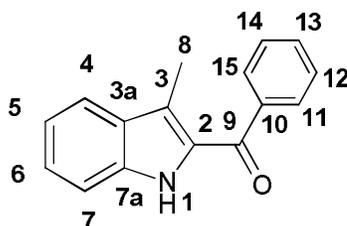
- **Rto: 78% (0.367 g)**

El compuesto obtenido en esta reacción se identificó mediante punto de fusión y espectroscopia RMN. El compuesto de Rf: 0.22 fue identificado como (3-metil-1H-indol-2-il)(fenil)metanona (3e).

1) (3-metil-1H-indol-2-il)(fenil)metanona (3e)

- *Sólido amarillo; P_fexp.:141-142°C, P_flit.:138-139°C¹⁵⁷*

- **Datos espectroscópicos:**



¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃)

δ 8.95 (s, 1H, H-1), **7.77** (dd, J = 8.2 Hz, 1.3 Hz, 2H, H-11, H-15), **7.69 – 7.66** (m, 1H, H-4), **7.61 – 7.57** (m, 1H, H-13), **7.51** (m, 2H, H-12, H-14), **7.40** (d, J= 8.2 Hz, 1H, H-7) **7.37** (m, 1H, H-6), **7.16** (ddd, J = 8.0 Hz, 6.8 Hz, 1.2 Hz, 1H, H-5), **2.27** (s, 3H, H-8).

¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃)

δ 189.36 (C-9), **139.43** (C-7a), **136.61** (C-10), **132.01** (C-13), **131.63** (C-2), **129.03** (C-3a), **128.84** (C-11, C-15), **128.50** (C12, C-14), **126.54** (C-6), **121.28** (C-4), **120.53** (C-3), **120.23** (C-5), **111.88** (C-7), **11.25** (C-8).

¹⁵⁷ Jones C.D., Suarez T., *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 3622.

Reacción realizada a 141 °C:

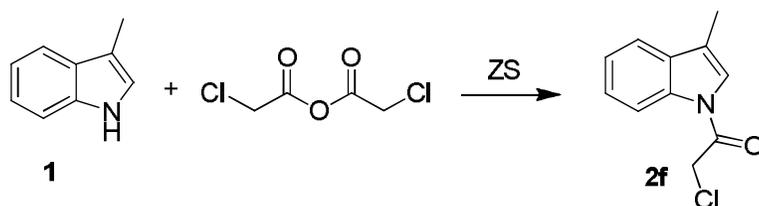
El equipo utilizado, la proporción 3-metilindol/anhídrido/catalizador y el procedimiento de agregado de reactivos fueron idénticos al caso anterior. En este caso el solvente fue 1,1,2,2-tetracloroetano (Peb=141 °C).

Transcurridos 15 minutos de reacción, se realizó una CCD utilizando tolueno como solvente de elución. En la misma se observó la aparición de una mancha (Rf=0.22) de una polaridad mayor a la del reactivo, la presencia de anhídrido (Rf= 0.40) y la ausencia de 3-metilindol sin reaccionar. Debido a esto se dio por finalizada.

El procedimiento de aislamiento y purificación se completó del mismo modo que en el caso anterior.

- **Rto: 80% (0.376 g)**

III.2.1.6 Obtención 2-cloro-1-(3-metil-1H-indol-1-il)etanona (2f)



Reacción realizada a 141 °C:

En un tubo de reacción se colocaron 2 mmoles de 3-metilindol (0,262 g) y 4 ml de 1,1,2,2-tetracloroetano. Al sistema se le adaptó un refrigerante a reflujo y se calentó con agitación magnética bajo atmosfera de Argón. Una vez a reflujo, se agregó 8 mmoles de anhídrido cloroacético (0,756 g) y 0,262 g de ZS. Transcurridos 15 minutos de reacción, se realizó una CCD utilizando tolueno como solvente de elución. En la misma se observó la aparición de una mancha (Rf=0.43) de una polaridad mayor a la del reactivo, y la ausencia de 3-metilindol sin reaccionar. Debido a esto se dio por finalizada. El crudo se aisló de igual manera que en los casos anteriores.

A la mezcla obtenida se le realizó una CC de sílica gel (80 veces el peso), usando tolueno como solvente de elución, obteniéndose una fracción de producto homogénea por CCD.

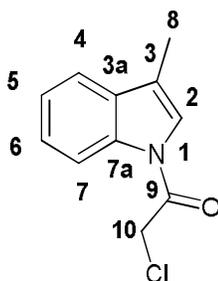
- **Rto: 66 % (0.136 g)**

El compuesto de Rf=0.43 se caracterizó mediante punto de fusión y espectroscopia RMN como 2-cloro-1-(3-metil-1H-indol-1-il)etanona (2f).

1) 2-cloro-1-(3-metil-1H-indol-1-il)etanona (2f)

- *Aceite incoloro*

- **Datos espectroscópicos:**



¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃)

δ 8.43 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H-7), **7.53** (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-4), **7.41** (t, J = 7.7 Hz, 1H, H-6), **7.35** (t, J = 7.6 Hz, 1H, H-5), **7.17** (s, 1H, H-2), **4.53** (s, 2H, H-10), **2.31** (s, 3H, H-8).

¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃)

δ 163.69 (C-9), **135.96** (C-7a), **131.40** (C-3a), **125.70** (C-6), **124.18** (C-5), **121.00** (C-3), **119.98** (C-2), **119.03** (C-4), **116.67** (C-7), **42.49** (C-10), **9.74** (C-8).

III.2.2.1 Evaluación de la capacidad de reutilización de la zirconia sulfatada (ZS)

Los ensayos realizados para evaluar la capacidad de reutilización de la ZS, se llevaron a cabo utilizando 1,1,2,2-tetracloroetano (Peb=141 °C) a ebullición como solvente, anhídrido acético en una relación 1:4 como agente acilante y una cantidad de ZS igual a 100% P/P del sustrato.

Al catalizador recuperado, tras ser utilizado en una reacción, se le realizó un lavado con AcOEt a ebullición durante 10 minutos, se centrifugó a 2000 rpm y el sobrenadante se separó del catalizador con una pipeta pasteur. Este procedimiento

se repitió dos veces utilizando MeOH como solvente. Finalizados los lavados, el catalizador se secó a presión reducida hasta peso constante. La ZS seca, que presentaba un color gris, se calcino a 550 °C por una hora obteniéndose un sólido blanco.

Este procedimiento de recuperación del catalizador se repitió luego de utilizarse en cada uno de los ciclos.

El procedimiento experimental fue idéntico al que se realizó cuando se utilizó catalizador fresco. Para evaluar de manera más efectiva los cambios en el rendimiento a través de los ciclos se mantuvo el tiempo de reacción en 15 minutos. Finalizada la reacción se controló mediante CCD utilizando tolueno como solvente de elución. En los dos primeros ciclos observo la aparición de dos manchas de mayor polaridad a la del reactivo (Rf: 0.33 y Rf: 0.13).

Por otro lado, en el tercer y cuarto ciclo además de la aparición de las dos manchas de Rf: 0.33 y Rf: 0.13 se observó reactivo sin reaccionar (Rf=0.65).

Los procedimientos de aislamiento y purificación se completaron como en los casos anteriores.

Los rendimientos obtenidos en cada uno de los ciclos se resumen en la siguiente tabla.

Tabla III.3: Rendimientos para la reacción de 3-metilindol con anhídrido acético empleando catalizador recuperado.

<i>Ciclos de reacción</i>	Rendimiento de 2a	Rendimiento de 3a	Indol recuperado
Primer reacción	30% (0,104 g)	60% (0,208 g)	-
Primer ciclo	28% (0,097 g)	58% (0,201 g)	-
Segundo ciclo	26% (0,090 g)	57% (0,197 g)	-
Tercer ciclo	18% (0,062 g)	40% (0,138 g)	28% (0,097 g)
Cuarto ciclo	15% (0,052 g)	38% (0,131 g)	31% (0,107 g)

Los compuestos obtenidos en estas reacciones se identificaron por comparación con muestras obtenidas anteriormente mediante punto fusión y espectro de ¹H-RMN.

III.2.2.2 Caracterización del catalizador

III.2.2.2.1 Difracción de rayos X (DRX)

Los difractogramas de los materiales fueron realizados con un equipo PANalytical modelo X'Pert Pro 3373/00, utilizando radiación Cu K α ($\lambda=1,5403 \text{ \AA}$), operando a 40 mA y 40 kV en la fuente de alta tensión, comprendiendo un ángulo de barrido (2θ) en el rango entre 5° y 70° , empleando un paso de 0.02° y una velocidad de barrido de 2° por minuto.

Las dos muestras a las que se le realizaron este estudio fueron la muestra calcinada a 550°C sin usar (a) y la muestra luego de reutilizarla durante tres ciclos (b). Los difractogramas se pueden visualizar en la Figura IV.1.

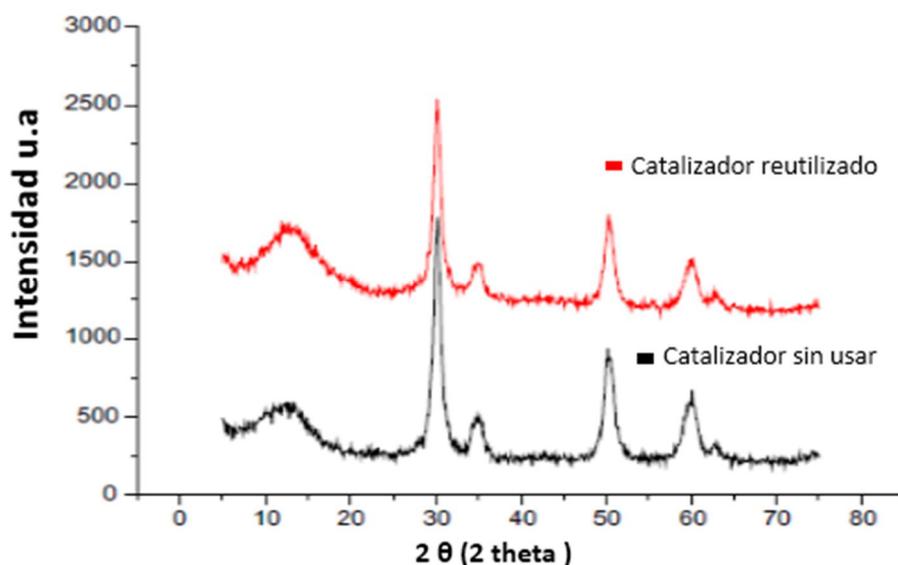


Fig. III.1: Estudios de DRX de las muestras.

III.2.2.2.2 Titulación potenciométrica con *n*-butilamina

La acidez de la ZS se caracterizó mediante una valoración potenciométrica no acuosa con *n*-butilamina en acetonitrilo. La técnica permitió estimar la fuerza relativa y el número total de sitios ácidos presentes en el catalizador.

Para llevar a cabo el procedimiento se realizó una suspensión de 0,05 g de catalizador en 45 ml acetonitrilo, la cual se agitó durante 3 horas. La titulación se realizó con una solución 0,05 N de *n*-butilamina en acetonitrilo a un caudal de $0,05 \text{ cm}^3/\text{min}$,

utilizando un equipo automático Titrimo794 marca Metrohm AG. La medida de la variación del potencial de electrodo en mV (E), se realizó mediante un electrodo de pH combinado, de una sola unión, cuerpo de vidrio (HI 1131B) 211 y un electrodo de doble unión.

Las mediciones se realizaron en una muestra original de ZS sin utilizar y en muestras que se tomaron luego de ser utilizadas en los diferentes ciclos. Las curvas de titulación potenciométrica se representan en la Fig. III.2.

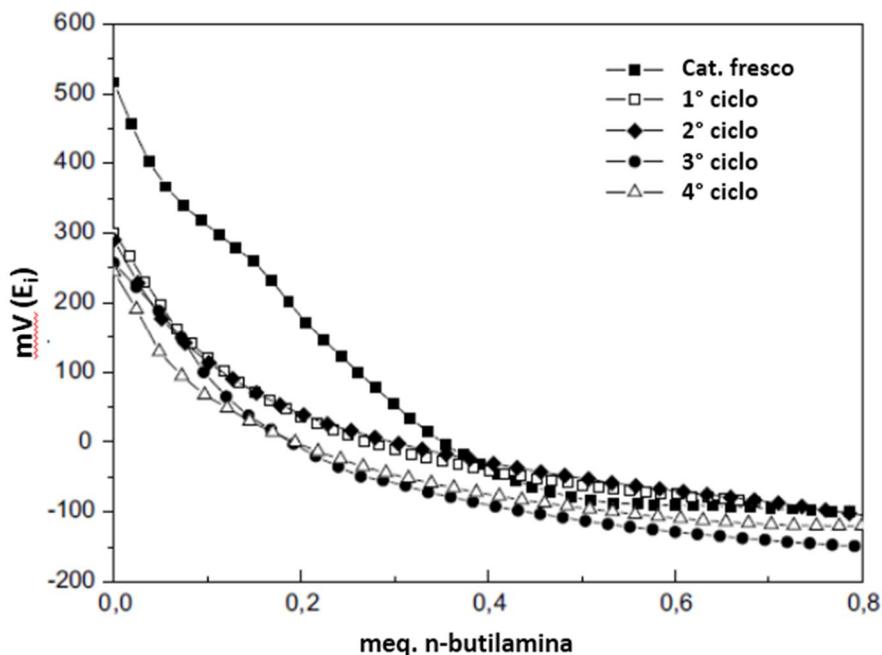


Fig. III.2: Curvas de titulación potenciométrica

La cantidad de *n*-butilamina que se consumió en cada uno de los ciclos se resume en la siguiente tabla.

Tabla III.4: Resultados obtenidos titulación potenciométrica.

Muestra de catalizador analizada	Cantidad de <i>n</i> -butilamina consumida	Potencial de electrodo inicial (E _i)
ZS fresca	0,76 meq/g	516.2 mV
ZS después del primer ciclo	0,63 meq/g	303.3 mV
ZS después del segundo ciclo	0,80 meq/g	290.6 mV
ZS después del tercer ciclo	0,74 meq/g	257 mV
ZS después del cuatro ciclo	0,75 meq/g	244.2 mV

III.2.2.2.3 Espectros Infrarrojo con Transformada de Fourier FT-IR

Los espectros FT-IR de las muestras de ZS que se presentan en este trabajo, se registraron con un equipo Bruker IFS 66 empleando pastillas de aproximadamente 1 % (P/P) de la muestra en KBr. El rango estudiado para la medida estuvo comprendido entre 400 y 4000 cm^{-1} con una resolución de 2 cm^{-1} .

Las muestras analizadas correspondieron a la ZS calcinada a 550°C, previo a ser usada en las reacciones y luego de utilizarla en el cuarto ciclo. **Fig. IV.3:**

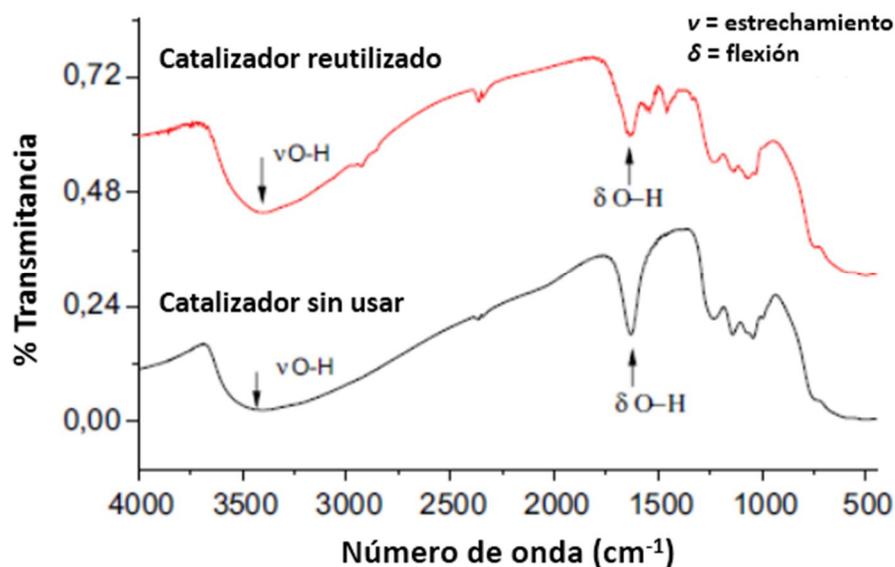
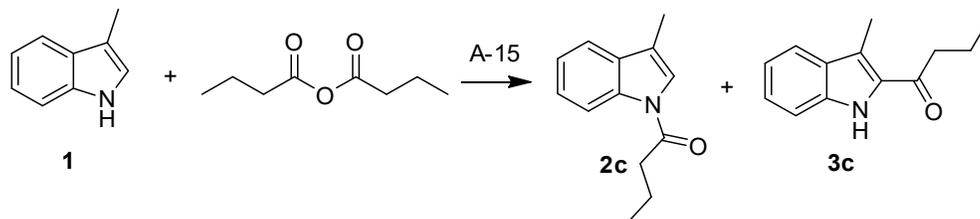


Fig. III.3: Espectros FT-IR de la ZS calcinada a 550°C antes de usarse en las reacciones y luego del cuarto ciclo.

III.2.3 Obtención de cetonas derivadas de 3-metilindol, utilizando Amberlyst 15 (A-15)

III.2.3.1 Obtención 1-(3-metil-1H-indol-1-il)butan-1-ona (2c) y 1-(3-metil-1H-indol-2-il)butan-1-ona (3c)



Al igual que cuando se utilizó ZS, en primer lugar, se llevaron a cabo ensayos para seleccionar la relación óptima sustrato/catalizador. Esta será utilizada posteriormente para realizar las reacciones con los distintos agentes acilantes. En el caso de la A-15 el acilante que se utilizó para llevar a cabo los ensayos fue anhídrido butírico.

Optimización de condiciones de reacción

En un tubo de reacción se colocaron 2 mmoles de 3-metilindol (0,262 g), 4 ml de solvente y al sistema se adaptó un refrigerante a reflujo y se calentó a 80 °C, con agitación magnética bajo atmosfera de Argón. Una vez alcanzado los 80 °C, se agregaron 8 mmoles de anhídrido butírico (1,30 ml) y cantidades variables de A-15. La resina A-15, posee una relación de 202 mg/meq.H⁺ (4.7 meq/g¹⁵⁸), esta relación fue utilizada para la determinación de la masa a emplear. Se emplearon relaciones de 0.1 meq. (0,020 g), 0.5 meq. (0,101 g), 1 meq. (0,202 g), 3 meq. (0,606 g) y 6 meq. (1,2 grs). El avance de la reacción se controló mediante CCD, utilizando tolueno como solvente de elución.

Transcurridos 30 minutos de reacción, se realizó una CCD observándose la aparición de dos manchas de productos, una de Rf: 0.39 coincidente con un patrón del producto N acilado (2c) y la otra de Rf: 0.18 coincidente con un patrón del producto acilado en C-2, (3c).

El resultado observado en la CCD fue similar con las todas cantidades de A-15 que se ensayaron, excepto cuando se utilizó 0.1 meq donde se observó una mancha en la CCD coincidente con 3-metilindol sin reaccionar.

Las reacciones se dieron por finalizadas transcurridos los 30 minutos, y los diferentes ensayos se aislaron y purificaron de la siguiente manera:

Se detuvo la agitación, se dejó decantar el catalizador y el sobrenadante se separó con una pipeta pasteur. La resina se lavó dos veces con CH₂Cl₂, a reflujo durante 10 minutos, y se extrajo nuevamente el sobrenadante. Luego se realizaron tres lavados con AcOEt. Los extractos orgánicos se reunieron en ampolla de decantación y se hicieron dos lavados con solución de NaHCO₃ (10%) y uno con H₂O. A la fase orgánica se le agregó desecante (Na₂SO₄), luego se filtró y se procedió a eliminar el solvente en evaporador rotatorio. Por último, se secó el crudo a presión reducida hasta peso constante.

¹⁵⁸ Catálogo Sigma Aldrich

A la mezcla obtenida se le realizó una CC de sílica gel (80 veces el peso), usando tolueno como solvente de elución.

Cada una de las fracciones obtenidas, homogéneas por CCD, se purificó mediante una recristalización, empleando EtOH como solvente.

Los rendimientos obtenidos utilizando las diferentes proporciones de catalizador se listan en la siguiente tabla.

Tabla III.5: Rendimientos obtenidos utilizando diferentes proporciones de A-15.

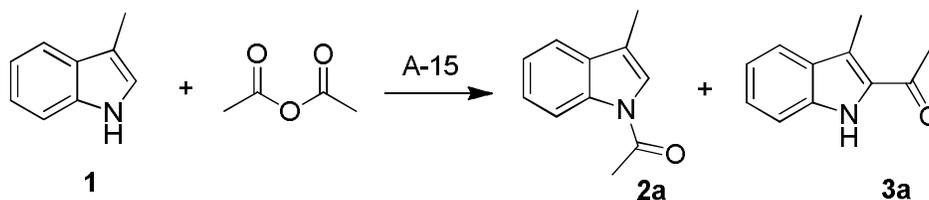
<i>Cantidad de resina(meq)</i>	<i>Relación Sust./Ag.Acil</i>	<i>Rto. 2c</i>	<i>Rto. 3c</i>	<i>Indol recuperado</i>
6	1:4	12% (0,048 g)	13% (0,052 g)	-
3	1:4	25% (0,100 g)	39% (0,156 g)	-
1	1:4	41% (0,164 g)	56% (0,226 g)	-
0,5	1:4	39% (0,156 g)	52% (0,20 g)	-
0,1	1:4	35% (0,140 g)	50% (0,201 g)	5% (0,013 g)

Se continuó con el empleo de esta relación sustrato/catalizador en las reacciones siguientes.

En este caso se utilizó como relación óptima sustrato/agente acilante la que se obtuvo en los ensayos empleando ZS (1:4).

Los compuestos obtenidos en estas reacciones se identificaron por comparación con muestras obtenidas anteriormente mediante punto fusión y espectro de ¹H-RMN.

III.2.3.2.1 Obtención de 1-(3-metil-1H-indol-1-il)etanona (2a) y 1-(3-metil-1H-indol-2-il)etanona (3a), utilizando anhídrido acético



En un tubo de reacción se colocaron 2 mmoles de 3-metilindol (0,262 g), 4 ml de solvente y al sistema se adaptó un refrigerante a reflujo y se calentó a 80 °C, con agitación magnética bajo atmosfera de Argón. Una vez alcanzado los 80 °C, se

agregaron 8 mmoles de anhídrido acético (0.76 ml) y la resina A-15. A los 30 minutos de reacción se realizó una CCD utilizando tolueno como solvente de elución, en la misma se observó la aparición de dos manchas ($R_f=0.33$ y $R_f=0.13$) de polaridad mayor a la del reactivo. La reacción se dio por finalizada debido a que se observó la desaparición completa del 3-metilindol.

Finalizada la reacción se suspendió la agitación, se dejó decantar el catalizador y el sobrenadante se separó con una pipeta pasteur. La resina se lavó dos veces con CH_2Cl_2 , a reflujo durante 10 minutos y se extrajo el sobrenadante. Luego se realizaron tres lavados con AcOEt. Los extractos orgánicos se reunieron en una ampolla de decantación y se hicieron dos lavados con solución de NaHCO_3 (10%) y uno con H_2O .

A la fase orgánica se le agregó desecante (Na_2SO_4), luego se filtró y se procedió a eliminar el solvente en evaporador rotatorio. Por último, se secó el crudo a presión reducida hasta peso constante.

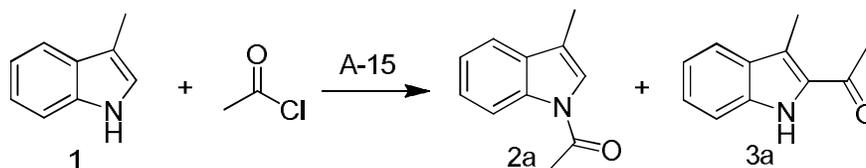
A la mezcla obtenida se le realizó una CC de sílica gel (80 veces el peso), usando tolueno como solvente de elución.

Cada una de las fracciones obtenidas, homogéneas por CCD, se purificó mediante una recristalización, empleando EtOH como solvente.

- **Rto 2a: 23% (0.080 g)**
- **Rto 3a: 59% (0.204 g)**

Los compuestos obtenidos en esta reacción se identificaron por comparación con las muestras obtenidas anteriormente mediante punto fusión y espectro de ^1H -RMN.

III.2.3.2.2 Obtención de 1-(3-metil-1*H*-indol-1-il)etanona (2a) y 1-(3-metil-1*H*-indol-2-il)etanona (3a), utilizando cloruro de acetilo



El equipo utilizado, la temperatura de reacción la proporción 3-metilindol/agente acilante (cloruro de acetilo)/catalizador y el procedimiento de agregado de reactivos fueron idénticos al caso anterior.

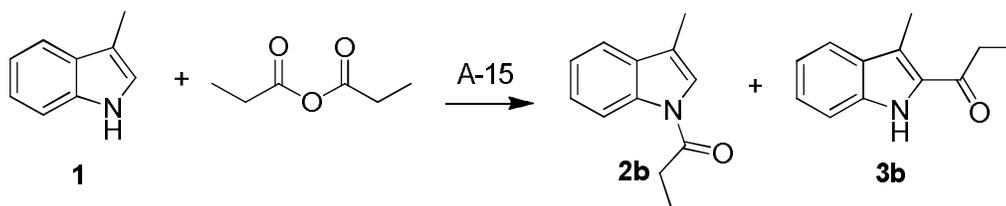
A los 30 minutos de reacción se realizó una CCD utilizando tolueno como solvente de elución, en la misma se observó la aparición de dos manchas ($R_f=0.35$ y $R_f=0.14$) de una polaridad mayor a la del reactivo. La reacción se dio por finalizada, debido a que se observó la desaparición completa del 3-metilindol.

Una vez finalizada la reacción el aislamiento y purificación del crudo se llevó a cabo como en el caso en el que se utilizó anhídrido acético como agente acilante.

- **Rto 2a: 23% (0.080g)**
- **Rto 3a: 38% (0.131g)**

Los compuestos obtenidos en esta reacción se identificaron por comparación con las muestras obtenidas anteriormente mediante punto fusión y espectro de $^1\text{H-RMN}$.

III.2.3.3.1 Obtención de 1-(3-meil-1*H*-indol-1-il)propan-1-ona (2b) y 1-(3-meil-1*H*-indol-2-il)propan-1-ona (3b), utilizando anhídrido propiónico



El equipo utilizado, la temperatura de reacción la proporción 3-metilindol/anhídrido/catalizador y el procedimiento de agregado de reactivos fueron idénticos al caso anterior.

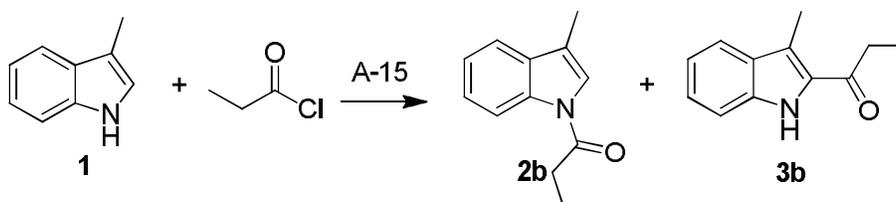
A los 30 minutos de reacción se realizó una CCD utilizando tolueno como solvente de elución, en la misma se observó la aparición de dos manchas ($R_f=0.35$ y $R_f=0.14$) de una polaridad mayor a la del reactivo. La reacción se dio por finalizada, debido a que se observó la desaparición completa del 3-metilindol.

Una vez finalizada la reacción el aislamiento y purificación del crudo se llevó a cabo como en el caso en el que se utilizó anhídrido acético como agente acilante.

- **Rto 1: 35% (0.130g)**
- **Rto 2: 53% (0.198g)**

Los compuestos obtenidos en esta reacción se identificaron por comparación con las muestras obtenidas anteriormente mediante punto fusión y espectro de ^1H -RMN.

III.2.3.3.2 Obtención de 1-(3-meil-1*H*-indol-1-il)propan-1-ona (2b) y 1-(3-meil-1*H*-indol-1-il)propan-1-ona (3b), utilizando cloruro de propanoilo



El equipo utilizado, la temperatura de reacción la proporción 3-metilindol/cloruro/catalizador y el procedimiento de agregado de reactivos fueron idénticos al caso anterior.

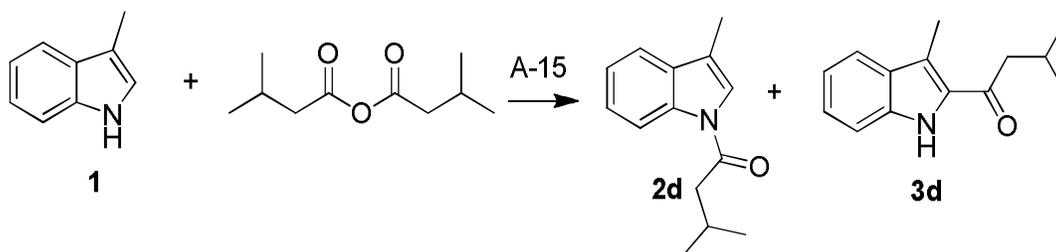
A los 30 minutos de reacción se realizó una CCD utilizando tolueno como solvente de elución, en la misma se observó la aparición de dos manchas ($R_f=0.35$ y $R_f=0.14$) de una polaridad mayor a la del reactivo. La reacción se dio por finalizada, debido a que se observó la desaparición completa del 3-metilindol.

Una vez finalizada la reacción el aislamiento y purificación del crudo se llevó a cabo como como en reacciones anteriores.

- **Rto 2b: 25% (0.094g)**
- **Rto 3b: 40% (0.150g)**

Los compuestos obtenidos en esta reacción se identificaron por comparación con las muestras obtenidas anteriormente mediante punto fusión y espectro de ^1H -RMN.

III.2.3.4 Obtención de 3-metil-1-(3-metil-1*H*-indol-1-il)butan-1-ona (2d) y 3-metil-1-(3-metil-1*H*-indol-2-il)butan-1-ona (3d)



El equipo utilizado, la temperatura de reacción la proporción 3-metilindol/anhídrido/catalizador y el procedimiento de agregado de reactivos fueron idénticos al caso anterior.

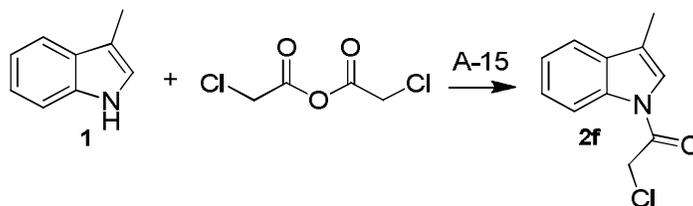
A los 30 minutos de reacción se realizó una CCD utilizando tolueno como solvente de elución, en la misma se observó la aparición de dos manchas ($R_f=0.51$ y $R_f=0.23$) de una polaridad mayor a la del reactivo. La reacción se dio por finalizada, debido a que se observó la desaparición completa del 3-metilindol.

Una vez finalizada la reacción el aislamiento y purificación del crudo se llevó a cabo como en reacciones anteriores.

- **Rto 2d: 41% (0.176g)**
- **Rto 3d: 50% (0.215g)**

Los compuestos obtenidos en esta reacción se caracterizaron por comparación con las muestras obtenidas anteriormente mediante punto fusión y espectro de $^1\text{H-RMN}$.

III.2.3.5 Obtención de 2-cloro-1-(3-metil-1H-indol-1-il)etanona (2f)



El equipo utilizado, la temperatura de reacción, la proporción 3-metilindol/anhídrido/catalizador y el procedimiento de agregado de reactivos fueron idénticos a como se detalló en el primer caso.

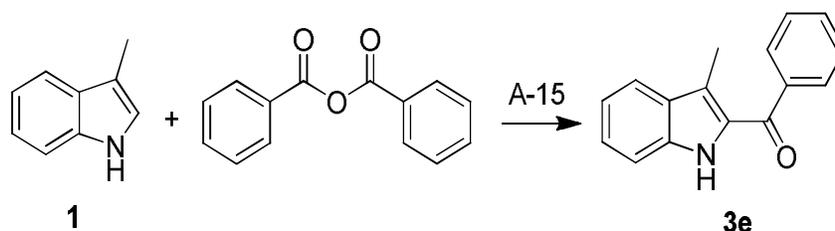
A los 30 minutos de reacción se realizó una CCD utilizando tolueno como solvente de elución, en la misma se observó la aparición de una mancha de producto, de una polaridad mayor a la del reactivo. La reacción se dio por finalizada, debido a que se observó la desaparición completa del 3-metilindol.

Una vez finalizada la reacción el aislamiento y purificación del crudo se llevó a cabo como en el caso en el que se utilizó anhídrido acético como agente acilante.

- **Rto. 2f: 52 % (0,216g)**

El compuesto obtenido en esta reacción se identificó por comparación con la muestra obtenida anteriormente mediante punto fusión y espectro de $^1\text{H-RMN}$.

III.2.3.6.1 Obtención de (3-metil-1*H*-indol-2-il)(fenil)metanona (3e), utilizando anhídrido benzoico



En un tubo de reacción se colocaron 2 mmoles de 3-metilindol (0,262 g), 4 ml de solvente y al sistema se adaptó un refrigerante a reflujo y se calentó a 80 °C, con agitación magnética bajo atmosfera de Argón. Una vez alcanzado los 80 °C, se agregaron 4 mmoles anhídrido benzoico (0,488 g) y la resina Amberlyst 15.

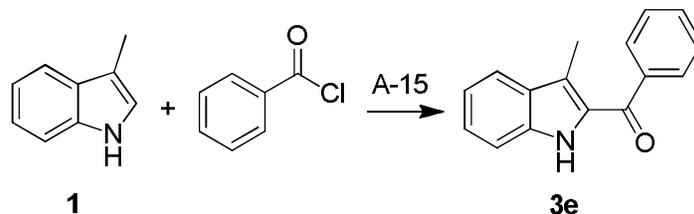
El avance de la reacción se siguió cada 30 min mediante CCD (solvente elución tolueno). En el primer control se observó la aparición de una mancha ($R_f=0.22$) de una polaridad mayor a la del reactivo, además de la de anhídrido benzoico ($R_f=0.40$) y 3-metilindol ($R_f=0.65$) sin reaccionar. La reacción se dio por finalizada transcurridas las de 3 hrs, ya que no se observó variación en la intensidad de las manchas de reactivo y producto.

Una vez finalizada la reacción el aislamiento y purificación del crudo se llevó a cabo como en los casos anteriores.

- **Rto 3e: 62% (0.291g)**

El compuesto obtenido en esta reacción se identificó por comparación con la muestra obtenida anteriormente mediante punto fusión y espectro de $^1\text{H-RMN}$.

III.2.3.6.2 Obtención de (3-metil-1*H*-indol-2-il)(fenil)metanona (3e), utilizando cloruro de benzoilo



El equipo utilizado, la temperatura de reacción, la proporción 3-metilindol/agente acilante/catalizador y el procedimiento de agregado de reactivos fueron idénticos a como se detalló en el primer caso.

El avance de la reacción se siguió cada 30 min mediante CCD (solvente elución tolueno). En el primer control se observó la aparición de una mancha ($R_f=0.22$) de una polaridad mayor a la del reactivo, además de la de anhídrido benzoico ($R_f=0.40$) y 3-metilindol ($R_f=0.65$) sin reaccionar. La reacción se dio por finalizada transcurridas las de 3 hrs, ya que no se observó variación en la intensidad de las manchas de reactivo y producto.

Una vez finalizada la reacción el aislamiento y purificación del crudo se llevó a cabo como en los casos anteriores.

- **Rto 3e: 47 % (0.221g)**

El compuesto obtenido en esta reacción se identificó por comparación con la muestra obtenida anteriormente mediante punto fusión y espectro de $^1\text{H-RMN}$.

III.2.4.1 Evaluación de la capacidad de reutilización de la resina Amberlyst 15 (A-15)

Los ensayos realizados para evaluar la capacidad de reutilización de la resina se llevaron a cabo utilizando 1,1,2,2-tetracloroetano ($P_{eb}=141\text{ }^\circ\text{C}$) a $100\text{ }^\circ\text{C}$, anhídrido butírico en una relación 1:4 como agente acilante y resina A-15 con una relación de 1 meq por mol de sustrato.

Al catalizador recuperado, tras ser utilizado en una reacción, se le realizó un lavado con AcOEt a ebullición durante 10 minutos, se dejó decantar y el sobrenadante se separó del catalizador con una pipeta pasteur. Este procedimiento se repitió dos

veces utilizando MeOH como solvente. Finalizados los lavados el catalizador se secó a presión reducida y 40 °C hasta peso constante.

Este procedimiento de recuperación del catalizador se repitió luego de utilizarse en cada uno de los ciclos.

El procedimiento experimental para llevar a cabo la reacción en los distintos ciclos fue idéntico al que realizó cuando se utilizó catalizador fresco. En el caso de la resina, en todos los ciclos de reacción, no se observó 3-metilindol luego de los 30 minutos. Finalizada la reacción, se realizó una CCD observándose la aparición de dos manchas de productos, una de Rf: 0.39 coincidente con un patrón del producto N acilado (2c) y la otra de Rf: 0.18 coincidente con un patrón del producto acilado en C-2 (3c). Los rendimientos obtenidos en cada uno de los ciclos se resumen en la siguiente tabla.

Tabla III.6: Rendimientos para la reacción de 3-metilindol con A-15 recuperada.

Ciclos	Rendimiento 2c	Rendimiento 3c
<i>Primer ciclo</i>	45%	52%
<i>Segundo ciclo</i>	40%	48%
<i>Tercer ciclo</i>	37%	47%
<i>Cuarto ciclo</i>	36%	47%
<i>Quinto ciclo</i>	35%	45%
<i>Sexto ciclo</i>	33%	42%

Los compuestos obtenidos en estas reacciones se identificaron por comparación con muestras obtenidas anteriormente mediante punto fusión y espectro de ¹H-RMN.

III.2.4.2 Caracterización del catalizador

III.2.4.2.1 Titulación potenciométrica con n-butilamina

La acidez de la A-15 también se caracterizó mediante una valoración potenciométrica no acuosa con n-butilamina en acetonitrilo.

Para llevar a cabo el procedimiento se realizó una suspensión de 0,05 g de catalizador en 45 ml acetonitrilo, la cual se agitó durante 3 horas. La titulación se realizó con una solución 0,05 N de n-butilamina en acetonitrilo a un caudal de 0,05 cm³/min, utilizando un equipo automático Titrino794 marca Metrohm AG. La medida de la

variación del potencial de electrodo en mV (E), se realizó mediante un electrodo de pH combinado, de una sola unión, cuerpo de vidrio (HI 1131B) 211 y un electrodo de doble unión.

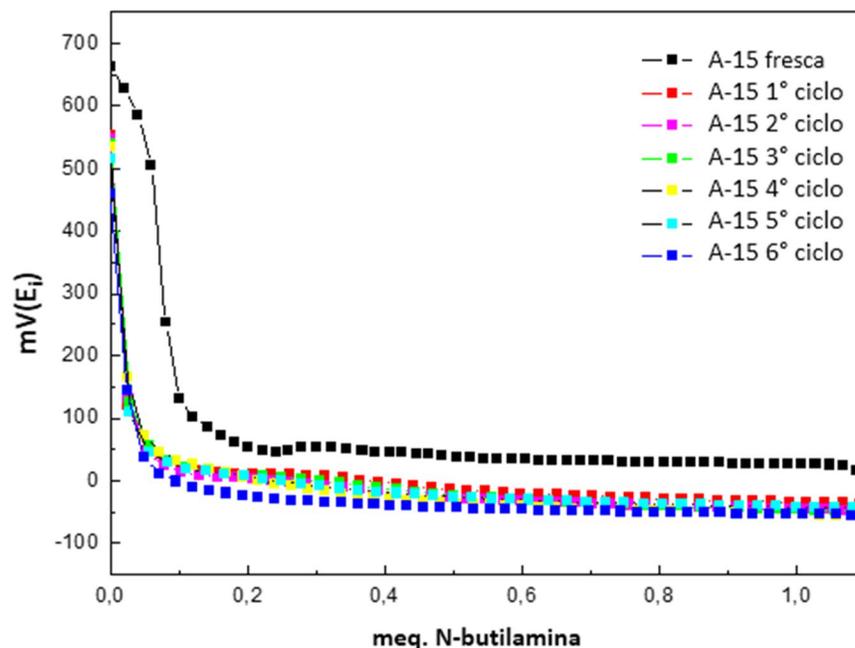


Fig. III.4: Valoración potenciométrica con *n*-butilamina en acetonitrilo para la muestra original de Amberlyst 15 y después de usarse en los diferentes ciclos.

Tabla III.7: Resultados obtenidos de la titulación potenciométrica.

Muestra de catalizador analizada	Cantidad de <i>n</i> -butilamina consumida	Potencial de electrodo inicial (E _i)
A-15 fresca	0.27 meq/g	662.4 mV
A-15 después del primer ciclo	0.26 meq/g	552.0 mV
A-15 después del segundo ciclo	0.23 meq/g	549.0 mV
A-15 después del tercer ciclo	0.21 meq/g	540.3 mV
A-15 después del cuatro ciclo	0.5 meq/g	534.5 mV
A-15 después del quinto ciclo	0.47 meq/g	516.0 mV
A-15 después del sexto ciclo	0.43 meq/g	460.2 mV

III.2.4.2 Espectros Infrarrojo con Transformada de Fourier FT-IR

Los espectros FT-IR de las muestras de A-15 que se presentan en este trabajo, se registraron con un equipo Bruker IFS 66 empleando pastillas de aproximadamente 1 % (P/P) de la muestra en KBr. El rango estudiado para la medida estuvo comprendido entre 400 y 4000 cm^{-1} con una resolución de 2 cm^{-1} .

En la Figura IV.5 se muestran tres espectros de FT-IR, estos corresponden a una muestra de resina sin utilizar (a), otra que se tomó luego de una reacción (b), y una última que corresponde a la resina tras ser utilizada en el sexto ciclo (c).

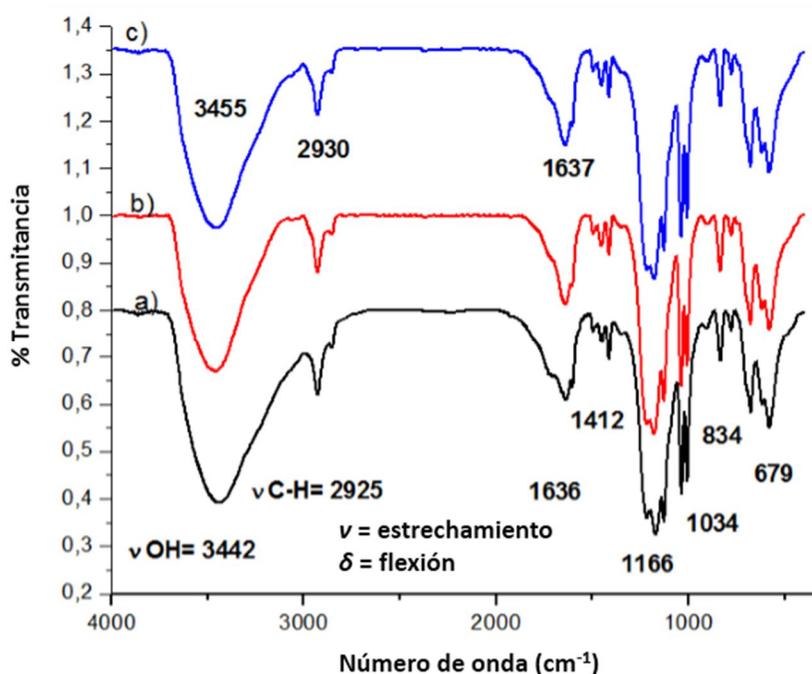
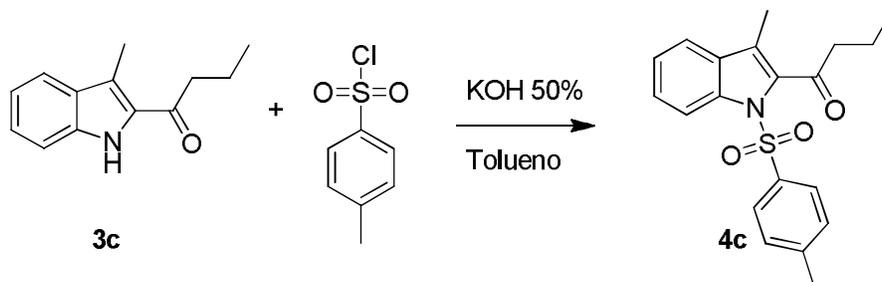


Fig. III.5: Espectros de FT-IR: resina sin utilizar (a), luego de una reacción (b), luego del sexto ciclo (c).

III.3 Obtención de 1-(3-metil-1-tosil-1H-indol-2-il)cetonas

III.3.1 Obtención de 1-(3-metil-1-tosil-1H-indol-2-il)cetonas (4) a partir de 1-(3-metil-1H-indol-2-il)cetonas (3)

III.3.1.1 Obtención de 1-(3-metil-1-tosil-1H-indol-2-il)butan-1-ona (4c)



Optimización de la proporción de cloruro de p-toluensulfonilo

En un balón se colocaron 2 mmoles de **1-(3-metil-1H-indol-2-il)butan-1-ona (3c)** (0,398 g), 10 ml de tolueno, **cantidades variables de cloruro de p-toluensulfonilo (tabla III.6)**, y el hidrogeno sulfato de tetrabutilamonio (0,2 mmoles, 0,068 g). Al mismo se le adosó una ampolla de decantación y se agregó a temperatura ambiente, mediante un goteo lento, una solución de KOH 50% (3 ml). El sistema se agitó, de manera vigorosa, con un buzo magnético. El avance de la reacción se controló mediante CCD, utilizando tolueno como solvente de elución.

Una vez finalizado el agregado de la solución, se realizó una CCD en la que se observó la presencia de una mancha coincidente con un patrón del reactivo y la aparición de una mancha de una polaridad menor a la del reactivo. Transcurridas las 5 horas de reacción esta se dio por finalizada debido a que no se observó un aumento en la intensidad del producto. *Con el objetivo de asegurarse que la reacción no seguía transcurriendo, uno de los ensayos se dejó durante 24 horas sin observarse un aumento considerable del rendimiento.*

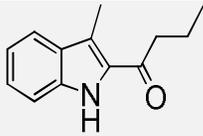
Finalizada la reacción, el contenido del balón se trasvasó a una ampolla de decantación, se agregó H₂O (10 ml) y se realizaron extracciones con AcOEt (3x 10 ml). Los extractos orgánicos se reunieron y se le agregó desecante (Na₂SO₄), luego se filtró y se procedió a eliminar el solvente en evaporador rotatorio. Por último, se secó el crudo a presión reducida hasta peso constante.

A la mezcla obtenida se le realizó una CC de sílica gel (80 veces el peso), usando tolueno como solvente de elución.

La fracción de producto obtenida, homogénea por CCD, se purificó mediante una recrystalización, empleando MeOH como solvente.

En la tabla siguiente se resumen los resultados obtenidos con las diferentes proporciones de cloruro de p-toluensulfonilo.

Tabla III.6: Rendimientos con diferentes proporciones de cloruro de p-toluensulfonilo

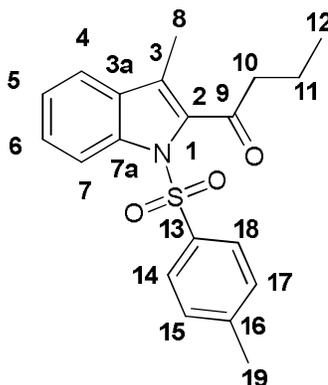
Sustrato	Rel.Sust./agent. protector	t (hrs.)	Rendimiento
	1:1.25	5	39% (0.277g)
	1:1.25	24	40% (0.284g)
	1:2	5	54% (0.383g)
	1:4	5	71% (0.504g)

El compuesto se caracterizó mediante el punto de fusión y espectroscopia RMN

1) 1-(3-metil-1-tosil-1H-indol-2-il)butan-1-ona (4c)

- *Sólido blanco*, $Pf_{exp.} = 108-109\text{ }^{\circ}\text{C}$

- **Datos espectroscópicos:**



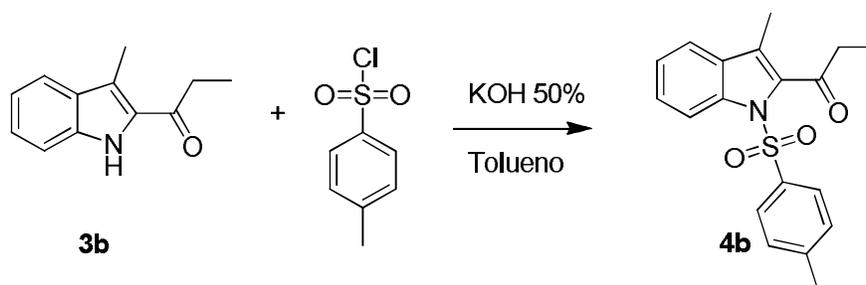
$^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, CDCl_3)

δ **8.07** (d, $J = 8.1\text{ Hz}$, 1H, H-7), **7.51** (d; $J = 8.3\text{ Hz}$; 2H; H-14, H-18), **7.42-7.40** (m, 2H, H-6, H-4), **7.25-7.29** (t, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H, H-5), **7.09** (d; $J=8.3\text{ Hz}$; 2H; H-15, H-17), **3.01** (t, $J = 7.4\text{ Hz}$, 2H, H-10), **2.28** (s, 3H, H-19), **2.22** (s, 3H, H-8), **1.76** (sext, $J = 7.4\text{ Hz}$, 2H, H-11), **1.01** (t, $J = 7.4\text{ Hz}$, 3H, H-12).

¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃)

δ 199,00 (C-9), 144,90 (C-16), 137,15 (C-7a), 136,35 (C-2), 132,55 (C-13), 131,81 (C-3a), 129,32 (C-15, C-17), 127,20 (C-14, C-18), 127,07 (C-6), 125,68 (C-3), 124,66 (C-5), 120,63 (C-4), 116,07 (C-7), 46,79 (C-10), 21,55 (C-19), 18,25 (C-11), 13,77 (C-12), 9,32 (C-8).

III.3.1.1 Obtención de 1-(3-metil-1-tosil-1H-indol-2-il)propan-1-ona (4b)



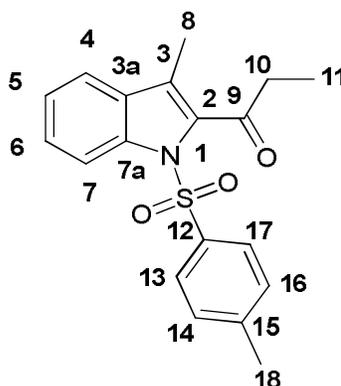
El procedimiento que se llevó a cabo para obtener el compuesto fue igual al realizado en la obtención de la **1-(3-metil-1H-indol-2-il)butan-1-ona (4c)**. En este caso solo se utilizó la relación 1:4 sustrato/cloruro de *p*-toluenesulfonilo. Luego del aislamiento y purificación por CC se obtuvo una fracción que fue caracterizada mediante espectroscopia RMN como **1-(3-metil-1-tosil-1H-indol-2-il)propan-1-ona (4b)**.

- Rto 4b: 66% (0.450g)

1) 1-(3-metil-1-tosil-1H-indol-2-il)propan-1-ona (4b)

- Aceite incoloro

Datos espectroscópicos:



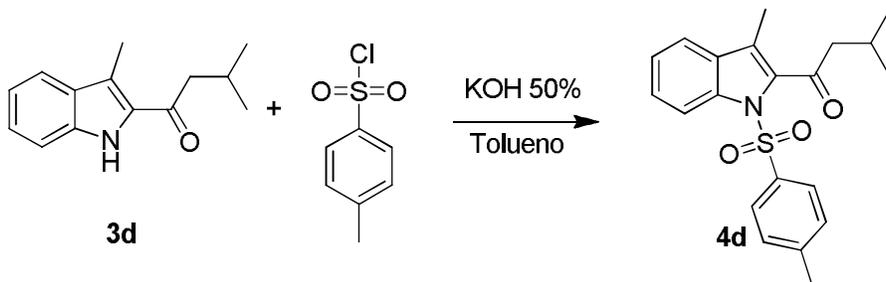
¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃)

δ 8.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-7), **7.49** (d; J = 8.3 Hz; 2H; H-13, H-17), **7.40-7.37**(m, 2H, H-7, H-6, H-4), **7.26** (t, J=8.1 Hz, 1H, H-5), **7,06** (d; J=8.3 Hz; 2H; H-14, H-16), **3.01** (c, J = 7.4 Hz, 2H, H-10), **2.28** (s, 3H, H-19), **2.22** (s, 3H, H-8), **1.30** (t, J = 7.4 Hz, 3H, H-11).

¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃)

δ 198,00 (C-9), **144,90** (C-15), **135.15** (C-7a), **134.35** (C-2), **131,46** (C-12), **130.41** (C-3a), **128.92** (C-14, C-16), **126.70** (C-13,C-17), **126.17** (C-6), **124.83** (C-3), **123,26** (C-5), **121,71** (C-4), **115.37** (C-7), **35.43** (C-10), **22.69** (C-18), **11.57** (C-8), **8.12** (C-11).

III.3.1.4 Obtención de 3-metil-1-(3-metil-1-tosil-1H-indol-2-il)butan-1-ona (4d)



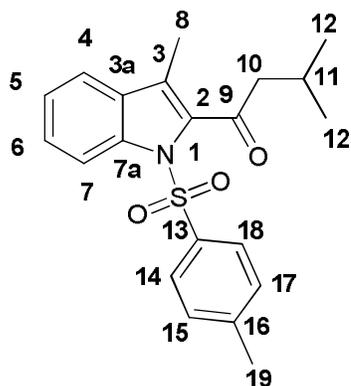
El procedimiento que se llevó a cabo para obtener el compuesto fue igual al realizado en la obtención de la **1-(3-metil-1H-indol-2-il)butan-1-ona (4c)**. En este caso solo se utilizó la relación 1:4 sustrato/cloruro de p-toluensulfonilo. Luego del aislamiento y purificación por CC se obtuvo una fracción que fue caracterizada mediante espectroscopia RMN como **3-metil-1-(3-metil-1-tosil-1H-indol-2-il)butan-1-ona (4d)**.

- Rto 4d: 64% (0.473g)

1) 3-metil-1-(3-metil-1-tosil-1H-indol-2-il)butan-1-ona (4d)

- Sólido blanco, $Pf_{exp.} = 144-146^{\circ}\text{C}$

- Datos espectroscópicos:



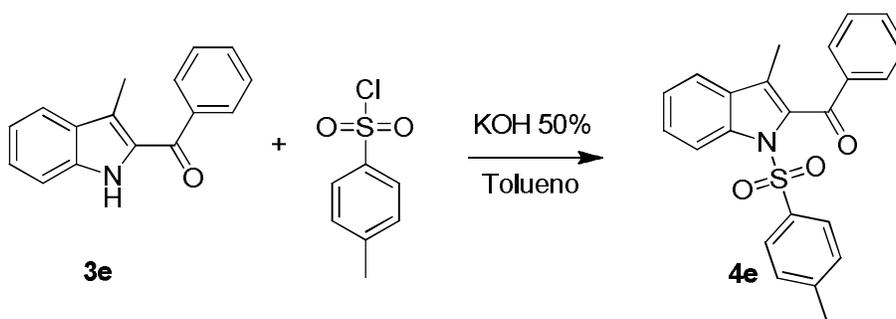
¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃)

δ 8.07 (d, J=8,3 Hz, 1-H, H-7), **7.50** (d; J=8.2; 2H; H-14, H-18), **7.41** (m; 2H; H-6, H-4), **7.27** (m; 1H; H-5), **7.08** (d; J=8.2 Hz; 2H; H-15,H-17), **2.98** (d, J = 6.9 Hz, 2H, H-10), **2.27** (s, 3H, H-19), **2.24** (s, 3H, H-8), **2.20** (m, 1H, H-11), **0.99** (d, J = 6.7 Hz, 6H, H-12).

¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃)

δ 198.57 (C-9), **144.89** (C-16), **137.33** (C-7a), **136.84** (C-2), **132.43** (C-13), **131.89** (C-3a), **129.28** (C-15, C-17), **127.20** (C-14, C-18), **127.19** (C-6), **126.21** (C-3), **124.74** (C-5), **120.69** (C-4), **116.26** (C-7), **53.45** (C-10), **25.77** (C-11), **22.67** (C-12), **21.55** (C-19), **9.44** (C-8).

III.3.1.5 Obtención de (3-metil-1-tosil-1H-indol-2-il)(fenil)metanona (4e)

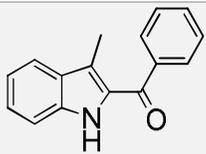


El procedimiento que se llevó a cabo para obtener el compuesto fue igual al realizado en la obtención de la **1-(3-metil-1H-indol-2-il)butan-1-ona (4c)**. **En este caso también se utilizaron diferentes relaciones sustrato/cloruro**. Luego del aislamiento y purificación por CC (tolueno) se obtuvo una fracción que fue caracterizada

mediante espectroscopia RMN como **(3-metil-1-tosil-1H-indol-2-il)(fenil)metanona (4e)**.

En la tabla siguiente se resumen los resultados obtenidos con las diferentes proporciones de cloruro de p-toluensulfonilo.

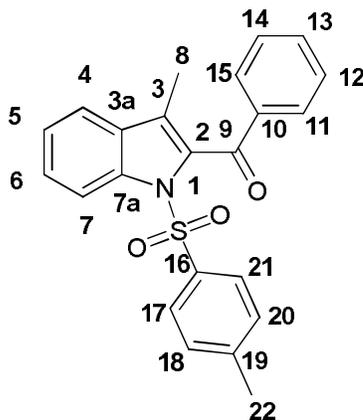
Tabla III.8: Rendimientos con diferentes proporciones de cloruro de p-toluensulfonilo.

Sustrato	Rel.Sust./agent. protector	t (hrs.)	Rendimiento
	1:1.25	24	72 % (0.562g)
	1:1.25	5	70 % (0.546g)
	1:2	5	81% (0.632g)
	1:4	5	95% (0.741g)

El compuesto se caracterizó mediante punto de fusión y espectroscopia RMN

1) **(3-metil-1-tosil-1H-indol-2-il)(fenil)metanona (4e)**

- Sólido blanco, $Pf_{exp.} = 142-143^{\circ}C$
- **Datos espectroscópicos:**



¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃)

δ **8.13** (d, J=8.3 Hz, 1H, H-7), **7.95** (dd; J= 1.3 Hz, 8.5 Hz ; 2H; H-11, H-15), **7.74** (d; J= 8.3 Hz; 2H; H-17, H-21), **7.60** (ddd; J= 8.6 Hz, 6.8 Hz, 1.2 Hz; 1H; H-13), **7.51** (m; 3H; H-4, H-12, H-14), **7.45** (t, J= 8.1 Hz, 1H, H-6), **7.34** (t, J= 8.2 Hz, 1H, H-5), **7.19** (d; J= 8.2 Hz; 2H; H-18, H-20), **2.32** (s, 3H, H-22), **2.21** (s, 3H, H-8).

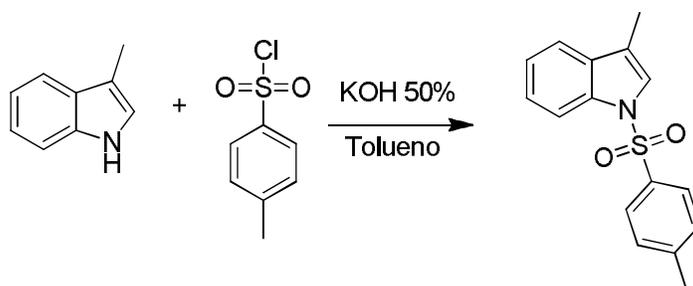
¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃)

δ **189.56** (C-9), **144.96**(C-19), **138.45**(C-10), **136.45** (C-7a), **133.86** (C-16), **133.67** (C-2), **133.39** (C-13), **131.26** (C-3a), **129.61** (C-11, C-15), **129.55** (C-

18,C-20), **128.62** (C-12, C-14), **127.33** (C-17, C-21), **126.72** (C-6), **124,52** (C-3), **124.30** (C-5), **120.41** (C-4), **115.33** (C-7), **21.59** (C-22), **9.36** (C-8).

III.3.2 Obtención de 1-(3-metil-1-tosil-1*H*-indol-2-il)cetonas a partir de 3-metil-1-tosil-1*H*-indol

Antes de comenzar con los ensayos de acilación del 3-metil-1-tosil-1*H*-indol se llevo a cabo su síntesis. Para ello se utilizó una adaptación de la técnica de protección de indoles con cloruro de bencensulfonilo.¹⁵⁹



En un balón se colocaron 2 mmoles de 3-metilindol (0,262 g), 10 ml de tolueno, 1.1 mmoles de cloruro de p-toluensulfonilo (0,210 g) y 0,2 mmoles de hidrogeno sulfato de tetrabutilamonio (0,068 g). Al mismo se le adoso una ampolla de decantación y se agregó a temperatura ambiente, mediante un goteo lento, una solución de KOH 50% (3ml). El sistema se agitó, de manera vigorosa, con un buzo magnético. El avance de la reacción se controló mediante CCD, utilizando tolueno como solvente de elución.

Una vez finalizado el agregado de la solución, se realizó una CCD en la que se observó la presencia de una mancha coincidente con un patrón del reactivo ($R_f = 0.65$) y la aparición de una mancha de una polaridad menor a la del reactivo ($R_f = 0.53$). Transcurridas las 3 horas de reacción esta se dio por finalizada debido a que no se observó un aumento en la intensidad de la mancha de producto y la intensidad de la mancha de reactivo era mínima.

Finalizada la reacción, el contenido del balón se trasvasó a una ampolla de decantación, se agregó H₂O (10 ml) y se realizaron extracciones con AcOEt (3x 10 ml). Los extractos orgánicos se reunieron y se le agregó desecante (Na₂SO₄), luego

¹⁵⁹ Wenkert, E.; Moeller, P. D. R.; Piettre, S. R.; *J. Org. Chem.*; **1987**, *52*, 3404.

se filtró y se procedió a eliminar el solvente en evaporador rotatorio. Por último, se secó el crudo a presión reducida hasta peso constante.

A la mezcla obtenida se le realizó una CC de sílica gel (80 veces el peso), usando tolueno como solvente de elución.

La fracción de producto obtenida, homogénea por CCD, se purificó mediante una recrystalización, empleando EtOH como solvente.

El compuesto se caracterizó mediante punto de fusión y espectroscopia RMN.

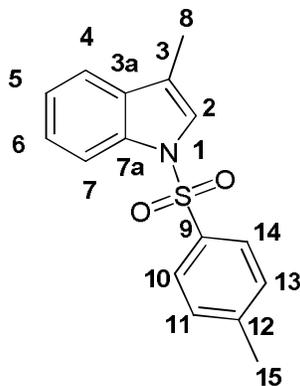
Una vez obtenido el producto de protección del 3-metilindol se procedió a realizar los ensayos de acilación. Para llevar a cabo estas reacciones se utilizaron las condiciones que se hallaron como optimas en los ensayos con el 3-metilindol.

Por lo tanto, las reacciones se llevaron a cabo a una temperatura de 141 °C, utilizando 100 % P/P de ZS y una relación 1:4 sustrato/agente acilante.

1) 3-metil-1-tosil-1H-indol

- Sólido blanco, $Pf_{exp.} = 110-112^{\circ}C$

- Datos espectroscópicos:



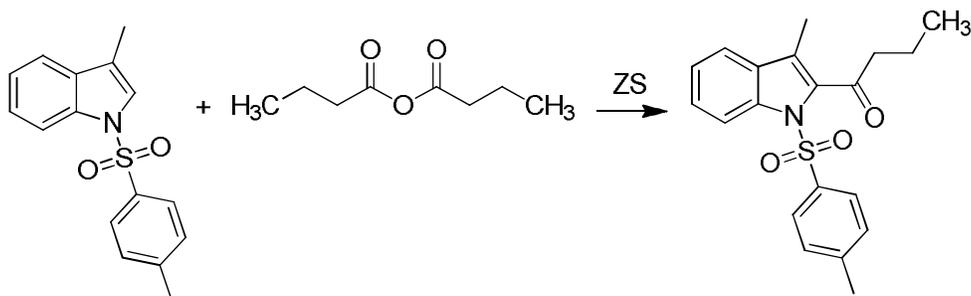
¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃)

δ 8.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H-7), **7.77** (d; J = 8.3 Hz; 2H; H-10, H-14), **7.48** (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-4), **7.33-7.36** (m; 2H; H-2, H-6), **7.27** (t, J = 7.8 Hz, 1H, H-5), **7.21** (d; J = 8.0 Hz; 2H; H-11, H-13), **2.32** (s, 3H, H-15), **2.27** (d, J = 1.1 Hz, 3H, H-8).

¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃)

δ 144.68 (C-12), **135.45** (C-9), **135.30** (C-7a), **131.82** (C-3a), **129.79** (C-11, C-13), **126.76** (C-10, C-14), **124.59** (C-6), **123.01** (C-5), **119.41** (C-4), **118.62** (C-3), **113.69** (C-7), **21.53** (C-15), **9.70** (C-8).

III.3.2.2 Obtención de 1-(3-metil-1-tosil-1H-indol-2-il)butan-1-ona (4c)



El procedimiento experimental y las condiciones de reacción fueron idénticos al que se realizó en los ensayos con el 3-metilindol.

El avance de la reacción se controló mediante CCD, utilizando tolueno como solvente de elución.

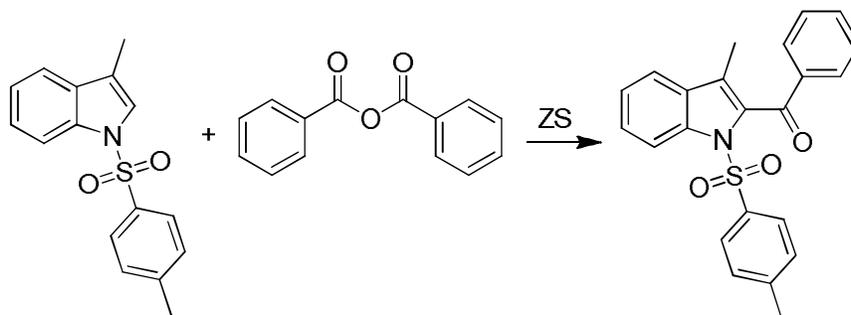
Transcurridos 30 minutos de reacción, se realizó una CCD observándose la presencia de una mancha coincidente con patrón de 3-metil-1-tosil-1H-indol sin reaccionar y la aparición de un producto de una polaridad menor.

Luego de 5 hrs la reacción se dio por finalizada, ya que no se observó variación en la intensidad de las manchas de reactivos y producto. *En este caso, uno de los ensayos se dejó durante 24 horas sin observarse un aumento considerable del rendimiento de la reacción.*

A la mezcla obtenida se le realizó una CC de sílica gel (80 veces el peso), usando tolueno como solvente de elución.

La fracción de producto obtenida, homogénea por CCD, se purificó mediante una recrystalización, empleando MeOH como solvente.

III.3.2.4 Obtención de (3-metil-1-tosil-1H-indol-2-il)(fenil)metanona (4e)



El procedimiento experimental y las condiciones de reacción fueron idénticos al que se realizó en los ensayos con el 3-metilindol.

El avance de la reacción se controló mediante CCD, utilizando tolueno como solvente de elución.

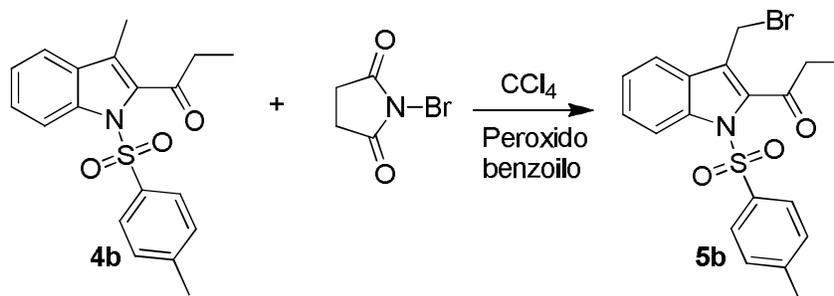
Transcurridos 30 minutos de reacción, se realizó una CCD observándose la presencia de dos manchas coincidentes con patrones de anhídrido benzoico, 3-metil-1-tosil-1*H*-indol y la aparición de un producto de una polaridad menor.

Luego de 5 hrs la reacción se dio por finalizada, ya que no se observó variación en la intensidad de las manchas de reactivos y producto.

Una vez finalizada la reacción, el aislamiento y purificación del crudo se llevó a cabo como en el caso en el que se utilizó anhídrido butírico como agente acilante.

III.4 Obtención de 1-(3-(bromometil)-1-tosil-1*H*-indol-2-il) cetonas (5)

III.4.1 Obtención de 1-(3-(bromometil)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)propan-1-ona (5b)



En un tubo de reacción se colocó 1 mmol (0,341 g) de **1-(3-metil-1*H*-indol-2-il)propan-1-ona (4b)** y 4ml de CCl₄. Al sistema se le adosó un refrigerante a reflujo, cuya salida se conectó a un frasco lavador. La mezcla se calentó y se agitó mediante un buzo magnético. Una vez en reflujo se agregó peróxido de benzoilo 0.1 mmoles (0.024 g) y NBS 1.1 mmol (0.195 g). El avance de la reacción se controló mediante CCD, utilizando tolueno como solvente de elución.

Transcurrida 1 hora de reacción se realizó una CCD en la que se observó una mancha con un R_f coincidente con el del patrón reactivo y otra de menor polaridad (R_f= 0.55). Luego de 3 horas se observó la totalidad del sólido, que en el inicio de la reacción decantaba al fondo del balón, en la parte superior de la mezcla de reacción. En este

punto, la reacción se controló nuevamente y no se observó la mancha coincidente con el reactivo por lo que se la dio por finalizada.

La succinimida formada se eliminó mediante una filtración con succión en un embudo de vidrio sinterizado.

Se eliminó el solvente mediante una destilación simple, obteniéndose un aceite marrón.

Al aceite obtenido se le realizó una CC de sílica gel (100 veces el peso), usando tolueno como solvente de elución.

La fracción de producto obtenida, homogénea por CCD, se purificó mediante una recrystalización, empleando MeOH como solvente.

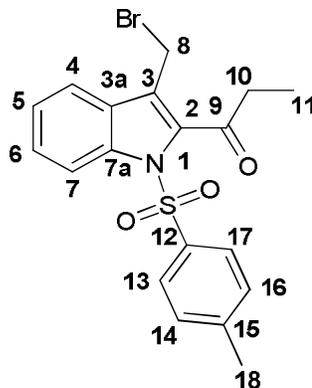
- **Rto 5b: 77 % (0.323 g)**

El compuesto se caracterizó mediante espectroscopia RMN

1) 1-(3-(bromometil)-1-tosil-1H-indol-2-il)propan-1-ona (5b)

- *Sólido blanco, $Pf_{exp.} = 126-128^{\circ}C$*

- **Datos espectroscópicos:**



1H -RMN (600 MHz, $CDCl_3$)

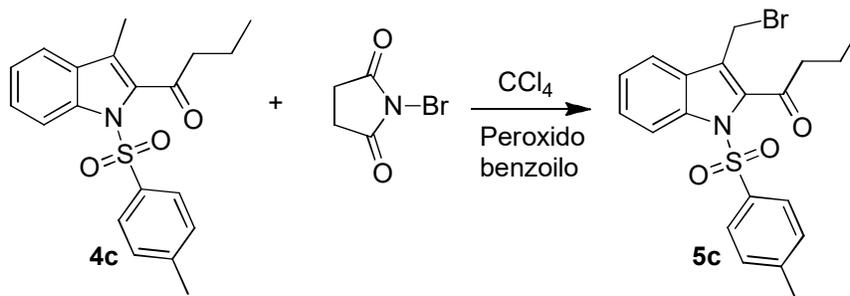
δ **8.06** (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-7), **7.67** (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-4), **7.60** (m, 1H, H-6), **7.56** (d; $J = 8.2$ Hz; 2H; H-13, H-17), **7.45** (m, 1H, H-6), **7.13** (d; $J = 8.2$ Hz; 2H; H-14, H-16), **4.53** (s, 2H, H-8), **3.08** (c, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-10), **2.30** (s, 3H, H-18), **1.32** (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-11).

^{13}C -RMN (151 MHz, $CDCl_3$)

δ **199.45** (C-9), **145.46** (C-15), **137.34** (C-7a), **136.63** (C-2), **132.75** (C-12), **129.63** (C-14, C-16), **128.88** (C-3a), **127.36** (C-6), **127.18** (C-13, C-17), **124.90**

(C-5), 123.43 (C-3), 120.78 (C-4), 115.66 (C-7), 38.43 (C-10), 30.96 (C-8), 20.79 (C-18), 8.56 (C-11).

III.4.2 Obtención de 1-(3-(bromometil)-1-tosil-1H-indol-2-il)butan-1-ona (5c)



Para la obtención de **1-(3-(bromometil)-1-tosil-1H-indol-2-il)butan-1-ona (5c)** se siguió el mismo procedimiento de síntesis y aislamiento que el empleada para **1-(3-(bromometil)-1-tosil-1H-indol-2-il)propan-1-ona (5b)**.

El producto crudo, obtenido luego de la CC se purificó mediante una recristalización, empleando MeOH como solvente.

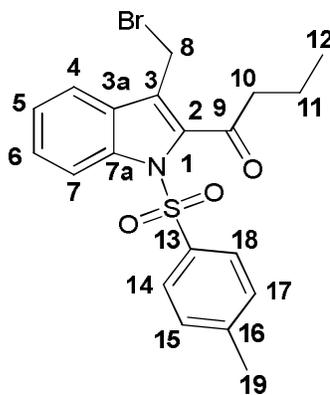
- **Rto 5c: 81% (0,351 g)**

El compuesto se caracterizó mediante espectroscopia RMN

1) 1-(3-(bromometil)-1-tosil-1H-indol-2-il)butan-1-ona (5c)

- *Sólido blanco*, $Pf_{exp.} = 146-147^{\circ}C$

- Datos espectroscópicos:



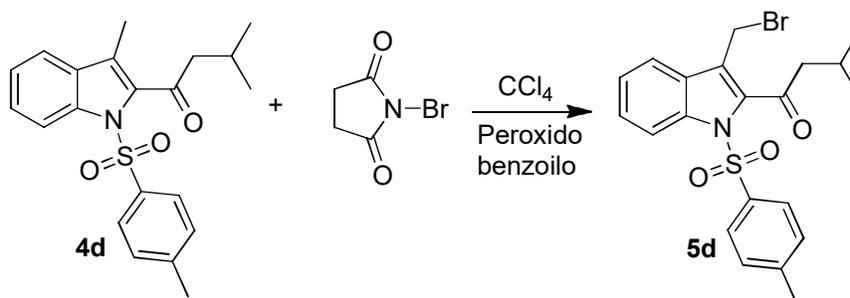
¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃)

δ 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-7), 7.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H-4), 7.55 (d, J = 8.3, 2H, H-14, H-18), 7.45 (t, J=7.8 Hz, 1H, H-6), 7.33 (t, J=7.8 Hz, 1H, H-5), 7.13 (d, J=8.3 Hz; 2H; H-17,H-15), 4.53 (s, 2H, H-8), 3.09 (t, J = 7.4 Hz, 2H, H-10), 2.29 (s, 3H, H-19), 1.82 (sext, J = 7.4, Hz, 2H, H-11), 1.05 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H-13).

¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃)

δ 198.67 (C-9), 145.44 (C-16), 137.46 (C-7a), 136.73 (C-2), 132.71 (C-13), 129.61 (C-15, C-17), 128.96 (C-3a), 127.41 (C-6), 127.17 (C-14, C-18), 124.92 (C-5), 123.75 (C-3), 120.86 (C-4), 115.75 (C-7), 46.99 (C-10), 21.60 (C-19), 20.86 (C-8), 18.06 (C-11), 13.78 (C-12).

III.4.3 Obtención de 3-metil-1-(3-(bromometil)-1-tosil-1H-indol-2-il)butan-1-ona (5d)



Para la obtención de **3-metil-1-(3-(bromometil)-1-tosil-1H-indol-2-il)butan-1-ona (5d)**, se siguió el mismo procedimiento que en la síntesis de **1-(3-(bromometil)-1-tosil-1H-indol-2-il)propan-1-ona (5b)**.

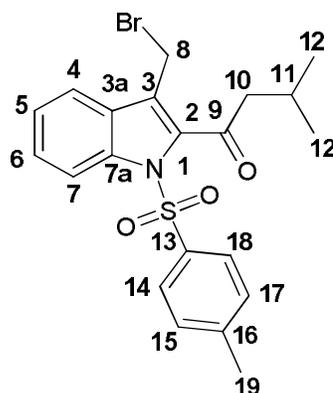
El producto crudo, obtenido luego de la CC, se obtuvo como un aceite incoloro.

- **Rto 5d: 78% (0.350g)**

El compuesto se caracterizó mediante espectroscopia RMN

- 1) **3-metil-1-(3-(bromometil)-1-tosil-1H-indol-2-il)butan-1-ona (5d)**
 - *Aceite incoloro*

- Datos espectroscópicos:



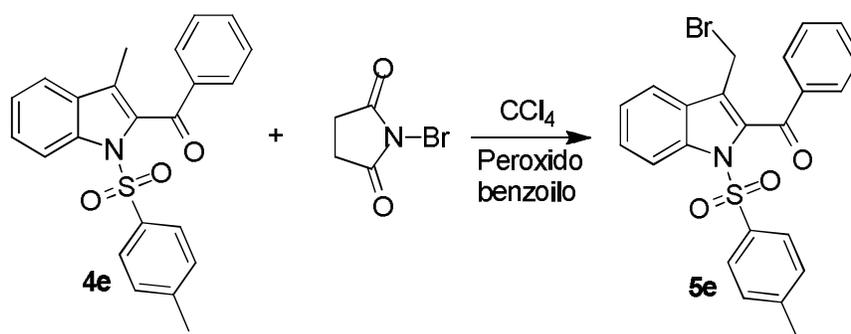
¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃)

δ 8.07 (d, J=8.3 Hz, 1-H, H-7), **7.59** (d, J=8.1 Hz, 1-H, H-4), **7.54** (d, J=8.4, 2H, H-14,H-18), **7.44** (t, J= 8.2 Hz, 1H, H-6), **7.33** (t, J=8.2 Hz, 1H, H-5), **7.13** (d, J=8.2 Hz, 2H, H-15, H-17), **4.55** (s, 1H, H-8), **3.02** (d, J = 6.8 Hz, 2H, H-10), **2.29** (s, 1H, H-19), **2.29** (m, J = 6.7 Hz, 1H, H-11), **1.06** (d, J = 6.7 Hz, 6H, H-12).

¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃)

δ 197.95 (C-9), **145.35** (C-16), **137.79** (C-7a), **136.95** (C-2), **129.53** (C-15, C-17), **129.10** (C-3a), **127.42** (C-13), **127.16** (C-14, C-18), **124.92** (C-5), **124.03** (C-3), **120.93**(C-4), **115.93** (C-7), **53.64** (C-10), **25.18** (C-11), **22.71** (C-8), **21.54** (C-12), 20.89 (C-19).

III.4.4 Obtención de (3-(bromometil)-1-tosil-1H-indol-2-il)(fenil)metanona (5e)



Para la obtención de **(3-(bromometil)-1-tosil-1H-indol-2-il)(fenil)metanona (5e)**, se siguió el mismo procedimiento que en la síntesis de **1-(3-(bromometil)-1-tosil-1H-indol-2-il)propan-1-ona (5b)**.

El producto crudo, obtenido luego de la CC, se purificó mediante una recristalización, empleando MeOH como solvente.

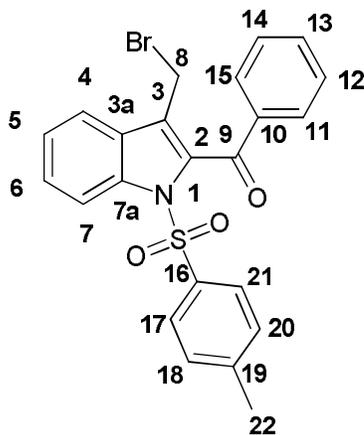
- **Rto 5e: 82% (0.383g)**

El compuesto se caracterizó mediante espectroscopia RMN.

1) **(3-(bromometil)-1-tosil-1H-indol-2-il)(fenil)metanona (5e)**

- *Sólido blanco*, $Pf_{exp.} = 164-165^{\circ}C$

- **Datos espectroscópicos:**



¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃)

δ 8.13, (d, J=8.3 Hz, 1H, H-7), **7.97** (d, J=7.2, 2H, H-11, H-15), **7.78** (d, J= 8.4 Hz; 2H; H-17, H-21), **7.72** (d, J=8.2 Hz, 1H, H-4), **7.65** (t, J=7.4, 1H, H-13), **7.52** (m, 3H, H-5, H-12, H-14), **7.40** (t, J= 8.1 Hz, 1H, H-6), **7.22** (d; J= 8.4 Hz; 2H; H-18, H-20), **4.51** (s, 2H, H-8), **2.35** (s, 3H, H-22).

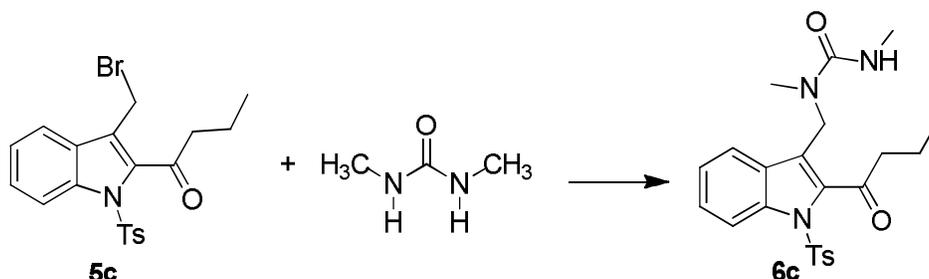
¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃)

δ 188.94 (C-9), **145.49** (C-19), **137.76** (C-10) , **136.20** (C-7a), **134.94** (C-16), **134.01** (C-13), **133,90** (C-2), **129.79** (C-11,C-15), **129.77** (C-18, C-20), **128.92**

(C-3a), **128.77** (C-12, C-14), **127.41** (C-17, C-21), **127.06** (C-6), **125.97** (C-3), **124.55** (C-5), **120.72** (C-4), **115.08** (C-7), **21.62** (C-8), **21.33** (H-22).

III.5 Obtención de ureas (6)

III.5.3.1 Obtención de 1-((2-butiril-1-tosil-1*H*-indol-3-il)metil)-1,3-dimetilurea (6c)



En un tubo de reacción se colocaron un mmol (0,434 g) de **1-(3-(bromometil)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)butan-1-ona (5c)** y 3 ml de 1,1,2,2-tetracloroetano. Se adosó un refrigerante a reflujo y el sistema se calentó a reflujo con agitación magnética. Una vez en reflujo se agregó la 4 mmoles (0.352 g) de 1,3-dimetilurea.

El avance de la reacción se controló mediante CCD, utilizando dos solventes de elución, tolueno y una mezcla Hex/AcOEt 3:7.

Tras una hora de reacción la misma se controló mediante una CCD, desarrollada en tolueno. En ella se observó la presencia de una mancha coincidente con un patrón del reactivo sin reaccionar a Rf: 0.6 y la aparición de una mancha de mayor polaridad polar a Rf: 0.1. Esta última mancha pudo ser desplazada del punto de siembra al utilizar la mezcla Hex/AcOEt (3:7), observando una mancha de Rf: 0.23 y la mancha coincidente con el reactivo, de Rf: 0.98.

Luego de 6 horas de reacción se dio por finalizada la misma ya que se observó la desaparición total del reactivo.

Finalizada la reacción, se trasvasó el contenido del tubo a una ampolla de decantación y se lavó con H₂O tres veces. A la fase orgánica obtenida se le agregó Na₂SO₄, luego se filtró el desecante y se eliminó el solvente en evaporador rotatorio. Por último, se secó el crudo a presión reducida hasta peso constante obteniéndose un aceite amarillo.

A este se le realizó una CC de sílica gel (50 veces el peso), usando la mezcla de Hex/AcOEt 3:7 como solvente de elución, obteniéndose una fracción de producto homogénea por CCD.

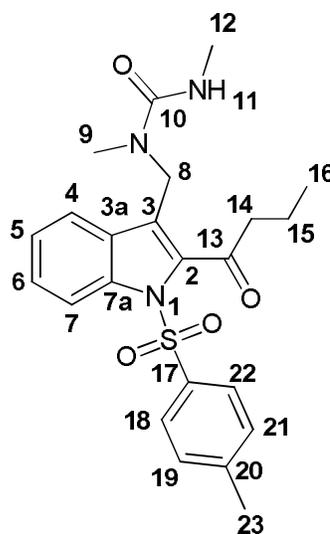
- **Rto 6c: 88% (0.389g)**

El compuesto se caracterizó mediante espectroscopia RMN.

1) 1-((2-butiril-1-tosil-1H-indol-3-il)metil)-1,3-dimetilurea (6c)

- *Aceite amarillo.*

- **Datos espectroscópicos:**



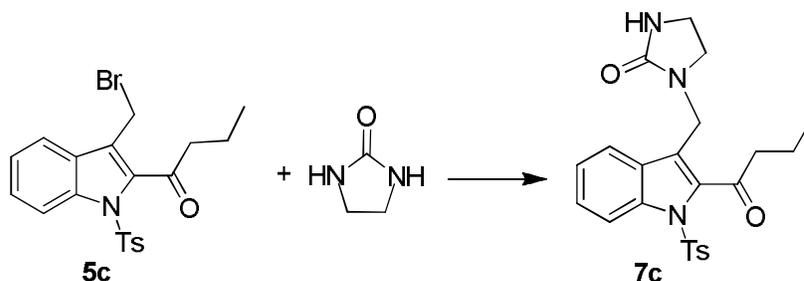
¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃)

δ 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-7), **7.68** (d, J = 7.9 Hz, 1H, H-4), **7.50** (d, J = 8.4 Hz; 2H; H-18,H-22), **7.41** (t, J=7.8 Hz, 1H, H-6), **7.26** (t, J=7.9 Hz, 1H, H-5), **7.09** (d, J=8.3 Hz; 2H; H-19,H-21), **4.73** (s, señal ancha, 1H, H-11) **4.53** (s, 2H, C-8), **3.04** (t, J = 7.5 Hz, 2H, H-14), **2.83** (d, J=4.6 Hz, 3H, H-12), **2.73** (s, 3H, H-9), **2.29** (s, 3H, H-23), **1.76** (h, J = 7.4 Hz, 2H, H-15), **1.02** (t, J = 7.4 Hz, 3H, H-16).

¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃)

δ 198.67 (C-13),**158.70** (C-10), **145.27** (C-20), **137.27** (C-7a), **137.17** (C-2), **132.37** (C-17), **130.15** (C-3a), **129.35** (C-18, C-20), **127.32** (C-6), **127.17** (C-19, C-21), **125.62** (C-3), **125.23** (C-5), **122.21** (C-4), **115.83** (C-7), **47.21** (C-14), **41.32** (C-8), **33.08** (C-9), **27.79** (C-12), **21.58** (C-23), **18.07** (C-15), **13.70** (C-16).

III.5.3.2 Obtención de 1-((2-butiril-1-tosil-1H-indol-3-il)metil)imidazolidin-2-ona (7c)



El procedimiento seguido para la síntesis de **1-((2-butiril-1-tosil-1H-indol-3-il)metil)imidazolidin-2-ona (7c)** es similar al seguido para la obtención de 1-((2-butiril-1-tosil-1H-indol-3-il)metil)-1,3-dimetilurea (6c). El avance de la reacción se controló mediante CCD, utilizando dos solventes de elución, tolueno y una mezcla Hex/AcOEt 3:7.

Tras una hora de reacción se realizó una CCD en la que se observó la presencia de una mancha coincidente con el reactivo y la aparición de una mancha de un producto muy polar (se mantuvo en el punto de siembra). Esta última mancha pudo ser desplazada del punto de siembra al utilizar la mezcla Hex/AcOEt.

Luego de 8 horas de reacción se da por finalizada la misma ya que se observó la desaparición total del reactivo.

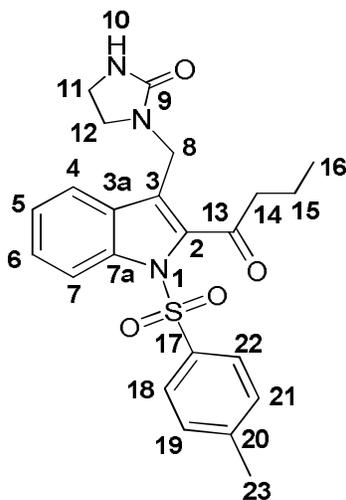
El aislamiento y la purificación se realizó de igual manera que en el caso de la **1-((2-butiril-1-tosil-1H-indol-3-il)metil)-1,3-dimetilurea (6c)** dando por resultado un sólido amarillo.

- **Rto 7c: 85 % (0.374g)**

1) **1-((2-butiril-1-tosil-1H-indol-3-il)metil)imidazolidin-2-ona (7c)**

- *Sólido amarillo, P_fexp. = 129-131 °C*

- Datos espectroscópicos:



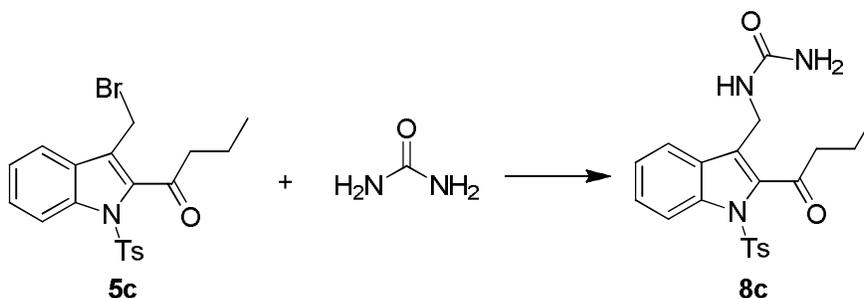
¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃)

δ 8.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-7), **7.71** (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-4), **7.51** (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-18, H-22), **7.43** (t, J = 8.2 Hz, 2H, H-6), **7.27** (t, J=8.1 Hz 1H, H-5), **7.11** (d, J = 8.1 Hz, 2H, H-19, H-21), **4.61** (s, 1H, H-10), **4.38** (s, 2H, H-8), **3.27** (m, 2H, H-12), **3.15** (m, 2H, H-11), **3.04** (t, J = 7.5 Hz, 1H, H-14), **2.30** (s, 3H, H-23), **1.78** (m, 2H, H-15), **1.03** (t, J = 7.4 Hz, 3H, H-16).

¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃)

δ 198.65 (C-13), **162.00** (C-9), **145.27** (C-20), **138.40** (C-7a), **137.12** (C-2), **132.40** (C-17), **130.03** (C-3), **129.33** (C-19, C-21), **127.36** (C-6), **127.25** (C-18, C-22), **125.31** (C-5), **124.19** (C-3a), **121.93** (C-4), **115.88** (C-7), **47.16** (C-12), **44.21** (C-8), **37.90** (C-14), **36.99** (C-11), **21.55** (C-23), **18.05** (C-15), **13.71** (C-16).

III.5.3.3 Obtención de 1-((2-butiril-1-tosil-1*H*-indol-3-il)metil)urea (8c)



El procedimiento seguido para la síntesis de **1-((2-butiril-1-tosil-1H-indol-3-il)metil)urea (8c)** es similar al seguido para la obtención de **1-((2-butiril-1-tosil-1H-indol-3-il)metil)-1,3-dimetilurea (6c)**. El avance de la reacción se controló mediante CCD, utilizando dos solventes de elución, tolueno y una mezcla Hex/AcOEt 3:7.

Tras una hora de reacción se realizó una CCD en la que se observó la presencia de una mancha coincidente con el reactivo y la aparición de una mancha de un producto muy polar (Rf: 0.05). Esta última mancha pudo ser desplazada del punto de siembra al utilizar la mezcla Hex/AcOEt (Rf: 0.39).

Luego de 6 horas de reacción se da por finalizada la misma, ya que se observó la desaparición total del reactivo.

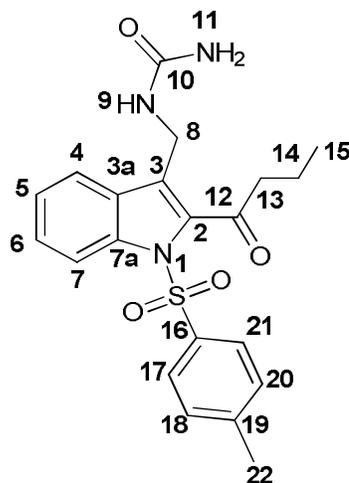
Luego del aislamiento a la mezcla se le realizó una CC de sílica gel usando Hex/AcOEt 3:7 como solvente de elución, obteniéndose una fracción de producto, homogénea por CCD. El compuesto se caracterizó mediante espectroscopia RMN.

- **Rto 8c: 40% (0.165g)**

1) **1-((2-butiril-1-tosil-1H-indol-3-il)metil)urea (8c)**

- *Aceite amarillo*

- **Datos espectroscópicos:**



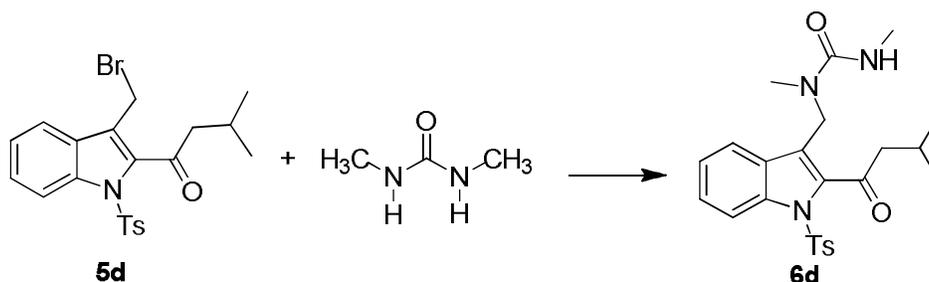
¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃)

δ 8.03 (d, J=8.2, 1H, H-7), **7.67** (d, J=8.3Hz, 1H, H-4), **7.47** (d; J=8.4 Hz, 2H; H-17, H-21), **7.43** (t, J=8.1 Hz, 1H, H-6), **7.36** (t, J= 8.3 Hz, 1H, H-5), **7.10** J= 8.2 Hz, 2H, H-18, H-20) , **5.19** (t, J = 6.3 Hz, 1H), **4.69** (s, 2H, H-11), **4.31** (d, J=6.2 Hz, H-8), **3.08** (t, J= 7.1 Hz, 2H, H-13), **2.28** (s, 3H, H-22), **1.76** (m, 2H, H-14), **1.03** (t, J=7.1 Hz, 3H, H-15).

¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃)

δ 198.82 (C-12), 158.45 (C-10), 147.45 (C-19), 140.14 (C-7a), 139.45 (C-2), 129.88 (C-16), 129.41 (C-17, C-21), 128.70 (C-3a), 127.69 (C-6), 127.26 (C-3), 127.06 (C-18, C-20) 125.30 (C-5), 121.59 (C-4), 116.04 (C-7), 46.87 (C-8), 33.96 (C-13), 21.59 (C-22), 18.29 (C-14), 13.73 (C-15).

III.5.4.1 Obtención de 1,3-dimetil-1-((2-(3-metilbutanoil)-1-tosil-1H-indol-3-il)metil)urea (6d)



El procedimiento seguido para la síntesis y aislamiento de **1,3-dimetil-1-((2-(3-metilbutanoil)-1-tosil-1H-indol-3-il)metil)urea (6d)** es similar al desarrollado para la obtención de **1-((2-butiril-1-tosil-1H-indol-3-il)metil)-1,3-dimetilurea (6c)**

Luego del aislamiento a la mezcla se le realizó una CC de sílica gel usando Hex/AcOEt 3:7 como solvente de elución.

La fracción obtenida, homogénea por CCD, se purificó mediante recristalización desde MeOH para dar un sólido amarillo.

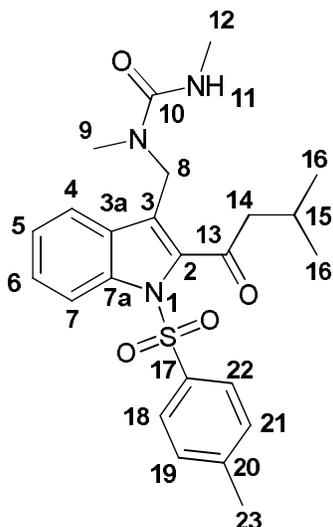
- **Rto 7d: 92% (0.419g)**

El compuesto se caracterizó mediante espectroscopia RMN

1) **1,3-dimetil-1-((2-(3-metilbutanoil)-1-tosil-1H-indol-3-il)metil)urea (6d)**

- **Sólido amarillo, P_fexp. = 164-165°C**

- Datos espectroscópicos:



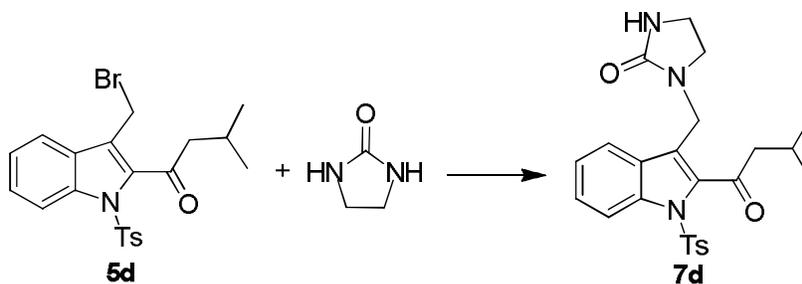
¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃)

δ 8.07 (d, J=8.3 Hz, 1-H, H-7), **7.68** (d, J=8.2 Hz, 1H, H-4), **7.49** (d, J=8.4; 2H; H-18, H-22), **7.41** (t, J=8.1 Hz, 1H, H-6), **7.26** (t, J=8.1 Hz, 1H, H-5), **7.07** (d, J=8.2 Hz, 2H, H-19, H-21), **4.76** (s, señal ancha, 1H, H-11), **4.54** (s, 1H, H-8), **3.00** (d, J = 6.8 Hz, 2H, H-14), **2.83** (d, J=4,61, 3H, H-12), **2.73** (s, 3H, H-9), **2.28** (s, 3H, H-22), **2.15** (m, J = 6.7, 1H, H-15), **1.00** (d, J = 6.7 Hz, 6H, H-16).

¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃)

δ 197.95 (C-13), **158.70** (C-10), **145.25** (C-20), **138.29** (C-7a), **137.33** (C-2), **132.30** (C-17), **130.23** (C-3a), **129.31** (C-18, C-22), **127.39** (C-6), **127.18** (C-19, C-21), **125.98** (C-3), **125.29** (C-5), **122.25** (C-4), **116.00** (C-7), **53.74** (C-14), **41.35** (C-8), **33.06** (C-9), **27.79** (C-12), **25.47** (C-15), **22.65** (C-16), **21.51** (C-23).

III.5.4.1.2 Obtención de 1-((2-metilbutanoil)-(2-metilbutanoil)-tosil-1H-indol-3-il)metil)imidazolidin-2-ona (7d)



El procedimiento seguido para la síntesis de **1-((2-metilbutanoil)-tosil-1H-indol-3-il)metil)imidazolidin-2-ona (7d)** es similar al desarrollado para la obtención de **1-((2-butiril-1-tosil-1H-indol-3-il)metil)imidazolidin-2-ona (7c)**.

Luego del aislamiento a la mezcla se le realizó una CC de sílica gel usando Hex/AcOEt 3:7 como solvente de elución.

La fracción obtenida, homogénea por CCD, se purificó mediante recristalización desde MeOH.

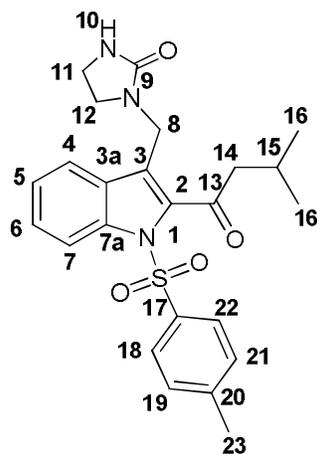
- **Rto 7d: 83% (0.376g)**

El compuesto se caracterizó mediante espectroscopia RMN

1) 1-((2-metilbutanoil)-tosil-1H-indol-3-il)metil)imidazolidin-2-ona (7d)

- *Solido amarillo, P_{f exp.} = 142-143 °C*

- **Datos espectroscópicos:**



¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃)

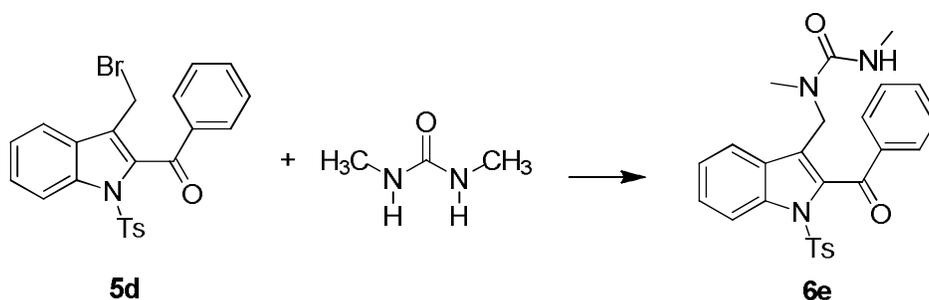
δ 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-7), **7.71** (d, J = 8.2 Hz, 1H, H-4), **7.50** (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-18, H-22), **7.43** (dd, J = 8.4 Hz, 1.2 Hz, 1H, H-6), **7.27** (dd, J = 8.4 Hz, 0.8 Hz, 1H, H-5), **7.09** (d, J = 8.0 Hz, 2H, H-19, H-21), **4.59** (s, 1H, H-10), **4.39** (s, 2H, H-8) **3.26** (m, 2H, H-12), **3.14** (m, 2H, H-11), **3.00** (d, J = 6.8 Hz, 2H, H-14), **2.29** (s, 3H, H-23), **2.21**(m, 1H, H-15), **1.02** (d, J = 6.7 Hz, 6H, H-16).

¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃)

δ 198.14 (C-13), **162.01** (C-9), **145.23** (C-20), **138.81** (C-7a), **137.29** (C-2), **132.32** (C-17), **130.12** (C-3), **129.27** (C-19, C-20), **127.43** (C-6), **127.26** (C-18, C-

22), 125.30 (C-5), 124.61 (C-3a), 121.96 (C-4), 116.08 (C-7), 53.66 (C-8), 44.18 (C-12), 37.92 (C-14), 37.07 (C-11), 25.34 (C-15), 22.67 (C-16), 21.57 (C-23).

III.5.5.2 Obtención de 1-((2-benzoil-1-tosil-1H-indol-3-il)metil)-1,3-dimetilurea (6e)



El procedimiento seguido para la síntesis y aislamiento de **1-((2-benzoil-1-tosil-1H-indol-3-il)metil)-1,3-dimetilurea (6e)** es similar al desarrollado para la obtención de **1-((2-butiril-1-tosil-1H-indol-3-il)metil)-1,3-dimetilurea (6c)**.

Luego del aislamiento a la mezcla se le realizó una CC de sílica gel usando Hex/AcOEt 3:7 como solvente de elución.

La fracción obtenida, homogénea por CCD, se purificó mediante recristalización desde MeOH para dar un sólido amarillo.

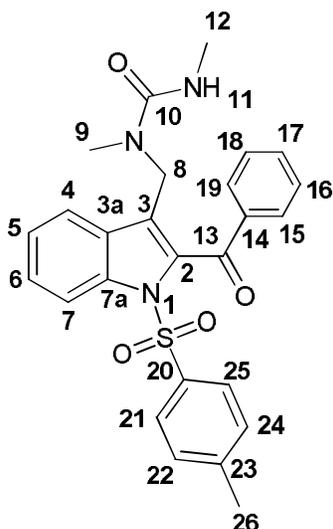
- **Rto 6e: 87 % (0.413g)**

El compuesto se caracterizó mediante espectroscopia RMN.

1) 1-((2-benzoil-1-tosil-1H-indol-3-il)metil)-1,3-dimetilurea (6e)

- *Sólido amarillo, P_fexp. = 164-165°C*

- Datos espectroscópicos:



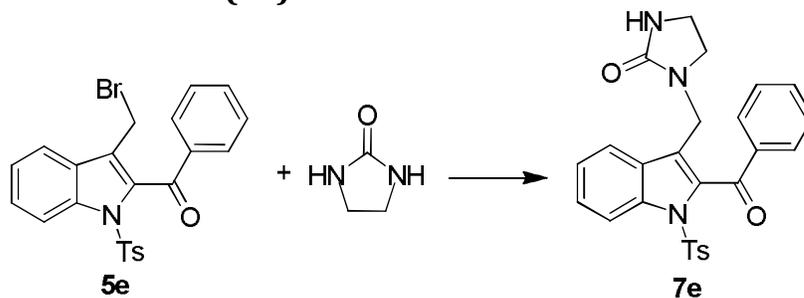
¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃)

δ 8.09, (d, J=8.3 Hz, 1H, H-7), **7.91** (d; J=8.1 Hz; 2H; H-15, H-19), **7.79** (d, J=8.2 Hz, 1H, H-4), **7.66** (d; J=8.4; 2H; H-21, H-25), **7.61** (t, J=8.4 Hz, 1H, H-17), **7.50** (t; J=8.1; 2H; H-16, H-18), **7.46** (t, J=8.4 Hz, 1H, H-6), **7.31** (t, J=8.4 Hz, 1H, H-5), **7.16** (d; J= 8.2 Hz; 2H; H-22, H-24), **4.59** (m, 1H, H-11), **4.57** (s, 2H, H-8) , **2.79** (d, J=4.6 Hz, 3H, H-12), **2.68** (s, 3H, H-9), **2.32** (s, 3H, H-26).

¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃)

δ 189.51 (C-13), **158.69** (C-10), **145.28** (C-23), **138.29** (C-14), **136.44** (C-7a), **135.29**(C-20), **133.74** (C-17), **133.28** (C-2), **129.55** (C-3), **129.54** (C-15, C-19), **128.69** (C-22, C-24), **127.25** (C-16, C-18), **126.97** (C-6), **125.41** (C-3a), **124.91** (C-5), **121.99** (C-4), **115.17** (C-7), **33.26** (C-12), **27.76**(C-9), **21.60**(C-26).

III.5.5.5 Obtención de 1-((2-benzoil-1-tosil-1*H*-indol-3-il)metil)imidazolidin-2-ona (7e)



El procedimiento seguido para la síntesis de **1-((2-benzoil-1-tosil-1H-indol-3-il)metil)imidazolidin-2-ona (7e)** es similar al desarrollado para la obtención de **1-((2-butiril-1-tosil-1H-indol-3-il)metil)imidazolidin-2-ona. (7c)**

Luego del aislamiento a la mezcla se le realizó una CC de sílica gel usando Hex/AcOEt 3:7 como solvente de elución.

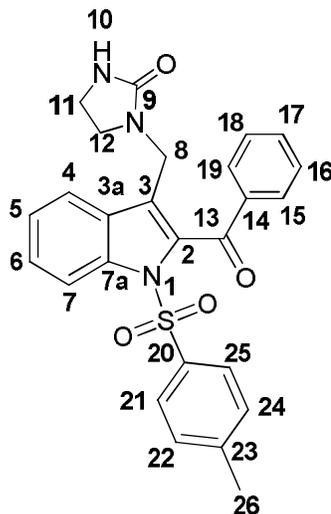
La fracción obtenida, homogénea por CCD, se purificó mediante recristalización desde MeOH.

- **Rto 7e: 87 % (0.412g)**

1) 1-((2-benzoil-1-tosil-1H-indol-3-il)metil)imidazolidin-2-ona (7e)

- *Solido amarillo, P_{f,exp.} = 192-194 °C*

- **Datos espectroscópicos:**



¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃)

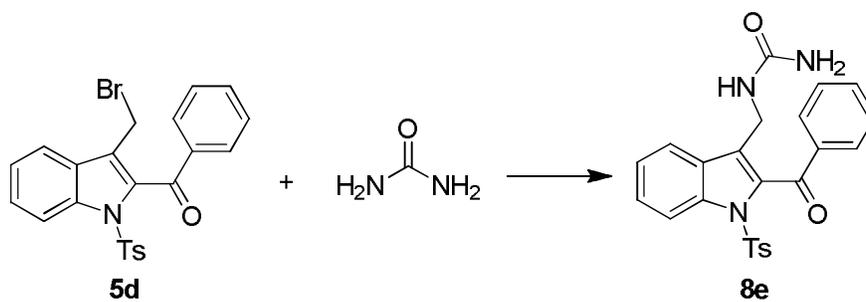
δ 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-7), **7.95** (dd, J = 8.4 Hz, 1.2 Hz, 2H, H-15, H-19), **7.82** (d, J = 8.2 Hz, 1H, H-4), **7.71** (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-21, H-25), **7.64** (t, J = 7.78 Hz, 1H, H-17), **7.52** (t, J = 7.7 Hz, 2H, H-16, H-18), **7.47** (ddd, J = 8.4, 7.3, 1.2 Hz, 2H, H-6), **7.31** (ddd, J = 8.3, 7.3, 1 Hz, 2H, H-5), **7.17** (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-22, H-24), **4.72** (s, 1H, H-10), **4.40** (s, 2H, H-8), **3.23** (t, J = 7.9 Hz, 2H, H-12), **3.11** (t, J = 7.9 Hz, 2H, H-11), **2.34** (s, 3H, H-26).

¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃)

δ 189.09 (C-13), **162.10** (C-9), **145.31** (C-23), **138.24** (C-7a), **138.24** (C-14), **136.34** (C-20), **135.71** (C-2), **133.77** (C-17), **133.42** (C-3a), **129.58** (C-22, C-24),

129.54 (C-15, C-19), **128.72** (C-16, C-18), **127.35** (C-21, C-25), **127.00** (C-6), **124.93** (C-5), **123.64** (C-3), **121.69** (C-4), **115.12** (C-7), **44.36** (C-12), **37.89** (C-11), **37.16** (C-8), **21.62** (C-26).

III.5.5.1 Obtención de 1-((2-benzoil-1-tosil-1H-indol-3-il)metil)urea (**8e**)



El procedimiento seguido para la síntesis de **1-((2-benzoil-1-tosil-1H-indol-3-il)metil)urea (**8e**)** es similar al seguido para la obtención de **1-((2-butiril-1-tosil-1H-indol-3-il)metil)-1,3-dimetilurea (**6c**)**. El avance de la reacción se controló mediante CCD, utilizando una mezcla Hex/AcOEt 3:7.

Tras una hora de reacción se realizó una CCD en la que se observó la presencia de una mancha coincidente con el reactivo y la aparición de una mancha de un producto muy polar (Rf: 0.30). Tras 6 horas de reacción se da por finalizada la misma al observar desaparición total del reactivo.

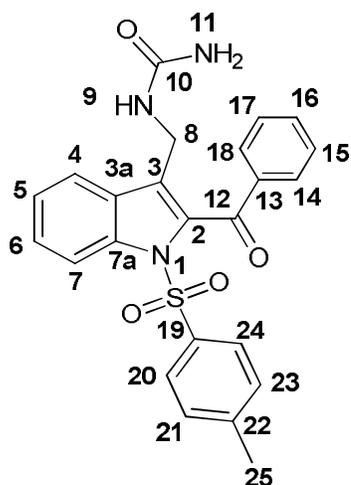
Luego del aislamiento a la mezcla se le realizó una CC de sílica gel usando Hex/AcOEt 3:7 como solvente de elución. La fracción obtenida, homogénea por CCD, se purificó mediante recristalización desde metanol para dar un sólido amarillo. El compuesto se caracterizó mediante espectroscopia RMN.

- **Rto 8e: 60% (0.269g)**

1) **1-((2-benzoil-1-tosil-1H-indol-3-il)metil)urea (**8e**)**

- *Sólido amarillo, P_fexp. = 164-165°C*

- Datos espectroscópicos:



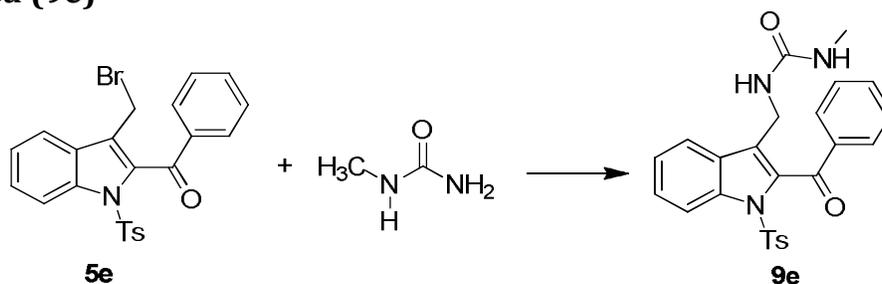
¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃)

δ 8.08 (d, J=8.4, 1H, H-7), **7.95** (dd; J=8.4 Hz, 1.23 Hz; 2H; H-14, H-18), **7.77** (d, J=8.3Hz, 1H, H-4), **7.62** (m; 3H; H-16, H-20, H-24), **7.50** (d; J=8.13 Hz ; 2H; H-15, H-17), **7.45** (t, J=8.3 Hz, 1H, H-6), **7.31** (t, J= 8.3 Hz, 1H, H-5), **7.14** (d, J= 8.2 Hz, 2H, H-21, H-23), **5.23** (s, 1H, H-9), **4.62** (s, 2H, H-11), **4.36** (s, 3H, H-8), **2.29** (s, 3H, H-25).

¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃)

δ 190.11 (C-12), **158.15**(C-10), **145.42** (C-22), **138.19** (C-13) , **136.49** (C-7a), **134.96** (C-19), **133.89** (C-16), **133.33** (C-2), **129.65** (C-21,C-23), **129.62** (C-14,C-18), **129.45** (C-3a), **128.73** (C-15,C-17), **127.41** (C-6), **127.18** (C-20, C-24), **126.64** (C-3), **124.92** (C-5), **121.44** (C-4), **115.26** (C-7), **34.30** (C-8), **21.59** (C-25).

III.5.5.3 Obtención de 1-((2-benzoil-1-tosil-1*H*-indol-3-il)metil)-3-metilurea (9e)



El procedimiento seguido para la síntesis de **1-((2-benzoil-1-tosil-1H-indol-3-il)metil)-3-metilurea (9e)** es similar al seguido para la obtención de **1-((2-butiril-1-tosil-1H-indol-3-il)metil)-1,3-dimetilurea (6d)**. El avance de la reacción se controló mediante CCD, utilizando dos solventes de elución, tolueno y una mezcla Hex/AcOEt 3:7.

Tras una hora de reacción se realizó una CCD en la que se observó la presencia de una mancha coincidente con un patrón del reactivo y la aparición de una mancha de un producto muy polar ($R_f = 0.02$). Cuando se realizó la CCD en Hex/AcOEt se observaron dos manchas de productos a $R_f: 0.30$ y $R_f: 0.41$.

Luego de 6 horas de reacción se da por finalizada la misma ya que se observó la desaparición total del reactivo. El aislamiento se realizó de igual manera que en el caso de la **1-((2-butiril-1-tosil-1H-indol-3-il)metil)-1,3-dimetilurea (6d)**. El crudo se llevó a presión reducida hasta peso constante.

Luego se le realizó una CC de sílica gel (60 veces el peso), usando Hex/AcOEt 3:7 como solvente de elución.

Una de las fracciones obtenidas, homogéneas por CCD, se purificó mediante recristalización desde MeOH para dar un sólido amarillo.

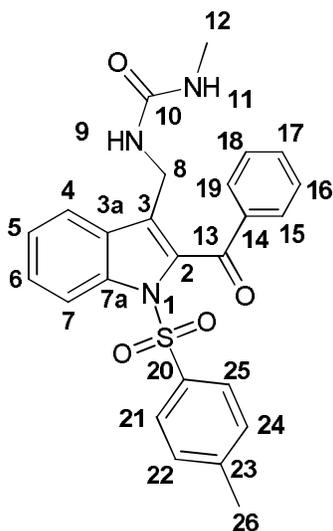
Esta se pudo caracterizar mediante espectroscopia RMN.

- **Rto. (9e) = 46% (0.212g)**

1) 1-((2-benzoil-1-tosil-1H-indol-3-il)metil)-3-metilurea (9e)

- **Sólido amarillo, $Pf_{exp.} = 219-220$ °C**

- **Datos espectroscópicos:**



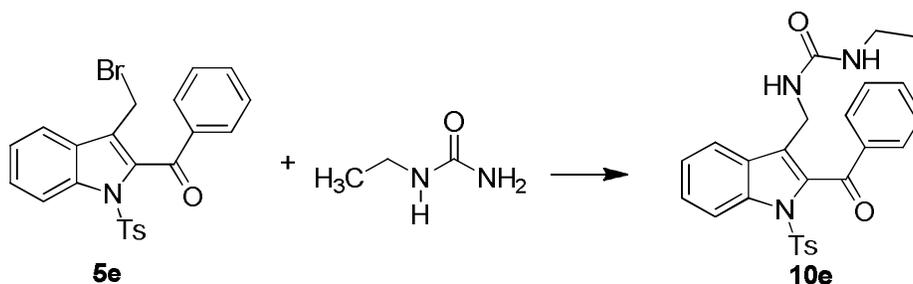
¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃)

δ 8.08, (d, J=8.4 Hz, 1H, H-7), 7.90 (dd; J= 1.0 Hz, 8.1 Hz; 2H; H-15, H-19), 7.77 (d, J=7.9, 1H, H-4), 7.63 (m, 3H; H-17, H-21, H-25), 7.50 (m; 2H; H-16, H-18), 7.46 (t; J=8.4 Hz; 1H, H-6), 7.32 (t, J=8.3 Hz; 1H, H-5), 7.14 (dd; J= 0.63 Hz, 8.5 Hz; 2H; H-22, H-24), 4.97 (t, J= 6 Hz, 1H, H-9), 4.78 (s, 1H, H-11), 4.38 (d, J=6 Hz, 2H, H-8) , 2.70 (d, J=3 Hz, 3H, H-12), 2.31 (s, 3H, H-26).

¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃)

δ 190.26 (C-13), 158.34 (C-10), 145.35 (C-40), 138.23 (C-14), 136.46 (C-7a), 134.76 (C-20), 133.85 (C-17), 133.38 (C-2), 129.63 (C-15,C-19), 129.58 (C-22,C-24), 129.52 (C-3a), 127.17 (C-16, C-18), 127.16 (C-6), 127.15 (C-21, C-25), 126.90 (C-3), 124.89 (C-5), 121.47 (C-4), 115.23 (C-7), 34.27 (C-8), 27.17 (C-12), 21.61 (C-26).

III.5.5.4 Obtención de 1-((2-benzoil-1-tosil-1H-indol-3-il)metil)-3-etilurea (10e)



El procedimiento seguido para la síntesis de **1-((2-benzoil-1-tosil-1H-indol-3-il)metil)-3-etilurea (10e)** es similar al seguido para la obtención de **1-((2-butiril-1-tosil-1H-indol-3-il)metil)-1,3-dimetilurea (6d)**. El avance de la reacción se controló mediante CCD, utilizando dos solventes de elución, tolueno y una mezcla Hex/AcOEt 3:7.

Tras una hora de reacción se realizó una CCD en la que se observó la presencia de una mancha coincidente con un patrón del reactivo y la aparición de una mancha de un producto muy polar (R_f= 0.02). Cuando se realizó la CCD en Hex/AcEto se observaron dos manchas de productos a R_f: 0.28 y R_f: 0.43.

Luego de 6 horas de reacción se dio por finalizada la misma, ya que se observó la desaparición total del reactivo. El aislamiento se realizó de igual manera que en el caso de la **1-((2-butiril-1-tosil-1H-indol-3-il)metil)-1,3-dimetilurea (6d)**. El crudo se llevó a presión reducida hasta peso constante.

Luego se le realizó una CC de sílica gel (60 veces el peso), usando Hex/AcOEt 3:7 como solvente de elución.

Una de las fracciones obtenidas, homogéneas por CCD, se obtuvo como un aceite que no pudo ser recristalizado.

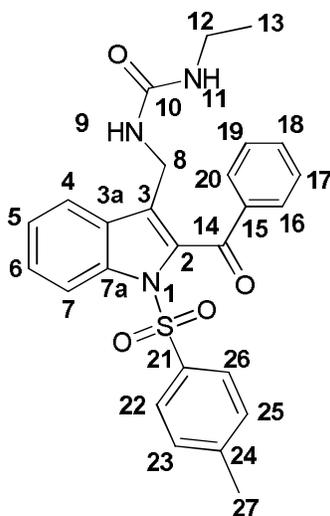
Esta se pudo caracterizar mediante espectroscopia RMN.

- **Rto. (10e) = 51% (0.243g)**

1) 1-((2-benzoil-1-tosil-1H-indol-3-il)metil)-3-etilurea (10e)

- *Aceite amarillo*

- **Datos espectroscópicos:**



¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃)

δ 8.08, (d, J=8.4 Hz, 1H, H-7), **7.90** (dd; J=1.24 Hz, 8.4 Hz; 2H; H-16, H-20), **7.78** (d, J=8.2 Hz, 1H, H-4), **7.64** (d; J= 8.4 Hz; 2H; H-22, H-26), **7.63** (m, 1H, H-18), **7.52** (d; J=8.1 Hz; 2H; H-17, H-19), **7.46** (m; 1H, H-6), **7.34** (m, 1H, H-5), **7.16** (d; J= 8.0 Hz; 2H; H-23, H-25), **4.70** (t, J= 6 Hz, 1H, H-11), **4.50** (s, 1H, H-9), **4.39** (d, J=6, 2H, H-8), **3.14** (m; 2H; H-12), **2.33** (s, 3H, H-27), **1.11** (t, J=7.2 Hz, 3H, H-13)

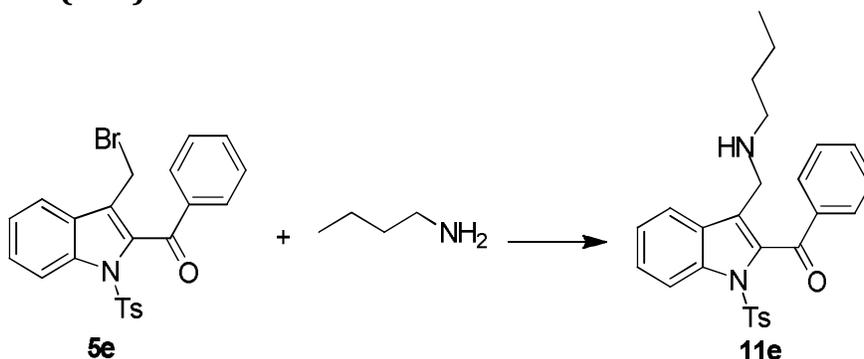
¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃)

δ 190.18 (C-14), **157.49** (C-10), **145.31** (C-24), **138.28** (C-15), **136.41** (C-7a), **134.82** (C-21), **133.81** (C-18), **133.32** (C-2), **129.61** (C-16, C-20), **129.59** (C-23, C-25), **129.52** (C-3), **128.70** (C-17, C-19), **127.20** (C-22, C-26), **127.12** (C-6),

126.94 (C-3a), 124.85 (C-5), 121.43 (C-4), 115.21 (C-7), 35.44 (C-12), 34.15 (C-8), 21.61 (C-27), 15.32 (C-13).

III.6 Sustitución nucleofílica utilizando aminas

III.6.1 Obtención de fenil(3-((butilamino)metil)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metanona (11e)



En un tubo de reacción se colocaron un mmol (0,434 g) de **(3-(bromometil)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)(fenil)metanona (5e)** y 3 ml de 1,1,2,2-tetracloroetano. Se adosó un refrigerante y el sistema se calentó a 82 °C de temperatura con agitación magnética. Una vez disuelto el compuesto bromado se agregó 4 mmoles de n-butilamina (0.40 ml)

El avance de la reacción se controló mediante CCD, utilizando dos solventes de elución, tolueno y una mezcla Hex/AcOEt 4:6.

Tras una hora de reacción la misma se controló mediante una CCD, que se corrió utilizando tolueno. En ella se observó la presencia de una mancha coincidente con un patrón del reactivo sin reaccionar a Rf: 0.60 y la aparición de una mancha de mayor polaridad polar a Rf: 0.20. Esta última mancha pudo ser desplazada del punto de siembra al utilizar la mezcla Hex/AcOEt (4:6) observando una mancha de Rf: 0.30 y la mancha coincidente con el reactivo, de Rf: 0.90.

Luego de 6 horas de reacción se da por finalizada la misma ya que se observó la desaparición total del reactivo.

Finalizada la reacción, se trasvasó el contenido del tubo a una ampolla de decantación y se lavó con H₂O tres veces. A la fase orgánica obtenida se le agregó Na₂SO₄, luego se filtró el desecante y se eliminó el solvente en evaporador rotatorio. Por último, se secó el crudo a presión reducida hasta peso constante obteniéndose un aceite amarillo.

Al aceite obtenido se le realizó una CC de sílica gel (50 veces el peso), usando la mezcla de Hex/AcOEt 4:6 como solvente de elución.

La fracción obtenida, un aceite color amarillo, se purificó mediante recristalización desde MeOH para dar un sólido blanco.

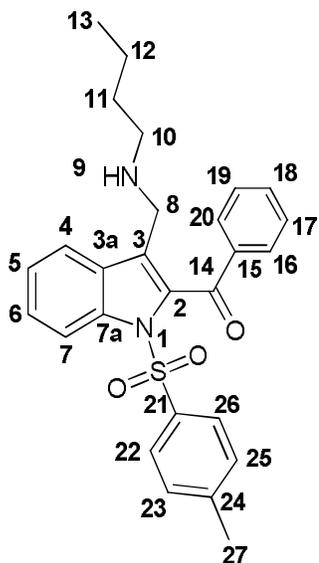
- **Rto. 11e: 78% (0.359 g)**

El compuesto se caracterizó mediante espectroscopia RMN.

1) Fenil(3-((butilamino)metil)-1-tosil-1H-indol-2-il)metanona (11e)

- *Sólido blanco, $Pf_{exp.} = 114-115^{\circ}\text{C}$*

- **Datos espectroscópicos:**



$^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, CDCl_3)

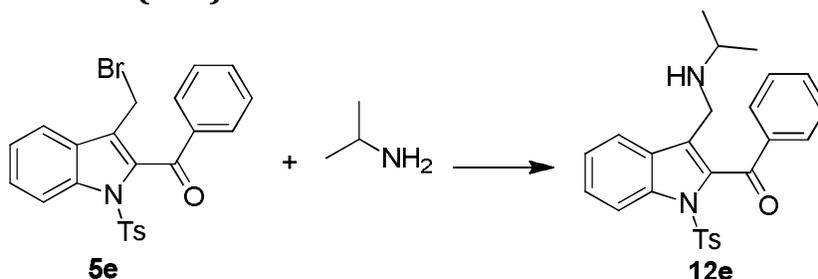
δ **8.12** (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-7), **7.94** (dd, $J = 1.0$ Hz, 8.2 Hz, 2H, H-16, H-20), **7.70** (m; 3H; H-4, H-22, H-26), **7.61** (t, $J = 7.2$ Hz, 1.2 Hz, 1H, H-18), **7.50** (dd, $J = 8.1$ Hz, 1.0 Hz, 1H, H-17, H-19), **7.45** (ddd; $J = 8.4$ Hz, 7.2 Hz, 1.2 Hz, 1H; H-6), **7.33** (t, $J = 8.4, 7.1, 1.1$ Hz, 1H, H-5), **7.17** (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H-23, H-25), **3.78** (s, 2H, H-8), **2.44** (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-10), **2.32** (s, 3H, H-27), **1.5** (s, 1H, H-9), **1.34** (m, 2H, H-11), **1.20** (m, 2H, H-12), **0.86** (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-13).

