

BOLETIN DEL INSTITUTO DE QUIMICA

U. N. A. M.

REDACCION:

A. SANDOVAL L. F. WALLS

Dirección: Torre de Ciencias, Piso 11, Ciudad Universitaria.
México 20, D. F.

*Este boletín se publicó con la ayuda económica del Instituto Nacional
de la Investigación Científica*

VOL. XVI

1964

Bol. inst quím. univ. nal. autón. Méx., XVI, págs. 3-19 (1964).

SINTESIS DE DERIVADOS DE N-BENCIL-INDOL

*E. Cortés** y *F. Walls*

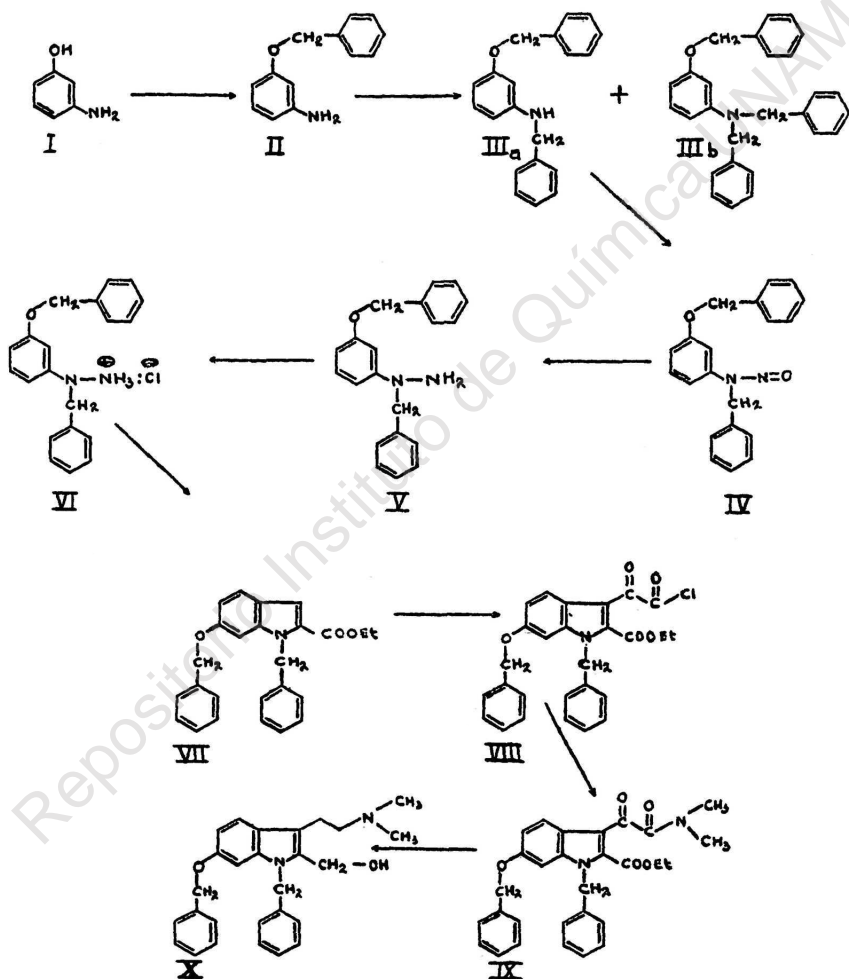
Contribución No. 173 del Instituto de Química de la Universidad Nacional
Autónoma de México.

Recibido, noviembre 16, 1964.

Tomando en cuenta que los derivados indólicos son generalmente muy lábiles y que aun el oxígeno del aire los descompone, se pensó en sintetizar algunos compuestos indólicos relacionados con los alcaloides psicomiméticos, pero que tuvieran algún agrupamiento que los protegiera de tales oxidaciones y que no impidiera las reacciones normales de los indoles. El agrupamiento escogido fue el bencilidénico, que se pensó tenerlo como sustituyente del hidrógeno unido al nitrógeno indólico, existiendo la posibilidad de eliminarlo por medio de alguno de los métodos descritos (1-4).

* Tomado en parte de una tesis que presentó E. Cortés a la Escuela Nacional de Ciencias Químicas para obtener el título de Químico.

La secuencia de reacciones que se utilizó es la que aparece en el siguiente esquema.



PARTE EXPERIMENTAL*

3-Benciloxi-anilina (II).

En un matraz de dos litros de boca esmerilada se pusieron 27.5 g (0.25 mol) de meta amino fenol (I), 250 ml de metanol y la mezcla se calentó hasta disolución total. Se agregaron 20 g de hidróxido de sodio en 50 ml de agua, se evaporó a sequedad en un Rotavapor y después calentando a 130° y 0.01 mm. El meta-aminofenolato de sodio obtenido se disolvió en 250 ml de dimetil formamida y se le gotearon muy lentamente 31.5 g (0.25 mol) de cloruro de bencilo disueltos en 50 ml de dimetil formamida; se dejó reaccionar durante dos días a temperatura ambiente, se agregó benceno y se filtró. El filtrado se lavó con solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% y luego con agua hasta neutralidad. Se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente, obteniéndose un producto cuyo peso fue de 47 g y que se purificó por cromatografía en 1.175 Kg de alúmina. Se sacaron fracciones de 500 ml y de las fracciones 6 a 27, eluidas con benceno 100%, se obtuvieron 31.8 g de 3-benciloxi-anilina (rendimiento, 56%) que se recrystalizó de cloroformo-hexano, obteniéndose cristales blancos de p. f. 54-54.5°.

