

Bol. Inst. Quím. Univ. Nacl. Autón. Méx. 18, 64-77 (1966).

## FRAGMENTACION DE N-BENCIL INDOLES EN EL ESPECTROMETRO DE MASAS

A. José Namis\*, E. Cortés, O. Collera y F. Walls.

Contribución No. 238 del Instituto de Química.

Recibido, noviembre 16 de 1966.

Como continuación del trabajo sobre la estabilidad de los indoles con un grupo bencilideno insertado en el N, que evita que se oxiden aún en presencia del aire (1), se sintetizaron 13 derivados indólicos sustituidos, empleando  $\alpha$ -bencilfenilhidrazina (2) y diferentes cetonas y aldehidos por medio de la reacción de Fischer (3). Los productos obtenidos se caracterizaron por su UV, IR y rnmn y posteriormente, en el espectrómetro de masas, se observó su fragmentación, como aparece en las figuras correspondientes. Después de dos años de tener guardados los indoles sustituidos con N-bencilo, se encontró que no se habían alterado, pudiéndose reproducir sus constantes físicas en comparación con las que se habían determinado originalmente.

### PARTE EXPERIMENTAL\*\*

*$\alpha$ -Bencilfenilhidrazina (I) y su clorhidrato (II).*

Aunque su preparación ha sido descrita en numerosas publicaciones (2), se desarrolló un nuevo método con el que se logran mejores rendimientos.

\* Profesor de Química Orgánica de la Universidad Autónoma de Santo Domingo, con una beca México-Unesco.

\*\* Ver nota en la página 1.

En un matraz de 250 ml se colocaron 32.4 g (0.3 mol) de fenilhidrazina, 62.4 g (0.7 mol) de  $\text{NaHCO}_3$ , 90 ml de agua y 37.8 g (0.3 mol) de cloruro de bencilo; la mezcla se calentó a ebullición durante 75 minutos, al cabo de los cuales cesó el desprendimiento de  $\text{CO}_2$ , indicando que la reacción había llegado a su fin. Se agregó  $\text{NaHCO}_3$  hasta pH 8, se extrajo con éter isopropílico, se lavó con agua, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y evaporó el disolvente. Rendimiento 51 g (68%). IR, Fig. 1. El clorhidrato se formó pasando una corriente de cloruro de hidrógeno a la solución de N-bencilfenilhidrazina en éter isopropílico y filtrando los cristales formados. Rendimiento 40 g (54%). P. f. 169-171°; EM, Fig. 2.

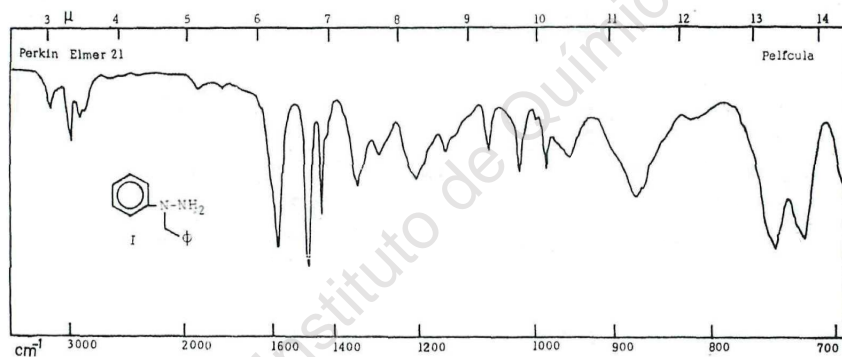


Fig. 1

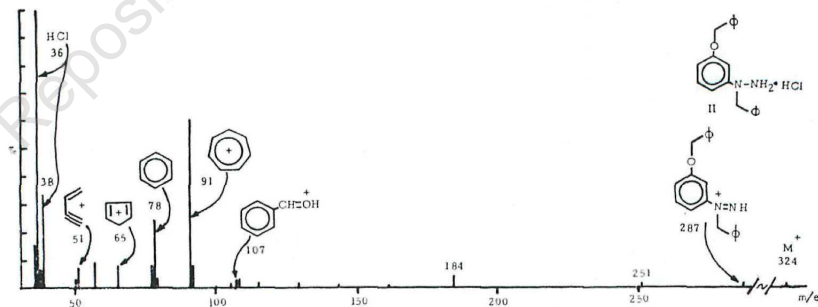


Fig. 2

*Método general de obtención de los N-bencil indoles.*

Se mezclaron 0.02 moles (4.7 g) de clorhidrato de N-bencilfenilhidrazina con 0.02 moles del aldehído o cetona correspondiente, disueltos en 50 ml de etanol absoluto conteniendo 10% de cloruro de hidrógeno. Las reacciones se efectuaron en atmósfera de nitrógeno, variándose la temperatura y el tiempo de reacción (Tabla 1). Se vertió en agua y extrajo con éter; la solución etérea se lavó con agua hasta neutralidad, se secó y evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en alúmina.

