

BOLETIN DEL INSTITUTO DE QUIMICA

U. N. A. M.

REDACCION:

J. ROMO

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. XV

1963

Bol. inst. quím. univ. nal. autón. Méx. XV. Págs. 3-24 (1963).

SINTESIS DE DERIVADOS DEL INDOL RELACIONADOS CON ALCALOIDES.—II*

*F. Walls y X. Arévalo.***

Contribución No. 157

Recibido 15 de agosto de 1963.

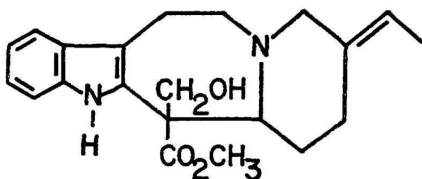
Recientemente se determinó la estructura de un nuevo alcaloide, llamado estemadenina, perteneciente al grupo del indol, y que se encuentra presente en varias especies de *Stemmadenias* (1, 2).

Utilizando fundamentalmente la resonancia magnética nuclear y la espectrometría de masas, se llegó a la conclusión de que la estemadenina podía tener una de estas dos estructuras. (3):

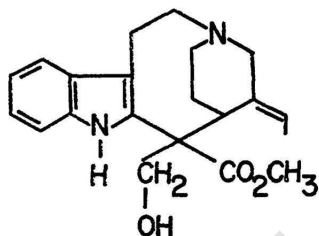
Entre las reacciones químicas que se emplearon para tratar de elucidar la estructura, se encuentran las degradaciones con paladio en carbón y con selenio. Mientras que con este último reactivo solamente se obtuvo carbazol y 3-etilpiridina, al aromatizar con paladio se obtuvo, además, una pequeña cantidad de un producto cristalino cuya

* Parte I, Este Boletín, XIV, 34 (1962).

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



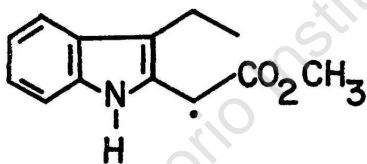
I



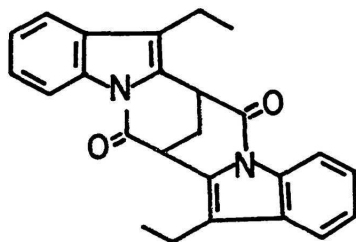
II

estructura se determinó por espectrometría de masas, con lo cual se demostró que, siendo esta sustancia un producto de degradación, tenía un peso molecular superior (p.m. 382: $C_{25}H_{22}O_2N_2$) que el del alcaloide original (p.m. 354: $C_{21}H_{26}O_3N_2$). Conociendo el peso molecular, sus espectros en el ultravioleta, en el infrarrojo y de resonancia magnética nuclear, se pudo asignar una fórmula estructural (IV) que satisficiera todas las características, e inclusive se puede sugerir un mecanismo de formación.

Si se asume que uno de los productos de degradación es el compuesto III y tomando en consideración que la estemadenina pierde



III



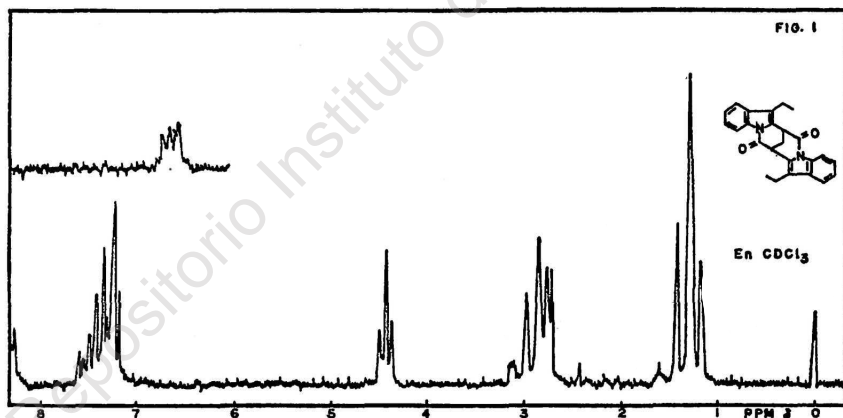
IV

formaldehído por simple calentamiento, es posible suponer la condensación de dos radicales III y una molécula de formaldehído para dar el compuesto de degradación IV.

Este producto de deshidrogenación muestra las siguientes constantes:

λ max. 250 (34,200), 283 (14,200) y 319 $m\mu$ (15,850), característicos de un indol con un sustituyente acilo en el nitrógeno.

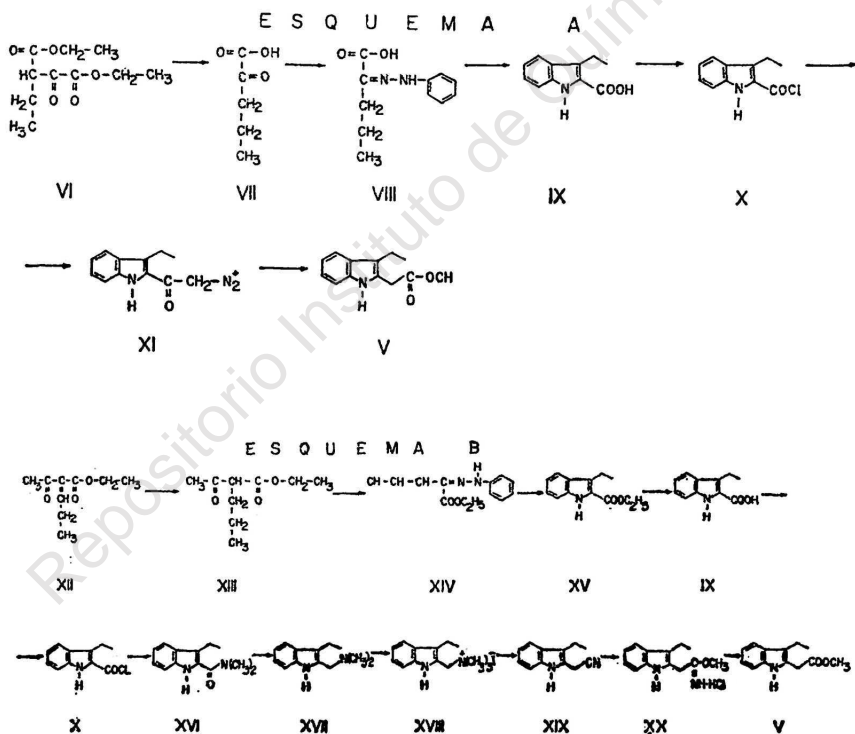
En el espectro de masas, el ion molecular da un valor m/e 382, que corresponde a la fórmula $C_{23}H_{22}O_2N_2$. El espectro de resonancia magnética nuclear (Fig. 1) muestra los dos protones cercanos al grupo carbonilo en 8.33 ppm, mientras que seis hidrógenos aromáticos restantes mostraron señales en la región de 7.1 y 7.5 ppm. El multiplete en 4.43 ppm (correspondiente a la mitad de un esquema espectral A_2X_2), está relacionado con los dos hidrógenos angulares y el amplio desplazamiento químico hacia campo más bajo, se debe al carbonilo y a la doble ligadura del indol adyacente. Un segundo multiplete en 2.78 ppm, representa la otra mitad del esquema A_2X_2 requerido por los dos hidrógenos del metileno central, situados simétricamente. Este multiplete está parcialmente obscurecido por el cuarteto de dos metileno de los grupos etilo, pero pudo ser desplazado hasta hacerlo completamente visible, usando piridina como disolvente. Se observa, finalmente, un triplete centrado en 1.31 ppm, causado por los seis hidrógenos de los metilos de los dos grupos etilo.



