

9
24



Universidad Nacional Autónoma de México

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**

**NUEVA RUTA PARA LA SINTESIS DE INDOLES,
MODIFICACION AL METODO DE FISCHER.**

FALLA DE ORIGEN

T E S I S

**Que para obtener el Título de
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA**

presenta

GEORGINA ENRIQUETA ESPINOSA PEREZ



V N A M

Cuatitlán Izcalli, Estado de México, 1969



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

INTRODUCCION	1
ANTECEDENTES	2
DISCUSION	8
PARTE EXPERIMENTAL	21
CONCLUSIONES	30
APENDICE	31
BIBLIOGRAFIA	37

INTRODUCCION

Hoy en día, cuando la sociedad moderna ha llegado a poseer un alto cúmulo de conocimientos y medios tecnológicos para cubrir las necesidades básicas del hombre, causa insatisfacción el saber que muchos de esos medios no están al alcance de gran cantidad de seres humanos.

Es por ello, que hoy más que nunca, surge en países en vía de desarrollo, la necesidad de convertirse en productores de sus propios bienes, adecuando a sus necesidades los recursos y la tecnología.

Dentro de este marco, se ubica México como gran consumidor de colorantes y más concretamente de colorantes catiónicos, los cuales obtiene, en su mayoría, a través de compañías transnacionales, a costos muy elevados.

Esto hace necesario, un mayor desarrollo en el área de investigación de este tipo de productos por parte de la industria nacional, para así obtenerlos a un menor costo y si es posible con una mejor calidad.

El objetivo del presente trabajo es el de proponer una ruta alterna para la síntesis del 2,3,3-trimetil-3H-indol, ya que productos derivados de él, forman parte de la estructura de una amplia gama de colorantes catiónicos.

La síntesis del 2,3,3-trimetil-3H-indol se propone realizar por el método de Fischer, utilizando como catalizador ácido a una arcilla bentonítica.

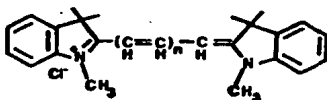
ANTECEDENTES

Algunos derivados del núcleo indólico son usados en la preparación de ciertos colorantes del tipo catiónicos.

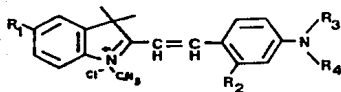
Así se tiene que una clase importante de estos colorantes que proporcionan las tonalidades que van del amarillo al rojo azulado son derivados del 1,3,3-trimetil-2-metileno-Indolina (5) <Base de Fischer> y el 1,3,3-trimetil-4^o indolina acetaldehído (6) <Aldehído de Fischer>, siendo la característica principal la presencia del grupo funcional metino, por lo que también reciben el nombre de colorantes metínicos¹.

Este tipo de colorantes, tradicionalmente han sido utilizados como sensibilizadores fotográficos, pero recientemente se ha incrementado su importancia por su uso en la tinción de fibras acrílicas, políester y nylon².

Algunos ejemplos de estos colorantes son:

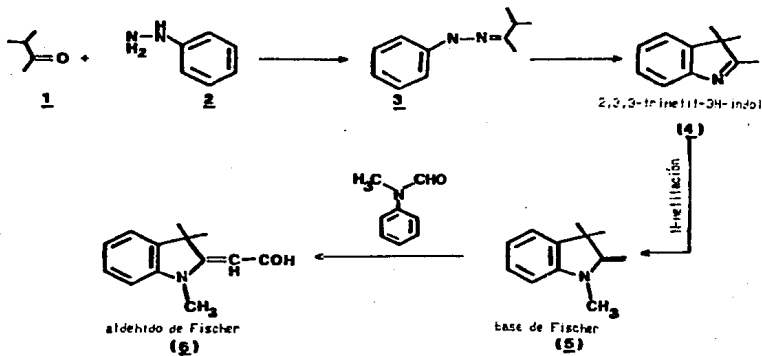


AMRILLO BASICO



R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	
H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ Cl	C ₂ H ₅	VIOLETA BASICO
H	H	CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₃	ROJO BASICO
CO ₂ CH ₃	H	-O ₂ H ₅	CH ₃	AMARILLO BASICO

Tanto la Base (5), como el Aldehído de Fischer (6) se pueden obtener por la siguiente ruta:



Como se puede apreciar el 2,3,3-trimetil-3H-indol (1) es la materia prima para la obtención de 5 y 6.

Un gran número de métodos de preparación de indoles han sido publicados destacándose entre ellos: la síntesis de Madelung³, la síntesis de Bishier⁴, la síntesis de Nenitzescu⁵, la síntesis de Fischer^{6,7,8} y algunas reacciones fotoquímicas y térmicas⁹.

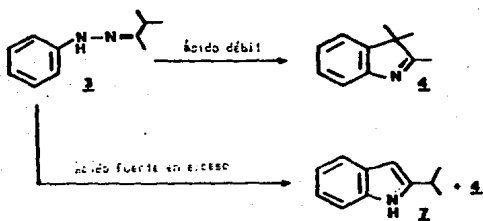
La síntesis de Fischer fue realizada por primera vez en el año de 1883 por Fischer y Jourdan y consiste en la transformación de una arilhidrazona en su correspondiente indol mediante catálisis ácida⁷.

Una gran gama de ácidos de Lewis y de Brønsted-Lowry han sido utilizados como catalizadores en esta síntesis, destacándose entre ellos el $ZnCl_2$ ⁶, algunos ácidos minerales¹⁰, el ácido polifosfórico (APF)¹¹, el ácido acético y el trifluoruro de boro¹².

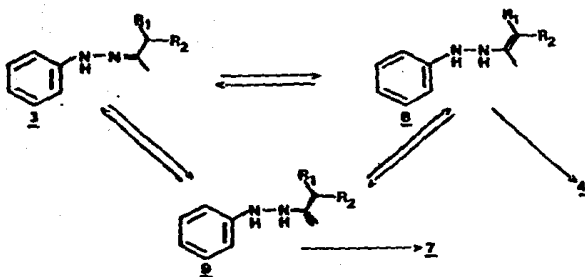
El mecanismo de esta reacción fue investigado por Robinson y Robinson^{7,8}, donde se propone un proceso de ciclización intramolecular, el cual ha sido aceptado por otros autores con algunas pequeñas modificaciones.

