



UNIVERSIDAD DE CHILE
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas
Departamento de Química Orgánica y Físicoquímica

**SÍNTESIS DE 1-BENCIL-3-[4-ARIL-1-
PIPERAZINIL]CARBONIL-1*H*-INDOLES.
LIGANDOS CON POTENCIAL AFINIDAD
POR EL RECEPTOR D4.**

**MEMORIA PARA OPTAR AL TÍTULO DE QUÍMICO
FARMACÉUTICO**

IGNACIO ESTEBAN CUEVAS MORALES

DIRECTOR DE TESIS

PROFESOR PATROCINANTE

DR. HERNÁN PESSOA MAHANA

DR. HERNÁN PESSOA MAHANA

SANTIAGO-CHILE
2008

A mis padres.

AGRADECIMIENTOS.

El presente trabajo no se podría haber llevado a cabo sin la colaboración de ciertas personas.

En primerísimo lugar, quiero agradecer a mis padres por ser incondicionales para conmigo. Por no haberme dejado caer, gracias.

A mis hermanos y hermanas, por estar ahí siempre que lo necesité.

A mi Profesor por haberme siempre tendido la mano y darme además su amistad.

A los profesores correctores de mi trabajo, por sus valiosos consejos y aportes.

**A mis viejos amigos, siempre presentes en mis recuerdos y pensamientos.
A mis amigos del laboratorio por haber compartido su conocimiento y vivencias en el día a día.**

Los autores agradecen a la Vicerrectoría de Investigación y Desarrollo de la Universidad de Chile, por el financiamiento del proyecto de Enlace ENL 08/10.

TABLA DE CONTENIDOS	Pag
<i>Agradecimientos</i>	III
<i>Tabla de contenidos</i>	IV
<i>Resumen</i>	V
<i>Summary</i>	VI
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 <i>Importancia del núcleo indólico</i>	1
1.2 <i>Indoles bioactivos en el sistema nervioso central</i>	3
1.3 <i>Indoles de interés en procesos de coagulación</i>	6
2. HIPÓTESIS	8
3. OBJETIVOS GENERALES	8
4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	8
5. PARTE EXPERIMENTAL	9
5.1 <i>Equipos</i>	9
5.2 <i>Materiales y Reactivos</i>	9
5.21 <i>Solventes</i>	9
5.22 <i>Reactivos :</i>	10
6. DESARROLLO EXPERIMENTAL	11
7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	21
7.2 <i>Preparación de 3-formil-1H-Indol (2)</i>	24
7.3 <i>Generación del electrófilo de Vilsmeier.</i>	24
7.4 <i>Substitución Aromática Electrofílica.</i>	25
7.5 <i>Hidrólisis del intermediario iminio indol.</i>	25
7.6 SÍNTESIS DE 1-Bencil-3-[4-aril-1-piperazinil]carbonil-1H-Indoles. 6(a-f).	31
7.61 <i>1-Bencil-3-[4-(2-piridinil-1-piperazinil)carbonil]-1H-Indol. (6-a)</i>	32
7.62 <i>1-Bencil-3-[[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]carbonil]-1H-Indol. (6-b)</i>	32
7.63 <i>1-Bencil-3-[[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]carbonil]-1H-Indol. (6-c)</i>	33
7.64 <i>1-Bencil-3-[[4-(3-metoxifenil)-1-piperazinil]carbonil]-1H-Indol. (6-d)</i>	34
7.65 <i>1-Bencil-3-[[4-(4-nitrofenil)-1-piperazinil]carbonil]-1H-Indol. (6-e)</i>	35
7.66 <i>1-Bencil-3-[(4-fenil-1-piperazinil)carbonil]-1H-Indol. (6-f)</i>	35
8. CONCLUSIONES	37
9. BIBLIOGRAFÍA	38
10. ANEXO.	40

RESUMEN

En la presente tesis se describe la obtención de una serie de 1-Benzil-3-[4-Aril-1-piperazinil]carbonil-1*H*-Indoles **6(a-f)** funcionalizadas como ligandos potencialmente bioactivos en los receptores D4 en el Sistema Nervioso Central .

La ruta sintética tiene lugar a través de una secuencia de reacciones de 5 etapas, y comienza con la reacción de Vilsmeier-Haack del 1[*H*]-Indol (**1**) comercial, en presencia de POCl₃ y DMF para generar el 1(*H*)-Indol-3-carboxaldehído (**2**) con buen rendimiento (85%).

El aldehído (**2**) fue protegido como su *N*-bencilderivado (**3**) para ser luego oxidado al correspondiente ácido carboxílico (**4**) con un 80% de rendimiento por tratamiento con permanganato de potasio. Posterior reacción de (**4**) con dicitclohexilcarbodiimida generó el aducto (**5**) con rendimiento cuantitativo . Finalmente el indol (**5**) fue tratado con una serie de arilpiperazinas comerciales para generar las indolamidas **6(a-f)** como productos puros con rendimientos de 65-92 %.

SUMMARY

Synthesis of new 3-[(4-Arylpiperazin-1-yl)carbonyl]-1-benzyl-indole derivatives as potential D4 receptors ligands.

The present thesis describes the synthesis of a series of functionalised 1-Benzyl-3-[4-Aryl-1-piperazinil]carbonyl-1*H*-Indoles **6(a-f)** as potential bioactive ligands at D4 receptors in the Central Nervous System. The synthetic strategy, took place through a five steps sequence. The commercially available 1[*H*]-Indole (**1**) was first reacted with POCl₃ and Dimethylformamide in a Vilsmeier-Haack reaction to provide 1(*H*)-Indole-3-carboxaldehyde (**2**) in good yield (85%).

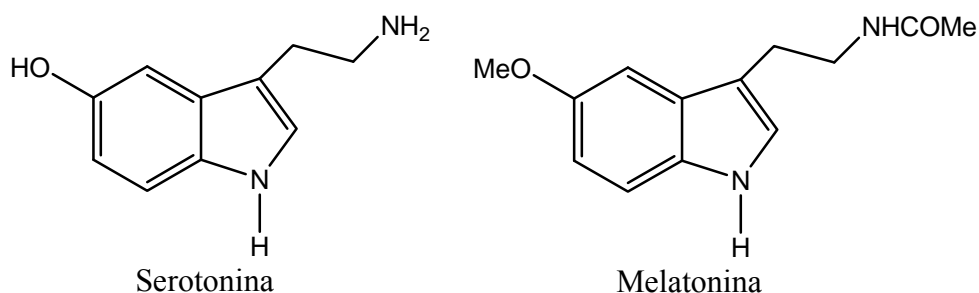
The aldehyde (**2**) was then protected as its N-benzylated indolyl derivative (**3**), and subsequently oxidized with potassium permanganate to the corresponding 1-benzyl-1*H*-3-indol-carboxylic acid (**4**) in 80% yield. The indol acid (**4**) was subsequently treated with dicyclohexylcarbodiimide (DCC) to afford the adduct (**5**) in quantitative yield.

Finally the indole adduct (**5**) was reacted with a series of arylpiperazines commercially availables to afford the indole amides **6(a-f)** as pure products in 65-92 % yields.

1. INTRODUCCIÓN.

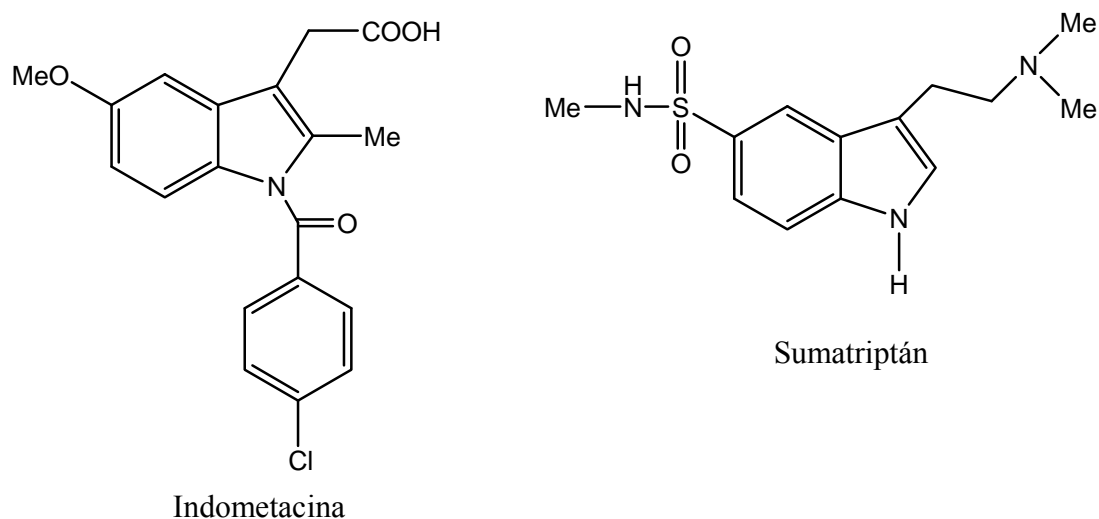
1.1 IMPORTANCIA DEL NUCLEO INDÓLICO.-

El núcleo indólico constituye un componente estructural de un vasto número de compuestos bioactivos ya sea de origen natural o sintético. Este esqueleto básico está presente en el neurotransmisor serotonina (5-Hidroxitriptamina, 5-HT) jugando un importante rol en una variedad de procesos a través de la activación de receptores serotoninérgicos. (5-HT₁-5-HT₇)¹⁻⁵.

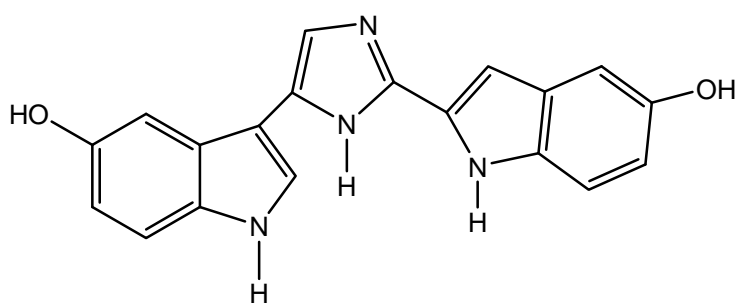


De fundamental importancia es también su derivado la melatonina vinculada a los trastornos del ciclo circadiano, vigilia-sueño⁶.

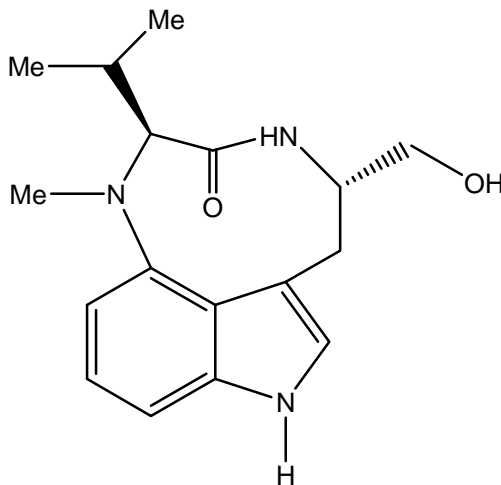
Otros indoles sintéticos que están presentes en fármacos y que han destacado por exhibir interesantes propiedades farmacológicas son el antiinflamatorio no-esteroidal la indometacina⁷ y el antiataqueoso sumatriptán⁸.



Se han identificado además una variedad de indoles de origen natural con interesantes funciones farmacológicas como son el antitumoral nortopsentina⁹ y el activador de proteína-kinasa, indolactom¹⁰.



