



Anales de la
Asociación
Química Argentina

SÍNTESIS DE ACETILDERIVADOS DE 3-METILINDOL USANDO CATALIZADORES ECO-COMPATIBLES

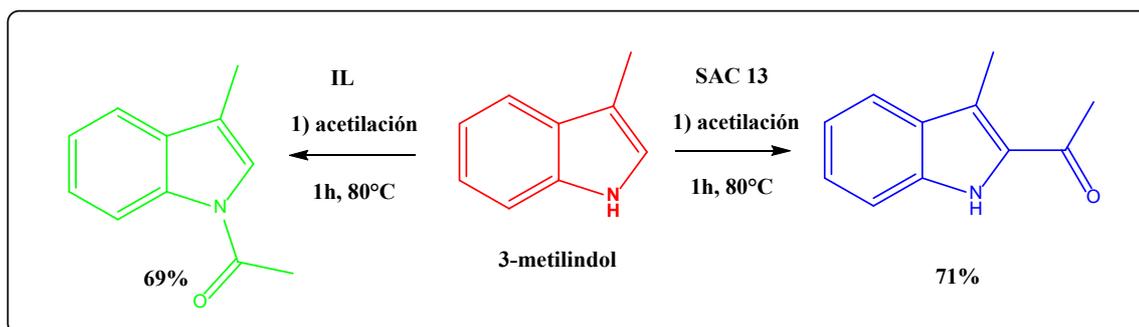
Leticia J. Méndez^{1*}, Ileana D. Lick¹, Alicia S. Cánepa²

¹ Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias Aplicadas – Dr. Jorge J. Ronco. CINDECA (CCT La Plata – CONICET - CIC – UNLP), Calle 47 No 257, La Plata, Buenos Aires, Argentina.

² Centro de Compuestos Orgánicos-CEDECOR (UNLP), Calle 47 No 257, La Plata, Buenos Aires, Argentina.

* Autor Corresponsal: mendezl@quimica.unlp.edu.ar

Resumen Gráfico



Resumen

Se estudió la reacción de acilación de 3-metilindol para la obtención de derivados 2-acetil y *N*-acetil índoles, usando catalizadores homogéneos del tipo líquido iónico (TEBSA, TMBSA y Nafion sc.) y un catalizador heterogéneo como SAC 13. Los catalizadores algunos fueron obtenidos por síntesis en el Laboratorio y otros se adquirieron comercialmente. Los productos fueron obtenidos con una selectividad del 71% hacia uno de los isómeros en tiempos de reacción de 1 hora con la conversión completa del reactivo. Los mismos fueron caracterizados mediante espectroscopia de ¹H RMN y ¹³C RMN. Pudo obtenerse de manera selectiva el *N*-acetil-3-metilindol y el 2-acetil-3-metilindol bajo ciertas condiciones de reacción usando un método eco-compatible.

Abstract

The acylation reaction of 3-methylindole to obtain 2-acetyl and *N*-acetyl derivatives was studied using ionic liquids (TEBSA, TMBSA and Nafion sc.) as homogeneous catalysts and a heterogeneous catalyst such as SAC 13. Some of the catalysts used were of synthetic origin and others were purchased commercially. The products were obtained with 71% selectivity towards one of the isomers, with reaction times of 1 hour and complete conversion of the reagent. They were characterized by ¹H-NMR and ¹³C-NMR spectroscopy. *N*-acetyl-3-methylindole and 2-acetyl-3-methylindole could be obtained selectively under certain reaction conditions using an eco-compatible method.

Palabras Clave: acilación, líquido iónico, SAC 13, 3-metilindol

Keywords: acylation, ionic liquid, SAC 13, 3-methylindole

1. Introducción

La catálisis heterogénea se considera uno de los pilares fundamentales de la química sostenible. El empleo de catálisis heterogénea en reacciones de síntesis reduce el consumo de energía y disminuye las necesidades de separación, como consecuencia del aumento en los rendimientos y la selectividad. Por este motivo, el desarrollo de catalizadores del tipo heterogéneo se ha convertido en uno de los temas de mayor progreso dentro de la química sustentable [1]. Los catalizadores heterogéneos son aquellos que actúan en una fase diferente a la que contiene los reactivos. La mayoría de estos catalizadores son sólidos que actúan sobre sustratos en una mezcla de reacción líquida o gaseosa. Ofrecen muchas ventajas por encima de los catalizadores homogéneos, reaccionando en condiciones más suaves, y frecuentemente con mayor selectividad, fácil separación de los productos y posibilidad de reutilización del catalizador, haciendo el proceso menos costoso y reduciendo los desechos [2].