En el caso de las alquil-metil-fenilhidrazonas que no presentan simetría, se demostró que la dirección de la ciclización depende de la naturaleza del catalizador ácido, ya que al utilizarse como catalizador un ácido débil o cantidades equimolares de un ácido fuerte con la correspondiente alquil-metil-fenilhidrazona, el anillo se cerraba

en el átomo de carbono terciario; así mismo se demostró que en presencia de un exceso de ácido fuerte como es el H_2SO_4 o APF se ciclan predominantemente en el átomo del carbono del metilo¹³.



Una posible explicación de este comportamiento es el de tener en cuenta el curso que puede seguir la reacción, ya que depende del equilibrio entre **8** y **9** y más específicamente del efecto estérico en el estado de transición el cual se ve afectado por la fuerza del ácido^{10,14,15}



Otros estudios, han demostrado que el equilibrio hidrazobenceno-enehidrazina en medio ácido acuoso realizan la hidrólisis de esta especie, revirtiendo el equilibrio a la formación de la fenilhidrazina y la cetona original^{16,17}.

El 2,3,3-trimetil-3H-indol a sido sintetizado por el método de Fischer, utilizando como catalizadores de la reacción diferentes ácidos, tales como: ZnCl₂, AcOH, KHSO₄, H₃PO₄, HCl, APF y H₂PO₄, con rendimientos que van desde el 73% hasta el 98%¹⁰.

Recientemente la arcilla bentonítica (tossil optimum-extra, Química Sumex, S.A., Puebla, México), ha sido utilizada en varias reacciones y en algunas de ellas se le ha observado un comportamiento similar a un ácido de

Dado el fácil acceso y el bajo costo de la arcilla bentonítica, así como la importancia industrial del 2,3,3-trimetil-3H-indol el objetivo del presente trabajo es el de proponer el uso de la tierra bentonítica como catalizador ácido en la síntesis de **1** a partir de la isopropil-metil-fenilhidrazona **3**.

DISCUSION

Para cumplir con el objetivo antes planteado, se propuso una serie de reacciones en las que se estudió bajo diferentes condiciones de reacción el comportamiento de la isopropilmetil-fenilhidrazona (3), la cual fue utilizada como sustrato inicial en todas ellas.

Las mezclas de reacción fueron cuantificadas y analizadas por cromatografía de gases y en algunos casos por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas.

Ya que no se contaba con muestra auténtica de 2,3,3-trimetil-3H-indol (4) para el análisis cromatográfico, se sintetizó este mediante la técnica de Snyder y Curtis¹².

Una revisión bibliográfica reveló que aparentemente 4 se sintetizó por primera vez usando esta técnica, la cual consiste en hacer reaccionar a 3, con éterato de trifluoruro de Boro en presencia de ácido acético.

De esta reacción se obtuvo una mezcla que al cuantificarse por cromatografía de gases se detectó un rendimiento relativo del 72 % de 4.

Esta mezcla se separó por cromatografía en columna, empacada con gel de sílice, eluyéndose con una mezcla de hexano:acetato de etilo (1:1).

De las fracciones menos polares se obtuvo un aceite amarillo que se identificó como 4 y de las fracciones de mayor

polaridad se obtuvo un sólido blanco con p.f. 115-120 °C que fue identificado como acetato de fenilhidrazina (10).

La identidad de 4 y 10 fue comprobada al comparar las propiedades físicas y los datos espectroscópicos obtenidos experimentalmente con los publicados para el 2,3,3-trimetil-3H-indol y para el acetato de la fenilhidrazina respectivamente^{21,22}.

En la primera serie de reacciones propuestas para indolizar por el método de Fischer a la isopropil-metil-fenilhidrazona, esta se preparó in situ, utilizándose como disolvente al cloroformo.

En estas disoluciones se estudió el posible efecto que tendría el disolvente sobre 3, al mantener la disolución cloroformica de 3 a reflujo durante diferentes tiempos.

Como se observa en el cuadro I (ver apéndice), con la sola presencia de cloroformo y calor, 3 se indoliza produciendo el 2,3,3-trimetil-3H-indol 4, observándose a 1 hr de reacción, una abundancia relativa de éste del 21.4%, la cual decrece conforme aumenta el tiempo de reflujo; así mismo se observa que bajo estas condiciones de reacción se presentaban varios productos secundarios que no fueron identificados. Estos datos sugieren que posiblemente 4, una vez formado es susceptible de descomponerse cuando se calienta en cloroformo.

El siguiente parámetro que se estudió, fue el efecto de la presencia de la arcilla bentonítica en disoluciones cloroformicas, en las cuales se varió la cantidad de arcilla manteniéndose constante el reflujo durante 1 hr.

El cuadro II (ver apéndice) nos muestra que al estar presente la arcilla, la indolización no se lleva a cabo, pero en cambio se observa que la descomposición de 3 se inhibe notablemente al utilizarse 1 g de arcilla bentonítica.

Al analizar los resultados obtenidos, se observa que estos son contrario a lo esperado, ya que se consideraba que la arcilla actuaría como catalizador en el proceso de indolización, esperándose un mayor rendimiento de 1, lo cual no fue observado.

Ya que estas condiciones no fueron favorables para la indolización de 3, se procedió a modificar la temperatura de reacción, llevándose esta, ahora a temperatura ambiente (t.a).

Nuevamente 3 se preparó in situ y se utilizó como disolvente al cloroformo, estudiándose en estas disoluciones el posible efecto que tendría el disolvente sobre 3 a t.a. (ver apéndice cuadro III).

Los resultados nos muestran que al mantener la disolución durante 1.5 hrs con agitación constante, la abundancia del producto indolizado alcanza un máximo del 19.2 % cuando el disolvente es evaporado a t.a.

En este paso de la reacción se observó que la forma de evaporar el disolvente influye substancialmente en el resultado final, ya que al evaporar el disolvente de una muestra en baño maría la abundancia del producto indolizado disminuye, por ejemplo: en la etapa de reacción de 1.5 hr la abundancia de 1 decreció de 19.2 % a 3.7 %.

La comparación de los resultados obtenidos al evaporar el disolvente por estas dos vías se observa en el cuadro III (ver apéndice).

Así mismo, en este cuadro se observa la presencia de un producto no identificado al que se le llamó B, así como la presencia de fenol (11), el cual se identificó por cromatografía de gases acoplada con espectrometría de masas.