Nortopsentina



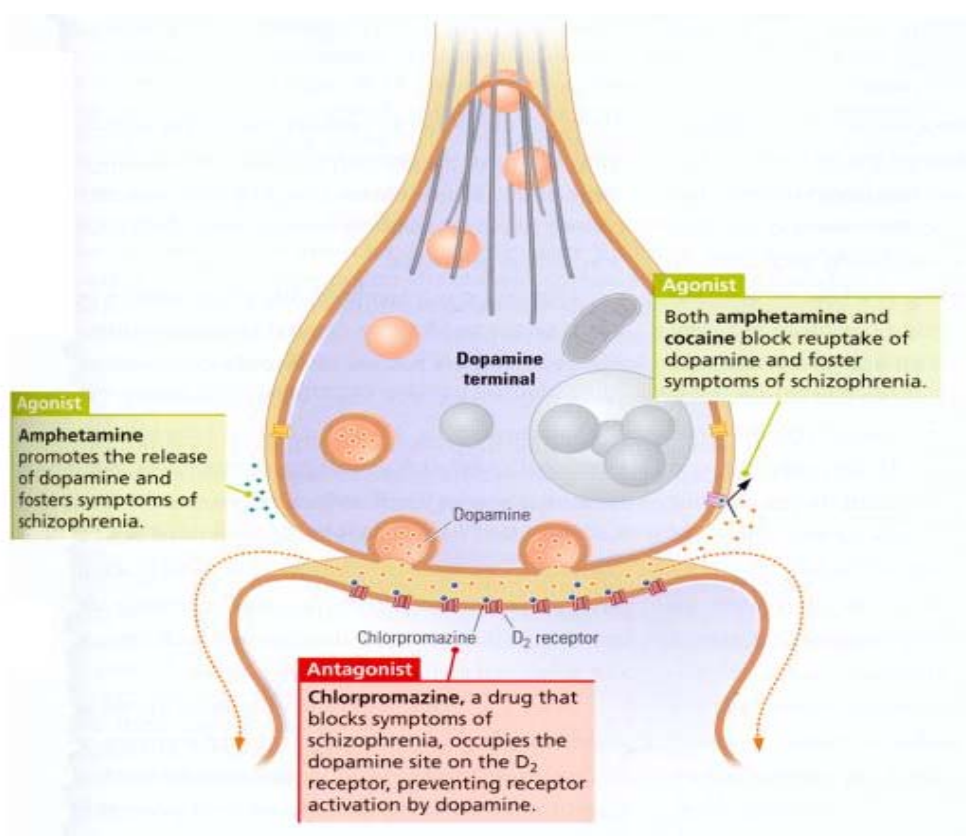
Indolactom

Numerosos sistemas heterocíclicos, que portan el sistema indólico son reconocidos por sus valiosas propiedades farmacológicas como son efecto antihipertensivo, acciones dopaminérgicas, relajantes musculares y antimicrobianas¹¹.

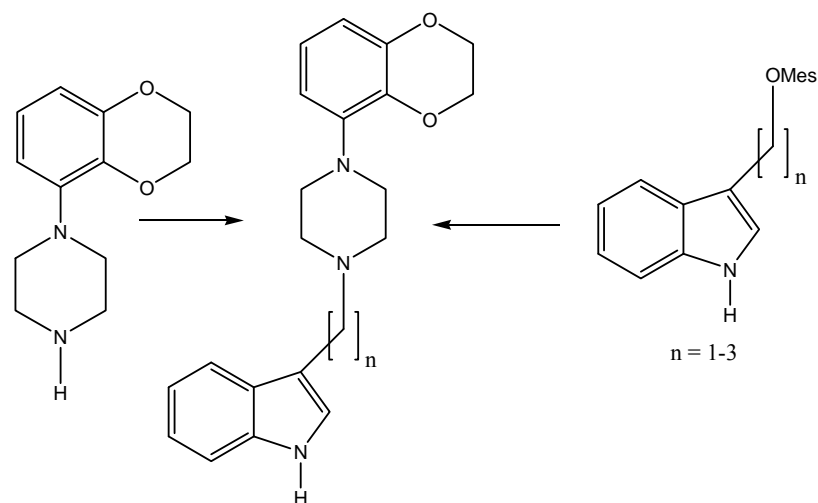
1.2 INDOLES BIOACTIVOS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

En relación a su vinculación a derivados neurobioactivos, resulta interesante el trabajo publicado por Smid *et-al*¹² quien utilizando como modelo la Indalpina (inhibidor de la recaptación de serotonina), y la eltoprazina (agonista parcial serotoninérgico 5-HT_{1A} y 5-HT_{1B} y farmacóforo D₂), diseñó una estructura de acción dual : inhibidor de la recaptación y antagonista D₂ (Esquema 3), como neuroléptico para el tratamiento de la esquizofrenia y de sus fases depresivas.

La dopamina es un neurotransmisor catecolaminérgico sintetizado en el Sistema Nervioso Central y que ocupa receptores clasificados como D₁, D₂, D₃, D₄ y D₅. la dopamina anormalmente alta se asocia con psicosis y esquizofrenia¹³⁻¹⁴.



Sinápsis dopaminérgica

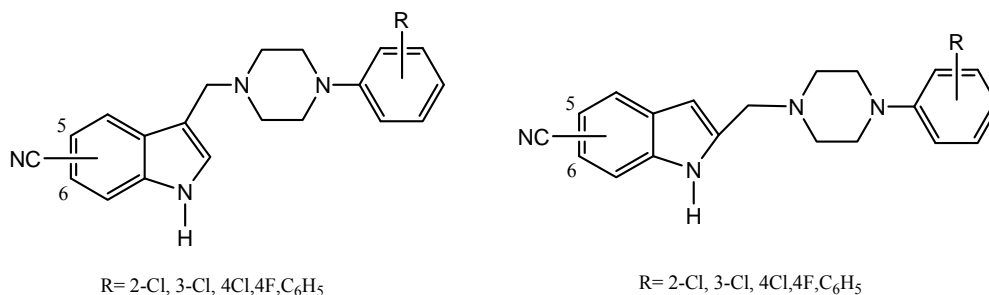


ESQUEMA 1

Cuando $n=1$, la serie se obtuvo por reacción de Mannich de la benzodioxano piperazina con indol en presencia de formaldehído en rendimiento moderado (33%). La serie $n=2$ se preparó por la alquilación de la benzodioxano piperazina con 3-(2-bromoetil)indol comercial en rendimiento excelente (99%), para $n=3-5$ se efectuó una síntesis de indoles de Fischer¹⁵ los cuales fueron mesilados y desplazados por la benzodioxano piperazina.

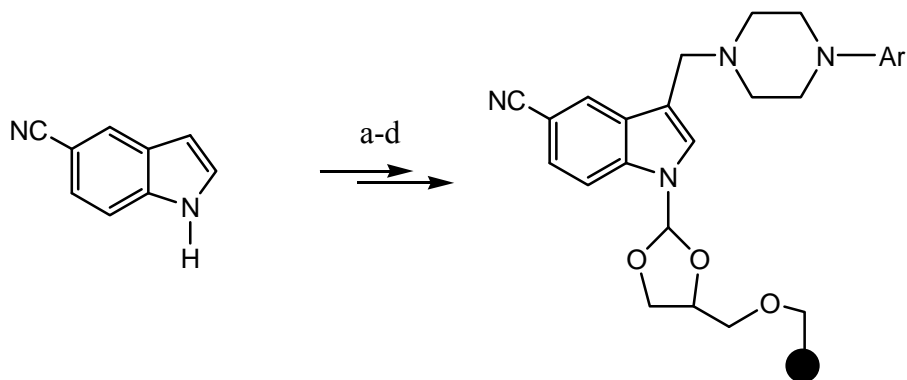
Interesantemente se encontró que los aductos híbridos poseían una interesante actividad antagonista D2 in vitro y potentes actividad como inhibidores de la recaptación de serotonina y ha sido seleccionado para futuras pruebas clínicas.

Otro interesante trabajo es el reportado por Gmeiner *et-al*¹⁶ quienes tomando como anillo base la clozapina (antipsicótico utilizado en esquizofrenia que es selectivo para los receptores D₄), sintetizaron en fase sólida una serie de indoles sustituidos en C-2 y C-3 y que portaban un grupo ciano en C-5 o C-6 (Esquema 2).



ESQUEMA 2

La ruta sintética utilizada los derivados C-3 indólicos se representa esquemáticamente a continuación. (Esquema 3)

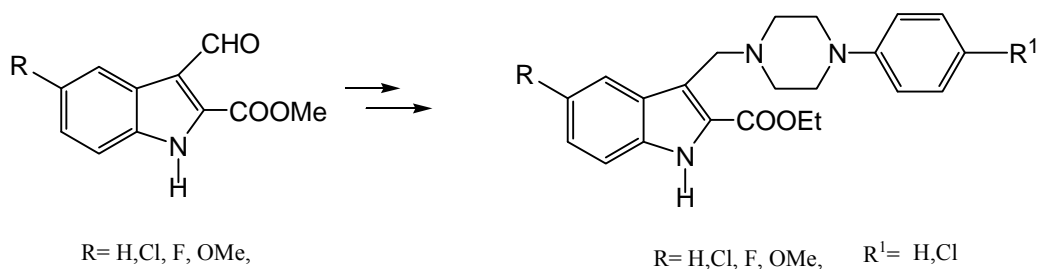


Reactivos : a) $\text{CH}(\text{OEt})_3$, 160°C , 24 h; b) 3-benziloxipropano 1,2-diol –unido a polímero, 1,4-dioxano, ácido p-tosílico, 25°C , 3h; c) R_2NH , HCHO acuoso, CH_2Cl_2 / HOAc d) Dioxano-HCl 2N.

ESQUEMA 3

Los compuestos sintetizados exhibieron una alta y selectiva unión a los receptores D4, Es interesante destacar que agonistas parciales del receptor D4 podrían servir en el tratamiento de desórdenes neuropsiquiátricos como los síndromes de hiperactividad por déficit atencional.

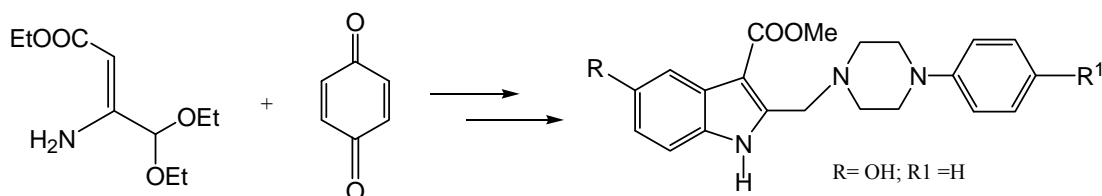
Interesante y muy vinculado es el trabajo de Troschütz *et-al*¹⁷⁻¹⁹ quienes obtuvieron los correspondientes 3-indolil arilpiperazinil derivados por tratamiento del formilindol ester, con arilpiperazinas vía aminación reductiva (Esquema 4).



ESQUEMA 4

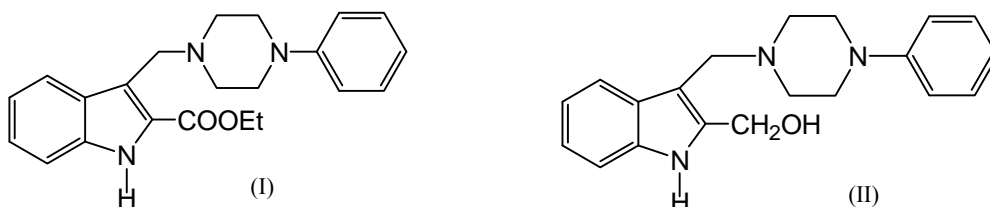
Para dicha reacción se utilizó la fenilpiperazina, en presencia de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ usando 1,2-dicloroetano como solvente. Asimismo se accedió a la serie de 2-indolilmetilarilpiperazinas, utilizando la reacción de Nenitzescu²⁰⁻²² para la síntesis

de indoles que involucra la reacción de un éster enamina con p-benzoquinona (Esquema 5).



ESQUEMA 5

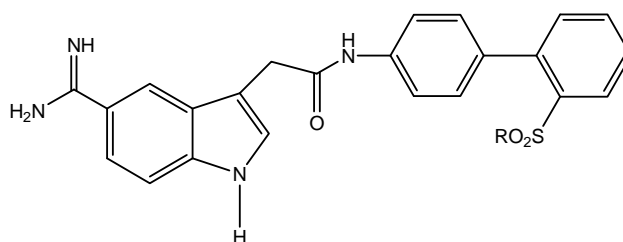
Las afinidades fueron medidas para los receptores D_1, D_2, D_3 y D_4 en este último caso se utilizó el radioligando [3H]spiperona. Uno de los compuestos de la serie de las 2-carboetoxi-3-indolilpiperazinas (I) exhibió una $K_i = 1.9$ nM para el receptor D_4 y con suficiente selectividad respecto de los otros receptores ($K_{iD_1} = 3700$; $K_{iD_2} = 5700$; $K_{iD_3} = 3800$); otro de los compuestos (II) presentó un valor de $K_{iD_4} = 0.66$ y de $K_{iD_1} = 3500$; $K_{iD_2} = 1600$; $K_{iD_3} = 3300$ (Esquema 6).



