



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**“EL USO DE BROMURO DE TETRADECILTRIMETIL AMONIO
COMO AGENTE ALQUILANTE DE HETEROCICLOS
NITROGENADOS AROMÁTICOS”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:
RICARDO GARCÍA MONROY

ASESOR ACADEMICO
Dr. en C.Q.B CARLOS GONZÁLEZ ROMERO

ASESOR ADJUNTO
M. en C. Davir González Calderón



TOLUCA, MÉX.

ABRIL DE 2016

ÍNDICE

	Página
Dedicatorias y Agradecimientos.....	III
Acrónimos y abreviaturas.....	VI
Resumen.....	1
CAPÍTULO 1. MARCO TEÓRICO	2
1.1. Antecedentes.....	3
1.2. Alquilación de Friedel-Crafts.....	4
1.3. Alquilación de aminas por haluros de alquilo.....	6
1.4. Síntesis de Gabriel.....	8
1.5. Alquilación de aminas y compuestos nitrogenados en medio acuoso.....	9
1.6. Reacciones de alquilación catalizadas por metales.....	10
1.7. Química del indol.....	13
1.7.1. Métodos conocidos de N-alquilación del indol.....	16
1.7.2. N-alquilación extractiva de indoles.....	17
1.7.3. N-alquilación de indoles por sustitución de halogenuros de alquilo.....	18
1.7.4. N-alquilación de indoles con alcoholes bajo condiciones de la reacción de Mitsunobu.....	19
1.8. Química del Imidazol (Azoles).....	20
1.8.1. Métodos conocidos de la N-alquilación del imidazol.....	22

1.82	<i>N</i> -alquilación de imidazoles con acrilonitrilo vía adición de Michael.....	23
1.83	Síntesis de derivados del imidazol análogos a la angiotensina II (Bloqueadores de receptores AT1).....	24
1.9.	Química del pirrol.....	24
1.9.1.	Métodos conocidos de la <i>N</i> -alquilación del pirrol.....	26
1.10.	Identificación de compuestos orgánicos	27
1.11.	Justificación	32
1.12.	Hipótesis, Objetivo y Metas	33
CAPÍTULO 2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS		34
2	Generalidades.....	35
2.1	Posible mecanismo de reacción de la <i>N</i> -metilación.....	36
2.2	Discusión de resultados de la <i>N</i> -metilación.....	38
2.3	Análisis de RMN ¹ H y ¹³ C para la identificación del <i>N</i> -metilo.....	40
2.4	Análisis de RMN ¹ H y ¹³ C.....	41
2.5	Análisis de IR.....	44
2.6	Análisis de Espectrometría de masas.....	45
CAPÍTULO 3. PARTE EXPERIMENTAL		47
3.1.	Generalidades de la parte experimental.....	48
3.2.	Método general para la <i>N</i> -metilación de heterociclos nitrogenados aromáticos.....	49
3.3.	. Preparación de 1-metil-2-(3,4 dibenciloxibenzoil)pirrol (2').	50
3.4.	. Preparación de 9-metilcarbazol (3').	51

3.5. Preparación de 1-metil-2-(p-nitrobenzoil)pirrol (4').	52
3.6. Preparación de 1-metil-2-fenilindol (5').	52
3.7. Preparación de 1-metil-2-benzoilpirrol (6').	53
3.8. Preparación de 1-metil-2-formilpirrol (7').	54
3.9. Preparación de 1-metil-2-(3,4-metilendioxi benzoil)imidazol (8').	55
3.10. Preparación de (1-metil-2-(3,4-dimetoxibencil)pirrol) (9').	56
Conclusiones	57
Referencias bibliográficas	59
Anexos	65

ACRONIMOS Y ABREVIATURAS

AcO⁻	Acetato.
AcOEt	Acetato de etilo.
AKT	Proteína Quinasa B.
BuLi	Butil Litio
ccf	Cromatografía en capa fina.
cc	Cromatografía en columna.
CMMP	cianometilidenotrimetilfosforano.
DMAC	<i>N, N</i> -dimetilacetamida
DMSO	Dimetil Sulfóxido.
IL-6	Interleucina 6.
IR	Infrarrojo.
Hex	Hexano.
NMP	1-metil-2-pirrolidina.
RMN ¹³C	Resonancia Magnética Nuclear- Carbono 13.
RMN ¹H	Resonancia Magnética Nuclear de hidrógeno.
S_N2	Sustitución nucleofílica bimolecular.
TNF-α	Factor de Necrosis Tumoral alfa.
mL	mililitro.
PM	Peso molecular.
J	Constante de acoplamiento.
DMF	Dimetilformamida.
g	Gramos.

RESUMEN

En el presente trabajo, se *N*-metilaron 8 heterociclos nitrogenados aromáticos a partir de sus análogos **2-9**, mediante el uso de bromuro de tetradeciltrimetilamonio **1** (Figura 1).

La reacción de alquilación tiene un único paso mediante condiciones de temperatura controladas; obteniendo rendimientos del 42% hasta un 97%, dependiendo del heterociclo nitrogenado aromático utilizado como sustrato.

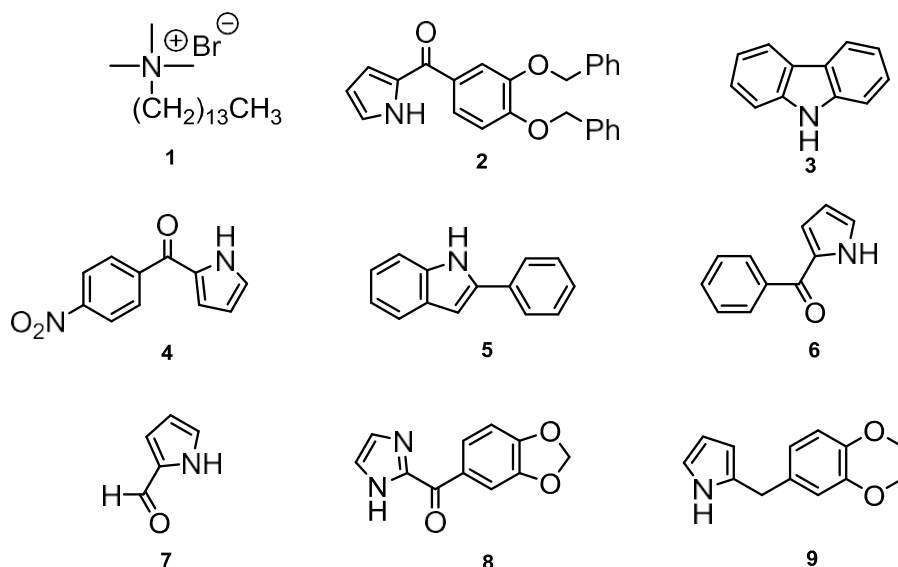


Figura 1: Bromuro de tetradeciltrimetilamonio (**1**) y heterociclos nitrogenados aromáticos **2-9**.

ABSTRACT

In this work, 8 aromatic nitrogen heterocycles were *N*-methylated from its analogs **2, 3, 4, 5, 6, 7, 8** y **9**, using Tetradecyltrimethylammonium bromide **1** (Figure 1).

The alkylation reaction has an unique step with controlled temperature conditions; obtaining yields from 42% until an 97%, depending on the aromatic nitrogen heterocycle used as substrate.

CAPITULO 1: MARCO TEÓRICO

CAPÍTULO 1: MARCO TEÓRICO

1.1 ANTECEDENTES

La alquilación es un proceso sumamente importante dentro de la química orgánica y es llevada a cabo mediante diversas y amplias metodologías descritas a lo largo de los años. La alquilación consiste en la transferencia de un grupo o varios grupos alquilo de una molécula a otra, pudiendo estar estos en forma de carbaniones, carbocationes, carbenos y radicales libres. Los métodos para alquilar varían demasiado de un autor a otro y a continuación se describirán algunos de los métodos más conocidos para llevar a cabo esta reacción.¹

Desde el primer estudio llevado a cabo por Charles Friedel y James M. Crafts, la reacción de alquilación que lleva sus nombres se ha convertido en uno de los procesos de formación de enlaces carbono-carbono más importante para la química orgánica, que incluso después de 130 años se mantiene como una de las reacciones más estudiadas y aplicadas en síntesis orgánica, su uso ha tenido y sigue teniendo un enorme impacto en la química y en el desarrollo de la misma.

Como es conocido, la formación del nuevo enlace carbono-carbono o carbono-heteroátomo, tiene lugar por la interacción de un compuesto aromático, que actúa como nucleófilo, y un reactivo electrófilo que presenta un carbono con deficiencia electrónica.

La interacción de estos dos reactivos genera el correspondiente intermedio de Wheeland, el cual por la acción de una base pierde un protón y regenera la aromaticidad conduciendo al producto final alquilado.²

Así los esqueletos de indol y pirrol que son estructuras presentes en una extensa variedad de productos naturales, agroquímicos, farmacéuticos y que siendo compuestos aromáticos con elevada densidad electrónica, identificados como estructuras privilegiadas presentes en más de 3000 productos naturales pueden alquilarse de distintas maneras.³

Hoy en día la investigación y desarrollo para la síntesis de nuevas moléculas es de suma importancia para el desarrollo de la Química Orgánica, de igual forma lo es el desarrollo y empleo de nuevas rutas sintéticas con un fácil manejo y reducción de tiempo. Por otro lado, la industria química está trabajando para minimizar el daño al medio ambiente, y por tal motivo el desarrollo de nuevos métodos sintéticos es vital.⁴

1.2 ALQUILACIÓN DE FRIEDEL-CRAFTS

Los carbocationes son quizá los electrófilos más importantes capaces de ser atrapados como sustituyentes en los anillos aromáticos, porque con esta sustitución se forma un nuevo enlace carbono-carbono.⁵ Las reacciones de los carbocationes con los compuestos aromáticos fueron estudiadas por primera vez en 1877 por Charles Friedel, químico francés que trabajaba en alcaloides, y por James Crafts, su contraparte estadounidense. En presencia de ácidos de Lewis como catalizadores, como AlBr_3 , AlCl_3 , GaCl_3 , FeCl_3 , SbCl_5 , TiCl_4 , ZnCl_2 , y por otro lado ácidos de Bronsted-Lowry como el HF, H_2SO_4 y H_3PO_4 . Los halogenuros de alquilo reaccionan con benceno y forman alquilbencenos; dicha reacción consiste en una sustitución electrófilica. Para esta se utilizan una gran variedad de haluros de alquilo primarios, secundarios y terciarios. Con los haluros secundarios y terciarios es probable que el electrófilo reaccionante sea el carbocatión.

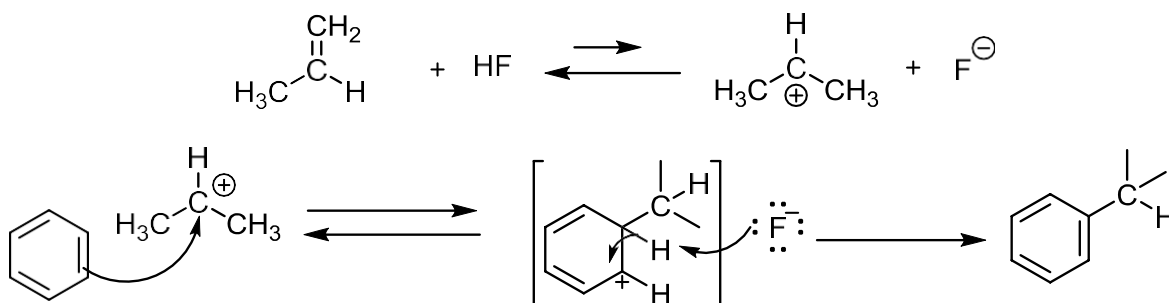
Con los haluros de alquilo primarios, el carbocatión primario libre es muy inestable y es probable que el electrófilo real sea un complejo entre el cloruro de aluminio y el halogenuros de alquilo.^{2,5}

El catión se forma por acción del cloruro de alquilo con el catalizador. El catión reacciona con el benceno formando un complejo sigma. La pérdida de un ion Hidrógeno forma el producto alquilbenceno, regenerando el catalizador en el paso final de la reacción.



Esquema 1: Alquilación de Friedel-Crafts mediante ácidos de Lewis.⁵

Los carbocationes pueden ser obtenidos de distintas maneras, en las cuales se llevan alquilaciones de Friedel-Crafts como es el caso del uso de ácidos de Bronsted-Lowry. El uso de estos ácidos en la alquilación tiene la ventaja de prolongar la vida útil de la propagación de la cadena cinética y por tanto la propagación de cadenas de mayor peso molecular. De esta manera se pueden protonar alquenos formando su carbocatión correspondiente. Si el benceno o un derivado activado del mismo están presentes se lleva a cabo la sustitución electrófila. La protonación sigue la regla de Markovnikov, formando el carbocatión más estable que alquilará al anillo.⁶



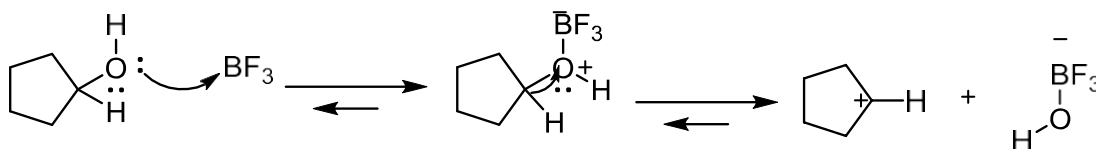
Esquema 2: Alquilación de Friedel-Crafts mediante ácidos de Bronsted-Lowry.⁵

De acuerdo con lo anterior, dentro de la alquilación de Friedel-Crafts los alcoholes son otra fuente para formar un carbocatión, esto se genera mediante una sustitución electrófila con un ácido de Lewis.

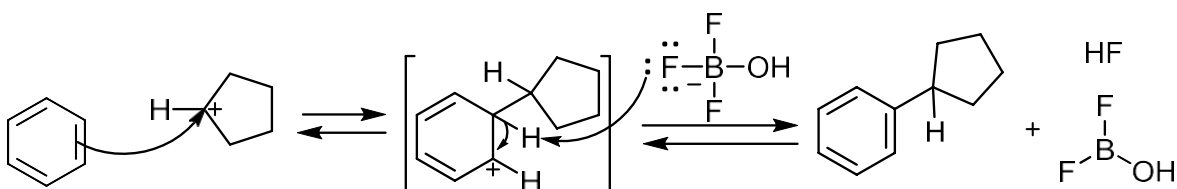
Esta reacción a pesar de tener un excelente rendimiento, cuenta con muchos problemas a nivel industrial como lo es la excesiva corrosión en los reactores, por lo cual se han desarrollado diversas modificaciones a la metodología original, tal como el uso de soportes como ácido sulfónico con celulosa sólida para sustituir el ácido clorhídrico proveniente de alquilaciones normales, disminuyendo así riesgos

y problemas en el manejo de la alquilación además de ser más amigable con el medio ambiente. El eterato de trifluoruro de Boro ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) es un excelente ácido de Lewis, en donde si está presente el benceno o un derivado activado de este, ocurrirá la sustitución electrófila.⁷

Formación del catión

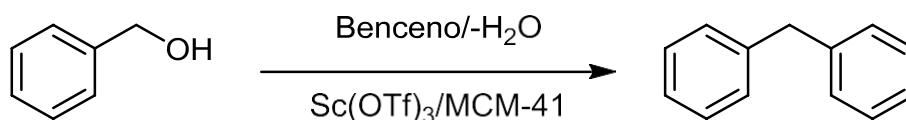


Sustitución electrófila del benceno



Esquema 3: Alquilación de Friedel-Crafts con alcoholes mediante ácidos de Lewis.⁵

Se han investigado e implementado distintas variantes en la actualidad para lograr este tipo de alquilación, tal como lo es la alquilación de moléculas aromáticas haciendo uso de triflatos con metales raros ($\text{Sc}(\text{OTf})_3$, $\text{Hf}(\text{OTf})_4$, $\text{La}(\text{OTf})_3$, y $\text{Yb}(\text{OTf})_3$) mismos que tienen actividad catalítica en la reacción. En especial esta metodología es usada para la bencilación de moléculas aromáticas, como el benceno, indol e imidazol.⁸



Esquema 4: Alquilación de Friedel-Crafts mediante ácidos con alcohol bencílico catalizada con triflatos.⁸

1.3 ALQUILACIÓN DE AMINAS POR HALOGENUROS DE ALQUILO.

Se pueden considerar a las aminas como compuestos nitrogenados derivados del amoniaco en el que uno o más grupos alquilo o arilo están unidos al nitrógeno.

La alquilación no solo se puede llevar a cabo con benceno o formando enlaces carbono-carbono, sino que también puede llevarse a cabo en otros ciclos o cadenas que contengan heteronúcleos en este caso al nitrógeno, siendo principalmente aminas. Estas aminas se pueden clasificar según el número de grupos alquilo que están unidos al nitrógeno, si solo hay uno la amina es primaria, si tiene dos grupos alquilo esta es secundaria y si hay tres es terciaria (figura 2).⁹

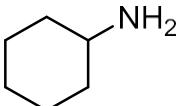
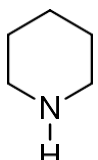
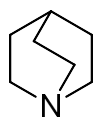
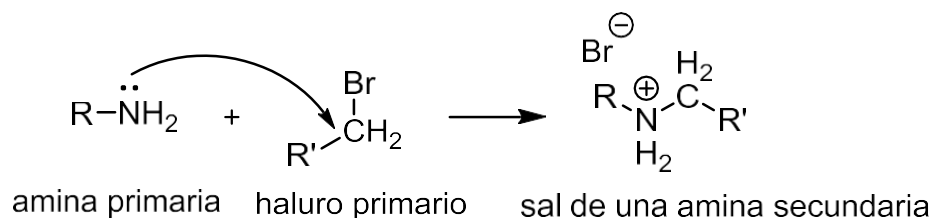
Amina Primaria	Amina Secundaria	Amina Terciaria
$\text{R}-\ddot{\text{N}}\text{H}_2$ 	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{R}-\ddot{\text{N}}-\text{R} \end{array}$ 	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{R}-\ddot{\text{N}}-\text{R} \end{array}$ 

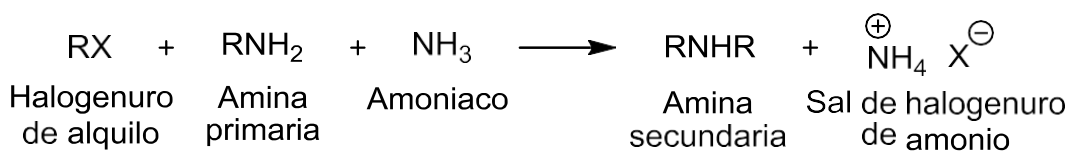
Figura 2: Clasificación de aminas: Aminas primarias (ciclohexilmina), aminas secundarias (piperidina), aminas terciarias (quinuclidina).

En principio, la alquilación se lleva a cabo por el mecanismo de sustitución nucleofílica bimolecular ($\text{S}_{\text{N}}2$), mediante reacciones con halogenuros de alquilo y amoniaco, para formar halogenuros de alquilamonio. Generalmente en este tipo de reacciones no es factible el uso de halogenuros terciarios puesto que estos están muy impedidos, los haluros secundarios generan rendimientos generalmente bajos. Por estas razones se utilizan haluros primarios en esta metodología de alquilación.^{5, 10}



Esquema 5: Alquilación de aminas primarias con haluros primarios.⁵

Aunque esta reacción es útil para preparar α -aminoácidos no es un método general de síntesis de aminas. Su principal limitación es que la amina primaria que se espera obtener es nucleofílica en sí misma, y compite con el amoníaco por el halogenuro de alquilo, reaccionando con otras moléculas de haluro, por esta razón la desventaja principal de la alquilación directa reside en que no se puede detener en el paso deseado, incluso si solo se adiciona un equivalente del haluro, algunas moléculas de amina reaccionaran una vez, algunas dos veces y otras tres veces, teniendo como resultado una mezcla sumamente compleja.



Esquema 6: Alquilación competitiva de aminas con haluros de alquilo.¹⁰

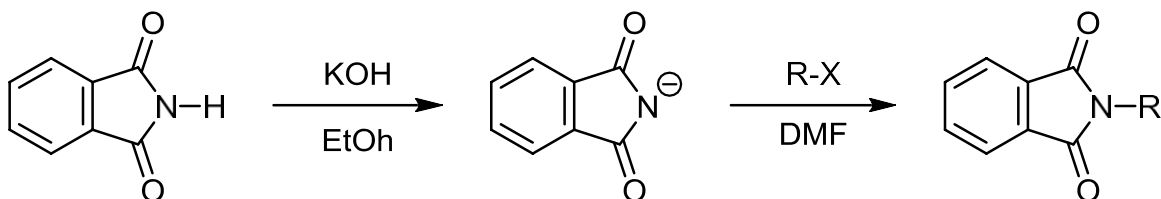
Como la alquilación del amoníaco puede formar una mezcla compleja de productos, sólo se usa para preparar aminas primarias cuando el halogenuro de alquilo inicial no es muy costoso, y la amina deseada se puede separar con facilidad de los demás componentes de la mezcla de reacción.¹⁰

Además, un inconveniente de esta alquilación exhaustiva es que al formarse amonio como subproducto final, este se vuelve una sustancia extremadamente tóxica si se libera en mantos acuíferos dañando a los ecosistemas.¹¹

1.4 SÍNTESIS DE GABRIEL.

Existe un método que alcanza el mismo resultado que una alquilación realizada con el amoníaco, esta es la síntesis de Gabriel, sobre todo en moléculas que contengan un nitrógeno con un hidrogeno ácido rodeado de grupos carbonilo. Este método tiene varias ventajas sobre otras síntesis, como lo es el evitar que se lleve a cabo una alquilación exhaustiva formando un sinfín de subproductos indeseados, por lo tanto esta es una síntesis más selectiva. Esta reacción lleva a cabo una alquilación de ftalimida. Una imida es similar a un β -ceto éster en que el

hidrógeno ácido del N-H está flanqueado por dos grupos carbonilo y convirtiendo cuantitativamente a la ftalamida en su sal de potasio con hidróxido de potasio. Esta sal de potasio de la ftalimida tiene un átomo de nitrógeno con carga negativa, que se comporta como nucleófilo hacia los halogenuros de alquilo primarios, en un proceso de sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2). El producto de esta reacción es una imida, un diacil derivado de una amina.¹²



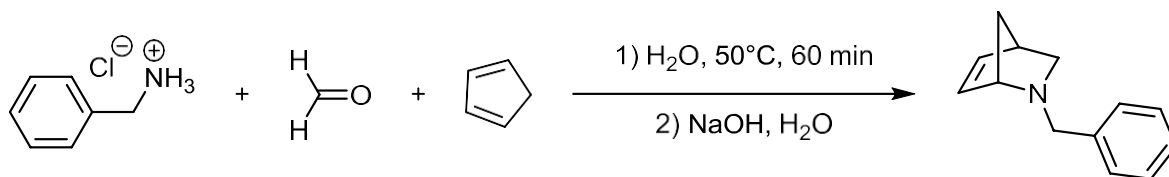
Esquema 7: *N*-alquilación mediante la síntesis de Gabriel.¹³

Solo si se desea hidrolizar sus dos enlaces de amida y liberar una amina primaria, se puede usar ya sea un ácido o una base en medio acuoso. Un método más eficaz para romper los dos enlaces de amida es por transferencia del acilo a la hidracina, pero en esta ocasión solo se desea hasta el punto de la *N*-alquilación.¹³

1.5 ALQUILACIÓN DE AMINAS Y COMPUESTOS NITROGENADOS EN MEDIO ACUOSO.

Actualmente la atención de la investigación está enfocada al remplazo de los disolventes orgánicos para reducir el riesgo sobre el medio ambiente y al agua. El agua es el disolvente ideal para realizar gran cantidad de reacciones debido a su naturaleza no tóxica. Su abundancia en el planeta, su fácil manejo y bajo costo la convierte en una alternativa más accesible en este tipo de reacciones.¹⁴ El gran interés en el agua como medio de reacción en síntesis orgánicas durante las últimas dos décadas, han sido llevadas a cabo en un sinnúmero de reacciones que se pueden realizar ahora en medio acuoso, como lo es en este caso la alquilación de un heteroátomo (Nitrógeno).¹⁵

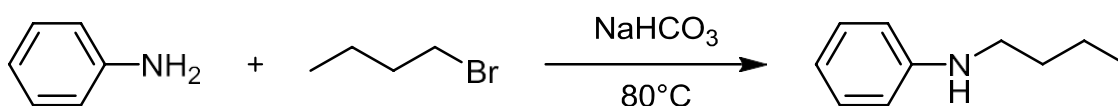
Inclusive se ha llegado a realizar reacciones de hetero Diels-Alder, en ambientes acuosos que se benefician del efecto hidrofóbico de estas condiciones. Un método similar del tipo *one-pot* ha sido recientemente reportado, donde el ion iminio formado del clorhidrato de bencilamina y formaldehído acuoso reaccionaron de forma *in situ* con ciclopentadieno, obteniendo un aceite de color amarillo pálido.¹⁶



Esquema 8: Ciclo adición Diels-Alder en medio acuoso.¹⁶

La *N*-alquilación directa de aminas primarias a secundarias/terciarias y las aminas secundarias a aminas terciarias, ha sido lograda con excelentes rendimientos mediante el empleo de haluros de alquilo, bencilo y alilo en presencia de NaHCO_3 en medio acuoso y temperatura elevada, lo cual como se menciona anteriormente disminuye el uso de solventes dañinos para el medio ambiente.¹⁷

Recientemente la *N*-alquilación de aminas usando halogenuros de alquilo en medio acuoso básico (NaHCO_3), bajo irradiación de microondas demostró resultados altamente satisfactorios.¹⁸



Esquema 9: *N*-alquilación de aminas en medio acuoso usando NaHCO_3 .¹⁷

1.6 REACCIONES DE ALQUILACIÓN CATALIZADAS POR METALES.

Sintetizar moléculas que contengan átomos de nitrógeno, y en especial grupos amino, es un objetivo de gran importancia debido al papel de este tipo de compuestos como reactivos de partida en la industria farmacéutica y agroquímica, de igual forma su participación y vital importancia en los procesos biológicos de

organismos. En particular, las aminas secundarias presentan actividad biológica muy interesante, tal motivo impulsa a la investigación en este tipo de síntesis para generar compuestos nuevos biológicamente activos.¹⁹

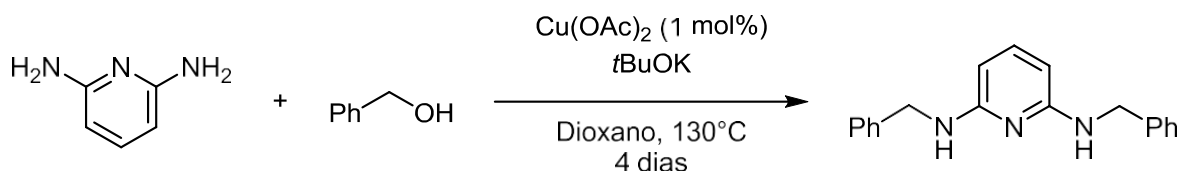
Existe una metodología conocida como hidrometilaminación que consiste en una estrategia interesante desde el punto de vista de la eficiencia atómica, aunque cabe mencionar que presenta varios inconvenientes como; las diversas reacciones secundarias con los productos intermedios. La auto transferencia de hidrógeno, hace a un lado estas desventajas y simplifica la metodología implementando ahora nuevos catalizadores con metales como el paladio y el cobre.²⁰

La transferencia de hidrógeno catalizada por un metal fue descrita por primera vez por Knoevenagel, desde entonces muchos otros metales han sido utilizados y estudiados, particularmente los últimos grupos de los metales de transición, para su aplicación en la reducción por transferencia de hidrógeno. Hasta la fecha han aparecido un gran número de catalizadores basados en sistemas derivados de distintos metales de transición como manganeso, rutenio, paladio iridio o platino.²¹

En el caso de aminas aromáticas, los catalizadores de cobre han recibido mucha atención debido a su disponibilidad, precio, actividad, eficiencia, baja toxicidad, entre muchas más.²²

En todos los casos, el proceso comienza con la activación del alcohol, mediante una extracción del hidrógeno por parte del catalizador. El aldehído generado, presenta las cualidades electrófila que le permiten reaccionar con el derivado nitrogenado correspondiente de forma espontánea, dando lugar a un derivado imínico intermedio, que actúa como aceptor de hidrógeno, regenerado el catalizador y obteniéndose el producto final.^{20, 22}

La reacción aunque con rendimientos altos, tiene un inconveniente muy alto en cuanto al tiempo de reacción. Se lleva a cabo mediante la adición de $\text{Cu}(\text{AcO})_2$ (1mol%) a 130°C con dioxano durante 4 días.²³

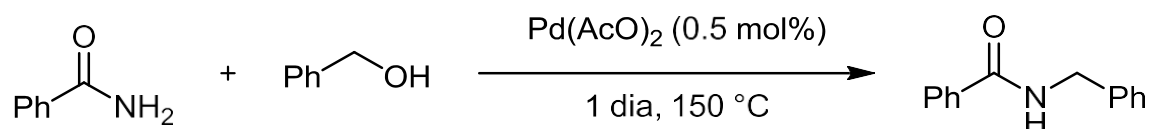


Esquema 10: *N*-alquilación con catalizador de cobre.²⁰

Existe otro metal que cataliza este tipo de reacciones de alquilación por auto transferencia de hidrogeno, el paladio. Se utilizó por primera vez en 1931 como negro de paladio para realizar la auto-alquilación de la bencilamina alcanzando buenos rendimientos de hasta 96%, demostrando que la bencilamina era la fuente nucleofílica y electrófila en la reacción; el mismo catalizador se mostró más eficaz siendo capaz de alquilar diferentes aminas con alcohol bencílico.²⁴

Prácticamente las condiciones de reacción son las mismas que el usar un catalizador a base de una sal de cobre y una base para la reacción, disminuyendo los tiempos de reacción considerablemente. También el remplazo de bromuros de arilo con alcoholes alílicos durante una *N*-alquilación utilizando catalizadores metálicos, es una forma de innovar este tipo de reacción.