La presencia de estos dos compuestos en estas y en posteriores reacciones, coinciden con el resultado obtenido del análisis por cromatografía de gases de la fenilhidrazina (2), en el que se detecta como impurezas de ésta, tanto a 11 como al producto B.

Otro parámetro que se estudió en estas reacciones llevadas a cabo a temperatura ambiente es el efecto de la agitación en el sistema.

Para detectar la influencia de este parámetro en la reacción, se estudio el comportamiento de una disolución clorofórmica de 3 preparada in situ durante 1 hr, manteniendo el sistema sin agitación, a t.a

Los resultados obtenidos se observan en el cuadro IV (ver apéndice) y se comparan con los resultados de las reacciones en las que se mantuvo durante 1 hr, con agitación constante y a t.a el sistema.

Como se observa en este cuadro, el mantener sin agitación el sistema y evaporar el disolvente a t.a, favorece la indolización de 3, obteniéndose así un aumento en la abundancia de 4 de aproximadamente del doble, que cuando la reacción se mantuvo con agitación constante.

Así mismo se observó en estas reacciones que al evaporar el disolvente en baño maría, no se detecta la presencia de 1 con lo que se confirma que a temperaturas mayores a la ambiental 1, es susceptible de descomposición.

Otra variable que se ha mantenido hasta ahora constante es la presencia de agua en el sistema, la cual es producto de la formación de la isopropil-metil-fenilhidrazona (3).

Con el objetivo de detectar si la presencia de estas pequeñas cantidades de agua interfieren en el proceso de indolización, se realizaron nuevas reacciones en donde la metil-isopropil-fenilhidrazona (3) fue previamente purificada por destilación a presión reducida.

Estas reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, con agitación constante durante 1 hr y sólo se estudiaron los resultados obtenidos cuando el disolvente fue evaporado a t.a.

Al analizar los resultados de estas reacciones, los cuales son presentados en el cuadro V (ver apéndice), se observa que cuando el sistema se mantiene con agitación constante, la abundancia relativa de 1 es muy alta, alcanzando rendimientos hasta del 66.12 %.

También en el cuadro V, se comparan los resultados obtenidos de este estudio con los obtenidos en las reacciones en las que se utilizó a 3 preparada in situ bajo condiciones similares de reacción.

Como se observa (cuadro V), en esta nueva reacción se obtiene una abundancia relativa mayor de 1, que en las reacciones en donde 3 fue preparada in situ, por lo que se infiere que la presencia de agua interfiere en el proceso de

Indolización.

Después de haber estudiado el efecto que tendría el cloroformo sobre 3, al estar bajo diferentes condiciones de reacción, se procedió a analizar el efecto de la presencia de arcilla bentonítica en disoluciones de este tipo, manteniéndolas con agitación constante a t.a por 1 hr.

En la primera serie de reacciones en las que se estudio el efecto de este nuevo parámetro, se utilizó a 3 preparada in situ. (cuadro VI, ver apéndice).

Como se observa en este cuadro, al aumentar la cantidad de arcilla aumenta la abundancia relativa de 4, obteniéndose la máxima abundancia de este, cuando se utilizan 10 g de arcilla bentonítica.

Este resultado se tomó como base para repetir el proceso bajo las mismas condiciones de reacción, pero utilizando ahora a 3 purificada por destilación a presión reducida.

En esta reacción se obtuvo un rendimiento relativo de 4 del 8.2 % así como varios productos de descomposición.

También en esta reacción se obtuvo un producto sólido (A) que descompone a 210 °C y es soluble en metanol y agua.

Conjuntando la información hasta ahora presentada, se identifican dos reacciones en las cuales se han obtenido los mejores rendimientos de 4, siendo estas:

1) La reacción de 3, purificada por destilación a presión reducida, en cloroformo, con una abundancia de 4 del 66.12%.

2) La reacción de 3, preparada in situ, en

cloroformo en presencia de 10 g de arcilla bentonítica, con una abundancia del 65-70% para 1.

Ambas reacciones se llevaron a cabo a t.a con agitación constante durante 1 hr y el disolvente fue evaporado a t.a.

Como se observa, la abundancia del 2,3,3-trimetil-3H-indol (1) en ambas reacciones es muy semejante, siendo los únicos factores que distinguen a una reacción de otra: la ausencia de agua y de arcilla bentonítica en el primer caso y la presencia de agua y 10 g de arcilla en el segundo.

Esta observación, nos hace proponer que la posible función que desempeña la arcilla bentonítica en este tipo de reacciones, no es la de un catalizador ácido que promueva la indolización de 3; sino la de eliminar el agua del medio de reacción y dejando así al cloroformo en posibilidad de que reaccione con 3 para producir 1.

La función asignada a la arcilla bentonítica se respalda en los resultados obtenidos de las reacciones en las que se mantuvo en contacto a soluciones clorofórmicas de 3 preparada in situ con un agente desecante, como es el sulfato de sodio anhidro.

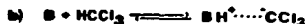
Estas reacciones se realizaron a t.a y se mantuvo un sistema con agitación constante y otro en ausencia de esta; en ambos casos se siguió el curso de la reacción durante 1 y 1.5 hrs y se evaporó el disolvente a t.a (cuadro VII, ver apéndice).

Si se comparan los resultados presentados en este cuadro, con los resultados obtenidos en las reacciones en que sólo se mantuvo en contacto a 3 (preparada in situ) con cloroformo, bajo condiciones de reacción semejantes (cuadro V),

se observará que la abundancia del producto indolizado es mayor, en las reacciones donde se utilizó sulfato de sodio anhidro.

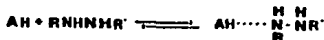
Confirmándose, que en soluciones cloroformicas anhidras la reacción de indolización se ve favorecida.

El proponer como agente indolizante al cloroformo y específicamente como catalizador ácido en la indolización de 3, se basa en el conocimiento de que algunos disolventes como el cloroformo, pueden actuar al mismo tiempo como ácido o como base de Brønsted y Lowry, formando equilibrios²³ del siguiente tipo :



estableciendo en el equilibrio (a), un enlace complejo de hidrógeno y en equilibrio (b), un enlace entre un par de iones por medio de hidrógeno.

Así mismo se ha descrito¹⁶, que los compuestos hidrazo pueden actuar como base de Brønsted y Lowry o como base de Lewis, que al estar presentes frente a un disolvente que se comporte como un ácido de Lewis o de Brønsted y Lowry se esperaría que establecieran un equilibrio intermolecular del tipo (c).



