

## Tesis de Posgrado

# Empleo del ácido polifosfórico en la síntesis de nitroindoles

Frasca, Adolfo Rafael

1961

Tesis presentada para obtener el grado de Doctor en Ciencias Químicas de la Universidad de Buenos Aires

Este documento forma parte de la colección de tesis doctorales y de maestría de la Biblioteca Central Dr. Luis Federico Leloir, disponible en [digital.bl.fcen.uba.ar](http://digital.bl.fcen.uba.ar). Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

This document is part of the doctoral theses collection of the Central Library Dr. Luis Federico Leloir, available in [digital.bl.fcen.uba.ar](http://digital.bl.fcen.uba.ar). It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

**Cita tipo APA:**

Frasca, Adolfo Rafael. (1961). Empleo del ácido polifosfórico en la síntesis de nitroindoles. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. [http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis\\_1080\\_Frasca.pdf](http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1080_Frasca.pdf)

**Cita tipo Chicago:**

Frasca, Adolfo Rafael. "Empleo del ácido polifosfórico en la síntesis de nitroindoles". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1961. [http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis\\_1080\\_Frasca.pdf](http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1080_Frasca.pdf)

**UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES**

**Facultad de Ciencias Exactas y Naturales**

**Empiezo del ácido polifosfórico en la síntesis de  
nitroindoles**

**Adolfo R. Frassa**

**Resumen de Tesis presentada para optar al título de  
Doctor en Química (Orientación Química Biológica).**

**Año 1961**

*3 de Julio 1980*

# FOYBAA

El tema de esta tesis se refiere a la aplicación del ácido polifosfórico en la síntesis de Fischer para la obtención de indoles nitrados.

De los varios catalizadores empleados habitualmente en esta reacción hemos elegido el ácido clorhídrico como término de comparación, por ser este reactivo el que da rendimientos más elevados en una reacción que excepcionalmente sobrepasa el 60 e/o de rendimiento.

Si bien la literatura señala el éxito del empleo del ácido polifosfórico como reactivo de la ciclación de fenilhidrazonas de cetonas, el aspecto es diferente cuando se trata de hidrazonas nitradas. Para ellas el ácido polifosfórico se manifiesta en general como un catalizador pobre y la reacción es acompañada por la formación de resinas coloreadas en gran proporción. Es decir que la introducción de un grupo nitro hace más lenta la velocidad de reacción y sería responsable de las reacciones laterales que se producen mediante el calentamiento con ácido polifosfórico, tanto a partir de la materia prima como también a partir de los indoles formados. Por otra parte el ácido clorhídrico por ser más disociado permite trabajar a menores temperaturas siendo así las reacciones secundarias de escasa importancia.

Fueron preparados los cuatro nitroderivados isómeros de cada cetona que provienen del uso de las tres nitro-fenilhidrazonas.

Las cetonas utilizadas fueron del tipo acélico, alifáticas y cetonas que contienen grupos fenílicos y permiten por tanto la obtención de fenil-nitroindoles.

Como cetonas acélicas se utilizaron la metil-etil-cetona, metil-n-amil-cetona y acetil-n-hexil-cetona. De las nitro-fenilhidrazonas de estas cetonas el ácido clorhídrico dió los nitroindoles correspondientes. No ocurrió lo mismo con el ácido polifosfórico y salvo en casos aislados la reacción conduce a productos mezclados con la hidrazona original, siendo en otros nula la formación de indoles.

Las cetonas alifáticas utilizadas fueron la ciclohexanona y la 2-metil-ciclohexanona. De esta última sólo se prepararon los derivados de su p-nitro-fenilhidrazona.

# INDOLE

En este caso el ácido polifosfórico muestra un mejor comportamiento como catalizador dando rendimientos similares al ácido clorhídrico, debido posiblemente a la facilidad de enolización de las cetonas y a la mayor estabilidad de los nitro-tetrahydro-carbazoles formados. El ácido polifosfórico actúa además en forma específica en la ciclación de la p-nitro-fenilhidrazona de la 2-metil-ciclohexanona donde sólo produce el 1-metil-6-nitro-tetrahydro-carbazol.

Del tercer tipo de cetonas se emplearon la propiofenona y la fenilacetona; mientras el ácido clorhídrico da los isómeros nitros correspondientes, el ácido polifosfórico actúa en forma poco eficaz.

De todos los indoles sintetizados se realizaron los espectros ultravioleta, pudiendo observarse la marcada alteración que produce en los mismos la modificación de la cadena carbonada ubicada en las posiciones 2 y 3. Es por ello que los espectros ultravioleta de los nitroindoles, donde la absorción depende principalmente de la posición del grupo nitro, nos permite la determinación de la ubicación de dicho grupo en el caso de los derivados de las m-nitro-fenilhidrazonas donde son dos las posibilidades de formación del núcleo indólico. Dicho método reemplaza al de oxidación con ácido crómico, el cual fue empleado en algunos ejemplos en esta tesis.

*Indole Tracy*

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales

Empleo del ácido polifosfórico en la síntesis de

nitroindoles

Adolfo R. Frasca

Resumen de Tesis presentada para optar al título de  
Doctor en Química (Orientación Química Biológica).

Año 1961

*R. de Tesis* 1080

# FOYBA

El tema de esta tesis se refiere a la aplicación del ácido polifosfórico en la síntesis de Fischer para la obtención de indoles nitrados.

De los varios catalizadores empleados habitualmente en esta reacción hemos elegido el ácido clorhídrico como término de comparación, por ser este reactivo el que da rendimientos más elevados en una reacción que excepcionalmente sobrepasa el 60 o/o de rendimiento.

Si bien la literatura señala el éxito del empleo del ácido polifosfórico como reactivo de la ciclación de fenilhidrazonas de cetonas, el aspecto es diferente cuando se trata de hidrazonas nitradas. Para ellas el ácido polifosfórico se manifiesta en general como un catalizador pobre y la reacción es acompañada por la formación de resinas coloreadas en gran proporción. Es decir que la introducción de un grupo nitro hace más lenta la velocidad de reacción y sería responsable de las reacciones laterales que se producen mediante el calentamiento con ácido polifosfórico, tanto a partir de la materia prima como también a partir de los indoles formados. Por otra parte el ácido clorhídrico por ser más disociado permite trabajar a menores temperaturas siendo así las reacciones secundarias de escasa importancia.

Fueron preparados los cuatro nitroderivados isómeros de cada cetona que provienen del uso de las tres nitro-fenilhidrazonas.

Las cetonas utilizadas fueron del tipo acíclico, alicíclicas y cetonas que contienen grupos fenílicos y permiten por tanto la obtención de fenil-nitroindoles.

Como cetonas acíclicas se utilizaron la metil-etil-cetona, metil-n-amil-cetona y metil-n-hexil-cetona. De las nitro-fenilhidrazonas de estas cetonas el ácido clorhídrico dió los nitroindoles correspondientes. No ocurrió lo mismo con el ácido polifosfórico y salvo en casos aislados la reacción conduce a productos mezclados con la hidrazona original, siendo en otros nula la formación de indoles.

Las cetonas alicíclicas utilizadas fueron la ciclohexanona y la 2-metil-ciclohexanona. De esta última sólo se prepararon los derivados de su p-nitro-fenilhidrazona.

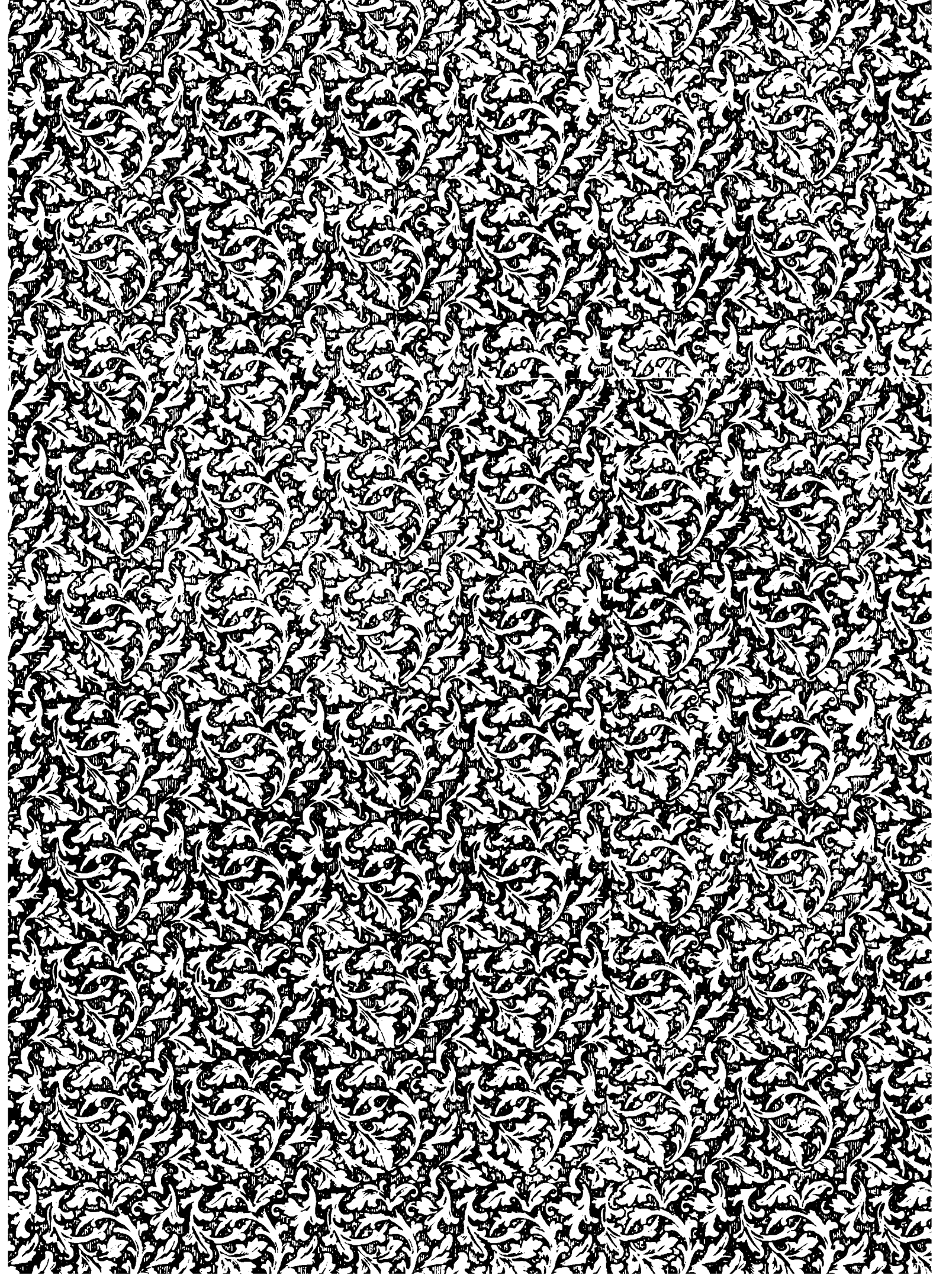
# FOYHA

En este caso el ácido polifosfórico muestra un mejor comportamiento como catalizador dando rendimientos similares al ácido clorhídrico, debido posiblemente a la facilidad de enolización de las cetonas y a la mayor estabilidad de los nitro-tetrahydro-carbazoles formados. El ácido polifosfórico actúa además en forma específica en la ciclación de la p-nitro-fenilhidrazona de la 2-metil-ciclohexanona donde sólo produce el 1-metil-6-nitro-tetrahydro-carbazol.

Del tercer tipo de cetonas se emplearon la propiofenona y la fenilacetona; mientras el ácido clorhídrico da los isómeros nitros correspondientes, el ácido polifosfórico actúa en forma poco eficaz.

De todos los indoles sintetizados se realizaron los espectros ultravioleta, pudiendo observarse la escasa alteración que produce en los mismos la modificación de la cadena carbonada ubicada en las posiciones 2 y 3. Es por ello que los espectros ultravioleta de los nitroindoles, donde la absorción depende principalmente de la posición del grupo nitro, nos permite la determinación de la ubicación de dicho grupo en el caso de los derivados de las m-nitro-fenilhidrazonas donde son dos las posibilidades de formación del núcleo indólico. Dicho método reemplaza al de oxidación con ácido crómico, el cual fué empleado en algunos ejemplos en esta tesis.

*Adolfo Vazquez*





FCENBA

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales

Empleo del ácido polifosfórico en la síntesis de  
nitroindoles

TESIS : 1080

Adolfo R. Frasca

Tesis presentada para optar al título de  
Doctor en Química (Orientación Química Biológica).

Año 1961

**A mis padres**

FOYMA

**Mi sincero reconocimiento al  
Dr. Venancio Deulofeu bajo  
cuya dirección se realizó es  
te trabajo.**

## Agradecimientos

Agradezco al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas el haberme otorgado una beca por el término de un año y a la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales mi designación como Ayudante de Trabajos Prácticos, dedicación exclusiva, durante la segunda parte de este trabajo.

A la firma E. R. Squibb and Sons, Argentina, S.A., por la ayuda económica otorgada para la realización de diversos microanálisis que demandó esta tesis.

A la Dra. B. Berinzaghi de Deferrari la realización de la mayor parte de los microanálisis de nitrógeno que figuran en este trabajo.

Al Dr. B. Frydman por haber realizado algunos de los espectros ultravioleta aquí incluidos.

Además mi agradecimiento se extiende a todo el personal de la Cátedra de Química Orgánica por su desinteresada colaboración.

## Introducción

El ácido polifosfórico es un catalizador ácido y agente de condensación que se ha utilizado durante los últimos años con relativa frecuencia para reacciones de diverso tipo.

Ha contribuido a despertar el interés por estudiar su aplicación ciertos casos en los cuales los rendimientos han sido superiores a los obtenidos por empleo de otros reactivos ácidos. Pero no en todos los casos los rendimientos han sido mayores, sin que se pueda establecer en este momento las razones de esas diferencias y por lo tanto sólo el ensayo de la reacción que se desea estudiar permitirá saber si resulta el ácido polifosfórico más ventajoso que otros agentes catalíticos.

Una idea de su difusión en química orgánica puede verse en las monografías publicadas por K. Kennard (1957), F. Pepp y W. Mc Even (1958) y Uhlig y Snyder (1960).

En cuanto a su estructura como sustancia inorgánica pueden verse los trabajos de Bell (1948) y de Parks y van Wazer (1957). Una de las reacciones en la cual el ácido polifosfórico fué bastante empleado, es la clásica síntesis de Fischer para la obtención de indoles. Nuestro trabajo se refiere precisamente a esta última, habiendo elegido dentro de este grupo de sustancias la obtención de nitroindoles.

Los resultados logrados, como se verá en la parte experimental y en la discusión de los mismos, han demostrado que el ácido polifosfórico no es un reactivo promisorio para la síntesis de los indoles nitrados. Es indudable que la presencia de un grupo nitro en la fenilhidracina hace por un lado más lenta la velocidad de reacción, determina por otro la aparición de reacciones laterales y aún en algunos casos hace sensible al indol a la acción destructora del ácido polifosfórico, contribuyendo a la disminución del rendimiento.

Se realizó por otra parte un estudio comparativo con el ácido clorhídrico, que es el reactivo más usado para la síntesis de nitroindoles.

Asimismo fueron estudiados los espectros ultravioleta de los nitroindoles obtenidos.

## ACIDO POLIFOSFORICO

Cuando se disuelve pentóxido de fósforo en ácido fosfórico de concentración elevada, se forma según todas las indicaciones existentes en la literatura, una mezcla en la cual predominan ácidos fosfóricos condensados, que se conoce con el nombre corriente de ácido polifosfórico.

Como la proporción de las distintas sustancias que se forman varía según la concentración del ácido fosfórico y la cantidad de pentóxido de fósforo añadido, es común expresar su composición en tanto por ciento de pentóxido de fósforo total.

Se ha encontrado que el ácido polifosfórico así preparado presenta ventajas cuando se le emplea como agente catalizador ácido y como agente de condensación en química orgánica, por lo menos para ciertas reacciones.

En muchos trabajos se emplea ácido polifosfórico comercial; en las experiencias por nosotros realizadas se empleó el preparado según Thosing y Funk (1956).

El cálculo demuestra que efectuando la preparación en la forma indicada en la parte experimental se obtiene un ácido polifosfórico que contiene un 83 e/e de pentóxido de fósforo total y la composición de la mezcla sería:

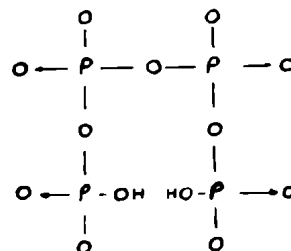
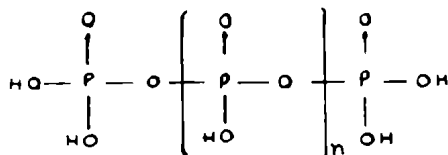
Ácido ortofosfórico	5,6 e/e;	Ácido pirofosfórico	18,7 e/e;
Ácido tripolifosfórico	17,8 e/e;	Ácido heptapolifosfórico	7,2 e/e;
Ácido tetrapolifosfórico	14,7 e/e;	Ácido octapolifosfórico	5,1 e/e;
Ácido pentapolifosfórico	12,0 e/e;	Ácido nonapolifosfórico	2,5 e/e;
Ácido hexapolifosfórico	8,6 e/e	y ácidos superiores,	7,8 e/e .-

Estos valores fueron determinados por Parks y van Wazer (1957) en base a la aplicación de técnicas de cromatografía y están de acuerdo con los provenientes de un estudio estadístico.

Como se ve los componentes en mayor cantidad, son los ácidos llamados polifosfóricos, de los cuales se han designado los que contienen de tres a nueve unidades, quedando 7,8 e/e de ácidos polifosfóricos con mayor número de unidades.

Cuando el ácido polifosfórico contiene una proporción de pen

tóxido de fósforo no mayor al 85 e/o estaría exclusivamente formado por cadenas lineales. Para proporciones mayores se forman ciclos.



El ácido polifosfórico ha sido empleado para efectuar esterificaciones, acilaciones, condensaciones, conformaciones de ciclos, y transposiciones o reordenamientos; su introducción en química orgánica data del año 1938, pero recién a partir de 1950 aparece en forma continuada en la literatura.

La magnitud de empleo que tiene actualmente el ácido polifosfórico y los ensayos que se hacen continuamente para ampliar esa utilización, se debe a que en la mayoría de los casos ha presentado ventajas en reacciones para las cuales era común el empleo de pentóxido de fósforo, oxiclорuro de fósforo y pentacloruro de fósforo así como los ácidos minerales llamados fuertes: ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido clorhídrico en concentraciones relativamente elevadas. En algunos casos los resultados no han sido tan favorables y algunos de ellos fueron encontrados en nuestro trabajo.

Cuando el ácido polifosfórico ha dado resultados ventajosos frente a los ácidos fuertes y anhídridos la causa principal es la ausencia de reacciones laterales, por ejemplo no reacciona con grupos hidroxilos y no fosforila núcleos aromáticos, lo que se traduce en un mayor rendimiento.

A estas ventajas se suma el fácil manejo del mismo por tratarse de una sustancia que si bien tiene una alta viscosidad a temperatura ambiente, a una temperatura moderada se transforma en un líquido móvil y manejable. Esto hace que en muchas reacciones se comporte el ácido polifosfórico como un solvente lo que permite excluir en muchos casos solventes orgánicos o fases sólidas.

El ácido polifosfórico es un ácido relativamente débil con una capacidad de fijación de agua bastante grande. Contiene por otra parte grupos ácidos que ceden protones y uniones de tipo anhídrido capaces de fijarlos. Por este motivo puede actuar por un lado como un catalizador ácido y cuando en las reacciones de condensación se produce agua, ésta reacciona con las uniones anhídrido y es eliminada del medio lo cual favorece el desplazamiento de la reacción.

Aunque no se han efectuado determinaciones exactas de las constantes de disociación del ácido tripolifosfórico, todos los autores están de acuerdo que deben ser vecinas pero mayores que las del ácido pirofosfórico. Por lo tanto si esta variación se mantiene a medida que se condensan más moléculas de ácido fosfórico, irá aumentando la constante de disociación. Como en el ácido polifosfórico empleado por nosotros la proporción de ácido trifosfórico y superiores es de 75.7 o/e, el mismo será un ácido más fuerte que el orto y pirofosfórico. Aunque el ácido polifosfórico es una mezcla, se habla de su acidez como un resultado del tratamiento conjunto de sus componentes y en comparación con ácidos fosfóricos de estructura conocida.

El ácido polifosfórico reacciona con el agua más lentamente que el pentóxido de fósforo, lo cual podría explicar la disminución de intensidad en las reacciones laterales.-



## La Reacción de síntesis de indoles según Fischer y su mecanismo.

La reacción de preparación de indoles, que lleva el nombre de síntesis de Fischer, fué dada a conocer por este autor en 1886 y consiste en el tratamiento con reactivos acídicos de fenilhidrazonas de aldehidos y cetonas, las que se ciclan con transposición y pérdida de amoníaco para formar el anillo indólico.

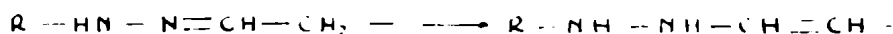
Posteriormente se encontró que la variedad de agentes que catalizan esta reacción es grande y se pueden dividir en ácidos protónicos, ácidos de Lewis y metales.

Entre los ácidos protónicos empleados se encuentran: ácido sulfúrico, ácido sulfúrico diluido, ácido clorhídrico, ácido clorhídrico-acético, ácido bromhídrico-acético, ácido polifosfórico, ácido fosfórico, ácido acético y resinas sulfónicas. Entre los ácidos de Lewis: cloruro de cinc, cloruro cuproso, cloruro de platino, cloruro de níquel, y trifluoruro de boro. En 1925 Koreszynski y Kiersak han usado con el mismo objeto metales como cobre, níquel y cobalto.

En el caso de nuestro trabajo, debido al tipo de catalizador que hemos empleado, nos interesa en particular el mecanismo de la reacción cuando se emplean ácidos protónicos.

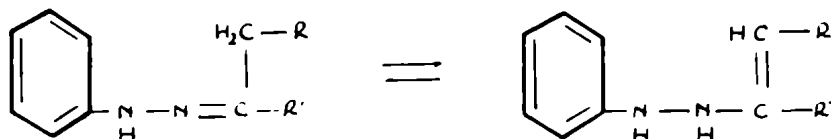
La primera asimilación de la reacción de Fischer a una transposición benecidílica parece haber sido efectuada por Robinson y Robinson en 1918 y elaborada ulteriormente en su trabajo de 1924. Los esposos Robinson consideraron que a grandes rasgos las principales etapas de la reacción eran las siguientes:

- I) Transformación por tautomería de la hidrazona en una hidracina sustituida con un resto aromático en un nitrógeno y con un resto olefínico sobre el otro átomo de nitrógeno.



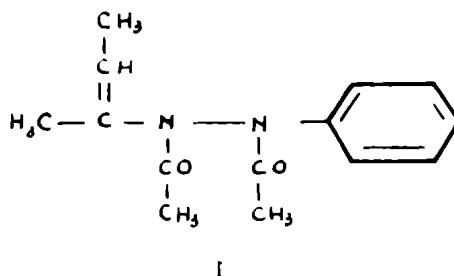
- II) Transposición benecidílica de la hidracina formada por el proceso tautomérico.
- III) Pérdida de amoníaco (similar a la formación de piperidina a partir de pentametilén-diamina en medio ácido).

Dichos autores señalaron que cuanto más enolizable es una cetona, más fácilmente ocurrirá el proceso tautomérico señalado en I y pudieron presentar cierta evidencia experimental al respecto.



Este equilibrio no es fácil de demostrar en la mayoría de los casos. Posteriormente pudo ser observado y estudiado en el caso de la fenilhidrazona de la ciclohexanona por Grammaticakis (1947) mediante el empleo de métodos espectroscópicos.

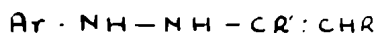
Otra confirmación de la formación de una hidracina sustituida fué aportada por Suvorev, Sorokina y Schoinker (1957), quienes a partir de la fenilhidrazona de la butanona tratada con anhídrido acético y ácido *p*-toluensulfónico, lograron aislar el 2-(*N,N'*-diacetil-β-fenilhidracina)-2-buteno (I).



Este compuesto se transforma en el 2-3-dimetilindol por tratamiento con ácido sulfúrico.

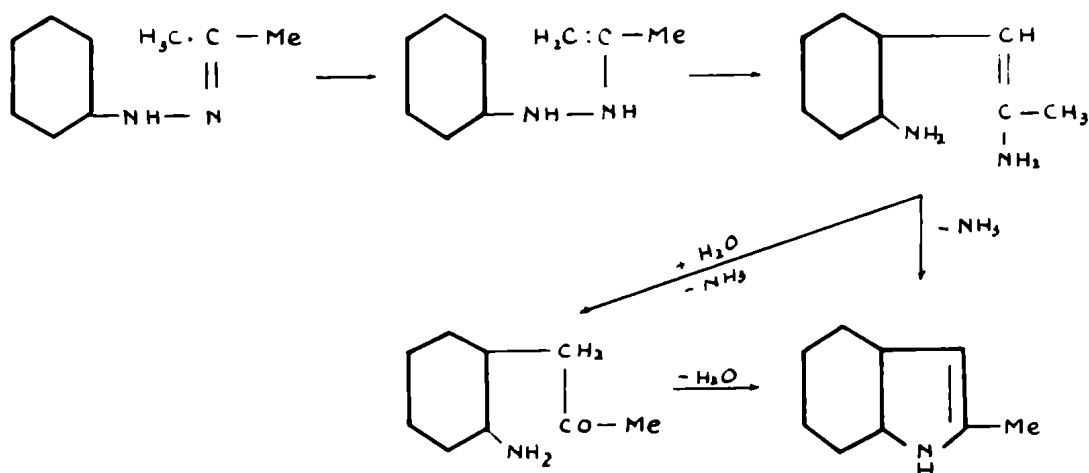
Los autores Robinson señalaron también, como en el caso de la transposición benedífnica, la importancia de la presencia de un ácido para que la reacción se efectúe.