El acetato de paladio (II) también es un buen catalizador para las reacciones de alquilación mediante auto transferencia de hidrógeno, pese a no cumplir con las ventajas del cobre, consigue rendimientos excelentes en tiempos de reacción menores con una carga de catalizador inferior.²⁵

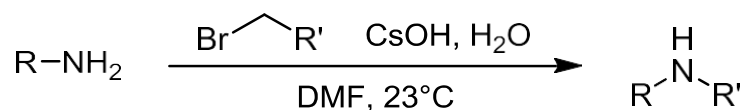


Esquema 11: *N*-alquilación con catalizador de paladio.²⁰

Otro metal muy importante para realizar una *N*-alquilación de aminas, diaminas y poliaminas es el cesio, generalmente usado en bases para preparar aminas secundarias o terciarias eficientemente. Una ventaja de utilizar bases de cesio es que tienen una alta quimioselectividad. Existe un problema con esta reacción, en la cual se ve afectado principalmente el medio ambiente, pues se hace uso en

primera instancia de DMF, ya que con este se obtiene un mejor rendimiento en la alquilación, también pueden ser usados otros solventes polares aproticos como DMSO (dimetil sulfoxido), NMP (1-metil-2-pirrolidina) y DMAC (*N,N*-dimetilacetamida), igualmente tóxicos y de difícil manejo en el laboratorio.²⁶

Varias aminas y bromuros de alquilo fueron usados y se demostró que el uso de una base de cesio en la metodología incrementó la quimioselectividad a favor de una *N*-alquilación sobre una di alquilación. Esta metodología ofrece una amplia gama para síntesis de nuevas moléculas con efecto biológico y farmacológico.²⁷



Esquema 12: *N*-alquilación con base de Cesio.²⁶

1.7 QUÍMICA DEL INDOL.

El indol es la estructura base para un gran número de alcaloides y compuestos orgánicos con interés terapéutico.²⁸

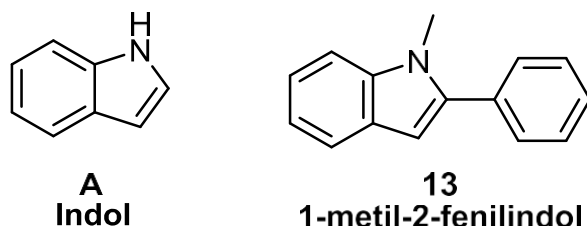


Figura 3: Núcleo básico del indol (**A**) y estructura análoga *N*-alquilada con núcleo de indol **5'**.

El triptófano (**E**), es un aminoácido proteicogénico, tiene integrada la estructura del indol y es esencial para promover la liberación de un neurotransmisor conocido como serotonina, la cual juega un rol crítico en la formación de células neurales, el aprendizaje y el apetito. La melatonina (**F**) también tiene un papel importante en la regulación del sueño y del placer.²⁹

El indol (**A**) por sus diferentes propiedades ha sido utilizado como fijador para perfumería, tiene un amplio uso como precursor e intermediario químico en síntesis de fármacos y desarrollo en la química orgánica, y se ha demostrado en la actualidad que tiene propiedades antivirales por lo que se han desarrollado distintos fármacos antivirales.³⁰

Por si fuera poco también está demostrado que posee propiedades antitumorales y preventivas contra el cáncer, más precisamente el indol-3-carbinol (figura 4) el cual mediante modulación en la señalización celular de la AKT (Proteína Quinasa B), aumentan la expresión de fosfatasa y tensina en células tumorales de hígado, disminuyendo su proliferación.³¹

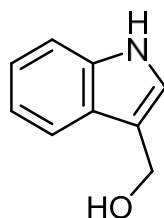


Figura 4: Indol-3-carbinol, antitumoral de células hepáticas, análogo de 1-metil-2-fenilindol (**5'**).

También es una molécula muy utilizada en la industria textil para generar colorantes como lo es el índigo (**B**) utilizado en pantalones y el púrpura de tiro o púrpura real usado igualmente en la industria textil y en el arte; además se demostró que *Pseudomonas sp* es capaz de producir bioíndigo, el cual a la vez posee actividad antioxidante.³²

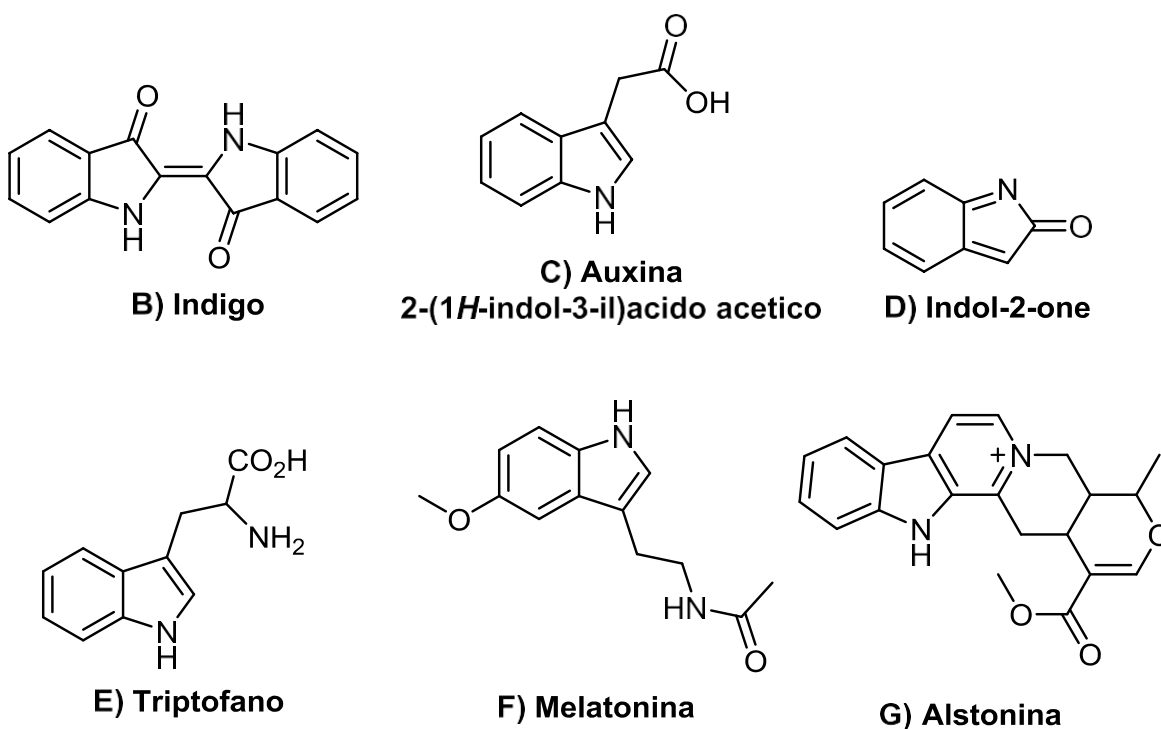
El núcleo de indol también está presente en numerosas hormonas animales y vegetales, un ejemplo son las auxinas (**C**) que también juegan un rol importante en la señalización celular³³; en síntesis de medicamentos con propiedades antiinflamatorias.

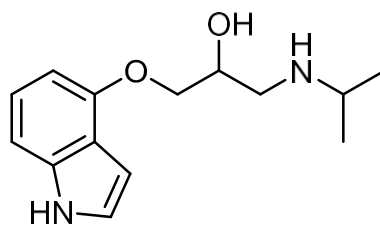
Juegan un rol como drogas de origen no esteroideo que modulan la acción de algunas citoquinas, como lo son la TNF- α (Factor de Necrosis Tumoral alfa) y la IL-6 (Interleucina 6)³⁴, con lo que se ha demostrado que poseen actividad beta-

bloqueante como en el caso de fármacos que contienen como núcleo a la estructura del indol-2-ona (**D**).³⁵

En la actualidad muchos fármacos antipsicóticos y antidepresivos están teniendo auge para el tratamiento de enfermedades mentales, por ejemplo; el alcaloide conocido como alstonina (*Picralima nitida*) (**G**) que actúa en los receptores de dopamina inhibiéndolos³⁶, al igual que algunos antidepresivos que actúan sobre beta-adrenoreceptores como el pindolol (**H**).³⁷

Y por último cabe destacar que en el área de alimentos también está incluido una gran cantidad de suplementos alimenticios y vitaminas, el triptófano (**E**) que es un aminoácido esencial usado como aditivo, la melatonina que es un modulador del sueño, saborizantes artificiales y una gran variedad de aceites esenciales obtenidos de plantas que tienen aplicaciones tanto en repostería, como en el área de cosmética en los cuales son la llave del éxito de muchos perfumes.³⁸





H) Pindolol

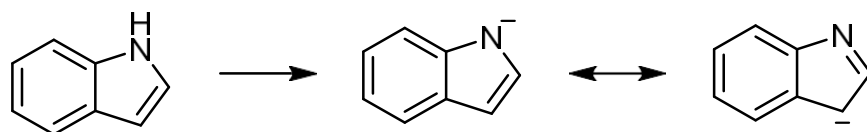
Figura 5: Estructuras con actividad biológica que presentan estructura del indol **B-H** análogas a 1-metil-2-fenilindol (**5'**).

En el presente los esfuerzos de la química medicinal han generado mucha investigación en drogas que tengan el soporte de indol en las mismas. Dichos compuestos son muy prometedores, tanto que la base del indol se ha convertido en una de las subunidades estructurales más importantes para el descubrimiento de nuevos fármacos, en donde en un futuro quizá se conviertan en un foco de investigación farmacéutica.³⁸

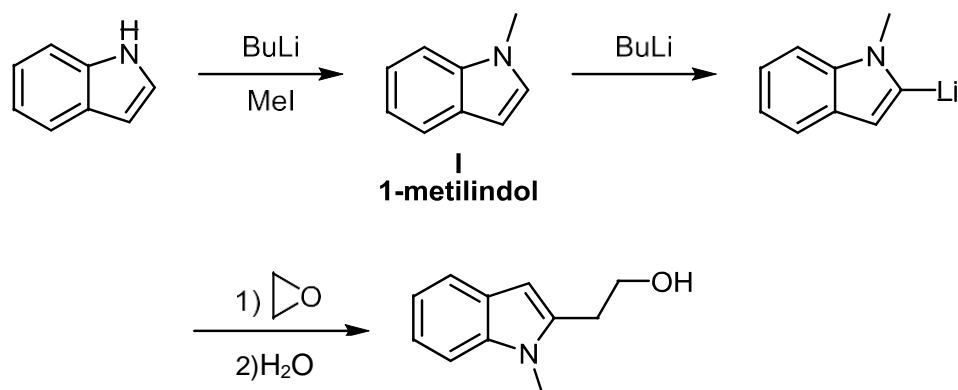
1.7.1 MÉTODOS CONOCIDOS DE N-ALQUILACIÓN DEL INDOL.

Como se ha mencionado anteriormente, el indol al presentar un hidrógeno unido a un nitrógeno este es ácido, aprovechando esta propiedad se puede realizar una reacción de metalación extrayendo el hidrógeno ácido mediante el uso de bases fuertes como BuLi (Butil Litio). De esta manera el indolilo formado tiene dos formas resonantes con cargas negativas en N-1 y C-3.

De estas dos posiciones el primero tiene mayor carácter nucleofílico pero existe gran dependencia de la naturaleza de ion metálico y el disolvente. En disolventes poco polares y el uso de magnesianos como bases favorecen la reactividad del C-3. Los derivados iónicos del sodio y potasio tienden a reaccionar por el nitrógeno.^{29,39}



Esquema 13: Formas resonantes del indol haciendo uso de Butil Litio (BuLi).²⁹

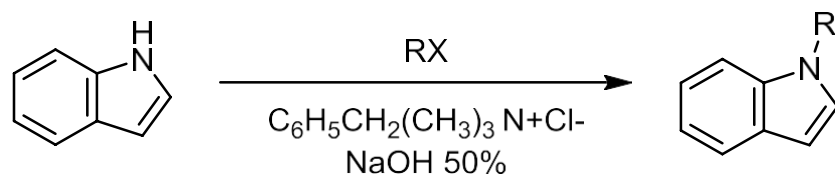


Esquema 14: Reacción de metalación del indol para formar el 1-metilindol (**I**) un análogo de 1-metil-2-fenilindol (**5'**).^{29, 40}

1.7.2 N-ALQUILACIÓN EXTRACTIVA DE INDOLES.

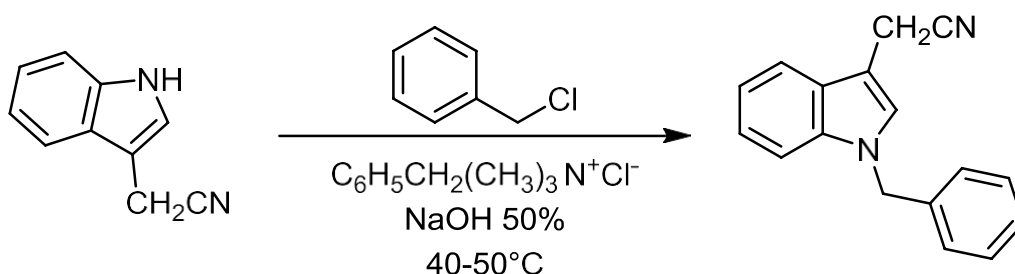
Un método que fue desarrollado para la *N*-alquilación de indoles y sus derivados fue la catálisis de transferencia de fases (PTC) en donde se utilizan halogenuros de alquilo en presencia de hidróxido de sodio y un catalizador, por ejemplo cloruro de trimetilbencil amonio. La alquilación por si misma se realizó a través de derivados metalados por el sodio y el potasio. La naturaleza del metal y del solvente tuvo un gran efecto en la dirección de la alquilación siendo en las posiciones N-1 y C-3.

Se puede asumir que el método de alquilación extractiva, permite la misma en primera instancia en el nitrógeno del indol debido al carácter iónico de la molécula. En el esquema 15 se muestra cómo se lleva a cabo esta reacción.⁴¹



Esquema 15: *N*-alquilación extractiva del indol.⁴¹

La simplicidad de esta reacción la hace recomendable para la rápida síntesis de *N*-alquilindoles, pues el uso de esta metodología genera elevados rendimientos de reacción, siendo estos por encima del 70%. En adición; este método tiene una ventaja pues se puede llevar la alquilación directa del nitrógeno si se cuenta con un metileno en la posición 3, solo agregando calor a la reacción (Esquema 16).



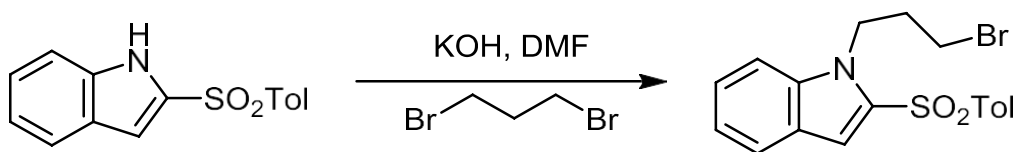
Esquema 16: *N*-alquilación extractiva directa del indol con ciano sustituyentes en posición 3.⁴¹

1.7.3 *N*-ALQUILACIÓN DE INDOLES POR SUSTITUCIÓN DE HALOGENUROS DE ALQUILO.

Este tipo de reacción ha sido usada en gran cantidad de ocasiones pues tiene rendimientos intermedios de un 50% a temperaturas que oscilan entre 40-70°C.

La metodología es sencilla, solo se tiene que agregar al sustrato DMF para solubilizar, y agregar una base como KOH, se mantiene una agitación constante durante una noche a temperaturas anteriormente mencionadas. Al finalizar se realiza la extracción con fase orgánica y acuosa para separar el producto indólico de la base.

Aunque la metodología es sencilla, tiene graves inconvenientes como es el tener el rendimiento de reacción medio anteriormente mencionado, además, si se usa un exceso de la base se puede generar un problema en el paso de la eliminación, dimerizando al producto y bajando aún más los rendimientos.⁴²



Esquema 17: N-alkilación por sustitución con halogenuros de alquilo.

1.7.4 N-ALQUILACIÓN DE INDOLES CON ALCOHOLES BAJO CONDICIONES DE LA REACCIÓN DE MITSUNOBU.

Uno de los métodos generales para la alquilación de compuestos que contienen el grupo funcional NH incluyendo a compuestos heterocíclicos, es la reacción de Mitsunobu. Es muy útil para indoles, aunque este método tiene una limitante muy importante, puesto que tiene inconvenientes en aquellos indoles que no contengan sustituyentes aceptores en dicho compuesto heterocíclico.

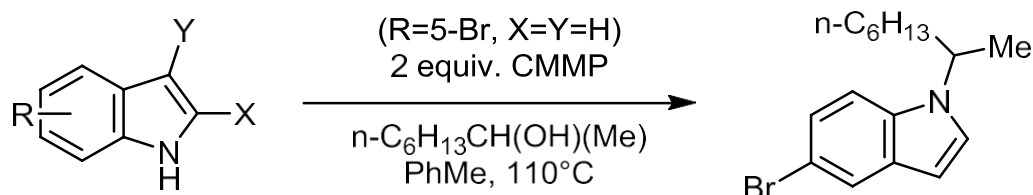
La baja acidez del indol no sustituido impide el uso del sistema clásico de óxido-reducción (Ph_3P -azodicarboxilato) para la alquilación, pero en cambio el uso de cianometilidenotrimetilfosforano ($\text{Me}_3\text{P}=\text{CHC}\equiv\text{N}$, CMMP) como reactivo, produce altos rendimientos en el producto de la alquilación de 5 - bromoindol por alcoholes secundarios.

De tal forma que aquellos indoles derivados de moléculas que contienen sustituyentes aceptores como $\text{C}\equiv\text{N}$ en la posición 2, CO_2Et y COCCl_3 en la posición 3 y también otros dos sustituyentes aceptores en las posiciones 2 y 3 incrementan la acidez del NH del indol y se alquilan fácilmente bajo las condiciones de Mitsunobu, incluyendo el uso de alcoholes secundarios.

Debido a su estereoespecificidad la reacción de Mitsunobu no se puede utilizar para la producción de derivados no racémicos de indol con la configuración del

centro quiral en el átomo de nitrógeno opuesta a la configuración del alcohol quiral de partida.

Como punto final referente a los indoles en este trabajo, la reacción de Mitsunobu es utilizada exitosamente en la síntesis de series de glucósidos de indolo-pirro-carbazoles, que son análogos de compuestos naturales biológicamente activos.⁴³



Esquema 18: *N*-alquilación del indol con alcoholes bajo condiciones de reacción de Mitsunobu.⁴³

1.8 QUÍMICA DEL IMIDAZOL (AZOLES).

En este capítulo nos referiremos solo al imidazol (**J**), el cual tiene una gran relevancia biológica, puesto que se encuentra en muchas moléculas vitales de los seres vivos como en aminoácidos tales como la histidina (**K**) que es uno de los 20 aminoácidos presentes en el cuerpo humano, vital para la biosíntesis de proteínas.^{44, 45}

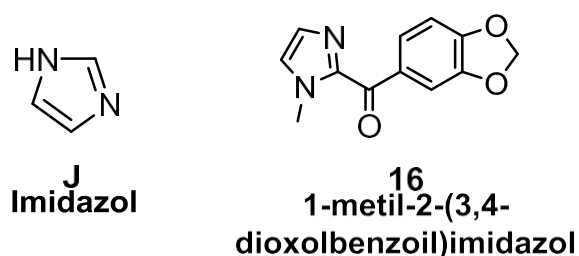


Figura 6: Estructura de imidazol (**J**) y su análogo *N*-alquilado 1-metil-2-(3,4-dioxolbenzoil)imidazol (**8'**).

También está involucrado en las estructuras de diversas hormonas que regulan funciones de los seres vivos y en específico de los seres humanos, tal como lo es

la histamina (**L**), que es mediadora de varias respuestas locales en las células del sistema inmune en la que actúa como un mediador inflamatorio activando proteína-quinasa (PK) de células inmunitarias como respuesta ante agentes ajenos al cuerpo.^{46, 47}

Se ha encontrado que también tiene algunas propiedades anticancerígenas, generalmente del tipo anti-melanogénesis, donde el 4-(3-piridinil)-1H-imidazol (**M**) es uno de los principales agentes contra el cáncer de piel.⁴⁸

Esta molécula se ha convertido en una parte importante de muchas farmacéuticas; imidazoles sintéticos están presentes tanto en fungicidas como en anti fúngicos como por ejemplo el Miconazol (**N**), Ketoconazol, Itraconazol y Fluconazol que tienen actividad contra hongos como *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Histoplasma capsulatum*, *Candida spp*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, y *Aspergillus fumigatus*, alterando la permeabilidad de la membrana celular de estos microorganismos y bloqueando la síntesis del ergosterol vital en las células fúngicas.⁴⁹

Algunos poseen actividad contra protozoos como en el caso de helmintos intestinales y nematodos como *Ancylostoma caninum*, *Haemonchus contortus*, *ascarissuum*, *Fasciola hepática*, *T. Solium* y *T. Saginata*. Ejemplos de fármacos contra estos está el Mebendazol (**O**) y el 2-alkil benzimidazol.⁵⁰

Y por último muchos fármacos en la actualidad cuentan con el núcleo de imidazol en sus estructuras como en el 5-nitro-1H-benzo[d]imidazol (**P**) utilizado para dar terapias en personas con problemas de hipertensión.⁵¹

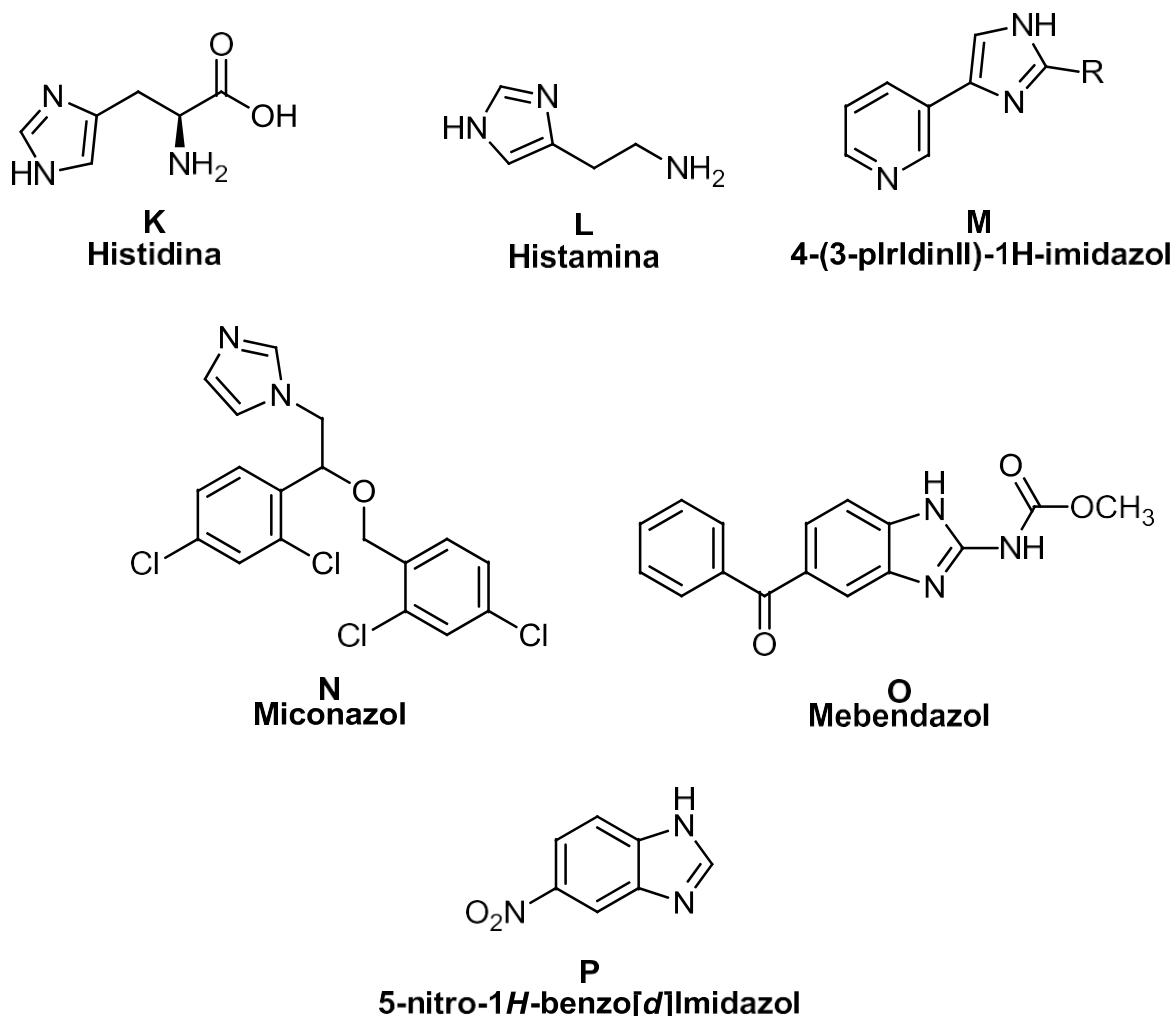
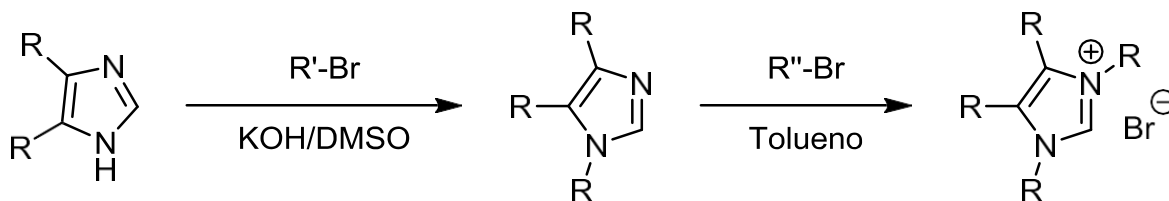


Figura 7: Estructuras con actividad biológica que presentan estructura del imidazol (K), (L) (M), (N), (O) y (P) análogas a 1-metil-2-(3,4-dioxolbenzoil)imidazol (8').

1.8.1 MÉTODOS CONOCIDOS DE *N*-ALQUILACIÓN DEL IMIDAZOL.

Los 1,3-azoles reaccionan con facilidad con haluros de alquilo a través del nitrógeno imino. En el caso del imidazol al presentar un enlace N-H, el intermedio de reacción puede perder un protón y regenerar el nitrógeno imino que puede alquilarse en el segundo proceso. En este último paso, el proceso de la formación de la sal cuaternaria es difícil de evitar. Esta reacción se lleva a cabo en estructuras de imidazoles no sustituidos y también en anillos sustituidos.⁴⁵

La desprotonación de 1,3-imidazol di alquilado y sales de bencimidazol es la forma más común y disponible para la alquilación de nitrógenos con hidrógenos ácidos.⁵²



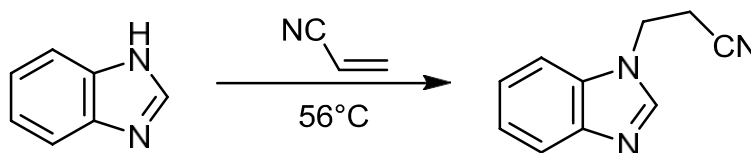
Esquema 19: *N*-alquilación del imidazol mediante haluros de alquilo y bases fuertes.⁵²

1.8.2 *N*-ALQUILACIÓN DE IMIDAZOLES CON ACRILONITRILLO VÍA ADICIÓN DE MICHAEL.

El pka del hidrógeno N-H del imidazol es más ácido que el del pirrol debido a una estabilización adicional por la presencia del segundo nitrógeno. Las sales de imidazoles pueden ser alquiladas o aciladas en el nitrógeno.

Mediante la adición de Michael de acrilonitrilo se genera una *N*-cianoetilación en el hidrógeno ácido del imidazol, esto haciendo uso de irradiación de microondas o calentamiento en canastilla de sal hasta una temperatura de 56°C.