Si se propone este mecanismo como posible vía de indolización de 3 para la obtención de 4 se justifica el hecho de que en las reacciones donde se mantuvo solamente en contacto al cloroformo 3 (purificada por destilación a

presión reducida) durante 1 hr a t.a con agitación constante, se obtuviera el 2,3,3-trimetil-3H-Indol (1) con una abundancia de 66.12%.

Así mismo, en la reacciones en las que se utilizó a 3 preparada in situ y se mantuvo en contacto con cloroformo y 10 g de arcilla durante 1 hr a t.a con agitación constante, la producción de 1 también se justifica, ya que como anteriormente se propuso la función que desempeña la arcilla en esta reacción es la de eliminar el agua presente en el sistema, brindando así la posibilidad de que el cloroformo, ya libre de agua, reaccione con 3 para producir 1.

Experimentalmente esta propuesta se demostró, con los resultados de las reacciones en las que se utilizarón disolventes diferentes al cloroformo y que a continuación se presentan:

Al poner en contacto a una disolución bencénica de 3 preparada in situ con 1 g de arcilla bentonítica a reflujó durante 1 y 2 hrs (cuadro VII, ver apéndice) se observó que 3 no se indolizaba, mas en cambio se detectó que la abundancia relativa de esta decrecía al aumentar el tiempo de reacción, obteniéndose así una serie de productos no identificados.

También se observó en este estudio, que después de transcurrir 1 hr de reacción y filtrar la arcilla, la forma de evaporar el disolvente influye en el resultado final, ya que al evaporar el disolvente en b.m se detecta la presencia de fenilhidrazina (2), la cual no se encontraba presente cuando se evaporó el disolvente a t.a

Este tipo de comportamiento está confirmado por el trabajo de otros investigadores¹³, en el cual se regeneró a compuestos carbonílicos de aldo y cetoximas con arcilla bentonítica, bajo condiciones de reacción similares.

Otra reacción que se estudió, fue en la que se mantuvo con agitación constante a t.a a una disolución bencénica de 3 preparada in situ con 10 g de arcilla; como resultado de esta reacción se obtuvo una serie de productos, siendo el más abundante 3 con un 16.07%.

Esta última reacción se repitió bajo las mismas condiciones, utilizándose metanol como disolvente.

De este nuevo estudio se detectó que la abundancia final de 3 fue del 74.23 % y de 0.0 % para 4.

ALQUIL-REDUCCION DE 4

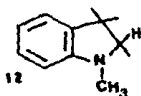
La reacción de alquil-reducción del 2,3,3-trimetil-3H-Indol (4) fue realizada con el objetivo de producir la respectiva N-alquilindolina.

Este tipo de reacciones en las que se reduce el doble enlace del indol seguido de la N-alquilación, ha sido ampliamente estudiado. El método de formaldehído/borohidruro de sodio en medio acuoso ácido, fue utilizado en el presente trabajo para la reacción de alquil-reducción de 4.

Este método fue propuesto por A. Giannini y modificado por él mismo¹⁴, para la N-permetilación de aminas aromáticas primarias y secundarias. Una revisión bibliográfica reveló que aparentemente este método no había sido utilizado antes para reacciones de alquil-reducción de indoleninas, específicamente de 4.

De estas reacciones se obtuvo una mezcla que se purificó por cromatografía en columna empacada con gel de sílice y eluida con una mezcla de hexano:acetato de etilo (10:1).

De las fracciones de menor polaridad, se obtuvo un aceite de color amarillo, con un peso molecular de 175 que corresponde a una fórmula mínima de $C_{12}H_{17}N$ la cual esta de acuerdo para la 1,2,3,3-tetrametilindolina (12), que es el producto esperado de la reacción.



El espectro de I.R. ($CHCl_3$) muestra bandas en 1610cm^{-1} y 740cm^{-1} que corresponden a dobles ligaduras ($C=C$) y a benceno orto sustituido respectivamente.

El espectro de RMN'H (80 MHz), espectro 1, muestra tres singletes en 1.00 ppm, 1.25 ppm y en 2.65 ppm que integran cada uno para tres hidrógenos que corresponden a $-CH_3$ sustituidos los dos primeros en la posición tres de la indolina y el tercero en la posición uno ($>N-CH_3$).

Así mismo en este espectro se presenta un doblete en 1.15 ppm ($J=6\text{ Hz}$), que integra para tres hidrógenos correspondientes al metilo sustituido en la posición dos de la indolina y en 2.85 ppm se observa un cuarteto ($J=12\text{ Hz}$) que integra para un hidrógeno sustituido en la posición dos de la indolina.

El espectro de RMN'H también presenta una señal múltiple centrada en 6.80 ppm, que integra para cuatro hidrógenos que cooresponden a los cuatro hidrógenos

aromáticos.

En Espectrometría de Masas se observaron pérdidas sucesivas de 15 una, presentándose fragmentos en m/z 160 (175- CH_3), 145 (160- CH_3) y 130 (145- CH_3), que corresponden a los tres metilos substituidos en la posición uno y tres de la indolina.

Los fragmentos m/z 115 (130- CH_3) y 144 (145-H) corresponden al metilo substituido en la posición dos de la indolina y al hidrógeno substituido en la misma posición respectivamente.

Además de 12, en las fracciones de mayor polaridad se aisló un aceite amarillo (13), con peso molecular de 161, que corresponde a una fórmula mínima $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}$.

El espectro de I.R. (CHCl_3) presenta bandas características para N-H (3360 cm^{-1}), dobles ligaduras (1610 cm^{-1}) y benceno orto substituido (740 cm^{-1}).

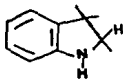
El espectro de RMN'H (80 MHz), espectro 2, mostró singuletes en 1.05 ppm y en 1.30 ppm que integran cada uno para tres hidrógenos que corresponden a dos metilos, así mismo se observó un singulete en 3.55 ppm que integra para un hidrógeno y un doblete en 1.20 ppm ($J=6\text{ Hz}$) que integran para tres hidrógenos pertenecientes a un metilo.

El espectro de RMN'H también muestra un cuarteto en 3.50 ppm ($J=12\text{ Hz}$) que integra para un hidrógeno y una señal múltiple centrada en 6.90 ppm que integra para cuatro hidrógenos de tipo aromático.