Este compuesto se caracterizó por su espectro de resonancia magnética nuclear, que mostró señales a 4.88 (O-CH₂Φ), y 3.3 ppm (-NH₂) (Fig. 1); su espectro en el infrarrojo mostró máximos a 2.95 (-NH₂) y 8.7 μ (éter) (Fig. 2), y su espectro en el U. V. mostró máximos a 286 (1,940) y 335 mμ (6,790).

* Los puntos de fusión se determinaron en un bloque de Kofler. Los espectros en el ultravioleta se determinaron en etanol de 96% en un espectrofotómetro Beckman DK-2 y los espectros en el infrarrojo en un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo 21. Los espectros de resonancia magnética nuclear fueron determinados en este Instituto por E. Díaz, en un aparato analítico Varian A-60 usando tetrametilsilano como referencia interna. Los valores de los máximos están en ppm (δ). Los microanálisis fueron efectuados por el Dr. Franz Pascher de Bonn, Alemania. Las cromatografías se efectuaron en alúmina Alcoa grado F-20 de 80 a 200 mallas o en sílice Grace Davison Chemical, grado 922. El desarrollo de las cromatografías se siguió a base de cromatoplasmas, usando gel de sílice como adsorbente y determinando la pureza de cada fracción o la identidad entre ellas a base del número de manchas que aparecían al revelar con solución de sulfato cérico al 1% en ácido sulfúrico 2N, vapores de yodo o una combinación de los dos, revelando primero con los vapores de yodo y después con la solución de sulfato cérico.

Anál. calc. para $C_{13}H_{13}NO$: C, 78.36; H, 6.58; O, 8.03; N, 7.03
 Encontrado: C, 78.23; H, 6.66; O, 8.04; N, 7.09

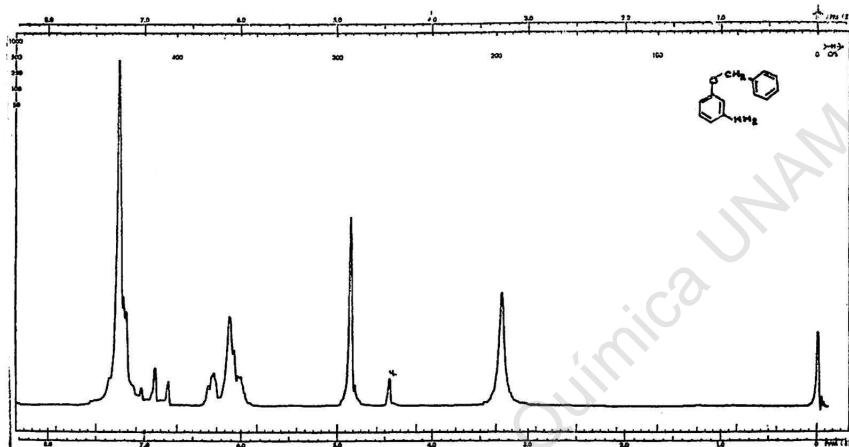


Fig. 1

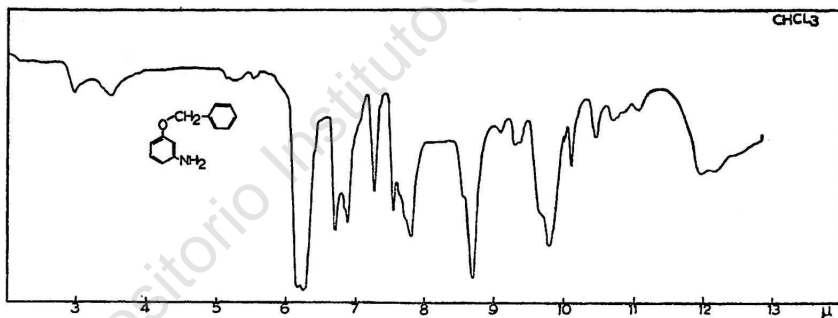
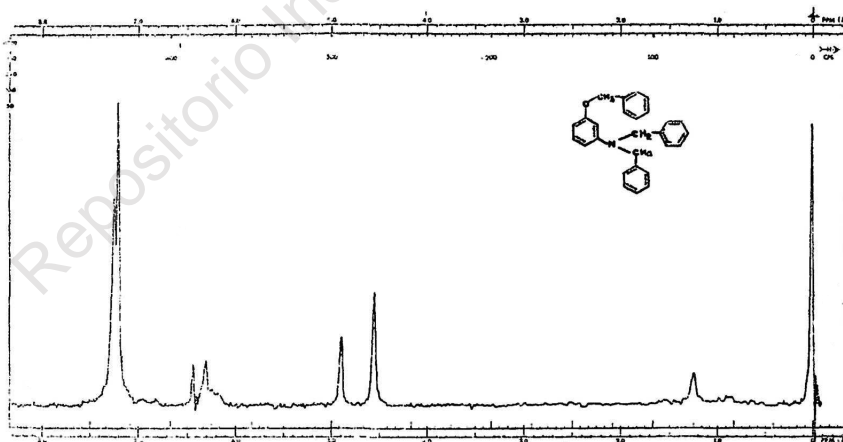
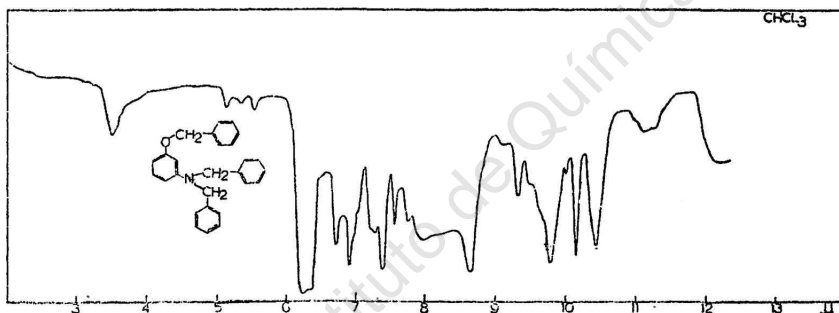


Fig. 2

N-bencil-3-benciloxi-anilina (IIIa).