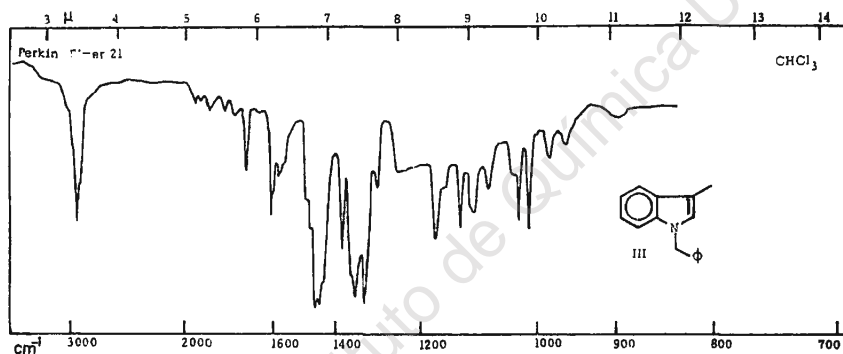


Fig. 3

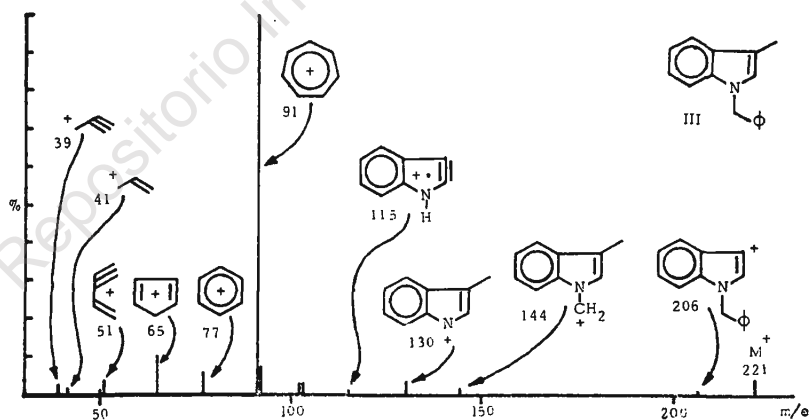


Fig. 4

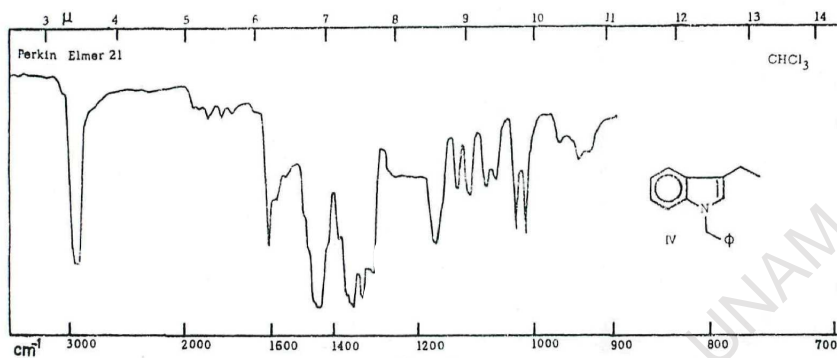


Fig. 5

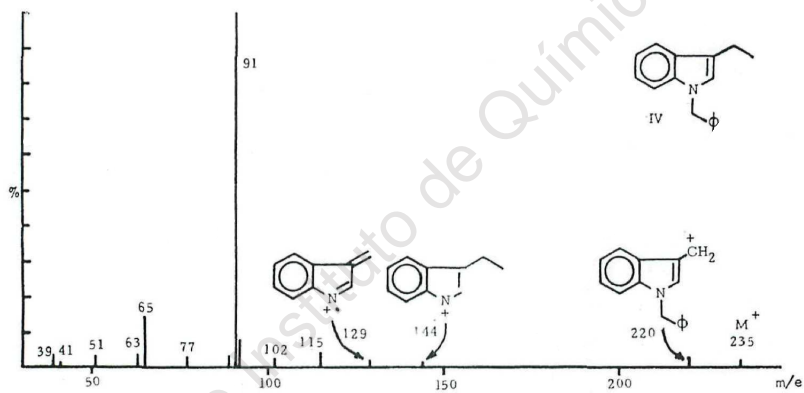


Fig. 6

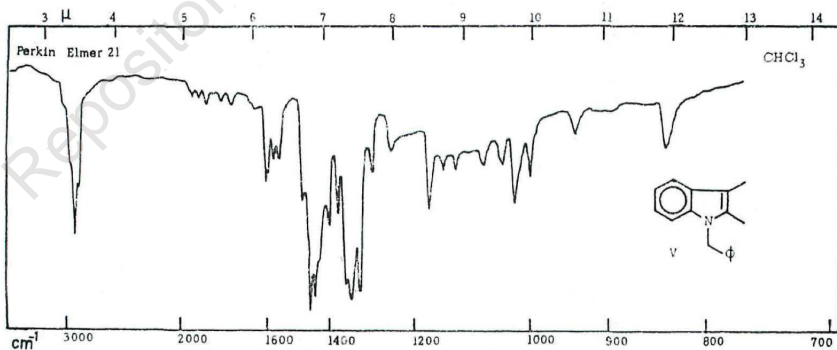


Fig. 7

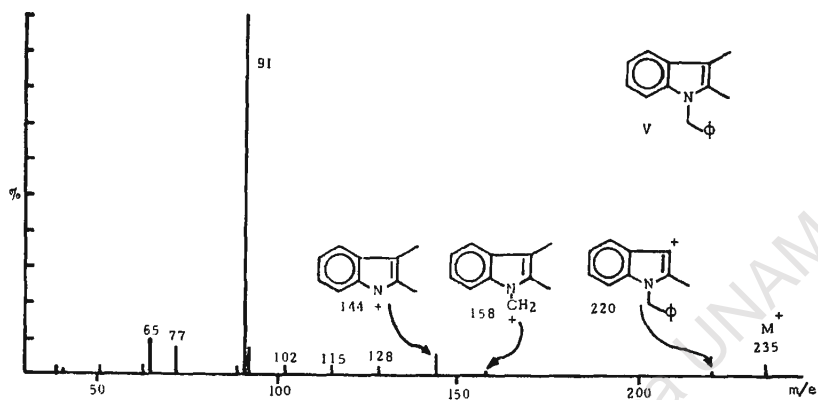


Fig. 8

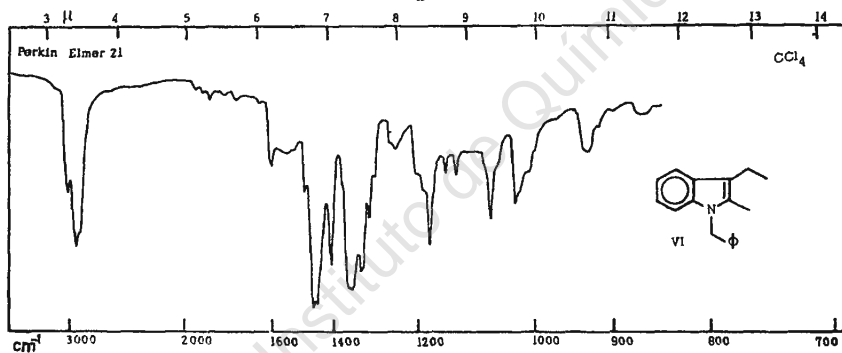


Fig. 9

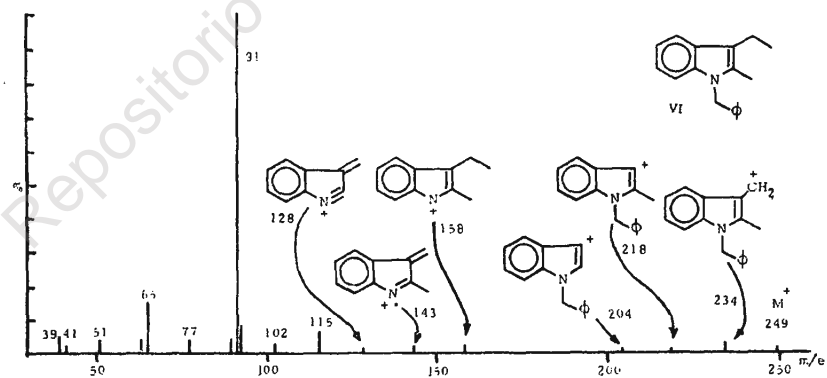

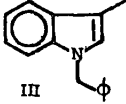

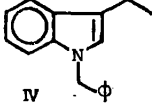

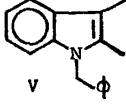

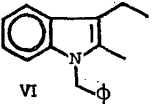

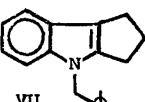

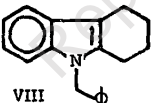

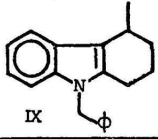

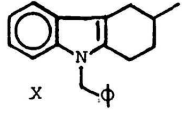

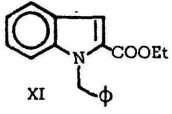
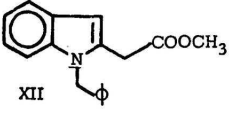