En 1924 indicaron además, que en el sistema que se forma según la reacción I, el grupo alifático no saturado es más reactivo que el

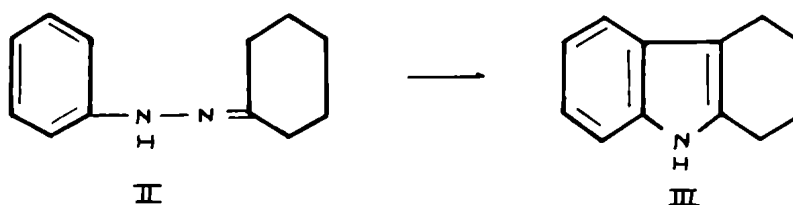


aromático y consideraron por lo tanto que el par de electrones móviles del mismo reaccionaría con un carbono electrofílico del núcleo arflico, lo cual por razones estéricas tiene lugar en posición orto mejor que en

posición para. Este último explicaría la exclusiva producción de transposiciones a orto en la reacción de Fischer. En ese momento expresaron la reacción mediante los siguientes pasos:



Los Robinson demostraron también que la reacción es intramolecular. Para ello estudiaron la ciclación de la fenilhidrazona de la ciclohexanona (II) añadiendo aminas extrañas a la reacción; por ejemplo: para-toluidina y para-nitroanilina y obtuvieron como único producto tetrahidro-carbazol (III).

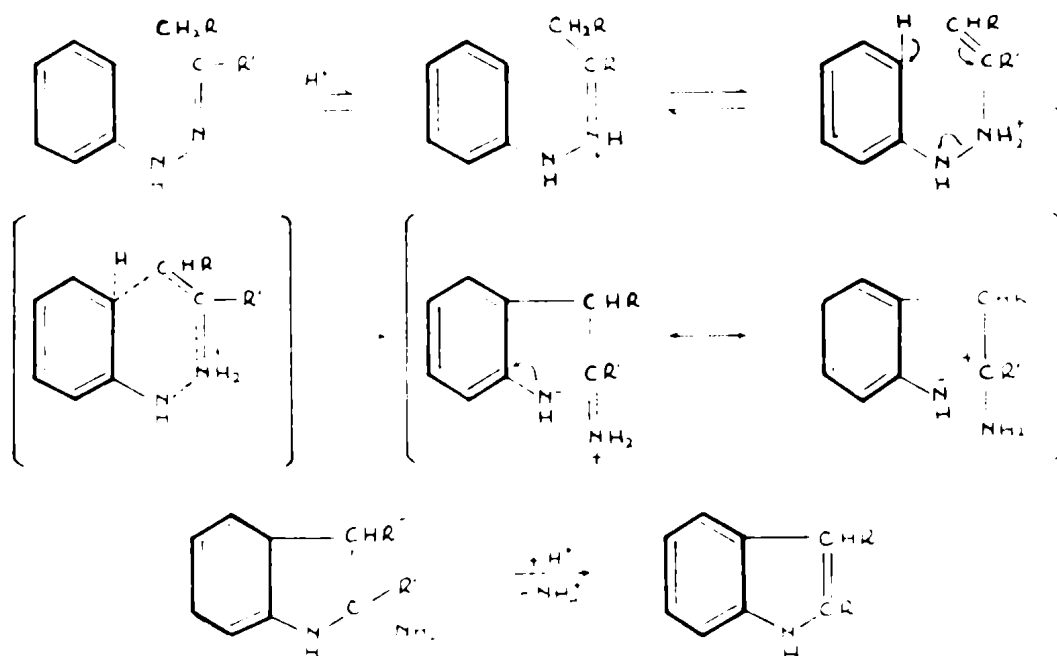


Evidentemente si la amina que se produce de la ruptura N-N de la hidrazona, se alejara lo suficiente de la otra porción de la molécula como para actuar en forma independiente, las aminas agregadas podrían sustituiría y sería de esperar aislar 6-metil-tetrahydro-carbazol y 6-nitro-tetrahydro-carbazol, lo que no ocurrió en ese caso.

Las mencionadas aminas parecerían no desempeñar ningún papel en la reacción, puesto que en ese mismo trabajo los esposos Robinson en-

centraron que el rendimiento no se modificaba por la adición de un equivalente de sulfato de anilina. Estas experiencias demostraban que las moléculas de aminas aisladas no intervenían en la formación de indoles según Fischer.

El esquema de los diferentes pasos de la reacción fué posteriormente elaborado, en especial, por Allen y Wilson (1943), Carlin y Fischer (1948) y por Carlin (1952) quién en su último trabajo propuso el siguiente mecanismo para la reacción:

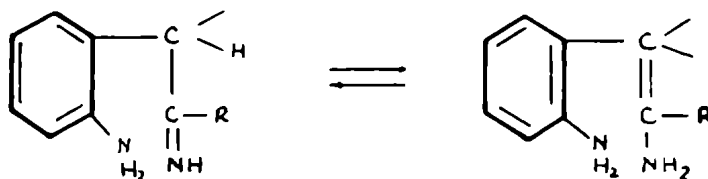


El mecanismo indicado por los esposos Robinson tuvo con el tiempo la confirmación de algunas de las etapas, hasta entonces hipotéticas, que formaban parte del mismo. Son de importancia las siguientes:

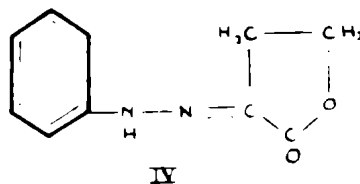
- 1) Produce la ruptura entre los dos nitrógenos, la mayor estabilidad de la unión  $C_{ar}-N$  sobre el grupo  $N=C$ , donde entra además en juego la influencia de la doble ligadura, hacia esperar que el nitrógeno que se elimina es el unido al carbono alifático. Esto fué demostrado por la obtención de 1-metil-indoles a partir de N-metil-fenilhidrazonas y posteriormente confirmado por Allen y Wilson (1943) y por Clusius y Weiser (1952)

mediante el uso de nitrógeno marcado ( $N^{15}$ ).

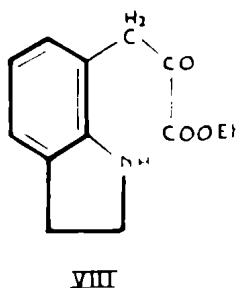
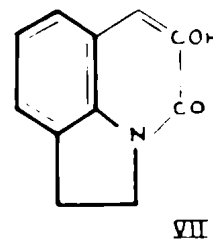
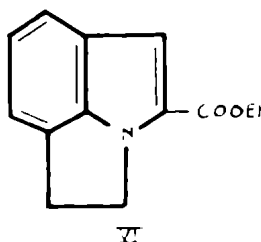
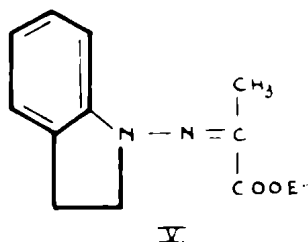
2) Varios autores han logrado aislar el producto intermedio de unión del carbono aromático y el alifático.



Plieninger (1950) y Plieninger y Negradi (1955) lo hicieron en el caso de la  $\alpha$ -ceto- $\gamma$ -butirolactona-fenilhidrazona (V).



Rapoport y Tretter (1958) encontraron que en el caso de la hidrazona (V) se forma no sólo el indol (VI) sino también y con mayor rendimiento la quinolona (VII).

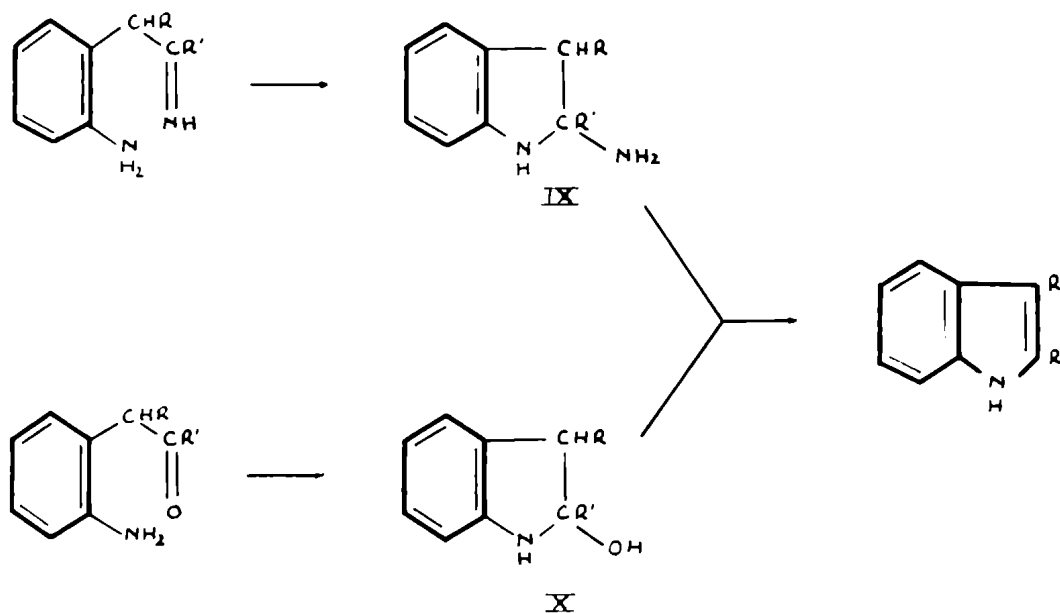


Esto indica la formación del intermediario (VIII), lo cual a su vez es una prueba de la facilidad de eliminación del nitrógeno unido al carbono alifático.

Una etapa del mecanismo de los Robinson que ha merecido atención ha sido establecer como se elimina la molécula de amoníaco, que en su pro-

puesta original consideraban podía ser directamente entre dos grupos amino o bien formándose primero una cetona.

Allen y Wilson (1943) en su estudio mencionado, sin llegar a una conclusión definitiva sobre esa etapa, señalan razonablemente que convendría aceptar un mecanismo de adición y eliminación, tanto si se trata de una imina como de un grupo cetónico y que los intermediarios serían (IX) y (X) según el caso.



Si bien el paso por el intermediario (X) es posible, no es de una necesidad absoluta, pues Clusius y Weisser (1952) en base a la reacción de formación del 2-amino-benzotiazol llegan a la conclusión, por extensión, que el cierre del núcleo indólico se produce en la forma de diamina o imino-amina (IX).

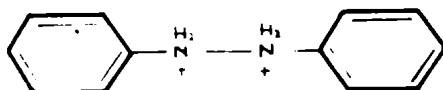
Todos los hechos anteriormente mencionados demuestran una serie de similitudes entre la reacción de Fischer y la transposición bencídica. Las principales son:

- a) La reacción es intramolecular.
- b) La enolización de las hidrazonas determina la formación de una hidrazina sustituida (sustancia inicial de la transposición bencídica).
- c) En las dos reacciones se rompe una unión N-N y se forma una unión C-C.
- d) Los ácidos catalizan ambas reacciones.

Sin embargo, no se ha demostrado que ambas reacciones ocurran por los mismos pasos en todas las etapas.

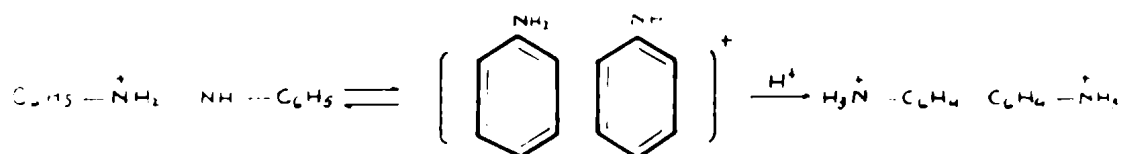
Los progresos efectuados en el estudio de la transposición bencidínica han traído nuevos aportes al conocimiento de su mecanismo que no son trasladables a la reacción de Fischer sin una demostración particular, que no ha sido realizada hasta ahora.

El principal progreso en este sentido ha sido la demostración de Hammond y Shine (1959) según la cual la reacción es de segundo orden con respecto a la concentración de protones, es decir que en el estado de transición intervienen dos de ellos y por lo tanto la transposición ocurre con la entidad:



Devar (1949), sin embargo, considera que aún con intervención de dos protones el mecanismo puede ser diferente y siguiendo una idea anterior suya, conserva la asimetría de carga en la primera parte de la reacción.

Las dos partes de la molécula original forman un complejo que se transforma en bencidina por adición de un nuevo protón.



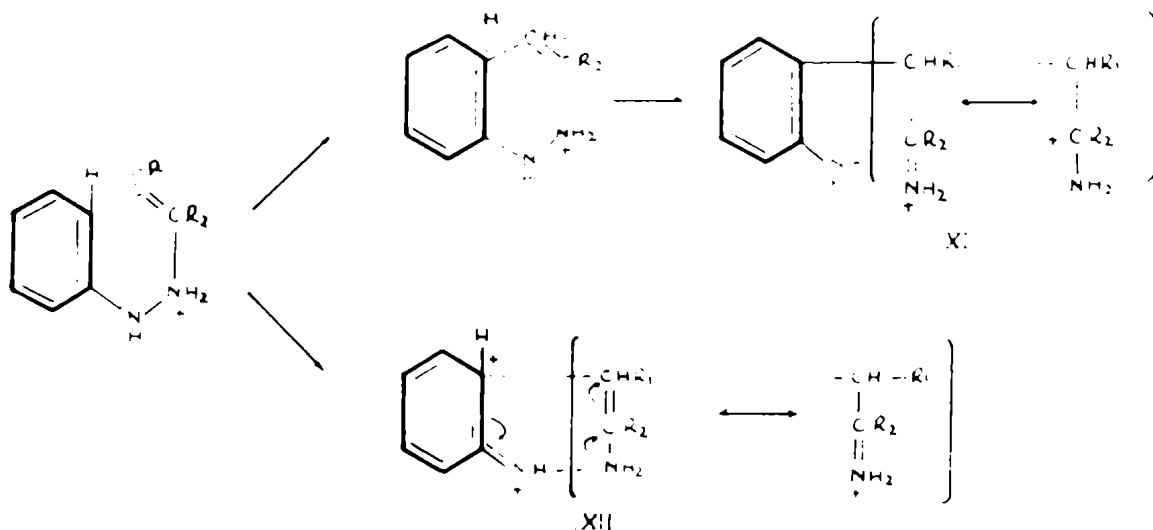
En el caso de la reacción de Fischer no hay ninguna prueba que la velocidad sea de segundo orden respecto a la concentración de protones  $[\text{H}^+]^2$ , pero no hay duda que los mismos participan en la reacción.

Pausacker y Schubert (1950) encontraron que la velocidad de formación de indoles, a partir de una hidrazona, depende de la facilidad con que la misma da el ácido conjugado. Por ejemplo, mientras la p-nitrofenilhidrazona de la ciclohexanona, empleando ácido acético como catalizador forma el 6-nitro-tetrahydro-carbazol tan lentamente que su velocidad

ne es puede medir, la misma reacción transcurre con una velocidad medible cuando se emplea ácido sulfúrico-dioxano-agua. La p-metoxi-fenilhidrazona de la misma cetona, que es mucho más básica, reacciona, utilizando ácido acético, con una velocidad medible. Esto explica que grupos que ceden electrones, en posiciones adecuadas para aumentar las propiedades básicas de las hidrazonas, aceleran la reacción.

La diferencia de basicidad entre los dos nitrógenos indica que un protón debe fijarse mucho más fácilmente sobre el nitrógeno alifático que es el más básico y por lo tanto el que de preferencia lo fijaría.

La etapa siguiente que corresponde a la ruptura N-N es aún más especulativa. Como se ha mencionado, Carlin (1952) considera que la misma se produce de tal manera que el nitrógeno con carga positiva cede el par de electrones al nitrógeno vecino y éste queda así cargado negativamente.



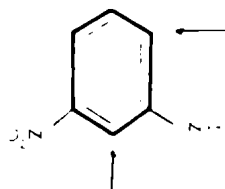
Este determina una alta concentración de electrones en el carbono orto al grupo amino, que facilita el ataque electrofílico del carbono alifático (XI).

Este mecanismo adolece del inconveniente que es necesario admitir que un átomo cargado positivamente cede electrones y que los protones del medio no se adicionen al nitrógeno con carga negativa del otro resto de la molécula. Si esta última adición se llegara a producir no estaríamos lejos del mecanismo benzidínico de Hammond y Shine.

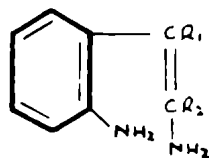
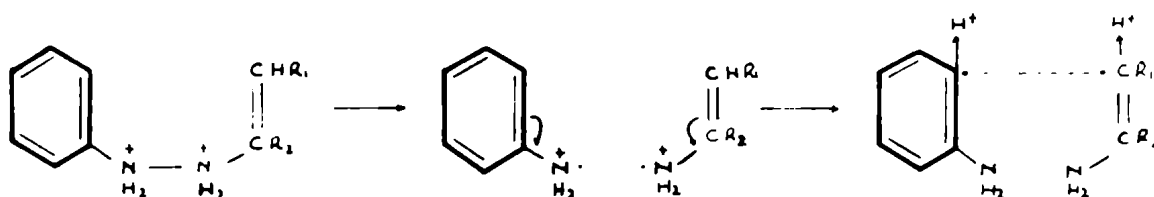


Si en cambio se extiende a la reacción de Fischer la propuesta de Devar para la reacción bencídica, resulta entonces un mecanismo aparentemente similar al anterior pero se invierten los desplazamientos electrónicos. El carbono alifático es entonces nucleofílico y la sustitución se efectúa por la acción de un carbono con carga negativa (XII). Este mecanismo explicaría porque cuando se realiza la reacción de Fischer empleando las tres nitro-fenilhidrazonas isómeras de una misma cetona, se observa que los rendimientos, en la mayor parte de los casos, son superiores cuando se emplean las *m*-nitro-fenilhidrazonas.

El grupo nitro en meta disminuye aún más la baja densidad electrónica de los átomos de carbono y en para y los vuelve más electrofílicos, es decir favorecería la reacción.



Finalmente, si se quiere extender a la reacción de Fischer la doble protonización, encontrada por Hammond y Shine para la transposición bencídica, hay que admitir una ruptura simétrica entre los nitrógenos con formación de dos radicales positivamente cargados.



Lo que resulta difícil de conciliar con este último mecanismo

es la baja basicidad del átomo de nitrógeno unido al núcleo aromático, que debe ser del orden de las nitroanilinas, con la facilidad de fijar un protón que involucra el mismo.

Con cualquiera de los mecanismos anteriores, una reacción concertada explicaría la intramolecularidad de la misma y le daría una cierta similitud con la reacción de Claisen.

## CATALIZADORES

Como se ha visto en el capítulo anterior, la síntesis de Fischer es interpretada como el resultado de una catálisis ácida similar aunque tal vez no idéntica a la transposición benedílica.

Mientras la lista de catalizadores ácidos que se ha empleado en la misma para la obtención de indoles no nitrados es numerosa, en el caso de los nitroindoles se reduce a cinco, aún usan de un criterio amplio. Estos son los siguientes:

- 1° - Trifloruro de boro.
- 2° - Ácido sulfúrico diluido.
- 3° - Ácido clorhídrico.
- 4° - Ácido clorhídrico-ácido acético.
- 5° - Ácido polifosfórico.

El complejo trifloruro de boro-éter en medio acético, donde el catalizador es el ácido de Lewis trifloruro de boro, ha sido empleado con relativa amplitud en la síntesis de Fischer, pero en forma restringida para la síntesis de nitroindoles (Ockenden y Scheffield (1953), Atkinson, Simpson y Taylor (1954), Ockenden y Scheffield (1957)).

En el grupo de los nitroindoles los rendimientos que se obtienen son relativamente altos pero habitualmente son superados por el método que emplea el ácido clorhídrico o la mezcla de ácido clorhídrico con ácido acético. Este hace que el trifloruro de boro no presente ventaja frente a un reactivo más económico y de más fácil manejo.

El ácido sulfúrico diluido fue utilizado en pocos casos (Bersche (1906), Barclay y Campbell (1945) y desgraciadamente no se indican los rendimientos obtenidos. Por otra parte es un catalizador que actualmente sólo se emplea raras veces en la síntesis de Fischer.

El ácido clorhídrico y la mezcla ácido clorhídrico - ácido acético, que pueden considerarse como un solo reactivo, ha sido el más empleado.

Los rendimientos no son nunca muy elevados y solamente en pocos casos sobrepasan el 50 o/o.

Se debe señalar además que Hughes, Lions y Ritchie (1938) han utilizado en intentos aislados, para la ciclación de orto-nitrofenilhidrazonas de  $\alpha$ -ceto-ésteres, los catalizadores: ácido sulfúrico concentrado, cloruro de zinc en cumeno y ácido bromhídrico en ácido acético. En ningún caso indican los rendimientos obtenidos.

## EL ACIDO POLIFOSFORICO COMO CATALIZADOR EN LA SINTESIS DE FISCHER

El ácido polifosfórico ha resultado activo y ventajoso en algunas reacciones de síntesis de indoles según Fischer, como lo han encontrado en la mayor parte de los casos Kissman, Farnsworth y Witkop (1952) y Elston (1954).

En los trabajos anteriores se emplearon fenilhidrazonas donde el núcleo fenílico no estaba sustituido. Algunos años después Parmeter, Cook y Dixon (1958) lo emplearon para la síntesis de indoles nitrados, obteniendo por el uso de las nitro-fenilhidrazonas del piruvato de etilo los cuatro nitroderivados isómeros con rendimientos de 19 o/o, 57 o/o, 8.2 o/o y 66 o/o para los derivados del 2-carboetoxi-indol con un grupo nitro en posición 4,5,6 y 7 respectivamente.

Puede verse aquí una buena diferencia de rendimientos por cambios en las condiciones operativas. Singer y Shive (1957) quienes trabajando a temperaturas mayores en la ciclación de la o-nitro fenilhidrazona del piruvato de etilo, sólo pudieron obtener el 7 nitroderivado con un rendimiento del 13 o/o.

Nuestras experiencias se han efectuado en forma exclusiva utilizando nitro-fenilhidrazonas de cetonas, y en general podemos decir que el ácido polifosfórico no es el reactivo apropiado para la transformación de dichas sustancias en nitroindoles por la síntesis de Fischer, con excepción de casos muy especiales.

La disminución de los rendimientos en las reacciones de tipo anterior encuentra en algunos casos su explicación en la inestabilidad de los nitroindoles frente al ácido polifosfórico y muy posiblemente también en la inestabilidad de las nitro-fenilhidrazonas frente al mismo reactivo. Al hablar de inestabilidad, y especialmente con referencia a estas últimas, no nos referimos a un aspecto que a veces se presenta en la síntesis de Fischer como es la hidrólisis de las hidrazonas antes de su ciclación, que si bien puede producirse en nuestros ejemplos no parece tener gran importancia salvo en algunos casos muy particulares. Se trata en cambio de un fenómeno de descomposición con producción de resinas altamente coloreadas y de las cuales no se puede obtener ningún producto cristali

no. Parecería que se debiera a la ocurrencia de reacciones de oxidación por acción del grupo nitro. Hemos observado en el caso de los indoles estudiados por nosotros que en aquellos sustituidos con restos alifáticos en las posiciones 2 y 3, esta sensibilidad al ácido polifosfórico es muy grande. Basta en la mayor parte de los casos el simple calentamiento a  $130^{\circ}$  en solución de ácido polifosfórico para observar esa descomposición, que si el calentamiento se prolonga se vuelve tan intensa que no es posible recuperar nada de la materia prima inicial.

En cambio los indoles que poseen los átomos de carbono 2 y 3 sustituidos por una cadena alifática de cuatro carbonos que forman un ciclo son estables en las mismas condiciones y se pueden recuperar después del calentamiento. No podemos explicar la razón de esta diferencia.

Cuando el resto alifático del carbono 3 está reemplazado por un grupo fenilo como en los 2-metil-3-fenil-nitroindoles, estas sustancias se muestran bastante estables al ácido polifosfórico. Es posible que en parte esto sea debido a su escasa solubilidad en el mismo, pues a medida que aumenta la temperatura y se disuelven se puede observar su descomposición con formación de sustancias oscuras. Esta disolución requiere temperaturas de alrededor de  $150^{\circ}$ , superiores a las empleadas para la reacción de Fischer ( $115-120^{\circ}$ ) y explica su estabilidad en esta última condición lo que permitiría su aislamiento en los casos en que ha tenido lugar la formación de compuestos indólicos.

Los nitroindoles que tienen una cadena de carbonos uniendo las posiciones 2 y 3, como son los nitro-tetrahidro-carbazoles que derivan de las nitro-fenilhidrazonas de la ciclohexanona, son estables al ácido polifosfórico ( $130^{\circ}$ ). Sin embargo se observa la formación de productos oscuros en cantidades muy superiores a las formadas con el empleo de ácido clorhídrico. Por lo tanto las nitro-fenil hidrazonas propiamente dichas o alguna de las etapas intermedias de la síntesis es sensible al ácido polifosfórico, lo que explica que los rendimientos no sean nunca superiores al 40 e/o.

Otro factor que podría ser responsable de los bajos rendimientos que a veces se obtienen en la reacción empleando ácido poli-

fosfórica en el caso de las nitro-fenilhidrazonas, es el hecho que éstas son menos básicas que las fenilhidrazonas no sustituidas correspondientes con las cuales se las compara. La protonización para formar el producto intermediario que conduce al indol se realizaría con mayor dificultad en el caso de las hidrazonas nitradas.