ESQUEMA 6

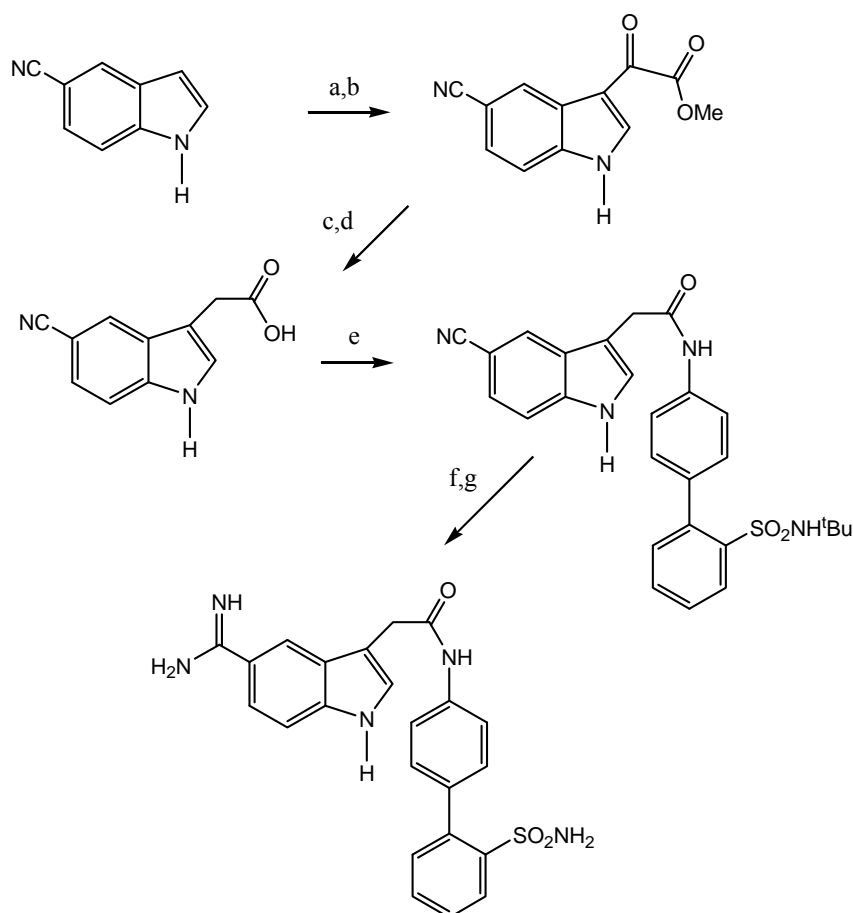
1.3 INDOLES DE INTERÉS EN PROCESOS DE COAGULACIÓN.

Finalmente, es interesante la propuesta de aplicación farmacológica del trabajo de Han *et-al*²³⁻²⁵ quienes sintetizaron y evaluaron una serie de amidino indoles adecuadamente funcionalizados como potentes inhibidores del factor Xa, el cual juega un rol vital en la regulación de la homeostasis y en el desarrollo anormal intravascular de trombos en la cascada de coagulación, y cuyo mayor rol es la formación de trombina a partir de protrombina.



R= NH₂, NHMe, NHEt, N(Me)₂, NHn-Pr

Las etapas sintéticas incluyen la secuencia de reacciones que se resumen en el esquema 7, e incluyen reacción del indol con cloruro de oxalilo para generar un monoadducto por C-3, siendo posteriormente convertido en su α -cetoéster, reducido quimioselectivamente e hidrolizado a su derivado carboxílico, y que por tratamiento con BOP en medio básico y reacción con la sulfamidoanilina, generó la amida correspondiente, siendo finalmente derivatizada a nivel de su grupo nitrilo en el grupo amidino.



Reactivos . a) Cloruro de oxalilo (Et₂O); b) MeOH; c) Acido trifluoroacético-Et₃SiH; d) KOH/ MeOH; e) BOP, Et₃N , DMF –Derivado Anilínico; f) HCl(g)-MeOH; g) (NH₄)₂CO₃.

ESQUEMA 7

2. HIPÓTESIS:

En base a lo anteriormente expuesto, y considerando la importancia del patrón estructural indolarilpiperazínico en su afinidad al receptor dopaminérgico, se propone que la obtención de una serie de nuevos derivados amídicos de indolarilpiperazina debieran, como ligandos estructuralmente relacionados exhibir afinidad frente al receptor dopaminérgico D₄.

3. OBJETIVOS GENERALES

La presente tesis tiene como objetivo central la obtención de una nueva familia de derivados indolarilpiperazínicos como potenciales ligandos bioactivos en el área de la neurofarmacología.

4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Obtención del 1(*H*)-Indol-3-carboxaldehído (**2**).

Derivatización del indolaldehído (**2**) al correspondiente N-bencil indol (**3**).

Oxidación del N-bencil indolaldehído (**3**) al ácido 3-indolcarboxílico (**4**).

Preparación del derivado indólico 2-(1-Bencil-1*H*-indol-3-carbonil)-1,3-diciclohexil-isourea (**5**).

Estudio de Reacciones de desplazamiento de (**5**) con una serie de arilpiperazinas comerciales. Obtención de la familia 1-Bencil-3-[4-Aril-1-piperazinil]carbonil-1*H*-Indoles. **6(a-e)**.

5. PARTE EXPERIMENTAL.

5.1 EQUIPOS

Los puntos de fusión fueron determinados en una placa calefactora y no han sido corregidos. Los espectros de infrarrojo (IR) fueron realizados y grabados en un espectrofotómetro FT-IR Bruker IFS 55 en discos de KBr y las señales fueron expresadas en cm^{-1} . Los espectros de ^1H NMR y ^{13}C NMR fueron realizados por un espectrómetro Bruker DRX-300 (300 and 75 MHz) con cloroformo deuterado (CDCl_3) o dimetilsulfóxido deuterado ($\text{DMSO-}d_6$). Los desplazamientos químicos fueron expresados en ppm (δ) relativo a tetrametilsilano (TMS) como estándar interno. Los valores de las constantes de acoplamiento (J) están expresados en Hz. Los microanálisis fueron realizados en un analizador Fisons EA 1108. Los espectros de masa de alta resolución fueron llevados a cabo en un equipo Termo Finnigan, modelo MAT 95XP, con analizador de doble enfoque sector magnético y eléctrico. Para las cromatografías en columnas (CC) se utilizó Sílica gel Merck 60 (70-230mesh), mientras que para las cromatografías en capa fina (TLC) se utilizó DC- alufolien 60 F₂₅₄.

5.2 MATERIALES Y REACTIVOS .

5.21 SOLVENTES .

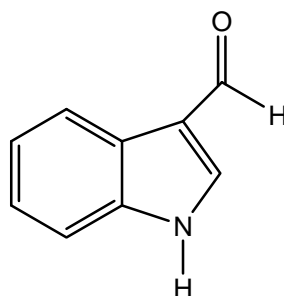
Los solventes utilizados fueron de calidad Sigma-Aldrich y Merck (p.a.) (MeOH, THF, EtOH, HOAc, DMF) y de grado técnico (CH_2Cl_2 , AcOEt, Hexano, eter de petróleo y acetona) que fueron purificados por destilación y secados con Na_2SO_4 anhidro.

5.22 REACTIVOS :

- 1[H] indol (99% Aldrich)
- Oxicloruro de fósforo (99% Riedel de Häen)
- Hidróxido de sodio (Técnico)
- Carbonato de potasio (99.99% Winkler).
- Hidruro de sodio (60% en parafina Aldrich).
- Dimetilformamida (p.a.Merck).
- Bromuro de bencilo (98% Aldrich).
- Permanganato de potasio (99% Winkler)
- Diciclohexilcarbodiimida (99 % Merck).
- 4-Dimetilaminopiridina (99% Acros).
- Acido Clorhídrico concentrado (32% p/p, d =1.16 Merck)
- Arilpiperazinas comerciales : 1-(2-Metoxi-fenil)piperazina (98%), 1-(3-Metoxi-fenil)piperazina (95%, d=1.114), 1-(2-Pirinil)piperazina (98%, d= 1.118), 1-(4-Fluorofenil)piperazina (98%), 1-(4-nitrofenil)piperazina (97%), 1-(fenil)piperazina (99%, d= 1.068).

6. DESARROLLO EXPERIMENTAL

6.1 1(H)-Indol-3-carboxaldehído (2).



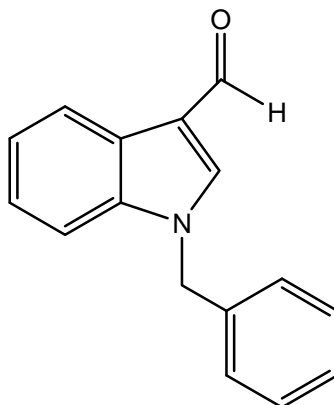
Se pesan 0,5grs (4,27mmoles) de 1-H-Indol (1) y se disuelven en DMF (2,5 mL), paralelamente se disuelve 0,4 mL de POCl₃ (4,36 mmoles) en DMF (2,5 mL) en un baño de agua-hielo, posteriormente se deja la mezcla por una hora a temperatura ambiente. Luego de este tiempo, la mezcla de POCl₃-DMF se adiciona a la solución de Indol, a 0°C en un baño agua-hielo.

La mezcla se agita por 30 min, tiempo después del cual la solución se vierte sobre agua-hielo. La solución se alcaliniza con NaOH (solución concentrada 0,5 M) hasta pH 12 formándose un precipitado blanco-amarillento que se filtra al vacío. Se deja secar para dar 0,526 grs (85% de rendimiento) deL 3-formil-indol (2) como producto puro.

p.f. 181-182 °C ; IR(cm⁻¹) : 3168 (N-H), 1634(C=O),1576(C=C) ; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7,21 (m,2H, 5-H y 6-H); 7,49 (dd,1H, 7-H, *J*_{orto} = 7.1 Hz, *J*_{meta} =1,5 Hz); 8,1 (dd,1H,4-H, *J*_{orto} = 6.7 Hz, *J*_{meta} =1.9 Hz); 9,9(s,1H,CHO);12,1 (s,1H, NH). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) : 112,4; 118,2; 121,1; 122,1; 123,4; 124,1; 137,0; 138,4; 184,9. Análisis Elemental C₉H₇NO Teórico : C, 74.47; H, 4.86; N,9.65. Experimental. C, 73.66; H, 5.88; N, 9.69.

O

6.2 1-Bencil- 1H-3- indol-carboxaldehído. (3).

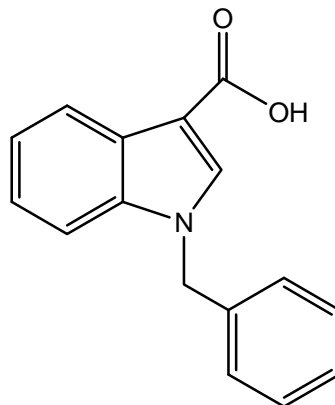


Se pesan 0,5 grs (3,44 mmoles) de 3-formil-indol (**2**) y se disuelven en 10 ml de DMF paralelamente se prepara una solución de NaH (5,16 mmoles, 60% en parafina) en DMF seca (3mL), se agrega la solución de NaH sobre el formil indol en un baño de agua-hielo. Se agita y se produce un cambio de color incoloro a rosado.

Posteriormente a la mezcla anterior se le adicionan 0,816 grs de bromuro de bencilo (4,8 mmoles). agitándose la solución por 30 min sobre un baño de agua-hielo, se vierte posteriormente la mezcla sobre agua –hielo formándose un pp de color blanco-rosáceo que por cromatografía en capa fina arrojaba la formación de un solo producto de elevada pureza, obteniéndose 0,607 grs (75% de rendimiento).

pf. 94-95 °C. IR. 3108 (C-H Arom.), 2815(C-H alif.), 1661(C=O), 1536 (C=C). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 5,3(s,2H, Ar-CH₂-), 7,14-7,35 (m,8H, 5-H, 6-H, 7-H, y Ar-CH₂), 7,7(s,1H, 2-H), 8,3(m,1H, 4-H), 9,97(s,1H,CHO). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) : 50,4, 109,9, 118,0, 121,7, 122,6, 123,7, 125,0, 126,8 (2C), 127,8, 128,7 (2C), 134,9, 137,0, 138,1, 184,2. EMAR (IE) Calculado para C₁₆H₁₃NO,(M⁺) : 235,09971. Encontrado : 235,09946.

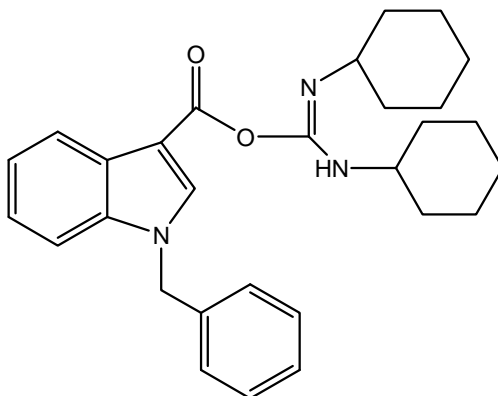
6.3 Acido 1-bencil-1H -3-indol-carboxílico (4).