$^{13}\text{C-RMN}$ (151 MHz, CDCl_3)

δ **189.55**(C-14), **145.11** (C-24), **138.49**(C-15), **136.42** (C-7a), **134.77** (C-21), **133.55** (C-2), **133.43** (C-18), **130.47** (C-3a), **129.54** (C-16, C-20), **129.51** (C-23, C-25), **128.57** (C-17, C-19), **127.58** (C-3), **127.31** (C-22, C26), **126.67** (C-6),

124.51 (C-5), 121.00 (C-4), 115.34 (C-7), 49.11 (C-10), 43.06 (C-8), 32.00 (C-11), 21.58 (C-27), 20.34 (C-12), 13.94 (C-13).

III.6.2 Obtención de (3-((isopropilamino)metil)-1-tosil-1H-indol-2-il)(fenil)metanona (11e)



En un tubo de reacción se colocaron un mmol (0,434 g) de **(3-(bromometil)-1-tosil-1H-indol-2-il)(fenil)metanona (5e)** y 3 ml de 1,1,2,2-tetracloroetano. Se adosó un refrigerante y el sistema se calentó a 82 °C de temperatura con agitación magnética. Una vez disuelto el compuesto bromado se agregó 4 mmoles de isopropilamina (0.34 ml)

El avance de la reacción se controló mediante CCD, utilizando dos solventes de elución, tolueno y una mezcla Hex/AcOEt 4:6.

Tras una hora de reacción la misma se controló mediante una CCD, que se corrió utilizando tolueno. En ella se observó la presencia de una mancha coincidente con un patrón del reactivo sin reaccionar a Rf: 0.60 y la aparición de una mancha de mayor polaridad polar a Rf: 0.25. Esta última mancha pudo ser desplazada del punto de siembra al utilizar la mezcla Hex/AcOEt (4:6) observando una mancha de Rf: 0.40 y la mancha coincidente con el reactivo, de Rf: 0.90.

Luego de 6 horas de reacción se da por finalizada la misma ya que se observó la desaparición total del reactivo.

Finalizada la reacción, se trasvasó el contenido del tubo a una ampolla de decantación y se lavó con H₂O tres veces. A la fase orgánica obtenida se le agregó Na₂SO₄, luego se filtró el desecante y se eliminó el solvente en evaporador rotatorio. Por último, se secó el crudo a presión reducida hasta peso constante obteniéndose un aceite amarillo.

Al aceite obtenido se le realizó una CC de sílica gel (50 veces el peso), usando la mezcla de Hex/AcOEt 4:6 como solvente de elución.

La fracción obtenida, homogénea por CCD, se obtuvo en forma de aceite incoloro.

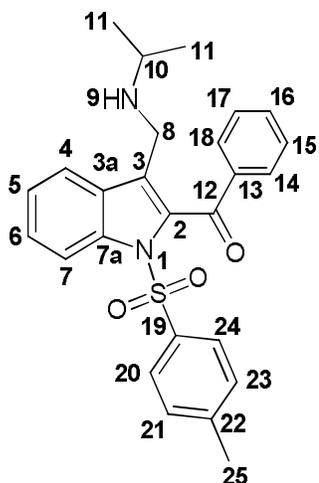
- **Rto 12e: 76% (0.339g)**

El compuesto se caracterizó mediante espectroscopia RMN.

1) 3-((isopropilamino)metil)-1-tosil-1H-indol-2-il)(fenil)metanona (12e)

- *Aceite incoloro*

- **Datos espectroscópicos:**



¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃)

δ 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-7), **7.94** (d, J = 8.2 Hz, 2H, H-14, H-18), **7.73** (d, J = 8.2; 1H; H-4), **7.70** (d; J = 8.4 Hz; 2H; H-20, H-24), **7.60** (t, J = 7.2 Hz, 1.2 Hz, 1H, H-16), **7.50** (dd, J = 8.1 Hz, 1.0 Hz, 2H, H-15, H-17), **7.45** (ddd; J = 8.4 Hz, 7.2 Hz, 1.2 Hz, 1H; H-6), **7.33** (ddd, J = 8.4, 7.0, 1.2 Hz, 1H, H-5), **7.17** (d, J = 8.2 Hz, 2H, H-21, H-23), **3.79** (s, 2H, H-8), **3.39** (s, 1H, H-9), **2.69** (m, 1H, H-10), **2.31** (s, 3H, H-25), **0.99** (d, J = 6.2 Hz, 6H, H-11).

¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃)

δ 189.87(C-12), **145.11** (C-23), **138.43** (C-13), **136.42** (C-7a), **134.92** (C-19), **133.59** (C-2), **133.54** (C-16), **129.61** (C-3a), **129.54** (C-14, C-18), **129.52** (C-21, C-23), **128.61** (C-15, C-17), **127.30** (C-20, C24), **126.95** (C-3), **126.81** (C-6), **124.60** (C-5), **121.03** (C-4), **115.30** (C-7), **48.23** (C-10), **40.43** (C-8), **22.44** (C-11), **21.58** (C-25).

IV. Resultados y discusión

En el presente trabajo de Tesis se ha estudiado:

- El empleo y evaluación de la eficacia, eficiencia y reutilización de catalizadores heterogéneos en la obtención de 3-metil-1*H*-indolilcetonas mediante acilación de Friedel-Crafts.
- La protección del N indólico de 3-metil-1*H*-indolilcetonas para dar 1-(3-metil-1-tosil-1*H*-indol-2-il)cetonas.
- La obtención de nuevos compuestos bromados, 1-(3-(bromometil)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)cetonas, a partir de 1-(3-metil-1-tosil-1*H*-indol-2-il)cetonas, de gran importancia como intermediarios sintéticos.
- La obtención de nuevas ureas heterocíclicas derivadas de indol con potencial actividad farmacológica.
- Análisis estructural de los nuevos compuestos obtenidos mediante ¹H-RMN y ¹³C-RMN.

IV.1 Obtención de cetonas derivadas de 3-metilindol empleando catalizadores heterogéneos

Las 3-metil-1*H*-indolilcetonas se obtuvieron a través de reacciones de acilación de Friedel-Crafts de 3-metilindol utilizando catalizadores heterogéneos. Se sabe que estos presentan importantes ventajas sobre los catalizadores homogéneos que se utilizan para este tipo de reacciones. Entre estas cabe destacar la disminución de la formación de desechos contaminantes y la capacidad que tienen para ser reutilizados.^{160,161}

Considerando este último punto, además de evaluar la selectividad, eficiencia y eficacia de los catalizadores, se evaluó la posibilidad de reutilización de los catalizadores a emplear, luego de las reacciones.

¹⁶⁰ Marakatti V.S.; Shanbhag G.V.; Halgeri A.B.; *Applied Catalysis A: General*, **2013**, *451*, 71.

¹⁶¹ Wang S.; Matsumura S.; Toshima, K.; *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 6449.

IV.1.1 Obtención de cetonas derivadas de 3-metilindol utilizando Zirconia Sulfatada (ZS)

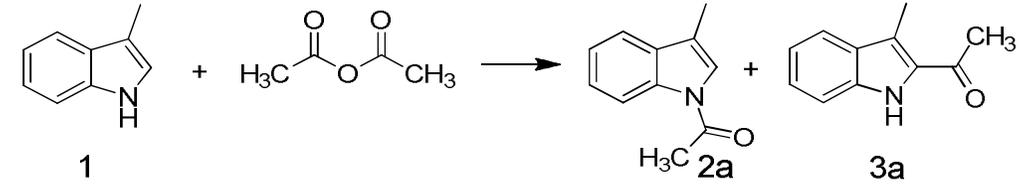
IV.1.1.1 Relación óptima sustrato/catalizador

En primer lugar, se analizará el procedimiento y los resultados obtenidos con la ZS en la reacción de acilación de 3-metilindol.

Para seleccionar la relación óptima sustrato/catalizador necesaria para llevar a cabo las reacciones se realizaron ensayos en los que se varió la cantidad de ZS utilizada (desde 25 a 100 % P/P del rvo.).

Los mismos se efectuaron a una temperatura de 81 °C empleando 1,2-dicloroetano como solvente, utilizando anhídrido acético como agente acilante, en una relación 1:4, en un tiempo de reacción de una hora. Los resultados obtenidos se resumen en la tabla IV.1.

Tabla IV.1: Rendimientos obtenidos con diferentes proporciones de ZS.

					
<i>Catalizador</i>	<i>Proporción cat. (% P/P)</i>	<i>Relación Sust./Ag. Acil.</i>	<i>t (horas)</i>	<i>Rto. 2a</i>	<i>Rto. 3a</i>
ZS	25	1:4	1	28%	40%
	50	1:4	1	25%	49%
	100	1:4	1	26%	53%

En la tabla se observan algunos resultados interesantes para destacar. El primero es la obtención de dos productos en la reacción, el obtenido por acilación en la posición 2 (3a) y el producto de N-acilación (2a). Un resultado similar fue observado en la síntesis de Vilsmeier-Haack utilizando 3-metilindol y DMF como agente acilante. En esta se reporta la formación de dos productos, uno generado por acilación sobre el N y el segundo, en menor rendimiento, sobre el C-2.⁴⁵

A diferencia de este proceso, al utilizar ZS el producto que se obtuvo con un mayor rendimiento es el producido por la acilación en la posición 2. Por lo tanto, otro punto a destacar es que, a pesar de no presentar una alta selectividad, el catalizador genera

una mayor proporción del producto de interés para la obtención de los productos objetivo del trabajo. Por último, se observó que el rendimiento de este producto se eleva al aumentar la proporción de catalizador utilizada.

A raíz de los resultados obtenidos se presenta la siguiente situación: al incrementar la cantidad de ZS empleada, de 50 a 100 % P/P, se genera un 5 % más del compuesto acilado sobre la posición 2. Este no es un aumento considerable del rendimiento, teniendo en cuenta que se ha utilizado el doble de catalizador. Sin embargo, debido a que la ZS podría ser reutilizada en varios ciclos de síntesis, el empleo de una mayor proporción no generaría grandes pérdidas. Tampoco se produciría un mayor volumen de desechos, como se da en el caso del uso de un amplio número de catalizadores homogéneos. Por estos motivos, se decidió realizar las reacciones con una proporción de 100 % P/P de ZS.

En el caso de que la reacción se llevara a cabo a gran escala, este punto quedaría sujeto a un análisis más profundo, teniendo en cuenta tanto el costo del catalizador y su efectividad para ser reutilizado; así como los gastos de energía, solventes, etc.

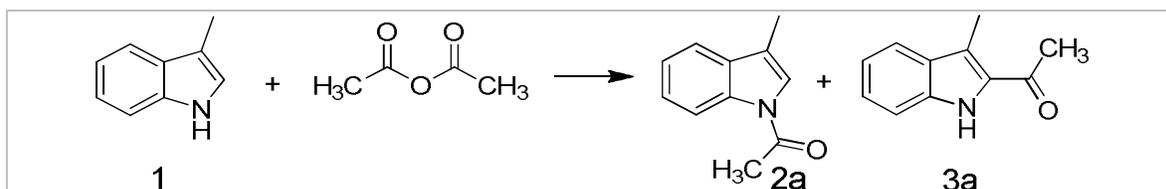
IV.1.1.2 Relación óptima agente acilante/sustrato

Una vez obtenida la proporción óptima de catalizador se procedió a encontrar la mejor relación sustrato/agente acilante para llevar a cabo la reacción. Para ello se varió la relación de agente acilante desde 1:2 a 1:4.

El límite inferior de este rango se determinó basándose en antecedentes que presentaban otros compuestos, sobre los cuales se realizaron reacciones de acilación con ZS en nuestro laboratorio. Por otro lado, se observó que a medida que se aumentaba la cantidad de agente acilante la mezcla de reacción se volvía menos limpia, dificultando el aislamiento de los productos. Por este motivo se decidió no emplear una relación sustrato/agente acilante por encima de la relación 1:4.

La reacción se llevó a cabo utilizando anhídrido acético y un 100 % P/P de ZS, a una temperatura de 81 °C y con un tiempo de reacción de una hora. Los resultados se registran en la Tabla IV.2.

Tabla IV.2.: Rendimientos obtenidos con diferentes relaciones de agente acilante.

				
Catalizador	Relación Sust./Ag. Acil.	Tiempo (horas)	Rto. 2a	Rto. 3a
ZS (100 % P/P)	1:2	1	35%	46%
	1:3	1	31%	48%
	1:4	1	26%	53%

En la tabla se observa que al aumentar la cantidad de anhídrido acético aumenta el rendimiento del producto obtenido por la acilación sobre la posición 2. Como se indicó anteriormente, el aumento en la proporción de anhídrido resultó en una dificultad a la hora de realizar el aislamiento y purificación, motivo por el cual se tomó a la relación sustrato/agente acilante 1:4 como la óptima para llevar a cabo las reacciones.

IV.1.1.3 Acilación de 3-metilindol con diferentes agentes acilantes

Una vez que se determinaron las relaciones óptimas de sustrato/catalizador y sustrato/agente acilante se realizaron ensayos con diferentes anhídridos con el fin de evaluar la capacidad y efectividad de la ZS para catalizar las reacciones de acilación.

Se emplearon 5 anhídridos alifáticos y anhídrido benzoico como un ejemplo de un anhídrido aromático. Las reacciones se llevaron a cabo a dos temperaturas distintas, 82°C, usando como solvente 1,2-dicloroetano y 141 °C empleando 1,1,2,2-tetracloroetano. Los resultados obtenidos para los ensayos se detallan en la Tabla VI.3.

Del análisis de los valores obtenidos, que se muestran en la Tabla, el primer punto a destacar es que, de forma similar a lo obtenido cuando se trabajó con anhídrido acético, al utilizar anhídridos alifáticos se obtuvieron dos productos, el obtenido por acilación sobre el nitrógeno y el obtenido por acilación sobre la posición 2. La excepción a este comportamiento se dio cuando se utilizó anhídrido cloroacético. En este caso la reacción solo fue efectiva a 141°C y el producto obtenido fue el formado por acilación sobre el nitrógeno.

A pesar de que el catalizador no presentó una selectividad muy elevada, en todos aquellos casos en los que se obtuvieron dos productos, el producto de acilación en la posición 2 siempre fue el mayoritario.

Por otro lado, al utilizar anhídrido benzoico la sustitución se produjo solamente en la posición 2, generando un único producto en muy buen rendimiento (80%).

Variación de la temperatura de reacción

El aumento de la temperatura en las reacciones generó resultados favorables, tanto en el rendimiento como en la disminución de los tiempos de reacción.

Los valores obtenidos en las distintas experiencias cuando la reacción se llevó a cabo a 82°C mostraron la presencia de reactivo sin reaccionar con tiempos de reacción moderados, variables entre una a tres horas, dependiendo del agente acilante utilizado.

En estos casos la reacción se dio por finalizada tras no observarse un aumento de la intensidad de las manchas de los productos por CCD.

Con el objetivo de asegurarse que la reacción no se siguió desarrollando, y teniendo en cuenta que la intensidad de las manchas puede ser una medida engañosa para dar por finalizada una reacción, se decidió dejar dos reacciones durante 24 hrs. En una de ellas se empleó anhídrido butírico y en la otra anhídrido benzoico.

Al analizar los rendimientos obtenidos, se observó que en el caso del empleo del agente acilante alifático (anhídrido butírico) hubo un aumento de un 1% del producto de acilación sobre el N y de un 3% del producto de acilación sobre el C-2.

En el caso del agente acilante aromático (anhídrido benzoico) se observó un aumento del 3% en el producto formado.

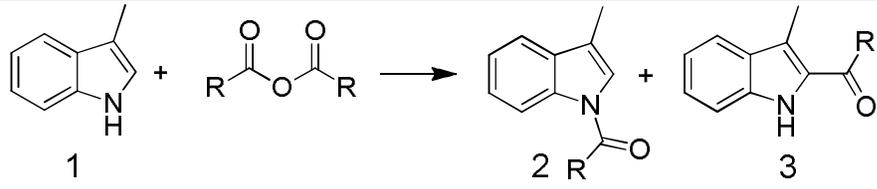
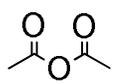
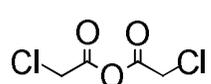
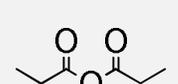
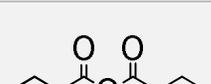
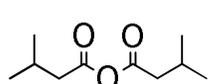
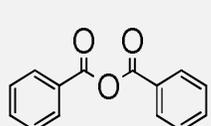
Considerando que el aumento de producto es mínimo, en un tiempo muy extenso de reacción, se puede concluir que esta no se sigue desarrollando de manera importante luego de las tres horas.

Por otra parte, el aumento de la temperatura (141°C) aportó buenos resultados:

- Se logró una notable reducción del tiempo de reacción, ya que en este caso se vio que la misma se completaba en solo 15 minutos (1-3 hrs a 82 °C).
- Se observó un aumento importante en la conversión de reactivos a productos.

En aquellos casos en los que se obtuvieron dos productos, se produjo un aumento en ambos. Sin embargo, este aumento fue mayor en los productos de N-acilación, disminuyendo de este modo la selectividad del catalizador.

Tabla IV.3: Resultados obtenidos por el empleo de zirconia sulfatada en la acilación de 3-metilindol con diferentes agentes acilantes.

						
<i>Agente acilante</i>	<i>Relación Sust./Ag.Acil.</i>	<i>T. (°C)</i>	<i>Tiempo reacción (hras)</i>	<i>Prod. 2 Rto.</i>	<i>Prod. 3 Rto.</i>	<i>Rvo. Sin reaccionar</i>
	1:4	82	1	26%	53%	11%
		140	0.25	30%	60%	-
	1:4	140	0.25	66%	-	-
	1:4	82	3	16%	37%	31%
		140	0.25	39%	40%	-
	1:4	82	3	30%	48%	9%
		82	24	31%	51%	-
		140	0.25	38%	60%	-
	1:2	140	3	15%	36%	29%
	1:4	82	3	25%	43%	8%
		140	0.25	35%	50%	-
	1:2	82	3	-	75%	10%
			24	-	78%	-
		140	0.25	-	80%	-

IV.1.1.4 Evaluación de la capacidad de reutilización del catalizador

Una característica muy importante de los catalizadores heterogéneos es su capacidad de ser reutilizado. Esta cualidad trae como beneficios principales la disminución de los desechos generados y un ahorro económico.

Para corroborar esta característica se realizó el estudio de la capacidad de reutilización que presentaba la ZS en las acilaciones. Por motivos de disponibilidad

de reactivos y catalizador, se optó por realizar los ensayos solo con uno de los agentes acilantes (anhídrido acético).

Las reacciones se llevaron a cabo a 141 °C, temperatura a la cual se obtuvieron los mejores resultados. La proporción de catalizador empleada fue 100% P/P del sustrato. Los resultados se muestran en la Tabla IV.4.

Tabla IV.4.: Rendimientos para la reacción de 3-metilindol con anhídrido acético empleando catalizador recuperado.

Ciclos de reacción	Rendimiento 2a	Rendimiento 3a
<i>Catalizador fresco</i>	<i>30%</i>	<i>60%</i>
<i>Primer ciclo</i>	<i>28%</i>	<i>58%</i>
<i>Segundo ciclo</i>	<i>26%</i>	<i>57%</i>
<i>Tercer ciclo</i>	<i>18%</i>	<i>40%</i>
<i>Cuarto ciclo</i>	<i>15%</i>	<i>38%</i>

Tras llevar a cabo cada uno de los ciclos, el catalizador fue lavado con distintos solventes y activado a 550°C durante 1 hora antes de ser reutilizado.

En la tabla se puede ver una disminución progresiva en los rendimientos de la reacción. Sin embargo, esta es mínima en los dos primeros ciclos. En los ciclos posteriores, la disminución es más notable. Cabe aclarar que en estos casos el reactivo que queda sin reaccionar pudo ser recuperado y podría ser reutilizado.

Teniendo en cuenta este último punto y a pesar de que el rendimiento baja en el 3^{er} y 4^{to} ciclo, se puede considerar que el catalizador es apto para ser reutilizado, ya que la recuperación del reactivo sin reaccionar y reutilización posterior daría como resultado que la disminución de efectividad no traiga pérdidas económicas importantes.

IV.1.1.5 Caracterización de la Zirconia Sulfatada

El análisis de las propiedades estructurales de la zirconia sulfatada fue realizado mediante difracción de rayos X (DRX), espectroscopía FT-IR y acidez superficial. Este análisis se realizó con el catalizador previo a su uso y después de ser empleado en las reacciones.

IV.1.1.5.1 Difracción de rayos X (DRX)

Los resultados de los estudios de Difracción de rayos X (XRD) de las muestras calcinadas a 550°C sin usar (a) y luego de reutilizarla durante tres ciclos (b) se pueden visualizar en la Figura IV.1. En el gráfico del análisis realizado para la zirconia sin usar se observan bandas que son características de la estructura tetragonal para este tipo de catalizador cuando la misma es calcinada a 550 °C ($2\theta = 30.16^\circ$, 34.96° , 50.22° y 59.98°).¹⁶² En el gráfico del análisis realizado sobre el catalizador usado se observa que el mismo no sufrió cambios luego de los tres ciclos, ya que en ambos casos se ven los mismos patrones de bandas. (Fig. IV.1)

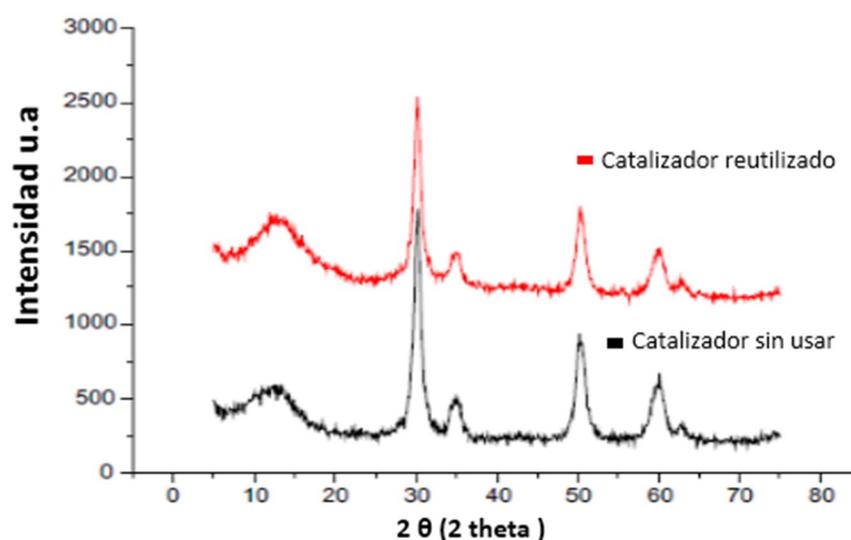


Fig. IV.1: Estudios de DRX de muestras de ZS, sin usar y luego de ser reutilizada.

IV.1.1.5.2 Medida de acidez superficial

La acidez del catalizador se caracterizó mediante una valoración potenciométrica no acuosa con *n*-butilamina en acetonitrilo. Esta técnica permite estimar la fuerza relativa y el número total de sitios ácidos presentes en los catalizadores. Como criterio para interpretar los resultados, se considera que el potencial de electrodo inicial (E_i) indica la fuerza ácida máxima de los sitios, y el valor de meq amina/g catalizador donde se alcanza la meseta indica el número total de sitios ácidos. Por

¹⁶² Morterra C., Cerrato G., Pinna F., Signoreto M., *J. Catal.*, **1995**, *157*, 109.

otro lado, la concentración de ácido de estos sitios puede clasificarse de acuerdo con la siguiente escala: $E_i > 100$ mV (sitios muy fuertes), $0 < E_i < 100$ mV (sitios fuertes), $-100 < E_i < 0$ mV (sitios débiles) y $E_i < -100$ mV (sitios muy débiles).

Las mediciones se realizaron en una muestra original de ZS sin utilizar y en muestras que se tomaron luego de ser utilizadas en los diferentes ciclos. Las curvas de titulación potenciométrica se representan en la Fig. IV.2. En la misma se puede observar que el potencial de electrodo inicial E_i de la muestra de ZS original y de las muestras empleadas en los distintos ciclos presentaron valores de 516.2, 303.3, 290.6, 257 y 244.2 mV respectivamente. Estos resultados indican la presencia de sitios ácidos muy fuertes. Sin embargo, se observa una disminución progresiva de la acidez de los sitios activos con el correr de los ciclos. Esta puede ser la causa de la disminución de la actividad catalítica que se observa en la reacción.

La cantidad de *n*-butilamina consumida fue de 0,76 meq/g para la muestra original de ZS, y 0,63; 0,80; 0,74 y 0,75 meq/g para la ZS empleada en los distintos ciclos.

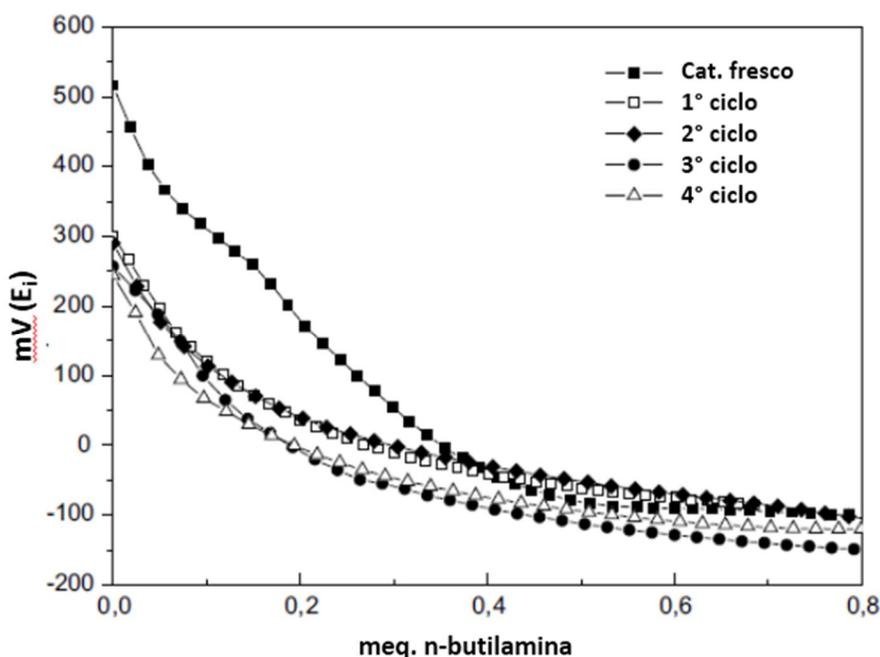


Fig. IV.2: Curvas de titulación potenciométrica para muestras de ZS, sin usar y luego de ser reutilizada.

IV.1.1.5.3 Espectros FT-IR

En la figura IV.3 se muestran los espectros FT-IR de la ZS calcinada a 550°C, antes de usarse y luego del cuarto ciclo. Los mismos muestran bandas del grupo SO_4^- en la

región de $1200\text{--}900\text{ cm}^{-1}$, con picos en 999 , 1041 , 1072 , 1142 y 1235 cm^{-1} , que están de acuerdo con los reportados en la literatura para ZS. Estas últimas señales están asignadas a frecuencias de estiramiento asimétricas y simétricas de los enlaces dobles S=O ionizados y los enlaces S-O. También se puede observar un pico ancho adicional a 3408 cm^{-1} que corresponde a las vibraciones de estiramiento de grupos hidroxilo y agua adsorbida acompañada por la banda a 1628 cm^{-1} . Además, la banda débil no resuelta entre 800 y 520 cm^{-1} se atribuye a los modos de estiramiento Zr-O. El espectro FT-IR de la muestra de zirconia reutilizada, lavada y secada a 120°C mostro características similares a las observadas para la zirconia sulfatada fresca. A diferencia del espectro de ZS fresca, el segundo espectro presenta bandas de baja intensidad a 1456 , 2850 y 2927 cm^{-1} , que pueden asignarse a la vibración de flexión y estiramiento a grupos CH y CH_3 . Estas últimas se generaron debido a las trazas de reactivo adsorbido.

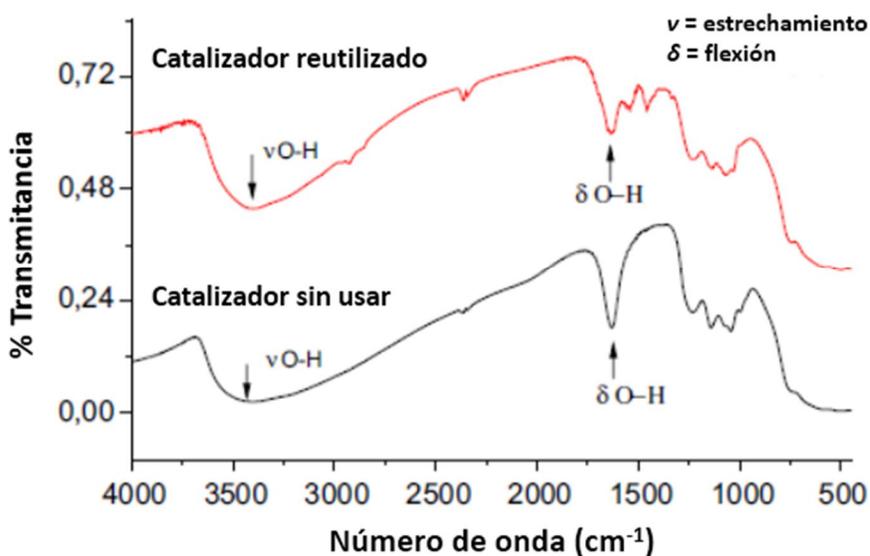


Fig. IV.3: Espectros FT-IR de la ZS calcinada a 550°C antes de usarse y luego del cuarto ciclo.

IV.1.2 Obtención de cetonas derivadas de 3-metilindol utilizando resina Amberlyst 15 (A-15)

IV.1.2.1 Relación óptima sustrato/catalizador

Al igual que en el caso de la ZS, el primer estudio que se llevó a cabo tuvo como objetivo encontrar la mejor relación sustrato/catalizador. El tiempo de reacción fue

de 30 minutos, la relación sustrato/agente acilante fue 1:4. La temperatura se mantuvo en un máximo de 80°C de acuerdo con recomendaciones de fabricación.¹⁵⁷ El cálculo de los miliequivalentes de resina se realizó en base a datos de la literatura, 4.7 meq. /gr de resina seca.¹⁵⁷ Los resultados se visualizan en Tabla IV.5:

Tabla IV.5: Optimización de la proporción sustrato/catalizador.

Cantidad de resina (meq)	Rendimiento 2c	Rendimiento 3c	Indol recuperado
6	12%	13%	-
3	25%	39%	-
1	41%	56%	-
0,5	39%	52%	-
0,1	35%	50%	5%

Al igual que con el empleo de zirconia, el primer resultado que se destaca es la obtención de dos productos, el generado por la acilación sobre el nitrógeno y el obtenido por acilación sobre el C-2.

Se puede ver que el uso de un exceso muy grande de catalizador genera muy bajos rendimientos. En este caso no se recuperó reactivo sin reaccionar, y estudios posteriores demostraron que el 3-metilindol tampoco quedaba retenido en el catalizador. Sin embargo, la mezcla de reacción, que por lo general tenía color marrón, adquirió una tonalidad más oscura (negra). Esta observación fue un indicio de que el exceso de catalizador provocó la descomposición del reactivo.

Los mejores rendimientos se obtuvieron cuando se utilizó 1 meq de catalizador por mmol de reactivo. Sin embargo, los resultados utilizando 0,1 y 0,5 meq no presentaron grandes diferencias.

En este punto se tendrían que evaluar los costos del reactivo y del catalizador, así como también los costos energéticos, para tomar la decisión de que proporción de catalizador se debe utilizar. Otro aspecto para tener en cuenta es la capacidad del catalizador para ser reutilizado ya que, si este se puede reutilizar sin variar demasiado el rendimiento, el uso de una cantidad mayor de catalizador no generaría un gasto importante.

IV.1.2.2 Acilación de 3-metilindol con diferentes agentes acilantes

Al utilizar la resina, además de llevar a cabo las reacciones con anhídridos, también se realizaron empleando un grupo de cloruros de ácido. Como ya se mencionó, con A-15 también se obtuvieron dos productos cuando se utilizaron agentes acilantes alifáticos. Este resultado se observó tanto para los anhídridos, como para el empleo de cloruros de ácido. (Tabla IV.6)

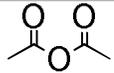
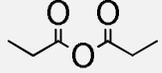
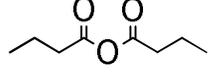
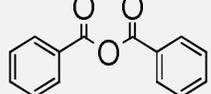
Por otra parte, tanto el uso de anhídrido benzoico como de cloruro de benzoilo, resultó en la formación de un solo producto, el sustituido sobre la posición 2.

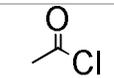
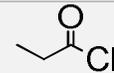
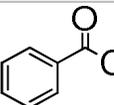
En el caso de los anhídridos alifáticos, se ve que al aumentar la cadena de carbonos disminuye la selectividad del catalizador. Este comportamiento no se observó al utilizar los cloruros de ácido.

Otro punto para destacar es que, si se comparan los rendimientos obtenidos entre los anhídridos y sus correspondientes cloruros, se observan mejores rendimientos al emplear los primeros. En el caso de los cloruros, los análisis de las mezclas de reacción, mediante CCD, mostraban varias manchas correspondientes a la descomposición de estos últimos.

Es decir que a pesar de que los cloruros son más reactivos en las reacciones de acilación, debido a su sensibilidad hacia la descomposición, las reacciones arrojaron menores rendimientos.

Tabla IV.6: Rendimientos obtenidos en la acilación de 3-metilindol usando diferentes agentes acilantes, catalizada por A-15.

<i>Agente acilante</i>	<i>Relación Sust. /ag. Acil.</i>	<i>Tiempo (min)</i>	<i>Prod.(2) Rto.</i>	<i>Prod.(3) Rto.</i>	<i>Indol sin reaccionar</i>
	1:4	30	23%(2a)	59%(3a)	–
	1:4	30	35%(2b)	53%(3b)	–
	1:4	30	45%(2c)	52%(3c)	–
	1:2	180	-	62%(3e)	11%

	1:4	30	23%(2a)	38%(3a)	–
	1:4	30	25%(2b)	40%(3b)	–
	1:2	180	–	47%(3e)	13%

IV.1.2.3 Evaluación de la capacidad de reutilización del catalizador

En este caso el estudio de reutilización se realizó utilizando anhídrido butírico como agente acilante (relación 1:4). Si se comparan los resultados con los obtenidos para la misma reacción empleando zirconia sulfatada se ve una disminución menor del rendimiento, incluso luego de utilizarla durante dos ciclos más. En este caso las pérdidas de catalizador alcanzaron un 8 %. La misma se debió a la pulverización de este por la agitación del buzo magnético.

El catalizador fue lavado con varios solventes, y activado nuevamente antes de cada ciclo.

Tabla IV.7: Rendimientos para la reacción de 3-metilindol con A-15 recuperada.

Ciclos	Rendimiento 2c	Rendimiento 3c
<i>Primer ciclo</i>	45%	52%
<i>Segundo ciclo</i>	40%	48%
<i>Tercer ciclo</i>	37%	47%
<i>Cuarto ciclo</i>	36%	47%
<i>Quinto ciclo</i>	35%	45%
<i>Sexto ciclo</i>	33%	42%

IV.1.2.4 Caracterización de Amberlyst 15

Al igual que con la ZS, además de hacer un estudio de la capacidad de reutilización de la A-15, se realizaron medidas para determinar si la fuerza ácida de los sitios activos se mantenía a través de los ciclos. La acidez del catalizador se determinó mediante una valoración potenciométrica no acuosa con *n*-butilamina en acetonitrilo.

Por otro lado, se realizaron espectros de FT-IR con el objetivo de determinar si en la resina se mantenían adsorbidos restos del 3-metilindol.

IV.1.2.4.1 Medida de acidez superficial

En la figura IV.4 se muestran las curvas de titulación potenciométrica de la muestra original de resina sin utilizar y de las muestras tomadas luego de cada ciclo. Los valores del potencial de electrodo inicial E_i fueron 662,4 mV para la muestra original, y 552,0; 549,0; 540,3; 534,5; 516,0; 460,2 mV para los seis ciclos de reutilización. Estos resultados indican la presencia de sitios ácidos muy fuertes. Sin embargo, se observa una disminución progresiva de la acidez de los sitios activos con el correr de los ciclos. Esta puede ser la causa de la disminución del rendimiento de la reacción.

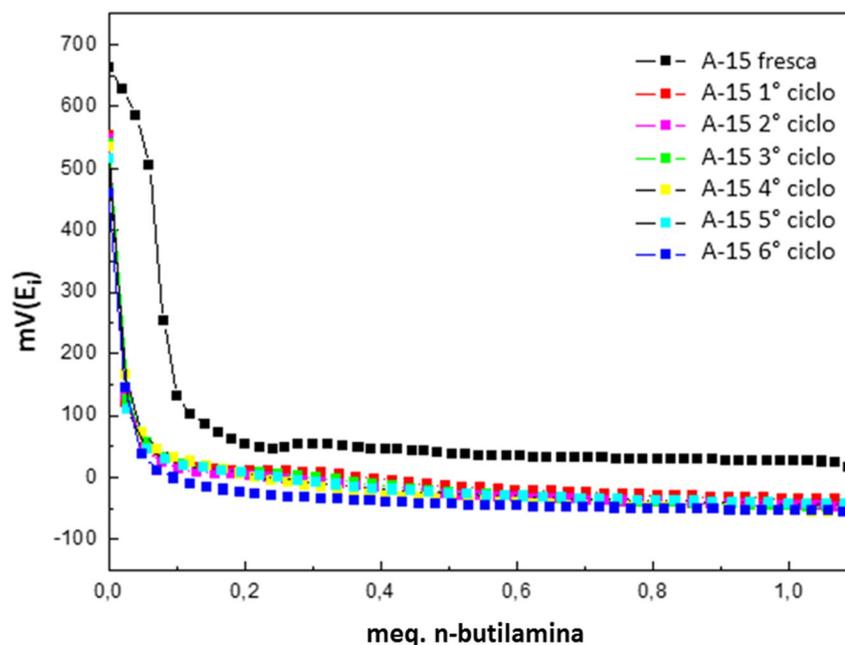


Fig. IV.4: Valoración potenciométrica con *n*-butilamina en acetonitrilo para la muestra original de Amberlyst 15 y después de usarse en los diferentes ciclos.

Si se hace una comparación con la ZS se puede observar que, en el caso de la resina, la acidez de los sitios activos disminuye en menor medida con el correr de los ciclos. Esta disminución gradual también se observa en los rendimientos de las reacciones, ya que al utilizar ZS la caída de la cantidad de producto obtenido es más marcada.

IV.1.2.4.2 Espectros FT-IR

En la Figura IV.5 se muestran tres espectros de FT-IR, estos corresponden a una muestra de resina sin utilizar (a), otra que se tomó luego de una reacción (b), y una última que corresponde a la resina tras ser utilizada en el sexto ciclo (c).

Si se comparan los espectros se observa que no hay bandas adicionales en los casos que corresponden al catalizador utilizado, tampoco se observa desaparición de bandas. Esto significa que no hubo cambios químicos en el catalizador durante el proceso de acilación y también descarta la posibilidad de que haya quedado reactivo adsorbido en el catalizador.

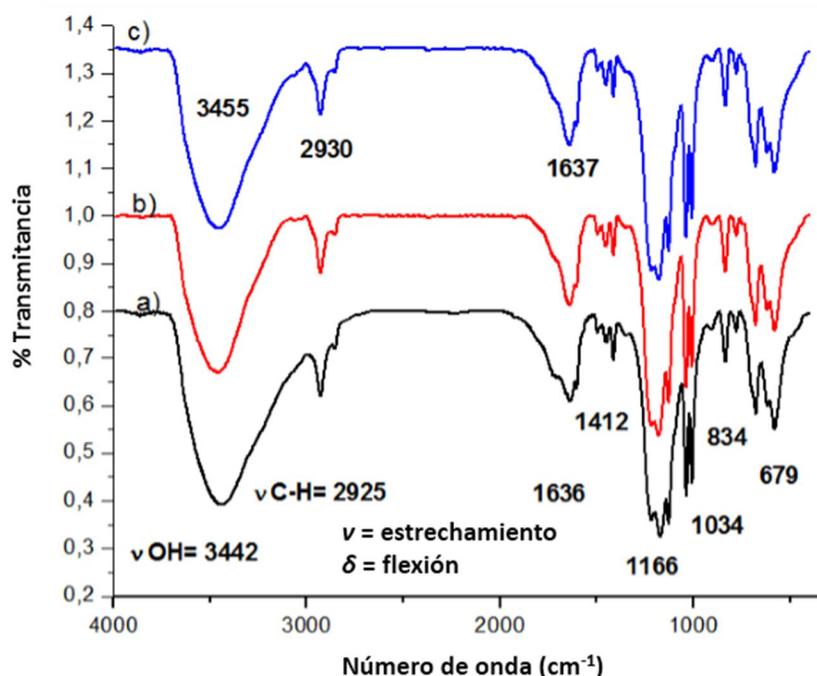


Fig. IV.5: Espectros de FT-IR para resina sin utilizar (a), luego de una reacción (b), luego del sexto ciclo (c).

El pico ancho a 3455 cm^{-1} se atribuye a las vibraciones de estiramiento O–H en los grupos $-\text{SO}_3\text{H}$, así como también a la humedad absorbida. El pico débil en 2930 cm^{-1} se asigna a la vibración de estiramiento asimétrica C–H de las unidades de $-\text{CH}_2-$. Los picos en los rangos $1412\text{--}1637$ y $678\text{--}836\text{ cm}^{-1}$ son característicos de las vibraciones del esqueleto del anillo de benceno y las vibraciones de flexión fuera del plano de los grupos C–H en el anillo de benceno estireno sustituido, respectivamente. Los picos en 1166 y 1034 cm^{-1} se asignan a las vibraciones de estiramiento simétricas y asimétricas de los grupos $-\text{SO}_3-$, respectivamente. Los

picos característicos resultantes de las vibraciones de estiramiento de C–H en unidades –CH₂–, grupos –SO₃– y restos aromáticos todavía estaban presentes en el espectro del catalizador recuperado.

IV.1.2 Evaluación de los rendimientos obtenidos para los distintos catalizadores

En el siguiente gráfico (**Fig. IV.6**) se hace un resumen de los rendimientos obtenidos en las reacciones de acilación para los dos catalizadores utilizados. En este solo se grafica el producto de interés para este trabajo, el producto de acilación en el C-2 con los agentes acilantes que se utilizaron en ambos casos. La grafica muestra que el rendimiento de las reacciones es mayor con la ZS salvo en el caso que se utilizó anhídrido propiónico. El caso que presento mayor diferencia en la cantidad de producto obtenido es la benzoilación.

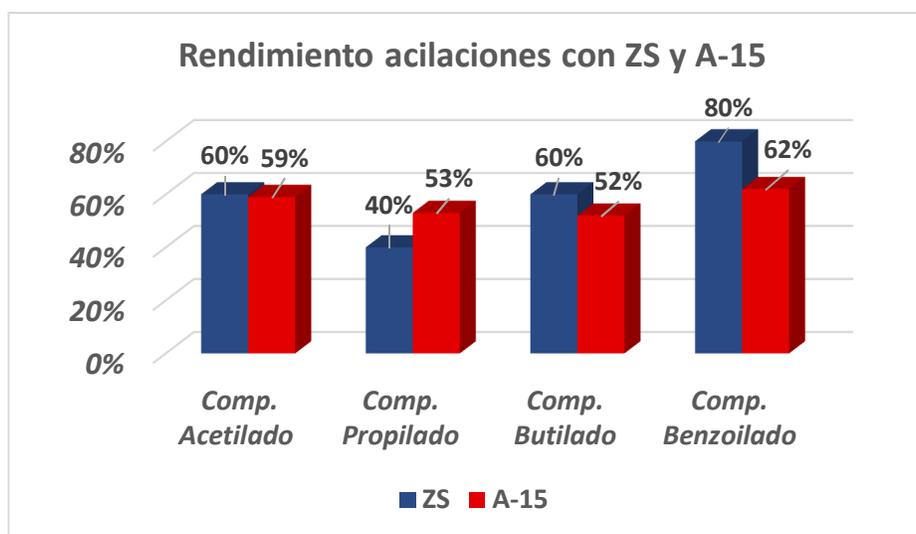


Fig. IV.6: Rendimientos de las acilaciones con los distintos catalizadores.

Si pasamos al análisis de los resultados obtenidos en la reutilización de los catalizadores, no se puede hacer una comparación directa entre ellos. Esto se debe a que en los estudios se utilizaron diferentes agentes acilantes, anhídrido acético en el caso del uso de ZS y anhídrido butírico para el empleo de A-15.

Para realizar una comparación de la pérdida de efectividad de los catalizadores a través de los ciclos, se tomó como 100 % de actividad al rendimiento del catalizador

en la primera reacción y luego se sacaron las actividades relativas en los diferentes ciclos. A pesar de ser una medida creada de manera arbitraria, esta actividad permite ver de manera clara la diferencia que presentan los catalizadores a medida que transcurren los ciclos. En el gráfico de la figura IV.7 se puede observar que la disminución de la actividad de la ZS en los dos primeros ciclos es mínima y menor que la de la A-15. Sin embargo, en los dos ciclos siguientes sufre una caída brusca, contrario a lo que ocurre con la resina que disminuye en un pequeño porcentaje. Observando este comportamiento se puede concluir que la resina A-15, a pesar de que al utilizar algunos de los agentes acilantes generó menores rendimientos, a medida que aumenten los ciclos va a traer mejores resultados en cuanto a la obtención de producto, además de generar un menor costo económico.

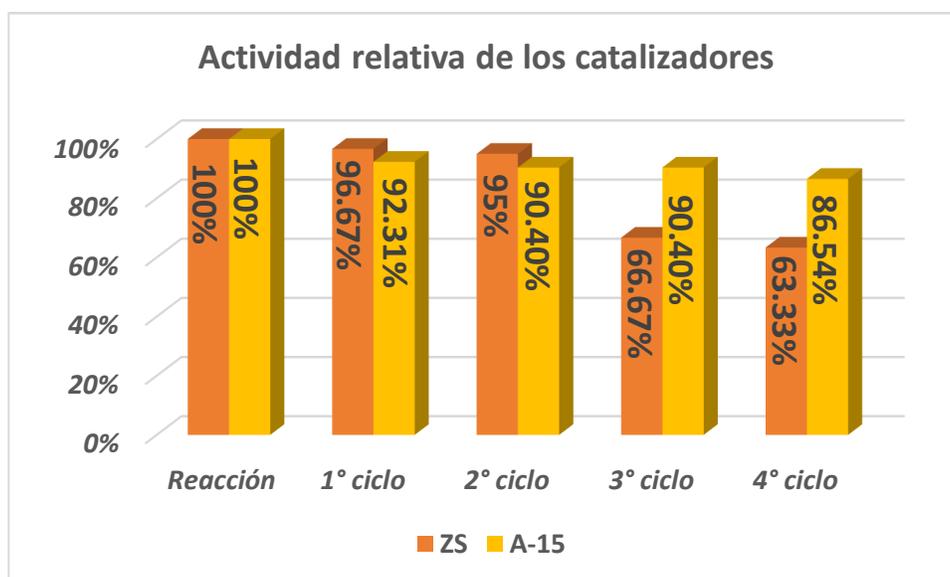


Fig. IV.7: Actividades relativas de los catalizadores a través de los ciclos.

IV.2.1 Obtención de 1-(3-metil-1-tosil-1*H*-indol-2-il) cetonas (4)

IV. 2.1.1 Obtención de 1-(3-metil-1-tosil-1*H*-indol-2-il) cetonas (4) a partir de las 1-(3-metil-1*H*-indol-2-il) cetonas (3)

Como se indicó inicialmente, uno de los objetivos del trabajo es la obtención de compuestos bromados derivados de las 1-(3-metil-1*H*-indol-2-il) cetonas (3). Se planteó obtener los mismos mediante bromación bencílica radicalaria empleando NBS.

Según los antecedentes literarios el 3-metilindol puede sufrir bromación electrofílica tanto en la posición dos como en la posición seis en su reacción con NBS.¹⁶³ En algunos casos esta reacción incluso se observó a pesar de utilizar un iniciador radicalario. Por otro lado, se ha registrado que la protección del nitrógeno en este compuesto favorece la sustitución radicalaria en el metilo.¹⁶⁴ Esto se debe a que los agentes protectores tienen un efecto atractor de electrones que desactiva el núcleo de indol en una sustitución electrofílica aromática.

Ya que el objetivo del trabajo es obtener los productos de la bromación vía radicalaria, se procedió a proteger las cetonas previamente a realizar la reacción de bromación.

Las reacciones de protección se llevaron a cabo en un medio bifásico a temperatura ambiente, utilizando como catalizador de transferencia de fase hidrogenosulfato de tetrabutilamonio. En estas se realizó el agregado de una solución acuosa de KOH a una solución de cloruro de p-toluensulfonilo y la cetona correspondiente en tolueno. El agregado de la base se realiza para desprotonar las cetonas y favorecer el ataque al cloruro que se utiliza como agente protector.

La técnica utilizada es una adaptación de la utilizada para proteger indoles con cloruro de bencensulfonilo.¹⁶⁵ Los resultados obtenidos se resumen en la tabla IV.8.

El avance de las reacciones se controló mediante CCD. Transcurridas las 5 horas desde su inicio no se observó un aumento notorio de la intensidad de la mancha correspondiente al producto, por este motivo se decidió darlas por finalizadas.

Nuevamente como se procedió en casos anteriores, y con la finalidad de corroborar que la reacción no seguía transcurriendo luego de las 5 horas, se decidió dejar dos ensayos durante 24 horas. Tanto para el caso de la cetona aromática, como alifática, el aumento en el rendimiento de los productos fue mínimo (1-2 %).

Los resultados de la tabla también reflejan que el rendimiento de la reacción aumenta proporcionalmente con la concentración del cloruro de p-toluensulfonilo empleado, obteniéndose resultados muy buenos al usar una relación 1:4 de sustrato/cloruro de p-toluensulfonilo.

Cabe destacar que debido a la estabilidad que presentan los reactivos, la proporción de estos que queda sin reaccionar se recupera sin problemas.

Otro resultado interesante es la diferencia de rendimiento que hay en la protección del compuesto benzoilado. En este último se observó que, incluso al usar un pequeño exceso de cloruro, se obtiene un rendimiento mayor que el generado

¹⁶³ Lawson, W. B.; Patchornik, V; Witkop, B.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 22, 5918

¹⁶⁴ Liu, R.; Zhang, P.; Gan, T.; Cook J. M.; *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 21, 7447.

¹⁶⁵ Wenkert, E.; Moeller, P. D. R.; Piettre, S. R.; *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 3404.

empleando la relación 1:4 en el caso de las cetonas alifáticas. Este resultado se puede deber, a que al desprotonar el N la carga negativa que se forma va a estar más estabilizada por la presencia de un anillo, que por la de un grupo alifático, otorgando al intermediario una mayor estabilidad. Debido a esto, la reacción de ataque al cloruro se dará en mayor proporción.

En todos los casos los productos obtenidos fueron aceites, que pudieron obtenerse en estado sólido tras ser recristalizados con MeOH.

Tabla IV.8: Obtención de 1-(3-metil-1-tosil-1*H*-indol-2-il)cetonas (4).

R: COCH ₂ CH ₃ , COCH ₂ CH ₂ CH ₃ , COCH ₂ CH(CH ₃) ₂ , COPh				
<i>Sustrato</i>	<i>Rel.Sust./agente protector</i>	<i>Tiempo (hrs.)</i>	<i>Rendimiento 4</i>	<i>Pto. fusión</i>
	1:4	5	66% (4b)	-
	1:1.25	5	39% (4c)	108-109 °C
	1:1.25	24	40% (4c)	
	1:2	5	54% (4c)	
	1:4	5	71% (4c)	
	1:1.25	5	28% (4d)	144-146 °C
	1:2	5	40% (4d)	
	1:4	5	64% (4d)	
	1:1.25	24	72 % (4e)	142-143 °C
	1:1.25	5	70 % (4e)	
	1:2	5	81% (4e)	
	1:4	5	95% (4e)	

IV.2.2 Obtención de 1-(3-metil-1-tosil-1*H*-indol-2-il)cetonas (4) a partir de 3-metil-1-tosil-1*H*-indol, vía protección/acilación

Como ya se vio anteriormente, en las reacciones de acilación del 3-metilindol (1) se producen dos productos, el generado por N-acilación y el obtenido por acilación sobre el C-2, de interés para nosotros. Con fin de evitar la formación de un producto no deseado, el de N-acilación, se ensayó una segunda vía de síntesis de 1-(3-metil-1-tosil-1*H*-indol-2-il)cetonas (4). Esta vía parte, en un primer paso, de 3-metilindol (1) con la protección del nitrógeno indólico para dar 3-metil-1-tosil-1*H*-indol (7) y en un segundo paso se realizó la reacción de acilación para dar las cetonas deseadas (4).

No se debe dejar de resaltar que, si bien era de esperar que el primer paso de protección disminuiría la reactividad del anillo hacia la sustitución electrofílica posterior, el hecho de que se forme un solo producto al final del segundo paso, fue una situación que debió ser analizada a través de un análisis global comparativo de rendimientos para ambas vías de obtención.

Para esta segunda vía la etapa inicial de protección del nitrógeno indólico se realizó de igual manera que en el de las cetonas (3). Sin embargo, solo se utilizó un pequeño exceso de cloruro de p-toluensulfonilo y la reacción se dio por finalizada luego de 3 hrs. (Tabla IV.9)

Una vez que se obtuvo el producto de protección del 3-metilindol se llevaron a cabo las reacciones de acilación. En este caso las reacciones de acilación se realizaron utilizando ZS como catalizador (100 % P/P del rvo.), una temperatura de 141 °C y una relación agente acilante/sustrato de 1:4. (Tabla IV.10)

Tabla IV.9: Reacción de protección 3-metilindol (1).

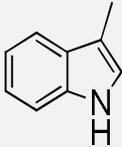
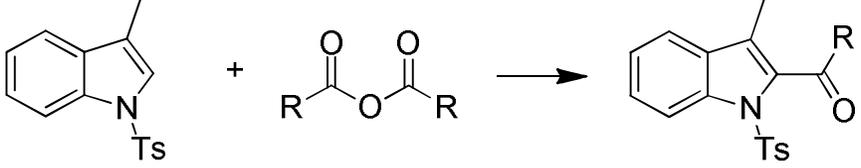
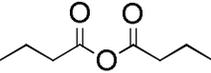
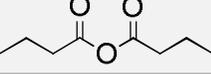
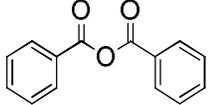
Sustrato	Relación sust. /ag. protector	Tiempo	Rto.	Punto de fusión
	1:1.1	3 hrs	77%	110-112°C

Tabla IV.10: Acilación del 3-metil-1-tosil-1*H*-indol.

			
Agente acilante	Relación Sust. /ag. acilante	Tiempo (horas)	Rto. 4
Anhídrido butírico 	1:4	5	19 % (4c)
Anhídrido butírico 	1:4	24	21 % (4c)
Anhídrido benzoico 	1:4	5	46 % (4e)

El transcurso de las reacciones se controló mediante CCD, observándose que las mismas avanzaban muy lentamente, por este motivo se decidió dejar uno de los ensayos durante 24 hrs (obtención de compuesto **4c**). Sin embargo, como se observa en la tabla, los rendimientos obtenidos no mejoraron de manera considerable. Por este motivo se decidió aislar las reacciones luego de las 5 hrs. En estos casos las reacciones fueron selectivas obteniéndose solo el producto de acilación en la posición 2. Las mismas fueron incompletas y el reactivo sin reaccionar se recuperó sin problemas al finalizar la reacción.

Como se puede observar en la tabla los rendimientos de las acilaciones son menores a los obtenidos cuando se realizaron las reacciones desde 3-metilindol (**1**) con una variación entre un 19 a 42 %. Esto se debe a que, como se adelantó, el anillo sufre una desactivación hacia la sustitución electrofílica al unir un sustituyente atractor de electrones en el nitrógeno.

IV.2.3 Rendimiento global de las reacciones en las diferentes rutas de obtención de 1-(3-metil-1-tosil-1H-indol-2-il) cetonas (4)

Como se puede ver en el esquema (Fig.IV.8) las 1-(3-metil-1-tosil-1H-indol-2-il) cetonas (4) se pudieron obtener a través de dos rutas diferentes. En el primer caso se realizó la acilación del 3-metilindol y la posterior protección del nitrógeno. En este caso se observó experimentalmente que al utilizar agentes acilantes alifáticos se generaban dos productos. Por tal motivo los porcentajes obtenidos de los compuestos acilados en la posición dos disminuían considerablemente. Este resultado motivo el estudio de la segunda ruta de síntesis. En esta, la primera etapa consistió en la protección del nitrógeno indólico y posteriormente se realizó la acilación.

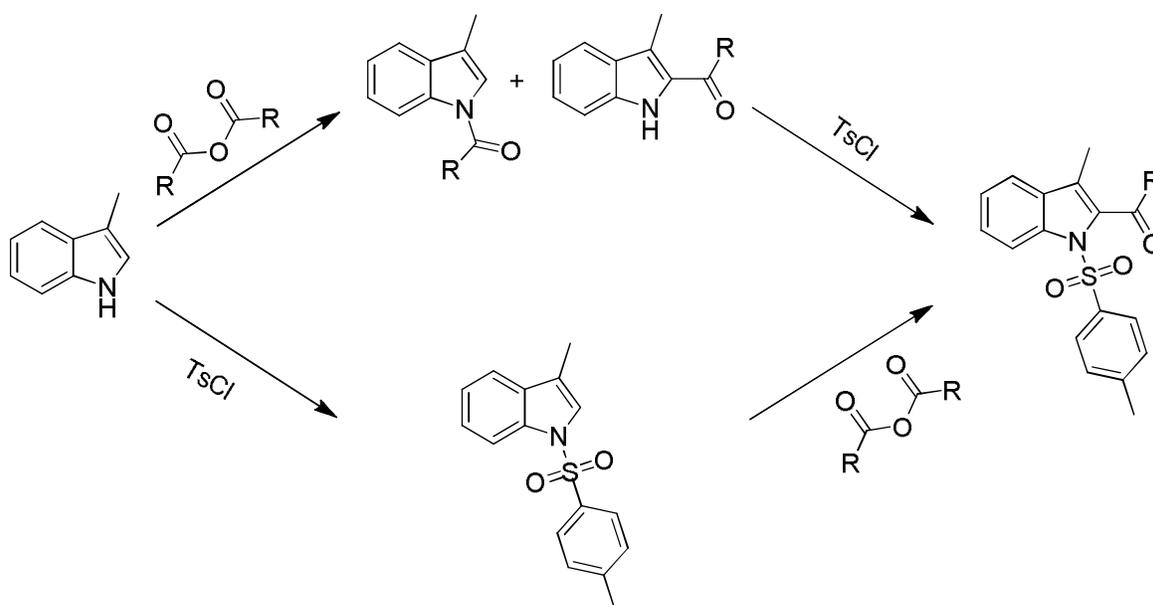
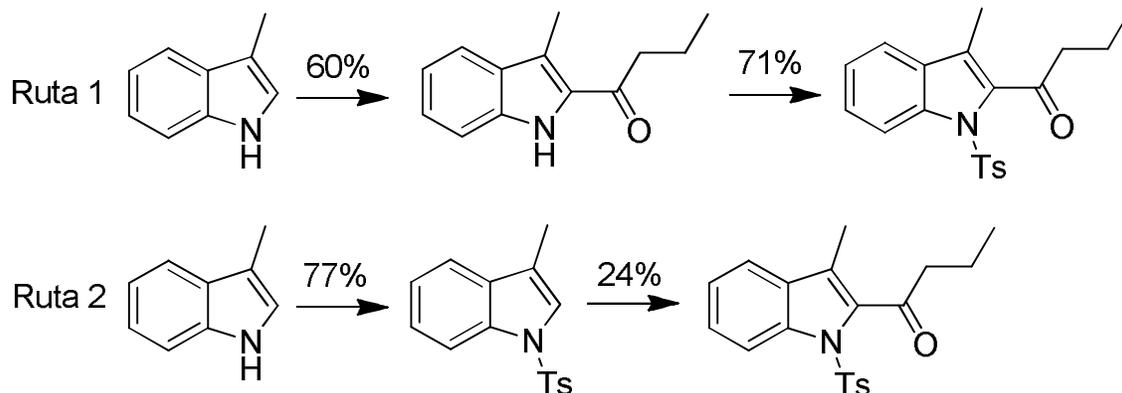


Fig. IV.8: Síntesis de 1-(3-metil-1-tosil-1H-indol-2-il) cetonas (4).

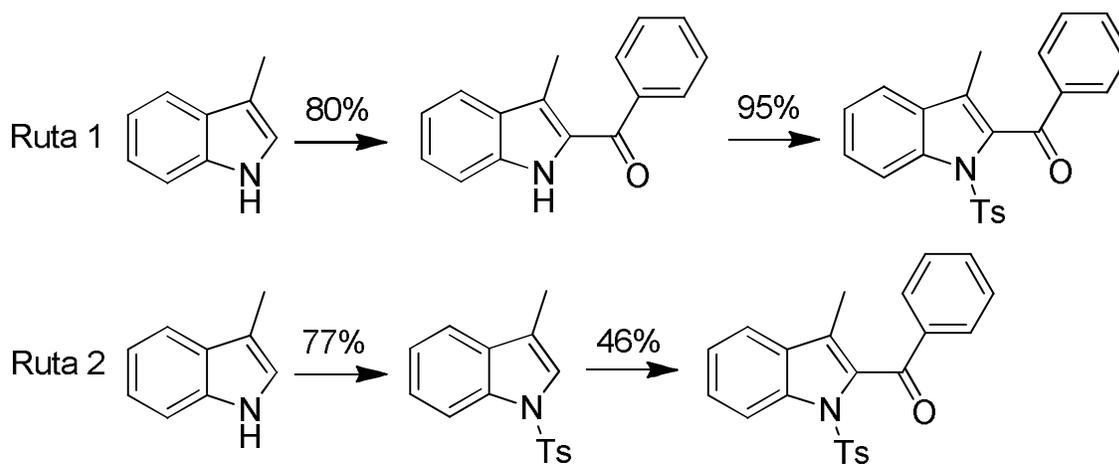
Teniendo en cuenta estas dos posibilidades se realizó un análisis del rendimiento global de las rutas. De este modo se pudo elegir el mejor camino para la obtención de las 1-(3-metil-1-tosil-1H-indol-2-il) cetonas (4).

IV. 2.3.1 Obtención 1-(3-metil-1-tosil-1H-indol-2-il)butan-1-ona (4c)



- Rendimiento global 4c ruta 1: $0.6 \times 0.71 \times 100 = 42.6 \%$
- Rendimiento global 4c ruta 2: $0.77 \times 0.24 \times 100 = 18.48 \%$

IV. 2.3.2 Obtención (3-metil-1-tosil-1H-indol-2-il)(fenil)metanona (4e)



- Rendimiento global 4e ruta 1: $0.80 \times 0.95 \times 100 = 76 \%$
- Rendimiento global 4e ruta 2: $0.77 \times 0.46 \times 100 = 35.42 \%$

En el gráfico de la figura IV.9 se resumen los resultados de los rendimientos globales de la reacción por ambas rutas. En el mismo se puede apreciar que la ruta 1 (acilación-protección) alcanza rendimientos que hasta llegan a duplicar a los obtenidos por la ruta 2 (protección-acilación). De esta manera se puede concluir que

a pesar de obtener dos isómeros en el primer paso, la ruta 1 es la más efectiva para la obtención de las 1-(3-metil-1-tosil-1*H*-indol-2-il) cetonas (4).