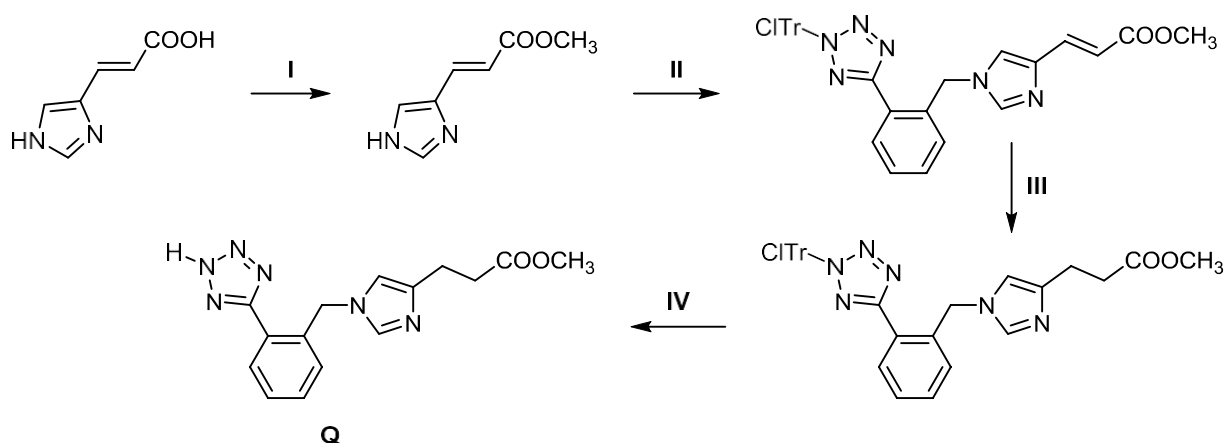
Este es un método sumamente rápido para generar una *N*-cianoetilación puesto que se logra en 10 minutos con rendimientos de reacción superiores al 90%. La principal desventaja es que para realizar subsecuentes reacciones se pueden obtener diversos subproductos debido al grupo CN de la cadena alquilada.⁵³



Esquema 20: *N*-alquilación del imidazol adición de Michael de acrilonitrilo.⁵³

1.8.3 SÍNTESIS DE DERIVATIVOS DEL IMIDAZOL ANÁLOGOS A LA ANGIOTENSINA II (BLOQUEADORES DE RECEPTORES AT1).

Esta es una síntesis en la cual se desarrolló una nueva metodología para la *N*-alquilación de imidazoles, dando como resultado una molécula análoga a la angiotensina II (**Q**), la cual actúa bloqueando receptores AT1 que caracterizan funciones en el cuerpo como la vasoconstricción, la liberación de la hormona aldosterona y la activación del SNS (Sistema Nervioso Simpático) así como el crecimiento celular.⁵⁴



(I) MeOH, anhidro Na₂SO₄, conc. H₂SO₄, reflux, 24 h; (II) 2, NaH (95%), DMF anhidra, 0 °C a rt, 4 h; (III) H₂, 10% Pd-C, MeOH, rt, 3 h; (IV) 30% TFA en CH₂Cl₂, Et₃SiH, rt, 1 h

Esquema 21: *N*-alquilación de estructura con núcleo de imidazol para la síntesis de un análogo de la angiotensina II (**Q**) y su analogía con 1-metil-2-(3,4-dioxolbenzoil)imidazol (**8'**).⁵⁴

1.9 QUÍMICA DEL PIRROL.

El verdadero interés para el estudio de este compuesto heterocíclico comenzó cuando se estudiaron los productos de degradación de dos pigmentos esenciales para la vida, la clorofila y el grupo hemo presente en la hemoglobina. Posteriormente se descubrió que estos dos compuestos se biosintetizan a partir del porfobilinógeno (**Q**).⁵⁵

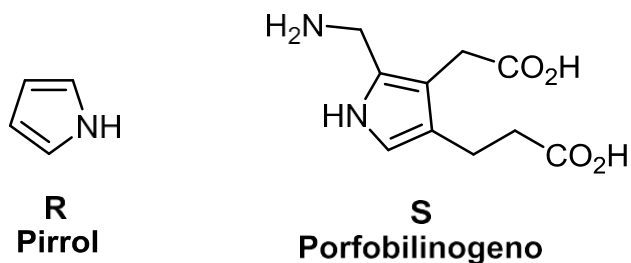
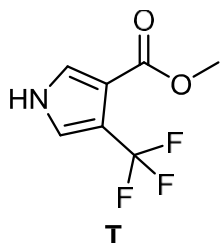


Figura 8: Estructura base del pirrol (**R**) comparada con su análogo de origen biológico porfobilinogeno (**S**).

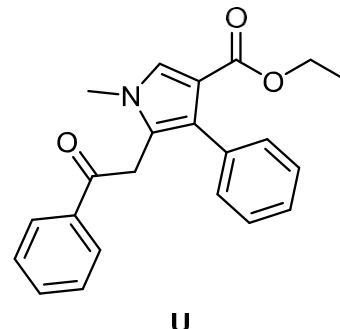
Cabe mencionar, que el pirrol es importante por varias razones ya que está disponible en la naturaleza principalmente en sistemas heterociclos fusionados, algunos de estos poseen actividad biológica, como por ejemplo el metil-4-(trifluorometil)-1H-pirrol-3-carboxilato (**T**) que posee actividad antiinflamatoria.⁵⁶

Algunos poseen actividad citotóxica contra células cancerosas, lo cual lo hace útil para controlar leucemias, linfomas y adenocarcinomas. Algunos han demostrado tener toxicidad selectiva contra tumores sólidos en crecimiento, tal es el caso del 4-Carboxi-1-metil-2-fenacil-3-fenilpirrol (**U**).⁵⁷

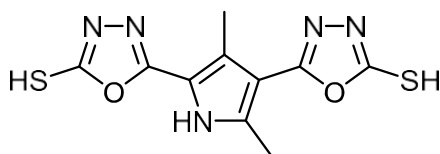
Es importante mencionar que también son utilizados para combatir algunas dislipidemias, poseen propiedades anti fúngicas contra *Nigrospora Sp*, *Aspergillus Niger*, *Botrydepladia thiobromine*, and *Rhizopusnigricum*, *Fusarium oxyporium*,⁵⁸ y aún más importante que está demostrado que tienen actividad antimicrobiana como en el 5,5'-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2,4-di il) bis (1, 3,4-oxadiazol-2-tiol) (**V**), estas moléculas se observan en la figura 9.⁵⁹



T
Metil 4-(trifluorometil)-1H-pirrol-3-carboxilato



U
4-Carboxi-1-metil-2-fenacil-3-fenilpirrol



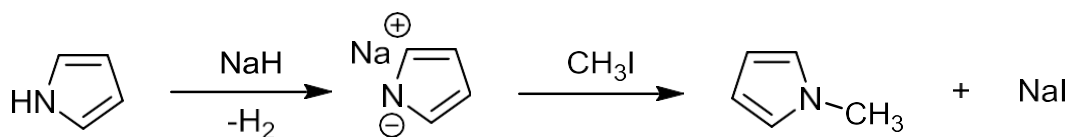
V
5,5'-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2,4-di il)bis(1,3,4-oxadiazol-2-tiol)

Figura 9: Estructuras que presentan estructura del núcleo de pirrol (**T**), (**U**) y (**V**) análogas a 1-metil-2-(3,4 dibenciloxibenzoil)pirrol (**2'**), 1-metil-carbazol (**3'**), 1-metil-2-(p-nitrobenzoil)pirrol (**4'**) junto con (**6'**), (**7'**) y (**9'**).

1.9.1 MÉTODOS CONOCIDOS DE *N*-ALQUILACIÓN DEL PIRROL.

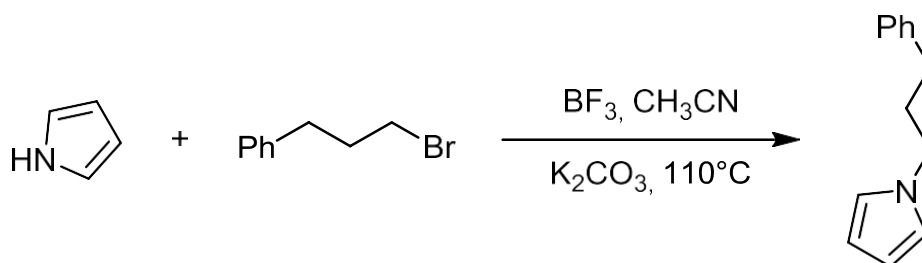
La *N*-alquilación de los pirroles es complicada, manteniendo la *N*-alquilación clásica mediante haluros de alquilo y bases fuertes. El pirrol presenta un hidrógeno ácido sobre el átomo de nitrógeno, razón por la cual con bases fuertes se puede extraer dicho hidrógeno generando así el anión pirrolilo. Una vez que se ha desprotonado, el anión pirrolilo posee un importante carácter iónico que le permite actuar como nucleófilo frente a un variado grupo de electrófilos carbonados, que pueden ser en este caso los haluros de alquilo, dependiendo de la cadena que se desea alquilar es el haluro de elección. El carácter iónico del ion pirrolilo está relacionado con la base que lo generó. Así, bases de sodio y potasio (amiduros o hidruros de sodio y potasio) generan pirrolios iónicos. Sin embargo, los organometálicos de litio y magnesio o amiduros de litio, producen pirrolios con

un importante carácter covalente que mantienen el par del nitrógeno bloqueado, produciéndose el ataque nucleófilo a través del anillo.⁶⁰



Esquema 22: *N*-alquilación del pirrol (**R**) con bases fuertes y haluros de alquilo.

Existen variaciones de esta metodología donde se cambian las bases por otras como carbonato de potasio, realizar la reacción en líquidos iónicos, pero siguen el mismo principio de la reacción anterior. Tal es el caso de la reacción llevada a cabo en el artículo “Potassium carbonate as a base for the *N*-alkylation of indole and pyrrole in ionic liquids”.⁶¹



Esquema 23: *N*-alquilación del pirrol (**R**) con carbonato de potasio en líquidos iónicos.⁶¹

1.10 IDENTIFICACIÓN DE COMPUESTOS ORGÁNICOS.

Uno de los aspectos más importantes dentro de la síntesis orgánica es la identificación correcta e inequívoca de cada uno de los intermediarios obtenidos, para esto se recurre a la espectroscopía, que en nuestro caso fueron, las espectroscopías de infrarrojo y de resonancia magnética nuclear y la espectrometría de masas.

La espectroscopia de infrarrojo se basa en el hecho de que las moléculas tienen frecuencias a las cuales rotan y vibran, es decir, los movimientos de rotación y

vibración moleculares tienen niveles de energía discretos (modos normales vibracionales). Las frecuencias resonantes o frecuencias vibracionales son determinados por la forma de las superficies de energía potencial molecular, las masas de los átomos y, eventualmente por el acoplamiento vibracional asociado. Para que un modo vibracional en una molécula sea activo al IR, debe estar asociada con cambios en el dipolo permanente. Las frecuencias resonantes pueden estar en una primera aproximación relacionadas con la fuerza del enlace, y la masa de los átomos a cada lado del mismo. Asociando así la frecuencia de las vibraciones con un tipo particular y específico de enlace.

Las moléculas diatómicas simples tienen solamente un enlace, el cual se puede estirar. Moléculas más complejas pueden tener muchos enlaces, y las vibraciones pueden ser conjugadas, llevando a absorciones en el infrarrojo a frecuencias características que pueden relacionarse a grupos químicos. Los átomos en un grupo CH_2 , pueden vibrar de seis formas distintas, estiramientos simétricos y asimétricos, flexiones simétricas y asimétricas en el plano (*scissoring* o "tijera" y *rocking*, respectivamente), y flexiones simétricas y asimétricas fuera del plano (*wagging* y *twisting* o aletéo, (Figura 10)).



Figura 10: Movimiento de enlaces al incidir luz infrarroja sobre las moléculas.

Para medir una muestra, un rayo de luz infrarroja atraviesa la muestra. Cuando la frecuencia de excitación de un enlace (o grupo de enlaces) coincide con alguna de las frecuencias incluidas en las ondas componentes del rayo, se produce

absorción. Lo que se va a registrar es la cantidad de energía absorbida en cada longitud de onda. Esto puede lograrse escaneando el espectro con un rayo monocromático, el cual cambia de longitud de onda a través del tiempo, o usando una transformada de Fourier para medir todas las longitudes de onda a la vez. A partir de esto, se puede trazar un espectro de transmitancia o absorbancia, el cual muestra a cuales longitudes de onda la muestra absorbe el IR, y permite una interpretación de qué enlaces están presentes.

Esta técnica funciona exclusivamente con enlaces covalentes, y como tal es de gran utilidad en química orgánica. Los espectros nítidos se obtienen de muestras con pocos enlaces activos al IR y altos niveles de pureza. Por otro lado las estructuras moleculares más complejas llevan a más bandas de absorción y a un espectro más complejo. Sin embargo esta técnica se ha podido utilizar para la caracterización de mezclas muy complejas

La espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) es una técnica empleada principalmente en la elucidación de estructuras moleculares, aunque también se puede emplear con fines cuantitativos.

Algunos núcleos atómicos sometidos a un campo magnético externo absorben radiación electromagnética en la región de las frecuencias de radio o radiofrecuencias. Como la frecuencia exacta de esta absorción depende del entorno de estos núcleos, se puede emplear para determinar la estructura de la molécula en donde se encuentran éstos.

Para que se pueda emplear la técnica los núcleos deben tener un momento magnético distinto de cero. Esta condición no la cumplen los núcleos con número másico y número atómico par (como el ^{12}C , ^{16}O , ^{32}S). Entre los núcleos más importantes que presentan actividad en este tipo de espectroscopía son: ^1H , ^{13}C , ^{31}P , ^{19}F y ^{15}N .

Se prefieren los núcleos de número cuántico de espín nuclear igual a $1/2$, ya que carecen de un momento cuadrupolar eléctrico que produce un ensanchamiento de las señales de RMN. También es mejor que el isótopo sea abundante en la naturaleza, ya que la intensidad de la señal dependerá de la concentración de

esos núcleos activos. Por eso, dos de los más útiles en la elucidación de estructuras es el ^1H , dando lugar a la espectroscopia de resonancia magnética nuclear de hidrógeno. Otro de mucha importancia en Química Orgánica es la RMN de ^{13}C

Con la espectroscopía de RMN, podemos discernir los tipos de hidrógeno o carbonos que integran a la molécula.

Para el caso de la RMN de hidrógeno podemos diferenciar entre hidrógenos de metilo, metilenos, metinos, aromáticos, olefinas o unidos a heteroátomos basados en 4 parámetros que permiten interpretar adecuadamente el espectro obtenido. Estos parámetros son:

- Desplazamiento
- Integración
- Multiplicidad
- Constante de acoplamiento

De la misma manera, la RMN de ^{13}C permite diferenciar los diferentes tipos de carbono debido al desplazamiento presentado que con el auxilio de diferentes experimentos se pueden asociar los carbonos con sus respectivos hidrógenos

La técnica se ha empleado en Química Orgánica, Inorgánica y Bioquímica. La misma tecnología también ha terminado por extenderse a otros campos, por ejemplo en medicina, en donde se obtienen imágenes por resonancia magnética.

La espectrometría de masas es una técnica experimental que permite la medición de iones derivados de moléculas. El espectrómetro de masas es un instrumento que permite analizar con gran precisión la composición de diferentes elementos químicos e isótopos atómicos, separando los núcleos atómicos en función de su relación masa-carga (m/z). Puede utilizarse para identificar los diferentes elementos químicos que forman un compuesto, o para determinar el contenido isotópico de diferentes elementos en un mismo compuesto. Con frecuencia se encuentra como detector de un cromatógrafo de gases, en una técnica híbrida conocida por sus iniciales en inglés, GC-MS.

El espectrómetro de masas mide la relación carga/masa de iones, calentando con un haz de energía al compuesto a analizar hasta vaporizarlo e ionizar los diferentes átomos, el haz de iones produce un patrón específico en el detector, que permite analizar el compuesto. En la industria es altamente utilizada en el análisis elemental de semiconductores, biosensores y cadenas poliméricas complejas. Drogas, fármacos, productos de síntesis química, pesticidas, plaguicidas, análisis forense, contaminación medioambiental, perfumes y todo tipo de analitos que sean susceptibles de pasar a fase vapor e ionizarse sin descomponerse.

La técnica de detección de iones se basa en el fenómeno conocido como desbastado (sputtering, en inglés) de partículas centradas en un blanco, que son bombardeadas por iones, átomos o moléculas. Dependiendo del intervalo de energía de la partícula primaria, ocurren colisiones elásticas e inelásticas:

- En el intervalo de los keV, las interacciones dominantes son las elásticas.
- Las colisiones inelásticas aumentan como aumenta la energía.
- Estas son más comunes en el intervalo de energía de los MeV.

El proceso de dispersión produce iones secundarios en el rango de las energías cinéticas traslacionales. Las distribuciones de energía son distintas para iones atómicos o moleculares. La eficiencia de ionización del SIMS es definida como la fracción de los átomos esparcidos que se vuelven ionizados. La eficiencia varía con respecto al elemento de análisis en varios órdenes de magnitud. Las influencias más obvias son el potencial de ionización y la afinidad electrónica de los iones negativos.⁶²

1.11 JUSTIFICACIÓN.

La tendencia de la química orgánica sintética se basa en el mejoramiento de los métodos descritos utilizando nuevos reactivos o metodologías, que sean menos costosas o dañinas al ambiente. Dentro de este contexto el diseño de reacciones de *N*-alquilación sin halogenuros de alquilo, siendo estos compuestos con una toxicidad alta, serán sustituidos por un catalizador de transferencia de fase.

Es una reacción, de fácil uso y sobre todo con tiempos de reacción relativamente bajos en comparación con otras metodologías de alquilación; incluyendo que el catalizador es el mismo sustrato de la reacción en lugar de usar halogenuros de alquilo para llevarla a cabo. Además, un punto destacable dentro de esta reacción, es que la toxicidad de los halogenuros de alquilo comúnmente usados en este tipo de síntesis son extremadamente tóxicos y de difícil manejo dentro del laboratorio, mientras que en esta nueva metodología las sales de amonio son menos tóxicas y de fácil manejo en el laboratorio, haciendo más fácil y eficiente la reacción. Es mucho más accesible económicamente, pues reduce costos siendo que los halogenuros de alquilo análogos a la sal de amonio para la alquilación son más caros, costando alrededor de \$1100 a \$1200 (50g) mientras que el promedio en costo de la sal de amonio es de \$ 420 a \$480 (50g). Por último cabe mencionar que los tiempos de reacción son muy cortos obteniendo rendimientos muy similares a las reacciones llevadas a cabo mediante alquilación con halogenuros.

Con esta finalidad es la realización del presente trabajo, mismo que busca adherirse a nuevas alternativas y mejoramiento en síntesis de materias primas y futuras investigaciones para desarrollo de principios activos en la industria Farmacéutica.

1.12 HIPÓTESIS.

A partir del bromuro de tetradeciltrimetil amonio y compuestos heterocíclicos con nitrógeno se llevará a cabo una *N*-alquilación, sin la necesidad de hacer uso de halogenuros de alquilo.

OBJETIVO

Obtener una serie de moléculas aromáticas heterocíclicas *N*-alquiladas utilizando como sustratos un catalizador de transferencia de fase y compuestos heterocíclicos con nitrógeno.

METAS

Desarrollar un nuevo método de *N*-alquilación de moléculas aromáticas heterocíclicas nitrogenadas de una forma eficiente y competitiva con otras síntesis.

Sustituir en la alquilación moléculas tóxicas como halogenuros de alquilo por sales de amonio menos tóxicas.

CAPITULO 2: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN **DE RESULTADOS**

CAPÍTULO 2: DISCUSIÓN DE RESULTADOS

2 GENERALIDADES.

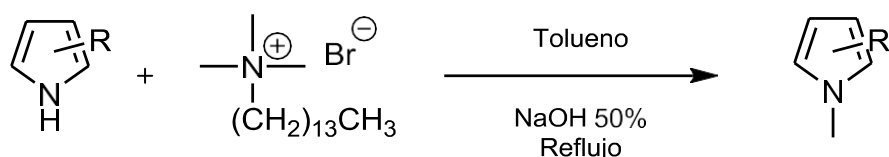
Uno de los objetivos más importantes de la Química Orgánica en el presente, es la investigación y la innovación. La reacción de *N*-metilación llevada a cabo en este trabajo es importante debido a que comúnmente las reacciones de alquilación y *N*-alquilación son realizadas con el uso de halogenuros de alquilo. Durante una serie de experimentos se observó que se generaba una *N*-metilación en heterociclos nitrogenados con el uso de un catalizador de transferencia de fase basado en una sal de amonio, esto bajo condiciones de reacción controladas, con lo cual se decidió desarrollar la investigación de la misma.

Las reacciones con halogenuros de alquilo son económicamente más costosas en comparación con una sal de amonio, además son de difícil manejo en el laboratorio por su alto grado de toxicidad así como por su estado, ya que generalmente los halogenuros de alquilo se encuentran en estado líquido, mientras que las sales de amonio se encuentran en estado sólido haciendo más fácil su manipulación en el laboratorio. Y por último, los rendimientos así como el tiempo de reacción que se observaron tienen una alta aceptación y competitividad frente a otros métodos de alquilación modernos descritos en el marco teórico del presente trabajo, por lo cual se considera a esta metodología como novedosa y eficiente.

Los derivados *N*-metilados de moléculas de pirrol, imidazol e indol (**2'-9'**), tal como se ilustra en la tabla 1, en relación a su estructura y a la investigación previa realizada, cumplen con las funcionalidades mínimas necesarias para convertirse en probables sustancias con actividad biológica.

Por estas razones, el uso de catalizadores de transferencia de fase basadas en sales de amonio se considerada como un método eficientes para realizar la *N*-metilación de heterociclos nitrogenados. En este trabajo se realizaron dichas alquilaciones en los compuestos heterociclos con nitrógenos aromáticos,

haciéndolos reaccionar a reflujo en una mezcla con Tolueno, una solución acuosa de NaOH al 50% y el catalizador de transferencia de fase bromuro de tetradeciltrimetil amonio (**1**). La reacción general de la metodología llevada a cabo se presenta a continuación en el esquema 24.



Esquema 24: Reacción general de la *N*-metilación de heterociclos aromáticos nitrogenados.

2.1 POSIBLE MECANISMO DE REACCIÓN DE LA *N*-METILACIÓN.

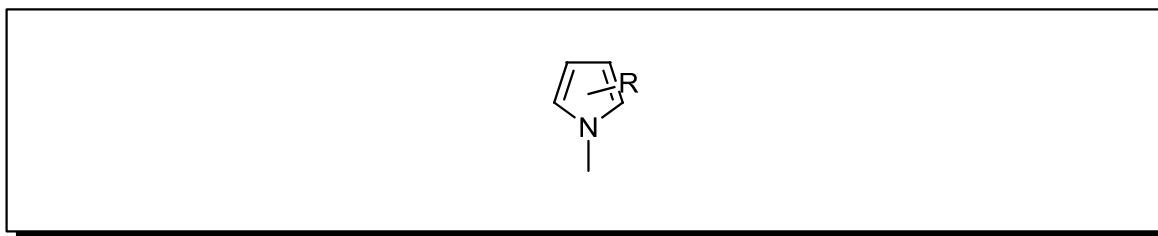
Este tipo de reacción que se desarrolla mediante la *N*-metilación de los compuestos heterociclos aromáticos utilizando un catalizador de transferencia de fase como lo es el bromuro de tetradeciltrimetil amonio **1** como agente alquilante; refiere con un mecanismo inicial del tipo ácido-base en donde se lleva a cabo la extracción del hidrógeno ácido del nitrógeno en el heterociclo aromático mediante el uso de NaOH al 50% en la fase acuosa, generando así una carga negativa en el nitrógeno de la molécula; durante la reacción el agua forma la fase inferior y el Tolueno forma la fase superior. El hidróxido de sodio se disuelve en agua pero no en Tolueno, por lo que está totalmente en la fase acuosa, los heterociclos nitrogenados aromáticos son solubles en Tolueno pero no en agua, por lo que estos están en la fase orgánica.

Las sales de amonio cuaternarias funcionan como catalizadores de transferencia de fase para introducir los reactivos iónicos a los disolventes orgánicos en los cuáles de otra manera no podrían disolverse. En este caso el bromuro de tetradeciltrimetil amonio forma un par iónico con el hidróxido, mismo que tiene grupos alquilo grandes que mejoran su solubilidad en disolventes orgánicos, por lo que migra a la fase orgánica con el Tolueno. De esta manera el ión hidróxido en la

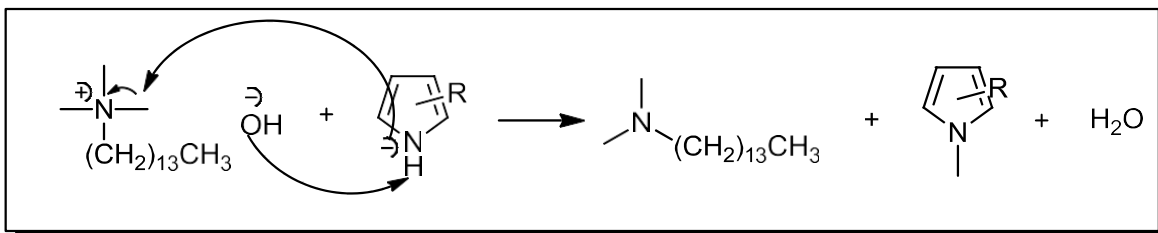
fase orgánica es más reactivo que en la fase acuosa, con lo cual se genera el intercambio iónico y en ausencia de un halogenuro de alquilo, se induce una reacción en el par iónico lipofílico del catalizador de transferencia de fase y el nitrógeno dentro del heterociclo aromático, generándose así una reacción de tipo S_N2 .

Finalmente, el resultado de esta reacción es un heterociclo aromático *N*-sustituido con un grupo metilo proveniente del catalizador de transferencia de fase, el cual se encontrará solubilizado en el Tolueno debido a su propiedad lipofílica. Este posible mecanismo de reacción se puede apreciar en el esquema 25.

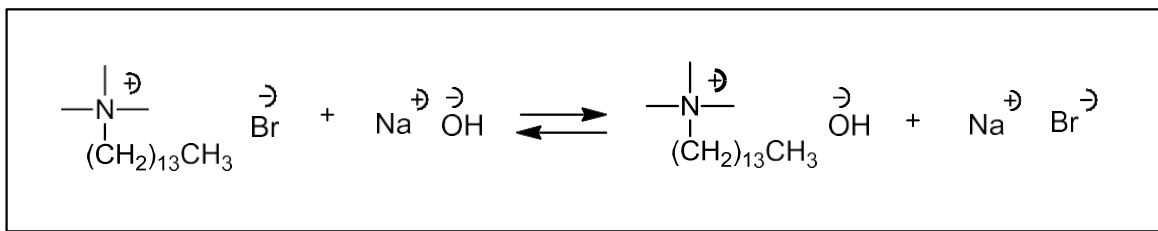
3. Fase Orgánica (Tolueno)



2. Interfase



1. Fase Acuosa



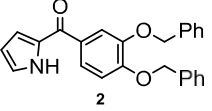
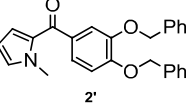
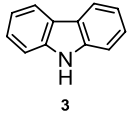
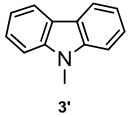
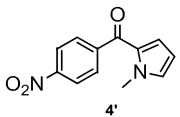
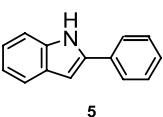
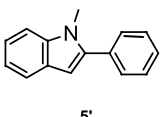
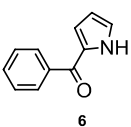
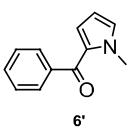
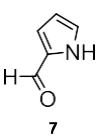
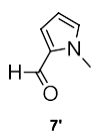
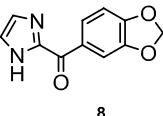
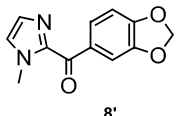
Esquema 25: Posible mecanismo llevado a cabo en la reacción tipo S_N2 durante la *N*-alquilación.

2.2 DISCUSIÓN DE RESULTADOS DE LA N-METILACIÓN.

En la tabla 1 que se presenta a continuación se muestran los rendimientos de reacción en cada una de las síntesis logradas, así como el tiempo total de reacción. Se demuestra que la metodología utilizada para llevar a cabo la *N*-metilación tiene en general resultados excelentes en cuanto al rendimiento se refiere, siendo estos superiores al 70% en la mayoría de los experimentos. Respecto al tiempo de reacción, de igual forma esta metodología cuenta con resultados favorables, demostrando que se puede llevar a cabo hasta en 3 horas.

Cabe mencionar, que en la gran mayoría de los experimentos tanto el tiempo de reacción como el rendimiento de estas fueron satisfactorios, y algunos otros presentaron un menor rendimiento. Esto puede ser debido a varios factores como fallos en el refrigerante del sistema de reflujo por aumento de temperatura, con lo cual se puede evaporar la fase orgánica (Tolueno) y así tener una menor competencia en cuanto al intercambio iónico del catalizador de transferencia de fase bromuro de tetradeciltrimetil amonio (**1**), generando así un decrecimiento en el rendimiento al no reaccionar en su totalidad la materia prima. La purificación es otro factor a considerar debido a la cantidad de producto contaminado que se obtiene, lo cual decrece los rendimientos.

Sin embargo, hay otro punto a considerar inmerso en este trabajo, debido a que se realizaron 3 experimentos que no fueron favorables, esto pudo haberse suscitado a una alta competitividad durante la reacción entre los componentes de la misma; por ejemplo, en los ensayos 9 y 10 se generaron diversos compuestos secundarios a la reacción esperada, lo cual hizo imposible su purificación. En el caso del ensayo 11 se obtuvo un rendimiento muy pobre del producto mayoritario, además de resultar no ser el compuesto esperado, todo esto muy probablemente debido a la presencia de otros hidrógenos ácidos dentro de la estructura de la molécula.

Ensayo	Materia Prima	Compuesto Alquilado	Tiempo (horas)	Rendimiento
1	 2	 2'	3	73 %
2	 3	 3'	4.5	97 %
3	 4	 4'	4	78 %
4	 5	 5'	3	73 %
5	 6	 6'	4.5	76 %
6	 7	 7'	4.5	44 %
7	 8	 8'	18	51 %

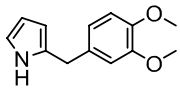
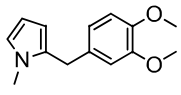
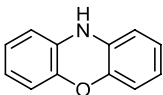
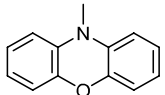
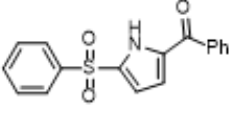
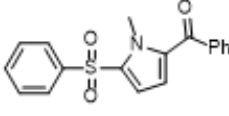
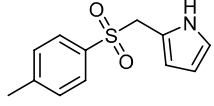
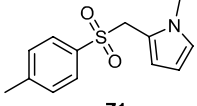
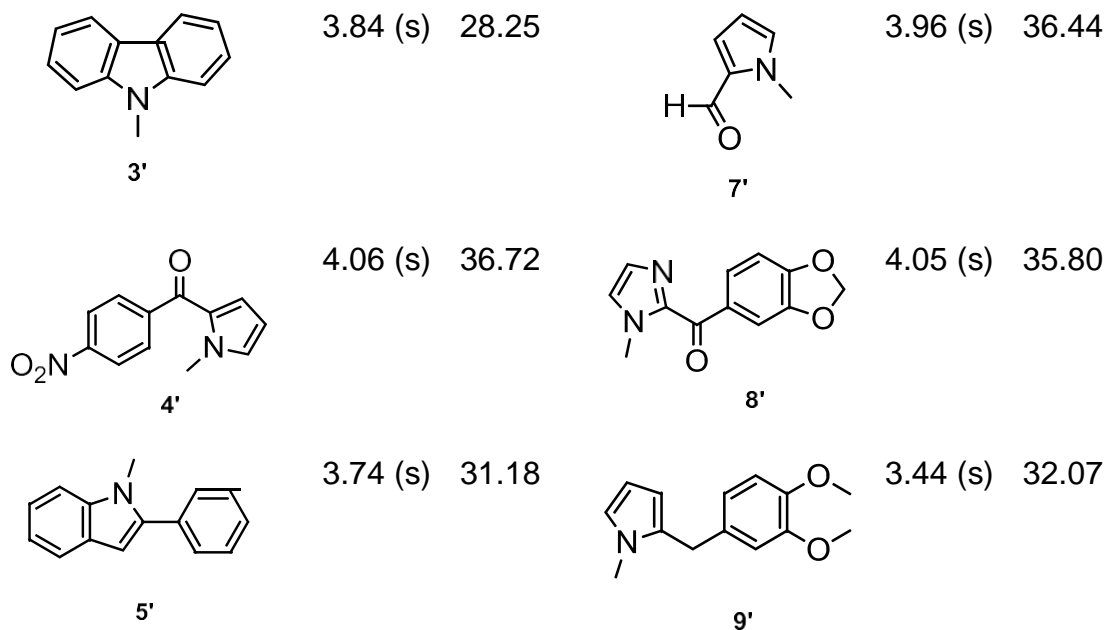
8			6	43 %
9			3	Descomposición
10			8	Descomposición
11			12	No Reaccionó

Tabla 1: Obtención de los compuestos heterociclos nitrogenados aromáticos *N*-alquilados.