En un matraz de dos litros de boca esmerilada se colocaron 23.08 g (0.12 mol) de 3-benciloxi-anilina, 28.24 g (0.36 mol) de bicarbonato de sodio, 15.36 g (0.12 mol) de cloruro de bencilo, 750 ml de agua y 120 ml de dioxano y se calentó durante dos horas a reflujo agitando al mismo tiempo con un agitador magnético; el producto de reacción se extrajo con éter y se lavó con solución saturada

de cloruro de sodio, secándose después con sulfato de sodio anhidro; se evaporó el éter quedando un líquido rojizo cuyo peso fue de 36.7 g. Este producto se purificó por cromatografía en 1.5 Kg de alúmina, sacándose fracciones de 500 ml. De las fracciones 2 a 6, eluidas con hexano-benceno, se obtuvieron 1.9 g de N,N-dibencil-3-benciloxi-anilina, que se recrystalizaron de hexano, obteniéndose cristales de punto de fusión 63.5-64°. Este compuesto se caracterizó por su espectro en el infrarrojo que mostró un máximo a 8.7 μ , (-éter) (Fig. 3); su espectro de resonancia magnética nuclear mostró señales a 4.92 (O-CH₂- Φ) y 4.57 ppm (-N-CH₂) (Fig. 4) y su espectro en el U. V. donde mostró máximos a 211 (45,300), 252 (11,900) y 296 m μ (3,660).



Anál. calc. para $C_{27}H_{25}ON$: C, 85.45; H, 6.64; O, 4.22; N, 3.69
 Encontrado: C, 85.53; H, 6.67; O, 4.38; N, 3.47

De las fracciones 8 a 30, eluidas con hexano-benceno 1:1 se obtuvieron 16.4 g de N-bencil-3-benciloxi-anilina, (rendimiento, 49%) que se recrystalizó de hexano caliente, obteniéndose cristales blancos de punto de fusión $52.5 - 53^\circ$. Este compuesto se caracterizó por su espectro en el infrarrojo que mostró máximos a 2.95 ($-\text{NH}-$) y 8.7μ ($-\text{éter}$) (fig. 5); su espectro de resonancia magnética nuclear mostró señales a 4.93 ($-\text{O}-\text{CH}_2-\Phi$), 4.21 ($-\text{NH}-\text{CH}_2$) y 3.8 ppm ($-\text{NH}-$) (Fig. 6) y su espectro en el U. V., donde mostró máximos a 210 (40,900), 247 (11,600) y $290 \text{ m}\mu$ (4,210).

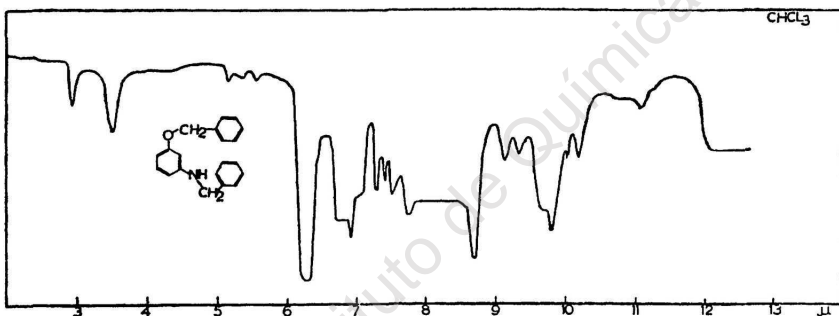


Fig. 5

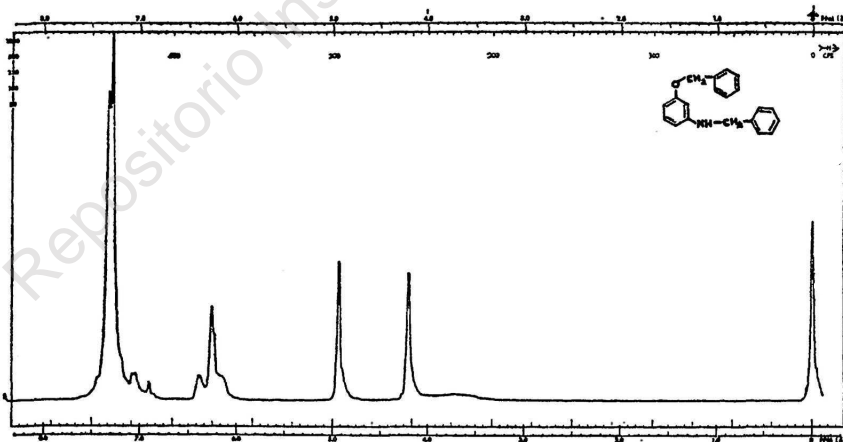


Fig. 6

Anál. calc. para $C_{20}H_{19}ON$: C, 83.01; H, 6.62; O, 5.53; N, 4.84
Encontrado: C, 82.91; H, 6.57; O, 5.54; N, 5.00

De las fracciones 31 a 52, eluidas con benceno-metanol 95:5 se recuperaron 13.0 g de 3-benciloxi-anilina (II).