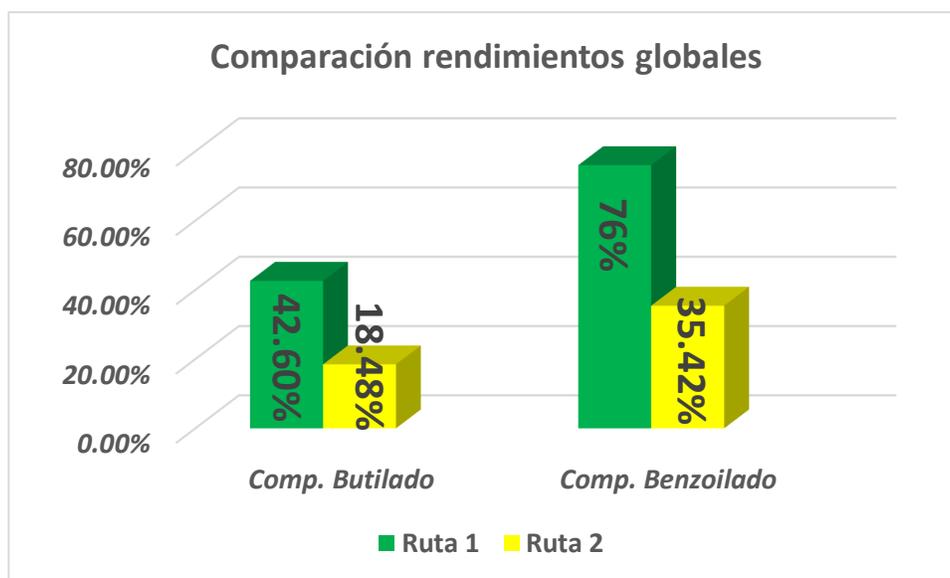


Fig. IV.9: Comparación de rendimientos globales en la obtención de 1-(3-metil-1-tosil-1*H*-indol-2-il) cetonas.

IV.3 Obtención de 1-(3-(bromometil)-1-tosil-1*H*-indol-2-il) cetonas (5)

La obtención de las 1-(3-(bromometil)-1-tosil-1*H*-indol-2-il) cetonas (5) generan un gran interés debido a que pueden ser intermediarios en la síntesis de diferentes familias de compuestos. Una vez obtenido el compuesto bromado a través de diferentes reacciones se pueden introducir numerosas funciones en la molécula, otorgándole diversas propiedades. En lo que respecta a las reacciones de bromación, estas se realizaron en CCl_4 a ebullición, utilizando peróxido de benzoilo como agente iniciador y N-bromosuccinimida (NBS) como agente bromante.

Como se puede ver en la tabla IV.11, la reacción es selectiva en estas condiciones, obteniéndose solamente el producto de la bromación bencílica, con muy buenos rendimientos.

La mezcla de reacción, que inicialmente era amarilla, se oscurecía al mantenerse durante mucho tiempo a ebullición hasta alcanzar un color negro. Esto podría ser un indicio de que el producto sufría descomposición en esas condiciones, pudiendo ser

esta una de las causas de las pequeñas disminuciones en los rendimientos. Sin embargo, luego de aislarse los compuestos bromados presentaron una buena estabilidad, obteniéndose como aceites tras el aislamiento y como sólidos después de la purificación por recristalización.

En la tabla IV.11 se puede observar que la bromación de estos compuestos arrojó excelentes resultados, tanto en su rendimiento como selectividad. En todos los casos los rendimientos de la reacción fueron de aproximadamente 80 %.

Tabla IV.11: Obtención de 1-(3-(bromometil)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)cetonas (5).

Sustrato (4)	Tiempo (hrs.)	Producto (5)	Rendimiento	Punto fusión
 4b	3	 5b	77 %	126-128 °C
 4c	3	 5c	81%	146-147°C
 4d	3	 5d	78%	-
 4e	3	 5e	82%	164-165°C

IV.4 Obtención de ureas

Una vez obtenidos los compuestos bromados se puede introducir el grupo funcional urea a la molécula, mediante una simple reacción de sustitución.

Esta ruta pareciera no resolver el problema de la generación de desechos, ya que se están utilizando ureas que previamente tendrían que ser sintetizadas por otro método. Sin embargo, pueden encontrarse en la literatura numerosos trabajos de síntesis que han generado muy buenos resultados en la obtención de ureas unidas a cadenas simples. De este modo la variación de las cadenas simples unidas a las ureas, que luego se utilizarían como nucleófilos, generarían una gran biblioteca de ureas unidas a grupos que contengan heterociclos.

En este punto y debido al costoso trabajo que presentaba obtener los compuestos bromados, se optó por elegir condiciones en las que la sustitución estuviera altamente favorecida.

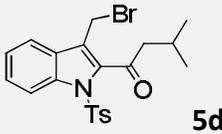
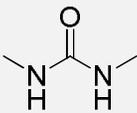
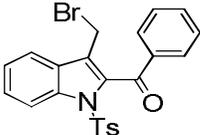
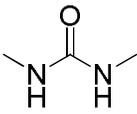
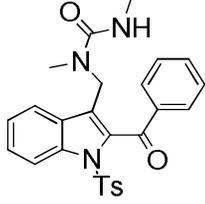
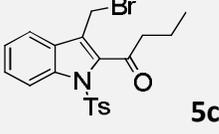
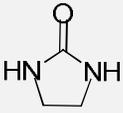
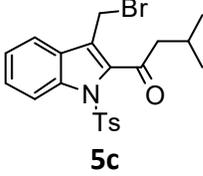
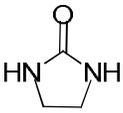
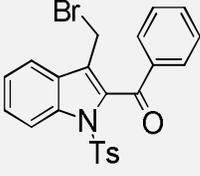
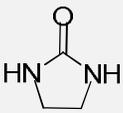
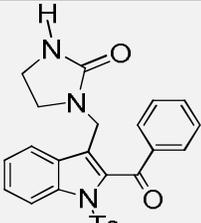
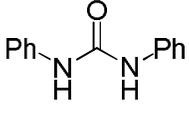
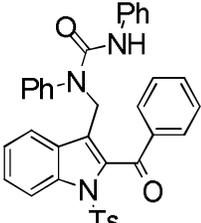
Se utilizó un exceso de urea (relación sustrato/reactivo 1:4) y una alta temperatura 141 °C empleando 1,1,2,2-tetracloroetano como solvente.

Cabe resaltar que las reacciones se llevaron a cabo sin el empleo de base, por lo general condición necesaria para este tipo de reacciones. Una alta reactividad de los bromuros empleados como sustrato, sumado al exceso de urea empleada y la elevada temperatura de reacción podrían ser consideradas las causas del excelente comportamiento en este sentido.

Los compuestos esperados se obtuvieron en tiempos de reacción moderados con muy buenos rendimientos en la mayoría de los casos. Las pequeñas disminuciones en el rendimiento se pueden deber a la descomposición del compuesto bromado, debido a las altas temperaturas a las que se llevó a cabo la reacción.

Tabla IV.12: Obtención de ureas heterocíclicas.

<p> R_1: $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Ph R_2: H; CH_3; CH_3CH_2; CH_2CH_2 R_3: H; CH_3 R_4: $(\text{CH}_3)_2\text{NCONHCH}_3$; HNCONH_2; HNCONHCH_3; $\text{HNCONHCH}_2\text{CH}_3$; $\text{NCONH}(\text{CH}_2\text{CH}_2)$ </p>				
Sustrato	Reactivo	Producto	Tiempo	Rto.
<p>5c</p>		<p>8c</p>	6 hrs	40 %
<p>5e</p>		<p>8e</p>	6 hrs	60 %
<p>5e</p>		<p>9e</p>	6 hrs	46 % Pf: 219-220°C
<p>5e</p>		<p>10e</p>	6 hrs	51 %
<p>5c</p>		<p>6c</p>	6 hrs	88%

 5d		 6d	6 hrs	92% 158-159°C
 5e		 6e	8 hrs	87%
 5c		 7c	6 hrs	85% 129-131°C
 5c		 7d	6 hrs	83% 142-143°C
 5e		 7e	8 hrs	87% 192-194°C
 5e			24 hrs	No hay reacción

Como se puede ver en la tabla IV.12 cuando se utilizaron ureas disustituidas (1,3-dimetilurea y etilenurea) los rendimientos obtenidos fueron excelentes, superando en todos los casos el 80 %. La excepción se dio cuando se utilizó difenilurea. En este ensayo la reacción no generó productos. Este comportamiento era esperable ya que los electrones de los nitrógenos están estabilizados por los anillos, dándole al

compuesto un carácter de nucleófilo muy débil, a esto también se le suma el alto impedimento estérico que tiene esa urea.

En el caso del compuesto benzoilado (5e) la reacción también se llevó a cabo con urea y 2 ejemplos de ureas mono sustituidas. En los ensayos con la metil y la etilurea se obtuvieron dos productos y en ambos casos fue posible aislar uno solo. El segundo producto observado se descomponía fácilmente, motivo por el cual no se pudieron hacer ensayos de caracterización de manera correcta.

El producto aislado e identificado fue el que se generó por el ataque del grupo NH₂. Por otro lado, en los dos casos en los que se realizaron reacciones con urea se obtuvo y aisló un solo producto con buenos rendimientos (40 % y 60 %). Estos productos presentaron algunos signos de descomposición cuando se los estaban manipulando. Esta puede ser la causa de los menores rendimientos de las reacciones, si se los compara con las ureas di sustituidas.

IV.5 Sustitución nucleofílica utilizando aminas

En los métodos de síntesis de las ureas que se mencionaron en la introducción, se puede ver que la mayoría de ellos se basan en la reacción de aminas con diferentes reactivos. Esta observación permitiría plantear otra ruta de síntesis. En ella se podría realizar una sustitución del bromo por una amina y luego proceder como en algunos de los métodos síntesis de ureas antes mencionadas.

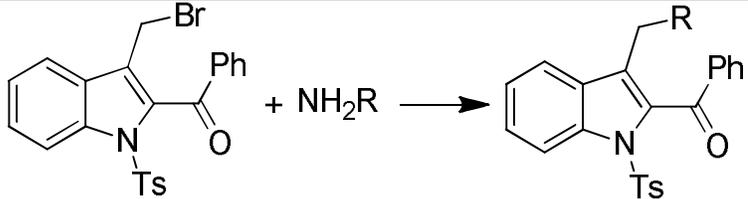
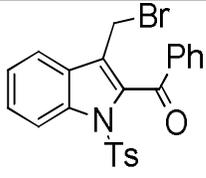
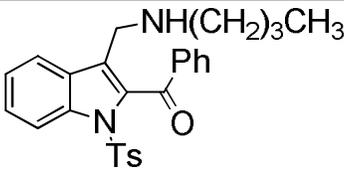
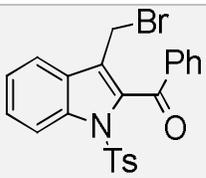
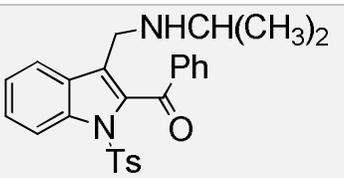
Por este motivo, se realizaron ensayos con uno de los bromometilderivados obtenidos frente a aminas alquílicas.

Los productos generados, poseen dos grupos reactivos: grupo amino y grupo cetona, por lo que también podrían utilizarse para la obtención de moléculas biológicas más complejas.

En las reacciones se empleó (3-(bromometil)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)(fenil)metanona y dos aminas alquílicas.

Para llevar a cabo la sustitución se utilizó una relación 1:4 sustrato-amina y una temperatura de 82 °C. Esta disminución de la temperatura con respecto a la utilización de ureas era de esperar, ya que las aminas son nucleófilos más fuertes. Los resultados obtenidos se pueden ver en la tabla IV.13.

Tabla IV.13: Sustituciones nucleofílicas con aminas.

			
Sustrato (5)	Reactivo	Producto	Rendimiento/Pf
 <p>5e</p>	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	 <p>11e</p>	<p>78 % Pf: 114-115°C</p>
 <p>5e</p>	$(\text{CH}_3)_2\text{CHNH}_2$	 <p>12e</p>	<p>76 % -</p>

aromática (Fig. IV.11) se verá que los picos múltiples que se observan en la zona entre δ 7.45 y 7.55 ppm, corresponden a tres señales generadas por hidrógenos no equivalentes. Si se observa detenidamente esta última zona se puede distinguir la presencia de un triplete que integra para un hidrógeno en 7.46 ppm. Por lo tanto, las señales superpuestas serían una con integración para 2H y otra para 1H.

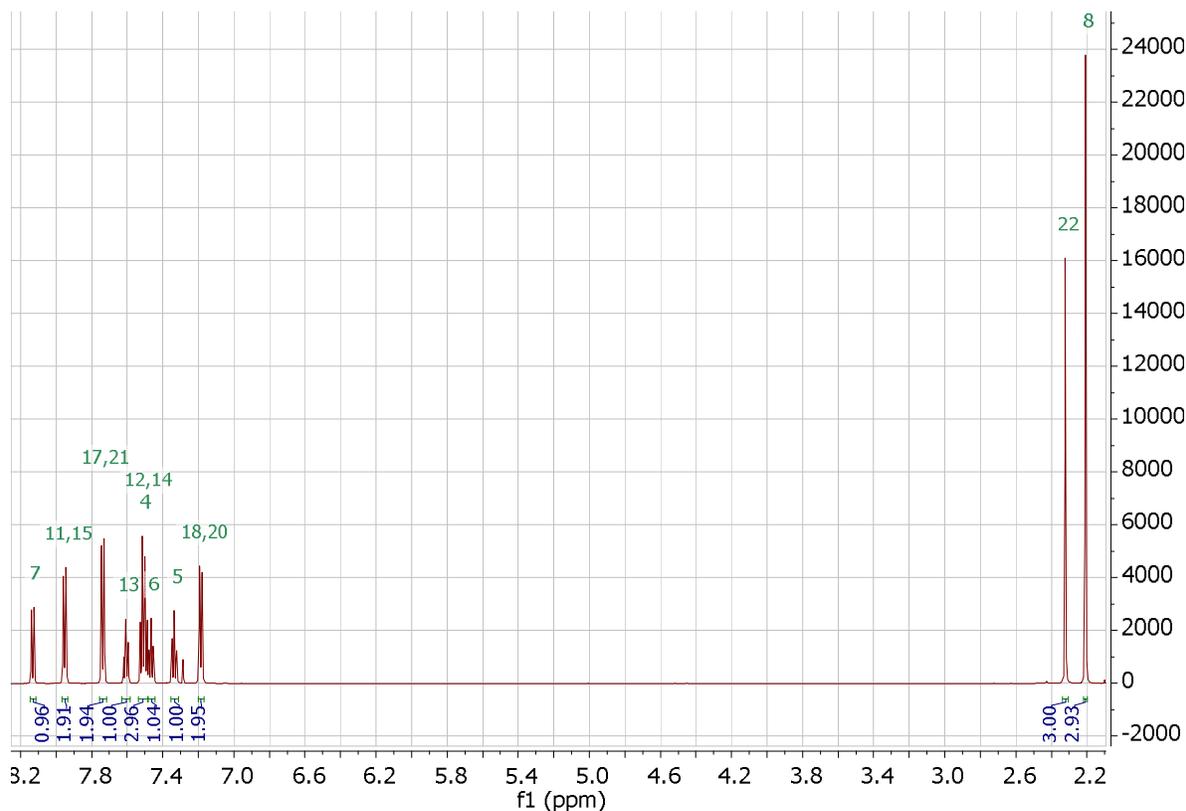


Fig. IV.10: Espectro de ^1H -RMN de (3-metil-1-tosil-1*H*-indol-2-il)(fenil)metanona (4e).

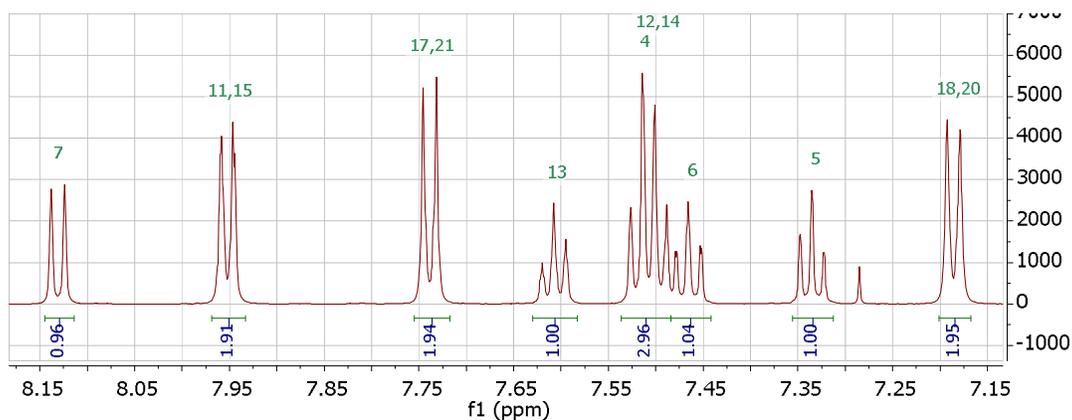


Fig. IV.11: Espectro de ^1H -RMN de (3-metil-1-tosil-1*H*-indol-2-il)(fenil)metanona (4e). Ampliación zona aromática.

Para asignar las señales aromáticas se utilizaron los espectros de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, HSQC, H-COSY Y HMBC.

Según la estructura propuesta el espectro de ^1H -RMN tendría que presentar, en la zona aromática, cuatro señales con integración para dos hidrógenos cada una. Tres de ellas se observan claramente a δ 7.19 ppm, δ 7.74 ppm y δ 7.96 ppm. La restante podría estar dentro de las señales superpuestas.

En el espectro H-COSY se observa un acoplamiento entre las señales a δ 7.19 ppm y δ 7.74 ppm, y otro entre las de δ 7.52 ppm (señales superpuestas) y δ 7.95 ppm.

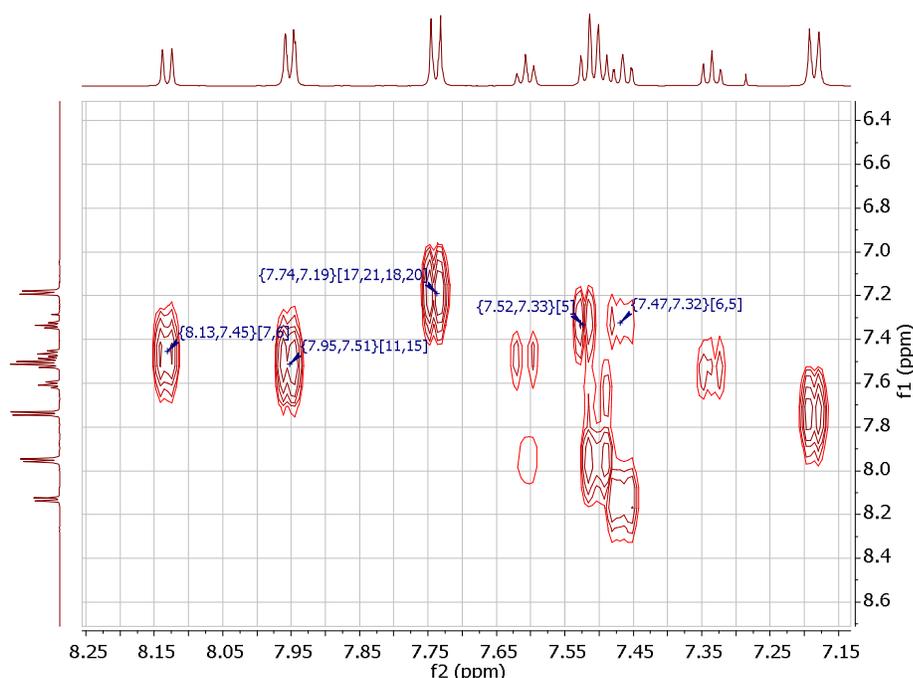


Fig. IV.12: Espectro de H-COSY de (3-metil-1-tosil-1H-indol-2-il)(fenil)metanona (4e). Ampliación zona aromática.

Para determinar cuál de estos pares de señales pertenece al anillo del benzoilo y cual al del sulfonilo se recurrió a los espectros de HMBC y HSQC. En el primero se observó un acoplamiento entre la señal a δ 7.19 ppm y la de δ 21.81 ppm (Fig. IV.16 y Fig. IV.17), que según el espectro de HSQC corresponde a un metilo. Debido a que los únicos acoplamientos a largo alcance que se pueden observar entre un carbono de un metilo e hidrógenos aromáticos que integren para 2H son los del grupo *p*-toluensulfonilo (Fig. IV.13), la señal a δ 7.19 ppm y, en consecuencia aquella a δ 7.74 ppm se asignan a este anillo. Según esta información los picos se pueden determinar como los 18-H/20-H y 17-H/21-H respectivamente.

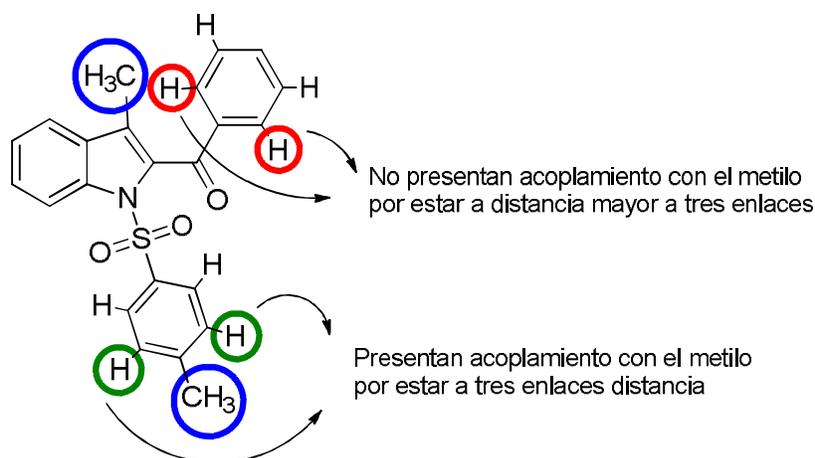


Fig. IV.13: Posibilidad de acoplamiento en espectro de HMBC entre H metílicos e H aromáticos con integración 2H.

Por otro lado, el espectro de HMBC (Fig. IV.17) también mostró un acoplamiento entre el hidrogeno a δ 7.60 ppm (integración 1H) y el carbono a δ 129,61 ppm. Según el HSQC (Fig. IV.15) este carbono acoplaba con dos aromaticos (δ 7.96 ppm), si se observa la molecula el único hidrogeno con integración uno que puede acoplar con un carbono aromático unido a dos hidrógenos, es el H-13. Utilizando esta información se asignaron las señales del anillo de benzoilo de la siguiente forma δ 7.96 ppm H-11/H-15, δ 7.51 ppm H-12/H-14 y δ 7.60 ppm H-13.

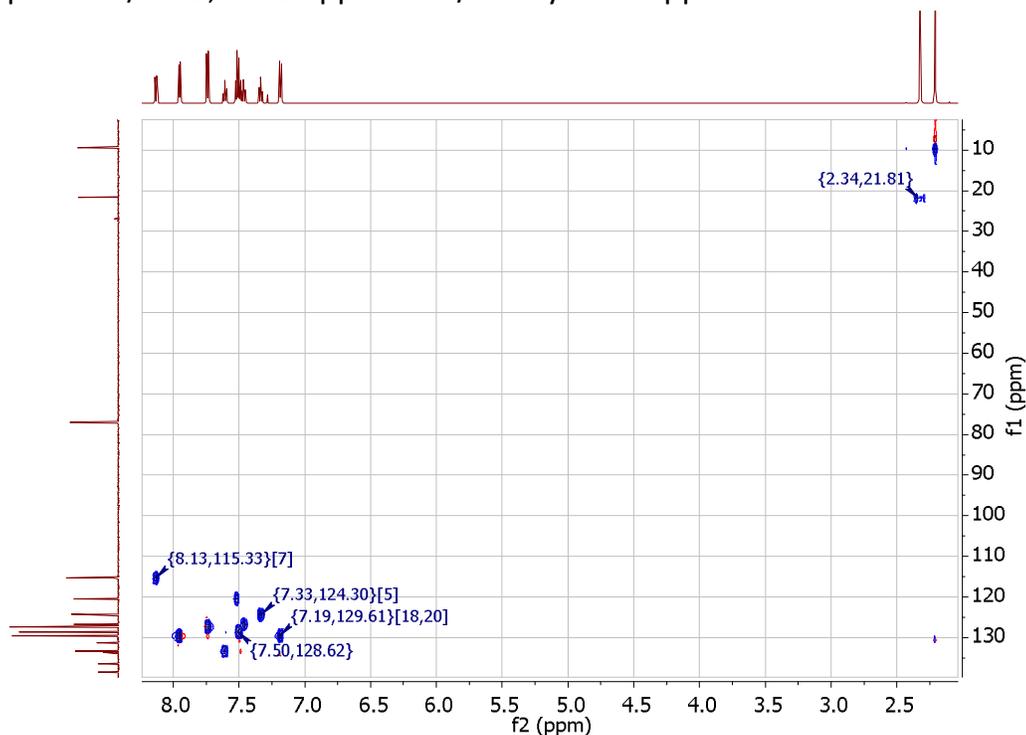


Fig. IV.14: Espectro de HSQC de (3-metil-1-tosil-1H-indol-2-il)(fenil)metanona (4e).

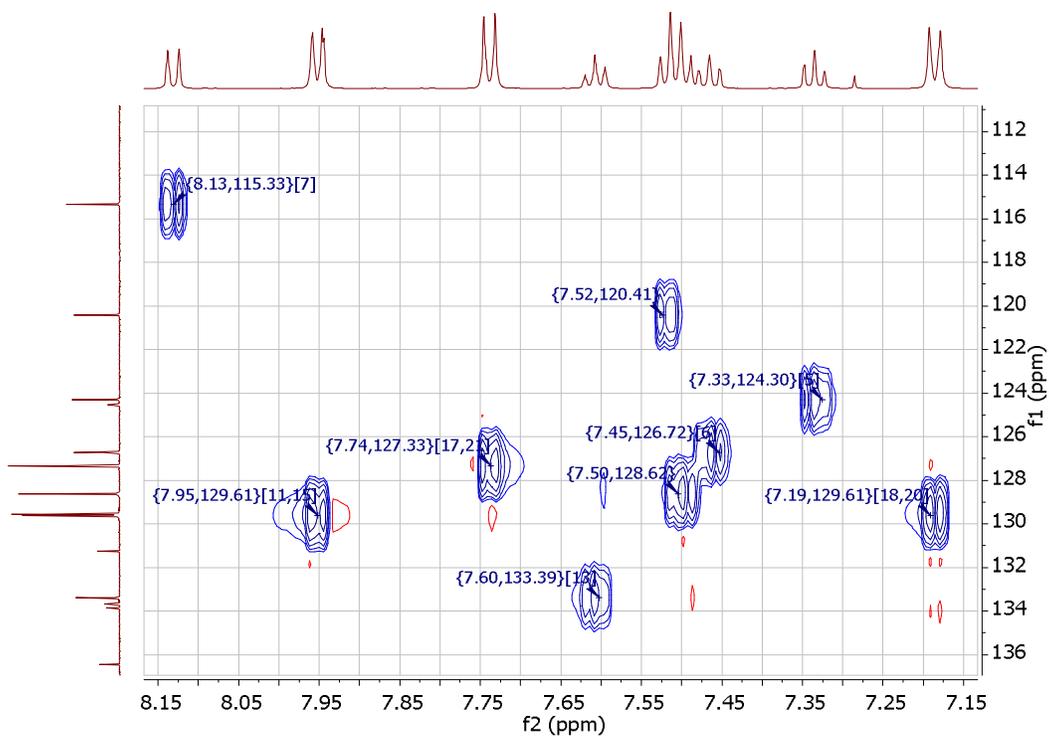


Fig. IV.15: Espectro de HSQC de (3-metil-1-tosil-1*H*-indol-2-il)(fenil)metanona (4e). Ampliación zona aromática.

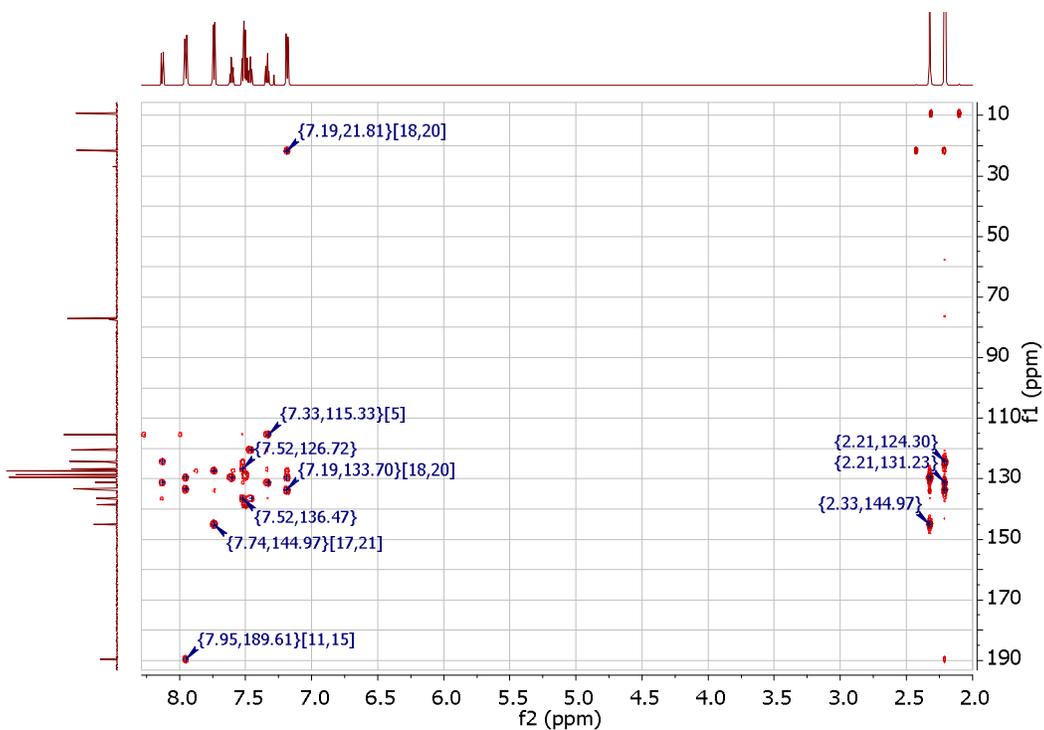


Fig. IV.16: Espectro de HMBC de (3-metil-1-tosil-1*H*-indol-2-il)(fenil)metanona (4e).

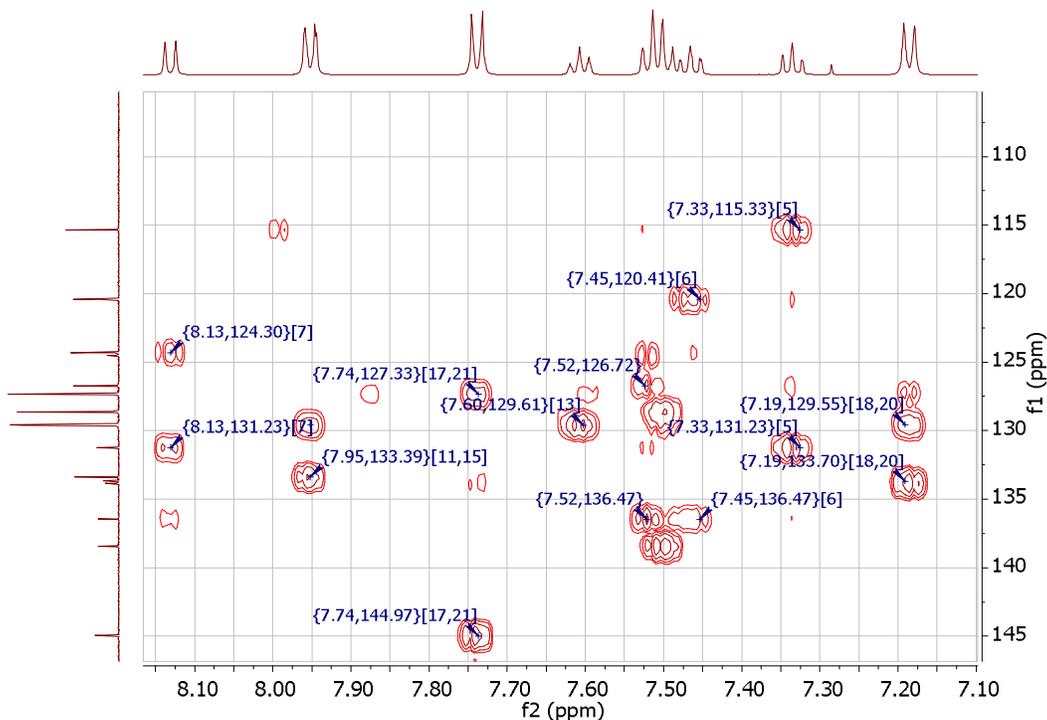


Fig. IV.17: Espectro de HMBC de (3-metil-1-tosil-1*H*-indol-2-il)(fenil)metanona (4e). Ampliación zona aromática.

Por último, restan identificar los hidrógenos del anillo bencénico del indol. En el espectro H-COSY (Fig. IV.12) se observó que la señal a δ 7.46 ppm acoplaba con la del H a δ 8.13 ppm y la de δ 7.34 ppm, por lo que esa señal podría ser el H-5 o H-6 ya que son los que tienen dos hidrógenos vecinos. (Fig. IV.18)

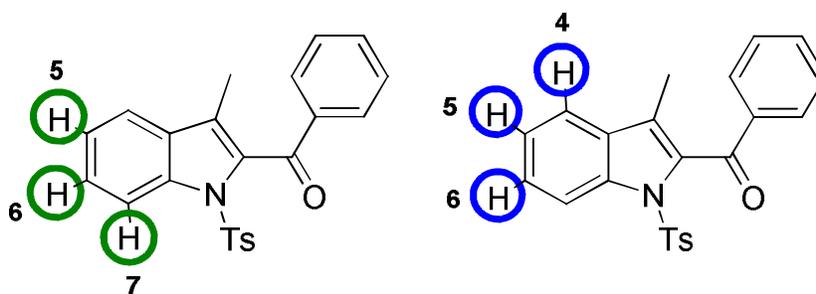


Fig. IV.18: Hidrogenos capaces de acoplar con dos hidrógenos en H-cosy para (3-metil-1-tosil-1*H*-indol-2-il)(fenil)metanona (4e).

En el espectro HMBC (Fig. IV.16 y Fig. IV.17) la señal a δ 8.13 ppm presenta un acoplamiento a largo alcance con la de δ 124.30 ppm (C unido al H en δ 7.34 ppm) y

la de δ 131.19 ppm que es un carbono cuaternario. Este último a su vez presenta un acople con los hidrógenos a 7.34 ppm y los H-8 del metilo.

Como se puede ver en la Fig. IV.19 estructura A, hay dos carbonos ubicados a tres enlaces de los hidrógenos metílicos (C-3a y C-2). De esos dos carbonos el que sea capaz de acoplar con dos hidrógenos aromáticos quedara asignado a la señal de δ 131.19.

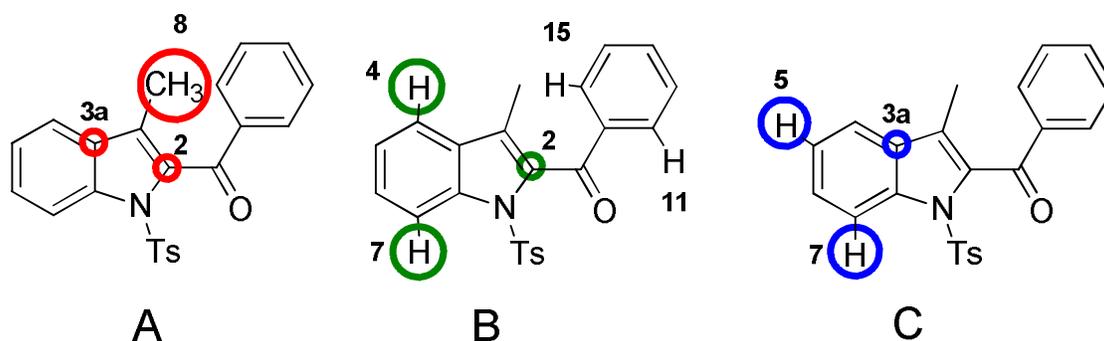


Fig. IV.19: Posibles acoples en el HMBC de (3-metil-1-tosil-1H-indol-2-il)(fenil)metanona (4e).

Como se observa en la estructura B, los hidrógenos aromáticos más cercanos al C-2 se encuentran a cuatro enlaces de distancia por lo que no presentarían un acoplamiento. Por otro lado, el C-3a se encuentra a tres enlaces de distancia de dos hidrógenos aromáticos por lo que deberían observarse dos acoplos. De este modo la señal a 131.19 ppm se asignó al C-3a y los hidrógenos que acoplan con este (δ 8.13 ppm y δ 7.34 ppm) se asignaron a los hidrógenos H-5 e H-7. Analizando la multiplicidad, la señal de δ 8.13 ppm se identificó como el H-7 y la de δ 7.34 como el H-5. Una vez definidas estas señales, y teniendo en cuenta los acoplos en el H-COSY multiplicidad, se puede determinar que los hidrógenos a δ 7.46 ppm corresponde al H-6 y el que restaba asignar en la señal superpuesta correspondían al H-4.

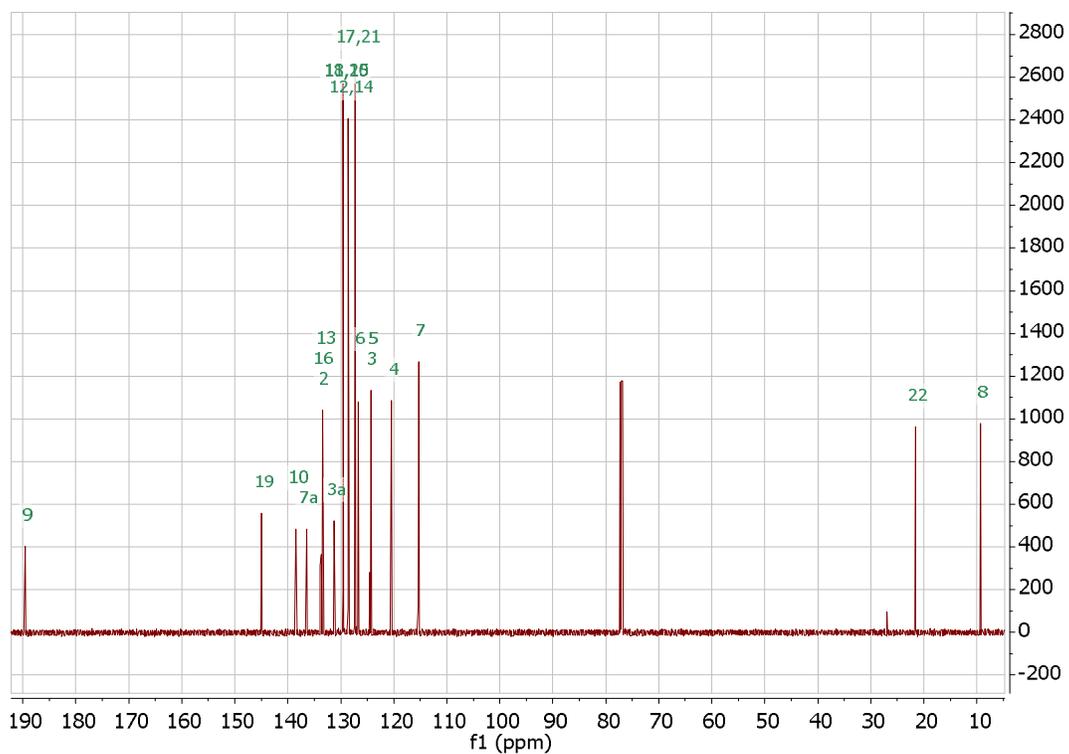


Fig. IV.20: Espectro de ^{13}C -RMN de (3-metil-1-tosil-1*H*-indol-2-il)(fenil)metanona (4e).

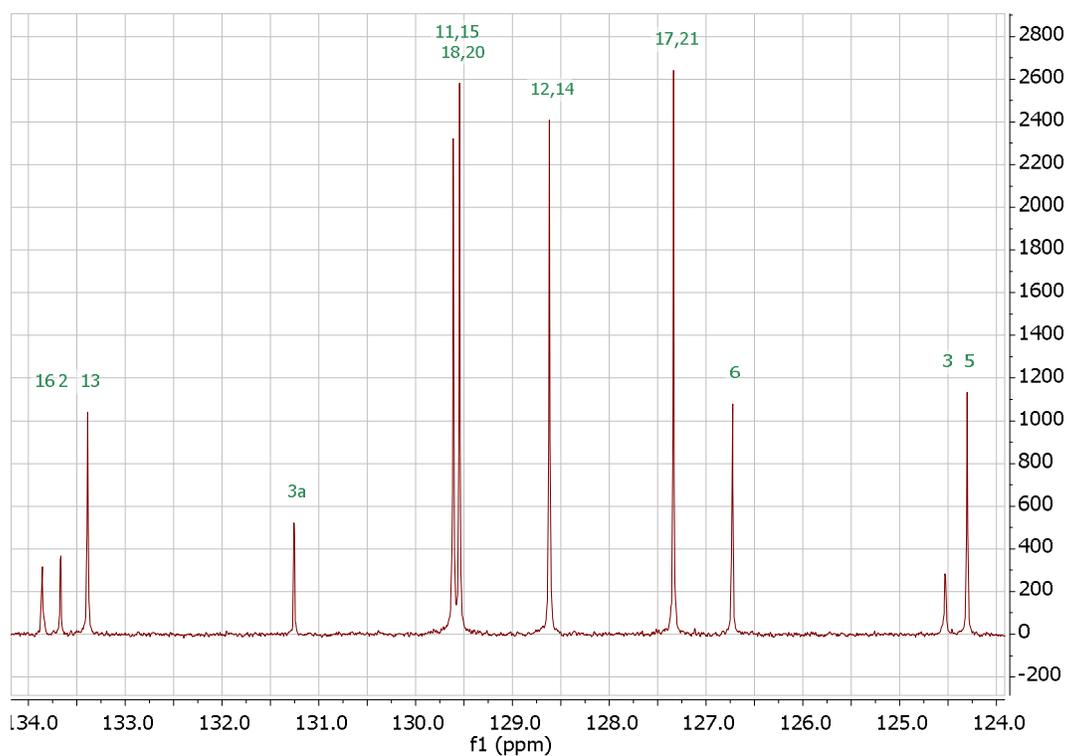


Fig. IV.21: Espectro de ^{13}C -RMN de (3-metil-1-tosil-1*H*-indol-2-il)(fenil)metanona (4e). Ampliación zona aromática.

Una vez asignadas todas las señales del espectro de ^1H -RMN la mayoría de las señales del espectro de ^{13}C -RMN se pueden determinar fácilmente utilizando el espectro de HSQC. En cuanto a los carbonos cuaternarios el del grupo carbonilo se distinguió fácilmente por su valor de desplazamiento, los restantes se pudieron determinar utilizando el espectro de HMBC.

Datos espectroscópicos:

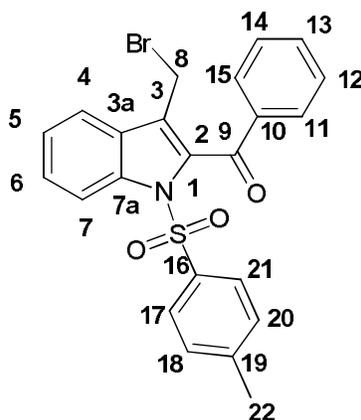
^1H -RMN (600 MHz, CDCl_3)

δ **8.13** (d, $J=8.3$ Hz, 1H, H-7), **7.95** (dd; $J= 1.3$ Hz, 8.5 Hz ; 2H; H-11, H-15), **7.74** (d; $J= 8.3$ Hz; 2H; H-17, H-21), **7.60** (ddd; $J= 8.6$ Hz, 6.8 Hz, 1.2 Hz; 1H; H-13), **7.51** (m; 3H; H-4, H-12, H-14), **7.45** (t, $J= 8.1$ Hz, 1H, H-6), **7.34** (t, $J= 8.2$ Hz, 1H, H-5), **7.19** (d; $J= 8.2$ Hz; 2H; H-18, H-20), **2.32** (s, 3H, H-22), **2.21** (s, 3H, H-8).

^{13}C -RMN (151 MHz, CDCl_3)

δ **189.56** (C-9), **144.96**(C-19), **138.45**(C-10), **136.45** (C-7a), **133.86** (C-16), **133.67** (C-2), **133.39** (C-13), **131.26** (C-3a), **129.61** (C-11, C-15), **129.55** (C-18,C-20), **128.62** (C-12, C-14), **127.33** (C-17, C-21), **126.72** (C-6), **124.52** (C-3), **124.30** (C-5), **120.41** (C-4), **115.33** (C-7), **21.59** (C-22), **9.36** (C-8).

IV.2.1.2 Análisis de espectros de (3-(bromometil)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)(fenil)metanona (5e)



Como es de esperar en los espectros de ^1H -RMN del compuesto bromado se observaron en la zona alifática dos señales fácilmente distinguibles por su integración: δ 2.35 ppm (3H), H-22 y δ 4.51 ppm (2H), H-8. (Fig. IV.22)

En la zona aromática se observaron ocho señales entre ellas cuatro dobletes que integraron cada uno para dos hidrógenos. Estas señales mostraron acoplamientos en el espectro H-COSY de la siguiente manera: δ 7.53 ppm con la de δ 7.97 ppm, y la de δ 7.78 ppm con la de δ 7.22 ppm. (Fig. IV. 26)

Teniendo en cuenta la información obtenida de los espectros de la cetona protegida (4e) y la similitud que presenta la estructura del compuesto bromado, estos hidrógenos pudieron ser determinados como: δ 7.53 ppm H-11/H-15; δ 7.97 ppm H-12/H-14; δ 7.78 ppm H-17/H-21 y δ 7.22 ppm H-18/H-20.

Para la asignación del resto de los H aromáticos también se utilizó la información de los espectros de las moléculas anteriores y los espectros de correlación.

Los carbonos unidos a hidrógenos se asignaron de manera sencilla utilizando el espectro HSQC. En cuanto a los cuaternarios se empleó la información obtenida de espectros de (3-metil-1-tosil-1*H*-indol-2-il)(fenil)metanona (4e).

Datos espectroscópicos:

^1H -RMN (600 MHz, CDCl_3)

δ 8.13, (d, $J=8.1$ Hz, 1H, H-7), **7.97** (d, $J=7.2$, 2H, H-11, H-15), **7.78** (d, $J= 8.4$ Hz; 2H; H-17, H-21), **7.72** (d, $J=8.2$ Hz, 1H, H-4), **7.65** (t, $J=7.4$, 1H, H-13), **7.52** (m, 3H, H-5, H-12, H-14), **7.40** (t, $J= 8.1$ Hz, 1H, H-6), **7.22** (d; $J= 8.4$ Hz; 2H; H-18, H-20), **4.51** (s, 3H, H-8), **2.35** (s, 3H, H-22).

^{13}C -RMN (151 MHz, CDCl_3)

δ 188.94 (C-9), **145.49** (C-19), **137.76** (C-10) , **136.20** (C-7a), **134.94** (C-16), **134.01** (C-13), **133.90** (C-2), **129.79** (C-11,C-15), **129.77** (C-18, C-20), **128.92** (C-3a), **128.77** (C-12, C-14), **127.41** (C-17, C-21), **127.06** (C-6) , **125.97** (C-3), **124.55** (C-5), **120.72** (C-4), **115.08** (C-7), **21.62** (C-8), **21.33** (H-22).

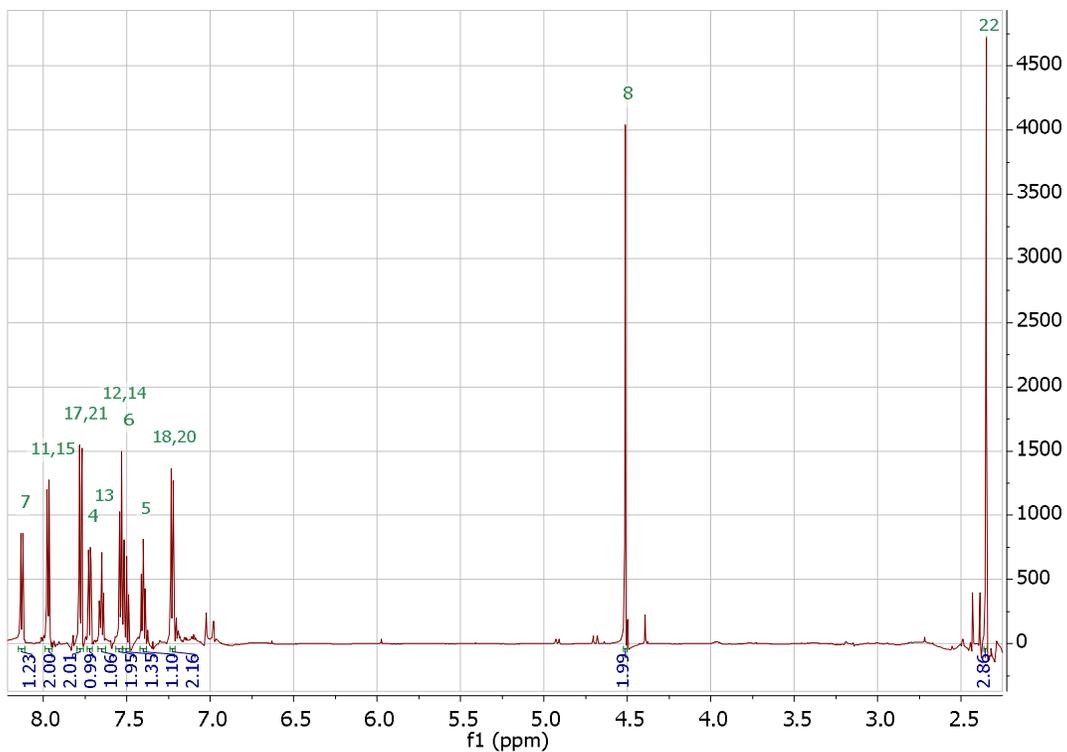


Fig. IV.22: Espectro ¹H-RMN de (3-(bromometil)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)(fenil)metanona (5e).

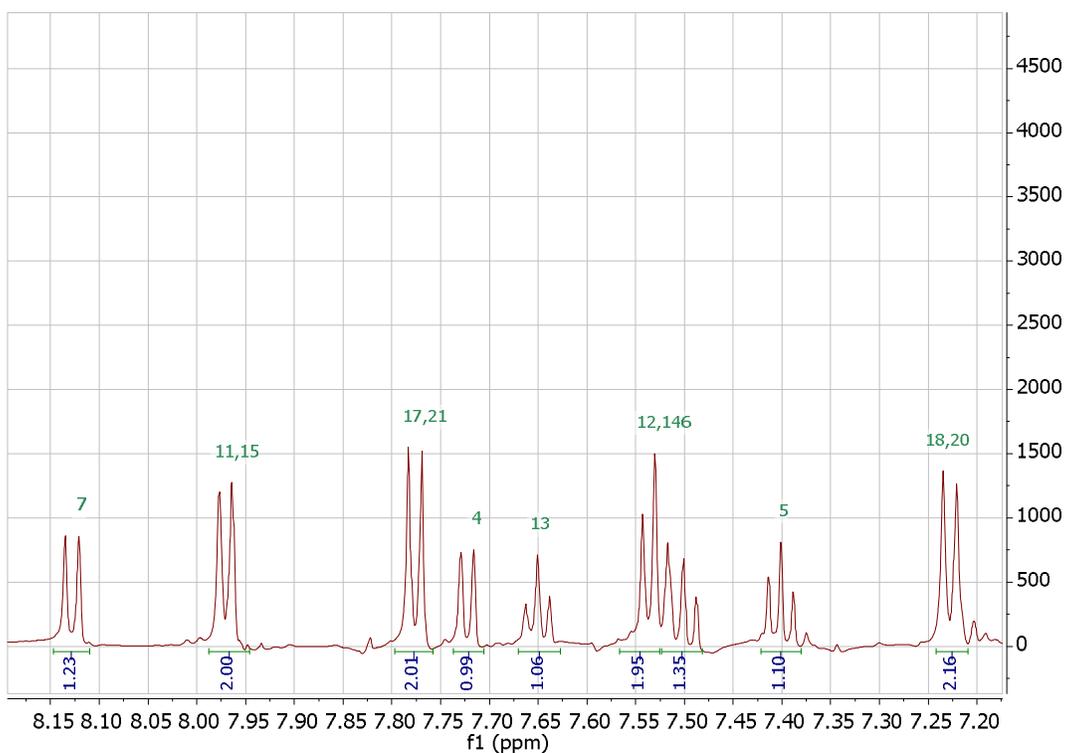


Fig. IV.23: Espectro ¹H-RMN de (3-(bromometil)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)(fenil)metanona (5e) Ampliación zona aromática.

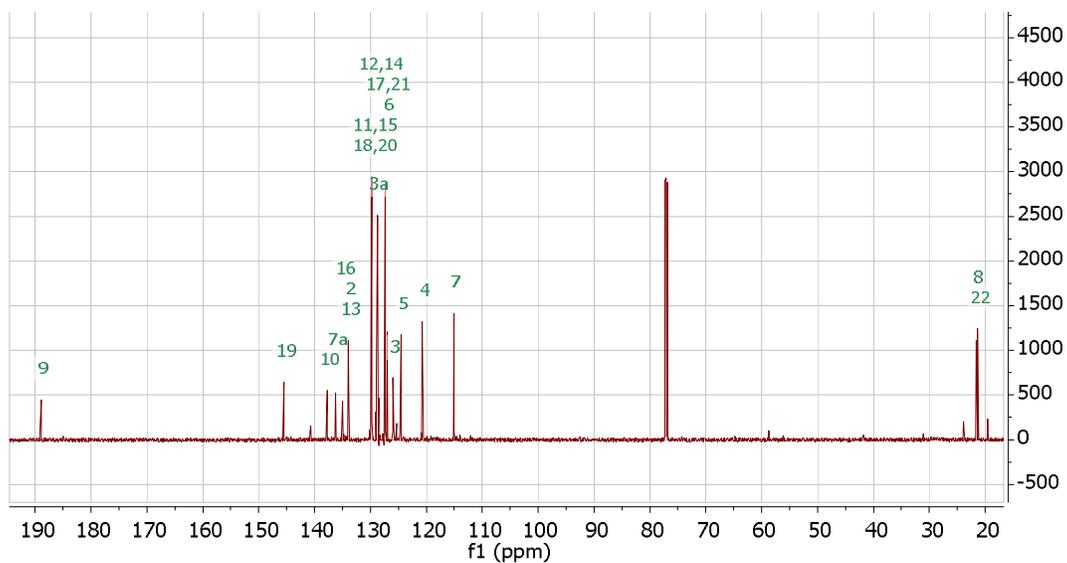


Fig. IV.24: Espectro de ^{13}C -RMN de (3-(bromometil)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)(fenil)metanona (5e).

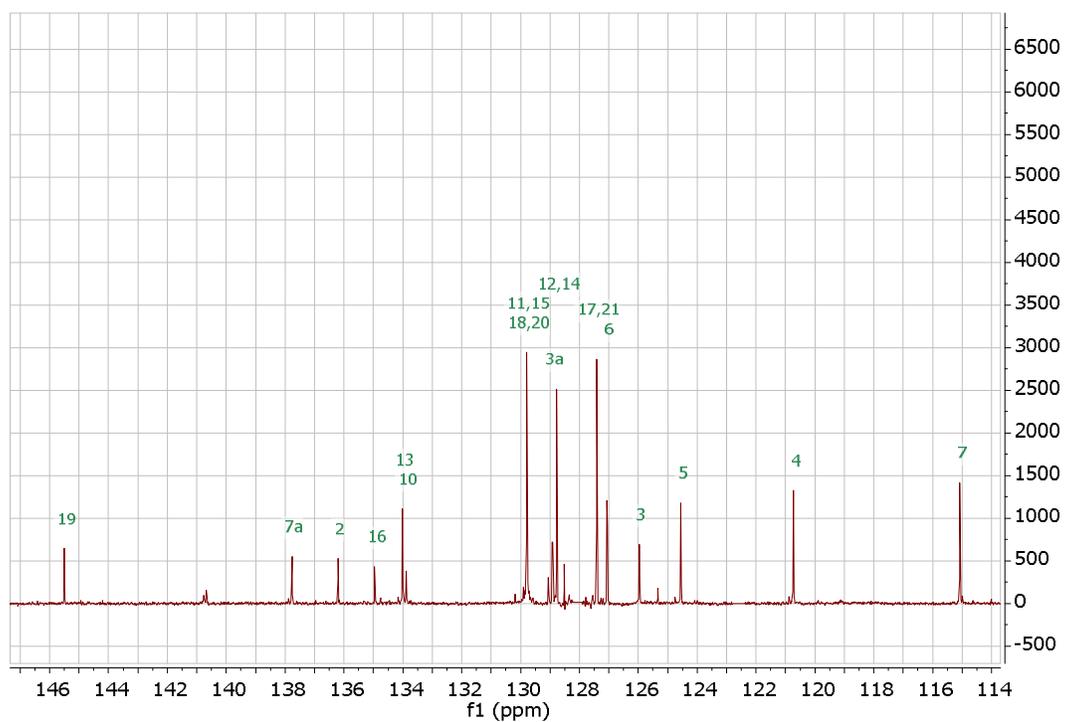


Fig. IV.25: Espectro ^{13}C -RMN de (3-(bromometil)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)(fenil)metanona (5e) ampliación zona aromática.

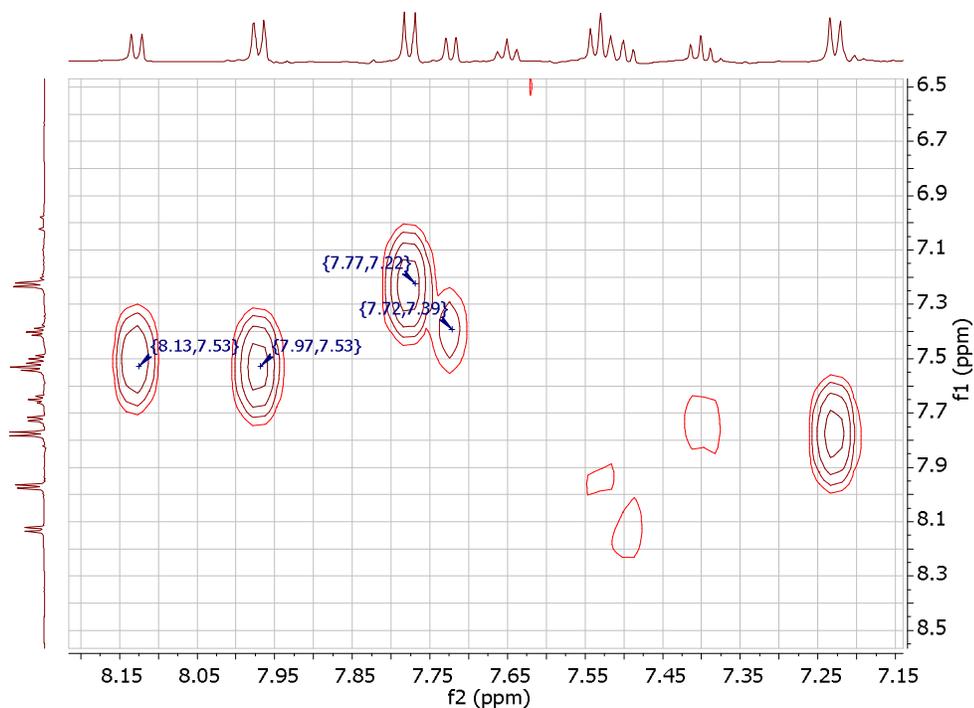


Fig. IV.26: Espectro H-COSY de (3-(bromometil)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)(fenil)metanona (5e).
Ampliación zona aromática.

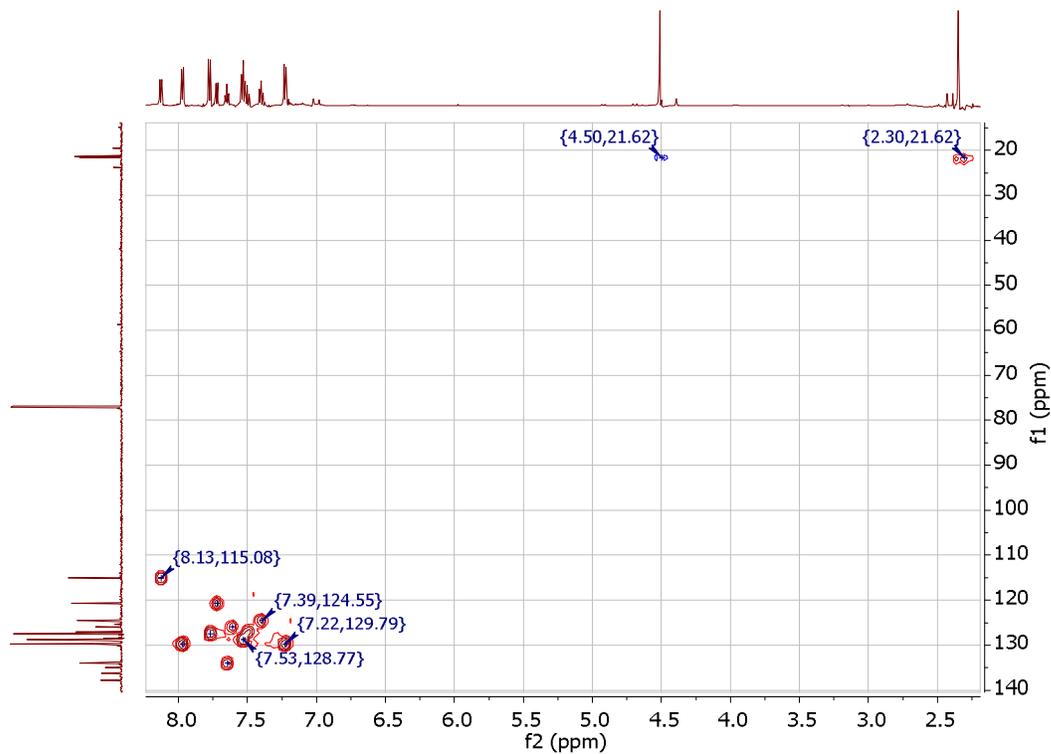


Fig. IV.27: Espectro HSQC completo de (3-(bromometil)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)(fenil)metanona (5e).

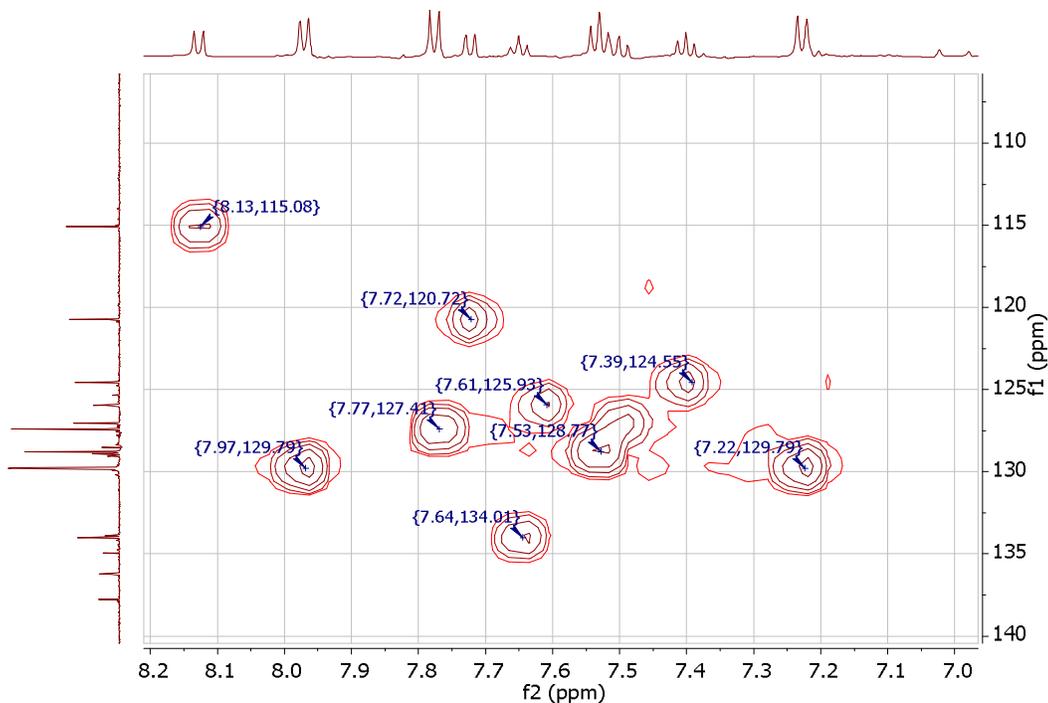
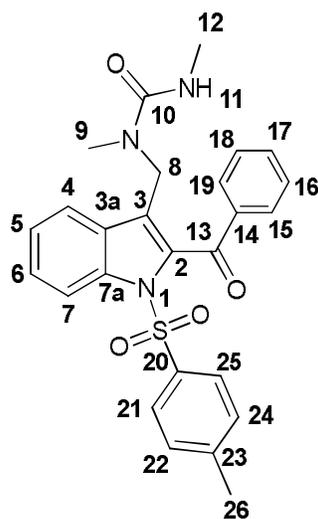


Fig. IV.28: Espectro HSQC de (3-(bromometil)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)(fenil)metanona (5e). Ampliación zona aromática.