A una solución del indol (**3**) (0,42 grs ; 1,78 mmoles) en acetona –agua (80 mL, 1:1v/v) se agrega KMnO_4 (1,12 grs 7,12 mmoles) y se agita a reflujo por 3h, la mezcla resultante se filtra sobre celita, obteniéndose una solución de color rosado-pálido, se concentra luego la acetona en un evaporador rotatorio. La solución acuosa resultante se acidifica en un baño-hielo, formándose un precipitado, se filtra al vacío y se seca para obtener 0,358 grs (80% rendimiento) de ácido puro (**4**).

pf :183-184°C. IR.: 3420-2550 (O-H), 3031 (C-H Arom.), 2931(C-H alif.), 1655 (C=O),1576(C=C),1220(C-O). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) : 5,43(s,2H, Ar- CH_2 -), 7,1-7,29 (m, 7H,5-H, 6-H, y Ar- CH_2), 7,47 (m, 1H,4-H), 8,00 (m, 1H, 7-H), 8,18 (s,1H, 2-H), 12,1 (s.ancho,1H,COOH). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 50,0, 107,4, 111,6, 121,4, 121,9, 122,8, 127,1, 127,8(2H), 128,1, 129,1(2H), 135,9, 136,8, 137,6, 166,0. EMAR (IE) Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2$, (M^+): 251,09463. Encontrado : 251,09446.

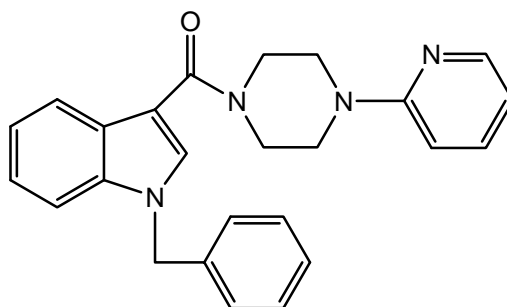
6.4 2-(1-Bencil-1*H*-indol-3-carbonil)-1,3-diciclohexil-isourea (5).



Se pesan 0.5 grs (1.99 mmoles) de ácido 3-indol carboxílico (**4**) y se disuelven en diclorometano (20 mL), a la solución se le agrega diciclohexilcarbodiimida (DCC) (0,49 grs, 2,38 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (0,29grs; 2,38 mmoles) . La solución se agita por 90 min, tiempo al cabo del cual todo el ácido ha desaparecido. La solución se concentra y se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice (AcOEt :Hexano 1:1), para obtener 0,88 grs del producto (**5**) (r. cuantitativo).

pf : 169-171 °C. IR . 3327 (N-H), 3032 (C-H Arom.), 2927(C-H alif.), 1752(C=O), 1696 (C=N), 1575(C=C). ¹H RMN : 0,8-2,2 (m, 20H), 3,43-3,51 (m, 1H, **CHNH**), 4,30-4,37 (m,1H, **CHN=**), 5,29 (s,2H, **CH₂-C₆H₅**), 6,04 (d,1H,NH, *J* =5.7 Hz), 7,59 (s,1H, 2-H), 8,06 (dd, 1H, 4-H, *Jorto* = 4.8 Hz, *Jm* =2.1 Hz), 7,14-7,32 (m,8H, CH₂-**Ar** y 5-H, 6-H, 7-H). ¹³C RMN (73 MHz) : 24,6, 25,4, 25,5(2C), 26,4(2C), 31,2(2C), 32,5(2C), 49,7, 50,6, 57,1, 110,2, 111,9, 121,7, 121,9, 123,2, 127,1(2C), 127,4, 128,2(2C), 129,0, 131,1, 136,0, 136,5, 155,3, 166,8. EMAR (IE) Calculado para C₂₉H₃₅N₃O₂, (M⁺) : 457,27293. Encontrado: 457,27474.

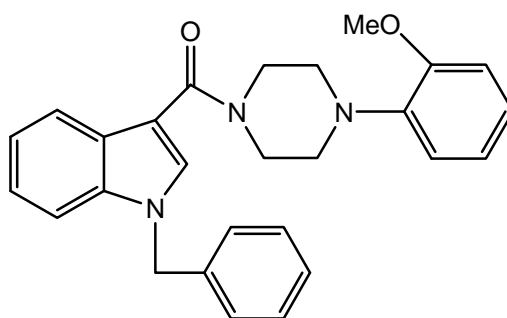
6.5 1-Bencil-3-[4-(2-piridinil-1-piperazinil)carbonil]-1H-Indol. (6-a)



Se pesan 0,22 grs de 2-Piridinil-1-piperazina (1,35 mmoles) y DCC-Indol (**5**) (0,685 grs, 1,5mmoles) y se disuelven en CH₂Cl₂ (20 ml) agitándose por 1h. Una vez que la reacción procedió, el solvente fue removido y la mezcla sólida fue purificada por cromatografía en columna usando (AcOEt / Hexano 1:1), para dar 0,386 grs de (**6-a**) (65% rendimiento) puro.

pf : 114-116 °C. IR_{vmax}: 3027 (C-H Arom.), 1619 (C=O), 1542 (C=C). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): 3,57 (s.ancho, 4H, 2'-H, 6'-H), 3,77 (s.ancho, 4H, 3'-H, 5'-H), 5,40 (s,2H, CH₂-Ar), 6,59(t,1H, 5'''-H, *J* = 5,9 Hz) 6,71 (d,1H, 3'''-H, *J* = 8,4 Hz), 7,05-7,25 (m,7H, 5-H, 6-H y Ar-CH₂), 7,37(m,1H, 7-H), 7,46 (t,1H, 4'''-H, *J* = 7,8 Hz), 7,74 (m,2H, 4-H y 2-H), 8,10 (d,1H, 6'''-H, *J* = 4,2 Hz). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) : 44,8 (2C), 45,4 , 50,1(2C) , 107,5 , 109.9 , 110,8, 113,6, 120,9, 121,0, 122,6, 127,0, 127,3 (2C), 127,9, 128,8, 128,9(2C), 131,5, 136,0, 137,7, 147,9, 159,2, 166,0. Calculado para C₂₅H₂₄N₄O, (M⁺): 396,19501. Encontrado : 396,19505.

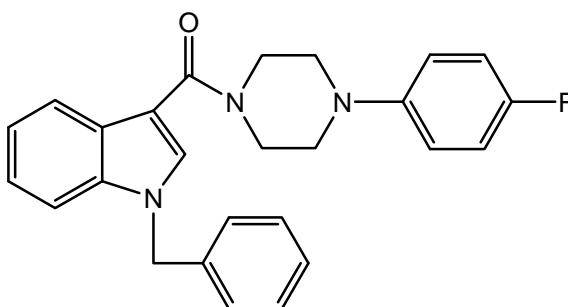
6.6 1-Bencil-3-{[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]carbonil}-1H-Indol. (6-b)



Se disuelven 0,49grs de 2-metoxi-1-fenilpiperazina (2,55 mmoles) y 0,36 grs de DCC-Indol (**5**) (2,55 mmoles) en CH_2Cl_2 (20 mL) agitándose la solución por 1h. Una vez finalizada la reacción, el solvente fue removido por filtración y la solución resultante concentrada en un evaporador rotatorio, la mezcla sólida resultante fue purificada por cromatografía en columna usando ((AcOEt / Hexano 1:1), para dar 0,307 grs de (**6-b**) (92% rendimiento) puro.

pf : 130-131 °C. IR_{vmax} : 3015 (C-H Arom.), 1610 (C=O), 1541 (C=C). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 3,0 (s.ancho,4H, 3'-H y 5'-H), 3,79 (s.ancho, 7H, 2'-H, 6'-H y OMe), 5,47 (s,2H, $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 6,92(m,4H, 3''-H, 4''-H, 5''-H y 6''-H), 7,12-7,37 (m,7H, 5-H,6-H y 5x $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 7,49(m,1H, 7-H), 7,76 (m,1H, 4-H), 7,98 (s,1H, 2-H). ^{13}C RMN (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 45,5 (2C), 49,8, 51,1 (2C), 55,8, 109,8, 111,3, 112,3, 118,8, 121,0, 121,1, 121,3, 122,6, 123,3, 127,2, 127,7(2C), 128,0, 129,1(2C), 132,0, 136,0, 138,0, 141,3, 152,5, 165,4. EMAR (IE) Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$ (M^+) : 425,21033. Encontrado : 425,20978.

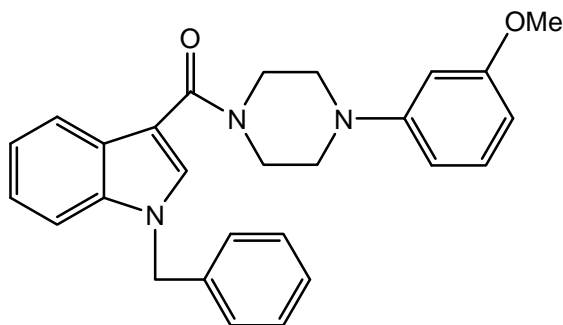
6.7 1-Bencil-3-{[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]carbonil}-1H-Indol. (6-c)



Se pesan 0.33grs de 4-Fluor-1-fenilpiperazina (1.83 mmoles), y 0.836grs de DCC-Indol (**5**) (1.83.mmoles) y se disuelven en CH₂Cl₂ (20 ML) por 1h, una vez finalizada la reacción, el solvente fue removido y la mezcla sólida fue purificada por cromatografía en columna usando ((AcOEt / Hexano 1:1), para dar 0,589 grs de (**6-c**) (78% rendimiento) puro.

pf : 140-141 °C. IR_{vmax} : 3058 (C-H arom.), 2927 (C-H alif.), 1625 (C=O), 1580 (C=C). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) : 3,17 (m,4H, 3'-H y 5'-H), 3,81(m,4H, 2'-H, 6'-H), 5,51 (s,2H, CH₂-Ar), 6,94-7,35 (m,11H, 5-H, 6-H, 2''-H, 3''-H, 5''-H 6''-H y CH₂-Ar), 7,54 (d,1H, 7-H, *Jorto* = 7.3 Hz), 7,77 (dd,1H, 4-H, *Jorto* = 6,5 Hz, *Jm* =1,5 Hz), 8,01 (s,1H, 2-H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) : 45,0 (2C), 49,8, 50,0 (2C), 109,8, 111,3, 115,8 (d,2C, ²*J* = 22 Hz), 118,2 (d, 2C, ³*J* = 7,6 Hz), 121,0, 121,1, 122,6, 127,1, 127,7 (2C), 128,0, 129,1 (2C), 132,1, 136,0, 138,0, 148,3 (d, ⁴*J* =2,0 Hz), 156,8 (d, ¹*J* = 227 Hz), 165,5. EMAR (IE) Calculado para C₂₆H₂₄FN₃O, (M⁺): 413,19034. Encontrado : 413,19025.

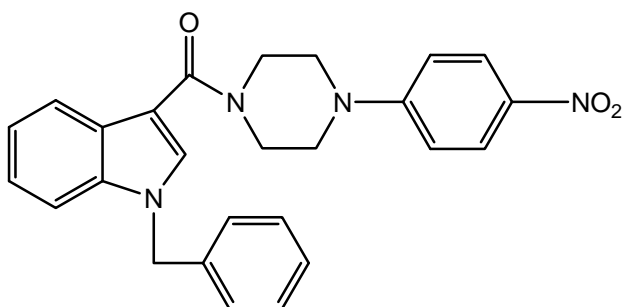
6.8 1-Bencil-3-{[4-(3-metoxifenil)-1-piperazinil]carbonil}-1*H*-Indol. (6-d)



Se pesan 0,42 grs de 3-Metoxi-1-fenilpiperazina (2,18 mmoles) y 1,0 grs de DCC-Indol (**5**) (2,18 mmoles) la reacción fue llevada a cabo en CH₂Cl₂ (20 mL) por 1h. Una vez finalizada la reacción, el solvente fue removido y la mezcla sólida fue purificada por cromatografía en columna usando (AcOEt / Hexano 1:1), para dar 0,76grs de **6-d** (82% rendimiento) puro.

pf : 107-109 °C. IR_{vmax} : 3032 (C-H arom.), 2927 (C-H alif.), 1626 (C=O), 1578 (C=C). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) : 3,21 (m,4H, 3'-H y 5'-H), 3,72 (s,3H, OMe), 3,78 (m,4H, 2'-H y 5'-H), 6,40(d,1H, 6''-H, *J* = 8,0 Hz), 6,50 (s,1H, 2''-H), 6,56 (d,1H, 4''-H), 7,05-7,22 (m,3H, 5''-H y 2x Ar-CH₂), 7,25 (m,5H, 5-H, 6-H y 3x Ar-CH₂), 7,51 (d,1H, 7-H, *J* = 7.7 Hz), 7,74 (d,1H, 4-H, *J* = 7,3 Hz), 7,98 (s, 1H, 2-H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) : 45,0(2C), 49,2, 49,8(2C), 55,3, 102,4, 105,0, 108,9, 109,7, 111,3, 121,1 (2C), 122,6, 127,2, 127,7 (2C), 128,0, 129,1(2C), 130,1, 132,0, 136,0, 138,0, 152,7, 160,7, 165,6. EMAR (IE) Calculado para C₂₇H₂₇N₃O₂, (M⁺): 425,21033. Encontrado: 425,20922.