Como se dijo anteriormente, todos estos datos permiten afirmar que la estructura del compuesto de degradación de la estemadenina, es la que aparece en la fórmula IV.

Se pensó que sería interesante comprobar si el mecanismo de formación del producto IV era por condensación y ciclización de dos

moléculas del éster V con una de formaldehído, y el motivo de este trabajo fue el de obtener este éster. Primero se pensó que el producto deseado se podría obtener siguiendo el esquema de reacciones A, en el cual los productos IX, X y XI no se encuentran descritos en la literatura, y se obtuvieron los productos deseados hasta llegar al ácido IX con un rendimiento de 0.006%. Sin embargo, se encontró que el cloruro de ácido X se descomponía rápidamente, por lo que no se pudo analizar. Se siguió inmediatamente a la formación de la diazocetona XI, que mostró en el infrarrojo la banda a 4.74μ , característica de las diazocetonas. Sin embargo, al tratar de obtener el éster V, se obtuvieron productos muy inestables y solamente se pudieron aislar 4 mg de un producto cristalino que mostraba un espectro en el ultravioleta distinto al esperado.



Ya que los rendimientos obtenidos eran muy bajos, se inició una nueva síntesis, de acuerdo con el esquema B. Se puede ver que a partir del éster XIII, se obtuvieron nuevamente los productos IX y X del esquema A. En este esquema los productos del XVI al XX no se encuentran descritos en la literatura. Finalmente se logró la obtención del éster V, como se describe en la parte experimental.

Con dicho éster se efectuaron más de 40 ensayos de ciclización con formaldehído en condiciones diferentes, obteniéndose siempre un gran número de productos lábiles, pero nunca el deseado IV.

Por lo tanto, es probable que el radical inicial en la formación de IV, no sea III, como se pensó en un principio, sino el radical XXI.

PARTE EXPERIMENTAL*

Las reacciones que se emplearon en estas síntesis están descritas en la literatura, para obtener productos semejantes. Sin embargo, en la mayoría de ellas se tuvieron que hacer modificaciones para obtener los productos en las condiciones de presión atmosférica de la Ciudad de México o para aumentar los rendimientos. Por ello, aun cuando se da la cita correspondiente, se describe la forma de obtención, como se llevó a cabo en la práctica.

Ester dietílico del ácido γ etil oxalacético (VI) (4,5).

Esta reacción se efectúa en condiciones anhidras; todo el material de vidrio se seca previamente a 150°.

A un matraz de 3 litros con tres bocas esmeriladas, colocado en una canasta de calentamiento, se conecta un embudo de goteo de Hershberg (6) de 500 ml, un agitador mecánico que cierra hermética-

* Los puntos de fusión se determinaron en un bloque de Kofler. Los espectros en el infrarrojo se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer Modelo 21. Los espectros en el ultravioleta se determinaron en etanol al 95% en un aparato Beckman DK-2. Los espectros de resonancia magnética nuclear se determinaron en un aparato Varian A-60. 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. El desarrollo de las cromatografías se siguió a base de cromatoplasas usando gel de sílice G. Merck 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 H₂SO₄ 2N.

mente por medio de juntas esféricas y un refrigerante de West, dentro del cual se desliza un termómetro que llega hasta el matraz. La parte superior del refrigerante se conecta a un cierre de mercurio por medio de un tubo de hule.

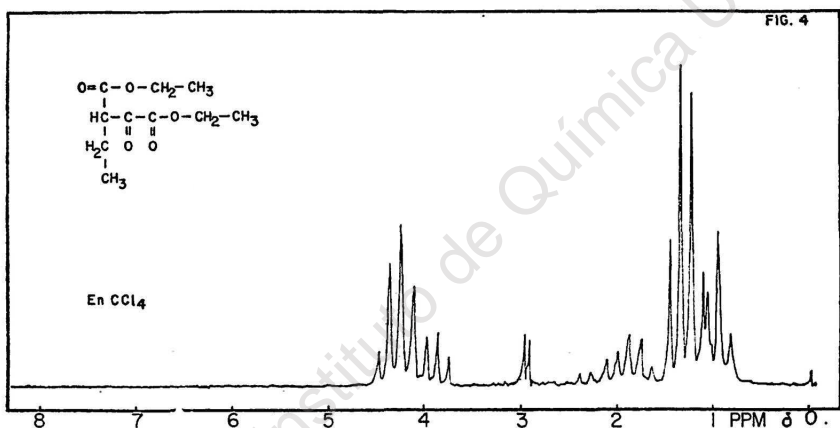
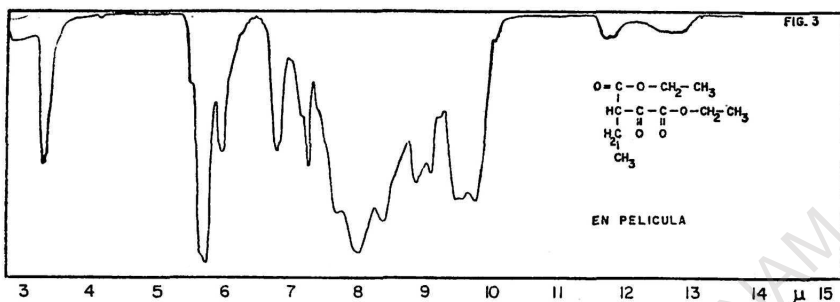
En el matraz se colocan 1 l de benceno anhidro libre de tiofeno, 333 ml de N, N-dimetil formamida recién destilada y 71 g de hidruro de sodio al 50% en vaselina y se calienta a ebullición (78°). En el embudo de goteo se coloca una mezcla de 216 g de oxalato de dietilo y 172 g de butirato de etilo recién destilados y se empieza a gotear lentamente, de manera que la temperatura se mantenga constante y que el desprendimiento de hidrógeno (que se regula por el burbujeo en el cierre de mercurio) sea constante y suave. La adición dura 8 horas. Se deja durante la noche manteniendo la agitación. Después se calienta a 80° hasta que ya no se desprende más hidrógeno (4 horas aproximadamente). Se deja enfriar a temperatura ambiente y luego se enfría a 5° en un baño de hielo.