IV.2.1.3 Análisis de espectros de 1-((2-benzoil-1-tosil-1*H*-indol-3-il)metil)urea (6e)



En el espectro ^1H -RMN se pudieron observar tres señales alifáticas entre 2.3 ppm y 2.8 ppm, dos señales superpuestas cerca de los δ 4.5 ppm y nueve en la región aromática.

Dentro de las señales alifáticas hay un doblete y dos singletes que integra para tres hidrógenos. El doblete se asignó a los H-12 y los dos singletes a δ 2.29 ppm y δ 2.68 ppm se pudieron asignar, basándose en espectros anteriores, a H-26 y H-9.

Las dos señales superpuestas, alrededor de δ 4.5 ppm, corresponden a los H-8 (-CH₂) e H-11 (NH). Observando su integración se pudo asignar la señal a menor delta al NH.

Dentro de las señales aromáticas se observaron dos dobletes a δ 7.16 ppm y δ 7.66 ppm que integraban para dos hidrógenos cada una. Los valores de las constantes de acoplamiento indicaron que estos hidrógenos eran vecinos, y con la ayuda de los espectros del compuesto bromado se pudo determinar que la señal a δ 7.16 correspondía a los H-22/H-24 y por lo tanto, la de δ 7.66 ppm a los H-21/H-25. Del mismo modo se pudieron asignar las otras dos señales a los H-16/H-18 (7.50 ppm) y a los H-15/H-19 (δ 7.91 ppm).

Por otro lado, se vieron dos dobletes con integración para un hidrógeno que fueron identificados como los H-4 (δ 8.09 ppm) e H-7 (δ 7.78 ppm). El resto de las señales también se asignaron utilizando los espectros de correlación, así como la información de las moléculas anteriormente analizadas.

En cuanto a los carbonos, debido a que la mayor parte de la estructura carbonada es idéntica a estructuras ya analizadas e identificadas, se pudieron asignar las señales utilizando los espectros de estructuras anteriores y los simulados teóricamente.

Datos espectroscópicos:

¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃)

δ 8.09, (d, J=8.3 Hz, 1H, H-7), **7.91** (d; J=8.1 Hz; 2H; H-15, H-19), **7.79** (d, J=8.2 Hz, 1H, H-4), **7.66** (d; J=8.4; 2H; H-21, H-25), **7.61** (t, J=8.4 Hz, 1H, H-17), **7.50** (t; J=8.1; 2H; H-16, H-18), **7.46** (t, J8.4 Hz, 1H, H-6), **7.31** (t, J=8.4 Hz, 1H, H-5), **7.16** (d; J= 8.2 Hz; 2H; H-22, H-24), **4.59** (m, 1H, H-11), **4.57** (s, 2H, H-8) , **2.79** (d, J=4.6 Hz, 3H, H-12), **2.68** (s, 3H, H-9), **2.32** (s, 3H, H-26).

¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃)

δ 189.51 (C-13), **158.69** (C-10), **145.28** (C-23), **138.29** (C-14), **136.44** (C-7a), **135.29**(C-20), **133.74** (C-17), **133.28** (C-2), **129.55** (C-3), **129.54** (C-15, C-19), **128.69** (C-22, C-24), **127.25** (C-16, C-18), **126.97** (C-6), **125.41** (C-3a), **124.91** (C-5), **121.99** (C-4), **115.17** (C-7), **33.26** (C-12), **27.76**(C-9), **21.60**(C-26).

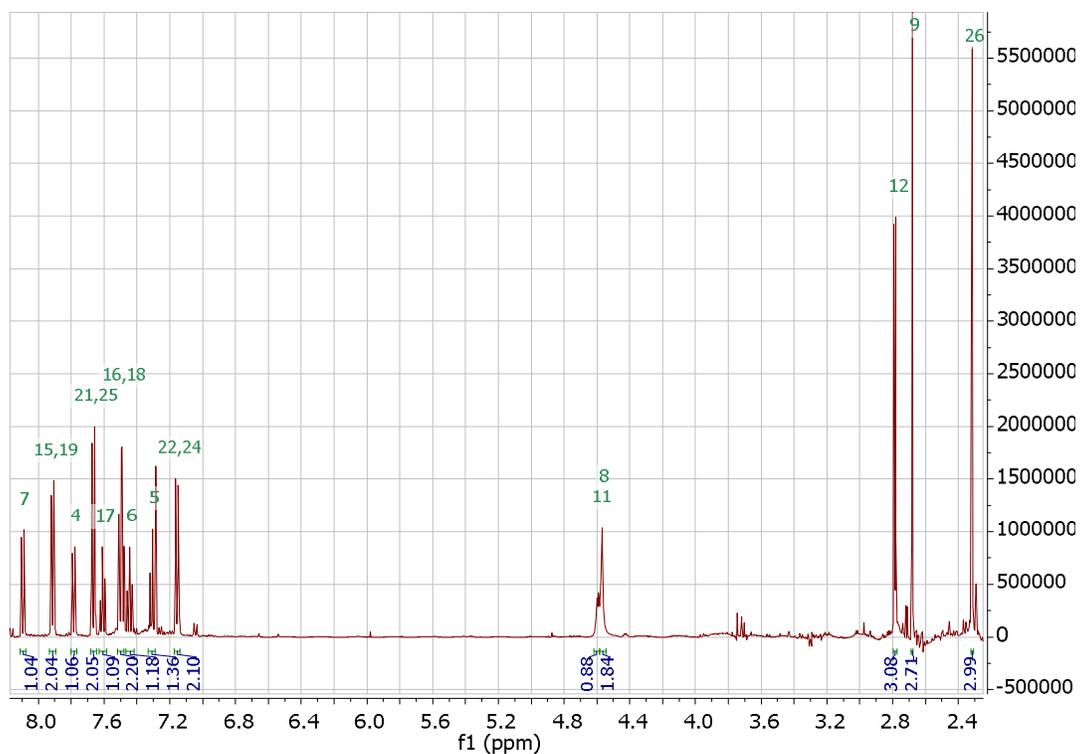


Fig. IV.29: Espectro de ^1H -RMN de 1-((2-benzoyl-1-tosil-1*H*-indol-3-il)metil)urea (6e).

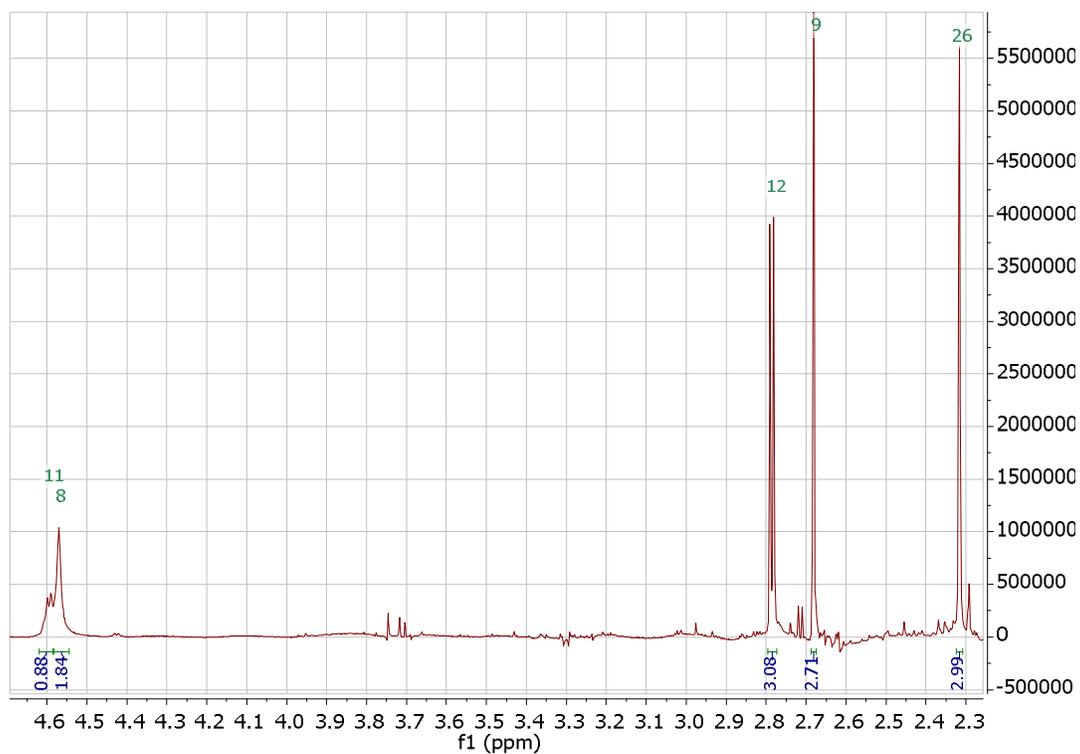


Fig. IV.30: Espectro de ^1H -RMN de 1-((2-benzoyl-1-tosil-1*H*-indol-3-il)metil)urea (6e). Ampliación zona alifática.

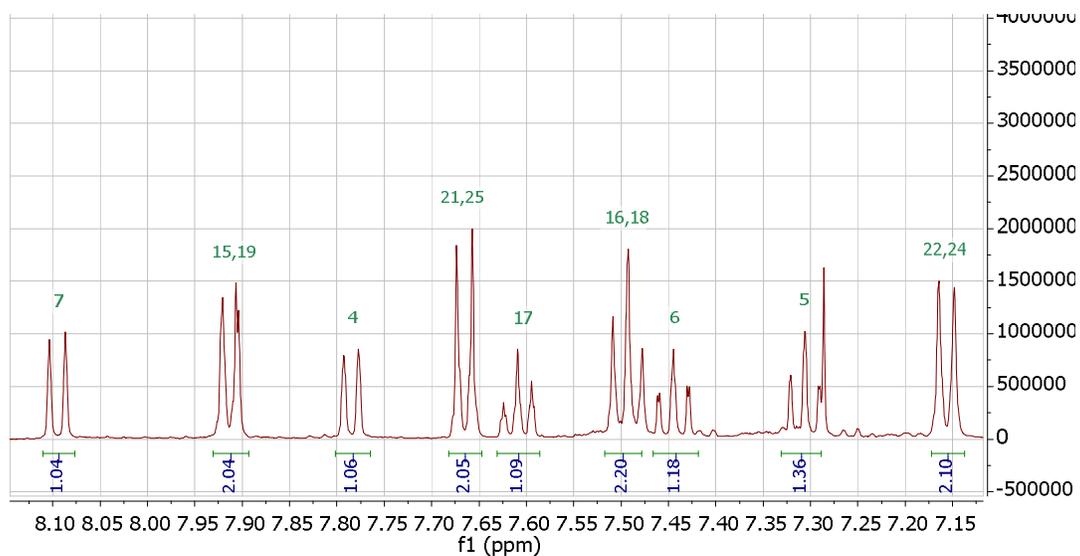


Fig. IV.31: Espectro de ^1H -RMN de 1-((2-benzoyl-1-tosil-1*H*-indol-3-il)metil)urea (6e). Ampliación zona aromática.

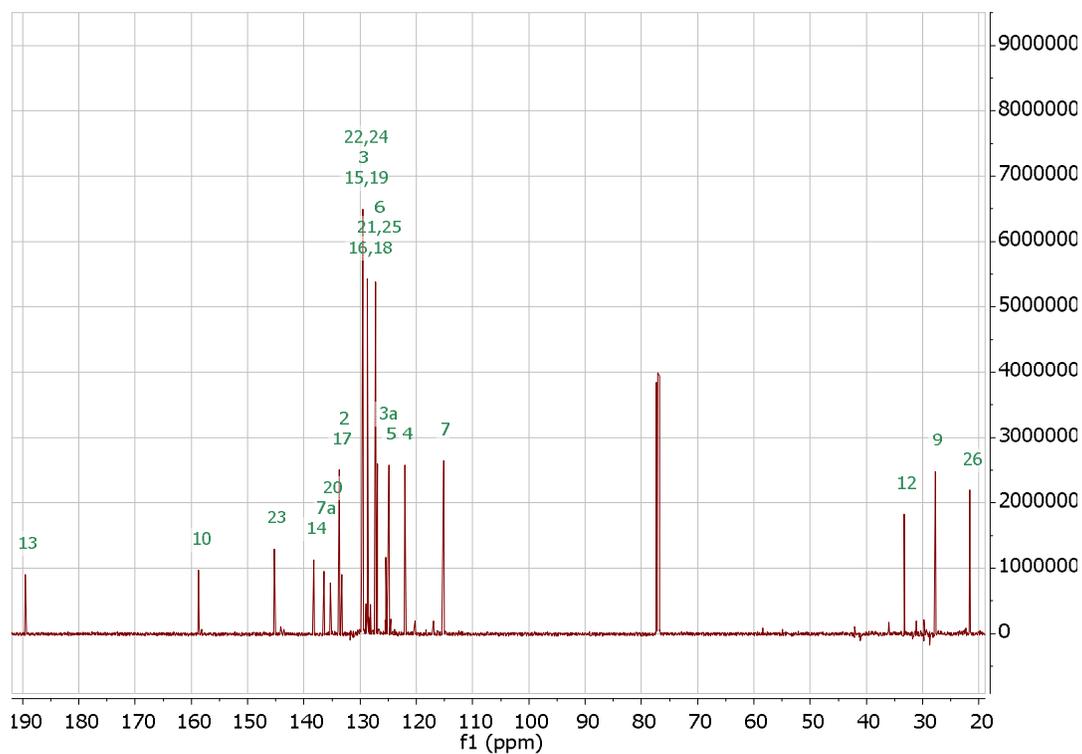


Fig. IV.32: Espectro de ^{13}C -RMN de 1-((2-benzoyl-1-tosil-1*H*-indol-3-il)metil)urea (6e).

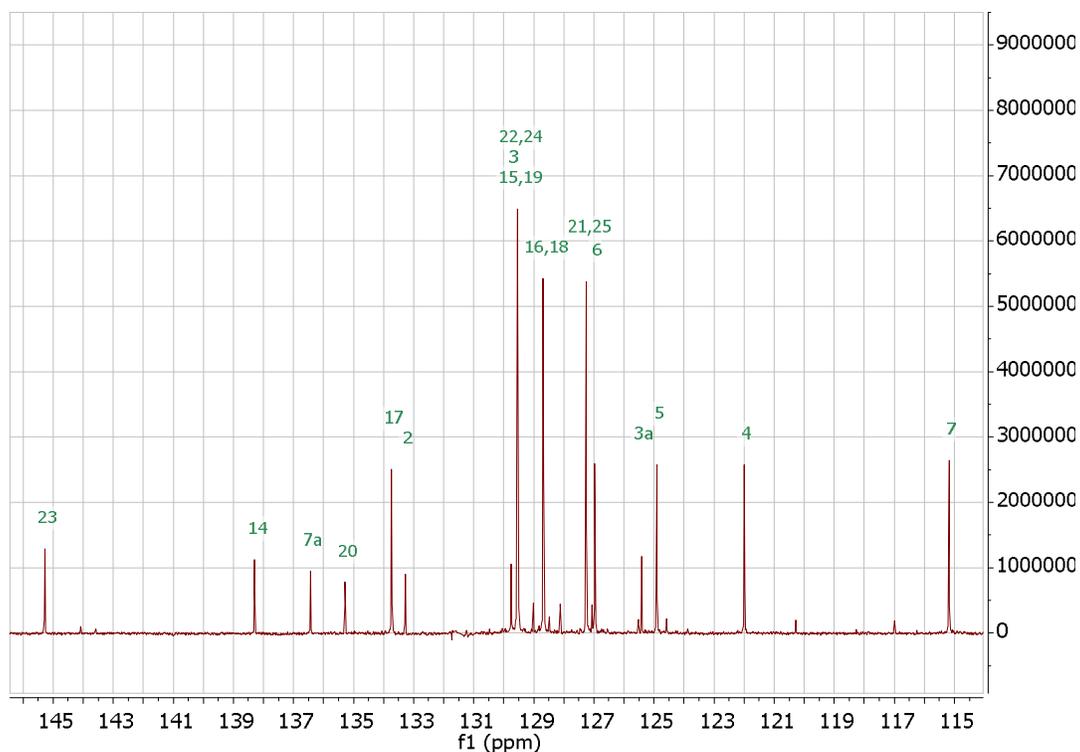


Fig. IV.33: Espectro de ¹³C-RMN de 1-((2-benzoyl-1-tosil-1*H*-indol-3-il)metil)urea (6e). Ampliación zona aromática.

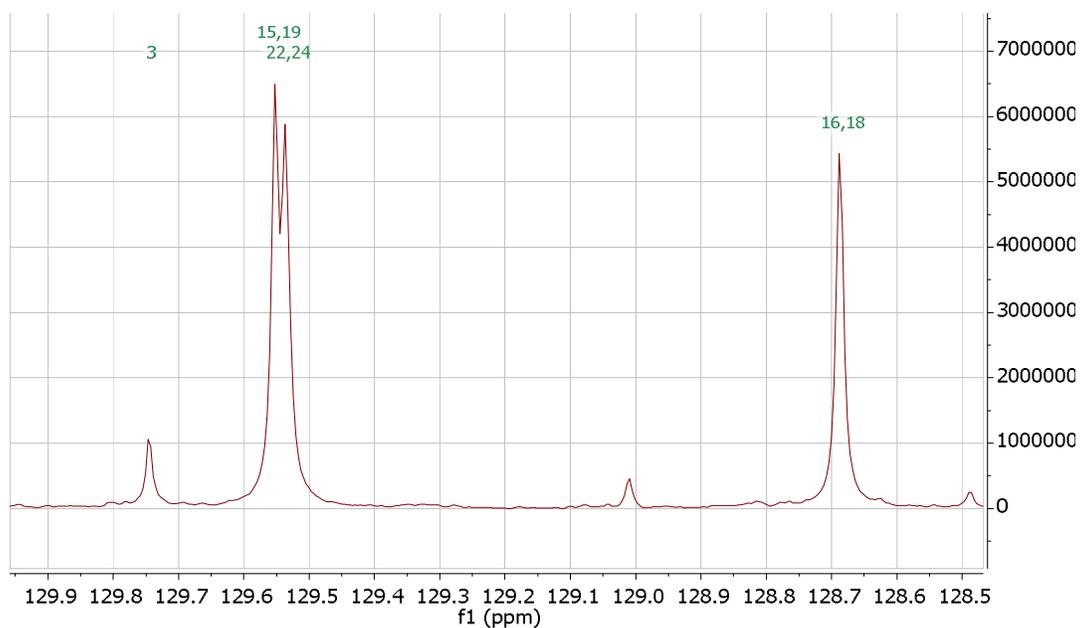
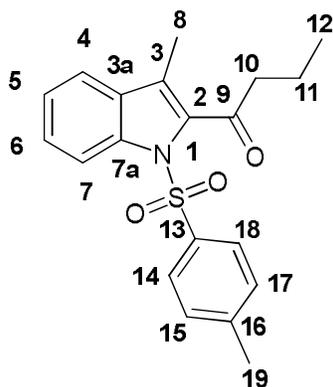


Fig. IV.34: Espectro de ¹³C-RMN de 1-((2-benzoyl-1-tosil-1*H*-indol-3-il)metil)urea (6e). Ampliación zona aromática.

IV.2.2.1 Análisis de espectros de 1-(3-metil-1-tosil-1*H*-indol-2-il)butan-1-ona (4c):



En este caso, al analizar el espectro de ^1H -RMN (Fig. IV.35) se observan cinco señales en la zona alifática: un triplete que integra para tres hidrógenos, un séxtuplete que integra para dos hidrógenos, dos singletes que integran para tres hidrógenos cada uno y un doblete que integra para dos hidrógenos.

La mayoría de estos picos quedaron determinados observando su multiplicidad e integración: el triplete con integración para tres hidrógenos se identificó como H-12; el séxtuplete que integra para dos hidrógenos como el H-11; y el doblete que integra para dos hidrógenos se atribuyó al H-10.

Los dos picos singletes con integración para tres hidrógenos fueron asignados a dos metilos, el unido al anillo del indol, H-8 y el unido al anillo fenilo del grupo tosilo, H-19. (Fig. IV.35, IV.36 y IV.37)

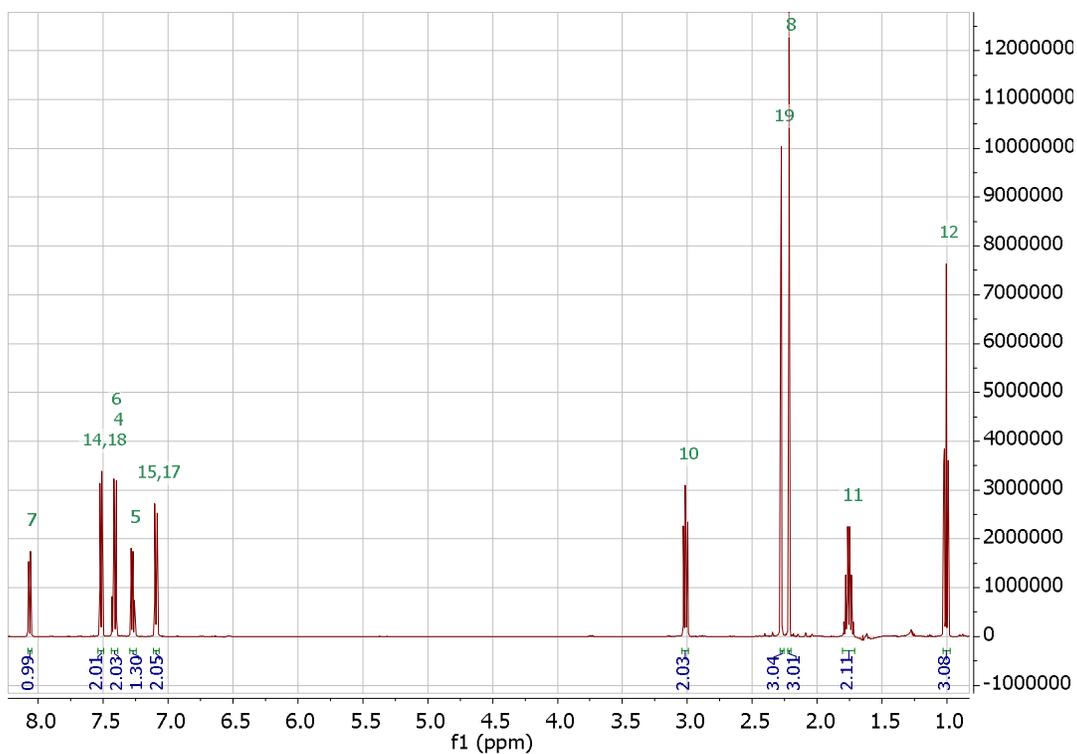


Fig. IV.35: Espectro de ^1H -RMN 1-(3-metil-1-tosil-1*H*- indol-2-il)butan-1-ona (4c).

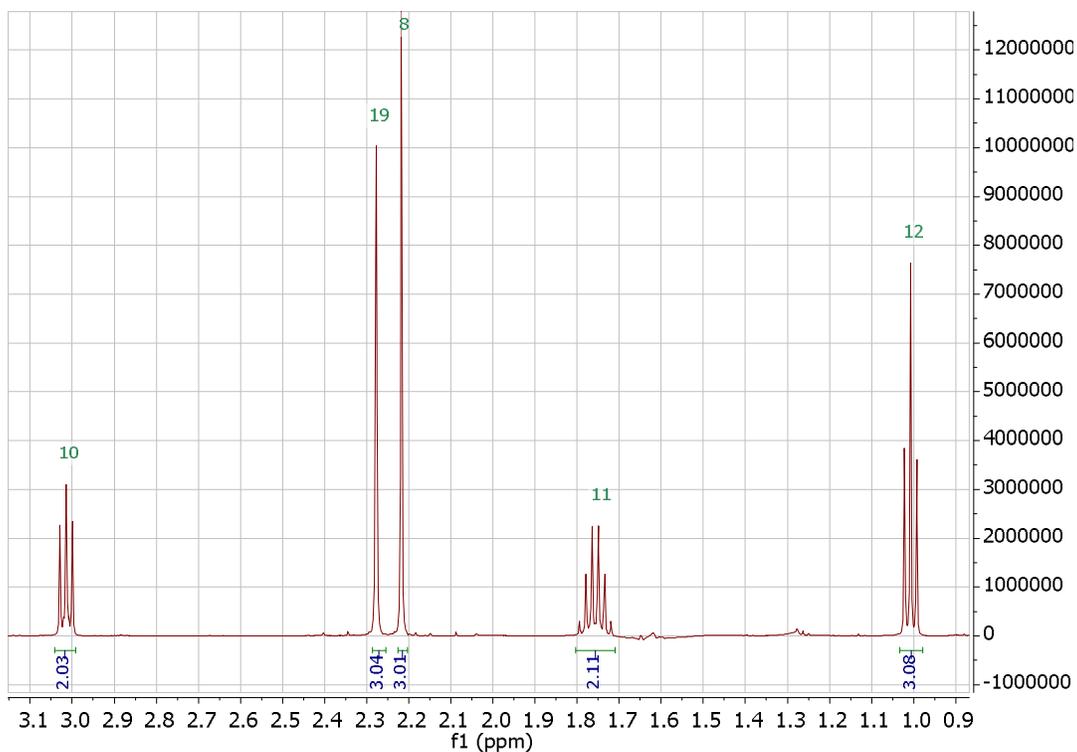


Fig. IV.36: Espectro de ^1H -RMN 1-(3-metil-1-tosil-1*H*- indol-2-il)butan-1-ona (4c). Ampliación zona alifática.

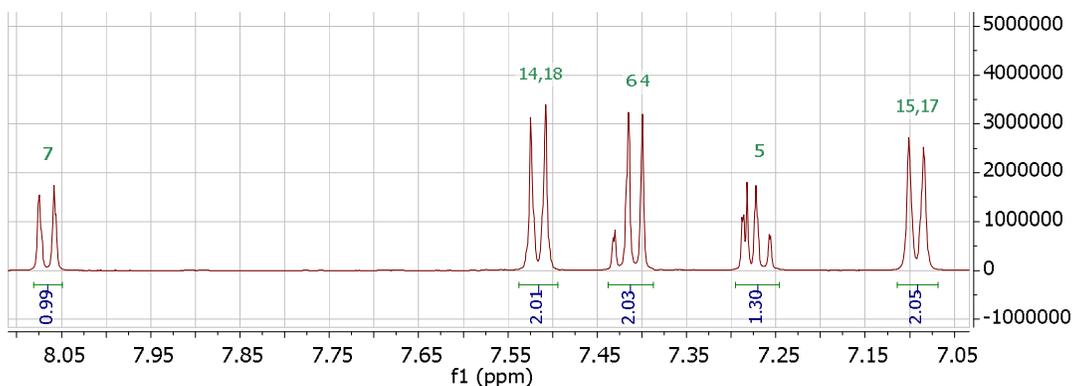


Fig. IV.37: Espectro ^1H -RMN de 1-(3-metil-1-tosil-1*H*- indol-2-il)butan-1-ona (4c). Ampliación zona aromática.

Para realizar la asignación de cada uno de los metilos a la correspondiente señal se recurrió al espectro H-COSY. En este se puede ver que el CH_3 a mayor delta tuvo un pequeño acoplamiento con una señal aromática a δ 7.09 ppm. Si bien este tipo de acoplamiento no es usual, puede observarse claramente (Fig. IV. 38). Esta última se observa como un doblete que integra para dos hidrógenos. Por lo tanto, ese singlete se atribuyó al metilo del grupo tosilo, H-19 y la señal aromática a los H-15 e H-17. Estos últimos también mostraron un acoplamiento con un doblete a δ 7.51 ppm, que integra para dos hidrógenos. Este pico se asignó a los H-14 y H-18.

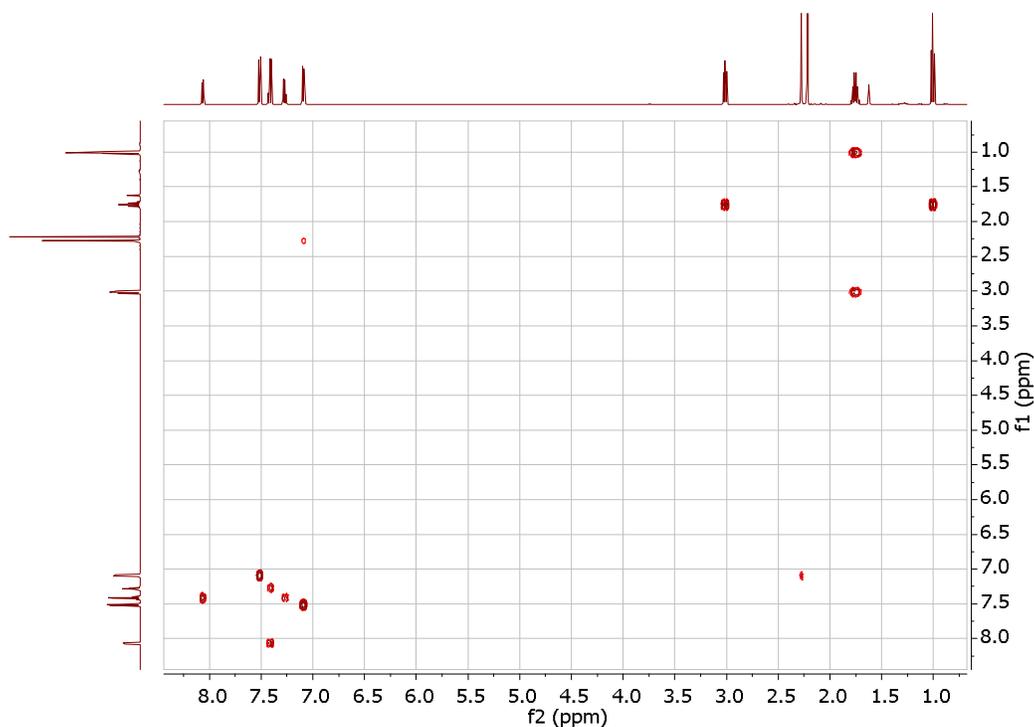


Fig. IV.38: Espectro H-COSY de 1-(3-metil-1-tosil-1*H*- indol-2-il)butan-1-ona (4c).

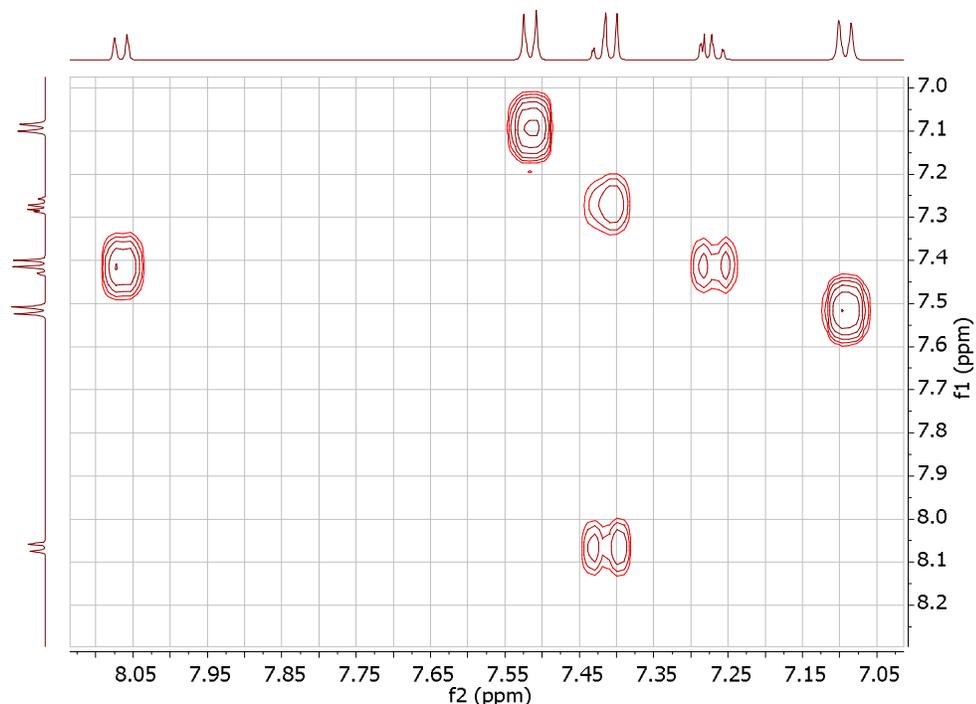


Fig. IV.39: Espectro H-COSY de 1-(3-metil-1-tosil-1*H*- indol-2-il)butan-1-ona (4c). Ampliación zona aromática.

De las señales que restaban determinar se pudo observar un doblete a δ 8.05 ppm (1H) y un multiplete que integra para dos hidrógenos entre δ 7.42-7.40 ppm. Ambas señales presentan acoplamiento en el H-COSY (Fig. IV.39), con lo cual podrían asignarse al H-7 (8.05 ppm) y H-6 (7.40-7.42 ppm). En el espectro HSQC se pudo ver claramente que la señal que se encontró en la región a δ 7.40-7.42 ppm presenta acoplamiento con dos carbonos, con lo cual puede inferirse que la misma corresponde a dos hidrógenos no equivalentes. El multiplete a δ 7.25 ppm (1 H), por su perfil (un triplete deformado) y acoplamiento con la señal a δ 7.41, puede ser asignado al H-5. De esa forma la señal a δ 7.40-7.42 ppm será asignada a los H-6 e H-4. Este resultado se confirmó cuando se analizaron los espectros de la fenil cetona, en ese caso se dispuso del espectro de HMBC que mostro varias señales que apoyaron esta asignación.

La información que entregaron los espectros de la (3-metil-1-tosil-1*H*-indol-2-il)(fenil)metanona (4e) junto con los simulados teóricamente permitió realizar la identificación del resto de las señales del espectro de ^1H -RMN, así como la de los carbonos cuaternarios en el espectro de ^{13}C -RMN.

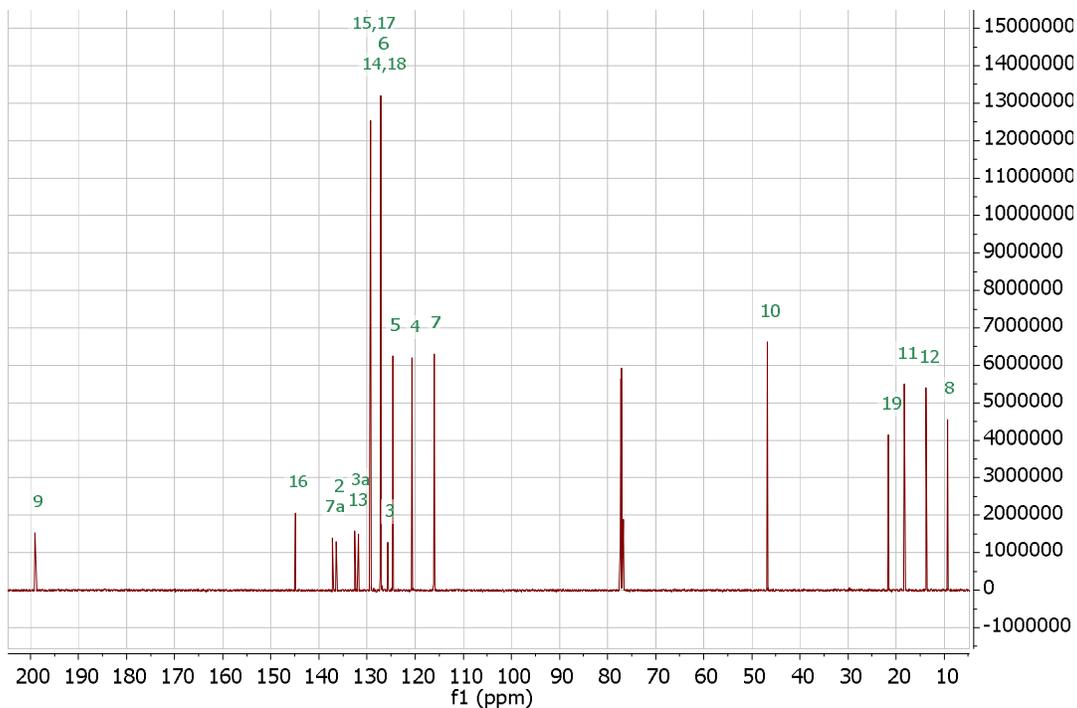


Fig. IV.40: Espectro ^{13}C -RMN de 1-(3-metil-1-tosil-1*H*- indol-2-il)butan-1-ona (4c).

Por otro lado, el empleo del espectro HSQC permitió asignar todas las señales de los carbonos que estaban unidos a hidrógenos. (**Fig. IV.41 y Fig. IV.42**)

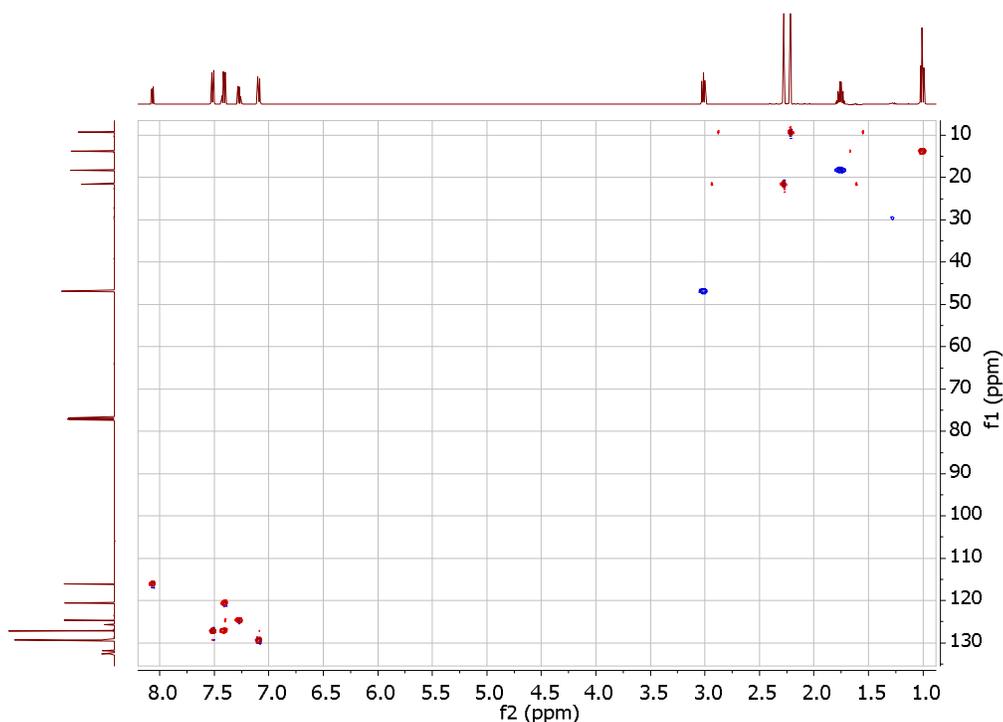


Fig. IV.41: Espectro HSQC de 1-(3-metil-1-tosil-1*H*- indol-2-il)butan-1-ona (4c).

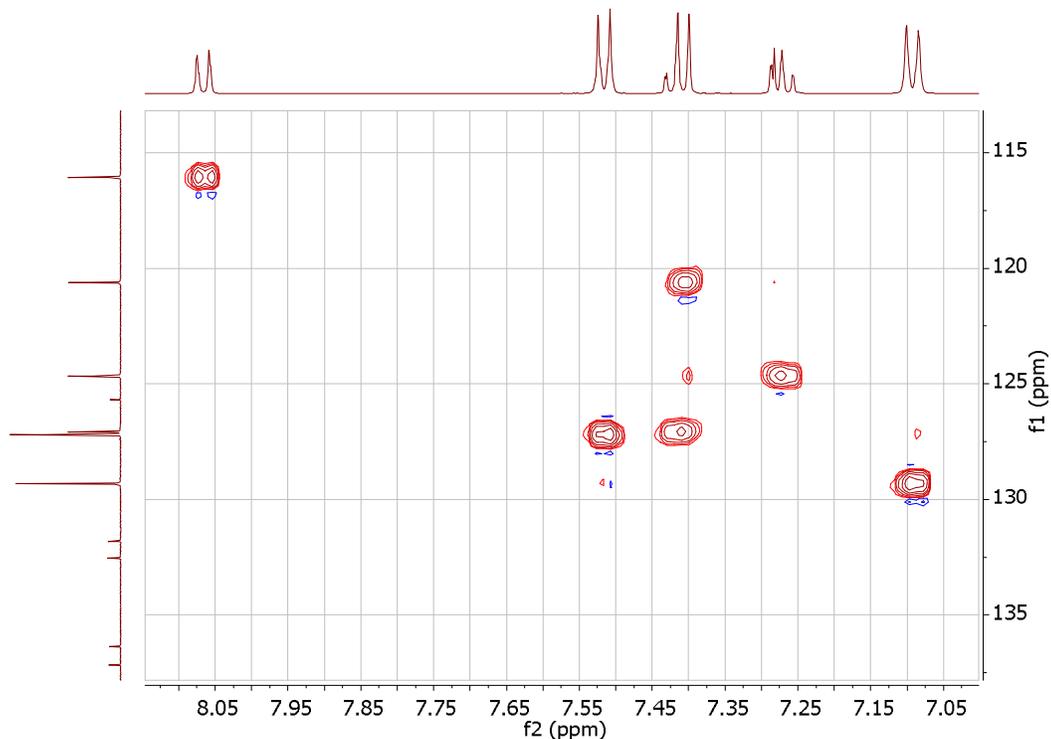


Fig. IV.42: Espectro HSQC de 1-(3-metil-1-tosil-1*H*- indol-2-il)butan-1-ona (4c). Ampliación zona aromática.

En la siguiente lista se resumen todas las asignaciones de las señales de los espectros junto con sus integraciones, multiplicidades y constantes de acoplamiento en los casos en los que fue posible obtenerlas.

Datos espectroscópicos:

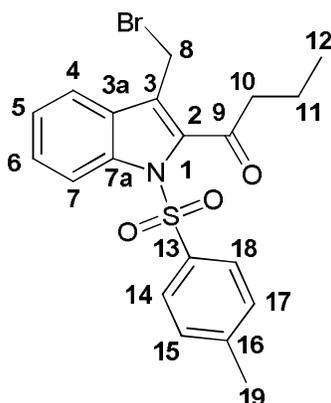
¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃)

δ 8.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-7), **7.51** (d; *J* = 8.3 Hz; 2H; H-14, H-18), **7.42-7.40** (m, 2H, H-6, H-4), **7.25-7.29** (t, *J*=8.1 Hz, 1H, H-5), **7.09** (d; *J*=8.3 Hz; 2H; H-15, H-17), **3.01** (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-10), **2.28** (s, 3H, H-19), **2.22** (s, 3H, H-8), **1.76** (h, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-11), **1.01** (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H-12).

¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃)

δ 199,00 (C-9), **144,90** (C-16), **137,15** (C-7a), **136,35** (C-2), **132,55** (C-13), **131,81** (C-3a), **129,32** (C-15, C-17), **127,20** (C-14, C-18), **127,07** (C-6), **125,68** (C-3), **124,66** (C-5), **120,63** (C-4), **116,07** (C-7), **46,79** (C-10), **21,55** (C-19), **18,25** (C-11), **13,77** (C-12), **9,32** (C-8).

IV.2.2.2 Análisis de espectros de la 1-(3-(bromometil)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)butan-1-ona (5c)



Debido a que la única diferencia entre el compuesto bromado y la estructura anteriormente analizada es la sustitución de un bromo por un hidrógeno, en este caso no se consideró necesario realizar espectros bidimensionales para asignar las señales, solo se utilizó la información de los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN experimentales.

Como era de esperar en la zona de los hidrógenos alifáticos se observaron cinco señales, estas quedaron claramente determinadas al ver su integración y multiplicidad. El pico a δ 1.05 ppm se atribuyó al metilo de la cadena alifática, H-12, el de δ 1.82 ppm a los hidrógenos H-11, el de δ 2.29 ppm al metilo del grupo tosilo, H-19, el de δ 3.09 ppm al H-10 y el de δ 4.53 ppm al metileno unido al anillo de indol y al Br, H-8.

A diferencia del caso anterior en los espectros de este compuesto los hidrógenos aromáticos generaron señales claras y no superpuestas, por lo que se asignaron fácilmente utilizando su multiplicidad, integración, constantes de acoplamiento, la simulación teórica y la información obtenida de los espectros anteriores.

En δ 7.55 y δ 7.13 ppm se observan dos dobletes que integran para 2H cada uno, que se los asignó al anillo del sulfonilo. Por comparación con espectros de la molécula anteriormente analizada y mediante el análisis de constantes de acoplamiento se pudo determinar que el pico a δ 7.13 ppm correspondía a los H-17/H-15 y el de δ 7.55 ppm a los H-14/H-18.

También se observaron dos dobletes que integran para 1H y dos tripletes con esa misma integración. Si se observa la molécula propuesta, los tripletes tendrían que ser los hidrógenos H-5 y H-6, y los dobletes los hidrógenos H-7 y H-4. Para su determinación se utilizó la información del espectro de la molécula sin bromar, como también el de la (3-metil-1-tosil-1*H*-indol-2-il)(fenil)metanona (4e).

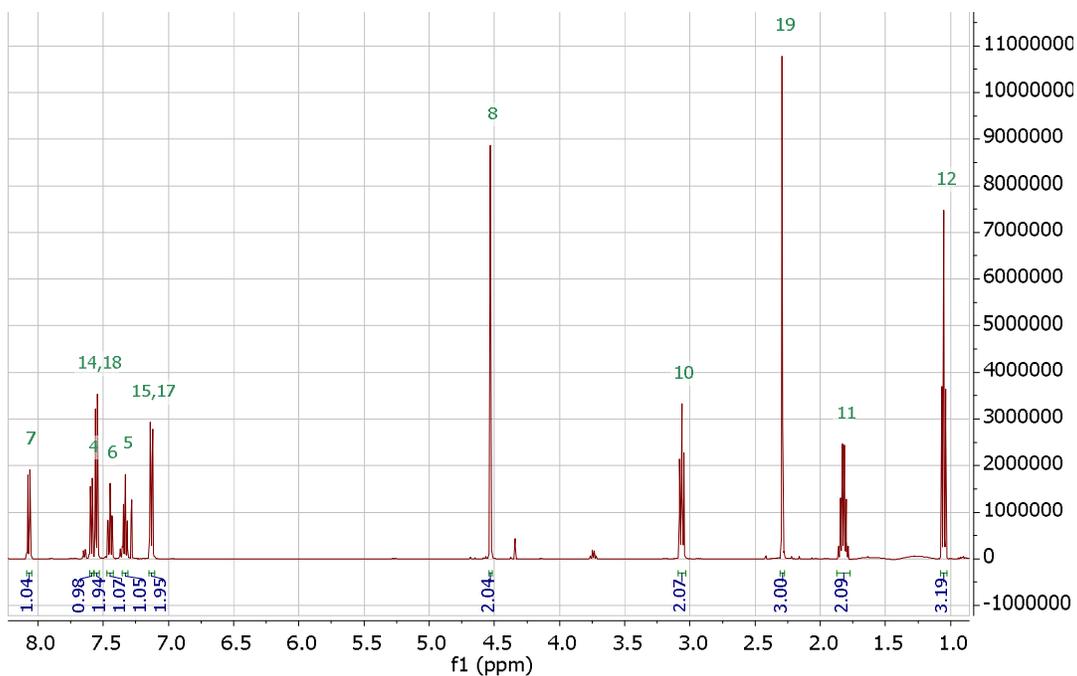


Fig.IV.43: Espectro ^1H -RMN de 1-(3-(bromometil)-1-tosil-1H-indol-2-il)butan-1-ona (5c).

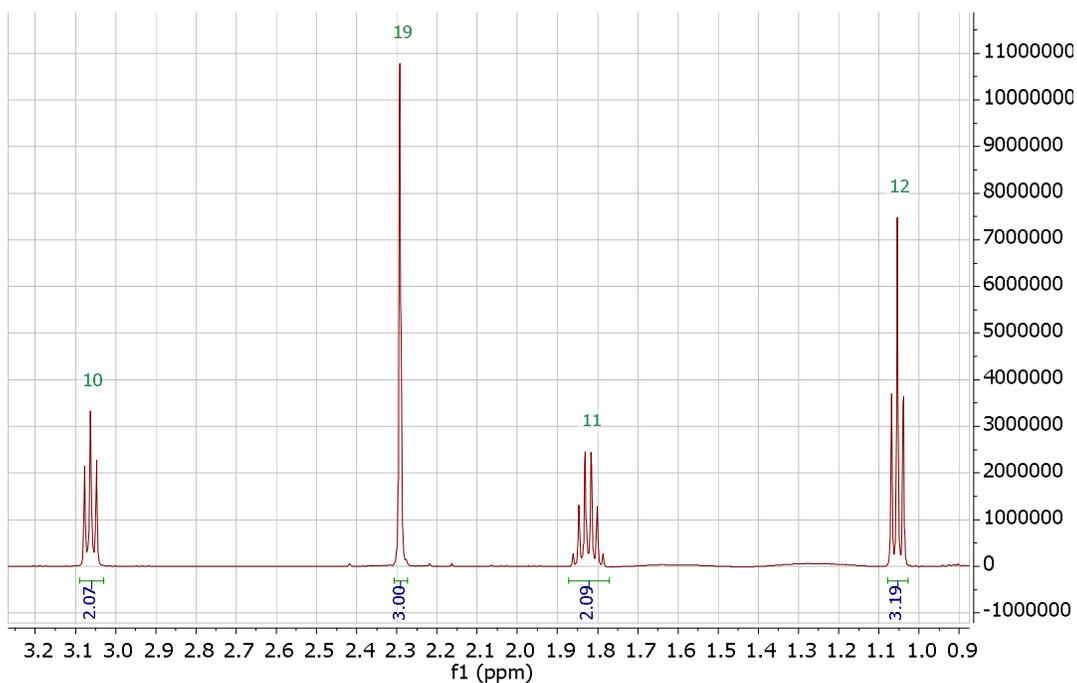


Fig.IV.44: Espectro ^1H -RMN de 1-(3-(bromometil)-1-tosil-1H-indol-2-il)butan-1-ona (5c). Ampliación zona alifática.

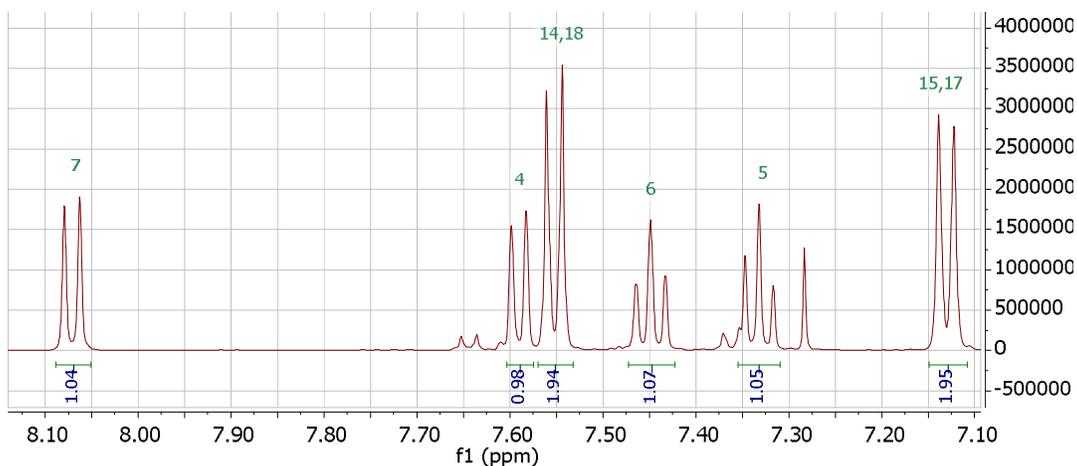


Fig. IV.45: Espectro ^1H -RMN de 1-(3-(bromometil)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)butan-1-ona (5c). Ampliación zona aromática.

Para asignar los carbonos se utilizó la información obtenida en los espectros de la (3-metil-1-tosil-1*H*-indol-2-il)(fenil)metanona (4e) y 1-(3-metil-1-tosil-1*H*-indol-2-il)butan-1-ona (4c), ya que como se dijo en un primer momento las estructuras no presentan una gran diferencia excepto en el carbono que tiene unido el bromo.

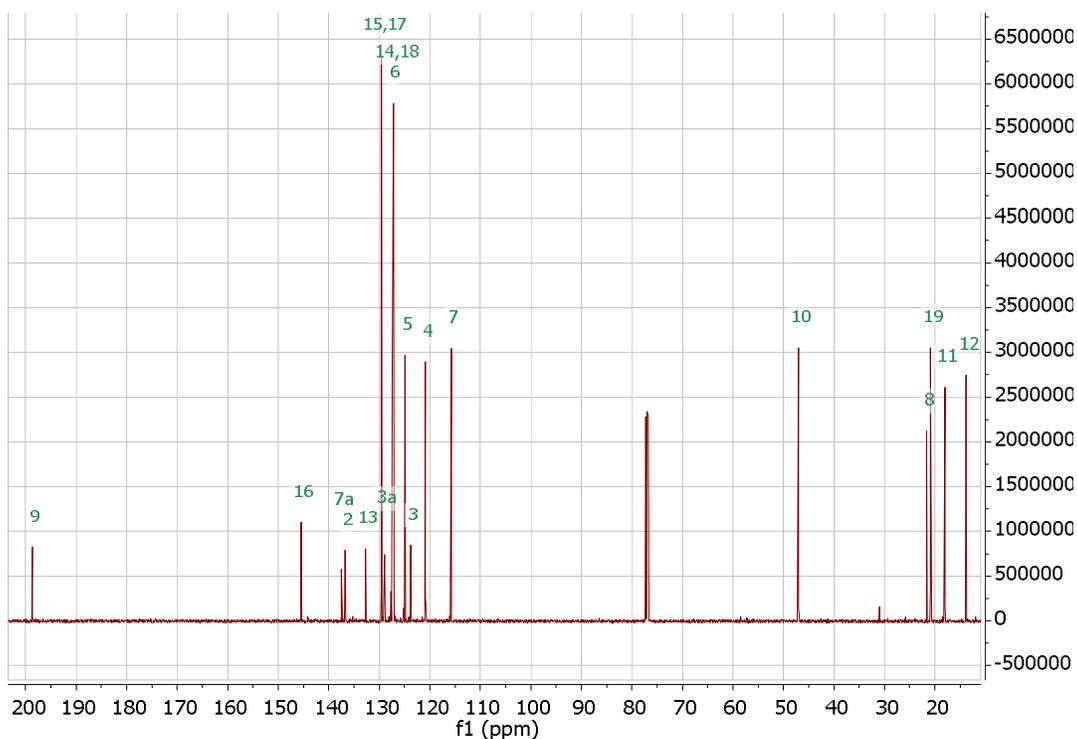


Fig. IV.46: Espectro ^{13}C -RMN de 1-(3-(bromometil)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)butan-1-ona (5c).

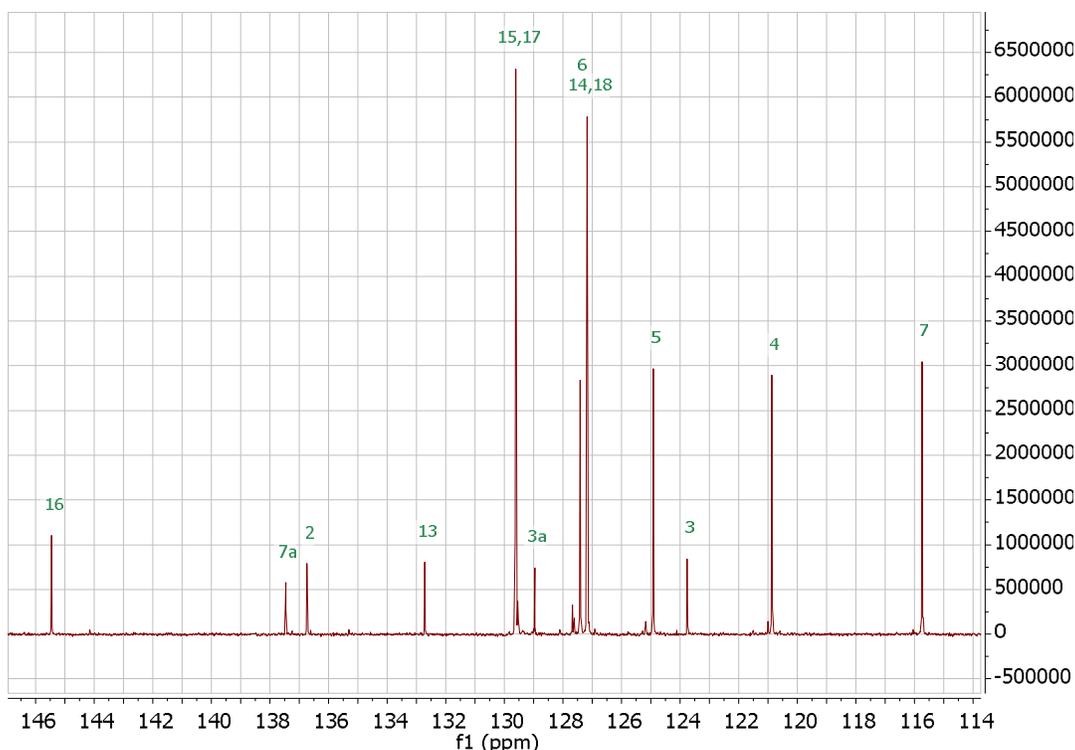


Fig. IV.47: Espectro de ^{13}C -RMN de 1-(3-(bromometil)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)butan-1-ona (5c). Ampliación zona aromática.

En la siguiente lista se resumen todas las asignaciones de las señales de los espectros junto con sus integraciones, multiplicidades y constantes de acoplamiento en los casos en los que fue posible obtenerlas.

Datos espectroscópicos:

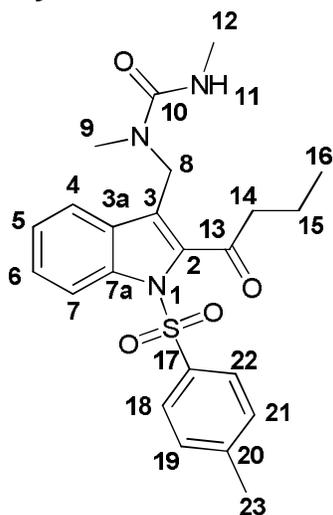
^1H -RMN (600 MHz, CDCl_3)

δ **8.07** (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-7), **7.59** (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-4), **7.55** (dd, $J = 8.3$, 2H, H-14, H-18), **7.45** (t, $J=7.8$ Hz, 1H, H-6), **7.33** (t, $J=7.8$ Hz, 1H, H-5), **7.13** (d, $J=8.3$ Hz; 2H; H-17,H-15), **4.53** (s, 2H, H-8), **3.09** (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-10), **2.29** (s, 3H, H-19), **1.82** (h, $J = 7.4$, Hz, 2H, H-11), **1.05** (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-13).

^{13}C -RMN (151 MHz, CDCl_3)

δ **198.67** (C-9), **145.44** (C-16), **137.46** (C-7a), **136.73** (C-2), **132.71** (C-13), **129.61** (C-15, C-17), **128.96** (C-3a), **127.41** (C-6), **127.17** (C-14, C-18), **124.92** (C-5), **123.75** (C-3), **120.86** (C-4), **115.75** (C-7), **46.99** (C-10), **21.60** (C-19), **20.86** (C-8), **18.06** (C-11), **13.78** (C-12).

IV.2.2.4 Análisis de espectros de la 1-((2-butiril-1-tosil-1*H*-indol-3-il)metil)-1,3-dimetilurea (6c)



El espectro de ^1H -RMN muestra seis señales en la zona alifática entre 1.0 y 3.2 ppm, dos cercanas a los 5 ppm y seis en la región aromática.

En δ 1.02 ppm se observó un triplete con integración para tres hidrógenos, que presenta un acoplamiento con un sextuplete que integra para dos hidrógenos a δ 1.76 ppm. Este último, a su vez, acopla con un doblete que integra para dos hidrógenos. Con esta información se concluyó que esos hidrógenos correspondían al grupo acilo como se indica a continuación: δ 1.02 ppm, H-16; δ 1.76 ppm, H-15 y δ 3.04 ppm, H-14.

Las otras señales observadas fueron dos singletes y un doblete que integran para tres hidrógenos. El doblete a δ 2.83 ppm quedó asignado por su multiplicidad al metilo unido a un NH, el H-12. En cuanto a los singletes se observó en el espectro H-COSY que la señal a δ 2.29 ppm, que integra para tres hidrogenos, tuvo un pequeño acoplamiento con hidrógenos aromáticos, por lo que esa señal se atribuyó al metilo del grupo tosilo, H-23 y la de δ 2.73 ppm a los del metilo, H-9, unido al grupo NCO. La zona cercana a 5 ppm presenta dos señales, una de ellas según se observó en el espectro de HSQC, era un hidrógeno que no estaba unido a carbono, con integración para un hidrógeno y la otra integra para dos hidrógenos. Estas señales se determinaron como el H del grupo CONHCH_3 , H-11 a δ 4.73 ppm y el metileno unido al grupo urea y al anillo del indol, H-8 a δ 4.53 ppm.

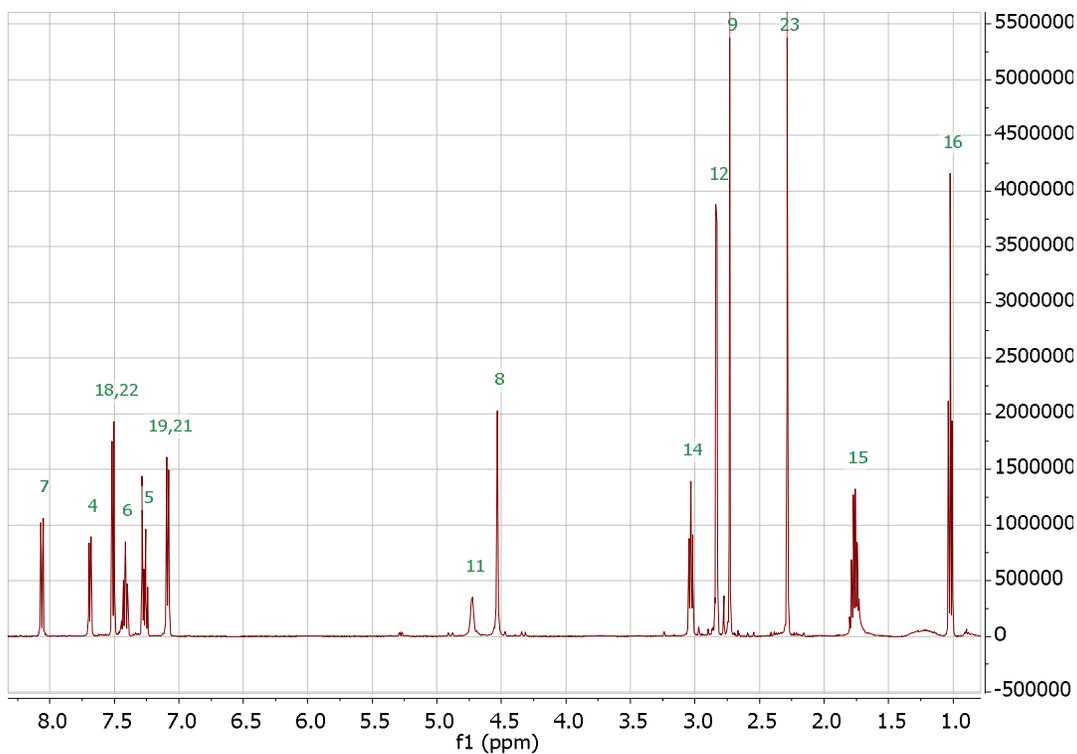


Fig. IV.48: Espectro ¹H-RMN de 1-((2-butiril-1-tosil-1*H*-indol-3-il)metil)-1,3-dimetilurea (6c).