2.3 ANÁLISIS DE RMN ¹H Y ¹³C PARA LA IDENTIFICACIÓN DEL *N*-METILO

COMPUESTO	¹ H	¹³ C	COMPUESTO	¹ H	¹³ C
	3.98 (s)	37.15		4.04 (s)	37.34
2'			6'		



Esquema 27: Desplazamiento químico de RMN ^1H y ^{13}C para el grupo metilo de los compuestos (**2'-9'**).

2.4 ANÁLISIS DE RMN ^1H Y ^{13}C .

A continuación se realiza un análisis de los compuestos sintetizados para detallar de una manera precisa los estudios realizados sobre las moléculas. Se toma como modelo al compuesto **4'** (figura 11) para realizar su análisis mediante la técnica espectroscópica RMN de ^1H (imagen 1, anexo 3).

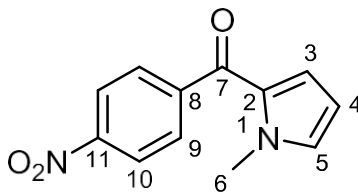


Figura 11: Compuesto **4'**.

Se observa una señal simple para los hidrógenos en C-6 en 4.06 ppm, siendo esta la señal más importante en este análisis puesto que corresponde al metilo que

confirma la *N*-alquilación en la reacción. Se muestra una señal doble de doble en 6.20 ppm con $J=4.1, 2.4$ Hz que identifica a H-4, una señal doble de doble en 6.69 ppm con $J=4.2, 1.7$ Hz que identifica a H-3 y otra señal triple en 6.99 ppm con $J=2.0$ Hz que identifica a H-5, mismas señales que conforman las señales de hidrógeno del anillo pirrólico. También se muestra un sistema AB con dos señales dobles en 7.885 ppm con $J=8.68$ Hz para H-9 y 8.3 ppm con $J=8.68$ Hz para H-10, mismas señales que conforman a los hidrógenos del anillo bencílico *p*-sustituido con un grupo nitro. Con la identificación de estas señales en el análisis de RMN de ^1H se confirma la estructura molecular propuesta en la *N*-alquilación del compuesto **4'**.

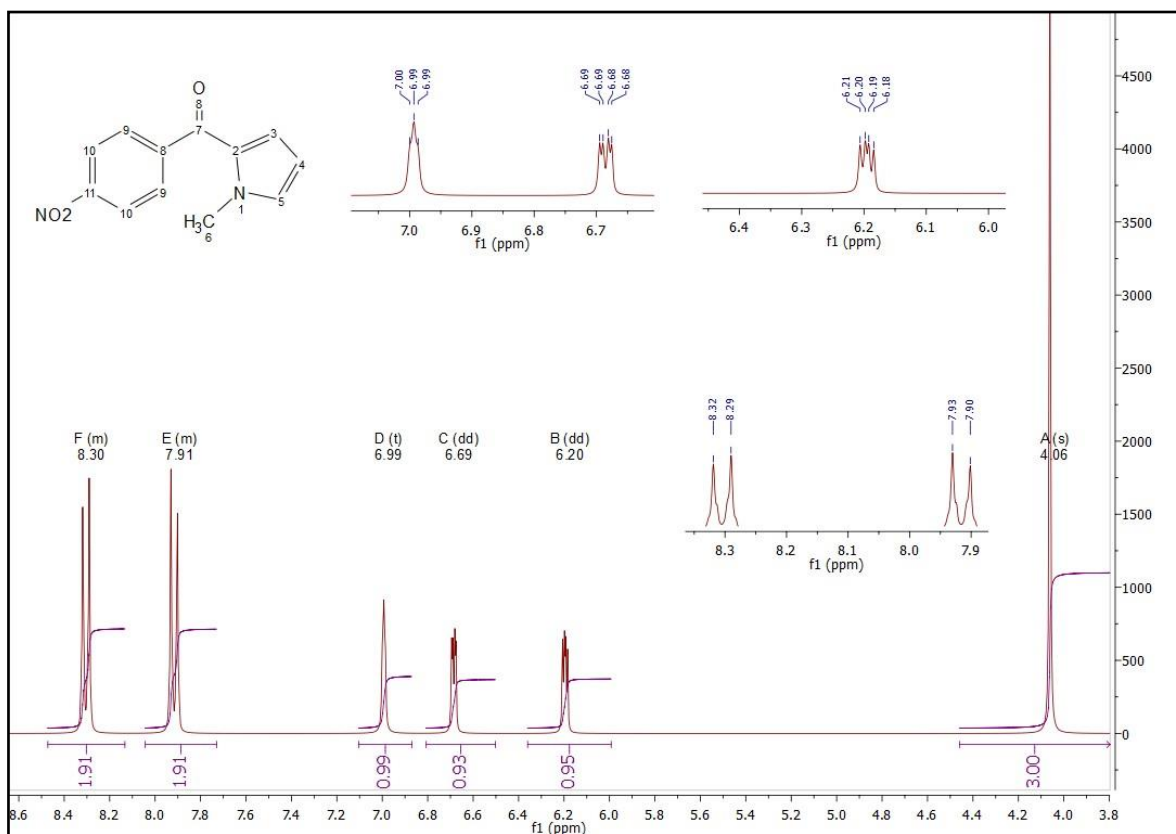


Imagen 1: Espectro RMN ^1H del compuesto **4'**.

Para el análisis del espectro de RMN ^{13}C , se toma como modelo al compuesto **8'** (figura 12, imagen 2, anexo 15), el cual permitió observar una señal en 35.80 ppm del C-6, misma que pertenece al grupo metilo de la *N*-alquilación realizada en esta reacción.

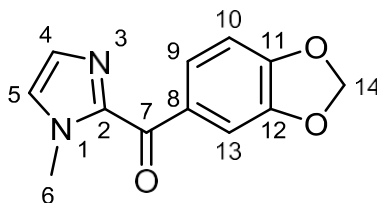


Figura 12: Compuesto **8'**.

También se observa la señal en 101.14 ppm del C-14 perteneciente a un metileno; las señales 107.23 ppm para el C-10, 110.08 ppm para el C-13, 147.04 ppm para el C-11, 151.12 ppm para el C-12, 127.23 ppm para el C-9 y 131.08 ppm para el C-8, dichas señales pertenecen al sistema bencílico de la molécula.

La señal en 181.57 ppm para el C-7 pertenece al carbonilo y por último las señales 125.23 ppm para el C-5, 128.42 ppm para el C-4 y 142.68 ppm para el C-2 pertenecen al sistema imidazólico. Con la identificación de estas señales en el análisis de RMN de ^{13}C se confirma la estructura molecular propuesta en la *N*-alquilación del compuesto **8'**.

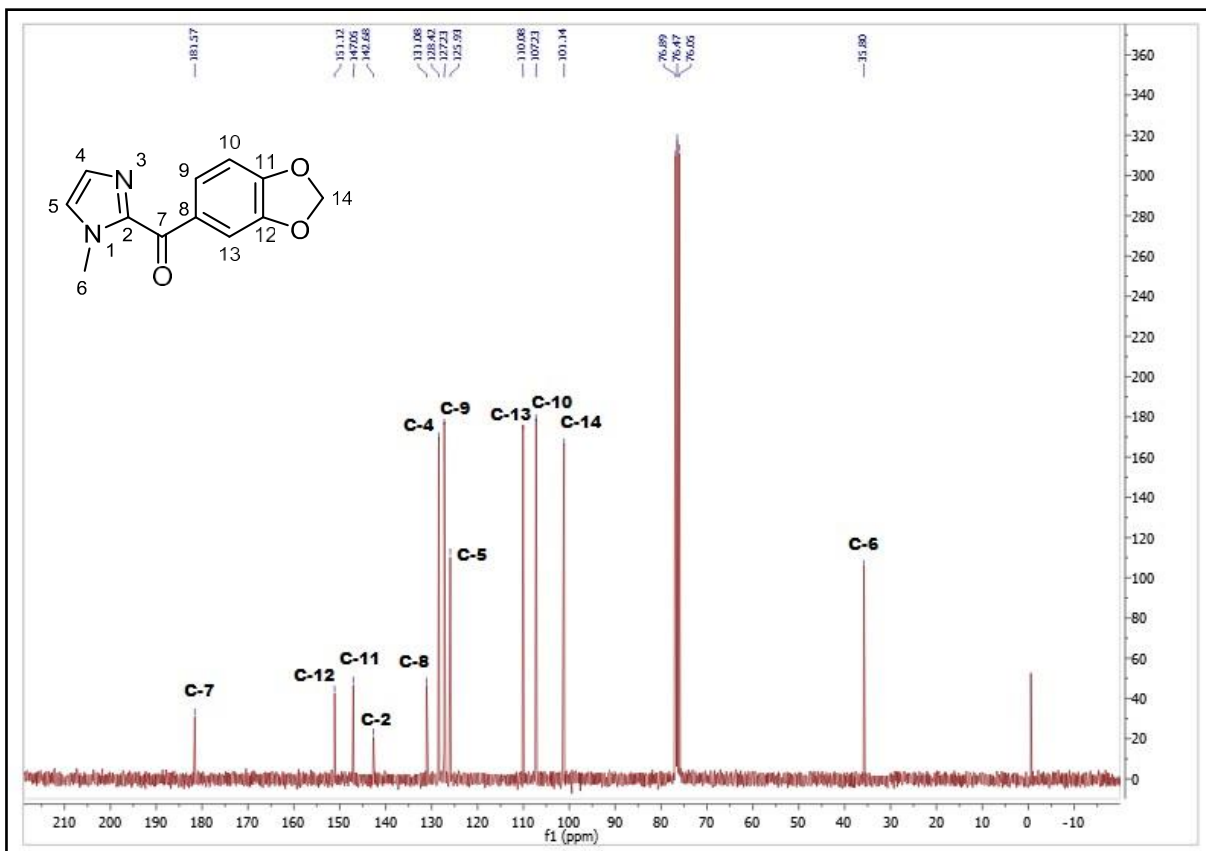


Imagen 2: Espectro RMN ¹³C del compuesto 8'.

2.5 ANÁLISIS DE IR.

Para el análisis de espectrometría de IR se tomó como modelo al compuesto 3' (figura 13, anexo 18) el cual mostró la desaparición de la banda correspondiente al grupo NH en 3300 cm⁻¹, lo cual es señal inequívoca de la *N*-metilación de este grupo.

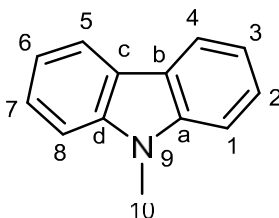


Figura 13: Compuesto 3'.

Aunque dentro de este análisis no se puede obtener más información acerca de la *N*-metilación se observa claramente en la región de 2852 cm⁻¹ a 2963 cm⁻¹ la señal del estiramiento C-H de los 3 ciclos aromáticos que conforman la molécula. También en la región de 1596 cm⁻¹ se aprecian las señales de ambos núcleos bencénicos presentes en la estructura, y así finalmente en la región perteneciente a 1626 cm⁻¹ se observan los estiramientos C-H del grupo metilo de la molécula, tal como se muestra en la imagen 3 (anexos).

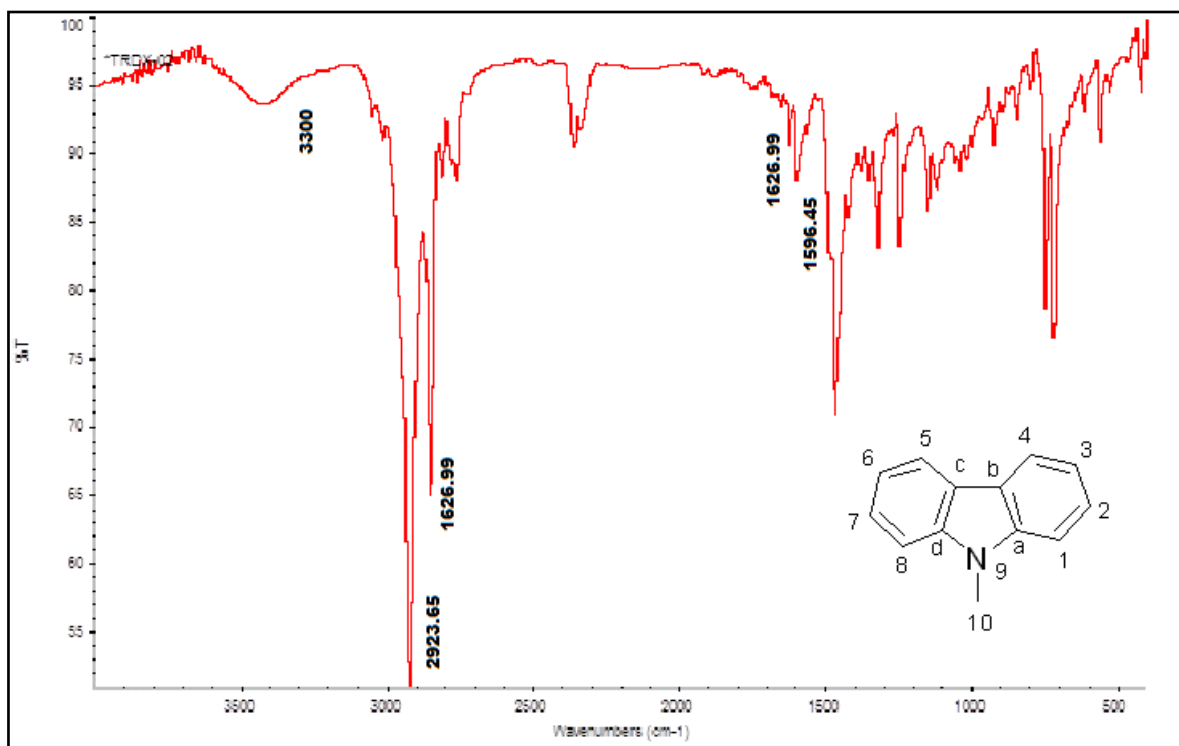


Imagen 3: Espectro de IR del compuesto **3'**.

2.6 ANÁLISIS DE ESPECTROMETRÍA DE MASAS.

Finalmente, dentro de este análisis de resultados queda describir el análisis de la espectrometría de masas (imagen 4, anexo 29), en la cual se tomó como molécula base para esta descripción al compuesto **6'** (figura 14).

En el análisis del espectro se mostró el ion molecular en *m/z* 185 el cual corresponde al peso molecular del producto deseado. La molécula al ionizarse se fragmenta obteniendo un *m/z* de 108 (63) y *m/z* de 77 (44) que corresponde a la

fragmentación del ion benzoilo entre C-7 y C-8, posteriormente obtiene una lectura en m/z de 53 (32) que equivale a la fragmentación del pirrol perdiendo los grupos N-CH3 y el grupo carbonilo y por último la lectura en m/z de 39 (29) que corresponde a la fragmentación de C-4 y C-5.

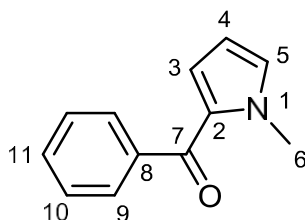


Figura 14: Compuesto **6'**.

Con estos resultados del análisis se confirmó la estructura de la molécula y al mismo tiempo el éxito de la *N*-metilación en los compuestos sintetizados.

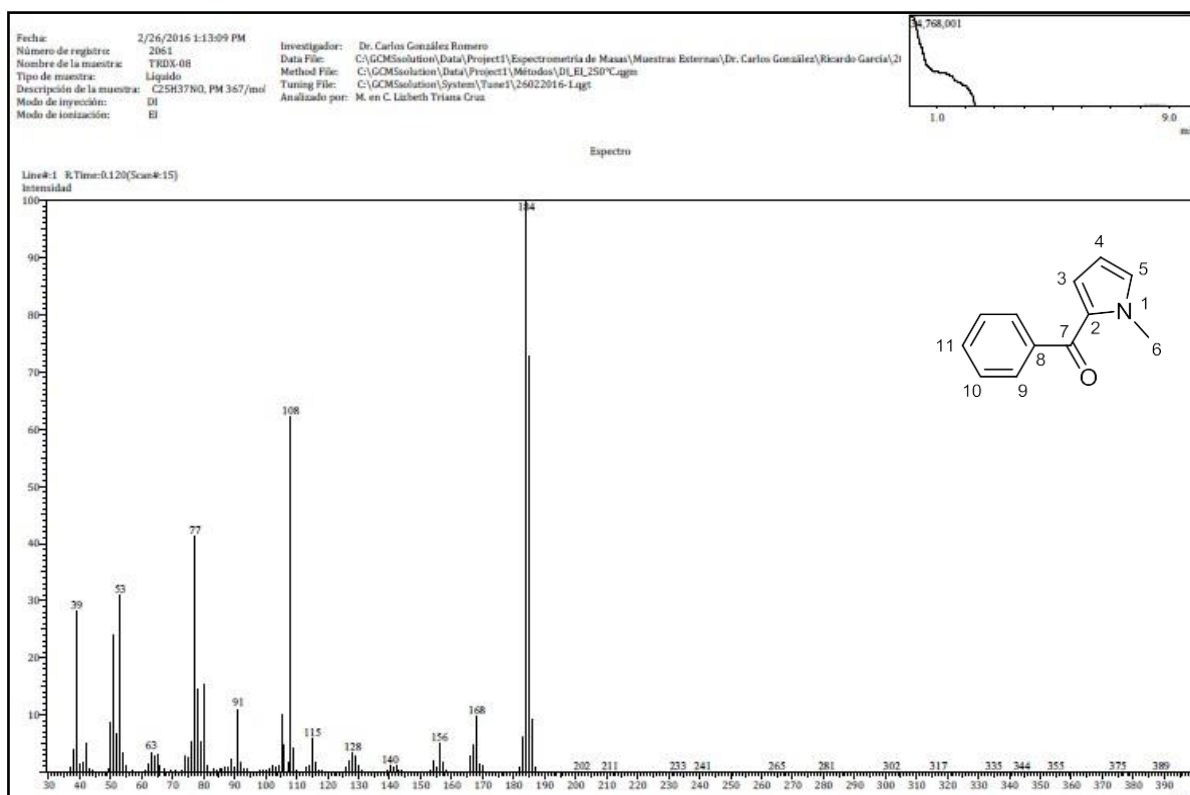


Imagen 4: Espectro de masas del compuesto **6'**.

CAPITULO 3: PARTE EXPERIMENTAL

CAPÍTULO 3: PARTE EXPERIMENTAL

3.1 GENERALIDADES DE LA PARTE EXPERIMENTAL.

Las materias primas y reactivos, incluidos los 8 heterociclos nitrogenados aromáticos **2-9**, el catalizador de transferencia de fase bromuro de tetradeciltrimetil amonio **1** así como los solventes (hexano, acetato de etilo tolueno y diclorometano), fueron donados por el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Química.

Todas las materias prima (indoles, imidazoles y pirroles) al igual que el catalizador de transferencia de fase **1** (bromuro de tetradeciltrimetil amonio) para el desarrollo del presente trabajo son de fácil adquisición y pueden ser comprados en Sigma-Aldrich. Los disolventes usados como hexano, acetato de etilo, Tolueno y diclorometano, son grado reactivo y así fueron utilizados.

El monitoreo de la reacciones químicas se siguió mediante cromatografía en capa fina, utilizando cromatofolios de aluminio impregnados con gel de sílice GF-254, tipo 60. Se empleó como revelador radiación ultravioleta proveniente de una lámpara UV GL-25 Mineralight.

La purificación de los compuestos fue llevada a cabo por cromatografía en columna, utilizando como fase estacionaria gel de sílice malla 230-400 ASTM y como sistema eluyente hexano/acetato de etilo en diferentes proporciones para cada caso de reacción. El punto de fusión de los compuestos (en grados Celsius) se determinó en un aparato Mel-Temp II Melting Point Apparatus y no esta corregido. Como la reacción no era necesaria llevarse a cabo en condiciones anhidras, el material de vidrio se secó con acetona a temperatura ambiente.

Los datos de espectrofotometría y espectrometría de los compuestos sintetizados, fueron determinados en el Departamento Analítico de la Facultad de Química de la UAEM y en el centro conjunto UAEM-UNAM de investigación en química sustentable (CCIQS).

Los espectros de infrarrojo fueron realizados en un espectrofotómetro Nicolet Avatar 360 FT-IR empleando pastillas de bromuro de potasio.

Los espectros de masas fueron determinados en un Cromatógrafo de Gases acoplado a un espectrómetro de masas Varian 3900, mediante la técnica de impacto electrónico.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (RMN ^1H) fueron realizados en un equipo *Varian Unity* a 300 MHz. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13 (RMN ^{13}C) se obtuvieron en el mismo equipo trabajando a una frecuencia de 75 MHz, empleando cloroformo deuterado como disolvente. El desplazamiento químico está expresado en partes por millón (ppm), utilizando el parámetro δ y las constantes de acoplamiento (J) están en Hertz (Hz). Para identificar la multiplicidad de las señales en los espectros de hidrógeno, se utilizaron las abreviaturas siguientes: s= señal simple, d= señal doble, t= señal triple, c= señal cuádruple, m= señal múltiple, dd= señal doble de doble, dt= señal doble de triple, a= ancha.

3.2 MÉTODO GENERAL PARA LA N-METILACIÓN DE HETEROCICLOS NITROGENADOS AROMÁTICOS.

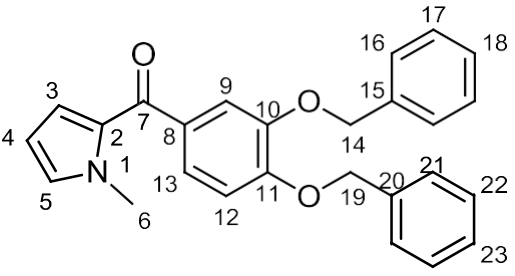
Para la síntesis de los derivados *N*-alquilados **2'-9'**, fue necesaria una sola reacción con condiciones controladas a partir de los compuestos **2-9** y el catalizador de transferencia de fase **1**.

En un matraz redondo de 100 mL de una junta 24/40, equipado con agitación magnética y refrigerante, se disolvió 1.1 equivalente de bromuro de tetradeciltrimetil amonio **1** y 1 equivalente del heterociclo materia prima en 10 ml de Tolueno. Enseguida se agregó a temperatura ambiente 5 mL de una solución al 50% peso/peso de NaOH y se calentó a reflujo por el tiempo necesario para agotar la materia prima. Al término del tiempo de reflujo, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se separaron las fases; la fase acuosa se lavó con AcOEt (4x20ml). La fase orgánica combinada (Tolueno/AcOEt) se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se filtró a través de algodón y se evaporó a

sequedad con presión reducida mediante el uso de un rotavapor y bomba de vacío.

El residuo se purificó por cromatografía en columna empleando una mezcla de Hexano-AcOEt en proporciones diversas y en fracciones de 10 mL hasta obtener el producto deseado.

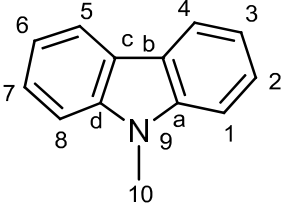
3.3 PREPARACIÓN DE 1-METIL-2-(3,4 DIBENCIOLOXIBENZOIL)PIRROL (2').

Síntesis de 2' (1-metil-2-(3,4 dibenciloxibenzoil)pirrol)	
	<p>RF: 0.25, <i>Hex-AcOEt</i> 8:2.</p> <p>PM: 397.47 g/mol</p> <p>FM: C₂₆H₂₃NO₃</p> <p>IR cm: 1620.94, 1734.64, 2858.95, 2926.26, 3032.07, 3063.79.</p> <p>EM [EI⁺] m/z (%): 398 (M⁺+1), 397 (55), 306 (64), 198 (35), 171 (27), 130 (22), 108 (34), 92 (100), 65 (50), 39 (19).</p> <p>RMN ¹H δ: 7.57 – 7.15 (m, 13H), 7.05 – 6.72 (m, 2H), 6.55 (dd, J=4.1, 1.7 Hz, 1H), 6.22 – 5.88 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 3.98 (s, 3H) ppm.</p> <p>RMN ¹³C δ: 184.84 (C-7), 152.00 (C-11), 148.05 (C-10), 136.96 (C-15), 136.75 (C-20), 132.86 (C-8), 130.94 (C-2), 130.45 (C-5), 128.58 (C-22), 128.55 (C-17), 127.95 (C-18), 127.85 (C-23), 127.33 (C-16), 127.16 (C-21), 125.11 (C-13), 115.70 (C-3), 113.13 (C-4), 107.90 (C-9), 107.57 (C-12), 71.08 (C-19), 70.94 (14), 37.15 (C-6) ppm.</p>

Siguiendo el método general, se emplean 0.097 g (1.1 equivalente; 0.287 mmol) de bromuro de tetradeciltrimetil amonio (**1**) y 0.1 g (1.0 equivalente; 0.261 mmol) de 2-(3,4 dibenciloxibenzoil)pirrol (**2**).

Se mantiene a reflujo durante 3 horas y se purifica el crudo por cromatografía en columna empleando una mezcla de elución 85:15, obteniéndose 0.07515 g (73%) de un aceite denso con aspecto amarillento.

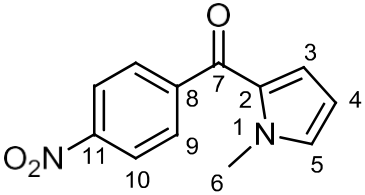
3.4 PREPARACIÓN DE 9-METILCARBAZOL (3').

Síntesis de 3' (9-metilcarbazol)	
	RF: 0.62, <i>Hex-AcOEt</i> 8:2.
	PM: 181.24 g/mol
	FM: C ₁₃ H ₁₁ N
	pf : 67-71°C
	IR cm: 1626.99, 2814.07, 2852.83, 2923.65.
	EM m/z (%): 182 (M ⁺ +2), 180 (M ⁺), 164 (95), 154 (94), 138 (92), 114 (100), 98 (82), 86 (97), 72 (68), 58 (77), 47 (82), 39 (46).
RMN 1H δ: 8.09 (dt, J=7.8, 0.9 Hz, 2H), 7.55 – 7.33 (m, 4H), 7.30 – 7.16 (m, 2H), 3.84 (s, 3H) ppm.	
RMN 13C δ: 139.60 (C-a), 124.27 (C-2), 121.37 (C-b), 118.89 (C-4), 117.43 (C-3), 107.01 (C-1), 28.25 (C-10) ppm.	

Siguiendo el método general, se emplean 0.443 g (1.1 equivalente; 1.316 mmol) de bromuro de tetradeciltrimetil amonio (**1**) y 0.201 g (1.0 equivalente; 1.196 mmol) de carbazol (**3**).

Se mantiene a reflujo durante 4.5 horas y se purifica el crudo por cromatografía en columna empleando una mezcla de elución 1:9, obteniéndose 0.2102 g (97%) de cristales en forma de agujas con coloración blanca.

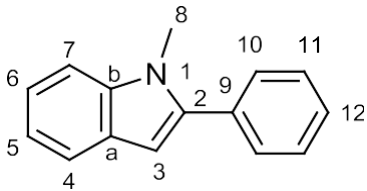
3.5 PREPARACIÓN DE 1-METIL-2-(P-NITROBENZOIL)PIRROL (4').

Síntesis de 4' (1-metil-2-(p-nitrobenzoil)pirrol)	
	RF: 0.32, <i>Hex-AcOEt</i> 8:2.
	PM: 230.22 g/mol
	FM: C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₃
	pf : 145-147°C
	IR cm: 1701.61, 2925.06, 2960.87, 3102.53.
	EM m/z (%): 231 (M ⁺ +1), 230 (M ⁺), 108 (28), 76 (14), 53 (4), 39 (100).
RMN 1H δ: 8.3 (d, J= 8.68 Hz, 2H), 7.88 (d, J= 8.68 Hz, 2H), 6.99 (t, J=2.0 Hz, 1H), 6.69 (dd, J=4.2, 1.7 Hz, 1H), 6.20 (dd, J=4.1, 2.4 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H) ppm.	
RMN 13C δ: 182.86 (C-7), 148.46 (C-11), 144.56 (C-8), 131.94 (C-2), 128.99 (C-5), 122.83 (C-10), 122.50 (C-3), 108.03 (C-4), 36.72 (C-6) ppm.	

