

Bol. inst. quím. univ. nal. autón. Méx., XVI, págs. 69-72 (1964).

INTENTO DE SINTESIS DE COMPUESTOS INDOLICOS SUSTITUIDOS EN LA POSICION 4.

E. Cortés y F. Walls

Contribución No. 181 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Recibido, octubre 8, 1964.

Tomando en cuenta la importancia farmacológica que tienen algunos derivados indólicos con sustituyentes en la posición 4, como es el caso de la psilocibina (1), se pensó en llevar a cabo una síntesis de acuerdo con el esquema de reacciones que aparece más adelante.

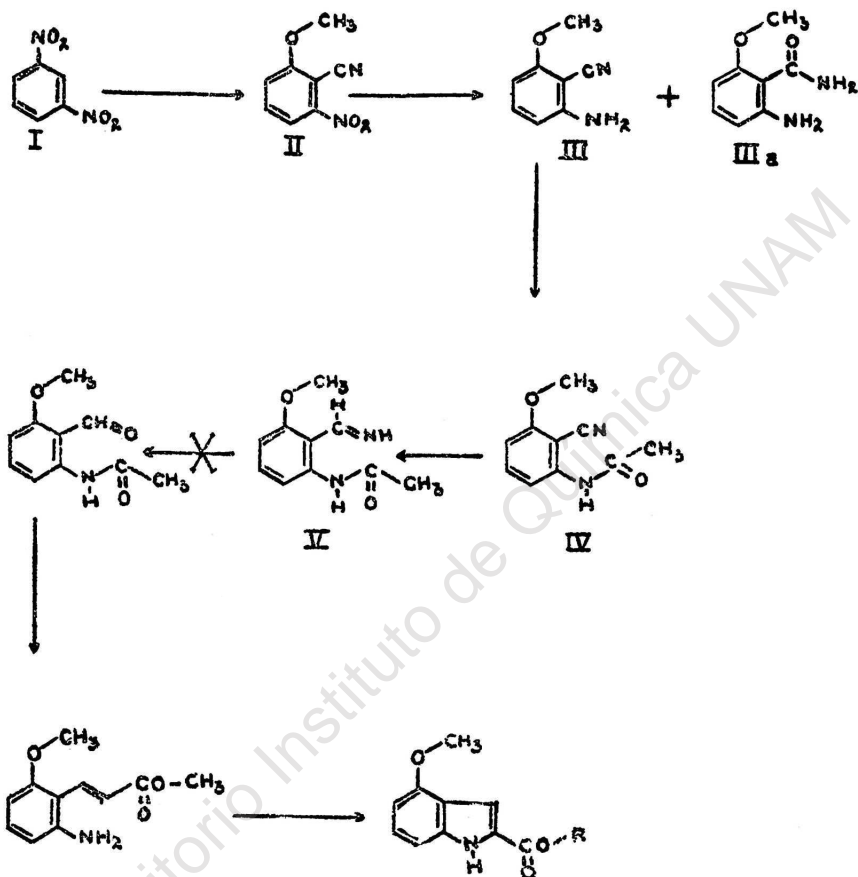
Sin embargo, al tratar de obtener el aldehído VI a partir de la 2-N-acetilamino-6-metoxibenzoimina (V) se encontró que este compuesto era extraordinariamente estable tanto en medio ácido como alcalino, probablemente debido a que forma un puente de hidrógeno con el carbonilo del N-acetilo.

Otra materia prima que se podría emplear, es el 2-metoxi-6-nitrobenzaldehído (2), que se ha reportado con un rendimiento de 3%. Sin embargo, a pesar de que se intentó varias veces efectuar la síntesis de este compuesto, los rendimientos fueron aún inferiores.

PARTE EXPERIMENTAL*

2-Metoxi-6-nitrobenzonitrilo (II). Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito (3), excepto que a la solución clorofórmica roja se le agregó alúmina hasta que la solución tenía un color ligeramente amarillo. Al cristalizar se obtuvieron 8.4 g (rendimiento, 16%) con p. f. 177-178° (reportado, rendimiento 22%; p. f. 148-157°), λ máx. 222 (11,900), 238 (6,950) y 334 m μ (2,700).

* Ver nota en la pág. 5.