N-bencil-*N*-nitroso-3-benciloxi-anilina (IV).

En un matraz Erlenmeyer de un litro con un agitador magnético se colocaron 14.45 g (0.05 mol) de *N*-bencil-3-benciloxi-anilina y se disolvió en etanol, al cual previamente se le habían agregado 10 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se enfrió la mezcla a 0° se añadieron en pequeñas porciones 3.45 g (0.05 mol) de nitrito de sodio; una vez que se terminó la adición, la solución tomó color rojo; se continuó la agitación durante cinco horas a una temperatura de 3 – 5° y luego se agregó agua hasta que la solución pasó del color rojo al amarillo; se extrajo con éter, se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó; el residuo se recrystalizó de hexano caliente, obteniéndose 15.8 g de *N*-bencil-*N*-nitroso-3-benciloxi-anilina (rendimiento, 98.7%); p. f. 58.5 – 59.5°. Este compuesto se caracterizó por su espectro en el infrarrojo que mostró máximos a 6.9 (–N–O) y 8.9 μ (–éter) (Fig. 7); su espectro de resonancia magnética nuclear mostró señales a 5.03 (–O–CH₂– Φ) y 4.89 ppm (–N–CH₂–) (Fig. 8) y su espectro en el U. V. en donde mostró máximos a 206 (41,400) y 283 m μ (5,920).

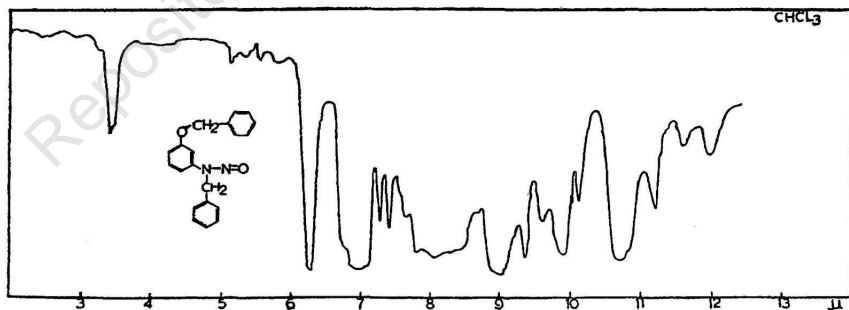


Fig. 7

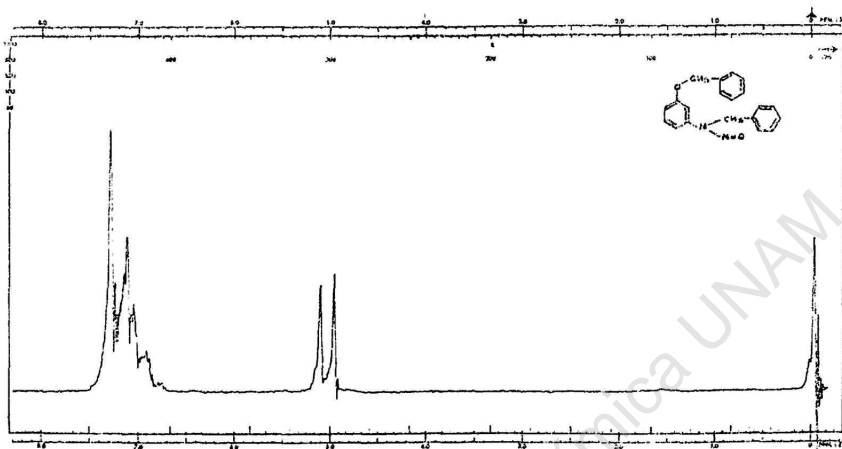


Fig. 8

Anál. calc. para $C_{20}H_{18}O_2N_2$:	C, 75.45; H, 5.70; O, 10.05;
	N, 8.80
Encontrado:	C, 75.72; H, 5.86; O, 10.27;
	N, 8.69

N-bencil-3-benciloxi-*N*-fenil-hidrazina (V).

En un matraz de un litro de boca esmerilada se colocaron 14.31 g (0.045 mol) de *N*-bencil-*N*-nitroso-3-benciloxi-anilina (IV) y se disolvieron en 400 ml de éter anhidro, luego se agregaron con agitación y a temperatura ambiente, 1.8 g (0.045 mol) de hidruro de litio y aluminio en pequeñas porciones; se dejó a temperatura ambiente durante tres cuartos de hora y después se agregaron 1.8 ml de agua, 1.8 ml de hidróxido de sodio en solución al 15% y luego 5.4 ml de agua. Se agitó hasta obtener un precipitado blanco, se agregó sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad en el Rotavapor. Se obtuvo un líquido que pesó 14 g que se purificó por cromatografía en 560 g de alúmina, sacándose fracciones de 300 ml. De las fracciones 4 a 30, eluidas con benceno-acetato de etilo 95:5 se obtuvieron 13.0 g de *N*-bencil-3-benciloxi-*N*-fenil-hidrazina (V) en estado semisólido (rendimiento, 94.3%). Este compuesto que es bastante inestable al aire a temperatura ambiente se caracterizó

por su espectro en el infrarrojo que mostró máximos a 8.65μ ($-\text{éter}$) (Fig. 9); su espectro de resonancia magnética nuclear, mostró señales a 4.9 ($\text{O}-\text{CH}_2-\Phi$), 4.38 ($-\text{N}-\text{CH}_2$) y 3.28 ppm ($-\text{NH}_2$) (Fig. 10).