Siguiendo el método general, se emplean 0.342 g (1.1 equivalente; 1.018 mmol) de bromuro de tetradeciltrimetil amonio (**1**) y 0.2 g (1.0 equivalente; 0.925 mmol) de 2-(p-nitrobenzoil)pirrol (**4**).

Se mantiene a reflujo durante 4 horas y se purifica el crudo por cromatografía en columna empleando una mezcla de elución 9:1, obteniéndose 0.1663 g (78%) de cristales opacos de color amarillo.

3.6 PREPARACIÓN DE 1-METIL-2-FENILINDOL (5').

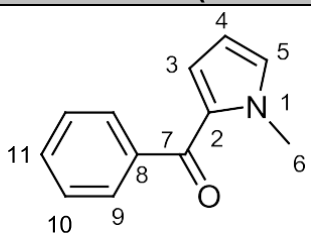
Síntesis de 5' (1-metil-2-fenilindol)	
	RF: 0.74, <i>Hex-AcOEt</i> 8:2.
	PM: 207.28 g/mol
	FM: C ₁₅ H ₁₃ N
	pf : 87-90°C

	<p>IR cm: 1601.16, 2853.61, 2924.71, 3053.16.</p> <p>EM m/z (%): 207 (M⁺), 178 (25), 165 (31), 102 (45), 89 (25), 77 (33), 63 (27), 51 (30), 39 (30).</p> <p>RMN 1H δ: 47.64 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.55 – 7.32 (m, 7H), 7.30 – 7.08 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 3.74 (s, 3H) ppm.</p> <p>RMN 13C δ: 141.58 (C-2), 138.37 (C-b), 132.87 (C-a), 129.39 (C-9), 128.49 (C-11), 127.98 (C-12), 127.86 (C-10), 127.77 (C-6), 121.67 (C-5), 120.48 (C-4), 109.61 (C-7), 101.67 (C-3), 31.18 (C-8) ppm.</p>
--	--

Siguiendo el método general, se emplean 0.383 g (1.1 equivalente; 1.138 mmol) de bromuro de tetradeciltrimetil amonio (**1**) y 0.201 g (1.0 equivalente; 1.035 mmol) de 2-fenilindol (**5**).

Se mantiene a reflujo durante 3 horas y se purifica el crudo por cromatografía en columna empleando una mezcla de elución 9:1, obteniéndose 0.1565 g (73%) de cristales de color amarillo.

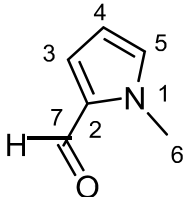
3.7 PREPARACIÓN DE 1-METIL-2-BENZOILPIRROL (6').

Síntesis de 6' (1-metil-2-benzoilpirrol)	
	RF: 0.48, <i>Hex-AcOEt</i> 8:2.
	PM: 185.23 g/mol
	FM: C ₁₂ H ₁₁ NO
	IR cm: 1824.64, 2948.24, 2998.13, 3027.77, 3058.56.
	EM m/z (%): 185 (M ⁺), 184 (M ⁺ -1), 108 (63), 77 (44), 53 (32), 39 (29).
	RMN 1H δ: 7.89 – 7.69 (m, 2H), 7.59 – 7.34 (m, 3H), 6.91 (t, J=2.1 Hz, 1H), 6.73 (dd, J=4.1, 1.7 Hz, 1H), 6.15 (dd, J=4.1, 2.5 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H) ppm.
RMN 13C δ: 186.19 (C-7), 139.93 (C-8), 131.45 (C-11), 131.34 (C-2), 130.52 (C-5), 129.15 (C-9), 128.01 (C-10), 122.85 (C-3), 108.08 (C-4), 37.34 (C-6) ppm.	

Siguiendo el método general, se emplean 0.432 g (1.1 equivalente; 1.285 mmol) de bromuro de tetradeciltrimetil amonio **(1)** y 0.202 g (1.0 equivalente; 1.168 mmol) de 2-benzoilpirrol **(6)**.

Se mantiene a reflujo durante 4.5 horas y se purifica el crudo por cromatografía en columna empleando una mezcla de elución 9:1, obteniéndose 0.1646 g (76%) de un aceite de color ligeramente amarillo.

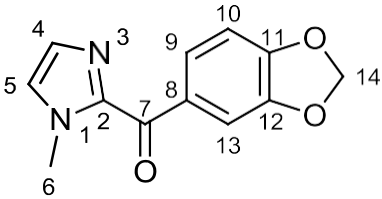
3.8 PREPARACIÓN DE 1-METIL-2-FORMILPIRROL (7').

Síntesis de 7' (1-metil-2-formilpirrol)	
	RF: 0.46, <i>Hex-AcOEt</i> 8:2.
	PM: 109.13 g/mol
	FM: C ₆ H ₇ NO
	IR cm: 1669.49, 2854.09, 2924.66.
	EM m/z (%): 108 (M ⁺ -1), 94 (5), 58 (100).
	RMN 1H δ: 9.55 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.06 – 6.69 (m, 2H), 6.21 (dd, J=4.1, 2.5 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H) ppm.
RMN 13C δ: 179.58 (C-7), 131.99 (C-2), 124.09 (C-3), 109.47 (C-4), 109.38 (C-5), 36.44 (C-6) ppm.	

Siguiendo el método general, se emplean 0.779 g (1.1 equivalente; 2.315 mmol) de bromuro de tetradeciltrimetil amonio **(1)** y 0.2005 g (1.0 equivalente; 2.104 mmol) de 2-formilpirrol **(7)**.

Se mantiene a reflujo durante 4.5 horas y se purifica el crudo por cromatografía en columna empleando una mezcla de elución 9:1, obteniéndose 0.102 g (45%) de un aceite de color amarillo.

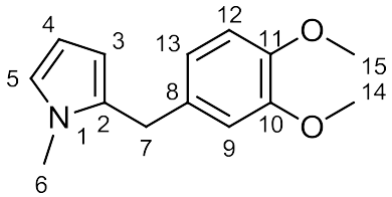
3.9 PREPARACIÓN DE 1-METIL-2-(3,4-METILENIOXIBENZOIL)IMIDAZOL (8').

Síntesis de 8' (1-metil-2-(3,4-metilendioxi)benzoil)imidazol	
	<p>RF: 0.48, <i>Hex-AcOEt</i> 9:1 (eluida 10 veces).</p> <p>PM: 230.22 g/mol</p> <p>FM: C₁₂H₁₀N₂O₃</p> <p>pf : 88-90°C</p> <p>IR cm: 1626.23, 2853.87, 2924.66, 3076.64.</p> <p>EM m/z (%): 230 (M⁺), 201 (85), 149 (38), 121 (32), 91 (20), 65 (40), 58 (66).</p> <p>RMN 1H δ: 8.33 – 7.58 (m, 2H), 7.41 – 6.70 (m, 3H), 6.04 (s, 2H), 4.05 (s, 3H) ppm.</p> <p>RMN 13C δ: 181.57 (C-7), 151.12 (C-12), 147.04 (C-11), 142.68 (C-2), 131.08 (C-8), 128.42 (C-4), 127.23 (C-9), 125.93 (C-5), 110.08 (C-13), 107.23 (C-10), 101.14 (C-14), 35.80 (C-6) ppm.</p>

Siguiendo el método general, se emplean 0.342 g (1.1 equivalente; 1.018 mmol) de bromuro de tetradecil trimetil amonio (**1**) y 0.2 g (1.0 equivalente; 0.925 mmol) de 2-(3,4-metilendioxi)benzoil)imidazol (**8**).

Se mantiene a reflujo durante 18 horas y se purifica el crudo por cromatografía en columna empleando una mezcla de elución 9:1, obteniéndose 0.1089 g (51%) de un sólido de color amarillo pálido.

3.10 PREPARACIÓN DE (1-METIL-2-(3,4-DIMETOXIBENCIL)PIRROL) (9').

Síntesis de 9' (1-metil-2-(3,4-dimetoxibencil)pirrol)	
	<p>RF: 0.45, <i>Hex-AcOEt</i> 8:2.</p> <p>PM: 231.13 g/mol</p> <p>FM: C₁₄H₁₇NO₂</p> <p>IR cm: 2959.28, 2997.46.</p> <p>EM m/z (%): 231 (M+), 200 (35), 94 (100).</p> <p>RMN 1H δ: 6.79 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.74 – 6.62 (m, 2H), 6.57 (t, J=2.3 Hz, 1H), 6.06 (t, J=3.1 Hz, 1H), 5.88 (ddd, J=3.5, 1.8, 0.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.44 (s, 3H) ppm.</p> <p>RMN 13C δ: 147.27 (C-10), 145.74 (C-11), 130.28 (C-8), 129.96 (C-2), 120.04 (C-13), 118.67 (C-5), 110.09 (C-3), 109.49 (C-4), 106.04 (C-9), 104.85 (C-12), 54.22 (C-15), 54.11 (C-14), 32.07 (C-6), 30.76 (C-7) ppm.</p>

Siguiendo el método general, se emplean 0.484 g (1.1 equivalente; 1.439 mmol) de bromuro de tetradecil trimetil amonio (**1**) y 0.3002 g (1.0 equivalente; 1.309 mmol) de 2-(3,4-dimetoxibencil)pirrol (**9**).

Se mantiene a reflujo durante 6 horas y se purifica el crudo por cromatografía en columna empleando una mezcla de elución 9:1, obteniéndose 0.1359 g (43%) de un aceite de rojo oscuro.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES.

1. La metodología seguida en este trabajo para la obtención de los compuestos *N*-metilados fue sumamente exitosa dado que los rendimientos de las reacciones realizadas fueron aceptables, estando en un intervalo del 43% y el 97%.
2. Es un método eficaz e innovador para realizar *N*-metilación, puesto que evita la necesidad de hacer uso de halogenuros de alquilo sumamente tóxicos para el investigador y para el ambiente, reduce costos relacionado a reactivos utilizados y por último es más sencillo, pues el manejo de los reactivos se realiza en fase sólida en lugar de fase líquida y la reacción se lleva a cabo en un solo paso.
3. Las condiciones de los disolventes utilizados en esta metodología reducen el tiempo general de trabajo y reacciones pues no es necesario que sean secados para su aplicación en la metodología.
4. El tiempo de reacción en comparación con otras metodologías modernas para realizar *N*-alquilaciones es muy corto, estando entre un intervalo de tiempo de 3 a 8 horas, con lo cual se dice que este método es sumamente eficaz y rápido.
5. La espectroscopía aplicada de RMN de ^1H y ^{13}C , así como la espectrometría de masas y el uso de espectrometría de Infrarrojo, permitió la completa elucidación de la estructura de los compuestos sintetizados.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Smith, M., and March, J. (2007) March's advanced organic chemistry: reactions, mechanisms, and structure 6th ed. Wiley-Interscience, Hoboken, N.J.
- (2) Vila Descals, C. (2011) Reacciones de Friedel-Crafts enantioselectivas catalizadas por complejos de metales de transición del grupo (IV) y binol. Tesis Doctoral, Universitat de València, Servei de Publicacions, València.
- (3) Bergman, J., and Janosik, T. (2008) Pyrroles and their Benzo Derivatives: Synthesis, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, pp 269–351. Elsevier, Oxford.
- (4) Parthasarathy, G., Hart, R., Jamro, E., and Miner, L. (2005) Value of sustainability: perspectives of a chemical manufacturing site. *Clean Technol. Environ. Policy* 7, 219–229.
- (5) Wade, L. G. (2010) Organic chemistry 7th ed. Pearson Prentice Hall, Upper Saddle River, NJ.
- (6) P. Elavarasan. (2011, July 1) ALKYLATION OF PHENOLS USING IONIC LIQUID CATALYSTS. Indian Institute Of Technology Delhi, New Delhi-India.
- (7) Kiasat, A. R., Karimi-Cheshmeali, M., Soleymani, R., and Rajabzadeh, H. (2012) Investigation of Friedel-Crafts Alkylation in the Presence of Supported Sulfonic Acid on Silica Gel. *J. Chem.* 9, 1875–1884.
- (8) Mantri, K., Komura, K., Kubota, Y., and Sugi, Y. (2005) Friedel–Crafts alkylation of aromatics with benzyl alcohols catalyzed by rare earth metal triflates supported on MCM-41 mesoporous silica. *J. Mol. Catal. Chem.* 236, 168–175.
- (9) Carda Usó, Miguel, J. Ventura, Alberto Marco, and Falomir Ventura, Eva. (2011) © 2011 Grupo de Síntesis Orgánica. *Quím. Orgánica*. Academico.
- (10) Carey, F. A. (2003) Química orgánica Sexta Edición. McGraw-Hill/Interamericana editores, México.
- (11) Abeliovich, A., and Azov, Y. (1976) Toxicity of ammonia to algae in sewage oxidation ponds. *Appl. Environ. Microbiol.* 31, 801–806.
- (12) McMurry, J. (2012) Química orgánica 8ª Edición. Cengage Learning, México.

- (13) Meislich, H. (Ed.). (1999) Schaum's outline of theory and problems of organic chemistry 3rd ed. Mc-Graw Hill, New York.
- (14) Lindstrom, U. M. (2008) Organic Reactions in Water: Principles, Strategies and Applications. John Wiley & Sons.
- (15) Breslow, R. (1991) Hydrophobic effects on simple organic reactions in water. *Acc. Chem. Res.* 24, 159–164.
- (16) Dicks, A. P. (2009) A review of aqueous organic reactions for the undergraduate teaching laboratory. *Green Chem. Lett. Rev.* 2, 9–21.
- (17) Singh, C. B., Kavala, V., Samal, A. K., and Patel, B. K. (2007) Aqueous-Mediated N-Alkylation of Amines. *Eur. J. Org. Chem.* 2007, 5441–5441.
- (18) Ju, Y., Kumar, D., and Varma, R. S. (2006) Revisiting Nucleophilic Substitution Reactions: Microwave-Assisted Synthesis of Azides, Thiocyanates, and Sulfones in an Aqueous Medium. *J. Org. Chem.* 71, 6697–6700.
- (19) Salvatore, R. N., Yoon, C. H., and Jung, K. W. (2001) Synthesis of secondary amines. *Tetrahedron* 57, 7785–7811.
- (20) Martínez Asencio, Ana. (2013, December 14) Alquilación de compuestos nitrogenados por autotransferencia de hidrógeno catalizada por acetato de cobre o de paladio. Memoria, Universidad de Alicante, España.
- (21) Li, J. J., and Corey, E. J. (Eds.). (2007) Name reactions for functional group transformations. Wiley-Interscience, Hoboken, N.J.
- (22) Kwon, M. S., Kim, S., Park, S., Bosco, W., Chidrala, R. K., and Park, J. (2009) One-Pot Synthesis of Imines and Secondary Amines by Pd-Catalyzed Coupling of Benzyl Alcohols and Primary Amines. *J. Org. Chem.* 74, 2877–2879.
- (23) Wang, Y. F., Zeng, J. H., and Cui, X. R. (2013) CuO-Al₂O₃ catalyzed oxidation of primary benzylamines and secondary dibenzylamines to n-benzylbenzaldimines. *Org. Commun.* 6, 68–77.
- (24) Murahashi, S.-I., Shimamura, T., and Moritani, I. (1974) Conversion of alcohols into unsymmetrical secondary or tertiary amines by a palladium catalyst. Synthesis of N-substituted pyrroles. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 931–932.
- (25) Martinez-Asencio, A., Yus, M., and Ramon, D. J. (2012) ChemInform Abstract: Palladium(II) Acetate as Catalyst for the N-Alkylation of Aromatic Amines,

Sulfonamides, and Related Nitrogenated Compounds with Alcohols by a Hydrogen Autotransfer Process. *ChemInform* 43, no–no.

(26) Salvatore, R. N., Nagle, A. S., and Jung, K. W. (2002) Cesium Effect: High Chemoselectivity in Direct N-Alkylation of Amines. *J. Org. Chem.* 67, 674–683.

(27) Sudini, R., and Wei, H. (2009) Cesium Carbonate as an Efficient Base for Alkylation of 3-(1H-Imidazol-4-yl)pyridine. *Synth. Commun.* 40, 81–86.

(28) Sullivan, D. W., and Gad, S. E. (2014) Indole, in *Encyclopedia of Toxicology*, pp 1030–1031. Elsevier.

(29) Collado, Daniel. (2014) B Ciclos condensados de compuestos heterocíclicos aromáticos de cinco eslabones., p 11. Universidad de Málaga, Málaga.

(30) Zhang, M.-Z., Chen, Q., and Yang, G.-F. (2015) A review on recent developments of indole-containing antiviral agents. *Eur. J. Med. Chem.* 89, 421–441.

(31) Wang, X., He, H., Lu, Y., Ren, W., Teng, K., Chiang, C., Yang, Z., Yu, B., Hsu, S., Jacob, S. T., Ghoshal, K., and Lee, L. J. (2015) Indole-3-carbinol inhibits tumorigenicity of hepatocellular carcinoma cells via suppression of microRNA-21 and upregulation of phosphatase and tensin homolog. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Mol. Cell Res.* 1853, 244–253.

(32) Dua, A., Chauhan, K., and Pathak, H. (2014) Biotransformation of Indigo Pigment by Indigenously Isolated *Pseudomonas* sp. HAV-1 and Assessment of Its Antioxidant Property. *Biotechnol. Res. Int.* 2014, 1–6.

(33) Chen, J., and Yang, Z. (2014) Novel ABP1-TMK auxin sensing system controls ROP GTPase-mediated interdigitated cell expansion in *Arabidopsis*. *Small GTPases* e29711.

(34) Liang, G., Chen, G., Jiang, L., Dong, L., Wang, Z., Xu, F., Ding, T., Fu, L., Fang, Q., Liu, Z., and Shan, X. (2014) Synthesis and biological evaluation of novel indole-2-one and 7-aza-2-oxindole derivatives as anti-inflammatory agents. *Drug Des. Devel. Ther.* 1869.

(35) Sagdinc, S. G., and Esme, A. (2010) Theoretical and vibrational studies of 4,5-diphenyl-2-oxazole propionic acid (oxaprozin). *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.* 75, 1370–1376.

- (36) Linck, V. M., Ganzella, M., Herrmann, A. P., Okunji, C. O., Souza, D. O., Antonelli, M. C., and Elisabetsky, E. (2015) Original mechanisms of antipsychotic action by the indole alkaloid alstonine (*Picralima nitida*). *Phytomedicine* 22, 52–55.
- (37) Artigas, F., Celada, P., Laruelle, M., and Adell, A. (2001) How does pindolol improve antidepressant action? *Trends Pharmacol. Sci.* 22, 224–228.
- (38) Gribble, G. W. (Ed.). (2010) Heterocyclic scaffolds. 2: Reactions and applications of indoles. Springer, Heidelberg.
- (39) Rodriguez, Cristian Ramón. (2013, November) Síntesis de nuevos reactivos organometálicos de Cu y Li. Caracterización y estudio de su reactividad y mecanismos de reacción. Doctoral, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.
- (40) S. Baran, Phil, and Krawczuk, Paul. (2016, March 25) Directed Metalation: A Survival Guide. *Scripps Res. Inst. Organic Chemistry*.
- (41) Suvorov, N. N., Smushkevich, Y. I., Velezheva, V. S., Rozhkov, V. S., and Simakov, S. V. (1976) Synthesis of N-substituted indoles by extractive alkylation. *Chem. Heterocycl. Compd.* 12, 167–169.
- (42) Caddick, S. (2001) N-Alkylation of an indole by substitution of an alkyl bromide, pp 1–6. United States.
- (43) Karchava, A. V., Melkonyan, F. S., and Yurovskaya, M. A. (2012) New strategies for the synthesis of N-alkylated indoles (Review). *Chem. Heterocycl. Compd.* 48, 391–407.
- (44) Joule, J. A., and Mills, K. (2009) Heterocyclic Chemistry 5th ed. Wiley, Hoboken, N.J.
- (45) Collado Martín, Daniel. (2014) Azoles, p 9. Universidad de Málaga, Málaga.
- (46) Kulis-Horn, R. K., Persicke, M., and Kalinowski, J. (2014) Histidine biosynthesis, its regulation and biotechnological application in *Corynebacterium glutamicum*: Histidine in *C. glutamicum*. *Microb. Biotechnol.* 7, 5–25.
- (47) Hao, F., Wu, D. D., Xu, X., and Cui, M.-Z. (2012) Histamine induces activation of protein kinase D that mediates tissue factor expression and activity in human aortic smooth muscle cells. *AJP Heart Circ. Physiol.* 303, H1344–H1352.

- (48) Bellei, B., Pitisci, A., Izzo, E., and Picardo, M. (2012) Inhibition of Melanogenesis by the Pyridinyl Imidazole Class of Compounds: Possible Involvement of the Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway. *PLoS ONE* (Slominski, A. T., Ed.) 7, e33021.
- (49) E. Aiello, Susan. (2016, March 28) Imidazoles: Antifungal Agents: Merck Veterinary Manual. *Merck Vet. Man.*
- (50) Bhatnagar A., Sharma P. K., and Kumar N. (2011) A Review on "Imidazoles": Their Chemistry and Pharmacological Potentials. *Int. J. PharmTech Res.* 3, 268–282.
- (51) Navarrete-Vázquez, G., Hidalgo-Figueroa, S., Torres-Piedra, M., Vergara-Galicia, J., Rivera-Leyva, J. C., Estrada-Soto, S., León-Rivera, I., Aguilar-Guardarrama, B., Rios-Gómez, Y., and Villalobos-Molina, R. (2010) Synthesis, vasorelaxant activity and antihypertensive effect of benzo[d]imidazole derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* 18, 3985–3991.
- (52) (2003) Synthesis of new stable carbenes from the corresponding 1,3-dialkylimidazolium and benzimidazolium salts. *Arkivoc* 2003, 119.
- (53) Zbancioc, G., Bejan, V., Risca, M., Moldoveanu, C., and Mangalagiu, I. I. (2009) Microwave Assisted Reactions of Some Azaheterocyclic Compounds. *Molecules* 14, 403–411.
- (54) Agelis, G., Kelaidonis, K., Resvani, A., Kalavrizioti, D., Androutsou, M.-E., Plotas, P., Vlahakos, D., Koukoulitsa, C., Tselios, T., Mavromoustakos, T., and Matsoukas, J. (2013) Facile and Efficient Syntheses of a Series of N-Benzyl and N-Biphenylmethyl Substituted Imidazole Derivatives Based on (E)-Urocanic acid, as Angiotensin II AT1 Receptor Blockers. *Molecules* 18, 7510–7532.
- (55) Estevéz Closas, Verónica. (2013, February 21) Generalización de la síntesis de Hantzsch de pirroles. Aplicación en síntesis orientada a la diversidad y a moléculas específicas. Tesis Doctoral, Universidad Complutense De Madrid, España.
- (56) Suchetan, P. A., Sreenivasa, S., Palakshamurthy, B. S., ManojKumar, K. E., Madan Kumar, S., and Lokanath, N. K. (2013) Methyl 4-(trifluoromethyl)-1H-

pyrrole-3-carboxylate. *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Rep. Online* 69, o1566–o1566.

(57) Gupton, J. T., Burham, B. S., Byrd, B. D., Krumpke, K. E., Stokes, C., Shuford, J., Winkle, S., Webb, T., Warren, A. E., Barnes, C. R., Henry, J., and Hall, I. H. (1999) The cytotoxicity and mode of action of 2,3,4-trisubstituted pyrroles and related derivatives in human Tmolt4 leukemia cells. *Pharm.* 54, 691–697.

(58) Jacobson, E. L., and Jacobson, M. K. (1976) Pyridine nucleotide levels as a function of growth in normal and transformed 3T3 cells. *Arch. Biochem. Biophys.* 175, 627–634.

(59) Idhayadhulla, A., Surendra Kumar, R., Abdul Nasser, A., and Manilal, A. (2012) Synthesis and antimicrobial activity of some new pyrrole derivatives. *Bull. Chem. Soc. Ethiop.* 26.

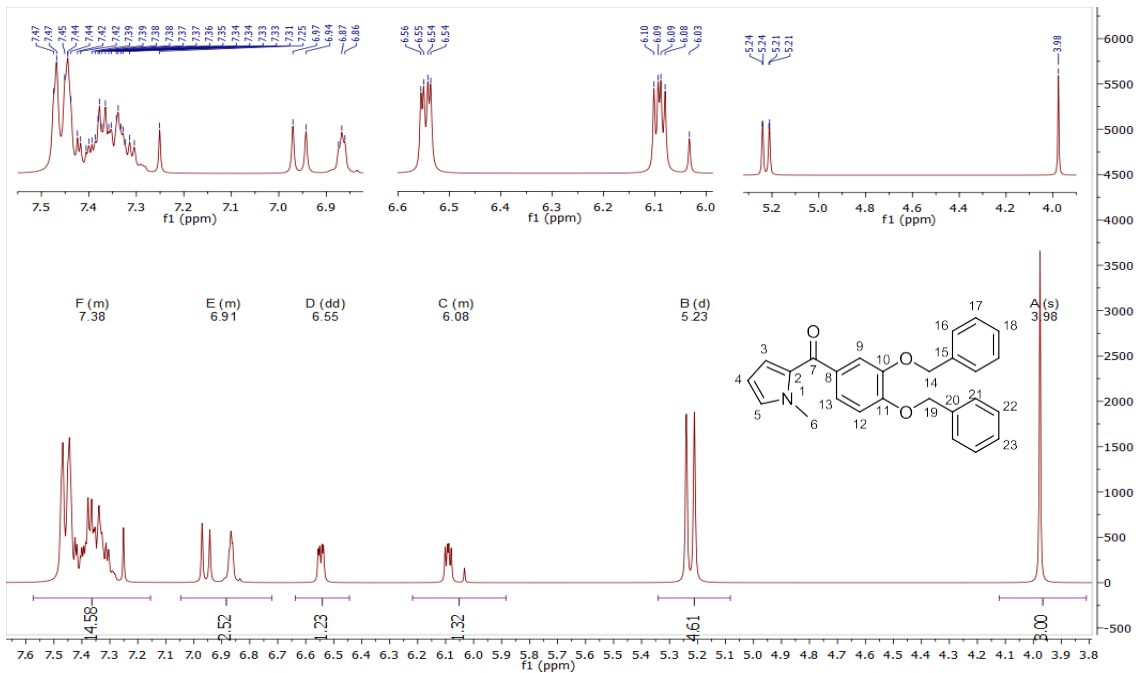
(60) Fernández, Germán. (2013, April 14) Comportamiento básico de pirrol, tiofeno y furano. *Quím. Orgánica*. Academia Minas de Oviedo, España. [En Línea] Consultado en: <http://www.quimicaorganica.org/pirrol-tiofeno-furano/860-comportamiento-basico-de-pirrol-tiofeno-y-furano.html>. El 26 de Marzo de 2016.

(61) Jorapur, Y. R., Jeong, J. M., and Chi, D. Y. (2006) Potassium carbonate as a base for the *N*-alkylation of indole and pyrrole in ionic liquids. *Tetrahedron Lett.* 47, 2435–2438.

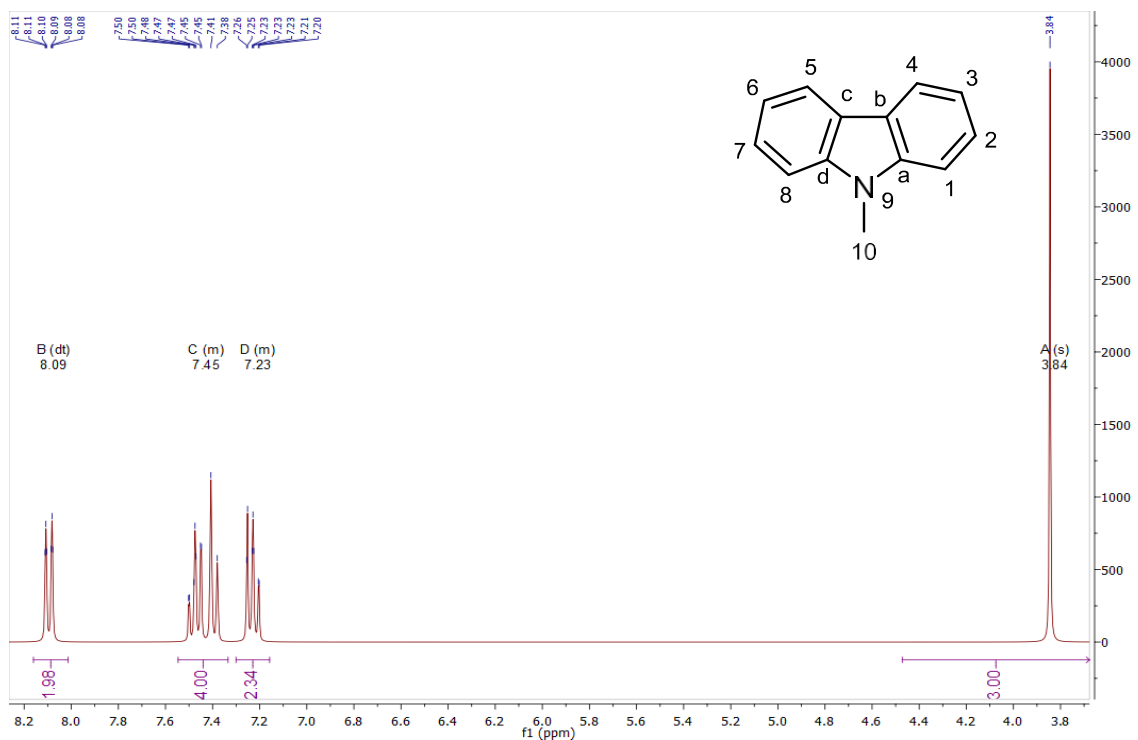
(62) González González, Carlos Augusto. (2013, June) Síntesis de análogos de Ribavirina y Carbovir a partir de la Lactona de Corey. Tesis Maestría, Universidad Autónoma del Estado de México, México.