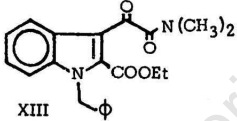
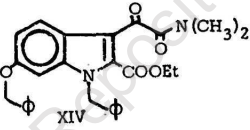
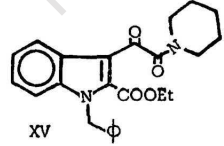


Fig. 10

INDOLES SUSTITUIDOS OBTENIDOS A PARTIR DE N-BENCIL HIDRAZINA CON ALDEHIDOS Y CÉTONAS

ALDEHIDO O CETONA	INDOL OBTENIDO	CONDICIONES DE LA REACCION			UV					
		TIEMPO Horas	TEMP.	% RENDI MIENTO	$\lambda_{max}$ m $\mu$	$\epsilon$	IR Fig.	EM Fig.	p. f.	Ref.
	 III	1	72	36	225 289	36000 5340	3	4	72-73°	4
		18	25	43						
	 IV	5	72	20	225 288	17120 4600	5	6	37.5- 38.5	
		90	25	32						
	 V	3	72	38	225 285 291	81500 6200 5700	7	8	58-59	5
		144	25	47						
	 VI	7	72	30	226 285 292	35000 6750 6150	9	10	64-65	
		90	25	50						
	 VII	7	72	39	228 288 295	47900 7300 6500	11	12	55.5- 56.5	
		90	25	50						
	 VIII	12	25	60	225 286 293	54200 6600 6150	13	14	43-44	5, 6