En el embudo de goteo se colocan entonces 325 ml de solución de ácido acético acuoso al 33% y se añaden gota a gota con agitación. Se desconectan los aditamentos del matraz y se acidula con HCl al 5%, hasta reacción ácida (pH4 en papel indicador).

Se extrae con éter isopropílico (2 l en total) descartando finalmente la emulsión. Se lava con agua hasta pH7, se seca con sulfato de sodio, se filtra y concentra en un evaporador giratorio (Rotavapor, W. Büchi, Suiza).

El residuo se destila a través de una columna de Vigreux de 20 cm, colectando la fracción que destila entre 127 y 129° a 13 mm. Se obtienen 91 g de éster etílico del ácido etil oxalacético (rendimiento, 28.4%).

El producto, que da reacción positiva con FeCl_3 , se caracterizó por su espectro en el infrarrojo (Fig. 3) [λ max. en película, 5.60 (inflexión) y 5.72 μ], en el ultravioleta λ max. 280 m μ (5,719) y por resonancia magnética nuclear (Fig. 4) que muestra que el producto está parcialmente enolizado. La pureza se controló por cromatografía de gases, que muestra que es impurificado por pequeñas cantidades de otros dos productos (columna de 2 m de largo por 6 mm de diámetro, cargada con 30% de amina Nalco en Chromosorb 60/80 mallas, a 160° y 1.7 Kg/cm² de helio, en un aparato Beckman GC2).



En cromatoplaqa no se revela ni con ácido sulfúrico 2N y sulfato cérico al 1%, ni con permanganato de potasio, ni con vapores de yodo.

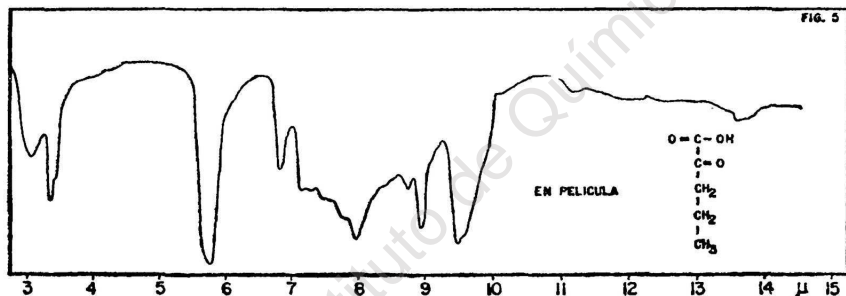
Acido α -ceto valeriano (VII).

El ácido α -ceto valeriano se obtiene por descarboxilación del éster etílico del ácido etil oxalacético.

En un matraz de fondo redondo de 500 ml colocado en una canasta calentadora, provisto con un refrigerante con un tubo de desprendimiento y un frasco barboteador con agua, se colocan 70 g de éster etílico del ácido etil oxalacético VI, se agregan 170 ml de H_2SO_4 al 10% y se hierve a reflujo hasta que cesa el desprendimiento de CO_2 (24 horas). Se deja enfriar a temperatura ambiente, se satura con

cloruro de sodio y la mezcla se extrae con éter. Los extractos combinados (2 l) se lavan tres veces con agua, se secan con sulfato de sodio y se concentra en rotavapor. Se agrega cloroformo, con lo que precipita ácido oxálico que proviene del exceso de oxalato de dietilo, se filtra y la solución se evapora a sequedad en el rotavapor. El residuo se destila a través de una columna de Vigreux de 20 cm colectándose la fracción que destila entre 80 y 84° a 10 mm. Se obtienen 24.2 g (rendimiento, 64.5%). No se revela en cromatoplaca, empleando los reactivos antes mencionados.

El producto se identificó por comparación de su espectro en el infrarrojo (Fig. 5), que resultó idéntico al espectro N° 18829 de la colección Sadtler (7) en donde se reporta un p.e. 88-90° a 12 mm.



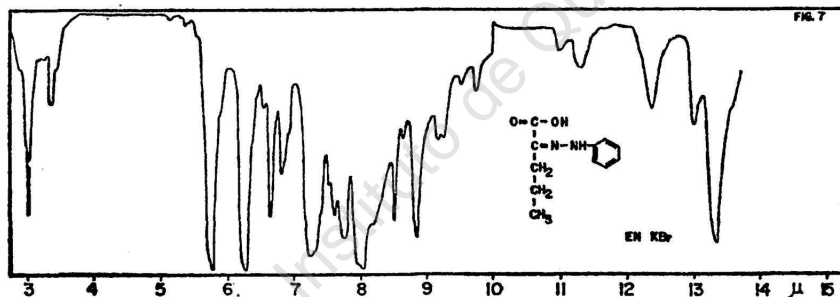
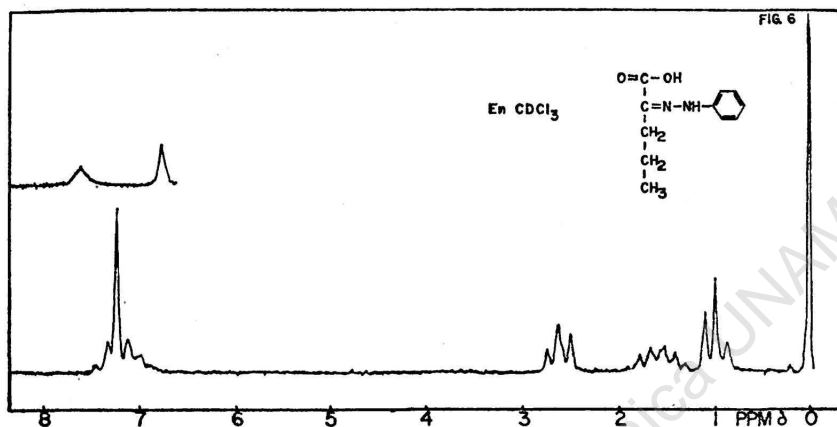
Fenilhidrazona del ácido α -ceto valeriánico (VIII) (8).