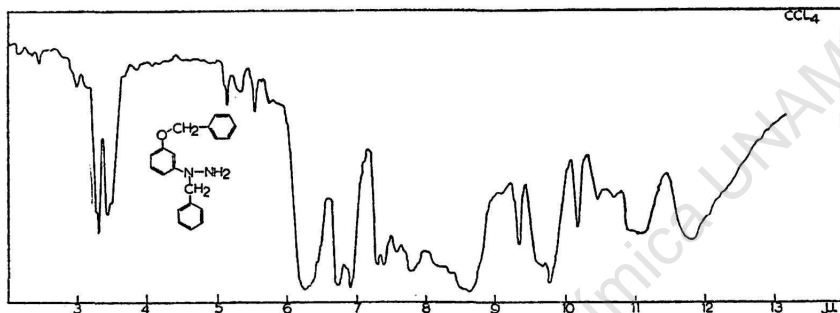


Fig. 9

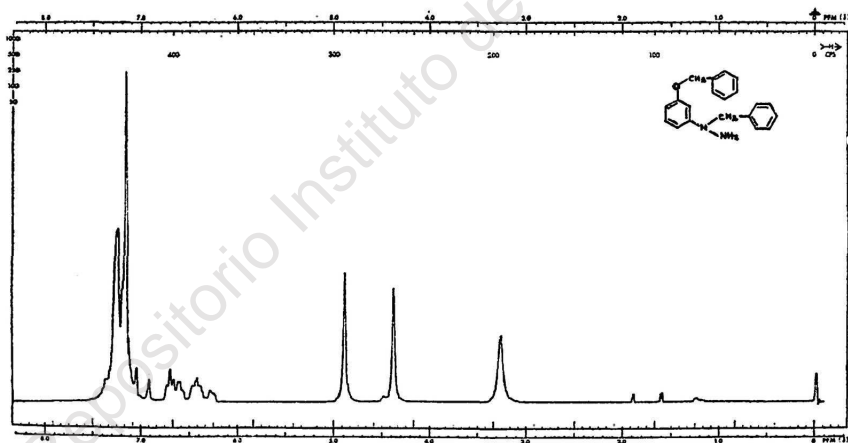


Fig. 10

La N-bencil-3-benciloxi-N-fenilhidrazina al dejarla más de 24 horas a temperatura ambiente se descompone, dando diversos subproductos, por lo cual inmediatamente obtenida se optó por formar su clorhidrato para hacerla estable.

Clorhidrato de N-bencil-3-benciloxi-N-fenil-hidrazina (VI).

En un matraz Erlenmeyer de 500 ml se disolvieron 120 g de N-bencil-3-benciloxi-N-fenil-hidrazina (V) en 270 ml de éter anhidro y se enfrió en hielo; en otro matraz Erlenmeyer se mezclaron 90 ml de éter anhidro y 30 ml de metanol y enfriando con hielo, se le disolvieron 3.5 g de ácido clorhídrico gaseoso, que se agregaron al otro matraz y después de media hora comenzaron a aparecer cristales de color rosado; cuando se formaron totalmente (después de una hora), se filtraron y lavaron con éter hasta su total decoloración; se recrystalizaron de benceno-hexano, obteniéndose 9.9 g del clorhidrato de la N-bencil-3-benciloxi-N-fenil-hidrazina (rendimiento, 68%), p. f. 133.5-135°.

Este compuesto se caracterizó por su espectro en el infrarrojo que mostró máximo a 8.72 μ (-éter) (Fig. 11) y su espectro en el U. V. mostró máximos a 213 (42,900); 251 (10,100) y 290 m μ (3,100). Al tratar de obtener el espectro de resonancia magnética nuclear en agua pesada se descompuso el clorhidrato al calentar para disolverlo.

Anál. calc. para C ₂₀ H ₂₁ ON ₂ Cl:	C, 70.48; H, 6.16; O, 4.69;
	N, 8.22; Cl, 10.42
Encontrado:	C, 70.62; H, 6.22; O, 4.58;
	N, 8.31; Cl, 10.50

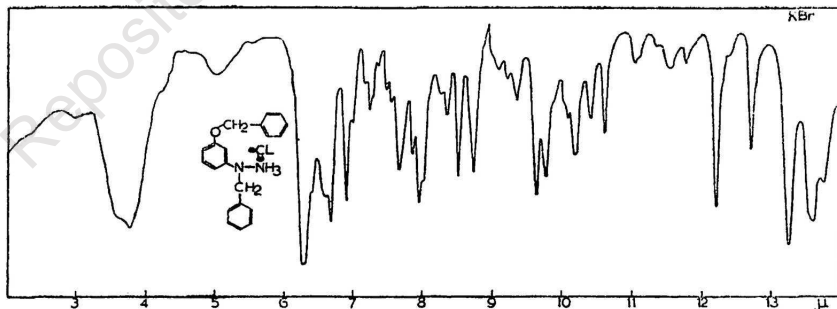


Fig. 11

1-Bencil-2-carbetoxi-6-benciloxi-indol (VII).