Todas las teorías de la reacción de Fischer que se han discutido anteriormente requieren la adición de un protón a la hidrazona. Aquella que la considera similar a la transposición benecídica exige la fijación de dos protones, formando un compuesto con doble carga positiva que se transpone.

Es conocido que la presencia de un grupo nitro en el núcleo aromático disminuye el carácter básico de un grupo amino unido a él y que ese efecto se hace sentir en los nitrógenos  $\alpha$  y  $\beta$  de las hidrazinas sustituidas con grupos nitro, será por tanto más débil la protonización de las mismas.

Todo esto parecería indicar que el ácido polifosfórico, que no es un ácido fuertemente disociado, en apariencia no logra un porcentaje alto de la protonación total de las nitro-fenilhidrazonas. Esto explicaría la recuperación parcial de las mismas en varios casos como se indica en la parte experimental.

Lógicamente el problema se agrava si existen otros factores que hacen difícil algunas de las etapas que se consideran necesarias para la transposición. Por ejemplo, en el caso de compuestos carbonílicos donde el carbono  $\alpha$  se enoliza con dificultad.

## RESULTADOS OBTENIDOS EN ESTE TRABAJO

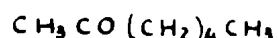
En nuestras experiencias se han empleado tres grupos de cetonas. En la mayor parte de los casos fueron preparadas las hidrazonas correspondientes a las tres nitro-fenilhidrazinas isómeras y se realizó la reacción de Fischer empleando dos catalizadores: el ácido polifosfórico del cual tenemos interés en estudiar su aplicación a esta síntesis y el ácido clorhídrico, reactivo de frecuente empleo en esta reacción, que nos servía como término de comparación respecto del primero.

Los grupos de cetonas empleadas son:

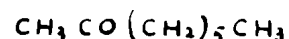
I) Cetonas alifáticas: en este grupo han sido utilizadas las siguientes cetonas: metil-etil-cetona (butanona) (a), metil-n-amil-cetona (b) y metil-n-hexil-cetona (c), las que poseen el grupo carbonilo en posición 2, es decir vecino a un grupo metilo terminal de la cadena.



a



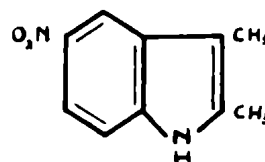
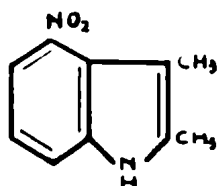
b



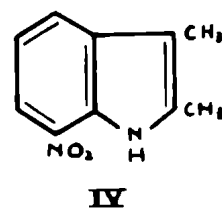
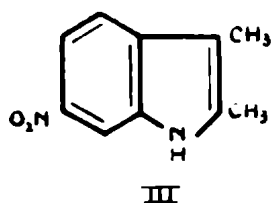
c

Solamente mediante el empleo de ácido clorhídrico como hicieron Scheffeld y Theobaldo (1949), se pudieron obtener los indoles a partir de las tres nitro-fenilhidrazonas de la butanona. Estos son los cuatro 2-3-dimetil-nitroindoles isómeros: 2-3-dimetil-4-nitroindol (I), 2-3-dimetil-5-nitroindol (II), 2-3-dimetil-6-nitroindol (III) y 2-3-dimetil-7-nitroindol (IV).

No se obtuvieron resultados positivos con ácido polifosfórico como catalizador.



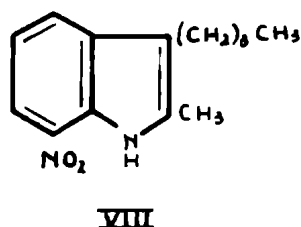
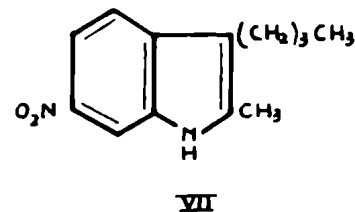
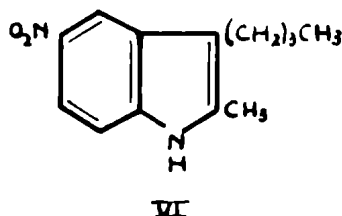
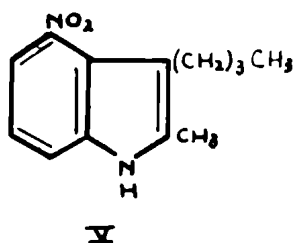




Estos resultados que confirman los mencionados anteriormente, están indicados en la tabla 1, donde además se mencionan otras preparaciones.

De la segunda cetona alifática, metil-n-amil-cetona (b), fueron preparados a partir de las nitro-fenilhidrazonas correspondientes por empleo de ácido clorhídrico solo o con acético, según se indica en la parte experimental los cuatro nitro-derivados isómeros: 3-butil-2-metil-4-nitroindol (V), 3-butil-2-metil-5-nitroindol (VI), 3-butil-2-metil-6-nitroindol (VII) y 3-butil-2-metil-7-nitroindol (VIII).

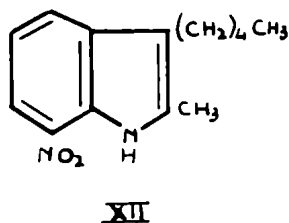
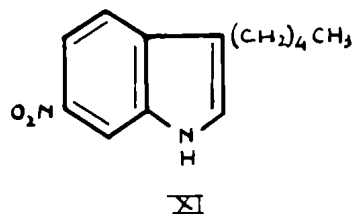
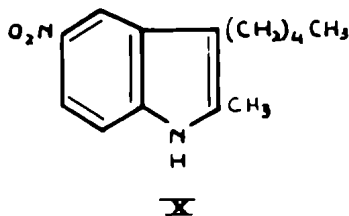
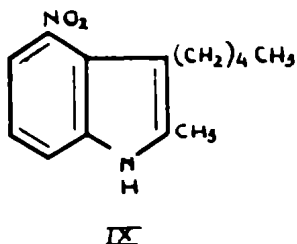
El ácido polifenólico no resultó útil como catalizador y solamente se pudo aislar un nitroindol, como se indica en la parte experimental y en la tabla 1.



De estos compuestos sólo figura en la literatura el 3-butil-2-metil-5-nitroindol, que fué preparado por Shaw y Woolley (1953) por empleo de ácido clorhídrico. Dichos autores obtuvieron un rendimiento del 21 o/e. Nosotros empleando la mezcla clorhídrico-acético obtuvimos un rendimiento del 53.5 o/e.

De la tercer cetona alifática, metil-*n*-hexil-cetona (c), se prepararon los cuatro nitroindoles correspondientes a partir de las tres nitro-fenilhidrazonas isómeras: 3-amil-2-metil-4-nitroindol (IX), 3-amil-2-metil-5-nitroindol (X), 3-amil-2-metil-6-nitroindol (XI) y 3-amil-2-metil-7-nitroindol (XII).

El empleo de ácido clorhídrico como catalizador, solo e con acético fué también satisfactorio. No ocurrió lo mismo con el ácido polifosfórico.



Ninguno de estos compuestos había sido preparado anteriormente.

La determinación de la posición del nitro-grupo en los nitroindoles derivados de las *m*-nitro-fenilhidrazonas de las últimas dos cetonas fué realizada en base a los espectros ultravioleta, por comparación con los obtenidos de los 2-3-dimetil-nitroindoles, como puede verse en el capítulo correspondiente.

De la observación de la tabla I y de los datos de la parte experimental es evidente que el ácido polifosfórico no es eficaz para esta reacción cuando las fenilhidrazonas empleadas tienen como sustituyentes en el resto fenilo un grupo nitro. Entre los factores que concurren para que así sea, juegan un papel importante la lentitud de la reacción a una temperatura baja (recuperación de la hidrazona sin reaccionar) y la destrucción de la materia prima, de los

indoles formados o de ambos simultáneamente (formación de productos oscuros en cantidad) cuando se eleva la temperatura.

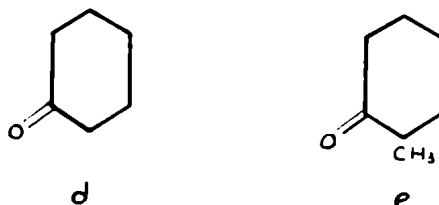
El único caso en el cual se pudo aislar un indol al estado puro a partir de una nitro-fenilhidrazona alifática, ha sido el de la *m*-nitro-fenilhidrazona de la metil-*n*-amil-cetona, que dió 3-butil-2-metil-6-nitroindol con 4.6 o/o de rendimiento. En otros casos se pudo obtener evidencia de la formación de indoles por cromatografía. Su aislamiento no fué posible debido al bajo rendimiento.

Cuando se emplea ácido clorhídrico o clorhídrico-acético como catalizador, que son sistemas más disociados, se produce ya a temperatura más baja la formación de indoles con un mínimo de reacciones secundarias.

Como puede observarse en la tabla 1, con excepción de los 7-nitro-derivados provenientes de la metil-*n*-amil-cetona y de la metil-*n*-hexil-cetona, los rendimientos pueden considerarse satisfactorios para los que se obtienen habitualmente en la síntesis de Fischer.

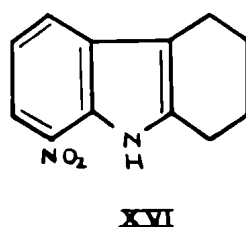
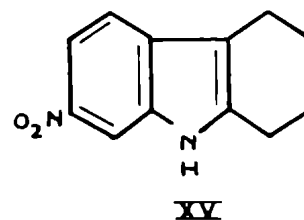
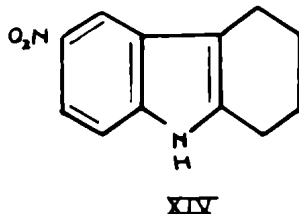
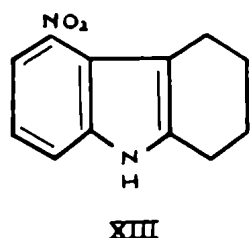
Merece acotarse que la condensación se produce siempre con el grupo metileno vecino al carbonilo y nunca con el grupo metilo. Esto explicaría la no producción de indoles nitrados a partir de las nitro-fenilhidrazonas de la acetona, donde a la baja enolización de la misma se suma la acción del nitro-grupo que dificulta la formación del anillo indólico.

II) Cetonas alifáticas: en este grupo se han utilizado la ciclohexanona (d) y la 2-metil-ciclohexanona (e).



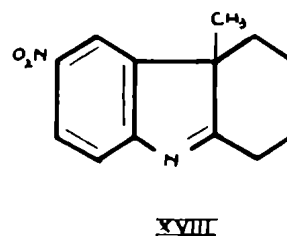
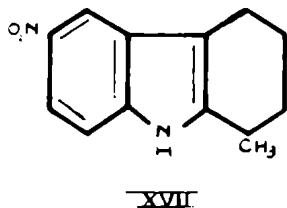
De las tres nitro-fenilhidrazonas de la ciclohexanona, empleando ácido clorhídrico o ácido clorhídrico-acético, se obtuvieron los cuatro nitro-tetrahydro-carbazoles isómeros: 5-nitro-tetrahydro-carbazol (XIII), 6-nitro-tetrahydro-carbazol (XIV), 7-nitro-tetrahydro-carbazol (XV) y 8-nitro-tetrahydro-carbazol (XVI).

Los mismos compuestos fueron obtenidos por el uso de ácido polifosfórico como catalizador.



Estos compuestos habfan sido ya preparados por Bosrche (1908) y posteriormente por Barclay y Campbell (1945), utilizando ácido sulfúrico como agente catalítico.

De la segunda cetona alicíclica, 2-metil-ciclohexanona, sólo se preparó el derivado de la p-nitro-fenilhidrazona. En dicha hidrazona son dos las posibilidades de formación del núcleo indólico y se obtuvieron el 1-metil-6-nitro-tetrahydro-carbazol (XVII) y la 11-metil-6-nitro-tetrahydro-carbazolenina (XVIII). El catalizador utilizado fué el ácido clorhídrico. El empleo de ácido clorhídrico-acético o de ácido polifosfórico, sólo permite obtener uno de los compuestos mencionados.



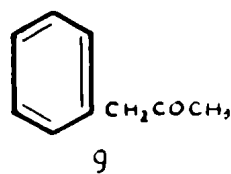
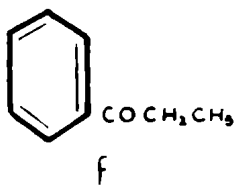
Estos compuestos no figuran en la literatura.

En el caso de estas cetonas la fácil enolización de las mismas puede ser una de las causas determinantes de la ciclación a menores temperaturas y la resistencia a la descomposición del indol formado se reflejan claramente en los resultados obtenidos con la ciclohexanona, donde empleando ácido polifosfórico, los rendimientos alcanzan cifras que están dentro del orden habitual de la reacción de Fischer para la obtención de nitroindoles.

Sin embargo, cuando se introduce en posición orto un metilo en la cetona, como lo muestra la reacción efectuada con la p-nitro-fenilhidrazona de la 2-metil-ciclohexanona, el ácido polifosfórico resulta pobre como catalizador. Merece señalarse que en este caso actúa en forma específica pues se obtiene solamente 1-metil-6-nitro-tetrahydro-carbazol con un rendimiento bajo (12 o/o) aunque superior al obtenido empleando ácido clorhídrico (7 o/o). Llama la atención la ausencia total de 11-metil-6-nitro-tetrahydro-carbazolona, dado que su estabilidad en ácido polifosfórico hubiera facilitado su aislamiento, mientras que el método que emplea ácido clorhídrico permite obtener dicha sustancia con un rendimiento del 36 o/o.

III) Cetonas que contienen un grupo fenilo unido al átomo de carbono adyacente al grupo carbonilo, de manera que el indol originado posea el grupo fenilo unido directamente a su núcleo.

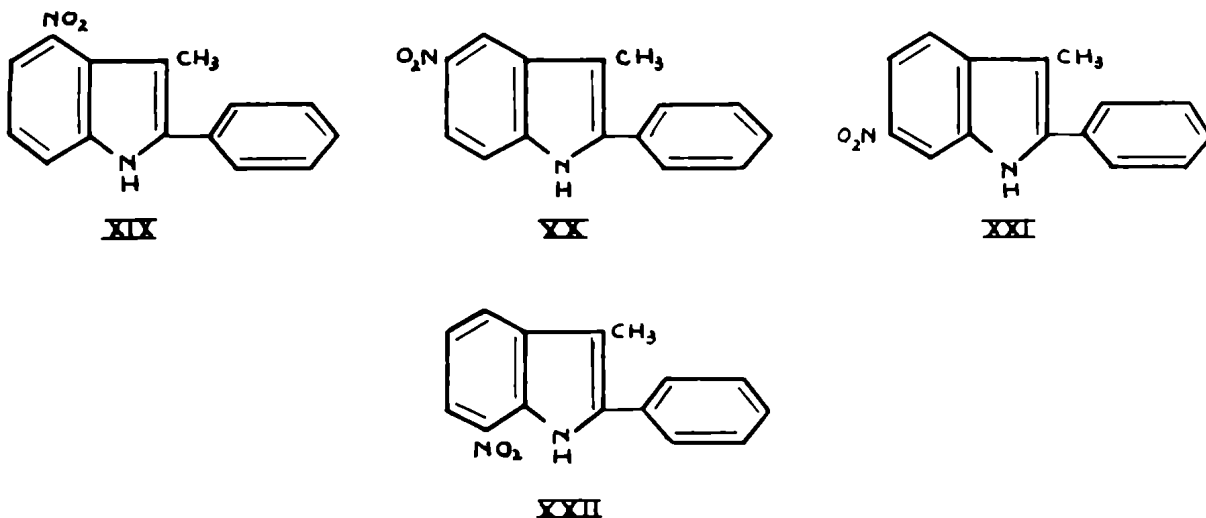
De este tipo de cetonas han sido empleadas la propiofenona (f) y la fenilacetona (g).



De la primera de ellas se obtuvieron los cuatro nitroindoles isómeros por la ciclación de las tres nitro-fenilhidrazonas correspondientes, utilizando ácido clorhídrico o ácido clorhídrico-acético según se indica en la parte experimental. Ellos son: 2-fenil-3-metil-4-nitroindol (XIX), 2-fenil-3-metil-5-nitroindol (XX), 2-fenil-3-metil-6-nitroindol (XXI) y 2-fenil-3-metil-7-nitroindol (XXII).

La formación de indoles a partir de las nitro-fenilhidrazonas de la propiofenona con ácido polifosfórico dió pobres resultados.

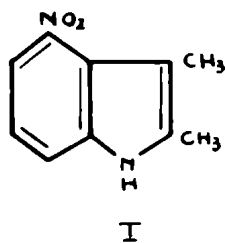
De los indoles anteriores el 2-fenil-3-metil-5-nitroindol (XX) fué preparado por Atkinson, Simpson y Taylor (1954) mediante el uso de ácido clorhídrico.



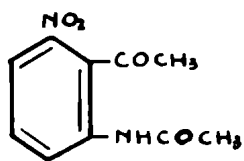
La determinación de la posición del nitro-grupo en el caso de los 4 y 6 nitro-derivados se realizó por oxidación de los mismos con apertura del anillo indólico. Se obtuvieron así dos sustancias que se demostró eran la 2-benzamido-6-nitro-acetofenona (XXIII) y la 2-benzamido-4-nitro-acetofenona (XXIV) respectivamente.

Efectivamente, esta última hidrolizada dió la 2-amino-4-nitro-acetofenona (XIV), idéntica a la sustancia de estructura conocida obtenida por Schofield y Theobald (1949) a partir del 2-3-dimetil-6-nitroindol (III) por reacciones similares. Se confirmó su identidad puesto que por benzilación de la 2-amino-4-nitro-acetofenona (XIV) se obtuvo una sustancia idéntica a la 2-benzamido-4-nitro-acetofenona (XXIV) obtenida por oxidación del 2-fenil-3-metil-6-nitroindol (XXI).

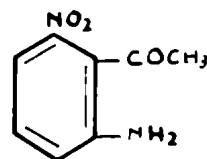
En el caso del 2-fenil-3-metil-4-nitroindol (XX), la benzamida resultante (XXIII) resultó ser sumamente resistente a la hidrólisis ácida y se determinó su estructura por ser idéntica al producto de benzilación de la 2-amino-6-nitro-acetofenona (XVIII) obtenida por Schofield y Theobald (1949) a partir del 2-3-dimetil-



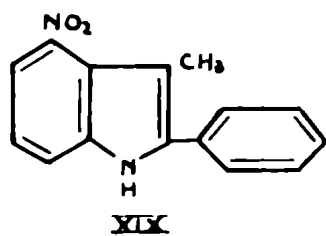
oxid



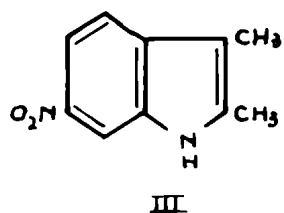
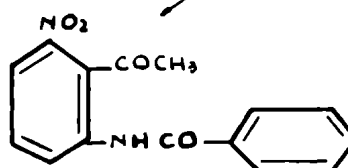
hidrol.



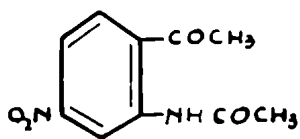
benzoi.



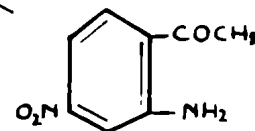
oxid



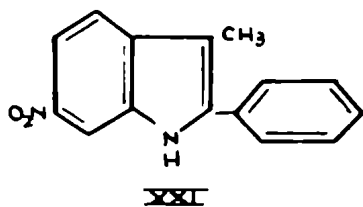
oxid



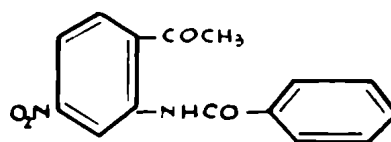
hidrol.  
acehl.



hidrol.  
benzoi.



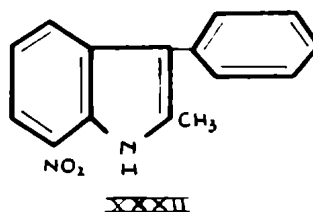
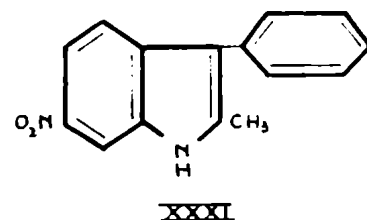
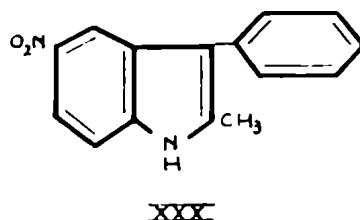
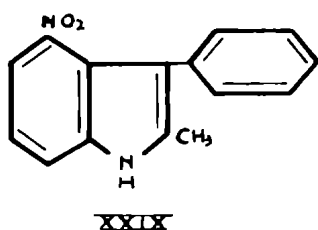
oxid



#### 4-nitroindol (I).

En la literatura se describen algunos ensayos sin éxito de transformar en indoles *o*-nitro-fenilhidrazenas; especialmente Hughes, Ritchie y Liens (1938) utilizando la *o*-nitro-fenilhidrazena de la propifenona no lograron el aislamiento del 7-nitro-derivado correspondiente.

De la fonil-acetona (g) fueron preparadas los cuatro nitroindoles derivados de la ciclación de las tres nitro-fenilhidrazenas isómeras mediante el empleo de ácido clorhídrico-acético como catalizador. Son los siguientes: 3-fenil-2-metil-4-nitroindol (XXIX), 3-fenil-2-metil-5-nitroindol (XXX), 3-fenil-2-metil-6-nitroindol (XXXI) y 3-fenil-2-metil-7-nitroindol (XXXII). El ácido polifosfórico no dió resultado en la transformación.



Estos compuestos habían sido ya preparados a excepción del 6-nitro-derivado. Scheffeld y Theobald (1950) partiendo de la *m*-nitro-fenilhidrazena de la fonilacetona obtuvieron solamente el 3-fenil-2-metil-4-nitroindol (XXIX). Por modificación del tiempo de reacción hemos logrado la producción de ambos isómeros, que fueron separados de la manera habitual por cromatografía. En el caso del 3-fenil-2-metil-5-nitroindol (XXX) le hemos obtenido con un rendimiento del 61 e/o, Atkinson, Simpson y Taylor (1954) dan un rendimiento del 21 e/o para el mismo compuesto.



En el caso de las cetonas que poseen un grupo fenilo resulta también el ácido polifosfórico un catalizador de escasa actividad.

Con la *p*-nitro-fenilhidrazona de la propiofenona la reacción es lenta y se recuperó en parte la misma después del calentamiento. En el caso de la *o*-nitro-fenilhidrazona de la misma cetona la reacción es anómala y el empleo del ácido polifosfórico produjo un producto cristalino de naturaleza no indólica que no ha sido posteriormente estudiado. Sólo con la *m*-nitro-fenilhidrazona de la propiofenona fue posible obtener ambos isómeros con rendimientos apreciables. En este caso también se comporta el ácido polifosfórico con cierta especificidad, pues produjo 21 e/o de rendimiento del 2-fenil-3-metil-4-nitroindol (XIX) y 1,8 e/o del 2-fenil-3-metil-6-nitroindol (XXI), mientras que el ácido clorhídrico produce 18,5 e/o de cada isómero.

Los rendimientos de ciclación de las nitro-fenilhidrazonas de la fonilcetona oscilan entre 46 e/o y 61,5 e/o empleando como catalizador ácido clorhídrico; en cambio, el ácido polifosfórico es en este mismo caso casi carente de actividad y sólo fue posible aislar 2-metil-3-fenil-4-nitroindol (XXIX) con un rendimiento del 2,1 e/o. Pudo observarse siempre la formación de productos oscuros en cantidad.

Es un hecho experimental observado por nosotros que cuando se realiza la reacción con *m*-nitro-fenilhidrazonas, el rendimiento de la mezcla de indoles que se obtiene, suele ser en la mayor parte de los casos superior al obtenido por empleo de las orto o para-nitro-fenilhidrazonas.

Parecería pues que una serie de razones no bien establecidas (velocidad de reacción, ausencia o menores reacciones laterales, etc.) favorecen la reacción cuando se emplean las primeras, lo cual coincidiría con la circunstancia que empleando ácido polifosfórico como catalizador sólo ha sido posible, aunque con rendimientos bajos, para ciertas cetonas la obtención de indoles a partir de *m*-nitro-fenilhidrazonas.

Tabla 1

Nitroindoles obtenidos por la síntesis de Fischer\*

2-3-dimetil-4-nitroindol	ácido clorhídrico	f	Bauer (1932).
	ácido clorhídrico	32 b	Schofield (1949)
	ácido clorhídrico	a	Atkinson (1954)
	trifluoruro de boro-éster-acético	73 c	Schofield (1957)
	ácido clorhídrico	22.5	Pappalardo (1958)
	ácido clorhídrico	16.5	Esta tesis
	ácido polifosfórico	-	Esta tesis
2-3-dimetil-5-nitroindol	ácido clorhídrico	a	Bauer (1932)
	ácido clorhídrico-acético	a	Plant (1933)
	ácido clorhídrico	57 e	Schofield (1957)
	trifluoruro de boro-éster-acético	50	Schofield (1957)
	ácido clorhídrico	85 d	Pappalardo (1958)
	ácido clorhídrico	65	Esta tesis
	ácido polifosfórico	f	Esta tesis
2-3-dimetil-6-nitroindol	ácido clorhídrico	f	Bauer (1932)
	ácido clorhídrico-acético	a	Plant (1933)
	ácido clorhídrico	32 b	Schofield (1949)
	ácido clorhídrico	a	Atkinson (1954)
	trifluoruro de boro-éster-acético	73 c	Schofield (1957)
	ácido clorhídrico	31.5d	Pappalardo (1958)
	ácido clorhídrico	31	Esta tesis
ácido polifosfórico	-	Esta tesis	

\* Esta tabla sólo incluye nitroindoles que han sido obtenidos a partir de nitro-fenilhidrazonas de aldehidos y cetonas.

a - Los autores no dan rendimiento

b - Rendimiento de la mezcla de los isómeros 4 y 6-nitro, basado en la nitroanilina correspondiente.

c - Rendimiento de la mezcla de los isómeros 4 y 6-nitro.