En un matraz de 250 ml se colocan 16.6 g de clorhidrato de fenilhidrazina disueltos en la mínima cantidad de agua destilada y se agregan 13.3 g de ácido α -ceto valeriánico VII. Se calienta en baño de vapor durante 30 minutos, se enfría en un baño de hielo y se extrae siete veces con éter. La fracción etérea (1 l) se lava con agua, se seca, se filtra y se concentra. Al agregar hexano cristaliza el producto (8.4 g, rendimiento, 36%). La muestra analítica se obtuvo por sublimación a 80° y 0.001 mm, p.f. 103-105° (d).

Anal. Calc. para $C_{11}H_{14}O_2N_2$: C, 64.06; H, 6.84; N, 13.58.

Encontrado: C, 64.21; H, 7.11; N, 13.48.

λ max. 292 (11,540) y 319 m μ (15,429). Espectro de resonancia magnética nuclear, Fig. 6. Espectro en el infrarrojo, Fig. 7.



Acido 2-carboxi-3-etil indol (IX).

En un tubo de Carius se coloca 1 g de la fenilhidrazona (VIII), 10 ml de dimetilformamida, 20 g de cloruro de zinc recién fundido y 40 ml de xileno. Se le pasa una corriente de CO_2 para desplazar el aire y se cierra el tubo a la llama. Se calienta en un horno de Carius a 142° durante 4 horas. Se deja enfriar hasta temperatura ambiente y luego se enfría exteriormente el tubo en un baño de acetona-hielo seco y se vierte el producto en agua.

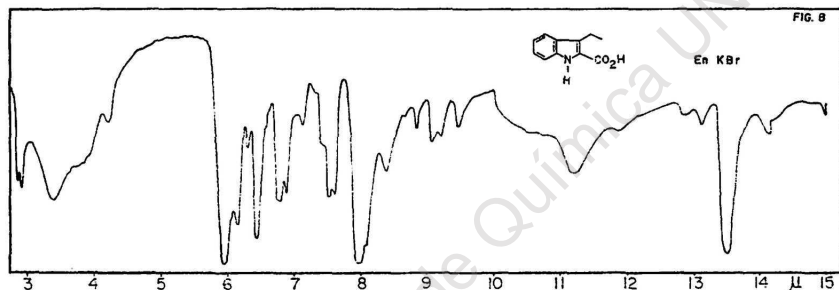
Se extrae con éter, la fase etérea se extrae con solución de hidróxido de sodio al 40%, la fase alcalina se enfría en baño de hielo y se acidula con ácido clorhídrico concentrado. Se extrae nuevamente con

éter y la fase etérea se lava con agua, se seca y concentra. Al agregar hexano cristaliza el ácido IX, que se purifica por sublimación a 120° y 0.001 mm y después por recrystalización de éter-hexano (rendimiento 10%, 91 mg). P.f. 169-173° (d).

Anál. Calc. para $C_{11}H_{11}O_2N$: C, 69.82; H, 5.86; N, 7.40.

Encontrado: C, 69.59; H, 5.82; N, 7.68.

λ max. 227.3 (19,362); 294 $m\mu$ (9,355). Espectro en el infrarrojo, Fig. 8.



Cloruro de ácido 2-carboxi-3-etil indol (X).

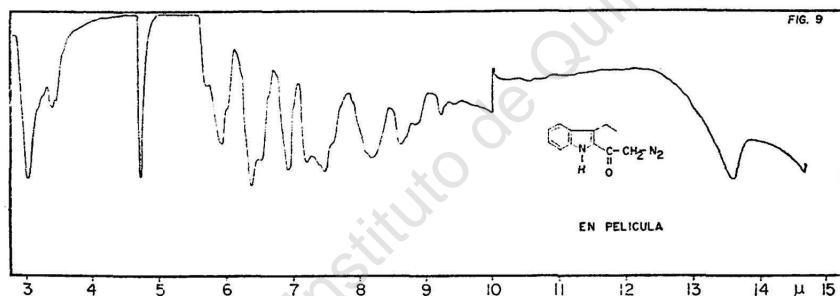
En un matraz de 50 ml se colocan 295 mg de 2-carboxi-3-etil indol, 200 mg de cloruro de tionilo y 3 ml de benceno anhidro. Se tapa el matraz con un tubo de cloruro de calcio y se calienta ligeramente para obtener una disolución total. Se deja reposar durante 12 horas a temperatura ambiente y luego se evapora el disolvente aplicando vacío y agregando cinco veces pequeñas cantidades de benceno y volviendo a evaporar, hasta que se elimina totalmente el cloruro de tionilo. El cloruro de ácido X que queda como residuo es muy inestable, por lo que no se pudo analizar.

Diazocetona del 2-carboxi-3-etil indol (XI).

En un matraz Erlenmeyer de 25 ml se colocan 320 mg del cloruro de ácido del 2-carboxi-3-etil indol y se disuelven en 10 ml de benceno anhidro. Por otro lado, se prepara en la campana una solución etérea

de diazometano a partir de 3.75 g de N-nitrosometilurea. Se transfiere la solución de diazometano a un matraz Erlenmeyer de 50 ml, con agitador magnético y enfriando exteriormente con hielo, y se le agrega lentamente la solución del cloruro de ácido. Se deja durante la noche a temperatura ambiente y luego se evapora a sequedad al vacío a temperatura ambiente.

En pruebas preliminares se observó que este compuesto era sumamente inestable, lo que se comprobó por medio de cromatoplasas; en ellas se podía ver la aparición de nuevas manchas que aumentaban en número en relación con el tiempo transcurrido. Por este motivo no se pudo analizar ni determinar sus constantes, con excepción del espectro en el infrarrojo que mostró el máximo característico de diazocetona a 4.75μ (Fig. 9).



Descomposición de la diazocetona XI.

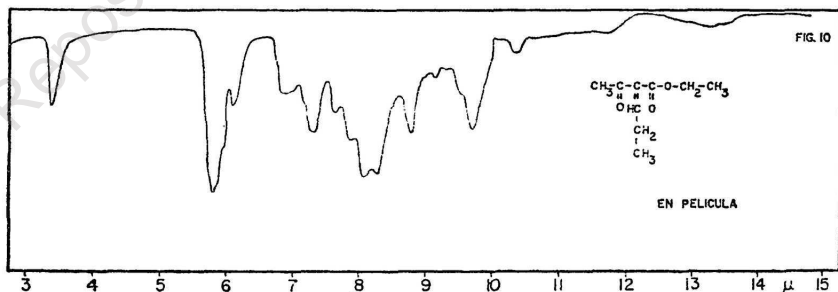
El último paso para obtener el éster V debería ser por descomposición de la diazocetona XI (9). En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocan 330 mg de la diazocetona XI, 50 ml de metanol y 330 mg de óxido de plata recién preparado. Se calienta una hora a reflujo, se agregan 300 mg más de óxido de plata y se deja otros 15 minutos a reflujo. Se deja enfriar a temperatura ambiente, se filtra a través de papel filtro duro y celita. La solución se evapora a sequedad al vacío. Se obtienen 216 mg de un aceite amarillo que se cromatografía en columna, usando como adsorbente 200 g de alúmina Wöelm, alcalina grado 1, eluyéndose inicialmente con benceno y colectándose fracciones de 50 ml. De las fracciones eluidas con cloroformo 100%,

se obtuvo un producto cristalino amarillo claro que da una sola mancha en cromatoplaqa; presenta fluorescencia verde intensa; p.f., 300°, rendimiento 1% (3 mg); λ max. 225, 235, 276, 293.5, 304, 365 y 383 m μ ; λ max. 5.87 μ .