En un matraz de un litro de boca esmerilada se pusieron 9.5 g (0.028 mol) del clorhidrato de N-bencil-3-benciloxi-N-fenil-hidrazina, que se disolvieron en 300 g de etanol absoluto al que previamente se le había burbujeado, enfriando en hielo, 30 g de ácido clorhídrico gaseoso; se agregaron 5.0 g (0.06 mol) de ácido pirúvico con agitación y se calentó a reflujo durante tres horas. Se enfrió el matraz a temperatura ambiente obteniéndose unos cristales blancos, que se filtraron y lavaron con etanol absoluto; se recristalizaron de benceno-hexano obteniéndose 6.2 g de 1-bencil-2-carbetoxi-6-benciloxi-indol (rendimiento, 57%); p. f. 152.5-154°.

Este compuesto se caracterizó por su espectro en el infrarrojo que mostró máximos a 5.85 (—CO—) y 8.5 μ (—éter) (Fig. 12), su espectro de resonancia magnética nuclear mostró señales a 5.76 (O—CH₂— Φ), 5.04 (—N—CH₂), un cuadruplete a 4.3 con una J de 7 cps (—CH₂—O—CO—) y un triplete a 1.33 ppm con una J de 7 cps (—CH₃) (Fig. 13) y su espectro en el U. V. donde presentó máximos a 249 (13,950), 312 (25,700) y 320 m μ (26,100).

Anál. calc. para C ₂₅ H ₂₃ O ₃ N:	C, 77. 90; H, 6.01; O, 12.45; N, 3.63
Encontrado:	C, 77. 59; H, 6.19; O, 12.59; N, 3.54

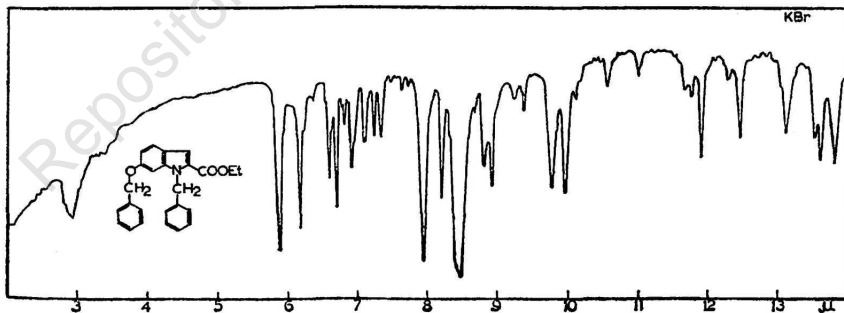


Fig. 12

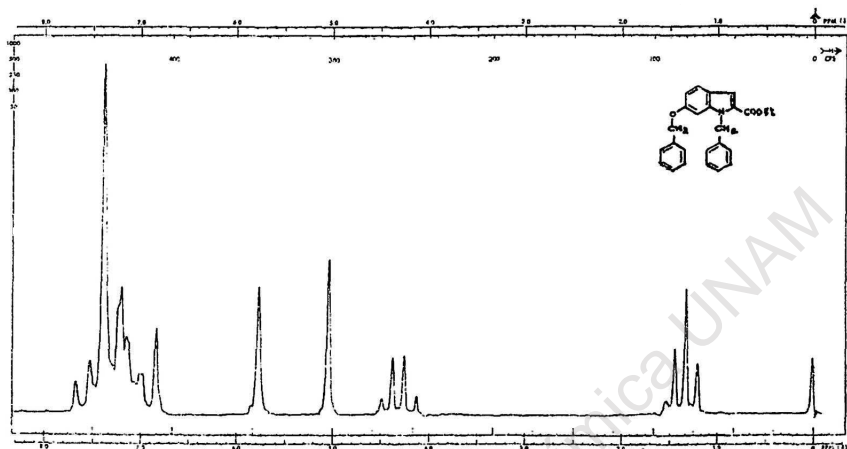


Fig. 13

Cloruro de 1-bencil-2-carbetoxi-6-benciloxi-3-indol-glioxililo (VIII).

En un matraz de 250 ml de boca esmerilada se pusieron 3.85 g (0.01 mol) de 1-bencil-2-carbetoxi-6-benciloxi-indol y 50 ml de cloruro de oxalilo, calentándose a reflujo durante 10 horas. Se evaporó el exceso de cloruro de oxalilo y se secó al vacío, obteniéndose unos cristales amarillos que se lavaron repetidas veces con hexano para quitarle por completo el cloruro de oxalilo residual. Secándolos nuevamente al vacío, se obtuvieron 4.47 g de cloruro de 1-bencil-2-carbetoxi-6-benciloxi-3-indol-glioxililo (rendimiento, 94%), p. f. 144-146°.

Este compuesto se caracterizó por su espectro en el infrarrojo que mostró máximos a 5.55 (Cl-CO-), 6.2 (-CO-) y 8.87 μ (éter) (Fig. 14), su espectro de resonancia magnética nuclear que mostró señales a 5.63 (-O-CH₂- Φ) 5.02 (-N-CH₂-), un cuadruplete a 4.3 con una J de 7 cps (-CH₂-O-CO-), un triplete a 1.24 ppm con una J de 7 cps (-CH₃) y un doblete a 8.1 ppm correspondiente al puente de hidrógeno formado por el protón de la posición 4 (lo que demuestra que la posición 4 no está ocupada por el radical benciloxi) (5) (Fig. 15) y su espectro en el U. V., donde mostró máximos a 208 (44,400); 256 (16,650); 285 (12,000) y 325 m μ (12,450). No se pudo preparar una muestra pura para análisis elemental.