<b>2-3-dimetil-7-nitroindol</b>	ácido clorhídrico	a	Bauer (1932)
	ácido clorhídrico	44 e	Schofield (1949)
	ácido clorhídrico	49	Atkinson (1954)
	trifluoruro de boro-éster-acético	35	Atkinson (1954)
	ácido clorhídrico	63 d	Pappalardo (1958)
	ácido clorhídrico	49	Esta tesis
	ácido polifosfórico	f	Esta tesis
<b>3-etil-5-nitroindol</b>	ácido clorhídrico	25	Shaw (1953)
<b>1-2-3-trimetil-5-nitroindol</b>	ácido clorhídrico	51	Shaw (1953)
<b>2-3-3-trimetil-5-nitroindolemina</b>	ácido clorhídrico	48	Shaw (1953)
<b>3-etil-2-metil-4-nitroindol</b>	ácido clorhídrico	33 b	Schofield (1950)
<b>3-etil-2-metil-6-nitroindol</b>	ácido clorhídrico	48 e	Schofield (1950)
<b>3-etil-2-metil-6-nitroindol</b>	ácido clorhídrico	33 b	Schofield (1950)
<b>3-etil-2-metil-7-nitroindol</b>	ácido clorhídrico	27 e	Schofield (1950)
<b>2-metil-3-propil-5-nitroindol</b>	ácido clorhídrico	20	Rothstein (1956)
<b>2-metil-3-isopropil-5-nitroindol</b>	ácido clorhídrico	31	Rothstein (1956)
<b>3-butil-2-metil-4-nitroindol</b>	ácido clorhídrico-acético	39	Esta tesis
	ácido polifosfórico	-	Esta tesis
<b>3-butil-2-metil-5-nitroindol</b>	ácido clorhídrico	21	Shaw (1953)
	ácido clorhídrico-acético	53,5	Esta tesis
	ácido polifosfórico	-	Esta tesis

d - Rendimiento en producto sin purificar.

e - Rendimiento basado en la nitroanilina correspondiente.

f - Producto mezcla

3-butyl-2-metil-6-nitroindol	ácido clorhídrico-acético	30	Esta tesis
	ácido polifosfórico	4,0	Esta tesis
3-butyl-2-metil-7-nitroindol	ácido clorhídrico	12,5	Esta tesis
3-amil-2-metil-4-nitroindol	ácido clorhídrico-acético	31	Esta tesis
	ácido polifosfórico	-	Esta tesis
3-amil-2-metil-5-nitroindol	ácido clorhídrico-acético	30	Esta tesis
	ácido polifosfórico	†	Esta tesis
3-amil-2-metil-6-nitroindol	ácido clorhídrico-acético	35,5	Esta tesis
	ácido polifosfórico	-	Esta tesis
3-amil-2-metil-7-nitroindol	ácido clorhídrico	6,5	Esta tesis
4 o 6 nitro-dihidro-pentindol	ácido sulfúrico diluido	a	Plant (1929)
5-nitro-dihidro-pentindol	ácido sulfúrico diluido	a	Plant (1929)
6 o 4 nitro-dihidro-pentindol	ácido sulfúrico diluido	a	Plant (1929)
7-nitro-dihidro-pentindol	ácido sulfúrico diluido	a	Plant (1929)
5-nitro-tetrahidro-carbazol	ácido sulfúrico dil.	a	Borsche (1908)
	ácido sulfúrico dil.	a	Barclay (1945)
	ácido clorhídrico	19	Esta tesis
	ácido polifosfórico	12,5	Esta tesis
6-nitro-tetrahidro-carbazol	ácido sulfúrico dil.	a	Borsche (1908)
	ácido sulfúrico dil.	a	Barclay (1945)
	ácido clorhídrico-acético	30	Esta tesis
	ácido polifosfórico	40	Esta tesis
7-nitro-tetrahidro-carbazol	ácido sulfúrico dil.	a	Borsche (1908)
	ácido sulfúrico dil.	a	Barclay (1945)
	ácido clorhídrico	36	Esta tesis
	ácido polifosfórico	15,5	Esta tesis

<b>8-nitro-tetrahidro-carbazol</b>	ácido sulfúrico dil.	a	Borsche (1908)
	ácido sulfúrico dil.	a	Barclay (1945)
	ácido clorhídrico-acético	48.5	Esta tesis
	ácido polifosfórico	32.5	Esta tesis
<b>2-metil-7-nitro-tetrahidro-carbazol</b>	ácido sulfúrico dil.	a	Borsche (1908)
<b>3-metil-5-nitro-tetrahidro-carbazol</b>	ácido sulfúrico dil.	a	Plant (1928)
<b>3-metil-6-nitro-tetrahidro-carbazol</b>	ácido sulfúrico dil.	a	Plant (1928)
<b>3-metil-7-nitro-tetrahidro-carbazol</b>	ácido sulfúrico dil.	a	Plant (1928)
<b>3-metil-8-nitro-tetrahidro-carbazol</b>	ácido sulfúrico dil.	a	Plant (1928)
<b>1-metil-6-nitro-tetrahidro-carbazol</b>	ácido clorhídrico	7	Esta tesis
	ácido clorhídrico-acético	-	Esta tesis
	ácido polifosfórico	12	Esta tesis
<b>11-metil-6-nitro-tetrahidro-carbazolenina</b>	ácido clorhídrico	36	Esta tesis
	ácido clorhídrico-acético	47.3	Esta tesis
	ácido polifosfórico	-	Esta tesis
<b>3-bencil-2-metil-5-nitroindol</b>	ácido clorhídrico	60	Schofield (1953)
	trifluoruro de boro-éster-acético	50	Schofield (1953)
<b>3-bencil-2-metil-7-nitroindol</b>	ácido clorhídrico	35	Schofield (1953)
<b>2-fenil-3-metil-4-nitroindol</b>	ácido clorhídrico	18.5	Esta tesis
	ácido polifosfórico	21	Esta tesis
<b>2-fenil-3-metil-5-nitroindol</b>	ácido clorhídrico	a	Atkinson (1954)
	trifluoruro de boro-		

	éster-acético	22	Atkinson (1954)
	ácido clorhídrico	17	Esta tesis
	ácido polifosfórico	f	Esta tesis
2-fenil-3-metil-6-nitroindol	ácido clorhídrico	18,5	Esta tesis
	ácido polifosfórico	1,8	Esta tesis
2-fenil-3-metil-7-nitroindol	ácido clorhídrico-acético	11	Esta tesis
3-fenil-2-metil-4-nitroindol	ácido clorhídrico-acético	32 e	Schofield (1950)
	ácido clorhídrico-acético	45	Esta tesis
	ácido polifosfórico	2,1	Esta tesis
3-fenil-2-metil-5-nitroindol	ácido clorhídrico-acético	21	Atkinson (1954)
	ácido clorhídrico-acético	61	Esta tesis
	ácido polifosfórico	f	Esta tesis
3-fenil-2-metil-6-nitroindol	ácido clorhídrico-acético	16,5	Esta tesis
	ácido polifosfórico	-	Esta tesis
3-fenil-2-metil-7-nitroindol	ácido clorhídrico-acético	51	Schofield (1950)
	ácido clorhídrico-acético	46	Esta tesis
2-3-difenil-4-nitroindol	ácido clorhídrico-acético	a	Plant (1932)
	ácido clorhídrico-acético	60 e	Schofield (1950)
	trifluoruro de boro-éster-acético	60 e	Schofield (1957)
2-3-difenil-5-nitroindol	ácido clorhídrico-acético	a	Plant (1932)
	ácido clorhídrico-acético	60	Schofield (1950)
	trifluoruro de boro-éster-acético	30	Schofield (1957)
2-3-difenil-6-nitroindol	ácido clorhídrico-acético	a	Plant (1932)

	ácido clorhídrico- acético	69 c	Schofield (1950)
	trifluoruro de boro- éster-acético	60 c	Schofield (1957)
2-2'-propiliden- 3-3'-dimetil-4-4' o 6-6-dinitro-di indol	ácido clorhídrico	a	Bauer (1932)
2-2'-propiliden- 3-3'-dimetil-5-5' dinitro-di-indol	ácido clorhídrico	a	Bauer (1932)
2-2'-propiliden- 3-3'-dimetil-6-6' o 4-4'-dinitro- di-indol	ácido clorhídrico	a	Bauer (1932)
2-2'-propiliden- 3-3'-dimetil-7-7' dinitro-di-indol	ácido clorhídrico	a	Bauer (1932)

- - -

## Espectros ultravioleta de nitroindoles

Como es conocido el espectro ultravioleta del benceno presenta una serie de bandas. Un grupo de las mismas (grupo I) se encuentra en el ultravioleta lejano, con un máximo en  $179 \text{ m}\mu$ ; el grupo II es una región de menor intensidad, con un máximo alrededor de  $200 \text{ m}\mu$  y un tercer grupo (III) también de menor intensidad en  $225\text{--}260 \text{ m}\mu$ .

El indol presenta un aspecto bencenoide en el cual se distinguen sólo dos grupos de bandas. Uno de ellos con un máximo intenso en  $219 \text{ m}\mu$  corresponde probablemente, según Badger y Christie (1956) a las bandas I del naftaleno. El otro grupo con un máximo en  $288 \text{ m}\mu$  correspondería más probablemente al grupo III y por lo tanto el grupo de bandas II no se observa claramente. Según los autores nombrados el espectro del indol, que es isoelectrico con el naftaleno, se asemeja mucho a este último.

La introducción de un grupo nitro en el anillo bencénico del indol tiene, como era de esperar, un efecto batocrómico. Esta acción batocrómica la observamos ya en los simples nitroindoles estudiados por Parmeter, Cook y Dixon (1958). En el 4-nitro, 5-nitro, 6-nitro y 7-nitroindol encontramos una banda de mediana absorción en la zona de  $324\text{--}380 \text{ m}\mu$ . Una banda más intensa se encuentra en menores longitudes de onda,  $235\text{--}265 \text{ m}\mu$ .

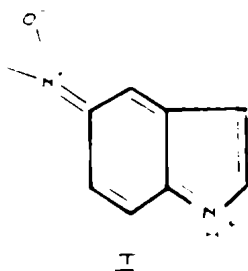
Casi simultáneamente Pappalardo y Vitale (1958) obtuvieron los espectros de los cuatro nitro-2-3-dimetilindoles isómeros. Al igual que en el caso anterior las bandas están desplazadas hacia longitudes de onda mayores que en el 2-3-dimetilindol sin sustituir. Debe también existir una pequeña influencia batocrómica de los grupos metilos.

El espectro de los 2-3-dimetil-nitroindoles ha sido estudiado ulteriormente en detalle por Berti, Da Settimo y Segnini (1960) quienes han investigado también la acción sobre el espectro de medios alcalinos fuertes. Estos autores analizaron además la visible relación entre el 5-nitroindol y la p-nitroanilina, el 7-nitroindol y la o-nitroanilina y los 4 y 6-nitroindoles y la m-nitroanilina.

En el caso del 5-nitroindol señalan la existencia de una banda más intensa que en los demás isómeros ( $278 \text{ m}\mu$ ,  $\log. \epsilon 4.30$ ) que conceptúan se debe a transiciones en la dirección del eje que une los dos

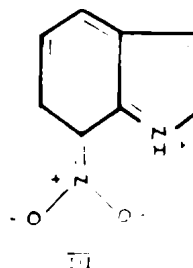
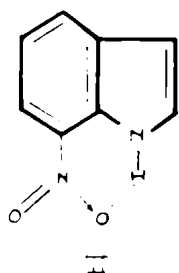


átomos de nitrógeno (I).



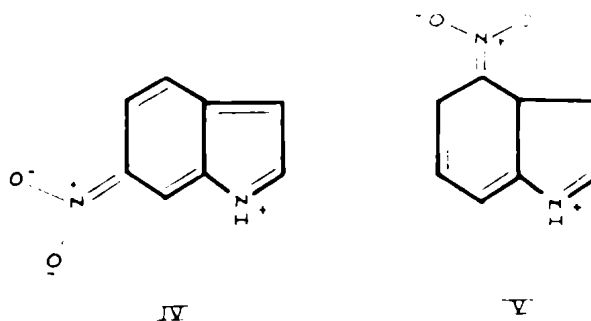
En el espectro del 2-3-dimetil-7-nitroindol existen tres bandas, que resultan análogas a las tres bandas de la *o*-nitroanilina. Consideran los autores que en este compuesto hay una unión hidrógeno entre el grupo nitro y el imine que haría plana a la molécula (II) y a lo cual atribuyen la intensidad de sus bandas, superiores a las del 2-3-dimetil-4-nitroindol.

Debe, sin embargo, observarse que en el 7-nitro-derivado pueden existir formas III que tienen un sistema conjugado similar, aun que menos extenso que en los 5-nitro-derivados.



Los índices nitrados en las posiciones 4 y 6 están vinculados con la *m*-nitroanilina. Sus espectros son relativamente similares aunque las absorciones son más bajas en el caso de los derivados indólicos.

Berti, Da Settime y Segnini señalan que en ellos pueden existir formas como IV y V.



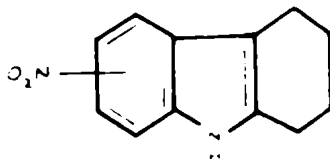
pero evidentemente las mismas son energéticamente menos favorecidas que las formas I y III, aunque pueden dar lugar a la aparición de complejidades en la absorción. Las bandas en el visible parecen ser de naturaleza compuesta.

La menor extinción en el espectro del 2-3-dimetil-4-nitroindol frente al 2-3-dimetil-6-nitroindol, es atribuida por los mencionados autores a la presencia de un efecto estérico en el 4-nitro-derivado.

En nuestro trabajo hemos empleado continuamente el espectro ultravioleta de los nitroindoles para diversos fines y hemos encontrado para los 2-3-dimetil-nitroindoles resultados idénticos a los de los autores arriba mencionados.

El disponer de nuevos indoles con otros sustituyentes alquílicos en las posiciones 2 y 3, nos ha permitido observar que la variación de estos últimos no modifica mayormente los espectros. La ubicación de los Máximos se desplaza no más de 5  $m\mu$  y la intensidad es también muy semejante.

Esto permite emplear el espectro ultravioleta para establecer en esta serie la posición del grupo nitro con facilidad. Es interesante señalar que los nitro-tetrahydro-carbazoles (VI) poseen un espectro cuyos máximos tienen una ubicación casi idéntica a la de los nitroindoles sustituidos en 2 y 3 por restos alquílicos.



VI

La intensidad es siempre superior en los nitro-tetrahidro-carbazeles, lo que parece indicar la existencia de un ligero efecto hiperocrómico por ciclación. Hace excepción el 7-nitro-tetrahidro-carbazele (que se compara con los 6-nitroindoles), donde la intensidad de absorción es prácticamente la misma.

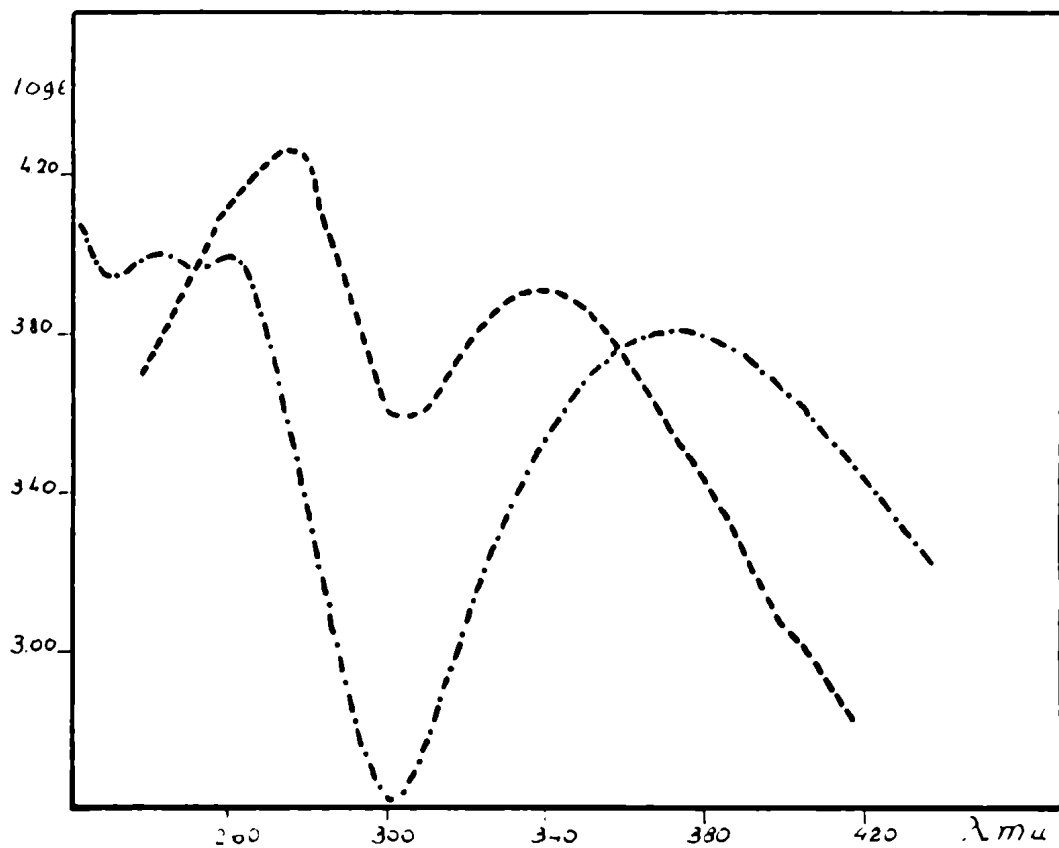
Cuando en el indol sin sustituir se introduce un grupo fenilo en la posición 2, como es el caso del 2-fenil-indol, se produce un marcado efecto batocrómico que debe considerarse como una resultante de la extensión del sistema conjugado. El máximo de mayor longitud de onda es muy intenso y se encuentra en  $312 \text{ m}\mu$  ( $\log. \epsilon = 4.41$ ) es decir que se producen desplazamientos del orden de  $25-30 \text{ m}\mu$  con respecto a los indoles sustituidos por grupos alifáticos.

En los nitroindoles el efecto de introducir un grupo fenilo es mucho menos marcado.

En el caso de los 2-fenil-3-metil-nitroindoles se observa un desplazamiento batocrómico del orden de  $20-30 \text{ m}\mu$ , para las bandas situadas a longitudes de onda menores a los  $300 \text{ m}\mu$ . En las bandas compuestas ubicadas más allá de los  $300 \text{ m}\mu$  dicho desplazamiento es mucho menor o no se observa en absoluto. En los espectros de los cuatro isómeros puede además notarse una hipercromía no muy intensa pero neta.

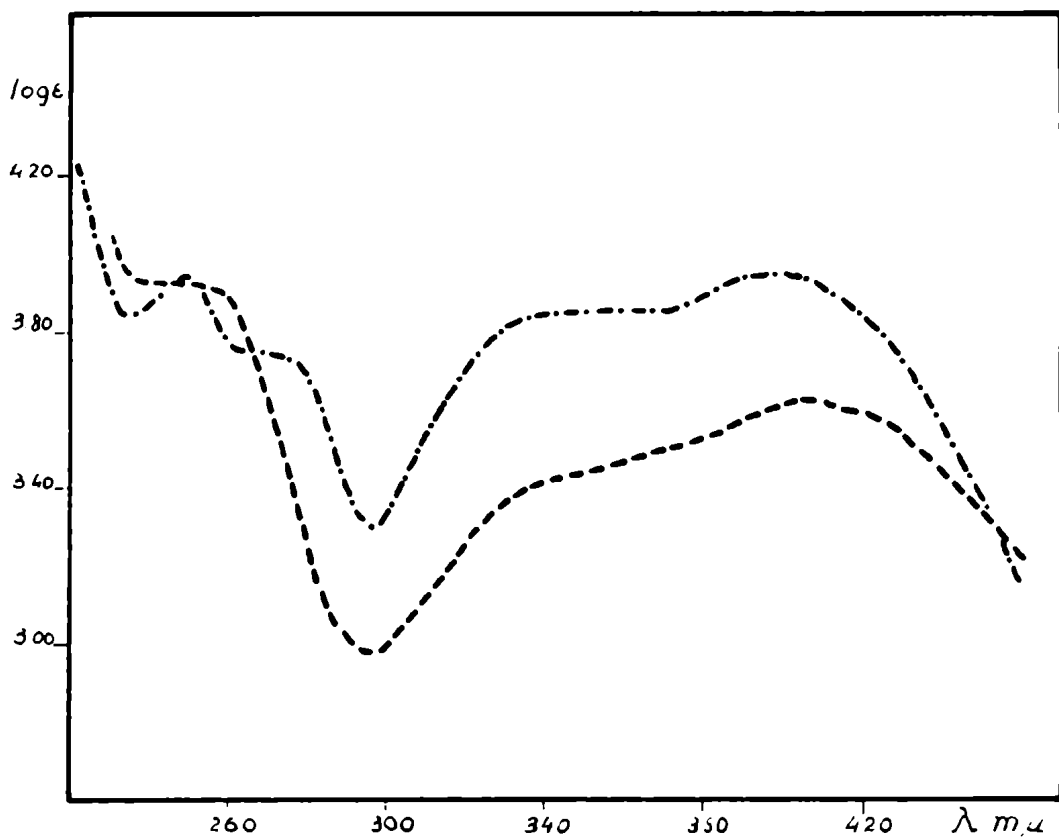
Cuando el grupo fenilo está ubicado en la posición 3, el efecto batocrómico es mucho menos importante y a veces puede observarse un ligero efecto hipocrómico. La hipercromía es mucho menor que en el caso anterior y se hace casi nula para las bandas situadas a mayores longitudes de onda. Es decir que cuando el grupo fenilo está en la posición 3, la extensión del sistema conjugado no parece determinar absorciones a mayores longitudes de onda.

Las diferencias en los espectros de los nitroindoles que poseen un grupo fenilo en las posiciones 2 o 3 es el resultado de estas mismas observaciones.