Este producto cristalino, no es el éster metílico del ácido 3-etil indol-2-acético (V) deseado, ya que no presenta los máximos característicos de un indol 2,3 disustituido (λ max. 224, 277, 283 y 292 m μ); sin embargo no se llegó a identificar basándose exclusivamente en los espectros. Las demás fracciones se descomponen rápidamente por lo que se abandonó esta secuencia de síntesis y se procedió de acuerdo con el esquema B.

Ester etílico del ácido α -acetil- $\Delta\alpha$ -pentenóico (XII).

El producto XII no está descrito en la literatura. Se utilizó el método empleado para obtener el éster etílico del ácido α -etil hexenoico (10). En un matraz de 500 ml con agitador magnético, se colocan 130 g de acetato de etilo (1 Mol), 63.8 g de aldehído propiónico recién destilado (1.1 Mol), se enfría a -5° y se agrega gota a gota 1 g de piperidina en 2 ml de etanol, cuidando que la temperatura de reacción no suba de -5°. Se deja en el refrigerador a 4° durante 24 horas y luego se agregan 100 ml de solución acuosa de ácido acético al 1%. Se extrae con éter y la fase etérea se lava con agua, se seca con sulfato de sodio y se evapora a sequedad en rotavapor. El residuo se destila al vacío a través de una columna de Vigreux de 20 cm, recogiendo la fracción que destila entre 69 y 73° a 2 mm. Rendimiento 73%, (120 g). Esta fracción está constituida por dos productos que muestran



una polaridad muy semejante en cromatoplaça, el punto de ebullición es también muy próximo y probablemente se trata de los isómeros cis-trans; n_D^{20} , 1.4495; espectro en el infrarrojo (Fig. 10).

Ester etílico del ácido 2-acetil pentanóico (XIII) (11).

En un matraz de hidrogenación de 2 l, se prehidrogenan a presión y temperatura ambiente, 2 g de paladio al 5% en carbón. Después se agregan 60 g de α -propileno acetoacetato de etilo y se hidrogena nuevamente. Absorben 7 l de hidrógeno a 585 mm y 20°.

Se filtra sobre celita y se concentra en rotavapor. El residuo se destila a través de una columna Widmer de 25 cm, con chaqueta evacuada. Se recoge la fracción que destila entre 52-53° a 0.5 mm. Rendimiento 95% (90 g), que muestra una sola mancha en cromatoplaça. n_D^{20} , 1.4215.

Fenilhidrazona del éster etílico del ácido α -ceto valerianico (XIV).

Para obtener esta fenilhidrazona, se utilizó la reacción de Japp Klingeman (12). Conservando la temperatura a 3°, se prepara, en un matraz Erlenmeyer de 200 ml, cloruro de bencendiazonio, a partir de 9.3 g de anilina recién destilada, 25 ml de HCl concentrado, diluido con 50 ml de agua y 6.9 de nitrito de sodio finamente pulverizado.

En otro matraz de 1 l, de fondo redondo y boca ancha, se enfría exteriormente, con hielo seco y acetona, una solución de 37 ml de potasa acuosa al 50% y 215 g de hielo picado. Cuando está a 3° se agregan 17.2 g de α -propileno acetoacetato de etilo recién destilado y 150 ml de etanol y luego, lentamente y manteniendo la temperatura a 3°, la solución de cloruro de bencen diazonio. Al concluir la adición se continuó agitando 15 minutos más, sin el baño de hielo seco-acetona. Se agregaron 15 g de acetato de sodio en polvo y se extrajo con éter. La fase etérea se lavó hasta pH7, se secó y se concentró en rotavapor. El residuo, con p.f. 76-78°, fue idéntico al reportado por F. García (13).

El residuo (23 g) se utiliza en forma cruda para el siguiente paso.

Ester etílico del ácido 2-carboxi-3-etil indol (XV).

La ciclización se efectuó en condiciones más suaves que las empleadas en la obtención del ácido 2-carboxi-3-etil indol (IX).

En un matraz de 1 l de fondo redondo, colocado en una canasta de calentamiento se ponen 19 g de XIV, 50 ml de H_2SO_4 en 450 ml de alcohol absoluto y se hierve a reflujo en condiciones anhidras durante 18 hs. Se enfría a temperatura ambiente, se agregan 100 g de hielo picado, se extrae con éter etílico, y se lava con solución acuosa de K_2CO_3 al 1% hasta pH7. Se seca, se concentra en rotavapor y el residuo se cristaliza de éter-hexano. Se compararon sus constantes con el producto descrito en un trabajo anterior (13) y resultaron iguales. Rendimiento 56.7% (15 g).

Acido 3-etil indol-2-carboxílico (IX).

Por hidrólisis del éster XV con NaOH al 10% en metanol agua, se obtuvo el ácido IX, previamente descrito. Se preparó el cloruro del ácido 2-carboxi-3-etil indólico de la misma manera antes descrita.

N,N-Dimetilamida del ácido 3-etil indol-2-carboxílico (XVI) (14).

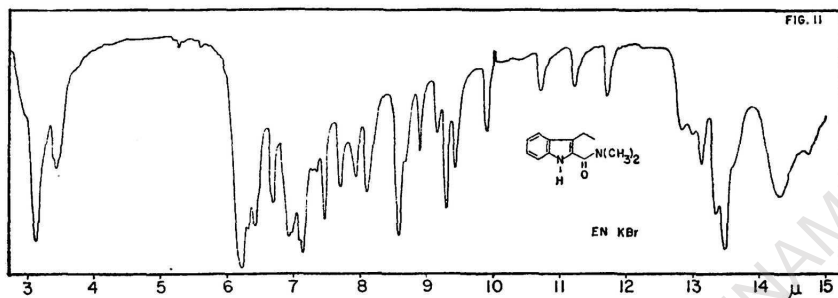
En un matraz Erlenmeyer de 1 l, con agitador magnético y termómetro, enfriado en un baño de hielo, se coloca una solución de 9 g de dimetilamina en 270 g de H_2O ; se agrega lentamente una solución de 18 g de cloruro de ácido X disuelto en la mínima cantidad de benceno anhidro; la temperatura se mantiene constante a 10°; cuando se ha concluido la adición, se deja 3 hs. más con agitación sin el baño frío, se deja reposar una noche, se extrae con éter siete veces, se lava con agua y se concentra en rotavapor. El residuo cristaliza de éter-hexano. Rendimiento 98% (17.9 g).