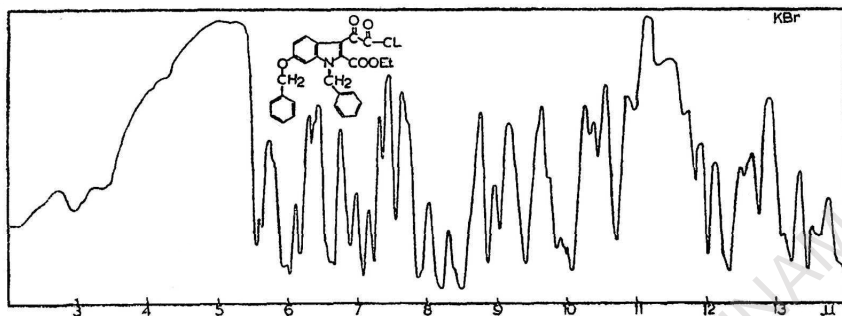


Fig. 14

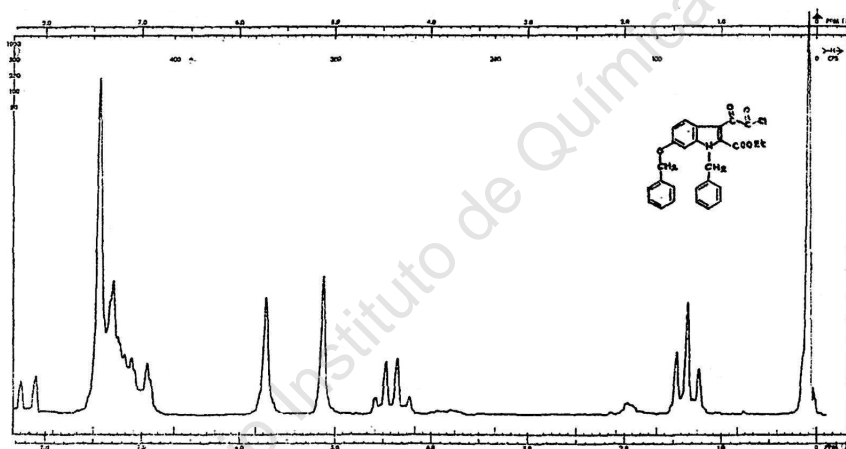


Fig. 15

1-Bencil-2-carbetoxi-6-benciloxi-N,N-dimetil-3-indol-glioxilamida (IX).

En un matraz Erlenmeyer de 250 ml se pusieron 4.4 g de cloruro de 1-bencil-2-carbetoxi-6-benciloxi-3-indol-glioxililo y se le agregaron, a temperatura ambiente, 60 ml de dimetilamina al 30% en éter; la reacción fue instantánea, obteniéndose cristales de color blanco que se filtraron y lavaron con éter; se recrystalizaron de cloroformo-hexano obteniéndose 4.5 g de 1-bencil-2-carbetoxi-6-benciloxi-N,N-dimetil-3-indol-glioxilamida (rendimiento 99%); p. f. 158.5-159°.

Este compuesto se caracterizó por su espectro en el infrarrojo que mostró máximos a 5.9 ($-\text{CO}-$), 6.18 ($-\text{CO}-\text{N}$) y 8.9 μ (éter) (Fig. 16), su espectro de resonancia magnética nuclear que mostró señales a 5.48 ($-\text{O}-\text{CH}_2-\Phi$), 5.0 ($-\text{N}-\text{CH}_2-$), un cuadruplete a 4.26 con una J de 7 cps ($-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-$), 3.1 ($-\text{N}-\text{CH}_3$), 3.0 ($-\text{N}-\text{CH}_3$), un triplete a 1.19 con una J de 7 cps ($-\text{CH}_3$) y un doblete a 4.8 ppm correspondiente al puente de hidrógeno formado por el protón de la posición 4 (Fig. 17), y su espectro en el U. V. donde mostró máximos a 209 (31,450); 257 (18,350); 328 $m\mu$ (10,900).

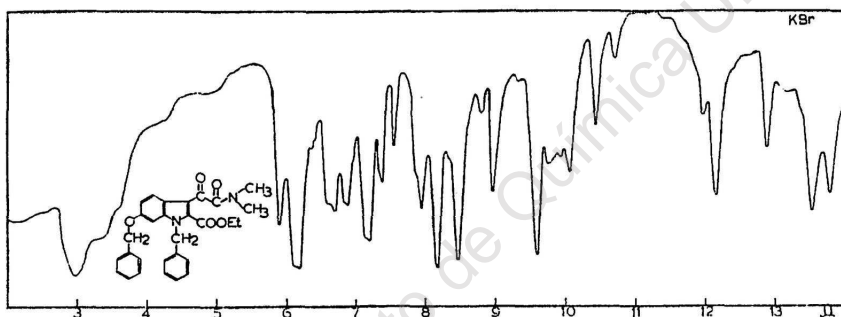


Fig. 16



Fig. 17

Anál. calc. para $C_{29}H_{28}O_5N_2$:	C, 71.88; H, 5.83; O, 16.51; N, 5.78
Encontrado:	C, 71.59; H, 5.79; O, 16.31; N, 5.78

1-Bencil-2-metilol-6-benciloxi-N,N-dimetil-triptamina (X).