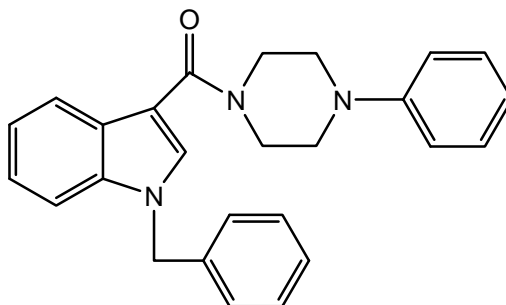
6.9 1-Bencil-3-[[4-(4-nitrofenil)-1-piperazinil]carbonil]-1H-Indol. (6-e)



Se pesan 0,468 grs de 4-Nitro-1-fenilpiperazina (2,26moles) y 1,18 grs de DCC-Indol (**5**) (2,58 mmoles) y se disuelven en THF anhidro, permaneciendo a reflujo por 6h. El solvente fue luego removido en un evaporador rotatorio y la mezcla sólida fue purificada por cromatografía en columna en gel de sílice (AcOEt /Hexano 1:3) para dar 0,988 grs de **6-e** (87% rendimiento) puro.

pf : 157-159 °C. IR_{vmax} : 3029 (C-H arom.), 2927 (C-H alif.), 1615 (C=O), 1592 (NO₂ asim.), 1328 (NO₂ sim.). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) : 3,58 (t,4H, 3'-H y 5'-H, *J*= 3.6 Hz), 3,82 (t,4H, 2'-H y 6'-H, *J*= 3.6 Hz), 5,49 (s,2H, CH₂-Ar), 7,00 (d,2H, 2''-H y 6''-H, *J*= 9,4 Hz), 7,10-7,38 (m,7H, Ar-CH₂ y 5-H, 6-H), 7,52 (d,1H, 7-H, *J*= 7,2 Hz), 7,81 (dd,1H, 4-H, *Jorto* =7,7 y *Jmeta* =1,5 Hz), 8,02 (s,1H, 2-H), 8,08 (d,2H, 3''-H y 5''-H, *J*= 9,4 Hz). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) : 44,5 (2C), 46,7, 49,9 (2C), 109,5, 111,3, 112,9 (2C), 122,7, 121,1, 121,2, 126,2 (2C), 127,3, 127,7 (2C), 128,0, 129,1 (2C), 132,2, 136,0, 137,4, 138,0, 154,9, 165,7. EMAR (IE)
Calculado para C₂₆H₂₄N₄O₃, (M⁺): 440,18484. Encontrado : 440,18490.

6.10 -Bencil-3-[(4-fenil-1-piperazinil)carbonil]-1H-Indol. (6-f)

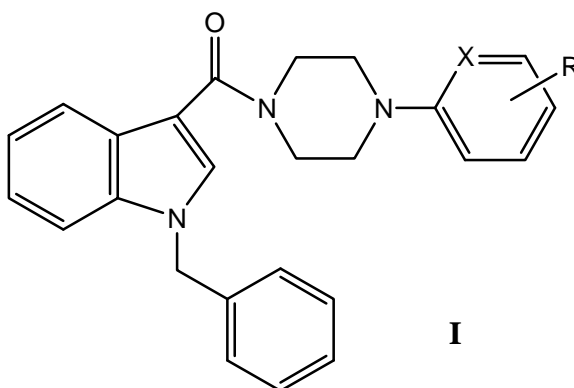


Se pesan 0,177 grs de 1-fenilpiperazina (1,09 mmoles) y se adicionó 0,5 grs de DCC-Indol (**5**) (1,09 mmoles) en CH₂Cl₂ (30 mL) la solución fue agitada por 1,5 h, tiempo después del cual la solución fue concentrada a presión reducida y luego purificada por cromatografía en columna en gel de sílice (AcOEt / Hexano 1:1) para dar 0,384 grs de **6f** (89% rendimiento).

pf : 124-125 °C. IR_{vmax} : 3033 (C-H arom.), 2927 (C-H alif.), 1626 (C=O), 1576 (C=C Arom). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) : 3,29 (t,4H, 3'-H y 5'-H, J= 4.9), 3,88 (t,4H, 2'-H y 6'-H, J= 4,9 Hz), 5,38 (s,2H, CH₂-Ar) , 6,86 (t,1H, 4''-H, J= 7.3 Hz), 6,94 (d,2H, 2''-H, y 6''-H, J = 7,9 Hz), 7,15-7,38 (m,10H, 3''-H, 5''-H, Ar-CH₂, 5-H, 6-H y 7-H), 7,58 (s,1H,2-H), 7,76 (m,1H, 4-H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) : 44,9 (2C), 49,4, 50,0 (2C), 110,1, 110,2, 116,2 (2C), 119,9, 120,4, 120,8, 122,4, 126,3, 126,8 (2C), 127,6,128,6 (2C), 128,9 (2C),130,6, 135,7, 136,3, 150,8, 165,9 EMAR (IE) Calculado para C₂₆H₂₅N₃O,(M⁺): 395,19976. Encontrado : 395,19940.

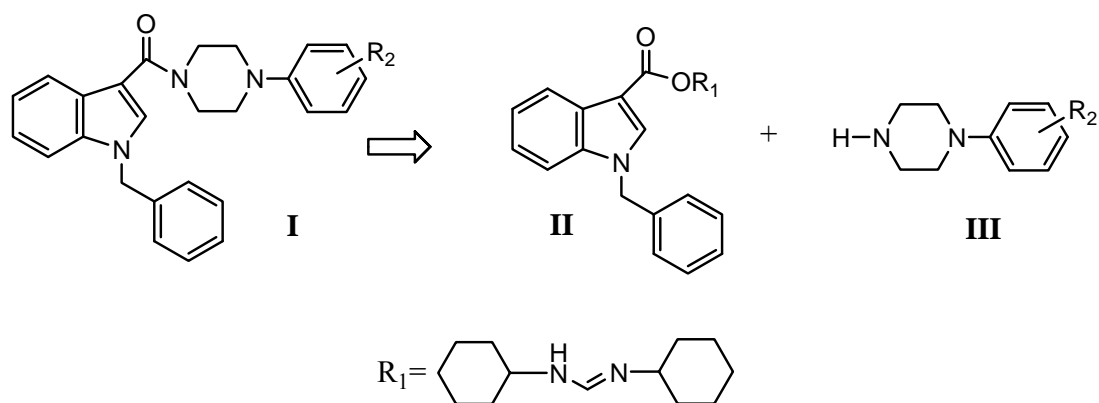
7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

En este capítulo se expondrán las estrategias y rutas sintéticas utilizadas para abordar los objetivos propuestos. Por lo que en un marco de obtención de síntesis de compuestos bioactivos en Sistema Nervioso Central, y en conexión a los objetivos planteados, nos interesó la obtención de una serie de 1-Bencil-3-[(4-fenilpiperazin-1-il)carbonil]-1*H*-indol de fórmula estructural :



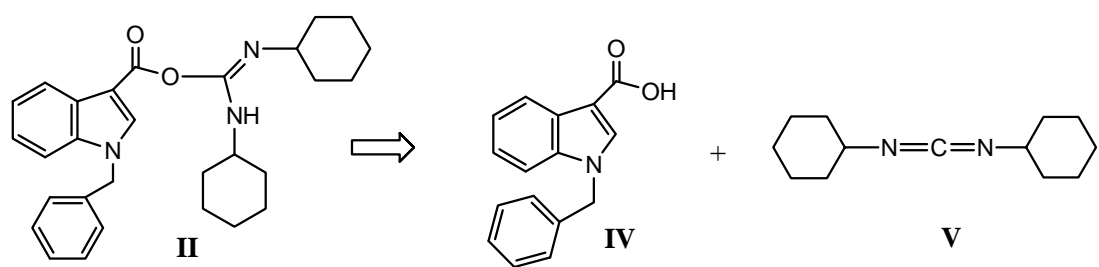
Familia (I) : X= CH; R= H, 3-OMe, F, 2-OMe, NO₂
X= N; R= H.

El acceso a la familia (I) , se representa en el esquema retrosintético siguiente, (Esquema 1) en el cual se aprecia que la molécula objetivo es desconectada en las porciones estructurales de 3-alcoxicarbonil indol (II) y las correspondientes arilpiperazinas (III), y donde el radical R₁ corresponde en la ecuación anterior, a la N,N'- dicitclohexil-formamidina



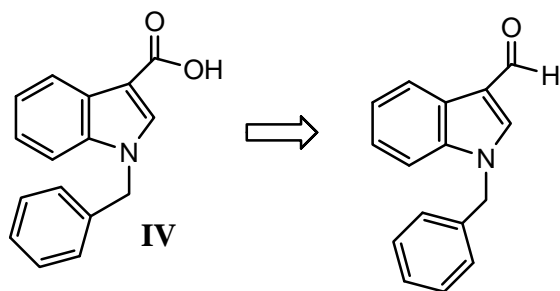
Esquema 1.

El Indol II es a su vez desconectado en sus precursores inmediatos : el ácido 1-bencil-3-indolcarboxílico IV y la dicitclohexilcarbodiimida V (Esquema II)



Esquema (II)

El ácido indol 3-carboxílico puede obtenerse por oxidación del correspondiente 3-formil indol, el cual es un producto al que se puede acceder por variados métodos.



7.1 FUNDAMENTOS DE REACTIVIDAD

Dentro del marco de síntesis de formil derivados disponíamos de los siguientes métodos de Formilación :

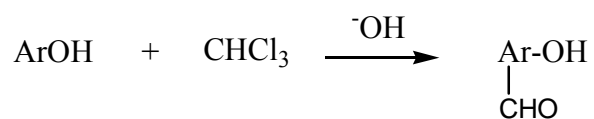
7.1.1 Reacción de Gatterman²⁶.



Utilizada en alquilbencenos , fenoles y compuestos heterocíclicos, se presume la formación de la especie intermediaria con carga normalmente no aislada y que es hidrolizada al aldehído. Una variante corresponde al método llamado Gatterman-Koch aplicada generalmente solo en bencenos alquilados.

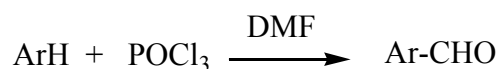
7.1.2 Reacción de Reimer – Tiemann²⁷.

Esta variante emplea cloroformo y ion hidróxido, siendo de utilidad en fenoles y ciertos heterociclos como pirroles e indoles. Esta reacción por tanto se conduce en medio básico y los rendimientos rara vez superan el 50%.



7.1.3 Reacción de Vilsmeier-Haack²⁸.

Es el método mas común empleado para la formilación de anillos aromáticos y utiliza formamidas sustituidas y oxiclورو de fósforo. El método es extensivo a aminas y fenoles y a compuestos heterocíclicos activados. Se puede utilizar tiofosgeno (CSCl₂) en lugar de POCl₃.



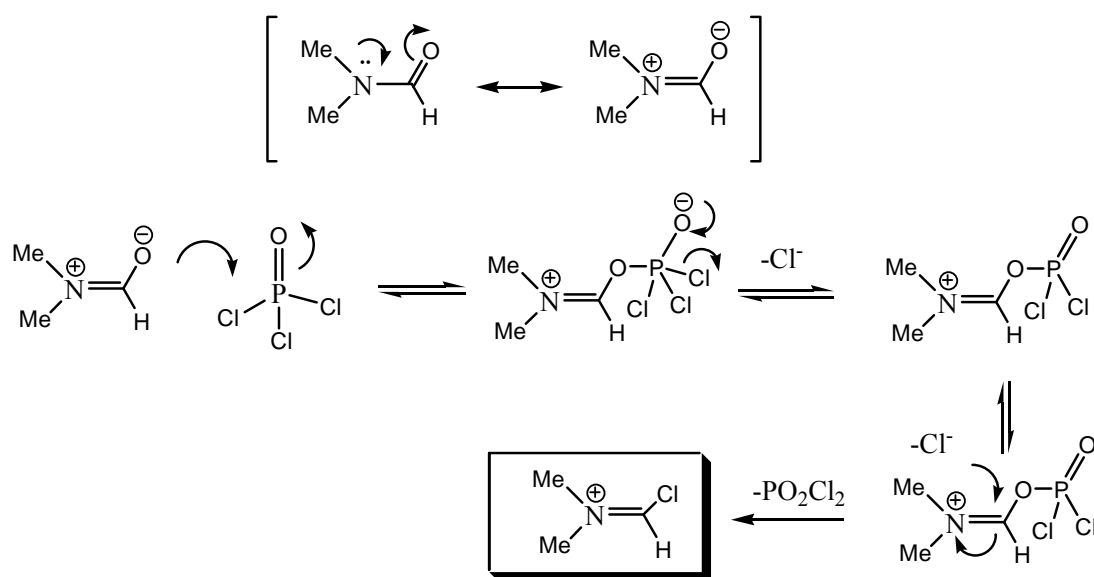
Emplearemos este último método por sus ventajas en la facilidad de manipulación y rendimiento respecto de los otros métodos descritos.