ANEXOS

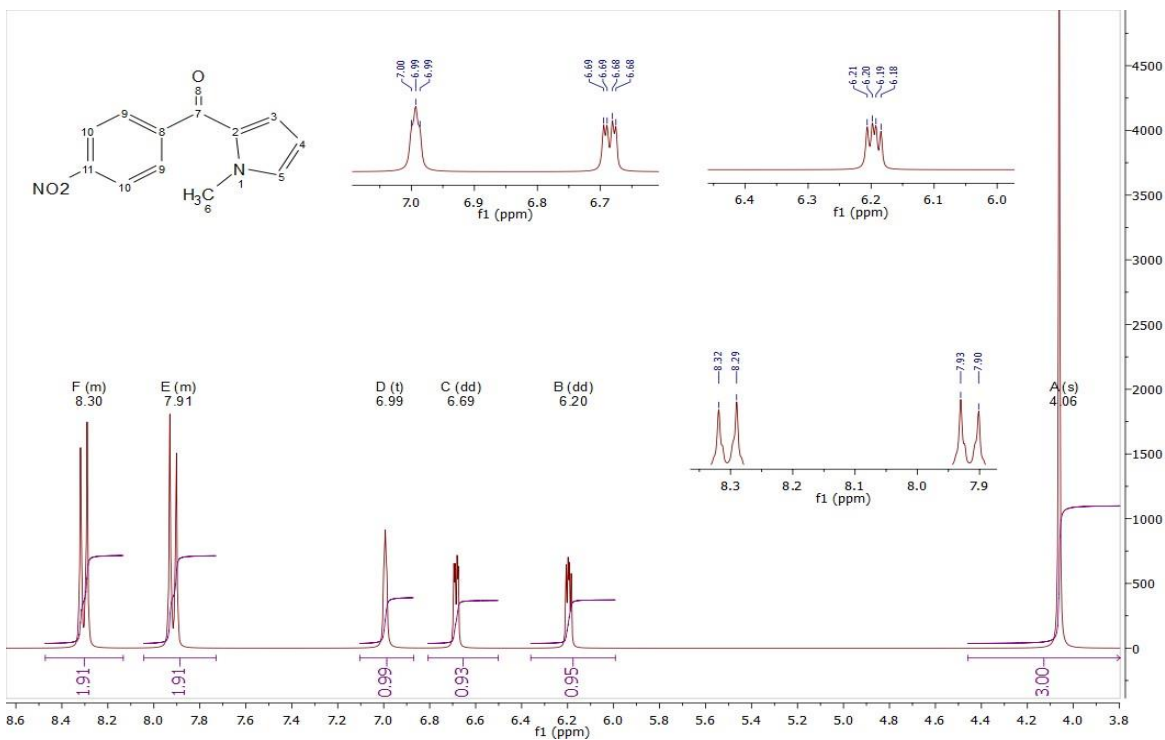
ESPECTROS DE RMN ¹H.



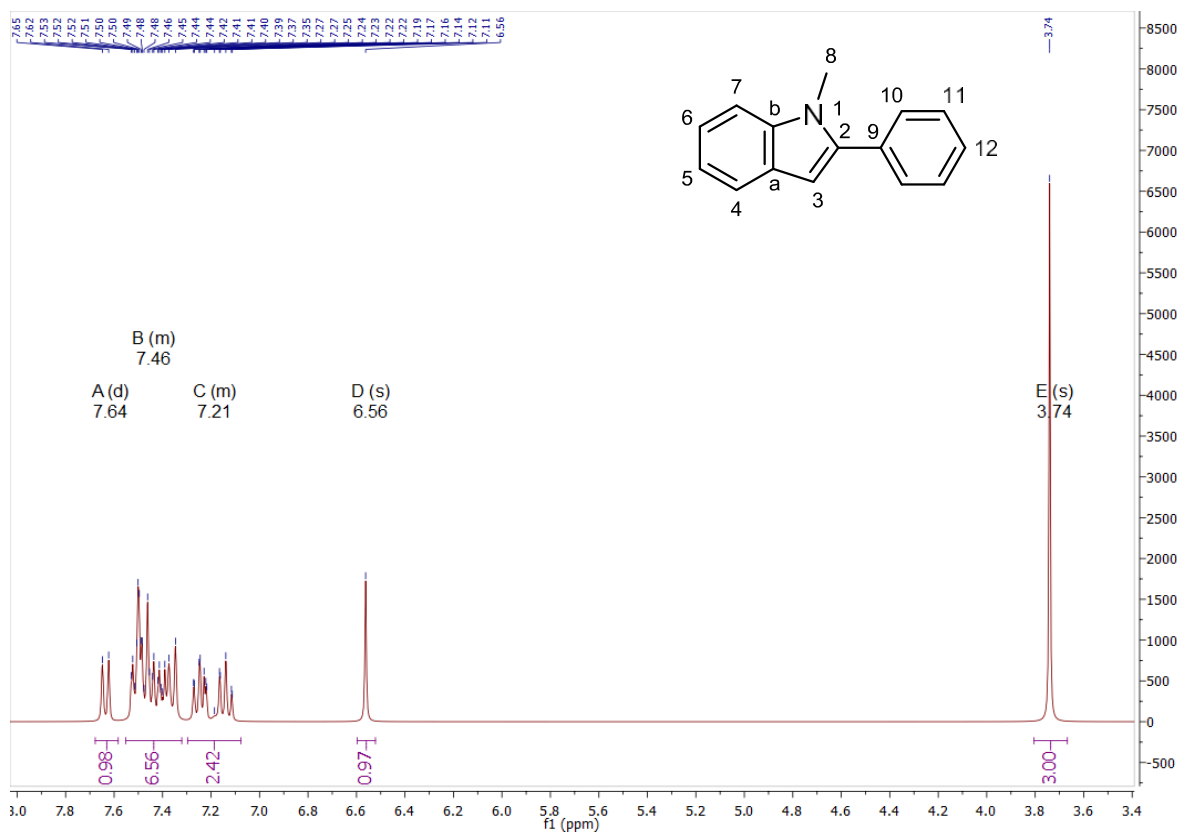
Anexo 1: Espectro de RMN ¹H de 2' (1-metil-2-(3,4 dibenciloxibenzoil)pirrol).



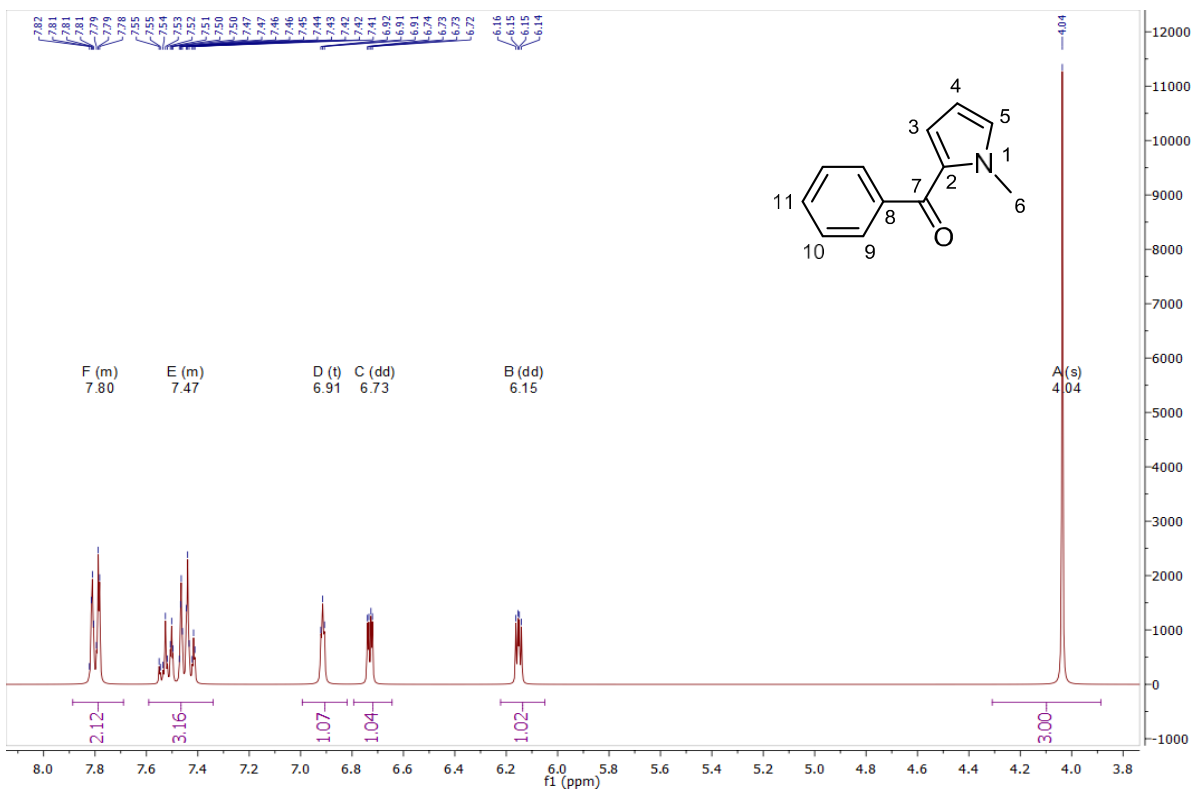
Anexo 2: Espectro de RMN ¹H de 3' (9-metilcarbazol).



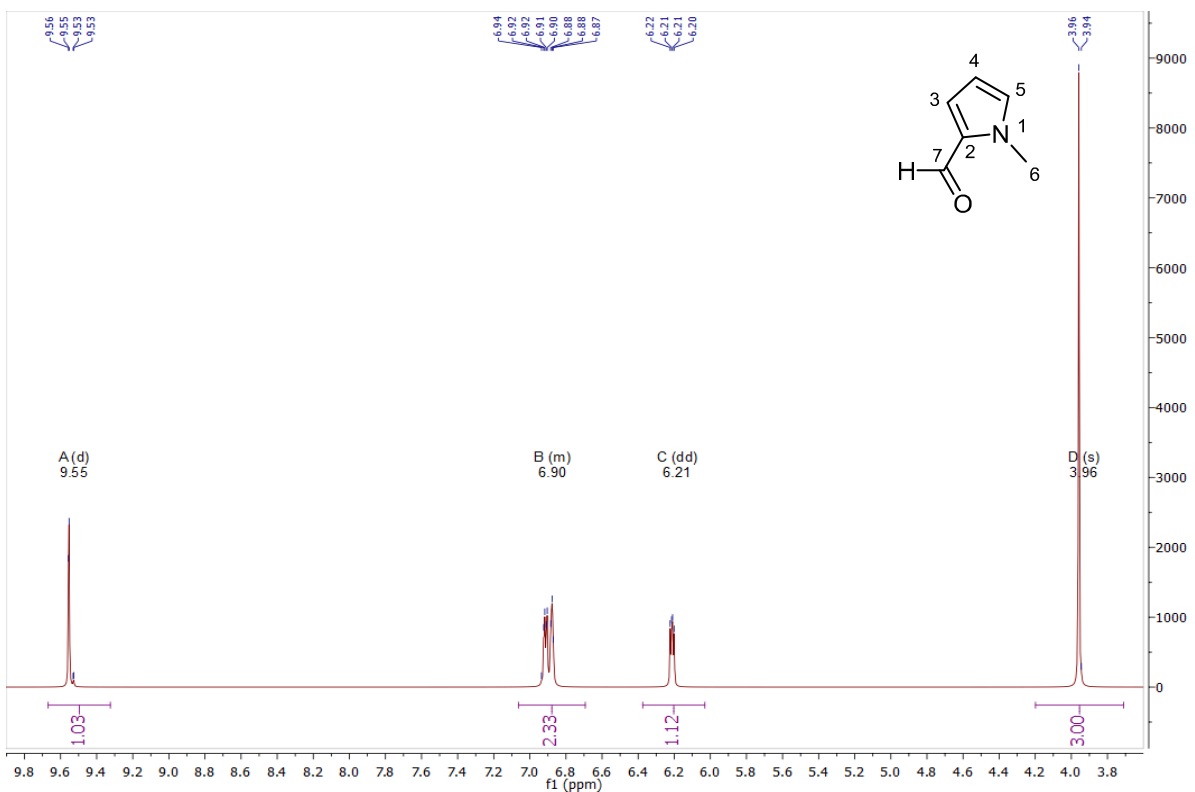
Anexo 3: Espectro de RMN ^1H de **4'** (1-metil-2-(p-nitrobenzoi)pirrol).



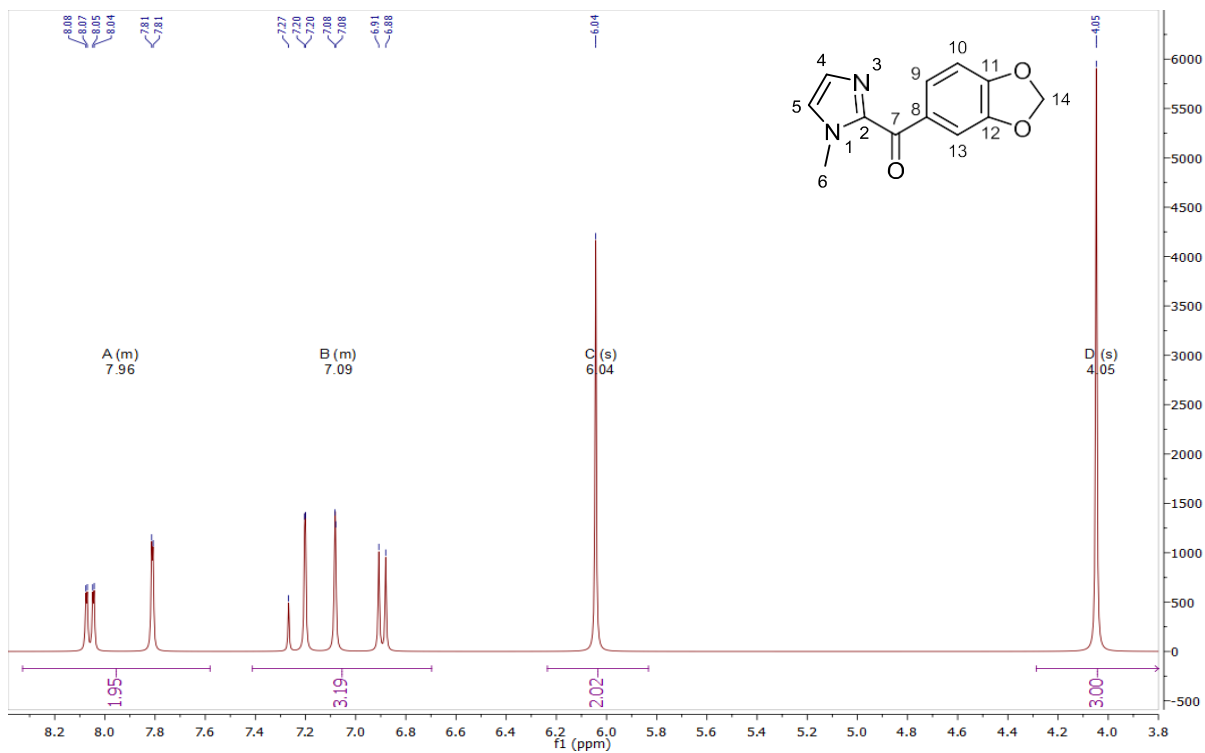
Anexo 4: Espectro de RMN ^1H de **5'** (1-metil-2-fenilindol).



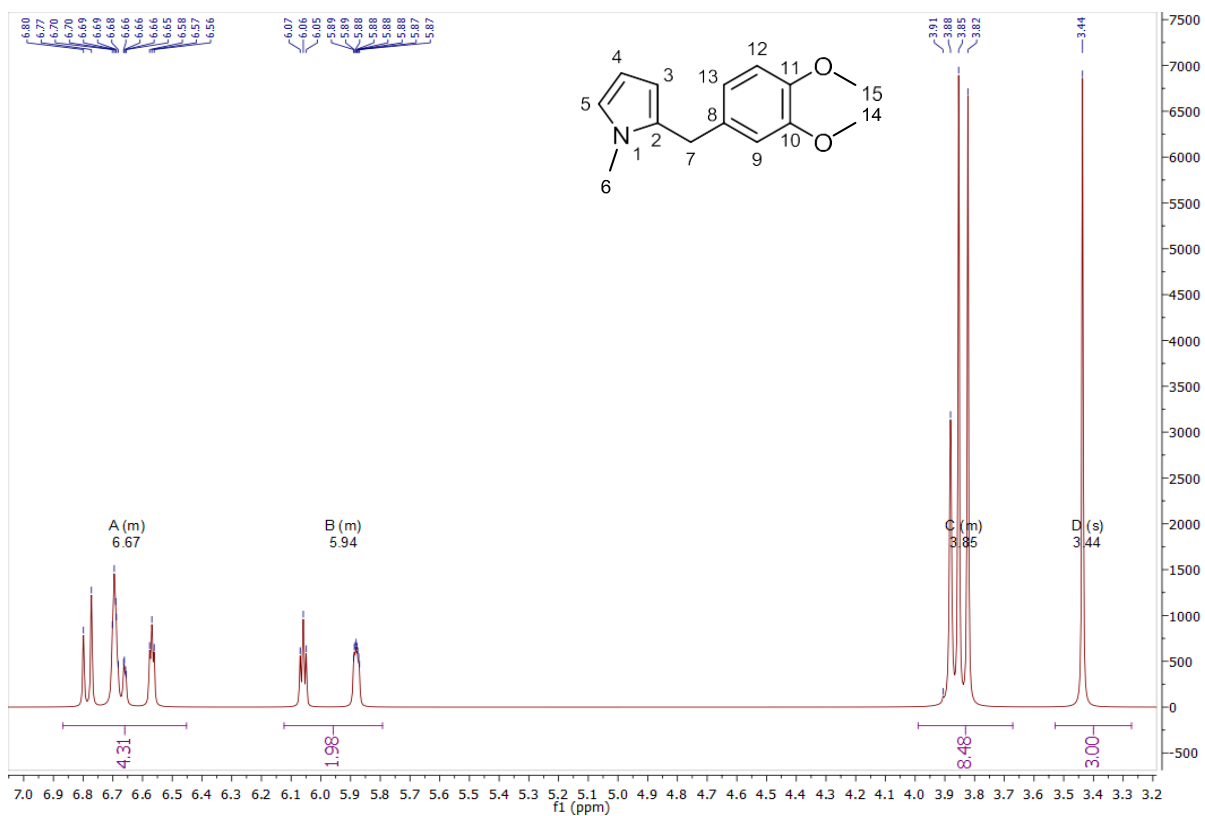
Anexo 5: Espectro de RMN ^1H de 6' (1-metil-2-benzoilpirrol).



Anexo 6: Espectro de RMN ^1H de 7' (1-metil-2-formilpirrol).

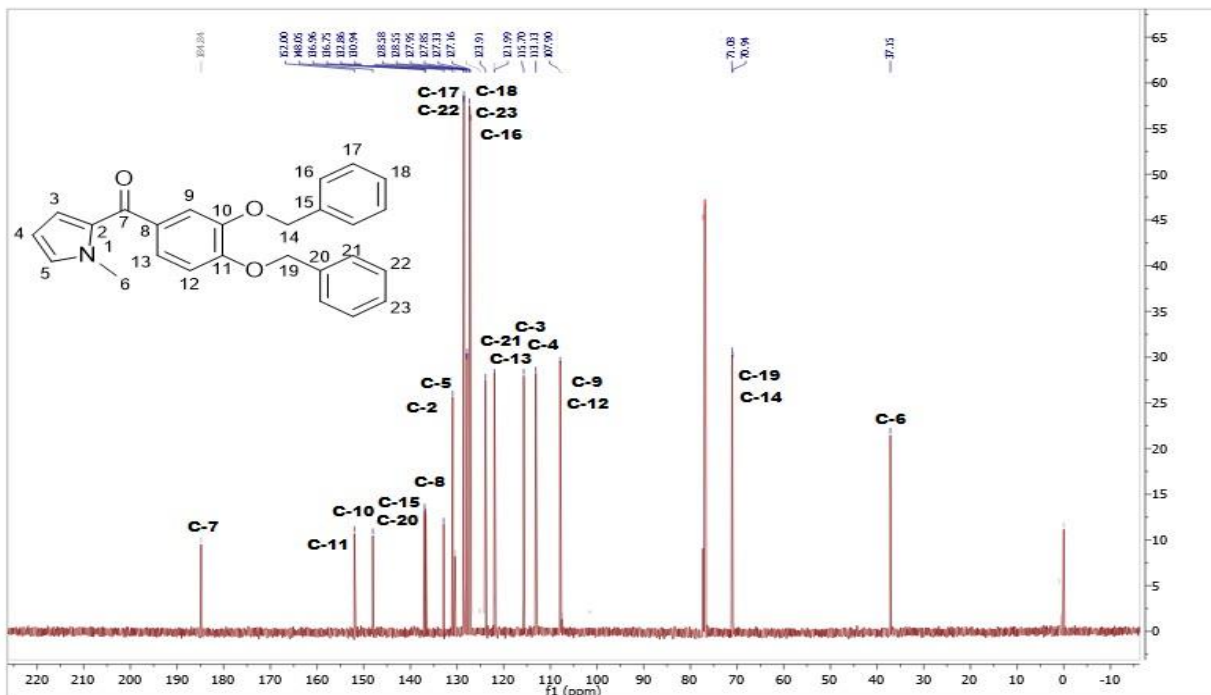


Anexo 7: Espectro de RMN ^1H de **8'** (1-metil-2-(3,4-dioxolbenzoi)imidazol).

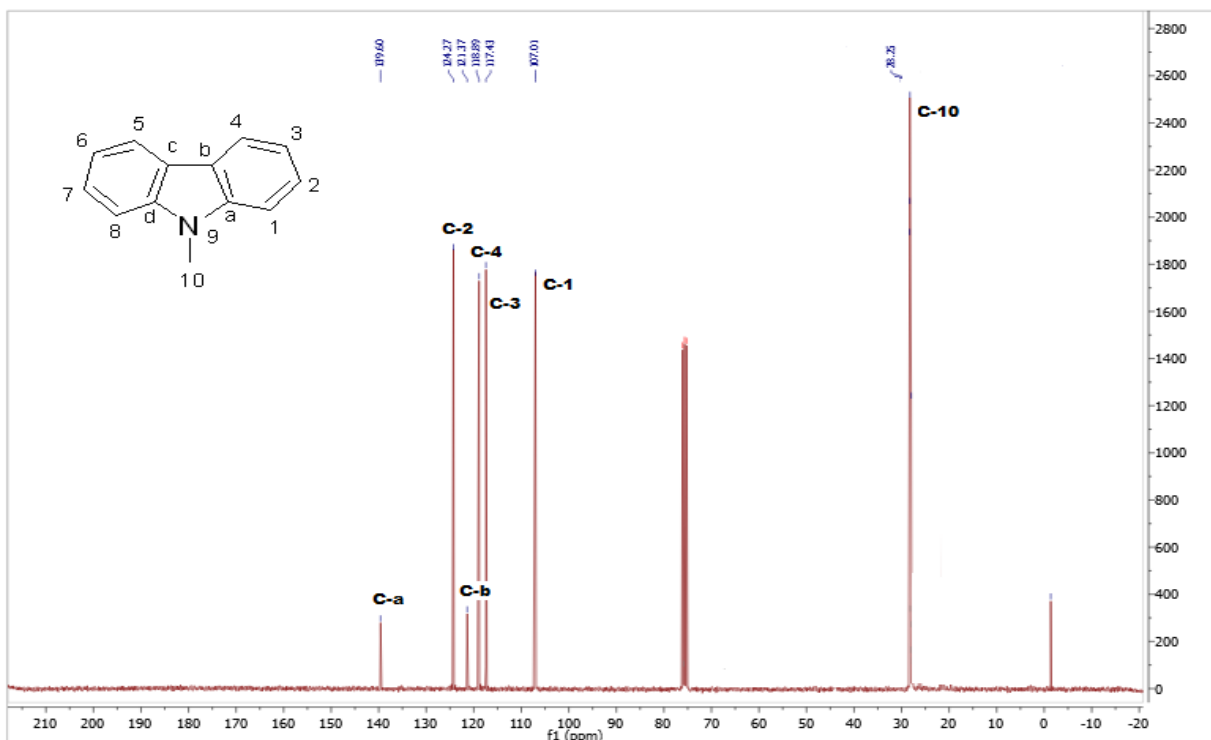


Anexo 8: Espectro de RMN ^1H de **9'** (1-metil-2-(3,4-dimetoxibencil)pirrol).

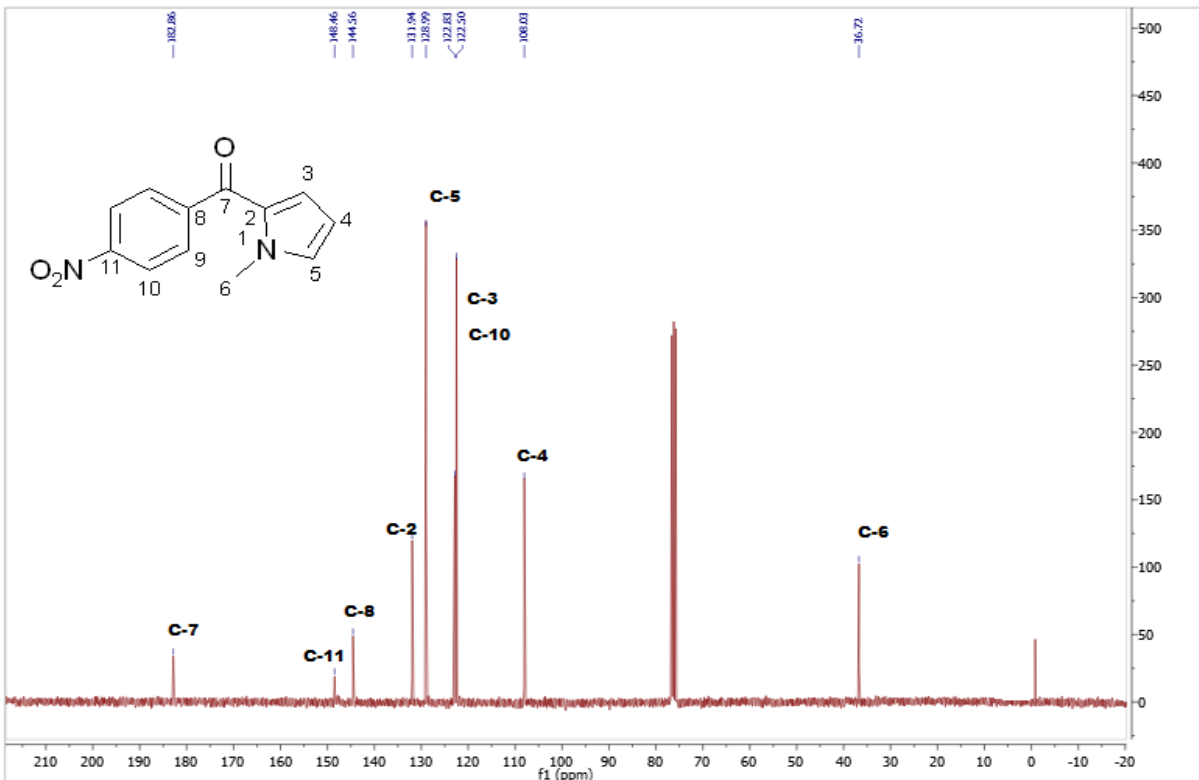
ESPECTROS DE RMN ^{13}C .



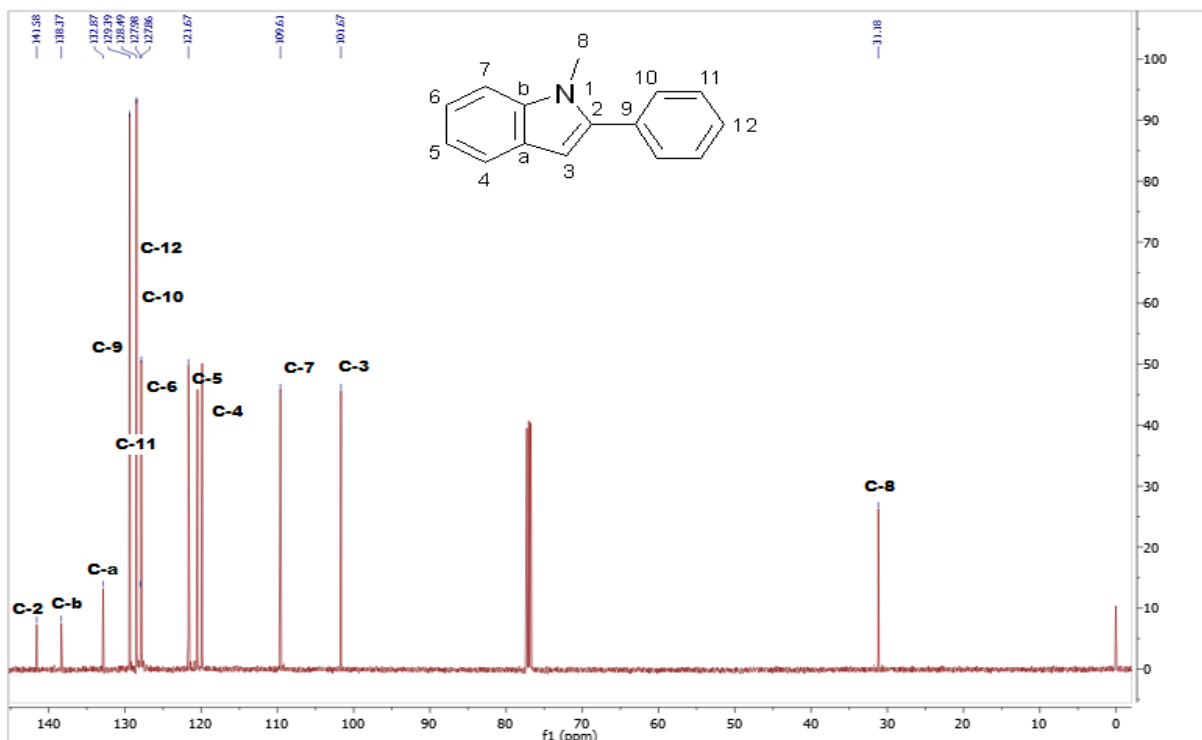
Anexo 9: Espectro de RMN ^{13}C de **2'** (1-metil-2-(3,4 dibenciloxibenzoil)pirrol).