En un matraz de 100 ml y en condiciones anhidras se colocaron 80 mg (0.002 mol) de hidruro de litio y aluminio en 10 ml de tetrahidro furano anhidro, agregándose después sobre el hidruro, 242 mg (0.0005 mol) de 1-bencil-2-carbetoxi-6-benciloxi-N,N-dimetil-3-indol-glioxilamida, disueltos en 20 ml de tetrahidro furano anhidro y se calentó a reflujo durante una hora, al cabo de la cual se procedió a neutralizar el hidruro con 0.08 ml de agua, 0.08 ml de hidróxido de sodio en solución acuosa al 15% y 0.24 ml de agua y la mezcla se agitó hasta que el precipitado formado estuvo completamente blanco; se agregó sulfato de sodio anhidro y se filtró; la solución filtrada se evaporó a sequedad en el Rotavapor, quedando un semisólido de aspecto vidrioso que en cromatoplaca mostraba de 10 a 15 manchas; por recromatografía en cromatoplacas preparativas de sílice, de 1 mm de espesor y utilizando como disolvente metanol, se obtuvo un producto, que recristalizado varias veces de acetato de etilo-hexano produjo 18 mg de 1-bencil-2-metilol-6-benciloxi-N,N-dimetiltriptamina (rendimiento, 8.7%), p. f. 71-72°.

Este compuesto se caracterizó por su espectro en el infrarrojo que mostró máximos a 3.2 ($-\text{OH}-$), y 8.7 μ (éter) (Fig. 18), su espectro de resonancia magnética nuclear que mostró señales a 5.23 ($-\text{O}-\text{CH}_2-\Phi$), 4.95 ($-\text{N}-\text{CH}_2-$), 4.55 ($-\text{CH}_2-\text{OH}$), 3.68 ($-\text{N}-\text{CH}_2$ y OH), un triplete a 2.68 con una J de 7 cps ($-\text{CH}_2-$) y 2.23 ppm ($-\text{N}-(\text{CH}_3)_2$) (Fig. 19) y su espectro en el U. V. donde mostró máximos a 210 (37,400); 282 (10,300) y 294 m μ (8,350).

El análisis elemental no se pudo efectuar debido a la inestabilidad del compuesto, que al aire se oxida; tal cosa se comprobó al abarirse su p. f. de 72 a 52°, después de 20 días.

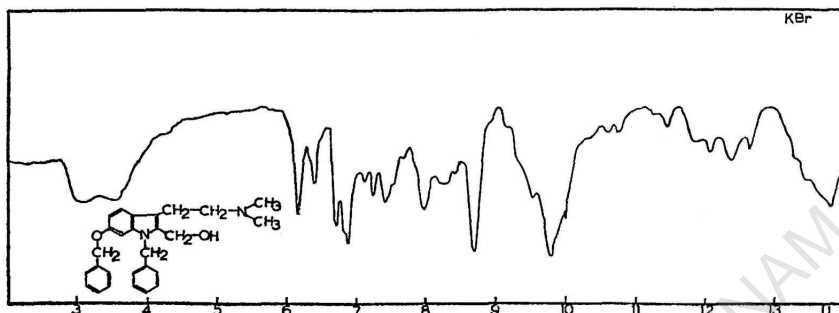


Fig. 18

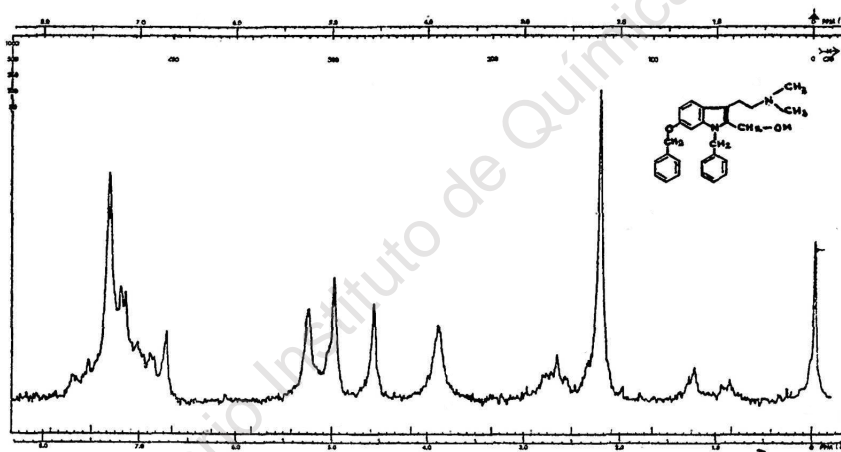


Fig. 19

SUMMARY

A synthesis of alkaloids related to those which have psychomimetic properties was carried out. In order to decrease the instability of the indol group the N-proton was substituted by a benzylidene function, which might be eliminated by any of the known methods described for that purpose.

Ten new compounds were synthesized and their physical properties, including IR and NMR recorded spectra are given.

BIBLIOGRAFIA

1. W. H. Hartung y R. Simonoff. *Org. Reactions*, 7, 263 (1953).
2. B. Loev y C. R. Dawson, *J. Am. Chem. Soc.* 78, 6095 (1956).
3. V. L. Tweedie y M. Cuscurida. *Ibid.* 79, 5463 (1957).
4. F. Walls y Y. Caballero, *este Boletín*, XV, 74 (1963).
5. Varian Spectra Catalog Vol. 2, fig. 594.

Repositorio Instituto de Química UNAM