Esta información concuerda con los fragmentos presentes en Espectrometría de Masas en donde se observan pérdidas

sucesivas de 15 una m/z 146 (161-15), 131 (146-15) y 115 (130-15) que corresponden a la pérdida de tres metilos. Así mismo se observa la pérdida de 1 una m/z 130 (131-1) que corresponde a la pérdida de un hidrógeno.

La comparación de los datos espectroscópicos de los productos 12 y 13, permitió identificar a 13 como la 2,3,3-trimetil indolina.



13

PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato FISCHER-JONES y no están corregidos.

Los espectros de infrarrojo (I.R.) fueron determinados en un espectrofotómetro PERKIN-ELMER 337 y en un espectrofotómetro NICOLET-5, SX. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear protónica (RMN¹H), fueron realizados en un espectrómetro FT-80 A VARIAN. Los desplazamientos químicos están dados en ppm, utilizando como referencia interna TMS. Las constantes de acoplamiento están dadas en Hz. La multiplicidad se expresa como sigue: (s) singulete, (d) doblete, (t) triplete, (c) cuarteto, (m) señal múltiple. Los espectros de masas (EM) fueron determinados en un espectrómetro de masas HEWLETT-PACKARD 5985 B GS/MS.

Las cromatografías en columna se realizaron con gel de sílice 60 Merck (70-230 mesh ASTM).

Las mezclas de reacción fueron analizadas y cuantificadas por cromatografía de gases y cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas.

Las condiciones de separación cromatográficas fueron:

- a) Cromatografía de gases: cromatógrafo HP 5880 A equipado con un ionizador de flama y una columna de 5' x de fenil-metil-silicon, de 25 m de longitud por 0.32 mm de diámetro interno.
- b) Espectrometría de Masas: espectrómetro FINIGAN-

QUADRUPOLE.

En cromatografía de gases se determinó el tiempo de retención de la isopropil-metil-cetona (1), de la fenilhidrazina (2), de la isopropil-metil-fenilhidrazona (3), del 2,3,3-trimetil-3H-indol (4) y del fenol (11) con muestras auténticas.

En todas las reacciones de indolización se utilizó 1.6×10^{-2} moles de isopropil-metil-fenilhidrazona (3) preparada in situ, a no ser que se señalen otras condiciones.

La arcilla utilizada fue "tonsil optimun extra" y fue tratada previamente de la siguiente manera:

Se mantuvo a reflujo con benceno anhidro durante 3 hrs, posteriormente se filtró y secó en la estufa a 240 °C por un período de 24 hrs.

ISOPROPIL -METIL-FENILHIDRAZONA (3)

La preparación de 3 se realizó mezclando 1.6×10^{-2} moles (1.57 ml) de fenilhidrazina (2) con 3.2×10^{-2} moles (1.95 ml) de isopropil-metil-cetona (1) a temperatura ambiente (1.a). La reacción es espontánea obteniéndose un aceite amarillo, el cual se purificó por destilación a presión reducida, determinándose por cromatografía de gases una pureza del 98%. La identidad de 3 fue confirmada al comparar las propiedades físicas y los datos espectroscópicos con muestra auténtica.

2,3,3-trimetil-3H-indol (4)

A la isopropil-metil-fenilhidrazona (3) se le adicionaron 4.5 ml de ácido acético glacial y 2.18 ml de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. La reacción se mantuvo a reflujo durante 15 min. Posteriormente la mezcla se vertió en 25 ml de agua y se extrajo con éter etílico, lavándose la fase orgánica consecutivamente con una solución saturada de bicarbonato de sodio hasta neutralización. Posteriormente se seco con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente, obteniéndose un aceite color ambar que al ser analizado por cromatografía de gases se detectó una abundancia relativa del 72% de 4. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna empacada con gel de sílice, eluyéndose con una mezcla de hexano:acetato de etilo (1:1).

De las fracciones menos polares se obtuvo un aceite amarillo que se identificó como el 2,3,3-trimetil-3H-indol (4).

De las fracciones de mayor polaridad se obtuvo un sólido color blanco con pf 118-120 °C, que se identificó como

acetato de fenilhidrazina (10).

La identidad de 4 y 10 fue comprobada al comparar las propiedades físicas y los datos espectroscópicos obtenidos experimentalmente con los publicados en la literatura^{20,21}.

REACCION DE LA ISOPROPIL-METIL-FENILHIDRAZONA (3) EN CHCl_3 A T.A. VARIANDO EL TIEMPO DE REACCION.

Se mantuvo con agitación constante a t.a una solución clorofórmica de 3 por 1 hr. La disolución se dividió en dos partes iguales; evaporándose el disolvente de una de ellas en baño maría (b.m) y el disolvente de la otra a t.a.

Al mismo tiempo una solución igual a la anterior, que se trató bajo las mismas condiciones de reacción, excepto que el tiempo de agitación fue de 1.5 hr. Los resultados se pueden observar en el cuadro III.

REACCION DE LA METIL-ISOPROPIL-FENILHIDRAZONA (3) EN CLOROFORMO A REFLUJO VARIANDO EL TIEMPO DE REACCION

Una solución clorofórmica de 3 se mantuvo a reflujo durante 0.5 hr. Posteriormente el disolvente se evaporó en b.m y la mezcla de reacción fue analizada por cromatografía de gases. El mismo proceso se repitió a 1 hr, 1.5 hr y 2 hr de reflujo. Los resultados de estas reacciones estan en el cuadro I.

REACCION DE LA METIL-ISOPROPIL-FENILHIDRAZONA (3) EN CHCl_3 A T.A. MANTENIENDO SIN AGITACION EL SISTEMA

Una solución clorofórmica de 3 se mantuvo sin agitación a t.a durante 1 hr. Concluido el tiempo, la reacción se dividió en dos partes iguales. En una el disolvente se evaporó a b.m y en la otra se evaporó a t.a .

La diferencia en los resultados se presentan en el cuadro IX.

REACCION DE LA METIL-ISOPROPIL-FENILHIDRAZONA (3) EN CHCl_3 A T.A. EN PRESENCIA DE BENTONITA

Una disolución clorofórmica de 3 se mantuvo en contacto con agitación constante durante 1 hr a t.a con 0.5 g de arcilla bentonítica. La mezcla de reacción se filtró y se lavó la arcilla con cloroformo y metanol consecutivamente. La mezcla de disolventes se evaporó a t.a.

Este mismo proceso se repitió utilizando 1, 2 y 10 g de arcilla. Los resultados se muestran en el cuadro IV.