INDOLES SUSTITUIDOS OBTENIDOS A PARTIR DE N-BENCIL HIDRAZINA CON ALDEHIDOS Y CETONAS

ALDEHIDO O CETONA	INDOL OBTENIDO	CONDICIONES DE LA REACCION			UV		IR Fig.	EM Fig.	p. f.	Ref.
		TIEMPO Horas	TEMP.	% RENDI- MIENTO	$\lambda_{max}$ m $\mu$	$\epsilon$				
	 IX	2	25	90	228 284 291	33000 5300 4500	15	16	54.5- 55.5°	
	 X	2	25	50	228 287 294	46700 5900 5300	17	18	61-62	
	 XI	5	72	50	206 225 294	33000 24600 21400	19	20	60-61	
	 XII	VER PARTE EXPERIMENTAL			218 282 292	51600 8700 6600	21	22	73-74	
	 XIII	VER PARTE EXPERIMENTAL			208 258 325	38500 15000 12500	23	24	127.5- 128	
	 XIV	VER REF. 1			209 257 328	31450 18350 10900		25	158.5- 159	1
	 XV	VER PARTE EXPERIMENTAL			208 256 325	34000 13500 11300	26	27	137-138	

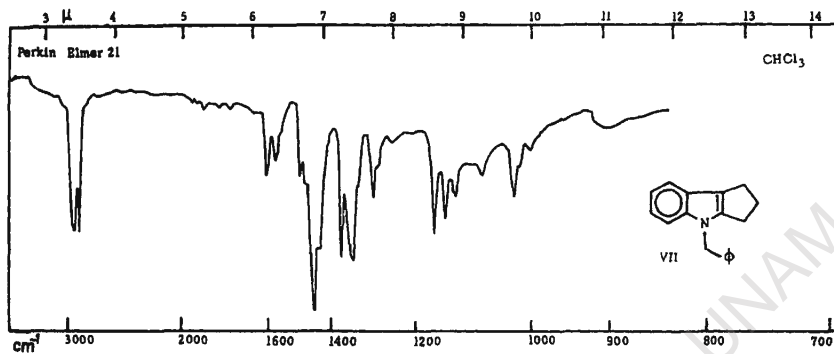


Fig. 11

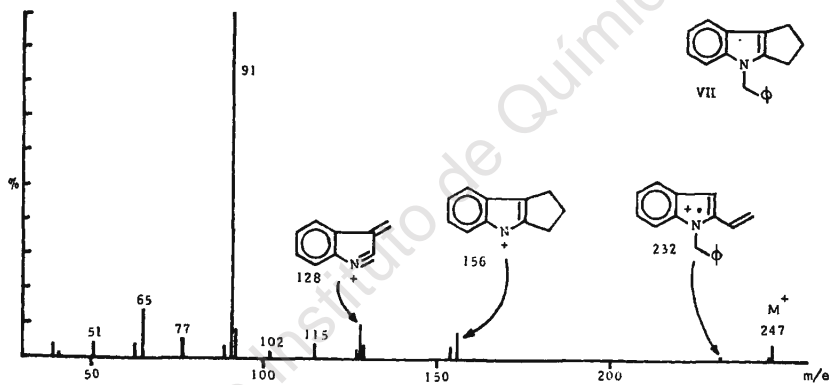


Fig. 12

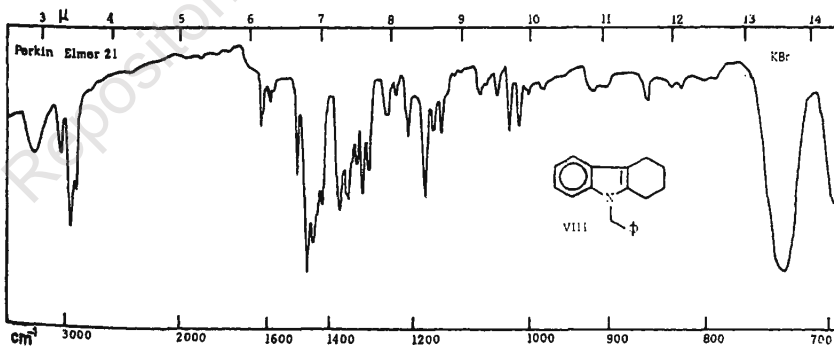


Fig. 13