Se cristaliza dos veces de éter-hexano, una vez de metanol-agua, una vez de acetona-hexano y la muestra analítica se obtiene por sublimación a 120° y 0.001 mm. P.f. 154.5-155°.

Anal. Calc. para $C_{13}H_{16}N_2$; C, 72.19; H, 7.46; N, 12.95.

Encontrado:

C, 72.31; H, 7.56; N, 13.11.



λ max. 221 (36,070), 291 μ (12,685); espectro en el infrarrojo (Fig. 11).

El producto es muy insoluble en deutero cloroformo, por lo que no se pudo determinar su espectro de resonancia magnética nuclear.

3-Etil-2-(dimetil amino-metilen)-indol (XVII).

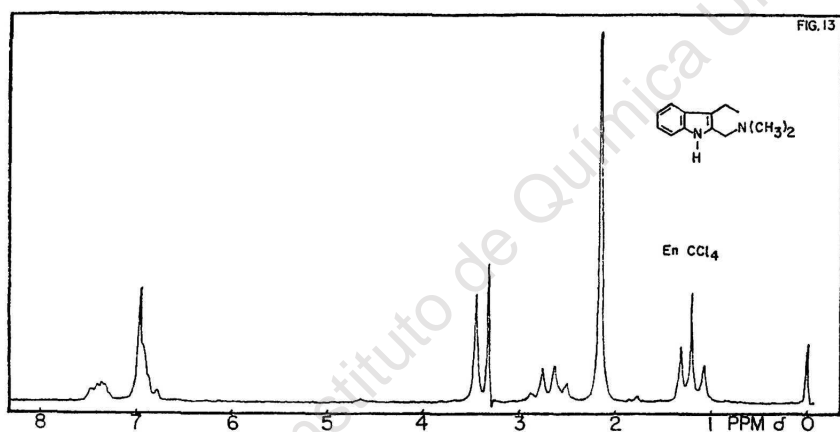
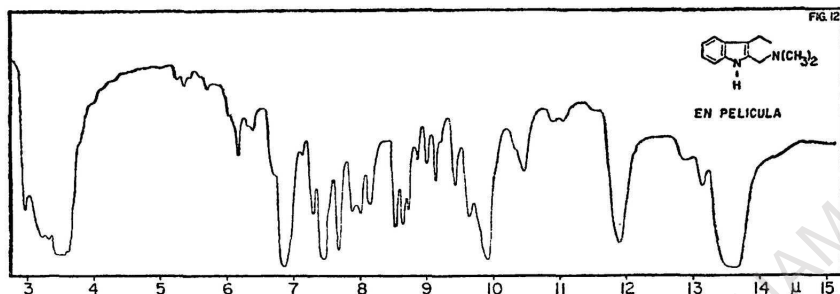
Se prepara tetrahidro furano anhidro por destilación de NaOH sólida, una vez de sodio metálico y luego dos veces de hidruro de litio y aluminio.

En un matraz de fondo redondo de 3 l con 3 bocas, provisto de agitador magnético, refrigerante, embudo de goteo, termómetro y trampa de gel de sílice anhidra, secado todo previamente a 150°, se colocan 160 ml de tetrahidrofurano y 8 g de LiAlH₄, y se gotean lentamente 16 g de la amida XVI disueltos en 160 ml de tetrahidrofurano. La temperatura no debe exceder de 20°; cuando se concluye la adición, se deja agitando 5 hs. más; a continuación se agregan 8 ml de H₂O gota a gota; 8 ml NaOH al 15% y 24 ml de H₂O (15). Se adicionan 150 g de Na₂SO₄ anhidro, se filtra sobre celita, lavando el precipitado repetidas veces con éter (100 ml) y con acetato de etilo (200 ml), el filtrado se concentra en rotavapor y luego se evapora hasta peso constante a 1 mm de presión. Por cromatoplaça se observa que es un solo producto.

Rendimiento 97% (14.5 g).

λ max. 220 (59,200), 276 (9,715).

Espectros en el infrarrojo, (Fig. 12) y de resonancia magnética nuclear. (Fig. 13).

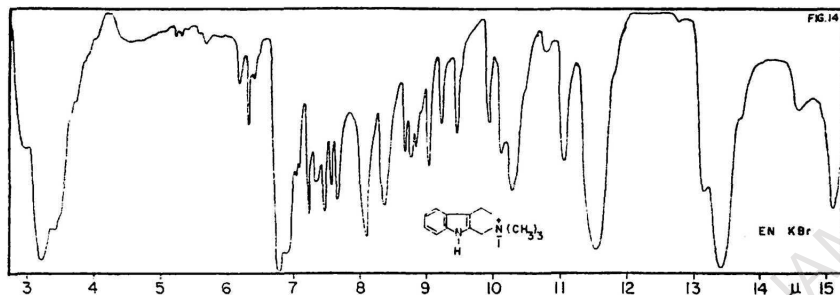


Yodometilato del 3-etil-2-(dimetil amino-metilen)-indol (XVIII).

En un matraz de 500 ml con agitador magnético y enfriado en un baño de hielo, se colocan 15 g de dimetil^a amina XVII y se agregan 20 ml de yoduro de metilo. Inmediatamente empieza a cristalizar el yodometilato, con gran desprendimiento de calor. Se filtra el precipitado y se lava con éter anhidro. Rendimiento 94.8% (24 g).

La muestra analítica se obtuvo después de cristalizar 2 veces de metanol-acetato de etilo y 2 veces de acetona-hexano.

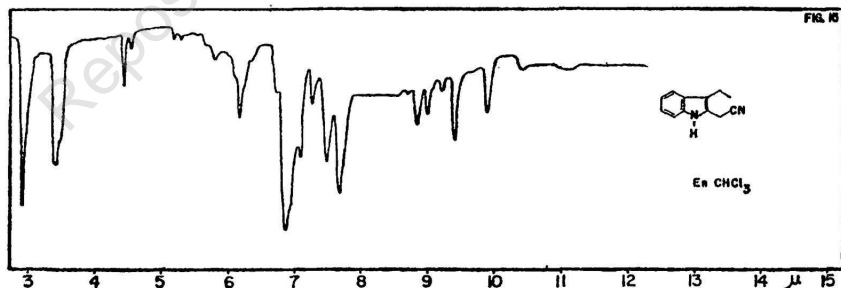
No muestra un p.f. definido; a 190° empieza a descomponerse.
 λ max. 225 (38,320); 276 (8,915); 283 (9,360); 292 μ (7,885).
 Espectro en el infrarrojo, (Fig. 14).