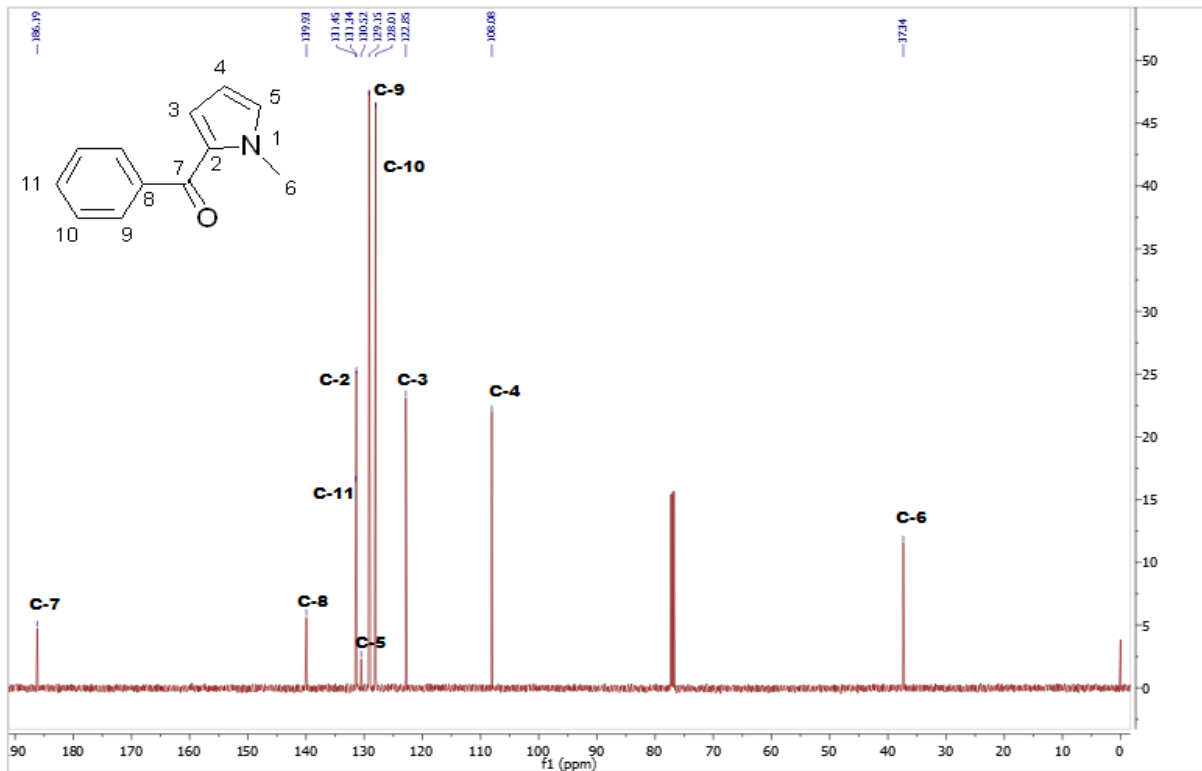
Anexo 10: Espectro de RMN ^{13}C de **3'** (9-metilcarbazol).



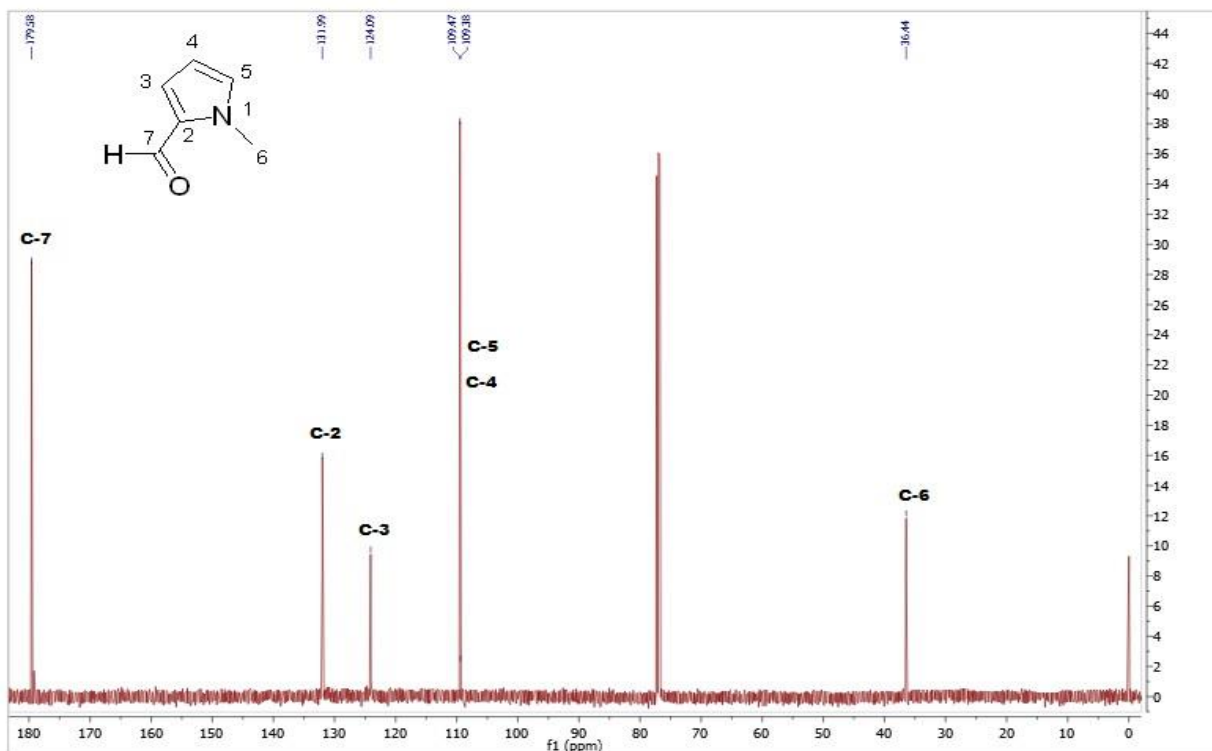
Anexo 11: Espectro de RMN ^{13}C de **4'** (1-metil-2-(p-nitrobenzoi)pirrol).



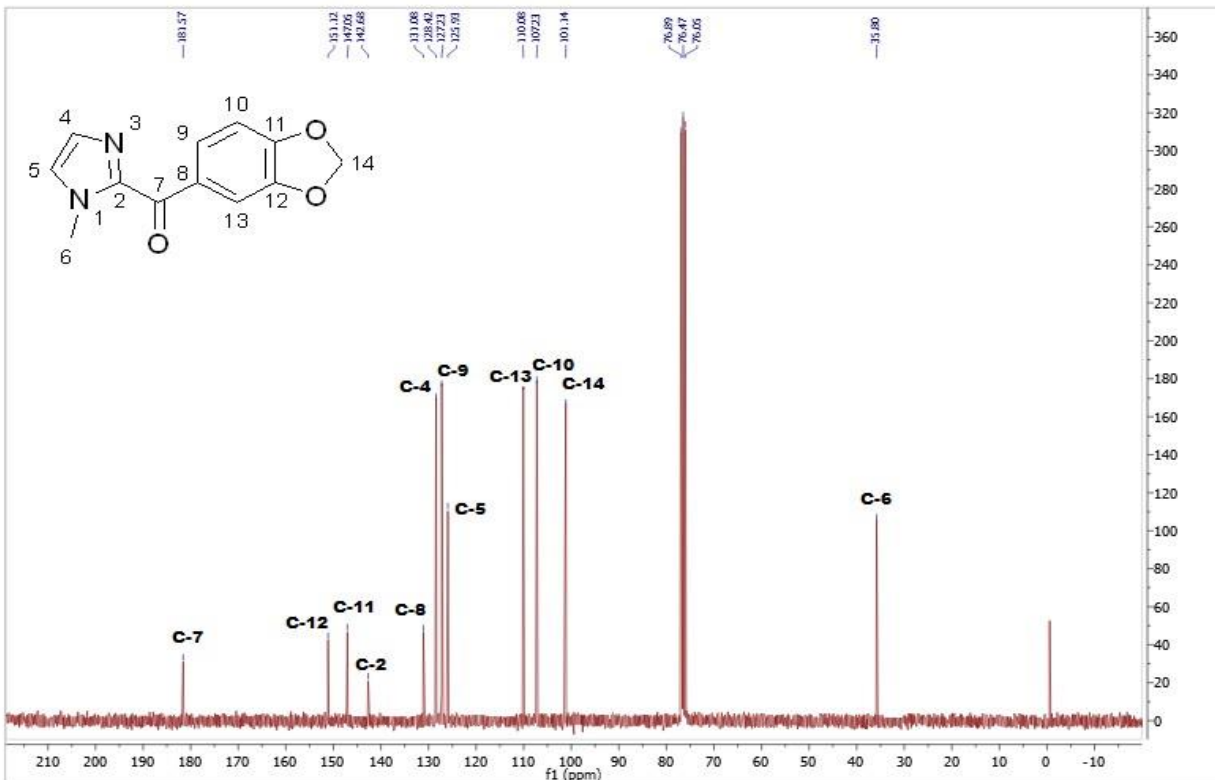
Anexo 12: Espectro de RMN ^{13}C de **5'** (1-metil-2-fenilindol).



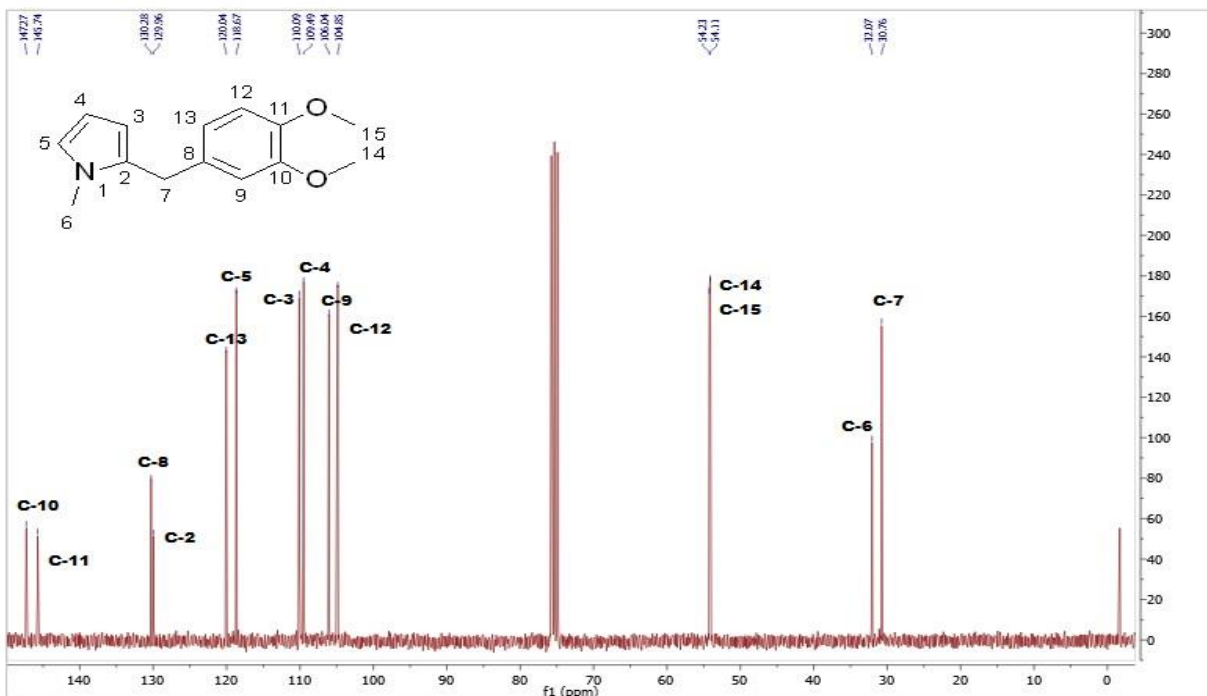
Anexo 13: Espectro de RMN ^{13}C de 6' (1-metil-2-benzoilpirrol).



Anexo 14: Espectro de RMN ^{13}C de 7' (1-metil-2-formilpirrol).

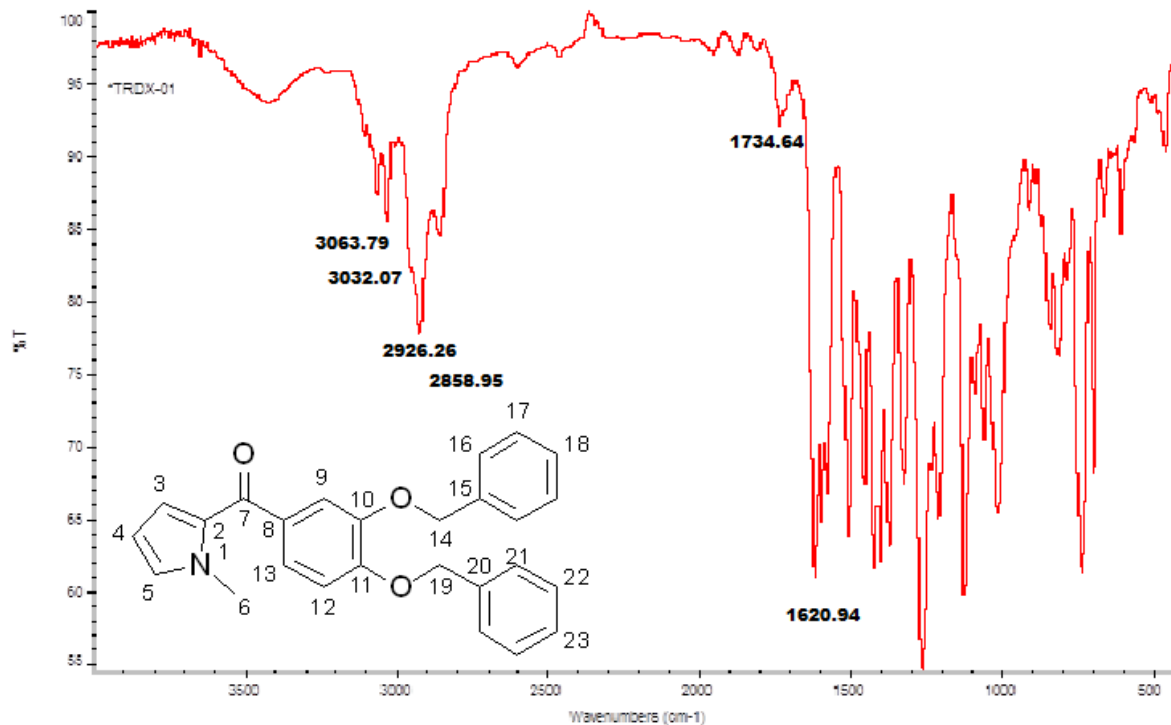


Anexo 15: Espectro de RMN ^{13}C de 8' (1-metil-2-(3,4-dioxolbenzoyl)imidazol).

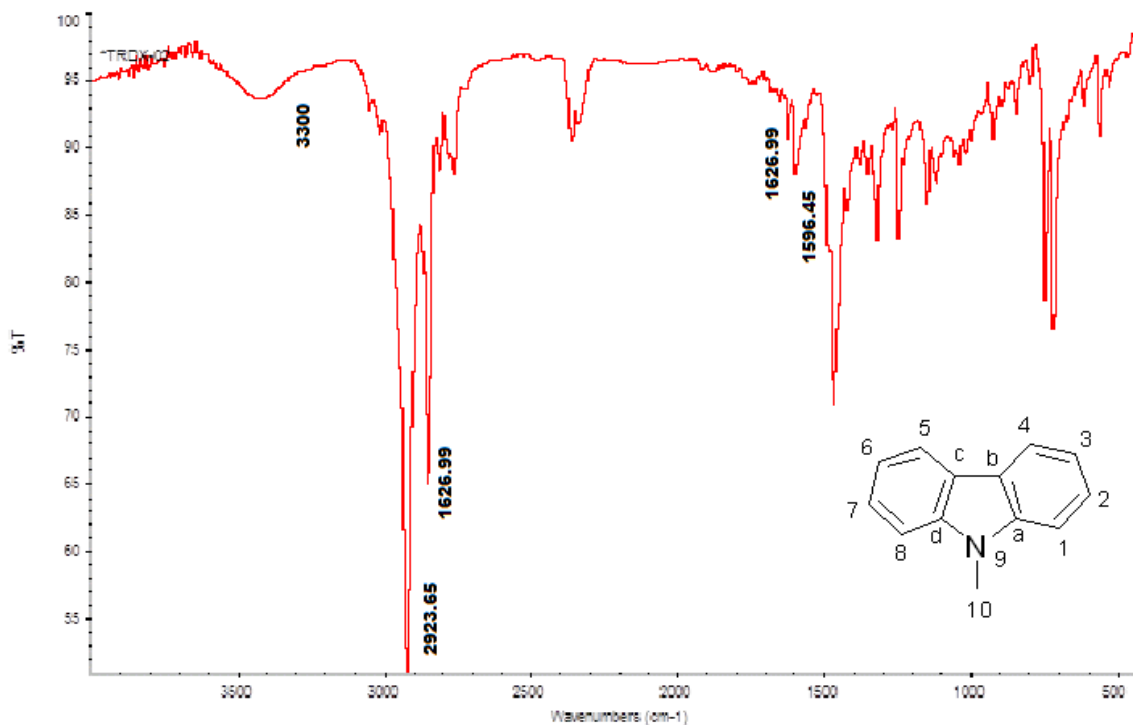


Anexo 16: Espectro de RMN ^{13}C de 9' (1-metil-2-(3,4-dimetoxibencil)pirrol).

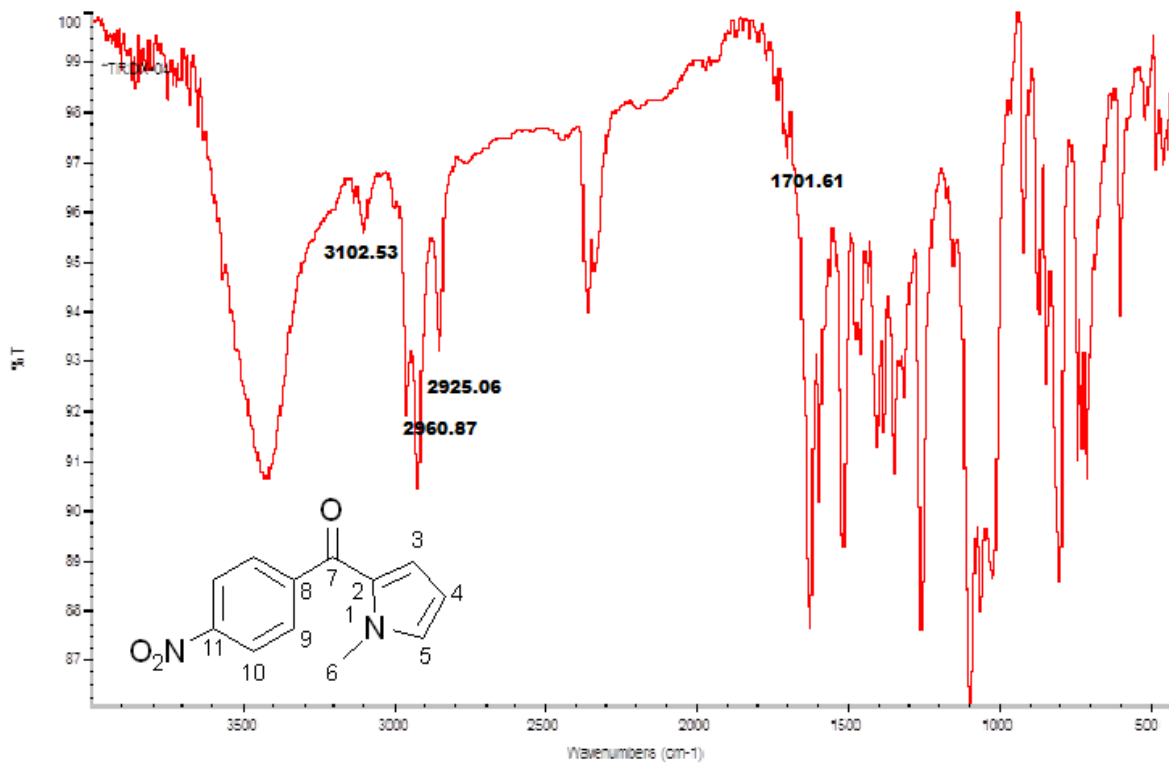
ESPECTROS DE IR.



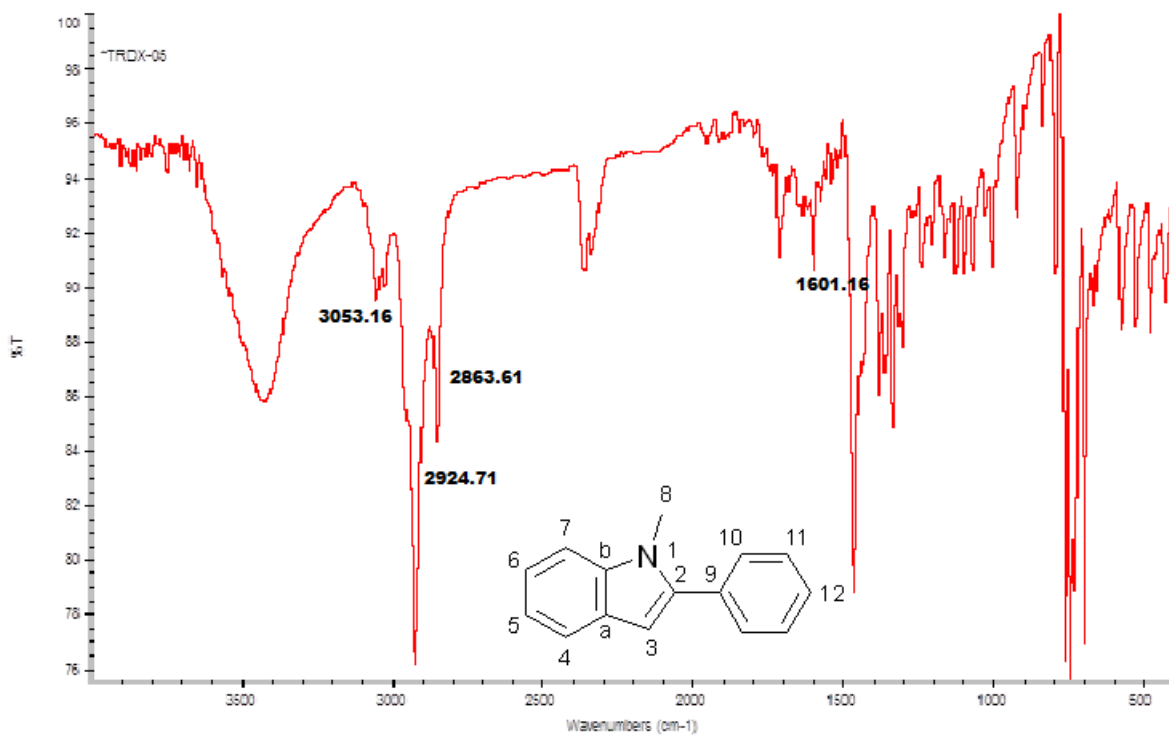
Anexo 17: Espectro IR de 2' (1-metil-2-(3,4 dibenciloxibenzoil)pirrol).



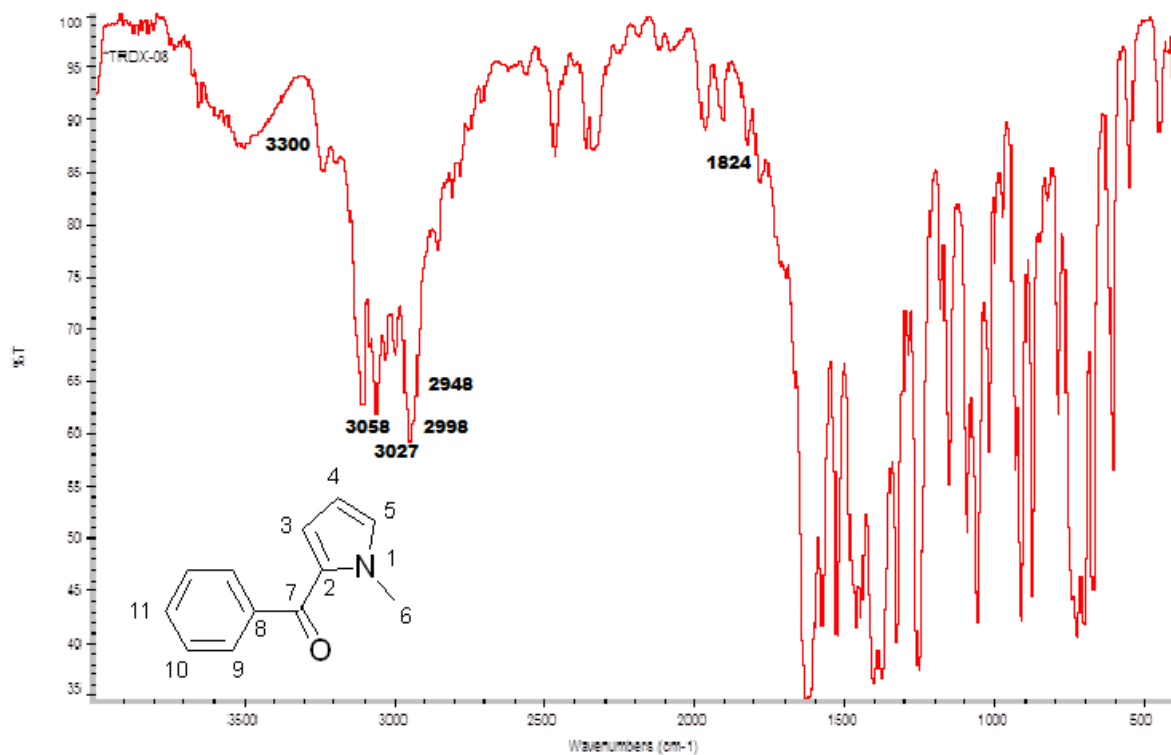
Anexo 18: Espectro IR de 3' (9-metilcarbazol).



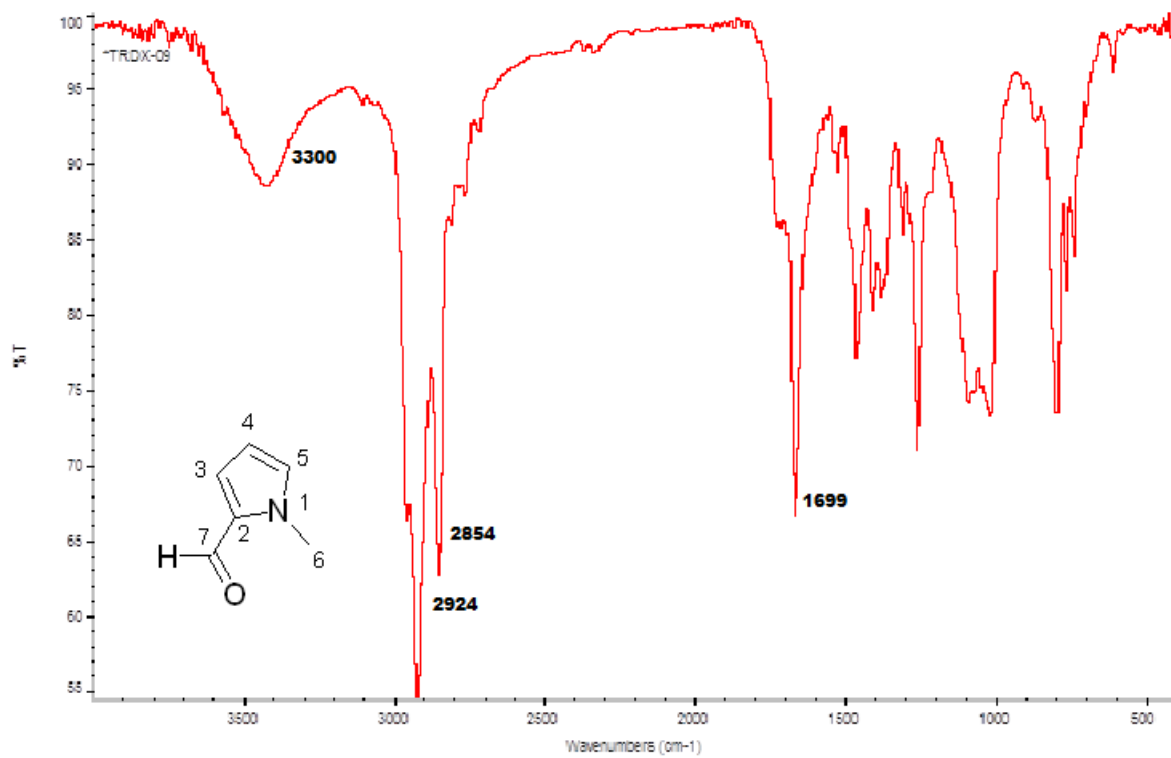
Anexo 19: Espectro IR de 4' (1-metil-2-(p-nitrobenzoi)pirrol).