2-Amino-6-metoxibenzonitrilo (III). En un matraz de hidrogenación se prehidrogenó 1 g de Pd/C al 5% en etanol y se agregaron 7.12 g (0.04 mol de 2-metoxi-6-nitrobenzonitrilo disueltos en 500 ml de etanol. En 30 minutos a temperatura ambiente tomó 1,750 ml de hidrógeno a 583 mm. Después de filtrar a través de celita el catalizador, se evaporó a sequedad y se cromatografió el residuo en 500 g de alúmina, sacando fracciones de 50 ml. De las fracciones 8 a 25 (benceno-acetato de etilo 95-5) se obtuvieron 4.66 g (rendimiento, 79%) de 2-amino-6-metoxibenzonitrilo, que se recristalizó de ace-

tato de etilo-hexano; p. f. 147°; λ máx. 2.95, 4.5 y 8.8 μ ; rmn, 3.85 ($-\text{OCH}_3$), 4.47 ppm (NH_2); λ máx. 224 (41,400) y 321 $m\mu$ (5,000).

Anál. Calc. para $\text{C}_8\text{H}_8\text{ON}_2$: C, 64.85; H, 5.44; O, 10.80; N, 18.91
Encontrado: C, 64.84; H, 5.51; O, 11.02; N, 18.77

De las fracciones 28 a 48 (acetato de etilo) se obtuvieron 1.2 g de 2-amino-6-metoxibenzamida, que se recrystalizó de acetato de etilo-hexano dando cristales blancos de p. f. 155-156°; λ máx. 2.9, 2.95, 6.15 y 8.7 μ ; rmn, 3.89 ($-\text{OCH}_3$), 6.26 ($\text{NH}_2-\text{CO}-$) y 7.12 ppm (NH_2); λ máx. 230 (19,100) y 330 $m\mu$ (3,900).

2-N-Acetilamino-6-metoxibenzonitrilo (IV). Se acetilaron con anhídrido acético y acetato de sodio anhidro a temperatura ambiente durante 6 horas en la forma usual, 2.14 g de 2-amino-6-metoxibenzonitrilo (III) y se obtuvieron 1.5 g de IV, con p. f. 186.5-187°; λ máx. 2.95, 4.5, 5.85 y 9.0 μ ; rmn 2.25 (CH_3CO), 3.91 ($-\text{OCH}_3$) 7.28 ppm (NH); λ máx. 249 (7,000) y 304 $m\mu$ (6,000).

Anál. Calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{N}_2$: C, 63.15; H, 5.30; O, 16.82;
N, 14.73
Encontrado: C, 63.28; H, 5.43; O, 16.80;
N, 14.93

2-N-Acetilamino-6-metoxibenzoimina (V). En un matraz de 500 ml de boca esmerilada se disolvieron 0.95 g (0.005 mol) de cloruro estanoso anhidro en 100 ml de acetato de etilo anhidro. Por otro lado se disolvieron 1.1 g (0.005 mol) de (IV) en 200 ml de acetato de etilo anhidro. Las dos soluciones se saturaron con HCl anhidro, manteniendo la temperatura a -5° . Se mezclaron las dos soluciones, el matraz se cerró herméticamente y se dejó a -10° durante 2 días. Se decantó el líquido y el complejo de estaño cristalino se lavó con éter anhidro, obteniéndose 2.64 g. Se disolvieron en agua, y a los 15 minutos apareció un precipitado que se filtró y crystalizó de cloroformo-hexano, obteniéndose 0.6 g (rendimiento, 52%) de 2-N-acetilamino-6-metoxibenzoimina (V); p. f. 181-182°; λ máx. 2.95, 3.5 5.9, 9.1 μ ; rmn 2.2 ($-\text{CO}-\text{CH}_3$), 3.95 ($-\text{OCH}_3$), 6.1, 7.82 y 12.0 ppm; λ máx. 255 (9,250) y 309 $m\mu$ (4,430).

Anál. Calc. para $C_{10}H_{12}O_3N_2$:	C, 57.68; H, 5.81; O, 23.05; N, 13.46
Encontrado:	C, 57.36; H, 5.85; O, 23.23; N, 13.85

Cuando este compuesto se trató de hidrolizar con hidróxido de sodio al 15%, con ácido clorhídrico o con ácido acético en baño de vapor durante 8 horas, el compuesto se recuperó inalterado.

SUMMARY

When attempting to synthesize an indol derivative with a substituent at the 4 position, the compound 2-methoxy-6-acetylamino-benzylideneimine V was found to be completely stable, under acidic or alkaline conditions, and, therefore the proposed synthesis could not be carried out.

BIBLIOGRAFIA

1. A. Hofmann, A. Frey, H. Ott, Th. Petzlik y F. Troxler. *Experientia*, **14**, 397 (1958).
2. H. Shirai, R. Oda. *C. A.* **51**, 9522 b (1957).
3. A. Russell, W. G. Tebbens, *Organic Syntheses* **22**, 35 (1942).