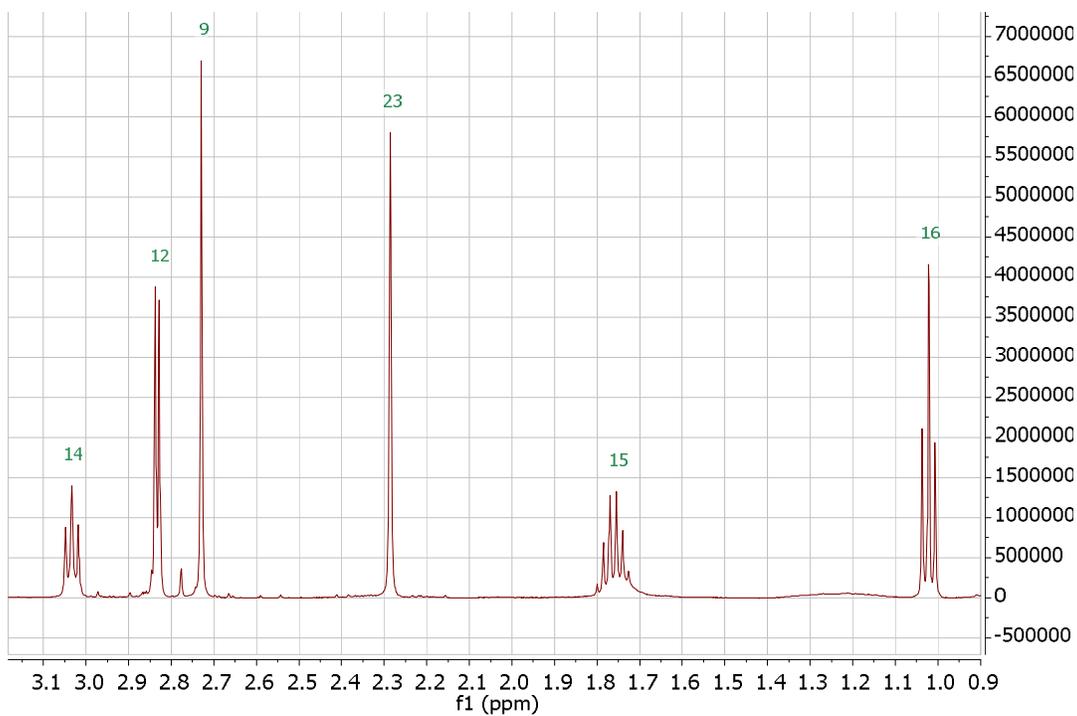


Fig. IV.49: Espectro ¹H-RMN de 1-((2-butiril-1-tosil-1*H*-indol-3-il)metil)-1,3-dimetilurea (6c). Ampliación zona aromática.

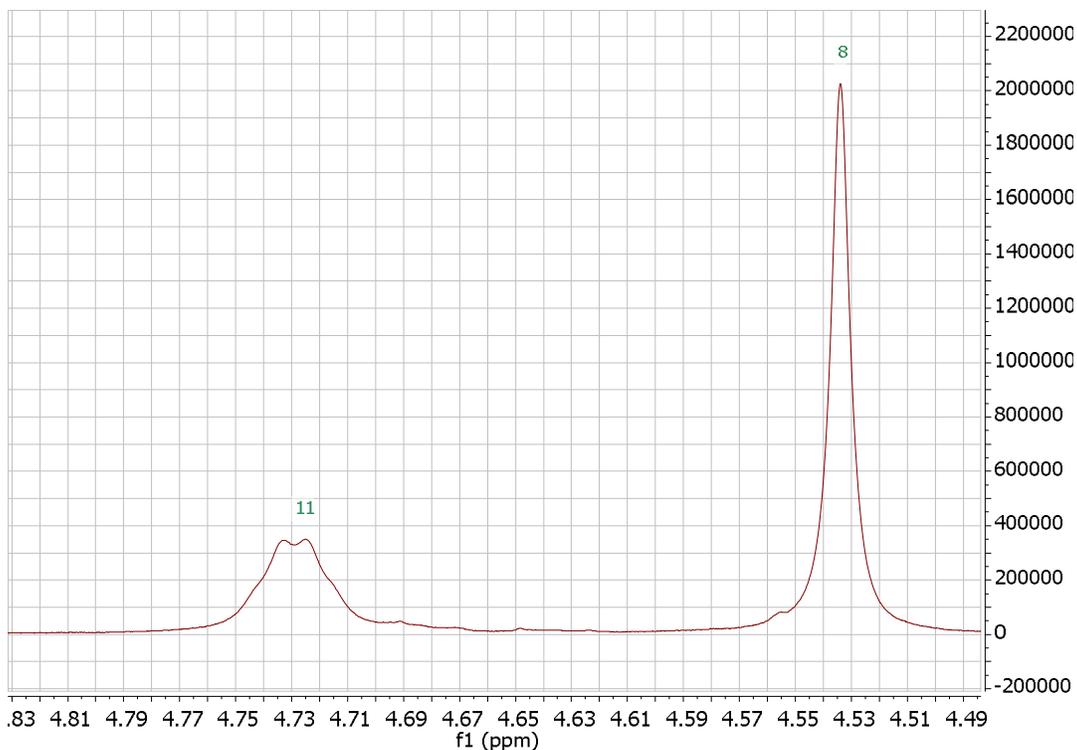


Fig. IV.50: Espectro ^1H -RMN de 1-((2-butiril-1-tosil-1*H*-indol-3-il)metil)-1,3-dimetilurea (6c). Ampliación zona 4.49-4.83 ppm.

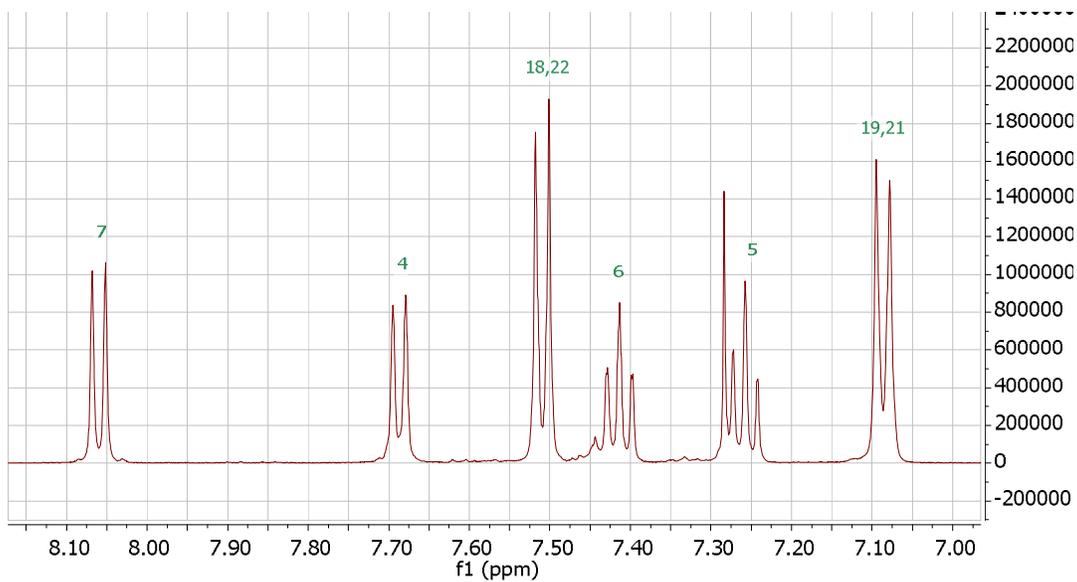


Fig.IV.51: Espectro ^1H -RMN ampliado de 1-((2-butiril-1-tosil-1*H*-indol-3-il)metil)-1,3-dimetilurea (6c). Ampliación zona aromática.

En cuanto a la zona aromática se observan seis señales, dos de las cuales corresponden a dobletes que integran para dos hidrógenos cada una. Como se señaló anteriormente los H-23 (metilo del grupo tosilo) acoplaban con hidrógenos aromáticos, por lo tanto, la señal a δ 7.09 se asignó a los H del anillo del grupo mencionado, H-19/H-21. En el espectro H-COSY también se observa una interacción entre los hidrógenos a δ 7.51 ppm y los H-19/H-21, lo que permitió identificar la señal a δ 7.51 ppm como los H-18/H-22.

En el caso de los hidrógenos aromáticos del esqueleto de indol, las asignaciones también se realizaron utilizando el espectro de correlación H-COSY, las constantes de acoplamiento y la información obtenida de los espectros de la cetona y la cetona protegida.

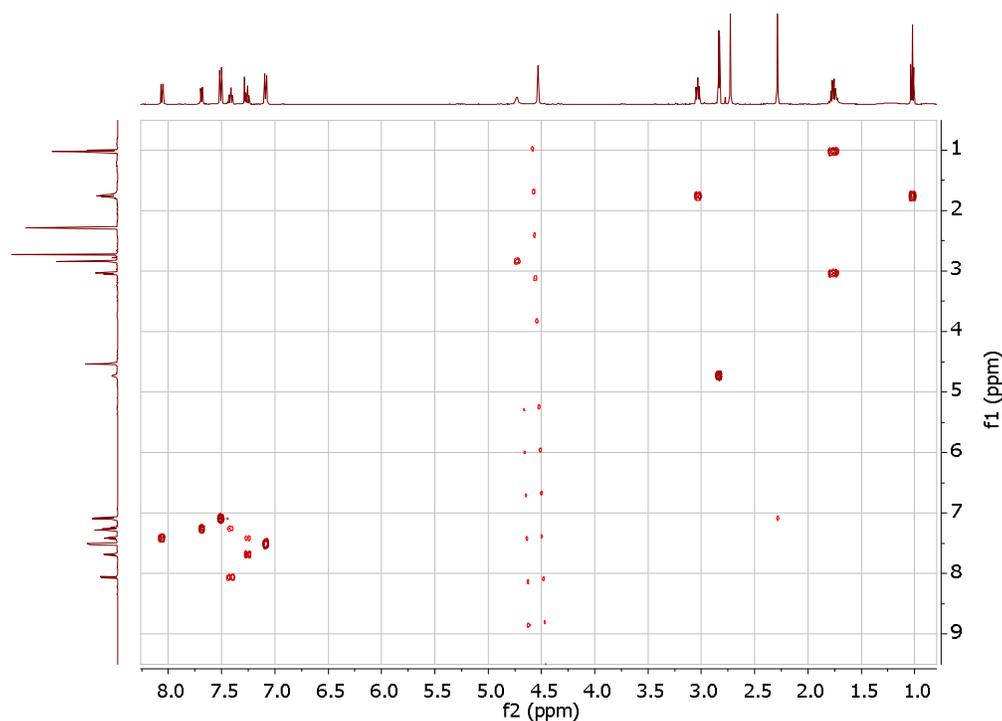


Fig. IV.52: Espectro H-COSY de 1-((2-butiril-1-tosil-1H-indol-3-il)metil)-1,3-dimetilurea (6c)

Las asignaciones de los carbonos unidos a hidrógenos se realizaron a través del espectro HSQC.

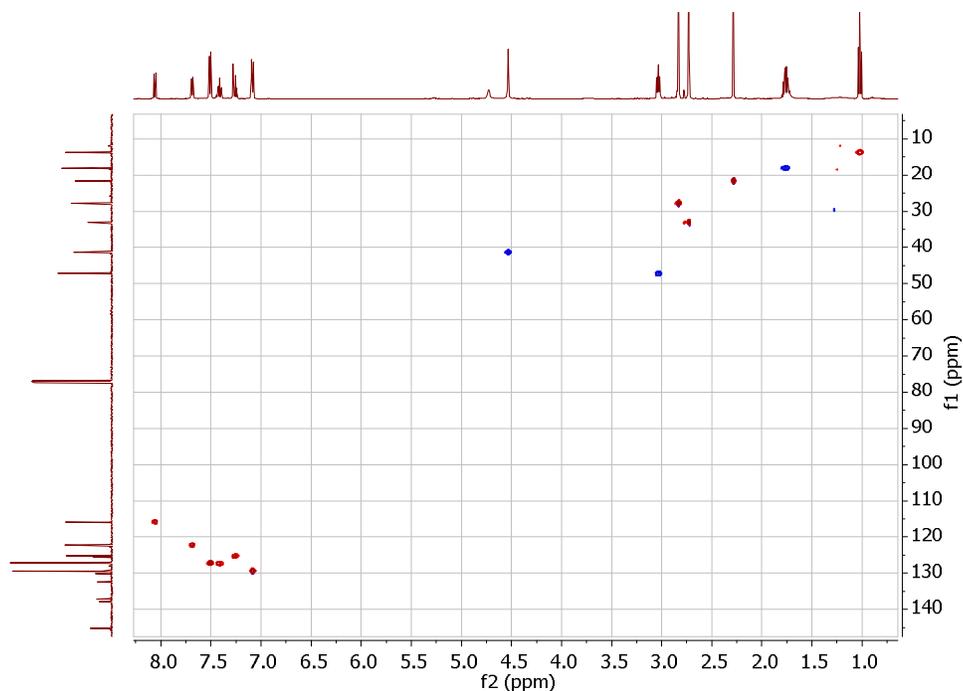


Fig. IV.53: Espectro HSQC de 1-((2-butiril-1-tosil-1*H*-indol-3-il)metil)-1,3-dimetilurea (6c).

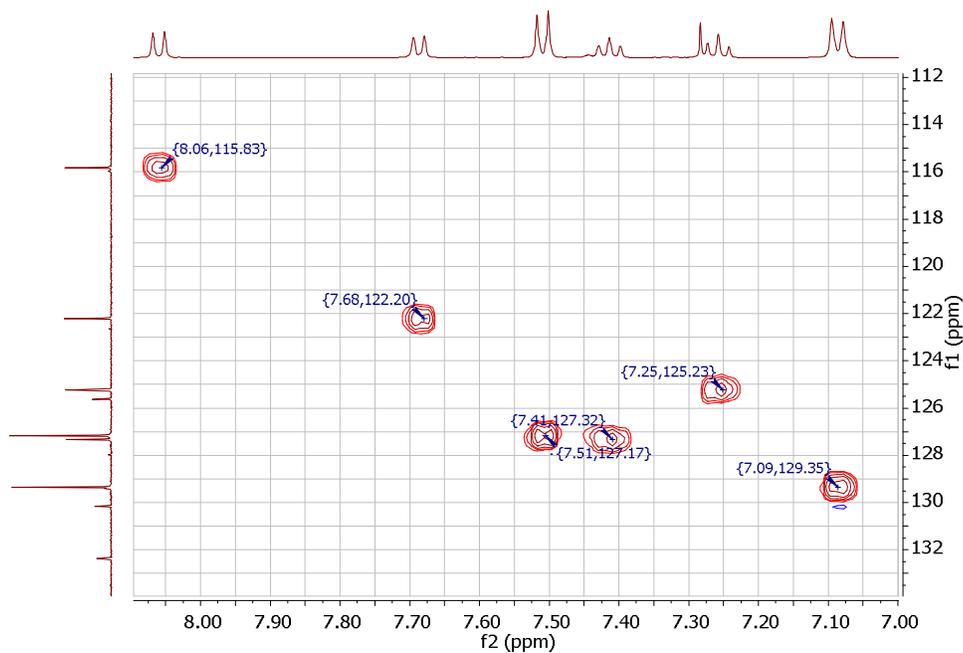


Fig. IV.54: Espectro HSQC de 1-((2-butiril-1-tosil-1*H*-indol-3-il)metil)-1,3-dimetilurea (6c). Ampliación zona aromática.

En este caso, como era de esperar, se observaron dos carbonos de carbonilos que se pudieron distinguir gracias a sus altos desplazamientos. Uno de ellos se encontró a δ 198 ppm y el otro a δ 158 ppm.

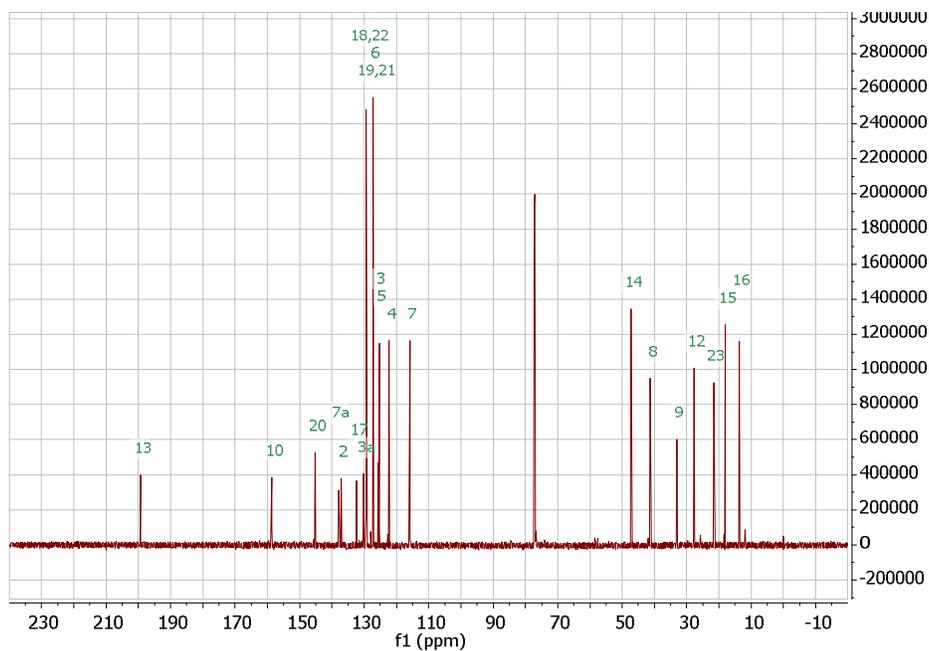


Fig. IV.55: Espectro de ^{13}C -RMN de 1-((2-butiril-1-tosil-1*H*-indol-3-il)metil)-1,3-dimetilurea (6c).

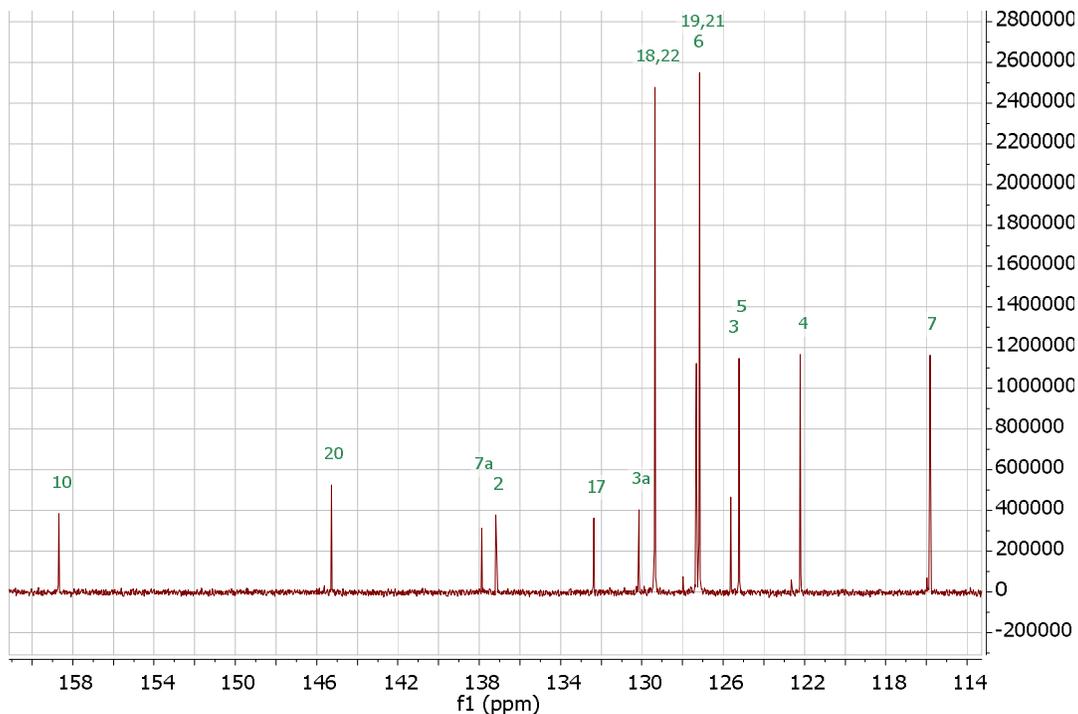


Fig. IV.56: Espectro ^{13}C -RMN de 1-((2-butiril-1-tosil-1*H*-indol-3-il)metil)-1,3-dimetilurea (6c).
Ampliación zona aromática.

Datos espectroscópicos:

¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃)

δ 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-7), **7.68** (d, J = 7.9 Hz, 1H, H-4), **7.50** (d, J = 8.4 Hz; 2H; H-18,H-22), **7.41** (t, J=7.8 Hz, 1H, H-6), **7.26** (t, J=7.9 Hz, 1H, H-5), **7.09** (d, J=8.3 Hz; 2H; H-19,H-21), **4.73** (s, señal ancha, 1H, H-11) **4.53** (s, 2H, C-8), **3.04** (t, J = 7.5 Hz, 2H, H-14), **2.83** (d, J=4.6 Hz, 3H, H-12), **2.73** (s, 2H, H-9), **2.29** (s, 3H, H-23), **1.76** (sext, J = 7.4 Hz, 2H, H-15), **1.02** (t, J = 7.4 Hz, 3H, H-16).

¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃)

δ 198.67 (C-13), **158.70** (C-10), **145.27** (C-20), **145.27** (C-7a), **137.88** (C-2), **132.37** (C-17), **130.15** (C-3a), **129.35** (C-18, C-20), **127.32** (C-6), **127.17** (C-19, C-21), **125.62** (C-3), **125.23** (C-5), **122.21** (C-4), **115.83** (C-7), **47.21** (C-14), **41.32** (C-8), **33.08** (C-9), **27.79** (C-12), **21.58** (C-23), **18.07** (C-15), **13.70** (C-16).

V. Resumen y Conclusiones

En este capítulo se presenta un resumen de las reacciones realizadas y los resultados obtenidos con sus conclusiones, comenzando con los catalizadores utilizados, las diferentes rutas planteadas para la síntesis de las 1-(3-metil-1-tosil-1*H*-indol-2-il)cetonas y cada uno de los pasos de la síntesis global de las ureas complejas.

V.I Obtención de cetonas derivadas de 3-metilindol empleando catalizadores heterogéneos

En el primer paso de la síntesis global se obtuvieron un conjunto de 3-metilindolilcetonas a través de acilaciones de Friedel-Crafts utilizando catalizadores heterogéneos. Se emplearon dos catalizadores, Zirconia Sulfatada (ZS) y resina Amberlyst 15 (A-15). En las reacciones realizadas con ZS los agentes acilantes fueron anhídridos de ácidos alifáticos y aromáticos. En el primer caso se obtuvieron dos productos, el acilado en el carbono 2 y el acilado sobre el N, siendo en la mayoría de los casos el producto mayoritario el 2-acilderivado. Al utilizar agentes aromáticos se observó solo la sustitución electrofílica en el carbono dos. En este conjunto de reacciones se observó que un aumento en la temperatura resultaba en un aumento en el rendimiento y una disminución notable del tiempo de reacción.

En cuanto a la recuperación y reutilización del catalizador se observó que en los tres primeros ciclos la actividad de la ZS disminuyó de manera mínima y en los dos ciclos siguientes la disminución fue más notoria. Sin embargo, la actividad del catalizador en el último ciclo fue un 60% de la observada en el primero.

Para concluir el análisis sobre el comportamiento global de la ZS, se puede decir que genero buenos rendimientos en la catálisis de las acilaciones y muy buenos resultados en lo que respecta a su reutilización.

Al utilizar la resina A-15 los rendimientos obtenidos fueron levemente menores a los alcanzados empleando ZS. En cuanto a la selectividad, la resina se comportó igual que la ZS. Al utilizar acilantes alifáticos se obtuvieron dos productos (N-acil y 2-acil) con rendimiento superior para la obtención del producto sustituido sobre el C-2. En este caso se utilizaron anhídridos y cloruros de ácidos, siendo los primeros los que generaron los mejores rendimientos.

En cuanto a la capacidad de reutilización de la resina, esta pudo ser empleada hasta en siete ciclos de reacción con una pérdida mínima de su actividad (15 %) con respecto a la que mostró inicialmente. En este punto se observó un mejor

comportamiento respecto a la ZS, ya que esta última perdió un 40% de su actividad en un número menor de ciclos.

Al igual que en el caso de la ZS, se puede decir que la resina A-15 generó buenos rendimientos en la catálisis de las acilaciones y excelentes resultados en lo que respecta a su reutilización.

VI.2 Obtención de 1-(3-metil-1-tosil-1H-indol-2-il)cetonas

Las 1-(3-metil-1-tosil-1H-indol-2-il)cetonas pudieron obtenerse mediante dos rutas diferentes. En la primera ruta se planteó la acilación y posterior protección del N indólico de las cetonas obtenidas. En los casos en los que las cetonas tenían un R alifático los rendimientos de las protecciones fueron buenos, variando entre 64 y 71 %. En cuanto a la fenil 3-metilindolilcetona se obtuvo con un 95 % de rendimiento. El excelente resultado en el último caso se puede deber, a que el N va a ser más fácil de desprotonar, ya que la carga negativa generada va a estar más estabilizada por la presencia de un anillo, que por la de un grupo alifático, otorgando al intermediario una mayor estabilidad. Debido a esto, la reacción de ataque al cloruro se dará en mayor proporción.

En el caso de la segunda ruta se planteó la protección, con posterior acilación. La protección inicial procedió con buen rendimiento (77 %), mientras que el proceso de acilación sufrió una disminución notable en el rendimiento, con un porcentaje que varió entre 19 y 46 %. Esta segunda vía tiene la ventaja de que la acilación genera un solo producto ya que el nitrógeno está ocupado. Sin embargo, el grupo p-toluensulfonilo genera un efecto desactivante del anillo provocando un bajo rendimiento en las reacciones de acilación.

Los rendimientos globales de las distintas rutas para los diferentes compuestos fueron:

- ***1-(3-metil-1-tosil-1H-indol-2-il)butan-1-ona (4c)***

Ruta 1: 42.6 %

Ruta 2: 18.5 %

- ***(3-metil-1-tosil-1H-indol-2-il)(fenil)metanona (4e)***

Ruta 1: 76 %

Ruta 2: 35.4 %

Como se puede ver los rendimientos obtenidos fueron claramente superiores en la ruta 1, incluso en los casos en los que la acilación generó isómeros.

De esta manera se puede concluir que el primer camino planteado fue más efectivo para la obtención de 1-(3-metil-1-tosil-1*H*-indol-2-il)ketonas, ya que el efecto desactivante del anillo que provoca el grupo p-toluensulfonilo disminuye de gran manera la efectividad de la acilación, perjudicando el rendimiento global de la ruta 2.

V.3 Obtención de 1-(3-(bromometil)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)ketonas (5)

Las reacciones de bromación se realizaron en CCl₄ a ebullición, utilizando peróxido de benzoilo como agente iniciador y NBS (N-bromosuccinimida) como agente bromante.

Estas arrojaron excelentes rendimientos que rondaron el 80 % en todos los casos. Las reacciones mostraron una alta selectividad formando un solo producto. Esto confirmó los antecedentes que indicaban que la protección del nitrógeno indólico favorece la bromación radicalaria contra la sustitución electrofílica.

Se concluye a raíz de los resultados que el método planteado de obtención de estos compuestos bromados tiene muy buenos rendimientos, sobre todo en las etapas de protección y bromación.

V.4 Obtención de ureas complejas

Las sustituciones en los compuestos bromados se llevaron a cabo a altas temperaturas y con exceso de urea. El punto más destacable de estas reacciones es que no fue necesario utilizar una base para catalizarlas.

Cuando se utilizaron ureas disustituidas como 1,3-dimetilurea y etilenurea los rendimientos obtenidos fueron excelentes, superando en todos los casos el 80 %. La excepción fue la difenilurea que no generó productos.

Por otro lado, en los dos casos en los que se empleó urea se obtuvo y aisló un producto con rendimientos buenos (40 y 60 %).

Finalmente en el caso de la (3-(bromometil)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)(fenil)metanona la reacción también se llevó a cabo con ureas mono sustituidas. La metil y la etilurea se generaron dos productos en cada caso. En ambas reacciones solo uno de ellos pudo ser aislado y purificado con un rendimiento aproximado de 50 %. El otro producto presentaba una fácil descomposición por lo que no se logró caracterizar.

Observando los resultados obtenidos, se puede concluir que la sustitución del bromo presente en nuestros compuestos por diferentes ureas, es un excelente método para la obtención de ureas complejas a partir de ureas más sencillas.

V.5 Obtención y caracterización de nuevos compuestos.

Mediante las reacciones planteadas y llevadas a cabo en este trabajo se han podido obtener y caracterizar nuevos compuestos clasificados dentro de diferentes familias. Las caracterizaciones de los mismos se realizaron con puntos de fusión y espectros de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, H COSY, HSQC y HMBC.

- 3-metil-1-(3-metil-1*H*-indol-1-il)butan-1-ona (2d)
- 3-metil-1-(3-metil-1*H*-indol-2-il)butan-1-ona (3d)
- 1-(3-metil-1-tosil-1*H*-indol-2-il)propan-1-ona (4b)
- 1-(3-metil-1-tosil-1*H*-indol-2-il)butan-1-ona (4c)
- 3-metil-1-(3-metil-1-tosil-1*H*-indol-2-il)butan-1-ona (4d)
- (3-metil-1-tosil-1*H*-indol-2-il)(fenil)metanona (4e)
- 1-(3-(bromometil)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)propan-1-ona (5b)
- 1-(3-(bromometil)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)butan-1-ona (5c)
- 3-metil-1-(3-(bromometil)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)butan-1-ona (5d)
- (3-(bromometil)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)(fenil)metanona (5e)
- 1-((2-butil-1-tosil-1*H*-indol-3-il)metil)-1,3-dimetilurea (6c)
- 1,3-dimetil-1-((2-(3-metilbutanoil)-1-tosil-1*H*-indol-3-il)metil)urea (6d)
- 1-((2-benzoil-1-tosil-1*H*-indol-3-il)metil)-1,3-dimetilurea (6e)
- 1-((2-butil-1-tosil-1*H*-indol-3-il)metil)imidazolidin-2-ona (7c)
- 1-((2-metilbutanoil)-1-tosil-1*H*-indol-3-il)metil)imidazolidin-2-ona (7d)
- 1-((2-benzoil-1-tosil-1*H*-indol-3-il)metil)imidazolidin-2-ona (7e)
- 1-((2-butil-1-tosil-1*H*-indol-3-il)metil)urea (8c)
- 1-((2-benzoil-1-tosil-1*H*-indol-3-il)metil)urea (8e)
- 1-((2-benzoil-1-tosil-1*H*-indol-3-il)metil)-3-metilurea (9e)
- 1-((2-benzoil-1-tosil-1*H*-indol-3-il)metil)-3-etilurea (10e)
- fenil(3-((butilamino)metil)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metanona (11e)
- (3-((isopropilamino)metil)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)(fenil)metanona (12e)

VI. Expectativas futuras

Algunos de los aspectos que se buscan como ideal en una ruta de síntesis son los altos rendimientos, la economía atómica y la aplicación de esta a una amplia gama de compuestos. Teniendo en cuenta esto, en el futuro se intentarán ajustar algunos puntos de la ruta planteada.

- Como se pudo observar esta presentó muy buenos rendimientos en los pasos de protección, bromación y sustitución. Sin embargo, en algunos casos, la falta de selectividad en las acilaciones disminuyó los rendimientos. Por este motivo se intentarán hacer ensayos con diferentes catalizadores heterogéneos con la finalidad de encontrar mayor selectividad.
- En cuanto a la economía atómica se harán ensayos con diferentes proporciones de compuesto bromado/urea, ya que estas últimas se utilizaron en exceso para favorecer la reacción, pero no se realizó un análisis a fondo respecto al exceso de reactivo en estas reacciones.
- Por último, se intentará llevar a cabo esta ruta de obtención de ureas complejas con otros compuestos heterocíclicos.

VII. Producción y formación

VII.1 Cursos de posgrado

- “Resonancia magnética nuclear: una herramienta para la determinación de estructura molecular”
Director: Dr. Prof. Sergio Luis Laurella
Universidad Nacional de La Plata, Ciencias Exactas
- “Fundamentos Epistemológicos e Históricos de la Enseñanza de las Ciencias”
Director: Dr. Prof. Osvaldo Cappannini
Universidad Nacional de La Plata, Ciencias Exactas
- “Avances en el desarrollo, caracterización y aplicaciones de materiales biodegradables.”
Directora: Dra. Prof. María Alejandra García
Universidad Nacional de La Plata, Ciencias Exactas
- “Estudios de mecanismos de reacción en Química Orgánica. Elucidación y propuestas”
Directora: Dra. Prof. Patricia Allegretti
Universidad Nacional de La Plata, Ciencias Exactas
- “Diseño lógico de moléculas orgánicas”
Director: Dra. Prof. Pedro Alfonso Colinas
Universidad Nacional de La Plata, Ciencias Exactas

VII.2 Actas de congresos y publicaciones

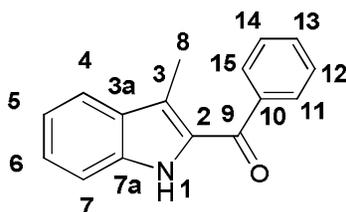
- “Obtención de acilindoles empleando catálisis ácida”.
Vargas, D. A; Méndez, L.J; Bravo, R.D.; Cánepa, A.S. XX Simposio Nacional de Química Orgánica (SINAQO), Mar del Plata, Noviembre de 2015. Resumen.
- “Acilindoles: catálisis regioselectiva o regioespecifica”

Vargas, D. A; Méndez, L.J; Bravo, R.D.; Cánepa, A.S XXIII jornadas jóvenes investigadores de la asociación de Universidades Grupo Montevideo, Universidad Nacional de La Plata, Agosto 2015. Resumen

- “Sulfated Zirconia: An efficient and reusable heterogeneous catalyst in the Friedel–Crafts acylation reaction of 3-methylindole”
D. A. Vargas; L. J Méndez; A. S. Cánepa; R. D Bravo *Catalysis Letters*, 2017, 146(6), 1496.
- “Síntesis de 2-(2-acil-1H-3-indolil)acetonitrilos”
D. A. Vargas, A. S. Cánepa XXI Simposio Nacional de Química Orgánica (SINAQO), Potrero de los Funes, San Luis, Noviembre de 2017. Resumen
- “Síntesis de ureas a partir de 1-(3-metil-1H-indol-1-il)cetonas “
D. A. Vargas, A. S. Cánepa XXII Simposio Nacional de Química Orgánica (SINAQO), Mendoza, Noviembre de 2019. Resumen
- “Amberlyst 15: catálisis heterogénea en acilación de escatol”
D. A. Vargas, L. J. Mendez, A. S. Cánepa XXII Simposio Nacional de Química Orgánica (SINAQO), Mendoza, Noviembre de 2019. Resumen
- “Improvements in the Acylation of 3-Methylindole Using Amberlyst-15”
D. A. Vargas; L. J Méndez; A. S. Cánepa; *Letters in Organic Chemistry*, editorial Bentham, 2020, 17(11), 890.

VII. Anexo

VII.1.1 Espectros de (3-metil-1*H*-indol-2-il)(fenil)metanona (3e)



Datos espectroscópicos:

¹H-RMN (600 MHz, CD₃Cl)

δ 8.95 (s, 1H, H-1), 7.77 (dd, $J = 8.2, 1.3$ Hz, 2H, H-11, H-15), 7.69 – 7.66 (m, 1H, H-4), 7.61 – 7.57 (m, 1H, H-13), 7.51 (m, 2H, H-12, H-14), 7.40 (d, $J = 8.2$, 1H, H-7) 7.37 (m, 1H, H-6), 7.16 (ddd, $J = 8.0, 6.8, 1.2$ Hz, 1H, H-5), 2.27 (s, 3H, H-8).

¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃)

δ 189.36 (C-9), 139.43 (C-7a), 136.61 (C-10), 132.01 (C-13), 131.63 (C-2), 129.03 (C-3a), 128.84 (C-11, C-15), 128.50 (C12, C-14), 126.54 (C-6), 121.28 (C-4), 120.53 (C-3), 120.23 (C-5), 111.88 (C-7), 11.25 (C-8).

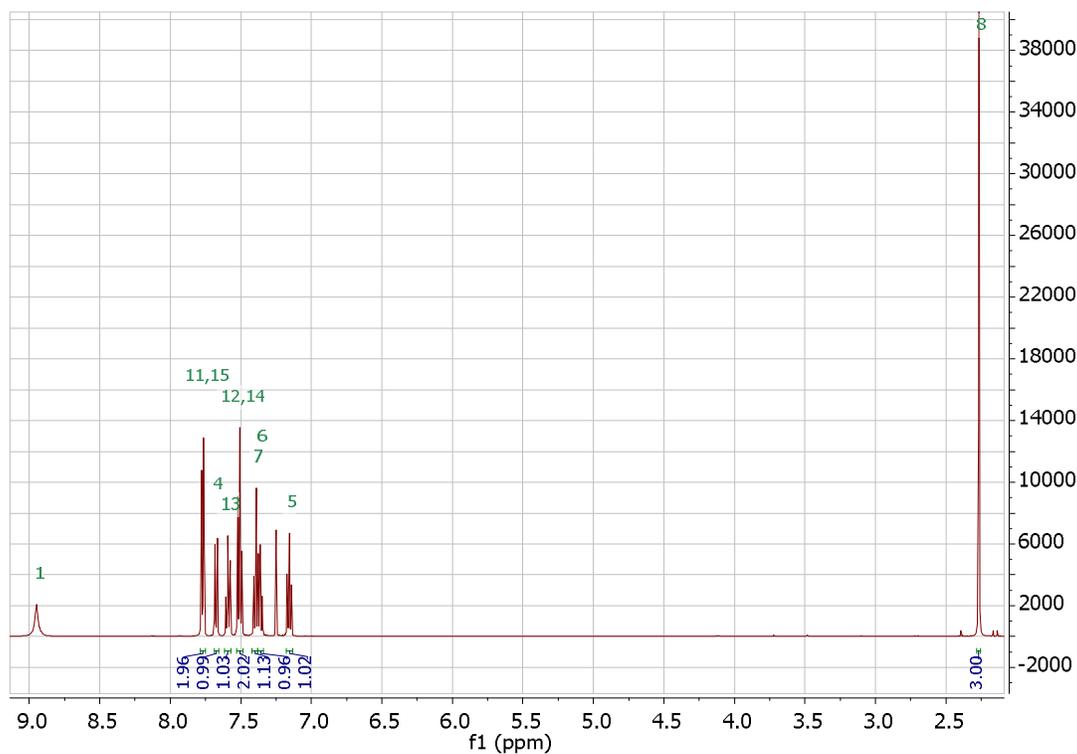


Fig.VII.1: Espectro ¹H-RMN de (3-metil-1*H*-indol-2-il)(fenil)metanona (3e).

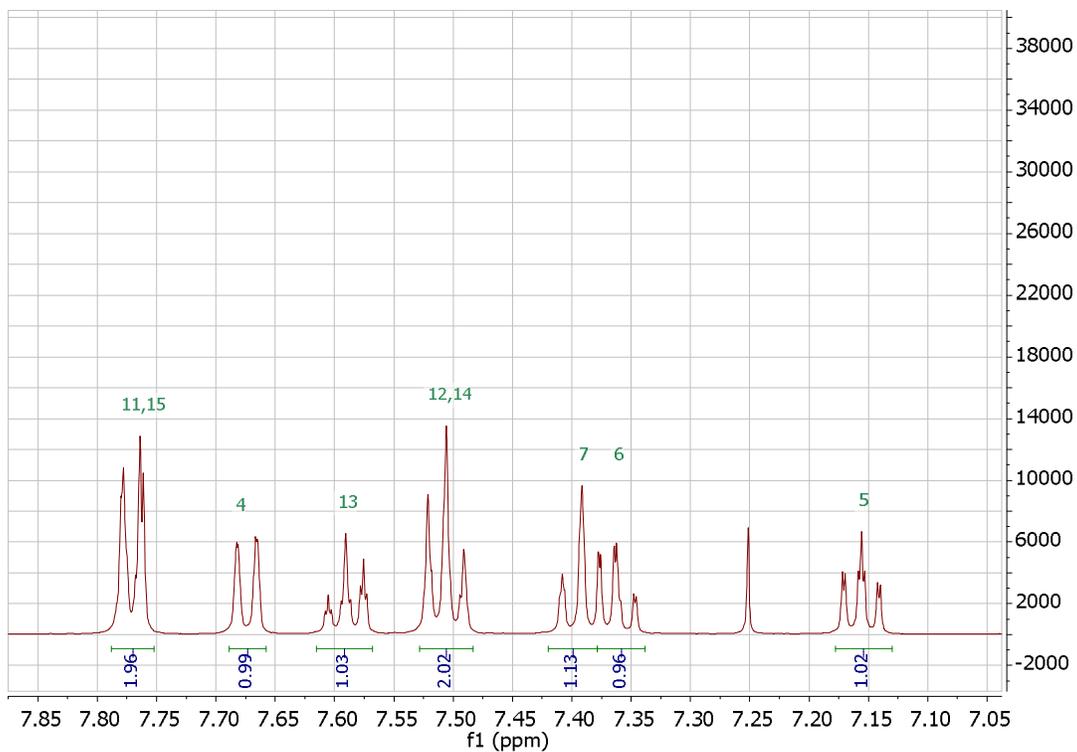


Fig.VII.2: Espectro ^1H -RMN de (3-metil-1*H*-indol-2-il)(fenil)metanona. Ampliación zona aromática.

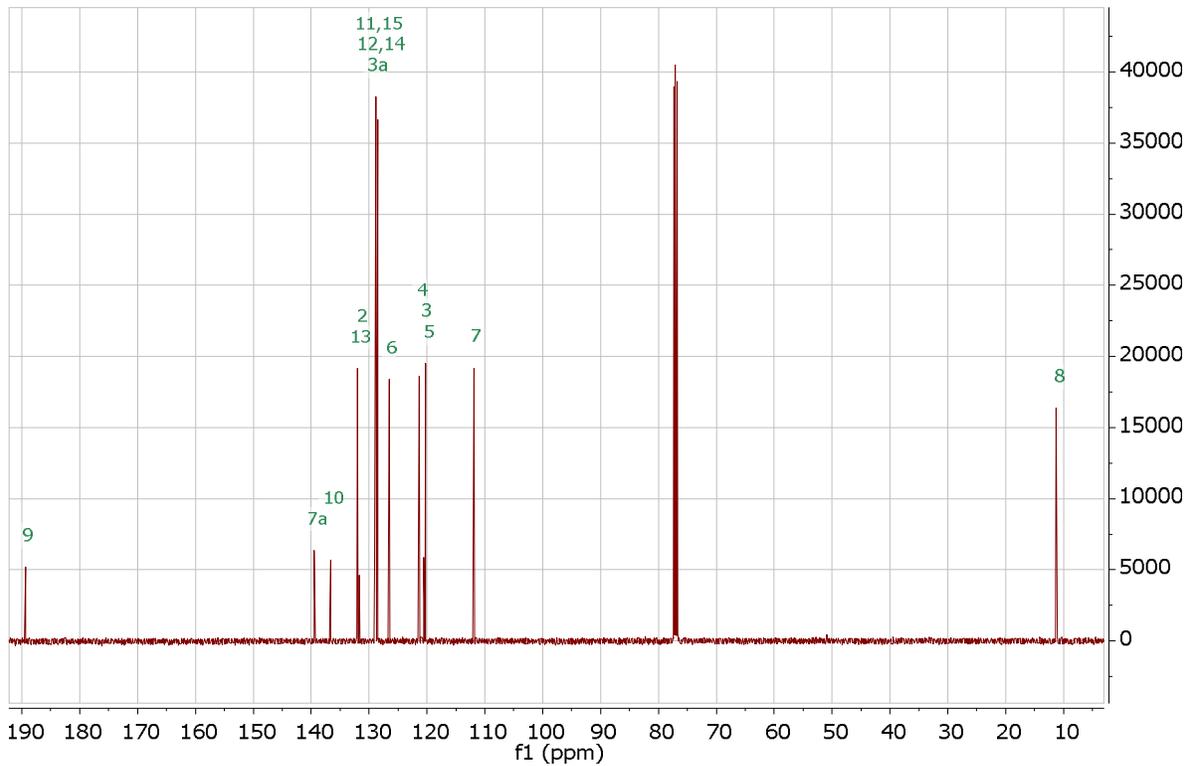


Fig.VII.3: Espectro ^{13}C -RMN de (3-metil-1*H*-indol-2-il)(fenil)metanona (3e).

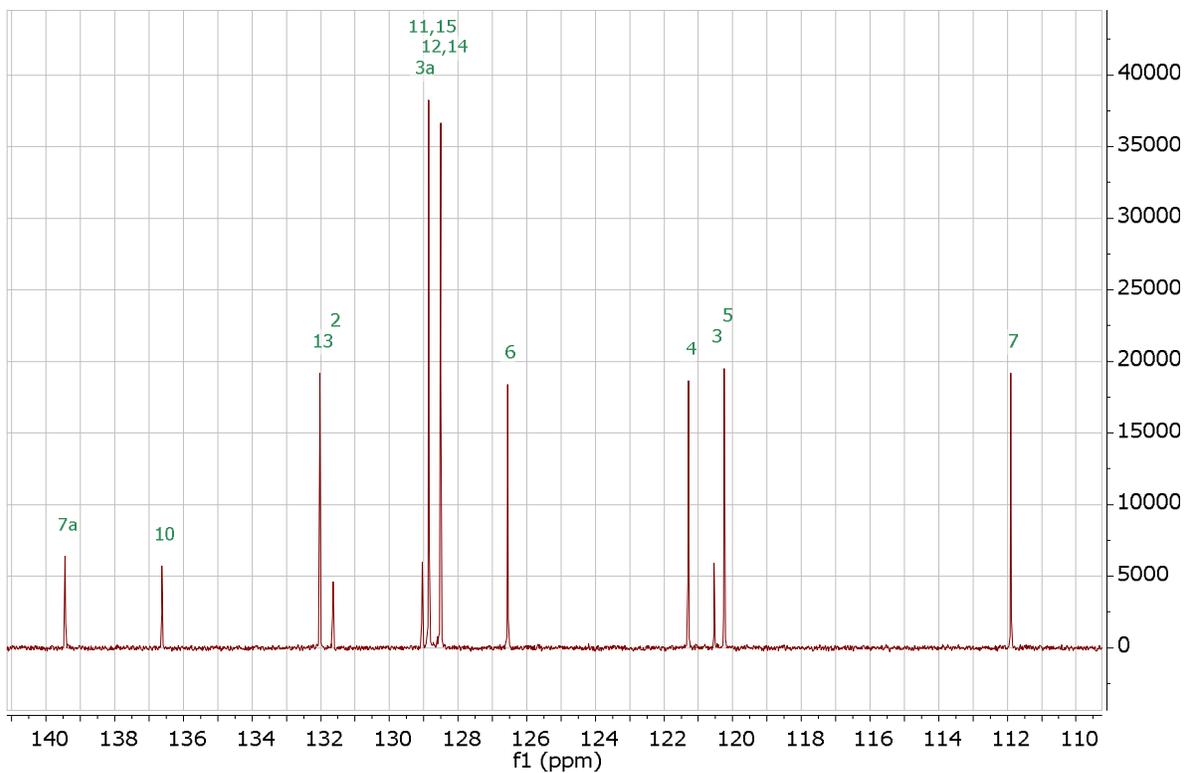
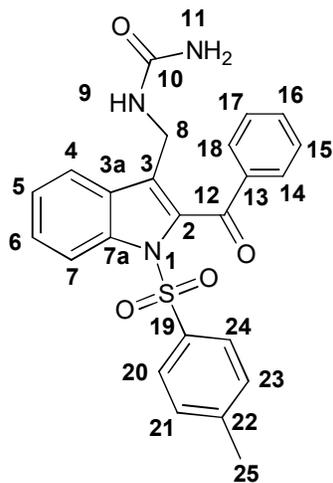


Fig.VII.4: Espectro ^{13}C -RMN de (3-metil-1*H*-indol-2-il)(fenil)metanona (3e) Ampliación zona aromática.

VII.1.2 Espectros de 1-((2-benzoil-1-tosil-1*H*-indol-3-il)metil)urea (8e)



Datos espectroscópicos:

¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃)

δ 8.08 (d, J=8.4, 1H, H-7), 7.95 (dd; J=8.4 Hz, 1.23 Hz; 2H; H-14, H-18), 7.77 (d, J=8.3Hz, 1H, H-4), 7.62 (m; 3H; H-16, H-20, H-24), 7.50 (d; J=8.13 Hz ; 2H; H-15, H-17), 7.45 (t, J=8.3 Hz, 1H, H-6), 7.31 (t, J= 8.3 Hz, 1H, H-5), 7.14 (d, J= 8.2 Hz, 2H, H-21, H-23), 5.23 (s, 1H, H-9), 4.62 (s, 2H, H-11), 4.36 (s, 2H, H-8), 2.29 (s, 3H, H-25).

¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃)

δ 190.11 (C-12), 158.15(C-10), 145.42 (C-22), 138.19 (C-13) , 136.49 (C-7a), 134,96 (C-19), 133.89 (C-16), 133,33 (C-2), 129.65 (C-21,C-23), 129.62 (C-14,C-18), 129.45 (C-3a), 128.73 (C-15,C-17), 127.41 (C-6), 127.18 (C-20, C-24), 126.64 (C-3), 124.92 (C-5), 121.44 (C-4), 115.26 (C-7), 34.30 (C-8), 21.59 (C-25).

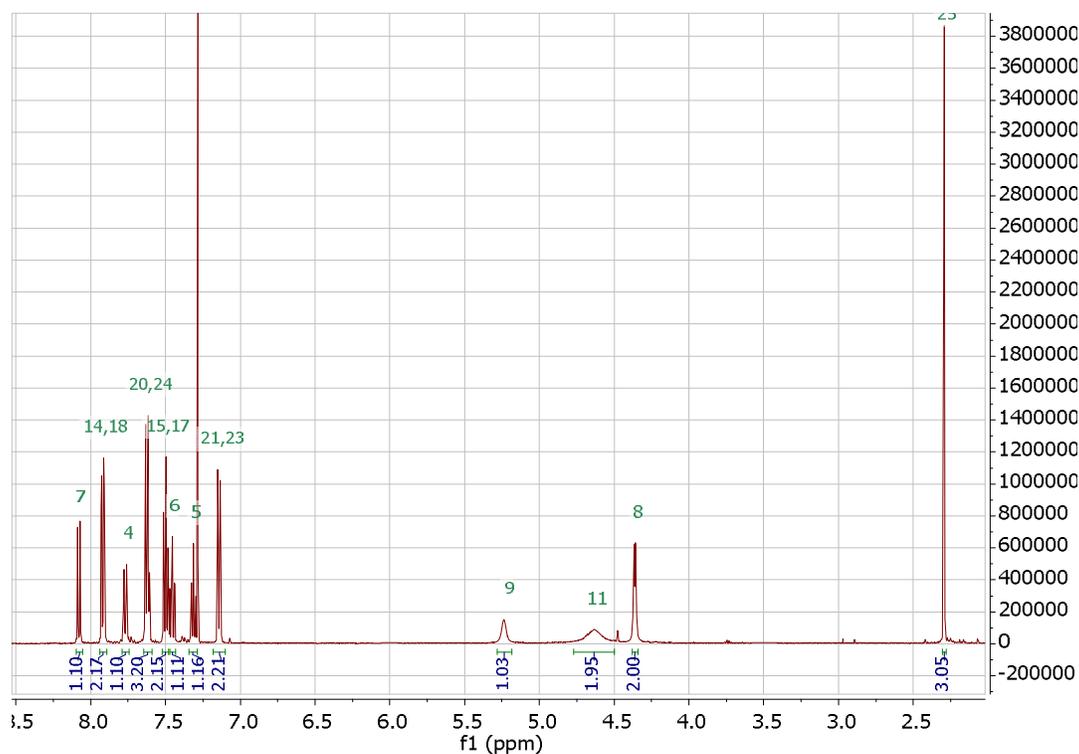


Fig.VII.5: Espectro de ¹H-RMN 1-((2-benzoil-1-tosil-1H-indol-3-il)metil)urea (8e).

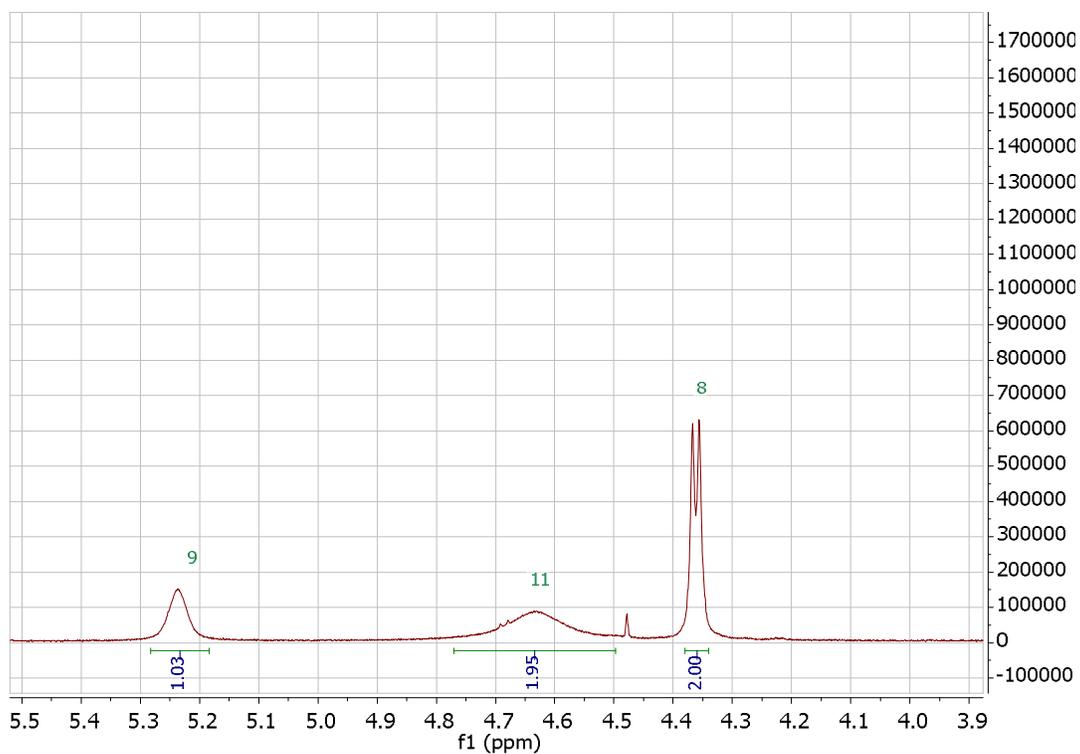


Fig.VII.6: Espectro de ¹H-RMN 1-((2-benzoil-1-tosil-1*H*-indol-3-il)metil)urea (8e). Ampliación zona alifática.

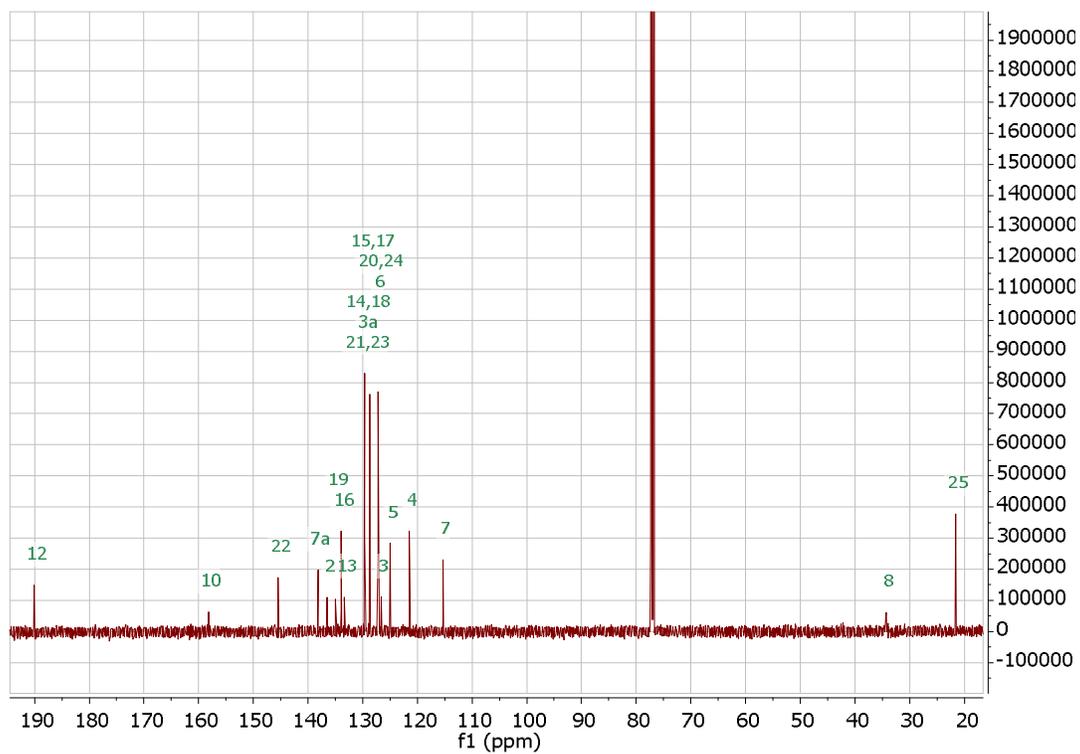


Fig.VII.7: Espectro de ¹³C-RMN 1-((2-benzoil-1-tosil-1*H*-indol-3-il)metil)urea (8e).

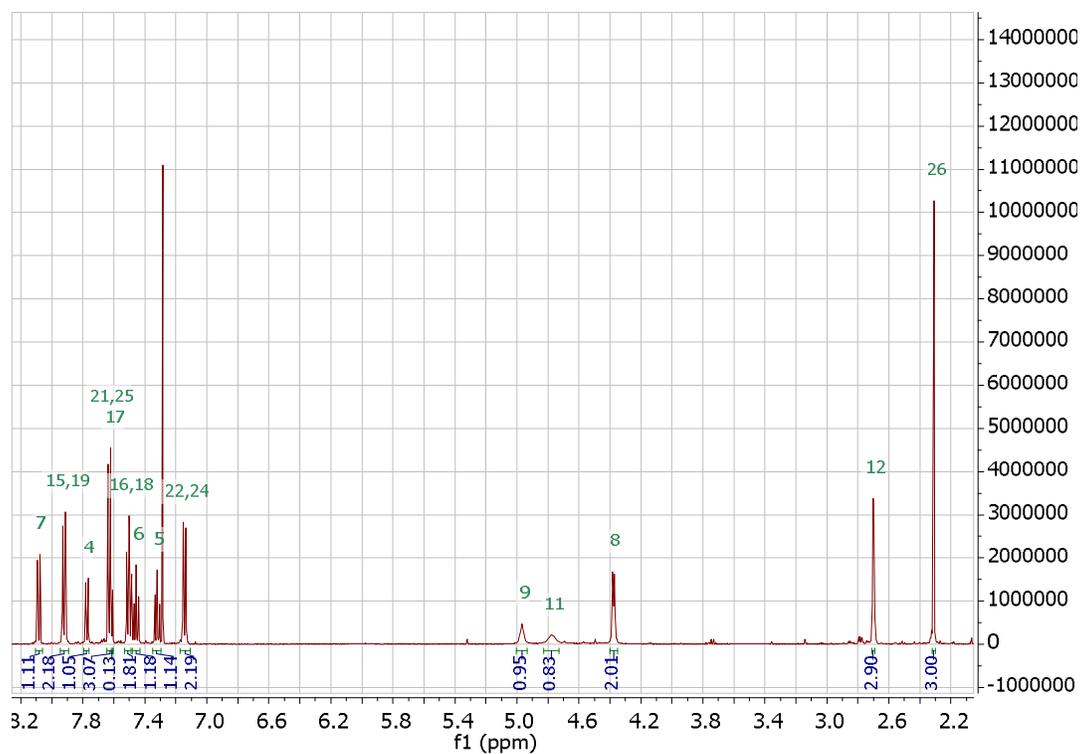


Fig.VII.8: Espectro de ^1H -RMN de 1-((2-benzoyl-1-tosil-1*H*-indol-3-il)metil)-3-metilurea (9e).

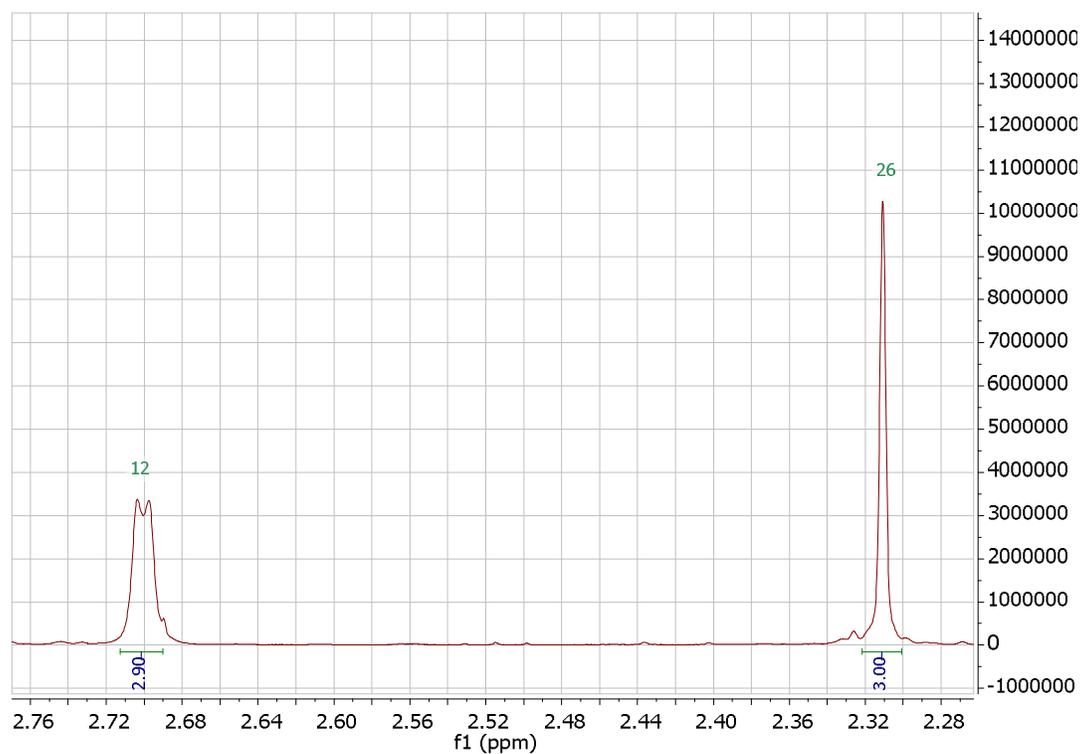


Fig. VII.9: Espectro de ^1H -RMN de 1-((2-benzoyl-1-tosil-1*H*-indol-3-il)metil)-3-metilurea (9e).
Ampliación zona 2.28-2.76 ppm.