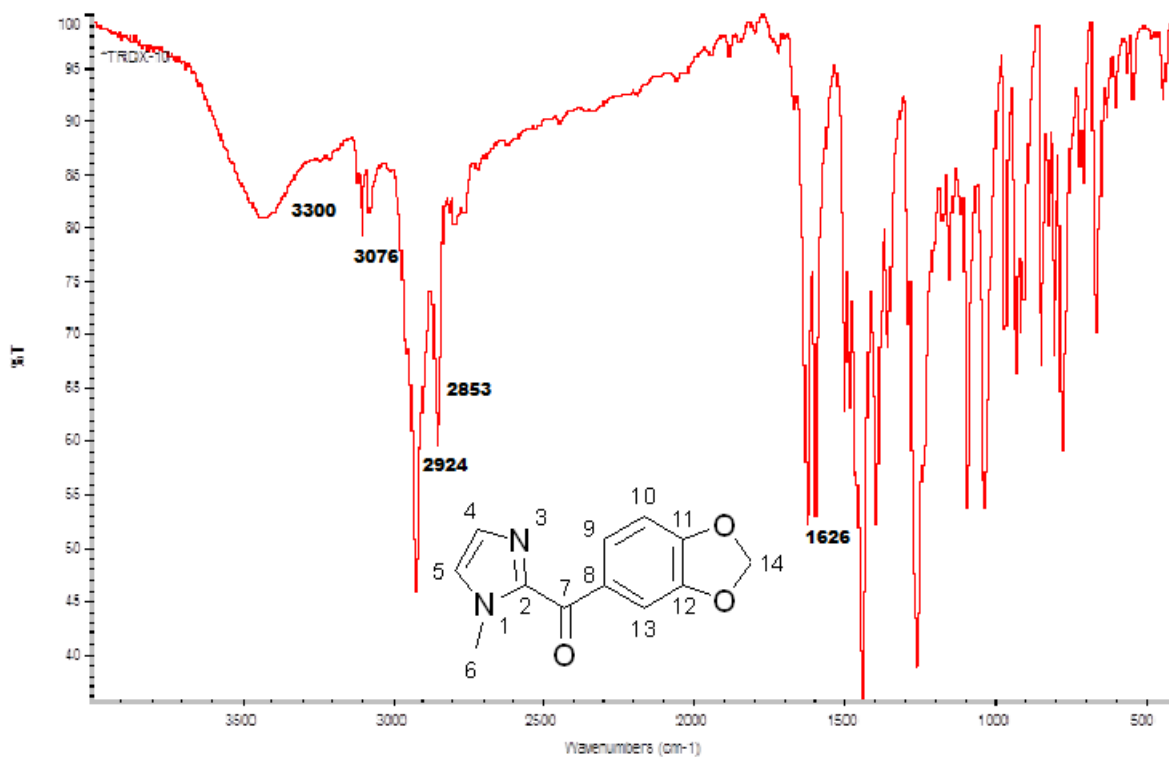
Anexo 20: Espectro IR de 5' (1-metil-2-fenilindol).



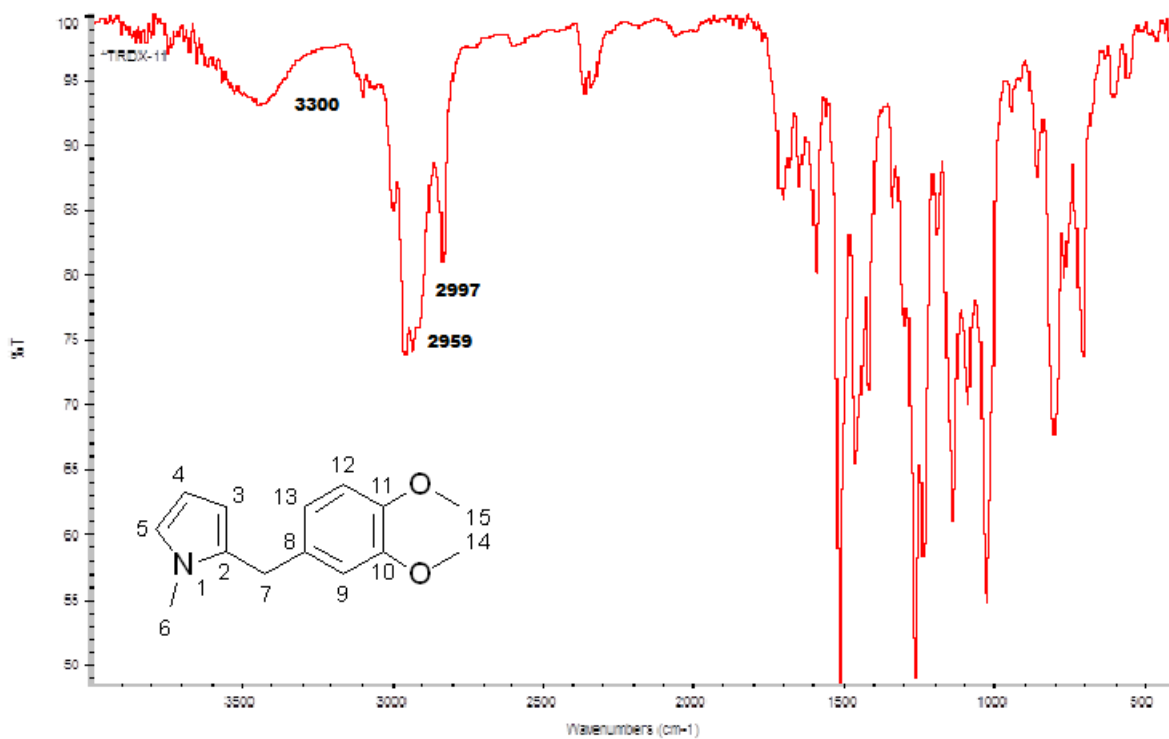
Anexo 21: Espectro IR de 6' (1-metil-2-benzoilpirrol).



Anexo 22: Espectro IR de 7' (1-metil-2-formilpirrol).

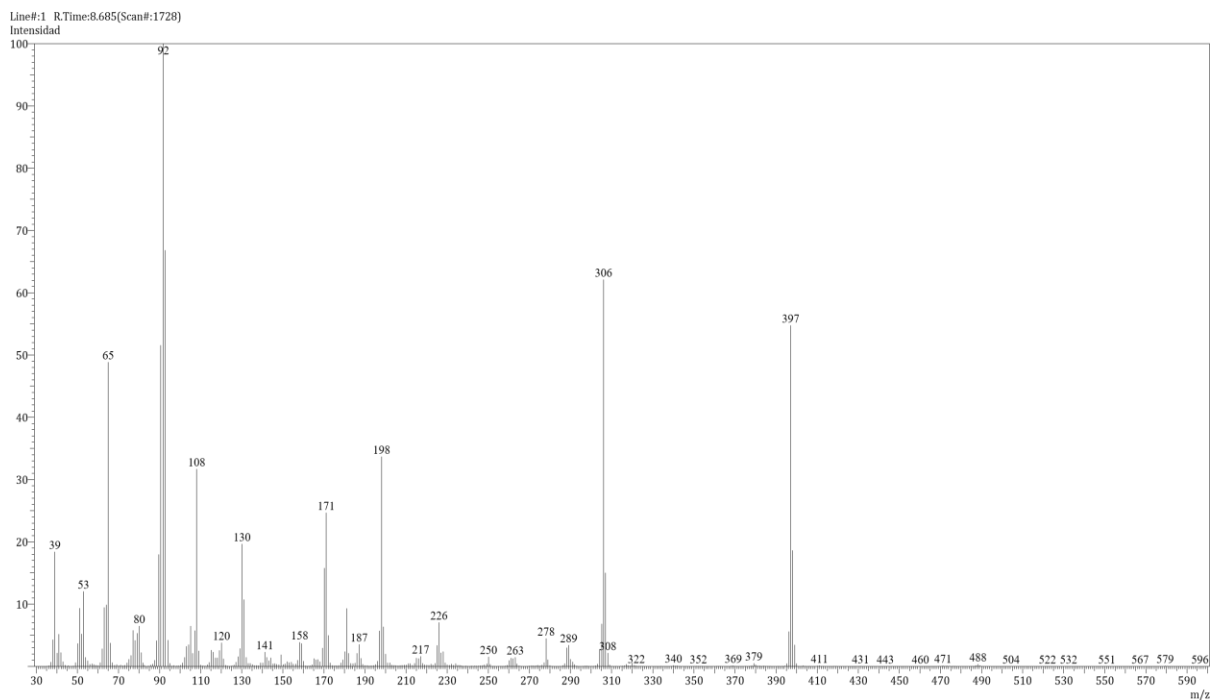


Anexo 23: Espectro IR de 8' (1-metil-2-(3,4-dioxolbenzoi)imidazol).

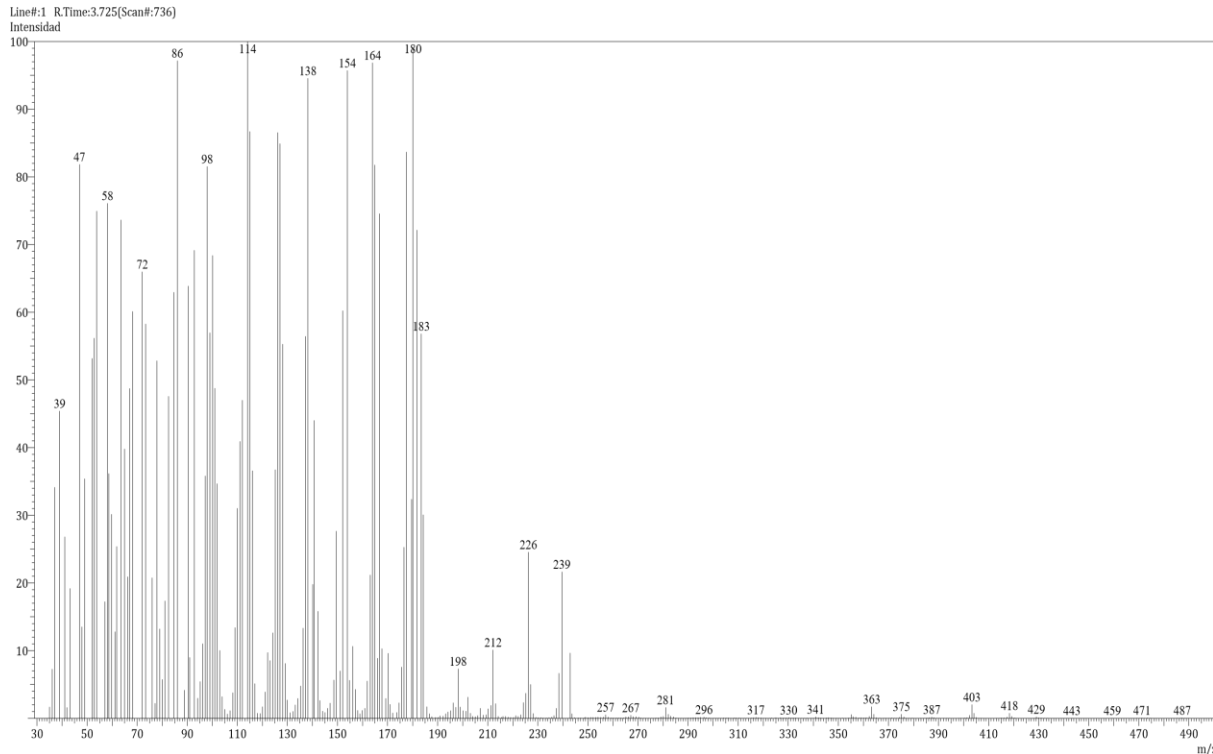


Anexo 24: Espectro IR de 9' (1-metil-2-(3,4-dimetoxibencil)pirrol).

ESPECTROS DE MASAS.

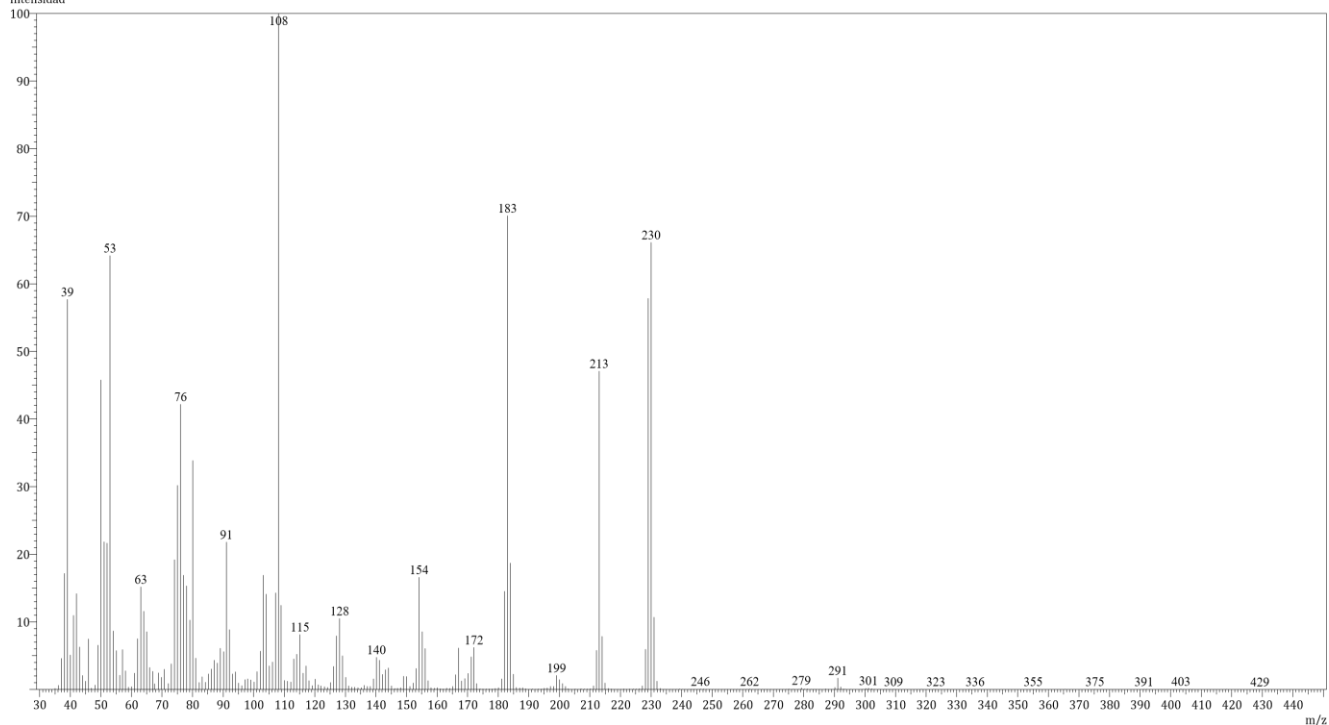


Anexo 25: Espectro de masas de **2'** (1-metil-2-(3,4 dibenciloxibenzoil)pirrol).



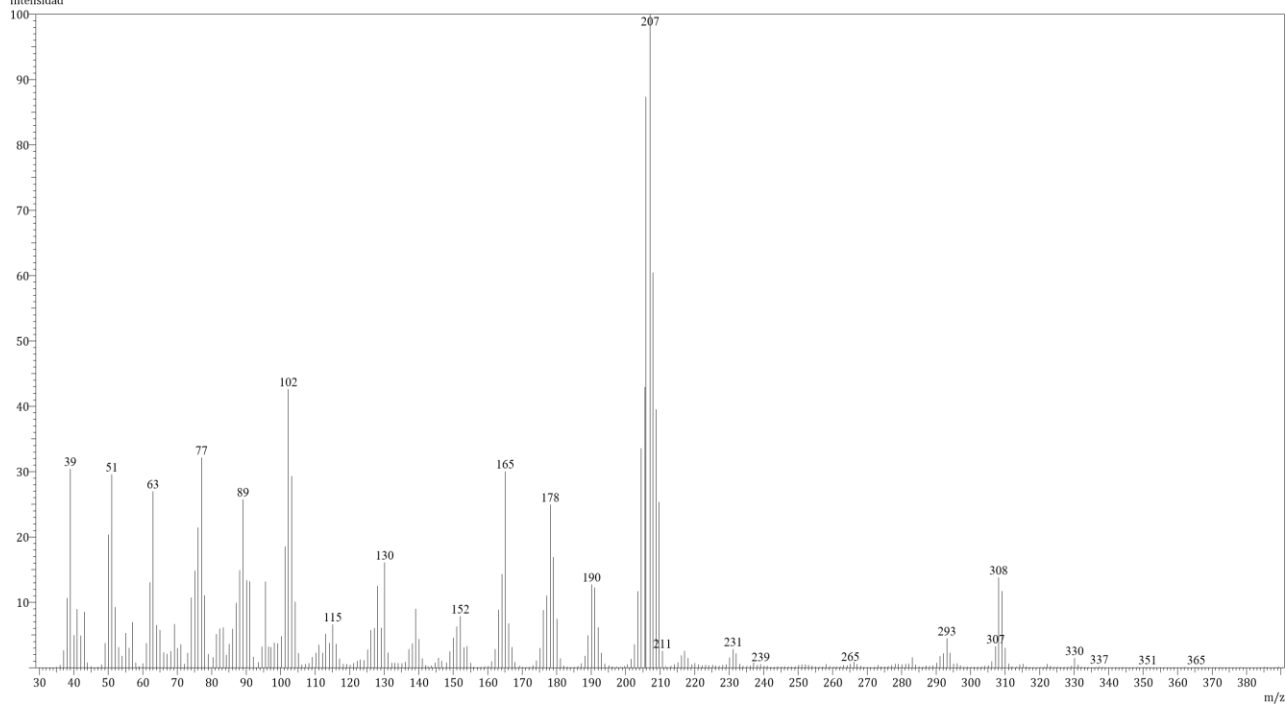
Anexo 26: Espectro de masas de **3'** (1-metil-2-(9-metilcarbazol).

Line#:1 RTime:5.375(Scan#:1066)
Intensidad



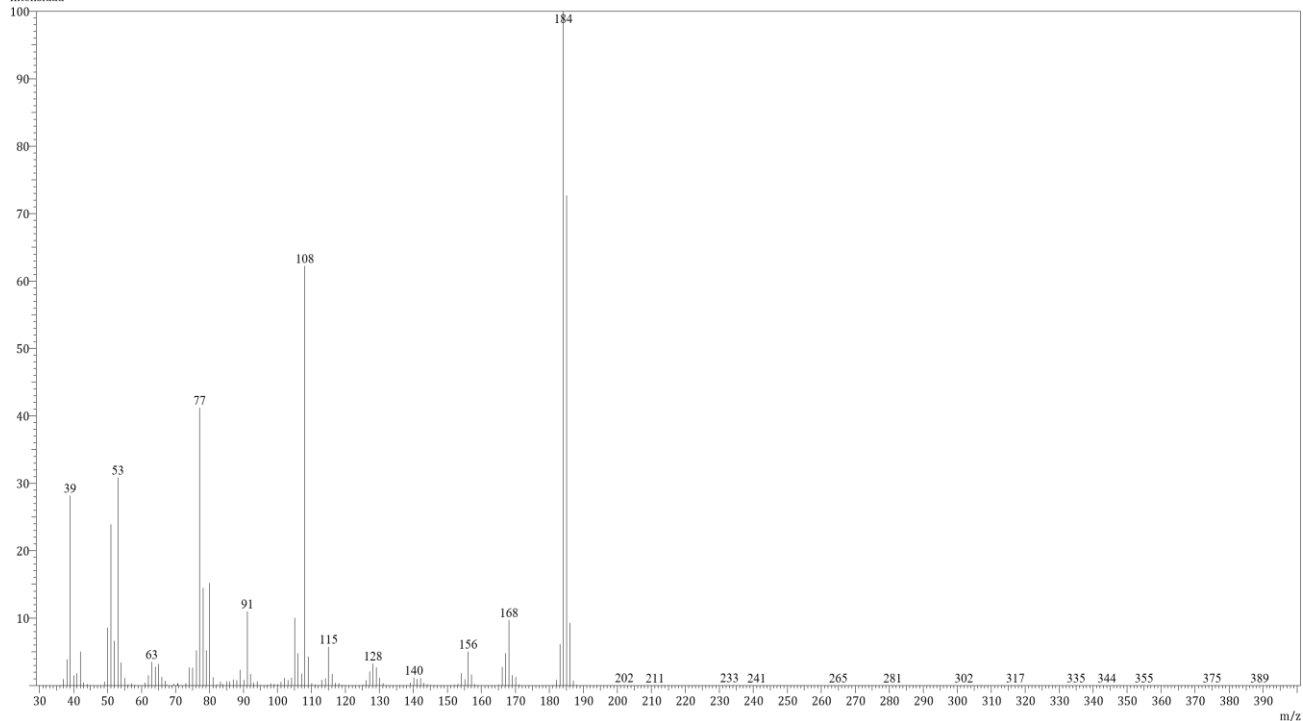
Anexo 27: Espectro de masas de **4'** (1-metil-2-(p-nitrobenzoil)pirrol).

Line#:1 RTime:4.475(Scan#:886)
Intensidad

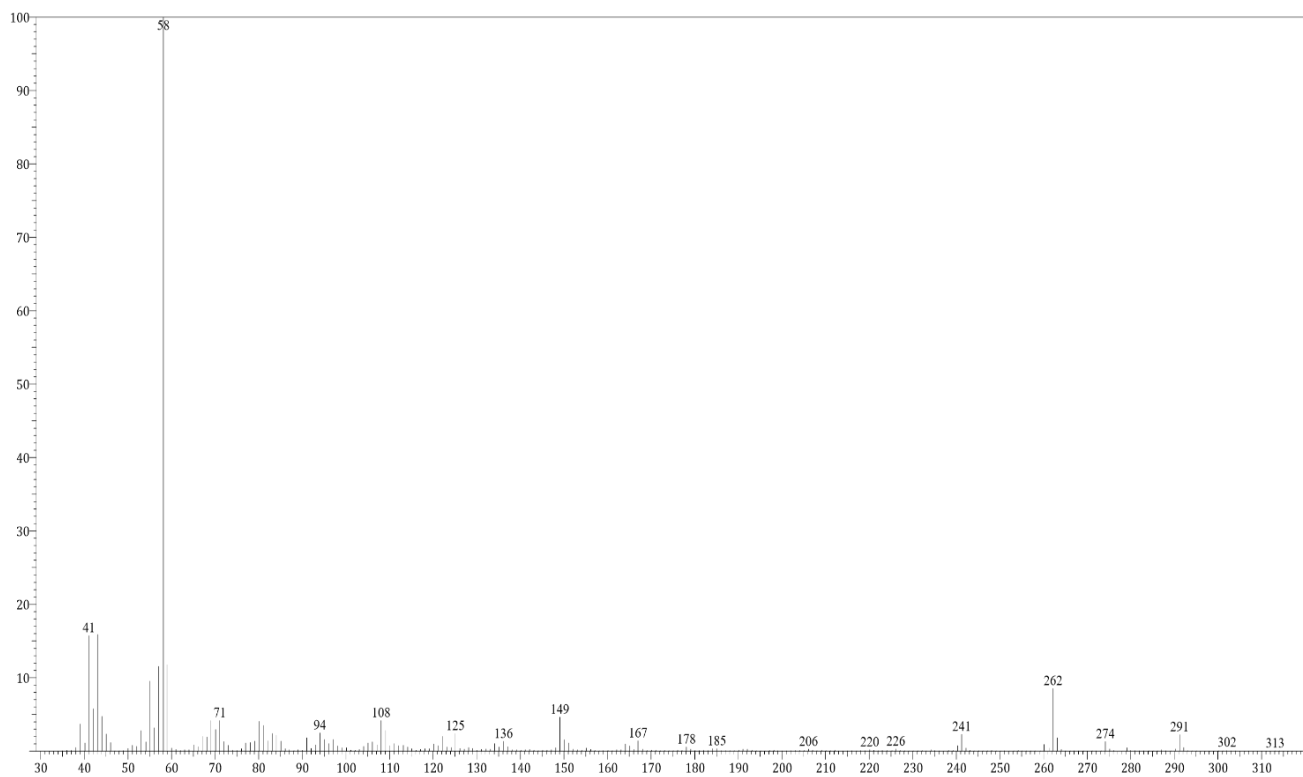


Anexo 28: Espectro de masas de **5'** (1-metil-2-fenilindol).

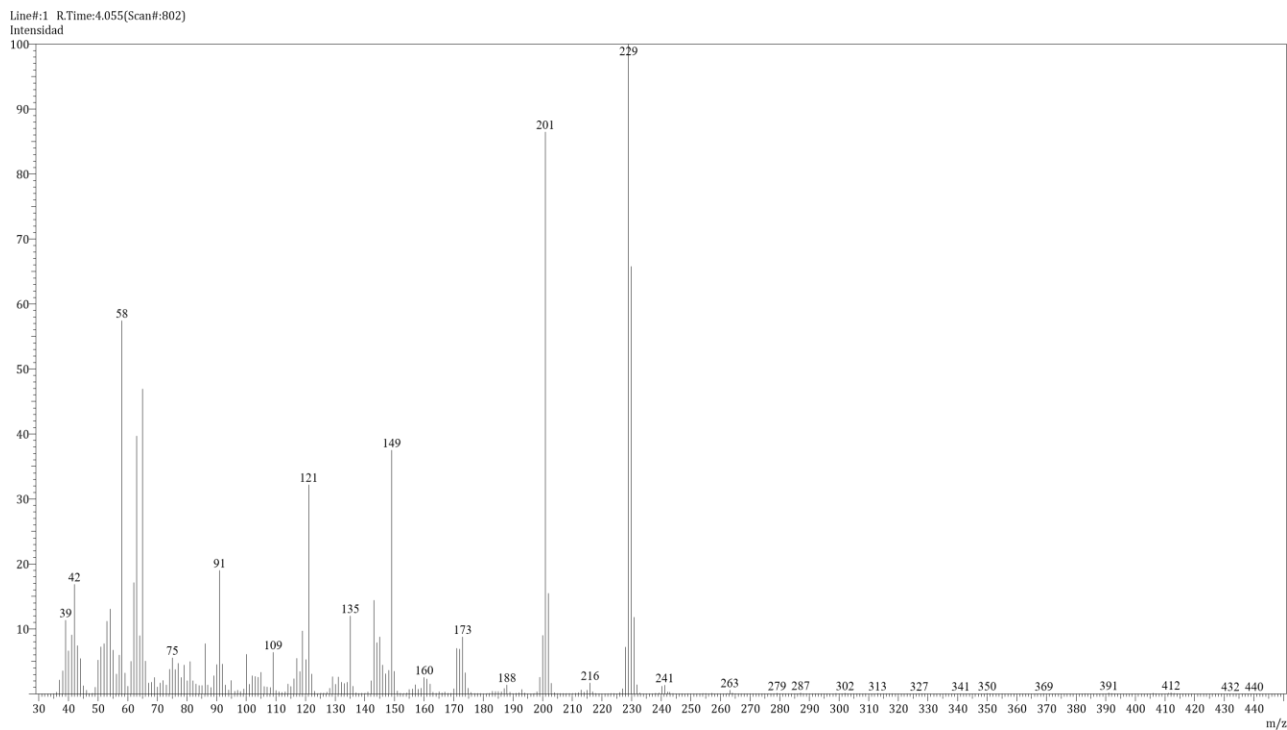
Line#:1 R.Time:0.120(Scan#:15)
Intensidad



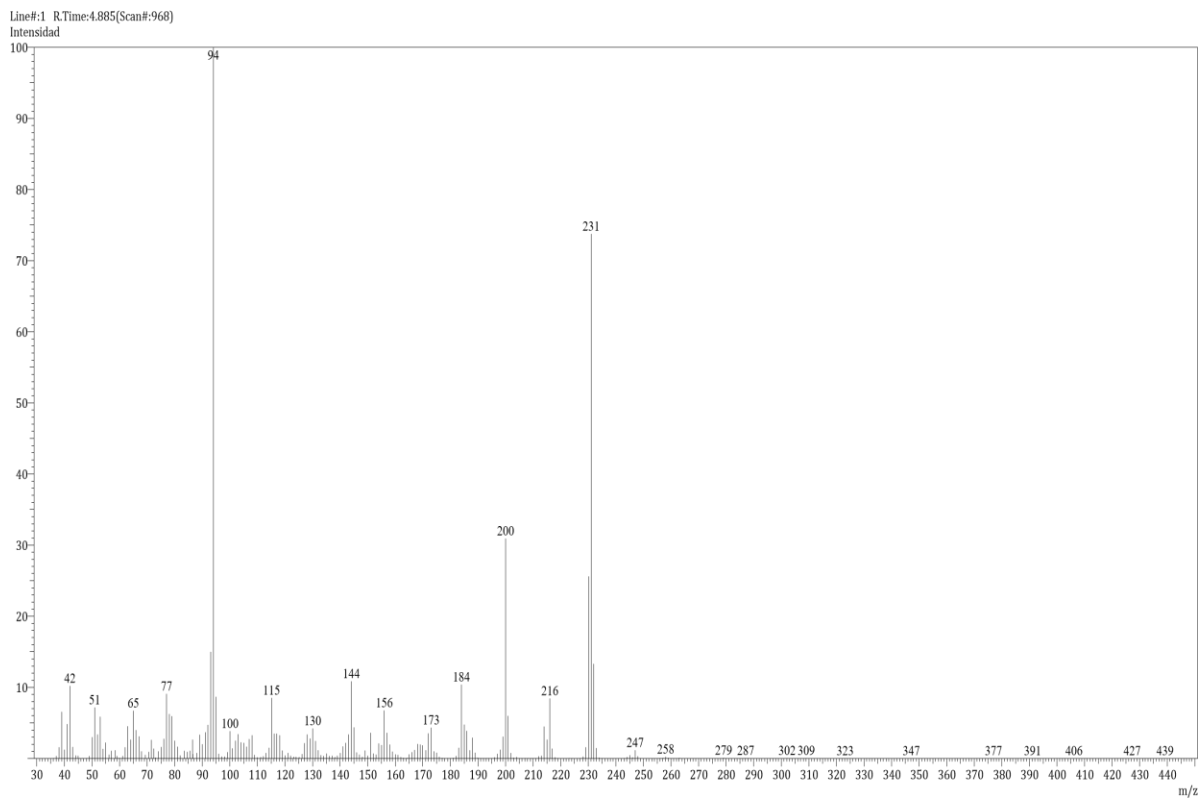
Anexo 29: Espectro de masas de 6' (1-metil-2-benzoilpirrol).



Anexo 30: Espectro de masas de 7' (1-metil-2-formilpirrol).



Anexo 31: Espectro de masas de **8'** (1-metil-2-(3,4-dioxolbenzoil)imidazol).



Anexo 32: Espectro de masas de **9'** (1-metil-2-(3,4-dimetoxibencil)pirrol).