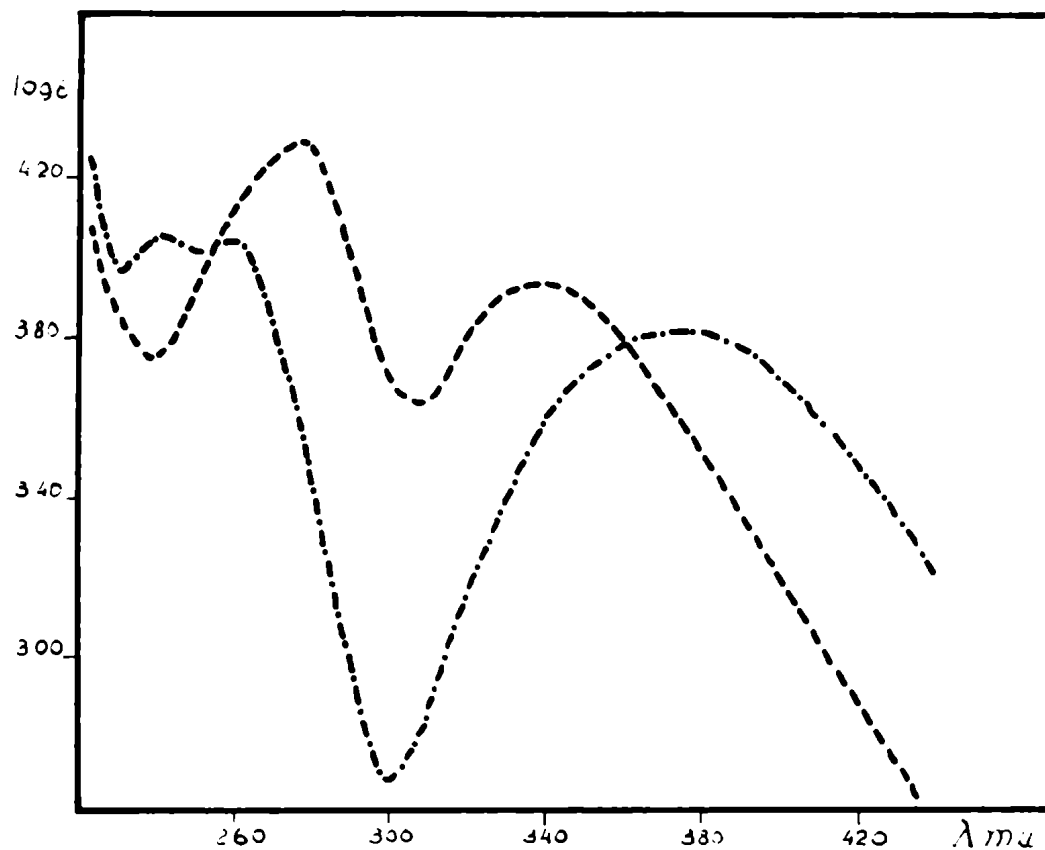
--- 2,3-dimethyl-5-nitroindol

-.-.- 2,3-dimethyl-7-nitroindol

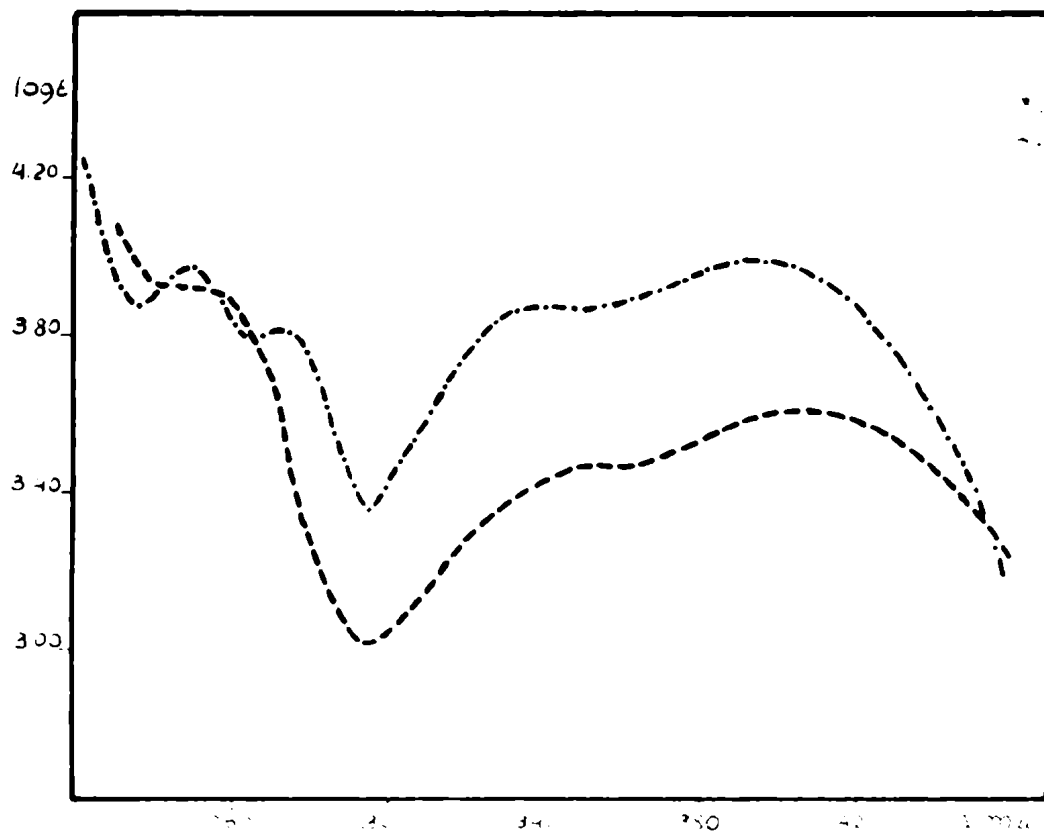


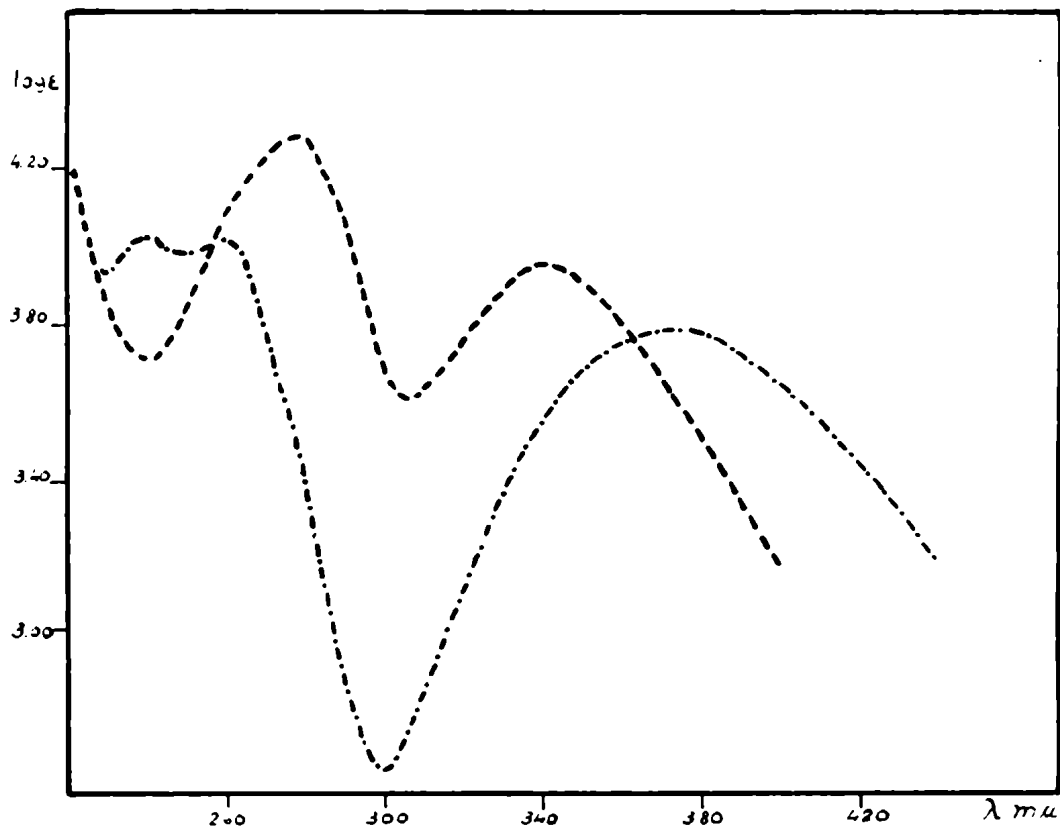
--- 2,3-dimethyl-4-nitroindol

-.-.- 2,3-dimethyl-6-nitroindol

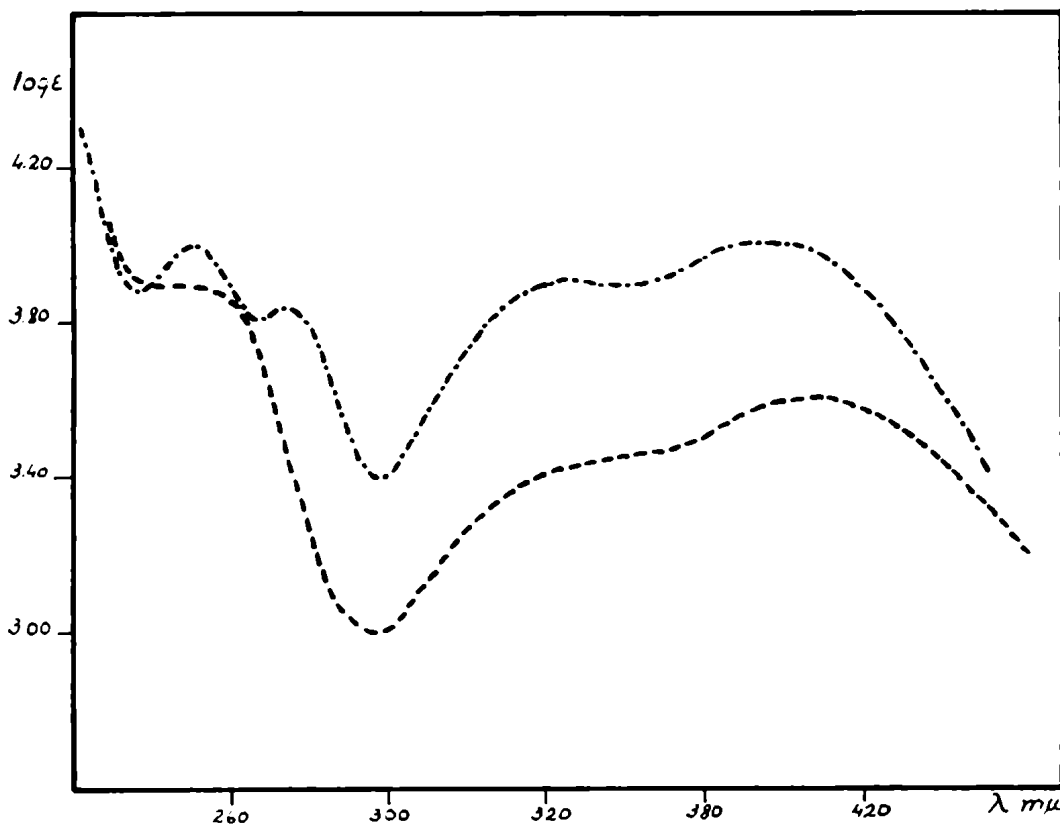


--- 3 butil-2 metil-5 nitroindol  
 -.-.- 3 butil-2 metil-7 nitroindol

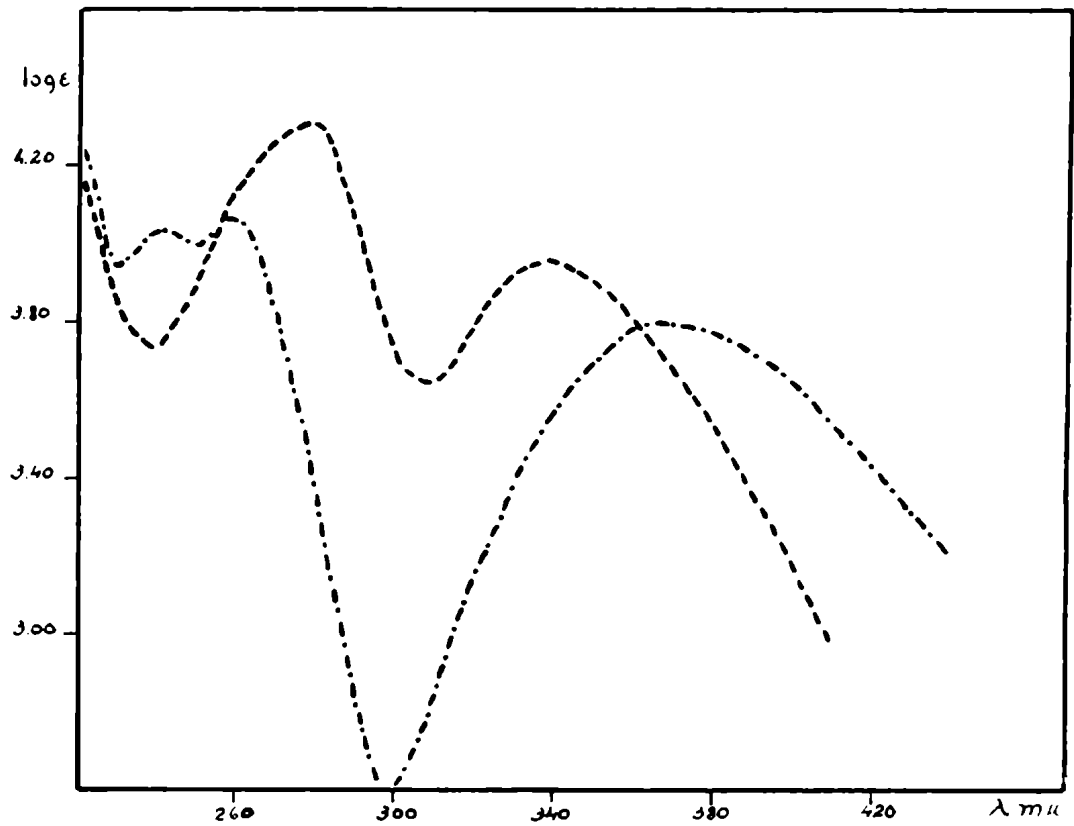




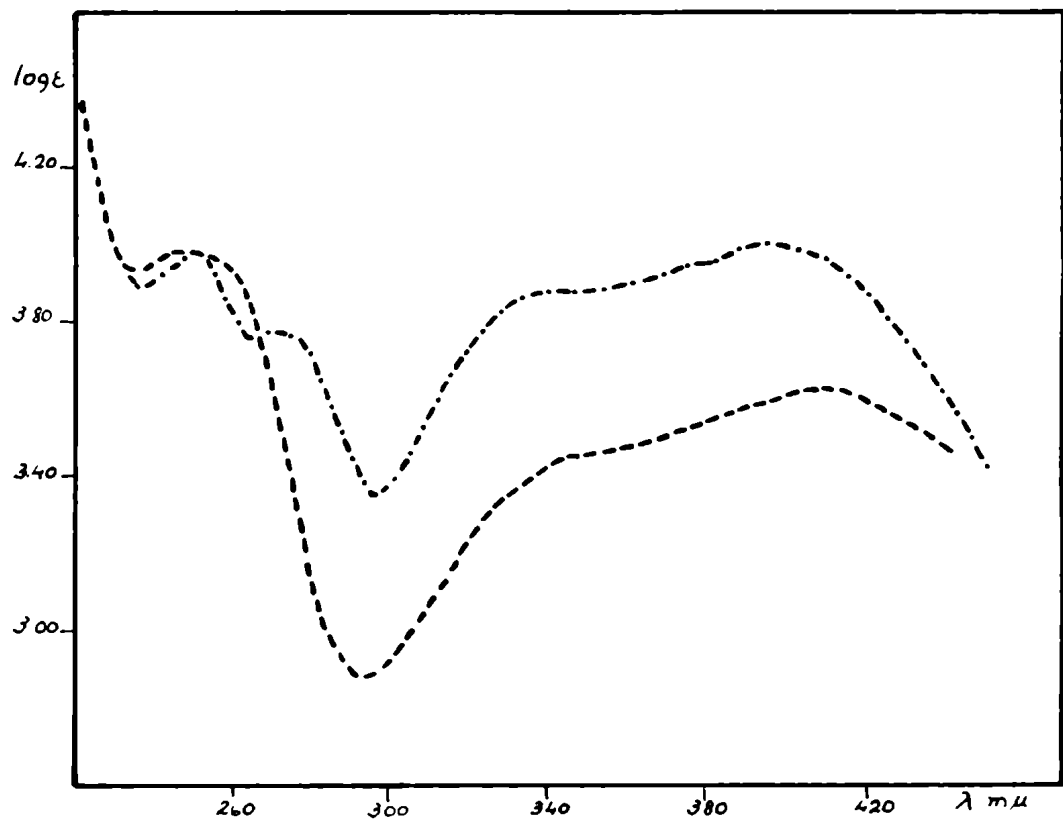
--- 3-amino-2-metil-5-nitroindol  
 -.-.-.- 3-amino-2-metil-7-nitroindol



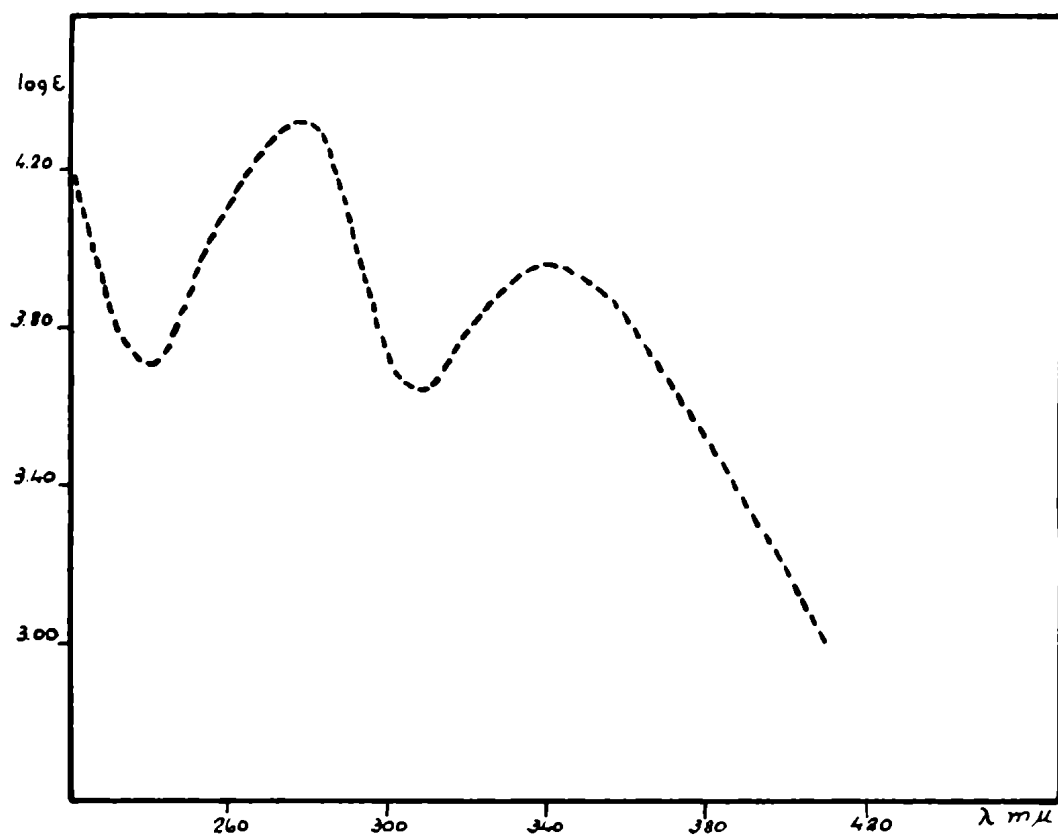
--- 3-amino-2-metil-4-nitroindol  
 -.-.-.- 3-amino-2-metil-6-nitroindol



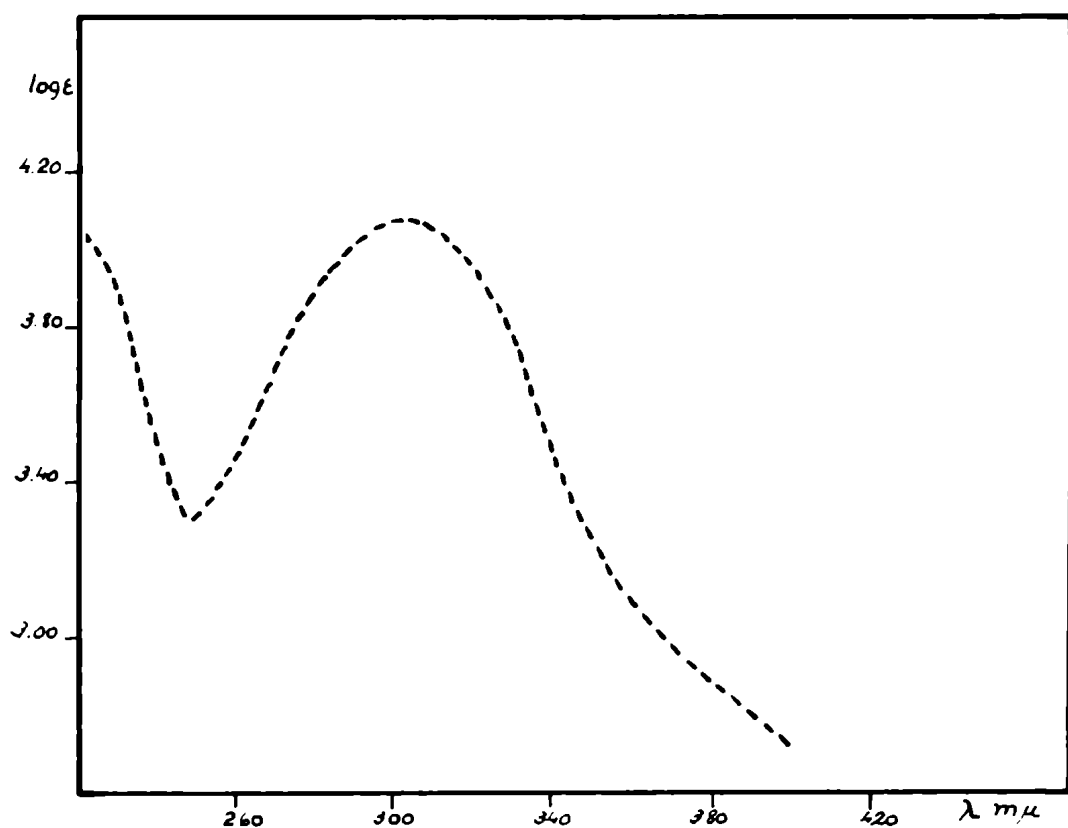
--- 6 nitro-tetrahydro-carbazol  
 -.-.-.- 8 nitro-tetrahydro-carbazol