7.2 Preparación de 3-formil-1H-Indol (2)

Utilizando 1(H)-indol (**1**) como producto de partida, se procedió a un ensayo de funcionalización a través de la incorporación de una función aldehído en la posición C-3, (formilación de Vilsmeier-Haack). La reacción de Vilsmeier constituye el método más aplicado para la obtención de formil derivados de especies aromáticas, y aunque básicamente la reacción es un continuo, podemos distinguir las siguientes etapas i) Formación de la especie electrofílica por reacción de la dimetilformamida con oxicloruro de fósforo (esquema III). ii) Substitución aromática Electrofílica (esquema IV) y iii) Hidrólisis del intermediario de sustitución (esquema VI).

El centro que corresponde a la posición más reactiva del 1H-indol frente a un electrófilo es la posición C-3 del anillo pirrólico, reaccionando más rápida que el benceno por la naturaleza π -donora de su heterociclo nitrogenado. El mecanismo probable se conduciría a través del Esquema (III).

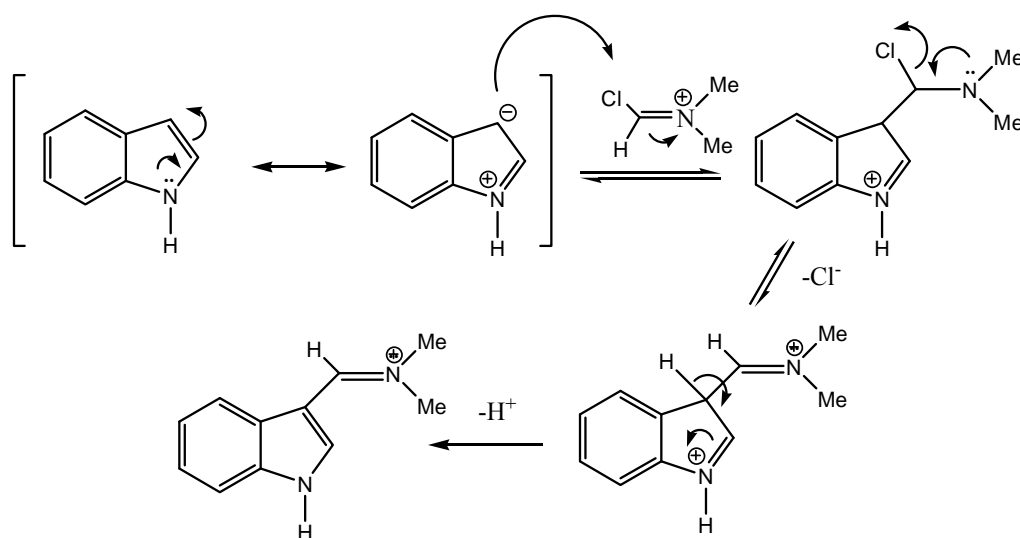
7.3 GENERACIÓN DEL ELECTRÓFILO DE VILSMEIER.



Esquema (III).

7.4 SUSTITUCIÓN AROMÁTICA ELECTROFÍLICA.

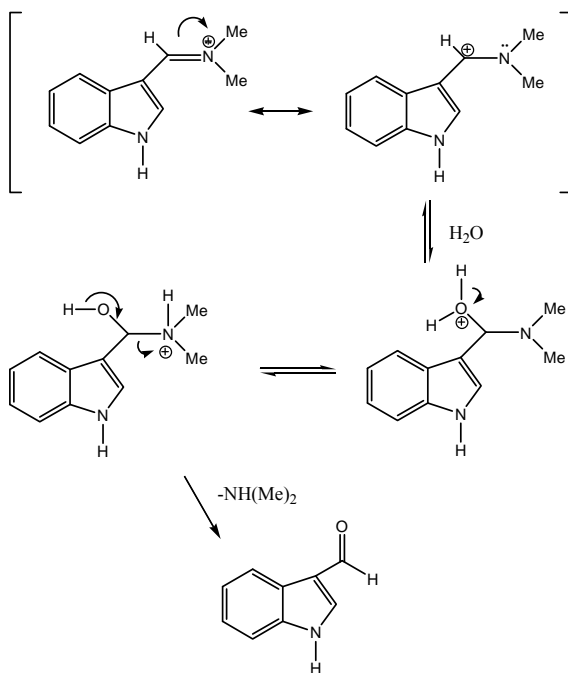
Una vez generado y adicionado el electrófilo de Vilsmeier sobre el indol, se produce la sustitución aromática electrofílica por la posición C-3 del heterociclo por la especie de cloroiminio generada *in situ*. El último paso de re-aromatización le otorga irreversibilidad al proceso con pérdida global de HCl (Esquema IV).



Esquema (IV)

7.5 HIDRÓLISIS DEL INTERMEDIARIO DE IMINIO INDOL

El indol generado en esta etapa es vertido sobre una mezcla agua-hielo en la que se produce la hidrólisis del catión iminio al correspondiente grupo aldehído. (Esquema V).



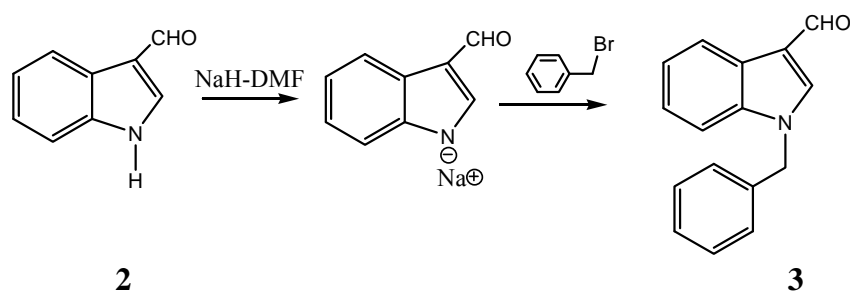
Esquema (V)

El 3-formil indol (**2**) es obtenido puro en buen rendimiento (85%), y fue fácilmente caracterizado por la desaparición en ^1H RMN de la señal a δ : 6.50 ppm para el hidrógeno de C-3, y la presencia destacable de una señal singlete a δ : 9.92 ppm asignable a la función aldehído, y a una señal singlete a δ : 8.26 ppm para el hidrógeno de C-2.

En ^{13}C RMN se destaca la absorción de una banda a δ : 184.9, para el grupo carbonilo, y en espectroscopia IR se aprecia una señal carbonílica a δ : 1634 cm^{-1} .

N-BENCILACIÓN DEL 3-FORMIL INDOL (**2**).

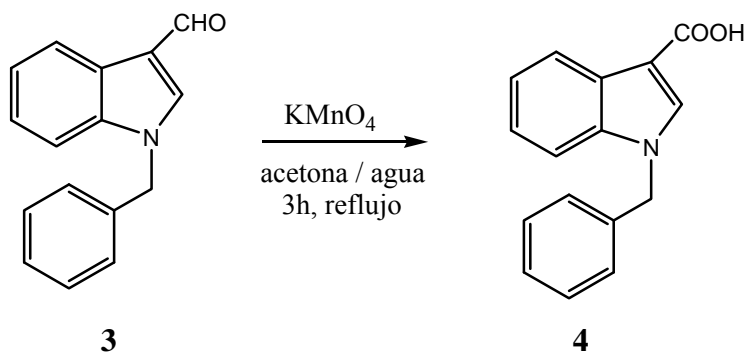
El segundo paso consistió en efectuar una reacción de protección del nitrógeno indólico de (**2**), con bromuro de bencilo en medio básico, con el propósito de evitar reacciones laterales en las próximas reacciones (Esquema VI). Experimentalmente a una solución de DMF secada con tamiz molecular, se disolvió el 3-formilindol, al que se le adicionó una solución en DMF de NaH en parafina (60%) agitándose en un baño de hielo.



Esquema (VI).

Una vez obtenido el producto final (**3**), este fue caracterizado por espectroscopía de ^1H RMN donde se apreció la ausencia de la banda a δ : 9.92 (NH) y la aparición de señales correspondientes al grupo bencilo a δ : 5.32 singlete para el grupo metileno y señales aromáticas correspondientes al anillo de fenilo. Asimismo en el IR se observó la ausencia de la banda de tensión asignable a la función N-H a 3168 cm^{-1} .

Posterior oxidación del N-bencil-3-formilindol (**3**) con KMnO_4 generó en solución acuosa de acetona (1:1), en condición de reflujo seguido de acidificación, el derivado carboxílico (**4**) en un 80% (Esquema 7).

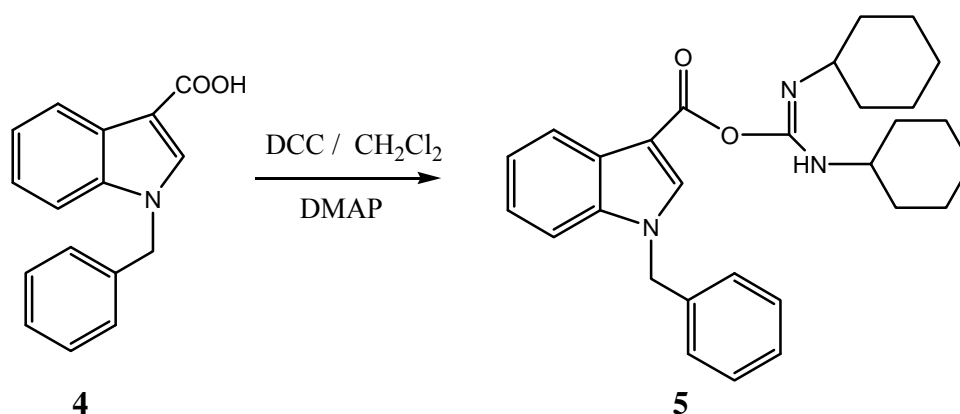


Esquema (7)

Este indol ácido resultante exhibió en ^1H RMN una señal a δ : 12.1 ppm correspondiente al protón carboxílico, con desaparición absoluta de la señal singlete a δ : 9.97 ppm. En espectroscopia IR, se apreció una señal ancha a $3420\text{-}2550\text{ cm}^{-1}$ para la tensión (O-H asociado). En ^{13}C RMN se observó la desaparición de la señal a

δ : 184.2 ppm y la presencia de una nueva señal a δ : 166.0 ppm para el carbono carboxílico.

Posterior tratamiento de (**4**) con dicitclohexilcarbodiimida (DCC) en CH_2Cl_2 seco en presencia de dimetilaminopiridina como catalizador, proporcionó el correspondiente ester (**5**) en rendimiento cuantitativo (Esquema 8).

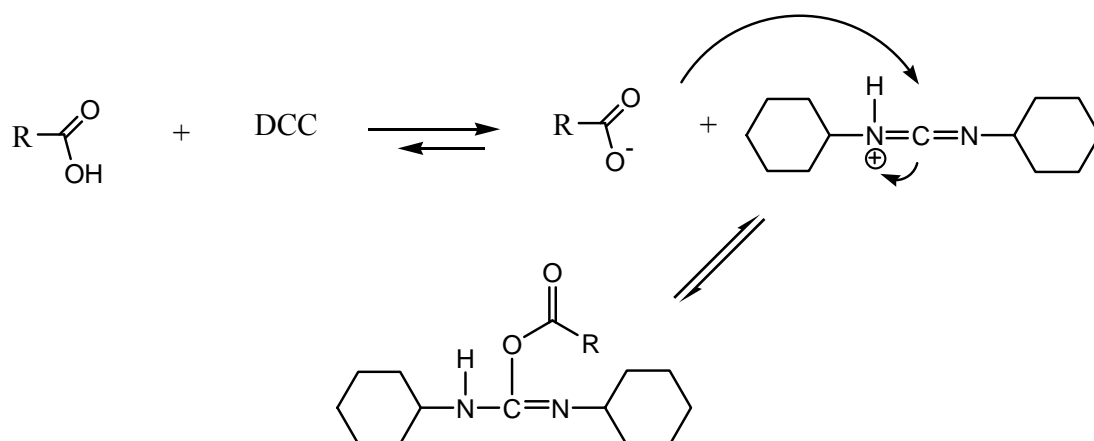


Esquema (8).