REACCION DE LA METIL-ISOPROPIL-FENILHIDRAZONA (3) EN CHCl_3 A REFLUJO EN PRESENCIA DE BENTONITA

Una disolución clorofórmica de 3 se mantuvo a reflujo por 1 hr con 0.5 g de arcilla bentonítica. Posteriormente la reacción se filtró y evaporó el disolvente a b.m. Este mismo proceso se repitió utilizando 1 g de arcilla. Los resultados se observan en el cuadro II.

REACCION DE LA METIL-ISOPROPIL-FENILHIDRAZONA (3) (PREVIAMENTE PURIFICADA), EN CLOROFORMO A T.A.

Una disolución clorofórmica de 3 (previamente purificada por destilación a presión reducida) se mantuvo con agitación constante a t.a por 1 hr. Concluido este tiempo, el disolvente fue evaporado a t.a. Al mismo tiempo a una disolución igual de 3 se mantuvo por 1 hr a t.a sin agitación. Los resultados se observan en el cuadro X.

**REACCION DE LA METIL-ISOPROPIL-FENILHIDRAZONA (3),
(PREVIAMENTE PURIFICADA) EN CLOROFORMO A T.A EN PRESENCIA DE
ARCILLA BENTONITICA**

A una disolución clorofórmica de 3 (previamente purificada por destilación a presión reducida) se mantuvo con agitación constante a t.a por 1 hr, con 10 g de arcilla. Posteriormente la mezcla de reacción se filtró y se lavó la arcilla con cloroformo y metanol, la mezcla de disolventes se evaporó a t.a.

De esta reacción se obtuvo un precipitado blanco que descompone a 210 °C, muy soluble en metanol y agua, al que se llamó A. Al analizar toda la mezcla de reacción (incluso A) por cromatografía de gases, se cuantificó una abundancia relativa del 8.2% de 1, del 7.9% de fenol (11) y del 8.8% de un producto no identificado, al que se le llamó B.

El fenol fue identificado por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas, comprobándose su identidad al analizarse por cromatografía de gases muestra auténtica de fenol.

En espectrometría de masas el producto A presentó fragmentos en m/z (%) 77 (21), 65 (33.5), 98 (38), 108 (100).

**REACCION DE LA METIL-ISOPROPIL- FENILHIDRAZONA (3) EN
CLOROFORMO EN PRESENCIA DE SULFATO DE SODIO ANHIDRO**

A una disolución clorofórmica de 3 se mantuvo con agitación constante a t.a durante 1 hr, en contacto con 10 g de sulfato de sodio anhidro. Posteriormente la mezcla de reacción se filtró y se evaporó el disolvente a t.a.

Esta reacción se realizó nuevamente, pero aumentando el

tiempo de reacción a 1.5 hrs.

En forma paralela se prepararon disoluciones iguales a las anteriores y se realizaron las reacciones bajo las mismas condiciones, solo con la variante de que en estas no se agitó el sistema. Los resultados se presentan en el cuadro VII.

REACCION DE LA METIL-ISOPROPIL-FENILHIDRAZONA (3) EN BENCENO A REFLUJO EN PRESENCIA DE BENTONITA

Se mantuvo a reflujo por 1 hr una disolución bencénica de 3 con 1 g de arcilla bentonítica. Posteriormente se filtró y evaporó el disolvente.

La misma reacción se realizó nuevamente, manteniendo el reflujo durante 2 hr. Los resultados se presentan en el cuadro VIII.

REACCION DE LA METIL-ISOPROPIL-FENILHIDRAZONA (3) EN BENCENO A T.A EN PRESENCIA DE ARCLLA BENTONITICA

Una disolución bencénica de 3 se puso en contacto con 10 g de arcilla bentonítica manteniéndose con agitación constante a t.a durante 1 hr. Posteriormente se filtró la suspensión y el disolvente fue evaporado a t.a.

Al analizar esta reacción por cromatografía de gases, se cuantificó una abundancia de 3 del 16.07 %, siendo este uno de los productos mayoritarios .

REACCION DE LA METIL-ISOPROPIL- FENILHIDRAZONA (3) EN METANOL A T.A , EN PRESENCIA DE BENTONITA

Se mantuvo con agitación constante a t.a durante 1 hr una solución metanólica de 3, con 10 g de arcilla bentonítica. Posteriormente se filtró la mezcla de reacción y el disolvente fue evaporado a t.a.

La mezcla fue analizáda por cromatografía de gases y se cuantificó una abundancia relativa de 3 del 72.23 %.

ALQUIL-REDUCCION DE 1.

A una mezcla de H_2SO_4 3 M (12.28 ml) y formaldehído acuoso al 40 % (6.97 ml), se le adicionó poco a poco y con agitación, una mezcla de 2,3,3-trimetil-3H-indol (1) (2.4107 g, 0.0152 mol) y $NaBH_4$ (4.1998 g, 0.106 mol) en THF (106 ml), controlando la temperatura (-10° a $+20^{\circ}C$). Al final de la adición, la mezcla de reacción se alcalinizó con hidróxido de sodio sólido. La fase orgánica se extrajo y se adicionó agua; la mezcla resultante se extrajo con éter etílico, se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente.

De esta reacción se obtuvo un aceite de color amarillo, el cual se purificó por cromatografía en columna, empacada con gel de sílice, eluyéndose con una mezcla de disolventes de hexano:acetato de etilo (10:1).

De la fase de menor polaridad se obtuvo un aceite amarillo, cuyos datos espectroscópicos se presentan a continuación:

I.R. ($CHCl_3$) v máx: 1610 cm^{-1} (doble ligadura), 740 cm^{-1} (benceno orto sustituido).

RMN¹H 80 MHz ($CDCl_3$) δ ppm: 1.00 (s, 3H), 1.15 (d, J=6 Hz, 3H), 1.25 (s, 3H), 2.65 (N-CH₃, s, 3H), 2.85 (q, J=12 Hz, 1H), 6.8 (Ar-H, m, 4H), espectro 1.

E.M. m/z (%): 175 M (43.4), 160 (91.7), 145 (100), 144 (44.9), 130 (20), 115 (20).

Este producto fue identificado como la 1,2,3,3-tetrametil indolina (12).