--- 5 nitro-tetrahydro-carbazol  
 -.-.-.- 7 nitro-tetrahydro-carbazol

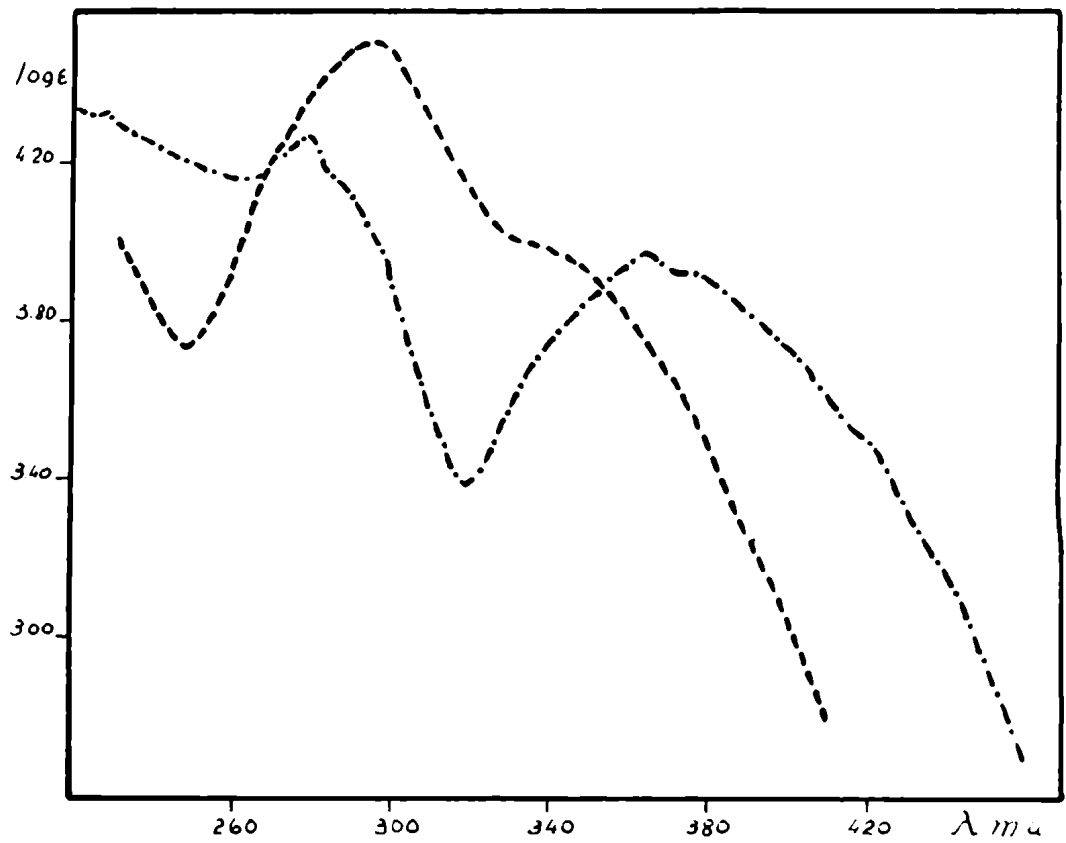


----- 1 metil-5 nitro-tetrahidro-carbazol

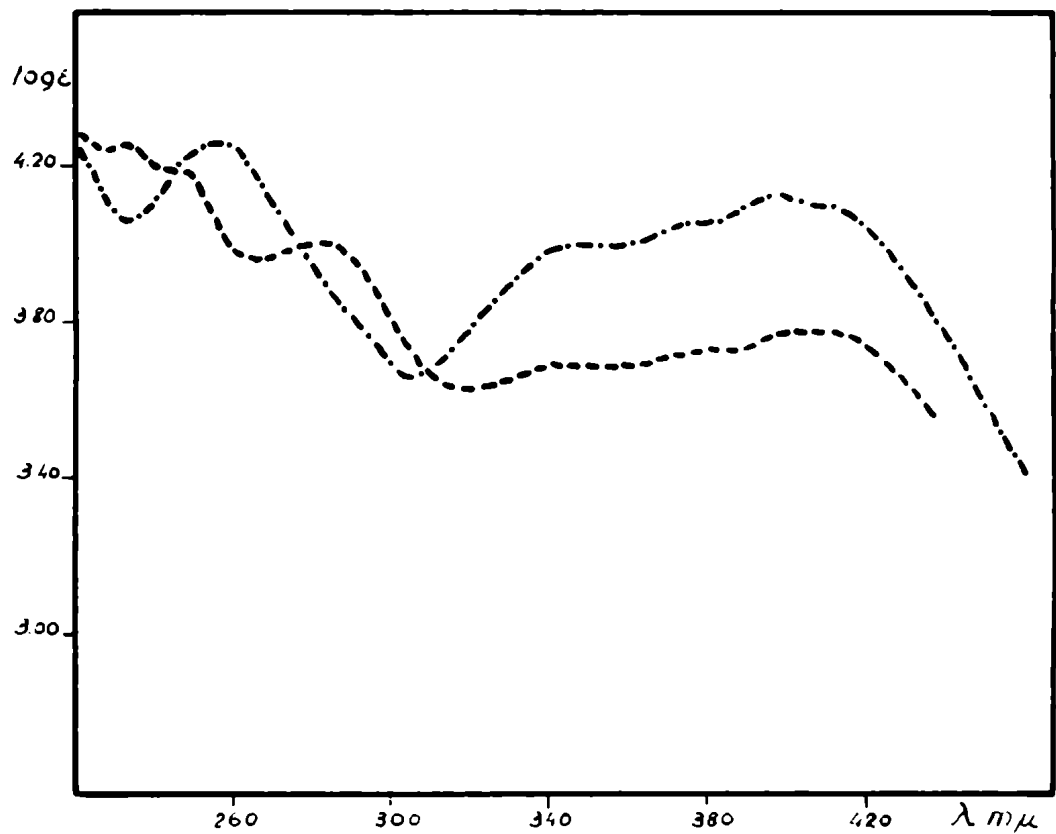


----- 11 metil-5 nitro-tetrahidro-carbazolenina

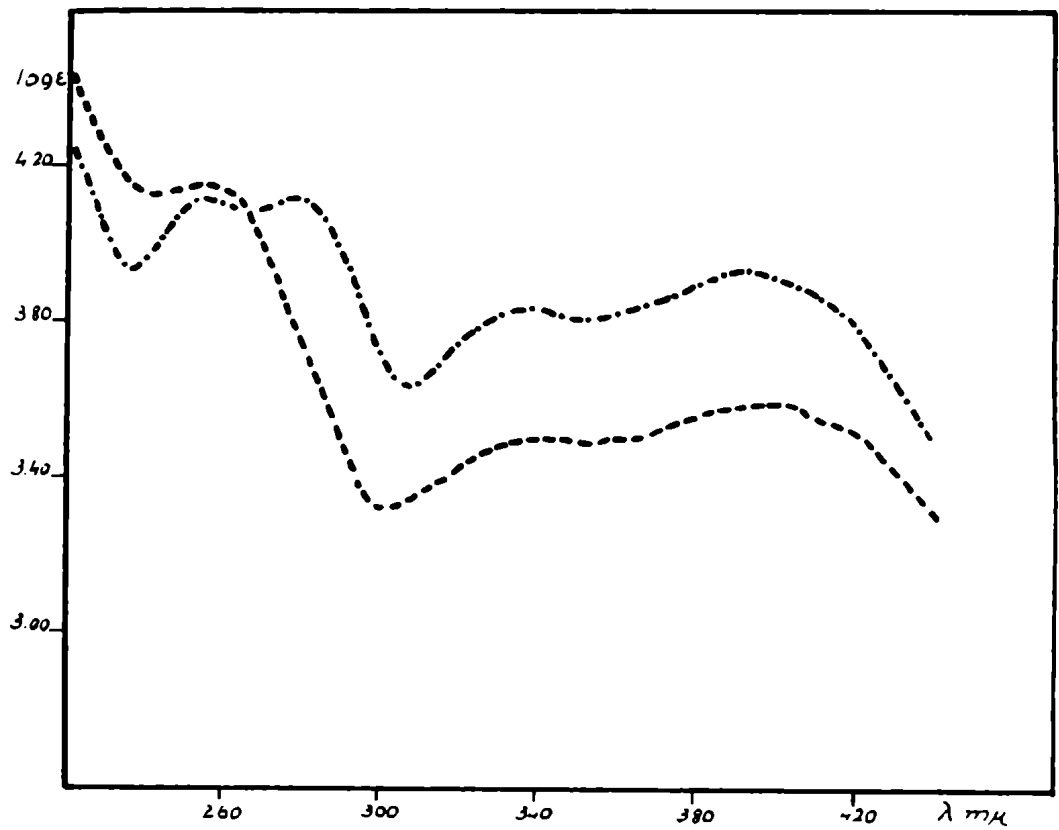
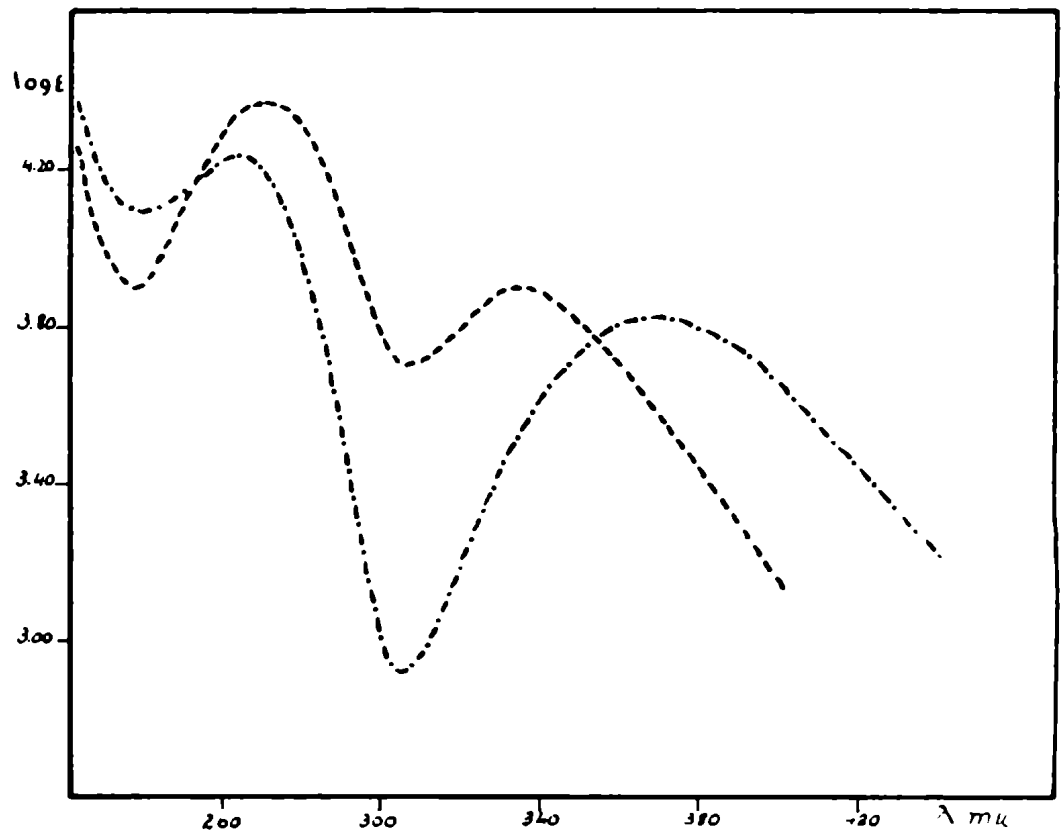




--- 2 fenil-3 metil-5 nitroindol  
 -.-.- 2 fenil-3 metil-7 nitroindol



--- 2 fenil-3 metil-4 nitroindol  
 -.-.- 2 fenil-3 metil-6 nitroindol



--- 3 fenil-2 metil-4 nitroindol  
 -.-.-.- 3 fenil-2 metil-6 nitroindol

Tabla n° 2

Espectros ultravioleta de nitroindoles\*

	$\lambda$ máx.	Log. $\epsilon$
2-3-dimetil-4-nitroindol	240-245	3,92
	345	3,43
	405	3,61
2-3-dimetil-5-nitroindol	276	4,25
	338	3,90
2-3-dimetil-6-nitroindol	250	3,95
	270-272	3,75
	340-355	3,85
	395	3,96
2-3-dimetil-7-nitroindol	240-241	4,02
	260	4,01
	370-371	3,78
3-butil-2-metil-4-nitroindol	245	3,91
	345	3,42
	405	3,60
3-butil-2-metil-5-nitroindol	278	4,28
	338	3,94
3-butil-2-metil-6-nitroindol	250-252	3,97
	272-274	3,80
	340-350	3,86
	395-397	3,98
3-butil-2-metil-7-nitroindol	240-241	4,04
	260	4,03
	370-375	3,81
3-amil-2-metil-4-nitroindol	245-250	3,91
	340	2,42
	405-410	3,61

---

\* Estos espectros se realizaron en un espectrofotómetro Beckman DU y en todas las cases se utilizó etanol como solvente.

<b>3-anil-2-metil-5-nitroindol</b>	<b>278</b>	<b>4,28</b>
	<b>338</b>	<b>3,98</b>
<b>3-anil-2-metil-6-nitroindol</b>	<b>250-252</b>	<b>4,00</b>
	<b>272-274</b>	<b>3,84</b>
	<b>340-345</b>	<b>3,88</b>
	<b>395</b>	<b>4,00</b>
<b>3-anil-2-metil-7-nitroindol</b>	<b>240</b>	<b>4,03</b>
	<b>260</b>	<b>4,02</b>
	<b>372</b>	<b>3,80</b>
<b>5-nitro-tetrahidro-carbazol</b>	<b>247-250</b>	<b>3,97</b>
	<b>345</b>	<b>3,44</b>
	<b>407-410</b>	<b>3,62</b>
<b>6-nitro-tetrahidro-carbazol</b>	<b>279</b>	<b>4,31</b>
	<b>338</b>	<b>3,95</b>
<b>7-nitro-tetrahidro-carbazol</b>	<b>250</b>	<b>3,97</b>
	<b>272</b>	<b>3,77</b>
	<b>340</b>	<b>3,57</b>
	<b>395</b>	<b>4,00</b>
<b>8-nitro-tetrahidro-carbazol</b>	<b>242</b>	<b>4,10</b>
	<b>260</b>	<b>4,07</b>
	<b>373</b>	<b>3,80</b>
<b>1-metil-6-nitro-tetrahidro-carbazol</b>	<b>279</b>	<b>4,33</b>
	<b>338</b>	<b>3,95</b>
<b>11-metil-6-nitro-tetrahidro-carbazolenina</b>	<b>300</b>	<b>4,08</b>
<b>2-fenil-3-metil-4-nitroindol</b>	<b>232-236</b>	<b>4,36</b>
	<b>280-282</b>	<b>4,02</b>
	<b>350</b>	<b>3,70</b>
	<b>410</b>	<b>3,79</b>
<b>2-fenil-3-metil-5-nitroindol</b>	<b>295-298</b>	<b>4,52</b>
	<b>340</b>	<b>3,98</b>
<b>2-fenil-3-metil-6-nitroindol</b>	<b>254</b>	<b>4,26</b>
	<b>342</b>	<b>3,98</b>
	<b>397</b>	<b>4,12</b>

<b>3-fenil-2-metil-7-nitroindol</b>	<b>282</b>	<b>4,33</b>
	<b>289-282</b>	<b>4,21</b>
	<b>297</b>	<b>3,97</b>
	<b>275</b>	<b>3,94</b>
<b>3-fenil-2-metil-4-nitroindol</b>	<b>255</b>	<b>4,15</b>
	<b>340-345</b>	<b>3,49</b>
	<b>395-400</b>	<b>3,58</b>
<b>3-fenil-2-metil-5-nitroindol</b>	<b>270</b>	<b>4,37</b>
	<b>332</b>	<b>3,90</b>
<b>3-fenil-2-metil-6-nitroindol</b>	<b>255</b>	<b>4,11</b>
	<b>289</b>	<b>4,12</b>
	<b>335-340</b>	<b>3,23</b>
	<b>395</b>	<b>3,93</b>
<b>3-fenil-2-metil-7-nitroindol</b>	<b>262</b>	<b>4,24</b>
	<b>370</b>	<b>3,62</b>

- - -

### Parte experimental

o-nitro-fenilhidracina: Fue preparada por el método de Müller, Montigel y Reichstein (1937). Se recrystalizó de etanol diluido, agujas rojas de pf. 90°.

m-nitro-fenilhidracina: Se preparó en base al método anterior con las modificaciones de Atkinson, Simpson y Taylor (1954). Se recrystalizó de etanol diluido, agujas amarillas de pf. 93°.

p-nitro-fenilhidracina: Se utilizó un producto comercial de pf. 157°.

- - -

### Acido polifosfórico:

El método que se describe es una adaptación del empleado por Thesing y Funk (1956).

A 11.2 g. de pentóxido de fósforo contenidos en un recipiente de tres becas con agitador y cierre de mercurio, se le agregan lentamente desde una ampolla 8.8 g. de ácido fosfórico 85 o/o ( $d = 1.71$ ). El agregado se realiza con agitación y finalizado el mismo la mezcla se calienta en baño de aceite a 90-100°.

La agitación y el calentamiento se prolongan hasta que la mezcla se vuelva homogénea, para lo cual son necesarias 10 horas aproximadamente.

En nuestro caso hemos preparado cada vez cantidades de 30 g. que se conservaron durante 1-2 meses en el mismo recipiente. Para su empleo se calentaba a 80-90° con lo cual se disminuye su viscosidad y permite una fácil manipulación mediante pipetas.

El ácido así preparado tiene un contenido de 80-84 e/o en pentóxido de fósforo y su composición puede verse en el capítulo correspondiente.

- - -

**2-3-dimetil-5-nitroindol:**

**Catalizador ácido clorhídrico:** Lo hemos obtenido según Schofield y Theobald (1949), quienes emplean ácido clorhídrico como catalizador. Nuestro rendimiento fue de 65 o/o y pf. 185-186°. Schofield y Theobald dan pf. 184-185°.

$\lambda$ máx.	276	338
log. $\epsilon$	4,254	3,907

**Catalizador ácido polifosfórico:** A 160 mg de la p-nitrofenilhidrazona de la metil-etil-cetona pf. 128-130°, se le agregan 2 ml de ácido polifosfórico y se calienta lentamente en baño de aceite hasta 130°.

La mezcla de la reacción se enfría, se diluye con 40 ml de agua, se agita y se deja en reposo; al cabo de 12 horas se filtra y se lava con agua hasta pH neutro.

La aplicación de técnicas similares a las señaladas anteriormente da un producto cristalino de pf. 158-187°, tratándose probablemente de una mezcla del indol y la hidrazona que no fue ulteriormente elaborada.

La elevación de la temperatura de condensación hasta 145°, da solamente productos alquitranosos que no fueron trabajados.

**2-3-dimetil-4-nitroindol y 2-3-dimetil-6-nitroindol:**

**Catalizador ácido clorhídrico:** Lo hemos obtenido según Schofield y Theobald (1949) quienes utilizan ácido clorhídrico como catalizador.

**2-3-dimetil-4-nitroindol:** nuestro rendimiento fue de 16.5 o/o y pf. 174-176°. Los autores señalados dan pf. 172-173°.

$\lambda$ máx.	240-245	405
log. $\epsilon$	3,918	3,613

**2-3-dimetil-6-nitroindol:** nuestro rendimiento fue de 31 o/o y pf. 141-2°, que es idéntico al señalado por Schofield y Theobald.

$\lambda$ máx.	259	270-272	340	345-355	395
log. $\epsilon$	3,955	3,755	3,856	3,852	3,959

**Catalizador ácido polifosfórico:** A 660 mg de la m-nitrofenilhidrazona de la metil-etil-cetona pf. 98-100°, se le agregan 5 ml de ácido polifosfórico y se calienta lentamente en baño de aceite hasta 120°.

La mezcla de reacción se enfría, se diluye con 100 ml de

agua, se agita y se deja en reposo durante la noche; luego se filtra y se lava con agua hasta pH neutro.

La aplicación de técnicas de cromatografía similares a las señaladas anteriormente permite la separación de dos fracciones que, por evaporación, dejan un escaso y muy impuro residuo que no fue ulteriormente elaborado.

### 2-3-dimetil-7-nitroindol:

Catalizador ácido clorhídrico: Lo hemos obtenido según Schofield y Theobald (1949), quienes emplean ácido clorhídrico como catalizador. Nuestro rendimiento fue de 40 e/o y pf. 162-163°. Schofield y Theobald dan pf. 158-160°.

$\lambda$ máx.	240-241	260	370-375
log. $\epsilon$	4,020	4,008	3,785

Catalizador ácido polifosfórico: A 440 mg de la o-nitro-fenilhidrazona de la metil-etil-cetona pf. 73-75°, se le añaden 4 ml de ácido polifosfórico y se calienta lentamente en baño de aceite hasta 149°.

La mezcla de reacción se enfría, se diluye con 80 ml de agua, se agita y se deja en reposo; al cabo de 12 horas se filtra y se lava con agua hasta pH neutro.

La aplicación de técnicas similares a las señaladas anteriormente da un producto cristalino de pf. 125-160°, tratándose posiblemente de una mezcla del indol y la hidrazona, que no fue ulteriormente elaborada.

2-amino-6-nitro-acetofenona: Para obtener esta amina, se partió del 2-3-dimetil-4-nitroindol que fue oxidado siguiendo las indicaciones de Schofield y Theobald (1949). Se obtuvo de esta manera la 2-acetamido-6-nitro-acetofenona con un rendimiento del 33 e/o, agujas amarillas pf. 142-143°, los autores dan pf. 143-144°. El 2-acetamido-6-nitro-acetofenona se hidrolizó en una mezcla de etanol, ácido clorhídrico y agua, siguiendo el método de los mismos autores. Se obtuvo la 2-amino-6-nitro-acetofenona con pf. 72-74°. Schofield y Theobald dan pf. 74-75°.

2-benzamido-6-nitro-acetofenona: La amina anterior se benziló de acuerdo al método de Schotten-Bauman, siguiendo las técnicas habituales.

El producto obtenido fue recrystalizado dos veces de ete-



sol diluido, obteniéndose agujas amarillas pálidas de pf. 157-8°. Este punto de fusión no deprime mezclado con la sustancia obtenida por oxidación del 2-fenil-3-metil-4-nitroindol de pf. 157-8°, que como señalamos debía ser también la 2-benzamido-3-nitro-acetofenona.

2-amino-4-nitro-acetofenona: Para obtener la 2-amino-4-nitro-acetofenona, se partió del 2-3-dimetil-6-nitroindol que fue acetilado siguiendo las indicaciones de Atkinson, Simpson y Taylor (1954). Se obtuvo de esta manera el 1-acetil-2-3-dimetil-6-nitroindol con 92 o/o de rendimiento y pf. 167-169°. El 1-acetil-2-3-dimetil-6-nitroindol fue oxidado con óxido crómico en ácido acético según los autores nombrados. Empleando un tiempo de oxidación más largo se obtuvo directamente la 2-acetamido-4-nitro-acetofenona de pf. 126-8°, Scheffield y Theobald dan para este compuesto pf. 126-7°.

La hidrólisis de la 2-acetamido-4-nitro-acetofenona, en una mezcla de ácido clorhídrico, etanol y agua, se realizó siguiendo el método de Scheffield y Theobald (1949), obteniéndose la amina de pf. 162-135°, los autores dan pf. 162-163°.

2-benzamido-4-nitro-acetofenona: 20 mg de la amina anterior se benzilaron de acuerdo al método de Schotten-Bauman, siguiendo las técnicas habituales.

El producto crudo funde entre 154 y 160° y fue recristalizado de etanol con agregado de carbón, obteniéndose agujas amarillo-pálidas de pf. 100-162°. Este punto de fusión no deprime mezclado con la sustancia obtenida por oxidación del 2-fenil-3-metil-6-nitroindol de pf. 160-161°, que como señalamos por el método de preparación debía ser también la 2-benzamido-4-nitro-acetofenona.

#### 3-n-butil-2-metil-5-nitroindol:

Catalizador ácido clorhídrico-acético: El método que se describe es una modificación del empleado por E. Shaw y D. Woolley (1953), quienes empleando ácido clorhídrico a refrijo obtienen el compuesto anterior con 21 o/o de rendimiento.

A 460 mg de la para-nitro-fenilhidrazona de la metil-n-amiloctena pf. 72°, se le añaden 2.5 ml de ácido acético y 5 ml de ácido clorhídrico concentrado (d=1.19). La solución formada se calienta en baño de aceite durante 4 horas a 90°.

A los pocos minutos de calentamiento comienza a separarse un aceite oscuro, cuya cantidad va aumentando gradualmente. Finalizado el período indicado y una vez fría la mezcla de reacción, se diluye con 50 ml de agua, con lo que se separa un sólido marrón oscuro. Después de un reposo de 12 horas a temperatura ambiente, el precipitado anterior se filtra y se lava con agua hasta pH próximo a 7 y se seca bien.

El producto marrón se hierve con benceno y la solución resultante se filtra a través de una pequeña columna de alúmina. El filtrado bencénico se evapora a sequedad, lo que da una masa cristalina amarilla que, recristalizada de etanol diluido con agregado de carbón, permite obtener 230 mg (rendimiento 53.5 e/o) de prismas amarillos de pf. 112-123°.

Por repetidas recristalizaciones de benceno el punto de fusión aumenta a 124-125°. Shaw y Woolley dan un pf. 125-126°. Fácilmente soluble en cloroformo, medianamente en etanol, difícilmente en éter de petróleo (60°-70°).

$\lambda$ máx.	278	338
log. $\epsilon$	4,284	3,937.

catalizador ácido polifosfórico: A 270 mg de la p-nitro-fenilhidrazona de la metil-n-amil-cetona pf. 72°, se le añaden 3 ml de ácido polifosfórico y la mezcla se calienta en baño de aceite hasta 140°, obteniéndose disolución total.

La mezcla de reacción se enfría, se diluye con 60 ml de agua, se agita y se deja en reposo; al cabo de 12 horas se filtra y el precipitado oscuro obtenido, se lava con agua hasta pH neutro y se seca bien.

El producto anterior se hierve con benceno y las impurezas insolubles se separan por filtración a través de una capa de filter-coll. La solución bencénica se filtra a través de una pequeña columna de alúmina y el filtrado se evapora a sequedad, obteniéndose escasa cantidad de un aceite oscuro, del cual a pesar de las tentativas efectuadas no se pudo aislar un producto cristalino.

Cuando la experiencia se realizó a la temperatura de 120°, se recuperó parcialmente la hidrazona original, observándose además la formación de productos oscuros, insolubles en benceno, en cantidad.

3-n-Butil-2-metil-4-nitro-indol y 3-n-butil-2-metil-6-nitro-indol:  
Catalizador ácido clorhídrico-acético: A 900 mg de la meta-nitro-fenilhidrazona de la metil-n-amil-estona, pf. 57°, se añaden 4,5 ml de ácido acético y 9 ml de ácido clorhídrico concentrado (d = 1,19).

La mezcla se calienta en baño de aceite a 90° durante 4 horas. De la solución original comienza a separarse gradualmente un aceite oscuro. Finalizado el calentamiento y fría la masa reaccionante, se le añaden 90 ml de agua, se agita y se deja en reposo durante la noche. Al otro día cuando el aceite solidificó se filtra, se lava con agua hasta que el pH de la misma sea neutro y se seca bien.

El producto marrón oscuro se hierve con benceno, separando de las impurezas insolubles por filtración a través de una capa de filter-cell. El filtrado bencénico se cromatografía empleando una columna de alúmina Merck (25 g). La elución se realiza con benceno, que produce dos bandas coloreadas que se recogen separadamente. La banda inferior es de color amarillo y la superior de color rojo.

3-n-butil-2-metil-4-nitro-indol: El líquido de elución conteniendo la banda amarilla, se evapora a sequedad y el residuo cristalino se recrystaliza de etanol diluido con agregado de un poco de carbón. Se obtienen así 250 mg (rendimiento 30 e/o), de agujas rojas de pf. 120-125°. Por repetidas recrystalizaciones del mismo solvente el punto de fusión es de 123-125°. Fácilmente soluble en cloroformo y benceno, difícilmente en éter de petróleo (60-70°).

$\lambda$ máx.	245	405
log. $\epsilon$	3,005	3,603

Análisis:

Calculado para  $C_{13}H_{13}N_2O_2$ : C: 67.21 e/o; H: 6.94 e/o; N: 12.06 e/o.

Encontrado: C: 66.92 e/o; H: 6.87 e/o; N: 12.13 e/o.

3-n-butil-2-metil-6-nitro-indol: La solución bencénica de elución conteniendo la banda roja se evapora a sequedad dando un residuo cristalino de color amarillo que, recrystalizado de etanol diluido con un poco de carbón, da 250 mg (rendimiento 30 e/o) de agujas amarillas de pf. 108-111°. Recrystalizado varias veces del mismo solvente su punto de fusión es 110-111°. Fácilmente soluble en cloroformo y benceno, difícilmente en éter de petróleo (60-70°).

$\lambda$ máx.	250-252	272-274	340	340-350	395-397
log. $\epsilon$	3,963	3,801	3,860	3,859	3,977

Análisis:

Calculado para  $C_{13}H_{13}N_2O_2$ : C: 67.21 o/o; H: 6.94 o/o; N: 12.06 o/o.

Encontrado : C: 66.95 o/o; H: 6.87 o/o; N: 12.02 o/o.

Catalizador ácido polifosfórico: A 1.4 g. de la *m*-nitro-fenilhidrazona de la metil-*n*-amil-cetona, pf. 57°, se le agregan 10 ml de ácido polifosfórico y la mezcla se calienta en baño de aceite hasta 135°. La mezcla de reacción se enfría, se diluye con 200 ml de agua, se agita, y se deja en reposo; al cabo de 12 horas se filtra y el precipitado oscuro obtenido se lava con agua hasta pH neutro y se seca bien. El producto anterior se hierve con benceno y las impurezas insolubles se separan por filtración a través de una capa de filter-cell. La solución bencénica se somete a una cromatografía en columna similar a la descrita anteriormente. Como residuo de evaporación del eluido de la primera fracción se obtiene en escasa cantidad una masa aceitosa que no se pudo cristalizar.

3-butil-2-metil-6-nitro-indol: luego de llevar a seco el eluido de la segunda fracción, la que contiene la banda amarilla, se obtiene un residuo cristalino, que luego de recristalizarlo de etanol diluido con un poco de carbón da 60 mg (rendimiento 4.6 o/o) de agujas amarillas de pf. 103-105° que, por repetidas cristalizaciones, se eleva a 110-111°. El punto de fusión mezclado con el 3-*n*-butil-2-metil-6-nitro-indol, obtenido según el método anterior, no presenta depresión.

3-*n*-Butil-2-metil-7-nitro-indol:

Catalizador ácido clorhídrico: A 550 mg de la *orto*-nitro-fenilhidrazona de la metil-*n*-amil-cetona, pf. 50°, se le agregan 6 ml de ácido clorhídrico concentrado ( $d_4 = 1.19$ ) y la mezcla se calienta en baño de aceite a 90° durante 4 horas. De la suspensión original se separa un aceite oscuro durante el calentamiento y finalizado el mismo, la mezcla se enfría y se diluye con 60 ml de agua, con lo que se produce la separación de un sólido oscuro. Después de 12 horas de estacionamiento a temperatura ambiente, se filtra y se lava con agua hasta neutralidad y se seca bien.

El producto anterior se hierve con benceno y la solución resultante se filtra a través de una pequeña columna de alúmina. Por evaporación a sequedad de la solución bencénica se obtiene una

masa cristalina que, recristalizada de etanol con un poco de carbón, da 65 mg (rendimiento 12,5 o/o) de prismas largos rojos de pf. 90-93°. Luego de varias recristalizaciones del mismo solvente se obtiene un punto de fusión de 93-94°. Fácilmente soluble en cloroformo y benceno, difícilmente soluble en éter de petróleo (60-70°).