El aducto indol-DCC (**5**) exhibió en ^1H RMN una señal compleja a campo alto a δ : 0.8-2.2 ppm que da cuenta de los 20 hidrógenos alicíclicos correspondientes al esqueleto de dicitclohexilo y dos señales a δ : 3.43-3.51 (m, 1H, **CHNH**), y δ : 4.30-4.37(m, 1H, **CHN=**) para los hidrógenos metínicos.

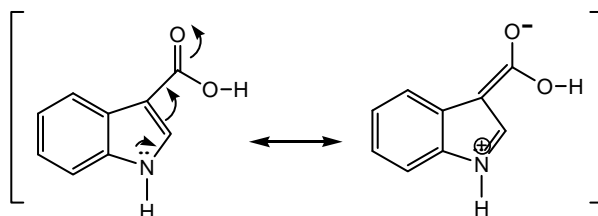
Asimismo en el espectro IR se observó la existencia de una banda a 3327 cm^{-1} asignable a la función (N-H). La confirmación absoluta de la estructura de (**5**) se obtuvo con el espectro de masas de alta resolución. EMAR (IE), que se detalla según como sigue. Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2$, (M^+) : 457.27293. Encontrado: 457.27474.

Según bibliografía²⁹, mecanísticamente esta reacción procedería por formación inicial del anión carboxilato, obtenido vía reacción ácido-base con la imida (DCC), (Esquema 9), posterior ataque nucleofílico del anión carboxilato sobre la imida activada, generaría el aducto según las ecuaciones propuestas.

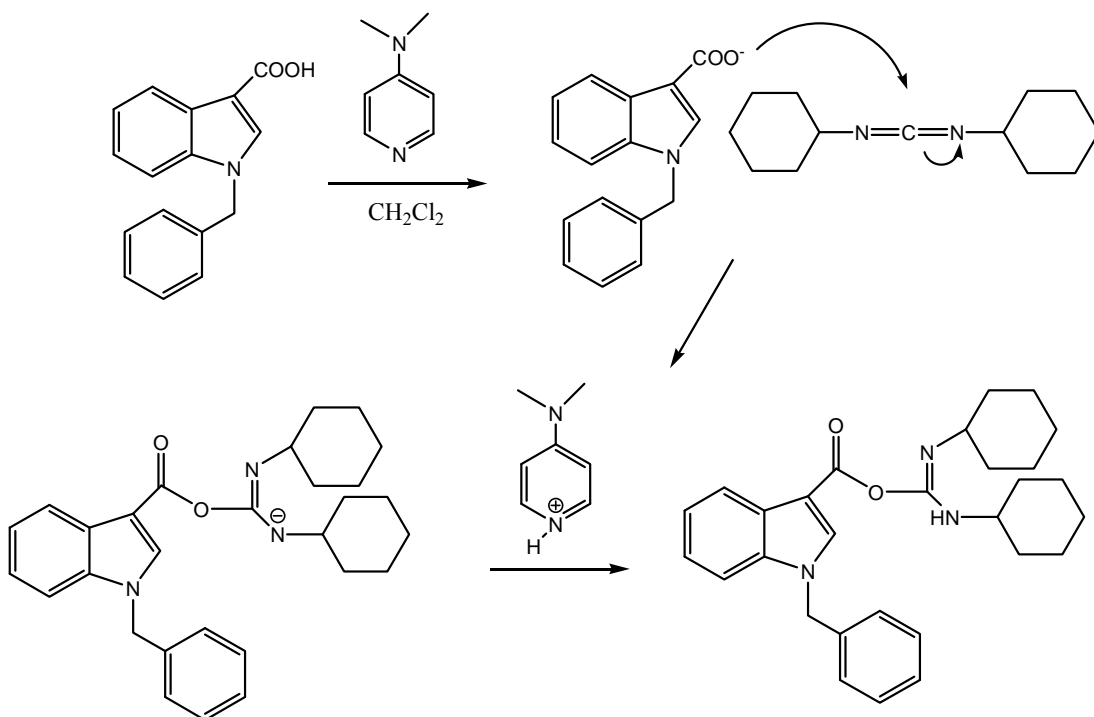


Esquema (9)

En nuestro caso el derivado 3-indolilcarboxílico (**4**), exhibiría una acidéz inferior a la esperada, probablemente debido al fuerte efecto mesomérico donador del anillo indólico a la posición C-3, lo que en alguna medida reforzaría el enlace O-H, exhibiendo por tanto un $> pK_a$ al esperado, y no dando lugar al proceso inicial ácido-base y a la posterior reacción a temperatura ambiente, como se constató .

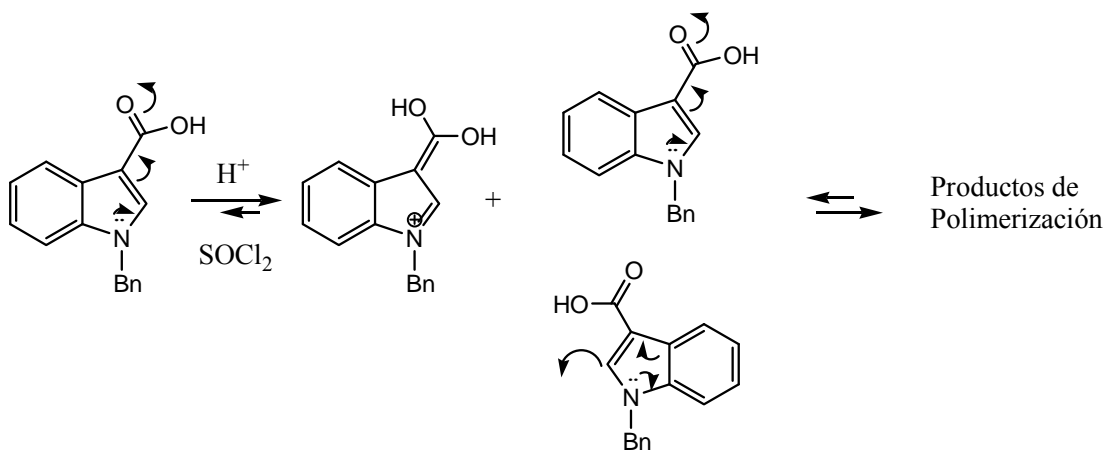


Esto nos condujo a utilizar la 4-dimetil-aminopiridina (DMAP) como base (pK_a : 9.65) para asegurar la formación del anión carboxilato según esquema 10.



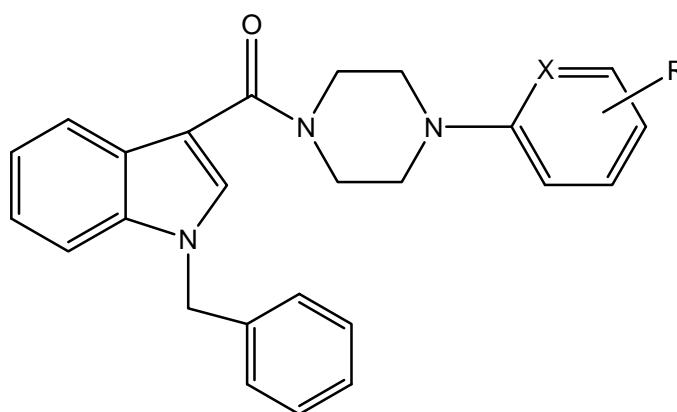
Esquema (10)

Cabe destacar que el uso del DCC se debió a que el tratamiento clásico de **(4)** con cloruro de tionilo (SOCl_2) generó degradación del derivado indólico con formación de una mezcla de color rojo-oscuro con formación de múltiples productos a la cromatografía en capa fina, generados probablemente por una policondensación anular debido el medio ácido generado y la alta reactividad del anillo indólico.



7.6 Síntesis de 1-Bencil-3-[4-aril-1-piperazinil]carbonil-1H-Indoles. 6(a-f).

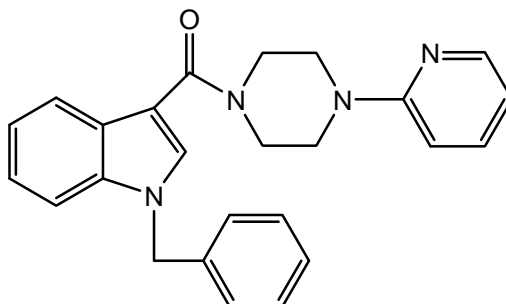
En esta etapa final, se hizo reaccionar el indolester (**5**) con una serie de arilpiperazinas comerciales con el propósito de obtener una pequeña serie de los productos de sustitución. Se sintetizaron seis derivados indolarilpiperazínicos **6(a-f)** que se exponen en la tabla I con sus respectivos rendimientos.



6(a-e) : X=H; R= (H, 2-OMe, 3-OMe, 4-F, 4-NO₂) ; X= N; R= H.

Compuesto	Radical (Ar)	Rendimiento (puro)
6-a		65 %
6-b		92 %
6-c		78 %
6-d		82%
6-e		87 %
6-f		89 %

7.61 1-Bencil-3-[4-(2-piridinil-1-piperazinil)carbonil]-1H-Indol. (6-a)

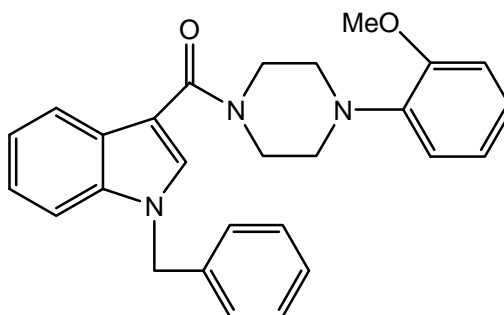


Se obtuvo por reacción del diciclohexil ureido indol (**5**) con 1-(piridin-2-il)piperazina en presencia de dimetilaminopiridina, el producto obtenido exhibió un análisis espectroscópico acorde a la estructura propuesta.

En el espectro IR se aprecia una señal a ν : 1619 cm^{-1} (C=O), para el grupo carbonilo tipo amida, a bajo número de onda como se espera para este tipo de función. En ^1H RMN se constató la desaparición de las señales a campo alto de los protones de los anillos de ciclohexilo y claramente se observan las señales piperazínicas a δ : 3,57 y 3,77 ppm como singuletes anchos, acompañados de las señales del anillo piridínico con su característico protón a δ : 8,10 ppm como un doblete para el protón vecino al nitrógeno piridínico.

En la espectroscopia de ^{13}C RMN se apreció una señal a δ : 166,0 ppm, característico de un carbonilo amídico y la estructura se confirmó con el valor obtenido en espectroscopía de masas de alta resolución (EMAR): Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$, (M^+): 396,19501. Encontrado: 396,19505.

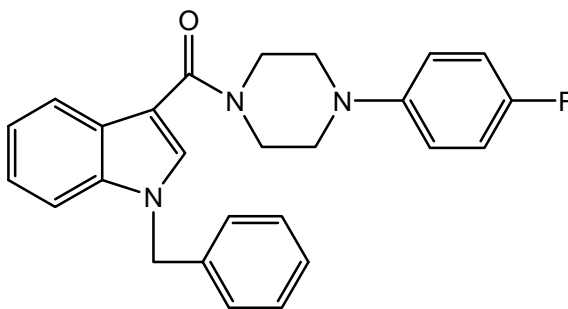
7.62 1-Bencil-3-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]carbonil}-1H-Indol. (6-b)



Similar a la marcha anterior se hizo reaccionar el dicitlohexil ureido indol (**5**) con 1-(2-metoxifenil) piperazina en presencia de dimetilaminopiridina, el producto obtenido presentó las siguientes características espectrales. En esta oportunidad se aprecia en el espectro IR una señal a ν :1610 cm^{-1} (C=O), para el grupo carbonilo amídico y señales para enlaces C=C aromáticos a ν : 1541.

En ^1H RMN se observa nuevamente la ausencia de señales a campo alto de los protones de los anillos de ciclohexilo y la existencia de señales a δ : 3,0 ppm asignable a los hidrógenos 3'-H y 5'-H del anillo piperazínico, y una señal a δ : 3,79 ppm como singlete ancho, para 7H, asignable los 4 hidrógenos restantes del anillo piperazínico 2'-H, 6'-H y al grupo metilo del metiléteraromático. En la espectroscopia de ^{13}C RMN se observó una señal a δ :165,4 ppm, nuevamente característica de un carbonilo amídico y en EMAR (IE) Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$ (M^+) : 425,21033. Encontrado : 425,20978.