Los derivados de indol son unos de los compuestos heterocíclicos más ampliamente distribuidos en la naturaleza. Su estudio genera un gran interés debido a que presentan un amplio rango de actividades biológicas [3]. La primera acetilación de indoles se llevó a cabo con anhídrido acético a 180-200°C, obteniéndose una mezcla del producto *N*-acetilado y el 1,3-diacetilado [4]. Posteriormente, el ácido acético se introdujo como un catalizador homogéneo y se usó para la acetilación de indol con la formación de productos mono y diacetilados en buenos rendimientos [5]. Esta ruta es considerada como tradicional en el campo de la catálisis homogénea para la obtención de acetilderivados en indoles. Sin embargo, a pesar de los resultados obtenidos existen pocos reportes hacia la acilación de Friedel Crafts sobre el C-2 del 3-metilindol, por lo que resulta de especial interés el estudio de esta reacción (Figura 1).

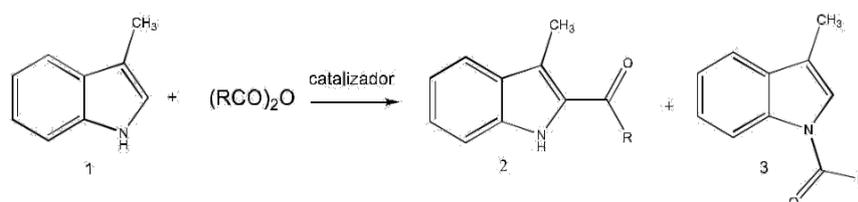


Figura 1. Reacción de acilación de 3-metilindol

En este trabajo se propone una ruta de síntesis alternativa para la obtención de 2-acil-3-metilindol. Específicamente se intenta sustituir el catalizador (ácido acético) por otros que

actúen en fase homogénea, del tipo líquido iónico y de acidez relativa, tales como TEBSA (Sulfato ácido de *N*-(4-sulfobutil)-trietilamonio), TMBSA (Sulfato ácido de 1-(4-sulfobutil)-3-metilimidazonio) y un superácido como el Nafion sc ($H_0 \sim 12$) [6]. De modo comparativo se usará el Nafion soportado sobre sílice (SAC 13) como catalizador heterogéneo.

2. Materiales y Métodos

Síntesis de materiales: la síntesis de los líquidos iónicos TMBSA y TEBSA se realizó siguiendo el procedimiento descrito en literatura por Cole y Zhu [7][8].

Síntesis de Sulfato ácido de 1-(4-sulfobutil)-3-metilimidazonio, TBMSA, [7]

En un balón de 100 mL se colocó 7,9 mL (100 mmoles) de 1-metilimidazol (Sigma-Aldrich, 99%) con 11 mL (100 mmoles) de 1,4-butanosultona (Aldrich, >99%) en 20 mL de acetonitrilo y se llevó a reflujo durante 10 h con agitación magnética. El sólido switerionico blanco obtenido se filtró, se lavó con éter y se secó a presión reducida. El sólido se redisolvió por agregado, gota a gota, de 5,45 mL (100 mmoles) de ácido sulfúrico 98% p/p para obtener la sal correspondiente. La mezcla viscosa obtenida fue agitada y calentada a 80 °C durante 6 h. Finalmente se lavó con dietil éter y se secó a presión reducida (0,1 torr) a 50°C hasta peso constante. El Sulfato ácido de 1-(4-sulfobutil)-3-metilimidazonio se obtuvo como un líquido de color ámbar, con un rendimiento del 91%.

Síntesis del Sulfato ácido de N-(4-sulfobutil)-trietilamonio, TEBSA, [8]

En un balón de 100 mL se colocaron 14 mL (100 mmoles) de trietilamina (Aldrich, 99.5%) con 100 mmoles (11 mL) de 1,4-butanosultona (Aldrich, >99%) en 20 ml de acetonitrilo y se lleva a reflujo durante 10 h con agitación magnética. El sólido switteriónico blanco obtenido se filtró, se lavó con dietil éter y se secó al vacío hasta peso constante. El sólido se redisolvió por el agregado de 100 mmoles (5.45 mL) de ácido sulfúrico 98%, gota a gota, para obtener la sal correspondiente. La mezcla viscosa obtenida fue agitada y calentada a 80°C durante 6h. Finalmente se lavó con dietil éter y se secó a presión reducida (0,1 torr), a 50 °C por 2 h. El sulfato ácido de *N*-(4-sulfobutil)-trietilamonio se obtuvo como un líquido transparente ligeramente violáceo, con un rendimiento del 90%.