$\lambda$ máx.	240-241	260	370-375
log. $\epsilon$	4,044	4,036	3,809

Análisis:

Calculado para  $C_{13}H_{16}N_2O_2$ : C: 57.21 o/o; H: 6.94 o/o; N: 12.06 o/o.

Encontrado : C: 57.13 o/o; H: 6.91 o/o; N: 12.05 o/o.

De las aguas madres diluidas y luego de un día de estacionamiento a 5° se separa un producto rojo que funde entre 40 y 80°, que no fué ulteriormente investigado. Presumiblemente se trata de una mezcla de la hidrazona original con el indol.

Si en la experiencia anterior se reemplaza el ácido clorhídrico por una mezcla de ácido clorhídrico-acético (2:1), se recupera el 70 o/o de la hidrazona original y no se puede aislar el indol a pesar de llevarse a cabo las operaciones que permitirían su aislamiento.

3-n-amil-2-metil-5-nitroindol

Catalizador ácido clorhídrico-acético: A 640 mg de p-nitro-fenilhidrazona de la metil-n-hexil-cetona, pf. 88-91°, se le añaden 3.2 ml de ácido acético y 6.4 ml de ácido clorhídrico concentrado (d=1.19); la mezcla se calienta en baño de aceite a 90° durante 4 horas. De la solución original comienza a separarse a los pocos minutos un aceite oscuro, que aumenta a medida que transcurre la reacción. Finalizado el período de calentamiento y fría ya la mezcla de reacción, se diluye con 70 ml de agua.

La suspensión resultante se extrae agitándola repetidas veces con benceno; los extractos bencénicos se lavan con solución de bicarbonato de sodio y luego con agua hasta pH neutro; finalmente se secan sobre sulfato de sodio.

La solución bencénica se concentra a un volumen reducido, el que se filtra a través de una pequeña columna de alúmina. El filtrado se evapora a sequedad, dando una masa cristalina amarilla que,

recristalizada de etanol diluido con agregado de un poco de carbón, da 300 mg (rendimiento 50 o/o) de agujas amarillas de pf. 101-106°. Por ulteriores recristalizaciones del mismo solvente, el punto de fusión aumenta a 106-107°. Fácilmente soluble en cloroformo y benceno, difícilmente soluble en éter de petróleo (60-70°).

$\lambda$ máx.	275	338
log. $\epsilon$	4,283	3,930

Análisis:

Calculado para  $C_{14}H_{18}N_2O_2$ : C: 68.27 o/o; H: 7.37 o/o; N: 11.37 o/o.

Encontrado : C: 68.55 o/o; H: 7.21 o/o; N: 11.40 o/o.

Catalizador ácido polifosfórico: A 600 mg de la p-nitro-fenilhidrazona de la metil-n-hexil-cetona, pf. 88-91°, se le añaden 3 ml de ácido polifosfórico, y la mezcla se calienta lentamente hasta 110° en baño de aceite. La mezcla de reacción se enfría, se diluye con 60 ml de agua y la suspensión resultante se extrae con benceno.

La aplicación de técnicas similares a la descrita anteriormente sólo permite obtener escasa cantidad de un aceite amarillo, que no fué cristalizado y posiblemente se trató de una mezcla del indol y la hidrazona original.

3-Amil-2-metil-4-nitroindol y 3-n-amil-2-metil-6-nitroindol:

Catalizador ácido clorhídrico-acético: A 1.3 g. de la m-nitro-fenilhidrazona de la metil-n-hexil-cetona, pf. 81-82°, se le añaden 6.5 ml de ácido acético y 13 ml de ácido clorhídrico concentrado (d = 1.19). La hidrazona se disuelve sólo parcialmente y la suspensión formada se calienta en baño de aceite a 90° durante 4 horas. Al principio del calentamiento comienza a separarse un aceite oscuro cuya cantidad aumenta con el transcurrir de la reacción. Finalizado el calentamiento y fría la masa reaccionante, se le agregan 130 ml de agua, lo que completa la separación del aceite, se agita y se deja en reposo durante la noche. Al otro día, el precipitado ahora sólido se filtra, se lava con agua hasta que el pH de la misma sea neutro, y se seca bien.

El producto marrón oscuro que se obtiene se hierve en benceno y la solución que resulta se libera de las impurezas insolubles por filtración a través de filter-coll. El filtrado bencénico que no da precipitado al enfriarse, se cromatografía empleando una columna de alúmina Merck (50 g). La elución se realiza con benceno, que produce dos bandas coloreadas que se recogen por separado. La banda inferior sobre la columna tiene color amarillo y la superior color rojo.

**3-n-amil-2-metil-4-nitroindol:** el líquido de elución conteniendo la banda amarilla se evapora a sequedad dando una masa cristalina roja que recristalizada de etanol diluido con un poco de carbón da 370 mg de agujas rojas (rendimiento 31 o/o) de p.f. 118-121°. Por repetidas recristalizaciones de benceno-éter de petróleo (60-70°) se obtiene un punto de fusión de 120-121°. Fácilmente soluble en cloroformo, benceno y etanol, difícilmente soluble en éter de petróleo (60-70°).

$\lambda$ máx.	245-250	405-410
log. $\epsilon$	3,909	3,608

**Análisis:**

Calculado para  $C_{14}H_{18}N_2O_2$ : C: 68.27 o/o; H: 7.37 o/o; N: 11.37 o/o.

Encontrado : C: 68.42 o/o; H: 7.48 o/o; N: 11.49 o/o.

**3-n-amil-2-metil-6-nitroindol:** la solución bencónica de elución conteniendo la banda de color rojo, se evapora a sequedad dando un producto amarillo cristalino, que recristalizado de etanol diluido con un poco de carbón, da 420 mg de agujas amarillas (rendimiento 35.5 o/o) de pf. 83-87° que, por ulteriores recristalizaciones del mismo solvente, aumenta a 86-88°. Fácilmente soluble en cloroformo, benceno y etanol, difícilmente soluble en éter de petróleo (60-70°).

$\lambda$ máx.	250-252	272-274	340-345	395
log. $\epsilon$	3,998	3,837	3,885	4,004

**Análisis:**

Calculado para  $C_{14}H_{18}N_2O_2$ : C: 68.27 o/o; H: 7.37 o/o; N: 11.37 o/o.

Encontrado : C: 68.46 o/o; H: 7.51 o/o; N: 11.32 o/o.

**Catalizador ácido polifosfórico:** A 400 mg de m-nitro-fenilhidrasena de la metil-n-hexil-cetona, pf. 81-83°, se le añaden 4 ml de ácido polifosfórico y la mezcla se calienta en baño de aceite lentamente hasta 115°. Finalizado el calentamiento y fría ya la mezcla de reacción, se diluye con 80 ml de agua, se agita y luego se deja en reposo durante la noche; al día siguiente, se filtra el precipitado, se lava con agua hasta pH neutro y se seca bien.

Aplicando una técnica de cromatografía similar a la señalada anteriormente, se observa la presencia de las bandas típicas correspondientes a los dos nitroindoles isómeros, si bien la elución de las mismas da un escaso e impuro residuo que no hace posible su caracterización.

**3-n-Amil-2-metil-7-nitroindol:**

**Catalizador ácido clorhídrico:** A 800 mg de la o-nitro-fenilhidrasena

de la metil-n-hexil-cetona, pf. 35°, se le agregan 8 ml de ácido clorhídrico concentrado (d= 1.19) y la mezcla se calienta en baño de aceite a 90° durante 4 horas. La hidrazona que no se disuelve en el ácido clorhídrico, funde al calentar y forma una capa aceitosa oscura que se conserva durante toda la reacción. Terminado el calentamiento, la mezcla de reacción se enfría y se diluye con 80 ml de agua.

La suspensión resultante se extrae con benceno. Los extractos bencénicos se lavan con una solución saturada de bicarbonato de sodio y luego con agua hasta neutralidad; finalmente se secan sobre sulfato de sodio anhidro. La solución bencénica se concentra a un pequeño volumen y se filtra a través de una columna de 2 o 3 g de alúmina. El filtrado se evapora a sequedad, obteniéndose una masa semisólida roja que contiene una elevada proporción de cristales. La misma se disuelve en 3 o 4 ml de éter de petróleo (60-70°) a ebullición, se le agrega un poco de carbón y se filtra a través de una capa de filter-cell. Por enfriamiento se obtienen 50 mg (rendimiento 6.5 o/o) de agujas amarillas de pf. 88-89°, que se mantiene luego de repetidas recristalizaciones del mismo solvente. Fácilmente soluble en cloroformo y benceno.

$\lambda$ máx.	240	260	372
log. $\epsilon$	4,030	4,023	3,798

Análisis:

Calculado para  $C_{14}H_{18}N_2O_2$ : C: 68.27 o/o; H: 7.37 o/o; N: 11.37 o/o.  
 Encontrado : C: 68.07 o/o; H: 7.21 o/o; N: 11.40 o/o.

6-nitro-tetrahidro-carbazol:

Catalizador ácido clorhídrico-acético: A 500 mg de la p-nitro-fenilhidrazona de la ciclohexanona de pf. 145-147°, se le agregan 2.5 ml de ácido acético y 5 ml de ácido clorhídrico concentrado (d= 1.19) y se calienta en baño de aceite a 90° durante dos y media horas. La hidrazona se disuelve en el medio ácido y a los pocos minutos de calentamiento se separa una masa cristalina amarilla. Finalizado el calentamiento, se enfría la mezcla de reacción y se diluye con 50 ml de agua. Luego de dejarla en reposo durante la noche, se filtra y se lava con agua hasta pH próximo a 7. El precipitado seco se disuelve en benceno hirviente y se filtra a través de una columna de alúmina.

El filtrado se evapora a sequedad dando un residuo cristalino amarillo, el que recristalizado de benceno con agregado de un poco de carbón daa 230 mg (rendimiento 50 o/o) de prismas amarillos de pf. 174-



175°, el que se mantiene luego de varias recristalizaciones. Fácilmente soluble en cloroformo, medianamente en etanol y difícilmente soluble en éter de petróleo (60-70°).

$\lambda$ máx.	279	338
log. $\epsilon$	4,314	3,951

V. Borsche (1908) lo obtuvo usando como catalizador ácido sulfúrico, pf. 174°. Realizando el procedimiento en la forma anterior, pero ampliando el período de calentamiento a 5 horas, el rendimiento disminuye considerablemente (15 o/o).

Catalizador ácido polifosfórico: A 500 mg de lap-nitro-fenilhidrazona de la ciclohexanona, pf. 145-147°, se le añaden 3.5 ml de ácido polifosfórico y se calienta lentamente en baño de aceite. Cuando la temperatura alcanza los 80-90°, y bajo ligera agitación, la hidrazona se disuelve en el ácido polifosfórico formando una solución clara. Llegado a los 120° la solución intensamente coloreada se retira del baño. La mezcla, una vez fría, se diluye con 35 ml de agua, se agita y se deja en reposo durante la noche.

Al otro día, se filtra y se lava con agua hasta neutralidad. El precipitado amorfo de color marrón oscuro, se disuelve en benceno a ebullición y se filtra a través de una pequeña columna de alúmina. El filtrado se evapora a sequedad y el residuo cristalino se recristaliza de benceno con agregado de carbón, así se obtienen 185 mg (rendimiento 40 o/o) de prismas amarillos de pf. 173-174°.

Cuando esta experiencia se realiza a temperaturas inferiores a la arriba indicada, sólo se recupera la mayor parte de la hidrazona de origen. En cambio para calentamientos a temperaturas superiores a 120° productos alquitranosos forman la mayor parte del residuo.

5-nitro-tetrahydro-carbazol y 7-nitro-tetrahydro-carbazol:

Catalizador ácido clorhídrico: A 480 mg de la m-nitro-fenilhidrazona de la ciclohexanona de pf. 102° se le añaden 4.8 ml de ácido clorhídrico concentrado (d=1.19) y la solución que se forma se calienta en baño de aceite a 80-90° durante 4 horas. A los pocos minutos de comenzado el calentamiento se separa una masa cristalina amarilla, que se oscurece durante el transcurso de la reacción. Finalizado el período de calentamiento, la masa reaccionante se enfría, se diluye con 50 ml de agua, se agita y se deja en reposo durante la noche.

Al día siguiente se filtra el precipitado, se lava con agua hasta neutralidad y se seca bien. El producto así obtenido (420 mg) tiene

un punto de fusión de 137-151<sup>o</sup>, se disuelve en la menor cantidad de benceno a ebullición y se separa de las impurezas insolubles por filtración a través de una capa de filter-cell. La solución bencénica se cromatografía empleando una columna de alúmina Morok (25 g). La elución se realiza con benceno, lo que produce dos bandas coloreadas que se recogen separadamente.

La banda inferior es de color amarillo y la superior de color rojo.

5-nitro-tetrahydro-carbazol: el líquido de elución conteniendo la banda inferior, se evapora a sequedad lo que da un residuo cristalino rojo de pf. 149-152<sup>o</sup>, el cual recristalizado de benceno con agregado de un poco de carbón permite obtener 85 mg (rendimiento 19 o/o) de agujas rojas de pf. 153-154<sup>o</sup>, el que se mantiene por repetidas recristalizaciones del mismo solvente. Fácilmente soluble en cloroformo, difícilmente en éter de petróleo (60-70<sup>o</sup>).

$\lambda$ máx.	247-259	407-410
log. $\epsilon$	3,969	3,622

Este compuesto fué preparado por B. Barclay y N. Campbell (1945) con un pf. 155-156<sup>o</sup>, utilizando ácido sulfúrico como catalizador.

7-nitro-tetrahydro-carbazol: la solución bencénica de elución conteniendo la banda roja se evapora a sequedad, dando una masa cristalina amarilla de pf. 161-167<sup>o</sup> que, recristalizada de etanol diluido con un poco de carbón da 160 mg (rendimiento 36 o/o) de primas anaranjadas de pf. 168-169<sup>o</sup>, que se mantiene después de varias recristalizaciones. Fácilmente soluble en cloroformo y etanol, difícilmente en éter de petróleo (60-70<sup>o</sup>).

$\lambda$ máx.	250	272	395
log. $\epsilon$	3,969	3,771	4,002

Los autores citados obtienen este compuesto con un punto de fusión de 171-172<sup>o</sup>.

Catalizador ácido polifosfórico: A 550 mg de la m-nitro-fenilhidrazona de la ciclohexanona de pf. 102<sup>o</sup>, se le agregan 4,5 ml de ácido polifosfórico y se calienta lentamente en baño de aceite con ligera agitación. Por efecto del calentamiento la hidrazona se disuelve en el ácido polifosfórico cuando la temperatura alcanza los 80-90<sup>o</sup>, dando una solución clara. Al llegar a los 110<sup>o</sup> (fueron necesarios 60 minutos de calentamiento) la solución de color marrón se retira del baño.

La mezcla fría, se le añaden 45 ml de agua lo que separa un

precipitado amorfo de color marrón, se agita y se deja en reposo durante la noche. Al día siguiente se filtra, empleando filter-cell, se lava con agua hasta pH próximo a 7 y se seca bien. El precipitado se hierve con benceno y la solución se libera de las impurezas insolubles por filtración a través de una capa de filter-cell.

La solución bencénica se cromatografía empleando una columna de alúmina Merck (25 g) realizándose la elución en igual forma que en el caso anterior.

5-nitro-tetrahidro-carbazol: el eluido que contiene la primera banda se evapora a sequedad y el residuo cristalino se recrystaliza de benceno con un poco de carbón; se obtienen así 65 mg (rendimiento 12,5 o/o) de agujas rojas de pf. 153-154°.

7-nitro-tetrahidro-carbazol: el líquido de elución que contiene la banda superior se evapora a sequedad y el residuo se recrystaliza de etanol diluido con un poco de carbón, lo que permite obtener 80 mg (rendimiento 15,5 o/o) de prismas amarillos de pf. 167-169°.

8-nitro-tetrahidro-carbazol:

Catalizador ácido clorhídrico-acético: 400 mg de la o-nitro-fenilhidrazina de la ciclohexanona, pf. 74°, se disuelven en 2 ml de ácido acético y se le añaden 4 ml de ácido clorhídrico concentrado (d=1.19).

La mezcla se calienta en baño de aceite a 95-100° durante 5 horas. A los pocos minutos se separa una masa cristalina amarilla, que oscurece a medida que transcurre el calentamiento. Cumplido el período indicado, se enfría la masa reaccionante, se diluye con 40 ml de agua, se agita y se deja en reposo durante la noche. Al día siguiente se filtra, se lava con agua hasta neutralidad y se seca bien.

El producto cristalino amarillo marrón obtenido, se disuelve en benceno a ebullición y la solución se filtra a través de una pequeña columna de alúmina. El filtrado se evapora a sequedad lo que da una masa cristalina anaranjada, la que recrystalizada de etanol con un poco de carbón, permite obtener 180 mg de agujas anaranjadas (rendimiento 48,5 o/o) que funden entre 148 y 149°. Recrystalizado nuevamente de etanol, se obtienen 130 mg de agujas de pf. 147-149°, y por repetidas recrystalizaciones del mismo solvente se obtiene un punto de fusión de 148-149°. Fácilmente soluble en cloroformo, y benceno, difícilmente soluble en éter de petróleo (60-70°).

$\lambda$ máx.	242	280	375
log. $\epsilon$	4,105	4,060	3,799

V. Borsche (1908), quién utilizó ácido sulfúrico como agente condensante, de un pf. 148-149°.

**Catalizador ácido polifosfórico:** A 430 mg de la o-nitro-fenilhidrazona de la ciclohexanona se le añaden 5 ml de ácido polifosfórico y se calientan lentamente en baño de aceite con ligera agitación. Por efecto del calentamiento la hidrazona se disuelve en el ácido polifosfórico cuando la temperatura alcanza los 80-90° dando una solución clara que se oscurece paulatinamente. Cuando la temperatura llega a 130° (son necesarios aproximadamente 50 minutos), la mezcla muy oscura se saca del baño. Una vez fría, se diluye con 100 ml de agua, se agita y se deja en reposo durante la noche. Al día siguiente se filtra el precipitado marrón, empleando filter-cell, se lava con agua hasta pH próximo a 7 y se seca bien. El producto anterior se disuelve en benceno a ebullición y se filtra a través de una columna de alúmina. Luego de evaporar el filtrado a sequedad, se obtiene una masa cristalina, anaranjada, la que recristalizada de etanol con un poco de carbón produce 130 mg (rendimiento 32.5 o/o) de agujas anaranjadas que funden entre 140-149°. Recristalizado varias veces de etanol el producto anterior funde a 148-149°.

Si el calentamiento anterior sólo llega a los 110°, el producto obtenido resulta una mezcla, posiblemente de la hidrazona y el carbazol, que no fué ulteriormente estudiada. Calentando a temperaturas superiores a los 130° se forman productos oscuros y el rendimiento disminuye.

**1-metil-6-nitro-tetrahydro-carbazol y 11-metil-6-nitro-tetrahydro-carbazolenina:** Catalizador ácido clorhídrico: A 3 g. de la p-nitro-fenilhidrazona de la 2-metil-ciclohexanona, pf. 136°, se le añaden 30 ml de ácido clorhídrico concentrado (dnl.19) y la mezcla se calienta en baño de aceite a 90° durante 4 horas. La hidrazona sólo se disuelve parcialmente en el ácido clorhídrico, y la masa amarilla va oscureciéndose gradualmente. Terminado el calentamiento y una vez fría la mezcla de reacción se diluye con 150 ml de agua, se agita y se deja en reposo durante la noche. Al día siguiente se filtra el precipitado, se lava con agua hasta que el pH de la misma sea neutro y se seca bien. El filtrado se guarda para su posterior trabajo.

**1-metil-6-nitro-tetrahydro-carbazol:** El precipitado marrón oscuro obtenido, se hierve con benceno y la solución resultante se filtra a través de una pequeña columna de alúmina. El filtrado se evapora a sequedad dando una masa cristalina amarilla que recristalizada de benceno con agregado de un poco de carbón permite obtener 200 mg de agujas

amarillas (rendimiento 7 o/o) de pf. 188-192°. Por repetidas recristalizaciones de acetona diluida el punto de fusión aumenta a 194-195°. Fácilmente soluble en cloroformo y etanol, difícilmente soluble en éter de petróleo (60-70°).

$\lambda$ máx.	279	338
log. $\epsilon$	4,327	3,955

Análisis:

Calculado para  $C_{13}H_{13}N_2O_2$ : C: 68.19 o/o; H: 5.72 o/o; N: 12.22 o/o.

Encontrado : C: 67.92 o/o; H: 5.96 o/o; N: 11.92 o/o.

11-metil-6-nitro-tetrahydro-carbazolenina: El filtrado obtenido anteriormente se extrae con éter para eliminar las impurezas no básicas, luego se enfría y se alcaliniza agregando, con agitación, una solución al 20 o/o de hidróxido de sodio, separándose un aceite amarillo marrón. El aceite se extrae por agitación con éter, los extractos etéreos se lavan con agua hasta pH neutro y se secan sobre sulfato de sodio anhidro.

Luego de eliminar el éter queda un residuo aceitoso que se disuelve en etanol y por dilución con agua se separa una masa cristalina amarilla-marrón que pesa 1.2 g. Por recristalización de éter de petróleo se obtiene 1 g. de agujas incoloras (rendimiento 36 o/o) de pf. 110°, que luego de varias recristalizaciones aumenta a 111-112°. Fácilmente soluble en cloroformo, benceno y etanol.

$\lambda$ máx.	300
log. $\epsilon$	4,078

Análisis:

Calculado para  $C_{13}H_{13}N_2O_2$ : C: 68.10 o/o; H: 5.72 o/o; N: 12.22 o/o.

Encontrado : C: 67.86 o/o; H: 5.99 o/o; N: 12.33 o/o.

Catalizador ácido clorhídrico-acético: a 5 g. de la p-nitro-fenilhidrazona de la 2-metil-ciclohexanona, pf. 136°, se le añaden 25 ml de ácido acético y 50 ml de ácido clorhídrico concentrado (d= 1.19). La hidrazona se disuelve enseguida en la mezcla ácida formando una solución clara y durante el transcurso de la reacción se separa un precipitado marrón muy escaso. El calentamiento, que se realiza en baño de aceite a 90°, se prolonga durante 4 horas. Finalizado el mismo y una vez fría la mezcla de reacción, se diluye con 250 ml de agua, se agita y se deja en reposo durante la noche. Al día siguiente se filtra, se lava el precipitado con agua hasta neutralidad y se seca bien.

El precipitado marrón oscuro, de muy poco rendimiento, era un producto alquitranoso insoluble en benceno que no fué ulteriormente

estudiado.

El filtrado se extrae con éter para eliminar las impurezas no básicas. Las aguas decidas extraídas, se enfrían bien y se alcalinizan, por agregado, con agitación, de una solución de hidróxido de sodio al 20 o/o, separándose un aceite amarillo claro. Este aceite se extrae con éter; los extractos etéreos se lavan con agua hasta pH neutro y se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporan. Dan un residuo cristalino amarillo que por recristalización de etanol diluido con carbón da 2.2 g. de placas amarillo-pálido (rendimiento 47.3 o/o) de pf. 108°. Por recristalización en éter de petróleo el punto de fusión aumenta a 111-112°.

Catalizador ácido polifosfórico: A 630 mg de la p-nitro-fenilhidrazona de la 2-metil-ciclohexanona, pf. 136°, se le añaden 4 ml de ácido polifosfórico y la mezcla se calienta lentamente en baño de aceite. La suspensión original, por efecto del calentamiento, llegado a los 80-90° y bajo ligera agitación, se transforma en una solución clara fluida. La misma oscurece a medida que transcurre la reacción y llegado a los 130° (fueron necesarios 60 minutos aproximadamente) se retira del baño. La mezcla fría se diluye con 80 ml de agua, lo que separa un precipitado amorfo marrón oscuro, se agita y se deja en reposo durante la noche. Al día siguiente se filtra, se lava con agua hasta pH neutro y se seca bien. El precipitado de color oscuro se hierve con benceno y la solución que resulta se filtra a través de una pequeña columna de alúmina (2 o 3 g). El filtrado bencénico se evapora a sequedad, dando una masa cristalina amarilla que recristalizada de benceno da 70 mg de agujas amarillas (rendimiento 12 o/o) de pf. 193-195°.

Las aguas madres de la reacción se extraen con éter en medio ácido, se enfrían bien y se alcalinizan por agregado de una solución de hidróxido de sodio al 20 o/o, con lo que se separa una cantidad muy pequeña de aceite oscuro. Este aceite se extrae con éter; los extractos etéreos reunidos se lavan hasta pH neutro y se secan sobre sulfato de sodio anhidro. Por evaporación del éter se obtiene una pequeña cantidad de un aceite oscuro, que disuelto en etanol y diluido con agua separa un escaso que no fue ulteriormente trabajado.

Cuando el calentamiento se realizó a menor temperatura sólo se recuperó en parte la hidrazona original.

**2-Fenil-3-metil-5-nitroindol:**

**Catalizador ácido clorhídrico:** El método empleado es una modificación del descrito por C. Atkinson, J. Simpson y A. Taylor (1954). A 750 mg de la p-nitro-fenilhidrazona de la propiofenona, pf. 147-149<sup>o</sup>, se le añaden 17 ml de ácido clorhídrico concentrado (d= 1.19). Se produce así una solución clara que se calienta en baño de aceite a 90<sup>o</sup>. A poco de comenzar el calentamiento se separa un precipitado amarillo cristalino que se transforma durante la reacción en una masa de color marrón claro. El calentamiento se prolonga durante 5 y media horas. A la mezcla de reacción, una vez fría, se le añaden 170 ml de agua, se agita y se deja una noche en reposo. Al día siguiente se filtra el precipitado, se lava con agua hasta neutralidad y se seca bien.