De la fracción de mayor polaridad se obtuvo un aceite amarillo, cuyos datos espectroscópicos son los siguientes:

I.R. (CHCl₃) ν máx.: 3360 cm⁻¹ (amina secundaria), 1610 cm⁻¹ (doble ligadura), 740 cm⁻¹ (benceno orto sustituido).

RMN¹H 80 MHz (CDCl₃) δ ppm: 1.05 (s, 3H), 1.20 (d, J=6 Hz, 3H), 1.30 (s, 3H), 3.50 (q, J=12 Hz, 1H), 6.90 (Ar-H, m, 4 H) espectro 2.

E.M. m/z (%): 161 M (33.5), 146 (100), 131 (23.4), 130 (21.2), 115 (5).

Este producto fue identificado como la 2,3,3-trimetil indolina (13).

CONCLUSIONES

1) En el proceso de indolización de la metil-isopropil-fenilhidrazona (3) por el método de Fischer, se estableció que el uso de altas temperaturas y la presencia de un catalizador ácido no son esenciales en el proceso de indolización, sino que bastó solo con la relativa acidez del cloroformo, agitación constante y temperatura ambiente para indolizar a 3 y obtener así al 2,3,3-trimetil-3H-indol 4.

2) Se demostró en este trabajo, que la presencia de agua en el proceso de indolización de la metil-isopropil-fenilhidrazona (3) en presencia de cloroformo, inhibe la reacción

3) Se propone que la posible función que desempeña la arcilla bentonítica en este proceso de indolización no es la de un catalizador ácido, sino la de eliminar el agua del medio de reacción y dejar así al cloroformo en posibilidad de que reaccione con la metil-isopropil-fenilhidrazona (3) para producir el 2,3,3-trimetil-3H-indol (4).

APENDICE

- (1) metil-isopropil-acetona
- (2) fenilhidrazina
- (3) metil-isopropil-fenilhidrazona
- (4) 2,3,3-trimetil-3H-indol
- (5) 1,3,3-trimetil-2-metilén-indolina
- (6) 1,3,3-trimetil- $\Delta^{2,3}$ -indolina acetaldehida
- (7) 2-isopropilindol
- (8,9) tautómeros de la metil-isopropil-fenilhidrazona
- (10) acetato de fenilhidrazina
- (11) fenol
- (12) 1,2,3,3-tetrametil-indolina
- (13) 2,3,3-trimetilindolina

CUADRO I

REACCION DE 3 EN REFLUJO VARIANDO EL TIEMPO DE REACCION

TIEMPO DE REACCION (hrs)	ABUNDANCIA RELATIVA %	
	2	4
0.5	32.69	15.18
1.0	40.00	21.42
1.5	50.00	15.15
2.0	26.05	3.00

CUADRO II

REACCION DE 3 EN CHCl_3 A REFLUJO EN PRESENCIA DE BENTONITA

ARCILLA BENTONITICA (g)	ABUNDANCIA RELATIVA %	
	2	4
0.0	40.00	21.42
0.5	17.26	0.90
1.0	91.60	0.00

CUADRO III

REACCION DE 3 EN CHCl_3 , A T.A, VARIANDO EL TIEMPO DE REACCION

TIEMPO DE REACCION (hrs)	EVAPORACION DEL DISOLVENTE	ABUNDANCIA RELATIVA %			
		1	4	11	2
1.0	a temperatura ambiente	63.46	7.14	0.0	-
	en baño maria	44.17	0.00	8.09	-
1.5	a temperatura ambiente	15.27	19.20	4.14	3.23
	en baño maria	3.90	3.70	2.36	2.04

CUADRO IV

COMPARACION DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS DE LAS REACCIONES DE 3 EN CHCl_3 REALIZADAS A T.A DURANTE 1 Hr

CONDICIONES DE REACCION	EVAPORACION DEL DISOLVENTE	ABUNDANCIA RELATIVA %		
		1	4	11
CON AGITACION	a temperatura ambiente	63.46	7.14	0.00
	en baño maria	44.17	0.00	8.09
SIN AGITACION	a temperatura ambiente	24.92	15.37	2.35
	en baño maria	52.16	0.00	1.32

CUADRO V

COMPARACION DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN LA REACCION DE 3 PREPARADA IN SITU, CON LOS DE LA REACCION DE 3 PREVIAMENTE PURIFICADA, AMBAS REALIZADAS EN CHCl_3

CONDICIONES DE <u>3</u>	CONDICIONES DE REACCION	ABUNDANCIA RELATIVA %		
		2	1	11
PURIFICADA POR DESTILACION A PRESION REDUCIDA	con agitacion	11.61	66.12	1.17
	sin agitacion	31.94	32.72	3.15
PREPARADA <u>IN SITU</u>	con agitacion	63.46	7.14	0.00
	sin agitacion	24.92	15.34	2.39

CUADRO VI

REACCION DE 3 EN CHCl_3 A T.A. EN PRESENCIA DE BENTONITA

ARCILLA BENTONITICA (g)	ABUNDANCIA RELATIVA %		
	1	11	2
0.5	15.11	5.4	3.98
1.0	39.94	5.17	0.00
2.0	62.30	4.00	0.00
10.0	65.70	3.60	2.00

CUADRO VII

REACCION DE 3 EN CHCl_3 EN PRESENCIA DE SULFATO DE SODIO ANHIDRO

CONDICIONES DE REACCION	TIEMPO DE REACCION (hrs)	ABUNDANCIA RELATIVA %			
		2	4	11	8
CON AGITACION	1.0	15.19	29.20	3.90	-
	1.5	11.70	36.81	4.60	-
SIN AGITACION	1.0	5.00	23.00	5.30	2.59
	1.5	12.28	30.00	3.11	1.72

CUADRO VIII

REACCION DE 3 EN BENCENO A REFLUJO EN PRESENCIA DE BENTONITA

TIEMPO DE REACCION (hrs)	EVAPORACION DEL DISOLVENTE	ABUNDANCIA RELATIVA %		
		2	3	11
1.0	a temperatura ambiente	0.00	61.53	0.00
	en baño maria	7.30	83.40	0.00
2.0	en baño maria	0.00	7.30	0.00