El líquido iónico Nafion sc (Nafion® 117, Aldrich) se adquirió comercialmente, tiene una concentración de 5% en peso de nafion en una mezcla de alcoholes alifáticos de bajo peso molecular y agua. Es un copolímero compuesto por tetrafluoroetileno y perfluoro-2-(fluorosulfoniletoxi)propil vinil éter, el cual tras hidrólisis produce el grupo terminal superácido $CF_2CF_2SO_3H$. La causa de su extraordinaria acidez es debida al efecto inductivo

causado por los átomos de flúor y la consiguiente facilidad para desprenderse del protón [9].
Figura 2.

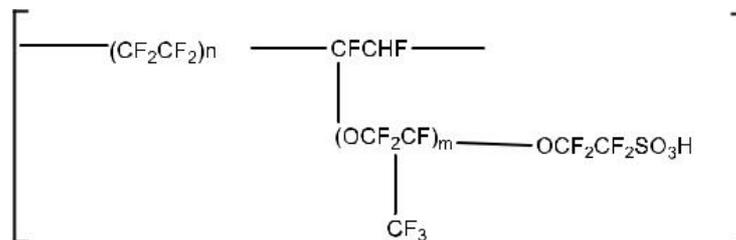


Figura 2. Estructura química de Nafion

El Nafion SAC 13 (Aldrich, catalizador ácido sólido) es un sólido comercial que contiene un 13% de resina Nafion en la matriz silícica, lo cual le confiere una mejor adsorción de los sustratos sobre el soporte.

Ensayos catalíticos

Los ensayos catalíticos se llevaron a cabo disolviendo en un tubo de reacción 1 mmol de 3-metilindol (SAFC 98%) (**1**) (131 mg) en 4 mL de 1,2-dicloroetano. Se utilizó el catalizador preparado y anhídrido acético* (Biopack, puro) como agente acilante. La solución amarilla se agitó magnéticamente a 80°C bajo atmósfera de Argón hasta no observar cambios, controlándose la reacción por cromatografía en capa delgada (CCD) desarrollada en tolueno. Se procedió al aislamiento mediante agregado de agua bidestilada y extracción con éter (3 x 3 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua bidestilada (2 x 5 mL), solución de NaHCO₃ 5 % (1 x 5 mL) y finalmente con agua bidestilada (2 x 5 mL) hasta obtener pH neutro. La fase orgánica resultante se secó sobre MgSO₄ y se evaporó el solvente en evaporador rotativo, completándose el secado a presión reducida (0,1 torr) hasta peso constante. El producto se purificó por cromatografía de columna en 100 veces el peso en Silica gel 60 (60-200 mesh, Fluka) usando tolueno como solvente de elución.

3. Resultados y Discusión

La reacción de acilación de Friedel Crafts, y en particular la acetilación, se considera catalizada por sitios ácidos del tipo Brønsted o Lewis [10-11]. Los catalizadores usados en este trabajo presentan sitios ácidos que intervienen en el mecanismo de acetilación. El mecanismo de la reacción se puede describir a través de la adsorción de anhídrido acético en los sitios Brønsted y/o Lewis, formando un intermedio de anhídrido acético protonado, como se muestra en la Figura 3. El 3-metilindol podría reaccionar con este intermedio protonado para formar la cetona y el ácido correspondientes. Para explorar el potencial de este sistema

catalítico y ampliar el alcance de este método de acetilación, se usaron catalizadores de fase homogénea o heterogénea con distinta fuerza ácida.