Este producto se disuelve en benceno a ebullición y se filtra a través de una pequeña columna de alúmina (2 o 3 g). La solución bencénica obtenida se evapora sequedad y la masa cristalina amarilla, recristalizada de etanol con agregado de un poco de carbón permite obtener 120 mg de agujas amarillas (rendimiento 17 o/o) de pf. 191-192<sup>o</sup>, que se mantiene luego de repetidas recristalizaciones de benceno. Atkinson, Simpson y Taylor dan pf. 193<sup>o</sup>.

$\lambda$  máx. 295-296

log.  $\epsilon$  4,519

De las aguas madres diluidas, luego de un día de estacionamiento precipitan 50 mg de la hidrazona de la propiofenona caracterizada por su punto de fusión y punto de fusión mezclada con una muestra original.

No se obtuvieron mayores rendimientos y siempre se recuperó en parte la hidrazona original, empleando mayores cantidades de ácido clorhídrico y prolongando el período de calentamiento hasta 10 horas.

**Catalizador ácido polifosfórico:** A 140 mg de la p-nitro-fenilhidrazona de la propiofenona pf. 147-149<sup>o</sup>, se le agregan 2 ml de ácido polifosfórico y se calienta lentamente en baño de aceite hasta 115<sup>o</sup>.

La mezcla de reacción se enfría, se diluye con 40 ml de agua, se agita y se deja en reposo; al cabo de 12 horas se filtra y lava con agua hasta pH neutro.

La aplicación de técnicas similares a las descritas anteriormente, da un producto cristalino de pf. 130-170<sup>o</sup>, tratándose posiblemente de una mezcla del indol y la hidrazona, que no fue ulteriormente elaborada. La elevación de la temperatura de condensación hasta 140<sup>o</sup>, da sola-

mente productos alquitranosos que no fueron trabajados.

**2-fenil-3-metil-4-nitroindol y 2-fenil-3-metil-6-nitroindol:**

**Catalizador ácido clorhídrico:** A 2,3 g. de m-nitro-fenil-hidrazona de la propilfenona, pf. 137-140°, se añaden 30 ml de ácido clorhídrico concentrado (d= 1.19). Se observa una disolución parcial de la hidrazona. La suspensión se calienta en baño de aceite a 90° durante 6 horas. Al comienzo del calentamiento la hidrazona se disuelve en el ácido clorhídrico formando una solución límpida, pero a los pocos minutos, al continuar el mismo precipita una masa voluminosa cristalina de color amarillo claro. Una muestra de este producto, filtrado y lavado por suspensión en agua de un pf. 137-140°, no deprimiendo mezclado con el producto original. Podría pues tratarse de una sal de la hidrazona con el ácido clorhídrico concentrado que se hidrolizaría por simple lavado con agua. No fué ulteriormente estudiado.

Terminado el calentamiento y fría la masa reaccionante, se le añaden 300 ml de agua, se agita y se deja en reposo durante la noche. Al otro día se filtra, se lava con agua hasta que el pH de la misma sea neutro y se seca bien. Es un producto cristalino de color rojo oscuro, de pf. 169-172°.

Esta sustancia se hierve con benceno; pasando la mayor parte en solución. El insoluble se filtra empleando filter-cell. El filtrado bencénico, que no da precipitado alguno al enfriarse, se cromatografía empleando una columna de alúmina Merck (75 g en total). La elución se realiza con benceno que produce dos bandas coloreadas que se recogen separadamente. La banda que eluye más fácilmente tiene color amarillo y la otra color rojo.

**2-fenil-3-metil-4-nitroindol:** el líquido de elución conteniendo la banda amarilla se evapora a sequedad y el residuo cristalino se recristaliza de benceno, empleando un poco de carbón. Se obtienen 400 mg (rendimiento 18.5 o/o) de placas rojas de pf. 203-205°, que por ulteriores recristalizaciones aumenta a 205-206°. Fácilmente soluble en cloroformo, medianamente en etanol y difícilmente soluble en éter de petróleo (60-70°).

∧ máx.	232-236	280-282	350	400	410
log. ε	4,358	4,020	3,698	3,789	3,788

**Análisis:**

Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C: 71.41 o/o; H: 4.79 o/o; N: 11.11 o/o.

Encontrado : C: 71.10 o/o; H: 4.68 o/o; N: 11.27 o/o.

**2-fenil-3-metil-6-nitroindol:** la solución bencénica de elución contienien-



de la banda de color rojo, se evapora a sequedad dando un producto cristalino amarillo que recristalizado de etanol con un poco de carbón permite obtener 400 mg (rendimiento 1815 o/o), pf. 203-205°. Recristalizado varias veces del mismo solvente se obtienen agujas anaranjadas de pf. 204-205°. Fácilmente soluble en cloroformo, medianamente en benceno y difícilmente soluble en éter de petróleo (60-70°).

$\lambda$ máx.	254	397
log. $\epsilon$	4,265	4,123

#### Análisis:

Calculado para  $C_{15}H_{15}N_3O_2$ : C: 71.41 o/o; H: 4.79 o/o; N: 11.11 o/o.

Encontrado : C: 71.01 o/o; H: 4.94 o/o; N: 11.22 o/o.

Catalizador ácido polifosfórico: A 600 mg de la *m*-nitro-fenilhidrazona de la propiofenona, pf. 137-140°, se le agregan 5 ml de ácido polifosfórico y se calienta lentamente en baño de aceite con ligera agitación. La suspensión original al llegar a los 80-90° se transforma en una solución fluida clara, la que va oscureciendo durante el calentamiento. Al llegar a los 140° (fueron necesarios aproximadamente 60 minutos) la solución con coloración muy oscura se retira del baño. La mezcla, una vez fría, se diluye con 50 ml de agua, lo que separa un precipitado amorfo muy sucio. Se agita y se deja en reposo durante la noche. Al otro día, se filtra el precipitado empleando filter-cell, se lava con agua hasta neutralidad y se seca bien.

El producto anterior se hierve con benceno y la solución se libera de las impurezas insolubles por filtración a través de una capa de filter-cell. La solución bencénica se cromatografía empleando una columna de alúmina Merck (25 g) realizándose la separación de igual manera que en el caso anterior.

2-fenil3-metil-4-nitroindol: el eluido, que contiene la primera banda, se evapora a sequedad y el residuo cristalino, se recristaliza de benceno con un poco de carbón. Se obtienen así 115 mg (rendimiento 21 o/o) de placas rojas de pf. 205-206°. No da depresión mezclado con el obtenido según el procedimiento anterior.

2-fenil-3-metil-6-nitroindol: el líquido de elución que contiene la banda superior se evapora a sequedad, lo que da un escaso residuo cristalino, que se recristaliza de etanol con agregado de carbón. Se obtienen 10 mg (rendimiento 1.8 o/o) de agujas amarillas de pf. 202-204°. No da depresión mezclado con el obtenido según el procedimiento anterior.

**2-fenil-3-metil-7-nitroindol:** A 570 mg de la o-nitro-fenilhidrazona de la propiofenona de pf. 131°, disueltos en 5 ml de ácido acético, se le agregan 10 ml de ácido clorhídrico concentrado y se calientan en baño de aceite a 100-110° durante 7 horas. Durante el transcurso del calentamiento se produce un precipitado amarillo cristalino. Finalizada la reacción, la mezcla se enfría, se filtra y el precipitado se lava bien con agua. El residuo seco, recristalizado de etanol con agregado de carbón, permite obtener 60 mg (rendimiento 11 o/o) de agujas anaranjadas de pf. 121-122°, que por repetidas recristalizaciones no aumenta. Fácilmente soluble en cloroformo y benceno, difícilmente en éter de petróleo (60-70°).

$\lambda$ máx.	232	280-282	367
log. $\epsilon$	4,333	4,208	3,960

**Análisis:**

Calculado para  $C_{15}H_{15}N_3O_2$ : C: 71.41 o/o; H: 4.79 o/o; N: 11.11 o/o

Encontrado : C: 71.50 o/o; H: 4.77 o/o; N: 11.97 o/o.

Las aguas madres de la reacción se diluyen con agua produciéndose un precipitado que fué filtrado después de dejarlo 24 horas a 5°. Tiene un pf. 120-121° y recristalizado una vez de etanol dió un producto de pf. 131° que resultó ser la hidrazona, no dando depresión en el punto de fusión con la muestra original. Si esta preparación se realiza calentando la hidrazona con diez veces su peso de ácido clorhídrico concentrado, sólo se recupera y en parte la materia prima; aumentando la cantidad de ácido clorhídrico se obtiene una mezcla de difícil separación.

**2-benzamido-6-nitro-acetofenona:** A 260 mg del 2-fenil-3-metil-4-nitroindol se le agregan 4,3 ml de ácido acético. El indol se disuelve parcialmente y a la suspensión que resulta se le añaden con agitación una solución de 270 mg de ácido crómico disueltos en 0,5 ml de agua. La adición se regula de tal manera que la temperatura no sobrepase los 30°, enfriando la mezcla esporádicamente si fuera necesario. El indol se disuelve a medida que avanza la reacción y aproximadamente hacia la mitad del agregado de la solución de ácido crómico precipita una masa de agujas incoloras. Finalizado el agregado se añade 1 ml de ácido acético, se agita la mezcla unos minutos y luego se deja en reposo durante la noche.

Al día siguiente se diluye la mezcla de reacción con 30 ml de agua, con lo que se completa la separación del producto de oxidación. Luego de enfriar se filtra, se lava con agua hasta pH neutro y se seca bien. Se obtienen así 260 mg de agujas incoloras (rendimiento 88.5 o/o)

de pf. 155-158°. Luego de recristalizar de etanol diluido con agregado de un poco de carbón, se obtiene un punto de fusión de 157-158°, que no varía por repetidas recristalizaciones del mismo solvente. Fácilmente soluble en cloroformo y benceno.

Análisis:

Calculado para  $C_{15}H_{12}N_2O_4$ : C: 63.37 o/o; H: 4.25 o/o; N: 9.86 o/o.

Encontrado : C: 63.32 o/o; H: 4.12 o/o; N: 9.97 o/o.

El punto de fusión mezcla con el producto de benzoylación de la 2-amino-6-nitro-acetofenona, obtenida según Schofield y Theobald (1949), no da depresión.

2-benzamido-4-nitro-acetofenona: A 200 mg del 2-fenil-3-metil-6-nitro-indol, suspendidos en 3.3 ml de ácido acético, se le agregan con agitación, una solución de 210 mg de ácido crómico en 0.5 ml de agua. El indol se disuelve en el ácido acético a medida que transcurre la reacción y hacia la mitad de la misma precipita una masa cristalina amarilla. El agregado se realiza lentamente de manera que la temperatura de la reacción no sea superior a los 30°, enfriando la mezcla si ello fuera necesario. Terminado el agregado de ácido crómico, se añaden 0.8 ml de ácido acético, se agita la mezcla un tiempo más y luego se deja en reposo durante la noche.

Al día siguiente se diluye la mezcla de reacción con 20 ml de agua para completar la separación del producto de oxidación. Luego de enfriar, se filtra, se lava con agua hasta pH neutro y se seca bien. Se obtienen así 200 mg de agujas amarillas (rendimiento 89 o/o) de pf. 152-160°. Por recristalización de etanol, con agregado de carbón, da agujas largas color amarillo-pálido de pf. 160-161°, que no se modifica por repetidas recristalizaciones del mismo solvente. Fácilmente soluble en cloroformo y benceno.

Análisis:

Calculado para  $C_{15}H_{12}N_2O_4$ : C: 63.37 o/o; H: 4.25 o/o; N: 9.86 o/o.

Encontrado : C: 63.39 o/o; H: 4.22 o/o; N: 9.89 o/o.

El punto de fusión mezcla con la 2-benzamido-4-nitro-acetofenona obtenida por benzoylación de la 2-amino-4-nitro-acetofenona no da depresión.

2-amino-4-nitro-acetofenona: 140 mg del 2-benzamido-4-nitro-acetofenona se hidrolizan calentándolos durante 3.5 horas a reflujo, disueltos en una mezcla de 3.5 ml de ácido acético y 3.5 ml de ácido clorhídrico concentrado. Finalizado el mismo, la mezcla se enfría, se diluye con 20 ml

de agua y se alcaliniza con amoníaco, con lo que se obtienen 40 mg (rendimiento 45 o/o) del 2-amino-4-nitro-acetofenona, pf. 162-163°. Schofield y Theobald dan pf. 162-163° para el mismo compuesto.

2-acetamido-4-nitro-acetofenona: el producto anterior se acetila con una mezcla de 1 ml de anhídrido acético y 1 ml de piridina, calentando la solución durante 1 hora a 100° (temperatura del baño). Terminado el calentamiento la mezcla se vuelca sobre agua y hielo, se separa así un producto amarillo que luego de recristalizado de etanol da agujas amarillas de pf. 126-127°. No da depresión mezclado con una muestra del compuesto preparado según Schofield y Theobald de pf. 126-128°.

3-fenil-2-metil-5-nitroindol:

Catalizador ácido clorhídrico-acético: Lo hemos obtenido según el método de Atkinson, Simpson y Taylor (1954). Nuestro rendimiento fue de 61 o/o y pf. 197-198°. Los autores dan un rendimiento de 21 o/o y el mismo punto de fusión.

$\lambda$ máx.	270	332
log. $\epsilon$	4,368	3,901

Catalizador ácido polifosfórico: A 420 mg de la p-nitro-fenilhidrazona de la fenil-acetona, pf. 144-145°, se le añaden 4 ml de ácido polifosfórico y la mezcla se calienta lentamente en baño de aceite hasta 120°. La mezcla de reacción se enfría, se diluye con 80 ml de agua, se agita y se deja en reposo; al cabo de 12 horas se filtra y se lava con agua hasta pH neutro.

La aplicación de técnicas similares a las descritas anteriormente dió escaso rendimiento de un producto cristalino que funde entre 130 y 140°, el que no fue ulteriormente elaborado.

3-fenil-2-metil-4-nitroindol y 3-fenil-2-metil-6-nitroindol:

Catalizador ácido clorhídrico-acético: El método que se describe es una modificación del empleado por Schofield y Theobald (1950). A 900 mg de la m-nitro-fenilhidrazona de la fenil-acetona, pf. 112-114°, se le agregan 4.5 ml de ácido acético y 9 ml de ácido clorhídrico concentrado; la mezcla se calienta en baño de aceite a 90°. La hidrazona se disuelve rápidamente en el medio ácido y luego de diez minutos se separa un precipitado cristalino amarillo que gradualmente cambia a rojo. Al cabo de 4 horas se retira la mezcla del baño y se deja enfriar, se diluye con 80 ml de agua, se agita y se deja en reposo; luego de 12 horas se filtra, se lava con agua hasta pH neutro y se seca bien.

El precipitado anterior se disuelve en benceno y se cromatogra-

ffa sobre una columna de alúmina Merck (75 g.). La elución se realiza con benceno, que produce dos bandas coloreadas que se recogen por separado. La banda inferior sobre la columna tiene color amarillo-anaranjado y la superior rojo.

3-fenil-2-metil-4-nitroindol: El líquido de elución conteniendo la banda amarilla, se evapora a sequedad dando una masa cristalina que, recristalizada de etanol con un poco de carbón da 380 mg (rendimiento 45 o/o) de prismas amarillos de pf. 246-248°. Por repetidas recristalizaciones del mismo solvente se obtiene pf. 247-248°. Schofield y Theobald dan para este compuesto el mismo punto de fusión.

$\lambda$ máx.	255	340-345	395-400
log. $\epsilon$	4,154	3,492	3,585

3-fenil-2-metil-6-nitroindol: La solución bencénica de elución conteniendo la banda de color rojo, se evapora a sequedad dando un producto cristalino amarillo que, recristalizado de etanol con un poco de carbón, da 140 mg (rendimiento 16.5 o/o) de prismas rojos de pf. 192-193°. Por repetidas recristalizaciones de etanol diluido el punto de fusión se eleva a 193-194°. Fácilmente soluble en cloroformo y benceno, difícilmente soluble en éter de petróleo (60-70°).

$\lambda$ máx.	255	280	335-340	395
log. $\epsilon$	4,116	4,121	3,834	3,930

#### Análisis:

Calculado para  $C_{15}H_{12}N_2O_2$ : C: 71.41 o/o; H: 4.79 o/o; N: 11.11 o/o  
 Encontrado : C: 71.26 o/o; H: 4.79 o/o; N: 10.98 o/o.

Catalizador ácido polifosfórico: A 500 mg de la *m*-nitro-fenilhidrazona de la fenil-acetona, pf. 112-114°, se le añaden 4.5 ml de ácido polifosfórico y la mezcla se calienta en baño de aceite lentamente hasta 115°. La mezcla de reacción se enfría, se diluye con 90 ml de agua, se agita y se deja en reposo; al cabo de 12 horas se filtra, se lava con agua hasta pH neutro y se seca bien.

Por aplicación de técnicas de cromatografía similar a la descrita anteriormente, se obtienen dos bandas que se recogen por separado.

3-fenil-2-metil-4-nitroindol: el líquido de elución que contiene la banda amarilla, se evapora a sequedad dando una masa cristalina que, recristalizada de etanol con un poco de carbón, da 10 mg (rendimiento 2.1 o/o) de prismas amarillos de pf. 245-248°.

La banda de color rojo dió por evaporación un residuo escaso (2 o 3 mg) que no pudo ser purificado.

**3-fenil-2-metil-7-nitroindol:**

**Catalizador ácido clorhídrico-acético:** Lo hemos obtenido según Sheffield y Theobald (1959). Nuestro rendimiento fué de 46 o/o y pf. 158-159°.

Los autores dan igual punto de fusión.

$\lambda$ máx.	262	370
log. $\epsilon$	4,239	3,825

- - - - -

## Conclusiones

- 1°) Se ha estudiado la síntesis de Fischer para la obtención de indoles nitrados, partiendo de nitro-fenilhidrazonas de cotonas. Como agente de ciclación se utilizó el ácido polifosfórico, siendo los resultados comparados con los obtenidos por el uso de ácido clorhídrico, que es un reactivo empleado habitualmente en este tipo de reacción.
- 2°) Las propiedades condensantes del ácido polifosfórico han permitido su empleo con éxito en varias reacciones de síntesis química. Sin embargo, los resultados obtenidos en esta tesis indican que el mismo no es eficaz en la síntesis de Fischer cuando las sustancias a reaccionar son las nitro-fenilhidrazonas mencionadas anteriormente. La introducción de un grupo nitro en las fenilhidrazonas no sólo hace más lenta la velocidad de reacción sino que también favorece la acción destructora del ácido polifosfórico sobre la materia prima así como también sobre los indoles formados.
- 3°) En todos los casos estudiados el ácido clorhídrico o la mezcla clorhídrico-acética demostraron su mejor comportamiento dando rendimientos totales superiores a los obtenidos por empleo del ácido polifosfórico como agente de ciclación.
- 4°) Una regularidad observada en la síntesis de nitroindoles establece que en la mayor parte de los casos los rendimientos que se obtienen a partir de las m-nitro-fenilhidrazonas son superiores a los de cualquiera de las otras dos nitro-fenilhidrazonas isómeras. En orden decreciente se encuentran luego las p-nitro-fenilhidrazonas y finalmente son las o-nitro-fenilhidrazonas las que dan los rendimientos más bajos. Basándose en el mecanismo más aceptado para la reacción de Fischer, se formula en el capítulo correspondiente una explicación de estos hechos.
- 5°) En algunos casos derivados de la ciclación de m-nitro-fenilhidrazonas, donde se forman dos isómeros, se ha encontrado que el ácido polifosfórico los produce en una relación distinta a la obtenida por empleo del ácido clorhídrico.
- 6°) Durante el presente estudio se han preparado los siguientes nitroindoles no descritos en la literatura:
  - 3-butil-2-metil-4-nitroindol
  - 3-butil-2-metil-6-nitroindol
  - 3-butil-2-metil-7-nitroindol

3-anil-2-metil-4-nitroindol  
3-anil-2-metil-5-nitroindol  
3-anil-2-metil-6-nitroindol  
3-anil-2-metil-7-nitroindol  
1-metil-6-nitro-tetrahidro-carbasol  
11-metil-6-nitro-tetrahidro-carbasolenina  
2-fenil-3-metil-4-nitroindol  
2-fenil-3-metil-6-nitroindol  
2-fenil-3-metil-7-nitroindol  
3-fenil-2-metil-6-nitroindol

En el caso del 2-fenil-2-metil-4-nitroindol y 2-fenil-2-metil-6-nitroindol se efectuó la demostración de la estructura en base a métodos químicos.

7<sup>o</sup>) De todos los nitroindoles sintetizados en esta tesis se ha determinado el espectro ultravioleta. Los resultados son concordantes con los señalados en la literatura.

En nuestro trabajo se ha ampliado el número de compuestos estudiados y extendidos el mismo a la serie de los nitro-tetrahidro-carbasoles y de los nitroindoles sustituidos con restos fenílicos sobre el anillo pirrólico. Es evidente que el sustituyente carbonado que se encuentra en las posiciones 2 y 3 tiene poca influencia en el espectro ultravioleta, que en su aspecto general se asemejan al que presentan las tres nitroanilinas isómeras, que se pueden correlacionar con los nitroindoles de la siguiente manera: 4 y 6-nitroindol con la m-nitroanilina, 5-nitroindol con la p-nitroanilina y 7-nitroindol con la o-nitroanilina.

La determinación del espectro ultravioleta de los nitroindoles estudiados por nosotros provee de un método rápido para la ubicación del nitro-grupo, en el caso de la síntesis que emplea m-nitro-fenilhidrazonas donde son dos las posibilidades de formación del núcleo indólico.

*Antonio Mas*

*Antonio Mas*



## Bibliografía

- Allen C. y Wilson C., J.,Am.,Chem.,Sec. (1943), 65, 611
- Atkinson C., Simpson J. y Taylor A., J.,Chem.,Sec. (1954), 165
- Badger G. y Christie B., J.,Chem.,Sec. (1956), 3438
- Barclay B. y Campbell N., J.,Chem.,Sec. (1945), 530
- Bauer H. y Strauss E., Chem.,Ber. (1932), 65, 308
- Bell R., Ind.,Eng.,Chem. (1948), 40, 1464
- Berti G., Da Settimo A. y Segnini B., Gazz.,Chim.,Ital. (1960), 92, 539
- Borsche W., Ann.,Chem.,Liebig (1908), 359, 49
- Carlin R. y Fisher E., J.,Am.,Chem.,Sec. (1948), 70, 3421
- Carlin R., J.,Am.,Chem.,Sec. (1952), 74, 1077
- Clusius K. y Weisser H., Helv.,Chim.,Acta (1952), 35, 400
- Dewar M., Electronic Theory of Organic Chemistry, 1949, pág. 235
- Elston C., Doctoral Dissertation, University of Illinois, 1954.
- Fennel R. y Plant S., J.,Chem.,Sec. (1932), 2872
- Fischer E., Ann.,Chem.,Liebig (1886), 236, 126
- Grammaticakis P., Bull.,Soc.,Chim.,France (1947), 14, 438
- Hammend G. y Shino H., J.,Am.,Chem.,Sec. (1950), 72, 220
- Hughes G., Lions F. y Ritchie E., J.,Proc.,Roy.,Soc.,N.S.,Wales (1938), 72, 209.
- Kennard K., Org.,Chem.,Bull. (1957), 29, n° 1.
- Kissman H., Farnsworth D. y Witkop B., J.,Am.,Chem.,Sec. (1952), 74, 3948
- Kereszynski A. y Kierzek L., Gazz.,Chim.,Ital. (1925), 55, 365
- Müller H., Montigel C. y Reichstein T., Helv.,Chim.,Acta (1937), 20, 1468
- Ockenden D. y Schofield K., J.,Chem.,Sec. (1953), 3440
- Ockenden D. y Schofield K., J.,Chem.,Sec. (1957), 3175
- Pappalardo G. y Vitale T., Gazz.,Chim.,Ital. (1958), 574
- Parks J. y van Vazer J., J.,Am.,Chem.,Sec. (1957), 79, 4890
- Parneter S., Cook A. y Dixon W., J.,Am.,Chem.,Sec. (1958), 80, 4621
- Pausacker K. y Schubert C., J.,Chem.,Sec. (1950), 1814
- Plant S. y Rosser R., J.,Chem.,Sec. (1928), 2454
- Plant S., J.,Chem.,Sec. (1929), 2493
- Plant S. y Tomlinson M., J.,Chem.,Sec. (1933), 955
- Plieninger H., Chem.,Ber. (1950) 83, 273
- Plieninger H. y Nogradi I., Chem.,Ber. (1955), 88, 1964

# FOVA

- Popp F. y Mc Even W., Chem.Rev. (1958), 58, n° 2  
Rapoport H. y Trotter J., J.Am.Chem.Soc. (1958), 80, 5574  
Robinson G. y Robinson R., J.Chem.Soc. (1918), 113, 639  
Robinson G. y Robinson R., J.Chem.Soc. (1924), 125, 827  
Rothstein R. y Feitelsen B., Compt.Rend. (1956), 242, 1042  
Schofield K. y Theobald R., J.Chem.Soc. (1949), 796  
Schofield K. y Theobald R., J.Chem.Soc. (1950), 1505  
Shaw E. y Woolley D., J.Am.Chem.Soc. 1953, 75, 1877  
Singer H. y Shive W., J.Org.Chem. (1957), 22, 84  
Suvorov N, Sorokina N. y Scheinker Y., Khim.Nauka & Prom. (1957), 2, 394  
Thesing J. y Funk F., Chem.Ber. (1956), 89, 2498  
Uhlig F. y Snyder H., Advances in Organic Chemistry, 1960, vol. 1.

- - -