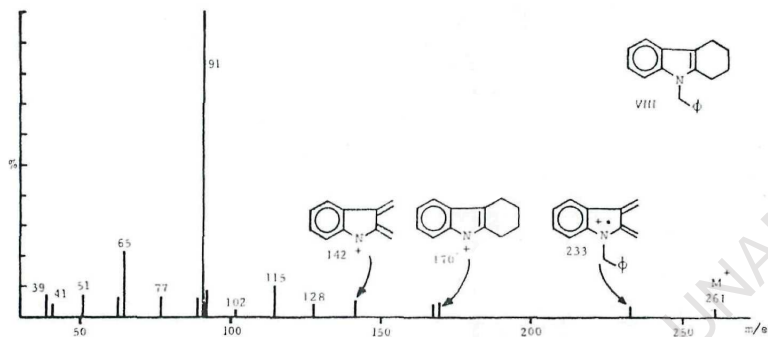


Fig. 14

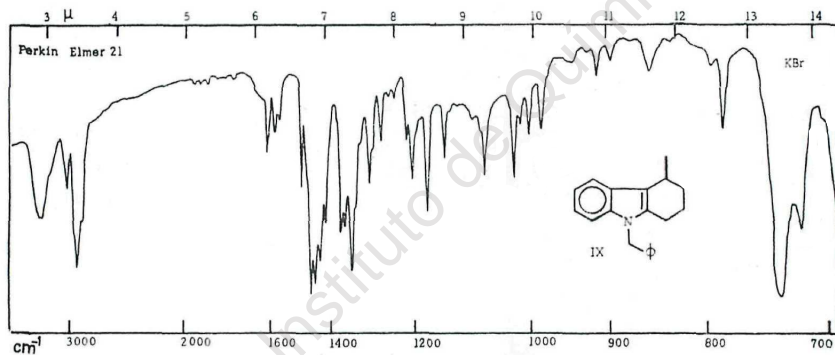


Fig. 15

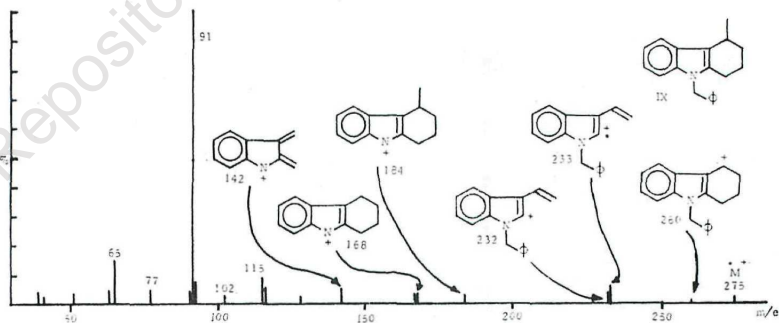


Fig. 16

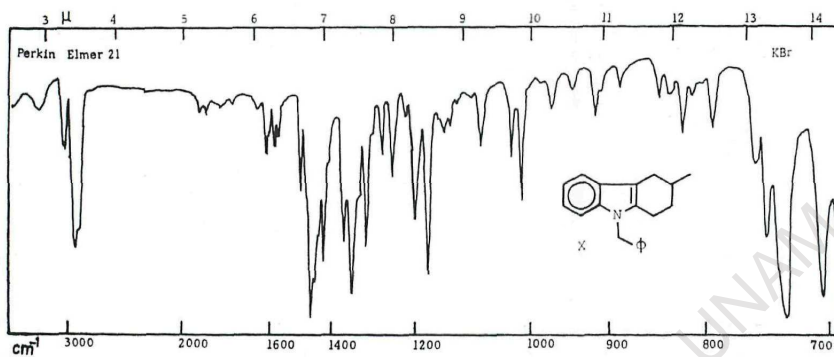


Fig. 17

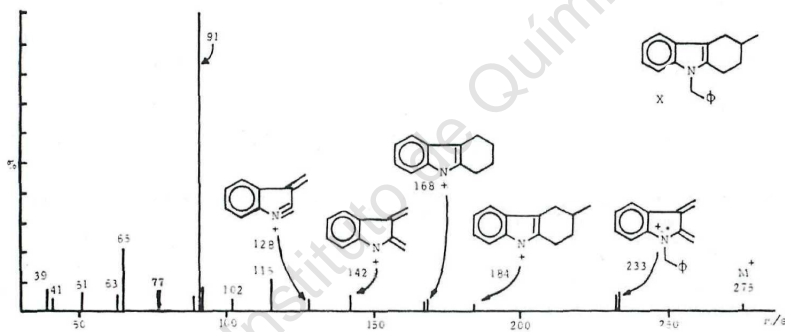


Fig. 18

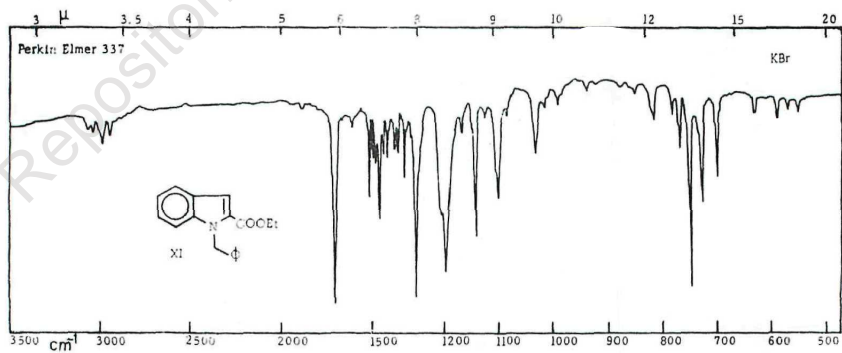


Fig. 19

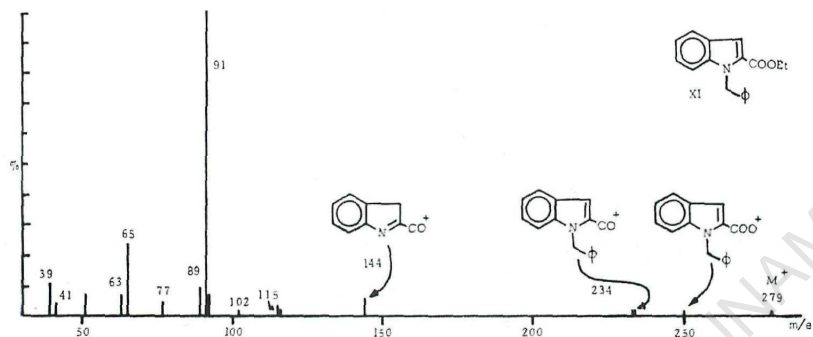


Fig. 20

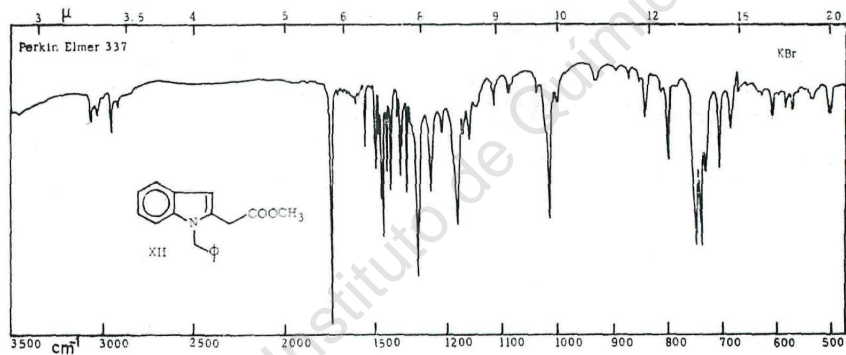


Fig. 21

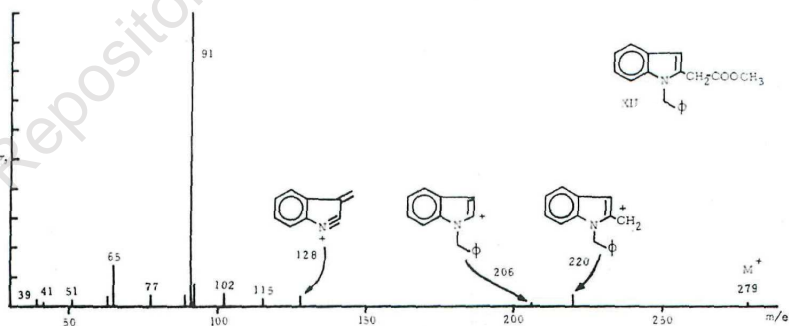


Fig. 22

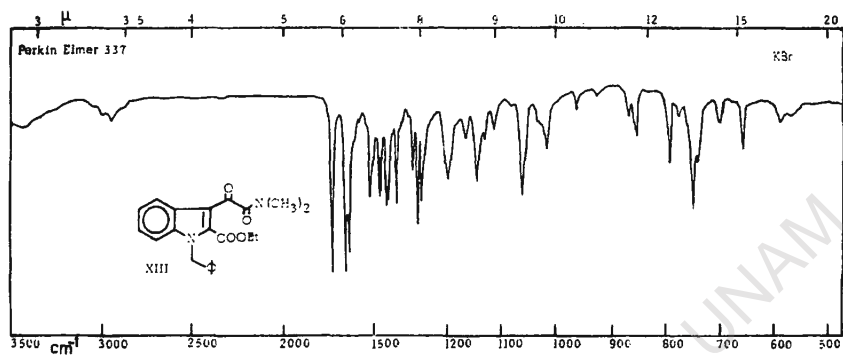


Fig. 23

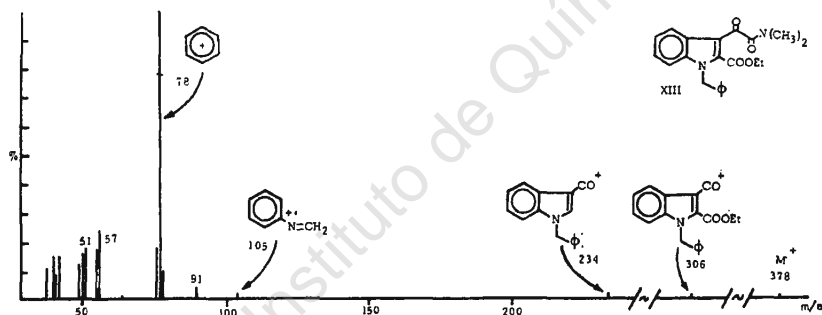


Fig. 24

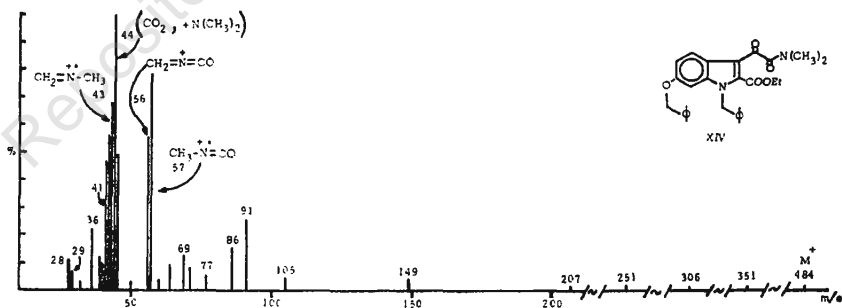


Fig. 25

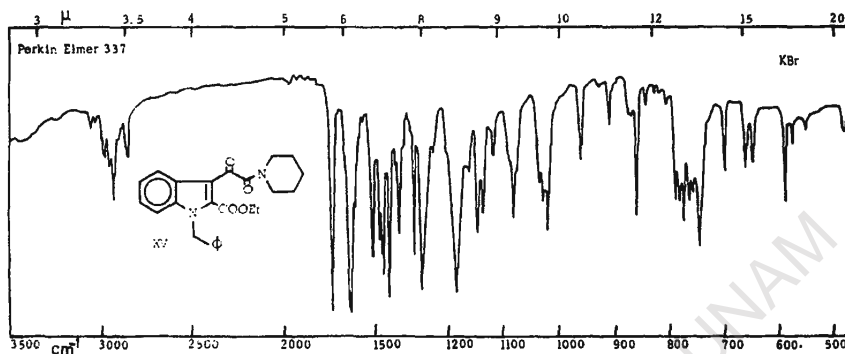


Fig. 26

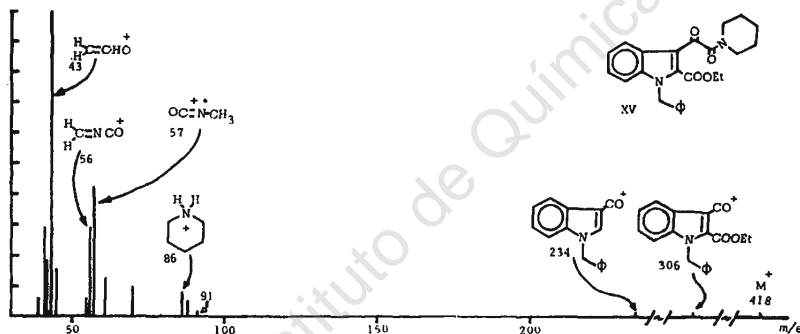
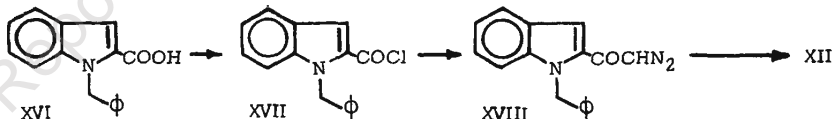


Fig. 27

Tres derivados indólicos se prepararon a partir de *N*-bencil indoles; por lo tanto se dan las condiciones empleadas para obtenerlos:

*Ester metílico del ácido N-bencil-2-indolacético (XII).*



*Acido N-bencil-2-indolcarboxílico (XVI).*

Se calentaron a ebullición durante 45 minutos 5.58 g (0.02 mol) de éster etílico del ácido *N*-bencil-2-indolcarboxílico (XI), 2.4 g de

KOH, 3 ml de H<sub>2</sub>O y 30 ml de etanol; se evaporó el etanol y se agregó HCl hasta pH 1. Precipitó el ácido XVI (4.4 g), que se filtró y lavó con agua. Las aguas de lavado se extrajeron con acetato de etilo y éste con agua, obteniéndose 0.3 g más de ácido. P. f. 204-205°.

Anál. Calc. para C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>: C, 76.47; H, 5.22; N, 5.57; O, 12.79.

Encontrado: C, 76.15; H, 5.10; N, 5.69; O, 12.85.

*Cloruro del ácido N-bencil-2-indolcarboxílico (XVII).*

En un matraz esmerilado de 25 ml se colocaron 4.5 g de ácido N-bencil-2-indolcarboxílico (XVI) y se les agregaron 2.3 g de SOCl<sub>2</sub> disueltos en 20 ml de benceno conteniendo una gota de piridina; se dejó a temperatura ambiente durante 15 minutos, se evaporó al vacío el benceno y el exceso de SOCl<sub>2</sub>, obteniéndose 4.52 g de cristales del cloruro de ácido con p. f. 95-97°.

*Diazocetona del ácido N-bencil-2-indolcarboxílico (XVIII),*

Al cloruro de ácido anterior disuelto en benceno, se le agregó una solución etérea de diazometano obtenido a partir de 15 g de N-nitrosometilurea. Se dejó una noche a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente al vacío, obteniéndose cristales que se purificaron por cristalización de acetona-metanol. Rendimiento 4.28 g (86%), p. f. 140-142.5° (d).

Anál. Calc. para C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O: C, 74.16; H, 4.76; N, 15.26; O, 5.81.

Encontrado: C, 74.33; H, 4.69; N, 15.19; O, 5.90.