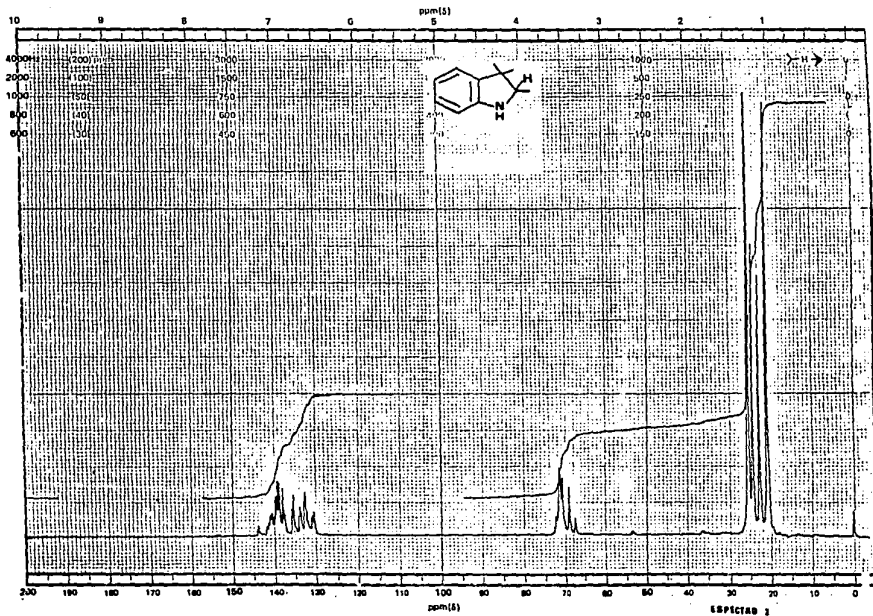
CUADRO IXREACCION DE 3 EN CHCl_3 A T.A., MANTENIENDO SIN

AGITACION EL SISTEMA

CONDICIONES DE REACCION	EVAPOFACION DEL DISOLVENTE	ABUNDANCIA RELATIVA %		
		2	9	11
SIN AGITACION	a temperatura ambiente	24.92	15.37	2.39
	en baño maria	52.16	6.00	1.32

CUADRO XREACCION DE 3 (PREVIAMENTE PURIFICADA), EN CHCl_3 A T.A.

CONDICIONES DE <u>3</u>	CONDICIONES DE REACCION	ABUNDANCIA RELATIVA %		
		2	9	11
PURIFICADA POR DESTILACION A PRESION REDUCIDA	con agitacion	11.61	66.12	1.17
	sin agitacion	31.94	32.72	3.15



BIBLIOGRAFIA

- 1) WITTCOFF, H., REUBEN, B.G., "Industrial Org. Chemical in Perspective", part. III, (1980), Ed. W.& Intercience Publicationes N.Y.
- 2) KATRITZKY, R., "Comprehensive Heterocyclic Chem." v. 4, (1984), Pergamon, pag. 313-376
- 3) MADELUNG, W., Chem. Ber., (1912), 45, 1128.
HOFFMAN, E., IKAN R., GALUN A., J. Heterocyclic Chem., (1965), 2(3), 298.
- 4) BISCHLER, A., Chem. Ber., (1892), 17, 559
EMERSON, W., HEIMISCH, R., PATRICK, T., J. Am. Chem. Soc., (1953), 75, 2256
- 5) PAQUETTE, L., A., "Fundamentos de Química Heterocíclica", cap. 5, (1987), ed. Limusa, México
- 6) FISCHER, E., HESS, O., Ber., (1884), 17, 559.
- 7) ROBINSON, B., Chem. Rev., (1965), 227
- 8) ROBINSON, B., Chem. Rev., (1963), 53, 373
- 9) KELLY, A., H., MCLEOD, D., H., PARRICK, J., Canadian Journal of Chem., (1965) 43, 296.
- 10) ILLY, H., FUNDERBURK, L., J. Org. Chem., (1968), 33 (11), 4283.
- 11) KANAOKA, Chem. Pharm. Bull., (1966), 14, 934.
KANOAKA, Chem. Ind., (1965), 473
- 12) SNYDER, H.,R., J. Am. Chem. Soc., (1943), 65, 2452

- 13) PARRY, R., J., LOWELL, R., TROXLER, F., RUSH, K.,
 "Heterocyclic Compound, Indoles", v. II, IV (1979), ed
 Wiley & Interscience, N. Y.
- 14) PALMER, M., H., McINTYRE, P., S., J. Chem. Soc.(B),
 (1969), 446.
- 15) MILLER, F., M., SCHINSKE, W., N., J. Org. Chem.,
 (1978), 43 (17), 3384.
- 16) PATAI, S., "The Chemistry of the Hidrazo, Azo and Azoxy
 Groups.", (1975), ed J. Wiley & Interscience, pag. 154
- 17) PAUSACKER, K., SCHUBERT, C., J. Chem. Soc., (1949), 1384
- 18) SALMON, M., PENIERES, G., MIRANDA, R., ALVAREZ, C., J.
Heterocyclic Chem., (1981), 10, 1475.
- 19) ALVAREZ, C., CANO, A., C., RIVERA, V., MARQUEZ, C.,
Synthetic Comm., (1987), 17(3), 279
- 20) MIRANDA, R., Tesis de maestria, Fac. Química, (1985),
 U.N.A.M.
- 21) SADTLER STANDAR INFRARROJO GRATING SPECTRA, NO. 25054
 SADTLER STANDAR RMN'H SPECTRA, NO. 9761
- 22) SADTLER STANDAR INFRARROJO GRATING SPECTRA, NO. 49
 SADTLER STANDAR RMN'H, NO. 5235
- 23) LAGOWSKI, J., I., "The Chemistry of nonaqueous solvents",
 v.III, (1970), Academic Press, pag. 69
- 24) GIUMANINI, A., CHAVARI, G., MUSIANI, M., ROSSI, P.,
Synthesis, (1980), 743
- 25) JOSEPH-NATHAN, P., DEL RIO, R., E., MORALES, RIOS, M.,
Heterocycles, (1988), 27(2), 377
- 26) THE SOCIETY OF DYERS AND COLOURIS, "Color Index, 2a. ed.,
 (1956), Lowell Technological Institute, U.S.A.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 27) LUBS, H., A., "The Chemistry of Synthetic Dyes and Pigments", (1972), ed. Robert E. Krieger, Publishing Company, N.Y., pag. 248
- 28) GRIBLE, G., W., LORD, P. . D., SKOTNICKI, J., DIETZ, S., E., EATON, J., T., JOHNSON, J., L., J. Am. Chem. Soc., (1974), 96 (11), 7812
- 29) ROBINSON B., Tetrahedron Letters, (1962), 139