Anal. Calc. para $C_{13}H_{21}N_2I$: C, 49.00; H, 5.83; N, 8.17;
I, 37.00.
Encontrado: C, 49.10; H, 6.13; N, 7.97;
I, 36.70.

3-Etil 2-aceto nitril indol (XIX).

En un matraz de fondo redondo de 1 l, con refrigerante y termómetro, se colocan 20 g de yodometilato XVIII 550 ml de agua destilada y 40 g de cianuro de sodio, disueltos en 150 ml de agua. Se deja a 85° durante 10 hs. y a temperatura ambiente durante la noche. Después se enfría a 5° y se extrae con éter. Se lava la fase etérea, se seca y concentra en rotavapor. Cristalizan 9.3 g que se cromatografían en 1 kg de alúmina eluyendo con benceno-acetato de etilo 95-5. De las fracciones 23 a 43 cristaliza un producto con p.f. 77-78°. Rendimiento 46% (4.61 g). La muestra analítica se obtuvo por sublimación a 60° y 0.001 mm de Hg.



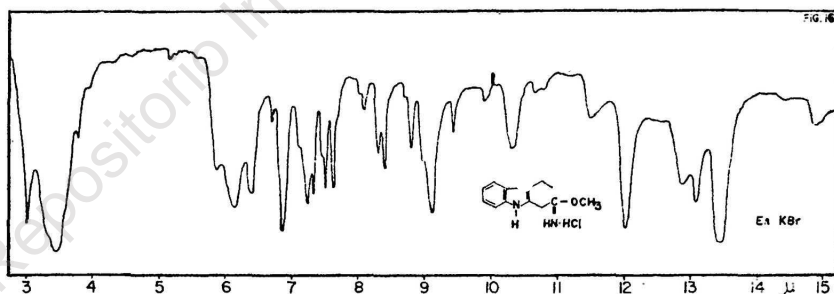
λ max. 223 (31,520); 275 (hombro) (6,570); 281.5 (6,832) y 291 μ (5,375). Espectro en el infrarrojo, (Fig. 15).

Anál. Calc. para $C_{21}H_{12}N_2$: C, 78.23; H, 6.57; N, 15.61;
P.M. 184.2.

Encontrado: C, 78.39; H, 6.73; N, 15.16;
P.M. 180 (método osmótico).

Clorhidrato del imino éster metílico del ácido 3-etil indol-2-acético (XX).

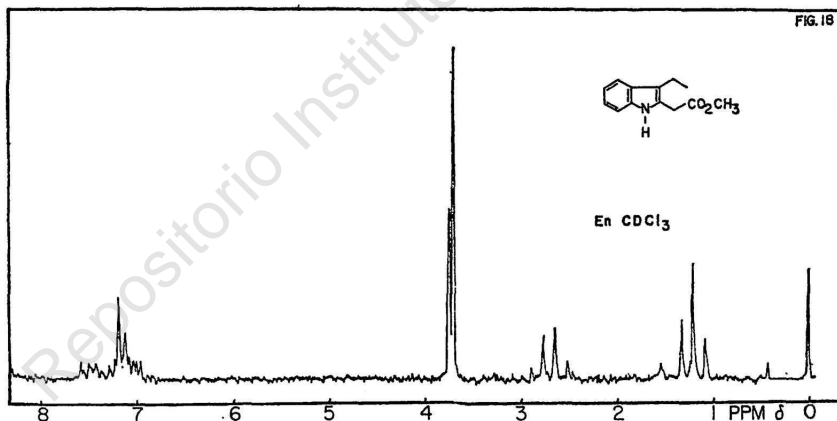
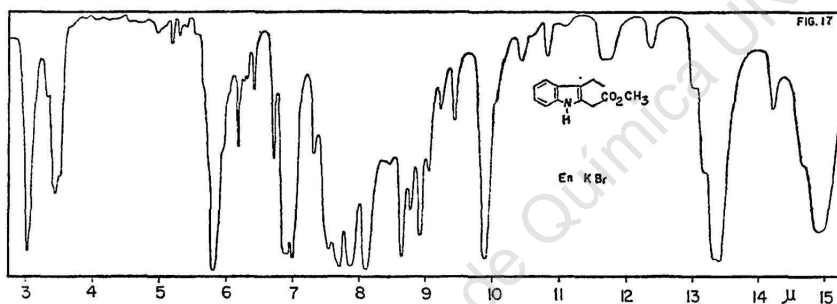
En un baño de acetona hielo seco, para mantener la temperatura a -15° , se coloca un matraz de fondo redondo de 50 ml con 1.868 g de nitrilo XIX, 0.4 ml de metanol absoluto, 25 ml de éter Grignard y se le burbujea cloruro de hidrógeno hasta saturar la solución, que cambia de color amarillo al rojo. Se tapa herméticamente y se deja a 5° durante 24 horas. Cristaliza el imino éster que se filtra y lava rápidamente con éter anhidro. Se cristaliza dos veces más en frío, de metanol-éter anhidros. Se obtienen cristales blancos que se descomponen rápidamente al aire, p.f. $127.5-129.5^\circ$. El espectro en el infrarrojo mostró bandas características del grupo imino (Fig. 16). Rendimiento 97.5% (2.4 g).



Ester metílico del ácido 3-etil indol 2-acético (V).

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocan 2 g del imino éster XX y se agregan agitando, 70 ml de agua. Después se

calienta en baño de vapor durante 30 minutos, se enfría con hielo y se extrae con éter. La fase etérea se lava con agua hasta neutralidad, se seca y se concentra en rotavapor. El residuo cristaliza de hexano (1.2 g, 70% de rendimiento). La muestra analítica se obtuvo por sublimación a 40° y 0.001 mm de mercurio. P.f. 51-52°; λ max. 224 (39,500), 277 (inflexión) (7,850), 283 (8,420) y 291.5 $m\mu$ (7,230). Espectro en el infrarrojo, (Fig. 17). Espectro de resonancia magnética nuclear (Fig. 18).