*Ester metílico del ácido N-bencil-2-indolacético (XII).*

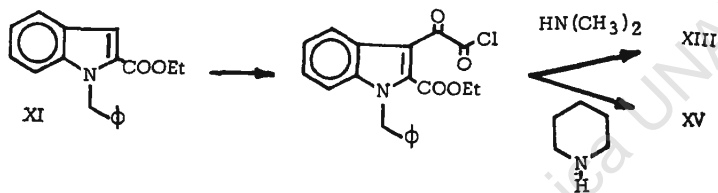
A 4.1 g de la diazocetona anterior, disueltos en 100 ml de metanol, se le agregó poco a poco Ag<sub>2</sub>O preparado a partir de 13 g de AgNO<sub>3</sub> por precipitación con KOH, lavado con H<sub>2</sub>O hasta neutralidad y luego con MeOH. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas, se filtró a través de celita y se evaporó el metanol, obteniéndose 3.8 g de residuo que se cromatografiaron en 1 Kg de alúmina, eluyendo con hexano-benceno 50-50 y sacando fracciones de 500 ml. De las fracciones 7 a 15 se obtuvo el producto que se cristalizó de acetona-metanol,

y luego se sublimó a 70° y 0.05 mm. Se obtuvieron 1.775 g de XII (rendimiento 42%).

Anál. Calc. para  $C_{18}H_{17}NO_2$ : C, 77.39; H, 6.13; N, 5.01; O, 11.46.

Encontrado: C, 77.27; H, 6.22; N, 5.02; O, 11.42

*N*-bencil-2-carbetoxi-3-clorooxalil-indol



A 279 mg (0.001 mol) del éster etílico del ácido *N*-bencil-2-indol-carboxílico (XI), se les agregaron 2 ml de cloruro de oxalilo y la mezcla se calentó a ebullición durante 7 horas. Se evaporó al vacío para eliminar el exceso de  $(COCl)_2$ , quedando como residuo el cloruro de ácido deseado.

*N*-bencil-2-carbetoxi-3-(oxalil-*N*-dimetilamina)-indol XIII.

Al cloruro de ácido anterior se le agregó una solución de dimetilamina en éter, se le evaporó el exceso de dimetilamina y el disolvente, cromatografiándose el residuo en 50 g de alúmina, eluyendo con B-AEt 90-10 sacando fracciones de 50 ml; de las fracciones 5 a 8 se obtuvieron 0.097 g del compuesto XIII, que se recristalizó de B-hexano.

Anál. Calc. para  $C_{22}H_{22}N_2O_4$ : C, 69.82; H, 5.86; N, 7.40; O, 16.91.

Encontrado: C, 70.02; H, 6.01; N, 7.27; O, 17.24.

*N*-bencil-2-carbetoxi-3-(oxalilpiperidina)-indol XV.

A una cantidad igual del cloruro de ácido anterior, se le agregaron 2 ml de piperidina y se dejó 15 min a temperatura ambiente. El exceso de piperidina se evaporó al vacío y el residuo se cristalizó de

éter, lavando los cristales con agua para eliminar el clorhidrato de piperidina y después se recrystalizaron de metanol-éter isopropílico, obteniéndose 300 mg. Se cromatografiaron en 50 g de alúmina eluyendo con benceno-AEt 90-10 obteniendo fracciones de 50 ml. Las fracciones 4 a 7 se recrystalizaron de AEt-hexano, obteniéndose 105 mg de XV.

Anál. Calc. para  $C_{24}H_{28}N_2O_4$ : C, 70.91; H, 6.45; N, 6.89; O, 15.75.

Encontrado: C, 71.49; H, 6.50; N, 6.66; O, 15.32.

### ABSTRACT

A number of substituted indoles have been prepared by the Fischer synthesis utilizing  $\beta$ -benzylphenyl hydrazine in reaction with a variety of ketones and aldehydes. The structures of the compounds so obtained have been established by UV, IR and NMR spectral studies. The mass spectra taken on these substances afford useful data for characterizing the cracking patterns of indoles in general.

### BIBLIOGRAFIA

1. E. Cortés y F. Walls. *Este Boletín*, XVI, 3 (1964).
2. G. Minnuni, *Gazz. Chim. Ital.*, **22**, 219 (1892); Michaelis, *Ann.*, **252** 266 (1889); M. P. Grammaticakis y M. M. Delepine, *Compt. Rend.*, **210**, 303 (1940); W. Schlömann, *Ber.*, **26**, 1022 (1893); R. L. Hinman, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 2463 (1956); P. Carter y T. S. Stevens, *J. Chem. Soc.*, 1743 (1961); J. Thesing y D. Witzel, *Ber.*, **88**, 117 (1955); M. Minchilli, *C. A.*, **45**, 571g (1951); O. Diels y H. Reese, *Ann.*, **511**, 168 (1943).
3. W. C. Sumpter y F. M. Miller, Heterocyclic compounds with indole and carbazole systems. Interscience Publishers Inc., N. Y. 1954, p. 4; E. Fischer, *Ann.*, **236**, 116 (1886); *Ber.*, **19**, 1563 (1885).
4. S. Swaminathan, *J. Org. Chem.*, **23**, 707 (1958).
5. M. Nakazaki, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **32**, 838 (1959).
6. N. K. Kochetkov y U. P. Edudakov, *C. A.*, **51**, 8720f (1957).