7.63 1-Bencil-3-{[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]carbonil}-1H-Indol. (6-c)

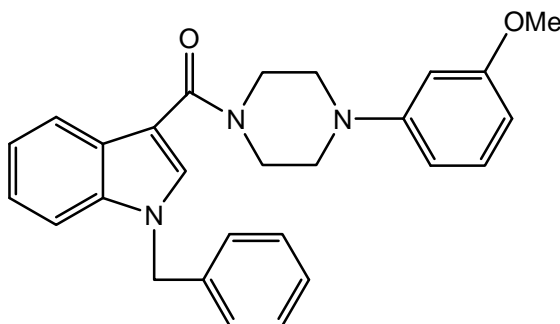


Este producto se formó por reacción del dicitlohexil ureido indol (**5**) con 1-(4-fluorofenil) piperazina en presencia de dimetilaminopiridina como base. Se destacan en el espectro IR una señal a ν : 1625 cm^{-1} (C=O), y otra 1580 cm^{-1} para el grupo carbonilo y enlaces (C=C) de sistemas aromáticos.

En ^1H RMN se aprecia nuevamente la ausencia de señales a campo alto para los protones de los anillos de ciclohexilo y la existencia de señales a δ : 3,17 (m, 4H, 3'-H y 5'-H), 3,81 (m, 4H, 2'-H, 6'-H), para los protones piperazínicos, en compañía de señales asignables al anillo de fluorofenilo.

En la espectroscopía de ^{13}C RMN se constató la existencia de un doblete a δ : 156,8 (d, $^1J = 227$ Hz), para el carbono unido directamente al fluor, y de otros dobletes para los distintos carbonos alejados del fluor 115,8 (d, $2C$, $^2J = 22$ Hz), 118,2 (d, $2C$, $^3J = 7,6$ Hz),y 148,3 (d, $^4J = 2,0$ Hz), además de una señal 165,5 para el carbono carbonílico de la amida y un contundente valor para el EMAR (IE). Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}$, (M^+): 413,19034. Encontrado : 413,19025.

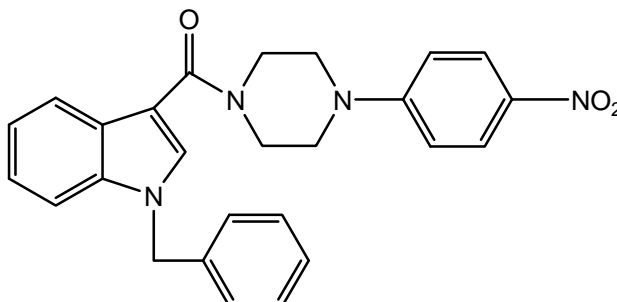
7.64 1-Bencil-3-[[4-(3-metoxifenil)-1-piperazinil]carbonil]-1H-Indol. (6-d)



Se preparó por reacción del dicitlohexil ureido indol (**5**) con 1-(3-metoxifenil) piperazina en presencia de dimetilaminopiridina como base. En el espectro IR se observa principalmente una señal a ν : 1626 (C=O), y otra 1578 cm^{-1} para la función (C=C) de sistemas aromáticos.

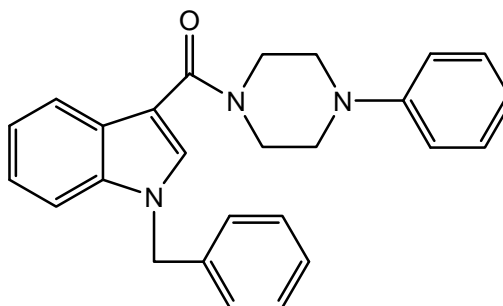
En ^1H RMN se aprecia la ausencia de señales a campo alto para los protones de los anillos de ciclohexilo y la existencia de señales a δ (ppm): 3,21 (m, 4H, 3'-H y 5'-H), 3,72 (s, 3H, OMe), 3,78 (m, 4H, 2'-H y 5'-H), para los protones piperazínicos, en compañía de señales asignables al grupo metoxilo. En la espectroscopía de ^{13}C RMN se evidenció la presencia de la señal del grupo metoxilo aromático a δ : 55,3 ppm, y la señal de la amida carbonílica a δ (ppm): 165,6. El EMAR (IE) dió para esta estructura los siguientes valores. Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$, (M^+): 425,21033. Encontrado: 425,20922.

7.65 1-Bencil-3-{[4-(4-nitrofenil)-1-piperazinil]carbonil}-1H-Indol. (6-e)



Formado por por reacción del dicitclohexil ureido indol (**5**) con 1-(4-nitrofenil) piperazina en presencia de dimetilaminopiridina como base. Su espectro IR entrega principalmente señales fuertes a $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1615 (C=O), 1592 (NO₂ asim.) y 1328 (NO₂ sim.). En ¹H RMN comprobamos la ausencia de señales a campo alto atribuibles a los protones alicíclicos, y la existencia de señales a δ (ppm) : 3,58 (t,4H, 3'-H y 5'-H, $J= 3,6$ Hz), 3.82 (t,4H, 2'-H y 6'-H, $J= 3,6$ Hz), para los protones del anillo de piperazina, y un típico patrón de doble doblete con acoplamiento AX para los protones del anillo nitrobencénico y con desplazamientos químicos a δ (ppm) : 7,00 (d,2H, 2''-H y 6''-H, $J= 9,4$ Hz), y 8,08 (d,2H, 3''-H y 5''-H, $J= 9,4$ Hz). El espectro de ¹³C RMN exhibe las señales esperadas para la estructura propuesta y con un valor de 165.7 para el carbonilo amídico. Respecto del EMAR (IE) esto fué : Calculado para C₂₆H₂₄N₄O₃, (M⁺): 440,18484. Encontrado : 440,18490.

7.66 1-Bencil-3-[(4-fenil-1-piperazinil)carbonil]-1H-Indol. (6-f)



Formado por por reacción del dicitclohexil ureido indol (**5**) con 1-(4-fenil) piperazina en presencia de dimetilaminopiridina como base. En espectroscopia IR se detectó un patrón de bandas de acorde al producto formado $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1626 (C=O), 1576 (C=C Arom). Su espectro ^1H RMN proporciona un patrón de señales que permiten asignar la estructura propuesta δ (ppm) : 3,29 (t,4H, 3'-H y 5'-H, $J= 4,9$), 3,88 (t,4H, 2'-H y 6'-H, $J= 4,9$ Hz), como señales esperadas para los protones del anillo piperazínico. Se detectó como era de esperar una señal a δ (ppm) : 165,9 en el espectro de ^{13}C RMN que confirma la presencia de una amida y una señal a δ (ppm) : 44,9 (2C), y otra a δ (ppm) : 50,0 (2C) para los carbonos piperazínicos. El EMAR (IE) confirmó la obtención de la indolamida. Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O},(\text{M}^+)$: 395,19976. Encontrado : 395,19940.

8.0 CONCLUSIONES

Se ha explorado exitosamente algunas reacciones de la química del núcleo indólico con la obtención final de productos de interés farmacológico con potencial actividad en el Sistema Nervioso Central. La obtención de dichos productos conllevó la ejecución exitosa de las etapas siguientes:

i) Preparación del 3-indol-carboxaldehído (**2**), el que ha sido obtenido con muy buen rendimiento (85%) a partir del 1(*H*)-Indol (**1**) producto comercial a través de la aplicación de la reacción de Wilsmeier Haack.

ii) La subsecuente protección bencílica del nitrógeno indólico se ha llevado a cabo pertinentemente (75% de rendimiento) a partir de su precursor (**3**), por tratamiento de este último con NaH y bromuro de bencilo.

iii) Se preparó en buena forma, el derivado oxidado (**4**) de ácido 3-indolil carboxílico por tratamiento de (**3**) con permanganato de potasio. (Rendimiento de 80%).

iv) Por reacción de (**4**) con dicitclohexilcarbodiimida, se generó el derivado (**5**) en rendimiento cuantitativo.

v) La reacción de (**5**) con una serie de 1[*H*]-arilpiperazinas comerciales dio lugar a los respectivos productos de sustitución nucleofílica **6(a-f)** con rendimientos de 65-92%. Estos productos serán objeto de ensayos farmacológicos en un futuro cercano.

9. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- G.Caliendo, V. Santagada, E. Perisutti and F.Fiorino. *Curr.Med.Chem*, **2005**,12,1721.
- 2.- H. Pessoa-Mahana, R. Araya-Maturana, C. Saitz, and C.D. Pessoa-Mahana, *Minirev. Med. Chem.* **2003**,3,77.
- 3.-M.L. López-Rodríguez, M.J. Morcillo, E. Fernández, B. Benhamú, I.Tejada, D. Ayala,A. Viso, M. Campillo,, L. Pardo, M. Delgado,, J. Manzanares and J.A. Fuentes. *J. Med. Chem.* **2005**,48,2548.
- 4.- S. H. Park, H.J. Gwon, H.S. Lee, And K.B. Park. *Bull. Korean Chem.Soc.*, **2005**,26,1701.
- 5.-H. Pessoa-Mahana, J. Koshe, C., N. Ron H., G. Recabarren-Gajardo, C. Saitz B., R. Araya-Maturana and C.D Pessoa-Mahana. *Heterocycles* **2008**, 75,8, 1913.
- 6.- Uchikawa, O., Fukatsu,K., Tokunoh,R., Kawada,M., Matsumoto,K., Imai, Y., Hinuma,S., Kato, K., Nishikawa, H., Hirai,K., Miyamoto, M., Ohkawa,S. *J. Med. Chem.* **2002**, 45,19,4222.
- 7.-Reinicke, C.Z. *Gesamte Inn. Med.*, **1997**,32,333.
- 8.-Avendaño,C., *Introducción a la Química Farmacéutica*. 2º Edición. Edit. Mc. Graw Hill. **2001**. 2º Edición, 399.
- 9.-Gu,X.H., Wan,X.Z., Jaing,B., *Bioorg.Med.Chem.Lett.* **1999**,9,569.
- 10.- Messeger, B., Alonso-Díaz,D., Griebenow,N., Herget,T., Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, 38, 2902.
- 11.-Buolamwini, J.K., Shivaputra, P. *Curr.Org.Synth.*, **2006**,3,477.
- 12.-Smid, P., Coolen, Hein,K.A.C. Keizer, Hiskias G., van Hes,R., de Moes, J.P., den Hartog, B.S., Plekkenpol, R.H., Niemann,L.C., Stroomer, C.N.J., Tulp, M.Th.M., van Stuivenberg,H.H., Mc Creary, A.C., Hesselink, M.B., Herremans,A.H.J., and Kruse, Ch.G. *J. Med. Chem.* **2005**, 48,6855.
- 13.-Harrison, P.J.; *Brain* **1999**,122:593.
- 14.- Elhwueghi, A. S., *Prog. Neuro- Psychoph.* **2004**,28,435.
- 15.- Humphrey, G.R., and Kuethe J.T. *Chem. Rev.* **2006**,106, 2875.
- 16.- Hübner,H., Kraxner, J., and Gmeiner,P., *J.Med. Chem.*,43, 4563, **2000**

- 17.- Moll, A., Hübner,H., Gmeiner,P., and Trschütz, R., *Bioorg. Med.Chem.*, **2002**,10, 1671.
- 18.- Hübner,H., Kraxner, J., Gmeiner,P., *J.Med. Chem.* **2000**, 43, 4563.
- 19.- Hübner,H., Haubmann,C., Utz,W., Gmeiner,P., *J.Med. Chem.* **2000**,43,756.
- 20.- Kinugawa,M., Arai,H., Nishikawa,H., Sakaguchi, A., Ogasa,T., *J.Chem.Soc. Perkin Trans. 1*, **1995**,21,2677.
- 21.- Pawlack,J.M., Khau,V.V., Hutchison, D.R., and Martinelli, M.J., *J.Org. Chem.* **1966**,61, 9055.
- 22.- Srivastava, Sh., S., J., Husbands, S.M., and Lewis, J.W. *J.Med. Chem.*, **2005**,48, 635.
- 23.- Qi, H., Dominguez,C., Stouten, P.F.W., Park, J.M., Duffy, D., Galembo, R.A.,Jr., Rossi, K.A., Alexander, R.S., Smallwood, A.M., Wong, P.C., Wright, M.M., Luetngen, J.M., Knabb, R.M., and Wexler,R.R. *J.Med. Chem.*, **2000**,43, 4398.
- 24.- Harker, L. A.; Hanson, S. R.; Kelly, A. B. *Thromb. Haemostasis* **1997**, 78, 736.
- 25.- Al-Obeidi, F.; Ostrem, J. A. *Drug Discovery Today* **1998**, 3, 223.
- 26.- Levina, A.; MUzart, J.;J. *Tetrahedron Asimetry*, **1995**, 6, 147
- 27.- Wynberg, H. *Comp.Org. Syn.* **1991**, 2, 769-775.
- 28.- Reichardt,Ch., *J.Prakt.Chem.*, **1999**,341,7
- 29.- Sheehan; Hess *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 1067

ANEXO.