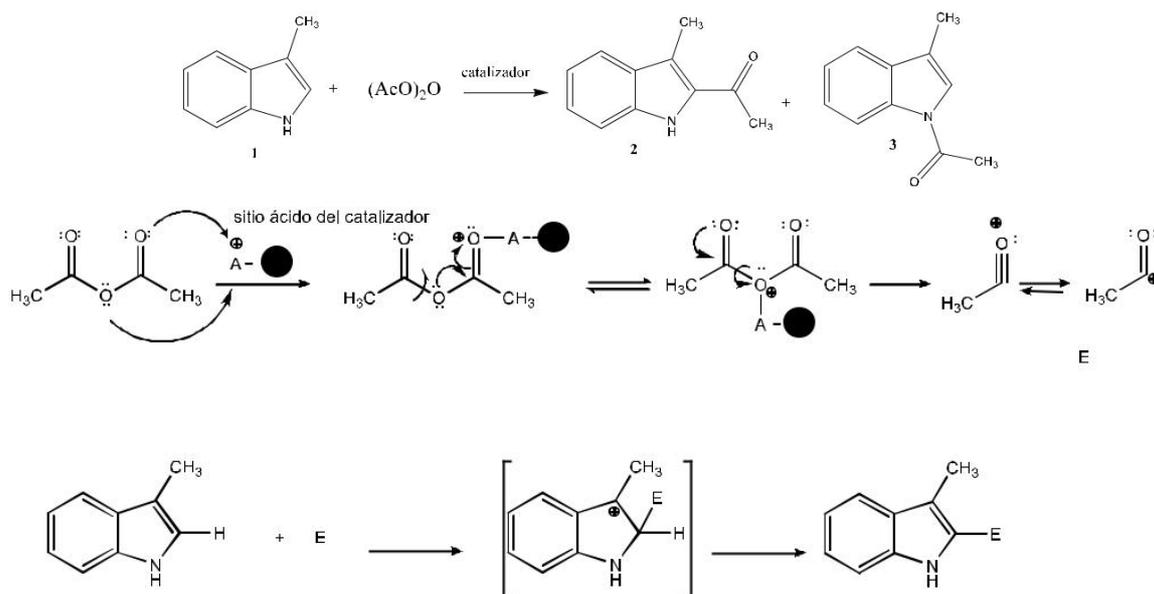


Figura 3. Posible mecanismo de acetilación sobre un catalizador

En la Tabla 1 se exhiben los resultados obtenidos para los ensayos de obtención de los productos deseados en presencia de los sistemas catalíticos elegidos. Se evaluó el efecto de la relación sustrato / agente acilante (realizando ensayos con relaciones 1:4 y 1:8) y el efecto de la relación sustrato / fase activa del catalizador (realizando ensayos con 25%; 50% y 100% p/p) sobre la conversión de 3-metilindol y la selectividad hacia la formación de 2-acetil y *N*-acetilderivado. De acuerdo con los resultados obtenidos (Tabla 1, Entrada 1, 2 y 3) se observa que al usar 100% p/p de SAC 13 disminuye la selectividad hacia el *N*-acetil y aumenta hacia el 2-acetilderivado, pudiendo obtenerse 2-acetil-3-metilindol con 71 % de selectividad, y una conversión de 3-metilindol del 100%, luego de 1 h de reacción, con menos formación de productos de degradación.

Además, se observó que al usar Nafion solución se obtiene una buena selectividad hacia al 2-acetilderivado (Rto.: 73%) utilizando 100% p/p en 1 hora de reacción, con una conversión del 70% de 3-metilindol. El empleo de una cantidad inferior al 100%p/p de catalizador se traduce en un descenso de la conversión para el mismo tiempo de reacción. (Tabla 1, entrada 1, 5 y 7).

Por último, se vio que al utilizar TMBSA en cantidades entre 25 al 200 % p/p se obtiene únicamente el *N*-acetil-3-metilindol. En este caso, solo un 25% de catalizador es necesario para que la reacción ocurra con una conversión completa del sustrato obteniendo 69% de *N*-acetilderivado, luego de 1h de reacción.

Una vez purificados los productos estos fueron analizados mediante espectroscopia de ^1H RMN y ^{13}C RMN en un equipo Bruker AC 300 (75 MHz) en soluciones deuteradas de CHCl_3 .

Tabla 1: Rendimientos y productos obtenidos en las reacciones de acetilación de 3-metilindol.

Entrada	Proporción de	Relación	Tiempo	Conversion	Rto.	Rto.	
a	Catalizador	de	(h)	%	Comp.2	Comp.3	
		cat. (%p/p)	(sustrato/ (AcO) $_2$ O)		%	%	%
1	AcH	100	1:4	24	52	10	61
2		100	1:4	6	43	-	53
3		100	1:8	3	33	-	49
4	TMBSA	25	1:4	1	100	-	69
5		25	1:8	1	100	-	28
6		50	1:4	1	100	-	64
7		100	1:4	1	100	-	40
8		200	1:4	3	100	-	37
9		25	1:4	1	40	25	11
10	TEBSA	50	1:4	1	100	28	29
11		100	1:4	1	100	31	53
12	Nafion sc	25	1:4	1	59	43	13
13		50	1:4	1	60	69	7
14		100	1:4	1	70	73	5
15	SAC13	25	1:4	1	36	92	21
16		50	1:4	1	57	79	23
17		100	1:4	1	100	71	26

Datos espectroscópicos

2-acetil-3-metilindol (2)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 9.18 (s, 1H, NH), 7.67 (dd, $J = 8.1, 0.8$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 5.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.34 – 7.30 (m, 1H), 7.13 (ddd, $J = 8.0, 6.5, 1.4$ Hz, 1H), 2.62 (s, 6H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 190.58, 136.12, 132.65, 128.85, 126.47, 121.21, 120.02, 118.86, 111.95, 29.07, 11.13.