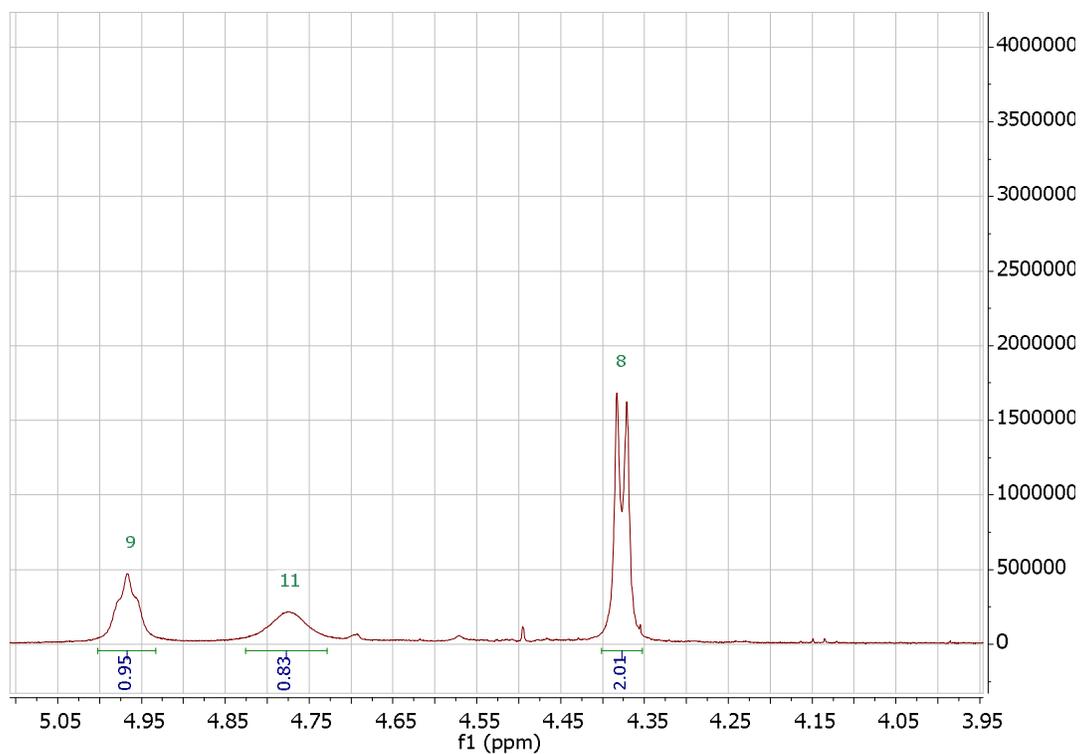


Fig. VII.10: Espectro de ^1H -RMN de 1-((2-benzoil-1-tosil-1*H*-indol-3-il)metil)-3-metilurea (9e). Ampliación zona 3.95-5.05 ppm.

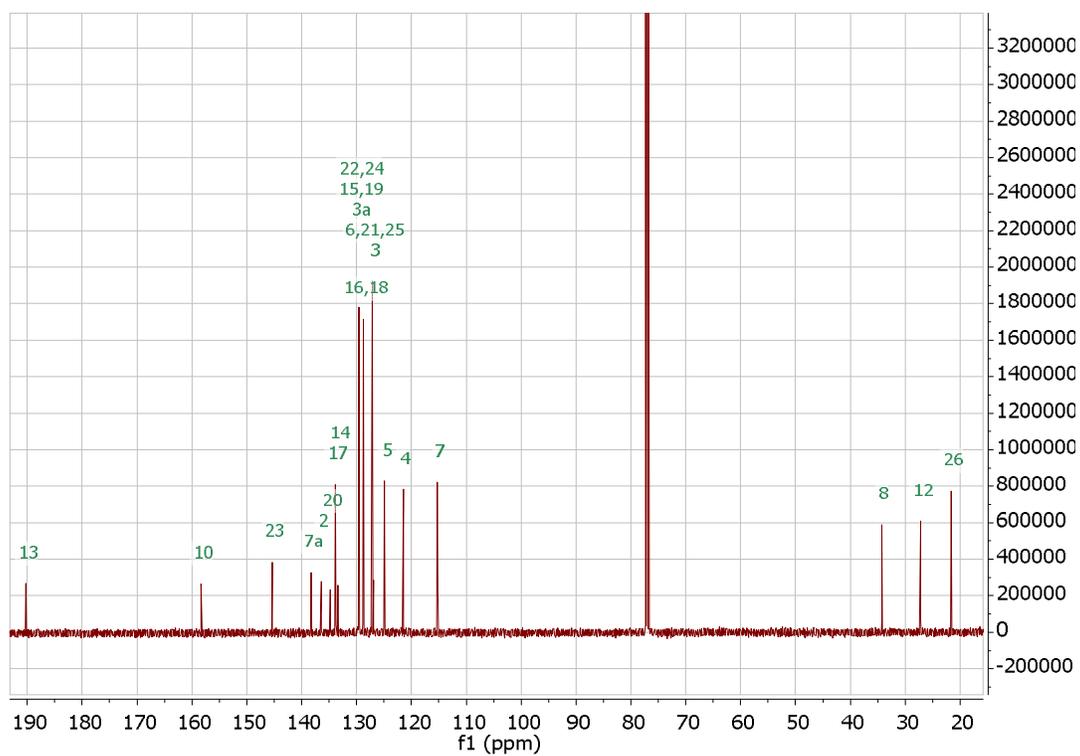
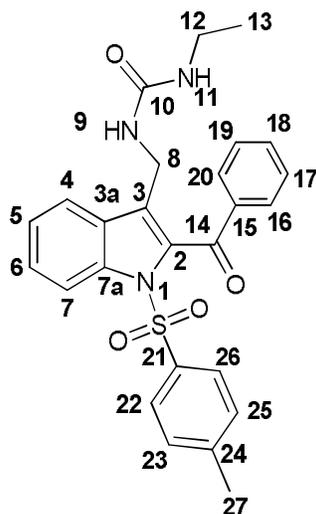


Fig. VII.11: Espectro de ^{13}C -RMN de 1-((2-benzoil-1-tosil-1*H*-indol-3-il)metil)-3-metilurea (9e).

VII.1.4 Espectros de 1-((2-benzoil-1-tosil-1*H*-indol-3-il)metil)-3-etilurea (10e)



Datos espectroscópicos

¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃)

δ 8.08, (d, J=8.4 Hz, 1H, H-7), **7.90** (dd; J=1.24 Hz, 8.4 Hz; 2H; H-16, H-20), **7.78** (d, J=8.2 Hz, 1H, H-4), **7.64** (d; J= 8.4 Hz; 2H; H-22, H-26), **7.63** (m, 1H, H-18), **7.52** (d; J=8.1 Hz; 2H; H-17, H-19), **7.46** (m; 1H, H-6), **7.34** (m, 1H, H-5), **7.16** (d; J= 8.0 Hz; 2H; H-23, H-25), **4.70** (t, J= 6 Hz, 1H, H-11), **4.50** (s, 1H, H-9), **4.39** (d, J=6, 2H, H-8), **3.14** (m; 2H; H-12), **2.33** (s, 3H, H-27), **1.11** (t, J=7.2 Hz, 3H, H-13)

¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃)

δ 190.18 (C-14), **157.49** (C-10), **145.31** (C-24), **138.28** (C-15), **136.41** (C-7a), **134.82** (C-21), **133.81** (C-18), **133.32** (C-2), **129.61** (C-16, C-20), **129.59** (C-23, C-25), **129.52** (C-3), **128.70** (C-17, C-19), **127.20** (C-22, C-26), **127.12** (C-6), **126.94** (C-3a), **124.85** (C-5), **121.43** (C-4), **115.21** (C-7), **35.44** (C-12), **34.15** (C-8), **21.61** (C-27), **15.32** (C-13).

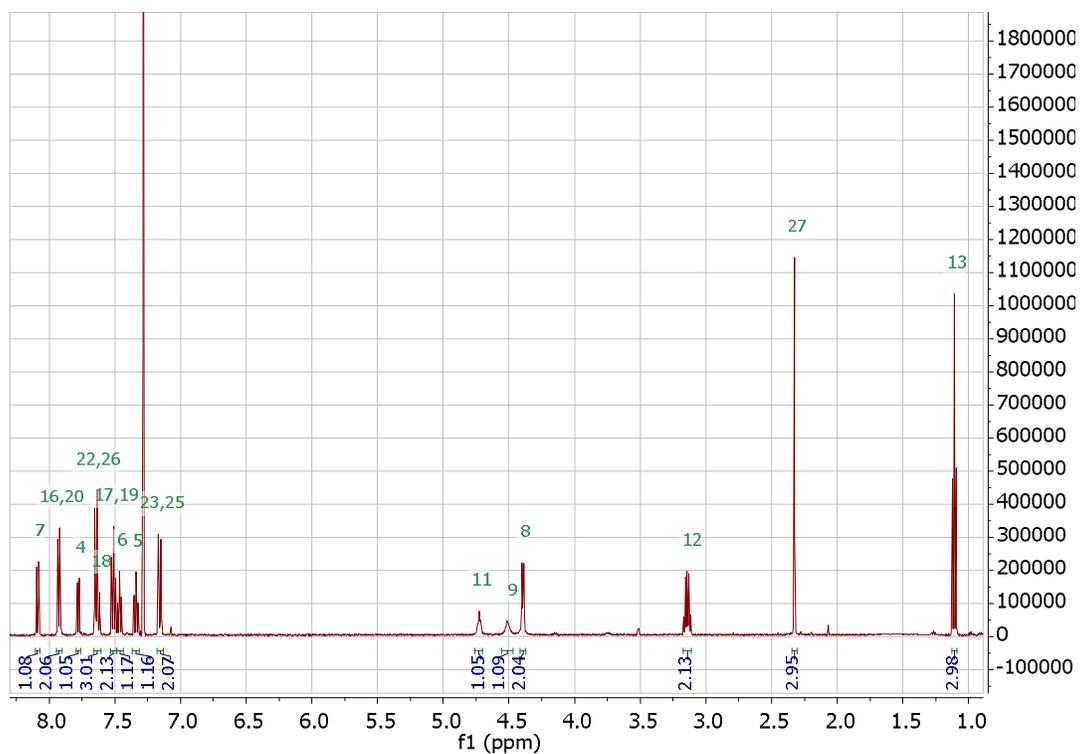


Fig.VII.12: Espectro de ^1H -RMN de 1-((2-benzoyl-1-tosil-1*H*-indol-3-il)metil)-3-etilurea (10 e).

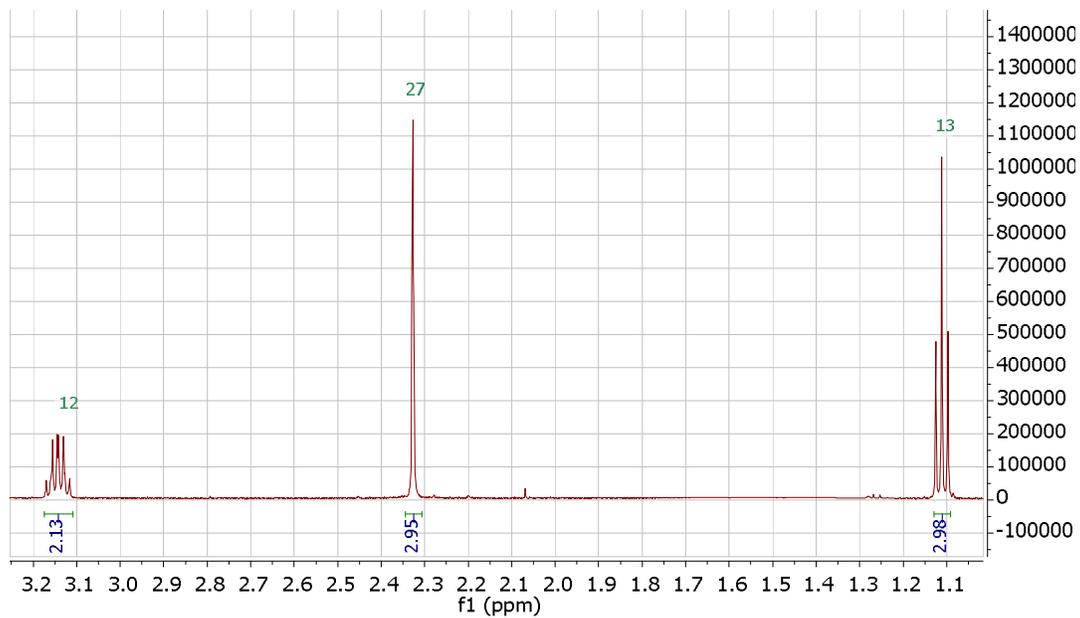


Fig.VII.13: Espectro de ^1H -RMN de 1-((2-benzoyl-1-tosil-1*H*-indol-3-il)metil)-3-etilurea (10 e).
Ampliación zona 1.0-3.2 ppm.

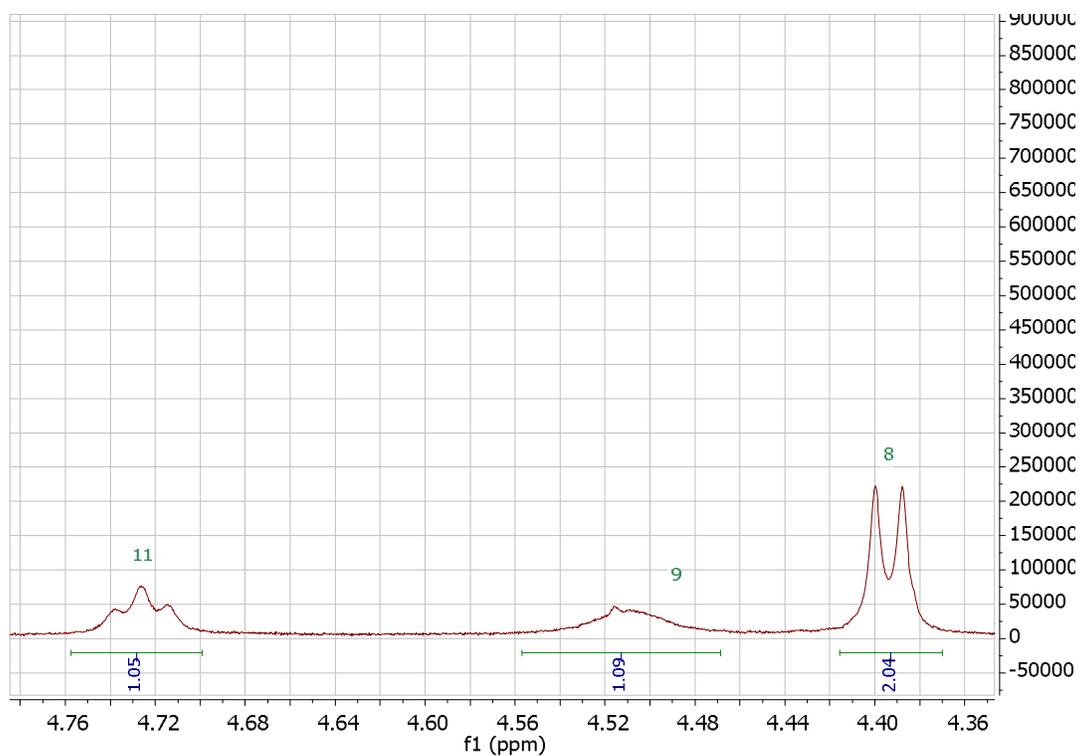


Fig.VII.14: Espectro de ^1H -RMN de 1-((2-benzoil-1-tosil-1*H*-indol-3-il)metil)-3-etilurea (10e). Ampliación zona 4.36-4.77 ppm.

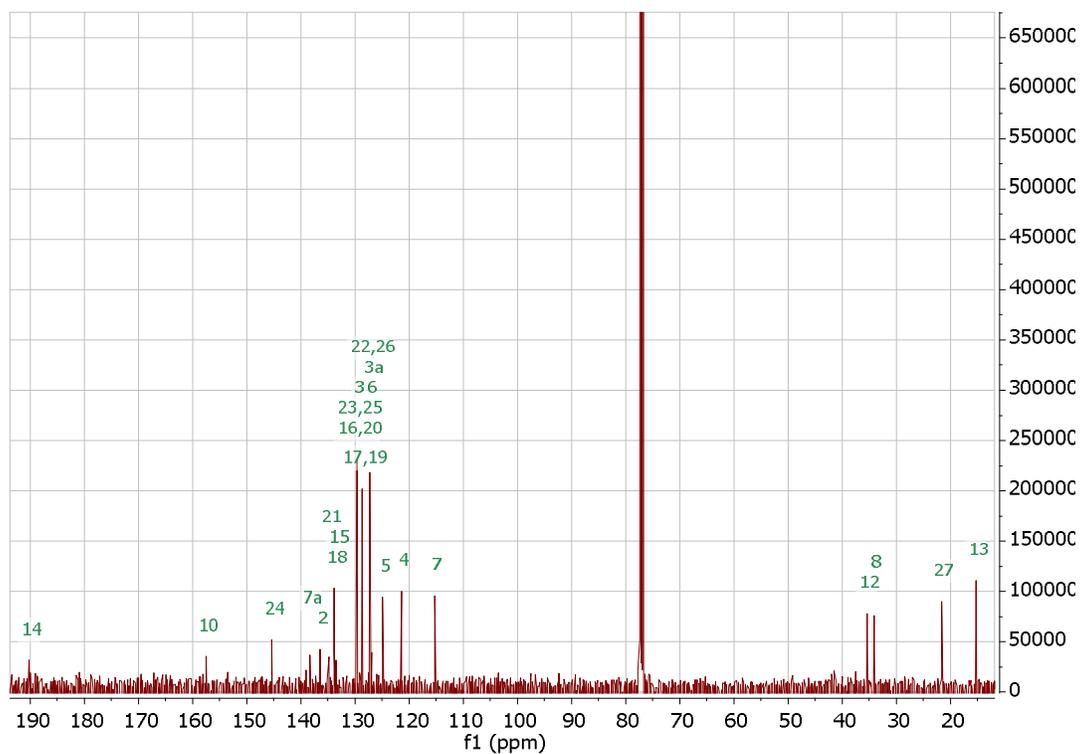
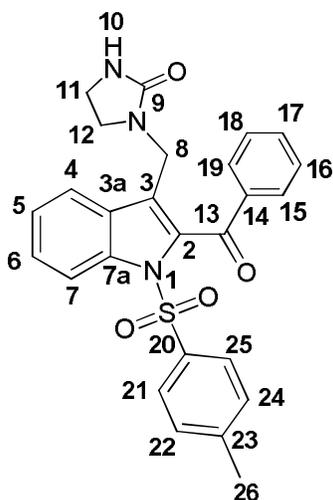


Fig.VII.15: Espectro de ^{13}C -RMN de 1-((2-benzoil-1-tosil-1*H*-indol-3-il)metil)-3-etilurea (10 e).

VII.1.5 Espectros de 1-((2-benzoil-1-tosil-1*H*-indol-3-il)metil)imidazolidin-2-ona (7e)



Datos espectroscópicos:

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃)

δ 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-7), 7.95 (dd, J = 8.4 Hz, 1.2 Hz, 2H, H-15, H-19), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H-4), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-21, H-25), 7.64 (m, 1H, H-17), 7.52 (t, J = 7.7 Hz, 2H, H-16, H-18), 7.47 (ddd, J = 8.4, 7.3, 1.2 Hz, 1H, H-6), 7.31 (ddd, J = 8.3, 7.3, 1 Hz, 1H, H-5), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-22, H-24), 4.72 (s, 1H, H-10), 4.40 (s, 2H, H-8), 3.23 (t, J = 7.9 Hz, 2H, H-12), 3.11 (t, J = 7.9 Hz, 2H, H-11), 2.34 (s, 3H, H-26).

¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃)

δ 189.09 (C-13), 162.10 (C-9), 145.31 (C-23), 138.24 (C-7a), 138.24 (C-14), 136.34 (C-20), 135.71 (C-2), 133.77 (C-17), 133.42 (C-3a), 129.58 (C-22, C-24), 129.54 (C-15, C-19), 128.72 (C-16, C-18), 127.35 (C-21, C-25), 127.00 (C-6), 124.93 (C-5), 123.64 (C-3), 121.69 (C-4), 115.12 (C-7), 44.36 (C-12), 37.89 (C-11), 37.16 (C-8), 21.62 (C-26).

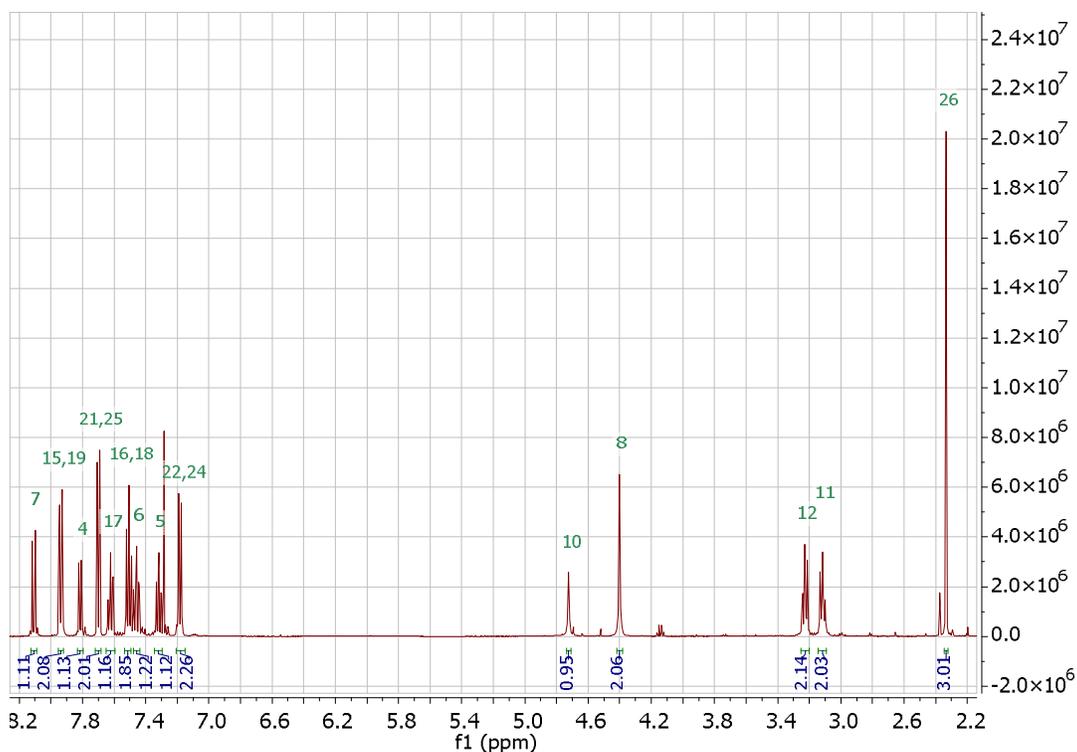


Fig.VII.16: Espectro de ^1H -RMN 1-((2-benzoil-1-tosil-1*H*-indol-3-il)metil)imidazolidin-2-ona (7e).

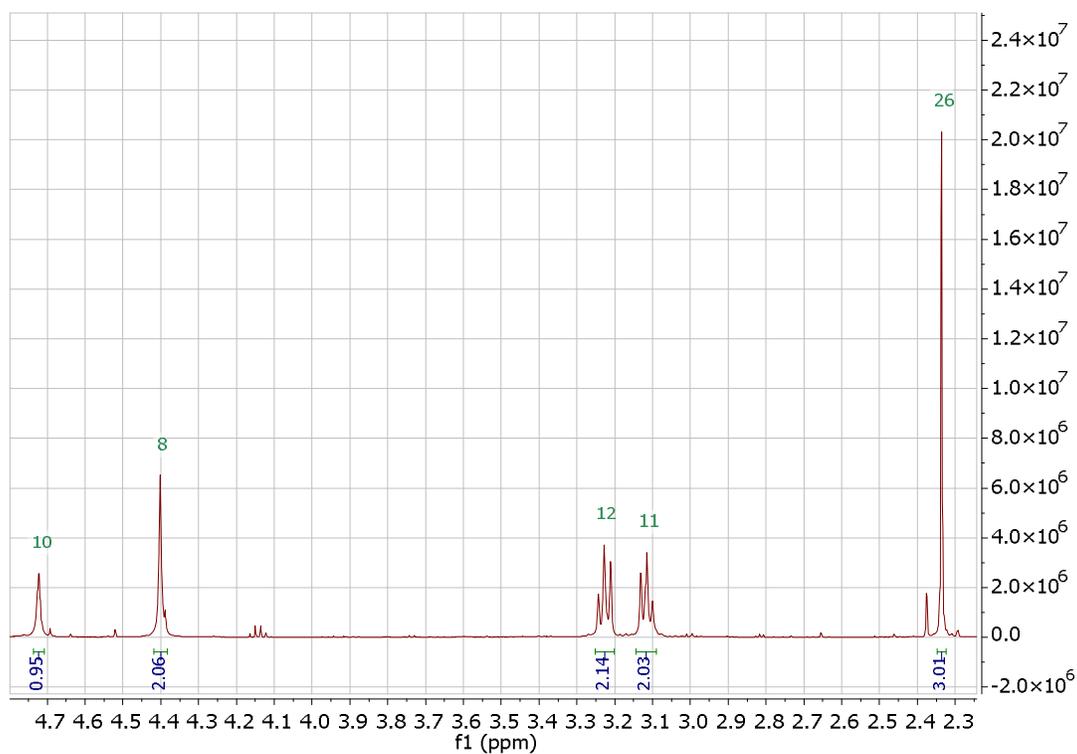


Fig.VII.17: Espectro de ^1H -RMN 1-((2-benzoil-1-tosil-1*H*-indol-3-il)metil)imidazolidin-2-ona (7e).
Ampliación zona 2.2-4.7 ppm.

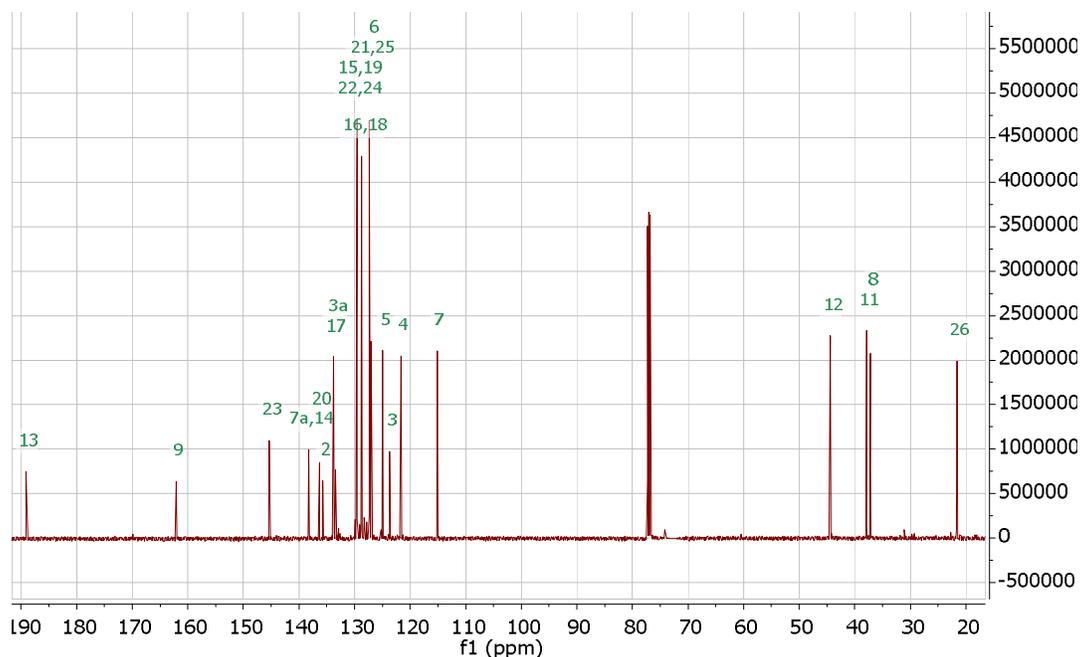
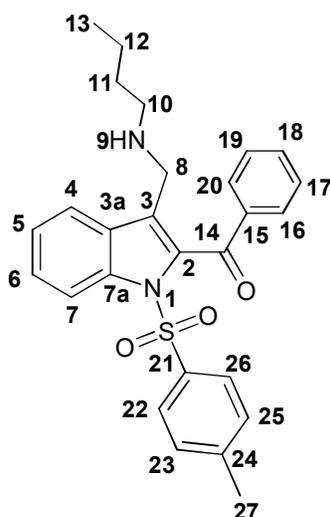


Fig.VII.18: Espectro de ^{13}C -RMN de 1-((2-benzoyl-1-tosil-1*H*-indol-3-il)metil)imidazolidin-2-ona (7e).

VII.1.6 Espectros de fenil(3-((butilamino)metil)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metanona (11e)



Datos espectroscópicos:

^1H -RMN (600 MHz, CDCl_3)

δ **8.12** (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-7), **7.94** (dd, $J = 1.0$ Hz, 8.2 Hz, 2H, H-16, H-20), **7.70** (m; 3H; H-4, H-22, H-26), **7.61** (t, $J = 7.2$ Hz, 1.2 Hz, 1H, H-18), **7.50** (dd, $J = 8.1$

Hz, 1.0 Hz, 1H, H-17, H-19), **7.45** (ddd; J=8.4 Hz, 7.2 Hz, 1.2 Hz, 1H; H-6), **7.33** (ddd, J=8.4, 7.1, 1.1 Hz, 1H, H-5), **7.17** (d, J=8.2 Hz, 2H, H-23, H-25), **3.78** (s, 2H, H-8), **2.44** (t, J=7.1 Hz, 2H, H-10), **2.32** (s, 3H, H-27), **1.5** (s, 1H, H-9), **1.34** (m, 2H, H-11), **1.20** (m, 2H, H-12), **0.86** (t, J=7.3 Hz, 3H, H-13).

¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃)

δ 189.55(C-14), **145.11** (C-24), **138.49**(C-15), **136.42** (C-7a), **134.77** (C-21), **133.55** (C-2), **133.43** (C-18), **130.47** (C-3a), **129.54** (C-16, C-20), **129.51** (C-23, C-25), **128.57** (C-17, C-19), **127.58** (C-3), **127.31** (C-22, C26), **126.67** (C-6), **124.51** (C-5), **121.00** (C-4), **115.34** (C-7), **49.11** (C-10), **43.06** (C-8), **32.00** (C-11), **21.58** (C-27), **20.34** (C-12), **13.94** (C-13).

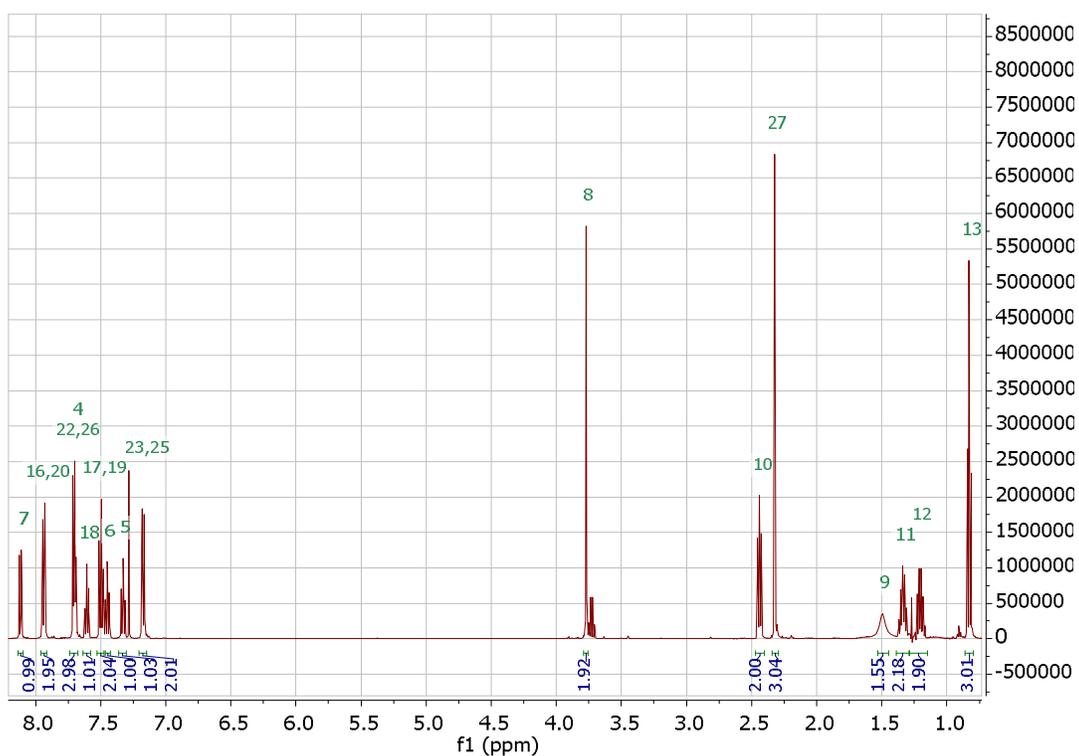


Fig.VII.19: Espectro de ¹H-RMN de fenil(3-((butilamino)metil)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metanona (11e).

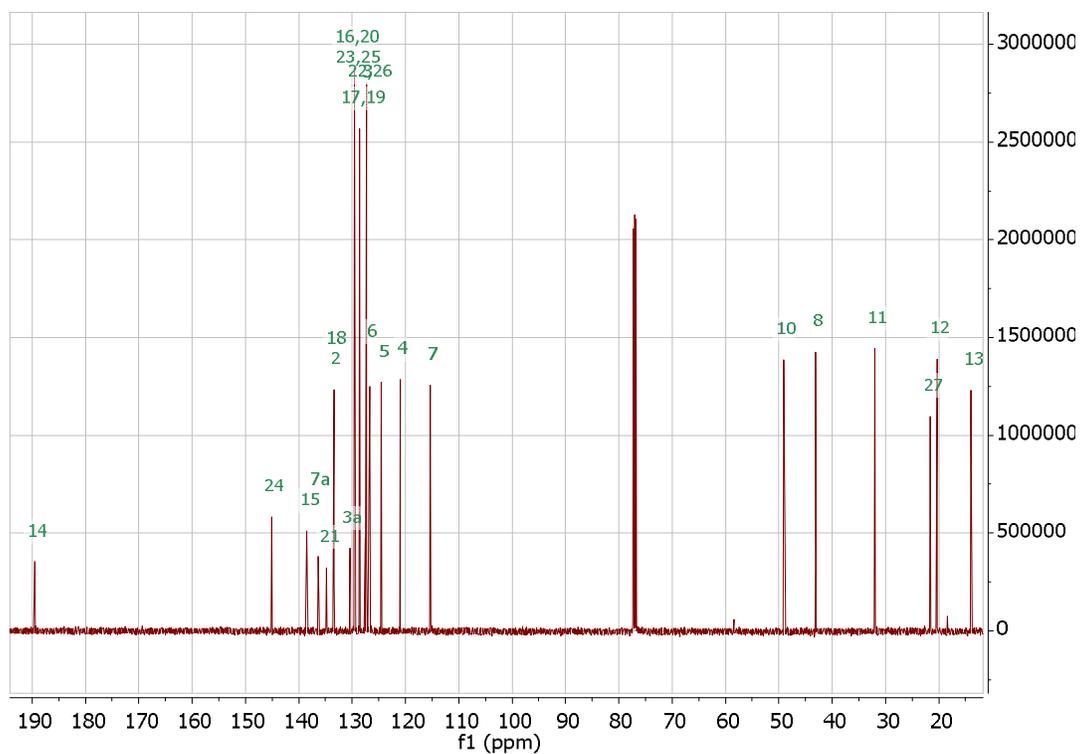
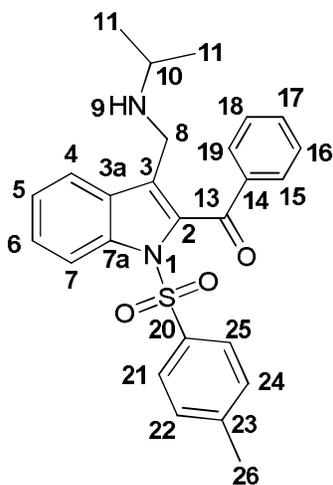


Fig.VII.20: Espectro de ^1H -RMN de fenil(3-((butilamino)metil)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metanona (11e).

V.5.7 Espectros de (3-((isopropilamino)metil)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)(fenil)metanona (12e)



Datos espectroscópicos:

¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃)

δ 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-7), **7.94** (d, J = 8.2 Hz, 2H, H-14, H-18), **7.73** (d, J = 8.2; 1H; H-4), **7.70** (d; J = 8.4 Hz; 2H; H-20, H-24), **7.60** (t, J = 7.2 Hz, 1.2 Hz, 1H, H-16), **7.50** (dd, J = 8.1 Hz, 1.0 Hz, 2H, H-15, H-17), **7.45** (ddd; J = 8.4 Hz, 7.2 Hz, 1.2 Hz, 1H; H-6), **7.33** (ddd, J = 8.4, 7.0, 1.2 Hz, 1H, H-5), **7.17** (d, J = 8.2 Hz, 2H, H-21, H-23), **3.79** (s, 2H, H-8), **3.39** (s, 1H, H-9), **2.69** (m, 1H, H-10), **2.31** (s, 3H, H-25), **0.99** (d, J = 6.2 Hz, 6H, H-11).

¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃)

δ 189.87(C-12), **145.11** (C-23), **138.43** (C-13), **136.42** (C-7a), **134.92** (C-19), **133.59** (C-2), **133.54** (C-16), **129.61** (C-3a), **129.54** (C-14, C-18), **129.52** (C-21, C-23), **128.61** (C-15, C-17), **127.30** (C-20, C24), **126.95** (C-3), **126.81** (C-6), **124.60** (C-5), **121.03** (C-4), **115.30** (C-7), **48.23** (C-10), **40.43** (C-8), **22.44** (C-11), **21.58** (C-25).

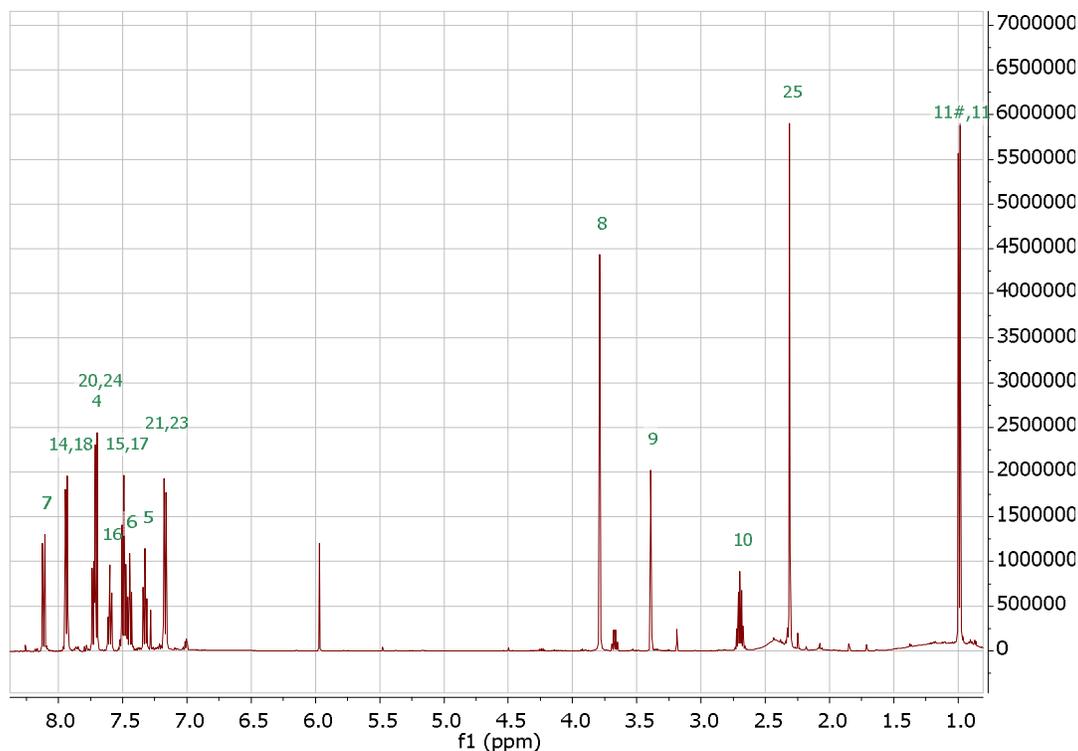


Fig.VII.21: Espectro de ¹H-RMN de (3-((isopropilamino)metil)-1-tosil-1H-indol-2-il)(fenil)metanona (12 e).

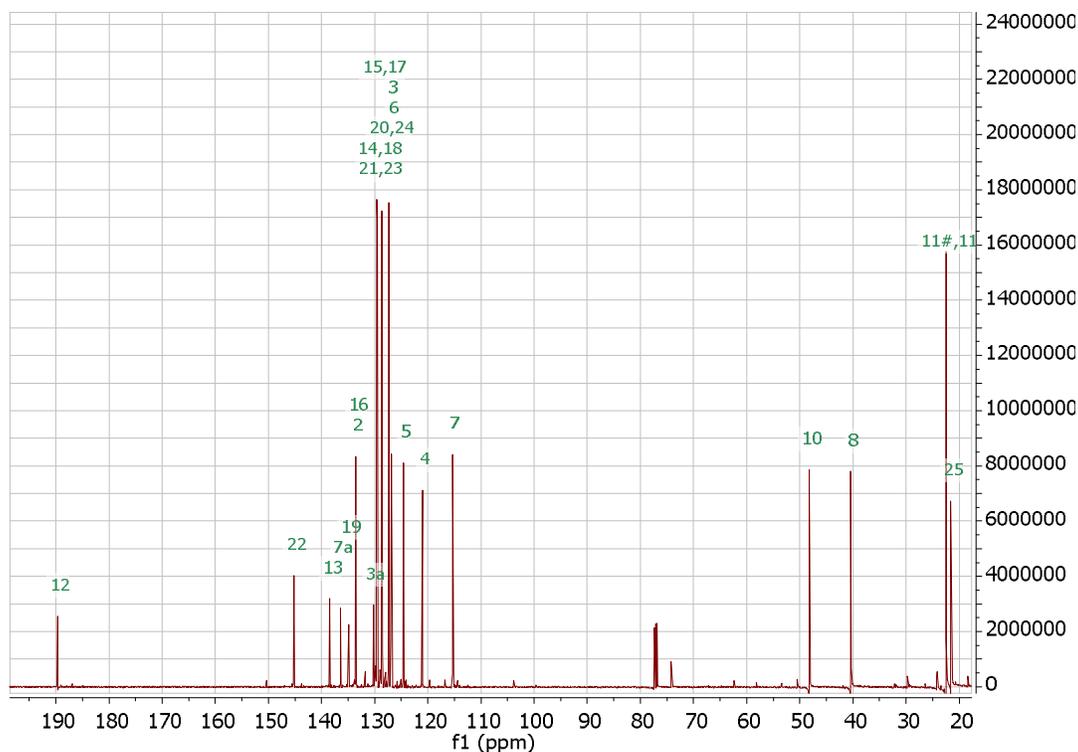
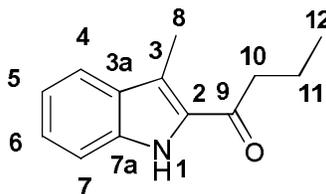


Fig.VII.22: Espectro de ^{13}C -RMN de (3-((isopropilamino)metil)-1-tosil-1H-indol-2-il)(fenil)metanona (12 e).

VII.2.1 Espectros de 1-(3-metil-1H-indol-2-il)butan-1-ona (3c)



Datos espectroscópicos:

^1H -RMN (600 MHz, CDCl_3)

δ 9.21 (s, 1H, H-1), 7.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-4), 7.43–7.38 (m, 1H, H-7), 7.36 (dd, $J = 8.1, 1.1$ Hz, 1H, H-6), 7.17 (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H, H-5), 2.98–2.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-10), 2.68 (s, 3H, H-8), 1.87 (h, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-11), 1.13 – 1.06 (t, $J = 7.4$, 3H, H-13).

^{13}C -RMN (151 MHz, CDCl_3)

δ 193.36 (C-9), 136.01 (C-7a), 132.49 (C-2), 128.96 (C-3a), 126.26 (C-5), 121.15 (C-6), 119.95 (C-4), 117.95 (C-3), 111.89 (C-7), 42.93 (C-10), 17.64 (C-11), 14.00 (C-8), 11.23 (C-12).

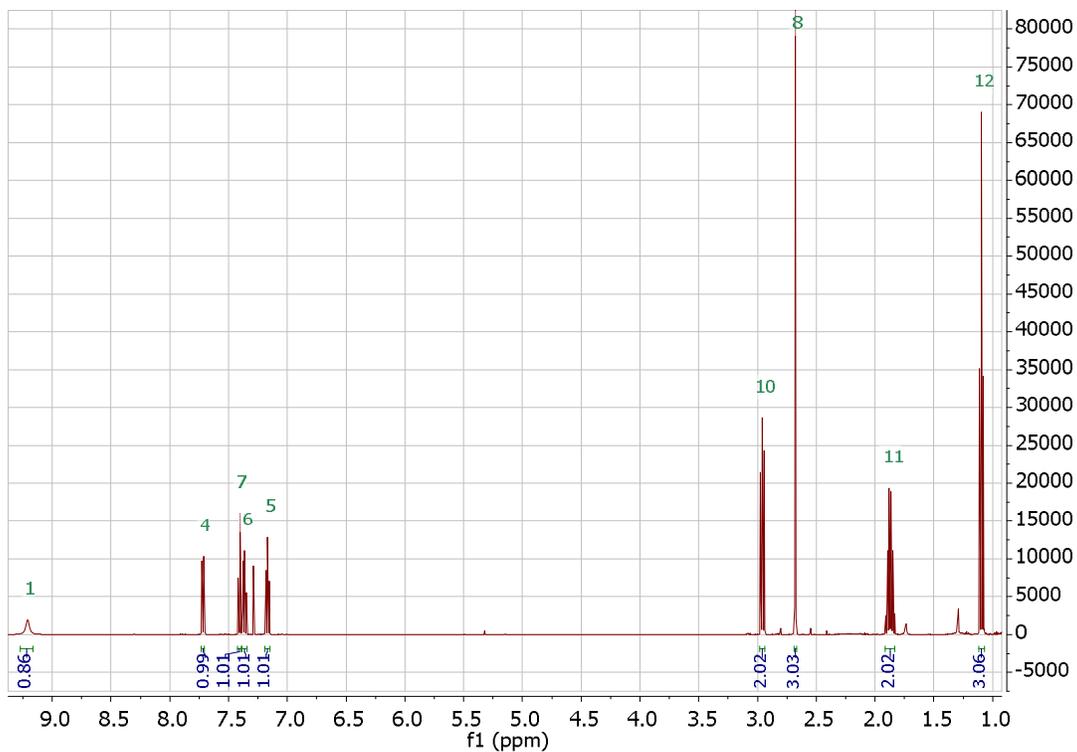


Fig. VII.23: Espectro de ¹H-RMN de 1-(3-metil-1*H*-indol-2-il)butan-1-ona (3c).

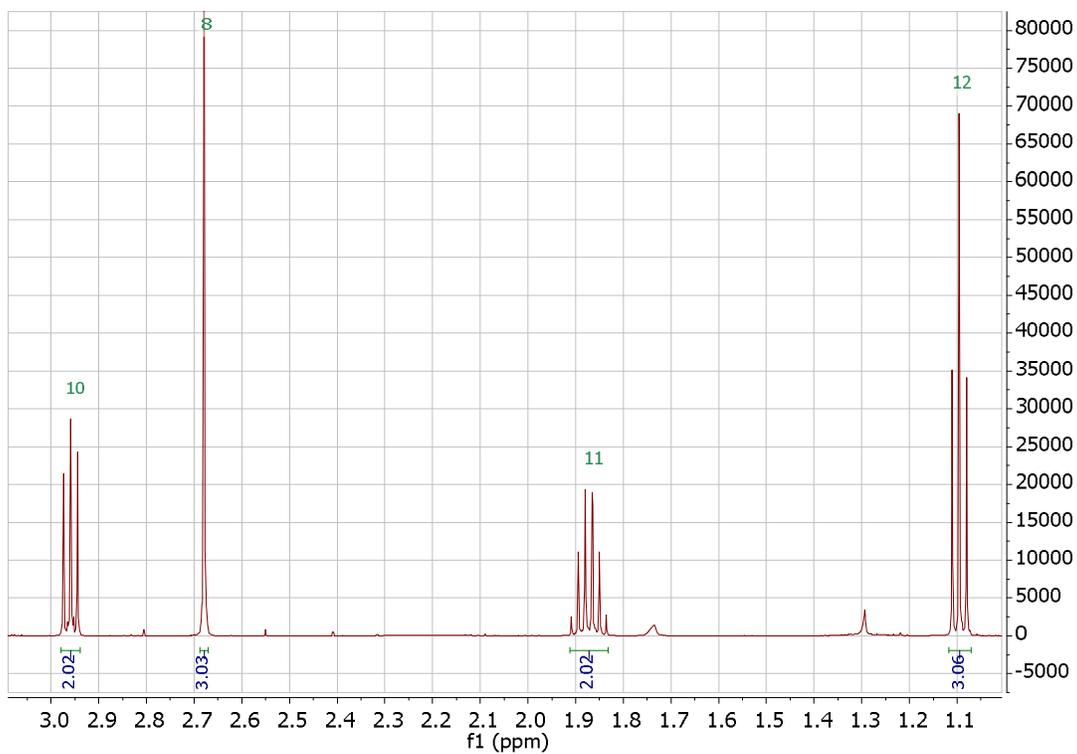


Fig. VII.24: Espectro de ¹H-RMN de 1-(3-metil-1*H*-indol-2-il)butan-1-ona (3c). Ampliación zona 1.0-3.0 ppm.

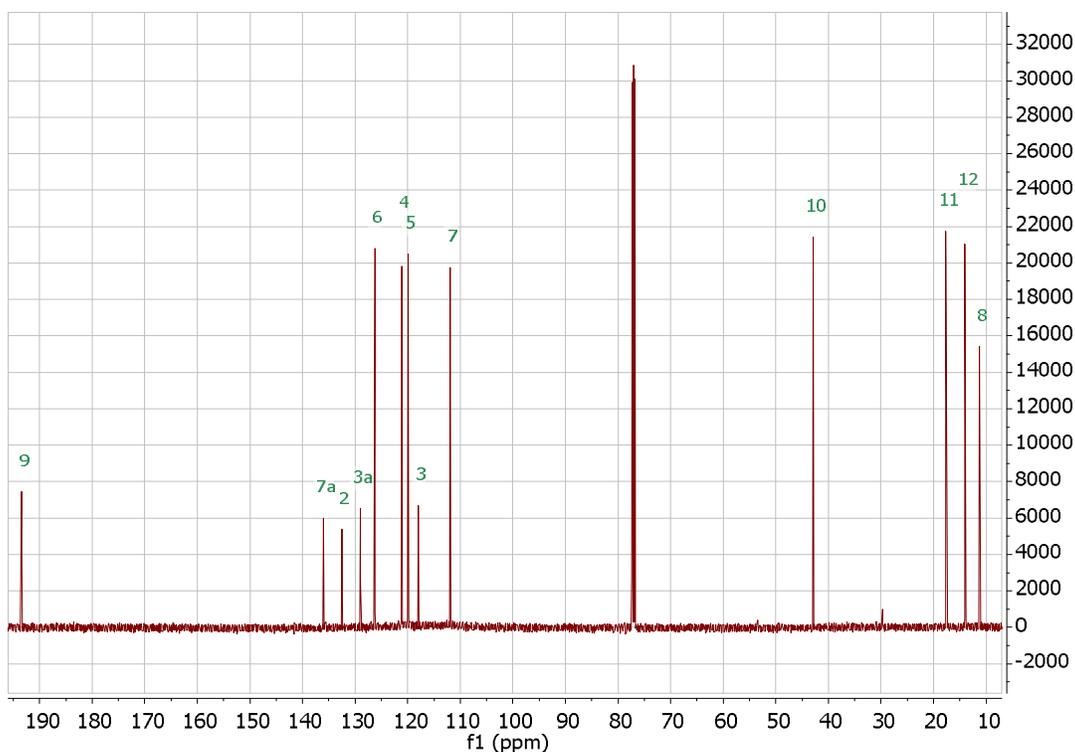
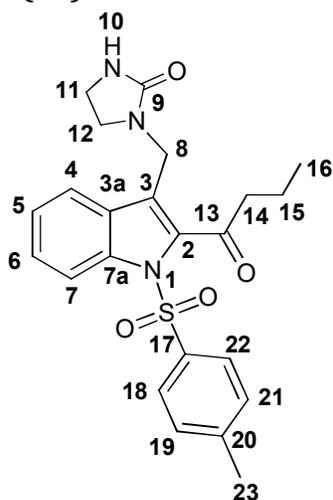


Fig. VII.25: Espectro de ^{13}C -RMN de 1-(3-metil-1*H*-indol-2-il)butan-1-ona (3 c).

VII.2.2 Análisis de espectros de la 1-((2-butiril-1-tosil-1*H*-indol-3-il)metil)imidizalidin-2-ona (7c)



Datos espectroscópicos:

^1H -RMN (600 MHz, CDCl_3)

δ 8.07 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-7), 7.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-4), 7.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-18, H-22), 7.43 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H, H-6), 7.27 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-5), 7.11 (d, $J = 8.1$ Hz,

2H, H-19, H-21), **4.61** (s, 1H, H-10), **4.38** (s, 2H, H-8), **3.27** (m, 2H, H-12), **3.15** (m, 2H, H-11), **3.04** (t, J = 7.5 Hz, 1H, H-14), **2.30** (s, 3H, H-23), **1.78** (m, 2H, H-15), **1.03** (t, J = 7.4 Hz, 3H, H-16).

¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃)

δ 198.65 (C-13), **162.00** (C-9), **145.27** (C-20), **138.40** (C-7a), **137.12** (C-2), **132.40** (C-17), **130.03** (C-3), **129.33** (C-19, C-21), **127.36** (C-6), **127.25** (C-18, C-22), **125.31** (C-5), **124.19** (C-3a), **121.93** (C-4), **115.88** (C-7), **47.16** (C-12), **44.21** (C-8), **37.90** (C-14), **36.99** (C-11), **21.55** (C-23), **18.05** (C-15), **13.71** (C-16).

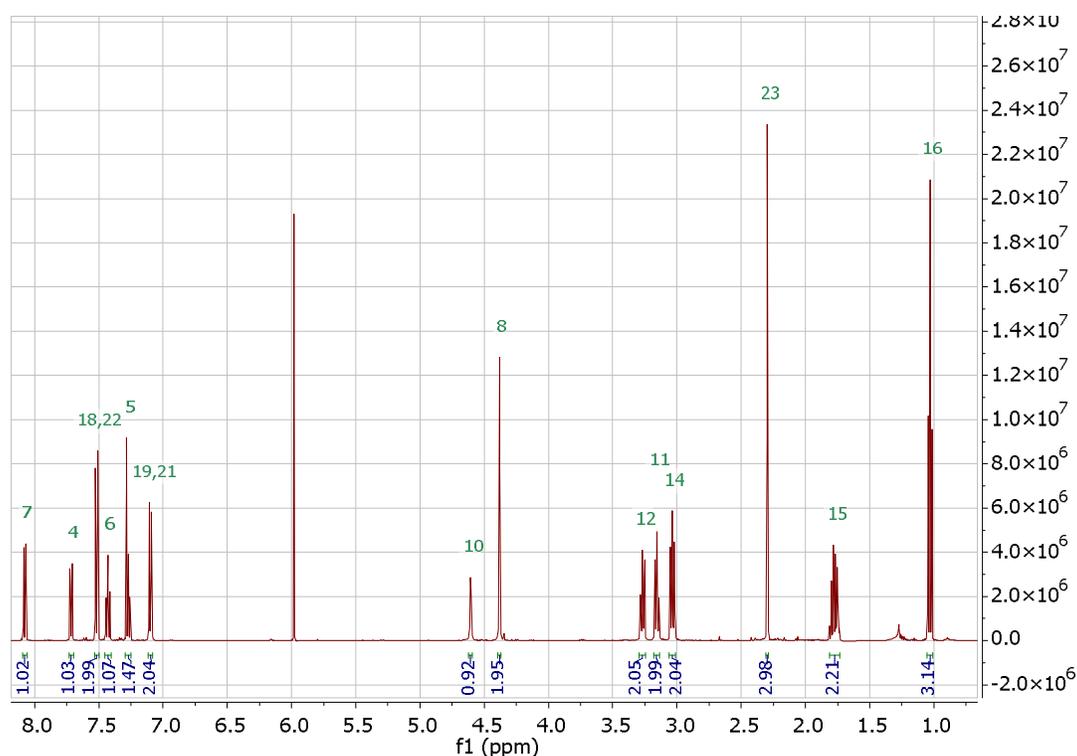


Fig. VII.26: Espectro ¹H-RMN de 1-((2-butiril-1-tosil-1H-indol-3-il)metil)imidizalidin-2-ona (7 c).

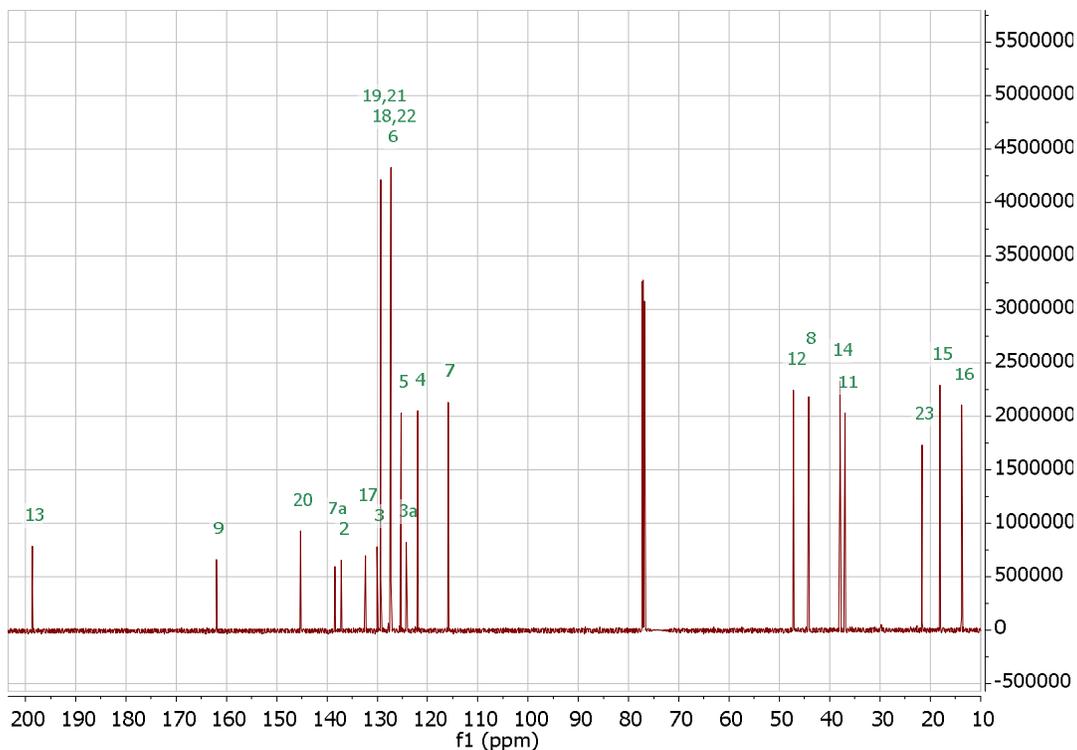
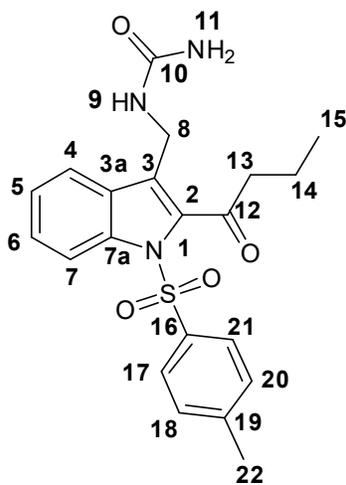


Fig. VII.27: Espectro ^{13}C -RMN de 1-((2-butiril-1-tosil-1*H*-indol-3-il)metil)imidizalidin-2-ona (7c).

VII.2.2 Espectros de 1-((2-butiril-1-tosil-1*H*-indol-3-il)metil)urea (8c)



Datos espectroscópicos:

^1H -RMN (600 MHz, CDCl_3)

δ 8.03 (d, $J=8,3$ Hz, 1-H, H-7), 7.67 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, H-4), 7.47 (d; $J=8.2$ Hz; 2H; H-17, H-21), 7.43 (m; 1H; H-6), 7.36 (m; 1H; H-5), 7.10 (d; $J=8.2$ Hz; 2H; H-18,H-20), 5.19 (t,

J= 6.1 Hz, 1H, H-9), **4.81** (s, 2H, H-10), **4.31** (d, J=6.2 Hz, 2H, H-8), **3.09** (t, J= 7.1 Hz, 2H, H-13), **2.28** (s, 3H, H-22), **1.76** (m, 2H, H-14), **1.03** (t, J= 7.1, 3H, H-15).

¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃)

δ 198.82 (C-12), **158.45** (C-10), **145.45** (C-19), **140.26**(C-7a), **139.55** (C-2), **129.98** (C-16), **129.41** (C-17, C-21), **128.70** (C-3a), **127.69** (C-6), **127.20** (C-3), **127.06** (C-18, C-20), **125.30** (C-5), **121.59** (C-4), **116.04** (C-7), **46.87** (C-8), **33.96** (C-13), **21,59** (C-22), **18.29** (C-14), **13.73** (C-15).

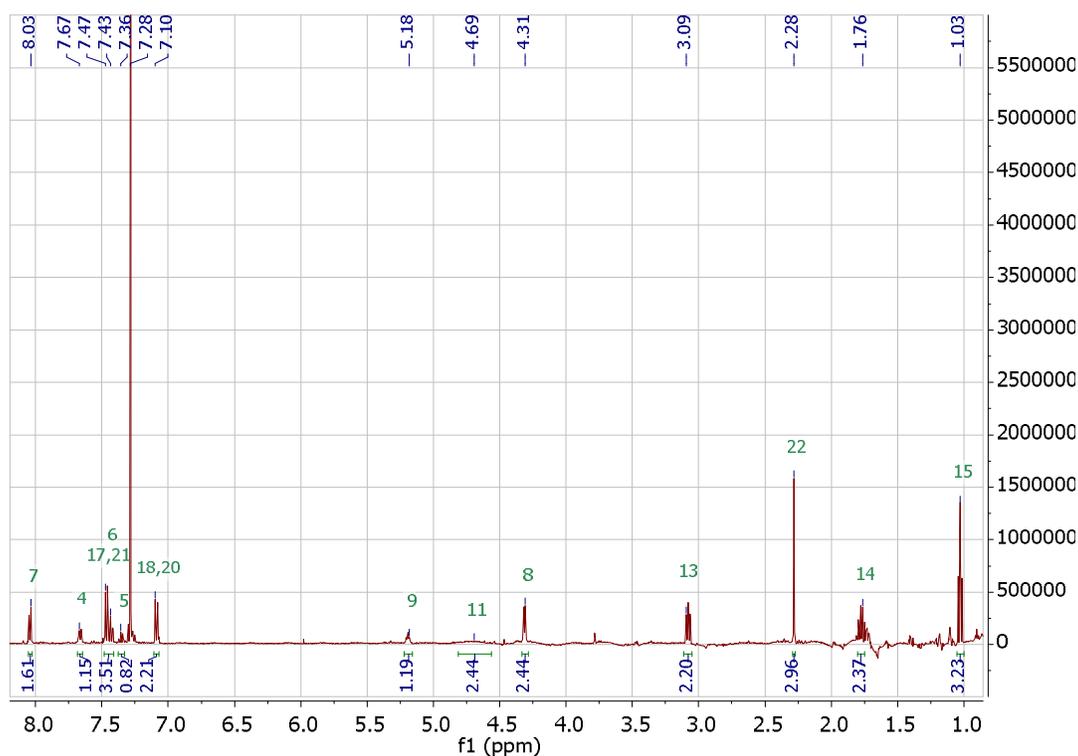


Fig.VII 28: Espectro de ¹H-RMN de 1-((2-butiril-1-tosil-1H-indol-3-il)metil)urea.