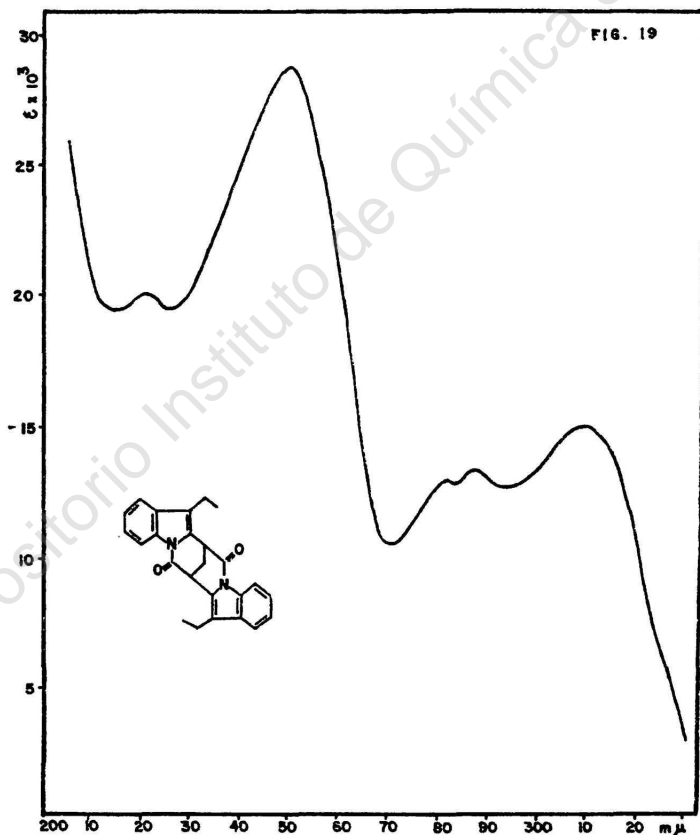


Anal. Calc. para $C_{13}H_{15}NO_2$: C, 71.86; H, 6.96; N, 6.45;
P.M. 217.

Encontrado: C, 71.98; H, 7.13; N, 6.32;
P.M. 212. (por método osmótico).

Ensayos de condensación y ciclización.

El objetivo para preparar el éster V era el de ensayar la condensación de dos moléculas con una de formol, para obtener el producto de aromatización IV. Se llevaron a cabo numerosos experimentos cambiando todas las variables, sin haber obtenido nunca el producto deseado. El curso de la reacción de cada experimento se controló por comparación directa en cromatoplaaca, entre el producto IV y los productos de reacción. Cuando aparecían manchas con el mismo Rf que el del producto deseado, se determinaba su espectro en el ultra-



violeta. Si había semejanza con el del producto IV (Fig. 19), sobre todo en el máximo a 250 μ en el ultravioleta, característico de este compuesto, se separaba una mayor cantidad y se determinaba su espectro en el infrarrojo, que debería ser semejante al del producto IV, mostrando máximos característicos de lactama, pero no de éster (3).

Bajo estas condiciones se hicieron ensayos de condensación empleando el éster (V) y paladio al 5 ó al 10% en carbón, formaldehído o paraformaldehído, poniendo las mezclas en tubo cerrado o en tubo abierto. Finalmente, en vista de los resultados negativos, se ensayó la condensación de dos moléculas del éster V con una de formaldehído para tratar, posteriormente, de ciclizar el producto obtenido; para este fin se emplearon diferentes medios, como ácido acético, anhídrido acético, etanol, metanol, piridina, piperidina, metóxido de sodio, etóxido de sodio y en ácido acético en presencia de dimetilamina.

Se volvió a repetir toda esta secuencia empleando el ácido libre obtenido por hidrólisis del éster V, también con resultados negativos.

Se seguía el desarrollo de la reacción por medio del espectro en el infrarrojo, para ver la desaparición del máximo correspondiente al grupo -NH del indol. Igualmente, se emplearon distintas condiciones de ciclización, buscando el producto deseado IV en la forma explicada anteriormente, pero tampoco se obtuvo el resultado deseado.

En total se llevaron a cabo 45 experimentos, con resultados negativos.

RESUMEN

No se logró sintetizar el producto IV obtenido por deshidrogenación con paladio en carbón de la estemadenina. Sin embargo, se obtuvieron diez productos no descritos en la literatura, que corresponden a los números V, IX, X, XI, XII, XVI, XVII, XVIII, XIX y XX de los esquemas de reacciones A y B.

Se determinaron también las constantes físicas (espectros en el ultravioleta, en el infrarrojo y de resonancia magnética nuclear), de productos descritos en el siglo pasado.

SUMMARY

When the alkaloid stemmadenine was dehydrogenated with paladium in charcoal, a product $C_{25}H_{22}O_2N_2$ was obtained, whose structure was determined by mass spectrum and NMR. In this work an attempt to synthesize it by two different approaches (Schemes A and B), was tried. The desired product was not obtained, but, in the process, ten new compounds were prepared (numbered V, IX, X, XI, XII, XVI, XVII, XVIII, XIX, and XX in schemes A and B).

The physical constants (UV, IR and NMR) of compounds described long ago, were also determined.

BIBLIOGRAFIA

1. F. Walls, O. Collera y A. Sandoval. *Tetrahedron*, **2**, 173 (1957).
2. O. Collera, F. Walls, A. Sandoval, F. García, J. Herrán y M. C. Pérezamador. *Este Boletín*. XIV, **3**. (1962).
3. A. Sandoval, F. Walls, J. N. Shoolery, J. M. Wilson, H. Budzikiewics y C. Djerrassi. *Tetrahedron Letters* 409 (1962).
4. C. Clerc-Bory y C. Mentzer. *Bull. Soc. Chim. France*. 436 (1958).
5. H. Gilman y A. H. Blatt. *Org. Syn. Col. Vol. II*, p. 272, John Wiley and Sons (1946).
6. H. Gilman y A. H. Blatt *Ibid.* p. 129. Sons (1946).
7. Sadtler Research Laboratoires. Philadelphia 2, Pa. Sadtler Standard Spectra, Espectro N° 18829.
8. V. V. Feofilaktov y V. N. Zaitzen. *c. f. Chem. Abs.* **38**, 1211 (1944).
9. W. E. Bachmann y W. S. Struve. *Org. Reac.* Vol. I, **38**, John Wiley and Sons (1942).
10. A. C. Cope y C. M. Hofman. *J. Am. Chem. Soc.* **63**: 3456 (1941).
11. B. Burton. *Am. Chem. J.*, **3**, 385 (1881).
12. J. Japp y F. Klingemann. *Ber.*, **20**, 2942, 3284 (1887).
13. F. García, Tesis Profesional, Escuela Nacional de Ciencias Químicas, UNAM (1961)
14. W. Schindler. *Helv. Chim. Acta*, **40**, 2156 (1957).
15. R. L. Hinman. *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 1645 (1956).