N-acetil-3-metilindol (3)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.33 (s, 1H, NH), 7.41 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.29 – 7.25 (m, 1H), 7.21 (td, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.20 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 168.30, 135.83, 131.42, 125.15, 123.38, 122.21, 118.81, 118.39, 116.57, 23.99, 9.70.

4. Conclusiones

Los resultados obtenidos mostraron que la acetilación del 3-metilindol fue exitosa empleando el catalizador heterogéneo. El mismo ofrece múltiples ventajas, tales como simplicidad operativa, baja generación de residuos tóxicos y menor tiempo de reacción frente al uso del catalizador homogéneo (AcH). SAC 13 fue el catalizador que generó los productos acetilados con mayor rendimiento, acilándose sobre el C-2 en mayor proporción respecto al formado por sustitución sobre el N. Con Nafion se observó selectividad hacia la formación del derivado C-2 acetilado, similar a SAC 13, pero con una conversión inferior del sustrato de partida. Evidentemente un aumento en el área y la interacción del Nafion con el soporte en el sistema SAC 13, genera una mayor conversión con una selectividad similar, pero con una menor presencia de subproductos de oxidación y dimerización [12].

El líquido iónico Sulfato ácido de 1-(4-sulfobutil)-3-metilimidazonio fue el catalizador de mayor regioselectividad al obtener un único producto, el *N*-acetilado (3) (entrada 4). El Sulfato ácido de *N*-(4-sulfobutil)-trietilamonio proporcionó ambos isómeros en rendimientos inferiores y comparables entre sí, lo que muestra una menor selectividad y eficiencia para este proceso (entrada 11). Ambos isómeros pudieron ser fácilmente separados y purificados mediante cromatografía en columna de sílica gel, empleando tolueno como solvente de elución.

De este modo se concluye que fue exitoso el uso de un catalizador heterogéneo, donde la extraordinaria fuerza ácida, la resistencia térmica y química y su capacidad de regeneración hacen del SAC 13, un valioso catalizador ácido para reacciones de acetilación de 3-metilindol.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Universidad Nacional de La Plata (UNLP), CONICET y CIC por el financiamiento obtenido.

Referencias

- [1] a) A. De Angelis, P. Ingallina, C. Perego, *Industrial & Engineering Chemistry Research*, **2004**, 43, 1169-1178. b) G. Gelbard, *Industrial & Engineering Chemistry Research*, **2005**, 44, 8468-8498. c) A. Corma, E. García, *Chemical Reviews*, **2003**, 103, 4307-4366.
- [2] a) P. Anastas, M. Kirchhoff, T. Williamson, *Applied Catalysis A: General*, **2001**, 221, 3-13. b) K. Wilson, J. H. Clark, *Pure Applied Chemistry*, **2000**, 72, 1313-1319. c) J. H. Clark, *Accounts of Chemical Research*, **2002**, 35, 791-797.
- [3] S.M Adami, P. B. Orquera, *Organic Letters*, **2012**, 34, 590-678.
- [4] A. Baeyer, *Chemische Berichte*, **1879**, 12, 1314-1316.

- [5] F. J. Waller, R. W. Van Scoyoc, *Catalysis with Nafion*, Chemtech, **1987**, 17(7), 438-441.
- [6] a) M. Ibrahim, *Studies on Acetylation of Indoles*, E-J. of Chemistry **2007**, 4, 415-418. b) P. E. Verkade, J. Lieste, and F. W. Meerburg, *Recueil des travaux chimiques des Pays-Bas*, **1946**, 65, 897-904.
- [7] A.C. Cole, J. Jen Sen, *Journal of the American Chemical Society*, **2002**, 124, 5962-5963.
- [8] H. P. Zhu, F. Yang, J. Tang, *Green Chemistry*, **2003**, 5, 38-39.
- [9] K. A. Mauritz, R. B. Moore, *Chemical Reviews*, **2004**, 104, 4535-4586.
- [10] a) M. Hosseini Sarvari, S. J. Sharghi, *Organic Chemistry*, **2004**, 69, 6953-6956. b) M. Gopalakrishnan, P. Sureshkumar, V. Kanagarajan, J. Thanusu, *Catalysis Communication*, **2005**, 6, 753-756.
- [11] a) G. Sartori, R. Maggi, *Chemical Reviews* 106 (2006) 1077-1104. b) C. Li, W. Liu, Z. Zhao, *Catalysis Communication*, **2007**, 8, 1834-1837.
- [12] G.F. Smith, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, **1963**, 2, 287-309.