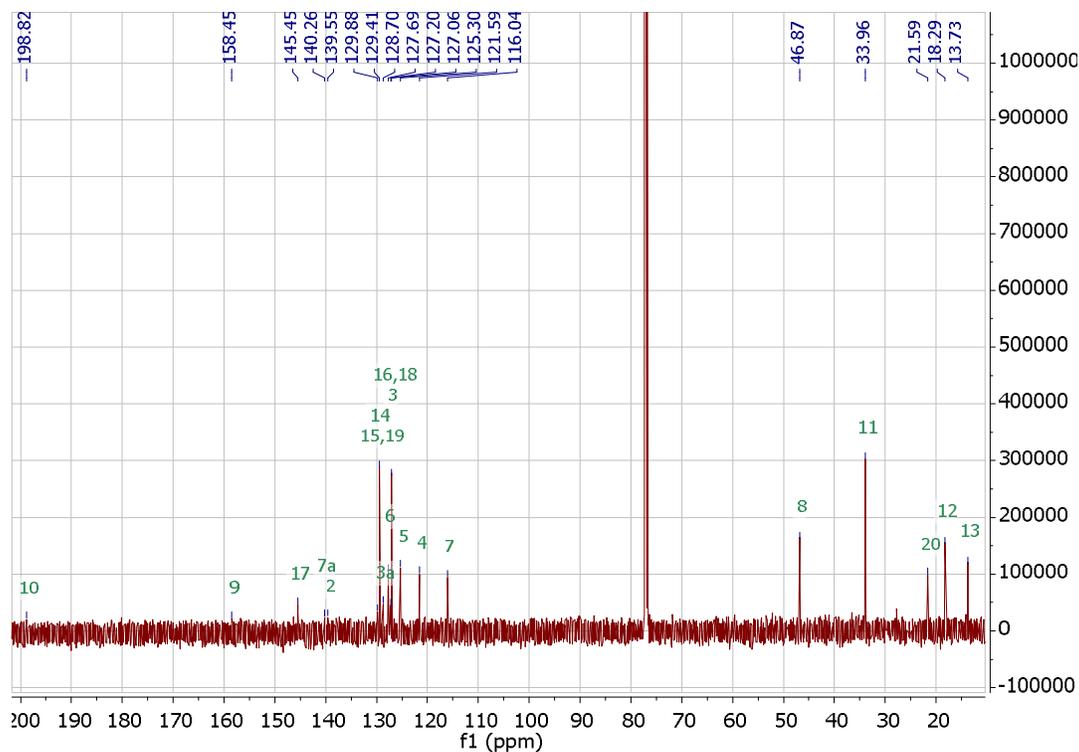
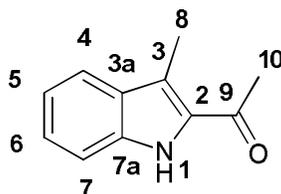


Fig. VII.29: Espectro de ^{13}C -RMN de 1-((2-butiril-1-tosil-1*H*-indol-3-il)metil)urea.

VII.3.1 Espectros de 1-(3-metil-1*H*-indol-2-il)etanona (3a)



Datos espectroscópicos:

^1H -RMN (600 MHz, CDCl_3):

δ 9.18 (s, 1H, H-1), 7.67 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, H-4), 7.35 (m, 1H, H-7), 7.32 (m, 1H, H-6), 7.13 (ddd, $J = 8.1, 6.5, 1.5$ Hz, 1H, H-5), 2.62 (d, $J = 0.9$ Hz, 6H, H-8, H-10).

^{13}C -RMN (151 MHz, CDCl_3):

δ 190.59 (C-9), 136.13 (C-2), 132.66 (C-7a), 128.85 (C-3a), 126.48 (C-6), 121.40 (C-4), 120.02 (C-5), 118.86 (C-3), 111.95 (C-7), 29.07 (C-10), 11.13 (C-8).

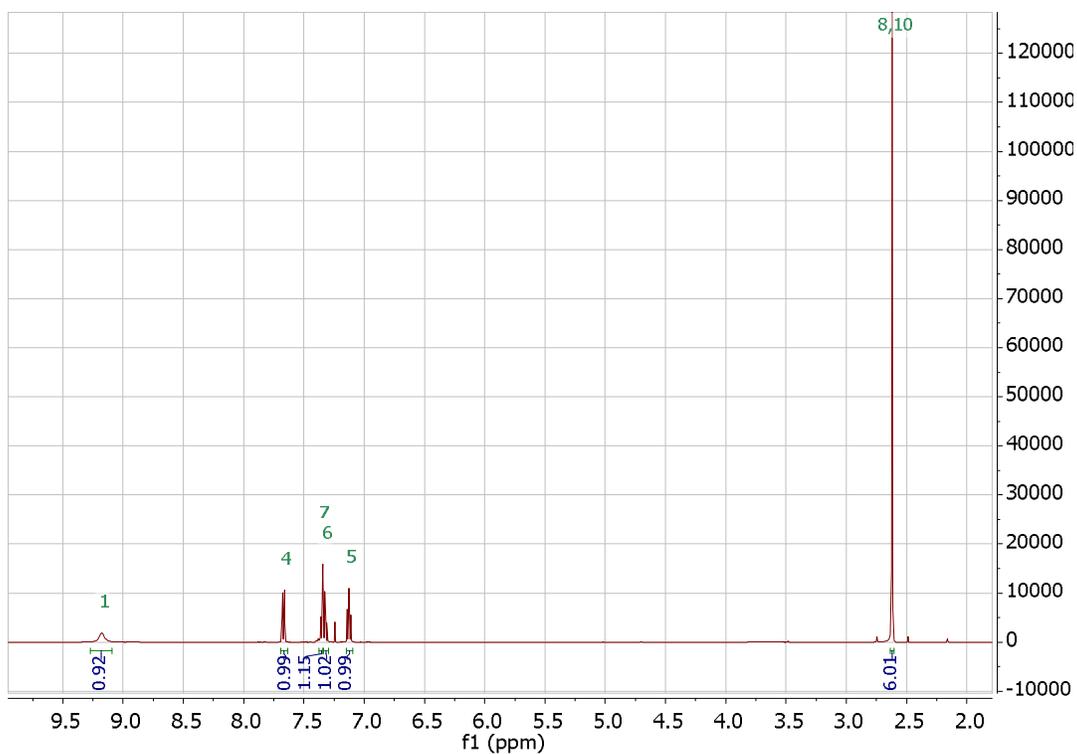


Fig.VII.30: Espectro de ¹H-RMN de 1-(3-metil-1H-indol-2-il)-etanona (3a).

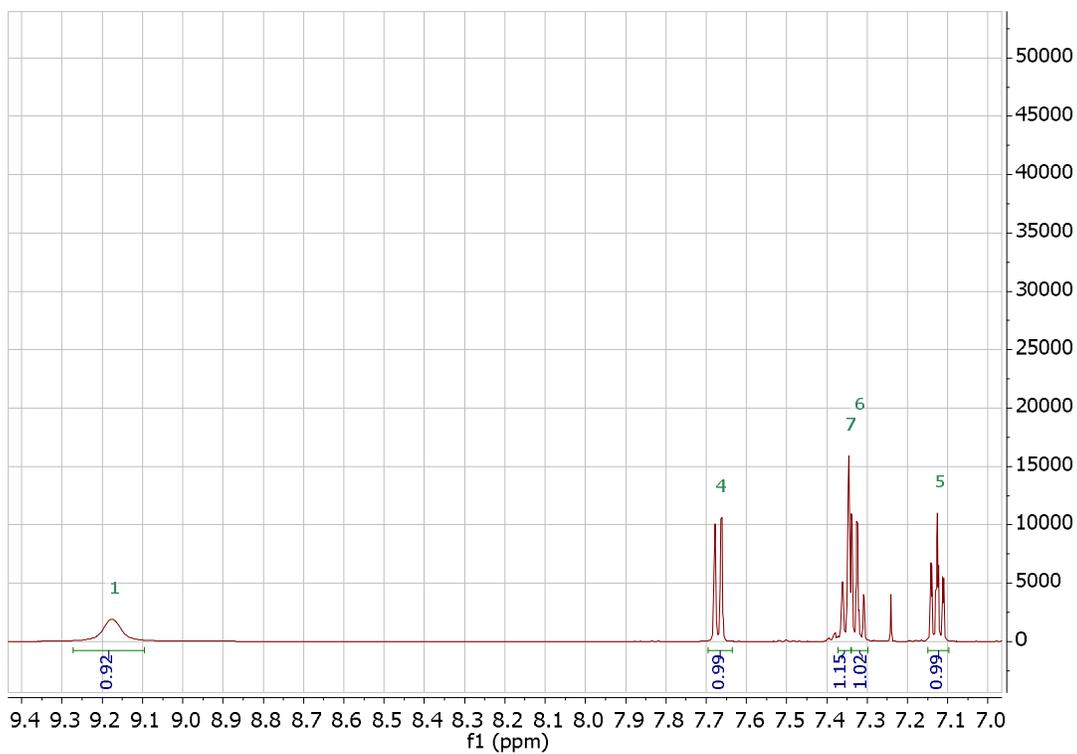


Fig.VII.31: Espectro de ¹H-RMN de 1-(3-metil-1H-indol-2-il)-etanona (3a).

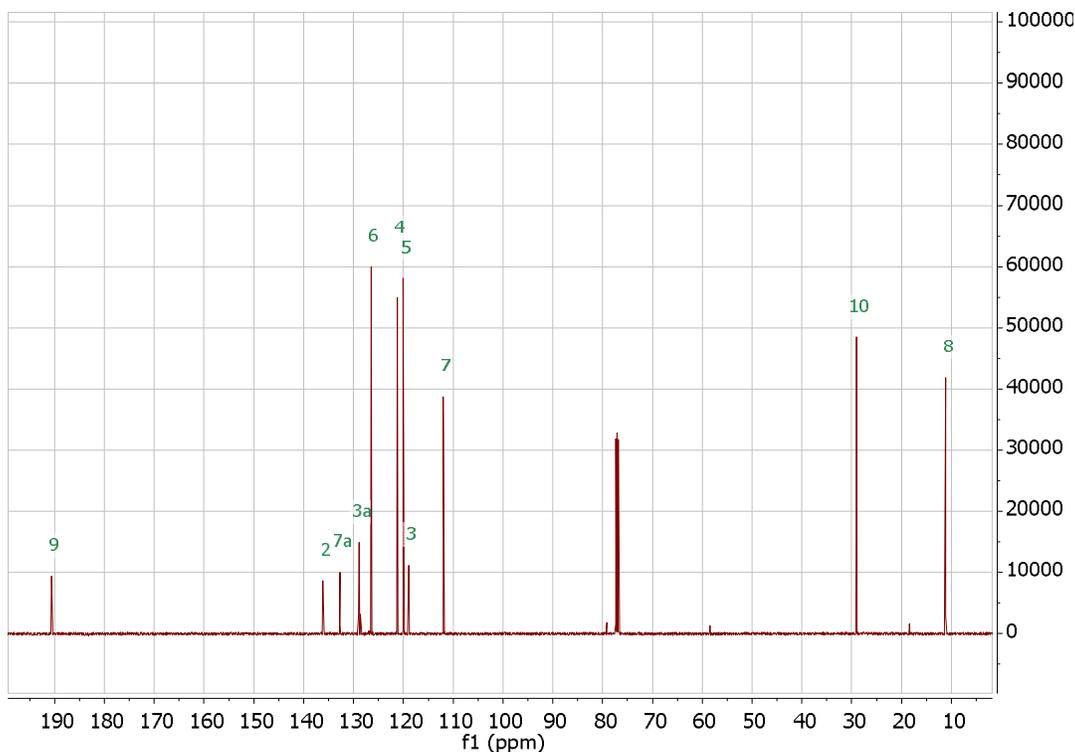
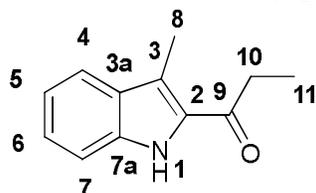


Fig.VII.32: Espectro de ^{13}C -RMN de 1-(3-metil-1H-indol-2-il)-etanona (3a).

VII.4.1 Espectros de 1-(3-metil-1H-indol-2-il)-propan-1-ona (3b)



Datos espectroscópicos:

^1H -RMN (600 MHz, CDCl_3):

δ 9.22 (s, 1H, H-1), 7.72 (dd, $J = 8.2, 0.9$ Hz, 1H, H-4), 7.42 (dt, $J = 8.3, 1.0$ Hz, 1H, H-6), 7.37 (m, 1H, H-7), 7.41 (m, 1H, H-6), 7.17 (ddd, $J = 8.1, 6.8, 1.1$ Hz, 1H, H-5), 3.01 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, H-10), 2.67 (s, 3H, H-8), 1.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-11).

^{13}C -RMN (151 MHz, CDCl_3)

δ 193.85 (C-9), 136.00 (C-7a), 132.37 (C-2), 128.93 (C-3a), 126.23 (C-6), 121.12 (C-4), 119.94 (C-5), 117.91 (C-3), 111.90 (C-7), 34.30 (C-10), 11.24 (C-8), 8.06 (C-11).

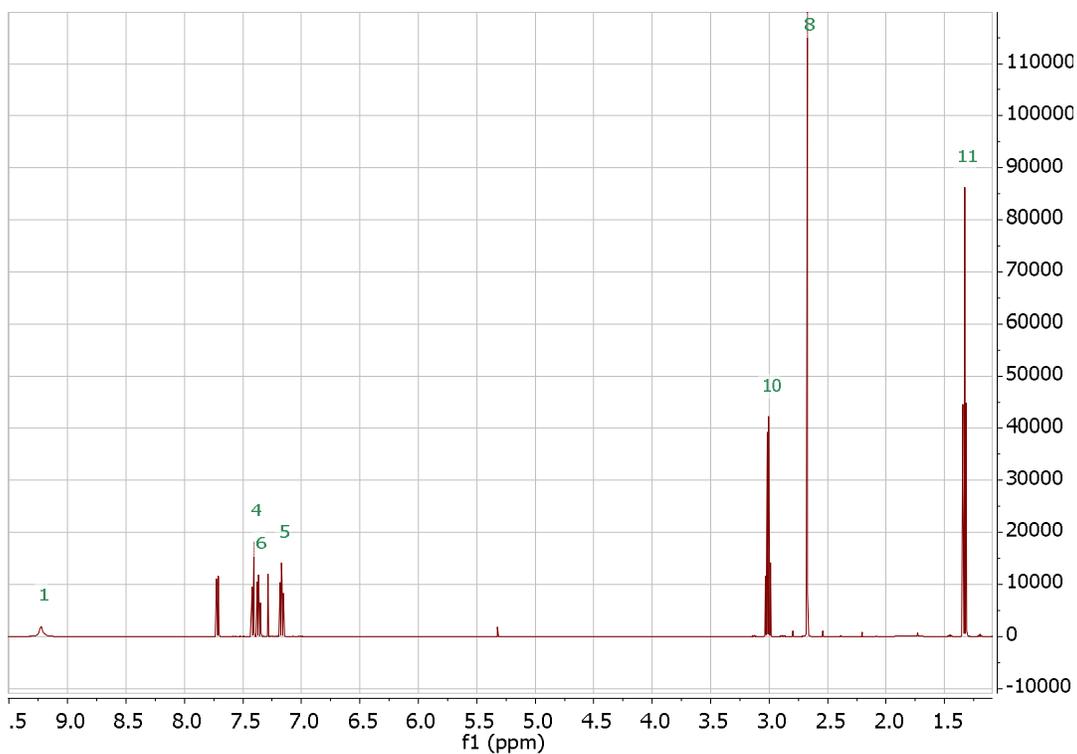


Fig.VII.33: Espectro de ¹H-RMN de 1-(3-metil-1*H*-indol-2-il)-propan-1-ona (3b).

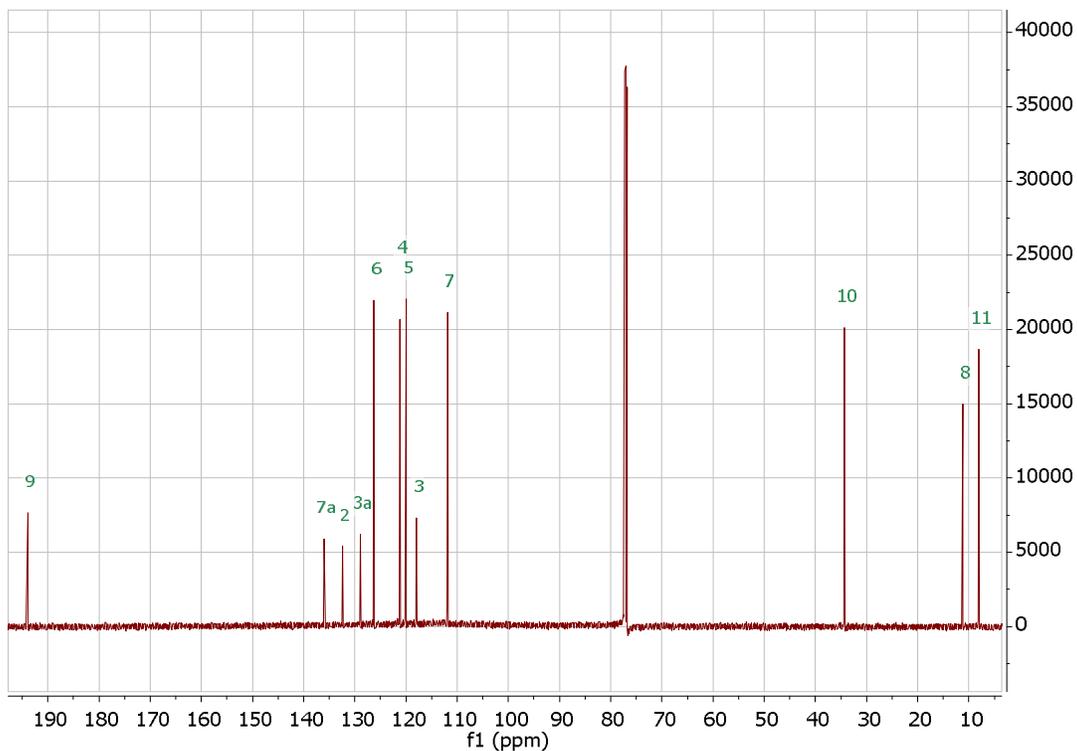
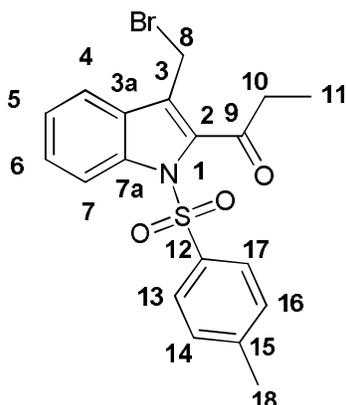


Fig.VII.34: Espectro de ¹³C-RMN de 1-(3-metil-1*H*-indol-2-il)-propan-1-ona (3b).

VII.4.2 Espectros de 1-(3-(bromometil)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)propan-1-ona (4b)



Datos espectroscópicos:

¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃)

δ 8.06 (d, J=8.3 Hz, 1-H, H-7), 7.67 (d, J=8.1 Hz, 1-H, H-4), 7.60 (t, J= 8.2 Hz, 1H, H-6), 7.56 (d, J=8.4, 2H, H-13, H-17), 7.45 (t, J=8.2 Hz, 1H, H-5), 7.13 (d, J=8.2 Hz, 2H, H-15, H-17), 4.53 (s, 2H, H-8), 3.08 (d, J = 6.8 Hz, 2H, H-10), 2.30 (s, 1H, H-19), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H, H-12).

¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃)

δ 199.45 (C-9), 145.46 (C-15), 137.34 (C-7a), 136.63 (C-2), 132.75 (C-12), 129.63 (C-14, C-16), 128.88 (C-3a), 127.36 (C-6), 127.18 (C-13, C-17), 124.90 (C-5), 123.43 (C-3), 120.78 (C-4), 115.66 (C-7), 38.43 (C-10), 30.96 (C-8), 20.79 (C-18), 8.56 (C-11).

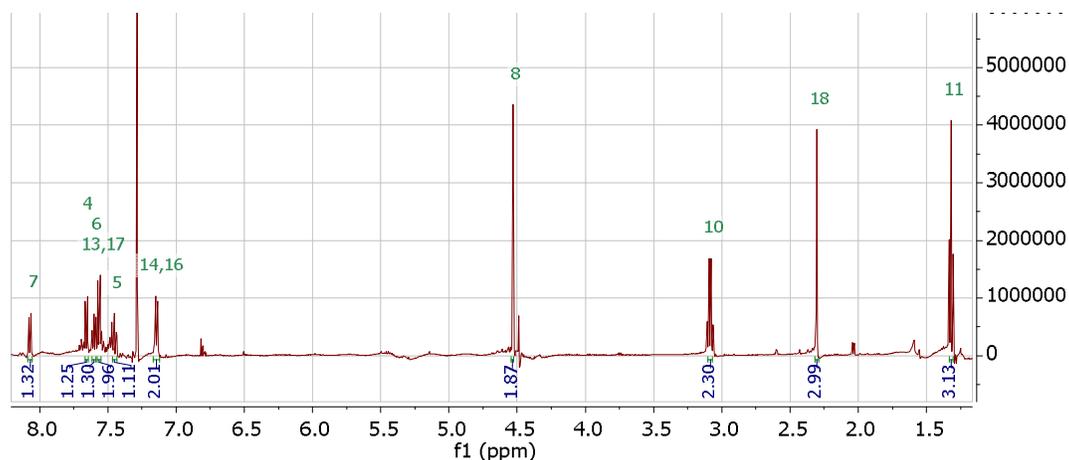


Fig.VII.35: Espectro de ¹H-RMN de 1-(3-(bromometil)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)propan-1-ona (4b).

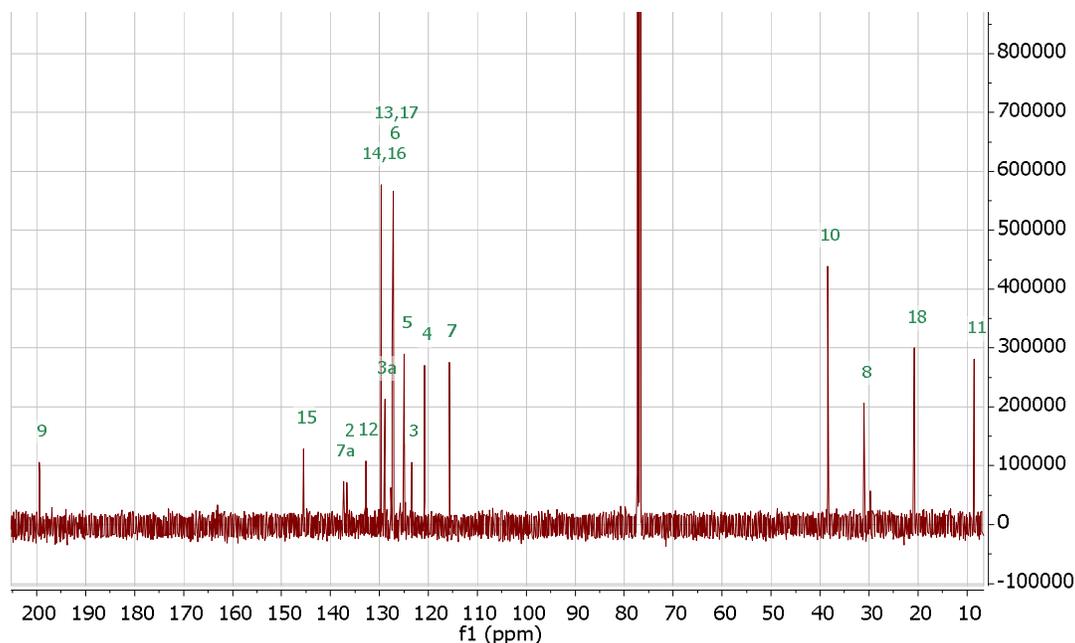
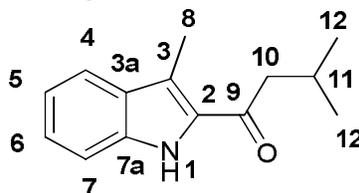


Fig.VII.36: Espectro de ^{13}C -RMN de 1-(3-(bromometil)-1-tosil-1H-indol-2-il)propan-1-ona (4b).

VII.5.1 Espectros de 3-metil-1-(3-metil-1H-indol-2-il)butan-1-ona (3c)



Datos espectroscópicos:

^1H -RMN (600 MHz, CDCl_3)

δ 9.30 (s, 1H, H-1), 7.72 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-4), 7.41 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-7), 7.37 (dd, $J = 8.2$ Hz, 1.1 Hz, 1H, H-6), 7.17 (dd, $J = 8.0$ Hz, 1.1 Hz, 1H, H-5), 2.86 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H, H-10), 2.68 (s, 3H, H-8), 2.41 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-11), 1.10 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H, H-12).

^{13}C -RMN (151 MHz, CDCl_3)

δ 193.14 (C-9), 136.06 (C-7a), 132.72 (C-2), 129.03 (C-3a), 126.30 (C-6), 121.18 (C-4), 119.97 (C-5), 117.94 (C-7), 111.92 (C-3), 49.80 (C-10), 25.09 (C-11), 22.84 (C-12), 11.28 (C-8).

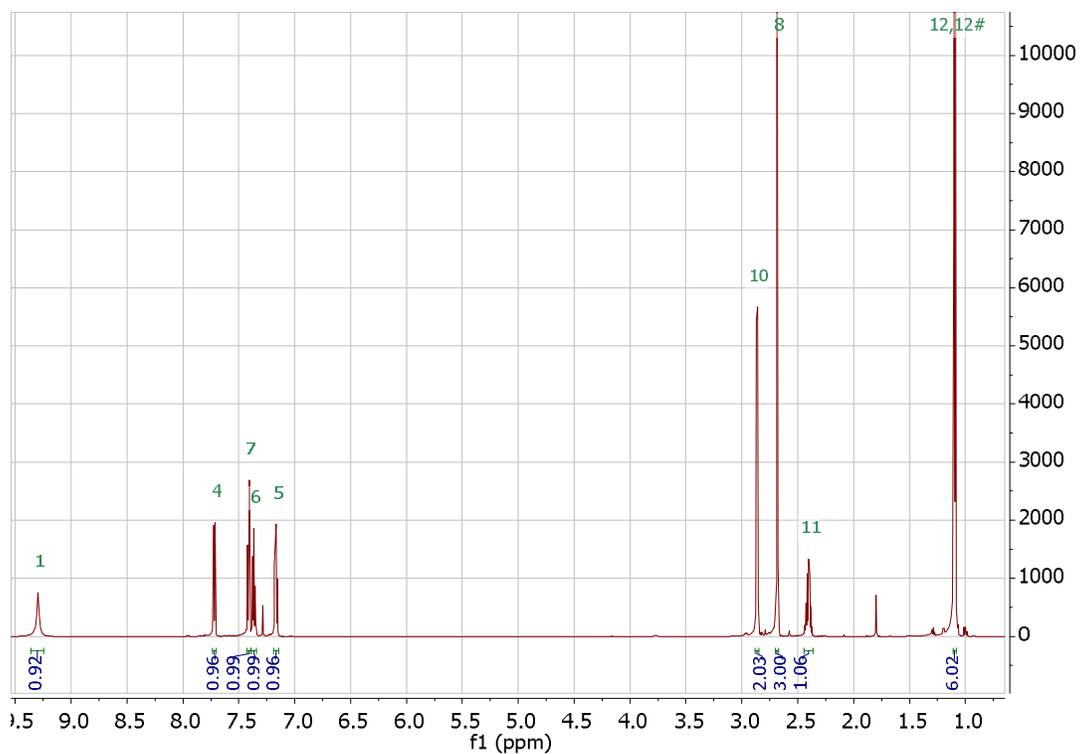


Fig.VII.37: Espectro de ^1H -RMN de 3-metil-1-(3-metil-1*H*-indol-2-il)butan-1-ona (3d).

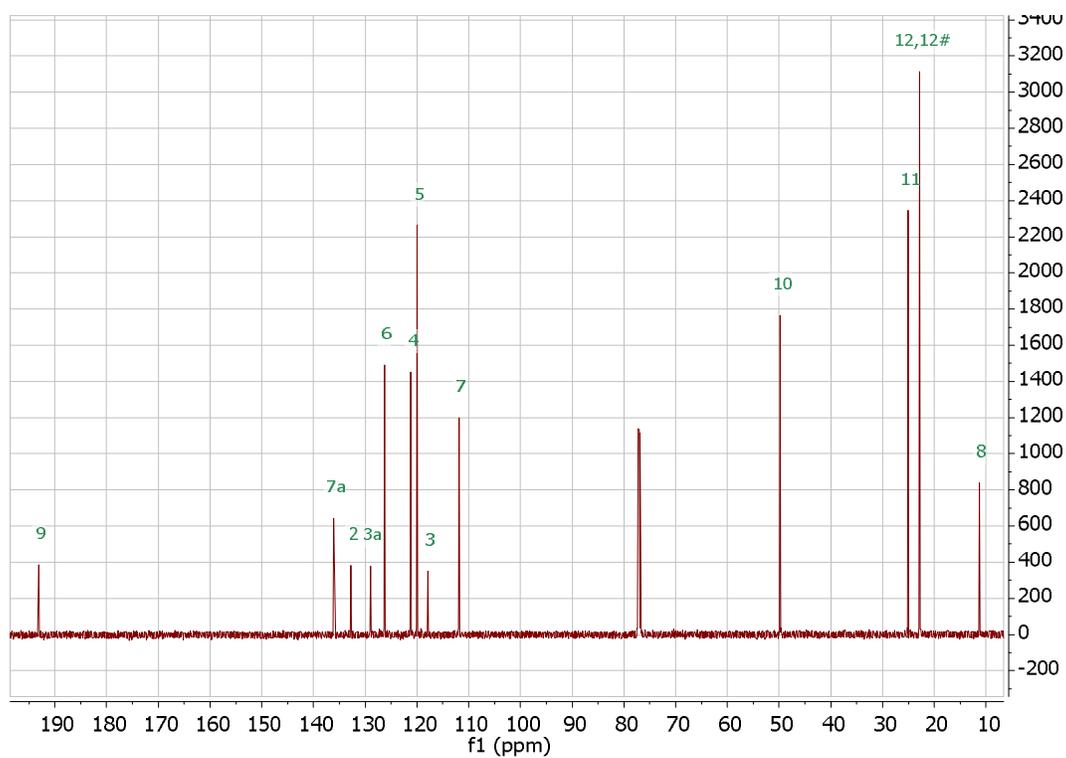
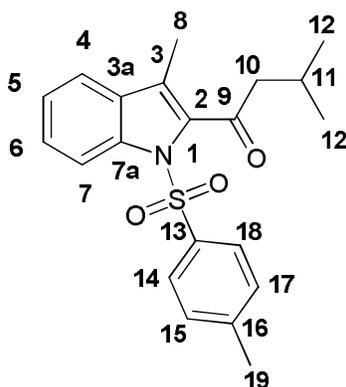


Fig.VII.38: Espectro de ^{13}C -RMN de 3-metil-1-(3-metil-1*H*-indol-2-il)butan-1-ona (3d).

VII.5.2 Espectros de 3-metil-1-(3-metil-1-tosil-1*H*-indol-2-il)butan-1-ona (4d)



Datos espectroscópicos:

¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃)

δ 8.07 (d, J=8,3 Hz, 1-H, H-7), 7.50 (d; J=8.2; 2H; H-14, H-18), 7.41 (m; 2H; H-6, H-4), 7.27 (m; 1H; H-5), 7.08 (d; J=8.2 Hz; 2H; H-15,H-17), 2.98 (d, J = 6.9 Hz, 2H, H-10), 2.27 (s, 1H, H-22), 2.24 (s, 1H, H-8), 2.20 (m, J = 6.7, 1H, H-11), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H, H-12).

¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃)

δ 198.57 (C-9), 144.89 (C-16), 137.33 (C-7a), 136.84 (C-2), 132.43 (C-13), 131.89 (C-3a), 129.28 (C-15, C-17), 127.20 (C-14, C-18), 127.19 (C-6), 126.21 (C-3), 124.74 (C-5), 120.69 (C-4), 116.26 (C-7), 53.45 (C-10), 25.77 (C-11), 22.67 (C-12), 21.55 (C-19), 9.44 (C-8).

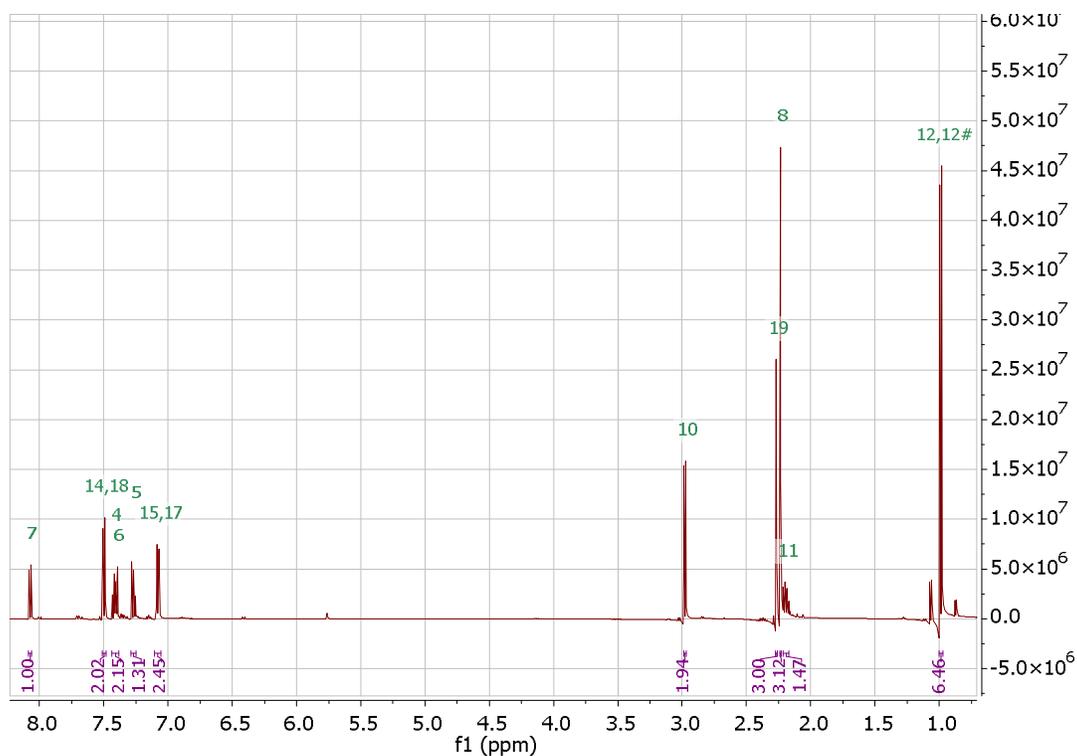


Fig. VII.39: Espectro de ^1H -RMN 3-metil-1-(3-metil-1-tosil-1*H*-indol-2-il)butan-1-ona (4d).

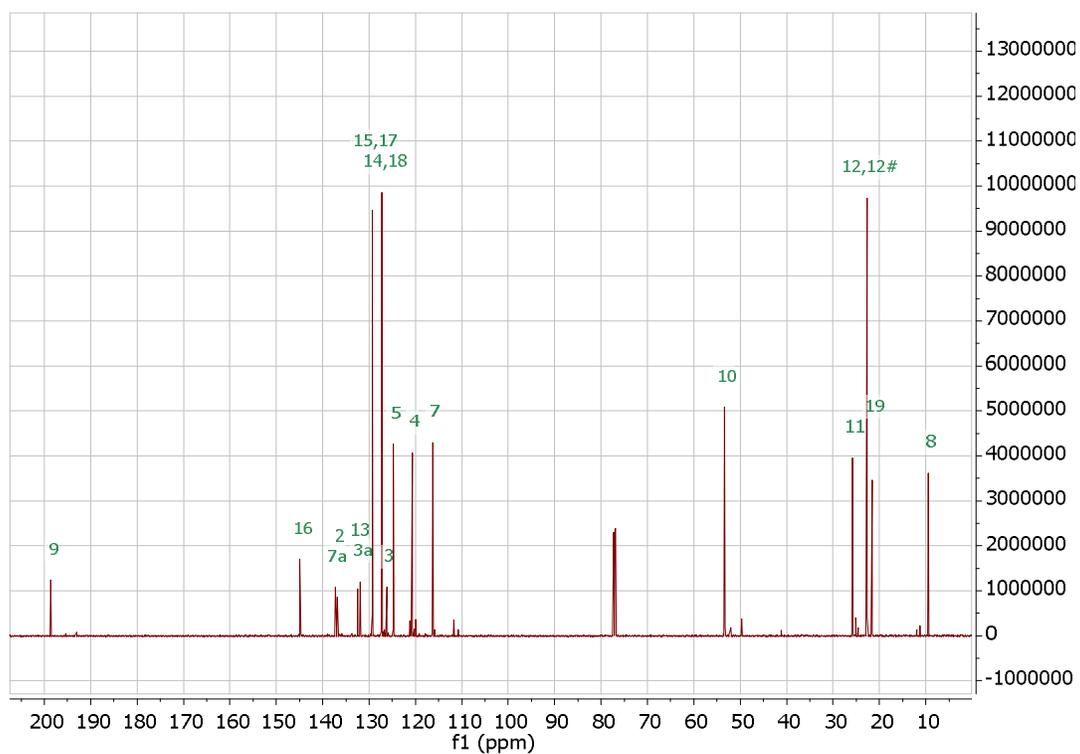
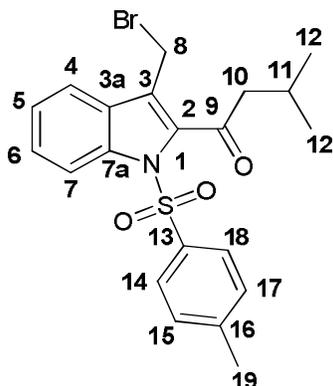


Fig. VII.40: Espectro de ^{13}C -RMN de 3-metil-1-(3-metil-1-tosil-1*H*-indol-2-il)butan-1-ona (4d).

VII.5.3 Espectros de 3-metil-1-(3-(bromometil)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)butan-1-ona (5d)



Datos espectroscópicos:

¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃)

δ 8.07 (d, J=8.3 Hz, 1-H, H-7), 7.59 (d, J=8.1 Hz, 1-H, H-4), 7.54 (d, J=8.4, 2H, H-14,H-18), 7.44 (t, J= 8.2 Hz, 1H, H-6), 7.33 (t, J=8.2 Hz, 1H, H-5), 7.13 (d, J=8.2 Hz, 2H, H-15, H-17), 4.55 (s, 2H, H-8), 3.02 (d, J = 6.8 Hz, 2H, H-10), 2.29 (s, 1H, H-19), 2.29 (m, 1H, H-11), 1.06 (d, J = 6.7 Hz, 6H, H-12).

¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃)

δ 197.95 (C-9), 145.35 (C-16), 137.79 (C-7a), 136.95 (C-2), 129.53 (C-15, C-17), 129.10 (C-3a), 127.42 (C-13), 127.16 (C-14, C-18), 124.92 (C-5), 124.03 (C-3), 120.93(C-4), 115.93 (C-7), 53.64 (C-10), 25.18 (C-11), 22.71 (C-8), 21.54 (C-12), 20.89 (C-19).

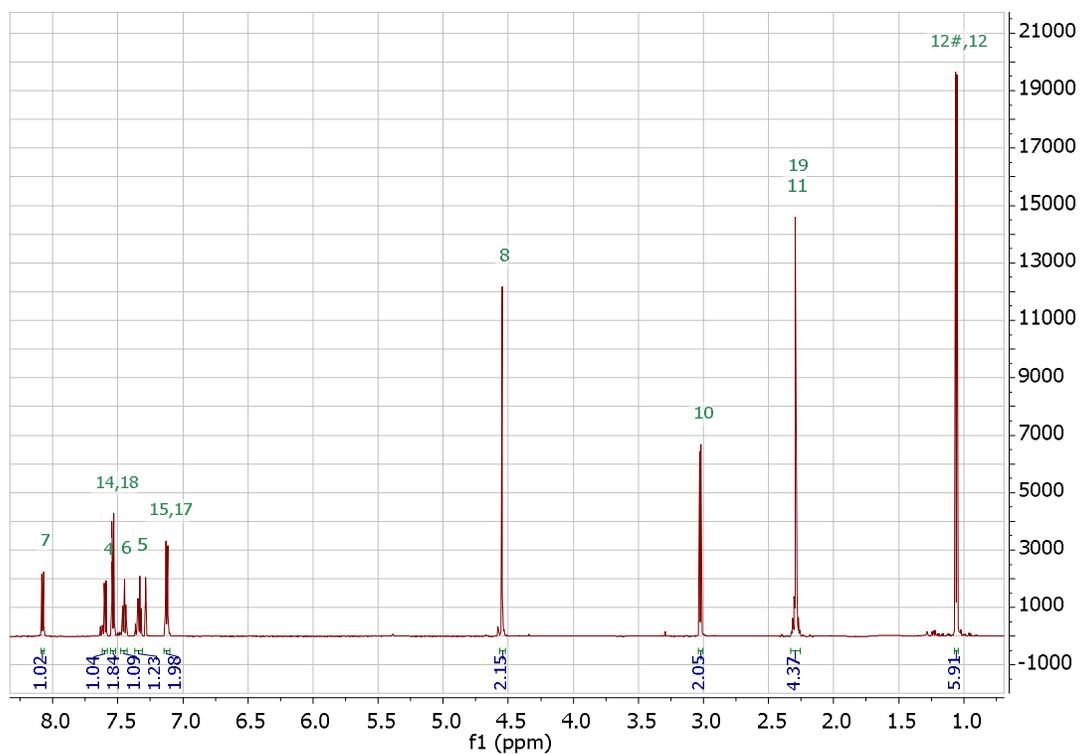


Fig.VII.41: Espectro ^1H -RMN de 3-metil-1-(3-(bromometil)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)butan-1-ona (5d).

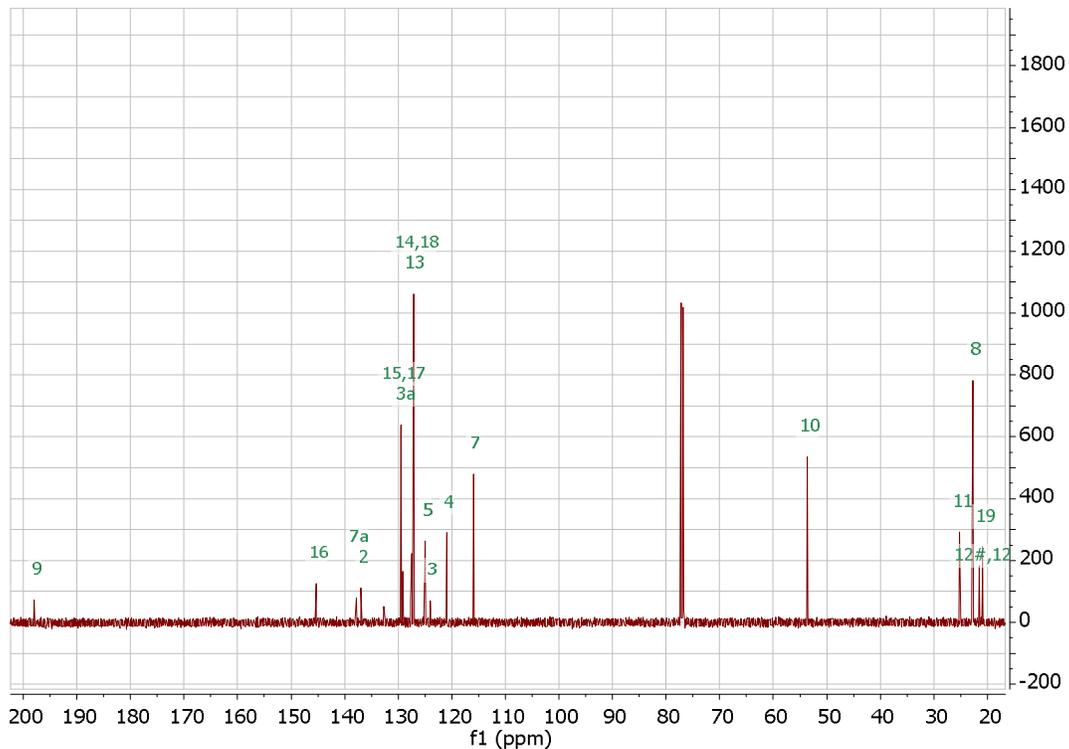
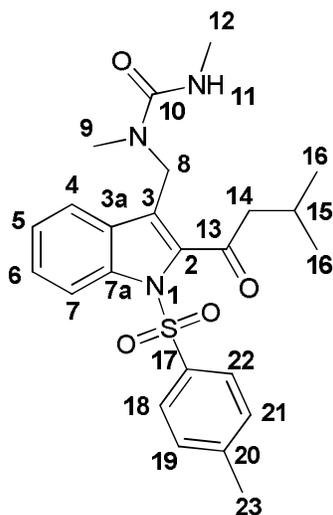


Fig.VII.42: Espectro ^{13}C -RMN de 3-metil-1-(3-(bromometil)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)butan-1-ona (5d).

VII.5.4 Espectros de 1,3-dimetil-1-((2-(3-metilbutanoil)-1-tosil-1*H*-indol-3-il)metil)urea (6d)



Datos espectroscópicos:

¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃)

δ 8.07 (d, J=8.3 Hz, 1-H, H-7), 7.68 (d, J=8.2 Hz, 1H, H-4), 7.49 (d, J=8.4; 2H; H-18, H-22), 7.41 (t, J=8.1 Hz, 1H, H-6), 7.26 (t, J=8.1 Hz, 1H, H-5), 7.07 (d, J=8.2 Hz, 2H, H-19, H-21), 4.76 (s, señal ancha, 1H, H-11), 4.54 (s, 1H, H-8), 3.00 (d, J = 6.8 Hz, 2H, H-14), 2.83 (d, J=4,61, 3H, H-12), 2.73 (s, 3H, H-9), 2.28 (s, 3H, H-22), 2.15 (m, J = 6.7 Hz, 1H, H-15), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 6H, H-16).

¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃)

δ 197.95 (C-13), 158.70 (C-10), 145.25 (C-20), 138.29 (C-7a), 137.33 (C-2), 132.30 (C-17), 130.23 (C-3a), 129.31 (C-18, C-20), 127.39 (C-6), 127.18 (C-19, C-21), 125.98 (C-3), 125.29 (C-5), 122.25 (C-4), 116.00 (C-7), 53.74 (C-14), 41.35 (C-8), 33.06 (C-9), 27.79 (C-12), 25.47 (C-15), 22.65 (C-16), 21.51 (C-23).

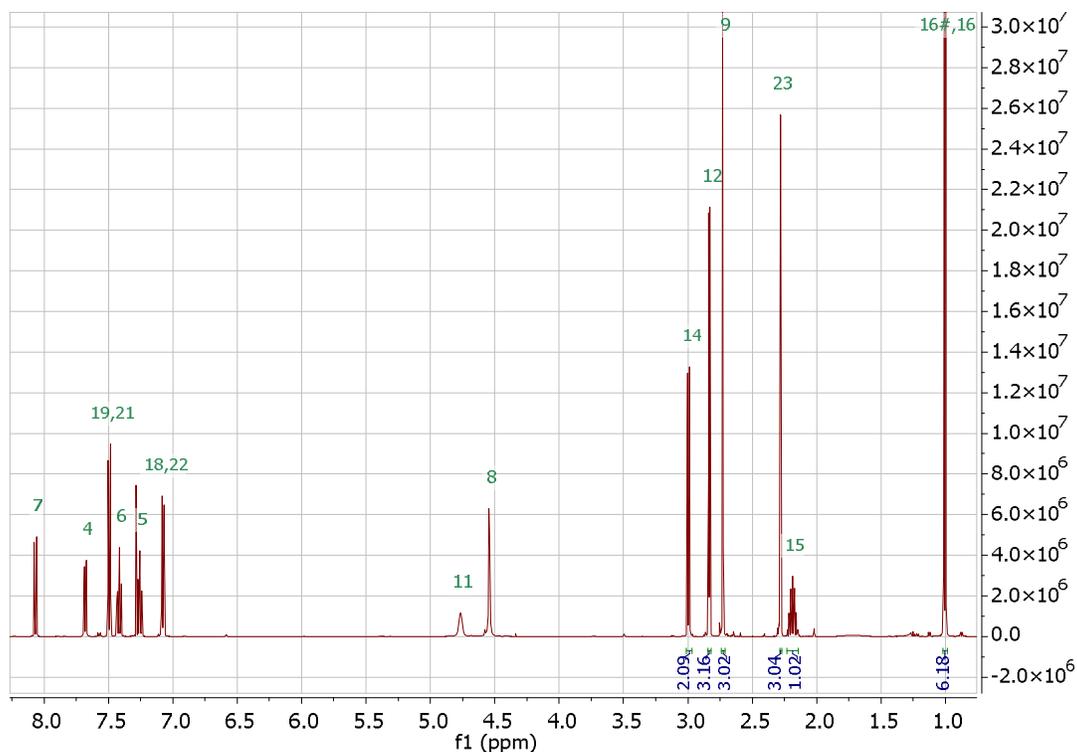


Fig.VII.43: Espectro ^1H -RMN de 1,3-dimetil-1-((2-(3-metilbutanoil)-1-tosil-1H-indol-3-il)metil)urea (6d).

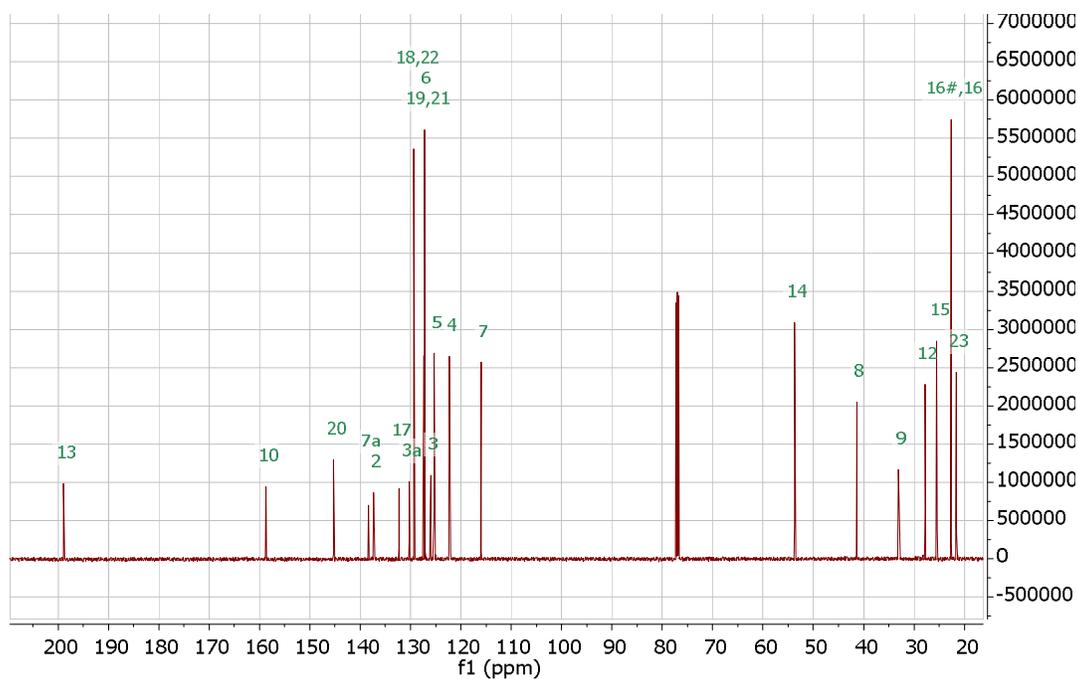
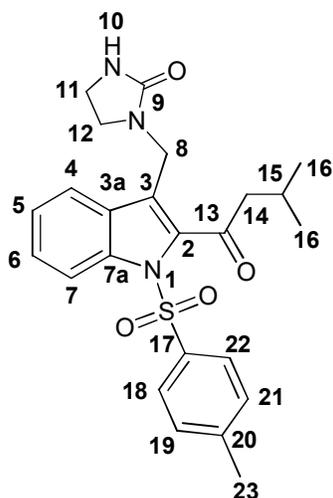


Fig.VII.44: Espectro ^{13}C -RMN 1,3-dimetil-1-((2-(3-metilbutanoil)-1-tosil-1H-indol-3-il)metil)urea (6d).

VII.5.5. Espectros de 1-((2-metilbutanoil)-tosil-1*H*-indol-3-il)metilimidazolidin-2-ona (7d)



Datos espectroscópicos:

¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃)

δ 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-7), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H-4), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-18, H-22), 7.43 (dd, J = 8.4 Hz, 1.2 Hz, 1H, H-6), 7.27 (dd, J = 8.4 Hz, 0.8 Hz, 1H, H-5), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H-19, H-21), 4.59 (s, 1H, H-10), 4.39 (s, 2H, H-8) 3.26 (m, 2H, H-12), 3.14 (m, 2H, H-11), 3.00 (d, J = 6.8 Hz, 2H, H-14), 2.29 (s, 3H, H-23), 2.21 (m, 1H, H-15), 1.02 (d, J = 6.7 Hz, 6H, H-16).

¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃)

δ 198.14 (C-13), 162.01 (C-9), 145.23 (C-20), 138.81 (C-7a), 137.29 (C-2), 132.32 (C-17), 130.12 (C-3), 129.27 (C-19, C-20), 127.43 (C-6), 127.26 (C-18, C-22), 125.30 (C-5), 124.61 (C-3a), 121.96 (C-4), 116.08 (C-7), 53.66 (C-8), 44.18 (C-12), 37.92 (C-14), 37.07 (C-11), 25.34 (C-15), 22.67 (C-16), 21.57 (C-23).

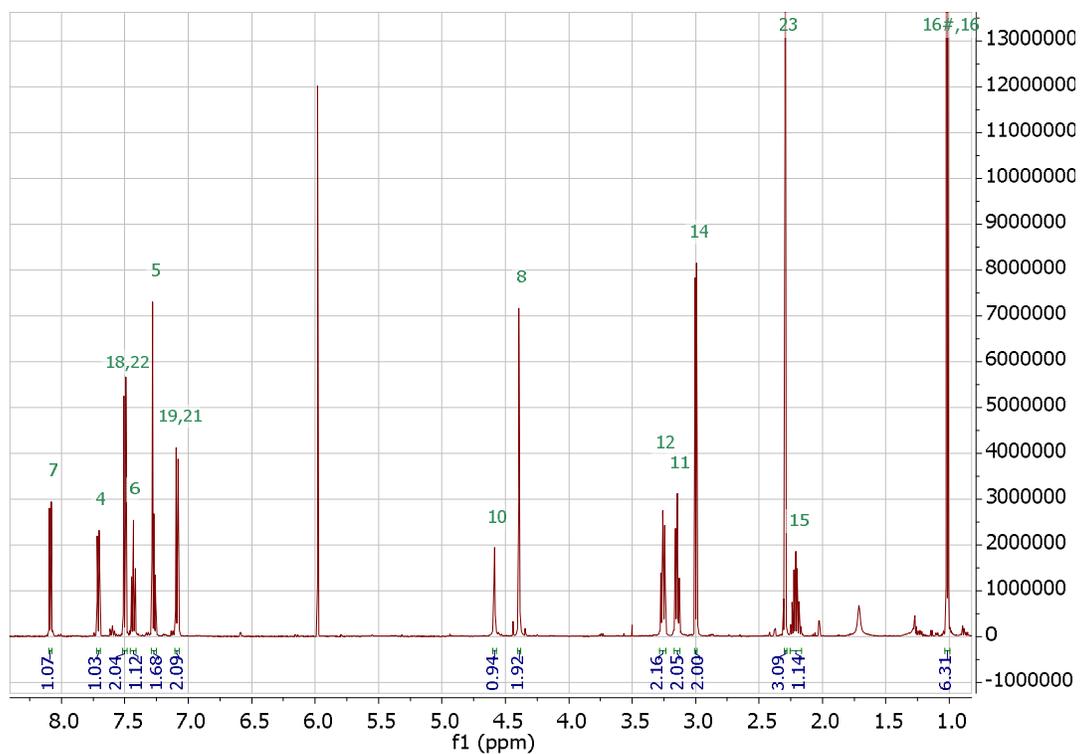


Fig.VII.45: Espectro ^1H -RMN de 1-((2-metilbutanoil)-tosil-1*H*-indol-3-il)metil)imidazolidin-2-ona (7d).

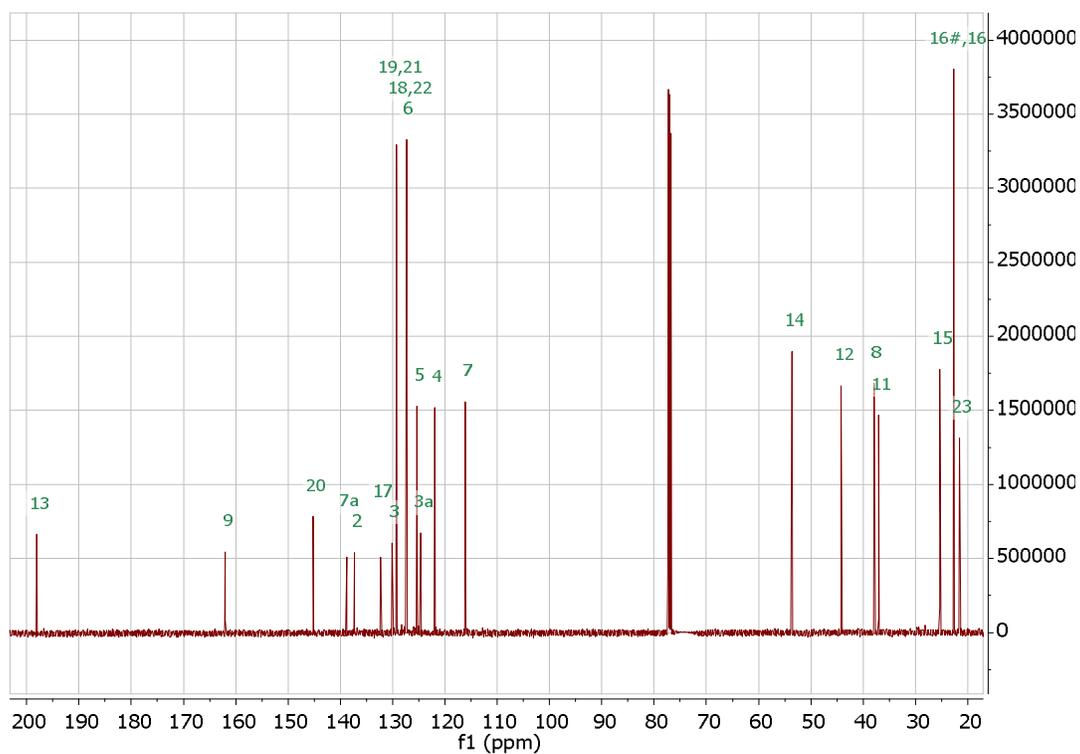
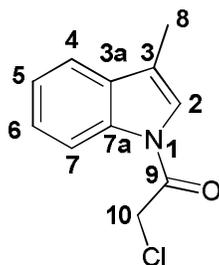


Fig.VII.46: Espectro ^{13}C -RMN de 1-((2-metilbutanoil)-tosil-1*H*-indol-3-il)metil)imidazolidin-2-ona (7d).

VII.6.1. Espectros de 2-cloro-1-(3-metil-1*H*-indol-1-il)etanona (2f)



Datos espectroscópicos:

¹H RMN (600 MHz, CDCl₃)

δ 8.43 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-7), 7.53 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-4), 7.41 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-6), 7.35 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-5), 7.17 (s, 1H, H-2), 4.53 (s, 2H, H-10), 2.31 (s, 3H, H-8).

¹³C RMN (151 MHz, CDCl₃)

δ 163.69 (C-9), 135.96 (C-7a), 131.40 (C-3a), 125.70 (C-6), 124.18 (C-5), 121.00 (C-3), 119.98 (C-2), 119.03 (C-4), 116.67 (C-7), 42.49 (C-10), 9.74 (C-8).

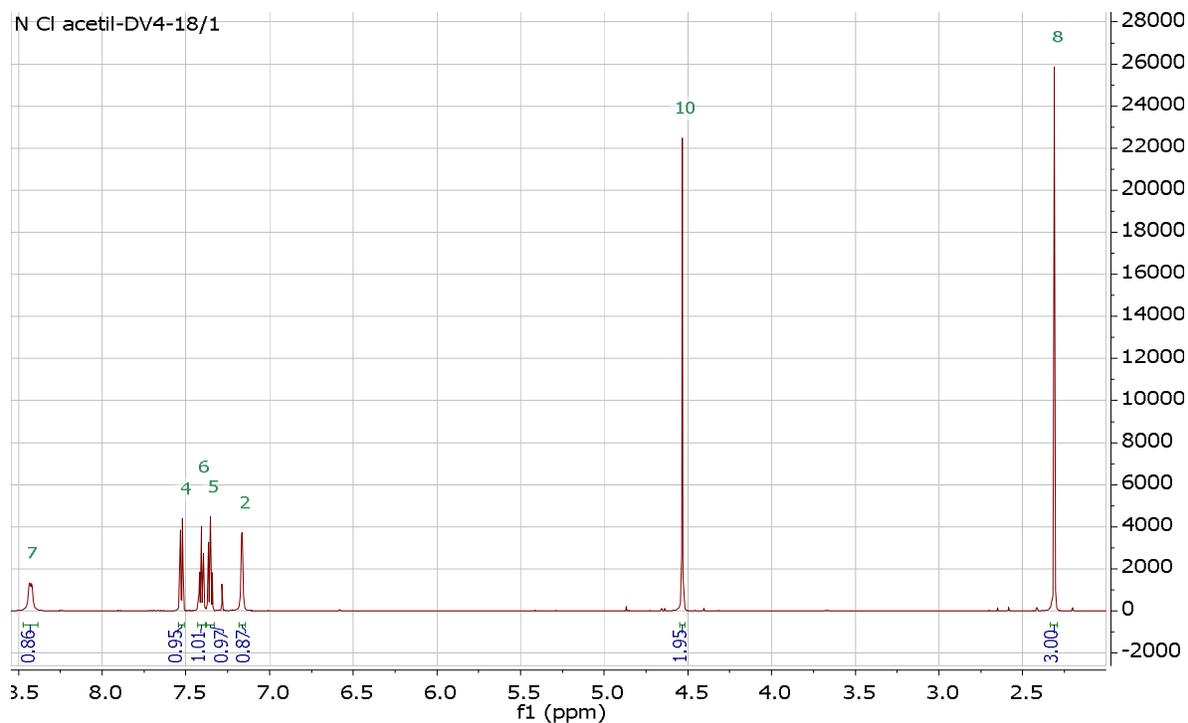


Fig.VII.47: Espectro de ¹H-RMN de 2-cloro-1-(3-metil-1*H*-indol-1-il)etanona (3f).

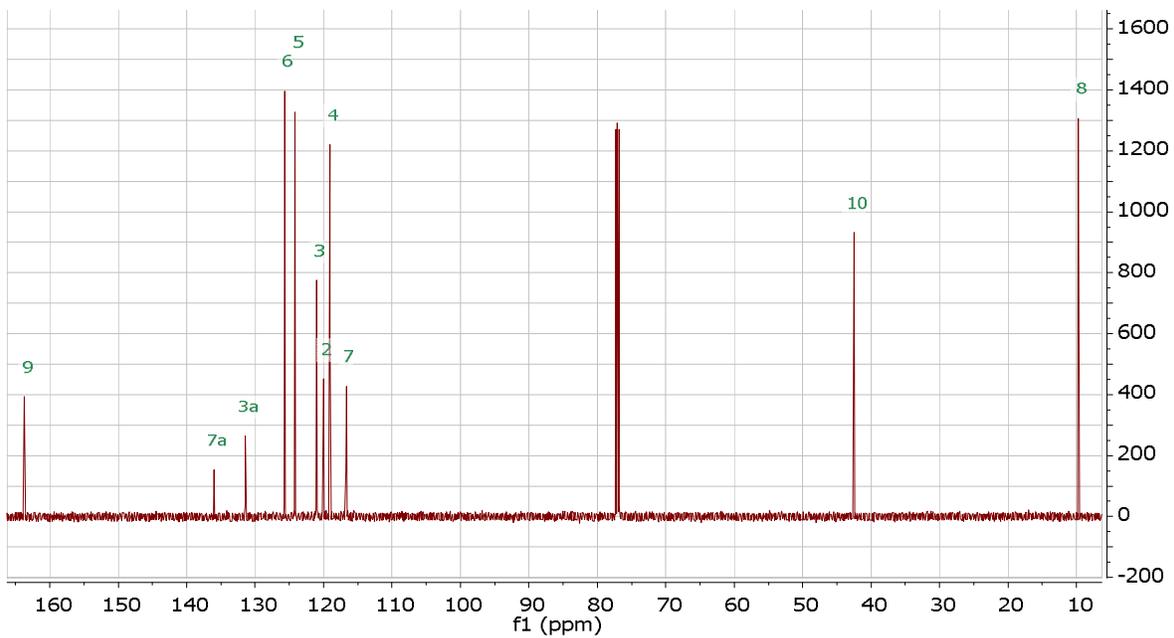


Fig.VII.48: Espectro de ^{13}C -RMN de 2-cloro-1-(3-metil-1H-indol-1-il)etanona (3f).